

1 結核とは

結核は、結核菌 *M. tuberculosis* あるいはウシ型結核菌 *M. bovis* の感染によって起こる疾患であり、かつては「不治の病」とされてきた。今日では、原因となる菌の解明が進み、診断方法が確立され、有効な治療法も確立されており、制圧された過去の病気であるかのような印象をもつ人も少なくないが、実際には本邦では年間約 30,000 人の新規届け出があり、かつ多剤耐性結核菌の増加など、決して過去の病気と侮ってはならない病気である。結核の疫学はあとで詳述することとして、まずは結核の歴史について概説するが、どうしても読み物風の内容になってしまうので読み飛ばしていただいて構わない。

A 結核の歴史

1 歴史に現れた結核

結核は太古より存在し、出土した紀元前 5,000 年頃の人骨や、紀元前 1,000 年頃のエジプトのミイラに、骨結核の痕跡が認められる遺体があり、紀元 1 世紀前半の男性の骨から結核菌の DNA を検出したという報告がある。中国三国時代の魏の曹操も死因は結核だといわれる。だとすると死ぬ前に激しい頭痛に悩まされていたのは結核性髄膜炎であったのだろうか。

日本では弥生時代の遺跡から出土した人骨から骨結核が認められているが、縄文時代の遺跡出土の人骨からは、結核の跡が認められておらず、日本における結核はアジア大陸から渡来した人びとによってもたらされたものと考えられており、現在の日本人のルーツは結核とともに大陸から渡ってきたと考えられ興味深い。

「結核」という言葉は 7 世紀の中国、瘰癧（るいれき：頸リンパ節結核）で頸部が連なって腫れた状態を「くだものの種（核）が連なったような」と表現した肉眼的所見に由来するとされている。一方、肺結核は古くは「労咳」「肺労」とよばれており、両者はまったく関連のないものとされていた。両者が実は同じものであることを示したのはドイツの病理学者 Johann Schönlein である。「tuberculosis」は 1839 年に結核の病理組織学的所見である「tuber（結節）」を認めることから Schönlein がドイツ語で「Tuberkulose」と表現したことに由来する用語である。彼は今日「Tuberkulose」の名づけ親というよりも、彼の名を冠した血管炎である「Henoch-Schönlein purpura」により広く知られている。

近代以降の結核の流行は、劣悪な生活環境あるいは過酷な労働環境と関係がある。たとえば、18 世紀の産業革命期以降、繁栄したイギリスで大流行し、1830 年ころのロンドンでは 5 人に 1 人が結核で亡くなったとされており、「White plague（白いペスト）」とよばれ恐れられた。本邦では 19 世

1. 結核とは

紀末から20世紀初頭の富国強兵の国策のもとで「女工哀史」で知られる紡績工場で働く女工(図1-1)が多数肺結核に罹患し死亡したとされ、イギリスの事例とともに長時間労働による過労、栄養不足、集団生活が大きな原因となったとされている。今日でも世界的にみて結核は社会的弱者など劣悪な生活環境と低栄養、医療へのアクセスの困難さなどが関与している疾患の一つとして位置づけられている。

2 文学にみる結核

かつて結核患者は痩せて貧血のために肌は白くなり、咯血症状が「血を吐くまで悩み苦しむ」姿にかぶり、しばしば薄倅の才子・佳人として悲劇的題材として好んで用いられてきた。正岡子規は肺結核および脊椎カリエスに罹患した自分を、血を吐くまで鳴き続けるというホトトギスになぞらえて子規(ホトトギスの意)とよんだ。そのほか徳富蘆花の代表作「不如帰」や堀辰雄の「風立ちぬ」は薄倅の佳人を描き結核を静かな死に至る悲劇の疾患としてのイメージを定着させるのに大きな役割を果たしたといえる。筆者の母校のある旭川を舞台にした多くの小説のある三浦綾子の作品に「塩狩峠」(図1-2)がある。この中のヒロインも肺結核と脊椎カリエスに罹患していた。これは実話をもとにしたものであるが、学生時代にこれを読んだ筆者は徳富蘆花や堀辰雄の作品よりも、ラストに描かれているヒロインの婚約者の犠牲的行為とともに、当時の社会的差別の対象となった「結核」に強い衝撃を受けた。

新選組の沖田総司や幕末長州の高杉晋作、日清戦争当時の外務大臣である陸奥宗光はともに肺結核のために病死し、過労が関係していたと想像させるが、彼らを悲劇のヒーローや国難に殉じた政治家とイメージさせるのに一役かっている。前出の正岡子規、堀辰雄をはじめとして石川啄木、樋口一葉、立原道造、竹久夢二、中原中也、滝廉太郎、佐伯祐三などの芸術家も結核で亡くなっている。これらは当時の芸術家の社会的地位が今日ほど高くなく生活環境が劣悪だったことや(筆者の偏見かもしれないが)、芸術の糧ともいえる奔放な生活・放埒なども関連があるかもしれない。海外でもFrédéric Chopinをはじめとする音楽家や筆者が大好きな新印象派のGeorges Seurat(図1-3)(代表作に「グランド・ジャット島の日曜日の午後」)などの多くの画家が結核により生涯を閉じているのは、日本の芸術家と同じ事情と思わざるを得ない。今日では芸能人の結核がしばしば取沙汰されているが、これも過労との関係とともにこれらが著名人であることによる話題性とも無関係ではないであろう。

3 結核菌の発見(1882年)

結核菌が発見される前には、ヨーロッパでは王侯貴族などの有名家族が次々に結核で倒れた事例などから、遺伝性疾患としてみられたこともあった。一方で17世紀すでに肺結核は伝染するとの考えも存在していて、イタリアやスペインでは結核予防のための法律を制定し、患者の移動を禁止し厳しく取り締まった。

結核菌は、1882年Robert Koch(図1-4)により発見された。彼は「菌が病変部位で発見される」「病変の培養で菌が得られる」「それを動物に接種すると病変が形成される」という今日「コッホの三原則」として誰もが知っている感染症の病因証明の原則を以て*M. tuberculosis*が「結核」の原因であることを証明し「Die Aetiologie der Tuberkulose(結核病因論)」として発表した。彼はこの発

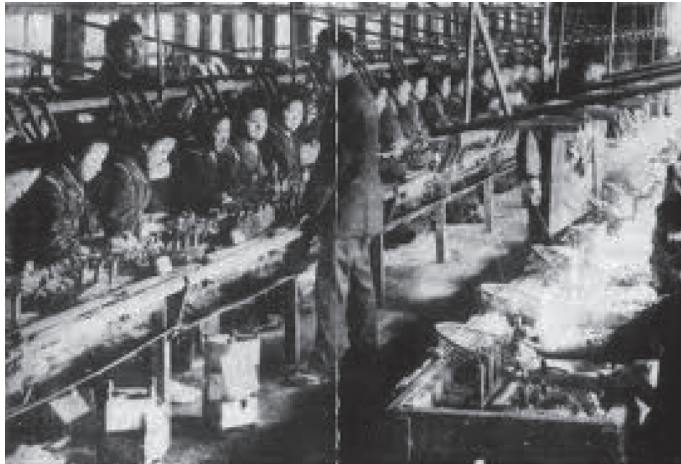


図 1-1 当時の製糸工場の様子

毎日 12 時間程度の作業時間で、繁忙期には 18 時間労働になることもあったという。苛酷な労働、密閉された環境や、宿舎の集団生活などが結核のリスクとなったことが容易に想像される。

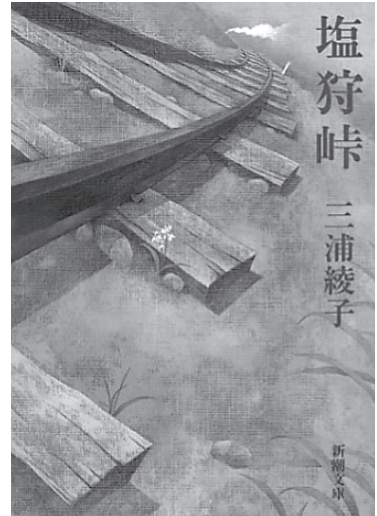


図 1-2 塩狩峠〔三浦綾子（1922～1999、旭川生れ）作〕

結納のため札幌に向った鉄道職員永野信夫の乗った列車が、塩狩峠の頂上にさしかかったとき、突然客車が離れ、暴走し始めた。信夫が自らの体を客車の下に投げ出し犠牲となって大勢の乗客の命を救った明治末年に塩狩峠で起きた実際の出来事をもとにしている。婚約者の吉川ふじ子は肺結核とカリエスに罹患し社会から激しい差別を受けていたことが描かれている。



図 1-3 ジョルジュ・スーラ (Georges Seurat 1859～1891) と彼の代表作である「グランド・ジャット島の日曜日の午後 (1886)」

セーヌ川の中洲のグランド・ジャット島に集う人々を点描で描いた大作で、最後の印象派展に出品され、新印象派と称された。彼はポール・シニャック (Paul Signac, 1863～1935) とともに新印象派の代表格だが、シニャックはスーラから大きな影響を受けたとされる。スーラが用いた点はシニャックよりも小さく、両者を見比べてみると面白い。

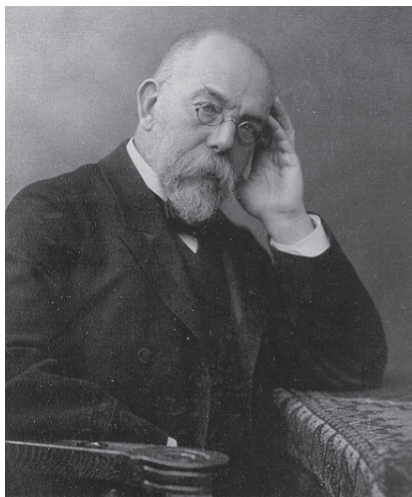


図 1-4 ハインリヒ・ヘルマン・ロベルト・コッホ
(Heinrich Hermann Robert Koch, 1843~1910)

「近代細菌学の父」であり、寒天培地やシャーレは彼の研究室で開発された。結核菌を発見したのは彼が 38 歳の時であった。後に結核菌の培養上清からツベルクリンを精製しワクチンに使用することを考えたが、今日では診断用に用いられている。彼の弟子にチフス菌の培養に成功したゲオルク・ガフキー (Georg Theodor August Gaffky, 1850~1918) がいるが、われわれはガフキー号数で慣れ親しんだ名前である。1908 年には弟子の 1 人である北里柴三郎に招かれ来日。今日、北里研究所内にはロベルト・コッホと北里柴三郎を合祀したコッホ・北里神社がある。

見で 1905 年にノーベル医学生理学賞を受賞している。皮膚にも Koch の感染学説が次第に世界中に広まるにつれて、結核患者が受けた社会的な圧迫は深刻であったとされている。発見が 3 月 24 日であったという記載と、学会で報告したのがこの日であるという記載の両者があるが、この日は「世界結核デー」に制定されている。

4 BCG の発見 (1921 年)

18 世紀末に Edward Jenner によって開発されたワクチン接種法は 20 世紀初頭にその対象が結核にまで拡大した。フランスのパスツール研究所の Albert Calmette と Camille Guérin によりウシ型結核菌 (*Mycobacterium bovis*) を継代培養して作成された弱毒株 (BCG 株: Bacillus Calmette-Guérin) が 1921 年にパリにおいて、弱毒生ワクチンとして経口的に投与され、乳児結核症に対して予防効果を示したことから世界的に注目され、各国に配布されて結核予防のために利用されるようになった¹⁾。各国に分与された BCG 株はその後、国ごとに継代培養され、その経過中に異なる変異が加わったために、国ごとに遺伝的に異なった株と考えられている。BCG の予防効果に関しては、別の項で詳述されることと思う。

5 ストレプトマイシンの発見 (1943 年) とそれ以降の抗結核薬の開発

1943 年 10 月 19 日、streptomycin (SM) が Selman Waksman の研究室の研究生である Albert Schatz によって放線菌から単離され (図 1-5)、その後結核の治療に用いられるようになった^{2,3)}。多くの教科書には「Waksman が SM を発見」と大きく取り上げられており、SM の発見は画期的なことであったが、単剤での治療が耐性を招くことは臨床応用後早くから知られることとなった。実はこれよりも早く 1912 年に isoniazid (INH) は抗うつ薬として合成されていた。その後 1951 年に抗結核作用を有することがわかり、治療に用いられるようになった。1952 年には pyrazinamide (PZA) が合成され、それに遅れて、1961 年に ethambutol (EB) が合成され、現在の結核治療のキードラッグである rifampicin (RFP) は、放線菌から生成される抗生物質リファマイシンの誘導体として 1968 年に合成された。こうして SM の発見から 25 年で一次抗結核薬が揃ったことにな

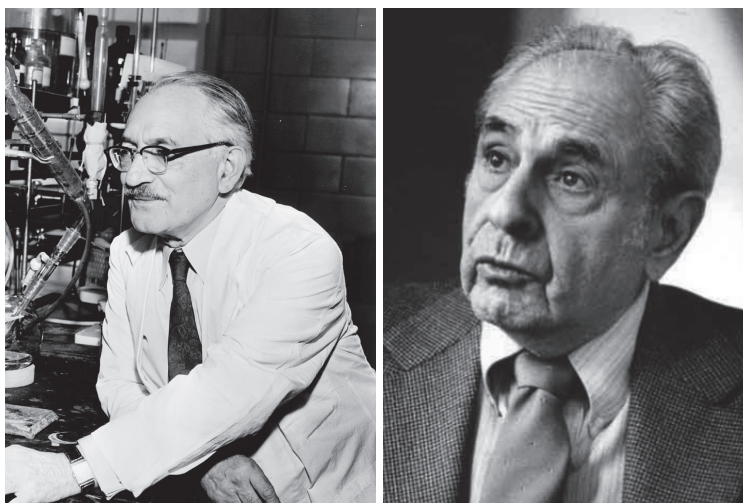


図 1-5 セルマン・エイブラハム・ワクスマン (Selman Abraham Waksman, 1888~1973, 左) とアルバート・シャッツ (Albert Schatz, 1922~2005, 右)

1952年のノーベル医学・生理学賞はワクスマンのみが受賞し、実質的発見者であるシャッツには与えられなかった。このことはワクスマンとシャッツの間で訴訟にまで発展したが、ワクスマンはシャッツに賠償金を支払い、SMの共同発見者とする事で決着した。このあたりはインスリンの発見者で1923年のノーベル医学・生理学賞を受賞したフレデリック・バンティング (Frederick Grant Banting) と実質的な発見者であったが受賞していない助手のチャールズ・ベスト (Charles Herbert Best) と様子が似ている。ワクスマンは actinomycin や neomycin も発見した。

る。これらの薬剤を用いた多剤併用療法が標準治療であることは周知の事実だが、1940年代からすでに多剤併用療法は行われ、1950年代前半には SM+INH+para-amino-salicylic acid (PAS) の3剤を用いた治療が行われており⁴⁾、多剤併用療法はすでに60年以上の歴史があるわけである。

B 結核の疫学

1 わが国の結核

結核の罹患率は年間10~11%のスピードで減少してきたが、1977年頃より減少率が鈍り1977年に罹患率は人口10万対33.9と43年ぶりに増加に転じた。その後の結核対策によって2009年は人口10万対19.0となったが、依然として欧米の先進諸国の約4倍程度と高い値にとどまっています、わが国は結核の中等度蔓延国と位置づけられている (図1-6, 7)^{5,6)}。

年齢階級別でみると1960年代までは50歳未満の患者が全体の50%以上を占めていた。これらは1990年代初頭には全結核患者の30%未満まで減少したが、その後増加傾向に転じ、2005年以降再び緩やかに減少傾向を示している。近年では高齢者で罹患率が高く、年齢が高齢であるほどに結核の推定既感染率は上昇し、2011年の時点で70歳以上の罹患率は人口10万対55.7、年齢別構成比では60歳以上が全結核患者の60%以上を占めている (図1-8)。これら高齢者にみられる罹患率の上昇は免疫能の低下による内因性の結核菌の再活性化による再燃と考えられている。