



Kekkaku 結核

▼ 読みたい項目をクリックしてください

Vol. 99 No. 1 January-February 2024

- 症例報告** 1…… [早期手術が奏効した先天性気管支閉鎖症に合併した肺非結核性抗酸菌症の1例](#)
■東 盛志他
- 活動報告** 7…… [Variable Numbers of Tandem Repeat \(VNTR\) 法による結核菌の分子疫学的解析により判明した簡易宿所における結核外来性再感染事例](#) ■霜村竜匡他
- 総説** 13…… [オートファジーとアルドース還元酵素系の抗酸菌感染宿主の防御免疫機能に及ぼす作用](#) ■清水利朗他

第98回学術講演会特別講演

- 総説** 19…… [我が国における結核対策の進展と課題](#) ■森 亨

- 会告** [結核・抗酸菌症認定医・指導医および抗酸菌症エキスパートの認定](#)

結核・抗酸菌症認定医・指導医および抗酸菌症エキスパートの認定

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会

理事長	磯部 威
認定制度委員長	三木 誠
エキスパート委員長	谷本 安

結核・抗酸菌症認定医・指導医認定制度規則，抗酸菌症エキスパート制度規則に基づき審査の結果，2024年度日本結核・非結核性抗酸菌症学会 認定医，指導医，登録エキスパート，認定エキスパートとして認定します。

記

結核・抗酸菌症認定医 新規：79名（認定期間：2024.4.1～2029.3.31）

荒川 健一	有本 斉仁	石塚 全	伊藤 裕也	井上 卓哉	井本早穂子	岩永健太郎
内田 貴裕	遠藤 繁	岡内眞一郎	岡村 賢	尾下 豪人	香川 智子	覺野 重毅
加藤あかね	門谷 英昭	河合 暦美	川筋 仁史	河俣 貴也	川村 隆之	工藤健太郎
久保亮太郎	窪田 幸司	久保田翔太	高坂 美央	高山 賢哉	小森 雄太	齊藤 暁
坂井 浩佑	佐藤 悠	嶋田 貴文	東海林寛樹	高園 貴弘	高田 和典	高橋 千香
田上 陽一	竹下 正文	武田 幸久	田中 拓	田中 康大	玉川 達	露木 俊
鶴巻 寛朗	寺田 悟	戸叶美枝子	徳重 康介	中野 貴子	西村 駿	野坂 誠士
橋本弥永子	畠山 哲八	服部 成良	花香未奈子	花田宗一郎	馬場希一郎	濱田健太郎
林 俊誠	林 康之	原田 一樹	平居 義裕	平松 俊哉	藤本 一志	前田 幸則
光宗 翔	宮島 佳子	三輪菜々子	村井 優志	茂手木壽明	盛田 篤広	安岡 圭子
柳澤 悟	山崎 宏継	山添 正敏	山谷いずみ	行村瑠里子	吉岡 宏治	吉見 通洋
渡辺 敬也	渡辺 理沙					

結核・抗酸菌症認定医 更新：111名（認定期間：2024.4.1～2029.3.31）

青木 美穂	浅田 朋彦	麻生 裕紀	新井 良	荒川 泰雄	荒木 孝介	石津 美輪
一瀬 淳二	今岡 治樹	宇田 英典	浦田 知之	大井 肇	大岩 綾香	大澤 翔
大嶋 康義	大原 宰	岡田 信彦	岡本 菜摘	尾上 千佳	笠井 大	片桐 真人
桂田 雅大	川上 真樹	菅 貴将	神田 理恵	木下 勝弘	木村 浩	木村 正樹
京本 陽行	楠 信也	沓名 健雄	久野はるか	額額 力也	河野 仁寿	小澤 聡子
後藤 洋輔	小林真一郎	小山 信之	坂野 晶司	佐渡 紀克	佐藤 健太	塩見 哲也
渋谷 嘉美	白崎 浩樹	白野 倫徳	末永麻由美	杉浦八十生	鈴木 清	鈴木 健修
鈴木 純	鈴木慎太郎	鈴木 崇文	鈴木理奈子	諏訪 陽子	瀧波 賢治	竹中 隆一
蛸井 浩行	田中 和樹	田沼 順子	田宮 浩之	丹内 則之	塚原加樹子	堤 修一
鶴重千加子	寺尾 一郎	寺前 晃介	照屋 宏充	鳥井 亮	猶木 克彦	長地 尚子
長門 直	中野 滋文	中橋 達	那須 英紀	鳴海 創大	成本 治	西田 浩平
西村 正	沼田 岳士	野口 理絵	橋口 浩二	橋本 昌枝	林 龍二	平野 克也
平野 洋子	藤井 隆	降旗 兼行	本城 心	本間 裕敏	牧野 晋也	増渕 雄
松井 浩史	松本 常男	丸山 哲弘	三嶋 廣繁	水田 渉子	南 順也	宮崎 泰成
三輪 敏郎	森 互希	森本 健司	師岡 公彦	山下 嘉郎	山本 輝人	山本 美暁
山本 雄大	山領 豪	吉岡 大介	龍神 慶	渡辺 覚	渡邊 均	

結核・抗酸菌症認定医 更新：13名（認定期間：2023.4.1～2028.3.31）

有井 朱美	石田 聡	尾地 優	河村 俊明	小林 義昭	今野 哲	白石 素公
末友 仁	高坂 直樹	谷向 茂厚	中西 大亮	仲野堅太郎	福島 一彰	

結核・抗酸菌症認定医 更新：1名（認定期間：2022.4.1～2027.3.31）

二島 駿一

結核・抗酸菌症認定医 更新：1名（認定期間：2021.4.1～2026.3.31）

天野 芳宏

* * * * *

結核・抗酸菌症指導医 新規：30名（認定期間：2024.4.1～2029.3.31）

池尾 聡	伊藤 靖弘	小野 英也	久下 隆	草場 勇作	黒崎 史朗	島本 亮
住吉 誠	関原 圭吾	田坂 定智	田中 悠也	筒井 俊晴	鉄本 訓史	戸根 一哉
長岡 愛子	中安 弘征	西村 知泰	畠山由記久	服部 健史	藤田 和恵	藤本 祥太
藤原 啓司	古荘 志保	松山 崇弘	松山 政史	宮川比佐子	武藤 義和	山末 まり
山本 千恵	渡邊 直昭					

結核・抗酸菌症指導医 更新：39名（認定期間：2024.4.1～2029.3.31）

安東 優	伊藤 理	牛木 淳人	生方 智	大澤 武司	大塚 淳司	岡本 翔一
香川 浩之	片桐 祐司	門田 直樹	金本 幸司	北里 裕彦	栗島 浩一	児玉 孝秀
後藤 健一	小林 祐介	財前 圭晃	佐々木重喜	佐藤 祐	佐藤 良博	佐藤 亮太
高橋 佳紀	武田 啓太	多田 光宏	谷川 元昭	釣永 雄希	中川 淳	中村 敦
中本啓太郎	野田 直孝	野村 智	原田 敏之	福原 敦朗	藤江 俊秀	曲渕 裕樹
松尾 明美	矢島 剛洋	山田 勝雄	和田 広			

結核・抗酸菌症指導医 更新：9名（認定期間：2023.4.1～2028.3.31）

尾井 豊	片上 祐子	木下 陽	齋藤 裕子	永井 仁美	廣瀬 宣之	藤野 忠彦
右田 尊史	安井 正英					

結核・抗酸菌症指導医 更新：2名（認定期間：2022.4.1～2027.3.31）

團 理 村田 研吾

* * * * *

登録抗酸菌症エキスパート 新規：24名（認定期間：2024.4.1～2029.3.31）

鮎川 美帆	上田 望	大河原 恵	大音 和重	加藤久美子	亀山 未来	木村つぐみ
榊原 亮子	澤井 祐樹	椎葉 有樹	茂富 良太	高橋沙由理	友清 美奈	中川 理捺
中野 智里	橋爪 隆	濱田 久美	平島 美里	藤井 香	松岡ひろみ	松本 素子
山内 美和	山根 建太	渡瀬 晶子				

登録抗酸菌症エキスパート 更新：16名（認定期間：2024.4.1～2029.3.31）

井原 彩夏	上田美由紀	大塚安紀子	小田切斐佳	亀井 星良	川澄 紀代	久保田真弓
久留宮 愛	坂田 美樹	高橋さおり	筒井 有紀	徳元 聡子	細江はつ子	松田 由実
室田 博美	山本由紀子					

登録抗酸菌症エキスパート 更新：2名（認定期間：2023.4.1～2028.3.31）

岡林 文代 坂本 喜美

* * * * *

認定抗酸菌症エキスパート 新規：9名（認定期間：2024.4.1～2029.3.31）

伊藤 里奈	櫻 成子	櫻井 昇幸	鈴木 祥江	日比野理恵	松井あかね	三浦 信樹
水谷 優介	渡邊 歩					

認定抗酸菌症エキスパート 更新：2名（認定期間：2024.4.1～2029.3.31）

鈴木 健之	永田 容子
-------	-------

早期手術が奏効した先天性気管支閉鎖症に合併した肺非結核性抗酸菌症の1例

¹東 盛志 ¹八巻 春那 ¹佐藤 希美 ¹久保田夏史
¹恵島 将 ¹高山 幸二 ¹花田 仁子 ²籠橋 千尋
¹瀧 玲子

要旨：症例は23歳男性。発熱を主訴に受診し、CTで右肺下葉に粘液貯留で拡張した気管支を伴うconsolidationを認めた。5年前のCTから右下葉縦隔側に正常気管支と交通のない拡張した気管支ならびに周囲の気腫肺を認めており、先天性気管支閉鎖症に合併した肺膿瘍と考えた。タゾバクタム／ピペラシリン、メロベネムなどで加療したが奏効しなかった。気管支鏡を施行し、右B⁶から白色痰流出あり *Mycobacterium avium* が検出され非結核性抗酸菌症と診断した。アジスロマイシン、エタンブトールを開始したが発熱が持続し全身状態が悪化傾向であった。早期に右下葉切除術を施行したところ、その後解熱傾向となり、術後21カ月経過した現在、再燃なく化学療法を継続している。先天性気管支閉鎖症に合併した非結核性抗酸菌症例に対して、化学療法でコントロール不良の場合は、早期から手術を検討する必要があると思われる報告する。

キーワード：先天性気管支閉鎖症、非結核性抗酸菌症

緒 言

先天性気管支閉鎖症（congenital bronchial atresia: CBA）は1953年にRamsayらが初めて報告した疾患で、気管支が中枢側と交通を断たれた病態である¹⁾。CBAは感染を合併することが知られているが、非結核性抗酸菌症（non-tuberculous mycobacterial infection: NTM）を合併した症例の報告は稀である。今回われわれは、化学療法が奏効せず、早期に手術に踏み切ることで、その後の良好な治療経過が得られたCBAの症例を経験し報告する。

症 例

患 者：23歳，男性。
主 訴：発熱，湿性咳嗽。
既往歴：気管支炎（1歳）。
アレルギー歴：なし。
家族歴：特記なし。
喫煙歴：なし。

生活歴：学生。農作業や鉢植えなどの土を扱う趣味はなし。

現病歴：入院10日前より発熱，湿性咳嗽あり，近医でセフカペンピボキシル内服を処方されたが改善せず，当院受診し肺炎と診断された。セフトリアキソン2g/日点滴，メシル酸ガレノキサシン400mg/日内服で加療された後も38度台の発熱が継続し，当科入院した。

入院時現症：身長162cm，体重49kg，体温38.3℃，血圧113/61mmHg，心拍数104/分（整），呼吸数24/分，SpO₂ 97%（室内気），意識清明，表在リンパ節触知せず，頸静脈怒張なし，呼吸音異常なし，心音異常なし，腹部平坦・軟・圧痛なし，下腿浮腫なし，神経学的異常所見なし。

入院時検査所見（Table）：WBC 13800/ μ l，CRP 4.86 mg/dlと上昇していた。抗MAC抗体16.6 U/mlと高値であった。喀痰検査（Geckler 1群）では抗酸菌培養，PCRは陰性であった。

入院時画像所見：胸部X線では，右下肺野縦隔側に右第2弓とのシルエットサイン陰性の浸潤影を認め，胸部

CTでは、右下葉に腫瘤影を認め、その内部に粘液貯留を認める棍棒状に拡張した気管支を認めた (Fig. 1)。

入院後経過：先天性の嚢胞性肺疾患が疑われ、前医から5年前のCT (Fig. 2) を取り寄せた。右下葉縦隔側に、正常気管支と交通のない拡張した気管支ならびに周囲の気腫肺を認めた。同領域は肺動脈A⁷により栄養され、同部位は右肺S⁷aに該当する部分と考えられた。また、大動脈からの異常血管は認めなかった。以上から、気管支閉鎖症とそれに伴う肺膿瘍と診断した。タゾバクタム／ピ

ペラシリン18 g/日やメロベネム3 g/日を点滴投与したが解熱せず、画像の改善も認めなかった。第7病日に気管支鏡を施行。右B⁷入口部は縦隔側より圧排狭窄しておりさらに末梢側は十分に観察できず盲端は確認できなかった。右B⁶から白色粘稠痰が流出しており検体提出したところ、塗抹1+相当の*Mycobacterium avium*が培養陽性となりNTM症と診断した。なお、*M. avium*のCAMの最小発育阻止濃度は2 µg/mlと感受性であった。抗菌薬による肝障害を認めていたことからリファンピシン (rifampicin:

Table Laboratory findings

Hematology		AST	86 U/l	Serology	
WBC	13800 /µl	ALT	180 U/l	CRP	4.86 mg/dl
Neut.	94 %	LDH	395 U/l	β D glucan	6.9 pg/ml
Lym.	6 %	γGTP	98 U/l	<i>Aspergillus</i> Ag	(-)
Hb	15.0 g/dl	ALP	81 U/l	<i>Cryptococcus</i> Ag	(-)
PLT	47.9万 /µl	BUN	8.9 mg/dl	T-SPOT.TB	(-)
Coagulation		Cre	0.69 mg/dl	抗MAC抗体	16.6 U/ml
PT-INR	0.98	Na	138 mEq/l	Sputum (Geckler 1群)	
APTT	34.1 秒	K	4.8 mEq/l	<i>Pseudomonas species</i>	
D-Dimer	3.1 µg/ml	Cl	101 mEq/l	抗酸菌培養	(-)
Biochemistry		Glu	157 mg/dl	結核PCR	(-)
TP	7.2 g/dl	HbA1c	6.0 %	MAC-PCR	(-)
ALB	3.5 g/dl				
T-Bil	0.2 mg/dl				

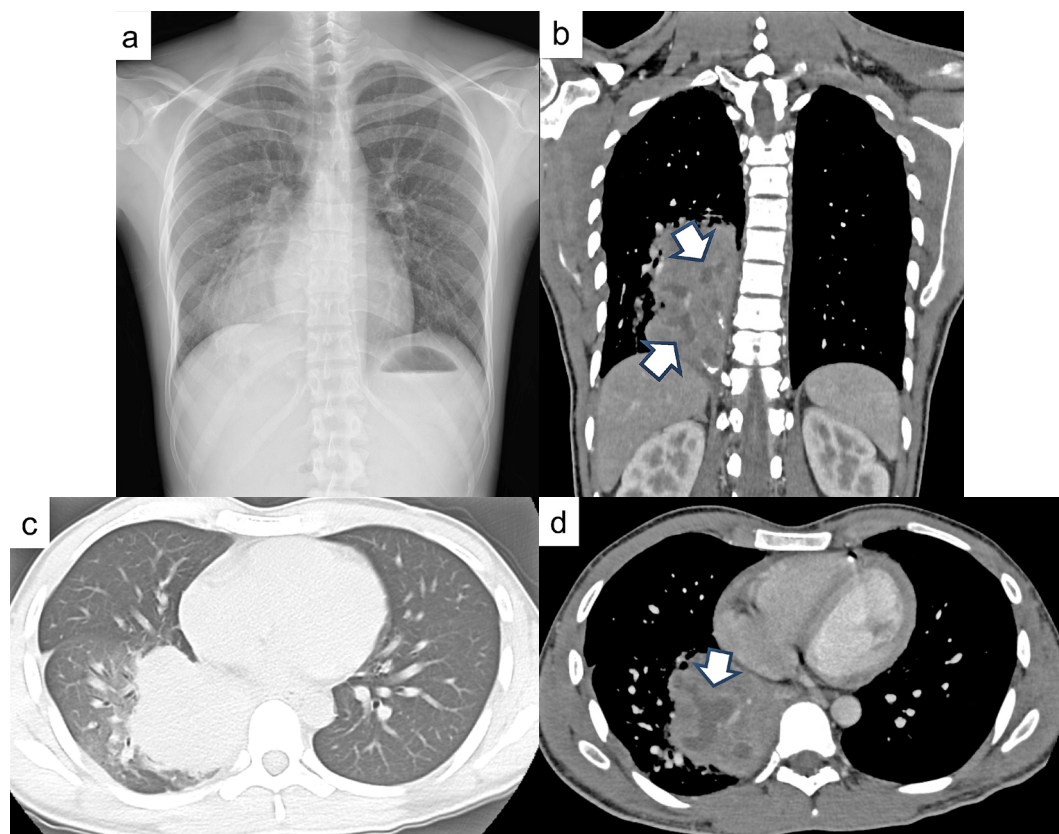


Fig. 1 a) Chest X-ray showed an infiltrate in the right lower lung field. b), c), d) Chest CT showed a consolidation in the right lower lobe, with a club-shaped dilated bronchus containing mucus inside (arrows).

RFP) は使用しづらく, アジスロマイシン (azithromycin: AZM) 250 mg/日, エタンブトール (ethambutol: EB) 500 mg/日の経口治療を開始した。しかしながらその後も40度台の高熱が持続し急速に体力消耗がすすんだ (Fig. 3)。CTでは右肺S6など周囲正常肺への炎症の波及と左肺にも肺炎像が新出し, 薬物治療のみでは不十分と判断し第20病日に右下葉切除を施行した。術後はすみやかに解熱し退院可能となり, AZM 250 mg/日, EB 500 mg/日, ま

た肝障害が改善したことからRFP 450 mg/日, さらにアミカシン (amikacin: AMK) 700 mg/日点滴の計4剤による治療を継続した。手術標本では, 肉眼で広範に膿瘍を認め, 拡張した気管支に粘液が貯留していた (Fig. 4a)。顕微鏡的所見では拡張した気管支内に膿が貯留し, 気管支壁の破壊とマクロファージやLanghans型巨細胞を伴う肉芽腫性病変を伴っていた (Fig. 4b)。組織培養から塗抹2+相当の *M. avium* が検出された。気管支の連続性や,

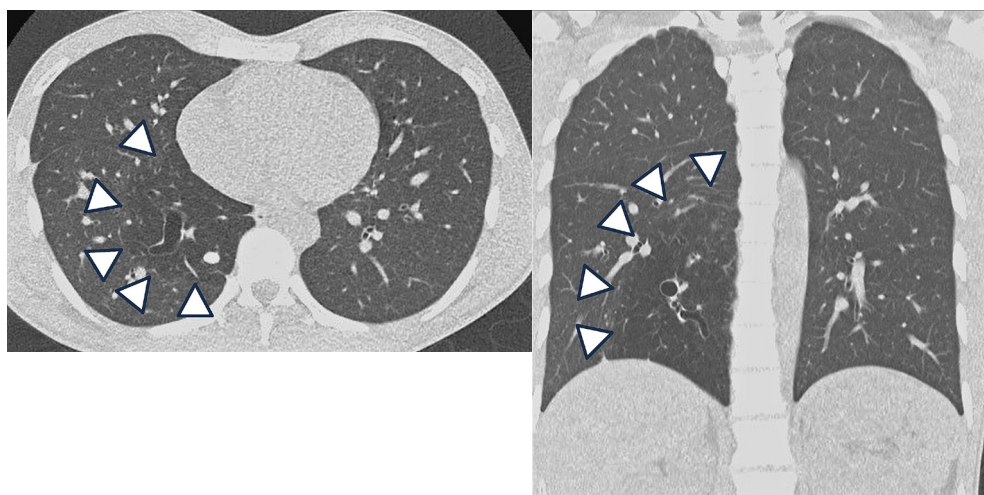


Fig. 2 A CT scan performed 5 years ago revealed a dilated bronchus in the lower right lung that did not communicate with a normal bronchus, as well as surrounding emphysema (arrowheads).

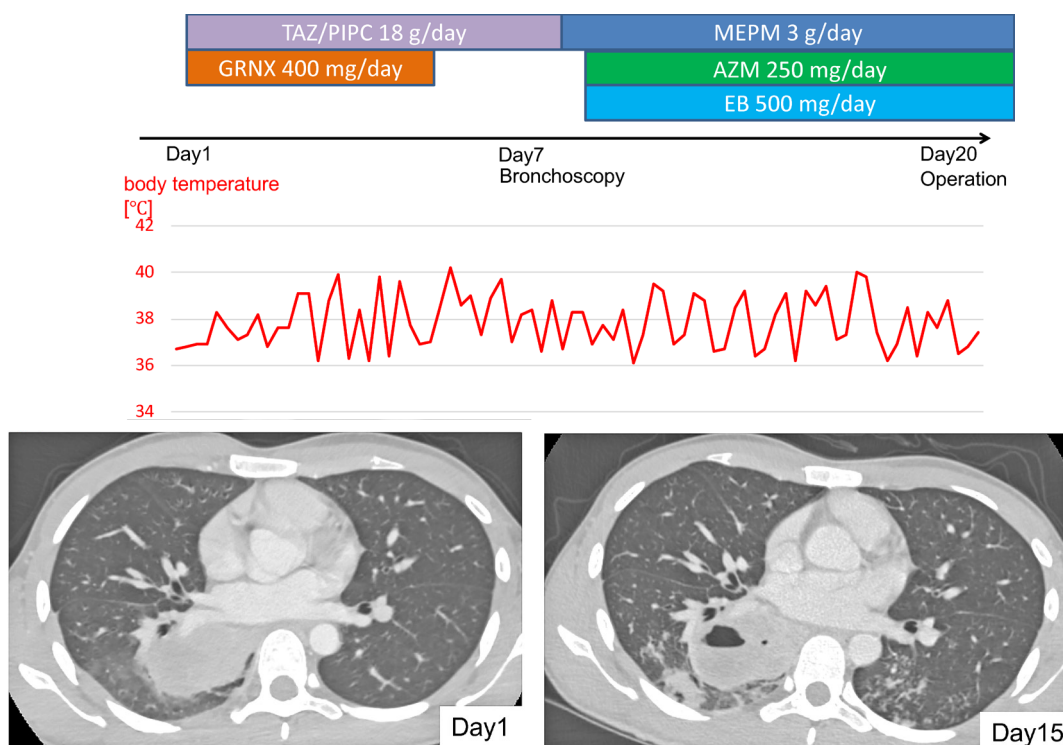


Fig. 3 Clinical course of body temperature, antibiotics and chest CT
TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin GRNX: garenoxacin mesilate MEPM: meropenem
AZM: azithromycin EB: ethambutol

閉鎖気管支領域と正常肺領域の境界を確認したが、炎症による組織の破壊が強く同定困難であった。その後AMKは計4カ月投与し終了とし、現在AZM、EB、RFPの内服継続している。喀痰培養は陰性を維持し、CTで新たなNTM病変の出現はなく、術後21カ月にわたり安定して推移している。

考 察

CBAは1953年にRamsayらが初めて報告した疾患で、気管支が中枢側と交通を断たれた病態である¹⁾。CBAの原因は、胎生期15週以降に気管支動脈の血流障害、途絶により支配領域の気管支が虚血状態に陥ることで、中枢気管支との交通が途絶することに起因すると考えられている²⁾。CBAの定義は、①肺門からの気管支分岐に欠損が認められること、②欠損した気管支の末梢側（以下、閉鎖末梢気管支）は拡張し、この気管支に支配される肺泡領域が存在すること、③肺動脈が閉鎖末梢気管支の支配領域に分布することを満たし、さらに肺分画症を明瞭に除外するため、大循環から分岐するaberrant arteryが存在しないこと、を満たすものとされている³⁾。本例では5年前のCT所見より、右肺S7aに該当する部分に、正常気

管支と交通のない拡張した気管支ならびに周囲の気腫肺を認めた。同部位は肺動脈A7により栄養され、また大動脈からの異常血管を認めなかったことから、CBAと診断した。神崎らの報告によるとCBAの1973年から1999年までの本邦報告例は93例、性別では男性が多く、年齢では10歳代にピークがあり⁴⁾、本例も若年者の男性であった。

胸部CTの特徴的な所見としては気管支の閉鎖、閉鎖部末梢の気管支拡張変化と粘液瘤およびその領域の気腫性変化があげられている。閉塞部位よりも末梢の肺はKohn孔やLambert孔などの側副路により換気が行われる結果air-trappingが起こって気腫性変化が起こると考えられている⁵⁾。Kohn孔などの側副換気が、閉鎖症の下流の肺の気腫化をもたらすとともに、非結核性抗酸菌症の感染を起こす可能性があるとする報告もある⁶⁾。本例では5年前のCT所見より、右B7a領域の気管支閉鎖が推定された。気管支鏡、気管支造影で気管支の閉塞または欠損所見が認められると診断が確定し、内視鏡所見の報告も多い⁷⁾。しかしながら、閉塞部位が可視範囲より末梢側である場合には、気管支鏡で実際に盲端を確認できない⁸⁾⁹⁾。本例でも右B7が圧排狭窄していたこともあり、さらに末梢側は気管支鏡で観察できず、気管支の閉塞・欠損を観察できなかった。また、術後切除標本で気管支の連続性を評価したが、組織の破壊が強く同定困難であった。

CBAにNTMの合併をした報告は少数例の検討に限られている。益田らの報告³⁾では、CBAの外科的切除20例の検討では、17例で感染の合併を認め、病原微生物の内訳はMACが5例、アスペルギルスが9例、緑膿菌が2例であった。また、肺MAC症を合併した5例の年齢は17～45歳と若年であった。膿瘍15例中8例では閉鎖末梢気管支支配領域に隣接する領域へと感染が進展しており、隣接領域の気管支が膿瘍に入り込んで、ドレナージ気管支となっている所見がみられた。本例でも、術前CTで閉鎖気管支支配領域（右肺S7a）の周囲の正常肺（右肺S6）に炎症の波及が認められた。しかしながら術後標本ではドレナージ気管支は認めず、本例では肺膿瘍が重篤であり、高度な炎症による組織破壊により直接周囲の正常肺へ炎症が波及したものと推察した。CBAではそもそも病変部への気管支が閉塞しており、気管支洗浄などの経気道的な検体採取が困難であった症例も報告されている¹⁰⁾、本例では閉鎖気管支支配領域に隣接する右肺S6への炎症の波及があったため、気管支鏡で右B6より白色粘稠痰の流出を認め、術前に*M. avium*が検出可能であったものと考えられる。

本例のように、化学療法に奏効せず早期の外科的介入を要したとするCBAに合併したNTM症の報告は稀であった。特に同じ先天性嚢胞性肺疾患の一つである肺分画

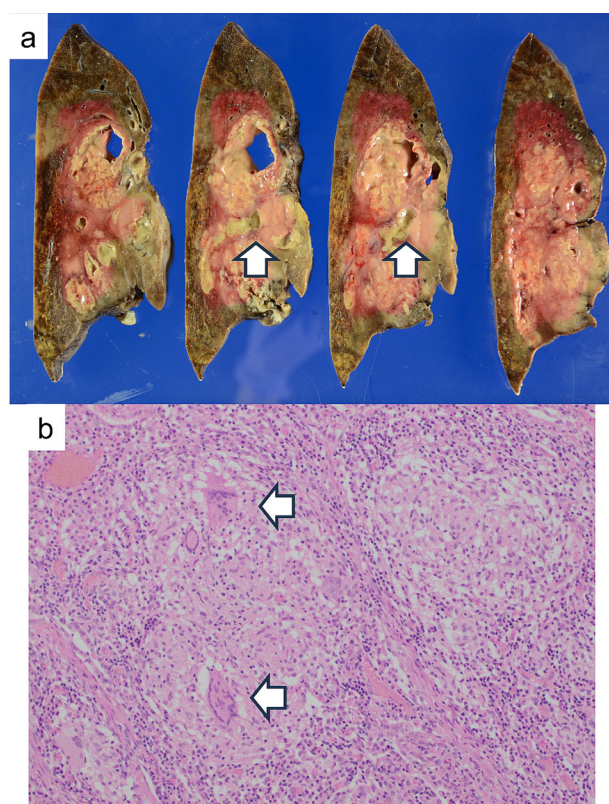


Fig. 4 a) The surgical specimen showed extensive abscess and mucus accumulation in the dilated bronchi (arrows). b) Histopathology revealed destruction of the bronchial wall and granulomatous lesions with macrophages and Langhans-type giant cells (arrows).

症に合併したNTM症9報告のまとめでは、術前にNTMと診断された6例全例で術前の化学療法により陰影の改善が認められたとの報告がある¹⁾。いずれも炎症は軽度で3カ月から1年8カ月間の化学療法後に手術が施行されている。術前に化学療法を行うことで周辺の病変を軽減させ、さらに術後合併症や術後再発のリスクを軽減できるとされている。本例では術前に、AZM、EBに加えてRFP、AMKの4剤による化学療法を行うことも検討したが、40度近い発熱が連日持続し全身状態悪化を認め、早期に手術を行うことを決断し奏効した。幸い、術後合併症や再発なく経過しており、必要十分な治療が施行できたと考えている。今後はNTMの内科治療に準じて、術後少なくとも1年間の化学療法が必要と考え継続中である。

早期手術が奏効したCBAに合併した肺非結核性抗酸菌症の1例を経験した。治療に難渋する症例では、積極的に早期の外科的介入を検討する必要がある。

本症例は第250回日本呼吸器学会関東地方会（2022年7月16日）にて発表した。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文の内容に関して申告なし。

文 献

- 1) Ramsay BH, Byron FX: Mucocoele, congenital bronchiectasis, and bronchiogenic cyst. J Thorac Surg. 1953 ; 26 : 21-30.
- 2) Lacquet LK, Fornhoff M, Dierickx R, et al.: Bronchial atresia with corresponding segmental pulmonary emphysema. Thorax. 1971 ; 26 : 68-73.
- 3) 益田公彦, 田村厚久, 蛇沢 晶: 先天性気管支閉鎖症成人例の臨床病理学的検討. 日気胸嚢胞性肺会誌. 2007 ; 7 : 17-25.
- 4) 神崎正人, 大塚十九郎, 山本 弘, 他: 多発閉鎖気管支を認めた気管支閉鎖症の1切除例. 気管支学. 2000 ; 22 : 534-7.
- 5) Matsushima H, Takayanagi N, Satoh M, et al.: Congenital bronchial atresia: radiologic findings in nine patients. J Comput Assist Tomogr. 2002 ; 26 : 860-4.
- 6) Traibi A, Seguin-Givelet A, Grigoriou M, et al.: Congenital bronchial atresia in adults: thoracoscopic resection. J Vis Surg. 2017 ; 3 : 174.
- 7) 木村 令, 横山俊彦, 佐野未来, 他: 健診にて発見され、異なる画像所見を呈した先天性気管支閉鎖症の2例. 気管支学. 2019 ; 41 : 468-472.
- 8) 井村賢治, 福井雄一, 長谷川利路, 他: 先天性気管支閉鎖症の1治療例—並びに71例の集計. 日臨外医会誌. 1985 ; 46 : 809-15.
- 9) 栗山隆信, 内田英一, 山本隆一, 他: 先天性気管支閉鎖症—特異な経過を呈した2手術例と本邦報告29例の文献的考察. 呼吸. 1986 ; 5 : 212-20.
- 10) 尾下豪人, 熊田高志, 吉岡宏治, 他: 肺 *Mycobacterium avium* 症を合併した先天性気管支閉鎖症の1手術例. 日呼吸誌. 2022 ; 11 : 78-81.
- 11) 野口未紗, 奥村典仁, 中野 淳, 他: 分画肺内に非結核性抗酸菌症を合併した肺葉内肺分画症の1例. 日呼吸外会誌. 2013 ; 27 (7) : 46-50.

Variable Numbers of Tandem Repeat (VNTR) 法による結核菌の分子疫学的解析により判明した簡易宿所における結核外来性再感染事例

¹霜村 竜匡 ²小向 潤 ³工藤 新三 ⁴山本 香織

要旨：結核治療歴のある簡易宿所の居住者が肺結核（症例1，日本結核病学会病型分類bⅢ2，喀痰抗酸菌塗抹±）と診断された。再治療時と初回治療時の検出菌に対しVariable Numbers of Tandem Repeat (VNTR) 法による分子疫学的解析を行ったところ不一致であった。同時期に同一簡易宿所にて発生した肺結核患者（症例2，日本結核病学会病型分類bⅡ3，喀痰抗酸菌塗抹3+）の検出菌に対し感染源追及目的で実施したVNTR型別では，症例1の再治療時の検出菌と一致を認めたため外来性再感染が発生したと判断した。本事例の外来性再感染発病の成立要因として，①呼吸器症状があり，大量排菌していた患者との接触，②結核蔓延地域内にある簡易宿所での共有スペース利用，③再治療となった患者の糖尿病治療中断に伴う血糖コントロール不良，が示唆された。結核蔓延地域において，結核治療歴のある免疫低下要因を有する者が感染性結核患者との居宅の共有スペースでの接触が疑われる場合，再感染から発病に至る可能性を考慮し，免疫低下を伴う疾患への治療継続の指導，定期的な胸部X線健診および有症状時の早期受診を勧奨することが重要である。

キーワード：外来性再感染，再治療，糖尿病，実地疫学，分子疫学，VNTR

緒 言

結核に感染すると結核菌に対する免疫が成立し，外来性の再感染は起こらないと一般には考えられてきた。ところがvan Rieらは，南アフリカ共和国における基礎疾患のない再発16例を対象にrestriction-fragment-length polymorphism (RFLP)¹⁾を実施し，うち75%は外来性再感染であったと報告しており²⁾，結核菌に接する機会の多い高蔓延地域では外来性再感染が多いことが示唆された。本邦では，集団感染事例に対しRFLPを実施し，生活歴や年齢より結核既感染と推定された患者を外来性再感染と診断した報告や³⁾⁴⁾，医療機関を退院後に再発した結核患者のそれぞれの検出菌に対しRFLPを実施したところ初感染菌と不一致，さらに初回治療時の同室者の検出菌と一致した院内感染による外来性再感染事例が報告された⁵⁾。今回，結核高蔓延地域の簡易宿所にて発生した

再治療肺結核患者の初回治療時および再治療時の検出菌に対しvariable numbers of tandem repeat (VNTR) 法による分子疫学的解析を実施したところVNTRパターンが不一致であり，かつ再治療時に同一簡易宿所に居住していた喀痰塗抹陽性肺結核患者からの検出菌とVNTRパターンが一致した。結核高蔓延地域における外来性再感染の事例を経験したので報告する。

外来性再感染事例（症例1）の経過

50歳代男性，独居，生活保護受給者。糖尿病，肝硬変で治療中。嗜好は喫煙20本/日を33年，飲酒1～2合/日。X-1年11月に咳嗽・痰が出現，X年1月に全身倦怠感が出現し，歩行不能となり近医へ救急搬送された。胸部X線上両肺野に浸潤陰影，右肺野に空洞を認め（図1），肺結核〔日本結核病学会病型分類bⅡ2，喀痰抗酸菌塗抹2+，培養陽性，結核Loop-Mediated Isothermal Amplification

¹大阪市西成区保健福祉センター，²大阪市健康局，³大阪社会医療センター付属病院，⁴地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所

連絡先：霜村竜匡，西成区保健福祉センター分館，〒557-0002 大阪府大阪市西成区太子1-15-17
(E-mail: wahoo.0308.wahoo@gmail.com)
(Received 4 Aug. 2023/Accepted 11 Nov. 2023)

〔LAMP法〕陽性、薬剤耐性なし〕と診断され入院した。結核の症状出現から受診まで61日、受診から結核診断まで1日であり、受診の遅れがあった。肝硬変がありピラジナミドを使用できず、イソニアジド・リファンピシン・エタンブトールにて治療を開始された。結核治療中のHbA1c 8.0%より血糖コントロールが悪く、治療期間を3カ月延長した計12カ月治療となった。X年5月に退院し、10月のHbA1cは6.5%であった。支援者により平日週5日直接服薬確認を実施し、土日祝は本人の服薬管理とした。結核治療中の服薬忘れはなく、薬剤包装を全期間で確認でき、当初の予定どおりX+1年1月に12カ月治療を完遂した。

X+8年5月、結核を疑う症状はなかったが、自宅に投函された健診勧奨パンフレットを見て西成区保健福祉センターの胸部X線健診を受診した。胸部X線およびCTにて右肺野に新たな陰影を認め（図2）、肺結核〔日本結核病学会病型分類bⅢ2、喀痰抗酸菌塗抹±、培養陽性、結核transcription-reverse transcription concerted reaction（TRC）陽性、薬剤耐性なし〕と診断された。X+8年8月のHbA1cは8.1%であった。再治療開始以降の喀痰培養はすべて陰性であった。

感染源と推定された患者（症例2）の経過

50歳代男性、独居、生活保護受給者。既往歴に特記事項なし。嗜好は喫煙20本/日を40年、飲酒3合/日。症例1と同一簡易宿所の別フロアに居住。X+7年12月に咳嗽・体重減少が出現。X+8年2月には咳嗽増悪に加え食思低下・全身倦怠感・呼吸困難感が出現し、周囲からの再三の勧めで近医を受診した。胸部X線にて両側上・中肺野に陰影を認め（図3）、肺結核〔bⅡ3、喀痰抗酸菌塗抹3+、培養陽性、TRC陽性、薬剤耐性なし〕と診断され入院となり、翌日に結核死亡した。結核の症状出現から受診まで72日、受診から結核診断まで7日であり、受診の遅れがあった。

実地疫学調査に基づく症例2を感染源とする接触者健診

喀痰塗抹3+、胸部X線にて空洞所見を認めたため、結核の接触者健康診断の手引き⁶⁾に基づき、感染性の始期を胸部X線実施の3カ月前であるX+7年11月とし、当該簡易宿所に対し実地疫学調査を実施した。簡易宿所の内部構造は1階を除く各フロア約30部屋程度からなる6



図1 症例1：初回治療時の胸部X線およびCT画像

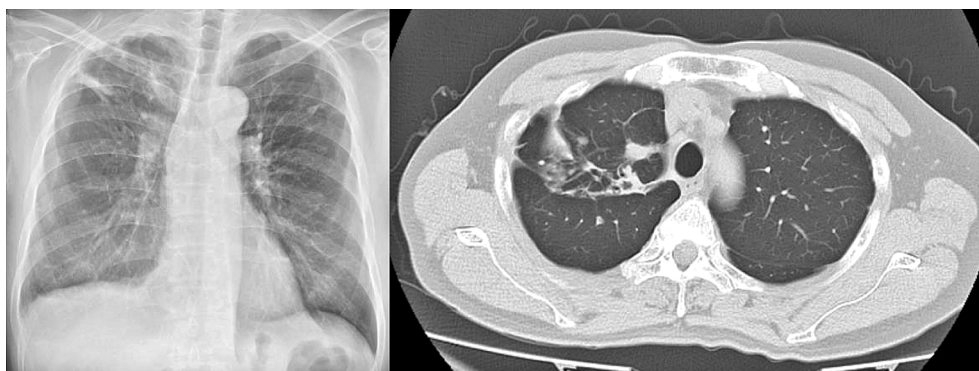


図2 症例1：再治療時の胸部X線およびCT画像

階建ての建造物で、各フロアにトイレおよび談話室、炊事場が設置されていた。空間共有が考えられる簡易宿所の同フロア居住者および本人と関わりのあった友人、担当ケースワーカーに対しインターフェロン γ 遊離試験を実施した。結果は、同フロア居住者16人中陽性者3人、友人関係者4人中陽性者2人、担当ケースワーカー1人は陰性であった。

VNTRと再度の実地疫学調査

症例2の接触者健診を実施する中で、X+8年6月に症例1の肺結核の発生届を受理した。症例1の外来性再感染の否定を目的に、初回治療時および再治療時それぞれの検出菌に対し24領域（24Beijingセット）のVNTR法による分子疫学的解析⁷⁾⁸⁾をしたところ、VNTRパターンは不一致であった。続いて、症例1の再治療時における感染源追及を目的として、フロアは異なるが感染性期間内に同簡易宿所に居住していた症例2の検出菌に対し同様のVNTR法による分子疫学的解析を実施したところ、症例1の再治療時の検出菌とVNTRパターンが一致した（表1）。

VNTR法による分子疫学的解析により症例1の外来性再感染が明らかとなったことにより、感染経路解明のため再度当該簡易宿所に対し実地疫学調査を実施した。1

階には、簡易宿所の利用者全員が利用可能な風呂および喫煙所が設置されており、フロア間を跨いだ空間共有可能なスペースの存在が確認された。症例1から聴取した情報から、エレベーター、1階の喫煙所、1階の風呂・脱衣所利用による感染曝露の可能性が示唆された。

考 察

〔外来性再感染の証明〕

外来性再感染とその感染源を証明するには、①初回治療時の結核菌が確保されており、再治療時の結核菌の遺伝子型別が最初に得られた結核菌の型別と異なること、②再治療時の遺伝子型別が感染源と同じ型別を示す、③再治療前の感染源との接触が実地疫学調査により証明されること、の3つを満たすことが重要である。本報告では、①②を満たしており、かつ症例1は症例2の感染性期間内に同じ簡易宿所に居住し、感染源と発病者の時系列に矛盾はなかった（表2）。また、感染源である症例2は排菌量が多く、呼吸器症状が診断まで2カ月ほど持続していたこと、接触者健診により5人の感染者を発見するなど、明らかな感染力を有していた。したがって、症例2の死亡により症例1との接触状況や共有スペースの利用状況は聴取できなかったものの、症例1の聞き取り内容から接触状況を推察した結果、風呂や喫煙所といっ

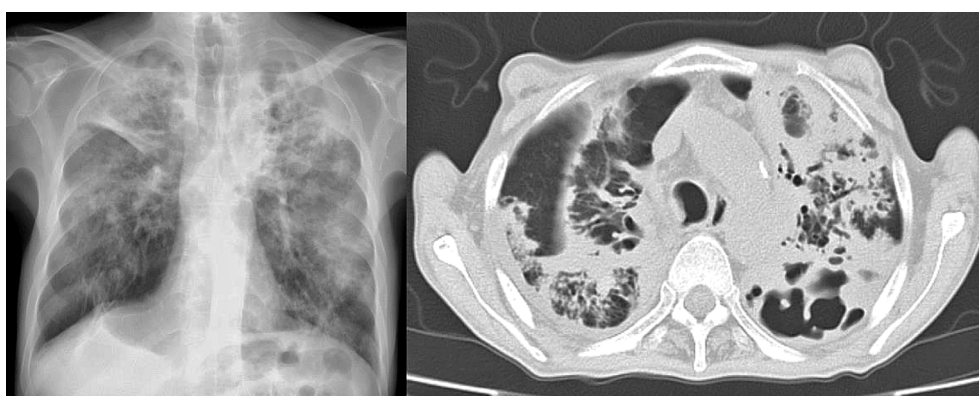


図3 症例2：胸部X線およびCT画像

表1 VNTR分析結果

Type ID	JATA (12)												追加領域											
	J01	J02	J03	J04	J05	J06	J07	J08	J09	J10	J11	J12	M04	M16	M40	ETRA	ETRC	t 30	t 39	2163a (Q11a)	V3232	V3820	V4120	Q18
症例1 初回治療	2	2	1	3	4	2	5	4	3	10	4	3	2	3	1	3	4	2	5	2	5	5	2	3
症例1 再治療	1	3	4	3	5	3	5	4	5	7	9	3	2	3	1	4	4	3	3	5	14	14	10	7
症例2	1	3	4	3	5	3	5	4	5	7	9	3	2	3	1	4	4	3	3	5	14	14	10	7

表2 症例1および2の結核診断までの経過と接触状況

年月	症例1 (50歳代男性)	症例2 (50歳代男性)
X-1年 11月	咳嗽出現	
X年 1月	歩行不能, 救急搬送 結核診断 (bⅡ2*, 塗抹2+)	
	8月 HbA1c 8.0%	
	10月 HbA1c 6.5%	
X+1年 1月	治療完了	
X+7年 7月		症例1と同簡易宿所に居住開始
		推定された感染性の始期
		11月 咳嗽が出現, 体重減少
		12月 食思低下, 全身倦怠感, 呼吸困難感が出現
X+8年 2月		結核診断 (bⅡ3*, 塗抹3+) 結核死亡
	5月 胸部X線健診を受診	
	6月 結核診断 (bⅢ2*, 塗抹±)	
	8月 HbA1c 8.1%	

* 日本結核病学会病型分類

症例1および症例2の患者から分離された結核菌株の24領域 (24 Beijing セット) の variable numbers of tandem repeat は一致しており, 症例1は, 同簡易宿所に居住していたX+7年11月からX+8年2月の期間に症例2からの外来性再感染後に発病したと考えられた。

た共有スペースを介して, 症例1は症例2から外来性再感染したと考えた。

感染源が明らかとなり, フロアを跨いだ感染が伝播している状況から, 症例2の感染性期間内に同簡易宿所に居住しており, かつ現在も居住している全フロアの入居者74人に対して, 6カ月毎の胸部X線健診を2年間勧奨する方針とした。

〔外来性再感染と地域特性〕

結核の外来性再感染を成立させる要因の一つとして, 結核高蔓延地域であることが挙げられる²⁾。管轄地域である通称「あいりん地域」は, 結核罹患率が188.1 (2020年国勢調査人口: 10万人対) と高蔓延地域であることに加え, 簡易宿所や日雇い仕事を紹介する寄せ場が集中しており, 地域に流入するホームレスの存在や, 風呂・トイレ等共有スペースを含む簡易宿所利用が曝露機会となり, 日雇い労働者の高齢化と併せて結核患者が発生しやすい環境が形成されていることが, 外来性再感染を成立させる一つの要因であると推察した。

〔外来性再感染からの発病〕

外来性再感染からの発病が高齢者や免疫抑制者のみに起こるものではなく, 若年でなんらリスク要因を有さないものであっても起こりうること, およびその可能性は宿主側の因子のみでなく菌の毒性や接触の濃厚さによっても大きく左右されることが先行研究により示されている⁵⁾⁹⁾一方で, 外来性再感染が確認された症例1は糖尿病に罹患していた。症例1は, 初回治療時には結核治療と並行して糖尿病治療を行っていたものの, 結核治療終

了後は糖尿病治療を自己中断し, 再治療時のHbA1cの値がコントロール不良とされる8.0%を超えていた¹⁰⁾。血糖コントロール不良の糖尿病患者は活動性結核発病リスク勧告レベルBに該当¹¹⁾し, 外来性再感染を受けての発病リスクを高める要因の一つと考えた。

〔症例1の再治療時の菌株とcross-contamination〕

症例1は再治療時無症状であり, 1回のみ抗酸菌培養陽性であったことと合わせてcross-contaminationの可能性を念のため検討した¹²⁾。しかし症例1 (再治療時) と症例2の検体を採取した医療機関と培養検査の実施機関は異なっており, cross-contaminationの可能性は低いと考えられた。

〔外来性再感染発病の防止と早期発見〕

結核治療歴のある患者に対して, 潜在性結核感染症治療 (以下LTBI治療) を実施すべきかについては明らかにされていない。LTBI治療指針¹⁰⁾に「結核治療を行ったが, その後免疫抑制状態になった場合に, 再度のLTBI治療を行うかについては, 根拠に乏しいことから積極的に推奨はできないが, きわめて発病リスクが高い場合には検討の余地がある」と記載されているように, 結核治療歴のある者へのLTBI治療は積極的には推奨されていない。

結核高蔓延地域において, 結核治療歴のある免疫低下要因を有する者について, 感染性結核患者と居宅の共有スペースでの接触が判明した場合, 再感染から発病に至る可能性を念頭に置き, 免疫低下を伴う疾患に関する治療の必要性を指導することが重要である。また, 今後と

も再治療であっても初回治療時と同様に結核患者との接触の有無を調査し，定期的な胸部X線健診の受診および有症状時の早期の医療機関受診を勧奨することが結核の早期発見に繋がると考えられた。

結 語

VNTR法による分子疫学的解析と実地疫学情報により外来性再感染と感染源が判明した事例を初めて報告した。本事例は，血糖コントロール不良など活動性結核発病リスクを高める要因を有した者が，大量排菌した患者と濃厚接触することにより外来性再感染をきたしうることを示した。接触者健診において結核治療歴がある接触者を発見した場合，定期的な胸部X線健診の受診や有症状時の早期受診を勧奨することが重要であると考えられた。

謝 辞

本活動報告は国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「JP22fk0108127」結核低蔓延化を踏まえた国内の結核対策に資する研究（研究代表者 加藤誠也）の一環として行われました。また，本稿作成にあたり貴重なご意見を頂戴しご協力いただきました，西成区保健福祉センター結核対策担当の職員の皆様に心より感謝いたします。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) Mostrom P, Gordon M, Sola C, et al.: Methods used in the molecular epidemiology of tuberculosis. Clin Microbiol Infect. 2002 ; 8 : 694-704.
- 2) van Rie A, Warren R, Richardson M, et al.: Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. N Engl J Med. 1999 ; 341 : 1174-1179.
- 3) 倉澤卓也, 佐藤敦夫, 中谷光一, 他：再感染発病が示唆された建設作業宿舎内の結核集団発症. 結核. 2000 ; 75 : 389-394.
- 4) 近藤有好, 桶谷典弘, 桑原克弘, 他：老健施設における結核の外来性再感染と思われる集団発生について. 結核. 2002 ; 77 : 401-408.
- 5) 露口一成, 吉田志緒美, 鈴木克洋, 他：多剤耐性結核の再感染. 第80回総会ミニシンポジウム「結核の外来性再感染」. 結核. 2006 ; 81 : 80-81.
- 6) 阿彦忠之, 猪狩英俊, 加藤誠也, 他：感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き, 改訂第6版. 2022年1月. https://jata.or.jp/dl/pdf/law/2021/TB_tebiki_6ED_ul.pdf (2023年2月17日アクセス)
- 7) 和田崇之, 長谷 篤：結核菌の縦列反復配列多型（VNTR）解析に基づく分子疫学とその展望—大阪市の例. 結核. 2010 ; 85 : 845-852.
- 8) Iwamoto T, Grandjean L, Arikawa K, et al.: Genetic Diversity and Transmission Characteristics of Beijing Family Strains of *Mycobacterium tuberculosis* in Peru. PLoS One, 2012 ; 7 : e49651.
- 9) 伊藤邦彦：HIV陰性者における結核の外来性再感染発病. 結核. 2005 ; 80 : 365-379.
- 10) 一般社団法人日本糖尿病学会：糖尿病治療の目標と指針. 「糖尿病診療ガイドライン 2019」, 南江堂, 東京, 2019, 21-30. http://www.jds.or.jp/modules/publication/index.php?content_id=4 (2023年2月17日アクセス)
- 11) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会：潜在性結核感染症治療指針. 結核. 2013 ; 88 : 497-512.
- 12) 伊藤邦彦, 高橋光良, 吉山 崇, 他：病院検査室における結核菌培養の Cross-contamination. 結核. 1999 ; 74 : 777-788.

オートファジーとアルドース還元酵素系の抗酸菌感染宿主の防御免疫機能に及ぼす作用

¹清水 利朗 ²佐野 千晶 ³多田納 豊 ⁴佐藤 勝昌
⁵富岡 治明

要旨：多剤耐性結核とHIV感染者での難治性結核の増加が結核治療をますます困難なものにしているが、治療期間の短縮と多剤耐性結核への対応に欠かせない新規抗結核薬、特に休眠型の結核菌に有効な薬剤の開発は進んでいない。先に著者らは、代替医療との関連で、生薬と抗菌薬との併用療法の可能性について、結核菌の感染宿主におけるTh17細胞の誘導との関連から生薬による免疫補助療法の可能性について論じたが、著効とは言えないものの、ある程度の薬効が期待できるものと考えられた。この総説では、生薬を用いた難治性結核の免疫補助療法を念頭に置いて、結核患者における防御免疫で、宿主マクロファージのオートファジーと、免疫細胞間の活性化シグナルを亢進し、炎症反応を惹起することが知られるアルドース還元酵素系がどのような役割を演じているのかについて、著者らのこれまでの研究で得られた実験成績と、最近の知見とを踏まえて考察してみたい。

キーワード：結核、感染防御機構、オートファジー、シグナル伝達、アルドース還元酵素

はじめに

多剤耐性結核（MDR-TBやXDR-TB）の増加とHIV感染者での難治性結核の増加が、結核治療をますます困難なものにしている¹⁾。ところが、治療期間の短縮と多剤耐性結核への対策に欠かせない新しい抗結核薬、特に潜伏感染宿主体内に生存しているdormant type（休眠型）や、抗菌薬治療に応答して増殖能を極度に低下させるかあるいは欠如するに至ったpersistent type（持続型生残型）の結核菌に有効な抗結核薬の開発は遅々として進んでいない²⁾³⁾。既に結核菌の全ゲノムが解明され、結核菌をはじめとする種々の病原性抗酸菌の増殖能や病原性に関わる遺伝子に関する多くの知見も蓄積されてきており、新しいタイプの抗結核薬や*Mycobacterium avium* complex（MAC）症に対する抗菌治療薬の開発のための分子創薬研究が近年精力的に進められているが、まだその道のりは厳しいものと言わざるを得ない⁴⁾。

こうした現状に鑑み、著者らは既存の抗菌薬に生薬を併用した免疫補助療法の可能性について検討している。

著者らは「生薬による抗酸菌症治療—Th17の免疫機能調節との関連から」と題する総説を2022年に本誌で発表している⁵⁾。基本的には、様々なタイプの生薬は抗酸菌感染宿主におけるTh17細胞の誘導と機能発現をdown-regulateするという研究報告例が大多数を占めていた。すなわち、状況によっては、抗酸菌症に対する宿主の感染防御系に対して、Th17細胞系はTh1細胞に比肩しうるような重要な役割を演じている。ところが、Th17細胞が産生するサイトカイン（IL-17、IL-22など）は炎症反応の増強を惹起するため、Th17細胞の過剰な活性化と炎症反応の増強は、必然的に組織傷害をもたらす抗酸菌症の病状の悪化を招くという両刃の剣のような現象が知られている⁵⁾。前述の著者らの総説で紹介された最新の研究例では、各種の生薬とその有効成分は、Th17細胞の過剰な活性化とそれに起因する炎症反応や細胞傷害性反応に対して抑制的に作用することが明らかにされており、生薬は基本的には抗酸菌感染に起因した過剰な炎症反応に対して抑制的に働くものと結論づけられた。

この総説では、生薬を用いた難治性結核の免疫補助療

¹安田女子大学家政学部管理栄養学科、²島根大学医学部地域医療支援学、³国際医療福祉大学薬学部薬学科、⁴神戸女子大学家政学部 管理栄養士養成課程、⁵島根大学医学部

連絡先：富岡治明、島根大学医学部、〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1（E-mail: rytsib12@ae.auone-net.jp）
(Received 4 Jul. 2023/Accepted 20 Dec. 2023)

法を念頭に置いて、結核患者における防御免疫で、宿主マクロファージのオートファジーと、免疫細胞間の活性化シグナルを増強する方向に制御することが知られるアルドース還元酵素系⁶⁾がどのような役割を演じているのかについて、著者らのこれまでの研究で得られた実験成績と最近の知見とを踏まえて考察する。

抗酸菌症に対する生薬を用いた免疫補助療法

結核をはじめとする種々の抗酸菌症に対する生薬を用いた免疫補助療法については、著者らの総説⁷⁾に詳しく記載されているので、本稿ではその概略を説明するに留めたい。結核やMAC感染症などの治療に、生薬単独あるいは抗菌化学療法に生薬を併用した場合には、下記のような臨床成績が報告されている。①結核に対する標準化療レジメンに生薬投与を加えた1,000人以上の症例についてのメタ解析では、結核に対する治療効果の増強が観られており、副作用も少なく、化療後の再発頻度は生薬併用で増加する傾向を認めていない⁸⁾。②難治性結核患者に対する生薬を用いたQi-boostingとYin-nourishing処方では、喀痰陰性化に要する期間の短縮、肺病巣の軽減化の促進が観られる⁹⁾。③補中益気湯、人參養榮湯、柴陷湯、炙甘草湯、竹葉石膏湯、四逆湯などが難治性のMAC症、*M. fortuitum*感染症、*M. xenopi*感染症の患者の治療に使われているが、抗菌化学療法との間に若干の併用効果が認められている^{10)~12)}。従って、特定の難治性抗酸菌感染症に対して生薬を抗菌化学療法の免疫補助剤として用いた場合には、ある程度の臨床効果が期待できそうである。

抗酸菌感染症に対する宿主の感染防御システムへのオートファジーの関わり

近年の研究により、オートファジーは細菌感染症に対する宿主抵抗性の発現に深く関わっていることが知られている。オートファジーは、細胞の飢餓状態や細胞への外的ストレスなどで誘導される細胞内の一連の反応であるが、このシステムにより傷害を受けた細胞成分やオルガネラはリソソームで分解される¹³⁾。これまでの研究で、オートファジーは宿主マクロファージ内での細胞内寄生菌に対する殺菌・分解を促進することにより、宿主の自然免疫系での病原菌との攻防に大きく関わっていることが知られている¹³⁾。興味深いことに、結核菌はオートファジーの負の制御分子であるmTORの機能を制御することで、宿主マクロファージ内でのオートファジー反応進行のプロセスを抑制している¹³⁾。宿主マクロファージ内では、二つのタイプのオートファジー経路が存在している。一つ目はゼノファジーと呼ばれるもので、抗酸菌の細胞成分で誘起され、二重膜から成るオートファゴソームを

形成する¹⁴⁾。二つ目はLC3-associated phagocytosis (LAP)と呼ばれる経路であり、二重膜から成るオートファゴソームは形成されないが、LAPosomeと呼ばれる一重膜の細胞内小胞が形成される¹⁵⁾。このLAPosomeは結核菌を取り込みリソソームと融合して菌体を破壊する。さらに、細胞内での恒常性維持に働くオートファジーは自然免疫系のみならず、宿主の自然免疫系のマクロファージの抗原提示能を増強することにより、結核菌に対する獲得免疫の誘導をup-regulateすることが報告されている¹³⁾。因みにオートファジーには、ミクロオートファジー、マクロオートファジー、シャペロン依存性オートファジーがあるが、マクロオートファジーが最も主要なプロセスであり、ファゴフォアと呼ばれる二重膜の小胞が形成され、ミクロチューブル結合蛋白であるLC3-Iがlipidationを受け膜結合型(LC3-II)に変換され、次いでリソソームとの融合が誘導されていくが、これらのプロセスでは、オートファジー関連蛋白であるAtg12/Atg5/Atg16L複合体が重要な役割を演じている¹⁶⁾。

結核菌を含む多くの通性細胞内寄生菌は、ファゴソームの成熟プロセスを抑制し、ひいてはファゴソーム・リソソーム融合を阻害することにより細胞内での生き残りを図ることが知られている。また結核菌やリステリアのようにサイトリジンを分泌するような細菌では、ファゴソーム膜を傷害することにより、細胞質内にエスケープする¹⁷⁾。こうした感染菌による宿主マクロファージの殺菌能の発現の抑制作用に対して、オートファジーは細胞質内に逃避した細菌や、成熟過程が阻害されたファゴソーム内で生残して増殖している細菌を改めてオートファゴソーム内に取り込み、それにリソソームを融合させカテプシンGや種々の加水分解酵素の働きで再度殺菌しようとする重要な役割を演じている^{18) 19)}。興味深いことに、種々の抗酸菌の中でも宿主マクロファージに対するオートファジーの誘導能に大きなバリエーションがみられる。例えば、*M. smegmatis*や*M. fortuitum*はオートファジー誘導能が高いが、BCG、*M. kansasii*、結核菌ではそうしたオートファジー誘導能は低いことが報告されている²⁰⁾。因みに、結核菌はオートファゴソームの形成は強く誘導するが、オートファゴソームへのリソソームの融合とオートリソソーム形成に至る成熟プロセスに対しては阻害的に働く^{21) 22)}。

オートファジーに作用を及ぼす生薬とその有効成分による結核免疫の調節

各種の生薬や漢方薬とそれらの有効成分が、オートファジーに対してどのような作用を示すのかについては、Lawら²³⁾の総説に詳しい。彼らは、39種類の生薬についてオートファジーに対する薬効を文献的に調べ上げてい

るが、総じて各種の生薬は宿主マクロファージのオートファジーを亢進するという報告が多い。各種の生薬の有効成分についても結核免疫への薬効についてかなり研究が進んでいるようであるが、供試された有効成分の数は限られているし、研究成績も特に説得性のあるものは多くない。研究のためのマンパワー不足と最新の研究手法をサポートする態勢の不備が目立つ。今後どの程度まで研究が進むかは今のところ予想がつかないが、総じて、生薬類は免疫系に及ぼす薬効が明確ではない場合が多いので、研究は遅々として進まないのだと考えられる。考えようによっては、生薬の投与や服用によって、結核患者の一般状態の改善が起こり、それが故に、一見結核免疫が亢進して、症状の改善や病巣の縮小、病巣部からの感染結核菌の排除の改善がみられるに過ぎないのかもしれない。世界中では、後進国を中心に有効な化学療法薬が使えるのにもかかわらず、未だにハンセン病がはびこっているが、問題となっている地域の人々の栄養状態を改善すれば、もっと速やかにハンセン病の罹患率は減少してゆくはずである。結核にせよ、ハンセン病にせよ、罹患者の一般的な健康状態と体力の維持はきわめて重要な条件であろう。

以下に、結核の補完的な治療にある程度の有効性を示すかもしれない生薬の有効成分について紹介するが、あまり大きな期待はできないというのが実情である。

(1) ターメリックの有効成分である curcumin は抗炎症作用や抗腫瘍効果など多彩な薬効を有している²⁴⁾。Curcumin は THP-1 ヒトマクロファージや肺胞マクロファージ内での結核菌の排除反応を増強させるが、この薬効はオートファジーの活性化と caspase-3 依存性のアポトーシスの誘導作用に関係しているらしい²⁵⁾。Curcumin はマウスの腹腔滲出マクロファージの抗原提示能を増強するが、この作用発現にはマクロファージにおけるオートファジーの亢進、TNF- α や IL-12 などの炎症性サイトカインの産生亢進が関わっているようである²⁶⁾。

(2) 生薬 *Sophora flavescens* の有効成分はポリフェノールの一種のフラボノイドであるが、抗炎症作用と抗血管新生作用を有しており、BCG 生菌で刺激した肺胞マクロファージの炎症性サイトカインの産生を抑制する作用は、このフラボノイドの LC3 と P62 の働きを介するオートファジーの活性化作用に起因しているらしい²⁷⁾。

(3) 医用植物 *Larrea tridentata* は結核やインフルエンザなどの感染症の治療薬として用いられている。主な有効成分は nordihydroguaiaretic acid であるが、このリグナン成分はオートファジーを誘導することにより、マクロファージ内での結核菌の増殖に対して阻害的に作用することが示されている²⁸⁾。

(4) 生薬 *Garcinia mangostana* は結核やインフルエンザ

の治療に用いられているが、その有効成分は α -mangostin である。このキサントン化合物は、オートファゴソーム上の LC3-II の発現の up-regulation を介してオートファジーを活性化し、ひいてはマクロファージ内での結核菌に対する殺菌能を増強するらしい²⁹⁾。

(5) 生薬 *Eurycoma longifolia* の有効成分は pasakbumin A であるが、この成分は ERK1/2 シグナル経路を介したマクロファージのオートファジーを誘導することにより、マクロファージ内での結核菌の増殖を抑制することが報告されている³⁰⁾。

(6) 生薬 *Andrographis paniculata* の有効成分である andrographolide は抗炎症作用、抗菌作用、抗アレルギー作用を有しているが、He ら³¹⁾の報告では、andrographolide を結核患者に投与した場合に見られる抗炎症効果は、肺上皮細胞での IL-1 β などの炎症性サイトカインの産生の抑制に起因したものであるらしい。Andrographolide はマクロファージにオートファジーを誘導することにより、NLRP3 の不活化によるインフラマソーム形成の抑制を介した形で IL-1 β 産生の低下を誘導するとされている。

抗酸菌感染症に対する宿主の感染防御システム へのアルドース還元酵素系の関わり

上記のように、宿主の抗酸菌感染症に対する感染防御には宿主マクロファージのオートファジーの亢進が重要である。このこととの関連で、著者らは結核菌や MAC 感染宿主にサブプレッサーマクロファージが誘導され、この制御細胞は細胞同士の接着を介して、宿主 Th1 細胞の機能発現に対して強い抑制作用を示すことを見出している³²⁾。興味深いことに、このサブプレッサーマクロファージは宿主 Th1 細胞の誘導には負の影響を及ぼすが、宿主の抗酸菌感染に対する防御免疫系の機能発現に Th1 細胞と同様に重要な役割を演ずる Th17 細胞に対しては、逆に強い誘導作用を発揮する。そして、このサブプレッサー細胞の遺伝子発現を精査したところ、いわゆる M1 タイプのマクロファージと M2 タイプのマクロファージとの中間的な遺伝子発現のパターンを有していることが明らかとなり、著者らは、このサブプレッサーマクロファージを M17 型マクロファージと呼ぶことにした³³⁾。この M17 型マクロファージは、TGF- β を細胞間のメディエーターとして使っているのだが³⁴⁾、同時に細胞間の直接の接触をもってサブプレッサーシグナルを標的 T 細胞に伝えていることが明らかになっている³⁵⁾。この M17 型マクロファージは抗 CD3 抗体で刺激した T 細胞の細胞分裂をブロックするが、phorbol myristate acetate や calcium ionophore A23187 による刺激で誘起される T 細胞の増殖性応答には影響を及ぼさない³³⁾。なお、この M17 型マクロファージからの細胞間接着を介するサブプレッサーシグナルの伝達は、抗

CTLA-4抗体でブロックされないので、M17型マクロファージの標的T細胞への細胞間接着を介した抑制シグナルの伝達は、B7-1/B7-2—CTLA-4経路を介したものではないと考えられる³³⁾。

著者らのその後の検討で、このM17型サブプレッサーマクロファージと標的細胞の細胞間接着に連動して、標的T細胞の36-kDa蛋白のチロシン残基が特異的に脱リン酸化を受けることが明らかになった³⁶⁾。その後、この36-kDa蛋白を単離して同定したところ、アルドース還元酵素であることが分かった³⁶⁾。アルドース還元酵素は、細胞内シグナル伝達系で重要な役割を演じており、特に、phospholipase C, protein kinase C, MAP kinase (MAPK)などのシグナル伝達経路の連鎖的な活性化に働き、炎症性反応や細胞接着能に重要な役割を果たすことが報告されている^{37)~39)}。アルドース還元酵素は、一説によると、4-hydroxynonenalをglutathionyl-4-hydroxynonenalに還元し、この成分が炎症反応亢進のためにシグナルとして働くという。事実、ZengらやRamanaらの報告によると、glutathionyl-1, 4-dihydroxynonaneは、phospholipase C, protein kinase C, IKK, NF- κ Bの活性化と核内への移行を誘導するとのことである^{40) 41)}。従ってアルドース還元酵素はその酵素反応を使う形で細胞内のシグナル伝達系の活性化に働いているらしい。因みに、炎症反応に連動して産生される活性酸素分子種は、細胞内シグナル伝達系で働くprotein kinase C, MAPKさらにはNF- κ Bの活性化を負の形で制御しているIKKなどの蛋白をリン酸化することが知られている^{42)~44)}。実際に、アルドース還元酵素の活性を阻害したり、発現をノックアウトしたりすると、この酵素によるシグナル伝達蛋白の活性化が阻害され、ひいてはNF- κ Bの活性化の抑制、その結果としての炎症反応の鎮静化がみられるという^{37)~39)}。総じて、アルドース還元酵素はマクロファージのNF- κ B活性化とそれに引き続く炎症反応の亢進に重要な役割を演じているものと考えられる。

因みに、その後の著者らの検討では、MAC感染で誘導されるM17型サブプレッサーマクロファージのTh細胞に対するアルドース還元酵素を介する機能抑制作用は、この酵素の特異的な阻害剤であるエパルレストアット(epalrestat)によってはブロックされなかった³⁶⁾。従って、M17型サブプレッサーマクロファージによる細胞間接着を介したTh細胞の機能抑制においてアルドース還元酵素が関与しているとしても、その作用は本酵素の酵素活性に依存したものではないということになる³⁶⁾。アルドース還元酵素によるリン酸化反応の第一の標的蛋白であるprotein kinase CではSer/Thr残基がリン酸化される可能性が高いと考えられる。また著者らの検討で、M17型サブプレッサーマクロファージによりアルドース還元酵素のリ

ン酸化をブロックした場合には、MAPK系のERK1/2のリン酸化が抑制されることが明らかになっているが³⁶⁾、このケースでは、アルドース還元酵素の酵素活性の発現が密接に関わっているという報告があるので、アルドース還元酵素がキナーゼ活性を示すことで下流のシグナル蛋白群の連鎖的な活性化を引き起こすのか、あるいは、アルドース還元酵素の酵素活性による生成物であるglutathionyl-4-hydroxynonenalがシグナル伝達に間接的な形で関与しているのかについては今のところ未解明であり、今後の検討に待ちたい。

ところで、アルドース還元酵素の活性を調節する医薬品との関連で付言するが、糖尿病性神経障害発症のメカニズムについては、さまざまな分子機構が提唱されており、なかでもポリオール代謝経路の活性化が注目されている^{45) 46)}。すなわち、高血糖によるアルドース還元酵素の活性亢進が、ソルビトールの蓄積、細胞内浸透圧の上昇、イノシトール代謝異常、protein kinase Cの活性低下、Na⁺/K⁺ ATPase活性低下を引き起こし神経障害が発症し進展することが知られている^{45) 46)}。そこで、糖尿病性神経障害の治療を目的に様々なアルドース還元酵素阻害薬の開発研究が進められており⁴⁶⁾、エパルレストアットなどのcarboxylic acid誘導体、ソルビニルなどのcyclic amide, benzopyran-4-one関連のphenolic誘導体などの開発が進められており、エパルレストアットのようにすでに臨床使用が承認されたものや、ソルビニルやラニレストアットのように臨床試験の最終段階に進んでいる薬剤もある⁴⁷⁾。現在では、糖尿病性神経障害の治療にも有効なアルドース還元酵素阻害薬としてエパルレストアットが市販されている⁴⁸⁾。著者らが見出したM17型サブプレッサーマクロファージによるTh細胞のアルドース還元酵素活性のdown-regulationとの関係では、Th1細胞中の本酵素の活性化が求められるのだが、現段階では、そうした活性化剤についての研究例は見当たらない。疾病としての糖尿病の重要性が、MAC症治療のそれを大きく上回っている証拠であろう。

おわりに

以上本稿では、抗酸菌感染宿主のマクロファージにおけるオートファジーと、抗酸菌感染宿主に誘導されてくるM17型サブプレッサーマクロファージによる標的Th1細胞のアルドース還元酵素の脱リン酸化反応に起因したTh1細胞機能のdown-regulationが、宿主の感染抵抗性の発現にどのような影響を及ぼすのかについて概説したが、オートファジーは感染抵抗性発現にプラスの影響を及ぼすのに対して、Th1細胞のアルドース還元酵素の脱リン酸化による活性阻害は、マイナスの影響を及ぼすという結論に至った。

約めて言うと、一部の生薬は結核などの特に難治性抗酸菌感染症を発症している患者に処方した場合、ある程度の有効性が得られると結論付けてもよさそうに思われる。興味深いのは、ほとんどの生薬・医用植物はその有効成分を含めて、宿主マクロファージのオートファジーに対して活性化作用を有することである。多くの報告では、生薬とその有効成分で up-regulate されたオートファジーは、マクロファージの結核菌などの通性細胞内寄生菌に対する殺菌能を増強する方向で働くことが見出されている。文献によっては、オートファジーに関連した炎症反応の過剰な亢進という問題も散見されるが、総じて、多くの生薬とその有効成分によるマクロファージのオートファジーの亢進は、宿主感染防御系の増強にとって有利な現象であると考えられる。抗酸菌症への生薬の臨床適用においては、その辺の事情を鑑みることが重要であると思われる。なお、M17型サプレッサーマクロファージによるアルドース還元酵素の脱リン酸化に起因する Th1 細胞機能の down-regulation, ひいては抗酸菌免疫系の機能抑制については、別の視点では、病状が進展した結核や MAC 症患者での過剰な炎症反応と組織傷害を抑制する薬効が期待される。本来、抗酸菌感染宿主に誘導されるサプレッサーマクロファージには、そうした炎症反応や過剰な細胞傷害性免疫反応を鎮静化するための役割があるということなのであろう。以上、サプレッサーマクロファージによる Th1 細胞のアルドース還元酵素の活性阻害という現象については、現在のところ、難治性抗酸菌症の治療薬の開発との関係ではこれといった結論は引き出せないが、今後のさらなる検討に待ちたい。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- World Health Organization: A Ministerial Meeting of High M/XDR-TB Burden Countries: The Key Bottlenecks Hampering the Prevention and Scale-up of M/XDR-TB Control and Patient Care. 2009. http://www.who.int/tb/challenges/mdr/bottlenecks/bottlenecks_full_version.pdf (2023.5.18 アクセス)
- Tomioka H: Current status of some antituberculosis drugs and the development of new antituberculous agents with special reference to their in vitro and in vivo antimicrobial activities. *Curr Pharm Des.* 2006 ; 12 : 4047-4070.
- Janin YL: Antituberculosis drugs: ten years of research. *Bioorg Med Chem.* 2006 ; 15 : 2479-2513.
- Tomioka H: New approaches to tuberculosis — novel drugs based on drug targets related to Toll-like receptors in macrophages. *Curr Pharm Des.* 2014 ; 20 : 4274-4287.
- 多田納豊, 佐野千晶, 清水利朗, 他：生薬による抗酸菌症治療—Th17の免疫機能調節との関連から。結核。2022 ; 97 : 229-237.
- Yadav UCS, Srivastava SK, Ramana KV: Understanding the role of aldose reductase in ocular inflammation. *Curr Mol Med.* 2010 ; 10 : 540-549.
- Tomioka H: Usefulness of Chinese herbal medicines as host-directed therapeutics against mycobacterial infections. A review. *Am J Chinese Med.* 2017 ; 45 : 1-15.
- Jiang RH, Xu HB, Fu J: Outcomes of Chinese herb medicine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2015 ; 23 : 544-554.
- Shi G, Zhang L: Effects on type 2 diabetes complicated with pulmonary tuberculosis: Regiment of insulin, isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol versus the regiment plus Qi-boosting and Yin-nourishing decoction of traditional Chinese medicine. *J Tradit Chinese Med.* 2015 ; 35 : 260-265.
- Enomoto Y, Hagiwara E, Komatsu S, et al.: Pilot quasi-randomized controlled study of herbal medicine Hochuekkito as an adjunct to conventional treatment for progressed pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *PLoS One.* 2014 ; 9 : e104411.
- Inagaki M: A case of patient with pulmonary atypical mycobacteriosis to whom administration of Ninjin-Youei-To was effective. *Gendai Toyo Igaku.* 1994 ; 15 : 108-109.
- Hikizuna H, Terasawa K: A case of atypical mycobacteriosis with chronic potent inflammatory reactions, to which the administration of Saikan-To was very efficacious. *Cur Ther.* 1997 ; 15 : 1403-1406.
- Cerni S, Shafer D, To K, et al.: Investigating the role of Everolimus in mTOR inhibition and autophagy promotion as a potential host-directed therapeutic target in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Med.* 2019 ; 8 : 232.
- Wong K-W: The Role of ESX-1 in *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis. *Microbiol Spectr.* 2017 ; 5 doi: 10.1128/microbiolspec.
- Galluzzi L, Baehrecke EH, Ballabio A, et al.: Molecular definitions of autophagy and related processes. *EMBO J.* 2017 ; 36 : 1811-1836.
- Gómez-Sánchez R, Yakhine-diop SMS, Fuentes JM, et al.: Data in brief mRNA and protein dataset of autophagy markers (LC3 and p62) in several cell lines. *Data Br.* 2016 ; 7 : 641-647.
- Russell DG: *Mycobacterium tuberculosis*: here today, and here tomorrow. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001 ; 2 : 569-577.
- 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 : 753-766.
- Goletti D, Petruccioli E, Romagnoli A, et al.: Autophagy in *Mycobacterium tuberculosis* infection: a passepartout to flush the intruder out? *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013; 24: 335-343.

- 20) Zullo AJ, Lee S: Mycobacterial induction of autophagy varies by species and occurs independently of mammalian target of rapamycin inhibition. *J Biol Chem.* 2012 ; 287 : 12668-12678.
- 21) Sturgill-Koszycki S, Schlesinger PH, Chakraborty P, et al.: Lack of acidification in *Mycobacterium* phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton-ATPase. *Science.* 1994 ; 263 : 678-681.
- 22) Vergne I, Fratti RA, Hill PJ, et al.: *Mycobacterium tuberculosis* phagosome maturation arrest: mycobacterial phosphatidylinositol analog phosphatidylinositol mannoside stimulates early endosomal fusion. *Mol Biol Cell.* 2004 ; 15 : 751-760.
- 23) Law BY, Mok SW, Wu AG, et al.: New potential pharmacological functions of Chinese herbal medicines via regulation of autophagy. *Molecules.* 2016 ; 21 : 359.
- 24) Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB: Curcumin as "Curcumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol.* 2008 ; 275 : 787-809.
- 25) Bai X, Rebecca E, Oberley-Deegan RE, et al.: Curcumin enhances human macrophage control of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Respirology.* 2016 ; 21 : 951-957.
- 26) Ahmad S, Bhattacharya D, Kar S, et al.: Curcumin nanoparticles enhance *Mycobacterium bovis* BCG vaccine efficacy by modulating host immune responses. *Infect Immun.* 2019 ; 87 : e00291-19.
- 27) Kan LL-Y, Liu D, Chan BC-L, et al.: The flavonoids of *Sophora flavescens* exerts anti-inflammatory activity via promoting autophagy of Bacillus Calmette-Guérin-stimulated macrophages. *J Leukoc Biol.* 2020 ; 108 : 1615-1629.
- 28) Arteaga S, Andrade-Cetto A, Cárdenas R: *Larrea tridentata* (Creosote bush), an abundant plant of Mexican and US-American deserts and its metabolite nordihydroguaiaretic acid. *J Ethnopharmacol.* 2005 ; 98 : 231-239.
- 29) Ovalle-Magallanes B, Eugenio-Pérez D, Pedraza-Chaverri J: Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana* L.): A comprehensive update. *Food Chem Toxicol.* 2017 ; 109 : 102-122.
- 30) Lee H-J, Ko H-J, Kim SH, et al.: Pasakbumin A controls the growth of *Mycobacterium tuberculosis* by enhancing the autophagy and production of antibacterial mediators in mouse macrophages. *PLoS One.* 2019 ; 14 : e0199799.
- 31) He W, Sun J, Zhang Q, et al.: Andrographolide exerts anti-inflammatory effects in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages by regulating the Notch1/Akt/NF- κ B axis. *J Leukoc Biol.* 2020 ; 108 : 1747-1764.
- 32) Tomioka H, Tatano Y, Maw WW, et al.: Characteristics of suppressor macrophages induced by mycobacterial and protozoal infections in relation to alternatively activated M2 macrophages. *Clin Dev Immunol.* 2012 ; 2012 : 635451.
- 33) Tatano Y, Shimizu T, Tomioka H: Unique macrophages different from M1/M2 macrophages inhibit T cell mitogenesis while upregulating Th17 polarization. *Sci Rep.* 2014 ; 4 : 4146.
- 34) Tomioka H, Sato K, Maw WW, et al.: The role of tumor necrosis factor, interferon- γ , transforming growth factor- β , and nitric oxide in the expression of immunosuppressive functions of splenic macrophages induced by *Mycobacterium avium* complex infection. *J Leukoc Biol.* 1995 ; 58 : 704-712.
- 35) Shimizu T, Sano C, Tomioka H: The role of B7 molecules in the cell contact-mediated suppression of T cell mitogenesis by immunosuppressive macrophages induced with mycobacterial infection. *Clin Exp Immunol.* 2004 ; 135 : 373-379.
- 36) Shimizu T, Tatano Y, Tomioka H: Aldose reductase participates in the downregulation of T cell functions due to suppressor macrophages. *Sci Rep.* 2016 ; 6 : 21093.
- 37) Ramana KV, Chandra D, Srivastava S, et al.: Aldose reductase mediates mitogenic signaling in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 2002 ; 277 : 32063-32070.
- 38) Ramana KV, Friedrich B, Tammali R, et al.: Requirement of aldose reductase for the hyperglycemic activation of protein kinase C and formation of diacylglycerol in vascular smooth muscle cells. *Diabetes.* 2005 ; 54 : 818-829.
- 39) Yadav UC, Naura A, Aguilera-Aguirre L, et al.: Aldose reductase inhibition suppresses the expression of Th2 cytokines and airway inflammation in ovalbumin-induced asthma in mice. *J Immunol.* 2009 ; 183 : 47234732.
- 40) Zeng KW, Li J, Dong X, et al.: Anti-neuroinflammatory efficacy of the aldose reductase inhibitor FMHM via phospholipase C/protein kinase C-dependent NF- κ B and MAPK pathways. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2013 ; 273 : 159-171.
- 41) Ramana KV, Bhatnagar A, Srivastava S, et al.: Mitogenic responses of vascular smooth muscle cells to lipid peroxidation-derived aldehyde 4-hydroxy-trans-2-nonenal (HNE): role of aldose reductase-catalyzed reduction of the HNE-glutathione conjugates in regulating cell growth. *J Biol Chem.* 2006 ; 281 : 17652-17660.
- 42) Page K, Li J, Zhou L, et al.: Regulation of airway epithelial cell NF- κ B-dependent gene expression by protein kinase C δ . *J Immunol.* 2003 ; 170 : 5681-5689.
- 43) Hoffmann A, Baltimore D: Circuitry of nuclear factor kappaB signaling. *Immunol Rev.* 2006 ; 210 : 171-186.
- 44) Ferreira DU, Komives EA: Molecular mechanisms of system control of NF- κ B signaling by I κ B α . *Biochemistry.* 2020 ; 49 : 1560-1567.
- 45) Warren AM, Knudsen ST, Cooper ME: Diabetic nephropathy: an insight into molecular mechanisms and emerging therapies. *Expert Opin Ther Targets.* 2019 ; 23 : 579-591.
- 46) ElGamal H, Munusamy S: Aldose reductase as a drug target for treatment of diabetic nephropathy: promises and challenges. *Protein Pept Lett.* 2017 ; 24 : 71-77.
- 47) Tomlinson DR, Stevens EJ, Diemel LT: Aldose reductase inhibitors and their potential for the treatment of diabetic complications. *Trends Pharmacol Sci.* 1994 ; 15 : 293-297.
- 48) 中島寿樹, 福井道明, 出口雅子, 他: 糖尿病性神経障害に対するアルドース還元酵素阻害薬 (エパルレストット) の効果—2群間クロスオーバー比較試験による検討. *糖尿病.* 2005 ; 48 : 601-606.

第98回学術講演会特別講演

我が国における結核対策の進展と課題

森 亨

要旨：McKeown¹⁾が指摘したように、欧米では化学療法に代表される近代的な結核対策が導入されるより先に結核の流行は最盛期を過ぎていた。しかし、都市化・産業革命を欧米に後れて迎えた日本では、まさにその流行の絶頂期からいくばくもしないうちに化学療法や予防接種、スクリーニング等一連の新技术が導入され、その普及・拡大が進行した。そのなかで結核対策に関して、我が国独自の病理発生等に関する理論に基づいた対策体系が構築され実践されてきた。対策の多くの分野で政府、学会・専門団体、民間団体、地域社会が一致して、1960年代以前「亡国病」と呼ばれたこの病気の克服に努めた。本稿ではこうした日本の結核対策の移り変わりや得失を対策分野別に観察し、検討を加え、近い将来の結核終息に向けての対策のあり方を探る。

キーワード：結核対策、疫学転換、病理発生

日本の結核推移の4期区分

日本の結核蔓延の推移は4つの波から成る(図1)²⁾。第一期が明治から大正にかけての産業革命とともに進行する結核蔓延の時期である。それが1910年を境に下降に転ずる。これは、生活水準の向上、一般的衛生環境の改善によってもたらされたと考えられる。欧米では19世紀初めに通過した転機である。その後日本の結核死亡率は年率2~3%の緩やかな低下傾向に入るが、1918~19年のスペイン風邪の世界的流行と1931~45年の満州事変以後の戦時体制、並行して進行する重工業を中心とする産業革命という、2つの異変に見舞われ死亡率は一時的に上昇する。1945年の終戦のあと、死亡率は急減、1950年には1911年からのゆっくりした低下傾向の延長線の水準に戻る。1911年の転換から、ここまでの期間、これを日本の結核蔓延の第二期とする。それ以後は平和の復活と同時に化学療法はじめ予防接種や健康診断など近代的な対策技術が導入され、普及した時期となる。その一方で、結核死亡率、罹患率はいずれもまだまだ高く、1950年代の初期には死亡率は100、罹患率は1000に近かったと推定され、1954年には国民総医療費の実に25%が結核医療費に充てられていた。このような時期に国民

健康保険制度の充実により「国民皆保険」が実現し、日本はUHC (Universal Health Coverage, だれもが、いつでも、どこでも、費用負担の懸念なく保健サービスを受けられるような制度)³⁾を実現することになった。このような好条件の下、結核は死亡率、罹患率ともに年率10%を超えるスピードで低下し、これが1980年近くまで続くのが第三期で、その後は人口超高齢化による緩やかな

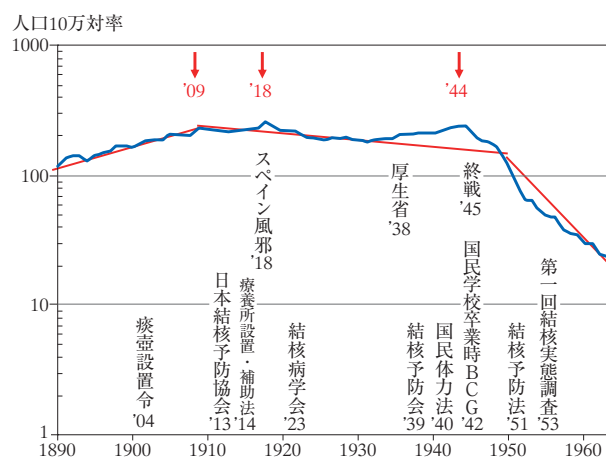


図1 日本の結核死亡率の推移

減少傾向の時期に引き継がれ今日まで続く第四期となる。

第二期の対策：結核対策の理論的模索

日本で近代的な結核対策が行われるのは第三期、戦後からで、第二期は対策のあり方の模索が中心で、その最後の時期に技術革新による予防施策の芽生えを見ることになる。表1には上記の第一期から第二期でみられた日本の結核対策の出来事を挙げてある。日本初の療養所が須磨浦に建てられ（1888年）、続いて公立の療養所が大阪の刀根山に（1914年）、さらに東京の中野に（1920年）、茨城の東海村に（村松晴嵐荘、1935年）、それぞれ設立された。この時期の実効性のある結核対策の行政努力の大半が療養所、つまり経済的に困窮した結核患者を収容する公的施設の設置運営に注がれているといえる。そのほかは、日本初の結核予防の法律とされる1904年のいわゆる痰壺設置令や、その少し前の畜牛結核予防法などのように、清潔な環境を目指す、非特異的なお声がかかりだったといえよう。

女工と結核 この時期の結核問題の様相を科学的に分析した有名な研究がいくつかあるが、ここではその2点をあらためて見てみたい。まず、石原修の「衛生学上ヨリ見タル女工之現況」およびその付録として掲げられている「女工と結核」で、1914年に公表されたものである⁴⁾。政府はかねてから工場労働者とともに繊維関係の2～3年契約の出稼ぎ型労働者の就労状況の厳しさを認識して、若年女子の就業や長時間労働などを規制する「工場法」の制定を国会に諮ってきたが、経営者の利益を代表する議員団の反対で何年にもわたって不成立のままだった。石原は医学部卒後2年の、東大衛生学教室の助手であったが、問題を担当する農商務省の囑託として「工場衛生調査」に鋭意参画、その活動のなかで工場のみならず労働者の出身地や帰郷先での追跡調査も行っており、就労、寝食の条件とその健康影響を調査する。その結論がここにあるように「以上の各項目によりて本邦の経営状態は従業者の健康を一般に比し劣悪ならしめつつある明瞭なる事実を断定しうるものとす」とした。この調査結果の分析は、最大の健康問題であった結核に焦点を当てて、「女工と結核」として一般向けに講演した。こうした石原らの奮闘の結果、工場法は1916年から法として施行されることになる。

「女工と結核」で石原が強調したのは、農村から15歳を過ぎたばかりの女子が工場に動員され、雑魚寝、粗食で長時間労働、結核に感染・発病して帰郷、実家で家族に感染させて死亡、といった悲惨なパターンであったが、図2はそれを全国統計で示唆する。つまり結核死亡率は、1910～1940年代にかけて年齢15～19歳では女子が男子をはるかにしのぐ高さで、40～44歳では当初は性差

表1 日本の結核対策史年表（斜字体は海外関連）

1888	須磨保養院（日本初の療養所）
1901	畜牛結核予防法
1904	痰壺設置令
1909	結核死亡率234.0、以後低下傾向に
1911	白十字会（初の民間結核予防団体）設立
1913	日本結核予防協会設立
1914	公立肺結核療養所の設置令、大阪刀根山療養所
1918	結核死亡率257.1（史上最高） スペイン風邪世界流行（～1919年）
1919	結核予防法制定
1920	東京市立結核療養所（中野）設立
1923	結核病学会設立
1931	東京市に公立結核相談所（大塚）設立 満州事変、15年戦争へ
1935	村松晴嵐荘設立
1937	保健所法制定
1938	厚生省の設立
1939	結核予防会の設立
1940	国民体力法：成年男子にツ反・X線検査
1947	米軍総司令部：結核対策強化に関する覚書
1949	小川培地開発 ストレプトマイシン（SM）200 kgを研究用に輸入、 SM研究協議会（療研）設立
1950	SM、続いてパラアミノサリチル酸塩（PAS）の国内製造許可、チオアセタゾン（Tb1）も使用開始
1951	結核予防法制定 結核死亡数が史上初めて10万を割り、死亡順位も第2位に
1952	「結核医療の基準」公表、isoniazid（INH）発表／製造許可、肺切除術が飛躍的に増加
1954	結核対策強化要綱 SM+PAS+INH併用療養法が医療基準に
1955	社会保障制度審議会「結核対策の強化改善に関する勧告」 実態調査成績に基づく予防法改正
1957	3歳未満児に化学予防を導入
1958	「活動性分類」「学会分類」の制定
1959	新しい結核患者登録制度の段階的導入開始
1961	患者登録制度の法制化、命令入所における患者負担の軽減
1963	結核研究所で結核対策の国際研修開始
1967	BCG経皮接種法の採用
1968	ツベルクリンを旧ツベルクリンから精製ツベルクリン（PPD）に切り替え
1973	IUAT会議を東京で開催
1974	学校検診の間引き、BCG接種の定期化
1987	電算化サーベイランス導入
1989	米国結核早期根絶戦略
1993	WHO世界結核非常事態宣言
1994	WHO、DOTS枠組みを発表
1997	結核罹患率が対前年逆転上昇（1999年まで）
1999	結核緊急事態宣言
2000	結核緊急事態調査 Stop TB Partnership創立
2003	小中学生の定期ツ反検査・BCG接種廃止
2005	改正結核予防法の施行 結核感染診断薬クオンティフェロン承認
2007	結核予防法を感染症法に統合 ストップ結核パートナーシップ日本創立
2014	新抗結核薬デラマニド承認
2018	結核対策に関する国連総会ハイレベル会合

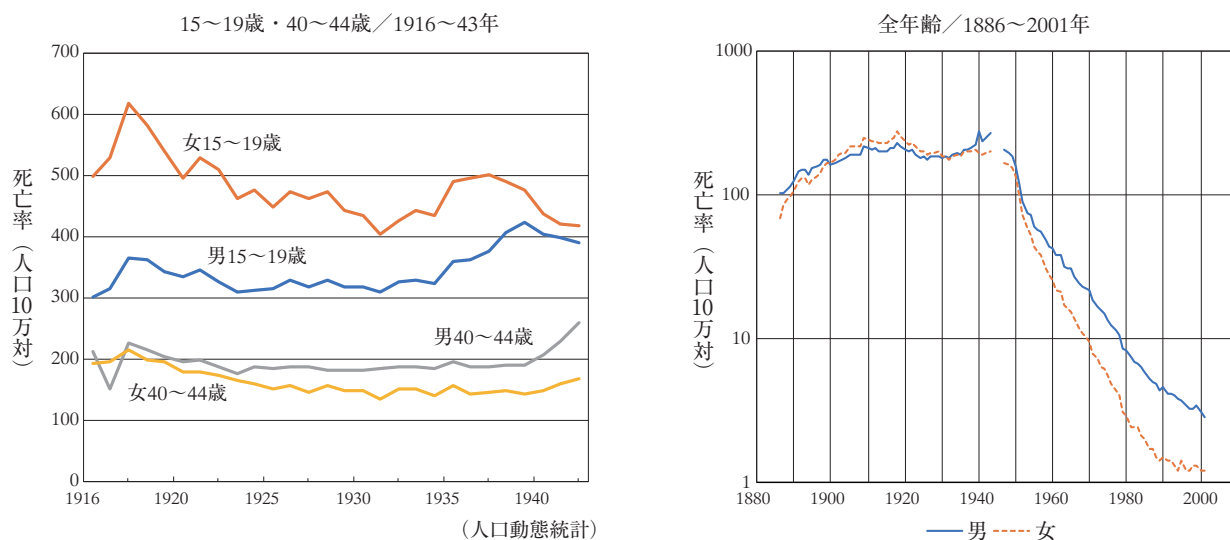


図2 結核死亡率の性別比較

なし、その後男性優位で戦時を迎える。全年齢でみると1900～1930年までは女性が優位、その後戦時から戦後は男性優位となる。結核はこれほどまでに社会経済的状況の影響⁵⁾を受ける問題であるということをあらためて知らされる。

出稼ぎ農村の結核 もう一つ、少し時代は下がるが、戦前の結核問題を含む社会医学の黎明期の重要な業績として、高橋實著「東北一純農村の医学的分析―岩手県志和村に於ける社会衛生学的調査」⁶⁾を見ておきたい。副題にある岩手県の志和村（現在は紫波町）という昭和初期の農村の住民の健康と生活、社会経済問題の関連を記述分析したものである。著者高橋實は若い臨床医としてこの村の診療所に着任し、診療の傍ら行った資料収集と分析の結果をこの270ページの本格的な成書にまとめた。内容の概観のために目次の見出しの一部を以下に羅列する：1. 一視角より観察せる志和村の経済的概況。2. 農村結核に関する考察。2.1 緒言。2.2 農村における結核感染。2.2.1 学童の結核感染状態。2.2.2 山間に孤立せる山王海部落の感染状態。2.2.3 志和村の結核感染状態。2.3 農村結核死亡統計。2.3.1 結核死亡率（1925～38年の訂正率平均114）。2.3.2 結核死亡者の疫学的病歴。2.4 農村結核対策。3. 東北農村乳幼児衛生に関する覚え書。

高橋は結核の専門家ではないが、当時の地域社会の健康問題となればどうしても結核が最重要課題となることがこの文献の目次からだけでも明らかである。この志和村は盛岡の南方にある人口5000ばかりの純農村、経済的には東北地方の平均的な水準とある。多くの農村と同様、とくに男子は冬には都市部へ出稼ぎに行く。高橋はまず学校でツ反サーベイを行う。村内2つの小学校、6～14歳の子供の陽性率は、ある学校が6%、もう一方が28%と

なっているが、どうやら後者の学校には集団感染があったらしい。次いで全住民についてツ反を行い、出稼ぎする人とそれ以外の人で陽性率を比較すると、出稼ぎをする人ですべての年齢にわたって陽性率が高く、出稼ぎが感染曝露の重要な機会になっていることが知られる。結核死亡率は公式統計では78で、県の140と比較して低いが、家族に詳しく面接をすると、どうやら結核死亡がかなり見逃されており、これを修正すると114になる。また結核死亡例32例についてみると、その22例までが自宅で発病・治療、その他が出稼ぎ先、発病後入院したのはわずか5人、さらに感染源を推定すると、村内15人、村外11人、結核が外から持ち込まれ、村内、自宅内で増幅されている、という当時の日本全国で進行していた結核蔓延のパターンがうかがわれる。たまたま、高橋の母校東北大学の熊谷内科のチームがやってきて当時は珍しかったX線間接撮影装置で村民の検診をしてくれた。驚いたことに村民の1.2%、63人が活動性結核、そのうち28人が学童、これも1教師が感染源となる集団感染だった。この結果に基づいて村の診療所に初めて結核病床が設けられ、X線検査、菌検査の設備が整い、結核医療費の補助制度も独自に導入されることとなる。

初感染発病学説 以上の2つの研究、観察でみられたように、日本の社会で結核がどのように広まっているかの認識が関係者の間で深まっていくが、対策としてこれにどのように介入すべきか、という研究もこの第二期に展開される。その焦点は感染から発病へのメカニズム、いわゆる病理発生の機序であった。欧米先進国ではいわゆる「外来性再感染発病」という説が支配的で、当然日本にも影響を与えつつあった。つまり人は小児期に大部分が感染を受ける、その子供が成人すると、もう一度感染

(再感染)を受ける、これがもとになって結核を発病する、これが成人の結核、慢性結核の発生機序である、という。日本ではこの学説に疑問が投げかけられた。つまり小児期に全員が感染するというのは誤り、ゆえに再感染が成人期の結核に大きな役割を果たすことはない、と考えられたのである。

その有力な証拠のひとつが、海軍軍医学校の小林義雄の業績である⁷⁾⁸⁾。彼はまず、当時新しかったツベルクリン反応検査による感染の診断について、その方法論を整理し、それをを用いて海軍の新兵を検査すると、成人の若者でも陰性者、つまり未感染者が30~70%と少ないことを確認した。そして陰性者にはその後継続的に追跡ツ反検査をし、陽転した人はX線撮影で追跡、胸膜炎を含む結核の発生をみると、陽転後早期に15%が胸膜炎を含む結核発病をしていることを見出し、従来軍隊での結核発病について言われていた「小児期の結核感染に軍隊の激務が作用して胸膜炎が発病する」といった考えを否定した。

続いて初感染、ツ反陽転者からの長期間にわたる発病を観察したのが、国鉄の職員の健康管理を担っていた千葉・所澤らの業績である⁹⁾。このころまでには日本におけるツ反の方法論が野辺地らによって確立されていた¹⁰⁾、これを用いて鉄道の青年労働者について入職時以降、胸部X線検査とツ反検査で追跡し、ツ反が陽転した者についてはその後の発病を観察した。まず陽転=初感染後1~2年という短い期間に約20%の者がいわゆる初感染型の結核を発病することを確認した。またこれとは別に慢性結核の始まりと考えられる肺尖病巣を7%で確認し、初感染結核に慢性結核が連続して起こりうることを観察した。

千葉・所澤らの国鉄職員での研究は戦後も続けられ¹¹⁾、最終的には陽転後30年間の発病の観察の総括として1973年国際結核予防連合の学会で発表された¹²⁾。感染に続く5年間で20%が発病、その後年間当たりの頻度はかなり低いものの、10年、20年と発病は続く。千葉らはこれらの所見に基づいて、感染初期の発病もその後長期にわたる発病も、初感染発病説によって一元的に説明されるとした。

これら小林、千葉らの研究は岡治道(1930~40年代に東京市立中野療養所、のちに結核予防会結核研究所で活躍)の指導のもとに進められたが、岡はこれらの研究結果を論拠に、従来の欧米の再感染を重視する理論を覆し、最初の結核感染がその人の生涯にわたる結核リスクを決定するという、日本で「初感染発病学説」と呼ばれる理論を確立した。

この「初感染発病学説」はその後戦中から戦後の日本の結核対策の理論的根底となる。国民は若年者を中心に

毎年ツ反検査を受け、これまで陰性だった人が陽性になる(陽転する)と、発病の危険ありとして向後1年間は安静—具体的には、学生では学校の体育の授業は見学、夏のプールは禁止、などの生活が指示された。一方、就職時の検査でツ反陰性の者は、医療従事者では結核病棟など感染リスクの高い勤務は禁止された。BCG接種やX線検査が普及してくると、ツ反陰性者にはBCG接種、陽性者にはX線撮影、という措置がとられるようになった。この方針は1970年頃までほぼ全国的に実践されていた。

きわめてすっきりした体系ではあったが、時代とともに種々ほころびが出てくる。主な問題として、BCG接種の普及によってツ反検査による感染の判定がしにくくなったこと、感染危険率が低下して、初感染に引き続き患者発生例が少なくなり(もちろんBCG接種の普及による発病の減少もある)、発病に関して注意すべき対象は、未感染者でなく過去に感染を受けた人(既感染者)になってきた、というようなことがある。そこで、対策の現場を中心に、初感染発病学説の手直しが1960年代以降行われる。ここに引用するのは結核研究所の島尾らの成績¹³⁾であるが、島尾は国の指定する結核対策のモデル事業を行っていた群馬県のある村、結核研究所が定期検診を受託していた東京近郊の住民・学校、それに先ほどの国鉄はじめ共同研究をしていた事業所の成績を総括して「既陽性者」と呼ばれる人々を「発病のハイリスク集団」として注目することを唱える。それまでの注目の対象だった「感染を受けたばかりの人からの発病=初感染発病」に加えて、「過去に感染を受けたことが確実な人=既陽性者からの発病リスク」の追加である。一般住民集団のリスク集団として島尾は以下のような集団を挙げている(某農村住民におけるコホート観察、1957年前後)。

- 罹患率は30歳未満では低く、45歳を超えると高くなる
- 男は30歳を過ぎると女よりも高くなる
- 観察開始時にツ反強陽性であった者のその後の罹患率は弱陽性者の3倍、陰性者の8倍(既陽性発病)
- 観察開始時結核患者家族(接触者)であった者は罹患率が高い(とくに若年者)

これらから島尾は45歳以上、ツ反強陽性、患者家族、といった過去に感染を受けた確率の高い人からの発病に注意すべきだとした。同じく島尾の成績(表2)であるが、小学生ではツ反強陽性が、高校生でもやはり強陽性が明らかに突出した発病リスクを示している。高校生では普通科に比して定時制で全般的にリスクが高い。小中高校で入学前にBCG接種を受けたことがない者と、既接種者を比較すると、未接種者、つまりツ反が既陽性でBCGの適応にならなかった子供たちでその後の発病のリスクが大きいことが改めて確認される(表3)。

表2 入学時のツ反判定区分別の発病率：小学生・高校生（普通科・定時制）（島尾，1965）

	小学校	高校	
		普通科	定時制
総数	0.05%	0.15%	0.48%
ツ反陽性			
強陽性	0.35	0.51	1.52
中等度	0.06	0.12	0.18
弱陽性	0.03	0.13	0.52
疑陽性	0.02	0	0.72
陰性	—	0.33	0

表3 入学時以前のBCG接種歴有無別にみた在学中の結核発病率：小学生・中学生・高校生（島尾，1965）

	BCG接種歴	
	あり	なし
小学校	0.13%	0.58%
中学校	0.08	0.41
高校（男子）	0.22	0.98
高校（女子）	0.39	0.72

このように、結核流行が抑制され、感染の機会が小さくなってくると、(初)感染に引き続く発病例は絶対数において小さくなり、代わりに感染後5年、10年以上経過した人からの発病が新たに発病する患者の主流になってくる。日本ではこれをツベルクリン反応にことよせ、「既陽性発病」と呼んでいるのは上記のとおりである。なお、1960年代以降は、欧米でも従来の外来性再感染説に代わってこの日本と同じ考え方をとるようになったが、欧米ではこれをendogenous reactivation「内因性再燃発病」と呼んでいる¹⁴⁾。

結核対策における胸部X線診断の役割 この時期に、将来の日本の結核への取り組みで重要な役割を担うことになることが決定づけられたものにX線診断がある。これに関して最も重要な貢献をしたのが上記の岡治道とその一門である。岡は日本に持ち込まれて間もなかったX線撮影を病理学の研究手段として用いるべく、X線画像と実物、具体的には肺の病理標本の解剖学的構造との関連を理解することに努めた。その方法の一つが「トレース」と称するもので、岡が開発したといわれている¹⁵⁾。胸部X線画像の被写体である肺を1センチの厚さで連続スライスにし、その断面にガラス板をのせ、その上に透明のセロファン紙を当てて肺の断面、つまり血管と気管支の切断面を写す。こうして描いたセロファンの断面図を重ねて、血管・気管支の断面をつなぐと、肺の構造が木の枝のように再現される。これをX線像と対比して画像を読み解く。これを正常の肺、そして結核病巣をもった肺について多数行うことによって、X線の陰影の読み方の技術が身につく。この技法は結核研究所でX線読影を

表4 肺結核X線所見の岡分類（1943、一部改訂1951）

I 型（初期結核症）
A: 両極性初期変化群
B: 単極性初期変化群（肺門／肺野）
C: 初感染巣と肺浸潤
II 型（播種状肺結核症）
A: 粟粒結核症
B: 慢性散布性肺結核症
III 型（肺炎型肺結核症）
A: 気管支肺炎型肺結核症
B: 大葉性肺炎型肺結核症
IV 型（浸潤型肺結核症）
A: 空洞あり a: 巣門結合あり 1: 散布巣あり
B: 空洞なし b: 巣門結合なし 2: 散布巣なし
V 型（限局巣状（結節性）肺結核症）
VI 型（硬化性肺結核症）
A: 巣状硬化
B: 均等性収縮
VII 型（混合型肺結核症）
VIII 型（肋膜炎）
IX 型（臓器偏位）
X 型（石灰沈着）
XI 型（加療変形）

勉強する人は必ずさせられた訓練法となっていた。

この影の読み方の技術に支えられた結核病理学の知見とその深い解釈によって、岡は結核のX線所見に基づいた病型分類の体系を打ち立てた¹⁶⁾。「岡分類」と呼ばれるこの分類は、表4に見るように、まさにX線所見による病理診断ともいうべきものである。これは1960年代まではかなり重用されたが、化学療法が普及すると、より簡便な学研分類、学会分類にとって代わられるようになった。

化学療法の研究が盛んに行われるようになると、治療経過中の所見の変化を記述できるように、ということから、1957年に文部省科学研究費による総合研究「化学療法による結核治癒機転の研究」班（略称：学研結核班）が「化学療法を目標とした肺結核症X線分類」（略称「学研分類」）を作成した¹⁷⁾〔1963年に日本結核化学療法研究会（日結研）病型委員会が部分的な改訂を加えた〕。ここにもまだ岡分類の影響が色濃く残っている。さらに化学療法の効果の精密な判定を求めてX線所見の変化を判定する基準も作られた。今は全く顧みられないが、1970年代まではよく使われていた。続いて本学会が作った学会分類¹⁸⁾、これは今日に引き継がれており、結核医療費公費負担申請書に用いられている。

同じX線分類でも米国のもの（NTA分類、1917年創設、以来1961年までに12回の改訂を経ている）¹⁹⁾は、Far advanced（高度進展）、Moderate（中等度）、Minimal（軽度）、ときわめておおざっぱなもので、化学療法が進むなかでのX線所見へのとらわれ方もそれだけ軽かったともいえよう（1974年改訂以降は空洞の有無だけになっ

ている)。

以上、日本の結核蔓延の歴史上、仮に第一期、第二期と名付けた、主として第二次世界大戦以前にみられた活動をまとめてみた。大きく分けると、対策の基礎となる研究と、対策の実施体制の整備、ということになろう。具体的には、①社会経済的問題としての結核流行の認識、②結核感染・発病・進展の病理学的機序の解明、③結核診断・診療の手段としてのX線検査の確立、④近代的・特異的対策技術の端緒、ということか。具体的な対策技術のなかでX線検査は、後で述べるように、その後の結核医療、対策への影響の大きさからとくにこの一項目を加えた。

第三期：結核予防法と実態調査

結核実態調査 対策の準備期ともいえる第一、第二期に続く第三期は結核対策が花開くことになるが、その幕開けにあるのが、新たな結核予防法の制定であった。そしてこれに引き続いて、その後20年間にわたり定期的に繰り返されたのが結核実態調査、つまり結核予防法がどのように効果を上げているかを監視する調査であった。新しい結核予防法は、その実質的要素として健康診断、予防接種、患者登録、感染防止、治療の5つから成っているが、その中心的な技術は、いずれも多少の差こそあれ、先の第二期の終わりに開発・導入された新しい対策技術である。とくに治療は、その主役たる抗結核薬(ストレプトマイシン：SM)の国内生産が前の年に始まったばかりという状況であった。今でいうUHCが未完成であった当時であってこれらの対策が十分に行き渡るためには、治療をはじめ対策実施にかかる国民、患者の経済負担を軽減すること、地域の患者や医療に関する行政的・技術的サービスは保健所の責任とすること、などが重要な点といえよう。

患者を診療する医師からの患者発生届け出については、世間の偏見を恐れる患者や家族への配慮から戦前は消極的であった医師会が、新しい法律のもとで医療費補助と届け出が結びついたこの新しい制度には協力的になった。この届け出に始まる患者登録制度は、保健所による患者支援のキーとして、そしてサーベイランスの基礎として重要な要素となる。登録のための個々の患者の情報を収めた登録票は見出しカード式になり、呼び名も「ビジブルカード」と、いかにもアメリカの影響がうかがえるシステムであった。

予防法施行後2年にならないうちに「結核実態調査」が行われる。最近WHOなどでも国の結核対策の評価のための活動として、このような調査が有用であることが認められ、途上国でも広く行われるようになったが、これを英語でPrevalence surveyと呼んでいる。日本語に戻

すと「有病率調査」だが、調査の目的は決してそれだけではなく、結核に関係のある医学的ならびに社会的要因を同時に調べている。X線所見や菌所見のほかツ反も、また結核対策関連では既往歴、検診受診歴、BCG接種歴、さらに社会経済的要因として職業、医療保険、収入関連、農家では作付面積まで調べている。

調査対象は世帯単位が多段抽出法で選定し、第1回調査(1953年)は全国211地区、51000人が対象で、その受診率が99%であったことをみると、担当保健所、職員 of やる気は並々ならぬものがあったと思われる。それだけの人々に面接、ツ反検査、X線撮影、その中からさらに必要な人に痰検査を行い、X線フィルムは現場と結核研究所での二重読影を行う。その結果、活動性結核の有病率は3.4%(現在の400倍!)、患者のうち80%は本調査で初めて結核といわれた人々であった。また活動性結核が従来は都市に偏在しているかと思われていたが、都市、農村の差はあまりない、つまり結核は全国に様に蔓延している問題であることが明らかになった。この調査の結果に基づき、施行後間もない結核予防法は改定が行われ、結核病床の増設、検診実施体制の強化が明示される。さらにこの第1回結核実態調査の成績は、英文でWHO Bulletinに発表されている²⁰⁾。企画から実施までのスタッフの盛んな意気込みも感じられる。

この調査は1953年の第1回のあと5年おきに1973年の第5回まで継続され、また最初の3回には本調査の1年後に、本調査の対象者の一部をもう一度調べ、発病・治癒の変化の関連要因を追求している。これらの調査の成績は毎回何らかの形で結核予防法の改正の基礎として、対策に還元されている。

なお、調査は1973年の第5回、追跡調査を含めて第8回が最後の調査となった。結核予防法による患者登録制度の内容が充実して、調査に匹敵する精度の知見が登録制度の情報から得られると考えられるようになったことがその理由とされる。

図3は1953年から73年にかけての登録制度から得られる罹患率、結核死亡率、実態調査からの有病率(菌陽性結核、15歳以上の全結核)、ツ反サーベイから推定した感染危険率の推移を見た。これらの指標の変化が比較的良好に並行していることが知られ、登録による罹患率が結核蔓延の指標として信頼性のあることが示唆される。

対策1：予防接種

BCG接種は、検診と並んで、日本国内で第二期にかなりの技術的開発が進んだ結核対策部門である。ワクチン株がフランスから日本に持ち込まれ、国内での試行を経て1942年には国民学校の卒業生に優先的に接種が行われるようになる。その後徐々に接種対象が拡大され、

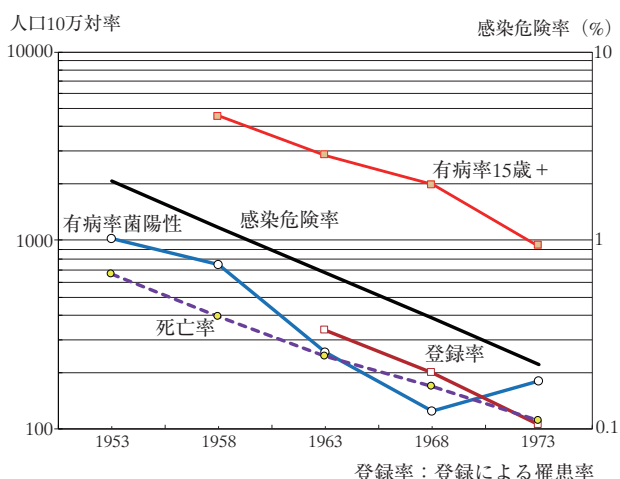


図3 種々の結核疫学指標の傾向の比較

有病率：実態調査 罹患率，死亡率：人口動態統計・患者登録
感染危険率：ツ反サーベイ

1948年には30歳未満の人でツ反陰性の人にはBCG接種（2度目以降の接種を含む），というその後長く続く制度が出来上がる。これは先ほど見た「初感染発病学説」の“初感染＝免疫あり＝ツ反陽性”の状態をBCG接種で現出することで結核を予防する，というBCG接種正当化の論理だが，ときにこれが拡大解釈や単純化によってその後の接種計画に大小いくつかの疑念を招いたことも確かである。たとえば，再接種の有効性はどうか，その対象の選定を単なるツベルクリン陽性か否かで行っているのか，等々。

一方ワクチンの質を高めるための研究も行われた。その成果の一つが従来の液体ワクチンから凍結乾燥ワクチンへの転換である。従来は液体培地で増殖したBCG菌液をそのまま皮内接種していたが，コールドチェーンも未発達な時代，製造所から遠近の接種会場に均質な菌液を高い生菌率で配布するのは困難であった。これに対して，当時様々な分野で利用が始まった凍結乾燥の技術をBCGワクチンに応用して成功を収めた。さらに1955年にはワクチンにグルタミン酸ナトリウムを安定剤として添加すると，ワクチンの耐熱性が向上することも発見され，ワクチン製造に応用された。日本のBCG研究を主導した結核研究所の大林容二は乾燥BCGワクチン製造のモノグラフをWHOから刊行している²¹⁾。

続いて日本では，皮内接種でときに皮内の深い部位にワクチンを接種した時に発生するBCG潰瘍を避けるための方法として，9本の針を植えたプラスチックのチューブを皮膚に（2回）押し当てて小さい切り傷を作り，そこからワクチン液を皮内にしみ込ませる，という「経皮接種法」を開発・導入した（1967年）。このような技

表5 日本のBCG接種計画の歩み（斜字体は海外関連）

1921	BCGの発表
1924	志賀潔がBCG株を供与され持ち帰る
1929	今村荒男らによる日本での試験投与
1930	リューベック事件
1938	学術振興会第8委員会による全国的試験
1942	国民学校卒業生に集団接種
1944	国民体力法による接種対象の拡大
1946	接種対象の拡大
1948	予防接種事故のためGHQ命令で一時接種中断 予防接種法 30歳未満ツ反陰性者はBCG接種
1949	凍結乾燥ワクチンの完成，採用
1950	英国(BMRC)の野外試験開始
1951	新結核予防法・接種対象の拡大，「安全性論争」
1955	耐熱ワクチン（グルタミン酸ナトリウム添加）
1967	経皮接種法への転換
1974	接種の定期化
1977	南インドの野外試験成績
2003	再接種の廃止（0～3歳児のみに）
2005	直接接種法の導入（生後3～5カ月推奨）
2013	接種勧奨時期を生後5～7カ月に

術革新の基本は1960年代までに達成されている。

表5にはBCG接種の技術革新と接種体制の歩みを整理した。技術革新が目に見えて進むのは1960年代までで，終戦間もなくからの30歳未満ツ反陰性者にBCG接種という原則が追求されていた時代であった。その後は疫学的な状況の改善はじめ，BCG接種の効果やツ反に関する免疫学的な知見の集積などにより，BCG接種の体制もかなり変更されてきた。まず，1974年の定期化の導入，つまりBCG接種の機会を，それまでの毎年から，就学前・小学校入学時・中学校2年生（後に1年生）に限定し，再接種をかなり制限した。その後さらに小中学校での接種は廃止，0～3歳児のみに，そしてその後1歳児（実際には3～5カ月児，そののち5～7カ月児）に限定となる。最後の乳児期限定になった際には，それまでBCG接種に先行して行われていたツ反も廃止され，いわゆる「直接接種」の形になる。他の予防接種に合わせて，予防接種後の副反応への対応も従来にも増して注意が払われるようになり，また直接接種の導入に伴って「コッホ現象」への対応にも注意が払われている。

このような制度改変と並行して，1980年代以降は予防接種一般の動きに合わせて，集団接種から個別接種への変化も進行した。最近では全国市町村の93%，出生者当たり92%までが個別接種となっている（図4）。

以上のような推移で行われてきたBCG接種の実施件数をみると，新結核予防法施行（1951年）前後の1000万人を超える爆発的な接種が行われた後は徐々に落ち着き，現在では年間約80万件の接種が行われている（図5）。つまり現今の出生数がその程度の数字なので，今の乳児の接種率は100%に近いといえ，より精密な調査

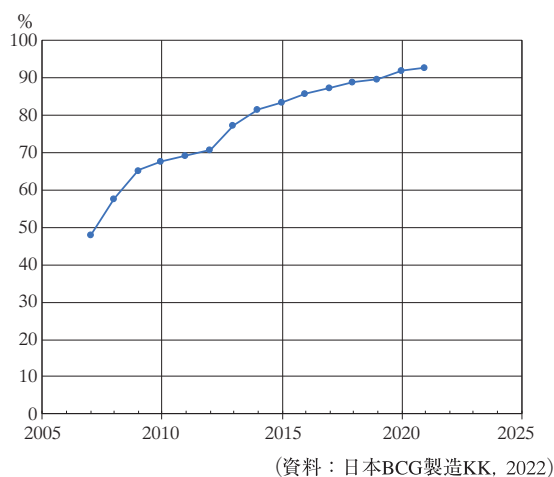


図4 市町村・自治体におけるBCG個別接種体制の普及

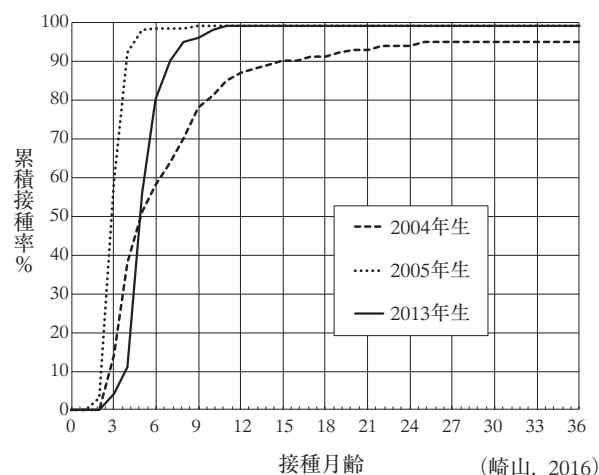


図6 いくつかのコホートの月別にみたBCG累積接種率の比較

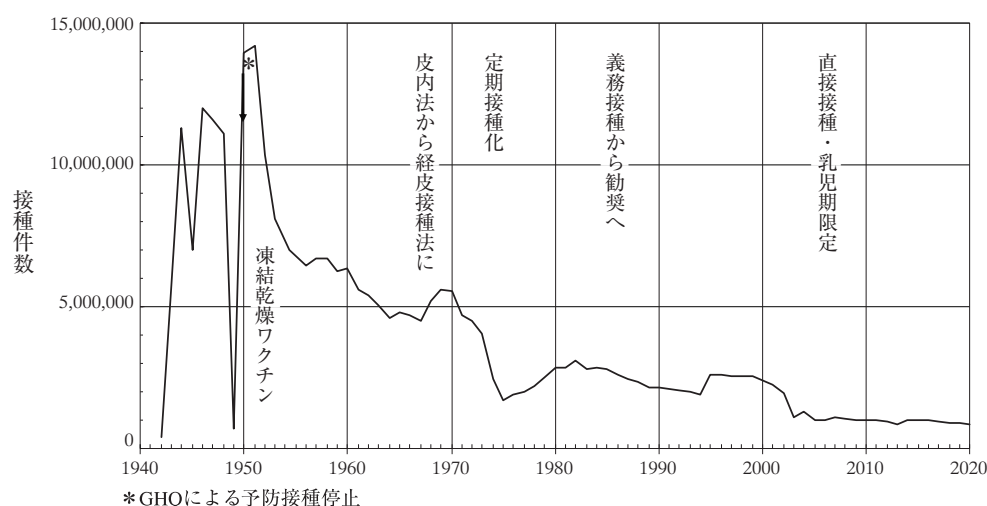


図5 BCG接種件数の推移（1942～2020年）

でもそれが示されている。図6は2016年のサンプリングによる全国調査で²²⁾、2013年生まれば5～7カ月児が接種対象、2005年生まれば「3～5歳児接種」、そして2004年生まれば「0～3歳児で接種」という3様の接種体制下の生年コホートについて、生後年齢・月齢とともにどのようにBCG接種が行われていくかを見ている。2004年生まれコホートではカーブの立ち上がりもゆっくりで、生後半年で50%、1年で80%、3年でやっと95%に達する。その後の世代では6カ月、8カ月という「締め切り」の時点で90%以上のレベルに達している。日本の行政、医師会、保護者が時とともに変わる政策に非常によく協調していることが示されている。

このような努力の結果の一つが図7に示されている。BCG接種を制度化していない米国と日本の年齢別の結核罹患率を比較すると、全年齢では日本の罹患率は米国の約4倍で、日本の子供たちは米国よりも約4倍の結核

感染に曝露されているが、その日本の子供たちの発病は、0～4歳で米国の3分の1、5～14歳で2分の1に過ぎない。他にも原因はありうるが、基本的にはBCG接種の有無がこの日米の差の最も重要な要因だと考える。

日本のワクチンの有効性の正規の無作為化対照試験での証拠は経皮接種採用後もなかったが、やや間接的ながら2008年にやっと南アフリカで得られた。新生児を2群に分け、一方には現地で使っている通常のBCGワクチンの皮内接種、もう一方には日本のワクチンの経皮接種をし、その後2年間両群の子供から結核がどのように発生するかを見た（表6）²³⁾。各群およそ6000人で、結核の診断が確実な例は、従来（皮内）法では1.5%、日本式の経皮法では1.4%の発病率で、両群発病率に有意差なし、したがって日本のワクチンは南アはじめ世界各地で広く使われているBCG接種と同じくらい有効ということになる。

表6 経皮接種の有効性：対皮内法比較試験（南アフリカ，0～2歳）（Hawkrigde et al., 2008²³⁾）

	皮内法（5905人）		経皮法（5775人）		差（皮内－経皮）
	患者数	発病率	患者数	発病率	
確実	89	1.51（1.20-1.86）	83	1.44（1.14-1.79）	0.09（-0.37-0.54）
疑い	95	1.61（1.30-1.97）	118	2.04（1.69-2.51）	-0.42（-0.93-0.54）
可能性	178	3.01（2.58-4.49）	174	3.01（2.58-3.50）	-0.03（-0.68-0.61）
総数	362	6.13（5.52-6.79）	375	6.49（5.86-7.18）	-0.36（-1.27-0.54）

発病率（ ）は95%信頼区間

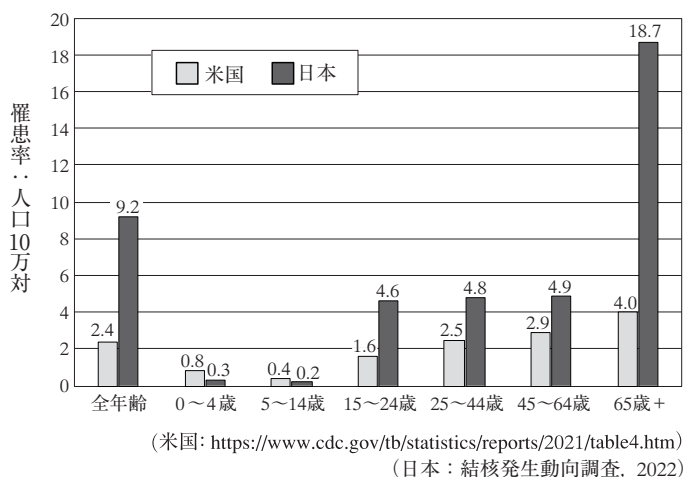


図7 日米の年齢階級別罹患率の比較（2021年）

対策2：化学予防

予防内服も「初感染発病学説」に基づく、感染を受けて間もない時期、発病のリスクの大きい人に対する積極的な保護という戦略として日本では世界的に見ても早くから取り組まれた（表7）。

日本でまず化学予防が試みられたのは国鉄（先の初感染発病の疫学研究を行った千葉らのグループ）においてである²⁴⁾。1951年に判定された国鉄職員のツ反陽転者の半数にその年に日本で薬事承認されたパラアミノサリチル酸塩（PAS）を投与、残り半数は何も投与しない対照群としてその後の発病を比較した。千葉らはその後isoniazid（INH）の投与、さらにINH＋PASでも同様の比較研究をして発表している。このような予防の考えは日本では一般住民の対策にも取り入れられ、早くも1957年には3歳未満のBCG未接種のツ反陽性児はX線所見がなくても活動性結核（便宜的に「初感染結核」と命名、肺結核の一病型に分類）の患者としてINHによる治療（予防投薬）の対象とされるようになった。その後1975年には当時問題となっていた結核発病リスク群としての「既陽性発病」への対応として、予防投薬の対象を中学生までに拡大した。これらの者を活動性結核として扱うのは便宜上とはいえ誤謬のそしりを免れないとして、1975年からは「マル初」と仮称し、統計上は活動性

表7 化学予防／LTBI治療計画の歩み

1940	野辺地らによるツ反実施基準の策定
1951	PASによる化学予防の試行
1957	3歳未満児に化学予防を導入
1968	ツ反抗原が旧ツベルクリン（OT）から精製ツベルクリン（PPD）に
1975	適用年齢を中学生まで拡大
1989	適用年齢を29歳までに拡大 中学生以下の適用基準設定
2005	クォンティフェロン承認
2007	潜在性結核感染（LTBI）治療の年齢制限撤廃
2012	T-Spot承認
2021	INH＋RFP 3/4カ月の承認

結核からは別掲することにした。その後1989年には対象年齢上限を29歳まで引き上げ、さらに2007年には年齢条件を撤廃する。

このように化学予防の対象を拡大する傍らで、その対象者の合理的な選択基準の設定は大変な困難を伴った。「感染あり」の判定基準となるツ反がBCG接種のために特異性、信頼性が失われていたからである。そのツベルクリン反応検査も初感染発病学説の成立において、抗原に旧ツベルクリン（OT, Old Tuberculin）、後に精製ツベルクリン（PPD, Purified protein derivative）を用い、皮内注射後48時間で発赤径によって陽性、陰性（および疑陽性）を判定するという、日本独自の流儀が確立された²⁵⁾。このツ反を用いてBCG既接種者のなかから結核既感染者を選び出すということが化学予防の対象者決定には必要になる。このために、単なる「ツ反陽性」反応でなく「強陽性」とか、2回検査をして2度目の検査の比較で決めるとか、真の既感染者の選別のため様々な工夫が行われた。しかし、十分に満足のいく解決策はIGRA（インターフェロンガンマ遊離試験）という別次元の方法の開発を待たなければならなかった。20世紀末になって、結核菌とBCG菌の抗原のうち、結核菌だけに特異的な抗原が特定され²⁶⁾、これを用いた*in vitro*の検査で結核菌特異の免疫の有無を検出できるようになった。これによって化学予防、新しいコンセプト（近未来の発病の途上

にある菌を殺す)を込めて言う「潜在性感染 (Latent tuberculosis infection: LTBI)」治療は、その対象者の選定において、まったく新しいフェーズに移行したことになる。

予防投薬、マル初、そして潜在性結核感染症もしくはLTBI治療等々、様々に呼ばれるこの介入の対象者数の推移を見てみると、図8のように全体として上向き傾向、その中で2回の波がみられる。最初の波の原因が、対象者の年齢上限が29歳に引き上げられたこと、続いて結核患者発生の逆転上昇と「結核緊急事態宣言」発令という事態の発生である(1997~1999年)。後者は結核に対する一時的な関心の高まりを招き、検査が多く行われLTBI治療対象例が掘り起こされた²⁷⁾。

もう一つの波は、2007年の年齢枠の撤廃によりこれまで結核予防法外で扱われてきたリウマチ様関節炎を中心としたステロイドホルモン剤や生物学的製剤などの治療の対象者で結核のリスクのありそうな人々たちへの化学予防がグラフの点線で示されているように、急速に増えたことである²⁸⁾。その一方で21世紀に入ってからIGRAによる感染診断が導入されると、これまでツ反によって過剰に診断されてきたLTBIが若い年齢で少なくなった

(解消された)、ということが起こる。

発見・診断の動機別に治療件数の推移をみると(図9)、乳児期のBCG接種に先立つツ反が行われていた2005年以前は、LTBI治療の主たる対象は乳幼児と接触者であり、その後は接触者と医療機関受診(中高齢のハイリスク者)が主力になる。年齢階級別(図10)では、前半期は20~29歳、後半は30歳以上の寄与が明らかで、小児年齢の対象例はじわじわと低下する。1970年代に70%近くを占めていた0~4歳は近年では10%以下になり、代わりに30歳以上が80%を占め、次いで20歳代となっている。

次にLTBIの別の質的側面に関して、IGRAが日本の結核対策、診療に使われるようになる前の2002年と導入後の2019年で、接触者検診の方法がどのように変わったかを見た(図11)。左の図は接触者検診の中で行われたLTBI診断の検査方法で、2002年は100%がツ反検査、それが2019年にはわずか3%ほどを残してIGRAに置き換わった。残ったツ反は0~4歳の小児の検査だけである。中央の図はX線検査の件数で、接触者検診ではツ反陽性者にはX線検査が行われるが、日本の成人はBCG

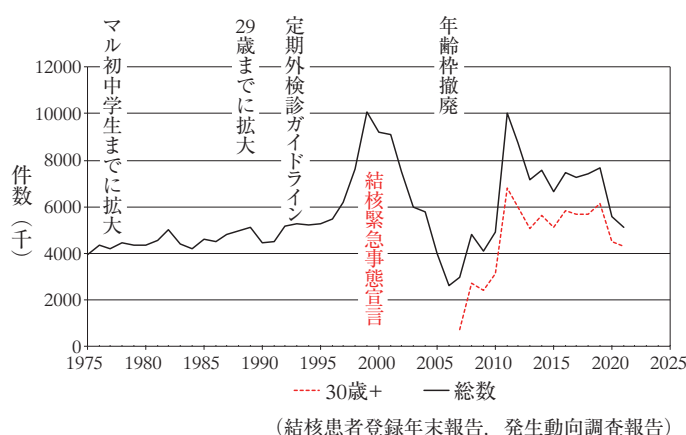


図8 LTBI治療指示件数の推移(1975~2021年)

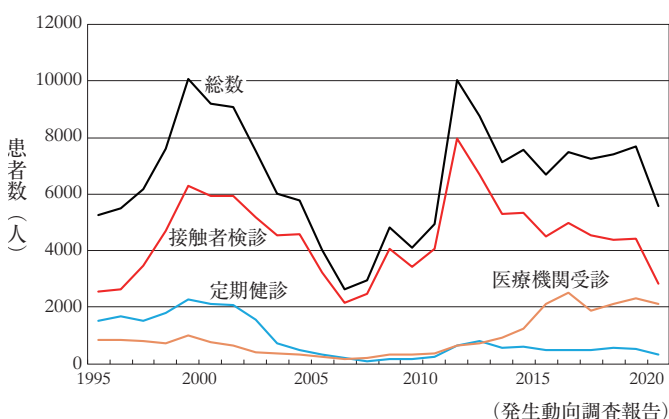


図9 LTBI治療患者の主な発見方法の推移

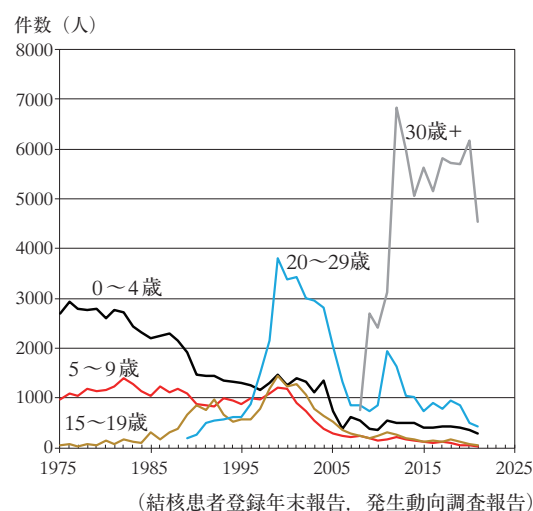


図10 LTBI治療患者の年齢階級別にみた登録件数の推移

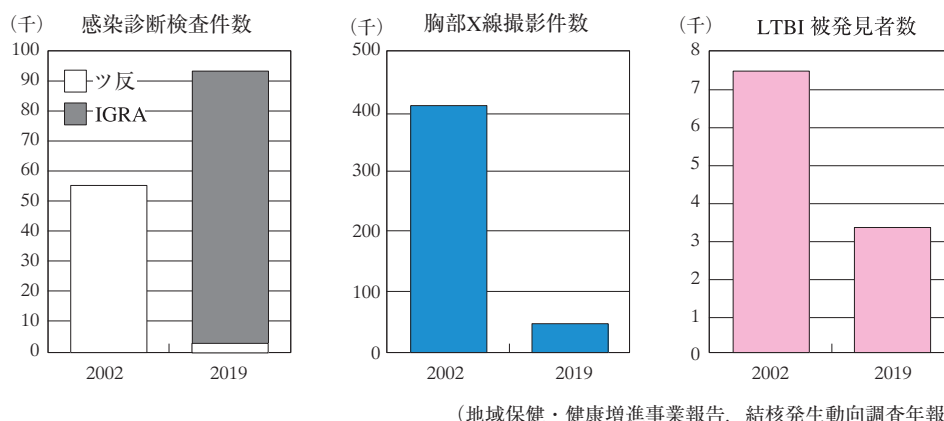


図11 接触者検診に対するIGRA導入の影響

接種のためにほぼ全員がツ反陽性なので、全員にX線検査をしていた。IGRA導入後はIGRA陽性者だけにX線検査を行うことが普通になり、そのためX線検査は激減した。最後に接触者検診の結果として指示されるLTBI治療の件数だが、これもIGRA導入前に比してかなり減少したが、これは未感染だがBCG接種によるツ反陽性を理由に指示されていたLTBI治療がIGRAによって霧消したことによる。このようにIGRAは日本の結核対策、診療を大きく変えたが、先年の指針の改定²⁹⁾が対策とその結果のさらなる改善につながることを願いたい。

以上、初感染発病学説の延長線上で始められた日本の化学予防計画は、感染の診断をめぐる相性の悪いBCG接種とのトラブルに耐えながら取り組まれてきたが、ここきてIGRAに遭遇し、今後はより効率的に大きな効果を上げると期待される。

対策3：患者発見

「患者発見対策」の主要なところはいわゆる「結核検診」として、BCG接種と並んで日本の結核対策が早くから、つまり第三期の少し前から精力的に取り組んできた分野である（表8）。早期の結核を発見するのは何といってもX線撮影、それを簡便に行う方法としての間接撮影が世界に先駆けて日本で開発された（1936年東北大学古賀良彦の発明）。折からX線診断は結核の病理学的研究や診断の基本的な手技として最重要視されていたので、間接撮影は瞬く間に日本の結核対策分野に拡散した。先に言及した「東北一純農村」⁶⁾の例でも、1939年に間接撮影装置を用いた集団検診が行われている。装置を自動車に据え付けた検診車を作り、電力事情の悪い地域では蓄電器で電圧を確保するシステム、山奥にも持ち運びできる可搬型撮影装置も開発された。当初の間接撮影のフィルムは35ミリ×35ミリで、これをレンズを通して読影していた。それが1970年代以降には60ミリ、70ミリ、

表8 日本の結核検診の歩み

<技術開発>

- 1936 古賀良彦による間接撮影装置の発明
- 1940 集団検診用自動車第1号
- 1950 結核予防会編「結核集団検診の実際」刊行
- 1953 第1回結核実態調査でコンデンサ型X線発生装置の使用
- 1958 「活動性分類」「学会分類」の制定
- 1961 国産ミラーカメラの発表
- 1970年代 間接撮影フィルム35 mmから70 mm, 100 mm
- 2010年代 間接撮影からCR (computed radiography) 撮影に

<実施状況>

- 1940 国民体力法：成年男子にツ反・X線検査
- 1963 WHO専門委員会第8回報告による集団検診批判
- 1974 学校検診間引き、BCG接種の定期化
- 1982 高校生検診の定期化、中学生の検診は2年生から1年生に
- 1992 小中学生の定期健診のX線撮影の原則廃止
「結核定期外健康診断ガイドライン」策定
- 2005 住民検診間引き（例：65歳以上限定）

100ミリとなり、さらに2010年代以降はデジタル化され、画像もCRT上のフルサイズになった。

一方、実施体制のほうは、1940年からは折からの富国強兵政策の中で青年男子にツ反とともにX線検査によるスクリーニング、戦後はそれが小中学校から事業所までに拡大され、受検者数は増加の一端をたどる（図12）。1971年には受検者数3972万人と最高記録に達する。「100%検診」の旗印のもと、とくに農村部では文字どおり住民検診受診率100%も珍しくなくなる。しかしそれとは逆に、検診による患者の発見率はどんどん低くなり、1950年代には0.5%程度だったものが、1970年代には0.1%を割り込む。これは第三期に見られる結核蔓延の急速な低下と同時に一般医療機関の利用（受診）の拡大が相まっていると考えられる。こうなると、効率論から、また放射線被曝の議論から、検診に対する批判が出てく

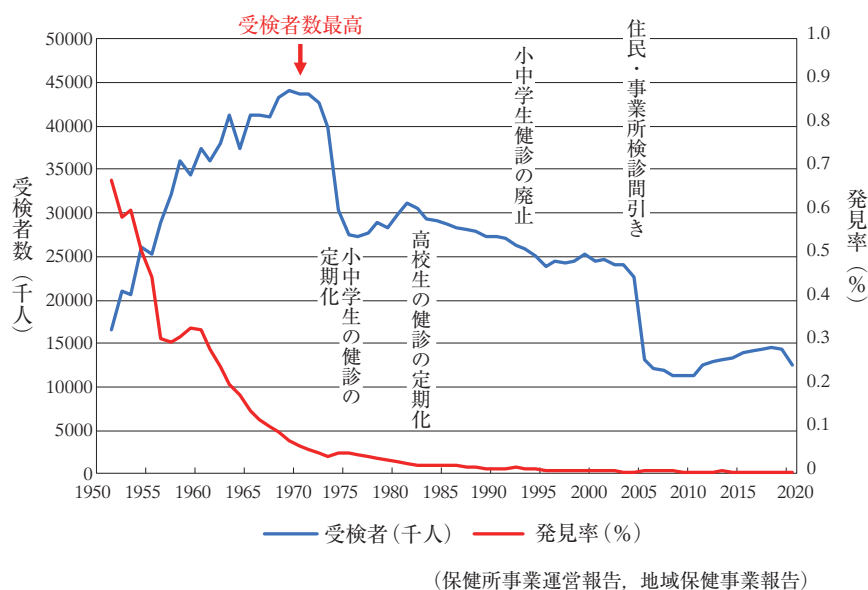


図12 結核検診受検者数と発見率の推移（注：乳幼児のツベルクリン検査件数を含む）

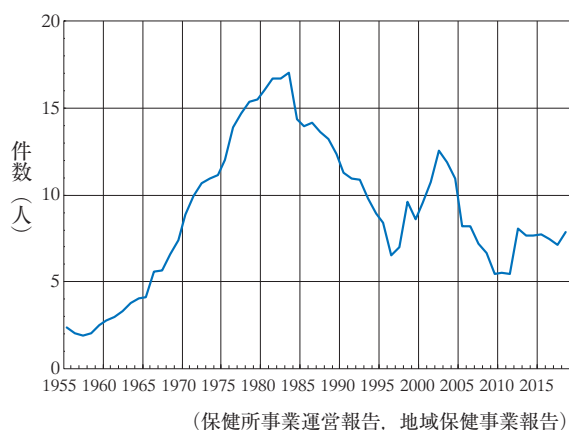


図13 新登録患者当たり接触者検診実施件数の推移

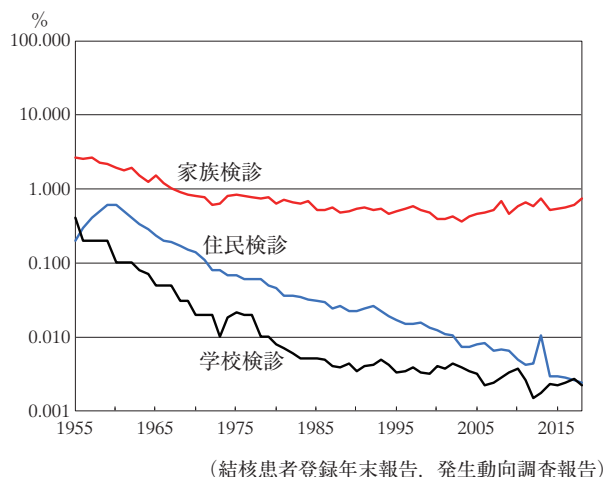


図14 検診の種類別にみた患者発見率の推移

る。折からWHOも結核対策の基本方針としてX線による集団検診を批判する見解³⁰⁾を出す。日本でも同様の議論が起こる³¹⁾。これに呼応して結核趨勢の第四期の少し前、1974年以降には小中学生の検診の間引き、続いて高校生への間引き、さらに小中学校のX線検診の全面廃止、そして一般住民や事業所の定期検診の間引き、たとえば住民は多くの地域では65歳以上に限定などの方針に変わる。

他方、住民、事業所などの検診の低効率化とは裏腹に、患者発生に伴って行われる接触者検診は、その重要性をますます高めていく。図13にみるように、主として家族を中心に行われていた接触者検診は、初発患者の数とともに発生患者でみた実施件数は低下しているが、初発患者1人当たりの実施件数でみると、1980年代前半にかけて上昇、その後やや不規則ながら、1件当たり5～10

人の実施規模を維持している。その効率—受検者当たりの発見患者数—は、1955年頃からはやや低下しているが、近年でも0.5～0.8%の幅を保っており、0.02%以下に下がり続ける無差別検診（住民、学校検診など）と対照的な状況である（図14）。このように、家族検診に代表される接触者検診は積極的患者発見として今後ますますその意義を大きくしていくと思われる。

患者発見に関してその基礎としての、発見される患者の結核菌所見に関する技術的・臨床的な革新について俯瞰しておきたい。結核の診断に関して日本は病理学研究が圧倒的なリーダーシップをとり、せっかく小川培地という優れた培養法の開発が早い時期（1949年）に行われたにもかかわらず、細菌学は結核の診断や経過の観察の上で重視されたとは言い難かった。国の「結核登録患者に関する年末報告集計表」でも患者の菌所見が扱われる

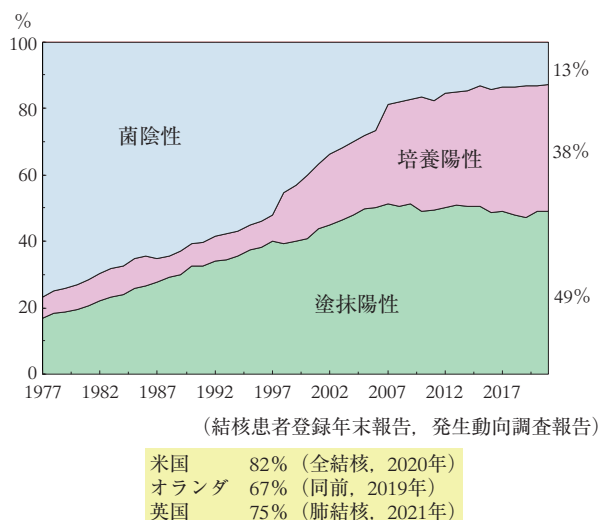


図15 結核診断時の菌所見の推移（肺結核，1977～2021年）

のは1975年になってからである。また登録患者の肺結核の病型分類に従来のX線所見によるもの（広汎空洞有無）に代わって「塗抹陽性／培養陽性／陰性その他」が用いられるようになるのが1987年である。例外的に薬剤感受性に関しては結核療法研究協議会（療研）という官民を糾合した結核臨床研究の組織が継続的に疫学的観察を続けている³²⁾。さらに療研は多くの検査機関で行われる検査の精度の管理・向上のために外部精度保証も行なうなど、先進的な努力も行っていることに注目したい³³⁾。

化学療法の領域で1970年代のリファンピシン（RFP）以降、新薬の開発がなかったのと同様、細菌学分野でも20世紀後半は世界的に見てさしたる革新は見られなかった。それが世紀の変わり目前後から、培養検査の短期化、分子技術の応用やその簡易化など、一連の菌検査の新技术が打ち出されるようになった。液体培養の改善（MGIT、液体培地＋酸素感受性傾向センサー法³⁴⁾、核酸増幅法³⁵⁾、その簡易（POC）化（例：LAMP-TBなど³⁶⁾、等々（文献はそれぞれの技術の早期の日本での導入研究）である。これにはWHOの指導する発展途上国の結核対策では菌検査は徹底した塗抹検査中心であったこと、それが1990年代後半以降のDOTS（Directly Observed Treatment, Short-course）旋風³⁷⁾をうけた、再興感染症としての「結核の見直し」のなかでの革新技術のあらたなうねりが米国をはじめとする先進工業国をも巻き込んだことによると思われる。この間に結成されたStop TB Partnership（結核対策の官民大同団結<https://stoptb.org>）³⁸⁾、FIND（診断技術開発<https://www.finddx.org>）、Global Alliance for TB Drug Development（新抗結核薬創薬<https://www.tballiance.org>）等々のNGOがBill & Melinda Gates財団などを含む大小の寄付や補助金で関連分野を刺激した直接・間接の成果は目覚ましい。

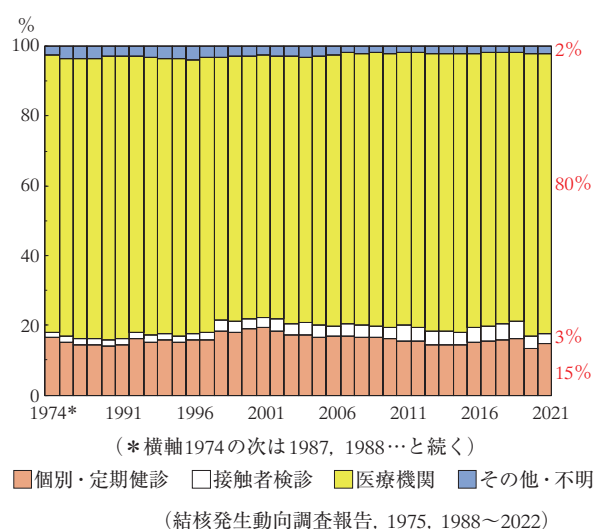


図16 患者発見方法分布の推移（1974，1987～2021年）

次に第三期の経過中、発見される結核患者の病状の変化を診断時の菌所見で追ったのが図15である。初めて登録時の菌所見が結核登録の統計で知られるようになって間もない1977年頃は肺結核患者のうち結核菌陽性と証明（かつ記録・報告）されたのは20%、そのうち培養陽性は5%、そして残りは、菌陰性または菌検査成績不明、X線所見上「活動性結核らしい」影がある、というケースだった。その後菌陽性率はどんどん上がり、最近では80%が陽性、うち塗抹陽性が50%となった。同じ結核といっても内容が40年前とずいぶん違うことになる。検査実施率が上がった、結果を記録・報告するようになった、検査精度が上がったという人為的要素はもちろんあるが、一方、菌陽性、塗抹陽性という病状のより重い患者が増えた、菌が陽性くらい重症にならないと結核の診断がつかなくなった、という面も考えなければならない。その結果、日本の結核患者の発見時の病状は欧米の低蔓延諸国と同様、ないしやや重症という状況になっている。

次にこのような患者を発見する方法の推移を見たのが図16である。興味深いことに、激動する医療の環境の変化した約50年の間、結核患者の発見に貢献した方策の分布はほとんど変わっていない。つまりどの時代でも患者の80%が臨床場で発見され、次いで15%が集団や個別の検診、3%が接触者検診、という構成はこの図のように安定している。先にみたように発見される患者の病状があれほど変わったのに、その診断に貢献する手段はあまり変わらない。積極的患者発見としての検診と、受動的発見としての臨床サービスの相互関係など、ここでも古くて新しい問題にあらためて遭遇することになる。

臨床症状があって結核と診断された人について、発病から初診まで、初診から診断までの期間を、それぞれ受

診の遅れ、診断の遅れとして、その変化をこの20年間に
ついてみたのが図17である。最初の10年間は診断の遅
れが明らかに低下したが、その後はほぼ一定、これに対
して受診の遅れは最近の10年間じりじりと上がってき
ている。社会経済的に脆弱な患者の増加がその重要な要
因と思われるが、慎重に調べ、対応すべき問題である。

対策4：療養・化学療法

この見出しタイトル、本来は「化学療法」だけでいい
のだが、化学療法以前の「療養」が、この時期にあつて
も無視できない。そして、本来的に化学療法の時代にな
っても、療養の時代の大気・安静・栄養といった雰囲気
はなかなかぬぐい切れなかった。SM+INH+PASの三者
併用療法が標準治療となっていた1960年代中頃の、権
威ある内科教科書の結核の章には、「…最近各種療法
(森：化学療法など)の進歩とともに一般療法を怠る傾
向があるから注意を要する。一般療法…の目的を達する
に必要な条件は安静・大気・栄養の三者である。」と書
かれていた。もちろん当時はあの「安静度表」も使用さ

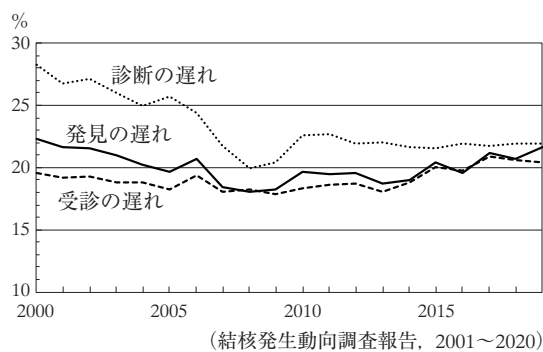


図17 患者発見の「遅れ」の推移

受診の遅れ：発病から初診まで ≥ 2 カ月
診断の遅れ：初診から診断まで ≥ 1 カ月
発見の遅れ：発病から診断まで ≥ 3 カ月

れていた。同時代の欧米の空気はといえば、当時世界の
結核化療研究をリードしていた英国のFoxが、米国での
招請講演で、結核の治療に重要なものは化学療法と患者
の協力、非重要なものは安静、入院、食事、それに松林
などと言っていた³⁹⁾。

戦前から戦後しばらくの間、結核の治療といえば、療
養所に入ることであった。治療の決め手である化学療法
に手の届くようになった1950年代に入っても、国の基本
方針は入院治療であり、一部の患者に限って、外来治療
が行われるに過ぎなかった。新しい結核予防法が施行さ
れた1951年時点で既に結核病床は125,204床で全入院病
床の39.9%を占めていたが、1955年には236,183床、全
病床の46.1% (史上最高%)、そして1958年には263,235
床 (全病床の41.7%)に達する。1955年に策定された「結
核患者指導区分」⁴⁰⁾は、大企業の健康管理における外来
患者の管理の区分の策定の研究に基づくもので、退院後
の患者の管理・指導に広く使われた。1961年には入院治
療 (命令入所) の医療費を全額公費負担とし、1963年
には史上最高の10万人が入所した。その後制度上の大きな
変化はないが、入院治療の状況は着実に収束の方向をた
どる。結核病床数も患者の減少と入院期間の短縮化のた
めに急速に減少し、2020年時点で結核病床数は4,762床、
全病床の0.26%となった (図18)。そのようなところへ
WHOがDOTS戦略を提唱して、これまでの結核治療実施
体制に挑戦する。これを受けて日本版DOTSが厚労省か
ら示され、多くの病院、保健所が取り組みを始める⁴¹⁾。

より具体的に治療の内容の推移を表に書き出した (表
9)。初期の療養で行われていたことは、大気・安静・
栄養に加えて人工気胸、外科療法、そして一部の重症患
者にSMやPAS、さらに後にはINH単剤治療、単剤では
薬剤耐性が出やすいことが知られるとSM+PASなどを
経てSM+INH+PASの三者併用がはじめ重症者に、そ

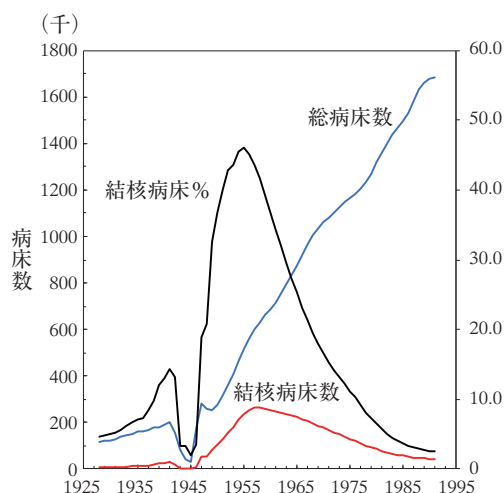


図18 総病床・結核病床数の推移 (1928~1991年)

結核病床数・%	
1951年	125,204 (39.9%)
結核予防法制定	
1955年	236,183 (46.1%)
結核病床%の最高値	
1958年	263,235 (41.7%)
結核病床数の最高値	
2020年	4,762 (0.26%)

(結核発生動向調査報告, 病院報告)

表9 第三期以降の結核治療計画の歩み

＜背景要因＞	
1949	SM 200 kg を研究用に輸入，SM 研究協議会（後の療研）設立
1950	SM, PAS の国内製造開始
1951	結核予防法制定 結核死亡数が史上初めて10万を割り，死亡順位も第2位に
1955	結核患者指導区分（外来治療を考慮に入れた患者分類）
1959	日本結核化学療法研究会（後の抗治研）
1961	命令入所の医療費全額の公費負担
1994	WHO, DOTS 枠組み発表
1999	結核緊急事態宣言
2000	21世紀型日本版DOTS
2005	結核予防法改正（第54条DOTS条項）
＜治療方式の変遷＞	
1951	結核治療指針：人工気胸，虚脱療法，特定例にSM, PAS 単独療法
1952	結核医療の基準：人工気胸，虚脱療法，SM+PAS 併用療法
1954	重症者にSM+PAS+INH 併用療法
1957	三者併用療法の適用拡大
1963	治療期間（初回）：菌陰性・洞消失後12～18カ月
1967	エタンプトール（EB）採用
1971	RFP 二次薬として採用
1974	結核病学会 RFP, EB の早期使用を提唱
1986	RFP+INH を主軸とする治療法（6～12カ月）
1995	初回到ピラジナミド（PZA）を加えた6カ月治療を追加
2014	新抗結核薬デラマニド（DLM）採用
2018	ベダキリン（BDQ）採用

してやっと1957年にはより拡大して適用されるようになる。そのレジメンでの治療期間は「菌陰性化，空洞消失後1年から1年半」などとされる。その後1971年にはRFPが承認されるが，大体そのころまでが，化学療法の黎明期から初代三者（SM+INH+PAS）併用の導入・普及期としてまとめられよう。

続いてRFPの登場となるが，この高価だった薬は当初一次薬で耐性になった患者に使われ，たちまちRFP耐性を作ったものであったが，1970年代に始まる英国の治験⁴²⁾などが突破口になり，RFP+INHを主軸とした短期化学療法のコンセプトが徐々に受け入れられるようになり，これも欧米には少し遅れたものの，初期にピラジナミド（PZA）を加えた短期レジメンが広く受け入れられるようになる。

先にも述べたが，第三期初期の結核治療への国の努力は病床の増加にもっぱら注がれていた。1953年の第1回全国結核実態調査の結果にショックを受けた政府は，2年前にできたばかりの結核予防法を改正し，対策の強化を打ち出し，結核病床の増設，療養所の新設を加速さ

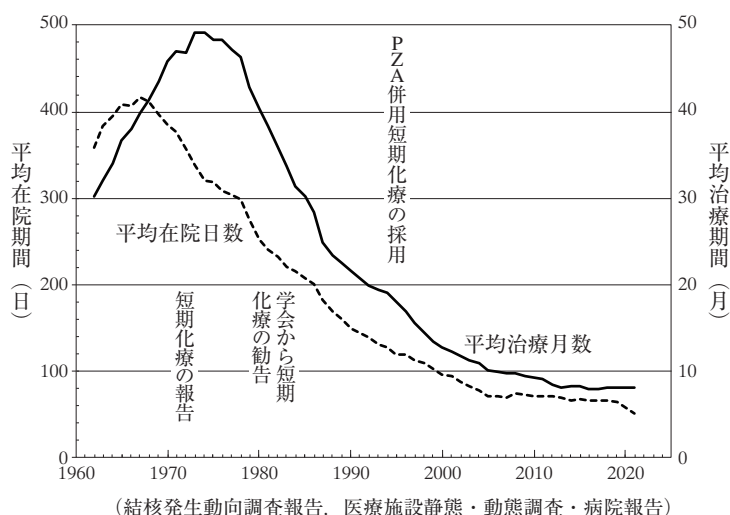


図19 平均治療期間・入院期間の推移

平均治療期間＝有病率÷罹患率×12

せる（図18）。その結果，1955年には日本中の全病床の46%が結核病床という状態になる。その後は患者の減少と同時に入院治療に対する考え方の進歩によって，結核病床数も全入院病床数に対する結核病床の割合も急速に下がっていく。つまり2007年以降，肺結核患者の感染防止のための入院治療（勧告入院）の適応を塗抹陽性を中心とし，以前の命令入所の適応であった有空洞（菌陰性）は含まれない，などとする制度改定である⁴³⁾。

その入院治療への影響を平均入院期間の変化としてみた（図19）。1960年当時の平均入院期間は360日，そのすぐ後の1967年には最高の416日に達する。その後は急速に下がり続け，2000年には100日を切り，最近では80日程度となっている。また入院を含めた治療期間についてみると，1960年当時の30カ月からだんだん長期化し，1974年には最長の4.1年となり，その後は徐々に低下し，1996年には1.5年，2021年では8.1カ月となっている⁴⁴⁾。

これを見て言えることは，最近の10年くらいの状況は，学会の提言，それを受けた感染症法の結核医療の基準にはほぼ適合した状況になっているものの，それ以前はなんとしても不合理な長期治療，長期入院が行われていたということになる。

この長期治療の関連要因を少し探してみる。1982年，平均治療期間は下がり始めたとはいえ，全国でなお約3年という時代だが，都道府県別にその期間をみると，最も長い県市は51カ月を超える一方，短いところでは15カ月と，後者では学会が1980年に提唱した短期化療に近くなっている。もう一つ，かつて治療終了期に「おまけ」「念のため」として広く行われていたINH単独療法追加の実施状況を都道府県別に見たのが図20である。全国

平均では19%, 少ないところはゼロ, ところが多いところでは30%以上, これが6府県にみられる。平均治療期間とINH単独治療頻度の相関をとると, 同図下のように相関係数は0.6, INH単独治療が長すぎる治療の重要な要因, もっと正確に言えば, INH単独治療追加のような根拠のない治療の実践が不合理な長期治療につながっていた, ということを示している。

治療期間にみられる治療方針の妥当性は, 全国的には以上に見たとおり改善してきたが, 都道府県別にその分布を見ると(図21), 2021年時点で, 平均8カ月, 最長が9.5カ月, 最短が6カ月で, 全体的に比較的まとまっているといえよう。その治療内容の指標として標準治療たるPZAの使用の頻度を見ると, PZAは副作用のため使えない人もいるので, 使用率100%を求めることはできないが, 80歳未満の患者の90%以上に用いている府県が新潟県など4県ある一方で, 60%を割る県も3県ある。PZAを含むレジメンは, 日本だけでなく世界共通の標準治療法であるが, その日本での普及の進捗をみると, 1998年頃は50%程度だったものが最近では80%を超え

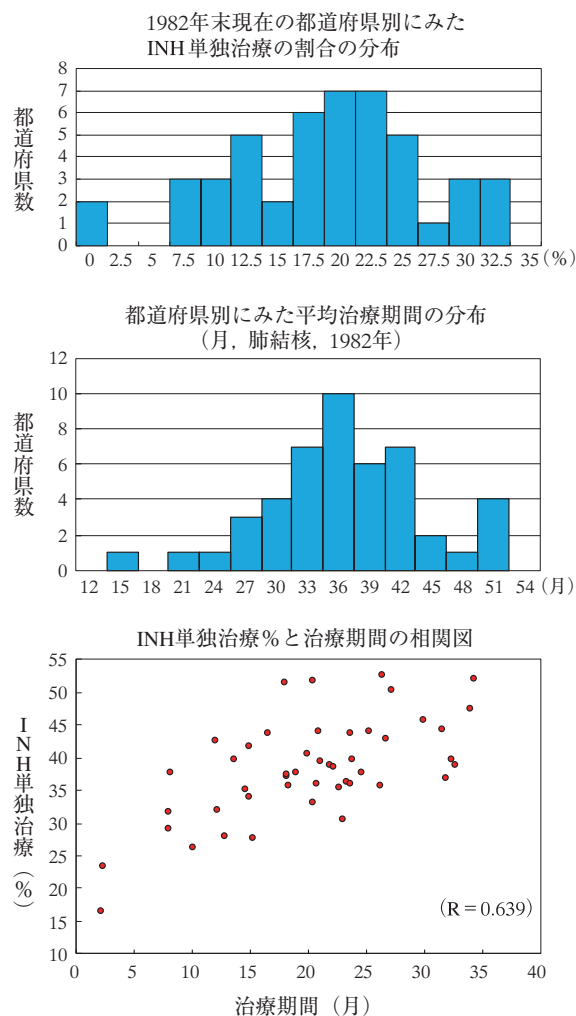
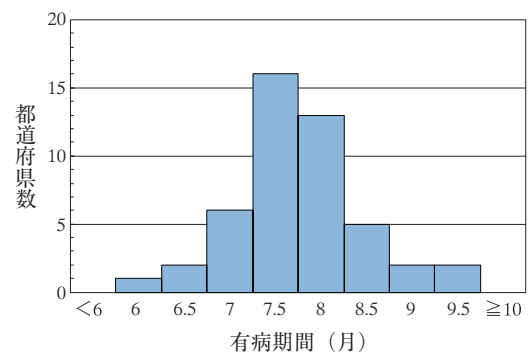


図20 INH単独療法と治療期間の相関(1982年)

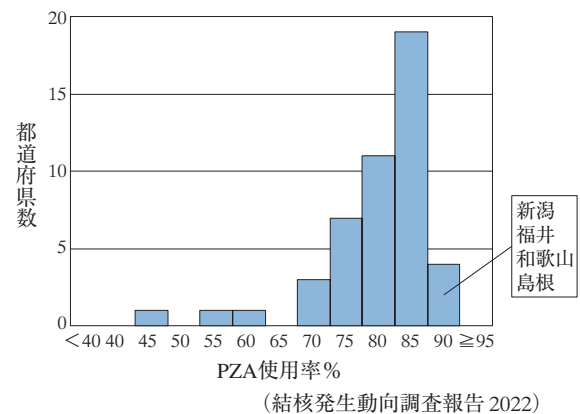
ている(図22)。

最後に少し別の角度からの日本の結核化学療法の全体的な評価として, 薬剤耐性結核の状況を見てみる(図23)⁴⁵⁾。化学療法が成功裏に進まなければ患者は薬剤耐性(獲得耐性)になる, その患者から感染を受けた人は初回耐性になる, ということから初回耐性の頻度は過去の治療の質の指標になる。日本の最近の成績は図のとおり, 初回治療の患者で何らかの耐性は10.2%, 大半がSM耐性で, 化療黎明期の名残である。多剤耐性ははるかに



(結核発生動向調査報告2022)

図21 都道府県別にみた平均有病期間の分布(2021年)



(結核発生動向調査報告2022)

図22 都道府県別にみたPZAを含む4剤治療の割合(2021年新登録全結核80歳未満患者について)

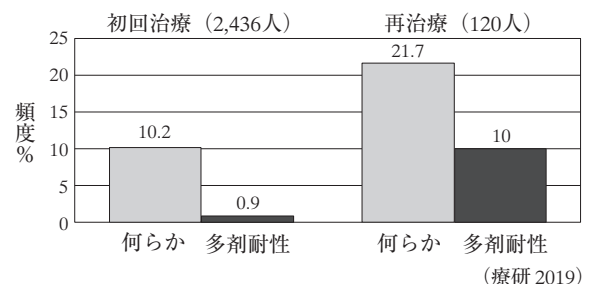


図23 結核治療開始時の薬剤耐性の頻度(日本, 2012~2013年)

少なく0.9%, これも世界的にみて最も低いグループに属する⁴⁶⁾。

以上、日本の結核治療の流れを見たが、途中理不尽に長期の入院や長期の治療、規定外の治療などもあり、その一つの原因は、日本の結核対策の基礎となったX線所見の偏重にあったことは否めない。そのようなものも徐々に訂正されて現在に至り、Evidence-based medicineに近づいているといえると思われる。

対策5：普及啓発

かつて「国民病」といわれた結核の対策の上で、普及啓発、さらに地域や国民の巻き込み、ないし積極的な関与の推進は、対策の大切な要素である。これは日本の結核対策において、官民両側で様々に取り組みられてきた。

このような活動の中には、結核対策に特異的な団体活動、広く保健一般を対象とした活動のほか、媒体・刊行物を通じたものがある。以下に主なものを挙げる。

白十字会 1911年、林止らクリスチャン医師によって「結核救済」を目的とする社団法人として設立される。会は結核撲滅のために「完全なる結核予防法令の設置を図ること」など一連の結核予防事業の実施を謳った⁴⁷⁾。都内に「結核早期診療所」、のちに茨城、東京（東村山）に病院を開設し結核治療にあたった。現在は、結核を離れて、上記2病院を中心に、「キリスト精神を基に、その時代においてももっとも必要とされている社会福祉事業を積極的に展開し、地域社会が求める福祉と医療を推進」（法人のホームページ⁴⁸⁾から）することを理念とする社会福祉法人として活動している。

日本結核予防協会 明治政府年来の課題であったが、コッホの来日を期して1913年に創立された。初代の陣容は会頭・吉川顕正（政治家、大臣、東京府知事経験者）、副会頭・佐藤進（軍医総監、順天堂医院院長）、同・渋沢栄一（実業家）、理事長・北里柴三郎、となっており、官製の民間組織である。協会は、結核予防に関する冊子の配布、療養所設立の建議、地方結核予防協会設立の勧奨などを実施、さらに紡績工場の結核蔓延に関する勧告を紡績連合会へ提示、また同様の建議を内務・商工両大臣に提出するなどした。設立にあたって、この協会の親団体のような立場にある私立大日本衛生会の機関誌は「冀くば本省令をして理髪店消毒法や未成年喫煙禁止法の如く空文に流れしめざるようお願いしたい」と述べて、協会に期待を寄せている⁴⁷⁾。

結核予防会 1939年日中戦争の激化と並行した結核死亡の激増に合わせて厚生省が設立され、国の結核対策の強化（最優先が病床および結核予防相談所の増設）を民間から支えるための機関として結核予防会が日本結核予防協会を引き継ぐ形で設立された。設立にあたって出

された「財団法人結核予防会資金造成趣意書」で同会結核研究所所長（初代）長与又郎は「…政府に於いては…今後速やかに上記諸施設（森：病床等）の拡充を企画しつつあるも、国民予防の実効を挙ぐするためには上掲施設を以て足るものに非ず、仍て本会は政府の施設に入らざる重要な予防事業を行わんとするものなり」と述べ、民間組織としての結核予防組織および運動の必要性を述べている⁴⁸⁾。

全国結核予防婦人団体連絡協議会 1950年長野市に結核予防を目指す婦人会が結成され、たまたま同県で起こった小学校の結核集団感染事件をきっかけにこの運動が全県に広がり、1957年には結核予防婦人会長野県連合会に発展する。女性たちの知恵と努力で結核をなくそうという運動はさらに県外にも広がり、1975年には全国結核予防婦人団体連絡協議会が発足、1977年に社団法人となり、全国大部分の都道府県・政令市をカバーする、健康に関わる日本最大の女性の組織が出来上がる。活動は地域によって異なるが、結核や健康管理の学習、複十字シール募金活動への協力、国際協力としての途上国訪問（スタディツアー）など。教育広報誌『健康の輪』（季報）も発行している⁴⁹⁾。

保健同人 もっぱら定期刊行物で活動していた「保健同人」も「療養雑誌」としてユニークな役割を果たした。保健同人は当初事務局を結核予防会内に置いていた。創刊の辞をみると、編集長大渡順二のことで「道はただ一つ、結核を科学しませう」と結ばれている。自分も結核を病んだ、この時代の知識人のセンスと意気込みを感じる。これに呼応するように療養所の中で患者たちが様々なサークルを作って活動をする。たとえば、国際語エスペラントを用いて英語圏以外の外国と文通をする、その様子を保健同人に投稿し仲間を全国に作る、同じ病院内でサークルを組織して勉強しあう（例：山形の国立療養所左沢光風園）⁵⁰⁾。そのようなことが多かれ少なかれ1960年代までは全国の療養所で行われていた。保健同人に少し後れて、同誌に倣った「複十字」（結核予防会の機関誌）でも文芸欄などが設けられるようになる。

なお、公共放送たるNHK（ラジオ）でも「療養の時間」という番組があり、結核療養者の声や文芸作品などの発表などをしていた。もともとは「療養所の時間」の名で1944年から傷痍軍人を対象に慰問、趣味（短歌、音楽など）を目的に始まったが、戦後（1945年10月）「療養の友」に改編、傷痍軍人のみならず帰郷徴用工、さらに在宅療養中の一般患者にも広げ、結核の予防・療養にあたっての正しい指導をすることとなった。それが1952年の改編で「療養の時間」となり、1964年頃までは継続されていた⁵¹⁾。資料によれば1959年12月8日のラジオ番組には第一放送午前8:45～9:00「療養の時間」とある。

患者同盟 療養中の患者の活動は文芸にとどまらず、とくに戦後は民主主義志向の社会全体の雰囲気もあって、療養生活（というより「療養の質」というべきか）の向上を求める人々の運動につながった。各地の療養所での運動は横につながり（例：1946年東京都患者生活擁護同盟結成、その他岡山、京都、千葉、愛媛など）、さらに県単位から組織化が進んで、性格を異にする療養所、病院の全国組織が大同団結する形で1948年「日本国立私立療養所患者同盟」（1949年「日本患者同盟」と改称）が設立された。

発足にあたって採択されたスローガンは、所内民主化の徹底、療養生活改善向上、民主主義的文化の向上、無料原則の確立、入所規定の改悪絶対反対、アフターケア・コロニーの設置促進、など10項目にわたる。これに基づいて同盟は個々の病院・療養所で、あるいは都道府県レベル、さらには国（厚生省、国会）を相手どって要求・闘争を展開した。その中の一つ「朝日訴訟」と多くによく知られている。1957年、岡山療養所に入院していた朝日さんが生活保護で支給される日用品費の増額を求め、生活保護全体の改善を裁判に訴えた（「人間裁判」と呼ばれる）。同盟はこれを全面的に支援し、その後闘争を展開する。裁判は一審では勝訴したが、二審で逆転敗訴、その後朝日さんが死亡したことで1967年、訴訟は終結という最高裁判所の判決が下される。しかしこの間に同盟が社会に提起した結核対策や社会保障制度の課題には意義の大きいものがあった⁵²⁾。

同盟はその後も結核、医療・福祉の問題について、意見や要求の表明・折衝を繰り返してきたが、2016年解散となった。

化学療法の進歩とともに入院の短期化が進み、入院患者を中心とする結核療養者によるいわば社会・文化活動はなくなったが、病気という逆境にあっても人間性を高めようという姿勢の尊さは、結核対策の歴史上に記録されるべきものである。

献 辞

本論文を恩師島尾忠男先生（元・結核研究所長、2020年逝去）の御霊に捧げる。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文の内容に関して申告なし。

文 献

- 1) McKeown T: Role of Medicine. Dream, Mirage or Nemesis? Basil Blackwell, Oxford, 1979.
- 2) Mori T: Role of tuberculosis control technologies in health transition of the productive population. In: High Technology,

- Population Wealth and Health. Perspectives of Advanced Technology Science 2, Furukawa T ed., Maruzen Planet, 1995, 73-92.
- 3) World Health Organization. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/universal-health-coverage-\(uhc\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/universal-health-coverage-(uhc)) (2023.9.2閲覧)
- 4) 石原 修：衛生学上ヨリ見タル女工之現況（付録「女工と結核」）〔笹山京編・解説：生活古典叢書5. 女工と結核. 光生館, 1970〕
- 5) Lönnroth K, Jaramillo E, Williams B, et al: Tuberculosis: the role of risk factors and social determinants. In: Equity, social determinants and public health programmes, Blas E et al. ed., WHO, 2010, 219-241.
- 6) 高橋 實：東北一純農村の医学的分析—岩手県志和村に於ける社会衛生的調査. 岩手県医薬連合会, 1940.
- 7) 小林義雄：「ツベルクリンアレルギー」と肋膜炎（肋膜炎ノ結核感染早期発病論）. 結核. 1931; 9 (10): 1291-1395.
- 8) 小林義雄：青年期ノ結核感染ト肺結核発病トノ時間的關係. 結核. 1932; 10: 431-450.
- 9) 千葉保之, 所澤政夫：青年期結核症ニ関スル研究（第一報）第一編 BCG非接種群ニ於ケル青年期結核症. 結核. 1944; 22 (3): 126-146.
- 10) 野辺地慶三, 柳沢 謙, 染谷四郎, 他：ツベルクリン反応検査方法について（第1報）. 厚生科学. 1940; 1: 16-33.
- 11) 千葉保之, 所澤政夫：「結核初感染の臨床的研究」. 保健同人社. 1948.
- 12) Chiba Y: Significance of endogenous reactivation. 30 years' observation of subjects whose tuberculin reaction test has changed. Bull Intern Union against TB. 1974; 49 (1): 347-50.
- 13) 島尾忠男：近年における肺結核の発生と進展. 結核. 1965; 40 (8): 337-347.
- 14) Stead W: Pathogenesis of a first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man: recrudescence of residuals of the primary infection or exogenous reinfection? Am Rev Respir Tuber. 1967; 95 (5): 729-745.
- 15) 石田正統, 中島 章, 野田喜代一：「岡治道・胸部レ線写真の読み方」. 金原出版, 1962.
- 16) 岡 治道：「結核病論」（上）. 永井書店, 1950.
- 17) 文部省科研費「化学療法による結核治癒機転の研究」班：化学療法を目標とした肺結核症X線分類. 1957.
- 18) 日本結核病学会病型分類委員会：日本結核病学会の肺結核症のX線分類. 結核. 1959; 34: 885-888.
- 19) American Thoracic Society: Diagnostic Standard of Tuberculosis (1969 Revision), National Tuberculosis and Respir Dis Association, 1969〔邦訳：島尾忠男（監）：結核の診断基準と分類（1969年改訂版）, 結核予防会, 1971〕
- 20) Yamaguchi M: Survey of tuberculosis prevalence in Japan, 1953. Bull Wld Hlth Org. 1955; 13: 1041-1073.
- 21) Obayashi Y: Dried BCG Vaccine. World Health Organization, 1955.
- 22) 崎山 弘：BCGワクチンの接種状況. BCG接種セミナー

- 講演, 2016.
- 23) Hawkrigge A, Hatherill M, Little F, et al.: Efficacy of percutaneous versus intradermal BCG in the prevention of tuberculosis in South African infants: randomised trial. *BMJ*. 2008 ; 337 : a2052 doi:10.1136/bmj.a2052
 - 24) 千葉保之:「結核症発生の研究」. 保健同人社, 1959, 171-244.
 - 25) 野辺地慶三, 柳沢 謙, 染谷四郎, 他: ツベルクリン反応検査方法に就いて (第2報). 厚生科学. 1941 ; 2 : 41-61.
 - 26) Andersen P, Munk ME, Pollock JM, et al.: Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*. 2000 ; 356 : 1099-1104.
 - 27) Nakatani H, Fujii N, Mori T, et al.: Epidemiological transition of tuberculosis and future agenda of control in Japan: results of the Ad-Hoc National Survey of Tuberculosis 2000. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002 ; 6 (3) : 198-207.
 - 28) 日本結核学会予防委員会・有限責任中間法人日本リウマチ学会: さらに積極的な化学予防の実施について. 結核. 2004 ; 79 : 747-748.
 - 29) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会予防委員会: インターフェロン γ 遊離試験使用指針. 結核. 2021 ; 96 (6) : 173-182.
 - 30) WHO Expert Committee on Tuberculosis, Ninth Report, Technical Report Series No.552, 1974.
 - 31) 森 亨: 数学モデルを用いた患者発見方法の評価. 結核. 1981 ; 56 : 556-558.
 - 32) Tuberculosis Research Committee (RYOKEN): Nationwide survey of anti-tuberculosis drug resistance in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 ; 19 (2) : 157-62.
 - 33) 日本結核学会抗酸菌検査法検討委員会: 日本における結核菌薬剤感受性試験外部精度評価の評価基準に関する解析. 結核. 2015 ; 90 : 481-490.
 - 34) 斉藤 肇, 堀良英郎, 山中正彰, 他: MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) の評価に関する10施設での共同研究. 臨床と微生物. 1997 ; 24 : 897-903
 - 35) 青木正和, 片山 透, 山岸文雄, 他: PCR法を利用した抗酸菌DNA検出キット (アンプリコアTMマイコバクテリアウム) による臨床検体からの抗酸菌迅速検出. 結核. 1994 ; 69 : 593-605.
 - 36) Mitarai S, Okumura M, Toyota E, et al.: Evaluation of a simple loop-mediated isothermal amplification test kit for the diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 ; 15 (9) : 1211-7.
 - 37) WHO TB Programme: Framework for effective tuberculosis control. World Health Organization, Geneva, 1994 (WHO/TB/94.179)
 - 38) 森 亨: 結核対策の新たな戦略—Stop TB Partnership. 日本公衆衛生学雑誌. 2009 ; 56 (11) : 818-820.
 - 39) Fox W: Changing concept in the chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1968 ; 97 (5) : 767-790.
 - 40) 結核患者管理研究委員会・労働結核研究協議会: 肺結核患者活動性分類. (患者管理の資料—結核患者管理特集4. 結核予防会. 1961)
 - 41) 結核患者に対するDOTS (直接服薬確認療法) の推進について. 厚生労働省健康局結核感染症課長通知: 健感発第1221001号, 平成16 (2004) 年12月21日.
 - 42) East African/British Med Res Councils: Controlled clinical trial of short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. *Lancet*. 1972 ; 1 (7760) : 1079-85.
 - 43) 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における結核患者の入退院及び就業制限の取扱いについて. 厚労省結核感染症課長通知. 健感発0907010 01. 平成19 (2007) 年9月7日.
 - 44) 厚労省: 結核登録者情報調査年報集計結果 (2021年).
 - 45) 結核療法研究協議会: 日本国内における結核菌の薬剤耐性状況に関する研究: 2012-2013. 結核. 2019 ; 94 (8) : 439-449.
 - 46) World Health Organization: Global Tuberculosis Report 2022. 2022.
 - 47) 厚生省公衆衛生局結核予防課編:「結核予防行政提要」上巻. 1967.
 - 48) 社会福祉法人白十字会 <https://www.hakujikai.or.jp> (2023.9.18閲覧)
 - 49) 公益社団法人全国結核予防婦人団体連絡協議会 <https://www.jatahq.org/fujinkai/ayumi/index.html/> (2023.9.18閲覧)
 - 50) 森 亨: 結核療養者たちのEsperanto運動. 日本エスペラント協会 (JEI) 100年史. 一般財団日本エスペラント協会. 2020, 112-114.
 - 51) 日本放送協会編:「日本放送史」(上)(下), 1965.
 - 52) 日本患者同盟40年史編集委員会編: 日本患者同盟四〇年の軌跡. 法律文化社. 1991.

編集委員 委員長：菊地利明 委員：池上靖彦，伊藤 穰，今泉和良，鈴木純子，田邊嘉也，
豊嶋幹生，中野恭幸，長井 桂，松山政史，矢寺和博，山田充啓

結 核 第 99 卷 第 1 号（1－2 月号） 隔月 15 日発行

2024 年 1 月 15 日 発行

編 集 兼 儀 部 威
発 行 人

発 行 所 一般社団法人日本結核 非結核性抗酸菌症学会

〒108-0074 東京都港区高輪 4-11-24-A101

電話 (03) 6721-9983 FAX (03) 6721-9986

学会ホームページ <http://www.kekkaku.gr.jp>

© The Japanese Society for Tuberculosis and Nontuberculous
Mycobacteriosis

4-11-24-A101, Takanawa, Minato-ku, Tokyo 108-0074 Japan.

依田印刷株式会社

本誌に掲載する著作物の原作者の権利は，日本結核 非結核性抗酸菌症学会が保有します。
本会は，学会誌の複写に係る著作権管理を，一般社団法人学術著作権協会に権利委託しています。
本誌に掲載された著作物を複写される場合は，その都度，学術著作権協会より許諾を受けて複写
してください。

複写以外の許諾（著作物の引用，転載，翻訳等）に関しては，日本結核 非結核性抗酸菌症学会へ
ご連絡ください。

権利委託先：一般社団法人 学術著作権協会（JAC）

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3 階

TEL：03-3475-5618 FAX：03-3475-5619 E-mail: info@jaacc.jp

投 稿 規 程

2021年12月3日一部改訂

1. 論文は結核ならびにその周辺領域に関する学問の進歩に寄与するもので、原著、短報、症例報告、活動報告、総説、論壇、資料、通信とし、他誌に発表されていないもの。また、掲載される論文に対する査読者の意見を論説として掲載することができる。
2. 論文の採否は編集委員会の決定による。概ね受付順に掲載する。
3. 原稿は原則として、原著・活動報告・総説・資料の場合は刷上り6頁(400字詰原稿用紙25枚程度)、症例報告・論壇の場合は刷上り4頁(同15枚程度)とする。図・表及び文献もこれらに含める。ただし図は5個以内とする。上記制限をこえた場合は、すべて著者負担とする。
4. 短報は刷上り2頁以内(400字詰原稿用紙10枚程度)。図は2個までとし、文献は最小限にとどめる。原著としての体裁は不充分でも、情報価値の高い研究報告の掲載を目的とする。
5. 論文内容を代表し、文献索引作成に役立つと思われる用語(キーワード)5～6語を、結核用語事典等を参照して付記する。
6. 掲載された論文に対する意見などを「通信」の欄に掲載することがある(2000字以内)。同一主題に関する討論は1回限りとするが、その採否は編集委員会の決定による。意見は過去6カ月以内に掲載された論文に対するものとする。
7. 原稿は横書きとし、口語体を用いる。
8. 日本語化した外国語は片かなで書き、無用な外国語はさけ、雑誌名、外国人名等のやむをえないものは原語(活字体)のままとする。
9. 引用文献については、本文に引用された順に番号を付し、末尾に一括して、著者名(3名まで):題名、誌名(一般に通用する略称でよい)、年(西暦);巻:頁-頁、の順に掲載する。単行本の場合は、著者名(上記に準ずる):題名、書名(邦文の場合は特に「」をつけること)、版数、編者名、発行所、発行地、年(西暦)、引用頁、の順に記載する。

例:(定期刊行物)

- 1) 木野智慧光, 佐藤瑞枝, 岩崎龍郎, 他: 非空洞性肺結核に対するINH・RFP 2剤併用による短期化学療法(9カ月)の治療成績ならびに遠隔成績. 結核. 1991; 66: 291-297.
- 2) Samson PC, Barnwell J, Litting J, et al.: Tuberculous tracheobronchitis. JAMA. 1937; 108: 1850-1855.

- 3) Wiegshauss EH: Evaluation of the protective potency of new tuberculosis vaccines. Rev Infect Dis. 1989; 11 Suppl 2: S484-90 (19 ref.)

(単行本)

- 4) 松岡緑郎, 玉田太朗: 咯血, 血痰. 「診断ハンドブック」, 第1版, 中尾喜久監修, 南江堂, 東京, 1985, 86-87.
- 5) Heightsman ER, Raasch BN: Diseases of the pleura. In: The Lung, 2nd ed., Heightsman ER, ed., C.V. Mosby Co., Toronto, 1988, 502-540.

引用論文数は原則として、原著30編以内、症例報告20編以内、総説は制限なし、短報は6編以内とする。

10. 度量衡の単位の書き方は、

例: m, cm, mm, ml, kg, g, mg, μ g等を用いる。

11. 査読の後、著者返送された原稿の再投稿期間は60日以内とする。60日を経て再投稿された場合は新投稿とする。

12. 投稿方法は、ScholarOne オンライン査読システムからとする。

13. 別刷は著者の希望により校正時に申し込むこと。費用は著者負担とする。

14. 本学会誌に掲載された記事、または論文の内容に関する責任は原則的には著者にあり、必ずしも学会の公的見解ではない。但し、著作権(=著作財産権, Copyright)は、日本結核・非結核性抗酸菌症学会に帰属する。

15. 著作権使用については届け出を必要とする。

掲載論文の著作権使用料 3,000円×頁数+10円*×部数
(*当学会賛助会員は5円)

16. 全文を英文で投稿することができる。

投稿分類の定義

基本：結核ならびにその周辺領域に関する学問の進歩に寄与するもの

	種 類	内 容	掲載頁数
1.	原著 Original article	これまでになされていない実験、観察に基づくオリジナリティのある成果と深い考察に基づく論文	6 頁，図 5 個以内
2.	短報 Short report	情報価値の高い研究報告と小論文	2 頁，図 2 個以内
3.	症例報告 Case report	貴重な症例や臨床的な経験の報告	4 頁，図 5 個以内
4.	活動報告 Activity report	フィールド実践活動・保健看護活動などの価値ある報告	6 頁，図 5 個以内
5.	総説 Review article	ある課題に関する網羅的な解説（文献）と議論	6 頁，図 5 個以内
6.	論壇 Opinion	研究，活動，政策などに関する議論や提言	4 頁，図 5 個以内
7.	資料 Materials	有用な資料	6 頁，図 5 個以内
8.	通信 Letter-to-the Editor	過去 6 カ月以内に学会誌に掲載された論文に対する意見，学会参加報告，見聞録など	2000 字以内 図表なし
9.	論説 Editorial	掲載される論文に対する査読者の意見	4000 字以内

原稿作成についてのお願い

2022年11月28日一部改訂

- 原稿の体裁
 - ①投稿分類・題，②著者および共著者（10名以内），全員の所属，連絡先（氏名・所属・住所・E-mail アドレス），③キーワード，④抄録（掲載用 500 字以内），⑤本文，⑥文献，⑦図・表の順に，③④⑤⑥⑦は頁を替えて組む。①②を第 1 ページとしたページ番号を記入し，行番号を第 1 ページからの通し番号で付加する。
- 英文原稿の場合，タイトルは前置詞，冠詞，接続詞以外は太文字。ただし，タイトルの副題またはただし書き，カッコ内の文等は最初のみ太文字（表も同様）。
- 原著・短報の抄録は，目的，対象，方法，結果，考察，結論等を項目立てにする。
- 図・表の書き方：
 - 1）図表はできるだけ簡略にし，それに付する用語もできるだけ短くすること。
 - 2）表の各欄を分ける横罫，縦罫は，できるだけ省く。
 - 3）図の線・面種は，明確に区別できるものにするこ
と（データがある場合は添付）。
 - 4）図・表は，本文中に挿入箇所を明示する。
 - 5）表タイトルは上に，図と写真のタイトルは下につ
ける。
 - 6）表，図中の説明文および単語等は最初のみ太文字。
- 略語の用い方：本文で最初に用いる時は全記のあと（ ）内に記す。図表で略語を用いる場合は，最初の図表のみ略語と全記を脚注に記す。結核用語事典もしくは日本医学会用語辞典の略語を用いる。
- ホームページ等からの引用については，（URL/アクセス年月日）を記載すれば使用可とする。読者が閲覧不能な文献は引用文献として認めない。
- 「資料」を投稿する際，データ以外については，目的，考察，結論等を記載する。
- 薬剤や医療機器を未承認・適応外・禁忌などで使用している場合は，その使用が施設内の委員会などで承認されている旨を，本文中に記載する。

〔付記〕

- ・投稿された論文全てはレフェリー 1 人以上による査読を行う（特別に編集委員会から依頼した原稿を除く）。
- ・英文は英語に堪能な人の校閲を受けること。
- ・招請講演，特別講演，会長講演，教育講演，シンポジウム等の構成は別に定める。
- ・支部学会の一般演題抄録は本文 200 字以内，特別講演・シンポジウム等は 1200 字以内。

共著者の同意書

著 者 _____

論文名 _____

私は本論文の共著者として投稿することに同意致します。

(必ず共著者本人が自署すること)

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

様式 1 日本結核 非結核性抗酸菌症学会誌「結核」：自己申告による COI 報告書

☐ 筆頭著者名：_____

☐ 共著者名（本人、但し、集計の際は全員）：_____

論文題名：_____

（投稿時、学会員・非学会員の別を問わず、著者全員は、投稿時から遡って過去 1 年間以内での発表内容に関する企業・組織または団体との COI 状態を記載し、筆頭著者へ提出。筆頭著者は各報告書を集約し、本報告書を作成し、著者全員の COI 報告書と共に事務局に提出する）（なお、1 年間とは 1 月から 12 月までとする）

項目	該当の状況	有であれば、著者名：企業名などの記載
①顧問 営利企業との契約に基づいた有償の顧問	有・無	
②株式の利益 1 つの企業から年間 100 万円以上、あるいは当該株式の 5 % 以上保有	有・無	
③特許使用料（特許等に係るロイヤリティ収入を含む） 1 つにつき年間 100 万円以上	有・無	
④講演料 1 つの企業・団体から年間合計 50 万円以上	有・無	
⑤原稿料 1 つの企業・団体から年間合計 50 万円以上	有・無	
⑥寄付金（奨学寄附）等の総額 1 つの企業・団体からの研究経費を共有する所属部局（講座、分野あるいは研究室など）に支払われた年間総額が 200 万円以上	有・無	
⑦委受託研究（治験を含む）の総額 1 つの企業・団体からの奨学寄付金を共有する所属部局（講座、分野あるいは研究室など）に支払われた年間総額が 200 万円以上	有・無	
⑧企業等が提供する寄付講座 （企業などからの寄付講座に所属している場合に記載）	有・無	
⑨裁判等における専門的助言・証言 1 つの企業・団体から年間 100 万円以上	有・無	
⑩旅費、贈答品等の受領 1 つの企業・団体から年間 5 万円以上（学会からの旅費は含まない）	有・無	

（本 COI 申告書は論文掲載後 2 年間保管されます）

（申告日） 年 月 日

Corresponding author （署名）_____

日本結核 非結核性抗酸菌症学会誌「結核」：自己申告による COI 報告書の 記載方法について

- 1) 投稿前に、筆頭著者は共著者全員から、様式 1（日本結核 非結核性抗酸菌症学会誌「結核」：自己申告による COI 報告書）を集める。
- 2) 筆頭著者は、集めた全員の COI について、代表して、様式 1 の各項目に該当するものがあればすべて転記する。書ききれない場合は、別紙にし、様式 1 と一緒にまとめて提出する。
- 3) 最後に、集計した申告書に Corresponding author の署名、捺印をし、提出する。
- 4) 投稿時に、様式 1 の自己申告による COI 報告書は、学会事務局内 COI 担当者まで提出する（投稿時に論文に同封し、事務局宛送付でも可）。
- 5) 原則、投稿時、筆頭著者は共著者全員分の申告書及び集計した申告書 1 枚（共に様式 1：自己申告による COI 報告書）を提出することとなる。

本自己申告は平成 25 年 1 月から開始する。

本報告書の記載事項（あるいはその一部）は、掲載誌に記載される。

<記入例>

- (1) 著者名：筆頭著者を先頭に、順に共著者を記載する。

○○○夫, □□□子, △△△代, ●●●郎

報酬額：○○○夫：アルプス製薬, △△△代：ヒマラヤ試薬

- (2) 旅費・贈答品等の受領：有 ○○○夫：穂高財団 ●●●郎：北岳協会

以上 内科学会の例に基本的には倣う。

ご不明な点がございましたら、事務局までお問い合わせください。

照会先：日本結核 非結核性抗酸菌症学会事務局

TEL：03-6721-9983 FAX：03-6721-9986 E-mail: info@kekaku.gr.jp