

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K16272

研究課題名(和文) 人獣共通感染症としての日本の結核史 歴史学および分子疫学による検証

研究課題名(英文) Tuberculosis history from the relationship between cattle and human

研究代表者

市川 智生 (ICHIKAWA, Tomoo)

長崎大学・熱帯医学研究所・助教

研究者番号：30508875

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：日本の結核の流行に与えたウシ結核の影響を検証するために、1905から1980の歴史統計の整理を行った。結果、ウシ結核の蔓延は1920年と1940年で、滋賀・京都・大阪など近畿・中国地方に局在化していたことが明らかになった。また、結核菌の臨床分離株をもとに、M.tuberculosisとM.bovisを検出する系を確立し、DNA抽出、PCRによるIS6110領域を増幅したTB菌DNAの検出、RealtimePCRによる菌型の判別を実施した。結果、東京および大阪の結核患者から分離したサンプルは、すべてM.tuberculosisによることが強く示唆された。

研究成果の概要(英文)：This research organized data of historical statistics between 1905 and 1980 in order to analyze the impact of M.bovis to tuberculosis prevalence in Japan. As a result, this data reveals that bovine tuberculosis outbreak occurred in 1920 and 1940 especially around Kinki and Chugoku area. In addition, this research established detection system both of M.tuberculosis and M.bovis from FFPE sample. (Extract DNA, to amplify and the DNA of IS6110 to detect TB, to distinguish TB lineages by Realtime PCR) The results of detection indicate that all FFPE specimen (299 samples) from TB patients were infected with M.tuberculosis, not M.bovis.

研究分野：日本近代医学史

キーワード：結核 ウシ結核 医学史 分子疫学

1. 研究開始当初の背景

現在の日本の結核罹患率は、欧米先進国と比較して高いことから中蔓延国に分類される。その理由のひとつに、日本が結核の大蔓延地域であったことが挙げられる。1910～30年代の、いわゆる産業革命期における過酷な労働環境がその温床であった。たとえば、近年の社会経済史研究において、大阪に代表される工業都市の結核罹患率が突出して高く、15～25歳女性の綿紡績工場労働者(女工)がその中心であったことが、数値的に明らかにされている。ただし、結核に罹患した女工が帰郷し伝播させたことで、農村の結核罹患率が向上したという「帯患帰郷問題」については、明確な結論が出ていない。

生物学的にみれば、結核菌は抗酸菌属に属し、人間が感染するのはヒト結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)である。しかし、牛が宿主となるウシ結核菌(*M. bovis*)も、ヒトに対して弱毒性を有することが知られており、人獣共通感染症の起因菌となりうる。結核の予防接種であるBCGは、ウシ結核菌のこのような性質を利用して開発された。進化的には、約5000～1万年前にヒト結核菌を含む結核菌群から分岐した動物適応種である。

人間が結核に感染したという場合、結核の罹患・死亡として統計上に記載されるデータのなかには、ウシ結核菌がヒトに感染した結果を含んでいる可能性がある。ウシ結核菌については、世界各国で菌の培養実験に基づく調査が行われたことがあり、1927年には、日本の結核患者のうち1.7%がウシ結核菌によるものだったとするデータも報告されている。

このような結核感染牛から人間への伝播という事情を背景に、日本の結核対策は、1901年に畜牛結核予防法(法律第35号)が制定され、ウシを対象として開始された。畜牛へのツベルクリン反応検査のデータからは、戦時中を除けば、1900年代初頭、1915年前後、1926～1930年と3回にわたって、ウシ結核が流行していたとみられる。以上、畜牛結核が、人間社会での結核蔓延の要因であったのかどうかを検証する必要がある。

2. 研究の目的

本研究の課題は、畜牛の間で流行した結核が、ヒト感染の原因となったかどうかを検証することである。結核感染牛の割合が高い値を示した1910～1930年代は、日本で結核による死亡率がピークを迎えた時期と重なっている。ただし、双方を結び付けて理解するためには、ウシからヒトへの感染が成立していたのかを、歴史的アプローチによって文献資料から推定し、分子疫学的アプローチに

よってウシ結核菌の存在を明らかにする必要がある。具体的には、本研究の目的は、以下の事象を検証することである。

(1) 日本の20世紀初頭から結核の蔓延が落ち着く1960年代にかけて、畜牛結核の発生が歴史的にどのような推移をたどったのかを統計資料から明らかにする。全国レベルのデータはすでに存在するが、本研究では、ヒトの結核感染の問題と比較するために、地理的分布に比重を置いた理解をすすめる。具体的には、『獣疫調査報告』(1905～1920年)、『家畜衛生統計』(1923～)などの家畜衛生関係の統計資料を利用する。

(2) ウシ結核発生の地理的・時間的変化が、ヒト結核のそれとどのような相関関係を有するのかを統計データおよび歴史資料に基づき検証する。その際、ヒトがウシ結核に感染するとすれば、どのような社会経済的条件によるのかが重要である。そのため、牛乳の飲用、牛肉の生食、酪農事業者による感染牛への接触により、結核に感染した事例についての文献情報を収集・整理する。また、農村のなかでも酪農が盛んであった北海道、岩手、長野、熊本などにおけるウシおよびヒトの結核感染の地域的偏在性を把握する。その上で、乳幼児や酪農従事者のような、ウシ結核の影響を直接受けやすい集団の健康状況について情報を収集・分析することで、日本の結核流行史にウシの家畜化が与えた影響を明らかにする。これは、幕末開国以後の日本における飲食習慣の西洋化が、人々の健康に与えた間接的な影響を分析することにもなる。

(3) 戦前期日本のヒトの結核古病理標本から、ウシ結核菌遺伝子が検出されるかどうかを分子疫学的手法により検証する。

日本の結核蔓延に関する医学史研究では、畜牛から人間への感染が古くから指摘されていたにもかかわらず、都市部の女性工場労働者(女工)の問題のみが過度に強調されてきた。本研究では、人獣共通感染症としての側面に焦点を当てることで、社会経済的および生物的条件としての畜牛と人間の関係を踏まえて、日本の結核史をとらえ直すことにつとめる。

本研究では、ウシの結核データを精査し、その地理的・時間的分布を明らかにすることができる。その上で、ヒトの結核の発生分布と、ヒトとウシとの関係性(牛乳飲用、接触頻度など)を検証することで、ウシからヒトへの結核感染を推定することにつながる。

3. 研究の方法

(1) 人獣共通感染症としての結核関係文献の収集・データ整理。本研究課題に関する基礎情報として、結核に関する統計データの入手および電子化を行った。畜牛へのツベルクリン反応検査については、『獣疫調査報告』（1905～1920年）『家畜衛生統計』（1923～1980年）の「畜牛結核検査成績」から府県別データを得た。これらの統計資料は、戦前分については国立国会図書館近代デジタルライブラリからダウンロード、戦後分については農林水産省図書館において閲覧・複写を行った。

(2) ウシ結核とヒト結核の相関分析。前項でデータ化した畜牛結核の地理的・時間的分布が、ヒトの結核の発生状況と相関がみられるかどうかをGISにより視覚的に検証した。

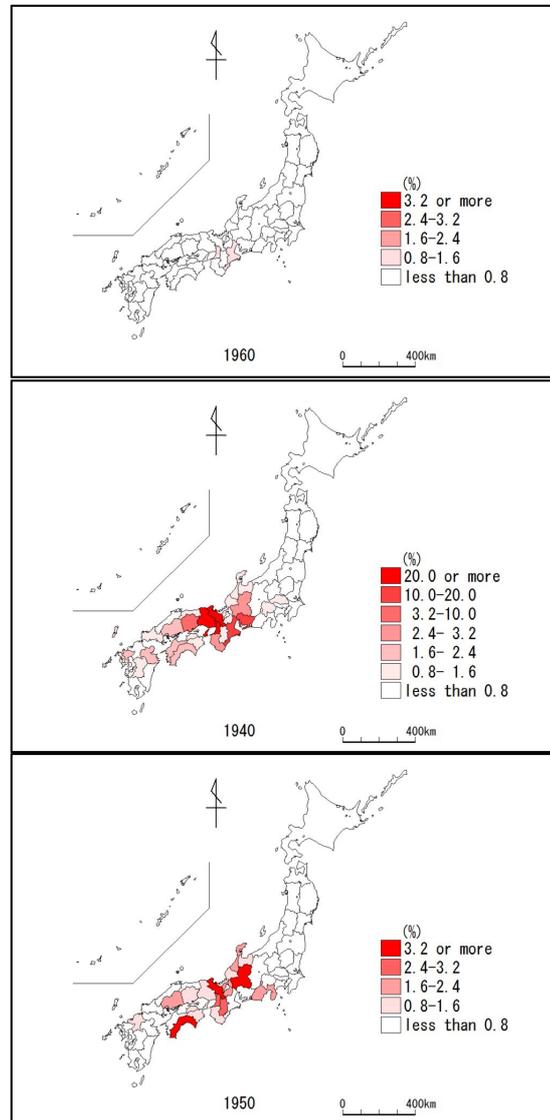
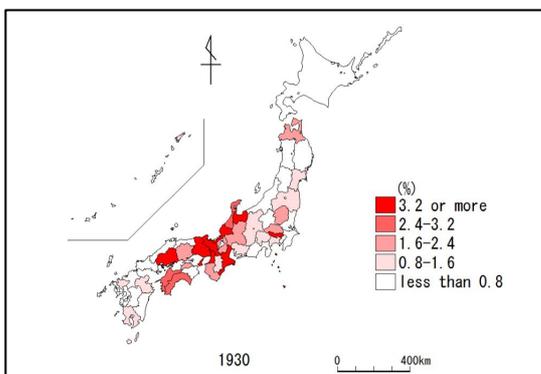
(3) 分子疫学的手法による古病理標本解析。個人情報が付帯していない1960～70年代のホルマリン標本組織299サンプルから、核酸抽出を行い、ウシ結核菌に特異な遺伝子配列をターゲットにポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を実施した。

以上、統計データ、各種文献資料、生物学的試料により、人文科学的手法と生物学的手法の双方により、ヒトのウシ結核感染の推定作業を行った。

4. 研究成果

(1) 日本におけるウシ結核流行の変遷。『獣疫調査報告』（1905～1920年）および『家畜衛生統計』（1923～1980年）の統計的観察から、1920年代と1940年代に、ウシ結核が蔓延していたことが判明した。

(2) ウシ結核の流行状況の地域別把握および視覚化。(1)で得られた結果をもとに、都道府県別にGISを用いて視覚化した。1930年には、本州のほぼ全域でウシ結核がみられた。その中心は近畿・中国・四国地方であったことがわかる。1940年以後、ウシ結核は地域的に限局化してゆく。京都・兵庫・滋賀・大阪が流行の中心となった。この年の大流行は、全国的な現象ではない。1950年以後になると、地域限局性はより明確となり、1960年にはほぼ淘汰された。戦後、ウシ結核が淘汰されていく過程では、京都・兵庫・滋賀・大阪で感染が続いた。

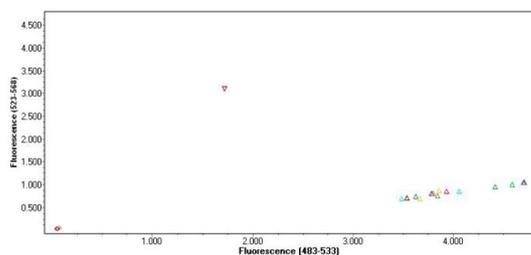


(3) ホルマリン包埋標本を用いたウシ型結核菌の検出作業。T病院（東京都）の1959-1975年の切除肺・ホルマリン包埋標本131検体、K病院（兵庫県）の1967-1980年の切除肺・ホルマリン包埋標本168検体に対して、ウシ結核菌の有無を分子疫学的に検証した。

すべてのサンプルに対してDNAの抽出を行い、IS6110をターゲットにしたConventional PCRによりTB菌を検出した。ついで、TB陽性サンプルを対象に、RealtimePCRにより菌型の判定を実施した。3284855領域を増幅してnon-Beijing株(wildtype)とBeijing株(mutation type)を識別した後、non-Beijing株を対象に、4265726領域を増幅してM.BovisとH37Rvを識別した。以上の検出系により、T病院の131サンプルのうち59検体(45%)、K病院の168サンプルのうち88検体(52%)がTB陽性と判定された。TBと診断された患者からの臨床分離株で陰性になるのは、サンプルの保管状況から、核酸の分解が進行しているなどの理由が考えられる。

T病院のTB陽性サンプル59検体のうち、23検体(75%)がBeijing、8検体がnon-Beijingとなった。K病院のTB陽性サンプル88検体のうち、50検体(86%)は

Beijing、8 検体が non-Beijing となった。
non-Beijing (非北京型株)については、すべ



て *M.tuberculosis* と判定された。

東京および大阪の結核患者から分離したサンプルは、すべて *M.tuberculosis* によることが強く示唆された。今回の 299 検体は、すべて切除肺由来のサンプルであり、肺外結核の割合が比較的多いとされるヒトのウシ結核感染事例を検証するためには、新たな実験試料の発掘・収集を行う必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 5 件)

市川智生. 軍隊胸膜炎問題にみる日本男児の健康. NIHU エコヘルス:近現代東アジアにおける「健康」の歴史研究ワークショップ. 2016.11.3. 総合地球環境学研究所(京都府・京都市).

Tomoo ICHIKAWA. History of tuberculosis as zoonosis in Japan. AAS-in ASIA. 2016.6.24-27. Doshisha University (京都府・京都市).

市川智生. ヒトとウシからみた日本の結核史: 歴史統計による prevalence の把握. NIHU エコヘルス:近現代東アジアにおける「健康」の歴史研究ワークショップ. 2016.5.25. 首都大学東京(東京都・八王子市).

Tomoo ICHIKAWA. Tuberculosis history from the relationship between cattle and human: *Mycobacterium bovis* and modern Japan. The Third Conference of East Asian Environmental History (EAEH 2015). 2015.10.24-25. Kagawa University (香川県・香川市).

Tomoo ICHIKAWA. Maritime quarantine and treaty port network in Meiji Japan”, XVIIth World Economic History Congress(WEHC). 2015.8.3-7. Kyoto International Conference Center (京都府・京都市).

[図書](計 1 件)

永島剛・市川智生・飯島渉編『衛生の近代: ペスト流行にみる東アジアの統治・医療・社会』(法政大学出版局、2017年)。執筆担当:
市川智生「第四章 神戸: 1899年開港場の防疫と外国人社会」97~126頁。

[その他]

特記事項なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

市川智生 (ICHIKAWA, Tomoo)
長崎大学・熱帯医学研究所・助教
研究者番号: 30508875

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

山本 太郎 (YAMAMOTO, Taro)
長崎大学・熱帯医学研究所・教授

和田 崇之 (WADA, Takayuki)
長崎大学・熱帯医学研究所・助教

前田 伸司 (MAEDA, Shinji)
北海道薬科大学・薬学部・教授

柳井 徳磨 (YANAI, Tokuma)
岐阜大学・応用生物科学部・教授