

明治・大正・昭和の細菌学者達



野口英世—その2

たけ だ よし ふみ
竹田美文
Yoshifumi TAKEDA

I. 黄熱病

1. プレセットの伝記「野口英世」

「なかのとおるの生命科学者の伝記を読む」(仲野徹：秀潤社、2011)の中の一章「野口英世・一個の男子か不徳義漢か」に、“イザベル・R・プレセットの『野口英世』は「偶像視でも偶像破壊でもない野口像」をあますことなく記録した野口伝記の最高峰である。プレセット女史は、野口を直接知る人へのインタビューを含めてアメリカで一次資料を渉猟したというだけのことはあり、アメリカの野口、すなわち、科学者としての野口についての記載がとりわけ素晴らしい。また、この本は、神戸大学医学部精神科の教授であったエッセイストとしても名高い中井久夫と、その友人である英文学者柘矢好弘の共訳であり、翻訳とは思えない素晴らしい文章で読むことができる”とある。ちなみに、プレセット女史はその著の「著者のはしがきと感謝のことば」の文中で、「私の父は、野口の梅毒病原体の初期研究が進行中の時、さるニューヨーク州立精神病院の臨床部長であった。父は野口に研究用の病理標本を提供し、野口のほうは、この州立病院の臨床と研究のための実験室をつくるのを手伝った。当時父と野口の間には親しい交流があったが、それは私が生まれる前のことである。だが、私は野口の話の聞かされながら大人になった」と書いている。

仲野徹が激賞するイザベル・R・プレセットの「野口英世」(中井久夫・柘矢好弘訳：星和書店、1987)の中に、1918年7月、野口英世が南米エクアドルの首都グアヤキルに向かった当時の黄熱病研究の状

況についての記述がある。「世界最初に実施されたキューバにおける研究が、すでに黄熱病がネッタイシマカ *Aedes aegypti* によって媒介されることを証明していた。また、病原体は既存の濾過器^{*1}のすべてを通りぬけることもわかっていた。当時の定義によると「ウイルス」ということになる。さらに、病原体が血液中に証明されるのは発病後三、四日目にかぎられることも証明されていた。」

2. ウォルター・リード調査団

1906年5月に出版された“Walter Reed and Yellow Fever” (Howard A. Kelly, The Medical Standard Book Co.) は、初期の黄熱病研究の歴史とともに、ハバナでのウォルター・リード調査団の活躍を詳しく記している。以下に、筆者の興味に基づいて、同書の記述を抜粋要約する。

黄熱病を蚊が媒介することを最初に報告したのは、ハバナのフィンレイ (Carlos J. Finlay, 1833 ~ 1915) で、1881年8月11日にハバナ王立アカデミーにおいて“The Mosquito Hypothetically Considered as the Agent of Transmission of Yellow Fever”と題した発表を行った。次いで1885年、リオデジャネイロのフレイヤー (Domingo Freier) が *Cryptococcus*

*1 液体中の細菌を除去する濾過の目的で、細菌学の領域でセルローズ等を素材とする濾過膜が使われるようになったのは、1950~60年代以降である。それ以前は、磁器製のシャンペラン濾過器とベルケフェルト濾過器、陶器製のザイツ濾過器が使われていた。シャンペラン濾過器は、バストゥール研究所のシャンペラン (Charles Edouard Chamberland, 1851-1908) が1884年に開発したと記録されている。ベルケフェルト濾過器は、ドイツのベルケフェルト (Wilhelm Berkefeld, 1836-1897) が1891年に開発し、1922年にはベルケフェルト自身が会社を創設してベルケフェルト濾過器の普及を計った。いっぽうザイツ濾過器は素材が珪藻土の陶器製で、開発者はドイツの細菌学者ザイツ (Ernest Seitz, 1885-?) である。いずれも、19世紀末頃から20世紀前半にかけて、細菌学の研究に汎用された。本稿で「濾過器」とあるのは、上記3種類の濾過器のことである。

zanthogenicus と名付けた微生物を病原体とした。

当時のアメリカの医学研究は、パストゥールとコッホを頂点とするヨーロッパの医学研究（細菌学の研究）の後塵を拝していた。その中であって、コッホに「アメリカ細菌学の父」と称された陸軍軍医スタンバーグ（George Miller Sternberg, 1838～1915）の存在があった。1887年、リオデジャネイロに赴いたスタンバーグは、フレイヤーの *Cryptococcus zanthogenicus* が *Streptococcus pyogenes albus* であるとし、黄熱病の病原体であることを否定した。

10年後の1897年、イタリアのサナレリ（Giuseppe Sanarelli）は、British Medical Journal に *Bacillus icteroides* と名付けた細菌が黄熱病の病原体であると発表した。この発表を受けて、米国陸軍軍医総監の地位に就いていたスタンバーグは、リード（Walter Reed, 1851～1902）とキャロル（James Carroll）に、サナレリの *Bacillus icteroides* の研究を命じた。そしてリードらは、*Bacillus icteroides* は *Bacillus of hog-cholera* の一種であり、黄熱病の患者に感染しているとしても二次感染であると結論した。

1900年の初め頃、ハバナに駐留するアメリカ陸軍軍隊で、黄熱病が発生し、夏になると流行が拡大した。スタンバーグ軍医総監は、リードを団長とする調査団をハバナに派遣し、黄熱病制圧の任に当たさせた。キャロルも調査団の一員として加わった。リード調査団はハバナにおいて、以下に述べる重要な成果を挙げた。

- i. 蚊が黄熱病を媒介するとしてフィンレイの説を人体実験によって証明した。
- ii. 黄熱病の患者を刺した蚊が健康人に媒介するには、12日以上時間が必要である。
- iii. 黄熱病の流行を防ぐ最も有効な方法は、蚊の駆除と黄熱病患者が蚊に刺されないようにすることである。

リード調査団は、ハバナにおいて「黄熱病をいかに制圧するか」という初期の調査目的を達成したが、アメリカに帰国後も、未解決の病原体の発見に取り組んだ。

実は黄熱病の病原体について、スタンバーグが1892年に、自らの著書“Manual of Bacteriology”に「黄熱病の病原体は、細菌とは全く異なる種類の微生物、あるいは顕微鏡では見えない、あるいは細菌学者が行っている通常の染色法では組織中の存在が

証明できない微生物である可能性がある」と記述している。さらに、1901年の初夏、ジョンズ・ホプキンス大学のウエルチ（William H. Welch）は、リードに、ドイツのレフラーとフォルシュが「畜牛の口蹄疫の病原体が磁器濾過器を通過すること、従って顕微鏡で見つけるには小さすぎることを証明した」「人や動物のある種の感染症、例えば天然痘、猩紅熱、麻疹、牛疫などは、同じ種類の微生物が原因かもしれない」と報告したことを伝えた。

1901年夏、キャロルはハバナ近郊の流行地に赴き、病原体を発見することを目的として、少量の患者血液を健康人に接種して感染を確かめる実験を行った。そして、1902年2月22日発行の American Medicine に“The Etiology of Yellow Fever : A Supplemental Note”と題して発表した論文の結論に「総ての細菌を除去できる濾過器をあらかじめ通過させた患者血清が、黄熱病を発症させるということは、極めて重要で興味深いことである。このような状況下で、通常の潜伏期を経て黄熱病が発症するということについては、一つには、濾過した血清中に発症可能な毒素が含まれているか、もう一つには、ベルケフェルトの濾過器の穴を容易に通過できる小さいサイズの黄熱病病原体が存在するか、どちらかである」と述べている。

J. Bordley, III. and A. M. Harvey の“Two Centuries of American Medicine, 1776-1976”（W. B. Saunders Co., 1976）の“Yellow fever”の項には、ウォルター・リード調査団の業績を“one of the great achievements of medicine”と讃える記述がある。

3. ロックフェラー財団の黄熱病根絶プロジェクト

ロックフェラー一世（John Davidson Rockefeller, Sr., 1839～1937）が1901年にロックフェラー医学研究所を創設した経緯については、すでに述べた（モダンメディア、第61巻2号、2015）。1913年になって、ロックフェラー一世は、「人類の福祉の増進と教育」を目的とした慈善事業を行うため、ロックフェラー財団を創設した。そして、「黄熱病根絶」を人類の福祉の増進のための基幹事業の第一号とした。

イザベル・プレセットの「野口英世」（前出）によると、「1916年、当時合衆国陸軍軍医総監となっていたゴース軍医中將は財団のために南米の黄熱病を調査する隊の隊長となった。調査隊は南米の調査

に六ヶ月をついやした。調査隊はエクアドルのグアヤキル市が黄熱病の流行の中心の一つであることをつきとめて、この市から蚊絶滅計画を開始すべきだという勧告をだした。第一次大戦の勃発のために計画は棚上げとなったが、ゴーガスは1918年に陸軍を退役するとロックフェラー財団黄熱病計画の責任者に就任した。彼はまずグアヤキル特別調査隊員の人選に着手した。(中略)隊長にはアーサー・ケンドールを招いた。病理学者でノースウェスタン大学の医学部長をつとめていたが、ゴーガスとはパナマでいっしょにはたらいっていた仲であり、熱血漢であるが同時に人のところをとらえるのが上手だった。臨床担当はチャールズ・エリオット、化学担当はハーマン・レーデンボー。いずれもノースウェスタン大学である。細菌学担当が野口だった。ゴーガスは野口のワイル氏病原体にかんする細菌の仕事の評価して彼をえらんだ。(中略)病原体そのものは同定されていなかったが、病原体がスピロヘータであろうという予測があって、ゴーガスもそれを支持する派であった。フレクスナーは黄熱病計画の策定期間をつうじて財団理事会の積極分子だったが、ほぼ同一の見解だったようである。この期間にフレクスナーはワイル氏病の研究を強力に推進しているのである。この疾患のスピロヘータ発見を報じる日本の論文をいちやく取り寄せ、自分が編集者をつとめている雑誌に掲載し、さらに病原体をはるばる日本から取り寄せるように手配している。]

4. 野口英世とグアヤキル

野口英世は、1918年7月から約5カ月の間、ロックフェラー財団の「蚊絶滅計画」プロジェクトの一員として、グアヤキルに滞在し、病原体の調査研究を行った。アメリカへ帰国後も継続して行った実験結果も含めて、1919年からの3年間に *Journal of Experimental Medicine* に掲載された論文は13編にのぼる。以下に、そのうちの第1報から第9報までの論文を要約した。

i. グアヤキルの黄熱病病院(院長: Wenceslao Pareja)に入院した172例の患者を研究対象とした。これらの患者の臨床症状、病理所見については、従来報告されている症状、所見以外の新しいものはない。すなわち、グアヤキルの黄熱病患者に特異な症状はなく、すべての点で従来

の患者と同じである。

- ii. 黄熱病患者27例の血液を74匹のモルモットの腹腔内に接種した結果、6例の患者からの血液が8匹のモルモットに、ヒトの黄熱病の症状を惹起した。
- iii. モルモットを発症させる患者血液中に、稲田と井戸が報告した *Leptospira icterohaemorrhagiae* に形状が類似するスピロヘータを確認した。
- iv. 11例の患者のうち3例から、当該スピロヘータを分離培養し、形状から *Leptospira* 属菌と同定し、*L. icteroides* と名付けた。
- v. *L. icteroides* の純培養菌をモルモットに接種したところ典型的な黄熱病の症状を起こした。
- vi. 27例の黄熱病患者の血液を調べた結果、3例の血液中に *L. icteroides* を確認した。

以上の要約の中で、筆者は、①現地の医師が黄熱病と診断した患者を研究材料とした、②コッホの三原則の第一項である「特定の菌がその感染症の原因であるとする場合、当該特定の菌が当該感染症の総ての患者から分離されなければならない」を満たしていない、③ワイル病の病原体である *L. icterohaemorrhagiae* と *L. icteroides* の形状が類似していることを認めながら形状が異なることを根拠に黄熱病の原因菌を *L. icteroides* と結論している、の3点に強い関心を持つ。

第1報から第8報を *J. Experimental Medicine* が受理したのは、1919年3月14日から同年5月16日までの約2カ月の間で、第9報の受理は1カ月半後の7月3日である。

第9報の受理から4カ月半経った同年11月18日、*J. Experimental Medicine* は第10報と第11報を受理している。そのうち“Etiology of Yellow Fever. X. Comparative immunological studies on *Leptospira icteroides* and *Leptospira icterohaemorrhagiae*”と題した第10報は、野口英世の黄熱病に関する多数の論文の中で、最も重要であると筆者は考える。まず、“Summary and Conclusions”の書き出しに“a filterable microorganism belonging to the genus *Leptospira* (レプトスピラ属の濾過性微生物)”とあり、*L. icteroides* が濾過性であるとしている。しかし、本文中に濾過性に関するデータは見当たらない。さらに、*L. icteroides* と *L. icterohaemorrhagiae* の関係を決めるのは容易なことではないと書き、結論として免疫

学的に両者は異なるけれども非常に関連性があると、歯切れが悪い。

野口英世は、現地の臨床家が黄熱病であるとした患者から分離した病原体 *L. icteroides* がワイル病の病原体 *L. icterohaemorrhagiae* と類似していることを認めたものの、その事実から、患者がワイル病であることは認めなかった。

しかし筆者は、野口英世の数多くの論文から引き出せる結論は「野口英世がグアヤキルで研究したのは黄熱病ではなくワイル病であった」とするのが妥当であって、「野口英世の黄熱病病原体発見の報告は誤りである」とするのは、非難の感情が込められたコメントであると考えられる。

とはいえ、野口英世は何故「病原体は汙過性である」としたのか、考察が必要である。

5. 汙過性病原体

先に述べたが、レフラーとフォルシュは畜牛の口蹄疫の病原体が磁器汙過器を通過することを発見し、“filterable virus (汙過性病原体) と呼んだ。1898年のことである。当時彼らは、汙過性病原体は小さい細菌と考えていて、現在の「ウイルス」の概念とは異なるものであった。病原微生物としてのウイルス (virus) の概念が確立するのは、1935年にスタンレー (Wendell Meredith Stanley) がタバコモザイクウイルスの結晶化の成功を報告した以降である。

野口英世がデンマーク国立血清研究所のマドセンに宛てた1918年10月26日付の手紙に「病原体は黄熱病患者の血液と組織内及び実験動物内に発見されます。暗視野顕微鏡で見ることができ、汙過性です」とある (野口英世の書簡集 II、野口英世記念会、1989)。グアヤキルに滞在中に出した手紙である。「レプトスピラ属の汙過性微生物」という記述は、上述のように、*J. Experimental Medicine* に発表した第10報で始めて記載されているが、研究のかなり初期から「レプトスピラ属の汙過性微生物」の存在を信じていたと思われる。

思うに、レフラーとフォルシュにしても、野口英世にしても、彼らが観察した「汙過性微生物」が汙過器を通過する細菌より小さい微生物と予想していたものの、その大きさがナノメートルのオーダーであることを予想していなかった、というより、想像すらできなかったのではなかろうか。従って、技術

を改良すれば、すなわち、顕微鏡の拡大率をより高めるとか、あるいは被検材料を工夫すれば、顕微鏡で観察できると信じていたのではないだろうか。

グアヤキルからアメリカに戻って約10年経った1927年 (昭和2年) 10月22日、野口英世は、汙過性の病原体を追い求めて、黄熱病の流行地、西アフリカの黄金海岸 (現ガーナ共和国) のアクラへ旅立った。

アクラ滞在中、野口英世はニューヨークのメアリー夫人に何通かの手紙を出している (野口英世の書簡集 II、前出)。1928年 (昭和3年) 4月7日の日付の手紙がメアリー夫人に宛てた最後の手紙である。その中で英世は、「黄熱病の病原体を発見した。このことを所長に報告し、5月末には帰国の予定です」と書いている。しかし、野口英世は翌月、5月21日、アクラで黄熱病に罹り斃れた。研究の記録が全く残っていない。野口英世がアクラで何を観察したか、何を発見したか、知る由もない。残念である。

II. オロヤ熱の研究

野口英世がオロヤ熱の研究を始めたのは、アフリカの黄金海岸に旅立つ3年前、1925年のことだった。

オロヤ熱は、南米のペルー、エクアドル、コロンビアの標高800メートルから2,500メートルの山中で流行する風土病で、この地域にのみ生息するサシチョウバエが媒介する。病気は急性期と慢性期で症状が違い、感染後の急性期は発熱と溶血性貧血が特徴で、死亡率が高く、約10日で死亡する。一方、死亡を免れた患者や急性期の症状が軽かった患者は、慢性期に入ると皮膚に独特の疣が出る。疣の形はインカ帝国以前のペルーの人たちが作っていた壺に似ていて、ペルー疣と呼ばれ、16世紀にスペインがペルーのインカ帝国を滅ぼした頃にすでに記録されている。

1870年、ペルーの首都リマからアンデスの山中の炭坑町オロヤへ通じるアンデス横断鉄道の建設従事者たち何千人もが、原因不明の熱性疾患に罹って死亡するという事件が起こった。状況から判断して、おそらく伝染性の病気と考えられ、オロヤ熱と呼ばれるようになった。

1880年代、ヨーロッパでの近代細菌学の勃興の流れの中で、ペルー疣とオロヤ熱が同じ病原体で起

こる病気ではないかと考える研究者が出てきた。1885年、リマのサン・マルコス大学の医学生ダニエル・カリオンは、症状が全く違うオロヤ熱とペルー疣が同じ病原体によることを信じる事が出来ず、実験的にその考えを証明するため、ペルー疣から絞り出した血液性の液体を自らの両腕に接種した。そして3週間後典型的なオロヤ熱を発症し、死亡した。カリオンのこの自家人体実験は、オロヤ熱とペルー疣が同じ病気であることを示唆することになったが、そのことが国際的には広く信じられるようにはならなかった。ちなみに、医学の教科書にオロヤ熱として記載されているこの病気を、ペルーでは現在でもオロヤ熱とは呼ばず、カリオン病と呼んでいる。

約20年後の1909年、ペルーの医師アルベルト・バルトンが、オロヤ熱の患者の赤血球中にバクテリア様の微生物を見つけて報告した。4年後の1913年、ハーバード大学のオロヤ熱調査団がペルーを訪れ、バルトンの報告を確認し、その微生物に *Bartonella bacilliformis* と名付けた。しかしハーバード大学調査団は、*B. bacilliformis* をオロヤ熱の病原体であると断定しなかったばかりでなく、オロヤ熱とペルー疣とは2つの異なる病気であると結論した。

1920年、野口英世は初めてペルーを訪れた。ペルー政府の招聘で黄熱病制圧がその目的であった

が、この時、野口英世はオロヤ熱に興味を持ったと考えられる。野口英世がオロヤ熱の研究を本格的に始めたのは5年後の1925年、ペルーのテレマコ・バティスティニがロックフェラー医学研究所の野口英世の研究室の一員に加わった時である。まず、患者から分離した *B. bacilliformis* の試験管内純培養に成功し、次いでペルー疣から *B. bacilliformis* を分離し、さらに試験管内で純培養した菌をサルに接種してオロヤ熱独特の溶血性貧血とペルー疣を発生させることに成功した。

先にハーバード調査団が否定した「オロヤ熱とペルー疣の病原体が同一である」という仮説を明確に証明した15篇の論文が、1926年から1928年の間に *J. Experimental Medicine* に掲載されている。

野口英世は1927年10月アフリカへ出発する時、オロヤ熱を媒介するサシチョウバエの研究を続行するため、弟子のシャノンにペルーへ派遣した。シャノンは現地で集めたサシチョウバエの中に2種の新しいサシチョウバエを見つけた。その1つを *Phlebotomus noguchii* と名づけた論文は、H. Noguchi, R. C. Shannon, E. B. Tilden and J. R. Tyler の名で、*Journal of Experimental Medicine* に1929年に掲載された。しかし、その前年アクラで斃れた野口英世は、その論文を見ることはなかった。