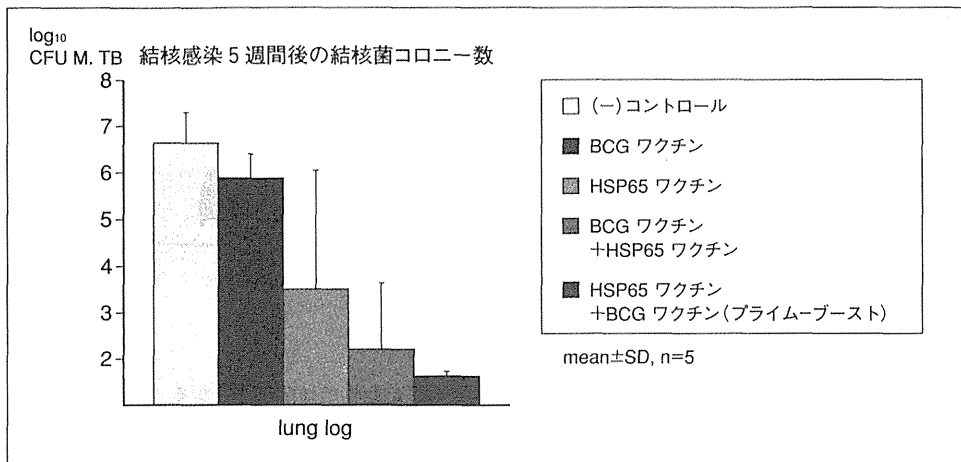


図6 マウスの結核感染モデルを用いた HVJ-エンベロープ/HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチン (HSP65 ワクチン) (BCG より 1 万倍強力な)



にした。結核菌 H37Rv 由来の HSP65 DNA および IL-12 DNA をプラスミドに導入し、さらに HVJ ベクターに導入し、ワクチンとした (図 1)。

この HSP65 ワクチンと BCG でマウスを免疫し結核菌を投与すると、マウス肺の結核菌数が BCG ワクチン単独投与群の 1 万分の 1 以下となった (これを 1 万倍強力と言う) (図 6)。肺病理像ではワクチン投与群で結核病巣の著明な改善効果が認められた<sup>7)</sup>。

さらに、結核菌に対する CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の分化誘導を増強した<sup>7)</sup>。この強力なワクチン効果と CTL 活性が相関した。また Th1 細胞の分化誘導、IFN $\gamma$  産生の増強をこのワクチンが発揮することも明らかにした。

(2) HVJ-エンベロープの強力なアジュバント作用：HVJ (Hemagglutinating Virus of Japan) を不活化した不活性化センダイウイルス粒子を HVJ-エンベロープとして用いた。この HVJ-エンベロープに pVAX-HSP65 DNA + IL-12 DNA を封入した (図 1)。

この HVJ-エンベロープは、① 1 本鎖 RNA が RIG-I 受容体を介して強力な自然免

疫を誘導する。また、② 樹状細胞を活性化して IFN $\beta$  の産生を誘導し、③ NK 細胞の活性化、④ IL-6 の産生を誘導する。IL-6 は制御性 T 細胞の誘導を制御する。したがって強力な免疫増強を誘導する。

以上の ①～④ の機序で HVJ-エンベロープは強力なアジュバント効果を発揮する。

### 3) リコンビナント BCG ワクチン

サブユニットワクチンで強力な予防効果が得られた Mtb72f 融合タンパク質の DNA を導入した 72f リコンビナント BCG (rBCG) の作製に成功した。この 72f rBCG ワクチンは、サルでも結核予防効果を示した<sup>11)</sup>。

## 結核ワクチンの臨床応用への展望

### 1. Stop TB Partnership

Stop TB Partnership (WHO) は 2012 年に、現在進行中でしかも臨床応用に有望な新しい結核ワクチン開発のリストを発表した。

我々の HSP65 ワクチンも候補の 1 つとしてその中に推奨されている。

また WHO は、2006～2015 年 Global Plan to Stop TB として新しい有効な結核ワクチン開発、2050 年までに結核撲滅を目標としている。

図7 カニクイザルを用いた HVJ/HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチンと BCG を使ったプライムブースト法

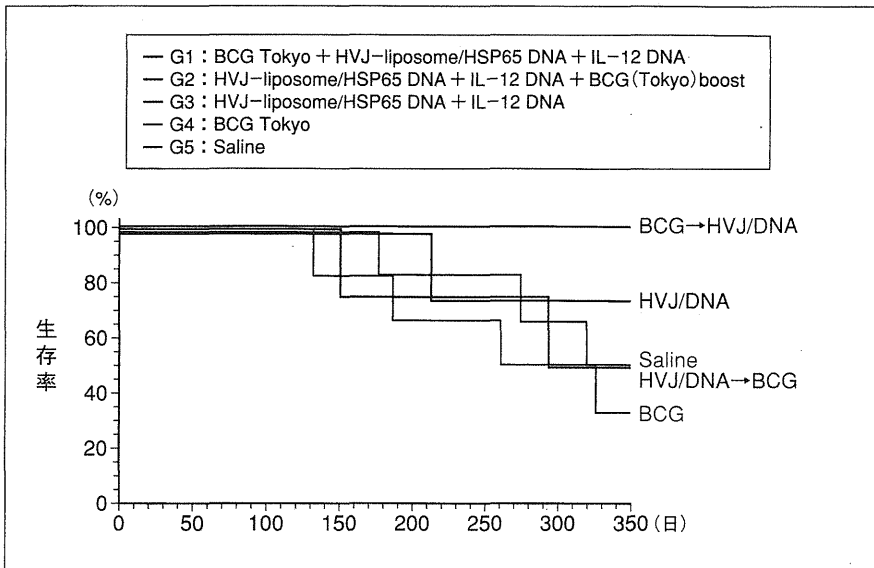
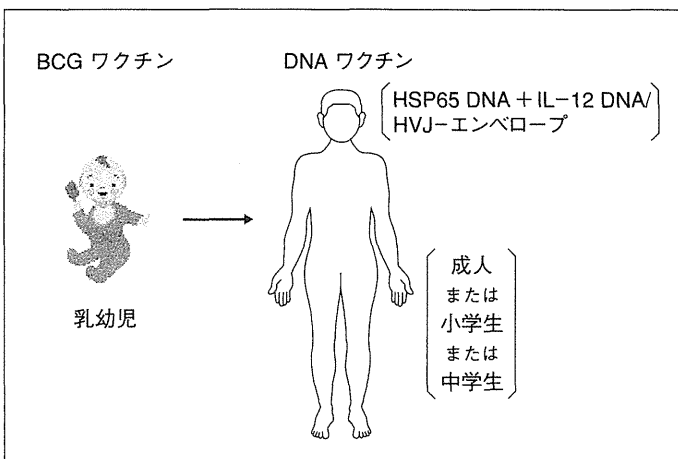


図8 新しい結核予防ワクチン(案) (DNA ワクチン)



## 2. 結核ワクチンの臨床応用の可能性

### 1) 新しい結核ワクチンの臨床応用

カニクイザル (cynomolgus monkey, 最もヒトの肺結核に近いモデル)<sup>14)</sup> を用い BCG よりはるかに強力な予防ワクチン効果 (生存率, 赤沈, 体重, 肺の組織) を示すワクチンを, 我々は世界に先駆けて開発した<sup>4~6)9)11)12)15)</sup>. すなわち, 現在最も有力なものとして HSP65 ワクチンが挙げられる. McShane 博士ら

の MVA85A ワクチンは, 第 II 相臨床試験で BCG ワクチンを接種した南アフリカの小児にこのワクチンをブーストワクチンとして投与した場合, この Ag85A DNA ワクチンの結核予防効果は認められなかった. このように, いまだに臨床的にヒトの結核予防に有効なワクチンは開発されていない<sup>16)</sup>.

## 2) プライム-ブースト法 (乳幼児 BCG-成人 HVJ/HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチン)

我々は BCG ワクチンをプライムし、新しいワクチンをブーストする方法を用い、結核予防効果を調べた。サルで、このプライム-ブースト法で 100% の生存を示した<sup>16)</sup> (図 7)。このワクチンはサルのリンパ球からの IFN $\gamma$  産生と IL-2 産生を増強した<sup>15)</sup>。一方、BCG ワクチン単独投与群は 33% の生存率であった。このように、ヒトの結核感染に最も近いカニクイザルを用いた実験系で、強力な新しい結核ワクチンを我々は世界に先駆けて開発した。すなわち、本邦では乳幼児に BCG 接種が義務づけられていることにより、プライムワクチンとして BCG ワクチンを用い、成人後 (中学生, 成人, 老人) この DNA ワクチンをブーストワクチンとして用いる結核ワクチンの臨床応用案である (図 8)<sup>26)</sup>。

## 3) 結核治療ワクチンの臨床応用

我々の HSP65 ワクチンはマウスの系で MDR-TB や XDR-TB に治療効果を発揮した。さらに、カニクイザルの系でも結核治療効果を発揮した<sup>5)13)17)</sup>。したがって現在、厚生労働省、PMDA の指導のもとに第 I 相試験を計画している<sup>13)</sup>。

## おわりに

2009 年 WHO の委員会において、我々の HVJ-エンベロープ/HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチンによるカニクイザルを用いた結核治療効果と結核予防効果が高く評価された。このワクチンが結核の発症予防や治療に役立つ日を夢見ながら、厚生労働省、PMDA の指導のもとに臨床試験を計画している。

## 文 献

- 岡田全司: 結核. 分子予防環境医学: 生命科学研究の予防・環境医学への統合 (分子予防環境医学研究会 編), p141-156. 本の泉社, 東京, 2010.
- 岡田全司: 新たな結核ワクチン. 感染・炎症・免疫 41 (1): 46-51, 2011.
- Flynn JL, et al: Immunology of tuberculosis. Annu Rev Immunol 19: 93-129, 2001.
- Okada M, et al: Tuberculosis vaccine development: The development of novel (preclinical) DNA vaccine. Hum Vaccin 6 (4): 297-308, 2010.
- Okada M, et al: Novel prophylactic and therapeutic vaccine against tuberculosis. Vaccine 27: 3267-3270, 2009.
- Okada M, et al: Evaluation of a novel vaccine (HVJ-liposome/HSP65 DNA + IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model of TB. Vaccine 25: 2990-2993, 2007.
- Okada M, et al: Novel prophylactic vaccine using a prime-boost method and hemagglutinating virus of Japan-envelope against tuberculosis. Clin Dev Immunol 2011: e549281, 2011.
- Yoshida S, et al: 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 24: 1191-1204, 2006.
- Kita Y, et al: Development of therapeutic and prophylactic vaccine against Tuberculosis using monkey and transgenic mice models. Hum Vaccin 7: 108-114, 2011.
- Tanaka F, et al: The anti-human tumor effect and generation of human cytotoxic T cells in SCID mice given human peripheral blood lymphocytes by the *in vivo* transfer of the Interleukin-6 gene using adenovirus vector. Cancer Res 57: 1335-1343, 1997.
- Kita Y, et al: Novel recombinant BCG and DNA-vaccination against tuberculosis in a cynomolgus monkey model. Vaccine 23: 2132-2135, 2005.
- Kita Y et al: Novel therapeutic vaccines [(HSP65 + IL-12) DNA-, granulysin- and Ksp37-vaccine] against tuberculosis and synergistic effects in the combination with chemotherapy. Hum Vaccin Immunother 9 (3): 526-533, 2013.
- 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研

1) 岡田全司: 結核. 分子予防環境医学: 生命科学研究の予防・環境医学への統合 (分子予防環境医学研

- 究事業「多剤耐性結核に対する新規治療用 DNA ワクチンの開発・実用化に関する研究」研究報告書. (印刷中)
- 14) Walsh GP, et al: The Philippine cynomolgus monkey provides a new nonhuman primate model of tuberculosis that resembles human disease. *Nat Med* 2 (4): 430-436, 1996.
- 15) Okada M, et al: The study of novel DNA vaccines against tuberculosis: Induction of pathogen-specific CTL in the mouse and monkey models of tuberculosis. *Hum Vaccin Immunother* 9 (3): 515-525, 2013.
- 16) Tameris MD, et al: Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet* 381: 1021-1028, 2013.
- 17) Okada M, et al: Novel therapeutic vaccine: granulysin and new DNA vaccine against Tuberculosis. *Hum Vaccin* 7: 60-67, 2011.
- 

#### Global Infectious Disease

##### 1. Expectation and Clinical Trial of Novel Vaccines against Tuberculosis: Novel Therapeutic DNA Vaccines against Multi-Drug Resistant Tuberculosis and Their Clinical Trial

Masaji Okada

Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

## 結核の現状とワクチン

岡田全司\* 喜多洋子 橋元里実  
仲谷 均 西松志保 木岡由美子

### 要 旨

- ・結核は世界の三大感染症の一つである。毎年860万人/年結核発症，130万人/年結核で死亡。
- ・多剤耐性結核45万人/年発症し，17万人死亡と極めて難治性。
- ・本邦において外国出生者の結核患者が増加してきている。特に若年層(学生など)の外国人結核が多い。
- ・BCGワクチンは小児では有効な結核予防ワクチンであるが，成人に対しては結核予防効果はない。
- ・したがって，BCGに代わる新しい結核予防ワクチン開発研究がしのぎを削っている。しかしながら，いまだにヒトの結核予防効果を発揮するワクチンは開発されていない。
- ・本稿では日本・世界の結核の現状についても記載したので，結核は過去の病気やまれな病気ではないことを念頭に日常診療に生かしていただきたい。

### はじめに

いまだに世界の人口の1/3が結核菌の感染を受け，その中から毎年860万人(2012年度)の結核患者が発生し，130万人が毎年結核で死亡している。結核は世界の三大感染症の一つである<sup>1-4)</sup>。1999年“結核緊急事態宣言”が厚生省より出された。一方，BCGは成人の結核予防に無効であることがWHOより報告された。1998年，米国CDCは結核に対し，政府・学術機関・企業が一体となって新世代の結核ワクチンを開発する必要性を強く主張した。また，ACET(結核根絶審議会)は国民の健康の大敵である結核撲滅のためには，BCGに代わる有効なワクチンが必要であることを示した。

しかしながら，BCGに代わる結核ワクチンは欧米でも臨床応用には至っていない。

われわれはBCGよりもはるかに強力な新しいDNAワクチン：HVJ(Hemagglutinating Virus of Japan)-エンベロープ/HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチン(結核予防ワクチンおよび結核治療ワクチン)を開発した(図)。したがって，これらの結核ワクチン(本特集のテーマ予防ワクチンを中心に)について述べるとともに，結核の現状についても述べる<sup>1,4)</sup>。

\*独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター〔〒591-8555堺市北区長曾根町1180〕  
OKADA Masaji, KITA Yoko, HASHIMOTO Satomi, NAKATANI Hitoshi, NISHIMATSU Shiho, KIOKA Yumiko

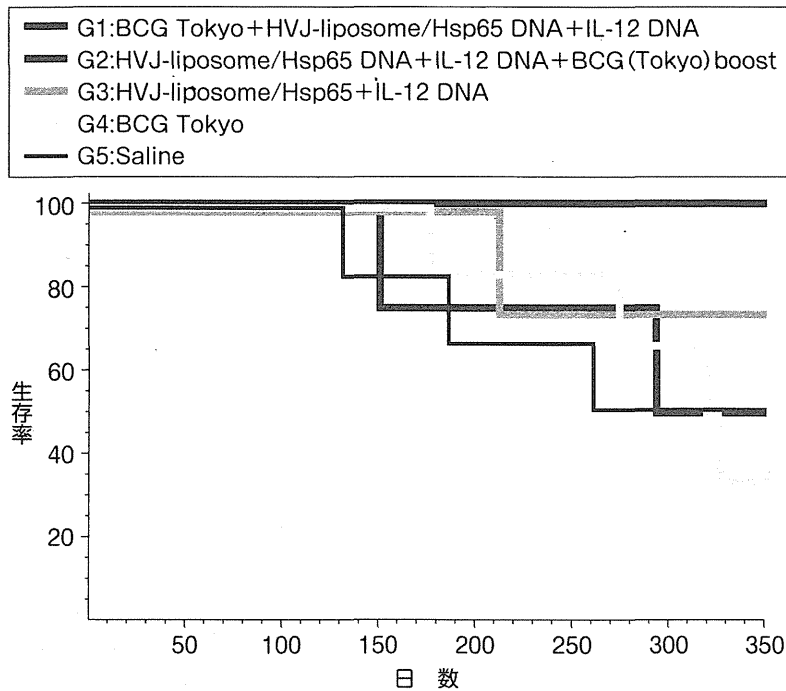


図 ヒトの結核感染にもっとも近いカニクイザルを用いた HVJ-リポソーム/HSP-65 DNA+IL12 DNA ワクチンの結核予防効果

## 結核の現状

### 1 平成 24 年度(結核日常診療に役立つ)情報調査

日本では 2012 年、年間 2 万 1 千人以上の結核患者が新規登録されている(表 1)。高齢者、受診の遅れが目立っている(表 1)。

### 2 外国人結核

外国出生者の新登録結核患者数は 1 千人を超えている。特に若年層の新登録患者の外国出生者割合が大きく、20 歳代では新登録結核患者の 3 人に 1 人以上は外国出生者である。

### 3 多剤耐性結核(MDR-TB)

世界中では毎年約 50 万人の MDR-TB が発症する。日本では、多剤耐性結核菌の約 30% が XDR-TB(超多剤耐性結核)菌である。したがって、新し

い結核治療ワクチンおよび化学療法剤の開発が必須であり世界中で競争の時代となっている。しかし、結核治療における化学療法剤に対しては必ず耐性菌が出現する。一方、結核治療ワクチンは耐性菌を誘導しない。したがって、結核免疫そのものを増強させ、結核菌を殺傷し、また耐性菌が出現(誘導)させない結核治療ワクチンの開発が切望されている。

## 結核予防ワクチン

### 1 新しい結核ワクチン開発

#### 1) 新しい結核ワクチン

結核ワクチンは、① DNA ワクチン、② サブユニットワクチン、③ リコンビナント BCG ワクチン(弱毒化結核菌を含む)、④ その他に大別される。

表1 結核の現状(平成24年度)

1. 欧米諸国と比較すると、日本の結核罹患率は依然として高い。
2. 結核罹患率は減少傾向にあるが、国内ではいまだ年間2万1千人以上の結核患者が新たに登録されている。
3. 結核患者の高齢化がさらに進んでいる。新登録結核患者の半数以上は70歳以上の高齢者が占めており、この割合は増加傾向にある。80歳以上の患者が結核患者全体の1/3を占め、年齢階層別罹患率も非常に高い。
4. 受診が遅れる(症状発現から受診までの期間が2カ月以上の割合)患者は依然として多く、改善はみられていない。特に働き盛りで感染性のある結核患者の遅れが目立つ。  
受診の遅れ：全年齢有症状肺結核 18.7%、30~59歳有症状喀痰塗抹陽性肺結核 33.7%
5. 結核罹患率の地域差は大きく、首都圏、中京、近畿地域などでの大都市で高い傾向が続いている。  
大都市の結核罹患率(人/10万人)：大阪市(42.7)、堺市(27.9)、名古屋市(25.4)、神戸市(24.4)、東京都特別区(24.3)
6. 昨年倍増した潜在性結核感染症(LTBI)新登録者数は、平成24年はやや減少した。  
職業別では医療職が全体の38.7%を占めている(新登録潜在性結核感染症患者全体に占める割合：看護師・保健師 23.2%、医師 4.2%、その他医療職 11.3%)。
7. 新登録結核患者で糖尿病を合併している割合は近年上昇傾向にあり、平成24年は14.3%であった。

## 2) DNA ワクチン

### (1) BCG ワクチンより1万倍強力な結核予防ワクチン

マウスの結核感染系では、BCG ワクチンをはるかに凌駕する新しい結核ワクチンは極めて少ない。われわれはHsp65 DNA + IL-12 DNA (HVJ ベクター)のワクチンは、BCG ワクチンよりも1万倍強力な結核予防ワクチンであることを世界に先駆けて明らかにした。

結核菌 H37Rv 由来の Hsp65DNA および IL-12DNA をプラスミドに導入し、さらに HVJ ベクターに導入し、ワクチンとした(図)。

この HVJ-エンベロープ/HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチンと BCG でマウスを免疫し結核菌を投与すると、マウス肺の結核菌数が BCG ワクチン単独投与群の1万分の1以下となった(これを1万倍強力という)。肺病理像ではワクチン投与群で結核病巣の著明な改善効果が認められた。

さらに、結核菌に対する CD8 陽性キラー T 細胞の分化誘導を増強した。この強力なワクチン効果とキラー T 活性が相関した。また、Th1 細胞の分化誘導、IFN- $\gamma$  産生の増強をこのワクチンが発揮することも明らかにした。

### (2) HVJ-エンベロープの強力なアジュバント作用

HVJ を不活化した不活性化センダイウイルス

粒子を HVJ-エンベロープ(E)として用いた。

この HVJ-E は、①一本鎖 RNA が RIG-I レセプターを介して強力な自然免疫を誘導する。②また、樹状細胞を活性化して、IFN- $\beta$  の産生を誘導し、③NK 細胞の活性化、④IL-6 の産生を誘導する。IL-6 は regulatory T 細胞の誘導を制御する。したがって、強力な免疫増強を誘導する。

以上の①~④の機序で HVJ-E は強力なアジュバント効果を発揮する。

### 3) リコンビナント BCG ワクチン

サブユニットワクチンで強力な予防効果が得られた Mtb72f 融合蛋白質の DNA を導入した 72f リコンビナント BCG の作製に成功した。この 72f rBCG ワクチンはサルでも結核予防効果を示した。

### 4) 現在開発中の予防ワクチン(表2)

表2に現在開発中の予防ワクチンリストを示した。特に McShane 博士らの MVA85A ワクチン(弱毒ワクシニアウイルスに Ag85A DNA を導入したワクチン)は有名であるが、南アフリカで小児を対象にした治験ではコントロール群とこの予防ワクチン投与群では結核発症の差が認められなかった。したがって、現在のところヒトに有効な予防ワクチンはいまだに開発されていない。

表2 現在開発中の予防ワクチン

結核ワクチン名	ワクチンの種類	グループ名
① HVJ-エンベロープ/HSP65 DNA+IL-12 DNA	DNA ワクチン	Okada ら
② M72+AS201	リコンビナントワクチン(第II相試験)	Reed S, Skeiky Y 博士
③ MVA85A	弱毒ワクシニアウイルスに Ag85A DNA 導入(II b)	McShane H 博士ら
④ Ag85B-ESAT6+IC31	リコンビナントワクチン(II)	Andersen P 博士ら
⑤ Adenovirus35/AERAS-402 (85A, 85B, TB10.4)	アデノウイルスベクターを用いた DNA ワクチン(II b)	AERAS 社, 他
⑥ VPM1002 (listeriolysin リコンビナント BCG)	リステリオリシン DNA を BCG に導入した rBCG ワクチン(II)	Kaufmann S 博士ら
⑦ Hybrid56+IC31 (85B, ESAT-6, Rv2660)	latent 結核感染に発現する Rv2660 抗原を加えたリコンビナントワクチン(I)	Andersen P 博士ら

## 結核治療ワクチン

### 1 多剤耐性結核治療ワクチン

結核予防効果を示した HVJ-E/HSP65DNA + IL-12DNA ワクチンは、MDR-TB および XDR-TB に対して治療効果を発揮することを明らかにした。

### 2 科学的成果

HVJ-E/HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチンはマウス、モルモット結核モデルに加え、米国 NIH の関連機関のレオナルド・ウッド研究所が確立したヒトにもっとも近いカニクイザル結核モデル<sup>3)</sup>で薬効確認。小動物の評価のみで臨床へ進んだ品目は開発に失敗している状況で、本研究の臨床での薬効を示せれば、世界初の予防ワクチン・治療

ワクチンとして革新的科学的成果となる。

## おわりに(結核ワクチンの臨床応用への展望)

### Stop TB Partnership

Stop TB Partnership (WHO) は 2012 年に、現在進行中でしかも臨床応用に有望な新しい結核ワクチン開発のリストを発表した。

われわれの HVJ-E/Hsp65DNA + IL-12DNA ワクチンも候補の一つとしてその中に推奨されている。

また、WHO は 2006~2015 年 Global Plan to Stop TB として新しい有効な結核ワクチン開発、2050 年までに結核撲滅を目標としている。

## 文献

- 岡田全司：新たな結核ワクチン。感染・炎症・免疫 41：46-51, 2011
- Flynn JL, Chan J：Immunology of tuberculosis. Annu Rev Immunol 19：93-129, 2001
- Walsh GP, Tan EV, dela Cruz EC, et al：The Philippine cynomolgus monkey (Macaca fascicularis) provides a new nonhuman primate model of tuberculosis that resembles human disease. Nat Med 2：430-436, 1996
- Okada M, Kita Y, Nakajima T, et al：Novel prophylactic vaccine using a prime-boost method and hemagglutinating virus of Japan-envelope against tuberculosis. Clin Dev Immunol e549281, 2011

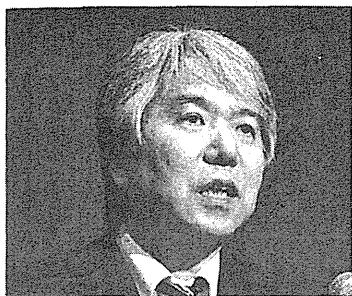


感染症

道場



別刷



## 結核

演者

大阪大学医学部附属病院感染制御部教授

朝野 和典

### 生物学的製剤使用中の結核の特徴

生物学的製剤の投与時において、治療上および予後に関して最も注意が必要な呼吸器感染症は結核である。結核は初回感染の場合、感染後3ヵ月～2年以内に発病するが、インフリキシマブ使用例で結核を発症した症例の半数が3ヵ月以内に発症しているという報告<sup>1)</sup>もあり、生物学的製剤使用中に発症する結核は再感染ではなく再燃であると考えられてきた。結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)は空気感染により肺胞領域までたどり着き、肺胞マクロファージ内で増殖して肉芽腫を形成する。多くの場合は肉芽腫の中に結核菌が閉じ込められて冬眠状態となり、結核の発病には至らないが、肉芽は腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor: TNF)やインターフェロン(IFN)- $\gamma$ などのサイトカインによって維持されているため、TNF $\alpha$ 阻害薬の影響で肉芽が破たんし結核菌が再活性化するという考え方である。本来結核は初回感染で発病する例は5%にすぎず、残りの95%はほとんどが冬眠状態の「潜在性結核」である。そのうち90%は発病せずに一生を終えるが、5%は二次結核を発病する。その際、HIV感染や糖尿病、生物学的製剤の使用などがあると二次結

核への再燃率が上昇するといわれている。

成人の結核が強い感染力を有するのは、成人は強い細胞性免疫を獲得しているため、免疫応答によって肉芽腫を壊死させ、それにより形成された結核性空洞からの結核菌の経気道性散布による。小児の場合はまだ免疫が成立していないため、結核菌は血流に乗って肺尖部で冬眠状態に入るが、その前に全身に播種されることにより粟粒結核や肺外結核、結核性髄膜炎を起こしやすくなる。生物学的製剤による免疫抑制時の結核は小児型の結核に類似しており、肺外結核が多いと考えられている。

### 結核の疫学

わが国の結核罹患率は年々減少傾向にあるものの、先進欧米諸国に比べていまだに多く、結核の中等度蔓延国と認識されている。日本全体では10万人対16.1であるが地域差があり、大阪府が10万人対26.4と最も多い(2013年現在)。生物学的製剤使用による結核の発症率は0.1%前後であり一見少ないように思われるが、一般人口における0.02%に比べると5倍の頻度である。

近年、独立行政法人国立病院機構を中心としたNinJa (National Database of Rheumatic Diseases by

iR-net in Japan)というデータベースが構築され、わが国のRA患者における結核罹患率が正確に把握できるようになりつつある。NinJaの登録数は現在1万人を超えている。NinJaによると、性別・年齢補正を行って算出したRA患者における結核の標準化罹患比(SIR)は3.99であり、一般人口に比べ約4倍高いことが明らかになった。生物学的製剤の使用により、結核罹患率はさらに増加することが示唆されている。一方で、2003年は0.5%であった生物学的製剤の使用頻度は2011年には22.1%に増加しているものの、2003～2011年のRA患者における結核罹患率は抑制されており(図1)、結核の予防が可能になっていることが示唆される。生物学的製剤投与時のRA患者においては、結核罹患リスクが特に高いことを認識することが重要である。結核は疑いさえすれば決して診断が困難な感染症ではなく、治療可能な疾患であり、RA患者が感染徴候を呈した場合には、常に鑑別に挙げておくべきと考えられる。

### 「化学予防」から「潜在結核治療」へ概念は変遷している

結核の治療は、イソニアジド(INH)とリファンピシン(RFP)に、初期2ヵ月のピラジナミド(PZA)とエタンブトール(EB)もしくはストレプトマ

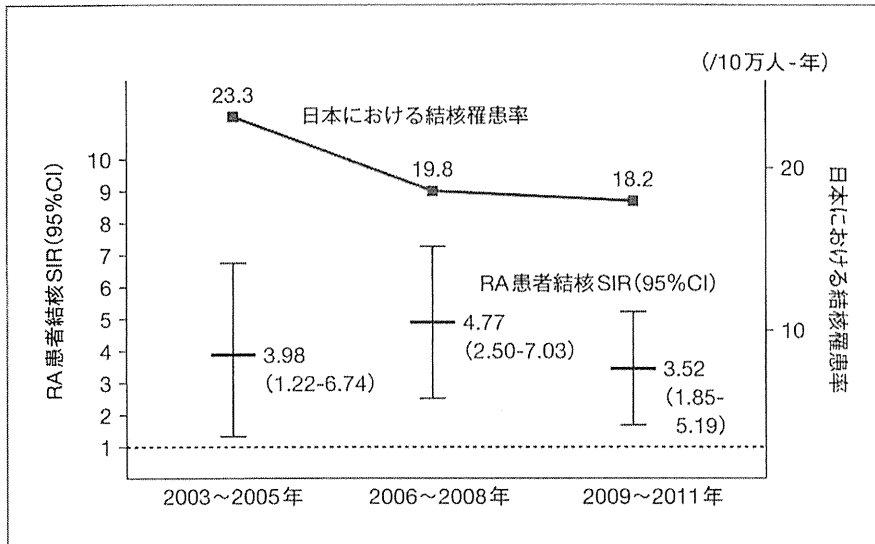


図1 わが国のRA患者における結核SIRの推移 (NinJa2003～2011年—結核予防会結核研究所データとの比較—)

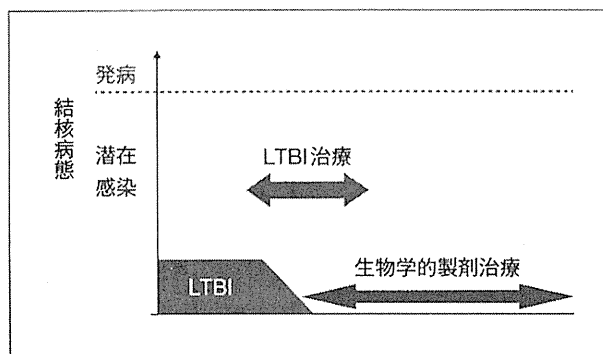


図2 LTBI治療の概念

結核感染リスクが高い患者では、TNF阻害薬開始3週間前よりイソニアジド(INH)内服(原則として300mg/日、低体重者には5mg/kg/日に調節)を6～9ヵ月行う。

イシン(SM)を使用して全治療期間を6ヵ月間とする4剤併用療法が「標準治療」とされている。標準治療が行えない場合には9ヵ月、糖尿病などがある場合は1年に投与を延長する。

潜在性結核(latent tuberculosis infection: LTBI)に対しては、以前は結核を予防する「化学予防」という考え方であったが、現在は「潜在結核治療」という概念に変化している。結核の場合には耐性化を防ぐため4剤併用療法が行われているが、LTBIの場合

は、少数の結核菌が潜伏状態にあると考えられるため単剤治療でもよいとされ、INH 6～9ヵ月またはRFP 4ヵ月の単剤投与が行われている。生物学的製剤投与の前には、胸部レントゲンあるいは胸部CTとツベルクリン反応(tuberculin skin test: TST)もしくはインターフェロン- $\gamma$ 放出試験(interferon-gamma release assay: IGRA)を行い、LTBIが疑われた場合は生物学的製剤開始の3週間前よりINHを内服し、生物学的製剤投与

に先行してLTBI治療を行う(図2)。

### 今後の課題

今後の課題として、LTBI治療中の再感染が議論されている。また、免疫抑制状態におけるIGRAのクオンティフェロン(QFT)とT-SPOTの診断精度の比較検討が行われている。

免疫抑制状態の宿主においてQFTとT-SPOT、TSTを比較した試験では、TST陰性者のなかにもT-SPOTあるいはQFT陽性患者があり、IGRAは精度、感度、特異度ともにTSTよりも良好であることが示された<sup>2)</sup>。この検討はBCGの接種を行っているスペインの報告であり、わが国の状況と近いデータであると考えられるが、本論文ではIGRA単独による鑑別安全性はまだ明確ではないという理由でTSTの併用を推奨している。

また、TNF $\alpha$ 阻害薬治療中にT-SPOTで4症例が陽性転化したことが報告されており<sup>3)</sup>、いずれもLTBI治療により発病は抑制されている<sup>3)</sup>。また、胸部X線、TST、IGRAのいずれかでLTBIを疑われた12例に対してLTBI治療とTNF $\alpha$ 阻害薬治療を行いつつ、IGRAの経過を検討したところ、病態と関係なくIGRAが変動したことが報告されている<sup>4)</sup>。IGRAは変動が大きいので、結果の解釈が難しいとされ、治療途中におけるIGRA陽性転化によって結核菌感染の有無を判断することは困難であるといえる。

TNF $\alpha$ 阻害薬治療を受けたRA患者242例のIGRAを経時的に測定した検討<sup>5)</sup>では、4名が結核を発病したが、うち3例はベースラインのQFTも陽性であった。ところが、TSTもQFTも両方陰性の患者のうち5例がその後結核を発病し、ベースライン陰

性の患者からも発病がみられた。このことから、特に結核の感染リスクの高い地域では、最初だけではなく、治療期間中のIGRAによる経過観察も必要なのではないかと考えられる。その適正なタイミングと方法については今後の検討課題である。

## [文献]

- 1) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al : Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* **345** : 1098-1104, 2001
- 2) Mínguez S, Latorre I, Mateo L, et al : Interferon-gamma release assays in the detection of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthritis scheduled for anti-tumour necrosis factor treatment. *Clin Rheumatol* **31** : 785-794, 2012
- 3) He D, Bai F, Zhang S, et al : High incidence of tuberculosis infection in rheumatic diseases and impact for chemoprophylactic prevention of tuberculosis activation during biologics therapy. *Clinical and Vaccine Immunology* **20** : 842-847, 2013
- 4) Scrivo R, Sauzullo I, Mengoni F, et al : Serial interferon- $\gamma$  release assays for screening and monitoring of tuberculosis infection during treatment with biologic agents. *Clin Rheumatol* **31** : 1567-1575, 2012
- 5) Chen DY, Shen GH, Chen YM, et al : Biphasic emergence of active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients receiving TNF  $\alpha$  inhibitors : the utility of IFN  $\gamma$  assay. *Ann Rheum Dis* **71** : 231-237, 2012

## 5 院内感染対策

### DOs

- 糖尿病の患者は易感染性宿主であり、感染症が重症化しやすい。そのため、まず感染症を予防しよう。
- それぞれの感染症には特有の感染経路がある。どのような感染症かを知り、有効な感染経路を遮断しよう。

院内感染とは入院時には感染していなかった微生物によって、入院48～72時間以降に発症した感染症である。市中においても感染症は起きているにもかかわらず、院内感染がなぜ問題になるのか、といえは、院内感染では抗菌薬の多剤に耐性の細菌や、結核、インフルエンザ、ノロウイルスなどの感染症が入院中の基礎疾患のある同一病棟の複数の患者に短い時間内に発生するため、院内感染と認識されやすいためである。病院側にはそれら感染症を迅速に制御(control)し、他の患者への感染を予防(prevent)する義務がある。したがって、院内感染として問題になるのは数名あるいは集団での発生であり、薬剤耐性菌が一例から分離されたからといって、即院内感染として問題になるわけではない。

院内感染対策の手段には、職員の健康管理、教育、感染対策相談(コンサルテーション)、発生動向監視(サーベイランス)、対策実施の適正化(レギュレーション)、および介入(インターベンション)がある。

院内感染対策をとるための具体的なプロセスは、感染症を発見することと、その感染症を封じ込めることである。感染症を発見することはサーベイランスであり、封じ込めることがインターベンションである。もちろん、特定の薬剤耐性菌が同定されてから対策を講じても手遅れであるから、そのような耐性菌が出現しても、院内に感染伝播しないように日頃から有効な院内感染

対策の遵守を習慣づけることも必要である。これが教育、コンサルテーションとレギュレーションである。また、この院内感染の中には、職員を職業上の感染症から守るということも含まれている。

### 院内感染対策実施の法的義務と病院内の組織

院内感染対策はすべての医療機関が行うべき医療法に定められている法的義務である。医療法第六条の10には、院内感染対策として「病院、診療所又は助産所の管理者は、厚生労働省令で定めるところにより、医療の安全を確保するための指針の策定、従業者に対する研修の実施その他の当該病院、診療所又は助産所における医療の安全を確保するための措置を講じなければならない<sup>1)</sup>と定められている。また、施設の院内感染対策の実施に関して、施設の管理者は院内感染対策に関する委員会を設置し、施設内の院内感染対策の推進を行う。院内感染の実施に関する委員会は通常「院内感染対策委員会(infection control committee: ICC)」と呼称される。ICCは、病院長、看護部、薬剤部門、検査部門、事務部門の責任者および感染症対策専門の医師等の職員から構成され、月1回程度開催され、院内感染対策に関する病院の方針や重要な決定がなされる。

## 2 感染症対策の実務を行うチーム(ICT)と感染防止対策加算

感染症対策の実際の実務を行うチームをインфекション・コントロール・チーム(ICT)と呼称する。ICTは、医師(歯科医師)、看護師、薬剤師、臨床検査技師、および事務職員などの病院の多職種によって構成され、特に前4つの職種には学会等による専門、認定制度が存在する。

院内感染対策にかかわる費用は、従来特別に措置されることはなかったが、近年は病院が診療報酬として得ることができるようになった。平成24年度の診療報酬改定において、大幅な増額があり、医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師の4職種の職員が感染対策に専任で配属されている場合には、診療報酬上の感染防止対策加算がとれるようになった。この加算には加算1と加算2があり、加算1では、表1に示すように、部門を設置し、4職種の職員を専任とし(そのうち医師あるいは看護師のいずれかは専従)、加算2の施設とのカンファレンスなどを行うように定められている。加算2の施設には、すべて専任の職員で専従は必要なく、かつ看護師の適切な研修は義務づけられていない。

## 3 問題となる薬剤耐性菌と感染症法

感染症に関する法律には「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」いわゆる「感染症法」があり、届出等の規定が定められている(表2)。感染症法上で、基幹定点医療機関に報告が義務づけられている薬剤耐性菌は、MRSAと多剤耐性緑膿菌、バンコマイシン耐性腸球菌、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌、多剤耐性アシネトバクター感染症である。これらはいずれも感染症が発症したときに報告するものであり、保菌者の報告の義務はない。しかし、近年、重要な薬剤耐性菌が広がる可能性が指摘されており、カルバペネム耐性腸内細菌科が新たに届出感染症として加えるべきことが検討されている(平成26年4月現在)。

このように感染症法における届出は、微生物の種類の変更や追加が行われていくため、経時的にチェックが必要である。

## 4 サーベイランス

日常的に実施しているサーベイランスには、薬剤耐性菌や法律上報告義務のある微生物感染症の検出・発生状況や、抗菌薬の使用状況などがある。感染症の発症状況は、他にも院内感染対策によって減少させることができる感染症、すなわち、カテーテル関連尿路感染症(UTI)、カテーテル関連血流感染症(BSI)、人工呼吸器関連肺炎(VAP)、術創部感染(SSI)などがある。サーベイランスによって、その施設の一定の

表1 感染防止対策加算1の条件

1. 専任の院内感染管理者が配置されており、感染防止に係る部門を設置していること。
2. 感染症対策に3年以上の経験を有する専任の常勤医師、5年以上感染管理に従事した経験を有し、感染管理に係る適切な研修を修了した専任の看護師(医師又は看護師のうち1名は専従)、3年以上の病院勤務経験をもつ感染防止対策にかかわる専任の薬剤師、3年以上の病院勤務経験をもつ専任の臨床検査技師からなる感染制御チームを組織し、感染防止に係る日常業務を行うこと。
3. 年4回程度、感染防止対策加算2を算定する医療機関と合同の感染防止対策に関する取組を話し合うカンファレンスを開催していること。
4. 感染防止対策加算2を算定する医療機関から必要時に院内感染対策に関する相談を受けていること。

表2 感染症法における医師の届出義務感染症 (平成26年4月現在)

- 1 類感染症(診断した医師は直ちに届出)
  - エボラ出血熱、クリミア出血熱、口蹄疫出血熱、痘そう、南米出血熱、谷熱、マールブルグ病、リッサ熱
- 2 類感染症(診断した医師は直ちに届出)
  - 急性灰白髄炎、結核、ジフテリア、重症急性呼吸器症候群(SARS、コロナウイルスに限る)、鳥インフルエンザ(H5N1)
- 3 類感染症(診断した医師は直ちに届出)
  - コレラ、細菌性赤痢、腸管出血性大腸菌感染症、腸チフス、バクテリウム
- 4 類感染症(診断した医師は直ちに届出)
  - E型肝炎、ウエストナイル熱、A型肝炎、エキノコックス症、黄熱、オウム病、オムスク出血熱、回廊熱、ギャザル森林熱、Q熱、狂犬病、コウジオイデス症、サル痘、重症血小板減少症候群(SFTSウイルスに限る)、腎症候性出血熱、西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、炭疽、チクングニア熱、つばが虫病、デング熱、東部ウマ脳炎、鳥インフルエンザ(H5N1およびH7N9を除く)、ニパウイルス感染症、日本紅斑熱、日本脳炎、ハンタウイルス肺症候群、Bウイルス感染症、鼻疽、ブルセラ症、ペネスエラ脳炎、ヘンドラウイルス感染症、麻疹チフス、ボツリヌス症、マラリア、野兔病、ライム病、リッサウイルス感染症、リフトバレー熱、類鼻疽、レジオネラ症、レプトスピラ症、ロッキーマウンテン熱
- 5 類感染症(7日以内に届出、麻疹・風疹はできるだけ早く)
  - アライバ赤痢、ウイルス性肺炎(A型及びB型を除く)、急性脳炎(ウエストナイル脳炎、西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、日本脳炎)、ペネスエラ脳炎及びリフトバレー熱を除く)、クリミアトスボリジウム症、クローンツアエルト、オウム病、劇症型溶血性レンサ球菌感染症、後天性免疫不全症候群、侵襲性インフルエンザ菌感染症、侵襲性髄膜炎菌感染症、侵襲性肺炎球菌感染症、肺炎球菌症候群、梅毒、破傷風、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症、バンコマイシン耐性腸球菌感染症、症、風疹、麻疹
- 指定感染症(診断した医師はただちに届出)
  - 鳥インフルエンザ(H7N9)
- 1類(眼科定点、週単位)
  - 肺炎球菌感染症、咽頭結膜熱、A群溶血性レンサ球菌咽頭炎、肺炎球菌肺炎、手足関節痛、急性出血性結膜炎、突発性発疹、百日咳、ヘルパンギーナ、流行性耳下腺炎
- 5類(インフルエンザ定点、週単位で届出)
  - インフルエンザ(鳥インフルエンザ及び新型インフルエンザを除く)
- 5類(眼科定点、週単位で届出)
  - 急性出血性結膜炎、流行性結膜炎
- 5類(性病定点、月単位で届出)
  - 性器クラミジア感染症、性器ヘルペス感染症、尖圭コンジローマ、淋菌感染症
- 5類(基幹定点、週単位で届出)
  - 感染性胃腸炎(ロタウイルスに限る)、クラミジア肺炎(肺炎球菌を除く)、細菌性髄膜炎(髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ球菌を除く)、肺炎球菌肺炎、無菌性髄膜炎
- 5類(基幹定点、月単位で届出)
  - ペニシリン耐性肺炎球菌感染症、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症、薬剤耐性アシネトバクター感染症、薬剤耐性緑膿菌感染症

基準値以上に耐性菌が分離されていたり、感染症が発症しているような場合には、何らかの感染対策上の瑕疵が存在する可能性

を念頭に調査を開始する。薬剤耐性菌の増加の基準は、それぞれの耐性菌によって異なる。たとえば、MRSAなどはその病棟

の直近の年間平均分離数と偏差値を算出し、平均+2SDより多い場合には調査・介入を行うなどである。一方、多剤耐性緑膿菌などは1例でも隔離などの介入を行い、同一病棟から2例検出された場合には、院内感染として徹底的な調査と対策を行う。

## 5 職員から患者への感染症予防のための対策

職員が感染症にかかり、病原体を院内で伝播することは、医療者として最も避けなければならないことである。そのため、患者と接する医療機関の職員は、入職時に必要なワクチンを接種すべきである。ワクチンによって予防可能な感染症で医療機関の職員が接種すべきワクチンとしては、B型肝炎ワクチン、季節性インフルエンザワクチン、流行性ウイルス感染症に対するワクチン(麻疹、風疹、水痘、流行性耳下腺炎)がある。これらの感染症のワクチンに対しては抗体価を測定の上、陰性者にはワクチン接種が禁忌の状態でない場合には積極的に接種すべきである。

結核も、職員からの感染として重要な感染症である。職員検診は必ず年1回受診し、胸部X線写真をチェックすべきである。また、かぜなどに罹患していないのに咳嗽、喀痰が2週間以上長引く場合には再度X線を撮るべきである。

また、職員は発熱、下痢、咳嗽、発疹などの症状のある場合には、勤務を休み、診断を受けてから勤務に復帰すべきであり、多忙を理由に勤務を続けることは、却って患者に感染を広げ、重大な結果をもたらすことを自覚すべきであろう。

## 6 患者から職員への職業上の感染の防止

医療環境において、職員が感染する機会は、針刺し切創事例の場合が最も深刻である。対象となる感染症は、B型、C型肝炎ウイルス、HIVである。報告例はほとんど

ないものの梅毒、成人T細胞白血病(ATL)ウイルスも考慮される場合もある。プリオンは、神経組織と接触した医療器材からの感染が考えられているが、針刺しでは感染しない。針刺しをした場合の感染率は、B型肝炎30%、C型肝炎3%、HIV0.3%程度である。これらのうち予防可能なものはB型肝炎とHIVである。B型肝炎については医療者は事前にワクチンを接種して抗体を獲得しておくべきである。もし、抗体が獲得できない、あるいはワクチンを接種していない場合には、B型肝炎抗原陽性者の血液に汚染された針などによる受傷、粘膜曝露が起こった場合には、抗HBsヒト免疫グロブリンの注射とワクチン接種を早急に開始することとなる。HIV陽性患者血液による曝露では、30分以内に抗HIV薬の内服が開始され、28日間内服を続けることで高率に感染予防ができるとされている。その他の感染症に関しては注意深く経過を観察することになる。これらの場合には、労働災害の申請を行うことが必要であり、必ず手続きを行っておく。

## 7 院内感染対策の実際

院内感染対策を実施するために必要な知識として標準予防策と感染経路別感染対策がある。基本的にはこの2つの考え方を組みあわせて、日常の感染対策を実践する。

### a 標準予防策

標準予防策とは、すべての人の血液をはじめとする体液(分泌物、排せつ物、あるいは傷のある皮膚や粘膜)は感染性物質を含んだ危険なものであるとする考え方である。かつて非A非B肝炎とよばれた肝炎ウイルスがC型肝炎ウイルスであると判明し検査が可能となったり、HIVが血液、体液を介して感染することが判明したりして、感染のリスクが認識されたという歴史がある。それまでは全く未知の感染症であり、予防の方法がわからなかった。そのような



歴的事実から、判明している感染症の有無にかかわらず、すべての汗を除く血液や精液、便、尿などの体液にはいまだ解明されていない未知の感染物質、微生物が存在する可能性を考えて、対応すべきである。という考え方が標準予防策である。体液には素手で触れない、手袋を装着する。もし予期せずに触れた場合には、流水と石鹸による手洗いによって洗い落とすべきである。

#### b 感染経路別感染対策 ……………

微生物は、感染するためには、標的となる臓器に付着しなければならない。そのために特有の感染経路を経由する必要がある。たとえば、結核菌は、肺胞内のマクロファージあるいは肺胞上皮細胞内に侵入し増殖することによって感染が成立する。くしゃみや咳のしぶきである飛沫では粒子径が大きいため上気道で捕捉され、肺胞領域に到達できない。飛沫の液性成分が乾燥し、5 $\mu$ m以下の粒子径になったものが飛沫核であり、肺胞領域に到達する粒子径となる。インフルエンザウイルスは上気道の上皮細胞に付着して、細胞に侵入し、増殖を繰り返すため、飛沫で上気道に到達すれば感染が成立する。結核の感染には飛沫核になって浮遊する空気感染経路をとることが必要であり、空気感染対策には、通常のサージカルマスクではなく微粒子を除去するN-95マスクをフィットさせて装着することが必要である。

このように微生物が感染症を成立させるためには、感染する臓器にあわせた感染経路をとる必要があり、その感染経路を接触、飛沫、空気感染、および昆虫媒介感染経路として分類している。それぞれの感染経路に対する防御用具があり、たとえば先の空気感染対策にはN-95マスクが必要であるし、飛沫感染対策にはサージカルマスクで対応し、接触感染対策には手指衛生が有効となる。各種感染症の感染経路を表3に示す。麻疹などは、空気感染もするが、飛沫

表3 感染経路と感染症

接触感染する微生物
・多剤耐性菌：
*メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)
*バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)
*ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)
*多剤耐性緑膿菌(MDRP)
*多剤耐性アシネトバクター(MDRAb)
*カルバペネム耐性腸内細菌科(CRE)
・腸管出血性大腸菌 O-157
・ロタウイルス
・ノロウイルス(空気感染もあり)
・EKC(流行性角結膜炎)
・ノルウェー疥癬            など
飛沫感染する微生物
・インフルエンザ(接触感染もあり)
・ムンプスウイルス
・風疹ウイルス
空気感染する微生物
・結核(空気感染しにくい)
・麻疹(接触、飛沫感染もあり)
・水痘

や接触でも感染伝播する。

空気感染する感染症に罹患した患者の隔離は、前室のある陰圧室にて行い、室内の空気が病棟内に漏出しないように管理すべきである。

## 8 外来における院内感染対策

院内感染は外来の待合室や見舞客によってももたらされる。代表的な院内感染はノロウイルス、インフルエンザ、結核、麻疹などである。これに対しては、病院の玄関にポスターを掲示して、発熱、発疹、下痢などの症状のある人にはマスクの着用や手洗い、あるいは見舞いの自粛を要請することが望ましい。外来を受診した患者で、咳嗽のある患者には他の患者とは空間的に分離できる場所で待機してもらい、他の患者との交差をさけて診察を行うように工夫することが望ましい。特に結核等の空気感染を疑う場合には、診察可能な陰圧室を外来

に設置することも必要である。また、咳の出る患者には咳エチケットを守ってもらうようにポスターなどで啓発することも必要である。咳エチケットとは、咳の出るときにはマスクを着用するか、口元をハンカチやティッシュペーパーで覆い、飛沫を飛ばさないように注意し、ティッシュペーパー等はすぐにゴミ箱に捨て、手洗いを行うという一連の動作である。

### ⑨ 抗生薬の適正使用

糖尿病患者は易感染性宿主 (immunocompromised host) であり、外来において、あるいは入院中に感染症を併発することも多い。そのような場合、入院して抗生薬の投与が始まり、その結果、もともと体内にいる薬剤耐性菌が体内で選択されたり、薬剤耐性菌が誘導されたり、あるいは外部から新たに院内感染として感染したりする。その結果、感染症を繰り返すたびに薬剤耐性菌が分離される頻度が高くなり、さらに広域の抗生薬が選択され、難治感染症となってゆく傾向にある。入院中の糖尿病患者の院内感染のコントロールには、感染症発症時の適正抗生薬の使用、院内感染対策の遵守による感染予防が他疾患の患者以上に重要である。

糖尿病患者は、肺炎、腎盂腎炎、蜂巣炎、壊死性筋膜炎、敗血症など細菌性の重篤な感染症を起こしやすく、いったん発症

すると重症化することがある。糖尿病患者の感染症は入院による治療が原則となるが、入院時のアセスメントとして、敗血症 (Sepsis) の病態か否かの鑑別を行う。特に敗血症性ショック、重症敗血症の場合には、集中治療が必要である。抗生薬の選択は初期には広域の抗生薬をエンピリックに選択し投与されるが、抗生薬投与前に迅速に適切な検体を採取し、細菌学的な検査を行うことが最も重要である。可能であればグラム染色などを行い迅速に原因菌を推定し、抗生薬を選択する根拠とすることが望ましい。また、3日後に細菌学的検査の結果を基に、臨床的な治療反応性も考慮し、抗生薬をより狭域な標的治療に変更するように努めるべきである。そうすることが、次に起こるかもしれない感染症の治療をより選択肢の多いものに行うことができるからである。

### ⑩ 糖尿病患者へのワクチンの接種

糖尿病患者には、ワクチンで予防可能な感染症に対しては積極的にワクチンを接種することが望ましい。現在糖尿病患者に推奨されているワクチンとしては、肺炎球菌ワクチンと季節性インフルエンザのワクチンがある。また、2009年の新型インフルエンザ A(H1N1) 流行時にも、糖尿病は重症化の危険因子のひとつとして、優先的なワクチン接種の対象となった。

### DON'Ts

- 抗生薬を使えば、体内に残った細菌は薬剤に耐性の細菌となる。その菌が次の感染症を起こすのだから、念のためとか安心のために不必要な抗生薬を使ってはいけな
- ICT は病院や病棟全体のサーベイランスを基に介入をするのであるから、ICT の介入には従うべきであり、自分の主張で診療をしてはいけな

## 結核

林原賢治\* 斎藤武文\*

## Summary

2012年のわが国の結核罹患率は16.7であったが、65歳以上の高齢者が62.5%を占めていた。細胞性免疫が低下していることが高齢者に結核が多い理由である。高齢者は若年者と異なり呼吸器症状以外の症状で結核を発症するものが多く、診断が遅れる傾向にある。早期に診断し治療を開始することも重要であるが、既感染の高齢者に対して結核発症のリスクを的確に評価し、可能であるものに対して潜在性結核感染症(LTBI)の治療を行い、発症を防止することも重要と考える。

**Key words** ▶ 高齢者結核, 潜在性結核感染症, インターフェロン $\gamma$ 遊離試験/elderly person tuberculosis, latent tuberculosis infection, interferon-gamma releasing assay (IGRA)

## はじめに

1997年の結核罹患率は10万人対33.9(新規登録患者42,715人)と前年の33.7より増加に転じたため1999年当時の厚生大臣より「結核緊急事態宣言」<sup>1)</sup>が行われた。その後結核罹患率は緩徐に減少し2012年は16.7(同21,283人)となったが65歳以上の高齢者結核患者の占める割合は1997年の45.5%(同19,422人)から2012年は62.5%(同13,307人)へ増加した<sup>2)</sup>(図1)。

高齢化の進むわが国は高齢者結核の多い東アジアの中でも特に高齢者結核の割合が高く、それに伴い結核による死亡率が高くなっている。一方、若年者の罹患率は減少し10以

下となっているが<sup>2)</sup>、その行動範囲の広さと受診の遅れによる集団感染事例が散見される。その感染源が排菌高齢者結核患者の場合もあり、高齢者の結核発症を防止することがわが国の結核罹患率の減少に重要と考えられる。

わが国の結核対策は高齢者結核の発症の早期発見と結核発症の防止が重要と考える。そこで、若年者結核患者発症の違いと潜在性結核感染症(latent tuberculosis infection: LTBI)の治療を中心に検討した。

## 結核の感染と発症

結核は感染と発症は区別して考えなくてはならない。結核は飛沫核感染で、排菌患者か

\* 国立病院機構茨城東病院(〒319-1113 茨城県那珂郡東海村照沼825)

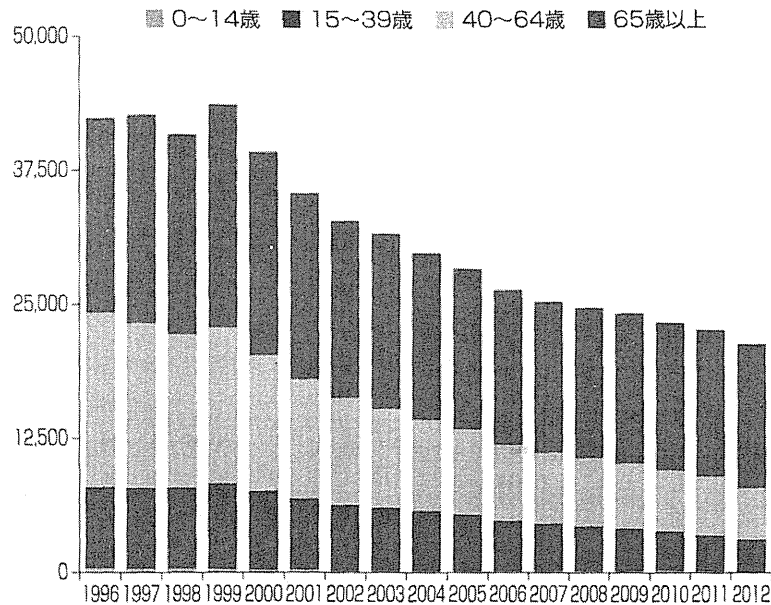


図1 年齢階層別新規登録結核患者数

〔公益財団法人結核予防会結核研究所 疫学情報センター、「結核の統計」関係資料. [http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/pertinent\\_material/](http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/pertinent_material/) (2014年2月アクセス) より作成〕

ら喀出された結核菌を含む飛沫が水分を失い、結核菌のみの飛沫核となり空中を浮遊する。その結核菌を吸入することで感染する。感染者のうち発症するものは約10%である。

結核菌は細胞内寄生菌で、マクロファージは殺菌することができず、細胞内で長期生存する。結核菌が侵入できる細胞はマクロファージ、樹状細胞、上皮細胞である。

吸入された結核菌はマクロファージに貪食される。結核菌を認識したマクロファージと樹状細胞は炎症性サイトカインを産生し感染局所に炎症性細胞を動員し肉芽腫形成を誘導する。また、マクロファージを活性化して感染の拡大を防ぐ。その後、獲得免疫が成立する。その肉芽腫内で結核菌は persister として休眠状態に移行し生存し続ける。

獲得免疫の重要な役割を担うのがサイトカ

インでナイーブT細胞から誘導されたTh1細胞であるが、感染防止の主体となるT細胞機能は加齢により質的および量的に低下する。既感染の高齢者が多いわが国では、加齢により結核免疫が低下するため高齢者の結核発症が多くなっている。

獲得免疫が成立する前に発症するのが1次結核で、粟粒性結核、リンパ節結核、結核性胸膜炎などとして発症する。

結核菌に感染しても免疫が正常な場合、約90%の結核菌感染者は発病しないが宿主の免疫機能が低下すると発病する場合がある。これを2次結核（内因性再感染）という。わが国の結核発症の多くがこの内因性再燃である。