

結核病理

結核予防会結核研究所 岩井 和郎

はじめに

結核病理領域でのわが国の優れた過去の業績としてまず念頭に浮かぶのは、肺結核症の病理解剖学的所見と胸部X線所見との対比から生み出された肺結核診断学の進歩である。しかし日本の結核病理学研究にはいくつかの方向があり、現在に残された多くの著書の中から当時の日本の結核病理学研究の動向と、それらが現在の結核病理学の上に果たしてきた役割を記述し、その上で岡治道・隈部英雄先生の業績の意義に触れたいと思う。

世界での結核病理学研究の歴史的背景

現在の世界の病理形態学の基礎となっているのは、遡ってはドイツの病理学者Rudolf Ludwig Karl Virchow (1821-1902) により構築された「細胞病理学」である。彼は「すべての疾患は生体を構成する細胞の働きの異常に基づくものである」ことを世界で最初に提唱し体系づけた学者であり、その考えを基礎において今日の病理学が成り立っていると思われる。それまでの医学では、病理解剖で知りえた臓器の肉眼的異常所見に基づいて診断されていたものから、顕微鏡的観察を加えて細胞レベルでの形態の異常とその動態の推察から構築される病理診断へと変化させていった。結核症についても、病巣の肉眼的および組織学的所見に基づいて診断および疾患の成立機序の推察がなされ、種々の論議がなされていた。

結核は遺伝性疾患であるという古くからの考えが根強くあった時代に、動物実験の成績からそれに決定的反証を与えたのはA. Villeminである。彼は1868年結核罹患組織を他の動物に接種することにより別の動物に結核症の病像を再現できることを示して、それにより結核は伝染しうる疾患であること証明した。その後1882年Heinrich Herman Robert Koch (1843-1910) により結核菌が発見され、ドイツ細菌学会に報告された。その結核菌培養濾液を用いてツベルクリン反応が開発され、はじめは治療目的に、後に結核症の診断に広く用いられるようになった。一方、Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923) によりX線が発見され、それを用いた疾患診断への道が開かれ、特

に肺結核の診断には有効であることが知られた。かくて、20世紀初頭には結核領域での大きな研究の進展があった。

日本での結核病理の研究

当時日本の大学の中でも、北海道大学、東北大学、京都大学、九州大学には結核・抗酸菌研究所とその附属病院が併設されており、また大阪府刀根山療養所が最初に、ついで東京市中野療養所が開所されて、多数の結核患者の入院治療とともに結核研究も行われた。人体病理の研究はこれらの施設の中では、殊に関東では中野療養所、戦後は結核研究所や慶応義塾大学病理学教室（青木貞昌、影山慶三教授）が、関西では京都大学病理学教室（天野重安教授）が結核病理に取り組んでいた。

これらの病理学研究者は同じ結核症を対象としながらも、それぞれ異なった角度からの取り組みがなされていた。京都大学の天野重安先生は、大学の病理学教授として、基礎病理学的観点から結核症の病理所見の観察に出发し、ヨーロッパの研究と諸学説とを参考にしながら独自の見解を示された。その組織所見から、病変成立に関するどのような細胞が、どのように血清抗体との関連で関与しているかの問題を、超生体染色法など当時としては新しい手法を駆使して、病変形成に関与する細胞の種類や、毛細血管からの抗体の滲出などについて、それぞれの役割の分析を行った。その上で、血液細胞として単球の役割が重要であることを強調された。当時は現在の免疫学で主役となっているリンパ球の役割については分かっておらず、類上皮細胞やランゲルハンス巨細胞が特異的細胞とされたのに対して、リンパ球浸潤は非特異的細胞浸潤と呼称されていた。また、結核の病理発生についてのA. Richの著書においても、「この結核病巣の周辺に集まっている小円形細胞は一体何をしているのだろうか」と書かれており、免疫といえば大食細胞と血清抗体のことしか考えていなかった時代であった。その時代に血液細胞である単球に注目していたことが特記してよい事実と思われる。

また当時は、ドイツ病理学者Aschoffにより1924年に

提唱された細網内皮系（全身に分布する旺盛な貪食機能をもつ細胞が、脾洞、肝類洞、骨髄、リンパ節、肺などの臓器に洞内皮として定住していて、血液などで運ばれる異物、老廃物などを貪食・処理・無害化している細胞群の総称）の内皮系細胞が、各種免疫反応の主役である組織球由来であり、結核菌の侵入に際しても菌の貪食、それから類上皮細胞や多核巨細胞への転化を経て、結核症に特徴的な類上皮細胞肉芽が形成されてゆくという考えが強かった。Aschoffの教室で学んだこともある東北大学の赤崎兼義教授門下のこの方面での研究の成果は、当時日本でも広く支持されていて、現存する日本網内系学会が設立された時代でもあった。

これに対して京都大の天野教授は、結核炎症が起こると血管から単球が遊走してきて組織内で成熟して類上皮細胞になり肉芽腫形成をするという類上皮細胞の単球由来説を出して主張され、病理学会での激しい論争を巻き起こした。学会での討論はそれぞれの主張が述べられて結論は出ずに終わったが、参加した病理学会員の多くは、Aschoff・赤崎説に傾いていた。

しかし、その後の免疫学や血液学の研究の進歩に伴って、今日では以下のように考えられている。骨髄由来の顆粒球、単球の前駆細胞は骨髄中にあり、そこで成熟し、炎症刺激を受けると血流に乗って反応局所に集まる。一方、同じく骨髄で産生されたリンパ球幹細胞は、骨髄を出て胸腺に入りここで成熟・分化したリンパ球がリンパ節、脾臓、肝臓などの末梢リンパ臓器に分布し、抗原刺激を受けて炎症局所に集まり、活発に反応・増殖して炎症性免疫反応の中心的役割を演じる。他方、各臓器内の大食細胞（マクロファージと樹状細胞）は外来抗原を捕捉してライソゾーム酵素による処理を行うとともに、その抗原情報を同じHLA分子をもつTリンパ球に伝達して、Tリンパ球の感作・特異的免疫細胞を出現せしめる。その過程でperforinなどの細胞膜溶解物質や、IFN- γ やTNF- α をはじめとする細胞刺激性サイトカインの放出を起こし、それらの結果として抗菌免疫や特異的組織反応が成立してゆくことが明らかになっている。すなわち「類上皮細胞や多核巨細胞は、主として血流で運ばれてくる単球と、一部は組織定住マクロファージから形成されるが、その過程で同じく血液由来の感作リンパ球の関与があって初めて変化が進行する」と理解されている。

なお、肺胞マクロファージの起源に関してアイソトープやキメラマウスを使った多くの動物実験の結果から、肺胞マクロファージは肺に定住し局所で分裂増殖するものも一部にはあるが、その多くは炎症時に骨髄から血流に乗って肺局所に運ばれた単球が、一時的には肺胞壁内にとどまり成熟化し、やがて肺胞腔内に出て肺胞表面活性物質でさらに刺激され成熟肺胞マクロファージとなる

ことが広く認められている。

このような細胞性免疫過程の詳細が知られていない時代にありながら、既に結核炎症における血液細胞の役割に注目したのは、スーパー教授といわれた天野先生の鋭い透察力によるものであったと言える。なお天野先生は結核の研究以外にも、広島原爆被害調査、白血病や成人T細胞リンパ腫など造血臓器腫瘍でのウイルス感染に関する研究、肝臓癌がウイルス性と思われる慢性肝炎を母地として発生する経過などについての研究が広く知られていて、ウイルスの発癌性の解明に力を注がれた。

アレルギーと結核をめぐる

結核症が結核菌に対する免疫学的反応による疾患であることは現在の常識であるが、結核菌の発見者であるR. Kochが1891年に報告した、いわゆるKoch現象も古くからよく知られた免疫学的事実である。すなわち、「モルモットに最初に結核菌を皮下接種した時には2週間頃より局所に進行性病変を呈し、流域リンパ節に波及し、さらに菌が血液中に流入して全身性結核となり動物は斃死するが、結核菌の再接種時には1~2日で局所に潰瘍性病変を形成して、やがて痂皮を形成して治癒してゆく」現象である。一方、皮下投与した血清による反応として、1902年Arthusは馬血清の皮下投与を繰り返すと最初はほとんど無反応であるが、繰り返すうちに注射局所の発赤、浮腫、壊死、潰瘍が惹起される現象、Arthus反応を報告した。同年Rechetは、繰り返す血清注射により全身性の激しいanaphylaxis現象が起こることを報告している。続いてvon Pirquetは免疫と過敏症との間には分離できない関係があるとして、両反応を合わせてAllergieという言葉で初めて表現したが、その後さらにNornergie, Anergie, Pathergieなどいろいろの言葉が提唱され、それらをめぐる論争が続いていた。

日本の結核病理研究者の中で、熱心にこの問題を追究したのは北海道大学病理学教授の武田勝男先生門下で、結核発病でのアレルギー的側面を広範な動物実験の成績を基に、人の結核症の成り立ちを推察した。アレルギー反応が最も顕著に発現し、臨床的にも問題の大きい結核性胸膜炎、髄膜炎などの漿膜炎や結核性関節炎などの研究に出発し、乾酪性肺炎と結核結節におけるアレルギーの関与について、病巣内結核菌量と血清抗体などとの関連で観察した。さらに感染経路を気管内感染、静脈内感染、皮下投与などと変えることによる変化の観察や、強毒菌と弱毒菌とでの免疫原性の対比など多数の実験的研究から、結核症の免疫学的病態が時間経過とともに改善・増悪の変動を繰り返しながら進展してゆくことを、多角的な実験成績の結果に基づいて結核症におけるアレルギーの役割を総括された。戦前から終戦直後にかけての

時期に、多くの研究成績を発表し、免疫学の未熟だった当時実験結核病理学的研究の一巨峰を形成した。この研究の流れは、戦後の国立刀根山療養所、大阪大学第3内科の山村雄一教授らによる、結核菌の生化学的知見を基盤にした、斬新な実験的空洞形成の研究（後出・山村好弘担当記事参照）の底流をなしていたものと思われる。

病理形態学研究の臨床的展開

古く大正の終わり頃から、東京大学病理学教室では、結核症の病理形態学的研究が緒方知三郎教授のもとで進められていた。当時結核は、多くは小児期に感染して、成人の結核は再感染によるものと漠然と考えられていた。その肺の初感染巣と肺門リンパ節病変とが対をなしてあることが、Parrot (1876), Küss (1893), Gohn (1912) により見出され、Ranke (1916) により初期変化群と命名されていた。そのRankeはさらに結核におけるアレルギーの役割を考慮して、結核症を初感染結核、リンパ血行性蔓延、臓器孤立慢性結核の3病期に分けたことはよく知られており、今日でもその考えは修飾を加えながらも生きていると思われる。

初感染巣と対をなす肺門リンパ節病変があるという病理解剖学的所見を、日本人でも調べてみようという緒方教授の指示で調べ始めたのは、当時入局したての若い助手であった岡治道先生であった。教室の解剖材料について精力的に調査を行い、その結果は第3回日本結核病学会宿題報告(1925)の中で緒方教授により発表された。滲出性変化の先行した乾酪化と薄い線維性被膜という特徴的組織所見を呈する初感染巣、それと対をなす肺門リンパ節病変から成る初期変化群が見られるのは、日本人では過半数が0~14歳の小児であるが、15~30歳にもかなり見られることが示された。当時ヨーロッパでは小児期までに90%が感染し、(従って)青年期以降の結核は再感染によるだろうと考えられていたのとは異なる結果であった。

この研究はその後、小林義雄博士(海軍軍医学校)の多数の新兵における、また千葉保之先生(国鉄保健管理所)の国鉄職員における、ツベルクリン反応の追跡疫学調査でも同様の観察結果が得られ、後述の隈部英雄先生の病巣内結核菌の生態についての研究結果にも支えられて、初感染発病とその内因性再燃による発病という考えが支配的となった。この日本の考えは、戦後の1973年東京で開催された結核予防連合世界会議のシンポジウム「内因性再燃か外来性再感染か」で主張された。当時はまだ内因性再燃が慢性結核の発病に重要であるということはあまり認められていなかったが、その考えは次第に世界の研究者の間に浸透してゆき、今日までに世界的な常識となっていった。最近の研究によれば、感染して発

病するのはごく一部(先進国ではAIDS症例を除いてはほぼ10%)であり、残りの多くの例では潜在性結核病巣として残るとされ、現在はdormantな結核菌で発現している遺伝子の探索や、潜在性結核菌を抗原刺激リンパ球の反応物質から診断する方法の研究などが行われ、臨床的には感染後間もない非発病者に積極的に化学予防を行うことが重要視されてきているが、その走りというべき研究であったと思われる。

岡治道先生は東京大学病理学教室から1927年東京市立中野療養所へ赴任され、結核症例の病理解剖研究に従事されたが、療養所という臨床の場であって、死亡例の所見ではなく、死に至るまでの生時の病状経過を知るにはX線写真の所見以外にはなく、X線像は生体の解剖所見に等しいと考えられた。そしてまず自らX線装置を操作して、撮影条件(焦点の大きさ、管球と被写体の距離など)が画像に及ぼす影響を比較検討するとともに、生前の肺の状態を死後のホルマリン固定肺で再現するための固定法(屍体股静脈からのホルマリン液注入法)を案出して、それらの方法を用いながらX線所見から肺の病理学的変化の推移を推察するという、読影のための基礎的知見の集積に着手された。なおX線所見の「読影」という言葉を使ったのは岡先生が初めてとされる(この頃のことは、岡先生に私淑し長年研究生活を共にされた黒丸五郎先生の記録に詳しい)。

この胸部X線写真の読影においては、気管支・血管・リンパ節などの正常肺の構造(解剖)をまず知ることが大事で、異常影は正常影に重なって生じるものであると考えて、その理解を助けるための方法を考えられた。気管支、肺動脈、肺静脈のそれぞれに加温液状化したウッド合金を注入し、水中で冷却して固化後に塩酸で組織を融解させる方法で、気管支、動脈、静脈の模型を作製したのが1930年頃である。この正常肺の気管支・血管模型は、戦後はプラスチックや針金などで作成されるようになり、清瀬の結核研究所研修に参加した多くの医師やX線技師たちによっても実習として作製された。この肺の解剖の研究は、戦後、山下英秋博士(結核研究所)により引き継がれ、多数の例でそのバリエーションの出現頻度が調べられ、東大解剖学教室の小川鼎三教授から意見を頂きながら学会報告され、英文による出版も行われた。この日本の優れた基礎研究は、ことに肺の解剖を熟知することが必須な肺区域切除術の習熟のためにも重要視され(塩沢正俊著「肺区域切除」)、最近ではコンピュータグラフィックにより気管支・血管の走行を画面上で三次元画像として示すことにも成功している(荒井他嘉司博士)。

昭和の初めに岡治道先生の下に集まった新進の研究者たちは、結核の病理形態学的研究を臓器別に分担して、

肺結核は隈部英雄，腸結核は黒丸五郎，喉頭結核は関根豊之助，中枢神経系は相沢一太郎，中耳結核は平野恒の各先生が担当して行い，結核症の形態病理学が体系化され，戦後は岩崎龍郎先生により教本にまとめられた。

その中で肺結核を受け持った隈部英雄先生（後の結核研究所長）は，それまでZiehl-Neelsen染色では染めえなかった乾酪巣内の結核菌をアニリン・フクシン染色とグラム染色で染め出すことに成功し，この手法で乾酪巣内の結核菌の生態について解析を行った。その結果，空洞内で旺盛に発育して定型的桿状菌の形を示す結核菌は，被包乾酪巣内に閉じ込められ嫌気性環境下におかれると次第に抗酸性を失い，短桿菌となり，やがては顆粒状に変化し，ついには全く染色されなくなる。しかし，何らかの理由（おそらく気管支開口部からの酸素供給）により乾酪巣の軟化・融解と崩壊・空洞化が起こると，新たに十分な酸素を得て元の抗酸性桿菌へと変化し旺盛な発育を行うようになるというもので，結核菌の生態には二相性があるという研究である。それは結核症の慢性化と，長年月を経ての再発の過程と病態をよく説明するものであり，成人結核の多くは内因性再燃に出発するという，現在では広く認められている機序の一端を明らかにした研究結果であった。その頃のヨーロッパで「成人肺結核は外来性再感染による」とする考えが強かった中でのが国の優れた研究であったと思われる。

岡治道先生が始め，隈部英雄先生に引き継がれ発展した結核肺病理所見とX線所見の対比の研究は，その後の結核患者の診療に特にわが国では大きな貢献を果たした。当時の大学の病理学教室ではドイツ医学的な基礎的，学理的研究や，それを根底においた動物を用いての実験的研究であったのに対して，岡・隈部先生らの研究はアメリカ医学的な実証的・臨床病理学的な視点にたつ研究であった。その結果は殊に結核患者診療に従事する者にとっては，有用な実用性の高い誇るべき研究であったと思われる。

現在の結核の基礎的研究は，結核菌の生化学的，分子生物学的分析によりTリンパ球や抗原提示細胞としてのマクロファージ・樹状細胞の働きが中心となっていて，結核患者の診断・治療の面でも当時とは比較にならないくらいの進歩を遂げているが，結核症が症状と打聴診所見と病歴が主体となって診断されていた時代にその病態の実証的研究がなされ，その結果は当時の臨床家に裨益するところが大きかった。

なお結核病理でのこの考え方と研究態度とは胃癌の研究にもその後引き継がれ，手術材料の病理所見と画像所見との対比が，胃癌の多い日本で殊に盛んとなり，日本の胃癌研究が世界の先端をゆく基礎をつくったものとも思われる。

ま と め

わが国の戦前からの結核病理研究は，大きく分けて基礎的・学理的研究分野と実証的・臨床病理学的研究分野とがある。前者には結核性特異炎症の病理発生をめぐってその反応担当細胞の動きとその基盤にある免疫・アレルギーの仕組みの研究が，天野重安・武田勝男先生らを先頭にしてなされてきた。後者には結核発病・進展をめぐる研究がその後の疫学的研究と相まって行われる一方，肺の解剖および結核病理所見をX線所見の助けをかりて理解し臨床に直結させる研究が，岡治道・隈部英雄先生を柱にして行われた。それらの殊に後者から得られた知識は，その後の結核臨床学の発展に多大の寄与をしたと言える。現在の分子病理学的・免疫病理学的知見もすべてそれらの過去の多くの研究の延長線上にあるものと思われ，今後のさらなる進展が期待される場所である。

文 献

- Huebschman R: Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Julius Springer, Berlin, 1928.
- Pagel W: Die Allgemeinerien Pathomorphologischen Grundlagen der Tuberkulose. Julius Springer, Berlin, 1927.
- Rich A: Pathogenesis of tuberculosis, (隈部英雄訳「結核の病理 発生論」上巻・下巻. 岩波書店, 東京, 1954.)
- Medlar EM: The behavior of pulmonary tuberculosis lesions: A pathological study. New York, 1955.
- 岩崎竜郎:「結核の病理」, 保健同人社, 昭和26年. 同復刻版, 結核予防会, 1976.
- 天野重安:「肺結核の諸型相と其の構造」. 永井書店, 東京, 1947.
- 武田勝男:「アレルギーと結核」. 結核全書第5輯. 東西医学社, 東京, 1948.
- 馬杉復三:「結核の病理とアレルギー」. 寧楽書房, 東京, 1946.
- 山村雄一, 中村 滋, 矢坂 茂:「結核のアレルギー, 実験的空洞」. 医学書院, 東京, 1956.
- 岡 治道:「結核病論」上巻. 永井書店, 東京, 1950.
- 隈部英雄:「人体内に於ける結核菌の生体」. 保健同人結核選書No.2, 東京, 1949.
- 隈部英雄:「肺結核症のX線診断」第1-7巻, 文光堂, 東京, 1954.
- 黒丸五郎:「腸結核症の病理」, 結核新書12. 医学書院, 東京, 1952.
- 平野 恒:「中耳結核」. 保健同人結核選書 No.3, 東京, 1950.
- 山下英秋:「肺区域解剖より見たX線読影図説, 1. 正常編」, 結核選集—第一集, 医学書院, 東京, 1956.
- 塩沢正俊:「肺区域切除」上巻. 文光堂, 東京, 1955.
- 黒丸五郎:「岡治道先生と私, その背景としての結核事情」. 三浦書店, 秋田市, 1968.
- 岡治道先生を偲ぶ会:「岡治道先生記念文集」. 依田印刷, 東京, 1980.

(以上, 結核予防会結核研究所図書蔵本より)