明治・大正・昭和の細菌学者達

4

志賀 潔 —赤痢菌の発見—

たけ だ よし ふみ
竹 田 美 文
Yoshifumi TAKEDA

朽の功業を後世に伝える」

I. 志賀潔先生顕彰碑

仙台市のオフィス街、仙台市役所と宮城県庁の間にある勾当台公園に、1969年（昭和44年）10月に志賀潔先生遺徳顕彰会が建てた志賀潔の胸像がある。志賀潔先生遺徳顕彰会が昭和45年（1970年）に発行した「生誕百年・赤痢菌発見者志賀潔」によると、発起人代表には、中村敬三、秦藤樹、牛場大蔵、山本郁夫、小林芳人、美甘義夫など、昭和を代表する細菌学者、感染症学者が名を連ねている。

胸像の脇の「志賀潔先生顕彰碑」の碑文は、志賀潔の生涯を簡潔に伝えている。

「先生は1870年12月18日仙台市に生れた仙台市片平丁小学校を経て東京独乙語学校に進み第一高等中学校次いで1896年東京帝国大学医科大学を卒業直ちに伝染病研究所に入り北里柴三郎博士に師事し1897年志賀赤痢菌を発見す時に歳二十七1901年ドイツへ留学パウル・エールリヒ博士に師事し睡眠病トリパノソーマの治療剤トリパンロートを発見して化学療法の魁をなす1905年帰国翌年及び1909年と再度にわたりて極東熱帯病学会に出席し更に1912年ローマに於ける万国結核病学会に日本代表として列席した1920年慶応義塾大学医学部教授となり同年秋請われて朝鮮総督府医院長兼京城医学専門学校長となる更に1929年京城帝国大学総長に任ぜられた先生の功績に対し1944年国家は文化勲章を授与し1949年仙台市は郷党の誇として仙台市名誉市民の称号を贈った1957年1月25日八十八の高齢を以ってその光輝ある生涯を閉じた死に臨み正三位に叙し勲一等瑞宝章を授与された茲に先生の生誕百年を記念して胸像を建立し永くその偉大なる学勲と不

II. 伝染病研究所

北里柴三郎が香港でペスト調査を終え、帰国したのは明治27年（1894年）7月30日であった。8月8日午後、北里は東京帝国大学医科大学生理学教室での東京医学会主催の講演会で、ペスト原因調査についての最初の講演を行った。東京帝国大学医科大学の学生であった志賀は、その講演を聴いた。「この時、北里は羽織袴を召し、歯切れのよい熊本弁と満場を圧する風采態度に聴く者は皆打たれた。緒方教授のPettenkofer流の学説に飽き足らなかった当時学生の志賀潔は、この講演を聴いてこの人こそわが生涯の師であると心に決めた」（中瀬安清：北里柴三郎によるペスト菌発見とその周辺—ペスト菌発見百年に因んで—、日本細菌学雑誌：50巻3号、1995）

2年後の明治29年（1896年）、志賀は東京帝国大学医科大学を卒業し、北里が所長を務める芝区愛宕町に新築した大日本私立衛生会伝染病研究所に入所し、北里の弟子となった。

伝染病研究所に入所した当初の志賀の活動について、高橋功^{*1}の「志賀潔」（法政大学出版局、1957）によると「当初の三ヶ月は北里先生から細菌学と免疫学の講習をうけ、それから一時臨床部長高木友枝の指導を受け、次いで村田昇清に屍体解剖の実地指導を受けた。その後は細菌学の研究に没頭し、研究室に閉じこもることが多かった。」

*1 高橋功は志賀潔の姉の子。アルベルト・シュヴァイツァーに私淑し「シュヴァイツァー博士とともに」の著書がある。

Ⅲ. 赤痢の流行

北里柴三郎が志賀潔に与えた最初の研究テーマは、赤痢の病原研究であった。当時のわが国の赤痢の流行状況について、北里は「本邦に於ける赤痢病流行の状況を察するに明治の初年に在りては一ヶ年間の患者数僅々一千人内外に過ぎざりしか年を逐ふに従ひ漸々増加し近年に在ては其最も多きは十數萬人を算し少きも亦數萬人を下らざるに至れり彼の虎列刺病^{*2}の如きも時々猛劇なる流行を見ることありと雖も之を赤痢病の年々間斷なく流行するに比すれば吾人同胞の被害日を同ふして語るべきにあらず」(北里柴三郎：細菌学雑誌：25号、1897)と書き、赤痢がコレラより公衆衛生学上重要であるとした。

当時の赤痢の実情について、小高健の「傳染病研究所—近代医学開拓の道のり(学会出版センター、1992)」に、次のような記述がある。「赤痢は農民に比較的多く発生した。稲の植付け前に流行した村では、時期遅れに植えられた苗の發育が悪く、植付け後では田が草原となり、刈り入れる時期であれば実った稲が腐った。三眠を終った蚕を河川に棄て、繭を作らせても糸を紡ぐ工女がなく、糸を紡いでも織女がない。仲買人は村に入らず、売りに行けば、赤痢繭、赤痢糸、赤痢絹と言って買いたたかれる。」

ちなみに、当時のわが国のコレラについては、明治12年と明治19年に、患者数がそれぞれ162,637人と155,923人の大流行があったが、明治20年代になると、明治23年の46,019人、明治24年の11,142人、明治28年の55,144人が目立つものの、他の年の患者数は1,000人前後と記録されている(竹田美文、三輪谷俊夫：ピブリオ感染症、医歯薬出版、1982)。

Ⅳ. 「赤痢病原研究第一」

傳染病研究所に入所した翌年、明治30年(1897年)12月25日発行の細菌学雑誌25号に、志賀は赤痢菌発見論文「赤痢病原研究報告第一」を発表した。著者は志賀潔単名である。

この年の赤痢の流行は、志賀の記載によると、「赤痢病は近時本邦に於て最も多く吾人同胞を荼毒する傳染病にして今明治30年亦大に流行し全國殆んと

其侵襲を被らざる所なく6月に始まり12月に入りて漸く終熄を告げんとするに至れり内務省の調査に依れば初發より12月10日に至る全國同病患者の總數は實に89,400餘名にして其の内死者22,300餘名(死亡比例24.9プロセント)を出すにいたりしと云ふ就中我東京府下の如き患者7,000餘名死者2,100餘名に上り其病勢一時猛烈を極めたり」(細菌学雑誌、25号、1897)と凄まじい。

ちなみに、この年、コレラ、赤痢、腸チフス、パラチフス、痘瘡、ジフテリア、ペスト等の傳染病の蔓延を防止する目的で「傳染病予防」が制定されている。

志賀は、傳染病研究所の附属病室に入院した患者を対象として病原菌の探索を行った。「収容患者は7月より12月まで合計34名にして死者8名を出せり是れ實に今回余か研究に供せし人員にして甚た少數なるの感なきに非すと雖も余の研究は之を以て殆んと其目的を達したりと信す」(細菌学雑誌、25号、1897)

Ⅴ. ウィダール反応

志賀が赤痢菌発見を報告した論文(細菌学雑誌、25号、1897)で、「如何にして赤痢病原を決定すべきか」と題して述べた方法論の記述は、注目に値する。

ローベルト・コッホが1882年(明治15年)に結核菌を発見した時に提唱した病原菌発見の原則(コッホの3原則)は、志賀が赤痢菌病原の研究に取り組んだ1897年(明治30年)には、すでに細菌学の定説となっていた。志賀もその事実を「従来の細菌学上の定則により一病原を定んと欲するには左の三則に適應するものたるを要するに過ぎざりし(一)常に各患者に存在するものなるべきこと(二)他の患者に存在せざるものなるべきこと(三)健躰には決して存在せざるものなるべきこと」と認めた上で、「然れども此三則に據るも猶ほ確斷に苦むものあり赤痢病原の如きは實に其好例なり昨年の末に至り所謂ウィタール氏反應の世に出て、より殆んと第四則を作らんとせり(四)罹病中或は快復後に於ける患者の血清に凝集作用あり而して他の血清には此作用を有せざれば該反應を呈するものは獨り其疾病と親密なる關係を有すること」と、赤痢病原の研究にウィダール反應の原理を応用することを考え

*2 コレラのこと

た。しかしいっぽうで、「此凝集反應は總ての病原菌に應用し得るや否やは未だ確言するを得ず」と不安を述べつつも、「八月六日初めて一患者（小林某）全治後の血清を得たり是に於て下記の方法により熱心に検索に従事したる結果遂に赤痢患者の糞便中に其血清に對して凝集作用を呈する一種の細菌あると確認せり爾來益々多數の血清を得て之を精索したるに毎常其誤なきを證するを得たり」と、34名の患者の糞便及び2名の死者の腸壁、腸間膜腺等より「此四則を以て其標準と為したるに幸に遂に一種の桿菌を発見し以て此目的を達することを得たり乃ち之を名けて赤痢菌 *Bacillus dysentericus* と曰ふ蓋し其赤痢病原なるへきは余の固く信して疑はざる所にして此名稱を附するも敢て不當ならざるべし」とした。

志賀が報告した免疫学的実験の詳細を、以下に要約する。

志賀が「下記の方法」と記した方法は、「懸滴法」と「肉眼的検査法」である。まず「懸滴法」では、肉汁で10倍希釈した血清と、患者糞便を寒天斜面で24時間培養して生じたコロニーとをスライドガラス上で混和し、顕微鏡下で凝集を観察した。また「肉眼的検査法」では、例えば30倍希釈した血清での反応を観察する場合は、消毒試験管に注入した2.9グラムの肉汁と、患者糞便を寒天斜面で24時間培養して生じたコロニーの白金耳を良く混和し、その混和液に血清0.1グラムを入れて凝集の有無を観察した。かくして得た赤痢病原菌について、以下の確認試験が詳細に記載されている。すなわち、(1)患者25名から採取した血清との凝集反応の確認、(2)健康者12名からの血清との凝集反応陰性の確認、(3)腸チフス患者3名、急性腸カタル患者2名、慢性腸カタル患者1名、脚気患者3名の血清との凝集反応陰性の確認、(4)牛、羊、兎、鼠、猫、モルモット、鶏、鳩の血清との凝集反応陰性の確認、(5)分離した赤痢菌が、腸チフス血清、破傷風血清、コレラ血清、ジフテリア血清と凝集反応陰性の確認、(6)腸チフス菌が赤痢血清と凝集反応陰性の確認及び赤痢患者、健康者、腸チフス患者、脚気患者から分離した大腸菌が赤痢血清と凝集反応陰性の確認。さらに、今後詳細な研究が事項として、赤痢患者の回復期と全治後の尿及び乳汁が赤痢菌と凝集するかいなかを挙げ、また(1)赤痢患者の糞便中に赤痢血清及び健康者の血清と凝集する大腸菌が存在すること、(2)

赤痢患者の糞便中に、赤痢菌と性状の異なる桿菌が存在することにも言及している。

腸チフス・パラチフスの診断法として知られているウィダール反応は、1896年（明治29年）6月、ウィダール（Georges-Fernand Widal, 1862-1929）が、腸チフスの診断法として、*Bull. et mem. Soc. des Hopitaux de Paris* に発表した。赤痢の病原研究にウィダール反応を応用した経緯について、小高健の「傳染病研究所—近代医学開拓の道のり」（学会出版センター、1992）に記述がある。「老年になってから志賀は赤痢菌発見当時の思い出を話すことが何度もあったが、話が微妙に異なっている。“将来この種の免疫反応が未確定の病原菌に対して決め手になるだろうということ”を北里から聞いて知っていた”、“偶々ある日図書室でウィダールの論文を読み、これが赤痢菌に應用できるだろうと北里に話して了承をとった”、あるいは“北島（多一）がこの方法で赤痢菌を採っており、志賀らに見せていた。北島が洋行することになったので、そのお残りをそっくり頂戴することになった”」。さらに小高健は「日本近代医学史」（考古堂、2011）、で、「最も信用できる話は北里の一周年追悼会で（志賀が）話したものである。それによると、先輩の北島多一がすでにこの方法で赤痢菌が見つかることを確認していたが、北島が留学することになったので、志賀がこれを引き継いだという」

VI. 赤痢菌の属名 *Shigella*

赤痢菌の発見を細菌学雑誌（25号、1897）に発表した翌年、1898年、志賀は *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten* 23巻に「Über den Erreger der Dysenterie in Japan」と題して、赤痢菌発見の短い論文をドイツ語で発表した。志賀による赤痢菌の発見論文として国際的に認められている論文である。

細菌分類学の聖書ともいべき *Bergey's Manual of Systemic Bacteriology* の *Shigella* の項（Vol. 1, 1985）には、*Shigella* named after K. Shiga, the Japanese bacteriologist who first discovered the dysentery bacillus と記されている。病原細菌の属名に日本人の名前が使われている唯一の例である。

VII. 赤痢ワクチン

赤痢菌発見論文(細菌学雑誌、25号、1897)のなかで、志賀は、赤痢ワクチンを試作し、自家実験に供した実験経過を詳細に記載している。当時すでに、コレラ菌及び腸チフス菌の死菌ワクチンのヒトでの有効性が報告されていたことから、志賀は、培養した赤痢菌を60度で加熱した死菌を、自らの背中に接種した。

「11月27日午前11時、斜面培養菌を殺菌して背中に接種。接種時体温36度9分。午後身体の違和感、頭部重圧感、注射部腫脹感。夜、体温38度6分、前身疲労感、注射部位が手掌大に浸潤、赤色にやや隆起、腰痛、甚だしく発汗後体温が下がる。食欲は通常通り。

11月28日、体温は朝38度、午後37度4分。平日通り過ごす。

11月29日、体温平熱、午後入浴。

11月30日～12月1日、午後頭部重圧感あり。

12月2日、軽い頭痛、注射部疼痛、午後体温が38度。食欲は通常通り。

12月3日、午後体温が38度7分に達し、仕事を手につかず。

12月4日、正午頃悪寒、午後2時の体温38度9分。

12月6日になるも体温下がらず。注射部に波動があるため切開。皮下の浸潤の厚さ約2cm。深部の膿層を圧迫し、血液混じりの膿を出す。「血液膿汁ヨリ培養ヲ試ムルニ一モ菌ノ発生ヲ見ス全ク菌体ノ毒素ニ因リテ發セシ浸潤ナリ」

12月7日 体温平熱、その他の症状も消褪。ただし局所の浸潤は消えず。10分の1希釈血清の懸滴検査で凝集反応が陽性。」

以上の自家実験の結果、志賀は、赤痢菌はコレラ菌や腸チフス菌に比べて毒性が大きいので、赤痢菌ワクチンの多量の接種は危険ではないが、業務を少なからず妨げると結論している。

志賀の孫、志賀逸夫(元慶應義塾大学医学部放射線科)は筆者の大阪大学医学部の同級生であるが、この自家実験の際に志賀の背中に出来た癍痕が、生

涯残っていたと筆者に語ったことがある。また小高健の「伝染病研究所—近代医学開拓の道のり」(学会出版センター、1992)によると、昭和32年(1957年)に志賀が聖路加病院に入院した時、橋本寛敏院長が志賀の背中の癍痕を写真撮影したという。

VIII. Shiga toxin

志賀が殺菌赤痢菌をワクチンとして自家実験に供した時、背中の注射部位に生じた浸潤を、志賀は「菌体ノ毒素ニ因リテ發セシ浸潤ナリ」と記録した。当時、「毒素」の性状については記載がなかったが、1920年になると、*Shigella dysenteriae*が神経症状の原因となる蛋白性毒素を産生することが報告され、神経毒と呼ばれた。その後、志賀赤痢菌の産生する神経毒は、ウサギに注射すると四肢に麻痺が起こり、下痢を伴って死亡することが明らかになり、*Shigella dysenteriae*毒素、致死毒、細胞毒などと呼ばれるようになった。

この毒素に対する動物の感受性は、動物種によって相当の差がある。ウサギが最も感受性が高い。ヒトの感受性は正確には分からないが、致死量は0.1マイクログラム以下であると推定されている。おそらくこの毒素は、細菌毒素の中で、破傷風毒素、ボツリヌス毒素とともに、ヒトに対してもっとも致死性の強い毒素と考えられる。この毒素は耐熱性で、60度C、10分の加熱によっても活性が殆ど失われない。志賀が赤痢ワクチンの自家実験をした際の注射部位の浸潤は、この毒素による可能性がある。

この毒素がShiga toxin(志賀毒素)と広く呼ばれるようになったのは、平成8年(1996年)、腸管出血性大腸菌感染症がわが国だけでなく世界中で大流行した時からである。腸管出血性大腸菌が産生するペロ毒素と呼ばれる2種類の毒素の1つのアミノ酸一次構造が、志賀毒素と全く同じであることが分かったからである。

「Shiga toxin(志賀毒素)」の名は、赤痢菌の属名「*Shigella*」とともに、志賀の功績として、細菌学史に永遠に残る。