

結核の初感染発病論

結核予防会 島尾 忠男

はじめに

結核が強く蔓延していた19世紀後半から20世紀前半の欧米諸国では、年齢別に見ると青年層に罹患、死亡とも高い山が見られていた。日本でも同様であり、この理由の解明が結核病学にとって大きな課題であった。

結核に初めて感染した際に見られる病変については、1916年にドイツのRankeが肺内の初感原発巣と所属リンパ節の病変に着目し、これをPrimärkomplexと名付けた。日本では、緒方知三郎が1923年にこれを紹介した際に日本語で初期変化群と呼び、岡治道に日本で初期変化群はどのようなになっているか研究を命じたのが、この課題についての研究が開始された契機である。

岡の病理解剖学的研究¹⁾

岡は剖検肺で初期変化群を発見することを試みたが、初感原発巣は小さくて検出が容易ではない。リンパ節の病変は、まず肺門リンパ節に見られ、リンパの流れに沿ってリンパ節が侵され、時には病変が縦隔リンパ節にまで及んでいることから、元のリンパ節にリンパが流入する領域を詳しく検索することで肺内の初感原発巣を発見していった。結核以外の疾患で死亡した175名の方の剖検肺から、初期変化群が検出される割合と、その性状を

年齢階級別にまとめたのが図1である。

欧州では von Pirquet によるツベルクリン経皮反応検査が導入され、小児で高い陽性率が得られたことから、小児期に結核に感染し、青年期に発病するという考え方が主流であった。岡は図1に示した成績から、当時の日本では、成人は大半が結核既感染者であるが、小児では感染している者は少なく、青年期に感染者が増え、しかも病変の性状は小児、青年では乾酪性の感染後あまり時間を経過していない病変が多く、成人では病変の大半が石灰化していることから、当時の日本では青年期に新たに結核に感染し、引き続き発病、進展する者が多いのではないかと推定した。結核初感染の形態学的な証拠である初期変化群について、詳しい観察を行い、それから導かれた立派な結論であった。この成績は緒方知三郎によって1924年に開催された結核病学会で宿題報告として発表された。

海軍でのツベルクリン反応検査を用いた小林の研究²⁾

結核感染を免疫学的に検出する手段がツベルクリン反応（以下、ツ反応）である。Koch Rが1890年に結核菌の培養濾液から製造し、発表したツベルクリンは、当初は治療薬として期待されたが、治療効果はないことが分か

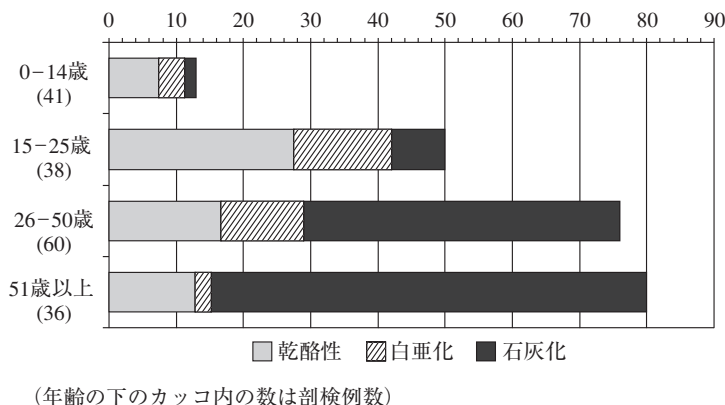


図1 年齢階級別に見た初期変化群の見られる割合とその性状（岡治道の観察した成績）

り、使用時に全身や局所に反応が見られることから、これを結核の診断に応用することが試みられ、まず獣医学の領域で、牛の結核の診断に応用された。人でも上述した von Pirquet の経皮法など、種々の検査法が試みられ、1908年に Mantoux が発表した皮内反応検査法が、標準的な結核感染を検出する方法として定着してきた。これを用いて大規模な臨床疫学的な研究を展開したのが海軍軍医の小林義雄である。

契機となったのは、体格の優れた海兵の一人が、遠泳後に粟粒結核を発症し、死亡した事例を経験したことであった。この症例の臨床と剖検所見を見せられて相談を受けた岡治道は、著明な滲出性初期変化群が見られ、リンパ節病変は静脈角まで達していたことから、初期変化群が形成され、進行し始めた時期に遠泳をし、その刺激のため血行播種で滲出性粟粒結核が発生したと推定した。当時海軍は入隊後多発する胸膜炎に悩まされていた。小林はツ反応を用いて胸膜炎に関する系統的研究を行うことについて海軍当局の同意を得て、1927年に研究を開始した。

当時まだツ反応検査の標準的な方法は確立されていなかったため、小林はその検討から始め、1000倍旧ツベルクリンの皮内注射後48時間で判定する方法を採用し、

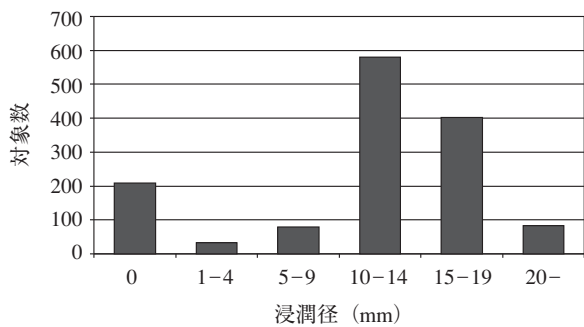


図2 海兵を対象としたツ反応浸潤径の分布 (小林義雄)

測定結果の記載方法として発赤、浸潤（今日では硬結と呼んでいる）、二重発赤、の縦横径を分母、分子、カッコ内に記載し、水泡や壊死などがあれば付記する記載方式を導入し、浸潤径の度数分布が図2のようになることから、浸潤10 mm以上を陽性＝結核既感染者とする判定基準を設定した。日本で判定基準が設定される以前の優れた研究展開の方法であった。

まず経理学校生徒などを対象にして、当初のツ反応陰性者を3カ月ごとにツ反応を行い追跡すると、ツ反応が陰性から陽性になる陽性転化者（陽転者）が見出され、陽転後早期に胸膜炎などを発症し、あるいは結核になる者が多いことから、ツ反応検査で陽転者を見出し、陽転者を臨床的に追跡する研究を開始した。“陽転者”という言葉が最初に用いたのも小林である。

当時徴兵検査が行われていたので、海軍ではその際にツ反応検査を行った。19歳の徴兵検査受検者の出身地域別に見たツ反応成績を図3に示した。全体の陽性率は66.7%、推定年間感染率は5.6%で、大都市出身者は19歳で85.1%とほとんどが結核に感染しており、推定年間感染率9.5%、最も陽性率が低かった東北地方の壮丁でも陽性率55%、推定年間感染率4.1%で、当時の結核問題の深刻さが示されている。

当初ツ反応陰性者を3カ月ごとにツ反応を繰り返して追跡し、ツ反応が陽転した者からの発病状況を表1に示してある。小林は胸膜炎の発生状況を主題に追跡しており、5例（7.7%）がツ反応陽転後早期に胸膜炎を起こしている。小林はこのほかに、兵役中に発生した多くの胸膜炎の症例を加えて詳しい分析を行っている。陽転者のエックス線検査による系統的な追跡は後述する千葉らによって行われたが、海軍の研究でも既に胸部エックス線検査が採用されており、肺野、肺門の所見で10例、胸膜炎を加えると13例（20%）に結核性と思われる所見が見られることが注目される。海軍での読影は、ツ反応陰性

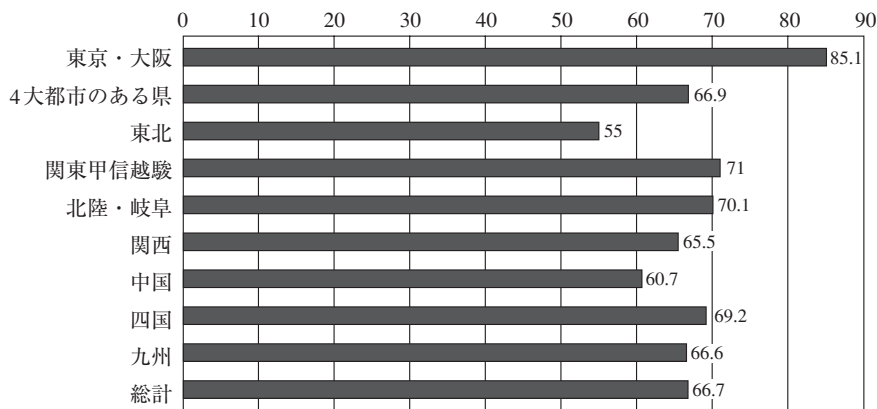


図3 出身地域別に見た海兵の昭和2 (1927) 年度徴兵検査時 (19歳) のツ反応陽性率

表1 毎月または3カ月ごとにツ反応検査を行い、ツ反応が陽転した65名からの結核発生状況（海兵での小林の観察）

	発病数		摘要	
	人数	割合	病名	人数
臨床的な発病	5	7.7%	粟粒結核	1
			滲出性胸膜炎	2
			肛囲膿瘍	2
胸膜炎	5	7.7%	胸膜炎のみ	3
			肺所見合併	2
胸部エックス線所見	10 (13)	15.4% (20%)	Ⅲ型のみ	5
			Ⅲ+H	4
			H	1
			PIのみ	3

肺野、肺門の異常所見10例、胸膜炎のみの3例を加えると合計13例。

表2 ツ反応陽転から結核所見発見までの時期と病類、病型（国鉄職員での千葉らの観察）

陽転後の 期間 (日)	結核所見の病類、肺の場合の病型						総数	累積数
	肺門リンパ 節結核	双極性 浸潤	初期浸潤	胸膜炎	粟粒結核	その他		
0	154	116	72	49	1	2*	394	394
3	2		34	64	4	7**	111	505
6			30	42	1	2***	75	580
9			17	12			29	609
12			13	3			16	625
13-36							0	
総数	156	116	166	170	6	11	625	625
%	25.0	18.6	26.6	27.2	1.0	1.8	100	

全陽転例3,836名に対して、発病率16.3%

*胸腹膜炎、腹膜炎 各1例

**胸腹膜炎4例、腹膜炎2例、膝関節結核1例

***腹膜炎、髄膜炎 各1例

時からとってあったエックス線所見を対照にして、ツ反応陽転後の所見の判定を行っている。

岡が病理学的な研究から推定したことを、ツ反応検査という新しい手技を用いてヒトで確認した貴重な研究である。

国鉄従業員のツ反応陽転者をエックス線検査で追跡した千葉、所沢の研究³⁾⁴⁾

1930年代後半に国鉄で従業員の結核管理を行う中で、ツ反応陽転者についてエックス線検査で追跡したのが千葉保之と所沢政夫であった。当時准戦時体制下の国鉄は、結核を発症した者でも軽症者では休ませることができず、自然の経過をみることになってしまった。表2に示したように、ツ反応陽転後1年以内に16%が発病し、その後発病率は急速に低下した。この研究はその後も続けられ、陽転後30年間の発病状況が明らかにされたが、図4に示したように陽転後早期に発病する者が多く、その後は発病率は低下するが持続し、そのほとんどが家族内や職場での結核患者との接触と関係なく発病し、最初に見られる病巣は感染初期と同様に上野に多いことか

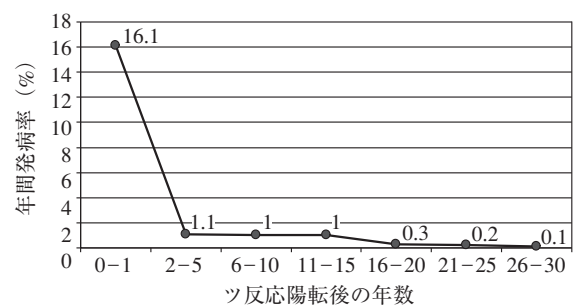


図4 ツ反応陽転者からの、陽転後の年数別にみた年間結核発病率（国鉄職員を対象とした千葉、所沢の研究、1941-1971）

ら、初感染後早期に移した小病巣からの悪化、すなわち内因性再燃によるものであり、外来性再感染による発病は少ないであろうと推定した。

初感染発病学説の完成

岡の初期変化群に関する病理学的な研究に始まり、小林のツ反応を応用した臨床・疫学的な研究、さらに千葉、

所沢のツ反応陽転者をエックス線検査で追跡した研究で完成されたのが、「当時の日本で青年に結核が多かったのは、青年期に結核の初感染を受けるものが多く、初感染に引き続き発病し、進展するものが多いためである」という初感染発病学説である。

日本と同じような研究は、欧州で結核の流行が最も遅く見られた北欧諸国でも、日本と同じ時期に展開され、同様な結論に達している。

結核対策の指針とその実施状況

この学説に基づいて、結核対策の基本的な考え方も樹立された。それは、①感染の防止、②発病予防、③結核患者の早期発見、④発見された結核患者の治療、の4項目である。このうち、①の感染防止は、当時患者の数があまりにも多く、隔離のための結核病床数は少なかったため、その実現は結核病床の増床計画が完成し、逆に結核患者数がある程度減ってきた事態に対応して、1961(昭和36)年に行われた命令入所制度の枠の拡大まで待たねばならなかった。

②の発病防止は1942(昭和17)年以降BCG接種が行われ、またツ反応陽転者に対する養護が同じ時期に始まり、後に抗結核薬による発病防止に発展した。

③の早期発見は、1936(昭和11)年に古賀良彦が発表

したエックス線間接撮影法が日本ではすぐ実用化され、1951(昭和26)年に制定された結核予防法の中で、②のBCG接種とともに、3本柱の一つとなった。

④の発見された患者の治療は、従来の大気・安静・栄養を軸とする自然療法に加えて、1940年代後半(昭和20年代)からは人工気胸が盛んに行われ、外科的な虚脱療法、さらに切除などの直達療法が加わり、1950年代前半(昭和20年代後半)からは化学療法が加わり、1955(昭和30)年ころからは治療の主流となり、これらを総合して実施できるようになった。このころ以降、結核の蔓延状況が急速に改善されたのは周知のとおりである。

文 献

- 1) 岡 治道：結核初期変化群研究補遺(本邦人肺ニ於ケル結核初期変化群ニ就テ)。東京医学会雑誌。1929; 43-2: 208-241。(題名は原著のまま)
- 2) 小林義雄：ツベルクリンアレルギーと肋膜炎(肋膜炎の結核感染早期発病論)。結核。1931; 9(10): 1290-1395.
- 3) 千葉保之、所沢政夫：結核初感染の臨床的研究。1948. 保健同人社、東京。
- 4) Chiba Y: Significance of endogenous reactivation—30 year follow-up of tuberculin positive converters. Bull IUAT. 1974; 49: 321-324.