

泡沫状のマクロファージとらい菌が観察される。

末梢神経症状としては、皮疹に一致した知覚障害、とくに表在性感覚の低下が認められる。また、発汗障害・血管運動障害など自律神経系の異常を伴いやすい。これら末梢神経障害および皮疹の出現をみた場合、ハンセン病を疑って菌の検索を勧めたい。

治療は、抗菌活性の強い3剤（ダプソン[DDS]、クロファジミン[CLF：B663]、リファンピシン[RFP]）を同時に使用する多剤併用療法が基本である。ハンセン病に対する有効なワクチンは存在しない。

ハンセン病の治療中に突然“らい反応”とよばれる急性増悪がしばしば観察される。タイプ1とタイプ2の2型に分類され、タイプ1反応はらい菌抗原に対する強いアレルギー反応であり、タイプ2反応は免疫複合体が関与する。いずれも免疫抑制剤が有効である。

3) 結核・ハンセン病の撲滅

結核およびハンセン病は古くから知られる慢性感染症である。ともに細胞内に寄生性に感染する病原体により発症するため、その撲滅はきわめて難しい。耐性菌が出現し、その数が増加する傾向にある現在、有効なワクチンの開発が、両疾患に共通する最大の課題である。

STANDARD
TEXTBOOK

標準微生物学

第9版

監修

山西弘一 大阪大学大学院教授・微生物学

編集

平松啓一 順天堂大学教授・細菌学

中込 治 長崎大学大学院教授・感染分子病態学

執筆 (執筆順)

山田作夫 川崎医科大学助教授・微生物学

平松啓一 順天堂大学教授・細菌学

中根明夫 弘前大学教授・細菌学講座

光山正雄 京都大学大学院教授・微生物感染症学

本田武司 大阪大学教授・微生物病研究所細菌感染研究分野

森田公一 長崎大学教授・熱帯医学研究所分子構造解析分野

白井睦訓 山口大学教授・微生物学

江崎孝行 岐阜大学大学院教授・再生医科学講座病原体制御学分野

横地高志 愛知医科大学教授・微生物免疫学

野田公俊 千葉大学大学院教授・病原分子制御学

山口恵三 東邦大学教授・微生物学

渡邊邦友 岐阜大学大学院教授・生命科学総合実験センター
嫌気性菌実験分野

神谷 茂 杏林大学教授・感染症学

益田昭吾 東京慈恵会医科大学教授・微生物学

佐藤成大 岩手医科大学教授・細菌学

清水 徹 金沢大学大学院教授・細菌感染症制御学

中村信一 金沢大学理事・副学長

小田 紘 鹿児島大学大学院教授・感染防御学

小林和夫 大阪市立大学大学院教授・感染防御学

浜田茂幸 大阪大学大学院教授・口腔細菌学

平井義一 自治医科大学教授・感染・免疫学

永山在明 福岡大学教授・微生物・免疫学

安部 茂 帝京大学教授・医真菌研究センター所長

山口英世 帝京大学客員教授・医真菌研究センター

錫谷達夫 福島県立医科大学教授・微生物学講座

山田雅夫 岡山大学大学院教授・ウイルス学

本郷誠治 山形大学教授・感染症学

中込 治 長崎大学大学院教授・感染分子病態学

原田信志 熊本大学大学院教授・感染防御学

野本明男 東京大学大学院教授・微生物学

岩崎琢也 長崎大学教授・熱帯医学研究所病変発現機序分野

馬場昌範 鹿児島大学大学院教授・難治ウイルス
病態制御研究センター抗ウイルス化学療法研究分野

倉根一郎 国立感染症研究所部長・ウイルス第1部

木村吉延 福井大学教授・微生物学

伊藤康彦 三重大大学教授・微生物学教室

西園 晃 大分大学教授・感染分子病態制御

日野茂男 鳥取大学教授・ウイルス学

岡本 尚 名古屋市立大学大学院教授・細胞分子生物学

西條政幸 国立感染症研究所・ウイルス第1部

有川二郎 北海道大学大学院教授・
医学研究科附属動物実験施設長

白木公康 富山医科薬科大学教授・ウイルス学

森川 茂 国立感染症研究所室長・ウイルス第1部第1室

西山幸廣 名古屋大学大学院教授・ウイルス学

黒川昌彦 九州保健福祉大学教授・薬学部生化学第2講座

湯通堂満寿男 大阪大学助教授・微生物病研究所

堀田 博 神戸大学大学院教授・微生物学

片峰 茂 長崎大学大学院教授・感染分子病態学

有澤孝吉 徳島大学大学院教授・予防医学

医学書院

表 4-49 世界における感染症による死亡数 (2003)

感染症	死亡数 (万人)
全感染症	1,490
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
年間総死亡 (参考)	約 5,700

World Health Report 2004, WHO

どがあり、現在でも、多くの抗酸菌感染症患者が存在し、人類に甚大な健康被害を与えている。

1. 抗酸菌の特徴

抗酸菌 *Mycobacterium* 属は *Mycobacteriaceae* 科に属し、DNA 塩基構成の特徴として guanine + cytosine (GC) 含有量 (62~70%) が高い。抗酸菌は桿菌で (0.2~0.6×1~10 μm) 細胞壁は脂質に富み、そのため、アニリン色素に難染色性、グラム染色陽性である。いったん染色されると、酸アルコールに脱色され難い (抗酸性: acid-fastness, 図 4-55)。なお、“抗酸性”を示す細菌として、抗酸菌 *Mycobacterium* 属、*Nocardia* 属、*Corynebacterium* 属、*Actinomyces* 属や *Rhodococcus* 属があり、抗酸性染色で“赤染桿菌”として観察されるので、注意を要する。また、偏性好気性、芽胞非形成、非運動性である。増殖倍加時間は菌種により異なるが、2~20 時間以上であり、集落形成に 2 日~8 週間を要し、至適発育温度は 30~45°C である。なお、らい菌 *M. leprae* は人工培地における培養は成功していない。

紫外線照射を回避した場合、抗酸菌は環境中で数週間~数か月、生存可能である。加熱処理 (65°C 以上, 30 分以上) や紫外線照射 (日光曝露を含む) で不活化されるが、凍結や乾燥には抵抗性を示す。

結核菌やらい菌はヒトを含む温熱動物体内でのみ、発育・増殖可能である。他方、NTM は自由世代 (free-living) 抗酸菌なため、環境に普遍的

C. マイコバクテリウム (抗酸菌) と感染症

世界の年間総死亡数は約 5,700 万人、その内訳として、循環器疾患: 約 1,670 万人、感染症: 約 1,490 万人、悪性新生物: 約 710 万人であり、感染症は現在でも全世界の総死亡の 1/4 以上を占め、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 (約 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 (はしか): 61 万人などがある (表 4-49)。

抗酸菌感染症には結核 tuberculosis, 非結核性抗酸菌 nontuberculous mycobacteria (NTM) 感染症やハンセン病 leprosy (Hansen's disease) な



図 4-55 結核菌の細胞内発育・増殖 (左) と走査電子顕微鏡による微細構造 (右)

結核菌 (赤染桿菌: 左) がマクロファージ細胞内で発育・増殖している。

に存在し、水 (自然水や水道水)、土壌、原虫やヒトを含む動物に生息している。また、NTM はヒトや動物における正常細菌叢の構成微生物でないが、無症候性健康者の皮膚、気道、消化管や生殖器系からたびたび分離されることもある。

2. 抗酸菌の分類

抗酸菌は分類学的に、真菌 (myco-) と細菌 (bacterium) の中間に位置する微生物群を意味する。抗酸菌属の分類や同定には、① 発育・増殖速度、集落の性状 (形状、色調や光反応性)、② 生化学的性状 (代謝・酵素活性、鉄取り込み、食塩耐性、脂質)、さらに、③ 遺伝子解析などが有用である。なお、基準菌種は結核菌である。

1) 発育・増殖速度および集落の性状

至適発育温度が 30~37°C 領域の抗酸菌が多く、培養には 30°C と 37°C を施行する必要がある。増殖倍加時間は菌種により異なるが、2~20 時間以上であり、固形培地 (卵培地: Löwenstein-Jensen や小川および寒天培地: Middlebrook 培地) を用いる。集落形成に 8 日以上を要する遅発育抗酸菌 (slow growers) と 7 日以内である迅速発育

抗酸菌 (rapid growers) に大別される。集落の形状は平滑 (smooth 型)-不正、粗 (rough 型) など、多様である。なお、人工培地で培養不能な菌 *M. leprae* は培養不能抗酸菌に分類される。さらに、集落の性状として、色素産生と光反応性により、光発色菌群 photochromogens (I 群)、暗発色菌群 scotochromogens (II 群)、非光発色菌群 nonchromogens (III 群)、また、迅速発育菌群は色素産生や光反応性にかかわらず、一括して、IV 群に分類される。発育・増殖速度および集落性状を加味した抗酸菌の Runyon 分類 (表 4-50) がある。

2) 生化学的性状

抗酸菌の代謝・酵素活性に基づく生化学的性状 (表 4-51) として、

① ナイアシン産生は結核菌に比較的特異的であり、他の抗酸菌ではほとんど陰性である。

② ウレアーゼ産生は結核菌群や暗発色菌群で陽性であり、*M. avium* や *M. intracellulare* で陰性である。

③ 5% 食塩水存在下で耐性 (発育・増殖) を示す遅発育菌は *M. trivale* のみ、さらに、ほとんどの迅速発育菌は耐性である。

その他の生化学的性状として、3 日培養後のア

表 4-50 抗酸菌の Runyon 分類

分類		菌種名
培養可能菌	遅発育菌	<ul style="list-style-type: none"> 結核菌群 <i>M. tuberculosis</i> <i>M. bovis</i> <i>M. microti</i> <i>M. africanum</i>
		<ul style="list-style-type: none"> 非結核性抗酸菌群 I 群菌 光発色菌 <i>M. kansasii</i> <i>M. marinum</i> <i>M. simiae</i> <i>M. asiaticum</i>
		<ul style="list-style-type: none"> II 群菌 暗発色菌 <i>M. flavescens</i> <i>M. gordonae</i> <i>M. scrofulaceum</i> <i>M. szulgai</i>
	<ul style="list-style-type: none"> III 群菌 非光発色菌 <i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i> <i>M. celatum</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. gastri</i> <i>M. genavense</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. nonchromogenicum</i> <i>M. shimoidei</i> <i>M. terrae</i> <i>M. trivale</i> <i>M. ulcerans</i> <i>M. xenopi</i>	
	迅速発育菌	<ul style="list-style-type: none"> IV 群菌 <i>M. abscessus</i> <i>M. fortuitum</i> group <i>M. chelonae</i> group <i>M. phlei</i> <i>M. smegmatis</i> <i>M. vaccae</i>
培養不能菌		<i>M. leprae</i>

リルサルファターゼ活性(陽性：*M. fortuitum* 群, *M. marinum*, *M. asiaticum*, *M. szulgai*, *M. xenopi*, *M. trivale* および *M. flavescens*/陰性：結核菌群, MAC や *M. kansasii*)、カタラーゼ活性(高活性：*M. kansasii*, *M. trivale*, *M. scrofulaceum*, *M. fortuitum* group や *M. chelonae* group/低活性：結核菌群, MAC や *M. ulcerans*)、ピラジナミド分解酵素活性(陽性：ピラジナミド感受性結核菌, MAC, *M. fortuitum* group や *M. chelonae* group/陰性：ピラジナミド耐性結核菌, *M. bovis* や *M. kansasii*) などがある。

ミコール酸などの細胞壁脂肪酸分析(高速液体クロマトグラフィーなど)で、ミコール酸炭素鎖長は菌属に依存し、*Corynebacterium* 属：22-38, *Rhodococcus* 属：34-52, *Nocardia* 属：44-60, *Gordona* 属：48-66, *Mycobacterium* 属：60-90 であり、*Mycobacterium* 属のミコール酸炭素鎖は最長である。

従来、抗酸菌属は発育・増殖速度および集落の性状や生化学的性状により分類されてきた。長所として、①技術的に確立されていること、②標準化されていること、③比較的安価であること

表 4-51 主要な培養可能抗酸菌の表現型

分類	菌種	至適発育温度(°C)	集落形状	色素産生/ 光反応性	ナイアシン 産生	ウレアーゼ	5%食塩水 耐性	核酸 プローブ	
●遅発育菌	結核菌群	<i>M. tuberculosis</i>	37	粗(R)	非光発色	陽性	通常, 陽性	なし	あり
		<i>M. bovis</i>	37	粗(R)	非光発色	陰性	通常, 陽性	なし	あり
	光発色菌群 (I)	<i>M. kansasii</i>	35	平滑(S)/粗(R)	光発色	陰性	通常, 陰性	なし	あり
		<i>M. marinum</i>	30	平滑(S)/粗(R)	光発色	通常, 陰性	陽性	なし	なし
	暗発色菌群 (II)	<i>M. gordonae</i>	37	平滑(S)	光発色	陰性	一定しない	なし	あり
		<i>M. scrofulaceum</i>	37	平滑(S)	暗発色	陰性	陽性	なし	なし
	非光発色菌群 (III)	<i>M. szulgai</i>	37	平滑(S)/粗(R)	暗発色	陰性	陽性	なし	なし
		<i>M. avium</i>	35~37	平滑(S)/粗(R)	非光発色	陰性	陰性	なし	あり
		<i>M. intracellulare</i>	35~37	平滑(S)/粗(R)	非光発色	陰性	陰性	なし	あり
		<i>M. ulcerans</i>	30	粗(R)	非光発色	陰性	一定しない	なし	なし
	●迅速発育菌 (IV)	<i>M. fortuitum</i>	28~30	平滑(S)/粗(R)	非光発色	陰性	陽性	あり	なし
		<i>M. chelonae</i>	28~30	平滑(S)/粗(R)	非光発色	通常, 陰性	陽性	一定しない	なし
		<i>M. abscessus</i>	28~30	平滑(S)/粗(R)	非光発色	陰性	陽性	通常, あり	なし
<i>M. smegmatis</i>		28~35	平滑(S)/粗(R)	暗発色	陰性	未報告	あり	なし	
<i>M. vaccae</i>		30	平滑(S)	暗発色	陰性	未報告	一定しない	なし	

があげられるが、短所として、①医療情報提供に際し、迅速性に欠くこと、②大量の菌量を要することなどがある。これらの短所に対し、脂質や遺伝子解析は補完的である。

3) 遺伝子解析

結核菌、*M. bovis* やらい菌の全ゲノム塩基配列が解明され、病原性の理解、新規診断方法、抗菌薬やワクチンの開発、さらに、分子疫学領域など、今後の抗酸菌学や抗酸菌感染症の制圧対策に寄与することが考えられる。抗酸菌遺伝子解析法として、原理的に核酸探索子(プローブ)、核酸塩基配列および核酸増幅法が開発されている。核酸探索子法は抗酸菌の同定する目的で菌種特異的リボソーム RNA (rRNA) に相補的 DNA 探索子を用いる。rRNA は固形および液体培地に培養した抗酸菌から抽出する。所要時間は約2時間である。現在、入手可能な DNA 探索子は、結核菌群、*M. avium* complex, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. gordonae*, *M. kansasii* などがある。核酸塩基配列法は正確、迅速であるが、欠点として、高価および熟練を要するため、限られた施設でのみ用いられている。抗酸菌の 16S rRNA が超可変部であり、菌種により異なることから、菌種特異的核酸配列を同定に用いる。核酸増幅法は

抗酸菌 DNA や RNA をポリメラーゼ連鎖反応 polymerase chain reaction (PCR) で増幅し、増幅された DNA や RNA を菌種特異的探索子で同定する。さらに、制限酵素を用いた DNA 指紋法 DNA fingerprinting, restriction fragment length polymorphism (RFLP) を組み合わせることにより、感染源の特定など分子疫学領域、さらに、薬剤耐性抗酸菌の迅速検出にも応用されている。欠点として、核酸増幅は菌の生死に依存しないこと、さらに、菌数を表現することが困難、すなわち疾患活動性を反映しないこと、精度管理(微量核酸の混入、偽陽性や偽陰性)が困難なことなどがある。

3. 抗酸菌の病原性

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* (西アフリカ諸国で猛威を奮っている Buruli 潰瘍の原因菌) が外毒素(マイコラクトン mycolactone, 別名: マクロライド毒素。宿主組織に壊死を惹起する)を産生する。炎症病変や組織傷害は抗酸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はじめとする生理活性物質に依存している。抗

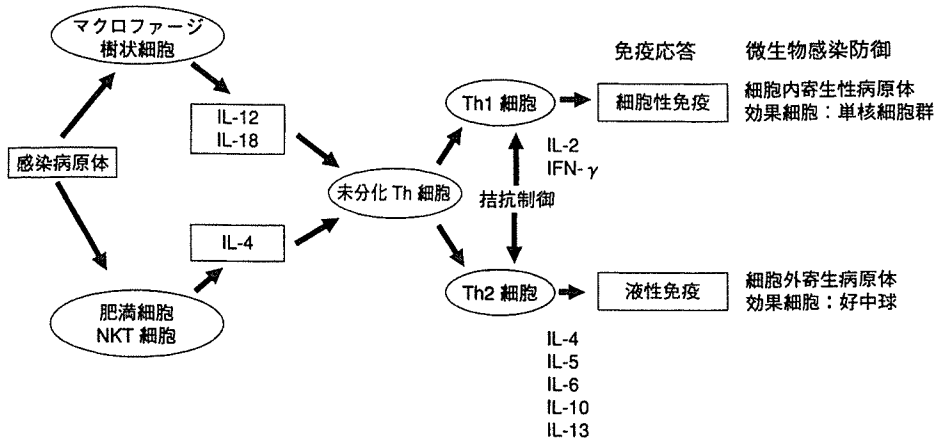


図 4-56 微生物感染における細胞性および液性免疫応答

酸菌，特に，結核菌の病原性は，① 結核菌を食したマクロファージの宿主感染防御機構から逸脱して細胞内生存および増殖すること（細胞内寄生病原体：図 4-55）や，② 遅延型過敏反応を誘導することにより表現される。この病原性の発現には細胞壁成分（ミコール酸糖脂質，リポアラビノマンナン，細胞壁成分による補体の活性化や熱ショックタンパク質）が関与している。細胞壁表層に存在するミコール酸糖脂質（別名：コード因子）は肉芽腫を誘導する。リポアラビノマンナンはマクロファージ活性化を阻害する一方，マクロファージから腫瘍壊死因子（TNF）- α 産生を促進し，発熱，体重減少や組織傷害を惹起する。さらに，インターロイキン interleukin（IL）10 産生を誘導することにより，Tリンパ球活性化を抑制する。細胞壁成分による補体の活性化がオプソニン化を誘導する結果，結核菌が補体受容体を介してマクロファージに侵入することを促進する。結核菌由来熱ショックタンパク質はヒト由来熱ショックタンパク質と化学的に類似しているため，宿主成分と交叉免疫応答，すなわち，自己免疫反応を誘発する。

マクロファージに食された結核菌は，食胞体（ファゴソーム）と水解小体（リソソーム）の融合を阻害することにより，酸性化されず，食胞体内で生存し続ける（細胞内寄生病原体）。酸性化の抑制には結核菌のウレアーゼやマクロファージの

補体やマンノース受容体を介した取り込みが関与している。

4. 抗酸菌感染に対する宿主防御

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 陽性 1 型ヘルパー T（Th1）細胞応答系，すなわち，細胞性免疫が貢献している（図 4-56）。細胞性免疫の起動サイトカインとして，IL-12，IL-18 や interferon（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防御と組織傷害に貢献，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，別名=*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，一般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質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 4-57）。この機序として，病変部において炎症惹起性サイ

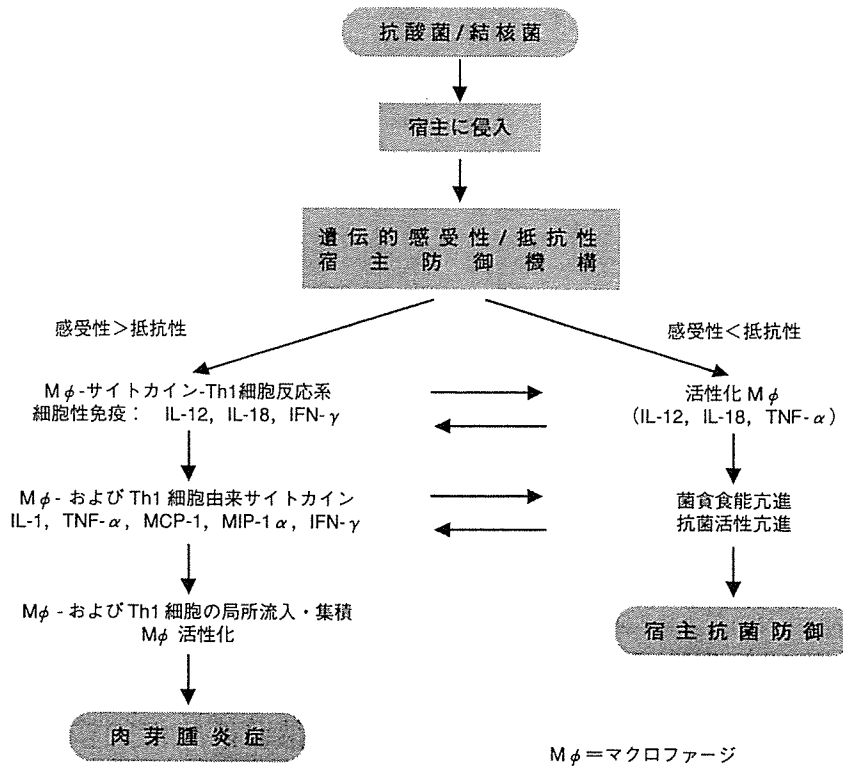


図4-57 抗酸菌/結核菌感染における宿主細胞および機能分子応答機構

トカイン (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。

1) 一次感染

未曝露宿主が最初に結核菌を吸入した場合に生じるが、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性窒素化合物 (NO, NO $_2$ や HNO $_3$) 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、CD8陽性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

り、結核菌を殺傷する。第3の経路はCD4およびCD8陰性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や低酸素のため、発育・増殖が抑制される。最終的に、一次感染病巣は肺実質と肺門リンパ節の石灰化癍痕を形成する（初期変化群：Ghon complex）。

2) 二次結核と播種性結核

宿主が結核菌に既感染し、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、一次感染病巣から直接、全身播種性結核に進展した場合などがある。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。二次結核における肉芽腫形成部位は肺尖部に最も多くみられるが、他部位の肺、腎臓、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。二次結核に特徴的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散布、また、気道を介して排泄され、感染源（飛沫核感染）となる。

5. 結核 tuberculosis

結核は再興感染症の代表であり、1993年に世界保健機関（WHO）、1999年に厚生省（現厚生労働省）が「結核緊急事態宣言」を発表、結核問題を再認識し、結核制圧対策の強化に取り組んでいくことを提言している。また、2000年沖縄で開催されたG8サミットは結核、AIDSとマラリアによる年間発生患者数が3億人、死亡数が500万人以上であることから、これら3感染症を人類の健康被害における重点疾患と認識し、協調して介入していくことを決議している。結核対策は、①感染源対策（感染性の高い患者の早期発見・診断、隔離や確実な治療）、②感染経路対策（個室収容、独立空調、マスク）、③感受性宿主対策（ワクチン接種や抗結核薬による化学予防）および、④一般国民や医療従事者に啓発・教育から

構成される。

結核対策の目標としてWHOは、①2005年までに70%以上の感染性（喀痰塗抹陽性）結核患者の発見と85%以上の治癒、②2010年までに結核死亡や有病率を2001年の統計に比べて50%以下にすること、③2050年までに結核を世界的な公衆衛生問題からなくすことを目標設定している。

①発生動向：全世界では約20億人（全人口の1/3）が結核菌 *Mycobacterium tuberculosis* に既感染しており、毎年880万人が結核を発病、182万人（HIV/AIDS合併を含む）が死亡し、有病者は2,200万人であるといわれている。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。わが国では、年間32,000人（罹患率人口10万対：24.8）が結核を発病し、2,300人（死亡率：1.9）が死亡しており、有病者は29,000人（有病率：23.3）と報告されている（2003年）。

結核は単一病原体による感染症として、世界最大である。疫学的に懸念される事項として、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国内地域格差の拡大、③多剤耐性結核菌の出現（初回耐性：1%、獲得耐性：20%）、④ヒト免疫不全ウイルス感染症（AIDSを含む）の重複感染などがある。

②病原体：結核菌の生物学的特徴（表4-52）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飛沫核（空気）感染、⑥慢性炎症、⑦遺伝子の解釈などがある。結核菌は好気性グラム陽性桿菌、細胞内寄生病原体であるが、細胞壁が長炭素鎖脂肪酸（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、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て染色し、塩酸アルコールで脱色後、蛍光顕微鏡で観察する蛍光染色法も広く用いられている。蛍光顕微鏡で観察

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 副腎皮質ステロイド療法
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 副腎皮質ステロイド療法 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	早期の抗結核化学療法 副腎皮質ステロイド療法の 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化合物質) が寄与している。その結果, 結核菌感染者の約 10% が一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。

M. tuberculosis H37Rv の全ゲノム塩基配列が

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)

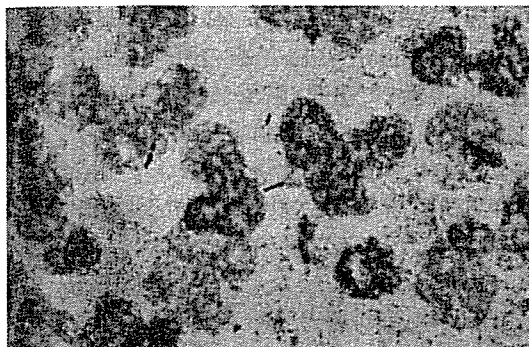


図 4-58 結核菌の喀痰塗抹検査 (Ziehl-Neelsen 染色)
結核菌は赤染されている桿菌であり, ヒト組織は青染されている。

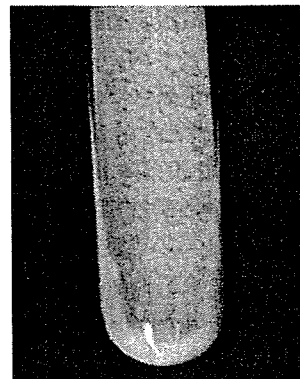


図 4-59 結核菌の培養所見
喀痰を卵 (小川) 培地に接種し, 6 週間後に多数の集落 (乳白色~薄黄色) 形成を認めた。

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)。

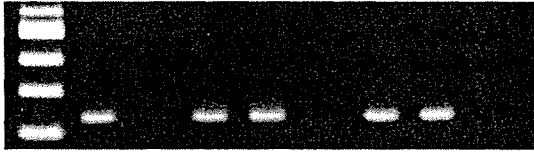


図 4-60 核酸増幅法による結核菌遺伝子の検出
結核菌 DNA に特異的なプライマーを用い、ポリメラーゼ連鎖反応で喀痰の結核菌遺伝子を検出した。
分子サイズマーカー：レーン1
陽性：レーン2, 4, 5, 7, 8
陰性：レーン3, 6, 9



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・癒着や胸水貯留など，多彩な所見を認めた。

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性は感染防御の指標とならないことも留意する。

⑤ 治療および予防：治療の原則は多剤併用抗結核化学療法である（表 4-55）。結核菌の薬剤耐性は，各抗結核薬の標的に関与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。抗結核薬により，耐性菌出現頻度は異なるが，1 薬剤当たり， $1/10^6 \sim 10^9$ 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が可能となる。ただしこの場合，確実に服用することが絶対条件である。そのため，WHO は直接監視下短期化学療法 directly observed treatment, short course (DOTS) を推進している。標準的な治療で，服薬期間は約 6 か月である。組み合わせ

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、皮膚、末梢神経、上気道粘膜および眼など体表部に好発する。ハンセン病に特徴的な症状として、①知覚 (触覚, 痛覚, 温冷覚) 障害を随伴した皮疹 (斑, 丘疹, 結節など), ②末梢神経の肥厚および神経支配領域における知覚または運動障害がある。

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

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)

微生物感染学

—新しい感染の科学—

編 集

京都大学大学院教授

光山正雄



南山堂

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ーリ潰瘍の原因菌）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グ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、肉芽腫内生存結核菌は 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⁺1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