

第 63 回総会教育講演

“非 定 型” 抗 酸 菌

齋 藤 肇

島根医科大学微生物・免疫学教室

受付 昭和 63 年 7 月 4 日

The 63rd Annual Meeting Educational Lecture

“ATYPICAL” MYCOBACTERIA

Hajime Saito *

(Received for publication July 4, 1988)

Recent advancement of studies on the bacteriologic, epidemiologic and chemotherapeutic aspects of “atypical” acid-fast bacilli, particularly of *Mycobacterium avium* complex, which is the predominant cause of this disease in Japan, was reviewed.

Key words : “atypical” mycobacteria, *Mycobacterium avium* complex

キーワードズ : “非定型” 抗酸菌, トリ型菌群

緒 言

1950年代に入り米国における臨床検査室での結核喀痰の培養がルーチン化するにつれて結核菌以外の抗酸菌の分離頻度が高くなってきたこと、それにもまして、Buhler & Pollak (1953年)並びに Timpe & Runyon (1954年)によって、いわゆる atypical acid-fast bacilli と一括呼称された抗酸菌群によるヒトの肺結核様疾患が報告されたこと、などに刺激されて、米国をはじめとして欧州諸国やわが国においても、この方面の研究が盛んに行われるようになった。なかでも結核病学会抗酸菌分類委員会、国際抗酸菌分類共同研究班 (IWGMT) が中核となってこの方面の研究の推進に寄与してきたところは極めて大きく、過去 30 有余年の間に atypical acid-fast bacilli およびそれによる感染症の外貌はかなり明らかなものとなった。最近、なかんずく米国において、この種の抗酸菌のなかには AIDS におけ

る日和見感染の主要な原因菌となるものが知られ、注目されているところである。

名称と定義

わが国では一般に atypical acid-fast bacilli の訳語「非定型抗酸菌」の名称が用いられているが、“atypical”な抗酸菌はありえないこと、また近年この菌群の整理、分類が進んで大多数の菌株に一定の種名が与えられるようになったこと、などのためもあって、“atypical”という形容詞は用いないのが望ましい。今日ではこの菌群を一括して、米国では mycobacteria other than tubercle bacilli (結核菌以外の抗酸菌) とか、nontuberculous mycobacteria (非結核性抗酸菌) などの名称が比較的ひろく用いられているが、わが国では依然として“非定型”抗酸菌の呼び名で親しまれている。そして、それによる疾患は一括して“非定型”抗酸菌症と呼ばれているが、これも例えば *Mycobacterium*

* From the Department of Microbiology and Immunology, Shimane Medical University, Izumo 693 Japan.

kansasii (感染) 症のように起炎菌の名称を付して呼ぶのが望ましい。

本菌群の定義についても諸説があったが、私は「結核菌群 (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* および *M. microti*) 以外の培養可能な抗酸菌」とする見解をとりたい。

“非定型” 抗酸菌の細菌学

I. 分 類

抗酸菌は便宜上、遅発育菌 slow growers と迅速発育菌 rapid growers 並びに特殊栄養要求菌ないし人工培地上発育不能菌に 3 群別されている。遅発育菌とは孤立集落を結ぶように希釈された新鮮菌液を (卵) 培地上に接種した場合、肉眼的集落発生までに 1 週以上 (多くは 2~3 週) を要するもの、また迅速発育菌とは上述の条件下で 25°C および 37°C で 1 週以内に肉眼的集落の

観察可能なものをいう。

遅発育抗酸菌は結核菌群並びに光照射に対する色素産生の態度によって I 群菌 (光発色菌 photochromogens), II 群菌 (暗発色菌 scotochromogens) および III 群菌 (非光発色菌 nonphotochromogens) に分類され、迅速発育抗酸菌は色素産生とは無関係に一括して IV 群菌と呼称される (Runyon 分類)。

結核菌群以外の抗酸菌は 50 数種に及んでいるが、そのうち、Bergey's Manual of Systematic Bacteriology¹⁾に記載されている菌種をヒトに対する起病性別にみると Table 1 のようである。

II. 代表的 “非定型” 抗酸菌種

わが国における肺 “非定型” 抗酸菌症の主要原因菌は *M. avium* complex と *M. kansasii* であるが、*M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. xenopi*, *M. shimoidei*, *M. nonchromo-*

Table 1. Mycobacterial species

Group	Pathogenicity for humans	
	+	-
T B complex	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. bovis</i> <i>M. africanum</i>	<i>M. microti</i>
Atypical mycobacteria	I <i>M. kansasii</i> <i>M. marinum</i> <i>M. simiae</i>	<i>M. asiaticum</i> *
	II <i>M. scrofulaceum</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. paraffinicum</i>	<i>M. gordonae</i> * <i>M. farcinogenes</i>
	III <i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. ulcerans</i> <i>M. shimoidei</i> <i>M. haemophilum</i>	<i>M. gastri</i> <i>M. nonchromogenicum</i> * <i>M. terrae</i> * <i>M. triviale</i> * <i>M. paratuberculosis</i> <i>M. lepraemurium</i>
	IV <i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i> subsp. <i>chelonae</i> <i>M. chelonae</i> subsp. <i>abscessus</i>	<i>M. smegmatis</i> , <i>M. phlei</i> , <i>M. flavescens</i> <i>M. diernhoferi</i> , <i>M. vaccae</i> <i>M. peregrinum</i> , <i>M. thamnopheos</i> , <i>M. aurum</i> <i>M. parafortuitum</i> , <i>M. thermoresistibile</i> * <i>M. duvalii</i> , <i>M. neoaurum</i> , <i>M. gilvum</i> <i>M. gadium</i> , <i>M. komossense</i> , <i>M. senegalense</i> <i>M. chitae</i> , <i>M. aichiense</i> , <i>M. chubuense</i> <i>M. obuense</i> , <i>M. rhodesiae</i> , <i>M. sphagni</i> <i>M. tokaiense</i> , <i>M. porcinum</i> *, <i>M. fallax</i> <i>M. pulveris</i> , <i>M. austroafricanum</i> , <i>M. agri</i>

*Rarely cause human diseases. *M. leprae* has not been cultivated.

genicum, *M. gordonae*, *M. thermoresistibile* などによる疾患も報告されている。

これらのうち、わが国で最もしばしばみられ、しかも今なお多くの問題点を残している *M. avium* complex に焦点を合わせて解説したい。

A. 分類

トリの結核の病原体に対する合法的な種形容名は Sternberg の “*tuberculosis-gallinarum*” (1892) であるが、Chester の “*avium*” (1901) が長い間一般に用いられてきたために、ICSB の裁定委員会は後者を保存することとし *M. avium* の種名が正式に採用された²⁾。他方、これと極めて近縁と考えられている *M. intracellulare* は、米国の Georgia 州にある Battey State Hospital の Crow ら³⁾ により、ヒトの主として肺結核様疾患患者より分離、報告されたために Batty type of mycobacteria または Batty bacillus と呼ばれた菌であるが、Runyon⁴⁾ は *M. avium* とは別種と考えてこの種名を与えた。しかし、Battey 菌と *M. avium* とは諸性状が近似していることから、Battey 菌に新しい種名を与えるよりも *M. avium* としてとり扱った方が妥当であろうとする考え方があった。最近における *Mycobacteria* の数値分類学的研究^{5)~7)} よりしても、*M. avium* と *M. intracellulare* とは近縁で、1 菌種、すなわち *M. avium* とする考えが支配的であるが、一般的に両菌種を一括して *M. avium-M. intracellulare* complex または *M. avium* complex (MAC) と呼ばれている。

他方、*M. avium* と *M. intracellulare* とはニワトリに対する病原性⁸⁾、ウサギに対する病原性⁹⁾、UV 照射による抗酸性の喪失¹⁰⁾、Butanol 利用能¹¹⁾、アリルスルファターゼ¹²⁾、センシチンテスト¹³⁾、凝集反応¹⁴⁾、HPLC によるパラプロモフェナシールミコール酸エステルパターン¹⁵⁾ により鑑別が可能であるとする報告もある。MAC は凝集反応により *M. avium* 1~3 型と *M. intracellulare* 4~20 型の 20 血清型に分類されていた¹⁶⁾ が、その後 *M. intracellulare* 21~28 型の 8 血清型が新たに追加された¹⁷⁾。

最近の Baess の MAC の DNA-DNA hybridization に関する研究¹⁸⁾¹⁹⁾ によれば *M. avium* と *M. intracellulare* とは異なる菌種であり、*M. intracellulare* 血清型 4, 5, 6 および 8 所属菌は *M. avium* であり、同血清型 7, 12, 14 および 18 所属菌は *M. intracellulare* であるという。他方、最近、私たち²⁰⁾ は *M. avium* および *M. intracellulare* に対する特異 DNA probes (Gen-Probe[®] Rapid Diagnostic System for the *Mycobacterium avium* complex; Gen-Probe Inc., San Diego, Calif., U. S. A.) を用いて MAC 1~20 血清型別菌の解析を行ったところ、*M.*

avium 血清型 (1~3) 菌株に加えるに *M. intracellulare* 4, 5, 6, 8, 9, 10 および 11 各血清型菌株は *M. avium* に、また同 7 および 12~20 各血清型菌株は *M. intracellulare* に同定され、上述した Baess の成績とよく符合した。そして興味あることは、上述の DNA probes で *M. avium* と同定された *M. intracellulare* 4, 5, 6, 8, 9 および 11 血清型菌は、Anz ら²¹⁾ によれば菌株によってはニワトリに病原性を有し (“intermediate” group)、センシチン反応は *M. avium* に陽性、他方、*M. intracellulare* と同定された *M. intracellulare* 7, 12, 14, 16, 18, 19 および 20 血清型菌はニワトリに対する病原性を欠き、センシチン反応は *M. intracellulare* に陽性という相関がみられることである。他方、新たに追加された MAC 21~28 血清型別菌の DNA probes による MAC の種別は以下のである。すなわち、21 型菌は *M. avium*、25 型菌は *M. intracellulare* である。22 および 27 型菌はともに conventional な性状検査で *M. scrofulaceum* と同定され、*M. avium* および *M. intracellulare* の両 DNA probes と反応せず、*M. scrofulaceum* の α 抗原を有し、*M. scrofulaceum* と考えられるものである。しかしこれらを除く 23, 24, 26 および 28 血清型別菌では、DNA probes によって *M. intracellulare* と同定した菌株 (2154 株 (24 B 型), Hillberry 1244 (26 A 型)), MAC の α 抗原を有し、conventional な性状検査によって MAC と同定したにもかかわらず両 DNA probes と反応しない菌株 (CDC 1214 株 (23 型), CDC 8413 株 (23 A 型)), あるいは Mackenzie 2233 株 (26 B) のように両 DNA probes と反応せず、MAC 並びに *M. scrofulaceum* 両 α 抗原とももたない scotochromogenic な菌株もあり、それらの再整理が強く望まれる。

B. 一般的性状

1. 発育速度: 37°C, 7 日以上
2. 発育温度: 28°C および 37°C で発育可能, 45°C の発育は患者分離株で *M. avium* は可能 (80%), *M. intracellulare* は不能, 52°C で発育不能
3. 集落性状: S 型, 白色~象牙色, 非光発色性
4. 小川培地での諸種薬剤に対する感受性
 - 1) 塩酸ヒドロキシルアミン: 0.5 mg/ml 耐性
 - 2) エタンプトール: 5 μ g/ml 耐性
 - 3) パラニトロ安息香酸 (PNB): 0.5 mg/ml 耐性
 - 4) 諸種抗結核剤: 通常耐性
5. ナイアシン試験: 陰性
6. 酵素活性
 - 1) 硝酸還元: 陰性
 - 2) Tween 80 水解 (14 日): 陰性
 - 3) 半定量カタラーゼ: 陰性

- 4) 耐熱性カタラーゼ：陽性
 5) ニコチンアミダーゼ, ピラジンアミダーゼ：陽性, 他種アミダーゼ (Bönicke シリーズ)：陰性

C. MAC (“非定型”抗酸菌) 感染症の発症要因

これには菌の地理的分布 (672 頁参照), ビルレンス, 宿主の局所的・全身的抵抗性などがあげられる。これらの諸因子のうち, なかでも MAC 感染症では局所的要因が重視され, 肺結核, 気管支拡張, 肺気腫, 塵肺などの先行する肺疾患に二次感染型としておこることが多いことは周知のところである。他方, 近年になって特に米国で AIDS 患者における MAC の播種性感染の報告が相次いでなされるようになり, 注目されているところである (673 頁参照)。

MAC は, 感染宿主より培養へ移すと host recycled type の smooth, transparent (SmT) variant より laboratory-maintained type の smooth, opaque, dome-shaped (SmD) 並びに rough granular (RG) variants がみられるようになる。SmT→SmD への変異は発育速度の遅延, ニワトリ, マウスに対するビルレンスの低下, 諸種抗酸菌剤に対する感受性の増大を招来することが知られている。これらの点について, われわれの若干の成績を紹介したい。

1. 発育: 7H9 培地中における発育は, OD 並びに CFU の点よりみて SmT, RG, SmD variants の順に良好である。

2. マウスに対するビルレンスと宿主の感受性: MAC N-260 株の 10^7 CFU を C57BL/6 系並びに C3H/He 系各マウスの尾静脈内に接種した場合の肺の肉眼的病変は, C57BL/6 系マウスにおいて C3H/He 系マウスにおけるよりも強く発現されたが, その誘起能は SmT, RG, SmD variants の順に強く, またこれらマウスの肺, 脾よりの還元 CFU は C57BL/6 系マウスでは SmT variant は増加, RG variant は横ばい, また C3H/He 系マウスでは軽度の増加または減少傾向を示したが, SmD variant では両系統マウスにおいて減少がみられた。

Goto ら²²⁾ は, マウスには MAC (Mino 株) 感染に対して感受性株 (C57BL/6, C57BL/10, BALB/c, B10. BR, B10. A および B10. D2) と抵抗性株 (DBA/2, A/J, CBA および C3H/He) の 2 型があること, MAC 感受性株は MAC の PPD に対して DTH 弱陽性を示すが耐性株では陰性であること, 感受性株では肝, 脾に顕著な肉芽腫性病変がみられるのに対して耐性株ではみられないか, 軽微であることを報告している。

MAC 感染に対する感受性マウス (BALB/c, C57BL/6 および B10. A) 並びに抵抗性マウス (C3H/He, A/J および DBA/2) の各 resident マクロファージに MAC

N-260 株の SmT variant を貪食させた際の細胞内 CFU の推移を追跡したところ, 感受性マウスのマクロファージ内における菌の増殖は抵抗性マウスにおけるよりも大きいことが分かった。また SmD variant は MAC 感受性 (C57BL/6) 並びに MAC 抵抗性 (C3H/He) のいずれのマウスのマクロファージ内でも減少の一途をたどった。

Goto ら²²⁾ は, MAC 感受性および耐性マウス株の F1 および F2 hybrids 並びに back-cross マウスについての解析から, MAC 感染に対する抵抗性は単一の優性遺伝子によって支配され, マウス間における抵抗性分布のパターンは *M. bovis* に対する自然抵抗性のそれと一致し, したがって MAC 感染に対する抵抗性は chromosome 1 上の Bcg gene にリンクした gene によって支配されているものと思われると述べている。これに対してわれわれは, もしマウスにおける MAC 感染が宿主の自然抵抗性を支配する Bcg gene によって支配されているならば, 免疫成立以前にすでに感染臓器よりの菌の排除がみられるであろうと考えて次の実験を行った。すなわち, 10^7 (または 10^4) の SmT あるいは SmD variant を C57BL/6 または C3H/He 系マウスの尾静脈内に接種し肝内 CFU の推移を追跡したところ, SmT 並びに SmD variants とともに C57BL/6 系マウスでは感染 7 日後まで, また C3H/He 系マウスでは感染 3 日後まではその減少はみられなかった。このことは, あるいは MAC 感染に対するマウスの感染抵抗性には免疫成立以前の自然抵抗性の関与は少なく獲得免疫が重要な役割を演じていることを示唆しているものかも知れないが, この点については今後の検討にまちたい。

Mizuguchi ら²³⁾ は SmT および SmD variants の細胞よりとり出したプラスミド DNA を agarose gel electrophoresis で分析し, SmT variant では分子量約 2 および 50MD の 2 種のプラスミドが見出されたのに対して, SmD variant では 2MD のプラスミドが常に欠損していることを見出し, SmT variant の集落形態, 抗菌剤 (SM, KM, VM および RFP) に対する耐性, またおそらくはマウスに対するビルレンスがプラスミドによる支配を受けているものように思われると述べている。しかしこの点についてはなお検討の余地があるようである。

上述したように, SmT および SmD variants 間にはマウスに対するビルレンスに著しい差異があるが, そのよって来るところを明らかにすることは MAC の病原因子解明の手掛かりを与えるものと思われる。そこでまず SmT variant と SmD variant とでは宿主マクロファージとの interaction において何らかの差異のある可能性を考え, マクロファージの酸素代謝能との関連性をその oxidative burst に伴う化学発光の亢進を指標

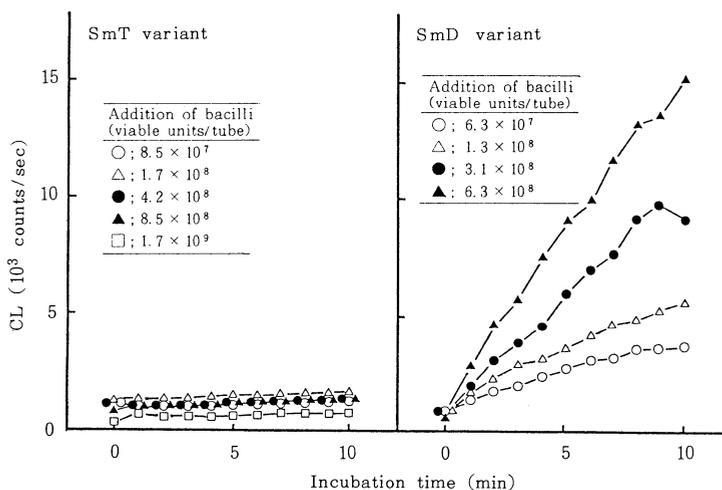


Fig. 1. Macrophage chemiluminescence (CL)-triggering activity of *M. avium* complex N-260

として検討した。

Fig. 1 は、両 colonial variants により、C3H/He 系マウスのマクロファージに誘起される化学発光をみたものである。virulent な SmT variant では最大添加量 1.7×10^9 (MOI=700) においても有意な発光の亢進はみられなかったが、avirulent な SmD variant では 6.3×10^7 (MOI=25) の添加ですでに有意な亢進を認め、しかも菌量依存性効果がみられた。なおこの現象は、C3H/He 系マウスのみならず C57BL/6 系マウスにおいてもみられ、この場合 SmD variant によって誘起される C57BL/6 系マウス (MAC 感受性) のマクロファージの化学発光は C3H/He 系マウス (MAC 抵抗性) のそれに比べて低かった。如上の成績は、SmD variant と SmT variant 間の活性酸素産生能の様相の違いがこれら両 variants のマウスに対するビルレンスの違いの一因をなしていることを示唆しているものと思われる。

ところで SmT 菌におけるその低い oxidative burst triggering 活性は、Tween 80 並びに諸種の endoglycosidase (pullulanase, laminarinase, α -amylase, dextranase, chitinase, isoamylase, cellulase, pectinase) 処理により回復はみられなかった。したがって、SmT 菌の triggering 活性が極めて低いという現象は Rastogi らのいう SmT variant に存在し、SmD variant では欠く polysaccharide outer layer²⁴⁾ による masking によるとするよりも、triggering ligand の表現量自体の低さに起因しているものであろうことが考えられる。

マクロファージのマイコバクテリア殺菌活性の表現に

は、活性酸素種、殺菌性塩基性蛋白、長鎖脂肪酸が重要な役割も演じていることは周知のところである。先にわれわれ²⁵⁾ は、SmT 並びに RG variants が飽和脂肪酸 (capric acid, lauric acid) 並びに不飽和脂肪酸 (oleic acid, linolenic acid) に対して SmD variant におけるよりもより耐性であり、これら variants のマウスに対するビルレンスとよく相関することを見出した。これは SmT variant に存在する polysaccharide outer layer が疎水性であるため脂肪酸の細胞壁内への侵入が阻止され、膜上の target の部位への輸送が阻止されるためと思われる。マイコバクテリアムのビルレンスが宿主マクロファージの殺菌機構に打ち勝つ能力に依存していることからして、上述の variants 間の脂肪酸抵抗性の差は、マウスに対するビルレンスの差をある程度説明しうるかもしれない。このことは高められた抗菌活性を有する活性化マクロファージが大量の抗マイコバクテリア性脂肪酸 (oleic acid, linolenic acid) を分泌するという観察²⁶⁾ によっても支持されるところであろう。

D. 化学療法

MAC を含めて“非定型”抗酸菌は、諸種の抗結核剤ないしは抗菌剤に対する感受性が低いことは周知のところである。MAC 感染症に対する化学療法の方式の確立されていない現在、本症の治療には結核菌に準じた感受性検査を行い、その成績を参考にして抗結核剤を主とした多剤併用療法を行う。MAC 感染症に対する多剤併用療法は、菌陰性化にはさしたる作用を及ぼさないが疾患の進行を防ぐのに役立つともいわれている。Davidson²⁷⁾ は、capreomycin, kanamycin, isoniazid, etham-

butol, pyrazinamide, ethionamide, cycloserine および rifampicin のなかから 5~6 剤の併用、喜多²⁸⁾ は kanamycin, ethambutol について rifampicin を含む組合せ、Dutt および Stead²⁹⁾ は ethambutol, ethionamide および cycloserine を含む組合せを推奨し、また 束村³⁰⁾ は rifampicin, isoniazid 並びに ethambutol あるいは streptomycin か enviomycin を併用し、最初に投与された抗結核剤の臨床効果が思わしくない場合には minocycline または prothionamide を追加投与する。また束村³¹⁾ は sulfadimethoxine-kitasamycin-minocycline の三者併用療法が有効であったことも報告している。最近、米国では rifabutin-clofazimine-isoniazid-ethambutol の併用投与もこころみられている。

最近登場した 2, 3 の抗菌物質の抗マイコバクテリア作用、なかんずく MAC 作用についてわれわれの得た若干の知見を紹介したい。

まず、nalidixic acid と構造的に類似した新キノロン系薬剤である norfloxacin, ofloxacin および ciprofloxacin の諸種病原性抗酸菌に対する *in vitro* 抗菌活性についてみると、いずれの薬剤も *M. fortuitum* および *M. tuberculosis* に対しては強い活性を示したが、MAC に対する活性は一般に弱く MIC₉₀ = ciprofloxacin, 25 µg/ml; ofloxacin, 50 µg/ml; norfloxacin, 100 µg/ml であった³²⁾。さらに、実験的 *M. fortuitum* 感染マウスに対し、これら薬剤の 1 mg を 1 日 1 回、週 6 回、4 週間にわたって経口投与したときの治療効果について検討し、腎の肉眼的病変並びにそれよりの還元 CFU よりして ofloxacin あるいは ciprofloxacin 投与群では治療効果ありと判定されたが、norfloxacin 投与群では効果はみられなかった³²⁾³³⁾。その後、束村³⁴⁾ は *M. fortuitum* 肺感染症に対する ofloxacin の有効性を示唆した成績を得ている。

次に、Farmitalia Carlo Erba によって開発された新抗菌物質である rifabutin (ansamycin) の抗マイコバクテリア活性についてみると、MAC を含めたいずれの菌種に対しても rifabutin は rifampicin よりも強い抗菌活性を示し、しかも MAC に対しては *M. tuberculosis* に対すると同様、両薬剤間には完全な交差耐性

は成立しない³⁵⁾。最近、O'Brien³⁶⁾ は、化学療法に反応しない重症な進行性 MAC 肺感染症の治療並びに MAC 感染 AIDS 患者の治療に rifabutin の併用効果を認めているが、これには異論もあり、今後の検討が待たれる。

最近、われわれは Gen-probe test により同定された肺疾患由来の *M. avium* 並びに *M. intracellulare* の諸種薬剤に対する感受性差について検討したところ、Table 2 に示すように *M. avium* では *M. intracellulare* におけるよりも rifampicin (RFP), clofazimine (CFZ) および kanamycin (KM) に対する感受性が低かった。このことは、あるいはこれらの薬剤による *M. avium* 感染症の治療が *M. intracellulare* 感染症におけるよりも困難であるのかもしれないが、この点については今後の臨床的検討が望まれる。

E. 疫学

ヒトの肺疾患をひきおこす結核菌以外の抗酸菌は、国により、また同一国内においても地域によって異なることは周知のところである。すなわち、*M. kansasii* は米国の南中央部 (Louisiana, Texas, Kansas) や北中央部 (Illinois, Ohio) 並びに欧州諸国における肺“非定型”抗酸菌症の主要原因菌であるのに対して MAC は米国南東部 (Florida, Georgia), オーストラリア、わが国における本症の主要原因菌となっている。国療非定型抗酸菌症共同研究班 1984 年度報告³⁷⁾によれば、わが国における“非定型”抗酸菌 (MAC) 感染症の発生率には地理的差があり、北海道、本州東北部では人口 10 万対 0.5 であるのに対して、愛知、大阪、徳島、高知といった日本西南地域の太平洋岸またはそれに準ずる地域では高く (人口 10 万対 3 以上)、次いで東京および福岡 (人口 10 万対 2) で、わが国における平均発生率は 2 であるという。近年、わが国においては *M. kansasii* 症の増加と起炎菌種の多様化に伴って、MAC 感染症の占める比率は低下している。

国療非定型抗酸菌症共同研究班の調査³⁸⁾によれば、1971~83 年の間のわが国における MAC 肺感染症の年間発生率は人口 10 万対 1.0~1.5 とほぼ一定しているのに対して、*M. kansasii* 肺感染症では 1971~77 年では人口 10 万対 0.1 以下であったものが 1978 年から増大し、

Table 2. Susceptibilities of *M. avium* and *M. intracellulare* (identified by the Gen-probe test) to the various antimicrobials

Mycobacterial species	Number of strains	MIC ₅₀ (MIC ₉₀) (µg/ml)							
		RFB	RFP	CFZ	SM	KM	EB	OFLX	CPFX
<i>M. avium</i>	40	0.8(1.6)	12.5 (50)	1.6(6.25)	25 (50)	25(>100)	25 (50)	6.25 (50)	1.6 (12.5)
<i>M. intracellulare</i>	58	0.4(0.8)	1.6 (3.13)	0.8 (1.6)	12.5 (25)	12.5 (25)	12.5 (25)	25 (50)	6.25 (12.5)

1983年には人口10万対0.3~0.4に達した。du Moulinら³⁹⁾は、米国マサチューセッツ州におけるMAC感染症患者発生率は1972~83年の間に5倍に増加したと述べ、またYoungら⁴⁰⁾はUCLA Medical Centerで1980~85年におけるAIDS並びにnon-AIDS患者におけるMAC感染症数は顕著な増加を示しているという。ヒトは“非定型”抗酸菌により一定の疾患ないし病像を呈するよりも不顕性感染となることの方がはるかに多い。これはBattey菌(MAC)より調製したPPD(PPD-B)の皮内反応によりうかがい知ることができる。これによれば、米国では14~33%、ドイツでは36%、わが国では0.4%が陽性であったという報告がみられ、またEdwardsおよびEdwards⁴¹⁾の調査によれば、米国ではPPD-B reactorは南東部に多いという。

MAC(“非定型”抗酸菌)には人から人への確かな感染例はみられていない。他方、動物材料、特にブタの顎下あるいは腸管膜リンパ節よりのMACの分離の報告は多数みられる。1968年、Saitoら⁴²⁾はMAC感染症患者由来菌と動物由来菌とでは凝集反応の主要血清型を異にすることを見出したが、その後MAC感染症ブタ由来菌の主要血清型は8型他に9, 4, 11型などであるのに対して、MAC感染症患者由来菌では16型の他に14, 5, 8, 9, 4型などであり、ブタ由来菌と患者由来菌とでは主要血清型を異にすることが追認された。しかし、最近のAIDS患者に合併したMAC感染症由来菌の主要血清型は4型他に8型であることが明らかにされている。一方、MACは自然環境(土壌、水、塵埃など)よりの分離の報告も少なからずみられる。最近Gruftら⁴³⁾、Parkerら⁴⁴⁾はMACを含む河口および太平洋の海水の小滴をヒトが吸入することによってMAC感染をおこすという。

上述の諸成績よりしてMACの感染源はおそらくは自然環境、なかんずく土壌であり、それよりの分離菌の主要血清型は4並びに8型であり、少数株が他の血清型(minor serovars)に分布しているが(未発表)、ヒトとブタとでは土壌由来MACに対する感受性がその血清型によって異なり、ヒトではminor serovarsに感受性が高いのに対してブタではmajor serovarsに感受性が高く、したがってその感染頻度もブタにおいてヒトよりもはるかに高いのではなかろうか。

最近、私たちは北海道から九州に至る12の病院で分離・同定されたMAC感染症患者由来菌計215株のMACのDNA probesとの反応性を調べたところ、東並びに中央日本に位置する北海道、関東、東海および近畿地方では*M. avium*の占める比率は*M. intracellulare*よりも高く、これに対して西日本に位置する中国、四国、九州地方では逆に*M. intracellulare*の占める比率が

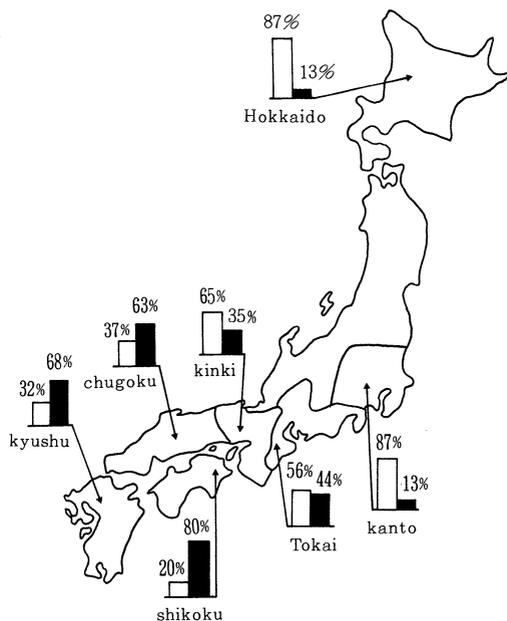


Fig. 2. Distribution of *M. avium* (□) and *M. intracellulare* (■) in various areas of Japan

*M. avium*よりも高かった (Fig. 2)。

F. AIDSにおけるMAC感染症

ヒトにおけるMAC感染症は主として肺に空洞病巣をつくり、全身播種性感染をおこすことは極めてまれである。ところで、1981年同性愛の男性におけるacquired immunodeficiencyな異常な集団がNew YorkおよびCaliforniaで報告され、これらの患者は*Pneumocystis carinii*肺炎、Kaposi肉腫並びに*Gytomegalovirus*やその他の日和見感染を有した。1982年Zakowskiら⁴⁵⁾はロスアンゼルスUCLA Center for the Health ScienceでAIDSで死亡した5名の同性愛者に、同年Greeneら⁴⁶⁾は同性愛者の他に薬剤濫用者におけるAIDS患者に、また1983年Elliottら⁴⁷⁾は血友病患者でfactor VIII concentrate投与を受けて感染したと思われるAIDS患者におけるMAC播種性感染を報告し、その後本症はAIDS患者における一般的な日和見感染として相次ぐ報告がなされている。AIDS患者ではMACの他に*M. gordonae*、*M. xenopi*による播種性感染が報告されているほか、*M. tuberculosis*、*M. scrofulaceum*、*M. kansasii*、*M. szulgai*、*M. asiaticum*、*M. flavescens*、*M. fortuitum*、*M. malmosense*による疾患の報告もみられる。また、おそらくは免疫系の賦活を目的としてBCG接種を受けたAIDS患者において播種性*M. bovis*感染が報告されており、

BCG ワクチンの HIV 感染者への投与は禁忌とすべきであろう。

AIDS 患者における MAC 播種性感染の発生頻度は、患者における免疫能低下の程度、診断に対する注意深さ、環境における MAC の分布度によって異なるものと思われる。National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop の報告⁴⁸⁾によれば、AIDS 患者 (441 名) の 17% が MAC 肺感染症であったといい、1983 年 6 月米国の NIH での Combined Clinical Staffs による会議報告⁴⁹⁾によれば、NIH で追跡された AIDS 患者 53 名中 15 名 (28%) に生前に MAC 播種性感染がみられ、また 16 名中 9 名 (56%) に剖検によって MAC 播種性感染が見出されたという。

MAC 播種性感染の症状は多様で非特異的であり、たとえ診断が生前になされたとしても、HIV 感染経過の末期において、他の日和見感染と同時にあるいはそのあとにみられ、この病期には患者は複合感染と治療によって衰弱している。この播種性感染を知る信頼しうる方法は血液 (または骨髓) 培養であって陽性率は極めて高く、米国では radiometric Bactec system が用いられている。AIDS 患者における MAC 感染の組織学的特徴は、肉芽腫性組織反応が弱いかまったく欠くことである。MAC 播種性感染患者では糞便中に多数の菌が排出され、また腸管が侵されるので腸管が MAC の侵入門戸と推定されている。

今日のところ、AIDS における MAC 播種性感染患者の延命効果をもたらすような有用な治療法はない。rifabutin-clofazimine-ethambutol-isoniazid, rifabutin-clofazimine-ethionamide, あるいは rifampicin-amikacin-pyrazinamide-cycloserine の併用がこころみられており、これによって一時的に血中の菌数が減少し、臨床症状の改善がみられる場合もあるという。

予後は不良で、O'Brien によると 1983~85 年の間に CDC からの研究用薬剤として rifabutin の投与を受け、経過の追跡された MAC 播種性感染を伴った AIDS 患者 546 名のうち 2 年生存率は 10% 以下であったという。

結 論

“非定型”抗酸菌の細菌学的並びに臨床的方面の進展は目覚ましく、その多くは解明されてきた感がある。しかし、中でも *M. avium* complex についてはそのヒトへの感染・発症における菌の病原因子、宿主側の要因の細菌学的・免疫学的見地よりの解明、治療法の確立などなど、なお重要な諸問題が残されており、今後の研究の進展が望まれる。

文 献

- Wayne, L. G. and Kubica, G. P. : The Mycobacteria, In Sneath, P. H. A., Mair, N. S., Sharpe, M. E., Holt J. G. et al. (ed.), Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (Vol. 2), Williams and Wilkins, p.1448, 1986.
- Editorial Secretary (for the Judicial Commission of the International Committee on Systematic Bacteriology) : Int J Syst Bacteriol, 23 : 472, 1973.
- Crow, H. E., King, C. T., Smith, C. E. et al. : A limited clinical, pathologic, and epidemiologic study of patients with pulmonary lesions associated with atypical acid-fast bacilli in sputum, Amer Rev Tuberc, 75 : 199, 1957.
- Runyon, E. H. : *Mycobacterium intracellulare*, Amer Rev Respir Dis, 95 : 861, 1967.
- Tsukamura, M. : Adansonian classification of mycobacteria, J Gen Microbiol, 45 : 253, 1966.
- Wayne, L. G. : Selection of characters for an Adansonian analysis of mycobacterial taxonomy, J Bacteriol, 93 : 1382, 1967.
- Meissner, G., Schröder, K. H., Amadio, G. E. et al. : A co-operative numerical analysis of nonscoto- and nonphoto-chromogenic slowly growing mycobacteria, J Gen Microbiol, 83 : 207, 1974.
- Durr, F. E., Smith, D. W. and Altman, D. P. : A comparison of the virulence of various known and atypical mycobacteria for chickens, guinea pigs, hamsters, and mice, Amer Rev Respir Dis, 80 : 876, 1959.
- 占部 薫, 斎藤 肇, 田坂博信 : トリ型菌ならびに非定型抗酸菌 Group III Battey 菌のウサギに対する病原性, 結核, 42 : 511, 1967.
- Murohashi, T., Yoshida, K. and Kato, M. : A simple method to differentiate *Mycobacterium avium* from nonphotochromogens by the different patterns in the loss of acid-fastness as the effect of ultraviolet irradiation, Amer Rev Respir Dis, 94 : 114, 1966.
- 束村道雄, 水野松司 : Butanol 利用能による *Mycobacterium avium* と *Mycobacterium intracellulare* の区別—*M. intracellulare* の日本分離株と米国分離株の比較—, 結核, 46 : 197, 1971.

- 12) Kubica, G. P. and Beam, R. E. : The arylsulfatase activity of acid-fast bacilli. II. The differentiation of *Mycobacterium avium* from the unclassified Group III nonphotochromogenic mycobacteria, Amer Rev Respir Dis, 83 : 733, 1961.
- 13) Magnusson, M. : Mycobacterial sensitins : Where are we now ? Rev Infect Dis, 3 : 944, 1981.
- 14) Schaefer, W. B. : Serologic identification and classification of the atypical mycobacteria by their agglutination, Amer Rev Respir Dis, 92 (Suppl.) : 85, 1965.
- 15) Butler, W. R. and Kilburn, J. O. : Identification of major slowly growing pathogenic mycobacteria and *Mycobacterium gordonae* by high-performance liquid chromatography of their mycolic acids, J Clin Microbiol, 26 : 50, 1988.
- 16) Wolinsky, E. and Schaefer, W. B. ; Proposed numbering scheme for mycobacterial serotypes by agglutination, Int J Syst Bacteriol, 23 : 182, 1973.
- 17) Wolinsky, E. : Nontuberculous mycobacteria and associated diseases, Amer Rev Respir Dis, 119 : 107, 1979.
- 18) Baess, I. : Deoxyribonucleic acid relatedness among species of slowly-growing mycobacteria, Acta Path Microbiol Scand, Sect. B. 87 : 211, 1979.
- 19) Baess, I. : Deoxyribonucleic acid relationships between different serovars of *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* and *Mycobacterium scrofulaceum*, Acta Path Microbiol Scand, Sect. B. 91 : 201, 1983.
- 20) 斎藤 肇, 富岡治明, 佐藤勝昌 : Gen-Probe[®] による *Mycobacterium avium*-*intracellulare* complex の鑑別・同定, 結核, 63 : 261, 1988.
- 21) Anz, W., Lauterbach, D., Meissner, G. et al. : Vergleich von Sensitin-Testen an Meerschweinchen mit Serotyp und Hühnervirulenz bei *M. avium*-und *M. intracellulare*-Stämmen, Zbl Bakt, I. Abt Orig, 215 : 536, 1970.
- 22) Goto, Y., Nakamura, R. M., Takahashi, H. et al. : Genetic control of resistance to *Mycobacterium intracellulare* infection in man, Infect Immun, 46 : 135, 1984.
- 23) Mizuguchi, Y., Fukunaga, M. and Taniguchi, H. : Plasmid deoxyribonucleic acid and translucent-to-opaque variation in *Mycobacterium intracellulare* 103, J Bacteriol, 146 : 656, 1981.
- 24) Rastogi, N., Frehel, C., Ryter, A. et al. : Multiple drug resistance in *Mycobacterium avium* : Is the wall architecture responsible for the exclusion of antimicrobial agents ? Antimicrob Agents Chemother, 20 : 666, 1981.
- 25) Saito, H. and Tomioka, H. : Susceptibilities of transparent, opaque, and rough colonial variants of *Mycobacterium avium* complex to various fatty acids, Antimicrob Agents Chemother, 32 : 400, 1988.
- 26) Hui, J., Gordon, N. and Kajioka, R. : Permeability barrier to rifampin in mycobacteria, Antimicrob Agents Chemother, 11 : 773, 1977.
- 27) Davidson, P. T. : Treatment and long-term follow-up of patients with atypical mycobacterial infections, Bull Int Un Tuberc, 51 : 257, 1976.
- 28) 喜多舒彦 : 非定型抗酸菌症の化学療法—特に *M. intracellulare* 症を中心として, 結核, 54 : 543, 1979.
- 29) Dutt, A. K. and Stead, W. W. : Long-term results of medical treatment in *Mycobacterium intracellulare* infection, Amer J Med, 67 : 449, 1979.
- 30) 東村道雄, 一山 智, 宮地卓也 : *Mycobacterium avium* complex の抗結核剤感受性と抗結核剤の臨床効果との関係—抗結核剤が *M. avium* complex 症の治療に有効であることを示す所見—, 結核, 63 : 227, 1988.
- 31) 東村道雄 : Sulfadimethoxine, Minocycline および Kitasamycin の併用による *Mycobacterium avium*-*M. intracellulare* complex 肺感染症の治療, 結核, 59 : 33, 1984.
- 32) 斎藤 肇, 佐藤勝昌, 富岡治明他 : 諸種抗酸菌に対する norfloxacin, ofloxacin 及び ciprofloxacin の *in vitro* 並びに *in vivo* 抗菌活性, 結核, 62 : 287, 1987.
- 33) 斎藤 肇, 佐藤勝昌, 富岡治明 : 韓国における Environmental mycobacteria. II. 分離菌感染マウスに対する Ofloxacin の治療効果, 結核, 62 : 441, 1987.
- 34) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班 : *Mycobacterium fortuitum* および *Mycobacterium che-*

- lonae* による肺感染症—*M. fortuitum* 症 9 例および *M. chelonae* 症 4 例の症例追加報告—, 結核, 60 : 429, 1985.
- 35) 斎藤 肇, 佐藤勝昌, 富岡治明 : Rifabutine 並びに Rifampicin の諸種抗酸菌, 特に *Mycobacterium tuberculosis* と *Mycobacterium avium* complex に対する *in vitro* 抗菌作用, 結核, 63 : 167, 1988
- 36) O'Brien, R. J., Lyle, M. A., Snider, D. E. : Ansamycin LM427 in the treatment of *M. avium* complex disease and drug resistant tuberculosis : a preliminary report, Amer Rev Respir Dis, 131 : A 223, 1985.
- 37) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班 : 日本における非定型抗酸菌感染症の研究 (国療非定型抗酸菌症共同研究班 1984 年度報告), 結核 61 : 277, 1986.
- 38) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班 : 日本における非定型抗酸菌感染症の研究 (国療非定型抗酸菌症共同研究班 1983 年度報告), 結核, 60, 299, 1985.
- 39) du Moulin, G. C., Sherman, I. H., Hoaglin, D. C. et al. : *Mycobacterium avium* complex, an emerging pathogen in Massachusetts, J Clin Microbiol, 22 : 9, 1985.
- 40) Young, L. S., Inderlied, C. B., Berlin, O. G. et al. : Mycobacterial infections in AIDS patients, with an emphasis on the *Mycobacterium avium* complex, Rev Infect Dis, 8 : 1024, 1986.
- 41) Edwards, P. Q. and Edwards, L. B. : Story of the tuberculin test from an epidemiologic view point, Amer Rev Respir Dis, 81 : 1, 1960.
- 42) Saito, H. and Kubica, G. P. : Serologic studies of avian-Group III nonphotochromogen complex by agglutination test, Amer Rev Respir Dis, 98 : 47, 1968.
- 43) Gruft, H., Loder, A., Osterhout, M. et al. : Postulated sources of *Mycobacterium intracellulare* and *Mycobacterium scrofulaceum* infection : isolation of mycobacteria from estuaries and ocean waters, Amer Rev Respir Dis, 120 : 1385, 1979.
- 44) Parker, B. C., Ford, M. A., Gruft, H. et al. : Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. IV. Preferential aerosolization of *Mycobacterium intracellulare* from natural waters, Amer Rev Respir Dis, 128 : 652, 1983.
- 45) Zakowski, P., Fligel, S., Berlin, G. W. et al. : Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency, JAMA, 248 : 2980, 1982.
- 46) Greene, J. B., Sidhu, G. S., Lewin, S. et al. : *Mycobacterium avium-intracellulare* : A cause of disseminated life-threatening infection in homosexuals and drug abusers, Ann Intern Med, 97 : 539, 1982.
- 47) Elliott, J. L., Hoppes, W. L., Platt, M. S. et al. : The acquired immunodeficiency syndrome and *Mycobacterium avium-intracellulare* bacteremia in a patient with hemophilia, Ann Intern Med 98 : 290, 1983.
- 48) Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop : Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome, N Engl J Med, 310 : 1682, 1984.
- 49) NIH Conference : Acquired immunodeficiency syndrome : epidemiologic, clinical, immunologic, and therapeutic considerations, Ann Intern Med, 100 : 92, 1984.
- 50) Damsker, B. and Bottone, E. : *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* from the intestinal tracts of patients with the acquired immunodeficiency syndrome : concepts regarding acquisition and pathogenesis, J Infect Dis, 151 : 179, 1985.

第 63 回総会教育講演

結 核 対 策

島 尾 忠 男

結核予防会結核研究所
受付 昭和 63 年 7 月 18 日

The 63rd Annual Meeting Educational Lecture

TUBERCULOSIS CONTROL PROGRAMME IN JAPAN

Tadao SHIMAO *

(Received for publication July 18, 1988)

The tuberculosis control programme in Japan was discussed on its past history, present status and future prospect. The objective of the national tuberculosis programme (NTP) is to cut down the chain of transmission of tubercle bacilli in a community, thus to bring tuberculosis under control and finally eradicate the disease. It is indispensable that the country has a will to implement NTP, and the decision is made by evaluating the epidemiological situation of tuberculosis in a country. As the situation of tuberculosis was serious in Japan before the World War II, NTP was started already in 1940s, and the modern NTP applying newly developed techniques was organized in 1951.

Three major principle of NTP of Japan were the equity both in urban and rural areas, equity in rich and poor, and the continuity of the programme. The equity in urban and rural areas was achieved by integrating NTP into the existing medical care system of Japan, and the financial equity was achieved by providing public subsidy to mass health examination, BCG vaccination and medical care for tuberculosis. The continuity of NTP was ensured by providing sufficient budget for NTP every year.

Techniques used for controlling tuberculosis such as BCG vaccination, radiophotography, surgical treatment and chemotherapy have been developed in 1940s and 1950s. Operational research how to apply these techniques in NTP was also made, and the modern NTP applying all these advances was launched since 1951.

NTP of Japan was revised taking into account the advances in technology and changes in the epidemiological situation of the disease. Major revision was made in 1961, when the registration system of tuberculosis patients, case-holding system and isolation of infectious cases were introduced.

In accordance with the implementation of NTP, the epidemiological situation of tuberculosis has been improved, and NTP has been switched to NTP of low prevalence countries since 1974.

The decline of the incidence of tuberculosis has been slowed down in the past 10 years, and the epidemic of tuberculosis not only in schools and kindergarten but also in working

* From the Research Institute of Tuberculosis, JATA, Kiyose-shi, Tokyo 204, Japan.

places has been increasing. Concern on tuberculosis of general public and of medical profession has been lowering faster than the decline of tuberculosis itself, and tuberculosis specialists have been reducing and become older. We have to consider the future direction of NTP under such a situation.

As a method of prophylaxis, mass BCG vaccination will be continued for another decade as there is still few cases of tuberculous meningitis in children, however, emphasis will be shifted to chemoprophylaxis, and the subjects of the latter will be expanded to young adult below 30 years of age. Symptomatic visit to doctors is a major tool of case-finding, and it is worried that doctor's delay may increase due to lowering concern of doctors on tuberculosis. The Japanese Society for Tuberculosis prepared the slides to be used in undergraduate medical education on essentials of tuberculosis, and this will be distributed to each medical school in the country soon.

The duration of chemotherapy has been shortened, however, further efforts are needed to avoid unnecessary treatment. Criteria used in case-holding of tuberculosis patients should be adjusted to new concept of short-course chemotherapy. Criterion of admission of tuberculosis patients to general hospitals is now being reviewed.

Computerized tuberculosis surveillance system covering the whole country was introduced since 1986, and it should be intensified, and tuberculosis programme in different districts should be adjusted to its local conditions.

NTP of Japan was organized through the close cooperation between the government and scientific societies, and has been revised taking into account the advances of phthisiology and improvement of tuberculosis situation. Many personnel engaged enthusiastically in its implementation, and excellent results expressed as rapid decline of tuberculosis have been achieved, and we have to continue our efforts until tuberculosis is brought completely under control.

はじめに

結核はかつては国民病と呼ばれ、毎年10数万人の命が奪われ、死因の首位を占めていた。この事態に対して、国を挙げて結核を克服する努力が続けられた。結核の研究者は結核の自然史を解明し、結核を予防し、診断し、治療する手技の開発に努め、行政担当者は、学問的な成果を結核対策として実行に移した。この結果、わずか40年の間に結核は急速に減少し、日本は結核蔓延の低い国になることができた。この間に改訂され、整備された結核対策は、あらゆる疾病対策のモデルともいわれている。日本の結核対策がどのように企画され、改訂され、実行されてきたか、その過程を振り返り、今後の結核対策の問題点について検討を加えてみる。

1. 結核対策を計画し、実施する際の基本的条件

1) 結核対策の目的

結核は1人の感染性患者が感染源となって、この患者と接触した何名かの人が新しく結核に感染し、その一部の者が発病し、進展して、その結果1人を越える新しい

感染性患者が発生すれば、結核はその集団の中で拡がってゆく。結核がこのように集団の中で拡がってゆく鎖を、感染、発病、進展のいずれかの段階で断ち切り、結核が集団の中で拡がってゆくことを阻止し、結核による被害を少なくし、最終的には結核を制圧することが結核対策の目的である。

結核を制圧する際の目標は、まず第一には結核による死亡、次いで結核発病をなくすることにおかれるが、最終的な目標は結核に感染する人をなくすることにある。

2) 結核対策の手段

結核が集団の中で拡がってゆく鎖を断ち切る手段としては、BCG接種や検診、発見された患者の治療などの直接的な医学的な手段だけを考えがちであるが、これらの外に、住宅や栄養の改善に象徴されるような生活水準の向上も、感染や発病を抑え、結核が集団の中で拡がる鎖を断ち切るのに有効なことが知られている。欧米諸国の経験では、直接的な結核対策のない時代でも、結核は年間減少率4~5%程度の速度で減少し、これに結核対策が加わってからは、減少速度は年間10~15%に加速されたので、直接的な結核対策による減少速度は年率6

～10%と推定される。生活水準の向上もこのように結核の減少に寄与するが、ここでは直接的な結核対策について述べる。

3) 結核対策を実施する意志

結核対策を実施する意志を国が持つことが基本である。結核の蔓延状況を把握し、それが国民の健康水準に与えている影響が大きいことを認識した場合に、国は結核対策の実施を考えることになる。国が対策を実施する意志を持つことは当然のことといえそうであるが、開発途上国では、その意志を持たない国もみられる。

第二次大戦以前には、結核は主として青年層を侵し、死因の首位を占め、国民の健康に対する重大な脅威であった。当時の国策は富国強兵策であり、それを実現する手段の一つとして、国は結核対策を実施する強い意志を持っていた。第二次大戦後も結核は強く蔓延していた。これに対して、初めて国民の健康水準、福祉の向上という立場から結核対策が行われることになった。

国が結核対策を実施する意志を持った場合に行う事業は、結核対策を主管する機構を中央に設置し、結核対策を企画し、対策の実施に必要な施設、予算、対策に従事する要員などを準備し、対策を実地に移すことになる。対策を実施し始めてからは、対策の評価を行い、その結果に基づいて必要な修正を行うことになる。

4) 結核対策に用いられる手技の開発

結核対策を企画する場合に、結核を予防し、診断し、治療する手段が開発されていることが前提になるが、これらについては、2の項で詳しく述べる。

5) 結核対策を企画する際の基本的な考え方

結核を予防し、診断し、治療する手段が進歩した時に、このような結核医学のもたらした恩恵をすべての国民に普及することが対策の基本となる。このために克服しなければならない格差は、地域格差と経済格差である。地域的には医療機関の分布密度の高い都市だけでなく、郡部でも対策が行えるようにすることが大切である。経済的には、貧しい人に多く、また結核に罹患することによって貧しくなる人も多い結核の場合に、金がないために検診や治療を受けられないということがあってはならない。また対策は一時的なキャンペーンでなく、恒常的に実施されねばならない。地域格差、経済格差をどのようにして克服するかが、対策樹立の際の最も難しい問題点である。

2. 対策に用いられる手段の開発

1) 予防接種

BCGはCalmetteとGuérinが1921年に完成し、初めて内服で投与された。わが国では今村が1930年代に研究を進め、1938年からは日本学術振興会議の第八小委員会が全国的な規模で共同研究を展開し、その有効

性が確認されたので、1942年に小学校卒業生で就職する者に初めて集団接種が行われた。1948年には蔗糖を溶媒とする乾燥ワクチンが開発され、安全試験を行った上での接種が可能になった。1955年にはグルタミン酸ソーダを溶媒とする耐熱乾燥ワクチンが開発された。

2) 患者の発見方策

結核菌を塗抹染色して鏡検し、また菌を培養する技術は、1882年にKochが結核菌を発見した時にすでに完成され、1883年には現在も用いられているZiehl-Neelsen法が開発された。日本では、培地としては小川が1949年に小川培地を発表し、その後広く用いられている。

エックス線は1895年にRöntgenが発見し、これを利用する肺結核の診断は、1920年代に進歩した。1936年に古賀とde Abreuが独立して間接撮影法を考案し、集団検診が可能になった。

3) 結核患者の治療

1944年にWaksmanがストレプトマイシン(SM)を発見し、引き続き多くの抗結核薬が開発されて、結核は化学療法で治る病気となった。この間1950年代には、一時外科療法が治療の主力を占めたが、化学療法の進歩とともに外科の適応は少なくなった。

3. 結核対策の実施、運営面に関する研究の進歩

1) 実施、運営面の研究の重要性

開発された技術を、結核対策の一つとして広く全国的に応用するためには、判定基準の設定、精密検診の方法と事後措置の行い方などを示し、対策をどのように組み立てるか、その際に起こりうる困難の克服法などの実施、運営面の研究が極めて重要である。結核対策の場合には、医学的な研究と平行して、実施、運営面の研究も活発に進められた。その典型的な例を2, 3示す。

2) 結核検診

ツベルクリン反応の判定基準、エックス線所見の分類、要精検者を選定する基準、精検の方法、指導区分などが設定され、ツベルクリン反応検査からBCG接種、患者の発見までの業務を、一連の流れとして行えるようになった。

3) 結核患者の治療と管理

結核医療の基準が設定され、標準的な治療法が示された。また発見された結核患者を登録し、管理する方式も開発された。

4. 1951年の結核予防法の大改正

1) 結核対策の3本柱

第二次大戦後の混乱の中で強く蔓延していた結核に対して、国は結核予防法を大改正して、本格的に結核対策に取り組むことになり、新しい結核予防法が1951年に制定された。当時すでにBCG接種、集団検診が実用化

され、治療も人工気胸、外科療法などが行えるようになっていたので、予防接種、健康診断、適正医療の普及を3本柱として、近代的な結核対策を実施することになった。

当時結核は青年を中心に強く蔓延していたので、30歳未満の者を対象にまずツベルクリン反応検査を行い、陰性と疑陽性の者にはBCG接種をし、陽性者にはエックス線間接撮影による健康診断を行うこととした。その際の費用の一部は公費で負担することとした。また結核患者の医療については、結核の治療方針、結核医療の基準を設定し、これに基づいて健康保険の給付、医療費の一部の公費負担を行うこととした。

2) 地域格差の克服

疾病対策を組織する際に、その疾病専門の組織を作る方法と、その国にある保健医療の仕組みの中に、疾病対策を組み込む方式とがある。一般的にいうと、各疾病について専門の組織を作ることは、膨大な費用と要員を必要とし、實際上難しい。わが国には開業医制度を中心にする医療制度が確立されていたので、結核患者の診療を開業医を中心とする一般医療機関に委託することによって、結核の診療が全国各地でも行えるようになった。

当時保健所も全国的に整備され、結核の相談、健康診断、予防接種を担当しただけでなく、人工気胸も行い、エックス線診断や人工気胸という新しい技術の普及に貢献した。エックス線自動車の整備も進み、僻地でも良い画質の間接写真が撮れるようになった。このようにして地域格差の問題が克服された。

3) 経済格差の克服

予防接種、健康診断、治療に要する経費の一部を、公費で負担することによって、経済格差を克服することを試み、これに健康保健の給付内容の改善、生活保護制度の適用が加わって、経済的な理由で結核対策を受けられないという問題は解決の方向に進んだ。

結核対策の恒常性という問題は、国が結核対策の予算を継続して確保し、結核療養所などの施設の整備も進み、結核対策に従事する要員の研修も進められるということで解決された。

5. 結核対策の修正

1) 対策修正の必要性

結核の蔓延状況の変化や結核医学の進歩に対応して、結核対策に修正を加える必要がある。日本の結核対策では、対策の修正も適切に行われた。

2) 健康診断対象の拡大

1953年に標本調査法を用い、全国的に実施した結核実態調査の結果、結核患者の推定数は292万人、有病率は3.4%で、患者の内自分が結核であることに気付いている者は21%に過ぎないなど、結核が強く蔓延している実態が明らかにされ、健康診断を強化する必要性が強

調された。患者の年齢分布をみると、30歳未満が122万人、30歳以上が170万人で、結核患者は30歳以上にむしろ多くみられることが分かった。この結果に基づいて、健康診断の対象が1955年には従来の30歳未満から全国民に拡大され、1957年からは予防接種と健康診断の経費が全額公費で負担されることになり、国を挙げて健康診断を普及する努力が展開された。

3) 結核患者を登録し、管理する制度の採用

健康診断の普及に伴い、発見された患者の中に、治療を始めない者、始めても中断する者が多いことが明らかにされた。この事態に対応するため、結核患者を登録し、管理する制度の研究が1957年から始められた。当時統一した様式の登録票はなく、患者の管理をするのに用いられる分類、区分もなかったので、どのような登録票を用い、どんな分類、区分を用いればよいか、患者の情報管理をどう進めるか、保健婦の家庭訪問の緊急度をどうすればよいかなどの研究が、都道府県衛生部と保健所、研究機関の職員が参加して進められた。その結果登録票の様式とこれを利用する患者管理の方式、患者の登録管理に用いる活動性分類や学会分類の制定などの成果が得られたので、1959年から全国の4分の1の保健所を結核対策推進地区に指定して、患者の登録、管理の新しい方式を試行に移し、翌1960年には新たに4分の1の保健所を推進地区に加え、1961年からはこの制度を全国で正式に実施に移した。

4) 命令入所制度の枠の拡大

患者の登録、管理をする制度の導入と同時に、感染源対策として、感染性患者に対する命令入所制度の枠が拡大された。結核病床は1951年の予防法大改正の頃にはかなり不足していたので、結核病床建設費の半額を公費で補助する制度を採用し、当時の結核死亡数の2.5倍である25万床を目標に増床を図った。その結果、病床利用率は1956年には90%を割り、1958年には病床数は26万3000床となった。整備された病床を利用して本格的に感染源対策を行うことが検討され、1959年から実施された推進地区では、命令入所を行った場合の経費の国庫補助率を50%から3分の2に拡大し、1961年からは命令入所の経費負担を公費優先とし、国庫負担率を生活保護並の80%とした。また命令入所の実施に伴う医学的な所見、環境条件、命令入所の期間の標準などを制定した。これによって日本の結核対策は初めて本格的に感染源対策に取り組んだことになり、日本の結核対策は完備されたものとなった。

5) 新しい手技、薬剤などの採用

新しい抗結核薬が開発されると、これらが速やかに採用され、結核医療の基準が改訂された。1957年にはINH、SM、PASのいわゆる一次抗結核薬3剤の併用が原則となり、1963年には長期の化学療法が導入され、一次薬

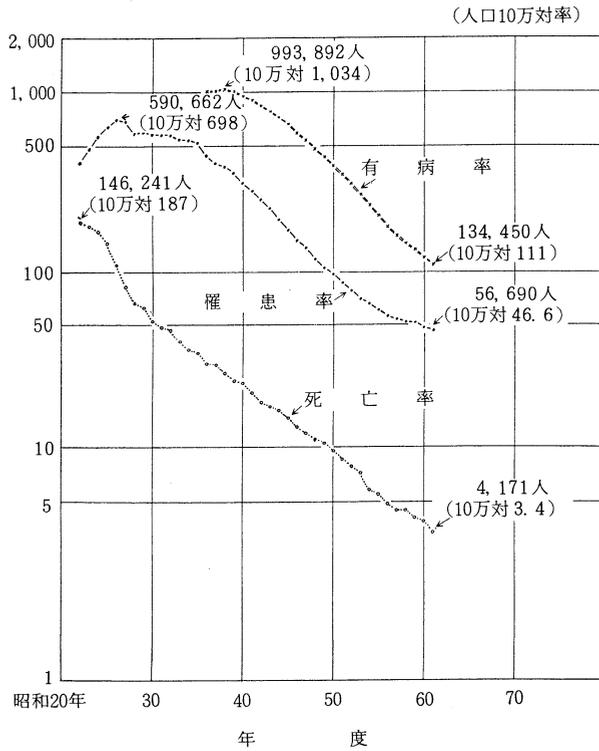


図1 結核疫学指標の年次推移 (資料: 人口動態統計, 結核登録者に関する定期報告)

の治療が失敗した症例にはKM, TH, CSの3剤併用が採用された。1967年にはEBが、1971年にはRFPが二次薬として採用され、1986年にINH, RFPを主軸とする強化処方による短期化学療法が結核医療の基準に初回治療の標準処方として採用された。

1967年にはBCG接種が従来の皮内法から管針を用いる経皮接種となり、1968年にはツベルクリンが従来の旧ツベルクリンから精製ツベルクリン(PPD)に切り替えられた。

6. 結核対策の成果

1) 結核蔓延状況の改善

図1に示したように、結核の疫学指標はいずれも著明に改善されてきている。結核死亡率は1955年以降年率ほぼ8%の割合で減少している。1986年の値は10万対3.4であった。罹患率、有病率も順調に減少していたが、最近減少傾向がやや鈍化している。

年次別、年齢階級別に結核死亡率をみると、図2にみるように1947年に青年期にみられた高い山は、1965年には消失し、結核は高齢者の病気となった。同様な観察を罹患率について行った成績を図3に示してある。1947年には罹患率にも青年期に高い山がみられたが、1965年には青年期の山は消失し、1985年には罹患率はさら

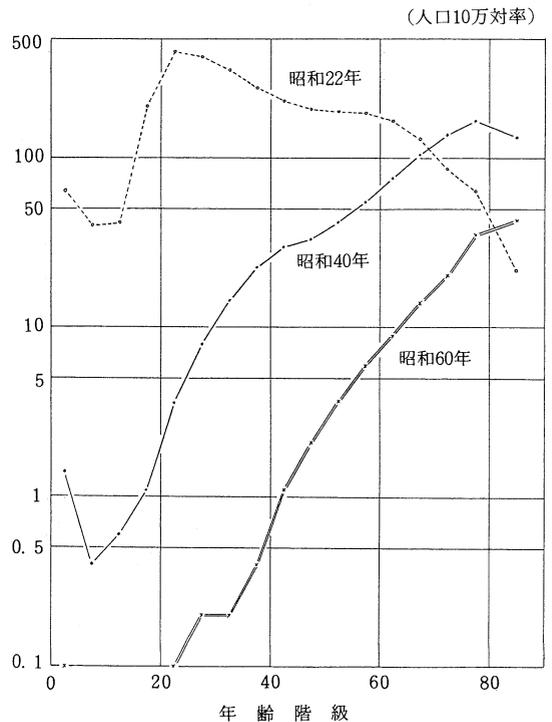


図2 年次・年齢階級別結核死亡率の推移

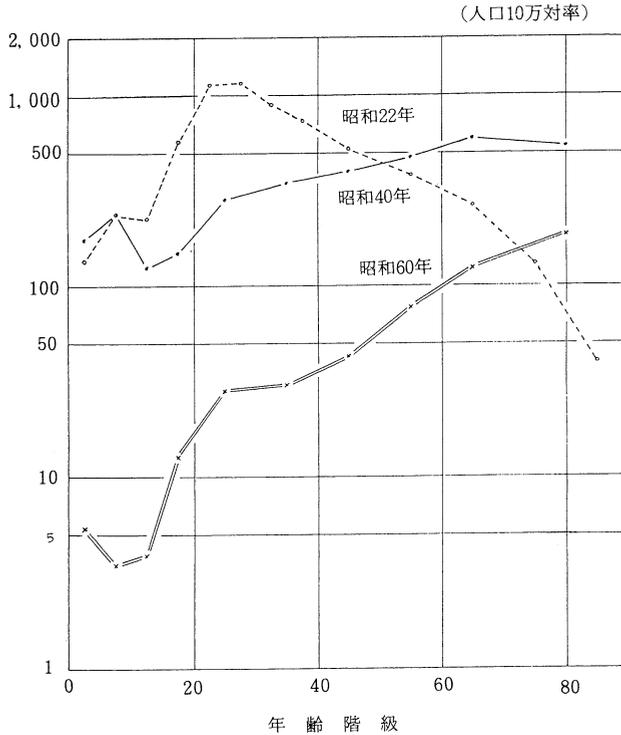


図3 年次・年齢階級別結核罹患率の推移

に全年齢にわたって低下したが、低下は若年者ほど著しく、罹患率は年齢とともに上昇するパターンに変わった。

2) 経済的にみた結核対策の成果

国民総医療費と結核医療費の推移を図4に示してある。国民総医療費は1953年には2092億円であったのが、1960年以降急速に増加し、最近その勢いはやや鈍化しているが、1985年には16兆0159億円に達している。結核医療費は1953年の409億円から増加しているが、増加の傾向は総医療費よりはるかに遅く、1976年に2453億円で頂点に達した後は減少傾向に転じ、1985年には1765億円まで低下した。結核医療費は1954年には総医療費の28%を占めていたが、最近では1%まで低下した。

結核医療費に健康診断、予防接種、患者管理などに要する経費を加えて結核対策に用いられた費用の全額を算出し、これを総人口で割って国民一人当たりの結核対策費を求め、その推移を図5に示してある。国民一人当たりの結核対策の経費は1953年には518円であったが、その後漸次増加し、1976年に2241円で頂点に達し、その後は減り始めて、1985年には1538円まで減少した。この間のインフレの影響を修正するために、消費者物価指数で修正した一人当たりの結核対策費も図5に示してあるが、この値は1964年まではほぼ4000円であり、

1964年以降は減り続けており、最近では減少が加速されてきている。このように分析してみると、結核対策は経済的にみても立派な成果を挙げているといえる。

7. 低蔓延時代の結核対策への移行

対策の効果が現れ、上述したように結核の蔓延状況が改善されるにつれて、結核対策も低蔓延時代の対策に変わってきた。1974年にはその第一歩として小中学生の検診回数の削減とBCG接種の定期化が行われ、1975年には小児に対する化学予防の枠が拡大された。1982年には高校生年齢の検診回数が削減された。またこの年から、中学校での全員のツベルクリン反応検査は従来は義務教育の入口と出口をしっかりと抑えるという意味で、中学校2年生で行っていたのを、管理のしやすさを考え、中学校1年生に変更し、移行措置としてこの年だけは中学校1、2年生全員の検査を行った。

1983年からは乳幼児のツベルクリン反応疑陽性者、強陽性を除く陽性者に対する再ツ反応を行う方式が導入された。既感染率の低下に伴い、陽性者中の本当に感染している者の割合の減少に対する措置である。

1986年からは、コンピュータを利用する結核、感染症のサーベイランス体系が全国的に組織された。

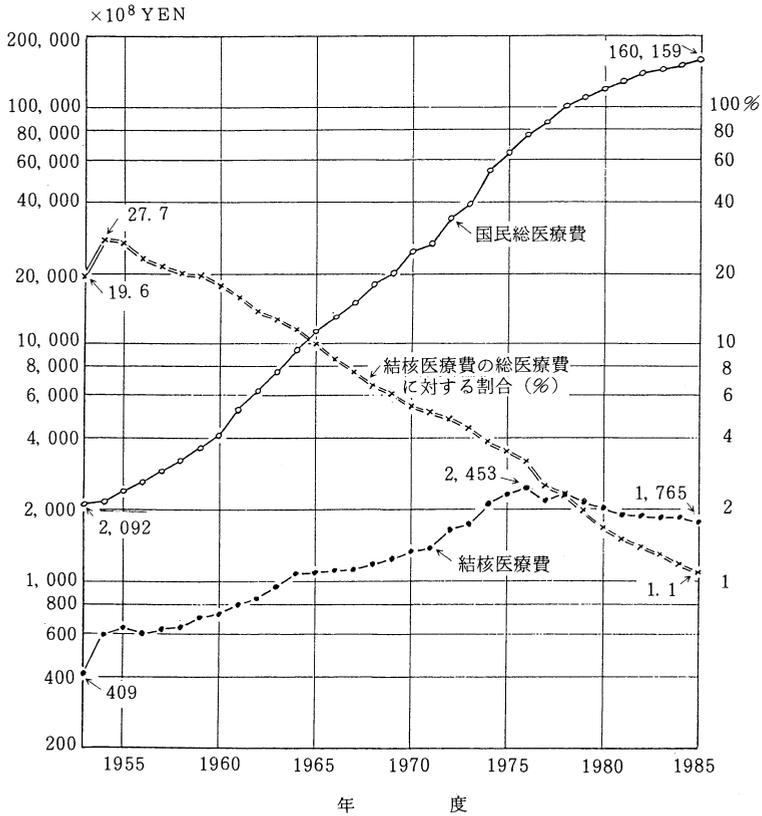


図4 国民総医療費・結核医療費の推移

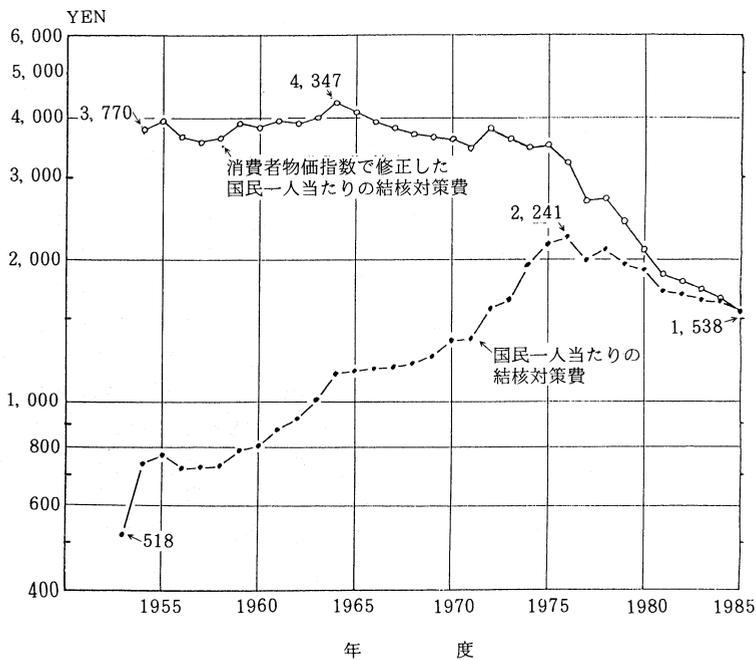


図5 国民一人当たりの結核対策費の推移

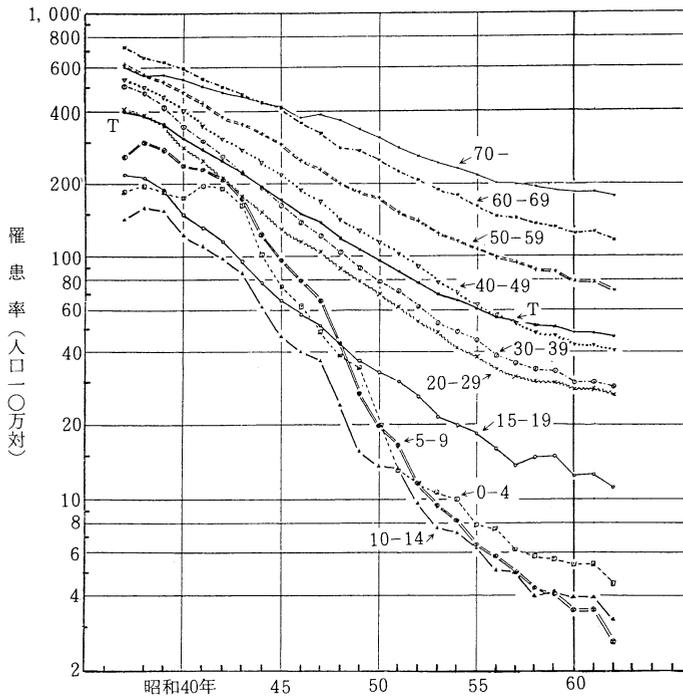


図6 年齢階級別全結核罹患率の年次推移

8. 最近の結核の問題点

1) 罹患率減少速度の鈍化

図6に年齢階級別にみた罹患率の推移を示してある。昭和50年代の前半から罹患率の減少速度は鈍化し始め、この傾向は全年齢階級にわたってみられている。若年者での罹患率の減少鈍化には、最近多発している集団発生の影響もあるものと思われる。中高年者での罹患率の減少の鈍化の原因はまだ十分に解明されていないが、新登録患者を構成する三つの因子、すなわち、① ツ反応陽転者からの発病、② 既感染で異常がないか、石灰沈着、胸膜の軽度の治癒所見のみの者からの発病、③ 既感染者のうち既往に結核の罹患歴があるか、著明な治癒病変を有する者からの再発か発病のうち、①は中高年者では大きな割合ではなく、以前には③が新登録の中でかなり大きな割合を占めていたのが、治療の強化に伴って減少し、最近では②の占める割合が大きくなり、この減少速度が遅いことが、罹患率減少速度の鈍化の原因と考えている。

2) 集団感染の多発

最近数年間結核の集団感染が急激に増加し、発生する場所も小、中学校だけでなく、高校、大学、幼稚園、保育所のほかに、事業所、塾などでも集団感染がみられている。若年者はほとんどが結核の未感染者で占められる

ようになり、一方これらの者と接触する者や若年者自体にまだかなりの数の感染性結核患者が発生しており、その発見が遅れることが集団感染の原因となっている。

3) 結核に対する関心の低下

一般国民だけでなく、医療職の間でも結核に対する関心が、結核自体の減少より早く低下してきており、このため受診の遅れ、診断の遅れなどがみられ、集団感染の原因となっている。

4) 結核専門家の老齢化と減少

結核専門家は、後を継ぐ若手の医師があまり育たないままに、現役は老齢化し、すでに定年で引退した人も多く、後継者の養成が今後の大切な課題である。

5) 結核対策における国際協力強化への要請

WHO 西太平洋地域事業局長の中嶋宏博士が WHO 本部の次期事務局長に就任し、保健医療の領域での日本からの国際協力に対する期待が高まってきた。結核は日本が協力できる得意の領域の一つであり、国際協力の強化が必要である。

9. 結核対策の今後の課題

1) 結核発病の防止

個々の患者の発病防止には役立つが、結核伝播の鎖を断ち切る上での BCG 接種、化学予防の直接的な影響は

あまり大きくなく、これらの発病阻止方策は、社会防衛的というよりも、個人防衛的な色彩のほうが強い。感染危険率の低下は今後も続くと思われるので、将来の発病阻止方策の重点は、BCG接種から化学予防に転換することになると思われるが、BCGの集団接種を中止する時期は、小児の結核性髄膜炎がほとんどみられなくなる頃と考えてよいであろう。化学予防の枠は、青年層まで拡大されよう。

2) 結核患者の発見

結核患者の発見は、有症状時の促進に重点が置かれ、発見の遅れの防止が今後の重要な課題となると思われる。医学校での教育や卒業教育の中で、結核の教育を強化し、診断の遅れを防止する必要がある。今回学会が作成し、各大学に配布することになっている結核についての教育用スライドの活用が望まれる。

検診は有症状時の受診を補う形で、結核の残った階層に重点を移して行われるようになるであろう。すでに老人保健法による肺癌検診が結核検診で撮影したフィルムを利用して行われているが、これは検診の精度の向上にも役立つであろう。

3) 結核患者の治療と管理

INHとRFPを主軸とする強化処方はずでにかなり普及してきているが、治療期間の短期化はまだ十分でなく、今後の課題である。

患者管理の体系は、昭和36年以来ほとんど変えられていない。感染性や病状不明の定義の見直し、家庭訪問を含む管理の重点化、命令入所制度の基準の再検討などが必要である。

結核病床については、必要な数を算定する根拠を再点検しなければならない。今後入院を必要とする結核患者数はさらに減少すると予想されるので、病床の効率的な運営をするためには、結核患者と他の患者を同じ病棟の中に混合収容することが必要となる。感染を起こすこと

なく、安全に混合収容できる条件の設定について検討せねばならない。

4) 結核サーベイランスの強化

サーベイランスの情報を活用し、地域ごとに結核の蔓延状況と対策の実施状況、問題点を把握し、地域の実情に応じて対策を修正し、実施する必要がある。

5) 結核に対する関心の急速な低下の防止

結核の減少を上回る速さで、結核に対する関心が、一般国民の間でも、医師の間でも低下しつつあり、これが最近多発する集団感染の原因ともなっている。結核に対する関心の急速な低下に対しては、行政、学会、予防会など関係機関を挙げて対応しなければならない。

10. まとめ

日本の結核対策は、行政と学会の協力の下に作られ、結核の蔓延状況の変化と学問、技術の進歩に対応して修正、整備が行われ、多くの人々が現場第一線でこれを実行に移し、その結果、結核の急速な減少という偉大な成果を上げることができた。この陰には、多くの先輩、同僚の方々の第一線でのご献身的な努力があり、これなしにはいかにすばらしい学問的な業績があり、立派な対策が立案されても、対策の効果は上がらなかったことを銘記するべきである。

急速に減ってきたとはいえ、そして結核の根絶という目標が手の届きそうな将来に見えていながら、実際にはそこに到達するまでの道のりは、意外に遠く、厳しいことを痛感させられる。先輩の方々が拓いてきた道を受け継ぎ、結核が根絶されるまで戦いを続けることが、われわれの、そしてわれわれを引き継いでくれる次の世代の者の責任であると考えます。

講演の機会を与えて頂いた山本会長、司会の労を取られた青木教授に深く謝意を表する。