

鼎談

人はなぜ感染症を
起こすのか

新興・再興感染症、種々の耐性菌の台頭…。いったんは克服されたかにみえた感染症が21世紀初頭の今日、再び私たちの健康にとって大きな問題となっている。新しい相貌を持つ感染症をどう捉え、どう立ち向かうのか。新シリーズ「感染症の過去から未来を見つめて」では過去に学びつつその答えを探る。第1回は感染症と人間とのかかわりの歴史と未来について、工藤翔二、黒川清、山口恵三の3氏に話し合っていた。

<司会>

工藤翔二 (日本医科大学第4内科教授)

黒川 清 (東海大学総合医学研究所所長)

山口恵三 (東邦大学医学部医学科微生物学教授)



14～15世紀にペスト大流行が もたらした感染症学の大きな転換

工藤 本日は新シリーズ「感染症の過去から未来を見つめて」の第1回ということで、「人はなぜ感染症を起こすのか」というテーマで、感染症と人間とのかかわりについて、黒川、山口両先生と話し合ってまいりたいと思います。

そもそも感染症は人間と微生物とのかかわりで起こってくるものですが、微生物は好き好んで人を害そうとしているわけではなく、たまたま生きる場所の一つとして人体があって、それが人間にとって非常に困る場合に感染症といわれる状態になるわけです。病原微生物と人類とのかかわりは非常に古く、エジプトのミイラにすでに感染症の痕跡がみられ

ます。感染症の歴史における最も大きな転換は、14～15世紀にヨーロッパで天然痘、チフス、ペスト(黒死病)が大流行したことです。ペストが与えた一番の影響は何だったのでしょうか。

山口 当時、都市への人口の集中が進んでいましたが、感染症の原因がはっきりしていない状況の中で、都市人口の1/3が失われたともいわれています。このような集団発生例を通じて、ペストがヒトからヒトへと伝染するということが明らかになり、患者隔離などの対応がなされるようになりました(図1)。

工藤 病気が汚れた空気でおこるといってヒポクラテスのミアズマ説から、接触で起こるといってフラカストロのコンタギオン説(接触伝



図1 17世紀と20世紀のペストと戦う人々

左は18世紀初頭と、おそらく17世紀の終り頃にも用いられていた服装の図。このマスクは、青銅の嘴をもったペストマスクの写真をもとにしてつくられたもの。これは以前ヴェニス島の検疫所にあったが、のちにローマの博物館にうつった。しかし現在は紛失している。同様の服装の同時代の絵がある。右は1909年から10年にかけて、満州でのペスト流行のさいに使用された服装の図。(ウエルカム医史学博物館所蔵)

(シンガー・アンダーウッド 医学の歴史、酒井ジヅ・深瀬泰旦訳、p488、朝倉書店、東京、1986)

染説)への脱却、これがペストの感染症に対する考え方に与えた大きな影響ですね(図2)。

コッホの4原則と 近代微生物学の夜明け

工藤 17世紀に入るとレーベンフックが顕微鏡を発明、微生物の発見につながります。しかし一つの微生物が一つの病気、感染症をつくるということが分かるまでには、やはり19世紀後半のロベルト・コッホを待たなければならなかったわけですね。

山口 コッホは多くの病原体を発見したことなどで知られていますが(図3)、なかでもコッホの4原則は有名ですね。つまり、①病巣部から特定の微生物が検出される、②その微生物は同じ疾患からのみ検出される、③それを感受性のある動物などに接種すると同じ感

染症を起こす、④その感染症を起こした動物から同じ微生物を取り出し純培養ができる。これらの条件を満たすことによって、病原体が特定できるというものです。

工藤 コッホに少し先立ってルイ・パスツールの研究した加熱滅菌法、液体培養法がありますが、コッホの固体培養法で初めてコロニーが分離できた。またコッホの弟子、北里柴三郎がジフテリア抗毒素をつくる。あるいはパスツールが炭疽菌、狂犬病あるいは丹毒のワクチンをつくる。19世紀は近代微生物学の幕開けといってよいかと思います。

黒川 当時、感染症というのは、目に見えない、何だか分からないまま、大人も子どももばたばたと死んでいくということで、人間にとって一番恐ろしいものだった。それが科学の進歩とともに顕微鏡など、原因となるものを検索する方法が現れて病原体が分かってくる。一方、経験的な観察も重要で、18世紀の終わりにジェンナーにより牛痘の接種が行われますが、これはミルクしぼりの娘さんは天然痘にはかからないという観察が契機になっています。そうしたことが重なって、19世紀から20世紀前半に至る感染症におけるブレイクスルーにつながっていくわけです。

山口 人類史の中で、幾度となく起きた伝染病の世界的大流行は、いくつかの部族や民族を滅亡させました。このような伝染病の大流行は、中世ヨーロッパ都市国家の出現と、それに伴う人口の密集化、また大航海時代の到来など環境の変化が主たる原因となって生じたものです。

黒川 都市化は非常に重要ですね。人口の希薄な都市化していない農耕民族は感染症が広がりにくい一方で、起こると全滅してしまう可能性も高い。都市化で人口が集中した場合、

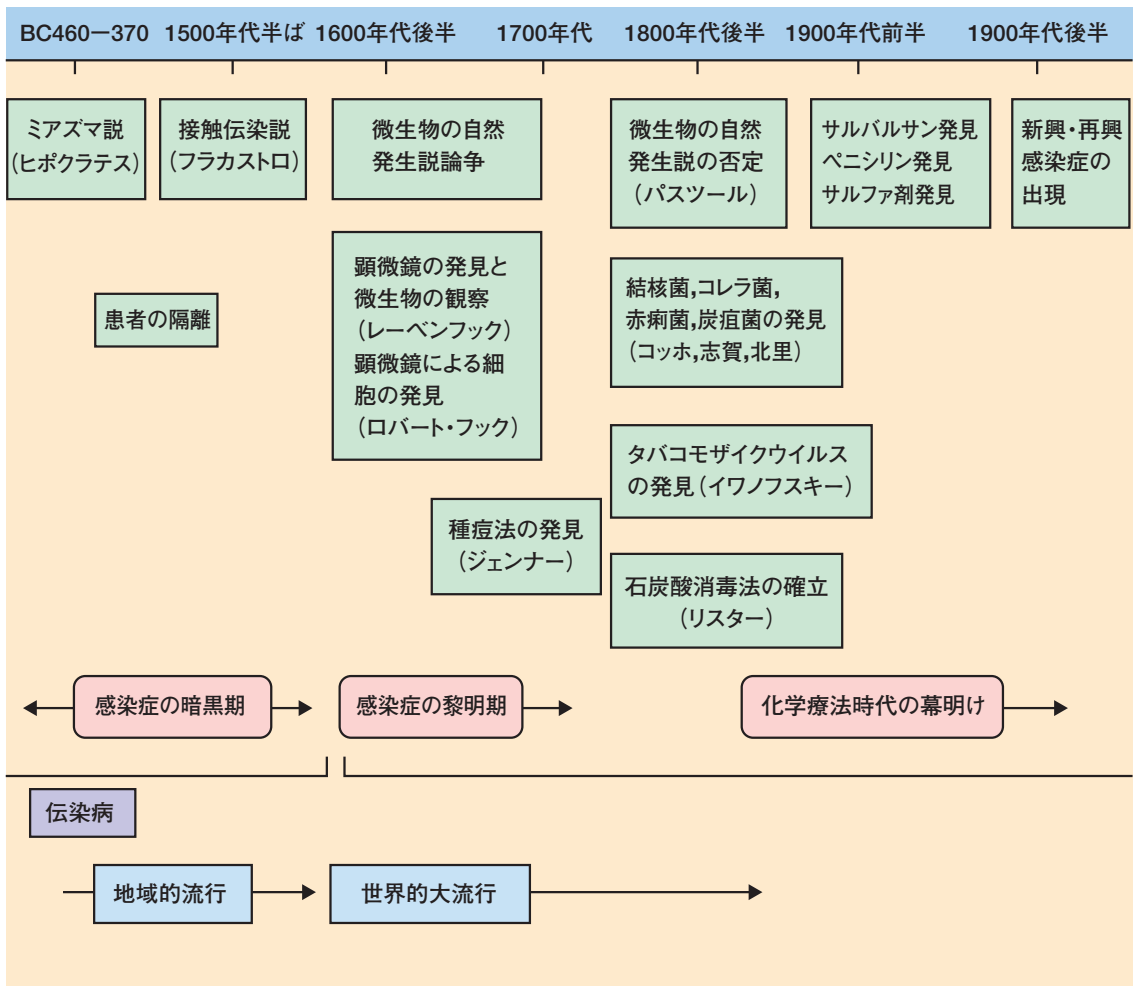


図2 古代から近世までの感染症の流れと関連する事柄

9割は死ぬかもしれないが1割は生き残る人がいます。それが次の世代の免疫を獲得している。そういう意味で、都市の人口密度は5万人(耕地1平方マイルあたり)くらい必要だと、ジェアード・ダイヤモンドはピューリッツァー賞を受賞した『銃・病原菌・鉄』という本に書いています。



抗菌薬の発見と医療に対する役割

工藤 日本の状況をみてみると、日本内科学会が設立されてちょうど100年経ちますが、

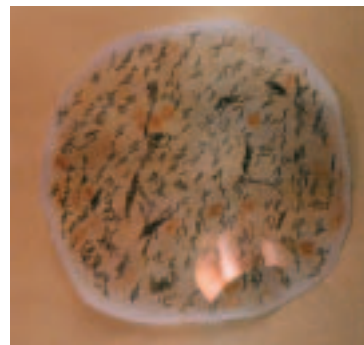


図3 コッホのみた結核菌(1882年頃)

メチレンブルー染色のため結核菌は青く染まっている(現在のチール・ネールゼン染色では赤く染まる)。背景の組織はビスマルク・ブラウンによって褐色に染まっている。コッホの染色では、メチレンブルーに少量のアンモニアを加えることがミソであった。

(ベルリン・コッホ記念室, 工藤氏撮影)

設立された1903年(明治36年)に第2回目の生命表がつくられています。そのときの平均余命は男が44歳、女が45歳。現在の約半分です。死因をみると圧倒的に感染症が多い。まず赤痢、コレラなどの腸管感染症、次は肺炎で年間15~20万人が死んでいる。3番目は結核で、これも15万人くらい。樋口一葉、正岡子規、石川啄木、みんな若くして結核で亡くなった。これらがどのように克服されていったか、一つは栄養や公衆衛生、いま一つは医学の進歩です。95%は公衆衛生という人もおります。

しかし最終的には抗菌薬の発見が非常に大きな役割を果たしたことは間違いないと思います。1928年にフレミングが偶然ペニシリンを発見した。それから現在はあまり使われていませんが、ニューキノロン系薬につながるサルファ剤をドーマクが1935年に発見した。1944年になるとワックスマンがニュージャージーの牧草地からストレプトマイシンを見つけた。このあたりが感染症対策としてのブレイクスルーでしょうね。

山口 抗菌剤の歴史について簡単に述べてみますと、最初の発見は何とんでも1910年にエールリッヒによって報告されたサルバルサンでしょう。本剤は、中国などで古くから用いられていた砒素化合物の中から見出されたもので、この発見にはわが国の秦佐八郎先生が深くかかわっておられます。サルバルサンは当時流行していた梅毒の特効薬として実際に使われましたが、毒性が強いのが欠点でした。その後、1928年にフレミングが青カビからブドウ球菌の発育を抑制する物質が産生されることを発見し、これにペニシリンという名前を付けました。ところがペニシリンの結晶化は非常に難しく、実際に臨床的応用が可能になったのは1940年代に入ってからでし

た。1935年には、ドーマクがサルファ剤を発見しましたが本剤はペニシリンより先に実用化され、臨床の場で高く評価されました。第2次世界大戦中に英国のチャーチル首相がこのサルファ剤によって重篤な肺炎から一命を救われたという話は有名です。

これらの抗菌薬が当時どのように役に立ったかは、ナイチンゲールが従軍したクリミア戦争(1854~56年)と第2次世界大戦(1939~45年)における死者を比較することによってある程度のことを推測することができます。抗菌薬がなかったクリミア戦争時の戦死者の内訳をナイチンゲールの従軍日誌から見てみますと、多くの戦死者は、ガス壊疽や敗血症、肺炎などの感染症によるもので、銃創など直接の戦傷で亡くなった兵士は少ないことが分かります。これに対して、抗菌薬の使用が可能となった第2次世界大戦では、戦争の規模としてはさらに大きかったものの戦死者の数はむしろ減少しており、その大きな理由として感染症による死者の激減が挙げられています。



耐性菌と新興・再興感染症の台頭

工藤 抗菌薬の発見とその後の開発によって、人類は感染症を克服できたのではないかという錯覚すら持たれた時期があります。ところが最近になって日本では二つの大きな問題が出てきた。一つは耐性菌の出現。もう一つは大腸菌O157の登場です。感染症はあなごれない。1980年代になるとAIDSが登場します。また現在、日本では再び結核が問題になっています。つまり新興・再興感染症が今日の新しい問題として登場してきたわけです。

山口 耐性菌は抗菌薬が使われたことによって初めて出現したかのように思われています

が、実際には抗菌薬が登場するよりも以前から地球上に存在していたものもおります。微生物の歴史は数十億年以上にわたっており、人とは比べものにならないほど長い間地球上で生き延びてきたわけで、その裏では菌同士の熾烈な戦いがあったはずで、その武器として用いられたのが微生物が産生する抗生物質であり、これらの抗生物質に耐える機構を備えた菌が今日まで生き延びてくることができたともいえます。しかし、自然界の中では一定の摂理が保たれており、必要以上の耐性機構を備えなくても生き延びることが可能であったため、耐性遺伝子はそれほど拡散せず、限られた状態でプールされていました。

ところが、抗菌薬が発見され人工的に生産され、それらが人や畜産業などに集中的に使用されるようになったことによって、いわゆる“抗菌薬による選択圧”がかかるようになり、眠っていた耐性菌や新たな耐性菌が選択され、それらが蔓延してきたものと考えられます。一般的な話として、耐性菌は感性菌に比較し発育速度が遅くなるなど、病原性は弱くなるものが多いとされています。しかし、耐性菌そのものが易感染宿主に見られることが多く、このような場合には宿主と病原体との相対的關係によって強い病原性を示すことになり、いわゆる“日和見感染症”の原因となります。その代表的なものが院内感染症です。

一方、新興・再興感染症ですが、1970年代半ば以降発見された新たな病原体による感染症を新興感染症、一地域に限局している、あるいは世界的流行が終息していたが再度それが世界的流行をきたす兆しがある感染症を再興感染症と呼んでいます。これらの感染症の背景には、われわれが日常生活の快適さのみを追い求めたつげが回ってきたということを

表 新興・再興感染症出現の背景因子

1. 病原体側の因子

- ・新たな病原体の出現
- ・強毒病原因子の獲得
- ・薬剤耐性菌の出現

2. 宿主側の因子

- ・イムノコンプロマイズドホストの増加
- 癌患者の増加
- 臓器移植の増加
- 薬物中毒者
- 汚染生物製剤の投与
- メディカルデバイス使用例の増加
- ・各種病原体に対する感染防御免疫の非獲得
- 非ワクチン接種者の増加

3. 生活環境の変化

- ・国際交流の活発化
- ・ベクターの増加
- ・地球の温暖化
- ・森林開発
- ・給湯設備
- ・クーリングタワー
- ・循環式浴槽
- ・食生活の変化
- ・ペット飼育者の増加とペットの多様化

認識しておく必要があります。たとえば、大腸菌O157などに代表される食中毒の集団発生の大型化は給食システムに関係がありますし、空調システムや循環式浴槽の設置はレジオネラ感染症の感染源になっています。また、森林開発などは新たな病原体を人間社会の中に引きずり出したともいえます(表)。

工藤 いまグローバルという言葉で要約されると思いますが、昔は人間にとって地球は果てしのない開放系だったのでないか。よその国へ行くには何十日、何年も旅をしなければならなかったわけです。いまはまさに閉鎖系ですよね。そういう状況で新興・再興感染症が出てきているように思います。



工藤翔二氏



黒川清氏



山口恵三氏

環境の変化とグローバル化による感染症の変貌

黒川 21世紀の基本問題は人口問題です。現在の人口が約60億人でしょう。20世紀初頭は約16億人でしたから、4倍近い増加です。2050年には約90億人と見積もられています。2番目は環境です。人間が増えて、そのアクティビティが上がっているため地球の資源がなくなってしまいます。温暖化も起こる。温暖化は感染症にも関係していて、マラリアを媒介する蚊などが北上してくる。日本にも近い将来、マラリアを媒介する蚊が来るでしょう。3番目は南北問題です。グローバル化で経済や情報が一元化されて、かえって南北の差、持つものと持たないものの差がどんどん広がってきた。差そのものは昔からありましたが、情報が開かれているから欲求不満が募ってくるわけです。地球上の人間がみんな先進国並の生活をしようと思うと、地球があと4個必要だといえますから。

山口 マラリアは日本にも存在していました。平清盛の瘧おこりはマラリアであったともいわれています。沖縄の宮古諸島には第2次世界大戦直後までみられたようですね。

黒川 いまにデング熱なども発生しますね。

山口 デング熱の輸入例は実際に何例か経験

しています。それから、今話題となっている西ナイルウイルス脳炎は日本脳炎ウイルスと類似しておりベクターはイエカですから、日本でも夏に持ち込まれると流行してもおかしくはないので十分な対策が必要ですね(図4)。

工藤 温暖化で地球というか日本が、むしろ熱帯化する。

山口 そのようなことを考えますと、医療の最前線で診療に当たっている医師は、熱帯病に対する知識もしっかりと持っておかなければいけないことになります。

工藤 現在の日本の結核は、昔のように若年



図4 米国疾病予防管理センター(CDC)刊行『EMERGING INFECTIOUS DISEASES』でも大きく取り上げられた西ナイルウイルス

者から若年者に感染するのではなく、かつて感染した若年者が高齢になって発症し、免疫を持っていない現在の若年者に感染するというのが基本的なパターンですね。そういう意味では、都市やスラム化など結核多発地域の問題はそれとして対処しなければなりません。高齢者から若年者への感染の問題は10年もすれば問題がなくなって、日本の結核の頻度はずっと下がってくるのではないのでしょうか。山口 結核に限らず、感染症は予防が大切であることは間違いありませんが、発生率がある程度低くなってきたら、早期診断と早期治療が重要になってきます。レジオネラ感染症などを例に取りますと、いかに早くて確かな診断を付けるかで予後は左右されるわけで、すでに存在する優れた診断法などの情報をもっと臨床家に浸透させる必要があります。結核の場合は特に、どうすれば新患をより早く確実に発見するのが重要になります。わが国では、ほとんどの人がBCG接種を受けており、ツベルクリン反応による判定が困難で、院内感染対策などではいつでも問題となるどころです。

工藤 そうですね。たとえば、年間10数人の結核性髄膜炎の死亡を抑制するために、国民にBCG接種をするのが果たしてよいのかどうかといった考え方が徐々に入ってきています。今度BCG接種も乳幼児期が基本になった。これは大きな変化です。

微生物を含む自然との共生 —新世紀へのメッセージ—

黒川 いまの日本の若い人は元気がない。2002年はノーベル賞を2人の日本人が受賞しましたが、日本が近代国家を打ちたてようとした明治時代をみるとよいのです。電話も飛



図5 伊勢神宮参拝記念

1908年(明治41年)、山田赤十字病院の前庭にて。前列がコッホ夫妻。後列左より、西岡繁夫、志賀潔、江口襄、北里柴三郎 (写真提供：(社)北里研究所)

行機もない時代に、北里柴三郎や志賀潔、秦佐八郎などは海外に出て行って大きな仕事をしている。ベーリングが1901年に第1回ノーベル生理学・医学賞を受賞した仕事も、北里柴三郎と一緒にやったものでしょう。そのころの日本なんてだれも知らない時代に、そういう偉い人、がんばった人がたくさんいたのです(図5)。

20世紀の最初の10年間、明治30年から40年頃にいまって世界に名を残している日本の医師が3人います。甲状腺の橋本策、大動脈炎の高安右人、田原・アショフ結節の田原淳、この3人は20世紀初頭の金字塔です。野口英世は1900年にアメリカに行きました。1904年にアメリカではロックフェラー研究所ができますが、そのときの初代所長が野口英世の先生でペンシルバニア大学からスカウトされたフレクスナーです(図6)。

フレクスナーは多くの弟子の中で、野口英



図6 フレクスナー(右)と野口英世(左)
(写真提供：(財)野口英世記念会)

世だけをロックフェラー研究所に連れて行きました。野口英世はそこで脳梅毒はスピロヘータによるものであることを発見します。これはロックフェラー研究所の名を世界的に有名にした大仕事です。ロックフェラー大学へ行くと、図書館の真ん中に野口英世の胸像が立っています。そういう日本人がいたのです。自分の目で見てしっかり考え、行動することが大切なのです。いまの日本にそんな人がいますか。そこに問題があるのです。

また、田中耕一さんのノーベル賞受賞の際に、セレンディピティという言葉が「偶然の発見」「幸運」などとして話題になりましたが、それは違います。セレンディピティというのは誰もが知っていることの本当の意味を見つけることです。運ではありません。フレミングがペニシリンを見つけたのも、あの頃はみんな同じようにシャーレで培養をしていた。普通だったら失敗の実験として捨ててしまうものを、フレミングは細菌が生えないところの

本当の意味に気がついた。ごく普通にある出来事の本当の意味を見抜いたのです。なぜ見抜けたのかというと、一生懸命考えているからです。これがセレンディピティの意味です。パスツールの「幸運は準備している人にしか来ない」というのはそういう意味です。

最近の日本は自然とともに生きることを忘れて、ダムをつくったり自然を征服しようとはばかり考えている。最近の日本がいかにおかしくなっているかを知りたければ、アレックス・カーの『犬と鬼』という本を読んでください。微生物もそうですが、征服しようなどとすると自然は必ず「リベンジ」します。

工藤 微生物は自然の一環ですからね。

山口 工藤先生が見つけれられたDPB(びまん性汎細気管支炎)患者におけるマクロライド療法は世界的にも高く評価されていますが、そのメカニズムの一つとして、原因菌である緑膿菌をダイレクトに叩くのではなく、菌が持っている病原因子を制御することによって効果を示すということが明らかになってまいりました。このように、これからは病原体を徹底的に排除するという考え方ではなく、お互いにとって都合の悪い部分のみを抑えながら共生するという考え方があってもよいのかも知れませんね。

工藤 微生物とともに生きるというのは新しい考え方ですね。



広範囲経口抗菌製剤
指定医薬品、要指示医薬品[※]

クラビット[®]錠・細粒

Cravit[®] (レボフロキサシン製剤) (薬価基準収載)

※注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

★効能・効果、用法・用量、禁忌および
使用上の注意等につきましては、製品
添付文書をご参照ください。

いのち、ぶくらまそう。
第一製薬株式会社

資料請求先
東京都中央区日本橋三丁目14番10号
ホームページアドレス
<http://www.daiichipharm.co.jp/>