

## 結核菌発見100周年記念総説

## 結核病学の展望

## 発病論（後編）

青木正和

結核予防会結核研究所

受付 昭和58年7月1日

## V. 発病要因(II)——宿主側の要因

Rich<sup>9)</sup>は宿主抵抗性を先天抵抗性と獲得抵抗性に分ち、それぞれに影響する要因について詳しく検討している。宿主側要因としては、動物の種、性、年齢をはじめ多くの要因がとりあげられねばならないが、ここではこれらのうちの一部の要因についてのみ極く概略を述べるにとどめる。これらは、細胞性免疫が関与する多くの疾患の発病論一般につながる問題であり、結核症という病気の本質に迫る問題なので、今後の結核研究の中心的課題の一つと考えられる。

## 1. 遺伝的要因

1920年代後半から30年代にかけて行なわれた Diehl と Verschuer の有名な双生児結核の研究<sup>45)</sup>以来、世界各国から多くの研究成績が報告されている。これらの研究の結論の第1は、一卵性双生児の場合、一方が結核に罹患すれば、他方も罹患する確率が極めて高いということ<sup>46)47)</sup>である。ことに、双生児、兄弟、夫婦などでペアを作って双生児家族法で検討すると、一方が結核の場合、他方が結核に罹患する率は、夫婦<片親のみを同じくする兄弟<親<兄弟=二卵性双生児<一卵性双生児と次第に高くなり、その%は $7.1 < 11.9 < 16.9 < 25.5 = 25.6 \ll 87.3$ と、いわば dose-response 関係が認められたこと<sup>49)</sup>や、重回帰分析で検討しても一卵性双生児では一方が発病した場合、二卵性双生児に比し、2.1倍も高率に他方も発病するという成績<sup>47)</sup>など、結核発病における遺伝的要因の重要性を示している。

多くの研究の第2の結論は、一卵性双生児の2人が結核に罹患した場合、発病年齢、罹患臓器、X線病型など、臨床像が極めて類似しているということである。小児の初感染結核症の場合には、感染条件が大きく影響し遺伝的要因の関与は小さいが、慢性肺結核症、とりわけ発病年齢が高くなるほど病状の一致率が高くなるという Diehl<sup>45)</sup>や三上<sup>48)</sup>の指摘は極めて興味深い。

感染から発病まで長い期間がかかる慢性肺結核症の場合、宿主側の要因が大きく影響することを示しているからである。

臨床経過、あるいは治療に対する反応も、一卵性双生児の場合、極めて類似するといわれている。<sup>45)48)</sup>

双生児は同一の感染源から感染を受ける確率が高い。何歳で感染したかはその後の経過に大きく影響するし、仮に別々に住んでいたとしても、時代的、社会的には類似した環境下に生活することとなるので遺伝的要因を大きく評価すべきではないという考え<sup>9)</sup>もあるが、動物実験成績からも遺伝的要因は決して過小評価すべきではないと言えよう。

Lurie<sup>34)</sup>は結核に対し強い抵抗性を示す家兎に BCG を接種すると、接種局所の反応は早く強く現れ、ツ・アレルギーも早く出現し、感受性の高い系統の家兎に BCG を接種すると、接種局所は徐々に潰瘍化し、ツ・アレルギーは弱いという。次節で述べるように、ヒトではツ反応が大きい人ほどその後の発病率が高いので、Lurie の法則を一般化できるか否か、念のため再確認が必要であろう。しかし、もし一般化できるとすれば、BCG 接種後の遅延型アレルギーの系統差を検討し、BCG 効果は系統によって異なり、BCG に対する応答性の差は遺伝支配を受け、更に BCG に対する低応答性は BCG 特異的なサブプレッサー 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明らかにした中村の成績<sup>12)</sup>は、Lurie の広汎な実験成績とも一致しており、結核に対する抵抗性の系統差、即ち遺伝的要因の本質に一步、歩を進める注目すべき業績と言えよう。

## 2. ツ反応の強さ

ふつう宿主側要因といわれる要因とは異なったカテゴリーのものであるが、ツベルクリン反応の強さはその後の発病率に強く関連するという報告が少なくない。例えば、1~19歳のプエルト・リコ人を19年間にわたって追跡した Comstock<sup>49)</sup>の成績では、1TU で16mm以上

の強い反応を示した者のその後の発病率は、10 TU で 6~10mmの弱反応を示した者の約5倍の発病率を示したという。Edwards が海軍水兵でみた成績<sup>50)</sup>でも約3倍であった。島尾<sup>51)</sup>は我国の小学生・高校生などで同様の成績を得ており、X線で石灰化巣などの治癒所見を認める者では更に発病率が高いので、初感染の強さがその後の発病率に大きく影響するのではないかと述べている。

これに対し、陽転後30年にわたって発病状況を観察した千葉<sup>52)</sup>は、ツ反応の強弱と発病率が相関するのは陽転の初期のみで、それ以後には関連はみられなかったという。実態調査受検者からの発病状況を5年間にわたって追跡した成績<sup>53)</sup>を再集計してみると、25歳以上の成人ではツ反応の強さとその後の発病率との間には関連はみられない。したがって、小児、あるいは初感染に近い時期にのみツ反応の強さと発病率とが関連し、成人、あるいは感染の一定時間後には両者は相関しないと考えられる。

BCG接種あるいは結核感染後のツ反応の強さは、遺伝的素因によってある程度影響される<sup>48)</sup>。また、抵抗性の強い家兎の方が遅延型アレルギーは早く、強く出現する<sup>34)</sup>。したがって、少なくとも若い人達でツ反応が強い場合に発病率が高いという成績は、動物実験と矛盾する成績であり、何らかの説明が必要である。

この矛盾は次のいずれかで説明できるだろう。①ツ反応の強弱は宿主側要因の問題ではなく、菌側の要因(菌量、毒力)によるものである。特に初感染に引き続く発病ではそう考えられる。②感染早期には発病率は高く、時間とともに低くなるが、ツ反応も時間とともに減弱する。ツ反応の強弱は実は感染からの時間の差の反映である。③弱陽性者の中にはBCG既接種者や非定型抗酸菌に感染した者が混入しているために発病率が低くみえるにすぎない。本当に感染を受けた者のみをとれば差がない、あるいは逆の結論になるかも知れない。

ツ反応が強い者ほどその後の発病率が高いこと、少なくとも若い年齢の者、あるいは、陽転後早い時期には高いことは、繰り返し認められた事実である。ツ反応は細胞性免疫機能測定の手技として使われることが少なくないが、結核の分野でも、結核感染後のツ反応の減弱、ツベルクリン注射によるブースター効果、あるいは技術的問題など、ツ反応そのものについての新しい考え方が出てきているので、現在の水準でツ反応そのものを理解した上で、ツ反応の強さと発病との関係を、小児、成人、老人で見直すことが必要であろう。

### 3. やせ型の体型

結核症と体質との関係は古くから注目され、ことに無力性体質の者が結核に罹患しやすいことは多くの人によって主張された。しかし、“やせ型”には栄養、社会、経済的要因などが複雑にからみあい、原因か結果

かも決めがたかったので、確実な結果が得られたのはそれほど昔のことではない。

1949年から51年までの17歳ないし21歳の米海軍新兵、約7万人について身長、体重、ツ反応を測定し、平均4年間の発病者を追求したPalmer<sup>54)</sup>は、やせ型の人の発病率は肥満者に比し、4倍高いことを認め、1929年のLoveらの成績を確認した。特に重要なことは、入隊時の感染率はどんな体格でも同じであることを確認しているため、やせ型は発病に影響することを明確に示したことである。その後、Edwards<sup>55)</sup>は同様の観察を82万人という多くの海兵で行ない、全く同じ成績を得た。更にその後も“やせ型”の人の結核発病率が高いことを確認している成績はいくつか見られている。

これらの結果は次のように要約できる。①やせ型の人は肥満者に比し、3~4倍発病率が高い。②観察開始時のツ反応陽性率は肥満者でもやせ型の人でも同じなので、感染しやすさによるものではなく、感染後の発病率が異なっているためである。③身長が高い、あるいは体重が軽いということより、身長の割に体重の少ない人が問題である。④男でも女でも同様である<sup>56)57)</sup>。⑤ただし、小児あるいは初感染結核の場合には、体格と発病率とは関係しない<sup>58)</sup>。⑥肥満者とやせ型の人の発病率の差は、高齢者ほど著明である。

なぜやせ型の人が発病しやすいかは分かっていない。慢性肺結核症が肺の上の方から始まることが多いことと関連し、背が高くやせ型の人では肺尖部の組織では肺動脈圧が極めて低いか、ブラをもつ人が多いなどということと関連しているのかも知れない。結核菌より毒力が弱いと考えられる *M. kansasii* 症では、病変が通常の結核より更に高率に肺上野に認められることが多く、結核患者よりやせ型の比率が高いこと<sup>59)</sup>を考えあわせると興味ある問題である。

あるいは、三上<sup>13)</sup>が述べているように、やせ型の人ではDNCB反応が弱い人が多いなど、細胞性免疫機構に何らかの差があるのかも知れない。内分泌、代謝などに関係した要因が働いている可能性もあろう。

古くから問題とされてきたことであるが、体質の本質に関係する問題だけに解答は難しいだろう。しかし、それだけに検討が望まれることである。

### 4. 特定の疾患、薬剤など

従来、経験的に極めて多くの疾患や薬剤投与などが結核発病の要因となることが知られてきた。細胞免疫の複雑なステップのいずれを阻害しても発病要因となりうるため、多くの疾患、薬剤があげられるのは当然である。しかし、細胞レベル、あるいは分子レベルの機序については現在なお充分には明らかでなく、諸説一定しない点も少なくない。ここでは主なもののみを取りあげることにする。

#### i) 糖尿病

糖尿病そのものが成因を異にしたいくつかの病的状態であり、症候群ともいえる疾患なので、結核発病を促す機序についてはなお充分には明らかでない。いずれにしても、インシュリン非依存型糖尿病患者では結核症を合併しやすく、結核を発病すれば糖尿病は悪化することが多いので、両者の密接な関係は確実である<sup>60</sup>。管理不良な糖尿病患者では、PHAに対する反応性が低下しているという報告<sup>61</sup>もあるが、広汎な代謝障害もあるわけで、抵抗力低下のメカニズムは複雑なものであろう。

#### ii) 腎不全、腎透析

稲本の精力的な研究<sup>62</sup>により、腎透析と結核症との関係についてはその全貌が明らかになりつつある。この結果は次のように要約できよう。①腎透析患者の結核発病率は一般に比して著しく高く、男では95倍、女では28倍も高率である。②肺外結核の罹患率がとくに高く、稲本によると一般人12に比し、男では54倍、女では98倍の罹患率だったという。また、粟粒結核罹患率は一般に比し数百倍以上も高いので、局所の悪化だけでなく、血行散布を促すことは確実である。③しかも致死率は著しく高く、稲本がまとめた成績によると、186例中42例が死亡しており、致死率は23%に及んでいる。④発病時期をみると、透析開始前7～12月頃から高くなり、開始後3ヵ月で一時的に極めて高く、その後は次第に低くなる。⑤透析患者のツ反応は弱く、とくに透析開始後1～3ヵ月には弱くなるというが、長期になるに従って弱くなるという報告<sup>63</sup>もある。⑥透析患者ではT細胞の著明な減少、DNCB反応の低下、PHA反応の低下など、細胞免疫機能の明らかな低下が認められており、これが既感染者での結核再燃の要因となっていることは確かだろう。⑦その他、アミノ酸、ビタミンなど必須栄養物が透析により除去されることも関係しているだろう。稲本は、透析の際には血液と透析膜との接触により補体が活性化され、ライソゾーム系の蛋白分解酵素が放出され、結局、乾酪物質が融解されるという機序を推定している。

#### iii) 副腎皮質ホルモン

1951年、コーチゾンによる結核症の悪化がPoppらにより報告されて以来、副腎皮質ホルモンによる発症、悪化例の報告は極めて多く、この事実は動物実験でも繰り返し確認された。副腎皮質ホルモンによる発症または悪化には明らかなdose response関係が認められており、ヒトではプレドニソロン10mgを超える量を一定期間以上投与すると発病率、悪化率が高くなる。

副腎皮質ホルモンの投与により、①ツベルクリン反応をはじめ遅延型アレルギーは明らかに減弱し、②血中および肺のTリンパ球は著しく減少する。③更に、肺胞マクロファージの数や貧食能には影響しないが、細胞内にとり入れられた菌の殺菌能はコーチゾンによって著しく低下することも認められている<sup>64</sup>。ただし、

副腎皮質ホルモンはこの他にも広汎な作用を持っており、その機序は複雑なものであろう。

#### iv) 抗腫瘍剤

抗腫瘍剤の一部も結核に対する抵抗性を低下させる。しかし、T細胞に対する作用よりBリンパ球への影響の方が大きい抗腫瘍剤が多く、また薬によって作用は異なっているので、リンパ球減少とか、ツ反応の減弱などから漠然と細胞免疫の低下というのではなく、結核の誘発メカニズムについて更に検討が望まれよう。

#### v) 胃切除

第二次大戦後、胃切除術の術後、結核症の発病率が高いことが注目され、一部の報告は一般人口に比し、10倍も罹患率が高いと述べているほどである。しかし、胃切除を適応とした原疾患が、胃潰瘍か十二指腸潰瘍かを分けてみると、結核発病率は前者で約3倍高率であり、術前の体重別にみると、標準体重の人に比し、85%以下のやせ型の人では実に4.4倍も結核発病率が高率だったという<sup>65</sup>。この成績からみると、胃切除より胃潰瘍が問題であり、胃潰瘍より“やせ型”が問題である可能性もある。しかし、ストレスが重なる胃潰瘍を発症しやすく、おそらく結核も発病しやすいことも広く認められている。胃切除の術後に発病が多い<sup>66</sup>ことも事実のようである。胃切除、胃潰瘍、ストレスと結核との関連についてなお検討が必要であろう。

#### vi) ウイルス性疾患

麻疹その他のウイルス感染症に罹患した場合、1～2週の間ツ反応が減弱することは繰り返し認められている。麻疹が結核の発病を促すことを最初に報告したのはPirquetと言われており、ウイルス性疾患が結核症の発症、悪化を促すことは多くの教科書が述べている。

しかし、最も多く報告されている麻疹と結核との関係についてさえ、文献を注意深く再検討したFlick<sup>67</sup>は、統計学的には有意の差は認められず、「もし麻疹が結核に悪く影響するとしても比較的低頻度でみられるにすぎないだろう」と結論している。なお確立した事実とは言えないようである。麻疹も明らかにツ反応を減弱させる<sup>68</sup>が、麻疹の流行年に小児や若年層での結核罹患率は増加していないことも上記の考え方を支持している。

検討が望まれることである。

#### vii) その他

結核症の発病を促す疾患、状態などには、以上のほかに塵肺特に珪肺、ホジキン氏病など細胞性免疫を低下させる疾患、肝硬変などがあげられよう。アルコール中毒者に結核が多いという報告もみられるが、低栄養、社会階層、肝障害などを介して影響している可能性もあろう。逆に、高血圧患者や肥満者では結核発病率が低いという事実も、結核発病のハイ・リスク要因を逆からみることとなるわけで、興味を持たれること

である。

### 5. 老化

1982年の我国の新登録患者でみると、60歳以上が42.6%を占めており、結核は高年齢層の病気の様相をますますはっきりさせてきている。年齢階級別罹患率でみても、高年齢になるほど罹患率は高い。しかし、このことは「高年齢層では抵抗力が低下して発病しやすい」ことを意味しない。古く1939年にFrostが結核死亡率を見事に分析し、結核罹患率ではComstock<sup>69)</sup>が分析したように、Cohort分析を行なうと、「年齢が進むほど発病率は低くなる」ことが明らかとなり、抵抗力の低下ではなく、若いときの感染率の高さが大きく影響していることが明らかとなる。老人結核の比率が多いということから、老人の細胞性免疫の低下を直線的に考えることは誤りであることを先ず強調しておくたい。

しかし、それにしても若いときに感染し、10年、20年と落ち着いていた病巣が、なぜ、老齢になってから再燃するのかという問題は残る。岸本<sup>70)</sup>は老人では末梢血リンパ球減少、T mitogenによる増殖反応の低下、キラーT細胞活性の低下などが認められ、老化により生理的に一種の免疫不全が起こっているとし、Waldorf<sup>71)</sup>らは、DNCB反応は70歳を超えると69%のみが陽性で、59～69歳では94%が陽性反応を示すのと比較すると差が認められ、70歳を超えると細胞性免疫の低下がうかがわれるという。このほかにも、遅延型皮膚反応の減弱、細胞性免疫の低下を認める成績は少ない。これらの総合的結果として、老齢マウスでは幼若マウスに比して結核に対する抵抗力の減弱が起こっている<sup>72)</sup>のであろう。

前項までに述べた多くの発病要因を除外し、「老化」による免疫機能の低下がはたしてどれだけ発病要因として働いているか、なお確認が必要であろう。带状疱疹に罹患し、引き続いて肺結核症を発症する例など、細胞性免疫低下で発症したと考えられる老人結核症例がみられることは確かであり、今後の検討が望まれる。

## VI. 再感染発病学説の根拠とこれに対する反論

再感染発病学説は今でもヨーロッパを中心として根強く生き残っている。「大部分のヒトは小児期に感染する」という再感染発病学説の重要な根拠となった考え方を現在認める人はいないが、ある人は伝統的考え方から、ある人は一定の根拠をあげて、再感染発病学説を主張している。その根拠の主なものを列記すると表1のとおりである<sup>10)73)~77)</sup>。

これらの根拠に対して、反論は可能である。①に対しては反論は不要だろう。②③④に対しては、初期変化群の成立の後、早い時期に主として肺上野に転移性病巣が成立し、その病巣は初感原発巣より治りにくいという事実を考えれば反論しうる。⑤の60歳以上の高年

表1 再感染発病学説の根拠

1. 感染者のうち感染に引き続いて発病する者は僅かであり、ずっと後になって発病するので再感染が考えられる。
2. 初感染巣は5年で石灰化し、石灰化巣の85%では生菌はいない。結核菌は病巣の中で無限に生きるわけではない。
3. 初感染後、post primary fociは、年齢が高くなるほど高率に認められる。
4. 結核死例でみても初期変化群に再燃を思わせる所見は発見できない。
5. フランスで1965年に60歳以上の人の大部分は化学療法出現前に感染しているのに、7.6%の患者が初回耐性なのは再感染発病の証拠である。
6. 数学モデルで計算すると、再燃より再感染を重視すべきであるという成績が得られた。
7. 耐性パターンを標識としてみると、明らかに再感染発病といわざるをえない例が認められる。
8. 病理解剖学的にみても、再感染発病といわざるをえない例がみられる。国民の老齢化にともない増加するのではないか。
9. 既感染者からの発病率は、感染機会の多い看護婦などで高率である。

齢者で初回耐性の頻度が7.6%と高いという事実は、既往の化学療法歴が正確にとられ、検査方法に問題がなく、SMが肺炎などに使われたことがないとすれば、反論がやや難しい。我国でも、初回耐性（現地判定）の頻度を年齢階級別にみると、49歳以下では15.4%と高く、50歳代では10.8%とやや低いのに、60歳以上では再び16.2%と高率であった<sup>78)</sup>。今後、検討が必要な問題である。⑥の数学モデルについては、再感染発病の項を設けなくても観察値に非常によくフィットするモデルを作りうることから反論できる。⑦⑧は、確かに再感染発病が可能であることを示すにとどまっていることである。また⑨に対しては、逆に夫婦の結核でみられるように、一方が発病しても他方が既感染者の場合には発病率は決して高くないという事実から反論できよう。

数十年にわたる論争を通してみると、「再感染発病がありうること」には誰も異論はないだろう。結核菌より毒力が弱い *M. intracellulare* 菌症が結核治癒後に発病する例が少なからずみられることを考えれば、結核菌に再感染する機会があれば、初感染の際の結核症の治癒後には再感染発病が起こりうることは当然である。

しかし、次に述べるように、初感染発病学説を支持する根拠は極めて多い。また、結核感染危険率が0.1%以下に低くなってくれば、再感染発病を支持する人が言うように再感染発病の比率が高いとしても、実際

には再感染発病の頻度は今後は殆んど無視できるほどのものとなることは、この説を信ずる人自身が述べている<sup>79)</sup>とおりである。

## VII. 初感染発病学説

初感染発病学説の根拠は、岩崎の著書<sup>80)</sup>や本誌50周年記念号の千葉の論文<sup>81)</sup>に総説してあるし、Stead<sup>82)83)</sup>も繰り返し論じているのでここで繰り返す必要はないだろう。重要な根拠のみを列挙すれば、表2のとおりである。

結核感染率の低下、BCG接種の普及、社会経済的状況の向上に伴い、我国の結核発病の大部分はいわゆる既陽性発病となった。既陽性発病の発病論では菌の生残期間、リスク要因(後出)、肺尖素因の3点が重要な問題となるだろう。

### 1. 結核菌の生残期間

酸素分圧の低い乾酪巣中であっても、結核菌が持続

生残菌となって、あるいは一部はL型菌となって長年にわたり生残り続ける可能性があることは、金井の総説<sup>84)</sup>で詳しく論じられている。

事実 Canetti がまとめた成績<sup>85)</sup>によると、一部石灰化した被包乾酪巣では115例中58例(50.4%)、完全に石灰化または骨化した病巣でも234例中42例(17.9%)、更に、完全に硬化性となった病変でも134例中19例(14.2%)から結核菌が回収されたという。また、病巣成立後の年数を病理学的に推定して、病巣内の生残期間を推定した Sweany<sup>86)</sup>は、病巣成立後1年以内には100%菌が証明され、以後次第に低くなり、11~15年後には6.3%になったと報告している。病理所見から病巣成立後の年数を推定することには多少の無理があると考えられるが、結核菌が極めて長期にわたって病巣内で生き残りうることは誤りなからう。

まして、被包乾酪巣にごく僅かの崩潰があれば、多数の菌が長期間にわたり生残するだろう。副腎皮質ホルモン投与や腎透析後の結核の再燃を考えれば、結核菌が長期間にわたり生残することは容易に受け入れられる事実である。

### 2. 再燃の理由

現在の結核発病の大部分を占める既陽性発病に対する対策を考える上で現実的に重要な問題である。このため、発病要因についてやや多くの紙面をさいて論じた。実際には、リスク要因をもつ者はあまり多くなく、大部分で発病要因が明らかでない。発病要因がない人でも、初感染後「時間とともに減少する一定の危険率」で発病する可能性が考えられよう。また、現在明らかにされていない発病要因についての研究も、今後更にすすめられることが望まれる。

### 3. 肺尖素因

慢性肺結核症の約80%が肺の上部から始まるという肺尖素因を、stream theoryで説明した Smithら<sup>87)</sup>は、Richの文献<sup>9)</sup>を引用しながら、肺尖素因を説明した17学説を紹介している。この中には、肺尖部は他部に比し、「換気が良いから菌が発育しやすい」という説と、「換気が悪いから抵抗力が弱い」という説のように、事実認識自体が反対のものもあり、一部は検討の外においてよいものもある。これらのうち、実験的根拠をもつ説は、Dock説<sup>88)</sup>と Smith説の2つであろう。

肺尖部はもちろん、肺の上部の肺動脈圧は低く、背が高い人の肺尖部では殆んどゼロである。肺尖部にブラがあれば、血流量は更に減少するだろう。血流が乏しい肺野では結核に対する低抵抗力が弱いことは、肺動脈狭窄症で肺結核合併率が高く、肺血流が多くなる僧帽弁狭窄症では合併が少ない<sup>89)</sup>ことなどから、多くの人によって指摘されている。この結果、肺の上部では結核に対する局所抵抗力は弱くなる。一方、肺胞内酸素分圧は肺尖部が高く、肺の下部で低いいため、肺の上部の方が結核菌増殖に良い条件がととのっている。この

表2 初感染発病学説の主な根拠

#### 病理解剖学的証拠

1. 結核発病者では成人でも初期変化群は乾酪性のものが多い。
2. 発病例の初感原発巣は、位置は肺上部、形は不整のものが多く、崩潰像を認めるものも少なくない。
3. 慢性肺結核症の多くは、初期変化群と同側に始まる。
4. 発病例の初期変化群リンパ節巣は、上の方まで侵されていることが多い。
5. 初感染巣は全肺に均等にできるが、慢性肺結核症は肺上部に始まるので新たに再感染して発病したとは考えがたい。

#### 疫学的証拠

1. ツ反陽転に引き続き発病する者が多く、以後発病率は次第に低くなる。
2. 成人でもツ反陽転は、しばしば認められる。
3. 既感染者は、排菌例と接触しても発病率は高くない。
4. 先進国の年齢階級別罹患率は、各年齢の若い頃の感染率とよく相関している。
5. 先進国では小児の結核の減少は早い。老人の発病が外来性再感染なら小児と同じ速さで減少するはずである。
6. 老人結核患者の発病前のXPをみると、80%で小病変が認められる。また、周囲に感染源は発見できないことが大部分である。

#### 細菌学免疫学的証拠

1. 動物では初感染は進展するが、再感染では進展しない。
2. 免疫成立後も、結核菌は持続生残菌として長く病巣内に生存しうる。

ため肺炎素因が成立するというのがDock説であり、やせ型の人では結核発病率が高いことも説明でき、説得力のある説と考えられる。

Smith の stream theory は、上大静脈と下大静脈の血液は右心内で混和せず、上大静脈からの血液は肺の上の方に、下大静脈の血液は肺の下の方に分布するので、上大静脈に入った結核菌は肺の上の方に定着する確率が高いという考え方である。この説も実験的に見事に証明されている。ただ我国では、管内性転移を考える学者が多いため、この説の受け入れには抵抗があるようである。

慢性肺結核症の管内性転移成立説の根拠の一つは、慢性肺結核症の80%は初期変化群と同側の肺に始まるということである。確かに、管内性転移の80%は同側に起こる<sup>90)</sup>が、同区域内に拡がる率が最も高く、肺の上の方に転移しやすいということはない。一方、感染成立後比較的早い時期に、血行性転移が起こることは確かである。慢性肺結核症の成立には、管内性転移が大きな役割を果たしていることは確かだろう。しかし、同時に血行性転移によって生ずる例も少なくないのではないだろうか。両側肺の上部に病変を認める例が決して少なくないことも、このことを裏づけていると考える。

岩井<sup>77)</sup>も指摘しているように、肺炎素因についての研究は最近20年間殆んどみられていない。現在では検査手技が大きく進歩しているので、一つずつ確実な証拠を積み重ね、発病機転が明らかになることを望みたい。

## VIII. おわりに

病理学的研究からはじまり、臨床研究、疫学的研究、そして免疫学的研究と、Koch 以来100年間の結核発病論研究の進歩はめざましいものであった。広汎な範囲にわたる問題なので、見落とした文献、特に他分野の関連文献が多いのではないかと危ぶみ、あるいは誤解があるのではないかと恐れるものである。

素晴らしい発展にもかかわらず、不明のまま残されている問題も極めて多い。この分野の研究がますます発展することを望むものである。

## 文 献

(文献番号は前編に続く)

- 45) Diehl, K. und Verschuer, O.: Der Erbeinfluss bei der Tuberkulose, Jena, Gustav Fisher, 1936.
- 46) Kallmann, F. and Reisner, D.: Twin studies on the significance of genetic factors in tuberculosis, Am Rev Tuberc, 47: 549-574, 1943.
- 47) Comstock, G. W.: Tuberculosis in twin: a re-analysis of the Prophit Survey, Am Rev Resp Dis, 117: 621-624, 1978.
- 48) 三上理一郎: 双生児法による結核症の研究, 結核研究の進歩, 17: 133-187, 1956.
- 49) Comstock, G. W., Livesay, V. T. and Woolpert, S. F.: The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence, Am J Epidemiol, 99: 131-138, 1974.
- 50) Edwards, L. B., Acquaviva, F. A. and Livesay, V. T.: Identification of tuberculous infected. Dual tests and density of reaction, Am Rev Resp Dis, 108: 1334-1339, 1973.
- 51) 島尾忠男: 近年における肺結核の発生と進展, 結核, 40, 337-347, 1965.
- 52) Chiba, Y. and Kurihara, T.: Development of pulmonary tuberculosis with special reference to the time interval after tuberculin conversion, Bull. I U A T, 54, 263-264, 1979.
- 53) 厚生省公衆衛生局・結核実態調査会議: 昭和43年結核実態調査対象者の5年間の追跡調査成績, 結核, 50: 137-146, 1975.
- 54) Palmer, C. E., Jablon, S. and Edward, P. Q.: Tuberculosis morbidity of young men in relation to tuberculin sensitivity and body build, Am Rev Tuberc, 76: 517-539, 1957.
- 55) Edwards, L. B. et al: Height, weight, tuberculous infection and tuberculous disease, Arch Environ Health, 22: 106-112, 1971.
- 56) Nakamura, K.: Relationship between body build and development of pulmonary tuberculosis, 日本公衆衛生雑誌, 24: 373-380, 1977.
- 57) 青木正和: 昭和48年結核実態調査成績から, 日本胸部臨床, 34: 239-245, 1975.
- 58) 青木正和: 結核症の感染と進展-我国の最近の様相, 日本医師会雑誌, 82: 561-569, 1979.
- 59) 佐藤瑞枝・青木正和: 当所の *M. kansasii* 症の臨床的観察, 結核, 56: 458, 1981.
- 60) 三上理一郎他: 糖尿病と肺結核合併に関する今日の問題, 日本臨床, 18: 1195-1212, 1960.
- 61) 桜美武彦他: 糖尿病と免疫, 日本臨床, 35: 296-301, 1977.
- 62) 稲本 元: 透析患者の結核症, パイオニアプランニング, 1982年刊.
- 63) 大藤 眞・太田善介: 長期透析とその問題点, 免疫学的異常, 日本臨床, 38: 2370-2377, 1980.
- 64) Blackwood, L. L. and Pennington, J. E.: Dose-dependent effect of glucocorticosteroids on pulmonary defenses in a steroid-resistant host, Am Rev Resp Dis, 126: 1045-1049, 1982.
- 65) Thorn, P. A. Brooks, V. S. and Waterhouse, J. A. H.: Peptic ulcer, partial gastrectomy, and pulmonary tuberculosis, Brit M J, 1: 603-608,

- 1956.
- 66) Anderson, C. D., Gunn, R. T. S. and Watt, J. K. : Results of partial gastrectomy in treatment of peptic ulcer, *Brit M J*, 1 : 508-511, 1955.
- 67) Flick, J. A. : Does measles really predispose to tuberculosis ?, *Am Rev Resp Dis*, 114, 257, 1976.
- 68) 森亨・塩沢活 : 風疹のツベルクリン反応に及ぼす影響, *結核*, 58 : 229-230, 1983.
- 69) Comstock, G. W. : Frost revisited, The modern epidemiology of tuberculosis, *Am J Epid*, 101 : 363, 1975.
- 70) 岸本進 : 老化と免疫, *結核*, 55 : 547, 1980.
- 71) Wardorf, D. S., Willkens, R. F. and Decker, J. L. : Impaired delayed hypersensitivity in an aging population, *JAMA*, 203 : 831-834, 1968.
- 72) 岩井和郎 : 老人肺と結核の病理, *結核*, 55 : 554-557, 1980.
- 73) Sutherland, I. : Endogenous reactivation and exogenous reinfection, *Bull IUAT*, 47 : 123-128, 1972.
- 74) Svandova, E. : Endogenous reactivation and exogenous reinfection, *Bull IUAT*, 47 : 129-134, 1972.
- 75) Romeyn, J. A. : Exogenous reinfection in tuberculosis, *Am Rev Resp Dis*, 101 : 923-927, 1970.
- 76) 馬場治賢 他 : 外来性再感染によると思われる4症例について, *結核*, 57 : 353-356, 393-397, 429-433, 497-502, 1982.
- 77) 岩井和郎 : 結核の病理学的研究とその展望, *結核*, 57 : 507-512, 1982.
- 78) 療研 : 肺結核患者入院時における薬剤耐性, 第2報, *結核*, 54 : 549-555, 1979.
- 79) Sutherland, I. : Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli, *Adv Tuberc Res*, 19 : 1-63, 1976.
- 80) 岩崎龍郎 : 結核の病理, 保健同人社, 1951刊, (結核予防会 1976年復刻版発行)
- 81) 千葉保之 : 初感染・再感染問題, *結核*, 50 : 384-388, 1975.
- 82) Stead, W. W. : Pathogenesis of a first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man : Recrudescence of residuals of the primary infection or exogenous reinfection ?, *Am Rev Resp Dis*, 95 : 729-745, 1967.
- 83) Stead, W. W. : The unitary concept of tuberculosis in man, *Bull IUAT*, 49 : 318-320, 1974.
- 84) 金井興美 : 結核感染における persisters (持続生残菌) と化学療法, *結核*, 53 : 557-567, 1978.
- 85) Canetti, G. : The tubercle bacillus in the pulmonary lesion of man, Springer Pub Co, New York, 1955.
- 86) Sweany, H. C., Levinson, S. A. and Stadnichenko, A. M. S. : Tuberculous infection in people dying of causes other than tuberculosis, *Am Rev Tuberc*, 48 : 131-173, 1943.
- 87) Smith, D. T. et al. : The apical localization of reinfection pulmonary tuberculosis, *Am Rev Tuberc*, 70 : 547-569, 570-576, 1954.
- 88) Dock, W. : Apical localization of phthisis, *Am Rev Tuberc*, 53 : 297-305, 1946.
- 89) 滝沢敬夫 : 肺感染症と肺血管異常, 肺疾患研究の進歩, 33 : 33-42, 1963.
- 90) 青木正和・木下次子 : 外来において観察された肺結核症の自然の経過について, *日本臨床結核*, 16 : 496-499, 1957.