

## 結核菌発見100周年記念総説

## 結核病学の展望

## 発病論（前篇）

青木正和

結核予防会結核研究所

受付 昭和 58 年 5 月 17 日

## I. はじめに

Kochの結核菌発見により結核症の病因は明らかとなったが、なぜ感染者の一部だけが発病するのか、感染後10年以上も経た人がなぜある時突然に発病するのか、慢性肺結核症の大部分はなぜ肺の上部から始まるのか等々、発病論についての疑問は結核菌発見から100年を経た今日でもなお解明されていない。発病論に関連する研究は極めて多く、しかも諸説紛々とし、これを総説的に述べることは筆者の能力を遙かに超えることである。事実と仮説をできる限り整理して、責を果たしたいと思う。

## II. 結核症発病論発展の概略

## 1. いわゆる旧説“Die alte Lehre”

結核病因論（1884年版）<sup>1)</sup>によればKochは結核の感染と発病を区別せず、接触者の多くが発病しないのは「感染」しないためと説明し、感染は気道の上皮細胞の剥脱や分泌物の貯溜など特定の条件がある場合にのみ成立し、感染すれば発病すると考えていたようである。Laennec（1819年）らの研究以来、極めて複雑多様な結核症の病理所見については、既にかなり明らかにされていたが、発病論の次の一步を進めるためには、様々な結核病変を全体像として理解するRankeの考え方<sup>2)</sup>（1917年）の出現と、感染の有無を臨床的に診断する方法、ツベルクリン反応の開発（1907年）を待たなければならなかったのである。

ただ残念なことは、1909年にHamburgerら<sup>3)</sup>がWienで行なった小児のツベルクリン陽性率は、5歳で52%、11～12歳で95%という高い率を示していたため、多くの小児が牛乳から結核感染を受けるといふBehringらの説と相俟って、「殆んどすべての人が小児期に結核感染を受けるといふ迷信が以後広く欧米で信ぜられ、今日にまで影響を残すことになったことである。

古くLaennecは既に、肺上葉が肺結核症の出発点であり、空洞はこの部に多いことを述べているが、初感染巣は肺尖部にあまりないことと、小児期感染説が一

緒になり、①殆んどすべての人が小児期に感染するが、大部分は成人になって発病する、②成人の慢性肺結核症は肺尖部の小病巣から始まり、肺の下の方へ前の方へと進展する、という、いわゆる旧説が完成した。これにより、感染と発病を分けて考え、結核症を一生の病気、全身の病気として統一的に考える考え方が確立したが、小児期感染説が長く信ぜられ、慢性肺結核症の始まりが肺尖の病巣か、鎖骨下の病巣かという、やや本質からはずれた問題に長い時間を費やすこととなった。

## 2. X線学的研究——いわゆる新説

1920年代に入るとX線写真による慢性肺結核症の初期像についての研究がドイツ学派によって進められ、Redeker, Assmann, Braeuningらによる新説となつてまとめられた。①旧説にいう肺尖病巣は治りやすく、進展するのは7～8%のみである、②肺結核は肺の前の方、下の方に慢性に進展するのではなく、段階的にシェーブを起こして進展する、③慢性肺結核症の最初の姿は、多くの場合、鎖骨下に出現する円形の滲出性の浸潤影である、というものである。成人になって健康肺野に突然に出現する“鎖骨下の早期浸潤”は、「内因性再感染」でも起こりうるだろうが、多くは「外來性再感染」によるものであると考えた人が多かった。

1928年5月にWildbadで開かれたドイツ結核病学会総会での新説あるいは旧説を支持する学者の間での白熱の議論は、討論だけでも47頁もの記録<sup>4)</sup>となって今も残されている。互いに主張をゆずらず、結論は出なかったが、臨床観察が重ねられるにつれて鎖骨下の早期浸潤が成人肺結核症の始まりであるという考え方が、臨床家の間に次第に浸透していった。早期浸潤が「内因性再燃」か「再感染」かについては両方の考え方があったが、AssmannやAshoffなど有力な学者が再感染説に比重を置いたため、「再感染発病学説」が主流を占めるようになった。

## 3. 初感染発病学説

1920年代になり、ツベルクリン反応検査の成績が世界各地で積み重ねられるに従い、必ずしも「人類ハ小

児期ニ結核感染ヲ経過スル」ものでないことが明らかにされ始めた<sup>5)</sup>。海軍々人にツ反応を行ない30~40%が未感染者であることを認めて、「海軍軍人に未感染者あり」とし、その後ツ反応を毎月繰り返して「海兵にツ反応陽転あり」と成人になってから結核に感染する例が少なくないことを確認し、更に特発性胸膜炎の大部分が結核感染後半年ないし1年に発病することを観察し、これが結核によるものであることを証明した小林の業績<sup>6)</sup>(1931年)は、緒方、岡らの病理解剖学的研究とともに、初感染発病学説の確立に極めて大きく寄与したのだった。

ツベルクリン反応で感染を確認し、その後X線で経過を追跡して発病時の病変を明らかにしたのは、MalmrosとHedvall<sup>7)</sup>(1938)を初めとする多くのスカンジナビア学派の人々である。Malmrosらはスウェーデンの大学生や看護婦にツ反応を行ない、X線で経過を追求して、①成人でも20~50%は未感染であり、成人になってから結核感染が起こることを確認し、②陽転者からの発病率は既陽性者の発病率より遙かに高いこと(12.6%:1.4%)を観察し、更に③慢性肺結核症に進展していく最初の病巣は肺尖の病巣でも、早期浸潤でもなく、鎖骨下から第II肋骨にかけてみられる斑状陰影で、MalmrosらはこれをSubprimär Initialherdと名付け、慢性肺結核症の初感染発病を初めて臨床的に証明した。

これより先1929年に、岡<sup>8)</sup>は我国では成人の初感染巣でも乾酪性のもが多く、ことに進展した肺結核剖検例でみられる初感染群は乾酪性であることが多いことに注目していた。これらの成績は1935年に「結核予防問題とその体系」として岡<sup>9)</sup>によって体系化され、初感染発病学説の体系が確立した。

その後初感染発病学説は、岩崎を初め多くの病理学者、あるいは熊谷、貝田、千葉ら多くの臨床・疫学者に強く支持され、我国では広く認められる発病学説となったのである。

#### 4. 既陽性発病と発病要因

我国では1950年代後半から、以前ふつうみられたような初感染に引き続いて発病してくる肺結核症は少なくなり、いわゆる「既陽性発病」が大部分を占めるようになった。ここで再び、感染後何年にもわたって安定していた病変が、なぜ後になって進展するのか、など、古くからの問題が新たな問題となって提起されてきた。

Kochも述べているように、感染源と接触してもあまり容易には感染しない。感染の成立に影響する要因は、感染菌量、接触状況などの外部因子が主なものである。ところが発病要因となると、感染から発病までの期間が長い場合、ここに多くの内部要因が作用しうる。結局、感染菌量や毒力などの菌側の要因の他に、免疫、体質、その他多くの内部要因が関与し、多要因が複雑

にからみあって発病してくると考えられる。これらの問題について広汎な総説を行なって当時までの考え方を整理したRich<sup>9)</sup>の業績は特筆に値しよう。

多くの要因が複雑にからみあっているので決定的な結論をうることはなかなか困難である。しかし、次のような点は確実になっているといえよう。

①近交系動物での研究や双生児での研究から、結核発病の要因として遺伝的要因を無視できないこと。

②若年層では感染後のツ反応が強い者ほどその後の発病率が高いこと。

③肥満者では発病率が低く、「やせ型」の人では発病率が約3倍高いこと。

④ある種の疾患、例えば糖尿病、塵肺症、肝硬変などは結核の発病を促すこと。

⑤ある種の薬剤、副腎皮質ホルモン、抗がん剤などは発病を促すこと。

この他、社会・経済的要因も現象的にみると極めて大きな影響を及ぼしているようである。ただ残念ながら、なぜ「やせ型」の人は発病しやすいのかなど、一歩踏み込むと、殆んど答が得られないのが実情である。

もちろん、発病要因として菌側の要因にも現在の知識から更に検討を加えることが必要であることはいうまでもない。再感染発病論も新たな視点から主張する説<sup>10)</sup>もみられるので検討を加えることが望まれよう。

結核菌が結核症の病因であることは論を待たないとしても、発病要因として菌側、宿主側の多くの要因が複雑に働いていることも事実であり、この要因の解明が現在の結核研究の重要な問題の一つであることは間違いないといえよう。

#### 5. 結核免疫学の進歩

最近、発病要因を更に物質的な実体にまで溯って解き明かす可能性が生れてきた。結核免疫学の著しい進歩がもたらしたものである。1945年、Chase<sup>11)</sup>が結核アレルギーを細胞成分によって受身移入させることができることを証明して以来、最近40年間の結核免疫学の進歩は目覚ましく、Richが彼の総説を書いた時に比べると、結核結節の病理発生論は遙かに具体的になり、ツベルクリン反応のメカニズムの解明などには目をみはるばかりである。

遺伝的要因や「やせ型」など、従来、現象的にしかとらえられなかったことも、例えば中村<sup>12)</sup>が「近交系マウスのBCGに対する応答性の差はサブプレッサーT細胞が出現して遅延型アレルギーの成立を抑制するためである」ことを示し、あるいは、三上<sup>13)</sup>が第58回結核病学会総会特別講演で「やせ型の人ではDNCB反応低下がみられることが多い」と述べているように、免疫機構から実体的に解明される可能性がでてきているといえよう。今後大いに期待が持たれる分野である。

### III. 結核症の感染・発病の自然史

#### 1. 感染者からの発病率

さて、論をすすめるにあたり、まず、感染者の何%が発病するかを確認しておきたいと思う。しかし、この間に対する答は、①ツベルクリン反応を何ヶ月ごとに繰り返して陽転を確認したか、陽転の診断基準をどう設定したか、②発病とは何か（肺結核症だけを考えるか、肛門リンパ節腫脹、胸膜炎、あるいは結核性紅斑なども含めるか）、③診断基準をどう決めるか、とくにX線診断の個人差をどうして克服するか、④感染後、何ヶ月おきにどんな方法で追跡するか、⑤追跡の期間は何年間かなどによって、答は大きく変わってくる。その上、⑥社会・経済的状況、あるいは時代によって発病の状況は変動する可能性があるし、結核の感染を受けた年齢によっても発病率は異なるので、ますます解答は難しい。

1930年から50年にかけて、主としてスカンジナビア学派によって、ツ反応陽転者からの発病状況の観察が繰り返し行なわれた<sup>14)~16)</sup>。我国からも、陽転後30年間にわたって発病状況を追跡した千葉の立派な業績<sup>17)</sup>が報告されている。また、戦後INHによる予防内服が可能になってから、その対照群として陽転後の発病状況をみた成績などもいくつか報告<sup>18)~23)</sup>されている。更に、結核集団感染事件<sup>23)</sup>を通して観察された成績も少なくない。これらはそれぞれ研究方法を異にしているが、いくつかの報告から発病率を概観する表を作ると、表1のとおりである。

感染者からの発病率は1.7%から75%までの極めて広い幅に分布しているが、結核集団感染に気付き、検診を繰り返して発病者の殆んどすべてを発見した報告例でみると、乳幼児が感染した場合の発病率は64.5%と極めて高く、小学生の場合はおよそ38.2%でやや低く、中学生では54.1%、高校生では70.5%と再び高率になっている。

小児の初感染結核は化学療法を行なわない場合、近接予後は不良で、Lincoln<sup>24)</sup>によると622例中134例(21.5%)は1年以内に死亡し、その後死亡した例も含めると致死率は23.9%にもなっていた。しかし、この時期を乗り越えた者では肺結核に進展する者は比較的少なく、1,000例を25歳まで追跡して慢性肺結核症の発病は8%だけだったという。0~9歳で胸膜炎に罹患した者では約17%、10~19歳で胸膜炎に罹患した者では約28%が、その後慢性肺結核症などに進展したと報告<sup>25)</sup>されている。逆にいえば、初感染結核および胸膜炎のおよそ70%は化学療法なしに自然に治癒するので、感染後の追跡の網の目を粗くすれば、主として慢性肺結核に進展した例のみが把握されることになる。表1からわかるように、結核感染を受けた者のうち慢性肺結核症に進展するのは小児では2~10%、成人では

10~20%程度と考えられる。

我国ではBCG接種率が高く、感染危険率が低くなったので、初感染結核や初感染に引き続いて発病した例に遭遇することは極めて少なくなった。しかし、感染者中の発病率は1920年代に比べて現在は低くなったという証拠はなく、戦時中の特定の時期を除けば殆んど一致していることや、先進国での成績をみる限り民族・人種間の差も明らかにできないことが表1からうかがい知れよう。

これら多くの文献を総括すると、BCG接種を行なわない場合、感染者からの発病率は、おおよそ表2のようにまとめることができるだろう。

#### 2. 発病の時期

Wallgren<sup>26)</sup>のTime Tableにならい、感染から発病までの期間の分布をみると、表3のとおりである。表はおおよそWallgrenの表によったが、結核集団感染事件のうち感染時期が短期間に限定されているもの(Hyge,<sup>27)</sup> Poulsen,<sup>28)</sup> Bevan,<sup>29)</sup> Berg<sup>30)</sup>の報告)およびMalmrosとHedvallの成書<sup>7)</sup>から症例ごとに発病までの時期を検討して症例数を多少増やした。但し、骨・関節結核の症例数はWallgrenのままである。

結核に感染すればおよそ4~7週の間ツベルクリン反応は陽転し、BCG接種をしていない者ではほぼ同じ時期に肺門リンパ節の腫脹が認められる。胸膜炎はこれに引き続いて発病する。髄膜炎は血行性転移によって発生するが、その大部分は感染後4月以内、陽転後2月以内に発症しているの、感染後かなり早い時期に血行性転移が起こっていると考えられる。骨・関節結核も血行性転移以外には発症しないが、感染後1年以内の発病が約60%を占めている。Wallgrenが強調しているように、初感染結核を除いた肺結核症の発病時期の分布と骨・関節結核のそれとが殆んど一致していることは、血行性転移による肺結核症の成立を考えさせるものであり、発病論の立場からみるとくに注目される所見といえよう。

肺結核、肺外結核ともに、感染後2年以内の早い時期に発病する者が多く、時間を経るに従って発病率は低くなる。しかし、千葉<sup>17)</sup>が感染後30年間にわたって発病を観察した成績から明らかのように、感染後1年以内の発病率は確かに16%と著しく高いが、2~5年は年間1.1%、6~15年1.0%、16~20年0.3%、21~25年0.2%、26~30年0.1%と、感染後10年、20年にわたって発病がみられることも忘れてはならない。現在、結核感染危険率は0.1%以下と低くなり、仮に初感染結核を発症しても慢性結核に進展する者は少なく、BCG接種の影響も考えれば、初感染結核、あるいは初感染に引き続いて発病する例は極めて少ないのは当然である。これに対し、全国民のおよそ1/3が既感染者であり、感染後20年を経ても年間発病率は0.1%以上なので、いわゆる既陽性発病が大部分を占めるのは当然と

表 1 結核感染者からの発病率

	著 者	国	報告年	年 齢	感染者数 (陽転者数)	発病者総数		肺結核発病者		注
						患者数	発病率	患者数	発病率	
集団感染事件のまとめ	7件の集団感染事件 <sup>23)</sup>			0～5	326人	210人	64.4%	—	—	
	21件の集団感染事件 <sup>23)</sup>			6～13	1,076	411	38.2	—	—	
	5件の集団感染事件 <sup>23)</sup>			小学生	98	53	54.1	—	—	
	3件の集団感染事件 <sup>23)</sup>			高校生	325	229	70.5	—	—	
小 児	Lotte <sup>18)</sup>	フランス	1964	0～4	193	—	—	7	3.6	予防内服の対照群 5年間追跡
	Nissen Meyer <sup>14)</sup>	ノルウェー	1949	0～11	439	—	—	—	2.3	発病の観察 2年間追跡
	Holm <sup>15)</sup>	デンマーク	1947	1～14	1,020	267	26.2	91	8.9	陽転者管理 3～5年追跡
	Lotte <sup>18)</sup>	フランス	1964	5～9	913	—	—	42	4.6	予防内服の対照群 5年間追跡
	Ferebee <sup>19)</sup>	米 国	1970	<15歳	3,132	52*	1.7	—	—	予防内服の対照群 7年以上追跡
	Madsen <sup>16)</sup>	デンマーク	1942	7～14	189	—	—	33 (17**)	17.5 (9.0)	平均2年追跡
成 人	Murthy <sup>20)</sup>	インド	1976	5歳～	1,314	—	—	42**	3.2	3.5年追跡
	Nissen Meyer <sup>14)</sup>	ノルウェー	1949	13歳～	450	—	—	—	10.0	発病の観察 約2年追跡
	Holm <sup>15)</sup>	デンマーク	1947	15歳～	1,278	225	17.7	144	11.3	陽転者管理 2～3年追跡
	Madsen <sup>16)</sup>	デンマーク	1942	15歳～	65	—	—	9 (7**)	13.8 (10.8)	平均2年追跡
	BMRC <sup>21)</sup>	英 国	1972	14～15	1,335	108	8.1	—	—	BCG実験の対照群 10年間追跡
	Barnett <sup>22)</sup>	カナダ	1977	15～29	1,815	162	8.9	134 (63**)	7.4 (3.5)	地域サーベイランス 感染危険率から推定
	Madsen <sup>16)</sup>	デンマーク	1942	18歳～	208	52	25.0	21**	10.1	平均2年追跡
	Malmros Hedvall <sup>7)</sup>	スウェーデン	1938	20～25	151	47	31.1	19 (13**)	12.6 (8.6)	発病論研究 平均2.25年追跡
	千葉 <sup>17)</sup>	日 本	1974	15～29	1,192	294	24.7	—	—	発病論研究 30年間追跡

\* 初感染結核を防ぐ

\*\* 菌陽性例 (\*\*) は菌陽性例再掲

表 2 年齢階級別結核感染者からの発病率の概略

	0～3歳	4～13歳	14～19歳	20歳～
肺門リンパ節腫脹	60%	40～50%	25%	20%
胸 膜 炎	3%		6～8%	
肺 結 核 症	2～10%		10～20%	
肺 外 結 核	5～10%	2%		

表3 結核症発病のTime Table

感染から発病までの期間	例数	%
ツベルクリン反応の陽転		
～3週	3例	5.4%
～7週	51	91.1
8週～	2	3.6
	56	
胸膜炎		
～2月	7	5.1
～7月	94	69.1
～1年	23	16.9
1年～	12	8.8
	136	
髄膜炎		
～4月	60	87.0
～8月	9	13.0
	69	
骨・関節結核		
～1年	65	61.3
～2年	25	23.6
2～6年	16	15.1
	106	
肺結核症		
～1年	85	60.7
～2年	25	17.9
～6年	27	19.3
7年～	3	2.1
	140	

WallgrenのTime Tableに症例を加えて多少改変した。

いう実情となっているのである。

### 3. 慢性肺結核症はどこから始まるか

旧説では慢性肺結核症は肺尖部のPhthisis incipiensから徐々に下の方、前の方へと拡がって進展すると主張され、新説では鎖骨下の早期浸潤から始まる事が強調されたことはよく知られていることである。その後、Malmros, Hedvallらは慢性肺結核症はSubprimär Initialherdより始まり、これは肺尖から第II肋間の間でできるもので、鎖骨下に好発することはないと主張した。当時の結核学者の多くは、慢性肺結核症の初発病巣が「鎖骨より上にできるか、下にできるか」、「レントゲン像は非限局性肺炎様陰影か、小斑状陰影か」という間に、30年以上にわたって激しい論戦を繰り返したのだった。

鎖骨の上か下かは別として、慢性肺結核症のおよそ80%が肺上部から始まることは事実である。慢性肺結核症がなぜ肺上部から始まるかについては、後述するように多くの説明がなされているが、現在もお意見の一致は得られていない。

初感染結核、肺結核、肺外結核の自然経過、致死率、あるいは再発率などについてはここでは述べないが、この100年間の研究によって結核症の自然史の概要は

ほぼ明らかにされたといえよう。発病論の範囲でいえば、①感染者の10～20%のみが進展性の結核症に発展すること、②初感染に近い時期に発病することが多いが、20年、30年後に発病する例もあること、③慢性肺結核症の約80%は肺上部から始まることという、古くからいわれてきたことが繰り返し確認されたといえる。

これらの事実から、①なぜ感染者の一部のみで発病するのか、②若い時に感染した人でもずっと後になって発病することがあるのはなぜか、③慢性肺結核症はなぜ肺上部から始まるか、④再感染や重感染はどの程度の意義を持つかなど、発病論にとって重要な問題が浮びあがってくる。

## IV. 発病要因(I)——菌側の要因

### 1. 感染菌量

動物実験では病変の程度は感染菌量の関数となっているので、ヒトでも感染菌量の差によって発病するか否かが決定されると説明できるかも知れない。大量排菌者から、いわゆる「濃厚感染」を受けて発病した例はしばしばみられるので、発病するか否かを菌量の差に帰したいという誘惑にかられる。

Rich<sup>9)</sup>は終末気管支の直径は0.5mmであり、結核患者が咳をした時に飛び散る飛沫を検べたFlüggeの成績では直径0.3mmの粒子に最大約400個の結核菌が発見されたこともあるので、結核菌の感染菌量は1個の菌から数100個の菌まで変化するものと推定している。結核菌は条件のよい場合、15時間に1回くらい分裂するので、感染後免疫が成立するまでの期間を6週とすれば、1個の菌でも免疫成立時には約1,000個となる。感染菌量を400個とすれば、40万個ということになる。感染菌量に2オーダーの差があれば、動物実験から考えても、その後の経過に大きく影響を与えることは確かである。

しかし、直径6 $\mu$ を超える大きさの粒子は吸入されても殆んど100%上気道に沈着し、肺胞内に沈着するのは直径6 $\mu$ 以下の粒子であることが、理論的にも実験的にも観察されている。塵肺症との関係で、粒子の大きさ別に肺胞内への沈着率を検べた研究は極めて多いが、この点では殆んどすべての報告が一致しているといえよう<sup>31)</sup>。

石綿が肺実質に見出だされることから考えれば、6 $\mu$ 以上の大きさの粒子が上気道を通って肺胞に到達することは絶無ではないとしても、その確率は低いと考えられる。その上、結核菌を大量に含む飛沫は粒子が大きいので速やかに落下し、吸入される確率は低いし、空気中で液体成分が蒸発して飛沫核になるとしても、米俵を積むようにして100個を超える菌が小塊を作るとは考えがたい。更に、炭坑労働者は一生の間に4 $\mu$ 以下の炭粉を6,000g吸入するのに、実際に肺に見出だされる炭粉は100g以下という報告<sup>32)</sup>からわかるように、

それ程容易に大量の結核菌が肺胞に到達するとは考えがたい。ヒトの肺胞に到達する菌数はたかだか数個以下のことが大部分であると考えられよう。

1920年代に精力的に行なわれた Lange の広汎な研究<sup>33)</sup>により、ヒトより先天抵抗力がやや強いと考えられる羊でも、1個の結核菌で初感染群を作り、ツ反応は陽転することが確かめられている。Lurie<sup>34)</sup>が繰り返し行なった家兎での吸入感染実験でも同様である。これらの成績から考えると、結核菌がたとえ1個でも肺胞内に沈着すれば感染は成立し、“閾値以下の感染”はないと考えてよいだろう。感染菌量は1個ないし数個、多くても数十個を超えない可能性が高い。

これに対し、感染菌量の重要性を示唆する証拠が2つあげられる。一つは、塗抹陽性患者から感染した14歳以下の患者家族の発病率は37.7%で、培養で初めて陽性の患者から感染を受けた場合の18.2%に比して2倍以上高く、15～29歳の患者家族で感染を受けた者でみると、10倍近くの差がみられたという事実<sup>35)</sup>である。塗抹陽性の結核患者と接触すれば、培養陽性の患者と接触した場合より遙かに高率に感染を受けることは繰り返し確認<sup>36)</sup>されている。上述の成績はそれだけではなく、感染者の中での発病率が高いという成績なので極めて重要な所見といえよう。塗抹陽性患者から感染を受けた場合の方が感染菌量が多い可能性は容易に理解できるので、この成績は感染菌量の差の重要性を示す成績と考えられる。

第2の事実は後述するように、若年者でみるとツベルクリン反応が強陽性の者ほど、その後の発病率が高いという成績<sup>37)</sup>である。BCG接種後のツ反応の大きさの分布や、動物実験成績では、一定の範囲内では感染菌量が多いほど感染後のツ・アレルギーは強い。もちろん、ツ反応の強弱には多くの要因が関与するが、ツ反応の強い者ほどその後の発病率が高いという事実も、感染菌量の重要性を示唆する一つの事実といえよう。

塗抹陽性患者の子供は、接触後早い時期の発病率は高いが、培養で初めて陽性の患者の子供では30歳以上になってもなお発病率が高く、50歳まで追跡すると結局、両者の累積発病率には差がなかったという報告<sup>38)</sup>がみられている。ツ反応の強さと発病率との関係も、成人でみると相関はみられない。塗抹陽性患者から感染した人の発病率と培養陽性患者から感染した人の発病率の比較も、感染後長期間にわたって追跡してみることが必要であろう。

しかし、少なくとも感染後間もない時期の発病率は塗抹陽性患者から感染した場合の方が高い。感染菌量の差はRichが推定したほど大きなものではなく、ふつうは1個から数個の間であり、例外的には数十個にのぼると考えられよう。しかし、この程度の差でも、免疫が成立する感染後6週には千個から数千個、あるいは数万個と大きな差異となるので、感染菌量の差は、そ

の後の発病率に影響を及ぼす要因の一つであることは間違いないだろう。

## 2. 菌の毒力

結核患者から分離される結核菌の毒力が決して一様ではないことは、既に1930年に確認<sup>39)</sup>されていた。しかし、その差はあまり大きいものではなく、病気の軽重は毒力より個人の抵抗力に大きく影響されると理解されてきた。結核菌の毒力の問題が再びとりあげられたのは、南インドの結核患者から分離される菌の半数以上では毒力が極めて弱いが Mitchison<sup>40)</sup>らによって確認されてからのことである。その後、1960年代に世界中で結核菌の毒力が再検討され、我国でも検討<sup>41)</sup>された。その結果、①結核菌の毒力は決して一様ではなく、ある程度の差がみられること、②インドの弱毒菌のように毒力の弱い菌は日本、ヨーロッパ、米国ではみられず、香港以南でのみ認められること、③患者の病状と毒力との間には関係が認められないことなどが明らかにされた。<sup>40)41)</sup>

我国の結核患者から分離された菌のうち、毒力が強いグループに属すると考えられる菌と、毒力が中等度と判定された菌を用いて実験すると、中等度毒力菌では感染菌量を250倍にしてようやく強毒菌と同程度の病変ができるという成績であった<sup>42)</sup>。したがって、毒力の強弱も発病を左右する要因の一つであろう。しかし、モルモットにBCGを接種して免疫を与えれば、菌量を1万倍に増やしてほぼ同じ病変を作ることから考えて、宿主側の抵抗力の方が発病にとっては大きな要因であることは確かであろう。宿主側の条件さえ満たされれば、INH高度耐性菌とか、非定型抗酸菌のように、通常の結核菌より毒力が遙かに弱い菌でも進展した病変を作り、時には死に導くことさえあることを考えると、宿主側の要因の重要性がなお一そうよく理解できる。

最近インドで行なわれたBCG効果確認の大規模な対照実験の結果<sup>43)</sup>BCG接種の効果が全く認められず、全世界に大きな波紋を投げた。BCG無効の理由の一つとして、インドでは毒力の弱い菌が多く、この菌に感染した場合には感染から発病までの期間が長いので、7.5年くらいの経過をみただけではBCG効果がみられなかったのではないかと説明されている。毒力と発病との関係に投げられた新しい問題提起である。この問題も含め、毒力と発病との関係についてもなお検討が必要であるといわざるをえない。

## 文 献

- 1) Koch, R.: Aetiologie der Tuberkulose, 1884. (永坂三夫訳, 名古屋大学出版会, 1982年刊)
- 2) Ranke, K. E.: Primäraffekt, sekundäre und tertiäre Stadien der Lungentuberkulose, auf Grund von histologischen Untersuchungen der Lungenpforte, Deutsch Arch f klin Med, Bd. 119 und Bd. 129,

1916. Ausgewählte Schriften zur Tuberkulosepathologie von Ranke, herausgegeben und eingeleitet von W. und M. Pagel.
- 3) Junker, E.: Die jährlichen Tuberkuloseinfektionsraten in Wien in den Jahren 1902-1958, *Prax Pneumol*, 26: 115-121, 1972.
- 4) Der Deutschen Tuberkulose-Gesellschaft: Bericht über die 3 Tagung am 31 Mai und 1 Juni 1928 in Wildbad, *Beitr zur Klin d Tbk*, 70: 101-258, 1928.
- 5) 岡治道: 結核子防問題と其体系, *結核*, 10: 39-51, 1932.
- 6) 小林義男: ツベルクリン アレルギーと肋膜炎, *結核*, 9: 1291-1395, 1931.
- 7) Malmros, H. und Hedvall, E.: Studien über die Entstehung und Entwicklung der Lungentuberkulose, *Tuberkulose-Bibliothek Nr. 68*, 1938.
- 8) 岡治道: 結核初期変化群研究補遺, *東京医学会雑誌*, 43: 208-241, 1929.
- 9) Rich, A. R.: The pathogenesis of tuberculosis, 1951. (隈部英雄訳: 結核の病理発生論, 岩波書店, 1954刊)
- 10) Canetti, G.: Endogeneous reactivation and exogeneous reinfection. Their relative importance with regard to the development of non-primary tuberculosis, *Bull I U A T*, 47: 116-122, 1972.
- 11) Chase, M. W.: The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin, *Proc Soc Exp Biol Med*, 59: 134, 1945.
- 12) 中村玲子: BCGに対する遅延型アレルギーの遺伝とサプレッサーT細胞, *結核*, 57: 557-560, 1982.
- 13) 三上理一郎: 臨床免疫学的に見た結核発病の要因, 第58回日本結核病学会特別講演, 1983年4月.
- 14) Nissen Meyer, S.: Dahlström, G.: Tuberculosis in BCG vaccinated and non-vaccinated young adults. A comparative prognostic study, *Acta tuberc scand suppl*, 32, 1953より引用.
- 15) Holm, S.: 14と同じ.
- 16) Madsen, T., Holm, J. and Jensen, K. A.: Studies on the epidemiology of tuberculosis in Denmark, *Acta tuberc scand suppl*, 6, 1942.
- 17) Chiba, Y.: Significance of endogeneous reactivation. 30 year follow-up of tuberculin positive converters, *Bull I U A T*, 49: 321-324, 1974.
- 18) Lotte, A, et al.: Chimioprophylaxie des tuberculose primaires de l'enfant et l'adolescent en France, *Bull WHO*, 31: 223-245, 1964.
- 19) Ferebee, S. H.: Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review, *Adv Tuberc Res*, 17: 28-106, 1970.
- 20) Murthy, V. V. K., Nair, S. S. and Gothi, G. D. et al.: Incidence of tuberculosis among newly infected population and in relation to the duration of infected status, *Ind J Tub*, 23: 3-7, 1976.
- 21) Sutherland, I.: 22より引用.
- 22) Barnett, G. D. and Styblo, K.: Bacteriological and x-ray status of tuberculosis following primary infection acquired during adolescence or later, *Bull I U A T*, 52: 5-16, 1977.
- 23) 青木正和: 結核の集団発生, 結核および呼吸器疾患文献の抄録速報, 23: 213-224および277-290, 1972.
- 24) Lincoln, E. M.: The value of follow-up studies of children with primary tuberculosis, *Am Rev Tuberc*, 64: 499-507, 1951.
- 25) Nathhorst, H.: 14と同じ.
- 26) Wallgren, A., Jacobs, A. L.: Seed and soil (Sellers, T. H. and Livingstone, J. L.): *Modern practice in tuberculosis*, Butterworth and Co. London, 1952. より引用.
- 27) Hyge, T. V.: The efficacy of BCG vaccination. Epidemic of tuberculosis in a state school, with an observation period of 12 years, *Acta tuberc scand*, 32: 89-107, 1958.
- 28) Poulsen, A.: A tuberculosis epidemic on the Faroe Island, *Acta tuberc scand*, 21: 58-69, 1947.
- 29) Bevan, R. T., Bray, P. T. and Hanly, J. F.: An outbreak of respiratory tuberculosis in a school, *Brit Med J*, 2: 828-830, 1951.
- 30) Berg, G.: Schulentemie Hannover 1960, *Beitr Klin Tbk*, 130: 186-199, 1965.
- 31) Mitchel, R. I.: Retention of aerosol particles in the respiratory tract, A review, *Am. Rev Resp Dis*, 82: 627-639, 1960.
- 32) Wagner, H.N.J.: Clearance of particulate matter from the tracheobronchial tree in patients with tuberculosis, *Nature*, 205: 252, 1965.
- 33) Lange, B.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Bedeutung von Infektionsdosis, natürlicher Resistenz und erworbener Immunität für Entstehung und Verlauf der Tuberkulose, *Zetschr für Tbk*, 61: 44-55, 97-113, 177-188, 1931.
- 34) Lurie, M. B.: Resistance to tuberculosis, *Harvard Univ Press*, 1964.
- 35) Grzybowski, S., Barnett, G. D. and Styblo, K.: Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis, *Bull I U A T*, 50: 90-106, 1975.
- 36) Rouillon, A., Perdrizet, S. and Parrot, R.: Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemo-

- therapy, *Tubercle*, 57: 275-299, 1976.
- 37) Comstock, G. W. and Palmer, C. E.: Long-term results of BCG vaccination in the southern United States, *Am Rev Res Dis*, 93: 171-183, 1966.
- 38) Puffer, R. R.: Familial susceptibility to tuberculosis, Harvard Univ Press, 1944.
- 39) Lange, B.: Zur Frage der Virulenz der bei menschlicher und tierischer Tuberkulose vorkommenden Tuberkel Bazillen, *Z für Tbk*, 57: 129-142, 207-228, 1930.
- 40) Mitchison, D. A.: The virulence of tubercle bacilli from patients with pulmonary tuberculosis in India and other countries, *Bull I U A T*, 35: 287-306, 1964.
- 41) Aoki, M., Kudoh, K. and Ohsato, T.: Virulence of tubercle bacilli isolated from tuberculous patients in Japan, Report on medical research problems, *Japan Anti-Tbc Ass*, 16: 7-16, 1968.
- 42) 青木正和・続木正大: 毒力を異にする人型結核菌の微量菌感染実験, *結核*, 41: 13-17, 1966.
- 43) Tuberculosis Prevention Trial: Trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention: first report, *Bull WHO*, 57: 819-827, 1979.