

表 4-52 結核菌の特徴

細胞内寄生性	桿菌 (0.2~0.6×1~10 μm), 宿主細胞, 特に, マクロファージ内で抗 菌機構から逃れて増殖
細胞壁	脂質成分が豊富なため, 疎水性であり, 化学物質にも安定, グラム染色 に難染色性, 抗酸性
好気性	酸素分圧の高い臓器 (肺など) で増殖し, 病変を形成
遅発育性	至適温度: 37°C, 倍加時間: 約 12~15 時間, 培養集落形成に 4~8 週間
感染形式	飛沫核/空気感染
病原性	慢性炎症, 肉芽腫, 乾酪壊死, 空洞形成, 線維化
遺伝子	全ゲノム (約 4.41 Mb) の解読

表 4-53 肺外結核の所見

病変部位	好発	臨床症状	診断	治療や管理
リンパ節	若年者-成人初期 女性>男性	通常, 片側性, 疼痛はない	生検や培養	抗結核化学療法
胸膜	若年者-成人	胸水, 乾性咳嗽	胸水単核細胞浸潤 胸水-結核菌塗抹検査: 陰 性が多い 胸膜生検および培養	抗結核化学療法
泌尿生殖器	若年者ではまれ 女性>男性	腎臓, 尿管, 膀胱, 精巣, 精巣上体, 子宮, 卵管	尿培養, 生検-培養, 子宮 内容掻爬物-培養	抗結核化学療法
骨・関節	全年齢にみられる が, 高齢者に好発	高齢者: 下部胸椎や腰椎 若年者: 上部胸椎 関節可動域の制限や変形 (亀背)	生検および培養	抗結核化学療法 罹患部切除 関節癒合の防止
髄膜/中枢神経系	乳幼児や小児	発熱, 頭痛, 倦怠感, 意識 障害, 痙攣, 昏睡	腰椎穿刺による脳脊髄液検 査 塗抹や培養	抗結核化学療法 副腎皮質ステロイ
腹膜/消化管	成人や高齢者	腹部膨満や腹痛, Crohn 病に類似	内視鏡による生検や培養	抗結核化学療法 副腎皮質ステロイ 癒着や閉塞に注意
播種性	幼年者や高齢者	発熱や衰弱	罹患臓器の塗抹や培養 ツベルクリン皮内反応: 約 半数が陰性 胸部 X 線異常所見: 初期 に欠き, 遅れて出現	早期の抗結核化学 副腎皮質ステロイ 評価は未確定

すると, 暗い背景下に抗酸菌は“緑青-橙-黄色”の蛍光を発する。分裂倍加時間は約 12~15 時間の遅発育菌であり, 感染伝播は飛沫核 (空気) 感染による。宿主防御機構では, マクロファージ-サイトカイン-T 細胞応答系, すなわち, 細胞性免疫が役割を演じ, 細胞内殺菌物質として, ガス

状物質 (反応性酸素化合物質や反応性窒素物質) が寄与している。その結果, 結核菌は約 10% が一生涯において結核を発病するは慢性炎症, 肉芽腫, 乾酪壊死, 空洞形成などが特徴的である。

M. tuberculosis H37Rv の全ゲノム塩基

表 4-54 結核の診断

病原体診断	塗抹検査	抗酸菌染色 (Ziehl-Neelsen, Kinyoun 染色), 蛍光染色
	培養検査	固形培地 (卵培地: 小川や Löwenstein-Jensen) : 4~8 週間 液体培地 (MGIT, MB check) : 10~14 日間
	遺伝子検出	核酸増幅法: polymerase chain reaction (PCR), DNA-DNA ハイブリゼーション
補助診断	胸部 X 線	中および上肺野の病変 (浸潤, 結節や空洞), リンパ節腫大や石灰化, 胸膜炎/胸水貯留
	病理学的検査	乾酪壊死を伴う肉芽腫
	ツベルクリン皮内反応	ツベルクリン皮内反応 (Mantoux) 48 時間後判定: 遅延型皮内反応 (IV 型) 陽性: BCG 陽転, 結核菌感染, 非結核性抗酸菌感染 陰性: 未感染, BCG 未接種, 免疫不全 (HIV/AIDS, 重症結核, 薬物性など)

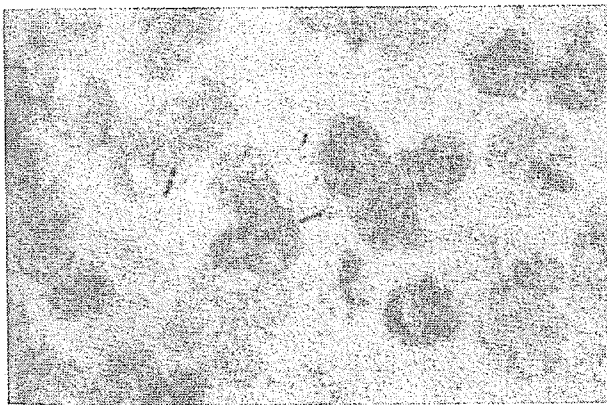


図 4-58 結核菌の喀痰塗抹検査 (Ziehl-Neelsen 染色)
結核菌は赤染されている桿菌であり, ヒト組織は青染されている。

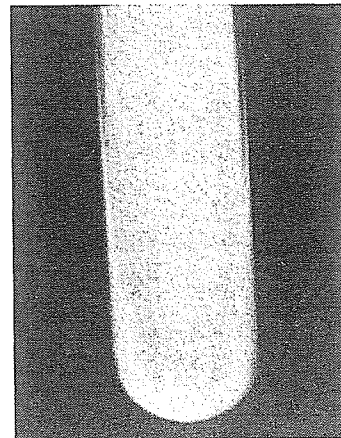


図 4-59 結核菌の培養所見
喀痰を卵 (小川) 培地に接種し, 6 週間後に多数の集落 (乳白色~薄黄色) 形成を認めた。

解明された。今後、遺伝子解析を基盤とした科学的戦略が推進され、分子・遺伝子標的を視点とした新規診断法、抗結核薬の開発、薬剤耐性獲得機構の解明や新規ワクチン開発が展開されるであろう。

③ 臨床症状：結核は肺結核と肺外結核に分類されるが、80% 以上は肺結核である。肺結核の症状として、咳嗽や喀痰 (持続性, 2 週間以上)、血痰、胸痛、軽度発熱、体重減少があるが、特に、持続性咳嗽と喀痰は重要である。肺外結核部位として、リンパ節、胸膜、泌尿生殖器、骨・関節、髄膜・中枢神経系、腹膜・消化管や心外膜などがある (表 4-53)。

④ 診断：診断には、病原体および補助診断がある (表 4-54)。病原体診断は確定的であるが、塗抹検査陽性 (図 4-58) の場合、結核菌のみならず、非結核性抗酸菌を考慮する必要がある (後述)。現在、最も信頼性の高い検査は培養法 (図 4-59) であるが、長期間を要することが欠点である (固形培地: 4~8 週間, 液体培地: 10~14 日間)。PCR (図 4-60) などの核酸増幅法は迅速性、感度や特異性に優れるが、生死菌の識別や技術的問題 (熟練, 偽陽性・偽陰性) がある。

胸部 X 線所見では、浸潤影、結節、空洞、線維化、肺門リンパ節腫大や石灰化、無気肺、胸膜肥厚・癒着、胸水貯留など多彩である (図 4-61)。

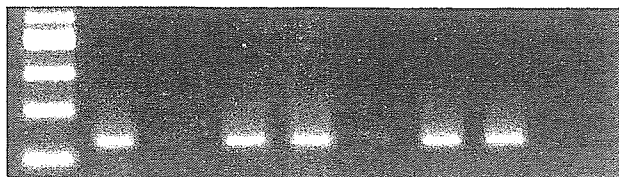


図 4-60 核酸増幅法による結核菌遺伝子の検出
結核菌 DNA に特異的なプライマーを用い、ポリメラーゼ連鎖反応で喀痰の結核菌遺伝子を検出した。
分子サイズマーカー：レーン 1
陽性：レーン 2, 4, 5, 7, 8
陰性：レーン 3, 6, 9

好発部位は肺尖を含む上肺や中肺野である。多発性びまん性結節陰影は播種（粟粒）性結核でみられる。これらの所見は他の炎症性や腫瘍性肺疾患にも認められる所見であり、結核特異的でなく、注意を要するため、結核の補助的診断法として用いられる。

ツベルクリン皮内反応の陽性（わが国：紅斑長径 ≥ 10 mm，欧米：硬結長径 ≥ 5 mm）は結核菌感染のみならず，BCG 接種や非結核性抗酸菌感染でもみられ，逆に，活動性結核患者の約 25% は陰性である。陰性は真の陰性（結核菌未感染）や偽陰性（結核菌既感染にもかかわらず陰性）を包含する。偽陰性として，栄養障害，高齢者，免疫疾患，リンパ系悪性腫瘍，副腎皮質ステロイド薬療法，慢性腎不全，サルコイドーシス，HIV 感染者（AIDS を含む）や重症結核（播種性）などがある。したがって，ツベルクリン皮内反応は結核の補助的診断法である。また，ツベルクリン皮内反応陽



図 4-61 肺結核の胸部 X 線所見
浸潤影，結節，線維化，肺門リンパ節腫大，胸膜肥厚着や胸水貯留など，多彩な所見を認めた。

性は感染防御の指標とならないことも留意す

⑤ 治療および予防：治療の原則は多剤併結核化学療法である（表 4-55）。結核菌の薬性は，各抗結核薬の標的に関与した遺伝子により獲得され，多剤耐性はこれらの遺伝子異が集積することにより，出現する。抗結核より，耐性菌出現頻度は異なるが，1 薬剤り， $1/10^6 \sim 10^9$ であるため，薬剤を併用することにより，耐性菌の出現頻度を低下させること能となる。ただしこの場合，確実に服用するが絶対条件である。そのため，WHO は直接下短期化学療法 directly observed treatment short course (DOTS) を推進している。標準治療で，服薬期間は約 6 か月である。組み

表 4-55 代表的な抗結核薬の作用機序と副作用

薬剤	作用機序	主な副作用
イソニアジド (INH)	細胞壁ミコール酸合成阻害	末梢神経障害，肝障害 ビタミン B6 にて予防可
リファンピシン (RIF)	DNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害	血小板減少，赤色尿，アレルギー：皮疹，肝障害
エタンブトール (EMB)	細胞壁ミコール酸合成阻害？	視力障害，視神経炎
ピラジナミド (PZA)	Pyrazinoic acid 産生	肝障害，高尿酸血症
ストレプトマイシン (SM)	タンパク質合成阻害	第 8 脳神経障害，腎障害

表 4-56 薬剤耐性結核の出現状況

全体		初回耐性		獲得(再治療)耐性	
いずれの1薬剤	多剤耐性	いずれの1薬剤	多剤耐性	いずれの1薬剤	多剤耐性
12.6%	2.2%	9.9~10.7%	1.0~1.4%	23.3~36.0%	9.3~13.0%

いずれの1薬剤：イソニアジド (INH)，リファンピシン (RIF)，エタンブトール (EMB)，ストレプトマイシン (SM)

せでは、最初の2か月：イソニアジド (INH) + リファンピシン (RIF) + エタンブトール (EMB) [あるいはストレプトマイシン (SM)] + ピラジナミド (PZA)，その後4か月：INH + RIF を用いる [最近の米国疾病管理予防センター Centers for Disease Control and Prevention (CDC) の治療指針では SM 耐性結核菌の増加に伴い、SM は抗結核薬としての選択順位が低下した]。

薬剤耐性結核 drug-resistant tuberculosis (表 4-56) の原因は不適切な結核医療，すなわち、抗結核化学療法薬の不適切な選択や使用，治療中断や脱落であり，医療関係者や患者の対応に起因する man-made disease である。全世界で5,000万人以上が多剤耐性結核菌 (INH と RIF に同時耐性，multidrug-resistant tuberculosis : MDR-TB) に既感染しており，医療費は薬剤感受性結核に比べ，3~100倍を要している。さらに，再発率 (28%) が極めて高く，結核制圧対策の大きな課題である。

予防は，感染源対策として患者の早期発見，治療，接触者 (家族，学校，会社など) の調査，さらに，予防接種や化学予防がある。予防接種は弱毒ウシ型結核菌 bacille Calmette-Guérin (BCG) が汎用され，乳幼児結核 (全身播種性結核や髄膜結核) の予防に効果 (70~80%) が認められているが，成人型肺結核の予防効果は疑問視されている。化学予防は INH を服用し，発症を防止する (効果：70~80%)。ただし，感染結核菌が INH 感受性であることが不可欠である。

結核予防法により，結核を診断した場合，医師は2日以内に最寄りの保健所長に届け出なければならない。

6. 非結核性抗酸菌感染症

nontuberculous mycobacterial infections

結核菌以外の抗酸菌 [非結核性抗酸菌 nontuberculous mycobacteria (NTM)，非定型抗酸菌 atypical mycobacteria, mycobacteria other than tuberculosis (MOTT), potentially pathogenic environmental mycobacteria (PPEM) ともいう] は，環境 (土壌や水など) に広く分布し，多くの場合，健常者に対し，病原性を示すことは少ない。したがって，ヒト-ヒト感染はない。わが国では，結核などを含めた全抗酸菌陽性患者の約20%が非結核性抗酸菌感染症と考えられている (表 4-57)。

非結核性抗酸菌による肺感染症の原因菌として，*M. avium*，*M. intracellulare* [*M. avium* と *M. intracellulare* は細菌学的に極めて類似しているため，一括して *M. avium* complex (MAC) と表すことがある]，*M. kansasii* が多く，MAC が70~80%，*M. kansasii* が20%を占める (表 4-58)。リンパ節炎は MAC や *M. scrofulaceum*。皮膚感染症は *M. marinum* (魚槽肉芽腫 fish tank granulomas)，*M. fortuitum*，*M. chelonae*，*M. abscessus* や *M. ulcerans* (Buruli 潰瘍)。重度の免疫不全の場合，播種性感染症は MAC，*M. kansasii*，*M. chelonae*，*M. abscessus* や *M. haemophilum* などが多い (表 4-57)。

NTM の易感染性要因として，進行した後天性免疫不全症候群 (末梢血 CD4 陽性 T 細胞数 $\leq 100/\mu\text{l}$) など免疫不全や肺基礎疾患 (気管支拡張症，肺嚢胞，塵肺や陳旧性結核など) が知られているが，これらの状況を欠如した症例もしばしば

表 4-57 非結核性抗酸菌感染症と原因菌

疾患	主要な病原体 (Runyon 分類)	抗菌薬
肺感染症	<i>M. avium</i> (III) <i>M. intracellulare</i> (III) <i>M. kansasii</i> (I) <i>M. abscessus</i> (IV) <i>M. xenopi</i> (II)	クラリスロマイシン, アジスロマイシン, エタンプトール クラリスロマイシン, アジスロマイシン, エタンプトール リファンピシン, イソニアジド, エタンプトール アミカシン, シプロフロキサシン, クラリスロマイシン クラリスロマイシン, リファンピシン, エタンプトール
リンパ節炎	<i>M. avium</i> (III) <i>M. intracellulare</i> (III) <i>M. scrofulaceum</i> (II)	クラリスロマイシン, アジスロマイシン, エタンプトール クラリスロマイシン, アジスロマイシン, エタンプトール クラリスロマイシン, アジスロマイシン (外科的切除)
皮膚感染症	<i>M. marinum</i> (I) <i>M. fortuitum</i> (IV) <i>M. chelonae</i> (IV) <i>M. abscessus</i> (IV) <i>M. ulcerans</i> (III)	ドキシサイクリン, リファンピシン, エタンプトール アミカシン, シプロフロキサシン, クラリスロマイシン アミカシン, シプロフロキサシン, クラリスロマイシン アミカシン, シプロフロキサシン, クラリスロマイシン クラリスロマイシン, リファンピシン, エタンプトール
播種性感染症	<i>M. avium</i> (III) <i>M. intracellulare</i> (III) <i>M. kansasii</i> (I) <i>M. chelonae</i> (IV) <i>M. abscessus</i> (IV) <i>M. haemophilum</i> (III)	クラリスロマイシン, アジスロマイシン, エタンプトール クラリスロマイシン, アジスロマイシン, エタンプトール リファンピシン, イソニアジド, エタンプトール アミカシン, シプロフロキサシン, クラリスロマイシン アミカシン, シプロフロキサシン, クラリスロマイシン クラリスロマイシン, リファンピシン, エタンプトール

表 4-58 主要な非結核性抗酸菌感染症の特徴

菌種	頻度	至適温度 (°C)	感染源, 経路	抗菌薬 感受性
<i>M. avium</i> complex	最頻 (70%)	37	水, 土壌, 鳥類	耐性
<i>M. kansasii</i>	頻 (20%)	37	水, 土壌	感受性
<i>M. marinum</i>	少ない	30	水, 魚類	感受性
<i>M. ulcerans</i> (Buruli 潰瘍)	頻 (アフリカ, オ セアニア)	30	経皮感染, 動物由来?	耐性

認められる。MAC は多くの抗結核薬に耐性を示すことが多く、比較的有効な新規マクロライド系抗菌薬 (クラリスロマイシンやアジスロマイシン) が用いられているが、根治は困難である。なお、*M. kansasii* は通常の抗結核薬 (前出) に感受性を示すことが多い。NTM はヒト-ヒト感染しないので、隔離は不要である。

7. ハンセン病

leprosy, Hansen's disease

ハンセン病は慢性らい菌感染症である。らい菌

の至適発育温度が 30~33°C 前後のため、皮末梢神経、上気道粘膜および眼など体表部にする。ハンセン病に特徴的な症状として、① 覚 (触覚, 痛覚, 温冷覚) 障害を随伴した (斑, 丘疹, 結節など), ② 末梢神経の肥厚び神経支配領域における知覚または運動障害る。

① 発生動向: わが国におけるハンセン病所の入所者は約 3,800 人であり、そのほとんど治癒 (らい菌陰性化) しているが、後遺症の入所している。入所者の高齢化が進み、平均は約 76 歳である。「らい予防法の廃止に関する律」が 1996 (平成 8) 年 4 月 1 日より施行され

表 4-59 らい菌の特徴

至適発育温度	30~33°C
遅発育性	分裂倍加時間, 11~13 日
らい菌特異的抗原	フェノール抽出性糖脂質 (PGL)
感染経路	気道感染>経皮感染
好発部位	皮膚および末梢神経 (Schwann 細胞親和性)
病変・症状	皮膚: 皮疹, 結節 神経: 知覚・運動障害, 神経肥厚

表 4-60 ハンセン病の病型

	類結核型	らい腫型
病変部らい菌数	少菌性	多菌性
免疫応答	細胞性	液性
レプロミン皮内反応 (Mitsuda)	陽性	陰性
抗 PGL 抗体	陰性	陽性

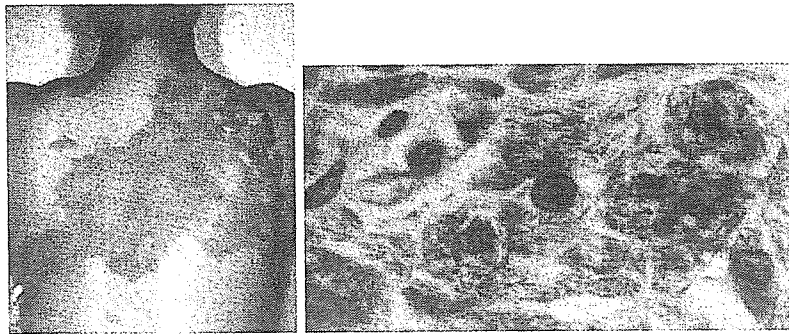


図 4-62 ハンセン病 (らい腫型, 左) の皮膚病変と組織学的所見 (Ziehl-Neelsen 染色, 右)
らい菌特有の集簇: らい球 globi を多数認めた。

とにより, 患者の届け出が廃止された。したがって, らい予防法廃止後, 患者発生動向の詳細は不明であるが, わが国における新規発生患者は約 15 人前後 (日本人: 5 人, 外国人: 10 人程度) と推定されている。世界における登録患者は約 46 万人 (2003 年), 年間新規発生患者は 51.5 万人 (2003 年) であり, 患者の多い国々はインド, ブラジル, マダガスカル, アンゴラ, モザンビーク, ネパールやタンザニアである。ハンセン病流行地域における新規患者は 10~20 歳代と 40~60 歳代にピークがあり, 二峰性分布を示すが, わが国を含め低蔓延地域では 60 歳代以降に多い。

② 病原体: らい菌 *Mycobacterium leprae* は抗酸菌の一種で, 細胞内寄生性細菌である (表 4-59)。しかし, 今日までらい菌は試験管内培養に成功していない。らい菌はグラム陽性, 抗酸性を示し, 抗酸菌染色 (Ziehl-Neelsen, Kinyoun や Fite 法) により赤染する。らい菌は葉巻タバコ状 (bundles of cigars) といわれる一定の方向性のもとに散在性, 塊状あるいはらい球 globi と呼ばれ

るらい菌特有の集簇を形成し, マクロファージに貪食され, また, 末梢神経の Schwann 細胞に親和性が高く, これらの細胞内で増殖する。世代時間は 11~13 日と考えられ, 遅発育菌である結核菌の世代時間 (約 12~15 時間) と比較しても著しく発育の遅い菌で, 感染した場合, 発症までの潜伏期間は数週~数十年 (平均 3~5 年) を要する。至適発育温度は 30~33°C 前後, 感染のための最少菌数は 3~40 個といわれているが, 病原性は極めて弱い。らい菌に対する宿主防御機構は T 細胞が中心的役割を果たす細胞性免疫である。らい菌は経気道および経皮的に感染するが, らい菌の病原性は極めて弱く, 感染しても発病することはまれである。

③ 臨床症状: ハンセン病の病型分類は, 基本的にらい腫型 lepromatous と類結核型 tuberculoid から構成される (表 4-60)。また, 経過中に急性症状を呈することがあり, らい反応と総称する。

● らい腫型 lepromatous (図 4-62): らい菌に対

する細胞性免疫応答を欠如し、そのため、多数のらい菌を病変部に認める(多菌型 multibacillary)。症状として、斑、丘疹、結節(らい腫)などの皮疹が混在して対称性に多数生じ、進行性である。また、末梢神経症状として、知覚障害や発汗障害をしばしば認めるが、神経肥厚は顕著でないことが多い。

- 類結核型 tuberculoid：らい菌に対する細胞性免疫応答が強く、病変部にらい菌はほとんど存在しない(少菌型 paucibacillary)。通常、経過は良好で、安定している。境界明瞭な斑(紅斑、色素脱失斑など)が主であり、限局した1~数個の皮疹、非対称性に出現する。神経肥厚はしばしばみられ、部位では尺骨、大耳介や腓腹神経に好発する。そのため、支配領域の知覚・運動障害を生じることが多い。
- らい反応：ハンセン病は、通常、慢性に経過するが、時に急性症状を呈することがあり、らい反応と総称する。境界群に発生する境界反応とらい腫型に発生するらい性結節性紅斑反応がある。末梢神経障害、眼(虹彩毛様体炎、ぶどう膜炎)、免疫複合体性糸球体腎炎など重大な合併症をきたすことがあるので迅速な処置が必要であり、さらに入院加療を要することもある。

④ 診断：病原体診断が確定診断となるが、臨床所見(皮膚および末梢神経病変)に加えて、らい菌が培養不能であることや少菌型(類結核型)を考慮して総合的に進める。

- 細菌学的検査：皮膚や鼻粘膜擦過面からの組織液、病変部組織やホモジネートを抗酸菌染色し、光学顕微鏡的観察により、らい菌を検出する。
- 病理組織学的検査：病変部と健常部を含めて生検し、各種組織染色および抗酸菌染色標本を光学的顕微鏡観察する(図4-62)。
- 特異的抗体検査：らい菌に特有なフェノール抽出性糖脂質(PGL)に対する血清抗体を検出する。この抗体はらい腫型に陽性であるが、類結核型では陰性であることが多い。
- らい菌特異的遺伝子増幅検査：ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)を利用し、らい菌特異的遺伝子を検出する。

- レプロミン皮内反応：らい菌に対する細胞性免疫応答を調べるものであり、ハンセン病の病型分類には有用であるが、診断には通常用いない。らい腫型ハンセン病に陰性であるが、類結核型では陽性であることが多い。

⑤ 治療および予防：確実な治癒と耐性菌出現を防止するため原則として、多剤併用化学療法を行う。標準的な多剤併用化学療法として、リファンピシン、ジアフェニールスルホン、クロファジミンを投与する。

なお、らい反応のために化学療法薬を中止したり、変更する必要は通常ない。らい反応が出現した場合、炎症反応を抑制するために、非ステロイド性抗炎症薬、副腎皮質ステロイド薬やTNF- α の拮抗薬であるサリドマイドなどが用いられる。なお、サリドマイドは催奇形性を有しているため、妊婦には禁忌である。

1996(平成8)年4月より「らい予防法」が廃止され、患者の届け出、隔離、消毒や行動制限などは撤廃された。

(小林和夫)

結核菌

Mycobacterium tuberculosis

はじめに

世界の年間総死亡は約 5,700 万人、その内訳として、循環器疾患（虚血性心疾患や脳血管障害など）：1,670 万人、感染症：1,490 万人、悪性新生物：710 万人であり、感染症は現在でも全世界の総死亡の 1/4 強を占め、人類に大きな健康被害を招来している。感染症による死亡（1,490 万人/年）の主要な原因として、急性呼吸器感染症（肺炎など）：396 万人、後天性免疫不全症候群（AIDS、結核の合併を含む）：277 万人、下痢性疾患：180 万人、結核：156 万人、マラリア：127 万人や麻疹：61 万人などがある（表 V-9）。

全世界では約 20 億人（全人口の 1/3）が結核菌 *Mycobacterium tuberculosis* に既感染で、毎年 880 万人が結核を発病、156 万人が死亡し、有病者は 2,200 万人である。今後 10 年間、少なくとも 8,000 万人が発病、2,000 万人が死亡することが推定されている。日本（2003 年）では年間 3.2 万人（罹患率人口 10 万対：24.8）が結核を発病し、2.3 千人（死亡率：1.8）が死亡し、有病者は 3.0 万人（有病率：23.3）、結核は単一病原体による感染症として、世界最大である。結核対策の課題として、①急速な人口の高齢化に伴う高齢者結核の増加（70 歳以上の占める割合：約 40%）、②地域格差の拡大、③集団感染、④結核菌の潜伏感染、⑤多剤耐性結核菌の出現（初回耐性：1%、獲得耐性：20%、初回+獲得耐性：2%）、⑥有効な新規ワクチン開発、⑦ AIDS の重複感染などがある。

表 V-9 世界における感染症による死亡数

感染症	死亡数(万人)
急性呼吸器感染症	396
AIDS（結核の合併を含む）	277
下痢性疾患	180
結核	156
マラリア	127
麻疹	61
計	1,490
参考：年間総死亡	5,700

(世界保健機関, 2004)

1 結核菌の概要

結核菌 *M. tuberculosis* の生物学的特徴として、①細胞内寄生性、②脂質成分に富む細胞壁、③好気性、④遅発育性、⑤空気（飛沫核）感染、⑥慢性炎症、⑦遺伝子の解読などがある（表 V-10）。結核菌など抗酸菌は基本的に外毒素や内毒素非産生性であるが、例外的に *M. ulcerans*（西アフリカ諸国やオーストラリアで猛威を振るっているブルリー潰瘍の原因菌）が外毒素（マイコラクトン、またはポリケタイド毒素、宿主組織に壊死を惹起する）を産生する¹⁾。炎症病変や組織傷害は、結核菌に対する感染免疫応答過程で宿主から産生されるサイトカインを始めとする生理活性物質に依存している。結核菌の細胞壁は長鎖脂肪酸（ミコール酸）に富み、グラム染色では難染色性を示す。そのため、抗酸性（Ziehl-Neelsen, Kinyoun）染色や蛍光染色が用いられる。抗酸性染色は石炭酸フクシンで加温染色後、塩酸アルコールで脱色、

表V-10 結核菌の特徴

細胞内寄生性	桿菌(0.2~0.6×1~10 μm), 宿主細胞, 特にマクロファージ内で抗菌機構からエスケープして増殖
細胞壁	脂質成分が豊富なため, 疎水性であり, 化学物質にも安定, グラム染色に難染色性, 抗酸性
好気性	酸素分圧の高い臓器(肺など)で増殖し, 病変を形成
遅発育性	至適温度: 37°C, 倍加時間: 約12~15時間, 培養集落形成に4~8週間
感染形式	飛沫核/空気感染
病原性	慢性炎症, 肉芽腫, 乾酪壊死, 空洞形成, 線維化
遺伝子	全ゲノム(約4.41 Mb)の解読

表V-11 結核の診断

病原体診断	塗抹検査(染色/形態学)	抗酸菌染色(Ziehl-Neelsen, Kinyoun 染色), 蛍光染色
	培養検査(感受性試験)	固形培地(卵培地: 小川, Löwenstein-Jensen 寒天培地: Middlebrook 7 H 10, 7 H 11): 4~8週間 液体培地(MGIT, MB check): 10~14日
	遺伝子検査	DNA 探索子, 核酸増幅法: polymerase chain reaction (PCR), DNA-DNA hybridization, 薬剤耐性遺伝子検出
補助診断	胸部 X 線	中および上肺野, 胸膜炎/胸水貯留
	病理学的検査	肉芽腫+乾酪壊死
	ツベルクリン皮内反応	48時間後判定: 遅延型皮内反応 陽性: 結核菌感染, BCG 接種, 非結核性抗酸菌感染 陰性: 未感染, BCG 未接種, 重症結核, 免疫不全(HIV/AIDS, リンパ腫, 麻疹, 薬物性など)

メチレンブルーで後染色する。抗酸菌は赤い桿菌として観察される。抗酸菌以外の通常細菌やヒト組織・細胞は後染色のメチレンブルーにより青く、対比染色される。抗酸菌をオーラミンやローダミンなどの蛍光色素を用いる蛍光染色法も広く用いられている。分裂倍加時間は約12~15時間の遅発育菌であり、感染伝播は飛沫核(空気)感染による。宿主防御機構では、マクロファージサイトカイン-T細胞応答系、すなわち細胞性免疫が役割を演じ、細胞内殺菌物質として、ガス状物質(反応性酸素化合物や反応性窒素化合物)が寄与している。その結果、結核菌感染者の約10%が生涯において結核を発病する。病変は慢性炎症、肉芽腫、乾酪壊死、空洞形成や線維化などが特徴的である。また、*M. tuberculosis* H 37 Rvの全ゲノム塩基配列が解明された²⁾。今後、遺伝子解析を基盤とした科学的戦略が推進され、分子/遺伝子標的

を視点とした新規診断法、抗結核薬の開発、薬剤耐性獲得機構の解明や新規ワクチン開発が展開されるであろう。

2 結核の臨床所見

結核は肺結核と肺外結核に分類されるが、85%以上は肺結核である。肺結核の症状として、咳嗽や喀痰(持続性、2週間以上)、血痰、胸痛、軽度発熱、体重減少があるが、特に持続性咳嗽と喀痰は重要である。肺外結核病変部位としては、リンパ節、胸膜、泌尿生殖器、骨・関節、髄膜・中枢神経系、腹膜・消化管や心外膜などがある。

診断には、病原体および補助診断がある(表V-11)。病原体診断は確定的であるが、塗抹検査陽性の場合、結核菌のみならず、*M. avium* complexや*M. kansasii*など非結核性抗酸菌を考慮する必

要がある。現在、最も信頼性の高い検査は培養法であるが、欠点は長期間を要することである（固形培地：4～8週間、液体培地：10～14日間）。PCRなど核酸増幅法は迅速性、感度や特異性に優れるが、生死菌の識別や技術的問題（手技の熟練度、偽陽性/偽陰性）がある。胸部X線所見では、浸潤影、結節、空洞、線維化、肺門リンパ節腫大や石灰化、無気肺、胸膜肥厚・癒着、胸水貯留など、多彩である。好発部位は肺尖を含む上肺や中肺野である。多発性びまん性結節陰影は播種（粟粒）性結核で見られる。これらの所見はほかの炎症性・腫瘍性肺疾患にも認められる所見であり、結核特異的でなく、注意を要する。つまり結核の補助的診断法である。ツベルクリン皮内反応の陽性（日本：紅斑 \geq 直径10mm以上、欧米：硬結 \geq 直径5mm以上）は結核菌感染のみならず、BCG接種や非結核性抗酸菌感染でも見られ、逆に活動性結核の約25%は陰性である。陰性は真の陰性（結核菌未感染）や偽陰性（結核菌既感染にもかかわらず陰性）を包含し、偽陰性として栄養障害、高齢者、免疫疾患、リンパ系悪性腫瘍、副腎皮質ステロイド薬療法、慢性腎不全、サルコイドーシス、HIV感染者（AIDSを含む）や重症結核（播種性）などがある。したがって、ツベルクリン皮内反応も結核の補助診断である。また、ツベルクリン皮内反応陽性は感染防御の指標とならないことも留意する。

3 結核病態の分子機構

結核の病態として、結核菌感染から発病に至る長期の潜伏期間、組織破壊を伴う肉芽腫炎症が特徴的である。

a. 結核菌の潜伏感染

肺結核患者（特に喀痰塗抹陽性）から曝露された約30%に結核菌感染が成立し、感染者の約10%が生涯において結核を発病する。有効な感染防御応答により、90%の感染者は結核菌を封じ込め、発病を回避している。しかし、結核菌は宿主内で

潜伏感染している。潜伏感染した結核菌は宿主免疫機構の破綻（老化、免疫抑制薬/副腎皮質ステロイド薬投与、栄養障害、HIV感染/AIDSなど）により、発育・増殖を再開し、結核を発病するに至る（内因性再燃）。人類の約1/3が結核菌に潜伏感染している事実を考慮すると、潜伏感染機序を解明することは新規抗結核薬やワクチン開発を促進し、その結果、結核制圧に寄与するであろう。潜伏感染した結核菌の特性として、定常期に発現する σ 因子（*sigF* 遺伝子、対数増殖期には未発現）や糖代謝から脂質代謝への変換が知られている。*sigF* 欠損結核菌は肉芽腫内で生存不能であり、肉芽腫内生結核菌は glyoxylate shunt（脂肪酸から糖代謝への変換酵素系、哺乳動物の冬眠におけるエネルギー代謝変換に類似）を亢進させている³⁾。

b. 肉芽腫炎症と感染防御の統御

結核菌など抗酸菌は細胞内寄生病原体であり、宿主防御にマクロファージサイトカイン-CD4⁺型ヘルパーT（TH1）細胞応答系、細胞性免疫が貢献している（図V-56）。細胞性免疫の起動サイトカインとして、IL-12、IL-18やIFN- γ がTH1細胞分化や活性化など、重要な役割を演じている。しかし、結核菌感染に対する遅延型過敏反応を含む細胞性免疫の発現は、抗結核菌作用とともに組織傷害をも引き起こす。すなわち、功罪の二面性（諸刃の剣）を表現する。また遺伝的因子として、ヒト第2染色体に存在する遺伝子（*NRAMP1*：natural resistance-associated macrophage protein 1、または *SLC11A1*）が感染防御に関与し、この機能はマクロファージに表現されている。初回の結核菌曝露の場合、宿主の炎症応答は非特異的であり、普遍的な細菌感染に対する炎症応答に類似している。感染約4～6週後に乾酪壊死を伴う肉芽腫炎症が生じ、また、結核菌ツベルクリンタンパク抗原に遅延型過敏反応、ツベルクリン皮内反応が成立する（図V-57）。この機序として、病変部において炎症惹起性サイトカイ

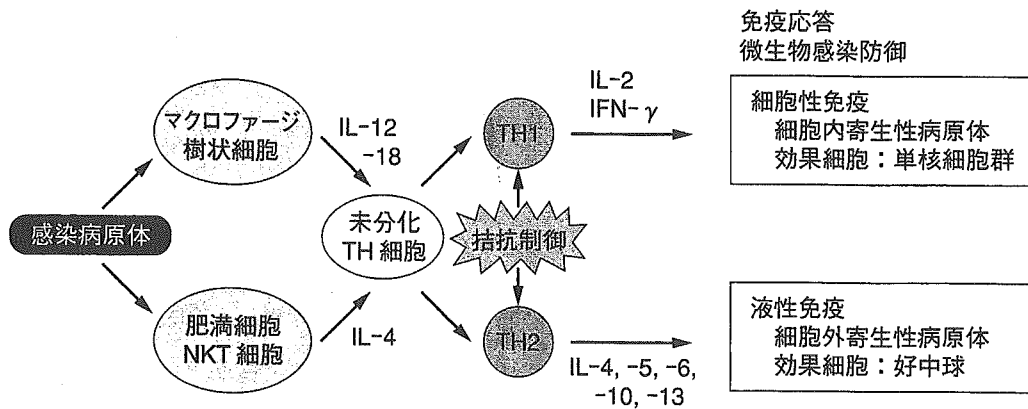


図 V-56 微生物感染における細胞性および液性免疫応答

ン (IL-1 や TNF- α), TH1 細胞関連サイトカイン (IL-12, IL-18, IFN- γ) や単球走化性ケモカイン (monocyte chemoattractant protein 1: MCP-1 や macrophage inflammatory protein 1 α : MIP-1 α など) が産生され, マクロファージの局所的集積 (肉芽腫), 加えて, 細胞性免疫 (遅延型過敏反応を含む) が誘導される. 結核菌感染に対する宿主応答は, 一次感染と二次結核に大別される.

i. 1 次感染

結核菌に未曝露宿主が最初に結核菌を吸入した場合に生ずるが, 細胞性免疫の発現により, 感染防御が成立し, 90%の感染宿主は発病を回避できる. 空気感染した結核菌は肺胞マクロファージに貪食され, マクロファージとともに肺門リンパ節に移行する. 未活性化マクロファージは抗菌活性を発揮できず, 結核菌はマクロファージ内で発育・増殖, マクロファージを破壊, そして, 周囲の未感染マクロファージに感染する. この過程で, 肺から血行を介して全身播種性感染に至ることもある.

感染約 4~6 週後, すなわち, ツベルクリン皮内反応が成立する時期, 結核菌により活性化された T 細胞とマクロファージの相互作用により細胞性免疫が発現する. この機序に 3 経路が存在する. 第 1 の経路は, TH1 細胞が IFN- γ を分泌し, IFN- γ はマクロファージを活性化し, 活性化マクロファージは抗酸菌に対し殺傷能力を有する反応

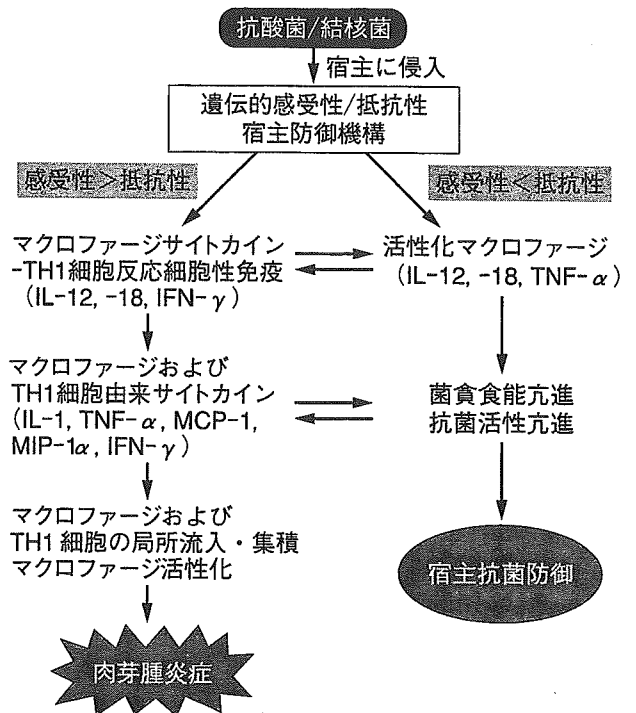


図 V-57 抗酸菌/結核菌感染における宿主細胞および機能分子応答機構

性窒素化合物 (NO, NO₂ や HNO₃) を産生し, 抗結核菌防御を誘導する. この現象は類上皮肉芽腫の形成にも関連している. 第 2 の経路は, CD 8⁺T 細胞, すなわち, 細胞傷害性 T 細胞が感染したマクロファージを破壊することにより, 結核菌を殺傷する. 第 3 の経路は CD 4⁺ および CD 8⁺-T 細胞がマクロファージを破壊し, その結果, 破壊されたマクロファージは乾酪壊死を伴う肉芽腫を形成する. 乾酪壊死病巣に存在する抗酸菌は酸性環境

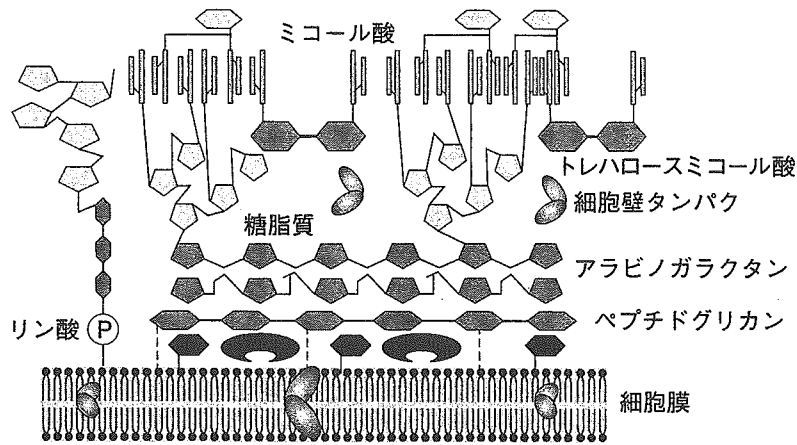


図 V-58 結核菌細胞壁の構造

や低酸素のため、発育・増殖が抑制される。最終的に、1次感染病巣は肺実質と肺門リンパ節の石灰化癥痕を形成する。

ii. 2次結核と播種性結核

宿主が結核菌既感染し、免疫学的感作が成立している場合、すなわち、外来性再感染、内因性再燃、1次感染病巣から直接、全身播種性結核に進展などがある。これらの誘因には結核菌の高病原性や宿主の易感染性が関与している。2次結核における肉芽腫形成部位は肺尖部に最も多く見られるが、他部位の肺、腎、髄膜や骨髄などにも播種する。これらの肉芽腫病変は結核における組織傷害の主因であり、その機序には遅延型過敏反応が寄与している。2次結核に特徴的な所見は乾酪壊死と空洞形成であり、これらの病変から結核菌が血行を介して全身に撒布、また、気道を介して排泄され、感染源（飛沫核/空気感染）となる。

C. 結核菌感染における宿主応答と細胞壁糖脂質

結核菌の脂質は乾燥菌体重量の10%以上、細胞壁の20%以上を構成し、ほかの一般細菌に比し、きわめて多い。事実、結核菌の全ゲノムは約4.4 Mb（大腸菌：4.6 Mb）であり、タンパクを規定している遺伝子は約4,000、脂肪酸代謝に関与している酵素は250以上、大腸菌が50であることから、結核菌の脂質代謝がきわめて旺盛であることが遺伝

子情報からも判明している²⁾。結核菌細胞壁の脂質として、ミコール酸-アラビノガラクトサン-ペプチドグリカン複合体、リポアラビノマンナン (LAM)、リポマンナン、ホスファチジル-ミオ-イノミトール、硫化脂質 (SL)、トレハロースミコール酸 (TDM)/コード因子、フェノール抽出性糖脂質やリポオリゴ糖などの糖脂質が特徴的である (図 V-58)⁴⁾。

特に、アシル化トレハロース脂質化合物である TDM/コード因子や SL (図 V-59) が結核菌に特徴的であり、結核菌-宿主関係、すなわち病原性や毒性の発現に関与している。また、抗酸性に主として関与する菌体表層成分はミコール酸などの脂質成分であり、ミコール酸は天然でまれな α 位に分枝鎖、 β 位に水酸基を持つ長鎖脂肪酸（結核菌では炭素数：60~90）である。

宿主マクロファージは結核菌を貪食し、ファゴソームを形成するが、アシル化トレハロース脂質化合物 (SL や TDM) が加水分解酵素を含むリソソームとの融合 (P-L fusion) を阻止することにより、酸性化されず、ファゴソーム内、すなわち宿主細胞内での生存を可能にしている。

肉芽腫炎症は発症機序により、異物性 (T細胞非依存性) および過敏性 (T細胞依存性) に大別 (図 V-60) される。すなわち、TDM を無胸腺ヌードマウスや未免疫マウスに投与することにより、肉芽腫を惹起できること、TDM 免疫マウスでは

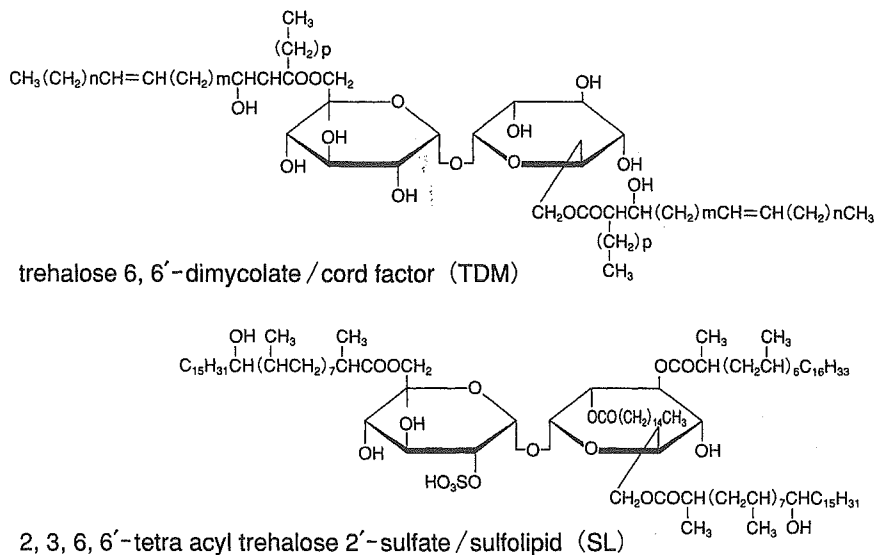


図 V-59 アシル化トレハロース脂質の化学構造

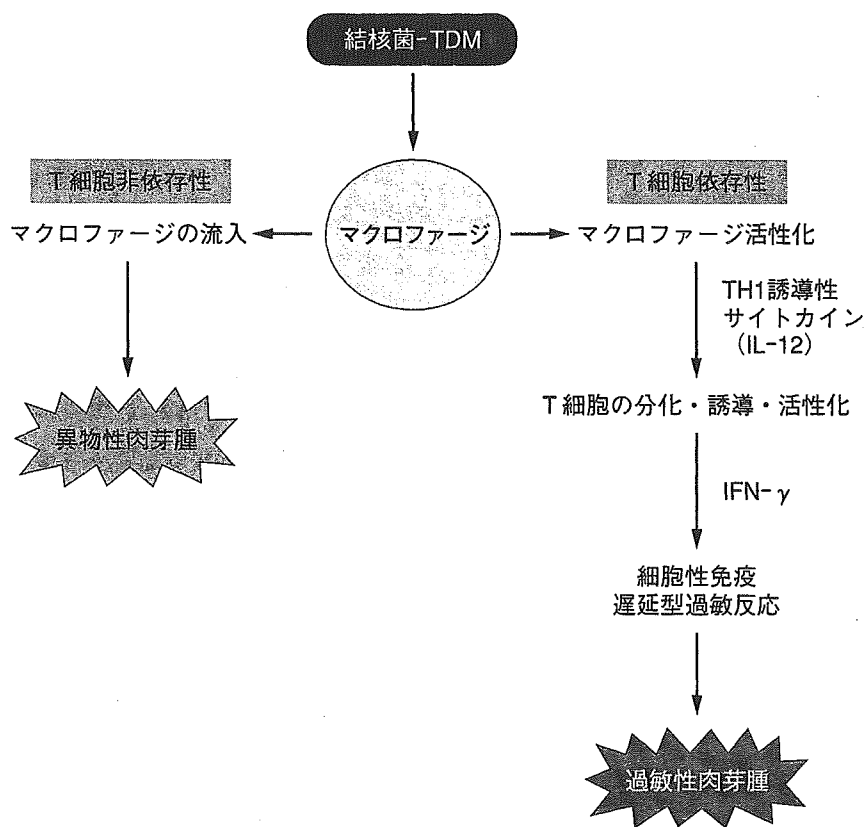
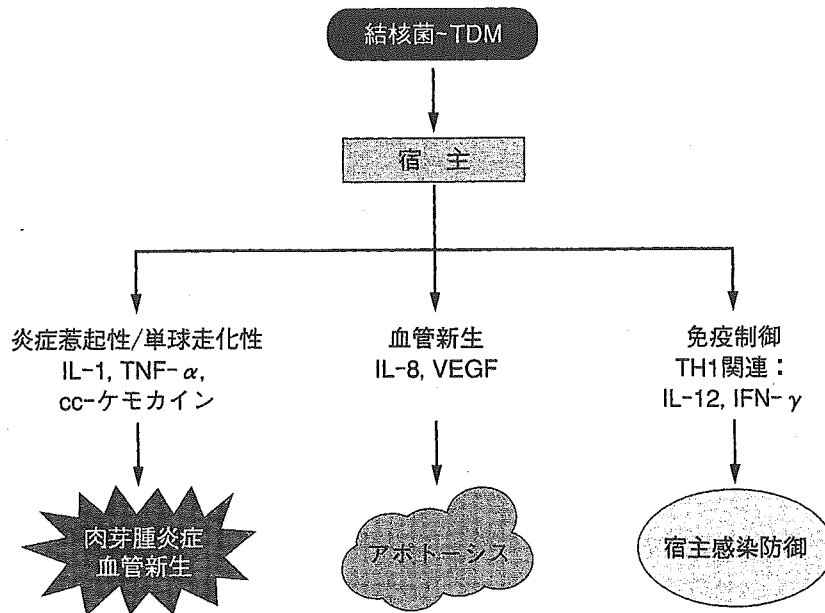


図 V-60 結核性肉芽腫炎症機序と細胞壁 TDM

TDM 誘導肉芽腫が増強されることや遅延型過敏反応/細胞性免疫の指標である足腫脹反応が誘導されることから、TDM は異物性および過敏性の両機序を介して、肉芽腫を形成する⁵⁾。事実、TDM 誘導肉芽腫病変は多量の細胞性免疫起動性

サイトカイン (IL-12 や IFN- γ) を含み、活動性に伴い、消長する⁵⁾。したがって、結核肉芽腫の発現に異物性および過敏性の両機序が複合関与し、結核肉芽腫は混合性肉芽腫である。肉芽腫形成には病変局所への血中単球の流入や活性化が必須で



図V-61 結核菌細胞壁 TDM と宿主応答の分子機序

あり、このため、局所の CC-ケモカイン産生や血管新生が重要な役割を演じる。TDM は血管内皮細胞細胞増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF) を誘導し、局所の血管新生に寄与している⁶⁾。加えて、TDM は宿主免疫担当細胞(胸腺や脾臓) にアポトーシスを誘導し、その結果、細胞内寄生病原体の増殖や生存を困難にし、さらに胸腺内自己反応性 T 細胞を除去、TH1/TH2 細胞の分化を制御することにより自己免疫疾患の発症を防止している可能性がある⁷⁾。しかし、SL は P-L fusion 阻止(宿主細胞内生存)を発揮するが、炎症・免疫惹起やアポトーシス誘導活性をまったく示さず、TDM と対照的である^{5~7)}。アシル化トレハロース脂質化合物は結核菌の細胞壁表層に存在し、結核菌の宿主細胞内生存、炎症・免疫惹起物質(肉芽腫炎症、遅延型過敏反応、血管新生など)やアポトーシス誘導活性を有する多機能分子である(図V-61)。

など液性免疫応答を表現するため、抗酸菌細胞壁糖脂質抗原を用いた血清診断が開発されている。結核菌細胞壁糖脂質抗原(TDM)による血清診断は感度(80%)および特異度(95%)であり、特に、喀痰塗抹陰性や培養陰性結核に有用な診断方法であることが示唆されている⁸⁾。

M. avium complex (MAC) 感染症は結核など抗酸菌感染症の約20%を占める。MACは環境菌であり、普遍的に存在し、臨床および病原体診断の確定には臨床経過を考慮するため、長期間を要する。MAC特異的細胞壁表層糖ペプチド脂質(GPL)抗原(図V-62)を用いた迅速・簡便血清診断法は感度および特異度ともに良好な成績(90%以上)を示し、また、血清抗GPL抗体価はMAC感染症の疾患活動性を反映した⁹⁾。したがって、GPL抗原を用いた血清診断はMAC感染症の診断や疾患活動性の評価に有用であり、今後、臨床応用が期待される。

4 将来展望・臨床応用

a. 抗酸菌細胞壁糖質を抗原とした血清診断

感染宿主は抗酸菌細胞壁糖脂質に対し抗体産生

b. 結核菌の遺伝子情報と医学

i. RD1 と免疫診断

結核菌と bacillus Calmette-Guérin (BCG) は結核菌群に属し、相同性がきわめて高く、BCG は

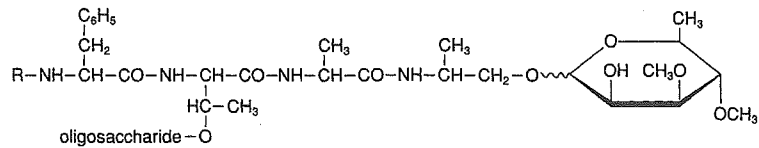


図 V-62 MAC 特異的細胞壁表層糖ペプチド脂質 (GPL) の化学構造

表 V-12 抗結核薬耐性と標的関連遺伝子

抗結核薬	標的関連遺伝子	変異出現率 (%)
イソニアジド	<i>katG</i> , <i>inhA</i> , <i>ahpC</i> , <i>kasA</i>	92
リファンピシン	<i>rpoB</i>	95
ピラジナミド	<i>pncA</i>	97
ストレプトマイシン	<i>rpsL</i> , <i>rrs</i>	70
フルオロキノロン	<i>gyrA</i>	70

乳幼児結核の発病予防ワクチンとして汎用されている。ツベルクリンは結核菌培養濾液から精製されたタンパク抗原であり、ツベルクリン皮内反応 (TST) が臨床応用されている。TST 陽性は結核菌感染、非結核性抗酸菌感染や BCG 接種を示唆し、TST は結核菌感染と非結核性抗酸菌感染や BCG 接種を区別することは不可能である。結核菌感染者の化学予防 (抗結核薬の予防内服) として、結核菌感染者の特定に TST は支障をきたしている。結核菌と BCG のゲノム情報から BCG で欠失している遺伝子領域 (region of deletion, RD1) 産物 (early secreted antigen target 6 : ESAT-6 や culture filtrate protein 10 : CFP-10) は結核菌特異的タンパクであり、TST では識別できなかった結核菌感染、非結核性抗酸菌感染や BCG 接種による TST 陽性を ESAT-6 や CFP-10 抗原による特異免疫反応 (末梢血に RD1 抗原を添加培養し、上清に産生される IFN- γ を定量) で結核菌感染のみを検出することが可能となった¹⁰⁾。RD1 領域を利用した結核菌特異的診断法は潜伏感染の診断、集団感染の広がり の把握や化学予防対象者の選定に有用である。

ii. 薬剤耐性結核菌の迅速診断

主要な抗結核薬 (イソニアジド, リファンピシン, エタンブトール, ピラジナミド, ストレプト

マイシン) に耐性の結核菌は約 10%, 特にイソニアジドとリファンピシンに同時耐性を示す多剤耐性結核菌は約 2% を占め、抗結核化学療法を困難なものにしている。全世界で 5,000 万人以上が多剤耐性結核菌に既感染し、医療費は薬剤感受性結核に比して 3~100 倍を要し、さらに再発率がきわめて高く (28%), 結核制圧対策にとって大きな問題となっている。薬剤感受性試験は結核菌培養系に抗結核薬を添加し、評価されているが、結核菌は遅発育菌のため、結果を得るまで長期間 (固形培地 : 4~6 週間, 液体培地 : 10~14 日間) を要する。結核菌の薬剤耐性は、各抗結核薬の標的に関連した遺伝子の変異により獲得され、多剤耐性はこれらの遺伝子の変異が集積することにより出現する (表 V-12)。したがって、変異遺伝子を検出することにより、培養しなくても迅速・簡便に薬剤耐性結核菌を検出することが可能となり、適正な結核医療に資することが期待される¹¹⁾。

C. 免疫介入を基盤とした新規治療や予防戦略

i. 治療戦略

薬剤耐性結核/抗酸菌感染症に対する新規治療として、TH1 関連サイトカイン (IFN- γ や IL-12) 投与による抗菌防御強化戦略の開発が試みられている^{12,13)}。肉芽腫病変形成と抗菌防御の分子

機序(図V-57)から、TH1 関連サイトカイン投与は肉芽腫病変と抗菌防御の両者を増強することが懸念されてきた。しかし、投与方法の改善(低用量や投与間隔)により、薬剤耐性結核菌の減少と肉芽腫病変の軽減が示唆され、今後の検証作業を要するが、薬剤耐性結核に対する有望な治療戦略となる可能性がある¹⁴⁾。サイトカイン以外の防御増強物質として治療的ワクチン、死菌 *M. vaccae* が注目されている^{15,16)}。*M. vaccae* と抗結核化学療法法の併用に関する一定した有効性評価(菌陰性化、治療期間の短縮など)は未了である。

ii. 予防戦略

結核のみならず、感染症対策の基本は予防であり、その最も効果的かつ科学的な戦略は宿主を治療標的とし、その免疫力を有効に活用する免疫介入療法つまり予防接種(ワクチン)であることは過去・現在・将来ともに不変であろう。事実、人類が根絶した唯一の疾患は痘瘡(天然痘)であり、その勝利の原動力はワクチンであった。現行での結核発病予防ワクチンである BCG は乳幼児結核(髄膜や播種性結核)などの初感染結核の予防には有効であるが、主として内因性再燃による成人肺結核には BCG 効果は疑問視されているため、新規結核ワクチンの開発が希求されている。結核ワクチン開発戦略としては、改良型 BCG、弱毒化結核菌、成分ワクチンおよび DNA などの核酸ワクチンがあげられる。RD1 (BCG で欠失している遺伝子)領域を導入した BCG^{17,18)}が前臨床試験で有望視されているが、改良型 BCG や弱毒化結核菌は生菌であるため、HIV 感染者など易感染性宿主への投与は安全性に問題を生じ、接種対象が限定される。成分ワクチンや DNA ワクチンは生菌でないため、安全性に問題はないが、現時点で BCG を凌駕する効果は得られていない。結核ワクチン開発は結核菌-宿主関係の理解に依存し、細胞性免疫(マクロファージ-サイトカイン-TH1 細胞系)を賦活化することが科学的基盤と考えられてきた。しかし、外来性再感染による結核発病¹⁹⁾は TH1 細胞などの免疫学的特異性や記憶が成立し

ないこと、加えて、マクロファージに表現される IFN- γ レセプター-IL-12 情報伝達系の欠陥による抗酸菌感染症²⁰⁾などでは TH1 細胞を中心とした抗結核免疫に疑問を生じ、結核発病が感受性宿主マクロファージ殺結核菌能の内因性欠陥に起因する可能性を示唆する。したがって、抗結核ワクチン開発戦略には T 細胞のみならず、マクロファージ指向性ワクチンを考慮することが望まれる。

おわりに

世界最大の単一病原体感染症、そして代表的再興感染症である結核は 1990~1999 年の 10 年間に累積した結核患者が 8,800 万人、結核死亡数が 3,000 万人に達し、人類の健康に最大の脅威であり、結核制圧対策は将来にわたって重要な課題である。結核制圧目標は喀痰塗抹陽性肺結核罹患率: 0.1/10 万人以下であるが、日本の現状は 9.3 であり、制圧目標にはほど遠く、結核対策中進国である。21 世紀の世界や人類は結核と戦い、制圧/根絶、あるいは共存を指向した道を模索している。教育・環境・行政・社会基盤整備に加えて、感染学(感染の科学)の発展が結核の脅威を克服することを、そして、結核による健康被害を減少させることを期待している。

文 献

- 1) George KM, et al.: Mycolactone: a polyketide toxin from *Mycobacterium ulcerans* required for virulence. *Science*, 283: 854-857, 1999.
- 2) Cole ST, et al.: Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, 393: 537-544, 1998.
- 3) McKinney JD, et al.: Persistence of *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages and mice requires the glyoxylate shunt enzyme isocitrate lyase. *Nature*, 406: 735-738, 2000.
- 4) Brennan PJ, et al.: The envelope of mycobacteria. *Annu Rev Biochem*, 64: 29-63, 1995.
- 5) Yamagami H, et al.: Trehalose 6,6'-dimycolate

- (Cord factor) of *Mycobacterium tuberculosis* induces foreign-body-and hypersensitivity-type granulomas in mice. *Infect Immun*, 69 : 810-815, 2001.
- 6) Saita N, et al. : Trehalose 6,6'-dimycolate (Cord factor) of *Mycobacterium tuberculosis* induces corneal angiogenesis in rats. *Infect Immun*, 68 : 5991-5997, 2000.
 - 7) Hamasaki N, et al. : In vivo administration of mycobacterial cord factor (trehalose 6,6'-dimycolate) can induce lung and liver granulomas and thymic atrophy in rabbits. *Infect Immun*, 68 : 3704-3709, 2000.
 - 8) Maekura R, et al. : Prospective clinical evaluation of the serologic tuberculous glycolipid test in combination with the nucleic acid amplification test. *J Clin Microbiol*, 41 : 1322-1325, 2003.
 - 9) Kitada S, et al. : Serodiagnosis of pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex with an enzyme immunoassay that uses a mixture of glycopeptidolipid antigens. *Clin Infect Dis*, 35 : 1328-1335, 2002.
 - 10) Andersen P, et al. : Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*, 356 : 1099-1104, 2000.
 - 11) Wada T, et al. : Dual-probe assay for rapid detection of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* by real-time PCR. *J Clin Microbiol*, 42 : 5277-5285, 2004.
 - 12) Kobayashi K, et al. : Interleukin (IL)-12 deficiency in susceptible mice infected with *Mycobacterium avium* and amelioration of established infection by IL-12 replacement therapy. *J Infect Dis*, 174 : 564-573, 1996.
 - 13) Condos R, et al. : Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon- γ via aerosol. *Lancet*, 349 : 1513-1515, 1997.
 - 14) Nolt D et al. : Interleukin-12 therapy reduces the number of immune cells and pathology in lungs of mice infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun*, 72 : 2976-2988, 2004.
 - 15) Johnson JL, et al. : Randomized controlled trial of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy in non-human immunodeficiency virus-infected ugandan adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. The Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *J Infect Dis*, 181 : 1304-1312, 2000.
 - 16) Mwinga A, et al. : *Mycobacterium vaccae* (SRL 172) immunotherapy as an adjunct to standard antituberculosis treatment in HIV-infected adults with pulmonary tuberculosis : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 360 : 1050-1055, 2002.
 - 17) Hsu T, et al. : The primary mechanism of attenuation of bacillus Calmette-Guérin is a loss of secreted lytic function required for invasion of lung interstitial tissue. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100 : 12420-12425, 2003.
 - 18) Pym AS, et al. : Recombinant BCG exporting ESAT-6 confers enhanced protection against tuberculosis. *Nat Med*, 9 : 533-539, 2003.
 - 19) van Rie A, et al. : Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med*, 341 : 1174-1179, 1999.
 - 20) Lekstrom-Himes JA, et al. : Advances in Immunology. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med*, 343 : 1703-1714, : 2000.

<p>further reading</p>

1. Bloom BR : Tuberculosis. The global view. *N Engl J Med*, 346 : 1434-1435, 2002.
2. Smith I : *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clin Microbiol Rev*, 16 : 463-496, 2003.
3. North RJ, et al. : Immunity to tuberculosis. *Annu Rev Immunol*, 22 : 599-623, 2004.
4. Hingley-Wilson SM, et al. : Survival perspectives from the world's most successful pathogen, *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Immunol*, 4 : 949-955, 2003.
5. Young DB : Building a better tuberculosis vaccine. *Nat Med*, 9 : 503-504, 2003.

ハンセン病基礎医学研究のトピックス

牧野 正彦¹⁾ *、鈴木 幸一¹⁾、福富 康夫¹⁾、山下 康子¹⁾、前田 百美¹⁾、
宮本 友司¹⁾、向井 徹¹⁾、中田 登¹⁾、甲斐 雅規¹⁾、山崎 利雄¹⁾、
儀同 政一²⁾、松岡 正典²⁾

1) 国立感染症研究所ハンセン病研究センター病原微生物部

2) 国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部

〔受付・掲載決定：2004年11月12日〕

キーワード：ハンセン病・らい菌・トピックス

ハンセン病はWHOの多剤併用療法の導入により、現在では「治る病気」として認識されるに至った。化学療法の普及と日本国内の新規患者の発症率から、ともすれば安易に考えられがちであるが、ハンセン病をサイエンスの観点から見た時、その重要性は極めて高い状態にある。ハンセン病及びらい菌を取り巻く基礎医学は、今尚未開発のまま取り残されている重要課題が山積みされている。ここでは、基礎医学上の最近のトピックスを紹介したい。

はじめに

ハンセン病は有史以来、差別と偏見の対象となってきた慢性感染症である。抗酸菌属に分類されるらい菌の感染により発症し、皮膚および末梢神経を主病巣とする。1982年WHOは、多剤併用療法を推奨・開始した。本治療法は、薬剤耐性らい菌を抑制することを目的として開始されたが、当初期待した以上に奏効し、ハンセン病の制圧も視野に入るまでに至った。世界のハンセン病登録者数は順調に減少しているものの、新規ハンセン病患者の抑制は期待された以上には減少していない。真の意味でのハンセン病の制圧には、信頼に足るワクチンの開発が強く望まれる。また、薬剤

耐性らい菌は日に日に増加しており、今後世界的レベルでの対処が必要となると想定される。一方、基礎医学分野では、Cole等によりらい菌の全遺伝子配列が決定され、生化学・免疫学等の分野の進展とともに、ハンセン病に関する基礎医学も急速に発展し、有史以来のらい菌の謎も少しずつ解き明かされていくものと期待される。

本稿では、ハンセン病およびらい菌に関する最新の知見を紹介することを目的とする。ハンセン病制圧への一助となれば幸いである。

I. 自然免疫

表皮や粘膜上皮などの被覆上皮は病原体の侵入を防ぐ物理的および生物学的障壁として働くが、病原体がそれらを超えて生体内に侵入した際に最初に発動するのが自然免疫系による生体防御反応である。すなわち、マクロファージなどの食細胞は、感染初期の段階において異物を認識し、貪

*Corresponding author :

国立感染症研究所ハンセン病研究センター病原微生物部
〒189-0002 東京都東村山市青葉町4-2-1
Tel : 042-391-8211 Fax : 042-391-8212
E-mail : mmaki@nih.go.jp

食・殺菌するとともに炎症性サイトカインやインターフェロンなどを産生する。そのような異物の認識に関わる手段として、細胞表面のスカベンジャー受容体やマンノース受容体を初めとするいくつかの機構が知られていたが、近年、Toll様受容体 (TLR) がクローニングされ、その自然免疫系における重要性が認識されてきた¹⁾。

TLRはI型の膜貫通型受容体であり、現在までに11種が知られている。その発現は、マクロファージなどの免疫担当細胞に限らず、上皮細胞を初めとする生体内の多くの細胞に見い出されることが報告され、病原体が持つ様々な分子パターン (pathogen-associated molecular patterns: PAMPs) を認識するパターン認識受容体 (pattern recognition receptors: PRRs) として機能することが明らかにされてきた。

TLRが認識するPAMPsは、大別するとリポ多糖 (LPS) やペプチドグリカン (PGN) などの細菌由来成分 (TLR1, 2, 5, 6, 11などが認識) と、二本鎖RNA (dsRNA) や非メチル化CpGモチーフを持つDNAなどの核酸成分 (TLR3, 7, 8, 9などが認識) とに分けることができる。しかしながら、TLRは機能やリガンドの情報からではなく、ホモロジー検索によって先に遺伝子群がクローニングされたものであり、それらが認識するリガンドの全容は未だ明らかではない。また、一つのTLRが認識できるリガンドは必ずしも一種類に限定するものではなく、様々な分子パターンと幅広い親和性を持つと考えた方がより合目的でもある。

刺激前の状態においては、一部のTLRは細胞膜に発現し、その他は細胞内に存在するが、最終的には異物を含んだエンドゾーム膜などに局在変化するものと考えられる。TLRの細胞内ドメインは、インターロイキン1受容体 (IL-1R) とホモロジーが高くToll-IL-1R (TIR) ドメインと呼ばれる。TLRが異物を認識すると、このTIRドメインに結合するアダプター分子群が活性化し、シグナルが伝達される。抗酸菌が持つリポアラビノマンナン (LAM) やペプチドグリカン (PGN) は、マクロファージ等が細胞膜に発現しているTLR2がTLR1およびTLR6などと共同することによって認識される。その結果として、TIRドメインに

結合するMyD88 (myeloid differentiation factor 88) を介したシグナル伝達経路を活性化しNF κ Bの誘導を経てIL-1やTNF- α などの炎症性サイトカイン遺伝子の転写を誘導することが示されている²⁾。

II. マクロファージとサイトカイン

1. ハンセン病におけるマクロファージの関与

らい菌は細胞内寄生菌としてマクロファージやシュワン細胞内で増殖する。マクロファージは下等動物から高等動物に至るまで広く存在し、体内に侵入した細菌などを貪食して排除する機能を有する。また、サイトカインなどの免疫調節分子を産生する他、抗原提示能を有し、さらには抗腫瘍作用も持ち合わせるなど多機能細胞である。

ハンセン病はきわめて特異な臨床スペクトラムを呈する疾患である。サイトカイン産生の観点からみると、TT型ではTh1型サイトカインであるIL-2とIFN- γ が主に発現しており、LL型ではTh2型サイトカインであるIL-4、IL-5、IL-10が強く発現している。マクロファージが主体となり産生するサイトカインはTT型ではIL-1 β 、TNF α 、GM-CSF、IL-6、LL型ではIL-10である。

2. マクロファージが産生するサイトカイン

マクロファージはグラム陰性菌のLPSなど細菌菌体成分等の刺激によりIL-1やTNF α など炎症性サイトカイン、さらに、IL-6、IL-8、IFN α/β 等も産生する。抗酸菌にはLAMのような糖脂質を含む細胞壁菌体成分が存在し、LPSと同様にマクロファージからのサイトカイン産生を誘導する。らい菌を貪食したマクロファージからはTNF α やIL-10が産生されるが、LAMで前処理するとマクロファージの活性化が抑制される。マクロファージはマンノースなどの糖に対する受容体やフィブロネクチン等を介してらい菌を認識し貪食する。オプソニン化されたらい菌を補体受容体やFc受容体を通じて貪食する機構もある。その過程でTNF α やIL-1を産生する。しかし、*M. bovis* BCGなど他の抗酸菌と比較するとTNF α の産生量は低く、その原因はPGL-Iなどの脂質成分によるサイトカイン産生抑制作用によると考えられる。

また、免疫反応抑制因子の一つであるIL-1レセプターアンタゴニストが、らい菌刺激により産生されるLL型における増菌の一因である。ハンセン病患者の皮内反応に用いられるダルメンドラ抗原は脱脂菌体であるためサイトカイン産生を強く誘導し、結果としてリンパ球を強く刺激する³⁾。

3. マクロファージの機能発現に関わるサイトカイン

1) 抗らい菌活性の発現と抑制に関わるサイトカイン

放射性同位元素標識基質の代謝を指標としてらい菌の生存率を定量する方法が開発されている。本方法を用いてマウスマクロファージの抗らい菌活性を検索すると、細胞性免疫の主役を担うIFN- γ はマクロファージを活性化し抗菌活性を発揮する。この時殺菌作用を有するNOが遊離される。マクロファージの活性化には、らい菌貪食時に産生されるTNF α が二次刺激として必須であることが判明している。一方、ヒトマクロファージにおいては、IFN- γ 刺激による抗らい菌活性の発現及びNOの産生は実験的には証明されていない。しかし、TT型病巣でIFN- γ の発現が高いことから、*in vivo*ではIFN- γ がヒトマクロファージの活性化に関与している可能性は高い。NO以外のO₂⁻などが殺菌に重要な役割を果たしている可能性もある⁴⁾。

IL-10はT細胞などにおけるサイトカイン産生を抑制する作用をもっている他、マクロファージの殺菌能を抑制することが知られている。LL型病巣部ではIL-10の発現が顕著にみられる。PGE₂はT細胞やマクロファージに対して免疫抑制的に作用するプロスタノイドとして知られており、ハンセン病においてもPGE₂を誘導するシクロオキシゲナーゼ-2がLL型病巣で多く発現している。従って、これら抑制因子がLL型病変部における殺菌能低下に関与していると考えられる。また、*in vitro*でらい菌感染マクロファージをIL-10存在下で培養すると、らい菌の代謝活性が長期維持され菌体の伸長現象も観察される。

2) マクロファージの抗原提示機能に関わるサイトカイン

マクロファージはMHC class II抗原を通じた抗原提示機能を有しており、IFN- γ 刺激によりその

発現は強まり提示能が増強される。*in vivo*や*in vitro*において、らい菌感染したマクロファージ表面のMHC class II抗原の発現低下が観察されている。らい菌が大量に存在するらい腫内マクロファージでは、その抗原提示機能の低下が考えられている。

Ⅲ. 細胞内プロセッシング (P-L fusionを中心として)

マクロファージを主たる宿主とする細胞内寄生菌である結核菌やらい菌が、どのようにして細胞内に侵入し、長期間潜伏・増殖を可能にするのかという点はきわめて重要な問題である。これらの菌を含むファゴゾームは、成熟が抑制され、菌は、ライソゾームからの消化酵素や酸性のpHから逃れることによって細胞内寄生が可能となる。これらの現象は古くから知られているが、その分子機構は未だ不明な点が多い。本稿では、主に結核菌において得られた知見を元に概説する。

マクロファージによる異物の貪食は、特定の細胞膜受容体を介した接着と認識によって引き起こされる。抗酸菌の認識に際しては、免疫グロブリンのFc受容体、マンノース受容体、スカベンジャー受容体、補体受容体などが関与することが示されている。特に、CR3補体受容体による認識は重要であるが、抗酸菌の取込みには補体によるオプソニン化は必要では無く、菌体表面のリガンドを直接認識すると考えられている。

菌の取り込みに際しては、細胞膜上のコレステロールに富む脂質領域であるラフト構造が重要な役割を果たす⁵⁾。注目すべき点は、用いられる受容体の種類によって細胞内で活性化するシグナル伝達機構が異なり、その後の菌の運命に影響を与えることである。すなわち、補体受容体やスカベンジャー受容体によって認識された場合は、ファゴゾームの成熟が抑制され菌は生存可能となるが、免疫グロブリンでオプソニン化されFc受容体を介して取り込まれた場合は、ファゴゾームとライソゾームの融合(P-L fusion)が起こり殺菌される。このことは、菌を含むファゴゾームは全て同じではなく、菌の認識に関わった受容体の種類や菌との親和性によってそれぞれ異なることを意味