

ヒト型結核菌による腸結核における感染と発病の機序

日比谷健司 比嘉 太 健山 正男 藤田 次郎

要旨：社会の変化，医療の進歩に伴い原発性腸結核の罹患率の増加が知られている。しかし，本当に他臓器に感染巣，発病巣を伴わない一次的な腸結核症が存在するか否かについては知られていない。本総説では，これまでの知見を検証しながら感染経路に関する可能性を類推し，結核症における経腸感染の意義を論じる。結論として，他臓器に結核病巣を有さない腸結核患者が存在し，空気感染により肺に初感染すると考えられている結核菌が，経管的に直接腸感染している可能性を示唆する。

キーワード：腸結核，感染経路

はじめに

結核菌は，非結核性抗酸菌に比べ病原性も強く，易感染宿主のみならず免疫能に異常のない宿主に主として空気感染し，初感染原発巣が下気道・肺胞領域に形成される。一方，腸に感染病巣を有する腸結核は結核症の一病型であり，腸管腔の狭窄や閉塞の原因になることがある¹⁾。従来，その症例の多くが，肺結核の合併を見ることから，末梢の肺病巣から経気道的に排泄された菌を嚥下することにより二次的に経腸感染したものと考えられてきた。近年，診断技術の向上等により腸結核の中に，消化管のみに病巣を有する原発性腸結核が多く存在することが明らかになってきた²⁾³⁾。しかしながら，原発性腸結核の感染経路が経口的な一次感染によるのか，肺に形成された非活動性病巣から何らかの経路で消化管に病原体が到達する二次的な感染によるのかは現時点では明らかでない。また易感染宿主では，明らかな肺病変を有さず，腹部臓器に結核病巣を認めることがある⁴⁾。そうした病巣が一次的な経腸感染によるのか未だ不明である。本稿では，こうした腸結核の感染経路に関する疑問を，近年の知見を基に概説し，最終的に結核菌の経腸感染の意義を考えるものである。

1. 結核の増加と肺外結核

結核は，いまだに先進諸国においても，臨床現場ある

いは公衆衛生領域においてインパクトの高い疾患の一つである。その背景にはhuman immunodeficiency virus (HIV) の流行，人の移動，スラム街の形成，静注薬物乱用，結核対策の希薄化がある。実際，米国では1980年代中頃から1990年代初期にかけて，こうした要因により結核が再流行した⁵⁾。現在，先進諸国では，結核患者のうち外国出生者が潜在性結核感染症で入国後に発症し，周囲に感染を拡げてしまうことが懸念されている⁶⁾⁷⁾。事実，米国では，2006年時の結核患者における移民の占める割合は55.6%であり，その多くが結核蔓延国の出身者であった⁸⁾。2008年には，国外出生者の結核罹患率は米国出生者の10倍にも達した⁹⁾。同様の現象が他の先進諸国でも起きていることが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。こうした背景には移民の増加と言語の壁が有意なリスク因子として挙げられている¹²⁾。

一方で，発展途上国から中進国においては都市化，人口の密集，衛生環境の悪化などが重なり，スラム街を中心として結核の集団感染が発生している¹³⁾。わが国では，2000年以降，結核罹患率は減少傾向を維持しているものの¹⁴⁾，農村部を中心とした高齢者の内因性再燃による結核症，大都市部での若年者の高い罹患率が問題とされている¹⁴⁾¹⁵⁾。

近年，抗tumor necrosis factor- α 薬が開発され，慢性関節リウマチやクローン病等に用いられるが¹⁶⁾，副作用として感染症の併発が挙げられており，潜在結核の再燃や

新規結核感染をきたすことが知られている^{17) 18)}。また、近年高齢者の増加、糖尿病患者の増加を背景に血液透析が導入される慢性腎不全例が増えているが、透析患者は健常者に比較し6.9～52.5倍結核に罹患しやすい¹⁹⁾。なかでも糖尿病性腎症では、他の腎疾患患者よりもそのリスクはさらに高いことが知られている。すなわちこれらの事実は、近年結核感染リスクの高い集団が増加していることを示しており、結核は過去の感染症ではなく、臨床現場で常に念頭におく必要があることを意味する。さらに、こうしたハイリスク集団では、高率に全身播種が生じやすく、肺外結核病巣を認めることが多いと考えられる^{19) 20)}。

抗結核薬が普及する以前は、肺外結核の多くが肺病変を有する若年層を中心に見られた²¹⁾。この場合、まず初期感染病巣が主に下肺野に形成され、引き続いてリンパ行性・血行性もしくは管内性に結核菌が転移し、肺内、肺外に結核病巣を形成すると考えられる²²⁾。一方、抗結核薬の多剤併用療法が普及した現在、わが国では若年者より高齢者に肺外結核症が多い²³⁾。1998年から2005年にかけて全結核症例に占める肺外結核の割合は17%から20%台へと増加傾向にあり、年齢階級別肺外結核罹患率は、60歳代では7.3人/10万人であるものの、70歳代では16.5人と倍増している²³⁾。肺外結核の内訳は、結核性胸膜炎が最も多く、次にリンパ節結核、粟粒結核、および腸結核が挙げられている^{23) 24)}。米国においても肺外結核の罹患率は1993年(15.7%)から2006年(21.0%)にかけて上昇しており、そのリスク因子として若年齢(<25 years)(OR 2.11, 95% CI 1.12–3.68)、および女性(OR 1.69, 95% CI 1.12–2.56)が挙げられている²⁵⁾。

近年、肺外結核のうち腸結核の罹患率が、増加傾向にあるとする報告が集積され、とりわけ肺に病変を有さない腸結核の増加が指摘されてきた^{1) 2) 26) ~ 29)}。Wangら(1998)は134症例の腸結核剖検例のうち限局性の腸結核は約半数の64例(47.8%)を占め、残りの70例(52.2%)は肺にも病巣を有していたと報告している²⁹⁾。また八尾ら(1995)は、過去10年間に腸結核と報告された259例を解析し、腸結核のみの症例が54.2%であったとしている³⁰⁾。これらの報告から原発性(孤立性)腸結核が稀ではないことがわかる。また、腸結核は特定の臨床症状に乏しいこと、原発性腸結核に伴う潰瘍性病変は早期に治癒し粘膜面からその存在や既往を判断することが困難な場合のあること、生検や手術材料を用いた病理学的検索で腸壁内に特異性病変である乾酪性肉芽腫を認めずリンパ節のみに肉芽腫が発見されることが多いこと、などを総合すると実際には報告数より多くの腸結核が存在することが予測される^{31) ~ 33)}。

2. 腸結核病巣の成立機序

これまで腸結核の成立機序として次の4点が考えられてきた。すなわち、①活動性肺結核で、菌を含んだ喀痰の嚥下による経管感染、②活動性結核からの血行性播種、③隣接臓器からの連続性浸潤、④汚染されたミルクや食物の摂取による経管感染、である^{1) 2)}。多くの腸結核を認めた20世紀前半までは、①がその感染経路として考えられてきた。その根拠として、肺外結核で死亡した患者の多く(80%)に腸結核を併発し²⁾、喀痰からの結核菌を検出する空洞性肺病変を認める例が多かったことが挙げられる。当時のわが国でも初感染が腸に生じることは結核感染全体の1～2%にすぎず、腸結核の99%に肺結核を認めていたと報告されている^{21) 34)}。

Table 1はこれまで報告された主な腸結核の報告をまとめたものである^{3) 29) 31) 35) ~ 41)}。これによれば活動性肺結核合併率には検体種、診断方法などが影響し、報告者、地域、年代により差を認める。しかし、いずれにせよ活動性肺結核症の合併率は低いものではなく、症例の多くが非播種性の肺結核症例であり、菌を含む喀痰の嚥下による感染が存在することは確かであろう。特に注目したいのは鈴木ら(2002)の報告である³⁸⁾。過去5年間の病理剖検輯報を検討し、腸結核を認めた80例(0.057%, 男45名, 女35名, 平均年齢72.7歳)の中で71例(88.8%)に肺結核を認めたとしている。腸のみに病変があると考えられる症例は6例で、総剖検数の0.004%に相当すると報告している。しかし、陳旧性病変も含め肺病変を胸部コンピューター断層(CT)画像で認めない腸結核症例が報告されており^{42) ~ 51)}、嚥下による経管感染以外の感染経路を検証したい。

②の血行性感染の場合、まず肺病変が形成されてから、血行性に播種することが前提となる。Paustianら(1990)は、正常な腸粘膜上皮下に初期の結核性病変が認められることから腸管への血行性播種は起こりうるとしている²⁸⁾。現在の日本では再燃性病変が多いことから²²⁾、この経路があるとするれば初感染病巣からの早期蔓延よりも被包化された肉芽腫性病巣の再燃に伴う晩期蔓延によるものが主体と考えられる。わが国の血行性散布性結核症(粟粒結核)においては、その79.3%が60歳以上である²⁴⁾。しかし、新生児やHIV感染者をはじめとする易感染性宿主では、肺の初感染病巣形成に続く早期の血行性播種が起こりうる^{52) 53)}。しかし、わが国での手術材料および剖検材料を用いた研究からは血行性感染はきわめて稀であるとされている^{21) 26)}。2000年から2010年までにわが国では、86例の腸結核の症例報告を検索しうるが、そのうち血行性播種と考えているものは4症例だけであるが^{54) ~ 57)}、そのうち2例は喀痰で菌が検出されており、経管感染が

否定できない^{54) 56)}。過去の報告を総合すると、血行性播種は起こりうるがきわめて稀と考えられる。

③の機序は卵管結核等から壁を通して感染が拡がることが考えられるが稀とされている⁵⁸⁾。結核性腹膜炎でも腸管が侵襲されることは少なく、漿膜側への感染にとどまる⁵⁹⁾。腹膜への播種は基本的には血行性播種の範疇に入ると考えられる^{21) 59)}。

④の機序は、結核菌群のひとつである *Mycobacterium bovis* (ウシ型結核菌) にとっての主要な感染経路であることが指摘されてきた⁶⁰⁾。現在ウシ型結核の危機的な流行状況にある国々や牛乳の殺菌システムが確立されていない発展途上国では重要な感染経路であり無視できない⁶¹⁾。しかし、先進諸国および発展途上国においては、ヒト腸結核の主要な起炎菌は *M. tuberculosis* である²⁸⁾。*M. tuberculosis* は、乾燥、熱などに対する抵抗性が比較的高く、患者の気道から体外に排出された後も菌を含んだ飛沫が周囲の飲食物に付着し、環境状況によっては、しばらく生存できる^{62) 63)}。このため本経路の可能性は完全には否定できない。しかし、実際、結核患者を収容する医療現場などで、結核菌で汚染された環境を介して人に伝播することは稀であり、基本的に標準予防策の範囲で対策がとられるにすぎない⁶²⁾。

Horvath ら¹⁾の挙げた以外の機序として純粋なリンパ行性の感染経路が考えられる。この場合も経気道的な初感染が先行することが前提である。肺からのリンパの流出路は、岡田 (1989) によれば、間質-静脈系と気管支-動脈系の2群に大別される⁶⁴⁾。両群ともに最終的に肺門リンパ節を経由して、右側は気管支縦隔リンパ本幹に入り、腕頭静脈の右静脈角に注ぎ、血行路に入る。左側も最終的に左静脈角に注ぐ。こうしたリンパの中枢経路とは別に下行経路の存在が Meyer (1958) によって指摘されている⁶⁵⁾。本経路は、下肺葉からのリンパ路が、肺靱帯リンパ節を介し、食道裂孔を通して腹腔内リンパ節に及ぶ経路であり、肺腫瘍の腹部臓器への転移経路として知られている⁶⁶⁾。中枢経路は最終的に血行性感染経路に至るが、下行路を介する経路は純粋なリンパ行性の経路である。原発性腸結核を考えた場合の問題は、肺に肉芽腫性病巣を形成せずに、下行路を通して腸をはじめとした消化器、および局所リンパ節に病巣を形成しうるかである。初感染が下肺野に形成された時、特異免疫が獲得されていないと肉芽腫は形成されず、画像で病変を検出することは難しい。しかし、そのような場合には浸潤影として病巣を形成し、かつ間質-静脈系、気管支-動脈系リンパ流出路によりリンパ血行性播種が生じる可能性が高い。逆に特異性免疫反応が生じて肉芽腫が形成された場合、石灰化を伴って治癒するため、胸部単純X線画像 (CXR) あるいはCT画像上、結節陰影あるいは石灰化像

Table 1 Summary of the references of gastrointestinal tuberculosis

Authors	Study place	Objected years	Numbers (Ethnicity)	Median/Average ages (range)	Caseous granuloma (%)	Involvement (%) of ileocecal lesion	Positive AFB smear/ or culture (%)	History of prior pulmonary TB (%)	Active pulmonary TB
Watanabe et al. (1977)*	Japan	NR	19 (M9/F10)*	47 (25-78)	14 (73.7)	6 (31.6)	9 (47.4)	6 (31.6)	ND
Ozaka et al. (1990)	Japan	78-90	17 (M15/F2, Japanese)	52 (19-77)	1 (<5.9<)	8 (47.1)	8 (47.1)	6 (35.3)	3 (17.6)
Cheng et al. (1992)	Taiwan	65-89	60 (unknown)	44 (11-80)	50 (83.3)	28 (46.7)	NR	40 (66.7)	13 (21.7)
Wang et al. (1998)**	Taiwan	65-95	134 (unknown)	47 (11-81)	117 (87.3)	64/134 (47.8)	50/117 (42.7)	32 (23.9)	92 (68.7)*
Bernhard et al. (2000)	USA	89-97	18 (M12/F6, Immigrants)	37 (22-64)	NR	7 (38.9)	15 (83.3)	2 (11.1)	11 (61.1)
Suzuki et al. (2002)	Japan	94-98	80 (M45/F35, Japanese)	73 (28-96)	NR	58 (72.5)	NR	71 (88.8)	NR
Patel et al. (2004)*	India	94-02	173 (M95/F78)	32.2±4.6	111 (64.2)	49 (28.3)	102 (59.0)	8 (4.6)**	NR
Singhal et al. (2005)*	UK	92-02	59 (M24/F35, Af, As, Ar)	38 (14-81)	36 (61.0)	20 (33.9)	29 (49.2)	NR	18 (30.5)
Collado et al. (2005)***	France	87-02	17 (M11/F6, Af, As**)	44 (16-84)	4/6 (66.7)	4 (23.5)	2/6 (33.3)	NR	5 (29.4)
Leung et al. (2006)*	Hong Kong	95-04	22 (M13/F9, Chinese)	53 (12-81)	7/11 (63.6)	19 (86.4)	9/11 (81.8)	7 (31.8)	4 (18.2)

*The definite diagnosis of gastrointestinal tuberculosis was based on affected tissues with one or more of the following criteria; (i) caseating granuloma on histology, (ii) demonstration of acid fast bacilli (AFB) by Ziehl-Neelsen stain or (iii) culture of *Mycobacterium tuberculosis*.

**A case is defined as a patient with demonstrable AFB or culture of *M. tuberculosis*, or who meet a clinical definition that includes the following criteria; (i) a positive tuberculin skin test, (ii) other sign and symptoms compatible with tuberculosis, (iii) the favorable outcome for anti-tuberculosis medications.

***The definite diagnosis of gastrointestinal tuberculosis was based on the following criteria; Patient described, UK; United Kingdom, USA; United States of America.

aged more than 15 years with clinical manifestations suggestive gastrointestinal tuberculosis and favorable outcome with anti-tuberculosis treatment, and histological demonstration of granuloma.
*Positive tubercle bacilli in sputum could be found in 13 cases. **The majority of the patients (76.5%) had immigrated to France from Africa (61.5%), or Asia (38.5%). *This number includes pulmonary tuberculosis in the form of old or active lesions. **This number includes not only patients with past history of tuberculosis but also patients with contact history. Italic letter is meaning analysis with surgical specimens or autopsy materials. Af: African, As: Asian, Ar: Arab, AFB: acid-fast bacilli, NR: not described, UK: United Kingdom, USA: United States of America.

としてとらえられるであろう。しかし、感染菌数が少量であった場合、非特異的な炎症像で治癒し、癒痕病巣も残さないことも考えられる。岡（1937）はCXRにより認識不能な肺の管内性転移源が存在すると指摘している²¹⁾。このような非特異的な病巣を検出することができる胸部高分解能CT（HRCT）の結核診断における有効性が報告されている⁶⁷⁾。本報告では、QuantiFERON、ツベルクリン反応、喀痰検査そしてCXRを組み合わせて検査し、結核と判定された18人中9人がCXRで異常はなかったものの、HRCTで活動性病変を示唆する所見が得られたと報告している。このうち2人からはフォローアップで当初は検出されなかった結核菌が喀痰の培養で証明された。すなわち原発性腸結核の診断には胸部のHRCTで確実に、初期感染病巣や非特異的な病巣を認めないことを確認する必要がある。しかし、これまでの原発性腸結核の報告の中で胸部HRCTの記載と組織からの結核菌の証明がそろっている報告は検索した範囲では見当たらなかった。

3. 肝臓結核から考える腸結核の成立機序

肝臓への結核菌の感染経路として血行性播種⁶⁸⁾と経門脈性経路がある。ここでは後者を中心に考えたい。門脈を経て病原体が肝臓に入った場合、門脈域に限局性病変を形成することが知られている^{69) 70)}。門脈域は毛細リンパ管の盲端が集まりリンパ系が豊富な領域であり⁷¹⁾、病理学的な変化を生み出す免疫反応の場である^{72) 73)}。Herschら（1964）は肝臓に結核病変をもつ200症例を検討し、粟粒結核の病変や滲出性肉芽腫は肝小葉内に分布する傾向にある一方で、局在性の結核では病巣が門脈域に限局する傾向にあることを報告している⁷⁴⁾。同様にOlivaら（1990）は、臨床的に肺結核が明確に否定され、かつ肝臓に結核病巣を有する症例において、病巣は門脈域に限局することを報告している⁶⁹⁾。以上のことから肝門脈域に限局性結核病巣を合併した腸結核症例では、病原体が腸粘膜あるいは門脈域から肝実質内に播種した可能性が高く、原発性腸結核が経腸感染であることを示唆する所見である。

4. HIV感染に伴う腸結核の発病機序

HIV感染に伴う結核の場合、まず肺に病巣が形成されてから、リンパ行性、血行性に消化管を含めた全身に播種すると考えられている⁷⁵⁾。実際に、HIV感染に伴う結核の肺病変有病率は75%であり、肺外結核のみで肺結核を認めない例（胸部X線正常）は10～15%と非HIV感染者とほぼ同等である⁷⁵⁾。このことから、HIV感染に伴う結核では、呼吸器への感染が優位と考えられる。それではHIV感染に伴う結核では経気道的に初感染した菌が、

どのように消化管あるいは所属リンパ節に播種するのであろう。その経路としては、前述したHorvath（1998）ら¹⁾が指摘した①②④の経路が挙げられる。まず②の血行性経路を考えたい。AIDS患者では細胞性免疫能の低下と共に、肺での肉芽腫形成能は劣り⁷⁶⁾、肺外病変を形成しやすくなる^{77)～79)}。感染病巣で増殖した菌は容易に血中に入り全身に播種し、粟粒結核症へと進展する。血行性播種に伴って二次的に腸結核を形成する報告は散見される^{80)～82)}。しかし、Huangらが報告した症例のように腸結核が先行し、後に肺の血行性散布が明らかになった症例もある^{82) 83)}。よって本経路が存在するかは、播種性結核症例を一律に血行性とするのではなく各症例ごとにより詳細な検討が必要である。

次に経気道性に菌が拡がる可能性について述べる。免疫能を有する宿主では、肺局所の肉芽腫性病巣が乾酪壊死に至った場合、菌を含んだ壊死性物質が気道内に排出され、管内転移することが知られている³²⁾。Mukadiら（1993）は結核を合併したHIV感染者では細胞性免疫機能の低下と肺での空洞形成の欠如を報告している⁸⁴⁾。またHIV感染者では喀痰から塗抹あるいは培養による結核菌（含一部非結核性抗酸菌）の検出率は低い（16～19%）^{85)～87)}。このことからHIV感染が進行した患者の結核では、空洞からの排菌を含んだ喀痰を嚥下することにより経管感染する可能性は、非HIV感染者より少ないと考えられる。しかし、肺病巣からの全身播種例では、実際には存在する経腸感染が認識されていない可能性は否定できず、今後の剖検例を用いた詳細な解析が待たれる。

一方で、HIV感染者においても肺に明らかな初期病巣を形成することなく、腹腔内リンパ節あるいは消化管に結核病巣を形成する症例も報告されている^{75) 88)～90)}。これらの報告をみるといずれも画像上で肺結核が否定されている。またいずれの症例も腹腔リンパ節に顕著な病巣形成を伴っているが他臓器に結核病巣を認めていない。こうした初感染腸結核と考えられる症例の報告は少なく、免疫能を有する宿主における腸結核の有病率と変わらない可能性がある。しかし、免疫能を有する宿主同様に肺からの下行性のリンパ流出路を経て感染が直接腹腔に拡がる可能性をHIV感染者においても検証する必要性がある。

5. ウシ型結核菌の感染経路から示唆される腸結核発病機序

19世紀初頭から中期にかけてウシ型結核菌の感染の大部分は青少年であり、感染牛との直接接​​触や汚染牛乳の飲用が主たる感染の原因とされ、皮膚や、咽頭、腸が侵入門戸であった^{91) 92)}。病巣を検出するリンパ節としては、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節が多く、肺ならびに

気管支リンパ節で明らかに少なかった。Griffith (1937) も同様に初期に腹腔結核で発見される率 (84.6%) が高いことを報告している⁹³⁾。ヒトからヒトへの伝播は少なく、ヒト型結核菌に比べ播種に至ることは有意に少ない。

Möller (1928) はヒト型結核菌 (*M. tuberculosis*) とウシ型結核菌 (*M. bovis*) で臓器別の病巣出現率を調べ、ウシ型結核菌感染者では呼吸器系の関与はきわめて少なく、腹部臓器が最も多く、さらに全身性感染の割合は低いことを報告している⁹⁴⁾。特に注目されることは、肺、気管支リンパ節に病巣を認める割合であり、ウシ型結核菌では2.2%、ヒト型結核菌では57.2%であった⁹⁴⁾。

一方で、ウシ型結核菌の動物感染では、肺の主として体軸上方にきわめて活動的な病巣が形成される⁹⁵⁾。結核で死亡したウシの剖検例の解析では、肺と所属リンパ節の有病率は腸とその所属リンパ節より有意に高い (36.8%~68.5% vs. 3.7%~11.3%)⁹⁶⁾。また濃厚に結核菌に感染したウシの集団内においても糞便を介した経腸感染の関与は低く、粉塵の曝露による経気道感染が主体とされている^{96) 97)}。

ウシ型結核菌による結核症では、経腸感染の後、潜伏感染した病巣の再燃であると考えられてきた経緯がある^{60) 98) 99)}。最近、過去の一時期、新鮮な未滅菌の牛乳を飲んでいて69歳の女性が、生物製剤 (infiximab) を使用中に潜在性感染状態にあったウシ型結核菌による腹腔結核と思われる症例がCDCより報告された¹⁰⁰⁾。この症例から、ウシ型結核菌で認めた潜在的感染病巣からの再燃がヒト型結核菌でもありうることを示唆される。例えば陳旧性肺結核病巣を有し腸結核を発症した患者ではこうした機序が考えられる。

6. 口腔結核症から示唆される腸結核発病機序

Leitner (1949) は孤立性の頸部リンパ節炎、顎下腺の腫脹を認めると、口腔内の結核初感染を考える必要性を挙げ、扁桃腺や歯根、咽頭が侵入門戸とする例は一般に考えられているほど稀ではないとしている¹⁰¹⁾。動物やヒトで扁桃腺に結核菌群による感染病巣が生じることは僅かながら報告されている^{102)~105)}。扁桃腺のような粘膜関連組織は、抗酸菌の取り込みや上皮の基底膜側への排泄が知られており¹⁰⁶⁾、体内播種への寄与が考えられる。扁桃腺に*M. bovis* 感染後の時間的推移を調べた研究では、感染4~6週間後には、咽頭後リンパ節や頭頸部のリンパ節に病巣を認めている^{107) 108)}。このことから小児の結核菌による孤立性リンパ節炎は口腔内からの感染による可能性が示唆される。しかし、Hojo (2002) は初感染病巣としての扁桃腺結核は稀であり、肺病変からの血行性やリンパ行性の播種であるとしている¹⁰⁹⁾。この感染経路の意義はまだ十分に明らかでなく、今後の研究が必要

とされる。

7. 菌側要因からの検討

ウシ型結核菌も環境での生息は可能であり、地球上の歴史を考えれば、結核菌群以外の抗酸菌はすべて環境常在菌 (一部証明されていないものもある) であり、結核菌も元来は環境常在菌であった可能性がある¹¹⁰⁾。環境常在菌の主な感染経路は経腸感染であり、それは現在の非結核性抗酸菌群と同様である。しかし、ウシ型結核菌は、ヒト型結核菌が一部の遺伝子を捨て去ることにより進化したものであるように¹¹¹⁾、本来、気道上皮への感染性を有する菌株がその気道感染力を失う一方で、腸上皮への感染力を獲得あるいは残した可能性がある。しかし、結核菌の腸上皮への感染性、細胞内増殖性を検討した *in vitro* の研究では、感染/増殖は認められるものの、*M. avium* complex (MAC) に比べその能力は劣る¹¹²⁾。MACの研究では*M. avium* は*M. intracellulare* に比べて、腸上皮に効率よく感染し、増殖することが示され、その感染性を規定する遺伝子も発見されている^{113) 114)}。一方、*M. intracellulare* ではこの遺伝子が欠損していることが明らかにされている¹¹³⁾。結核菌において、こうした上皮への感染性に関する遺伝子の欠損あるいは獲得が証明されれば、細菌学的な見地から腸結核の病態解明が進むであろう。最近、マクロファージの殺菌機能をコードする遺伝子の多型が肺外病変形成に有意に関与することが報告された¹¹⁵⁾。しかし、この遺伝子の腸結核との関係は明らかでなく、本責任遺伝子は、むしろ播種との関連が強いと考えられる。

結核菌の生存戦略を考えた場合、経腸感染であれば、周囲への感染機会を確保するためには、便中への排菌が有利と考えられる^{62) 63) 116)}。しかし、他者への効率のよい感染経路は経腸感染より経気道感染と考えられる。現在まで、腸結核から分離される菌と肺病巣から分離される菌株の genotype に明らかな差を認めるとの報告はない。しかし、アフリカ系米国人集団を対象にした菌株の遺伝子多型解析では、肺結核分離株に比べて肺外結核 (腸結核を含む) 分離株のほうがクラスター形成率が低かったと報告されている¹¹⁷⁾。これは菌側の要素が腸結核の感染経路に関与している可能性を示唆する。

8. 宿主要因からの検討

腸結核に特有の宿主要因についても検討したい。まず性差を確かめるため、過去10年間の腸結核の男女比率を「結核の統計」より求めてみると、0.9~0.7の間で推移し、やや女性に多い。1985~1994年の集計でも男女比率は0.79である³⁰⁾。現在の結核全体の男女比がおおよそ1:0.5であることを鑑みると²³⁾、腸結核は性差の影響

があると考えられる。また年齢分布をみると、腸結核はやや若い年齢層に認められる²³⁾。この説明として、結核菌が最初に感染病巣を形成する腸管のリンパ濾胞が年齢に伴い萎縮するため新たな結核病巣が形成されにくく、結核の発症例が少なくなるためとされている。しかし、現段階において、性差や年齢が結核菌の腸感染に及ぼす理由は明らかではない。

腸結核ではツベルクリン反応は陰性例が少ないことが知られている^{30) 118) 119)}。八尾ら(1995)は腸結核128症例中、疑陽性を含めて27例(21.1%)が陰性であったとしている³⁰⁾。最近、ツベルクリン反応よりも特異度の高いQuantiferon-TB (QFT)の腸結核症例における有用性に関する報告が散見されるが、特に肺病変を認めない腸結核におけるQFT陽性例が報告されている^{49) 51) 120) 121) 123)}。一方で、尾野村ら(2008)はQFTの有効性を結核症例16例で検討した報告では、肺結核(n=8)では全例陽性であったものの、小腸結核再発例(n=1)では陰性であったとしている¹²²⁾。こうしたことからQFTやツベルクリン反応の腸結核症例における見解は定まっていない¹²⁴⁾。しかし、現代人の結核菌に対する免疫能の低下が影響を及ぼしている可能性が示唆されている^{125) 126)}。Sharma & Bhatia (2004)¹²⁷⁾の言うように栄養状態がその病理形態に関与するならば、戦後の栄養状態の改善はたとえ集団免疫能が低下したとしても非特異的な抵抗力を向上させた可能性がある¹²⁸⁾。ツベルクリン反応やQFTの結果には他の要因、例えば菌量の違いや免疫学的要因が関与している可能性がある。実際に腸結核病巣における菌量は少ないことが示されている^{30) 31) 39)}。また病巣からの排菌も肺結核に比べ有意に少ないことが知られている³⁰⁾。その詳細な免疫機序は明らかでないものの膠原病性間質性肺炎患者やサルコイドーシス患者のツベルクリン反応陰性化現象と同様の免疫学的機序が腸結核患者にも認められる可能性はある¹²⁹⁾。例えばサルコイドーシスのように制御性T細胞の機能が低いなどが考えられる¹³⁰⁾。

ヒトの腸結核病変の形態は、結核菌に対する宿主の免疫学的反応により決定される²⁸⁾。腸結核病変はその形態像から3つに分類される(Table 2)^{127) 131)}。このうち潰瘍性病変では菌が証明されることが多く、その多くが乾酪性肉芽種の形態をとる¹³¹⁾。わが国においても効果的な

化学療法が確立するまでは、潰瘍性病変が多かったと考えられる²¹⁾。しかし、近年では非乾酪性肉芽腫を認める腸結核が多いようである³⁰⁾。Leungら(2006)は内視鏡生検を行った8例のうち乾酪性壊死を認めたものは1例のみであったと報告している³⁾。これには腸結核病変は自然治癒傾向が強いことや予防投与を含めた抗結核療法の影響を考慮する必要がある³³⁾。また帯状潰瘍のような広範囲な潰瘍性病変は活動期においてでさえ少なくなっている¹³²⁾。これらの点は近年の腸結核では、黒丸らの潰瘍形態の分類でより初期に相当する病変が増加していることを示唆する¹³³⁾。診断精度の向上というバイアスがかかるものの、わが国の戦前の症例とはその組織像が異なっており、その背景に菌側因子に加え、宿主の免疫応答や肺病変との関連性についてさらなる検討を要する²⁸⁾。

9. 病理学的要因からの検討

腸結核の病理像は腸結核の感染経路を示唆している。腸結核ではその粘膜面に多彩な潰瘍病変を認める¹³³⁾。潰瘍は通常、不連続な潰瘍性病変から始まり、輪状方向に進展し帯状の形態をとることが多い^{21) 131) 134)}。これは粘膜のリンパの流れが横走するためと説明されている^{1) 3)}。岡(1937)は、肺結核にて死亡した400例の腸における結核性変化を詳細に検索・観察した。その結果、結核結節は粘膜表面に近いリンパ濾胞に始まり、濾胞外へと拡がり、粘膜表面に濾出し潰瘍病変が形成され、粘膜表面に近いリンパ濾胞以外の場所には病変を認めないことを見出した²¹⁾。Tandonら(1972)やFenoglio-Preiserら(2007)も、同様の記載をしている^{33) 131)}。すなわち血行性感染であれば、腸粘膜下のリンパ濾胞やリンパ流とは無関係に病変が形成されることが考えられるため、これらの病理学的検討は、菌が腸管腔側から感染し病変を形成しうること

を示唆している。剖検例の病理学的解析は、もうひとつの回答を与えてくれるかもしれない。すなわち肺外結核病変は肺病変より先に治癒すること、特に腸は自然治癒傾向が強いとされていることである。組織学的には結核病変が瘢痕病巣あるいは非特異的变化として認める場合や、病変が完全に消失する場合は報告されている^{21) 31) 33)}。また抗結核薬

Table 2 Morphological classification of intestinal tuberculosis

Types	Percentage*	Giant cell granuloma with obvious caseation	Nourishment **
Ulcerative form	60%	Frequent	Malnourished adults
Hypertrophic form	10%	Less frequent	Well nourished adults
Ulcerohypertrophic form	30%	NR	NR

* The percentage was referred from the description by Fenoglio-Preiser et al. (2007)¹³¹⁾. The actual numbers were not described.

** Adaptation of nourishment to the classification was described by Sharma & Bhatia (2004)¹²⁷⁾. NR: not reported.

に対する反応性が高いことも関与していると考えられる。このことから経気道および経腸感染が同時に起こった場合、腸でその病変が宿主の反応性病変として見いだされ、抗結核薬が投与された結果、肺病変が検出されなくなる可能性が考えられる。また肺結核が先に顕在化した場合、肺結核に対する抗結核療法が併存する腸病変にも奏功する可能性も想定される。黒丸は、結核に罹患した271例の剖検例のうち腸間膜リンパ節に石灰沈着を認めた6例を詳細に解析した³⁴⁾。6例のうち腸に初期変化群を認めたものが3例あり、うち2例には肺にも初期変化群を認めている。黒丸は肺および腸の初期変化群はその両者の組織学的所見がきわめて類似することから、この2例は肺と腸の同時感染または、極短日間に相次いで感染が成立したものと考察している。最近の報告でも腸結核が先行し、後になって肺結核を発症した症例が散見される^{83) 135)}。

腸管に病巣を認めない場合でも腸間膜リンパ節炎は、認められることがある²⁸⁾。岡は古い肺結核病巣がある場合、腸間膜リンパ節の腫脹はきたし難いとし、肺感染病巣がより新しいものである場合や初感染である場合に、腫脹をきたしやすく、かつ乾酪化する傾向が強いとしている²¹⁾。1922～1930年の剖検例を用いた解析では、0.7%～1.8%の頻度で腸結核病巣と結核性腸間膜リンパ節炎を認めている³⁴⁾。わが国の最近10年間ではこのような症例が9例報告されている^{44) 49) 89) 136)～141)}。そのうち肺結核を伴わない症例は3例である^{44) 49) 141)}。

10. 経腸感染の意義

前述したように、結核菌にとって、経気道的に空気感染していくことは、細胞内での生き残り戦略も加味すれば、過去から現代まで多くの感染者を残している要因と言えるかもしれない。もし、結核菌が主要な感染経路として経腸感染を主に選んでいたとすれば、それは非効率な感染拡大しか生まず、感染者の数は今より少ないであろう。その場合には環境常在菌になっていた可能性が高い。結核菌が管内性に経腸感染するのは、ひとつに偶然的な出来事であったのだろう。その偶然の一つは肺感染病巣から排菌されたものが、喀痰とともに飲み込まれ、腸に達した時点で宿主要因、菌量、菌の病原性等が影響し合って感染が成立するものである。その頻度は多いが、近年は肺病巣の再燃症例が多く、かつ効果的な化学療法が入るため排菌量が少なく、過去ほどには経腸感染が成立しないのかもしれない。もう一つは偶発的に外部環境から菌が経口摂取され、腸感染が肺よりも先に成立したものと考えられる。現代における腸結核が内因性再燃によるのか新規感染によるのかは今のところ明らかでない。以上、述べてきたように腸結核に関して明らかにし

なければならない課題が多く残されており、今後の研究展開が待たれる。

謝 辞

本総説を執筆するにあたり、琉球大学医学部附属病院第一内科の消化器グループの諸氏にお世話になったこと、特に外間昭氏には詳細に本稿の全般にわたって多くのご指摘をいただいたことに深謝の意を表したい。

文 献

- 1) Horvath KD, Whelan RL: Intestinal tuberculosis: return of an old disease. *Am J Gastroenterol.* 1998 ; 93 : 692-696.
- 2) Marshall JB : Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol.* 1993 ; 88 : 989-999.
- 3) Leung VK, Law ST, Lam CW, et al.: Intestinal tuberculosis in a regional hospital in Hong Kong: a 10-year experience. *Hong Kong Med J.* 2006 ; 12 : 264-271.
- 4) Smith MB, Boyars MC, Veasey S, et al.: Generalized tuberculosis in the acquired immune deficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 ; 124 : 1267-1274.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Trends in Tuberculosis Morbidity—United States, 1992-2002. *MMWR.* 2003 ; 52 : 217-222.
- 6) Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al.: The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med.* 2003 ; 163 : 1009-1021.
- 7) Dahle UR, Eldholm V, Winje BA, et al.: Impact of immigration on the molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in a low-incidence country. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 ; 176 : 930-935.
- 8) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Trends in Tuberculosis Incidence—United States, 2006. *MMWR.* 2007 ; 56 : 245-250.
- 9) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Trends in Tuberculosis—United States, 2008. *MMWR.* 2009 ; 58 : 249-253.
- 10) Gilbert RL, Antoine D, French CE, et al.: The impact of immigration on tuberculosis rates in the United Kingdom compared with other European countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009 ; 13 : 645-651.
- 11) Canadian tuberculosis standards 6th Edition. Canadian Lung Association, Health Canada, 2007, http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/pdf/tbstand07_e.pdf Final access May 14, 2010.
- 12) Gardam M, Verma G, Campbell A, et al.: Impact of the patient-provider relationship on the survival of foreign born outpatients with tuberculosis. *J Immigr Minor Health.* 2009 ; 11 : 437-445.
- 13) Lienhardt C: From exposure to disease: the role of environmental factors in susceptibility to and development of tuberculosis. *Epidemiol Rev.* 2001 ; 23 : 288-301.
- 14) 森 亨: 結核の現状—課題と新たな対策—. 臨床と研

- 究. 2007; 84: 474-478.
- 15) 結核研究所疫学情報センター: 結核年報2008 Series 4. 高齢者結核. 結核. 2010; 85: 61-64.
 - 16) Wallis RS: Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8: 601-611.
 - 17) Keane J, Gershon S, Wise RP: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1098-1104.
 - 18) Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al.: Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3: 148-155.
 - 19) Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H: Tuberculosis and chronic renal disease. *Semin Dial.* 2003; 16: 38-44.
 - 20) Malik GH, Al-Harbi AS, Al-Mohaya S, et al.: Eleven years of experience with dialysis associated tuberculosis. *Clin Nephrol.* 2002; 58: 356-362.
 - 21) 岡 治道: 腸結核症の病理解剖と臨床. 日消誌. 1937; 36: 551-578.
 - 22) 蛇沢 晶, 安田公彦, 馬場基男, 他: 結核症の病理. 病理と臨床. 増刊号 感染症—病理と病理診断へのアプローチ—. 2003; 21: 178-185.
 - 23) 青木正和: 肺外結核. 臨床と研究. 2007; 84: 542-545.
 - 24) 結核研究所疫学情報センター: 結核年報2008 Series 1. 結核発生動向速報. 結核. 2009; 84: 693-696.
 - 25) Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, et al.: Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1350-1357.
 - 26) 丸山雅一, 杉山意義, 船田 彰, 他: 回盲部結核症の診断—手術例12例についての考察—. 胃と腸. 1974; 9: 865-881.
 - 27) 八尾垣良: 「腸結核の現況」. 内科MOOK14. 金原出版, 東京, 1980. 165-174.
 - 28) Paustian F, Marshall JB: 「ボッカス消化器病学〈3〉腸(その1)小腸. 他」第4版, Berk JE編集, 土屋雅春監訳, 西村書店, 新潟, 1990, 579-597.
 - 29) Wang HS, Chen WS, Su WJ, et al.: The changing pattern of intestinal tuberculosis: 30 years' experience. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998; 2: 569-574.
 - 30) 八尾恒良, 櫻井俊弘, 山本淳也, 他: 最近の腸結核10年間の本邦報告例の解析. 胃と腸. 1995; 30: 485-490.
 - 31) 渡辺英伸, 遠城寺宗知, 八尾恒良: 腸結核の病理. 胃と腸. 1977; 12: 1481-1496.
 - 32) 岩崎龍郎: 「結核の病理」改訂版, 結核予防会, 東京, 1997.
 - 33) Tandon HD, Prakash A: Pathology of intestinal tuberculosis and its distinction from Crohn's disease. *Gut.* 1972; 13: 260-269.
 - 34) 黒丸五郎: 腸ノ初期変化群ニ就テ. 結核. 1930; 8: 1367-1398.
 - 35) Chen WS, Leu SY, Hsu H, et al.: Trend of large bowel tuberculosis and the relation with pulmonary tuberculosis. *Dis Colon Rectum.* 1992; 35: 189-192.
 - 36) 小坂博美, 浅沼瑞子, 関由紀夫, 他: 回盲部腸結核症の1例. 東京女子医科大学雑誌. 1990; 60: 634-639.
 - 37) Bernhard JS, Bhatia G, Miyazaki M, et al.: Gastrointestinal tuberculosis: an eighteen-patient experience and review. *J Clin Gastroenterol.* 2000; 30: 397-402.
 - 38) 鈴木弘文, 長尾啓一, 宮崎 勝: 病理剖検輯報の記載から見た腸結核の動向と問題点. 結核. 2002; 77: 355-360.
 - 39) Patel N, Amarapurkar D, Agal S, et al.: Gastrointestinal luminal tuberculosis: establishing the diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 19: 1240-1246.
 - 40) Singhal A, Gulati A, Frizell R, et al.: Abdominal tuberculosis in Bradford, UK: 1992-2002. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17: 967-971.
 - 41) Collado C, Stirnemann J, Ganne N, et al.: Gastrointestinal tuberculosis: 17 cases collected in 4 hospitals in the north-eastern suburb of Paris. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005; 29: 419-424.
 - 42) 新井勝人, 野村瑞樹, 金 民日, 他: 大腸結核症に合併した大腸癌の1例. *Progress of Digestive Endoscopy.* 2005; 66: 84-85.
 - 43) 福本 晃, 眞部紀明, 田中信治, 他: ダブルバルーン小腸内視鏡が診断過程で有用であった小腸結核の1例. 胃と腸. 2005; 40: 1553-1558.
 - 44) 児島 竜, 渥美智晶, 早田台史: 腹膜炎を呈し緊急開腹術となった腸結核の1例. 日本救急医学会関東地方会雑誌. 2006; 27: 46-47.
 - 45) 平原典幸, 西 健, 川畑康成, 他: 腹腔鏡補助下幽門側胃切除術を施行した早期胃癌に合併していた胃結核の1例. 日消外会誌. 2007; 40: 1679-1683.
 - 46) 中沢和之, 岡 政志, 新垣直樹, 他: 横行結腸良性狭窄に対してバルーン拡張術が奏効した腸結核の1疑診例. *Gastroenterological Endoscopy.* 2007; 49: 1698-1703.
 - 47) 吉村大輔, 大脇五鈴, 明石哲郎, 他: 腹痛で発症し, 特異な形態・所見を呈した回腸終末結核および結核性腹膜炎の1例. 日消誌. 2008; 105: 1213-1219.
 - 48) 大野 崇, 高橋和人, 内藤達志, 他: 活動性肺病変を認めなかった胃結核および腸結核の1例. *ENDOSCOPIC FORUM for digestive disease.* 2008; 24: 106-111, 123.
 - 49) 法村大輔, 水田陽平, 久芳さやか, 他: 遡及的に形態変化を評価し得た腸結核合併上行結腸癌の一例. 長崎医学会雑誌. 2008; 83: 379-386.
 - 50) 大嶋野歩, 細谷 亮: 結核性腹膜炎治療中に続発し, 粘膜下腫瘍形態を呈した胃結核の1例. 日臨外会誌. 2009; 70: 1347-1352.
 - 51) 山根建樹, 秋山 直, 石井隆幸, 他: 結核性十二指腸主乳頭炎の1例. 日消誌. 2010; 107: 248-256.
 - 52) Agrons GA, Markowitz RI, Kramer SS: Pulmonary tuberculosis in children. *Semin Roentgenol.* 1993; 28: 158-172.
 - 53) Basgoz N: Pathogenesis and epidemiology of miliary tuberculosis. Up to Date. <http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=tubercul/9628&view=print>
 - 54) 海老原裕磨, 鈴木康弘, 狭間一明, 他: 穿孔を来した腸結核症の1例. 日消外会誌. 2001; 34: 1447-1451.

- 55) 進藤嘉一, 屋 賢介, 川口 俊, 他: 肺結核に伴う消化器病変及び肺外結核としての消化管結核について. 大阪市勤務医師会研究年報. 2002 ; 28 : 373-374.
- 56) 佐野芳史, 鳥海弥寿雄, 池上雅博, 他: 空腸から大量出血をきたした腸結核の1例. 日臨外会誌. 2005 ; 66 : 1348-1352.
- 57) 齋藤秀一, 和泉紀彦, 都宮美華, 他: 治療開始後に高度な狭窄を来した腸結核の1例. Progress of Digestive Endoscopy. 2009 ; 74 : 102-103.
- 58) Tang LC, Cho HK, Wong Taam VC: Atypical presentation of female genital tract tuberculosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1984 ; 17 : 355-363.
- 59) Sanai FM, Bzeizi KI: Systematic review: tuberculous peritonitis—presenting features, diagnostic strategies and treatment. Aliment Pharmacol Ther. 2005 ; 22 : 685-700.
- 60) Zeiss H, von Behring E: Gestalt und Werk, Berlin-Grünwald Behring, 1940, 251-410.
- 61) Cosivi O, Grange JM, Daborn CJ, et al.: Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries. Emerg Infect Dis. 1998 ; 4 : 59-70.
- 62) Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, et al.: CDC. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. MMWR Recomm Rep. 2005 ; 54 : 1-141.
- 63) Kramer A, Schwebke I, Kampf G: How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect Dis. 2006 ; 6 : 130-138.
- 64) 岡田慶夫: 「図説 肺のリンパ系と肺癌」, 金芳堂, 京都, 1989.
- 65) Meyer KK: Direct lymphatic connections from the lower lobes of the lung to the abdomen. J Thorac Surg. 1958 ; 35 : 726-733.
- 66) Mosier DM, Bloch RS, Cunningham PL, et al.: Small bowel metastases from primary lung carcinoma: a rarity waiting to be found? Am Surg. 1992 ; 58 : 677-682.
- 67) Lee SW, Jang YS, Park CM, et al.: The role of chest CT in tuberculosis outbreak investigation. Chest. 2010 ; 137 : 1057-1064.
- 68) Rowińska-Zakrzewska E, Szopiński J, Remiszewski P, et al.: Tuberculosis in the autopsy material: analysis of 1500 autopsies performed between 1972 and 1991 in the Institute of Tuberculosis and Chest Diseases, Warsaw, Poland. Tuber Lung Dis. 1995 ; 76 : 349-354.
- 69) Oliva A, Duarte B, Jonasson O, et al.: The nodular form of local hepatic tuberculosis. A review. J Clin Gastroenterol. 1990 ; 12 : 166-173.
- 70) Hibiya K, Utsunomiya K, Yoshida T, et al.: Pathogenesis of systemic *Mycobacterium avium* infection in pigs through histological analysis of hepatic lesions. Can J Vet Res. (in press)
- 71) Ohtani O, Ohtani Y: Lymph circulation in the liver. Anat Rec. 2008 ; 291 : 643-652.
- 72) Matsuno K, Ezaki T: Dendritic cell dynamics in the liver and hepatic lymph. Int Rev Cytol. 2000 ; 197 : 83-136.
- 73) Yoneyama H, Matsuno K, Zhang Y, et al.: Regulation by chemokines of circulating dendritic cell precursors, and the formation of portal tract-associated lymphoid tissue, in a granulomatous liver disease. J Exp Med. 2001 ; 193 : 35-50.
- 74) Hersch C: Tuberculosis of the liver. A study of 200 cases. S Afr Med J. 1964 ; 38 : 857-863.
- 75) Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, et al.: Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Medicine (Baltimore). 1991 ; 70 : 384-397.
- 76) Di Perri G, Cazzadori A, Vento S, et al.: Comparative histopathological study of pulmonary tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected and non-infected patients. Tuber Lung Dis. 1996 ; 77 : 244-249.
- 77) Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al.: Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. Am Rev Respir Dis. 1993 ; 148 : 1292-1297.
- 78) Ackah AN, Coulibaly D, Digbeu H, et al.: Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire. Lancet. 1995 ; 345 : 607-610.
- 79) 永井英明, 蛇沢 晶, 赤川志のぶ, 他: Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染症における結核. 日本胸部疾患学会雑誌. 1997 ; 35 : 267-272.
- 80) Friedenberga KA, Draguescu JO, Kiyabu M, et al.: Intestinal perforation due to *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-infected individuals: report of two cases. Am J Gastroenterol. 1993 ; 88 : 604-607.
- 81) Pop M, Pop C, Homorodean D, et al.: Abdominal miliary tuberculosis in a patient with AIDS: a case report. Rom J Gastroenterol. 2003 ; 12 : 231-234.
- 82) Huang SP, Zhao YJ, Lu SH, et al.: Pulmonary miliary tuberculosis and intestinal tuberculosis co-infected with AIDS. J Dig Dis. 2009 ; 10 : 225-227.
- 83) 川上寛明, 野崎秀一, 亀山竹春, 他: イレウス症状にて発症し, 可溶性IL2 レセプター著明高値を示した小腸結核の1例. 兵庫県医師会医学雑誌. 2007 ; 50 : 59-63.
- 84) Mukadi Y, Perriens JH, St Louis ME, et al.: Spectrum of immunodeficiency in HIV-1-infected patients with pulmonary tuberculosis in Zaire. Lancet. 1993 ; 342 : 143-146.
- 85) 照屋勝治: HIV感染者の結核. 臨床と研究. 2007 ; 84 : 517-524.
- 86) Di Lonardo M, Isola NC, Ambroggi M, et al.: Mycobacteria in HIV-infected patients in Buenos Aires. Tuber Lung Dis. 1995 ; 76 : 185-189.
- 87) Zamarioli LA, Coelho AG, Pereira CM, et al.: Laboratory identification of mycobacteria in respiratory samples from HIV-positive patients suspected of tuberculosis. Rev Soc Bras Med Trop. 2009 ; 42 : 290-297.
- 88) Gutberlet H, Rösch W: Primary intestinal tuberculosis in AIDS. Z Gastroenterol. 1992 ; 30 : 869-872.
- 89) 松尾 浩, 山内 一, 近藤哲矢, 他: 急性腹症にて発症したAIDSにおける腸結核の1例. 日消外会誌. 2000 ; 33 : 658-662.

- 90) 吉山 崇, 森 亨, 中田 光, 他: エイズ合併結核—その臨床と対策—. 木村 哲, 森 亨監修, 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HAART時代の日和見合併症に関する研究」平成13年度報告書. 2005 ; 78-104.
- 91) Berblinger W: Der intestinale tuberkulöse Primärcomplex beim Erwachsenen. Tuberkulose. 1945 ; 2 : 129-138.
- 92) Griffith AS: The problem of the virulence of the tubercle bacillus. Tubercle. 1941 ; 22 : 33-39.
- 93) Griffith AS: Bovine tuberculosis in man. Tubercle. 1937 ; 18 : 529-543.
- 94) Möller B: Die Tuberkelbazillen. Handl. d. path. Mikroorg. (Kolle), 1928.
- 95) von Rothlin E, Undritz E: Die Lokalisationsregel der postprimären tuberkulose innerhalb der Organe. Bull Schweiz Akad Med Wiss. 1954 ; 14 : 199-210.
- 96) O'Reilly LM, Daborn CJ: The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. Tuberc Lung Dis. 1995 ; 76 Suppl 1 : 1-46.
- 97) Menzies FD, Neill SD: Cattle-to-cattle transmission of bovine tuberculosis. Vet J. 2000 ; 160 : 92-106.
- 98) de la Rua-Domenech R: Human *Mycobacterium bovis* infection in the United Kingdom: Incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. Tuberculosis (Edinb). 2006 ; 86 : 77-109.
- 99) Jalava K, Jones JA, Goodchild T, et al.: No increase in human cases of *Mycobacterium bovis* disease despite resurgence of infections in cattle in the United Kingdom. Epidemiol Infect. 2007 ; 135 : 40-45.
- 100) Nager M, Tarr PE, Haack HG, et al.: Reactivation of bovine tuberculosis in patient treated with Infliximab, Switzerland. Emerg Infect Dis. 2009 ; 15 : 1132-1133.
- 101) Leitner St J: Die primäre Tuberkulose bei Erwachsenen und Kindern und ihre Entwicklung. J Am Med Assoc. 1949 ; 139 : 751-752.
- 102) Stewart CJ, Dixon JM, Curtis BA: Isolation of mycobacteria from tonsils, naso-pharyngeal secretions and lymph nodes in East Anglia. Tubercle. 1970 ; 51 : 178-183.
- 103) Cassidy JP, Bryson DG, Neill SD: Tonsillar lesions in cattle naturally infected with *Mycobacterium bovis*. Vet Rec. 1999 ; 144 : 139-142.
- 104) Yamamoto K, Iwata F, Nakamura A, et al.: Tonsillar tuberculosis associated with pulmonary and laryngeal foci. Intern Med. 2002 ; 41 : 664-666.
- 105) Efde MN, Houtman PM, Spoorenberg JP, et al.: Tonsillar tuberculosis in a rheumatoid arthritis patient receiving anti-TNFalpha (adalimumab) treatment. Neth J Med. 2005 ; 63 : 112-114.
- 106) Lugton I: Mucosa-associated lymphoid tissues as sites for uptake, carriage and excretion of tubercle bacilli and other pathogenic mycobacteria. Immunol Cell Biol. 1999 ; 77 : 364-372.
- 107) Palmer MV, Whipple DL, Rhyan JC, et al.: Granuloma development in cattle after intratonsillar inoculation with *Mycobacterium bovis*. Am J Vet Res. 1999 ; 60 : 310-315.
- 108) Griffin JF, Rodgers CR, Liggett S, et al.: Tuberculosis in ruminants: characteristics of intra-tonsillar *Mycobacterium bovis* infection models in cattle and deer. Tuberculosis (Edinb). 2006 ; 86 : 404-418.
- 109) Hojo M: Upper respiratory tract tuberculosis; rare but clinically important infectious disease. Intern Med. 2002 ; 41 : 606-607.
- 110) Becq J, Gutierrez MC, Rosas-Magallanes V, et al.: Contribution of horizontally acquired genomic islands to the evolution of the tubercle bacilli. Mol Biol Evol. 2007 ; 24 : 1861-1871.
- 111) Gillespie SH: Tuberculosis: evolution in millennia and minutes. Biochem Soc Trans. 2007 ; 35 : 1317-1320.
- 112) Miltner E, Daroogheh K, Mehta PK, et al.: Identification of *Mycobacterium avium* genes that affect invasion of the intestinal epithelium. Infect Immun. 2005 ; 73 : 4214-4221.
- 113) McGarvey JA, Bermudez LE: Phenotypic and genomic analyses of the *Mycobacterium avium* complex reveal differences in gastrointestinal invasion and genomic composition. Infect Immun. 2001 ; 69 : 7242-7249.
- 114) Harrieff MJ, Danelishvili L, Wu M, et al.: *Mycobacterium avium* genes MAV_5138 and MAV_3679 are transcriptional regulators that play a role in invasion of epithelial cells, in part by their regulation of CipA, a putative surface protein interacting with host cell signaling pathways. J Bacteriol. 2009 ; 191 : 1132-1142.
- 115) Fernando SL, Saunders BM, Sluyter R, et al.: A polymorphism in the P2X7 gene increases susceptibility to extrapulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2007 ; 175 : 360-366.
- 116) Hetzberg G: The infectiousness of human tuberculosis; an epidemiological investigation. Acta Tuberc Scand (Suppl). 1957 ; 38 : 1-146.
- 117) Rasolofo Razanamparany V, Ménard D, Aurégan G, et al.: Extrapulmonary and pulmonary tuberculosis in Antananarivo (Madagascar): high clustering rate in female patients. J Clin Microbiol. 2002 ; 40 : 3964-3969.
- 118) 樋渡信夫, 野口光徳, 鈴木仁人, 他: 腸結核診断の現状. 胃と腸. 1995 ; 30 : 497-506.
- 119) Uzunkoy A, Harma Muge, Harma Mehmet: Diagnosis of abdominal tuberculosis: experience from 11 cases and review of the literature. World J Gastroenterol. 2004 ; 10 : 3647-3649.
- 120) 藤田孝義, 安藤貴文, 渡辺 修, 他: 全血インターフェロンγアッセイが補助診断として有用であった小腸結核の1例. Gastroenterological Endoscopy. 2007 ; 49 : 2846-2851.
- 121) Caputo D, Alloni R, Garberini A, et al.: Experience with two cases of intestinal tuberculosis: utility of the QuantiFERON-TB Gold test for diagnosis. Surg Infect (Larchmt). 2008 ; 9 : 407-410.
- 122) 尾野村麻以, 照屋 諭, 下地 勉, 他: 当院の結核診

- 療におけるQuanti FERON TB（第二世代）検査施行例の臨床的検討. 沖縄医学会雑誌. 2008 ; 45 : 62-65.
- 123) 中沢和之, 岡 政志, 新垣直樹, 他: 全血インターフェロン γ アッセイが診断に有用であった大腸結核の1例. 消化器科. 2008 ; 47 : 105-108.
- 124) Almadi MA, Ghosh S, Aljebreen AM: Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. *Am J Gastroenterol*. 2009 ; 104 : 1003-1012.
- 125) Colice GL: Pulmonary tuberculosis. Is resurgence due to reactivation or new infection? *Postgrad Med*. 1995 ; 97 : 35-38.
- 126) Karrer W: Tuberculosis in Switzerland—a millenium problem? *Schweiz Med Wochenschr*. 2000 ; 130 : 282-290.
- 127) Sharma MP, Bhatia V: Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2004 ; 120 : 305-315.
- 128) 島尾忠男: 腸結核の現況. 胃と腸. 1977 ; 12 : 1511-1518.
- 129) 本田和徳: 各種呼吸器疾患におけるツベルクリン反応陰性化減少とその機序に関する検討. 京大胸部研紀要. 1986 ; 19 : 100-112.
- 130) Miyara M, Amoura Z, Parizot C, et al.: The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J Exp Med*. 2006 ; 203 : 359-370.
- 131) Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, et al.: *Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text*, Third Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007, 377-380.
- 132) 五十嵐正広, 勝又伴栄, 内藤吉隆, 他: 大腸結核のX線および内視鏡診断. 胃と腸. 1995 ; 30 : 515-524.
- 133) 黒丸五郎: 腸結核症ノ病理解剖學的研究. 結核. 1932 ; 10 : 196-211.
- 134) Tripathi PB, Amarapurkar AD: Morphological spectrum of gastrointestinal tuberculosis. *Trop Gastroenterol*. 2009 ; 30 : 35-39.
- 135) 益澤 徹, 福崎孝幸, 柴田邦隆, 他: 下血を主訴とし, 診断治療に難渋した腸結核の1例. 日臨床外会誌. 2006 ; 67 : 1028-1032.
- 136) 平良勝己, 与儀実津夫, 久高 学, 他: 腸間膜リンパ節結核を合併した進行大腸癌の1例. 日臨外会誌. 2001 ; 62 : 1985-1990.
- 137) 高林 司, 金井歳雄, 中川基人, 他: 急性腹症にて緊急手術を施行した若年者腹部結核の2例. 日臨外会誌. 2003 ; 64 : 2188-2192.
- 138) 伊藤寛晃, 田中修二, 木原 一, 他: 腸重積で発見された腸結核症の1例. 日消外会誌. 2003 ; 36 : 1227-1231.
- 139) 久保田雅博, 小野崇典, 高宮博樹, 他: 空腸起始部の狭窄をきたした腸結核の1例. 日臨外会誌. 2004 ; 65 : 107-111.
- 140) 佐藤和秀, 古川和宏, 松原 浩, 他: 骨盤内膿瘍の診断で手術された活動性腸結核の1例. 日本大腸検査学会雑誌. 2006 ; 23 : 70-73.
- 141) 上木原貴仁, 北藺正樹, 中馬 豊, 他: 小腸結核の2例. 鹿児島大学医学雑誌. 2007 ; 59 : 25-29.

Review Article

THE PATHOGENESIS OF THE BOWEL INFECTION WITH THE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Kenji HIBIYA, Futoshi HIGA, Masao TATEYAMA, and Jiro FUJITA

Abstract The prevalence of primary intestinal tuberculosis is increasing with social change and medical progress. However, it remains unknown whether or not primary intestinal tuberculosis exists without the involvement of other internal organs. This review verifies hypotheses about infectious courses of intestinal tuberculosis. We also evaluate the significance of bowel infection. As a result, we found some patients with intestinal tuberculosis who do not have tuberculosis lesions in other internal or external organs, and the tubercle bacillus, which is ordinarily transmitted with airborne droplet nuclei, might cause oral transmission by several factors.

Key words: Intestinal tuberculosis, Infection route

Department of Infectious, Respiratory, and Digestive Medicine, Control and Prevention of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

Correspondence to: Kenji Hibiya, Department of Infectious, Respiratory, and Digestive Medicine, Control and Prevention of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, 270 Uehara, Nishihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa 903-0215 Japan. (E-mail: kenjihibiya@gmail.com)