

## 結核菌発見 100 周年記念総説

## 結核の病理学的研究とその展望

岩 井 和 郎

結核予防会結核研究所

受付 昭和 57 年 9 月 1 日

## 1. はじめに

病理学という分野は、ある疾患の研究史の中では、とくにその黎明期にもつとも大きな役割を果たすと思われる。病因の全く不明の時期に、多くの剖検例についてその病像を詳細に観察し、それらの例に共通する特異的所見を引き出し、1疾患単位であることを明確にすると共に、各例で少しずつ異なる病像を整理することで、疾患をいくつかの型に分け、あるいはその病期を分類することが、重要な仕事となる。

次いで、組織レベルでの病変の形成機序、その natural history を明らかにするため、組織という microenvironmental な中で、諸構成成分の、疾患と関連した動きを追求し、個々の細胞の果たしている役割を生化学的考察を加えながら考察することが必要となる。病理学は形態の観察と記録に出発しているが、それは常に組織の生化学的生理的動きの結果の表現であり、静的な組織の病変を読むにあつては、その裏にかくれた動的な変化を合わせて読みとる必要がある。

しかし人体病理学は出発点であり、病因を論ずるには実験病理学の手をかりなければいけない。つまり人体材料の観察から得られた推察を、動物や細胞培養などを用いて実験的に証明する必要がある、それらで得られた知識や開発された技術を、いま一度人体材料にあてはめることも、必要とされる。近年の免疫学や生化学の著しい進歩は、実験病理学の分野での日々の変貌と精細化をもたらしており、それは病理学全体をたえず変化させていると言える。

また病理学は本来臨床医学と基礎医学の橋渡しの性格をもつた領域であり、臨床と直結する種々の問題を形態学の立場から分析し、それを細菌、免疫、生化学の立場からの研究と合わせて、病気全体としての動きに総括してゆくの、仕事であろう。しかしそれを臨床医学に戻すことも同時に行なわれねばならず、臨床病理学という分野が基礎病理学とは別に生まれ育ちつつあるのも、

当然の成り行きと考えられる。

翻つて結核研究のなかでの病理学の動きをみると、最も活発な動きのあつたのが発病論をめぐる論争のあつたところで、化学療法が発達し、治療法が完成に近づくとともに、原因の明らかなこの疾患での病理学的研究は次第に影をひそめ、研究者の関心は他の未解決の部分の多い疾患へと移つて行つてしまつた。しかし結核治療の進歩は、本症の疫学像を著しく変貌させ、それは発病の様相にも変化を与えつつある。結核患者の高齢化に伴つて、高齢が結核をいかに modify するのか、また病変の組織発生に関しても最近の免疫学の知識で眺めてみたときには、埋められるべき穴があるごとくに思われる。それらの現在における結核病理の問題点を、気がつくままに拾い出した。

## 2. 結核発病・進展の変貌

結核症は通常結核菌の気道感染によつて起こるが、例外的には消化管感染、経粘膜感染などでも起こりうる。さらに極めて稀には子宮内感染（先天性結核）でも起こりうる<sup>12)</sup>ことが知られている。消化管にみられる初期変化群は、戦前の日本では1~2%にあつたが、「ツ反応陽性の牛は乳牛として使つてはならない」という牛結核予防法の施行<sup>3)</sup>と、牛乳の消毒の進歩により、現在は全く問題とならない。

**感染・発病の型式：**気道感染により、胸膜下肺組織と所属リンパ節に初期変化群が形成されるとともに、ツ反応は陽転し、個体は強い結核免疫を獲得し、以後長年にわたり維持される。感染した個体で発症するのは数%以内とされるが、この発症には3つの型がある。第1が初感染発病と言われるもので、日本では千葉らの研究で1941~42年にツ反応陽転した13,000人を17年間追跡した報告<sup>4)</sup>があり、陽転1年以内にBCG非接種者では20%前後の発病があるも、2年以降は1~2%を超えることはないとした。戦中戦後の厳しい時代の成績であるために、その数値は現在と比べて著しく高いと思われるが、その

後の島尾<sup>5)</sup>の調査でも、頻度は大きく低下しつつも初感染発病は、なお一定の割合で存在することが示された。肺門リンパ節結核、粟粒結核、滲出性胸膜炎などの病像を呈し、リンパ・血行性に進展拡大するのが特徴とされる。

第2の型は既感染発病であり、初感染後長年にわたり健康だった者に発病が起こるもので、後上肺野に好発する浸潤空洞性病変で、気管支性進展を主とし、リンパ節乾酪化を来さないのを特徴とする。これには外来性再感染説と内因性再燃学説があり、現在ではツ反応陽性者のもつ高い免疫レベルなど多くの理由から、後者が majority を占めると考えられている。その経緯は、本学会50周年記念号に千葉<sup>6)</sup>、岩崎<sup>7)</sup>らにより詳細に紹介している。

第3の型は二次変化群 secondary complex (Terplan 1940)<sup>8)</sup>と言われるもので、初期変化群は完治し石灰化ないし骨化した老齢者に、肺と肺門リンパ節に對をなす新しい乾酪性病変群を形成するもので、ツ反応陰転した個体に起こる再感染であり、それからの発病である。

**感染・発病様式の変貌:** この感染・発病の様相が、ゆつくりとしかし大きく様変わりしつつあることは、本誌5月号から始まった「結核菌発見100周年記念総説」の最後の方で、青木正和博士より詳しく論述されると思われる。ここでは最近の結核剖検所見のうえから気をつく点を1, 2指摘しておきたい。

その1つは、老齢の肺結核患者の肺門リンパ節に、新しいと思われる乾酪性病変が時折認められることである<sup>9)</sup>。肺組織は通常空洞性散布性病変を示しているが、肺門～縦隔リンパ節に、若年者の初期変化群でみられるのと同様な乾酪性病変が、リンパ流にそつてみられるのである。その説明として、老齢化した個体での免疫の低下が、二次結核症としての肺空洞からのリンパ行性の菌の移送を容易にし、その結果として乾酪性リンパ節病変が形成されたとする考え方、第2に初期変化群形成時のリンパ節病変が老齢化とともに再燃したとする考え方、第3に老齢個体に起こつた初期変化群とそれに続く肺病変であるとする考え方などがある。

第1の考えに対して、両側性空洞性症例でもリンパ節病変は一側性であるのが普通である点や、空洞性肺結核に免疫不全を起こしうる肺癌が合併し死亡した例でも、リンパ節乾酪化はみられないことが矛盾する。またこれらリンパ節乾酪化巣は、基礎疾患のない、まだ免疫低下が問題にならない40歳代、50歳代の肺結核患者でもみられている。第2の初期リンパ節病変の再燃であれば、いくつかのリンパ節病変のうち1つが新しく乾酪化し増大するのが普通であり、また場合によってはどこかに石灰化した病変もみられてよいと思われるが、実際には同じような新しさの病変が多くのリンパ節にみられ、石灰化巣を伴っていない。第3の考えは「リンパ節結核は子供

か思春期の病気である」というこれまでの常識には反するが、最近の日本人の既感染率を推測した森<sup>10)</sup>の報告によれば、1980年には20歳で7%, 30歳で22.1%, 40歳でも54.4%にすぎないとされ、50～60歳代になつて初感染を受ける人があつても、一向に差し支えないと思われる。また臨床的にも48歳の肺門リンパ節結核の報告<sup>39)</sup>もある。ただ、年齢が高くなると、一般にリンパ節に強い反応を起こすことが少なくなる傾向があり、サルコイドーシスでも中高年齢層では、X線上 BHL の大きさが小さいことが観察されている。結核菌の初感染を受けても、中高年齢者の肺門リンパ節は、小児や青年ほど大きく腫れず、臨床的には捉え難いということも、充分考えられる。

もう1つの指摘は、secondary complex からの発病とも考えられる症例が、少数ながら見つかつているという事実<sup>9)</sup>である。平均寿命の延長とともに、かかる症例の増加することは充分に考えられるし、その際、本来なら持続してよいツ・アレルギーが老齢化に伴つて減弱し、secondary complex の形成を容易にしている可能性はある。あるいは BCG 接種や化学予防などにより、初期変化群が昔より軽く済んでいるとすれば、それだけツ反応陽性持続期間も短くなり、またブースターとなりうる菌再吸入の機会も少なくなり、今後は secondary complex の形成がありふれた現象になる可能性もある。さらに極言すれば、RFP を含む強力な治療で体内の菌を完全に殺すことができたとすれば、若い結核患者のツ反応もいづれ陰転するという現象が起こりうるのではないかととも考えられる。

これらの点を反映してか、最近の粟粒結核は老齢者に多くなつている<sup>11)</sup>が、その剖検所見をみると、初期変化群と関連をもつ進展、肺外二次病変の再燃に続く血行散布およびステロイド投与など免疫不全により誘発された、ほぼ治癒したと思われる初期変化群または二次病巣からの再発という3つの型に分けられる<sup>9)</sup>。それぞれの占める割合が、今後どのように推移するかを追跡するのも、結核症自体の推移を知るうえに参考となり、今後そのような見方で結核剖検所見をみることも必要と思われる。

### 3. 肺尖素因

二次肺結核症の病変が、上葉の後上方(S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>, I S<sup>1+2</sup>)、下葉でも上部 S<sub>6</sub> を好発部位とするという、衆知の事実の理由について、いくつかの説は出されてきたが、その実証はなされていない。

これまでの説明として、代表的なものを次に示す。

1) 肺尖は肺の動きが最も悪いため、リンパが停留しやすく、菌が定着発育しやすい。炭粉沈着や塵肺結節形成も、二次結核巣と同じく S<sup>1</sup>, S<sup>2</sup> に密で、下葉底辺に乏しい。2) 肺尖は換気も少ないが、さらに血流も重力の関係でさらに少なく、したがって換気/血流比が肺尖で最

も高く、下葉下部で最も低い<sup>12)</sup>。その結果、肺胞内酸素分圧は肺尖に最も高く、下葉下部で最も低く、それが結核菌発育に促進的に働く<sup>13)</sup>。3) 二次肺結核初発病巣は、リンパ・血行性に静脈角リンパ節から上大静脈、右心を経て肺に到達した菌によつて形成されるが、その際、上大静脈からの血液と下大静脈からの血液は右心内で混和せず、それぞれの層流として肺動脈内に入り込み、上大静脈からの血液は肺の上半分に分布する。したがつて二次初発巣は肺上野に形成される (Smith)<sup>14)</sup>。

この3つの考えのうち3)は二次初発巣が血行性に形成されることを前提としたもので、肺上野であればどこでもよいことになり、説得力に乏しい。現在2)が最も有力であるが、それに1)が加わっていることも考えられる。しかし、それらの推定を裏付ける実験的研究は少なくともこの20年間ほとんどみられず、また PA<sub>0</sub> も区域ごとの測定はなされていない。種々の分析方法や実験方法が考えられるにもかかわらず、この古くからの課題は放置されたままになっている。

#### 4. 滲出乾酪性病変と増殖肉芽性病変

結核性病変は特異性炎として非特異化膿性炎とは、乾酪変性と類上皮細胞肉芽の存在により、区別されてきた。換言すれば組織標本の上でこの2つの所見が揃えば、結核を考へて抗酸菌を染め出すべく努力するのが常である。非定型抗酸菌症という類縁疾患が全く同じ病像を呈することが分かつた今日でも、診断の大筋には変化がない。

##### 滲出乾酪性病変の出現をめくつて

乾酪変性は凝固壊死であり、融解壊死である化膿と異なり、結核菌、浸潤細胞、組織固有構造がそのままの形で壊死に陥つた状態で、灰黄色を呈する。その成因の諸説については安平<sup>15)</sup>がこれを総説しているが、酵素—阻害剤共存説が有力で、主としてマクロファージ、一部好中球のライソゾーム由来の諸水解酵素は、充分量乾酪巣中にあるが、同時に存在する脂質が阻害剤として働くため、solid な壊死巣が形成されるというものである。阻害剤となる脂質の由来は、菌体よりも変性に陥つたマクロファージの細胞質に出現する脂肪滴(いわゆる泡沫細胞)である可能性が高い。その後(激しい滲出性炎では同時)に起こりうる好中球の浸潤は、新たな蛋白融解酵素を阻害剤なしに供給するため、酵素—阻害剤のバランスが前者に傾き、軟化融解が始まると考えられてきた。

乾酪変性に関与するもう1つの現象は、病巣内血流障害と血栓形成であり、兎のイヤチャンパーによる Ebert<sup>16)</sup>の観察でも、結核菌感染初期は単なる浮腫、細胞浸潤のみであるが、アレルギーの出現する10日目ころから急速に病巣内血流の stasis が起こり、血栓形成に至り、壊死が出現するのがみられている。また気管内結核菌感染に際してアドレナリンを併用することで、兎に乾酪性

肺炎を起こしたという武田<sup>17)</sup>の実験もあり、組織血流の減少が炎症局所の壊死を促進する可能性を考えさせる。

現在の免疫学的知見からこの現象を眺めてみると、血管内血栓形成にアレルギーが関与することが知られており、Ⅲ型アレルギー反応により形成される免疫複合体は、Hageman 因子活性化を介して凝固系、キニン系活性化を引き起こし、あるいは直接に血小板活性化することで血栓形成や活性アミン放出が起こるとされる<sup>18)</sup>。さらに免疫複合体は補体系を活性化することで、C5a の好中球遊走、C3b のリンパ球、マクロファージ遊走、C5a、C3b の肥満細胞脱顆粒とヒスタミン放出による血管透過性亢進を起こすことが知られている。

結核の免疫学的研究は、最近では感作Tリンパ球が抗原刺激により放出する諸リンフォカインとその刺激を受けた非特異的マクロファージの反応との関係で説明されているが、生体内で起こっている反応のすべてが、Ⅳ型アレルギーだけで説明できるのであろうか。例えば、滲出乾酪性反応の血栓形成に、Ⅲ型アレルギーが関与していないのか、さらには結核による急性滲出性反応自体に、Ⅲ型アレルギーの関与がないとしてよいのか、著者にはいま一度検討する必要があるごとく思われる。例えば、結核菌の菌体成分のなかでも、蛋白、ペプチドはツ反応抗原として働き、細胞壁成分はアジュバント活性をもつが、多糖体成分は血清反応抗原であり、磷脂質もまた血清反応抗原となるとされている<sup>19)20)21)</sup>。かつての Middlebrook-Dubos 反応やカオリン凝集反応が、それぞれに対する抗原抗体反応と考えられており、結核感染に際してⅣ型のみでなくⅢ型アレルギーも動いているのではないかと考えることに、大きな誤りはないと思われる。真菌胞子その他による外因性アレルギー性肺炎に、Ⅲ型とⅣ型アレルギーがともに発現していることも知られている。

結核性炎でこれまで比較的等閑視されてきた細胞として、好中球があげられる。好中球は激しい乾酪性肺炎巣や一部軟化融解の始まつた洞表面、および耐性結核菌の多数増殖する充血の著しい耐性菌空洞内に、多数浸潤してきている。いずれも多くの結核菌の存在するところであり、その死滅はライソゾーム酵素の放出により乾酪物質の軟化を促進するが、最近、大島はそのなかの myeloperoxidase が in vitro で結核菌に殺菌的に働くことを示している<sup>22)</sup>。結核免疫の主役はマクロファージであるとしても、菌数の多いときは好中球もその一端を担っている可能性がある。

問題は好中球を局所に引き付けている物質は何か、どこから来たものかという点である。リンパ球あるいはマクロファージの出す neutrophil chemotactic factor 以外に、結核菌自体はどうなのだろうか、あるいは補体の活性化が関係してはいないのか。ことに滲出乾酪性の反応

において、その点を現在の免疫学的手法を使つて、いま1度検討してみる必要がありそうに思える。

#### 増殖肉芽腫性病変の出現の機序

少数の菌、低い毒力、高い感染抵抗性の場合、結核は増殖肉芽腫性炎の形をとり、類上皮細胞にラ型巨細胞のシート状増生から成る、血管に乏しい肉芽組織が形成される。

類上皮細胞の由来、形成機序については、本誌結核の巻頭総説に2回とりあげられており<sup>23)24)</sup>、詳細はそれに譲りたい。大まかに言えば、血液単球由来とされる組織マクロファージの活性化したものが類上皮細胞で、類上皮細胞化とともに貪食能を失うが、粗面小胞体やゴルジ装置など合成分泌に関連する小器官の発達がみられる。何を分泌しているのかは不明であり、免疫学的プロセスに関連する物質を想像する人もいるが、類上皮細胞肉芽組織には緻密な格子線維網の形成を伴うことから、コラーゲン代謝と関連した物質の可能性も否定できない。組織マクロファージが、コラーゲンの代謝に関連していることは、後述するとおりである。

マクロファージから類上皮細胞への transformation の引き金になるものは何かという問題について、古くからアレルギーの関与が注目されてきたが、最近田中らは結核菌細胞壁骨格の最内層にある muramyl-dipeptide (MDP) はアジュバント活性があつても抗原性はなく、しかも類上皮細胞化を引き起こすことを見出した。実際の結核性肉芽の形成には、この非特異的な類上皮細胞形成と、免疫学的刺激との両方が働いていることが、最も考えやすい。

#### 結核肺の線維硬化について

結核性空洞の内面は特異的反応層がみられるが、壁の外側部分は非特異的膠原線維層から成り、さらに洞周辺肺組織には局局炎として、リンパ球、マクロファージなどの細胞浸潤が肺胞壁にみられる。局局炎は長く持続すると、肺胞壁の線維化、肺胞の虚脱を来し、やがて塊状線維化に移行しうる。

組織コラーゲンの代謝機構については、生化学的に多くの知見が得られつつあり、コラーゲン自体の化学構造式、細胞内産生過程、細胞外橋形成と成熟の過程が、ほぼ明確にされている。一方、合成されたコラーゲンは、コラーゲナーゼなどの分解酵素により常時分解代謝されており、組織コラーゲンの寿命は、これまで漠然と考えられていたよりはるかに短いことが知られるようになった<sup>26)</sup>。

慢性炎症における線維化の機序についても、この合成と分解のバランスが崩れて合成過多に陥つた結果と考えられ、マクロファージのライソゾーム中にあるコラーゲナーゼの放出がその引き金となることが考えられている。マクロファージ培養上清を線維芽細胞培地に加えると、線維芽細胞によるコラーゲン前駆物質の細胞内とり込み

が増加し、あるいは上清を動物組織内に注射すると、組織の結合織増生が起こつたと報告されている。培地中に含まれる mediator の精製やその化学的構造の分析は今後の問題である。

結核肺の線維化においても、浸潤マクロファージあるいは結核菌自体のもつコラーゲナーゼが、組織コラーゲンの分解を促進するとともに、諸炎症性産物による線維芽細胞の機能亢進が起こり、線維芽細胞によるコラーゲンの過剰産生が起こつているとも想像される。

なお線維化にあつては、線維成分の間にある酸性ムコ多糖体の動きも関与するごとくで、細胞分裂が盛に行なわれている組織ではコンドロイチン硫酸の割合が大であるが<sup>27)</sup>、肺線維化の起こつているときはデルマトン硫酸が多いとされる<sup>28)</sup>。それら酸性ムコ多糖体と線維芽細胞の代謝がどう関係しているかは不明である。

#### 5. 乾酪巢内結核菌

結核菌はマクロファージの細胞質内で増殖する細胞内寄生菌であるとされ、細胞免疫の機序がマクロファージ内の菌発育を左右すると考えられることが多い。しかし生体内の菌の座は、むしろ無細胞(壊死)性の乾酪物質内あるいはその表面であることが多く、結核菌が細胞外発育ないし生存菌でもあることを、充分に心得ておく必要がある。

誘導気管支からの酸素供給をたたれた閉鎖性乾酪性病巣内の結核菌の動態については、隈部<sup>29)</sup>の顕著な仕事がある。「時間と共に菌は次第に抗酸性を失い、かつ菌体内にグラム陽性顆粒の数をまし、菌長は次第に短くなり、やがては非抗酸性顆粒状の菌となり、遂には光顕標本では見えなくなる。しかし乾酪物質の軟化空洞化がおけると、空気と接触する面では再び抗酸性桿菌が出現し、旺盛に発育を始める。環境に応じて結核菌は著しい変態をする。」というものである。抗酸菌の代謝をしらべた楠瀬<sup>29)</sup>は「典型的好気性菌細菌である抗酸菌(竹尾株)に、フマル酸からコハク酸への還元を行なう、嫌氣的ATP生成系を認めたが、これは抗酸菌が環境の変化に強い抵抗性を示すのと関連があるかも知れない」と述べている。Sauton 培地に発育した結核菌菌膜に流動パラフィンを重ねて空気遮断に近い状態にし、十数年37°Cに静置したわれわれの実験でも、少数ながら生きた結核菌の存在を培養で確認できた。その電顕的観察では、細胞壁のみ残つたと思われる ghost-like cell とともに、電子密度の著しく高い物質を充満した短桿状、時には球状の物体を認めている。L相結核菌の存在の追求もなされているが、短桿ないし球状化したものから、元の長桿状への移行、それぞれの段階での代謝ことに薬剤感受性など、なすべきことを多く残している。

## 6. 無反応性病変

著しく immunosuppressive な個体に結核感染が起こると、しばしば血行性に全身に進展し、無数の結核菌がマクロファージ内で増殖して壊死を来しているが、それを囲む類上皮細胞やリンパ球の反応をほとんど欠く病巣が形成される。Typhobazillose と呼称されていた病変であり、新生児や重篤な基礎疾患で悪液質に陥つた個体などでみる。

弱毒化牛型菌である BCG も、極めて稀に播種性結核<sup>31)</sup>を起こし、死亡例の報告<sup>32)</sup>もある。内外の報告20症例の組織所見を、松島がまとめたものでは、類上皮細胞や乾酪化を伴った結核結節は4例にすぎず、多くは多数の菌を食った組織球から成る肉芽腫の形成からなり、その中間の病像を示すものも少数みられたとしている。

弱毒の非定型抗酸菌各群による全身感染においても、類上皮細胞や乾酪化の全くみられない、組織球の肉芽腫性浸潤とその中の無数の菌増殖という所見を呈することが多い<sup>33)34)</sup>。それらの所見はまた類結核癩の病変においてもみられ、明るく広い細胞質をもち、抗酸菌染色では無数の癩菌の細胞質内増殖のあるマクロファージ（いわゆる癩細胞）による肉芽腫形成があり、リンパ球浸潤や細胞壊死に乏しい。なお同じ癩でも類結核癩では、強いリンパ球、マクロファージ、類上皮細胞の浸潤があり、癩菌は極めて少数しかみられない。

多数の菌を食ったマクロファージの集簇、リンパ球浸潤や類上皮細胞形成を欠き、多くは壊死もみないこれらの病変形成の機序としては、当然個体の免疫学的機構の欠陥が第1に考えられ、全身 BCG 感染報告例の集計<sup>31)</sup>においても、多くの例でツ反応陰性を示し、1/3の例で胸腺/リンパ節の萎縮を示していたが、多くの例で免疫学的解析は不十分であり、問題を残したままとなっている。

一方、細胞壊死を伴わない著明な細胞内菌増殖は、菌の代謝が特殊な状態にあるのか、菌がライソゾーム内に閉じこめられて抗原情報が細胞外に出ないためなのか、菌と細胞の生態のバランスの立場からも考えないと、うまく説明できないように思える。癩腫癩と類結核癩の成立機序を免疫学的立場から解析しようとする研究もなされてきたが<sup>35)36)</sup>、酵素抗体法を用いた最近の研究<sup>36)</sup>では、補体などの mediator は癩腫癩ではマクロファージ内に局限してみられ、おそらく菌体脂質と結合して phagosome 内に止まっているのではないかと述べられている。抗酸菌症を扱う者にとつて、これら無反応性病巣形成機序の解明は、残された課題の一つと言える。

## 7. おわりに

強力な結核化学療法が発達し、結核の治療を進めるう

えに病巣の形態的所見の推移は問題ではなく、排菌状況の把握のみが重要であるとする考え方が、今日広く臨床家の間に支持されている。しかし、病巣全体の理解に、薬と菌との balance of power のみを考えていればよいということではないと思われる。近代戦の遂行に、核兵器の多寡のみが問題であるとする考え方があれば、それと似ていると言える。生体内の動きを、より深くより正確に理解することは、疾患の成り立ちを考え治療を検討するとき、不可欠のことと言えよう。

研究の進歩は年とともに速度を増し、疾患の理解もますます複雑化してきている。掘りつくされたかのごとき結核の病理の領域でも、多くの埋められるべきギャップが目につくようになってきたこの頃である。

## 文 献

- 1) Beitzke, H.: *Germinale Infektion, Ergeb ges Tuberk Forsch*, 7: 1, 1935.
- 2) 岩井和郎他: 先天性結核の一症例, *結核*, 42: 55, 1967.
- 3) Myers, J.A. and Steele, J.H.: *Bovine tuberculosis, control in man and animals*, Warren H. Green Inc. St. Louis, 1969.
- 4) 千葉保之: 結核症発症の研究, p. 17, 保健同人社, 東京, 1959.
- 5) 島尾忠男: 近年における肺結核の発生と進展, 第40回日本結核病学会総会特別講演, 1965.
- 6) 千葉保之: 初感染・再感染問題, *結核*, 50: 384, 1975.
- 7) 岩崎龍郎: 結核の病理解剖学的研究, *結核*, 50: 501, 1975.
- 8) Terplan, K.: *Anatomical studies on human tuberculosis*, *Amer Rev Tuberc*, 42 Supple: 1, 1940.
- 9) 岩井和郎: 肺結核の臨床と病理—今日の問題点, *日胸疾会誌*, 19: 699, 1981.
- 10) 森 亨: 80年代の結核の動向, 疫学的状況の動向, *保健婦の結核展望*, 18: 4, 1980.
- 11) 堀越裕一他: 日本病理剖検輯報(1967年から1976年)の集計による粟粒結核症の検討. とくに発症および死亡要因について, *結核*, 57, 12号に発表予定, 1982.
- 12) 本保善一郎: 新しい検査法からみた呼吸器疾患の診断, IV. 肺シンチグラフィ, p. 178, 克誠堂出版, 東京, 1960.
- 13) 貝田勝美他: 成人型肺結核症の肺炎限局性について, *現代内科学大系, 呼吸器疾患 IIa*, p. 131, 中山書店, 東京, 1960.
- 14) Smith D.T.: The apical localization of reinfection of pulmonary tuberculosis *Amer Rev Tuberc*, 74: 547, 1957.
- 15) 安平公夫: 類上皮細胞肉芽と乾酪化, *結核*, 50: 467, 1975.
- 16) Ebert R.H. et al.: Development of tuberculous infection, *In vivo observations in the rabbit ear chamber*. *Proc Soc Exp Biol Med*, 68: 625, 1948.
- 17) 武田勝男: 肺結核症ニ於ケル結核アレルギーの意義, 第三篇, 実験的乾酪性肺炎, *結核*, 20: 472, 1942.

- 18) 稲井真弥: アレルギーと補体, 免疫学Ⅲ, 山村雄一監修, p. 203, 中山書店, 東京, 1982.
- 19) 東 市郎・山村雄一: 結核菌菌体成分の化学と生物活性, 結核, 50: 429, 1975.
- 20) 東 市郎: 結核菌の多糖体, 結核, 50: 442, 1975.
- 21) 佐々木昭雄: リン脂質, 結核, 50: 448, 1975.
- 22) 本田和徳他: Myeloperoxidase-Halide-Hydrogen Peroxide, システム (MHHS) の Mycobacteria 殺菌作用, 結核, 57: 191, 1978.
- 23) 岩井和郎: 類上皮細胞肉芽腫の形成をめぐって, 結核, 51: 293, 1976.
- 24) 岡部實裕他: 類上皮細胞肉芽腫, 結核, 55: 435, 1980.
- 25) 田中 渥: Muramyl dipeptide による類上皮細胞肉芽腫の形成, 結核, 54: 503, 1979.
- 26) Hance, A.J. and Crystal, R.G.: The connective tissue of lung, *Am Rev Respir Dis*, 112: 657, 1975.
- 27) 永井 裕: 肺コラーゲンの生化学, 結核, 57: 22, 1982.
- 28) 大泉耕太郎: 線維化の原因について, 肺組織障害と修復, 結核, 57: 25, 1982.
- 29) 隈部英雄: 人体内に於ける結核菌の生態, 保健同人社, 東京, 1949.
- 30) 楠瀬正道: 細菌, f 代謝, 結核, 50: 414, 1975.
- 31) 岩井和郎: 生体内, 殊に乾酪巣内の結核菌について, 結核, 51: 499, 1976.
- 32) 松島正視: 特異な組織球形組織反応を呈した BCG 全身感染と思われる1例, 結核, 53: 575, 1978.
- 33) 渡辺照界他: BCG 接種後に発生した全身結核の1剖検例, 日本病理学会第14回秋期特別総会, 昭和43年10月.
- 34) 星野 皓・初鹿野浩: 小児の非定型抗酸菌症, 日胸, 31: 1002, 1972.
- 35) Koenig, M.G. et al.: Disseminated mycobacteriosis caused by Battey type Mycobacteria, *Ann Intern Med*, 64: 145, 1966.
- 36) WHO: Immunological problems in leprosy research, 1, *Bull World Health Organisation*, 48: 345, 1973.
- 37) WHO: Immunological problems in leprosy research, 2, *Bull WHO*, 48: 483, 1973.
- 38) Ridley, M.J. et al.: An immunoperoxidase study of immunological factors in high immune and low resistance granulomas in leprosy, *J. Pathol*, 137: 149, 1982.
- 39) 鈴木 光・岩井和郎: 青壮年にみられた肺門リンパ節結核の6例, 結核, 50: 63, 1975.