

結核菌発見100周年記念総説

結核症の診断

重松信昭・小橋

修・松葉健一

九州大学医学部胸部疾患研究施設

受付 昭和58年1月5日

はじめに

結核症の absolute diagnosis は感染個体の分泌物や組織からの結核菌の培養陽性所見であり、臨床所見との一致を伴えば満足される。しかし、従来病初においては、あるいは比較的小さな病変で気道との開通の明らかでないものや血行性播種巣などについては、検索対象となる病的材料が得難い上、その臨床像も種々で、symptom free か、発熱、貧血、体重減少など非特異的の症状のみを示すものも少なくないのが通常である。このため、先進国では鑑別診断に結核症を含めることを怠ると、悲劇的結末をみるものがしばしばみられる¹⁾。

結核症の可能性を考慮すると、診断のステップはよく知られている。screening は胸部X線像と喀痰・胃液の塗抹検査およびツベルクリン反応(ツ反)であり、確診は上述の問題のほか、最近では経気管支肺生検(TBLB)を始めとする生検がある。胸部X線像については、Ashoff²⁾による結核の典型的病巣の single acinus としての表現に続くものとして、Ziskind³⁾のパターン認識に始まるパターン分類があり、本症についてもその認識に立つたX線解析が考えられる。

更にヒポクラテス時代から知られている結核症においても、生活様式の変遷や医学の進歩の中にあつて当然の変貌がみられ、その対応に迫られている。そのため、診断上の新しい研究も次々に生まれており⁴⁾、また確立されていく可能性がある。特に最近では高齢者やcompromised hostにおける発症が多くみられるようになっており、そのうち老人結核では screening の3検査のいずれも典型像を示す率が低い⁵⁾ため、その対応についても検討の必要が考えられる。また disease activity の示標についても、他の肉芽腫性疾患であるサルコイドーシス(サ症)で血清 angiotensin converting enzyme の有用性が見出されたように、本症においても再検討の要がある。

I. 病歴・症状・症候

結核菌感染に続いて起こる臨床症状は、ツベルクリン

皮膚反応(ツ反)陽転のものから life-threatening の状態まで大きな幅があり、また病変部位も髄膜から骨や関節に孤在するものまでであるが、臨床的存在は最もしばしば肺(87%)⁶⁾に認められる。従来ツ反陽転時の臨床症状⁶⁾から進行時における典型像まで記載があるが、個々の症状はこのような両極端の間にある。しかし、近年の肺結核症においては、集団検診の胸部X線像によつて発見されることが多いので、発病早期の症状ないし所見の発見が大切であり、更に、病気の進行と他臓器への広がり⁷⁾の把握および治療による症状軽快の確認などについて、焦点があてられる。

A. 病歴

病歴によつて確診が準備されることもある。①家族その他の感染源との接触、②ツベルクリン反応歴、BCGの最終接種時期、③既往の胸膜炎・肺結核症の有無およびその症状と治療歴(抗結核剤の種類とその効果、菌の陰性化の有無)、④結核を発病し易い諸条件(塵肺、糖尿病、胃切除や腸管バイパス術後、産後、慢性アルコール中毒、副腎皮質ホルモンなど免疫抑制剤使用、重労働、低栄養など)などについては従来知られているが、更に結核患者の41%において食後2時間の血糖値が糖尿病の range にあること⁷⁾、人工透析例では結核発症は10倍も高いこと⁸⁾、尿毒症における問題⁹⁾なども注目すべき点と考えられる。

B. 症状・症候

活動性肺結核症でも無症状のことが多く、無症状であることが他の多くの呼吸器感染症との差異であるが、重症例でも無症状に近いことのある理由は不明である¹⁰⁾。血沈も1時間2ミリ程度が少なくない。発病早期には胸膜炎による限局性の胸膜痛があり、また肺実質の滲出性病変から気道に達した滲出液の刺激により咳嗽や喀痰がみられるが、その症状は軽い。

進行例では従来典型的の症状が出現する。呼吸器症状として咳嗽、喀痰(粘膿性が多い)に加えて、血痰がみられるが、血液の混入の程度は様々で、生命を脅かすほどの大咯血を伴うこともある。

更に気管支結核では頑固な乾性咳嗽を伴い、嘔声は喉頭罹患の徴で、痰に菌陽性となる。呼吸困難は長期にわたる productive form や後述の老人結核および粟粒結核では、広範な病変分布のために認められることがある。粟粒結核ではまた上述した全身症状が著明であり、加えて髄膜炎合併による脳神経症状を訴えることもある。

効果的な治療開始により、喉頭や気管支結核の頑固な咳嗽は急激に軽快し、咳、痰も1~2週で軽減し、1~2カ月ではほぼ消失する。しかしながら、発熱は治療開始後2~3週間続くことが多く、時には数週間にわたり高熱が続く場合がみられる。

理学的所見として、粟粒結核では特に小児例の肝脾腫大以外ほとんど正常である。空洞化例で経気管支散布を来したものは、結核性気管支炎を来しており、広範にラ音が聴かれる。瞳孔散大剤使用後調べると約50%に脈絡膜結節を証明する。また眼底検査で網膜に結節性病変を認める際は、髄膜炎の合併が高率であることも知っておく必要がある¹⁰⁾。

以上のほか最近はぶどう膜炎などの眼科所見と結核との関連につき受診例が増加しており、この問題については disease activity 判定の項で後述する。

II. 結核診断におけるツベルクリン反応の意義

A. ツ反の歴史

ツ反の価値の変遷およびわが国におけるツ反の研究などに関して、本誌に岩崎龍郎氏が『明治20年代以後のわが国の結核予防、診断、治療の諸問題に関する史的展望(その1)と(その2)』と題して詳しく記載されている¹¹⁾¹²⁾。更に Snider D. E. JR. が Am. Rev. Resp. Dis. (125(3)108-118, 1982) にツベルクリン皮内テストと題して、主として U. S. A. におけるツ反の歴史とその展望について総説を書いている。

Koch は結核菌の培養ろ液からツベルクリン(OT)を抽出し、結核の治療の目的に使ったが、その5カ月後の1891年1月にはツ反の結核の診断における意義が獣医達に注目されていた¹³⁾。Eber は134頭のウシがツ反陽性で、その85%に死後結核病巣を見だし(Sensitivity 敏感度0.85)、ツ反陰性のウシのうち89%には死後結核病巣が発見されなかつた(Specificity 特異性 0.89)¹⁴⁾。Pearson は Koch 研究室からアメリカに持ち帰った old tuberculin (OT) を用いて79頭のウシでツ反を行なった。30頭はツ反陽性であつたが臨床症状は全く認められなかつた。しかし autopsy で30頭全例に結核病巣が発見された¹⁵⁾。これらの事実から、ツ反によつて臨床的には病巣が認められない感染の同定ができるという主張と、結核ではないのにツ反が陽性になるという false positive reactions があるという2つの主張がなされた。そして後者の主因は、非結核性のミコバクテリア感染との交差反応であると主張

されたが¹⁶⁻¹⁸⁾、ヒトの結核でこのことが認められたのはまだかなり後のことであつた。

1907年 Ven Pirquet はツ反が結核症のみならず結核感染に極めて高い特異性を持った反応であることを発表した¹⁹⁾。しかし高濃度のツベルクリンの注射によつて潰瘍を作る人々が出現したことや Mariette と Fenger らが、高濃度のツ反は false positive reactions をたくさん作るという証拠を出し、その原因は、結核菌以外の他のミコバクテリア感染との cross reaction であろうと述べた²⁰⁾。

一方、1930年代まで OT が用いられていたが、Lot 差によつて品質が異なることなどからツ反溶液の標準化の必要が生じ、最初の精製ツベルクリン(MA-100)が Masucci と McAlpine によつて作られた²¹⁾。その後1941年 Seibert と Glenn らがヒト型結核菌から大量のツベルクリンを精製し PPD-S (Standard of purified protein derivative of mammalian tuberculin) と名付けた²²⁾。PPD がツ反の標準液となつてからもいくつかの問題が出てきた。

一つは OT の時と同様に false positive reaction のあること²³⁾、即ち胸部X線で肺に石灰化巣のある人々の中でもほぼ等しい比率でツ反陽性者と陰性者のあることが報告され²⁴⁾²⁵⁾、Lumsden ら²⁶⁾はツ反は結核診断に無価値であると主張した。そこで1938年アメリカの Hagers town において肺野の石灰化とツ反感受性に関する会議が開かれ、ヒトにおけるツ反の意味は家畜ですでに認められていたごとく、結核菌感染を意味すると同時に、結核菌以外のミコバクテリアとの交差反応の可能性のあることが認識され始めた。

ここに至つてツ反の sensitivity と specificity とが最大の関心事となり、1941年 Furcolow らによつて0.0001 mg の PPD(5TU) が最もよい dose であることが示された²⁷⁾。1943年には Palmer らは0.0001 mg(5TU) の PPD-S が最適で、ツ反陰性者には0.005 mg(250TU) でテストすると、false positive がふえることを発表した²⁸⁾。一方、1940年代後半から1950年代にかけて世界の各地から非定型抗酸菌の分離が報告され始めた²⁹⁾。PPD-S、PPD-B(*M. intracellulare*)、PPD-G(*M. scrofulaceum*)などを皮内テスト抗原として用いたツ反がアメリカで行なわれた結果、PPD-S の陽性者の分布と PPD-B、PPD-G などの陽性者との分布は非常に異なつていること、PPD-S、PPD-G、PPD-Y(*M. kansasii*)との間には交差反応が見られることなどが判明した³⁰⁾³¹⁾。これらの研究から、PPD-S、PPD-B、PPD-G によつてツ反テストをすることは疫学的研究には大変有用であることが判明したが、cross-reaction のあることから、個々の人のツ反の sensitivity、specificity を決めるのにはほとんど役立つことが判明した。

日本でのツ反検査法に関しては、野辺地の報告があり³²⁾、2,000倍 OT 0.1 ml の皮内テスト48時間後の発赤の計測によつて、二峰性の頻度分布曲線のあることを発表した。2~3 mm を中心とするピーク(対照者)と、15 mm を中心とするピーク(結核感染者)とである。これによつて4 mm 以下の発赤者を陰性、5~9 mm を疑陽性、10 mm 以上を陽性とした。この成績は PPD-S 5TU を用い、硬結で判定する欧米の成績とはほぼ一致していた。

B. ツ反 (Mantoux test) とその臨床的意義

わが国では old tuberculin (OT) にかわつて PPD-S が昭和42年から使用され始めた。判定は上記のものをそのまま利用出来る^{33,34)}。(手技と判定については略する) 結核患者の場合には false negative reactions が問題となる。一般には結核の既感染者の90%はツ反陽性であるが、残りの10%前後は以下の少なくとも8つの理由で陰性のことがある³⁵⁾。

- (1) 結核感染後2~10週
- (2) アネルギー(重症の結核または全身の重篤な疾患)
- (3) 一過性の抑制(急性発熱, 急性皮疹, 例えば measles, chicken pox, small pox, poliomyelitis 等の vaccination)
- (4) ホジキン病のような lymphoreticular malignancies
- (5) サルコイドーシス
- (6) 副腎皮質ステロイド治療
- (7) 免疫抑制剤投与
- (8) 高齢者, 尿毒症, 低栄養状態, 癌転移患者

上記の人が結核に罹患しても false negative となることがある³⁵⁾。

また、結核菌感染によつてツ反が陽転しても中には1~2年後に減弱し陰転化することがある。この場合、数日後に再テストをするとツ反が陽転することがあり、この現象を booster phenomenon^{36,37)}と呼んでいる。これは免疫学的記憶細胞(memory cell)の呼び戻し効果とも考えられる(anamnestic reaction)。従つて初回陰性で次のテスト(1週後)でも陰性であれば非感染者と考えられる。

ツ反に関してもう一つ問題となる点は、BCG 陽転と自然感染による陽転とをどのようにして鑑別するかという点である。本質的にはよい鑑別法はないとされている。

ツ反を臨床に应用する場合、二つの大きな目的がある。

一つは、初期の目的である結核感染者と未感染者の判別と、発病の危険の多い者のスクリーニングテストである。そしてツ反に関する主要な問題は前述した。その議論の中で次の点が省かれていた。すなわち、1個体において結核に感染し、発病し、そして治癒していく過程でツ反がどのように変動するか³⁸⁾という点と、結核が再燃

した場合ツ反はどのように変化するかという点、そしてもう一つは結核菌感染量との、また結核病巣の広がりとの関係がどのようになっているかという点について検討が加えられている^{39,40)}。ツ反を結核菌菌体成分(PPD, TAP, ペプチドグリカン等)に対する細胞性免疫反応であると理解すると、基本的には抗原の量とその生体内での存在期間によつて反応性が規定されていると考えられる。しかし今日の免疫学の知識からすると抗原の量の問題のみでは片付かず、宿主側の免疫応答遺伝子の存在様式も当然考慮されねばならない⁴¹⁾。かくして、結核病巣の広がり発症・進展(結核菌体成分の広がり)、と免疫応答遺伝子の解析、ツ反、リンパ球幼若化反応等を有機的に結びつけた研究が今後に残された課題の一つといえる。

さて、もう一つのツ反の応用は、これを細胞性免疫の指標として用いることである。これに類似した検査として DNCB テストや試験管内リンパ球幼若化反応がある。わが国ではツ反陽性者が多いことにかんがみ、ツ反応の方が簡便である。これを利用して、担癌体、放射線照射患者、抗癌剤使用患者、ステロイド使用患者、免疫抑制剤使用患者の細胞性免疫の機能状態の指標とすることができる。

III. 免疫学的生化学的診断法(喀痰中結核菌体成分の同定を含む)

ツ反が結核の免疫学的診断法として確固たる地歩を占めているのに反して、血清学的診断法はいまだ広く実用化され、確立されるに至っていない。代表的なものとして、1948年の Middlebrook-Dubos test (MD テスト: 赤血球凝集反応⁴²⁾)とカオリン凝集反応とがある。前者は old tuberculin (OT) をヒトのO型、またはニワトリの赤血球に吸着させたものを抗原(多糖体 Arabino-furanoside)とし、後者は菌体成分中の磷脂質抗原をカオリンに吸着させ、各々患者血清中の各抗原に対する抗体の有無を調べる方法である⁴³⁾。その他にもたくさんの方法が報告されたが、WaxD 凝集反応(抗原はアラビノマンナンとアラビノガラクトン)もそのうちの一つである⁴⁴⁾。

一方寒天ゲル内拡散(沈降)反応(Ouchterlony 法)⁴⁵⁾も開発され結核診断に応用された。しかし、これは結核の診断の目的よりも結核菌、抗酸菌の抗原分析の手段としてむしろ用いられてきた。

かくして、血清学的手法によつて結核菌に特異的な抗体の同定を試み、ひいては結核の重症度活動性との関係を見つめるための検査がたくさん開発され、試みられてきた。しかし抗原の調製がはん雑であること、抗原の標準化が困難なこと、更に抗原の不安定さに加えて、非特異反応が強いこと、更に MD テスト、カオリン凝集反

応にしてもこれらの免疫学的手技そのものにつきまとう共通の信頼度に欠けるなどの問題から、これらの血清診断法によつて結核の臨床的活動性 (activity status) を決めることは困難であつた。

一方結核菌の同定法である塗抹培養、更に耐性検査は結核診断治療のかなめではあるが、培養は低開発地域などで多数例にそのまま用いるには高価であること、また time consuming であることなどの理由から、多数の検体を迅速に処理でき、高感度にして特異性の高いもの、更に修練をそれ程必要としない検査法の出現が待たれている。

これらの中でいくつかのものをとりあげると、radio immuno assay (RIA), enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) を利用した方法がある。

Straus⁴⁶⁾は *M. tuberculosis* の培養ろ液中に存在する菌体成分由来の分泌蛋白 (tuberculo protein, PPD-CT68) を特異的に同定する RIA を開発し、抗結核剤の判定にも応用できる可能性を示した。この RIA によると、喀痰培養陽性例では 100% に検出可能で、培養日数も 4 日から 28 日で全例陽性になるので診断的意義は大とされる。

Winters⁴⁷⁾も RIA による診断法を開発し、ツ反陰性健康人と比べると活動性結核患者では有意に、結核菌菌体成分に対する IgG 抗体が検出可能であつた。しかし活動性、非活動性の結核の区別ができなかつた上に、ツ反陽性健康者のかなりの者にも陽性となつたことから、血清診断法のみによる結核診断の限界が示された。

以上の方法と異なり、結核患者の喀痰ないしその培養上清を薄層クロマトとガスマスを用いて処理することによつて、結核菌特有の tuberculostearic acid を定量し、喀痰培養 5 日目以内という早期に同定という報告がある。しかし、非定型抗酸菌や *Nocardia* でも陽性になるので今後の問題である⁴⁸⁾。

かくして、結核の活動性を最も敏感に反映するものとして、血清中、体液中に結核菌体成分または抗原を定量的に証明できる方法が開発されれば大変有用な手段となることが予測される⁴⁶⁻⁴⁸⁾。

血清学的診断の他に、末梢血のリンパ球や胸水中のリンパ球を用いたリンパ球幼若化反応 [Lymphocyte transformation assay (LT)] が結核診断の一助に用いられている。ツ反陽性者と PPD に対する LT 反応陽性者との間に強い相関関係が得られている。特に①ツ反陰性結核患者でも高率に LT 反応が陽性となること、②小児期に技術的にツ反応がやり難い時、および③小児期のツベルクリンアレルギーの時期にはこの LT 反応の陽性率が高いことなどから、LT の結核診断的意義が強調されている⁴¹⁾。

以上のほか、結核症の病勢診断について、X線上微小

病巣例でもまた一見陳旧性と考えられる像でも、その一部に activity の存在を検出できるような高感度の簡便な検査法が望まれる。肉芽腫性疾患の一つであるサ症では、最近血清 ACE がそのような示標として取り上げられている。私達は各種の肉芽腫性肺疾患および他の腎、肝、脾などの障害患者について、血清 ACE, Lysozyme (LZ), β -glucuronidase を同時測定して、それらの disease activity 評価における有用性と、他臓器障害による影響を検討した。結核では ACE は粟粒結核以外で低く、LZ は腎障害の影響は受けるが通常高値を示し、治療と共に経時的に低下し、上記の目的に有用と考えられる成績を得ており⁴⁹⁾、更に他の呼吸器感染症における変動を検討することにより、その評価の条件が明らかになると考えられる。

IV. X 線診断

少なくとも昭和30年代前半までは、わが国における呼吸器疾患の90%以上は肺結核症であつたと思われる。そしてその時代のX線像解析の基礎には、また欧米の解析の基礎²⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾にも肺結核症の発生進展様式とその機序があつた。また私達が呼吸器病学を学び、その後出現した多くの他疾患についても理解を深めることができた基本には、それが核をなしてきた⁶⁾⁵²⁾。従つて、胸部X線像の解析の第一には結核症の十分な理解が必要であると思われる。しかし、また昭和30年代後半より私達の目の前に現われた疾患数は増加し、いまやその数は百以上に達している。かつて、呼吸器病診断問題のトップにあつた肺結核症はすでにトップの座を肺癌を始めとする他の疾患に明け渡している。従つて肺結核症のX線診断の基本についても、多くの他の呼吸器疾患を含めた中において検討されるべきであろう。

A. X線診断上の基本

本来、X線像の表現は基本型 pattern と病変分布 distribution から成り立っている。基本型は疾患における病的組織反応の差に基づくもので、その結果としての病変の概観と病変の主座から成り立っている⁵³⁾。基本型の附加的像 (general sign という表現もみられる) として、二次的変化や time factor の入ったもの、すなわち病変の新旧ないし disease activity に基づくものがある⁵⁰⁾。

基本型の主座として細胞浸潤が肺腔内主体か肺胞壁 (間質) 主体かを決定するのは、病変に関与する細胞が遊走性の高い好中球、好酸球か、遊走性の低いリンパ球かによつて定まる⁵⁴⁾。他方、病変の概観・形としては、病変の主座がいつれにあるにせよ、その概観が nodular となるのは、単球系細胞の集簇すなわち肉芽腫と腫瘍性ということになり、このような関与する細胞の差を考えると質的差異すなわち病因的診断の基本が存在する (このことは喀痰ないし broncho-alveolar lavage 中

の細胞構成をみることにより確認される)。

病変の新旧ないし disease activity に関する診断は、exsudative が active, fibrous が inactive を示すとされるが、X線像の経過なしには本来は困難と考えられ⁵⁰⁾、従つてこの問題はX線像以外の他の方法や新しい方法(前述)も加えることが必要と思われる。

肺結核X線分類として、わが国では従来三分類⁶⁾があるが、学研・学会分類の基本は病変の新旧ないし disease activity と広がりがあり、岡一 Rehberg 分類は免疫生物学的組織反応の差による pattern に基本をおくと考えられる。欧米の最近の肺結核X線像解析も後者と同様の分類を述べており、他疾患との鑑別(後述)においても有用であり、最近増加している非定型像(後述)を加えて再検討されれば、その有用性が明らかになるであろう。

B. 肺結核 X 線像の variety とその理解のための基本

結核症は本来肉芽腫性病変の一つで、従つて初期像は acinar pattern であるが、正常組織反応例では早晚 nodular pattern に変化していく。従つて最も基本的な pattern は acino-nodose 像となる。そして二次的な附加的サインとして空洞化のみられることがある。この空洞形成には、ツ反に代表される hypersensitivity と白血球の水解酵素との役割がある⁵⁵⁻⁵⁷⁾。

次に、初感染結核症と二次結核症との形態的表現の差は、後者では結核アレルギー・免疫の成立に伴い組織反応が感染を限局化し、病変を惹起している結核菌を破壊する方向に向いているという⁵⁰⁾⁵⁶⁾点があるが、空洞形成を来し易い。

以上のような免疫生物学的なまた組織反応上の差異に基づき、初感染結核症では肺およびリンパ節罹患があり、肺実質反応は典型的には air space (acinar) consolidation であるが、結核腫像 (nodule) も含まれる。空洞形成は数パーセントと稀であつて、ただ比較的新しく結核症が社会に広がってきた場合には、その頻度は高くなる。(初感染結核症における空洞化の稀であることが、初感染結核の経過としての自然治癒傾向を示す)。他の肺病変として、リンパ節腫大ないし気管支内変化の結果としての無気肺がある。肺実質およびリンパ節病巣は time factor が加わつて石灰化(肺内15~25%、リンパ節30~50%)の像を呈する⁶⁾⁵⁰⁾。

以上の病変の分布は全体として下葉よりやや上葉に多く、無気肺は上葉前区と中葉内側区に多い⁶⁾⁵⁰⁾。

これらの外に、気道の病変として、気管支粘膜の潰瘍、結核性肉芽およびリンパ節の気管支内破入がある。また胸膜炎があるが、これは小児より成人発症の場合に多い⁶⁾⁵⁰⁾。

二次 (postprimary, reactivation) 結核症においては、マクロファージを中心とする生体反応が病変を限局化し、結核菌の蔓延を防ぐ方向に向いているが、空洞化を来た

し易く、それは bronchogenic spread の形で進展する基をなすことになる。その exudative phase では初感染結核より多くの顆粒球の浸潤があり、そのような反応が tuberculo-protein に対する sensitivity によつて乾酪壊死からその液化・空洞形成に至る像を来たすと考えられる⁵⁵⁻⁵⁷⁾。乾酪壊死の像が中心となる結核結節 nodular pattern は二次結核症の代表像であるが、fulminating の状態では浸出性病変が優位で、その像は急性結核性肺炎であり、融解壊死物の気道への散布の結果である⁶⁾⁵⁰⁾。

以上の病理学的変化のX線パターンは、限局性浸出性と限局性増殖型とに分けられるが、前者は斑状ないしその融合型の air space (acinar) consolidation であり、後者はより境界鮮明になつた像で nodular pattern であり、その中には結核腫も含まれることになるが、その辺縁の形が不正形のこともみられる。これらは葉門結合像 drainage marking を伴うことが多く、肺門部のパターンとしてリンパ節腫大は通常認められない⁶⁾⁵⁰⁾。

time factor が加わつた附加的像として、空洞形成、それからの経気管支性進展としての multiple acinar あるいは acino-nodose 像 (satellite lesion) があり、結核に pathognomonic である⁶⁾⁵⁰⁾。病変の陳旧化に伴い、無気肺化とその中の気管支拡張像があり、他方病巣周囲の bulla 形成がある。その他 INH 大量や RFP 治療中に Satellite 像出現をみる例がある⁷²⁾。

病変分布としては、これら二次結核病巣の初発巣は極めて特異的であるが、その要因として肺胞内酸素分圧は肺尖において最も高く、下葉下部で最も低く、それが結核菌発育に促進的に働くことが考えられている⁵⁶⁾⁵⁸⁾。

これら肺尖初発巣にはしばしば乾酪性閉塞性気管支炎 (X線上 mucusplug 類似像で、また内視鏡的にも検出し難い) が存在し、微量排菌源となり得る⁶⁾⁵¹⁾。また、ぶどう膜炎を主症状としてサ症との鑑別のために呼吸器科を受診する患者において、ツ反強陽性および血清酵素の特徴像(前述)⁴⁹⁾と共にこの所見がかなりの頻度に認められることから、この所見の読影の重要性が考えられる。

粟粒結核像すなわち diffuse nodular pattern の出現には、菌の播種から6週以上を要するとされていること、また初感染結核では結核菌が血行性播種を来たすと考えられるけれども、胸部X線上もまた他臓器罹患の証左も乏しいのは、菌数が少ないためと考えられていることなどに特に注意を払うべきと思われる⁵⁰⁾。

C. 非定型像とくに老人結核について

以上のような肺結核症のX線パターンは初感染結核と二次結核との間において基本的な差異があり、それは生体の免疫生物学的反応ないし組織反応が異なるためとされるが、そのような反応が atypical な場合には異なるX線パターンを呈することが考えられる。

結核患者の高齢化あるいは高齢者の結核発病において、

高齢が二次結核像をいかに modify するかという問題⁵⁶⁾があり、また steroid 使用などによる compromised host における変貌がある。

老年者における初回発病の病像は、二次結核症の胸部X線像の特徴が明らかでなく、(特に nodular pattern 像が明らかでなく空洞形成も乏しく)、喀痰中菌陽性所見を認めることが少なく、ツ反の減弱傾向がみられる⁵⁹⁾。そのように本症診断の screening になる3つの臨床像が典型的でなく、所見陰性が少なくないため診断困難例が多い傾向であり、その要因はツ反の減弱に代表される生体の免疫生物学的反応の弱反応状態と考えられる。そしてそれは我々の検索では、Tリンパ球の機能(たとえば PHA による芽球化反応)の加齢による低下傾向と相関すると考えられた⁵⁹⁾。

以上のような診断困難例に対する対応として、適当な検索対象物の気道からあるいは肝や骨髄からの採取と、その蛍光顕微鏡による検索があげられているが⁶⁰⁾、さらに前項に述べたような tuberculostearic acid などの検出も有意義と考えられる⁴⁸⁾。

steroid 長期使用例では、更に免疫生物学的反応の無反応化が考えられ⁵⁶⁾、acinar 像のみで、その空洞化は薄壁にみえることもあり。また血行性結核は必ずしも disseminated nodular 像でなく、単なる groundglass 様の reticular 像のこともある。喀痰中には菌塗抹著明陽性で、剖検肺では(老人結核では病巣部に少数の菌しか検出されないのに反し)、病巣部のマクロファージ内外に多数の菌が検出される。

D. 鑑別診断

以上のようにパターン認識と病変分布に基づく肺結核X線像の特徴をあげたが、結核症の3つのパターン上の病型別に鑑別診断を考えると、

初感染結核は肺門リンパ節腫大パターンと考えられ、リンパ節腫大に小葉～大葉にいたる acinar consolidation を伴うのが典型像であるが、さらに気管支病変も合併することがある。これらが complex を成さずどちらかのみが manifest である場合もみられる。同様のパターンを示すものとして、サ症とくに acinar sarcoidosis⁶¹⁾⁶²⁾、塵肺ないしその類縁疾患⁷³⁾、肺癌、リンパ節腫、胸腺腫などが上げられる。

粟粒結核は disseminated nodular pattern を呈するものとして、発熱例では溶血性連鎖球菌、ぶどう球菌およびマイコプラズマによる小葉性肺炎が唯一の重要な鑑別診断による¹⁰⁾。その他、塵肺、サ症、外因性アレルギー性肺炎など肉芽腫性疾患、転移性肺癌などが上げられる。これらのびまん性肺炎疾患の像を呈するものの鑑別には、パターンの外に病変分布の検討も有用である⁵³⁾。

成人型二次結核像を胸部X線像のみより診断することは稀に可能と考える記載もみられる¹⁰⁾。パターンとして

斑状ないし小葉大の acinar consolidation あるいは結核腫としての nodule 型があり、それぞれに二次的变化として空洞化の有無、周囲の線維化、プラ形成があり、また satellite lesion の存在とその acino-nodose 像は特異的とされる⁵⁰⁾。

同じパターンを呈するものとして、細菌性ないしマイコプラズマ肺炎、肺真菌症、肺癌、肺寄生虫症、肺梗塞などがある。結核の診断に有用な所見は、上記の外に内部の石灰化(附加的 sign)、病変好発部位(病変分布の特異性)、両側性、経過上の数週以上の不変状態が上げられているが¹⁰⁾、本邦ではさらに陰影辺縁部 margin の形状につき精細な観察が行なわれていて⁶³⁾⁷⁴⁾、X線像のみでも確診を下せることが少なくない。

V. 内視鏡検査と生検

従来、粟粒結核の診断には、肝生検や骨髄生検が行なわれてきたが⁶⁴⁾、最近肺結核および粟粒結核に対して、気管支鏡・経気管支肺生検(TBLB)の有用性が報告されている⁶⁵⁾。

胸部X線写真で肺結核あるいは血行性肺結核が疑われるが、喀痰および胃液の塗抹検査で抗酸菌陰性の症例に対して、気管支ファイバースコープを用い、TBLB、気管支擦過(brushing)、気管支洗滌(washing)を施行し、肺結核診断上の有用性についての内外2つの報告がなされている。これらの検査により全症例中50%以上で、また粟粒結核では90%以上で早期診断が可能であった。結核菌の確認並びに薬剤感受性試験を施行し得た症例は、気管支鏡検査を施行しない場合には42例中9例であったが、本検査施行により32例に増加した。また気胸が1例みられただけで、大量出血、肺炎などの合併症は認められず、気管支鏡検査が肺結核特に粟粒結核の診断上極めて有用であると報告している。TBLB、brushing、washing の各々の陽性率を比較すると、TBLBの陽性率が最も高く、washing、brushing の順に低くなっている⁶⁶⁾⁶⁷⁾。これは鉗子、ブラシの操作により病巣内の結核菌が気管支内に流出するためと考えられる。

更に気管支鏡検査施行前には、喀痰塗抹陰性であったものが、気管支鏡施行後に陽性となる例がみられ、気管支鏡検査後の喀痰検査も無視してはならない。

TBLB に比し、washing、brushing の陽性率が低い理由の一つとして、局麻剤による結核菌発育阻害作用が考えられる⁶⁸⁾。局麻剤の種類により、その結核菌発育阻害作用に強弱があることも報告されている⁶⁹⁾。このことより、局麻剤の選択(わが国ではほとんどキシロカインを使用)、および使用量を最小限にとどめることに注意し、brushing、washing の陽性率を高める努力が必要である。

TBLB に関しては、病巣から確実に生検するためにはX線透視下での施行が望ましく、また生検材料として満

足する十分な個数を採取する必要がある⁷⁰⁾。

現在肺結核の好発部位の一つである右 B₁ の TBLB が一番困難であり、今後、気管支鏡および鉗子の改良が待たれる。

胸膜生検については、最終的に結核性と診断された患者における胸膜針生検では、乾酪化の有無は別としてその65%以上に肉芽腫変化が認められ、その率は生検回数を重ねるにつれ上昇する。また結核性胸膜炎患者において、充分量(1 l)の胸水と、胸膜生検で得られた組織を培養すると、その陽性率は90%を越える⁷¹⁾。

おわりに

症状・症候の項で述べたように、結核はその臨床所見の幅の広い疾患であり、従つてその病態を理解し、迅速に早期の診断を行なうことの容易でないことは、最近の数年内に publish された欧米の textbook の全てが指摘するところである。わが国においても特に結核症が呼吸器疾患の90%以上を占めていた時代には、結核の診断はその正しさを証される確率が高かつたことになるが、呼吸器疾患数が100を越える1980年代においては診断困難な例に遭遇することが少なくない。特に空洞形成を来たした典型例を除くと診断上の screening にあたるX線像、ツ反、喀痰または胃液検査において有意の所見が得られないことが多く、老人結核や他のびまん性肺疾患に合併した場合などもその広がりが広範であつても screening の成績は全て特異的でないことが多い。このような近年における問題に対して、呼吸器疾患の一番の基礎になつた本疾患診断・研究の歴史をツベルクリン反応を中心として、ふり返るとともに、X線像をそのパターンや病変分布に基づく解析を行ない、さらに生検、免疫学的または生化学的研究、血清酵素測定の有効性などの現状につき検討した。これらを通して結核症の診断や disease activity 診断の早期にして鋭敏な方法確立に明るい展望がみられる。

なお、結核症診断上重要な結核菌検査と呼吸機能検査については、本誌の他の号に詳細な総説があり、また予定されているので、一部の記述を除き略した。

(研究協力者：池田東吾、大串修、樋口和行、石橋正義、広瀬宣之)

文 献

- 1) Bates, J. H.: Diagnosis of tuberculosis, Chest, 76: 757, 1979.
- 2) Aschoff, L.: Lectures on pathology, New York, Hieber: pp. 53~57, 1924.
- 3) Ziskind, M. M. et al.: Recognition of distinctive radiologic patterns in diffuse pulmonary disease, Arch Intern Med, 114: 108, 1964.
- 4) Glassroth, J. et al.: Medical Progress, Tuberculosis in the 1980s, New Engl J Med, 302: 1441, 1980.
- 5) McClement, J. H. and Christianson, L. C.: Pulmonary diseases and disorders ed. by Fishman, A. P., McGraw-Hill, pp. 1288~1304, 1980.
- 6) 貝田勝美他：肺結核症の発生と進展(現代内科学大系, 呼吸器疾患IIa), 中山書店, pp. 4~189, 1960.
- 7) Zack, M. B. et al.: Glucose intolerance in pulmonary tuberculosis, Am Rev Resp Dis, 108: 1164, 1973.
- 8) Lundin, A. P. et al.: Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis, Am J Med, 67: 59, 1979.
- 9) Pradhan, R. P. et al.: Tuberculosis in dialyzed patients, JAMA, 229: 798, 1974.
- 10) Crofton, J. and Douglas, A.: Respiratory diseases, Blackwell, pp. 248~280, 1981 より引用.
- 11) 岩崎龍郎：明治20年代以降のわが国の結核予防, 診断, 治療の諸問題に関する史的展望(その1), 結核, 57: 357, 1982.
- 12) 岩崎龍郎：同上(その2), 結核, 57: 399, 1982.
- 13) Myers, J. A.: Man's greatest victory over tuberculosis. Springfield III C. C. Thomas(ed.), 1940.
- 14) Marshall, C. J.: Progress in controlling bovine tuberculosis, J Am Vet Med Assoc, 80: 625, 1932.
- 15) Pearson, L.: Tuberculin as a diagnostic agent, Med News, 60: 358, 1892.
- 16) Crawford, A. B.: Tuberculin sensitization in guinea pigs caused by various acid-fast organisms, J Am Vet Med Assoc, 69: 579, 1926.
- 17) Crawford, A. B.: A sensitization method of differentiating avian from mammalian tubercle bacilli, Am Rev Tuberc, 15: 111, 1927.
- 18) Seibert, F. B. and Morleg, N.: The relationship of the tuberculin proteins of different acid-fast bacilli to sensitization as indicated by their reactivity in sensitized animals, J Immunol, 24: 149, 1933.
- 19) V. Pirquet: Der diagnostische Wert der kutanen Tuberkulinreaktion bei der Tuberculose des kindesalters auf Grund von 100 Sektionen, Wien Klin Wschrift, 38: 1123, 1907.
- 20) Mariette, E. S. and Fenger, E. P. K.: The present status of the skin reaction in tuberculous and non-tuberculous subjects, Am Rev Tuberc, 25: 357, 1932.
- 21) Masucci, P. and McAlpine, K. L.: Biochemical studies of bacterial derivatives. X. Preparation of human tubercle bacillus protein, MA-100. Proc Soc Exp Biol Med, 27: 661, 1930.
- 22) Seibert, F. B. and Glenn, J. T.: Tuberculin purified protein derivative: preparation and analyses of a large quantity for standard, Am Rev Tuberc, 44: 9, 1941.
- 23) McCarter, J. et al.: A comparison of intracutaneous reactions in man to the purified protein derivatives of several species of acid-fast bacteria, Am J Med Sci, 195: 479, 1938.
- 24) McPhedran, F. M. and Opie, E. L.: The spread of tuberculosis in families, Am J Hyg, 22: 565,

- 1935.
- 25) Nelson, W. E. et al.: The intracutaneous tuberculin reaction associated with calcified intrathoracic lesions, *Am Rev Tuberc*, 37 : 311, 1938.
 - 26) Lumsden, L. L. et al.: Questionable value of skin testing as a means of establishing an epidemiological index of tuberculous infection, *Am J Public Health*, 29 : 25, 1939.
 - 27) Fulcolow, M. L. et al.: Quantitative studies of the tuberculin reaction I. Titration of tuberculin sensitivity and its relation to tuberculous infection, *Public Health Rep*, 56 : 1082, 1941.
 - 28) Palmer, C. E.: Nontuberculous calcification and sensitivity to histioplasm, *Public Health Rep*, 60 : 513, 1945.
 - 29) Runyon, E. M.: Anonymous mycobacteria in pulmonary disease, *Med Clin North Am*, 43 : 273, 1959.
 - 30) Edwards, L. B. et al.: An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B and histioplasm in the United States, *Am Rev Resp Dis*, 99 : 1, 1969.
 - 31) Edwards, L. B. et al.: Identification of tuberculous infected, *Am Rev Resp Dis*, 108 : 1334, 1973.
 - 32) 野辺地慶三他: ツベルクリン反応検査方法について, *結核*, 18 : 1174, 1940.
 - 33) Hyde, L.: Clinical significance of the tuberculin skin test, *Am Rev Resp Dis*, 105 : 453, 1972.
 - 34) American Thoracic Society: Preventive therapy of tuberculous infection, *Am Rev Resp Dis*, 110 : 371, 1974.
 - 35) Rooney, J. J. et al.: Further observations on tuberculin reaction in active tuberculosis, *Am J Med*, 60 : 517, 1976.
 - 36) Valenti, W. M. et al.: Absence of the booster phenomenon in serial tuberculin skin testing, *Am Rev Resp Dis*, 125 : 323, 1982.
 - 37) Bass, J. B. and Serio, R. A.: The use of repeat skin tests to eliminate the booster phenomenon in serial tuberculin testing, *Am Rev Resp Dis*, 123 : 394, 1981.
 - 38) Tuberculous Program U. S. Public Health Service.: Experimental studies of vaccination, allergy and immunity in tuberculosis VII. Effect of varying the time interval between vaccination and challenge, *Am J Hyg*, 65 : 248, 1957.
 - 39) Lurie, M. B.: Studies on the mechanism of immunity in tuberculosis. The fate of tubercle bacilli ingested by mononuclear phagocytes derived from normal and immunized animals, *J Exp Med*, 97 : 235, 1953.
 - 40) Youmans, G. P.: Relation between delayed hypersensitivity and immunity in tuberculosis, *Am Rev Resp Dis*, 111 : 109, 1975.
 - 41) 徳永 徹: 結核の免疫学, *結核*, 57 : 455, 1982.
 - 42) Middlebrook, G. and Dubos, R. T.: Specific serum agglutination of erythrocytes sensitized with extracts of tubercle bacilli, *J Exp Med*, 88 : 521, 1948.
 - 43) Takahashi, Y.: Specific serum agglutination of Kaolin particles sensitized with tubercle phosphate and its clinical evaluation as a sero-diagnostic test for tuberculosis, *Am Rev Resp Dis*, 85 : 708, 1962.
 - 44) Tanaka, A. et al.: Antigenicity of Wax D, a peptidoglycolipid of *M. tuberculosis*, III., Preliminary report on the clinical evaluation of Wax D agglutination as a sero-diagnostic test for pulmonary tuberculosis, *Int Arch Allergy*, 32 : 349, 1967.
 - 45) Ouchterlony, O.: *Acta Path et Microbiol Scand*, 25 : 186, 1948.
 - 46) Straus, E. et al.: Clinical application of the radioimmunoassay of secretory tuberculo-protein, *Pro NAS*, 78 : 3214, 1981.
 - 47) Winters, W. D. and Cox, R. A.: Serodiagnosis of tuberculosis by radioimmunoassay, *Am Rev Resp Dis*, 124 : 582, 1981.
 - 48) Odham, G. et al.: Demonstration of tuberculostearic acid in sputum from patients with pulmonary tuberculosis by selected ion monitoring, *J Clin Inv*, 63 : 813, 1979.
 - 49) 重松信昭他: 肉芽腫性疾患の鑑別診断および disease activity 評価における ACE, Lysozyme, β -glucuronidase 同時測定の意味, 第2回サルコイドーシス研究会, 1982.
 - 50) Fraser, R. G. and Paré, J. A.: Diagnosis of diseases of the chest, W. B. Saunders, pp. 342, 732, 1977.
 - 51) Heinzman, E. R.: *The Lung*, Mosby Co, pp. 37, 1973.
 - 52) 田中健蔵: 結核病巣の治癒と進展に関する病理学的考察, 臨床と研究, 32 : 959, 1955.
 - 53) 重松信昭他: 肺線維症の胸部X線所見, 現代医療, 8 : 119, 1976.
 - 54) Murray, J. F.: Diffuse infiltrative diseases of the lung, Harrison's Principles of internal medicine, McGraw-Hill, pp. 1241, 1980.
 - 55) Dannenberg, A. M., Jr. and Sugimoto, M.: Liquefaction of Caseous Foci in Tuberculosis, *Am Rev Resp Dis*, 113 : 257, 1976.
 - 56) 岩井和郎: 結核の病理学的研究とその展望, *結核*, 57 : 507, 1982.
 - 57) Yamamura, Y. et al.: Prevention of tuberculosis cavity formation by desensitization with tuberculin-active peptide, *Am Rev Resp Dis*, 109 : 594, 1974.
 - 58) Stead, W. W.: Pathogenesis of a First Episode of Chronic Pulmonary Tuberculosis in Man, *Am Rev Resp Dis*, 95 : 729, 1967.
 - 59) 宮崎信義他: 老人結核の臨床病理学的ならびに臨床免疫学的検討, *結核: 投稿中*.
 - 60) Williams, D. M. et al.: Pulmonary infection in the compromised host Part II, *Am Rev Resp Dis*, 114 : 593, 1976.
 - 61) Shigematsu, N. et al.: Clinicopathologic characteristics of pulmonary acinar sarcoidosis, *Chest*, 73 : 186, 1978.
 - 62) 臺丸尚子他: 抗結核剤とくに RFP が血清 ACE の上昇を来し, ステロイドの作用を無効にしたと思われるサルコイドーシスの1例: 第2回サルコイドーシス研究会, 1982.
 - 63) 重松信昭他: 肺癌の診断, 臨床成人病, 3 : 341,

- 1973.
- 64) Berger, H. W. and Samortin, T. G.: Miliary tuberculosis, Diagnostic methods with emphasis on the chest roentgenogram, *Chest*, 58 : 586, 1970.
- 65) 北村 諭他: 粟粒結核の診断における経気管支肺生検の有用性について, *日胸*, 41 : 127, 1982.
- 66) 和穎房代他: 肺結核の診断における気管支鏡検査の有用性について, *結核*, 57 : 595, 1982.
- 67) Wallace, J. M. et al.: Bronchoscopy and transbronchial biopsy in evaluation of patients with suspected active tuberculosis, *Am J Med* 70 : 1189, 1981.
- 68) Erlich, H.: Bacteriologic studies and effects of anesthetic solutions on bronchial secretions during bronchoscopy, *Am Rev Resp Dis*, 84 : 414, 1961.
- 69) Conte, B. A. and Laferet, E. G.: The role of the topical anesthetic agent in modifying bacteriologic data obtained by bronchoscopy, *New Engl J Med*, 267 : 957, 1962.
- 70) 松葉健一他: 肺線維症と肺生検, *現代医療*, 13 : 1891, 1981.
- 71) Guenter, C. A. and Welch, M. H.: *Pulmonary Medicine*, Lippincott: pp. 390~428, 1982.
- 72) 貝田勝美他: 肺結核症の化学療法中に認められたレ線陰影増強の治療上の意義についての臨床的並びに病理学的研究, *治療*, 43 : 941, 1961.
- 73) Shigematsu, N. et al.: A granulomatous lung disease produced by titanium, 8th International conf. on sarcoidosis, *Alpha Omega* : 728, 1980.
- 74) 鈴木 明他: 肺癌のX線診断の進歩—特に小細胞未分化癌と腺癌のX線像について—, *診断と治療*, 65 : 1424, 1977.