

第74回総会シンポジウム

Ⅲ. 結核症の発症要因・増悪要因

座長 小倉 剛 (国立療養所刀根山病院内科)
河野 茂 (長崎大学医学部第二内科)

The 74th Annual Meeting Symposium

Ⅲ. FACTORS FOR THE ONSET OF AND THE EXACERBATION OF TUBERCULOSIS

Chairpersons: ¹*Tsuyoshi OGURA
²Shigeru KOHNO

¹* *Division of Internal Medicine of National Toneyama Hospital, ² Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine*

Symposium Topics and Presenters:

1. Activities cytolysis and in apoptotic induction of Mycobacteria on human THP-1 derived macrophage: Yoshitsugu MIYAZAKI, et al. (Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine)
2. Host factors promoting the occurrence and exacerbation of tuberculosis: significance of Th1-Th2 cytokine balance: Kazuyoshi KAWAKAMI (The first Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus)
3. Clinical factors for the development and the exacerbation of active tuberculosis: a. Children, Young adult: Isamu TAKAMATSU (Department of Pediatrics, Osaka Prefectural Habikino Hospital)
4. Clinical factors related to the onset and exacerbation of tuberculosis: b. Middle-aged and elderly patients: Masaru NAKAGAWA (Division of Internal Medicine of National Toneyama Hospital)
5. The infection and prognosis of tuberculosis among patients with immunodeficiency, especially HIV-infected patients: Hideaki NAGAI (Department of Respiratory Diseases, National Tokyo Hospital)
6. Recent socio-medical characteristics of tuberculosis and their perspectives in Japan: Masako OHMORI (Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association)

In recent years, tuberculosis in Japan shows several problems such as high incidence of tuberculosis compared to other developed countries, evident by increased number of new cases, or outbreaks of tuberculosis. Thus, it is required to cope with tuberculosis as a re-

*〒560-8552 大阪府豊中市刀根山5-1-1

* 5-1-1, Toneyama, Toyonaka-shi, Osaka 560-8552 Japan.
(Received 30 Aug. 1999)

emergence disease in Japan. To have effective strategies for these problems, it needs to understand not only bacteriology of *M. tuberculosis*, host defense mechanism for *M. tuberculosis* infection, interaction between *M. tuberculosis* and human immune system, but also patients clinical and social background. In this symposium, we focused on the factors related to progression and exacerbation of tuberculosis in order to acquire up-to-date knowledge of tuberculosis.

In general, only a few of the people with *M. tuberculosis* infection have clinical tuberculosis in their life time, because host defense systems keep *M. tuberculosis* in dormant stage. Human alveolar macrophages and several cytokines play an essential role on this host defense systems. However, the changes in these defense system leading to onset of tuberculosis is intriguing. Dr. Miyazaki presented the relationship between the virulence and the ability which induce human macrophages to undergo apoptosis or necrosis of mycobacteria. On the other hand, Dr. Kawakami presented the effects of Th1-Th2 cytokine balance, including IFN- γ , IL-12 and IL-18, on prevention from mycobacterial infection using *M. tuberculosis* infection and immunocompromised murine model.

In addition, increasing of elderly tuberculosis patient induced the slowing tendency of decrease of tuberculosis incidence rate in Japan. However, among young people rate of infection with *M. tuberculosis* is decreasing rapidly. Thus, it is very important to understand the difference of background between young and aged tuberculosis patients. Dr. Takamatsu presented clinical factors for the development and the exacerbation of active tuberculosis in children and young adults, and Dr. Nakagawa also presented those in middle-aged and elderly tuberculosis patients.

Moreover, it is thought that patient with HIV infection reflects the mechanism of developing of tuberculosis because these patients are usually have impaired cell mediated immune system. Dr. Nagai presented the clinical features, immune system and treatment of tuberculosis among patients with immunodeficiency, especially HIV-infected patients, and finally Dr. Ohmori presented recent socio-medical characteristics of tuberculosis and their perspectives in Japan.

We believe it was very meaningful to hold this symposium because *M. tuberculosis* infection is a threat to us again as a re-emerging infection, and every investigator who had presentation is the expert in this area expressed their concern on this important issue.

Key words : Tuberculosis, Exacerbation, Cytokine-balance, Age, HIV infection, Incidence rate

キーワードズ : 結核, 増悪因子, サイトカインバランス, 年齢, HIV 感染, 罹患率

シンポジスト

1. 菌側からみた病原因子
宮崎 義継, 他 (長崎大学医学部第2内科)
2. 生体防御からみた結核の発症と増悪の要因
川上 和義 (琉球大学医学部第一内科)
3. 結核の発症と増悪に関する臨床的要因
a. 幼少児, 若年者

高松 勇 (大阪府立羽曳野病院小児科)

4. 結核の発症と増悪に関する臨床的要因

b. 中高齢者

中川 勝 (国立療養所刀根山病院内科)

5. 免疫不全, 特に HIV 感染者からの結核の発症と予後

永井 英明 (国立療養所東京病院呼吸器科)

6. 最近の結核の社会医学的特徴と展望

大森 正子 (結核予防会結核研究所)

ここ数年の日本での結核を取り巻く状況のみをみると、依然として先進国の中でもとりわけ高い罹患率や新規登録患者数の38年ぶりの増加, 集団感染事件の相次ぐ発生など再興感染症として早急な対応が求められる状態であることは衆目の一致するところであろう。では具体的にどのような対策を行えばよいのであろうか? その答えを探るには, 結核菌の細菌学的特性やホストとなる人間の生物学的条件はもとより, 社会的な環境にまで理解を深める必要があると考えられる。そこで本シンポジウムでは, 結核の発症・増悪要因に焦点をあてて, 菌側ならびに生体側の因子や, 臨床的知見, 社会学的側面にまで踏み込んだ最新の知見や今後の展望について各演者の先生に披露して頂くこととした。

一般的に結核は, 結核菌に感染しても発病するものは生涯で数%程度であるといわれてきた。すなわち, ほとんどの人間は結核に感染しても, 生涯結核菌を増殖できないように封じ込めておくことができる。この主役をなすものが肺胞マクロファージならびにサイトカインなどの細胞性免疫機構である。では, 結核が発病するときにはこれらにどのような変化が起きているのだろうか。この問題に対し基礎的な検討の面より, まず長崎大学の宮崎先生に菌そのものの病原性という観点から, 結核菌を含めた抗酸菌のヒト細胞に対する自殺死 (アポトーシス) 誘導能や壊死 (ネクローシス) 誘導能の違いについて報告頂いた。これに対し琉球大学の川上先生には生体側すなわち免疫能の点から, 主に Th1 細胞系のサイトカインである IFN- γ , IL-12, IL-18 の結核菌感染に対する作用と, いわゆるコンプロマイズドホストにおけるこ

れらサイトカインの動向についての実験的なデータを報告して頂いた。

次に, 本邦の結核罹患率の減少鈍化の要因の一つとして高齢化社会の到来に伴い, 高齢者での結核発病の増加が指摘されている。高齢者における発病は, そのほとんどが内因性再燃によるものとされているが, 一方, 近年の若年者における結核既感染率の急激な低下も結核発病に対し危惧されている。このように結核の発病, 増悪要因を考える時, 各世代の背景の違いを考慮する必要がある。この点に対し, 幼少児, 若年者における結核発症・増悪要因の臨床的検討を羽曳野病院の高松先生に, 中高齢者における臨床的検討を刀根山病院の中川先生に御発表頂いた。

さらに, 結核に対し生体の防御能の低下が端的に現れるのが HIV 感染者である。言い換えれば, 結核の発病機序をより如実に現すのが HIV 感染者の結核合併ではないだろうか。この点に対し, HIV 感染者における結核合併例の臨床像の特徴, 細胞性免疫能ならびに治療法について東京病院の永井先生に御報告頂き, 最後に本邦の結核の社会医学的背景として, 結核の現状, 罹患率の上昇の背景や集団感染発生の背景などについて結核予防会の大森先生に御発表頂いた。

いずれの演者の先生も, わが国の結核医療の第一人者の先生方であり, また再興感染症として結核が再び注目を集めていることもあり, 本総会でこのようなシンポジウムを開催できたことは, 極めて有意義なことであったと考えている。

第74回総会シンポジウム

Ⅲ. 結核症の発症要因・増悪要因

1. 菌側からみた病原因子

宮崎 義継 大野 秀明 泉川 公一 朝野 和典
河野 茂

長崎大学医学部第2内科

The 74th Annual Meeting Symposium

Ⅲ. FACTORS FOR THE ONSET OF AND THE EXACERBATION OF TUBERCULOSIS

1. ACTIVITIES IN CYTOLYSIS AND IN APOPTOTIC INDUCTION OF MYCOBACTERIA ON HUMAN THP-1 DERIVED MACROPHAGE

*Yoshitsugu MIYAZAKI, Hideaki OHNO, Koichi IZUMIKAWA, Kazunori TOMONO, and Shigeru KOHNO

*Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

Cytolysis resulted in cell death was detected with propidium iodide, and apoptosis with Annexin V by using flow cytometry. The more virulent strain in known murine infections showed the higher cytolytic activity. However in those mycobacterial strains that had the higher cytolytic activity on THP-1 cell, the lower level of apoptosis induction was observed. Addition of IFN- γ or TNF- α to THP-1 derived macrophage did not effect on cytolytic activities nor apoptosis induction. Since mycobacteria with the higher cytolytic activity showed the lower apoptosis induction, it was suggested that apoptosis of human macrophage in mycobacterial infection is a beneficial phenomenon to the host.

Key words: Mycobacteria, THP-1 cell, Apoptosis, Cytolysis

キーワードズ: 抗酸菌, THP-1細胞, アポトーシス, 細胞傷害性

要 旨

Mycobacterium tuberculosis の, その宿主である

マクロファージに対する apoptosis 誘導能を FITC 標識された Annexin V 抗体を用い, フローサイトメーターにて解析, 検討した。ヒト単球系 THP-1 細胞由

*〒852-8501 長崎市坂本1-7-1

* 1-7-1, Sakamoto, Nagasaki 852-8501 Japan.
(Received 7 Sep. 1999)

来マクロファージに対する細胞傷害性は virulent 株ほど強く認められたが, apoptosis の誘導能は逆に avirulent 株でより強く認められた。また, IFN- γ または TNF- α を添加しても細胞傷害性や apoptosis 誘導能に変化はみられなかった。ヒト単球系 THP-1 細胞由来マクロファージに対する抗酸菌の細胞傷害性と apoptosis の誘導能の結果から, apoptosis 誘導能は抗酸菌の病原性と逆相関することが示唆された。

目 的

結核菌の中でも, いわゆる強毒株と弱毒株があることは従来から知られている。これら強毒あるいは弱毒の結核菌の病原性を規定するものとしてコードファクターなどいくつかの因子が指摘されており^{1)~3)}, これらは貪

食細胞への侵入や殺菌からのエスケープに関連していると考えられている。

結核菌は空気感染するため, 吸入された菌がまず肺胞マクロファージに貪食され, そこから感染は始まると考えられる。この感染のごく初期に, 抗酸菌の病原性と肺胞マクロファージに与える影響との関係は極めて興味深い。そこでわれわれは, 試験管内で抗酸菌を貪食細胞に接触させ, 貪食細胞の運命にどのような影響を与えるかという観点から, 結核菌の病原性に関する検討を行った。具体的には, 細胞傷害性と apoptosis 誘導能を定量化することにより, 菌株による差を比較検討した。

方法および材料

1. 細胞の調整: ヒト単球系 THP-1 細胞を, 10%

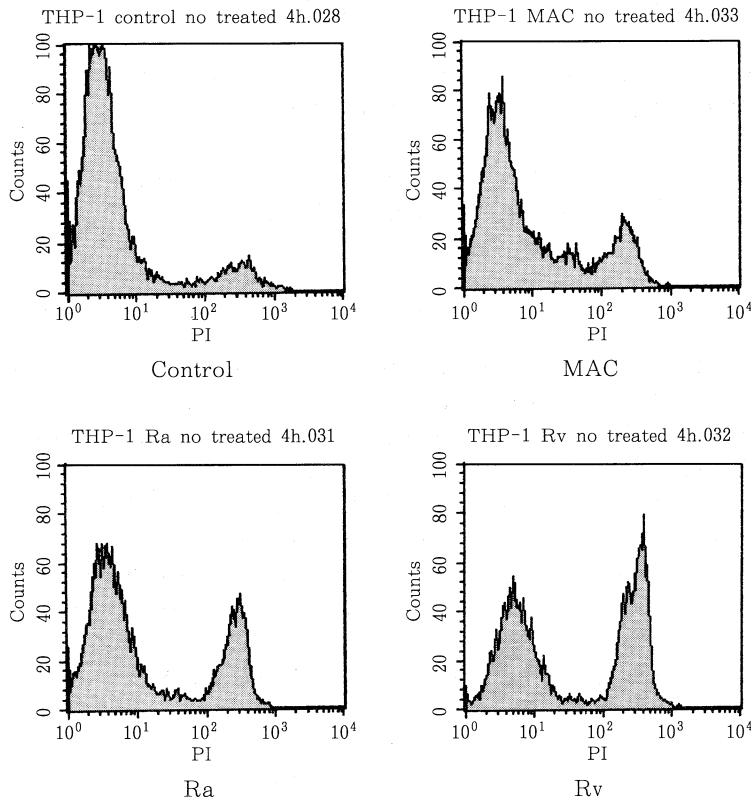
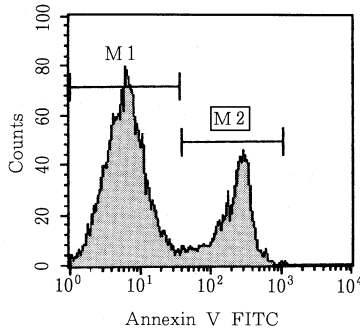


図1 抗酸菌感染による死細胞の検出

左側のピークは正常細胞であり, 右側のピークが propidium iodide の結合した死細胞を表している。死細胞群のピークはコントロールに比し, MAC < Ra < Rv の順に高くなっている。

control; THP-1 細胞のみ
 MAC; MAC+THP-1 細胞
 Ra; *M. tuberculosis* H37Ra株+THP-1 細胞
 Rv; *M. tuberculosis* H37Rv株+THP-1 細胞



apoptosis cell (%) ^(M2/M1+M2)	
control	6.91
MAC	20.53
Ra	15.55
Rv	5.39

図2 抗酸菌感染による apoptosis 細胞の検出
 図中の M1 の細胞は正常な細胞であり、M2 の細胞集団は Annexin V が結合しているもので、apoptosis をおこしている細胞と考えられる。

control; THP-1 細胞のみ
 MAC; MAC+THP-1 細胞
 Ra; *M. tuberculosis* H37Ra株+THP-1 細胞
 Rv; *M. tuberculosis* H37Rv株+THP-1 細胞

FCS (GibcoBRL), 100U/ml のペニシリン G (Sigma), 10mg/ml のストレプトマイシン (Sigma) を含有する RPMI 1640 (GibcoBRL) を medium とし, 37°C, 5% CO₂ 下にて培養した。

THP-1 細胞を 2×10⁶/ml に調整し, 12-O-tetradecanonylphorbol-13-acetate (TPA; Sigma) を最終濃度 10ng/ml になるように接種し, 24 穴の plastic well に 500 μl 分注し, 48 時間, 37°C, 5% CO₂ の条件下で培養した。40 時間後に浮遊している非付着細胞を 3 回 wash out し, 抗生剤 free の medium に交換した。これを THP-1 cells derived macrophage として使用した。

2. 菌株: virulent 株として *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv 株を用い, 対象には *M. tuberculosis* H37Ra 株, *Mycobacterium avium-intracellulare* CAM 01 株 (以下 MAC) を用いる。

3. 抗酸菌の培養: middlebrook 7H9 液体培地で, 37°C, 5% CO₂ 条件下にて 7~14 日間培養した菌を使用し, 抗生剤不含の medium である RPMI 1640 に懸濁し, McFarland barium sulfate standard set (Difco) にて Mcf = 4 (約 5×10⁸ CFU/ml) に調整して実験に用いた。

4. 抗酸菌とマクロファージの培養: THP-1 マクロファージの接着している 24 穴マイクロプレート well 内に 500 μl の菌液を加え, 37°C, 5% CO₂ 存在下にて 4 時間培養した。このとき IFN-γ や TNF-α を加えて培養を行った。Well を抗生剤 free の medium で 3 回 wash した後 medium を除去し, PBS を 1 ml 加え, 水中で 30 分間 incubate し, pipetting にて THP1 細胞を well の壁より剥離し, 得られた細胞を検体とした。その後, Annexin V-FITC Kit (TaKaRa) を用いてインストラクションに従い細胞のラベリングを行った。

5. THP-1 細胞由来マクロファージに対する抗酸菌の apoptosis 誘導能: Annexin V-FITC Kit (TaKaRa) を用いフローサイトメトリーにより検出した。得られた sample を PBS にて 1 回洗浄し, binding buffer に懸濁後, FITC 標識された Annexin V 5 μl と propidium iodide (PI) 10 μl を加え, 暗所で 10 分間反応させる。再び, PBS にて洗浄。洗浄後, PBS に懸濁しフローサイトメトリーにより apoptosis 細胞および死細胞を検出し, ヒストグラムにて解析した。

結 果

1. 細胞傷害性: 死細胞の数は *M. tuberculosis* H37Rv 株で最も多く, それについて *M. tuberculosis* H37Ra 株, MAC の順であった (図1)。
2. Apoptosis 誘導能: THP-1 の apoptosis 細胞の数は, MAC で最も多く, それについて *M. tuberculosis* H37Ra 株, *M. tuberculosis* H37Rv 株の順に多かった (図2)。
3. サイトカインの影響: IFN-γ または TNF-α の添加により, 添加しない場合と比較して, 死細胞の数や apoptosis 細胞の数に明らかな変化はみられなかった。
4. 抗酸菌の THP-1 細胞に対する感染: 細胞傷害性や apoptosis 誘導能の検体と同様の感染条件で作成したチャンバースライドを用いて抗酸菌染色を行い, 菌の貪食像を確認した。

考 察

*Mycobacterium tuberculosis*⁴⁾⁵⁾, *Legionella pneumophila*⁶⁾⁷⁾ や *Shigella flexneri*⁸⁾ などの細胞内寄生菌が host に感染し, host に apoptosis を誘導することが報告されているが, apoptosis が誘導される意義について不明点が多い。現在のところ, その解釈には 2 つの仮説がある。すなわち, apoptosis 誘導により, 細胞内寄生菌の viability が減少したり⁹⁾, その増殖能を抑制, さらに増殖の場を失わせて感染防御に働き宿主側に有利に作用するという考えがある。逆に,

細胞の中に菌が取り込まれたままにしていることにより、菌は免疫機構より escape できる。つまり、別のマクロファージに貪食されて、新しい host に免疫の影響を受けずに侵入できる、という apoptosis は菌に有利と考える仮説もある。

今回われわれが得た data は apoptosis 細胞数、死細胞数であり、これらに基づきそれぞれ apoptosis 誘導能、細胞傷害性としている。われわれは、フローサイトメーターを用い apoptosis 細胞および死細胞を定量的に検出可能な実験系を用いて検討を行った。この系は以下のような原理に基づいている。生きている細胞は細胞膜内側に phosphatidylserine を有しているが、細胞が apoptosis を起こした場合、この phosphatidylserine が細胞外側に表出される¹⁰⁾。この phosphatidylserine に対し選択的な親和性がある Annexin V[®] というタンパクを FITC で標識し蛍光発色させて、フローサイトメーターを用いて apoptosis 細胞を検出・解析するという方法である。

細胞傷害性という点からみると、今回検討した 2 株の *M. tuberculosis* および 1 株の MAC は、一般的に強毒と認識されているものほど細胞傷害性が高いという結果であった (図 1)。この点については、培養時間を 8 時間以上としたときも同様の傾向が認められた。しかし、1 週間以上の培養を行うと THP-1 由来マクロファージの数が減少し、測定が不能になるために、長期的な観察はできなかった。

一方、apoptosis 誘導能という点からみると、MAC が最も高く、続いて *M. tuberculosis* H37Ra、*M. tuberculosis* H37Rv の順に高く、細胞傷害性の強さとは逆の結果であった (図 2)。さらに、それぞれの株の死菌と THP-1 由来マクロファージを同様の条件で培養した場合、細胞傷害性および apoptosis 誘導能に関する菌株による差異は認められなかった。したがって、生菌が細胞に接触あるいは侵入することにより、菌と細胞との間で何らかの変化が生じていると推測され、その因子を特定することは非常に興味深いと思われた。また、一定濃度のサイトカイン (IFN- γ または TNF- α) 添加は直接的には apoptosis 誘導能に変化を及ぼさなかったが、サイトカインについては、種々の濃度を用いた再検討が必要と考える。

M. tuberculosis はヒトの肺胞マクロファージに apoptosis を誘導することが報告されているが⁵⁾、これが生体にとってなにを意味するかは不明である。今回の検討では、THP-1 由来マクロファージに対して傷害性の弱かった株ほど、同一の細胞に対して apoptosis 誘導能が高かった。菌側の要因によりこの差が生じたのは明らかであるが、強毒株である *M. tuberculosis*

H37Rv 株が apoptosis 誘導を抑制したのか、MAC が積極的に apoptosis を誘導するのは今後の課題である。いずれにしても、元来、apoptosis は生体の目的な現象である点を考慮して今回の結果を解釈すると、抗酸菌の刺激に対して生体は自己防御のために apoptosis を誘導するのであろうと推測された。

in vitro における *M. tuberculosis* のヒト単球系 THP-1 細胞由来マクロファージへの感染において、host に対する apoptosis 誘導能は菌の病原性と関係があることが示唆された。さらに、apoptosis には生菌そのものが必要で、菌体外成分のみでは apoptosis は誘導されないことも示した。しかし、この *in vitro* の感染系では、菌に貪食されたことを検鏡により確認している (data not shown) もの、菌の増殖については不明である。apoptosis が誘導される条件として、菌が細胞内に侵入することが必要であるのか、あるいは付着するだけでも apoptosis が誘導されるのかなどの点については、電子顕微鏡などを用いた他の顕微鏡学的な検討も必要と考えられた。

M. tuberculosis に対するヒトでの免疫機構において細胞性免疫が重要な役割を果たしているのは言うまでもないが、その主な担い手であるリンパ球に対して *M. tuberculosis* がどのように関わっているのかについても検討が必要と思われた。

文 献

- 1) 光山正雄：結核防御免疫の誘導と発現。結核。1998；73：639-644。
- 2) 藤原永年：人型結核菌株間における抗原性糖脂質の分布と virulence への寄与に関する研究。結核。1997；72：193-205。
- 3) 山田 毅，大原直也，松本壮吉，他：結核発病における菌側の因子：抗酸菌の抗原の研究の意味。結核。1995；70：639-644。
- 4) Balcewicz-Sablinska MK, Keane J, Kornfeld H, et al.: Pathogenic *Mycobacterium tuberculosis* evades apoptosis of host macrophages by release of TNF-R2, resulting in inactivation of TNF- α . J Immunol. 1998；161：2636-2641。
- 5) Keane J, Balcewicz-Sablinska MK, Remold HG, et al.: Infection by *Mycobacterium tuberculosis* promotes human alveolar macrophage apoptosis. Infect Immun. 1997；65：298-304。
- 6) Gao LY, Abu Kwaik Y: Apoptosis in macrophages and alveolar epithelial cells during

- early stages of infection by *Legionella pneumophila* and its role in cytopathogenicity. *Infect Immun.* 1999; 67: 862-870.
- 7) Muller A, Hacker J, Brand BC: Evidence for apoptosis of human macrophage-like HL-60 cells by *Legionella pneumophila* infection. *Infect Immun.* 1996; 64: 4900-4906.
- 8) Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ: *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages. *Nature.* 1992; 358 (6382): 167-169.
- 9) Oddo M, Renno T, Attinger A, et al.: Fas ligand-induced apoptosis of infected human macrophages reduces the viability of intracellular *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol.* 1998; 160: 5448-5454.
- 10) Fadok VA, Voelker DR, Campbell PA: Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages. *J Immunol.* 1992; 148: 2207-16.
- 11) Andree HA, Reutelingsperger CP, Hauptmann R, et al.: Binding of vascular anticoagulant alpha (VAC alpha) to planar phospholipid bilayers. *J Biol Chem.* 1990; 265: 4923-8.

第74回総会シンポジウム

Ⅲ. 結核症の発症要因・増悪要因

2. 生体防御からみた結核の発症と増悪の要因

川上 和義

琉球大学医学部第一内科

The 74th Annual Meeting Symposium

Ⅲ. FACTORS FOR THE ONSET OF AND THE EXACERBATION OF TUBERCULOSIS

2. HOST FACTORS PROMOTING THE OCCURRENCE AND EXACERBATION OF TUBERCULOSIS : SIGNIFICANCE OF TH1-TH2 CYTOKINE BALANCE

*Kazuyoshi KAWAKAMI

*The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

The problem of tuberculosis is emerging again with increase in the population of aged people and immunocompromised patients in Japan. It has been well documented that cell-mediated immunity play a central role in host resistance to infection with *Mycobacterium tuberculosis*. A decade years ago, Mosmann et al. found that helper T (Th) cells are divided into two subsets, Th1 and Th2, based on the cytokines which they produce. Th1 cells produce IFN- γ , while Th2 cells secrete IL-4, IL-10 and IL-13. Many recent studies have provided evidences suggesting that the Th1-Th2 cytokine balance may determine the outcome of some diseases. For example, predominant production of Th1 cytokines may prevent the occurrence of infectious diseases caused by intracellularly growing pathogens and Th2 cytokines may be involved in the exacerbation of allergic diseases. On the other hand, IL-12 plays an essential role in the differentiation of Th1 cells from naive T cells, and IL-18 potentiates this effect although it does not show such effect by itself. In the present study, we examined the role for these two cytokines in host resistance to mycobacterial infection by using an animal model with either IL-12 or IL-18 gene-disrupted mice. The organ loads of this pathogen in lung, liver and spleen were significantly larger in these gene-disrupted mice than those in control mice. There are several host factors which determines the outcome of mycobacterial infection. Among them, steroid treatment and AIDS are important factors. In this study, we determined the effect of these pathological conditions on Th1-Th2 cytokine balance and outcome of mycobacterial infection

*〒903-0215 沖縄県西原町上原207

* 207 Uehara, Nishihara, Okinawa 903-0215 Japan.
(Received 30 Aug. 1999)

using murine models. In both conditions, the exacerbated infection was well correlated with the reduced production of IFN- γ . Furthermore, I also discussed about the relationship between other host factors and balance in the production of Th1 and Th2 cytokines.

Key words: Tuberculosis, Exacerbating factors, Host defense, Cytokines, Th1-Th2 balance

キーワード: 結核, 増悪因子, 感染防御, サイトカイン, Th1-Th2 バランス

緒言

結核は強力な化学療法の発達によって順調にその罹患数, 死亡数を減少させてきたが, 1980年代に至るとその減少率が鈍化し, 逆に増加に転じようとしている。最近のわが国における特徴としては, 高齢者人口の増加, 医療の高度化, 生活習慣の変化などに伴い, 感染抵抗力の低下したコンプロマイズドホストに発症する結核が増えている。癌化学療法, ステロイド長期投与, 臓器移植後の免疫抑制剤投与, 糖尿病患者の増加, エイズの流行, 高齢者の増加などに伴う免疫能低下宿主の増加が結核減少速度が鈍化している原因のひとつになっていると考えられる。このような患者では, 種々の程度に結核免疫が障害されており, 体内に侵入してきた結核菌をコントロールできないために, 容易に発症したり増悪する。

1980年代から免疫学および分子生物学が飛躍的に進歩し, 数多くのサイトカインが見出され, 免疫現象が分子の言葉で語れるようになってきた。一方, Mosmannらは, ヘルパー T (Th) 細胞がその産生するサイトカインによって2つのサブセットに分かれることを明らかにした¹⁾。ひとつは IL-2, IFN- γ , TNF- β を産生する Th1 細胞であり, もうひとつは IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 を産生する Th2 細胞である。各サブセットは, IFN- γ , IL-4, IL-10 を介して互いに抑制しあうことで Th1-Th2 サイトカインバランスを調節する。これまでに多くの疾患において, このバランスが病勢を決定しうることが明らかになってきている。

結核免疫は主として細胞性免疫によって担われており, 液性免疫の関与は非常に限られたものと考えられている²⁾。細胞性免疫の成立には, IFN- γ を代表とする Th1 サイトカインが重要である¹⁾。Flynnらは, 結核性肉芽腫の構築に TNF- α が必須であると報告している³⁾。一方, Th1 細胞の分化誘導には IL-12 が中心的な役割を担っているが⁴⁾, 最近発見された IL-18 は単独では Th1 細胞の分化を誘導できないが, IL-12 の作用を増強することで Th1 細胞分化誘導を著明に増強することが知られている⁵⁾。したがって, 結核免疫に

おけるこれらサイトカインの重要性は容易に想像でき, 実際にこのことは各サイトカインの遺伝子欠損動物を用いて明らかにされている^{6)~9)}。

ここでは, 臨床的に結核の発症・増悪要因と考えられている各種疾患について, その原因を Th1-Th2 サイトカインバランスの観点から, われわれのデータも交えながら文献的に考察していきたい。

材料と方法

マウス: IL-12p40 遺伝子欠損 (IL-12 KO) マウスは Jackson Laboratory (Bar Harbor, Maine, 米国) から購入し, 自家繁殖を行い実験に用いた。IL-18 遺伝子欠損 (IL-18 KO) マウスは兵庫医科大学化学審判教授より分与してもらった後, 自家繁殖を行って実験に用いた。膜結合型 CD4 欠損 (CD4 L) マウスは東京大学医科学研究所アレルギー研究部成内秀雄教授より分与してもらった後, 自家繁殖を行って実験に用いた。実験には7~10週齢雄のマウスを用いた。これらのマウスはすべて C57Bl/6 の遺伝子背景を有し, コントロールとして同週齢雄の C57Bl/6 マウス [日本 SLC (静岡) より購入] を用いた。また, 実験によっては7週齢雄の DBA/2 マウス [日本 SLC (静岡) より購入] を用いた。マウスは, すべて琉球大学医学部動物実験施設において SPF 環境下で飼育し, 実験は P3 レベルの感染実験室で行った。本研究で実施した動物実験はすべて琉球大学の倫理委員会の承認を得ている。

結核菌: ヒト型結核菌 H37Rv (島根医科大学微生物・免疫学富岡治明教授より供与) を用いた。使用に際しては, Middlebrook 7H9 液体培地にて1週間培養して増殖させ生食で3回洗浄した後, McFarland 法で約 1×10^8 CFU/ml に調製したものを用いた。接種菌液は, その都度 Middlebrook 7H11 培地で定量培養して正確な菌数を調べた。マウスには, 接種菌液の 100 μ l を静脈内に接種した。感染2または4週後, 摘出した肺, 肝, 脾臓をすり潰し, Tween 80 (0.2%) を加えた蒸留水で10段希釈後7H11培地上で3週間培養しコロニー数をカウントした。

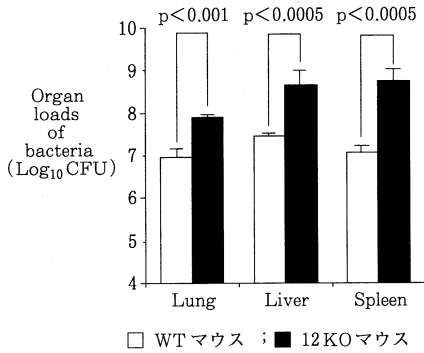


図1 IL-12 KO マウスにおける結核感染防御
IL-12 KO マウスまたは WT マウスに結核菌を感染させ、4 週後に肺、肝、脾臓内の生菌数を調べた。

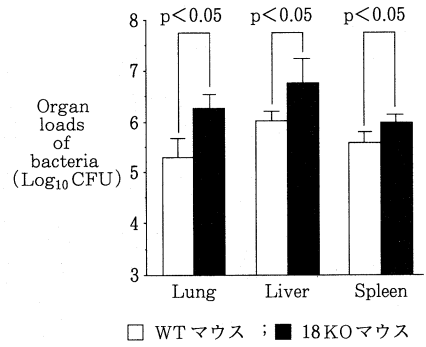


図2 IL-18 KO マウスにおける結核感染防御
IL-18 KO マウスまたは WT マウスに結核菌を感染させ、4 週後に肺、肝、脾臓内の生菌数を調べた。

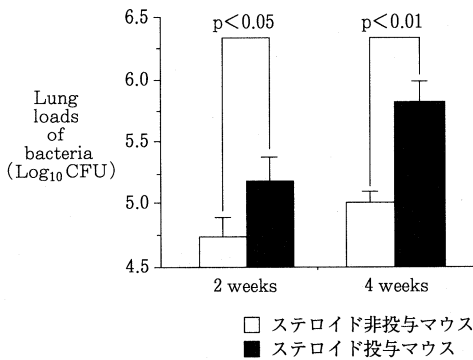


図3 ステロイド投与マウスにおける結核感染防御
ステロイド投与または非投与マウスに結核菌を感染させ、2 および 4 週後の肺内生菌数を調べた。

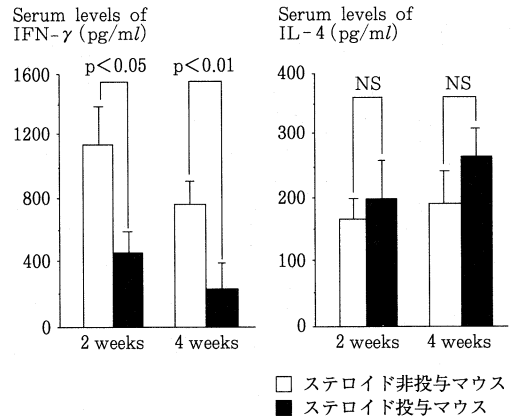


図4 ステロイド投与マウスにおける結核感染と Th1-Th2 バランス

ステロイド投与または非投与マウスに結核菌を感染させ、2 および 4 週後の血清 IFN-γ および IL-4 濃度を調べた。

ステロイド投与：飲水中にデキサメサゾン (2mg/L) を添加し連日自由飲水させた。

血清 IFN-γ、IL-4 濃度の測定：血清中の IFN-γ、IL-4 測定は、ELISA キット [Endogen 社 (Cambridge, Massachusetts, 米国)] にて測定した。

結 果

(1) 結核感染防御における IL-12 および IL-18 の役割

結核感染防御における IL-12、IL-18 の役割を明らかにするために、各遺伝子を欠損したマウスまたはその野生型コントロール (WT) マウスに結核菌を感染させ、4 週後に肺、肝、脾臓内生菌数を調べた。図 1、2 に示すように、IL-12 KO、IL-18 KO マウスともに WT マウスに比べ各臓器の菌数が有意に多かった。このとき、血清中の IFN-γ 濃度は遺伝子欠損マウスにおいて有意

に低かったが、Th2 サイトカインである IL-4、IL-13 には明らかな差は認めなかった (データ未発表)。

(2) 結核感染に及ぼすステロイドの影響

結核感染に及ぼすステロイドの影響を調べるために、デキサメサゾン投与したマウスと投与しないマウスに結核菌を感染させ 2 および 4 週後の肺内生菌数を調べ両群で比較検討した。図 3 に示すように、ステロイド投与マウスでは非投与マウスと比べ有意な菌数の増加が観察された。同時に測定した血清中の IFN-γ 濃度もステロイド投与マウスにおいて有意に低下していた (図 4)。

(3) 結核感染における可溶性 CD4 分子の影響

エイズのモデルとして、膜結合型 CD4 分子を欠き、

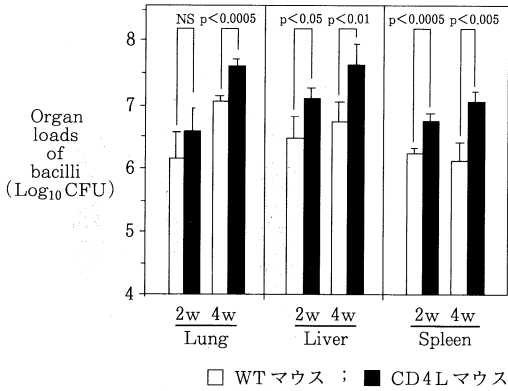


図5 CD4L マウスにおける結核感染防御

CD4L マウスまたは WT マウスに結核菌を感染させ、2 および 4 週後に肺、肝、脾臓内の生菌数を調べた。

そのために末梢の CD4⁺T 細胞を欠損しているマウス (CD4L マウス) を用いて結核感染への影響を調べた。このマウスは、体液中に多量の可溶性 CD4 分子を分泌しており、この点においてもエイズの良いモデルと考えられた。CD4L マウスまたはコントロールとして WT マウスに結核菌を感染させ、2、4 週後に肺、肝、脾臓内生菌数を比較したところ、CD4L マウスにおいて生菌数の有意な増加が観察された (図 5)。このとき、Th1 サイトカインの低下による Th1-Th2 バランスの偏位も認められた (データ未発表)。

考 案

(1) 結核感染防御と Th1-Th2 サイトカインバランス

Heinzel らは、*Leishmania* 感染において IFN- γ が防御的に、逆に IL-4 が感染を悪化させる方向に作用することを明らかにし¹⁰⁾、以来細胞性免疫が防御に重要な病原微生物においては Th1 サイトカインと Th2 サイトカイン産生のバランスが感染経過を決定するとの考え方が提唱されるようになった。結核菌も例外ではなく、Orme のグループおよび Bloom のグループによってほぼ同時期に Th1 サイトカインである IFN- γ の重要性が明らかにされた⁶⁾⁷⁾。IFN- γ 遺伝子を欠損したマウス (GKO マウス) では、野生型コントロールマウス (WT マウス) に比べて生存期間が有意に短縮しており、それに一致して GKO マウスでは、肺、肝、脾臓内生菌数が WT マウスに比べ有意に増加していた。一方、Th2 サイトカインの中では、Erb らが最近 IL-4、IL-5、IL-10 遺伝子欠損マウスを用いて、*Mycobacterium bovis* BCG 感染に対する防御能を肺、肝、脾臓内生菌数を経時的に調べ WT マウスと比較することで検討し

た¹¹⁾。報告では、いずれの臓器においても両群間に有意差は認められず、Th2 サイトカインは BCG に対する感染防御には無関係との成績であった。同様に North は、IL-4 および IL-10 KO マウスに結核菌を感染させ、肺、肝、脾臓内生菌数を WT マウスと比較検討しているが、やはり両群間で有意な差は認めていない¹²⁾。このように Th2 サイトカインの結核感染に及ぼす影響は明らかではないが、少なくとも Th1 サイトカインである IFN- γ の産生が低下することによって Th1-Th2 サイトカインバランスが Th2 側にシフトし、その結果感染が悪化する可能性は十分に考えられる。

Th1 細胞の分化誘導には、ナイーブ T 細胞が抗原提示細胞によって刺激を受ける際に IL-12 が存在する必要がある⁴⁾。最近発見された IL-18 は単独では Th1 細胞の分化を誘導できないが、IL-12 の作用を増強し Th1 細胞分化がより高められることが知られている⁵⁾。*Leishmania major*, *Toxoplasma gondii*, *Histoplasma capsulatum* など種々の病原微生物において感染防御における IL-12 の重要性が IL-12 p40 遺伝子欠損マウス (IL-12 KO マウス) を使って証明された⁴⁾。同様に、Orme らは IL-12 KO マウスに結核菌を感染させ、WT マウスと比較検討することで、結核感染防御における IL-12 の重要性を示した⁸⁾。今回われわれは、Orme らと同様に IL-12 KO マウスと WT マウスの静脈内にヒト型結核菌を感染させ、感染後の肺、肝、脾臓内の生菌数を検討した。その結果、感染 2 週および 4 週後ともに IL-12 KO マウスにおいて臓器内生菌数が有意に増加しており、結核感染防御における IL-12 の重要性を確認できた。IL-18 に関しては、最近 Sugawara らによって IL-18 KO マウスが WT マウスよりも結核菌感染に対してより感受性であることが示され、サイトカイン産生パターンでも Th1 関連サイトカインの産生が減弱していた⁹⁾。また、われわれの検討でも IL-18 KO マウスでは、WT マウスに比べ肺、肝、脾臓内生菌数の有意な増加が観察され、Sugawara らと同様な結果であった。これらの観察は、IL-12 と IL-18 がともに結核感染防御に重要であり、おそらく両サイトカインが協同して Th1 細胞の分化誘導に関わっているものと考えられる。

(2) 結核増悪要因と Th1-Th2 サイトカインバランス

表に臨床的検討から明らかになった結核の発症・増悪要因を示す。その主なものについて、結核菌に対する感染抵抗性を損なう要因となっているものを Th1-Th2 サイトカインバランスの観点から考えてみたい。

1) 糖尿病

古くから結核に糖尿病を合併している患者の多いことが指摘されており、このような患者では結核が悪化した

表 結核の主な増悪因子

1. 全般
1) 性, 2) 年齢, 3) 人種, 4) 低栄養, 5) アルコール中毒
2. 疾患
1) 糖尿病
2) 慢性腎不全(血液透析)
3) 血液悪性疾患: ATL, 白血病, 悪性リンパ腫
4) 悪性疾患(固形癌)
5) 先天性免疫不全症
6) 後天性免疫不全症候群(エイズ)
3. 医原性
1) ステロイド長期投与
2) 臓器移植後の免疫抑制剤投与
3) 癌化学療法
4) 放射線照射

り再発しやすいことが報告されていた。高血糖状態下で好中球の遊走能, 貪食能, 殺菌能が低下することはこれまで詳細に検討されている。しかし, 糖尿病患者で細胞性免疫能にどのような影響が及ぶのかについてはまだ十分には理解されていない。初期の研究で露口らは, 実験的糖尿病モデルを用いて結核菌に対する細胞性免疫が低下することを報告している¹³⁾。一方, Mencacci らは同様なモデルを用いて, 高血糖状態では Th1-Th2 サイトカインバランスが Th2 側に偏るために *Candida albicans* に対して易感染性になることを示している¹⁴⁾。このように動物モデルから, 糖尿病において好中球だけでなく細胞性免疫能が障害されることで結核菌に対する感染抵抗力が損なわれる可能性が考えられるが, その機序についてはほとんど明らかにされていない。

2) 低栄養状態(低蛋白血症)

栄養と結核の関連性は, 肺結核患者にいわゆる「やせ」型の体格が多いという漠然とした経験則から捉えられていたが, その後の疫学的, 実験的研究によってこのことは確かめられてきた。近年にいたり, 栄養障害を免疫能との関連で捉えるようになり, 特に細胞性免疫が栄養障害時に損なわれることが明らかになってきた。実験的には, Chan らが低蛋白食で飼育したマウスは, コントロールマウスに比べ結核菌感染に対して感受性になることを明快に証明した¹⁵⁾。このとき, Th1 サイトカインである IFN- γ の産生が低下しており, Th1-Th2 バランスの Th2 側への偏りが予想された。このことは, 血清中のアルブミン濃度が肺結核の臨床経過とよく相関するという米田の報告と一致する¹⁶⁾。

3) ステロイド長期投与

現在ステロイドは, 種々の疾患に使われており, その投与が大量かつ長期にわたることも少なくない。ステロイドを長期に使用することでさまざまな副作用のおこることが知られている。その中には, 感染抵抗力の低下のために発症する日和見感染も含まれる。ステロイドが好中球の遊走, 貪食, 殺菌能を抑制することはよく知られているが, 細胞性免疫に対しても強力な抑制作用を示す。最近では, ステロイドが Th1 サイトカインを特異的に抑制することで Th1-Th2 バランスを Th2 側に偏位させることが報告されている^{17) 18)}。われわれの結核感染マウスモデルを用いた実験でも, ステロイドを投与することで非投与マウスと比べ有意な肺内菌数の増加が観察された。同時に測定した血清中の IFN- γ 濃度もステロイド投与マウスにおいて有意に低下していた。

4) エイズ

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染によって CD4+T 細胞数が減少するためにおこる後天性免疫不全症候群であり, 細胞性免疫能が著明に障害される。したがってエイズは強力な結核増悪要因となる。Clerici らは, HIV 感染の病期が進むにつれて Th1-Th2 バランスが Th2 側に偏ることを報告しており¹⁹⁾, CD4+T 細胞の数の減少のみならず, 各サブセットの質的な変化も増悪要因のひとつと考えられる。一方, Peakman らは HIV 感染の病期が進行するにつれて血清中の可溶性 CD4 (sCD4) が増加することを報告しており²⁰⁾, われわれも同様な結果を得ている。われわれは, 増加した sCD4 が結核感染防御にどのような影響を及ぼすか検討するために, 膜結合型 CD4 欠損突然変異マウス(CD4L マウス)を用いて解析した。このマウスは, CD4 の膜結合部分の遺伝子異常により細胞膜上に CD4 分子が発現できず可溶性 CD4 が体液中に大量に分泌される²¹⁾。CD4L マウスまたはコントロールとして WT マウスに結核菌を感染させ 2, 4 週後に肺, 肝, 脾臓内生菌数を比較したところ, CD4L マウスにおいて生菌数の有意な増加が観察された。このとき, Th1 サイトカインの低下による Th1-Th2 バランスの偏位も認められた。以上の結果から, エイズの場合には CD4+T 細胞数の減少のみならず, 増加した sCD4 が病態を修飾している可能性も示唆された。

結 語

結核の発症・増悪要因と考えられる疾患・状態の多くに Th1-Th2 バランスの偏位が予想された。このインバランスが結核免疫の低下をもたらし, 結果的に結核の増悪につながるものと考えられた。今後臨床的に Th1-Th2 バランスを評価し偏ったバランスを是正できるようになれば, さまざまな基礎疾患の上に発症した結核を

それぞれの増悪要因に応じてより効率的に治療できるようになる可能性が期待できる。この領域でのさらなる研究が望まれるところである。

謝 辞

稿を終えるにあたり、IL-18 KO マウス、CD4L マウスを供与いただいた審静夫教授、成内秀雄教授に心から感謝する。

文 献

- 1) Mosmann TR, Sad S: The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today*. 1996; 17: 138-146.
- 2) Orme I: The immune response to tuberculosis. *Immunity to mycobacteria*. R. G. Landes Co., Austin, Texas, 1995, 27-87.
- 3) Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al.: Tumor necrosis factor- α is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity*. 1995; 2: 561-572.
- 4) Trinchieri G: Interleukin-12: a cytokine at the interface of inflammation and immunity. *Adv Immunol*. 1998; 70: 83-243.
- 5) Robinson D, Shibuya K, Mui A, et al.: IGIF does not drive Th1 development but synergizes with IL-12 for interferon- γ production and activates IRAK and NF- κ B. *Immunity*. 1997; 7: 571-81.
- 6) Flynn JL, Chan J, Triebold KJ, et al.: An essential role for interferon- γ in resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Exp Med*. 1993; 178: 2249-2254.
- 7) Cooper AM, Dalton DK, Stewart TA, et al.: Disseminated tuberculosis in IFN- γ gene-disrupted mice. *J Exp Med*. 1993; 178: 2243-2248.
- 8) Cooper AM, Magram J, Ferrante J, et al.: Interleukin 12 (IL-12) is crucial to the development of protective immunity in mice intravenously infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *J Exp Med*. 1997; 186: 39-45.
- 9) Sugawara I, Yamada H, Kaneko H, et al.: Role of interleukin-18 (IL-18) in mycobacterial infection in IL-18-gene-disrupted mice. *Infect Immun*. 1999; 67: 2585-2589.
- 10) Heinzel FP, Sadick MD, Holaday BJ, et al.: Reciprocal expression of interferon gamma or interleukin 4 during the resolution of distinct helper T cell subsets. *J Exp Med*. 1989; 169: 59-72.
- 11) Erb KJ, Kirman J, Delahunt, et al.: IL-4, IL-5 and IL-10 are not required for the control of *M. bovis*-BCG infection in mice. *Immunol Cell Biol*. 1998; 76: 41-46.
- 12) North RJ: Mice incapable of making IL-4 or IL-10 display normal resistance to infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Exp Immunol*. 1998; 113: 55-58.
- 13) Saiki O, Negoro S, Tsuyuguchi I, et al.: Depressed immunological defense mechanisms in mice with experimentally induced diabetes. *Infect Immun*. 1980; 28: 127-131.
- 14) Mencacci A, Romani L, Mosci P, et al.: Low-dose streptozotocin-induced diabetes in mice. II. Susceptibility to *Candida albicans* infection correlates with the induction of a biased Th2-like antifungal response. *Cell Immunol*. 1993; 150: 36-44.
- 15) Chan J, Tian Y, Tanaka KE, et al.: Effects of protein calorie malnutrition on tuberculosis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93: 14857-14861.
- 16) 米田尚弘: 肺結核での栄養障害と細胞性免疫. *結核*. 1989; 64: 633-640.
- 17) Ramierz F, Fowell DJ, Puklavec M, et al.: Glucocorticoids promote a Th2 cytokine response by CD4+T cells in vitro. *J Immunol*. 1996; 156: 2406-2412.
- 18) Visser J, van Boxel-Dezaire A, Methorst D, et al.: Differential regulation of interleukin-10 (IL-10) and IL-12 by glucocorticoids in vitro. *Blood*. 1998; 91: 4255-4264.
- 19) Clerici M, Shearer GM: A Th1 \rightarrow Th2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunol Today*. 1993; 14: 107-111.
- 20) Peakman M, Senaldi G, Foote N, et al.: Naturally occurring soluble CD4 in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1992; 165: 799-804.
- 21) Nagase H, Wang C-R, Yoshimoto T, et al.: Novel mutant mice secreting soluble CD4 without expression of membrane-bound CD4. *Eur J Immunol*. 1998; 28: 403-412.

第74回総会シンポジウム

Ⅲ. 結核症の発症要因・増悪要因

3. 結核の発症と増悪に関する臨床的要因

a. 幼小児, 若年者

高松 勇

大阪府立羽曳野病院小児科

The 74th Annual Meeting Symposium

Ⅲ. FACTORS FOR THE ONSET OF AND THE EXACERBATION OF TUBERCULOSIS

3. CLINICAL FACTORS FOR THE DEVELOPMENT AND THE EXACERBATION OF ACTIVE TUBERCULOSIS

a. Children, Young adult

*Isamu TAKAMATSU

**Department of Pediatrics, Osaka Prefectural Habikino Hospital*

We reviewed the reports about the development and the exacerbation of active tuberculosis and performed a retrospective analysis of 394 patients who were treated for active tuberculosis (TB) at our hospital from 1976 to 1997. The factors for the development and the exacerbation of active tuberculosis were the bacteriological status of the source, the age of the person infected, the degree of tuberculin sensitivity, BCG non-vaccination, non-chemoprophylaxis, the medical condition that increases the risk for tuberculosis, the presence of other infection, poor nutrition.

Key words: Factors for the development and the exacerbation of active tuberculosis, Bacteriological status of the source, Age, Degree of tuberculin sensitivity, Medical condition that increases the risk for tuberculosis, Children, Young adult

キーワード: 結核の発症と増悪要因, 感染源の排菌状況, 年齢, ツベルクリン反応強度, 医学的な危険因子, 小児, 若年者

*〒583-0872 大阪府羽曳野市はびきの3-7-1

* 3-7-1, Habikino, Habikino-shi, Osaka 583-0872 Japan.
(Received 30 Aug. 1999)

結核症の発症と増悪に関する臨床要因を考えるうえで、小児、若年者については、発病率が高く、重症化しやすく、他の年齢層にはない特徴を有しており、本稿では、小児、若年者の結核症における発症と増悪に関わる諸因子について考察をおこなった。また、方法は上記に関わる内外文献の検討と当科症例（1976-1997年に結核症にて当科で診療した394例）の分析を用い、感染源側と感染者側に分けて検討を行った。

1. 感染源側の条件

感染源が発症に影響する要因としては、感染源の排菌状況が従来より指摘されている¹⁾。結核患者発見後6カ月間、感染源の排菌状況別に家族感染者の中での発病率をみた1975年のカナダの Grzybowski の成績²⁾では、「塗抹陽性患者から感染した家族の発病率は、培養で初めて陽性の患者から感染を受けた場合より遥かに多く発病する」というものであった。カナダでは BCG 接種が行われていないのでツ反陽転者そのまま感染者を示している。わが国では BCG 既接種者が多く感染者を母数とした成績は知り得ないため、感染者中の発病率を知りえる貴重な資料である。具体的には、全年齢で、塗抹陽性15%、塗抹陰性培養陽性3.3%、培養陰性1.2%であった。また、年齢別にみると、0-14歳の小児では、各々37.7%、18.2%、9.7%、15-29歳の若年成人では、10.6%、1.2%、0%、30歳以上成人では、4.6%、0.8%、0%であった（図1）。このように、感染源の排菌状況別に、「塗抹陽性の結核患者から感染を受けた方が発病率が高く」、さらに、小児、若年成人、中高年者の順に発病率の低下が認められた。これは、感染を規定する要因としての感染菌量の差の重要性を示していると考えられる。

2. 感染者側の条件

(1) 年齢：従来より感染した場合、幼若なほど発症が

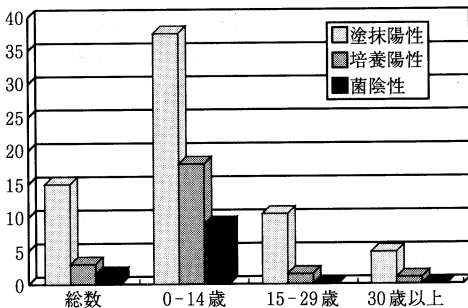


図1 排菌状況別にみた被感染者からの発病率（感染源発見後6カ月以内）

表1 母が結核であった出生児の予後

- ◆ 1. 母：分娩時、分娩後に肺結核
- ◆ 2. 結核の母の出生児
感染者34名/母と接触有り68名
- ◆ 3. 感染者の予後、母の排菌：(+)11 (-)23名
 - 髄膜炎 4名(死亡3名)
 - Primary pul TB 20名
 - Progressive pul TB 3名
 - 化学予防 7名

pul TB: pulmonary tuberculosis

表2 年齢階級別結核感染者からの発病率の概略

	0~3歳	4~13歳	14~19歳	20歳~
肺門リンパ節腫脹	60%	40~50%	25%	20%
胸膜炎	3%		6~8%	
肺結核症	2~10%		10~20%	
肺外結核	5~10%	2%		

高いことが指摘されており、本稿では濃厚な接触順に発病率を検討した。

1) 結核の母から生まれた新生児の場合

分娩時もしくは分娩後に肺結核であった母から生まれた新生児の予後をみた1960年の Kendig らの成績³⁾では、母親と接触があった68名中34名(50%)が感染しており、その感染新生児34名では、4名の髄膜炎、20名の肺門リンパ節結核などの初期肺結核症、3名の進展性肺結核が発症しており、実に34名中27名(79%)が発症し、4名の髄膜炎中3名の死亡を報告している（表1）。生後すぐの密接な母子関係の下で強い感染暴露を受けたときの新生児の結核発病の高さ、予後の不良さを示すものである。

2) 集団発生の場合

集団発生事例を含めた感染者中の年齢階級別発病率を検討した青木の成績では、肺門リンパ節腫脹をみると、0-3歳 60%、4-13歳 40-50%、14-19歳 25%、20歳以上 20%、肺外結核をみると0-3歳で5-10%、4歳以上で2%と報告している（表2）。濃厚な感染を受けた場合であるが、年齢により発病率に違いが存在し、幼若なほど発症が高いことが分かる。

3) 家族検診の場合

次に濃厚な感染を受けた場合は、家族に結核患者が発見された場合である。この家族検診での報告は図1に示す Grzybowski の成績にみるとおりで、小児、若年成

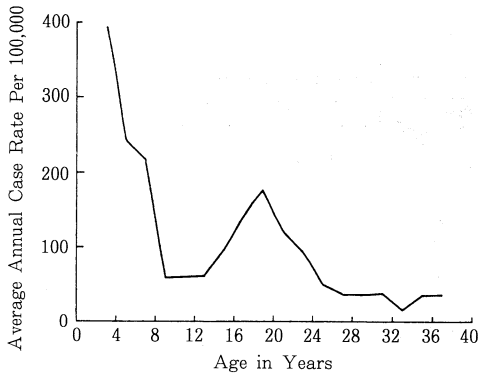


Fig. 2 Incidence of tuberculosis among initial reactors to tuberculin, by age when tuberculosis was first diagnosed.

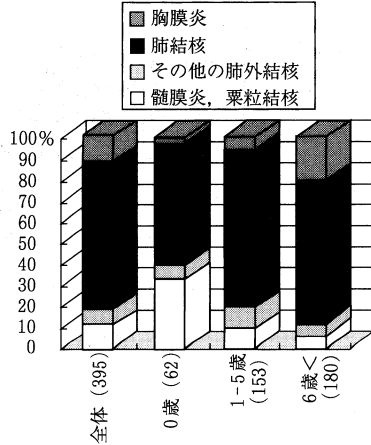


図3 年齢別病型 ('76-'97, 395例)

表3 年齢・ツベルクリン反応強度別にみた結核発病率

(10万対)

ツベルクリン反応		総 数	1～6歳	7～12歳	13～18歳
総 数		90.2	164.8	77.0	94.6
I 群	1 TU		/		
	16mm 以上	162.0		133.0	186.1
	11～15mm	107.8		93.6	119.8
	6～10mm	89.8		76.9	99.1
	10 TU				
	16mm 以上	81.8		85.3	79.5
	11～15mm	60.7	63.1	59.5	
	6～10mm	33.2	28.6	37.1	
II 群	10 TU				
	16mm 以上	159.9	238.1	123.4	149.2
	11～15mm	98.2	186.2	88.8	65.1
	6～10mm	45.7	59.0	40.0	44.0

I 群はまず1 TUで検査し、それで陽性でない者に10 TUで検査、II 群では直接10 TUのみで検査をしたもの。どの年齢においても、反応が強くなるほどその後の発病率は高くなる

人、中高年者の順に発病率の低下が認められている。

4) 自然陽転者の場合

1974年米国の Comstock は、感染曝露の強さが集団発生時や家族内感染の際よりも薄いと考えられる、住民一般の自然陽転者からの結核発病率を報告した⁴⁾。すなわち、1-19歳のプエルト・リコ人の自然陽転児を19年間にわたって追跡しており、発病時の年齢別に年間平均発病率(人口10万対)をみている。0-4歳で400-250

と高く、8歳まで減少し(約50)、12歳から再び上昇し、19歳でピークに達し(200)、24歳で相対的に低く安定した(約30)と報告している(Fig.2)。以上のように、乳幼児、小児、青年期で発病リスクが異なることが確認される。

5) 当科症例

また、当科成績⁵⁾では、病型をみると、髄膜炎、粟粒結核、その他の肺外結核を含めた肺外結核の占める比

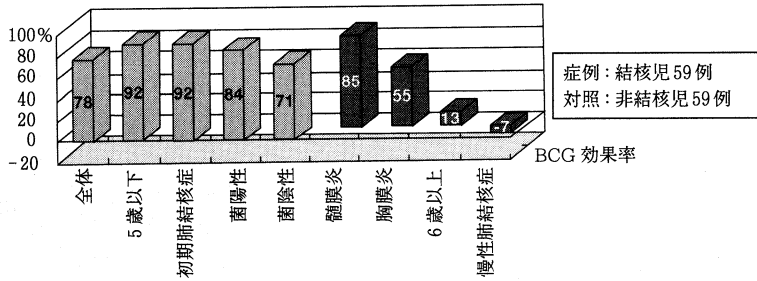


図4 BCG 予防効果 (症例対照研究)

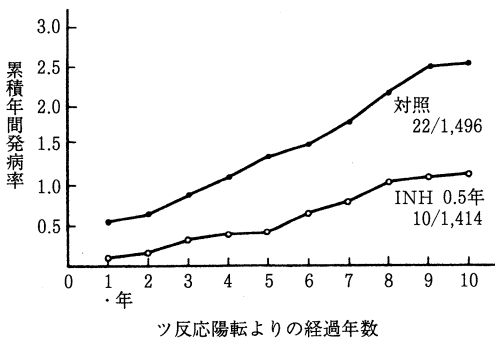


図5 ツベルクリン反応陽転者に対するINH 6カ月の化学予防の効果 (千葉)

率は、乳児(0歳児)で39%、1-5歳の幼児で19%、学童期以上で10%であった(図3)。とりわけ、髄膜炎や粟粒結核などの重症結核の占める比率は、乳児で34%と高かった。一方、肺結核や胸膜炎などの胸腔内結核症の占める比率は学童期以上では91%であったが、幼児期81%、乳児期61%であった。病型でみると、重症化に年齢が影響していると考えられる。

(2) ツ反強度

先ほどのComstockらの成績で、ツベルクリン反応強度別に発病率を比較した上記Comstockらの成績では、PPD, 1TUの反応が16mm以上の反応を示した者のその後の発病率は162.0, 11-15mmで107.8, 6-10mmで89.8(10万対)であった。また、1TUで16mm以上の硬結を示す者の発病率は、10TUで6-10mmの弱い反応を示した者の約5倍の発病率を示している(表3)。若年者でみると、ツベルクリン反応が強い者ほど、その後の発病率が高く、ツベルクリン反応の強さはその後の発病率に強く関係することが観察されている。

(3) BCG 接種

BCG接種は「結核性髄膜炎や粟粒結核などの重症結核には高い有効性を認め、肺結核は50%発病率が低くなる」というColditzらのMeta-analysisの成績⁶⁾は現在世界のBCG評価のコンセンサスとなっているが、実際に当科の結核患者と非結核患者との症例対照研究⁷⁾でも、BCGの発病予防効果は、全体で78%(95%信頼区間:57-89%)、5歳以下の乳幼児で92%(同:80-97%)、初期肺結核症で92%(同:78-97%)であり、乳幼児の結核症に対して優れた予防効果を示した(図4)。BCG接種は発病予防効果を有する。

(4) 化学予防

ツベルクリン反応陽転が確認された若年成人に対してINHを6か月間投与した後10年間にわたって追跡した千葉らの成績⁸⁾(図5)では、発病率はINH投与群で約半分に減少していた。また、予防投薬によるINHの有効性は大規模な対照試験では結核発病を約50-60%減少させるといわれている^{9)~11)}。さらに、米国結核根絶諮問委員会勧告¹²⁾では、「予防投薬によるINHは結核発病を54-88%減らす。この効果のばらつきは主に服薬の規則性による。……また、定期的に服用したヒューストンの小児および養護施設の陽転者では98%有効であった」と述べており、服薬が規則的であれば、その予防効果はかなり期待できると考えられている。化学予防は発病予防効果を有する。

(5) 合併症、併発感染症-医学的ハイリスク

合併症、併発感染症;ステロイドや免疫抑制剤などの細胞性免疫機能を抑制する医学的ハイリスク因子は発病を促進することが知られている。CDC報告¹³⁾では、AIDS患者やHIV陽性者、免疫抑制状態にある者などでは、結核発病リスクが通常の者と比して、各々170倍、113倍、3.6-16.0倍高いとしている(Talbe 4)。一方、

Table 4 Risk factors for the development of active tuberculosis among persons infected with *Mycobacterium tuberculosis*

Risk factor	Estimated increased risk for tuberculosis compared with persons with no known risk factor
Acquired immunodeficiency syndrome	170.0
Human immunodeficiency virus infection	113.0
Other immunocompromising conditions*	3.6-16.0
Recentness of infection (≤ 2 years)	15.0
Age of contact (≤ 5 years and ≥ 60 years)	2.2-5.0

*For example, diabetes mellitus type I, renal failure, carcinoma of head or neck, iatrogenic immunosuppression.

Table 5 Polarization of Manifestations of Tuberculosis

Manifestation	'Temperate'	'Tropical'
Size of primary infection	+	++
Amount of caseation	+	++
Size of regional nodes	+	++
Sensitivity phenomenon		
Erythema nodosum	+++	+
Phlyctenular conjunctivitis	+++	+
Pleural effusion	++	+
Abdominal ascites	++	+
Tuberculosis of central nervous system (including tuberculomata)	+	+++
Degree of skin sensitivity	+++	+
Frequency of multiple lesions	+	++
Frequency of primary cavitation	+	++

表6 結核発症と増悪因子（小児）

- ◆1. 感染源：排菌状況
- ◆2. 感染者：
- ◆① 年齢，乳幼児>学童期>青年期
- ◆② ツ反強度，③ BCG 未接種
- ◆④ 化学子防未実施
- ◆⑤ 合併症，併発感染症
- ◆⑥ 低栄養状態

小児では，麻疹や水痘，百日咳などの感染症に罹患することが発病を促進することが知られており，少数である

が日常診療で経験することがあり注意が必要である。

(6) Miller-「熱帯地域の小児結核」

栄養状態の悪化も，発症，増悪因子であることが知られているが，Miller らは発展途上国が多い熱帯地域と先進国が多い温帯地域の小児結核を比較し，「熱帯地域の小児結核には初感染病巣，所属リンパ節が大きく，初期空洞がしばしば見られ，髄膜炎も多い」(Table 5) とより進展・播種しやすい熱帯地域の小児結核の特徴を記載しており，重症化する要因に幼少期早期の結核感染，低栄養状態，麻疹や百日咳などの繰り返す感染をあげている¹⁴⁾。

3. ま と め

以上のように、感染源側では、排菌状況、感染者側では、年齢、ツ反強度、BCG接種、化学予防、合併症、併発感染症、栄養状態等の因子が発症・増悪に関与していると考えられた(表6)。

文 献

- 1) 青木正和：結核菌発見100周年記念総説，結核病学の展望，発病論（前編），結核，1983；58：371-378.
- 2) Grzybowski S, et al. : Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. Bull. IUAT. 1975 ; 50 : 90-106.
- 3) Kendig EL : Prognosis of infants born of tuberculous mothers. Pediatrics. 1960 ; 97 - 100.
- 4) Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF : The prognosis of a positive tuberculin reaction in children and adolescence. Am J Epidemiol. 1974 ; 99 : 131-8.
- 5) 高松 勇 : 第73回総会教育講演，小児結核の現状と治療。結核。1999 ; 74 : 365-375.
- 6) Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. : Efficacy of BCG Vaccine in the Prevention of Tuberculosis. JAMA. 1994 ; 271 : 698-702.
- 7) 高松 勇，亀田 誠，井上寿茂，他 : 最近のBCG接種の効果をめぐって。結核。1995 ; 70 : 561-566.
- 8) Chiba Y : Significance of endogenous reinfection Thirty-year follow up studies since confirmed tuberculin positive conversion. 1973. XXII IUAT Conference, Tokyo.
- 9) Ferebee SH : Controlled chemoprophylaxis trial in tuberculosis. A general review. Adv Tuberc Res. 1970 ; 17 : 28-106.
- 10) Ferebee SH and Mount FW : Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. Am Rev Resp Dis. 1962 ; 85 : 490-521.
- 11) IUAT : Efficacy of various duration of isoniazid preventive therapy for tuberculosis : five years follow-up in the IUAT trial. Bull WHO. 1982 ; 60 : 555-564.
- 12) Center for Disease Control : Screening for tuberculosis and tuberculous infection in high risk populations, and The use of preventive therapy for tuberculous infection in the United States : Recommendations of the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis. 1990 ; MMWR. 39 (no. RR-8) : 1-12.
- 13) Center for Disease Control : National Action Plan to Combat Multidrug-Resistant Tuberculosis. Meeting the Challenge of Multidrug-Resistant Tuberculosis : Summary of a Conference. Management of Persons Exposed to Multidrug-Resistant Tuberculosis. 1992 ; MMWR. 41 (no. RR-11) : 61-69.
- 14) Miller F : The evolution of primary infection with *Mycobacterium tuberculosis*, Miller F : Tuberculosis in children, Churchill Livingstone, London, 1982, 3-17.

第74回総会シンポジウム

Ⅲ. 結核症の発症要因・増悪要因

4. 結核の発症と増悪に関する臨床的要因

b. 中高齢者

中川 勝

国立療養所刀根山病院内科

The 74th Annual Meeting Symposium

Ⅲ. FACTORS FOR THE ONSET OF AND THE EXACERBATION OF TUBERCULOSIS

4. CLINICAL FACTORS RELATED TO THE ONSET AND EXACERBATION OF TUBERCULOSIS

b. Middle-aged and elderly patients

*Masaru NAKAGAWA

**Division of Internal Medicine of National Toneyama Hospital*

Exacerbating factors of tuberculosis were evaluated from the viewpoint of intractability of the disease including the effectiveness of chemotherapy by comparing patients with intractable tuberculosis and those with nonintractable tuberculosis. Of the patients aged 30 years or above admitted to our hospital for the initial episode of tuberculosis, 42 patients with intractable tuberculosis and 247 controls were compared. No difference was observed between the two groups in life-style factors such as smoking, drinking, and living alone or complications such as diabetes mellitus and cerebrospinal diseases. In the refractory group, a poor general condition with fever and body weight losses on admission, massive discharge of tubercle bacillus, and delayed diagnosis and treatment were frequently observed. Also, patients with a lymphocyte count of $500/\text{mm}^3$ or less such as those with anemia, hypoproteinemia/hypoalbuminemia, high LDH and CRP levels, and a low cholinesterase level were significantly more frequent, and resistant bacteria were detected more frequently in this group.

Key words: Intractable tuberculosis, Diabetes mellitus, Drug resistance, Peripheral lymphocyte

キーワード: 難治性結核, 糖尿病, 薬剤耐性, 末梢血リンパ球

*〒560-8552 大阪府豊中市刀根山5-1-1

* 5-1-1, Toneyama, Toyonaka-shi, Osaka 560-8552 Japan.

(Received 30 Aug. 1999)

はじめに

肺結核は最近減少傾向が鈍化し、ついには増加に転じ、肺結核の撲滅に黄信号が点灯した。演者が所属する国立療養所刀根山病院は、全国で結核有病率の最も高い大阪府の北部、および隣接する兵庫県南東部を診療圏としており、当院に入院した結核患者の傾向を解析することは十分な意義があると思われる。一般に結核の発症と増悪には、原因菌の性状、患者とその環境など様々な要因が関与しており、中高年齢期では幼少時期と比べると、それらは複雑で多岐になり、解析が困難となる。しかしながら、結核の診断の遅れは増悪をもたらし、それが治療効果にまで悪影響を与えると当然難治化し、究極の増悪、結核死へと進展する可能性がある。そこで今回は、増悪因子を難治化の面から考え、難治群を対照群と比較することにより、臨床的要因の検討を行った。

対 象

臨床的に複雑な要素をできるだけ単純化するため、治療の既往のない30歳以上の中高齢者の肺結核症を対象

とした。ところで、難治性肺結核とは通常6カ月以上の結核菌培養陽性患者をさすが、今回は初回治療例を対象としたために、症例数が少なかったため、6カ月以上の塗抹検査陽性者も難治群に含め、喀痰培養陽性の有無は問わなかった。過去5年間に当院に入院した患者のうち42例が難治群に該当し、対照群としては1997年1月より12月までに入院治療を行った肺結核患者247例を対象とした。具体的には居住地、職業等の生活因子、合併症、初診時自覚症状、受診の時期、および胸部レントゲン所見、臨床検査値、薬剤耐性等を両群で調査比較した。

結 果

対象患者の臨床的背景を表1に示した。男女比は対照群、難治群とも男性優位であったが、とりわけ難治群で男性の比率が高かった。年齢では両群で全く差がなかった。入院時、難治群は全例排菌陽性であった。

患者居住地では、当院の主要な診療圏である豊中市と大阪市からの入院患者は両群合わせて163名(56%)と過半数を占めている。しかし、結核最多発地域といわれる大阪市の西成区、浪速区の患者は各々1名であった。

表1 対象患者の臨床的背景

		対照群 (%)	難治群 (%)	χ^2 検定
患者群内訳	症例数	247	42	
	男性 女性	189 58	35 7	
	年齢 (mean±SD)	56.2±14.7	56.8±14.6	
	排菌陽性者数	197 (79.8%)	42 (100%)	
生活因子等	高齢 (70歳以上)	48/247 (19.4%)	9/42 (21.4%)	NS
	無職	78/247 (31.6%)	18/42 (42.9%)	NS
	独居生活者	64/246 (26.0%)	16/40 (40.0%)	NS
	有喫煙者	174/246 (70.7%)	35/42 (83.3%)	NS
	常習飲酒者	147/246 (59.8%)	30/41 (73.2%)	NS
合併症	全合併症	135/247 (54.7%)	26/42 (61.9%)	NS
	糖尿病	65/244 (26.6%)	11/40 (27.5%)	NS
	悪性腫瘍	11/245 (4.5%)	3/39 (7.7%)	NS
	呼吸器疾患	20/247 (8.1%)	4/42 (9.5%)	NS
	呼吸不全	14/247 (5.7%)	7/42 (16.7%)	p=0.011
自覚症状等	脳血管障害	12/247 (4.9%)	1/42 (2.4%)	NS
	多量排菌*	95/241 (39.4%)	25/42 (59.5%)	p=0.015
	呼吸器自覚症状	219/245 (89.4%)	39/42 (92.9%)	NS
	発熱	67/244 (27.5%)	23/38 (60.5%)	p<0.0001
	体重減少	70/242 (28.9%)	17/34 (50.0%)	p=0.013
PS** 2~4	45/226 (19.9%)	8/19 (47.4%)	p=0.024	

多量排菌* : Gf7号以上あるいは培養3+以上の症例

Performance Status (PS)** : 日中の50%以上臥床しているものおよびそれ以上全身状態不良の症例

表2 胸部X線像の結核病学会分類による検討

症例数	全症例			軽症病型除外 (I+II2・3)		
	対照群 (%)	難治群 (%)	χ^2 検定	対照群 (%)	難治群 (%)	χ^2 検定
	241	42		122	35	
I型	6 (2.5%)	12 (28.6%)	p<0.0001	6 (4.9%)	12 (34.3%)	p<0.0001
II型	156 (64.7%)	26 (61.9%)		116 (95.1%)	23 (65.7%)	
III型	79 (32.8%)	4 (9.5%)				
拡がり“1”	87 (36.1%)	3 (7.2%)	p<0.0001			p<0.0001
拡がり“2”	135 (56.0%)	24 (57.1%)		106 (86.9%)	22 (62.9%)	
拡がり“3”	19 (7.9%)	15 (35.7%)		16 (13.1%)	13 (37.1%)	

豊中市は北部の住宅地域と南部の商工業地域に大別されるが、難治群：対照群の比率は住宅地域4：36、商工業地域5：23であり、後者で難治群が多いが統計学的な差は見られなかった。

年齢、職業、豊中市での居住地区、独居生活、喫煙、常習飲酒に関しては、難治群と対照群の比率は70歳以上の高齢者21.4%：19.4%、無職者42.9%：31.5%、商工業地域居住者44.4%：36.5%、常習飲酒者73.2%：59.8%、独居生活者40.0%：26.0%、喫煙者83.3%：70.7%であり、いずれも有意差はないものの難治群で高かった。

入院時の合併症に関しては、全合併症は難治群61.9%：対照群54.7%と差がなかった。糖尿病は27.5%：26.6%、悪性腫瘍（入院時担癌状態のもの）は7.7%：4.5%、肺結核以外の呼吸器疾患は9.5%：8.1%と同様に差は見られなかった。呼吸不全は16.7%：5.7%であり、難治群が有意に多かった。脳血管障害は2.4%：4.9%で難治群でやや少なかった。

さらに入院時の咳・痰・血痰・胸痛等の自覚症状、発熱、体重減少、および患者の全般的な一般状態を、癌診療によく利用されるPerformance Status (PS) を用いて検討した。自覚症状は難治群92.9%：対照群89.4%と有意な差は見られなかったが、発熱は60.5%：27.5%、体重減少は50.0%：28.9%であり、PS 2以上の一般状態不良の症例は47.4%：19.9%と各々難治群で有意に多く見られた。入院時のG7号以上あるいは培養検査3+以上の多量排菌例では、難治群59.5%：対照群39.4%であり、難治群に多量排菌の症例が有意に多かった。

表2で入院時胸部X線像を結核病学会分類により検討した。対照群ではII2より軽症の患者が91%、反対に難治群ではII2より重症の患者が83%を占めていた。難治群ではI型が28.6%、拡がり“3”が35.7%と対照群の2.5%と7.9%に対し圧倒的に多かった。そこで、両群からII2・3およびI型を抽出して軽症病型除外群とし、比較検討したが、難治群はI型が34.3%、拡がり

“3”が37.1%と、対照群の4.9%と13.1%に対し、有意に多かった。

次に臨床検査値について検討した（表3）。全症例で検討すると、血液学的検査では赤血球数は難治群は有意に少なく、逆に白血球数は難治群が有意に多かった。しかし、軽症病型除外群で検討したところ、赤血球数のみが難治群で有意に少なく、リンパ球数も難治群が対照群に比較して少ない傾向にあった（表4）。さらにリンパ球数500/mm³以下の症例の割合は、全症例でも軽症病型除外群でも表3に示すように難治群で有意に高率であった。赤沈、CRPも難治群で有意に高かったが、同様に軽症病型除外群ではCRPのみが有意であった。肝機能の指標に関して、全症例では、難治群でGPT、コリンエステラーゼの有意な低値およびLDHの高値が見られた。しかし、軽症病型除外群ではLDHとコリンエステラーゼのみが高値であった。血清総蛋白量とアルブミン値は、全症例および軽症病型除外群ともに難治群で有意に低値であった。BUNとクレアチニン値は、全症例でのみBUNが難治群で有意な低値を示した。

受診の遅れ (Patient's Delay) と診断の遅れ (Doctor's Delay) およびその合計 (Total Delay) に関して、それぞれ診断および治療開始までの累積日数を図1に示した。検定にはLogrank testを使用した。Patient's Delayは難治群114±161日、対照群61±86日であり、有意な遅延を認めた。さらに対照群でも遅延60日以上の方が35%も存在した。Doctor's Delayは難治群79±234日、対照群28±51日であり、難治群が遅延した。両者を合計したTotal Delayでも難治群149±172日、対照群86±97日であり、難治群で有意な遅延を認めた。

薬剤耐性は図2のように完全耐性化率は、INH 1 γ 難治群23.1%：対照群1.9%、RFP 50 γ 15.4%：1.3%、EB 5 γ 10.3%：0%であり、難治群で有意に耐性菌の頻度が高かった。SM 20 γ でも23.1%：10.1%と難治群

表3 臨床検査値

臨床検査値	全症例			軽症病型除外 (I + II 2・3)		
	対照群	難治群	χ ² 検定	対照群	難治群	χ ² 検定
赤血球数 10 ⁴ /mm ³	427±65	397±58	p=0.0078	426±66	396±58	p=0.0169
ヘモグロビン g/dl	12.8±2.0	12.5±5.1	NS	12.5±2.0	12.6±5.4	NS
白血球数/mm ³	7290±2890	8960±3110	p=0.0008	8230±3160	9010±3220	NS
リンパ球数/mm ³	1300±590	1110±570	p=0.0693	1190±500	1060±550	NS
赤沈 mm/hr	60±40	73±37	p=0.0479	73±39	74±35	NS
CRP mg/dl	3.7±4.4	9.0±6.3	p<0.0001	5.5±4.9	9.5±6.3	p<0.0001
GOT U/l	32.2±38.6	40.5±29.6	NS	33.3±46.0	42.3±30.4	NS
GPT U/l	27.5±33.4	26.8±21.8	p=0.0483	28.9±42.1	27.5±21.8	NS
γGTP U/l	72.0±90.0	69.4±90.0	NS	70.5±64.6	74.0±95.1	NS
LDH U/l	364±106	462±288	p=0.0001	383±108	487±300	p=0.0016
ALP U/l	271±135	291±135	NS	304±161	290±96	NS
Cholinesterase U/l	281±139	203±130	p=0.0061	250±122	185±124	p=0.0216
Total protein g/dl	6.9±0.7	6.4±0.8	p<0.0001	6.9±0.7	6.4±0.9	p<0.0001
Albumin g/dl	3.4±0.6	2.7±0.6	p<0.0001	3.2±0.5	2.6±0.6	p<0.0001
BUN mg/dl	12.8±6.3	10.7±4.6	p=0.0483	12.4±7.3	10.6±4.2	NS
Creatinine mg/dl	0.68±0.32	0.62±0.15	NS	0.68±0.41	0.61±0.15	NS

表4 末梢血リンパ球数 500/mm³未満の症例

	全症例			軽症病型除外 (I + II 2・3)		
	対照群	難治群	χ ² 検定	対照群	難治群	χ ² 検定
リンパ球数 500/mm ³ 未満	14	6	p=0.0133	10	6	p=0.0408
リンパ球数 500/mm ³ 以上	233	29		112	22	
計	247	35*		122	28*	

* : 脱落例あり

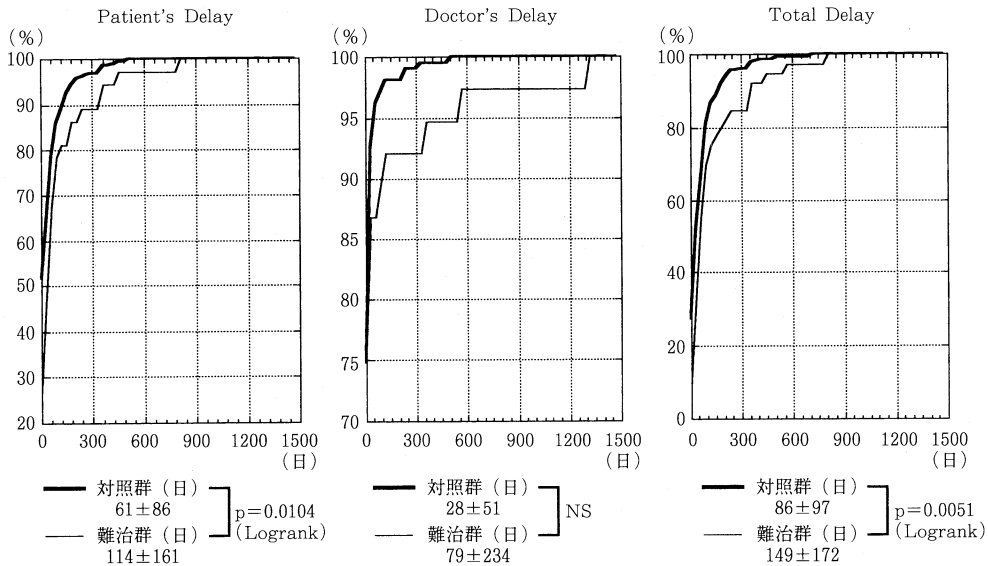


図1 受診および診断の遅れとその合計

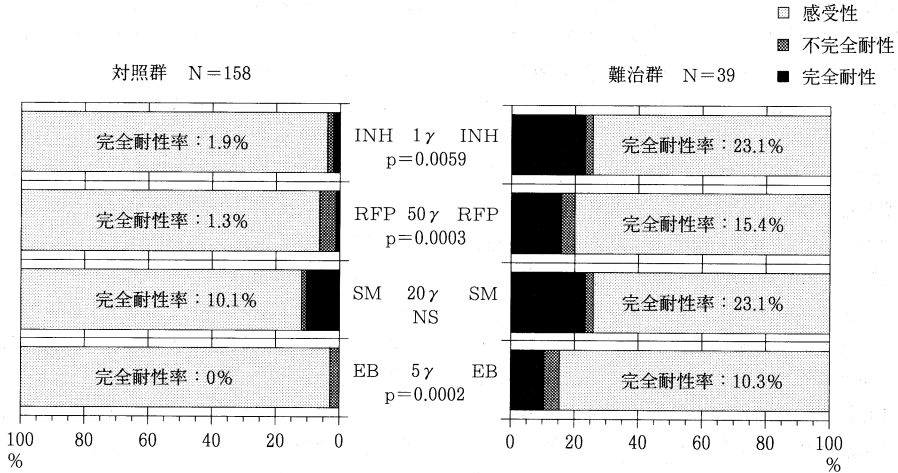


図2 薬剤耐性

で頻度が高かったが有意な差ではなかった。INH と RFP の両方に耐性である多剤耐性菌は両群各々1例ずつ検出された。

最後に軽症病型除外例で両群の予後に関して検討したものを表5に示す。難治群35例中、1年未満で退院したものは16例であったが、それ以上の長期入院も6例見られた。さらに自己退院および病状不変のまま退院した症例は3例、調査時入院中5例、結核死5例であった。治療開始1年後でも排菌陽性例は12例であった。それに対して対照群122例中110例が1年未満に軽快退院し、死亡例は8例であったが、全例他疾患が原因であった。

考 察

肺結核の発症要因としては従来から色々な報告があるが、三上ら¹⁾は過労・心労・やせ・食事不規則・活動制限が発症要因として頻度が高いと報告している。今回の検索ではこのような項目は調査できなかったため、増悪因子の面から検討した。一般に、増悪とは治療の前・後で見られ、症例ごとにその原因を解析することは容易でも全体的にとらえることは極めて難しくなる。結核は感染後に発症する。発症後自然軽快する例を除けば、治療が開始されるまで様々な因子によって増悪するが、治療によりその多くは治癒する。しかし、化学療法が完全に奏効しない場合や、その他の原因で難治化すると、増悪して治癒するまでに長期間を要することもある。また、究極の難治化増悪ともいえる結核死をも引き起こす。そこで今回は初回化学療法に対する排菌陰性化が遅延した患者群を難治群とし、非難治群(対照群)とで臨床的要因を比較した。

まず年齢に関しては、70歳以上の高齢者は免疫機能

表5 軽症病型除外 (I + II 2・3) 症例の転帰

	対照群	難治群
軽快退院 (入院期間1年未満)	110	16
軽快退院 (入院期間1年以上)	0	6
事故および不変退院	4	3
入院中	0	5
結核死亡	0	5
他疾患死亡*	8	0
1年後排菌陽性	0	12
症例数	122	35

*: 癌死3例, DIC2例, 肺炎1例, 脳出血1例, 突然死1例

の低下や種々の合併症を有するために難治化因子となるかと思われたが、今回の検討では難治化と関連しなかった。この理由としては、初回例においては、高齢者でも抗結核剤の効果が十分に発揮されたためと考えられる。生活状態を含めた居住環境も結果的には難治化と関連しなかった。

合併症に関しては、従来、糖尿病が注目されてきたが、亀田らは糖尿病における菌陰性化率は非糖尿病群と変わらなかったと述べている²⁾。しかし、北原らは糖尿病を肺結核の難治化のリスクとしているし³⁾、原は糖尿病合併症では診断時に重症病型が多いと述べている⁴⁾。今回の検討では両群の糖尿病患者の割合には全く差が見られなかったが、入院により厳密な糖尿病コントロールが行われたことが原因と思われる。

担癌状態や脳血管障害も70歳以上の患者では難治化

因子となると報告されているが、今回の検討では年齢による層別化は行っていない。しかし、両群でこれらの合併症に有意差は見られなかった。呼吸不全は難治群で有意に多く見られたが、Rao et al.⁵⁾も呼吸不全の合併は結核死の Risk factor であると述べている。発熱、体重減少、PSの低下が見られる全身状態が不良な状態は、難治群で有意に多いが、このことは臨床検査値の異常が難治群で多いことと関連している。難治群ほど白血球数増加やCRP上昇など強い炎症反応を示唆する所見が見られた。栄養に関する血清総蛋白量、アルブミン、コリンエステラーゼ値でも難治群で異常値を示した。北原らや米田も同様の報告をしており³⁾⁶⁾、特に北原らは衰弱、低栄養を結核死亡の最大のリスクとしており、今回の報告でのPS不良が難治化因子であったことに相当するものと思われる。LDH値に関しては、肺組織破壊が上昇の原因となるので、重症病型の多い難治群がLDHで高値を示したと考えられた。もちろん、多量排菌や胸部X線像の重症型が難治群に多い、そこでバイアスを少なくするためにX線病型をそろえることとし、I型およびII・3のみを対象とした軽症病型を除外した群で再解析を行ったが、結核病学会分類でも臨床検査値でもやはり、ほぼ同様の結果が得られた。

末梢血リンパ球数と難治化との関係については、土屋らの多施設の調査でも、難治例ではAIDSを思わせるほどリンパ球の少ない症例が見られたと報告しているが⁷⁾、今回リンパ球数が難治群で500/mm³程度の低値が有意に多く、軽快例では速やかにリンパ球数が改善したが、死亡例では治療に反応せず改善しない症例が多かった。これらの事実から、重症化した例では結果的にリンパ球が減少することにより、さらに細胞性免疫の低下が進行し、結核を増悪させる一種の悪循環にあるのではないかと考えられる。

現在、結核診療において最も問題となっている、受診および診断の遅れは、今回の検討でも難治群で多く、治療が遅れた間に重症化し、難治化したと考えられる。対照群ですら受診の遅れが60日以上の方が35%を占めたが、診断や治療の遅れは健康人への感染の機会を増やし、社会防衛上問題となるので、この“遅れ”を減らすことの啓蒙活動が重要と考えられる。

薬剤耐性に関しては、難治群では有意に薬剤耐性の頻度が高かったが、各薬剤別に見ると3/4は耐性がなかつ

た。北原らも薬剤耐性が難治化のリスクとなったケースは少ないと報告しており、低栄養、衰弱等の全身状態の悪化やリンパ球減少などは非耐性菌の難治化に関与している可能性が十分あると考えられる。

以上の結果から、結核は重症化すると難治化しやすいし、難治化することで増悪が起こる可能性が高くなると思われる。軽症病型除外の難治群の予後を見ると、治療1年以内に軽快あるいは進行が停止して、退院が可能となった症例は35例中22例(62.9%)であったが、改善がないか増悪のためその後も入院中のものが5例、さらに増悪し死亡した症例は5例認められた。軽症病型除外の対照群は90%の患者が1年以内に退院したことと比較して、やはり治療6カ月目で難治化を示した例では増悪が起こりやすいといえる。したがって、増悪を治療前後を含めて広く考えてみると、最終的に増悪を防ぐには、当然のことながら化学療法効果が良好な間に治療を開始すること、すなわち、早期発見、早期治療が重要と考えられる。

文 献

- 1) 三上理一郎, 米田三平, 石橋純子, 他: 3. 結核発病の要因—新規登録患者調査から. 結核. 1981; 56: 547-551.
- 2) 亀田和彦, 川幡誠一: 糖尿病合併肺結核に対する化学療法. 結核. 1986; 61: 413-423.
- 3) 北原義也, 池田昭仁, 加治木章, 他: 初回結核治療例における各種難治化因子の検討. 結核. 1994; 69: 503-511.
- 4) 原 英記: 第70回総会シンポジウム II. 持続排菌患者の集約的研究 4. 合併症の立場から. 結核. 1996; 71: 47-56.
- 5) Rao VK, Iademarco EP, Fraser VJ, et al.: The impact of comorbidity on mortality following in-hospital diagnosis of tuberculosis. Chest. 1998; 114: 1244-1252.
- 6) 米田尚弘: 第70回総会シンポジウム II. 持続排菌患者の集約的研究 5. 栄養の立場から. 結核. 1996; 71: 57-63.
- 7) 土屋俊晶, 近藤有好, 坂谷光則: 第70回総会シンポジウム II. 持続排菌患者の集約的研究 1. 持続排菌患者の実態調査成績. 結核. 1996; 71: 31-36.

第74回総会シンポジウム

Ⅲ. 結核症の発症要因・増悪要因

5. 免疫不全, 特に HIV 感染者からの結核の発症と予後

永井 英明

国立療養所東京病院呼吸器科

The 74th Annual Meeting Symposium

Ⅲ. FACTORS FOR THE ONSET OF AND THE EXACERBATION OF TUBERCULOSIS

5. THE INFECTION AND PROGNOSIS OF TUBERCULOSIS AMONG PATIENTS WITH IMMUNODEFICIENCY, ESPECIALLY HIV-INFECTED PATIENTS

*Hideaki NAGAI

**Department of Respiratory Diseases, National Tokyo Hospital*

The number of people infected with human immunodeficiency virus (HIV) is gradually increasing in Japan, and the morbidity rate from tuberculosis in the Japanese people is high. Accordingly, the number of cases with both infections is considered to increase in the future. Our hospital has already encountered 22 cases of HIV associated tuberculosis.

HIV infects mainly CD4-positive cells. The extreme decrease in the cell count results in serious cellular immunological disorder. CD4-positive cell disorder induces disorders of B lymphocytes, cytotoxic T cells, natural killer cells, and macrophage functions. These destructive conditions show the state of immunodeficiency including macrophage that are most important for defense of acid-fast bacterial infection. Migration and activation of macrophages with cytokines derived from T cells are impaired to induce the following phenomena: hypoplasia of granuloma, failure of tubercle bacillus suppression, the spread to regional lymph nodes (hilar or mediastinal lymph nodes), and hematogenous dissemination. On this occasion, caseous necrosis and cavitation are unlikely to occur, and false-negative tuberculin reaction is often observed.

The incidence of severe cases, which include miliary tuberculosis, tuberculous meningitis, etc., and extrapulmonary tuberculosis, are high among acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-associated tuberculosis cases. HIV-infected tuberculosis cases are generally regarded as endogenous exacerbation, but they include primary infection and reinfection as well. Even during the treatment for drug-sensitive strains particularly,

*〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1

* 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan.
(Received 30 Aug. 1999)

some cases may have reinfection with multidrug-resistant bacteria, suggesting that caution should be taken against this point. Conversely, the association of tuberculosis is a factor for the poor prognosis of HIV infection, since it facilitates the development of HIV infection. If the bacteria belong to a drug-sensitive strain, the infection with them responds well to antituberculous drugs, the same as in tuberculosis cases without HIV infection, showing a favorable prognosis. However, the mortality rate of infection with multidrug-resistant tuberculosis is extremely high.

Key words: Tuberculosis, Human immunodeficiency virus, Acquired immunodeficiency syndrome, Protease inhibitor

キーワード：結核，ヒト免疫不全ウイルス，後天性免疫不全症候群，プロテアーゼ阻害剤

はじめに

HIV 感染症の治療は急速に進展し、現在では逆転写酵素阻害剤とプロテアーゼ阻害剤を組み合わせた強力な抗ウイルス療法 (highly active antiretroviral therapy: HAART) が主流であり、AIDS の発症率の低下、死亡率の低下が報告されている¹⁾。しかし、本邦では HIV 感染者数は年々増加しており、感染予防の徹底が必要である。また、結核の罹患率は先進国の中では最も高く、1997年に結核患者数は38年ぶりに増加に転じた。

このような状況下で、HIV 感染症合併結核症例が増加しており、森ら²⁾によると現在までに87例の両者合併例が確認されている。当院でも、1992年以来22例の両者合併例を経験している。今後、潜在的な HIV 感染者が結核の発病を契機に医療機関を受診し、AIDS と診断される場合が、増加するものと考えられる。

ここでは、当院の経験例を紹介し、HIV 感染症と結核症の関係について述べる。

当院における HIV 感染症合併結核症例

1992年から1999年3月までに当院に入院した HIV 感染症合併結核症は22例である。全例男性であり、国籍は日本17例、ミャンマー2例、韓国1例、エチオピア1例であった。平均年齢は 42.3 ± 9.1 (26~59) 歳であった。

抗 HIV 抗体の陽性が判明した時期は77.3%が結核発症時であった。感染経路は homosexual 5例、bisexual 4例、heterosexual 5例、輸血1例、静注薬物使用1例、不明6例であったが、不明の6例は性行為による感染と考えられた。

CD4 陽性 T リンパ球数は2~423 (平均 116.5 ± 130.9) / μ l であったが、100/ μ l 以下が14例 (63.6%) であり、低値例が多かった。CD4 陽性 T リンパ球数が低値であ

るにもかかわらず、結核を発病するまで HIV 感染症の診断がなされていない症例が多かったということである。

ツベルクリン反応 (ツ反) (図1) は施行された19例中11例 (57.9%) が陰性であり、いずれも CD4 陽性 T リンパ球数が200/ μ l 以下の症例であった。細胞性免疫の低下を反映している。

結核症の病型としては粟粒結核15例 (1例は髄膜炎を合併)、結核性髄膜炎1例、肺結核6例であり、肺外結核が16例 (72.7%) と非常に多かった。これは、CD4 陽性 T リンパ球数の低値例が多かったためと考えられる。

胸部 X 線所見 (表1) では肺門・縦隔リンパ節腫大を高率に認め、また粟粒結核が多かったので、粟粒影あるいは多発小結節影も高率であった。典型的な結核に見られる空洞影は低率であった。石灰化像を認めた症例が68.2%と多かった。

合併症としては単純ヘルペス症2例、クリプトコッ

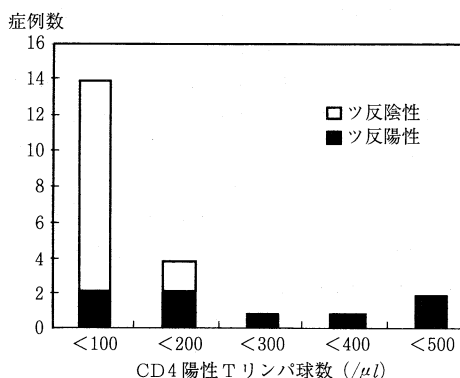


図1 CD4 陽性 T リンパ球数別症例数
—ツベルクリン反応陰性例の分布—

表1 HIV感染症合併結核症例胸部X線所見
(22例)

肺門・縦隔リンパ節腫大	72.7%
粟粒影あるいは多発小結節影	68.2%
空洞影	22.7%
浸潤影	18.2%
結節影	18.2%
胸水	13.6%
石灰化像	68.2%

カス症1例、カリニ肺炎1例、口腔カンジダ症8例、帯状疱疹2例、赤痢アメーバ症3例、肺癌1例であった。

結核菌の耐性検査ではSM耐性菌を1例に認めたが、他の症例では耐性菌を認めなかった。

治療薬の組合せはHRE(S)Z 10例、HRE 8例、HRES 1例、RES 1例であった(H:isonicotinic acid hydrazid, R:rifampicin, E:ethambutol, S:streptomycin, Z:pyrazinamide)。副作用としては肝障害4例、薬疹2例、発熱2例であり、減感作を5例に行い、4例で成功した。

予後は治癒14例、結核死1例、他疾患で死亡3例(2例:赤痢アメーバ症による腸管穿孔, 1例:腎不全)、治療中3例、経過良好であったが帰国により予後不明1例であった。多剤耐性結核菌を認めなかったので予後は良好であった。

HIV感染症合併結核症の特徴

結核菌は、AIDSに合併する日和見感染症を引き起こす病原体の中では比較的強毒性のため、結核症はHIV感染症の早期から合併しやすい。

症状は、発熱、倦怠感、体重減少、盗汗、咳嗽、咯痰などで、HIV非感染者の結核と同様であるが、他の日和見感染症にも見られる症状である。結核の進行が速い場合があるので早期発見が重要である。ツ反は免疫能低下のため陰性であることが多く、当院の症例でも同様であった。

胸部X線写真は、免疫能が比較的保たれている時期では、肺尖部に空洞形成を伴う典型的な像を呈する。しかし、免疫能が低下した時期では、下葉の病変、非空洞形成、肺門・縦隔のリンパ節腫脹、粟粒影など非典型像を認めるようになり(表1, 図2)、他の日和見感染症との鑑別が問題となる。肺門リンパ節腫脹、胸水、および空洞形成はカリニ肺炎やサイトメガロウイルス肺炎では稀である。肺門リンパ節腫脹と胸水はカポジ肉腫や悪性

リンパ腫との鑑別が必要となるが、これらの疾患では一般に肺外病変を伴うことが多い。

HIV感染者に合併した結核では、肺外結核の頻度が高いのが特徴である。肺外結核としては、リンパ節結核および播種型が最も多い。骨髄、消化管、泌尿生殖器、中枢神経系の結核もよく見られる。

血液培養からの結核菌の検出はHIV非感染者の結核では稀であるが、HIV感染者の結核ではしばしば認められる。

結核発病の危険因子としてのHIV感染症

HIV非感染者が結核に感染した場合、結核が発病する確率は一生に5~10%といわれているが、HIV感染者が結核に感染した場合は、その発病する率は年間5~10%といわれ高率である³⁾⁴⁾。

HIVは主にCD4陽性Tリンパ球に感染し、その細胞数が極端に減少することにより、重篤な細胞性免疫障害が生じる。CD4陽性細胞の障害はBリンパ球、細胞障害性T細胞、NK細胞、マクロファージ機能(抗原提示能、遊走能、活性化)の障害をもたらす。それは抗酸菌感染の防衛に最も重要なマクロファージを巻きこんだ免疫不全状態である。T細胞由来のサイトカインによるマクロファージの遊走、活性化が障害され、肉芽腫の形成不全、結核菌の抑制不全、大量の結核菌による頻回の再燃、局所リンパ節への波及(肺門、縦隔リンパ節)、血行性の全身播種が起こる。この場合、乾酪性壊死と空洞形成は起こりにくくなり、ツ反はしばしば偽陰性となる。

HIV感染症に合併する結核は一般に内因性再燃といわれている。当院で経験した両者合併例では胸腔内に石灰化病変を高率に認め、結核の既感染者からの内因性再燃を支持する所見と考えられた。

HIV感染症の増悪因子としての結核症

結核の合併がHIV感染症の進行を促進するといわれており⁵⁾、結核合併はHIV感染症の予後不良因子である。その臨床的根拠としては、ZaireのHIV感染者(女性)において、結核合併例は非合併例に比較し、死亡の相対的危険率が2.7倍であったという報告⁶⁾、活動性結核は日和見感染症と死亡の危険性を増大させたという報告⁷⁾、HIV感染者が結核に罹患した場合、血清HIV-RNA量は増加し、結核の治療とともに減少したという報告⁸⁾などがある。

HIV感染症の増悪の理由として、結核菌を貪食したマクロファージはTNF- α を放出し、TNF- α が細胞内のHIV産生能を高めることがあげられている⁵⁾。Nakata⁹⁾によれば肺結核病巣から得られたBALF中

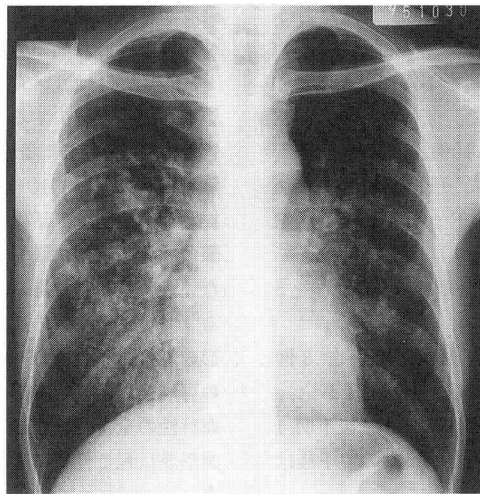
の HIV 量は非結核肺から得られた値よりも高値であり、結核病巣局所での HIV 産生の亢進が認められ、しかも BALF 中の TNF- α の量と相関していたという。

HIV 感染症と多剤耐性結核菌感染

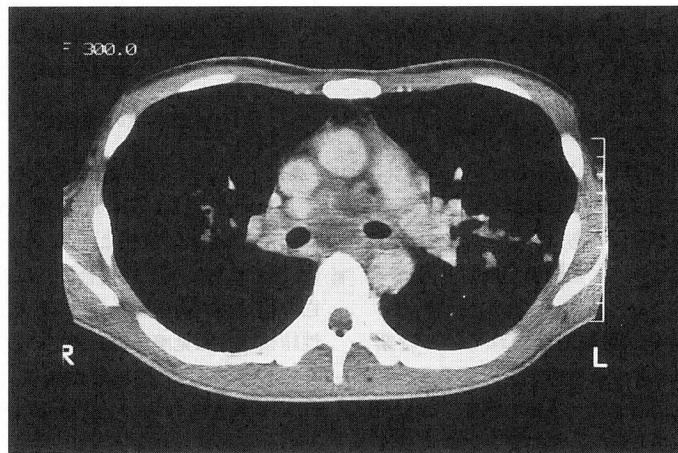
米国では、結核患者の増加とともに多剤耐性結核菌による結核が問題となった。ニューヨークのベルビュー病院では、INH・RFP 耐性菌が2.5% (1971年) から16% (1991年) に増加した¹⁰⁾。また、1992年までに8カ所の病院や矯正施設において多剤耐性結核菌による結核の集団発生が報告されており、発病した患者の80%以上

は HIV 感染者であった。死亡率は72~89%と極めて高率であり、しかもその経過は4~16週間と短期間であった¹¹⁾。

著しく免疫能が低下した HIV 感染者では、感受性結核菌による結核の治療中においてもあるいは治療終了直後においても、多剤耐性結核菌による外因性の再感染が起り得ると報告されている¹²⁾。これは、HIV 非感染者では認められないことである。したがって、結核を合併した HIV 感染者が結核病棟に入院した場合は、多剤耐性結核患者との接触を避けなければならない。幸い、本邦の症例では、今のところ HIV 感染症に合併した多



(a)



(b)

図2 HIV 感染粟粒結核患者の X 線写真。胸部単純 X 線写真 (a) では両肺びまん性の粟粒影と両側中肺野を中心とする浸潤影・多発小結節影を認める。胸部造影 CT (b) では縦隔リンパ節の腫大を認める。

表2 結核患者における paradoxical responses の発現率¹⁴⁾

Group 1: TB, (+) HIV on Antiretrovirals	36%
Group 2: TB, (-) HIV	2%
Group 3: TB, (+) HIV not on Antiretrovirals	7%

剤耐性結核例は極めて少ない。

治 療

感受性菌であれば、HIV 非感染者における結核と同様に抗結核薬によく反応する。当院の22例中、結核死は1例のみでそれは重症の粟粒結核例であった。14例は結核についてはHIV 非感染者と同様に順調に治癒した。治療法としては、isoniazid (INH), rifampicin (RFP), ethambutol (EB), pyrazinamide (PZA) の4剤を2カ月間投与し、その後INH, RFP, EBを継続して、全治療期間9～12カ月とする。少なくとも、結核菌培養陰性化後6カ月は治療をする。

多剤耐性菌の場合は極めて予後不良であるが、感受性の残った薬剤とニューキノロン製剤などを用い、長期の治療が必要となる。

AIDS患者ではもともと薬剤の副作用が起こりやすく、すでに多数の薬剤を内服している患者に抗結核薬を投与することになるので、副作用の出現には十分に注意する必要がある。抗結核薬の副作用が出現した場合は減感作療法を行うことになるが、AIDS患者では再び副作用が出現しやすいので慎重に行うべきである。

抗HIV剤であるプロテアーゼ阻害剤は、RFPとの併用は注意あるいは禁忌とされている¹³⁾。それは、RFPが肝臓のP-450チトクロームオキシダーゼを強力に誘導し、プロテアーゼ阻害剤の代謝を亢進し、その血中濃度を著しく低下させる点と、逆に、プロテアーゼ阻害剤がRFPの代謝を阻害し、その血中濃度を増加させ、RFPの副作用を増強する可能性がある点からである。

結核の治療中にプロテアーゼ阻害剤を開始する場合は、RFPを同じリファマイシン誘導体であるrifabutin〔本邦では承認されておらず、エイズ治療薬研究班(東京医大臨床病理科)より譲り受ける〕150mg/日に変更する¹³⁾。RifabutinはRFPに比較し、P-450の誘導が弱いからである。この場合、用いることができるプロテアーゼ阻害剤はindinavirとnelfinavirのいずれかであり、RFPをrifabutinに変更して2週間のwash out期間をおいてから開始する。

Paradoxical responses

最近、HIV感染症合併結核症例において、結核の治

療中にプロテアーゼ阻害剤を含む強力な抗HIV療法(HAART)を行った場合、約2週間後に一時的に病状の悪化を認めたという報告がある¹⁴⁾。病状の悪化としては、1週間以上続く原因不明の38.6℃以上の発熱、肺門・縦隔リンパ節腫大、肺野病変・胸水の悪化あるいは出現、頸部リンパ節腫大、他の肺外結核の悪化あるいは出現があげられている。これらは結核の治療が不適切であったためではなく、一時的な悪化であり、放置しておいても改善する場合が多い。これをparadoxical responsesといい、報告¹⁴⁾ではHIV感染症合併結核症にHAARTを行った場合(Group 1)、36%にparadoxical responsesを認め、HIV非感染結核症例(Group 2)や抗HIV薬の投与を受けていないHIV感染結核症例(Group 3)に比較し、高率であったという(表2)。これらの症例では抗HIV療法によるHIV量の減少、ツベルクリン反応の陽転化を認めている。Paradoxical responsesは細胞性免疫能の改善により、一時的に結核菌に対する生体側の反応が高まるためといわれている。同様の反応は*Mycobacterium avium* complex症¹⁵⁾、サイトメガロウイルス網膜炎¹⁶⁾などで報告されており、HAARTを行う際には注意が必要である。

結核の治療中にHAARTを行う際には、RFPをrifabutinに変更し、さらにparadoxical responsesにも注意を払わなければならない、薬剤の増加による患者の負担も大きい。したがって、待てるのであれば結核の治療終了後にHAARTを開始することが望ましいと考えている。

予 防

CDCはHIV感染者に対しては必ずツ反を行い、硬結が5mm以上を陽性とし、結核の感染ありとした。これらの患者では活動性結核を合併しているかどうかの精査を行い、活動性結核がない場合はINHの予防投与(300mg, 6～9カ月間)を行うべきだとしている¹⁴⁾。しかしながら、本邦ではBCGの施行例も多く、HIV感染者の場合、どの程度のツ反陽性でINHの予防投与を始めればよいのか検討はなされていない。今後の課題といえる。

HIV感染者では、BCGによる予防は禁忌である。播

種性の *Mycobacterium bovis* 症を合併する可能性があるからである。

おわりに

AIDS/HIV 合併結核といえども、結核菌が感受性菌であれば順調に治癒する症例が多い。しかし、結核の経過が速い症例があるので、HIV 感染者に対しては結核の早期発見を、結核患者に対しては HIV 感染症の合併を常に念頭におきながら診療を行うべきである。

文 献

- 1) Centers for Disease Control and Prevention : Update : trends in AIDS incidence—United States, 1996. 1997 ; 46 (37) : 861—867.
- 2) 森 亨, 他 : 日本における HIV 感染抗酸菌症の実態. HIV 感染症に関する臨床研究—平成10年度研究報告書. 1999.
- 3) Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. : A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 1989 ; 320 : 545—555.
- 4) Allen S, Batungwanayo J, Kerlikowske K, et al. : Two-year incidence of tuberculosis in cohorts of HIV-infected and uninfected Rwandan women. Am Rev Respir Dis. 1992 ; 146 : 1439—1444.
- 5) Wallis RS, Vjecha M, Amir-Tahmasseb M, et al. : Influence of tuberculosis on human immunodeficiency virus (HIV-1) : enhanced cytokine expression and elevated β 2-microglobulin in HIV-1-associated tuberculosis. J Infect Dis. 1993 ; 167 : 43—48.
- 6) Braun MM, Badi N, Ryder RN, et al. : A retrospective cohort study of the risk of tuberculosis among women of childbearing age with HIV infection in Zaire. Am Rev Respir Dis. 1991 ; 143 : 501—504.
- 7) Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, et al. : Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 1995 ; 151 : 129—135.
- 8) Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. : Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. Role of immune activation. J Immunol. 1996 ; 157 : 1271—1278.
- 9) Nakata K, Rom WN, Honda Y, et al. : *Mycobacterium tuberculosis* enhances human immunodeficiency virus-1 replication in the lung. Am J Respir Crit Care Med. 1997 ; 155 : 996—1003.
- 10) Neville KA, Bromberg A, Bromberg R, et al. : The third epidemic Multidrug-resistant tuberculosis. Chest. 1994 ; 105 : 45—48.
- 11) Ellner JJ, Hinman AR, Dooley SW, et al. : Tuberculosis symposium: emerging problems and promise. J Infect Dis. 1993 ; 168 : 537—551.
- 12) Small PT, Shafer RW, Hopewell PC, et al. : Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. N Engl J Med. 1993 ; 328 : 1137—1144.
- 13) Centers for Disease Control and Prevention : Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus : Principles of therapy and revised recommendations. MMWR. 1998 ; 47 (RR-20) : 18—22.
- 14) Narita M, Ashkin D, Hollender ES, et al. : Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. Am J Respir Crit Care Med. 1998 ; 158 : 157—161.
- 15) Race EM, Mitty JA, Kriegel GR, et al. : Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. Lancet. 1998 ; 351 : 252—255.
- 16) Jacobson MA, Zegans M, Paven PR, et al. : Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. Lancet. 1997 ; 349 : 1443—1445.

第74回総会シンポジウム

Ⅲ. 結核症の発症要因・増悪要因

6. 最近の結核の社会医学的特徴と展望

大森 正子

結核予防会結核研究所

The 74th Annual Meeting Symposium

Ⅲ. FACTORS FOR THE ONSET OF AND THE EXACERBATION OF TUBERCULOSIS

6. RECENT SOCIO-MEDICAL CHARACTERISTICS OF TUBERCULOSIS AND THEIR PERSPECTIVES IN JAPAN

*Masako OHMORI

*Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

In the late 1970s the decline of TB incidence rate has begun to slow down among both elderly population and younger one. This phenomenon mostly owed the reactivation of dormant *M. tuberculosis* infection among the elderly people and small TB outbreaks in the younger generation. The micro-epidemics among adolescent and young adults have been reported since 1980. The latest data showed the TB incidence in 1997 was 33.9 per 100,000 population, increased from 33.7 per 100,000 in 1996. To explain the situation above, several sociomedical factors were discussed as follow:

(1) Age distribution of TB:

The highest peak of newly registered TB patients shifted to the elder age cohorts and was the age group between 65 and 74 years in 1997, contrasting small peaks observed in 20-29 years age group remained unchanged.

(2) Characteristics of infection route:

Overall incidence rates of smear positive TB cases slightly increased in 1980s and leveled off thereafter. However the number of smear positive cases among persons elder than 70 years old sharply increased, 1,779, 3,744, 5,728, in 1977, 1987 and 1997, respectively. Several papers showed that about one quarter of TB patients was diagnosed as TB while being treated for diseases other than TB. This may have contributed to the current TB infection.

(3) Delay in case-finding:

*〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24

* 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533
Japan.
(Received 30 Aug. 1999)

Patient's delay in symptomatic smear positive cases, especially among male patients in 30-54 age group, has been increased during last 10 years. This may also contribute to the current TB issue to the younger people.

(4) TB problems in the cities :

TB incidence rate in a certain area of some big cities was much higher than the other areas and the regional difference became magnificent due to serial socio-economic problems of vulnerable population there.

(5) Notification of TB :

One study using mailed questionnaires showed that only 76 percent of medical doctors knew the TB notification system under the TB control law. It concluded that contact tracing would become more important issue in case-finding and the 100 percent of TB notification in medical institutions would be indispensable.

Key words : Incidence of tuberculosis, Elderly people, Micro-epidemic, Patient's delay, Notification.

キーワード : 結核罹患率, 高齢者, 集団感染, 受診の遅れ, 届出

はじめに

1970年代後半に入って見られた結核罹患率減少速度の鈍化は結核半減運動などさまざまな取り組みにもかかわらずその成果は芳しくなく、1997年の統計でついに罹患率の上昇を見ることになった。この1980年前後に起こった全国に及ぶ結核状況の変化は、実は過去にさかのぼること近代化学療法導入時代にその発端があった。現在は近代化学療法導入以前に結核の感染を受けた中高齢者とその後に生を受けた結核未感染者が入り乱れて生活している。しかもわが国の急速な高齢化は、時代とともに既感染者を減少させるどころか既感染者の数を実質的に増加させる結果となっている¹⁾。加えて結核未感染者の世代もしだいに高齢へ移動し、1990年代末現在、50歳でも70%が結核に未感染という状況に至り、最近では新たな感染による結核発病が若年者ばかりか高齢者でも取りざたされるようになった。内因性再燃による結核発病においては宿主側の生物学的要因が大きいと考えられる。しかし最近受けた感染からの発病は、それに加えて対策上の問題も含めた社会的要因が強く働いていると推察される。そこで結核発生の現状分析を通し、社会医学的な側面から結核問題を考察することとした。

結核患者発生の最近の様相とその背景

新たに発生する結核患者の中で70歳以上の占める割合は1977年、87年、97年に16.7%、27.0%、34.4%と急速に拡大した。それは発生患者の年齢分布(図1)が示すように、患者発生の最も多い出生コホート(同じ年代

に生まれた集団)が時代の流れとともに、そのまま高齢化しているためである。また、戦後まもなく生まれた団塊の世代の部分も5年間隔で規則正しく右へ(高齢へ)移動しているが、これも結核の発生が過去の結核感染状況である既感染率に強く影響されていることを示すものである。

これに対し20歳代に見られる小さなピークは過去10年の間はほぼ同位置に停滞しており、この年代では出生コホートの影響よりも、20歳前後で特に発病率が高い²⁾という年齢要因がより強く働くためと考えられる。そしてこの20歳代のピークが一向に改善しないことは、最近のわが国の結核感染の危険が一向に低下していないのではないかと疑わせるものである。

罹患率上昇の背景

表1は70歳以上の患者発生数ならびに罹患率の推移を1975年から97年にかけて見たものである。表1に示すようにこの間の高齢化は急速に進展し、70歳以上の人口は23年間で2.4倍になった。一方、それまで減少してきた70歳以上の結核患者発生数は1980年代に入って減少に歯止めがかかり、増加することもあったが、人口の増加がそれよりも著しく、罹患率の増加には至らなかった。1997年にわが国の結核罹患率の上昇を見たが、これはまさに70歳以上の罹患率の増加がその背景にあった。ちなみに1996年から97年にかけて罹患率が上昇した年齢層は70歳以上の108.2から112.7で、次にわずかではあるが20歳代の20.19から20.20であった。

ここでシステムの変更も多少今回の罹患率上昇に影響

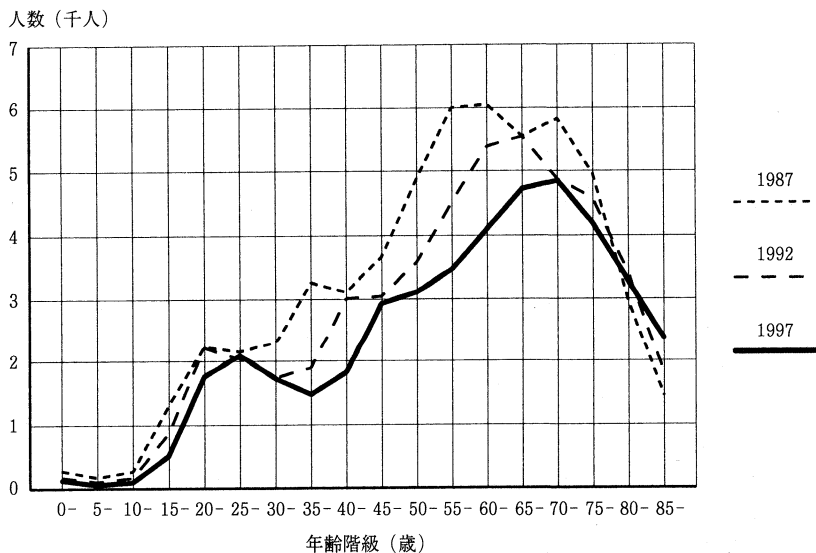


図1 年齢階級別新規登録結核患者数の推移(1987-97年)

表1 70歳以上の結核患者発生状況(1975-97年)

年	人口	新登録数	率	塗抹+数	率
1975	5,387	16,836	312.5	(1,701)	31.6
76	5,553	15,790	284.4	(1,725)	31.1
77	5,840	15,298	262.0	(1,779)	30.5
78	6,098	14,890	244.2	(1,908)	31.3
79	6,392	14,890	232.9	2,154	33.7
80	6,638	14,489	218.3	2,191	33.0
81	6,975	14,091	202.0	2,229	32.0
82	7,291	14,546	199.5	2,553	35.0
83	7,601	14,872	195.7	2,763	36.4
84	7,923	14,854	187.5	2,966	37.4
85	8,208	15,087	183.8	3,377	41.1
86	8,588	15,151	176.4	3,403	39.6
87	8,896	15,256	171.5	3,744	42.1
88	9,168	15,077	164.5	3,901	42.6
89	9,411	14,870	158.0	4,104	43.6
90	9,790	15,128	154.5	4,339	44.3
91	10,153	14,939	147.1	4,398	43.3
92	10,521	14,671	139.4	4,668	44.4
93	10,919	14,486	132.7	4,713	43.2
94	11,357	13,893	122.3	4,801	42.3
95	12,183	13,674	112.2	4,978	40.9
96	12,461	13,483	108.2	5,010	40.2
97	13,046	14,704	112.7	5,728	43.9

人口：千人 率：人口10万対率
 塗抹+数：78年までは新登録全結核塗抹陽性患者数、
 79年以降は新登録肺結核塗抹陽性患者数

していることを触れておく必要がある。1996年から活動性分類が改正され、登録後6カ月以内に非定型抗酸菌陽性例と分かった場合には、新登録患者数から削除されるようになった。そのことは多少ではあるが非定型抗酸菌と疑われる例でも躊躇することなく登録しよう、あるいは菌種を隠すことなく申請しようという意思決定に影響を及ぼしたと考えられる。しかし、電算化サーベイランスのシステムの変更は2年遅れの1998年からとなったため、この数は罹患率から差し引かれることなく罹患率の中に含まれることになった。1992年以降、結核サーベイランスで非定型抗酸菌陽性の情報が入力されるようになったが、肺結核中非定型抗酸菌陽性例は1992年から95年にかけて、88例、131例、114例、145例と推移した。これが1996年から97年は、352例、526例と一気に増加しており、これには活動性分類の変更に伴う非定型抗酸菌陽性例の保健所での取り扱いの変化が、微妙に影響しているものと推察される。ちなみに非定型抗酸菌陽性例を除いて結核罹患率を計算すると、1996年は33.5（実際33.7）、1997年は33.4（実際33.9）となり、1996年から97年にかけての罹患率の増加は起こらなかったことになる。

しかし、過去5年の罹患率の年平均減少速度がわずか2.9%であったというわが国の結核状況、加えて70歳以上の患者での塗抹陽性患者数は減少どころか増加の一途をたどっているという事情（表1）を考えれば、システム上の問題は多少あったにせよ、結核罹患率の上昇はいつ起こっても不思議ではなかったといえる。

集団感染発生の背景

結核罹患率の減少が鈍化したとはいえ、一応まがりなりにも減少はしてきた。しかし、塗抹陽性罹患率は1980年から不気味に微増を続け、高値安定のままで推移している。それを70歳以上の高齢者に限れば、1975年から97年にかけて31.6から43.9と1.4倍になったが（表1）、これを患者数で見れば急速な高齢化を背景に1,701名から5,728名と3.4倍もの増加になっている。わが国の生活圏の拡がりがこの間大きくは変わらなかったとすれば、高齢の塗抹陽性患者の人口密度は3.4倍も上昇したことになり、地域における結核感染の危険の高まりを実感することができるだろう。

1980年代に入り、結核集団感染の報告数が増えた。しかもその場所は学校から病院・事業所へと変貌しており、特に院内での結核集団感染が目立って多くなっている³⁾。結核発生動向調査では医療機関発見割合は約80%とされている。しかし実際には、結果的に医療機関で発見されているが、受療中や偶然発見が29.5%⁴⁾、他疾患通院中や入院中発見が14.4～26.6%^{5)～7)}と、約4人に1人が何らかの理由で治療を受けている間に結核

と診断されている。これらの例では確定診断までの期間が長期になる例も少なからずあると考えられるので、その間に免疫の低下した患者や若い医療従事者に結核を感染させる危険が大きい。わが国の高齢の喀痰塗抹陽性患者の実質的な増加は、このような点からも現在の結核感染に与える影響が大きいと考えられる。

若年者の結核発病と問題点

1980年代初めまで20歳代の結核罹患率は全体よりも速い年12～13%の速度で減少してきた。ところがそれ以降の減少速度は著しく低下し、1985年以降の平均減少速度は3.1%となった。20歳代の結核患者の6%を占める外国人を除けば⁸⁾、わが国の20歳代はほとんどが結核未感染者であり、この年齢層からの結核発病は、最近になって感染を受け発病した例が多いと考えられる。感染後1年以内の発病は著しく高い⁹⁾ことに加え、20歳代はBCGの効果が減弱する年齢に当たっている。そのほか、青年あるいは若い成人は、生活関連発病要因の中で相対危険度の高い食事の不規則、睡眠不足、健康への留意なしなど発病に対し好ましくない要因¹⁰⁾¹¹⁾を有する者が多い。そしていったん結核を発病すると、今度は治療継続に問題を生じることも多いようである。若年者では内服不良例が24%に達し、治療中断例も18%と中年者の3.5%、高齢者の2%を大きく上回ったとの報告¹²⁾がある。また、コホート調査成績からも20歳代の脱落・治療中断割合は4.3%と全体の3.6%に比べ高い¹³⁾ことが示されている。

中高生の場合、長時間にわたり一緒に過ごす環境にあるため、大きな集団感染に発展することもあり¹⁴⁾¹⁵⁾、成人では活動範囲の広さから広域にわたって感染を引き起こすこともある¹⁶⁾。青年あるいは若い成人の感染はその発端が中高年者であっても、彼ら自身がいったん発病し排菌までに至ると、同年齢集団で感染は大きく拡がる可能性があるため、初発患者発生時の対応が大変重要となる。これまでは状況で判断されることが多かった感染のルートも、RFLP分析により実証的に判断されるようになり¹⁷⁾、例えば74歳G2号の父親から感染発病したG7号の娘が発端となったと考えられた集団感染が、実は今回の感染による発病と偶然同時に起こった内因性再燃による発病の複合体であった¹⁸⁾ということも明らかにされるようになった。若年者の感染の様相も、今後は分子疫学の発展により、実証的な裏付けを基に感染ルートの解明がなされていくであろう。

感染危険率減少鈍化が若年者の結核感染に与える影響とその対策

高齢者での著しい塗抹陽性患者発生数の増加（表1）

表2 感染危険率減少速度変化により変わる既感染率と既感染者数

年齢	1990年 人口(千)	既感染率(%)			既感染者数(千)		
		a	b	c	a	b	c
20-29	16,871	5.56	5.64	5.78	938	952	975
30-39	16,791	14.14	14.18	14.25	2,374	2,381	2,393
40-49	19,676	34.86	34.89	34.94	6,859	6,865	6,875
50-59	15,813	60.34	60.35	60.38	9,542	9,543	9,548
60-69	11,849	80.38	80.39	80.40	9,524	9,525	9,526
70-79	6,836	87.94	87.95	87.96	6,011	6,012	6,013
年齢	2000年 人口(千)	既感染率(%)			既感染者数(千)		
		a	b	c	a	b	c
20-29	18,440	2.94	3.33	4.15	542	614	765
30-39	16,907	6.44	6.73	7.34	1,089	1,138	1,241
40-49	16,718	14.74	14.93	15.31	2,464	2,496	2,560
50-59	19,185	35.31	35.45	35.74	6,774	6,801	6,857
60-69	14,782	60.61	60.70	60.88	8,959	8,973	8,999
70-79	9,996	80.51	80.56	80.64	8,048	8,053	8,061

既感染率(%)：各年齢階層の中間年齢における既感染割合

a：1947年から年平均10%の減少，1977年から5%の減少

b：1947年から年平均10%の減少，1977年から5%の減少，1985年から3.1%の減少

c：1947年から年平均10%の減少，1977年から5%の減少，1985年から0%の減少

と20歳代で一向に改善されない結核患者発生状況(図1)を考えれば、わが国の結核感染危険率はほとんど低下していないのではないかと疑われる。そこで感染危険率の低下速度による感染者数の変化をモデルから観察した。著者がこれまでのモデルa¹⁹⁾で用いてきた最近の減少速度を、1985年の時点(感染危険率は0.12%)でさらに3.1%(20歳代の減少速度と同じ)に変更した(表2:b)。その結果、aとbの既感染者数の差は若年者ほど大きく、20歳代では1995年には1.4万人、2000年には7.2万人に達する。ちなみに、感染危険率の減少が1985年から全くなかったと仮定すると(表2:c)、その差はそれぞれ3.7万人、22.3万人となる。このモデルが示すように、感染危険率減少速度のわずかな低下が、若年者へは極めて敏感に感染者数の増加という形で跳ね返ってくる。

感染源として極めて重要な塗抹陽性罹患率が改善していないわが国では、感染に極めて敏感に反応する若年者や若い成人に対する結核対策は、後世に結核を残さないためにも大変重要である。そこで接触者検診や発病予防が結核対策の中心になってくるが、実際には、接触者検診実施状況は県によって格差が極めて大きく、内容的にもガイドラインを十分満たしているとはいえない状況にあるようである²⁰⁾。また、一律に定めているガイドラインには限界もあり、状況に合わせた判断と丁寧な対応が必要な場合もある²¹⁾。

都市の結核

高齢者問題とは違った面で、都市の結核問題はますます深刻かつ複雑になっている²²⁾。都市はその規模の程度の差はあれ、単身の男子労働者、経済困窮者、ホームレスの人々が住み、それがあある特定地域に特に集中するという特徴がある。図2はそのような地域を持つ大阪市の2保健所、横浜市の1保健所、東京都の1保健所の結核管理図指標をまとめたものであるが、平均塗抹陽性罹患率は全国の8.2倍と、結核問題は非常に深刻な問題である。これらの地域では、罹患率の高いことのほかに生活保護受給者が多い(8.1倍)、治療除外が多い(1.8倍)、30~59歳が多い(1.7倍)、受診の遅れが大きい(1.4倍)などが共通事項としてあげられた。なお、大阪市の2つの保健所では医療放置の割合が大きかった。都市部ではこのような地域を除けば問題がないかといえそうではなく、大阪市ではそれ以外の地域でもおしなべて結核罹患率が高いと報告されている²³⁾。特に日雇いなど不安定な労働形態で働く男子労働者が多く住む湾岸地域では、住所不定者は少ないものの結核罹患率が高く、この地域性は北は神戸市、尼崎市、南は堺市に連なっているようである²³⁾。

都市では移動の激しい若者が集中し、多くの人と接触する機会が多い。また、職を求めて一時期入ってくる中年の労働者とそれを雇う健康管理の行き届かない中小企

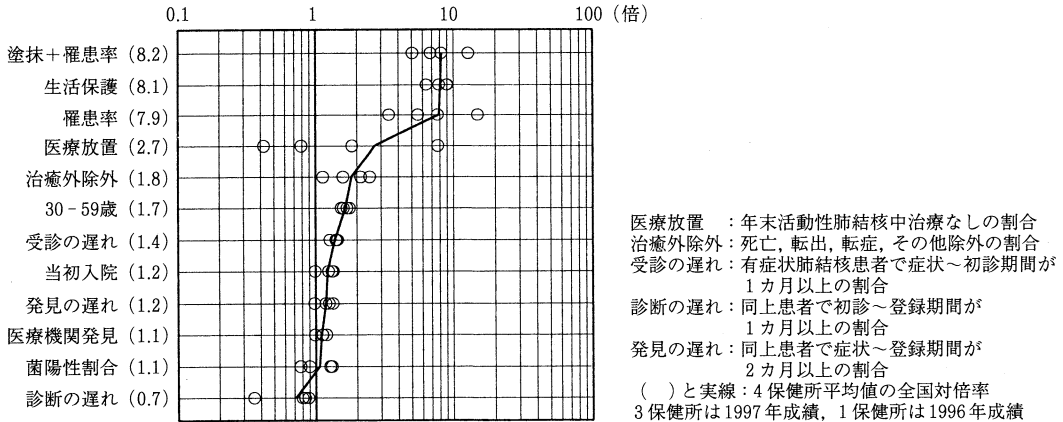


図2 大都市特定4保健所における各指標値の全国対倍率

業も多い。結核菌の最後の行き着く場は都市と考えられるので、都市の結核対策は専門家と協力し、詳細な状況分析のうえで、その地域に合った効果的な方法を確立することが重要であろう。

関心の低下 — 受診の遅れ

受診の遅れと診断の遅れは発見時の臨床像の進行度と逆相関し、塗抹陽性患者での診断の遅れは受診の遅れに比べて短いとの報告がある⁷⁾。発生動向調査成績でも塗抹陽性患者の2カ月以上の受診の遅れは21.2%, 24.6% (1987, 97年)であるのに対し、2カ月以上の診断の遅れ(発生動向調査では初診~登録の期間)は7.4%, 8.4% (1987, 97年)と小さかった。ただし、保健所で入力する初診の時期の情報にはしばしば届出医療機関の初診日が入力されていることがあり、厳密に症状出現後初めて受診した医療機関の初診日を採用すると、塗抹陽性患者でも、受診の遅れより診断の遅れのほうが大きかったという報告もある²⁴⁾。したがって、受診の遅れと診断の遅れを比較する場合には情報内容を確認するなど注意が必要だろう。

図3は有症状塗抹陽性肺結核患者の中で、受診の遅れが2カ月以上の者の割合を男女別に分け、1987年と97年の2時期で比較したものである。ただし、97年は喀痰塗抹陽性を対象としたが、2カ月以上受診が遅れた者の割合は男女計で24.6% (n=9,313)と、塗抹陽性全体を対象とした割合24.0% (n=9,971)に比べてそう大きな違いはなかった。ちなみに、その他塗抹陽性を対象とした割合は16.1% (n=658)と受診の遅れは小さかった。

この図より、男の特に30~54歳の働き盛りの年齢では、この10年間に受診の遅れが拡大し、女では受診の

遅れの拡大は小さかったものの、25~44歳の子育て期で受診の遅れが大きいという特徴が観察された。受診の遅れの男女差については、男性は就労によりあるいは喫煙習慣により呼吸器症状が隠蔽され、受診までの期間が長期に及ぶとの報告もある⁷⁾。しかし1987年から97年にかけて男で喫煙習慣が拡大したとは考えられないので、就労環境の変化や最近の経済の悪化が受診を遅らせるように働いたとか、この年齢層に多いホームレスを含む不安定生活者の結核患者に占める割合が増えたとか、結核を巡る社会医学的背景の変化が働いたと考えられるかもしれない。このように男の受診の遅れの拡大理由は明らかではないが、30~54歳の男の結核発病率は女の約2倍も高いうえに、この年齢の男は一般には家庭では父親、職場では中堅層として若い成人と接する機会が多いため、感染源として大変重要な存在であることは疑う余地がないであろう。

関心の低下 — 未届け

次に未届けの問題を取り上げる。都内地域病院で塗抹陽性患者の16%, 培養陽性の40%が未届けであったという報告²⁵⁾があり、愛知県では死亡小票で結核死亡とされた者の36%が保健所への届出がなかったという報告²⁶⁾があった。無作為に抽出した病院へアンケートを送り調査した今回の結果でも、5年以内に結核患者を診断した1,619病院で、届けたと回答したのは67%, 一部届けたは10%であった²⁷⁾。未届けで最も多い理由は、専門病院へ紹介の57%であったが、菌所見別の回答からは結核病床のない病院でも排菌していれば届けるが、菌陰性結核では届けない場合もあるという実態が浮かんできた。ロンドンの2つの病院での調査でも27%の未

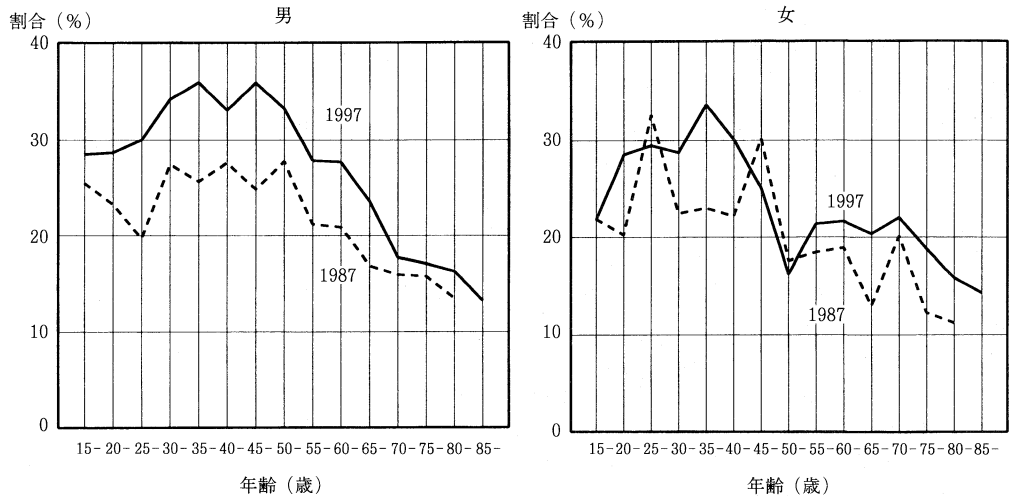


図3 性・年齢階級別、受診の遅れが2カ月以上の割合（有症状塗抹陽性肺結核患者，1987-97年）
 1987年対象者：受診の遅れ不明（男657，女258）除く，塗抹陽性の男6,329名，女2,621名
 1997年対象者：受診の遅れ不明（男1,518，女582）除く，喀痰塗抹陽性の男6,503名，女2,810名

届けのうち，喀痰塗抹陽性の未届けは14%という報告²⁸⁾があるので，菌所見で医療機関における届出の意識が異なるのは世界共通のようである。さらにアンケートの最後で回答者2,324名に届出の法律を知っているかを尋ねたところ，24%が知らないと答え，この割合は専門別では小児科医が36%と最も大きかった。

おわりに

最近の結核問題を社会医学的視点からまとめた。結核を後世に引き継がさないためには，まず感染を阻止することが最も重要になるが，同年齢の女性より2倍以上も発病率の高い中年男性で受診の遅れを生じ，感染が繰り返されている様相が示唆された。既感染者からの発病では特に基礎疾患を持つ高齢者の発生率は高く，予防の措置も考えられているが²⁹⁾，医療機関を受診しても基礎疾患を持っているため結核が疑われず，診断の遅れにつながっている可能性も大きい。高齢者対策にも社会医学的な視点で取り組むことが重要になってくるだろう。また，中高年の働き盛りの発病はストレス，過労など社会的な問題が多く，しかも受診の遅れが顕著である。特に社会経済的に恵まれない中高年の男性では，貧困による低栄養なども関与し，発見されたときには死に至るほど重症化していたというケースも少なからず存在する。また，青年あるいは若い成人では，感染の発端が中高年齢者にあっても，彼らがいったん発病すれば仲間うちに感染させ，そこからの発病者がまた感染者を生みだし，集団感染に発展する可能性が高い。そのため，この年齢層

の患者発見に際しては，接触者検診が大変重要な対策になってくるが，現実には単身生活者が多いという理由で，接触者検診の対象者でさえ十分に把握できていないという³⁰⁾。青年あるいは若い成人から結核患者が発生した場合には，次の発病者を生まない，次の感染者をつくらない，をスローガンに，医療機関と行政（県市・保健所）の協力のもと，接触者については十分な聴取を行い，適切な接触者検診の企画を立て，漏れなく丁寧な対応を期待するものである。

文 献

- 1) 大森正子：結核罹患率減少速度鈍化の要因。結核。1993；68：581-588。
- 2) Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF：The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. Am J Epidemiol. 1974；99：131-138。
- 3) 青木正和：結核集団感染。JATA BOOKS。結核予防会，東京，1998；16-21。
- 4) 豊田 誠，田上豊資，安田誠史，他：結核新登録患者の発見動機についての検討。日本公衛誌。1991；38：910-918。
- 5) 高知県健康福祉部：結核分析調査事業報告書。平成8-9年度。1996，1997。
- 6) 島根県健康福祉部：結核分析調査事業報告書。平成8-9年度。1996，1997。
- 7) 佐々木結花，山岸文雄，鈴木公典：結核患者発見の

- 遅れの現状と今後の対策. 結核. 1995; 70: 49-55.
- 8) 厚生省保健医療局結核感染症課, 結核予防会結核研究所:平成8年度在日外国人結核実態調査報告. 資料と展望. 1998; 27: 47-63.
- 9) Ciba, Y: Significance of endogenous reactivation-30 year follow up of tuberculin positive converters. Bull IUAT. 1974; 49: 321-324.
- 10) 三上理一郎: 臨床免疫学的にみた結核発病の要因. 結核. 1984; 59: 39-63.
- 11) 小松良子, 北井暁子, 森 亨, 他: 若年者の結核発病関連生活要因の検討—新登録患者実態調査から—. 日本公衛誌. 1990; 37: 186-194.
- 12) 村田嘉彦, 草島健二, 大石不二雄, 他: 地域一般病院における若年者結核. 結核. 1992; 67: 747-754.
- 13) 山下武子, 小林典子, 山内祐子, 他: 全国コホート観察調査による患者管理の評価—肺結核患者の治療成績と保健婦活動の評価—. 資料と展望. 1998; 27: 31-43.
- 14) 後藤良一: 中学校の集団感染事例を通してみた発病. 結核. 1988; 63: 797-800.
- 15) 長尾啓一: 胸膜炎の多発で明らかになった高校生集団感染からの検討. 結核. 1988; 63: 800-808.
- 16) 斉藤誠一郎: 移動性の高い職業に関連した広範囲にまたがる感染の事例. 日本公衛学会総会自由集会. 1998.
- 17) 高橋光良, 鹿住祐子, 阿部千代治, 他: 低蔓延時代の若年者結核の対策—RFLP分析による結核感染の疫学. 結核. 1995; 70: 553-559.
- 18) 石島英昭, 鬼塚黎子: 2つの酒場を舞台にした肺結核集団発生の事例. 結核. 1997; 72: 623-628.
- 19) 大森正子: わが国における結核の根絶年の予測. 結核. 1994; 69: 575-579.
- 20) 阿彦忠之: 結核接触者検診の現状と今後の対策. 結核. 1995; 70: 67-72.
- 21) 佐々木結花, 山岸文雄, 水谷文雄, 他: 接触者検診後に発症し死亡した粟粒結核の予防可能例. 結核. 1998; 73: 355-359.
- 22) 高鳥毛敏雄: 都市の結核問題. 資料と展望. 1999; 29: 11-22.
- 23) 巽陽一, 撫井賀代, 春木孝祐介, 他: 大阪市の結核の現状と今後の取り組み. 日本公衛学会総会. 1999; 予定.
- 24) 阿彦忠之: 予防可能例の実態からみた日本の結核対策—結核対策の新しい評価の試み—. 結核. 1991; 66: 577-587.
- 25) 下出久雄: 地域病院における結核患者の届け出状況—届出率に影響する諸因子—. 結核. 1997; 72: 318.
- 26) 愛知県保健所長会結核感染症部会: 登録のない結核死について. 結核予防全国大会分科会資料. 1998; 49: 23-24.
- 27) 大森正子, 内村和広, 徳留修身, 他: 結核患者届出についてのアンケート調査. 日本公衛学会総会. 1998; 45: 642.
- 28) Sheldon CD, King K, Cock H, et al.: Notification of tuberculosis: how many cases are never reported?. Thorax. 1992; 47: 1015-1018.
- 29) 厚生省保健医療局結核感染症課: 公衆衛生審議会結核予防部会提言「緊急に取り組むべき結核対策について(提言)」。資料と展望. 1998; 26: 35-40.
- 30) 成田友代: 結核の接触者検診の実施状況とその関連要因. 国立公衆衛生院専門課程. 1999; 3月: 39-52.