

## I. 結核症の発生病理

### 1. 結核菌

#### 1) 結核菌の分類学上の位置

Bergey's Manual 第9版ではグループ21抗酸菌と記述され、このグループはただ1つの抗酸菌属を含んでいる。結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) は抗酸菌属 (genus *Mycobacterium*) に属し、*M. bovis*, *M. africanum* とともに slow growers (発育の遅い菌) のなかの結核菌群に属する。ヒトの結核症は通常 *M. tuberculosis* によって起こる。BCGは強毒 *M. bovis* を牛胆汁加グリセリン馬鈴薯培地に13年間、230代継代して作られた弱毒菌株である。

#### 2) 結核菌の性状

結核菌は長さ1~4  $\mu\text{m}$ 、幅0.2~0.7  $\mu\text{m}$  のやや彎曲した細長い桿菌で、鞭毛、芽胞、莢膜を欠き、ときに多形性を示す。

細胞壁は脂質に富み、色素の通過を妨げるので、その染色には媒染剤を加えた色素溶液で加温染色する。結核菌の一般的な染色法はZiehl-Neelsen法である。染色標本では、しばしば強く染色される顆粒がみえる。

結核菌は偏性好気性菌で、発育至適温度は37℃、至適pHは6.4~7.0である。臨床材料からの結核菌の培養には、液体培地、全卵を基礎とした固形培地（小川培地など）、もしくは人工寒天培地が用いられている。

結核菌の性状を特徴づける構成成分は脂質であって、菌体乾燥量の40%に達する。細胞壁成分はアジュバント活性など種々の生物活性を示し、脂質が60%を占めている。ツベルクリン活性物質は蛋白である。

### 2. 結核菌の感染と初感染原発巣

結核菌に感染したことのないヒト（未感染者）が、結核菌に初めて感染することを初感染という。通常、結核菌は患者の痰のしぶきが空中に出て水分が乾燥すると結核菌だけ（飛沫核）となり、長時間空中に浮遊することになる。この浮遊した飛沫核を吸い込むこと（飛沫核感染、あるいは空気感染）によって結核菌は気道から肺に入り、胸膜直下の肺胞に定着する（感染の成立）。

結核菌は、初感染部位で好中球と肺胞マクロファージに貪食されるが、一部は殺菌されることなくマクロファージ内で増殖を繰り返し、自ら侵入したマクロファージを殺して滲出性病巣を作る。これを初感染原発巣という。

滲出性病巣の中心部は速やかに凝固壊死（乾酪壊死）に陥り、病巣周辺のマクロファージは、結核菌菌体（細胞壁成分）からの抗原・非特異的の刺激を受けて、類上皮細胞やLanghans巨細胞に分化して肉芽組織、いわゆる結核結節を形成する（繁殖性反応）。この結核結節は、死菌によっても形成され、結節内の感染マクロファージは死滅して、周囲は線維化し、中心部には乾酪化がみられる。これは結核菌感染を受けた宿主における初期の抗菌活動というべきもので、結核菌は空気を遮断された乾酪組織内では増殖しえない。結核結節は、このように結核菌を結節内に閉じこめ、それ以上の菌の増殖を防ぐ役割をもっている。しかし、一部の菌は増殖することなく、いわゆる *persisters* として生存し続ける。肉芽組織は最終的に膠原線維に転化し、病巣は被膜で包まれる（増殖性反応）。このような初感染原発巣では数カ月後から石灰沈着が始まり、乾酪物質は次第に水分を失って白亜状となり、数年後に石状となる。

### 3. 結核免疫、ツベルクリン・アレルギー

結核免疫には自然免疫（非特異的）と感染後の獲得免疫（特異的）がある。これらの反応に関与する細胞には、結核菌に特異的に反応するTリンパ球と非特異的に働く細胞（NK細胞、マクロファージ）がある。自然抵抗は食細胞による貪食、体液のリゾチーム、炎症作用、補体などによるもので、その程度は動物の種属、人種、性、年齢によって異なり、獲得免疫を発現する能力とも関連がある。

獲得免疫の機構は、まず結核菌やBCGを貪食したマクロファージから抗原情報がTリンパ球に伝達され、Tリンパ球は感作される。感作Tリンパ球は記憶細胞としてリンパ節傍皮質領域に待機し、結核菌と再遭遇すると活性化、増殖して、各種のサイトカインを放出し、マクロファージを集積、活性化させる。活性化マ

クロファージでは菌の増殖阻止あるいは殺菌能が高まる。初感染による獲得免疫は通常感作Tリンパ球による遅延型ツベルクリン過敏性を伴い、両者は長年持続する。

#### 4. 結核症の発病と進展

初感染に際して胸膜直下の初感染原発巣には滲出性病変が形成されるが、免疫成立前の比較的早い時期に、結核菌を細胞内に含む一部のマクロファージはリンパ行性に所属の肺門リンパ節に移行し、ここにも病変を作る。初感染原発巣と肺門リンパ節病変とをあわせて初期変化群とよぶ。初期変化群の病巣は、一般に被包化、石灰化などの経過を経てよく治癒するため、大部分のヒトは発病することなく一生を過ごす。また、一部の菌はリンパ行性あるいは、血行性に肺尖部に達する。これらの部位でも、菌は宿主の細胞性免疫から逃れ、あるいは形態を変えることによって、persisterとして生存し続ける。

初感染を受けたヒトの一部では、肺の初感染原発巣、肺門リンパ節病巣、あるいは両者に、初感染に引き続いて進行性の病変が形成される。これを初期結核症（一次結核症）とよぶ。肺門・縦隔リンパ節結核、頸部リンパ節結核はもちろん、胸膜炎も細胞性免疫の成立が不十分な時期におけるリンパ行性の進展による。さらに、縦隔内の静脈角リンパ節から血行性に散布することによって、粟粒結核（早期蔓延）を生じ、肺のほか骨髄、肝、腎、脾、中枢神経系などの諸臓器に病変を形成する。

生体は、感染後4～8週で結核菌成分による感作が起こり免疫が成立する。そのため初感染成立後は、外来性の再感染はまれであると理解されており、初感染後長い年月を経て発病する成人型の慢性結核症（二次結核症）も、基本的に潜在していた初感染由来の菌による既感染発病である。すなわち、persisterとして残存していた結核菌が、“眠り”からさめて増殖を始め（内因性再燃）、それによる病変が管内性に進展したものである。通常、肺尖部（S<sup>1</sup>, S<sup>2</sup>）ないしS<sup>6</sup>から進展することが多い。

宿主の免疫機能が正常であると、結核菌体蛋白を抗原とする遅延型過敏反応の結果、組織の乾酪壊死を生じる。空洞は、この乾酪物質が液化し、所属する気管支（誘導気管支）に破れ、排出されることによって形成される。

結核菌はこの開放性空洞内では非常に増殖しやすく、大量の排菌をもたらすため、他人のみならず自己の健常組織に対する感染源としても重要である。肺内の活動性病巣から健常肺組織への進展は管内性（経気道性）に生じ、段階的に進展することからシューブ（Schub）ともよばれている。肺では、一般に背側上方から前下方、一側から対側へと拡がり、次第に重症化する。咽頭結核、気管・気管支結核、腸結核も管内性進展である。また、成人にみられる粟粒結核（晩期蔓延）は血行性に散布したものである。

初感染からすぐに発病する一次結核と、内因性再燃による二次結核の発生病理は、本質的な違いではなく時間的な差であり、局所における菌量または毒力と宿主の細胞性免疫能とのバランスによっている。BCG免疫は、この初期変化群形成後のリンパ行性、血行性の進展を阻止することによって、特に、一次結核（胸膜炎、粟粒結核、髄膜炎など）の発病を阻止すると考えられる。また、ヒトの結核では外来性再感染はまれであるが、菌の曝露量が大きい場合や、HIV感染者のように宿主の免疫能の低下が著しい場合には、再感染による発病がありうる。

#### 5. 結核病巣の形態学的治癒過程

結核病巣の形態学的な治癒過程には、消退、線維化、被包化、石灰化の4様式があり、通常はこの4様式が混じた形で治癒する。空洞の治癒には、壊死物質を残したまま誘導気管支が閉鎖して被包乾酪巣となれば閉鎖性治癒であり、壊死物質が完全に排除された後、空洞壁が膠原線維のみとなって残存すれば開放性治癒、さらに空洞が閉鎖して結合織の塊となれば癒痕性治癒である。しかし、これらはあくまで形態学的な治癒過程であり、殺菌的治療が行われないうちに、治癒病巣内部に結核菌はpersisterとして残存しうる（図1）。

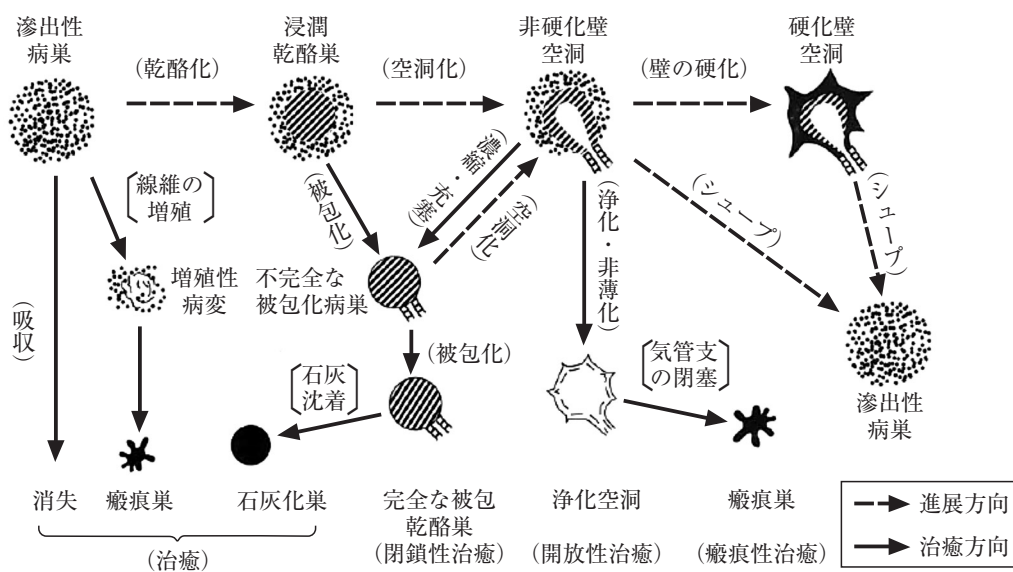


図1 結核病巣の進展と治癒の基本過程