

臨床微生物学の「礎」を築いた人々

— 気道関連の微生物研究に携わった研究者達の技術と思索 — 1

*Diplococcus pneumoniae*と称せられるまでに 活躍した人々(その1)

帝京大学名誉教授
この まさ とし
紺野 昌俊
Masatoshi KONNO

近代医学の発展にはルネッサンス以降において、数多く行われてきた剖検例と顕微鏡の精密化、更には色素の化学合成に関わる発達がありました。ことに細菌学においては、この3つの要素は不可欠であったと考えます。Koch¹⁾(註1)が1876年に炭疽病罹患の動物の血液をネズミに接種して炭疽病を発症せしめ、代を重ねてネズミの血中で増加する桿状の微小物体を顕微鏡下で観察し、更にはその桿状物体が孢子を形成して生体外でも生存し続け、食物と共に再び体内に取り込まれて発症に至るといふ衝撃的な細菌の実態を公表したことなどは、その典型であります。爾来、ヒトを苦しめてきた疾病の原因菌発見の黄金時代を迎えることになったのですが、小児のみならず健全な青壮年が、ある日突然に発症して高熱と呼吸困難に苦しみながら死亡していくというクループ性肺炎(註2)の病原微生物の発見もまた、その標的の一つであったと思われます。世は正に新しい細菌の発見者としての研究者たちのプライオリティとプライドに満ちた戦いの時代であったとも言えるようです。

肺炎球菌については、多くの成書に、1881年に Pasteur と Sternberg によって最初に分離され、Fränkel と Weichselbaum によって肺炎の病原菌で

あることが明らかにされたと記されております。しかし、実際には、それ以前においても肺炎の起炎微生物発見に関わる研究報告がなされております。その最初の報告者は Klebs²⁾(註3)と言われておりますが、それは Koch が炭疽菌に関わる論文を発表する3年前の1873年のことで、肺炎で死亡した患者の気管分泌物と脳室中に病原と思われる微小物体を顕微鏡下で観察し、家兎を通じて培養しようと試みていますが、培養は失敗に終わっております。それでも Klebs はこの微小物体に球状体を意味する *Monas pulmonale* なる名称を与えております。

このような所見は1875年に Eberth³⁾によっても灰色の肝変肺(上記註3参照)と髄液から長楕円球状の微小物体が観察されています。Koch⁴⁾もまた1881年に肺炎死亡患者の肺胞と腎からチェーン状に繋がった球菌を見出しております。これらの微小物体を果たして同一の菌種と考えてよいのか、興味のあるところですが、残念ながらいずれも培養に成功していません。しかし、これらの報告の現代に共通する重要なことは、いずれも肺炎の症例なのでありますが、肺のみならず髄液や腎からも菌が観察されていることです(註4)。また、腎における菌の存在は、今後述べる予定にしております gram 染色

註1: Koch は、よく知られている人物ですので、多くを記す必要はないのですが、強調しておきたいことが3点あります。第1点は彼は普仏戦争に軍医として従事した後に、1872年に開業医となりましたが、家畜やヒトが炭疽病で死亡していく現状をみて、自宅に研究室を造って炭疽病の研究をしたということです。第2点は組織病巣の染色には古くなったメチレンブルーの染色性が勝れていることを自らの体験で知り、そこには大気中のアンモニアが関与していると考え、メチレンブルーに苛性カリを加えることを考案したということです。第3点は菌を静止した状態で観察するためにカバーグラスを載せることや、乾燥させる方法を確立したということです。言わば、現在の細菌検査の原点が示されたこととなります。

註2: クループ性肺炎という病名は18世紀頃より使用されておりますが、クループ性肺炎の病態を近代医学に繋げた功労者の一人として、聴診器の発明者として世に知られた Laënnec おります。彼は1819年に聴診上の所見と剖検例との照合から、クループ性肺炎を engorgement(充血)と hepatization(肝変)および purulent infiltration(化膿性浸潤)の3期に区分しております。

註3: Krebs はドイツの病理学者で、彼も普仏戦争に従事しておりますが、1875年当時はプラハの大学で病理学を担当しておりました。その後、1883年に Klebs-Löffler 菌がジフテリアの病原菌であることを確認した一人として知られており、また彼の功績を称える意味で genus *Klebsiella* なる学名が付けられております。

註4: 肺炎球菌は抗薬が広く使用されている現在においても、肺炎や髄膜炎に罹患した患者の多くは敗血症を併発して死に至っております。肺炎球菌の特徴は3歳以下の乳幼児の上咽頭には常時生息しているところにあります。そして、肺胞や髄腔など通常は無菌である組織内腔に迷入すると、極めて強烈な病原を発揮します。そのことは今も昔も変わらないことが示されているようです。また、血流感染を起こしている患者においては、菌が腎に残留するケースが多いことにも留意が必要です。このことは後述する gram 染色やインフルエンザ菌の X、V 両因子とも関連しております。

やインフルエンザ菌のX、V両因子とも関連する重要な事項です(註4)。

Kochが肺炎死亡例の肺胞や腎から微小物体が観察されると報告した同年の1881年に、PasteurとSternbergのそれぞれによって、ヒトの唾液を家兎に皮下注射すると、家兎が敗血症を起こして死亡する菌を見出したとする報告が、全く別個の実験によって発表されました。

Pasteur⁵⁾は狂犬病で死亡した小児の唾液を家兎に接種して、その血液をブイヨン中で培養して双球菌であることを確かめ、それを新しい微生物として1880年12月にフランスの内科学会で発表し、翌年1月に共同研究者との連名で菌名を *Microb septicémique du saliva* として公表しております(註5)。つまり、この菌名からはPasteurが当初の目的としていたことは肺炎の原因微生物を探索するのではなく、唾液

の中に狂犬病の病原体を発見することにあつたように思われます(註6)。

一方、Sternberg⁶⁾は米国の軍隊内で発生する黄熱や腸チフスあるいは結核などの防疫を図る目的で顕微鏡下で唾液を観察しており、その中で自らの唾液を家兎の皮下に接種すると家兎が敗血症を起こして死亡することを見出し、その結果を1881年4月の米国医学誌において公表しております。また、その微小物体は顕微鏡下で観察すると短桿菌状で中央にくびれが見えると記述しております(註7)。

二人の研究者が発見した微生物が同一菌種であるのなら、プライオリティは僅かの差でPasteurにあることになります。しかし、意外なことからPasteurからのクレームが発せられました(註8)。それはPasteurは狂犬病の微生物を発見したと論評した同胞の研究者がいたことによります。Pasteurは猛然

註5: 参考文献5)に関わる原著としては、Pasteurの単名による *Bull Acad de Méd, Paris, 1881; 10: 94-103* を挙げておられる方もありますが、その論文の題名は“Note”なる言葉から始まるフランスの内科学会で口頭発表したもので、ここでは参考文献5)を記載しました。

註6: Pasteurについても記す必要はないのですが、ここでも3点のみを記しておきます。第1点はPasteurはKochと同様に、当時においても多くの科学者の尊敬を受けておりましたが、その反面Pasteurの言葉として「科学には国境はないが、科学者には祖国がある」という文言が今も伝えられているように、誇り高い人物であつたようです。第2点はPasteurの広い科学分野での活躍に比して、細菌学の分野ではKochに比して、後年は水を開けられていたようにも感じます。その原因はKochはゲラチンで固めた固形培地を用いて細菌の研究を行ったのに対し、Pasteurはブイヨンという液体培地にこだわっていたところにあつたようです。このことは細菌研究の原点が示されているように思います。第3点はPasteurは何故狂犬病で死亡した小児の唾液の培養を試みたのかということですが、今では考え難いことですが、当時は狂犬病は流行の域にありました。Pasteurは1880年頃より狂犬病の研究に取り組んでおりますが、1885年には遂に病原体不明のままですが、狂犬病ワクチンの開発に成功しております。狂犬病と唾液から検出された菌との関係については、註8に記すようなエピソードもあります。

註7: Sternbergは南北戦争当時の米国軍医で、軍隊内で発生する黄熱や腸チフスや結核などの防疫に関わる業務を担当しており、顕微鏡で検体を観察する機会が多かつたことも事実ですが、その間に顕微鏡下で肺炎の原因と思われる細菌を見出しております。後年、Kochから「米国細菌学の父親」と称賛されたという記録もありますが、米国で初めて英語の細菌学書を書いた学者とも言われております。彼は彼が見出した菌と同様な菌がPasteurによってオリジナルとして発表されたことに刺激を受けて、彼の論文を米国の医学誌に投稿しています。しかし、彼もまた参考文献6)に記した論文と同じ題名で *Ann Rep Nat bd Health, 1881; 3: 87-108* にも投稿しております。

それにしても成人の唾液にもまた家兎を死に至らしめる微生物が存在していたということは、当時の社会の衛生状態が示されているように思います。何故Sternbergは自らの唾液を家兎に注射したのかということですが、当時腸チフスに罹患する患者が多く、その病因が不明であつたことから、キスすることによって感染するのではないかという考えがあつたようです。前述したように肺炎球菌は小児では常在化していますから、唾液から検出される場合もありますが(本来は上咽頭に生息している菌です)、当時は菌を磨くという習慣はなかつたのでしょうか。現在でも菌を磨いていない老人においては、肺炎が惹起される場合もあります。

註8: Pasteurによる反論は、主として *Bull Acad de méd, Paris* において討論やLetterとして記載されています。参考までに記すと以下の通りです。いずれもPasteurによって原著が発表された同年の記事です。

- i. “Expériences faites avec la salive d’un enfant mort de la rage”, *Bull Acad de méd, Paris, 1881; 2: 61-84.*
- ii. “A propos de l’inoculation de la salive D7un enfant mort de la rage”, *Bull Acad de méd, Paris, 1881; 2: 140-143.*
- iii. “Lettre au Dr Parrot, Paris, 22 mars 1881”, *Bull Acad de méd, Paris, 1881; 2: 380-381.*
- iv. “Lettre a M. le Secrétaire perpétuel de l’Académie de Médecine (a propos d’assertions de M. Colin sur le microbe de la saliva)”, *Bull Acad de méd, Paris, 1881; 2: 716-717.*

本文中に記載した狂犬病の病原微生物発見と論評した同胞の研究者とはivに記されたColinのことです。また、iiiに記載されているParrotとはPasteurの研究室に留学していたドイツの小児科医で、これらの記事は米国のSternbergの目にも当然届いていることとなります。

余談になりますが、同年7月23日発行のBMJの特別通信(パリ発)によりますと、Pasteurは「狂犬病で死亡した小児の唾液から検出された細菌は、健全な成人からも検出されているから、狂犬病の病原体は唾液からは分泌されていないことを意味する。つまり、狂犬病発症の根源は脳にあることが明瞭になった」との論理を展開し、狂犬病に罹患した犬の延髄の一部を健全な犬に接種して狂犬病を発症させている。われわれには考えられない恐るべき発想である。更には「絶食をしているヒトの唾液の中には有害物質がある」と言及している、とある意味では多少の皮肉を混ぜた記事を掲載しております。

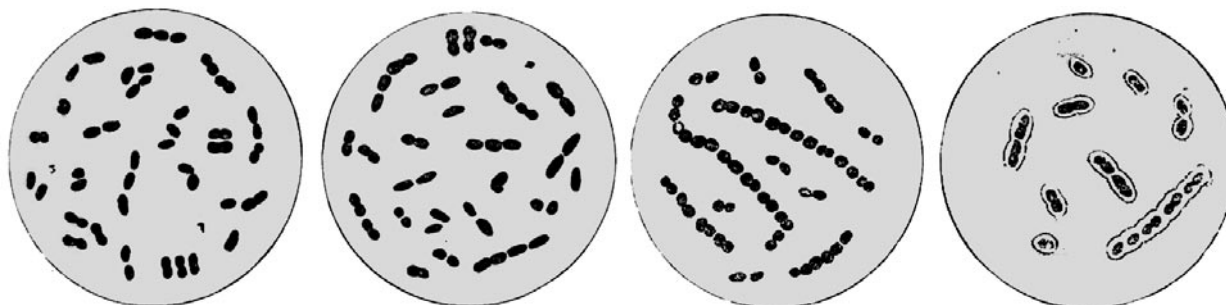


図1

図2

図3

図4

- 図1 正常なヒト由来の唾液を家兎の皮下に接種した際に、家兎の血液から検出された *Micrococcus pasteurii*。
 図2 肺炎発症7日目の患者喀痰を家兎の皮下に接種した際に、家兎の血液から検出された *Micrococcus pasteurii*。
 図3 *Micrococcus pasteurii* を固形培地上で培養した際に観察された連鎖状細菌の出現。
 図4 肺炎患者由来の喀痰を家兎の皮下に接種した際に、家兎の血液から検出された細菌、Friedlander が称する莢膜が見られている。Sternberg GM. Am J M Sc. 1885にSternberg が偉大なる細菌学者 Pasteur に敬意を払って自らが発見した菌を *Micrococcus pasteurii* と称することにした際の論文に掲載。1000 倍に拡大した像と記載されているが、いずれも手書きである。

と反発しましたが、何を思ったのか、その反論の中で“この新しい疾患は敗血症ではない”と述べております。その意図は“Sternberg が見出した正常なヒトの唾液が家兎に敗血症をもたらした微生物は狂犬病と関係がない”ということにあったようですが、このことが更なる誤解を生んだようです。その後、Pasteur は巧妙な言い回しで自らの非を認めておりますが、1885年 Sternberg は偉大な細菌学者 Pasteur のプライオリティを尊重して、これらの微生物を *Micrococcus Pasteuri* と称すると発表しております⁷⁾。しかし、肺炎の原因探求という論理から言えば、Sternberg の方にも僅かながらプライオリティの利はあるようにも思えます。

Pasteur と Sternberg における論理の行き違いの間にも肺炎に関わる微生物の検索は複数の研究者によって続けられております。また、唾液についての追試試験も行われております。しかし、それらの報告の中で、1882年に衝撃的な報告が Freidländer⁸⁾ によって出されました。そのことは、前記した Sternberg が1885年に報告した論文(文献7)の表題にも表示されておりますが、Freidländer は8例の生前の肺炎患者の肺を穿刺して得た肺と胸膜の組織切片をアニリン・ゲンチアナ紫を用いた Weigert-Koch 法によって染色・検鏡し、繊維素に満ちた肺胞の中に球状・楕円形でチェーン状に繋がる双球菌を見出し、1884年には、これらの菌の分離・培養

に成功したと発表しております。ここから Fränkel との大論争が始まるのですが、そのことについては次の号に記します。

文 献

- 1) Koch R. Die Aetiologie der Milzbrand-Krankheit, begründet auf die Entwicklungsgeschichte des *Bacillus Anthracis*. Beitr Biol Pflanzen. 1876; 2: 277-311.
- 2) Krebs E. Beiträge zur Kenntniss der Pathogenen Schizomyceten. Arch Exper Pathol Pharmakol (Leipzig), 1873; 1: 31-443.
- 3) Eberth CJ. Zur Kenntniss der mykotischen Processe. Deutsches Arch klin Med (Leipzig). 1880; 28: 1-42.
- 4) Koch R. Zur Untersuchung von Pathogenen Mittheilungen aus dem kaiserlichen. Gesundheitsampte (Berlin). 1881; 1: 1-48.
- 5) Pasteur L, Chamberland C, Roux E. Sur une maladie nouvelle, provoquée par la salive d'un enfant mort de la rage. Compt rend Acad d sc, 1881; 92: 159-165
- 6) Sternberg GM. A fatal form of septicaemia in the rabbit, produced by the subcutaneous injection of human saliva. An experimental research. Nat Board Health Bull, 1881; 2: 781-783.
- 7) Sternberg GM. The pneumonia-coccus of Friedlander (*Micrococcus Pasteuri*, Sternberg). Am J M Sc, 1885; 90: 106-123
- 8) Friedländler C. Ueber die Schizomyceten bei der acuten fibrösen Pneumonie. Virchow's Arch Pathol Anat Physiol, 1882; 87: 319-324