

- Mycobacterium tuberculosis* by recombinant attenuated self-destructing *Listeria monocytogenes* strains harboring eukaryotic expression plasmids for antigen 85 complex and MPB/MPT51. *Infection and Immunity*, Vol.72, No. 4, (April 2004), pp. 2014-2021, ISSN 0019-9567
- Mustafa, A. S., Oftung, F., Amoudy, H. A., Madi, N. M., Abal, A. T., Shaban, F., Krands, I. R. & Andersen, P. (2000a). Multiple epitopes from the *Mycobacterium tuberculosis* ESAT-6 antigen are recognized by antigen-specific human T cell lines. *Clinical Infectious Diseases* Vol.30 (Suppl. 3), (June 2000), pp. S201-S205, ISSN 1058-4838
- Mustafa, A. S., Shaban, F. A., Abal, A. T., Al-Attayah, R., Wiker, H. G., Lundin, K. E. A., Oftung, F. & Huygen, K. (2000b). Identification and HLA restriction of naturally derived Th1-cell epitopes from the secreted *Mycobacterium tuberculosis* antigen 85B recognized by antigen-specific human CD4⁺ T-cell lines. *Infection and Immunity*, Vol.68, No. 7, (July 2000), pp. 3933-3940, ISSN 0019-9567
- Nagai, S., Wiker, H. G., Harboe, M. & Kinomoto, M. (1991). Isolation and partial characterization of major protein antigens in the culture fluid of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infection and Immunity*, Vol.59, No. 1, (January 1991), 372-382, ISSN 0019-9567
- North, R. J. & Jung, Y. J. (2004). Immunity to tuberculosis. *Annual Review of Immunology*, Vol.22, pp. 599-623, ISSN 0732-0582
- Ohara, N., Kitaura, H., Hotokezaka, H., Nishiyama, T., Wada, N., Matsumoto, S., Matsuo, T., Naito, M. & Yamada, T. (1995). Characterization of the gene encoding the MPB51, one of the major secreted protein antigens of *Mycobacterium bovis* BCG, and identification of the secreted protein closely related to the fibronectin binding 85 complex. *Scandinavian Journal of Immunology*, Vol.41, No. 5, (May 1995), pp. 433-442, ISSN 0300-9475
- Olsen, A. W., Williams, A., Okkels, L. M., Hatch, G. & Andersen, P. (2004). Protective effect of a tuberculosis subunit vaccine based on a fusion of antigen 85B and ESAT-6 in the aerosol guinea pig model. *Infection and Immunity*, Vol.72, No. 10, (October 2004), pp. 6148-6150, ISSN 0019-9567
- Orme, I. A. (1988). Induction of nonspecific acquired resistance and delayed-type hypersensitivity, but not specific acquired resistance, in mice inoculated with killed mycobacterial vaccines. *Infection and Immunity*, Vol.56, No. 12, (December 1988), pp. 3310-3312, ISSN 0019-9567
- Ottenhoff, T. H., Kumamaratne, D. & Casanova, J. L. (1998). Novel human immunodeficiencies reveal the essential role of type-I cytokines in immunity to intracellular bacteria. *Immunology Today*, Vol.19, No. 11, (November 1998), pp. 491-494, ISSN 1471-4906
- Parker, K. C., Bednarek, M. A. & Coligan, J. E. (1994). Scheme for ranking potential HLA-A2 binding peptides based on independent binding of individual peptide side-chains. *Journal of Immunology*, Vol.152, No. 1, (January 1994), pp. 163-175.
- Pethe, K., Alonso, S., Blet, F., Delogu, G., Brennan, M. J., Loch, C. & Menozzi, F. D. (2001). The heparin-binding haemagglutinin of *M. Tuberculosis* is required for extrapulmonary dissemination. *Nature*, Vol.412, No. 6843, (July 2001), pp. 190-194, ISSN 0028-0836
- Radošević, K., Wieland, C. W., Rodriguez, A., Weverling, G. J., Mintardjo, R., Gillissen, G., Vogels, R., Skeiky, Y. A. W., Hone, D. M., Sadoff, J. C., van der Poll, T., Havenga,

- M. & Goudsmit, J. (2007). Protective immune responses to a recombinant adenovirus type 35 tuberculosis vaccine in two mouse strains: CD4 and CD8 T-cell epitope mapping and role of gamma interferon. *Infection and Immunity*, Vol.75, no. 8, (August 2007), pp. 4105-4115, ISSN 0019-9567
- Ramshaw, I. A. & Ramsay, A. J. (2000). The prime-boost strategy: exciting prospects for improved vaccination. *Immunology Today*, Vol.21, No. 4, (April 2000), pp. 163-165, ISSN 0167-5699
- Rammensee, H.-G., Bachmann, J., Emmerich, N. P. N., Bachor, O. A. & Stevanović, S. (1999). SYFPEITHI: database for MHC ligands and peptide. *Immunogenetics*, Vol.50, No. 3-4, (November 1999), pp. 213-219, ISSN 0093-7711
- Reche, P. A., Glutting, J. P., Zhang, H. & Renherz, E. L. (2004). Enhancement to the RANKPEP resource for the prediction of peptide binding to MHC molecules using profiles. *Immunogenetics*, Vol. 56, No. 6, (September 2004), pp. 405-419, ISSN 0093-7711
- Repique, C. J., Li, A., Collins, F. M. & Morris, S. L. (2002). DNA immunization in a mouse model of latent tuberculosis: effect of DNA vaccination on reactivation of disease and on reinfection with a secondary challenge. *Infection and Immunity*, Vol.70, No. 7, (July 2002), pp. 3318-3323, ISSN 0019-9567
- Rodrigues, L. C., Diwan, V. K. & Wheeler, J. G. (1993). Protective effect of BCG against tuberculosis meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, (December 1993), Vol.22, No. 6, pp. 1154-1158, ISSN 0300-5771
- Romano, M., D'Souza, S., Adnet, P.-Y., Laali, R., Jurion, F., Palfliet, K. & Huygen, K. (2006). Priming but not boosting with plasmid DNA encoding mycolyl-transferase Ag85A from *Mycobacterium tuberculosis* increases the survival time of *Mycobacterium bovis* BCG vaccinated mice against low dose intravenous challenge with *M. tuberculosis* H37Rv. *Vaccine*, Vol.24, No. 16, (April 2006), pp. 3353-3364, ISSN 0264-410X
- Roupie, V., Romano, M., Zhang, L., Korf, H., Lin, M Y., Franken, K. L. M. C., Ottenhoff, T. H. M., Klein, M. R. & Huygen, K. (2007). Immunogenicity of eight dormancy regulon-encoded proteins of *Mycobacterium tuberculosis* in DNA-vaccinated and tuberculosis-infected mice. *Infection and Immunity*, Vol.75, No. 2, (February 2007), pp. 941-949, ISSN 0019-9567
- Ruppert, J., Sidney, J., E. Celis, E., Kubo, R. T., Grey, H. M. & Sette, A. (1993). Prominent role of secondary anchor residues in peptide binding to HLA-A2.1 molecules. *Cell*, Vol.74, No. 5, (September 1993), pp. 929-937, ISSN 0092-8674
- Sakula, A. (1983). Robert Koch: centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. *Canadian Veterinary Journal*, Vol. 24, No. 4, (April 1983), pp. 127-131. ISSN 0008-5286
- Sambandamurthy, V. K., Derrick, S. C., Hsu, T., Chen, B., Larsen, M. H., Jalapathy, K. V., Chen, M., Kim, J., Porcelli, S. A., Chan, J., Morris, S. L. & Jacobs Jr., W. R. (2006). *Mycobacterium tuberculosis* Δ RD1 Δ panCD: A safe and limited replicating mutant strain that protects immunocompetent and immunocompromised mice against experimental tuberculosis. *Vaccine*, Vol.24, No. 37-39, (September 2006), pp. 6309-6320, ISSN 0264-410X
- Scriba, T. J., Tameris, M., Mansoor, N., Smit, E., van der Merwe, L., Isaacs, F., Keyser, A., Moyo, S., Brittain, N., Lawrie, A., Gelderbloem, S., Veldsman, A., Hatherill, M., Hawkrigde, A., Hill, A. V., Hussey, G. D., Mahomed, H., McShane, H. & Hanekom,

- W. A. (2010). Modified vaccinia Ankara-expressing Ag85A, a novel tuberculosis vaccine, is safe in adolescents and children, and induces polyfunctional CD4⁺ T cells. *European Journal of Immunology*, Vol. 40, No. 1, (January 2010), pp. 279-290, ISSN 0014-2980
- Shen, Y., Zhou, D., Lai, X., Simon, M., Shen, L., Kou, Z., Wang, Q., Jiang, L., Estep, J., Hunt, R., Clagett, M., Sehgal, P. K., Li, Y., Zeng, X., Morita, C. T., Brenner, M. B., Letvin, N. L. & Chen, Z. W. (2002). Adaptive immune response of V γ 2V δ 2⁺ T cells during mycobacterial infections. *Science*, Vol.295, No. 5563, (March 2002), pp. 2255-2258, ISSN 0036-8075
- Singh, H. & Raghava, G.P.S. (2001). ProPred: prediction of HLA-DR binding sites. *Bioinformatics*, Vol.17, No. 12, (December 2001), pp. 1236-1237. ISSN 1367-4803
- Skeiky, Y. A. W., Alderson, M. R., Overndale, P. J., Guderian, J. A., Brandt, L., Dillon, D. C., Campos-Neto, A., Lobet, Y., Dalemans, W., Orme, I. M. & Reed, S. G. (2004). Differential immune responses and protective efficacy induced by components of a tuberculosis polyprotein vaccine, Mtb72F, delivered as naked DNA or recombinant protein. *Journal of Immunology*, Vol.172. No. 12, (June 2004), pp. 7618-7628, ISSN 0022-1767
- Skeiky, Y. A. W., Diethrich, J., Lasco, T. M., Stagliano, K., Dheenadhayalan, V., Goetz, M. A., Cantarero, L., Basaraba, R. J., Bang, P., Kromann, I., McMclain, J. B., Sadoff, J. C. & Andersen, P. (2010). Non-clinical efficacy and safety of HyVac4:IC31 vaccine administered in a BCG prime-boost regimen. *Vaccine*, Vol.28, No. 4, (January 2010), pp. 1084-1093, ISSN 0264-410X
- Skinner, M. A., Ramsay, A. J., Buchan, G. S., Keen, D. L., Ranasinghe, C., Slobbe, L., Collins, D. M., De Lisle, G. W. & Buddle, B. M. (2003). A DNA prime-live vaccine boost strategy in mice can augment IFN- γ responses to mycobacterial antigens but does not increase the protective efficacy of two attenuated strains of *Mycobacterium bovis* against bovine tuberculosis. *Immunology*, vol. 108, No. 4, (April 2003), pp. 548-555, ISSN 0019-2805
- Smith, S. M., Brookes, R., Klein, A. S., Malin, A. S., Lukey, P. T., King, A. S., Ogg, G. S., Hill, A. V. & Dockrell, H. M. (2000). Human CD8⁺ CTL specific for the mycobacterial major secreted antigen 85A. *Journal of Immunology*, Vol. 165, No. 12, (December 2000), pp. 7088-7095, ISSN 0022-1767
- Smith, S.M. & Duckrell, H.M. (2000). Role of CD8⁺ T cells in mycobacterial infections. *Immunology and Cell Biology*, Vol.78, No. 4, (August 2000), pp. 325-333, ISSN 0818-9641
- Stegelmann, F., Bastian, M., Swoboda, K., Bhat, R., Kiessler, V., Krensky, A. M., Roellinghoff, M., Modlin, R. L. & Stenger, S. (2005). Coordinate expression of CC chemokine ligand 5, granulysin, and perforin in CD8⁺ T cells provides a host defense mechanism against *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Immunology*, Vol. 175, No. 11, (December 2005), pp. 7474-7483, ISSN 0022-1767
- Stenger, S., Mazzaccaro, R. J., Uyemura, K., Cho, S., Barnes, P. F., Rosat, J. P., Sette, A., Brenner, M. B., Porcelli, S. A., Bloom, B. R. & Modlin, R. L. (1997): Differential effects of cytolytic T cell subsets on intracellular infection. *Science*, Vol.276, No. 5319, (June 1997), pp. 1684-1687, ISSN 0036-8075

- Stenger, S.R. & Modlin, L. (1999). T cell mediated immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Current Opinion in Microbiology*, Vol.2, No. 1, (February 1999), pp. 89-93, ISSN 1369-5274
- Sterne, J.A.C., Rodrigues, L.C. & Guedes, I.N. (1998). Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Vol.2, No. 3, pp. 200-207, ISSN 1027-3719
- Stover, C. K., de la Cruz, V. F., Fuerst, T. R., Burlein, J. E., Benson, L. A., Bennett, L. T., Bansal, G. P., Young, J. F., Lee, M. H., Hatfull, G. F., Snapper, S. B., Barletta, R. G., Jacobs Jr., W. R. & Bloom, B. R. (1991). New use of BCG for recombinant vaccines. *Nature*, Vol.351, No. 6326, (June 1991), pp. 456-460, ISSN 0028-0836
- Sugawara, I., Yamada, H., Udagawa, T. & Huygen, K. (2003). Vaccination of guinea pigs with DNA encoding Ag85A by gene gun bombardment. *Tuberculosis (Edinb)*, Vol.83, No. 6, (June 2003), pp. 331-337, ISSN 1472-9792
- Suzuki, D., Nagata, T., Eweda, G., Matsumoto, S., Matsumoto, M., Tsujimura, K. & Koide, Y. (2010). Characterization of murine T-cell epitopes on mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1) using DNA vaccination. *Vaccine*, Vol.28, No. 8, (February 2010), pp. 2020-2025, ISSN 0264-410X
- Suzuki, M., Aoshi, T., Nagata, T. & Koide, Y. (2004). Identification of murine H2-D^d- and H2-A^b-restricted T-cell epitopes on a novel protective antigen, MPT51, of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infection and Immunity*, Vol.72, No. 7, (July 2004), pp. 3829-3837, ISSN 0019-9567
- Tang, S. T., van Meijgaarden, K. E., Caccamo, N., Guggino, G., Klein, M. R., van Weeren, P., Kazi, F., Stryhn, A., Zaigler, A., Sahin, U., Buus, S., Dieli, F., Lund, O. & Ottenhoff, T. H. (2011). Genome-based in silico identification of new *Mycobacterium tuberculosis* antigens activating polyfunctional CD8⁺ T cells in human tuberculosis. *Journal of Immunology*, Vol. 186, No. 2, (January 2011), pp.1068-1080, ISSN 0022-1767
- Tanghe, A., Denis, O., Lambrecht, B., Motte, V., van den Berg, T. & Huygen, K. (2000). Tuberculosis DNA vaccine encoding Ag85A is immunogenic and protective when administered by intramuscular needle injection but not by epidermal gene gun bombardment. *Infection and Immunity*, Vol.68, No. 7, (July 2000), pp. 3854-3860, ISSN 0019-9567
- Tascon, R. E., Colston, M. J., Ragno, S., Stavropoulos, E., Gregory, D. & Lowrie, D. B. (1996). Vaccination against tuberculosis by DNA injection. *Nature Medicine*, Vol.2, No. 8, (August 1996), pp. 888-892, ISSN 1078-8956
- Tascon, R. E., Stavropoulos, E., Lukacs, K. V. & Colston, M. J. (1998). Protection against *Mycobacterium tuberculosis* infection by CD8⁺ T cells requires the production of gamma interferon. *Infection and Immunity*, Vol.66, No. 2, (February 1998), pp. 830-834, ISSN 0019-9567
- Taylor, J. L., Turner, O. C., Basaraba, R. J., Belisle, J. T., Huygen, K. & Orme, I. M. (2003). Pulmonary necrosis resulting from DNA vaccination against tuberculosis. *Infection and Immunity*, Vol.71, No. 4, (April 2003), pp. 2192-2198, ISSN 0019-9567
- Tchilian, E. Z., Desel, C., Forbes, E. K., Bandermann, S., Sander, C. R., Hill, A. V. S., McShane, H. & Kaufmann, S. H. E. (2009). Immunogenicity and protective efficacy of prime-boost regimens with recombinant Δ ureC hly⁺ *Mycobacterium bovis* BCG and modified vaccinia virus Ankara expressing *M. Tuberculosis* antigen 85A against

- murine tuberculosis. *Infection and Immunity*, Vol. 77, No. 2, (February 2009), pp. 622-631, ISSN 0019-9567
- Teitelbaum, R., Gratman-Freedman, A., Chen, B., Robbins, J. B., Unanue, E., Casadevall, A. & Bloom, B. R. (1998). A mAb recognizing a surface antigen of *Mycobacterium tuberculosis* enhances host survival. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, Vol. 95, No. 26, (December 1998), pp. 15688-15693, ISSN 0027-8424
- Tollefsen, S., Tjelle, T. E., Schneider, J. Harboe, M., Wiker, H. G., Hewinson, G., Huygen, K. & Mathiesen, I. (2002). Improved cellular and humoral immune responses against *Mycobacterium tuberculosis* antigens after intramuscular DNA immunisation combined with muscle electroporation. *Vaccine*, Vol.20, No. 27-28, (September 2002), pp. 3370-3378, ISSN 0264-410X
- Turner, J., Rhoades, E. R., Keen, M., Belisle, J. T., Frank, A. A. & Orme, I. M. (2000). Effective preexposure tuberculosis vaccines fail to protect when they are given in an immunotherapeutic mode. *Infection and Immunity*, Vol. 68, No. 3, (March 2000), pp. 1706-1709, ISSN 0019-9567
- van Pinxteren, L. A. H., Cassidy, J. P., Smedegaard, B. H. C., Agger, E. M. & Anersen, P. (2000). Control of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection is dependent on CD8 T cells. *European Journal of Immunology*, Vol.30, No. 12, (December 2000), pp. 3689-3698, ISSN 0014-2980
- Walzl, G., Ronacher, K., Hanekom, W., Scriba, T. J. & Zumla, A. (2011). Immunological biomarkers of tuberculosis. *Nature Reviews Immunology*, Vol.11, No. 5, (May 2011), pp. 343-354, ISSN 1474-1733
- Wang, L. X., Nagata, T., Tsujimura, K., Uchijima, M., Seto, S. & Koide, Y. (2009). Identification of HLA-DR4-restricted T-cell epitope on MPT51 protein, a major secreted protein derived from *Mycobacterium tuberculosis* using MPT51 overlapping peptides screening. *Vaccine*, Vol.28, No. 8, (February 2009), pp. 2026-2031, ISSN 0264-410X
- Wiker, H. G. & Harboe, M. (1992). The antigen 85 complex: a major secretion product of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiological Reviews*, Vol.56, No. 4, (December 1992), pp. 648-661, ISSN 1092-2172
- Winau, F., Weber, S., Sad, S., de Diego, J., Hoops, S. L., Breiden, B., Sandhoff, K., Brinkmann, V., Kaufmann, S. H. E. & Schaible, U. E. (2006). Apoptotic vesicles crossprime CD8 T cells and protect against tuberculosis. *Immunity*, Vol.24, No. 1, (January 2006), pp. 105-117, ISSN 1074-7613
- World Health Organization. (2010). *WHO Report 2010 Global tuberculosis control*. Available from http://www.who.int/tb/publications/global_report/2010/pdf/full_report.pdf.
- Yoshida, A., Nagata, T., Uchijima, M., Higashi, T. & Koide, Y. (2000). Advantage of gene gun-mediated over intramuscular inoculation of plasmid DNA vaccine in reproducible induction of specific immune responses. *Vaccine*, Vol.18, No. 17, (March 2000), pp. 1725-1729, ISSN 0264-410X
- Yoshida, S., Tanaka, T., Kita, Y., Kuwayama, S., Kanamaru, N., Muraki, Y., Hashimoto, S., Inoue, Y., Sakatani, M., Kobayashi, E., Kaneda, Y. & Okada, M. (2006). DNA vaccine using hemagglutinating virus of Japan-liposome encapsulating combination encoding mycobacterial heat shock protein 65 and interleukin-12

- confers protection against *Mycobacterium tuberculosis* by T cell activation. *Vaccine*, Vol.24, No. 8, (February 2006), pp. 1191-1204, ISSN 0264-410X
- Zhang, X., Divangahi, M., Ngai, P., Santosuosso, M., Millar, J., Zganiacz, A., Wang, J., Bramson, J. & Xing, Z. (2007). Intramuscular immunization with a monogenic plasmid DNA tuberculosis vaccine: Enhanced immunogenicity by electroporation and co-expression of GM-CSF transgene. *Vaccine*, Vol.25, No. 7, (January 2007), pp. 1342-1352, ISSN 0264-410X

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(→後述)。発育・増殖速度および集落性状を加味した分類として、Runyon 分類(表 22-3)がある。

2 形態・染色性

マイコバクテリウム属は桿菌で(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、酸やアルコールに脱色されにくい(抗酸性 acid-fastness, 図 22-5)。なお、“抗酸性”を示す細菌として、マイコバクテリウム属、ノカルジア属、コリネバクテリウム属、アクチノミセス属やロドコッカス属があり、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。

3 生物学的性質・分離・同定

マイコバクテリウム属の DNA 塩基構成の特徴としてグアニン+シトシン(GC)含有量が高い(62~70%)。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℃である。なお、らい菌 *M. leprae* の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℃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、非結核性抗酸菌は自由世代(free-living)抗酸菌なため、環境に普遍的に存在し、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、非結核性抗酸菌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、無症候性健常者の皮膚、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。

C マイコバクテリウム属 (抗酸菌)

1 分類

マイコバクテリウム *Mycobacterium* 属(抗酸菌)はマイコバクテリア科 *Mycobacteriaceae* に属し、基準菌種は結核菌 *M. tuberculosis* である。抗酸菌は分類学的に、真菌(myc-)と細菌(bacterium)の中間に位置する微生物群を意味する。マイコバクテリウム属の分類や同定には、① 発育・増殖

表 22-3 抗酸菌の Runyon 分類

分類		菌種名		
培養可能菌	遅発育菌	結核菌群	<i>M. tuberculosis</i> (結核菌) <i>M. bovis</i> <i>M. microti</i> <i>M. africanum</i>	
		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>
			II 群菌 暗発色菌	<i>M. flavescens</i> <i>M. gordonae</i> <i>M. scrofulaceum</i> <i>M. szulgai</i>
			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	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> (らい菌)		

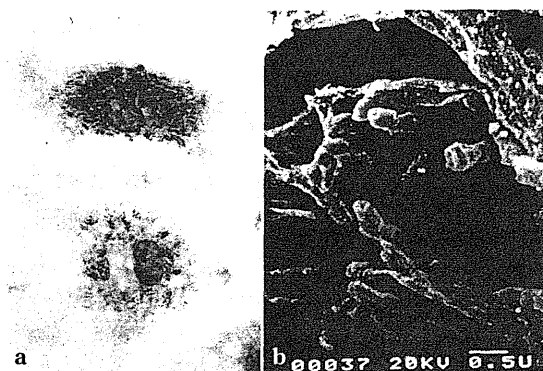


図 22-5 結核菌の細胞内発育・増殖(a)と走査電子顕微鏡による微細構造(b)

結核菌(赤染桿菌：a)がマクロファージ細胞内で発育・増殖している。

◆A 発育・増殖速度および集落の性状

至適発育温度が 30~37℃ 領域の抗酸菌が多く、培養には 30℃ と 37℃ 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：レーヴェンシュタイン・イェンセン培地 Löwenstein-Jensen medium や小川培地、および寒天培地：ミドルブルック培地 Middlebrook medium)を用いる。集落形成に 8 日以上を要する遅発育抗酸菌 slowly growing mycobacteria と 7 日以内である迅速発育抗酸菌 rap-

表 22-4 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
	<i>M. goodii</i>	37	平滑(S)	光発色	陰性	一定しない	なし	あり
暗発色菌群(II)	<i>M. scrofulaceum</i>	37	平滑(S)	暗発色	陰性	陽性	なし	なし
	<i>M. szulgai</i>	37	平滑(S)/粗(R)	暗発色	陰性	陽性	なし	なし
非光発色菌群(III)	<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

S : smooth 型, R : rough 型.

idly growing mycobacteria に大別される。集落の形状は平滑 (smooth 型)-不整, 粗 (rough 型) など, 多様である。なお, 人工培地で培養不能ならぬ菌 *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 (Runyon 分類 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。

❖ 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 22-4) 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, ほか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* (総称し, *M. avium* complex : MAC) 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。

そのほかの生化学的性状として, 3 日培養後のアрил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

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, コリネバクテリウム属 : 22~38, ロドコッカス属 : 34~52, ノカルジア属 : 44~60, ゴルドニア属 : 48~66, マイコバクテリウム属 : 60~90 であり, マイコバクテリウム属のミコール酸炭素鎖は最長である。

従来, マイコバクテリウム属は発育・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が挙げられるが, 短所として, ① 医療情報提供に際し, 迅速性を欠くこと, 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。

◆ 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を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, MAC, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. goodii*, *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 PCR 法で増幅し, 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, RFLP (restriction fragment length polymorphism) 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.

4 病原性

◆ A 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ブルリー潰瘍の原因菌) 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

めとする生理活性物質に依存している. 抗酸菌, 特に, 結核菌の病原性は, ① 結核菌を貪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 22-5)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(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, 宿主成分と交差免疫応答, すなわち, 自己免疫反応を誘発する.

マクロファージに貪食された結核菌は, 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, 酸性化や破壊されず, 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.

◆ B 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⁺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 22-6). 細胞性免疫の起動サイトカインとして, IL-12, IL-18 やインターフェロン(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(⇒34頁参照). 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(NRAMPI: natural resistance associated macrophage protein1, 別名=SLC11A1)が

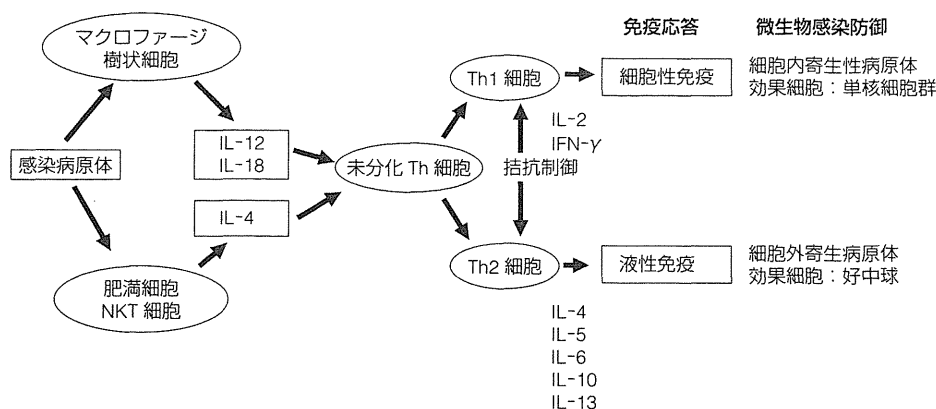


図 22-6 微生物感染における細胞性および液性免疫応答

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 22-7)。この機序として、病変部において炎症惹起性サイトカイン(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 protein1: MCP-1 や macrophage inflammatory protein1 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結核と二次結核に大別される。

1 ● 一次結核

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。

- ① 第 1 の経路: 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, 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。
- ② 第 2 の経路: CD8⁺ 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。
- ③ 第 3 の経路: CD4 および CD8⁻ 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、一次結核病巣は肺実質と肺門リンパ節の石灰化癥痕を形成する(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、一次結核病巣から直接、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

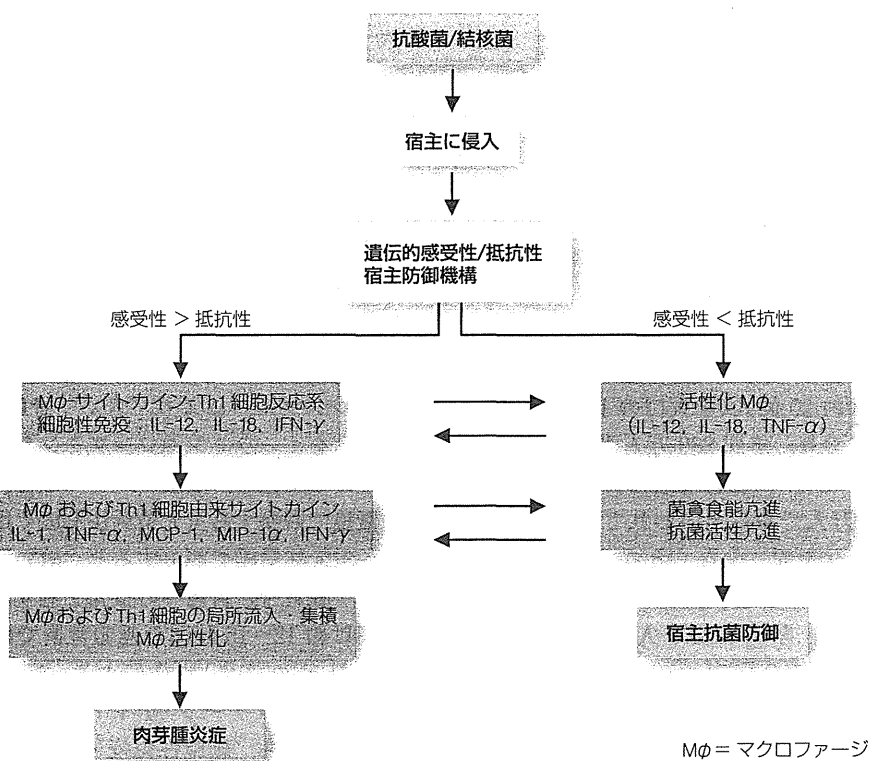


図 22-7 抗酸菌/結核菌感染における宿主細胞および機能分子応答機構

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撒布、また、気道を介して排泄され、感染源(飛沫核感染)となる。

5 感染症

A 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、エイズ、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(世界三大感染症)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、マスクの着用)、③感受性宿主対策(ワクチン接種や抗結核薬による化学治療)、および④一般国民や医療従事者への啓発・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%以上の治療、②2010年までに結核死亡や有病率を1990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。

表 22-5 結核菌(*M. tuberculosis*)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℃, 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

1 ● 発生動向

全世界では約 20 億人(全人口の 1/3)が結核菌に既感染しており, 年間 880 万人が結核を発病, 140 万人(HIV/エイズ合併を含む)が死亡し, 有病者は 2,200 万人であるといわれている(2010 年現在). 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 23,261 人(罹患率人口 10 万対: 18.2)が結核を発病し, 2,100 人(死亡率: 1.7)が死亡しており, 有病者は 17,927 人(有病率: 14.0)と報告されている(2010 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 50%), 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(HIV)感染症(エイズを含む)の重複感染などがある.

2 ● 病原体

結核菌 *M. tuberculosis* の生物学的特徴(表 22-5)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, 抗酸性染色(チール・ネールゼン Ziehl-Neelsen, キニヨン Kinyoun)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(→34 頁参照)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 株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 ● 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 22-6).

表 22-6 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

4 ● 診断

診断には, 病原体および補助診断がある(表 22-7). 病原体診断は確定的であるが, 塗抹検査陽性(図 22-8)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 22-9)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 22-10)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 22-11). 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. これらの所見はほか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 tuberculin skin test

(TST)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(エイズを含む)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.

近年, 結核菌特異的タンパク質抗原(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(末梢血単核球 IFN- γ 遊離試験: IGRA: クオンティフェロン試験および T スポット試験). IGRA に用いる抗原は 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, 末梢血に特異的タンパク質抗原を加え, 培養後, 産生・遊離され

表 22-7 結核の診断

病原体診断	塗抹検査	抗酸性染色(Ziehl-Neelsen 染色, 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: PCR DNA-DNA ハイブリダイゼーション 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 反応) 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 感染/エイズ, 重症結核, 薬物性)
	IGRA	末梢血細胞 IFN- γ 産生・遊離試験(クオンティフェロン試験および T スポット試験) 指標: IFN- γ 抗原: ツベルクリンタンパク質, RD1(ESAT-6, CFP-10)
全身播種性	血行性撒布(髄膜, 網膜, 肺, 肝, 腎臓): 小児, 免疫不全	

TST : tuberculin skin test, IGRA : interferon gamma release assay.

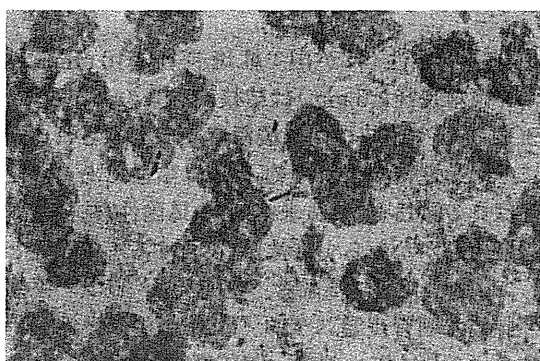


図 22-8 結核菌の喀痰塗抹検査(Ziehl-Neelsen 染色)
結核菌は赤染されている桿菌であり, ヒト組織は青染されている。

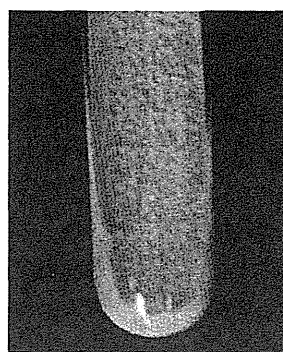


図 22-9 結核菌の培養所見
喀痰を卵(小川)培地に接種し, 6 週間後に多数の集落(乳白色~薄黄色)形成を認めた。

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, ② 活動性結核の補助診断や ③ 接触者検診に応用されている。

5 ● 治療

治療の原則は多剤併用抗結核化学療法である(表 22-8). 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, $1/10^6 \sim 10^9$ 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 di-

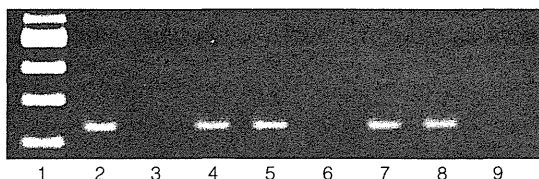


図 22-10 核酸増幅法による結核菌遺伝子の検出
結核菌 DNA に特異的なプライマーを用い、PCR で喀痰の結核菌遺伝子を検出した。
分子サイズマーカー：レーン 1
陽性：レーン 2, 4, 5, 7, 8
陰性：レーン 3, 6, 9



図 22-11 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。

表 22-8 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 B ₆ 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)	ピラジン酸産生	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

rectly 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*。

薬剤耐性結核 drug-resistant tuberculosis (表 22-9) 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。MDR-TB の性状に加え、フルオロキノロンとカプレオマイシンの 2 薬剤に耐性、かつ、カナマイシンおよびアミカシンの少なくとも 1 薬剤に耐性である超多剤耐性結核 extensively/extremely drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) が最近報告されている。薬剤耐性結核(菌)の出現や蔓延は結核制圧対策における大きな課題である(⇒薬剤耐性の機序については 164 頁も参照のこと)。

6 ● 予防

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(無症候潜在性結核菌感染の治療)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

*最近の米国疾病管理予防センター(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。

表 22-9 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)。

表 22-10 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)	クラリスロマイシン, アジスロマイシン, エタンブトール
	<i>M. intracellulare</i> (Ⅲ)	クラリスロマイシン, アジスロマイシン, エタンブトール
	<i>M. kansasii</i> (Ⅰ)	リファンピシン, イソニアジド, エタンブトール
	<i>M. abscessus</i> (Ⅳ)	アミカシン, シプロフロキサシン, クラリスロマイシン
	<i>M. xenopi</i> (Ⅱ)	クラリスロマイシン, リファンピシン, エタンブトール
リンパ節炎	<i>M. avium</i> (Ⅲ)	クラリスロマイシン, アジスロマイシン, エタンブトール
	<i>M. intracellulare</i> (Ⅲ)	クラリスロマイシン, アジスロマイシン, エタンブトール
	<i>M. scrofulaceum</i> (Ⅱ)	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)	ドキシサイクリン, リファンピシン, エタンブトール
	<i>M. fortuitum</i> (Ⅳ)	アミカシン, シプロフロキサシン, クラリスロマイシン
	<i>M. chelonae</i> (Ⅳ)	アミカシン, シプロフロキサシン, クラリスロマイシン
	<i>M. abscessus</i> (Ⅳ)	アミカシン, シプロフロキサシン, クラリスロマイシン
	<i>M. ulcerans</i> (Ⅲ)	クラリスロマイシン, リファンピシン, エタンブトール
播種性感染症	<i>M. avium</i> (Ⅲ)	クラリスロマイシン, アジスロマイシン, エタンブトール
	<i>M. intracellulare</i> (Ⅲ)	クラリスロマイシン, アジスロマイシン, エタンブトール
	<i>M. kansasii</i> (Ⅰ)	リファンピシン, イソニアジド, エタンブトール
	<i>M. chelonae</i> (Ⅳ)	アミカシン, シプロフロキサシン, クラリスロマイシン
	<i>M. abscessus</i> (Ⅳ)	アミカシン, シプロフロキサシン, クラリスロマイシン
	<i>M. haemophilum</i> (Ⅲ)	クラリスロマイシン, リファンピシン, エタンブトール

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。

2007年4月の改正感染症法の施行に伴い、結核予防法は「感染症の予防及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。結核は2類感染症に位置づけられ、結核を診断した場合、医師は直ちに最寄りの保健所長を経由し都道府県知事に届け出なければならない。

B 非結核性抗酸菌感染症 non-tuberculous mycobacterial infections

結核菌以外の抗酸菌(非結核性抗酸菌 non-tuberculous 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、健康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22-10)。

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22-11)。リンパ節炎はMACや*M. scrofulaceum*、皮膚感

表 22-11 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 complex</i>	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> (ブルーリ潰瘍)	頻(アフリカ、オセアニア)	30	経皮感染、動物由来?	耐性

染症は *M. marinum* (魚槽肉芽腫 fish tank granulomas), *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus* や *M. ulcerans* (ブルーリ潰瘍 Buruli ulcer) が原因菌となる。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* が多い(表 22-10)。

非結核性抗酸菌の易感染性要因として、進行したエイズ(末梢血 CD4⁺ T 細胞数 ≤ 100/μL) 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。非結核性抗酸菌はヒト-ヒト感染しないので、隔離は不要である。また、感染症法の対象外疾患であるため、届け出も不要である。

◆ 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 2,400 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 80 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とにより、患者の届

表 22-12 らい菌(*M. leprae*)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(シュワン細胞親和性)
病変・症状	皮膚：皮疹、結節 神経：知覚・運動障害、神経肥厚

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、わが国における年間の新規発生患者は 10 人以下(半数以上が在日外国人)である。世界における登録患者は約 19 万人(2010 年)、年間新規発生患者は 23 万人(2010 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、中央アフリカ、コンゴ、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 *M. leprae* は抗酸菌の一種で、細胞内寄生性細菌である(表 22-12)。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、抗酸性染色(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、末梢神経のシュワン細胞 Schwann cell 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

表 22-13 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

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℃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 22-13)。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。

a らい腫型 lepromatous(図 22-12)

らい菌に対する細胞性免疫応答が欠如し、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。

b 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~数個の皮疹が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。

c らい反応

ハンセン病は、通常、慢性に経過するが、時に

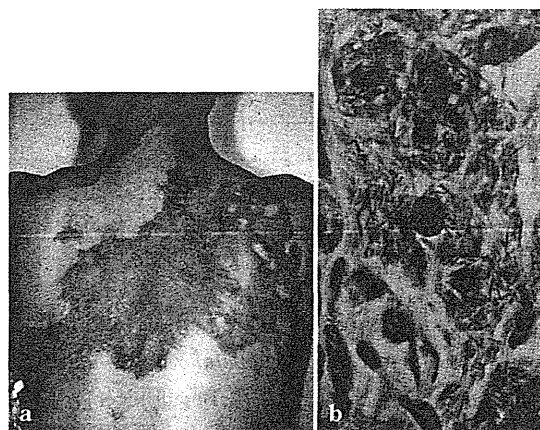


図 22-12 ハンセン病(らい腫型)の皮膚病変(a)と組織学的所見(b)

b: Ziehl-Neelsen 染色。らい菌特有の集簇: らい球 globi を多数認めた。

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、らい菌が人工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。

a 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。

b 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 22-12)。

c 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 phenolic glycolipid (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。

d らい菌特異的遺伝子増幅検査

PCR法を利用し、らい菌特異的遺伝子を検出する。

e 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 ● 予防・治療

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)

