

## 第94回総会特別講演

## 臨床医からみた結核病理発生論研究の流れ

倉島 篤行

**要旨：**今日、結核病学をめぐる研究論文は、国際的に結核研究史上かつてないほどの規模と質量で展開されている。臨床医にとって重要でありながら、現在のわが国で、これらの多くは臨床医が咀嚼可能な様態では紹介されてきていない。ここでは抗酸菌症医療に携わってきた著者個人の関わりの中から、今まであまり表立って評価されてこなかった結核発病論を主とする今までの論理的な流れを歴史的に俯瞰し、それにつながる現代結核病学の成果を紹介したい。かつて空洞形成に至るヒト結核病態を再現可能な動物としてラビットやモルモットを主としてきた実験結核病学は、今日、ゼブラフィッシュ、新たな純系マウス、カンクイザルを主とする霊長類などを対象とし、DNA標識結核菌感染やPET/CT評価など先端的なテクニックを導入した新たな方法論で、“コッホ現象”などの課題にメスを入れ、未だ十分解明されていない結核免疫の根本的な理解を切り開きつつあると言える。本稿は第94回結核病学会総会で報告した特別講演の内容中、結核発病論に焦点を当て総説としたものである。

**キーワード：**初期変化群、コッホ現象、エビツバルクローシス、遅延型過敏反応、細胞性防御免疫、結核菌重感染

私は、1999年に『結核 up to date』という書籍の中に、「結核とは何か、結核病学とは何か」という一文を書いた。その中で私が医師になって初めて受け持った結核症例のことを記載している。

彼は、金属バルブ加工業をしていたが、1971年のニクソン米国大統領の金融政策激変により彼の町工場は輸出在庫を大量に抱え、奔走しているさなか暑い夏の日に倒れていたところを発見された。両肺に大空洞を示す肺結核でSM, INH, PAS投与を開始した。彼は私と同年であったが、腸結核穿孔による腹膜炎を合併し、わずか10日後に死去した。解剖は江波戸俊彌先生が行い、そのCPCの時は北鍊平先生が来てくれた。後年、私とそのホルマリン漬肺スライスを聖路加病院病理へ持っていったとき、山中晃先生はそれを見るなり即座に、「これは江波戸君が切っただろう」と見抜いたのには、まるで「この太刀筋は誰々だ」と見抜く剣客の会話のようで驚いた。この症例の旬日後、大空洞穿孔一側肺虚脱の女性例も経験し、私を結核学の道へ誘った。

私が行った先は、日本で初めて無作為対照比較試験を行った砂原茂一先生が当時院長だった国立療養所東京病院だった。私が呼吸科医になった時代はbronchoscopyやBAL, CTなど、かつてない新技術が続々と導入された時代であった。私はこのころ、気管支鏡生検や、間質性肺炎治療の研究を行ったが、やがて肺アスペルギルス症と非結核性抗酸菌症研究を主とするようになった。

しかし常に通底するのは結核研究の流れであった。砂原先生は、日本の結核病理学金字塔を打ち立てた岡治道先生に対する追悼文の中で、下記のように記載していた。「化学療法の無い時代、何百例の結核解剖からX線診断に通ずる形態学を築いた岡病理学があまりにも偉大なので、日本の結核病学に特異な性格が刻印されたのではないだろうか？ 私は形態の背後にある動くものをもっと捉えたい<sup>2)</sup>。かつて私はその岡治道、岩崎龍郎の中味を追うだけで精一杯であった。

時代は前後するが、比較的最近、私は結核初感染成立時、既に病変が腸管リンパ節まで波及していた例に遭遇

した。胸部XPあるいは胸部CTでは肺野の小さな斑状陰影しか指摘できないが、この例は別に右下腹部痛で腸管腫瘍を疑われ、大腸内視鏡を施行したが内腔に所見はなく、PET検査を受けていた。PET画像では肺野の小spotのほか、同側肺門および縦隔に累々とリンパ節腫脹があり、それらは横隔膜を越えて進展、回盲部リンパ節に至っていた。このような症例が過去の結核テキストに記載されていたであろうか？ 私にはこのような症例図譜を確かに見た記憶があった。図書館の隅々まで探し、ついにその図譜記載を見いだした。それはわが国であまり知られてこなかった病理学者Walter Pagelの書籍であり、そこには様々なタイプを示すprimary TBを11パターンも集めた剖検例記載が含まれていた<sup>3)</sup>。さらに探すうち、Pagelはドイツ人であり、32歳時にKarl Ernst Rankeと共著で結核病理の本を著していたことが判った<sup>4)</sup>。

Rankeこそは第一次世界大戦のさなか1916年に、引用文献がカントの『純粹理性批判』という、結核進展病期論を発表しあまりにも有名であり、その大要は以下である<sup>5)</sup>。

**第Ⅰ期：**肺野の孤立初感染病巣と厳格な対応関係をもって所属リンパ節病変が形成され、これを初期変化群(primary complex)とし、これが成立するまでが第Ⅰ期である。この間の特徴は病変の進展がリンパ行性か、連続進展に限られていることである。また、第Ⅰ期のリンパ節病変はリンパ節全域にわたり緻密な乾酪性病変を形成する。第Ⅰ期病変の多くは癒痕治癒化する。

**第Ⅱ期：**結核が第Ⅰ期にとどまらないとき、それまでと異なって主として血行性の全身散布転移を示すことをこの期の特徴とし、病巣では急性滲出性炎症が広範囲に出現するとしている。Ranke自身はこの第Ⅱ期を「原理的にのみ単一な過程」とし、必ずすべての結核で第Ⅱ期を経由するとは限らず、第Ⅲ期と共存したり、実際の個々の臨床例で第Ⅱ期を必ずあてはめるのは困難としていた。

**第Ⅲ期：**リンパ行性や血行性の進展は退き、病巣からは急性の周局炎も消失し、もっぱら臓器結核として管内性転移により病変が拡大する時期である。リンパ節病変は第Ⅰ期の病変と異なりごく弱い病変にとどまる。

単一菌による感染症としては驚くほど多彩複雑な局面をもつ結核症の混沌の中に、秩序だった骨格を築き上げたRankeの学説は偉大であり、当時全てはRankeに流入し、Rankeから始まるとさえ言える影響力を及ぼした。

私は、Rankeの1916年原著を探し、ドイツ語圏インターネットも探索したが発見できなかった。しかし前掲のPagelとの共著の中に、その論文は再掲されており、その中で「結核症の混沌の中に、秩序だった骨格を」は後世の人の評価ではなく、Ranke自身の執筆意図として記

載されていた。Rankeの結核研究が説得力をもつのは、初めて初感染巣を記載したGohnなどの精細な観察から「初期変化群」という認識を確立したとともに、それらを含し、しかしながら抽象的な論理思考の筋道が骨太に貫いているからである。

Pagelは前掲以外に2冊結核病理の本をドイツ語で著したが、1933年ナチスに迫害され英国へ亡命、英文での結核病理の本を刊行、1964年まで4回改訂し、生涯で7編の結核病理著作を著しているが、何故かわが国では岩崎の結核病理の中でわずかに1行触れられているだけである。Pagel探索の道は、やがて結核病理発生論の古典と今日の進化につながった。わが国であまり知られてこなかった結核をめぐる理論構築の骨格について概説したい。

1882年コッホは結核菌を発見したが、同時に後世への謎「コッホ現象」を発見した<sup>6)</sup>。コッホ現象はモルモット皮下へ結核菌を注射すると接種局所に潰瘍を形成、その流域リンパ節に腫脹を形成(初期変化群)、全身へ血行散布をきたしやがて斃死する。しかし初回接種数週後別の部位に再度結核菌を接種するとリンパ節腫大はおきず、局所に壊死を伴った潰瘍が形成され、やがてその部位は脱落するというものである。このコッホ現象の合理的説明こそが結核症理論構築の基となった。まだリンパ球や細胞性免疫が何も判っていない時代である。後、米国結核免疫学の泰斗であるBloomは「コッホはこの観察で我々にendlessな昏迷を残した」と嘆いた<sup>7)</sup>。

1953年に英国放射線科医のAdlerが雑誌*Thorax*の中で肺初感染結核に伴うconsolidationについて論じているが、その中で以下の内容を記載している<sup>8)</sup>。

1910年代頃は結核性関節炎の局在診断にツベルクリン反応(当時のツ反はold tuberculinによるもので、力価は現代の約4倍程度とされる)がよく使われていた。すなわちツ反を行うと48時間後、結核罹患関節のみに選択的に発赤腫脹が見られるのが常だったとのことである。しかしこのとき同時に肺にもしばしばconsolidationの出現が見られたが、そこからは結核菌は証明されなかった。また小児ではツ反なしでも結核症自然経過の最中に肺にしばしばself limitedなconsolidationが出現することが経験され、1920年代にEliasbergにより“Epituberculosis”なる名称が提唱された<sup>9)</sup>。陰影は消失するので剖検での確認は困難であったが、これらは、tuberculosisそのものの経過ではなくtuberculoproteinに対する過敏性反応と把握され、病理学的には菌が見つからないgelatinous infiltration(膠様肺炎)等がそれに相当するものと解釈されてきた。このころ多くの研究者により感作動物(ウサギなど)への結核死菌を気道注入によりself limitingで、かつ菌陰性のconsolidation形成が確認された。これ

らは今日結核治療中に見られるいわゆる「初期悪化」に相当するものと思われる。“Epituberculosis”自体はその後小児のリンパ節結核腫大に伴う self limiting な無気肺を包含するようになり、概念としては矮小化され今日に伝えられたといえる。

Pageは自著で病理学的に確認された6例を提示し、これらは allergic reaction であり画像的にも volume loss を伴う collapse や atelectasis とは区別されるべきとしていた。従って遅延型過敏反応は抽象的な思考の結果ではなく、日常的に生起する現実的な対象であった。

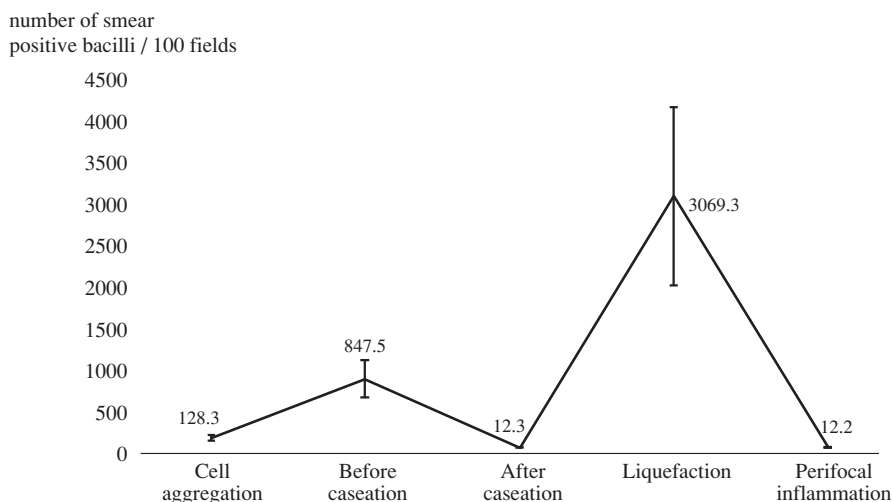
米国の Arnold Rich (Hamman Rich 症候群の Rich) は膨大な臨床観察の集積から結核症免疫を遅延型過敏反応と獲得抵抗性の2軸を骨組みとする結核症病理発生論としてまとめ、1944年に大著として刊行した<sup>10)</sup>。10年後の1954年に隈部などにより第2版の日本語翻訳版が出版され<sup>11)</sup>、私はこれを読んで米国の結核観に魅了されたが、日本の結核病学には目立った影響を与えなかったように思われる。遅延型過敏反応 (delayed type hypersensitivity: DTH = extra cellular killing) は、結核菌に感作された人がもつ状態でツベルクリンの皮膚反応陽性により検出される。疾患の過程で発現されるときは、当然皮膚ではなく病巣の場で reaction として生起する。細胞性防御免疫 (cell mediated immunity: CMI = intracellular killing) は、結核菌に感作された人が以後外来性に再感染発病しにくくなる文字どおりの免疫力であり、獲得抵抗性とも解釈される。DTHは死菌でも成立するが、CMIは生菌でなければ成立しない。

同じ1940年代、Canettiは未治療肺結核組織（ほとんどが第二次世界大戦中の仕事）における病理所見別の結核菌数の定量的な評価を発表している<sup>12)</sup>。その報告にはす

べての素データが記載されているので、作図し表現した (Fig.)。時系列的な組織像とそれぞれにおける桿菌個数を表現してある。結核病変の進行に伴い結核菌数が次第に増えていくが、病変が乾酪化すると結核菌数が著減すること、組織融解が始まると一気に増加すること、また、いわゆる周局炎でも菌数が非常に少ないことが判る (Fig.)。乾酪化により結核菌数が著減する機序について注目されるが、この時代以降はSM等強力な抗結核薬の登場などにより、この種の検討は最近まではほとんどなかった。なお、一般に肺結核空洞環境では結核菌数が $10^3$ 増加するとの知見は、Canettiのこれらの研究に依拠したものである。

Lurie, Dannenberg Jr.などはウサギでの近親交配の繰り返しを通し、結核菌抵抗性と感受性の2系統の純系ウサギを確立し、結核菌接種後の定期的な解剖による菌量測定、皮膚反応、病理組織観察の3つを並行して実施、動物での結核菌 kinetics 解析方法を確立、結核病理発生論を構築した<sup>13)</sup>。以後、この方法論は実験動物での解析方法として今日でも継承されているが、彼らは菌接種直後の数週間、菌が対数関数的に増殖する期間を“symbiosis”とし、それはDTHが成立すると停止し、CMIが成立すると血行散布が停止することを論証している。彼らの結核病理発生論は2000年代初頭まで、ほぼ全ての米国のテキストを独占していたほどであった。しかし純系ウサギは次第に不妊率が上昇し、最終的には飼育舎の火災で途絶えたようである。また、ウサギは当時空洞形成まで至るほぼ唯一の動物であったが、ヒト型TB菌は大量接種しないと菌が増殖せず、市販NZラビットで、ウサギでの感受性が高い牛型菌での実験が多くなった。

2010年代になるとテキサス大学病理のRL Hunterなど



**Fig.** Enumeration of the bacilli in the different pathologic stages.

Modified from reference 12, and graph drawing by Atsuyuki Kurashima. Numerical scores in graphic zone indicates average accounts. Error bars show standard errors.



は、ウサギでのBCG菌病変は人でのTB菌病変とは似て非なるものであると反論、さらに現在入手可能なヒトTB組織は、ほとんどが化学療法下のものであり、正しい認識は未治療TB組織での研究や化学療法未登場時代の結核古典の精読によるべきで、現代結核病学の多くは不適切な動物実験や化学療法下TBにより、無意識に多くがゆがめられてきたと主張した<sup>14)</sup>。

これら結核発病論をめぐっての弁証法的な論議の発展の中、この頃米国では久しく出版されることがなかった各種動物を含んだ結核病理学テキストが刊行され<sup>15)</sup>、新たな実験結核病学の時代が始まった。欧米の多数の研究チームが新たな研究成果を発しつつあるが、代表的でありかつ最も画期的なチームの一つとして下記を紹介したい。

ピッツバーグ大学のJL Flynn等はカンクイザルを対象に、麻酔下FBSで、25 CFU以下の結核菌Erdman株を、右下葉気道内に留置する方法で感染させ、12~16週後剖検を行うという低菌量感染モデルを確立した。さらに彼らはこの系に対して遺伝子tagで標識した結核菌を感染させ、11週間に5回のPET/CTで追跡、最終的な解剖時に回収した組織のDNA検索により、結核菌1個1個による病巣形成経路をCT画像上に追跡できるという驚くべきシステムを構築した。彼らはこの系で既に多くの知見を生み出しているが、最近の最も驚くべきは、当事者さえ予想しなかった結核菌重感染の実験結果であった。以前から結核重感染の問題はいくつかのテーマをはらみながら、初回とその後の感染を完全に分離して把握することが不可能だったため解決不能な問題だった。しかし今回の彼らのチームは、感染させる結核菌を個々にDNA標識する (digitally barcoded) という全く新たなテクニックで、重感染をクリアーに分離できる決定的な有利さをもっていた。また菌の生死、菌量、肉芽腫の位置と活動度、構成菌内容などを定量的に把握可能であった。

14匹の健全なカンクイザルが準備され、まず8匹に、DNA標識されたErdman株結核菌 (Aライブラリー) を低菌量 (<15 CFU) にて感染させ (重感染実験群)、6匹の無処置カンクイザル (対照群) とともに16週間までPET/CT等でfollowした。その後、今度は6匹の対照群と8匹の重感染実験群双方に、やはりDNA標識されたErdman株結核菌 (Bライブラリー) を感染、双方を4週間follow後結果を得た。対照群は肺の中の肉芽腫の発育、培養菌量、DNA量、FDG activityすべてにおいて通常の感染モデル (低菌量感染による病巣進展程度の偏差は大きい) と同様の結果を示した。しかし重感染実験群では形成された肉芽腫の中には初回感染菌とチャレンジ感染菌の双方のDNAが検出されたが、チャレンジ菌のみによる肉芽腫は著しく少なく、無菌性肉芽腫が大部

分であった。また細菌総量もDNA量も対照群に比べ著しく低値であった。重感染実験群8匹のうちの1匹では組織においても、菌、DNAにおいても陰性という完全な防御効果を示し、4匹では生存可能なBライブラリー菌はなかった。すなわち結核菌一次感染はチャレンジ菌の多くを殺傷し、病巣形成を抑制する反応を発現したと評価され、この効果は別実験で検討されたBCGワクチンの1万倍相当の防御効果を示したとのことである<sup>16)</sup>。

これらの検討は今まだ解明されていないKoch現象や、一次結核感染がもたらす驚くべき免疫効果の十全な解明に途を開く画期的な実験であり、Canettiが示した菌の殺傷機序の解明や、とりわけ新たなワクチン開発に期待を持たせるものといえる。

結核をめぐる近年の研究は、ここに紹介した以外にも多数のチームがしのぎを削り、質量ともに最高のレベルを毎年凌駕する、長い結核研究の歴史上かつてないほどの活発さの中にあると言える。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

## 文 献

- 1) 倉島篤行：結核とは何か、結核病学とは何か。「結核Up to Date」, 第1版, 毛利昌史, 四元秀毅, 倉島篤行編, 南江堂, 東京, 1999, 2-3.
- 2) 砂原茂一：岡先生. 療養日より. 国立療養所東京病院. 1978 ; 17 : 1-4 .
- 3) Kayne, Pagel, O'shaughnessy's: Pulmonary Tuberculosis. Oxford University Press, London, 1948.
- 4) Ranke KE, Pagel WM: Ausgewählte Schriften zur Tuberkulose Pathologie. Verlag von Julius Springer, Berlin, 1928.
- 5) Ranke KE: Primäre, Sekundäre und Tertiäre Tuberkulose des Menschen. DtschArchf klinMed. 1916 ; 19 : 201-297.
- 6) Koch R: Weitere mittheilung uber ein heilmittel gegen tuberculose. Dtsch med Wochenschr. 1890 ; 16 : 1092-32.
- 7) Rook GAW, Bloom BR: Mechanisms of Pathogenesis in Tuberculosis. In: Tuberculosis, Bloom BR ed., ASM press, Washington, 1994, 485-501.
- 8) Adler D, Richards WF: Consolidation in Primary Pulmonary Tuberculosis. Thorax. 1953 ; 8 : 223-241.
- 9) Eliasberg H, Neuland W: ——. Jb. Kinderheilk. 1920 ; 93 : 88 (original文献は喪失, 戦火?) .
- 10) Rich AR: The Pathogenesis of Tuberculosis. Charles Thomas, Baltimore, 1944.
- 11) リッチ：「結核の病理発生論」. 隈部英雄訳. 岩波書店, 東京, 1951.
- 12) Canetti G: The Tubercle Bacillus in the pulmonary lesion of Man. Springer Publishing Company, New York, 1955 (フランス語からの英訳版でフランス語版は1946年に出版) .

- 13) Dannenberg Jr. AM: Pathogenesis of Human Pulmonary Tuberculosis. ASM press, Washington DC, 2006.
- 14) Hunter RL, Jagannath C, Actor JK: Pathology of postprimary tuberculosis in humans and mice: Contradiction of long-held beliefs. *Tuberculosis*. 2007 ; 87 : 267–278.
- 15) Leong FJ, Datoris V, Dick T, ed.: A Color Atlas of Comparative Pathology of Tuberculosis. CRC Press Taylor & Francis group, New York, 2011.
- 16) Cadena AM, Hopkins F, Flynn J, et al.: Concurrent infection with *Mycobacterium tuberculosis* confers robust protection against secondary infection in macaques. *PLOS Pathogens*. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007305> (October 12, 2018).

---

Review Article

---

## HISTORY IN TUBERCULOUS PATHOGENESIS FROM A VIEWPOINT OF PHYSICIAN

Atsuyuki KURASHIMA

**Abstract** Today, research papers on tuberculosis have been developed internationally on an unprecedented scale and depths. Although it is important to clinicians, many of these have not been introduced in a way that clinicians can grasp easily in Japan today. Here, I present the historical overview of the pathogenesis of tuberculosis from the personal appreciation of a physician who is pursuing mycobacterial disease. And I am going to introduce a result of modern tuberculosis research.

Experimental tuberculosis has mainly used rabbits and guinea pigs as animals that can reproduce the pathogenesis of tuberculosis of man that has led to the formation of TB cavities. Today, new methodologies with cutting-edge techniques, such as zebrafish, new pure mice, cynomolgus monkeys, DNA-labeled TB bacilli and PET/CT evaluation etc. are opening up a fundamental understanding of tuberculosis immunity that has not been fully elucidated for example, the

“Koch phenomenon”.

This article is a review that focuses on the pathogenesis of tuberculosis among the special lectures reported at the 94th Annual Meeting of the Japanese Society for Tuberculosis.

**Key words:** Primary complex, Koch phenomenon, Epi-tuberculosis, Delayed type hypersensitivity, Cell mediated immunity, Concurrent infection with tuberculosis

Clinical Research Advisor, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Atsuyuki Kurashima, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan.  
(E-mail: kurashimaa@fukujuji.org)