

## 化学予防と千葉保之先生

ちば県民保健予防財団 志村 昭光

### はじめに

結核症の予防には、感染前のBCG接種と感染後の化学予防が両輪となって普及し、後者は潜在性結核感染症の治療<sup>1)</sup>として定着しつつある。しかし、この背景には先人たちの優れた業績があるものの一般には忘れ去られ会員の記憶も薄れて資料や文献も散逸する懸念があることから、今回の「記念号」ではわが国が世界に誇れるような業績を発掘し再評価するよう求められている。

千葉保之を中心とした旧国鉄中央保健管理所の一連の業績もその一つで、初感染発病論については他の項でとりあげられるので、本稿では化学予防に関する研究の足跡をたどることとしたい。

### 初感染発病論から化学予防へ

千葉の研究の根幹をなすのは、初感染発病学説を確立したことにある。日常の健診業務の中に定期的なツベルクリン反応検査（以下、ツ反応）とエックス線間接撮影



千葉保之先生、米寿のお祝い（1996年）

1998年7月25日開催の「千葉保之先生お別れの会」で配布された「千葉保之先生プロフィール編集委員会」の資料より転載。

を取り入れることによって、ツ反応陽転後1年間に肺結核症が発病することを見出し、1948（昭和23）年にその成績を所沢政夫と共著で「結核初感染の臨床的研究—結核症の発生機序」と題して刊行した。これが「赤本」として知られる単行本で<sup>2)</sup>、巻末に英文要約があることから海外でも引用されパスツール研究所図書室にも所蔵されているという。ちなみに千葉と所沢は千葉医科大学を1933（昭和8）年に卒業した同期生である。また、本学会50周年記念誌には、千葉自身が初感染・再感染問題としてレビューしている<sup>3)</sup>。

当時の風潮から、わが国では研究成績を学会で口演発表した後には原著として学会誌に投稿せず、商業誌や単行本でまとめたりすることが多かったため、文献としての引用に困難なことがある。また、英文の発表がないので国際的なプライオリティーを認められないものもあった。

千葉らも研究成果を各種学会に発表していたが、その原著に相当する論文は学会誌には投稿せず、随時所内報にまとめていた。その最初の所内報が「東京鉄道局保健管理室報1—結核管理資料」で、1951（昭和26）年に千葉を著者代表として保健同人社より刊行されている。その発刊の辞で千葉は、保健管理室は当分の間は結核の管理に専念することを述べ、その実際は学問的にも新しい領域であること、総合的な企画樹立のための具体的検討が必要であること、仕事そのものもただ形式的に法規に合わせるだけでは済まないことなどを喝破している。第2報は4年後の1955年に保健管理所自らが発行所となり、以降現在に至るまでほぼ毎年刊行されるようになった。

1959年にイスタンブールで開催された第15回国際結核会議（Saglam会長）を前に、千葉はそれまでの学会発表と所内報に掲載した研究成果を「赤本」の続編としてまとめ、「結核症発生の研究—結核初感染の研究・続報」として保健同人社より出版した<sup>4)</sup>。これは675頁に及ぶ大著で、左側の頁は英語、右頁は日本語で書かれ、図表はすべて英語に統一されている。この中で化学予防に関しては173頁から244頁までを割り、それまでの研究成績を収録した。

## 旧国鉄の労働衛生管理

化学予防に関する千葉らの研究業績を紹介する前に、現在のJR東日本健康推進センターの前身の労働衛生管理（以下、旧国鉄）について概観すると、旧国鉄では1940年より「体力管理室」を設置して、前述のごとく結核対策では先行的健診と事後措置に力を入れていた。終戦後は「東鉄中央保健管理室」として業務を行い、「中央保健管理所」と名称を変更してからも、日常の健診業務から得られた知見を集積している。

細田ら<sup>5)</sup>によれば、旧国鉄の研究分野のうち肺結核に関しては、陽転発病の研究と発病予防対策の確立などを成果としてあげ、この中に本稿で紹介する世界最初の陽転者化学予防が含まれる。その他にじん肺やサルコイドーシスの研究等があり、呼吸器以外の分野でも高血圧や循環器疾患の管理など多くの実践活動の成果が旧国鉄の業績として結実している。

旧国鉄ではきめ細かな結核対策を行い、ツ反応の陰性者には3カ月ごと、陽転者に対しては1年ごとにツ反応を実施し、自然感染者に対しては1年間の生活指導と勤務の軽減などの発病防止措置を講じてきた。そのような中で、1944年にストレプトマイシン、1946年にはパラアミノサリチル酸(PAS)とチオアセタゾン、1952年にはイソニアジド(INH)と相次いで抗結核薬が発見され、結核治療に近代化がもたらされるようになったのを受けて、千葉らは1951～1952年のツ反応陽転者に、まずPAS単独による陽転者化学予防を試み、次いでINH単独、さらにPAS・INH併用投与を試行している。

千葉は医学用語の意味はその使われた時代背景を考える必要があるとして、発病はエックス線上の病巣発見ととらえ、予防については、感染予防、発病予防、再発予防、再燃予防に分けて用いている。またツ反応の陽転をもって初感染としながらも、既に普及していたBCG既接種者については接種後の期間と反応の強度により自然感染とBCG陽転を分ける独自の判定基準を設けた(文献4, 229頁, 表108, 109)。

例えば、BCG接種後12カ月以上のもものでは強陽性を自然感染とする一方、硬結を直径ではなく皮膚の厚さで測定してその厚みが5mm以上のものを自然感染とするなどの「静的基準」のほか、弱陽性から強陽性に転じたものなどを自然感染とする「動的基準」を設けて判断していた。後に医療関係者の院内感染対策などでBCG既接種者では結核感染の有無を判断するのが困難なことからブースター効果を確かめたうえで強陽性者などをハイリスクとして化学予防の対象としたが、先人は半世紀以上も前にこの難問題に取り組んでいたことになる。

化学療法剤の予防的投与の用語についても、予防投与

から予防内服・予防治療と変遷し、最終的には化学予防に統一している。

## 化学予防の成果

上記の前提のもとで化学予防の最初の試みであるPAS投与の成果について、1954年の本学会総会に「化学療法剤の投与と陽転発病」と題して発表をした。次いで翌1955年にはINH、1956年には第3報としてPAS・INH併用の投与成績を発表している。これらの研究に際しては、抗結核薬の投与による発病予防効果とともに初感染発病の実態把握と陽転発病の機序解明も目的としていた。

この一連の研究対象としては、定期健康診断受診者のうち自然感染と考えられ、かつ経過観察が可能なものを2群に分けて無作為化比較対照試験を行い、一方に抗結核薬を他方の対照には類似した剤型のプラセボを投与した。エックス線撮影とツ反応は1～3カ月ごと、血圧、赤沈、体温、脈拍、体重、Middlebrook-Dubos赤血球凝集反応、肝機能(チモール混濁試験、チモール絮状析出試験、セファリン・コレステロール絮状析出試験)等は毎月検査を行った。

PAS投与群：1951～1952(昭和26～27)年度の受診者のうち、対象256名を2群に分け128組としたが、集計可能なものは180名90組(男：73組、女：17組)であった。一方を抗結核薬投与群としてPAS 10gを、他方の対照群にはプラセボを、ともに3～6カ月間投与した。7～30カ月の観察で、PAS投与群からの発病はなく、対照群から6名(6.67%)の発病者をみた。1951年から始めた化学予防のプライオリティーともなるこの発表は1954年の本学会総会で発表され<sup>6)</sup>、原著に相当する論文は所内報第2集<sup>7)</sup>と文献4(p.183-193)にも収載され、発見症例それぞれの病状・経過まで詳細に報告している。

INH投与群：1952～1954年の受診者のうち、116組で開始し95組が集計可能であった。投与群はINH 200mgを3カ月間投与し、6～20カ月の観察でINH投与群からの発病はなく、対照から4名(4.2%)の発病者をみた<sup>8)</sup>(文献4, p.193-207)。

PAS・INH投与群：1954～1955年の受診者のうち、94組で開始し86組が集計可能であった。PAS 5gを週4日、INH 400mgを週2日の間歇投与で3カ月間投与した。7～24カ月の観察で投与群からの発病はなく、対照から2名(2.33%)の発病者をみた<sup>9)</sup>(文献4, p.207-213)。

当初、抗結核薬のうちからPASを選んだ理由として、①長期使用によっても耐性の出現が微弱なこと、②実験動物の生命を延長し病変を滲出性、壊死性から線維性、増殖性に傾かせるなど作用が緩慢で自然治癒の形をとること、③軽度の胃腸症状のほか肝・腎障害等の副作用がないことなどをあげていたが、研究を開始した1951年

頃のPASの価格はきわめて高価で、さらに経過観察に要するエックス線フィルムの費用が膨大であったにもかかわらず、当時の国鉄当局の理解を得ることによりこの研究を推進可能とした<sup>10)</sup>。

また、服薬の問題点としてPASは服用量が多く快適なものではなかったため、DOTSが出現する以前でありながら本人ならびに周囲の関係者の絶大な協力によって服薬を励行させ、脱落を防止するための努力を行っている。

その後1956年になって薬剤選定基準としては、①安価、②飲みやすさ、③副作用、④使用の安全性(耐性・病巣の治癒機転・免疫等)をあげ、INHは初めの3点については優れているものの最後の使用の安全性に疑義があるとして、アルミノPASカルシウムとINHの混合糖衣錠(1錠中PAS 250 mg, INH 10 mg)を1日20錠ずつ使用するのが要望に応えるものとした(文献4, p.221-223)。

これらの試みは、日常の健診業務の中という制約から、研究を一斉にスタートさせることができず、前述のように2~3年にわたって開始されたため集計時期により個々の観察期間が異なるものの、対象と対照をペアにすることにより比較対照試験を可能にした。旧国鉄のように管理が行き届いた集団では、自然感染そのものが起こりにくく対象者の選定にも困難があったという。

この3群の1962年までの10年間の観察結果を遠隔成績としてまとめ、発病率をperson-year法で集計した結果、投与群では発病率を2分の1~3分の1に抑えられるとして所内報に掲載している<sup>11)</sup>。

PAS投与群からの発病は4名(0.5%)、対照群から13名(1.7%)と投与群からの発病率は対照群の3分の1であった。

INH投与群から3名(0.4%)、対照群から6名(0.8%)と投与群からの発病率は対照群の2分の1であった。

PAS・INH投与群から2名(0.3%)、対照群から4名(0.6%)と投与群からの発病率は対照群の2分の1であった。

これらの3群を合わせた全体としての化学予防の効果を1963年Zorini教授が会長をつとめるローマでの第17回国際結核会議において“Chemoprophylaxis of tuberculosis for adults in Japan.”と題して発表し、投与群2298名から9名(0.39%)、対照群2243名から23名(1.03%)の発病者をみたことから、化学予防により発病者をおよそ3分の1に減らせたと述べている<sup>12)</sup>。

このようにして、化学予防の成果が明らかにされたことにより、旧国鉄では1955年から正式に規程を作成して抗結核薬の大規模投与を開始し、対象者を全国に拡大した。

使用薬剤はINHを中心とし、①PASカルシウム糖衣錠3~5g+INH 0.2gの合剤、②INH誘導体(INH換算300mg)単独、③合剤から単独に薬剤変更する、の3群を設

け、服薬期間は4~6カ月間とした。1955~1961年の6年間に陽転し、1967年までに観察しえた東京・大阪・札幌・千葉の各管理局の39歳以下の男子について、投与群では1414名から10名(0.7%)が発病し、抗結核薬を投与しなかった対照1496名からは22名(1.5%)が発病したことより、発病率はperson-year法では4分の1~2分の1程度に、life table法では12年間で約2分の1に減らせたとした。その要旨は1969年第23回日本交通医学会で発表し、詳細を1970年発行の所内報に再録している<sup>13)</sup>。

1974年に東京で開催された第22回国際結核会議のシンポジウム「内因性再燃と外来性再感染」で、千葉は「内因性再燃の重要性—ツベルクリン反応自然陽転確認後30年間の追求成績」と題した講演の中で、上記の成績をINH単独投与による化学予防の成果として言及している。結核発病の状況をlife table法でみると10年間の累積発病率は抗結核薬投与群では1.07%の結核発病があったのに対し、対照の非投与群では2.51%であることを示し、化学予防は初感染巣そのものに効果があるだけではなく、その後の発病までも半分以下に抑えたと結論している<sup>14)</sup>。この抄録の成績が旧国鉄のINHによる化学予防の効果として引用されることが多いが<sup>15)</sup>、所内報には口演原稿とその和訳ならびにすべてのスライドが収載されている<sup>16)</sup>(図)。

また、エックス線写真上の有所見者に対する再発予防も1957年から試みているが、その成績は割愛する。

### 化学予防のその後

千葉の旧国鉄での研究以降世界中から化学予防に関する知見が集積され、成人ではINH 300 mgを6カ月間投与するのが標準となった。わが国では、当初は小児を対象に「初感染結核の疑い=マル初」として結核予防法による公費負担の対象としていたが、現在では「潜在性結核感染症」という概念のもとで化学予防を行うようになり、結核感染の有無は主としてインターフェロン $\gamma$ 放出アッセイにより判断されている。新規に結核感染を受けるものが少なくなった昨今では、化学予防の対象は新発生の結核患者の周辺で強い感染を受けたと推定される者や、免疫抑制剤使用者、HIV/AIDS感染者などに限られるようになってきた<sup>2)</sup>。

今後の結核対策を考えると、結核患者の早期発見と治療により感染源をなくすことが最重要であるが、次には潜在性結核感染症の治療が必要であろう。千葉らはその先鞭をつけたものといえる。

### おわりに

千葉らの業績は、結核初感染の臨床的研究、ツベルクリン反応者の化学予防、外来結核化学療法の3点に要約される

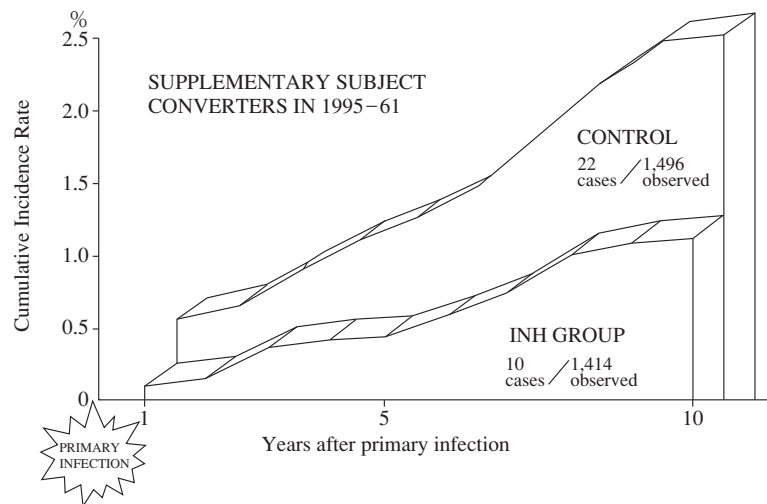


図 ツ反応陽転者に対するINH 6カ月の化学予防の効果

・文献16のスライド12“Controlled Trial of Chemoprophylaxis for Tuberculin Converters with Normal X-Ray”より転載。

が、重松はこれらが大学の研究室ではなく職域の健康管理室から生まれたことを「アカデミズム優先の時代に先生は現場における実践の意義と重要性を身をもって示された」として評価している<sup>17)</sup>。

事実、本学会では設立当初よりこの点を重視し、大阪大学第3内科のルーツである大阪府立医学学校肺癆科の開設者である佐多愛彦は第2回結核病学会総会で、真の学術的研究の帰結による結核予防などの実際の社会運動についても全会員が結束を図って試みるように求めている<sup>18)</sup>。

昨今の研究はインパクト・ファクターを重視し、臨床研究や社会医学的な研究者は少なくなりその業績に対する評価も高くはない。しかし、千葉らが示したように、日常の診療や健診業務の中で創意工夫を凝らした試行も積み重なると立派な研究業績となって社会に貢献することになる。多くの企業では市場経済原理により経費削減を優先させて、福利厚生事業を仕分けの対象とすることが多い。大企業や公営企業・自治体などは社会的な責任を果たす意味からも千葉のような試みがあればそれを支援することが望まれるし、本学会会員にもこのような分野での研究が増えることを期待したい。

以上、旧国鉄の化学予防の試みを検証させて頂き、改めて千葉らのご尽力に対して敬意を表する次第である。

## 謝 辞

本稿を執筆するにあたり、旧国鉄時代の資料収集や文献の検索についてJR東日本健康推進センター副所長の内山寛子先生に絶大なご助力を頂いた。心より謝意を表するとともに、今後とも先人の業績を受け継いだ研究を進展させるようお願い次第である。また国立病院機構千葉

東病院の猪狩英俊先生のご協力にも併せて深謝する。

## 文 献

- 1) 青木正和：潜在性結核感染症の治療の歴史と発展。「潜在性結核感染症—概念と診療のポイント」, 初版, 石川信克監修, 結核予防会, 東京, 2009, 1-11.
- 2) 千葉保之, 所沢政夫：「結核初感染の臨床的研究—結核症の発生機序」. 保健同人社, 東京, 1948.
- 3) 千葉保之：初感染・再感染問題. 結核. 1975; 50: 384-388.
- 4) 千葉保之：「結核症発生の研究—結核初感染の研究・続報」. 保健同人社, 東京, 1959.
- 5) 細田 裕, 前田 裕：呼吸器学を支えた施設「国鉄中央保健管理所」. 呼吸器学100年史～21世紀へのメッセージ, 日本呼吸器学会, 東京, 2003; 272-273.
- 6) 千葉保之, 高原 義：化学療法剤の投与と陽転発病（その1）PAS投与成績. 結核. 1954; 29増刊号: 280.
- 7) 高原 義：結核初感染者とその運命に関する研究. 東鉄保健管理所報第2集～結核管理資料, 東京, 1955; 461-479.
- 8) 千葉保之, 高原 義, 長島 晟, 他：化学療法剤の投与と陽転発病（その2）INAH投与成績. 結核. 1955; 30増刊号: 200.
- 9) 千葉保之, 高原 義, 長島 晟, 他：化学療法剤の投与と陽転発病（その3）PAS・INAH投与成績. 結核. 1956; 31増刊号: 276-277.
- 10) 千葉保之：結核の発病防止に関する研究. 結核研究の進歩. 1954; 7: 28-37.
- 11) 千葉保之, 高原 義, 長島 晟：発病化学予防の遠隔成績について—その10年間の観察. 東鉄保健管理所報第10集, 東京, 1966; 138-154.
- 12) 千葉保之：第17回国際結核病学会講演内容. 東鉄保健管理所報第10集, 東京, 1966; 229-231.
- 13) 高原 義, 加藤正男, 石井 敬, 他：ツ反応陽転者に

- 対する化学予防の遠隔成績. 中央保健管理所報第13集, 東京, 1970; 63-67. (1969年: 第23回日本交通医学会発表の再録)
- 14) Chiba Y: Significance of endogenous reactivation—30 year follow-up of tuberculin positive converters. Bull IUAT. 1974; 49: 321-324.
  - 15) 島尾忠男: 化学予防. 「結核病学 II 疫学・管理編 (平成8年一部改訂)」, 島尾忠男編, 結核予防会, 東京, 1996, 130-131.
  - 16) 千葉保之: 結核症の内因性再燃と外来性再感染 (講演) 発病について. 中央保健管理所報第15集, 東京, 1975; 61-74.
  - 17) 重松逸造: 呼吸器学の100年を支えた人たち「千葉保之」. 呼吸器学100年史~21世紀へのメッセージ, 日本呼吸器学会, 東京, 2003; 216.
  - 18) 佐多愛彦: 第二回日本結核病学会総会演説要旨. 結核. 1924; 2: 204-205.