

## 第 40 回 総 会 特 別 講 演 II

## 近年における肺結核の発生と進展

結核予防会結核研究所 島 尾 忠 男

STUDIES ON THE ON-SET AND DEVELOPEMENT OF PULMONARY  
TUBERCULOSIS IN JAPAN IN THE RECENT YEARS\*

Tadao SHIMAO

Studies were made on the on-set and developement of tuberculosis in Japan in the recent years. The incidence rate of tuberculosis in whole Japan has been decreasing from 0.37% during the period from 1953 to 1954 to 0.17% during the period from 1963 to 1964. Under such circumstances, high risk groups of new active tuberculous cases are consisted of higher age groups over 45 years of age, especially those of male (Fig.1), those showing strongly positive reaction to tuberculin (Tables 1, 2), and tuberculous contacts.

Round 1940, the incidence rate of active tuberculosis within 1 year after positive conversion of tuberculin reaction by natural infection was 15 to 20%, and the rate has reduced to 5% in the recent years. The annual incidence rate of tuberculosis during the period later than 1 year after positive conversion was approximately 0.5%, thus the risk of on-set of disease is higher during the period soon after primary infection of tuberculosis. As described above, the risk of on-set of disease was higher among persons who were strongly infected by tuberculosis, and it was reduced at least 1/2 and maximum 1/5 by the BCG vaccination preceding natural infection (Tables 4, 6).

Analysis was made on the virulence of tubercle bacilli, and marked difference of virulence was found among strains of tubercle bacilli isolated from untreated cases of pulmonary tuberculosis found by the tuberculosis prevalence survey in 1963 and 1964. By animal experiment, it was found that pathological changes obtained by the inoculation of strongly virulent tubercle bacilli with viable unit 1.9 was more obvious than those of intermediately virulent bacilli with viable unit 520 (Table 7). Dose of tubercle bacilli causing primary infection is estimated to be less than 10 in the majority of cases, thus the virulence of bacilli plays the most important role whether the disease occurs after primary infection or not.

The distribution of the number of primary foci found in one person by autopsy or radiogram coincides well to Polya-Eggenberger's distribution, and not to Poisson's distribution (Fig. 2), and the fact shows that invasion of tubercle bacilli causing primary infection occurs as the frequently repeated invasion.

Persons with specific immunity to tuberculosis shows strong resistance to the invasion of tubercle bacilli. Among strongly and medium reactors to tuberculin, no significant difference was found in the incidence rate of tuberculosis between tuberculous contacts and the control. The incidence rate of tuberculosis among employees of sanatoria showing positive reaction to tuberculin on adoption was equal to that of the general population. These facts suggest that the propability of on-set of disease by the exogenous reinfection was very rare, but possibility of on-set of disease by exogenous reinfection can not be denied, as few cases of primary drug resistance was found among cases who were definitely infected before the chemotherapy era.

\* From Research Institute, Japan Anti-tuberculosis Association, Kiyosemachi, Kitatama-gun, Tokyo, Japan.

On-set of disease may be possible under such conditions as the invasion of strongly virulent tubercle bacilli to persons with reduced specific immunity.

Among factors relating to the non-specific resistance of the host, presence of pneumoconiosis increases the risk of on-set of disease.

Reduction of the incidence rate of tuberculosis in the recent years is explained first by the reduction of the chance of infection, and secondly by the BCG vaccination extensively conducted among younger generation (Fig. 3).

A study on the development of tuberculosis was made on active cases of pulmonary tuberculosis detected by the tuberculosis prevalence survey in 1953 and 1958. All cases were followed up in 1964, and the rate of response was 87% and 83% respectively among cases found in 1958 and 1953. Among active cases in 1953, 23% died (11% by tuberculosis), 23% remained as active, and 54% became inactive or healed. Among active cases in 1958, 15% died (6% by tuberculosis), 26% remained as active, and 59% became inactive or healed. Mortality rate from tuberculosis as well as non-tuberculous diseases increased with the raise of age, and among cases over 60 years of age, 72% died during 11 years and 44% died during 6 years (Table 11). The rate of cases became inactive or healed was higher among younger age groups, and decreased with the raise of age (Fig. 4).

Prognosis of pulmonary tuberculosis is different markedly by the type of pulmonary lesions. Fig. 5 demonstrates the tuberculosis mortality and the rate of cases became inactive or healed by the type of pulmonary lesions among active cases in 1953. Type I (far advanced cavitary type) and type II-3 (cavitary type other than type I with extent 3) showed the worst prognosis, next type II-2 (cavitary type with extent 2), III a (cavity suspicion), and B-3 (non-cavitary infiltrative-caseous type with extent 3). Prognosis was good among type IV (well-defined cirrhotic type), H (hilar lymphnodes enlargement) and III-1 (non-cavitary type with extent 1). The rate of cases received treatment during 11 and 6 years was 57% and 55% respectively among active cases found in 1953 and 1958. Observing the rate of cases became inactive or healed without treatment to the whole inactivated or healed cases, the rate was highest among type III-1, next in type H and type CB-3.2, and clinical healing without treatment was very rare among types II, III a and B-3.2 (Table 12). The facts suggest that the prognosis of non-cavitary type with extent 1 is relatively good, but if once disease shows progression beyond this border, risk of developing disease becomes higher and clinical healing is expected only by active treatment.

In order to continue the reduction of the incidence rate of tuberculosis further in the future and prevent the development of disease, the tuberculosis control program which have been conducted in the past, namely casefinding, BCG vaccination, treatment and control of tuberculous cases, must be continued and intensified, and through these measures, eradication of tuberculosis from Japan is expected.

## 1. はじめに

日本における結核の発生と進展については、大正末期に岡治道先生が初期変化群の病理解剖学的研究を行なつて以来、日本独自の方法でその実態が明らかにされてきた。すなわち、ツ反応の自然陽転を追求した結果、当時の日本においては青年期に結核の初感染を受けるものが多いことが分かり、自然陽転者を観察した成績から、初

感染に引き続いて発生・進展をみるものも多く、速やかに死にいたるものも少なからずあり、これが当時の年齢階級別結核死亡率曲線にみられた青年期の高い山の原因であることが明らかにされた。

初感染に引き続いて起こる発生・進展を阻止する方策についても種々検討が加えられた。当時感染源となる患者の数が非常に多く、有効な治療法はなく、隔離のためのベッド数も少なかつたので、感染を防ぐことは困難で

あつた。そこで感染が起こるのはやむをえないとして、感染が起こった場合の発生を阻止するために、未感染者に BCG 接種が行なわれ、また自然陽転者に対して、生活規正を中心とした養護を加えることによつて発生を阻止することが試みられた。

第二次大戦後、検診技術の改善と検診の普及によつて、結核患者の早期発見が可能になり、また発見された患者に対する治療法もめざましい発達をとげた。ベッド数も著しく増加し、結核対策はめざましく強化されたが、その成果は結核実態調査にみられた患者数の減少、結核死亡率の急激な低下となつて現われてきている。

結核の発生と進展の様相も、近年著しく変わつてきているといわれているので、その実態を解明するために本研究を行なつた。

## 2. 管理集団における肺結核の発生状況

### i) 発生率の減少

結核の発生率は、近年いずれの集団においても減少してきている。全国的にみた発生率の動きは、結核実態調査の動態調査の成績に示されているが、昭和 28 年→29 年には 1 年間に 0.37% であつた新発生率が、33 年→34 年には 0.23%、38 年→39 年には 0.17% と、過去 10 年間にほぼ半減している。

管理を続けている集団における発生率の一例として、昭和 32 年以来毎年 98% をこす住検受診率を示している群馬県佐波郡東村(人口約 9 千人)における結核発生率を、伊勢崎保健所の杉村らが年次別に観察した成績をみると、昭和 32 年→34 年には年間 0.25% であつた発生率が、34 年→36 年には 0.21%、36 年→38 年には 0.15%、38 年→40 年には年間 0.13% と、ほぼ半分に低下している。

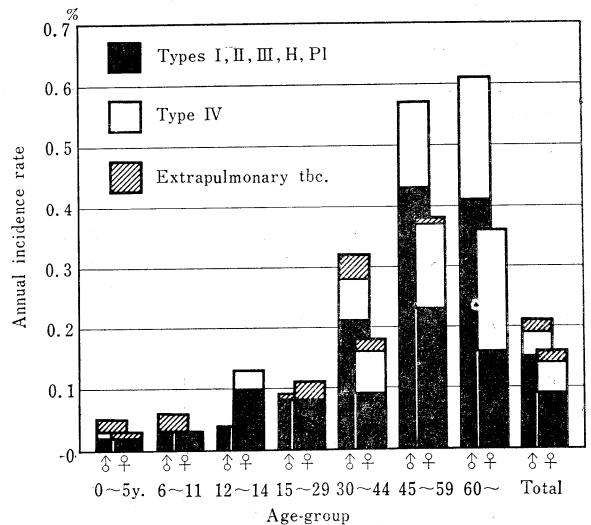
当所で管理している学校集団について、入学年次別の在学中の年間発生率をみても、K 女子高では 27 年→29 年入学生 0.34%、30 年→32 年入学生 0.32%、33 年→35 年入学生 0.28%、36 年→38 年入学生 0.08% と漸次減少し、H 小学校においても 25 年→26 年入学生 0.12%、27 年→29 年入学生 0.07%、30 年→32 年入学生 0.04%、33 年→35 年入学生 0.05%、36 年→38 年入学生 0% と、近年著しく低くなつてきている。

### ii) high risk group はなにか

発生率がこのように低下してきている状況のもとで、発生率の高い階層と低い階層を明らかにするため分析を加えてみた。

上述の群馬県東村における結核発生率を、昭和 32 年当時の年令階級別、性別に観察すると、図 1 に示したごとく、30 才未満では発生率は低く、30 才以上、ことに 45 才以上の発生率が高くなつており、30 才以上では男

Fig. 1. Annual Incidence Rate of Tuberculosis by Age-group and Sex (Azuma Village, 1957~65)



の値が女よりかなり高く、昭和 32 年当時中学生であつたものにおけるの男女の値が女の 3 倍に達している。

観察開始時のツ反応の強度別に発生率をみると、全結核では(卍)から年間 0.57%、(卅)から 0.29%、(+)から 0.18%、(±)から 0.16%、(-)から 0.07%、肺結核では(卍)0.43%、(卅)0.27%、(+)0.17%、(±)0.13%、(-)0.07% と、反応強度の強いものほど発生率が高くなつている。

また 32 年当時に患者のいた世帯と、いなかつた世帯の世帯員の年間発生率は、前者 0.27%、後 0.18% と患者家族の発生率が高くなつており、これをさらに年令階級別にみると、患者家族では 32 年当時乳幼児、小学生で 0.17%、中学生および 15~29 才のもので 0.17%、30 才以上で 0.48% であり、対照のそれぞれ 4, 1.8 および 1.3 倍の値を示し、若年層ほど患者家族と対照の発生率の差が大きくなつている。

東村における発生状況からみると、high risk group としては、壮老年層のことに男子、ツ反応強度の強いもの、患者家族をあげることができる。

### iii) 学校集団における観察

都下近郊の小学生について、入学時のツ反応強度別に発生率をみると、表 1 に示したごとく、(卍)からの発生率が年間 0.35% とともに高く、(卅)以下からの発生率はきわめて低い。

男子高校生について同様に観察すると表 2 のごとく、ツ反応の強いものからの発生率が高いことは小学生の場合と同様であるが、これをさらに全日制と定時制に分けてみると、定時制生徒の発生率は、どのツ反応強度においても全日制生徒の値より高くなつている。

大学生について昼間部学生と夜間部学生の発生率をみ

Table 1. Incidence Rate of Pulmonary Tuberculosis among School Children Observed by the Intensity of Tuberculin Reaction at the Entrance

Intensity of T.R.	Total	(卅)	(卅)	(+)	(±)	(-)	Uncertain
Person years	99,103.5	6,080.5	16,814.5	27,456.5	15,161	30,430	3,161
No. of new cases	51	21	10	7	3	7	3
Incidence rate(%)	0.05	0.35	0.06	0.03	0.02	0.02	0.10

Table 2. Incidence Rate of Pulmonary Tuberculosis among High School Students Observed by the Intensity of Tuberculin Reaction at the Entrance

Intensity of T.R.	Day time course			Night course		
	Person years	No. of new cases	Incidence rate (%)	Person years	No. of new cases	Incidence rate (%)
(卅)	789.5	4	0.51	197.5	3	1.52
(卅)	4,094.5	5	0.12	561	1	0.18
(+)	5,417.5	7	0.13	1,349	7	0.52
(±)	660	—	—	139.5	1	0.72
(-)	299.5	1	0.33	237	—	—
Total	1,1261	17	0.15	2,484	12	0.48

Table 3. Incidence Rate of Pulmonary Tuberculosis among University Students Observed by the Intensity of Tuberculin Reaction at the Entrance

Intensity of T.R.	Day time course			Night courses		
	Person years	No. of new cases	Incidence rate (%)	Person years	No. of new cases	Incidence rate (%)
(卅), (卅)	1,887	5	0.27	881.5	8	0.91
(+)	5,387.5	13	0.24	1,566.5	3	0.19
(±), (-)	458.5	—	—	152.5	—	—
Uncertain	325.5	1	0.31	321	—	—
Total	8,108.5	19	0.23	2,821.5	11	0.39

Table 4. Incidence Rate of Pulmonary Tuberculosis among Strongly Positive School Children and Students Observed by the Previous History of BCG Vaccination Before Entrance

	With previous history of BCG vaccination			Without previous history of BCG vaccination		
	Person years	No. of new cases	Incidence rate (%)	Person years	No. of new cases	Incidence rate (%)
Primary school	3,154	4	0.13	2,926.5	17	0.58
Middle school	1,298.5	1	0.08	985.5	4	0.41
Boy's high school	451.5	1	0.22	305	3	0.98
Girl's high school	2,553	10	0.39	973	7	0.72

でも、表3のごとく、ツ反応が(卅)~(卅)のものからの発生率は、夜間部学生のほうが昼間部学生に比し3倍以上高い値を示している。

入学時にツ反応が(卅)を示しているものは、入学前のBCG接種の有無に関係なく、ほとんどのものがその後も(卅)~(卅)に止まつており、(±)~(-)となつたものはないので、自然感染による陽性と考えられる。入学時に(卅)のものを、入学前のBCG有無別に在学中

の発生率をみると、表4に示したごとく、いずれの学校においてもBCGあり群からの発生率は、なし群からの値に比べて1/2~1/5に低下している。初感染直後の発生がBCG接種を行なつておくことによつて阻止されることは周知の事実であるが、ツ反応が(卅)を示す程度の強い初感染を受けた場合でも、感染前にBCGを行なつておくことによつて、感染後おそい時期の発生まで阻止されているわけである。

学生・生徒で入学時に石灰化巢のような治癒所見の認められるものからの発生率をみると、表5のごとく、ツ反応(卅)からの発生率より1.5~7倍高く、BCG接種なしの(卅)と比較しても同率ないし3倍を示しており、X線上治癒所見を残すような強い初感染を受けたものでは、発生の危険がもつとも高くなつている。

発生例を、入学時治癒所見を有するものから発生したもの、BCG歴がなく陽性無所見者から発生したもの、BCG歴があるが入学時(卅)~(卅)で以後も強い反応を示しているものから発生したもの、入学後自然陽転し発生をみたものに分けて観察すると、昭和34年までの発生例ではそれぞれ15%、26%、20%、39%であり、35年~39年の発生例ではそれぞれ19%、33%、33%、14%で、陽転発生のおける割合が急に減少し、逆に入学時治癒所見を有するものや、入学前BCG歴なしの陽性者からの発生のおける割合が増してきている。学校生徒のように未感染者の多い対象でも、(-)、(±)のものにBCGを行なつて管理していくことによつて、未感染者からの発生が著しく少なくなり、入学前に感染を受けたものからの発生が大部分を占

めてくること分かる。

発生例の病型は、小学生ではII 6%、III 59%、IV 6%、H 18%、PI 12%、中・高校生ではII 10%、III 81%、IV 2%、H 2%、PI 5%で、IIIが大部分を占め、H、PIは少ない。

iv) 事業所集団についての観察

某銀行職員について近江らが観察開始時のツ反応強度別に発生率を観察した成績をみると、表6のごとく、

Table 5. Incidence Rate of Pulmonary Tuberculosis among School Children and Students with Strongly Positive Tuberculin Reaction and Healed Findings

	With healed findings			(冊) Total			(冊) Without BCG		
	Person years	No. of new cases	Incidence rate (%)	Person years	No. of new cases	Incidence rate (%)	Person years	No. of new cases	Incidence rate (%)
Primary school	282	2	0.70	1,231	6	0.48	665.5	5	0.76
Middle school	215	4	1.86	1,141.5	3	0.26	530	3	0.57
Boy's high school	252.5	2	0.79	756.5	4	0.53	305	3	0.98
Girl's high school	476	7	1.47	3,526	17	0.48	973	7	0.72

Table 6. Incidence Rate of Pulmonary Tuberculosis among Employees of F. Bank by the Intensity of Tuberculin Reaction and the Previous History of BCG Vaccination

Intensity of T.R.	With previous history of BCG vaccination			Without previous history of BCG vaccination			Total		
	Person years	No. of new cases	Incidence rate (%)	Person years	No. of new cases	Incidence rate (%)	Person years	No. of new cases	Incidence rate (%)
(冊)	4,751.5	22	0.46	10,191.5	93	0.91	14,943	115	0.77
(冊)	9,648	35	0.36	9,570	66	0.69	19,218	101	0.53
(+)	7,934	31	0.39	5,678.5	34	0.60	13,612.5	65	0.48
(±), (-)	1,817	14	0.77	1,306.5	3	0.23	3,123.5	17	0.54

(±), (-) から陽転後発生するものが多いので、学童の場合ほどツ反応強度別にみた発生率に差はないが、陽性者の中では(冊)からの発生がもつとも高率であり、また陽性者の既往 BCG 有無別にみると、BCG なしからの発生が、ありからの発生より高く、(冊)のものでは2倍に達している。

#### v) 自然陽転後の発生状況

BCG 接種の普及とワクチンの力価向上につれて、BCG 接種後のツ・アレルギーが強く現われまた長く続くようになり、BCG を受けたものでは、自然感染による陽転の時期が捉えにくくなっている。

梅沢らが某官庁職員について、ツ反応が(+)から(冊)に、また(±)以下から(冊)以上になった場合を自然陽転として、陽転後の期間別の発生率をみると、自然陽転と同時に255例中6例(2.4%)に発生をみた。これらはいずれも既往にBCGを受けたことのある対象である。陽転例のほぼ半数に化学予防を行なったので、これを除いた対象例の年間発生率は、1年までに3/125(2.4%)、2~4年1/348(0.3%)、5~7年2/301(0.7%)、8年以降1/226(0.4%)で、陽転後1年以内の累積発生率は4.8%であり、かつて千葉らが観察した15~20%に比べると著しく低くなっている。陽転後1年以上たつても年間に0.5%前後の発生がずつとみられており、陽転後1年以内の発生に比べるとかなり低い、両者の差はかつて結核が著しくまん延した時代ほどではなくなっている。

#### vi) 小 括

上述の管理されている集団における結核の発生状況を要約すると、次のごとくなる。

① 管理を続けている集団では、結核の発生率は近年

著しく減少してきている。

② 自然陽転後早い時期にみられる発生は著しく少なくなつてきているが、陽転後かなりたつてからの発生に比し、陽転後早い時期における発生が多いという事実は変わっていない。

③ ツ反応強度の強いものからの発生率がいずれの集団でも高いことは、強陽性を示すような強い感染を受けた場合、感染直後だけでなく、その後も発生の危険が高いことを示している。すなわち初感染の起こり方が、その後の発生に大きく影響し、ある人の結核についての運命は初感染の強さで大きく左右されるといえる。発生率の減少してきている近年においても、初感染の重要性は従前と少しも変わっていない。

④ 強い初感染を受けた場合にも、その前にBCGを行なつておくことによつて発生率を1/2~1/5に低下させることができる。BCG接種は、感染直後の発生を阻止するだけでなく、陽転後かなりたつてからの発生も抑えている。

### 3. 結核の発生に影響を与える諸因子の分析

#### i) 菌側の条件

菌側の条件としては、毒力、菌量、短期間に反復して起こる感染の3つを考える必要がある。

昭和38および39年の結核実態調査のさいに、未治療患者から分離された菌の毒力について、予研、公衆衛生院、結研の3施設で共同研究を行なった成績を、本学会で青木が報告しているが、毒力にかなりの差があることが明らかにされた。一例としてマウスに0.1mg 静脈内接種を行ない、8週後の死亡率をみると、0% 16、1~

Table 7. Pathological Changes in Guinea Pigs Caused by Small Dose Infection of Tubercle Bacilli with Different Virulence

Strain Dose of infection	No.105 (highly virulent)			No. 37 (intermediately virulent)		
	10 <sup>-5</sup> mg	10 <sup>-6</sup> mg	10 <sup>-7</sup> mg	10 <sup>-5</sup> mg	10 <sup>-6</sup> mg	10 <sup>-7</sup> mg
Index of macro- scopical changes } Viscera	22.1	21.2	19.0	14.7	8.4	5.2
Lymph nodes	4.1	3.3	2.4	1.7	0.6	0.4
Weight of spleen	18.0	17.9	16.6	13.0	7.8	4.8
Viable unit in } lung in 10 gm }	2.1	1.1	1.0	1.0	0.8	0.8
Viable unit in } liver in 10 mg }	68.5	103.0	7.3	6.2	0.6	0.2
	21.1	15.1	1.3	3.3	—	1.8

20% 11, 21~40% 8, 41~60% 4, 61~80% 3, 100% 1と広い範囲に分布し、モルモットの大腿皮下に 0.1mg 接種を行ない、root index of virulence を観察すると、弱毒菌 5, 中等度毒力菌 20, 強毒菌 18 であり、毒力に相当な違いのあることが分かる。強毒菌と中等度毒力菌の一株ずつについてモルモットを用いて微量感染実験を行なった。要約した成績は表7に示したごとく、毒力には再現性があり、強毒菌では 10<sup>-7</sup>mg(生菌単位で 1.9) という微量感染でも内臓に進行性病変を生じており、中等度毒力菌 10<sup>-5</sup>mg(生菌単位で 520 コ)を接種した場合より強い変化を生じていた。このことは感染から発生を左右する因子として、毒力が決定的な要因となりうることを示している。

INH 高度耐性菌が動物に対して毒力が低下していることは明らかであるが、人間に対する毒力についてはまだ明確な結論が出されていない。療研の入院時薬剤耐性に関する調査の中から、入院前治療あり群にみられる耐性を感染源の耐性と考へ、治療なし群の耐性を感染を受け発生をみたものと仮定し、この問題について分析を試みてみた。感染・発生の段階で選択がなされていないとすれば、両者の値には正の相関がみられるはずである。昭和 36 年の成績をまとめると、表8のごとく、治療なし群とあり群の薬剤の種類・濃度別耐性ありの率の比はおおむね 0.2~0.3 の間にあり、相関が認められているが、INH 5γ 完全耐性のみは比が異常に低く、感染のさい選択が行なわれ、発生にいたる例が少ないことを示唆している。したがって INH 高度耐性菌は、人体に対しても毒力が低下しているのではないかと推定される。

Table 8. Prevalence of Drug Resistance on Admission to Sanatoria Observed by Previous History of Chemotherapy (1961)

Previous history of chemotherapy	SM			INH			PAS		
	100γc	100γi	10γc	5γc	5γi	1γc	10γc	10γi	1γc
Present (A)	14.7	11.7	14.8	14.9	13.5	6.8	11.3	18.5	7.8
None (B)	3.0	3.3	3.1	1.3	3.9	1.6	2.2	5.9	2.1
Ration B/A	0.20	0.28	0.21	0.09	0.29	0.24	0.19	0.32	0.27

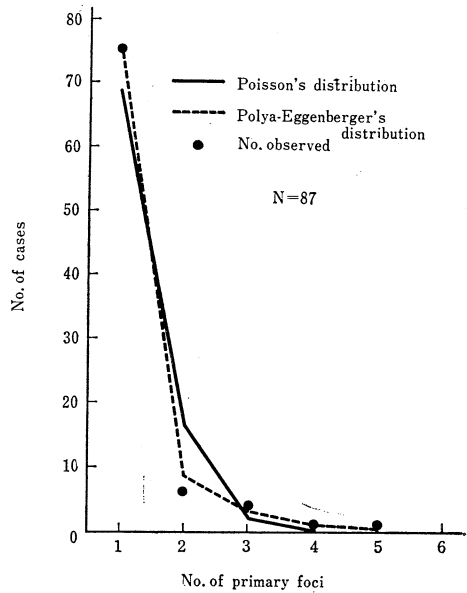
Notes. c : completely resistant i : incompletely resistant

菌側の条件としては、菌量が第二に問題になる。菌量の多いほど進行性病変を生じやすいことは、表7からも明らかであるが、実際の人間の感染の場合には、気道の解剖学的、生理学的制約からみて、侵入しうる菌の量はそう多くはないと推定される。肺内に沈着している炭粉粒子の大部分が 1μ 以内であることからみて、通常の感染の大部分は数匹以内の菌の侵入で起こるものであり、大量の菌の侵入は例外的な

場合のみありうるものであろう。そうであれば、毒力の強弱ということがいつそう大きな重みをもつてくるといえる。

第三に考慮すべきことは、菌の侵入が短期間に反復して起こることの影響である。感染後数週以内の免疫の生

Fig. 2. Distribution of Number of Primary Foci Found by Autopsy



ずる前に別の菌の侵入のあることが問題になる。肺内にみられる初感染原発巣の数は通常 1 コであるが、ときに 2 コ以上みられることがある。図2は岡が剖検材料について観察した成績を示したもので、2 コ以上初感染原発巣のあるものが少数みられている。2 コ以上の初感染原発巣が形成されることが偶然に起こるとすれば、その分布は Poisson 分布となるが、その理論値は実測値と適合せず、伝播のある場合にみられる Polya-Eggenberger の分布がよく実

Table 9. Tuberculin Reaction and Bacilli Positive Rate by Culture in Guinea Pigs at 30 Weeks after Inoculation

Dose of inoculation (subcutaneous)	Tuberculin reaction						Bacilli positive by culture					
	No. obs.	-	±	+	#	##	No. observed	positive in				
								lung	liver	spleen	lymph nodes	
10 <sup>-6</sup> mg	10	—	—	2	8	—	5	1	2	3	3	
10 <sup>-7</sup> mg	at once	12	—	6	—	6	—	5	—	—	—	1
	10 <sup>-7</sup> mg × 3 at once	8	—	—	—	8	—	3	2	2	2	—
	three times at 4 weeks interval	9	—	—	1	8	—	5	3	3	3	2
10 <sup>-8</sup> mg	at once	15	1	8	1	5	—	6	1	1	2	—
	10 <sup>-8</sup> mg × 3 at once	9	—	1	—	8	—	5	1	2	3	2
	three times at 4 weeks interval	9	—	—	1	8	—	5	1	1	2	1

測値と符号している。大谷が小学校1年生にみられる肺内石灰化巣について観察した成績もこれと同様であった。これらの事実、初感染を起こすような菌の侵入がある場合、最初の菌の侵入に引き続いて、他の場所にも菌が侵入してくる頻度が偶然に起こるよりは多い形で初感染が起こっていることを示している。

この影響を、モルモットに H<sub>2</sub>Rv を微量感染させ実験してみると、表9に示したごとく、10<sup>-6</sup> mg を接種した群では30週で全例ツ反応は陽転し、臓器からも5匹中3匹まで結核菌が培養されているが、10<sup>-7</sup> mg を1回接種しただけではツ反応は半数しか陽転せず、臓器の培養陽性率も低い。しかしこの量の菌を同時に3倍、または4週おきに3回接種した群では、ツ反応はともに高率に陽転し、培養陽性率も高くなっている。10<sup>-8</sup> mg を接種した場合にも、同様な傾向がみられており、菌の侵入する機会が多いほど感染、発生に結びつきやすいことを示している。豊原らが吸入感染で微量感染をくり返した実験を本学会に報告しているが、これによっても反復感染によつて発生が起こりやすいことが示されている。

感染と発生に関する菌側の条件は、ようやくこれを解明するための研究が始められたところであり、今後の発展が期待される。

## ii) 個体の特異抵抗力

感染を経過することによつて強い抵抗力が生じることは周知の事実である。本学会に豊原らが報告した吸入感染で耐性菌を再感染させて成績もこれをうらづけている。

前述した東村における患者家族と対照の発生率を、観察開始時のツ反応別にみると、(±), (-) のものでは患者家族 0.21%, 対照 0.09% で、感染機会が多い場合、未感染者からの発生率は2倍に達している。BCGによる陽性を一部含んでいる(+)からの発生率は、患者家族 0.26%, 対照 0.18% で前者がやや高いが、ツ反応(##), (#) のものではⅢ型以上と肺外結核をとると患者家族 0.26%, 対照 0.21%, Ⅳ型まで加えるとそれぞれ 0.26%

と 0.35% で、両群間に有意差はなく、免疫のある個体では感染機会に差があつても、発生率には差がないことが分かる。療養所職員でも、就職時既感染のものでは、発生率が一般と異なることもこれをうらづけている。

外来性再感染が発生に結びつきうるか否かはきわめて難しい問題であるが、初回耐性例中にツ反応、BCG歴、発病歴等を厳格に調査しても、少数ながら化学療法剤出現以前に感染を受けたことが確認されている症例もあるので、外来性再感染による発生が possible か否かということであれば、possible であるといえる。

しかし感染によつて獲得された免疫がある場合には、その後の菌の侵入に対して強い防御力を示すということ、およびツ反応と免疫にはある程度の相関があるといわれており、外来性再感染による発生がかなりあるとすれば、免疫の弱くなつた、したがつてツ反応も弱い個体に発生が多いはずであるが、実際の発生は上述のごとくツ反応が強く、免疫も強いと推定されるものに多いということを考え合わせると、外来性再感染が発生に結びつく probability は少なく、菌か個体、あるいは両者の条件が発生に好都合な場合、すなわち免疫が低下した個体に強毒菌の再感染があつたような場合のみ発生にいたるものと考えられる。

すでに病巣を有するものに重感染が起こりうるか否かについては、KM未使用者におけるKM耐性を指標にして検討した。保生園・結研に入所中でKM未使用の228名から分離された501株について調査したが、KM耐性株は1株もなかつた。この成績および一次抗結核薬中のある薬剤を用いていないときに感性であることを確認しえた症例では、その一次抗結核薬を用いていない期間にはその薬剤に対する耐性出現をみなかつたということから、重感染によつて侵入した菌が体内で発育し病巣を形成することはまずないと考えてよいと思われる。

## iii) BCG接種による免疫

BCG接種によつて得られる免疫が発生を阻止するこ

とは明らかな事実である。近江らが某事業所で入社時ツ反応が(±), (-)のものにBCGを行なつた場合と行なわなかつた場合の発生率を観察した成績をみると、それぞれ0.40%と0.79%で、BCGを行なつた群の発生率はほぼ1/2となつている。

BCGを行なつておくことによつて、初感染時だけでなく、既陽性期における発生も抑さえていることは、表4からも明らかである。

梅沢らが某官庁職員の自然陽転者について、陽転直前3カ月のツ反応強度別に陽転後10年までの発生率を観察した成績をみると、(-)からは7/49(14.3%), (±)から8/114(7.0%), (+)から2/65(3.1%)で、(-)からの発生率が高くなつている。これらの例はいずれも既往にBCGを受けているので、接種後に2千倍ツ反応が(-)になつた場合には、再接種を行なつて免疫を補つておくほうが安全と考えられる。

#### iv) 個体の非特異抵抗力

結核以外の疾病の存在が発生に影響を与えるものとしては、塵肺をあげることができる。庄中らが某事業所の粉塵職場の従業員について、塵肺発生のないもの、観察中に塵肺発生をみたもの、観察開始時から塵肺のあつたものに分けて年間の結核発生率を観察した成績をみると、15~29才のものではそれぞれ0.24%, 0.33%, 0.51%, 30~49才のものでは、それぞれ0.11%, 1.01%, 1.49%であつて、塵肺のある場合および塵肺発生があつた場合に結核発生率が高くなつている。

糖尿病も発生に影響しうと思われるが、十分な例数が得られず、有意差を認めることができなかった。胃疾患の有無、血圧の高低との関係についても検討を加えたが、有意の相関が認められなかつた。

薬剤では副腎皮質ホルモンの影響が問題になる。しかし使用中に発生がみられた例でも、両者の因果関係を明らかにすることは容易ではない。文献にみられる発生例19例中、9例は血行性散布であり、ことにホルモン使用前に結核病変の認められなかつた13例中8例までが血行性散布であつたことは、ホルモン使用による発生の機序と関連して興味ある点である。発生例はいずれもホルモンを長期間大量に投与した症例であり、プレドニソロン10mg以下の使用例では発生がみられていないので、通常量の使用では発生に対する影響はまずないと考えられる。

青年女子の発生率が男子に比し高いこと、夜学生の発生率が昼間の学生に比し高いことなどは、興味ある事実であるが、その機序は明らかでない。

#### v) 結核発生が減少した理由の分析

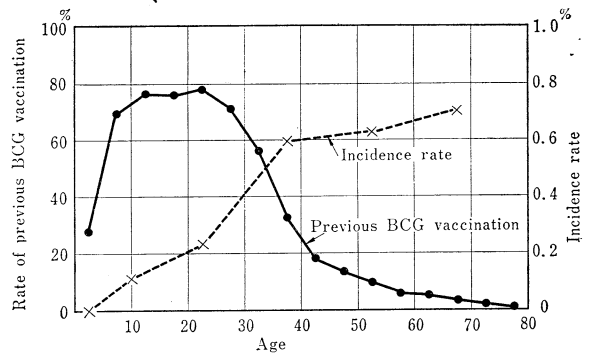
感染の機会、とくに発生に結びつくような強い感染の機会が減少すれば発生は減少してくる。最近十数年間に

治療の進歩はめざましく、ベッド数も飛躍的に増加し、これに伴つて在宅感染源の数は著しく減つたと推定される。東京近郊某小学校における入学前にBCG歴がなく入学時にツ反応が(卅), (卅)を示すものの率を年次別に観察すると、25年~27年に9.4%であつたのが、28年~30年7.7%, 31年~33年7.7%, 34年~36年5.9%と漸次減少し、37年~39年には4.3%と、最初の1/2以下となつている。

強い感染を受けたものの減少は、大谷らが小学校1年生にみられる石灰化巣について観察した結果、石灰化巣有所見率の減少、石灰化巣の個数および大きさの減少がみられていることから推定できる。

発生が減少した第二の原因としては、BCG接種の普及を考える必要がある。38年の実態調査の結果からみると、図3のごとく、30才以下のものに対してはBCGがかなりよく普及している。BCG接種後初感染を受ければ

Fig. 3. Incidence Rate of Pulmonary Tuberculosis and Rate of Persons with Previous History of BCG Vaccination by Age-group



発生が抑制されることは上述したとおりであり、若年層の結核発生率の減少にはBCG接種の普及が大きく貢献したと考えられる。一方、壮老年層ではこれらの施策が行なわれる前に自然感染を受けたものが大部分を占めており、BCGなしに強い初感染を受けたものからは陽転後長期間たつても発生がみられるので、壮老年層の発生率は低下していないと考えられる。図4で年令別の発生率と既往のBCG接種率の間に逆相関がみられていることは、この推定の有力な根拠になると考えられる。

したがつて現在の壮老年層のものが人口の大きな部分を占めている間は、結核発生率の低下速度は漸次ゆるくなり、頭打ちに近い状態になることが予想される。

#### 4. 結核の発生を阻止するための方策

発生を防ぐためには、感染、とくに強い感染を防ぐことがもつとも大切である。古川らが本学会に報告するように、世帯内に感染源がある場合には小児の33%が自然感染を受けていると推定され、BCG歴のないツ反



(卅), (卅) の率は 17% であり, 感染性患者のいない場合のそれぞれほぼ 20%, 5% と比し, かなり高くなっている。とくに小児と接触の濃い母親が感染源である場合には, 推定自然陽性率が 50%, 強い感染を受けているものが 36% に及んでいることは, 感染源を早期に発見し, 未感染者との接触を断ち, 感染源に対する治療を励行することによつて非感染性とすることが必要であることを示している。

未感染者には BCG 接種を行なつて免疫を与える必要がある。初接種はできるだけ早く行ない, ツ反応が(-)となれば再接種を行なつて免疫を補つておくことが望ましい。

以上のような施策を行なつてなお感染を避けられなかつた場合に, 積極的に発生を防ぐ方策としては化学予防がある。化学予防によつて発生を防ぎうることは, すでに発表されている多くの成績から明らかであるが, 化学予防を行なう場合には, INH を十分な量, 少なくとも 6 カ月間, 規則正しく服用させる必要がある。発生の危険の多い BCG 歴のないツ反(卅)のものに対して化学予防を行なうことによつて, 発生を減らしうるか否かは, 今後解明されるべき課題である。

5. 近年における肺結核の進展

管理を続けている集団では, 患者は早期に発見され, ただちに治療が行なわれるので, その影響によつてほとんどの患者が進展せず治癒している。治療医学の進歩が結核進展の様相を一変させたといえる。

そこで国全体の患者の動きを観察するため, 昭和 28 年および 33 年の実態調査で発見された患者の昭和 39 年における現状を, 全国都道府県政令市衛生担当部局と保

健所の協力を得て調査した。調査対象の概要は次のとおりである。

	28 年	33 年
要医療者数	1,588	2,214
調査票受理数	1,535(96.7%)	2,194(99.1%)
転出者数	436(28.4%)	489(22.3%)
うち追求可能	182(41.8%)	198(40.5%)
所在不明	254(16.6%)	291(13.3%)
要医療外に訂正	209(13.6%)	97(4.4%)
うち要観察～観察不要に訂正	116	60
転症	93	37
訂正不要で追求しえたもの	1,119	1,831

所在不明で追求しえなかつたものの率は病型別にみてもあまり変りないので, これを除いて観察しても偏りはないと考えられる。

39 年の状況は表 10 に示したとおりで, 28 年の要医療では 23% が死亡し, うち結核死は 11% であり, 不活動性ないし治癒に移行しているものが 54.5% に達している。33 年の要医療では 14.9% が死亡し, うち結核死は 6.1%, 不活動性ないし治癒に移行しているのは 59.1% である。

年齢階級別に死亡率をみると, 表 11 のごとく, 結核死, 非結核死とも年齢の増すとともに増加し, 60 才以上のものでは 11 年間に 72%, 6 年間に 44% が死亡している。

非結核死を除いたものについて, 39 年の状況を見ると, 28 年の要医療者では, 図 4 にみられるように, 若年者ではほとんどすべてが不活動性ないし治癒に移行しており, 年齢の高いものほどこの率が低くなり, 逆に活

動性に止まつているものおよび結核死亡が増加している。33 年の要医療者についてもほぼ同様な傾向がみられている。

病型別に結核で死亡した率と不活動性または治癒に移行した率を昭和 28 年の要医療者についてみると, 図 5 のごとくなる。病型は学会病型を用い, II 型を硬化壁空洞(h)と非硬化壁空洞(g)を有するものに分かち, III 型を空洞の疑いのあるもの(IIIa)と, 空洞なしで学研基本型 A, B, E 型のもの(B)および CB 型に細分した。予後がもつとも

Table 10. Clinical Status of Activity in 1964 among Active Cases in 1953 and 1958

	No. of cases	Healed	Inactive	Active non-infectious	Active infectious	Died		
						Subtotal	Tbc.	Non-tbc.
Active in 1953	1,119	35.5	19.0	14.5	8.0	23.0	11.0	12.0
Active in 1958	1,831	24.5	34.6	16.8	9.2	14.9	6.1	8.8

Table 11. Mortality Rate Among Active Cases in 1953 and 1958 by Age-group

Age-group		0~5	6~14	15~29	30~44	45~59	60~
Active in 1953	Tbc.	—	3.8	7.2	8.8	14.1	23.5
	Non-tbc.	—	7.6	2.9	4.6	11.0	48.7
	Total	—	11.3	10.1	11.4	25.1	72.3
Active in 1958	Tbc.	2.7	—	3.2	4.6	5.3	13.0
	Non-tbc.	—	2.9	1.6	1.5	6.7	32.3
	Total	2.7	2.9	4.8	6.1	12.0	45.3

Fig. 4. Clinical Status of Activity in 1964 among Active Cases in 1953 by Age-group

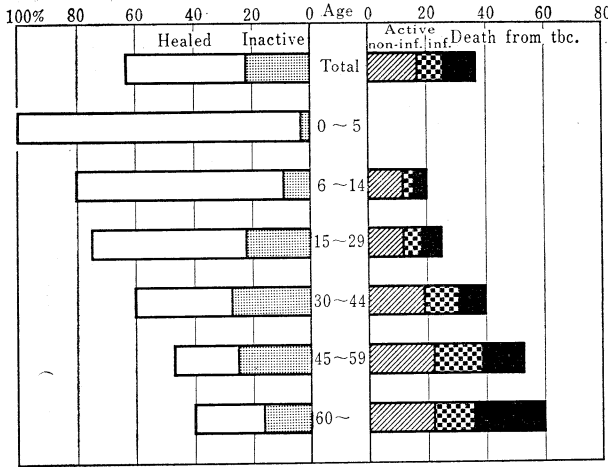
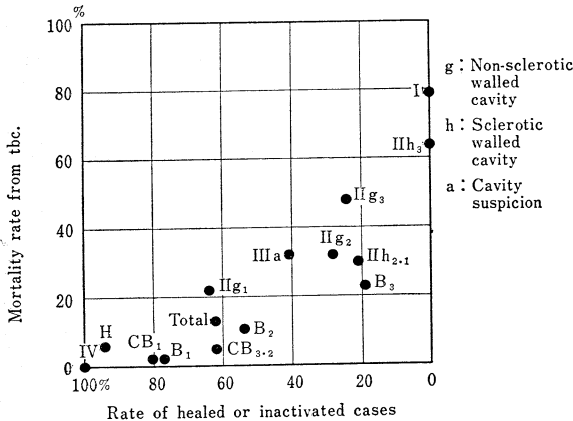


Fig. 5. Mortality Rate from Tbc. and Rate of Healed and Inactivated Cases among Active Cases in 1953



悪いのはI型で80%が死亡し、治癒への移行はなく、II h<sub>3</sub> および II g<sub>3</sub> がこれに次ぎ、次いで II g<sub>2</sub>, II h<sub>2,1</sub>, B<sub>3</sub>, III a が死亡率が比較的高く治癒が少なくなっている。II g<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, CB<sub>3,2</sub> はほぼ60%が治癒しているが、この

中では II g<sub>1</sub> が20%強の死亡率を示しており、死亡が多い。B<sub>1</sub>, CB<sub>1</sub> はほぼ80%が治癒し、死亡はきわめて低く、IVとHはほとんどすべてが治癒している。33年の要医療者についてみても、死亡率がやや低いほかは全体の傾向は28年と同様であるが、B<sub>3</sub>の治癒する率が28年と比べるとかなり多くなっている。

28年ないし33年と39年のX線所見とを比較して、明らかに悪化のみられているものおよび途中で悪化したことが明らかなもの、結核で死亡したものを悪化として、病型別に悪化率と不活動性ないし治癒に移行したものの率の相関を観察したが、両者には密接な負の相関が認められ、全体の傾向は、上述の結核死亡率と治癒ないし不活動性に移行した率の関係と同様であった。

28年と33年の要医療者について結核死亡率を比較すると、死亡する割合は、全体としては1年にはほぼ1%で両年度とも同様であるが、病型別にみるとI, II g<sub>3</sub>, II h<sub>2,1</sub>, B<sub>3</sub>では33年のほうが年間に死亡する割合が多くなっており、II h<sub>3</sub>, II g<sub>2,1</sub>, III a, B<sub>2</sub>, CB<sub>3,2</sub>では33年のほうが年間に死亡する割合が少なくなっている。治癒ないし不活動性に移行する率について同様な観察を行なうと、I, II h, II g<sub>3</sub>以外の病型では33年のほうが28年に比し治癒する割合が多くなっている。結局33年と28年で治癒する割合が同じ病型では死亡する割合が33年に多く、早く死亡するものが多いことを示しており、それ以外の病型では33年のほうが治癒する割合が多く、死亡する割合は少なくなっており、治療法の進歩と普及が死亡を減らし、治癒を多くしているといえる。

受療率は、受療状況不明を除くと、28年の要医療者で56.9%、33年の要医療者で55.1%である。不活動性ないし治癒に移行したものについて、医療なしのもの割合を病型別にみると、表12に示したごとく、CB<sub>1</sub>とH

Table 12. Clinical Healing Without Treatment among Cases Became Inactive or Healed in 1965 by Type of Disease

Type of disease	Active in 1953			Active in 1958		
	Inactive or healed in 1964	Without treatment	%	Inactive or healed in 1964	Without treatment	%
II with sclerotic-walled cavity	7	—	—	8	1	12.5
II with nonsclerotic-walled cavity	31	1	3.2	26	3	11.5
III with cavity suspicion	11	1	9.1	22	5	22.7
III <sub>3,2</sub> with infiltrative-caseous lesion	60	9	15.0	64	8	12.5
III <sub>1</sub> "	187	101	54.1	211	90	42.6
III <sub>3,2</sub> with fibrocaseous lesion	32	11	34.4	87	45	51.7
III <sub>1</sub> "	153	107	70.0	454	284	62.6
H	13	10	77.0	19	10	52.7

がもつとも高く、次いで  $B_1$  と  $CB_{3,2}$  となつている。一方、II, III a,  $B_{3,2}$  では医療なしで治癒しているものはきわめて低率である。空洞のない拡り1程度の病変は、自然にもかなり高率に治癒への過程を辿るが、それ以上進展した場合には自然治癒はまれにみられるのみで、積極的に医療を加えないかぎり治すことは困難である。また III<sub>1</sub> に自然治癒がかなりみられるからといって、III<sub>1</sub> を放置してよいことではないことはもちろんである。これらの症例に対しても、積極的に医療を加えることによつて治癒までの期間が短縮され、再発の危険が減少して行くことは明らかである。

## 6. 進展を阻止するための方策

結核があまり進展しないうちに早期に発見し、積極的に医療を加えることが、進展を阻止するもつとも効果的な方策である。

患者を早期に発見するためには、健康診断の受診率を向上させるとともに、検診の精度をよりよくすることが必要である。今回観察した発生例について、発生前のフィルムを再検討した結果では、約1/4の症例では発生としたときより前のフィルムに所見が認められている。もちろん明らかな見落しは少数で、濃度不足、対照度不良等のため発見困難であつたものが大部分を占めているが、これらの症例はフィルムの評価を向上させることによつて、より早期に発見することが期待できる。

発見された患者に対しては、適正な医療を治癒するまで継続して行なうことが大切であることはいうまでもない。このためには医療技術の普及、公費負担をさらに徹底的に行なうこととともに、保健所における患者管理の体制をさらに強化して、進歩した治療医学の恩恵をすべての患者に与えるようにすることが必要である。

## 7. む す び

近年における結核の発生と進展について、その実態を明らかにし、これに関与する諸因子を分析するために本研究を行なつた。結核の発生と進展の実態はある程度明らかにしたが、これに影響する諸因子については、そ

の一部を明らかにしえたに止まり、大部分は今後の研究課題として残されることになつた。

過去十数年にわたつて行なわれた結核対策の成果がようやく実つてきて、日本の結核の様相は著しく変化してきた。発生率は低下し、進展は阻止され、治癒するものが多くなつてきている。この傾向を続け、さらに促進していくためには、現在知られており行なわれている結核対策を、より確実に、より広く行なつていく必要があり、その積み重ねの上に日本から結核を根絶していくことが期待できよう。

この領域の開発に尽力された故熊谷岱藏先生にきわめてゆかりの深い仙台において第40回結核病学会が開かれるにさいして、本講演の機会を与えて頂いた学会長中村隆教授に深甚な謝意を表する。

本研究を始めて以来たえずご指導ご鞭撻を頂き、完成を待たずに急逝された恩師故隈部英雄先生のご霊前に本研究を謹んで捧げるものである。

この研究を行なうにあたりご指導を頂いた岡治道先生、岩崎竜郎先生、千葉保之先生、小池昌四郎先生、御園生圭輔先生、献身的なご協力を頂いた先輩、同僚諸氏に心から謝意を表する。

### 〈協同研究者〉

高井鏖二、塩沢 活、大久保勇吉、真田 仁、池田純雄、亀田和彦(結研付療)、岩井和郎、青木正和、大里敏雄、工藤賢治、稲垣博一、豊原希一、野口徳次郎、西野健二(結研)、大橋 誠(保生園)、木下次子(渋谷診)、杉村一光、磯田好康、土塚ユキ(群馬県伊勢崎保健所)、西本多美江、桐生悦子(群馬県東村)、近江 明(富士銀行)、梅沢 勉(警視庁)、庄中健吉(日本鋼管)、三上理一郎(東大中尾内科)、大谷元彦(名大予防医学)、渡辺芳子(全生園)、下出久雄(国療東京病院)、古川武温、高橋邦夫(厚生省)、全国都道府県政令市衛生担当部局ならびに保健所、結研付療集検科保健婦、明治学院大保健婦、富士銀行衛生管理室保健婦諸氏。