

第82回総会招請講演

TUBERCULOSIS ELIMINATION IN THE UNITED STATES;
WHY, HOW, AND WHAT WILL IT TAKE?

米国における結核の根絶：その根拠・方法および条件

Kenneth G. CASTRO

キーワードズ：結核の根絶，結核の再興，軽視脱却

1. 米国の結核問題と対策の成果

米国は戦後30年にわたる結核の順調な減少のあと予期せぬ逆転上昇に見舞われた。これは1960年代に始まる米国の結核軽視の代償であるが、その関連要因は何か、それに対してわれわれは何をしたか、その結果は何をもたらしたかについて、主として「軽視からの脱却」と題した Institute of Medicine (IOM)* の報告書にもとづいて総括し、そのうえで根絶のための課題は何か、その任務を果たすために何が必要かを検討する。

*連邦政府国会により設置された科学アカデミー (Academy of Sciences) の下にある非政府・非営利の諮問機関で、各分野の権威によって構成される。

(1) 結核軽視の代償：結核の逆転上昇

Fig. 1は1985年から1992年の間に起こった予期せぬ結核逆転による罹患率の過剰を示す²⁾。従来の傾向が続いたとしたら実線のようになるはずだったが、実際には点線のようなようになった。われわれの推定ではこの期間内で発生するはずのなかった患者が52,100人も過剰に結核を発病したのである。この逆転に関連する要因としては；①対策基盤の欠陥，② HIV 流行，③高蔓延国移民の影響，④感染防止対策を怠った施設内での感染の流行，⑤多剤耐性結核の流行，などがあげられる。

Fig. 2は米国公衆衛生局が結核対策を担当していた時代から1998年に至るまでの連邦政府の予算額の推移を見たものである。1972～82年は「結核対策」という費目が廃止されていた時期である。この時代には多くの保

健所 (Department of Health) が、目前の差し迫った事業のために結核の予算を振り当てさせられていたが、これは結果的には結核逆転を招き、重大な教訓となったのである。もちろん、逆転上昇後は合衆国議会の予算配分が増加し、問題に対応することができるようになった。

予算以外で結核上昇に対応したことは、①まず第一に多剤耐性結核国家行動計画とそれへの予算措置である。②次に患者発見の改善や実地医師の研修，③そして診断用の検査施設を改善して迅速薬剤感受性検査の促進（主として結果判明までの時間の短縮）や結核菌の指紋分析を普及，④また沈滞期に低下した研究能力の再構築もを行い、⑤感染防護や治療に関する勧告の改定も行い、⑥そして治療完了率向上と DOT の普及，等々である。

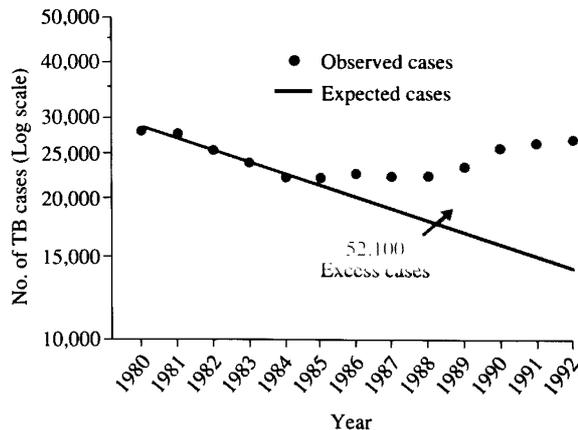


Fig. 1 Excess tuberculosis (TB) cases, United States, 1985 through 1992.

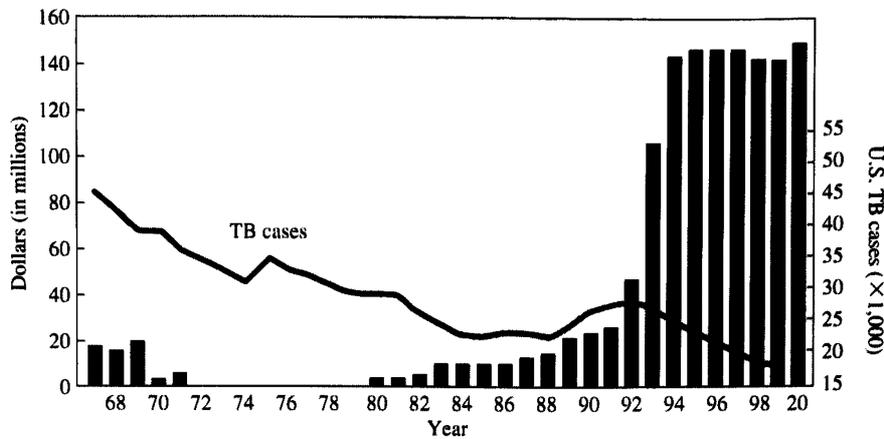


Fig. 2 Tuberculosis funding. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fiscal Years 1967–2000.

NOTE: Categorical grants ceased during Fiscal Years 1972 through 1982; funds to states were in block grants not specific for tuberculosis. SOURCE: Office of Technology Assessment (1993) based on data from the CDC. (cited from IOM¹⁾)

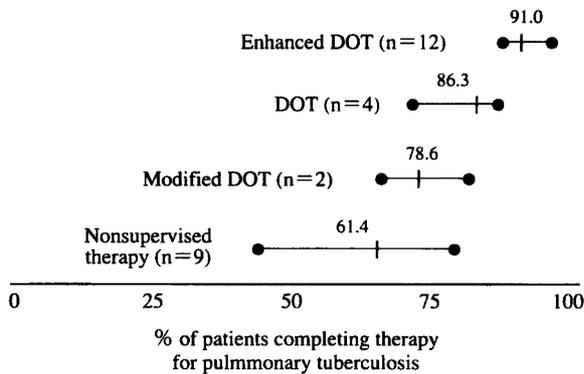


Fig. 3 Range and median treatment completion rates, by treatment intervention, for pulmonary tuberculosis reported in 27 studies. DOT is directly observed therapy; n, number of studies.

Chaulk CP, et al. JAMA. 1998; 279: 943–948.

Fig. 3は1998年JAMAに発表したPublic Health TB Guideline Panel Consensus Statementで、27個の様々な治療方式に関する研究を総合評価し、DOTの可能性を確認したものである³⁾。このうち12の研究では「強化した服薬指導」を見ているが、治療完了率は91%で最高になっている。「普通のDOT」では完了率は86%、また「改編DOT」では78.6%、そして自己服薬では61%である。この研究はDOT、とくに外回り要員を使って行う強化DOTSの有用性を確認するうえで重要な意味がある。

このような努力の甲斐あって、われわれは傾向を下向きに転換することができ、それは1993年以降ずっと維持され、2006年には新登録患者数13,767人になった。

そのような変化のなかで結核の逆転上昇に関連した要因がどう変わったかを見ると、まず結核患者のHIV陽

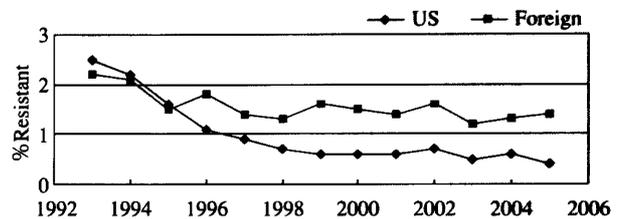


Fig. 4 Primary MDR TB in U.S.-born vs. Foreign-born persons, United States, 1993–2005*

*updated as of March 29, 2006.

MDR TB defined as resistance to at least isoniazid and rifampicin

性率は、25～44歳では1993年の30%から2004年の15%に半減、全年齢では15%から10%まで下がった。HIV合併例が消失の方向にあることは明白である。結核患者のHIV検査実施状況の向上も重要な課題であるが、これもまだ改善の余地は残っているが、1993年46%から2004年67%へと格段に改善している。

外国生まれの結核患者は明らかに増大した。米国生まれの結核患者は1993年17,422人から2005年6,371人と減ったが、外国生まれの者の数は7,404人から7,693人へとほとんど変わらない。その結果、2005年には米国の結核患者の半数以上が全世界の結核流行を反映するかのようになり、外国生まれとなった。どの国から来るのかを見ると、25%はメキシコ、ついで11%がフィリピン、8%がベトナム、7%がインド、5%が中国、ハイチ、グアテマラ各3%となっている。その他のなかには100以上の国が含まれているが、一つの国で米国内の外国人結核患者の2%以上を占める国はない。

結核の逆転上昇と関連した多剤耐性結核の増加について見ると、1993年にはこれらは400人、すべての培養陽

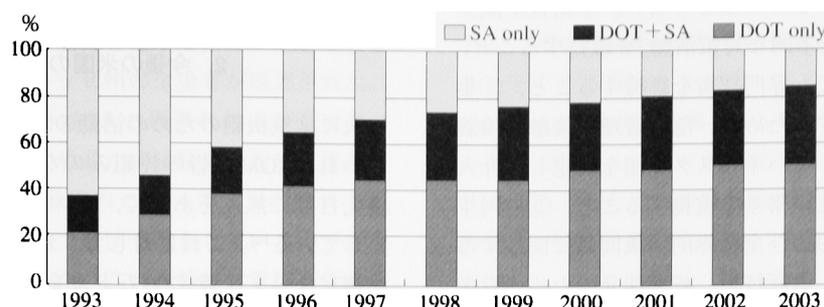


Fig. 5 Mode of treatment administrations in persons reported with TB United States, 1993-2003*

*Updated as of March 29, 2006

Directly Observed Therapy (DOT), Self-administered therapy (SA)

性結核患者の2.5%あった多剤耐性結核は、その後順調に低下し、最近では年間100人くらい、培養陽性例の1%になった。Fig. 4は米国生まれ、外国生まれ別に新登録患者の多剤耐性の頻度の推移を見ているが、興味深いことに逆転上昇に引き続く時期には初回治療患者中の多剤耐性結核の割合は両者間に差はないが、米国生まれではその後順調に低下しているのに対して外国生まれではそのような改善は見られない⁴⁾。おそらく生まれた国の多剤耐性結核菌感染を反映しているものと考えられる。

最後に改善の要素としてのDOTの普及と治療成績の向上について見る。Fig. 5はDOT、自己服薬+DOT、自己服薬のみの者の割合の変化を見ているが⁴⁾、「自己服薬のみ」は着実に減少しており、2003年には15%となった。また治療成績を治療完了率の変化で見ると、その割合は年々上昇し、最近では国の目標である90%を超えている。ただし「1年以内で完了」の割合も改善して80%を超したものの、90%には達しない（これは薬剤感受性結核についてのみの観察）。

(2) 「軽視からの脱却」

これらの所見にもとづいて、われわれはInstitute of Medicineに委嘱して、米国の結核根絶への努力の実績を分析し、その結果を2000年に出版した。そのタイトルは先鋭に「軽視からの脱却」とし、表紙にはモジリアーニの自画像—結核で死亡する1年前の憔悴した自分の姿—を掲げた (Fig. 6)。

このIOM報告は、結核根絶を1989年に米国結核早期根絶戦略計画⁵⁾が発表された時と同じように、「根絶」を結核患者発生が人口100万対1以下になることと定義し、実践可能なかぎり早期にこれの達成を目指すよう、強く勧めている。IOMは、その根絶の定義はDahlem Conference⁶⁾の「人口中患者発生がゼロになる」という定義と違うことと断りながら、かつてKarel Stybloの述べたように⁷⁾、もし患者発生が100万対1以下になれば、

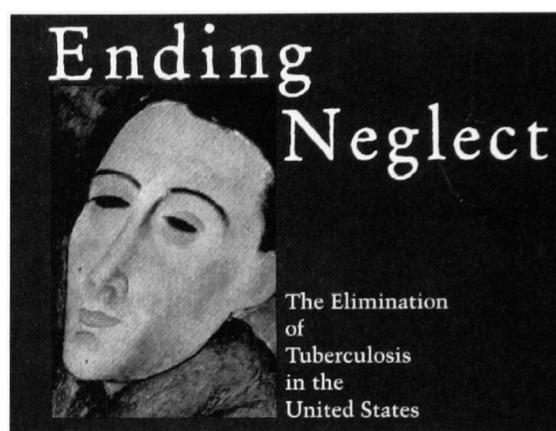


Fig. 6 Cover page of "Ending Neglect", Report of Institute of Medicine¹⁾

感染伝播はもはや定常状態に留まることはなくなり、これが達成されれば結核は公衆衛生上の脅威として有意のものでなくなるであろうと示唆している。

IOMの勧告は以下のように5項目から成っている。

1. 米国は結核罹患率の低下に適合させながら対策を維持すること。
2. 潜在結核感染をもった人の治療によって低下を加速すること。
3. 根絶に必要な新しい手段の研究開発のための投資を行うこと、とくに潜在結核感染の信頼性のある迅速な診断手段、最近問題になっているXDRにも使えるような新薬、結核ワクチンなどの開発に焦点をあてる。
4. 全世界の状況が米国の現状にそのまま反映されていることを認識して、米国の結核根絶のためにも、世界的な結核対策に米国が積極的に関与すべきである。
5. 根絶のための努力への支持を強化し、その進捗を評価すること。

これらの勧告にそって対策を進めるうえで米国が以下

のような課題を達成しなければならない。①結核が減少傾向にあるときに「基本的な対策活動」を維持すること、②患者が減少していても専門技術を維持すること、③集団感染に迅速に対応するために、危機管理や接触者検診の能力を高めること、④ハイリスク集団を規定し、介入を行うこと、とくに健康格差を重視すること、⑤外国生まれの人々の対策、および全世界的結核問題に関与すること、⑥新ワクチン、診断技術、新薬開発のための資金の確保。

まず低蔓延下での結核対策の課題について考えてみたい。Fig. 7は全国50州およびワシントン特別区の結核罹患率を色分けしたものである。白は人口10万対3.5以下を既に達成した州、黒は中間的な州、灰色は全国平均（2005年に10万対4.8）を上回る州である。われわれが低蔓延といっている州の多くで結核対策のための下部機構がほとんど存在せず、いつ起こるかもしれない突発的な集団感染に対応する能力は制限されている。この問題を認識してわれわれの結核根絶諮問機関は2002年にこれらの州で行われるべき最善の方策とそのモデルの模索のあり方に関する一連の勧告を出した⁸⁾。

同じ地図で、米国南西部を見ると、これら一続きの諸州は黒か灰色で、少なくとも罹患率は中間以上のレベルにあることを示している。これらの州の患者はたいてい米国生まれのアフリカ系米国人（黒人）であり、これは他の州の患者の多くが外国生まれなのと対照的である。これら南部諸州の結核疫学を評価した2004年の報告⁹⁾によれば、1991年～2002年にはすべての人種および民族集団で罹患率の低下が起こったことは明らかである。しかしながら、非ヒスパニック黒人は常に非ヒスパニック白人よりも8倍も高い水準に留まっていた。これら7州の患者の56%が非ヒスパニック黒人であるが、彼らの罹患率がHIV感染、薬物乱用歴、矯正施設への収容歴などが関係していることは彼ら以外の人々と同様である。報告書の結論は、人種・民族の格差を埋めることが

今後の米国の結核根絶のカギになるとしている。

2. 今後の米国の結核対策

次に結核根絶のための活動の現状を検討する。既にわれわれはIOM勧告の枠組みのなかで言明された個々の優先目標に焦点をあてて、6つの明確な対策の標的を設定している¹⁰⁾。これに対して、米国議会は2007年の合同決議によって1億3700万ドルをCDCの結核予防対策に振り当てた。まだ予算を受け取ったわけではないが、このような予算措置によっていくつかの優先目標については達成可能であろう。以下これら6つの標的について見ていく。これらは先の勧告とほぼ同じだが、違っているのは勧告の5番目「支援を強化し、実績を評価する」を前段、後段の2つに細分している点である。これらはまさに「軽視からの脱却」へのCDCとしての応答である。

(1) 対策の維持

第1の目標は対策の維持で、本質的に資源を中心的な活動と下部機構の維持に割り当て、全国68の地域と連邦政府との協力協定の様式で行うものである。これには検査業務の援助と特定プロジェクトに対する資金供与を含む。68地域には50の州といくつかの大都市、および太平洋の島嶼やミクロネシア連邦諸州のような自由連合盟約国などを含む。われわれは39人のスタッフおよび10人の医師を外向させることができる。彼らの大半は地域の結核対策の中で主任医官として勤務する。またCDCは集団感染対策支援を州からの要望に応じて提供する課をもち、最近は新たに対策評価にも重点を置いている。

このような対策の下部機構の能力を示すいい実例が、2005年8月29日にアラバマ、ルイジアナ、ミシシッピ州を襲ったハリケーンカトリーナの後の結核予防活動である¹¹⁾。このハリケーンのために何千人もの人が避難を余儀なくされ、その中には結核患者も含まれていた。全国的な結核対策ネットワークを利用して、われわれはそ

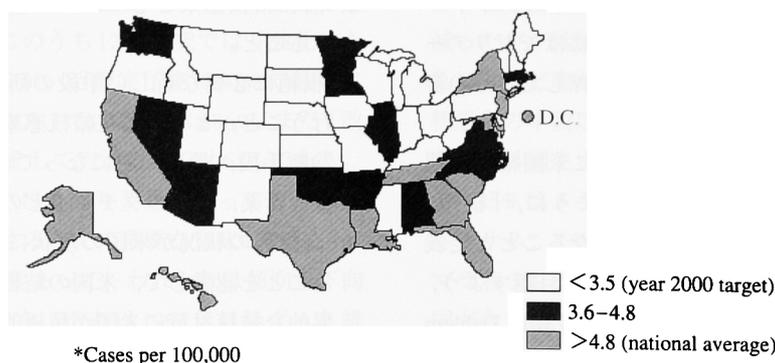


Fig. 7 TB Case rates*, United States, 2005

のすぐ後に電話会議を開き、緊急避難所との連絡体制を確立し、治療中の患者の名簿を作り上げた。9月12日まではアラバマ、ミシシッピ州の全患者が確認された。ただし、ルイジアナ州の130人の患者中55人が未確認であった。問題はこれらの患者が抗結核薬の服用を継続しておらず、しかも被災者用のヒューストンのアストロドームのような集合施設で集団生活をしているのではないかと、ということであった。これも結核対策担当者ネットワークを通して10月13日まではこれらすべてを確認することができた。興味深いことは、全国各州の担当者の協力が必要だったということで、それはすなわちこれらの患者が全国に散らばって発見されたということである。もちろん近隣の州が多いが、その他の少なからぬ患者が親戚や友人を頼って遠方の州に散らばった。われわれがもしあのような全国ネットワークという対策基盤を動員できなかったならば、他州に避難していた患者たちは確認されず、その地域で感染源となっていたかもしれない。この活動は非常事態への警戒態勢として、またそのための考え方として、下部機構の重要性を示すものであり、われわれの誇りとすることができる。

さて、ここ数年間 CDC の結核対策予算は、一般的にはかなり禁欲的な水準で安定しているといえるが、多少増加しているようにも見える。ただし1990年の消費者物価指数で調整すると結核対策予算は確実に侵蝕されている。

その侵蝕された分を埋め合わせるべく、効率的な資源の活用というものがわれわれにとって重大な課題となっている。そのため2005年以来結核対策担当者として協議をし、2008予算年度からは連邦予算の各州への再配分のより合理的な方式を導入する予定にしている。つまり、連邦予算が22万ドルに満たない州を除いて、その他の州にはやや天下り的ではあるが、連邦予算をいったんプールしたあと再配分する方式を考えた。その際65%は中心的対策活動にあてることを確保し、35%は州の罹患率（疾病負担）、患者発見・治療の質を確保するための必要経費として、指数に応じて再配分を行う。その重みは患者数合計に40、外国生まれ患者数に15、米国生まれの人種少数者数15、入国前の検査で結核疑い所見のある入国者数10、ホームレス5、HIV陽性患者5、薬物使用者5、MDR (XDR) 患者5 (以上合計100) としている。

対策の維持のための努力の中で、われわれはまた研修・訓練の方式を開発し、研修・医療コンサルテーション地域センター (Regional Training and Medical Consultation Center) を全国4カ所 (サンフランシスコ市、ニュージャージー州 Newark、テキサス州 San Antonio、フロリダ州 Gainesville) で立ち上げた。例えばサンフランシスコ

のセンターは米国西側の10州および島嶼地域を担当する。州の対策責任者には毎年研修を行い、またホームページによる出版も行っている (www.cdc.gov/nchstp/tb/rtmcc.htm)。これらの例としては、われわれのパートナーや専門団体 (アメリカ胸部疾患学会、感染症学会など) との共同で策定された政策のガイドラインがある (例、治療¹²⁾、接触者検診¹³⁾、クオンティフェロン¹⁴⁾、感染制御¹⁵⁾)。

(2) 結核減少の加速

結核減少を加速するため、以下のようないくつかの特別プロジェクトを開始した。①先に示した低蔓延州プロジェクト、②アフリカ系米国人向けの南東部 (サウスカロライナ州、ジョージア州、シカゴなど) プロジェクト、③メキシコとの国境にかかる両国籍患者の対策、④医療クラス I ~ IV (検診で結核、塗抹陰性の結核があるとされた) の移民に関する電算モニターを強化する試み、⑤結核対策評価総合報告¹⁶⁾ (ARPEs, Aggregate reports for program evaluation, 潜在結核感染者の発見と治療の強化のための評価活動)、⑥全員遺伝子タイピング。

メキシコ国境の問題についてはその対策の報告が出ている¹⁷⁾。これによれば、米国のメキシコ生まれ患者の70%までが国境の4州から報告されている。そしてこの問題の関連要因としては以下のようなことがあげられる。

a) メキシコ本国の結核高蔓延、b) 国境地帯の低い社会経済状態および低い医療アクセス、c) 就業・ビジネス・医療・レジャーなどのための両国間の激しい往来、d) 言語や社会文化的なちがいが、e) 両国における医療分野における協調関係の欠如。そしてその対策として必要なこととして、a) サーベイランスの強化、b) 患者支援と治療完了率の向上、c) 対策実施の評価、d) 研究の必要性、などがあげられている。

(3) 新技術の開発

この目標に関しては、われわれはすべての患者に対する迅速結核菌遺伝子タイピングの実施に向けた研究を開始した¹⁸⁾。2005年に公表された結核菌迅速遺伝子タイピング計画によれば、全米50州と2大都市 (ニューヨークとサンディエゴ) はカリフォルニアとミシガンのいずれかの検査センターと契約し、これらのセンターは送られた陽性菌株について MIRU とスポリゴタイピングの結果を10日以内に返すことになった (さらに IS6110 も追加)。

次に「結核臨床試験コンソーシアム」(研究26~28) では潜在結核感染に対するリファペンチン治療の可能性などのような研究、またモキシフロキサシンとリファペンチンの組み合わせによる治療期間の短縮などを想定した活動性結核に対する第二相試験も行っている。

「結核疫学研究コンソーシアム」では、小児結核、外

国人、ハイリスク集団における潜在結核感染、新しい診断技術の野外試験なども助成している。

さらに NIH 研究費によるワクチンの第一相試験、とくにその野外試験の部分の援助も行っている。

(4) 世界的対策への関与

米国の結核患者の出身国となる世界の16の国々に技術協力を行うなど、いくつかの事業に取り組んでいる。メキシコ、ベトナム、フィリピンでは WHO と共同で DOTS 戦略の改善（公私提携 DOTS など）について、インド、ブラジル、ロシアなどでは DOTS 拡大に関して、バルト海諸国やロシア、ペルーでは MDR 対策について技術援助を行っている。HIV/TB に関してはボツワナおよびいくつかの GAP プロジェクト（Global HIV/AIDS Program, CDC による途上国 HIV/AIDS 対策計画）がある。後者は PEPFAR（President's Emergency Plan for AIDS Relief, エイズ救援のための大統領緊急計画）に基づくものがあり、6カ国に職員を向出させ、またアトランタの本部には14人の職員が国際協力を担当している。また TBCAP（TB Control Assistance Program, 米国政府援助の結核分野での援助計画）には、日本も含めていくつかの国の団体とともに CDC も参加している。また日本などの専門家とともに「ストップ結核パートナーシップ」の理事会やそのワーキンググループにも CDC 職員が参加している。

米国が、米国にやってくる結核患者の出身国への援助を行い、その投資が目に見えるようになることも明らかにされている¹⁹⁾。この論文ではメキシコにおける患者発見・治療に米国が資金援助することによって、米国に入国するメキシコ人の結核が減り、米国の治療経費の節減になり、これは全体として有利な投資となるとしている。

公衆衛生の分野の介入で、それによる経費の節減が目に見えるようなものは多くはない。Bloom らによる「賢明な利己主義」と題した論文²⁰⁾も、このメキシコのような途上国に対する治療の援助が人道主義と米国の利益にかなうことを支持している。

(5) 支援の強化

対策に関するわれわれへの支援の強化は、基本的には CDC 外部のパートナーシップの拡大であり、これらのパートナーとしては、ALA（米国胸部疾患予防会）、Results（リザルツ、国際的なアドボカシー団体）、NTCA（全米結核対策担当者協会）、ATS（米国胸部疾患学会）、IDSA（米国感染症学会）、NCET（結核根絶全国連合）、TBTv.org（結核患者向けネット）、Amaya-Lacson TB Photovoice Project（同）などがある。

対策の法制度に関しては、最近 CDC は米国議会の意見聴取を受け、現在の公衆衛生局法の結核予防計画を改正して結核対策への財源を強化する新たな法の制定の動

きに対応している。

そのなかで世界結核デー事業、対策の各種ガイドラインの出版等に関する広報・普及も行われている。

(6) 活動成果の追跡

われわれは世界結核デーを目指した MMWR を毎年出している²¹⁾。また治療完了率だけでなく Healthy People 2010（www.healthypeople.gov/）のような他の連邦政府の目標に協調した指標、行政サービスの質的評価指標（Government Performance Research Act 指標）の導入も検討している。

2007年の世界結核デーでは、アトランタで第1回結核を考えるウォーキング大会を開催した（www.tbcontrollers.org/tbwalk/）。何百人もの人々が結核への意識を高めようとグランドパークでのウォーキングに参加した。その他広報資料をいくつか作成した（WTBD ポスター各種、パンフレット「結核根絶：いまが好機」、ファクトシート「結核の世界的展望」、同「人数少数者の結核」、同「黒人の結核」等）が、詳細はホームページ（www.cdc.gov/nchstp/tb/worldtbd/）をご覧ください。

3. 任務を全うするために

ここで重要なことは、このような大きな進歩にもかかわらずまだやるべきことがたくさん残っているということである。結核根絶全国統一運動では、根絶のための IOM の勧告を一つずつ実践していくためには毎年4億2800万ドルが必要であると推定している²²⁾。われわれが米国議会から受けている予算額との間の大きなずれは明白である。結核根絶という任務を遂行するために、すでに計画はできており、そのためのパートナーも持っている。必要なのは資源を効率的に活用するよう仕事を続けることだけである。

最後に「軽視からの脱却」から私の好きな一節を引用しておきたい。「米国が直面している問題は、新たに始まる軽視の輪の拡大を許してしまうか、決然として結核根絶へ対策を講じるか、というところにある」。これがこの講演の締めくくりである。大阪を訪れ、皆さんと握手を交わし、そして美しい大阪の町を目にすることが叶わなかったことは誠に遺憾であり、近い将来そのような機会が来ることを切望している。

（文責：第82回日本結核病学会会長 坂谷光則）

文 献

- 1) Geiter L (ed.): Committee on the Elimination of Tuberculosis in the United States. Division of Health Promotion and Disease Prevention. Institute of Medicine: Ending Neglect. Consensus Statement of the Public Health Tuberculosis Guidelines Panel. National Academy Press, Washington,

- D.C., 2000
- 2) Cantwell MF, Snider DE Jr, Cauthen GM, et al.: Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *JAMA*. 1994 ; 272 : 535–539.
 - 3) Chaulk CP, Kazandjian VA: Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis. Consensus statement of the Public Health Tuberculosis Guidelines Panel. *JAMA*. 1998 ; 279 : 945–948.
 - 4) CDC. Reported Tuberculosis in the United States, 2005. Atlanta, GA : U.S. Department of Health and Human Services, CDC, September 2006.
 - 5) Centers for Disease Control : A strategic plan for the elimination of tuberculosis in the United States. *MMWR*. 1989 ; 38 (Suppl-S3) : 1–28.
 - 6) Dowdle WR, Hopkins DR (eds): *The eradication of Infectious Diseases*. John Wiley & Sons, New York, 1998.
 - 7) Styblo K: The elimination of tuberculosis in the Netherlands. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis*. 1990 ; 65 (2-3), 49–55.
 - 8) Controlling Tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR*. 2005 ; 54 (RR-12) : 1–81.
 - 9) Div of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, CDC.: Racial Disparities in Tuberculosis—Selected Southeastern States, 1991–2002. *MMWR*. 2004 ; 53 (25) ; 556–559.
 - 10) Progressing toward tuberculosis elimination in low incidence areas of the United States. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR*. 2002 ; 51 (RR-5) : 1–14.
 - 11) DeGraw C, Kimball G, Adams R, et al.: Tuberculosis Control Activities After Hurricane Katrina—New Orleans, Louisiana, 2005. *MMWR*. 2006 ; 55 (12) ; 332–335.
 - 12) American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America : Treatment of Tuberculosis. *MMWR*. 2003 ; 52 (RR-11) ; 1–77.
 - 13) Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR*. 2005 ; 54 (RR-15) ; 1–37.
 - 14) Guidelines for Using the QuantiFERON-TB Gold Test for Detecting *Mycobacterium tuberculosis* Infection, United States. *MMWR*. 2005 ; 54 (RR-15) : 49–55.
 - 15) Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, et al.: Guidelines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Settings. *MMWR*. 2005 ; 54 (RR-17) ; 1–141.
 - 16) Aggregate Reports for Tuberculosis Program Evaluation (ARPEs): Training Manual and Users Guide. CDC, 2005.
 - 17) Work Group Report. Preventing and controlling tuberculosis along US-Mexican border. *MMWR*. 2001 ; 50 (No. RR-1) : 1–43.
 - 18) New CDC Program for Rapid Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *MMWR*. 2005 ; 54 : 47.
 - 19) Schwartzman K, Oxlade O, Barr G, et al.: Domestic returns from investment in the control of tuberculosis in other countries. *N Engl J Med*. 2005 ; 353 : 1008–1020.
 - 20) Bloom B, Salomon JA: Enlightened self-interest and the control of tuberculosis. *N Engl J Med*. 2005 ; 353 : 1057–1059.
 - 21) World TB Day—March 24, 2007. *MMWR*. 2007 ; 56 : 245.
 - 22) The Federal Funding Gap: A Report to Congress from the National Coalition for the Elimination of Tuberculosis Funding Gap. 2002.

————— The 82nd Annual Meeting Invited Lecture —————

TUBERCULOSIS ELIMINATION IN THE UNITED STATES;
WHY, HOW, AND WHAT WILL IT TAKE?

Kenneth G. CASTRO

Abstract This overview of tuberculosis elimination in the United States consists of three parts. First I will briefly overview the neglect and related factors during 1970's and early 80's which resulted in the 1985–1992 unprecedented resurgence of tuberculosis following thirty years of a steady decline in the United States. Second, I will review what we did in response and the resulting trends. Third, I will focus on the Institute of Medicine (IOM) report entitled "Ending Neglect", and identify the challenges to elimination and what will it take to finishing the job.

The IOM report recommends the United States to pursue and accelerate the elimination of tuberculosis, addressing the following; 1) maintain control while adapting to declining incidence of tuberculosis, 2) speed the decline through the increased treatment of persons with latent infection, 3) invest in research and development to develop new tools needed for ultimate elimination, with a focus on new reliable and rapid diagnostic tools for latent infection, new drug regimens, especially in light of the emergence of extensively drug-resistant tuberculosis, and a safe and effective vaccine for tuberculosis, 4) increase the United States engagement in global efforts, recognizing that the global reality is directly reflected in the United States, 5) mobilize support and measure

progress towards elimination. Each of these recommendations will be translated into the agenda for action with the illustrations for the real situations of the United States.

It is important to recognize that in spite of all this progress much work needs to be done and in order to finish the job on tuberculosis elimination we have the blueprints, we have the partners, and we must keep working to make the effective use of our resources.

I would like to close by quoting one of the favorite phrases in "Ending Neglect"; "The issue now confronting the nation, that is the United States, is whether we will allow another cycle of neglect to begin or instead whether we will take decisive action to eliminate tuberculosis."

Key words: TB elimination, TB resurgence, Ending neglect

Division of Tuberculosis Elimination, Centers for Disease Control and Prevention, USA

Correspondence to: Kenneth G. Castro, M.D., Assistant Surgeon General, US Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Rd, Atlanta, GA 30333 USA.

第82回総会特別講演

自然免疫と結核

植松 智 審良 静男

要旨: 免疫系は自然免疫と獲得免疫に分けられる。自然免疫は獲得免疫が誘導される前に侵入してくる病原体に対して第一線の防御を行う。自然免疫応答は微生物に特有な構造を認識するパターン認識受容体によって誘導される。Toll-like receptors (TLRs) はパターン認識受容体ファミリーの1つで、細菌、真菌、寄生虫、ウイルスといったあらゆる病原体の認識に関わる。TLRによって結核菌の成分が認識されるとシグナル伝達経路が活性化され、樹状細胞の成熟とサイトカイン産生が誘導され、最終的に獲得免疫が活性化される。TLRsは *M. tuberculosis* に対する生体防御に重要な役割を果たしている。

キーワード: 自然免疫, パターン認識受容体, Toll-like receptor

はじめに

自然免疫は、微生物においてよく保存され、微生物の生存に必須である特徴的な分子パターンを認識するパターン認識受容体によって病原体の侵入を感知する(表1)¹⁾。1996年に、獲得免疫が存在しない *Drosophila melanogaster* において、Tollと呼ばれる受容体が真菌を特異的に認識し、それに引き続くNF- κ Bの活性化によって抗真菌ペプチドを誘導し、真菌に対する感染防御が成立することが報告された²⁾(図1)。その翌年には、哺乳類においてもTollの存在(Toll-like receptor, TLR)が明らかとなり³⁾、哺乳類のTLRファミリーが細胞表面やエンドソームで様々な微生物を認識することが明らかになった⁴⁾。最近、さらに2つの自然免疫受容体群〔Nucleotide binding and oligomerization domain (NOD)-like receptors (NLRs)とretinoid acid-inducible gene I (RIG-I)-like receptors (RLRs)〕が同定され、これらが細胞質において微生物の分子パターンを認識することが分かってきた⁵⁾。自然免疫受容体がリガンドを認識すると、シグナル伝達経路を活性化し、侵入してくる病原体を標的とした炎症応答を誘導する。本稿では自然免疫と結核菌に対する感染防御に関し最新の知見を交えて概説する。

1. TLRの構造と機能

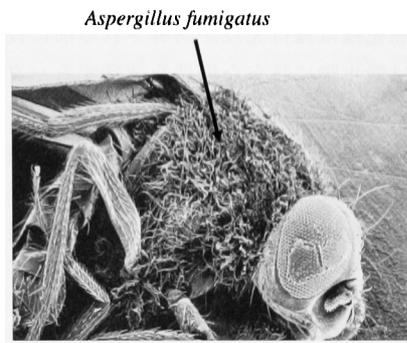
TLRは、細胞外領域にタンパク質間の相互作用に関わるモチーフであるロイシンリッチリピート(LRR)をもつ。また、細胞内領域にインターロイキン1レセプター(IL-1R)の細胞内領域と相同性をもつToll/IL-1R相同領域(TIRドメイン)を有する(図2)。哺乳類では、TLRは現在までに13種類がデータベース上で報告され、その大部分はリガンドが同定されている(表2, 図3)。最初に発見されたTLR4が、グラム陰性細菌のリポポリサッカライド(LPS)を認識する受容体であることが明らかになったのを皮切りに⁶⁾、TLRファミリーが細菌の様々な構成成分を認識することが示されてきた⁶⁾⁻⁹⁾。さらに、細菌のゲノムDNAの特徴的な配列であるCpG

表1 自然免疫と獲得免疫の違い

	自然免疫	獲得免疫
細胞	マクロファージ 樹状細胞 NK細胞	リンパ球 (B細胞, T細胞)
受容体	再構成しない	再構成する
認識機構	病原体に特有な 分子構造の認識	抗原特異的 な認識

DNAを認識することが分かった¹⁰⁾。また、TLRは真菌や寄生虫に対する生体防御にも関わっていた。TLRがウイルスの構成蛋白を認識することも報告された。さらに、細胞内のエンドソームに局在するTLRファミリーメンバーは、ウイルスの核酸成分(RNAウイルスの複製の際に生じる二本鎖RNA¹¹⁾や、一本鎖RNA¹²⁾¹³⁾、CpG

DNA)を認識して抗ウイルス作用を発揮することも明らかになった(図3)。個々のTLRは、哺乳類には存在せず、病原体間でよく保存された構造を特異的に認識することで、限られた数の受容体であらゆる病原体に対応していた(表2)。



Lemaitre et al. Cell. 1996 ; 86 : 973-983.

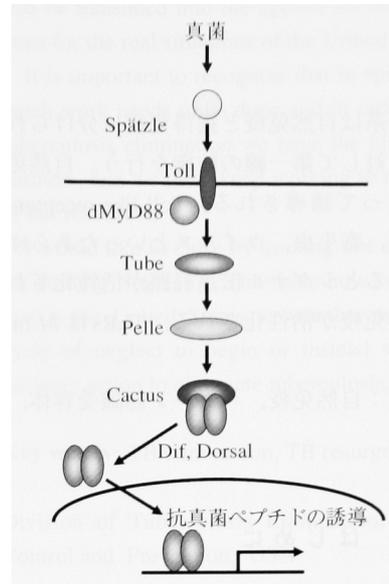


図1 ショウジョウバエの Toll の役割

獲得免疫が存在しないショウジョウバエでは感染早期に哺乳類の肝臓に相当する fat bodyが抗細菌ペプチドや抗真菌ペプチドを産生し、感染を防御することが知られていた。1996年にもともと発生期に背腹軸の形成に重要な Toll受容体が病原体の侵入を認識し、特異的なシグナル伝達経路を活性化し、自然免疫応答を誘導することが明らかになった。Tollに変異のあるショウジョウバエは真菌の *Aspergillus fumigatus* に対して著しい感受性を示した。

TLR/IL-1Rファミリー

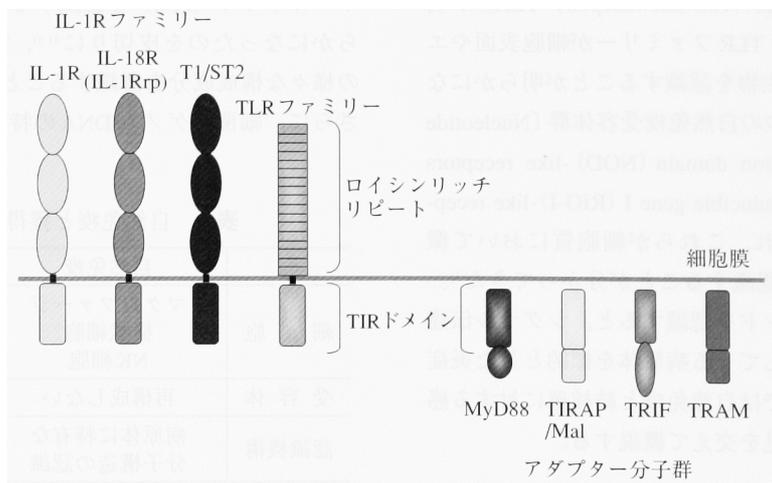


図2 TLRの構造

TLRは細胞外にロイシンリッチリピートをもつ。TLRとIL-1Rの細胞内領域は相同性をもちTIR (Toll/IL-1R 相同性) ドメインと呼ばれる。MyD88, TIRAP/Mal, TRIF, TRAMといったTLRの細胞内のアダプター分子もTIRドメインをもっている。

2. TLRによる細菌の認識

LPSはグラム陰性細菌の細胞壁成分で、マクロファージ等の細胞に作用して炎症性サイトカインやNO等の炎症性生理活性物質の産生を誘導する。TLR4がLPSを認識する受容体であることが明らかになった⁴⁾⁵⁾。LPSは血清中のLPS結合タンパク質(LBP)と複合体を形成し、この複合体がマクロファージの細胞表面のCD14と結合する⁴⁾。その後、LPSはToll-like receptor 4 (TLR4)と結合しシグナルが細胞質内に伝えられる。TLR4は単独でLPSのシグナルを伝えることができず、MD-2と呼ばれるアクセサリー分子を必要とする¹⁴⁾(図4)。

TLR2はグラム陽性菌の細胞壁成分に存在するリポタイコ酸やペプチドグリカン⁶⁾を認識する。グラム陽性菌の菌体成分に加えて、TLR2は様々な細菌のリポタン

パク質やリポペプチドの認識に関わる。TLR1やTLR6はTLR2とヘテロダイマーを形成し、TLR1はトリアシルリポペプチドを⁸⁾⁹⁾、TLR6はジアシルリポペプチドを認識する⁷⁾。このように、TLR1やTLR6はTLR2と協調的に働き、リポペプチドの微細な構造の違いを認識している(図3)。

TLR2やTLR4が細菌の壁成分を主に認識するのに対し、TLR5は細菌鞭毛構成タンパク質であるフラジェリンを認識する¹⁵⁾。他のTLRと異なり、TLR5はマウスではマクロファージやconventional dendritic cell (cDC)には発現していなかった¹⁶⁾。細胞株を用いた実験から、GewirtzらはTLR5が腸管上皮細胞の管腔側ではなく、基底膜側に発現していることを報告した¹⁷⁾。しかしながら、腸管上皮におけるTLR5の発現は、さほど高くはなく、粘膜固有層のCD11c⁺細胞に特異的に発現しており、

表2 TLRによる病原体の認識(まとめ)

TLRs	リガンド
TLR1	トリアシルリポペプチド(細菌)(TLR2とヘテロダイマーを形成)
TLR2	リポペプチド、ペプチドグリカン、リポタイコ酸(細菌)、ザイモザン(真菌)、 <i>T. cruzi</i> のGPI蛋白(寄生虫)、ヘマグルチニン(ウイルス)
TLR3	Poly(I:C)、二本鎖RNA(ウイルス)
TLR4	LPS(細菌)、 <i>T. cruzi</i> のglycoinositolphospholipid(寄生虫)、RSVの融合蛋白、MMTVの封入体蛋白(ウイルス)
TLR5	フラジェリン(細菌)
TLR6	ジアシルリポペプチド(細菌)(TLR2とヘテロダイマーを形成)
TLR7/TLR8	イミダゾキノリン誘導体と一本鎖RNA(ウイルス)
TLR9	CpG DNA(細菌、ウイルス)、 <i>T. cruzi</i> のゲノムヘモジン(寄生虫)
TLR11	尿路感染細菌の菌体成分(細菌)、 <i>T. gondii</i> のprofilin様分子(寄生虫)

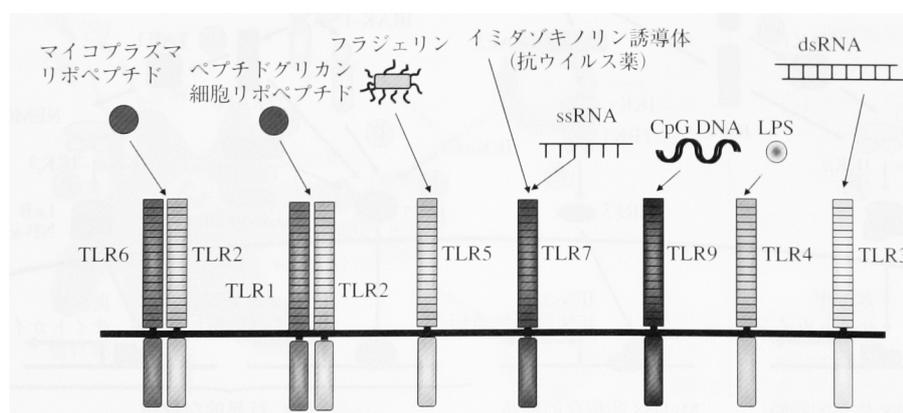


図3 TLRファミリーの主なリガンド

TLR2はペプチドグリカンや細菌のリポペプチドを認識する。TLR1やTLR6はTLR2と協調的に働き、リポペプチドの微細な構造を認識しわける。TLR3はdsRNAを、TLR4はLPSを、TLR5はフラジェリンを認識する。TLR7はssRNAと抗ウイルス薬のイミダゾキノリンを認識する。TLR9はCpG DNAを認識する。このように、TLRは病原微生物に特異的な構造を認識している。

フラジェリンに反応して炎症反応を誘導することが明らかになった¹⁶⁾。

さらに、細菌のDNAもTLRのリガンドとして作用している。CpG DNAは細菌のゲノムDNAの特徴的な配列で、メチル化されていないCpG配列がある頻度で繰り返されている。哺乳類のゲノムDNAではCpG配列の頻

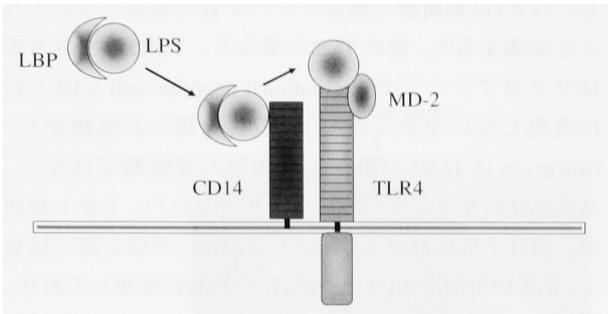


図4 LPSの認識機構

LPSは血清中のLPS結合蛋白質(LBP)と複合体を形成し、この複合体がマクロファージの細胞表面のCD14と結合する。その後、LPSはToll-like receptor 4 (TLR4)と結合しシグナルが細胞質内に伝えられる。TLR4は単独でLPSのシグナルを伝えることができず、MD-2と呼ばれるアダプター分子を必要とする。

度が少なく高頻度にメチル化されているため、免疫賦活作用はない。一方、細菌のCpG DNAは宿主の免疫を活性化させることが以前より知られていた。細菌のCpG DNAを認識するのがTLR9であることが明らかになった¹⁰⁾。

マウスのTLR11は、TLR5と類似の構造をしており、腎臓や尿管に発現している。ノックアウトマウスの解析から、TLR11が尿路感染細菌の構成成分を認識することが示唆された¹⁸⁾。しかしながら、TLR11はヒトでは偽遺伝子である。

3. TLRのシグナル伝達系路 (図5)

TLRファミリーが病原体の構成成分を認識すると、マクロファージをはじめとする自然免疫系の細胞は活性化され、TNF- α 、IL-6、IL-12といった炎症性サイトカインを産生し、生体防御反応の最初の砦として炎症反応を惹起する。TLR3を除くすべてのTLRはサイトカイン産生を誘導する共通な細胞内シグナル伝達経路を有する¹⁹⁾²⁰⁾。TLR3^{21)~25)}やTLR4²⁶⁾²⁷⁾はさらにIFN- β を誘導する特徴的なシグナル伝達経路をもっている。形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid DC; pDC)はウイルス感染の際

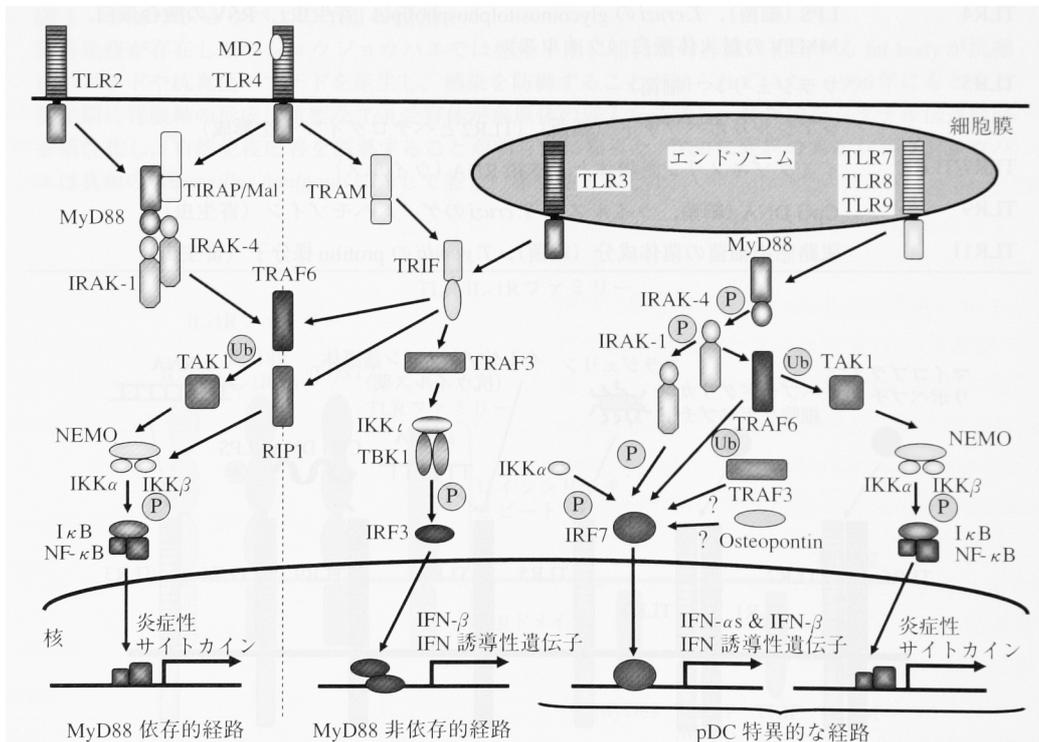


図5 TLRのシグナル伝達経路

TLRはファミリーメンバーごとに特異的なシグナル伝達経路を有している。TLR3を除くすべてのTLRに共通なMyD88依存的経路に加えて、TLR3、TLR4はTRIF依存的な経路を有している。TLR7とTLR9にはpDCにおいて、MyD88依存的で転写因子IRF7を介してI型IFNを産生する特徴的なシグナル伝達経路が存在する。Ub;ユビキチン化, P;リン酸化

に大量の IFN- α を産生する細胞として同定された。pDC は TLR7 と TLR9 を高発現しており、I 型 IFN を誘導する細胞特異的なシグナル伝達経路をもっていた^{28)~32)}。このように、TLR ファミリーメンバーは各々特異的なシグナル伝達経路を用いて異なる免疫反応を誘導していることが分かった (図 5)。

4. TLR による獲得免疫の活性化 (図 6)

抗原提示細胞はファゴサイトーシスによって病原体を貪食し、その分解産物を抗原として MHC 分子とともに細胞表面上に提示し、ナイーブ T 細胞の T 細胞受容体によって認識される。この過程で、病原体成分で活性化された TLR によって誘導された IL-12 は、ナイーブ T 細胞に作用して Th1 細胞への分化を誘導する³³⁾。Th1 細胞の分化には IL-12 だけでなく、抗原提示細胞上に発現した共刺激分子 (CD40, CD80, CD86) が必要である³³⁾。これらの分子の発現も TLR 依存的に上昇する。このように、TLR は抗原特異的な Th1 細胞の分化増殖を誘導し、獲得免疫の活性化の橋渡しの役割をすることが示されている。

5. NLR

TLR は、細胞表面やエンドソームに発現しており、細胞外の病原体成分や特定の細胞内小器官に取り込まれた成分を認識する。一方、NLR や RLR と呼ばれる自然免疫受容体ファミリーが細胞質で病原体成分を認識することが分かってきた。NLR は、細胞内寄生菌などに対する感染防御に重要な役割を果たすことが明らかになって

きた。

NLR は中央の核酸結合・オリゴマー形成ドメイン (NOD)、C 末のロイシンリッチリピート (LRR)、そして N 末のエフェクター結合ドメイン (Pyrin domain や caspase recruitment domain など) の保存された 3 つのドメイン構造からなる。LRR は、リガンドの認識に関わると考えられている。NOD は ATP 依存的な二量体形成に関わる。エフェクタードメインは、アポトーシスや炎症シグナルの制御に関わっている³⁴⁾。

NLR ファミリーの NOD1 と NOD2 は、それぞれ細菌のペプチドグリカン構成するペプチドの *g*-D-glutamyl-meso-diaminopimelic acid (iE-DAP) と muramyl dipeptide (MDP) を認識することが明らかになった³⁵⁾。NOD が LRR でリガンドを認識すると、CARD を介して RICK (RIP2, CARDIACK) と CARD9 と結合し、NF- κ B と MAPK を活性化する³⁵⁾ (図 7)。

Inflammasome は、細胞質にあるタンパク質複合体で、caspase 1 と 5 を活性化し、IL-1 β と IL-18 のプロセッシングを誘導する³⁴⁾。NALP1, ASC, caspase 1 そして caspase 5 からなる NALP1 Inflammasome と NALP2/3, ASC, caspase 1 そして Cardinial からなる NALP2/3 Inflammasome がある。NALP が複合体のプラットフォームで、ASC はアダプターとして機能する³⁵⁾。

Inflammasome は、NALP がリガンドを認識すると、caspase を活性化して IL-1 β と IL-18 を分泌型にする³⁶⁾。Cryopirin/NALP3 は MDP で活性化されることが報告されている³⁷⁾。また、細菌の RNA, ATP, 尿酸の結晶の認識に関わることが示されている^{38)~40)}。NLR ファミリーの

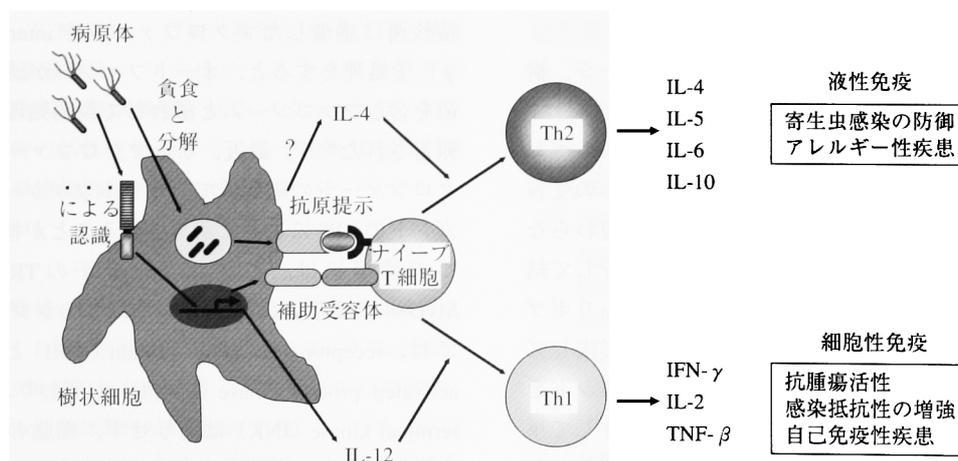


図 6 TLR による獲得免疫の活性化

樹状細胞は病原体を貪食して分解する。この分解産物は、抗原として MHC 分子とともに T 細胞に提示される。また TLR により病原体の構成成分を認識して活性化すると、補助受容体の発現を誘導し炎症性サイトカインを産生する。その中で IL-12 は T 細胞に作用し Th1 細胞分化を促す。このように、樹状細胞は抗原特異的な Th1 細胞の分化増殖を誘導し獲得免疫の活性化の橋渡しをする。

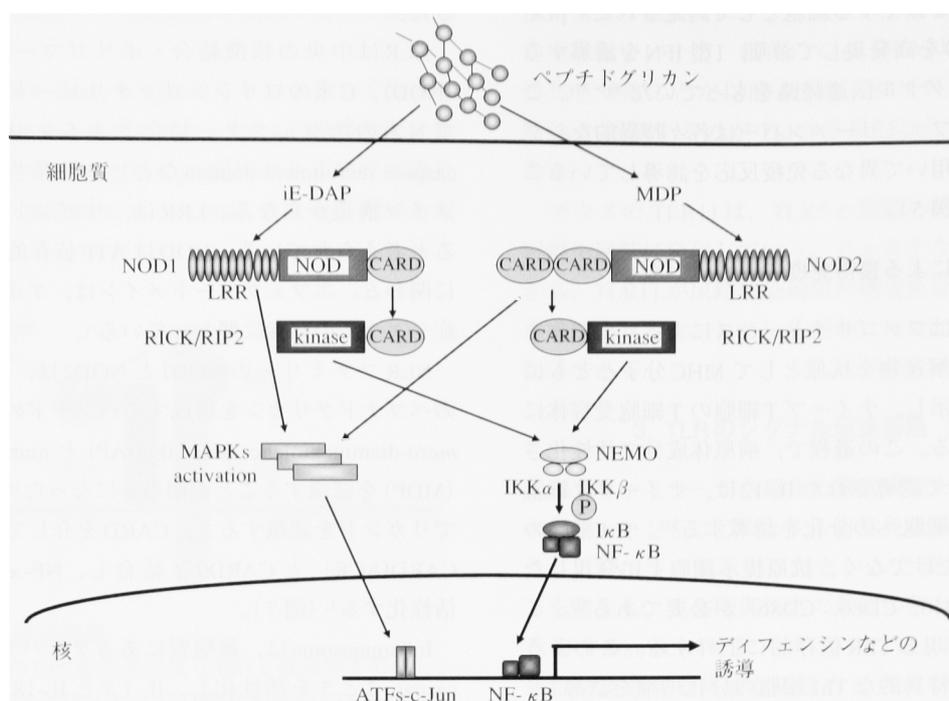


図7 NOD1とNOD2のシグナル伝達経路

NOD1とNOD2はそれぞれ、iE-DAPとMDPを認識し、RIP2/RICKを介してNF- κ Bを活性化する。NOD1とNOD2のシグナル伝達経路ではMAPKも活性化される。この結果、ディフェンシンなどの感染防御に関わる遺伝子が誘導される。

IPAFは、*Salmonella typhimurium*や*Legionella pneumophila*のフラジェリンによるcaspase 1の活性化に必要な分子である^{39)41)~43)}。NAIP5/Birc1eは、BIRドメインをもつNLRで、*L. pneumophila*によるcaspase 1の活性化に関わることが報告されている⁴⁴⁾ (図8)。

6. 自然免疫と結核

結核菌は体内に侵入すると、主にマクロファージ、樹状細胞、単球に感染する。これらの細胞への侵入には、補体受容体、マンノース受容体、レクチン、スカベンジャー受容体などが関与する⁴⁵⁾。しかし、これらの受容体は宿主の細胞を活性化せず、感染防御には関わらない⁴⁶⁾⁴⁷⁾。マクロファージや樹状細胞は、TLRを介して結核菌の侵入を認識する。TLR2は結核菌の19 kDaリポプロテイン (TLR2はTLR6とヘテロダイマーを形成して認識)⁴⁸⁾やフォスファチジルイノシトールマンノシドを認識する⁴⁹⁾。19 kDaリポプロテインはTLR2を介して単球や肺マクロファージにアポトーシスを誘導することが報告されている⁴⁸⁾。非病原性*Mycobacterium*のリポアラビドマンナン (LAM) はTLR2で認識されるが、結核菌のLAMはその先端にマンノース残基が付加されているため (ManLAM), TLR2の認識を免れることが知られており、結核菌の病原性の一要因と考えられている。易

熱性結核菌体抗原はTLR4によって認識される⁴⁹⁾。オートファジーは、酵母からヒトにいたるまで真核生物に見られる細胞内のタンパク質を分解する仕組みの1つで、細胞内での異常なタンパク質の蓄積を防止したり、過剰なタンパク質が合成されたときや栄養環境が悪化したときに再利用を行い、ホメオスタシスの維持に関わる。結核菌に感染したマクロファージをinterferon- γ (IFN- γ)で処理をすると、オートファジーが誘導され、結核菌を含むファゴソームと融合して殺菌処理を行うことが報告された⁵⁰⁾⁵¹⁾。最近、ヒトマクロファージやマウスマクロファージの細胞株で、オートファジーがTLR4のリガンドのLPSによって誘導されることが報告された⁵²⁾。この誘導には、アダプター分子のTRIFが必須で、MyD88には非依存的であった。このシグナル伝達経路では、receptor-interacting protein (RIP1)とp38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)が関わり、c-Jun amino-terminal kinase (JNK)は関与せず、細胞の生死にも影響を及ぼさなかった。すなわち、オートファジーによるアポトーシスのシグナルとは全く異なるものであることが明らかになった。宿主は、細胞内に寄生する結核菌に対して、TLR4をセンサーとしてオートファジーを誘導し感染防御を行うことが示された。また、結核菌のCpG DNAはTLR9によって認識される⁵³⁾。結核菌を貪食後、

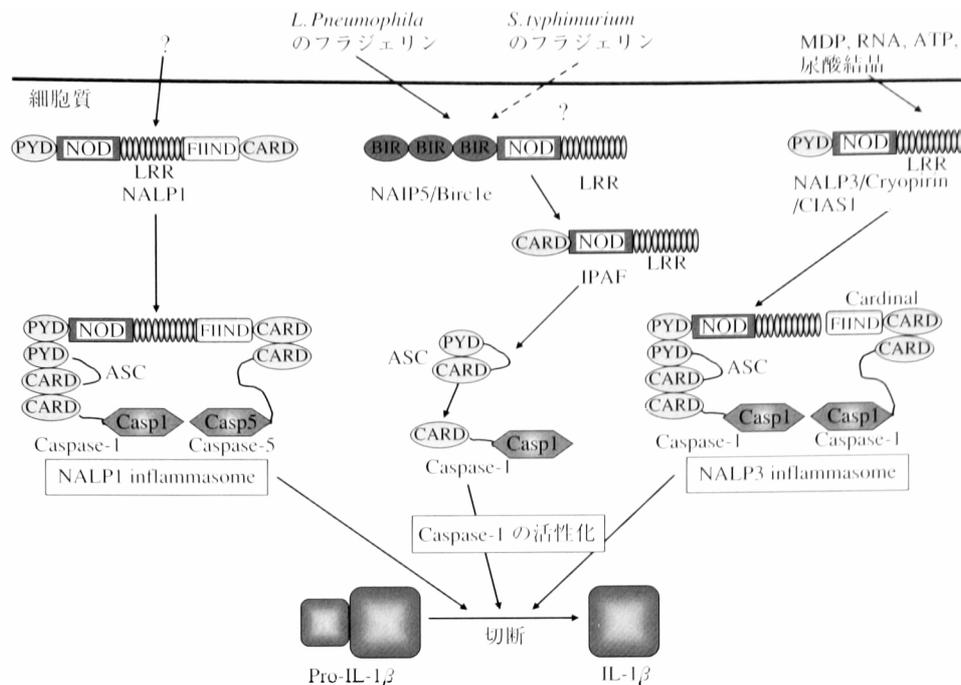


図8 NLRによる細菌の認識とシグナル伝達経路

NLRsは細胞質で細菌の構成成分を認識しシグナル伝達経路を活性化する。MDP, RNA, ATPそして尿酸結晶は、NALP3, ASC, Cardinal,そしてcaspase-1からなるinflammasomeによって認識される。NALP1もASC, caspase-1そしてcaspase-5からなるinflammasomeを形成する。NALP1 inflammasomeの活性化ははっきりと分かっていない。活性化したcaspase-1はpro-IL-1 β を切断し活性型のIL-1 β にする。別のNOD-LRRタンパク質のIPAFは*S.typhimurium*によって活性化され、ASCと協調して活性型のIL-1 β を誘導する。NAIP5/Birc1eは*L.pneumophila*によって活性化され、IPAF/ASC依存的にcaspase-1を活性化する。

TLRによって活性化されたマクロファージはTNF- α やIL-1, IL-18等を産生し感染初期の菌の増殖の抑制や肉芽腫の形成を促進する。また、ケモカインを分泌し感染局所に炎症細胞を浸潤させる。活性化した樹状細胞はIL-12を産生してT helper 1 (Th1)細胞を誘導する。Th1細胞はIFN- γ を産生し、マクロファージの貪食能を助け、より強い感染防御が誘導される。このように、TLRによる自然免疫の活性化を通して、様々な免疫応答が誘導され全身的な感染防御が成立する。

まとめ

日本では、戦後、結核の新規罹患率、有病率は減少し続けていたが、近年増加傾向に転じ、1999年には厚生省(現、厚生労働省)から結核緊急事態宣言が出された。大都市の一部の結核罹患率は依然群を抜いており、集団感染事例も後をたたない。また、開発途上国では依然として公衆衛生上の大問題であり、交通手段の発達により、先進国への患者の流入も懸念されている。一方、エイズの世界的蔓延によってHIV感染者の増加に伴い、結核との重感染者の重症化が心配されている。さらに、多剤耐性結核菌の出現も多数報告されている。こうしたこと

から、結核は「再興感染症」として再び注目すべき疾患となっている。近年の自然免疫研究の発展により、結核菌の病原性や宿主の感染防御機構に関して次々と新しい知見が加わってきた。これらの研究成果から新しい治療法の開発が期待される。

文献

- 1) Akira S, Uematsu S, Takeuchi O: Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006; 124: 783-801.
- 2) Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, et al.: The dorsoventral regulatory gene cassette spätzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*. 1996; 86: 973-83.
- 3) Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CJ: A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997; 388: 394-7.
- 4) Poltorak A, He X, Smirnova I, et al.: Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in TLR4 gene. *Science*. 1998; 282: 2085-8.
- 5) Hoshino K, Takeuchi O, Kawai T, et al.: Cutting edge: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the LPS gene product. *J Immunol*. 1999; 162: 3749-52.

- 6) Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T, et al.: Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity*. 1999 ; 11 : 443–51.
- 7) Takeuchi O, Kawai T, Muhradat PF, et al.: Discrimination of bacterial lipoproteins by Toll-like receptor 6. *Int Immunol*. 2001 ; 13 : 933–40.
- 8) Takeuchi O, Sato S, Horiuchi T, et al.: Cutting edge: role of Toll-like receptor 1 in mediating immune response to microbial lipoproteins. *J Immunol*. 2002 ; 169 : 10–4.
- 9) Alexopoulou L, Thomas V, Schnare M, et al.: Hyporesponsiveness to vaccination with *Borrelia burgdorferi* OspA in humans and in TLR1- and TLR2-deficient mice. *Nat Med*. 2002 ; 8 : 878–84.
- 10) Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, et al.: A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature*. 2000 ; 408 : 740–5.
- 11) Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, et al.: Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature*. 2001 ; 413 : 732–8.
- 12) Heil F, Hemmi H, Hochrein H, et al.: Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science*. 2004 ; 303 : 1526–9.
- 13) Diebold SS, Kaisho T, Hemmi H, et al.: Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA. *Science*. 2004 ; 303 : 1529–31.
- 14) Shimazu R, Akashi S, Ogata H, et al.: MD-2, a molecule that confers lipopolysaccharide responsiveness on Toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 1999 ; 189 : 1777–82.
- 15) Hayashi F, Smith KD, Ozinsky A, et al.: The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature*. 2001 ; 410 : 1099–103.
- 16) Uematsu S, Jang MH, Chevrier N, et al.: Detection of pathogenic intestinal bacteria by Toll-like receptor 5 on intestinal CD11c + lamina propria cells. *Nat Immunol*. 2006 ; 7 : 868–74.
- 17) Gewirtz AT, Navas TA, Lyons S, et al.: Cutting edge: bacterial flagellin activates basolaterally expressed TLR5 to induce epithelial proinflammatory gene expression. *J Immunol*. 2001 ; 167 : 1882–5.
- 18) Zhang D, Zhang G, Hayden MS, et al.: A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. *Science*. 2004 ; 303 : 1522–6.
- 19) Adachi O, Kawai T, Takeda K, et al.: Targeted disruption of the MyD88 gene results in loss of IL-1- and IL-18-mediated function. *Immunity*. 1998 ; 9 : 143–50.
- 20) Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, et al.: Essential role for TIRAP in activation of the signalling cascade shared by TLR2 and TLR4. *Nature*. 2002 ; 420 : 324–9.
- 21) Yamamoto M, Sato S, Mori K, et al.: Cutting edge: a novel Toll/IL-1 receptor domain-containing adapter that preferentially activates the IFN-beta promoter in the Toll-like receptor signaling. *J Immunol*. 2002 ; 169 : 6668–72.
- 22) Oshiumi H, Matsumoto M, Funami K, et al.: TICAM-1, an adaptor molecule that participates in Toll-like receptor 3-mediated interferon-beta induction. *Nat Immunol*. 2003 ; 4 : 161–7.
- 23) Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, et al.: Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway. *Science*. 2003 ; 301 : 640–3.
- 24) Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, et al.: TRAM is specifically involved in the Toll-like receptor 4-mediated MyD88-independent signaling pathway. *Nat Immunol*. 2003 ; 4 : 1144–50.
- 25) Hoebe K, Du X, Georgel P, et al.: Identification of Lps2 as a key transducer of MyD88-independent TIR signalling. *Nature*. 2003 ; 424 : 743–8.
- 26) Kawai T, Adachi O, Ogawa T, et al.: Unresponsiveness of MyD88-deficient mice to endotoxin. *Immunity*. 1999 ; 11 : 115–22.
- 27) Kawai T, Takeuchi O, Fujita T, et al.: Lipopolysaccharide stimulates the MyD88-independent pathway and results in activation of IFN-regulatory factor 3 and the expression of a subset of lipopolysaccharide-inducible genes. *J Immunol*. 2001 ; 167 : 5887–94.
- 28) Hemmi H, Kaisho T, Takeda K, et al.: The roles of Toll-like receptor 9, MyD88, and DNA-dependent protein kinase catalytic subunit in the effects of two distinct CpG DNAs on dendritic cell subsets. *J Immunol*. 2003 ; 170 : 3059–64.
- 29) Kawai T, Sato S, Ishii KJ, et al.: Interferon-alpha induction through Toll-like receptors involves a direct interaction of IRF7 with MyD88 and TRAF6. *Nat Immunol*. 2004 ; 5 : 1061–8.
- 30) Honda K, Yanai H, Mizutani T, et al.: Role of a transcriptional-transcriptional processor complex involving MyD88 and IRF-7 in Toll-like receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 ; 101 : 15416–21.
- 31) Honda K, Yanai H, Negishi H, et al.: IRF-7 is the master regulator of type-I interferon-dependent immune responses. *Nature*. 2005 ; 434 : 772–7.
- 32) Uematsu S, Sato S, Yamamoto M, et al.: Interleukin-1 receptor-associated kinase-1 plays an essential role for Toll-like receptor (TLR) 7- and TLR9-mediated interferon- α induction. *J Exp Med*. 2005 ; 201 : 915–23.
- 33) Kaisho T, Takeuchi O, Kawai T, et al.: Endotoxin-induced maturation of MyD88-deficient dendritic cells. *J Immunol*. 2001 ; 166 : 5688–94.
- 34) Martinon F, Burns K, Tschopp J: The inflammasome : a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*. 2002 ; 10 : 417–26.
- 35) Petrilli V, Papin S, Tschopp J: The inflammasome. *Curr Biol*. 2005 ; 15 : R581.
- 36) Martinon F, Tschopp J: Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases. *Cell*. 2004 ; 117 : 561–74.
- 37) Faustin B, Lartigue L, Bruey JM, et al.: Reconstituted NALP1 inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation. *Mol Cell*. 2007 ; 25 : 713–24.

- 38) Kanneganti TD, Ozoren N, Body-Malapel M, et al.: Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/NALP3. *Nature*. 2006 ; 440 : 233–6.
- 39) Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, et al.: Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature*. 2006 ; 440 : 228–32.
- 40) Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al.: Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006 ; 440 : 237–41.
- 41) Amer A, Franchi L, Kanneganti TD, et al.: Regulation of Legionella phagosome maturation and infection through flagellin and host IPAF. *J Biol Chem*. 2006 ; 281 : 35217–23.
- 42) Franchi L, Amer A, Body-Malapel M, et al.: Cytosolic flagellin requires IPAF for activation of caspase-1 and interleukin 1beta in salmonella-infected macrophages. *Nat Immunol*. 2006 ; 7 : 576–82.
- 43) Miao EA, Alpuche-Aranda CM, Dors M, et al.: Cytoplasmic flagellin activates caspase-1 and secretion of interleukin 1beta via IPAF. *Nat Immunol*. 2006 ; 7 : 569–75.
- 44) Diez E, Lee SH, Gauthier S, et al.: Birc1e is the gene within the Lgn1 locus associated with resistance to *Legionella pneumophila*. *Nat Genet*. 2003 ; 33 : 55–60.
- 45) van Crevel R, Ottenhoff TH, van der Meer JW: Innate immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Rev*. 2002 ; 15 : 294–309.
- 46) Nigou J, Zelle-Rieser C, Gilleron M, et al.: Mannosylated lipoarabinomannans inhibit IL-12 production by human dendritic cells: evidence for a negative signal delivered through the mannose receptor. *J Immunol*. 2001 ; 166 : 7477–85.
- 47) Malik ZA, Denning GM, Kusner DJ: Inhibition of Ca²⁺ signaling by *Mycobacterium tuberculosis* is associated with reduced phagosome-lysosome fusion and increased survival within human macrophages. *J Exp Med*. 2000 ; 191 : 287–302.
- 48) Lopez M, Sly LM, Luu Y, et al.: The 19-kDa *Mycobacterium tuberculosis* protein induces macrophage apoptosis through Toll-like receptor-2. *J Immunol*. 2003 ; 170 : 2409–16.
- 49) Abel B, Thieblemont N, Quesniaux VJ, et al.: Toll-like receptor 4 expression is required to control chronic *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *J Immunol*. 2002 ; 169 : 3155–62.
- 50) Gutierrez MG, Master SS, Singh SB, et al.: Autophagy is a defense mechanism inhibiting BCG and *Mycobacterium tuberculosis* survival in infected macrophages. *Cell*. 2004 ; 119 : 753–66.
- 51) Schmid D, Munz C: Innate and adaptive immunity through autophagy. *Immunity*. 2007 ; 27 : 11–21.
- 52) Xu Y, Jagannath C, Liu XD, et al.: Toll-like receptor 4 is a sensor for autophagy associated with innate immunity. *Immunity*. 2007 ; 27 : 135–44.
- 53) Bañica A, Scanga CA, Feng CG, et al.: TLR9 regulates Th1 responses and cooperates with TLR2 in mediating optimal resistance to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Exp Med*. 2005 ; 202 : 1715–24.

————— The 82nd Annual Meeting Special Lecture —————

INNATE IMMUNITY AND TUBERCULOSIS

^{1,2}Satoshi UEMATSU and ^{1,2}Shizuo AKIRA

Abstract The immune system is divided into innate and adaptive immunity. The innate immune system provides the first line of host defense against invading microorganisms before the development of adaptive immune responses. Innate immune responses are initiated by germline-encoded pattern recognition receptors (PRRs), which recognize specific structures of microorganisms. Toll-like receptors (TLRs) are one of the family of pattern-recognition receptors to sense a wide range of microorganisms, such as bacteria, fungi, protozoa and viruses. Recognition of *Mycobacterium tuberculosis* components by TLRs triggers activation of signal transduction pathways, which then induces dendritic cell maturation and cytokine production, resulting in development of adaptive immunity. TLRs are critically involved in the induction of

host defense to *M. tuberculosis*.

Key words: Innate Immunity, Pattern recognition receptor, Toll-like receptor

¹Laboratory of Host Defense, WPI Immunology Frontier Research Center, Osaka University, ²Department of Host Defense, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

Correspondence to: Satoshi Uematsu, Department of Host Defense, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, 3-1, Yamada-oka, Suita-shi, Osaka 565-0871 Japan. (E-mail: uematsu@biken.osaka-u.ac.jp)

第82回総会教育講演

I. 結核の予防・治療と人権

高橋 滋

要旨：2006年12月、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」が改正された。この改正は、テロ防止のための施策を盛り込むとともに、患者の人権を尊重し医療の質を高める目的をもって感染症予防法を改正し、併せて結核予防法を感染症予防法に統合するためのものである。改正内容は、①「人権への配慮」から「人権の尊重」へと理念を変更したこと、②就業制限、入院等について「必要な最小限度」の原則を明文化したこと、③手続保障を強化したこと、④結核対策上の特例措置（公費負担、入院の特例）を設けたこと、等である。この改正は、「被規制者-行政-規制の受益者間においてバランスのとれた行政活動が展開される必要がある」とする近時の行政法理念に適合するものである。この見地からは、蔓延予防の規制は決断力をもって行う視点も大切であって、入院勧告、入院措置の整備は重要な改正といえる。今回の改正により、感染症審査協議会には必ず法律家が加わることとなった。医療関係者と法律家との間で適切な対話が展開されることが期待される。

キーワード：感染症予防、結核予防、患者の人権、手続保障の強化

I. はじめに—感染症予防法改正法の成立

2006（平成18）年12月「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律等の一部を改正する法律」が可決され、成立した（平成18年法律第106号。以下、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」を「感染症予防法」といい、同法等を一部改正するこの法律を「改正法」という）^{注1}。この法律は、細菌等を用いた生物テロを未然に防止するための諸施策を盛り込むとともに、患者の人権を尊重しつつ医療の質をさらに高める目的をもって感染症予防法を改正し、併せて、結核予防法の諸規定を改正したうえで感染症予防法に統合するためのものである。

本講演においては、患者をはじめとして関係者の人権を尊重しつつ、どのようにして結核の予防・治療を進めていくべきかについて、法律に盛り込まれた新たな規定を踏まえながら、検討していくことにしたい。

注1) この法律の紹介として、杉山綾子、病原体管理体制の確立と結核予防法の廃止—感染症予防法一部改正法案（特集 第165回国会の法律案の紹介(1)）、立法と調査、Vol.260(2006)、

pp.23-28；三木 朗「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律の一部改正」、日本獣医師会雑誌、Vol.729(2007)、pp.472-476；厚生労働省健康局結核感染症課、法令解説 新たな規制を含む感染症対策の包括的な改正について—病原体等の管理体制の確立、感染症分類の見直し、結核予防法の統合、人権に関する手続の改正等—感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律等の一部を改正する法律、時の法、Vol.1787(2007)、pp.6-19；厚生労働省健康局結核感染症課、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律等の一部を改正する法律（特集2 第165回国会主要成立法律）、ジュリスト、Vol.1329(2007)、pp.46-51がある。

II. 成立までの経緯と法律の概要

① 成立までの経緯

まず、同法が成立するまでの経緯を紹介する。2001（平成13）年9月の同時多発テロ、同年10月の炭疽菌による生物テロの企て等の経験から、感染性のある細菌等を用いた生物テロの危険性が指摘され、これに対処する制度を国際的に整備する必要性が認識されるようになった。他方、わが国においては、感染性を有する細菌等の取扱いについては、伝統的に研究者・医療関係者の自律

に委ねられてきており、法制上の整備は遅れた現状にあった。そこで、各種のテロ対策立法の一環として、感染症予防法を改正し、病原体等の適正な管理を含めた総合的な施設整備、管理・使用・運搬等についての法的な仕組みを整備することが求められることとなった。

他方、感染症予防法が制定され伝染病予防法が廃止されて以降、結核の予防・治療に関する施策を規定する結核予防法についても今日的な観点から全般的に見直す必要がある点は、関係者においては早い時点から共通の認識となっていた。結核予防法は2004（平成16）年6月にその一部が改正され、2005（平成17）年4月に施行された（結核予防法の一部を改正する法律平成16年法律第133号）ものの、改正後の制度についても、同居者のいない者（ホームレス、独居老人等）には入所命令ができないこと、入院勧告の仕組みがなく患者の人権を尊重する手続が十分ではないこと等が指摘されていた^{注2}。

そこで、2005（平成17）年8月に、第22回厚生科学審議会感染症分科会において、テロ対策に関する諸施策を感染症予防法に盛り込む改正を行うことを契機として、結核予防法を感染症予防法に統合し、併せて結核予防に関する諸施策について今日的な見地から見直しを行うことを骨子とする改正方針が、事務局である厚生労働省より表明された。

これを受けて、第23回分科会（10月）、第24回分科会（同月）、第25回分科会（11月）において厚生労働省の改正案に関する審議が行われ、いくつかの点に関する修正が行われたうえで、改正方針は了承された。例えば、結核予防に関する特例措置については、当初は附則によって対応する方針が提案されていたのに対し、感染症予防法の本則のなかに規定されることとなった等、重要な修正が加えられている。

その後、政府における法案準備作業を経て、2006（平成18）年3月には改正法律案が提出され、参議院において予備審査議案が受理された。6月には衆議院において議案が受理され（厚生労働委員会）、衆議院が解散された後も閉会中審査の手続がとられた。選挙実施後の同年9月、臨時国会において法案は再度衆議院に付託され（厚生労働委員会）、衆議院において可決された後に、参議院において可決・成立した。

法案が可決され成立した後、施行行政令の制定作業が政府部内において行われ、2007（平成19年）3月に閣議決定が行われた（平成19年政令44号）。同令により、改正法の一部は同年4月1日に施行され、改正法全部が施行されたのは同年6月1日である。

注2）ちなみに、個別の感染症に対する特別立法は患者等の差別や偏見に繋がったとの指摘が一部においてなされ、今回の改正の際にも、結核感染症を感染症予防法に統合することの理由

として事務局である厚生労働省から提示された。しかしながら、報告者は、個別の感染症を対象にした立法をするか否かについては、あくまでも法制度の整合性から検討されるべきであって、対象とする感染症への対処が単独の立法を必要とするほどの重要性を有するのか、その対策が感染症予防に関する一般法（具体的には感染症予防法）に位置づけるにはなじまない独自の性格を有するのか等の観点から、科学的・法制的に定められるべきものであると考える。社会的差別への対処は、そのうえで、法制上の各種の工夫、関係者の努力、啓発等により対処がされるべきものであろう。この点、他のテロ対策立法と軌を一にして改正法を提出する必要があったことは否定しないものの、飛沫感染により伝播する慢性感染症である結核の特性を踏まえた議論が、審議会において専門の見地からより時間をかけてされることが望ましかったといえよう。

②法律の概要（感染症・結核対策と人権にかかわる部分に限る）

次に、改正法の概要を感染症・結核対策に限って法的視点から見えていくことにする。まず、第一に、結核を含めた感染症に対する施策・治療等を行うに際して求められる理念として、これまでは「人権への配慮」という表現が用いられてきたのを改めて、「人権の尊重」（2条、9条等）という文言を用いることにした。

第二に、健康診断、就業制限、入院等の規制的な手段を用いるに際しては「必要な最小限度」ととどめられるべきことを実施の原則とする旨の規定を新たに盛り込んでいる（22条の2・46条）。国民の権利・利益に不利益に作用する行為を行うに際して、達成目的との関係において規制を受ける側の不利益の程度はバランスのとれたものでなければならないとする「比例原則」は、行政法上の基本原則であると考えられてきた^{注3}。上記の条項は、結核の蔓延対策においてこの趣旨を確認し、関係者に患者等の基本的人権を踏まえて各種の施策を常に行うことが求められることを確認する趣旨で盛り込まれたものである。

第三が、各種の手続保障の強化である。まず、感染症審査協議会の関与は強化された。具体的には、就業制限についての通知を行うに際しては協議会の意見を事前に聴くものとされ、緊急その他やむを得ない場合においても事後的に報告することが求められる（改正法18条5項・6項）。また、入院措置を行うに際しても、協議会に対して事後に報告をするものとされた（同19条7項）。次に、患者等に対する説明義務が強化されている。すなわち、入院の勧告又は継続入院の勧告をする前には、患者又はその保護者に対して適切な説明を行い、その理解を得よう努めなければならない（同19条1項、同20条6項）。新感染症の所見がある者に対して入院の勧告をする場合においても、これは同様である（同46条5項）。さらに、患者又は新感染症の所見がある者等に継

続入院の勧告又は入院の勧告をする場合については、意見提出の機会を患者等に付与することが義務づけられ(20条6項・46条5項)、都道府県知事に対する苦情の申出(患者又はその家族によるもの)の制度も整備された(24条)。かつ、これらの患者等の権利の保障については、結核を含む2類感染症患者に対する措置についても準用されている。

最後に、第四点として、結核の特例に関する規定をあげることができる。既に述べたように、改正法は、結核予防法を引き継ぐ形で、公費負担、定期健康診断等に関する特例的規定を置いている。その他にも、改正法は、結核の蔓延防止の観点から、急性である通常の感染症よりも継続入院の期間を長期なものとする等の特例が認められている(26条の2)。

注3) 参照、塩野 宏、行政法I [第4版]、有斐閣、2005、p.76; 宇賀克也、行政法概説I [第2版]、有斐閣、2006、p.48; 稲葉馨ほか、行政法、有斐閣、2007、p.39 [稲葉馨執筆]。

Ⅲ. 近時の人権保障の理念と今回の改正

①近時の人権保障の理念

近時、行政法においては、適切な人権保障の理念として、「3面関係(被規制者-行政-規制の受益者)におけるバランスのとれた行政活動が展開される必要がある」とする考え方が有力である^{注4)}。この考え方からすれば、らい予防法・エイズ予防法における患者の人権軽視や、社会防衛の見地を過剰に優先させた法執行については徹底的に反省し、今後の感染症対策に活かしていく必要がある。さらに、医療の現場・周囲における差別の問題に感染症対策に従事する者は敏感となる必要性がある。既に述べたように、「必要最小限度の原則」は、伝統的な行政法上の比例原則を感染症対策について確認するものであって、このような立法態度を貫けばすべての規制分野の法律に同種の文言を盛り込む必要すらでてきかねない。しかしながら、このような点を踏まえたうえで、あえて立法者がこの文言を挿入したのは、過去の教訓を踏まえ、感染症対策の従事者にこの理念を常に踏まえて施策にあたることを求めたものと理解すべきである。規制

を受ける側についてその手続的権利の保障を強化したことも、その意味から評価することができる。

注4) この点を指摘するものとしては、宇賀・前掲注3) p.48; 稲葉ほか・前掲注3) p.40等がある。

②必要な対策実施の観点

他方において、感染症の蔓延予防のためには、必要な規制は決断力をもって行わなければならないとする視点も大切である。結核分野について、入院勧告、入院措置について法制度が整備された点は、その脈絡において重要な改正であるといえよう。さらにいえば、相手方に対する手続保障の強化も、必要な手続、慎重な判断の担保がされれば、国民の人権予防に必要な措置は迅速・確実にに行いえることを明確にしたものである、と理解すべきである。近時、じん肺訴訟、水俣病関西訴訟において、規制権限の不行使が最高裁により違法とされた。さらに、薬事行政についても、エイズウイルス対策、C型肝炎ウイルス対策をめぐる諸判決が示すように、感染症から国民の人権を守るという見地から、果敢かつ迅速に対策を講ずることが必要であり、これに躊躇って必要な対策が後手に回った場合には、施策担当者の重大な怠慢として国家賠償の義務を負うことになる。

③今後の結核予防・治療への期待

今回の改正により感染症審査協議会には必ず法律家が加わることとなった(改正法24条5項)。そのほかに、司法制度改革の実施により社会における司法・法曹の機能が強化されるなかで、患者等の手続的権利が強化された各種手続の場において法律家が登場する機会は増加することが予想される。法律家には医学の専門知識はない。しかしながら、患者等の人権保障と公益との間におけるバランス感覚に富んだ法曹に対して、患者に対する治療の提供と国民の健康保持の観点から当該人権制限措置の必要性を説得的な形で示すことができ、透明性が高く国民の信頼を獲得できる対感染症施策を実施できる。今後、感染症対策関係者と法曹との間において、対感染症施策の実施をめぐる適切な対話が展開されることが期待される。

———— The 82nd Annual Meeting Educational Lecture ————

HUMAN RIGHTS OF PATIENTS AND TUBERCULOSIS PREVENTION

Shigeru TAKAHASHI

Abstract The Act for Prevention and Medical Treatment of Patients of Infectious Diseases in Japan was revised in December 2006. Through this revise of the act, the articles for the measures against Bio-terrors were incorporated into the act, and the idea of respect of human rights of patients surely took root into the act.

At the same time, the Tuberculosis Prevention Act was abolished and the articles of this act were partly revised and incorporated into the Act for Prevention and Medical Treatments of Patients of Infectious Diseases. The procedural rights of tuberculoses patients and the role of jurists in the procedure of tuberculosis prevention were consolidated. It is

desirable that dialogues between jurists and those who are engaged in tuberculosis prevention should be accelerated by these legislations.

Key words: Human rights of patients, Tuberculosis prevention, Due process of law

Faculty of Law, Hitotsubashi University

Correspondence to: Shigeru Takahashi, Faculty of Law, Hitotsubashi University, 2-1, Naka, Kunitachi-shi, Tokyo 186-8601 Japan. (E-mail: cj00165@svv.cc-hit-u.ac.jp)

第82回総会シンポジウム

V. 肉芽腫性肺疾患と病原微生物

座長 1井上 義一 2菅 守隆

キーワード：肉芽腫性肺疾患，病原微生物，サルコイドーシス，農夫肺，Hot tub lung

シンポジスト：

1. 肉芽腫性肺疾患の画像所見（感染症との鑑別を含めて）
 審良正則（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター放射線科）
2. 肉芽腫性肺疾患の病理所見—感染症との鑑別—
 武村民子（日本赤十字社医療センター病理部）
3. サルコイドーシスとアクネ菌（*Propionibacterium acnes*）
 江石義信（東京医科歯科大学大学院人体病理学分野）
4. 農夫肺と放線菌
 毛利 孝（岩手県立北上病院呼吸器科）
5. Hot tub lungと *M. avium*
 小倉高志（神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科）

肉芽腫は、マクロファージ系細胞に加えて他の炎症細胞が集積して形成される慢性炎症性病巣である。何らかの抗原曝露の後、抗原呈示を経てT細胞やマクロファージ等が活性化され、類上皮細胞、巨細胞が形成され肉芽腫が形成される。肉芽腫は一般的に、長期間分解されない異物に対して、抗原を囲い込むための生体防御機構と考えられるが、しばしば原因（異物）が確定できない場合も少なくない。診断、治療に難渋、あるいは非可逆的な構造破壊、機能障害を伴う場合もある。

肉芽腫には、大きく感染性と非感染性に分類されるといわれている。しかしながら、近年、非感染性、原因不明と考えられる疾患の中にも、病原微生物の病因論的関与を示唆する多くの報告がされるようになってきている。肉芽腫は病原微生物側の要因と、宿主側の要因が複雑に関与して形成されると考えられるが、さらに、病原微生物にも細胞内寄生性の微生物の存在が明らかにされ、従来

の感染症の概念では説明困難となりつつある（Fig.）。

本シンポジウムは、病原微生物との関連が示唆されるものの非感染性肉芽腫性肺疾患に分類される疾患を中心に、病原微生物と肉芽腫形成の関係について、第一線でご活躍の先生方にシンポジストとしてご説明いただき、新しい観点に立った病気の理解と診断治療へのヒントを得ることを目的として企画された（第82回日本結核病学会総会，2007年，大阪市）。

最初に、感染症との鑑別を含めて、肉芽腫性肺疾患の画像を近畿中央胸部疾患センター 審良正則先生、病理像について日本赤十字社医療センター病理部 武村民子先生にご講演いただいた。次に、病原微生物の関与が示唆されている肉芽腫性肺疾患の代表として東京医科歯科

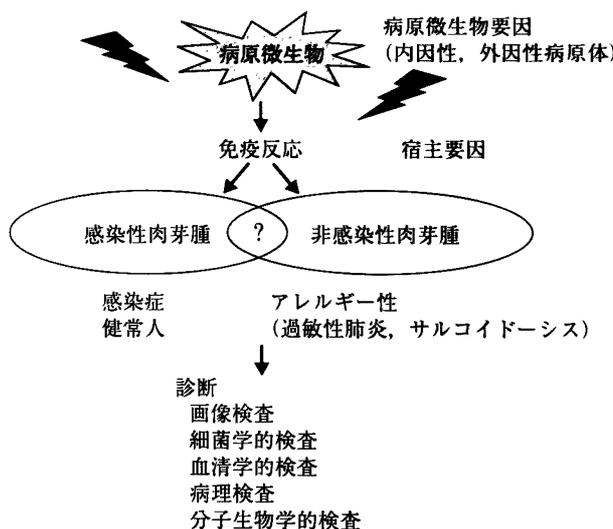


Fig. Granulomatous diseases and pathogenic microorganism

1国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター。
2済生会熊本病院呼吸器センター

連絡先：井上義一，国立病院機構近畿中央胸部疾患センター，
〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町1180
(E-mail: giichi@kch.hosp.go.jp)
(Received 19 Dec. 2007)

大学大学院人体病理学分野 江石義信先生にサルコイドーシスについて、内因性微生物としての *Propionibacterium acnes* に関する基礎的研究結果を中心として、さらにそれに基づく治療への応用についてご講演いただいた。次に、岩手県立北上病院呼吸器科 毛利孝先生に農夫肺と

放線菌について、神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科 小倉高志先生に Hot tub lung と *M. avium* についてご講演いただいた。本稿はシンポジウムの内容を簡略にまとめたものである。

1. 肉芽腫性肺疾患の画像所見—感染症との鑑別を含めて—

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター放射線科 審良 正則

1. はじめに

肉芽腫性肺疾患の画像診断には、他のびまん性肺疾患と同様に HRCT (high-resolution computed tomography) が最も有用である。HRCT 所見から特定の疾患が疑われる場合も多い。HRCT 所見を中心に、代表的な肉芽腫性肺疾患の画像所見の特徴について解説する。

2. 肉芽腫性肺疾患の画像所見

HRCT がきわめて有用な肉芽腫性肺疾患としてはサルコイドーシス、亜急性過敏性肺炎、ランゲルハンス細胞組織球症がある。サルコイドーシスの画像所見の特徴は、気管支血管束や胸膜下に分布する微細粒状影の存在、肺門・縦隔リンパ節腫脹、中・上肺野に優位に分布する傾

向、後期の肺の歪みを伴う塊状影である (Fig. 1)。微細粒状影、肺門リンパ節腫脹、中・上肺野に優位に分布する傾向、後期の肺の歪みを伴う塊状影は胸部単純 X 線写真でも評価可能であるが、気管支血管束や胸膜下の分布、いわゆるリンパ流路に沿う微細粒状影の分布の評価には HRCT が必要である。また、CT は縦隔リンパ節腫脹の評価にも有用である。

亜急性過敏性肺炎の画像所見の特徴は、スリガラス影、境界不鮮明な小葉中心性粒状影およびエア・トラッピング所見である (Fig. 2)。エア・トラッピング所見の評価には呼気での HRCT 撮影が必要である。亜急性過敏性肺炎の HRCT 所見はきわめて特徴的であるが、急性や慢性の過敏性肺炎では小葉中心性粒状影が不明瞭となることもある²⁾。蜂窩肺を形成し、小葉中心性粒状影が不

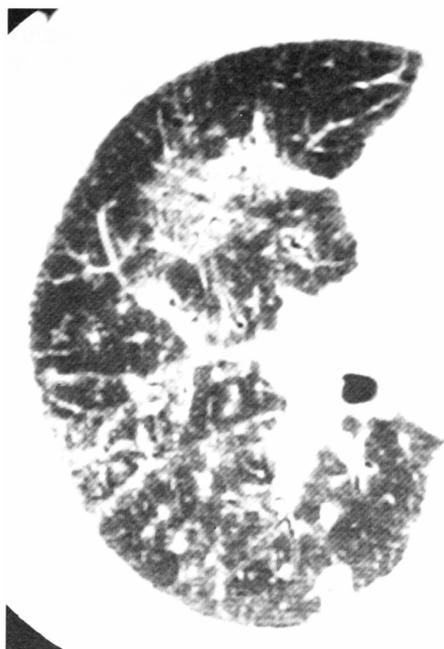


Fig. 1 HRCT scan of sarcoidosis. HRCT scan shows well-defined small nodules along with the lymphatic roots.



Fig. 2 HRCT scan of hypersensitivity pneumonitis. HRCT scan shows ill-defined centrilobular nodules and ground-glass opacity.

明瞭となった慢性過敏性肺炎は特発性肺線維症としばしば画像上鑑別が困難となる。慢性過敏性肺炎と特発性肺線維症の画像所見の違いとしては、①特発性肺線維症の線維化は下肺野末梢優位であるが、慢性過敏性肺炎の線維化、蜂窩肺形成は不規則に分布、②スリガラス影は特発性肺線維症より慢性過敏性肺炎に多くみられる、③汎小葉性の低吸収域、モザイクパターン、呼気CTでのエア・トラッピングは慢性過敏性肺炎でよく認められる、④慢性過敏性肺炎における小葉中心性粒状像の存在、⑤慢性過敏性肺炎において3～25 mm大の肺嚢胞が多発性に認められることがある、などである³⁾。

ランゲルハンス細胞組織球症の画像所見は、いびつな形の嚢胞、時に小葉中心性粒状影の存在、上肺野優位の分布が特徴である (Fig. 3)。リンパ脈間筋腫症の嚢胞と比較して、ランゲルハンス細胞組織球症の嚢胞は壁が厚く、いびつな形で、上肺野に優位に分布する。

肉芽腫性肺疾患の陰影のパターンには、①びまん性微細結節影・粒状影、②多発結節影・腫瘤影、③孤立性結節影・腫瘤影、④空洞、嚢胞影、⑤限局性浸潤影・スリガラス影、⑥びまん性浸潤影・スリガラス影、があげられる。

びまん性微細粒状影を呈する肉芽腫性肺疾患は多く、サルコイドーシス、亜急性過敏性肺炎、ランゲルハンス細胞組織球症、粟粒結核、肺真菌症などがある。びまん性微細粒状影を呈する疾患では、HRCTで2次小葉内での粒状影の分布を評価すれば鑑別診断に有用である。亜急性過敏性肺炎とランゲルハンス細胞組織球症では小葉中心性に、サルコイドーシスでは小葉中心性と小葉辺縁

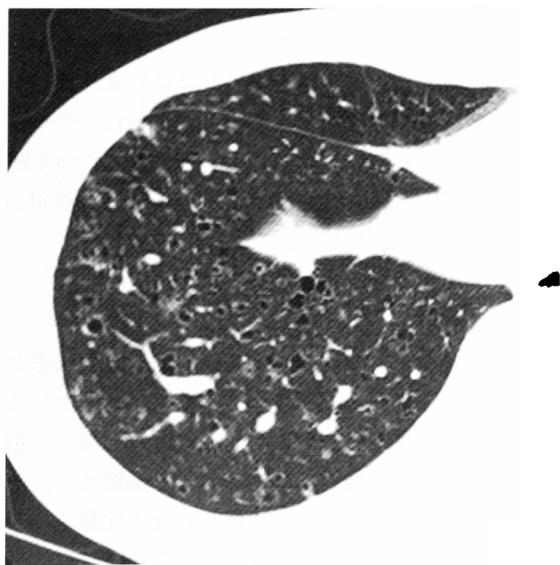


Fig. 3 HRCT scan of Langerhans cell histiocytosis. HRCT scan shows bizarre thin-walled lung cysts and centrilobular nodules.

性に粒状影がみられる。粟粒結核ではランダムに粒状影が分布する。

活動性肺結核の画像所見として、tree-in-bud appearanceと呼ばれるHRCT所見がある。Tree-in-bud appearanceとは、小さいが明瞭な境界をもつ高吸収の小葉中心性の粒状、分枝状像で、いわゆる“木の芽”様にみえる像である。活動性肺結核に高頻度に認められ、病理組織学的に細気管支から肺胞道を埋める乾酪壊死物質によって形成された像である⁴⁾。Tree-in-bud appearanceは活動性の肺結核に特徴的であるが、非結核性抗酸菌症、びまん性汎細気管支炎、肺アスペルギルス症、気管支拡張症などでもみられることがある。

多発性結節影、腫瘤影を呈する疾患としては、サルコイドーシス、ウェゲナー肉芽腫症、肺結核、肺真菌症などがある。結節影の周囲に微細粒状影が多数みられる所見は、sarcoid galaxy signと呼ばれ、サルコイドーシスや結核腫などで認められる。CT halo signは結節や腫瘤の周囲にスリガラス影が取り巻いている像をいう。侵襲性アスペルギルス症において最初に記載された。出血性梗塞による陰影である。CT halo signは、その他の出血性肺結節の他、腫瘍の肺胞上皮置換型肺浸潤、非出血性炎症性変化でも生じる。

嚢胞、空洞性陰影を呈する疾患には、ランゲルハンス細胞組織球症、サルコイドーシス、ウェゲナー肉芽腫症、肺結核、肺真菌症などがある。孤立性結節・腫瘤影を呈する疾患には、肺結核、非結核性抗酸菌症、肺真菌症などがある。びまん性浸潤影・スリガラス影を呈する疾患としては、過敏性肺炎、肺結核、肺真菌症などがあげられる。限局性浸潤影・スリガラス影を呈するものは、肺結核、肺真菌症などである。

サルコイドーシスのHRCT所見は、気管支血管束に沿う微細粒状影を呈するものが多いが、多発結節影、スリガラス影、浸潤影、塊状影を呈する場合もある。多発結節影を呈するサルコイドーシスは経過CTで治療なしにすべて改善した。微細粒状影の大部分も改善したが、スリガラス影、浸潤影を伴うものは肺の線維化、蜂窩肺へ移行した。塊状影を呈するサルコイドーシスは、収縮して気管支のねじれ、牽引性気管支拡張像を生じた。経過CTで、塊状影はサルコイドーシスの終末像ではなかった⁵⁾。

3. 肉芽腫性肺疾患の画像による定量法

肺病変の程度の画像による定量法としては、ILO塵肺分類変法を用いた胸部エックス線による視覚的定量法、胸部X線像のテクスチャ解析などがある。CTを用いた方法としては、視覚的定量法、ヒストグラムを用いる方法 (density mask, mean lung density, skewness, kurtosis),

テキスチャ解析 (フラクタル解析, AMFM) などがある。MRIやRI, PETを用いて定量化する方法もある。われわれは、過敏性肺炎の胸部X線像とHRCT像を視覚的定量法で評価し、動脈血酸素分圧と比較した。両肺野を上, 中, 下肺野に3分割し、それぞれの肺野を病変の程度に応じて4段階のスコア (0: 正常, 1: 陰影はあるが数が少ないもの, 2: 陰影が多数存在し正常肺紋理が一部不明瞭, 3: 陰影の数はきわめて多く正常肺紋理は全般に不明瞭) により評価し、それぞれの肺野のスコアを肺野面積 (上肺野: 中肺野: 下肺野; 1.0: 1.6: 1.3) で補正して平均したものを全体のスコアとした。動脈血酸素分圧と胸部X線像の視覚的定量法は比較的よく相関したが、動脈血酸素分圧とHRCT像の視覚的定量法はさらによい相関を示した²⁾。HRCT像の視覚的定量法は肺野の障害の程度をよく反映していると考えられた。

4. まとめ

肉芽腫性肺疾患のHRCT所見は疾患により特徴的ではあるが、特異的な所見はなく、臨床、画像、病理を総

合した診断が必要である。また、HRCT所見は鑑別診断だけでなく、予後の評価にも有用と考えられる。

文 献

- 1) 審良正則: 肉芽腫性肺疾患. 「肺末梢構造にせまる胸部画像診断」. 伊藤春海, 田邊正忠編. 金芳堂, 1995, 107-120.
- 2) Akira M, Kita N, Higashihara T, et al.: Summer type hypersensitivity pneumonitis: comparison of high-resolution CT and plain radiographic findings. *AJR*. 1992; 158: 1223-1228.
- 3) Akira M: High-resolution CT in the evaluation of occupational and environmental disease. *Radiol Clin North Amer*. 2002; 40: 43-59.
- 4) Im JG, Itoh H, Shim Y, et al.: Pulmonary tuberculosis: CT findings—early active disease and sequential change with antituberculous therapy. *Radiology*. 1993; 186: 653-660.
- 5) Akira M, Kozuka T, Inoue Y, et al.: Long-term follow-up CT scan evaluation in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 2005; 127: 185-191.

2. 肉芽腫性肺疾患の病理所見—感染症との鑑別—

日本赤十字社医療センター病理部 武村 民子

はじめに

肺は様々の肉芽腫が好発する臓器であり、肉芽腫性疾患の鑑別に難渋することが多い。肉芽腫性疾患の鑑別が難しいのは、異なる疾患でみられる肉芽腫形態の類似性、肉芽腫を引き起こす原因の多様性、原因を明らかにすることの困難性にある¹⁾。治療の観点からは肉芽腫の分類は感染性と非感染性に分類するのが妥当であるが、それらの原因はきわめて多岐にわたる (表)。今回、両者の代表的な病理像の特徴を提示し、鑑別の要点と病理像の特徴について述べる。

肉芽腫の種類と肺内分布

肉芽腫は生体に侵入した抗原を貪食するマクロファージによるTリンパ球への抗原呈示によって引き起こされるTh1型免疫反応として、マクロファージに由来する類上皮細胞が集簇したものであり、生体の隔絶防御反応の形態像である。肉芽腫の代表的なものは類上皮細胞肉芽腫であり、壊死性、非壊死性がある。

肉芽腫の壊死は抗酸菌症による乾酪壊死が代表的であるが、サルコイドーシスでみられる好酸性壊死、ウェゲナー肉芽腫症でみる好塩基性壊死などもある。

類上皮細胞肉芽腫のほかには、異物型巨細胞からなる異物肉芽腫、組織球が特徴的な柵状配列する柵状肉芽腫 (palisading granuloma) はリウマチ結節やウェゲナー肉芽腫症でみられ、泡沫状マクロファージからなる黄色肉芽腫、ランゲルハンス細胞組織球症などがある。

肉芽腫の分布は鑑別に重要な示唆を与える。すなわち気管支、細気管支、肺腔内の分布は経気道的吸入が示唆され、感染性や曝露などの原因が考えられ、サルコイドーシスやベリリウム症ではリンパ管に沿った肉芽腫分布がみられる。血管中心性ではリンパ腫様肉芽腫症、Churg-Strauss症候群などがある。

感染性肉芽腫症

日常診療のなかで頻度の高い感染性肉芽腫性疾患としては抗酸菌、その他の細菌、クリプトコッカスやヒストプラズマで代表される真菌、犬糸状虫症などの寄生虫によるものがある。感染性肉芽腫には中心部膿瘍と、その周囲に類上皮化した組織球の集簇からなる化膿性肉芽腫や、抗酸菌や真菌による壊死性 (乾酪性ならびに非乾酪性) 病変の周囲に組織球や類上皮細胞、多核巨細胞が集簇する肉芽腫がある。これらの肉芽腫はしばしば空洞化し、陳旧化すると被包乾酪結節や硝子化結節を形成す

表 肺の肉芽腫性疾患の原因と種類

		疾患 (原因)	肉芽腫の特徴
感 染 性	細菌	結核 (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	乾酪壊死性類上皮細胞
		非結核性抗酸菌症 (<i>M. kansasii</i> , <i>avium</i> , etc.)	乾酪壊死性類上皮細胞
		ハンセン病 (<i>M. leprae</i>)	組織球, 類上皮細胞
梅毒ゴム腫 (<i>Treponema pallidum</i>)			
猫ひっかき病 (<i>Bartonella henselae</i>)			
エルシニアリンパ節炎 (<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>)		好中球性膿瘍形成	
	その他	そけいリンパ肉芽腫 (<i>Chlamydia trachomatis</i>)	
	真菌	ヒストプラズマ症 (<i>Histoplasma capsulatum</i>)	壊死性, 組織球
		ブラストミセス症 (<i>Blastomyces dermatitidis</i>)	壊死性
		クリプトコッカス症 (<i>Cryptococcus neoformans</i>)	巨細胞, 類上皮細胞
		コクシジオイデス症 (<i>Coccidioides immitis</i>)	壊死性, 類上皮細胞, 組織球
	寄生虫	住血吸虫症 (<i>Schistosoma mansoni</i> , <i>S. japonicum</i>)	壊死性, 組織球性
		糸状虫病 (Filariasis)	壊死性, 組織球性
非感染性	無機性粒子	珪肺 (Silicate)	組織球
		ベリリウム症 (Beryllium)	類上皮細胞
		ジルコニウム肺 (Zirconium)	
	異物	タルク, シリコン, 縫合糸など	異物型巨細胞
	免疫学的	サルコイドーシス	類上皮細胞
		壊死性サルコイド肉芽腫症 (NSG)	類上皮細胞, 凝固壊死
		過敏性肺炎	類上皮細胞
		Crohn病, 原発性胆汁性肝硬変	類上皮細胞
		Wegener肉芽腫症	壊死性, 巨細胞
		巨細胞性血管炎	巨細胞
Churg-Strauss症候群		好酸球, 組織球, リンパ球	
ランゲルハンス細胞肉芽腫	ランゲルハンス細胞		
リンパ球性肉芽腫症 (LYG)	リンパ球, 形質細胞, 組織球		
悪性腫瘍		類上皮細胞	

る。ときに壊死がなく起因菌を貪食する多核巨細胞を伴う器質性肺炎像もみられる。なお、結核と非結核性抗酸菌症の肉芽腫の形態的鑑別は困難である。また非乾酪性類上皮細胞肉芽腫のみでは抗酸菌症とサルコイドーシスの肉芽腫を鑑別することが容易ではない場合がある。アレルギー性気管支・肺アスペルギルス症では気管支中心性肉芽腫症が生じ、肉芽腫中心部に好酸球の壊死や菌糸がみられ、周囲に類上皮化した組織球が集簇する。

非感染性肉芽腫症

(1) 非壊死性類上皮細胞肉芽腫

サルコイドーシス (以下, サ症) 肺では200 μ m大の非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が、主にリンパ管に沿って気管支・血管束, 小葉間隔壁, 胸膜などに分布し, 肺動脈, 肺静脈への肉芽腫侵襲は高頻度にみられる。肉芽腫にはリンパ球やランゲルハンス型巨細胞, 異物型巨細胞が含まれ, CD4+Tリンパ球は肉芽腫の中に分布するのに対して, CD8+Tリンパ球は肉芽腫周縁に分布する。Bリンパ球の関与はほとんどない。腫瘍に対するサルコイド反応の肉芽腫も同様のパターンを示す。

非乾酪性肉芽腫がみられる場合に、とくに抗酸菌症と

の鑑別においては、江石らの *P. acnes* の菌壁のリポペプチド酸に対するモノクローナル抗体を用いた免疫染色による肉芽腫内の顆粒状陽性所見は、今後サ症の診断に有用と考えられる²⁾。なお、サ症肉芽腫において好酸性壊死は10~30%に観察される³⁾。慢性ベリリウム症ではサ症に類似した非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が広範に肺の間質に形成され、病理組織学的にサ症とベリリウム症の区別はできない。夏型や鳥関連過敏性肺炎の肉芽腫はサ症と比べると、一般にそのサイズは小さく疎で、細気管支壁、肺胞壁ならびに肺胞腔内に形成され、リンパ球性胞隔炎、細気管支炎の程度はサ症よりも目立ち、しばしばポリープ状の腔内線維化がみられる。いっぽう、慢性過敏性肺炎では類上皮細胞肉芽腫の出現頻度は低く、小葉中心性線維化を伴うUIP類似パターンを呈する場合がある。

(2) 壊死性肉芽腫

ウェゲナー肉芽腫症では好塩基性地図状の壊死を取り囲んで組織球や単核細胞, 巨細胞の集簇, また中心部壊死や核片, 好中球浸潤を柵状に囲む組織球からなる柵状肉芽腫, 壊死性肉芽腫性血管炎がみられる。サ症で見られる類上皮細胞肉芽腫はまれである。Churg-Strauss症候群ではアレルギー性血管炎と中心部の好酸性壊死を組織

球や多核巨細胞が囲む肉芽腫がみられる。壊死性サルコイド肉芽腫症ではサ症と同様の類上皮細胞肉芽腫が肺胞領域に凝固壊死を伴ってみられ、肉芽腫性血管炎の頻度は高い。

(3) その他の肉芽腫

種々の異物肉芽腫（縫合糸，吸入異物等），珪肺結節，黄色肉芽腫，硝子化肉芽腫，喫煙が深く関与するランゲルハンス細胞肉芽腫症（組織球症）などがある。

鑑別診断方法

肉芽腫病変に対しては、肉芽腫の壊死の有無にかかわらず、起因菌ならびに原因物質の存在の確認が必須である。抗酸菌症では壊死のない類上皮細胞肉芽腫は結核症の33%において観察されるという報告もあり、組織像のみではサ症と鑑別できない。抗酸菌症の同定においては、喀痰の塗抹、培養、PCR、組織切片でのZiehl-Neelsen染色、その変法のFite法、オーラミンやローダミンによる蛍光染色のほか、BCG抗原に対する免疫染色での確認を行う。また非結核性抗酸菌症において、通常の培養やDNA-DNA hybridizationで区別ができず、16S ribosomal RNA sequencingで同定される場合があるが、検査のできる施設が限られているために、抗酸菌症疑いあるいは原因不明の肉芽腫性疾患として経過観察される場合も多い。サ症肉芽腫では*P. acnes*の菌壁のリポテイコ酸に対するモノクローナル抗体を用いた免疫染色で陽性頻度が高く、今後サ症の診断に有用と考えられる。

真菌感染では化膿性壊死を伴う肉芽腫が多いが、好酸性壊死のみや硝子化結節の場合には、起因菌の同定に難渋することがある。診療現場ではとくにクリプトコッカスやヒストプラズマなどをみることが多いが、PAS, Grocott, Mucicarmin染色などで巨細胞内に真菌の胞子を確認することが必須である。

慢性ペリリウム肺にみられる肉芽腫は、その形態と分布はサ症にきわめて類似し、鑑別は困難である。

おわりに

肉芽腫性肺疾患では感染性か否かの判定は治療方針を決めるうえで重要である。肺以外の他臓器病変の有無、起因菌の同定、血清抗体価、ANCA値、抗原添加末梢血リンパ球増殖反応、環境、曝露歴の十分な把握が総合的診断に重要であることはいうまでもない。とくに肺では病理組織像で類上皮細胞肉芽腫が確認された場合においては、病態解明と治療のために現時点で可能な方法で原因追求、とくに起因体の同定を試みる必要がある。

文 献

- 1) Popper HH: Epithelioid cell granulomatosis of the Lung: New insights and concepts. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999; 16: 32-46.
- 2) Rosen Y: Pathology of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28: 36-52.
- 3) 江石義信: サルコイドーシスの病因をめぐって. *病理と臨床.* 2006; 24: 18-27.

3. サルコイドーシスとアクネ菌 (*Propionibacterium acnes*)

東京医科歯科大学大学院人体病理学分野 江石 義信

サルコイドーシスとは

サルコイドーシスは肉芽腫性疾患のなかでもっとも遭遇する機会の多い病気である。肺、リンパ節、皮膚、眼、肝、脾、心、骨格筋、腎、脳神経など全身諸臓器に乾酪壊死のない類上皮細胞肉芽腫が形成され多彩な臨床症状を呈する。なかでも両側肺門リンパ節腫脹（BHL）や肺野病変は患者の9割以上に認められる。本症患者のなかには無症状の人もおり、検診でBHLを指摘され内科に紹介される患者も多い。最近ではブドウ膜炎による眼症状を主訴に眼科初診となる患者が増加している。眼、心、脳神経など臨床症状がしやすい臓器障害の場合はステロイド治療の対象となるが、生活に支障となる症状がなければ無治療で経過観察されることも多い。本症に自然治癒例が存在することも事実である。本症は概して良

性の経過をたどるが、約3割の患者では慢性化や再発を繰り返し難治化する。難治性患者に対する長期ステロイド投与は副作用も多く、その治療成績に関しても多くの問題を抱えている。原因に対する根本的治療法が切望されている所以である。本邦においては心臓サルコイドーシスによる死亡例が多いことが特徴である。多くは肉芽腫形成が刺激伝導系を障害し不整脈による突然死を起こす。監察医務院による統計では、心臓サルコイドーシスによる突然死症例は全国で年間200名に達すると推定されている。

原因不明

本症の皮膚病変がロンドンの皮膚科医ハッチンソンによって見いだされてから130年以上が経過した今日でも原因はなお不明である。サルコイドーシスの病因に関し

では、疾患感受性のある宿主が環境中のなんらかの抗原物質（サ症起因体）に曝露されて誘導される細胞性免疫型の過敏性免疫反応に起因するらしいことはわかっている。これまで数々の感染因子に関して検索がなされてきたが、サ症起因体がどのようなものであるか最終的には確定されていない。肺野病変を伴って両側肺門リンパ節腫脹をきたすこと、形成される病変が乾酪壊死の有無を除けば結核性肉芽腫に類似しており、病変部には抗酸性を呈する小体（HW小体、後述）を認めること、ツベルクリン反応が発症とともに陰性化することなどから、結核との関連性が欧米諸国を中心に古くから疑われてきたが、サルコイドーシスに伝染性はなく、また結核菌が病変部から培養されることもない。

病変部からアクネ菌を分離

本邦では1970年代、故本間日臣教授を班長とする難病研究班により、徹底した微生物学的検索が行われた。それはすべての細菌類、ウイルス類、真菌類の関与を一つ一つ除外検索することから始められた。研究初期には病変部リンパ節24例中54%にアクネ菌（*Propionibacterium acnes*）を分離し、さらに全国施設の40症例においても78%に分離された。しかし、その他の菌はまったく分離されなかった。さらに、培地の改良により分離頻度は92%と上昇し、活動性患者病巣材料からはほぼ全例に分離された。一方では本症患者以外の生検リンパ節からも150症例中25%に分離されたが、本症に比べて低率であり分離される菌量も微量であった。これらの培養成績から、本邦ではアクネ菌がその原因細菌として一時期注目を集めたが、本菌の分離結果に疾患特異性が認められないことや、本菌が皮膚の常在菌でもありコンタミネーションを完全には否定できないなどの理由から、その病因的因果関係に関しては、その後長年にわたり展開がみられなかった。

病変部に多量のアクネ菌 DNA を検出

1999年7月に定量系PCR法を用いた日本人サルコイドーシス患者の解析結果がランセットに掲載され、本症とアクネ菌の関係は再び注目を集めた。本症リンパ節からは、アクネ菌（*P. acnes*）あるいは、同様の皮膚常在菌である *P. granulosum* 由来のDNAが例外なく検出され、その検出量は結核症における結核菌DNA量に匹敵するほど多量であった。先の培養結果と同様、対照群リンパ節でも一部にアクネ菌が検出されたが、その検出量は微量であった。この報告を受けて、同年11月に熊本で開催された国際サルコイドーシス学会では国際共同研究が企画され、結核菌原因説が主流である欧米諸国の患者においてもアクネ菌が原因となっている可能性が提唱され

た。その後、高感度ISH法を用いた解析から、アクネ菌DNAが肉芽腫内部に集積して存在することも明らかとなった。本菌の病変内局在に関する知見は、これが肉芽腫の形成に積極的に関与していることを強く示唆している。

病変部に細胞壁欠失L型アクネ菌を同定

病変部リンパ節の組織懸濁液をマウスに免疫することで、肉芽腫内部に存在するサ症起因体に対し単クローン抗体が作成された。本抗体は、結核菌や他の一般細菌類とはまったく反応せずアクネ菌と特異的に反応する。サルコイドーシス病変部に反応するアクネ菌・単クローン抗体は、これまでに2種類完成している。PAB抗体はアクネ菌に特異的な抗体で、リポテイコ酸という細胞膜結合性の糖脂質抗原を認識する。他方、TIG抗体もアクネ菌に高い特異性を示し、リボゾーム結合性のシャペロン蛋白であるトリガーファクターを認識する。2つの抗体はいずれも、BCGを含むマイコバクテリアには反応せず、他の一般細菌ともまったく反応しない。サルコイドーシス肉芽腫では、その9割以上の症例にPAB抗体で陽性となる小型円形小体が観察される。結核性肉芽腫に同様の陽性所見は認められない。サルコイドーシスに特徴的とされる抗酸性の大型紡錘形小体（HW小体）には、小体外周を取り巻くようにPAB抗体が陽性となり、小体内部領域にはTIG抗体がドット状に陽性となることから、HW小体が単一のアクネ菌体そのものであることが証明された。これらの病変部アクネ菌は、通常型細菌が有する細胞壁構造を欠失しており、L型細菌に特徴的な出芽様分裂像を呈することから、細胞壁を欠失するL型アクネ菌であることが判明した。

アクネ菌の内因性活性化現象

アクネ菌特異的な抗体を用いた病変部リンパ節の組織病理学的な解析から、サルコイド肉芽腫の形成過程を推察することができる。細胞内に不顕性感染したアクネ菌は、細胞壁を欠失した冬眠状態で潜伏感染している。おもに環境要因を契機として、冬眠状態のアクネ菌が内因性に活性化され細胞内増殖する。この小型で円形のL型アクネ菌は、いわゆる感染型と呼ばれるもので、リンパ血液を介して全身に拡散し、新たな細胞内感染を引き起こす。宿主要因として、本菌に対するアレルギー素因を有する個体では、L型アクネ菌の細胞内増殖を契機に、過度のTh1型免疫反応が起こり、感染型アクネ菌の拡散防止を目的とした肉芽腫形成が起こる。このようなアクネ菌の細胞内増殖現象は、肺胞洗浄液のマクロファージでも観察できる。さらに、末梢肺組織の肺胞壁に形成される肉芽腫のなかにもアクネ菌が証明される。肺でもり

ンパ節でも、その肉芽腫形成機構に変わりはない。アクネ菌の細胞内増殖所見は、肺やリンパ節に限らず他臓器（心、筋、脾、腎）のサルコイドーシス病変部でも高頻度に認められている。リンパ・血液を介して全身諸臓器に拡散した細胞壁欠失L型アクネ菌が、ストレスなど内因性活性化を引き起こす環境要因を誘引として、感染諸臓器の細胞内で同時多発的に異常増殖することが、全身性サルコイドーシス発症機構の実体であろうと考えている。

宿主要因

常在性のアクネ菌がサルコイドーシスの原因細菌であるとすれば、病因論の本質は宿主要因のほうにある。すなわち、アクネ菌由来のなんらかの抗原物質に対して、アレルギー性免疫反応が存在する。アクネ菌の細胞内増殖を契機に、過度な免疫反応を引き起こす人だけがサルコイドーシスを発症し、当該抗原物質（アレルゲン）に対し無反応性の人は、かりに本菌の細胞内増殖が起こったとしても、健康でいられるのかもしれない。アクネ菌遺伝子ライブラリーを患者血清で免疫スクリーニングすることにより、本菌由来のアレルゲン物質を探し出すことができた。患者血清と強く反応する本菌由来のリコンビナント蛋白は、そのアミノ酸配列からアクネ菌トリガーファクターであることが確定された。アクネ菌トリガーファクターは、そのC末端側に他菌種には存在しない本菌特有のアミノ酸配列をもっておりTIG抗原と呼ばれる。TIG抗原を用いて末梢血リンパ球の刺激試験を行うと、約2割の症例で患者特異的な免疫反応性が認められる。

実験モデル

TIG抗原をアジュバントとともにマウスに感作免疫し、本抗原に対するアレルギー素因を実験的に誘導すると、一部（25～57%）のマウスでは肺に多発性の肉芽腫形成を認める。TIG抗原のかわりに菌体そのものを用いても結果は同様である。また正常マウスの約3分の1で肺からアクネ菌が培養可能であることから、感作免疫のみにて肺肉芽腫を形成するマウスでは、肺にアクネ菌が常在性に感染している可能性がある。庭先で飼育されているウサギで同様の実験を行うと、マウス以上に高度でびまん性の肺肉芽腫症が誘導される。マウスにアジスロマイシンを、ウサギにミノマイシンを実験開始まえから投与しておく、これらの肺肉芽腫形成を抑制することができる。ヒトの末梢肺組織や肺門部リンパ節からも約半数の症例で本菌が培養可能であり、他の細菌類はほとんど検出されない。肺や肺門リンパ節はサルコイドーシスの好発部位であり、これらの臓器にはアクネ菌が不顕

性感染している。宿主の本菌に対する過敏性免疫反応が素因となりサルコイドーシスが発症しているという考え方からすれば、本実験系をサルコイドーシスの実験モデルとみなすことができる。抗生剤投与が本実験モデルにおける肺肉芽腫の形成を防止できることから、サルコイドーシス患者においても除菌療法が有効である可能性ができた。

治療法開発への期待

既によく知られている「帯状疱疹ウイルスのストレスによる活性化」や「結核の内因性再燃」などの現象と同様に、初期感染（不顕性感染）後に宿主の細胞内で冬眠状態にあるアクネ菌が内因性に活性化することが、サルコイドーシスという全身性肉芽腫疾患の発症をトリガーしている可能性がある。疾病素因として本菌に対するアレルギー素因を有する個体では、内因性に本菌が活性化する度ごとに増菌局所で肉芽腫反応が生じてくるものと想定され、細胞内細菌に感受性のある抗生物質の投与は、細胞内増殖菌の殺菌作用や内因性活性化の防止効果により肉芽腫形成の抑制や予防に効果があるかもしれない。また、本症からの完全緩解を目指すためには、活性化され細胞内増殖する菌を抑制するだけでなく、代謝活性を低下させて生き残りを図る冬眠状態の菌も含めて除菌する必要がある（Fig.）。

ミノマイシンによる除菌療法

ミノマイシンはニキビ患者の治療に汎用されている抗生物質である。現在ミノマイシンによるアクネ菌除菌療法が日米で検討され、その効果が確認されつつある。1999年アクネ菌病因説がランセットに発表されたあと、2002年にはフランスからミノマイシンによる治療効果が報告された。日本の難病研究班によるアンケート調査では、その有効症例は約半数に認められている。米国では患者団体が中心となり、ミノマイシンによる除菌治療

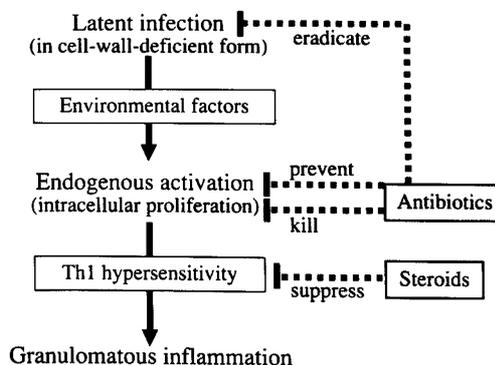


Fig. Strategy of sarcoidosis treatment

が検討され、約6割の患者でその効果が認められている。米国で用いられているマーシャルプロトコールとは、自身もサルコイドーシス患者である Dr. Marshall により詳細に記載された細胞内細菌に対する除菌プロトコールである。ミノマイシンを主体に、アジスロマイシン、クリンダマイシンを加えた多剤併用療法を、Herxheimer 反応（梅毒の抗菌剤治療などで知られる。死滅する細胞内細菌から遊離する菌体成分に対する一種のアレルギー反

応）に注意しながら長期投与する治療法である。2007年6月ロサンゼルスで行われた治験検討会では、患者自身からその治療効果が多数報告された。また、同年11月東京で行われた日本サルコイドーシス学会でも、ミノマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、クリンダマイシン、バクター（ST合剤）等の使用による治療成功症例が多数報告された。

4. 農夫肺と放線菌

岩手県立北上病院呼吸器科 毛利 孝
 岩手医科大学第三内科 山内 広平, 井上 洋西
 盛岡繋温泉病院 小西 一樹

農夫肺 (Farmer's lung) は牧草に生えた好熱性放線菌 (*Thermoactinomyces vulgaris*), あるいは *Saccharopolyspora rectivirgula* [かつて *Micropolyspora faeni* とよばれた] (カビ) (Fig. 1a, b, c) を吸入することにより経気道的に感作されて発症する過敏性肺炎の代表疾患である。わが国では東北、北海道に多い。悪寒、発熱、咳嗽、呼吸困難を症状とする。胸部エックス線ではびまん性粒状網状陰影を示し、低酸素血症、呼吸機能検査では拘束性障害を示す。

発症機序としては、Ⅲ型、Ⅳ型アレルギー反応が重要である。Ⅲ型アレルギーの関与に関しては血清沈降抗体 (Ig-G抗体) (Fig. 2) の検出されること、吸入誘発試験後3~6時間に症状が発現し同時に末梢血中の好中球増加と免疫複合体の増加が見られ、またBALFに好中球、補体の増加が認められることがあげられる。すなわち吸入

抗原が肺局所で特異抗体と抗原抗体複合体を形成し補体活性化が生じ肺への好中球の浸潤、浸出性病変が生ずると考えられる。

Ⅳ型アレルギー反応の関与としてはTリンパ球による肉芽腫形成がある (Fig. 3)。すなわち抗原刺激により活性化したマクロファージはIL-1, TNF- α を産生し、IL-1はT細胞を活性化し、活性化T細胞はIL-2を産生し、T細胞が肺局所に増殖する。TNF- α はマクロファージを活性化し肉芽腫を形成する。この仮説は吸入抗原に対する感作の成立したヒトのBAL細胞を起因抗原で刺激するとIL-2を産生すること¹⁾、IL-1とTNF- α を実験動物に気管内投与すると肉芽腫形成の生ずること²⁾で確認されている。

またさらにわれわれは過敏性肺炎の病変形成におけるセレクトイン分子の役割を明らかにするため、SR抗原を

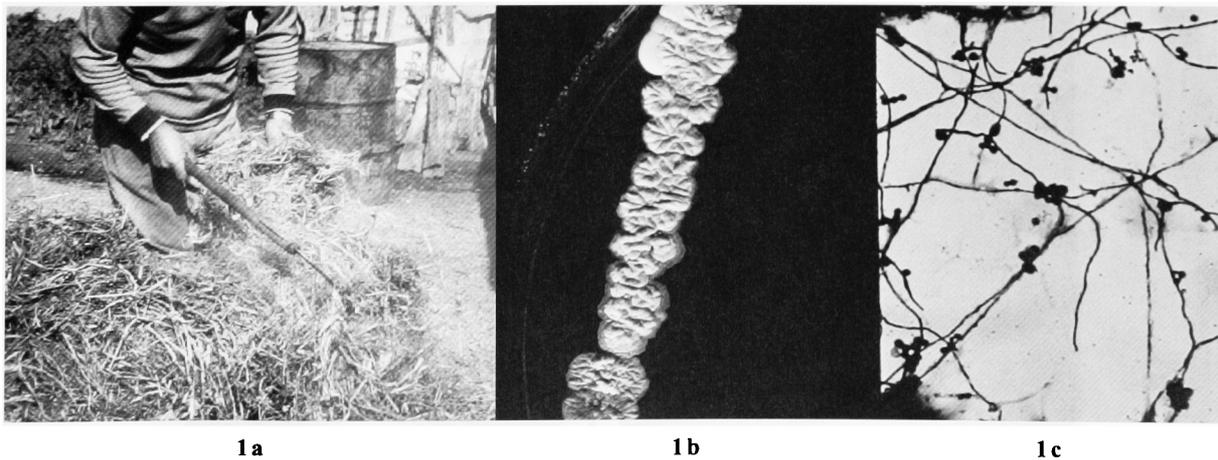


Fig. 1 a "Moldy hay" in the cattle barn

Fig. 1 b, c Macroscopic (b) and microscopic (c) appearance of colony of *Thermoactinomyces vulgaris*.

C3H/He マウスに慢性投与して作成した過敏性肺炎の動物モデルに合成された SLX アナログを投与し、肺組織での肉芽腫形成とリンパ球浸潤に対する効果を調べた³⁾。SR を投与したマウスでは肺胞壁、肺胞腔内に多量のリンパ球とマクロファージの浸潤、血管と気管支周囲に肉芽腫形成が認められた。一方、SR に加え SLX アナログを投与したマウスでは Th1 リンパ球とマクロファージの浸潤、血管と気管支周囲に肉芽腫形成などの炎症範囲が

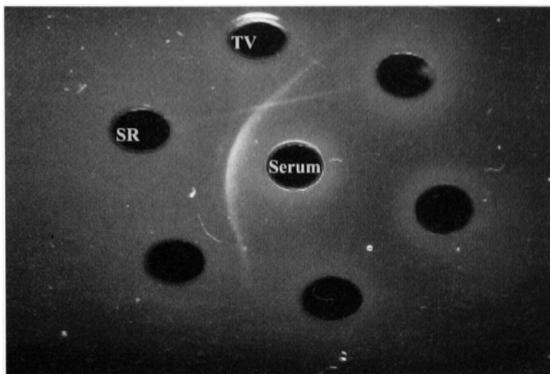


Fig. 2 Precipitins detected in the serum of a farmer's lung patient.

SR: *Saccharopolyspora rectivirgula*
TV: *Thermoactinomyces vulgaris*

縮小した。これは SLX アナログが肺へのリンパ球浸潤や肉芽腫形成を抑制することより、過敏性肺炎の病態においてセレクチンと SLX の結合はリンパ球浸潤に重要な役割をもつことを示唆している。

病理組織はリンパ球浸潤による胞隔炎、類上皮細胞からなる壊死傾向のない肉芽腫、およびマッソン体が特徴

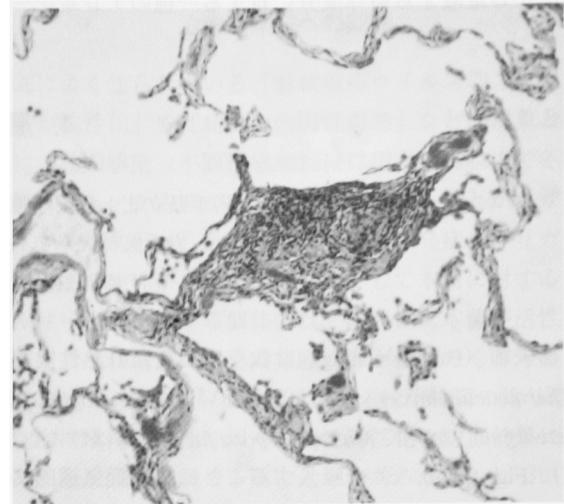


Fig. 3 HE staining of lung biopsy specimen, showing lymphocyte infiltration and epithelioid cell granuloma.

Table Bronchoalveolar lavage fluid analysis of farmer's lung and controls

	Cell counts ($10^3/ml$)	Lymphocytes (%)	CD4 ⁺ /8 ⁺	HLA-DR ⁺
Acute FL (n = 13)	611 ± 287*	60.1 ± 12.2	4.57 ± 4.01*	67.8 ± 18.1*
Chronic FL (n = 8)	192 ± 120	37.4 ± 19.5*	3.51 ± 2.14	34.7 ± 9.5
Exposed control (n = 5)	132 ± 72	11.0 ± 5.9	not tested	not tested
Normal control (n = 11)	125 ± 44	9.2 ± 3.4	1.68 ± 0.75	28.3 ± 12.1

FL: farmer's lung

*p < 0.05

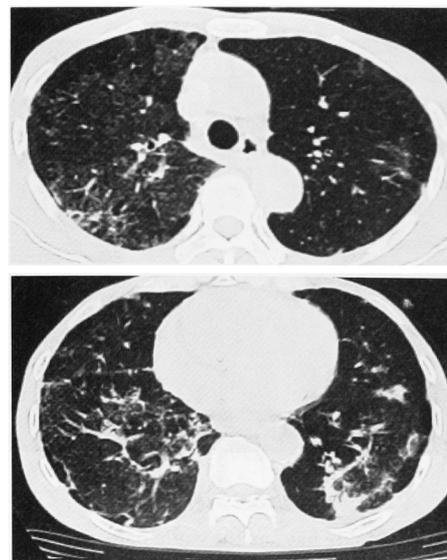
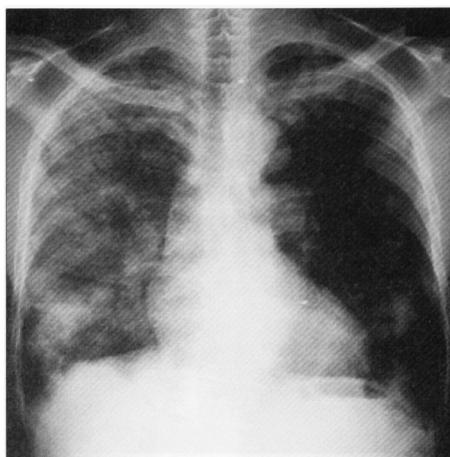


Fig. 4 Chest X-P and CT at admission of an acute case of farmer's lung, who needed steroid pulse therapy (case 1).

である (Fig. 3)。さらに気管支肺胞洗浄 (BAL) 液に細胞数の増加, リンパ球の増加を認める。リンパ球の CD4/8 比は 0.3 ~ 12.0 (平均 ± 標準偏差, 4.57 ± 4.01) と一定の傾向を認めない⁴⁾ (Table)。確定診断の得られないときは誘発テストも考慮されるが, 誘発試験により劇症型を発症した例もあり注意が必要である。一方, 抗体陽性の無症候者の存在, 慢性型の存在も知られており, 予後が注目されている。

治療に関しては, 急性型, 亜急性型とも起原抗原から

隔離すれば通常 1 ~ 2 週で症状の改善を見る。呼吸困難の強いものには酸素療法の上, ステロイド剤プレドニゾン 30 ~ 60 mg (プレドニゾン 0.5 ~ 1.0 mg/kg) を投与する。進行の速い劇症型, プレドニゾン 30 ~ 60 mg に反応しない場合はステロイドパルス療法を施行する。

Fig. 4, 5 にプレドニゾン 40 mg 投与で改善せず, メチルプレドニゾン 1000 mg 3 日間のパルス療法で改善した症例を示す (症例 1)。

予後に関しては, 重症例でも抗原から隔離され軽快に

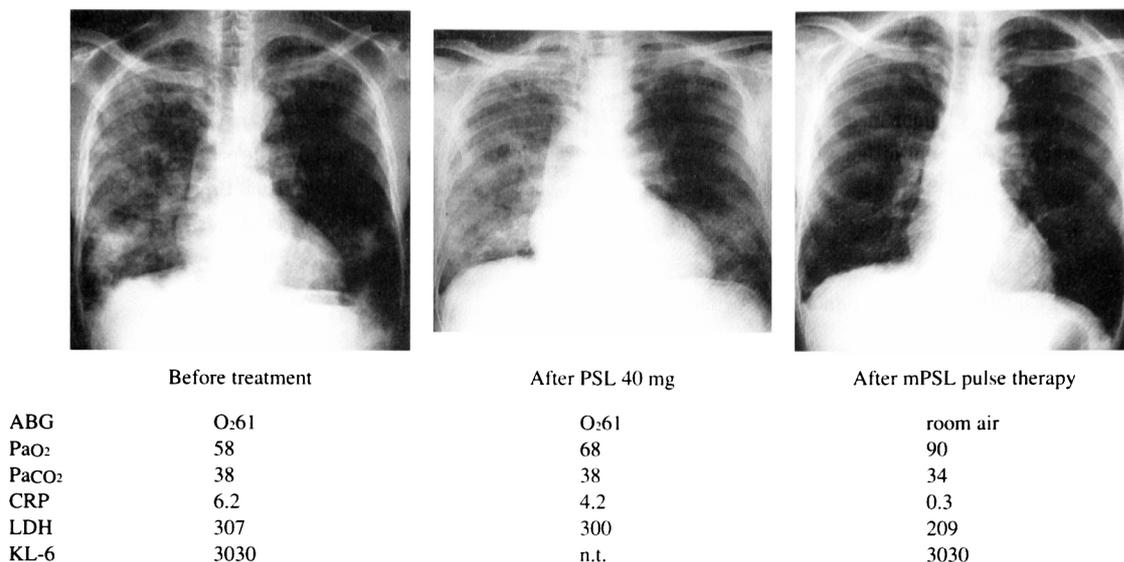


Fig. 5 Clinical course of case 1

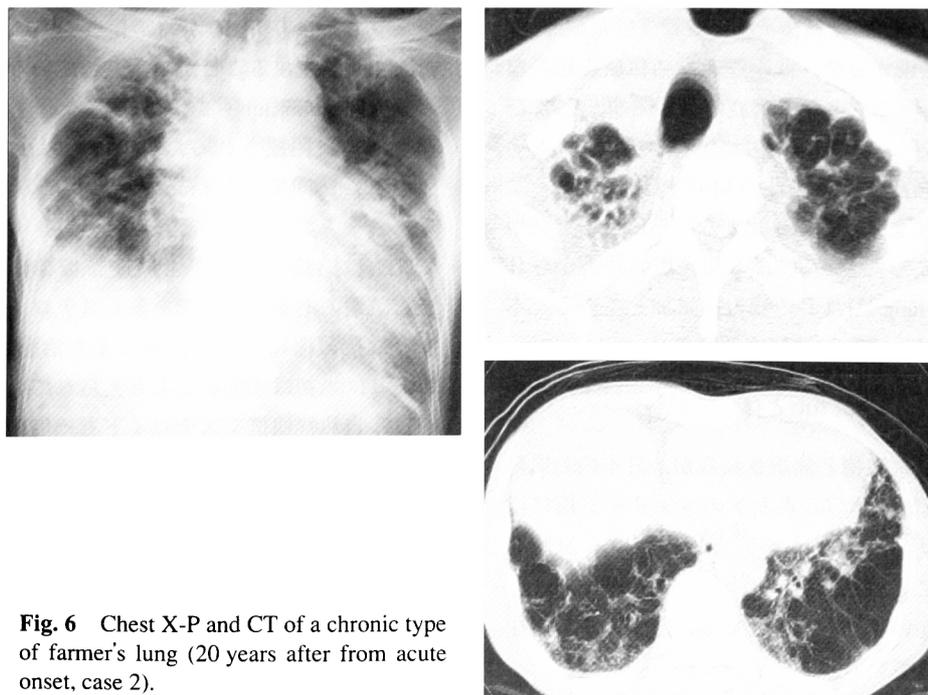


Fig. 6 Chest X-P and CT of a chronic type of farmer's lung (20 years after from acute onset, case 2).

向かえば短期的な予後は良好である。問題は同じ環境に復帰したときの再発、慢性化である。吸入抗原量が多いほど感作されやすく発症しやすいと考えられるため、環境からの抗原の除去、防塵マスク着用等による抗原吸入の予防が必要である。

慢性化したものは改善しがたく特発性間質性肺炎との鑑別が問題となる⁶⁾。Fig. 6に慢性化した症例の胸部画像を示す(症例2)。

その他：間質性肺疾患の血清マーカーとしてKL-6, SP-A, SP-Dが用いられるようになったが、農夫肺に関してはこれらの指標は病態を直接反映するものではないようである⁷⁾。抗体陽性の無症候者の中にもKL-6の高いものがあり、慢性型のものにもKL-6の低い者がある。

文 献

- 1) 小原秋徳：農夫肺起因抗原に対する抗体陽性酪農従事者の肺胞リンパ球の活性化に関する研究。岩手医誌。1992; 44 (4): 483-492.
- 2) 守 義明, 他：interleukin-1及び tumor necrosis factor α 注入による実験的肺肉芽腫形成。岩手医誌。1993; 45 (3): 251-260.
- 3) Pan L-H, Yamauchi K, Nakadate T, et al.: Inhibition of binding between E and P selectins and Sialyl-LewisX molecules suppresses the inflammatory responses in hypersensitivity pneumonitis in mice. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 1689-1697.
- 4) 毛利 孝：農夫肺と沈降抗体陽性無症候酪農従事者の気管支肺胞洗浄液細胞成分の検討。気管支学。1987; 9 (2): 103-114.
- 5) 鹿内俊樹, 富地信和：肉芽腫性肺疾患における肺組織内浸潤リンパ球の免疫組織学的研究。岩手医誌。1992; 44: 431-441.
- 6) 毛利 孝, 他：農夫肺長期観察例の胸部CT所見。臨床放射線。2004; 49 (1): 178-184.
- 7) Mouri T, Yamauchi K, Shikanai T, et al.: KL-6, SP-A and SP-D in BALF and serum in patients with interstitial lung disorders. In: Bronchology and Bronchoesophagology: State of the Art. Yoshimura H et al. eds., Elsevier Science B.V., Philadelphia, 2001, 338-340.

5. Hot tub lung と *M. avium*

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科 小倉 高志

はじめに

Mycobacterium avium complex (以下, MAC) による肺疾患として, 5つのグループに大別される (Table)¹⁾。既存に肺疾患 (COPD, 肺結核後遺症, 気管支拡張症など) があり MACが感染する群, 非喫煙者, 肺に原疾患のない40~80歳の女性で, 中葉に病変を認める群, および免疫不全 (AIDSや, IL-2もしくはインターフェロン γ 欠損症) の人で発症する播種性の MAC感染がある。しかし Kahanaら²⁾により, 基礎疾患がなく, hot tubを利用して起こった MACによる肺疾患の報告がされて以降, Hot tub lung (HTL) の報告は増加している。本シンポジウムでは, HTLについて紹介した。

hot tub とは

日本語では, 温水浴槽と翻訳されるが, 日本のお風呂 (バス) と同意語ではない。水面下のマッサージ用に泡を立てたり, 強力なジェット噴流を備えている24時間循環型の浴槽のことである。24時間循環型のため細菌, 藻類, 真菌が温かい湿潤環境で増殖し, 感染の原因になることも警告されている。

HTLの発症機序

hot tubでは浴槽内の水を長期間交換しないので MACが増殖しやすい環境になっている。さらに, 強力エアジェットにより MACが煙霧化 (エアロゾル化) され吸入され発症することが推測されている。屋外で使用するタイプの hot tubもあるが, この場合はエアロゾルが大気中に開放されるため危険性は少なく, HTLは閉鎖された室内での hot tubの使用例のみで報告されている。

HTLは感染症なのか過敏性肺炎様の反応なのかは, まだ議論のあるところである。ステロイド使用でも改善なく, 抗酸菌に対する治療により治癒した HTLの報告もあり, 当初は感染症とも考えられていた。しかし, 現在は, 自然軽快例やステロイド有効例の報告が多く, 短期間に多量の MAC菌体を吸入したことによる過敏性肺炎が主病態という説が有力である³⁾。

HTLの臨床像

現在まで45例以上の HTLの報告があるが, 今回は2005年の Marrasらの review⁴⁾ (26例), 2006年の Hanakらの報告⁵⁾ (18例) をもとに HTLの臨床像につき概説

Table MACによる肺疾患グループ¹⁾

Group 1: 肺に既存疾患がある 男性, 喫煙者, 40~60歳 Fibrocavitary disease, COPD, Previous mycobacterial disease, Cystic fibrosis, Alcoholism, Bronchiectasis, Bronchogenic cancer, or Silicosis.
Group 2: 肺に既存疾患がない 女性, 非喫煙者, 40~80歳 Mitral valve prolapse, Scoliosis, Pectus deformity, Lingular and middle lobe nodular infiltrates with cylindrical bronchiectasis.
Group 3: HIV感染患者 Miliary disease, CD4 counts <50-100, Systemic illness with pulmonary involvement.
Group 4: IL-2/IFN- γ 欠損症 Disseminated MAC disease with pulmonary involvement
Group 5: hot tub lung 非喫煙者 Hot tub exposure with hypersensitivity pneumonitis-like presentation

COPD: chronic obstructive pulmonary disease
HIV: human immunodeficiency disease

した。

A. 臨床症状

症状としては、咳嗽、呼吸困難、インフルエンザ様の症状（発熱、悪寒、筋硬直、頭痛など）、体重減少などで特異的なものはあまり認めない。咳嗽、呼吸困難が多く、初発から医療機関受診までの期間が2~6カ月と亜急性発症の様式をとる例が多くみられる。また、低酸素血症で人工呼吸管理を要するものから、酸素療法を必要としないものまで、重症度も様々である。

問診で、hot tubの使用を聴取できるかどうかと、hot tubの使用と発症との時間的関係を明確にすることが重要である。

B. 画像

胸部X線では、両肺野にびまん性の陰影を認めることが多いが、Hanakらの報告³⁾では、18例中4例(22%)で正常であった。高分解能CT(HRCT)では、ほとんどの症例で、スリガラス性陰影、多発結節影(小葉中心性)を呈する。呼気CTでは、モザイクパターンを認めることが多く、air-trappingがあることが示唆される。

C. 気管支肺胞洗浄(BAL)

夏型過敏性肺炎に代表される過敏性肺炎は、リンパ球増多およびCD4/8の低下(1以下)を認める。一方、HTLにおいてBALを施行してあった例では、リンパ球増多を伴い、CD4/8は高い例が多く、CD4優位である。Hanakらの報告³⁾でのBAL施行5例では、細胞分画リンパ球%58 \pm 4(mean \pm SD), CD4/8 median 10(range 4-97)であった。この所見は、サルコイドーシスや農夫肺などの一部の過敏性肺炎と類似である。

D. 呼吸機能検査

特徴的な所見はなく、拘束性障害、閉塞性障害、拡散能低下などそれぞれである。Marrasらの報告⁴⁾では、閉塞性障害を12例中8例(67%)、拘束性障害を11例中6例(55%)、拡散能低下を8例中6例(75%)に認めた。

E. 病理像

過敏性肺炎で認められる肉芽腫は境界不明瞭であるが、HTLで認められる肉芽腫は境界明瞭でしっかりした形(well-formed)である⁴⁾。この所見が、HTLが過敏性肺炎よりも感染の病態が主であるという仮説の根拠のひとつにもなっている。ただ、農夫肺でも肉芽腫はしっかりした形を示すことが多く、この所見からは過敏性肺炎は否定できない。他に器質化肺炎、斑状の慢性間質性肺炎像がみられる。肉芽腫、器質化肺炎の分布は気管支周囲のことが多いが、サルコイドーシスで認められるような胸膜や小葉間隔壁には分布しない。壊死性肉芽腫の報告もある。抗酸菌染色では、組織で抗酸菌を認める例は少ない。

F. 細菌学的検査

患者検体とhot tubの水から同定したMACが同一の株であればHTLの診断は確定的である。すなわち、厳密には遺伝子相同性の確認が必要である。この方法としては、Restriction fragment length polymorphism analysisやpulsedfield gel electrophoresisがある。しかし、実際に同一の株であると証明された報告は3例のみである。

HTLの診断

HTLの診断基準としてははっきりしたものはないが、Aksamitら¹⁾の基準では、亜急性に進行する呼吸器症状(呼吸困難、咳嗽、発熱、体重減少)、胸部X線やHRCT

でびまん性のスリガラス状陰影、小葉中心性の結節影を認めること、呼吸機能障害やガス交換障害がある、喀痰と hot tub から MAC が分離培養される、以上の項目を満たした場合に診断される。

HTLの治療と予後

治療としては、まず hot tub の使用を中止することである。hot tub の使用中止のみで改善する報告も多くみられる。また、ステロイド投与、抗酸菌に対する化学療法、もしくは両者の併用が行われている。感染か、過敏性肺炎様の反応かの決着がついていない現状では、第一に hot tub の使用を中止、そのうえで改善のない例や劇症型の例では、ステロイドか抗酸菌に有効な化学療法を単独あるいは併用で使用する。重症例については、ステロイドと抗酸菌に有効な化学療法の併用が推奨される。ほとんどの症例は予後良好であり、死亡例の報告はなく、全例改善している³⁾⁴⁾。

Mycobacterium 関連過敏性肺炎

Mycobacterium が含まれたエアロゾルを吸入する時は、5 μm 未満の粒子で肺胞まで到達する。このエアロゾルの吸入により発症する HTL 以外の過敏性肺炎としては、金属研磨工に発症する過敏性肺炎⁵⁾、Lifeguard lung⁶⁾があり、今回はこれについても紹介した。

日本における HTL の症例

日本で hot tub はほとんど使用されていないため、厳密な意味での HTL は少ない。HTL の病態に類似した MAC 吸入による過敏性肺炎に類似の病像を呈した3例と、hot tub を実際に使用していた1例が報告されている。今回は、報告された施設のご好意により、本シンポジウムで紹介させていただいた。

〔症例1〕(静岡県立総合病院症例⁷⁾)

26歳の男性。発症の5年前より、24時間循環風呂を使用していた。亜急性の経過で、労作時呼吸困難と咳嗽が出現した。前医を受診して、胸部CTで全肺にスリガラス状陰影を認めたため過敏性肺炎が疑われた。少量のステロイドの内服が開始されるも、症状が再発した。胸部CTでは、スリガラス状陰影と小葉中心性の結節影を認めた。BALではリンパ球優位(46.1%)で、CD4/8は3.06であった。胸腔鏡下肺生検組織標本では、明瞭な非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫、リンパ球浸潤を伴う胞隔炎を認めた。喀痰、自宅の24時間風呂の水よりMACを検出した。本例は、浴槽水を使用したシャワーを使用しており、24時間循環風呂で増殖したMACを含むエアロゾルを吸入して過敏性肺炎を発症した可能性が高いと考えられた。24時間循環風呂の使用を中止すると共に、

ステロイドと抗生剤(rifampicin: RFP, ethambutol: EB, clarithromycin: CAM)の投与を行い改善した。

〔症例2〕(独立行政法人国立病院機構東京病院症例⁸⁾)

59歳、男性、土木作業員。肺結核症にて4者(isoniazid: INH, RFP, EB, pyrazinamide: PZA)による6カ月の化療終了直後に、サウナで酩酊・転倒した。発熱も認め、近医に搬送されるも喀痰よりG2号と判明して東京病院に入院した。右上葉に遺残空洞を認め、抗結核薬を再開するも改善なく、全肺野にびまん性粒状影が出現し、急速にスリガラス陰影へと変化した。経気管支肺生検では、明瞭な非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫、リンパ球浸潤を伴う胞隔炎、器質性病変を認めた。BALではリンパ球優位(71.4%)で、CD4/8は18.6と上昇していた。入院時の喀痰からの検出菌が *Mycobacterium avium* (*M. avium*) と同定され、CAMとkanamycinを追加投与したが、改善に乏しくプレドニゾロンの併用にて改善した。本例では、泥酔して転倒したサウナで *M. avium* を含むエアロゾルを吸入して発症した可能性が高く、臨床経過、画像所見、病理所見より *M. avium* 関連の過敏性肺炎が疑われた。

〔症例3〕(埼玉医科大学呼吸器病センター呼吸器内科症例⁹⁾)

56歳の男性、土木作業員(井戸水をシャワー状に吹き掛けて、掃除・清掃を行っていた)、喫煙歴あり。1カ月の経過で労作時呼吸困難の増悪を認め、近医を受診。胸部CTで間質性肺炎を疑われた。胸部CTで、両側びまん性に汎小葉性のスリガラス状陰影と、小葉中心性の小粒状陰影を認めた。また、BALではリンパ球が増加(47%)、CD4/8 0.9であった。胸腔鏡下肺生検組織標本では、細気管支壁、間質にリンパ球、形質細胞浸潤、肺実質には増殖期の壊死性肉芽腫および気腔内に形成された繁殖期の集合性類上皮細胞肉芽腫を認めた。喀痰検査で3回MAC陽性、肺組織のMAC-PCR陽性であった。職場で使用している井戸水の培養検査を行うも陰性であったが、HTLにきわめて近い病態を呈した肺MAC症と診断。ステロイド単独で治療開始し改善を認めるも、漸減中に再燃。ステロイドと抗生剤(RFP, EB, CAM)の投与を行い改善した。

症例1は24時間循環風呂および浴槽水を使用したシャワーを使用しており、症例2はサウナに入浴後に発症していた。症例3は井戸水をシャワーにして掃除していたという環境曝露の可能性があった。環境の違いはあるが、臨床経過、画像所見、BALF所見、病理所見はHTLの病態に類似している。3例とも、*M. avium* を含むエアロゾルを吸入して発症した過敏性肺炎と考えられる。症例4(埼玉県立循環器呼吸器病センター)は、実際にジェットバスを使用しており、真の意味でHTLと

される例である。日本においても、この疾患は見落とされている可能性は高く、原因不明のびまん性肺疾患を診たら、患者の環境についての問診、特に天然水とそのエアロゾルを吸入する機会がないかを詳しく問診することが重要である。

謝 辞

本シンポジウムの発表にあたり、症例を提供していただいた埼玉県立循環器呼吸器病センター 土屋典子先生、高柳昇先生、杉田裕先生、埼玉医科大学 佐藤長人先生、金沢實先生、独立行政法人国立病院機構東京病院 大橋里奈先生、赤川志のぶ先生、蛇澤晶先生、静岡県立総合病院 江藤尚先生、国立がんセンター東病院 釧持広知先生に心より感謝致します。

文 献

- 1) Aksamit TR: Hot Tub Lung: Infection, Inflammation, or Both?. *Seminars in Respiratory Infections*. 2003; 18: 33-39.
- 2) Kahana LM, Kay JM, Yakus MA, et al.: *Mycobacterium avium* complex infection in an immunocompetent young adult related to hot tub exposure. *Chest*. 1997; 111: 242-245.
- 3) Hanak V, Kalra S, Aksamit TR, et al.: Hot tub lung: presenting features and clinical course of 21 patients. *Respir Med*. 2006; 100: 610-615.
- 4) Marras TK, Wallace RJ, Koth LL, et al.: Hypersensitivity pneumonitis reaction to *Mycobacterium avium* in household water. *Chest*. 2005; 127: 664-671.
- 5) Bernstein DI, Lummus ZL, Santilli G, et al.: Machine operator's lung. A hypersensitivity pneumonitis disorder associated with exposure to metalworking fluid aerosols. *Chest*. 1995; 108: 636-641.
- 6) Rose CS, Martyny JW, Newman LS, et al.: "Lifeguard lung": endemic granulomatous pneumonitis in an indoor swimming pool. *Am J Public Health*. 1998; 88: 1795-1800.
- 7) 釧持広知, 江藤 尚, 馬場智尚, 他: 24時間循環風呂に関連した MAC に対する hypersensitivity pneumonitis の 1 例. *日呼吸会誌*. 2005; 43: 689-692.
- 8) 大橋里奈, 赤川志のぶ, 倉島篤行, 他: 過敏性肺炎類似のびまん性陰影を呈した肺 *Mycobacterium avium* 症の 1 例. *結核*. 2006; 81: 19-23.
- 9) 佐藤長人, 金澤 實, 河端美則, 他: Hot Tub Lung が強く疑われた肺 *Mycobacterium avium* complex 症の 1 例. *日呼吸会誌*. 2006; 44: 962-967.

The 82nd Annual Meeting Symposium

GRANULOMATOUS DISEASES AND PATHOGENIC MICROORGANISM

Chairpersons: ¹Yoshikazu INOUE and ²Moritaka SUGA

Abstract Granuloma formation is a chronic inflammatory reaction where macrophage system and other inflammatory cells are involved. After some antigen exposure and processing, T cells, macrophages, epithelioid cells, and giant cell are activated, and granulomas are formed. Granuloma is considered as a defense mechanism against antigens, which stay in the organs without inactivation. Granulomas including fibroblasts extra-cellular matrix surround and isolate the antigens.

Granulomas are classified to noninfectious granulomas and infectious granulomas. However recent studies revealed pathogenic microorganism are suspected to be a cause of granuloma in non-inflammatory diseases. Balance between pathogenic microorganisms and defense mechanisms of the host might be important in the special immunologic reaction. In some cases, it is hard to clearly classify infectious and non-infectious granulomas. Recently, Eishi et al. reported that latent infection of *Propionibacterium acnes* might be cause of sarcoidosis. Several hypersensitivity pneumonias are considered to be caused by exogenous microorganisms. The symposium was organized to know and clarify the new

mechanisms of non-infectious granulomatous lung diseases and pathogenic microorganisms. This report is a summary of a symposium entitled "Granulomatous Diseases and Pathogenic Microorganism", organized in the 82nd Japanese Society for Tuberculosis (president Dr. Mitsunori Sakatani, M.D.).

1. Imaging of Granulomatous Lung Diseases: Masanori AKIRA (Department of Radiology, National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center)

High-resolution computed tomography (HRCT) is a useful tool in the evaluation of parenchymal changes in patients with a granulomatous lung disease. In sarcoidosis, the HRCT findings include small, well-defined nodules in relation to lymphatic roots, lymph node enlargement, and middle or upper lobe predominance. The appearances of subacute hypersensitivity pneumonitis include ill-defined centrilobular nodules, ground-glass opacity, and air trapping especially on expiratory CT scan. Those of Langerhans cell histiocytosis include bizarre thin-walled lung cysts, centrilobular nodules and upper lobe predominance. Each of granulomatous lung

disease has some characteristic HRCT appearances, but they all are non-specific for diagnosis. HRCT is also useful for grading of parenchymal changes in granulomatous lung diseases.

2. Histopathology of granulomatous lung diseases with special reference to differential diagnosis of infectious disease: Tamiko TAKEMURA (Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center)

The lung is commonly involved by various granulomatous diseases of various etiology. It is difficult to pathologically differentiate these granulomatous diseases to conduct appropriate therapy, because of morphological similarity of epithelioid cell granuloma, variable etiology, and difficulty of identification of causative agents. Granulomatous diseases generally are divided into infectious and non-infectious ones for treatment.

Although infectious granulomas usually reveal necrosis and abscess, non-infectious ones occasionally also reveal necrosis. In cases with granulomas in the lung, it is necessary to explore the etiologic agents including environmental ones.

3. Sarcoidosis and *Propionibacterium acnes*: Yoshinobu EISHI (Department of Pathology, Tokyo Medical and Dental University)

P.acnes can cause latent infection in peripheral lung tissue and the mediastinal lymph nodes and persist intracellularly in a cell-wall-deficient form. This dormant form of *P.acnes* can be activated endogenously under certain environmental conditions (hormones, stress, living habits, etc.) and proliferate in cells at the sites of latent infection. Granulomatous inflammation occurs in sarcoidosis patients with hypersensitivity to intracellular proliferation of the cell-wall-deficient bacteria, which can infect other cells or organs when spread via the lymphatic or blood streams. The timely use of antibiotics may not only kill the bacteria proliferating at the site of disease activity, but also prevent endogenous activation of *P.acnes*. If long term administration of antibiotics eradicates dormant forms of the bacteria persistent in organs, it may lead to complete remission of sarcoidosis.

4. Farmer's lung and thermophilic actinomycetes: Takashi MOURI (Pulmonary Division, Iwate Prefectural Kitakami

Hospital), Kohei YAMAUCHI, Hiroshi INOUE (Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, School of Medicine), Kazuki KONISHI (Morioka Tsunagi Onsen Hospital)

Farmer's lung is caused by the allergic reaction to inhalation of thermophilic actinomycetes. Acute symptoms are chill, fever, cough and dyspnea. Fine crackles is characteristic. Pathologically, alveolitis with lymphocytes infiltration and epithelioid cell granuloma and Masson's body are characteristics. Bronchoalveolar lavage analysis shows elevated lymphocytes and diverse CD4/8 ratio (high in average). Isolation from the environment improves the symptoms. Sometimes patients need steroid therapy, 0.5 to 1.0 mg/kg of prednisolone. Pulse therapy can be applied for severe cases. SLX analogue can prevent lymphocytes infiltration and granuloma formation in mice model. Some of acute farmer's lung show poor long term prognosis, showing emphysematous, fine granular or small nodules in chest CT. These chronic farmer's lung might be diagnosed as IIPs.

5. Hot tub lung: Takashi OGURA (Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center)

Hot Tub Lung (HTL) is a disorder caused by exposure to *Mycobacterium avium* complex (MAC) organisms contaminating hot tub water. Whether this disease represents true infection or hypersensitivity pneumonitis is controversial. Recent reports support the theory that this disease represents a hypersensitivity pneumonitis rather than infection. The physicians should suspect a hypersensitivity pneumonitis reaction to MAC in the investigation of patients with hypersensitivity pneumonitis of unknown cause.

Key words: Granulomatous lung diseases, Pathogenic microorganism, Sarcoidosis, Farmer's lung, Hot tub lung

¹Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, ²Respiratory Diseases Center, Saiseikai Kumamoto Hospital

Correspondence to: Yoshikazu Inoue, National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center, 1180 Nagasone-cho, Kita-ku, Sakai-shi, Osaka 591-8555 Japan. (E-mail: giichi@kch.hosp.go.jp)