

感染と人間 (6)

中田 光

清瀬村

私の祖母は昭和17年に東京府立清瀬病院(現在の国立療養所東京病院、写真1)で肺結核のために亡くなった。勉強熱心で勝ち気な人だったらしい。祖父と離婚した後、母と叔母を親戚に預けて、教育学の勉強のために単身ドイツに留学したが、折しも第二次大戦前で栄養状態が悪かったのだろう、当地で発病し、昭和15年に帰国したときにはかなり進行していた。主治医は後に39歳の若さで院長になられた島村喜久治先生だった。最近、先生の著書『院長日記』を友人から借りて読んでいたら、戦前戦中の療養患者の待遇のひどさが描かれていて切なくなった。それでも、当時30そこそこの島村先生は、何とか待遇改善しようと辞表を懐に忍ばせて院長室に座り込んだという。

祖母が亡くなった日、母が一人霊安室で遺体に付き添っていると、数人の医者がどかどか入ってきて病理解剖の開始を告げた。母が「どうか解剖はしないでください」と頼むと、医者



写真1：国立療養所東京病院

は一片の紙切れを見せた。そこには祖母の字で「私の体は至る所結核に侵されているでしょうからどうぞ解剖して調べてください」と書かれ、印が押されていたという。ストレプトマイシンもヒドラも発見される前だった。実際、祖母は腸や喉頭まで結核に侵されて、最期は気管が破れたのだろうか？皮下気腫のために苦しんでいたとか。当時、清瀬はまだ村だったが、清瀬病院などのような療養所が沢山あり、祖母のような療養患者は数千人いたという。さながら結核の村であった。

結核再燃の兆し

戦後、次々と抗結核薬が開発され、祖母のように進行した結核で命を落とす人は稀になった。患者のほとんどが、老人の再発性の結核である。それでも、日本は先進国の中では例外的に罹患率が高く、毎年4万人が発病する。少しずつ減少しているが、この減少は近年鈍化しつつあり、経済の悪化や外国人の増加を契機に再び増加に転じる気配をみせている。結核研究所の和田雅子先生の話によれば、昨年東京都の活動性結核の患者1500人を調べたところ、300人がホームレスの人だったという。また、東京や大阪など大都市では若年層の感染者が近年増え続けている。80年代の終わりから、90年代の初めにかけてニューヨークで流行した結核も比較的若いホームレスの人々を中心とした。その様子は以前本誌に紹介した(*)が、大都市を中心とした



中田 光 / なかた・こう
1954年、東京生まれ。東京大学農学部、京都大学医学部卒業。東芝中央病院内科勤務、米国ニューヨーク大学ペルビュー病院留学などを経て、現在、東京大学医科学研究所微生物株保存施設助手。(写真：梅村貴子)

若年層の患者の増加は結核再燃の兆しではないだろうか？

戦後、行政レベルでみると日本は結核予防法34条(患者の診療を公費で賄うというもの)、35条(患者を隔離し、強制入院させるもの)が有効に機能して職場や学校単位で患者を発見し、その数を減らしてきた。しかし、この法律は失業者やホームレスや不法就労の外国人には及ばない。10年前のアメリカの例をみると結核の流行は不景気が長引いて数年後に起こり、大都市のスラムを中心にまたたくまに広がった。おそらく、日本でも今の不景気ももう少し長引き、失業者が増えてくると流行が現実のものとして浮上するだろう。その時には現行の法律では対処しきれないかもしれない。

一方、目を世界に転じると結核は人類にとって依然として大きな脅威だ。WHOの昨年の推計によれば、結核が全世界の成人の死因の第一位で、他の感染症を大きく引き離している(図1)。今後10年間に3000万人が死亡すると予測される。現在、全人類の3分の1が結核菌に感染しており、1秒間に1人の割合で感染者が増加しているという。しかしながら、抗結核薬が開発されたからだろうか、あるいは過去の病気と考えられてい

	全結核		感染性肺結核	
	新登録患者数 (人)	り患率 (人口10万対)	新登録患者数 (人)	り患率 (人口10万対)
昭和36年('61)	419,424	445.9	95,427	93.0
40年('65)	304,556	309.9	57,191	58.2
45年('70)	178,940	172.3	41,200	39.7
50年('75)	108,088	96.6	28,917	25.8
55年('80)	70,916	60.7	23,924	20.5
60年('85)	58,567	48.4	23,315	19.3
平成2年('90)	51,821	41.9	26,182	21.2
6年('94)	44,590	35.7	23,618	18.9

表2：新登録患者数及びり患率
(結核の統計1995)

(結核の統計1995)

	新登録患者数 (人)	り患率 (人口10万対)
	総数	44,590
0~4歳	153	2.5
5~9	74	1.1
10~14	150	2.0
15~19	646	7.3
20~29	3,830	20.5
30~39	3,259	20.6
40~49	5,163	26.5
50~59	7,325	43.3
60~69	10,097	74.5
70~	13,893	122.3

表1：年齢階級別・新登録患者数及びり患率(人口10万対)
(結核の統計1995)

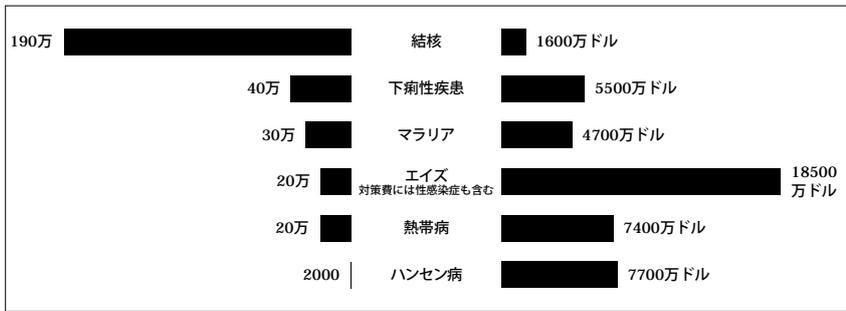


図1: 感染/寄生性疾患の疾患別死亡者数 (1990年度)

(WHO 1994年推計)

図2: 感染/寄生性疾患の疾患別対策費 (1990年度)

るのだろうか、結核対策費は図2に示すように他の主な感染症からみると随分とお粗末である。それにしても何故治療法が確立しているのに結核は減らないのだろうか？他の細菌感染症とどこが違うのだろうか？

結核の成り立ち——細胞の中でふえる結核菌

その答えを知るにはどうしても結核菌とそれに対抗する免疫のしくみについて語らなければならない。話が少し専門的になってしまうが、ご勘弁願いたい。

結核菌は抗酸菌と呼ばれる細菌のグループに属し、非常に硬くて分解されにくい糖鎖や脂質でできた膜をまとっている。培養するとゆっくりと増殖し、1~2日間に1回分裂する。大腸菌の増殖が20分に1回であるから、その遅さがわかる。この硬い殻を作るのには時間がかかり、栄養を取り込むのも遅くなるが、この性質は菌にとって不利なことばかりではない。第一に、この鐘のような殻のおかげで、酸やアルカリにも強いし、空気中で乾燥して地面に落ちてても、また舞い上がって人に感染することができる。第二に抗生剤がこの殻を通過しにくいいため、多くの薬剤に抵抗性がある。第三に、増殖が遅い代わりに寿命も長い。老人の再発性の結核は若い頃に感染して肺に潜んだ菌が何10年も生き続け、歳をとって体の抵抗力が弱くなって、増え始めると考えられている。

呼吸とともに吸い込まれた結核菌の大部分は

気管や気管支の途中で附着し、痰となって排出されるが、ごく一部は肺のいちばん奥の肺胞と呼ばれる小さな袋に到達して、肺胞マクロファージとよばれる大きさ20~30ミクロンぐらいの食細胞の一種に取り込まれる。食細胞(マクロファージ)とはヒトの免疫細胞の一種で、細菌などの異物に出会うと自身の細胞内に取り込んで殺菌消化する細胞のことである。大抵の細菌は細胞の外側で増殖するから、細胞の中で増える結核菌は異端児である。他にも、サルモネラ菌やリステリア菌など細胞内で増える菌はあるが、マクロファージの中に入った結核菌の強さは群を抜いている。硬い殻のために消化されず、むしろ菌の中にはマクロファージ内の栄養を摂って生き生きと増殖を始めるものもある。こうして、菌がある程度増殖するとマクロファージ単独では処理しきれなくなり、他の免疫細胞に助けを求めるために、ケモカインと呼ばれる物質を放出し、SOSを発する。近くの毛細血管にいたリンパ球や単球はこのケモカインを感知して結核菌が増えている肺胞に続々と集まってくるのである。

結核菌を封じ込める肉芽腫巢

ヒトが持つ免疫反応の中で結核菌から生体を防御するしくみは最も高度で複雑なものではないだろうか？それは、丁度凶悪で手強いゲリラ(結核菌)を武装した警官や機動隊(免疫細胞)が何重にも包囲し、降参させる様子に似ているかも

しれない。たとえ降参させられなくても、包囲することで被害が拡散するのを防ぐことができる。そのしくみは全て明らかになったわけではないが、およそ次のような連鎖反応であると考えられている。

病巣部に集まった単球はマクロファージに変身(分化という)するとともに、結核菌を自身の細胞の中に取り込み、捕まえる。しかし、取り込むだけでは殺菌はできない。殺菌にはどうしてもリンパ球の応援が必要である。すなわち、遅れて集まってきたリンパ球はインターフェロンという蛋白を放出し、マクロファージの殺菌作用を活発にすると同時に隣り合ったマクロファージどうしを融合させて菌を取り囲むマクロファージ(丁度上皮細胞に似ているので類上皮細胞という)の柵を造るのである(図3、写真2)。この柵の外側には何重にもリンパ球が取り囲み、さらにその外側は線維組織が取り囲み、結核菌が容易に外に漏れないようなシステムができる。こうしてできた病巣を肉芽腫巢と呼んでいる。肉芽腫巢はこの先どうなるのかというと、結核菌がいるマクロファージの部分は壊死をおこしてチーズのようになり(乾酪壊死という)、大部分の菌も死に、やがて抜け落ちて空洞になったり、収縮して固くなってしまふ場合と、菌の繁殖力が勝って柵を打ち破ってさらに新しい肉芽腫巢を造っていく場合がある。つまり、前者の場合は治療へ向かい、後者の場合は進展増悪するわけである。

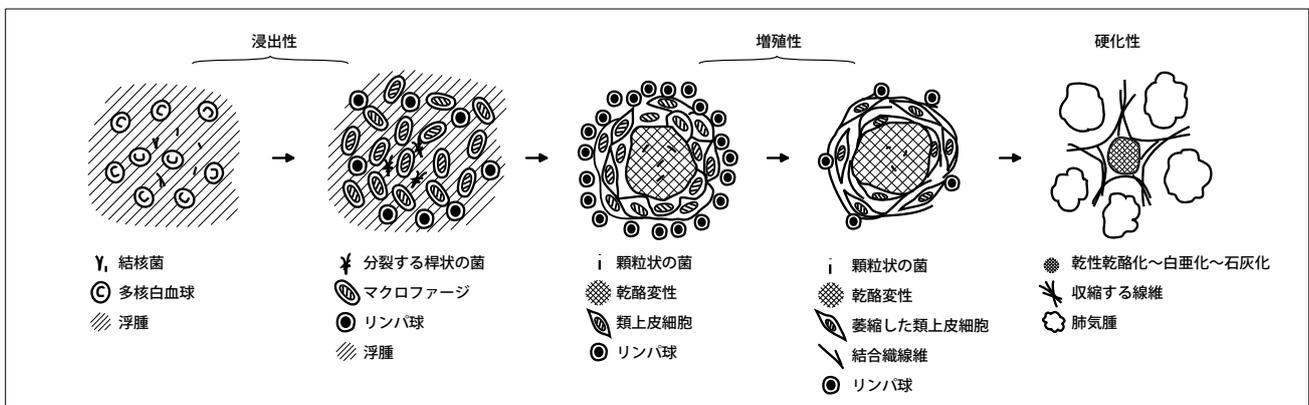


図3: 結核病変の基本的な型

(岩井和郎・島尾忠男編 新結核病学概論 結核予防会 1975改変より引用)

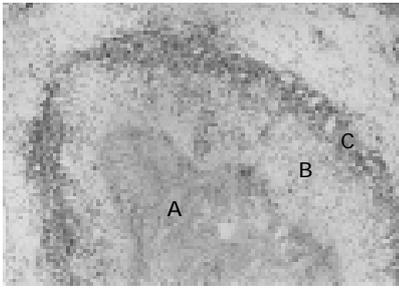


写真2：典型的な結核肉芽腫巣
A 乾酪壊死層
B マクロファージ（類上皮細胞）層
C リンパ球層

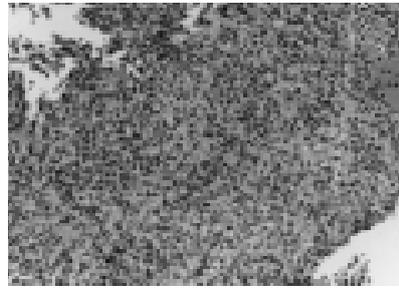


写真3A：エイズ患者の結核病巣
多数のマクロファージが集まっているが
乾酪壊死、リンパ球層がみられない

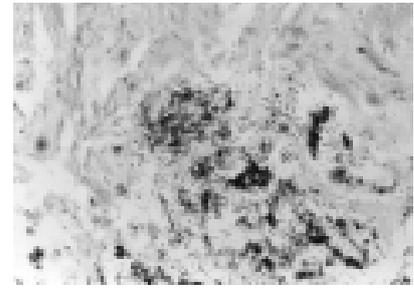


写真3B：3Aと同じ部位のおびただしい数の結核菌
（チールニールセン染色）

何故そのように運命が分かれるのかという疑問はまだ正確には解決されていない。しかし、大まかにいうと、感染する結核菌の毒力と人間の免疫力によって決定される。毒力は菌がもつ糖鎖の構造に関係するのではないかと考えられている。菌に対抗する免疫力は、感染した人間の栄養状態と基礎疾患（糖尿病や癌やエイズなど）とその人にもともと備わっている遺伝形質に影響される。

何故エイズでは結核が重症化するのか？

つまり、結核菌に打ち勝つためにはマクロファージとリンパ球の連携プレーが必須なのだが、そのことを裏付ける証拠としてエイズに合併する結核がある。以前本誌にエイズ患者が結核を合併した場合、進行が早く、しかも典型的な病状を現わさないために発見が遅れると書いたが、その理由はエイズ患者の結核病巣部にある。エイズでは全ての免疫細胞がダメージを受けるのではなく、マクロファージは比較的長期まで残っている。しかし、リンパ球は著しく減少し、弱っているためマクロファージが結核菌を取んでも殺菌ができないし、菌を封じ込める肉芽腫巣ができないのである（写真3）。菌はマクロファージの中でどこまでも増殖を続け、やがて細胞を打ち破って外にでて血流に乗って全身へ広がっていく。肉芽腫巣ができないから空洞も造りにくく、胸のレントゲンで異常が発見されにくい。困ったことに感染したマクロファージはTNF（腫瘍壊死因子）と呼ばれる蛋白を出しつづけ、この蛋白は発熱や体重減少を起こすので患者はますます衰弱していくのである。

エイズほど著明ではないけれども栄養失調やアルコール多飲でもリンパ球の機能は阻害される。風が吹くと桶屋が儲かるという話があるが、不景気になると仕事が減り、失業者が増え、アルコール中毒と栄養失調が増えることが結核流行の一因と思われる。

白人が結核に罹りにくいわけ——結核と遺伝

一方、結核菌に暴露されて発症するかどうかは、その人が持つ遺伝形質に深く関わっている。日本では、BCG接種が行われているので、ツベルクリン反応が結核感染の指標にならないが、合衆国では感染のスクリーニングに用いられて

いる。90年頃にニューヨークのシェルター（ホームレスの収容施設）で行われた調査では、ツベルクリン反応が陽転した人のうち、後に発症した人を黒人、白人、ヒスパニック、アジア系別に統計をとったところ、白人の発症率は他の人種よりもはるかに低かった。同じ食べ物を取り、同じように菌に感染しているのに、何故白人は発症しにくいのだろうか？その理由は、以下のように考えられている。

19世紀までの近世ヨーロッパでは結核が大流行していた。この不治の病に対しては隔離以外は人々は殆どなすべがなかった。感染症は100年、200年という長い間には罹りやすい家系を淘汰し、抵抗性の遺伝形質を残すといわれる。世界に先駆けて近代化を遂げた欧米の国々では、衛生環境がいち早く改善され、赤痢やチフスやコレラなどの腸管感染症の流行をある程度コントロールできるようになり、寿命の伸びた反面、空気伝染の結核だけはどうしようもなかったのだろう。

この仮説を裏付けるかのように、丁度上に述べた調査が行われた頃、カナダのSkameneらにより、結核菌に罹りにくいマウスの遺伝子から、結核菌に対する抵抗力を賦与している遺伝子を見つけ、自然抵抗性遺伝子と名付けた。この遺伝子はマクロファージが持つNRAMPという蛋白をつくり出すこともわかった。ヒトでも同じ様な遺伝子が想定されており、結核と遺伝との関わりは近い将来明らかになるにちがいない。

因縁

祖母が亡くなって約半世紀たって、私は何の因果か東京病院のすぐ近くの結核研究所に研究員として就職した。かつて母が看病に通った道沿いに家族と住み、子供達は東京病院の広大な敷地で、かぶと虫取りに夢中になった。遭ったことのない祖母に惹かれて清瀬を選んだのではない。結核研究所以外に呼吸器の研究に打ち込めそうな就職口が見つからなかったのである。

しかし、結核研究所時代の私はどうしても結核という疾患自体に興味が高くなかった。過去の病気という印象が拭いきれず、バックにある免疫の世界のおもしろさに気がつかなかった。結核の世界の旧態依然とした人間関係も好きになれず、鬱々として2年間を過ごした。私はど

ちらかという、肺線維症やサルコイドーシス症など原因不明の肺疾患に惹かれ、新鮮さを感じた。そして、いよいよ留学をしようと決心した時も、肺線維症の分子生物学で有名だったニューヨーク大学のWilliam Rom教授にお願いした。ところが、渡米してみると、ニューヨークでは結核が流行し、Rom教授は肺線維症の研究を早々とやめてしまっており、若い教員はほぼ全員とっていきなり、結核の研究に打ち込んでいたのである。

こうして私もエイズに合併する結核について研究することになったが、祖母の事といい、結核研究所の思い出といい、清瀬の武蔵野の自然といい、Rom先生の思い出といい、何か不思議な運命の糸をこの病気には感ぜずにはいられないのである。

* Vitalité vol.6 1992.12.20