

結核の病因

Die Ätiologie der Tuberkulose

Koch R*. Berlin Klin Wochenschr 19:221-30,1882

病因研究の背景**

結核が動物に感染するという Villemin による発見は 4 回にわたって確認されているが、同時に明らかな矛盾もあり、数年前まで結核が感染症であるかどうか未解決であった。しかし、まず Cohnheim, Salomonsen, その後 Baumgarten による前眼房への接種、そして Tappainer らによる吸入実験により、結核の感染性は疑いのないものとなり、今後は感染症の一つと考えなくてはならない。

疾患による犠牲者の数をその病気の重要性の尺度とするならば、すべての病気、特に最も恐れられている伝染病であるペスト、コレラなどは、結核にはるかに及ばない。統計によれば、全人口の 7 分の 1 が結核で死亡しており、生産性の高い中年層に限って言えば、結核はその 3 分の 1 以上の死因である。従って公衆衛生学的には、結核とウシ結核の関係のような他にも注目すべき病態があることはさておき、この殺人的な疾患に注目するに十分な理由があるといえる。健康管理の観点から、感染症の調査、つまりその病因の調査は、公衆衛生局の任務であり、特に結核の詳細な調査は急務である。

結核の本質を解明する試みはこれまでも繰り返されてきたが、未だ成果は得られていない。病原微生物の検出に一般に用いられる染色法は、この疾患には通用せず、結核菌の分離、培養実験も成功していないことから、Cohnheim もその近著「一般病」の最新版において、「結核病原菌の直接的検出は、今日なお未解決の問題である」と記している。

染色法

結核の研究にあたって、当初はこの疾患の本質を考慮することなく、従来の方法を用いていた。しかし経験を積むにつれて、これを廃して別の方法を採用した。

研究の目的は、病因となりうる体外からの寄生体を検出することにあった。これは、特異的な染色法によって、すべての結核罹患臓器から未知の特徴的な細菌を検出することにより証明された。自分がこの新しい手法に到達した過程を述べる冗長は避け、ここでは端的にその方法を述べるものとする。検体は、病原細菌の検査に用いる通常の方法で処理し、カバーガラス上に塗布するか、あるいは乾燥、加熱し、アルコールで硬化させた後に切片とした。カバーガラスあるいは切片

は、以下の組成の染色液に水浸した。蒸留水 200cc に濃縮メチレンブルーアルコール溶液 1cc を加えて振盪、放置、その後振盪しながら 10% 水酸化カリウム 0.2cc を追加する。この混合物は、数日を経ても沈澱を作らない。染色標本は、この溶液中に 20~24 時間放置するが、この時間は恒温水槽で 40°C に加熱することにより 1/2~1 時間に短縮できる。その後、カバーガラスを、使用前にその都度濾過したベスピン (Vesuvium) 溶液に浸し、1~2 分後に蒸留水ですすぐ。メチレンブルーから取り出したカバーガラスは、付着面は濃青色でやや過染状態にあるが、ベスピン液処理後は青色が失われてやや褐色となる。鏡検下に、すべての組織、すなわち細胞核と変性物質は褐色を呈し、これに対して結核菌は美しい青色を呈する。癩菌を例外として、検査したその他の細菌はすべてこの染色法で褐色となる。褐染する組織と青染する結核菌のコントラストが顕著であることから、しばしば非常に数が少ない結核菌も確実に識別することができる。切片もほぼ同じように処理する。切片をメチレンブルー溶液から取りだして、ベスピン液中に 15~20 分間放置した後、青色が薄れやや強い褐染が残るまで蒸留水ですすぐ。その後、アルコールで脱水、丁子油で脱色して、そのままこの溶液中で鏡検するか、あるいはカナダバルサムに含浸する。この標本でも、組織成分は褐色に、結核菌は鮮やかな青色となる。

ちなみに、細菌はメチレンブルーだけに染色されるわけではなく、褐色染料を除いて、アルカリ作用下で他のアニリン染料も吸収するが、その発色はメチレンブルーほど美しいものではない。さらに前記の染色法は、カリウム溶液をナトリウムあるいはアンモニア溶液に代えることも可能である。このことから、重要なことはカリウム自体ではなく、溶液の強アルカリ性であることがわかる。これは、より高濃度のカリウムを使用すると、カリウム濃度が低い場合に細菌が見られなかった場所にも見られるようになることから裏付けられる。しかし、高カリウム濃度下では切片標本の組織が収縮して大きく変化することから、この方法が有利に働くのは例外的な場合に限られる。

結核菌の形態学的特徴

この方法で観察される細菌には、いくつか特異的な性質が認められる。棒状の形態であることから、桿菌に分類される。非常に細く、その長さは赤血球の直径の 1/4 ないし 1/2 であるが、ときに赤血球径にまで及ぶこともある。形や大きさは癩菌に酷似する。しか

* Regierungsrat im Kaiserl. Gesundheitsrat (帝国保健局参事官)

** 原文に小見出しはないが、便宜をはかって訳者が付加した。

し、癩菌よりもやや細く、両端が尖鋭である。癩菌は Weigert 核染色で染まるが、結核菌は染まらない。結核菌は、新鮮かつ急速に増大する病巣の全域に大量に認められる。通常は密に集簇し、しばしば小さな束状となり、癩菌と同じく多くは細胞内に局在する。しかしこの他にも、多くの遊離細菌があり、大きな乾酪巣の辺縁ではほとんどが細胞外に集簇して認められる。結核病変の新出がピークを過ぎるとまもなく桿菌は減少し、結核巣の周辺に少数の集簇が散在するのみとなる。染色も薄くほとんど認識できない状態で、おそらく死滅しつつあるか既に死滅した菌と思われる。最終的には完全に消失しうるが、全く認められないことは稀で、結核病変の進行が停止した部位にのみ認められるようになる。結核組織に巨細胞が存在する場合、結核菌は巨細胞の内部に好発する。進行が非常に緩徐な結核では、菌は通常巨細胞内にのみ認められる。この場合、巨細胞の多くに 1 個ないし少数の菌があり、すべての連続切片に新たな巨細胞が認められ、その褐色の細胞核に囲まれた広い領域の中心部に 1 個ないし 2 個の青染する微小な桿菌が浮遊する像は特徴的である。結核菌はしばしば、単一切片においても少数の巨細胞群にのみ認められ、他の多くの巨細胞には見られないことがある。このような場合、その大きさと位置から推測されるように、結核菌を含む巨細胞は若い巨細胞であり、これを含まない巨細胞は古い巨細胞で、後者は以前には結核菌を包含していたが、菌が死滅したかあるいは後述するように休眠型に移行したものと思われる。Weiß, Friedländer, Laulamie らが報告している植物線維、線虫卵など異物の周囲に形成される巨細胞との類似性から、巨細胞と桿菌の関係を類推できる。すなわち、結核菌は異物として巨細胞に取り囲まれ、巨細胞内に菌が無い場合でも、その他の状態が結核を示唆するものであれば、過去に 1 つないし複数の結核菌が存在し、それによって巨細胞が形成されたとする仮定は正当化されるものである。結核菌は、無染色、未処理の状態でも観察できる。この場合は、例えば結核菌接種によって死亡したモルモット肺の灰白色結節のように、充分量の菌を含む部位から少量の組織を採取することが必要である。これに蒸留水、あるいは可能であれば血清を加え、液体が流れ出さないようにくぼんだ鏡検ステージに置いて観察する。こうすると菌は非常に細い桿状となり、分子運動を示すだけで、菌自体は全く動かない。

後述する特定の条件下では、桿菌はすでに動物の体内で芽胞を形成しており、個々の菌が通常 2~4 個の楕円形の芽胞を数個含み、菌の長さ方向に等間隔にならんでいる。

ヒト、動物における観察結果

ヒトおよび動物の様々な結核性疾患における桿菌の存

在については、これまでに以下の検体を検討している。

I. ヒト：粟粒結核 11 例。肺の粟粒結核では、必ず桿菌が認められた。しばしば、中心部に核が染色されなくなった結節では桿菌は見つからないが、結節の辺縁にはなお小さな集簇として存在し、中心部がまだ乾酪化していない幼若結節ではさらに多く見られることもある。肺のほか、脾、肝、腎の粟粒結節にも認められた。脳底髄膜炎では、軟膜の灰白色の小結節に非常に豊富であった。数例の乾酪化した気管支リンパ節にも、豊富な芽胞を持つ桿菌含めて密な集簇がみられ、その一部はリンパ節の中に埋没してその中心には上皮細胞に囲まれた巨細胞があり、巨細胞の内部にも桿菌がみられた。

乾酪性気管支炎および肺炎 (6 例に空洞形成)：桿菌が認められるのは、乾酪浸潤巣の辺縁部に限られたが、数例においては非常に豊富であった。細菌巣は、肺の浸潤病変の内部にも見られることがあった。ほとんどの空洞内には、非常に多くの菌が認められる。良く見られる空洞内の小さな乾酪粉は、ほとんど全てが細菌塊である。乾酪巣、空洞内から発見される菌の中には、芽胞を豊富に含むものを何例か経験した。より大きな空洞では、他の細菌と混在しているが、既述の染色法で結核菌のみ青染し、他の細菌は前述のように褐色を呈するため、鑑別は容易である。

ハシバミ大の脳の孤立性結節、1 例：細胞に富む組織に囲まれた結節の乾酪塊の中に、多数の巨細胞が認められた。巨細胞の多くは細菌を含んでいなかった、ところどころに巨細胞の集簇があり、個々の細胞に 1~2 個の桿菌が認められた。

腸結核、2 例。腸潰瘍の周囲に集簇する結核結節では、細菌が特によく検出され、ここでも、桿菌は最も若く小さい結節に多く好発していた。この 2 例では、腸間膜リンパ節にも大量に結核菌が認められた。

瘰癧の新鮮摘出例、3 例。このうち、巨細胞内に桿菌が検出されたのは 2 例のみであった。

結核性関節炎、2 例。桿菌は巨細胞の孤立性の小集簇にのみ検出された。

II. 動物：肺に石灰化結節を伴うウシ結核、10 例。腹膜にも数例、心膜に 1 例。全例において、桿菌は石灰化巣周囲の組織内の巨細胞内に多く見られた。桿菌の分布は通常均一で、多数の巨細胞の中に 1 つ以上の桿菌を含まないものはほとんどなく、ときに 20 個にも及ぶ。うち 1 例で気管支リンパ節に、他の 1 例で腸間膜リンパ節にも同時に桿菌が検出された。ウシの肺 3 例において、ウシ結核に通常見られる表面に凹凸ある石灰化小結節ではなく、平滑な壁をもつ濃厚な乾酪様物質で充満した球型の結節が認められた。通常この形は、結核ではなく気管支拡張症とされる。

この結節の周囲には、巨細胞と結核菌も認められた。

乾酪化したブタ頸部リンパ節にも、結核菌が認められた。

結核で死亡したニワトリの臓器では、骨髄の結核結節、腸、肝、肺の特に大きな結節にも、大量の結核菌が認められた。

偶発的に結核で死亡した3頭のサル、肺、脾、肝、網膜の検査では、結核結節およびその直近の周囲からすべて結核菌が見いだされた。

自然発症したモルモット9匹、ウサギ7匹、いずれにおいても、結核結節から結核菌を検出した。

このような自然発症の結核症例に加えて、さまざまな結核材料の接種により感染した相当数の動物を使用することができた。すなわちヒト肺の灰白結節、乾酪性結節、肺癆患者の喀痰、自然発症したサル、ウサギ、モルモットの結核結節、ウシ結核肺の石灰化病変、乾酪病変などで、さらにここから得られた結核病変の再接種も行った。このように接種した動物数は、モルモット172、ウサギ32、ネコ5にのぼった。多くの例で、結核菌の検出方法は肺結節の検査に限られたが、常に大量の菌が認められた。これらの中に結核菌を見ない例はなかった。しばしば著しく多くの芽胞を含むものもあった。しかし、プレパラート中に、数個しか認められない(しかし確実な)例も少なくなかった。

結核菌が常に見いだされることを考えると、これまでに観察されたことがないという事実は驚くべきことである。しかしこれは、結核菌が非常に小さく、疎らであることから、特に巨細胞の内部に限局している場合は、それだけでも、染色法を使用しなければ細心の観察をもって見逃されることは説明しうる。大量に存在する場合でも、微細な遺残組織が混在して隠蔽されれば、これを識別することは非常に困難である。

ちなみに、結核病変中の微生物に関する研究がいくつかある。例えば、Schüllerは結核性関節の記載において、恒常的に認められる小球菌の所見について言及している。この他、Klebsが結核病変に発見した微小な運動性顆粒も、著者が発見した非運動性、桿状の結核菌以外の何かであったことは疑いのないところである。さらにAufrechtは、既に病理学報告の第1巻で報告しているように、ウシ結核あるいは結核材料を感染させた多くのウサギのうち、3匹で結核結節の中心部に短い桿状構造を見だし、さらに縦径が横径の1/2を上回る程度の2つの異なる小球菌を見だしている。しかし、結核菌は縦径が横径の少なくとも5倍で、多くの場合は横径に応じてさらに長く、純粋な結核では結節内で小球菌その他の細菌と混在することはない。従って、Aufrechtが実際に結核菌を目にした可能性はきわめて低い。もし見ていれば、ヒト結核巣やウシ結核肺

に桿菌を見ているはずで、桿菌と巨細胞の密接な関係に気づかなかつたことはあり得ない。

結核菌の培養

著者の数多くの観察から、ヒト、動物のすべての結核性疾患には、著者が結核菌と呼び、その特徴的な性質において他のすべての微生物とは異なる細菌が常に存在していることが証明されたものと考えられる。このような結核性疾患と桿菌の共存から、両者に因果関係があるとはまだ言えない。しかし、結核病変が生成、進行している部位にこの桿菌が好発していること、また病勢が静止している場合はそれが消失するという事実から、この仮定には少なからぬ蓋然性がある。

結核が、桿菌の感染、増殖によって引き起こされる感染症であることを証明するためには、菌を分離、純粋培養し、付着している動物組織由来の不純物を除去し、最終的に分離した菌を動物に接種して、自然に存在する結核材料を接種する場合と同じ結核の病像を再現する必要があった。

この問題を解決するために行った多くの試行は省略して、最終的な方法についてあらためて述べることにする。本法の原理は、培養温度でも固体の性状を保持する透明な固体培地を使用することにある。著者が細菌の研究に導入したこの純粋培養法の利点については、既に詳述している。結核菌の純粋培養という決して容易ではない問題がこの方法で解決できたことは、本法が効率的であることの新たな裏付けといえよう。

できるだけ純粋なウシあるいはヒツジ血清を試験管にいれ、綿花栓をして58℃、毎日1時間、6日間加熱する。これにより、全例とはいえないまでもほとんどの場合血清を完全に殺菌できる。その後固化して硬くなるまで65℃で数時間加熱する。この処理後、血清は琥珀色を帯びて完全に透明ないし僅かな乳白色の硬いゼラチン物質となり、培養温度で数日置いても細菌コロニーは全く発生しない。加熱温度75℃以上、あるいは加熱時間が長過ぎると、血清は不透明になる。培養面積を広くとるために、試験管をできるだけ傾けた状態で血清を固化させる。培地を直接鏡検するためには、血清を平たい時計皿あるいは中空のガラスブロックで固化させる。

培養温度でも固形を保つ透明培地となるこの固化した血清に、結核材料を植える方法を以下に述べる。

失敗のない最も簡単な方法は、結核で死亡した直後、あるいは実験用に殺処分した直後の動物を利用できる場合である。焼灼したハサミと鉗子で肋骨を中ほどで切断し、腹腔を開くことなく前胸壁を切除し、肺を大きく露出する。手術器具を再び消毒したものと交換し、個々の結核結節あるいは粟粒病変をハサミで速やかに切除し、事前に焼灼してガラス棒に固着させた白金線

で、直ちに試験管の固化血清培地の表面に移植する。綿花栓の通気はできるだけ短時間とする。細心の注意をもってしても試験管の偶発的な汚染は避けられないことから、6～10本の試験管にこの方法で結核材料を移植する。

肺結節と同様、乾酪化初期段階にあるリンパ節も、この実験には好適である。しかし、融解したリンパ節の膿は、桿菌がごく少量ないし全く見られないことから不適である。

最も難しいのは、ヒト結核臓器あるいはウシ結核肺から、菌を直接培養することである。このような検体は、前述の方法では除去できないものを昇永水で慎重にくり返し洗浄し、焼灼した器具で上清を除去し、化膿性細菌が侵入していないと考えられる深部から接種片を採取する。

この方法で得た結核材料を容れた試験管を、孵卵器中で37～38℃の恒温とする。最初の1週間は、特記すべき変化は見られない。もし何か変化がある場合は、細菌が増殖して、固形血清の液化を伴う通常白色、灰白色、あるいは黄色の斑点が接種部位からあるいは離れた部位に数日以内に急速に出現するが、これは不純物であり実験は失敗である。

結核菌の増殖は、接種2週間、通常は10日目以降に、裸眼ではまず非常に小さな点、乾いた鱗屑様に見える。これは、接種時の塗抹操作で結核組織が粉碎され、培養基の表面と広く接触するか否かによっても異なるが、結核組織を狭くあるいは広く囲んで認められる。接種試料中の桿菌がわずかな場合、菌を分離して直接培地に移すことはほとんど不可能である。この場合、接種した組織片内でコロニーが発育し、それが十分に透明であれば、例えば瘰癧から得た組織の場合、透過光では黒色点として、入射光では白色点として認められる。30～40倍の弱拡大では、1週目の終わりに既にコロニーが認められる。これは非常に繊細な紡錘状、大部分はS字状であるが、その他の形に弯曲していることもあり、カバーガラス上で染色して強拡大で鏡検すると、既知の非常に繊細な桿菌が認められる。これらのコロニーは、3～4週間である程度まで成長し、平板な鱗状となるが、ケシの種以上の大きさにはならず、培地上に疎に存在し、深達したり培地を液化することはない。コロニーは小塊状で、鱗屑は白金線で固形培地から容易に挙上でき、ある程度の圧を加えてはじめて崩壊する。培養温度における著しく緩徐な増殖と、鱗状、乾燥した硬いコロニーの特徴的な性状は、いかなる既知の細菌にも見られないものであり、このため結核菌培養を他の細菌と混同することはあり得ず、経験が浅くとも偶発的な汚染を直ちに発見することは容易である。前述のようにコロニーの増殖は、数週間には完了し、それ以上にはおそらく拡大しない。これは、

菌が運動性を欠き、培養基上の移動は増殖自体によるもので、その増殖も緩徐なために移動距離は非常に小さいためである。このため培養を継続するには、最初の接種から10～14日後に新たな培地に移植しなければならない。これには、焼灼した白金線で幾つかの鱗屑を採取して、殺菌した固化血清培地を容れた新しい試験管に移植し、培地上で破碎してできるだけ広い範囲に塗布する。同期間後に再び菌塊が形成され、接種量に応じて血清培地は大きくあるいは小さく覆われる。このような方法で培養を継続する。

結核菌は、固化血清と類似の性状であれば他の栄養物質でも培養できる。例えば、寒天-寒天培地でも増殖する。これは、肉エキスとペプトンを加えたもので、培養温度で固形を保つ。しかしこの場合は、小さな不整形の菌塊を形成するだけで、血清培地のような特徴的な増殖は得られない。当初は、結核材料で感染させたモルモットの肺結核結節から結核菌を培養するのみであった。その他の組織に由来する培養は、モルモットを中間段階として経由する必要があった。しかし、培養を試験管から試験管に移植する場合、他の細菌が偶発的に混入したり、あるいは稀ならず動物が結核を自然発症するなどの誤謬が容易に発生しうる。このような要因を回避するために、この実験で最も問題となる結核の自然発症を監視する特別な方法が必要であった。著者は、購入直後に別の目的で解剖した数百匹のモルモット中に、一匹たりとも結核を見たことはない。結核の自然発症は散発的なものに過ぎず、感染動物と3、4カ月同室に置いても発症しない。結核に自然感染した動物では、常に気管支リンパ節が著しく腫大して膿状に融解し、大部分の例で肺に中心部に高度な変性を伴う大きな乾酪巣が認められ、一部の例ではヒトの肺と同様な真性空洞が形成された。腹部臓器の結核進展は、肺に大きく遅れる。気管支リンパ節の腫大、呼吸器に初発することから、これらの動物の結核の自然発症が結核菌の吸入によるものであることは疑いなく、少数あるいは1個の病原体の吸入によって発生し、それ故に非常に進行が遅いと考えられる。接種による結核は全く異なる。動物の接種部位は、鼠径リンパ節近傍の腹部である。鼠径リンパ節がまず腫大し、これが接種成功の確実な徴候となる。この場合、当初からより多くの病原体が投与されるため、自然発症結核よりもかなり急速に進展し、動物の剖検では肺よりも脾、肝に結核病変が多い。従って、実験動物において自然発症結核と接種による結核を区別することは難しくない。これらの状況をすべて考慮すると、購入直後のモルモットに同じ物質を同じ様に接種し、他の動物と隔離したケージに置き、これらが同時に発症して短期間で前述の接種結核に特徴的な症状を示す場合、結核の発症は接種物質によるものであると推測できる。

動物への接種実験

上記の方法で、毎回4～6匹のモルモットに病原性を試験する物質を接種した。接種部位は事前に消毒し、短い焼灼した器具を使用した。全例において同じ結果が得られた。すなわち新鮮な結核菌を含む組織を接種した全ての動物において、接種部位の小さな傷はほとんど常に翌日には癒合して8日間変化なく、その後結節を形成して通常は自潰することなく増大するが、あるいは平坦な乾性潰瘍となることもある。2週後、接種同側の鼠径リンパ節が腫大し、時には腋窩リンパ節も腫大する。その後、モルモットは急速に体重を減らし、4～6週後に死亡するか、あるいは晩発性の自然発症結核の合併を除外する目的で殺処分とした。すべての臓器、特に脾と肝に、既知の特徴的な結核性病変が認められた。この実験系において、モルモットの感染が接種した物質にのみ起因することは、一連の実験において関節結核の接種によりいずれも結核菌が見いだされなかった事実、さらに2カ月間乾燥したサルの肺結核、および1カ月間アルコールに保存した同組織の接種により一匹も発症しなかったが、桿菌を含む組織を接種されたものは、例外なく接種4週間後には高度結核性病変を来したことから明らかである。

上記の方法で、サルの肺結核、ヒトの脳、肺の粟粒結核、肺癆の乾酪病変、ウシ結核の肺、腹膜の結節病変を接種したモルモットから、結核菌の培養を行った。これら様々な材料によってモルモットに発症する臨床像は恒常的で、得られた培養にも全く差異はなかった。計15例の純粋培養が得られた。すなわち、サル結核に感染したモルモットから4例、ウシ結核に感染したモルモットから4例、ヒト結核組織により感染したモルモットから7例である。

モルモットに結核菌組織を接種したことによって菌の性質が変化し、元来は異なっていた菌が均質化されたのではないかという異論を排除するために、自然発症したヒトや動物の臓器結核から結核菌の直接培養を試みた。

この実験は何度か成功し、ヒトの粟粒性結核肺から2回、乾酪性肺炎の肺から1回、肺癆の小空洞の内容物から2回、乾酪性腸間膜リンパ節から1回、摘出直後の瘰癧から2回、さらにウシ結核肺から2回、結核を自然発症したモルモット肺から3回、純粋培養を得ることができた。これらの培養物は、完全に互いに類似しており、またモルモットに接種して得られた培養物とも類似していることから、様々な結核病変に見られる細菌が同一であることに疑念の余地はない。このような純粋培養については、Klebs, Schüller, Toussaintらも結核組織から微生物の培養に成功していることを付記しておく。これら3人研究者の報告は、いずれも結核材料による感染後わずか2～3日で、培養基が混濁

し、多数の細菌を認めている。Klebsは活発に動く小桿菌を、Schüller, Toussaintは小球菌を認めている。結核菌は液体倍微では増殖不良であり、また全く運動性がないことから培地を混濁することはなく、増殖してもそれが明らかになるのは3～4週間である。従って、前述の研究者の報告は、明らかに結核菌以外の微生物である。

動物への再感染実験

この時点で著者の研究により、特徴的な桿菌の存在と結核が確実に関連しており、この桿菌が結核罹患臓器から得られ、純粋培養で単離されることが明らかであった。残された重要な問題は、分離された桿菌が動物の体内に再摂取された場合に、結核病変を再現するかという点にあった。

結核菌研究の焦点であるこの問題を解決するにあたっていかなる誤謬も避けるために、できるだけ多くの異なる実験を行った。これは重要な点であるため、以下に列挙する。

最初の実験では、前述の方法で、細菌を単に接種した。

実験1. 購入直後のモルモット6匹を同じケージに入れ、ヒト粟粒結核肺から得て54日間で5回の継代培養を行った桿菌を4匹の腹部に注射した。2匹には接種しなかった。接種したモルモットでは、14日後に鼠径リンパ節が腫大し、接種部位に潰瘍を形成し、体重減少が見られた。32日後、接種したモルモットの1匹が死亡した。35日後に残りも死亡した。接種したモルモットは、自然死した1匹、殺処分した3匹、いずれも脾、肝、肺に高度の結核病変が見られ、鼠径リンパ節は高度に腫大して乾酪状を呈し、気管支リンパ節にも軽度の腫大が見られた。非接種モルモット2匹の肺、肝、脾には結核病変を認めなかった。

実験2. モルモット8匹中6匹に、サルの結核肺から採取し、95日間、8回継代した培養液を接種した。2匹は非接種のまま対照とした。経過は実験1と全く同じであった。すなわち、接種した6匹は剖検で高度の結核性病変が見いだされた、非接種の2匹は32日後に殺処分して健常を確認した。

実験3. モルモット6匹中、5匹にウシ結核肺由来、72日、6回継代の培養液を接種した。34日後にすべて殺処分し、結核病変を確認した。非接種の1匹は健常であった。

実験4. 結核に対する感受性が不明な種々の動物(マウス、ラット、ハリネズミ、ハムスター、ハト、カエル)に、サルの結核肺から採取して113日間体外で培養した培養液を接種した。マウス4匹を53日後に殺処分し、脾、肝、肺に明日ùの結核結節が認められた。53日後に殺処分したハムスターも同様であった。

以上、最初の4つの実験は、細菌培養物の動物の腹部への接種が、新鮮な結核材料を接種する場合と全く同じであることを示すものである。

続く実験では、ウサギの前眼房に接種し、この異なる接種方法でも、人工的に培養した結核病原体と天然病原体が同じ結果を示すかを検討した。

実験 5. 3匹のウサギの前眼房に少量の培養物質(ヒト乾酪性肺炎由来、89日培養)を注入した。わずか数日後に、高度の虹彩炎を来し、角膜が混濁、黄灰色となった。体重が急速に減少し、25日後に殺処分すると、肺に無数の結核結節が認められた。

実験 6. 3匹のウサギの1匹の前眼房に純血清を、他の2匹に少量の培養物(ウシ結核肺由来、91日培養)を混じた純血清を接種した。後者のウサギ2匹には、上記の実験と同じ症状、急速な虹彩炎と角膜の混濁が認められ、28日後に死亡した。純血清を注入した1匹目のウサギは全く健常で、後者の2匹の肺には無数の結核結節が認められた。

実験 7. 4匹のウサギのうち、1匹目の前眼房に純血清を接種し、2匹目は培養桿菌(サル結核由来、132日培養)を含む純血清を注射器のシリンジに連結したカニューラから前眼房に注入した。ただし注射器のプランジャーは動かさず最小量の液体を注入した。3匹目、4匹目は、桿菌培養液を混じた純血清数滴を前眼房に注入した。この2匹は、虹彩炎、汎眼球炎を来し、急速な体重減少を示した。2匹目のウサギの眼球は、初期には変化がなかったが、2週目になって接種部位近傍の虹彩に黄白色の結節が出現し、そこから明らかな虹彩結核が発生した。虹彩に新たな結節が出現して重畳し、角膜が徐々に混濁したがそれ以上の変化はなかった。30日後に4匹全てが死亡した。1匹目は完全に健常で、2匹目は前述の眼球の変化の他に、耳の付け根の顎リンパ節が腫大し、黄白色の病変が散在していた。その他の臓器には結核を認めなかった。3匹目、4匹目の肺には、無数の結節が認められた。

実験 8. 6匹のウサギに、ヒト粟粒結核肺由来の培養液(105日培養)を前述の方法で接種した。2匹目については、前眼房の穿刺のみで注入しなかった。6匹全例が虹彩結核を発症し、一部は接種部位近傍の結節から結膜に緩徐に浸潤した。これらの前眼房への接種実験の結果は、最小量の結核菌を接種する場合、Cohnheim, Salomonsen, Baumgarten らの報告に非常に類似している。

しかし著者はこれには満足することなく、さらに培養液を腹腔内、あるいは直接血流内に投与し、容易に結核に感染しない動物についても、人工的に培養した物質により結核に感染させる方法を追求した。

実験 9. モルモット 12匹中、10匹の腹腔に培養結核

菌(サル結核由来、142日培養)を混じた血清を接種した。11匹目は純血清を腹腔に注入し、12匹目は腹部に明らかな新鮮咬傷があり、注射は行わなかった。

接種したモルモットは、10、13、16、17、18日後に死亡した。残りは、25日目に対照例とともに殺処分した。初期に死亡したものは、大網が強く肥厚して塊状となり、硬い黄白色の腫瘤を形成していた。鏡検下に腫瘤は無数の結核菌からなり、その大部分に非常に明瞭な芽胞が認められた。死亡あるいは殺処分したモルモットでは、大網のほか脾、肝に結核結節を認めた。対照動物は完全に健常であった。

実験 10. 多くの白色ラットを、2か月間にわたり結核罹患動物の死体のみを餌として育て、経時的に殺処分して検査した。少数例で、肺に孤立性の小さな灰色結節が認められたが、大部分は完全に健常であった。これらの動物に、結核材料やその培養液をくり返し接種したが、何も起こらなかった。結核材料の給餌を中止して5週後に、このラット5匹の腹腔に結核菌培養液(サル結核由来、142日培養)を接種した。これらは5週後に死亡し、肺および高度に腫大した脾に、数多くの結核結節が認められた。この実験は、事前に結核材料を給餌しているので完全とはいえませんが、イヌと同じく病原体に抵抗性をもつラットに、培養液を注入して実際に結核を発生させることが可能であったことから、ここに言及した。

実験 11. ウサギ 12匹の耳静脈に、1/2ccの純血清を投与した。4匹には培養液(サル結核由来、178日培養)を加えた純血清を、3匹には培養液(ヒト肺癆由来、103日培養)を加えた純血清を、最後の3匹には培養液(ウシ結核由来、121日培養)を加えた純血清を同じように接種した。いずれの群にも、特別な注射器を使用した。最初の2匹は健常であったが、その他は急速に羸瘦し、2週目には呼吸困難が始まった。18日後、最初のウサギが死亡(肺癆由来の培養液接種)、19日後に2匹目、3匹目が死亡し(いずれもサル結核由来の培養液接種)、21日後に4匹目(ウシ結核由来)、25日後に5匹目(肺癆由来)、26、27日後に6匹目、7匹目(サル結核由来)が死亡。30、31日後にさらに2匹が死亡した。38日後、最後の2匹と対照の2匹を殺処分した。

異なる培養液により感染させたウサギの肺、その他の臓器の状態に差異はなく、全例の肺に無数の粟粒結核が認められた。肺、脾には非常に多くの結核結節が認められ、最初に死亡した動物の病変は顕微鏡で認められる程度であったが、その後死亡した動物の病変は肉眼的に観察できる程度に増大しており、1匹については肉眼で大網、腸間膜、横隔膜に多くの粟粒結核が認められた。対照の2匹の剖検では、いずれの臓器にも結核病変を認めなかった。

実験 12. 健全なネコ 2 匹の腹腔に、培養液 (サル結核, 162 日培養) を混じた血清を接種した. 19 日後に 1 匹が死亡した. 大網には硬い白色調病変が浸潤し, 1cm 以上に及ぶところもあった. 腸の漿膜, 腹膜はその光沢を失い, 脾は著しく腫大していた. 大網の病変は, 腹腔に培養液を投与したモルモットの場合と同じように密な結核菌塊から成り, 菌は大部分が細胞内にあった. 肉眼的に見える病変はまだ認めなかったが, 顕微鏡的には肺, 肝, 脾に無数の結節が認められた. 43 日後に殺処分した 2 匹目のネコでは, 肺, 脾, 大網に無数の粟粒結節が認められ, 肝には比較的少なかった.

実験 13. 培養液 (ヒト粟粒結核由来, 94 日培養) を混じた血清 2cc を, 数歳の雌イヌの腹腔に接種した. 2 週間は明らかな変化がなかったが, 3 週目の後半から元気がなくなり, 食欲が低下し, あきらかな腹部膨満が出現した. 5 週目の初めに死亡した. 腹腔には, 透明, 淡黄色の滲出液がかなり大量に認められた. 大網, 腸間膜, 子宮靭帯に, 非常に多くの結節があり, 腸管, 膀胱の表面も同様であった. 腫大した脾, 肝, 肺にも無数の粟粒結節が認められた. 接種部位には何も認められず, 乾酪膿瘍の痕跡もなかった.

これらの実験に使用した注射器は, 使用の都度 160 ~ 170°C, 1 時間加熱して消毒したことは言うまでもない.

多くの例で, 結核菌培養液の接種, 注入により得られた結核結節を鏡検し, 自然発症あるいは結核組織の接種による結核結節と完全に同一であることを見いだした. 細胞の配列は全く同じで, しばしば自然発症の結節と同じような桿菌を含む巨細胞が認められた. さらに, 結核菌培養により得られた結核から新たに分離した桿菌を使った接種実験でも, ヒト結核あるいはウシ結核の接種実験と全く同じ結果が得られた. ここでも, 培養液の感染で得られる結核と, 自然発症の結核は同様である.

これらの実験を振り返ってみると, 皮下組織への単純接種, 腹腔内や前眼房への注射, あるいは血中への直接接種など, 大きく異なる方法で培養桿菌を投与した多くの実験動物が例外なく結核を発症し, 単に孤立性の結節が形成されるだけでなく, 導入された多数の細菌に対応する非常に多くの結節が形成された. 他の動物においては, Cohnheim, Salomonsen, Baumgarten らの有名な実験のように, 最小量の細菌を前眼房に接種して, 真正な結核材料の注入によってのみ発症しうる結核性虹彩炎を発症することに成功した.

自然発症の除外

結核の自然発症, あるいは実験動物の偶発的な結核菌感染の混同については, これらの実験により除外できる. すなわち第一に, 自然発症, 偶発的感染のい

れも, これほど短期間に大量の結核結節の発生を来さない. 第二に, 培養液を投与しない以外は感染動物と全く同様に扱った対照動物が, 健常であった. 第三に, 別の実験目的で他の物質を投与した多くのモルモット, ウサギは, 典型的な粟粒結核の像を決して呈することなく, このような像は大量の細菌を一度に投与したときのみ発生しうるものである.

これらの事実を総合すると, 結核材料に存在する桿菌は, 単に結核病変の併存物ではなくその原因であり, 我々が手にしているのは結核の病原体である断ずることは正当化されるものである.

これによって, これまで確実に知ることができなかった, 結核症として捉えるべき疾患の範囲を決めることも可能となる. 結核症には, 特定の診断基準がなく, 粟粒結核, 肺癆, 瘰癧, ウシ結核などをこれに含める者がある一方で, これらはすべて別の病態であると考えられる者もある. 今後は, どれが結核でどれが結核でないかを容易に決定できるであろう. 決定的なことは, 菌の特定の構造, 無血管性, 巨細胞の存在などではなく, 染色あるいは固形血清培地における結核菌の存在である. この診断基準によれば, 粟粒結核, 乾酪性肺炎, 乾酪性気管支炎, 腸管結核, 腸間膜結核, ウシ結核, 動物における自然発症結核, 培養液接種による結核は, すべて同一のものである. 瘰癧および結核性関節炎については, まだ判断するには症例が不足している. 少なくとも, 瘰癧リンパ節および関節疾患の多くは真正結核に伴うものであり, おそらく結核症として統合されるであろう. ブタの乾酪リンパ節, ニワトリの結核結節から結核菌が検出されていることから, 結核は従来知られている以上に家畜類に広く存在することが示唆され, この方面における結核分布の範囲を正確にすることも必要である.

結核症が感染症としての特性が確立した現在, 病因論を完成するためには, この病原体がどこに由来して, いかに体内に侵入するかに答える必要がある.

最初の疑問については, 病原体が動物の体内に存在する条件下でのみ発育するのか, あるいは例えば炭疽菌のように野生において動物組織と無関係に発育しうるかを知る必要がある.

いくつかの実験から, 結核菌は 30 ~ 41°C で増殖することが示されている. 30°C 以下あるいは 42°C では, 3 週間後にも全く増殖しなかったが, 炭疽菌は 42 ~ 43°C で活発に増殖する. 当該の疑問については, この事実だけから答えることができる. 通常気候では, 動物の体外で少なくとも 2 週間, 恒常的に 30°C 以上となることはない. このため, 結核菌の増殖は動物組織に完全に依存している. すなわち, 結核菌は機会的な寄生体ではなく, 動物組織でのみ増殖しうる真性寄生体である.

結核の感染経路

第二の疑問、すなわち病原体がいかに体内に侵入するかという問題に答える必要がある。結核症の大部分は、気道に始まり、病原体はまず肺あるいは気管支リンパ節に出現する。従って、結核菌は通常、塵埃粒子に付着して呼吸によって吸入される可能性が高い。結核患者の空洞中に存在する大量の結核菌が、喀痰として喀出されることを考えれば、結核菌が空气中に放出されることに疑念はない。

結核患者の喀痰における結核菌の存在を知るために、多くの患者の喀痰を検査したところ、結核菌が無い場合もあるものの、約半数では芽胞状態を含む著しく大量の結核菌が認められたなお非結核性疾患の患者の喀痰からは、結核菌が検出されなかった。このような結核菌を含む新鮮な喀痰を接種した動物は、粟粒結核の接種の場合と同じように結核を発症した。

このような喀痰は、乾燥してもその病原性を失わなかった。2週間乾燥させた喀痰の接種により4匹のモルモットが新鮮試料の場合と同じように感染し、4週間乾燥した喀痰で4匹、8週間乾燥した喀痰でも4匹が感染した。従って、地表、衣服などで乾燥した結核患者の喀痰は、長期にわたってその毒性を保持しており、微粒子として肺内に侵入し、結核を発生しうる。毒性の持続性は、おそらく結核菌の芽胞化に依存しており、この点については一部の検体で認められたように、芽胞化は炭疽菌のように動物の体外ではなく、体内でおこることを銘記すべきである。

後天性体質、先天性体質の関連性は、結核の病因論において重要であることは疑いのないところであるが、仮説の域をでない。この点について判断するにはより詳細な研究が必要である。ここでは非常に不思議な現象、すなわち結核菌の増殖が著しく緩徐であることを説明できる可能性がある一点について述べるにとどめる。同じことは、増殖が著しく速い炭疽菌と異なり、結核菌は小さな創傷に感染することはないということでもある。確実に動物を結核に感染させるためには、病源体が保護された状態で増殖、定着できる部位、すなわち皮下、腹腔内、前眼房に注入する必要がある。皮下組織に達していない浅在創、あるいは角膜の感染は、稀にしか成功しない。この場合、結核菌は定着する前に排除されてしまう。

このことから、結核死体の剖検において、手の小さな切創が結核組織に触れても感染しないことが説明される。小さな浅い皮切は、結核菌の侵入接種部位としては不適なためである。同様のことは、肺に進入する結核菌の定着性にも言える。結核菌の感染が可能となるためには、分泌物のうっ滞、粘膜の保護上皮からの露出など、特別な条件が必要であると思われる。さもなければ、多かれ少なかれ全員が結核菌に接触する状態、

特に人口密集地において、それほど多くの人数が感染しないことを理解することは難しい。

病因研究の医学的意義

結核の研究結果のさらなる意義について問うとすれば、まず第一に最も重要ヒトの伝染病が感染性疾患であることを初めて完全に証明できたことは、科学の大きな収穫であると考えなければならない。これまでのところ、これが証明されたのは炭疽菌についてのみである。一方、多くのヒト感染症、例えば、再発熱、創傷感染、癩病、淋病などについては、病原体の存在と病的現象が同時に見られることが知られるのみで、両者の因果関係は証明されていない。結核の病因について得られた洞察が、他の感染症の評価にも新たな視点を提供し、結核の病因研究に成功した方法が他の感染症の治療にも役立つことが期待される。特に病因研究については、梅毒や鼻疽のように結核と密接な関係にあり、結核とともに感染性腫瘍群に属する疾患の研究にあてはまる。病理学、外科学が結核菌の性状に関する知識をどこまで利用できるか、例えば喀痰中の結核菌の検出が診断目的に利用できるか、限局性結核病変を確実に診断することがその外科的治療を左右するか、結核菌の増殖条件に関するさらなる知見が治療上有益か、といった問題の判断についてはここでは論じない。この研究は、保健上の関心から行われたものであり、これが大きく寄与することを願うものである。

これまで結核は、社会的貧窮の一面と見なされてきたが、その改善により本疾患が減少することが望まれる。実際には、結核と闘う具体的な保健的方策はまだ行われていない。しかし今後は、この人類の恐ろしい疫病との闘いにあたって、我々もはや不確定な対象ではなく、成育条件がほぼ明かとなり、さらなる研究も可能な病原体を相手にすることになる。この病原体が、炭疽菌とことなり、動物の体内でのみ成育し体外では増殖できないという事実は、結核との闘いにおいて特に有利な点である。従って、可能な限り病原体の発生源を封じ込めなくてはならない。このような発生源のなかで最も重要なもののひとつが、肺癆患者の喀痰であるが、その局在と無害化についてはまだ充分考慮されていない。喀痰を適切な消毒法で無害化し、結核病原体の大部分を除去することについては、それほど難しいことではない。結核患者が使用する衣類、寝具などの消毒が着目される。

もうひとつの確実な感染源は、家畜の結核、特にウシ結核である。このことは、将来的には結核罹患動物の肉、乳の健康上の有害性が問題となることを示唆するものである。ウシ結核はヒト結核と同一であり、ヒトに感染しうる。従って、動物からヒトに感染する他の疾患と同様な取り扱いが必要である。ウシ結核の肉、乳の

摂食による危険は、その大小に関わらず現存するものであり、それ故避けなくてはならないものである。炭疽病の肉は、多くの人々がしばしば長期にわたって問題なく食してきたことは良く知られているが、だからといってこのような肉の摂取が容認されるとは結論できない。

ウシ結核罹患動物の乳については、乳腺への感染が獣医にしばしば知られていることは注目に値するものであり、この場合、結核病原体が乳に直接混入することはいわゆることである。

結核の病因に関する現在の知識に基づいて、この病気の拡大を抑えるために有用な方策について、他にも多くの点を提示することは可能であるが、本稿で論じることは範疇外であろう。

結核が特別な感染症であることの確信が医師の間に広まれば、結核の最適な対応策が議論され、自ずと発展してゆくであろう。