

野口英世研究業績の発表論文による経年的・医史学的分析

とくにスピロヘータ分類学の業績*

福本 裕 森山徳長 奥田克爾 高添一郎**

要 旨

野口英世の1902年から1929年までに発表された研究業績を、発表論文および単行本により分類した。また発表時期により4期に大別することができ、それらを要約した。また、われわれは、Jordan & Falkの著書に野口英世が寄稿した“The spirochetes”をもとに、野口英世のスピロヘータの形態学的分類における業績についても医史学的に分析した。その分類は、80年経った今日まで大きな変化なく継承され、その医学史的価値は大きいと言わねばならない。

Dr. Hideyo Noguchi's works were analysed medico-historically by his original papers based on published periodicals and monographs from 1902 to 1929. The above works could be classified into four distinct stages. The works of Dr. Hideyo Noguchi concerning the classification of spirochetes which had been published to Jordan

& Falk's “The Newer Knowledge of Bacteriology and Immunology” was analysed and surveyed medico-historically. The classification in the point of view in morphology of the species of spirochetes by Dr. Noguchi in 1920s has been utilized uninterruptedly until recently by the Bergey's Manual of Determinative Bacteriology.

(キーワード Key words)

野口英世 Hideyo Noguchi, 経年的・医史学的分析 Consecutive Medico-historical Analysis, スピロヘータ Spirochetes, 分類 Classification

I は し が き

野口英世博士の生い立ちと業績については多くが語られ、また130以上の伝記が書かれている^{1,2)}。伝記というものは、元来読者が一般大衆や青少年向きと想定されているので、その主人公の像を美化する部分がある事は致し方がない。したがって、実像と必ずしも一致しない部分もある。

われわれは、博士自身発表の微生物学的業績を可能な限り収集、分析し、研究業績に的をしぼって、その発展の跡をたどってみた。手がかりとして、Index Medicus 類、Garrison等の医学史の成書、諸雑誌の追悼文、伝記等をひもといたが、東京歯科大学図書館史料室保存のタイプ印刷の「野口英世論文目録」(24ページ)³⁾が、1902年より1929年までに発表された単行本の著書、分担執筆論文等、計186編を網羅し発表順に記載してあるので、主としてこれに拠った。

* A Consecutive Medico-Historical Analysis of Dr. Hideyo Noguchi's Works by his Original Papers especially on his Classification on Spirochetes

** Yutaka FUKUMOTO, Norinaga MORIYAMA, Katsuji OKUDA and Ichiro TAKAZOE, Dept. of Microbiology, Tokyo Dental College 東京歯科大学微生物学教室(主任 高添一郎教授)

本稿要旨は第16回および第17回日本歯科医史学会総会及学術大会(1988年10月22日、日本大学会館)および1989年10月21日、日本歯科大学歯学部附属病院)において、それぞれ福本が口演した。

- 1902 1. Snake venom in relation to haemolysis, bacteriolysis, and toxicity. (with Simon Flexner). *Univ. Penn. Med. Bull.*, 1902, 14, 438; *J. Exper. Med.*, 1902, 6, 277.
2. The anti-haemolytic action of blood sera, milk, and cholesterol upon agaricin, saponin, and tetanolysin, together with observations upon the agglutination of hardened red corpuscles. *Univ. Penn. Med. Bull.*, 1902, 15, 327.
3. The interaction of the blood of cold-blooded animals, with reference to haemolysis, agglutination, and precipitation. *Univ. Penn. Med. Bull.*, 1902, 15, 295.
4. A study of immunization haemolysins, agglutinins, precipitins, and coagulins in cold-blooded animals. *Univ. Penn. Med. Bull.*, 1902, 15, 301; *Centralbl. f. Bakt.*, 1903, Orig. Abt. I, 33, 353.
- 1903 5. On the heat lability of the complements of cold-blooded animals. *J. Med. Research*, 1903, 9, 169.
6. On the multiplicity of the serum haemagglutinins of cold-blooded animals. *Centralbl. f. Bakt.*, 1903, Orig. Abt. I, 34, 236.
131. Etiology of Oroya fever. XII. Influence of malarial infection (*Plasmodium inui?*), splenectomy, or both, upon experimental Carrion's disease in monkeys. *J. Exper. Med.*, 1923, 47, 321.
132. Etiology of Oroya fever. XIII. Chemotherapy in experimental *Bartonella bacilliformis* infection. *J. Exper. Med.*, 1928, 43, 619.
133. Phlebotomus and Oroya fever and verruga peruana. (with R. C. Shannon, E. B. Tilden, and J. R. Tyler). *Science*, 1928, 63, 493.
- 1929 134. Etiology of Oroya fever. XIV. The insect vectors of Carrion's disease. (with R. C. Shannon, E. B. Tilden, and J. R. Tyler). *J. Exper. Med.*, 1929, 49, 993.
135. Etiology of Oroya fever. XV. Effect of immune serum on the course of *Bartonella bacilliformis* infection in *Macacus rhesus*. (with H. R. Muller, E. B. Tilden, and J. R. Tyler). *J. Exper. Med.*, 1929, 50, 355.
136. Etiology of Oroya fever. XVI. Verruga in the dog and the monkey. (with H. R. Muller, E. B. Tilden, and J. R. Tyler). *J. Exper. Med.*, 1929, 50, 455.

図 1 野口英世論文目録（東京歯科大学蔵）第1および第24頁

Fig. 1 Catalogue of Dr. Hideyo Noguchi's Original Works (Tokyo Dental College) Pages 1 & 24

表 1 野口英世の著書

Table 1 Published Monograph written by Dr. Hideyo Noguchi

発行年 Year of Issue	文献番号 No. of Literat.	書 題 Title	発行所 Publishing Co.
1909	48	Snake Venoms	The Carnegie Institution of Washington
1910	54	Serum Diagnosis of Syphilis	J.B. Lippincott, Co. Philadelphia & London
1911		do Second Ed.	do
1912	82	do Third Ed.	do

II 業績の分類・発表時期と発表雑誌

目録は、図1のように通し番号をつけて整理されており、これらを単行本著書、単・共著論文、寄稿書にまとめた。著書には蛇毒と梅毒血清診断について各1冊ずつあり、梅毒血清診断の著書は、第3版にまでおよび評判の良さを物語っている（表1）。原著論文、寄稿書は、黄熱に関するものが多く、野口が当時この疾患の第一人者であったことをうかがわせる（表2）。

次に、この目録をもとに発表雑誌をまとめてみた。英語をはじめとして仏語、独語、スペイン

語、デンマーク語の雑誌に寄稿しているが、雑誌の種類は、50種類にものぼっている。野口論文の半数以上にのぼる105編は、ロックフェラー研究所を基盤とした *Journal of Experimental Medicine* に投稿されたものである。その他には、眼科関係の *Archives of Ophthalmology* に3編、*Journal of American Medical Association* に14編、同スペイン語版に7編がある。また最初の留学先のペンシルバニア大学医学部の紀要である *University Pennsylvania Medical Bulletin* には9編寄稿している（表3）。

さらに発表年を基準として研究内容を分析する

表 2 野口英世の寄稿書

Table 2 Chapters of Books Contributed by Dr. Hideyo Noguchi

発行年 Year of Issue	文献番号 No. of Literat.	主 題 Title	寄 稿 書 Contributed to
1907	37	Snake Venoms	Osler and McCrane's System of Medicine
1921	131	Leptospira icteroides and yellow fever	Proc. of National Academic Science
1924	154	Yellow Fever	Billings-Forscheimer's Therapeusis of Inf. Disease
1926	170	Yellow Fever	Encyclopedia Britanica
1927	171	Yellow Fever	Cecil's Textbook of Medicine
1928	180	Spirochetes	Jordan and Falk's Newer Knowledge of Bac. & Immu.

表 3 野口英世論文目録における論文番号と主要雑誌

Table 3 Literature No. in the List of Dr. Noguchi's Work and the Principal Periodical

雑 誌 名 Names of the Periodicals	論文目録における番号 Literature No. of Dr. Noguchi's Work	論 文 数 Number of Articles
Univ. Penn. Med. Bull.	1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11	9
J. Exper. Med.	15, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 38, 40, 45, 47, 50, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 84, 85, 86, 88, 89, 96, 98, 99, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 135, 136, 137, 140, 142, 144, 146, 148, 158, 159, 162, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 181, 182, 184, 185, 186	105
Arch. Ophth.	57, 89, 176	3
J. Am. Med. Assn.	47, 49, 66, 80, 85, 91, 111, 116, 134, 138, 139, 141, 150, 176	14
do Spanish Edition	116, 134, 138, 139, 141, 150, 160	7

と、次の4期に大別される。

第1期 1902～1909 蛇毒の血清学的研究

第2期 1909～1917 梅毒病原体の純培養と血清診断法およびトラコーマ等の病原体の研究

第3期 1913～1918 ウイルス病の追求およびスピロヘータの培養とその分類学の研究

第4期 1919～1929 黄熱・オロヤ熱等の病原体および血清療法の研究

第1期蛇毒の血清学的研究は、若い野口が1901年 Flexner 教授の個人助手として最初に取り組んだテーマであり、必死の努力による成果は大いに注目を集めた。命ぜられてデンマーク国立血清研究所の Madsen のもとに留学して共同研究を行い、ロックフェラー研究所に戻ってからも関連の研究は続行された。この時期の業績を総括するのが1909年に発行された“SNAKE VENOMS—

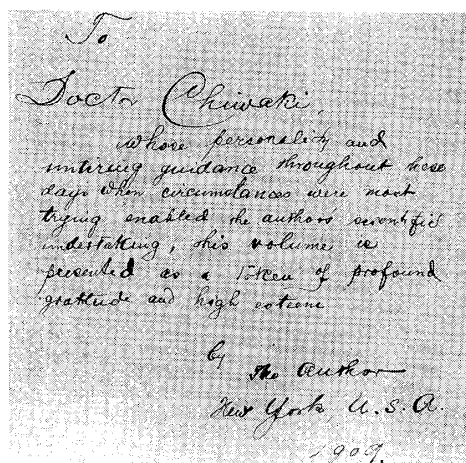
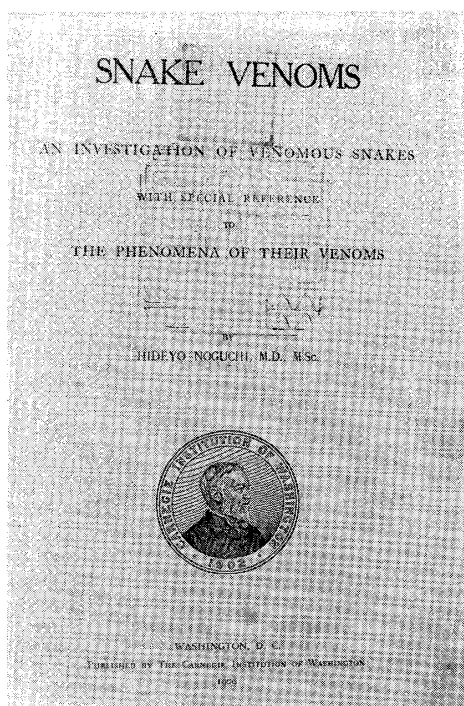


図 2 野口英世著「蛇毒の研究」扉と見返しの血脇への献呈文
Fig. 2 Title Page of "SNAKE VENOMS" by Hideyo Noguchi and his Dedication to Dr. Morinosuke Chiwaki

An Investigation of Venomous Snakes with Special Reference to the Phenomena of their Venoms"⁴⁾である。この本の表紙裏には、1896～1900年の4年間、野口が医師となり米国留学まで世話になった血脇守之助に対する献呈サインが認められている(図2)。またこの時期、破傷風毒素、結核菌、芽胞形成菌の研究にも手を染めていた。

第2期には、1909年トレポネーマ・パリダムの純培養に始めて成功し、動物実験によってトレポネーマ・パリダムが梅毒病原体であることをつきとめた。また梅毒患者死体の脊髄組織の数千枚の標本中にトレポネーマ・パリダムを発見し、脊髄癆、麻痺性痴呆も梅毒性疾患であることを実証した。野口はさらに臨床応用として、梅毒の血清診断法を新たに開発し(野口法)、図3のごとく成書として発表し3版を重ねた⁵⁾。本学所蔵のこの著書においても、本の表紙見返りに血脇に対する献辞が認められている。他に、トラコーマに関する研究にも手を染め、一旦は中断の後さらに研究を再開している。

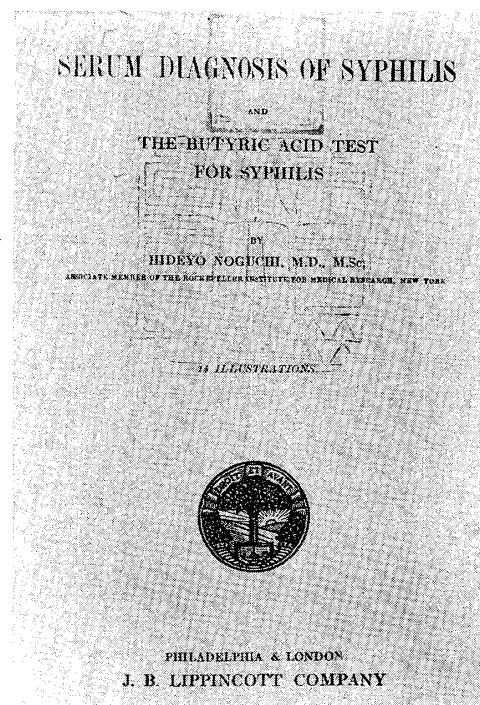


図 3 野口英世著「梅毒の血清診断法」(初版) 扉頁
Fig. 3 The Title Page of Dr. Noguchi's "Serum Diagnosis of Syphilis" First Edition

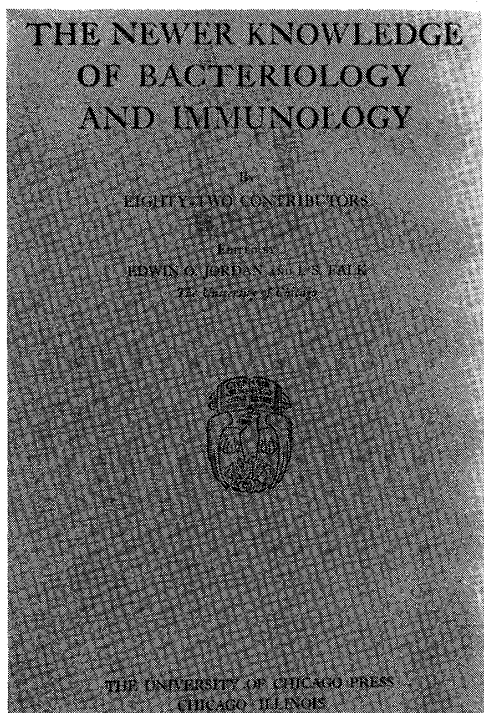


図 4 The Newer Knowledge of Bacteriology and Immunology 表題

Fig. 4 Title Page of the Newer Knowledge of Bacteriology and Immunology

第3期は、トレポネーマ・パリダムの純培養法を応用し、他の病原性、非病原性スピロヘータの培養および分類学の発展に大きく貢献した。また、ウイルス性疾患の急性脊髄前角炎や天然痘、狂犬病病原体にも手を染め、ウサギ睾丸がウイルスに親和性を有することを発見してその研究方法の基礎を確立した。またロッキー山紅斑熱の病原体の研究、稲田のワイル病病原体の発見の追試も行った。

第4期は、黄熱およびオロヤ熱の研究に全力を注いだ時期である。分離したレプトスピラ・イクテロイデス（論文中の記載）およびバルトネラ・バシリフォルミス（論文中の記載）を以て病原体と同定し、血清療法も確立し、中南米のいわゆる黄熱を撲滅することに成功した。しかし西アフリカにおける異型の黄熱に対する病原体とワクチン研究中、自らも感染のためその生涯を終えた。この少し以前、トラコーマについても動物実験等に見るべきものがあったが、黄熱と同様に未完成で終わっている⁶⁾。

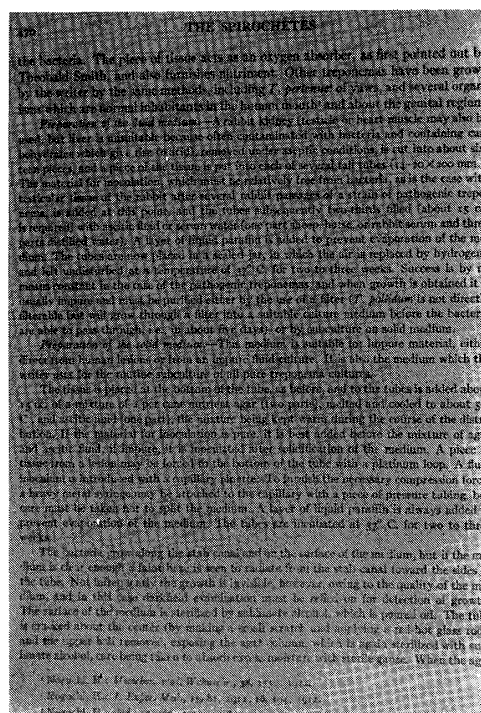


図 5 野口のスピロヘータの分離培養についての記載

Fig. 5 Description on the Isolation Method of Spirochetes by Dr. Noguchi

III スピロヘータの分類における業績の概括

本論文前半でわれわれは、野口英世の研究業績を発表論文資料および共著寄稿書进行分析し、経年的に4期に分けた。野口は、この第1期を除き、梅毒を始めとしてロッキー山紅斑熱、ワイル病、黄熱、オロヤ熱等の原因菌の追求においても、一貫して病原体としてスピロヘータの分離培養に取り組んできた。

そこで今回われわれは、1928年、Jordan & Falkによって書かれた The Newer Knowledge of Bacteriology and Immunology に野口が寄稿した The Spirochetes⁷⁾ (図4, 5) をもとに、スピロヘータの分離培養を含めて、その分類学における業績について調査・検討した。

IV スピロヘータの分離について

野口は、スピロヘータの分類に先立ち、多くの困難を窮めながらも梅毒感染患者の臓器から直接

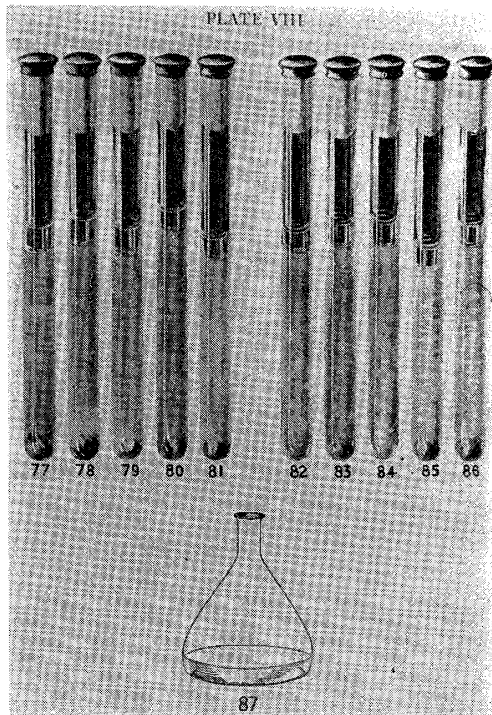


図 6 スピロヘータの分離培養に使用した培地（野口）

Fig. 6 Drawing of the Isolation Media of Spirochetes Consisting of Three Layers by Dr. Noguchi

スピロヘータを特殊な方法で分離することに成功した。すなわち、試験管に梅毒スピロヘータを含む臓器を最初に管底部に入れ、そこに腹水または羊、馬あるいはウサギの血清を蒸留水で4倍に希釈した溶液を加え、最後に蒸発を防ぐために流動パラフィンを加えた三層からなる図6のような培地で、嫌氣的に密閉したジャーの中で37°C 2～3週間培養した。培養に成功すると、試験管に濁りが形成される。他の菌の混入を光学顕微鏡で確認するが、もし、他の菌の混入が認められた時は、記述の方法を繰り返したり、スピロヘータの運動性と大きさにより、陶磁器で作成した細菌濾過器を利用して分離を試みた⁸⁾。

この様に当時煩雑で多くの研究者にとって分離培養が困難であったにもかかわらず、梅毒トレポネーマをはじめとして、野口が黄熱およびオロヤ熱の原因菌として考えたレプトスピラなどの分離培養に始めて成功したのである。また、別にヒトの口腔や生殖器に常在するスピロヘータの分離

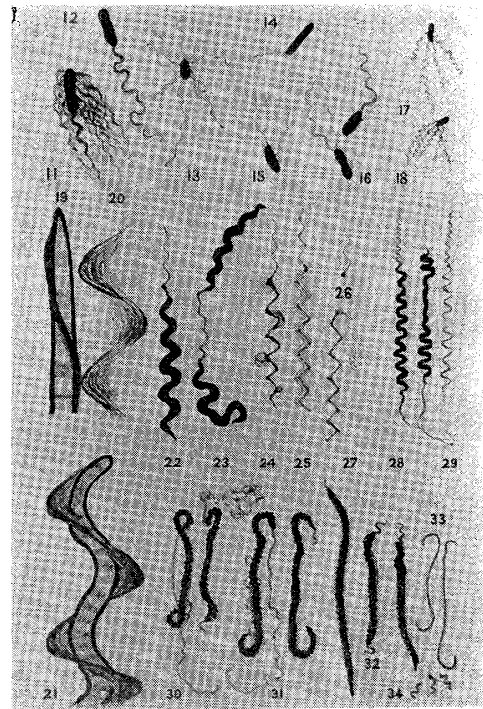


図 7 スピロヘータのスケッチ（野口）

Fig. 7 Drawing of Various Spirochetes by Dr. Noguchi

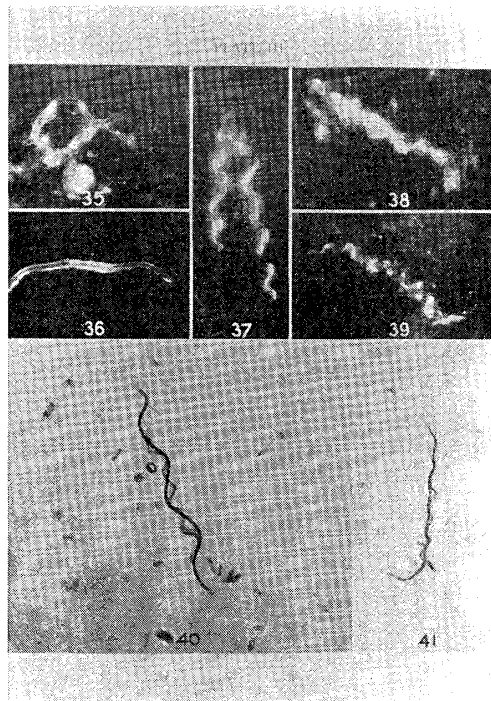


図 8 スピロヘータの写真（野口）

Fig. 8 Photograph of Some Spirochetes by Dr. Noguchi

培養にも成功している。

V スピロヘータの分類

野口は、他の多くの研究者による成果をまとめ、彼の考えによるスピロヘータの分類を試み体系化した⁷⁾。彼はその分離培養の難しさから、その特有の形態に注目し詳細な観察を行い、これらを130もの図や写真として、6ページにわたり掲載している(図7, 8)。なかでもその図は、後にまで多くの教科書に引用されている⁹⁾。

野口は研究の結果、1917年に分離菌に *Leptospira* Noguchi の命名を提唱し、さらに *Leptospira* 属の分類を提唱した。さらに本属を *Spirochaeta* 属, *Treponema* 属, *Cristispira* 属, *Saprosira* 属に加えスピロヘータを5属に分類した⁷⁾。この分類は、その後長期にわたり、一般に広く用いられ、細菌分類学の基本 *Bergey's Manual* におけるスピロヘータの分類に引用され、現在確立されている分類¹⁰⁾にも大きな影響を与えている。

VI おわりに

野口英世博士が、このように多くの素晴らしい研究業績を世界的レベルで残し、細菌学を通して医学に貢献したのは偉大なことであった。トラコーマの研究や、自ら黄熱でこの世を去った事実は、組織培養法や電子顕微鏡による観察法がなかった時代だけに、ウイルスの取り扱いを完全に行うことができなかった結果であり、今日的にみれば当時の微生物学的研究の限界と考えられる。

次に、現在の細菌分類学は、酵素活性、電顕的形態観察、遺伝子レベルの検討等、多岐複雑化しているにもかかわらず、スピロヘータの分類の基礎は、野口によってまとめられた形態学に基づくものである¹¹⁾。また、分離培養法についてもその培地組成や方法の基本的概念は、現在でも野口の原法とほとんど変わっていない。

このように野口の業績は、80年を経た今日でさえ多大な影響を与えている。ウイルスの存在が明確でなく、電顕的観察が全くなかった時代を考慮すると、非常に卓越したものであり、野口英世がスピロヘータ研究・分類の第一人者であることを

改めて認識させられる。

参考文献

- 1) 奥村鶴吉：野口英世。岩波書店、東京、昭和8年7月5日。(野口英世記念会編復刻版昭和51年9月)
- 2) 丹 実：野口英世—その生涯と業績、第3巻「業績」。講談社、東京、昭和52年。
- 3) 東京歯科大学史料室蔵：「野口英世論文目録(1902～1929)」
- 4) Hideyo Noguchi: Snake Venoms—An Investigation of Venomous Snakes with Special Reference to the Phenomena of their Venoms, The Carnegie Institution of Washington, 1909.
- 5) Hideyo Noguchi: Serum Diagnosis of Syphilis and the Butyric Acid Test for Syphilis. J.B. Lippincott Co. Philadelphia & London, 1910, (2nd Ed. 1911, 3rd Ed. 1912.)
- 6) 寺田正中：故野口英世博士の学勲「野口英世—其生涯及業績」。13～18頁、東京歯科医学専門学校、東京、昭和3年9月6日。
- 7) Edwin O. Jordan and I.S. Falk: The Newer Knowledge of Bacteriology and Immunology. The University of Chicago Press. CHICAGO 1928. chapt. 36, pp. 452～497.
- 8) Noguchi, Hideyo: Cultural Studies on Mouth Spirochaetae. J. Exp. Med. 15: 81～89, 1912.
- 9) 吉井善作：スピロヘータ細胞の形態構造学。日本細菌学雑誌、31巻、593～608頁、1976。
- 10) Krieg N.R. and Holt J.G.: Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Williams and Wilkins. Baltimore/London 1984. Volume 1. part 5, pp. 167～193.
- 11) Fukumoto Y., Okuda K., Kato T., Ohta K., and Takazoe I.: Taxonomic Study of Spirochetes Isolated from Human Periodontal Lesions. Oral Microbiol. Immunol. 2: 82～87 1987.

(その他野口の個々の論文はここでは省略する)

野口の業績は、丹 実が編纂・集大成したものがあ
り、野口英世記念会には業績集が保存されている。ま
たわれわれの一人森山は、ペンシルバニア大学医学部
図書館で初期の発表論文を改めて採集した。

野口の医術開業試験受験生時代および高山・東京歯
科医学院講師時代の和文の発表論文や翻訳出版につい
ても、別途に口頭発表していることを追記しておく。

著者への連絡先：〒112 文京区白山5-3-12 森山徳長
☎03-3812-2950