

## 特別寄稿

明治20年代以後の我が国の結核予防、診断、治療の  
諸問題に関する史的展望（その1）

岩 崎 龍 郎

結核予防会結核研究所

受付 昭和57年2月10日

## (1) 緒 言

結核病学会は第50回の総会を記念して「結核研究50年」を発行した。これは50年間の我が国の結核に関する研究の貴重な紹介であり、多くの部門が立派に総括されてあるが、分担執筆の関係もあつて、所々に取り残された間隙があつた。たとえばツベルクリンについては、その化学的研究や、アレルギーの問題に関しては詳しい記載があるけれども、ツベルクリン反応についてはほとんど触れられていない。

記載が客観的な紹介を主流とすることはこの種の記念号として当然のことであるが、読み物としては無味乾燥にならざるをえない。私は結核菌発見に近い時代にまで遡つて我が国の結核の諸問題、ことに上述の間隙を覗きながら、それぞれの問題の関連をつけつつ、また現在の諸問題が依つてそうなつた歴史をしらべてみようと思つた。現在の結核問題の中に多少とも混乱があるとすれば、そうなるような歴史があるだろうと思つたからである。

## (2) 我が国で使用したツベルクリンの歴史

Koch は明治15年結核菌を非の打ち所のない形で発見した後約8年たつてツベルクリンを創製した。はじめは結核菌を40~50%グリセリンで抽出したものだつたが、これは4~5%にグリセリンを加えた肉汁に結核菌を6~8週培養し、菌を含めてこの培養液を煮沸し1/10容量に濃縮してから濾過したものと同一ようなものというところで後者が Koch のツベルクリンとなつた。その後 Koch の示唆で結核菌から直接粉砕と水抽出を繰り返した新ツベルクリンが作られたので、Koch のオリジナルのものは旧ツベルクリンと呼ばれるようになった。

日本では旧ツベルクリンが北里研究所や伝染病研究所で製造されていたが、煮沸殺菌した段階で濾過し、濾液を濃縮するという方式が、何時からかはつきりしないが、採用されていた。そして旧ツベルクリンは濃縮された原

液のまま、小さい瓶に分注して市販されていた。用に臨んで各自が原液から希釈液を作るということが昭和年代になつても行なわれていた。しばしば注射器をもつて希釈液を準備するというような乱暴のこともあつたようである。第二次大戦後グリセリンピジョンの代わりにソートン培地が用いられたが、それでも旧ツベルクリンといわれていた。世界のすべての国が PPD を使いはじめたのに、日本は最後まで旧ツベルクリンを使い続け、昭和42年になつて PPD を採用し今日に及んでいる。

## (3) ツベルクリン反応の歴史

Koch はツベルクリンを結核の治療の目的に作つたのであるが、これを肺結核患者の皮下に注射すると、局所反応としての注射部位の発赤腫脹、全身反応としての発熱、および病巣反応として咳や痰の増加が現われるので、ツベルクリンは結核症の診断に役立つと述べ、また肺結核の診断には痰の結核菌の証明と、陰性の場合ツベルクリン注射による反応を行なうよう述べている。我が国では Koch の発表があつて間もなく青山胤通<sup>1)</sup>がこの追試をしているが、肺結核患者では Koch のいう通りだが、脊髄癆の患者でも全身反応が起こるので、結核患者の診断の目的には使えないと述べている。恐らくこのターベスの患者は結核既感染者だつたのであろう。

1907年5月ウィーンの内科小児科学会で Pirquet はツベルクリン皮膚反応の診断的価値について発表した。彼<sup>2)</sup>は結核を主病変とした例、白堊化した初期変化群のみが結核病変だつた例、全く結核病変のなかつた例など100体を剖検によつて確かめ、生前に繰り返し行なつた皮膚反応の成績と照合し、この反応が結核患者というより、もつと広く結核感染者に極めて高い特異性を持つた反応であることを確かめていた。Pirquet の検査の方法は上膊に Pirquet 針を軽くまわして約1.5cm間に3カ所の皮膚擦過を行ない中央の傷には対照液をその両側の傷にはそれぞれツベルクリン原液と4倍液をたらし24時間、48時間後反応を検べるのである。この検査法は我が

国に Pirquet が発表したその年に早くも紹介された<sup>3)</sup>。しかし我が国ではこの反応を結核感染の有無の診断のためのものではなく、結核患者に陽性に現われる反応と理解されたようである。しかし明治末年から大正初期にかけて小学校や軍隊で集団的に Pirquet 氏反応が行なわれるようになり、ツベルクリン反応陽性の健康者が多数存在する事実から、この反応の本来の意味が次第に理解されるようになったと思われる。

Pirquet 氏反応が発表された翌年フランスの Mantoux とドイツの Mendel が別々により定量的な皮内反応を報告したが、我が国への導入は大変おくれた。Pirquet 氏反応は皮内反応よりも手技的には面倒な方法であり、ことに集団的検査には不便だと思われるのであるが、大正年間から昭和初期へと集団的なツベルクリン反応検査が盛んになつても Pirquet 氏反応が採用されていた。恐らく Pirquet 氏反応で始まつたツベルクリン反応が画期的に有用な診断法であつたため迅速に普及し、この検査のための用具一式が広く一般医家に行きわたつていたためではなからうか。私の父は田舎の開業医であるが、私の高等学校卒業の年である昭和2年にツベルクリン陰性であつたことを Pirquet 氏反応で確かめてくれていた。

しかし昭和一桁代前半には皮内反応もかなり広く実施され、また Pirquet 氏反応との比較研究が行なわれ、前者が後者より優ることが明らかにされた。かくて昭和10年に近づき、ようやく皮内反応が我が国に定着するようになった。

Mantoux は5,000倍の旧ツベルクリン0.05ccを皮内に注射し、Mendel は1,000倍0.1mlを用いた。我が国での皮内反応は大部分が1,000倍ないし2,000倍の旧ツベルクリン0.1mlを用いており、Mendel の法に準じているといつてもよいのに、どういふわけか Mantoux 氏反応と呼ばれてきた。それにしてもある手技が普及して終つた後により良い方法が現われても、それに改めるには随分年月を要する場合があるという貴重な教訓を示しているように思える。

当時ツベルクリンは伝研、北研のほか、数カ所で製造販売されていたが、その力価にはかなりの差があることが明らかになつた。ツベルクリン力価の検定は日本薬局方の規定に従い、結核モルモットに一定量のツベルクリンを皮下注射し、24時間以内に動物を死亡せしめるか否か、すなわち致死作用によつて検べられていた。最初ツベルクリンは治療薬として使用されたのでこのような検定基準が定められたのであつたが、皮膚反応用として活用される時代となつてきたので、力価検定は皮膚反応によるべきであることが戸田<sup>4)</sup>や渡辺<sup>5)</sup>によつて提唱され、その方法が示された。我が国は国際連盟に対しツベルクリンの国際的基準を制定すべきことを提案し、やがて国際標準ツベルクリンが各国に配布されることになつた。こ

の標準ツベルクリンと被検ツベルクリンとをおのおの500倍、1,000倍、2,000倍、4,000倍に希釈し、それを結核モルモットの腹部または背面皮内にならべて注射し、標準と同程度の反応を示すよう被検ツベルクリンの希釈度を合わすという国際連盟法が用いられることになつた。

一方、皮内反応の手技は大変不統一で、ツベルクリンは1,000倍、2,000倍、3,000倍または10,000倍がそれぞれ0.1ml、5,000倍0.2mlまたは4,000倍0.04mlなど用量と希釈度とに差があると同時に、1,000倍0.1mlを使用した場合だけでも硬結または浸潤の大きさを計測するものもあり、発赤を計測するものもあつた。陽性、陰性の判定もまちまちで、硬結5mm以上あるいは10mm以上を陽性とするものがある一方で、発赤7mm、8mm、または10mm以上を陽性とするものもあつた。陽性と陰性との間に(±)の中間帯を設けるものもあつたが、その範囲も3~4mm、4~6mmまたは6~9mmと様々であつた。判定の時間は48時間が大勢を占めていたが、初感染に近い時期には24時間判定が適当だという意見もあつた。

昭和7年太田<sup>6)</sup>は反応を客観的に記載するために発赤の長短径(a×b)、硬結の長短径(a'×b')および二重発赤があればその長短径(A×B)を計測し、これを $\frac{a' \times b'}{a \times b} (A \times B)$ のように記載し、水疱や出血または壊死があれば書き添えるよう提唱した。この記載法は今日に至るまで用いられている。

このような状態のなかでツベルクリン反応の手技と判定の統一に関する要望が高まり、昭和14年の結核病学会総会ではこの問題が盛んに討議された。昭和15年野辺<sup>7)</sup>は埼玉県のある農村の住民多数に2,000倍0.1mlの皮内検査を行ない、発赤、硬結を正確に計測し、発赤の大きさの分布曲線を作成した。この曲線は7mm付近に谷をもつた2峰性曲線で、2~3mmのpeakは対照液を皮内に注射した場合の発赤径の分布曲線のpeakに一致し、未感染者における非特異的反応の大きさの分布と、15mm付近にpeakをもつた既感染者の特異的反応の大きさの分布の2曲線の合成によるものと判断し、この分析から発赤4mm以下を陰性、5~9mmを疑陽性、10mm以上を陽性とするのが妥当であるとした。硬結は計測の個人差が大であるので、一般的な判定基準として硬結を用うことは適当でないと退けた。また24時間で測定するよりも48時間で発赤を測定の方が曲線の谷は深くなり疑陽性が少なくなるので48時間測定が良いとされた。学術振興会第8部会はこのような合理的根拠をもつて定められた判定基準を正しいと認め、以来我が国のツベルクリン反応の判定はこれに従つて行なわれている。このような基準の判定方式は戦後国際的な評価を得ているが、判定に発赤を用いているのは我が国のみで、他の国々では硬結が用いられ、したがつて陽陰判定の大

きさも異なっている。

旧ツベルクリンは昭和30年代になつてソートン培地をもつて製造され、オリジナルの旧ツベルクリンではなくなつたが、国立予防衛生研究所の検定を経て市販されていた。各製造所の製品を個々に検定する繁雑を避け、かつ全製品の力価を完全に同一にするために、各製造所のツベルクリン原液を全部混合し、これを標準ツベルクリンと比較して力価を定めた後、各製造所に配分するということになつた。

世界の国々のなかで旧ツベルクリンを最後まで使用していたのは我が国であつたが、昭和42年になつて初めて我が国も PPD 使用に切り替えた。この PPD は上述の混合物から製造したもので、これを凍結乾燥して小瓶に分け封入して市販した。使用に際して所定の液の所定量で溶解し、その 0.1 ml が国際ツベルクリン単位 2.5 TU になるよう検定調製されている。PPD に切り替えるに先立つて判定基準が同様の方法によつて検討<sup>9)</sup>されたが、変更する必要のないことが確かめられた。

いうまでもなく疑陽性者のなかには未感染者と既感染者が混在しているはずであり、これをはつきりさすため高濃度のツベルクリンを用いての再検査が行なわれていた。旧ツベルクリンを用うときは、2,000 倍の場合より 100 倍の場合の方が特異的反応は大きくなるが、同時に非特異的反応も大きくなる。したがつて 100 倍を用う場合には、2,000 倍の判定基準とは異なつた基準が必要となり、高濃度ツベルクリンによる再検査の価値は疑問であつた。この点 PPD は旧ツベルクリンに比べてツベルクリン活性因子以外の物質が少ないので、濃度を高めても非特異的反応は余り増加しないことが明らかにされ<sup>9)</sup>、いわゆる 2nd dosis の検査が有意義になつた。

しかし PPD に転換したために新しい問題が発生した。旧ツベルクリンは原液は勿論、希釈液も安定性が強く、数年たつても力価に変わらないという報告もあつたが、PPD は結晶のままであれば安定であるけれども、溶解すると力価が次第に低下する。そしてこの低下は容器の内壁にツベルクリン活性因子が吸着されるためであつた。この吸着を防ぐため WHO が UNICEF を介して方々の国に供給している PPD 溶液には表面活性剤 Tween 80 が加えてある。しかし Tween 80 を加えた場合、皮内反応の出方に影響があるので、我が国では Tween 80 を加えて力価低下を防ぐという方法は採用していない。そのかわり PPD は使用の直前に溶解し、なるべく速やかに使用し、残余の液は排棄するよう指導されている。残りの液が少量になるほどいわゆる volume 効果で吸着は増大し、力価は著しく低下する。そのような点を考慮し一人用の PPD が市販されている。

#### (4) ツベルクリン反応の価値の変遷

ツベルクリン反応はいうまでもなく結核感染の有無を知るためのものであつた。我が国においては明治、大正、昭和の年代にわたり、いろいろな地域、それは国内諸地域のみならず、朝鮮、台湾、満州および太平洋諸島の住民にまで及んで、各年齢、いろいろな集団や職業の感染率が検査された。検査方法は既に述べたように不統一ではあつたが、それら対象の大体の結核感染率を知ることができる。昭和年代になつてからの検査<sup>10)</sup>で東京のある地区の小学生の年間感染率は各学年とも 9% 内外という驚くほど高率を示した場合もあるけれども、ツベルクリン反応が統一の基準で行なわれ出した昭和10年代の大会の年間感染率は大体 3~4%、郡部のそれは 1~2% という状態であり、これは現在の開発途上国の年間結核感染率の最高水準を上回るほどのものであつた。

昭和17年から BCG の集団的接種が始まつた。戦後30歳以下のツベルクリン反応陰性および疑陽性者には毎年 BCG を接種するという法律ができ、これが徹底的に励行されたのは小中学生、高校生においてである。最初の BCG 接種前のツベルクリン反応検査は本来の結核感染有無を鑑別する検査であつたが、その後に行なわれたツベルクリン検査は主として BCG 接種の効果を判定するためのものであり、ツベルクリン反応の新しい目的が生じたのであつた。しかしこれは必ずしも正当に理解されず、自然感染による陽性転化と混合されるようになった。このような誤解は医師を含め健康管理に携わる人々のなかにも多数現われた。BCG 接種の翌年に徒に多くの水泳禁止者が出ていた事実からも想像されると思われる。

現在使用されている入学試験用および就職のための健康診断用紙の記載欄には既往のツベルクリン反応の成績、検査年月、BCG 接種の有無、接種年月、時にはツベルクリン陽転年月が要求されているものがある。診断書を見ると BCG 接種の翌年が陽性転化となつているものが少なくない。確かに陽性転化ではあるだろうが、ツベルクリン反応の陽性転化という概念は後章に述べるように、結核初感染を意味するものであり、BCG 接種によつてツベルクリン反応が陽性になつたことを意味するものではないはずである。BCG 接種は結核対策のうえで重要な役割を演じたに違いないが、ツベルクリン反応の意義に関する認識をひどく混乱させたことは否定できない。そして上述の診断書の大部分にはツベルクリン反応は改めて検査されることはほとんどなく、供述によつて BCG 接種後の陽性反応を既陽性と記載されている。そのためこのような診断書を受け取つた大学や企業が現在の青年の大部分は既に結核の感染を受けていると考えても無理はない。感染源が著明に減少しているにもかかわらず、昭和はじめのその年齢層より高率な感染率が不合理とも認

識されずに信ぜられていることはないだろう。

結核の自然感染によるツベルクリンアレルギーと BCG 接種によるそれとを鑑別する試みはそれぞれの菌から作製したツベルクリンの交互反応を利用することで行なわれている。集団としては差が明らかにされているが、個人個人については、これによる鑑別はほとんど不可能といつてよい。同様のことは非定型抗酸菌による感染と結核菌による感染とをそれぞれのツベルクリンによつて鑑別しようとする場合にも当てはまる。

BCG 接種が前述の方針で実施されるようになってから、ツベルクリン検査も繰り返し実施することが増加した。同一部位ことに前回発赤を生じた部位で再び検査するといわゆる促進反応と称される問題が起こる。反応は迅速に経過して 48 時間には不明瞭になるという現象であり、これを回避するためには異なる部位で検査することが要求されるようになった。Pirquet は名著“*Allergie*”<sup>11)</sup>のなかで感染から長い年月が経過し、アレルギーが弱化した場合、ツベルクリン検査をすると反応は陰性となることがあるが、数日後に再び検査をすると陽性になることが多いと述べている。ツベルクリンそれ自身はアレルゲンとはならないが、booster effect として役立つと考えられている。BCG 接種後毎年ツベルクリン検査を繰り返し実施し続けると弱い陽性反応が長年月続く現象がこの原理から説明されている。

ツベルクリン反応は敏感度 (sensitivity) も特異性 (specificity) も極めて高い反応である。しかし陽性に反応するなかで真の感染者即ち予測値 (predictive value) は結核感染率によつて大きな差がある。例えば昭和 10 年代の東京での年間感染率は 3~4% であつたので 3 歳児の感染率は大体 8% くらいにならうか。ツベルクリン反応の sensitivity を 98%, specificity を約 99% とすると、この集団の predictive value は 90% であり、ツベルクリン反応が陽性であつたもののうち偽の陽性者は 10% にすぎないが、現在の 3 歳児の自然感染者は 0.5% くらいにすぎない。この場合敏感度和特異性を同じとしても、ツベルクリン反応陽性を示した子供のうち真の感染者は約 30% で、70% は偽陽性と推定される。この関係を簡単に理解するには前述のツベルクリン反応の大きさ分布の 2 峰曲線において、非特異反応として 10 mm 以上を示した例の比率は、特異性反応としての 10 mm 以上の例が大であれば少なくなり、特異性反応としての 10 mm 以上が極めて僅かになれば前者は比率としては大となると考えればよい。

今後自然感染率が次第に低下するにしたがつて偽陽性の問題は大きな問題として浮かび上がらう。現在乳幼児で BCG なく、ツベルクリン反応 10 mm 以上のものは化学予防の対象となつている。個々の例で偽の陽性か真の陽性を区別することは困難であるが、偽陽性者は当然の

ことながら弱い陽性者に多く含まれよう。ツベルクリン反応の結果を長短径の平均で判断するのではなく、長径のみで判断し、しかも現行の判定基準に従つて陰陽を判定すれば偽陽性が増加することは当然である。実際問題として化学予防との関連があるのでこの問題は慎重な検討が必要である。

#### (5) 我が国の結核発病に関する研究と ツベルクリン反応

我が国で集団的にツベルクリン反応を検査し、その成績を発表したのは伊藤祐彦<sup>12)</sup>が最初であり、福岡市の小学校 6 年生に Pirquet 氏反応を検査し、48.6% の陽性率を得た。小川勇<sup>13)</sup>は明治 45 年広島陸軍隊兵の Pirquet 氏反応陽性率は平均 37%、都市出身の兵では 43~58%、郡部出身の兵では 30~35% だつたと報告している。大正年代になつてこの種の調査が軍隊および小学校でぼつぼつ行なわれるようになり、大正末期から昭和になつてから皮内反応による年齢別、地域別の感染率の成績が集積された。それによつて当時ヨーロッパで信ぜられていた結核感染の小児期完了という事実は我が国には当てはまらないことが確定したといつてよかつた。

岡<sup>14)15)</sup>が日本人の結核初期変化群の研究を行なつたのは丁度その時分であつた。岡の得た事実は日本人の結核初期変化群はヨーロッパ人のそれと異なり、成人においても石灰化しているものの率が低く、ことに結核屍においては乾酪性に止まるものが大部分であるということであつた。この観察によつて彼は「我が国の結核症はおくれて受けた初感染から死亡までの経過が短いのではあるまいか」と推定した。これを少し敷衍して述べれば、成人になつて初感染を受け、間もなく発病し、速やかに進展して比較的短期間に死亡するものが多いということである。

我が国の陸海軍の兵員の間では胸膜炎の多発が大きな問題となつていた。胸膜炎が結核と深い関係にあることは、その後に粟粒結核や肺結核症を発することの多いことから知られていたが、小川<sup>13)</sup>は入隊時ツベルクリン反応陰性の兵から胸膜炎が発生するという注目すべき事実を明治末年に観察していた。小林義雄<sup>16)17)</sup>は結核初感染の時期を捕え、それと胸膜炎発病との関係を知らうとした。彼は明治 15 年ツベルクリン反応陰性で入隊した海兵につき、1 カ月間隔でツベルクリン反応を繰り返し実施する計画を立て、ツベルクリン反応の陽性転化という概念を初めて導入した。感染機会と陽性転化の時期的関係から、preallergic period は 3~7 週間であることも明らかにした。これは Wallgren が結核の母親を持つ乳幼児について研究した数値とよく一致していた。そして問題の胸膜炎の発生はツベルクリン反応の陽性転化後 2~3 カ月に最も多く集中することが明らかにされた。また

この研究でいわゆる鎖骨下浸潤のごとき慢性肺結核の開始とされた病変も陽性転化後早期に現われることも確かめられた。

我が国における初感染と関連させての結核発病の研究は岡, 小林の研究を契機として, また丁度この時期に台頭した北欧における同じ方向の研究に刺激されて大変活発となった。大正14年第3回の結核病学会総会では「結核の初感染と再感染」に関する宿題報告が行なわれた。臨床的方面を有馬英二<sup>18)</sup>, 病理学的方面を緒方知三郎<sup>19)</sup>, 実験的方面を佐多愛彦<sup>20)</sup>が担当した。有馬および緒方は慢性結核症の成立は主として初感染からの内因的進展であると主張したが, 外来性再感染を否定し去つたわけではなかつた。ところが佐多は Ranke の所説, ことに結核初期変化群が初感染の場所に一致して成立するということに関しては真向から反対し, 結核菌は侵入門戸およびその所属リンパ節には病変を生ぜず, 菌は速やかに血中に入り, 遠隔の臓器, ことによく気管支リンパ節に病変を生じ, 二次的に肺にも病巣を生ずることは普通のことであり, このような病変成立の順序を無視し, 後に形成される肺病変と肺門リンパ節病変とを併せて初感染によつて生じた変化群であるとするのは誤謬であるとした。ことにいわゆる初感原発巣の組織反応が滲出性だという岡<sup>15)</sup>が明らかにした事実に着目し, 滲出性反応は結核アレルギーが高度に達した場合における宿主の菌に対する反応であつて, 最初に菌が侵入した部位における組織反応ではありえないと反論した。そして結核感染は幼時期に起こり, その後の繰り返した少量の外来性感染により肺結核が成立することは動物実験の結果から結論されると述べて, 彼の前からの持論を改めようとしなかつた。

佐多は明治年代から結核の実験的研究を開始し, 動物においては接種した結核菌は速やかに血中に移行し, 接種局所やその所属リンパ節病変と区別し難い病変を遠隔部位に生ずることを熟知し, また膨大な動物実験から免疫学を取り入れた結核の病期説を Ranke の三期説の前から樹立しておつた。この自信が動物における所見が人間の自然感染にも当てはまるという誤りを犯さしめたのであろう。これは我々にとつても大切な教訓となるものと思われる。

既に我々は我が国において Pirquet 氏反応が, Mantoux 氏, Mendel 氏反応というより良い検査法が出た後も転換されずに, 長い期間使用されたことを知つている。結核感染は幼児期に完了し, 青年期以後の結核は外来性再感染によるという概念もそんなに簡単に消滅するものではなかつた。しかし昭和年代になつて, 北大, 阪大その他方々で盛んに行なわれた研究によつて, 当時最も猖獗を極めていた青年期の結核症は初感染に関連した内因的進展によることがほとんど確定的になつたといつてよい。

昭和14年熊谷<sup>21)</sup>は結核病学会の特別講演で結核初感染から肺結核の「逡展」(熊谷が Schub に対して与えた造語)するプロセスに関する詳しい観察を述べ, ことに岡捨己ら<sup>22)</sup>が師範学校生徒その他のツベルクリン反応陽性転化者から得た成績, すなわち初感染後間もない者においてすでに喀痰培養により結核菌が証明されることがしばしばあること, そしてそのような例から肺癆への進展が高率なことから, 初感染時に喀痰培養をすることは初感染の診断およびその予後を知る最良の方法であると述べている。そして熊谷は初感染からの肺結核症への重要な逡展はもつばら経気道性転移であると考えていたようである。

初感染からの内因性進展は結核菌のリンパ血行性転移の道があるはずであり, 欧米では Ghon 以来これによつて生じた肺尖の病巣が慢性肺結核症の進展の源であると理解するものが多い。熊谷は初感染時に血流中の結核菌の培養を行ない41例中の6例に陽性所見を得たが, 肺結核進展の要因としてこの経路による転移を重要視しなかつたように思われる。

初感染から肺結核症が発病していく過程は昭和14年から始められた千葉, 所沢<sup>23)24)</sup>の国鉄従業員における精細を極めた研究で非常にはつきりしたといえる。彼らはツベルクリン反応陽転を確認した5,245例について年4回のX線の追及を行ない, 肺門リンパ節結核, 胸膜炎, 粟粒結核等の第一次結核症のみならず, 肺尖結核や鎖骨下浸潤のごとき第二次肺結核症のスタートもツベルクリン反応陽性転化後1年間に約80%が集まることを明らかにした。しかし陽転者 cohort からの初年度発病率は国鉄従業員の場合でも, 年度によつて異なり, 次第に減少傾向にあるけれども, 陽転に近い時期に発病率が高いという事実は何の cohort にも現われた傾向であつた。

以上のような事実から我が国ではツベルクリン陽転者の養護が発病防止の対策として昭和10年代に採り入れられた。このような基礎があつたので, 世界に先駆けてPASを用いての化学予防が国鉄において行なわれたのであつた。かくて昭和32年になつて満3歳以下のもので結核感染が確かめられたものには臨床的に病変が見出だされなくてもINHを投与することが結核予防法の中に採り入れられ, 昭和49年には該当者の年齢が拡大された。その際薬剤投与は確実に自然感染があることが確実な, しかも発病の危険の大きいものに限定しようとしたことは当然であつた。千葉ら<sup>24)</sup>は陽転時のツベルクリン反応の強さ別に発病率を見ているが, 二重発赤や水疱形成のないものからは5%, 二重発赤あり, 水疱なし群からは11%, 二重発赤があつて更に水疱が認められた群からは25%の発病があつた。昭和49年のいわゆる㊦の拡大にあつては小学生の入学時ツベルクリン反応の強さ別発病率を追及した島尾<sup>25)</sup>の研究成績なども参考にされて適

応が決定された。

結核初期変化群が進展もなく順調に治癒し、外来性の菌の侵入もない場合、やがて positive energy が成立する。そのような状態で結核菌の再感染があれば初感染と同様の反応を起こし、Terplan のいわゆる secondary complex が生ずる。我が国にも高齢者にはこのような例があり、そしてこの secondary complex から肺結核症が進展した例については著者<sup>26)</sup>の報告がある。これこそ真の外来性再感染による発病であるが、一般に理解されている外来性再感染による発病はこれとは別のものである。

千葉ら<sup>27)</sup>は陽転から 5 年以内のものの群と 5 年以上経過したものの群からの結核発病状況を見ているが、5 年以内のものでは感染源がはつきりしているものからの発病率は 21.7%、感染源不明のものからの発病率は 7.6% と差があつたが、5 年以上たつたものでは、その時期に周囲に結核患者がいた群といなかつた群との発病率はそれぞれ 0.25% と 0.2% であり、全く差がなかつたのである。これは誠に得難い観察であつて、外来性再感染は二次結核症の発病因子として重要でないことを示している。

自然に起こる肺の感染は極めて微量の菌によることは

ドイツの古い研究や米国の第二次世界大戦後の研究によつて明らかにされている（結核病学会教育委員会から出された「結核症の基礎知識」<sup>28)</sup>は大変優れたものであるが、感染菌量は数百個までであるという記載は誤解される恐れがある）。特異的免疫のある個体では 1~2 個の菌が肺胞に入つても、食菌され増殖は阻止され病巣形成にもなり難いと思われる。しかし慢性肺結核症の発生原因として外来性再感染を認めようとする傾向は欧米には現在でも根強く残つている。

昭和 10 年代結核発病の検討が盛んに行なわれていた時代、年間の結核感染率は既に述べたように高率で、結核菌再吸入の機会はその間にまれではなかつたはずである。これが provocation になつて結核免疫は長期存続に役立つだろう。現在の年間感染率は極めて低率になつている。そのごとき環境では菌再吸入の chance は少なく、免疫の持続にも影響しよう。それに生活様式が大きく変わった今日、感染と発病の関係が以前のごとくであるか否か改めて追及する必要があるように思われる。

（編集の都合で、論文は 2 回に分けて掲載し、文献はその 2 の文末にまとめた。）