

総 説

結核から学んだこと

螺 良 英 郎

結核予防会大阪府支部大阪病院

THE STUDIES ON TUBERCULOSIS PRESENT RESEARCH IDEAS FOR MEDICINE

Eiro TSUBURA*

I started my medical career as medical mycologist following the first case of deep-seated candidiasis in Japan. On the other hand I have been seeing many patients with tuberculosis as well as respiratory diseases.

In my sense the seeing of mycobacterial infections may still remain lot of clinical, biological or immunological research ideas in future. I did the studies on muramyl dipeptide (MDP) which derived from cell wall substance of mycobacteria.

MDP seemed to be one of the enhancing immunomodulator for host defense mechanism in particular in the immunocompromised host.

Key words : Medical mycology, Respiritology, Host defense, Muramyl Dipeptide

キーワード : 医真菌学, 呼吸器病学, 宿主防御, MDP

はじめに

「結核菌研究がもたらしたもの」を内容に総説を書くよう依頼を受けた。さて書くとなってみると良い構想が浮かばない。研究データに基づく論文の方がずっと容易なようだ。結核菌や結核症については第一線の研究分野から退いたものが今更新しい文献を紹介、解説するのは不可能であり、愚かなことだ。

迷った挙げ句、結核専門の内科（肺癆科、大阪大学第三内科）に卒後入局して、結核一筋ではないが結核を横目で見ながら大学医局、研究室で過ごし、内科学教授として日本最古の公立結核療養所である国立療養所刀根山病院長を経て、退職後は結核予防会大阪府支部で現在もなお結核患者と接触している関係もあって、ここでは結核をめぐって医学部卒業以来、半世紀近くを歩んだ自分

史を書かせていただきながら、これからの若い方々に少しでもご参考になればという思いを込めて書いたことを予めお許し願いたい。

なお過去の記憶については覚束なく誤りもある点を予めお断りしておく。

微生物研究への目覚め

大阪大学（阪大）医学部には私の頃（S. 22年頃）、業室研究生制度というインフォーマルな制度があって、在学生もいろいろの研究室（主に基礎医学の教室ではあるが）で、学んだり、研究の手伝いをするのが流行っていた。学部の2年時代であったが友人に誘われるまま、私も阪大微研（微生物病研究所）の1つ、大谷（象平教授）研に入った。当時の助教授が川俣順一先生であった。ここでは当時としては日本で最先端を走っていた抗生物

別刷り請求先:

螺良 英郎

結核予防会大阪府支部大阪病院

〒572-0801 大阪府寝屋川市寝屋2276-1

* From the Osaka Hospital, Anti-Tuberculosis Association Osaka Branch, 2276-1, Neya, Neyagawa, Osaka 572-0801 Japan.

(Received 13 Jan. 1998)

質の研究をした。まだストレプトマイシンが市販されていない時代であり、Waksmanの名著のAntibioticsについての海賊版の本がバイブルのように尊重され、貪り読まれた時代でもあった。

キヌレニンの研究で有名な大谷研では生化学が基本で、業室研究生はまずガラス器具の洗浄に始まって、滅菌、培地作りからアミノ酸の精製等身体を使つてのトレーニングがあった。すべてディスポの器具で高価な機器で高度のテクノロジーを駆使する今から見ると、アナクロニズムかもしれないが、微生物をどうして生かし、増殖させ、継代保存し、形態を観察するのかといったプリミティブなことを身につけたことも貴重である。学生時代にプリミティブなことを教わったことは、後年私にとっては研究をする上で役立つことが多かった。とくに渡米留学して研究室で仕事を始めた時には、私の仕事をみてボスやテクニシャンがたちどころに信用した。今はどうなっているか知らないが、もし研究者の道を選ぶならば若い早い間に基本トレーニングを十分すべきだろう。

微生物の世界をじっとみつめていると、無限の広がりをもっている。微生物の世界をみていると、研究アイディアは限りない深味があり豊かなものである。研究者は頭(知識)で考えるより、自分で直に微生物に触れて、成功や失敗を味わってチャレンジしていくのが良いだろう。1997年度のノーベル生理学医学賞のS. B. プルジナーのプリオンの研究も極めてプリミティブな発想からスタートしているのではないか。医学の最新の常識や知識から生まれたものではないように思う。

生意気にもこの時代、大谷教授から研究テーマをいただいた。次々と新しい抗生物質の探索(宝探しといった)が当時主流のアクチノミセスではなく、酵母類が抗生物質を産生しないかというのが、いただいたテーマであった。

宮路憲治の応用微生物学や橋谷義孝の酵母学などを参考に、阪大の工学部の醗酵学教室へ行って、いくつかの酵母株を分譲していただいて酵母のコロニーや形態を眺めながら感傷にひたつたこともあった。酵母からは細菌類に効くものが見つからなかった。その理由にはいろいろあるが省略する。しかし酵母について学んだことが、入局後カンジダ症(モニリア症)に遭遇し、その後真菌症を10年間専攻する時に大変役立った。そこでいえることは、医学の研究はどの分野ともいつも関連している。カビと結核とは、離れているようで結びついているのである。換言すると、現在結核菌を扱ったり、結核患者と接しられる結核専門医でなくとも、結核とのつながりは医学のどこかで繋がっている。そういう目で総合医療、医学・生物学全般の中から結核を見直すという考えも大切だ。何も結核専門医にこだわることはない。

卒業に当たって、何をしようかと迷った。基礎医学の研究者として生きていく自信は全くなかったのが、臨床ということになるが、結局いろいろの人のつながりもあって結核を主とする呼吸器病の内科教室(第三内科)を選んだ。結核全盛時代ではあったが、療養所勤務をさせられるということ、一方結核、呼吸器という分野に学生の人気がなくなりつつあったので、本学卒業の同級生で入局したのは私のたった一人という淋しさであった。しかし逆に入局者が一人だとかえって教室では大事にしていた。余り流行を追わないのがいいこともある。

結核(呼吸器)内科へ入局して

昭和26年という、結核がいまだ全盛の時代であった。もちろん、結核病床勤務となった。それよりも外来結核患者が多かった。学園紛争が起こっても当然と思える旧医局制度の修業時代を結核内科の一員として学んだわけだが、それから半世紀も経って自らの足取りを回顧してみると、反省すべき点も多々あるが、やはり医局という共同生活と先輩、後輩の連帯意識は臨床現場では大切である。特に大学の内科教室では、結核症を診る機会もなくなりつつあり、大学での医局生活も半ば消失したこれから、果たして結核患者の診療を先輩について学んでいけるのか、と危ぶんでいる。

だいたい結核の医学と医療の歴史は極めて古くて、医学の主流であった。現在の結核症も本質は過去のそれと変わらないが、結核に対する医師の考え、対応は変わってしまった。結核を診たり、研究したりすることはオールファッションとなってしまった。常に新しいことのみを求めている医学者が多い。それでいて今や再興感染症の1つの結核の診療の必要性を強調するが、それ以前に医学、医療の在り方の基本を反省すべきではなからうか。

人工気胸療法から肺切除そして化学療法

昭和26年から結核内科の医局生活で、入院患者、外来患者とも喀痰塗抹検査は新入医局員にとって最も大きいデューティであったし、肺のX線所見の読影は教科書に書いてない細かい読みを先輩から教育された。もちろん他の検査もほとんど自分でしなくてはならなかった。今の時代と比較してそれが良かったかどうかは問題かもしれないが、現在の呼吸器学会の長老連も若い時代に結核医としての修練を積んできたし、また結核からスタートして基礎研究にしる、臨床にしる呼吸器病学全般への展開がなされたといっても過言でない。すなわち肺結核症患者から教えられたことが基盤となっているのでないかといいたい。

昭和27年頃の結核治療は人工気胸療法の全盛期で、や

がて肺外科が盛んとなり、そしてストレプトマイシン、ヒドラジッドと続く化学療法の導入で、あっという間に結核症の著しい減少をみた。結核医療の地図は大きく塗り替えられた。極端ないかたをすると、それまで結核治療や予後はこういったものというのが、一夜にして根底から変わった。化学療法は結核に限らず感染症全般から悪性腫瘍にまで普及して、医療に革命をもたらした。結核の化学療法で結核症が激減し、結核を専門とする医師も激減した。それまで結核症の臨床をしていたものでも肺生理から非結核性胸部疾患へと転向、展開して行き、結核菌の基礎研究者も次第にアレルギーや免疫学へと変わっていった。私は教室で結核の治療研究の主流にせず、入局後すぐ発見された内臓真菌症、真菌学という新しいジャンルに取り組み、非結核性胸部疾患の臨床に関心をいただいた。

今から思うと、やはり臨床や研究も時代の自然の流れに身を委ねざるをえなかったかとも解釈している。

現在、分子生物学や遺伝生化学、免疫学に身を委ねている若い方々も、これから40年余りを経てみると別の流れのところに行ってしまうかもしれない。

結核臨床をしつつも、その周辺のジャンルに流れていった者として、医学に携わる者は過去を否定しないことも大切である。また現状に溺れたり、自惚れたりしないことも忠告しておく。

生体防御と宿主学

全身性カンジダ（モニリア症）の1例が堂野前維摩郷教授以下教室員の努力で見出され、それまでカビは皮膚科領域のものという固定概念を破って、内科を始め各科にカビ感染症があるということが判明し、内臓真菌症が提唱された意義は誠に大きい。現在 compromised host や AIDS の免疫不全状態の患者でカンジダ感染は常識となりつつあることから回顧して、半世紀前にたった1つの症例から新しい概念が台頭したことは画期的なことである。

抗酸菌症の臨床例をいろいろの角度から観察、分析研究していくことの大切さを強調したい。

私は結核やその化学療法の仕事も手伝ったが、焦点はカンジダ症の治療研究にあった。そのためにカンジダの実験モデルを作らねばならなかった。しかし、カンジダをマウスやラットに注射したからといって簡単にヒトカンジダ症のモデルが作れない。

Candida albicans の毒力によるという考えよりも、私の到達した結論は、感染させて発症させるには宿主側の防御力が大きく関係しているということである。カンジダ症に限らず結核症もそうであるが、生体防御 (host defense) の低下が発症につながる。今では常識化して

いるが化学療法全盛時代には、宿主側より菌側がいつも問題であった。私は生体防御とはいったいどういうものなのか、natural defense とはいかなるメカニズムか、免疫力がどのようにからんでいるのか、そうした疑問を持ちつづけ、病気の発症に宿主側の要因の大きいことを繰り返し強調してきた。もちろん、未だに分かっていない。余りにも究極の、そして永遠の課題といっていだろう。1の因子に帰結できるわけではない。結核症にしても、もちろん、宿主の生体防御機構の解明がもっと必要だ。

結核や感染症のみならず、あらゆる疾病の発症機序を宿主側からみることを強調したい。これらを総括して宿主学とも提唱している。いつかだれかが宿主学を体系づけてくれるものと望んでいる。

免疫療法

外科切除療法、薬物療法と並んで免疫療法というジャンルがあってもいいわけである。宿主抵抗力の低下、不全は図1のごとく大まかに4つの機能不全の重なりの中にあって、その程度もまちまちで、これらを compromised host と通称している。この病態を予防・治療するにはどうしたらよいか。極めて雑な表現だが、免疫療法ということになろう。免疫療法の解釈は別として現在

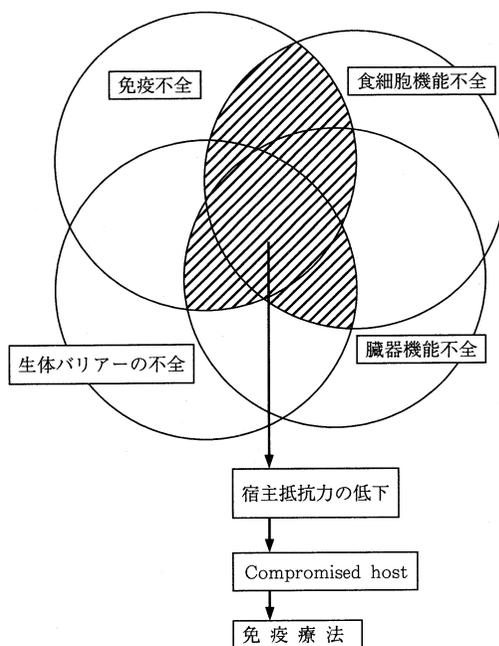


図1 Compromised host の要因と免疫療法の位置づけ

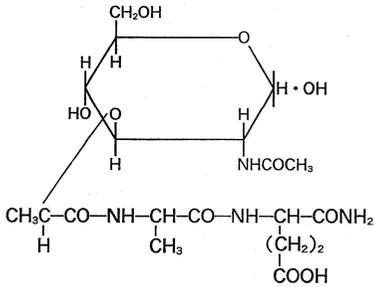


図2 ムラミルジペプチド (MDP) の構造
N-アセチルムラミル-L-アラニル-D-
イソグルタミン

の感染症をマクロ的にみた場合、何らかの免疫療法は必要だといえる。これについては第64回日本結核病学会総会で会長講演をしているので詳細は省くが、結核菌の細胞壁成分、ムラミルジペプチド (MDP) の誘導体であるロムルチドをひとつのサンプルとして compromised host の免疫賦活を図った。

このMDP 誘導体であるロムルチドの臨床での感染防御増強効果を調べるには、症例の選択、投与方法、それに臨床効果の評価法に難点がある。難治感染対策の一環として、われわれはロムルチドを約2年の長期投与を続け、難治の非定型抗酸菌症例でQOLの改善を経験した。水谷清二氏(複十字病院)らも一部の症例での類似効果も経験していただいている。ただし、ロムルチドそのもので抗酸菌感染そのものが治るのではない。ロムルチド投与による compromised host のQOLの改善である。その機序を推測すると、MDP 誘導体投与後のIL-1その他のサイトカイン類の産生、そして中枢神経系、内分泌系の一連の活性化によると想定される。菌体成分のMDPの誘導体のアジュバントおよび感染防御活性を利用した免疫治療効果を予測しうる一面を物語っている。感染症治療は、原因菌に対する抗菌薬治療が原則である。しかし抗酸菌症の治療には抗酸菌に対する抗生剤のみで可能かについて疑問を懐いている。宿主全体の機能賦活

が補助療法として必要であると信じている。これも夢物語かもしれないが、いつの日か感染症の宿主免疫療法が確立されることを祈っている。

おわりに、結核病医について考える

結核患者発生が一向に減少しないし、減少も鈍化の傾向にある。排菌患者も減らない。集団発生もある。エイズ、糖尿病に伴う結核感染もある。結核対策の遅れが原因だという。その対策とは結核専門医の育成、結核知識の普及と徹底にあるという。誠に当然のことである。これについて結核関連の学会、講習会出席の点数評価をなすべきとの意見もある。それよりも、医師個人個人が臨床経験をもって結核知識や特殊技術をセルフチェックするのが理想である。こうした事が問題になる以前に、医学教育、医学研究、医療研修全般を通じて医学、医療全般での結核についてのフィロソフィーを正しく持つことが大切である。医学の進歩は最先端技術と知識を生かしての研究成果にあることは十分理解出来る。が然し、疾病の本質とか傾向とかは、実のところ古来からあまり変わっていない。そうした疾病の筆頭が結核である。結核症は全身病である。あらゆる臓器系統の病態を抱えている。あらゆる疾病の病理、生化学、免疫学等々の基本、基盤となっている。

結核の病態の解明から発して分子生物学も免疫学も遺伝学も、最先端医学と称するものが展開されてきたといえる。医学の根底にある結核は結核菌から抗酸菌、そして宿主反応、疫学等々まだまだ不明のことが多い。じっくり学び、そこに残る生命の謎を探ることが残っている。くどいようだが、結核を診たり、研究したりすることは古くさくなって、常に新しいことのみを求めている人が多いのは遺憾である。再興感染症の1つとして結核の診療の必要性を強調すると共に医学、医療の在り方のすべてを反省すべきだと考えている。

医学部卒業後自分の歩んだ47年に及ぶ道は、いったいどれだけ医学に貢献したのだろうかという反省をしている。これから結核病と闘っていられる方に私の考えが少しでも参考になれば幸いである。