

研究覚書

—難治性疾患の病態、発生要因の解明と予防—
学際的研究と疫学の役割



青木國雄 著

研究覚書

－ 難治性疾患の病態、発生要因の解明と予防 －
学際的研究と疫学の役割

研究覚書

－ 難治性疾患の病態、発生要因の解明と予防 － 学際的研究と疫学の役割

目次

はじめに.....	1
スモン病	流行小史、大型の学際研究、原因の検証、薬害訴訟、国際薬害会議、薬剤副作用のサーベイランス、社会福祉対策の確立.. 3
再生不良性貧血	疾病小史、学際的研究、死亡統計の活用、臨床疫学知見、薬剤など外的発生要因、先天的要因、血液・造血疾患での地位、国際比較 38
血友病	史的エピソード、学際的研究、病型別頻度と病態、宿主要因、治療法の進歩と輸血アクシデント、予防の可能性 55
多発性硬化症	環境要因（地域・人種・移民）、自己免疫、遺伝子の関与と治療法への道 72
サルコイドーシス	半世紀の研究成果と病因の発見 83
附	結核症の全国患者調査 97 肺結核症の病型分類 100 結核菌の病原性とその変異 103
結核症と遺伝子要因	発症・進展に関与する遺伝因子 AhR protein..... 108
先天奇形	宿主要因と環境要因、予防の可能性 113
自殺	環境要因と予防の可能性 133
終わりに.....	146
予防医学広報事業団（青木平八郎・國雄記念）について.....	147

はじめに

医学研究の目的は診断・治療の確立と予防である。最近増加している慢性疾患の発生関連要因は数多く、複合し、加齢とともに修飾されている。疾病は高齢者に多く、疾病成立の機序解明や対策は容易ではない。それでも循環器疾患や悪性新生物は長年の努力で、発生要因解明と予防対策は徐々に進展しているので、解決の道はあるわけである。

1970年代には頻度の低い慢性の難治性疾患は、病態究明や発生機序の研究は難しく、臨床的対応は極めて未熟で、患者は闘病に苦しんだ。予防方法などは糸口も見えない時代であった。1969年、スモン病という原因不明の流行病に対し大型の学際的研究が組織され、全国的な共同研究が行われた。病態や発生要因について多くの成果が上がったが、原因は長く不明であった。欧州の製薬会社から広く服用されていた薬剤キノホルムに脊髄神経系の障害があったとの情報を機に、キノホルムとの関連が精力的に検討され、ほぼ原因と確認された。証拠はまだ不十分であったが、キノホルム販売を禁止すると、患者の新発生はなくなった。その後、因果関係究明についてさらに研究がすすめられ、キノホルム原因説が確定した。ただ、治療は対症療法しかなく、病苦を軽減するための新しい医療社会福祉システムが出来上がり、新しい患者対策ができあがったのは、大きな進歩であった。

この経験から、日本の厚生省は発生頻度が低く、心身の苦痛が著しい難治性疾患についても大型の学際研究による解決を目指し、まず、8つの難治性疾患を特定し、医療費の公費負担をベースに学際的な治療研究と原因究明の研究班を組織した。この学際研究には私ども疫学者も加えられた。この研究助成事業はかなりの成果を上げ、次々に新しい疾患を加え、20年以上にわたり継続された。

最初に特定された8疾患について多くの研究成果が残されているが、半世紀を経て、研究に努力された研究者の多くは世を去り、成果は忘れさられつつある。この研究グループによる方法論の開発や、因果関係の検証経験、特に疫学研究は貴重であり、現在まで生き残った研究担当者が分かりやすく総括、記録し、卒後研修などの資として残すのは意義のあることと考えた。すべてを記述することは難しいので、疫学面で参加した筆者が、まず難治の4疾患について、発生要因、予防に関連する主要な事項をまとめてみた。できるだけ偏りを少なくしようと努力したが、不十分な点をご批判を仰ぎたい。また付記した文献を参照して全体的な成果を知っていただきたい。

さて、ここに記載した特定疾患の全国患者調査は、推計学的なサンプル調査ではなく、実用的な方法をとった。頻度が低すぎたからである。それで、推計学を基礎としたサンプル調査による全国患者調査法として、かつて、頻度の高い結核症で実施された全国結核実態調査を紹介した。何らかの参考になると思ったからである。これに関連して、全国的な患者調査に必要な疾病の病型分類法について、結核症調査の例を載せた。なお、筆者は結核症の疫学研究からスタートしたので、病因である結核菌の変異や最近発表された結核症の遺伝子研究について追記した。病因の変異や、宿主要因は疫学調査で極めて重要であり、今後の研究

の参考になると考えて掲載した。これに加え、わが国では研究が乏しかった先天奇形予防について米国や名古屋での研究や、疫学研究が困難だった自殺予防について、欧米の研究成果を紹介させていただいた。宿主要因が大きな役割を演じているからである。

なお、ここに取り上げた内容の大部分は、すでに健康文化振興財団の機関紙「健康文化」に2010年から2018年の間に連載したものが基礎になっており、財団の許可をいただいて、訂正、加筆したものである。健康文化財団（林誠太理事長）と歴代の編集長に心から感謝を申し上げる次第である。

スモン病

流行小史、大型の学際研究、原因の検証、薬害訴訟、国際薬害会議、 薬剤副作用のサーベイランス、社会福祉対策の確立

1960年代に流行したスモン病は、胃腸薬による薬剤中毒で、長く原因が究明できず、学際的研究でようやく解決に至った。わが国初めての大規模な薬害事件で、訴訟もあり、国際的にも大きな論争を巻き起こした。この事件についてはすでに多くの報告書があるが、半世紀を経て風化しつつあり、あえてここに研究経過の全貌をまとめ記録し、参考になればと考えた。病因確定後の国際的な因果関係の討論、薬害裁判、治療法に乏しい患者対策として、このリハビリテーションを含む総合的な社会福祉対策が出来上がったのも、医療界にとって歴史的な出来事であった。

スモン病流行小史

スモン病は1955年前後から国内各地で散発的に流行した病で、SMONとはSubacute Myelo-Optico Neuropathyの頭文字をとった略称である。この病は、脊髄、視神経障害を伴う亜急性の末梢神経障害である。何年にもわたり不規則な流行があり、多くの研究が行われたが、原因を解明できなかった。治療法はなく、患者の心身の苦痛が大きく、速い解決が迫られていた。1969年厚生省の補助金による学際的な調査研究班が組織され、広域の研究が始まり、「キノホルムという薬剤には脊髄神経障害の副作用が報告されている」という製薬会社の情報がきっかけで、研究が進展し、原因として同定された。この薬は普通の胃腸薬であり、処方した医師は上記の神経系の副作用など全く予想していなかった。スモン病が多発しても、投薬が続けられ、患者発生が続いた。この病については非常に多くの文献があり、ここで繰り返す必要はないかもしれないが、この悲劇は風化しつつあり、あえてその流行の実態と病因究明の経緯、社会福祉をめぐる問題点を総括した。

病態、わが国の研究経過

この病はSubacute Myelo-Optico-Neuropathy—SMON（亜急性脊髄・視神経・末梢神経障害）の病名で示されるように、脊髄、視神経、末梢神経の複合障害を示す疾患である。

1964年に、臨床症状と病理解剖所見を検討した豊倉康夫（東大）、椿忠雄（新潟大）らが命名した。剖検所見として、脊髄、視神経、末梢神経の変性、萎縮が主要病変を確認し、pathyという炎症ではないという語尾をつけた。当時この命名に対し、炎症を考えていた臨床医から批判が多くあった。この病は腹部症状が先行し、ついで脊髄・神経症状があらわれる。感染症に似た発生状況であり、視神経障害はないものが多かった。それまで臨床医は、これを「腹部症状を伴う脳脊髄炎」と命名していた。しかし患者数が増え、病態を総括すると、主な苦痛は脳・脊髄・神経症が中心であり、スモンという病名が承認された。視覚障害は20%前後の合併であったが生活への影響が大きく、診断名に入った。腹部症状は多くの例で先行していたが、この症状がない例も多く、その上、剖検所見では明らかでなかったので、

診断名には腹部病変ははいらなかった。なお、この命名は外国でもはじめはかなりの批判があったが、多数の患者の観察、分析の結果、妥当として使われるようになった。

筆者が研究参加を要請された1969年秋は、感染説の強い時代であった。スモンの症候は、腹痛、下痢などで始まり、ついで特有の神経症状があらわれる。神経症状は両側の下肢の知覚障害で、下肢末端に強く、特異的な異常感覚（締め付ける、例えば、ものがついている感じ、じんじんするなどという特異的な症状）であり、深部知覚障害も併発していた。感覚異常は極めて不快症状であり、日夜患者を悩ませ、また運動障害、下肢の筋力低下が併発するので、日常生活は相当に支障した。つまり症状は多彩であった。治療法は見つからず、重症化する例も少なくなかった。一方、発熱はなく、血液像、髄液など検査所見は殆ど正常であり、総合的にみて炎症とするには問題が多く、炎症を全面的に否定するにはさらなる証拠が必要であった。したがって、診療した臨床医により異なる診断名がついてもおかしくはなかった。

スモンの流行状況

患者の発生は1955年頃から散発し、徐々に全国的に広がり、年々患者は増加傾向にあった。全国的にみて地域分布は極めて不規則で、伝播様式は伝染病に似ていたが、よく観察すると伝染性とは同じでなかった。地域によっては短期間に患者の新発生はなくなり、その理由は不明であった。一方、ある病院の特定の病棟にだけ患者が集積するという特性、病院集積性が注目されたが、隣接する多くの病院では患者の発生はなく、病院集積性を特徴とするわけにはゆかなかった。どの地域、施設でも夏季に好発するが、その他の季節でも発生は観察された。患者発生は衛生状態や生活環境との関連は認められなかった。小児の患者は稀で、患者は中年の女性に多く、家族内患者発生も報告されたが、遺伝的特性は認めがたかった。少数であるが剖検が行われ、中毒、ビタミン不足、代謝異常などが強く疑われた。しかし、臨床面ではこれらとの関連は特定できなかつた。

研究者の多くは細菌・ウイルスなど感染を強く疑っていた。つまり感染説が有力であった。治療法はなく、症状が改善しないので、前途をはかなんで自殺者もでていた。疫学調査を筆者に依頼した研究者は、こうした事態を説明し、患者への直接調査は控えてほしいといわれ、研究手段を探るのに困惑した。

伝染病説、中毒説、遺伝説など

すでに全国各地で10年以上研究が展開されていたが、原因の手掛かりは見つからなかつた。末梢神経障害、腹部症状や視力障害などから、何らかの中毒を疑い、重金属、産業汚染物質、ビタミン不足などとの関係が検討され、抗生物質、化学療法薬との関連などが各地で精力的に研究されたが、いずれも確認できなかつた。それで、やはりウイルスが問題だと、研究の焦点を絞る研究者が増えてきた。

全国の患者発生状況は、人口の多い関東や中部、近畿地方で多くの患者が報告されていたのが、1957年には山形、翌年は釧路、大牟田、津などに患者が多数報告されるようになり、

大都市だけではなくなった。各地域での患者発生には相互関連はあまりなかった。さらに2年後、米沢、ついで徳島、東京（戸田・蔵）、室蘭、呉、岡谷などで多数の患者発生が報告され、地域特性はなくなった。短期間に小地域に集中発生する伝染病とは異なり、散発的な発生が続き、集計すると患者数が多かったという状況であった。この発生状況も原因追及に障害となった。

患者総数を見ると、1966年の前川研究班の集計では835例になっていたが、これは10年間の合計であった。その後各地で、50～100前後の患者の報告が相次ぎ、名古屋では500例を越し、無視できないほど患者数は増加した。1967～1968年、厚生省は行政調査を行ったが、その時点では、患者数は4,355例（確実例2,726例、疑い1,629例）に増加しており、予想以上に増加していることが分かった。死亡者はそれほど多くはなかった。

事態を重く見た厚生省は、1969年、スモン調査研究協議会を発足させ、学際的研究により問題の解決を図った。研究に先立ち厚生省は、再び行政的に全国患者調査を実施すると、スモン患者数は疑い例を含め、9,242例に達していた。治癒例も死亡例も多くないので、患者数は漸次増加していたのである。この病は腹部症状からはじまるもの、腹部症状はなく神経障害から発症するもの、腹部症状と神経症状が同時に起こるものがあり、病名も非特異性脳脊髄炎、腹部症状を伴う脳脊髄炎、多発性脊髄炎、多発性硬化症など多岐にわたっていた。しかし前述のように、多数の剖検例の検討によりスモンという病名に統一された。そして1963年、和歌山大学の楠井賢造が近畿精神神経学会、翌1964年の第61回内科学会（会頭前川孫二郎）のシンポジウム「非特異的脳脊髄炎症」（楠井司会）で討議され、学会として独立疾患「スモン」と決定したのである。

1964年から、厚生省の研究班（前川孫二郎班長・京大）が発足し、スモン病として集中的に研究が行われるようになった。

ウイルス病因論については、1963年、新宮正久が福岡のスモン患者からエコー21ウイルスを分離し、これが原因ではないかという仮説が提示されたが、追試研究の結果、確認されなかった。別に、マイコプラズマなど別の感染因子も議論されていた。

1964年、地域での集中発生が世間の注目を浴びた

1964年、前川研究班長が823例の症例を検討、総括され、他の成績を考慮して、これは大人のポリオ（感染症）らしいと発言があったのが、医師にも一般人にもかなりの影響があったようである。その年の7月、埼玉の戸田・蔵地区で患者が45例発生し、戸田の奇病と呼ばれたが、これが専門医の診断でスモンの集中発生と報告された。その地区は東京オリンピックのポート会場近くであり、外国選手への感染が問題となり、マスコミが大きく報道したので、広く世間の注目を浴びた。スモン患者自殺の報道もかなりの衝撃を与えたようである。

前川研究班では、原因としてウイルスのほか、可能性のある重金属、公害要因、ビタミン欠乏、代謝障害などが研究されていたが、いずれも関連が乏しいと判断、感染症の疑いが強いとされた。同じ年の10月、患者の多い岡山県で第27回日本公衆衛生学会が開催され、

「ウイルスをめぐる疫学の諸問題」というシンポジウムで、スモン感染症説が大きく取り上げられ、これが感染説の支持を広げた。しかし病理学的知見は、末梢神経、背髄の後索、側索、球後視神経を含む領域が侵される非炎症性、偽系統変性と断定され、炎症所見は全く見つけられなかったのである。

なお、1965年ごろまでの研究成果は、高崎浩（三重大学）が「腹部症状を伴う脳脊髄炎症」という著書で総括。ここでは炎症を重視し、「炎」という感染をしめす用語を使っていた。1967年になると、新たに岡山県で患者が多発し、翌年にも岡山の他地域で患者が続発した。こうした情勢から厚生省はこれまでのような研究組織では、解決は難しいと、新しい研究班の組織を企画したようである。

大型の学際的研究組織

研究班長を委嘱された甲野礼作国立予防衛生研究所部長は、感染説の研究の責任者として、解決を期待された。彼はウイルス研究者であったが、それまでの研究からウイルスの関連は少ないと判断。これ以上の患者発生は緊急に抑制せねばならないとして、感染症を含め、広い視野からの原因追及が必要と考えた。それには、大型の学際的研究班が必要として、それまでになかった研究組織を申請した。これには相当の予算が必要であったが、幸い、高度経済成長の時代で、科学研究費補助金の予算も増大しており、かつてない予算が認められた。この決定には、当時の厚生省、故中村課長のご努力があったと聞いている。

学際的研究班発足当時のスモン病概況

1969年12月、「最新医学」という臨床医学雑誌に「SMON特集」が企画され、ここに研究の全体像がまとめられ掲載された。簡略して紹介すると、巻頭に神経内科学の祖父江逸郎（名大）らが、スモンの臨床特性、病理所見、疫学知見、病因を総合的に展望、臨床病像を詳細に記述、総括した。この中で祖父江は、「院内感染、家族内多発、潜伏期は最短1ヶ月、症状は主に下半身の変性病変、炎症反応は最少、通常の方法では向神経性ウイルスは検出できない、成人に多く、女性に多い、5～10月に多発という季節性、結核、腎炎など慢性疾患を持つ人に多い」という甲野班長の発言を、スモン患者の臨床疫学的特性を一元的に説明できる卓見として称賛している。その後の研究に大きな指針となったからである。甲野班長はその論説の中で、感染説の中で注目されたエコー21ウイルスについては、くりかえし慎重に追試したが、結果は否定的であった。他のウイルスや微生物についても原因とは考えられなかった。残った候補のスローウイルスは多くの点で類似性は少なく、感染の根拠は乏しいと結論した。一方、病理所見を考えると、栄養障害、中毒、アレルギーなど非感染要因をさらに検証する必要があるとしている。藤原哲司は京都で発生した患者114名の疫学、臨床、病理学的研究は、いくつかの神経疾患との鑑別を論議して、基本的には欠乏性の変性疾患を疑っているが、これはスモンを一元的に説明するのは問題があるとしている。島田宜浩は、岡山で多発したスモン184例の症例を分析し、感染症の可能性が高いことを強調した。花龍良一による宮城県の124例の患者の臨床疫学的研究は、外因と個体要因の両者にあると

指摘した。また安藤一也らは名古屋中心の 694 例の患者の臨床像を分析して、腹部症状と神経症状との関連は一樣ではなく、スモンを独立疾患と考えているが、腹部症状と神経症状との関連はまだ解明できていないという。杉浦清治は北海道での SMON の眼科所見として、患者の 14～40%に視神経障害が合併しており、全身症状悪化に続発することや、類似疾患との鑑別を評価した。松山春雄らは 6 例のスモン剖検例病理に就いて、病理学的な変性・萎縮が主体であることを報告、類似他疾患との相違を論じた。また、白木博次らは、7 例ではあるが、得られた知見は、欠乏症、代謝異常が疑われるので、さらなる研究が必要と報告、感染説には触れていない。その他治療、リハビリテーションに就いての論説があった。病因としては、感染症は考えにくいはまだ否定できない。病理所見を踏まえた中毒や代謝異常との関連の研究法を論議していた。なお、前述した岡山の集中患者については、患者発生の季節性、地域伝播状況、家族内発生、患者の年齢の若年化（浸淫度前進現象）、飲料水との関連、潜伏期の推定などから感染の可能性を強調したのである。

一方、秋田県の児玉の調査は、農薬との関連についての検討で、有機水銀、有機塩素、有機硫黄、DDT、タリウムなどを研究したが関連性は乏しく、農民の尿中の重金属、臓器内の PCB、PCT、DDT の測定結果も陰性の結果だった。結論として農薬中毒では説明できないと言っている。ビタミン不足との関連は否定されており、抗生物質、化学療法薬などの関連についても各地で調査されていたが、確証は得られなかった。その結果、ウイルス感染説が否定されずに残ったという内容であった。

学際的研究班の組織

甲野研究班での学際的研究組織は、臨床分科会、疫学分科会、病理分科会、病原分科会というかつてなかった分科会構成であり、後に患者ケアのための保険社会分科会が加わった。こうした多領域の共同研究の企画、調整を甲野班長は担当したのである。

この研究班は、まず疫学分科会が最初に活動を開始した。患者の実態をより正確に把握するためである。班員の症例だけでなく、全国の医療施設の受診患者の実態の把握、つまり、発生状況、年齢別分布、社会医学的知見、病態と治療法、経過などの全体像を把握し、それを臨床病態解析に利用しようとした。疫学は急性伝染病以外にはあまり役に立たないというのが当時の日本の臨床医や研究者の常識であったが、厚生省の疫学・統計学の専門家は、すでに、結核やがんの研究で、疫学研究の有用性を知っており、まず、問題の大きさ、特質、緊急性を把握したいと考え、推進した。これは研究班員でも意外と思ったようであるが、結果を見て納得するようになった。一方、疫学研究者は少なく、多領域研究の疫学者にも協力を求め、また、実際の全国調査では、日本医師会員や地域行政の助けをかりたわけである。

全国患者調査方法

全国患者調査には、均質な症例を集めるため、わかりやすい患者の定義、簡潔な診断基準が必要であった。専門的臨床医の努力で、診断基準やガイドラインが設定され、また基本的な臨床疫学研究に必要な情報を組み込んだアンケートが作られた。なお、患者調査は患者と

面接して情報を得るのがベストであるが、膨大な時間的と人的資源が必要であり、スモンのような全国的な調査には現実的でなかった。それで、わかりやすい説明書をつけて、アンケート調査法が企画された。ただスモン病は流行しているとはいえ、地域的にみれば患者数はそれほど多くなく、患者診療を担当した医師も少なかった。調査の精度を高めるため、まず、スモン病流行問題の重要性、緊急性を訴える文書を、医療施設や日本医師会に配布し、アンケート調査に理解と協力を要請したのである。

この調査は第1次調査として「該当患者が受診したか否か」だけの簡単に回答できるものであった。しかし、受診患者ありと回答した施設には、第2次調査として、かなり詳しい内容のアンケート調査票を送ったのである。正確な回答がどれくらい得られるかが問題であったが、各地域のスモン研究班員の協力や、全国の医師の熱意に支えられて、予想以上の充実した回答が寄せられたのは幸いだった。

得られた調査票は、東京大学に設置された事務局で、内容をチェック後、集計され、きめ細かな分析が行われた。驚くほどの協力で研究班員は感激したほどであった。この調査結果をベースに、都道府県別、大都市別の患者の頻度分布が計算され、統計学的な推定により、有病者は約9,200例となった。これは前年の厚生省の調査による有病者と類似しており、有病者数は大部分把握されたと推定した。そして、有病者の病態、治療状況、経過、さらに短期間であるが予後情報が得られた。これらはその後の研究に大きく役立った。こうした全国患者調査は翌年の1970年秋にも実施、新患者の発生状況と同時に、原因として疑われた薬剤キノホルムの服用状況が調査された。全国調査内容については多くの文献が残されており参考にさせていただきたい。

病因、キノホルムの発見の経緯

主目的とする原因について、各分野で精力的に研究がすすめられ、学際的研究班でかなりの業績が発表されたが、原因の発見にはつながらなかった。

転機が訪れたのは、欧州の製薬会社から厚生省へキノホルムという薬剤に脊髄神経障害例があるという連絡であった。それまでキノホルムについての副作用の情報は全くなかったようである。

その前後、1970年3月に、研究班では、スモン患者を診療していた東大の神経内科医が、多くの患者の舌に緑色苔や緑便があることを発見し、また、尿中にも緑物質と結晶ができることを報告していた。その物質は田村善蔵（東大薬学部）によりキノホルムと同定されていた。キノホルムは長く下痢や胃腸障害に使われており、キノホルムを同定した田村らは、これは関係がないと落胆したようである。ただ、緑舌や緑尿はキノホルムが体内に吸収され、代謝されていたことを示す証拠であり、キノホルムは体内には吸収されないという製薬会社からの報告は間違っていたことが判明した。緑はキノホルムが鉄とキレートしてできる。この緑色物質は警視庁の科学警察研究所に送られ、新しい放射化分析機により、ヨードが異常に多く、そしてキノホルムのヨードと同じと分かった。そこへキノホルムによる神経障害の報告が欧州から入ったのである。東京大学の井形昭弘らはキノホルムについて動物実験を行

い、動物に下肢麻痺が出るのを観察、キノホルムが原因ではないかと、主任教授に報告したが、主任教授は問題が大きいのもう少し証拠を集めてからとこの発表を留保していた。一方、田村は半信半疑ながら中毒の可能性を検討し始めていた。厚生省では、製薬会社の報告後、独自の調査網でキノホルムの副作用情報を集め、外国で多くの神経毒性の症例報告があることを発見、早速研究協議会幹事に連絡し、協議を始めた。調べると欧州では、副作用の続発を恐れ、政府が薬剤管理を厳しくした国もあった。米国では早くからキノホルムの特性を調査し、劇薬に指定、市販を制限していた。その後の調査では、外国文献には1930年代にすでに副作用の症例報告があることがわかった。しかし、わが国では誰もこうした文献調査をしていなかった。当時、ほとんどの日本の医師は、欧州の製薬会社の製品は優秀であり、重大な副作用はあるはずはないという盲目的な信頼感があった。

キノホルムによる神経障害症の情報は、研究協議会の幹事会では意外の感で受け止められ、多くの委員はこれが原因とするにはまだ証拠が不十分と考えた。たかが整腸薬であり、長年の投薬の歴史があり、しかもキノホルムは研究班員の間ではスモンの治療薬とされ、投薬を続けていたのである。しかし、幹事委員の一人、新潟大学の椿忠雄は、過去の水俣病の研究経験から毒物の副作用の恐ろしさを痛感しており、この報告を聞き、キノホルム関与の可能性を強く疑い、すぐに新潟県の7病院のスモン患者、171例についてキノホルムの服用調査を実施した。その結果は以下のようである。

患者の97%が発病時キノホルムを服用、神経症状発現と服用時期とは密接な関係があり、一日服用量が多いと短時日で発症する、服用量と重症度に相関関係がある、病院のキノホルム使用量と患者発生数とは関連がある、患者の多発した病棟でのみキノホルムが長期投与されていた。この結果から椿は、「キノホルムはスモンの大きな原因である」と判断し、1970年8月に正式に厚生省に報告した。前記の井形も、腹部手術後にスモンを発症した患者を調べると全例キノホルムを服用していたと報告した。椿はまだ十分な証拠ではないが、この悲惨な患者をなくしたい一心で、キノホルム使用中止を繰り返し強調した。キノホルム情報は7月末には口コミで全国の研究班員に伝わっていた。そして、研究員の大部分は、キノホルムについての分析を急ぎ、9月に予定されていた研究班会議に間に合わせようと努力した。研究会の前、8月に、この情報はマスコミにもれ、報道され、全国的に大きな衝撃をあたえた。一方、研究班員の間でもキノホルム説はまだ半信半疑の状態であった。大型の研究班が組織されて1年未満であった。

キノホルムに対する学際的研究班の検証

スモンの病態や発生要因について各種の研究がなされており、基礎的な資料がそろっていたので、キノホルムに対する検証は迅速に行われた。7～8月末までに、キノホルムに関して、疫学、臨床、動物実験の成績がかなりまとまっていた。この報告を待たず、厚生省は事態の重要性を直視し、対策は緊急を要すると判断、9月7日に薬事審議会を開催、議論はあったが、これ以上の患者発生を防ぐには仮説段階であるが、この疑わしいキノホルムの販売停止を決定し、翌日から実施した。この異例の決定には、研究総括班長甲野の決断もあつ

たことが20年後に明らかになっている。彼はウイルス学者であり、それまでの数多くの研究からウイルス原因説は証拠が少なすぎる、別の原因があるに違いないと予測していた。そこへキノホルム説が連絡され、各研究者に検討を要請、その結果から、原因の可能性はかなり高いと推定した。原因と断定するには科学的証拠はまだ十分ではないが、研究の目的は患者発生の予防であり、学者としての自分の見識を問われるかもしれないが、責任者としてキノホルムを停止して結果を待つのが最善と考えたようである。これは、共同研究者の石井慶蔵（慶應大）に洩らされていた。学者としての地位をかけての決断であった。

販売停止されたのは、キノホルム、エマホルム、その他これらの成分を含むすべての薬剤である。調べてみると単独製剤だけでなく、いろいろの薬剤にキノホルムが含まれていることが分かった。そのすべての薬剤を禁止したのである。一般住民を含むすべての者はこれらの成分を含む薬剤の使用を警告し、ただ有効とされる腸性末端皮膚炎などの患者は、この薬品を使用できるが、それを地方行政に通知せねばならなかった。新しくこれら薬品の製造や輸入も禁止された。この法令は行政機関の指導もあり、また薬剤関係者の異例の迅速な努力により、徹底的に実施され、驚くほど短期間にすべての医療施設、薬局などから撤去された。法律上は製造禁止や販売禁止はできない段階であったが、可能なすべての処置をとったという。敗戦後初めてのことであった。

結果として患者の新発生はなくなった。この時の処置は、科学的検証不十分で不適切との批判があったが、患者がなくなり、疫学的に検証されたのである。発病予防につながったのである。もっとも班長以下幹部研究者は効果を確認するまで、大変な苦しみであったに違いない。

患者減少の経過は、キノホルム服用禁止の翌週から患者発生が急激に減少し、1970年5～7月は月間患者発生189名前後だったのが、9月には37名、10月16名、11月4名となり、1971年の患者発生数は、年間23名、1972年は0となった。10月以降の発生は、患者が手持ちの薬剤を服用していた例、発生や届出が遅れた例、再発などのためと推定されている。一方、こうした証拠が示されても、信じない研究者も少なくなかった。販売中止決定に対し、対照がない人体実験であり、証拠はまだ不十分と説く人もあり、感染説を唱えていた研究者はまだ感染が主原因と叫びつづけたのである。欧州の製薬会社関係者はキノホルム原因説に強く反対し、感染説や他の原因説を支持し続けた。それで研究協議会では、キノホルムによる疾病成立の機序、臨床病態の詳細な検討を通し、検証を続けた。研究のスピードは速く、患者の服薬状況、服薬と初期症状発現、腹部症状と神経症状発症との関連、神経症状の多様性の解明、重症度、臨床経過の相違などが、キノホルム服用状況と密接な関連を証明した。その上、他のどの要因も無関係なことも検証した。多様だった症候は、キノホルム服用と関連して明確に説明でき、より説得力のある理論にまとめられた。診断基準も変更する必要はなかった。薬剤による副作用と関連して臨床症候が多様なスペクトラムを示すことは、スモンだけではないことも分かった。動物実験でも、キノホルム投与法の改善により、確実に、スモンと同様な病変が再現され、しかも複数の実験動物種で検証された。病理学的にもより説得力のある知見がまとめられた。キノホルム自身の特性、吸収・代謝、毒物とし

ての作用機序も多面的に解明された。疫学では、スモンの疫学特性、発生や有病者の推移、患者の病態の分布、キノホルム服用状況の分布、用量と反応関係、時間性、特異性、首尾一貫性が確かめられ、症例対照研究、歴史的コホート調査でさらに因果関係が確認された。背景疾患との関連、病院内多発、家族内発生の機序、それに患者の背景疾患、性格、薬剤服薬傾向も納得できる結果が得られた。どの地域の多発現象も医療機関集積が中心であり、医師の処方内容、処方件数、また薬剤師の薬剤のセールス強化、薬剤処方医師やセールス薬剤師の他地域への赴任などの諸要因が患者発生率を左右していた。つまり投薬という人為的な行為と密接に関連しており、ほとんどの患者発生が一元的に説明することができた。

原因が早期に発見できなかった反省

振り返ってみると、発見のチャンスは何度かあったようである。楠井賢造は1963年、内科雑誌に発表された潰瘍性大腸炎患者9例についての報告書の中に、患者に使われた治療薬がすべて記載され、その中でスモンになった患者だけがキノホルムを使ったと記載している。1966年には、全国の国立病院でスモン共同研究班が提案され、「亜急性非特異性脳脊髄症共同研究班」が発足、すぐに44病院から166例が報告され、内128例がスモン確実例であった。越島新三郎班長は自分の病院で「エンテロビオフォルムを使うと、どうもスモンが出てくるようだ」という1外科医の発言があったので、エンテロビオフォルムを調べるようにと要請した。しかし3年間の調査報告書には「患者に使われた薬剤は、消化剤、止痢剤、抗生物質など種々であるが、特にエンテロビオフォルム、メサフィリン、エマホルム、クロロマイセチン、アイロゾンなどが散見される。しかしエンテロビオフォルムとの関連は認められない」との報告だった。エマホルムもキノホルム製剤であるのに別の薬品を思い込んで別集計したのも一原因であった。商品名としては当時メキサホルム（キノホルム製剤）もあり、これらを一括して解析すべきであった。薬剤師は研究には加わっていなかった。愛知県では1病院でスモンが多発し、主治医はキノホルムが疑わしいと考え、処方をやめた。その後新患者は出なくなったという情報が研究班員に伝えられたが、十分な証拠はまだないとして、詳細な調査は保留された。その前、1965年、岡山県の児島で赤痢の集団発生があり、26名の患者のうち5名がスモンを発症した。止痢薬はクロマイとエンテロビオフォルムであったが、全員使用しているので原因の判断ができなかった。赤痢の後で多発性神経炎が出るという外国の報告に目をくらまされたという。キノホルム発見当時の1970年6月、岐阜県で415名のサルモネラ食中毒が起り、多数のスモン患者が発生した。患者にはキノホルムを1日1~2.5g、2~14日投与されていた。これも研究者は、キノホルムは治療薬ときかされており、疑わなかったという。腸管に強い炎症があれば、短期間にスモンが発症することも後に確認された。岡山では1968~69年に患者が多発したが、前述したように、スモン予防というのでキノホルムが予防的に投薬され患者が増加したが、特効薬というので疑わなかったことが分かった。患者が増加し、深刻な事態となり、これが厚生省の新しい学際的研究班組織につながったのは皮肉であった。敗戦後は薬害に就いての医学教育はまれであった。薬剤は乏しく、効果のある外国製の薬剤が珍重された時代が続き、副作用には

あまり関心がなかった。薬剤の長期投与も稀であったからである。患者は消化器内科で発生し、原因探求は神経内科医が中心にあたった。両者に密接な論議が少なかったことも、原因の追究を遅らせたようである。キノホルムを疑った研究者は神経内科医であったが、患者の治療にキノホルムが有効と聞かされ、処方しており、まず緑舌に気づいたのである。こうして日本ではキノホルム病因説で各種の病態を分析するようになった。しかし、外国では日本のこの結論を殆どみとめなかった。日本だけが患者多発国であり、薬剤起因という研究の証拠は不十分である。日本には別の要因があり、それが関与しているという論旨である。外国には患者発生は稀という証拠も主張した。

日本の英文の論文発表

日本での英文による研究発表は多くはなかった。実験研究や基礎的医学研究では、英文の発表は少なくなかったが、臨床医学研究では少なく、疫学に至ってはほとんど英文での発表はなかった。必要性が低かったからである。スモンについては外国人を説得するような、英文のオリジナル論文や総説は極めて少なかった。これが外国での理解が得られなかった大きな原因でもあった。一方、日本では薬害として製薬会社、薬剤を許可した日本政府を相手に訴訟がおきており、製薬会社は被告としてその対応に追われ、また外国の製薬会社も確実な証拠を求めねばならなくなっていた。日本の情報が必要となったわけである。

なお、ウイルス原因説を固執する研究者は少なくなく、原因をめぐり結論はまとまらなかった。欧州の製薬会社は日本での多発は水俣病や各種の公害病、それに栄養障害などの原因が背景にあるのではないかと、また欧州での動物実験ではスモンは再現されないと主張していたようである。

1972年7月には、ジュネーブでチューリッヒ大学主催の公開国際シンポジウムが聞かれ、日本からは甲野、豊倉、立石潤（岡山大）、田村が参加し、これまで病因研究の成果、臨床病理学並びにキノホルムの毒性、特に薬理学的的知見を発表した。欧州の製薬会社ではキノホルムに感受性の低いビーグル犬を用いて実験し、脊髄病変がおこらないと発表した。一方、日本では、立石が雑種犬を用い、キノホルムによりスモンと同様の下肢麻痺、変性を示す成果を示すと同時に、実験結果の相違は薬の投与方式にあると指摘し、犬を死亡させないよう薬量を漸増する方法を示した。さらに帰国後、立石はビーグル犬についても実験発症に成功して、外国での結果に反論した。欧州の製薬会社でも、ビーグル犬でスモン様病変を再現したようであるが、キノホルム・スモン説には別の要因関与と反対を続けていた。それに、薬剤感受性に動物差が大きい特性を利用して、日本のスモン多発は日本人特有の要因関与と関連があるとの主張を繰り返し、印象づけた。

この時期、WHOではこの事件を注目し、世界中にキノホルムの副作用を警告し、日本側にはもっと英文の報告書を刊行する必要があるとアドバイスした。それで、英文としての研究総括報告書が1975年12月刊行された。この詳細なスモンの英文特集には、患者の臨床的特性、診断基準問題、症状、徴候、経過、またキノホルムの服用と病態の関連、キノホルムの代謝、毒性、臓器組織の病理学的変化、それに人種差、体質差などの研究についてまとめ

られている。しかし、すでに発表されていた主要研究すべてが掲載されたわけではない。その上、これは国立公衆衛生院発行の英文雑誌であり、どれくらい世界中で読まれたかわからない。

患者訴訟と裁判の進展状況

患者は社会生活が難しいので、生活保障が必要であり、各地域で訴訟が始まっていた。この賠償訴訟は因果関係の立証が焦点になっており、製薬会社は薬剤とは無関係とか、日本特有の要因による患者多発とか、ウイルスが原因などと主張し、論議はかみ合っていなかった。一方、法廷で日本の患者側は、外国の研究者を招待し、外国でもキノホルムによる患者がいること、キノホルムには人体毒性が証明されていること、患者発生は稀ではないことなどを明らかにし反論していた。スモン研究班の業績は患者側の大きな支えとなったのは当然である。日本の裁判については後述する。

ハワイでの国際会議

製薬会社関係者は、動物実験では不利になってきたことを踏まえ、疫学研究面での欠陥を突こうと意図したらしく、1976年1月にハワイで疫学を中心とするスモンの国際シンポジウムを開催した。中立的なカナダのMcMaster大学が主催、座長には同大学の臨床疫学者I. Gent教授が選ばれ、ハワイのホノルル大学の東西センターが会場で開催された。主題は「報告された薬剤誘導疾病—スモンとその他の例に就いての疫学論争」である。欧米などの演者や出席者の大部分は製薬会社が招待したようであるが、公平性を示すためカナダの大学が選ばれたようである。

日本側はスモン研究協議会甲野礼作班長、石井慶三臨床研究部会長 祖父江逸郎臨床部会長、疫学研究部会長重松逸造教授、山本俊一研究班疫学事務局長（東京大学）、青木國雄（名古屋大学）、柳川洋（自治医科大学）、大谷元彦（藤田保健衛生大学）、中江公裕（東京大学）班員が出席、欧米側は、スモンに関心を持つ研究者、薬害専門の研究者が、カナダ、英国、米国、独逸、豪州、インドネシアから出席、WHOからも専門家が出席した。会議では第1部は専門家から薬剤監視システム、第2部は過去に起こった薬剤の副反応に就いての事例報告と因果関係の考察、第3部は日本のスモン、第4部は日本以外のスモン、第5部は政策と意思決定というプログラムであった。

第1部での発表と討論

会議は薬剤モニターの論議から始まった。冒頭に英国の薬害の権威、Inman, W. H. W. は、キノホルムが古くから旅行者の下痢止めとして世界中で使われていることは知っていたが、薬害に就いては寡聞であった。スモンの研究報告を読み、スモンは環境要因や遺伝要因が基礎にあるように思われ、発病には服用量が問題だと考えた。私はこの病を知りなかったが、薬剤副作用の発見や対策に就いて意見を求められ、資料を検討、このシンポジウムの招待を受諾した。私は経口避妊薬など別の薬剤の研究には詳しいので、まず、それをとおして

意見を述べたい。

薬剤副作用が判明するには、組織的なデータ収集を通して検討する方法と、小さい集団（主に病院）で、きめ細かなモニターを続けて原因を究明する道がある。それには薬剤投与全集団と副作用発現者すべてについての情報が必要である。患者だけでのデータでは意味がない。すでにボストンでは強力なモニターシステムが出来上がっている。私は 11 年間、英国で医療安全委員会の薬剤副作用のモニターをしているが、それは医師の処方した薬剤に就いての限られた情報であり、報告も完全とはいえない。それでもいくつかの意義のある結果が出ている。例えば抗アドレナリン薬、Practolol では 1 月間から数年の服用で、皮膚の乾癬、涙腺分泌減少、失明、中耳炎、聾、硬化性腹膜炎（腸閉塞）などという多彩な副反応が観察された。10 万人の患者が治療されていたので、副作用は次々に報告されたが、最初の数例の報告で、これは重要問題と判断、安全委員会で、すべての医師に警報を出した。結果として、200 例の眼症状、30 例の聾、40 例の腹膜炎の報告があったが、それだけで終わり、副反応もより軽い症状で食い止めることができた。この薬剤の副反応は動物実験や少数の人体での治験研究では発見できず、市販後のモニターでもわからなかった。治療数が大規模になってはじめて明らかになった。初期の段階で、医師は副作用をどうとらえ、またその報告をするのか、発表法をどうするか、などの実態もわかった。スモンもそうしたことを検討する必要があったのではないか。もちろん別の理由もあり、できなかったのもあろう。私共のモニターシステムは年間約 4,000 件の報告があり、コンピューター処理で、24 薬剤に就いて 8 症状・徴候をチェックした。問題により特殊なプログラムも用意している。薬剤は種類が多いので、疑わしいものを選択、調査している。例えば 3 環系抗うつ薬はいくつも種類があるが共通して皮膚発疹、肝障害、中枢神経系障害がおこる。市販 4 薬剤で症状の発現が異なる。市販名で異なる薬を見落とせば、発見が遅れることがある。抗炎症薬でも同様の多彩な症状に惑わされやすい。

1966 年に経口避妊薬による多様な副反応が報告された。これはエストロゲン製剤の種類（量の違い）で副作用の頻度がかなり異なっていた。「コンタクトレンズを利用しにくい、眼結膜の変化、まぶしさ、後腹膜硬化、精神症状」など訴える症状は多かった。多種類の報告から真の原因を見落としてはならない。こうした症状は薬剤を使わない人々にも発生するので問題は簡単ではない。したがって疫学調査が必要となる。副作用があるとわかれば追跡調査が不可欠である。しかしそれは容易ではない。予算やスタッフが必要で、十分な時間も必要である。実施に当たっても多くの問題がある。製薬会社の協力も必要であるが、政府や WHO など大きな組織の介入も必要である。

副作用は報告されにくい、大きな病院では 10～20%に副作用を訴える患者があり、推測すれば英国では年間、退院患者の 3 万人、入院患者の 10 万人に、報告が必要な副作用があると推定される。外来ではもっと多いと思っているが、我々が把握している副作用患者は年間約 4,000 例にすぎない。報告されない重症な例もいくつかある。しかしこの不完全なシステムはまだ改善できていない。未報告の原因は 1. 自己満足で、これは薬剤使用の促進運動のためや、市販の薬剤は安全が保障されているとの考え、2. 訴訟への恐れ、政府の医療費

調査、3. 害になったかもしれない処方をした罪悪感、4. 自分で副作用のデータを集め発表したいという野心、5. 報告を要請されていることを知らない、6. 医師としてなさねばならない義務に無関心、などがあげられる。製薬会社は新薬の宣伝時にモニター結果を公開すると言いながら、しないこともある。製薬会社の医療スタッフも販売部に遠慮する傾向がある。その対策には政府の販売許可を厳重にすると同時に、処方医師に患者の氏名、住所、薬剤、試周期間をカードに明記させ、薬剤モニター事務局に送らせ、3月毎に実施する。1年後くらいに1万か10万人を追跡し、副作用がなければ、新しい患者の報告は不要である。これは法的に可能かどうかわからないが、製薬と医師はそうした仕組みを考えねばならない。どんな薬も副作用がないとはいえない。薬剤開発には巨額の費用が必要であるので、副作用調査に多少の費用を使うことが要請される。

薬剤副作用発見のためのモニターリング・システム

次は米国ボストンで積極的な病院薬剤モニターシステムを構築し、実践活躍している H. Jick が「Boston Collaborative Drug Surveillance Programme」を紹介した。すでに10年の歴史があり、1976年1月には28,500例の記録を登録し、分析活動が始まっていた。現在は35,000の入院患者記録、12,000の手術患者の記録がベースという。これらのデータは経時的に新しい記録が補充され、急性毒性の検討や特殊な例での分析研究があり、原則的には疫学的に解析が行われている。1. 薬剤服用と障害の発生までの時間、その関連、2. 薬剤の副反応の実際の記録を収集、3. 因果関係の薬剤学的検討をおこなう。

データは統計学的に検討され、関連の強さ、臨床医学的意義、現在の科学的な知識に基づく信頼性の検討などが吟味されている。薬剤との交絡要因として、性・年齢、体重、血清アルブミン、腎機能、診断、喫煙のほか遺伝要因などが検討され、その他関連要因に就いて分析される。長期効果も検討されている。ただ、いろいろな問題があり、この方式に批判的な勢力もある。しかしこの方式は不可欠の方法であり、また治療方針決定にも極めて有用な資料を提供する。

D. J. Finney (エディンバラ大学) はモニターシステムの統計学的検討について述べた。モニターからえられるデータ処理は容易なことではない。それから客観的結果を得るには綿密に計画された統計学的分析による。モニターデータは報告者の特性、医師群(医療機関)、副作用を訴える患者群、薬剤(複数)の特性、薬剤と副作用の種類この4つの組み合わせの分析である。これらの資料の利点と弱点を明らかにせねばならない。科学的に、客観的な分析を心がけねばならない。統計学をフルに活用せねばならない。因果関係に就いては単独だけではなく複数の薬剤に就いても検討する。医師は副作用の把握力を高めねばならない。副作用の質と量は計測が必要である。統計学者には当然責任と義務があり、偏った処理をしてはならない。現在は国際的モニターが必要であり、これにはWHOの役割も重要であることを強調した。基礎的なことをのべたが、実施するには大きな予算と人材が必要であると述べた。

充実した斬新な内容で、わが国では遅れている領域で、耳の痛い話であった。こうしたシ

システムの必要性は認識されており、わが国の体制の改善に役立つと思った。

第2部 薬害の症例報告

始に米国 FDA の疫学統計部門の副部長 Ruskin A. は、1975 年、米国の FDA（食料薬剤管理局）主催のワークショップの討議をベースに薬剤問題を述べた。米国では、まず強力なサーベイランスシステムを構築するとともに、自発的な副作用を報告することを奨励し、疫学的な長期追跡調査を励行させた。行政面では恒常的な衛生統計の整備、情報伝播システムを改善、迅速に広く薬学情報の伝達を進めた。特に副反応の情報伝播に力を入れた。最初に報告された副反応報告の取り扱いが重要である。

薬剤の副作用については、1. くりかえし薬剤の毒性、効力についての情報を知らせる、2. 薬剤を中止したときの反応の情報、3. 副作用の時間的關係を明記する。例えばアナフィラキシー、遅延型反応など、4. 遺伝的、免疫学的、代謝的などの反応機序、5. 他の生物学的データとの関連性、特異性などである。

モニターシステムは各地でおこなわれており、いろいろな型がある。薬剤側には、動物実験のほか、多病院協力対照臨床実験を実施させ、これらのデータの改善と多要因を考慮しつつ解析することが勧められるとのべた。日本でも薬剤モニターシステムは厚生省で実施していたが、人も予算も少なく、欧州のようなきめ細かな調査組織ではなかった。この政策を支える医学会、医師会の意識も低かった。そこを主催者は指摘したかったのであろう。

次にインドネシアの I. Darmansjah が開発途上国における薬剤副作用モニターに就いての問題点を述べた。この中で、スモン患者の発生を報告した。（筆者註：スモン患者の発生が外国で報告され、やっとな味方がいたと思った。）

薬剤の副作用と因果関係については、まず J. I. Mann（オックスフォード大学）は次のように述べた。薬の副作用は普通まれにしか起こらないので、気づかれないことが多い。経口避妊薬は歓迎を持って迎えられた薬剤であり、最初 15 年間は問題が少なく世界中に広がった。非常に多くの女性が利用したので、初期の段階で、血栓・栓塞症の発生が問題になり、死亡例も出るようになり、広く警告が発せられた。そのほか胆道疾患、悪性高血圧、肝腫瘍、乳がんとの関連が相次いで報告され、単一薬剤でも多くの臓器の障害が起こることを示した。最も多い血栓・栓塞症のうち、肺血栓死亡は既往症のない婦人でも、対照の 8.8 倍という高いリスクであり、心筋梗塞も有意に高かった。服薬中に予期せぬ妊娠があった場合も高い死亡率がみられた。ただ、他の避妊法でも同じようなリスクが出ている。避妊は自然に対抗する処置なので副反応も大きい。異常の発生は経口避妊薬の成分、薬用量と関連があり、用量が多いことと相関、エストロジェンの成分で変わる。年齢も無関係ではない。背景疾患、つまり高脂血症、糖尿病、高血圧がある人はリスクが高く、喫煙者も副作用は高率であった。したがって、この薬剤による真のリスクを検討するのは単純にはゆかない。リスク要因の数が増えれば副反応は増大する。しかし経口避妊薬服用は全体の死亡率を減少させる効果があり、とくに若い年代での死亡リスクは自動車事故などの死亡率より低くなるが、高齢婦人では倍くらい高くなる。年齢の効果などについては、ルチンの疫学調査では十分に因果関係

を究明することは難しい。つまり医師に勧告するほどの十分なデータはなかなか用意できないことを知って欲しい。ただ 30 μ g という低量のものでは心筋梗塞死亡率を低下させているようである。

筆者(青木)は日本の再生不良性貧血とクロラムフェニコールと再生不良性貧血の関連の疫学研究を発表した。この内容は別稿に述べるので省略するが、この病では予想されていた薬剤との因果関係は、国際的に多くの報告があったが、検証が不十分で、私どもは証明できなかった。量と反応の関係も観察できなかった。動物実験でも世界各国、再現できていなかった。実際臨床での観察では、クロラムフェニコールは感染症が繰り返され、難治になると使用されるので、調べると服用していた記録が表面に出ていた。担当医師はすべて因果関係を十分吟味しているわけではなかった。発症直前に使用した薬剤が関連ありとして報告されていた例が多い。改めて、時代をさかのぼり調査すると、クロラムフェニコールのなかった時代は直前に使われた別の薬剤が原因として記載されており、結果として多種類の薬剤が発症と関連していた。詳細な検討により因果関係を考える必要があることを述べた。

Inman W. H. W. (ロンドン・医療安全委員会)は1960年代に瑞息患者の死亡が急増したのは新しく開発された高圧の簡易な吸入器による気管支拡張薬によるとされた。一方その後、このエロゾール個人治療の減少と死亡率の減少とは関連がなく、別の要因が介在していたことがわかった。死亡者の剖検所見では、粘液が気管支を閉塞していたおり、肺は過膨張となり、右心肥大が著しく、これが死因につながったと思われた。つまり薬剤による中毒死ではないと判断された。この事件は1965年に8人の死亡報告がきっかけで検討が始まり、1967年になり死亡は急増したが、まもなく減少に入った。過剰死亡は主に使用頻度の高い10~14歳であった。調査結果は2種類の気管支拡張薬があり、1種のみ関連が強く、不適切な吸入の仕方、添加された促進薬の副作用、過剰な使用量と関連していた。ステロイド使用者では少なく、その後の死亡率の低下は、薬剤使用頻度というよりも、感受性の高い患者が死亡で減少したのが原因と思われた。また医師の安全性の意識が変化して減少した。患者側ではやはり体質、遺伝要因との関連が示されたが、心理的要因とも関連があった。同時期、米国では同様の背景にもかかわらず、死亡者が少なかったが、それは薬用量が少なかったためと推定された。治療効率のよい薬剤でも使用法が不適切であれば悲劇が起こることを示した例である。医師のアドバイスも問題である。市販された薬剤のモニターが非常に重要であると述べた。

Labarthe D. R. (メーヨクリニック、統計疫学部、米)は、レセルピン(降圧薬)と乳がんの関連に就いて述べた。このクリニックでは病院に統計疫学部門があり、85,000例の医療情報がリンケージされ、症例対照対研究やコホート調査を実施している。レセルピンと乳がん調査は1974年来実施され、面接して得られた信頼できるデータについて患者430症例と対照475例での比較検討がある。いくつかの種類薬剤があるのでRauwolfia derivativesとその他に区分し、また他の降圧薬群とも比較した。結果は乳がんについては関連を認めなかった。前向きのコホート調査も試みた。高血圧患者の90%がレセルピン服用者であるので、地域住民を対象に調査し、服用者での乳がんリスクを算出したが、有意差は

なかった。もっとも、こうした研究方法の問題点の論議も必要である。対照患者がどんな薬剤をどれくらい服用したかに就いての精度が重要である。レセルピン製剤は19種類以上あり、限定する必要がある、私共は14種類のみとした。服用期間は発症前6月以上、臨床診断の均質性も検討された。乳がんでは転移なども考慮する必要があり、対照として一般住民と比較することや、薬剤曝露の測定法や発生した患者の特性のバイアスも検討された。長期間蓄えられたデータ、発症前の諸要因を吟味し、バイアスを最小にした。観察（曝露状態）、定義、対照の選択、データの確認が疫学の3大要素である。分析面では分類、相関分析、解釈では生物学的な面からの説明、評価をし、因果の究明、決定そして対策の実施の段階となる。結果としてレセルピンと乳がんの関連は認められなかった。これに就いての方法論的な問題点を紹介した。

Pittman F.E.ら（米国、南カルフォルニアなど4病院）はlincomycin/clindamycinという抗生物質の副作用としての腸炎の研究を述べた。この薬は下痢止めとして有効なものであるが、副作用として出血性腸炎と偽膜性腸炎が報告されている。42症例に就いて、S状結腸鏡と病理組織的検査による病態の調査の研究をのべた。調査した34例にはびまん性の腸炎が、また7例は偽膜性、1例は両者が混在していた。偽膜の有無に関わらず、びまん性炎症があり、偽膜は薬物傷害の初期にあった。結論として下痢は抗生物質の副反応であり、かなりひどいものであったと報告した。

最後にSackett D.L.（マックマスター大学、カナダ）は薬剤の副反応の検証には無作為割付臨床研究が必要である。また副反応の実在の検討には前向きのコホート調査などが必要である。そのためには代表的な患者の選定、診断基準予後による分類が必要であり、患者群はランダム化がなされる。治療状況は詳細に調査、コンタミネーションは最小化する、追跡率は最大にする、結果は科学的に分析、論議される。関連性は強さ、一貫性、時間性、服用量と反応、疫学所見との一致性、生物学的説得性、単一原因単一結果による説明、類似の証拠などを総合して判定される。因果関係は単なる算術的な問題や、戦略、戦術によるものではない。ここでのべた基礎的な診断法を将来利用されることを望むと結論した。

バイアスについては、人間集団の調査には制限が多く、ある程度の誤差を考慮して検討した。日本でもバイアスを考えずに研究しているわけではなかった。

それぞれの発表後に、かなり厳しい討論があったが省略する。関心のある部分は文献を参照していただきたい。全般を通して薬害の検証は容易ではないこと、基本的にはサーベイランスシステムの強化である。そして薬剤の特性、薬用量、使用法、さらに市販薬剤の追跡・監視が必要である。副反応の実態、診断基準、経過・予後を観察するが、薬剤と副反応の因果の検討は容易ではないことを示した。日本には、サーベイランスシステムやモニターの重要性を指摘したようである。大部分の出席者はこんな討論になろうとは全く聞かされていなかったし、出席者が日本の研究をよく研究していたことに感心した。スモン流行時の日本の薬剤管理の体制はやはり問題があったと感じた。

第3部 スモン問題の討議

スモンに就いては日本側の委員がこれまでの研究成果を総括し、欧州側の委員が日本以外の SMON について知見を述べ討論した。

はじめに、甲野礼作は日本のスモン病流行の歴史的展望を述べ、種々の研究の後、キノホルムが病因として注目した。キノホルムは臨床・疫学、病理学的知見と密接な関連があり、さらに動物実験でもキノホルムでスモンと同様の病変を再現させた。体内代謝に就いても研究が進んでおり、これまでのスモンに関する殆どすべての事象が説明できるので、原因として取り上げた。そして1950年代から増加し始めたスモンが全国的な発生となり、1964年の日本内科学会のシンポジウムでその特異的病態と、剖検所見から、原因不明の独立疾患と認定された。感染説があったが十分な証拠はなく、1969年から学際的研究からキノホルムが原因として浮かび上がった。それまで疑っていた各種ウイルスに就いては慎重な追試の上否定され、病理所見から各種中毒、代謝異常、ビタミン不足、栄養障害は十分検討されたが関連は認めなかった。キノホルム発見は、スモン患者の緑舌、緑便、緑尿からの研究で検出され、薬学的な分析でキノホルムは体内に吸収、代謝され、鉄とキレートして排泄されることがわかり、薬学的研究で毒性が明らかになり、動物実験でも神経病変の変性、萎縮が再現できた。外国でもこの薬剤による神経障害がいろいろ報告されたことを知り、臨床疫学調査を再検討すると密接な関連が明らかになった。数年前から一部の医療施設でキノホルム処方を中断すると患者発生はなくなっていた。そして1970年9月、全国的なキノホルム販売・使用中止で患者は急激減少、10月には殆どなくなった。甲野はコッホの3条件をベースに因果関係を述べ、スモン患者はほとんどすべてキノホルムを服用しており、発症率、症候、予後には服用量、期間、総量などと密接に関係する。未服用者には発症はまれである。体内で吸収され、代謝され毒性をしめす機序が解明され、動物実験でも犬、猫、ウサギなどにスモン同様の所見を再現できた。キノホルム使用中止で数年にわたる患者発生が全国一斉に発生がなくなった。患者のキノホルム服用率が問題であるが、これは疫学調査に限界があるためである。代謝過程も、人体内の肝、腎、視神経、末梢神経に検出され、薬剤中止後1ヶ月の人の血清や組織にキノホルムが残留していることが検証された。キノホルムは腸管をへて、肝・腎で最高濃度となり、抱合されて胆汁、便や尿に排泄される。腸管で再吸収され、神経系へ入ることも明らかになっている。人体解剖例ではキノホルム服用量と病理学的変化が密接に関連することも確認された。

歴史的にみると、この薬剤は早く輸入され、アメーバ赤痢などに使われたが、1939年頃から日本で製造された、軍隊用に利用され、市販は少なかった。それでもスモン様の患者の報告があったことが最近発見された。敗戦後、1946年から1950年までは月間30~50kgが利用されたが、表面活性薬は添加されていない薬剤であった。1953年エンテロビオフォルムは38.3kg輸入され、1957年には1,558.9kgに増加、それと並行するようにスモンが増加、学会で論議されるようになった。日本国内での生産も増加し、1962年には利用量は15,000kgとなった。1960年代スモン患者は約2,000例となったが、この時キノホルム製剤（エマホルム、エンテロビオフォルム、メキサホルムなど）の消費は年間30,000kgであり、患者は

急増した。1970年9月キノホルム販売停止、服用禁止以降、患者は激減後、消失、1971年以降、スモン新発生は観察されていない。なお、1970年9月、対照を置いてキノホルムの副反応を比較、観察するという企画もあったが、人道的にできなかった。

日本だけに患者が多発した理由に就いて、日本人は消化器疾患の多い国民であり、薬好きである。特に1961年国民皆保険になり、安価に医療が受けられるようになり、その後10年間に、薬剤消費は26.8%から40.1%と急増（英国はこの間10%）した。キノホルムは1969年から70年の1年間、400万人が整腸薬、下痢予防薬として服薬していた。その70%が粉末のキノホルムで利用され、95%が錠剤服用という欧州とは異なっていた。日本ではエンテロビオフォルムは老人でも子どもでも長期服用が許されており、広く用いられ、費用は安かった。医師は薬剤費用を保険機関から後払いで受け取るので、長期に処方できた。ある地域で、979gのキノホルムを処方され、664日で失明した患者が8名いたことを指摘せねばならない。医師はキノホルムが吸収されない普通薬であるとの製薬会社の報告をそのまま信じ、薬害を疑わず、政府機関も警戒をしなかった。こうした特殊な状況があった。また1970年9月の販売停止、使用禁止で患者へのキノホルム処方消失したのも保険制度を考えると驚くことではなかったと述べた。隙のない発言であった。

ついで祖父江逸郎はスモンの臨床像に就いて、患者が全国的に散発しており、新しい疾患であるので、多彩で複雑な臨床症候を示すこの疾患を独立した疾患と認めるには時間がかかったが、患者が増加し、多くの臨床医が検討し始めた1964年に独立疾患として承認された。検査所見は異常が少なく、症候に基づく診断基準は地域で多少異なっていたが、極めて特異的であり、主要項目には大きな差はなかった。明確に分類しがたい症例もあったが、脊髄・神経症候は極めて特異的で、スモンの診断は難しくなかった。キノホルム原因説が出て、キノホルムの服用量や期間を勘案して再検討するとより明確に分類できた。1,101例の自験例を再分析し、腹部症状、神経症状の発現状態などから、患者を3群に分類した。腹部症状と神経症状発現の関連から、A群は普通の急性または亜急性腹部症状がある患者にキノホルムが投与され、ついで神経症状が発現する型。B群ははじめ腹部症状がなく、キノホルム服用中、神経症状発現直前に前駆症状的に腹部症状を示す型。C群は神経症状に続いて慢性の腹部症状を示す型である。A群での腹部症状は、急性胃腸炎、過敏結腸、慢性腸炎、胃炎胃潰瘍などによるものである。キノホルム服用から前駆的腹部症状発現まではA群では、急性型は平均服用量28g、平均期間15日、慢性型はそれぞれ38g、23日、前駆的腹部症状から神経症状発現B群はそれぞれ20g、11日と、26g、14日で、服用量はB群が少ない。最初の腹部症状と前駆的腹部症状とは全く異なる性質で、後者がスモン特有の腹痛などの症状である。なお、サルモネラ菌食中毒後、キノホルムを投与するとスモンの発症率も高く、神経症状発症までの期間も短い。また薬剤服用期間で症状発現は異なってくる。神経症状も急性（60%）と慢性（40%）がある。下肢の知覚異常（65.6%）、しびれ（25.1%）、低率ながら筋力低下、痛み、冷感があり、手の知覚異常、視覚異常も出るものがある。予後は1年半から10年の観察で、治癒6.1%、改善54.0%、不変26.4%、悪化7.6%、死亡5.9%であり、再発は18.7%にあった。キノホルム服用状況と密接な関連があり、服薬を考慮すれば理解しやす

い。病状は背景疾患、偶発事件、その他で薬剤服用量が異なり、したがって多様な症候と経過となるようである。

鑑別診断は、慎重に実施しており、エタンブトール、INH 服用の神経症状、糖尿病、頸部脊椎症、ギラン・バレー症候群などを鑑別した。患者集団で症候を統計学的に解析すると極めてクリアーに鑑別できた。成人結腸症、ナイジェリア失調性神経症、多発性硬化症、その他多発性神経症（化学物質、薬剤などの原因する）とスモンとはいくつかの点できわめて異なる症状を示し鑑別は難しくない。

スモンはキノホルム服用状況で多様な症候を呈するが、症候は極めて特異的であり、長く観察すればスモン特有の症候に落ち着く。現行の診断基準で区別でき、また鑑別診断もむずかしくはない。なお、多数の医師の診断では誤診が大きいのではないかと疑義に就いては、協議会に登録された患者症例を再検討し、施設による診断差はなく、確実例、疑い例に就いて検討したが、疑い例も殆どスモンと診断できた。これはきわめて特異的な病像を示すからである。どの地域でも専門医により診断を確認されていたし、それは容易にできたので、誤診も少なく、鑑別診断が可能であったと述べた。

Pallis C. (ロンドン王立医学大学院付属病院) からは以下のような極めて批判的な発言があった。私は専門家ではないが、日本からの文献を見る限り、スモンの臨床診断が曖昧な基準であることに驚き、不信な点をたずねたく出席した。それは、1. スモンに対する検査室の検査データがない。医師はどのようにスモンと診断したのか。2. 診断基準は時間と共に変わっている。腹部症状は今でも主要症状か。3. スモンの神経症状と徴候は複雑である。訓練された神経内科医でも末梢神経症、患者の上肢の運動神経の弱化的診断や、脊髄起因の知覚サインの鑑別診断は困難ではなかったのか。4. 脊髄視神経神経症の鑑別診断の全領域についての無視とも思える現況がある、したがってスモンが薬剤起因とみなす前に診断を正し、他の原因の可能性を考慮し、除外せねばならないのではないかと批判した。そして、1971年のスモン研究協議会の報告の中で7,856例が1,999施設から報告されたとある。どういう施設があり、神経学専門医がどれくらいいたのか、専門医がいなければ正確な診断は出来ない。別の報告では37.6%が疑わしい例とある。こうした非均質性は極めて問題で、スモンの論議以前のものである。診断が報告者で定義が異なり、時期で異なる。腹部症状が前駆的といえない例も多く、ガイドラインの主要症状はこれでよいのか、前駆症状と神経症状との関連も不明確であり、症状と徴候からの診断経路も一定してない。症状の名称も異なる。ガイドラインも改定せねばならぬという研究者も日本にいる。SMONの病名のうち、S+M+O+Nは多くなく、またMだけ、Nだけでもスモンであり、この両者の例数は少ない。これで均質な診断は可能か。次に鑑別診断はしであるのか、こうした症例の神経症状の多様性の解釈は極めて難しい。鑑別診断のうちビタミンB12欠乏や結腸疾患は極めて類似しているが、この鑑別はどうなっているか。肺がんの神経症、多発性硬化症とはどう異なるのか。スモンという診断の前に血清ビタミンB12の測定値、肥満、キシローシス、葉酸吸収、回腸生検、患者の栄養状態、ビタミンB群の欠乏症状の記載、血液、髄液の検査、胸部X線写真をチェックされたい。また、それぞれに症状に対して、TOCP、ヘキサシ、二硫化炭素、砒素、鉛、水銀、

タリウム中毒のチェック、クロラムフェニコール、エタンブトールなどの抗生物質の影響などの分析が必要である。最後に、誤診が多いのではないか、またキノホルムの副作用として、末梢神経障害だけ、視覚障害だけ、脊髄傷害だけの患者はいるのか、詳しく調べて仮説を設定してはかがと糺した。

甲野に対する質問として、キノホルムは何と結合するのか、動物実験の結果は確かか、種差はあるか、人と動物では代謝は異なる、欧州の実験はキノホルムの毒性を証明してないなどの反論があると批判した。

討論

多くの質問に就いてはすでに甲野と祖父江の報告の中で回答しているので、重要な問題だけについて重複もあったが以下の返答がなされた。

患者の診断精度については、血清、体液などの検査も検討したが、特異的な所見はなかった。したがって、早期の診断でも、かなり時間が経過した症例でも変わりはない。体内にキノホルムが吸収され、残留したとしても当時は測定法がなかった。しかし、後に動物実験により、吸収されたキノホルムが肝腎を経て再吸収され、神経系にも入る事が証明された。臨床医による診断基準は、患者数が増加し、多くの臨床医が診療するようになり、かなりの期間の議論をへてまとめられ、1964年には独立疾患となった。それ以降は地域間の診断の差もなくなり、均質になった。スモンは極めて特異的な臨床症候を示したので、診断の施設差、医師間の差はきわめて少なかった。鑑別診断に非常に努力しており、担当臨床医は、専門医の力をかり、慎重に鑑別を実施し、診断していた。

発生要因に就いては、各種の抗生物質、化学療法薬、重金属中毒、農薬中毒、ビタミン不足、その他、いろいろの要因について検討しており、関連に乏しいという結果を得ていた。なお、既往症はキノホルム服薬のきっかけとなったが、他の各種薬剤については、どの薬剤も発症との関連は確定できなかった（関連がなかった要因は文献には載せていないので記録に出ていない）。全国調査時、診断基準のほか、ガイドラインをつけたが、スモン診療経験の多い臨床医の意見を採用しており、それに参考となるコメントも加えた。さらに調査表にはスモン確実と疑いの2種類の回答をさせて、疑わしい例を区分した。これは集計時に事務局で再検討された。結果はすでにのべたように、誤診例も少なく、疑い例の大部分はスモン病であった。患者の症候は経過であまりかわらないので、遅れて診断された例も正しい診断された。地域差も少なかった。日本では症状と徴候の区別はあまりしてないというが、日本は古くからドイツ方式であり、症候として両者を含め記載してきた。なお、診断は個々の医師が独自に診断した例よりも、複数の医師が相談して診断したものが多い、など回答があった。

少ない日本の研究の英文発表も問題であった。ほとんどの臨床疫学研究者は国際的な影響を考えておらず、とりあえず、邦文で発表していた。英文発表の余裕もなかったといっただけでよい。また国際論争などは全く考えていなかったこともある。客観的な証拠がそろって、発表を控えたのも一つの理由である。一方、外国の参加者も、製薬会社のほうから限られた

情報のみを提供されていたように思われた。

重松逸造はこれまでの疫学研究の総括をした。彼は協議会研究班やその後のスモン研究班の班長として実施した全国調査や、いくつかの疫学調査成績を総括した。とくに患者の頻度分布、全国の有病数推定、ついで発生率、スモン疫学像の総括を披歴した。参加した日本側の演者がそれを精細に報告した。

重松は、1969年の調査時の診断基準は、3人の専門医師により3つの基準がまず作られた。主要な点はほぼ同じであり、さらに、多数の報告例で検討しても、この3つの基準と非常に類似しており、それを一つにまとめ、診断基準とした。この基準で再診断したが、誤診率はほとんどなかった。確実例と疑い例を分けたが、各地域の主治医の便宜も考え入れた。前述したように、疑い例の大部分はスモン病であった。それで、全国調査の症例は一括して分析が可能と判断したのである。また、診断精度は、専門医のいる施設とない施設の間でも差はなかった。これはスモン病が極めて特異的な症候を示す疾患であることを示していると述べた。

患者の新発生は1966年以前は1,859例、1967年は1,452例、1968年は1,770例、1969年は2,340例であった。1970年は9月以降に激減、年間で1,276例となり、1971年は36例、1972年は3例、1973年は1例、1974年は0例となった。これは薬剤使用禁止の効果と考えてもよいと述べた。これに就いては、引き続いて柳川（自治医大）がより詳細に報告した。

キノホルム服用状況は、85%の患者は神経症状発症前6月以内にキノホルムを服用し、15%は未服用であったが、これら服用、未服用例の患者群について、病態その他特性も差は認めなかった。一方、個々の疫学調査データを検討すると、キノホルムの服用量と病態とは密接な関連があった。これも他の演者が発表する。予後調査でもキノホルム服用量と予後の間に密接な関連が見られた。疫学的にキノホルムとスモンとの因果関係は、時間性、関連の一貫性、関連の強さ、関連の特異性、関連の整合性の5原則にそって検討して、キノホルムとスモンは因果的な関連があると判断した。薬剤使用禁止後の1973年には新患の発生はなかったこともこれを裏づけた。研究班はキノホルムの原因のさらなる追求を続けている。生残した有病者の追跡、ケアにも重点を置くよう、研究組織が再編成されている。ちなみに1972年末は8,500例の登録患者が治療中で、治癒例は少ない。服用総量の多い女性は男に比べ予後が悪い傾向があるが、理由は検討中であるなどと述べ、患者の医学的社会的背景を説明した。

山本俊一はスモンの病因、キノホルムに関する疫学的証拠と題し、これまでの研究成果を総括、発表した。彼は、スモンの頻度分布に就いては、日本全国の患者調査からスモンは推定10万対約6前後で西日本に多い。全国20地区で10万対400という高い有病率が報告されたが、特に地域特有の環境要因はみつからなかった。クラスターを示す地区でも、高い発生中心は時間と共に地域を移動している。同じ地域で特定病院集積とか、同一病棟集積性も観察されたが、その施設に隣接する病院や、病棟では患者は発生していなかった。発生の季節変動は夏に多いが、冬にも発生している。患者発生数は特に1962年以降急増し、1967

年に1,000例を越し、1969年に2,340例とピークとなった。1970年は8月までは同じ発生状況であったが、9月8日にキノホルム使用禁止処置がはじまると、急に36例という低レベルに激減、時間とともにさらに減少、翌年1月はほとんど0例になった。

なお、私どもは古い文献を調査してみた。すると、1938年にキノホルムによる治療患者の中で、スモン類似の症状を発現した患者が発見された。患者発生は過去にもあったことを確認した。家族内発生について、高率な発生を観察した岡山地域では、その頻度は3~8%であった。この家族患者は共に同一病院で治療を受けており、調査しても感染による可能性は考えられなかった。1972年の全国調査1,888例での家族発生は3.6%であり類似した頻度であった。

致命率は1972年調査では5~8%、平均すると8%であった。性比は1対1.7~3で女性に多い。患者発生は体重あたりの服用量に関係していた。これは重要な知見と考えている。個人の薬剤感受性とも関係するかもしれない。子どもは全体の0.1~0.4%で少なかったが、これは服用期間が短いという傾向を認めた。一般に患者の体格はやせ型、神経質が多い。また体重も健康な対照群より軽かった。そして、既往歴、現症歴は結核、胃腸炎、開腹手術患者、リュウマチ、アレルギー、腎炎、皮膚発疹、疲労状態が多い傾向があったが、背景疾患のない患者も多かった。胃腸障害に関連してキノホルムの処方を受けていたものが多いことは体重と関係するかもしれない。職業は事務、管理的、及び医療職に多い傾向があったが、有意差は認めなかった。農夫と手工業職人に少なかった。産業中毒との関係はなかった。食事、タバコ、飲酒などとの関連は認められず、農薬の使用とも関連はなかった。その他自然環境要因との関係はない。ある地域では田舎で汚染された井水の使用が疑われたが確証は得られず、一方、全国的には衛生環境の良好な都市に発生は高率であった。

キノホルム服用とスモン発症との関係は、いくつかの地域、集団で疫学調査がおこなわれた。中でも手術後のスモン患者の調査は、全例キノホルムを投与された患者であり、未服用者に発病例はなかった。医療施設入院患者では患者全例がキノホルム服用、外来患者ではキノホルム服用者の3.2%がスモン、未服用者群では0.1%であった。キノホルム服用量と患者発生は見事な相関を示し、一日2.7gでは、1g以下に比べ5倍の発生率、総服用量100g以上は10g以下に比べ10倍のリスクがあった。総量10gを越すと患者が発生しはじめ、15gを越すと急増する。キノホルム服用者でも症状がない患者は97%にみられた。量と反応の関係はシグモイドカーブであり、キノホルム感受性は年齢と共に高くなり、10歳で低く21歳から高くなるが、加齢と共に横ばいになる。症例対照研究は対照の選択が難しいが、多くの調査では量と反応の関連が明らかであった。キノホルム服用率を信頼できる18施設の患者で調査、神経症状発症前キノホルム服用率は82%であった。

他の薬剤として、抗結核薬、鎮痛、抗生薬、鉄剤が検討されたが無関係であった。

地域に於けるスモン発生率は、その地域の製薬会社のセールス方針が強化されると患者は増加し、緩めると減少していた。セールスマンの交代でも変わった。国産の乳化キノホルムの製造量の減少は、医療機関での処方量の減少と関連しており、発生率もそれに伴い低下していた。また、後ろ向きの調査であるが、病院でキノホルムの過剰投与と共に患者が増

加していた。説得力のある発言であった。

Meade T.W. (英、Northwick Park Hospital) は「スモンの病因の疫学的検討」と題し、強烈な批判をした。彼はスモン病因論を論ずる前に、多くの証拠をそろえて因果を論ずべきなのに、多くが省略されているのは全くおかしい。日本の文献を読んだが、1. 日本以外の国でのスモン発生はきわめて低い、2. 症状が出る前にキノホルムを服用した証拠が少ない、3. 薬剤服用とスモン発症の時間的關係には説得力がない、4. あきらかな量と反応の關係はない、それで両者の間に因果關係があるとは思えない、5. また臨床診断が多様で、信賴できないのではないか、ときり捨てるような発言からはじまった。

スモン患者は日本で 1 万人いるのに、外国では極めて稀である。生活環境に問題があるのか、人種的、遺伝的に問題があるか、どちらかである。外国と日本の販売量の差は少ない。キノホルム服用歴のないスモン患者が日本の文献で 4%~15% もあり、25% という報告もある。これはどうしたことか。腹部症状、神経症状と服薬の関連は曖昧なものがある。手術とくに開腹術患者にスモンが多く、背景疾患、既往歴が大きなバイアスではないか。日本でのキノホルム投与量は他国より多いにはなぜなのか。

具体的な例を挙げると、大村一郎 (呉病院) の報告での対照の取り方は適切とは思われない。因果關係の時間性を見ると、1955 年から増加、1969 年までは増加傾向にあるが、1970 年薬剤禁止前に、すでに低下が始まっている。これもおかしい。キノホルム服用なしの患者はどうなったのか。量と反応の關係もこれまでの研究では不十分である。キノホルムありで発病しなかったものの特性は何か。外国では一人当たりキノホルム販売量は 1969 年でスイスが最大、欧州が多く、日本、ブラジル、スペインは少ない。量と反応は並行してない。日本でも「関連なし」との報告もある。したがって現在は因果を論ずる時期ではない。

将来の研究としてアドバイスすると、検証を十分にすること、スモンになる人は稀ではないか。キノホルムは消化器障害の患者に初期に投与されただけという説明がある。私は関連があっても量と反応の關係はないと思う。日本では過去に公害による中毒様患者が多発しており、その関連の研究、栄養など生活環境要因との関連の研究、とくに職業性有害物質の曝露歴との關係、また動物実験患者データの再分析が必要である。これらのデータは他の専門家によって吟味、評価されるのがよい、と強く反論した。

このシンポジウムでの日本側の発表はほとんど採用せず、理解できないという発言であった。こうした発言は、予想もしていなかったことである。

柳川は、回答の一部として、「キノホルム販売停止前の日本のスモン患者の減少に就いての考察」と題して、以下のように述べた。彼は 1969 年以来全国的な調査研究に携わっていた。

患者の頻度は、1969 年の全国患者調査の問題は、診断のガイドラインであり、細かい点で臨床医の間で意見が一致せず、3 人の専門医による基準が併記され、調査された。もっともこの 3 つの基準は大きな差はなく、重松の発言のごとく調査には支障がなかった。つまり、患者は多様な症状を示しながら特有な神経障害に陥る。その病態は他の神経疾患と基本的に異なり、容易に独立疾患として認められた。調査データを再吟味してスモンの最終診断

をしたが、患者の認定はどの基準をとっても変わりはなかった。それほど特異的な疾患であった。調査は1969年末に実施、第2回は1970年6月に、過去6か月間の診療患者を調査した。2つの調査で10,086例が登録され、重複例と一部記載不十分例を除くと9,249例となった。記載された症候を検討し、確実例と疑い例に分けが、前述のように、この2群は臨床病態で大きな差はなく、全例スモン患者として検討した。患者の発生時期は1967～1970年6月までである。発生動向は毎年夏(7月)に同じようなピークがあったが、1969年だけが1.5倍高いピークとなった。1970年のピークは1967～68年と同じで、キノホルム販売中止の9月以降激減した。地域別に見ると全国均等ではなく、いくつかの地域で患者の報告はなかった。田舎よりも大都市に高かったが、患者発生の動向とピークは類似しており、1970年7月が低いわけではなかった。患者の初診年月を検討すると高率だった1969年夏は重複例が多く、これを補正すると前年と差がなかった。愛知県では専門医だけが診断しており、3年間の季節変動に差がなかった。つまり、キノホルム販売停止前に患者が急激に減少した事実はなかった。同時に月別キノホルム販売量とスモン発生率の関連を見ると、1967～1970年7月の間は、極めて密接な関連を示していた。

なお、中毒説を考慮し、各種農薬 消毒薬などの生産高の年次推移を観察したが、スモン発生状況と全く相関はなく、地域的分布も異なっていた。患者に就いての調査でも相関は認めなかった。職業性有害物質暴露、産業汚染との関連も認められなかったと述べて回答にかえた。

中江公裕は、埼玉県戸田、蕨地区のスモン多発状況の疫学的解析を述べた。スモン発生は感染症とは異なる特性を示し、医療機関集積はあるが、生活要因とは関連なく、後に、キノホルム処方、服用とのみ密接な関連を認めた。さらに、岡山県井原市で多発したスモン患者を分析し、キノホルム使用量と患者発生がきわめて密接な相関を示した。これは1,117例という多数の患者に就いての分析で、キノホルム処方総量と発症率との関連を見たが、見事な量と反応の関係を示し、それはシグモイド型であった。患者の重症度と薬剤線服用量とも有意な関係をしめしたと述べた。

これらの発言は、Meadeの疑問2～5に答えるかなり有力な疫学的反証であった。データなしに病因論を主張しているわけでないことを示した。

青木國雄、大谷元彦は名古屋市(人口200万人)内で1969年末までに同一神経内医によりスモンと診断された366例の患者の時空間的分布を統計学的に解析した。診断基準は均質と考えられ、Pallis、Meadeのいう不均質な、信頼できない診断資料ではなかった。当時は原因不明であり、感染との関連を吟味する意味で、発生した患者の発生年月と地図上の住居間距離を測定し、任意の2人の患者発生の時間間隔(1ヶ月単位)と住居間隔(100m単位)について、すべての組み合わせをつくり、その分布を算出し、クラスターを検討した。もし患者がランダムに発生したとすると、ペアーの距離間別分布は円滑な2次曲線分布となる。この分析では、患者住居間100m、1～2月の間隔でペアー頻度が有意な高いピークを示し、400～500m間隔でも高いピークがあった。つまり、患者発生に時・空間クラスターがあることを示唆した。これらのペアーのうち500m以内、3月以内にクラスターを示すペアー

一を選び直線でつなぎ、地図上に描くと、5~15例が1群となり、500m~1kmのクラスターでもいくつかの症例が直線でつながり、全体で8つのクラスターを地図上で確認できた。一部のクラスター群について、患者の交際状況、買い物状況、交通機関利用状況を調べたが相互に関係はなかった。つまり接触感染をしめす根拠はなかった。キノホルム原因説が出て、許可を得て1病院で患者とキノホルム処方状況を調査すると、クラスターの患者は大部分同じ医療機関の患者でキノホルムを処方されていたことがわかった。なお、この医療機関から住居までの距離が長い患者はクラスターに入らないが、クラスターのある病院に通院していたことが分かった。

家族発生もクラスターを示す同一医療施設で観察された。発症時期は類似しており、発症時期は異なる例は、その施設への受診時期と関連していた。背景疾患とか、治療法、職業などは、キノホルム服用とはまったく関係がなかった。他の1病院でも同様な知見を得た。つまり大都市でランダムに発生したように見えた患者分布は医療機関でのキノホルム処方説明できた。

つぎに、行政機関により、名古屋や愛知県地域のスモン患者の社会医学的特性が調査された資料を分析すると、生活環境・衛生学的な要因とは関連に乏しく、むしろ良い生活条件に高く、背景疾患は皮膚アレルギー、胃腸障害が多く、疲れやすい傾向があった。職業は、事務、管理的職業、医療従事者、教師に高く、農林漁業は低かった。1970年8月まで変わらず発生患者があったが、10月以降は200万の人口で1例も発生がなかった。

さらに、疫学調査が可能になった名古屋市1病院で、1969年1年間の総外来患者4,318名の診療内容を分析した。年余にわたり追跡すると、キノホルム服用者は全体で約12%あった。性差なく、キノホルム処方ありは532例で、1年間のスモン発症は17例、2.2%(女5.6%、男1.1%)、未処方者は3,786例で4例、0.48%、男0.05%、女0.2%であった。処方量と発症の関連は密接であり、多量なほど、重症であり、また発症までの期間は短かった。キノホルム処方例でも発病しないものが98%あった。未処方者で発病した女子3例はキノホルムの調査ができず、男1例は医師で、キノホルム服用の記憶はないと主治医にいつている。市販されているキノホルム製剤は180種類に上るとされており、それを確認することは難しかった。消化器障害、やせ型、神経質という特性が伺われた。

この地方の別の病院でも手術後に51例の患者が発生したが、患者間では、発症までの服用量が多いほど短く、見事な量と反応の関係があった。服用量と発症に性差はなかった。しかしキノホルム服用、未発病例の分析はできなかつた。なお、同一神経内科医により診断されたこの地域でのスモン患者285例では、問診調査であるが、キノホルム服用は92.6%、服用なしは7.4%であった。同地域5病院91例のスモン患者では、平均服用量は4病院で21から26g、1病院で、50gであった。腹部症状発現までの期間は1.8g/日以下では2日から315日、平均総服用量は22から45gであり、2.7g/日では例数は9例のみであるが2~16日と短期間であった。キノホルム服用例で未発症の患者の調査はできなかつた。

同一病院でのスモン家族患者に就いての患者対照研究では、男女とも無力性体質、薬剤を服用頻度が高い、家庭を持つものが多いという結果であった。

大谷と青木はこれらのスモン患者の発生要因に就いて多変量解析を実施、キノホルム服用に非常に患者発生リスクが高かった。キノホルム服用を除くと、発症時の背景疾患では、胃腸障害、循環器疾患、神経系疾患、結核、肝疾患、呼吸器疾患が低いながらも有意にリスクが高かった。慢性疾患患者は、主治医からキノホルムを処方される機会が多かったと推定している。キノホルム服用とスモン患者の症候との関連も多変量解析により、臨床知見を裏づける結果を得たなどを、発表した。

討論に入り、重松はまず以下のように述べた。キノホルム原因説が提示されたときは、すべての疫学者は Meade と同じ意見であった。しかしその後の調査でキノホルムと確信せざるを得なくなった。患者にキノホルム非服用例が多いことから、Meade は、両者の関連はないとのことであるが、その後得られた多くの研究データは両者の密接な関連を示しており、それらを再検討して考慮されたい。

甲野は前述のキノホルム販売量はすべてに種類のキノホルムを含んでいる。1969年の36トンという量は世界で一番高いと思うと追加した。Oakley は日本の一日 3g の長期投与は他国に比べ非常に高いと思うとのべ処方あり方を問題にし、Mann と Labarthe は 1970 年の発生動向はもっと詳細に分析報告すべきであると発言した。柳川は疫学調査には限界があり、できることは実施した。振り返り調査であり、これは最善に近い調査だったと回答した。

「椿の報告では、1 病院や手術例では全員キノホルムを服用したとあるが、こうした調査ももっと精細に知りたい」との質問発言があった。祖父江は臨床診断に就いて、いろいろな疑問がよせられたが、1964 年には神経内科医が納得の行く客観的な診断基準はできており、それに、原因不明で症候が複雑であるので、多項目のガイドラインを示し、調査がすすめられた。キノホルム原因説が出てから、前述したように臨床病態を再分析し、説得できる分類ができるようになった。腹部症状が臨床像を複雑にした。普通に腹部症状ありとなしで、症状が異なり、神経症状発現直前に前駆的腹部症状があるものがあり、神経症状と腹部症状が同時にあるものもある。これがうまく区分できたわけである。ただ薬剤に対する個体の反応に差があり、これを考慮して総合的に病態を把握することになる旨の解答があった。

こうした発言に対し、Meade は一部発言を訂正したが、キノホルム販売停止の患者発生に就いては依然として疑義があるとのべた。Labarthe は湯原の患者の服用量は非常に高いがこの信頼度はとの質問に、中江は、この地域は人口 5,000 の狭い地域で、殆どの住民は 1 病院を受診している。記録が残っており、数字は間違いない。確かにこの病院では処方量は多かった（主治医はキノホルムをスモンの治療薬と考えていた。）と答えた。

重松はまとめて、日本側の発表を、非常に興味を持ってお聞きくださったことを感謝する。私共は、この病について比較的長く、種々検討した後で、キノホルムという要因にぶつかったわけである。調査をすすめると、他のすべての関連よりはるかに強い関連があり、集中的に検討が始まった。こういう大きな要因でも、なかなか気づかなかつたのである。これは私共の失敗ともいえるが、普通の臨床疫学調査ではスモンの原因は見つかりがたい特性を持っていたともいえる。米国映画の探偵コロンボでも、事件をめぐる犯意に不意に気づく

ことがある、これと同じではないか。Meade、Pallis、その他の厳しい批判的な発言があったが、そのうち、15%という未服用例患者の意味に就いては重要であるが、疫学ではこれは容認しうる誤差の範囲として検討している。ご承知のように疫学はエラーがないわけではないが、集団を解析するという特技がある。また、私共はキノホルムとスモンの因果を追跡したが、スモン患者中心にキノホルムとの因果関連もさらに追及する必要がある。なお、臨床診断と病理診断の不一致率は20%あったが、これは他の疾患でも同じレベルで観察されている。さらなる検討は必要であるが。

診断基準に就いてはいろいろ意見もあったが、長年の研究で、スモンは非常に特有の独立疾患であり、調査に採用した診断基準で疫学研究には支障なかったと思っている。動物実験でも日本では検証にたえうる研究ができたと思っているが、外国では不十分とのことであり、これは専門家間で論議することになると答えた。

第4部 日本以外のスモン発生状況

Rose F. C. (St. Thomas 病院、ロンドン神経内科) は日本以外のスモンの診断に就いてと題し、以下のように述べた。

臨床診断というのは原因を考えて診断してはならない。多くの症候があればそれをもとに客観的に判断することになる。スモンはキノホルムを考えて診断してはならないのは原則である。例を挙げると、腹部症状は神経症状などと無関係に客観的に把握する。感覚障害、感覚不全の発現状況、末梢神経障害、知覚と運動異常、反射に変化、錐体路障害、視覚障害などは正確に記録、評価し、スコアなどにより評価、類似疾患との鑑別に用いるのがよい。結果は、非スモン、スモンのように分類する。そして糖尿病、アルコール中毒、インフルエンザ後の神経疾患、癌、アミロイドシシス、家族性疾患、ビタミン不足、多発性血管症、硬皮症などと鑑別する。その上でキノホルム関連の報告を検討し、類似性を調べ基本的な考えを述べた。ついで各国のスモン様疾病の報告を展望し、これまでの123例のスモン報告を分析、23例がそれらしい症例で欧州が17、オーストラリアが5、アメリカ1であった。したがって日本でスモンというからには確信できる証拠で示して欲しいとの発言があった。

Robertson T. I. (オーストラリア、薬剤評価委員会) は1965年以来キノホルムの副反応に注目しており、かなりの数の障害を持つ患者をかかえている。スモンに就いてはすでに17例の女性患者と3名の男性患者が該当と診断され、年齢は40歳以降に多かった。経過も日本に似ている。1970年以来23例のスモン症候群が発生し、特に50歳以上の女性に多く、キノホルムと密接に関連していた。それで製薬会社にも、医師にも警告を発してしていると発言した。

WHOのVelimirovic B. は、WHO西太平洋地域の疫学の責任者であり、伝染病の専門家でもあるので、スモンには関心を持った。スモンはオーストラリアだけでなくシンガポールでも出ており、国際的に対応せねばならない。この問題は1971年マニラで最初のWHOセミナーを開催した。薬剤の副反応は製薬会社での各種動物実験と人体実験で検査することになっているが、それ以外の科学的な方法でも発見できないことがある。それで市場に出る前にサ

一ベイルランスをし、また市場に出た後も査察を続けるわけである。その薬剤の効果は他の薬剤とも比較され、その結果、販売に制限が加えられることもある。各国内で法的処置や、薬剤監視システムが必要であり、また WHO は国際的な組織で監視し、助言を送っている。スモンを機にさらに薬剤の副反応の対策を練らねばならない。WHO はデータバンクを作り、こうした問題の助成に努力すると発言した。この後また討論があった。

その他の議論

公式の場で外国での症例が報告されたのは、日本側にはありがたい発言であった。出席者もこの情報にかなり反応していた。柳川の、日本がかけ離れた量のキノホルムを服用しているとの報告は説得力があったようである。ただ、Sackett は病の診断には基本的な手続きにより決定すべきことを再度強調し、Inman はキノホルム原因説を論議はしないが、この薬と腹部症状や神経障害の関連はありうると発言した。他の病でも同じようなプロセスあったからである。

重松は、バイアスに就いては Sackett のいうように大変関心がある。しかし疫学はバイアスをできるだけ調整するが、いくら調整しても完全にはできないし、一方バイアスがあるからこそ疫学研究が必要ともいえる。バイアスなど理論的な論議はあるが、ここで示された日本側のキノホルムとスモンについて、「因果関係は全くない」というような結論には、しないようにしていただきたい。現在、皆さんが大要を理解されながらも、疑問に思っておられる事項に就いては、すべて説得できる回答ができると思うし、また努力したいと述べた。

この発言に就いて Sackett はすぐに賛成し、原則論ですべてを否定してはいけぬ。しかし問題点はさらに解明して欲しいとのべた。Hammond K. R. (コロラド大行動医学) はバイアスの影響を聞くと、素人は疫学を信じなくなる可能性もあることを警告した。山本は例として、かつて *Vibrio parahemolyticus* による食中毒が流行したが、日本以外は病原性を認められなかった。後に諸外国で流行し、国際的に病原菌と認知され、当時間題になった人種や感受性とは関係がないことが証明された。同様にスモンも国際的に認知されると思うと発言した。

Oakley G. (米、CDC) はこのシンポジウムでキノホルムがスモンと関連することを知った。古い薬で安心していましたが、服用量、継続期間で発症することが理解できた。子どもでの経験であるが、この薬の毒性に就いては、早くから私も、多くの国でも、疑問を持ったが、製薬会社からは回答はなかった。米国では小児にスモン用の症候が多発したが、キノホルム服用量を減少させると症状は軽快、増量すると悪化した、と経験を述べた。

Pallis は、ここでの報告は文献とはかなり異なるものである。疑問はウイルス説やビタミン不足はどのように否定したかと質問した。これに対し甲野は詳しく日本での研究成果を再説明し、ウイルス説を否定するにいたった研究経過を述べた。これは説得力があったようである。Lasagna は薬学の立場から、キノホルムが原因としても体質差がうかがわれる。これは INH でもそうだった。キノホルムの代謝、臓器組織との結合、酵素などの関連がさらに知りたい。年齢、性差、背景疾患の影響、食生活、ウイルス感染の影響などである。キノ

ホルムは生体の抵抗力を減少させるのではないかと発言した。

Jickはこのシンポジウムで今までの考えを変えた。Meadeの5つの反論はすべて意味がなく、認めない。疫学研究の質には問題があると思うが、キノホルム販売中止で患者がなくなったことは最も大きな証拠と思う。日本で極端に多い患者も薬用量で説明できると発言、キノホルム説を支持した。

Barron C.N. (米、メリーランド)は欧州での動物実験ではスモンは再現できなかった。もっともいろいろな神経障害は観察された。日本の患者の剖検所見と動物のそれとは異なるなどと反論したが、甲野は日本でのさまざまな動物実験研究を紹介し、実験の条件次第で、多くの動物にスモン病変を再現させることができる。外国でも同様の報告が出ていると答えた。重松は、ここは疫学中心の論議の場であり、動物実験は別の機会での論議が適切と思うと述べ討議を打ち切りにした。

Meadeは私の意見は変わらないが、キノホルム説はまだ証明されていないと思う。また患者の分布が日本、インドネシア、オーストラリアなどに実在するとすれば、同じ地球の経度にある地域であり、その環境要因を調べるべきだと発言した。(これには失笑がもれた。) Pallisは最後に、私はキノホルム説を信じないが、あるとすればつぎの仮説を立てる。1. キノホルム少量摂取、神経学者少数の地域はスモンが少ない。2. 神経学者が適当数あってもスモンは少数。3. またキノホルム大量摂取で、神経学者が少ない地域ではスモンは少ない。4. 神経学者が増えればスモンが多くなる、との仮説を提示した。それに対し重松は1、2には疫学調査はない、3は疫学調査が少ない、4は疫学調査が多い、と付け加えねばならないと反論した。これで彼の仮説の意義はなくなった。

最後に重松(座長)は大変有意義なシンポジウムであった。特に疫学者だけでなく、統計学者、臨床医、薬学者、その他専門家の集会であり、多原因的なアプローチができたと思う。診断に就いて多くに疑義をもたれたが、例えばインフルエンザでも数例の時期には診断は難しいが、流行期に入れば殆どすべての医師が容易に診断できる。同様な現象がスモンにあったともいえる。本当に容易に診断できる特異的な病像を示した。さて、今後はお互いに情報の交換を密にして相互理解を深めたい。私共は言葉の障壁があるが、全力を尽くして、今日出された皆様のすべての要求にお答えしたい、またできると確信している、と結んだ。

第5部 政策と意思決定

Finney D. J. (英、エジンバラ大)が薬剤の副反応と患者と題し、この問題は医学、医師ばかりでなく一般住民にも大問題である。英国では医療の安全委員会があり、専門家以外多くの有識者が参加している。ここでは薬の効果と副反応について、製造から検定、市販後の状況まで監視し、指導している。医師にも責任があり、ひろく勧告や警告をし、製薬会社には当然責任を求めている。一般大衆も教育すると共に、薬剤の副反応防止に努めている。薬剤情報の伝達とともに、ありうる副反応を知らせ、最近では薬剤の有益性と不利益、副反応の発見と届出を強化している。中央に情報局があり、データを蓄積し対応している。しかし完

全ではなしこの機会を利用し、組織の充実を図りたいとのべた。

Sackett は、「薬の撤去、薬への非難、薬剤訴訟：科学的証拠の認容」と題し、薬の市場からの撤去は臨床的意思決定による、副反応の有無は因果的意思決定による、製薬会社が有罪か否かは法的意思決定による、の3項目に就いての原則を論じた。

市場からの撤去は有害性が疑われたら調査、撤去の決定は患者の意見が大きい。医療経済は考えない。この有害性の決定は多くの証拠から決定される。モニターシステムがあればさらに早くできる。仮説を設定して証明することである。決定は1. 時期を限った中止処置であり、疑いが晴れたら早くその情報を公布し、使用を再開できるようにする。2. 有害とわかったら製薬関係者は被害者に補償をする。有害の検証は、臨床知見だけでなく、その診断の検証が必要である。

人体実験では、関連の強さ、首尾一貫性、時間性、Gradient (傾向)、疫学的特性、特異性、類似性などから意思決定をする。こうした調査にはいろいろなバイアスがあるので、比較する対照との差をできるだけ少なくする。各種のバイアスがある。Berkson バイアス (比較群で入院歴のある比率の差)、Neyman バイアス (薬剤曝露歴の相違)、Volunteer バイアス (非ボランティアとの差)、Popularity バイアス (病気の情報量の差)、情報バイアス、診断バイアス、曝露バイアス、回想バイアス、家族情報バイアス、などがある。これらは対象選択時と情報収集時で異なる。バイアスは患者対照研究とコホート研究で異なる。因果関係の決定はコホート研究による検証によるほうがよい。

法的な決定があるが、これは科学的な研究の結果を踏まえてなされる。証拠不十分、隠し、虚構により無視されることもあり、製薬会社が保障できるかどうかにも問題がある。薬の撤去に適用されるのがこの場合は良いと思う。

Lasagna L. (米、ロチェスター大) は薬の副反応の量的評価、現状と将来と題し、過去にいろいろの薬害があり、それぞれに特有の理由があった。新しい、よい薬は人々が望んでおり、完全な副反応の除去はできないので、可能な限りの努力が必要である。それには、報告された文献を適切に選択、分析する。また何時までさかのぼればよいかを判断し、患者は何種類の薬剤をのんでいたかとか、薬害の証拠は何か、観察者で結果が異なるとか、薬害情報の信頼性、比較対照をどう選ぶか、副作用は予防可能かを慎重に論議する。

問題の薬剤は使用目的に限定し、適切な報告書を限定して検討する。研究は対照の選定、査定方法の選択、現状に沿った薬害実験長期経過後の副反応、処方の内容のチェック、利害の研究などをおこなうと、原則論をのべた。

Hammond K. R. は「薬剤の開発と規制に関する事実と真価の調整」と題し、私は医師でも薬剤師でも統計学者でもない。薬剤販売の市場政策の専門家である。政策決定に就いて話す。特に科学性と政策の関連である。薬剤問題は善悪の闘争の中に発展した。それで科学的な情報を薬剤の開発と規制の政策形成に効果的な方法はないかと考えたが、なかった。

解決は弁護士とジャーナリストが握っているようで、力で決まる。それで科学者は、その技術を社会的な問題解決に向けて使い、より合理的な政策決定に持ち込む努力が必要である。薬害の問題がよいテーマではないのは、人を傷つける面があるからである。

妥当な解決を見た 1 例を示めそう。1975 年米国のある町であまり愉快でない問題の解決を頼まれた。それは警官が持つピストルの弾先の角度の決定である。弾先が鋭ければ犯人を傷害して逮捕率が上がる。鈍ければ逮捕率が低下するが、犯人の傷害は軽い。どうすればよいかとのことで、委員会では決定できなかった事項である。薬剤の副反応も同じである。どこで決定するか。我々は安全性で効率が高いのも目標とし、科学的な検証を試みた。実際に弾先の角度を変えて人の傷害の程度を推定し、また逮捕率の推定曲線を描かせた。両曲線が交わった点が最善とし、弾先の角度を決めた。つまり最小の傷害で最大の逮捕率をあげる角度である。このように科学的調査と政策決定を結びつけ薬害問題を解決する方法もあると述べた。(拍手があった)

この後、薬害の検証と販売停止などの処置に就いての原則、調査方法、決定の方法に就いて論議された。座長の Lasagna は薬剤の中止というような政策決定にはその薬剤の有効性を含め、多くの情報を集めて総合的になされねばならない。一方、販売中止を決めても早期の調査で解除することも必要である。いろいろ考えると、日本でのキノホルムの社会からの除去は実験の機会を作ったという意義があると思われると結んだ。

格調が高かったシンポジウム

欧米人は理論というか、総論を重視する。検証は演繹的か、帰納的に進めるよう習慣付けられている。日本では原理はわかっているならば省略し、肝心な部分だけ発表するという傾向がある。事実と因果関係の発表が優先し、基礎的方法など周知の理論は省いたことも、論争の原因だったかもしれない。説得する証拠が多いので、結果だけが前に出た感がある。証拠が少なければ理論も必要だったと思った。

ある外国からの出席者は後で、「このシンポジウムは法廷論争のようであった。日本はうまくしのぎましたね」と勝利を祝うかのように洩らした。利害が絡み合う論争であり、真剣勝負のような雰囲気であった。

私共は、スモン病因説は間違っていない、正当な方法で検証したと思っていたので、原則論で疑われるのは心外であった。それよりも具体的な方法論を論議してほしい。

重松座長は、非常に巧妙に論議を取り仕切られ、改めてその手腕に感心した。

裁判を控えて、何とか有利に乗り切りたいとの製薬会社の思いがこもった会議であった。科学的論争の場であり、非常識な発言をした学者も苦しかったように思う。そして、西欧社会との国際論争はきわめて厳しいと感じた。

最後は出席者の大部分が、キノホルム原因説を理解したようで、製薬会社側もこれまでとあきらめたとの噂も聞いた。

なお、このシンポジウムには重松座長の配慮で、ベテランの 3 人の同時通訳者が参加し、日本側は日本語で十分論争できた。同時通訳のありがたさを深く感じた。最後に、研究は完全性が必要であるが、裁判には妥協もありうるなどと示唆する発言があったことも付記する。

なお、この会議が済んで、キノホルム学説が日本で広く承認され、患者訴訟が進展して、

患者側の勝訴とその後に補償が決まった。その後、スモン調査研究班は1980年代から病因研究から医療システム、治療、病態病理、情報に関する研究班となり、患者のリハビリテーションも主体になった。

日本でのスモン裁判

裁判の進行は患者側にとって順調にはゆかなかつたといえる。製薬会社側はウイルス病因説を繰り返し強調し、薬剤スモン副作用を認めなかった。日本の殆どの研究者はキノホルム説を認めていたが、それでも一部はウイルス説を支持して、キノホルム説に反対していた。製薬側ではハワイ・シンポジウムの結果を知っていても、スモン多発は大部分日本特有の要因によると主張、ウイルス説もとりあげ、キノホルム冤罪説を主張していた。これに対し、日本の患者側は証人としてスウェーデンのオッレ・ハンセン医師を招待、証言させた。彼はキノホルムの副作用を自験例で示し、しかも製薬会社の対応の不誠実さに言及した。欧州でも多く被害者があるのに、会社側は繰り返し無視しており、小児の治療後に特有の神経障害、視神経障害が発現しているのを示し製薬会社にくりかえし警告とその説明と対策を求めたのに、誠実な返答はなかった。それで、欧州の一部の国々はその製薬会社の製品をボイコットする運動を始めたという。その後この製薬会社の営業成績は年々低下してきた。その後、日本国内でもウイルス説の支持者は減少し、キノホルム原因説は揺るぎないものとなり、患者側に有利となった。

1976年、製薬会社側は日本の裁判所に和解を申請した。しかし全面的な謝罪ではなく自己弁護に満ちた提案であった。患者側は問題ありとして回答を保留した。1977年、東京裁判所は、キノホルムの薬害と日本政府の責任を認め、サリドマイドの悲劇に似た事件と断じ、その上で和解案を提示した。それには、「残された患者の苦悩は到底放置できない。スモンの原因はキノホルムであり、社会的に作られた病である。解決は製薬会社にあるが、国にも責任があり、共同して患者救済の責めに任ずる」。「国の製造許可責任は製薬企業の行為の免罪符にはなりえない。企業に責任の認識がなければ今後の薬害防止もまたありえない」とのべ、その上、「和解案は十分なものではないが、これにより発展的な話し合いを期待する」とあった。この和解案が受け入れられた。裁判は勝利か、敗北かで終わるが、医学的証拠は100%の勝利をうる程完全な解答を見つけるには今後もおびただしい時間を要する。このままでは裁判は長引き、患者はさらに苦痛を耐えねばならないので、和解が現実的と判断したのであろう。疫学的証拠は蓋然性を論ずるので、決定論中心の裁判では重視されなかったことも付け加えたい。論議の末だったと思うが、この和解案に製薬会社も同意し、同年10月第一次和解案が成立し、1978年3月、最初の判決が金沢地方裁判所であった。製造元のチバガイギー社からは謝罪文が届いただけであった。そのほかいくつかの地域でなされていたスモン訴訟は順次和解で決着した。

なお、この訴訟終了後もキノホルムは開発途上国で販売を続けていた。スウェーデンでは1977年、チバガイギー製薬製品のボイコット運動により、売り上げの低下もあり、WHOでもこの薬剤の有害性から撤去に就いて論議がなされ、販売継続は常識を逸すると判断したよ

うである。やがてキノホルムの販売を停止した。こうした実情はハンセン著の「チバガイギーの内幕、薬害の構造」に詳しい。

患者救済研究と社会福祉システム

研究というのは発病予防だけでなく治療や、リハビリテーションなど多くの課題の検討があり、対策や実行方法も考えねばならない。しかし、そうした考えや研究はわが国にはなじまなかったようである。しかし、医療とはそうしたものであり、スモン病でそれが、研究班として始まった。新しい医療研究のきっかけとなる歴史的な転換期であった。

約 30 年経過後、キノホルムが認知症の有効薬として再登場

この報告には驚いた。このおそるべき薬剤が認知症に有効であれば、再び市場に出る可能性があるわけである。それに関連して、2006 年に、米国のハーバード大学の大学院生が「The Lost Lesson of SMON」という論文を発表し、日本のスモン研究協議会の研究成果は役に立たない教訓しか残してない。その薬剤（キノホルム）はそんな有害な薬ではなく、スモン多発は日本の特殊な問題（公害、栄養障害など）と関連する疑いが極めて濃いと結論したのだ。改めて問題として取り上げたのである。さらに彼はキノホルムの認知症の治療に大きな期待を述べていた。彼は来日して 2、3 の主要なスモン研究者と論議したようである。面談した重松逸造元研究班長（放射線影響研究所名誉理事長）は、彼に次のように説明したという。はじめ私どももあなたと全く同じことを考えていた。しかし多くの研究の結果、そうではなくキノホルムが原因と結論した。その結論は欧米各国の研究者も認めたことだとハワイ会議の資料を示しながら説明した。その論文は筆者にも送られてきて、彼が私を訪問したら議論するよにと付け加えられていた。彼は重松先生の説明に納得したのか、筆者のもとを訪れず、帰国したようであった。ハワイの会議がなければ説明に大変な時間がかかったと思う。結核症でも、19 世紀末までは非常に多彩な症候を示したために、多くの病名がつけられた。有名なウイルヒョウでも明快に検証できなかったのか、コッホの提示した結核菌原因説に初めは賛成しなかった。梅毒もその生涯の経過が把握できな時代は、いろいろの病名で診療されていた事実がある。

さて重松逸造先生はじめ多くの先達が他界され、スモン患者は激減、社会福祉対策を続ける医師も少なく、マスコミも取り上げない。日本のほとんどの医師がスモンを知らない現状となった。そして上記の認知症薬としてのキノホルムの再登場となった、米国ハーバード大学の研究者たちである。こうした不安の材料もあり、スモンをここに取り上げることになった。なお、日本の認知症の研究者はハワイ会議の報告を知っていたようで、認知症治療には警戒的であり、その後この治療法を取り上げなかったようである。

関連して、個人的な経験からの追加であるが、心理的な一面を付加する。胃腸症状を持つものがキノホルムを服用すると、直後になにか安らぎに似た安堵感を得る。筆者も服用してそういう感じを経験した。何か効くという感じである。それはキノホルムが胃の筋肉を弛緩させる作用があると仄聞した。筋の弛緩は、局所と共に中枢にも影響するし、継続すれば、

神経系に何らかの障害が起こる可能性が考えられる。認知症患者には長期投与が必要であり、必ず副反応が発生すると予想される。患者がそうした副反応を早期に訴えることは難しいわけである。それで、悲劇は再現する可能性は高く、これはどうしても避けねばならないわけである。

薬剤と体質（宿主要因）について

薬剤については、その代謝に個人差が大きいことは周知である。人体に投与する場合、薬用量は慎重に決定されており、また経過を見て量が加減され、性・年齢差は常に考慮され、また用量には上限が書かれてある。しかし、少なめの量でも副反応を示す症例もある。そのほか、人は性格や生活行動傾向が一人一人異なる。例えば、「軽い症状でも薬を飲みたい」、「服用する量を多めにする」、「必要以上に長く服用を続ける」などという行動傾向は多様である。これは先天的体質だけでなく、後天的な要因でも変容する。一方処方する医師の薬剤の選び方、処方内容、投与期間などは、大部分の人に問題がないが、一部の人には不適當な場合もある。患者は医師を信頼しており、副作用にあまり関心のない人が多い。そして医師もそんなに詳細に副作用について患者に聞かない傾向があり、副作用の発現を早期に発見できないからである。薬の使用許可基準は厳しいが、事前の調査は数千人という規模であり、数万人ではない。服用者が増えると副作用は湧現者も増え、犠牲者が多くなって初めて発見されることになる。モニターは重要であるが、これも完全ではないことも知っておく必要がある。現実には、おびただしい魅力的な新薬が創成されているだけに、絶えず注意が必要である。

一方、分子生物学的研究が進んでおり、宿主側の感受性が遺伝子レベルで解明されつつあり、副反応の早期発見効果が期待されている。

スモン研究からの教訓

原因不明の疾病が出現すると、その適切な対応には時間がかかる。病態を明確に記述し、診断基準を作り、臨床記録、服薬状況を精細に記録しておけば、その後の検証に有用である。これらが不備であれば、患者が多発しても原因を探ることは容易ではない。最近、薬剤市販検定の改善、市販後の副作用に対するモニター制度の強化がすすめられている。それでも完全ではない。

スモンという社会的大事件は、患者の長期にわたるケアの必要性を認識させ、社会心理学、社会経済学、福祉学的研究も加えた総合的な医療対策が出来上がったことである。患者の生涯にわたる治療・介護・健康管理体制である。それには多くの犠牲者があったことを忘れてはならない。

科学と近代医療は神仏に代わるといえるような存在であることを、医療関係者は銘記すべきである。スモン事件は医学、医療とは何かを問うた大きな事件であり、この教訓は長く伝えねばならない。

参考文献

1. Gent.M, Shigematu I, eds.: Epidemiological Issues in Reported Drug-Induced Illnesses-S.M.O.N. and Other Examples. Ontario, Canada: McMaster University Library Press; 1978.
2. Special Issues of the Japanese Journal of Medical Science & Biology 1975 vol. 28, supplement: Reviews on SMON 1~293, NIH Japan Tokyo.
3. Sobue I, Tamura Z with Ando K, eds.: History and Review of SMON Research Study Project of the SMON Research Committee supported by Japanese Ministry of Health and Welfare Research Grant. 1962-84.
4. 高崎浩: 腹部症状を伴う脳脊髄炎症. 医学書院 1967.
5. 最新医学特集: SMON (腹部症状を伴う脳脊髄炎) 最新医学 24: (12). 昭和 44 年 別冊, 最新医学社; 1969. p2390~2523
6. 祖父江逸郎, 安藤一也 編: スモン研究の経緯とその解析. 厚生省特定疾患スモン調査研究班 昭和 59 年度研究業績別冊. 医歯薬出版. 1985.
7. 安藤一也 編: スモン研究の回顧 -1992 年 8 月座談会の記録- (平成 4 年度研究報告者補遺) 厚生省特定疾患スモン研究班. 平成 5 年.
8. オッレ・ハンセン 著, 斉藤正美 訳: チバガイギーの内幕 薬害の構造. 東京: 青木書店; 1989.
9. 厚生省スモン調査研究協議会研究報告書 昭和 40~42 年.
10. 厚生省特定疾患疫学調査協議会、全国疫学調査報告書 一次調査分 2 次調査分.
11. 厚生省特定疾患スモン研究調査研究班研究報告 昭和 48 年~平成 4 年度研究報告 1973~1992.
12. 名古屋市衛生局: 名古屋市における SMON 調査結果 第 2 報 昭和 45 年.
13. 小長谷正明: スモンー薬害の原点. 医療 2009; 63: 227-234.
14. スモン連絡協議会・スモン全国会議: 薬害スモンと人権. 平成 8 年.
15. Doshi PN: The Lost Lessons of SMON The Committee on Regional Studies-East Asia in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Arts in the subject of Regional Studies -East Asia, Harvard University Cambridge, Mass, April 27, 2006.

再生不良性貧血

疾病小史、学際的研究、死亡統計の活用、臨床疫学知見、薬剤など外的発生要因、 先天的要因、血液・造血疾患での地位、国際比較

1970年当時、日本の疫学者は誰も再生不良性貧血の研究に携わっていなかった。筆者は研究班に参加したものの、どれくらい貢献できるか不安であった。しかし、全国患者調査を実施し、多数例のデータを解析し始めると、病態や経過予後がある程度理解でき、発生要因の検討に進むことができた。疫学的特性がより明らかになり、研究班全体の研究にかなり貢献することになった。ここでは研究当初の再生不良性貧血の歴史的と病態を展望し、研究班での全国患者調査に基づく本症の病態、経過予後、特に死亡例の解析結果を紹介するとともに、二次性再生不良性貧血例での環境的発生要因の検討、遺伝的要因の関与、骨髄性の血液病の疫学特性の民族性などについて論議する。予想以外に疫学研究の占める役割は多く、さらに今後の発展が期待された。もっとも、再生不良性貧血研究のごく一部であり、末尾の文献を参照して研究の全体像を見ていただければ幸いである。

再生不良性貧血とは

厚生省の研究が開始された1972年当時でも、この病の頻度は高くなかったので、関心を持つ医師も多くはなかった。ましてや疫学者はほとんど研究してなかった。

この病は貧血（赤血球減少）を主症状とする血液病であるが、赤血球だけではなく、白血球や血小板数も減少している。つまり骨髄で作られる血球数が正常人のレベルに達しない。患者は、貧血がつづき、出血を繰り返し、感染症にかかりやすく、輸血以外特異的な治療法はなく、予後もよくなかった。患者や家族の不安は極めて大きく、白血病より処置が難しい病といわれていた。

再生不良性貧血は1888年（明治21年）、欧州でEhrlich, Pが初めて症例の報告をしている。貧血、白血球及び血小板減少があり、出血をくりかえす血液病であるが、悪性貧血や白血病とは異なっていた。その後、血液の臨床検査法が進歩し、血球の形や数、機能が研究され、出血や止血の機序が解明され始めたが、この病が独立した疾患かどうかの判断は難しかった。20世紀に入ると、末梢血液だけでなく骨髄検査の進歩、普及があり、それによって、本症の特異的病像が明らかになり、独立疾患と認められた。病名は、aplastic anemia 無形性貧血、骨髄癆などであった。1938年になると、多数例の骨髄所見から、この病は症候が多様であることが分かり、4型または5型に分類され、さらに亜型も区分された。小児例では先天性疾患を合併する症例が少なくなく、遺伝素因が発症に強く関連するのではないかと疑われた。一方、成人例では先天性疾患の合併症は乏しいので、特発性（原因不明）と診断されていた。

日本では1931年、大里が骨髄癆として第一例を報告、1935年になると、小宮悦造が多数例を検討し、内科学会の宿題講演で、この病は独立疾患であり、再生不良性貧血との病名を提唱した。以降、日本ではこの病名がよく使用されるようになった。もっとも同時に、骨髄

癆、骨髄不全などの病名も同時に使われていた。勝沼精蔵は1937年の国際地理病理学会で講演し、再生不良性貧血を含め、貧血疾患が日本で多いことを述べている。

第二次大戦後の混乱期のあと、1952年、文部省科学試験研究として再生不良性貧血が取り上げられ、小宮悦造研究班長の下3年間、組織的な研究がおこなわれ、臨床病理学的特性がより明らかになった。副腎皮質ステロイドやACTHなどの治療法が導入され、病状や予後が若干改善された。こうした史的展望は、小宮研究班での報告書や、慶応大学、長谷川弥人（再生不良性貧血調査研究班員）の著書にくわしい。長谷川は自身の長年の経験をふまえ、本症の病像は多様であり、1970年でも診断も治療も容易でなく、本態究明はほど遠く感ずる。この病の成因は、遺伝的要因とともに環境要因を究明する必要があり、慎重に対応すべきと付け加えている。疫学的研究の必要性をのべたわけである。

1960年代から血液病学は国際的に発展し、研究方法論もいくつか開発されたが、発症機序は依然として不明であった。一部の症例では外的要因との密接な関連が疑われたので、そうした症例を2次性再生不良性貧血として定義し、検討され始めたが、患者数はそれほど多くはなかったことも、確かな証拠をうるには困難であった。

1970年までの発症要因の研究

小児の患者では約40%に先天異常という基礎疾患があったが、遺伝要因の研究は未熟であり、家族歴調査では、近親婚を示す者は約18%あった。一方、成人患者では近親婚の頻度は高くなく、血縁での集中発症も稀で、研究に限界があった。成人症例のうち約15%は疑わしい外的要因が指摘され、薬剤や放射線、化学物質暴露があげられていた。これらは二次性の疑のある症例として研究されていた。薬剤では、各種の抗生物質、解熱・鎮痛薬、その他金製剤、抗糖尿病薬、抗甲状腺薬などとの関連が示唆されたが、因果関係ありとの確定は難しかった。実験的な研究でも因果関係の検証はできなかった。一方、産業職場では、有機溶剤の曝露を受けた労働者集団で再生不良性貧血多発が報告され、疫学的には因果関係ありと判断され、職業病として認定されていた。物理的病因としては、英国で電離放射線治療を受けた強直性脊椎炎患者に再生不良性貧血の過剰発生が観察され、これも因果関係ありと判断された。放射線技師にも再生不良性貧血死亡例が報告されていた。それで、電離放射線曝露はリスク要因として教科書にも記載されるようになった。

筆者は1972年の研究当初、再生不良性貧血患者で外的要因と関連あり例、または関連が疑われる臨床症例報告を検討したが、疫学的に因果関係を確認するには至らなかった。検証するにはさらに多くに資料が必要であった。すでに分類されていた「特発性」患者と「2次性」患者の病態を比較したが、明確な相違を認めることも難しかった。放射線曝露については、わが国ですでにX線造影剤トトロラストを使用した患者の長期間追跡調査があり、肺がんなどのリスクが高いことが指摘されていたが、再生不良性貧血の発症は稀で、関連はわからなかった。また、わが国の原爆被爆者集団について、曝露後20年間の観察結果を検討したが、意外なことに再生不良性貧血発症のリスクは高くなかった。

発症機序の研究

1970年頃の文献では発症機序をめぐる多くの基礎医学的研究があり、いくつかの学説が出ていた。特に興味があったのは、「種」か「畑」かの論争であった。「種説」とは、血球形成には血液幹細胞〈仮説〉が存在し、それが分化して各種血球ができる。その分化過程での障害によるとの説であり、「畑説」は、造血の場である骨髄での微小環境が原因で、造血や分化に障害が現れるという説である。種説については、当時はまだ血液幹細胞が発見されておらず、仮説の段階であり、これを疑う学者が少なくなかった。後者の微小環境説は、造血には当然こうした微小環境の関与があるはずであり、この学説はかなり多くの専門家が重視していた。もっとも、その検証は方法論的に難しい段階であった。この論争は何年か間繰り返されたが、激しい論議のわりに、結論を得なかった。その後、1970年代に入り、血液幹細胞の存在が確認され、「種説」を支持する研究者が増加、以降「種説」を中心に研究が展開されるようになった。造血の微小環境も引き続き研究されたが、漸次研究が下火になった。しかし、微小環境説は21世紀に入りまた重視されるようになった。

厚生省調査研究班での研究組織と方針

1972年、厚生省特定疾患研究「再生不良性貧血調査研究班」では、日比野進班長（国立名古屋病院長）は、研究分野を1.臨床病態、2.治療法、3.病理組織学・細胞学的研究、4.成因研究（造血機能特に幹細胞・骨髄環境要因それに外因要因（薬剤、放射線、ビタミンなど）との関連、5.疫学的研究の5分野に分け、多様な病態を総括し、治療法の開発と発生要因の追及を始めた。疫学研究部会は、全国患者数、その疫学的病像の把握を目的として初年度に調査を始めた。当時疫学は病の因果関係研究にはあまり役に立たないと考えられており、要請された恩師、日比野班長にどれくらい貢献できるか不安であった。もっとも、疫学調査だけなら短期間に終了すると考え、調査を始めた。その研究が20年という長期間になるとは予想もしていなかった。この学際研究班全体の業績は多量の報告書となって出版されているが、ここでは、初めての再生不良性貧血の疫学研究結果についてまとめるものである。

全国患者調査

最初に実施した全国疫学調査についての結果は以下のようである。

過去に行われた研究は臨床研究がほとんどで、症例数は多くなかった。受診状況を見ると、全国に散在しており、全国をまとめればかなりの患者が把握でき、その多数例について、大まかな病態を分析しようとした。ここで実施した全国患者調査法は以下のようである。スモン病の調査研究班の調査に倣った方法である。まず、第一次調査として、患者の受診の可能性のある全国約7,000か所の医療施設に、再生不良性貧血の診断基準をつけ、患者診療の有、無だけを記入する簡単な調査用紙を郵送し回答を求めた。送付した施設の約60%の施設から回収され、その回答率には地域別の差はなかった。均等な回答率であり、また60%という回答率はこの種の調査では高く、調査は成功したと判断された。

次に第2次調査として、受診患者ありと回答した施設だけに、性、年齢、社会医学的情報、診断基準、病態、治療法、経過、関連発生要因、などをもりこんだ、かなり詳細なアンケート調査用紙を送り、回答を求めた。予想外に高い回答が得られ、専門的な問診内容にもかかわらず、全項目について回答があり、心から感謝した次第である。無償の協力であった。もっとも、すべてが満足すべき内容ではなく、調査事務局で一枚一枚くまなく検討し、記載不十分例や、不適な回答は除かれた。さらに2か所以上の施設の受診患者については重複例として1例とした。最終的に、再生不良性貧血患者は1,594例が確診例となった。この資料を基本資料として、未回答施設の比率や、地域差などを統計学的に補正し、全国の受診者数を推計すると、約5,000例という数になった。この例数は今回調査できた1,600症例の患者数の約3倍強である。つまり、全国には、今回調査できた患者の約3倍の有病者がいると推計されたのである。

調査された1,594例について、患者の最近1~2年間の経過をみると、年間死亡者数は約20%、300例であった。この数字は後に示す死亡統計と比較して妥当な数と考えられた。同様に年間の新発生患者を推計すると約1,000例であった。つまり、年間約1,000例発病し、有病者の約1/5が年間に死亡する。患者の正確な平均生存期間や、受診間隔の分布などはわからない。発病者は、調査症例の検討から、平均5年前後は生存すると推定された。治療中断者や治癒者の頻度も高いので、推計年間有病者数の約5,000例は妥当な数と考えた。

1977年(5年後)には再度全国調査を実施したが、5年後の患者数もあまり変化はなかった。それで、わが国ではこの5年間、発生頻度や経過にはほとんど差はなかったと推定した。すでに1960年代からわが国は国民皆保険になっており、受診状態は変わらず、治療法もあまり変化が小さいことが背景にあった。

全国患者調査の集計結果

1,594例の受診患者集団についての臨床病態像の特徴を見ると以下のようなものである。

各5歳階級別の年齢分布をみると、比較的均等で、それぞれ5~7%の間であった。高齢者の割合が過去の調査より多少多かったが、75歳以上は全体の1.4%で、人口数から見た期待値より低かった。男女比は0.85で、女子に少し多かった。これは死亡統計とは少し異なる。高齢者に女子が多く、女子の平均寿命は長いので、受診率が高いのかもしれない。

症例の罹病期間は、初発症状から8年以内が多く、初診からは5年以内が大部分であった。生存期間は以前の報告よりかなり長く、20年以上にわたる患者も観察されていることも重要な知見である。おそらく病態にかなりの差異があるのであろう。

症状に就いては、最近1年間の出血症状は70%以上あり、予想された通りであった。特徴ある知見として、肝腫張が16%、黄疸は10%で過去の報告より多かった。舌炎は7%、爪の変化ありが5%、胸骨四肢痛6%、発疹ありは7%、リンパ節腫張は3%あった。これらの数値は従来の報告と少し異なっており、診断基準は若干修正されることになった。患者の栄養状態は良好が60%、不良は8.5%で、予想に反して低栄養者は少なかった。調査時の発熱ありは、高熱が17%、微熱が24%、その40%に抗生物質や解熱薬が処方されていた。これらの数値は過

去には報告されていない。

血液所見は、赤血球数は、男で平均 195 万、女 187 万で当然少なかつた。白血球数はそれぞれ 2,800 と 2,700、血小板は共に 5 万で低いレベルであつた。骨髓所見は予想以上に多くの患者で検査され記されており、低形成が 63%、過形成が 9%で、正形成が 10%もあつた。ただ正形成の頻度は以前の調査とほぼ同じ頻度であつた。60 歳以上では特に過形成が減少しており、注目された。

最近 1 年間の経過は、死亡約 20%、悪化 10%、不変 27%、軽快 34%、治癒は 4%であり、悪化と死亡が約 30%であり、不変は 30%前後、一方、軽快・治癒は 38%と高かつた。この結果は 1960 年代の各種の調査と比較し、予後が多少改善したことを示していた。なお、軽快、治癒例は受診を中断する確率が高いことも考えねばならない。

死亡者の主死因は、血液病（主に出血）が 18.5%、脳血管疾患が 22%、心不全 10%、感染症 10%、肺炎・呼吸器病 15%などで、出血死が約 40%、感染症・肺炎などが 25%で、この分布も過去の調査と比べ多少異なつていた。治療法や生活条件などの影響が考えられる。死亡にいたる過程は多様であつた。一つの死因として診断するのは問題があるとの意見もあつた。

筆者らは別に、経過がより詳細な 508 例を選び、5 年間の経過を検討してみた。結果は、生存期間は、男 50 ヶ月、女は 61 ヶ月で、女子は 4 年以上生存する者が多かつた。

患者の地域分布は、西日本に患者数が多い傾向があり注目された。しかし、地域差はさらに確認する必要があると考えられた。

他疾患の合併や発病前の罹病歴の影響

他疾患の合併を見ると、発病前に急性感染症ありが約 9%、結核症が 7%、肝炎が 4%、腎炎は 2%、糖尿病は 1%で、感染症が 20%近くあつた。発症との関連の記載は乏しかつた。結核症については、当時全国の結核有病者数は約 200 万人と推計されており、多少再生不良性貧血の発症が高い傾向があつた。以前から注目されていた肝炎と本症発症の関連についての記述は意外に少なかつた。

患者の就労状況は、普通に就労可能が 14%、軽労働可能が 27%と少なくなく、身の回りは自分でできるが 29%で、他人の介助が必要は 8%。また入院中は 36%であり、44%が医療・介護を必要としていた。医療全体については、主に通院は 30%、入院と通院繰り返しが 28%、不明が 6%で、1/3 が重症であつた。これらは再生不良性貧血の医療やケア対策にとって重要な基礎資料となつた。

診断精度の検討

臨床研究グループでは、調査で得られた多数の症例報告に基づいて、診断基準を一部改変した。もともと、全国調査時に用いた診断基準による診断頻度とは差はわずかであり、患者の診断には調査時の基準で十分だつた。つまり、全国調査成績は各種の分析に利用できることが確かめられた。

死亡統計の活用

疫学分科会はこれまで等閑視されてきた死亡統計について検討した。調査前にもこの病の死亡率は低くないといわれてきたが、死亡統計の研究はほとんどなされていなかった。当時、臨床医家の間では死亡診断書の精度を疑っており、検討の価値が低いと考えられてきたようである。死亡統計分析は専門的に研究を続けておられる栗原登班員（東北大学）が中心に行われた。死亡診断書に記載内容は少なく、1949年以前は、国際死因分類の中に再生不良性貧血はなかった。頻度が低すぎたからである。しかし、1950年になると国際死因分類は改訂され、再生不良性貧血は、分類292：その他の貧血（無形成貧血と再生不良性貧血を含む）、として新しく区分されたので、世界の多くの国々の資料を利用することができた。さらに1968年には、この死因分類が再改訂され、分類282：無形成貧血と変更になった。まずこの二つの分類の内容を比較すると、記載内容にほとんど差はなく、ほとんどが再生不良性貧血と考えられた。それにこの期間は年次別の頻度にも差はなく、死亡数の変化はないと考えられた。それで継続して比較観察することにした。

死亡診断書には直接死因と間接（第2）死因が記載されており、分類292と診断された死亡例は約90%が「再生不良性貧血」と付記されていた。新分類282で検討しても、両者に差は認められなかった。死亡診断書そのものの精度が検討された。病理医が剖検例について診断した資料輯（全国の症例をまとめた輯報が毎年発刊されている）が毎年刊行されており、1966年～1970年の5年間について、該当する剖検例をすべて抜きだし、記載してある臨床診断と病理診断の一致率を分析した。剖検例で再生不良性貧血または骨髓癆と記載のある1,011例の検討では、剖検例の約8%が臨床診断と病理診断は一致していた。不一致例の検討結果、臨床医による死亡診断の約85%は病理医の診断と一致していたことが分かった。これは高い一致率であり、我が国の再生不良性貧血の死亡診断書を用いても、信頼できることが分かった。栗原の総括報告は以下のようなものである。

1950年の再生不良性貧血による死亡者は男女計309例であり、その後年々増加し1955年には628例と倍増、1960年は712例、1970年は973例で最後の10年間は微増傾向であった。人口10万対率でみると0.5～0.9である。

全国の都道府県別死亡数を見てみると、平均して1県の1年間の死亡者は20名以下で少数であり、これでは地域別の分析は難しく、また患者数も多くなかったことが推定された。

さて、この20年間を観察すると、死亡数は確かに増加傾向にあった。これは患者発生数の増加と関連していた。死亡者の増加について、社会環境要因の影響は明らかでなかったが、以下のような考えも提示された。もし、患者発生数が年々同じであれば、1950年代のように生活環境が劣悪な時代では乳幼児や若年者の死亡率が高く、より若年で、感染症や低栄養などで死亡する。特に、再生不良性貧血の素因者はより早く死亡する確率が高い。1955年頃からわが国の生活環境条件が漸次改善したので、抵抗性の弱い体質の者はより長く生残できた。そうした弱質者の中で、青年期から再生不良性貧血も漸次発症する。そして死亡数も次第に増えるわけである。こうした素因集団では数に上限があるとすると、死亡数も頭打ちとなり、頻度は横ばいになる。それが1970年前後と推定された。これは一つの仮説に

すぎないが、何等かの参考となるかもしれない。発症患者でも抵抗性に差があり、生残期間は変わり、かなり高年齢まで生残する例もあり、また軽症の可能性もある、という考えである。

後で述べるが、1972年の全国調査例での経過からみると、短期間で死亡する患者は少なく、経過についてきめ細かい検討が必要と考えられた。

死亡統計の年齢分布の変化

死亡統計の内容の分析を見てみよう。まず、年齢別分布では、若年者死亡が年々減少する傾向がみられ、同時に相対的であるが中高年死亡が増加しつつあった。一般的に、生活環境が改善されれば、疾病の発症年齢高くなる傾向があるが、本症も同様と考えられた。

地域別に観察すると、中国・四国以西に死亡率が高く、東北地方の太平洋側は低い。この理由はわかってない。専門医のいる施設が多い地域での患者数を見たが、一定の傾向はみられなかった。大都市と田舎と比較しても明確な差はなかった。

死亡統計による国際的な比較

栗原の報告では、1960年代では、本症死亡率は日本が最も高く、欧州では北アイルランドが高率であったが、残りの西欧先進諸国は日本の1/2以下と低かった。北アイルランドは経済状態が悪く、生活水準が他地域に比べ低いことが一部で指摘されているが、関連性の検討が必要である。この地域は人種的にはイングランドとはかなり異なることを考慮すべきという説もある。欧米諸国での頻度が低率の理由は、医療や社会経済的レベルが高いことと関連するとの説がある。もっとも、年齢別分布は各国とも類似した傾向であった。若年者層の死亡率は、欧米諸国は日本よりかなり低率であるが、40歳以上の高齢者では日本よりも高率である。経過予後の検討が必要である。加齢と共に増加する傾向はどの国も同様であり、日本でも最近では、若年層の死亡率が低下し、中高齢者で漸次増加し、欧米先進各国のパターンに近づいている。医療や生活水準が向上との関連も考えられる。死亡に関しては、環境要因の影響を検討せねばならない。環境要因の影響については2次性再生不良性貧血の頻度も関連するが、各国の過去の臨床調査では2次性の頻度は全体の患者のほぼ15%であり、あまり変わりはないことも考える必要がある。

直接死因と間接死因

死因は直接死因と間接死因が記載されている。栗原は資料のそろった宮城県だけの死亡統計でも検討している。結果は、再生不良性貧血が直接死因で他の死因の記載なしは60%、残りの40%(66例)の死因は別の病であった。この66例は、脳出血や肺炎が28例、その他出血が5例、感染症が7例であり、大部分出血死であった。もっともこれらの症例の第2死因はすべて再生不良性貧血である。したがって全例再生不良性貧血と判断してもよい。全国調査例では第2死因の記載が少なく、この資料との比較検討はできなかった。死亡統計では特発性と2次性の区分はほとんど記載されてなかった。この栗原の国際的な死亡統計の

分析は初めてあり、高く評価された。

産業企業体での患者調査

わが国では全国的に産業企業体の従業員を対象に毎年健康状態が調査されており、この資料を利用して、就労団体における患者発生状況が調査された。これは本症が職業性の有害物暴露と関連するという報告が重視されたからである。島正吾班員（藤田保健衛生大学）は産業医が健康管理を継続している全国 1,574 事業場の全従業員について連続 3 年かの継続調査を実施した。この調査は全国の企業体をランダムに選んだわけではないが、企業の地域分布は全国に亘っており、毎年調査できた従業員数は 300 万人以上という大集団であり、疫学的所見は十分客観性があると考えられた。もっとも、この集団中には、小零細企業の割合は小さいので、多少のバイアスはあることを考えねばならない。なお、この調査も再生不良性貧血に関するわが国の最初の全国調査であった。

調査期間は 1970 年～1972 年までの 3 年間で、回答率は 874 事業場（55.5%）であった。この集団の職種は、製造業、非製造業など全部門にわたっており、従業員規模は 5 千人以上 19.0%、1～5 千人 43.5%、千人未満 37.5%であり、毎年合計 320～330 万人であった。結果は、3 年間の本症患者発生数は合計で 145 例（男 112、女 33）、新発生率は、10 万対 1.46（男 1.45、女 1.49）で男女差はなかった。対象の年齢層が 20 歳から 60 歳であり、前記全国調査よりも青壮年層が少し高かった。それで、より軽症者も多く診断されていたと考えられる。地域分布では特に西日本に高いという傾向はなかった。早期発見者が多く、軽症者が多く、予後がよい患者が相対的に多かった。彼らの生活水準は全国平均よりも少し高いことは付記する必要がある。

2 次性再生不良性貧血

2 次性患者について検討する。

全国患者調査では、2 次性についてきめ細かな定義をつけなかった。専門医でも難しかったからである。結果は、推定原因が記載されたものがありが 732、16.9%であった。これは過去の調査と同じ頻度である。

関連要因としては、放射線曝露 16（7.2%）、医薬品 86（80.3%）、農薬 7（3.1%）、有機溶剤など 9（8.3%）であった。医薬品の内容は、クロラムフェニコール（CM）が 77 例で 45.0%を占め、その他抗生物質 28 例 16.4%、解熱・鎮痛薬は 23 例 13.5%、てんかん薬は 16 例、甲状腺薬例 4 例、経口糖尿病薬例 2 例、その他 12 例である（重複記載例もあった）。因果関係に就いての分析は殆ど記載されてない。原爆被曝歴ありは 29 例だったが、特に原爆被曝と因果関係があると指摘した例は少なかった。すでに、市丸道人班員らは別の原爆被曝者の追跡調査を実施しており、この結果も再生不良性貧血との因果関係を認める知見はなかったと報告している。国際的な研究で見ると、放射線障害死亡 169 例の中で、死因が再生不良性貧血とされたのは 7 例のみであった。関連はあるとしても大きくはなさそうであった。わが国では放射線技師の死因について、曝露量が正確に測定された対象についての追跡調

査では、1961 年以降では、再生不良性貧血が死因とされた記録はなかった。放射線被曝と再生不良性貧血との関連は、さらに検討を要するが、強い因果関係はなさそうに思われた。

薬剤による本症の発生との関連について、特に CM との関係を詳述したい。

CM は発売後 2 年たって再生不良性貧血死亡例と関連ありと報告され、1952 年以降、症例報告が世界的に相次いだ。米国の調査では投与者数万人に一人は CM と関連がある再生不良性貧血が発生すると結論されていた。もっとも、動物実験の研究ではこの関連は確証されていなかった。私どもの調査では、前述のように患者で CM 使用歴ありとされたものは 77 例あった。これらの症例についても疫学的に検討してみた。

一般的にいて、薬剤と病の発症との関連は、1. 薬剤投与が発病前であること、2. 薬剤投与と発症までの期間があり、その期間は多少のずれはあってもある程度一定であること、3. 投与量と発症（反応）に関連がること、4. その薬剤がなければ発症はないこと、5. 薬剤に対応した毒性が証明されること、6. 動物実験で発症が再現できること、などで検証される。

前記の 77 例では、使用量と反応の関係とか、投与と発症の時間的間隔などの記載や分析は殆どなかった。CM との関連に就いての実験研究は前期のように、かなりの数の報告があったが、因果関係を疑う結論はあったが、確認はされていなかった。わが国では 1975 以降、薬剤としての CM 使用量は激減していたが、再生不良性貧血死亡率はあまり変化していない。筆者は研究班で、一部の地域を選んで、CM の投薬を中止し、その影響の観察研究を提唱したが、実施は困難と採用されなかった。

薬剤服用と発症の関連は、人間は複雑系で個人差が大きいので、低率な発症集団での検証は難しい。CM に件については、教科書にすでに関連ありと記載されていたこともあり、本調査でも、原因の項に CM が記載されたようである。しかしその確証は記載されていない。私どもが記録を検討すると患者が感染症にかかると、いくつかの薬剤が使用され、無効な場合、最後に CM が処方されていた。繰り返しの感染や治りにくい場合にも、CM がよく使われていた。こうして、CM が発症と関連が深いとして記載されたとも思われた。筆者らは、薬剤投与歴について詳しく記載された患者集団についてさらに検討した。CM 投与から再生不良性貧血発病までの期間は、2～3 日から 1 年以上に分散しており、薬剤使用から発症までは一定でなく、むしろランダムであった。つまり、関連の時間性は認めがたく、また一日投与量とも関係がなかった。従来言われていたような密接な因果関係は明確にできなかった。

2 次性再生不良性貧血の予後については、過去の調査からも特発性との差は認められなかった。薬剤と関係あり例については少数例のみであり、こうした関連の検証はできなかった。リウマチ薬や甲状腺薬使用との関連を記載した例が少数あったが、その根拠は記載されていなかった。リウマチや甲状腺患者のかなり大きい母集団での追跡調査についても検討がなされていたが、薬剤との関連は特に分析されていなかった。解熱・鎮静薬に就いては、基礎となる服薬患者数が非常に多いこと、再生不良性貧血発生患者数がきわめて少なく、関連の検証は難しかった。

間接的な検証として、1950 年代から本症との関連を疑われた抗生物質やその他薬剤の生産量や使用頻度を調べてみると、その時代により変化しており、その時代に利用頻度の多い

薬物が関連ありとして取り上げられる傾向を認めた。例えば、1950年代はストレプトマイシンとかサルファ剤、解熱・鎮静薬と関連ありの報告が多く、その後、これらの薬剤の記載は減少し、代わって新しい抗生剤が関連薬剤として記載されていた。1970年代からCMが増加している。これら多くの薬剤の生産量の推移と本症死亡率との関連を統計学的に検討したが、生産量との関連は認められなかった。

前述した産業企業体従業員からの発病者では薬剤服用歴があるものが22例あった。しかし、再生不良性貧血との関連は認めがたい意見であった。ただ1例に就いては、発病前4ヶ月前に穿孔性腹膜炎でCMを大量使用し、白血球減少を認め中断し、回復した。しかし、その後4ヶ月に再生不良性貧血と診断されたとある。因果関係についての記述はなかった。別の1例はヒロポンを10年以上使用した例で発病し、8年後死亡した例である。この関連の検討の記述もなかった。

なお、CMと本症との因果関係は、米国の裁判で関連ありと判断され、その後、医師の診断書の関連要因にCMの記載が増えた傾向が認められていた。

結論として、確率論的にはCMと本症との密接な関連は認めがたかった。ただ臨床観察や実験的研究で、CMと他の血液障害との関連を考えざるを得ないデータも発表されている。小さいリスクに曝露されても先天的素因があれば、薬剤と関連して発症の可能性もありうる。今後とも検証を続けねばならない。

追加になるが、1980年以降、米国やわが国で繰り返し実験的研究が進められていたが、CMと再生不良性貧血の因果関係は検証されていない。それでもアジア各国では薬剤起因再生不良性貧血の報告が続いていた。各地域での詳しい検証が要請される。

その後、欧州では、多数国が共同して約1,700万人に及ぶ大規模コホート集団について薬剤の副反応の調査が行われ、7年後の結果が報告された。予想外に薬剤関連病は少ないとの結論であった。例数が少ないのか、CMについての言及はなかった。薬剤起因の血液病との関連も予想以上に少なかった。そして、こうした因果関係の検証はさらに厳密にせねばならぬと書かれてある。その後の遠隔成績は出ていない。日本での調査もない。

染毛薬と再生不良性貧血

染毛薬使用も本症との関連を疑われていた。全国調査では2症例に関連を疑う記載があった。わが国の染毛薬の利用人口はかつては数百万人台であったが、最近では2,000万人を越している。染毛薬には発がん物質を含んでおり、癌発生についていくつかの研究が実施されていた。その中で再生不良性貧血にもリスクがあるという報告も見られた。その後、さらに疫学研究もなされたが、関連は認めがたいとの報告が多かった。もっとも、臨床的観察で関連があると判断せざるを得ない症例が報告され、その例は使用を中止すると、回復したのである。無視はできない報告である。全体として、発症のリスクは大きくないので、染毛剤の使用は警告付きで使用が認められている現状である。ちなみに筆者らも職業的に毛染めに従事する理容師の大規模集団を30年間追跡調査したが、曝露歴と血液障害発生との症例は認めなかった。間接的な検証であるが、染毛薬の利用者数の激増と本症の死亡率増加との

間にも統計的な関連は認めなかった。先天的な体質と染毛薬との関連については分子生物学的な研究の成果が待たれる。

有機溶媒ベンゾールとの関連

中小企業の狭い部屋での作業者が高濃度の有機溶媒の暴露が続いたものの中で本症が発生、その結果を受けて、労働基準法で厳しく制限されることになった。現在は高濃度暴露の職場はない。島らの調査は法令発令後であり、高濃度曝露者はなく、患者も出ていない。しかし、この調査では3年間に145例の再生不良性貧血患者が発生していた。職場別では、生産部門は42例、非生産部門は103例で環境曝露の稀な後者に多かった。生産部門でも、非生産部門でも一定の職場ではなく、いくつかの職場に分散して発生、クラスター（集中発生）はなかった。有機溶剤などと接触する機会の多かったものは14例、有害金属曝露は6例あったが、曝露量との関係は認めていなかった。放射線技師では1例の患者が発生したが、曝露量との関係は把握できないという回答であった。現在の日本の職場では職場の優雅要因曝露と本症の関連は認めがたかったわけである。もっとも中小企業の調査をすれば別の知見も得られたかもしれない。

遺伝的要因の研究

遺伝的要因に関連して、本症の家族内多発とか、先天異常などの指標を手がかりに調査された。全国患者調査では、家族内発生の回答がない例が多かった。アンケート調査ではこの項目は答えにくい設問だったようである。それで、日比野研究班ではこの重要な遺伝的要因の調査を、特別に専門家である藤木典生班員（福井医科大学）に依頼された。

藤木は全国調査で報告された1,594例の中からランダムに151例を選び、対照として、別の調査で近親婚のある再生不良性貧血患者27例と比較した。戸籍は、父母、祖父母、曾祖父母の3代にさかのぼる記録を分析し、同胞数、出生順位のほか、患者出産時の母の年齢などをベースに検討した。もっとも、全国調査例からの抽出151例は、問い合わせで、約1/3の50例は同意が得られず、残りの101例が調査され、そのうち87例が精査された。3代にわたる分析である。対照は27例中12例のみが必要な資料が得られただけである。戸籍調査は容易ではない。前者87例については、いとこ婚は10例（11.5%）、近親婚すべてを合計すると24例（27.5%）であった。両親のいずれかが近親婚の子どもは14例（16.1%）であり、これは日本人の平均近親婚の5~6%に比べ有意に高い比率であった。後者の12例では、いとこ婚は1例（8.3%）、近親婚合計は4例（33.3%）、両親のいずれかが近親婚の子どもは1例（8.3%）で、これも日本人の平均より少し高かった。したがって関連性は否定できない。

藤木は、新たに18機関から報告された再生不良性貧血患者109例を対照として同様な分析をしたが、この近親婚率は日本人の平均と差はなかった。近親婚ありの患者でも、出生時の母親の年齢には差がなく、出生順位も差がなかった。近親婚あり例では、随伴先天異常を調べると、109例中16例（14.7%）に何らかの異常があり、異常部位数は26以上あった。異

常が多発した患者例では、3種類2例、2種類1例があり、それは色素異常、ヘルニア、二分口蓋垂、指趾異常、耳奇形などで小奇形が随伴することが多かった。これは劣性遺伝子の関与を示唆する所見と判断された。指掌紋の異常も興味ある所見であった。さらに遺伝的多型と罹病性についても藤木は意見を述べている。まとめると、全国調査からの抽出例では明らかに近親婚率が高く、また先天性障害合併のリスクが高いことが示唆された。

遺伝的多型については、瀬崎は、再生不良性貧血患者での血清型のハプトプロテイン(Hp)型のうち1-1型は2-2型と比べ、再生不良性貧血例では対照に比べ3.3倍と高く、これは造血機能や肝機能障害との関連を疑うものといっている。また患者では、蛋白型Tf(トランスフェリン)、酵素型PGM(ホスホグルコムターゼ)は低率で、SGPT(グルタミン・パイルベイトランスアミラーゼ)が有意に高かった。こうした多型形質は宿主側の代謝機序、薬剤代謝の形式との関連が疑われている。

藤木は素因のある宿主は、各種の外的要因にたいしてより強く反応することを考慮して、発症機序を検討する必要があるといっており、近親婚、先天性奇形随伴、家系内の貧血、腫瘍、流産の多発との関連や、ABO血液型のOの頻度が高いなどの宿主側条件を挙げ、それらを指標として今後研究を展開すべきと強調、さらに再生不良性貧血の素因形成には胎内環境の影響が小さくないので、出生時期での研究や、生後の発育過程での素因形成機序に就いての研究の重要性を指摘した。つまり先天性要因はさらに研究する必要があることを示した。

小児の再生不良性貧血の遺伝的背景

小児では患者例数は少ないので十分な解析はできなかった。もっとも小児については、早くから近親婚、奇形の合併の報告は発表されていた。小児部会の中山部会長、田口班員は162例の小児の再生不良性貧血例を検討、29%の奇形、9%の近親婚を報告、中でも10例のFanconi貧血については、60%の近親婚、100%の随伴奇形があること、また12例のPCRA(赤芽球癆)ではそれぞれ16.7%、58%あったが、特発性再生不良性貧血ではそれぞれ5.6%と22%であったと報告した。これらは問診調査であり、戸籍調査によれば、さらに高い頻度が予想されている。小児で2次性と診断されたものは14例あり、要因として、薬物が記載されているが、発生機序に結びつく証拠はない。Fanconi貧血や先天性赤芽球癆に就いても、奇形や染色体異常骨髄所見、代謝、免疫などとの関連についての研究が展開されているが、発症機序解明にはまだ時間が必要のようであった。

前述したが、もし再生不良性貧血の素因集団があるとするれば、出生後、感受性に高いものから順次発症、死亡することが予想される。生活条件の悪い時代には、感受性の高いものは乳幼児期に他病で死亡する確率が高い。それで、若年者死亡率の低下時代では、本症の発症は漸次増加するが、ある閾値を超えると発症は横ばいになると予想した。前述した1950年代からの死亡率推移はこれを反映しているように思われる。小児科部会長、中山健太郎委員から、本症受診患者は、かつては貧しい家庭の子どもが多かった。生活改善とともに減少し、同時に発症年齢が高齢化の傾向があったとの発言があった。生活環境と関連があるだけに

予防上重要である。今後、医療の進歩や医療保険など経済的な改善の背景との関連はさらに検討する必要がある。栄養や衛生環境の改善、医療の向上は、母胎内での発育環境に影響するし、出生後の良好な養育は個体の抵抗性を高める影響がある。出生後の発病年齢の高年化、病状の軽症化との関連の検討が必要である。

素因集団の統計学的分析

もし、本症の素因集団があると仮定して考えてみた。年齢別分布などから、感受性が高く幼少時に発症する群、思春期から20歳代で発症する群、中高年まで発症しない群、に大別した。各年齢グループのそれぞれの死亡年齢別分布をみると、いずれの群も加齢とともに漸増し、ピークを経て減少する正規分布に類似した曲線を示した。3つの群は、それぞれに感受性に多少差があるが、正規分布をとことは、各郡別にも感受性差のあるものから構成されていると考えられる。年次別にみると、生活条件の改善とともに、いずれの群も、年齢分布はより高齢のほうへ移動している。欧米諸国の資料で検討してみたが、同様な傾向を示した。生活環境の影響があったと考えられる。もっとも、一時的な統計的現象かもしれない、さらに検討を要する。

世界各国の疫学像の類似と相違

年齢別死亡分布が国際的に類似していることは興味ある事実である。骨髄性白血病の年齢別分布は同じようにいくつかの年齢別正規分布曲線に分けて分析される。そして、時代により高齢のほうに移動している。この傾向も興味があった。リンパ性白血病は正規分布ではない。リンパ性白血病の年齢別分布は指数関数に fit しており、これは年齢と共に頻度が急増する癌死亡曲線に似ている。癌は外的な発症要因が累積して発症、死亡する病であり、白血病でもリンパ性はより外因の寄与度が大きいと推定された。

国別にみると、血液病の型別頻度はかなり異なる。前述したように欠乏性貧血や再生不良性貧血は日本や東アジア諸国に多く、地中海沿岸諸国ではサラセミアとか鎌状赤血球症が多く、それはアジア諸国では極めて稀である。英国では悪性貧血死亡が多く、白血球や赤血球の増多、凝固異常亢進を示す血液病が多いが、日本ではこれらは少ない。これを総括してみると、血液成分が増加する病は欧米諸国に多く、減少する型、つまり貧血や出血病は日本やアジアに多いといえる。1970年代で貧血死亡の割合はアジアではタイ国がもっとも多く、ついでフィリピン、シンガポールであり、日本と香港は少なかった。米国ではこの比率は黒人で高く、シンガポールと同じ頻度であった。欧州ではフランスやデンマークは血液成分が減少する型は少なく、一方、英国（イングランド・ウェールズ）は高かった。型別では米国黒人は溶血性貧血が多く、英国は悪性貧血が多い。一方アジアでは共に少なかった。

地域差や人種差の相違

貧血性疾患は貧困との関連が大きい。溶血性貧血での詳しい調査では、欧州やアフリカなど、マラリア流行が長期間継続した地域では鎌状赤血球症が多い。赤血球が鎌状になるとマ

マラリアの感染に抵抗性が強いことは周知である。これは環境適応、進化の例として示されている。ただ、鎌状赤血球ではマラリアには抵抗性が強いが、酸素交換の効率が悪いので、マラリア激減した現在ではかえって不利な特性になり、貧血症として治療がなされている。この病は遺伝性である。その他の溶血性貧血も長い歴史の中で環境に適合するために遺伝子の変異をしたと推定されている。

全血液病死亡率と各種血液病の相対頻度

血液病にはいろいろの病型がある。個々の血液病の年齢分布は類似しており、年齢別に区分すると、前述したように3つの正規分布として観察される。一方、各種血液病を一括してみると、一括した血液病の頻度は、各国とも年次的にあまり頻度に差が認められなかった。一時的な偶然かもしれないが、これをベースに検討を試みた。まず、年齢分布が類似する各種貧血疾患、血小板疾患、非リンパ性白血病などを一括し、関連血液病(骨髄由来の血液病)として、年齢調整性死亡率を計算した。この頻度は、わが国では、この20年間、ほぼ10万対6.0前後であり、年次差はほとんどなかった。それで、血液病の統計資料が整備されている先進的な世界数か国に就いて同様に計算してみた。すると1969~1974年の間はどの国も10万対4~6であり、わが国の頻度と類似していると考えられた。

もっとも、この頻度がかかなり高い国があり、その国について検討してみると、寄生虫などによる欠乏性貧血の高率であった。開発途上国である。これらの国は除き、先進的な国々のみについて検討すると、その年齢別分布パターンは類似していた。こうした統計的な資料から、仮説として、骨髄性血液病(仮称)で死亡する頻度はどの国もあまり変わりはなく、血液病罹病の素因集団の頻度を示唆するのではないかと考えた。そして各国の各種血液病の頻度は、その地域での長年の生活環境、つまり栄養条件、病原体や感染症のまん延状況、毒物などの曝露、厳しい労働、ストレスなどで血液病の亜型の頻度が増加すると仮定した。年齢別分布も環境条件で変化する。この解析は主に1960年代から1890年代にかけての各国の死亡統計からの計算値であり、偶然かもしれない。この統計学的な仮説をフランスで開催された国際血液学会で発表したところ、原則として強い反対はなく、欧州の血液学の泰斗であるジャン・ベルナル教授から、移民の研究ではどうかと質問があった。

学会から帰り、米国の南カルフォルニア大学、ヘンダーソン教授やハワイのがん登録所などの協力を得て、日系米人の骨髄性血液病の死亡頻度のデータを戴き、同様の分析を試みた。日系米人では全体の頻度は偶然にも日本人とほぼ同じであった。そして、再生不良性貧血死亡は減少し、他の貧血疾患も減り、逆に血球数が増加する病が増えていた。血小板増多症も増加していた。白血病は増加していたが、日本人とは少し異なる型が増えていた。

その後このシンポジウム司会者のNajean博士が編著者となり、Medullary Aplasiaという単行書が出版され、上記の仮説を載せた著者の論文が掲載された。この内容は血液学者がすべて認めたとは言えないかもしれないが、一つの考えとして将来検討すべきと思っている。日系移民での研究は、今後の日本人の血液病の消長を示唆するかもしれない。

その後日本の再生不良性貧血

本症では、その後診断法の進歩により、当時再生不良性貧血とされたものの中で、骨髄異形成症候群が1980年代後半に、別の病型として分離されたことである。この病は遺伝子異常が明らかになり、血球減少と前白血病状態があり、一部は白血病に移行することが観察されている。頻度は多くない。

さて、再生不良性貧血で骨髄所見が正形成を示す例について、その理由も問題になっている。再生不良性貧血は他の病型に比べ、骨髄の所見も一様でなく、免疫抑制療法に対する反応も多様であり、自己免疫病の仮説も研究されている。

また、「種説」の中心である多分化能幹細胞の研究も進んでいる。幹細胞が単分化能細胞に分化し、さらに赤血球、白血球、栓球系細胞に分化していく、その過程で形成不全が起こることが明らかになった。そこには各種の造血因子やホルモンなどの影響があるので、栄養な代謝・免疫と無関係ではない。例えば発見されたエリスロポイエチンという造血因子は腎臓機能と密接しており、造血に関与する多臓器の機能との関連もありうるわけである。

造血は系統発生的にみると、はじめ腸管で造血していたのが、骨髄造血に変わった。脾臓、肝臓、腎臓などの機能とも密接な関連がある。したがって、血液の病を考えると幹細胞だけでなく、関連する諸臓器組織との関連を検討する必要もある。骨髄の微小環境説はここで再び蘇ったのである。かなり大きな役割があると推定されている。飢餓や低栄養と造血との関連、母体内での幹細胞の生成と微小環境の問題など、発症原因や機序にせまる分子生物学的な研究により、より本体の解明が見られるかもしれない。

一方、最近の再生不良性貧血死亡率の動向を見ると、多少減少して10万対0.5前後となったが、その後の傾向は横ばいである。診断法の改善や治療法の進歩を考慮すると、この病の発症頻度はあまり変化がないのではないとも推定される。

小児に関しては、多くの責任遺伝子が検出されているが、まだ約60%は、証拠不十分で、特発性の分類のままである。特定遺伝子と関連して、一部は別の疾病として分類されているようである。骨髄移植による治療が増加しており、新たな分析が必要と思われる。

まとめ

学際的研究班での研究の進展は著しかった。ここに記述した内容は、疫学が中心であるが、18年以上にわたり継続されたので、診断、治療ばかりでなく、予防関連要因、宿主要因についてもかなり広い範囲の貢献ができたと思う。死亡統計も信頼度の問題から、従来は軽視されていたが、病態の究明にかなりの貢献をしていた。患者集団の解析では、従来の研究の不備を補うことができた。発生要因研究はこの学際的研究班で大きく進展し、種々の仮説も提出され、血液病全体の概念も統計学的に検討したできたわけである。宿主要因の関与が小さくないようで、予防対策への貢献はまだ大きくはなかったが、それでも将来に期待を持たせた。なお、この疾患については、より充実した医療だけではなく、社会福祉面の対策が必要であるが、そこまでは踏み込めなかった。

本症の全体像については、下記の文献を参照していただきたい。

参考文献

1. 伊藤宗元 編：長谷川弥人：再生不良性貧血論文集 慶応大学医学部血液研究室 1977.
2. Chloromycetin Symposium 1970 クロロマイセチン 基礎と臨床 三共株式会社 1970.
3. 日比野進ほか 編：再生不良性貧血 厚生省特定疾患 再生不良性貧血の成因と治療 予防に関する研究班 昭和 47 年度業績集 1973, 昭和 48 年度業績集 1974, 昭和 49 年度業績集 1975, 昭和 50 年度業績集 1976, 昭和 51 年度業績集 1977, 名古屋国立血液病センター.
4. 特定疾患疫学調査協議会 昭和 47 年度 厚生省特定疾患全国調査報告書 一次調査分 第二報 昭和 48 年, 東大医学部保健学科疫学教室.
5. 日比野進、高久史磨 編：再生不良性貧血 医学書院 1979.
6. 日本臨床 特集 再生不良性貧血 日本臨床社 1978.
7. 内野治人 編：厚生省特定疾患 特発性造血障害調査研究班 昭和 52 年度研究業績報告書 昭和 53 年, 昭和 53 年度研究業績報告書 昭和 54 年, 昭和 54 年度研究業績報告書 昭和 55 年, 昭和 55 年度研究業績報告書 昭和 56 年, 昭和 56 年度研究業績報告書 昭和 57 年, 昭和 57 年年度研究業績報告書 昭和 58 年, 昭和 58 年度研究業績報告書 昭和 59 年, 京都大学内科第一講座.
8. 小宮正文：貧血症 永井書店 1983.
9. 日比野進 監修：血液学 丸善株式会社 1985.
10. 前川正 編：厚生省特定疾患 特発性造血障害調査研究班 昭和 62 年度研究業績報告書 昭和 63 年, 昭和 63 年度研究業績報告書 昭和 64 年, 昭和 64 年度研究業績報告書 昭和 65 年, 昭和 65 年度研究業績報告書 昭和 66 年, 昭和 66 年度研究業績報告書 昭和 67, 昭和 68 年度研究業績報告書 平成元年、群馬大学.
11. 小宮正文：再生不良性貧血の治療 南山堂 1987.
12. 内野治人 編集企画：貧血、安部正和他 編集主幹 内科 MOOK 33 金原出版 1987.
13. 新版 日本血液学全書刊行委員会 編：白血病および類縁疾患 丸善株式会社 1982.
14. Aoki K : Epidemiology of Hematological disorders. Munho L, et al. eds: Proceedings, The Fourth Meeting of Asian-Pacific Division of the International Society of Hematology June 25-29. 1979. p3~23.
15. Hibino S, Takaku F, Shahidi N.T. eds: Aplastic Anemia, Univ. of Tokyo Press 1978.
16. Aoki K. Fujiki N, Shimizu H. Ohno Y: Geographic and ethnic differences of aplastic anemias in humans. Najean Y ed. Medullary Aplasia; Masson Publishing USA Inc.; 1980. p79~88.
17. 貧血 一赤血球の分子生物学からのアプローチ 医学のあゆみ 第 5 土曜特集 1990.

18. 高久史磨 編：顆粒球コロニー刺激因子 -G-CSF の基礎と臨床 医薬ジャーナル社 1990.
19. 金倉讓 監修, 中尾真二, 伊藤悦郎, 通山薫 編：貧血 中外医学社 2010.

血友病

史的エピソード、学際的研究、病型別頻度と病態、宿主要因、 治療法の進歩と輸血アクシデント、予防の可能性

血友病は広く世間で注目された遺伝病であるが、筆者の学生時代は短い時間の講義を受けたくらいで、乏しい知識しかなかった。頻度も低かった。したがって疫学として当時でも関心のある主題ではなかったように思う。この血友病も厚生省特定疾患に指定されている。

1976年に、筆者は厚生省血友病調査研究班長だった奈良医大の吉田教授から全国患者調査を要請された。再生不良性貧血の全国患者調査の経験をかわれたのである。血友病研究は未経験であったが、吉田班のスタッフの協力を得て実施、集計データを提供した。この調査結果は吉田班長が検討され、詳細に報告された。筆者は調査結果を展望し、血友病研究の大きな進歩に驚くとともに、改めて調査内容を詳しく検討してみた。そして、さらに疫学的研究が必要と感じ、またこの疫学的知見は専門家だけではなく、広く紹介せねばならないと思った。もっとも、ここで紹介する内容はすでに多くの書に記述してあるが、若い疫学研究者のことを考えて、興味深い血友病研究の歴史や、血液病の臨床疫学的、遺伝学的知見を紹介するとともに、全国調査結果を総括し、問題点を示し、さらに、偶発したエイズ感染の実態、今後の問題に触れた。ただ、筆者は実際に患者の実際診療をしていたわけでないので、いろいろご批判を賜れば幸いである。

血友病小史

まず、血友病についての歴史的展望をまとめたい。筆者の学生時代、1950年代初期には、この病は伴性劣性遺伝であり、因子を持つ女兒は死産、男児は出生するが、長くは生存できない。特異的治療法もなく、予防法もないと教わった。痛ましい疾患と感じていた。

文献によると、出血が続くという病は古くから記載があった。2世紀といえばわが国では神代の時代であるが、その時代にすでに出血しやすい子どもの記録がある。数百年後、バビロンのハンムラビ法典には、「以前に3人の息子が割礼した後に出血し死亡した場合、その母親の次の子どもは割礼を免除する」という記載があった。割礼で出血死するので、犠牲者をなくするために、法律が改正されたのである。日本の奈良時代にあたる。その後のアラビアの医書にも男の子どもの出血死の記載が多く残されている。

近代に入ると、1791年に米国の医師が、自分の妻の息子は血友病であるが、自分が他の女性に産ませた息子は正常であるとの報告がある。1803年にはベンジャミン・ラッシュの弟子であるジョージ・コンラド・オットーは、ニューハンプシア州プリムスに住むスミス夫人は出血性素因があり、それを子孫に伝えている。犠牲者は男子だけ

であるが、すべての男子が罹病するわけではないと記載した。罹病者は bleeders（出血をするもの）という病名で呼ばれたともある。1813年に米国のジョン・ヘイは血友病患者の娘は自分の息子に血友病を伝えると報告している。しかし、稀な疾患であったためか、長く医学界で関心は高まらなかったようである。

わが国では田中一郎は、明治22年、弘田が始めて血友病の疑いの男児を報告したと記載している。明治35年、山下はわが国初の血友病家系を報告。当時、血友病の子供は伝染病や栄養障害などで乳幼児期に死亡する例が多かったとある。

19世紀半ば植物学研究が盛んになり、遺伝現象の研究も始まり、次いで動物についての遺伝学的研究が盛んになっていた。有名なグレゴール・ヨハン・メンデルがえんどう豆の人工交配で遺伝の法則を発見したのは1865年だった。しかし、この発見は学会でも世間でも認められず、その重要性が再発見されたのは1900年であった。再発見後に、遺伝の研究が大きく進展したのである。

稀な疾患の歴史的イベント

世間が血友病に強く関心を持ったのは以下の特別な歴史的イベントがあったからといわれる。

英国のビクトリア女王は血友病の保因者だった。その子どもが欧州の王家と婚姻関係を結び、子孫に多くの血友病患者があり、これは歴史的に大きなイベントにつながった。

偉大な女王ビクトリアの9人の子ども（男子4人、女子5人）のうち、長男のエドワードは健康で王位についた。幸い彼は血友病とは関係がなく、英国王家のその後も子孫に血友病患者は出なかった。女王の次男、3男も血友病でなかったが、4男（第8子）レオポルドはオールバニー公爵になったが、血友病を発症、いろいろなエピソードの後、31歳で事故による出血で死亡した。その娘のアリスの長男はビュルテンベルク王国の王子だったが、21歳の時、交通事故で出血死している。その姉と弟は発病していない。ビクトリア女王の長女であるビクトリアは8人の母親であるが、子供に保因者は見つかっていない。美貌の次女のアリスは、ドイツのヘッセン家、ルードヴィッヒ四世に望まれて結婚、男子3人、女子5人を出産、その次男が血友病で、3歳の時転落事故で出血死した。女王の3女、イレーネはいとこのプロイセン王国、ファインリッヒ王子と結婚、その長男と3男は幼少時出血死している。女王の4女、アリスはロシア皇帝ニコライ II 世と結婚した。これは恋愛結婚であるが、この結婚には頑丈だった父のアレクサンドル三世が反対した。ビクトリア女王家には遺伝病の疑いがあったからである。しかし、父王が列車事故で急逝するや、王子は周囲の大反対を押し切り、太陽のように美しいアリスと結婚した。4人の女兒が生まれすべて健康だったが、5人目のアレクセイ王子は幼少時から血友病の症状が出始めた。母親の皇后は私の責任だと、出血を繰り返す王子に頭を痛め、失望感からうつ気味になった。この時妖僧ラスプーチンがあらわれ、王子の繰り返す出血を止めたので、宮廷内で強い信頼と大きな権勢を持つようになり、またラスプーチンはいかがわしいオカルト的な行動

をし、宮廷内は混乱に陥り、これもロシア革命にもつながったといわれる。アレクセイの父、皇帝は王子時代の明治 24 年 (1891) に来日している。この時、滋賀県の大津市で津田三蔵巡査に切り付けられ負傷し、大問題になったのは周知である。この王子アレクセイは 1918 年ロシア革命で暗殺された。13 歳であった。

ビクトリア女王の 5 女のベアトリスはスペインのボルボン家バッテンベルグ公と結婚、生れた 2 人の息子は血友病で死亡。その美しい一人娘、エヴァはスペインのアルフォンゾ十三世と結婚、5 男、2 女を生み、うち男児 2 人が出血死した。幸いなことに、その他の子どもに発症者はなく、4 男の長子は現スペインのカルロス 1 世で健康に過ごした。夫のアルフォンゾ十三世はエヴァを深く愛し、血友病保因者と知っていながら、これも周囲の反対を押し切って結婚したのである。

その後の王家の血友病

現存の系図で見る限り、どの王家も 4 代で保因者は消失してしまっていた。女王の子どもと関連する子孫は 98 名あり、男子は 50 名で 10 名が患者、20%の発症率である。ただ診断技術は未発達であり、記録にないのもあるかもしれない。これらは古典的血友病といわれている。王家での血友病患者は子どもの世代は 1 名、孫の世代は 3 名、ひ孫の時代は 6 名だった。4 代目は男 5 名、女 16 名が系図にあるが、一人の患者も記載はない。現英国王室関係は孫の代以下、36 名のうち 1 名も出てない。女性 48 名の保因状態は記載されていない。

遺伝的研究が世界中でおこなわれるようになったのは 20 世紀に入ってからである。女王の遺伝子の由来もわからず、子孫はなぜ消えたのかもわからない。遺伝子はすべての子供に伝わるわけではないことは明らかである。出生児数が多くないことも関係しているようである。王家の人々は、生活が裕福であり、患者も長く生存した人が多く、また多くの情報が記録として残ったので、血友病は広く世間に知られるようになった。

病名の由来

血友病という病名は、1828 年、フリードリッヒ・ホフが論文に始めて記載したと書かれてある。彼の師、J. L. シェーンラインはこの病をヘモフィリーと呼んでいたのも、それを弟子が記述したとある。ヘモフィリーとは、ヘモ：血液、フィリー to love である。ヘモラフィリー（出血しやすい）とも書かれている。やがてフェモフィリーに統一された。1570 年に描かれた絵画の中で、出血している夫人像に「ヘモフィリーの治療」との題があり、古くから病名は知られていたようである。

伴性劣性遺伝

血友病の遺伝子は異常染色体ではなく、性染色体の上に乗っている遺伝子であるので、伴性と呼ばれている。人には遺伝子を持つ 46 対の染色体があり、受精時、父母の

染色体はそれぞれ減数分裂をして半数となり、精子の 23 の染色体が、卵子にはいり、母の 23 対の染色体と融合・合体して受精卵になり、それが分裂、発育する。性をきめる染色体は X と Y 染色体で、男は XY 染色体、女は XX 染色体である。受精卵は父母からそれぞれ 1 個の性染色体を受け継ぐので、性染色体の組み合わせは、XX、XY、XY、XX になる。Y を持てば男になる。もし母親が血友病の保因子 x を持っていれば、子は Xx、XY、xY、XY のいずれかの組み合わせとなり、男子で XY は正常、xY は血友病（患者）となる。XX の女子は正常、x を受け継いだ Xx は保因者となる。xx も受け継ぐ可能性はあるが、実際には女子の患者は殆どなく、致死因子と言われた。つまり生残しない。なお、この減数分裂は、個体の遺伝特性が多様に変化するといわれ、生物が適応するためと解釈されている。進化にもつながる特性である。

遺伝的な研究は 19 世紀には入り盛んになった。欧州では産業革命が成功し、所得が増え、科学研究も進展した。欧州で人口が増え始め、生活水準も向上したが、結果として、急増する人口の食糧確保が大きな問題となっていた。基本的な対策の一つとして植物の品種を改良し食品増産を図るという研究が始まり、品種を交雑させ多産の種を見つけようとした。研究者は貴族階級が中心であり、自分で研究費を用意し、発見、開発の競争が行われていた。研究は貴族のステイタス・シンボルでもあった。前述したオーストラリアの牧師であったメンデルも植物の交雑研究に関心を示し、植物の種の改良ではなく、種の持つ形質が交雑によりどのように変化するかを探求していた。彼の大きな発見は以下のようである。

1. 自家受精を何代重ねても目印となる形質は変わらない、
2. 自家受精が保証されている植物を利用する、
3. 雑種とその子孫の結実性があまり低下しない、

という 3 条件を満足する種として「エンドウ」を選び、エンドウの形質として、豆の形が「丸い」か「しわ」があるか、子葉の色や未熟な莢の色が「黄色」か「緑色」か、その他、茎の高さ、花のつく位置などの形質を研究した。形質は 1 対の対立した遺伝子で決まり、交雑すると、初代の雑種 F1 では、たとえば、丸い豆、黄色い子葉だけがあらわれる。優先して現れるものを優性遺伝子とし、出なかった形質を劣性とした。F1 同志の受精の結果（第 2 代）は、丸い豆が 3、しわ豆は 1 の割合で出現したので、優性 3、劣性 1 の割合と記録した。F2 の交雑（第 3 代）では、優性同志の交配では優性だけが、また劣性同志では劣性だけが出現、その他の交雑では優性と劣性の比は 3 対 1 であった。なお、この優性・劣性の出現割合は繰り返しの実験で変わらないと記録した。これは画期的な研究で、後にメンデルの法則と呼ばれることになる。

このすばらしい実験研究結果は前述したように世間にあまり知られず、メンデルは学界でもほとんど評価されず死亡した。1900 年になってこの資料が再発見され、これは重大として学会で取り上げられた結果、メンデルの名は世界的に有名になった。以前から交雑実験はあったが、19 世紀後半になり、なにか普遍的な遺伝的法則がないか

と探求を始めた時期であった。植物でメンデルがそうした法則を発見していたことは驚き、高く評価されたのである。彼の法則は、物理学のニュートン以来の大発見に匹敵するほどのものというほどの大きな評価であった。その後、動物でも法則の発見をめざして遺伝的研究は飛躍的に拡大・発展した。動物では、すでに体の組織の細胞は、細胞から由来するというドグマが定着しており、また細胞は細胞内の核が合体し融合し分裂・増殖することが明らかになっていた。新しい発見としては、細胞核には、ひも状の染色質の小体があり、それが分裂、増殖し、新しい核をもった細胞ができるとか、生殖細胞では前述したように、受精時、減数分裂した精子の核が減数分裂した卵子へ入り核が融合、分裂する。そのとき両親の遺伝物質は均等に2分され伝えられることが発見された。その他遺伝子の特性や、突然変異、血液型、血族婚、双生児、環境の影響など多くの新知見が次々に報告された。1900年から10年くらいの間だった。日本にも明治時代、この遺伝学が輸入され、1900年以降になり研究が増加しはじめ、1930年代前半には、動植物学で重要な発見が続き世界の注目を浴びていた。しかし、1930年代後半は多くの先進国が戦争に入り、研究は停滞した。

再開された研究が軌道に乗り、正確な情報が確定し始めたのは第二次大戦後、特に1950年代である。染色体の数も筆者の学生時代は48本と教えられたが、46と分かったのは1956年で、私共は1960年頃に風のたよりのように聞き、こんな重要なことが今頃までわからなかったのかと驚いた事を思い出す。それまでは染色技術も未熟であり、顕微鏡の性能にも問題があったからである。

第二次大戦後は、医師も専門制が重要として、各領域を分業にして研究し始め、せまい領域で深く掘り下げた研究、新しい成果が積み重ねられていた。しかし、大部分の医師は遺伝の研究成果などに関心を持つ余裕がなかったようである。筆者ははじめ呼吸器病学を専攻したので、血液学の知識は全くなかった。それで、後年、進歩した血友病の研究を知って驚いた次第である。

血友病の遺伝因子

血友病 A の原因が血漿中の物質（現在の第 VIII 因子）の欠乏にあることは、1936年にパッテック A. J. Jr. が発見した。以降いろいろな特性や血液凝固因子が明らかになった。わが国は戦時中の研究事情もあり、戦後は情報不足もあり、研究は世界から取り残された感があった。それで、日本の研究者は必死になって後追い研究を始めた。なお、血友病とは、血液を love、つまり愛する、好むという意味であるので、血友病という和訳は多少ニュアンスが異なるが、この用語が定着した。bleeders「出血する人」の和訳はわが国では使われてないようである。

出血、凝固の研究と血友病

出血研究は古くからおこなわれていた。中世以降の欧州では戦争につぐ戦争があり、出血死する兵士が多く、出血は軍陣医学として研究されていた。はじめは結紮止血を

したり、出血場所を切断したりして失血を止めていた。また出血場所を焼却して治療、感染も防いだ。18世紀には、止血、凝固の現象を、臨床的、生理・化学的な検討が始められた。19世紀に入り、この研究は進展し、血液凝固は何か体液の特殊成分が加わり、始まることや、体質によって凝固しにくい人がいるなどの事実が明らかになった。これは1819年のことである。血液成分の分析とその機序の発見は大部分20世紀に入ってからのことである。専門的になるが、1905年、有名な血液学者ザーリが患者の血液は組織のトロンボプラスチンが関係し、これにより患者の凝固が加速することを観察、血中に凝固と関連する物質を発見した。以降、止血・凝固の生化学研究が急速に進展した。これは第2次大戦中から戦後にかけてのことである。

血友病にA、Bの2型があることがわかったのは1952年で、血友病Bは発見患者の名前からクリスマス病とも呼ばれる。出血の研究も発展し、凝固の因子が多く同定され、患者は出血・凝固機序の相違で、いろいろな病名が付けられた。殆どが1960年以降である。

止血の機序

出血があると血小板や膠原線維が出てきて血栓を作り、出血部位を塞ぐ。そこにフィブリンが形成され、血管修復が始まり、やがて線溶現象でフィブリンが溶解すると止血が完了する。血友病では凝固因子以外は異常がないので、軽度の出血には対応できるわけである。しかし高度の出血、外傷や手術には対応できない。

血友病では凝固因子の強い働きがなく、トロンビンは十分機能せず、フィブリン塊となってもその強度が弱く、完全に止血できないことが分かった。また一度止血しても再発がおきやすい。つまり血友病患者は、いざというとき止血が困難で生命を失うのである。血液凝固に関しては多くの物質〔因子〕が関連しており、単純ではなく、複雑な防御機構である。血友病は一つの因子の欠乏が大きく関与しているので、疾病特性として単独の疾病として分類された。

止血・凝固因子は多く存在しており、8番目のXIII因子までローマ数字で順番がつけられた。凝固機序の解明するにつれて、順番どおりに作用するのではなく、その他の因子も加わることがわかってきた。現在でも血友病Aは第VIII因子により、Bは第IX因子によるものとして知られているが、これだけの要因ではなさそうである。重要な凝固因子にはフィブリノーゲン、プロトロンビン、カルシウム、グロブリンなどがある。血液凝固の始まりは、血漿内に微量にある活性型第VII因子が局所の組織因子とカルシウムイオンと結合、第X因子（Stuart-Prower因子）や第IX因子を活性化する。活性化された第X因子は第V因子とカルシウムイオンはプロトロンビンをトロンビンに活性化する。このプロトロンビンにより第VII因子、第VIII因子や第V因子がさらに活性化されて、凝固反応が展開されるという複雑な仕組みが明らかになった。現在は2系統の反応系に整理されており、微量の第VII因子と組織因子の結合によりはじまる外因性第X因子活性複合体と、内因性第X因子活性複合体（第VIII因子もふ

くまれる)、プロトロンビン活性複合体にわけられ、複合体は多くの凝固因子が関連している。

患者数から見ると大部分は血友病 A で、次いで血友病 B である。あとから見つかったフォン・ウイルブランド因子による病もあり、これは常染色体性優性遺伝形式をとり、男女ともに罹患する別の類縁疾患と分かった。第 VIII 因子が欠乏する血友病 A が最も多く、血友病 B とフォン・ウイレブランド病はそれにつぎ、その他は少数になっている。

厚生省特定疾患血友病調査研究班の調査結果

すでに 1963 年から文部省の研究班で系統的な研究が始まっていたが、規模は大きくはなかった。その後、厚生省の特定疾患調査研究の中に血友病も選ばれ、研究内容は拡大していた。この調査研究班の吉田邦男班長（奈良医大）が、私ども疫学者の協力を依頼されたことはすでに述べた。

要請を受けて、筆者らは吉田研究班の班員と協力、1976 年に全国調査を行った。この調査は他の特定疾患で実施したと同じく、2 回にわけて実施された。第 1 次調査は患者が受診する可能性の高い大学病院関係診療科と 200 床以上の病院 1,298、199 床以下の小児慢性疾患指定病院、歯科大学、およびその他関係医療機関 201 診療科が調査対象となった。この研究班で決められた最新の診断基準をまず全施設に配布し、各施設の過去 5 年間に診療した血友病とその類縁疾患（死亡者を含む）の有り無しの回答を求めた。患者ありと報告があった診療施設には、第 2 次調査として、診療患者の病名、簡略な主要検査所見、病態、治療、予後、遺伝歴、学会発表の有無などの臨床疫学的事項の記入を依頼した。かなり面倒なアンケート調査内容であったが、全国の施設から信頼のおける回答が寄せられた。

第 1 次調査の返答回収率は 73.6% で、非常に良好であった。第 2 次調査では、4,846 名という多数の患者が登録された。ただこの中には重複例があり、それを可能な限りチェック、除外した。最終的には生存患者が 3,024 例、死亡患者が 140 例で、合計 3,164 例となった。なお、この調査は、全国医療機関関係者、厚生省、関係地域行政機関の多大の協力があつたことを付記したい。この結果は吉田班長から精細に報告されている。ここでは疫学関係の成果をまとめ概略を紹介する。

全国調査での患者の疫学特性

集計には、記載内容の客観性をチェックし、記載不十分な例を除いた。集計結果は、地域分布は偏りが少なく、各項目別の記入内容も均質であり、患者は病型の記入も満足すべきものであつた。記載が十分な血友病患者生存例 2,745 例と死亡例 128 例、計 2,873 例について集計した。その他、先天性凝固障害症（無フィブリノーゲン症、第 II 因子、V 因子、VII 因子、XI 因子、XII 因子、XIII 因子などの各欠乏症）の生存者 136 例、死亡者 9 例、計 145 例、フォン・ウイルブランド病の生存者 283 例、死亡者 3

例、計 286 例、総計 3,024 例となり、それぞれについて分析された。

血友病については、血友病 A の生存者は 2,236 例、血友病 B では 451 例であった。フォン・ウイルブランド病は 283 例、その他は少数であった。吉田研究班で作られた血友病の診断基準により多数例での病型別分布が明らかになった。調査当時、すでに新しい治療法が行われており、健康保険も適用されていたので、患者の受診率も治療率も向上していた。また医師も多数診療経験を持つことになり、多数の症例報告が得られたのである

女子の血友病

本調査では、女子の血友病が少数例登録されていた。これは驚きであった。その理由については後に議論する。フォン・ウイルブランド病も予想以上の症例数があった。

なお、血友病専門医からは、全国調査の質的内容に疑念を抱く意見があり、それで調査精度のチェックがなされた。研究班内で、専門医の多い 8 つのモデル県で、同様の調査が行われたのである。しかし、予想に反して、この調査内容と全国調査とそれとはほとんど同じと判定された。それで、全研究班員が全国調査資料を信頼して改正を進めることができた。

血友病 A について

ここでは代表となる血友病 A を中心に調査結果を紹介する。

血友病 A 患者について初診年齢を見ると、0 歳は少なく、1 歳から増加し、20 歳までに累積 60% となった。乳幼児が動きまわるようになると外傷などで出血し、医師を受診し診断されたのではないかと考えられた。青年期は活動範囲が広がるので、出血のリスクが急増し、患者の診断率は上昇する。一方、高年者では活動も低下するが、発見時の症状も軽い。その頻度は約 10% であった。血友病 A でも病型は軽症から重症まであり、発症年齢と関係があった。

調査例での死亡患者は予想より少なかった。調査から脱落した症例もありうるが、その後の別の調査でも血友病患者の死亡率は高くなかった。治療法の改善や生活環境の改善が背景にあると推定された。つまり、現在、患者は予想外に予後がよくなっているわけである。年齢別にみると、有病患者は 29 歳までは増加し、40 歳以上で急激に減少が始まる。中高年では死亡率が上昇するからである。したがって一般人よりは平均余命は短いわけである。過去の吉田の報告では、1939 年までの死亡者の平均死亡年齢は低く 9.5 歳であり、1940～1965 年は 13.3 歳、1966～1978 年は 18.3 歳で漸次上昇していた。その後、さらに漸次延長しており、年々患者は高年化していた。

なお、全国調査時、治療として第 VIII 因子補充療法は約 75% に実施されており、また輸血は 7.4% の患者が受けていた。治療効果の影響も考慮せねばならない。

軽症の患者の平均余命

臨床症状、徴候から患者は重症、軽症に分類される。それは血友病 A では血中の第 VIII 因子量が基準で分けられている。調査票でもこの数値は多くの例で記入されていたのである。この第 VIII 因子量を初診年齢別にみると、1%未満という低値の患者（重症）は 19 歳までの初診者で 43～53%であったが、30 歳以上になると 25%と低くなった。5～25%という比較的高値の患者で見ると、19 歳までは 13～21%、30 歳以上で 38%となる。30 歳以上で低くなるわけである。初診年齢が若い患者（症状が早く出る患者）は重症が多く、高年齢受診者では軽症が多いことと関連する。なお、51%以上という正常に近い患者も 3 例あり、これは予想外であった。理由はわからない。

出血など症状の頻度

約 90%の患者が何らかの出血症状を訴えていた。血友病 A での最近 1 年間の出血症状（初診時ではない）を年齢別に見ると、皮下出血は 4 歳以下で 74%、5～9 歳で 58%、15～49 歳以上は 20～30%、筋肉内出血はそれぞれ、32、48、43、41～49%、口腔内出血はそれぞれ、37、33、21、14～29%、鼻出血はそれぞれ、26、28、16、3～5%であった。関節内出血を見ると、それぞれ、54、77、82、50～80%と高率で、血尿はそれぞれ 2、8、17、12～20%で低かった。

若年者に出血症状が多かったが、これは初診時の症状の記載ではないこと、治療期間別にも区別されていないので、別の研究を参照に理解されたい。出血症状を示さない症例は約 10%あることも注目される。

治療などにより現れる血友病抑制物質（出血のリスクを高める）の測定数値も多くの例で記載されていた。これは新しい指標である。この抑制物質は、9 歳以下で約 3%、10～29 歳になると 4～5%となり、30～34 歳では 7%の症例に記載があった。ただ 35 歳以上（88 症例）では全く記載はない。今後の調査に俟たねばならない。薬剤効果や免疫障害と関連する指標だけに注目すべき指標である。

遺伝情報は、血友病 A では、1,687 例（75%）に記載されていた。これは予想以上に多かった。その内容をみると、伴性劣性遺伝型は 39.3%、2 人以上の同胞男子に患者がある例は 16.3%あった。血族婚は 1.1%であり、遺伝的と判断されたのは合計約 60%となった。それ以外は散発例（孤発例）とされるが、その症例数は 42.2%もあった。その他の型が 5 例（0.3%）あった。血友病 B でもほぼ同様の頻度分布であった。

遺伝歴がはっきりしない散発例が約 40%あったということも重要であり、さらに分析が必要である。彼らは正常と考えられた両親からの子供たちである。原因として突然変異として取り扱われていた。しかしその究明はなされていない。

特別な知見として女性の血友病があり、血友病 A で 6 例、B で 3 例あった。この理由については、調べた範囲では研究文献は見つかっていない。

日本での血友病の家系史

日本ではじめて血友病の 1 家系の報告があったのは 1902 年であった。吉田によると

最初の長期間の患者の集計報告は館野昌辰によるもので、1889年以来の患者を54年間集めたものであり、これは1942年に発表された。結果は、合計131家系で、患者数は378例であった。当時としては稀であったので、かなりの数を発見したわけである。この時代は型別の分類はなく、いわゆる古典的血友病として一活されていた。当時は国際死因分類でも明確な区分はなかった。血友病Bは1952年に日本で確認された。

1959年には神前五郎が、血友病AとB、合計158例について報告している。1961年になり、吉田邦男らは全国的な患者調査を実施、血友病Aの204例を報告、5年後の1966年の調査では、3倍の637例を把握している。さらに、1971年より大規模な調査を実施すると、1,413症例が登録された。血友病Bの患者数は各年度、それぞれ53例、141例、290例、431例であり、この期間、やはり増加していた。保険診療の普及があり受診者は増えたことと関連するかもしれない。予後の改善もあったと思われる。

国内の年間の出生児数を見ると、この期間158万から200万に増加している。乳幼児死亡率が低下しているので、血友病保因者の生存数も増加していると考えねばならない。1976年の調査を見ると患者数は増加しており、真の増加傾向と推定される。吉田は、血友病AとBの合計は、男人口10万人に対し4.50、(全国で約5,000例)と推計している。都道府県別には地域差があるので、10万対3から9の間に分布しているという。前述の研究班員によるモデル8県の調査からの推計では、人口10万対平均5.89であるので、推計値は類似しているわけである。地域差についてはさらに検討を要する。

男子出生者全体に占める血友病の比率

この比率は正確には分かっていない。遺伝的素因があっても症状が出ないと患者と診断されないからである。0歳児での診断は極めて少ないので、少なくとも15歳くらいで推計し比較する必要がある。また、40歳くらいの頻度も目安になると思われる。吉田らは年齢別新発症率や、年齢別増加率、10歳や15歳まで発症者の全体に対する割合などを基礎に推計を試みている。1976年の調査では、出生男子10万に対する血友病A+Bの合計は、1971~1976年の間、平均して10万対6.3であった。

発症の年齢別分布は5歳以上でも均質ではない。初診患者数の全年齢の患者数に対する割合は5歳未満では約1/3であるが、19歳では70%前後になる。発症も年齢で異なることも考慮せねばならない。発症要因も変化するのであろう。

年齢別の死亡者数をベースに発症率を推計すると、出生男児9,500に約1例となる。モデル8県の調査データを使うと、男子出生6,300名となるので、大まかに、この辺りの頻度が目安と考えたい。世界11カ国の1975年前後の男児出生者に対する血友病AとBの頻度を見ると、4,000~8,000名に一人の割合と報告されているので、わが国の推計値とあまり差がなさそうに思われる。

今後の血友病患者の動向

血友病の患者数、有病率の経時的な増減に就いては比較できるデータは乏しい。現在死亡率は低い傾向にあるので、発生率が一定とすると有病者数は増加すると予想される。今後は、新発生、亜急性、慢性患者、寛解して受診しないもの、再発者、各種の原因による死亡数などを、記録し、丁寧に分析、検討することが必要と思われる。

先進国での患者数の増加

先進諸国では、出生男子に対する患者の比率は各国であまり差はなさそうである。死亡率は低いので、どの国も患者数は増加の傾向にある。患者はかなりの年齢まで生存し、結婚して子孫を持つ例も少なくない。一般に生活水準が高ければ病の死亡率は低くなる。欧米各国は生活水準が高く、栄養もよく、医療も恵まれていたので、長期生存例が多い。そして婚姻率も高くなり、子供の保因者も多くなり、結果として患者は増加するわけである。しかし、実際の患者数はそうはなっていないようである。家系調査をしても、発病者数が減少する傾向もある。保因者は減少しないと考えられるのに、患者が亡くなった家系もあるからである。こうした理由を究明せねばならない。

1976年以後の日本の血友病の動向

1976年以降、日本では同様な血友病研究班が現在まで継続され、全国患者調査も続けられ、多くの報告、論文や著書が出ている。幸い専門領域の指導者の齋藤英彦先生から研究班の一部の疫学調査報告とか、発生機序に関する貴重な文献を提供していただいた。それを見ると、1976年以降、ほぼ5年ごとに同じような方法で全国患者調査がなされており、その資料を基に患者数の動向を紹介する。

血友病Aの届出患者数は、1976年は2,129例であり、1986年は2,837例と微増、1991年は3,145例、2007年は4,159例でかなり増加している。平均して年間、約70例の増加である。この間の年間出生児数は1976年の186万から1985年の143万と20%減少しており、1990年以降は120万前後となり、1976年と比較すると37%の減少である。出生児数あたりの本症患者発生率があまり変わらないとすると、1986年までに新生児からは15年間に少なくとも1,500人は発生していることになる。全員生存していると1,500例の増加になるが、実際は700例の増加であった。それでも、発生患者の半数が死亡し、他の年齢層は従来の分布と変化がないとすると、平均して年間約70例の増加になる。これはさらに検討を要するが、一つの目安である。

本症の年間死亡数は、1976年前後は年間10名前後であり、以後少しずつ増加しているが、血友病以外で死亡した患者数は分かっていない。死因別分布もわからない。また、不幸なことに、1990年以降、エイズ感染やC型肝炎が合併しており、彼らの死亡率は高率である。それを考慮すると死亡数は年間20~40例と推計される。日本の年間出生数は減少傾向にあり、一方、血友病の有病者数は2007年で4,159例と報告されているので、単純に計算すると、1986年から21年間に1,322例の増加となる。つまり、年間60例前後の増加で、前の10年とあまり変わりはなかったようである。

患者の病型別頻度には変化

血友病 A が多いことは変わりはないが、フォン・ウィルブランド病は増えつづけ、1976 年の 277 から 1986 年には 630、1991 年には 735 になり、血友病 B より多くなった。これは診断技術の進歩も考慮せねばならないが、正確な理由は明らかではない。3 つの病型以外の患者は少数であり変化はなさそうであった。

症状初発年齢については、1990 年前後の調査では、症状初発年齢は、血友病 A は 1 歳未満が約 10%、1～5 歳が 35%、6～10 歳が 12%、11 歳～15 歳が 7%で、0 歳が増えていた。5 歳以下は 1/3 以上を占める。症状は 5 歳階級ごとに漸減して 31～35 歳では 4%、41～45 歳は 1.3%で減少している。フォン・ウィルブランド病は 1 歳未満が 3%、1～5 歳が 28%、6～10 歳が 20%、11～15 歳が 9%、30 歳以上は 2%で、多少異なる。5 歳以下の割合は約 30%で多少少ない。この理由もわかっていない。診断制度や受診率が上昇した影響もあるであろう。

一方、1991 年の成績を 1976 年と比較すると、血友病 A では、5 歳以下の占める割合が 1/3 以下に、5～10 歳が 1/2、1～15 歳が 2/3 になり、15 歳以上が約 1.5 倍と増えている。若年で発症する割合が相対的に減少していると思われる。今後はかなり高年にまで観察する必要がある。20 歳未満で約 20%のみが初診患者であることになり、大部分が青年期以降に発見される。このことは軽症化と関連して注目される。中高年患者の病態も検討する必要がある。

血友病 B も同様な傾向であった。

ウイル・ブランド病は患者数が 3 倍以上になったが、年齢別割合は乳幼児が減り、15 歳以上が 1.5 倍以上になっている。年齢別にも高年化し、症状も高年者に高くなった。これも症状は軽減の傾向が見られた。

患者の初発症状を見てみると、1990 年では、血友病 A では、皮下出血、紫斑が多く約 56%、足・ひざ関節出血 13.6%、口腔内出血と鼻出血は 2.3%と 7.9%、筋肉内出血 2.3%であり、ウイル・ブランド病はそれぞれ 18%、0.4%、3.9%、68.6%、0.1%で、かなり差が見られた。皮下出血や関節や筋肉内出血は前者に多く、後者は鼻出血が高率である。1976 年の調査は初発症状別のデータはないが、血友病 A では筋肉内出血や関節内出血が多く、ブランド病では少ないと報告されている。病状も年代で変化することも重要な所見である。

患者の平均寿命は延長している。これは医療の改善、生活状態の向上、特に栄養の改善が大きな要因と思われるが、別の要因も検討せねばならない。全体として保因者は増加の傾向にあると推定されるが、それを裏づける数量的証拠は乏しい。前述の血友病患者の婚姻をめぐる問題についての調査も必要であろう。しかし、これは人権問題にもかかわり、容易にできることではない。

散発発生例

その後の多くの患者調査が行なわれたが、散発例の相対的頻度は同じような結果で、約 40%であった。やはり家族歴の調査にも限界があったのであろう。これに関連して突然変異も議論されている。突然変異がこれだけ高い頻度であるとは考えにくいことである。

この問題について、専門家の齋藤英彦先生からご教示いただいた。それを要約すると以下のようなものである。

教示された米国の Kasper の報告を見ると、彼は血友病の遺伝歴調査はもっと詳細に実施する必要がある、家族歴は、少なくとも祖父母、それ以前にさかのぼった分析が必要で、しかも厳密に行わねばならないという。彼は 569 例の重症と 235 例の中等症、軽症の血友病 A、B の家系調査を実施している。重症の血友病 A 群では、家族性を認めるもの 45%、2 人以上の患者 27%で、散発性は 29%であった。重症血友病 B では、それぞれ、57%、19%、24%であり、散発性でも、家族集積は低率とは言えないとしている。中・軽症血友病 A では家族性 70%、同胞性 15%、散発性 14%であり、中・軽症血友病 B では、それぞれ 70%、16%、15%であり、重症例よりも軽症例に散発例は少ない。さらに、散発例の母、母方祖母、おば、姉妹の白血球 DNA の突然変異度を調べると、母では 85%、姉妹 48%、祖母 11%、母の姉妹 4%であったと報告している。同胞発症例をもつ患者では、散発例の関係者より突然変異率が高いと指摘している。少数例ではあるが、重症血友病 A 患者の祖父、曾祖父の血縁者の 28%、中軽症の 51%に散発例があったという。散発例でも探せば血縁者に患者があることを指摘している。理論的にはすべての散発例に関連保因者の存在があると考えている。同時に、保因者では第 VIII 因子遺伝子のあたりは突然変異が起りやすいことも報告している。つまり、家族歴をさらに詳細に調査することが重要であるといっている。しかし、同時に、素因がある群では、凝固因子の辺りの遺伝子の突然変異も少なくないことを示唆している。突然変異説についてもさらなる研究が必要と考えられる。

女性患者についての情報

齋藤英彦先生からの最近の文献によれば、少なくとも 3 つの機序が推定されているという。

第 1 は X 染色体が一つしかない女性(たとえばターナー症候群という遺伝病)では、第 VIII 因子遺伝子の変異がある症例、第 2 は血友病の父と保因者の母から生まれた娘では、同一家系内の血族婚により同じ遺伝子異常が重なる場合と、異なる家系で 2 つの遺伝子異常が重なる場合 (compound heterozygosity) がある。これは前述した性染色体の組み合わせ xx に当たる。第 3 は、女性保因者で X 染色体の不活性化が偏ったもので、これが最も多いようである。関連する Bennett らの論文によれば、4 世代にわたる 1 家系の調査をしている。そして正常な父と保因者の母から正常産で生まれた双生児の女児の所見は、ともに保因者であるが、双生児の A 女は第 VIII 因子が 1 以下であった。重症の血友病である。抑制因子はマイナスだった。一方 B 女は第 VIII 因子

が 42%あり、症状はなく保因者であった（いずれも性染色体は正常の XX である）。この双子の家族歴を見ると母方の叔父といとこ（男）に血友病患者があり、母と母方の祖父のハロタイプが同一であった。X 染色体のメチレーション分析をすると、A 女は父方由来の正常 X 染色体は、完全なノンランダム不活性化が認められ、母由来のメチレーションされない X 染色体は家族性の第 VIII 因子に突然変異があり、正常な第 VIII 因子蛋白を持っていなかった。もう一方の双子児 B は正常のメチレーション型で、ランダム X 染色体の不活性化があり、第 VIII 因子も保因者レベルにあった。こうした報告は他にもあるといっている。一卵性双子児の一人だけにこうした異なった型を示すのは、Duchenne muscular dystrophy、緑赤色盲、Lesch-Nyhan 病、Hunter 症候群などであり、胎生期に X 染色体の不活性化がおきてから卵が双子に分かれるので、一方の子どもにのみ現れたものと考えている。

双子児の保因者でも、生物学的に遺伝子異常は異なることがあり、父方の遺伝子の影響をうけて、一人の女子のみに出血素因が現れるのである。それは、胎児期の初め、受精卵が分裂をはじめて間も無い時期に異常遺伝子が性染色体に座をしめ、その後、卵の分裂の過程で双子児にわかれるので、一人の双子児のみが素因を持つのである。つまり、不均質な体質が出来上がるわけである。これは驚くほどの新しい発見である。

この報告では母と双子児の DNA 分析もなされており、確認された。胎内でもなんらかの機序で体質に影響があるようである。もっとも大部分の胎児は普通に卵が分裂、発育し、正常といわれる状態で出生し、異常の頻度は極めて低いので、限られた環境条件と関連するものであろう。これらも知見は血友病は両親の遺伝的素因に大きく関連すると考えざるを得ない。

以上、全国調査成績をベースに血液病の病態、経過、発生要因について述べた。

附：エイズ感染、C 型肝炎の影響

血友病については輸血による予想以外の事故についても述べねばならない。

不幸な偶発事件であった。血友病の患者の治療は、初期は全血輸血、次いで血漿での成分輸血に頼っていた。血液汚染という考えは希薄であった。血液、また製剤は厳重に管理されていたので、肝炎以外の道のウイルスが健康人の血液や輸血製剤から侵入するとは予知できなかったのである。

ご承知のように、1980 年に入り、米国でエイズ感染が突如として広い地域で流行し始め、患者は高い死亡率を示した。それ以前にすでにエイズ患者の血液から血液製剤にウイルスは混入していた。それで、気づいた時にはすでに輸血患者にエイズ感染が広まっていたのである。輸血は個人的な供給による輸血液だけでは量が不足しており、多数の人の血液を集め、有効成分のみを抽出し製剤化していた。そして、汚染された血液成分が混入した血液の輸血を受けると、多くの患者が発病したのである。つまり多くの人の血液から作られた第 VIII 因子血液製剤も汚染される可能性が高かった。エイズ自体は特殊な集団に発生する特殊な病であるが、患者数が多くなり、売血者も多

かったので、血液製剤の多くが汚染されたわけである。早速、強力なエイズ対策が実施され、汚染製剤は回収され、新しい感染は間も消失した。しかし、それまでに多くの患者が感染発症し続け、最近になりようやく減少し始めた。さらに、かなり効果のある薬剤が登場して、エイズ病は治癒できるようになった。2008年に米国のChorbeらが、米国の血友病の死亡状況を、死亡診断書により再吟味している。1968年～1989年までの間、ICDコード286.0（血友病A）と多くの複合死因のある死亡者を調べ、4期に分けて、エイズ感染例と非感染例に分けて分析している。血友病患者の平均死亡年齢は1968年までは20歳前後で、死亡率は人口100万対0.9前後であり、次第に減少傾向を示していた。1971年より死亡率は再び上昇し始め、1978～1983年にピークに達し、以降減少している。数字でみると男子は人口100万人対1979～1981年は0.7、1983～1985年は1.1、1987～1989年は3.3で、10年間で4.7倍となった。女子は殆ど変わらなかった。年齢は10～39歳が6～7倍と高かった。

1970年代からエイズは流行しており、10年以上遅れて血友病患者にエイズが合併し始めた。血友病患者の死因は1987～1989年では、エイズ関連死が55%、循環器疾患31%、出血23%であり、以前に比べてかなり変化している。平均死亡年齢は1975～1981年まで、15～20歳までの若年に多かった。1982年より若年者の死亡も減少、次第に高齢化、1986年には40歳前後となり、1989年には60歳に達した。最近5年間で余命が2倍に延長したわけである。この間の血友病の死亡者は、エイズ感染と未感染者の割合が383対470であり、そのうちエイズ感染者の死亡率は55%であった。1985年～1990年にかけて、輸血用血液の検査法が変わり、治療法も改善されたので、感染者も死亡者も激減した。輸血によるエイズ感染とエイズ発症の潜伏期間は6.5～11年と推定されている。治療を含むエイズ対策を実施の患者は今後も発症の恐れがある。

一方、輸血によるB、C型肝炎の合併については、肝炎死亡が同じ10年間に患者間で3倍に増えていた。B型肝炎対策は大きく改善されたが、C型肝炎は有効な治療法の開発が遅れており、肝硬変、肝癌への移行率も高いので問題になっている。

日本でのエイズ感染

日本でもエイズ感染は大問題となった。2004年の研究班の調査では、男の血友病Aは合計4,051例のうちエイズ感染生存者は636(15.7%)、非感染生存者3,391(84.3%)であった。これは米国よりはるかに低率である。なお、エイズ感染者の累積死亡数は448(約20年間)で多くはない。しかし、2008年でも死亡数は27例あるが、経時的にみて増加の傾向はない。日本の血友病A患者は米国の患者に比べ、症状は平均して軽く、死亡率も高くないことを付記する。

日本の血友病に軽症者が多い理由はわからないが、体位、体格、栄養、代謝、日常生活行動傾向などが関連するという仮説がある。島尾忠男はBCG接種を受けた国々では感染率が低い事実などから、BCG免疫があれば、重症化しにくいのではないかと推定している。(結核 89:2 2015)

一方 2007 年の肝炎合併は血友病 A 生存男患者 4,132 例中、HCV 合併は 2,086 例 (50.5%)、未感染 1,103 例 (26.7%) 不明は 970 例である。不明を除くと患者の 65%が感染者であった。肝炎関連死亡も、エイズ感染が合併すれば、非感染者より高くなる。

また、肝炎の治療の進歩に伴い死亡率は低下してきている。日本は肝炎が高率な国であり、輸血により高率に感染したわけであり、血友病患者にとっても相当大きな問題であった。

附：血友病対策の動向

最近出版された白幡らの著書をみると、眼を見張るような研究や治療法、予防対策の進歩に驚く。直接医療でも副作用の少ない薬剤の開発や、薬剤の抑制因子の予防法も改善されている。医療保障だけではなく、自宅で療養する患者への地域トータルケアシステムが出来上がっており、病診連携、医師、看護師、臨床心理士が連絡してどこでも迅速に対応できる仕組みが出来上がっていた。公費負担制度の確立もあり、高齢者サポートシステムのほか、患者会の全国組織があり、国内ばかりでなく、国際的にも連携をとって問題解決に当たっている。もちろん問題点は多いが、誠に、診断・治療、社会的ケアシステムが充実し、対応している疾病は少ないと思う。医学のみならず、精神心理的、社会的問題が多い病気であり、充実した態勢は大きく評価できる。エイズや肝炎などの事件により政府の対策が強化されたのも追い風だった。こうした対策で伝染病死亡が減少、寿命が延長しているので、対策は世界各国のモデルとして活用できるものと思われる。

環境要因が血友病の発生を遅らせ、寿命の延長と関連している。さらに発生機序の解明が進めば、保因者でも普通人と変わりのない人生を歩むことができることであろう。出生後の epigenetic changes についての研究の進展を期待している。血友病に対する新しい知識の普及や、さらなる充実した社会福的対策が期待される。

謝辞

血友病の最近の研究成果については、齋藤英彦名古屋大学名誉教授から種々ご教授いただき、心から感謝申し上げる次第である。

参考文献

1. 吉田邦男：血友病の疫学—日本の血友病並びに類縁疾患に関する全国の実態調査 昭和 51 年度厚生省心身障害研究—小児慢性疾患に関する臨床的研究—小児血液疾患の臨床的研究班（班長 吉田邦男）報告書コピー 昭和 52 年。
2. 日比野進 監修：安部英，飯島宗一，内野治人，木村喜代二，島峰哲郎，高久史磨，花岡正男，編集幹事：太田和雄，平野正美，廣田豊，山田英雄 編集：血液学 丸善株式会社 昭和 60 年。
3. 松岡松三：臨床血液学 南江堂 第 1 版第 2 刷 1977.

4. 高久史麿：臨床血液学入門 広川書店 昭和 51 年.
5. 柴田昭 監訳：ウイントロープ 血液学の源流 II 一血液型・白血病・輸血の物語—Wintrobe M.M. : BLOOD, PURE and ELOQUENT McGraw-Hill 1980 西村書店 昭和 57 年.
6. 福井弘, 田中一郎：血友病の疫学. 藤巻道男, 長尾大 編：血友病の診療 7~16, 宇宙堂・八木書店 1933.
7. 血液凝固異常症全国調査運営委員会：血液凝固異常症全国調査報告書 まとめ(概況) 平成 17 年, 18 年, 19 年, 20 年, 21 年.
8. Chorbe TL, Holman RC, Strine TW, Clarke MJ, Evatt BL: Changes in longevity and causes of death among persons with hemophilia A. Am J Hematol 1994; 45 : 112-121.
9. Kasper CK, Lin C: Prevalence of sporadic and familial haemophilia. Haemophilia 2007; 13; 90-92.
10. Bennett CM, Boye E, Neufeld EJ: Female monozygotic twins discordant for hemophilia A due to nonrandom X-chromosome inactivation. Am J Hematol 2008; 83; 778-780.
11. 白幡聡. みんなに役立つ血液病の基礎と臨床 医薬ジャーナル社 2009.

多発性硬化症

環境要因（地域・人種・移民）、自己免疫、遺伝子の関与と治療への道

多発性硬化症は脳に病変があり、遺伝的素因がベースにあるとされている稀な疾患で、1950年代には日本では医師の間でもあまり知られてなかった。もともと、欧米諸国ではかなりの頻度で報告されていた。1960年代になり、この病は環境要因によっても頻度が変わることが報告された。つまり何らかの予防が可能なのである。

筆者は1972年に、厚生省特定疾患調査多発性硬化症研究班の全国患者調査結果を見て、遺伝性疾患といわれるのに、環境要因の関与が明らかなのに驚き、疫学研究が必要と感じた。そして、発表された本症の50年間の発生頻度・分布を検討してみると、明らかに生活環境要因によりかなりの変化を示していることがわかった。その後、2017年12月、東京大学のモデル実験動物研究で、本症が自己免疫で発症するとの発表がなされ、さらに、名古屋大学の動物実験で、多発性硬化症の遺伝子治療に成功している。つまり、1970年当時は原因不明の難治な神経疾患であったのが、発生機序の解明や、治療法の道が開かれていたことに再び驚いた。疫学・予防医学研究者としてはこの疾患について紹介するのは、将来の疫学研究の展開を期待したいからである。専門家でない筆者の記述は未熟であるが、少なくとも疫学者の関心を高めたいと思ったからである。

1972年以降の厚生省特定疾患調査研究の成果

厚生省特定疾患調査研究班では、患者の治療費が国庫負担となり、患者が、長期間治療を継続できるので、患者の長期観察が可能となった。したがって全国調査以降、研究が急速に進んだわけである。

さて、この全国患者調査では、稀だと思われた患者数が931例も報告されている。また、その後の調査で、有病者数は2,232例に増加していた。そんなに稀な疾患ではなかったわけである。

多発性硬化症の病態

1970年前後までの報告では、患者の大部分は視力障害（視力低下、眼痛など）からはじまり、異常感覚、運動麻痺、有痛性痙攣があり、記憶障害もあると報告されていた。病状は一旦寛解するが、やがて再発し、また寛解する。これを繰り返す例が多い。病状は漸次悪化し、心身障害もひどくなり、介護が必要になる。治療はステロイド療法が有効であるが、一時的な効果であり、根治は難しかった。発病は青年期から成人期であり、観察できた患者の病悩期間は10～15年であった。

病理学的所見は、脳および脊髄・視神経の白質部に脱髄を示す病巣があり、グリア細胞が増殖することもあり、特異的な硬化性変化を示した。この硬結病変は漸次増加し、時間とともに複雑な多発病巣を形成する。しかし軸索や神経細胞の変化はほとん

どない。病巣は脳脊髄の広汎な部位に散発するので、症状は多彩となる。初発は約半数が急性発症であり、半数は多様である。発症後は寛解と再発を繰り返しながら悪化することはすでに述べた。

1830年頃、英国の Carswell, R (病理学者) が最初の症例を発表した。1860年代には有名な Charcot, JM がこの病を独立疾患としたが、患者数が少ないので、研究は遅々としていた。第2次大戦が終了すると、欧米各国で症例報告が増加し始め、1960年代には疫学研究も行われた。発症や経過に環境要因の関与が明らかになった。疫学調査によるこの病の頻度、有病率は、地域差が大きいこと、民族差が目立つことが分かった。例えば、欧州北部の国々の有病率は10万対60～80であったが、南欧各国は30～40と低い。米国でも北部の州で頻度が高く、南部は低率で、地域についての南北差は欧米で観察されている。1962年には、Alters らがイスラエルで研究、多発性硬化症発生頻度は移民の出身国で異なることが分かった。出身国での多発性硬化症の頻度が高ければ、イスラエル移民後にも有病率は高く、低ければ低かった。その後、オランダや南アフリカ、ハワイ、オーストラリアなど移民の多い地域でも観察され、やはり出身国の頻度に応じて有病率は異なることが確かめられた。地域環境要因の大きな関与を示唆したわけである。

生育地による発生頻度の影響

発生頻度が生育地と関連があるので、何歳まで生育地に住むと発生頻度が決まるかの調査がなされている。Alters と共同研究者の Kurtzke は、大集団での検討が必要と考え、指標として死亡者の分析を始めた。1960年代の米国では、死亡診断に手術記録や剖検録の記入や国際死因分類の正確さが要請され充実していた。死亡者の性、年齢、人種、出生地、米国移民の時期、年齢、死亡時居住地などがもれなく記載されている。信頼度が高くなった死亡診断書について、疫学的研究が始まった。Kurtzke は米国全州の1959～1961年の3年間の多発性硬化症死亡者を集計し、その診断の精度を確かめながら、地域別頻度や移民要因を検討した。結果は、多発性硬化症死亡率はほぼ10万対0.8であり、死亡者の年齢別分布は、15歳以下は稀で、加齢とともに増加し、45歳で横ばいとなり、64歳以降で減少する傾向を示した。平均余命は短かった。女子の頻度は男子よりやや高く、白人は非白人より少し高かった。地域別には米国北部の州はおしなべて高く、南部各州は低く、その境界は北緯37度前後であることが推測された。さらに、出生地は米国北部であり、その後南部に移住したものの発症頻度は低下していること、逆に南部出生者で北部へ移住したものは頻度が高くなっていた。移動時や移民時の年齢の影響は、15歳前後、つまり思春期が問題であった。critical age を見つけたのである。その後 Alter はハワイの移民でも検討、15歳が頻度の変化の境界と報告している。大きな発見であった。

発症頻度が生育地の緯度で規定されることは重要である。南北の差は、寒暖、そして地勢・気候、紫外線などの影響が考えられ、また幼少時の流行病のまん延、地域特

有の食生活住居など生活環境の相違が検討された。一方、この病は自己免疫病とされているので、関連要因として、特に、幼少時の感染症罹患歴、特にウイルス疾患が注目された。感染症で臨床的治癒となっても、かなりの期間たって脳神経症状を発症する疾患があることも分かっていた。その後は、これ以上の知見は報告されなかった。発病までにかかなりの長間があり、それだけに関与する要因数が多く、それらは複合して作用するので単純な病像ではなかった。自己免疫性疾患そのものも成立機序はよくわかってない時代であった。

1970年頃までの日本の研究

日本では明治時代に三浦謹之助がドイツの学会で、この病は日本では「sehr selten」と発言されていた。そして1950年でも、この病は日本にはないと報告されていた。一方、視神経脊髄炎（Devic型）という症例が1949年に報告されており、1958年には沖中らが、過去65年間の臨床診療記録を精査し、多発性硬化症とその関連疾患として270例を報告しており、日本でも稀ではないこと分かった。その内容は、多発性硬化症66例、視神経脊髄炎175例、Shilder病4例、その他（分類不能）29例であり、視神経脊髄炎が65%を占めていた。もっとも65年間で両者を合わせて241例であり、やはり頻度の低い疾患だったといえよう。

外国の研究に刺激され、わが国でも1960年代から研究が増加し、特に九州大学黒岩義五郎が精力的に研究を展開していた。そして、彼は、緊急な対応を要する病として、特定疾患としての研究を強く要望をしたのである。

1972年の全国調査での患者数

多発性硬化症研究班でも他の特定疾患と同様に、全国患者調査が実施された。第1次の調査では、約1,000例の診療患者が報告されたが、潜在患者の存在も含めて、有病患者数は、1000～2,000例と推定された。有病率は10万対1.9～2.3となる。この数字は欧米に比べ極めて低率である。なお、第2次調査では、1,084例の患者報告があり、型別分布では、多発性硬化症確実例が約47%、疑いが33%、Devic型（視神経脊髄炎）8%、その他が13%であった。疑い例については再調査がなされ、殆どの症例は多発性硬化症と認定された。

初発症状を見ると、視力障害で始まるものが多く、これは欧米の所見とは異なっていた。初発年齢は平均33歳、約半数が20～40歳で、かなり発症年齢は遅かった。前駆症状なしに発症するものが半数、また、家族同居人からの発症は2%で、高率とは言えなかった。

研究班でも長年診療に従事していた研究員は、各地から集まる患者の診断精度に信頼感を持っていなかった。それで、独自の調査が試みられた。その結果は全国調査とほとんど変わりはないので、全国調査の情報を信頼して解析が行われることとなった。回答を寄せた全国の医師は研究班からの指導情報を理解し、正確な診断をして

いたことが分かった。専門医がこの疾病の診断精度を疑ったのは、当時は専門医の数が少なかったからである。神経内科医が増え始めたのは1960年代であり、神経内科医でも1970年代初めには多発性硬化症の診断は容易ではなかったという。症例も少なかった。1972年の全国患者調査結果は信頼がおけることがわかり、地域別に有病率の南北差を見たが、欧米各国ほどの差はなかった。1972年の推定有病率は100万対7.8であり、欧米各国に比べ低率であった。もともと、後の調査で、鹿児島や沖縄など南部地域では多少低率であることが明らかになった。多発性硬化症は亜分類もされたが、亜型別にも差は小さく、環境要因の影響は検討されていない。

発生患者数と死亡数

全国患者調査からは、発生頻度は正確には推定できない。ただ報告例1,084例（男481、女602）には診療開始時の記載があり、それをベースに検討すると、調査時の1972年から5年前の1968年までは毎年約100例前後が受診しており、これが新発生患者数を反映しているかもしれない。死亡数は少なかった。研究班では、潜在患者を含め、毎年200例くらいの発生があるとの推定をしている。人口10万対0.2に当たる。

1,084例中の死亡は90例で、ほとんどが受診後1年以内の死亡であった。これは約9%で高くはない。この患者群は1年から20年以上にわたる経過を持つ患者で構成されており、正確な死亡率の計算は難しい。一方、わが国の死亡統計を見ると、多発性硬化症の死亡数は1970年代は年間60～80例、1980年代が60～80例、1990年代は50～75例、2000年代前半が50～85例で、あまり変化はなかった。全人口に対する年齢調整死亡率は、1980年までは10万対男0.6～0.7、女は0.7～1.0、1990年代では男は0.2～0.39、女は0.4～0.65で、低くなっている。治療法の影響はこの資料からは検討できなかった。なお、多発性硬化症患者が他の疾患で死亡した場合については検討されていない。正確な死亡状況は、多発性硬化症患者全体の長期追跡調査が必要で、患者を中央で絶えずモニターをつづける必要がある。これは当時のわが国では難しかった。人権問題も考えねばならぬからである。欧米諸国では患者登録は非常に有用として、多くの疾病で実施されていることはわが国としても等閑視できない問題である。

有病者数については別の調査報告がある。医療機関で特定疾患の公費補助を受けた患者について、厚生省保健医療局結核難病課が調べると、患者数は1983年で1,378例、1992年は4,185例、2000年は8,786例、2010年は14,227例、2011年末では16,140例と年々かなり増加していた。稀な疾患とはいえなくなったといえる。調査研究班の報告患者は治療継続患者が主体であるのに対し、厚生省の調査では、軽症患者、寛解した患者、短期に転院した患者などが含まれていたからである。最近15年間の死亡数は957例であり、年間にして64例と少ない。死亡数は減少しているかもしれない。これらの資料を総合的に考えると、新発生患者は増加しているとするのが妥当と思われる。また1960年以後の出生者に本症患者が増加、特に女性患者の増加が著しいので、発生要因の変化を検討せねばならない。

アジアの国々の多発性硬化症

アジア諸国の多発性硬化症についてもわが国と同一診断基準で調査されている。黒岩の報告によれば、各国とも例外なく頻度は低率で、わが国と同様なレベルであった。専門医の少ないことも問題であるが、それを考慮しても低率と推定された。なお、ハワイでもアジア系人種は白人よりも低率であった。有病数は増加の傾向にあるようである。なお、中近東諸国の有病率はかなり高く、この頻度はアジアと欧米の中間値に当たるのも注目される。

患者数や臨床疫学像の年次推移

わが国の有病者数は、調査研究班の研究開始から 20 年間、あまり変化はなかったが、1990 年前後から明らかに増加が目立つようになった。調査研究班の 1982、1989、2004 年の全国患者調査結果をみると、1982 年は 1,518 例、1989 年は 1,270 例であったが、2004 年は 1,889 例となり増加がみられている。これらのデータから推計すると、有病者数は 1972 年の約 2,000 例から 1989 年には 3,700 例、2004 年は 9,900 例と推計されるので、30 年間に約 5 倍である。女性患者の増加が目立つことは前述した。ただ、平均発症年齢は 32～33 歳で変わらない。1990 年ごろから特に新受診例が増加してきた理由はわからない。病態の変化もみられる。

この間、治療法は非常に改善しているので、その影響は検討せねばならない。一方、各地域でおしなべて死亡率は低下している。早期に発見され、治療を継続する患者が増加、寛解した患者も多いことが考えられる。なお、治療後の経過を検討した資料では、再発例でも 30～40%は進行抑制が観察されていた。予後の改善は重要な知見である。

発生要因について

1970 年以降にも多くの研究があるが、ここではごく最近の情報をまとめた越智の報告を要約して記述したい。越智は、「説明しうる単一の環境要因や遺伝要因はまだ明らかではない」と前置きしているが、各種環境要因の重要性を強調している。関連発生要因として、1. EB ウイルス感染、2. 血清ビタミン D 濃度、3. 喫煙、4. 食生活の変化、5. 幼少時に感染暴露が低い時代の生活環境、いわゆる衛生環境、6. 食生活の変化による腸内細菌叢の変化、などを上げている。

一時は「はしか」罹患が発症と関連するとされていたが、多発性硬化症の頻度分布と一致しないので否定された。感染症では、EB ウイルスとの関連である。両者の罹患状況には密接な関連があり、また、5 歳以下で EB ウイルに感染したものに後年、多発性硬化症のリスクが高い報告がある。EB ウイルス感染は免疫機能への影響が大きく、特異的 CD4 陽性 T 細胞の髄鞘抗原への反応や、中枢神経障害が明らかになっており、また EB ウイルス感染 B 細胞は神経細胞の免疫機能を障碍すると報告されている。

高緯度の地域に住む人に有病率が多いので紫外線暴露との関連が指摘された。わが国の調査でも、軽度であるがその傾向は認められ、紫外線暴露は除外できない要因と考えられる。これと関連して、多発性硬化症患者は血清ビタミン D 濃度が低い報告がある。吉良は関連遺伝子としてビタミン D-receptor b allele、ビタミン D-binding protein cordon 416、420 と関連があることを確かめている。一方、紫外線暴露は別の作用機序として取り扱うべきとの意見もあった。

喫煙は発病リスクも再発リスクも高めるとの報告は少数であるが出ている。さらに確認されねばならぬ要因である。

食餌要因も無視できない。日本の食生活は急速に欧米化しており、多発性硬化症患者頻度は、肉食の多いものに高く、魚中心の食事群では低いという報告があるからである。わが国では、1960 年以降の出生者に本症が増加しており、その当時から特に西欧型の食事摂取が増加している。女性に患者の増加が多いことも、食餌中の動物性脂肪の増加、野菜摂取の減少との関連を裏づけるとしている。

吉良は、わが国の多発性硬化症を展望し、わが国やアジア諸国では視神経・脊髄病変が多く、発症年齢が欧米より高年であるのが特徴であったが、最近は古典的な多発性硬化症の患者が増加、また、女性患者の増加が著しい。新発症患者が 1960 年以降の出生者で高いことと関連して、どうい生活習慣と関連するかを明らかにせねばならないとしている。

衛生環境は感染症との関連で重視されている。幼少時の感染暴露が減少すると免疫系の発達が不十分となり、成人期に自己免疫病を起こしやすくなるという考えである。わが国は清潔さに敏感な国民であり、戦後、幼少時の感染症罹患が激減し、それが免疫機能の発達に影響があるというのである。なお、食生活では、腸内細菌叢の変化が T 細胞に影響を与え免疫系の対応が変化するとの学説もある。これも幼少時の食生活と密接に関連する要因である。

遺伝的要因についても多くの研究が積み重ねられてきている。しかし、本症の家族内発生はそれほど高くはない。欧米白人での調査では、一卵性双生児では二卵性に比べ明らかにリスクが高かった。もっとも環境の影響もあると付記されている。遺伝子関連の研究では、HLA 遺伝子の DRBI#501 など、いくつかの遺伝子との関連が報告されている。HLA 遺伝子は発症の様式や臨床的特徴に影響を与えているという。一塩基多形 (SNP) の解析では、非 HLA 領域で 110 もの疾患感受性遺伝子 (SNP) が見つかっており、T 細胞と関連するインターロイキンとの関連の報告がある。今後の研究に期待される。

民族差、地域差については注目される外国の 2 つの論文を紹介する。Alter らの 2006 年の論文は、イスラエルでの研究である。人口 600 万の小国であるが、医療保険制度は整っており、専門医も多く、詳細な国勢調査データがあり、それに多発性硬化症登録制度が 1960 年から継続されており、疫学研究には最適の国である。ここで、2004 年までに登録された総患者数は 5,294 例、そのうちの生存者 3,297 例を対象に研究さ

れた。結果は、イスラエル生まれのユダヤ人、アラブ人、欧州からの白人移民、アラブ諸国からの移民別に有病率、新発生率を比較すると、全年齢訂正有病率は、母国生まれのユダヤ人が10万対61.6、欧米生まれ移民ユダヤ人53.7、アラブ・アフリカ人移民27.9、キリスト教徒アラブ人35.3、モスLEM・アラブ人は27.9、ゾルーズ（モスLEM・シーア派・過激派）、ベドイン人移民は14.7であった。ユダヤ人とアラブ系の差は大きい、同じアラブ人でも宗教で差がある。診断レベルに多少差はあるが、同一地域でも民族差が小さくなかった。一つの要因として、多発性硬化症患者は皮膚がんが少ないことに注目している。これは紫外線暴露が少ないことやビタミンD代謝と関連するというのである。自己免疫疾患については、発症と関係のある感染症暴露に関しては、本症患者は幼少時の感染症暴露歴が対照に比べ、より年長で経験しているものが多く、幼少時の感染率は低い。また、幼少時感染は家族の児数が多いほど高い。アラブ系では家族ごとの児数が多いので、幼少時感染率は高くなるが、ユダヤ系は児数が少なく、感染率が低い。これは本症罹患に幼少時の家族構成や生活要因が関連するのではないかとっている。

疫学データのメタ解析

デンマークの Koch-Henriksen は 2010 年、多発性硬化症の地域特性を再検討するため、1965 年以降に報告された英文論文 1,887 を検討し、罹患率、有病率を取り扱った 226 論文をメタ解析している。最初に、欧米に高くアジア諸国に低い有病率の傾向を確認している。欧米では居住地域による頻度差は大きいこと、有病率は緯度により直線的に頻度は上昇する。しかし、オーストラリア、ニュージーランドでは緯度による上昇傾向は小さい。新発生率は欧米でも経時的に横ばいであり、緯度差はなかった。一方、オセアニアでは、年次別に見ると有病率の傾向は緩やかな上昇を示したが、新発生率の上昇傾向はより小さかった。つまり新発生率の増加は大きくないが有病率増加は多かった。注目すべきは欧米女性の罹患率の上昇であり、女対男の比は 50 年間で 1.3 倍から 2.2 倍となり、緯度の高い北部では女性の増加が大きく、南部では低かった。女性の生活習慣はこの 40 年間大きく変化しており、職業、晩婚、出産年齢の上昇、喫煙、肥満などの要因との関連が疑われている。緯度差も重要で、居住地域や生活環境要因の変化との関連が大きいとっている。

自己免疫疾患について

人は外部要因に対して、自然免疫系を持っている。免疫応答は病原体やダメージを受けた細胞に発現するが、健全な細胞には出ない。脳脊髄は血液脳関門があり、外部からの障害要因の侵入を防いで炎症は発生しにくい。しかし、異常な状態になり免疫寛容が破たんすると、正常な免疫防御が破壊されて、脳脊髄でも炎症が起こる。これが自己免疫性疾患で、多発性硬化症はその一種というのである。脳脊髄という外部からの遮断されている部位で、外因による炎症はあってはならない部位であるが、そこ

の炎症が起こるのである。

自己免疫性の炎症発症機序は、わが国でも解明されつつあり、2015年12月、東京大学の病因・病理学専攻、免疫分野の研究グループは、動物実験であるが多発性硬化症発症の機序を分析した。それまでに分かっていることといえば、生体がある病的状態になると、白血球などの炎症性細胞から分泌されるサイトカインにより、中枢神経系のグリア細胞表面にMHCの発現が誘導され、免疫反応が起きる。東京大学のグループは、免疫性脳脊髄炎（EAE）のマウスを用いて実験、病原性T細胞が発現するサイトカインRANKLが、中枢神経のアストロサイトを刺激してケモカインを放出させる。そのケモカインにより多数の免疫細胞が血液脳関門を通過して脳内に誘導され、炎症が起きるということを発見した。またRANKLの低分子阻害剤を経口投与すると、この機序が抑制され、炎症を防ぐことができる。T細胞だけでRANKL遺伝子を破壊したマウスでは発症率も病態の進行も強く抑制できる。アストロサイトにはRANK受容体が発現しており、病原性T細胞はRANKLを介してアストロサイトを刺激し、ケモカインを出させる機序などを確かめた。アストロサイトのRANK受容体を欠損させたマウスでは発症を抑制している。Matteo M. Guerriniらによる報告である。

もう一つは、名古屋大学での研究である。2016年4月、「ヒト乳歯髄幹細胞の細胞培養液を使った新しい多発性硬化症の治療法開発」が発表された。頭頸部感覚器外科学講座・額顔面外科学/咀嚼障害制御学の下島千明、山本朗仁、竹内英之らは、ヒト乳歯髄幹細胞の培養濾液を多発性硬化症の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）の症状極期に単回静脈投与をすると、神経麻痺症状が劇的に改善した。同培養液の主要成分である分泌性シアル酸認識レクチンSiglec-9の投与のみでも、EAEの麻痺症状を改善できた。つまり、EAEで歩けなくなったマウスの歩行機能が回復したのである。衝撃的な発表だった。実験動物とはいえ、あの難病を一気に治す治療法につながり、近い将来人でも治療が可能になると期待されている。

治療薬

前記の薬物は、市販の薬剤にするには約3年を要するといわれる。この研究グループは、損傷した神経組織の治療薬の研究に取り組んでいた。この薬剤は他の神経難病にも有用という報告もある。期待される治療法である。これらは分子生物学的研究の進歩による成果で、今後の成果が期待される。

さて、発生機序がわかり、治療法や予防法ができて、実際の患者が救われるにはさらに長期間の努力が必要である。それはスモン病の治療体制の経過を見てもわかる。治療のほか、介護などの充実で日常生活を苦痛なしに過ごさせる社会的な対策が不可欠である。これには大きな予算を必要とするので、医療行政面の対応が必要となる。

まとめ

病態も治療も全く分からなかった多発性硬化症が、学際的研究で自己免疫病とされ、

治療だけでなく予防法も確立されつつある。自己免疫病の研究はまだ十分でなく、宿主、環境要因の複雑な相関、また時代とともに変化するので、解決にはまだ時間がかかりそうである。原因不明の難病に解決の道が開けたことは、医学・医療の信頼を高め、未来にさらなる希望をもたらしたわけである。

謝辞

ご助言賜った高橋昭名古屋大学名誉教授に心から感謝申し上げる。

参考文献

1. 特定疾患疫学調査協議会：厚生省特定疾患全国疫学調査報告書 一次調査分(第二報) 昭和 48 年 10 月二次調査分, 昭和 49 年 3 月 東大保健学科疫学教室.
2. 黒岩義五郎, 近藤喜代太郎 編：神経疫学 医学書院 1976.
3. Hayakawa N, Kurihara M: Mortality Statistics of Intractable Diseases in the World Epidemiology of Intractable Diseases Research Committee, MHW Japan 1984.
4. 厚生省特定疾患調査研究班(班長 植松稔)業績抄録：疫学編 (2) 昭和 50～51 年度 1978.
5. 厚生省特定疾患年病の疫学調査研究班(班長 青木國雄)：発生要因に関する年病疫学調査の概要 難病の疫学研究に関する文献の一覧表 1983.
6. McHenry LL Jr. 著, 豊倉康夫 監訳, 萬年徹・井上聖啓 訳：神経学の歴史 ヒポクラテスから近代まで 医学書院 1977.
7. Alter M, Halpern L, Kurland LT, et al.: Multiple sclerosis in Israel. Prevalence among immigrants and native inhabitants. Arch Neurol 1962; 7: 253-263.
8. Kurtzke JF: An epidemiologic approach to multiple sclerosis. Arch Neurol 1966; 14: 213-222.
9. Dean G: Annual incidence, prevalence, and mortality of multiple sclerosis in white South-African-born and in white immigrants to South Africa. Br Med J 1967; 2: 724-730.
10. Southerland JM, Tyrer JH, Eadie MJ: The prevalence of multiple sclerosis in Queensland, Australia. A field survey. Acta Neurol Scand 1966; 42: S57-S67.
11. Alter M, Leibowitz U, Speer J: Risk of multiple sclerosis related to age at immigration to Israel. Arch Neurol(Chicago) 1966; 15: 234-237.
12. Dean G, Kurtzke JF: A critical age for the acquisition of multiple sclerosis. Trans Am Neurol Assoc 1970; 95: 232-233.
13. Kurtzke JF, Kurland LT, Goldberg ID: Mortality and migration in multiple sclerosis. Neurology 1971; 21: 1186-1197.

14. Alter M, Okihiro M: When is multiple sclerosis acquired? *Neurology* 1971; 21: 1030-1036.
15. Okinaka S, Tsubaki T, Kuroiwa Y, et al.: Multiple sclerosis and allied diseases in Japan Clinical characteristics. *Neurology* 1958; 8: 756-763.
16. 高橋昭教授からの私信
17. Kuroiwa Y, Shibasaki H: Epidemiologic and clinical studies of multiple sclerosis in Japan. *Neurology* 1976; 26 (part 2): 8-10.
18. 土井由利子, 横山徹壘: 難病の死亡統計データブック: 厚生労働科学研究難治性疾患克服事業 特定疾患の疫学に関する研究班(班長 永井正規) 2006.
19. 中村道太郎, 祖父江逸郎 他 編集: 難病を巡って-ケース/スタディから- 愛知県医師会 1985.
20. 稲葉裕, 大野良之, 柳川洋: 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班プロジェクト研究報告書 1991.
21. 大野良之, 田中平三, 中谷日呂樹 ほか: 難病の最新情報 疫学から臨床・ケアまで 南山堂 2000.
22. Detels R, Visscher BR, Malmgrn RM, et al.: Evidence for lower susceptibility to multiple sclerosis in Japanese-Americans. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 303-310.
23. 辻省次 総編集, 吉良潤一 専門編集: 免疫性神経疾患 病態と治療のすべて 中山書店 2016.
24. Carlyle LP: Multiple sclerosis: a geographical hypothesis. *Med Hypotheses* 1997; 49: 477-486.
25. Gusev E, Boiko A, Lauer K, et al.: Environmental risk factors in MS: a case-control study in Moskow. *Acta Neurol Scand* 1996; 94: 386-394.
26. Bansil S, Singhal BS, Ahuja GK, et al.: Multiple sclerosis in India: a case-control study of environmental exposures. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 90-95.
27. McMichael AJ, Hall AJ: Does immunosuppressive ultraviolet radiation explain the latitude gradient for multiple sclerosis. *Epidemiol* 1997; 8: 642-645.
28. 越智博文. 多発性硬化症. In: 辻省次 総編集, 吉良潤一 専門編集. 免疫性神経疾患 病態と治療のすべて. 中山書店; 2016. p222-236.
29. Lucchinetti CF, Kiers ML, O' Duffy A, et al.: Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. *Neurology* 1997; 49: 1413-1418.
30. Kira J: Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* 2003; 2: 117-127.
31. 田中正美: NMO spectrum について. *神経内科* 2012; 76: 5316-53.

32. Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, et al.: Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler* 2009; 15: 159-173.
33. Dyment DA, Sadnovich D, Ebers GC: Genetics of multiple sclerosis. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1693-1698.
34. Tienari PJ, Kuokkanen S, Pastinen T, et al.: Golli-MBP gene in multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol* 1998; 81: 158-167.
35. Alter M, Kahana E, Zilber N, et al.: Multiple sclerosis frequency in Israel's diverse populations. *Neurology* 2006; 66: 1061-1066.
36. Koch-Henriksen N, Soerensen PS: The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010; 9: 520-532.
37. Guerrini MM, Okamoto K, Komatsu N, et al.: Inhibition of the TNF family cytokine RANKL prevents autoimmune inflammation in the central nervous system. *Immunity* 2015; 43: 1174-1185.
38. Shimojima C, Takeuchi H, Jin S, et al.: Conditioned medium from the stem cells of human exfoliated deciduous teeth ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2016; 196: 4164-4171.

サルコイドーシス

半世紀の研究成果と病因の発見

はじめに

サルコイドーシス（サ症）は20年以上の学際的研究でも病因は確定できなかった疾患である。しかし思いもかけず1999年になり、ある細菌が原因であることが突き止められ、病理発生機序の大部分が矛盾なく説明できるようになった。この発見された細菌は、1970年代から1980年代に、すでにサルコイドーシス調査研究班で原因の一つとして、分離、培養され、動物実験もなされていた細菌、アクネ菌であった。当時は人体の皮膚に常在する無毒な菌とされていたことや、混合感染と考えられて、因果関係は乏しいとして病因から除外されていた。国際的にも論議されたが、病因とは考えられないという結論だった。

1999年には新しい研究方法が適用された。そして、サ症起炎菌と判断せざるを得ない結果が得られた。その上、この細菌は、サ症以外の多くの疾病の原因となることも分かった。畏友、サ症調査研究班の故細田裕博士は、共同研究者とともに半世紀にわたり病因追及を続け、この細菌も検出されていたのに、この報告を見ずに他界された。細田班長の研究を支えた私ども同門の故山口百子博士もこの結果を聞かれれば、意外と思われると同時に、患者のことを考え、さぞかし安堵されただろうと万感胸に迫った。ここで、当時研究に協力したものの一人として、この研究成果を取り上げ、故人の思いに応えたいと考えた。

病因を筆者が知った動機

筆者がサ症研究から離れて30年経過した昨年、高齢の知人がサ症で死亡した。いろいろな思いが頭をよぎり、その後のサ症研究の状況を知りたく思った。調べ始めて驚いたのは、原因の起炎菌が発見されており、それを検証する多くの研究が発表されていたことである。

過去のサ症調査研究班の成果としては、サ症成立に関する多くの要因を明らかにしてきたが、決定的な要因は明らかにできなかった。サ症の初期の病変は肉芽腫形成であるが、この病変態は大部分の症例で短期に消失する。その後再発する例もあるが、高率ではなかった。しかし、再発患者は長い経過をとるものが多く、その病態は個々の患者でかなり異なる経過を示した。サ症の病変成立、進展、予後など、その全貌は膨大な内容は明確に記録されている。しかし、病因は確定できずに最初の16年の研究は終わった。その厚生省サ症調査研究班の研究業績を振り返り、主要な所見を記述し、1999年の起炎菌発見の研究経過について触れたい。

確定した起炎菌は1980年代にすでに研究班で発見されていた

1970年代に分離・培養され、原因として検討されていた多くの病原菌のうち、アクネ菌も精力的に検討されていた。この細菌は、人の皮膚に無数に常在する人と共生している細菌であった。皮膚の「あか」が剥離すると、外界に拡散され、人がいる場所にはどこにでも検出できた。また正常人の分泌物、臓器・組織からもかなりの率で検出されていた。したがっ

てサ症病巣から分離・培養されても、直接の病因とは断定できなかつた。動物実験も実施、病原性があることを確かめていたが、かなり弱い毒性だったこともあり、断定できなかつた。サ症調査研究班員である阿部、細田、岩井らによる長年の研究成果であったが、当時の検討では、「因果関係あり」との結論は出なかつた。この研究とは別に Y. Ito (新潟大学) は同じ時期にこの菌をサ症から分離・培養し、1980 年にサ症国際学会で病因の疑いありと発表した。国際的にも問題にされなかつた。アクネ菌自体の特性についての当時の研究は未熟であったことも原因していた。若い人の顔面にできる悪性にきび(尋常性狼瘡)とアクネ菌の関係は明らかになっていたが、その発症機序は十分解明されていなかつた。サ症病変から分離したアクネ菌も他の部位からのアクネ菌も特性はほとんど変わらないというのが当時の見解であり、それも病因から除外された一因であった。以降のサ症調査研究班の研究は、特異的な病理像、異常な免疫反応、宿主要因としての体質・遺伝などの研究に重点が向けられていた。

人から人への感染

アクネ菌については、青年の顔面にできる悪性のニキビの原因であったが、人から人へ感染するという報告はなかつた。サ症には患者の家族集積性は観察されていたが、低い頻度であり、母子間の集積はあっても、父子間の集積性は稀であり、夫婦間感染は極めて稀であった。

サ症研究小史

ここで、サ症という病の病態、研究の歴史的経過などを手短かに紹介する。

サ症は比較的新しい病で、19 世紀半ばに皮膚病(結節性紅斑)として欧州で散発し、1899 年、Baech はその組織像が肉芽腫に似ていることから「サルコイド」とよんだ。その後病変は皮膚だけでなく、眼、リンパ節、心臓、脳・脳膜、骨、筋肉、肺など多臓器に出現する全身病とわかり、1936 年 Hunter がサルコイドーシスと命名した。第二次大戦後、サ症の報告が欧米各国で増加し、有効な治療法がないので、早く病因を解明し対策を確立しようと、1948 年に国際学会が組織された。その後 1960 年頃までに非常に多くの研究が発表され、サ症の病態はかなり明らかになり、結果として結核症と関連が強く疑われた。しかし確証は得られなかつた。1960 年になり、頻度の低い日本にもサ症の国際学会への参加を求められた。要請にこたえ、日本でも研究が始められた。

わが国での患者報告

日本サルコイドーシス研究協議会の報告を見ると、サ症らしい皮膚疾患は 1920 年代にすでに報告されており、その後も散発していたことが分かった。眼のサ症も報告されていた。しかし、肺のリンパ節腫大、肺の浸潤巣という初発症状で発見される患者は、1960 年頃でも非常に稀だった。筆者は 1955 年頃から、胸部集団検診に従事しており、年間 1 万人以上の X 線写真を読影したが、約 15 年間にたった一例発見しただけであった。肺結核症蔓延時

代であり、発見しても誤診された可能性も否定できないが、欧米でも結核症が減少してからサ症が増加していたので、結核症が蔓延していた日本では当然稀であった。

サ症国際学会からの要請を受け、結核専門医が臨時の疫学調研究班（班長 岡治道）を組織して、全国の医系大学病院と 131 床以上の病院に診断基準をつけて患者実態調査を依頼して患者調査を行った。結果は 263 例の疑わしい症例が報告され、その内 162 例がサ症と診断された。やはりわが国でも患者は発生していたのである。この実態は翌年のワシントンでの国祭学会で報告された。

肺疾患については、当時の結核患者はまだ 200 万人を超えており、サ症は見落とされていた可能性もある。数多い肺結核専門医もほとんどサ症の存在を知らなかった。そういう背景があり、サ症調査に当たっては、改めて全国共同研究組織が組織され、毎年、全国調査を繰り返すことになった。1961 年の調査での患者数は 362 例であったが、1962～1964 年の調査では 599 例、1968～1969 年には 1,211 例の報告があった。増加傾向にあったか関心が高まったためか分からない。この全国調査での症例を集計解析すると、臨床疫学像は欧米とあまり変わりはないことが分かった。大部分の症例は肺門リンパ節腫大や軽い肺浸潤で発見されており、初感染結核の病像に似ていたが、症状、経過は明らかに異なっていた。軽症で経過していた。

全国での患者数は約 1,000 例

1960 年代は結核症発生が減少し始めており、結核専門医はこの新しい病、サ症にかなりの関心が集まり、したがって全国的共同調査にも熱心な協力が得られた。当時わが国では学校、企業、あるいは地域で定期的に胸部 X 線検査を実施しており、サ症初期病変である肺のリンパ節腫大や浸潤巣を効率的に発見することができた。全国的な共同研究も継続されたので、短期間に国際的にも評価される多くの成果を上げることができたようである。それでも患者数は全国で 1,000 例前後であり、地域別に分けると発生頻度は低く、呼吸器専門医でも患者診療の経験のないものが多かった。

1972 年から、サ症は厚生省特定疾患に指定され、治療費が国庫負担となったので自受診者も増え、治療継続が容易となった。それにこの疾患の全国患者調査が繰り返されたので、患者数は増加し、研究も進んだ。1979 年には、それまでの約 15 年間の成果がまとめられ、サ症研究協議会から 741 頁の大著となって発刊された。1972 年以降は厚生省の難病研究班として毎年分厚い報告書が出ており、研究経過や業績を詳しく辿ることができる。

サ症の臨床疫学像

多くの報告書に詳細に記述されているので、簡略にまとめたい。

1983 年に米国の Bresnitz らは 1948 年以来の 10 回にわたる国際サルコイドーシス学会の成果の総括している。サ症の定義としては、この病の原因はまだ不明である。病変は多臓器に発生し、病理学的に肉芽種様の所見を示す。若年令で発生するものが多く、大部分は両側性の肺門リンパ節腫大と肺野の浸潤像を示すので、臨床 X 線検査で診断できる。病変の

組織像は乾酪化のない上皮細胞性肉芽腫であり、一つ以上の臓器に病変が検出される。患者はサ症病変から精製した抗原、Kveim 皮膚反応に陽性を示し、結核菌のツ反応は陰性である。ツ反応陽性者は陰性化する。異常な免疫反応を示し、hypercalcemia がある。臨床経過は初発時の病態で決まるが、皮膚の結節性紅斑を伴う急性病変は間もなく自然に消褪する。多くはその後の進展はない。一部は再発を繰り返し、悪化を続ける型があり、肺内病変は線維化が強くなる。眼や皮膚にも同じ肉芽腫病変が多く発見される。ステロイド薬は一時的には有効であるが、継続しても効果はなく、使用は中止された。

初発症状

大部分の発症患者にほとんど症状はなく、あっても軽い。臨床徴候は、90%の患者は肺に異常陰影を示すが、その程度は 1. 全く無症状のもの、2. 無自覚で集団検診で発見、3. 発熱、体重減少、疲労感、咳、痰、呼吸困難、喘鳴、せき込みなどの症状を持つもの、4. 胸部以外、肝臓、皮膚、心筋、中枢神経系、眼病変を持つ者の 4 型に分けられる。大部分は 1、2 のカテゴリー、つまり無症状である。

サ症の診断は縦隔リンパ節、肺、肝などの生検により確定する。経過については、初発患者の大部分は 6～24 ヶ月の間に症候は消褪し、その後の再発はない。Kveim 反応の陽性率は 20～100%と幅があった。この反応は Crohn 病でも 38～74%陽性に出るので特異的とは言えなかった。肺病変の診断にはガリウム 67 のスキャン、血清アンジオテンシン交換酵素検査などがある。気管支洗浄液の細胞成分の検査は有用である。ツ反応の陰性化、T 細胞の異常などの免疫異常所見も特徴である。致命率は低く、患者の 5 年生存率は 90%以上で、一般人の 97%と比較して差はない。慢性化した患者の肺病変は再発を繰り返し、進行する。同時に心筋や脳膜など肺外臓器にもサ症病変が併発し、全身病となる。

一部の患者だけが、再発し慢性化する

すでに述べたように、大部分の感染者は短期に治癒する。ごく一部の患者だけが再発し慢性化、そして漸次全身性の病と移行する。したがって断面調査で発見される患者、いわゆる有病者は、初発、亜急性、慢性期などいろいろのステージの患者の混合である。調査ごとに多少分布が変わるわけである。初発患者の症候は数ヶ月から遅くとも 2 年以内に自然消褪するので、受療期間は長くない。したがって断面調査では正確な有病率は得られない。受診を中止する症例が多いからである。患者を登録し、経過を追う必要があるが、現実的には難しかった。もっとも医療費が公費負担になり、患者の長期観察は可能になった。

サ症の疫学的特性

初期の段階では発生頻度の人種差と地域差が注目された。欧米の白人ではおおむね 10 万対 3～8 の頻度であったが、緯度の高い寒冷地では 10 万対 27～69 と非常に高く、有意差があった。米国では黒人が 81.8 と際立って高く、地域差はあっても緯度差はそれほどでもなく、大西洋側に高い地域が観察されていた。田舎は都市に比べ高率なのも特徴でした。日本

では 10 万対 1 以下で極めて低いが、それでも緯度の高い地域では若干高率であった。アジア各国はおしなべて低率であった。一部のアフリカの国々は欧州と似た高い頻度を示した。オセアニアは白人並みの 10~16 であった。こうした結果は特に環境要因との関連で注目され、原因究明の期待を抱かせた。もっとも欧米各国では、毎年定期的に胸部 X 線検診を実施している大集団は多くなかった。それで、国別の発生頻度比較は慎重に考えねばならない。米国では軍隊や特殊な地域集団で胸部 X 線検診に基づいた結果が報告されているが、その発生頻度は 10 万対 10 でやはり高かった。地域別では、大西洋側の集団で頻度の高い傾向があった。患者の男女比は女子が多く、欧米で 3 対 1 であったが、わが国でも女子は多少多い特徴があった。

サ症による死亡は低率であるが、死亡率を国別に比較すると、欧米では 10 万 1 以下、米国黒人では 10 万対 4 で、日本は低く 0.1 以下であった。

16 歳以下の年少者は稀であり、20 歳代後半に発病者のピークがある国が多い。30 歳を超すと減少する。慢性化した患者の死亡率も低いが、高齢者では高くなる。なお、近年、小児のサ症が稀に報告されている。これらの症例は遺伝病に分類されていることを付け加えておきたい。

病因研究の展開

サ症は初めから感染症が強く疑われ、欧州では結核菌感染説が長く主流であった。結核症の減少とともにサ症は増加したが、病態、経過が肺結核に類似していたからである。しかし病巣から結核菌は一度も検出されず、ツ反応は陰性であった。結核菌マクロファージの検討もされ、非結核性抗酸菌との関連が検討されたが、否定された。真菌、マイコプラズマ、ウイルスなども関係は認められなかった。なお、アクネ菌については Bresnitz の総説に引用されていたが、関連は乏しい区分に入れられていた。

地域差関連要因としては、土壌、植物（松の木、花粉など）、森林、農業家畜、ペット、井水飲用、薪暖房などが検討されたが、因果関係は確認できなかった。米国の大西洋側での高率地域でも、特別な要因は記載されてない。職業との関連でベリリウム暴露によりサ症類似の病変が発生した報告があったが、検討の結果、サ症ではなかった。わが国でも各種の調査が行われたが、関連を認める要因は検出できなかった。細田らは約 20 年間の研究をまとめ以下のように述べている。

結核菌感染については、わが国でもサ症の病巣から結核菌は全く分離できず、ツ反応は陰性であり、原因とは考えにくい。長年にわたり細菌、真菌、マイコプラズマ、ウイルスなどの分離、培養を繰り返したが、何も分離できなかった。欧米で指摘された環境要因のうち、寒冷地の東北地方や北海道の患者発生は高率で地域差を認めたが、生活環境の植物、花粉、森林、農業・家畜、ペット飼育などとの関連はなく、職業歴、既往歴、現病歴、喫煙・飲酒を含む生活習慣などとの関連も認めなかったとある。

そうした結果にもかかわらず、わが国の歴代のサ症研究班長は感染との関係を疑い続け、長年、各種病原体の分離、培養を続けていた。1970 年代になり、嫌気性培養法を導入する

と、アクネ菌だけが特異的に分離・培養された。中心となった阿部らの発表を見ると、すでに1974～1977年にかけて、40例のサ症患者リンパ節から28例(70%)にアクネ菌だけを分離・培養していた。一方、結核菌など他の病原体は何も検出していない。ただ対照例(非サ症病変)からも28.5%にアクネ菌が分離培養されていたので、コンタミネーションが強く疑われていた。その後、阿部らはさらに全国の施設から集めたサ症リンパ節組織について検討している。アクネ菌の分離・培養率は77.5%と高い結果を得ているが、対照例からも24.6%に検出されていた。別の対照である各種非サ症肺疾患の組織からもアクネ菌は約15%検出されていた。検出率は常にサ症で統計的に有意に高率であり、血清学的に抗体価の比較をすると、サ症は非サ症に比べ有意に高い値を示した。また、サ症リンパ節病変の大きさとアクネ菌分離率は高い相関を認めていた。分離したアクネ菌を動物に摂取すると感染を確認していたが、短期間に病巣は消褪しており、強い病原性があるとは考えられなかった。念のため宿主要因を検討するため、無菌マウスでも実験している。ここでは接種菌の生存期間はやや長くなっており、また放射線照射を受け抵抗力の落ちたマウスでは、接種菌の生残率は22週でも菌を病変から回収できたほどであった。宿主の条件次第で、感染がより長く継続する可能性は明らかになったが、総合的に因果関係ありとは判断できなかった。アクネ菌は皮膚の常在菌であり、毒力は低いという特性が常識化していたことも背景にあった。それで、研究グループは、コッホの3原則はほぼ満たしていたが、因果関係の結論は保留していた。サ症研究班では、特別な宿主要因が介在していると推定、宿主要因の研究にも力を注ぐようになった。当時の研究方法論には限界型があった。

アクネ菌については、当時、あまり精細に研究されていなかった。悪性の「にきび」との関係についても研究は未熟であった。アクネ菌は健康人の皮膚表面1平方センチあたり1万個存在しており、皮膚の垢とともに常時外部へ放出されている。したがって生活環境では常に検出される。この菌は腸管内にも常在し、眼の粘膜、外耳道からも検出される。アクネ菌の毒性は低く、どの場所から分離しても菌の毒性は同じという結果であった。

筆者らは1972年から厚生省特定疾患調査研究班員として疫学研究を1990年前後まで継続していたが、研究班の結論は受け入れるのが妥当と考えていた。アクネ菌の検出は注目していたが、この結論に反論するデータはなかった。また、当時の状況から疫学的にアクネ菌との関連を研究する段階にはなかった。

アクネ菌の病因としての検証

因果関係を保留されたアクネ菌について、厚生省難病研究者はひき続き強い関心を持ち、その検証法を考え続けたグループがあった。1999年、江石らは新しい定量系のPCR(polymerase chain reaction)微量DNA検出法を用いて、サ症病巣のアクネ菌DNAを調べた。まずサ症リンパ節の懸濁液から2種類の単クローン抗体、PAB抗体とTIG抗体を作成した。PAB抗体は菌体細胞膜から細胞壁を貫いて分布するリポタイコ酸(糖脂質抗原)を認識し、またTIG抗体は細胞質内に多量に存在するリボゾーム結合性シャペロンたんぱく「トリガーファクター」をとらえる方法である。これら抗体は結核菌など他の細菌には全く反応

しない特異性を確かめられた。つまり、これらの抗体に反応すればアクネ菌、その関連物質ということになる。この方法により、サ症リンパ節病変を見事に染めた（陽性反応）。肉芽腫に見られる抗酸性大型紡錘形小体は、小体外周を取り巻くように抗体陽性に染まり、小体内部の細胞内リボゾームは TIG 抗体により点状に染まった。大型紡錘体とされてきたものはアクネ菌そのものであった。菌はその細胞壁構造を欠失し、いわゆる L 型細胞になっていた。これは電顕像からも確かめられた。病変部マクロファージ内に充満する小型円形小体は PAB 抗体陽性であり、大型紡錘形小体からは芽が出るようにみえる小さな肉芽腫が観察され、これは分裂増殖した L 型細菌であった。サ症病変部のリンパ節や血管の内皮細胞にも小型円形小体があり、リンパ行性、または血行性に拡散したサ症病変であった。PAB 抗体による免疫染色を利用すればアクネ菌は 74~100%陽性に検出できる。なお未熟な肉芽腫では陽性率が高く、壊死巣を持つような肉芽腫では陽性率は低くなっていた。PAB 抗体はいわゆるサルコイド反応部位では陽性にならなかった。皮膚サルコイドーシスでは PAB 抗体陽性率は 83%であった。脳血管やブドウ膜、心筋で見られる肉芽腫でも PAB 抗体で陽性に染まり、アクネ菌の存在が確認された。つまり 2 種の抗体によりアクネ菌による肉芽腫か否かを鑑別できたわけである。この方法により、サ症病変進展状況を判断することができる。アクネ菌増殖と関連する特異的な免疫反応の実態解明にも役立った。TIG 抗原を用いればアレルギーを実験的に誘導でき、高率に肉芽腫ができる。マウスの実験では、アクネ菌治療薬であるアジスロイシンを、またウサギではミノマイシンを事前投与すると肉芽腫形成を阻害できることが証明された。

アクネ菌は肉芽種内で L 型細胞に変化、乾酪壊死巣も検出

肉芽腫内の劣悪に見える条件下でも、アクネ菌は潜在し、機をみて生き返り、増殖しており、その生存力は相当強い。

さて、江石らはサ症感染発症機序を以下のように説明している。アクネ菌は経気道的に外部から侵入、肺、リンパ節などで不顕性感染をおこす。しかし、引き続いて発症するのではなく潜伏感染の形で存在を続け、宿主自体や環境の変化で、宿主の抵抗力が低下したと分かるや、それをきっかけに菌は活性化し増殖を始める。そして肉芽腫が形成されると増殖は停止する。これを繰り返しながら、病変は進展し、周辺だけでなくリンパ行性、血行性、遠隔組織に広がる。アクネ菌増殖に伴い過度の Th1 型免疫反応が起こり、病変はさらに拡大する。

肉芽種に取り込まれなかったアクネ菌はその部位で潜伏感染を続ける

基本的な進展様式は結核症に似ている。相違点はアクネ菌の毒性が弱いので、組織破壊性は強くなく、進展も遅い。ただ、眠っている菌を活性化する誘因については、アクネ菌は結核菌より数が多く、また活性化の閾値は低いので、再燃頻度が高くなるわけである。人から人への伝染性はサ症には認めがたいのもこうした特性によるかもしれない。初感染時のサ症の症状も軽いわけである。初感染巣の大部分は自然に消褪するのも毒性が弱いことと関連する。

アクネ菌活性化に関連する要因は、疲労、ストレス、生活習慣など数は多く、しかも、軽度のレベルでよいようである。軽いストレスに反応し、活性化できる。活性化がこんなことで起きるとは誰も想像していなかった。それに病変の進展・悪化速度は遅く、追跡しにくく、また個人差が大きい特性があった。

なお、アクネ菌の潜伏感染は一般人口の30～50%と推定されるので、リスクを持つ人はかなり多い。しかし、臨床的な発症率は極めて低く、患者発見率は高くなかった。当時、結核菌の感染率は人口の約30%であり、初感染後に約10%が発病し、その約10%が慢性病に進展すると推定されていた。一方、サ症は、感染頻度は低くないと推定されるが、臨床的な発症率は低く、さらに再発者は少なく、悪化率も低いなどの特性があり、因果関係の把握が難しかったようである。

アクネ菌病因説は国際的にはなかなか認められなかった

江石らはLancetなど英文誌に発表した。欧米での反応は鈍かったようである。まだ結核菌や非結核性抗酸菌原因説が否定されずに残っていた時代である。それで、国際学会の機会に、日本から国際比較研究を提案した。国際比較の方法は、サ症、肺結核、非サ症患者のそれぞれのリンパ節生検材料を各国から一か所に集め、同一の方法で検査する。アクネ菌と同種の*P. granulosum* (肉芽腫菌) がサ症と関連しているので、2種の抗体で検査する。結核菌、非結核性抗酸菌などはそれぞれ菌抗体 (PAB、PIG 抗体) を作り、提供された各種病巣のDNAの分布を分析、比較するという方法である。参加はイタリア、ドイツ、英国と日本の東京、熊本の5施設だった。

結果はサ症病変組織からは、アクネ菌ゲノムが80～100%、陽性として検出され、肉芽腫菌ゲノムは35～80%だった。結核菌や非結核性抗酸菌のDNAはサ症ではほとんど検出されなかった。アクネ菌と肉芽腫菌を合計した検出頻度は、施設差、国差はなかった。ただ、イタリア、ドイツでは肉芽腫菌の割合がやや高く、東京、英国ではアクネ菌が優位、熊本は同率であった。なお、結核菌、非結核性抗酸菌の抗体陽性は日本のサ症では一例も検出されていないが、欧州のサ症では10%以下であるが陽性であった。しかしその検出DNA量は少量であった。対照とした結核患者からの生検組織では、結核菌DNA検出率は65～100%検出され、そのDNA量は多く、それはサ症でのアクネ菌DNA量とほぼ同量であった。日本の結核患者組織では、アクネ菌DNA陽性は7～8%であったが、欧州の材料では20～33%と高いという相違があった。肉芽腫菌DNA陽性率は、英国では33%、イタリアは12%、熊本は7%、東京とドイツは0%であった。その他非サ症症例の生検組織では、結核菌DNA検出率は1%以下であった。非サ症でのアクネ菌陽性率は7～66%で、肉芽腫菌は0～27%であり、ばらつきがあった。別に行われた米国人サ症リンパ節生検材料では、アクネ菌類のDNAが全例に陽性であった。なお、新しいサ症病変ではDNA検出量が多く、壊死巣を持つ組織ではDNA量が少なく検査資料により検出率に差があることも分かった。欧米資料ではアクネ菌と結核菌の混合感染があったことも考えられている。

こうした発表をうけてようやくアクネ菌類 (*Propionibacterium*) 原因説が世界中で注目

されるようになった。多くの追試がなされ、同様の結果を観測された。こうして、アクネ菌原因説が確立されたのである。

その後のアクネ菌自体の研究

前世紀末から新しい手法で急激に発展した。アクネ菌の名称は、はじめは *Bacillus acnes* と呼ばれたが、やがて *Corynebacterium acnes* と分類され、さらに *Propionibacterium acnes* と変わり、現在は *Cutibacterium* となっている。分類の変化も、研究の進展を示している。従来この菌は Adjuvant 作用が強く、adjuvant 作用を利用してがん治療に用いられてもいた。

アクネ菌は血清学的な分析で I、II、III に分類されていたが、系統発生的分析により IA1、IA2、IB、IC に分類され、最近では proteome 解析により 20 種類の proteins が検出され、それにより A、B、C、D の 4 型に分けられている。Proteins の分布は菌型で異なる。菌の機能は予想以上に多く、代謝や遺伝情報転写、抗酸化活性、ribosome としての遺伝情報、また methylmalonyl-CoA、epimerase は propionic acid などの短鎖脂肪酸を産生する機能がある。CAMP (Christie-Atkins-Munch-Peterson) factor をもち、溶血などに関連する、動物を致死される毒力がある。つまりかなりの生物機能、病原性を持っていたのである。病原性のうち、宿主の細胞表面に癒着する能力が病変成立や進展に大きく関係していた。

アクネ菌は一般的には弱毒であったが、菌型により毒性が異なることもその後の研究で明らかになった。そして、前述のようにアクネ菌には強毒型があり、特異的な特性を持っていた。さらに、アクネ菌は、サ症以外のいくつかの病の原因となっていたことも次々と判明した。現在もアクネ菌をめぐる研究が進展している。

アクネ菌と他の疾病

過去にも散発していたようであるが、特に今世紀に入り、人工関節や心弁膜手術後に発生していた膿瘍の原因がアクネ菌と同定された。大きな外科手術と関係しているだけに臨床医により直ちに発見され、処置された。

Perry らは 2011 年に「皮膚以外のアクネ菌感染」と題した総説で詳細に報告している。まず、脳脊髄液シャントでの感染原因の 9% はアクネ菌であり、ブドウ球菌に匹敵する頻度である。手術後かなりの期間を経て発生する脳膜炎、硬膜下、硬膜外の膿瘍の原因もアクネ菌であり、眼窩手術後の膿瘍、角膜炎、コンタクトレンズによる炎症、歯科での歯根手術、インレーの後の膿瘍もアクネ菌が検出された。そして、心臓弁膜、ペースメーカー術後の炎症、整形外科での術後脊椎椎間板炎、脊髄炎、とくに人工器具（補綴）挿入後の膿瘍、外傷後の致命的な肉芽腫などもアクネ菌が原因とわかった。SAPHO といって、滑膜炎 (S)、皮膚狼瘡 (A)、膿疱症 (P)、骨化過剰症 (H)、骨炎 (O) 症候群が注目されているが、これもアクネ菌との密接な関連が明らかになった。さらに、特殊な例としては、動脈硬化症や原発性胆道硬化症からもアクネ菌による肉芽腫が見つかっている。前立腺炎の組織からもかなり高率にアクネ菌が分離され、ここから分離されたアクネ菌の病原性は強く、この慢性炎症が続け

ば発癌につながるといわれる。

嫌気性培養が普及したことが、アクネ菌の研究が増加した大きな理由である。2週間以上の長期培養がなされるようになると、アクネ菌の分離・培養が高率になるからである。

また、アクネ菌は、宿主の組織細胞や人工補填物の表面に取りつくと、粘着物質を分泌してバイオフィルム(微生物膜)を作り、それを足掛かりに菌が増殖する。発育はゆっくりで、宿主にはあまり気づかれぬうちに橋頭堡をつくる。休み休み増殖するので宿主が障害を受けているという認知が遅れる。菌は増殖しながら hydrogenases、lipases、esterases、proteases、CAMP factors、adhesion factors など 20 種類もの病原物質を適宜分泌し、宿主の抵抗力を弱めながら、増殖を続ける。アクネ菌は嫌気性下で 8 月以上生存できるほど生存力は強く、また肺胞マクロファージ内でも生存できる。そして、サ症のように、取りついた組織で休み休みゆっくり増殖し、機を見て隣接部位や遠隔部位へ転移、全身どこの臓器にも病巣をつくる。

弱毒菌の大きな潜在能力

健康者の皮膚に常在する菌と悪性病変から分離された菌では、細胞機能、毒性が異なることも明らかになった。顔面の「悪性のにきび」から検出された菌は、毒力が皮膚からの常在菌より強かった。昔はこの事実はわかっていなかった。

新し細菌分析法による研究をまとめた Dekio らの報告によれば、アクネ菌は多くの亜型を持ち、亜型ごとに機能、病原性が異なる。毒性が強い型は細胞に粘着、バイオフィルムを作る能力が大きい。悪性の病巣からの菌はバイオフィルムを作るが、正常の皮膚からの菌は極めて弱いという。つまりいろいろな毒力を持つ型があったわけである。新しく変異したのかどうかの検討資料はまだ見つけていない。

このバイオフィルムは抗菌薬にも抵抗性があるといわれる。一度粘着したら生存環境が悪くても、じっと潜在できる。また他の特性もそれぞれに菌が有利になるよう機能するが、それを許す宿主要因が必要である。それを解明しないと問題の解決にならないわけである。アクネ菌の役割は明らかになったが、すべての臨床疫学的知見の説明には宿主側の要因の研究が必要である。最近の文献ではサ症について遺伝子関連の研究や免疫異常についての研究が多い。そうした論文の一部も巻末の文献覧に載せた。

地域差の原因も明らかでなく、人種差の理由もまだ明確ではない。サ症以外のアクネ菌関連疾患も、同様にこうした広い領域の研究の進展が望まれる。

弱毒菌感染の今後の動向

たとえば腸管出血性大腸菌感染症、レジオネラ症、侵襲性肺炎球菌感染症などは、菌の毒力が変化して、それぞれの病の発症原因になる。高齢人口の急増は、抵抗性が低下した人々の増加を意味し、感受性の高くなった人々が発病すると推定されている。一方、乳児死亡率の低下は、抵抗力の弱い人口を増やし、彼らが弱毒菌に暴露されて発病するとの仮説もある。将来の研究課題である。

一方、正常な人間でも、100兆という無数に近い微生物集団と共生しているわけであり、人と微生物の共存関係もさらに研究する必要がある。共存関係は、たとえば宿主の抵抗性が低下すると、病を引き起こすし、菌が強い毒性を獲得しても疾病が発生する可能性がある。正常人の体の内部変化が原因であれば、症状も少ないので、発見が遅れ、また難治のものも発展するわけである。治療法としても薬剤もあるが、容易に耐性を獲得するともいわれている。したがって、サ症の様な特殊な疾患の研究を教訓とし生かさねばならない。つまり、頻度は低く、死亡率の低い、社会的に問題の少なかったような病、サ症の経験が、今後の医学・医療研究に大きな教訓を残したわけである。

まとめ

サ症は、厚生省特定疾患サ症調査研究班で学際的に研究されたが、原因は確定できなかった。その後の研究班で、分子生物学的な研究が展開され、日本で原因が検証された。しかし、国際的に認証されるにはかなりの時間がかかったほど難しい問題であった。ただその後、治療薬やワクチンなどの開発は遅々としている。発生頻度が低いので、経済的な理由もあり、難しいかもしれないが、さらなる努力を期待している。さらに予防につながる要因の研究も急がれるところである。

参考文献（代表的なもののみ）

サ症臨床・疫学・病理研究一般

1. 日本サルコイドーシス研究協議会（三上理一郎ほか）編：サルコイドーシス 東京大学出版会 1979.
2. 上田泰他 編：難病必携 第一出版 1977.
3. Hosoda Y, Hiraga Y, Furuiye M et al.: Epidemiology of sarcoidosis in Japan
In: Iwai K, Hosoda Y, eds: Proceedings of the Sixth International Conference on Sarcoidosis, Baltimore: University Park Press; 1972. p297-302.
4. Hiraga Y, Hosoda Y, Okada M: Epidemiology of sarcoidosis in a Japanese working group - a ten year study. *ibid* 303-306.
5. Hosoda Y, Hiraga Y, Okada M, et al.: A cooperative study of sarcoidosis in Asia and Africa: analytic epidemiology. *Ann NY Acad Sci* 1976; 278: 355-367.
6. Abe C, Iwai K, Mikamai R, Hosoda Y: Frequent isolation of *Propionibacterium acnes* from sarcoidosis lymph nodes. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1984; 256: 541-547.
7. Ito Y, Toyama J, Marikawa S, et al.: The production of granulomas in animals and men by a propionibacterium suspension and yersina. In: Williams WJ, Davies BH eds. Proceedings of the Eighth International Conference on Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases. Cardiff: Alpha Omega Publishing Ltd; 1980. p121-132.

8. 細田裕, 青木國雄 編: サルコイドーシスの臨床疫学 病因へのアプローチ 疫学調査研究班ワークショップ 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班 (班長 青木國雄) 1987.
9. Yamaguchi M, Hosoda Y, Sasaki R, Aoki K: Epidemiological study on sarcoidosis in Japan Recent trends in incidence and prevalence rates and changes in epidemiological features. *Sarcoidosis* 1989; 6: 138-146.
10. Familial association in Sarcoidosis A report to the Research Committee of the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Tubercle* 1973; 54: 87-98.
11. Blau EB: Familial granulomatous arthritis, iritis and rash. *J Pediatr* 1985; 107: 689-693.
12. 中野倫代, 神戸直智: Blau 症候群/若年発症サルコイドーシス研究の現況と展望 日本臨床 2013; 71: 737-741.
13. Breznitz EA, Strom BL: Epidemiology of sarcoidosis Nathanson Net al eds. *Epidemiologic Reviews* No.5. Baltimore USA: Johns Hopkins Univ.; 1983. p124-156.
14. Jonth AC, Silverira L, Fingerlin TE, et al.: TGF β 1 Variants in chronic Beryllium Disease and Sarcoidosis. *J Immunol* 2007; 179: 4255-4262.

アクネ菌 起炎菌説

15. Ishige I, Usui Y, Takemura T, et al.: Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymphnodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* 1999; 354: 120-123.
16. Ebe Y, Ikushima S, Yamaguchi T: Proliferative response of peripheral blood mononuclear cells and levels of antibody of recombinant protein from *Propionibacterium acnes* DNA expression library in Japanese patients with sarcoidosis. *Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17: 256-265.
17. Eishi Y, Suga M, Ishige I, et al.: Quantittative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymphnodes from Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 198-204.
18. Minami J, Eishi Y, Ishige Y, et al.: Pulmonary granulomas caused experimentally in mice by a recombinant trigger factor protein of *Propionibacterium acnes*. *J Med Dent Sci* 2003; 50: 245-274.
19. Ishige T, Eishi, Takemura T, et al.: *Propionibacterium acnes* as the most common bacterium commensal in peripheral lung tissue and mediastinal lymph nodes from subjects without sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 22: 33.
20. Nishiwaki T, Yoneyama H, Eishi Y, et al.: Indigeneous pulmonary *Propionibac-*

terium acnes primes the host in the development of sarcoid-like pulmonary granulomatosis in mice. *Am J Pathol* 2004; 165: 631.

21. Negi M, Takemura T, Guzman J, et al.: Localisation of Propionibacterium acnes in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Modern Pathology* 2012; 25: 1287.
22. Eishi Y: Propionibacterium acnes as a cause of sarcoidosis. In *Sarcoidosis*. Ed. By Eishi Y. Croatia INTECH; 2013. p3-34.
23. 江石義信: アレルギー性内因性感染症としてのサルコイドーシスの病因論. *呼吸器内科* 2013; 24: 261-270.
24. Zhou Y, Hu Y, Li H: Role of propionibacterium acnes in sarcoidosis: A meta-analysis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2013; 30: 262-267.
25. Perry A, Lambert P: Propionibacterium acnes: infection beyond the skin. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9: 1149-1156.
26. Dekio I, Culak R, Fang M, et al.: Correlation between phylogroups and intracellular proteomes of propionibacterium acnes and differences in the protein expression profiles between anaerobically and aerobically grown cells. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 151797.

遺伝子関連研究、免疫異常関連研究

27. Rybicki BA: Genetic epidemiological approaches to the study of lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 137-150.
28. 片岡幹男, 中田安成, 平松純一 他: サルコイドーシスの家族発症例の文献的考察と遺伝的素因の検討. *日サ会誌* 2000; 20: 21-26.
29. 柳口悦郎: サルコイドーシスの遺伝疫学的研究 *呼吸器内科* 2012; 21: 550-556.
30. Bataille V, Lens M, Spector TD: The use of the twin model to investigate the genetics and epigenetics of skin diseases with genomic, transcriptomic and methylation data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1067-1073.
31. Hofmann S, Franke A, Fischer A, et al.: Genome-wide association study identifies ANXA11 as a new susceptibility locus for sarcoidosis. *Nature Genetics* 2008; 40: 1103-1106.
32. Petursdottir D, Haraldsdottir SO, Bjarnadottir K et al.: Sarcoid arthropathy and the association with the human leukocyte antigen. The Iceland Sarcoidosis Study. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 711-716.
33. Yorozu P, Furukawa A, Uchida K, et al.: Propionibacterium acnes catalase induces increased Th1 immune response in sarcoidosis patients. *Respir Investig* 2015; 53: 161-169.
34. Aubin GG, Ada Da Silva, Eishi Y, et al.: Immune discrepancy during in vitro

granuloma formation in response to Cutibacterium (formerly Propionibacterium) acnes infection. *Anaerobe* 2017; 48: 172-176.

35. Werner JL, Escolero SG, Hewlett JT, et al.: Induction of pulmonary granuloma formation by Propionibacterium acnes is regulated by MyD88 and Nox2. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2017; 56: 121-130.

附：結核症の全国患者調査

厚生省特定疾患の中で、全国患者調査法について記述した。この方法は簡略な方法であり、推計学的な根拠から選択された方法ではない。特定疾患の罹患率が低く過ぎるので、オーソドックスの推計学的な方法では相当多くの施設や地域を調査せねばならず、効率がよくなかったからである。しかし用いられた方法では正確な推計値は得られない。

正確な疾病頻度の調査は登録による方法が用いられている。死亡統計は古くから実施されており、重要な指標である。死亡届は国民の義務となっており、死後に医師の診断書をつけて地方自治体に届け出るシステムである。自治体はこれを厚生労働省に送り、そこで集計、公表される。これに要する費用はかなり大きい。また疾病でも伝染性で、死亡リスクが高い場合は、医師が地方行政機関に届け出する義務があり、それに基づいて対策が行われる。これも時間と人手を要する業務である。

1950年代結核症は国民病とよばれるくらいまん延しており、その対策のため、登録制度が採用された。医師が届け出る義務があった。登録することは個人の病の秘密が公になることであり、その不利をカバーするため、国は治療の公費負担制度で、治療費を無料にしていた。こうした総合的な対策が続けられ、結核症による死亡、罹患は次第に減少していった。この制度の制定前に、政府は結核症の正確な患者数を推定するため、全国患者実態調査を実施した。近代的な推計学を使って、全国の小地域からランダムに抽出した少数の地域での少数の住民調査から全国の有病者を推定し、この結果に基づいていく基本的な対策が作られた。それは従来の常識を破る調査であった。この全国患者実態調査はその後の調査や対策に大きな影響があった。ただし、この効率的な方法は結核症の頻度がかかなり高率であったからである。ここで、こうした古い調査方法を記述するのは、今後の研究の参考にならないかと思うからである。

結核症の全国実態調査

全国の患者を調査する推計学的な方法は、全国の地域を小区分し、その中からランダムに選んだ地域の住民すべてを調査する方法である。その結果を分析して、全国の患者数を推計する。予想外に少ないサンプル地域調査で正確な患者集が推計できたのは、患者数が200万を越すほどであったからである。

1950年代、わが国では結核症患者は非常に多く、死亡者も多かった。1951年の年間死亡数は93,307例であり、背景にある総患者数は少なくとも約100万と予想されていた時代である。結果からみると、サンプル調査による全国患者の実態調査では、治療を要する患者数は292万と予想の3倍もあった。その後、5年後の調査では、有病者数は約300万人で類似した数値であったがその後、有病者数は漸次減少し、1973年の第5回目の調査では患者数は推定140万人で半減していた。しかし、全国的に蔓延していた結核のような伝染性疾患は急速には相当の時間がかかることが分かった。これらの調査については詳細な記録が残されているが、半世紀経過し、調査にあたった関係者は大部分

物故されている。それで、ここに方法、具体的な調査の実態を概略紹介し、今後の参考にさせていただきたい。

調査方法

厚生統計標本地区とは全国の行政区分をさらに細分化し、388,522のメッシュ地区に分けられたものである。これを厚生統計標本地区とよんだ。この多数の調査区から、無作為に一定の比率で地区抽出し、その地区の全世帯、および全世帯員を直接調べるのである。抽出率は患者頻度で決められ、患者の多かった1953年は210地区で十分だった。患者数が約半減したと思われた1973年は599地区が必要であった。疾病頻度が低いと調査地域は急増するわけである。実際の調査対象者数は、1953年が51,011人であったが、1968年は72,705人となった。後者は2万人も多く調査することになる。つまり、患者数が多かった1953年は、全国の全世帯の0.1%以下の調査で非常に正確な患者数が推計できたわけである。

もっとも、選ばれた地区は全数調査せねばならない。それは、厚生省や地域行政組織が調査に関与したのである。全国の保健所職員がこの基礎調査を担当した。そしてその調査結果の集計、分析は、1953年の初回の調査では、全国の結核専門医47名が調査委員に任命され、19名の協議会幹事が総括、調査計画の立案、X線写真の読影と判定、結果の解析を実施した。調査が210地区であり、動員された調査者の延べ人員は医師8,331名、X線技師63名、保健婦1,320名、その他1,987名、連絡員1,045名、延べ人員24,414名である。調査制度を高めるため、調査員は研修を重ね、個人差を最小にしていた。

調査内容は、全員の問診、X線直接撮影は15歳以上全員、15歳以下は必要と思われる者と結核菌検査は呼吸器症状ありの群である。X線検査ではその所見と、要医療、要観察者が判別された。肺外結核検査（問診、既往歴参考）もなされた。例えば問診内容記載の個人差をなくする研修、X線技師の撮影技術差を最小にする講習、X線写真読影の個人差を最小にする医師の研修、それを中央でさらに専門医が再判断する手順を踏んだ。バイアスを最小にしたのである。肺結核は多様な所見を示すので、胸部X線写真診断には、基本として岡分類により分類された。

数少ない調査地区であったが、複雑な作業であり、担当医師、技術者のみならず、政府、地方自治体職員の助けを借りて、集計・分析が行われた。保健所が相当に活躍した。当時としては多額の予算を要した国の事業である。

結果として、結核症の有病者の推定は、前述したように、予想値の推定値の約3倍の292万、人口の3.4%であり、関係者を驚かせた。また排菌患者は80万人にのぼっていた。この結果、結核予防法が再改定され、結核検診強化、値域、集団での結核管理の徹底、結核患者登録制度、治療費の公費負担、結核病床の整備、患者支援事業、BCG接種の徹底など、諸対策が実施された。対策の効果は著しく、世界最速の結核患者減少となった。しかしその後、減少傾向は鈍化し、2000年の患者頻度は、まだ欧州先進国よりも高い水準にある。

この方法は頻度の低い特定疾患では実用的ではなく、費用も膨大になるので、採用せず、医療施設中心の調査でスタートしたわけである。したがって、有病者の大部分は集計されたが、正確な患者の推計値は得られなかった。もっとも、当面の対策には極めて有用であった。将来、疾病の全国推計値が必要な場合は、その頻度分布などから適切な方法を採用すべきであろう。

参考文献

1. 厚生省 結核実態調査 昭和 28 年, 53 年, 58 年, 財団法人結核予防会 (昭和 30 年 55 年, 60 年)

附：肺結核症の病型分類

有病者の疫学調査には対策を考えると、その疾病の重症度別分布や病型別分布が必要である。肺結核症などの慢性病では、患者は発見時期で多彩な病像を示し、その対策も異なるからである。それで、1953年の結核患者全国実態調査では、患者は胸部X線所見により、いくつかの病型別に分類された。今後の調査にも参考になるかと思い、その概要を手短に紹介する。

肺結核は多様な病像を示し、治療法の選択、経過・予後の推定にきわめて有用である。肺結核症では、1895年にX線が発見され、医療診断に応用されると、直ちにX線写真像をベースにした分類が試みられている。それには剖検肺の病理組織学的所見とX線写真所見を対比して、病期の進展状況をいくつかの型に分けるのが原則だった。いろいろな試みがあったが、1935年、ドイツのRehbergが病変の位置と広がり(量的)で区分、また質的には病理学的組織反応や複合病変などを検討して区分、その上、生物学的所見、症候学的所見(経過、病勢、排菌、体況、予後)を参考に8つの型に分類した。これは極めて実用的であり、短期間に多くの国で使われるようになった。

わが国では、大正末期から同様の研究が始まっていたが、1937年、軍事保護院で肺結核患者の調査をするにあたり、患者を病型別に分類しようとした。当時、若い軍人の結核患者が増加しつづき大きな問題になっていた。軍人療養所の責任者、岩鶴龍三先生(和歌山大学)はRehbergの分類を参考にした分類法を利用した。それを岡治道先生(後に東大教授)に依頼されたのである。岡先生はRehbergの分類をもとに日本人に適するよう、若干改定された。こうして初めて病型別の肺結核患者に実態が軍事保護院から発表された。その後、岡先生はこの時の分類は不完全として、欧州の多くの病型分類研究を参考に、日本でさらに多数の患者を検討され、肺結核症の経過も含めた分類法を考案した。

それは胸部X線写真所見を基本型としてII型に区分、必要に応じて亜分類をつけた。優れた分類であったが、結核症の病理発生を知る必要があった。多くの臨床医が実施すると、読影者によりかなりの判定差があり、個人差を最小にするため、繰り返し研修が行われた。岡先生は各病型について代表的な患者のX線写真とその手書きのトレース図を作り、丁寧な解説をつけられ、教材とされた。こうした指導用の資料は今までになかった。先生は機会を見つけてはX線読影講習会を開いた。こうして研修者間の判定個人差は縮小し、客観的な判定ができ、各地の結果をそのまま比較できるようになった。その後、隈部英雄先生(結核予防会結核研究所長)は岡先生の意を十分考慮し、「X線写真の読影」という5巻の大部の成書を出版され、全国の医師の読影能力の向上を図った。

同じ時期、米国では、胸部X線上の病巣の広がりを、minimum、moderate、advancedの3区分という簡単な分類の普及を目指していた。それに、臨床的な活動性、排菌有

り無しを併記し、患者の病態を分類した。もともと、病理学的所見、臨床症状、進展状況、病悩機関、治療歴を正確に記述することも求めていた。これはより個人差の小さい判定法であった。

後年、WHO は途上国の結核対策活動を目的として、病変が 1 側か両側か、空洞の有無などによる簡単な分類を採用し、国差をなくそうとしていた。

つまり、分類は目的により異なる基準が必要であり、その後、抗結核薬の臨床効果や行政的管理を目的とした分類も作られた。当然全体の約 15%を占める肺外結核の分類もできた。分類は調査の精度を高め、対策に非常に役立った。

体質を含んだ分類はで長くできなかった。ツベルクリン反応も各種の血清反応も患者分類には不十分な指標であった。ツ反応は陽性か陰性かで感染の有無の判断にのみ利用された。反応径の大きさは参考になる程度であった。

抗結核薬が登場すると、治療効果別の分類も試みられた。

1990 年代になり、エイズの流行で再び体質というか抵抗性の重要性が臨床的に指摘され、免疫などを重視した分類が要請された。

岩崎龍郎先生(結核予防会研究所長)は、免疫状態を含めた病型分類を試み、「肺結核の病理組織学的免疫学的スペクトル」として 1993 年に公表された。スペクトルというのは、分光學で曲折や回折により観測される電磁振動の波長を、その順序により配列する形で、帯状に連続して並べた区分を指す。連続する現象を規則的に並べわかりやすく示すもので、結核症の複雑な 4 次元的な区分にはスペクトルという表現がふさわしいと考えられたのである。内容は、第一次結核症{初感染期}を A~C に区分、第二次結核症は中間の D~V に区分された。初期変化群のみを AA, 結核菌が少量血中に移行した群を B、肺外病変ありを C とし、中間型を AB、肺外結核を CB、特発性胸膜炎を CC と区分した。初感染病変後の第二次肺結核症は殆どが気管支の管内性転移で成立し、増殖した菌量と個体の抵抗性で病変は多様な様相を示すので、小範囲のものを D、免疫学的に弱い予後の悪い型を V とし、広汎な滲出性病変を VX とされた。多様な大部分の病態は E~U に分類された。蔓延型は免疫学的に弱い個体であり、初感染に連続して全身に広がる型を W、また病巣中に多数の結核菌を認める特に免疫能の弱い患者を Z とし、その病理組織型で XZ、UZ に分け、極めて進展の激しい型を ZZ とした。近年増加しつつある高齢者の粟粒結核や髄膜炎などの蔓延型は WZ として若年性と区別された。病理形態学的な自然史に個体の抵抗性と関連する臨床病態、予後を含めたスケールの大きい分類である。岩崎先生は、この分類は完全ではないが、将来の参考にとあえて提示したと謙虚に述べておられる。しかし、治療法の進歩や分子生物学的研究の発展で利用の機会がなかったのは残念であった。

したがって、広い地域での患者調査時には、有用な病型分類も考慮せねばならない。

参考文献

1. 岡治道：肺結核 X 線読影の病理解剖学的基礎 病理学雑誌 2, 1944.

2. 岡治道, 隈部英雄: 肺結句症「レントゲン」影像の病理解剖学的分析 実践医理学 9, 1939.
3. 岩崎竜郎: 新・結核の病理—その新しい展開を期待して— JATA BOOKS 結核予防会 1994.

附：結核菌の病原性とその変異

昔の教科書には、結核菌は放射目に属するミコバクテリア科の細菌で、細長の桿菌、非運動性、分生子器を持たず、グラム陽性、染色は難しいが一旦染まるとアルカリや酸を使っても脱色が難しいので抗酸菌と呼ばれたとある。消毒に抵抗性が強く、好気性である。紫外線には弱い。培養は他の菌に比べ長時間を要する。さらに生化学的な特性が並べられてあった。

ミコバテリアとはカビのように培地の表面を広がって増殖する細菌という意味で、これは、カビのように生命力が強いことを暗示している。人に病原性を示すのは人型結核菌(結核菌)で、ウシ型菌による人体感染は稀、トリ型は人に感染しない。その他冷血動物の抗酸菌があり、また結核菌にはジフテリアのような毒素はないと教えられた。現在では、抗酸菌属として約 100 種類があり、人型結核菌 (H37Rv など)、アフリカ型結核菌、ウシ型菌、*M. microti* (ネズミなど)、*M. canetti*、*M. caprae* (ヒツジ菌) および *M. pinnipedii* (アザラシ菌) など類似菌がある。これらを一括して結核菌群とよんでいる。別に非結核性結核菌群が詳細に紹介され、その人への病原性、治療法について記載されるようになった。この半世紀に非常に大きな変化があった。

分子生物学研究による結核菌の病原性の新知見

筆者は結核菌の分子生物学的研究をした経験はなく、その知見を詳細で正確に伝えることは難しいのであるが、その重要性に鑑み、あえてここでその概略を紹介したい。

筆者が教えられた感染・発病の機序は、呼吸器から肺胞に到達した結核菌はマクロファージに貪食され、肺細胞に取り込まれる。ここで増殖し細胞膜を破り、気管支を通し他の細胞や組織を侵す。さらに血中に入り全身に播種される。最近、Pethe らの報告を見ると、結核菌はマクロファージを通す以外に、heparin-binding hemagglutinin を分離し、肺胞細胞に接着して、直接細胞内に入る。また、侵入した菌は細胞内で病巣をつくるが、結核菌は宿主細胞をそのまま通過し他の細胞に入り、また直接血中へも入る。逆に、血中の結核菌が肺胞細胞へ入るなど、新知見が記載されている(2000~2001年の発表)。

新しい感染経路が見つかったのである。菌体から化学物質を分離し細胞に直接侵入することは、かなり自立性があるわけである。この感染方式は肺外結核の病巣成立を考える上に非常に参考になった。

Agarwal らはマクロファージ内に結核菌が入ると cyclic AMP の爆発的増殖が起こることを観察し、これは結核菌内の 17 のアデニル酸シクラーゼ遺伝子の少なくとも一つが強く関与していると推定、その cyclicAMP を抑制すると、細胞内環境が変わり、結核菌の活動が抑制されることを発表した(2009年)。さらに 2014 年には Alves らが、結核菌は phthiocol という着色物質を、侵入した宿主細胞内で分離し、活性酸素を発生させ、組織を傷害する。また、サイトカインを産生、気管支上皮や繊毛運動、粘液

の分泌を抑制するという。つまり結核菌は、菌体内に化学有毒物質をもち、必要に応じて分離し、宿主細胞を傷害し、生存と増殖を図るというわけである。一方、宿主側では、phthiocolのような有毒物質には前述の AhR という細胞内 receptor が結合し、細胞核に運んで毒物を分解、解毒する機構を備えている。動物実験であるが、この receptor の活性には大きな個体差があり、持っている receptor 量に応じ菌を抑制し、もたない動物では結核は進展し死亡する。これは結核菌の毒素を解毒するのは遺伝子要因で制御されていることを示している。

結核菌にも菌体外毒素があることが発見されている。結核菌の培養時には培養表面に菌膜を形成するが、その表面にコード状のものが現れ、これをコード・ファクターと呼んでおり、患者を痩せさせる物質が含まれていることを北海道大学の東市郎教授が発見している。この主な成分はミコール酸群で、免疫やアレルギーと関連があり、これについてはすでに多くの報告がある。コード・ファクターの発がん作用については、筆者が藤木博太先生（埼玉がんセンター）に実験的研究を依頼した。彼はミコール酸を投与された動物は肺に多量の TNF- α が集まり、組織傷害を起こすことや、ミコール酸が強力な発がんプロモーターであることを証明した。ミコール酸は細胞毒であったのである。コード・ファクターは結核免疫にも強く関連があり、その他いくつかの作用が知られている。

また、結核菌にはいくつかの種類が明らかになった。

結核菌の遺伝子解析から、各地域の患者から分離された結核菌は全く同一ではないことは知られていた。結核菌は変異を起こす。それぞれの異なる型の結核菌は、人の指紋に似た特異的な形態を示すので、変異かどうか判別できる。こうした菌の指紋による菌型の識別は、感染源の追及には好都合である。つまり、いくつかの地域、施設から分離された結核菌の判別ができるからである。結核集団発生の場合には、特定の感染源を突き止めることもできる。感染経路、感染の広がり、感染の規模の推定もできるので、対策上非常に役立つようになった。

指紋、つまり菌の特異性を調べるタイピング法として、RLF 法、VNTR 法、Spoliotyping 法などがある。たとえば RLF 法は遺伝子内の挿入断片である IS6110 に関連する部位が切断、得られた DNA 断片について多形性を分析する。VNTR 法はゲノム上にある NIRU というミニサテライトを標的とし、PCR で増幅して、繰り返し配列 (TR) の違いから解析する。Spoligotyping 法はゲノムにある 36 個の塩基対からなる複数の DR (direct repeat locus) について、塩基配列のオリゴ DNA を処理して分析するのである。それぞれに利点があり、結果は異なるので、比較し、総合して判断している。流行する結核菌の地域分布、菌型別の感染の実態や歴史が分かるわけである。

ただ、多くの結核菌の遺伝子変異は他の細菌に比べて極めて小さいという報告がある。たとえば、遺伝子の中であまり機能の変化がない「単一塩基」の違いでみると、多くの細菌では変異度は 0.1%以上であったが、結核菌は 0.01~0.03%で小さい。このことは現在の結核菌群は単一の先祖から由来したことを示唆しているという。遺伝子

は SNP (多形性)が変異を生ずるので、1 変異に要する年数を推定する研究法があり、それを適用すると、結核菌群の先祖は約 3 万年前であると推計されたのである。

大塩基配列の多形性変異を調べ、菌の RD(region of difference)領域の欠損を比較する方法がある。これから推察すると、先祖の結核菌から最初に *M. canettii*(人には病原性はない) が分離、ついで、結核菌 (原型、古典型) があらわれ、さらに変異がおこり modern 型の結核菌が出現したという。その後、間もなく *M. africanum*(人に病原性あり)が誕生し、次いで *M. microti* というアフリカのオオカモシカ、アザラシやヤギの結核菌が分離した。さらに変異して *M. caprae* が生まれ、最後にウシ型菌が派生したという。これは、結核菌群がかなり昔から生物に感染していたことを示唆している。

約 3 万年前というと、人類がアフリカから欧州や中近東へ移動し始めたころである。結核菌は人類とともに移動しており、アフリカ型の結核菌は移動した先のインドやオセアニアで少し変異し、東アジアに移動して、さらに新しい遺伝子型になった。人類が早期に移住した中近東や欧州でも独特の遺伝子型が出現、中央アジアから中国にかけても、新しい型が現れた。さらに東アジアや北アメリカへも人類の移動とともに新しく変異した結核菌型が現れるのである。アジアでは北京型の結核菌がかなり広い地域で検出されており、興味ある地域分布を示している。現在の患者から分離した結核菌、昔の患者の組織標本、さらに化石などの DNA 分析からの結果の推論である。結核菌は進化してきたことが分かったのは驚きであった。

現在の北京株は BCG に耐性があるとの報告もある。結核流行史から見ると、人も結核菌に対する抵抗性が変化しており、病態は単純ではない。なお、北京株は感染力の強い菌であるが、最近が多剤耐性の頻度が高い W 型北京型がロシアや東南アジアに広がり、アフリカやアメリカでも見られる。日本では北京型の中でも古典的な菌株による感染が 78%と高いが、若年者には W 型が多いという。オランダとベトナムなどで分離された結核菌の分析からは、75 歳以上では古い型の北京株による感染率が高く、特に BCG 歴なしに高い。一方 BCG 歴のある患者では W 型菌による感染が多いという。W 北京株は治療やワクチン接種の影響を受けたと人に多いといわれ、遺伝子変異の起こった時期が問題になっている。また、北京株の Y 染色体が感染力と関係があり、これが結核罹患率の男女比の 7:3 という男性優位と関係があるのではないかと仮説も出ている。

追加すると、先祖の結核菌に先行する抗酸菌があったといわれる。結核菌から最初に分離された *M. canetti* という菌は、培養すると湿った型(smooth 型)のコロニーをつくる。前述した非結核性抗酸菌は大部分 smooth 型である。つまり増殖の様式が普通の結核菌とは少し異なる。同様な方法で、*M. canetti* の遺伝子変異を追及すると、その先祖は 260~280 万年前であったと推定されている。その後は菌内で水平な遺伝子変異が起こり、長い間かかって、約 3 万年前に先祖の結核菌に至ったという Gutierrez らの仮説である。300 万年前は類人猿らしい生物が地球上に現れた頃であり、類人猿も抗酸菌に感染したかもしれない。なお、結核菌が誕生した約 3 万年前は、地球環境

に大きな変化があり、わずかな生物だけが生き残ったという時期とされ、結核菌は生き残ったという説（ボトルネック説）がある。

非結核性抗酸菌は、毒力、つまり感染力、病原性は弱い、生存力は強く、生物以外にも、どこでも生存できる型があり、抵抗力の弱い宿主が現れれば感染、発病の可能性は高い。抗結核薬への耐性頻度が高いので、治療は容易ではない。昔、赤痢の流行時、当初は毒力が強い菌型が検出され、それが激減すると、弱毒の赤痢菌が流行し、長く続いた。細菌も時代で特性が変化することを十分知っておかねばならない。細菌は植物に分類されていた時代がなかったが、生物と考える見方も出ている。

上記の分子遺伝学的知見は極めて限られたものであり、より新しい情報をさがしていただければ幸いである。

参考文献

和文

1. 隈部英雄：人体内に於ける結核菌の生態—シェーブに対する一考察 保健同人社 1950.
2. 岡治道：結核病論 上 永井書店 1950.
3. 岩崎龍郎：日本の結核—流行の歴史と対策の変遷— 結核予防会 1982.
4. 岩崎龍郎：新・結核の病理—その新しい展開を期待して 結核予防会 1993.
5. 西元秀毅, 山岸文雄, 永井英明：結核の知識 第4版 医学書院 2013.
6. 青木正和, 森亨：平成 24 年改訂 基礎知識 医師・看護職のための結核病学 結核予防会 2012.
7. 山本正彦：非定型抗酸菌症 金原出版 1975.
8. 青木正和, 森亨：肺外結核症・日結果卵性抗酸菌症 平成 25 年改訂 結核予防会 2013.
9. 岩井和郎ほか：結核菌と結核症の考古学—その発生から世界流行まで 結核 2010; 85: 465-475.

欧文

1. Sueoka E, et al.: Activation of protein kinase C by mycobacterial cord factor, trehalose 6 -monomycolate resulting in tumor necrosis factor- α release in mouse lung tissues. Jpn J Cancer Res 1995; 86: 749-755.
2. Avise JC, et al.: Intraspecific phylogeography: the mitochondrial DNA bridge between population genetics and systematics. Annu Rev Ecol System 1987; 18: 489-522.
3. Beggs ML, et al.: Mapping of IS6110 insertion sites in two epidemic strains of Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol 2000; 38: 2923-2928.
4. Van Embden JD, et al.: Strain identification of Mycobacterium tuberculosis

- DNA fingerprinting: recommendation for a standardized methodology. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 406-409.
5. Kremer K, et al.: Comparison of methods based on different molecular epidemiological markers for typing of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains: interlaboratory study of discriminatory power and repeatability. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2607-2618.
 6. Frothingham R, et al.: Genetic diversity in the *Mycobacterium tuberculosis* complex based on variable numbers of tandem DNA repeats. *Microbiology (Reading)* 1998; 144: 1187-1196.
 7. Brosch R, et al.: A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 3684-3689.
 8. Wirth T, Hildebrand F, Allix-Beguec C, et al.: Origin, spread and demography of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *PLoS Pathog* 2008; 4: e1000160.
 9. Bifani PJ, et al.: Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains. *Trends Microbiol* 2002; 10: 46-52.
 10. Gutierrez MC, et al.: Ancient Origin and Gene Mosaicism of the Progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog* 2005; 1: e5.
 11. Kremer K, et al.: Vaccine-induced immunity circumvented by typical *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Strains. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 335-339.
 12. Wada T, et al.: Genetic diversity of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family in East Asia revealed through refined population structure analysis. *FEMS Microbiol Lett* 2009; 291: 35-43.

結核症と遺伝子要因

発症・進展に関与する遺伝因子 AhR protein

結核感染に関与する遺伝子の発見

私ども昔の結核研究者にとっては結核症の宿主要因に関する遺伝子の報告は驚きであった。結核症の発病、進展に関して、何か体質的要因が関与していることが推測されていたが、研究の方法がなかった。抗結核薬登場後でも、結核患者のごく一部は、発症直後に急速に進展し、重症化し、それを予防する手段はなかった。思春期の結核患者に多く、感染菌量が多いとか、成長期のホルモン分泌以上との関連が疑われていた。若い患者であり、対応できないことは医師の心に大きな傷跡を残していた。

そういう時代の医師にとって、遺伝子を用いた研究が始まったことは驚きであった。このシリーズで紹介するのも不適當と考えたが、特定疾患自体が宿主要因の役割が大きかったので、ここに付け加えて紹介したいと思った。ご理解いただければ幸いです。

AhR (Aryl hydrocarbon receptor) 遺伝子

最近報告された結核症の進展と関連する遺伝子は AhR である。これは receptor であり、すでに 30 年前、発がん物質の解毒研究の過程で発見されていたものである。これが細菌感染に関連した研究の途次、結核感染の発症や進展と密接な関連を示すことが報告された。

Receptor というのは、細胞外の分子と結合し、その情報を細胞質あるいは細胞核に伝達するタンパク質である。Receptor の多くは細胞外膜に存在するが、AhR は細胞内にあり、ダイオキシンとか PCB などの有害物質の解毒機序と関連があることが分かった。周知のように、1960 年代から 70 年代は環境汚染が大問題だった時代で、世界中で汚染物質の解毒機能が研究されていた。この経緯については、Nguyen のすぐれた展望、総括があるので、それを手短かにまとめると以下のようなものである。

AhR の発見

当時問題だった環境性毒物 PHA s (多環性芳香性炭水化物) について、細胞内で cytochrome 450-dependent monooxygenases が誘導されることや、UPD-glucuronosyltransferase、gluthathione-S-transferase のような酵素により解毒されることが解明されていた。その後、解毒には、別の機序の介在も分かり、特に、その関連遺伝子 locus の研究が進展していた。PHA s の解毒機能を持つマウスと持たないマウスでの比較実験で、解毒能を持つマウスでは、解毒活性部分の一つの常染色体上にある receptor であることが確認され、aryl hydrocarbons を解毒する receptor の locus であることから、aryl hydrocarbon receptor (AhR) と名付けられた。代表的な環境由来の毒性物質 TCDD (2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin) をモデル

にした研究により、AhR receptor は TCDD の chlorinated dioxin 類と親和性があり、強く結合し、monooxygenases を誘導する。そして、その結合物は細胞核へ転送される。細胞核内に入ると、毒物と結合した AhR は分離し、別の遺伝子と結合し、誘導された特異的な酵素系で TCDD は解毒され水溶性となり排出される。

AhR 活性はマウスの genotype で異なり、強弱があり、個体差が分かった。少し専門的であるが、AhR の Signal transduction 機能について説明する。

細胞内の AhR は、2つの Hsp90 (シャペロン分子) で、これは未成熟のポリペプチッドに一時的に結合、その機能を助けて、完成成熟したタンパク質から解離させる機能を持つ AhR9、それに P23 が結合した複合物であり、helix-loop-helix の構造を持っている。細胞外の毒物 (ligand) は、この複合体の中の AhR のみと結合する。この結合物は前述のように細胞核へ移送され、毒物と結合した AhR のみが分離し、AhR nuclear translocator (ARNT) と再結合、その複合体は dioxin responsive elements (DRE) に結合、ここで target genes が活性化され、CYP1A1、YP1A2、CYP1b1 などで代謝され、毒物は分解・排泄される。その時 AhR は不活性になる。それは毒物による過大な刺激から組織を保護することを意味するという。これらの機序については、AhR 欠損マウスとの比較実験で、説得性のある多くの証拠が出されている。

前述した Ligand とは、細胞表面の receptor に結合する物質で、サイトカインなどの情報伝達物質、抗原、酵素にくっつく基質、補酵素などがある。

AhR と結合する外部毒性物質 (Agonist) には、前記 TCDD のほか、ベンゾパイレン、メチルコラントレン、PCBs、PHAs (Polycyclic aromatic hydrocarbons) などがある。いずれも同様な機序で解毒される。なお、Agonist は作動薬、作用薬と訳されているが、receptor に結合し、生理的反応を引き起こす物質をさす。結合すると構造が変わることもある。環境汚染物質はこうして解毒される。

AhR の別の機能

外部からの毒性物質だけでなく、AhR は体内でできる内因性物質とも結合し、代謝を促進、あるいは解毒する機序が明らかになった。内因性物質としては Indigoids (Indigo, indirubin)、Equilenin (卵胞ホルモン、これはホルモン補充療法にもつかわれる)、Arachidonic acid metabolites (lipophilic substances)、Heme metabolites、Bilirubin metabolite、Tryptophan metabolites などであり、いずれも人体内の重要な物質である。

食餌性要因との関連についての研究も進んでいる。食餌との関連は、AhR 欠損マウスについて研究され、毒性のあるインドール類、ケルセチンなど、また果物野菜などからの Flavonoids、Polyphenols などは AhR と結合する。そして AhR 活性を高める。上記の成分を含む果物、野菜成分は生体防御と関連していることは周知である。

そのほか、AhR と結合しなくても AhR の活性を高める要因もある。例えば LDL (low density cholesterol) は、AhR と結合せずに、単に Cell to cell contact があれば活

性が高まる。つまり AhR は予想外に幅広い機能を持っていた。proagonists、weak agonists、non-specific ligands などとも関連があり、Benzimidazoles という化学物質は、AhR と結合はしないが、AhR を活性化する。

また、AhR は生物の発育と密接に関連しており、内因性の agonist と関係して機能する。AhR 欠損マウスでは、AhR ありのマウスに比べ、致命率が高い。胆道炎、脾臓リンパの減少、心肥大、皮膚障害、門脈肥大、幽門肥大の頻度が高く、また Ductus Venosus (DV) の開存も報告されている。したがって AhR の機能が低ければ、いろいろな障害が出てくる可能性があるわけである。

結核菌の感染防御との関連

結核菌との関連は、2014 年になり Nature に発表されている。AhR は環境化学物質だけではなく、細菌感染を防御するという内容である。

細菌が細胞内に侵入し、菌体外分泌物を分泌する。それが代謝され、新しい病原性物質が現れる。これに対して細胞内の AhR は、自身のポケット状のくぼみを利用してこの毒物と結合する。ligand binding pocket docking という。結合した複合体は、細胞核へ転送され、そこで酵素群により無毒化され、排泄される。つまり TCDD と同じ機序で細菌の毒物が無毒化される。一種の免疫学的な反応である。この論文では、緑膿菌と結核菌についての実験研究が詳細に報告されている。2 つの細菌に共通した細菌由来の代謝物は pigmented virulence factors と呼ばれ、AhR 系により、細胞核へ転送され、無毒化されるというのである。

緑膿菌での phenazines、結核菌では phthiocol (Pht) は有害物であり、着色しており、着色毒物といわれる。これらは、細胞内で活性酸素を発生させ、組織を傷害する。phenazines は直接肺の組織傷害をするほかに、サイトカインを産生して、気管支上皮の繊毛運動や粘液の分泌を抑制する作用がある。Phenazines には pyocyanin (Pyo)、hydroxyphenazines (1-HP)、phenazine-1-carboxylic acid (PCA)、phenazine-1-carboxamide (PCN) などがある。

結核菌では naphthoquinone phthiocol (Pht) が有害物である。興味あることは、これらの細菌性毒物の構造式は TCDD と類似した多環構造であり、分子量が小さいので細胞膜を通過しやすく細胞内で拡散しやすい特性がある。これら毒物の AhR との結合の仕方は TCDD と類似している。AhR には前述したようにポケットがあり、そこに病原物質の親水性部分が結合、嫌水性のひも状の部分はポケットを取り巻くように付着する。これら agonists と結合した AhR の活性は、毒物の量と密接に関係がある。

緑膿菌を、AhR を持たない AhR⁻のマウスに感染させると、普通の WT マウスにくらべ、病の進展も早く、肺機能低下も大きく、白血球数も減少、短期間で死亡し、死亡率も有意に高い。骨髄像も変化する。普通、肺の細胞上皮は細菌侵入の最初のバリアーであり、異物には粘液や表面活性剤で防御しているが、AhR⁻のマウスではほとんどそれが見られない。AhR は骨髄や細胞質の中で、免疫体制を準備しているわけである。

結核菌の場合では、AhR-マウスでは低菌量の感染で、より短期間に病変は進展し、高率に死亡する。肺に炎症性マクロファージが増え、TNF- α が減少するほかは、組織の破壊度には対照と差はない。高菌量の感染実験では死亡率の差は拡大するが、骨髄の変化の差はあまり認められない。死亡の機序についての記載はない。

AhR-のマウスでは、結核菌の増殖抑制や、炎症性サイトカイン類の分泌が障害されている。Pht は、結核菌の lipid fraction にあり、AhR が活性化されると、肺への炎症性白血球の遊走を調整し、菌の増殖を抑制するといわれている。

こうした免疫的な作用は、結核症の場合、Pht 以外の要因も関与している可能性は否定できない。Dorthoi は結核感染を細胞、組織、分子生物レベルで検討し、病変成立や免疫状態の変化を観察、いったん病変が成立すると極めて複雑な反応が生起するので、その機序の解明は難しいといっている。Weiner らは結核菌の代謝物を検討、少なくとも 20 種類の特異的物质が結核病変進展と関連するとしている。AhR がリンパ組織を通して腸内免疫とも関連するという報告もある。つまり、AhR は結核感染防御に重大な役割を果たしていることは間違いないわけである。

なお、naphthoquinones は原始核細胞や、動物・植物に広く分布しており、外部からの障害に対する防御機構として存在しており、AhR の進化と関連しているという。

結核感染・予防の研究

別稿で取り上げたが、慢性活動性肺結核患者には肺がんのリスクが少し高いという疫学研究結果がある。その後、この機序として、結核菌のミコール酸との関係が明らかになった。その他、結核菌体から分離される別の毒物、Pht にも発がん作用の可能性があった。

防御要因としての AhR の活性は動物で種族差があり、人にもあると考えられている。人は遺伝的多型であり、防御機能にも差ができる。こうした分子生物学的な研究はこれまでの予防体系を大きく改変するかもしれない。

まとめ

長い歴史のある結核症にも、感染・進展に関連する遺伝子が見つかった。そして思いもかけぬ疾病発生機序が分かってきた。関連遺伝子はこのほかにもありうるわけであり、新しい研究成果が待たれる。

謝辞

この AhR の論文はかつての共同研究者、藤木博太前徳島文理大学副学長から教示を受けた。御礼申し上げます。

参考文献

1. Nguyen LP, Bradfield CA: The Search for Endogenous Activities of the Aryl

- Hydrocarbon Receptor. *Chem Res Toxicol* 2008; 21: 102-116.
2. Wilson R, Sykes DA, Watson D, et al.: Measurement of *Pseudomonas aeruginosa* Phenazine Pigments in Sputum and Assessment of Their Contribution to Sputum Sol Toxicity for Respiratory Epithelium. *Infect Immun* 1988; 56: 2515-2517.
 3. Gardner PR: Superoxide Production by the Mycobacterial and Pyocyanine in Human Lung Cells. *Arch Biochem Biophys* 1996; 333: 267-274.
 4. Jensen BA, Leeman RJ, Schlezinger JJ, Sherr DH: Aryl hydrocarbon receptor(AhR) agonists suppress interleukin-6 expression by bone marrow stromal cells: an immunotoxicology study. *Environ Health* 2003; 2: 16.
 5. Cheon HJ, Woo YS, Lee JY, et al.: Signaling pathway for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced TNF- α production in differentiated THP-1 Human macrophages. *Exp Mol Med* 2007; 39: 524-534.
 6. Leland S, Pierson III, Pierson EA: Metabolism and function of phenazines in bacteria: Impacts on the behavior of bacteria in the environment and biotechnological processes. *Appl Microbiol Biotechnol* 2020; 86: 1659-1670.
 7. Casado FL, Sing KP, Gasiewicz TA: The Aryl hydrocarbon receptor: Regulation of hematopoiesis and involvement in the progression of blood diseases. *Blood Cells Mol Dis* 2010; 44: 199-206.
 8. Opitz CA, Litzenburger UM, Sahm F, et al.: An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 2011; 478: 197-203.
 9. Kiss EA, Vonarbourg C, Kopfmann S, et al.: Natural Aryl Hydrocarbon Receptor Ligands Control organogenesis of Intestinal Lymphoid Follicles. *Science* 2011; 334: 1561-1565.
 10. Qiu J, Heller JJ, Guo X, et al.: The Aryl Hydrocarbon Receptor regulates Gut Immunity through Modulation of Innate Lymphoid Cells. *Immunity* 2012; 36: 92-104.
 11. Vogel CFA, Matsumura F: A new cross-talk between the aryl hydrocarbon receptor and RelB, a member of the NF- κ B family. *Biochem Pharmacol* 2009; 77: 734-745.
 12. Dorhoi A, Reece ST, Kaufmann SHE: For better or for worse: the immune response against *Mycobacterium tuberculosis* balances pathology and protection. *Immunol Rev* 2011; 240: 235-251.
 13. Weiner J 3rd, Parida SK, Maertzdorf J, et al.: Biomarkers of Inflammation, Immunosuppression and Stress with Active Diseases are revealed by metabolomic Profiling of Tuberculosis Patients. *PLoS One* 2012; 7: e40221.
 14. Alves PM, Kellen F, Houthuys E, et al.: AhR sensing of bacterial pigments regulates antibacterial defence. *Nature* 2014; 51: 387-392.

先天奇形

宿主要因と環境要因、予防の可能性

先天奇形は厚生省特定疾患ではない。しかし、国全体としても、個人的にも重要な問題であり、しかも医師の関心も高くないので、ここで、先天奇形の病態、研究史を紹介したい。先天奇形の研究小史、先天性風疹症候群の多発と原因、世界的なサリドマイド禍の発生、因果関係の論争と対策、日本での先天奇形研究史と名古屋での疫学研究と予防可能な環境要因を記述し、疫学者の関心を高めたい。

先天奇形研究への関心

筆者は、1963年、米国ペンシルベニア大学（フィラデルフィア市）の予防医学・公衆衛生学部に留学、ここで、先天奇形の疫学研究の知り、多くの先天奇形が予防できることに大きな衝撃をうけた。当時日本では先天奇形の発生頻度が低く、研究も少なかった。先天奇形は出生時に診断される病であり、医学的に有効な対応の方法はなく、患者家族は重い社会的・経済的負荷を長期にわたり背負って生きねばならなかった。予防医学研究を目指していた筆者はこの事象に全く関心がなかった。当時の日本では、総合的に医学を学ぶのは学生、インターン期間だけで、医師になると、臓器別の診療・研究が中心となっており、専門領域については乏しい知識しかなく、問題はそれぞれの専門家に任せればよいという風潮であったように思う。当時の医学指導者の大部分は、専門的研究に集中することで、遅れていた日本の医学研究を早く国際レベルに追いつこうとしていたようである。大部分の若い臨床医師は、一般患者の診療が中心であるので、こうした狭い教育では、将来独立した医師としては、専門外の広い臨床医学知識と技術を習得するのに、多大の努力を要した時代であった。

さて、先天奇形は乳幼児期に発見される。1950年代は日本の乳児死亡率は高率であり、弱い素質の者は乳幼児期に高率に死亡していた。この時代の先天奇形発見率は低かった。その後、医学の進歩や公衆衛生対策が充実、乳児死亡率は20年間に1/3に減少した。弱質の子供が生存する確率が高くなったこともあり、関心も高まり、先天奇形の診断が増加し始めた。母子保健の充実で乳幼児問題はほとんどすべて解決できると思いこんでいたが、新しい問題が発生したわけである。

1963年に筆者が先進国・米国に留学してみると、母子衛生対策はわが国よりも数段レベルが上であったが、それにもかかわらず問題は多く、困難な新しい課題があり、その一つが先天異常であった。頻度は高くなかったが、成因解明に対して多額の研究費が予算化され、医療、福祉の研究、実践に多くの対策が進行していた。研究者の関心も高く、我が国とは格段の差があった。

これに刺激をうけ、筆者も日本に帰国後、先天奇形の疫学研究を試み、予防についても考えた。

先天奇形と先天異常

先天性とは出生時の状態の診断用語である。先天異常というのは、出生前の原因による機能異常や形態異常など全てを指す。出生時や、生後しばらくたってから診断される疾患も含んでいる。先天奇形は先天異常の一部で、口唇・口蓋裂、アザラシ症など外見から判断できる異常と、出生後に発見される異常、それに剖検で見つかった内部奇形を含む。先天性代謝異常という病があるが、これは生後の検査で診断された機能障害で、先天奇形とは別扱いになっている。遺伝性神経疾患、血友病などは先天異常であるが先天奇形には含まれない。その他、先天異常には、出産時の事故による障害、明らかに外因による異常・障害が含まれる。もともと、最近では先天奇形という用語を避けようとする傾向があり、それぞれの症候名や病名が使われている。

世界各国の先天奇形研究

文献からのまとめであるが、先天奇形の科学的な研究は20世紀初めから欧米各国で始まっていた。メンデルの遺伝の法則が19世紀末に再発見され、人の現象にも応用できることから、原因不明だった疾患について、遺伝・体質面から検討しようとしていた。遺伝学の研究が進むと、先天奇形の一部は外因と関連するという報告が出始めた。1895年に発見されたX線は、すぐに臨床診断などに利用されたが、人体に有害なことが分かってきた。X線技師の放射線障害である。1906年には、妊娠家兎をX線暴露すると仔に白内障と眼瞼異常が発生することが報告された。1911年にはナフタリンという化学物質を内服させると動物に先天性白内障が発生した。日本でも東北大学の小玉はラジウム放射やナフタリン投与で妊娠家兎に先天性眼瞼異常と外耳奇形が現れること観察した。ナフタリンは妊娠後1、13、15日という妊娠初期に投与すると、障害のリスクが高かった。東京大学の勝沼清蔵(後の名古屋大学教授)は、1915～1918年、妊娠家兎にlithium carmin, trypan blueなどの生体染色色素を注入すると、仔に脳露出、二分脊椎、口蓋裂、眼の奇形などが発生したと発表した。1935年、大阪大学の片瀬は食餌に蔗糖を添加、アチドーシスにした母獣から、脳水腫や眼球異常の仔が生まれた。食餌により先天奇形が発生したのである。他にも、各種の化学物質を用いて先天奇形仔が生まれた。実験的な研究も行われていたわけである。

さて、先天奇形が欧米各国で社会的問題となったのは、1940年、オーストラリアでの先天性風疹症候群が多発した報告がきっかけであった。風疹というありふれた小児の感染症は、妊婦が罹患すると、思いがけず、先天奇形児が多発したのである。この情報は戦時中でもあり日本には限られた範囲しか伝わらなかった。また常在性の小児病にこんな作用があるとはほとんどの人が考えなかったのであろう。

妊娠中の有害要因暴露と先天奇形

さて、オーストラリアでの先天性風疹症候群の多発から紹介したい。1940年の第二次大戦中のことである。オーストラリアで風疹の大流行が青年層に発生、その後に乳

児の白内障が増加していた。風疹というのは子供が罹る軽い伝染病というのが通念であった。しかし、1940年代には欧米では幼少時の風疹感染が激減し、免疫を持たない青年期人口が増加していた。そこに風疹が流行、妊婦が罹患すると先天奇形が発生したのである。この風疹流行は1939年ころから始まっており、1940年に急増していた。軽症で経過する「三日はしか」と呼ばれていた風疹と関連していたのである。予想もしていなかった結果である。シドニーの王立アレクサンドリア小児病院の眼科医、Norman McAlister Greggは前年から白内障をもつ乳児が急増し、またこの白内障患者は眼球が小さいので、普通の白内障とは異なると判断した。そして、何か妊娠中に眼球の発達に障害がおきたと考えた。その後、調査すると、この障害児はオーストラリア全土で多発していたことがわかった。彼は母親の既往歴を調べ、当時大流行していた風疹に罹患していたことを突き止め、風疹感染と白内障が密接な関連があると推測したのである。Greggはこの事件の重要性を考え、状況証拠だけであったが、風疹という伝染病罹患と関連する先天性疾患として学会で発表した。素晴らしい洞察力であった。この発表について、多くの医師は関連を疑っていたが、その後の研究から、妊娠3か月以内に風疹に罹患した母親から出生していたことが分かった。4か月以上経過した妊婦は風疹に罹患していてもほとんど先天性奇形は生まれなかった。両者には強い疫学的因果関係があったのである。感染症で先天奇形児が出生することをほとんどの医師は考えてはいなかったので、常識が覆ったわけである。精査してみると、罹患乳児は白内障のほか、聾、小頭、先天性心疾患(弁膜欠損)、腎疾患などのいろいろの疾患の合併があった。問題点としては、風疹罹患妊婦のうち、約半数のみが患児を出産しており、残りの半数は正常児を出産していたことである。人の特性は多様であり、これはありうることであったが、因果関係を決めるのには問題で、疫学的証拠は科学的に因果を決定することはできないとする研究者も少なくなかった。なお、風疹ウイルスが発見されたのは、その後20年を経た1962年である。その間、発生機序の解明は十分とはゆかなかった。

風疹は19世紀に薔薇疹から区分された新しい発疹熱であった。「ドイツはしか」ともよばれ、その流行は欧州で何回も記録されている。小児の流行病であり、妊婦の罹患は稀であった。稀に奇形児を出産したとしても両者の関連は気づかれなかったであろう。日本でも風疹は子供の病気であり、大人はほとんど感染済みだったので、奇形児の報告はなかったようである。

オーストラリアで妊婦の風疹が流行した理由

米国で聞いた話である。19世紀の伝染病蔓延時代をへて、公衆衛生対策がすすみ、個人衛生や栄養が改善されると、小児期の伝染病が激減した。その結果、子供時代の風疹流行は稀になり、結果として、免疫のない青年層が増加する。つまり、風疹に免疫のない青年集団があり、その集団へ、何らかの理由で風疹ウイルスが侵入すると、大流行となる。そして妊婦が罹患すると、先天奇形児出産のリスクが高くなる結果と

なった。オーストラリアでは、1930年代すでに他国よりも環境衛生状態がよく、小児の風疹流行は抑えられていた。第二次世界大戦がはじまり、若者が外国へ出兵し、彼らが帰国、風疹ウイルスを持ちかえたのである。戦争帰りの若者のために新しい住宅地域ができ、婚姻率が増加した時期に風疹ウイルスが流行したのである。この国は白豪主義といわれ、白人以外の移民の受け入れを長く禁じていたが、第二次世界大戦がはじまり、いろいろの理由で、アジア系などの移民を受け入れ、移民人口も増加していた。これも風疹流行と関連があったようである。(これらの文献は現在筆者の手元にはない)。そして1940年の大流行が始まり、事件が発生したのである。

日本では1950年代までは数年ごとに風疹流行が繰り返されていた。新しい出生児群が増加すると風疹が流行、子供の大部分が罹患すると、流行はなくなる。数年後に新しい乳幼児が増えると、また流行するという繰り返しであった。敗戦後も同様であり、1960年ころを見ると、20～29歳の年齢層の風疹抗体保有率は90%以上であり、ほとんどが小児期に感染したことが分かる。したがって、1950年代でも妊婦の風疹罹患や、先天異常時の報告は稀であったと思われる。

欧米各地でも、1940年代には成人の風疹罹病が増加していたが、先天性風疹症候群の報告は稀であった。それでこの関連は稀な発生では気づかれなかった。

さて、1962年、風疹ウイルスが発見され、その数年後にワクチンが作られた。妊婦が予防接種をすると、先天奇形の発生はなく問題は解決に向かった。米国ではワクチン開発前の1964年に風疹の大流行があり、2～3万人の奇形児が出生したといわれている。

先天性風疹症候群の病態

胎児の眼球は妊娠早期に発生が始まる。その時期に感染があると白内障を発生する。障害の程度は部分盲から完全盲までであった。小眼球症やブドウ膜炎、網膜色素沈着も合併し、失明しなくても視力は著しく低下した。さらに内耳が障害され、患者の2/3は両側とも侵され、学齢前期の聾の10～20%が風疹によるといわれている。内臓では心臓異常（動脈管開存、心室中隔欠損、卵円孔開存など）があり、歯の発育異常、小頭症と精神発育障害もあり、流産、死産率、出生後の死亡率も高い。妊娠1～4週に風疹に罹患すると、約50%が奇形児を生み、5～8週での罹患は25%、妊娠9週以降は減少するが13週以降の罹患でも低率ながら奇形が見られる。大事件であった。これを機に、欧米では先天異常研究が進展したが、わが国は症例報告もなく、全く無関心であったといつてよい。

出産時、健康そうに見える子供でも、ある程度成長すると母親が聴力障害に気づく。その時、すぐ医師を受診すれば診断がつく。軽症でも早く治療を開始したほうが経過は良い。ちなみに、妊娠前期に風疹罹患した妊婦で、奇形児を出産しなかった理由はまだわかっていない。

筆者の留学先、ペンシルベニア大学公衆衛生・予防医学部門は、大学キャンパスに

あったが、キャンパス外のヘンリー・フィップス研究所内にも研究室があった。ここは保健所も併設されており、研究と地域の実践活動の拠点であり、先進的なセンターであった。そのフィップス研究所長は Theodore Ingalls 教授で、ハーバード大学で早くから先天異常の研究に従事、実験研究とともに、いち早く先天奇形の疫学研究も実施していた。奇形学に関する実験的、疫学的、比較動物学的研究を多角的に実施していた。その成果は、定期的なセミナーで公開されていた。筆者は同研究所の統計・疫学部門に属し、高名な Johannes Ipsen 教授のもとで、研究を始めていた。しかし、予防医学者として、先天奇形研究は看過できず、そのセミナーをしばしば聴講した。先天性風疹症候群もこの時に知ったのである。当時 Ingalls 教授のもとに名古屋大学眼科学の馬島昭生、新潟大学衛生学の堀井欣一両先生が留学されており、遅ればせながら日本でも先天奇形の研究は始まっていたことを知った。

わが国での風疹ワクチン接種状況と先天性風疹症候群

わが国では先天奇形とは関係なく、風疹のワクチンが開発されると、早速、風疹ワクチン接種が始まった。妊娠時の感染を防ぐ意味で、1982年より英国に倣って、中学時代（13～15歳）にワクチンを定期接種することになったが、義務接種ではなく、任意接種であった。接種率もあまり高くなかったように記憶している。しかし、平成6年（1994年）に伝染病予防法が改正され、新しく開発された麻疹・風疹混合ワクチンを利用し、第一回は、生後12～24か月、第2回は小学校就学前1年の間に接種することになった。当時のワクチンに対する世論に基づき、義務接種でなく勧奨接種であったが、予防接種率は90%を超していた。その後、日本では風疹の大流行もなく、患者発生も稀だった。しかし、そのわが国でも青年層に風疹患者が発生し始めていた。サーベイランスによる定点観測調査で、1999～2001年は2,500例から3,000例の発生があった。ただ、2006年、2007年は500例前後と低下していた。手元にある厚生省の指標（厚生統計協会）にはその後のデータは記載されていない。予防接種の影響であろうか。もっとも、その後妊婦の風疹罹患率は上昇していた。そして、2012年後半より東京や大阪周辺で急激に風疹患者は増加しつづけ、全国に広がっていた。2013年6月には患者は1万人を超した。ほとんどが成人患者であり、先天性風疹症候群も診断されていた。

1966年に出版された先天異常・その成因と対策（西村秀雄 他 編）という成書では、1949年に栗田らが先天性風疹症候群の第一例を報告したとあるが、それ以外何の記述はなく、1970年に初版で出版され、2011年に改訂された大著「小児科学」（五十嵐隆 編）にも、別の小児科の教科書にも、総説的に風疹流行、先天性風疹症候群、ワクチン接種の説明はあるが、わずかな記述であった。一方、占領下の沖縄県では1例の先天奇形の患者が発生していた。この情報は国内の医師はほとんど知らなかったようである。その後、先天性風疹症候群の患者の届け出制度が始まり、2000年に全国で1例、2001年1例、2009年2例、2011年1例であり、極めて低率であった。しかし、2013年に

は、7月までに13例が報告されている。愛知県の調査では妊娠可能な年齢層の婦人で風疹免疫のないものは約23%であった。ワクチン接種があっても、免疫レベルの低い妊婦はかなりいたのである。

その他の感染症、毒物と先天奇形

いろいろのウイルス感染症があるが、幸いなことにわが国では先天奇形出産は稀であった。原虫感染では、トキソプラズマ症と先天異常の関連、サイトメガロウイルス感染症（巨細胞封入体症）との関連が指摘されている。患者は稀であった。昔は梅毒の母親からの新生児で先天異常が報告されていた。有名なのは、顔面に現れるハッチンソンの3徴候である。これは予防と治療法の進歩で梅毒も激減し、問題はほとんどなくなっている。

人の胎児の奇形発生に関与する毒物としては、水銀、鉛化合物などが知られている。しかし報告は稀であった。敗戦後は短期間に化学工業が発展し、それと関連して水俣病の流行があり、有機水銀中毒で、暴露者の中から、先天奇形発生の発生が報告されている。また、一酸化炭素中毒でも先天奇形が出生した。妊婦の喫煙習慣が奇形児発生と関連するという報告もあったが、少数例で、因果関係は今後の問題である。

サリドマイド禍

1960年、薬剤によるアザラシ症患者の多発が世界各地で起こり、四肢短縮という新生児誕生が急増したことは先天奇形の重要性を世界中に知らせた事件である。日本での発生例は疑問とされ、筆者はサリドマイド事件を日本で聞いてはいたが、それほどの関心を持たず、留学先の米国で改めてこの事件の全容を知り、その重大さに驚いたのである。予防医学研究者として知識や先見のなさに、恥ずかしさと無力感を感じた。

サリドマイドという薬剤は1954年に合成された非バルビツール系睡眠薬で、毒性の低い鎮静薬として、1956年からドイツで市販された。1957年には妊婦の「つわり」にも有効とされ、1958年には英国とカナダでも市販、またアスピリンと混ぜて風邪や神経痛、喘息にも有効な製剤として、急速に利用が広まった。欧州の有名な製薬会社が作った薬剤というので世界的に信頼されていた。この薬については、医師も服用者も副作用など全く疑わなかった。しかし、まもなく薬剤服用者に末梢性の多発性神経炎が報告され始めた。製薬会社はこれを関係者に積極的に知らせなかった。薬害について関心がなかった時代であり、偶然と考えられてきた。

間もなく、稀な先天奇形のアザラシ症児、四肢短縮・欠損のある乳児の報告が1年後から増加し始め、1960年には広範囲に地域で発生した。

最初の報告はオーストラリアであった。産科医 McBride WG がいち早くこの先天異常児の急増に注目し、四肢ばかりでなく多くの臓器の先天異常が合併することを報告した。そして妊娠中の有害物の暴露を母親に問診すると、妊娠初期にサリドマイド剤を

服用したことが共通していた。両者の関連を英国の Lancet 誌に投稿すると、最初は論拠不十分で採択されなかった。しかし、内容を追加して再投稿し、1961年12月に掲載された。衝撃的な第1報であったが、因果関係を疑う医師は多かった。しかし、同じ1960年10月、西ドイツ、Kasselでの小児科学会では、上肢が短く、手が直接肩についているアザラシ症2例が報告され、遺伝的要因とは関係は認めないので、何か別の要因の介在が議論された。1961年9月にはKielのWiedemannが同様な四肢短縮の33例を報告、増加の原因として放射線、避妊薬、治療薬剤、ホルモン薬、防腐剤、既往ウイルス疾患、食生活などとの関連を調べたが結論は出せなかった。同年11月、Duesseldorfの小児科学会で、Hamburgの小児科医W. Lenzがアザラシ症21例を報告するとともに、「この奇形児は1957年、西ドイツだけで推定3,000人発生しており、その後も各地で増加している。調査の結果、これは妊婦が妊娠初期にサリドマイドを服用したためと考えざるを得ない。ベルギー、英国、スウェーデンでも多発しており、重大な事件であり、私の検証はまだ科学的には不十分であるが、市民のことを考え、自分の立場も考えると、この薬剤は撤去が必要と考える。早い実現を望む」との異例の発言をした。これは大きな衝撃だった。そして、世界的に調査研究が始まった。

アザラシ症の頻度はそれまでは20万の出生で1という低率だったが、1960年には1,000人対1に急増していた。サリドマイドは有名な欧州製薬メーカーが創薬し自信を持って提供した新薬であったので、各国ともこの因果関係の科学的な検証は不十分とし、論議が続いた。一方、創薬メーカーGruenthal社は翌月販売停止をし、薬品を回収し始めた。西ドイツ保健省もサリドマイドが重要因子と発表した。その後多くの研究・調査が各地でなされ、サリドマイドとの因果関係が次第に明らかになった。疾病モニターのある地域で追跡調査でも、密接な関連が認められた。一方、サリドマイド服用の妊婦の約20%だけが異常時を出産しており、80%の服用者は正常児を分娩していたので、証拠不十分として、別の要因の介在が疑われた。

患児の病像は外部奇形と内部臓器病変があり、その組み合わせも単純ではなく、不全型もあり、全貌が把握しきれず、発生病理学的にも一元的な解釈は難しい時期が続いた。診断は、出生時の短時間の視診でなされるが、生存児の追跡調査では、患児には多くの合併病変が発見された。死亡者の解剖病理学的検査では少数例であったが、顕微鏡的所見で、さらに多くの臓器で異常が検出された。全体的な病像が次第に明らかになると、サリドマイドとの因果関係がさらに強く疑われてきた。妊婦の生活習慣や病歴、治療歴など、社会医学的要因との関連の検討もなされたが、サリドマイドを以外は、特異的関連は認められなかった。

動物実験による検証

各地でサリドマイドの毒性を検査する動物実験が行われたが、初め奇形発生は観察できなかった。さらに努力した結果、家兎で四肢奇形が発生し、またカニクイサル、バブーンなどでサリドマイドに類似した奇形発生が観察された。因果関係が裏づけら

れた。また、薬剤の販売が禁止されると患者発生は激減し、間もなく各地でゼロになった。疫学的に検証されたのである。ただ、疫学的研究は蓋然性、つまり確率論的なものであるので、それまでの医療事故の訴訟では、法律的に因果の証拠として採用されていなかった。同時に、ビタミン欠乏説などが論議され、因果関係をめぐると論戦は長く続いた。

薬剤と先天奇形発生の因果関係

疫学的証拠は法廷では因果を決める証拠として採用されなかったのは、確率ではなく、絶対的な証拠を必要としたからである。その後、動物実験でも先天奇形再現が成功し、因果関係ありという結論に近づいた。薬剤ではすでに、化学療法剤、抗生物質(生物製剤)、ステロイド・ホルモン剤などが先天異常と関連があるとの報告が出ていたが、人間集団で多発していないので、関連性は乏しいとされていた。薬剤は市販前にいろいろなテストがなされ、人体に有効であり、副作用はほとんどないという審査を経て、市販が承認されていたので、その反証には時間を要したのである。もっとも、サリドマイド事件までは、薬剤の市販時は、現在のような、厳しい副作用の検証の義務はなかった。なお、薬剤投与した医師の責任も問われており、大きな問題であった。

因果関係の検証については有名なコッホの法則がある。これは発見された結核菌と結核症の因果関係検証で提示された原則である。サリドマイドの場合は、おおむねこの法則を満足していた、動物実験での再現が難しかった時期に、ある婦人は計画的に人体実験をし、妊娠初期にサリドマイド薬を服用し、結果として、アザラシ症児を生んでいた。人体実験であり、倫理的に問題であったが、直接的な証拠であった。

その他各種の論議がなされたが、法廷でサリドマイド薬剤服用と先天奇形発生の因果関係が認められた。医学会にも大きな警鐘を鳴らした事件だった。

わが国では特に外国の製剤には強い信頼感があり、医師も患者もともすれば長く処方服用をお続ける傾向があった。これは抗結核薬や抗生物質の大きな効果を経験したことも関連があるようである。一方、副作用に対する警戒心も強くなかったのも問題であった。

米国でのサリドマイド薬の市販の不許可

米国では、当時、新しく赴任した FDA (食料医薬品局) の医務官 Kelsey FO がサリドマイドという新薬申請に多くの不適切な点があり、特に副作用の記述がない。すでに知られていた多発性神経炎も記述がないので許可を保留したのである。これは規則通りやったといわれるが、大きな功績だった。彼女は再度許可を申請した業者に対し、欧州でのアザラシ症の発表をみて、さらに許可を見合わせたのである。これで米国での大流行は食い止められた。大きな業績であった。もっとも、米国でも、すでに 1,200 人の医師がサリドマイドの試供品を受け取り使用し、その犠牲者は 10 名といわれている。別に外国から取り寄せた薬で 7 名の患者が出ていた。

予防対策法

予防方法も議論され、できることから実行に移されていた。薬剤の催奇形性のテストが開発されたのもそのころで、このテストは製薬会社に義務づけられた。そして、化学的物質には変異原性、催奇形性、がん原性という 3 特性についても研究が必須となった。

米国では、病の頻度の変化を早く把握するために、地域ごとに、患者モニター・システムや地域サーベイランス・システムを普及させていた。報告は病院や診療施設から中央の組織に届け出る仕組みであるが、それを登録し、整理し、分析する機能を持たせた。それで、病の異常発生や流行が早期に把握できたのである。先天奇形についても、病の定義、診断法、標準化された分類法が決められ、報告差の少ない正確で簡単な登録方法が開発されていた。先天奇形の診断は視診が主であるが、発生学的知見もベースに、理学的検査、写真診断、病理解剖学的所見、顕微鏡的検査の所見を加えてある。出生後の継時的な追跡調査も同時にはじめていた。患者については、精密な検査が継続的になされ、生後に現れる合併異常の頻度分布が明らかになった。アザラシ症は、四肢の発達不全を種類と程度により分類し、用語も規定された。

地域での患者モニター、登録の継時的比較のため、全地域の医師、助産婦、関係者の教育が始まっていた。これは時間と費用を要する大きな企画だった。疾病登録された患者データは集計分類されるとすぐその活用をはじめた。こうした登録制度は、別の病で、1940 年代から英米、北欧などで行われていた。そして対策の策定に使われていた。早くからこうした事業を始めていたデンマークでは、1953 年に、すでに先天異常の一つ、ダウン症についての頻度分布を発表していた。米国内ではボストンの産科病院での 1930～1941 年の記録には先天奇形の頻度が報告されており、NY 市の大病院でも 1950 年には先天奇形発生頻度が発表されていた。英国バーミンガムでは前向きの患者発生調査や地域サーベイランスがなされ、原因究明に活用されていた。

サリドマイド裁判にはこうした地域モニターのデータが参考にされていた。筆者は 1963 年にすでにニューヨークやフィラデルフィア市で先天奇形のモニター・データがあるのに驚いた記憶がある。サリドマイドが市販されなかったフィラデルフィア市でも 23 例のアザラシ症発生（出生 1,000 対 18）があり、それは地域モニターでわかった。モニターも完全とは言えないが、極めて有用であるが、地域全体の基礎的な調査であり、多額の予算が必要である。それで、関係者は市民にその理由を丁寧に説明して、対策予算を獲得しているといっていた。モニターやサーベイランスの記録は linkage もできる。しかし、予算と人手を要する。こうして医学研究が疾病予防につながるわけである。

日本でのサリドマイド事件

1960 年当時、特定伝染病以外は日本ではモニターやサーベイランスにはあまり関心

がなかった。費用(組織と実務費)がかかり、患者の有無にかかわらず年中、事業を継続するのは効率が悪いとの考えもあったが、余裕がなかったからのようでもある。日本ではすぐれた死亡統計があり、これで事足りるとしていた。研究者も死亡診断の精度を低く見ており、あまり役に立たないと考えていたようである。日本では明治以来、医学研究では絶対論が主流で確率論は軽視されていたことも背景にあった。

日本では1958年からサリドマイドはイソミン、新ニブロール、グルタノン、ボンブレ、サノドルミンの名称で多くの製薬会社から市販され、それに胃腸薬に混合した薬物も出回っていた。一方、アザラシ症患者は1962年から報告が増加していた。東大産婦人科の森山教授は1964年に、全国の産科医、助産婦、約5万人に協力を要請し、発生状況調査をし、その結果を発表した。アンケート調査である。要約すると、アザラシ症の年次別発生率は、1958年76例、1959年61例、1960年97例、1961年153例、1962年337例、1963年212例で、5年間合計936例であった。1958年以前のアザラシ症は累積で45例のみであり、明らかに急増していた。これらの症例では性差はなく、38.2%が死産、60%の生産児は生後1月以内に約90%が死亡していた。地域別では、関東が215例、九州が159例、近畿が137例、中部111例などで、大都市所在地に多く、また初産婦に多かった。サリドマイド服用者は薬剤使用例75例中37例(40.9%)、服用は妊娠前から4例、妊娠1~2月28例、3月が2例、3月以降3例であり、妊娠初期が70%を超しており、欧米とほぼ同じ傾向であった。奇形は上肢に多く、下肢に少ない。内臓奇形は心奇形、胆嚢欠如、幽門閉鎖、虫垂欠如、ボタロー管、中隔欠損など計41例の複合奇形が記載されていた。結果は外国と類似していた。

日本でも当時すでに、アザラシ症はサリドマイド服用との関連が強く疑われていたが、普通の動物実験ではサリドマイドの催奇形性は証明できなかった。亀山義郎(名古屋大学)らはX線暴露後にサリドマイドを投与すると、動物に催奇形性があることを確かめていたが、前処置が必要であり、確証には至らなかったが、可能性を示したのである。

欧州での報告を受けて、わが国Lenz博士を招待すると、彼の迫力のある報告をうけて、わが国でも研究が進み、1962年9月、日本でもサリドマイド薬は販売中止となった。薬剤は速やかに薬局から回収された。その後、患者届け出数は、1963年は212例であったのが、翌年は激減してきた。日本でも両者の因果関係をめぐり激しい論戦が続いていたが、確認するには至らなかった。しかし、間もなく、世界中から各種の研究から、反対論は退けられ、サリドマイド成因説が確認されるようになった。

法廷論争はそれから日本でも長く続いた。欧州での法廷闘争は1969~1972年に順次和解が成立していた。日本では1974年に判決ではなく、やはり和解で裁判は終わった。感受性の高い妊婦だけに発生するという点で、検証が難しかったこともあったようである。感受性の問題はまだ解決していない。

裁判終結後、日本も欧米と同様、薬剤全体について市販前に催奇形性のテストが義務づけられた。催奇形性テストの完成には時間がかかったが、この研究は非常に有用

で、市販された後の服用者での副作用の追跡調査も義務付けられて、その後の安全性に大きな貢献をした。

犠牲になった患者には「サリドマイド禍奇形児救済両親連盟」が結成され、東京、大阪の心身傷害児収容施設に特別医療保護施設が設けられ、経費の補助がはじめられた。その後愛知県などで心身障害者コロニーが創立され、発達障害研究所が付置されて新しい治療予防研究がスタートしている。1965年には母子保健法が成立し、母性並びに乳児、幼児の保健指導、健康診査、医療対策が実践されることになったのも大きな変化だった。サリドマイド事件後、遺伝相談が強化され、また一般的予防策として、高年出産への注意、人工中絶などの影響、貧血対策、生活習慣では妊娠中の栄養（食事療法）、運動、禁煙教育が強化された。職場での有害物暴露の予防対策は可能なだけに対応が進んでいる。

母子保健センターという組織はすでに1958年にできていたが、市町村管理であり、予算の制限もあり、理想的というわけにはゆかなかった。母子保健法の制定で、1969年には妊婦、乳幼児の一般健康診査が拡充した。1977年には進歩した先天性代謝異常診断法が適用され、集団検診により患者がより早期に発見されるようになり、1990年には乳児の視聴覚異常検診、発達障害検診が追加されている。その後出生前診断が始まるわけである。因果関係が立証されると、医療だけでなく、領域全体の社会的、経済的な態勢が大きく変わる例となった。

長期生存しているサリドマイド患者の実態

柏森良治 著「サリドマイド物語」では、30歳になったサリドマイド児という章があり、事件後30年間の両親の育児、教育の努力と生存の苦しみ、サリドマイド児自身の成長への努力や、各種の問題について載せられている。長期生存が可能な時代であり、四肢障害があり、聴覚障害もある子供たちが両親とともに並はずれた努力し、生きてゆく道を求めており、こうした薬害は2度と繰り返してはならぬという教訓を示している。その書では、1986年、5年後のサリドマイド児305例(男169名、女137名)の追跡調査(死亡は3名のみ)が表になっている。内容は、大学就学中のもの21名、短大・専門学校在学中3名、高校1名で、すでに就労しているものは228名、家事手伝い20名、リハビリ中のも10名などであった。またその8年後の1994年は、就労中230名、学業継続2名、その他23名であり、結婚していたもの103名(男53名、女70名)であった。詳しい症例報告はなかったが、想像しても大変な人生である。被害者本人によるグループの会もできている。つまり犠牲者は何十年にもわたり障害と戦うため、患者同士、両親と周辺の組織に助けられているという現状である。

先天奇形患者や出産時の分娩障害などによる障害を持つ患者で、30年以上生存する例が増加している。社会的な対策も充実してきたが、それでも家族の負担は大きい。患者の会や各地域のボランティア活動の支えも重油である。予想以上に自立して働く患者が多いことに人の生命力の大きさを感ずる。それでも弱者には厳しい環境である。

その後の問題

ベンデクチンという「つわり」の薬も奇形と関連するとして裁判になった。因果関係がはっきりしなかったようであるが、製薬会社は製造をやめた。またブラジルでは1982年以降にもサリドマイド児が生まれていたと報告されている。問題の薬剤の販売を中止しても薬は社会にかなり長く残ることも注目せねばならない。

さて、もう一つ問題を取り上げねばならない。サリドマイドが難治性粘膜皮膚病の特効薬として注目されてきており、エイズやハンセン病などにも有効とされた。つまりサリドマイドがまたこの世で使われているのである。これについて、亀山義郎は日本では再発または難治性の多発性骨髄腫のみに使用が許可されているとのことであった（私信）。サリドマイド事件は風化されてはならないわけである。

先天奇形の種類と分類

先天奇形の分類は、単一病変の例よりも合併病変を持つものが多い。胎児期の臓器発達には相互に密接な関連があり、複雑な組み合わせの障害ができるわけである。それは妊娠時期で異なるが、ある時期を過ぎると合併障害は少なくなる。つまり同じ要因が作用してもわずかな妊娠時期の相違で発生状況が異なる。したがって簡単で明確な分類は難しいわけである。分類は、目的にあわせ分析しやすい分類が作られる。なお三木成夫（東京医科歯科大学教授・東京音楽大学教授）は、サリドマイドによる奇形も、正常な個体発生の1時期の形態を示している。祖先の形象が現れるとっている。奇形には古代の発育過程が残っているというのである。

前述したように、奇形という用語を避けて、現在は具体的な疾患名を使うことも多くなっている。なお、先天性代謝異常では、遺伝子の異常に基づく分類もある。

先天奇形の具体的な分類

教科書では、大分類としては単一奇形、多発奇形、大奇形、小奇形と、その組み合わせで区分されている。外因の種類による区分もある。専門的なのでここでは詳しい説明は省略するが、遺伝子異常と関連した病名や、外的な圧力で変形した内反足、斜頸、脊柱側弯などの分類、組織、器官が破壊される羊膜索症候群や血流が途絶えた四肢無形成などの分類もある。複数の奇形がある場合、症候群（単一原因で、多臓器にわたり奇形が存在する場合）、連合（ある系統に認められる奇形の組み合わせ：Charge 症候群など）、シクエンス（単一の奇形があり、その影響で2次的に形態異常が起こる場合、羊水異常が原因でおこる Potter 症候群や関節拘縮など）の病名もある。目的に応じて使いやすい分類が考えられる

日本での先天奇形の研究

文献を検索してみると、この名古屋地方は先天奇形に関しては全国的にも先進的な

地域であった。慧眼な名古屋大学内科教授の勝沼清蔵は1920年代にアゾ色素で家兎に奇形が発生する実験に成功していた。1930年代には、名古屋で無脳児を続けて出産した母親の相談を受け、これは妊娠中に胎児の頭骸骨形成不全が原因であると考え、その予防に、彼女の次の妊娠初期に、骨の形成に必要な燐と2価の鉄の存在下に、コロイド状の正リン酸石灰を服用させた。結果として正常な男児を出産した。その次の児も同等の処置により正常出産だった。この学会報告は1941年と1949年になされ、実施症例数は51例にのぼり、全例正常出産であった。そして、すべてが男子であった。薬剤で代謝を変え、無脳児出産予防に成功したのである。1949年、国内で発刊している英文誌に掲載したが、国際的な反響が少なかったという。1941年勝沼は文部省第26小委員会優生遺伝研究の委員となり、主に神経性疾患について臨床遺伝学的研究を続けた。門下生で後の名古屋大学教授となる村上氏廣がこの研究を受け継いだ。村上は面接調査による家族性遺伝病の調査研究から始め、戦時中にすでに新しい知見を報告していた。村上は1950年以降名古屋大学環境医学研究所で臨床遺伝学研究に専心、動物実験による化学物質、栄養、酸素欠乏やX線照射と奇形の関連、その成立機序の研究に多くの業績を残した。勝沼は1955～1957年文部省の科学研究費助成金で形成異常の成立機構に関する研究班を組織し、それまで意見交換に乏しかった国内の専門研究者を班員にして、議論交換の機会を設けた。1959年の日本医学会総会時、「発生、形成、特にその異常」というシンポジウムを開催し、先天異常研究の成果が医学界で注目されるきっかけとなった。名古屋大学医学部では、病理学の大島福蔵、理学部の山田常雄両教授も先天異常研究を続け、定期的に研究討論会を開いていた。亀山義郎(村上の後継者、後に教授)はX線暴露による胎児大脳や神経系の発達障害を実験的に検証し、新しい研究の道を開いた。村上・亀山2代の指導者の下に多くの研究者が集まり、世界的な病因研究が1960年代から展開されていた。1963年当時筆者はこうした研究実績をほとんど知らずに、渡米したのであった。

その他の地域の研究

名古屋以外、京都、大阪、長崎、東京ではそれぞれ独立に先天異常の発生機序の研究が進展していた。前述した「先天異常」という成書(1966年発行)には、先天性奇形の成立には遺伝要因が重要であるが、同時に、電離放射線、酸素欠乏、温度、音波、栄養、ビタミン欠乏、代謝異常、薬物、化学物質、感染などの外的要因の研究が重視され、さらに、人では精神心理的、季節地理的要因との関連も研究されていた。このうち、放射線暴露は原爆被爆者の障害が国民の間に知られたこと、放射線に対する異常なまでの不安があった背景があり、多くの研究が報告されている。化学物質(アルキル化合物、サリドマイド、代謝拮抗物質、薬剤ではキニーネ、化学療法薬、抗生物質など)の催奇形性の研究も進展していた。ウイルス感染では風疹以外には、特記するものはなく、トキソプラズマ症、梅毒については前述した。母体の貧血と先天奇形の関連の報告は多く、精神心理的ストレスとの関連も少なくなかった。昔の胎教と関

連して興味深い。こうした各地の研究の進展状況から、勝沼の提唱もあり、1961年2月、京都で荒木会長が「社会問題としての先天異常」という予防を目指した公開シンポジウムが開催され、世間の関心が高まった。ドイツのサリドマイド報告の9月前である。同年8月には第1回日本先天異常学会が発足し、学会機関紙の刊行が始まったのである。国際的に遅れていたわけではなかった。

先天奇形の疫学研究について

日本には疫学研究者が少ないこともあり、この方面の研究は少なかった、記録を見ると、敗戦後来日していた米国のNeelらは、広島・長崎での原爆被爆者を対象に先天奇形を観察、分娩63,796例の9カ月後の追跡調査を実施しており、結果として奇形の頻度は1.02%と報告、この頻度は、被爆者と一般人の間に、差はなかったのである。Plummerは被爆時妊娠6か月以内の母親204例を調査し、爆心地より1.2km以内では中枢神経系の異常が多いと述べ、またMillerは、小頭症出生は母親が被爆した集団に多いこと、爆心に近いほど高いので、被爆と関連があると発表した。つまり戦後間もない時期に、米国の研究者により、被爆者の調査が行われていた。その後、日本側の研究者も被曝と先天異常とは密接な関連があると報告した。これとは独立して、臨床医による病院ベースの調査が、1953年、三谷によりなされた。日赤産院での過去31年間の分娩例80,435例の分析で、奇形の発生頻度は0.91%であった。ついで齊藤ら（東北大学）は22年間の分娩15,996例中、奇形は0.45%と報告した。1966年には前述したように東大産婦人科森山教授が1957年から5年間の出産334,529例について調査、全奇形出生率は0.66%と報告、いずれも類似した頻度と考えられた。疫学者としては瀬木三雄東北大教授が助産婦について調査し、奇形発生率は0.70%と報告している。つまり、日本の調査では、分娩例の約0.5~0.9%の頻度であったわけである。もっとも、この数字は稀とは言えなかった。森山は年次別に奇形発生率を観察したが、1958年以前は大差なく、1960年からはサリドマイドの関係で少し増加した。その内容は、種類別で、単一奇形が約90%、そのうち、筋・骨格系が32.2%、消化器系が24%、脳神経系が17.6%であった。アザラシ症は筋・骨格系に入るが、分娩数の0.13~0.15%前後であった。わが国でも先天奇形の疫学像が次第に明らかになってきた。

臨床疫学調査では、診断の精度に問題があるという批判もあり、また出生後に発見される内部奇形の頻度は地域や時代でも差がある。調査方法も問題であった。

名古屋市での先天奇形の疫学調査

ここで、筆者らが、1965年、名古屋市で実施した疫学調査の結果について報告したい。これは既存のデータである出生票と死亡票を利用した調査研究である。当時の大学院生竹内稔弘研究員が中心に行われた。この出生票には氏名、性、出生時体重、単胎か多胎か、出生順位、生年月日、出生の場所、妊娠月数、母の氏名、母の出産児数、医師、助産婦などが記入され、死亡票には住所、氏名、生年月日、死亡年月日、死亡

場所、本籍、嫡出子か否か、婚姻状態、出生年月日と届出役場、世帯の職業、届出人、また死亡診断書には発病年月日、死亡年月日、死亡場所、死亡の種類、死因(直接死因、間接死因、その他の身体状況、手術および解剖所見、外因死の内容、妊娠・分娩時の母体の状況を医師が記録している。死産も同様の届け出と死胎検案書がある。これらの資料を照合して、実態明らかにしようとしたのである。死亡票中心の調査であり、データの内容は均質であったが、情報に限りがあり、奇形があっても生存中のものは記載がなかった。ただ、重要な奇形を持つ例は大部分出生後短期間に死亡しているので、内部奇形も一部は検討できた。

当時、この研究費をうることは困難であった。産婦人科医である大学院生の竹内稔弘と筆者と二人で実施した。まず、政府の許可を取って、名古屋市全体で出生した新生児と死産児(8か月以降)の出生票、死亡票、死産票の閲覧を始め、3者のデータを照合した。死亡票や出生票は均質性が高いことを再確認した。具体的内容は以下のようである。

1965年1年間に名古屋市内で生存出産した乳児は41,028例、死産(妊娠8か月以後に死亡して出産)は807例、合計41,835例であった。調査数としては十分であった。奇形が原因での死亡例は生産例で96例、死産例で5例、計101例あった。出生時あるいは死産時に先天奇形の有無を調べ、さらに生存出生者は1968年末まで平均3年半追跡し、奇形の有無を調べた。手術や剖検例は少なかったため、内部奇形の診断精度は十分ではなかった。しかし、死と関連した先天奇形は全例記載されていた。出生票と死亡票の照合は、最初2年間は97~98%の照合率で、4年間平均で96.1%であり、照合は満足できるものであった。

出生票と死亡票を検討し、644例の死亡者があった。このうち奇形ありは96例(14.9%)で、全出産の0.23%であった。死産は807例あり、このうち奇形の記載有りは5例(0.62%)、奇形の合計は101例である。明確に診断できる奇形はすべて記載されていた。もっともこれは出生者中のすべての奇形例ではない。しかし、おおよその傾向は伺うことができると判断した。奇形あり例と関連する要因は要約すると以下のようであった。

全出生者の月別、地域別(市内16区)分布には大きな差はなく、男女比も類似していた。

奇形の頻度は出生者間では季節差はなく、また地域で奇形集積の可能性は少なかった。妊娠期間別奇形の頻度は、出生者でも死産でも妊娠8か月で高く、9月、10月と減少した。出生時体重は、未熟な2,000g以下に高く、3,000g以上は低率であった。単胎より多胎(双子)の方が奇形率は高い。これは死産も同様であった。

出生順位別にみると、出生者群も死産群も、第3子、第4子と後になるほど高く、母親の年齢の高いほど高い。母の出産時年齢別では35歳以上で高く、父の年齢では40歳以上に高い傾向があった。消化器系奇形では父の年齢の増加に従い高率になり、母では心疾患奇形のみが年齢とともに高くなった。結婚期間別では7年以上で奇形頻

度が2倍となり、また結婚期間が長くなると中枢神経系の奇形が増加していた。ちなみに、奇形の種類別では、生産児では心疾患が50%と多く、消化器24%、中枢神経系14.6%、その他11.5%で、死産では中枢神経系疾患が多かった。奇形を持つ児のその後の死亡は1月以内死亡が23.4%、1～6月が33.0%と大部分で、7月～1年の間は16.0%、2～4年では6.4%で、かなり長く生存するものがあった。

母親の出産年齢、心労の影響

長く疑われていた大気汚染や水質汚濁の影響は、発生率に地域差がほとんどないことから否定されている。季節差が小さいことも、天候や寒暖での影響は少ないことを示唆する。内的要因として、母親の年齢の影響は明らかで、母体要因はさらに検討を要する。ただ高年出産でも生活環境が良ければ異常出産率は高くないことは予防の可能性を示している。母親の職業や労働条件との関連については、職業が農業、販売・サービス業など肉体労働の負荷が大きいと思われる群は、主婦専業にくらべ奇形の頻度が3倍以上高く、有意差があった。特に夕方から夜間の仕事を持つ母親に高率であった。戸籍面では非嫡出子に高い。これは、社会・経済要因や精神心理的影響を考えねばならない。ただ非嫡出子の割合は出生者の1.2%、死産の12.4%に過ぎないので、さらに調査が必要と考えられた。

これらの結果は、当時の医学会ではあまり関心をひかなかったようである。聞ききれない結果であり、また疫学研究は確率論的で、科学的ではないという常識が影響していたかもしれない。筆者らは調査を繰り返し実施し、検証結果を示したいと企画したが、継続できず残念であった。

死亡統計による分析

その後、死亡統計が利用できそうなので、年次別に先天異常頻度の動向を追ってみた。1955～1971年までの15年間である。この間、国際死亡分類の改訂があったが、主要臓器別には継続的に追跡できた。

この結果を見ると、全体の先天異常死亡率(大部分が0～4歳で死亡)の頻度は、1955～1967年は10万対4.5～5.0で大きな年次変動はなかった。男は女よりも高く、臓器別には、無脳症は1967年までは不変であったが、分類法の改訂があったためか、1968年から2倍近くに増加していた。一方、二分脊椎と髄膜瘤、先天性水頭症は1955年から順次減少傾向にあり、1968年以降も連続的に減少していた。その他の神経系や感覚系の奇形は1960年より増加傾向、一方、口蓋裂、口唇裂は漸次減少傾向にあり、循環器系は横ばい、消化器系は漸増、性泌尿器系は漸増、骨関節系は横ばいであった。1968年以降を見ると、増加しているものがあり、さらなる追跡が必要であった。診断精度や分類に多少の変化があったことや、医師の関心が高まり、回答率や記述内容が変化した可能性も検討せねばならない。そうした背景を考えても、臓器別の発生頻度は時代とともに変化していると推定され、また日本の奇形パターンは西欧の分布に近づい

ているとの印象を持った。環境要因の影響を考えねばならない。一方、全体の頻度の年次推移はあまり変わらず、これは、宿主要因の役割がかなり大きいことも示唆していた。

わが国で地域別頻度分布の推移をみると 1955 年から数年間は大都会のない府県に奇形率が高かったが、1965 年以降は大都市を含む府県が高くなった。環境汚染の影響という証拠は少なく、人口移動との関連があるのではないかと疑っている。それは、都市へ流入した人々の労働条件はそれほどよくなく、この期間は農村での労働条件はかなり改善されていたからである。

なお、1975 年後半は、近藤良博士が愛知県身体障害者コロニー研究所で先天異常の疫学研究を展開し、興味ある結果を報告したが、数年で退職されたので、筆者との共同研究は中断した。当時は村上氏広所長が愛知県コロニー研究所を統括し、基礎的、臨床的研究は一段と進展していた時代であり、残念であった。

予防の可能性について

最後に、先天異常の成因として亀山は多くの論文データを集約し、以下のように要約している。

遺伝性(遺伝子病と染色体異常)は約 20%、うち変異遺伝子によるものは 10%、染色体異常が 10%、環境要因は 6~10%、うち胎児感染 2~3%、母体疾患 2~3%、子宮内機械的損傷 1~2%、化学物質 1~2%、特定原因を指摘できない(遺伝と環境要因の協力一多因子生と推定)ものは 60~70%にのぼる。環境要因が寄与する割合は小さくはなく、適切な対策を講ずれば、30%くらいは予防が可能と推定している。

母親の妊娠前、妊娠前の生活が先天奇形に関連するという結果は、母親になるためには妊娠前や妊娠初期には健康状態に十分留意せねばならぬことを示し、また父親も精子形成の状態を最善にして妊娠を計画することも重要である。つまり受胎を希望する者は、夫婦ともに過労や心労を避けることである。なんとなく妊娠してしまったというような無計画な妊娠は避けねばならない。疫学調査データはないが、有名人で非常に過酷な仕事を続けた人、非常に貧しく厳しい生活を送った時代の子供に先天異常があることが稀ではないようである。男女とも健康を損なうような環境での出産は避けた方がよいことを強調したい。

今後の先天異常の研究

医学研究の片隅にあった奇形学が大発展し、解剖・生理学から比較動物学まで、また胎生学から臨床・治療学、疫学まで広い領域に研究が展開されるようになった。こうした歴史は日本先天異常学会誌や、各種の関係刊行物、村上氏廣の回顧録、日本先天異常学会事務局長で会長を務められた谷村隆の学会回顧録、第 26 回学会長村地俊二愛知県心身障害者コロニー総長の学会記録「光への道標」、それに亀山の日本先天異常学会の前史、学会創設者の業績などに記述されており、参考にされたい。

附

国際的な研究の進展はすさまじいものがある。最近 Harold Kalter の「20 世紀とその後 10 年間の先天異常学」と題する著書(266 頁)に優れた記述がある。その中の主な事項をごく短く紹介したい。彼は米国ハーバード大学で今世紀半ばより奇形学を専攻し、この 110 年間にわたる経過を高所から展望、批判し将来を述べている。最初に先天異常の定義、分類、頻度測定を概括し、これらは十分科学的に検討されたが、依然として完全にはなっていないが、大まかにはその傾向はまとめられる。

先天奇形の頻度は低率であるが、地域や民族である程度差はあり、病型も異なり、年次変化がうかがわれる。そして、X 線暴露、先天性風疹症候群、他の感染症との関連、ビタミン、トリパンプルー、酸素欠乏などの研究を展望し、コメントをくわえた。サリドマイドは大事件であり、多くの紙面をつかい、その概要と結末を述べ、対策としての薬剤の催奇形性のテストの重要性と、その難しさを解説し、方法の完成には 10 年を要したが、なお改善の要があるといっている。先天異常には、まわり道研究が多いことをいくつかの研究例を通して論じ、先天異常サーベイランスやモニターについては米国の ICBMS と欧州の EUROCAT を紹介し、大きな成果があったが、依然として、機能が不十分といっている。最近増加している先天性代謝障害や糖尿病などの催奇形性を重視し、多くのページを割いている。

環境要因についてはヨード、有機水銀、イタリア Seveso の TCDD 汚染、米国の Sellafield とソ連の Chernobyl の原発事故、PCB 汚染、ナイル河 Love Canal の化学物質汚染などの調査結果を展望し、サリドマイドや風疹のような大きな要因ではないとしながらも因果関係を疑っているが、その確証は難しいといっている。薬物については合成レチノイド、癩癩薬、リチウム、葉酸欠乏の催奇形性研究を総括、妊娠中のアルコールの影響についての多くの疫学調査を展望、論議している。結論としてこの 110 年間に多くの環境要因が検出されたが、3 大要因(X 線、風疹、サリドマイド)以外は大きな脅威は見当たらない。むやみに環境要因を恐れることはなく、将来を楽観したい。しかし低率でも患者発生は続くので、さらに遺伝子学的研究を含めた予防研究の継続が必要としている。胎生期については未知なことが多いが、それは「自然」の計り知れない力のためでもあろうとし、奇形を作り上げる力は、よく言い古されている“自然(造物主)には誤りはない、そして著書の巻頭言で、造物主には心(意向)がある。誰も(これを)型崩れ、異形とは呼ぶことはできず、似ていないとするのだ”と結んでいる。

亀山は人類遺伝学の領域では、現在のヒト家系で遺伝的に全く欠陥のない家系は殆ど無く、平均すればヒトは皆、5 個か 6 個の変異遺伝子を隠し持つと見做している。つまり健康人同士の結婚でも、欠陥を持つ子供は低率ながら生まれる。なぜ不完全な遺伝子があるかは、人類が生き残るためには必要な進化のためであるとの考えもある。人類は進化を続けながら生存し続けているからである。今更のように前述した三木茂

夫らの発生学研究とその先見に敬意を表する次第である。

謝辞

亀山義郎名古屋大学名誉教授にはご多用のところ粗稿をご高閲くださり、多くのご助言を賜った。心から御礼申し上げる。

参考文献

1. Ingalls, TH, Klingberg, MA: Congenital Malformations Clinical and Community Considerations; Preventive Medicine and Epidemiology edited by Gordon JE and Ingalls, TH. Am J Med Sci 1965; 249: 316-344.
2. Kameyama Y: Prehistory of the Japanese Teratology Society : The pioneers of teratology in Japan and the founders of the Society. Cong Anom 2001; 41: 22-30.
3. 小玉龍蔵: 眼ノ実験奇形病学ト「ナフタリン」内服ニ依リ作レル先天性癌研異常兼外耳奇形 附「デモンストラチオン」東北医学会誌 1913; 70: 1-5.
4. 小玉龍蔵: 眼の奇形の病因についての実験. 日本眼科学会誌 1914; 18: 944-947.
5. 勝沼清蔵, 飛岡元彦: 無脳児成因に就いての考察. 日本病理学会紀要 1948; 37: 153-154.
6. Katsunuma S: Formation of anencephaly and its treatment Proc. Jap Acad 1949; 24: 47-49.
7. 片瀬淡: 脳水腫及眼球發育異常発生に関する実験的研究 (蛭田正一及黒瀬友代の研究による). 日本病理学会紀要 1935; 25: 583-584.
8. 西村秀雄, 村上氏広, 森山豊: 先天異常. その成因と対策 金芳堂 1966.
9. 重松逸造, 小張一峰, 甲野玲作, 金子義徳 編: 伝染病予防必提 第2版 日本公衆衛生協会 1977.
10. 山本俊一: 疫学各論 文光堂 1970.
11. 愛知県感染症情報 2013年 第1週より28週 愛知県衛生研究所.
12. Kalter H: Teratology in the Twentieth Century Plus Ten. Springer 2010.
13. McBride WG: Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1961; 2: 358.
14. McBride WG: Congenital abnormalities and thalidomide. Med J Aust 1961; 2: 1030.
15. Widemann HR: Klinische Bemerkungen zur pharmakogenen Teratogenese Bull Schweiz Akad Med 1964; 20: 544-564.
16. Lenz W: Klinische missbildungen nach Medikamenten-Einnahme waehrend der Graviditaet? Deut Med Woch 1962; 52: 5255-5256.
17. Lenz W: Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1962; 1: 45.
18. Kelsey FO: Regulatory aspects of teratology: Role of the Food and Drug

- Administration. *Teratology* 1982; 25: 193-199.
19. 五十嵐隆: 小児科学 改訂 10 版 文光堂 2011.
 20. 森山豊: 海豹肢症について. *産婦人科の世界* 1964; 16: 153-158.
 21. 森山豊: 海豹肢症の統計的観察. *産婦人科の世界* 1964; 16: 159-158.
 22. 森山豊: 化学物質と先天異常. *産婦人科の世界* 1964; 16: 106-111.
 23. 柏森良二: サリドマイド物語. 医歯薬出版 1997.
 24. 三木成夫: 胎児の世界 中公新書 1983.
 25. 村上氏廣: 異常との対応 40 年. *Cong Anorm* 1977; 17: 13-29.
 26. Lecuyer R, 木村高偉 訳: ダウン症候群—その医学的・心理学的・社会学的解説— 東出版 1968.
 27. Kameyama Y: Malformations obtenues chez les embryons par L' isotope radioactive P *Comptes rendus des séances de la Societe de Biologie* 1957; 151: 1803-1804.
 28. Kameyama Y: Experimental anomalies produced by X-radiation. *Acta Pathol Jap* 1959; 1-16.
 29. 竹内稔弘: 名古屋市における先天奇形の疫学的研究—昭和 40 年全出産児の 4 年間の追跡調査. *Cong Anorm* 1972; 12: 173-189.
 30. Aoki K, Ohno Y, Takeuchi T, et al.: an epidemiological study on congenital malformations in Nagoya. *Nagoya J Med Sci* 1975; 38: 43-66.
 31. Tanimura T: Twenty-five years' History of the Japanese Teratology Society. *Cong Anorm* 1985; 25: 261-281.
 32. Tanimura T: Memories of the first five years of the Japanese Teratology Society. *Cong Anorm* 2001; 42: 31-46.
 33. Miller RW: The first US-Japan Teratology Semimar 1965.
 34. 村地俊二: 光への道標—第 26 回日本先天異常学会編集の中から 第 26 回日本先天異常学会 昭和 62 年 6 月 30 日 名古屋.

自殺

環境要因と予防の可能性

自殺を取り上げた理由

自殺は痛ましい出来事ある。筆者は名古屋大学予防医学教室時代に、わが国の自殺頻度は国際的にみて高いので、公衆衛生、予防医学の研究により、原因の究明と予防対策を考えていた。しかし研究計画の段階で、大学の研究室では実施できる課題ではないとわかった。研究の前に社会医学的、倫理的な問題が立ちはだかっていた。

最近、自殺者の急増もあり、日本政府も自殺対策を公表しているが、これは欧米各国の対策も参考にしたのではないかと思うが、研究も増加しているのであろう。

ある機会にフィンランドでは自殺の研究結果をベースに積極的な予防対策を進め、かなり効果があるという報告を見つけた。調べると西欧諸国ではすでに 1980 年代から疫学調査を含め、科学的な方法を取り入れ、自殺の原因の追及を始め、その結果をもとに種々の予防対策が試みられていたことが分かった。実験レベルの研究もなされ、自殺の発生機序の解明に努力していた。

それで、こうした先進諸国の自殺予防研究を紹介し、わが国の研究や対策の在り方を考えてみるのも重要と感じた。自殺は社会生活的、心理学的要因の関与が強く、それぞれの国の環境条で異なる。外国の資料がそのまま当てはまるわけではないが、非常に参考になると思った。ただ、筆者は関心は強いが、直接研究の経験のない疫学者であり、どれくらい本質に迫れるかが問題であった。しかし、この問題は看過できないので、若い研究者に何等かのお参考になればとここに紹介することにした。

わが国の自殺死亡率の現状

まずわが国の最近の自殺の動向を見ると、1998 年から急増し、年間 3 万人を超している。しかし、その後の自殺者数はゆっくりと減少し始め、2010 年代には 2.5 万人前後までになった。死亡率でみると、10 万対 25 から 23 への変化であり、わずかとはいってよい。

振り返ると、第二次大戦中と戦後しばらくは 10 万対 15 前後で低かったが、その後増加しはじめ 1955 年から 5 年間は 10 万対 25 前後と上昇、1962～1997 年の間は 10 万対 15～18 と少し低下していた。1998 年には 10 万対 25.4 を記録したが、以降は 10 万対 23～25 と高い水準で推移しており、明らかな減少傾向はみられない。他の疾患と比べると、変動幅は小さいといえる。一方、国際的に死亡率を比較すると、我が国の頻度は常に上位にあることは注目される。

戦時中や戦後など貧困な生活環境の時代に低率の傾向、経済成長が始まると高率化する。こうした社会・経済状態と自殺率の関連が指摘されているが、社会経済水準の変動との関連では、明確に説明できないところも多い。

日本の警察庁では、自殺の原因・動機として、健康、社会経済、職場、男女関係、学校という分類で、自殺頻度を毎年発表している。2017年の統計では、約25,000人の自殺者があり、そのうち、原因・動機が健康問題とするのは約12,000で半数近くを占め、経済・生活問題と関連するものが4,000前後、勤務場所での問題が約2,000、合わせて約1/4、家庭問題が約3,000、男女問題が約800、学校問題は300前後、その他となっている。ここ5年間はほぼ同じ傾向であった。ただ、この分類は自殺直後の調査で、原因・動機と判断される項目の内、3つを選び集計したものであり、重複もあり、同時に厳密な意味での原因を示すものでないと断り書きがある。健康問題が最も多く、予防の可能性を示唆している。社会・経済問題の占める割合は予想より少なかった。家族や男女関連の対策は難しそうである。学校問題はマスコミによく取り上げられるが、頻度はそれほど高くなかった。この原因・動機の分類は、さらに詳しい定義と具体的な説明が必要と思われる。精神や心の問題は計測しにくく、予測しにくく、心理学的研究方法もさらに説得力が必要である。

年齢や性別の分布

以前は、年齢別には20～24歳に自殺率のピークが見られたが、その後、この年齢層の頻度は低下を続けており、最近はより高齢層にピークが移行している。老人の自殺も増加している。子供の自殺は極めて稀といわれていたが、最近は小学生の報告もある。男女比は全体で、男7対女3で男に多く、高齢者の男女比は6対4であり、最近は女性が相対的に増加している。自殺未遂者についての資料は乏しいのでここでは触れないが、自殺者の10倍くらいあるといわれる。

前述したように、自殺頻度は高い時代でも全体で10万対20～25であり、若年から高年齢層にわたり発生するので、年齢別に区分すると、例数は少ない。したがって年齢別原因の調査も容易にはゆかない。

自殺の原因・動機もその内容は一様ではないが、共通した要因を探り、予防方策を講ずることになる。

西欧諸国での症例対照研究による自殺要因の調査

前述したように西欧諸国では、1960年代という早い時期に、より客観的なデータを得るため、大がかりな疫学調査を実施している。そして、調査方法を改善しながら自殺の機序の究明をつづけ、予防対策を考えてきた歴史がある。ここでは特に心理学的剖検研究に注目したい。

Hawtonは1998年に実施した心理学的剖検調査のまとめの中でこの経過を紹介している。いろいろな試みがあったようであるが、1981年、SchneidmanはPsychological Autopsy Methodを発表、この方法が評価されて、1990年代から各国に広まったようである。この考えはすでに1960年代に芽生えており、試行錯誤の上、実施されていたという。方法は、疫学における症例対照研究を発展させたものであった。研究対象として、

症例は自殺者、それに適切な対照者を選んで、比較検討する方法である。両者の比較により、特殊要因の有無の違いをみつけ、適切な検証法で検討する。自殺研究の場合は、症例は死者であり、対照は生存者であるので、これは比較するのに問題があると論議された。しかし、実際に実施してみると、説得力のある妥当な成果が得られたので、この方法が採用された。ただ、実験科学的研究のように、明確で不変の回答ではなく、確率論的な回答であり、常に厳しく評価されねばならない。

死者の情報としては、診療録や自殺前の実態などのほか、剖検録を重視し、厳密な医学的診断をベースにしている。そして、自殺前の行動傾向、性格、生活状況、職場行動、生活習慣などの日常生活要因や心理学的知見を組み合わせで検討する方法である。以前の研究では、自殺者の病態さえ正確には記録されていなかった。

適切な対照の選択は重要であり、より信頼できる結果が得られるようにいろいろ考慮された。この症例対照研究により、いくつかの自殺関連要因が取り出され検討された。得られた関連要因について、さらに前向きのコホート研究で関連要因の意義を分析する。これは特定した人間集団について、要因を中心に前向きに追求する方法である。自殺の発生率は一般に低いので、かなり大きな集団を長期追跡調査せねばならぬことになる。前向きの調査であり、自殺者の生前の情報から死亡までの情報がより正確に把握され、対照と比較できる。なお自殺例と特定集団の中から選ばれた対照例とを比較する簡便法も同時に実施されている。結果が予測できない前向きの調査であり、得られた結果は信頼度が高いわけである。こうして、得られた資料を基に自殺防対策が考えられ、実施されたので、結果は十分評価できるわけである。

調査で得られた関連要因については、とりあえず小集団でも実験的な検討が行われる。これは介入研究といっている。もし、予防に有効と推定されると、この要因について大集団での追跡研究が行われる。

症例は自殺者であるが、対照はまず一般人の中で、自殺経験のない、性、年齢、学歴、生活レベル、居住地、などが類似した健康者集団から選んでいる。もちろん、調査を拒否する人もあるので、複数の候補が用意される。なお、検討する項目が疾病に関連していれば、病者を対照に選ばれる。この場合、正常人の対照も必要なことも多く、対照は複数になる。さらに必要であれば死因が自殺でない死者も対照に選ばれる。検証目的に応じて対照を選ぶのである。患者、死者を対照とするときは、症例とのオーバーマッチ（共通の要因の存在）に注意する。検出力が落ちるからである。妥当性にも問題があるからである。研究結果はさらに繰り返し検討される。

なお、情報は、関係のあった警察、軍関係、行政はもちろんのこと、主治医、配偶者、近親者、友人、同僚、知己など、できうる限りひろく集める。面接調査が主であるが、電話、文書による方法も加え、1回だけでなく繰り返し調査している。

いずれも、簡単にできる調査ではない。なお、心理学的調査も最近は非常に科学的となり、結果に対する信頼度も高まっている。

情報の収集とプライバシーの問題

調査は容易ではなかったと思う。普通の疫学調査とは各段の相違があり、担当者は、準備を周到にし、慎重に進める必要があった。特に事件直後の調査は相手の身になれば、かなりの負担であり、各種の配慮が必要である。対照者の選択も客観性が必要であり、面接許可をうるにも、十分な配慮をせねばならない。調査側は、自殺の原因を突き止め、予防法を確立するという大志を達成するため、可能な限り努力したようである。

欧米の調査では、一般的に公的關係者、家族や友人、知己は非常に協力的であった。誰もが自殺を悼み、その予防を望んでいたからである。それでも、後で述べるように、発表された多くの研究論文が、比較の条件を満たさないので、メタ解析の対象から除かれている。容易な研究ではないことが伺われる。日本では自殺者の調査は特に難しいと思われる。

さて、その調査の実際を参考のため列記する。

1. 検討する要因仮説を設定、調査・質問項目を決める。
2. 症例は死体検案書、死亡診断書、医療記録、主治医の証言、軍隊や警察、司法関連の記録から、自殺者の病態と診断根拠を明確にする。
3. 症例の実態を把握し、要因検討にふさわしい対照を周辺から選ぶ。原則として精神病者は避けるが、例外もある。常に Overmatch に注意する。
4. 面接の承諾、聞き取りは慎重にする。拒否率は低くないので、その対策を考えておく。面接時の質問は既定の項目とオープンな質問を用意する。回答の精度向上に努める。不快と思われた質問は取り下げる。すべての情報のバイアスを検討する。
5. 面接者は医師、心理学者、看護師、保健師などで、面接に熟達した人を選ぶ。情緒におぼれず、重要なことを引き出す能力、また感情移入する能力が必要である。面接者が複数の場合は情報交換することも望ましい。面接者によっては自殺の事実を知らないこともあり、注意が肝要である
6. データ分析者は調査と関係のない専門家を選ぶ。

この調査には相当大きな予算と綿密な計画の必要があることが理解できる。

さて、分析する項目をあげると、

1. 死亡時（直前の状態、自殺方法、時間、場所など）
自殺の推定動機・背景、当時の生活環境、医療歴
2. 家族背景、特に精神病、家族の自殺歴、自殺企画歴
3. 幼少時・思春期の発育状態、性格・行動傾向、教育歴
4. 人間関係、婚姻状態伴、子供、両親、友人、職場、近隣
5. 社会的支援、孤独、孤立

6. 住居の状態
7. 法律問題、犯罪歴など
8. 職業歴、職場状況、作業能力、雇用状態とその評価
9. 健康状態、治療歴
10. 精神的障害、その既往歴
11. 人格異常、異常行動
12. 自殺行為、方法・手順、自殺未遂歴
13. 宗教心、宗教へののめりこみ
14. 人生での重要な事件
15. 死亡前の医療機関受診、または、援助の要請
16. 自殺への近親者の反応

などである。研究組織についてはここでは触れていない。

多項目であり、記録の正確さ、均質さが要求される。それで、事前にこうした調査バイアスを最小にすることや、面接者による問診回答バイアスを少なくするため、訓練を繰り返し、再現性と個人差をなくしている。正確さと均質性は基本だからである。分析法もいろいろ工夫された。

心理学的剖検調査による自殺関連要因

関連要因がいろいろ検出されている。Cavanagh は 2003 年に Psychological Autopsy Approach という総説でみると、心理学的剖検研究は 1999 年までに 154 論文発表されているが、原因の分析に適切なものは 76 であったという。つまり約半数は検討には不十分な論文だった。研究の難しさを示している。しかも 76 のうち、54 は症例中心で対照はなかった。適切な対照と判断されたのは 22 のみで、それについての主要な結果は以下のようなものである。

自殺群では、精神障害ありは 91% (95%CI は 81~98%)、対照群は 27% (0~91%) で大差があった。カッコ内に示すように対照群は数値に大きな差があり、症例群はほとんど差がなかった。精神障害要因が非常に大きく、情緒障害別では、自殺群にありが症例 60%、対象群は 10%、その他の疾患・薬物乱用ありは、それぞれ 38%と 6%、性格面では反社会性 (social adversity) ありは、症例群 63%、対照群 39%でいずれも有意差を示した。つまり精神・心理的要因が極めて大きかったのである。

病的状態を持つ者について、生前の医療機関受診ありの頻度は、自殺群は 46%、対照は 21%、病状を専門医に相談したものは、それぞれ 56%と 18%で差があった。受診歴も自殺群で多く、事前受診はあっても予防はうまくゆかなかつたことを示している。

意図的な自傷歴ありはそれぞれ 40%と 7%、社会的孤立はそれぞれ 42%と 21%、その他の身体的障害ありはそれぞれ 36%と 18%で、すべてに統計学的に有意の差があった。医療歴ありを、自殺前 3 月以内、6~12 か月、1 年以上前の 3 区分にしてみると、どの期

間も症例群に受診歴が高かった。自覚があり、援助を求めたようであるが、予防にはつながりにくかったようである。医師の対応のデータは記述がなかった。

精神障害要因の寄与度は、7つの住民対照研究についての報告がある。これは population attributable fraction 人口寄与分画と呼ばれるもので、もし暴露が除去されたと仮定した場合、その全集団における自殺率減少の割合を示すものである。結果は86～95%であり、寄与度は非常に大きい。つまり病気を治療できれば自殺を大幅に減少させることを示唆している。情緒障害要因の寄与分画は23～76%と研究で相違が目立ち、薬物乱用と他の障害の寄与分画は27～57%であった。ばらつきが大きかった。予防対策は無視できないと思われるが、効率は大きくはなさそうである。ただ、これらの要因は重複することも多く、えられた数字は独立したものと判断してはならないわけである。分析結果のバイアスも検討されているが、結論に変わりはないと述べている。

精神的障害以外の各種の外的要因のリスクも検討されているが、大きなものはなさそうであった。社会的な逆境、孤立などの要因も重要なリスクとして挙げてこなかった。予想外であった。

若年自殺者の環境的要因のリスク

これは、Pelkonenらが、若年者自殺要因について総括している。それを見ると、心理学的剖検調査の結果では、若年自殺者では、家族に自殺者ありが2～30%、両親に精神病歴ありは15～47%、薬物など乱用歴あり16～35%であった。両親に離婚ありは約半数、両親の家庭生活面で問題ありが63%で、父・母、家庭という要因、これは宿主・環境混合要因で、大きい値であった。横断的で対照を取った心理学的剖検調査結果では、親を知らない孤児とか、父母はあっても接触が乏しく、接触があっても全く不和など、親の愛の乏しい者の自殺リスクは対照の4～5倍である。子の自殺リスクは、父・母が精神疾患罹病ありで10倍、家族に自殺歴ありでは4.6倍であり、また子の性格では規律的行動ができない者の自殺リスクは5倍、学校生活になじめず、停学や退学歴ありの自殺リスクは対照の5～6倍、特記すべきは、仕事なし・学業放棄者ではリスクは特に高く44倍になった。

青年期のみ解析では、精神疾患あり、うつ病歴ありがともにリスクが有意に高い。気分が安定しない、薬物など物質乱用、行動異常あり、人格異常ありでもリスクは高い。自殺未遂歴があればリスクはさらに高くなり、経過を見るとその約1/3が自殺している。精神分裂病や双極性障害者での自殺リスクはこれらに比べ少し低いとある。

両親、家族との関係、特に養育時の環境の影響

養育時に虐待を受けると死にたいという潜在的な考え（自殺念慮）に取りつかれる傾向がある。すべての研究成績ではないが、若年者の25%以上は自殺を考えたことがあり、そのうち2～12%が人生のある時期に自殺を試みていたという報告である。

欧州13か国の健康管理者の調査では、15～24歳で自殺を試みた者は男10万対167、

女 283 で高く、一方、女子は自殺念慮を持つ率は高い。しかし遂行率は男より低い。青年期の自殺の背景には、養育期の逆境、父・母の不幸な関係が挙げられている。特に性的虐待を受けたものの自殺リスクは高かった。住居が転々と変わるとリスクが高まるので、転居と子供の心理の関連の研究も必要のようである。性格面では行動異常のある子供は自殺のリスクが高かった。

なお、12 歳という年齢層になると、死が永遠で、人生の終局ということを理解できるとしている。もっとも、8～9 歳ですでに自殺の概念は知っているとの報告もあり、年少者の心理的発達も重要と思われる。

前向きのコホート研究による自殺要因の検証

すでに述べたように、コホート研究は、特定集団を対象に長期間追跡し、自殺頻度や状況を観察、検証する。頻度が低い場合は調査集団の大きさは、1 万人位から数万人になる。もっとも、要因によっては小さい集団でも検討できるようである。調査には多人数のスタッフと組織が必要で、解析者は別の組織に依頼することもある。検討する要因数はあまり多くは選べないので、限定される。それで、必要であれば別に調査も必要となる。時間ともに変化する要因もあり、追跡にもいろいろな方法が必要という。

観察中、自殺が発生すれば、自殺に至るまでの過程、特に心理的变化、身体的状態の変化が記録される。精神疾患についてもこまかく観察され記述される。

さて、こうしてかなり時間をかけて調査した結果を見ると、ほとんど断面調査の結果を裏づけるものであったことは重要な知見である。精神障害がやはり最も大きな要因であり、環境要因の寄与度は大きくなかったのである。

介入研究とは、自殺関連の要因で重要な項目、予防に関係する要因などの効果、効率を検証するための前向きな調査である。比較的小さな集団でも実施できる。例えばある精神的な病、徴候を持った集団について、追跡して問題の要因の特性を調べる。結果は次の対策に有用で、効率的とわかれば、大規模な調査を実施、また対策にも利用する。薬剤の効果、心理学的治療の効果もこの方法を使っている。

精神障害の治療は難しく、予防が重要

医学的治療がないといってよい時代が続いたので、どの国も少しでも有効であれば対策に組み込んだようである。昔は予算も少なかったので、効率という考えは乏しかった。最近では治療法が進歩したので第三次予防(治療後のケアによる予防)が期待されている。

しかし、やはり第一次予防が優先するので、広く行われている。最近では第二次予防(治療による効果)も増加している。ここでは代表的な国々での予防対策を列記したが、すべてを総括できたわけでないことをお断りする。

第一次予防

これは知識の普及、教育が中心であり、地域、集団で実施される。例えば、

1. 高等学校での自殺教育：教育効果が期待される高校生中心に、自殺の知識と心のケアの教育。心の悩みを相談するカウンセラーの設置、自殺予防の相談室設置。これは中学生にも拡大されている。基本的には強く生き抜く心を養うことに重点が置かれている。しかし相談室などの利用は多くないという。
職場では健康管理の一部として、ストレス対策や心のケア、教育がなされている。職場から離れた場所でのカウンセラーや相談所の設置、治療後のレハビリも実施。
2. 地域社会における教育：知識の普及、自殺予防教育。精神衛生相談所の設置
3. 自殺予防教育：学校教員を含め、教育スタッフの養成
4. 危機ホットラインの設置
5. 社会福祉対策の一部に子供のケア、老人のケア、就学、就業の援助による自殺予防
6. 自殺手段の除去：火器による自殺が多いので、その除去、取り締まり。物質・薬剤など乱用物質の管理・制限、各種の自殺関連道具の除去（完全にはできないようである）
7. マスメディアによる教育：マスメディアによる適切な報道。ただし、報道には専門家のアドバイスが必要である。それは時に自殺を誘発する動機になるからである。

対策組織と維持などの予算、予防対策の効果の評価

いろいろ試みられているが、結果はまだかなりの時間がかかるようである。地域にしても学校にしても1~2年という単位では結果は出ない。教育をうけても関心が乏しければ忘れてしまう。しかし、自殺予防の効率は低いが、自殺予備グループに対してはかなりの効果があるといっている。自殺用具の禁止は、自殺率減少にはつながらないという結果もあるが、長期に禁止を続ければ、効果が出ると期待されている。

予防対策を実施し、救われた人も少なくないという事実の確認もせねばならない。ある程度大きい集団での介入研究は有用のようである。自殺者は少ないが、自殺を考えた人は多いからである。

親の子に対するケアや養育の教育

それについての研究はなかった。特殊な親に対しては養育時の隔離という処置はしている。対策は社会福祉関係が取り扱っている。

第二次予防

自殺念慮者の早期発見と対策が中心である。

1. 自殺念慮を持つ若者の特定：養育時に虐待を受けた者、家族関係の疎遠な子供、性的虐待を受けた者などのケア。自殺念慮を持つ者の調査、指導。学校、

職場での心理調査と該当者の指導。カウンセラー相談、精神心理相談所での、自殺念慮の疑いある者の移動などがある。

2. 医師など医療関係者による自殺念慮者の発見。精神神経障害者への生活と治療を促す指導。専門家への受診機会を増やす network づくり。
3. 一般人への教育、特に自殺念慮者の発見。専門施設への紹介。
4. 心の悩みを持つものが、専門家への受診を容易にするシステム作り。(無料相談) 欧米では自殺前1年以内に医師を受診した割合は20%内外であった。予防効果は大きくなかった。
5. 小児について、小中学校での精神心理調査、カウンセラーの設置。保護者や施設職員の自殺予防教育
6. 自殺対策に従事する一般人スタッフの教育

ハイリスクの発見法

これは容易ではない。基本的には地域全体の教育が必要である。まず、基本的な教育システムを作り、地域で関心を持ってもらうことが優先される。

第三次予防

治療による自殺の予防

治療して軽快した患者についての、治療後のケアが中心である。薬物療法が進歩したので、かなり期待されている。

うつ状態の若者に対する薬物療法は一定の効果があり、再発予防対策の進展が期待されている。一般に薬剤の副反応は少なく、薬剤の管理が重要である。

各種の心理学的治療、特に認知行動治療や精神心理療法についても、かなりの効果があったという報告がある。

第四次予防

主に自殺未遂者に対する再発予防である。

過去に行われた8つの心理学的社会的治療研究をまとめると、治療により自殺予防の効果があると結論されている。ただ、いずれも研究対象数が少ないので、明確な結論は出ていない。実施には、電話連絡指導などを頻回おこなうこと、1年半という長い期間にわたる指導介入が必要な場合もあった。薬剤による再発予防効果を認める報告があるが、さらに検討が必要の段階である。自殺未遂者の管理・治療システムも検討されている。

学校や職場での継続的な対策が必要である。地域では多くの場所に自殺相談室ができ、救いの手がどこにでもあることを広く知らせることも重要である。

第一次予防の効果は短期間には目に見えない(結果の検証は難しい)ことを承知しな

ければならない。いじめの問題でも、いじめられた人は非常に多いが、自殺に至る人は極めて少ないので、確率的な検証が必要であり、かなり時間を要する。

自殺念慮を持つものの集団では第一予防対策の効率は高いようである。潜在的な効果も評価する必要がある。自殺未遂者、自傷者などへの対策はかなり効果を上げている。もともと、不安感、孤独感を持つ子の発見は容易ではない。

自殺の遠因と近因

養育に関連した自殺素因者の発見は難しい問題であるが、最近、遺伝子変化の生物学的研究から新しい知見が発表されている。自殺研究の先進国であるカナダの Turecki が 2014 年、「分子生物学から見た自殺脳」として、自験例を含め多くの研究成果をまとめ、仮説を出している。

それによると自殺行為は遠因と近因からなる。遠因は遺伝素因や家族要因で成立し、その後ストレスの多い環境に暴露されると、神経伝達物質代謝や神経栄養因子が変化し、特殊な精神神経障害状態となり、自殺念慮を持つようになる。そこに強いストレス、不快事に遭遇すると、絶望感が強まり、自殺行為に至るという考えである。つまり遠因があり、その後の生活環境の中でさらに炎症やグリア細胞の機能低下などの生物学的変化が加わり、自殺念慮にいたる素因が形成される。そして近因に遭遇すると、一気に情動抑制と行動傾向が変わり自殺行動に移るといふ。彼は自殺の近因も軽視しているわけではない。こうした出生後の外因による遺伝子の変化を epigenetic change と呼んでおり、この領域の研究が増加している。

受精卵の遺伝子や遺伝情報は化学的や物理的な刺激で機能が修飾されながら発育成長する。これを epigenetic change という。その後、出生後もこうした遺伝子の修飾は続くことが分かってきた。出生後は外的要因、つまり社会環境要因で刺激されると、生存に都合よいように遺伝子も機能を変える。自殺でいえば、幼少時に虐待など厳しい体験をすると、特定遺伝子の機能が凍結され、反応しなくなる。すでに基礎的研究では、強いストレスに暴露されると、大脳の視床下部・脳下垂体・副腎系 (T・P・A 系) が刺激され、ホルモン分泌反応が変わり適応することが報告されている。1997 年、Liu らは動物実験で、母親のケアとストレスに対する海馬の glucocorticoid receptors、視床下部・下垂体・福神 (TPA 系) の反応についての研究を発表している。ラットは出生後 10 日間、母から licking、grooming (なめられる、毛づくろい)、arching back nursing (反り繰り返りケア) などを受ける。こうしたケアを十分受けて育った仔はストレスに対する抵抗が強い。生物学的にみると、血清 adrenocorticotrophic hormone の分泌が少なく、海馬の glucocorticoid receptor messenger RNA expression が増加し、glucocorticoid feedback sensitivity が高まり、海馬の corticotrophic-releasing hormone messenger RNA のレベルが減少する。つまり母親のケアが仔のストレスに対する生体反応を強化させるわけである。Kappeler らは epigenetics and parental effects と題し、母親効果は仔の遺伝子の表現型に大きな影響を与える。環境の刺激に

応じ、DNAの一部に methylation が起こり、細胞の機能が凍結される。機能を失うので、ストレスへの抵抗力が減少する。この凍結はかなり長く続き、その子へも伝えられるという。しかし孫まで伝わるという証拠はまだない。DNA methylation (DNA にメチル基について機能を停止させる) に関する研究は、やがて神経内分泌的要因と自殺との関係の研究に発展、幼少時の虐待、みじめで不快な体験は H・P・A 系機能に持続的な変化を起こし、感情や認知機能を障害させるという。ストレスはうつ病と関連するセロトニン関連遺伝子 BDNF のプロモータ領域をメチル化して、その機能を停止させることも明らかとなった。そしてストレスと思春期以降の自殺行動との間の密接な関連も説明できるという。セロトニン代謝に関係する遺伝子多型とうつ病、自殺行動にも関連が明らかにされつつあるわけである。同様に思春期以降の社会的ストレスの増大、精神疾患の発症、アルコール多飲なども遺伝子の障害を起こし、やがて自殺と関連するという。Lister らは、小児期の虐待体験は、発現可能な遺伝子をメチル化し、機能を不活動化する。それは長期にわたるとして後天的な記憶仮説を立てている。薬物などの濫用、ストレスはたんぱく代謝を変化させ、前頭葉の細胞を変化させ、自殺行動に導くと考えている。

自殺行動者の脳の画像研究もある。これは、思春期以降に前頭葉の機能的形態的变化が起きることを示す。衝動性と白質、前頭葉の制御と自殺の関連の報告もある。遺伝子のメチレーションの影響は、幼少時期から成人まで続くが、このメチレーションは cytosine、guanine だけでなく、histon、non coding RNAs などにも観察されている。

環境要因による遺伝子の修飾

出生後の養育は重要のようである。子供は温かく優しく養育をせねばならぬことを示している。子の素質は将来親にも影響することを知っておく必要がある。子に自殺素因を持たせてはいけない。これは専門家だけではなく、皆が知っていなければならない。動物の親は生得的にそれを知っているであろう。

日本での研究や対策

ここでは外国の状況を紹介した。日本の研究については情報が得難く、勉強不足もあり、あえて触れなかった。しかし、一部の資料であるが、20 年位前から、研究も対策もかなり進展しているようである。これについては厚生労働省、文部省などの研究班報告や、毎年政府が発行する自殺白書に詳しく解説されている。最近発刊された、「若年者の自殺対策の在り方に関する報告書」、文部科学省の「子供に伝えたい自殺予防」は優れた内容であり、参考になる。また「もしも「死にたい」と言われたら」という一般書も出ている。

行政的には、わが国では平成 18 年、自殺対策基本法が成立、自殺対策の行政的強化とともに自殺の研究も進展している。平成 24 年には自殺総合大綱の見直し、平成 28 年には基本法の一部改正があり、対策が強化されている。政府は、自殺数を 15,000 人まで減少させるという数値目標を掲げており、効果の評価は今後なされると思われる。

温かく養育できない子供は産んではならない

妊娠と出産管理は重要であり、それには妊娠前からの健康管理と特に妊娠初期に無理をしない生活が必要である。昔は胎教という教えがあったが、妊娠中の精神心理教育は非常に重要と思われる。

まとめ

ここでは、西欧の文献研究を展望したものが中心としたもので、これをわが国にそのまま適用できるかどうか問題がある。しかし、わが国では分析的な研究が多くなさそうであり、これらはかなり参考になるものと考えている。自殺という痛ましい問題は欧米ではかなり重視されていることと、わが国でもさらなる積極的な研究が必要と考えている。わが国でも自殺は予防できる病として、研究が展開されることを望んでいる。それには国民全体への教育が必要と思われる。

参考文献

1. 厚生省の指標 国民衛生の動向 昭和 30～平成 25 年 厚生労働統計協会 1955～2013.
2. 厚生労働省. 平成 28 年版 自殺対策白書 平成 28 年.
3. 山内貴史, 竹島正: わが国の自殺の現状 医学の歩み 2012; 242: 223-227.
4. Hawton K, Appleby L, Platt S, et al.: The psychological autopsy approach to studying suicide: a review of methodological issues. J Affective Disorders 1998; 50: 269-276.
5. Kelly TM, Mann JJ: Validity of DSM-III-R diagnosis by psychological autopsy: a comparison with clinician ante-mortem diagnosis. Acta Psychiatr Scand 1996; 94: 337-343.
6. Brent DA, Baugher M, Bridge J, et al.: Age-and Sex-related risk factors for adolescent suicide. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38: 1497-1505.
7. Cavanagh JTO, Carson AJ, Sharpe M, Lawrie SM: Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. Psychol Med 2003; 33: 395-405.
8. Pelkonen M, Marttunen M: Child and adolescent suicide: epidemiology, risk factors, and approaches to prevention. Pediatr Drugs 2003; 5: 243-263.
9. Mishara BL: Conceptions of death and suicide in children ages 6-12 and their implications for suicide prevention. Suicide Life Threat Behav 1999; 29: 105-118.
10. Turecki G: The molecular bases of the suicidal brain. Nat Rev Neurosci 2014; 15: 802-816.
11. Turecki G: Epigenetics and suicidal behavior research pathways. Am J Prev

- Med 2014; 47: S144-S151.
12. Liu D, Dioria J, Tannenbaum B, et al.: Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 1997; 277: 1659-1662.
 13. Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA, et al.: Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neurosci* 2004; 7: 847-854.
 14. Kappeler L, Meaney MJ: Epigenetics and parental effects. *Bioassays* 2010; 32: 818-827.
 15. Guo JU, Ma DK, Mo H, et al.: Neuronal activity modifies the DNA methylation landscape in the brain. *Nat Neurosci* 2011; 14: 1345-1351.
 16. Pregelj P, Nedic G, Paska AV, et al.: The association between brain-derived neurotrophic factor polymorphism (BDNF Val66Met) and suicide. *J Affect Disord* 2011; 128: 287-290.
 17. Grabe HJ, Schwahn C, Mahler J, et al.: Genetic epistasis between the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and the 5-HTT promoter polymorphism moderates the susceptibility to depressive disorders after childhood abuse. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 36: 264-270.
 18. Lopez-Castroman J, Jaussent I, Beziat S, et al.: Suicidal phenotypes associated with family history of suicidal behavior and early traumatic experiences. *J Affect Disord* 2012; 142: 193-199.
 19. Lister R, Eran A, Mukamel JR, et al.: Global epigenomic reconfiguration during mammalian brain development. *Science* 2013; 341: 1237905.
 20. Pfennig A, Kunzel HE, Kern N, et al.: Hypothalamus-Pituitary-Adrenal system regulation and suicidal behavior in depression. *Biol Psychiatry* 2015; 57: 336-342.
 21. 北井暁子：厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業「自殺の実態に基づく予防対策の推進に関する研究」平成 17 年度、18 年度総括分担報告書。2005, 2006; 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所。
 22. 子供に伝えたい自殺予防 学校における自殺予防教育導入の手引き。文部科学省 児童生徒の自殺予防に関する調査研究協力者会議 平成 26 年 7 月。
 23. 若年者の自殺対策のあり方に関する報告書 Working Group 科学的根拠に基づく自殺予防総合対策推進コンソーシアム準備会 若年者の自殺対策のあり方に関するワーキンググループ 平成 27 年 3 月。国立精神・神経医療センター精神保健研究所 自殺予防総合対策センター。
 24. 松本俊彦：もしも「死にたい」と言われたら。自殺リスクの評価と対応 中外医学社 2015。

終わりに

頻度の低い難治性疾患も大型の学際研究により、より多くの患者での研究が可能となり、短期間にかなりの成果をあげ、発生要因、発生機序、病因の究明に道も開けたようである。

人は複雑な機能を持つ有機体であり、疾病発生も病因と多くの関連要因が交絡して成立する。その機序の解明には生物学的研究とともに、疫学の参加は大きな寄与をしたと思う。それまでは日本の医学界では、確率論を基礎とした研究は、科学的でないと軽視されていたのである。難病研究を機にわが国でも疫学の役割が広く認められたのである。同時に研究は予防対策にまで及んでいる。慢性患者にたいする社会福祉対策システムが確立したのもこれらの研究の成果である。この覚書は従来の医学研究法を軽視するのではなく、さらに効率の良い研究法として受け取ってほしい。

研究に際して、病因の特性が時代とともに変化することや、環境要因、宿主要因ともに変化しながら相互に干渉しあっていることを立証することが重要である。ダイナミックな研究解が必要なわけである。なお、付け加えた先天奇形や自殺の研究予は今後の課題であり、誰かがさらに予防の可能性を追跡していただければ幸いである。分子生物学的研究の進展に期待すること大であり、最新の研究に目をとおしてほしい。

謝辞

多くの研究者からご指導を受けたことを、改めて感謝申し上げます。なお、浜島信之名古屋大学名誉教授にはご高閲と種々のご助言を賜った。文献検索や刊行について、事務的援助について名古屋大学大学院医学系研究科予防医学 若井建志教授からご配慮を戴き、渡邊優子教室員には編集に際して多大のご尽力を戴いた。ここに深甚なる感謝をささげたい。重ねて健康文化財団に御礼申し上げますとともに、この発刊に関して、ご配慮、ご支援賜った予防医学広報事業団理事各位に感謝を申し上げます。

予防医学広報事業団（青木平八郎・國雄記念）について

青木國雄の長兄平八郎は遺産の一部を予防医学教育振興のために使うようにと遺言しましたので、担当弁護士と相談し、青木平八郎記念予防医学広報事業団を組織し、予防医学教育振興事業を始めました。本事業団の役員は東海地域の疫学研究会の会員に依頼して承諾を得、田島和雄博士（三重大学客員教授、元愛知県がんセンター研究所長）に編集発行委員会委員長をお願いしました。青木平八郎が三重県在住であり、できれば三重県で始めてほしいとの内意があったからです。

この事業団の目的は予防医学に関する一般啓発書、卒後教育用の参考資料などの出版としましたが、従来の書籍・発刊物ではなく、電子ブックとして発刊しました。書籍の保存が難しい時代になりつつあり、また啓発書や発刊物では頒布数が限られ、頒布された資料も多くの人に回し読みされる機会が乏しい現状がありました。医学関連発刊物ではまだ電子ブックは十分普及していませんでしたが、次第に若い年代で利用者が増加しております。電子ブックは意外にも読みやすく、情報交換に優れており、長く保存され、検索も容易です。やがて医学会でも中心的な情報伝達のメディアになるかと予想したからです。

本事業団としては、田島編集委員長のもと、すでに表記のように11巻が発行され、かなりに評価をいただいております。しかし、2019年、田島委員長が三重大学を退職されましたので、一時活動を中止せねばならなくなりました。関係者相談いたし、弁護士のご意見もいただき、若干改変した組織：予防医学広報事業団（青木平八郎・國雄記念）として、継続することになりました。新しい役員は別表のごとくです。

2019年5月には日本医学史学会が名古屋で山内一信名大名誉教授のもと、開催されるのを機に、予防医学教育に関連の深い当地方の医学活動や先哲の業績録を第11巻として発刊し、関係者に配布しました。

なお、第1巻から10巻および別巻は、三重大学医学部附属病院疫学のホームページ
<http://www.hosp.mie-u.ac.jp/epidemiology/>
で公開しています。

第11巻は名古屋大学学術機関リポジトリのホームページ
<https://nagoya.repo.nii.ac.jp>
と名古屋大学附属図書館医学部分館ホームページ
<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medlib/>
で公開しています。

第12巻は自治医科大学公衆衛生学部門のホームページ
<https://www.jichi.ac.jp/dph/>
で公開しています。

第13巻はHUSCAP：北海道大学学術成果コレクション
<https://eprints.lib.hokudai.ac.jp>
で公開しています。

第14巻は名古屋大学大学院医学系研究科予防医学のホームページ
<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/yobo/>
で公開を予定しています。

予防医学広報事業団（青木平八郎・國雄記念）
編集発行委員会幹事 黒石哲生

発刊DVD

- 第1巻 富永祐民 著 健康づくりと生活習慣病予防—健康長寿への道—
- 第2巻 青木國雄 著 食養生
- 第3巻 青木國雄 著 生活習慣の変化と疾病構造 —明治・大正・昭和の軌跡—
- 第4巻 藤木博太 著 癌に学び癌と共存、そして生きる —世界の研究者と学ぶ癌がんプロモーションと緑茶によるがん予防の研究—
- 別巻 清水貴久彦（清水弘之）著 分福、元気の出る俳句
- 第5巻 青木國雄 監修、田島和雄 編集
日本の国際的がん特別調査研究の歩み（I）
文部省科学研究費・国際学術研究・がん特別調査研究報告書
（1984-99年）を中心に
- 第6巻 田島和雄 編集 日本国際的がん特別調査研究の歩み（II）
文部科学省がん特別研究・がんの疫学研究領域報告書
（1999-2009年）を中心に
- 第7巻 青木伸雄 著、青木國雄 監修、田島和雄 編集 健康探求の道
- 第8巻 青木國雄 監修、大谷 嵩、田島和雄 編集 大谷元彦教授研究業績抜粋
- 第9巻 大島 明 編集、田島和雄 監修
日本の地域がん登録の発展史：地域がん登録全国協議会の設立
と貢献 —藤本伊三郎先生の偉業を偲ぶ—
- 第10巻 前田 浩 著、青木國雄 監修、田島和雄 編集
がん治療の最前線から機能性食品によるがん予防まで
- 第11巻 山内一信、高橋 昭、青木國雄 編集、第120回日本医史学会総会・学術大会
名古屋医史談話会の歩み、シジホスの会、知られざる国際的業
績に輝く4先哲 第120回日本医史学会総会・学術大会 2019
- 第12巻 柳川 洋、児玉和紀 編集、青木國雄 監修
温故創新 —我が国の疫学の発展と重松逸造先生—
- 第13巻 玉腰暁子 編集 JACC Study —これまでの成果とあゆみ—
- 第14巻 青木國雄 著 研究覚書 —難治性疾患の病態、発生要因の解明と予防—
学際的研究と疫学の役割

予防医学広報事業団（青木平八郎・國雄記念）

（事務局 名古屋市天白区梅が丘 2-904 青木國雄方）

役員

理事長 青木國雄

理事 浜島信之 名古屋大学名誉教授（予防医学、医療行政学）

若井建志 名古屋大学大学院医学系研究科予防医学教授

伊藤勝基 名古屋大学名誉教授（外科学、医療行政学）

田島和雄 元愛知県がんセンター研究所長、先心福祉会美杉クリニック院長

伊藤宜則 元藤田学園大学教授（公衆衛生学）

藤原奈佳子 人間環境大学看護学科 看護保健管理学教授

徳留信寛 名古屋市立大学名誉教授（公衆衛生学）

黒石哲生 元愛知県がんセンター研究所疫学部

役員は編集員を兼ねる。（事務局幹事は黒石哲生）

予防医学広報事業団 役員一同

研究覚書 - 難治性疾患の病態、発生要因の解明と予防 -
学際的研究と疫学の役割

青木國雄 著

発行 2022年4月15日

発行者 青木國雄

発行所 予防医学広報事業団（青木平八郎・國雄記念）

〒468-0004 名古屋市天白区梅が丘2-904

TEL: 052-838-8553

ISBN : 978-4-9911825-1-8



名古屋大学大学院医学系研究科
名古屋大学医学部

研究 覚 書
—難治性疾患の病態、発生要因の解明と予防—
学際的研究と疫学の役割

青木國雄 著

発行 2022年4月15日

発行者 青木國雄

発行所 予防医学広報事業団

(青木平八郎・國雄記念)

ISBN : 978-4-9911825-1-8

copyright ©2022 Heihachiro Aoki All Rights Reserved