

表2 世界および日本の結核発生動向(厚生労働省, 2005.³⁾)

	結核菌既感染者数	年間死亡者数	新規登録患者数	有病者数
世界	20億人	200万人	880万人	2,200万人
日本	0.3億人	0.23万人	2.8万人	2.4万人

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は約45%), ②国内地域格差の拡大(最高罹患率は大阪市で58.8, 最低は長野県で10.7), ③集団や院内感染の続発および増加(1999~2004年の合計は220件, 結核集団感染の定義は, 同一の感染源が2家族以上にまたがり, 20人以上に結核を感染させた場合. なお, 発病者1人は感染者6人と換算する), ④多剤耐性結核菌の出現(初回治療耐性: 1~2%, 再治療耐性: 10~20%, 多剤耐性結核菌の定義は, イソニアジド(INH)とリファンピシン(RIF)に少なくとも同時耐性), ⑤特異的, 迅速かつ簡便な結核菌感染の検査法の開発, ⑥潜在性結核菌感染対策などがある. 加えて, HIV/AIDSが着実に増加している現状を考慮した場合, 日本においてもHIV/AIDSと結核の重複感染は将来的に重要な課題となることが想定される.

また, 世界と共通した重要な課題としては, ①多剤耐性結核(MDR-TB)の出現, ②HIV/AIDS, ③潜在性結核菌感染対策である⁴⁾. 最近, 超多剤耐性結核菌(XDR-TB, MDR-TBに加え, フルオロキノロン耐性+カナマイシン, カブレオマイシン, アミカシンの1剤以上に耐性)も出現している.

薬剤耐性結核の出現を防止する効果的な戦略は薬剤感受性結核を確実に治療し, 治癒させることであり, WHOは直接監視下短期抗結核化学療法(Directly Observed Treatment, Short course: DOTS)を推奨している. DOTSの基本は標準的な抗結核化学療法薬として, イソニアジド, リファンピシン, エサンブトール(EMB)およびピラジナミド(PZA)の4薬を併用し, かつ, 患者の服薬を毎日確認することである(面前での服用も含む).

表3 内因性再燃における発病相対危険度

状況	発病相対危険度
HIV感染者	9.4~9.9
陳旧性結核	5.2
慢性腎不全	2.4
抗サイトカイン療法(IL-1拮抗薬, TNF抗体や可溶性受容体)	2.0
糖尿病(管理不良)	1.7
珪肺症	1.2~1.7
低体重(基準値の10%以上の低い)	1.6
胃切除	1.4

AIDSを含む世界のHIV感染者数は約4,000万人, 結核菌とHIVの重複感染者数は約1,500万人, 結核を発症した患者でHIV陽性は約8%を占めている⁵⁾. 結核菌感染に対する宿主防御は細胞性免疫(マクロファージ-サイトカイン-1型ヘルパーTリンパ球連関)の発現に依存しているが, HIV/AIDSは細胞性免疫を破壊するため, 結核菌感染や発病を惹起しやすくする. 実際, HIV陽性者の発病の相対危険度はHIV陰性者の約10倍である. また, AIDS死亡の約10%が結核を直接原因としている.

結核の発病様式は, 前述した全人口の約1/3にあたる約20億人が感染している①潜在性結核菌感染を起源とした内因性再燃と②外来性再感染に大別される. 結核菌感染後の発病率は5~10%であるが, その多くは①内因性再燃によるものである. したがって, 潜在性結核菌感染者を科学的・効率的に発見し, 表3に示した発病高危険群や濃厚接触者などの潜在性感染者に治療(発病予防)介入することは, 結核制圧に新戦略を提供するであろう⁶⁾.

2. 結核菌の生物学的特徴や病原性

表4⁷⁾に示したように, 結核菌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. 結核菌は好気性グラム陽性桿菌, 細胞内寄生病原体

表4 結核菌の生物学的特徴や病原性 (小林, 2005.⁷⁾)

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℃, 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

であるが, 細胞壁が長鎖脂肪酸 (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, 「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. 結核の診断

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, 持続性のものや 2 週間以上続く咳嗽や喀痰, 血痰, 胸痛, 軽度発熱, 体重減少がある。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 5⁷⁾ に示したように診断には, 病原体診断と補助診断がある。病原体診断は確定的であるが, 図 1⁷⁾ に示す塗抹検査陽性の場合, 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。現在, もっとも信頼性の高い検査は培養法であるが, 欠点として長期間を要することである。固形培地であれば 4~8 週間, 液体培地であれば 10~14 日間を要する。PCR など遺伝子診断は迅速性, 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 1-d)。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, 結核に特異的でなく, 注意を要する。あくまでも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 (日本の紅斑: 直径 10 mm 以上, 欧米の硬結: 直径 5 mm 以上) は結核菌感染のみならず, BCG (Bacille Calmette-Guérin: 弱毒ウシ型結核菌) 接種や非結核性抗酸菌感染でもみられ, 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, AIDS を含む HIV 感染者や重症結核 (播種性) などがある。したがって, ツベルクリン皮内反応

表5 結核の診断 (小林, 2005.⁷⁾)

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, Löwenstein-Jensen, 寒天培地: Middlebrook 7H10, 7H11): 4~8週間 液体培地 (MGIT, MB check): 10~14日 薬剤感受性試験
	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 薬剤耐性遺伝子
補助診断	胸部 X 線	中および上肺野病変 (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
	TST	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: 結核菌感染, BCG 陽転, 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)
	IGRA: QFT	末梢血細胞 IFN- γ 産生・遊離試験 (IGRA, Quantiferon): <i>in vitro</i> 指標: IFN- γ 抗原: ツベルクリン蛋白質, RD1 (ESAT-6, CFP-10)

は結核の補助診断である。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。

近年、結核菌特異的蛋白質抗原 (ESAT-6 や CFP-10) を用いた免疫学的診断法が開発され、臨床応用されている (interferon- γ 遊離試験, Quantiferon)。これらの抗原は BCG や多くの非結核性抗酸菌に存在しないため、結核菌感染を特異的に検出できる。原理は、末梢血に特異的蛋白質抗原を加え、培養後、産生・遊離される IFN- γ を定量する (陽性: 0.35 IU/mL 以上)。検査対象として、①潜在性結核菌感染や②活動性結核の補助診断に応用されている。

4. 治療

治療の原則は多剤併用抗結核化学療法である。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 薬剤あたり 106~109 例中 1 例であるため、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、確実な服用は絶対条件である。そのため、WHO は DOTS を推進しており、標準的な治療で、服薬期間は約 6 カ月である。服用の組み合わせでは、最初の 2 カ月は 4 剤 (INH+RIF+EMB+PZA)、その後 4 カ月は 2 剤 (INH+RIF) を用いる²⁾。

薬剤耐性結核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。全世界で約 5,000 万人以上が多剤耐性結核菌 (INH と RIF に同時耐性, MDR-TB) に既感染し、各国の医療費は薬剤感受性結核に比べ 3~100 倍を要し、再発率が 28% と極めて高く、結核制圧対策の大きな課題である。加えて、超多剤耐性結核菌 (XDR-TB) の出現は抗結核化学療法を困難にしている。

5. 予防

予防は、感染源対策として患者の早期発見、治

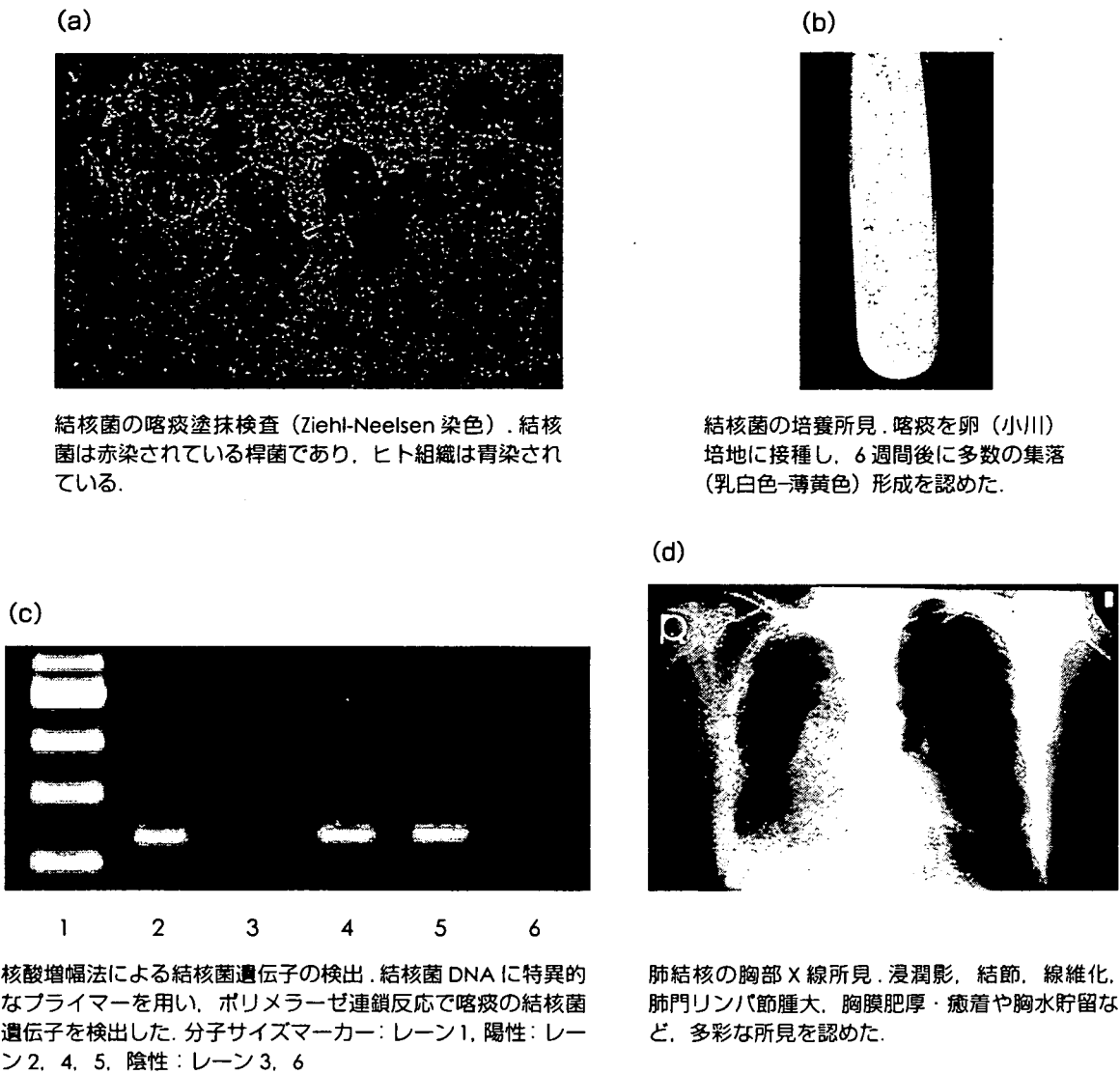


図1 結核の診断 (小林, 2005.)

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 BCG が汎用されている. 現行の結核発病予防ワクチンである BCG の有効性に関し, 根拠にもとづく医療 (Evidence-Based Medicine: EBM) の観点から, 見直しが進められた. その結果, 乳幼児結核 (結核性髄膜炎など播種性結核) への有効性は認められたが, 成人肺結核に対する BCG の有効性は実証されないこと, さらに, BCG 再接種によるツベルクリン皮内反応の陽転化が結核菌感染の診断の妨げとなること等の事由により, BCG は乳幼児期 (原則として, 生後6カ月まで

にツベルクリン皮内反応を省略した BCG 直接接種) の初回接種のみに限定し, BCG 再接種およびツベルクリン皮内反応 (小学1年および中学1年時) は2003年4月から廃止された⁹⁾.

化学予防としてはイソニアジド等の抗結核化学療法薬を服用し, 結核の発症を防止する (効果は70~80%). ただし, 感染結核菌が化学療法薬に感受性であることが不可欠である.

6. 集団感染や施設内 (院内) 感染対策

結核の主要な感染源は排菌量の多い喀痰塗抹陽

表6 施設内結核感染防止対策 (CDC, 2007,⁹⁾)

管理対策	<ul style="list-style-type: none"> ・施設内感染防止委員会や感染制御部隊 (infection control team) の設置 ・院内結核発生動向調査 ・医療従事者へ結核に関する啓発 ・医療従事者のツベルクリン皮内反応 ・医療従事者の interferon-γ 遊離試験 ・持続性 (2週間以上) 咳嗽患者の優先診療 ・喀痰塗抹陽性結核患者の早期発見や迅速な個室収容・隔離、有効な抗結核化学療法
環境や設備整備計画	<ul style="list-style-type: none"> ・陰圧個室の整備 ・換気 (7回以上/時間) ・紫外線照射や HEPA フィルター装備
個人防御対策	<ul style="list-style-type: none"> ・飛沫核を除去できるマスク (例: N95) ・咳嗽を誘発する医療行為 (例: 気管支内視鏡検査や気管内挿管) における細心の注意 ・未発病感染者の化学予防 (INH 服用など)

性肺結核や喉頭結核患者 (塗抹陰性や肺外結核の感染性は低い) である。結核菌の感染経路は飛沫核 (空気) 感染様式であり、結核菌が直径 1~5 μm の落下し難い、浮遊性飛沫核に含まれ、吸入することで感染する。感染は結核菌の被曝露 (吸入) 者の約 30% に成立する。

結核のみならず感染症の蔓延防止は感染源、感染経路および感受性宿主対策を基本としている。施設内結核感染防止対策は、①管理対策、②環境や設備整備計画、③個人防御対策から構成される (表6)⁹⁾。

7. 結核予防法の統廃合

2007年4月の改正感染症法の施行に伴い、結核予防法は「感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律 (感染症法)」に統廃合された⁹⁾。結核は二類感染症に位置付けられ、結核を診断した場合、医師は直ちに最寄りの保健所長を經由し都道府県知事に届け出なければならない。また、生物テロ対策として、2007年6月から、「特定病原体等 (一~四種) の管理規制」が施行されている。結核菌は空気感染病原体で、かつ個体に対して高い危険度を示すため、Biosafety level-3 (BSL-3) など、施設内での取り扱いや保

管の基準が定められた。多剤耐性結核菌は三種病原体であり、施設内での取り扱いや保管の基準に加え、所持に際し、厚生労働大臣へ届け出、また、運搬に際し、都道府県公安委員会へ届け出が必要である。結核菌 (多剤耐性結核菌を除く) は四種病原体であり、施設内での取り扱いや保管の基準の遵守が必要である。

おわりに

結核は代表的な再興感染症であり、現在でも、人類に甚大な健康被害を提供している。結核対策には多くの課題が山積しているが、科学的根拠にもとづいた「感染源、感染経路、感受性宿主」対策や「診断、治療、予防」が実施され、結核が制圧されることを期待している。

本稿は、厚生労働省 厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業)、文部科学省 科学研究費補助金および日米医学協力研究会結核・ハンセン病専門部会により支援された。

文 献

- 1) Morens DM: The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*, 430(6996): 242-249, 2004.

- 2) Stop TB Partnership. <http://www.stoptb.org/> (2007年8月9日現在)
- 3) 厚生労働省：平成17年結核発生動向調査年報集計結果. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou03/05.html> (2007年8月9日現在)
- 4) World Health Organization : Tuberculosis. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/index.html> (2007年8月9日現在)
- 5) エイズ予防情報ネット. <http://api-net.jfap.or.jp/> (2007年8月9日現在)
- 6) Bloom BR : Tuberculosis—the global view. *N Engl J Med*. 346(19) : 1434-1435, 2002.
- 7) 小林和夫：マイコバクテリウム（抗酸菌）と感染症. pp. 279-292. (山西弘一監修：標準微生物学第9版, 医学書院, 2005.)
- 8) 厚生労働省：結核・感染症に関する情報. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou.html> (2007年8月9日現在)
- 9) Centers for Disease Control and Prevention : TB guidelines Infection contrl. http://www.cdc.gov/tb/pubs/mmwr/Maj_guide/infectioncontrol.htm (2007年8月9日現在)