

### Ⅲ. 主要疾患の歴史

## 6. 呼吸器感染症

永武 毅

**Key words**：ジフテリア，肺炎球菌，流行性感冒，抗生物質

#### はじめに

呼吸器感染症 100 年の世界と日本の歴史をふり返って特記すべきものをいくつか挙げるとすれば、まず、ジフテリア、肺炎球菌、肺炎桿菌などの病原菌の発見と各種毒素など病原因子の解明、インフルエンザや結核などの感染症流行と社会的対応、抗毒素療法やワクチン開発およびペニシリンなどの抗生物質の発見と臨床応用がインパクトの大きなものである。呼吸器感染症の病原微生物の多くは空気感染(飛沫核感染)、飛沫感染で伝播するものであり、ヒトからヒトへの感染症としても重要な位置づけとなる。かなり早い時期に開発されたジフテリアや百日咳菌などの毒素に対するワクチンから今日ようやく日本国内でも臨床応用の拡大がみられる肺炎球菌(23 価)ワクチン、さらにはその導入が計画されているインフルエンザ菌 type b (Hib) ワクチンなど、呼吸器感染症の感染予防策として実用化されているワクチンの数は少なく、まだ多くの病原体に対するワクチン開発が求められている。一方、ペニシリンに代表される抗菌化

学療法開発の歴史は人類にとって罹患率、死亡率共に高いものであった細菌性肺炎を劇的に治癒せしめ得る医学・医療の進歩の象徴ともなった。しかし、呼吸器感染症は小児での感染率がきわめて高いことから、十分な治療が受けられない途上国では小児の死亡原因の代表的なものであり続けている。一方、先進国においては高齢化社会や易感染宿主増加を背景に弱毒菌による日和見感染症あるいは耐性菌感染症に苦しめられているのが現状である。ここでは、呼吸器感染症 100 年の歴史をふり返って、世界の中の医学・医療の進歩、日本人研究者の貢献、感染症流行特に国内での流行とその時々、社会的対応などから今日の私共が学び得る教訓が何であるかを論じてみたい。

#### 1. 現代医学黎明期から今日までの呼吸器感染症病原体発見の歴史

まず、細菌性病原体発見は 1872 年(明治 5 年)の三瀬謙三によるジフテリア感染および病原の報告にはじまり、1883 年のクレブス(ドイツ、フランス)のジフテリア菌(Klebs-Loeffler 菌)の発見およびレフレル(ドイツ)のジフテリア菌の純粋培養の成功が現代医学黎明期の重大な出

来事として記録される。1882年にはフリードレンデル(ドイツ)が肺炎桿菌を発見、同年にフェライセン(ドイツ)が丹毒からの連鎖球菌の分離培養に成功、コッホ(ドイツ)による結核菌の発見と病原菌決定の為のコッホの三条件が提唱された。1886年にフランケルが肺炎球菌を発見、1906年にはボルデー(ベルギー)とジャングウによる百日咳菌の発見がある。ウイルス性病原体発見ではハイヤインク(オランダ)による濾過性病原体の発見が1898年になされた後、1914年のクルーゼの普通感冒の濾過性ウイルスの提唱、1933年のスミス(イギリス)とアンドリュースによって感冒の病原ウイルスの報告がなされ、1941年にはアメリカでインフルエンザウイルスの写真撮影に成功(65,000倍)した。その他の呼吸器感染病原体の発見で日本人名が登場するもので1881年(明治14年)の菅之芳によって肺ジストマが発見され、1915年(大正4年)に中川幸庵によって肺ジストマの中間宿主がサワガニであることが見出されたことがあげられる。

これらの病原体発見の歴史の中で1884年のグラム(デンマーク)によるグラム染色法の確立によって、グラム陰性菌とグラム陽性菌の分類がなされるようになったことは現代医学の黎明期において重要な意味を持つ。

先述したごとく、莢膜を保有する強毒菌として肺炎桿菌と肺炎球菌が発見され、毒素産生による重症の呼吸器症状を呈するジフテリア菌や百日咳菌が病原体発見の歴史の最初に登場するのであるが、病原診断法が大きく進歩したのは20世紀後半に入ってからということになる。まず、ペニシリンをはじめとする抗菌化学療法が開始されるとグラム陽性球菌感染症は重症例を除いて治癒せしめ得るものとなったが、ペニシリン使用の拡大に伴ってグラム陰性菌が起炎菌として注目されるようになってきた。今日までの我が国における呼吸器病原細菌の歴史の要点を概説するならば、第2次世界大戦前はまさに肺炎球菌に代表される重症肺炎により多くの死

者が出ていた時代から、戦後抗菌化学療法が十分国民に行きわたる国家へと発展する中で、インフルエンザ菌による感染症もそれまで莢膜保有のtype b株などでの重症肺炎が注目されていたものが、組織侵襲性ではないが気道親和性がきわめて高い莢膜非保有株(nontypable)のインフルエンザ菌が小児から高齢者までの幅広い年齢層での急性・慢性の気道感染の病原菌となることが病原診断法の進歩により認知されるようになった。nontypableインフルエンザ菌は今日分離培養されてくる呼吸器病原菌の中心的なものとなっている。抗生物質使用との関連で今日的に増加が注目されるものにモラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリスがある。上気道および下気道感染病原体として分離されるグラム陰性球菌がナイセリア属と異なる性状を有することを見出したカトリンによって1970年にナイセリア研究者として高名であったブランハメラ女史に因んでブランハメラ・カタラーリスと命名されたことに始まる歴史の浅い呼吸器病原菌である。1980年前後に慢性呼吸器感染症例でのくり返し感染例や基礎疾患を有する患者の肺炎が相ついで報告された。その後、1980年代を通して本菌による呼吸器感染症の増加とβ-ラクタマーゼ産生による抗生物質耐性化率の上昇が連動していることが指摘された。1976年、米国フィラデルフィアにおけるレジオネラ肺炎の発生は、環境中の病原細菌による呼吸器感染症の重要性を注目させることになった。1981年、やはり米国において若い同性愛者の中に*Pneumocystis carinii*肺炎が多発していることがCDCにより報告され、いずれの患者もhelper T cellの減少を伴っていたことからAIDS患者の発生として初めて認知された。1997年には香港においてトリからヒトへの感染が確認されたトリ型インフルエンザウイルスH5N1(A型)に感染した13歳の少女が死亡し、新型インフルエンザの登場の可能性を人々に予感させるものとなった。また、最近の病原診断において遺伝子診断法の開発さらには

全ゲノム解読が多くの病原体でなされている。

## 2. 呼吸器感染症の疾患概念および病態解明の歴史

呼吸器感染症の疾患概念の最初に登場するのは先述した1872年(明治5年)の三瀬謙三によるジフテリアの感染および病原についての報告である。1914年にクルーゼが普通感冒の濾過性ウイルスを提唱、1935年にバウンが急性肺臓炎を提唱し、1959年にはフレッチャーによる慢性気管支炎の定義がなされ、ここにウイルスから細菌までの病原体による急性上気道炎から肺炎、さらには慢性呼吸器感染症の疾患概念が確立していった。また、呼吸器感染症の臨床診断学の向上に寄与したものに1895年のレントゲンによるX線の発見があり、翌1896年には山川健次郎らがX線放射装置を日本に輸入してX線実験に成功したことが報告されている。胸部X線診断法の進歩はその後肺結核の検診などに大きく貢献し、肺炎の診断には必須のものとなった。その後、疾患概念および病態解明の歴史の中で注目されるものとして、アシュバークらによる1967年のARDSの疾患概念の提唱、山中 晃によるびまん性汎細気管支炎の疾患概念の提唱などがあげられよう。

## 3. 感染症流行と社会的対応の歴史

国内における感染症流行の100年史をたどる時に1877年(明治10年)にジフテリアの流行とジフテリア予防心得の公布がまず最初のものとする。1890年には流行性感冒の全国的流行が記録されているが、明治30年(1897年)に、コレラ、赤痢、腸チフス、痘瘡、発疹チフス、猩紅熱、ジフテリア、ペストの8種に対する伝染病予防法公布がなされた。また、大正4年(1915年)には麻疹、流行性感冒、流行性脳脊髄膜炎、再帰熱を届出伝染病に指定した。1918年(大正

7年)にはインフルエンザ(スペインかぜ)の世界的流行がはじまり、国内でも1918年から1920年にかけて爆発的流行による多数の死者を出している。大正10年(1921年)に内務省衛生局は流行性感冒の予防項目を発表すると同時に同局に予防課を新設した。昭和6年(1931年)に流行性感冒の大流行で東京の患者数83万名と報告された。1948年(昭和23年)にはWHOがロンドンに世界インフルエンザセンターを設置した。その後、世界的にも国内的にもインフルエンザ流行がくり返され、学童を中心にインフルエンザワクチンの集団接種による感染拡大の予防策が国内でとられた。また、この間にWHOもインフルエンザ流行の国際的サーベイランスシステムの確立と共に流行株の予測の精度をあげることでワクチン株の決定を信頼性の高いものとする努力を行ってきた。しかるに、平成6年(1994年)に国内での学童に対するインフルエンザワクチン集団接種が中止され、任意接種に変更される過程でワクチンによる感染予防効果についての社会的認知が十分なされない中で、インフルエンザワクチン接種率が激減した。一方、米国等では高齢者や基礎疾患保有者でのリスクファクターを有する人々へのワクチンの個別接種を推進する中でワクチン接種率が増加し、接種者における入院率や重症化率をワクチンが低下させているとの評価が得られていった。我が国においても1990年代後半に、高齢者や糖尿病、心・肺に基礎疾患を保有する人々への個別接種による感染予防策を推進することになり、急速にワクチン接種率は増加しつつある。1999年4月には感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(感染症新法)が施行され、約100年の歴史を有する伝染病予防法の時代に終止符がうたれた。第2次大戦後の日本国内における感染症流行とワクチン接種による予防対策の実施、およびワクチン禍の発生と社会問題化の歴史の中で、今日の日本の状況は新しいワクチン開発の熱意が製薬企業から失われているか

える。まだ人類にとって、多くの感染症に対する安全性の高い、有効性の高い、さらには安価なワクチン開発が望まれている。

#### 4. 呼吸器感染症治療薬開発の歴史

まず、感染症治療の幕開けは1890年(明治23年)のベーリング(ドイツ)と北里柴三郎によるジフテリアと破傷風の血清療法への提唱にはじまる。1897年にはエールリッヒ(ドイツ)がジフテリア免疫血清の検定法と免疫の側鎖説を発表した。1902年(明治35年)には血清薬院において500単位のジフテリア血清が頒布され、我が国の血清が欧州に準じたものとなった。1904年にグレニーがホルマリンを使用したジフテリアの毒素処理によってトキソイドを精製した。1927年(昭和2年)には細谷省吾と富田重雄によって我が国におけるジフテリア毒素の精製が行われている。1929年にフレミング(イギリス)のアオカビによる抗菌性物質の生成の発見とペニシリンの命名は今日的抗菌化学療法発展の扉を開くものであった。1931年にはシェフィールド王立病院(イギリス)においてペニシリンの初の臨床応用がなされたのである。1935年になり、ドマックは代謝拮抗作用を有するプロントシルがマウス感染モデルでの連鎖球菌を殺菌する作用をみとめ、初めて合成抗菌薬としてプロントシルの加水分解物のスルフォナマイドが抗菌作用を発揮することが解明された。1938年にはエウインズ(イギリス)とホイトバイによってサルファピリジンの肺炎化学療法が提唱されている。1940年にはペニシリン大量生産の方法論が提示され、1943年にワイスマン(アメリカ)が「抗生物質」という言葉を初めて使用した。1944年に同じくワイスマンが抗結核抗生物質ストレプトマイシンを発見、1945年には米・英協同研究チームがペニシリンの大量生産を開始した。国内でも1944年(昭和19年)陸軍ペニシリン委員会が国産ペニシリン「碧素」の完成を

発表、1945年(昭和20年)森永製薬がペニシリン液体抽出に成功したことが報告されている。1946年(昭和21年)終戦後、GHQにより国産ペニシリンの販売が認可された。1950年(昭和25年)には国産ストレプトマイシン、パスの製造も開始されている。また、1953年にはサイアミド社(米国)によるテトラサイクリン(アクロマイシン)が発売され、1957年(昭和32年)には梅澤濱雄によりカナマイシンの開発がなされている。さらに、1959年になるとペニシリン耐性菌に有効なセファロスポリンCがイギリスにおいて発見され、今日までのセファロスポリン系抗菌薬の数多くの開発と臨床応用のスタートとなった。今日、臨床現場において呼吸器感染症治療薬では抗インフルエンザウイルス薬が登場し、国内でも飛躍的な臨床使用がなされている。抗菌薬、抗真菌薬、抗原虫薬などの開発により多種類の病原体による感染症治療が可能となると同時に薬剤耐性の問題も深刻になりつつある。とりわけ、呼吸器親和性の病原細菌の代表である肺炎球菌、インフルエンザ菌(nontypable)、モラクセラ・カタラーリス(ブランハメラ)は小児の上気道粘膜に高率に付着・増殖し、くり返し感染しているが故に抗菌薬が頻用される現代医療の現場で小児が耐性菌のキャリアーとなり、先進国のみならず途上国においても細菌性呼吸器感染症をより難治なものとしている。

#### 5. 呼吸器感染症における21世紀の展望

日本国内においては急速な高齢化社会の進行と易感染宿主および心・肺に基礎疾患を有する患者等の増加により、着実にリスクを有する人々の増加が確実視されている。また、先述したごとく呼吸器病原菌のキャリアーである小児における耐性菌激増の社会を私共はつくり出している。種々の病原体の感染メカニズムの解明から呼吸器感染症に対する新しい治療・予防薬の開発が望まれる一方では、感染予防の視点から新

しく有効性の高いワクチンの開発にも努力が求められる時代となっている。

文 献

- 1) 日本内科学会雑誌：年表 91：2-99, 2002.
  - 2) 佐々木 繁：21世紀における感染症の捉え方, 6. ゲノム時代の創抗菌薬開発の方向. 日内会誌 90：2385-2391, 2001.
  - 3) 岡部信彦：日本及び世界における感染症と行政における対策. 小児内科 32：7-13, 2000.
  - 4) 永武 毅：総説, 呼吸器感染症とワクチン療法. 呼吸 19：1074-1082, 2000.
-