

結核症の基礎知識

日本結核病学会教育委員会

「結核症の基礎知識」の改訂にあたって

日本結核病学会教育委員会は、1981年「結核症の基礎知識」を作成、次いで1988年「基礎知識」の改訂ならびに「結核教育用スライド集」の作成を行い、医学生に対する結核症の教育を目的として、関係各方面に提供してきた。

現委員会は、結核症をめぐるこの間の学問的進歩と環境の変化に対応するため、本宮雅吉前委員長のもとで開始された「基礎知識」、「結核教育用スライド集」の改訂作業を引き継ぎ、委員外の協力も得て作業を進め、このたび完成をみたものである。

各位のご参考になれば幸いです。

1997年6月

日本結核病学会教育委員会

委員長	工藤翔二
前委員長	本宮雅吉
委員	浅川三男, 本宮雅吉, 阿部千代治 堀江孝, 渡辺洋宇, 下方薫 成田亘啓, 松島敏春, 菅守隆
特別委員	荒井他嘉司, 森亨, 倉島篤行 和田雅子, 水谷清二, 露口泉夫 坂谷光則, 吉森浩三, 谷口泰之

目次

I. 結核症の発生病理

1. 結核菌
 - 1) 結核菌の分類学上の位置
 - 2) 結核菌の性状
2. 結核菌の感染と初感染原発巣
3. 結核免疫, ツベルクリン・アレルギー
4. 結核症の発病と進展
5. 結核病巣の形態学的治癒過程

II. 結核の診断

1. 病歴と症状
2. ツベルクリン反応
3. 結核菌検査
4. X線診断
5. 内視鏡検査と生検
6. 呼吸機能検査
7. 鑑別診断

III. 結核の治療

1. 化学療法
 - 1) 化学療法的一般方針
 - 2) 抗結核薬の種類および使用法
 - 3) 肺結核症の化学療法の進め方
 - a) 初回治療
 - (1) 標準的な化学療法
 - (2) 耐性例への対応
 - (3) 化学療法の効果判定
 - (4) 治療期間
 - b) 再治療
 - c) 薬剤の副作用
 - (1) 主な抗結核薬の副作用
 - (2) 抗結核薬と併用薬剤との相互作用
 - (3) 減感作療法および薬剤の変更
2. 外科療法
3. 入院の適応
4. 後遺症
5. 結核死亡の現状

IV. 全身の結核

1. 肺門リンパ節結核

2. 頸部リンパ節結核
3. 胸膜炎
4. 結核性膿胸
5. 気管・気管支結核
6. 粟粒結核
7. 結核性髄膜炎
8. 骨・関節結核
9. 腎・膀胱(尿路)結核
10. 性器結核
11. 腸結核
12. その他の肺外結核

V. HIV 関連結核

1. 合併頻度
2. 発症
3. 治療
4. 副作用
5. 多剤耐性結核
6. 予防投薬

VI. 結核の管理

1. 結核蔓延状況の推移
2. 結核対策
 - 1) BCG 接種
 - 2) 化学予防
 - 3) 患者発見
 - 4) 接触者検診
 - 5) 結核集団感染
 - 6) 患者管理
3. 結核予防法
4. 結核サーベイランス

付. 非結核性抗酸菌症

1. 非結核性抗酸菌とは
2. わが国における非結核性抗酸菌症の現況
3. 非結核性抗酸菌の分離・同定
4. 肺非結核性抗酸菌症の診断基準
5. 非結核性抗酸菌症の病像
6. 非結核性抗酸菌症の治療

I. 結核症の発生病理

1. 結核菌

1) 結核菌の分類学上の位置

Bergey's Manual 第9版ではグループ21抗酸菌と記述され、このグループはただ1つの抗酸菌属を含んでいる。結核菌 (*M. tuberculosis*) は抗酸菌属 (genus *Mycobacterium*) に属し、*M. bovis*, *M. africanum* とともに slow growers (発育の遅い菌) のなかの結核菌群に属する (表1) (スライド1: ヒトに対する起病性別にみた抗酸菌

菌種)。

ヒトの結核症は通常 *M. tuberculosis* によって起こる。BCG は強毒 *M. bovis* を牛胆汁加グリセリン馬鈴薯培地に13年間、230代継代して作られた弱毒菌株である。

2) 結核菌の性状

結核菌は長さ1~10 μ m、幅0.2~0.7 μ mのやや彎曲した細長い杆菌で、鞭毛、芽胞、莢膜を欠き、ときに多形性を示す。

細胞壁は脂質に富み、色素の通過を妨げるので、その染色には媒染剤を加えた色素溶液で加温染色

表1 ヒトに対する起病性別にみた抗酸菌菌種

群別	Runyon 分類	ヒトに対する起病性	
		+	-
遅発菌 (Slow growers)	結核菌群	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. bovis</i> <i>M. africanum</i>	<i>M. microti</i>
	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. 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. haemophilum</i> <i>M. ulcerans</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>
速発菌 (Rapid growers)	IV	<i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i> subsp. <i>chelonae</i> subsp. <i>abscessus</i>	<i>M. smegmatis</i> <i>M. chitae</i> <i>M. phlei</i> <i>M. flavescens</i> <i>M. parafortuitum</i> <i>M. thermoresistibile</i> * <i>M. aurum</i> <i>M. duvalii</i> <i>M. neoaurum</i> <i>M. gilvum</i> <i>M. gadium</i> <i>M. vaccae</i> <i>M. komossense</i> <i>M. senegalense</i>

* まれに、感染症を起こしたという報告のある抗酸菌。
ここに記載した菌種は Approved Lists of Bacterial Names (1980) に記述されているものに限った。
現在の分類学では、Runyon の分類は使われないが臨床細菌学的には有効である。

する。結核菌の一般的な染色法は Ziehl-Neelsen 法である (スライド 2: 喀痰中の結核菌 (Ziehl-Neelsen 染色))。染色標本では、しばしば強く染色される顆粒が見える。

偏性好気性菌で、発育至適温度は 37℃、至適 pH は 6.4~7.0 である。臨床材料からの結核菌の培養には、全卵を基礎とした固形培地 (小川培地など) が広く用いられている。喀痰中の結核菌はこの培地上では 3~8 週で R 型の集落を形成する。結核菌の性状を特徴づける構成成分は脂質であって、菌体乾燥量の 40% に達する。細胞壁成分はアジュバント活性など種々の生物活性を示し、脂質が 60% を占めている。ツベルクリン活性物質は蛋白である。

2. 結核菌の感染と初感染原発巣

結核菌に感染したことの無いヒト (未感染者) が、結核菌に初めて感染することを初感染という。通常、結核菌は患者の痰のしぶきを吸い込むことによって (飛沫感染) 気道から肺に入り、胸膜直下の肺胞に定着する (感染の成立)。結核菌は、初感染部位で好中球と肺胞マクロファージに貪食されるが、一部は殺菌されることなくマクロファージ内で増殖を繰り返し、自ら侵入したマクロファージを殺して滲出性病巣を作る。これを初感染原発巣という。

滲出性病巣の中心部は速やかに凝固壊死 (乾酪壊死) に陥り、病巣周辺のマクロファージは、結核菌菌体 (細胞壁成分) からの抗原・非特異的刺激をうけて、類上皮細胞や Langhans 巨細胞に分化して肉芽組織、いわゆる結核結節を形成する (繁殖性反応)。この結核結節は、死菌によっても形成され、結節内の感染マクロファージは死滅して、周囲は線維化し、中心部には乾酪化が見られ

る。これは結核菌感染をうけた宿主における初期の抗菌活動というべきもので、結核菌は空気を遮断された乾酪組織内では増殖し得ない。結核結節は、このように結核菌を結節内に閉じこめ、それ以上の菌の増殖を防ぐ役割をもっている。しかし、一部の菌は増殖することなく、いわゆる *persist* として生存し続ける。肉芽組織は最終的に膠原線維に転化し、病巣は被膜で包まれる (増殖性反応)。このような初感染原発巣では数か月後から石灰沈着が始まり、乾酪物質は次第に水分を失って白亜状となり、数年後に石状となる (スライド 3: 結核病変の基本型)。

3. 結核免疫、ツベルクリン・アレルギー

結核免疫には自然抵抗 (非特異的) と感染後の獲得免疫 (特異的) がある。これらの反応に関与する細胞には、結核菌に特異的に反応する T リンパ球と非特異的に働く細胞 (NK 細胞、マクロファージ、 γ/δ T 細胞) がある。自然抵抗は食細胞による貪食、体液のリゾチーム、炎症作用、補体などによるもので、その程度は動物の種属、人種、性、年齢によって異なり、獲得免疫を発現する能力とも関連がある。

獲得免疫の機構は、まず結核菌や BCG を貪食したマクロファージから抗原情報が T リンパ球に伝達され、T リンパ球は感作される。感作 T リンパ球は記憶細胞としてリンパ節傍皮質領域に待機し、結核菌と再遭遇すると活性化、増殖して、各種のリンホカインを放出し、マクロファージを集積、活性化させる。活性化マクロファージでは菌の増殖阻止能あるいは殺菌能が高まる。初感染による獲得免疫は通常感作 T リンパ球による遅延型ツベルクリン過敏症を伴い、両者は長年持続する。

[参考] 結核菌感染と T ヘルパーリンパ球—寄生虫感染との比較: 結核症の病態は、結核菌体蛋白を抗原とする遅延型過敏反応である。関与する主な細胞は、マクロファージ、NK 細胞と CD4 陽性 T 細胞と考えられる。CD4 陽性 T 細胞はその産生するサイトカインにより、T ヘルパー 1 (Th1) と T ヘルパー 2 (Th2) リンパ球に分けられている。結核菌感染の場合は Th1 リンパ球が、寄生虫感染では Th2 リンパ球が、それぞれ宿主側の反応に関与する。ナイーブな Th0 リンパ球から Th1 か Th2 リンパ球のどちらに分化するかは、貪食された病原体の違いにより、マクロファージから分泌されるサイトカインの違いによると考えられる。すなわち、結核菌の場合は IL-12 が選択的に分泌され、Th1 リンパ球が活性化され、細胞性免疫や遅延型過敏反応がもたらされる。また、寄生虫感染の場合は、IL-4 が感染部位で優位になる結果、Th2 リンパ球が活性化され、IgE 等の抗体産生系が駆動される。(スライド 4: 結核菌と寄生虫感染におけるサイトカインと Th 細胞の分化)

4. 結核症の発病と進展

初感染にさいして胸膜直下の初感染原発巣には滲出性病変が形成されるが、免疫成立前の比較的早い時期に、結核菌を細胞内に含む一部のマクロファージはリンパ行性に所属の肺門リンパ節に移行し、ここにも病変を作る。初感染原発巣と肺門リンパ節病変とを併せて初期変化群と呼ぶ。初期変化群の病巣は、一般に被包化、石灰化などの経過を経てよく治癒するため、大部分のヒトは発病することなく一生を過ごす。また、一部の菌はリンパ行性あるいは血行性 (silent bacillemia) に肺尖部に達し、いわゆる“vulnerable region”となる。これらの部位でも、菌は宿主の細胞性免疫から逃れ、あるいは形態を変えることによって、persisterとして生存し続ける (スライド5: 結核菌感染から発病まで)。

初感染を受けたヒトの一部では、肺の初感染原発巣、肺門リンパ節病巣、あるいは両者に、初感染に引き続いて進行性の病変が形成される。これを初期結核症 (一次結核症) と呼ぶ。肺門・縦隔リンパ節結核、頸部リンパ節結核はもちろん、胸膜炎も細胞性免疫の成立が不十分な時期におけるリンパ行性の進展によっている。さらに、縦隔内の静脈角リンパ節から血行性に散布することによって、粟粒結核 (早期蔓延) を生じ、肺の他に骨髄、

肝、腎、脾、中枢神経系などの諸臓器に病変を形成する。

生体は、感染後4~8週で結核菌成分による感染が起り免疫が成立する。そのため初感染成立後は、外来性の再感染は極めて稀であり、初感染後長い年月を経て発病する成人型の慢性結核症 (二次結核症) も、基本的に潜在していた初感染由来の菌による既感染発病である。すなわち、persisterとして残存していた結核菌が、“眠り”からさめて増殖を始め (内因性再燃)、それによる病変が管内性 (apico-caudal) に進展したものである。通常、肺尖部 (S¹, S²) ないしS⁶ から進展することが多い。

宿主の免疫機能が正常であると、結核菌体蛋白を抗原とする遅延型過敏反応の結果、組織の乾酪壊死を生じる。空洞は、この乾酪物質が液化し、所属する気管支 (誘導気管支) に破れ、排出されることによって形成される (スライド6: 被包乾酪巣と空洞の肉眼像)。結核菌はこの開放性空洞内では非常に増殖しやすく、大量の排菌をもたらすため、他人のみならず自己の健全組織に対する感染源としても重要である。肺内の活動性病巣から健全肺組織への進展は管内性 (経気道性) に生じ、段階的に進展することからシュープ (Schub) とよばれている。肺では、一般に背側上方から前下方、一側から対側へと広がり、次第に重症化する。喉頭結核、気管・気管支結核、腸結核も管内

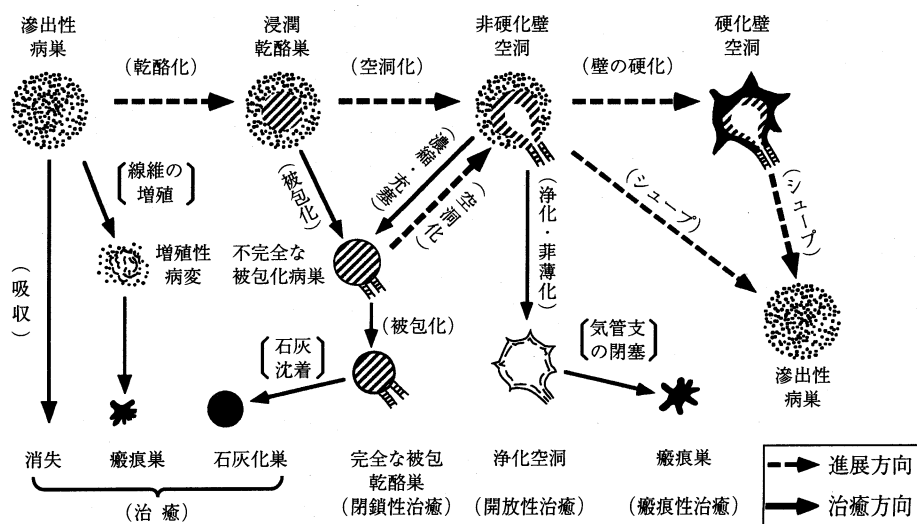


図1 結核病巣の進展と治癒の基本過程

性進展である。また、成人にみられる粟粒結核（晩期蔓延）は血行性に散布したものである。

初感染からすぐに発病する一次結核と、内因性再燃による二次結核との発生病理は、本質的な違いではなく時間的な差であり、局所における菌量または毒力と宿主の細胞性免疫能とのバランスによっている。BCG免疫は、この初期変化群形成後のリンパ行性、血行性の進展を阻止することによって、特に、一次結核（胸膜炎、粟粒結核、髄膜炎等）の発病を阻止すると考えられる。また、ヒトの結核では外来性再感染は稀であるが、菌の曝露量が大きかったり、HIV感染者のように宿主の免疫能の低下が著しい場合には、再感染による発病があり得る。

5. 結核病巣の形態学的治癒過程

結核病巣の形態学的な治癒過程には、消退、線維化、被包化、石灰化の4様式があり、通常はこの4様式が混じた形で治癒する。空洞の治癒には、壊死物質を残したまま誘導気管支が閉鎖して被包乾酪巣となれば閉鎖性治癒であり、壊死物質が完全に排除された後、空洞壁が膠原線維のみとなって残存すれば開放性治癒、さらに空洞が閉鎖して結合織の塊となれば癒痕性治癒である。しかし、これらはあくまで形態学的な治癒過程であり、殺菌的治療が行われない限り、治癒病巣内部に結核菌は *persist* として残存し得る（図1）（スライド7：結核病巣の進展と治癒の基本過程）。

II. 結核の診断

結核の診断は、喀痰などの材料、病変組織から結核菌を証明すれば確定する。X線所見、ツベルクリン反応、身体的所見、病歴などは参考になるが決定的ではない。

1. 病歴と症状

結核は伝染性疾患であり、特に小児では、家族、その他の感染源との接触の有無を問診する。ツベルクリン反応歴、BCG接種歴、既往の胸膜炎、肺結核の有無およびその症状と治療歴、糖尿病、じん肺、腹部手術、副腎皮質ステロイド薬使用歴、透析療法の有無など結核を誘発しやすい諸条件を聞くことも大切である。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染者では結核の発病率が際だって高い。

肺結核患者には自覚症状の少ない例もあるが、わが国では新発見患者の80%以上が自覚症状で発見されている。咳、痰、胸痛、血痰、咯血、発熱、倦怠感などが肺結核の主な症状であり、咳、痰が2週間以上続く患者では結核も念頭において検査を行うべきである。

2. ツベルクリン反応

ツベルクリン反応陰性の場合には原則として結核菌感染を否定できる。わが国ではBCG接種が普

及しているため、ツベルクリン反応が陽性（10mm以上）でも必ずしも結核菌感染を意味しない。

結核菌感染者でも感染後4～8週間はツベルクリン反応は陰性である。その他、結核病巣が完全に治癒した場合、粟粒結核、重症結核で一般状態が極めて悪い場合には陰性のことがある。サルコイドーシス、悪性リンパ腫、過敏性肺炎、麻疹、猩紅熱などに罹患したとき、また副腎皮質ステロイド薬使用中などには陽性だった反応が一時的に陰性化あるいは減弱することがある。老人では一般に反応が弱い。

現在ツベルクリン反応検査に使用されているのは精製ツベルクリン（purified protein derivative, PPD）で、通常は「一般診断用」（0.05μg/0.1ml, 2.5 TU相当）を使用する。他に「確認診断用」（0.5μg/0.1ml）「強反応者用」（0.01μg/0.1ml）がある。凍結乾燥したPPDを所定の溶液で溶解した後0.1mlを前膊内側に皮内注射し、48時間後に判定する（スライド8：ツベルクリン反応検査の実施法）。

判定は発赤の長径を記載し、9mmまでを陰性（-）、10mm以上を陽性とし、硬結（硬）、二重発赤（二重）、水疱（水）、壊死（壊）などがあれば併記する。陽性の反応を分けて、発赤のみの反応は弱陽性（+）、硬結を伴う反応を中等度陽性（++）、二重発赤、水疱、壊死を伴う反応を強陽

表2 ツベルクリン反応の判定

判 定	略符号	反応の状態
陰 性	—	発赤 9mm 以下のもの
陽 性	弱 陽 性	発赤10mm 以上で硬結を触れず二重発赤のないもの
	中等度陽性	発赤10mm 以上で硬結を触れ、あるいは計測できるもの
	強 陽 性	発赤10mm 以上で硬結を触れるほか、二重発赤、水疱あるいは壊死などを伴うもの

性 (+++) とする (表2) (スライド9: ツベルクリン反応の判定)。PPD 液は稀薄な蛋白溶液であるため失活しやすく、一度溶解したら2~3時間以内に使用する。少人数を対象とするときには一人用の PPD 試薬を用いるのがよい。

3. 結核菌検査

喀痰、咽頭ぬぐい液、胃液、気管支肺胞洗浄液などの材料からの結核菌の検出は、結核の確定診断に役立つ。また菌量や菌の抗結核薬感受性を知ることでもきて、検出した症例の重症度、感染源としての意義、治療方針についての重要な情報を得ることができる。手技は厚生省監修の結核菌検査指針を参考にする。

一般に起床時から朝食までの間に痰をとるが、痰の少ない患者ではネブライザーで10%食塩水を約10分間位吸入させた後に痰をとる方法もよい。咽頭ぬぐい液は滅菌した綿棒で咽頭蓋部内面をぬぐって採取する。痰のとれない患者や集検時に便利である。胃液検査は早朝空腹時に消毒胃ソングで胃内容を取り (20~30ml の滅菌食塩水で洗うこともある)、直ちに遠心して培養する。小児を含めて喀痰のとれない患者に行う。菌検査当日の抗結核薬の服薬は中止する。

喀痰塗抹検査には通常 Ziehl-Neelsen 法を用い、判定は通常ガフキー号数で表す (スライド10: ガフキー号数)。喀痰 1 ml 中6000~7000個の菌があ

れば塗抹陽性となる。蛍光染色標本の蛍光顕微鏡下の観察で検出率は高くなる。塗抹検査は培養検査に比べると検出率は低いが、直ちに結果が得られるので時間をかけて綿密に鏡検する。排菌量の多い塗抹陽性患者は臨床上、公衆衛生上特に重要なので、培養のみ陽性の患者と区別して取り扱う。最近では検体から直接結核菌に特異的な核酸 (DNA あるいは RNA) を増幅する方法が開発され迅速診断に応用されている (スライド11: 結核菌の PCR, 註参照)。

培養検査は成績判明までに通常4~8週間かかるが、塗抹陰性の少数の菌でも検出でき、また菌の薬剤感受性を知ることができる。R型、灰白色ないし淡黄色のコロニー (スライド12: 小川培地の結核菌集落) を認め、ナイアシンテスト陽性であれば結核菌と同定する。最近増加傾向にある非結核性 (非定型) 抗酸菌との鑑別に注意する。近年、鑑別同定に核酸を用いたキットによる迅速法も行われている。

薬剤感受性検査では、対照に比して75%以上のコロニー数の発育があれば、その濃度に完全耐性、それ以下の発育であれば不完全耐性、発育がなければ感性とする。菌量が多すぎるとき、薬剤含有培地の保存が悪いときは、本来感性であるのに誤って耐性と判定されることがある。

少なくとも、表4に示した濃度の薬剤を含有する培地で完全耐性を示す結核菌を喀出してしている患者には、その薬剤による治療効果は期待できない。

結核菌検査は治療開始前に連続3回以上、治療開始後も毎月1回は行う。

4. X線診断

各種の非結核性肺疾患が肺結核と類似の異常影を示すので、胸部X線所見だけから結核と診断すると誤診の危険性がある。

慢性 (二次) 肺結核の病巣は、X線上、肺の後上部 (S¹, S², S⁶) に多く、しばしば主病巣の近くに散布巣 (娘病巣. satellite lesion) がみられる。ただし、近年臨床症状の強い下肺野結核を

[註]: スライドは結核菌群に特異的な DNA 部分 (insertion sequence, IS6110) を polymerase chain reaction (PCR) 法により増幅したものである。結核菌群にだけ増幅された DNA 断片 (317bp) を認める。

表3 結核病学会病型分類

病巣の性状	以上のほかに次の3種の病変があるときは特殊型として次の符号を用いて記載する
O型 病変が全く認められないもの	H 肺門リンパ節腫脹
I型 広汎空洞型 空洞面積の合計が1(後記)を超え、肺病変の拡がりの合計が一側肺に達するもの	Pl 滲出性胸膜炎
II型 非広汎空洞型 空洞を伴う病変があつて、上記I型に相当しないもの	Op 手術のあと
III型 不安定非空洞型 空洞は認められないが、不安定な肺病変があるもの	*病巣の拡がり
IV型 安定非空洞型 安定していると考えられる肺病変のみがあるもの	1 第2肋骨前線上縁を通る水平線以上の肺野の面積を超えない範囲
V型 治癒型 治癒所見のあるもの	2 1と3の間
	3 一側肺野面積を超えるもの
	*病側
	r 右側のみに病変のあるもの
	l 左側のみに病変のあるもの
	b 両側に病変のあるもの

はじめ、結核症の胸部X線像の変貌が指摘されている。陰影は多彩で、肺野陰影として浸潤、空洞、結節、散布、硬化、石灰化などの種々の病変や胸膜病変などもみられ、これらの病変はしばしば混在している。病変部が広範で瘢痕萎縮が強くなると、肺門陰影の挙上、縦隔の偏位などがみられる。

初期(一次)結核症は、いずれの肺野にも出現し、臨床症状の強い下肺野結核の型で発症するものがある。肺門・縦隔リンパ節の腫大や胸水を伴うことがあるのも特徴の一つである。

肺結核の胸部X線所見に病型分類には幾つかのものがあるが、結核病学会病型分類は臨床および疫学上広く用いられている(表3)(スライド13:結核病学会病型分類)、(スライド14:結核病学会病型分類I-II型)、(スライド15:結核病学会病型分類III-IV型)。

5. 内視鏡検査と生検

肺癌をはじめとする種々の肺疾患との鑑別、排菌のない肺結核の確診、気管・気管支結核の診断、外科治療適応の決定、術後の気管支瘻の診断などに気管支鏡検査は不可欠である。現在ではむしろ気管支鏡検査が安易に行われている傾向がある。環境汚染や術者被曝を避けるため、結核が疑われる病変を認める場合には、塗抹陰性であることを確かめて施行すべきである。

生検によって病変組織に壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫が証明され、結核菌が検出できれば結核の

診断は確実である。気管支肺胞洗浄液(BALF)や病巣擦過検体の塗抹、培養検査も広く施行されるようになってきているが、ことに、これらの検体を用いた核酸増幅法による診断は有用である。頸部リンパ節生検、胸膜生検は肺癌との鑑別に役立つ。経気管支肺生検、肝生検、骨髓生検は粟粒結核の診断に役立つ。生検材料の細菌学的検査は必ず行う。二次汚染を防ぐため内視鏡の滅菌は厳重に行うべきである。また水道水などからの非結核性抗酸菌の汚染による塗抹陽性にも注意する。また最近の診断、治療法の進歩の一つに胸腔鏡の応用がある。通常胸膜生検や経気管支生検で鑑別困難な場合に有用である。

6. 呼吸機能検査

肺結核の病変がある程度以上拡がった場合、胸水が貯留したり、胸膜肝臓が形成された場合は、呼吸機能障害が起こる。一度おかされた呼吸機能は不可逆的なことが多く、化学療法で細菌学的治癒が得られても呼吸機能障害を残す症例も少なくない。外科療法を行う場合には、術後の呼吸機能について十分配慮する必要がある。

7. 鑑別診断

肺結核と鑑別すべき疾患は極めて多いが、胸部X線上次のようなものがあげられる。

胸部X線上浸潤陰影を呈するものは、細菌性

肺炎, 異型肺炎, 気管支拡張症, 肺癌, 肺真菌症, サルコイドーシス, PIE症候群, 肺寄生虫症, 肺梗塞, Wegener肉芽腫症など。

結節性陰影を呈するものは, 肺癌, 肺の良性腫瘍, vanishing tumor, 肺寄生虫症, 肺真菌症, 肺分画症, 肺動静脈瘻, Wegener肉芽腫症, 横隔膜ヘルニアなど。

空洞性陰影を呈するものは, 肺化膿症, 肺癌, 肺寄生虫症, 肺真菌症, 肺分画症, Wegener肉芽腫症, 横隔膜ヘルニアなど。

散在性陰影を呈するものは, びまん性汎細気管支炎, 肺腫瘍(転移性を含む), じん肺, サルコイドーシス, 肺線維症, 過敏性肺炎, 肺好酸球性肉芽腫症, 肺胞蛋白症など。

Ⅲ. 結核の治療

結核の治療は, 化学療法を中心とする内科的療法が基本であり, 内科的療法では治療の目的を達成することが不可能な場合に外科療法を考慮する。

1. 化学療法

1) 化学療法の一般方針

今日の結核の化学療法は, 完全な抗菌治療である。したがって, その治療目的は結核病巣を病理学的に治癒に導くことではなく, 病巣内の結核菌をせん滅することにある。

感受性のある抗結核薬を2~4剤併用することを原則とする。このため, 結核菌が検出された場

合, そのつど耐性検査を行い, 有効な抗結核薬の選定に努める。

化学療法の実施に当たっては, 副作用の発現を十分考慮し不可逆的な障害を生ずることのないよう配慮する。結核以外の疾患の治療のために他の薬剤を使用している患者については特に注意を要する。

化学療法失敗の最大の原因は, 治療中断と不完全な治療である。受療中の患者に対しては, 規則的な服薬の励行について十分指導する。

2) 抗結核薬の種類および使用法

現在, わが国で使用することができる抗結核薬

表4 抗結核薬の種類と耐性基準

抗結核薬	略号	耐性基準 ($\mu\text{g/ml}$)	
		現在の濃度	検討中の案
イソニアジド	INH	1(0.1)	0.2
リファンピシン	RFP	50	40
ピラジナミド	PZA	—	—
ストレプトマイシン	S M	20	10
エタンプトール	E B	5(2.5)	2.5
カナマイシン	K M	100	20
カプレオマイシン	CPM	100	20
エンビオマイシン	EVM	100	20
エチオナミド	T H	25	20
サイクロセリン	C S	40	30
パラアミノサリチル酸	PAS	1	0.5
レボフロキサシン	LVFX	—	1

- 注1) 抗結核薬はおおむね効果と副作用からみた総合評価の順に並べてある。
 注2) 表示の濃度に耐性の場合には無効である。これらの基準については, WHOなどの基準とかけ離れている薬剤もあるので, 現在結核病学会専門委員会で検討中である。
 注3) INHとEBについては()内の濃度に耐性を示す場合でも治療効果が著しく低下すると考える研究者が多い。
 注4) 現在の基準濃度について意見を異にする専門家も多いため, 結核病学会薬剤耐性検査検討委員会で討議中である。

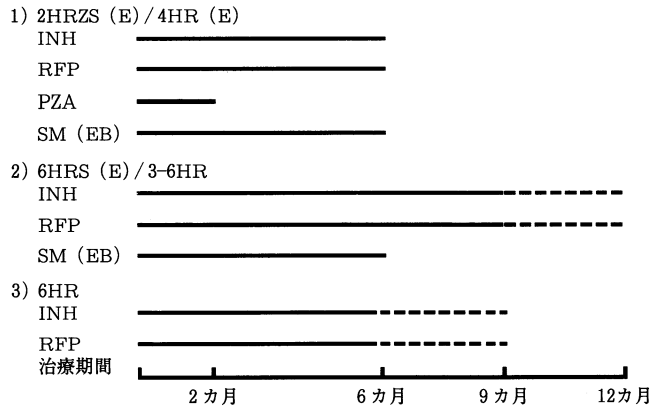


図2 標準的な初回化学療法

の種類、略号、標準投与量、投与方法および耐性基準は表4（スライド16：抗結核薬の種類と耐性基準）のとおりである。結核化学療法の中核となる薬剤はINHとRFPであり、表4には原則として使用するべき優先順位に従って抗結核薬が配列されている。

3) 肺結核症の化学療法の進め方

a) 初回治療

(1) 標準的な化学療法（図2）（スライド17：標準的な初回化学療法）

① 2HRZS（またはE）/4HR（またはE）

最初の2カ月間はINH、RFP、PZA、SMまたはEBで治療を開始し、その後の4カ月間はINH、RFPの2剤、またはEBを加えた3剤で治療する。

② 6HRS（またはE）/3～6HR

最初の6カ月間はINH、RFP、SMまたはEBの3剤併用で治療を開始し、その後の3～6カ月間はINH、RFPの2剤で治療する。

③ 6～9HR

6～9カ月間INH、RFPの2剤で治療する。

ただし喀痰塗抹抗酸菌陽性の場合には上記の①または②で行う。

なお、PZAは最初の2カ月使用することによって最大の効果が期待できる薬剤である。期間を延長して使用しても効果を増大させることはできないので、肝毒性のあるPZAの併用は、漫然と長期にわたって行うべきではない。（スライド18：症例1（初回治療例bⅡ2））、（スライド19：症例1、標準化学療法終了時（治療開始6カ月後））

(2) 耐性例への対応

INH、RFP、SM、EBの4剤のうち、いずれ

かに耐性の結核菌が証明された場合は、その抗結核薬を原則として表4（前掲）に掲げる順位に従って他の有効な感性剤に変更する。ただし、SM、KM、CPMおよびEVMの間の併用は禁忌である。この場合、PZAの副作用には特に注意する。この方式で治療した場合は、化学療法開始後6カ月で治療を終了しても、PZAを加えない場合の9カ月治療に匹敵する成績が得られている。

なお、胸部X線所見に異常を認めなくても、最近（おおむね1年以内）、結核初感染があったと考えられる例については、INHの単独治療（おおむね6カ月間）を行ってよいが、INH耐性の結核菌による感染が強く疑われる場合、またはINHによる著しい副作用が発現したときは、RFPの単独療法を行う（化学予防の項で後述）。

(3) 化学療法の効果判定

現在の強力な化学療法では有効な治療であれば胸部X線上の陰影は改善するが、その速度は通常菌陰性化の速度より遅れるので、化学療法の効果判定には結核菌培養成績の推移、特に治療開始2カ月目の培養陰性化率を重視する。RFPを含む初回治療では、主として治療開始から3カ月ころまでの間にX線陰影の拡大、胸水の貯留、縦隔リンパ節の腫脹などを認めることがある（初期悪化）が、分離された結核菌が感受性菌で患者が定期的に薬剤を服用している場合には、化学療法を変更する必要はない（スライド20：化学療法の効果判定）。

(4) 治療期間

初回治療では容易に排菌が陰性化した場合、治療開始から6～9カ月治療を継続すれば（PZA

表5 主要抗結核薬の使用法と主な副作用

薬剤名	標準的な使用法	主な副作用
INH	0.2~0.5 g/d	末梢神経炎 肝機能障害
RFP	0.45 g/d	インフルエンザ様症状 肝機能障害 胃腸障害 血小板減少症
S M	1g/d 2/w または3/w	平衡障害 聴力障害
E B	0.75~1.0 g/d	視力障害
T H	初回0.3g以降漸増 0.5~0.7 g/d	胃腸障害 肝機能障害
PZA	1.2g~1.5 g/d	肝機能障害 胃腸障害 関節痛

を加えた標準治療では6カ月), 治療を終了してよい。耐性または副作用からINHまたはRFPを使用できないときの治療期間の決定には菌陰性化期間を考慮して決める(スライド21:治療期間)。ちなみに, わが国における初回治療開始時点での耐性頻度はSMを除いては低く, かつ近年変化していない(スライド22:主要抗結核薬の初回治療開始時耐性頻度)。

症状が著しく重い場合, 治療開始から4カ月を経ても結核菌培養検査の成績が好転しない場合, 糖尿病, 塵肺症など結核の経過に悪影響を及ぼす疾患を合併する場合, または副腎皮質ステロイド薬もしくは免疫抑制薬を長期にわたり使用している場合などでは, 患者の病状および経過を考慮して適宜治療期間を延長する。

b) 再治療(スライド23:再治療の進め方)

再治療に対する標準化学療法は確立していないが再治療開始時の耐性の有無と程度が治療成績を決定するので, 原則として表4(前掲)に掲げる序列に従い, 未使用または使用期間の短い抗結核薬を4~5剤選んで併用療法を開始し, 感受性試験の結果が判明した時点で必要に応じ薬剤を変更する。原則的には以下のように行う。

再治療開始時には未使用薬(PZAが使用されていなかった場合にはPZAが第一に選択される)を追加して治療を行い, 薬剤感受性試験の結果が判明してから耐性薬剤を感受性薬剤へ変更する。未使用薬を1剤ずつ加えることは, 獲得耐性菌を

つくることになるので, 絶対に避けなければならない。

INHまたはRFPのいずれかが感受性で他の有効薬が2~3剤残されている場合には, 化学療法のみで排菌停止する可能性が高いが, INHとRFPの両剤耐性の場合には他の薬剤にも耐性を持っていることが多く, 喀痰塗抹陽性で胸部X線硬化壁空洞があるような例では化学療法のみで菌陰性化を得ることは困難である。これらの症例には未使用薬をすべて使用し(アミノグリコシド系薬剤の重複は禁忌), 感受性あるニューキノロン薬も併用して, 外科手術の適応を考慮しながら化学療法を進めなければならない。

菌陰性化しないため薬剤を変更する場合は, 全部の薬剤を同時に新しい薬剤の組合せに変更することが望ましい。

表4(前掲)に掲げる多くの抗結核薬に耐性を示す結核菌を持続的に喀出している患者については, INHの単独治療の適応も考慮する。

なお, 再治療においては, たとえ化学療法が有効であってもX線所見の改善は期待できないことが多いので, 治療効果の判定には初回治療以上に排菌の推移を重視する。また再発防止の観点から初回治療の場合に比べ相当長期の治療を必要とする(菌陰性化後2~3年)。(スライド24:症例2(再治療例rII2)), (スライド25:症例2, 再治療終了時(治療開始1年2カ月後))

c) 薬剤の副作用

抗結核薬の使用にあたっては, 副作用の発現に十分に注意する。特に重篤な肝機能障害, 腎機能障害などを合併している患者には慎重に対処しなければならない。

(1) 主要抗結核薬の副作用(表5)(スライド26:主要抗結核薬の使用法と主な副作用)

主要抗結核薬の副作用は以下のとおりである。INH:肝障害, 末梢神経障害, アレルギー反応(発熱, 発疹)がある。末梢神経障害の治療および予防にはビタミンB₆が有効である。

RFP:肝障害, 食欲不振・悪心などの胃腸障害, アレルギー反応(発熱・筋肉痛・関節痛などのインフルエンザ様症状, 稀に血小板減少, ショック症状)などがみられる。胃腸障害のある場合は朝食後に服用させる。肝障害の発現頻度はINHとの併用で約10%で, 多くは3カ月以内にGOT,

GPTの上昇がみられるが、薬剤の中止により1～2カ月で正常に復することが多い。GOT、GPT 100単位以下の場合には1～2週ごとに肝機能を検査しつつ治療を継続してよい。150単位以上の時はRFPまたはINHをいったん中止し、正常に復したら再投与を試み、GOT、GPT値が再び上昇したらRFPまたはINHの投与をあきらめる。アレルギー反応は、特に大量間欠投与時に多い。SM、KM、CPM、およびEVM：第8神経障害（耳鳴り、難聴、平衡覚障害）が主で、高齢者や腎機能障害を有する患者では特に注意する。適宜オージオメーターによる聴力検査を行う。腎障害、アレルギー反応（発熱、発疹）を起こすこともある。また腎機能障害のある例では薬剤の排出遅延が起こり得るので、SM、KM、CPM、EVMなどの使用は好ましくない。

EB：視神経障害（視力低下、視野の狭窄・欠損、色覚の異常など球後神経炎の症状）に注意し、毎月1回視力検査を行う。

TH：胃腸障害（悪心が強い）と肝障害がある。

PZA：肝障害、胃腸障害、高尿酸血症、関節痛がある。

PAS：胃腸障害（食欲不振が主）、アレルギー反応（発熱、発疹）がある。

CS：精神障害がある。

（2）抗結核薬と併用薬剤との相互作用

結核患者の高齢化が進んでいるので、日常的に他疾患を合併している症例にしばしば遭遇する。注意を要する代表的な抗結核薬との相互反応をあげる。①副腎皮質ステロイド薬、スルフォニル尿素薬、ワーファリン、テオフィリン：これらの薬はRFPによって代謝が亢進する。どのくらい増量すればよいのか個々の症例で異なるので、適正投与量を決定するために、これらの薬剤の血中濃度を測定する。②フェニトイン、カルバマゼピン：INHによって代謝阻害されるために血中濃度を測定し、中毒症状に注意する。

（3）減感作療法および薬剤の変更

アレルギー反応の場合にはまず薬剤を中止し、症状が改善してから原因と推定される薬剤を1剤ずつ極微量から開始し、漸増して常用量まで増量するいわゆる減感作療法を試みるべきである。INHの減感作は25mgから漸増する方法とさらに少量の10mgあるいは20mgから開始する方法もある。RFPの減感作療法については25mgから（50

mgからでもよいという意見もある）開始し、異常がなければ3日毎に倍量に増加させ常用量とする。重症の場合には耐性獲得を防ぐためにもKMやEBなどの比較的アレルギー反応の起こりにくい薬剤を使いながら減感作を行う。この方法で失敗しても、さらに微量から開始して成功する場合があるので試みるべきであろう。

薬剤の変更を考慮する際には、副作用の程度と結核の治療効果の両面から慎重に考慮する必要がある。INHとRFPの両剤が使用できないと短期化学療法は不可能なので、INHあるいはRFPを中止する場合には慎重にすべきである。しかしながらINHによる間質性肺炎が起こった場合やRFPによる血小板減少症、溶血性貧血、ショックなどがみられた場合には再投与は禁忌である。

2. 外科療法

化学療法の進歩により、肺結核の外科療法の適応例は非常に少なくなった。一方、多剤耐性例の治療法として、外科療法が見直されてきている。

外科療法の適応となるのは、次のうち心・肺機能など全身状態が手術に耐えられる症例である。（スライド27：肺結核外科療法の適応）。

①強力な化学療法にもかかわらず排菌が継続する多剤耐性結核で、排菌源となる病巣が比較的限局しているもの。

②慢性膿胸。原因として胸膜炎、人工気胸の後遺症の他、まれに空洞性病変の胸膜腔穿孔などがある。このうち特に、気管支胸腔瘻（bronchopleural fistula）を有する有膿性膿胸では絶対的適応となる。

③気管支結核による気管支狭窄。気管支結核は治療過程で瘢痕狭窄を示すことがあり、末梢肺に無気肺または肺炎を起こす場合には外科治療の適応となることもある。

④咯血。結核空洞からのものと、合併する気管支拡張症からの出血とがある。いずれも、化学療法の進歩により減少したが、大量かつ持続的な出血は外科治療の適応となる。

手術術式としては、多剤耐性肺結核や咯血のように主病巣が肺にある場合には、肺切除術が基本である。病巣の拡がりにより、肺葉切除術または肺全切除術（pneumonectomy）が行われる。まれに、胸郭成形術（スライド28：胸郭成形術）や空

洞を切開して内容を搔爬し肺縫縮する空洞形成術も選択される。慢性膿胸に対する術式は肺剥皮術が基本であるが、肺内病変の強いもの、特に気管支瘻を有するものでは胸膜肺全切除術が行われる。このほか、腔縮小術として胸郭成形術と筋肉充填術の組合せや、エア・プロンページ (air plombage) が行われる。特殊な方法としては開窓術、有茎性大網充填術がある。気管支狭窄に対しては、末梢肺の病変が軽ければ気管支形成術により肺の再膨張が得られる。

いずれの場合にも、外科療法の適応、術式の選択に際しては、術後の予測肺機能を十分に考慮しなければならない。

3. 入院の適応

入院の適応は症状の有無、感染性の有無、コンプライアンス (服薬遵守) の良否を考慮して決められるべきである。一般的には塗抹陽性の空洞例や粟粒結核、結核性髄膜炎、胸膜炎などは入院治療を行う。耐性菌による感染やコンプライアンスの不良な患者の場合、副作用が出現した場合は入院治療を行う。退院の時期は、薬剤感受性菌感染で副作用のない場合には2~3カ月、耐性菌感染の場合には菌陰性化の確定時とする。副作用がみられる場合には適切な処置を行って、退院後十分な化学療法ができることを確認してから決める。

通院治療では規則正しい服薬と毎月一回程度の

結核菌検査が実施されるよう常時患者を指導する。

4. 後遺症

肺結核治癒後に残される肺の主要な形態的变化は、菌陰性空洞、気管支拡張、胸膜の癒着や肥厚、および無気肺等である。これらはその拡がり、程度に応じて呼吸機能を障害し、アスペルギルス、非定型抗酸菌や一般細菌による二次感染の場ともなる。早期診断と強力な治療によって、このような後遺症を残さぬように努める。

病変の範囲が広く、罹病期間が長いと拘束性換気障害に種々の程度の閉塞性換気障害が加わって混合性換気障害を来すことが多い。呼吸機能障害のある患者には呼吸機能についてのリハビリテーションを行い、残された呼吸機能を十分活用する方法を練習させるとともに、息切れしない範囲での生活指導を行う。在宅酸素療法の適応基準に合致する呼吸不全の症例には在宅酸素療法を実施する。

5. 結核死亡の現状

肺結核症の死因については大規模なコホート調査は行われていないが、国立療養所結核死亡調査によると、呼吸不全で死亡する例が最も多く、1989年には44.5%であり、この比率は経年的に減少傾向にある。また全身衰弱 (25.2%) と急速進展例 (14.2%) が増加傾向にある (スライド29: 肺結核死亡原因の推移)。

IV. 全身の結核

結核症は、肺内に病巣を形成する肺結核だけではない。肺内病巣から結核菌が管内性、血行性、リンパ行性に播種して、全身に結核病巣を形成する。肺結核以外の結核症を肺外結核とも呼んでいる。肺門リンパ節結核、頸部リンパ節結核、胸膜炎・膿胸、気管・気管支結核、粟粒結核、結核性髄膜炎、脳結核、骨・関節結核、腎・膀胱 (尿路) 結核、性器結核、腸結核などが主なものである (スライド30: 全身の結核)。

1. 肺門リンパ節結核

初期変化群のうち肺門リンパ節が拇指頭大くら

いまでに腫大、乾酪化し、リンパの流れにそって縦隔のリンパ節が次々と罹患し、リンパ節周囲炎のために相互に癒着する。乾酪壊死をおこしたリンパ節が気管・気管支に破れて肺に新しい病変を起こすことがある。X線検査に加え、気管支鏡下生検、経鼻鏡下生検などでも診断される。大多数は乳幼児期から思春期に発生するが、最近では青年に起こることもあり、サルコイドーシス、悪性リンパ腫、リンパ性白血病、肺癌のリンパ節転移などとの鑑別が重要である。HIV感染合併肺結核は高率に肺門リンパ節腫大を伴い、HIV感染を疑う一つのポイントにもなっている。

2. 頸部リンパ節結核

初感染後、肺門リンパ節、縦隔リンパ節からリンパ行性、血行性に、あるいは扁桃などから侵入した結核菌がリンパ行性に播種して発生する。

初期には1個または数個の頸部リンパ節が孤立性に腫脹するが（初期腫脹型）、リンパ節周囲炎が起こると、周囲との癒着のため可動性が乏しくなり、腺塊を形成し、自発痛、圧痛を伴うようになる（浸潤型）。これらの腺塊はやがて弾力性を失い硬くなるが（硬化型）、リンパ節の中心壊死が起こり膿瘍化し、ときに強い疼痛を来し、浅在型の場合は発赤を示す（膿瘍型）こともあり、膿瘍が自潰したり、小切開の後に潰瘍を作ったり、瘻孔を形成したりする（潰瘍瘻孔型）こともある。胸部X線で結核病巣がみられない症例も存在するので注意が必要である。

診断は多くはリンパ節生検による。治療は化学療法が主体であるが、膿瘍型、潰瘍瘻孔型では外科療法と化学療法との併用が必要となる。

3. 胸膜炎

結核性胸膜炎には特発性（原発性）胸膜炎と続発性（随伴性）胸膜炎がある。

特発性胸膜炎はツベルクリン反応陽転後もなく発症する。初感染原発巣から直接またはリンパ行性に波及して起こる。若年者で突然、発熱と胸痛を伴って胸水の貯留をみる場合はほとんどがこの型である。胸痛は胸水の貯留とともに軽減する。

続発性胸膜炎は慢性肺結核病巣から炎症が波及して起こるもので、X線で肺野に結核性陰影が認められる。稀に全身の血行性播種による胸膜炎が起こることがあり、この場合は両側性のことが多い。

胸膜炎の診断はまずX線所見によるが、患側を下にした側臥位像では、少量の胸水でも明瞭に描出される。最近ではCTや超音波による診断も行われる。胸腔穿刺によって液体を証明すれば胸水貯留は確実である。

結核性胸水は通常黄色調の滲出液で、細胞成分は通常リンパ球を主とする。赤沈は著しく促進し、活動度の指標となる。胸水中の糖量の低下、ADA (adenosine deaminase) の増加を示すことが多い。胸水からの結核菌の証明は核酸増幅法

を用いても低率で、むしろ胸膜生検や生検組織の培養が、胸水中の細胞診とともに有力な鑑別診断となる。

治療は肺結核と同様である。多くは1～3カ月で胸水は消失するが、胸膜癒着や胸膜肥厚、限局性の胸水貯留が残って呼吸機能の障害を起し、稀に膿胸に移行することがある。胸水が大量に貯留したり、吸収が遅延する患者には排液を行う。全身症状が強いときや胸膜癒着を防ぐ意味で、副腎皮質ステロイド薬を併用することがある。

4. 結核性膿胸

肺結核の経過中に胸腔内あるいは肺手術後の胸膜腔内に貯留した液が、肉眼的に膿性あるいは膿様性となったものである。肺手術後、胸膜炎後、人工気胸後などに発生することが多い。

無症状で胸膜肥厚様の陰影を示すにすぎないこともあるが（潜在性膿胸）、気管支瘻や肺瘻が生じると急に発熱、咳、痰の増加がみられ、X線像では液面像が出現する。このような肺穿孔までの期間は、時に数十年に及ぶこともある。稀に胸壁に瘻孔を作る。また持続する膿胸に悪性リンパ腫の発生が見られることが報告されている。

治療は化学療法だけでは困難で、外科的治療を必要とする例が多い。穿刺、排膿管または胸壁の一部開放による排膿、剥皮術、胸膜肺切除術あるいは膿胸腔縮小術を順次または同時に行って、膿胸腔を閉鎖する（スライド31：結核性膿胸）。

5. 気管・気管支結核

肺病巣から喀出された菌が、気管・気管支粘膜上皮から直接気管支壁に侵入し、潰瘍や肉芽を形成するもので、気管支の狭窄、末梢気管支の拡張を起すことがある。また、傍気管リンパ節の結核性病変が気管支に波及、穿孔することがある。頑固な咳、痰、血痰、喘鳴、時に呼吸困難があり、病変が声門部や咽頭に及べば、嘔声や嚥下痛も起こる。

胸部X線写真では肺野に活動性病変がみられることが多いが、陳旧性病巣のみの場合やまったく正常のこともあるので注意が必要である。狭窄が進行すれば無気肺を生ずる。

診断は気管支鏡下で病変を確認し、同部より結核菌を証明することによる（スライド32：気管支結

核)。

6. 粟粒結核

粟粒結核とは通常初感染に引き続いておこることが多いが、一般に多量の結核菌が血流内に入ることによっておこる重篤な疾患で、血行性播種性結核症であり、少なくとも2つ以上の臓器に粟粒大あるいはこれに近い大きさの結節性散布巣を有するものと定義されている。主に小児や若年者にみられるが、近年では初感染から長期間を経過して発病する症例が増加し、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の投与、あるいは透析療法、肝、血液疾患、糖尿病合併などによって免疫能が低下している場合に認められる。特に最近では AIDS (後天性免疫不全症候群 acquired immunodeficiency syndrome) にみられる合併症としても注目されている。

発熱は高率にみられ、全身倦怠、衰弱、食欲不振も多い。その他、咳嗽、胸痛、息切れ、頭痛、腹痛などがみられる。胸部 X 線検査では全肺野均等に粟粒状陰影 (直径 1 mm 前後) が認められ (スライド 33: 粟粒結核)、胸部 CT 像が診断に有用である (スライド 34: 粟粒結核 (CT 像))。高熱にもかかわらず 2~4 週まで異常所見のみられない例もある。また、ツベルクリン反応の陰性例も多く、喀痰中結核菌塗抹陽性率も低いので診断困難なことが多い。経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy, TBLB) は、胸部 X 線で小粒状陰影を呈する他疾患との鑑別診断上有用であり、喀痰の結核菌塗抹陰性例が TBLB 後の検査で陽性になる例もある。眼底検査、肝・腎・骨髄生検も診断に役立つ。本症の約 30% は髄膜炎を合併する。

治療は強力な化学療法を行う。全身症状が強いときは副腎皮質ステロイド薬を使用することがある。

7. 結核性髄膜炎

結核菌の髄膜への血行性播種、あるいは脳底部に主として生じる孤立性の肉芽腫性結核結節から二次的に髄膜への進展によっておこる。したがって、病変は脳底部の髄膜に著明にみられる。最近では、脳腫瘍との鑑別が必要な孤立性の結核結節のみで発見される脳結核も散見される。

髄膜炎の多くは乳幼児で、初感染に引き続いて

起こることが多いが、最近では compromised host の成人例も増加している。頭痛、発熱、嘔気、嘔吐、倦怠などがみられ、光や音に敏感になる。項部強直、対光反射遅延、動眼神経麻痺、意識障害などがみられる。髄液は水様透明、ときにやや混濁し、髄液圧は上昇する。蛋白質の増加、糖・クロールの減少がみられ、リンパ球を主とする細胞数の増加が認められる。グロブリン反応やトリプトファン反応が陽性となる。ADA (Adenosine deaminase) は有意に増加する。

診断は髄液中結核菌の証明によるが、陽性の頻度は高いとはいえず、結核菌陰性の場合には ADA の測定や核酸増幅法が有用である。CT 画像上は脳室拡大像、梗塞像、脳底部異常造影効果が結核性髄膜炎の三大所見といわれるが、脳底部異常造影効果が最も有用であるとされる。

治療は粟粒結核に準ずるが副腎皮質ステロイド薬を併用することが多く、髄腔ブロック形成阻止に役立つ。早期治療で死亡率は低下したが、治療が遅れると予後は不良である。水頭症や脳神経症状を残し、小児ではしばしば重症心身障害の原因となる。

8. 骨・関節結核

結核菌の血行性播種によるものがほとんどで、結核菌は一般に骨端部骨髄に定着し、結核性肉芽を作る。骨は打ち抜き状に吸収されカリエスとなり、肉芽の崩壊によって骨膿瘍となる。この膿汁が骨外にでると冷膿瘍ができる。脊椎や股関節、膝関節が侵されやすい (スライド 35: 脊椎カリエス (胸椎))。

脊椎では胸椎下部から腰椎に最も多く、病変は早期に椎間板に進展するので、X 線像で椎間腔の狭小化がみられる。また、骨には萎縮、破壊が起こり椎体の圧潰がみられる (亀背の原因)。初発症状は背痛や腰痛で、運動障害、特に前屈障害、叩打痛などが認められる。

関節結核は股関節、膝関節に多く、骨端部から関節に波及する骨型と、血行性に滑膜に結節を作って進展する滑膜型がある。関節裂隙の狭小化、骨萎縮、破壊、滑膜の肥厚、瘻孔形成などがみられる。関節の腫脹、疼痛で始まり、関節の機能障害を来すことが多い。

診断は X 線検査、CT スキャン、骨シンチグラ

フィー、骨生検、冷膿瘍中の結核菌検出などによる。癌の骨転移、関節リウマチなどの鑑別が必要である。治療は抗結核薬による化学療法とともに手術療法により病巣郭清・固定術を行う。局所の安静および外科療法後の固定のため装具療法を行うことがある。

9. 骨・膀胱（尿路）結核

結核菌の血行性播種により、腎皮質から髄質に病変を形成する。乾酪空洞性の病変を作りやすく、尿路に破れて下行性（管内性）に尿管、膀胱に拡がる。

尿路粘膜の結核結節、潰瘍は癥痕化し、尿管狭窄や萎縮膀胱の原因となる。排尿痛、頻尿が主症状で、血尿（顕微鏡的血尿）、無菌性膿尿をみることがある。

診断には尿中結核菌の検出が重要であるが、腎盂撮影（腎杯の虫食像、破壊像、変形像、空洞）、膀胱鏡検査（結節、潰瘍、癥痕）、CT撮影などが役立つ（スライド36：左腎結核）。

治療は化学療法のほか、腎結核によって腎機能が完全に失われ、かつ、出血、腎性高血圧を伴う場合には、外科療法として腎摘除術を行う。尿管の狭窄または閉塞によって、乏尿、無尿または尿閉を起こした場合は、必要に応じて尿管拡張術、尿管再吻合術などを行う。

10. 性器結核

男性性器への血行性播種は通常副睾丸に起こる。病変は連続的に精巣を侵し、管内性転移によって、精管、精囊、前立腺へと進展し、硬い凹凸のある腫瘤を生ずる。

女性性器の血行性播種は卵管に起こることが最も多いが、卵管結核の多くは結核性腹膜炎から管

内に播種して生じたものである。さらに、卵管からの管内性播種によって子宮に結核性内膜炎を起こすこともある。性器結核は不妊の原因となる。治療は抗結核薬による化学療法を行う。

11. 腸結核

大部分は結核菌を含む喀痰の嚥下によって管内性播種によって発生する。したがって、肺に活動性結核を認めることが多いが、認めないことも稀ではない。好発部位は回盲部で、空腸下部、回腸などがこれに次ぐ。病変はリンパ濾胞から始まり、潰瘍を形成する。潰瘍の治癒に伴って狭窄を生ずることもある。

腹痛（右下腹部痛）、下痢、腹部膨満、発熱などがみられる。

診断は便の結核菌検査、X線並びに内視鏡検査（潰瘍形成、狭窄など）によるが、開腹によって初めて診断されることもある。治療は抗結核薬による化学療法を行う。狭窄症状が高度の場合は外科療法を併用する。

12. その他の肺外結核

結核性腹膜炎は血行性播種で起こるが、腸結核や腸間膜リンパ節結核から連続的に限局性の変化を起こすこともある。

結核性心膜炎も血行性播種によって、あるいは肺病変から連続性に発生する。胸、心、腹膜炎が相次いで発生する多漿膜炎は血行性播種によって起こる。しばしば肝・脾にも血行性結核結節を認めるが、臨床的意義は少ない。

その他、中耳（耳管より管内性に、稀に血行性に）、副腎、皮膚、眼、乳腺などにも結核性病変がみられることがあるが、稀である。

V. HIV関連結核

1. 合併頻度

1995年の時点で、世界に1500万人（西暦2000年までに2600万人と推定、WHO）のHIV感染者が

あり、このうちの1/3が結核に感染していると推定されている。これらのうち70%がサハラ砂漠以南のアフリカ、20%がアジア、8%がラテンアメリカとカリブに居住している。サハラ砂漠以南のアフリカでは、15歳以上の国民に占めるHIV陽

性率が20%と報告される国もある。このような国では、結核既感染者が発病する最大の危険因子はHIV感染である。結核が発症する危険性は、結核とHIV双方に感染している者では、結核既感染のみの者と比較して約10倍である。HIV感染者からの結核の年間発病率は5~8%であり、生涯発病率は50%を超えるとされる。(スライド37: HIV感染と結核)

2. 発 症

結核菌はそれ自体の毒力が強い免疫能が比較的保たれている時期でも発症する(スライド38: CD4陽性リンパ球とエイズ関連疾患)。サハラ砂漠以南のアフリカ、東南アジアなど多くの国では、結核はいまだ青壮年の疾患であり、また、HIV感染も性行為や麻薬の回し打ちなどによって感染する青壮年期の疾患である。そのため、この年齢層ではHIVと結核の重感染が多い。わが国ではAIDSの好発年齢である青壮年での結核既感染率が比較的低位で、このため現在のところ両者の合併例は比較的少ない。免疫不全が進行した時期に発症した場合には、複数の臓器に血行性に播種しやすく、肺外結核がおこりやすい。胸部X線像では空洞を認めることは稀とされ、排菌はあるものの正常に近い所見であったり、リンパ節腫大を主な所見とするなど、非典型例が多いため診断の遅れの一因となる。

AIDSでは、常に抗酸菌と他の感染症の複合感染を考慮する必要があるが、結核菌と非結核性抗酸菌の重感染は少ない。(スライド39: 病期(HIV感染)による肺結核の病像)

3. 治 療

結核を発症したHIV感染者の化療開始1年後の死亡率は20%程度であり、HIV未感染者と比較して高い。通常RFP、PZAを含む化学療法は有用であり、RFPが結核以外にも比較的広域の抗菌活性を有することも考慮して用いられる。菌陰性化率は、HIV陽性者と陰性者の間で有意差は認められていない。患者に使用した注射器の針刺事故による医療スタッフへの感染回避や、痩せたHIV感染者では筋肉注射による疼痛が強いことなどから、SM等の注射薬よりEBの使用が勧

められる。PZAを含む化学療法の場合、方式と期間はHIV陰性の通常の結核症に準じる。勧告(CDC)では、感受性菌の場合は継続相は7カ月ないし培養陰性化後12カ月が標準である。INH耐性の場合には、EB+RFPで18カ月ないし培養陰性化後12カ月とする。RFP耐性の場合には、INH+EB+PZAで18~24カ月ないし培養陰性化後12カ月とする。

4. 副 作 用

HIV感染者では薬剤の副作用の頻度が高いことが知られており、その程度は免疫不全の進行に伴って増加する。これらの副作用は、服薬開始後2カ月以内に出現することが多い。頻度が高いものに発熱を伴う皮疹があり、thioacetazoneが最も頻度が高く、ときにSM、RFPが関与する。この際の重篤な皮膚病変は、ときに致死性である。HIV感染者では、たとえ副作用が薬剤の過敏反応に由来すると考えられても、減感作による再使用によって重篤な副作用が出現する可能性があるため、減感作療法は行わない。またHIV感染者ではINHによる末梢神経炎の出現が多いとされピリドキシンの予防内服が勧められる。なお副作用ではないが、RFPは避妊薬の効果を減弱すること、INHとRFPが抗真菌薬のFLCZ、KCZの血中濃度を低下させること、KCZがRFPの吸収を抑制することが知られており、注意が必要である。

5. 多剤耐性結核

米国の複数の施設でAIDS患者への多剤耐性結核菌感染事例が報告された。この検討によると、①死亡までの期間が短く中央値は4~16週、②結核死の例が多い、③感染から発病までの期間が短いことが判明しており、早期診断の必要性和耐性検査の迅速化が強調されている。結核未感染HIV感染者を結核の感染から防ぐ対策が重要であり、このためには感染源の隔離、室内陰圧化など空調設備の個別化、医療スタッフへの感染による二次感染の防止対策を確立する必要がある。またHIV感染と薬剤耐性の間には相関があるとされ、HIV感染者の結核管理には配慮が必要である。

6. 予防投薬

結核の発病はHIV感染症の進展を促進するという考えがあり、予防的治療が検討されてきた。前段階として、活動性結核がないことを確かめなくてはならない。特に肺外結核の有無について十分な検討が必要である。投与する薬剤は、INH

であり、5mg/kgを6～12カ月投与する(WHO)。今のところ、INHにかわる薬剤として推奨できるものは確立されていないが、感染源がINH耐性でRFP感性的の場合、RFPは十分検討に値する。確実に服用させるための教育を含め十分なカウンセリングが必要であり、服薬中は結核の発病と副作用の発現を監視する。

VI. 結核の管理

1. 結核蔓延状況の推移

わが国の結核は産業革命に伴って蔓延し、1918年には結核死亡率は人口10万対257.1と最高値を示したが、第二次世界大戦後は急速かつ順調に減少を続け、1995年には2.6となった(スライド40: 結核死亡率の年次推移—各国比較)。年間新登録患者も1951年の59万人から1995年の約4万3000人へと減少した。

未感染者が1年間に結核感染を受ける確率を結核感染危険率といい、結核蔓延状態の推定に最も有用な疫学指標とされている。わが国の感染危険率は戦前には2～6%と極めて高かったが、戦後は年間約11%の割合で減少し、1990年代には0.05%程度に下がったと推定されている。このような感染に曝露されて結核の感染をすでに受けている者の割合を年齢別にみると、1995年で5歳で0.3%、10歳で0.6%、15歳で1%、20歳になっても2%と推定される。若年者の大部分は未感染である(スライド41: 年次別年齢別推定結核既感染率(%))。

しかし、わが国の結核蔓延状況は15～20年前のオランダと同程度で、先進国の中では結核死亡率、罹患率ともにずば抜けて高い(スライド42: 主要先進国および東欧諸国の結核罹患率(1994))。国内でも地域格差がみられ、西日本は東日本に比して罹患率は約1.4倍の高さであり、また都道府県別にみた罹患率の最高、最低の比は4倍近くになる(スライド43: 都道府県別にみた全結核罹患率(1995))。さらに結核患者の発生は特定の階層・集団に集中化する傾向が進んでいる。このようにして結核患者は中・高年齢層、社会経済的に恵まれない人々、いわゆる免疫抑制状態にある人々などに目立つよ

うになった。その上、1980年前後以来、結核罹患率の減少傾向は鈍化しており(スライド44: 特定年齢の結核罹患率の推移)、このままでいくと、2001年になっても年間新発生患者数は3万人を割ることはないだろうと推定されている。

一方、アフリカはじめ途上国で、また欧米でもHIV流行に結核が結びついて結核の増加が問題となっている。幸い日本ではこのような傾向はあまり目立たないが、今後は十分注意深く見守っていく必要がある。

2. 結核対策

1) BCG接種

結核発病の予防対策にはBCG接種と化学予防の2つがある。BCG接種は未感染者にワクチンを接種して免疫を付与し、化学予防は既感染で発病の危険が高い者に抗結核薬を投与し、発病を防ごうとするものである。

わが国ではBCG接種は管針法による経皮接種が行われている(スライド45: BCG)。初回接種では接種後10日頃から針痕部に発赤が生じ、やがて小さい膿疱となる。この変化は接種後約1カ月頃に最も強く、またこの時期にツベルクリン過敏性が成立する。局所は接種後3～5カ月頃までには、針痕に一致した癬痕を残して治癒する。接種1年後まではツ反応径は発赤平均14～18mmを示すが、その後は徐々に減弱する。ツベルクリン反応が減弱したときに、再度ツベルクリンを注射すると、これが「ブースター効果」をもたらし、ツ反応はもとの大きさを回復する。正しい技術でBCGを1回接種すれば、その効果は少なくとも10年間は持続し、発病率は非接種者のおよそ1/2ないし

表6 化学予防[㊦]の適用基準

		BCG 未接種	BCG 既接種
塗抹陽性患者との接触状況	あり	ツ反発赤10mm 以上	ツ反発赤30mm 以上 かつ最近の結核感染が強く疑われる場合
	なし	ツ反発赤30mm 以上 (再検査では20mm 以上)	ツ反発赤40mm 以上

既往に化学療法がなく、X線学会分類Ⅳ型ある者、あるいはⅤ型ある者の一部
上を29歳までについて適用とする。ただし、高校生年齢以上では集団感染が疑われる場合を原則とする。

平成元年3月厚生省保健医療局結核・感染症対策室長通知
「結核予防法による[㊦]実施について」

1/5になる。現在わが国では4歳に達するまでのできるだけ早い時期に初回接種を行い、小学1年生および中学1年生に再接種を行う。いずれの時期にもツ反陰性の者を接種の対象とする。

2) 化学予防と[㊦]

結核既感染で発病の危険が高い者の発病を予防する唯一の方法は化学予防である。化学予防ではINH 7～8mg/kgを6カ月投与する。INH耐性菌感染例などにはRFPを投与する。化学予防によって発病率は1/2ないし1/5に低下する。

「発病の危険が高い者」とは、最近結核の感染を受けたと考えられる者、とくに塗抹陽性患者から感染を受けた者、不活動性または治癒所見をもち化学療法歴のない者、とくにこれらの者が副腎皮質ステロイド薬投与や透析療法を受ける場合などである。29歳以下の高危険群に対する化学予防は「初感染」の診断名(㊦で表す)のもとに結核予防法による公費負担の対象とされる。

乳幼児ではBCG接種歴も結核感染曝露もないのに、ツベルクリン反応が10mm以上の反応を示すことが少なくない(false positive)。このため、BCG接種歴なしに発赤10mm以上の反応を示した者は、2カ月以内に再びツベルクリン反応検査による確認を行うなどして、不必要に化学予防を行わないようにすることが望まれる。

日本ではBCG接種が広範に行われているため、ツベルクリン反応検査によって結核感染の有無を判断するのが困難である。塗抹陽性患者との接触歴とBCG接種歴との関連から表のような目安を参考に[㊦]対象を決定する(表6)(スライド46:化学予防[㊦]の適用基準)。ここで「最近の感染が疑われる者」という条件は、BCG接種が確実に行わ

れているような集団に属する者の場合には、ツベルクリン反応がこの基準を満たしていても機械的に[㊦]としないこともあり得ることを意味する。

3) 患者発見

結核患者の早期の発見のためにわが国では集団検診が広く行われてきたが、有症状者の自発的医療機関受診時に結核と診断される受動的患者発見が、最近は特に重視されてきている。症状出現から受診までの期間を「受診の遅れ」(patient's delay)、受診から診断までの期間を「診断の遅れ」(doctor's delay)とそれぞれ称するが、これらの期間をできる限り短くし、患者が結核菌を周囲にまき散らす期間を短くすることが重要である。

4) 接触者検診

結核患者の周囲の者は結核感染を受ける危険が高いが、感染危険率の低下に伴い、最近では家族内感染などの患者接触者の感染が特に目立つようになった。とりわけ塗抹陽性患者の周囲の者の感染の危険率が高い。またとくに患者が若年者の場合には、その患者に対して感染源となった者が周囲にいることも考えられる。そこで結核患者の発生に際しては保健所は患者の家族を中心に、濃厚な接触関係のあった人に対して接触者検診(家族検診、より広く定期外検診とも呼ぶ)を行い、未発見感染源の追究や被感染者・続発例の発見を試みる。接触者検診では問診、胸部X線検査の他、若年者には必要に応じてツベルクリン反応検査も行う。また検診は初発症例の発見直後1回のみでなく、感染のリスクに応じて6カ月後、1年後等追跡することが重要である。

結核の感染を受けてもツベルクリン反応が陽転するまでに4～8週要するので、感染の有無の診

断にはこの期間を考慮してツベルクリン反応検査を行う必要がある。接触者検診で感染が明らかになった者には化学予防を行う。

なお、医療従事者は職業上感染に曝露されやすい。就業時のツベルクリン反応検査と陰性者に対するBCG接種、陰性者では感染源に濃厚に曝露したときのツベルクリン反応検査、胸部X線検査による追跡と必要に応じた化学予防、平常時の定期検診などは、自らと患者を結核の院内感染から守るために肝要である。

5) 結核集団感染

同一の感染源が、2家族以上にまたがり、多数に（日本では便宜的に20人以上とする場合が多い。ここで続発患者1人は被感染者6人相当とみなす）感染させた場合を結核集団感染という。わが国では1995年までに130件の事例が報告されており（スライド47：わが国の結核集団感染）、結核感染危険率が0.1%を下回った1980年以降、報告が増えていることが注目される。オランダなど結核先進国でいまでも集団感染が注目されていることから考えると、わが国でも当分は発生すると考えられる。

結核集団感染は主として塗抹陽性患者が、激しい咳が続くのに社会的活動を続けた場合に起こることが多い。実際には学校・塾など若年者の集団生活の場で結核患者が発生した場合、職場などであいついで2人以上の患者が発生した場合、まれな種類（中耳結核など）の結核が発生した場合には保健所は集団感染を想定した定期外検診の実施を検討する必要がある。

6) 患者管理

結核患者が発生した場合、①患者の規則的な治療を確保し、②治療終了後は一定期間再発をチェックし、③患者家族や他の患者接触者の検診を行って周囲の者の安全をはかるなど、患者や周囲の人々への支援を行い、同時に結核の伝染が拡がることを防止する対応が必要である。このような一連の活動は患者管理とよばれ、保健所が中心的な役割を担っている。とくに規則的な治療継続や脱落者の治療復帰のための指導、環境の調整は今後ますます重要な保健所業務となりつつある。

臨床医の側でも、結核と診断したときには患者に対して病状・治療計画などを説明して、確実に服薬を続けるよう指導し、必要があれば保健所と協力してこれを行うことが大切である。また主治

医は保健所に患者の病状に関する情報を提供することも求められる（「定期病状報告」という）。

保健所では治療が必要な患者が治療を放置した場合や、また登録者が治療終了後再発のおそれのある場合には臨時の検診（管理検診）を行って必要な指示や指導を行う。

3. 結核予防法

わが国の結核対策は、1951年に大改正された結核予防法に基づいて行われている（スライド48：結核予防法）。この法律によって、予防接種、健康診断、患者管理と治療の制度が体系づけられている。

同法第22条では「医師は、診察の結果受診者が結核患者であると診断したときは、2日以内に、その患者について省令で定める事項（患者の住所、氏名、生年月日、性別、職業、病名、診断の年月日）をもよりの保健所長に届け出なければならない」とし、第63条では届け出を怠った医師に対する罰則を定めて、届け出を義務づけている。この第22条による結核患者の届け出は国の結核対策の基本となる重要なものである。

また同法第29条には「結核を伝染させるおそれのある場合には、患者を結核療養所または病院に入院させることができる」とし（入所命令）、喀痰検査で塗抹陽性の肺結核患者を中心として感染源となるおそれの大きい患者（他に、その他の菌陽性患者、有空洞例、病巣の広がり2以上の肺結核患者も対象となりうる）の入院治療を促進するとともに、その医療費は第35条によって健康保険の自己負担分を公費で負担することになっている。また上記以外の入院患者および外来で治療する患者の結核医療費も同法第34条により、自己負担分の半額を公費で負担することとなっている。これらの医療費公費負担を受けるためには、医療機関は保健所に申請書を提出し、診査によってその治療内容が適正であることの認定を受ける必要がある（スライド49：結核対策における保健所の役割）。

4. 結核サーベイランス

疾病サーベイランス（流行監視）とは、疾病の流行状態や対策の実施状況に関する情報を継続的に集め、分析し、結果を現場に還元する一連の活動を意味する。わが国では1987年から全国の保健

所にコンピューターを設置し、これに結核登録者に関する情報を常時入力し、これを都道府県、さらに国のコンピューターシステムに結合している。このようにして毎月、毎年の全国、都道府県および保健所レベルの結核登録者の状況が把握できる

ようになっている。これによって結核患者の発生状況、その関連要因、結核管理の状況が正確・精密に知られるようになり、対策の評価・立案に重要な資料を提供している。

付. 非結核性抗酸菌症

1. 非結核性抗酸菌とは

非結核性抗酸菌とは、結核菌群以外の培養可能な抗酸菌(表1参照、前掲)を一括した呼称であり、それによる感染症は非結核性抗酸菌症とよばれている。従来は、非定型抗酸菌、非定型抗酸菌症と称されていたものである。菌種が同定できた時点でその菌種名を附した感染症とよぶ(*M. avium*と*M. intracellulare*は性状が類似しており、これらを一括して*M. avium*-*M. intracellulare* complexあるいは*M. avium* complexとよぶことが多い)。これらの菌は塵埃、土壌、水などの自然界に由来すると考えられており、ヒトからヒトへの感染は無視しうるとされている。

2. わが国における非結核性抗酸菌症の現況

わが国における非結核性抗酸菌症の年間発生率は1994年には人口10万対4.06に増加し、肺抗酸菌症中の非結核性抗酸菌症の率は約14%に上昇して

いる。現在、菌種別で最も多いものは、*M. avium* complex 感染症で、非結核性抗酸菌症全体のほぼ70%を占めているが、最近*M. kansasii* 感染症の発生率が増加して非結核性抗酸菌症全体の20%を超え、発生も全国に及んでいる。また、*M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*などの感染症も増加し、非結核性抗酸菌症の多様化がみられるようになった(スライド50:わが国における非結核性抗酸菌症の現況)。

3. 非結核性抗酸菌の分離・同定

臨床材料からの非結核性抗酸菌の分離は、結核菌の分離培養に準じて小川培地を用いて行われるが、多くの非結核性抗酸菌は結核菌に比してアルカリに弱いので、水酸化ナトリウムによる前処置の時間が長くないように注意する。

皮膚感染を疑う場合は、37℃の培養に加え、28℃の培養も行う。

Ziehl-Neelsen 染色で抗酸菌であることを確認した後、ナイアシンテストやパラニトロ安息香酸

表7 非結核性抗酸菌症の診断基準

—国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班—

- 1) X線像で、新たに空洞を含む病巣または乾酪性病変と思われる病巣が出現した場合
 - (a) 1カ月以内に、3日間の喀痰培養検査を行って、同一菌種の病原性抗酸菌を2回以上証明する。または、
 - (b) 毎月1回の培養検査で、3カ月以内に2回以上、同一菌種の病原性抗酸菌を2回以上証明する。
 X線像での新しい病巣(空洞または乾酪性病変と思われる病巣)の出現と、上記の(a)または(b)の排菌が同時に観察できた場合は感染症と考える。
 注) 排菌の量(分離培地上の集落数)は、100集落以下でもよい。
- 2) すでに硬化巣中空洞、または、硬化壁空洞、または、排菌源と考えられる気管支拡張等の既存病巣のある場合
 - 6カ月以内に、月1回の月例喀痰培養検査で、3回以上、同一菌種の病原性抗酸菌を証明する。
 なお、上記の3回以上の排菌の中で、少なくとも1回以上は100集落以上の排菌であることを示す必要がある。または、上記の排菌は、臨床症状の変化(X線像の変化、発熱、咯血、血痰、咳嗽・喀痰の増加など)と関連すること。

培地を含む数種の検査で総合的に同定・鑑別を行う。菌種の同定は市販の簡易同定キットを用いてよいが、同定キットに指示された反応がすべて適合する場合にのみ、同定結果を信用する。また *M. kansasii*, *M. avium* complex, *M. scrofulaceum*, *M. gordonae*, *M. nonchromogenicum*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* 以外の、わが国では稀か報告されたことのない菌種については、専門施設に同定を依頼したほうがよい。近年、核酸増幅法に基づいた鑑別・同定キットが開発され、これらを利用することにより短時間のうちに鑑別・同定することができるようになった。

4. 肺非結核性抗酸菌症の診断基準

本症の診断基準には日比野・山本の診断基準（それを改良した非定型抗酸菌症研究協議会の診断基準）および国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準がある。前者が満たされれば確実に本症と診断しうるが、厳格過ぎるきらいがあり、本症を見逃さないためには後者が便利である（表7）（スライド51：非結核性抗酸菌症の診断基準）。

5. 非結核性抗酸菌症の病像

非結核性抗酸菌症のほとんどは肺疾患であるが、少数例では皮膚疾患、リンパ節炎や全身播種型などの肺外疾患を起こすこともある。非結核性抗酸菌は一般に毒力が弱く、日和見感染症の起炎菌の側面があり、宿主の抵抗力の減弱に伴って発症することが多い。HIV感染者では、本症の合併頻度が高い。

M. avium complex 感染症：中高年（平均年齢68歳）の男子に多く、肺結核、胸膜炎、肺気腫、気管支拡張症などに続発することが多い（二次感染型・続発型）が、基礎疾患なしに起こることもある（一次感染型・原発型）。次第に女性例が増えつつある。症状は咳、痰、血痰などで非特異的である。胸部X線所見は肺尖部の胸膜直下にある比較的薄壁の空洞が特徴といわれているが、他に肺結核とまったく区別しえないもの、空洞がなく、中葉・舌状部に限局するもの、気管支拡張様のもの、肺線維症様のものなどがあって多彩である（スライド52：二次感染型 *M. avium* complex 症）。

M. avium complex 感染症は、一定以上進展す

れば少しずつ悪化して死亡することが稀でない。肺結核が治癒した後の微量排菌では *M. avium* complex の率が高い。本症には粟粒散布を含む肺外疾患、骨膿瘍がみられることもある。

なお、最近では核酸増幅法を利用して、比較的容易に *M. avium* と *M. intracellulare* を分別同定できるようになった。

M. kansasii 感染症：比較的若年（平均年齢53歳）に多く圧倒的に男子に多い。一次感染型の肺疾患が多い。

その他の菌種：二次感染型または一次感染型の肺感染症を起こすが、速発育菌群（*M. chelonae*, *M. fortuitum* など）による例が多い。

6. 非結核性抗酸菌症の治療

非結核性抗酸菌症のうち、感受性を示す薬剤のある *M. kansasii*, *M. szulgai* 感染症の治療は比較的容易であるが、感受性のある薬剤に乏しい *M. avium* complex, *M. fortuitum*, *M. chelonae* 感染症の治療は困難なことが多い。これらの症例のうち、一次感染型にはある程度の治療効果が見られるが、二次感染型の治療効果は悪い（スライド53：非結核性抗酸菌症の治療指針）。

M. avium complex 感染症：SM, KM, EVMのうち1剤の注射と、EB, RFP, INH, TH, CSのうち2～3剤の内服を組み合わせた3～4剤併用療法をまず試みる。幸い菌が陰性化したり、大量排菌が微量化すれば、副作用がないかぎりその治療を比較的長期間続けたほうがよい。上記以外にも、clarithromycinあるいはニューキノロン類の1剤を併用すれば、より良い治療効果が得られる可能性がある。菌陰性化に失敗した場合、無治療で経過を観察する場合もある。しかし大量排菌の持続する例では、治療中止後に悪化をみることもしばしばある。外科療法の適応があれば積極的に肺切除を行う。隔離のためのみの入院は必要ないが、合併症の治療、多剤併用療法の副作用の監視などのためには入院させた方がよい。

宿主の抵抗力の増強に努める必要もあり、栄養の補給、合併症の治療を強力に行う。発熱、咳、痰、食欲不振などに対する対症療法、混合感染に対する一般抗菌薬投与も大切である。

M. kansasii 感染症：RFP, TH, CS, EBなどに感受性があり、RFP, THを含む3剤併用を行

えば、ほとんどの症例で菌陰性化を期待しうる。治療期間は1年でよい。THが使用できない場合には、RFP, EB, INH 3剤併用に、治療開始後3カ月間SMを併用する方式も勧められている。

M. szulgai 感染症：RFP, EBにKMまたはTHを加えて治療すれば菌陰性化を期待しうる。

M. fortuitum 感染症, *M. chelonae* 感染症：治療は困難であるが, *M. avium* complex 感染症と同様の多剤併用療法が試みられている。これらの菌種にもニューキノロン剤が有効との報告がある。

文 献

- 1) 岩井和郎 (編)：結核病学, I 基礎・臨床編, 結核予防会, 1985.
- 2) 島尾忠男 (編)：結核病学, II 疫学・管理編, 結核予防会, 1985.
- 3) 泉孝英 (編)：結核, 医学書院, 1985.
- 4) 厚生省保健医療局結核難病課 (編)：昭和61年度改正, 結核医療の基準とその解説, 結核予防会, 1986.
- 5) 日本結核病学会治療委員会：非定型抗酸菌症の治療に関する見解, 結核, 62:77, 1987.
- 6) 青木正和：ヴィジュアルノート結核研究の進歩と今後の展望, 結核予防会, 1993.
- 7) 和田雅子 (訳)：非結核性抗酸菌症の診断と治療, 資料と展望, 5:21, 1993.
- 8) 青木正和：ヴィジュアルノート結核基礎知識, 結核予防会, 1995.
- 9) 坂谷光則：日本における非定型 (非結核性) 抗酸菌症, 資料と展望, 17:15, 1996.