



Kekkaku 結核

▼ 読みたい項目をクリックしてください

Vol. 96 No.3 May-June 2021

症例報告

27……[A Case of Nontuberculous Mycobacterial Lymphadenitis Diagnosed Using Real-Time Endobronchial Ultrasound Guided Transbronchial Needle Aspiration \(EBUS-TBNA\)](#) ■ Eiichiro TANAKA et al.

第95回総会特集

総説
緊急シンポジウム
ジョイントシンポジウム

31……[肺結核のHRCT診断に必要とされる肺小葉の形態](#) ■伊藤春海

39……[COVID-19蔓延の結核への影響](#) ■座長：露口一成，吉山 崇

57……[肉芽腫性疾患の正体に迫る](#) ■座長：工藤翔二，須田隆文

71……[エタンブトール \(EB\) による視神経障害](#) ■座長：小川賢二，敷島敬悟

Young Awards
受賞演題報告

83……[早期発症者と長期潜伏後発症者より分離した結核菌北京株のゲノム変異解析](#)
■袴田真理子他

87……[地域特異性の高い *Mycobacterium shigaense* のロングリードシーケンサーを使用した比較ゲノム解析](#) ■深野華子他

89……[アジアの若年者結核の発病に関わる遺伝子 *MAFB* の機能](#) ■引地遥香他

91……[日本人肺非結核性抗酸菌 \(NTM\) 症における骨粗鬆症の併存頻度と危険因子](#)
■田中 拓他

委員会報告

93……[結核症の基礎知識（改訂第5版）](#)
■日本結核・非結核性抗酸菌症学会 教育・用語委員会

27……[A Case of Nontuberculous Mycobacterial Lymphadenitis Diagnosed Using Real-Time Endobronchial Ultrasound Guided Transbronchial Needle Aspiration \(EBUS-TBNA\)](#) ■ Eiichiro TANAKA et al.

39……[COVID-19 and Tuberculosis](#) ■ Chairpersons: Kazunari TSUYUGUCHI and Takashi YOSHIYAMA

63……[Various Clinical and Pathological Findings of Pulmonary Non-tuberculous Mycobacteriosis — from the viewpoint of granuloma formation —](#) ■ Jiro FUJITA

67……[Classic Retrospective and Modern Quests in Tuberculosis Pathogenesis](#)
■ Atsuyuki KURASHIMA

78……[Diagnosis and Examination of Ethambutol Optic Neuropathy](#) ■ Keigo SHIKISHIMA

83……[Genome Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Strains Isolated from Early-Onset and Long Term Latent Post-Onset](#)
■ Mariko HAKAMATA et al.

日本結核・非結核性抗酸菌症学会誌

Case Report

A CASE OF NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL LYMPHADENITIS DIAGNOSED USING REAL-TIME ENDOBRONCHIAL ULTRASOUND GUIDED TRANSBRONCHIAL NEEDLE ASPIRATION (EBUS-TBNA)

Eiichiro TANAKA, Tatsuyoshi IKEUE, Keiichiro SUMINAGA, Hiroaki KAWACHI,
Mako YAMOTO, Akari FUKAO, Satoshi TERASHITA, Sadao HORIKAWA,
and Takakazu SUGITA

Abstract Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) is useful for differential diagnosis of mediastinal lymph node diseases, but its efficacy is unclear in mediastinal nontuberculous mycobacterial lymphadenitis. We had a case of mediastinal lymphadenitis due to *Mycobacterium avium* which was diagnosed with EBUS-TBNA. As for treatment, a combination of clarithromycin + ethambutol + sitafloxacin + kanamycin proved to be effective, however, rifampicin was not used because of the side effects. We present this case with some literature review.

Key words: Mediastinal lymphadenopathy caused by nontuberculous mycobacterium, EBUS-TBNA, CAM, RFP

INTRODUCTION

EBUS-TBNA is useful for differential diagnosis of mediastinal lymph node diseases¹⁾, but there are only a few reports²⁾³⁾ of mediastinal lymphadenitis due to *Mycobacterium avium* complex (MAC), and there are no reports showing its efficacy as a diagnostic tool, as far as we could see in our search of the literature. We had a case of mediastinal lymphadenitis due to *Mycobacterium avium* which was diagnosed with EBUS-TBNA, so we first report this case.

CASE REPORT

An 84-year-old woman presented to our hospital with fever and general malaise for a week. She had not drunk alcohol or smoked. As for her history, at the age of 82, she had tuberculous lymphadenitis of the right supraclavicular lymph nodes diagnosed by percutaneous biopsy, which demonstrated the positive results of the smear for acid-fast bacilli and polymerase chain reaction (PCR) of the biopsy samples for *Mycobacterium tuberculosis*. Anti-tuberculous treatment with isoniazid (INH, 225 mg/day), ethambutol (EB, 500 mg/day), rifampicin (RFP, 450 mg/day) was initiated, however, RFP was converted to levofloxacin (LVFX, 250 mg/day) because of drug fever. Anti-tuberculous treatment completed four months prior to the presentation for a total of 2 years and the enlarged lymph nodes had been shrunk. Four

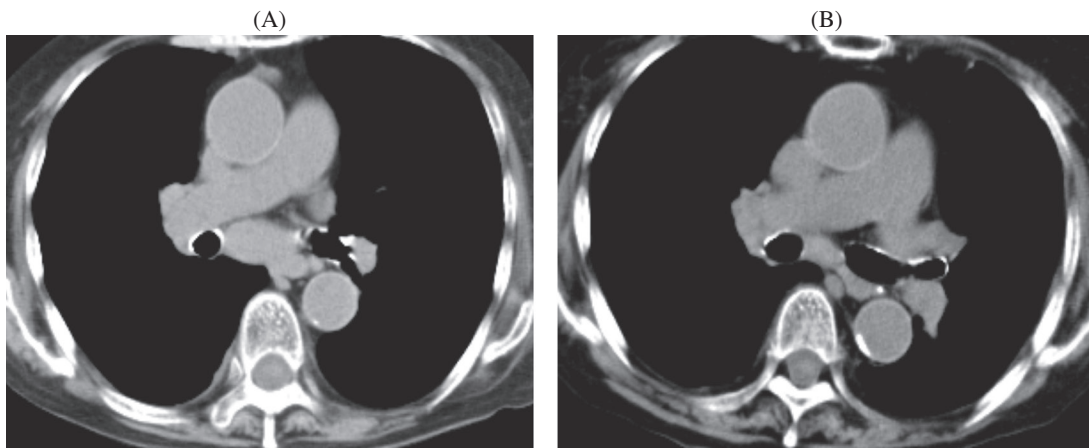
months before presentation, she was diagnosed with cryptogenic organizing pneumonia (COP) in the right middle lobe of the lung, and corticosteroid (prednisolone 25 mg/day) was initiated, however, the lesions recurred along with tapering doses of prednisolone, therefore the dose was increased to 30 mg/day and maintained until her present visit to our hospital.

At presentation, her condition was as follows: body height 145 cm, body weight 42.8 kg, body temperature 35.4°C, blood pressure 134/58 mmHg, pulse rate 94/min regular. No cervical lymph nodes were palpable. The laboratory findings demonstrated elevated levels of C reactive protein (CRP) and soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) (2610 U/ml), however, the IgG4 titer was within normal range (38.4 mg/dl) (Table). Chest X-ray and CT of the chest showed infiltrates in the right lower lobe of the lung and swelling of the subcarinal and left paratracheal lymph nodes. An ectasis of the left lingular bronchus was also noted. The COP lesion of right middle lobe was unchanged and the right subclavicular lymph nodes remained in decreased size on the CT. The acid-fast bacilli smear of sputum was negative, but a culture of the sputum grew acid-fast bacilli; which had subsequently been identified as *M. avium* with PCR.

After tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) 4.5 g/q8h was administered for 5 days, the pneumonia of the right lower lobe improved, but the swelling of the mediastinal lymph nodes persisted (Fig. 1A). Therefore, to investigate the cause

Table Blood tests on admission

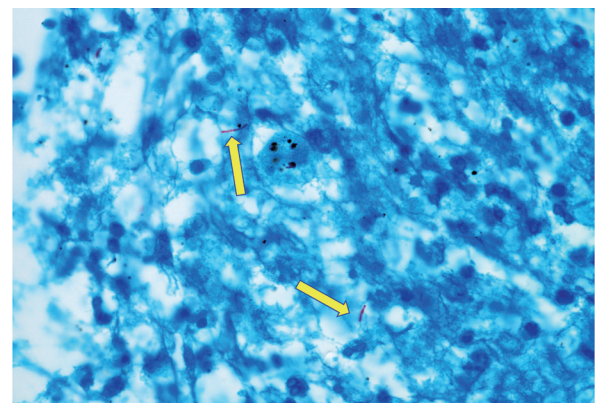
Hematology		LDH	288 IU/mL
WBC	12,100 / μ L	ALP	187 IU/mL
RBC	308 10^4 / μ L	BUN	15 mg/dL
Hb	7.9 g/dL	Cr	0.7 mg/dL
Ht	25.7 %	Na	141 mEq/L
PLT	30.3 / μ L	K	5.3 mEq/L
		Cl	107 mEq/L
Biochemistry		Serology	
TP	5.9 g/dL	CRP	1.0 mg/dL
Alb	2.8 g/dL	sIL-2R	2610 U/mL
AST	9 IU/mL	IgG4	38.4 mg/dL
ALT	14 IU/mL		

**Fig. 1** Chest CT (mediastinal window)

(A) Chest CT one week after treatment of pneumonia. The size of the subcarinal lymph node did not change remarkably compared with before the treatment. (B) Chest CT 14 months after the treatment of mediastinal lymphadenitis due to *M. avium*. The subcarinal lymph node shrank.

of mediastinal lymph node swelling, we performed an EBUS-TBNA for the mediastinal lymph node for the subcarinal lymph nodes (UC260F-OL8, Olympus, 22 gauge-needle, aspiration, three times).

The histopathological findings showed necrosis with no specific findings such as granuloma with Langhans giant cells, but Ziehl-Neelsen stains of the biopsy specimens were positive (Fig. 2). A PAS stain was negative. A culture of the aspiration needle lavage fluid was positive for mycobacteria, but their strains were not identified. The PCR of the aspiration needle lavage fluid was negative for *M. tuberculosis* and positive for *M. avium*. Therefore, a diagnosis of mediastinal lymphadenitis due to *M. avium* was made. In our case, a low dose of clarithromycin (CAM) was administered because of the old age. In addition, the patient did not consent to the use of RFP because she had a fever in the previous use. Therefore, we treated with the combination of CAM (400 mg/day), sitafloxacin (STFX, 100 mg/day), EB (500 mg/day) and intramuscular injection of kanamycin (KM, 500 mg, twice a week) for 14 months, without noteworthy side effects developed.

**Fig. 2** The histopathological findings of EBUS-TBNA.

DISCUSSION

Herein, we reported a rare case of mediastinal MAC lymphadenitis. Some cases of NTM lymphadenitis have been reported, the frequency of mediastinal lymphadenitis due to MAC is unclear, but Kennedy et al. reported that

EBUS-TBNA was performed in 153 cases of mediastinal lymphadenopathy, 17 cases (11%) showed granuloma, and one case showed nontuberculous mycobacterial lymphadenitis³⁾. Therefore, this condition is considered to be relatively rare, so the efficacy of EBUS-TBNA in the diagnosis of this condition is not yet established. There are several case reports of mediastinal lymphadenitis due to MAC diagnosed with TBNA⁴⁾⁵⁾, however, EBUS-TBNA is a low-invasive technique, and should be performed first for mediastinal lymphadenopathy. When an adequate specimen is taken, it must contribute to the diagnosis of nontuberculous mycobacterial mediastinal lymphadenitis. Varghese et al. reported mediastinal lymphadenitis due to various NTMs⁶⁾, and we propose that EBUS-TBNA may be useful to confirm the species.

This patient was diagnosed as mediastinal lymphadenitis due to MAC because acid-fast stain positive bacilli were noted in the necrotic tissue, acid-fast bacilli were culture-positive in the aspiration needle lavage fluid, they were identified as *M. avium* with PCR, and the good response to the anti-MAC treatment, though the EBUS-TBNA tissue specimen did not show typical granulomatous inflammation.

The 2007 ATS/IDSA guidelines say that the causative pathogen should be identified in the tissue culture in the diagnosis of lymph node diseases. In the excised specimen which is compatible histopathologically, however, the culture-positive rate was 50–82%⁷⁾.

In this patient, causative pathogen could not be obtained. But the positive results of acid-fast smear and culture of the aspiration needle lavage fluid of the EBUS-TBNA samples in conjunction with a positive result of PCR for MAC warranted a diagnosis of mediastinal lymphadenitis due to MAC. EBUS-TBNA needle lavage fluid was rarely contaminated with airway or oral secretion, therefore PCR test results of the EBUS-TBNA samples probably reflected the true pathogen of the lesion. Moreover, a favorable response to the anti-MAC therapy reinforced the diagnosis.

In this patient, histopathologically, no typical granulomas were detected. This was because only the central necrotic region of lymph node was obtained from biopsy, and outer viable tissue was not. Using enhanced CT, adequate biopsy sites with thicker viable layer of lymph nodes should be selected to obtain sufficient material for diagnosis.

Although the diagnostic criteria of pulmonary MAC was not met in this case, the complication of pulmonary MAC is a probable because as there were dilated bronchi in the left lingular segment. Therefore, this case was diagnosed as pulmonary MAC considering the necrotic findings.

In immunocompetent adults, MAC lymphadenitis is rare⁸⁾, however, there are several reports in immunocompromised patients⁹⁾. In our patient, old age and suppressed cellular immunity due to prolonged corticosteroids for COP might have contributed to the development of MAC lymphadenitis.

There are mainly two pathways of mycobacteria to

mediastinal lymph nodes; hematogenous spread such as dissemination and lymphatic spread from lung lesion. Because there were no lesions in other organs, dissemination can be ruled out, and the probable infectious focus is noted in the left lingular segment, which had peripheral dilated bronchi, thick walls, and increased opacity, therefore, it is assumed that the lymphatic spread led to the infection of the subcarinal lymph node and the left paratracheal lymph node (#4L).

In immunocompromised patients, granuloma might not form fully¹⁰⁾, so they can develop nontuberculous mycobacterial lymphadenitis without obvious granuloma. Therefore, histopathological and bacterial study in detail is necessary. Furthermore, in immunocompromised patients, nontuberculous mycobacterial lymphadenitis should be considered for the differential diagnosis of mediastinal lymphadenopathy.

For the standard regimen of pulmonary MAC, multi-drug therapy with RFP, EB, and CAM is recommended¹¹⁾. In infantile cervical lymphadenitis by MAC, the ATS/IDSA guideline⁷⁾ recommends total incision without chemotherapy. But that is not, as yet, established, and it is common to treat them like pulmonary MAC.

One year after the treatment, the size of the subcarinal and the left paratracheal lymph node (Fig. 1B), and the opacity in the left lingular segment decreased. In addition, no noteworthy side effects developed which could lead to the discontinuation of the treatment.

In summary, EBUS-TBNA may be a safe and effective tool for a diagnosis of mediastinal lymphadenitis due to MAC.

ACKNOWLEDGEMENT

For this report, the authors are grateful to Dr. Toshiaki Kamei, PCL Fukuoka Pathology & Cytology Center, and Dr. Mitsugu Hironaka, Kimura Medical Clinic.

Conflicts of interest: None to declare.

REFERENCES

- 1) Minami D, Takigawa N, Hotta K, et al.: Efficacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of chest and mediastinal diseases. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi (Annals of the Japanese Respiratory Society)*. 2012 ; 1 : 102–6. (in Japanese; abstract in English).
- 2) Harris RM, Arnaout R, Koziel H, et al.: Utility of microbiological testing of thoracic lymph nodes sampled by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in patients with mediastinal lymphadenopathy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 ; 84 : 170–4.
- 3) Kennedy MP, Jimenez CA, Mhatre AD, et al.: Clinical implications of granulomatous inflammation detected by endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration

- in patients with suspected cancer recurrence in the mediastinum. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2008 ; 3 : 8.
- 4) Piedimonte G, Wolford ET, Fordham LA, et al.: Mediastinal lymphadenopathy caused by *Mycobacterium avium-intracellulare* complex in a child with normal immunity: successful treatment with anti-mycobacterial drugs and laser bronchoscopy. *Pediatric Pulmonology*. 1997 ; 24 : 287-91.
 - 5) Greinert U, Rüscher-Gerdes S, Vollmer E, et al.: Extensive mediastinal lymphadenopathy in an adult immunocompetent woman caused by *Mycobacterium avium* complex. *Chest*. 1999 ; 116 : 1814-6.
 - 6) Varghese B, Al-Hajj S: A global update on rare nontuberculous mycobacteria in humans: epidemiology and emergence. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020 ; 24 : 214-23.
 - 7) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 ; 175 : 367-416.
 - 8) Lai KK, Stottmeier KD, Sherman IH, et al.: Mycobacterial cervical lymphadenopathy. Relation of etiologic agents to age. *JAMA*. 1984 ; 251 : 1286-8.
 - 9) Shriner KA, Mathisen GE, Goetz MB: Comparison of mycobacterial lymphadenitis among persons infected with human immunodeficiency virus and seronegative controls. *Clin Infect Dis*. 1992 ; 15 : 601-5.
 - 10) Salvana EM, Salata RA: Infectious complications associated with monoclonal antibodies and related small molecules. *Clin Microbiol Rev*. 2009 ; 22 : 274-90.
 - 11) Nontuberculous Mycobacteriosis Control Committee of the Japanese Society for Tuberculosis: Guidelines for chemotherapy of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease — 2012 revised version. *Kekkaku*. 2013 ; 88 : 29-32.

EBUS-TBNAにより診断しえた非結核性抗酸菌性リンパ節炎の1例

田中瑛一朗 池上 達義 住永圭一郎 河内 寛明
 矢本 真子 深尾あかり 寺下 聡 堀川 禎夫
 杉田 孝和

要旨：超音波気管支鏡ガイド下肺生検（EBUS-TBNA）は、縦隔リンパ節疾患の鑑別に有用であるが、非結核性抗酸菌による縦隔リンパ節炎に対する有用性は不明である。今回われわれはEBUS-TBNAで *Mycobacterium avium* による縦隔リンパ節炎と診断しえた症例を経験した。また治療は、副作用のためリファンピシンを含まない化学療法（クラリスロマイシン+エタンプトール+シタフロキサシン+カナマイシン）が有効であった。文献的な考察も加えて報告する。

キーワード：非結核性抗酸菌性リンパ節炎，EBUS-TBNA，クラリスロマイシン，リファンピシン

第95回総会特別セミナー

肺結核のHRCT診断に必要とされる肺小葉の形態

伊藤 春海

要旨：標本解析から学んだ、肺小葉の形態的特徴と、画像診断への応用を以下のように整理した。①小葉は終末細気管支につながる細葉が、平均5個集まった約1cm幅の領域である。②小葉内の骨格となる気道は、各終末細気管支を数ミリメートルごとに分岐する（mmパターン）。③終末細気管支は、すぐ末梢の、1対の第I次呼吸細気管支を決定して確定する。終末細気管支から小葉境界までの距離は5mm以内である。④小葉境界には、肺胸膜、小葉間隔壁、肺静脈、小葉間の気管支・肺動脈束などがある。⑤小葉境界の構造に接する、肺胞領域は間質性肺炎の好発部位である。⑥小葉の内側域にある終末～呼吸細気管支と直近の肺胞領域は、肺感染症で起こる、小葉中心性粒状病変の場である。⑦小葉間の太い気管支は2個以上の小葉に囲まれ、すぐ外側の肺胞領域は、経気管支クライオ生検で採取される。⑧細気管支から小葉境界に向かう肺胞道の散開像は、肺結核の微細影である、tree-in-bud patternの理解に役立ち、別の微細影、小葉中心性粒状影とそれにつながる細気管支病変も、今回の詳細な検討内容につながる。⑨肺結核画像の教育的価値の高さを再認識した。

キーワード：肺結核、肺小葉、肺HRCT、小葉中心、小葉辺縁

はじめに

2020年度開催の第95回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会において特別セミナー「肺結核の画像診断～肺小葉・細葉とHRCT～」の講演を担当させていただいた。その際に提示した肺結核のHRCTについては、既に論文として掲載されているものが多い^{1)~3)}。今回はそれらを省略する代わりに、特別セミナーの第2章で扱った、「HRCTと肺小葉～肺の構築単位としての肺小葉の存在を、疾患を通して理解する～」をさらに掘り下げた、肺小葉の形態画像を提示させていただく。この部分は普通、テキスト等の冒頭で、スケールのない模式図を用いて簡単に扱われることが多い。抽象化された模式図の価値は認めるものの、そこに至るまでのプロセスはほとんど扱われない。歴史的に、わが国における肺結核のX線診断学が、驚くほど詳細な肺標本との比較・検討を通して、正常構造から病変まで、欧米に負けないレベルにまで進歩した経緯を、諸先輩の講演や文献から学んできた。肺小葉についても例外ではない。

本稿の執筆の動機は、肺小葉の具体的形態像を、肺結核に代表される感染症、間質性肺炎、COPDなどを診療する呼吸器科医の先生方には再検討いただきたいと思ったことにある。最近のHRCTの画質が向上したことも背景にある。肺結核をはじめとして、びまん性肺疾患のHRCT読影の進歩につながれば幸いである。

1. 肺小葉について

(1) これまでの経緯

肺小葉内の構造として、2つの代表的領域が区別される。最近の傾向である。それらは、小葉中心（centrilobular）と小葉辺縁（perilobular）と呼ばれる。それらの間に厳密な境が存在するわけではなく、それぞれ小葉の内側域、外側域の意味合いで用いることも多い。小葉の内側域、外側域という用語は、前者が気道末端（終末細気管支、呼吸細気管支）とそれら周囲の反回領域と呼ばれる肺胞領域を含み、後者が肺胸膜、隔壁、肺静脈、小葉間にある気管支・肺動脈等（境界構造と呼ぶ）とそれらに直近の肺胞領域をも含む、という意味で用いられる。後者で

留意する事柄は、肺胸膜を除く境界構造は複数の小葉に囲まれるため（後出の図8, 9, 10参照）、間質性肺炎に代表される小葉外側域の病変の観察は、視点を単一小葉の内側域に固定するのではなく、境界構造に沿って、複数の小葉を渡り歩く感覚が必要である。

小葉中心は肺結核の好発部位であり、一方小葉辺縁には急性、慢性を問わず間質性肺炎が発症する。間質性肺炎の立場からは、小葉辺縁が集まる領域が、画像や病理解析の中心となる。平たく言えば、辺境が関心の中心域に昇格したことになる。小葉中心と小葉辺縁の病変のHRCTは所見が異なり、肺小葉を、基本的な肺既存構造として、HRCT読影の基礎に据える重要性が理解される。このことについては最後の「3. 肺小葉と肺HRCT」でも触れる。

（2）肺小葉の形態解析の実際

肺小葉（pulmonary lobule）の古典的定義は、肺胸膜に見られる亀甲紋様を参考にすると想像される（図1-a）。肺胸膜に覆われた肺葉がlobeであり、同様に肺胸膜で覆われる肺の小構成単位を、肺小葉すなわちlobuleと呼ぶのは合理的で分かりやすい。この小葉は、一般にMillerの二次小葉と呼ばれる。図1に見られる、胸膜面を走行する連続した折れ線の大部分は、肺内を走行する小葉間隔壁（一部は区域～亜区域間隔壁）が、肺胸膜につながる、肉眼的に判別できるしっかりした構造である。それ以外に、小葉を小分けするような細くて、肉眼で辛くも識別できる線がある（図1-b, c）。

折れ線の数は、胸膜面で均一でなく、図に示す左上葉では舌区、下葉では肺底でより密である。そのことを反映して、折れ線が囲む個々の不等辺多角形、すなわち

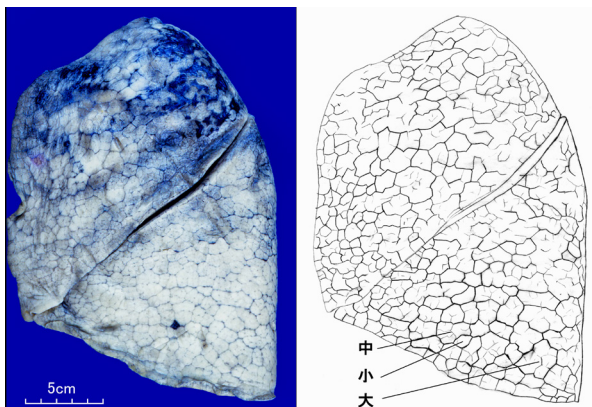


図1-a 左肺の外側面（左図）と胸膜面のスケッチ（右図）。標本写真上にトレーシング紙を重ねて写し取った。連続的な折れ線と、折れ線同士で囲む領域が見られる。各領域の大きさには差があり、左肺底域から大型、中型、小型の小葉を例示した（右図の大、中、小）。いずれも代表的なMillerの二次小葉である。それらのうち、中型と小型の2つを解析対象とした。

Millerの小葉の大きさは、胸膜面で見るとかぎり1~3cmと幅がある（図1-aの大、中、小）。すなわち、Millerの二次小葉は大きさにかかなりの幅がある。そのことを配慮しつつも、図1には、肺が、小葉により隙間なく構成されていることを彷彿とさせる意味で教育的価値がある。解析の対象としたのは、図1-bの中型の小葉1と、それに直近の図1-cの小型の小葉2である。

一方Reidは、肺内における小葉間隔壁の発達が不均一であることに注目した⁴⁾。そして、細気管支樹が、末梢では均質な分岐形式を示し（mmパターン）、その支配域はほぼ10mm程度であることを見出した⁵⁾。それが、Reidによる二次小葉であり、本邦では松本により、スケールを付したさらに詳細な小葉構築図が描かれている⁶⁾。以下、Reid、松本により提唱された小葉の存在を再確認し、HRCT読影の基礎とした。両者の小葉には共通点と相違点があり、このことについては後で触れる。

（a）解析ステップ1：薄切肺標本の用意

小葉解析の例として、同じ左肺から、図1-b, cで示すように、胸膜面で幅約2cmと1cmの、2個の小葉に注目した（小葉1, 2）。解析の最初のポイントは、これ

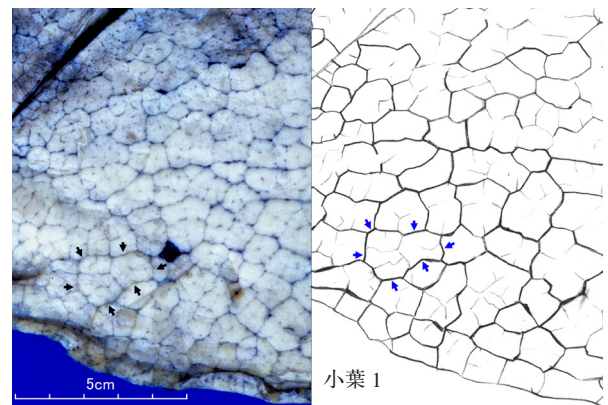


図1-b 中型の（横幅約2cm）の小葉1の拡大図。不等辺多角形の領域である。

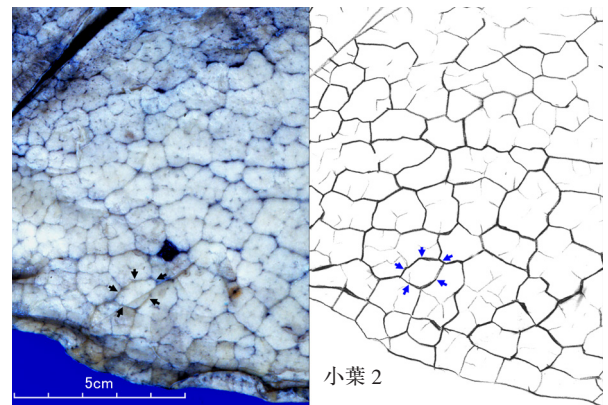


図1-c 小型の小葉2。幅1cm弱で、小葉1の尾側に接する。

らの小葉に至る気管支，細気管支を漏れなく同定することにある。そのために，関心領域を含む肺をブロックで採取し，それから胸膜面で幅3cm，胸膜から奥行きで2cm，厚み1mmの連続薄切スライス28枚を専用のスライサーを用いて用意した。スライス肺の全てに，実体顕微鏡撮影と軟線X線撮影を施行した（図2-a, b）。例として示す図2は，解析前段階の全体像であり，両者共に，必要に応じて拡大観察を多用する。実体顕微鏡下の拡大像は，肺胞道と肺胞の詳細を観察する際に役立つ。

(b) 解析ステップ2：気管支，細気管支，終末細気管支，呼吸細気管支の同定

これら気道の同定は実体顕微鏡観察と標本X線像の併用で逐一可能である。その中で最大の観察ポイントは，

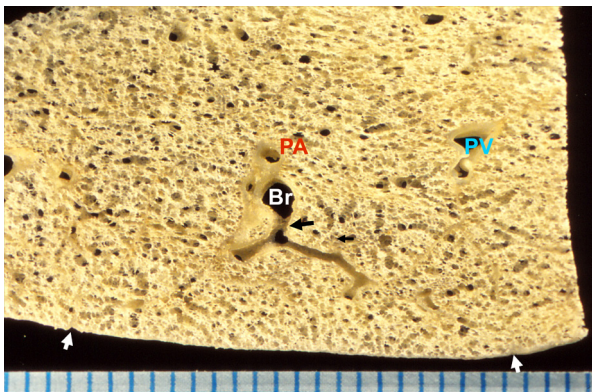


図2-a 薄切スライス標本（合計28枚）の1枚。ほぼ正常肺であり，密集する肺胞道と肺胞が見られ，それらに囲まれる気管支 (Br)，肺動脈 (PA)，肺静脈 (PV) が同定される。Brはこの領域の主軸気管支であり（左B⁹bの末梢，VI次気管支），小葉1はそれから分岐する側枝気管支（黒矢印）の末梢にある。スケールは1mm。

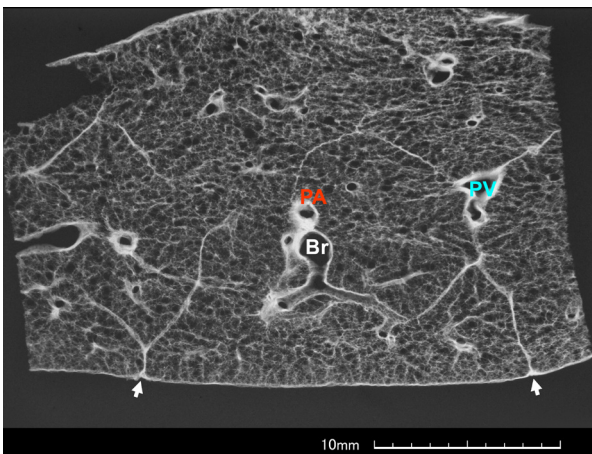


図2-b 図2-aと同じ標本の軟線X線像である。図2-aではやや見にくい小葉間隔壁と，その胸膜移行部（両矢印）が明瞭に観察できる。細い肺血管の，中枢側へのつながりも，多スライスにわたって追跡可能である。標本のスライス方向に直行する構造（肺胸膜，小葉間隔壁）は線状影を示す。

呼吸細気管支と，そのすぐ中枢側の終末細気管支の決定である（図3）。呼吸細気管支に開く肺胞の壁はきわめて薄く，半透明で，多角形の面の組み合わせで構成されており，細気管支の壁の偶発的な窪みとは区別できる。スライス内に埋没した気道で，呼吸細気管支の可能性があれば，極細の鉋でその気道を切開し，肺胞の有無を確認する。

注目した2個の小葉（小葉1, 2）に通じる全気道を終末細気管支まで図示した（図4）。図4で彩色した7組の気道の分岐はmmパターンを示す，小葉内細気管支である。それらの細気管支は，細い側枝気管支①，②，③につながり，その親気管支はB⁹b末梢，VI次気管支である（図4の長矢印）。これら7組の細気管支樹のそれぞれの支配域が小葉であり，その決定法は以下の解析ステップ3, 4, 5で述べる。7個の小葉のうち胸膜面から

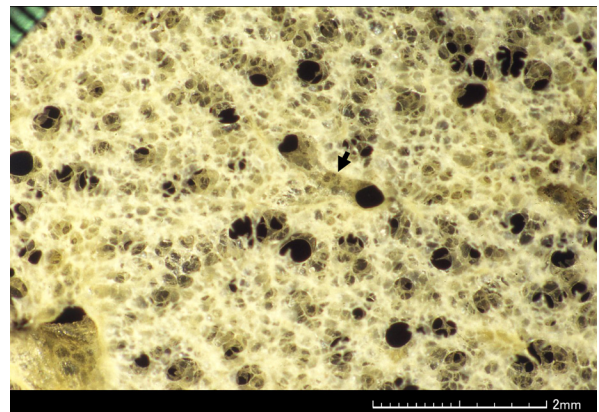


図3 呼吸細気管支の実体顕微鏡による同定（図中央の矢印）。肺胞の多面体構成が観察できる。本文参照。

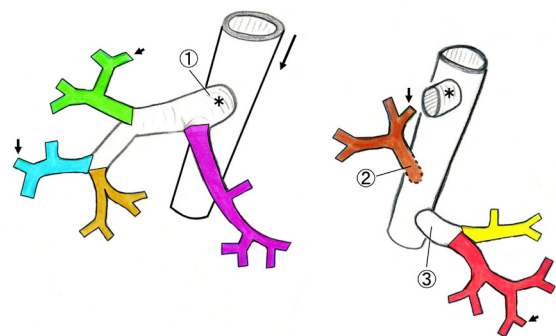


図4 彩色された7組の小葉内細気管支樹。小葉1, 2を支配する中枢気道は左B⁹bの末梢，VI次気管支である（黒長矢印）。その気管支から側枝気管支①，②，③が分岐し，それらの末梢に各小葉が位置する。これら細気管支樹は，各小葉の骨格であり，mmパターンと呼ばれる。一部に前終末細気管支から分岐する1本の呼吸細気管支がある（短黒矢印）。終末細気管支の末梢が細葉であり，各小葉は平均5個の細葉から成り立っており，文献の記載と一致する⁵⁾。

見える小葉は5個で、細気管支と同じ色で表している(図5)。

図5で示すように、先に述べた「小葉1」は4個のReidの二次小葉より、そして小さい「小葉2」は1個のReidの二次小葉より成ることが分かる。すなわち、1cmを超えるMillerの二次小葉は、複数個のReidの二次小葉から成ると考えられる。

(c) 解析ステップ3：肺血管(肺動静脈)、小葉間隔壁、小隔壁の同定

これらの肺構造の決定は、実体顕微鏡像とX線像の併用で、慣れるとそれほど困難ではない。中でも肺静脈の同定が特に重要で、標本X線像を併用し、隔壁との併走を確認する。細い肺静脈は、隔壁が同定しにくい場合でも、X線像を用いて、中枢側にスライスをわたって追跡すれば決定できる。小葉間隔壁は、標本の裁断方向によ

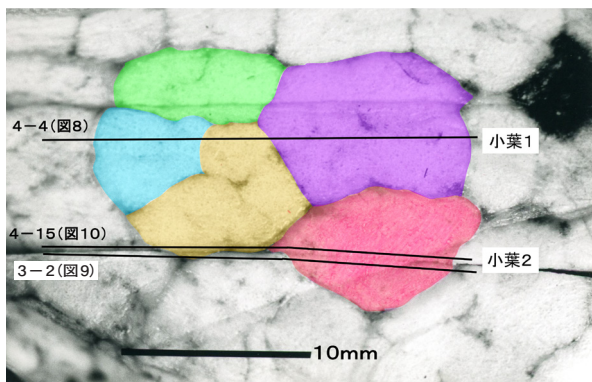


図5 小葉1と2の、胸膜面における占拠範囲。各色は図4と同じである。小葉1では、側枝①末梢の4個の小葉(Reid)の全てが胸膜面に達し、小葉2では、側枝③末梢の2個の小葉(赤、黄)のうち、より胸膜に近い、赤で示した小葉が到達している。図を横断する線は、裁断した位置を示し、頭側からそれぞれ図8、10、9に相当する。

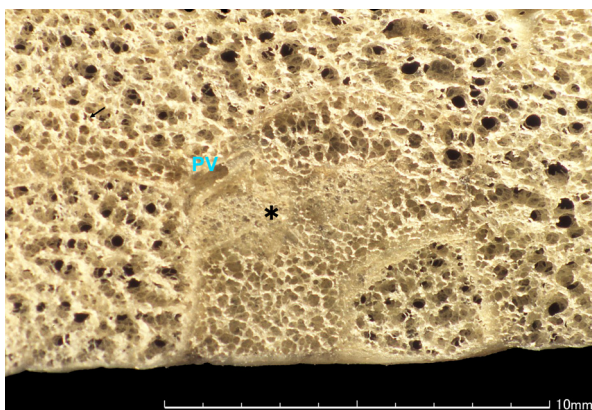


図6 薄層スライス表面に偶々露出した面状の小葉間隔壁(*)の一部。それに接する肺胞も見える。このような小葉間隔壁は、X線像上、すりガラス状影となる(図省略)。隔壁と肺静脈(PV)の併走に注意する。

り、X線像上、線状やすりガラス状影として見える。この場合、同じスライスの実体顕微鏡にて、隔壁の切れ方に留意する。直行切り、斜め切り、平行切り(図6)などが区別できる。小葉間隔壁が面として認識できる図は稀であり、貴重な教育材料である(図6*)。一般的な病理組織像で、このような像を得る機会が稀だからである。

(d) 解析ステップ4：肺泡道の流れを追跡する

終末細気管支、第I次呼吸細気管支を同定した後、それらの末梢側、すなわち小葉辺縁に向かって肺泡道の流れを可能な範囲で追跡する(図7、矢印)。図7のように、小葉間隔壁が良く見える場合、小葉境界は決めやすいが、小葉間隔壁が明瞭でないと、反対側からの肺泡道の流れを参考に、小葉境界を決めざるをえない場合があり、小葉境界の決定に誤差は生じうる。

スライスによっては終末細気管支に接近する反回枝が見えることがある。実体顕微鏡の拡大像にて、肺泡道の固有腔同士の間を介在する、背中合わせ肺胞を同定するのは有意義である。背中合わせ肺胞の同定は、肺泡道間に隙間を描いたシェーマの欠点を克服する良いきっかけとなる。筆者もそうしてきた。

細気管支を起点として、肺泡道の流れを追跡する作業は、肺結核のtree-in-bud pattern、または細葉性肺結核の

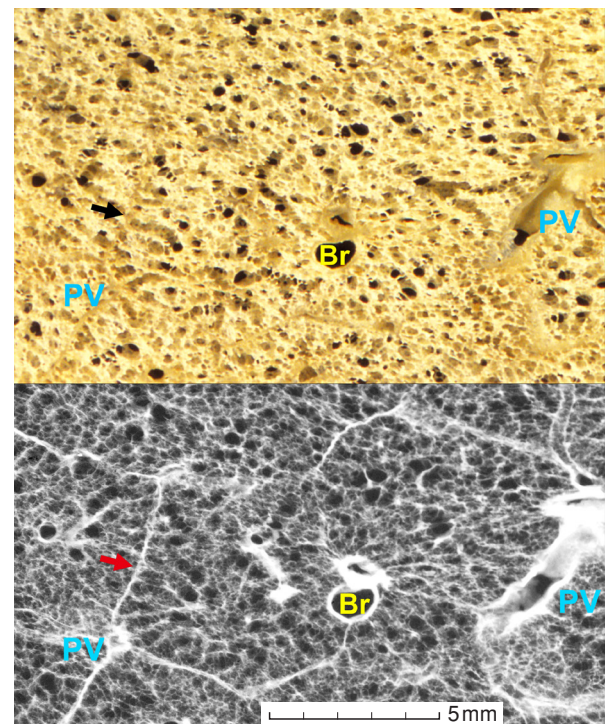


図7 肺泡道の散開像。肺泡道が長軸方向で観察されると、それが小葉辺縁に向かって扇状に走行するのが見られ(上図の矢印)、小葉の境界の位置が推定される。さらにその先に、小葉間隔壁が見えれば、小葉境界の位置が確定される(下図のX線像、矢印)。

HRCTを理解するのに役立つ。

(e) 解析ステップ5：各小葉の領域決定

実体顕微鏡に付属するトレース装置を用い、標本像とそのX線像両者の拡大・縮小像を駆使しつつ、各小葉の構築図を作成する(図8, 9, 10)。28枚の連続画像の観察は、HRCTと通じるものがあり有用である。図8では、小葉間隔壁の未発達な領域における小葉境界を、小肺静脈と肺胞道の流れを参考に、隣接する複数のスライス肺を参考に決定した領域も含まれる。図示した終末細気管支(TB)は、紫の小葉に含まれる5個の終末細気管支のうちの、3個でそれぞれ異なる方向を向いている。終末細気管支と小葉の端までの距離は5mm以内である。終末～呼吸細気管支を含む小葉の内側域は、肺結核や小葉性肺炎が発症しやすい部位として知られている(小葉または細葉中心性粒状病変)。小葉中心性粒状病変の中枢側細気管支(図8にて点線で描いた細気管支)は、結核病変をこうむった誘導気管支として、HRCT上可視化する。見落としとしてはならない重要所見である。終末細気管支と第I次呼吸細気管支が、同じスライス面にあると、気道末端の構造とその病変分布の様子が理解しやすい

(図9)。小葉(細葉)中心性粒状病変は、終末細気管支(TB)、呼吸細気管支(RB)とそれらの周辺肺を含んで数ミリ大の粒状病変を形成しHRCT上読影できる。

図8の別の重要なポイントは、今回の小葉1の中枢側にある気管支(図8中のBr)には、少なくとも3個の小葉の端が接していることである。これについては図10でさらに補足する。

図10は図8より尾側のスライスである。このスライスでは、2個の小葉が胸膜と接するが、赤の小葉は赤道近くで切れ、図4で示した側枝気管支③の支配域にある。この側枝気管支③に黄色の小葉も属しているが、検討した範囲内で、この小葉が胸膜に接する事実は得られなかった。図左上に位置する茶色的小葉は図4の側枝気管支②の支配下にある。

図10では、小葉間にある比較的太い気管支・肺動脈束(図中の矢印)が、範囲が特定された、3個の小葉で囲まれる様子が分かる。この所見は気管支が水平断、すなわち輪切りにされた標本でないといふと分かりにくい。間質性肺炎が小葉の辺縁近傍、すなわち外側域を侵すと、胸膜や小葉間隔壁、肺静脈に接する肺泡領域が線維化、虚

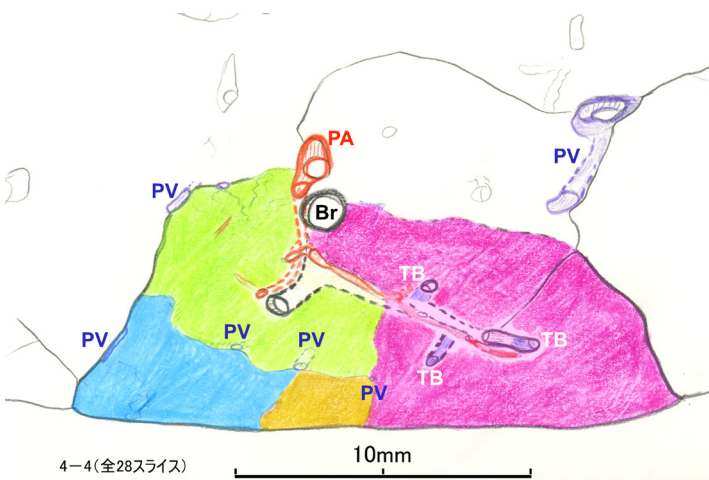


図8 小葉の範囲を決定したトレース図の1例。標本の裁断の位置は、図5の4-4と記した線で表す。この線の位置で分かるように緑の小葉は、胸膜から離れ内側に位置する。紫の小葉内には3個の終末細気管支(TB)が同定され、裁断面が同小葉の赤道近傍を通過したことを表す。

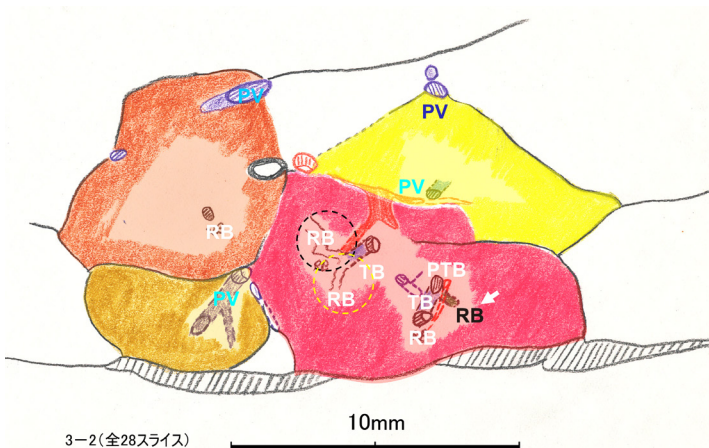


図9 小葉2(赤)の終末細気管支(TB)と、それに連続する第I次呼吸細気管支。裁断の位置は図5の3-2で示す。呼吸細気管支から小葉境界までの距離は、終末細気管支からの距離より短く、2~3mmである。前終末細気管支(PTB)から直接分岐する、1本の呼吸細気管支(黒RB、矢印)が同定されており、図4の右下隅の矢印に一致する。丸点線枠は、小葉(細葉)中心性粒状病変が想定される位置を示す。

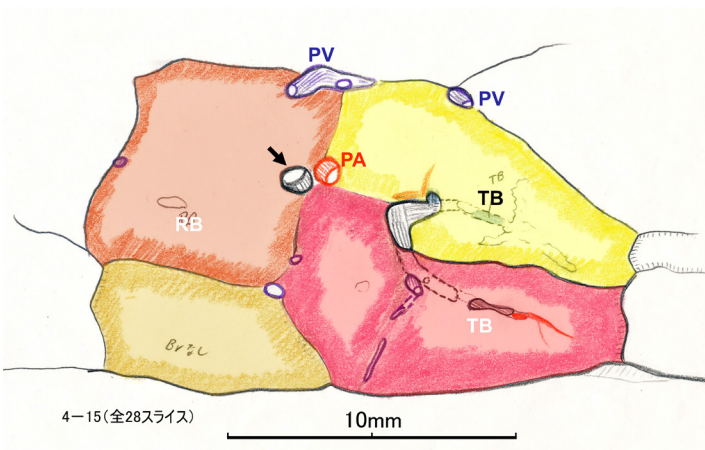


図10 気管支を囲む複数の小葉。図8より尾側のスライスのトレース像である。この領域の中樞気管支である、小葉間気管支(黒矢印)は、3個の小葉に囲まれ、それぞれの小葉辺縁の肺胞領域と接する。これらの肺胞領域は、経気管支クライオ生検で採取される可能性がある。

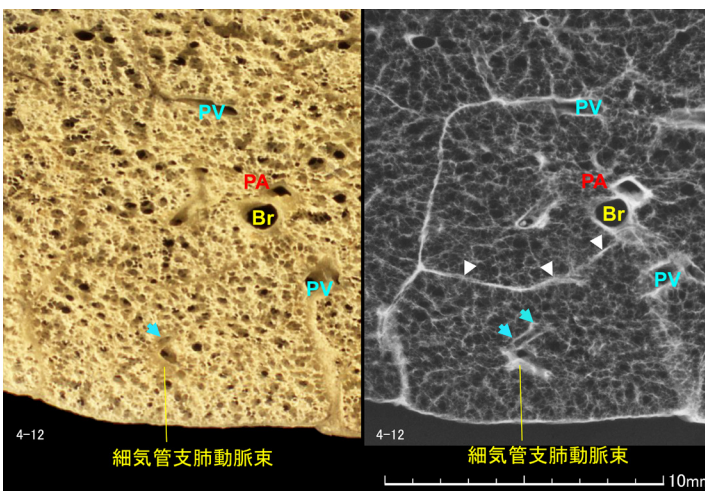


図11 気管支肺動脈束(Br, PA)に接する小葉間隔壁(矢頭)と、細気管支肺動脈束に接する肺静脈(矢印)。本文参照。

脱し、HRCT上高吸収化する。それと同様の病態が気管支周囲の複数の小葉の端に起こると、気管支壁影の消失、air bronchogram、気管支の拡張や走行の変化がHRCT上生じる。HRCTでは一見類似しているとは言え、肺胸膜、小葉間隔壁、気管支、肺血管などそれ自体の異常とは病態が異なることを知っておく必要がある。

図8, 9, 10で示したように、小葉はほぼ10mm大の広がりをもつ。このことについて、Reid, 松本は、小葉の大きさが肺標本の肉眼病理学的観察にマッチする細かさであり、小葉を解析の中心に置くことの整合性を述べている。肺HRCTにとっても10mmという枠は手頃の大きさと実用的であり、その機能を生かすためにも、HRCTの拡大観察は必要である。

2. 小葉に関する補足事項

図2のような、一般的によく知られている小葉図では気付にくい所見を以下に述べる。実体顕微鏡像と同じ標本のX線像との比較、各小葉の範囲の決定が必要となる。

(a) 小葉間隔壁と気管支肺動脈束の接触(図11)

(b) 肺静脈と細気管支肺動脈束に接触(図11)

小葉の境界ではこのような接触は起こりうる。両者に併走するリンパ管や気管支循環系が、どう関わっているのかに興味がある。気管支・肺動脈束と肺静脈の接触の事実は、肺標本のマイクロCTでも観察された⁷⁾。

3. 肺小葉と肺HRCT

肺小葉について歴史的に2つの定義があるが、今回の検討は、Reid, 松本の考え方に基づいた。小葉の境界に、小葉間隔壁の存在は必ずしも必要でないが、図2, 8, 9, 10で示したように、小葉間隔壁が分かりやすい、小葉の境界構造であることは間違いない。小葉は中枢側のcmパターンを示す気管支樹に続く、mmパターンを示す細気管支樹の支配域である。小葉は小葉間隔壁の分布に関係なく、肺全体に分布し、気管支、肺血管を囲み、小葉間隔壁を両側から挟み、肺葉の最外側に位置する小葉は肺胸膜を小葉の境界構造とする。

HRCT正常像は、今回説明した小葉の各構造を十分に描出している訳ではない。しかし、疾患肺のHRCTについては、正常の小葉構造を理解することにより、画像の

理解がより進む。以下、3種類の肺疾患のHRCTについて簡単に触れる。これらは異なる肺疾患であるが、画像的には互いに関連した重要事項がある。

(a) 肺結核

主に気腔、すなわち気管支、細気管支、肺胞道、肺胞などの構造が病変により顕現化する。特に①細気管支から肺胞道に連続する tree-in-bud pattern, または細葉性肺結核, ②小葉中心性粒状病変, ③乾酪性細気管支・気管支病変などが重要である。これらの病変が、肺内部から胸膜側肺野まで分布するHRCTは、肺が小葉により限なく構成されていることを理解する手助けとなり、教育的価値が高い。

(b) 肺気腫

中等度までの細葉中心性肺気腫に注目し、低吸収域のすぐ外側にある正常肺を確認する。それは小葉の辺縁で病変を免れた領域である。その肺が隣接する小葉の気腫または低吸収域に挟まれると、小葉群をわたるように帯状に連続し、内部に小葉間の気管支や肺血管を含む³⁾。この残存肺に肺炎が起こると、低吸収域が既存の低吸収域を囲んで見えるので、蜂巢肺と紛らわしい画像となる。肺気腫の勉強が、次に述べる間質性肺炎の画像理解を助けるという実感が筆者にある。

(c) 間質性肺炎

UIPに代表される間質性肺炎は、小葉境界の肺構造に接する肺胞領域を病初期から侵す。侵される小葉は複数にわたり、同時に小葉・細葉の縮みを伴う。その様子を、

図8, 9, 10に描いた正常小葉像の集合状態から推測することが求められるが簡単ではない。HRCTで複数の小葉にわたり、索状～網状病変が、小葉・細葉の境界構造の近傍で起こっていることを推定しつつ読影する。可能であれば、病理組織像を参考にする。

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) 伊藤春海：肺結核の画像—呼吸器画像診断学の貴重な教育資源. 結核. 2010 ; 85 : 869-879.
- 2) 伊藤春海：肺結核の画像診断—Radiologic-Anatomic-Pathologic Correlation. 結核. 2016 ; 91 : 667-676.
- 3) 伊藤春海：肺結核の画像～呼吸器画像の基本. 結核. 2018 ; 93 : 543-551.
- 4) Reid L: The connective tissue septa in the adult human lung. Thorax. 1959 ; 14 ; 138-145.
- 5) Reid L: Appendix B. Normal Structure of the Lung Chapter V. In: The Pathology of Emphysema. Lloyd-Luke, London, 1967, 319-361.
- 6) 松本武四郎：第10章 肺, 「岩波講座 現代生物学 10 組織と器官Ⅱ」. 飯島宗一他編, 岩波書店, 東京, 1977, 315-372.
- 7) 伊藤春海, 一門和哉：Ⅲ. 肺標本のマイクロCTによる解析. 「胸部のCT」第4版. 村田喜代史他編, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2018, 116-134.

COVID-19蔓延の結核への影響

座長 ¹露口 一成 ²吉山 崇

キーワード：結核，新型コロナウイルス感染症，臨床，公衆衛生対策

シンポジスト

1. 新型コロナウイルス感染症の結核患者発見に対する影響—2019年と2020年の1月から4月の月報登録数の比較

内村和広（結核予防会結核研究所臨床・疫学部）

2. 学会地方支部アンケートの結果から

藤田 明（日本結核・非結核性抗酸菌症学会）

3. COVID-19，結核診断にかかわる問題点—合併結核，鑑別が問題となった例，院内感染対策

佐々木結花（国立病院機構東京病院呼吸器センター呼吸器内科）

4. 病床への影響，COVID-19と結核：結核病床をもつ病院から

服部健史（国立病院機構北海道医療センター呼吸器内科）

5. COVID-19による保健所活動と結核医療体制への影響

阿彦忠之（山形県健康福祉部）

日本においては2020年1月に始まった新型コロナウイルス（COVID-19）感染症は結核臨床に大きな影響を現在も及ぼしています。結核症の疫学については、外国からの入国者の減少が結核発症の真の減少につながっていると想定されます。また、COVID-19への不安による病院受診抑制、検診の中止、結核対策に割ける保健所マンパワー不足などから、診断の遅れがあり、また、本来診断されるべき結核症例が未診断となっている可能性もあります。未診断者は自然治癒している可能性もありますが、遅れて後に重症化して発病する可能性もあります。今後の発生動向を注視する必要があります。臨床面では、ともに呼吸器感染症であるが故にCOVID-19感染症と結

核の鑑別が問題となる例があります。両疾患の合併例も報告されており、結核病棟におけるCOVID-19院内感染にも注意が必要です。診療体制の問題としては、結核病床をCOVID-19病床に転換した施設が見られたため、結核病床のない地域が広がり結核患者の遠距離搬送がふえたこと、結核病床が逼迫した地域が見られていること、合併症を有する結核患者の診療が困難となったことなどがあげられます。結核病床のCOVID-19への転換が行われていない地域でも、感染症病床がCOVID-19に用いられたため結核患者の入院に支障をきたす危険も見られています。臨床の場合でも、呼吸器内科医がCOVID-19診療に従事し人的資源も含めて結核診療のキャパシティが減少した病院も見られています。また、保健所の人材がCOVID-19対策に従事したため結核対策が不十分となったこと、結核病棟への患者訪問や接触者健診のための施設訪問について面会禁止もあり電話連絡が主となり患者本人に会えないことが多くなったこと、など結核対策に影響が出ています。

以上のような論点をふまえ、本シンポジウムでは、結核の疫学について結核研究所 内村和広先生、本学会が地方支部に行ったアンケートに基づき各地の状況のまとめを結核・非結核性抗酸菌症学会 藤田明先生、病院における臨床診療および院内感染対策の課題について国立病院機構東京病院 佐々木結花先生、病院の結核病床のCOVID-19への転用に伴う影響などの診療体制に与える影響について北海道医療センター 服部健史先生、行政の直面する課題について山形県健康福祉部 阿彦忠之先生と、それぞれ専門の先生方にご講演いただきました。

また、今回とりあげなかった課題として、物流については、4～5月の第一次の新型コロナウイルス感染症緊

¹国立病院機構近畿中央呼吸器センター、²結核予防会結核研究所

連絡先：吉山 崇，結核予防会結核研究所，〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24

(E-mail: yoshiyama@jata.or.jp)

(Received 24 Feb. 2021)

急事態宣言に起因する物流の輸送障害による影響（国際的には治療薬の供給不足などの問題が起こっています）、N95 レスピレーター の供給などの問題もありました。COVID-19 と結核はともに公衆衛生上きわめて重要な感

染症であり、いずれに対しても有効な対策が講じられなければなりません。本シンポジウムをもとに、COVID-19 と結核の問題につき今後さらに議論が深まることを期待します。

1. 新型コロナウイルス感染症の結核患者発見に対する影響 — 2019年と2020年の1月から4月の月報登録数の比較 —

公益財団法人結核予防会結核研究所臨床・疫学部 内村 和広

はじめに

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の感染拡大によって、緊急事態宣言をはじめとする社会の対応が、外出自粛など人々の行動の変化やソーシャルディスタンスなど人々の間での接触機会の変化を引き起こした。例えば、COVID-19への対策は、マスク装着の習慣化ともあわせて人々の日常生活での接触機会の減少を引き起こし、感染症の疫学にも影響を及ぼす可能性を示した。例えば、2020年に入ってからの季節性インフルエンザについては発生が大幅に減少した¹⁾。

その一方で、医療機関、自治体、保健所の業務の多くがCOVID-19対応に追われ²⁾、結核対策関連業務の圧迫が結核患者発見などの低下を招くといった影響も懸念されることとなった。

そこで、2019年と2020年それぞれの1月から4月における結核患者登録数を患者発見方法別に比較することにより、COVID-19の結核患者発見に対する影響を調べた。

方 法

2019年と2020年の1月から4月に結核登録者情報システムに登録された新登録結核患者数を月報報告³⁾より比較した。この登録患者数は月報報告の累積数であり、保健所での年報確定前の未確定のものである。したがって、以下の集計値は年報最終報告数とは異なり、2020年の数値に関しては速報値である。

結 果

(1) ベースとなる減少率について

2018年と2019年の12月時点の月報登録の積み上げ数の比較では、届出数は全結核で7%、塗抹陽性肺結核で9%の減少であった。また、2014年から2018年の年報確定数による新登録数の年間の減少率は、全結核で5.6%、塗抹陽性肺結核で6.8%の減少であった。これらを減少のベースとして考えて、2020年1月から4月の新登録患者数の増減を検討した。

(2) 活動性分類別の減少

Fig. 1に2019年1月から2020年4月までの月別新登録結核患者数を示した。新型コロナウイルス感染症緊急事態宣言が出された2020年4月の新登録患者数は大きく減少した。2020年1月から4月の新登録患者数は3,944

人であったが、2019年の同期間の新登録患者数は4,483人であったのでこれと比較すると人数で539人、率にして12%の減少であった。肺結核喀痰塗抹陽性患者は2019年の1,552人から1,294人と人数で258人、率にして17%の減少であった。この肺結核喀痰塗抹陽性患者の減少は初回治療患者、再治療患者ともみられており、初回治療は2019年1月から4月までの1,462人から2020年同期間の1,224人と人数で238人、率で16%の減少がみられ、再治療は90人から70人と人数で20人、率で22%の減少であった。肺外結核の新登録患者数は1,040人から955人と85人、8%の減少でベース減少率からの大きな減少はみられなかった。潜在性結核感染症要治療者の登録数は2019年の1月から4月の登録2,325人から2020年の同期間での1,648人と比較すると人数で677人、率で29%の大幅な減少であった。

(3) 性・年齢階級別の減少

2019年1月から4月までと2020年の同期間での新登録患者数を性別で比較すると、男が2,690人から2,371人と319人の減少、女が1,793人から1,573人と220人の減少で、ともに12%の減少と性別での減少率の違いはなかった。年齢階級別に2019年1月から4月までと2020年の同期間での新登録患者数の比較をみると、10～19歳で48人から36人と25%の減少がみられた。一方で、30～39歳で3%の減少、40～49歳では7%の減少と、ベースの減少率もしくはそれよりも小さい減少であったが、高齢者層は減少が大きくなり、90歳以上では618人から504人と18%の減少がみられた。0～9歳では10%の増加である

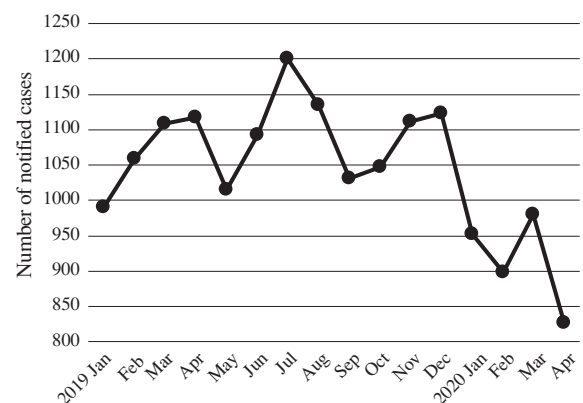


Fig. 1 Trend of newly notified tuberculosis cases by month, 2019–2020

が、新登録患者数は10人から11人と1人の増加であった (Fig. 2)。

(4) 日本出生・外国出生別の減少

2019年1月から4月までと2020年の同期間での新登録者数を出生地別で比較すると、日本出生患者は3,865人から3,353人と13%の減少であった。一方、外国出生患者は432人から428人と1%の減少でベース減少率よりも小さく、ほぼ変化がなかった。特に、外国出生患者の入国からの期間別でみると、入国から5年以内で登録された患者は222人から201人と9%の減少であったが、入国から6年以上または入国時期不明の患者の新登録数は210人から227人と8%の増加であった。

(5) 発見方法別の減少

2019年1月から4月までと2020年の同期間での新登録患者数を発見方法別に比較した。発見方法別新登録患者数の減少数と減少率をみると、最も発見患者数の多い医療機関での発見は3,683人から3,284人と人数にして399人、率で11%の減少であった。医療機関発見での内訳をみると、有症状受診発見は2,469人から2,163人と人数で306人、率で12%の減少であった。他疾患で入院中の検査発見は744人から644人と人数で100人、率で13%の減少であった。一方で、他疾患で通院中の検査発見は470人から477人と人数で7人、率で1%の増加であった。

また、定期健診発見は全体では373人から341人と人数で32人、率で9%の減少であったが、学校健診発見においては37人から18人と51%の減少、施設健診発見は17人から10人と41%の大幅な減少であった。

さらに、接触者健診発見が220人から126人と人数で94人、率にして43%の大きな減少となったが、特に家族以外の接触者健診は141人から60人と人数で81人、率で57%の大幅な減少であった。家族の接触者健診は79人か

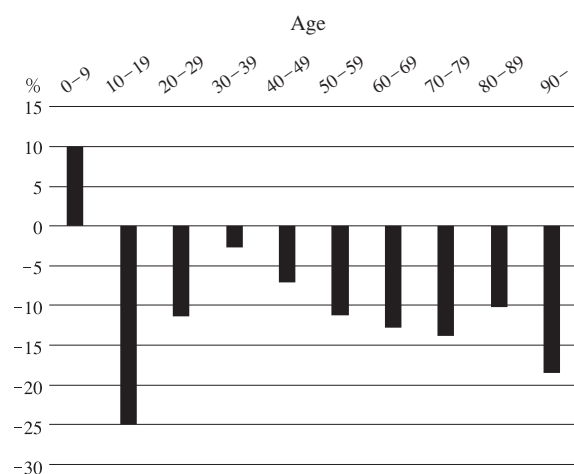


Fig. 2 Percentage change in number of tuberculosis cases notified from January to April by age group (percentage change in 2020 based on 2019)

ら66人と人数で13人、率で16%の減少であった (Fig. 3)。

考察とまとめ

2019年と2020年の1月から4月の月報による新登録結核患者数を比較すると、例年よりも大きな減少がみられた。特に、塗抹陽性肺結核患者数は昨年の減少の2倍に近い減少がみられていることは注意が必要と考えられた。

医療機関有症状受診発見は306人の減少で、新登録患者全体の減少である539人の57%を占めた。これはCOVID-19流行から医療機関への受診控えの可能性が考えられる。世界的にみると厳しいロックダウンが行われた国々では交通機関や医療アクセスへの制限により結核患者の発見の減少がみられているが⁴⁾、医療機関でのCOVID-19感染への恐れから受診が遅れることへの注意も指摘されている⁵⁾。さらに、COVID-19流行による医療体制への負荷により結核医療資源が圧迫され、結核診断が低下するといった事態も起こっている⁶⁾。日本における検証を要すると考えられる。

また、特定の患者発見方法では登録患者の大きな減少がみられた。まず、学校休校にともない、学校健診発見は大きく減少した。さらに、接触者健診発見患者が43%の減少、特に家族健診以外の健診発見は昨年の4割程度しかなかった。COVID-19の感染拡大にともなう保健所業務負担の増加や緊急事態宣言および人々の活動自粛に

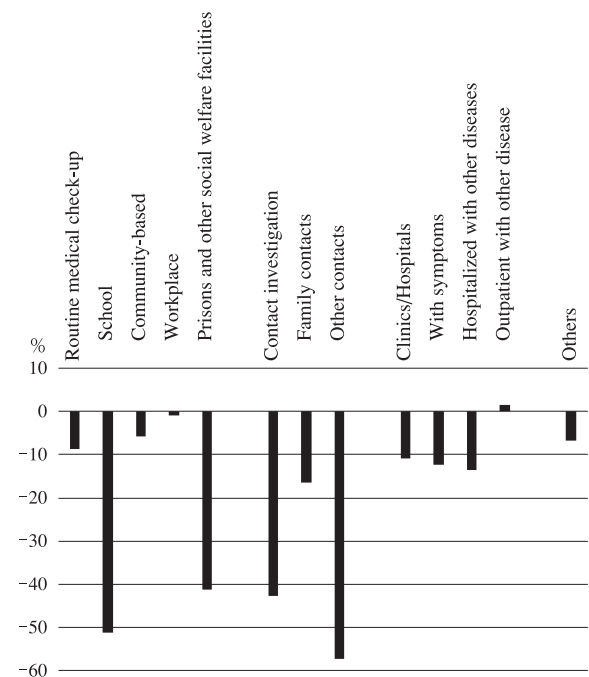


Fig. 3 Percentage change in number of tuberculosis cases notified from January to April by mode of detection (percentage change in 2020 based on 2019)

ともなう接触者健診未受診などの原因が考えられるが、海外においても報告されているとおり⁶⁾、家族以外の接触者健診発見の大きな減少は、潜在性結核感染症要治療者登録数の29%の減少とあわせて、発病予防に至らなかった接触者の存在が懸念される。

COVID-19流行下であっても結核対策が後退してはならないことは明らかである⁷⁾。COVID-19流行下での新登録結核患者の減少がその後の結核患者の発生動向へ与える影響については、中・長期的推移を注視する必要がある、特に塗抹陽性患者をはじめとする患者発生動向の注意深いモニタリングは重要であると考えられる。

謝 辞

本研究はAMEDの課題番号JP20fk0108127の支援を受けた。

文 献

- 1) Sakamoto H, Ishikane M, Ueda P: Seasonal Influenza Activity During the SARS-CoV-2 Outbreak in Japan. JAMA. 2020 May 19 ; 323 (19) : 1969–1971.
- 2) 新型インフルエンザ等対策有識者会議, 新型コロナウイルス感染症対策分科会: 第3回資料, 直近の感染状況等の分析と評価. 令和2年7月22日. https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/bunkakai/kansen_bunseki_hyoka.pdf (2021年2月9日アクセス)
- 3) 結核登録者情報調査月報報告. <https://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/2/> (2021年2月9日アクセス)
- 4) Chiang CY, Islam T, Xu C, et al.: The impact of COVID-19 and the restoration of tuberculosis services in the Western Pacific Region. *Eur Respir J.* 2020 Oct 22 ; 56 (4) : 2003054.
- 5) Zumla A, Marais BJ, McHugh TD, et al.: COVID-19 and tuberculosis-threats and opportunities. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020 Aug 1 ; 24 (8) : 757–760.
- 6) Migliori GB, Thong PM, Akkerman O, et al.: Worldwide Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Services, January-April 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020 Nov ; 26 (11) : 2709–2712.
- 7) Alagna R, Besozzi G, Codecasa LR, et al.: Celebrating World Tuberculosis Day at the time of COVID-19. *Eur Respir J.* 2020 Apr 23 ; 55 (4) : 2000650.

2. 学会地方支部アンケートの結果から

日本結核・非結核性抗酸菌症学会 藤田 明

はじめに

日本結核・非結核性抗酸菌症学会は、2020年4月～5月に新型コロナウイルス感染症（以下COVID-19）の感染拡大に伴う結核と非結核性抗酸菌症に関する課題、教訓について、地方支部アンケートを実施した。課題について本学会の会員（学術講演会参加者を含む）と共有するために、その結果を報告する。

方 法

本学会8地方支部（北海道，東北，関東，北陸，東海，近畿，中国四国，九州）の支部長に対して電子メールにてアンケートを実施し、各支部におけるCOVID-19の感染拡大に伴う結核と非結核性抗酸菌症に関する課題、教訓について、質問項目を設定しない任意記述式で尋ねた。依頼・回収期間は2020年4月後半（COVID-19の国内発生のいわゆる第1波のピークを越えた後）～5月である（5月末現在の国内COVID-19陽性者数累計約17,000人¹⁾）。支部長が支部内の医療機関から情報を集約して回答した支部が多かったが、一部に支部長の見解も含まれる。また、結核病棟をもつ任意の数施設から直接得た情報も追加してまとめた。

結 果

回答が得られたのは5支部であった。本稿は支部名・施設名を抜いた記述記載であり、全国の傾向を数値的に評価する調査方法ではないことに留意する必要がある。

（1）結核病床をCOVID-19病床へ転用した際の課題

①結核患者を他の結核病院に転院した際に、行政との調整を要し、医療者や患者にとっても慌ただしく行われたこと、また県をまたがる連携も行われた事例があったことがあげられた。②設備・職員関係の課題としては、感染対策関連、病棟工事の必要性、PPEの不足、スタッフの確保などである。なお、退院基準を変更/緩和することで、病床を確保する可能性を示唆した意見もあった。

（2）結核病床を維持する場合の課題

結核病棟ではN95マスクは日常的に使用されていたが、COVID-19のパンデミックを受けて結核病棟においてもN95マスクの不足が発生した。また、結核入院患者に対するSARS-Cov-2 PCR検査の実施など重感染の防止が必要であった。他院結核病棟がコロナ専用病棟に転用

したことで、結核患者をより多く受け入れることになったため、施設によっては増床措置や看護師確保が課題となった。結核およびCOVID-19等汎用の空気感染対策陰圧室が運用された施設もあった。

（3）地域における結核患者入院に関する課題

結核患者数が多い都市部あるいは少ない地域に限らず、結核病床の不足・逼迫が報告された。結核罹患率が低い地域において逼迫した理由としては、もともと結核病床数が少なかったことが影響したと思われる。地域に結核モデル病床が配備されていてもモデル病床がCOVID-19専用となり、合併症をもつ結核患者の病床確保が困難だった、などの事例が報告された。さらに、結核医療機関が比較的整備されていた地域においても、人工透析、脳血管治療などの専門的治療を要する結核患者を受け入れていた医療機関が結核病床をCOVID-19病床へ転用したことにより、入院調整が困難となった。

（4）診療に関する課題

呼吸器内科医師数の不足、他科医師との連携、感染対策に習熟していない診療科の医師・スタッフの教育・周知などの医師・スタッフの課題に加えて、結核診断の遅れ、結核治療中患者の受診制限による副作用発見の遅れ、治療中断リスクが懸念としてあげられた。

考 察

今回のアンケート調査は、COVID-19蔓延の結核への影響を定量的に検討したものではないが、今後のCOVID-19対策や新たなパンデミックの発生に向け結核診療における課題を提示したことに意義があると考えられる。透析合併の結核患者対応などCOVID-19以前からの課題が、COVID-19蔓延下において顕著化したことは、平時からの合併症等の対応困難結核患者に対する医療体制の整備が重要であるとも言える。

一方、COVID-19に対する医療供給が逼迫している状況においては、全国平均33.3%（2018年）²⁾と病床利用率が低い結核病床をCOVID-19病床へ転用することはやむを得ない面もある。しかしながら、塗抹陽性の肺結核は空気感染する感染症であり、地域における結核医療提供体制、合併症対応医療機関の確保などについては十分配慮すべきである。リアルワールドにおけるCOVID-19病床数については、入院を要するCOVID-19疑い例も対象となることから（各医療機関における対象患者の定義設

定にもよるが), 公的統計における確定症例数以上のCOVID-19病床数を設定する必要がある。これらを踏まえて, COVID-19医療と結核医療の両者に配慮し, 地域においてCOVID-19病床と結核病床を配備することが望ましいと考えられる。

今回, 退院基準を変更/緩和することで, 結核病床を確保する可能性を示唆した意見もあった。現時点では, 一般医療機関への転院に際して結核患者の退院基準³⁾の「退院させることができる基準」を積極的に適用することや, 退院調整が難しい患者に対する入院時からの退院(転院)支援の促進が対応策となりうるとされる。退院基準の変更については, 今後, 十分な議論が望まれる。

なお, アンケートでは非結核性抗酸菌症に関する課題も調査対象としたが, 回答の多くは結核に関する内容であったため, 結核を中心にまとめた。

ま と め

COVID-19蔓延の結核への影響について本学会地方支部アンケートの結果, 多くの課題が寄せられた。複数の医療機関において結核病床がCOVID-19病床に転用されたが, 医療機関内の診療体制, および地域における結核患者の入院受け入れに関して少なからず影響があったことが判明した。

附 記

アンケート調査の結果を踏まえて, 2020年6月末に本

学会の治療委員長と理事長名で「新型コロナウイルス感染症による結核医療体制への影響に鑑み」と題する提言を公開した。感染性がある結核患者に対する隔離に支障が生じないようにすべきである, と述べている⁴⁾。

謝 辞

ご協力いただきました日本結核・非結核性抗酸菌症学会 地方支部長ならびに支部会員・所属施設の皆様に感謝申し上げます。

文 献

- 1) 内閣官房:「新型コロナウイルス感染症対策」2020. <https://corona.go.jp/dashboard/> (2020年9月26日アクセス)
- 2) 結核予防会編:「結核医療の統計2020」. 結核予防会, 東京, 2020.
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課長通知:「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」(平成19年9月7日, 平成26年1月29日一部改正), 2007.
- 4) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会:「提言:新型コロナウイルス感染症による結核医療体制への影響に鑑み」. 2020. https://www.kekkaku.gr.jp/pub/pdf/JSTB_COVID_20200626.pdf (2021年1月10日アクセス)

3. COVID-19, 結核診断にかかわる問題点 — 合併結核, 鑑別が問題となった例, 院内感染対策 —

国立病院機構東京病院呼吸器センター呼吸器内科 佐々木結花

はじめに

2019年中国武漢に端を発したCOVID-19は、全世界を席卷し現在本邦も第三波の襲来に対峙している。一部空気感染の可能性も論じられているが、接触・飛沫感染にて蔓延するこのCOVID-19は、急性呼吸促拍症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) を引き起こし、数週の経過で死に至ることもあれば、無症候で経過される症例も認められる。この急激な患者数増加によって、本邦のみならず世界的に医療体制が変化し、保健所をはじめとする感染症の行政の砦はCOVID-19に大きく注力せざるを得ない状況に至っている。

結核診療は、医療従事者、行政の積極的な支援のもと、患者と信頼関係が結ばれ、治癒に至るといふ、人に支えられている医療である。診断から治療終了、接触者検診まで、結核診療に携わる医療従事者は患者との接触機会が多く、現在のようにその繋がりを十二分に結べないことで、さまざまな結核治療への影響が生じることが推測される¹⁾。

本年の日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会において藤田明学会長主導の下、緊急シンポジウムが開催された。筆者はCOVID-19と結核の合併、および院内感染対策について担当したが、論文が急増している現状から、新規の文献を加えて報告する。

COVID-19と肺結核の合併

現在のCOVID-19蔓延状況より、発熱や呼吸困難を訴える患者は、まずCOVID-19罹患の有無について検査が行われるべきである。SARS-Cov-2は現在抗原検査、核酸増幅法を用い検出されているが、偽陰性の問題やwindow期の問題から、疑わしい画像を呈した場合や接触歴がある場合は、1回の検査で陰性であっても状況に応じて複数回検査を繰り返さねば確定できない症例が存在していることは、広く知られている。他感染症の合併を疑う画像所見や症状の場合精査を行わねばならず、現在有症状のCOVID-19患者のほとんどで胸部CT検査が行われている。COVID-19は胸部画像検査で後に述べるように特徴的な画像を取るものの、肺結核を見逃さないように注意すべきである。

Fig. 1は当院で経験したSARS-Cov-2陽性肺結核症例の胸部CT画像である。結核病巣に接して淡いすりガラス

陰影が出現している。本症例は発熱でA病院を受診し、SARS-Cov-2 PCR陽性、胸部異常影を認め、COVID-19発症と診断されB病院へ転送となった。転院後、前医の胸部CTにおいて気道散布性陰影を伴う浸潤影を指摘された。喀痰抗酸菌検査を施行され、塗抹陰性核酸増幅法結核菌陽性が判明し当院へ転院となった。気道散布性病変はCOVID-19では稀であり、肺結核、非結核性抗酸菌症等の鑑別が必要であった。

画像所見

COVID-19の胸部画像所見の報告は多い。報告例の蓄積から、肺に基礎疾患のないCOVID-19症例を見落とすことは考えにくい。既存の肺疾患に合併した場合は注意が必要である。Yeらのreview²⁾では、COVID-19ではground glass opacity, consolidation, reticular pattern, crazy paving pattern, air bronchogram, airway change等が挙げられ、空洞や結節、気道散布性の陰影主体の結核病巣とは異なる。しかし、最近米国からの症例報告で、結核患者との接触歴がありPPD反応陽性で、体重減少、乾性咳嗽、咯血を伴い発症し、当初肺結核と診断され治療されたが改善せず、後にCOVID-19であることが判明した若年受刑者の報告がなされ、背側に胸膜に接した18 mm程度の

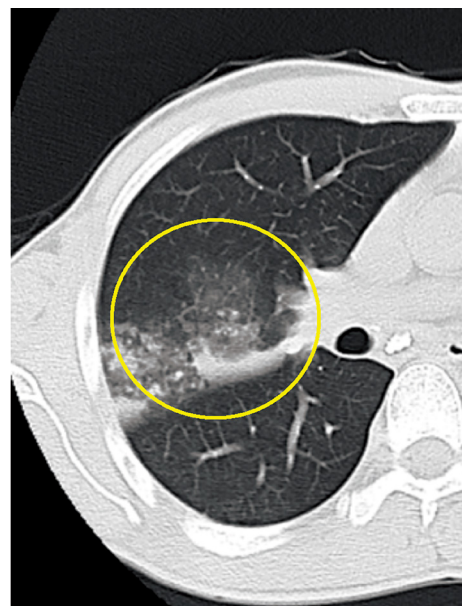


Fig. 1 A COVID-19 case with pulmonary tuberculosis in National Hospital Organization National Tokyo Hospital.

結節様の陰影を呈しており、画像診断のみで肺結核を診断することの困難さが報告された³⁾。

一方、すりガラス影をきたす他疾患について、COVID-19について精査するあまり診断の遅れを生じないように注意すべきである。自験例のCOVID-19非合併関節リウマチ合併活動性肺結核患者例の画像を示す。結核病巣に近接してすりガラス影を認め (Fig. 2)、現在であればCOVID-19合併の精査を行いたくなる症例である。このように肺結核病変であっても周囲にすりガラス影を伴うことがあり、COVID-19の診断に時間をかけすぎるとあまり肺結核の診断が遅れないよう注意する必要がある。

自覚症状

GuanらによるCOVID-19患者の自覚症状の集積⁴⁾では、発熱88.7% (入院時あり56.2%)、咳嗽67.8%、疲労感38.1%、喀痰33.7%、息切れ18.7%、筋肉痛ないしは関節痛14.8%、咽頭違和感13.9%、頭痛13.6%、寒気11.5%であった。COVID-19蔓延前の2019年1月から3月に当院に入院した肺結核患者の症状を後ろ向きにカルテから抽出したところ、COVID-19と共通する症状として、発熱40.2%、咳嗽14.4%、喀痰14.4%、息切れ13.4%、筋肉痛・関節痛0%、咽頭違和感1.0%、頭痛0%であり、結核患者のみの症状として血痰・咯血9.3%、体動困難8.2%、食思不振8.2%が認められ、無症状の患者は26.8% (検診発見、他病加療中発見)であった。COVID-19はウイルス性上気道炎ないしは気管支炎症状を呈し特異的な症状はなく、急性発症である。肺結核は進行が緩徐であるため自覚症状としてはCOVID-19よりむしろ軽症に思える症状もあり、症状からの両者の鑑別は困難と思われる。



Fig. 2 A pulmonary tuberculosis case with rheumatoid arthritis without COVID-19.

院内感染対策

(1) COVID-19蔓延下の結核病棟

COVID-19患者の収容は病棟単位の陰圧病棟が望ましい。初期は感染が確認された場合、無症状感染者を含め患者を収容する施設が多数必要となり、結核病床からの転用が行われた。国立病院機構は本邦で最も多くの結核病床を有する病院組織であるが、初期には、各病院の結核病床の転用のみならず、既に閉鎖していた結核病棟を数カ所再開鎖し、感染症病棟へ転用し対応を図った。

東京都では現在結核病棟として当院および公益財団法人結核予防会複十字病院が継続して運用されているが、呼吸器領域以外の脳血管障害や透析などの重篤な合併症に対応可能な結核病棟はCOVID-19用に転用され、合併症を有する活動性結核患者の受け入れがスムーズに行えない状況にある。COVID-19蔓延が長期化しており、これらの患者を収容できる結核病床の確保と維持が行政主導で行われることが望まれる。

(2) 東京病院の取り組み

東京病院では2020年4月にCOVID-19に対応する組織および臨床の現場で活躍するチーム (Covid-19 Consultation Team) が多職種で編成された。国内でCOVID-19感染者・患者の報告が続くようになり、胸部CTの複数の医師による読影、COVID-19疑い患者の検査実施、隔離解除の決定、COVID-19病棟の運営、行政との連絡、職員教育、院内環境整備など、多くの業務を集中的に管理し指示を行っている。チームは当院職員の精神的安寧を図るため、きめこまやかな情報の伝達、助言や指導を行っており、COVID-19院内感染対策の重責を担っている。

当院結核病棟では、2020年4月当初から患者受け入れ時は個室入室とし、SARS-Cov-2迅速検査で陰性であるだけでなく、胸部CT写真で疑わしい陰影がないか確認してから個室解除とするスクリーニング体制をとってきた。この体制後、Outbreak直後に無症状で抗結核薬導入目的で入院した肺外結核患者で、SARS-Cov-2迅速検査陽性例を経験し、このスクリーニングが重要な院内感染対策であることが確認された。

(3) 肺結核精査とCOVID-19

肺結核患者は有熱者が多く、肺結核と気がつかないままCOVID-19を心配して発熱外来を受診することがある。SARS-Cov-2迅速検査で陰性であって画像検査で異常影が認められた場合、他疾患の検索を行う必要がある。急激な患者数の増加があり医療崩壊に瀕している状況では、他の発熱性疾患の鑑別まで至らず抗菌薬と解熱薬の処方に対応する可能性は高くなる。COVID-19対応で常にマスクを装着し飛沫を飛散させにくいため、平時より感染の拡がりは狭い可能性があるものの、結核重症化に

つながるため、見落とさないよう注意すべきである。

肺結核を診断する場合には喀痰検査の実施は必須であるが、多くの医療施設で排痰ブースの設置や、排痰をするスペースが決められている。排痰ブース内は陰圧で、ブースからの排気はHEPAフィルターでろ過されるため、無菌空気として排気され、その排気は次の患者やブース近くの人には影響がない。しかし排痰室内にウイルスが付着残存するため、患者使用ごとに擦拭等の消毒が必要となり、当院では使用後1回ごとに消毒業務を行っている。

平圧の採痰室、胃液採取に用いる部屋は、排気への対応、接触対策を十分に行う必要があるが、特に誘発痰採取時には、SARS-Cov-2の室内への散布に注意を要する。

COVID-19治療と結核

現在用いられているCOVID-19治療薬が結核に与える影響を示す。ファビピラビル（アビガン®）は、抗結核薬の代謝への影響はないものの、投与によって肝障害が生じることがあり、注意が必要である。また、高尿酸血症が高率に生じるため、ピラジナミド（PZA）投与時には特に注意する。レムデシビル（ベクルリー®）は抗結核薬の代謝には影響がないが、急性肝障害・腎障害の発症に注意する必要がある。デキサメタゾン（デカドロン®）はARDS等の重症呼吸不全状態に全身投与される。長期に投与する場合は、特に高齢者には投与前にInterferon γ releasing assay（IGRA）検査を行っていただきたい。

自験例であるがCOVID-19治療後に肺結核、結核性胸膜炎を発症した患者（Fig. 3）を経験した。COVID-19治療後4カ月での発症であり、COVID-19発症前から結核の内因性再燃が生じていた可能性があるが、デキサメタ

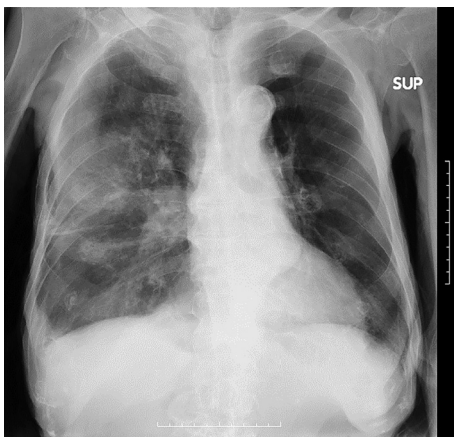


Fig. 3 A case of pulmonary tuberculosis with tuberculous pleurisy after COVID-19 treatment. A chest X-p when he admitted to our hospital. He was diagnosed pulmonary tuberculosis and tuberculous pleurisy four months after he was diagnosed with COVID-19.

ゾン投与前にIGRA検査は評価されていなかった。今後COVID-19蔓延が長期化すると副腎皮質ステロイド薬投与患者は増加すると考えられ、肺結核発症のリスクを低減するためにも、入院時にIGRA検査、喀痰抗酸菌検査の実施をお願いしたい。

予 後

Tadoliniの先行した報告⁵⁾を併せたMottaの報告⁶⁾では、結核合併COVID-19症例69例中8例（11.6%）が死亡していた。この8例の肺結核の内訳として、ウシ型結核菌による感染例、固形癌や血液悪性疾患合併例、AIDS症例が含まれており、COVID-19治療もデキサメタゾン投与は1例のみで、全例Hydroxychloroquineで治療されていた。今後各国で合併症別死亡率の報告が続くと考えられるが、今のところ結核合併例に特に死亡例が偏っているとの報告はない。

ま と め

世界がCOVID-19に席卷されている現在、本邦では飛沫や空気感染症は減少傾向にあり、結核患者も減少している。2020年12月までの結核登録情報調査月報報告によれば結核患者数は2020年は1000例/月以下の登録数であり、塗抹陽性例は350例/月の登録数であり、2017年以降最低となっている⁷⁾。しかし、COVID-19終息後に世界は再びグローバル化すると思われ、今回結核対策の維持に余裕がなかった国々で結核患者が増加し、本邦に影響をもたらす可能性がある。結核病床の転用でCOVID-19入院病床を確保したが、医療機関の経営上の問題から、不採算病棟である結核病床の維持が難しい場合もある。国として結核対策の転換、全ての感染症に対応可能な病床の維持をどうしていくか、という長期的な視点が必要である。

文 献

- 1) Saunders MJ, Evans CA: COVID-19, tuberculosis and poverty: preventing a perfect storm. *Eur Respir J.* 2020 Jul 9; 56 (1): 2001348. doi: 10.1183/13993003.01348-2020.
- 2) Ye Z, Zhang Y, Wang Y, et al.: Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020 Aug; 30 (8): 4381-4389.
- 3) Akbar H, Kahloon R, Akbar S, et al.: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection Mimicking as Pulmonary Tuberculosis in an Inmate. *Cureus.* 2020; 12: e8464.
- 4) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.: China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30; 382 (18): 1708-1720.
- 5) Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, et al.:

- Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J.* 2020 Jul 9 ; 56 (1) : 2001398. doi: 10.1183/13993003.01398-2020.
- 6) Motta I, Centis R, D'Ambrosio L, et al.: Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. *Pulmonology.* 2020 Jul-Aug ; 26 (4) : 233-240.
- 7) 結核研究所疫学情報センター：結核登録者情報調査月例報告—2020年12月概況. <https://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/updated/>. (最終確認日2021/02/03)

4. 病床への影響，COVID-19と結核：結核病床をもつ病院から

国立病院機構北海道医療センター呼吸器内科 服部 健史

はじめに

北海道では、2020年1月28日に最初の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）患者が確認され、北見市で開かれた展示会での集団感染などをうけて、日本で最初となる緊急事態宣言が発表された。これは、「さっぽろ雪まつり」の後であり、国内で中国由来のウイルスの感染が拡大した時期と同じで北海道として第1波とされる流行・蔓延を認めた。緊急事態宣言発表後、行動様式の制限とともに発症患者は減少し宣言は一時解除されたが、4月から患者数が再度急増したため北海道・札幌市緊急共同宣言が発表され、第2波とよばれる感染拡大が確認された。この時期は異動や転出入で首都圏との往来が多く、欧州由来のウイルス流入時期と重なっていることが指摘されており、同時に医療施設からの集団感染も相次いだ。その後も昼のカラオケ、夜のお店や医療施設などをクラスターとした発症を散発的に認め、感染が継続している（Fig. 1）。

当院におけるCOVID-19診療

札幌市では2020年8月下旬の時点で累計で約1100例の感染患者が確認され、COVID-19の重点医療機関の1つである当院では結核病棟を転用し、中等症・重症患者やADLの不良な患者、高齢・認知症患者を中心に受け入れてきた。2020年2月23日から8月21日の間に核酸増幅検査によって診断されたCOVID-19患者154例が当院に入院し、札幌市で発症・診断された症例の約14%に相当し、男女比はほぼ同じであった（Fig. 2）。年齢分布は20代、30代、40代は10%未満で、4分の3以上が50歳以上であった。重症度を厚生労働省の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第4版（<https://www.mhlw.go.jp/content/000702064.pdf>）に従って、酸素投与を必要としない症例を軽症、酸素投与を必要とした症例を中等症、気管挿管・人工呼吸管理を要した症例を重症とすると、重症度の内訳は、軽症が約6割、中等症が約3割、重症が約1割であった。ただし当院は中等症

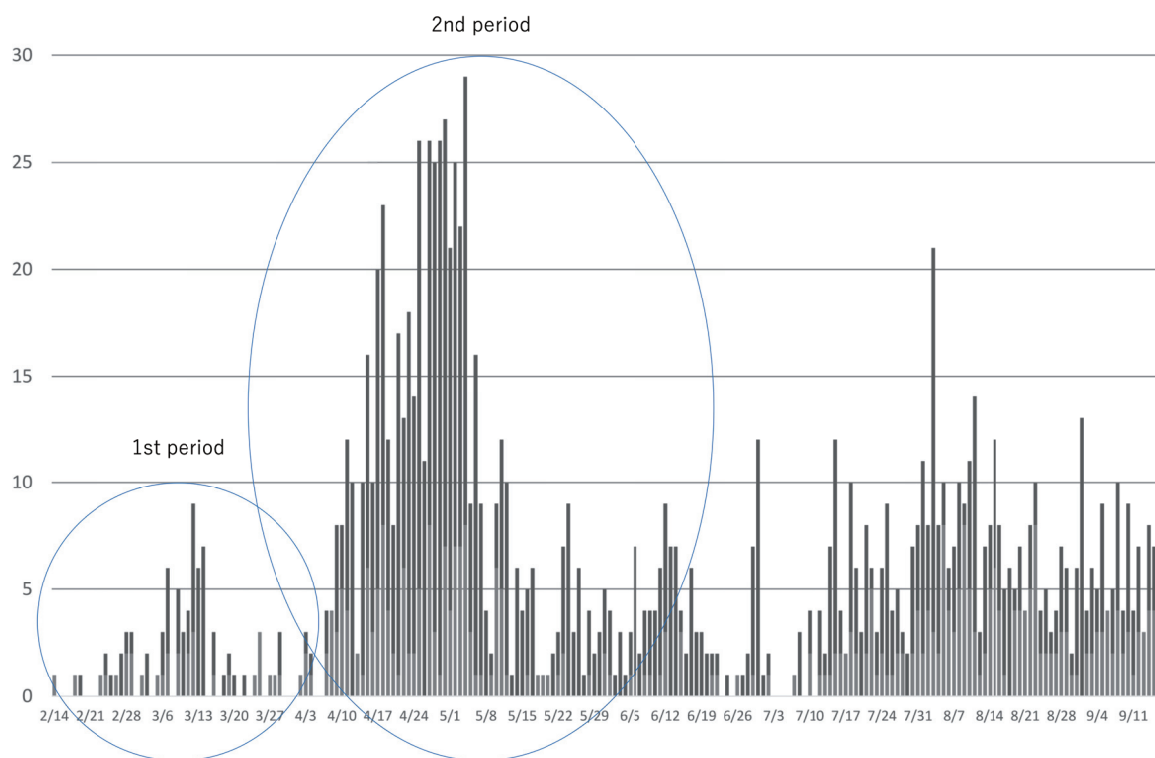


Fig. 1 The transition of positive PCR tests reported by date in Sapporo city
(<https://www.city.sapporo.jp/hokenjo/f1kansen/2019n-covhassei.html>)

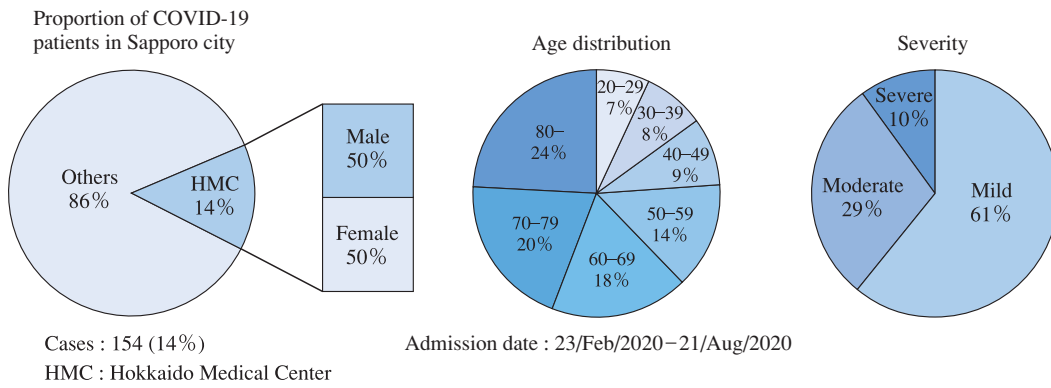


Fig. 2 Characteristics of patients with COVID-19 in our hospital

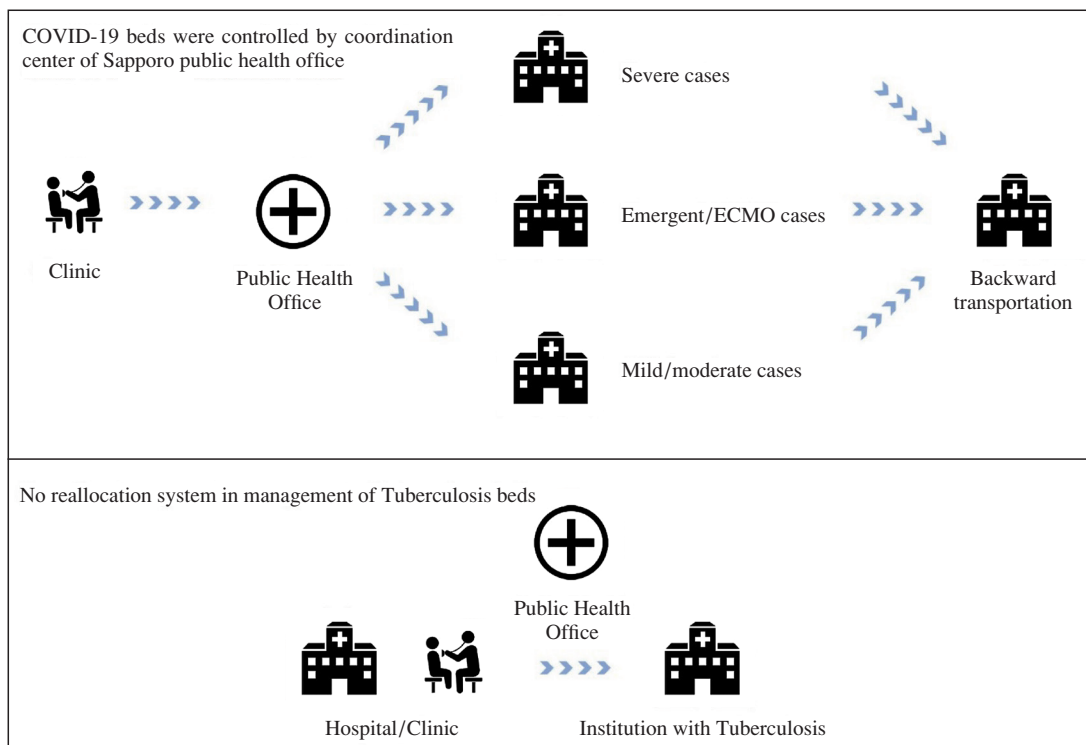


Fig. 3 Flow of beds management

以上の患者を主に受け入れてきたため、必ずしも札幌市全体の分布を反映しているものではないことに留意する必要がある。

「札幌市」における COVID-19 の病床運用

「札幌市」における COVID-19 の病床運用を Fig. 3 に示す。保健所が中心となって各拠点病院への振り分けを行い、オンラインシステム“CovidChaser” (<https://www.claris.com/ja/blog/2020/sapporo-covid-chaser>) を用いて当日あるいは翌日の受け入れ可能な患者数やその重症度の情報を各医療機関が入力することで、受け入れ可能な病院と患者数をリアルタイムで把握することが可能となり、大きな混乱なく各拠点病院への振り分けが行えた。しかしな

がら、全身状態が不良で自宅退院が困難であったり継続的な入院療養を必要とする患者の後方支援病院への転院など課題が残っている。

「北海道」における結核の病床運用

結核診療は、都道府県単位として「北海道」の管理下で行われているが、もともとの病床運用率が低いこともあり、COVID-19 と異なって恒常的な入院調整の介入はなく、結核と診断した病院施設が結核病床をもつ医療機関と直接交渉をして入院調整を行っているのが現状である (Fig. 3)。病床運用率や空床補填などの問題から生じる不採算性や専門医の確保が困難であることなどの諸事情から、道内の一部の施設では結核病棟を閉鎖する中、追

い打ちをかけるようにCOVID-19診療のために結核病床をCOVID-19診療に転用する事態が生じた。結果として北海道における結核病床数は半減し、新聞にも掲載され話題となった。特に帯広や釧路の道東地域での結核診療施設は皆無となり、道東で発症した結核患者は札幌に移送して治療を行うこととなり、ときに400 km以上離れた地域から結核患者が搬送されることもあった。しかし札幌市もCOVID-19診療のために結核病床を転用しているため受け入れが困難な状況が発生し、札幌市で発生した結核患者を今度は逆に旭川市や室蘭市に移送して受け入れを依頼する事態にまで至った。

ま と め

- 今後の課題として、結核病棟閉鎖に伴う地域間の運用

調整があり、COVID-19同様、病床運用に行政の介入が必要と考えられた。

- 定められた運用病床数と実際に診療可能な病床数の解離の解消が重要で、空床補填など経済的補助も緊喫の課題である。
- あらたな新興感染症が流行した際の適切な結核診療との併診についても今後の話し合い・検討が重要と考えられた。

文 献

- 1) Hattori T, Saito A, Chiba H, et al.: Characteristics of COVID-19 patients admitted into two hospitals in Sapporo, Japan: Analyses and insights from two outbreak waves. *Respiratory Investigation*. 2021 ; 59 (2) : 180-186.

5. COVID-19による保健所活動と結核医療体制への影響

山形県健康福祉部 阿彦 忠之

山形県におけるCOVID-19の発生状況と対策

山形県におけるCOVID-19（新型コロナウイルス感染症：以下、新型コロナ）の累計感染者数は、2020年9月26日時点で78人（47都道府県中少ないほうから5番目）であり、その罹患率は首都圏等の大都市部と比べてかなり低かった。それでも3月末から5月上旬までの流行の第1波では、流行初期から重症例を含む入院患者が急増した。ピーク時には県内の新型コロナ専用病床に入院中の患者数が50人以上となり、重症例に体外式膜型人工肺（ECMO）治療も実施されるなど、医療体制には一時逼迫感があった。

感染者の急増には、特別養護老人ホームや食品会社などでのクラスターの発生が関与していた。国立感染症研究所が示した新型コロナの積極的疫学調査実施要領（4月20日暫定版）では、患者の濃厚接触者であっても、無症状者は基本的にPCR検査の対象とされていなかった。しかし、山形県（3世代同居率および一般世帯の平均人員が日本一）では、クラスターの発生が疑われる集団で感染者の把握が遅れた場合には、その同居家族等を介して、他の職場や施設へとクラスターの連鎖に発展するおそれがあるため、接触者には無症状者を含めて積極的にウイルス検査（PCR検査）を実施し、いわゆる「クラスターつぶし」を早めに行う方針を4月からとっていた。これは保健所が、結核の接触者健診の実践を通じて培った手法を、新型コロナ対策にも応用したものであった。例えば、患者の感染性期間（新型コロナでは症状出現の2日前から隔離開始まで）を推定し、感染性期間における濃厚接触者を特定し、検査のwindow periodを考慮して、適切なタイミングでのPCR検査を実施し、同心円方式で健診対象者を拡大していくといった、結核の接触者健診の手法が新型コロナでもうまく機能したと考えている。

結核対策に係る保健所活動への影響

新型コロナのクラスターの続発は、保健所への相談件数の急増に直結した。4月は多い日で1日600件を超える相談があった。クラスター対策を進めながらの相談対応となった保健所では、人員体制が逼迫し、県の別部局からの応援体制をとっても間に合わず、相談業務には、退職した保健師や市町村の保健師、大学（看護学科）の教員などの応援も得て対応した。

一方、新型コロナのパンデミックに伴い結核の新登録患者数は全国的に減少傾向にあった。山形県でも2020年1月から7月までの結核新登録患者数は前年比で12人少ない36人、塗抹陽性肺結核患者も前年比で5人少ない16人とどまった。このため、新型コロナによる保健所の結核対策への影響は比較的小さかったものの、以下のような影響が認められた。

①病院・施設等が外部者の訪問・面談を禁止したため、結核の治療支援（特に地域DOTS）に係る事前調整が訪問面接ではなく電話対応となり、訪問DOTSが減り、連絡DOTSが多くなった。

②接触者調査については、施設に出向いての調査が必要な場合でも、施設側が外部者の入館を制限していたため、電話でのやり取りが中心となった。

③入院勧告となった結核患者への対応については、病院側が外部者の立ち入りを制限していたため、入院直後の初回面接をすることができず、家族との面接のみとなった。

④患者の退院については、患者本人も家族も、新型コロナをおそれ、退院に消極的になったため、施設サービス利用も進まず、入院期間が長期化した。

⑤医療機関との打合せについても、院内感染対策に係る接触者健診の計画立案のための協議が電話対応になったことで、顔の見える連携体制の構築が難しかった。

⑥保健所内での接触者健診については、健診会場（問診、採血等を実施）がいわゆる「3密」にならないよう、対象者が多い月には、通常午前中に実施の日に午後の時間帯も追加するなど、日程調整が必要だった。

また、山形県内の保健所において2020年9月までの対応では問題にならなかったものの、新型コロナの流行規模が大きくなった場合には、問題になると思われる事項を以下に列記する。

①新型コロナの流行拡大に伴う医療機関への受診控えなどの影響で、発見の大幅な遅れによる重症結核の増加が懸念される。

②山形県では県内5つの保健所（山形市保健所を含む）の感染症診査協議会を2つに統合し、村山・庄内の2保健所を会場に開催（他の保健所職員は出張対応）しているが、新型コロナ対応優先で遠距離出張が困難となるため、今後はWeb方式での診査会の開催についても検討が必要である。

③新型コロナのPCR検査対応で日一杯の衛生研究所に、接触者健診のQFT検査を依頼できなくなることが懸念される。

結核医療体制への影響（結核とCOVID-19の病床のバッティング）

山形県は、日本国内において先行して結核低蔓延となった地域の一つであり、2018年の結核罹患率（人口10万対）は6.0であった。県内唯一の結核拠点病院であるY病院は山形市内にあり、2017年度まではユニット化した結核病棟（計30床）が稼働していた。山形県では結核の低蔓延化の進行に伴い、結核病床が30床でも過剰となり、2015年には病床利用率が30%台となり、Y病院の経営を圧迫したことから、2016年度の後半から、新たな結核医療体制の構築に向けて検討を重ねた。詳しい経緯は省略するが、Y病院の病院経営と結核患者に対する適切な入院医療の確保を両立させる方法を検討した結果、「結核モデル病床」への転換が最も現実的と判断された。具体的には、2017年度までの結核病床30床をすべて廃止し、これを一般病床22床に転換したうえで、転換後の一般病床の一部（6床）を「結核患者収容モデル事業」によるモデル病床として活用することとした。

結核モデル病床の運用が開始された2018年4月以降は、Y病院を結核拠点病院としつつ、第1種感染症指定医療機関（A病院）、および各二次医療圏に1カ所ずつ整備した第2種感染症指定医療機関、および陰圧病床があり呼吸器科専門医等が常勤する基幹病院も協力病院として結核患者の入院医療に関わるという、山形方式の結核医療体制が整備され運用開始となった¹⁾。2019年12月末までの運用状況をみると、県内4つの二次医療圏すべてで、感染症病床等での結核患者の入院治療実績を認めた。特にY病院から遠距離にある庄内地域では、地元の感染症指定医療機関での入院治療例が多かった。

日本国内で新型コロナ流行の第1波が始まった2020年3月中旬、厚生労働省から都道府県等に対して、新型コロナ患者数の大幅増加に備えた医療提供体制の検討要請があった。この検討にあたって山形県では前述のとおり、感染症病床で感染性結核患者の入院治療を行っていたため、新型コロナの入院患者が増加した場合には、結核と新型コロナの病床がバッティングすることになり、病院間の役割分担等が求められた。検討の結果、新型コロナの流行前に結核患者を受け入れていた感染症指定医療機関のうち、A（村山・最上医療圏担当）、B（庄内医療圏）、C（置賜医療圏）の3病院は新型コロナ重点医療機関と位置付けられ、新型コロナ専用病床（重症者用のICU病床を含む）をそれぞれ30床以上確保して、結核の

新規の入院受け入れを止めた。また、感染症指定医療機関以外の基幹病院でも、結核患者の受け入れを止めて、重症以外の新型コロナ患者の入院を受け入れる体制とした。ただし、それまで結核患者の入院を受け入れていた重点医療機関や基幹病院のすべてで結核患者の受け入れができなくなると、県内の結核患者の入院先は、Y病院1カ所に限定されてしまう。その場合、慢性腎不全で透析中の結核患者など、Y病院では対応できない合併症を有する結核患者が発生した際には、入院治療に支障をきたすおそれがある。それを避けるために本県では、県内で1カ所、村山医療圏の基幹病院であるD病院については、新型コロナ専用病床を設けず、慢性腎不全等の合併症を有する結核患者の入院治療を担当してもらうこととした。第1波（山形県では2020年3月末～5月上旬）の流行においては、この体制により結核と新型コロナの入院医療を両立することができた。

その後、新型コロナの流行の第2波以降に感染が大きく拡大する局面も見据え、同年6月19日に厚生労働省から都道府県等に対して「新たな流行シナリオ」に基づく医療提供体制の再構築と病床確保計画の策定等の要請があった²⁾。このシナリオに基づく山形県内の流行ピーク時（フェーズ4）における新型コロナの最大入院患者数は180人（うち、重症26人）と推定された。これに対応するための病床確保計画として、感染症指定医療機関以外の病院にも新型コロナの重点医療機関となってもらい、新型コロナ専用病床を合計216床（うち、重症者用のICU 26床）確保して再流行に備えた。この計画では、前述のD病院においても、感染拡大により村山医療圏の新型コロナ病床が逼迫する状況になった場合には新型コロナ専用病床の稼働を優先させるので、結核患者の入院先は、Y病院1カ所のみとなる。同年9月下旬現在、Y病院の結核モデル病床6床は、入院勧告対象の結核患者で満床状態なので、新型コロナの流行が「フェーズ4」に至らないよう感染拡大防止策を強化しなければならない。

最後に、新型コロナ専用病床の確保や患者受け入れ調整の実践などを通して培われた感染症の診療連携体制は、ポストコロナの結核医療にも必ず活かせるはずであり、活かさなければならないと考えている。

文 献

- 1) 阿彦忠之：低蔓延下の結核対策と行政対応. 呼吸器ジャーナル. 2018; 66: 596-602.
- 2) 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部：今後を見据えた新型コロナウイルス感染症の医療提供体制整備について. 2020年6月19日. <https://www.mhlw.go.jp/content/000641692.pdf>（参照2021-1-13）

—————The 95th Annual Meeting Symposium—————

COVID-19 AND TUBERCULOSIS

Chairpersons: ¹Kazunari TSUYUGUCHI and ²Takashi YOSHIYAMA

Abstract COVID-19 diseases have influenced various negative impacts on tuberculosis control. Epidemiologically, tuberculosis case detection rate in recent Japan decreased more than the secular trend of tuberculosis reduction. This may be partly due to real reduction of tuberculosis cases among immigrants due to the reduction of international migration but partly due to refraining from seeking medical care under the fear of COVID-19 infection in the hospital and due to the reduction of active case findings. Clinically, co-infection cases of COVID-19 and tuberculosis are reported and hospitals had to be prepared for COVID-19 infection control activities in the ward for tuberculosis and some hospitals stopped tuberculosis care because the ward is used for COVID-19 management. Public health nurses have to work for COVID-19 and manpower reduction for tuberculosis in the public health centers had negative impact for tuberculosis control. Tuberculosis control must be maintained under the COVID-19 pandemic situation and the balanced health facilities utilization and public health resources mobilization is necessary.

1. Effect of COVID-19 on Tuberculosis Patient Notification in Japan: Comparing with the number of notifications of TB cases from January to April of 2019 and 2020: Kazuhiro UCHIMURA (Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association)

We compared and analyzed the number of notifications of tuberculosis (TB) cases from January to April of 2019 and 2020, using the monthly report of TB surveillance in Japan. There was a significant decrease in the number of newly notified TB cases in the first four months of 2020, as compared to the same period of 2019. The substantial reduction in the number of patients detected via contact investigation, especially for non-family members, was worrying. This may be due to an increase in the burden of COVID-19 related work at public health centers, as well as to contacts of TB patients refraining from undertaking medical examinations.

2. The Results of Questionnaire for the Regional Branches of the Japanese Society for Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteriosis: Akira FUJITA (Japanese Society for Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteriosis)

The questionnaire for the regional branches of the Japanese Society for Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteriosis in regard to impact of the COVID-19 pandemic on TB services revealed that medical services in the facilities and hospitalizations of TB patients in the medical service area were affected by the changes of certain TB special wards to

COVID-19 special wards.

3. The Co-infection of Tuberculosis and COVID-19: Yuka SASAKI (National Hospital Organization Tokyo National Hospital)

COVID-19 has spread all over the world, causing many deaths. COVID-19 should be prioritized when examining patients with fever, but if COVID-19 is denied, we should do differential diagnosis of respiratory infections such as tuberculosis. Now, at this point, there are various problems, such as the reduction of the tuberculosis wards, active pulmonary tuberculosis and COVID-19 co-infection, and long duration of Patient's and Doctor's delay.

4. Impact of COVID-19 on Tuberculosis: In terms of Beds Management: Takeshi HATTORI (Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Hokkaido Medical Hospital)

Coronavirus disease (COVID-19) emerged in January 2020 in Sapporo city, and the outbreak has shown two peaks. We surface the dual burden of COVID-19 and Tuberculosis. The beds for Tuberculosis were reallocated for COVID-19. The COVID-19 coordination center in Sapporo public health office serves for admission of all patients in Sapporo and online system allows effective beds management, while we don't have same system in Tuberculosis beds management.

5. Impact of COVID-19 on Public Health Center Activities and the Medical Care System for Tuberculosis: Tadayuki AHIKO (Department of Health and Welfare, Yamagata Prefectural Government)

The incidence of COVID-19 in Yamagata Prefecture was considerably lower than that in the metropolitan areas of Japan. However, hospitals were temporarily straining to keep up with COVID-19 hospitalizations as multiple clusters of COVID-19 cases occurred. Public health centers (PHCs) applied the method of contact investigation for tuberculosis (TB) to COVID-19 countermeasures and carried out active viral testing for close contacts of person with COVID-19 to prevent the chain of cluster outbreaks. PHCs were overwhelmed with COVID-19 inquiries and were unable to adequately conduct TB treatment support (e.g., community DOTS) and contact tracing. The impact on early detection of TB was small during the first wave of the COVID-19 epidemic. But if the epidemic grows worse, severe TB cases may increase due to delay in detection.

Since April 2018, Yamagata Prefecture has no hospitals with TB wards. Prior to the outbreak of COVID-19, infectious

TB patients were admitted to the model-beds (6 beds in total) for TB patient care at hospital Y in Yamagata City or infectious disease beds meant for patients with Class-1 or -2 infectious diseases at designated hospitals located in each medical area. Beds of the designated hospital were gradually converted to beds dedicated for COVID-19 patients as the epidemic of COVID-19 spreads. In the “new scenario of the COVID-19 epidemic” presented by the Ministry of Health, Labor and Welfare in June 2020, the maximum number of hospitalized patients with COVID-19 at the peak of the epidemic in Yamagata Prefecture was estimated to be 180. In order to accept hospitalizations during the peak epidemic, more and more conversions to COVID-19 dedicated beds will result in TB patients being admitted only to model-beds at hospital Y. Since the model beds are already full, we must

strengthen our measures to prevent the COVID-19 epidemic.

Key words : Tuberculosis, COVID-19, Public health, Clinical impact

¹Department of Infectious Diseases, Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, ²Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti Tuberculosis Association

Correspondence to: Takashi Yoshiyama, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan.

(E-mail: yoshiyama@jata.or.jp)

第95回総会ジョイントシンポジウム
日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会

肉芽腫性疾患の正体に迫る

座長 ¹工藤 翔二 ²須田 隆文

キーワード：サルコイドーシス，アクネ菌，非結核性抗酸菌，結核，肉芽腫

シンポジスト

1. サルコイドーシスの正体に迫る—サルコイドーシスの正体は，細胞内増殖するアクネ菌に対するⅣ型アレルギー反応にちがいない

山口哲生（医療法人社団つるかめ会新宿クリニック）

2. 肉芽腫内の原因にどのように迫るか—私の研究史

江石義信（東京医科歯科大学人体病理学）

3. 肺非結核性抗酸菌症の多彩な臨床・病理像—肉芽腫形成の視点から

藤田次郎（琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学）

4. 現代結核発病論に見る古典の見直しと新たな探求

倉島篤行（結核予防会複十字病院臨床研究アドバイザー）

本シンポジウムでは，様々な原因で発症する肉芽腫性疾患について，その病因，病態に迫ることを目的に，この分野の本邦を代表するエキスパートの4人の先生から示唆に富むご講演を頂戴した。前半は，原因不明の全身性肉芽腫性疾患であるサルコイドーシスに関して日本から発信されたアクネ菌原因説の観点から，そして後半は，現在，実臨床で患者が増加し，大きな問題となってきている非結核性抗酸菌症と結核の最新の発病論についてご発表いただいた。

まず，サルコイドーシスについては，山口哲生先生から，アクネ菌と人類との関わり歴史から始まり，本菌に対するヒトの免疫応答の成立，そしてBHL (bilateral hilar-mediastinal lymphadenopathy) の形成機序，サルコイドーシスの発症との関連などについて概説いただい

た。江石義信先生からは，大学院生時代から一貫して携わってこられたサルコイドーシスの原因探索のご自身の研究史をご紹介いただいた。サルコイドーシス病変部のHW小体の発見から，アクネ菌を認識するPAB抗体やTIG抗体の開発，さらにこれらの抗体を用いたサルコイドーシス病変の詳細な解析や，アクネ菌に対する血清抗体価などの検討から，経気道的に潜伏感染したアクネ菌が種々の要因によって内因性に再活性化することが，サルコイドーシスの主たる病因・病態である可能性を示していただいた。

次に，肺非結核性抗酸菌症については，藤田次郎先生から，とくに肺MAC (*Mycobacterium avium complex*) 症に関して primarily fibrocavitary disease と nodular/bronchiectatic disease の2つの病型に分けて，その病態，病理や画像所見，臨床像などの違いについて解説いただいた。さらに，播種性MAC症，抗HIV療法中のMAC症における免疫再構築症候群なども含め，非結核性抗酸菌症の多彩な臨床像は，宿主の免疫応答能と密接に関係することを報告いただいた。倉島篤行先生からは，結核の発病論に関して，1950年代の古典的な研究から，最新の分子生物学的手法と modality を用いた最近の研究を含め，リンパ節結核症の病態や結核性空洞の発生機序などについて詳細な検討を示していただいた。

サルコイドーシスや非結核性抗酸菌症，結核症などの肉芽腫性疾患の病因や病態などについては未だ不明な点も多く，今回のシンポジウムによって，これらの疾患に関する最新の知見を知ることができたとともに，今後の研究の方向性を示していただいた。今後，新たな先進的な研究手法などを用いて，肉芽腫性疾患の研究がさらに発展することが期待される。

¹公益財団法人結核予防会，²浜松医科大学内科学第二講座

連絡先：須田隆文，浜松医科大学内科学第二講座，〒431-3129 静岡県浜松市東区半田町1-20-1 (E-mail: suda@hama-med.ac.jp) (Received 15 Feb. 2021)

1. サルコイドーシスの正体に迫る—サルコイドーシスの正体は、細胞内増殖するアクネ菌に対するIV型アレルギー反応にちがいない—

医療法人社団つるかめ会新宿クリニック 山口 哲生

はじめに

アクネ菌がサルコイドーシス（以下、サ症）のさまざまな病像を形成する機序について解説した。アクネ菌の「潜伏感染」「内因性活性化による細胞内増殖」「IV型アレルギー反応の発動による肉芽腫形成」が病像形成の基本である¹⁾。

1. 結核菌とアクネ菌

結核菌の祖先は350万年前まで遡れる非結核性抗酸菌であったが、数万年前に遺伝子分岐して結核菌となり、現在の結核菌は約1万年前に人体内に侵襲する変異種として突然発生したと考えられている。人類の歴史を600万年前の猿人類から考えても、結核菌は人体への侵襲性を獲得してから「まだ1万年しか経っていない」新しい人類の敵である。一方、嫌気性菌でもあるアクネ菌は、40億年以上前に地球上に生まれた最初の生命が嫌気性細菌であったことを考えると、人類よりもかなり以前から存在していたと推測される。

アクネ菌は、表皮ブドウ球菌などととも、主に表皮や毛包内などの皮膚に常在している。通性嫌気性の無芽胞グラム陽性桿菌であり、皮膚を弱酸性に保って人体をブドウ球菌などの感染から守り、免疫賦活作用（アジュバント活性）を有し、抗腫瘍効果をもつことも知られている。いわば人類とは共生関係にある。

また、結核菌や非結核性抗酸菌と同様にアクネ菌も肉芽腫を形成しやすい菌である。原因物質に肉芽腫を形成しやすい性質がなければサ症を発病させることはできない。

結核菌とアクネ菌の最大の違いは人体に対する侵襲性であろう。結核菌は初感染後ごく早期に肺胞上皮細胞や基底膜を融解して血行散布をおこなっているとされている。また、初感染後は初期変化群を形成する。

一方、アクネ菌はどうだろうか？ 常在菌といえども外界からの異物（非自己）である以上、生体は菌に免疫反応をおこすはずである。しかし近年の研究で、ヒトでは新生児早期に制御性T細胞が作用して、皮膚共生菌に対する耐性（免疫寛容）が生じることがわかっている。健常成人においては、アクネ菌に対する血中の特異的抗体価の上昇は認められているので、液性免疫レベルでは反応していることになる。しかし、アクネ菌が生体内に

入り込んでマクロファージ（Mφ）に貪食され、肺や肺門縦隔リンパ節組織から培養される状態になっても²⁾、生体には全く炎症反応が惹起されていない。すなわち、健常成人では、アクネ菌に対する細胞性免疫が発動されないために肉芽腫形成がおこらないと考えられる。

サルコイドーシスという病気は、遺伝的素因を有した個人において、Mφ内のアクネ菌細胞内増殖が契機となってTh1免疫反応が過剰に発動され（IV型アレルギー反応）、肉芽腫が形成されるようになった疾患と理解することができる。

2. 両側肺門縦隔リンパ節腫脹（BHL）の成立機序

BHLは本症の最も病態特異的な兆候であるにもかかわらず、なぜ本症でBHLが形成されるのかという問いに答えた論文はこれまでに見当たらない。

皮膚などに常在していたアクネ菌が経気道的に吸入された場合、一部は気道上皮細胞内に侵入して潜伏することもあるようだが、多くは肺胞に至りMφに貪食される。もしすでにアクネ菌に対する特異的免疫グロブリンが存在していれば、アクネ菌には免疫グロブリンが結合してオプソニン化される。貪食された菌の多くは消化殺菌されるが、一部はMφ細胞内に潜伏感染を生じる。このプロセスは結核菌と違って激しい炎症はおこさず初感染巣も形成されない。潜伏感染したアクネ菌の一部は肺内に残存しうが、その多くはリンパ流にのって肺門縦隔リンパ節に運ばれリンパ洞内で潜伏感染する。

潜伏感染している期間がどのくらいのものであるかは不明であるが、発病の適齢期にストレスなどのなんらかの環境要因が加わると、潜伏したアクネ菌は感染局所で同時多発的に細胞内増殖をおこし、過敏性素因をもったヒトではリンパ節傍皮質領域を主体に肉芽腫形成が誘導されBHLが形成されると考えられる。

サ症の発症ではBHLは左右同時に形成される。これは、アクネ菌が無症候性にリンパ節に蓄積されて潜伏感染しており、あるとき内因性活性化を契機としてこれが細胞内増殖し、患者の過敏性素因を背景に同時多発的に肉芽腫が形成されてリンパ節の増大がおこると考えれば説明できる。もし菌が感染したのちに潜伏感染期間なしに病巣が形成されるとすると、結核症の初期変化群のように局所的な病変になるはずであり、両側多発的にかつ一斉に肺門縦隔リンパ節腫大が形成されることを説明できな

い。

アクネ菌以外の物質をサ症の原因として候補にあげるのであれば、それがどのような機序でサ症の病像をかたち作るのか合理的な説明が必要になる。結核菌を候補抗原とするならばBHLの形成機序をどのように説明するのであろうか？

ちなみに従来BHLはbilateral hilar lymphadenopathyの略であったが、上述の機序によって縦隔リンパ節もほぼ必ず腫脹し、また縦隔リンパ節のみが腫大して肺門部の腫大が認められない場合もあることから、日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会ではBHLをbilateral hilar-mediastinal lymphadenopathyの略とすることにして縦隔リンパ節のみの腫大もBHLに含まれることとした。

3. 全身諸臓器での肉芽腫形成機序

リンパ節リンパ洞には、多くのアクネ菌が免疫複合体を形成して存在していることがすでに明らかになっている。たとえば縦隔リンパ節リンパ洞内のアクネ菌が肉芽腫形成にとりこまれることなく、縦隔リンパ流から血流

にのれば、遠隔臓器の血管内皮細胞にたどり着く。遠隔臓器の血管内皮細胞内にアクネ菌が潜伏感染している像は、江石らのPAB抗体染色を用いた観察によって確かめられている。この状態から、アクネ菌の内因性活性化がおこり細胞内増殖して、IV型アレルギー反応が発動すれば、その遠隔臓器で肉芽腫が形成される。

おわりに

サ症のさまざまな病態・病像は、アクネ菌病因論で解釈すれば、ほぼ説明可能なものとなる。

文 献

- 1) Eishi Y: Etiologic link between sarcoidosis and *Propionibacterium acnes*. *Respir Investig.* 2013 ; 51 : 56–68.
- 2) Ishige I, Eishi Y, Takemura T, et al.: *Propionibacterium acnes* is the most common bacterium commensal in peripheral lung tissue and mediastinal lymph nodes from subjects without sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005 ; 22 : 33–42.

2. 肉芽腫内の原因にどのように迫るか—私の研究史—

東京医科歯科大学人体病理学 江石 義信

私がサルコイドーシス研究を始めたのは、大学院に進学してまもなく、日赤医療センターの武村民子先生に病理診断学の指導を受けているころでした。当時の日赤では松井泰夫先生がサルコイドーシスを専門としており、私も武村先生とともに研究に参加しました。研究を始めまもなく、サルコイドーシスリンパ節のリンパ洞マクロファージのなかに不溶性免疫複合体が検出されました。不溶性免疫複合体の存在は、その食物物質が細胞内消化に抵抗性であることを示唆するもので、肉芽腫形成の原因物質との関連性が疑われました。免疫染色したパラフィン切片を電子顕微鏡で観察すると、不溶性免疫複合体において免疫グロブリンは小型で円形を呈する構造体の外周に結合していました。共存する大型で紡錘形のものはいわゆる Hamazaki-Wesenberg (HW) 小体と呼ばれるもので、細胞分裂する微生物のようにもみえましたので、このHW小体にも興味をいだくようになりました。HW小体は抗酸菌染色で陽性を呈し、その電顕像がL型結核菌にも似ていることから、欧米では古くから結核菌原因説の根拠にもなっていました。他方わが国においては、厚生省難病研究班によって病変部リンパ節からアクネ菌が分離培養されていました。ところが、この培養結果を国際学会に発表申請したところ、これが不採用になるという事件がありました。アクセプトされなかった理由は今でもわかりませんが、アクネ菌は常在菌でもあり対照群からもかなりの頻度で検出されていることがその理由になったのかもしれませんが、いずれにしても、これがきっかけとなり多くの班会議メンバーがアクネ菌研究から撤退しました。その当時私は、結核菌とアクネ菌それぞれをウサギに免疫して抗血清を作製し、免疫複合体がどちらの細菌に由来するものかなんとか確かめようとしていました。しかしながら、これらの抗血清を用いた免疫染色で病変部に陽性所見を検出することはできませんでした。最終的に私の大学院時代には、この不溶性免疫複合体の実態を解明することはできませんでした。

大学院卒業後はオーストラリア国立大学のPhD課程に進学しました。John Curtin School of Medical Researchの免疫学研究室で自己抗原に対する末梢性免疫トレランスの動物実験に取り組みました。なかでも特に有益だったのは、研究手法としてモノクローナル抗体の作製法を習得できたことでした。オーストラリアから帰国したあと、このモノクローナル抗体の作製技術を利用して起因細菌

への病理組織学的なアプローチを計画しました。特定の起因細菌を想定した大学院時代の研究方法を反省し、肉芽腫形成の病理学的な原則をたよりに時間を厭わず着実なアプローチを計画しました。当時は、病変部からのアクネ菌分離に成功した微生物学的アプローチにその後の展開はなく、原因究明には別のアプローチ法が必要とされていました。私は想定される起因細菌が肉芽腫内に存在するという病理学的な原則だけをたよりに原因物質へのアプローチを図りました。すなわち、病変部リンパ節の凍結保存組織を解凍し、これを超音波破砕で組織懸濁液としてマウスに免疫し、そこに含まれるすべての抗原物質に対して抗体を産生させたいうで、抗体産生株の一つひとつを免疫染色による顕微鏡観察でスクリーニングしました。多数の抗体による免疫染色像の中からヒト組織成分と反応する抗体を除外し肉芽腫内の抗原物質に陽性を呈する抗体を絞り込んでいきます。最終的に5回の実験を繰り返しSG5抗体が完成しました。SG5抗体と反応する抗原物質は肉芽腫内部に存在し陽性物質の分布様式が肉芽腫ごとに異なることから、SG5抗体が肉芽腫内に存在する外来性抗原物質と反応しているものと判断しました。種々の細菌培養上清を用いてSG5抗体の反応性を検定したところ、結核菌の培養上清とはまったく反応せずアクネ菌の培養上清と特異的な反応性を呈してきました。肉芽腫内に存在している菌体成分が細菌培養でも検出されていたアクネ菌に由来することが初めてわかった瞬間でした。当時学会を仕切っていた三上理一郎先生がこの結果をみて大変喜んでくださいました。難病研究班の培養結果が国際学会でRejectされて以降アクネ菌研究が長年にわたり停滞していたからです。私のアクネ菌研究はこの時点から始まりました。

SG5抗体がアクネ菌と反応したことから、今度はアクネ菌そのものをマウスに免疫して肉芽腫内のアクネ菌に反応する抗体を作製しました。ここでは細胞融合のあと3段階の選別方法を用いました。第1段階では、ELISA法によりまずは免疫原である菌体成分と反応する抗体産生株を選別しました。第2段階では、菌体成分と強く反応する抗体株の中から、ホルマリン固定パラフィン包埋(FPE)組織標本において組織内アクネ菌を免疫染色できる抗体株をスクリーニングしました。培養菌体を投与されたラット肝臓のFPE組織切片を用いて、アクネ菌や結核菌を含む総計64菌種に対する反応特異性を検定

し、ラット肝臓のクッパー細胞に貪食されたアクネ菌を特異的に検出できるような抗体株を顕微鏡観察で選別しました。第3段階では、さらにその中から先のSG5抗体と同様にサルコイドーシス肉芽腫内に陽性となる抗体を特定しました。この抗体産生株を限界希釈法で単一のクローンに精製しPAB抗体が完成しました。PAB抗体は、FFPE組織切片でサルコイドーシス肉芽腫内のアクネ菌を検出できる有用な抗体で、現在では既に市販されており(D371-3, MBL)、どの施設でも利用することができます。

サルコイドーシス肉芽腫内にアクネ菌が検出されるとい病理学的所見は、病変部から培養可能なアクネ菌が肉芽腫形成の原因であることを強く示唆しています。肉芽腫内にPAB抗体で陽性となる構造体は、電子顕微鏡では小型で円形のDense bodyとして観察されます。すでに細胞内消化を受け一部では層状構造が目立ちます。サルコイドーシスリンパ節では、いわゆるT細胞領域に肉芽腫が形成されてきます。この傍皮質領域に集簇するマクロファージのなかに、小型で円形の顆粒が細胞内に充満して多数認められています。共存する大型で紡錘形の構造体はHW小体です。私はこれを潜伏感染するアクネ菌と考えています。他方、細胞内に充満する小型で円形の顆粒は細胞内増殖するアクネ菌と考えています。電顕写真では、大型で紡錘形のHW小体から小型で円形の構造体が出芽するかのよう連続しており分裂しているようにも見えます。このような分裂様式は細胞壁を欠失するL型細菌に特徴的なものです。PAB抗体はリポテイコ酸という細胞膜結合性の糖脂質抗原を認識します。他方、TIG抗体はリボゾーム結合性のトリガーファクター蛋白に対する抗体です。アクネ菌特異的な2種類の抗体を用いてHW小体を解析しました。PAB抗体で検出されるリポテイコ酸はHW小体の外周を取り囲むように分布しています。これとは対照的に、TIG抗体で検出されるトリガーファクターは小体内部の全領域にわたりリボゾームの局在に一致してドット状に分布しています。菌体構造においてまったく異なる分布を示す2種類の菌体成分がそれぞれ本来あるべきところに検出されてくることから、HW小体がL型アクネ菌の菌体構造そのものであることがわかりました。

これらの形態学的観察から、サルコイドーシスにおける肉芽腫形成機構を考察しました。細胞内に不顕性感染したアクネ菌は細胞壁を欠失した冬眠状態で潜伏感染しています。おもに環境要因を契機として、冬眠状態のアクネ菌が内因性に活性化され、細胞内増殖します。この小型で円形のL型アクネ菌は、いわゆる感染型と呼ばれるもので、リンパ・血液を介して全身に拡散し、新たな細胞内感染を引き起こします。宿主要因として本菌に対

するアレルギー素因を有する個体では、L型アクネ菌の細胞内増殖を契機に過度のTh1型免疫反応が起こり、感染型アクネ菌の拡散防止を目的として肉芽腫形成が生じてくるものと考えています。このように考えると、本症の好発部位である末梢肺や肺リンパ節では、患者が発症する以前からアクネ菌が潜伏感染している可能性があります。これを証明するために、培養専門家を含む研究チームが結成され、手術材料を用いて細菌培養が行われました。その結果、ごく少数(多くは500 CFU/g以下)ではありますが、末梢肺や縦隔リンパ節からは半数以上の検体においてアクネ菌だけが分離培養されました。PAB抗体免疫染色では、患者の肺胞マクロファージ内にアクネ菌の細胞内増殖像が高頻度に認められます。多数の微小な陽性顆粒が大型のHW様小体とともに同一細胞内に認められています。肺に潜伏感染するアクネ菌が細胞内増殖したものと考えています。従って、肉芽腫細胞内に観察される多数のアクネ菌も、細胞外増殖後に貪食されたものではなく、肉芽腫形成に先行してマクロファージ内で細胞内増殖したものと考えています。

大学院時代に注目していた不溶性免疫複合体についても、最近の研究によってその実態がわかってきました。PAB抗体と血清中アクネ菌抗体は、いずれもアクネ菌リポテイコ酸と結合します。このエピトープ競合のために、リンパ洞の免疫複合体はPAB抗体にほとんど反応しません。ところが、免疫複合体に結合している血清抗体をトリプシンで消化除去することによって、免疫複合体の局在に一致したPAB抗体の反応性を検出できるようになりました。二重染色法によって、PAB陽性のアクネ菌にはおもにIgAとIgMが結合しており、一部ではC3cなどの補体も結合していることがわかりました。PAB反応性のアクネ菌リポテイコ酸と、検出される免疫グロブリンや補体の分布は、いずれも免疫複合体の外周に認められています。従って、アクネ菌の菌体そのものが免疫複合体を形成しているものと考えられます。

私は血清抗体の結合の有無で細胞内アクネ菌の由来がそれぞれに異なると考えています。血清抗体を結合していないアクネ菌は、細胞内に潜伏感染しているか、あるいは細胞内で増殖するアクネ菌ではないかと考えています。細胞内増殖したあとはオートファジーを誘導しそのまま肉芽腫形成のフォーカスとなります。他方、抗体を結合したアクネ菌は、一度細胞外に拡散したものが血清抗体と免疫複合体を形成し、リンパ洞のマクロファージに貪食されたものと考えています。かりにその一部が細胞内で生き残った場合には新たに潜伏感染が生じることになります。病変部リンパ節にみられるIgM/IgA免疫複合体とは異なり、IgG免疫複合体はリンパ洞マクロファージの貪食をのがれリンパ節外に拡散している可能性が

あります。リンパ管内皮細胞に認められるアクネ菌陽性像は、小型で円形の感染型アクネ菌が細胞外に漏れ出たあとリンパ流によってリンパ管内皮細胞に取り込まれたものと考えています。リンパ流はいずれ血液循環系に流れこむことから、サルコイドーシスの生検組織においては血管の内皮細胞にも同様のアクネ菌陽性像が検出されています。

最近では、血液中に存在するアクネ菌免疫複合体も、エピトープ競合を回避する方法で検出できるようになりました。検出されるアクネ菌免疫複合体の濃度はサルコイドーシス患者で有意に高く、一部の患者では異常に高い濃度で菌体成分が検出されています。同様の血清検体を用いてアクネ菌抗体価（本菌リポテイコ酸に対する抗体価）を測定すると、サルコイドーシス患者で有意な低下が認められています。感染抗体価が上昇することなく、逆に患者群で低下するというこの奇妙な現象は、これまでに観察された所見で説明することが可能です。すなわちIgG抗体価の低下は、循環性免疫複合体の形成による血中IgG抗体の消費を反映しています。他方IgAとIgM抗体価の低下は、リンパ節など病変局所での免疫複合体

形成による消費がおもな原因と考えられます。いずれも、潜伏感染局所でのアクネ菌の活性化が発症をトリガーしている可能性を示唆しています。

最後に、これまでの研究経緯から想定されるアクネ菌病因論について総括します。アクネ菌は外部環境から経気道的に不顕性感染することから、サルコイドーシスにおける初発病変は、患者さんの症状の有無にかかわらず、肺や肺門リンパ節であると考えています。これらの臓器に潜伏感染するアクネ菌が、何らかの環境要因を契機に、内因性に活性化し細胞内増殖します。患者ではアレルギー素因を背景に、肺や肺門リンパ節に肉芽腫が形成されます。細胞内増殖の折に肉芽腫による封じ込めをのがれたいわゆる感染型アクネ菌は、リンパ行性あるいは血行性に拡がり、肺外の全身諸臓器に新たな潜伏感染を起こす可能性があります。全身に拡散した潜伏感染を背景として、同様な環境要因を契機に、ふたたび内因性活性化は起こりえます。その場合、新たな潜伏感染局所でも同時多発的にアクネ菌の細胞内増殖が起こり、全身性肉芽腫形成を特徴とするサルコイドーシスが発症してくるものと考えています。

3. 肺非結核性抗酸菌症の多彩な臨床・病理像—肉芽腫形成の視点から—

琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学（第一内科） 藤田 次郎

要旨：近年，呼吸器疾患の臨床現場において非結核性抗酸菌症（特に *Mycobacterium avium* complex，以下 MAC 症）の重要性が高まりつつある。肺 MAC 症の主要な病型として，i) fibrocavitary disease，および ii) nodular/bronchiectatic disease，の 2 つの型がある。i) の病型においては空洞形成が，ii) の病型においては小結節と気管支拡張が特徴的である。病理学的には，i) fibrocavitary disease においては滲出性肉芽腫病変を呈し，病変部に MAC 菌体量が多かった（感染型）。一方，ii) nodular/bronchiectatic disease においては増殖性肉芽腫病変を呈し，MAC 菌体量は少なかった（宿主応答型）。さらに AIDS 患者に認められる播種性 MAC 症の病態も加え，多彩な臨床・病理像を肉芽腫形成の視点から解説した。

キーワード：非結核性抗酸菌症，MAC 症，画像診断，肉芽腫，進展形式

はじめに

MAC は，自然界の土壌，水系，塵埃に広く存在することから，ヒトや動物は，環境中から病原体を経口摂取，あるいは菌体を含むエアロゾルとして吸入することにより感染する¹⁾²⁾。ただし健常人においては，生体内に侵入した菌は排除されるか，限局された呼吸器病変を形成するにすぎない。しかしながら既存の肺病変または気道病変を有するなど局所の免疫応答が低下した宿主では，呼吸器病変が形成されると考えられている³⁾⁴⁾。肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) 症の主要な病型として，i) primarily fibrocavitary disease，ii) nodular/bronchiectatic disease の 2 つの型がある⁵⁾。またエイズ患者を中心とした免疫抑制患者に発症する播種性 MAC 症も認識しておく必要がある。播種性 MAC 症の主要な感染経路は，経気道ではなく，腸管粘膜から感染する経腸感染である¹⁾。

1. 肺 MAC 症の主要な 2 つの病型

肺 MAC 症の主要な病型としては，i) primarily fibrocavitary disease，と ii) nodular/bronchiectatic disease の 2 つである⁵⁾。

Primarily fibrocavitary disease は主として上肺野を主体に空洞形成を示すもので，高齢者，喫煙者，アルコール依存症，あるいは塵肺など既存の肺疾患を有するものに多く認められる。この病型においては肺結核との鑑別が困難である。

一方，nodular/bronchiectatic disease は基礎疾患のない中年の女性に多いことが特徴である。また両者の病型は病変の部位が対照的である。すなわち血流の少ない場所

に病変の首座がある（primarily fibrocavitary disease）か，血流の多い場所に病変の首座がある（nodular/bronchiectatic disease）かであり，患者背景，および画像所見のいずれにしても両病型は大きなコントラストを形成する。

2. 肺 MAC 症の主要な 2 つの病型の画像所見と病理所見の差異⁶⁾

岩崎龍郎著の「結核の病理」⁷⁾においては，結核の病理像を滲出型と増殖型に分類している。われわれは同様の分類を非結核性抗酸菌症にもあてはめ，これら 2 つの病型と病理像の対比を実施した⁶⁾。画像所見と病理所見との対比により，fibrocavitary disease の特徴的な画像所見である浸潤影と空洞病変においては抗酸菌の菌量が多いことが示され，nodular/bronchiectatic disease においては肉芽腫形成がしっかりしており，抗酸菌量が少ないことが示された。この 2 つの病型においては，病変の分布も対照的であることから，われわれは，これらの 2 つの病型の病態を，「感染型」，または「宿主応答型」と表現することが適切であると考えている（Fig. 1）。

3. HIV 感染に伴う MAC 症

免疫抑制患者に認められる播種性 MAC 症は，その多くは経腸感染であり，初感染病巣を腸粘膜と腸間膜リンパ節に認める。また感染する菌体は，そのほとんどが *Mycobacterium avium* であり，また経気道感染する *M. avium* と異なるタイプのものである。また HIV 感染症の治療に伴って免疫再構築症候群として局所性 MAC 症が発症することがある。以下に両者を分けて概説する。

4. 播種性MAC症の病態

播種性MAC症は細胞性免疫能が極度に低下した患者でしばしば認められる。播種性MAC症は、その多くは経腸感染であり、初感染病巣を腸粘膜と腸間膜リンパ節に認める⁸⁾⁹⁾。最も典型的な組織像は、無構造な組織球の集簇像であり、組織球はしばしば多数の抗酸菌をその胞体内に含有し、泡沫細胞と呼ばれる。泡沫細胞は組織球としての機能を抑制されており、サイトカイン産生能や殺菌機能が低下している¹⁰⁾。よって組織球の類上皮細胞への分化、細胞周囲に肉芽組織の形成が起こらない。肉芽腫の感染病巣における炎症細胞を免疫組織学的に調べると、わずかにCD4⁺細胞、またはCD8⁺細胞を認めるにすぎず「感染型」と表現することができる⁸⁾⁹⁾。

5. 抗HIV療法中に発生した局所性MAC症

AIDS患者では抗HIV療法導入間もない時期に、リン

パ節腫大や限局性に肺病巣が出現することがある。これは免疫再構築症候群（Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: IRIS）と呼ばれている。

これは、すでに体内に存在している病原体や抗原に対し、再構築された免疫機能が過度に反応することで生じる。この免疫再構築としての肺MAC症は、特殊な病態ではあるものの、免疫不全という時期を経たゆえに特異性免疫能がリセットされ、一般的な肺MAC症では隠されていた初感染の臨床像を垣間見ることができる。実際、われわれは、初期変化群類似の病態と考えられる症例を経験している¹¹⁾。このことから、免疫再構築症候群での肺MAC症の病態は、初感染肺MAC症の病態を示唆すると考えられた。またHIV感染を背景とした、免疫再構築症例における組織学的検討では、滲出性反応を呈する時相においてはTh2細胞やTh17細胞が炎症の主体をなすものの、徐々にTh1細胞の割合が増加し、増殖性反応ではTh2細胞やTh17細胞の関与は限局的なものであっ

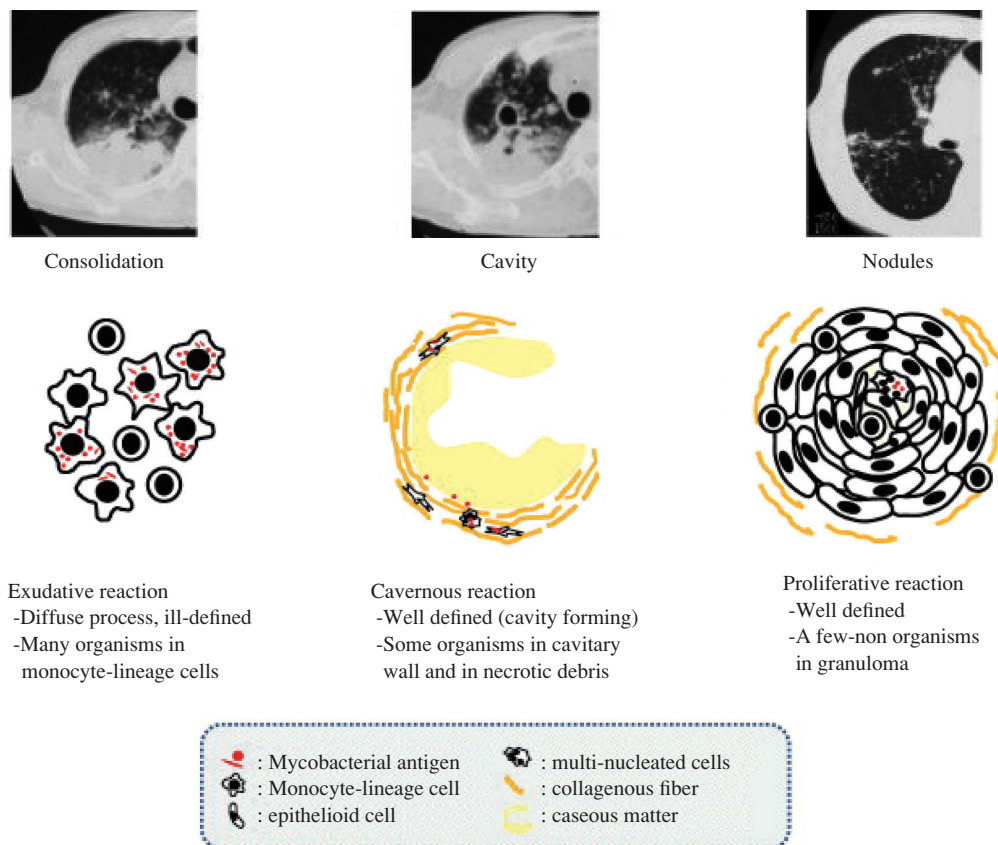


Fig. 1 Characteristics of different granulomatous lesions⁶⁾

Most consolidation or ground-glass opacity on the computed tomographic (CT) image indicates histologically exudative reaction. Monocyte-lineage cells infiltrated into alveoli containing the rod-shaped bacteria as well as the amorphous bacterial antigens, and were possibly phagocytized and processed antigens. Cavitory lesion on CT image indicates cavernous reaction. Histologically, caseous granuloma is shown, but most of mycobacterial antigens are seen in the epithelioid cells or multi-nucleated cells on the margin of the cavitory wall. Most nodules on CT image indicate proliferative reaction with or without central caseous necrosis. Histologically, mycobacterial antigens are rarely observed in the proliferative granuloma. Phagocytized mycobacterial antigens might be observed in the cytoplasm of multi-nucleated giant cells.

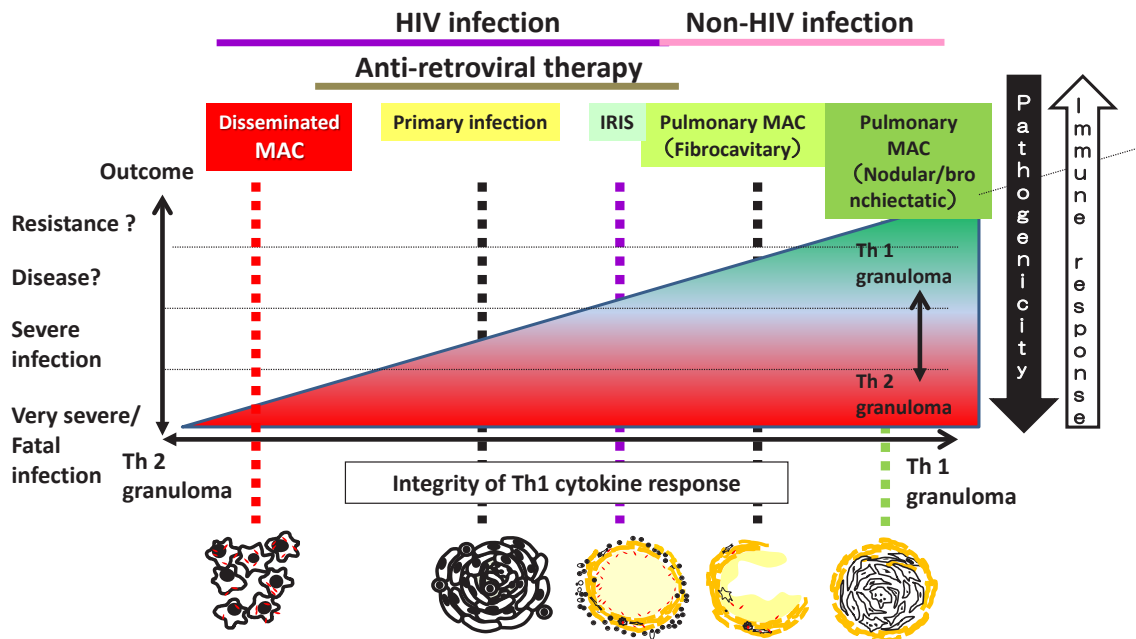


Fig. 2 Spectrum of genetic susceptibility to intracellular bacteria
 Various pathological findings are formed by the pathogenicity of the pathogen and the strength of the host's immune response. Disseminated MAC disease, as seen in HIV-infected patients, is the most severe form. The further to the right (mainly Th1 type inflammation), the stronger the host's immunity and the ability to form proper granulomas. On the contrary, as it goes to the left (mainly Th2 type inflammation), the granulomatous reaction to the pathogen is less likely to be formed and an exudative lesion is formed. Modified from Lammas et al. (2002)¹³⁾.

た¹²⁾。このことは、抗酸菌に関連した感染によって引き起こされる肉芽腫性炎の形成過程において時相により異なる免疫軸が存在することを示唆している。

6. 肺非結核性抗酸菌症の多彩な臨床像と宿主の免疫能

病原体に対する宿主の免疫応答は、Th1型反応とTh2型反応とに大きく分けて捉えることが重要である。肺非結核性抗酸菌症の画像所見と病理所見との解析を蓄積した結果、病原体の病原性と宿主の免疫応答の強弱により、様々な病理所見（画像所見）が形成される（Fig. 2）¹³⁾。すなわち HIV 感染患者に認められるような播種性 MAC 症は最も重症の病型となる。また Fig. 2 において、右に進めば進むほど宿主の免疫能は高まり、きちんとした肉芽腫を形成できるようになる。逆に左に進むほど、病原体に対する肉芽腫反応が形成されにくく滲出性の病巣を形成することになる¹³⁾。以上に示したように、肺非結核性抗酸菌症の臨床・病理像はきわめて多彩であるものの、病理学的解析を通して、肉芽腫形成の過程を解析することでその病像・病態への理解が深まることが示された。

文 献

1) Wendt SL, George KL, Parker BC, et al.: Epidemiology of infection by nontuberculous Mycobacteria. III. Isolation of

potentially pathogenic mycobacteria from aerosols. *Am Rev Respir Dis.* 1980 ; 122 : 259-263.

2) Meissner PS, Falkinham JO 3rd: Plasmid DNA profiles as epidemiological markers for clinical and environmental isolates of *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, and *Mycobacterium scrofulaceum*. *J Infect Dis.* 1986 ; 153 : 325-331.

3) Inderlied CB, Kemper CA, Bermudez LE: The *Mycobacterium avium* complex. *Clin Microbiol Rev.* 1993 ; 6 : 266-310.

4) Field SK, Cowie RL: Lung disease due to the more common Nontuberculous Mycobacteria. *Chest.* 2006 ; 129 : 1653-1672.

5) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. and ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 ; 175 : 367-416.

6) Hibiya K, Shigeto E, Fujita J, et al.: Distribution of mycobacterial antigen based on differences of histological characteristics in pulmonary *Mycobacterium avium* infectious diseases—consideration of the extent of surgical resection from the pathological standpoint. *Pathol Res Pract.* 2012 ; 208 : 53-58.

7) 岩崎龍郎:「改訂 結核の病理」. 結核予防会, 東京, 1997.

8) Hibiya K, Tateyama M, Teruya K, et al.: Depression of local cell-mediated immunity and histological character-

- istics of disseminated AIDS-related *Mycobacterium avium* infection after the initiation of antiretroviral therapy. Intern Med. 2013 ; 52 : 1793–1803.
- 9) Hibiya K, Teruya K, Tateyama M, et al.: Enteral entrance of *Mycobacterium avium* in patients with disseminated mycobacterial disease. Int J Mycobacteriol. 2013 ; 2 : 121–122.
- 10) Müller H, Krüger S: Immunohistochemical analysis of cell composition and in situ cytokine expression in HIV- and non-HIV associated tuberculous lymphadenitis. Immunobiology. 1994 ; 191 : 354–368.
- 11) Hibiya K, Tateyama M, Tasato D, et al.: Mechanisms involved in the extension of pulmonary *Mycobacterium avium* infection from the pulmonary focus to the regional lymph nodes. Kekkaku. 2011 ; 86 : 1–8.
- 12) Hibiya K, Tateyama M, Teruya H, et al.: Immunopathological characteristics of immune reconstitution inflammatory syndrome caused by *Mycobacterium parascrofulaceum* infection in a patient with AIDS. Pathol Res Pract. 2011 ; 207 : 262–270.
- 13) Lammas DA, De Heer E, Edgar JD, et al.: Heterogeneity in the granulomatous response to mycobacterial infection in patients with defined genetic mutations in the interleukin 12-dependent interferon-gamma production pathway. Int J Exp Pathol. 2002 ; 83 : 1–20.

————— The 95th Annual Meeting Joint Symposium —————

Various Clinical and Pathological Findings of Pulmonary Non-tuberculous Mycobacteriosis
— from the viewpoint of granuloma formation —

Jiro FUJITA

Abstract In recent years, the importance of nontuberculous mycobacteriosis (particularly *Mycobacterium avium* complex, hereinafter referred to as MAC disease) has been increasing in clinical practice of respiratory diseases. There are two major types of pulmonary MAC disease: i) fibrocavitary disease, and ii) nodular/bronchiectatic disease. Cavity formation is characteristic in the fibrocavitary disease, and nodules and bronchodilators are characteristic in the nodular/bronchiectatic disease. Pathologically, fibrocavitary disease presented with exudative granulomatous lesions, and the lesion area had a large amount of MAC (infectious type). On the other hand, in nodular/bronchiectatic disease, proliferative granulomatous lesions were present and the amount of MAC was small (host-response type). In addition, the pathophysiology of disseminated MAC disease observed in AIDS patients was

added, and various clinical and pathological features were explained from the viewpoint of granuloma formation.

Key words : Non-tuberculous mycobacteria, *Mycobacterium avium* complex, Radiological findings, Granuloma, Mode of disease progression

Department of Infectious, Respiratory, and Digestive Medicine, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

Correspondence to: Jiro Fujita, Department of Infectious, Respiratory, and Digestive Medicine, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, 207 Uehara, Nishihara-cho, Okinawa 903–0215 Japan.

(E-mail: fujita@med.u-ryukyu.ac.jp)

4. 現代結核発病論に見る古典の見直しと新たな探求

結核予防会複十字病院 臨床研究アドバイザー 倉島 篤行

要旨：Texas大学病理のRL Hunterは「結核病理発生論を論ずるには、化学療法導入以前の古典に帰れ」と主張しているが、現代最新の研究の多くが、その源泉を1940年代の結核研究古典に求めている。ここではその代表的研究として2編を紹介する。Flynnらは北大西洋フェロー諸島の3万人のツベルクリン反応と陽転者の追跡を行ったPoulsenの報告を、ヒト結核感染の最初の重要なeventはリンパ節結核であることを明らかにしたと再評価し、51頭の類人猿結核感染を最新の手法で解明し、胸郭内リンパ節腫大が結核免疫形成に重大な影響を及ぼし、菌の潜伏、再燃のリザーブにもなりうることを明らかにした。肺結核での乾酪巣軟化融解は「結核疾患経過中の最も重大な事象だが未解明」であるとGrossetは指摘している。今日Dallengaらはmutant菌株を含む結核菌とヒト好中球およびマクロファージの共培養という手法でESAT-6保有結核菌が、好中球とマクロファージを壊死に陥らせ、肺結核空洞形成に至るという機序解明に大きな前進をもたらした。

キーワード：ツベルクリン反応、陽転、リンパ節結核、類人猿、PET/CT、肉芽種、空洞、乾酪変性、軟化融解、好中球、ESAT-6、壊死

本稿は第95回日本結核・非結核性抗酸菌症学会中のジョイントシンポジウム「肉芽腫性疾患の正体に迫る」の中での講演「現代結核発病論に見る古典の見直しと新たな探求」に基づくものであり、内容的には第94回総会特別講演「臨床医からみた結核病理発生論研究の流れ¹⁾」を引きつぐものである。第95回総会講演で私はTexas大学病理のRL Hunterの主張—化学療法の導入以前の古典に戻れ—を紹介したが、最新の注目すべき結核病理発生論研究には、淵源を古典に遡る研究を少なからず見ることができる。今回はそれらの代表的研究について以下の2編を紹介したい。

1. リンパ節結核症の実態と新たな課題の提起

北大西洋、はるかノルウェー沖合にあるヴァイキングの故郷、フェロー諸島（デンマーク領）は約3万の漁業を主とする住民が定住し、流動人口は少なく1930年代から40年代にかけ、全ての住民がツベルクリン反応検査を受け、この島の結核センターで結核患者は全て把握されていた。当時の北欧のツベルクリン反応は100国際単位という非常に高力価の旧ツベルクリン液をピルケ法（乱刺）で行っていたらしい。

ツ反陽転者の詳細な追跡が1950年代にPoulsenにより数回にわたり報告された²⁾。当時わが国でも小林³⁾、千葉⁴⁾などにより数千から数万を超えるツ反陽転者からの発病などの労作が行われていたが、Poulsen報告の特異な点は、発端者の特定や曝露時期、血沈や胸部X線撮影のみならず、陽転者517名の5年間にわたる、発熱や胸

痛など自覚症状の類を見ない精細な追求にあった。陽転後、70%に1カ月以上続く初期発熱が観察され、25%に嚔下により増強する胸骨下部の圧痛、および刺すような疼痛や結節性紅斑などがあったとしている。胸部XP所見では64%に右肺優位の肺門リンパ節腫脹が見られ、29%に胸水、27%に肺浸潤が指摘された。

Flynnらはこれらの記載を、結核初感染時の最初の重要なeventは肺門リンパ節腫脹を呈する炎症であることを明らかにしているとし、この古典をいわば再発見として高く評価している⁵⁾。彼らは類人猿であるカニクイザルに麻酔下、気管支鏡で右下葉気管支内に25 CFU以下という低菌量の結核菌Erdmann株を留置し12週間後に剖検するという方法で肺結核感染モデルを確立した⁶⁾。さらに上記に加え、11週間に5回のPET/CT撮影を行い、感染させる結核菌自体に5万個の識別可能な遺伝子tagで標識し、結核菌1個1個の病巣形成とその経路をCT画像上に追跡できるシステムを開発した⁷⁾。

Ganchuaらは、これらの手技を駆使して、リンパ節結核の検討で、結核菌にやや抵抗性でヒト病巣程度と類似するカニクイザル32頭と、結核菌感受性がより高く激しいリンパ節病巣をきたしやすいアカゲザル19頭の類人猿に対し、平均6 CFUというきわめて低い菌量のErdmann株の肺接種を行った⁸⁾。被検動物のリンパ節病巣でのSUV値とその経過で見ると、結核感染後のリンパ節は従来考えられていた以上に早期から活動し、炎症は激しかったとしている。

彼らは適切な標識DNAの設定で死菌量を推定できる

Chromosomal Equivalent (CEQ)を開発、リンパ節1個あたりの生菌量と死菌量の表現を可能にした。カニクイザルリンパ節では時間とともに菌が殺傷され、それは胸郭内リンパ節より末梢リンパ節での菌殺傷率のほうが高いことが判った。広範囲に肉芽腫病変が占拠したリンパ節では、結核菌はその肉芽腫領域でのみ増殖し、リンパ節正常構築が失われる領域が大きいほど、結核菌殺傷率は低かった。彼らは機能するリンパ節内の構造が、増大する結核肉芽腫組織により圧排、破壊されると、リンパ節空間構成に依存した獲得免疫の発現は抑制され、むしろ結核菌のリザーバーとなっている可能性があるとしている。

リンパ節には、例えば輸入リンパ管を通じ、抗原を貪食したmigrating樹状細胞などが入ってくるが、遊離状態の抗原も到達し、その場合はリンパ節residentな樹状細胞が受け取り、それらがT細胞領域内に分散し抗原提示を行うとか、リンパ球再循環が高内皮細静脈をとおして行われるなど高度に精妙な構造が作動していると考えられている⁹⁾。

いくつかの研究は結核症成立や再燃におけるリンパ節の重要な役割について論じているが、リンパ節結核の詳細についての研究は肺肉芽腫のそれにくらべ不十分であり、Ganchuaらの研究は、従来になかった新しい視点を提唱し、これらはきわめて重要と思われる⁸⁾。

2. 結核性空洞発生の機序解明

肺結核の空洞形成は昔から大きな問題であった。基本的に好気性の結核菌は空洞のような好気的環境では、嫌気的な実質性病巣の約1000倍以上に菌量が増加することが知られている¹⁰⁾。また空洞壁では種々の抗菌薬は空洞壁内面に浸透困難なことが実証されている¹¹⁾。何よりも空洞の存在は、他肺葉への新たな病巣の散布源になるのみならず、咳嗽喀痰をとおして、他の個体への感染源になる明白な危険性があつた(ヒトほどあらゆる場所で密に集合する生物は他にはなく、結核菌は全世界のヒトの3分の1に感染を拡げてきた)。

結核菌はヒトに感染すると肉芽腫を形成し、肉芽腫中心部は特殊な凝固壊死である乾酪変性(apoptosis, necrosis)に陥ったマクロファージや好中球、泡沫細胞とそこから遊離した脂肪組織などからなるきわめて低酸素状態の組織¹²⁾に至る。これらのうち、概ね小葉大以上のものはやがて軟化融解を起こし内容物は連結している気道より喀出され空洞が形成される。

これらの経過については、昔から病理組織学的に詳細な検討がされてきた。また、その過程で必ず好中球浸潤が存在していることは常に指摘されてきたが、その好中球の役割については長い間不明であり、謎とされてきた。

隈部は、乾酪巣が崩壊する場合の菌所見という章で

「以上述べたごとく乾酪巣に軟化現象が起きると一ごく少数の中性多核白血球が所々に散在性に、また有る場合にはやや固まって浸潤しているが、多くの場合これら中性多核白血球の核に壊死の現象が見られる。なおこの軟化現象が進むと、その一部分には細胞核には壊死現象のまだ見られない中性多核白血球がかなり多数浸潤して既に軟化せる部分より液化融解が起こって組織は崩壊するに至るのである」¹³⁾と記載している。

また、二宮は乾酪巣の洞化過程という章で、「乾酪巣内にも亀裂が起こり、多核白血球が遊走し気管支内腔の乾酪物質は軟化崩壊し喀出され」とし、シェーマとして記載している¹⁴⁾(Fig. 1参照)。

もちろん、これらの観測は欧米でも同様であり、結核症1500例以上を剖検したCanettiはcaseumのsofteningには必ずneutrophil fluxの関与が見られたとしている¹⁰⁾。近年の結核研究者である、Grossetの2003年の記事で「乾酪変性の融解は、結核疾患経過中の最も重大な事象であるが、その機序についてほとんど解明されていない」¹⁵⁾としている。

長期に及ぶ潜在性結核病巣の内因性再燃の場合などは、繰り返す一般細菌感染による好中球動員も、暗黙の意見としてあつたが、それが実証的に否定されたのはつい最近の2012年のことであつた¹⁶⁾。

しかし今日Dallengaらが行った研究は、これらの諸問題解明に全く新しい一歩を進めたものである¹⁷⁾。従来から結核強毒菌はヒトマクロファージをnecrosisのほうへ誘導し、弱毒菌はapoptosisへ誘導するとされてきた。しかしDallengaらはヒトマクロファージ(monocyte derived macrophages=MDMs)と菌を同一培地で共培養し、その際に結核菌として野生株(H37Rv)のほかにmutantとしてRD1欠損株、ESAT-6欠損株をとともに2日間培養(A

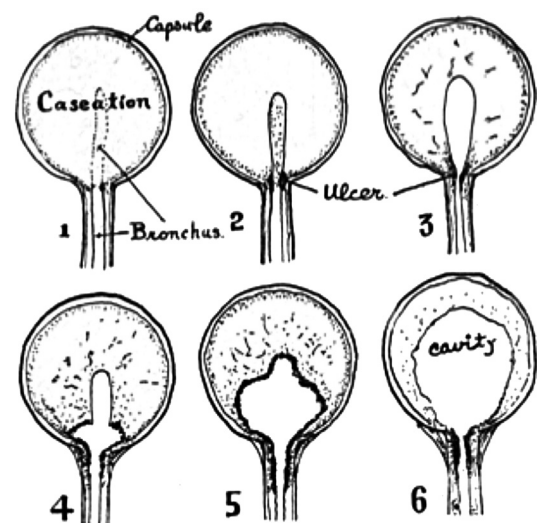


Fig. 1 The figure is taken from p.22 of Reference 14.

実験), またB実験として野生株, ESAT-6欠損株のほかにESAT-6欠損株をESAT-6で補った人工株での2日間培養も行った。その結果ESAT-6保有菌のみが, この系で2日目に菌数が大幅に増加しているのを見た。これと同様な検討を, 今度は結核菌に2時間感染させた好中球(PMN)を加えた3系統の共培養を行い, 野生株を含みESAT-6保有菌のみがPMN添加でさらに菌数が増加していることを確認した。

また同じような菌系列でのMDMsとPMNとの共培養実験でLDHを細胞壊死の指標として測定, ESAT-6保有菌, かつ感染したPMN共培養でのみ1日目から細胞壊死が亢進し, これらはPMN自身がもっていた活性酸素によるものであることを論証した。さらに彼らはこれらについて電顕, 3D共焦点レーザー走査画像などから以下のことを主張している。すなわちESAT-6非保有菌を貪食したPMNはapoptosisに陥りMDMsに貪食され, それらはさらにMDMs自体のオートファジーにより細胞膜に包まれたまま処理される。ESAT-6保有菌の場合は, 貪食したPMNは5時間後には壊死に陥り, それらはMDMsに貪食されるがPMN壊死から遊出した菌はMDMsファゴゾーム膜を破壊しMDMs自体を壊死に陥らせ, これらがさらに周辺宿主組織の壊死, 崩壊を招くとしている。

この研究は長年の課題に対して, 新鮮な手法で解明の一步を開いたものであり, 彼らが提起するように抗結核治療の新たな標的を探索するうえでもきわめて貴重な研究と言える。

文 献

- 1) 倉島篤行: 臨床医からみた結核病理発生論研究の流れ. 結核. 2019; 94: 535-539.
- 2) Poulsen A: Some clinical features of tuberculosis. Acta Tuberc Scand. 1957; 33: 37-92.
- 3) 小林義雄: 「ツベルクリンアレルギー」と肋膜炎. 結核. 1931; 10: 1291-1395.
- 4) 千葉保之, 所沢政夫: 結核初感染の臨床的研究—結核症の発生機序. 保健同人結核選書No.1, 東京, 1950.
- 5) Cadena AM, Flynn JL, Fortune SM, et al.: The Importance of First Impressions; Early Events in *Mycobacterium tuberculosis* Infection Influence Outcome. American Society for Microbiology. 2016: 1-9.
- 6) Scanga CA, Flynn JL: Modeling tuberculosis in nonhuman primates. Cold Spring Harb Perspect Med. 2014; 4 (12): 1-16.
- 7) Martin CJ, Cadena AM, Leung VW, et al.: Digitally Barcoding *Mycobacterium tuberculosis* Reveals In Vivo Infection Dynamics in the Macaque Model of Tuberculosis. mBio. 2017; 8 (3): 1-12.
- 8) Ganchua SKC, Cadena AM, Maiello P, et al: Lymph nodes are sites of prolonged bacterial persistence during *Mycobacterium tuberculosis* infection in macaques. PLoS Pathogens. 2018; 14 (11): 1-28.
- 9) 田中稔之, 梅本英司, 宮坂昌之: リンパ球の動態制御と免疫監視. Jpn J Clin Immunol. 2006; 29: 359-371.
- 10) Canetti G: The Tubercle Bacillus in the pulmonary lesion of Man. Springer Publishing Company, New York, 1955.
- 11) Ordonez AA, Wang H, Magombedze G, et al.: Dynamic imaging in patients with tuberculosis reveals heterogeneous drug exposures in pulmonary lesions. Nat Med. 2020; 26: 529-534.
- 12) Russell DG, VanderVen BC, Lee W, et al.: *Mycobacterium tuberculosis* Wears What It Eats. Cell Host Microbe. 2010; 8: 68-76.
- 13) 隈部英雄: 人体内における結核菌の生態. 保健同人結核選書No.2, 東京, 1949, 44.
- 14) 二宮春海: 誘導気管支の病理解剖学的研究. 保健同人結核選書No.4, 東京, 1952, 16.
- 15) Grosset J: *Mycobacterium tuberculosis* in the Extracellular Compartment: an Underestimated Adversary. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2003; 47: 833-836.
- 16) Hongjia Sun, Xingming Ma, Guoping Zhang, et al.: Effects of immunomodulators on liquefaction and ulceration in the rabbit skin model of tuberculosis. Tuberculosis. 2012; 92: 345-350.
- 17) Dallenga T, Repnik U, Corleis B, et al.: *M. tuberculosis*-Induced Necrosis of Infected Neutrophils Promotes Bacterial Growth Following Phagocytosis by Macrophages. Cell Host Microbe. 2017; 22: 519-530. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.09.003>

————— The 95th Annual Meeting Joint Symposium —————

Classic Retrospective and Modern Quests in Tuberculosis Pathogenesis

Atsuyuki KURASHIMA

Abstract RL Hunter of the University of Texas argues that “to discuss the theory of tuberculosis pathology, go back to the classics before the introduction of chemotherapy”, but many of the latest modern studies have their origins in the

1940s tuberculosis research classics. Here, I would like to introduce two representative studies.

Flynn et al. reiterated Poulsen’s report, which tracked 30,000 tuberculin reactions and positive converter in the

North Atlantic Faroe Islands, revealing that the first significant event of human tuberculosis infection was lymphadenopathy. They evaluated and elucidated 51 apes tuberculosis infections by the latest method, and clarified that intrathoracic lymphadenopathy has a significant effect on tuberculosis immunization and can be a latent and relapse reservoir of bacteria.

Grosset points out that dry foci softening and thawing in pulmonary tuberculosis is “the most important event in the course of tuberculosis disease but unclear.”

Today, Dallenga et al. have made great strides in elucidating the mechanism by which ESAT-6 carrying tubercle bacilli cause necrosis of neutrophils and macrophages and lead to the formation of pulmonary tuberculosis cavities by co-culturing human neutrophils and macrophages with tubercle bacilli

including mutant bacteria.

Key words : Tuberculin reaction, positive conversion, Lymph node tuberculosis, Cynomolgus monkeys, PET/CT, Granuloma, Cavity, Caseous lesion, Liquefaction, Neutrophils, ESAT-6, Necrosis

Clinical Research Advisor, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Atsuyuki Kurashima, Clinical Research Advisor, Fukujuji Hospital, Japan Anti Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan. (E-mail: kurashimaa@fukujuji.org)

エタンブトール (EB) による視神経障害

座長 ¹小川 賢二 ²敷島 敬悟

キーワード：EB, エタンブトール, 視力低下, 視神経障害, 副作用対策

シンポジスト

1. エタンブトールによる視神経障害—結核治療の立場から—

松本正孝 (北播磨総合医療センター呼吸器内科)
桜井稔泰, 多田公英 (西神戸医療センター)
池田顕彦 (山口宇部医療センター)

2. 肺NTM症 (主に肺MAC症) 治療の立場から

八木光昭 (国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科)

3. エタンブトール視神経症の診断と検査

敷島敬悟 (東京慈恵会医科大学眼科)

エタンブトール (EB) は結核治療の標準治療薬として長年使用され、医師が本剤を処方する際には、重大な副作用として視神経障害による視力障害が発生する可能性とその対処方法について一定の説明を行ってきた。本剤は近年急速な罹患率の上昇が示された非結核性抗酸菌症の標準治療薬にも指定されており、治療が長期にわたることや再燃再発がよく見られることなどからその使用量は相当に増加していると考えられる。本疾患は抗酸菌症治療経験の少ない一般の呼吸器内科医が担当するケースが多く、EBの副作用に対する対応指針の作成が急務と考えていた。そこで本学会の非結核性抗酸菌症対策委員会と日本眼科学会、日本神経眼科学会の3者間で検討を重ね、呼吸器内科医がEB投与に際して行うべき眼科的副作用対策について、以下のような内容を指針として提言することになった。

患者への説明：患者に治療でエタンブトール (EB) 内服の必要性があることを話した後、副作用として視神経障害による視力低下や視野狭窄を生じる可能性があ

り、症状が出現した後にも内服を継続した場合には不可逆性の視力障害が残る可能性があることを説明する。

この対策としてEB投与前に眼科 (呼吸器内科医が紹介状を書く) に受診し、現時点でEB投与に問題がないかを判定してもらうこと、投与中は定期的に眼科で視力検査や視野検査などの副作用チェックを行う必要があることを説明する。また、患者自身でできるチェック方法として「新聞・雑誌・パソコン・スマホなどを使い、裸眼もしくは常用眼鏡を用いて片眼ずつ一定の距離で毎朝文字を読み、前日に比べ見にくくなっていないかを確認すること」、もし見にくくなった場合にはまずEB内服を中止し、眼科で再度チェックしてもらうことが早期発見に重要であることを説明する。

注釈

(1) 診察間隔について

自覚症状がなければ1~3カ月ごと、特に自身で毎日チェックできる患者は3カ月に1度の診察でよい。

(2) 限界フリッカ値 (中心フリッカ試験)

限界フリッカ値は早期発見目的の場合、視力検査とともに施行する価値がある。ただし、定量試験ではないので検査結果をもとに悪化や改善の判断はできない可能性がある。

(3) 視野検査

EB視神経症は視力低下が主体のため、視野検査では中心暗点を呈する。また、視力が良好な視野異常、すなわち周辺視野狭窄は非常に少ない。このため、早期発見には視力検査が大切で、視野検査は副次的な検査となる。

ただし、発症後の回復の評価には視野検査は必須である。周辺視野から回復し、中心視野の回復は遅れるため、

¹国立病院機構東名古屋病院, ²東京慈恵会医科大学眼科

連絡先：小川賢二, 国立病院機構東名古屋病院, 〒465-8620 愛知県名古屋市名東区梅森坂5-101
(E-mail: ogawa.kenji.yg@mail.hosp.go.jp)
(Received 16 Feb. 2021)

視野が改善を示しても視力は不変のことがあるためである。

(4) 眼科医の検査内容(視力が主体、視野と限界フリッカ値は副次的でよい)

- 視力検査(矯正視力)は必須
- 視野検査は可能であればGoldmann動的視野計, なければ自動視野計
- 限界フリッカ値は可能であれば施行
- 色覚検査(石原式)も可能であれば施行
- アムスラーチャートも可能であれば施行
- 一般眼科検査(細隙灯顕微鏡検査, 眼底検査)

本シンポジウムではこの提言に至る臨床的背景につい

て、「結核治療の立場から」を北播磨総合医療センター呼吸器内科の松本正孝先生に、「肺NTM症(主に肺MAC症)治療の立場から」を国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科の八木光昭先生に、日本眼科学会並びに日本神経眼科学会を代表し「エタンブトール視神経症の診断と検査」を東京慈恵会医科大学眼科の敷島敬悟先生にご発表いただいた。なお3人の先生方から寄せられた原稿をオリジナルのまま掲載したため、それぞれ違った形式になっている点についてはご容赦いただきたい。この提言が臨床現場で生かされることにより、EBの副作用で苦しむ患者さんが少なくなれば幸いである。

1. エタンブトールによる視神経障害 — 結核治療の立場から —

北播磨総合医療センター呼吸器内科 松本 正孝

はじめに

エタンブトール (EB) による視神経障害はよく知られているものの比較的稀な副作用で、経験することが少ない。よって副作用対策に慣れず、実際、対策を行っていないケースもみられる。

EBを用いた結核治療における注意点について概説する。

1. 結核に対するEBの投与量

EBは1961年に発表された抗結核薬である¹⁾。当初EBdl体の60~100 mg/dayを投与されていたが、特にEBdl体の90~100 mg/dayの投与では高頻度に視力障害を生じたこと、また、EBdl体に強力な抗結核作用があることが見いだされ、EBの投与量は徐々に減少して、現在では15 mg/kg/day (最大量は750 mg/day) となっている^{2)~4)}。投与開始初期2カ月間は20 mg/kg/day (最大量は1000 mg/day) としてよく、3カ月目以降も継続する場合には15 mg/kg/dayとする。なお、腎機能低下時には、投与間隔を長くすることを検討する必要がある。2カ月を過ぎても結核菌がリファンピシン (RFP) およびイソニアジド (INH) に感受性が確認されるまでEBを継続するほうが望まれる⁵⁾。

2. EB視神経症

EB視神経症は1962年にCarrとHenkindによってはじめて報告された²⁾。近年報告されている結核治療におけるEB視神経症の発症率は1%前後である^{6)~8)}。EB視神経症の危険因子は、糖尿病、アルコール中毒、年齢、高血圧、腎機能障害が指摘されている^{9)~11)}。また、前述したように高用量の投与や6カ月以上の投与で発生割合があがると報告されている¹²⁾。しかしながら、演者らがまとめた結核症例のデータでは10.6~17.8 mg/kgでEB視神経症が生じていた¹³⁾。また、投与後3日で生じたケースも報告されている¹⁴⁾。

一方、EBがミトコンドリアの酸化リン酸化を障害することにより、元来あった遺伝子変異 (Leber遺伝性視神経症を含むミトコンドリア遺伝子変異) による電子伝達系をさらに抑制してミトコンドリアの機能低下を顕在化させることがわかっている¹⁵⁾。

よって、危険因子がなくても、通常の投与用量や結核

のような比較的短期間の投与でもEB視神経症が発症することを念頭におかなければならない。

3. EB視神経症の治療

EB視神経症の治療にはっきりしたものはない。疑ったらずちにEBを中止することが重要である。

治療として、①ビタミンB群の大量投与 (ビタミンB₁, B₂, B₁₂)、②血管拡張剤 (カリクレイン)、③副腎皮質ステロイドホルモン (プレドニゾロン, ベタメサゾン, ヒドロコルチゾン, デキサメサゾン)、④亜鉛、⑤ATP, チトクローム, ニコチン酸トコフェロール, ヒデルギン, コンドロイチン硫酸ナトリウムを投与した報告がある³⁾¹⁶⁾。

視力回復は、EB中止後、数カ月から1年かけて緩徐であるが、回復に数年かかる症例や不可逆の症例もある⁹⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。

4. EB服用患者に対する定期的視力検査の有用性

EB内服中のEB視神経症発症に対する定期的視力検査の有用性は明らかではなかったため、眼科受診等による定期的視力検査をした群が、していなかった群と比較してEB視神経症が多いか否かを調査・検討した。対象と評価方法は、全国の20床以上の結核病床を有する指定医療機関133カ所を対象に、2008年4月1日より2011年3月31日までに発症したEB視神経症 (入院・外来) についてアンケート調査を実施した。その結果、49施設より症例の有無の回答があり、15施設より計32症例のデータが送られた (図)。その15施設にコントロールデータを依頼した結果、6施設に協力が得られた。その6施設から送られたコントロール一覧より計79症例をランダムにサンプリングし、コホート内ケースコントロールスタディを実施し、オッズ比を検討した。

調査の結果、EB服用前に視力検査を実施している患者は、視力検査を実施していない患者に比べてオッズ比4.1 ($p=0.005$) でEB視神経症が有意に多かった。EB服用前あるいは服用後いずれかに定期的に視力検査を実施している患者においても、同様であった (オッズ比=4.3, $p=0.005$)。EB服用後、EB服用前後で定期的な視力検査を行っている患者では、統計学的に有意ではないものの視神経症が多い傾向であった。

定期的に視力検査をすることによって早期のEB視神

症例番号	病歴	患者年齢 (歳)	性別	原疾患	既往症	EB視神経症発症直近のCr値 (mg/dl)	患者体重 (kg)	EBの服用量 (mg/day)	体重あたりのEB投与量 (mg/kg)	服用期間 (日)	EB視神経症は眼科確定か、症状のみからの診断か?	EB服用前の視力検査の有無	EB服用後及び視神経症発症直前の視力検査の有無	症例の備考
1	A	66	女	NTM	—	0.54	?	750		301	確定	有	有	石0.8→0.2、左0.7→0.1。中止にてほぼ元の視力に回復
2	B	67	男	TB	HT, AF	0.96	59.7	750	12.6	254	確定	有	有	両下眼赤帯のしびれ、末梢神経障害合併。中止後アバスタム療法など実施も腫脹状、神経症状の回復なし。
3	C	75	男	TB	—	1.30	42.2	750	17.8	197	確定	有	有	視力低下ないが黄色いシミのようなものが見え、大学に紹介。EB視神経症疑いでEB中止。
4	D	56	女	TB	—	0.60	53	750	14.2	93	確定	有	有	—
5	E	75	女	NTM	肺アスペルギルス症	0.76	?	750	533	533	確定	有	有	—
6	E	63	女	NTM	—	0.64	?	750	1003	1003	確定	有	有	—
7	E	75	女	NTM	old TB	0.70	?	750	715	715	確定	無	無	—
8	E	55	女	NTM	—	0.84	?	750	1039	1039	確定	無	無	—
9	E	78	女	NTM	DM	0.68	?	750	279	279	確定	有	有	—
10	E	62	女	NTM	なし	0.68	40.9	750	18.3	244	確定	無	有	—
11	F	66	女	NTM	—	0.67	52	750	14.4	299	症状のみ	無	有	EB中止後回復
12	F	78	女	NTM	HT	0.78	46	750	16.3	826	確定	有	有	眼科で治療
13	F	72	女	NTM	old TB	0.47	45	750	16.7	834	症状のみ	有	有	—
14	F	73	女	NTM	なし	0.51	45	750	16.7	413	確定	無	有	—
15	F	73	女	NTM	—	0.68	39	750	19.2	213	確定	無	有	中止により速やかに改善
16	F	62	女	NTM	—	0.63	35.4	750	21.2	371	視能訓練士による	有	有	視力改善
17	F	80	女	NTM	白内障	0.48	41	750	18.3	246	眼科医より疑い	有	有	—
18	F	71	女	NTM	—	0.74	?	1000		558	確定	有	有	—
19	F	62	女	NTM	なし	0.70	?	750		476	確定	無	無	—
20	F	71	女	NTM	なし	0.78	?	750		213	確定	無	無	本人の視力低下の断えにより検査して中止
21	G	62	男	NTM	—	0.68	56	750	13.4	289	確定	有	有	眼がぼやける段階で中止したが、H23年現在も視力障害は完全には回復していない。
22	H	89	女	NTM	骨粗鬆症	0.65	33.6	750	22.3	279	確定	有	有	眼科で治療視力低下を指摘された。
23	I	63	女	NTM	—	0.70	50	500	10.0	168	確定	無	有	自覚症状はない状況で定期眼科チェックで診断された。
24	J	71	男	TB	DM	0.71	40.6	500	12.3	270	確定	無	有	—
25	K	86	女	TB	DM	0.40	40	500	12.5	63	症状のみ	有	有	—
26	K	78	男	TB+NTM	DM	0.64	46	500	10.9	181	確定	有	有	—
27	K	87	男	TB	HT, BPH, CHF, AF	1.30	56	750	13.4	18	確定	有	有	—
28	K	88	男	TB	認知症、胃腸	0.70	35	500	14.3	26	確定	無	無	—
29	L	72	男	TB	慢性腎不全、HD中 慢性呼吸不全	10.8(不定)	53	750	14.2	167	確定	有	有	遷延後内服。EB中止後視力は次第に回復。視野の暗さは残る。
30	M	59	男	TB	統合失調症、慢性血圧変動性 耐高血圧症、慢性呼吸不全	1.0	48	750	15.6	184	確定	有	有	中心暗点+右0.4→0.3、左0.5→0.1にて中止。中止約半年後の回復なし。
31	N	72	男	TB	DM、副腎嚢	0.60	70.7	750	10.6	78	確定	有	有	—
32	O	73	女	TB	—	0.55	38	625	16.4	50	確定	有	有	—
平均		71.3				0.709*	46.4	714.8	15.3	340.6				
標準偏差		9.0				0.203*	9.0	106.4	3.3	276.9				
中央値		72				0.680*	45	750	14.4	262				
最小値		55				0.40	33.6	500	10.0	18				
最大値		89				1.30*	70.7	1000	22.3	1039				
		♂10、♀22		TB, NTM, DM, 重症1	DM, HT, old TB, AF, 2									

—: 記入なし、*: 症例番号が省略して算出した値
: コホート内ケースコントロールスタディに用いた症例

abbreviation: NTM: non-tuberculous mycobacteria, TB: tuberculosis, HT: hypertension, AF: atrial fibrillation, DM: diabetes mellitus, BPH: benign prostatic hyperplasia, CHF: chronic heart failure, HD: hemodialysis, Cr: creatine

図 エタンプトール視神経症の一覧

経症が発見されるケースが多くなると考えられ、EBを服用している患者には定期的視力検査を実施すべきであると考えられた¹³⁾。

5. 定期的視力検査の間隔

おそらくは短い間隔で診察を行うほど発症が捉えられやすいと考えられる。しかし、実際は短い間隔での診察には限界がある。患者の協力が重要であり、患者に毎日の視力検査方法を指導するべきである¹⁹⁾。

6. 定期的視力検査をいつまで実施するか

一旦発症するとEB内服を中止しても、2～3カ月は視力低下が進行することがあるとされる⁹⁾。当初症状が軽微であることを考えると、終了後も3カ月程度は眼科診察が必要かもしれない。

7. 結核治療におけるEB視神経症の今後の展望

EBを服用する患者に対して危険因子を予め把握するのみでなく、今後は前述のような遺伝子変異を調べることによりEB視神経症の発症を予測することが重要になる。また、非結核性抗酸菌症に対するEB間欠投与によりEB視神経症の割合の減少が報告されており、結核に対してもEB間欠投与を検討してもよいかもしれない²⁰⁾。

おわりに

EB視神経症は、結核治療のような比較的短期間の投与でも出現することがあるため、定期的な眼科診察が必要であり、眼科医の協力が欠かせない。どんな患者にもEBによる視神経障害は生じうることを念頭におき、副作用対策を実施することが重要である。

文 献

- 1) Thomas JP, Baughn CO, Wilkinson RG, et al.: A new synthetic compound with antituberculous activity in mice: ethambutol (dextro-2,2'-(ethylenediimino)-di-1-butanol). *Am Rev Respir Dis.* 1961 ; 83 : 891-3.
- 2) Carr RE, Henkind P: Ocular manifestations of ethambutol. Toxic amblyopia after administration of an experimental antituberculous drug. *Arch Ophthalmol.* (Chicago, Ill : 1960). 1962 ; 67 : 566-71.
- 3) 科研化学(株)学術部：エブトール (EB) の視力障害とその治療. *ドクターレター.* 1982, 1-10.
- 4) Leibold JE: The ocular toxicity of ethambutol and its relation to dose. *Ann NY Acad Sci.* 1966 ; 135 : 904-9.
- 5) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の改訂—2018年. *結核.* 2018 ; 93 : 61-8.
- 6) Lee EJ, Kim SJ, Choung HK, et al.: Incidence and clinical features of ethambutol-induced optic neuropathy in Korea. *J Neuroophthalmol.* 2008 ; 28 : 269-77.
- 7) Chen SC, Lin MC, Sheu SJ: Incidence and prognostic factor of ethambutol-related optic neuropathy: 10-year experience in southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015 ; 31 : 358-62.
- 8) 松林沙知, 森野英里子, 高崎 仁, 他：結核および非結核性抗酸菌症の治療におけるエタンブトール視神経症の疫学的頻度と臨床像, 危険因子の検討. *結核.* 2017 ; 92 : 272. (第92回総会抄録)
- 9) 比嘉利沙子, 若倉雅登：注意すべき視神経疾患の診断と治療 エタンブトール視神経症. *眼科.* 2013 ; 55 : 693-703.
- 10) Chen HY, Lai SW, Muo CH, et al.: Ethambutol-induced optic neuropathy: a nationwide population-based study from Taiwan. *Br J Ophthalmol.* 2012 ; 96 : 1368-71.
- 11) Song W, Si S: The rare ethambutol-induced optic neuropathy: A case-report and literature review. *Medicine.* 2017 ; 96 : e5889.
- 12) Estlin KAT, Sadun AA: Risk factors for ethambutol optic toxicity. *Int Ophthalmol.* 2010 ; 30 : 63-72.
- 13) 松本正孝, 濱川正光, 桜井稔泰, 他：エタンブトール視神経症の発生割合と定期的視力検査の有用性. *日本呼吸器学会誌.* 2013 ; 2 : 187-92.
- 14) Karnik AM, Al-Shamali MA, Fenech FF: A case of ocular toxicity to ethambutol—an idiosyncratic reaction? *Postgrad Med J.* 1985 ; 61 : 811-3.
- 15) Guillet V, Chevrollier A, Cassereau J, et al.: Ethambutol-induced optic neuropathy linked to OPA1 mutation and mitochondrial toxicity. *Mitochondrion.* 2010 ; 10 : 115-24.
- 16) 石川 弘, 斎藤紀子, 竹内重雄：亜鉛療法が奏効した重症エタンブトール視神経症. *Biomed Res Trace Elements.* 1998 ; 9 : 143-4.
- 17) Melamud A, Kosmorsky GS, Lee MS: Ocular ethambutol toxicity. *Mayo Clin Proc.* 2003 ; 78 : 1409-11.
- 18) 河原崎由佳子, 栃久保哲男, 久保田芳美, 他：エタンブトール中毒性視神経症の5症例. *あたらしい眼科.* 1994 ; 11 : 971-5.
- 19) 本田孔士：抗結核化学療法剤Ethambutol服用患者の眼科的管理について. *日本眼科紀要.* 1974 ; 25 : 1142-5.
- 20) Jeong BH, Jeon K, Park HY, et al.: Intermittent antibiotic therapy for nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 ; 191 : 96-103.

2. 肺NTM症（主に肺MAC症）治療の立場から

国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科 八木 光昭

1. 肺NTM症の疫学と肺MAC症の治療

本邦における肺Nontuberculous mycobacteria (NTM) 症の罹患率は増加傾向¹⁾, 肺*Mycobacterium avium* complex (MAC) 症, 肺*Mycobacterium kansasii* 症, 肺*Mycobacteroides abscessus* complex 症が大部分を占める。このなかで肺MAC症, 肺*M. kansasii* 症の治療においてエタンブトール (EB) が使用されるが, 日本における肺NTM症のおよそ9割を占める肺MAC症の治療におけるEBについて述べる。

肺MAC症の治療は多剤併用化学療法が基本であり, クラリスロマイシン (CAM) やアジスロマイシン (AZM) といったマクロライドをベースにEBとリファマイシン系として主にリファンピシン (RFP) が使用され, 重症例などにはアミノグリコシドの注射が追加される^{2)~4)}。キードラッグはマクロライドであり, 耐性化が治療成績に大きく影響を及ぼすため, マクロライドの耐性化を起さないことが非常に重要となる。

2. 肺MAC症治療におけるEBの役割

EBはマクロライド耐性化を防ぐために重要な薬といわれている。MACを血流感染させたマウスをcontrol, CAM, CAM + EB 治療群に分け, CAM耐性化の割合を評価した動物実験において, EBの併用がマクロライド耐性化を遅らせたという報告がある⁵⁾。臨床研究においては, HIV陽性の播種性MACに対するRCTで, EB併用群のほうがCAM耐性化までの期間が長かったと報告されている⁶⁾。肺MAC症に対するEB使用有無でのRCTというのは存在しないが, CAM耐性化した肺MAC症の検討において, 約6割の症例でEBが使用されておらず, EBの使用がCAM耐性化の予防に役立っていると考えられている⁷⁾。

治療成績については, EB含有レジメンで菌陰性化の割合が多く, 多変量解析の結果でもEBの継続が菌陰性化に関わっていたという報告⁸⁾やEB中断したほうが治療失敗する割合が高い傾向だったという報告がある⁹⁾。これらのことから, 肺MAC症治療では, マクロライドに加えてEBを継続していくことが治療成功の鍵になると考えられる。

3. 肺MAC症治療における視神経障害

肺MAC症治療における視神経障害の割合は7.7~12.1%と報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。発症時期は3カ月以降が多いものの, 投与30日以内に起こることもある。視神経障害の割合は結核での報告よりもやや多いが, 肺MAC症の治療は結核治療よりもEB使用期間が長期にわたることや, 再発を繰り返すような症例ではさらに長期間の使用が必要となることが要因として考えられる。また, 肺MAC症の症例は中高年者に多いことから眼疾患のリスクが高く, 多くの症例で加齢に関連する軽度の視力障害を有しているといわれており¹²⁾, これらが要因と考えられている。

4. EBによる視神経障害を起さないために

EBによる視力障害は総投与量とも関連しているともいわれ, 総投与量を減らす工夫が必要と考えられる。そのためには, 週3回の間欠療法や体重当たりの投与量を減らすといった方法が挙げられる。間欠療法と連日療法でEBによる視神経障害の発症を比べた報告では, 間欠療法では1例も視神経障害が起こっていなかった¹²⁾。間欠療法は連日療法に比べ1回あたりの投与量が多いものの, 総投与量では少ないことが要因として考えられる。

間欠療法にすると治療成績が悪くなるのではないかという懸念があるが, 空洞のない結節・気管支拡張型の肺MAC症では間欠療法は連日療法に比べてレジメン修正 (特にEB中断) が少なく, 治療成績では両群間に有意差はなかったとされており¹³⁾, 欧米や英国のガイドラインでは空洞のない結節気管支拡張型では間欠療法が推奨されている²⁾³⁾。

1回あたりの投与量を抑えるということについては, 15 mg/kg/day 以下ではEBによる視神経障害の発症が少ないとされていることから¹⁴⁾¹⁵⁾, EBの用量を15 mg/kg/day 以下にすることで神経障害の発症を抑えることができる可能性が示唆されている。日本におけるEBは125 mg 製剤と250 mg 製剤の2つ規格が存在しており, この2つの規格をうまく組み合わせることで体重当たりの投与量が高用量にならないようにすることが重要である。場合によっては体重当たり15 mg以下の低用量で長期に継続していくという考え方もあると思われる。

これら2つの方法がEBによる視神経障害の発症を減

らすことができると考えられるが、その一方で、空洞のある症例では間欠療法は推奨されないことや、EBを低用量にしても視神経障害を発症することがあることや低用量にすることでマクロライド耐性化への影響は不明である。

5. 最後 に

EBの視神経障害に関する課題はまだ多く、今後も安全で効果的な投与方法の模索が必要である。また、マクロライド耐性化を防ぐEBに代わる併用薬の登場も待たれる。現時点において、EBによる視力障害を完全に予防することは難しいため、EB投与期間中は定期的な眼科の検査を行い、視力障害を早期発見し、EBを早期中断することが重要であると考えられる。

文 献

- 1) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al.: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2016 ; 22 : 1116-7.
- 2) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al.: Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Infect Dis.* 2020 ; 71 : 905-13.
- 3) Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al.: British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017 ; 72 : ii1-ii64.
- 4) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会・日本呼吸器学会感染症・結核学術部会：肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂. *結核.* 2012 ; 87 : 83-6.
- 5) Bermudez LE, Nash KA, Petrofsky M, et al.: Effect of ethambutol on emergence of clarithromycin-resistant *Mycobacterium avium* complex in the beige mouse model. *J Infect Dis.* 1996 ; 174 : 1218-22.
- 6) Dubé MP, Sattler FR, Torriani FJ, et al.: A randomized evaluation of ethambutol for prevention of relapse and drug resistance during treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia with clarithromycin-based combination therapy. California Collaborative Treatment Group. *J Infect Dis.* 1997 ; 176 : 1225-32.
- 7) Morimoto K, Namkoong H, Hasegawa N, et al.: Macrolide-Resistant *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease: Analysis of 102 Consecutive Cases. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 ; 13 : 1904-11.
- 8) Kim HJ, Lee JS, Kwak N, et al.: Role of ethambutol and rifampicin in the treatment of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2019 ; 19 : 212.
- 9) Kwon YS, Kwon BS, Kim OH, et al.: Treatment Outcomes after Discontinuation of Ethambutol due to Adverse Events in *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. *J Korean Med Sci.* 2020 ; 35 : e59.
- 10) 市木 拓, 渡邊 彰, 植田聖也, 他：肺*Mycobacterium avium* complex 症治療における副作用の検討. *結核.* 2012 ; 87 : 487-90.
- 11) Kamii Y, Nagai H, Kawashima M, et al.: Adverse reactions associated with long-term drug administration in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018 ; 22 : 1505-10.
- 12) Griffith DE, Brown-Elliott BA, Shepherd S, et al.: Ethambutol ocular toxicity in treatment regimens for *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 ; 172 : 250-3.
- 13) Jeong BH, Jeon K, Park HY, et al.: Intermittent antibiotic therapy for nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 ; 191 : 96-103.
- 14) Talbert Estlin KA, Sadun AA.: Risk factors for ethambutol optic toxicity. *Int Ophthalmol.* 2010 ; 30 : 63-72.
- 15) Yang HK, Park MJ, Lee JH, et al.: Incidence of toxic optic neuropathy with low-dose ethambutol. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016 ; 20 : 261-4.

3. エタンブトール視神経症の診断と検査

東京慈恵会医科大学眼科 敷島 敬悟

要旨：エタンブトール（EB）視神経症は、従来から知られている薬剤性視神経症の代表で、ミトコンドリア視神経症の一種であると考えられている。EB視神経症の主たる初発症状は視力低下である。視力低下は無痛性、両眼性で緩徐に悪化する。他に色覚異常、周辺視野異常、限界フリッカ値低下、コントラスト感度の異常がみられることもある。EB内服直後に発症することはなく、通常数カ月後に発症してくる。内服2カ月以内や3年後の発症もある。投与中止後も数カ月は症状が進行し、中止後数カ月から半年で回復傾向が出現する。しかし、中止後1年以降の回復は難しいといわれている。近年、非結核性抗酸菌症に対するEB投与が増加しており、結核性と異なり、高齢者に多く、EB投与が数年にも及ぶ長期のことがあり、EB視神経症の増加が懸念される。日本結核・非結核性抗酸菌症学会、日本神経眼科学会、日本眼科学会は共同で、呼吸器内科医によるEB視神経症に対する対策を考案したので提示する。

キーワード：エタンブトール視神経症、ミトコンドリア視神経症、非結核性抗酸菌症、エタンブトール、視力低下

I. はじめに

近年、非結核性抗酸菌症に対するエタンブトール（EB）投与が増加している。非結核性抗酸菌症は結核性と異なり、高齢者に多く、EB投与が数年にも及ぶ長期のことがあり、EB視神経症の発症も増加している¹⁾。このような背景のもと、日本結核・非結核性抗酸菌症学会、日本神経眼科学会、日本眼科学会の3学会共同で、呼吸器内科医によるEB視神経症に対する副作用対策を考案した。

本稿では、まず、薬剤性視神経の特徴と病態について最初に紹介し、続いて、実際の症例提示も交えて、EB視神経症の症状、診断、検査、予後などの臨床像について概説する。最後に、呼吸器内科医がEB投与に際して行うべきEB視神経症の早期発見に向けた対策について述べる。

II. 薬剤性視神経症

(1) 臨床的特徴

最近では分子標的治療薬、免疫抑制薬、生物学的製剤などの新規薬剤による視神経障害の報告が増加しているが、EB視神経症は、従来から知られている薬剤性視神経症の代表である²⁾。薬剤性視神経症は、臨床情報からまずそれを疑うところから始まる。一般的な検査法によって通常の手法に則って視神経症の診断を行い、視神経炎、遺伝性視神経症、動脈炎性や非動脈炎性虚血性視神経症、さらに、緑内障、感染症、頭蓋内疾患、腫瘍関連疾患などに起因する他の視神経症を除外し、服薬歴から

総合的に診断していく。薬剤性視神経症は決して多い合併症ではないが、一旦発症すると両眼性の重篤な視力低下をもたらす。不可逆性変化に至る前に早期発見に努め、早期中止を行うことが最も望ましい。

(2) 病態

新しい概念として、薬剤性視神経症はミトコンドリア視神経症の一種であると考えられている³⁾。ミトコンドリア視神経症には遺伝性と後天性の視神経症がある。遺伝性にはミトコンドリア遺伝子の点変異によるLeber遺伝性視神経症と第3常染色体長腕に位置するOPA1遺伝子（ミトコンドリアの融合、クリスタの構造等に関係）の変異による優性遺伝性視神経萎縮がある。後天性には栄養障害性視神経症、中毒性視神経症（メチルアルコール、シンナー、タバコ・アルコール視神経症など）、薬剤性視神経症（EB、リネゾリド、クロラムフェニコールなどの抗菌薬）が含まれる。網膜の中心からの乳頭黄斑線維は高エネルギーが必要で、ミトコンドリア障害による影響を受けやすい。このため、ミトコンドリア視神経症では、左右対称性の視力低下、中心暗点、早期からの色覚異常、高空間周波数でのコントラスト感度低下、視神経乳頭耳側の遅発性の蒼白化が共通する臨床的特徴である。

EBによる神経障害機序としては、EBがもつキレート作用によって銅、亜鉛、鉄の血中濃度が低下し、ミトコンドリア呼吸鎖複合体I、IV、電子伝達系の異常をきたすためといわれている。また、ライソゾーム内の亜鉛蓄積、ライソゾーム膜透過性亢進、膨化による細胞死も機

序として報告されている。

Ⅲ. EB 視神経症の臨床像

(1) 症例

はじめに予後良好であった症例と不良であった症例を提示する⁴⁾。

【症例 1】25 歳，男性（体重 65 kg）

主訴：両眼視力低下。

現病歴：X 年 5 月 20 日頃から咳が続き、軽快しないため 3 週間後に近医を受診した。胸部エックス線検査で肺結核の疑いにて総合病院内科へ紹介された。肺結核の確定診断のもと EB（750 mg/day=11.5 mg/kg/day）、イソニアジド、リファンピシンの内服加療を発症 1 カ月後から開始した。投与前の眼科的診察では、両眼とも矯正視力 1.0 で、眼底も含め特記すべき異常は認められなかった。投与 3 カ月後の朝、視力低下を自覚し同日眼科再診となった。

眼科再診時、矯正視力は右 0.5，左 0.6 であった。眼底検査では両眼視神経乳頭は正常であったが、視野検査では両眼中心暗点を認めた。同日より EB を中止し、ビタミン薬の投与を開始した。中止 5 カ月後、視力は右 0.8，左 0.9 に改善、中止 7 カ月後には視力は両眼とも 1.0 になり、中心暗点も消失した。

【症例 2】60 歳，女性（体重 44 kg）

主訴：両眼視力低下。

現病歴：X 年 1 月 15 日からの感冒様症状のため近医を受診した。胸部エックス線検査で肺結核の疑いにて総合病院内科へ紹介された。非定型抗酸菌症の診断のもと EB（750 mg/day=17 mg/kg/day）、イソニアジド、リファンピシンの内服加療を始めた。投与 2 カ月後より視力低下が出現し、その 1 週間後より EB を中止、さらに 2 日後イソニアジドを中止し、同日、同病院眼科を受診した。矯正視力右 0.1，左 0.15 にて当病院紹介となった。

EB 中止 1 週間後の当科初診時、視力は両眼とも 0.08 であった。眼底検査では両眼視神経乳頭は正常であった

が、視野検査では両眼中心暗点を示した（図）。同日よりビタミン薬、亜鉛製剤の投与を開始した。中止 5 カ月後の視力は両眼とも 0.1，中止 7 年後の視力も両眼とも 0.1 のままで視野も不変であった。視神経乳頭は萎縮を呈してきた。

(2) 症状

EB 視神経症の主たる初発症状は亜急性ないし慢性的の視力低下である。視力低下は両眼性で緩徐に悪化する。両眼同時発症が多いが、必ずしも同時発症とは限らない。視神経炎と異なり無痛性である。他に色覚異常や周辺の視野狭窄を訴えることもある。

(3) 診断と検査

眼科一般検査では、前眼部、中間透光体、眼底は正常である。視神経乳頭は初期には正常であるが後に視神経萎縮を呈してくる。視野検査では中心暗点が典型的で多いが、耳側周辺の狭窄も時にある⁵⁾。色覚検査での異常、中心フリッカ検査で限界フリッカ値低下、コントラスト感度の異常も検出される。MRI は正常である。

以上の特徴的な症状、検査所見を踏まえ、他の視神経症を除外し、服薬歴から総合的に診断していく。

(4) 臨床経過と予後

一般に、EB 内服直後に発症することはなく、通常、数カ月後に発症してくる⁶⁾。内服 2 カ月以内の早期発症、3 年後の遅発例の報告もある。投与中止後も数カ月は症状が進行し、中止後数カ月から半年で回復傾向が出現する。しかし、中止後 1 年以下の回復は難しいといわれている。

(5) 予後不良因子

薬剤性視神経症は通常は可逆性で回復例も多いが、投与中止が遅れた場合、視力 0.1 以下のものは予後不良である。予後不良因子として、投与量、投与期間以外に高齢、低体重（40 kg 以下）、腎機能低下、糖尿病、貧血などがいわれている。

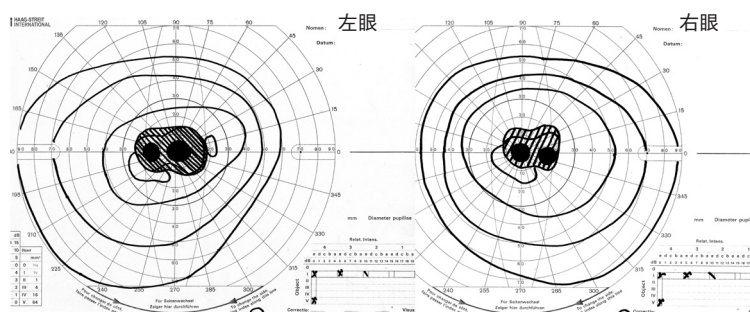


図 EB 視神経症の Goldmann 視野
両眼に中心暗点を認める

IV. EB視神経症の早期発見に向けて

非結核性抗酸菌症に対するEB投与が増加してきたことに伴い、EB視神経症の増加も懸念される。このような状況を鑑み、日本結核・非結核性抗酸菌症学会、日本神経眼科学会、日本眼科学会の3学会共同で、呼吸器内科医によるEB視神経症に対する副作用対策を考案したのでここに提示する。

(1) EB投与前に行うこと

投与前に、副作用、早期発見のための最適な自己検査法、診察間隔、眼科医との連携について患者へ十分に説明する。

①患者への説明

まず、EB内服の必要性、副作用として視神経障害による視力低下や視野狭窄を生じる可能性、症状が出現した後も内服を継続した場合は不可逆性の視力障害が残る可能性があることを説明する。

②初期症状とセルフチェック

初期の自覚症状について説明して、理解してもらう。かすんで見える（霧視）、注視しているものが見づらい、黒ずんで見える、色調が変わって見えるなどの初期のわずかな変化を見逃さず、早期発見に努める。

早期発見のため患者自身でできるチェックの仕方として、以下の具体的な方法を教育する。

「新聞・雑誌・パソコン・スマホなどを使い、裸眼もしくは常用眼鏡を用いて、片眼ずつ、一定の距離で、毎朝文字を読み、前日に比べ見にくくなっていないかを確認する」。もし見にくくなった場合には、まずEB内服を中止する。

③投与前の眼科診察

投与前に呼吸器内科医に紹介状を作成してもらい、眼科を受診し、眼科一般検査（細隙灯顕微鏡検査、眼底検査）、視力検査等を行う。視神経炎、糖尿病、アルコール中毒の患者、乳幼児は原則、EB投与は禁忌となっている。

(2) 診察間隔

投与中は定期的に眼科でチェックする⁶⁾。自覚症状が

なければ1~3カ月ごと、自身で毎日チェックできる患者は3カ月に1度、眼科で再度チェックしてもらうことが早期発見に重要である。

(3) 眼科での検査内容

視力検査（矯正視力）は必須で、視野検査も行う。最近はコンピューターによる自動静的視野計が普及しているが、視力低下が高度で、中心暗点がある場合には自動視野計は不向きで、可能であれば手動のGoldmann動的視野計が適している。また、可能であれば、中心フリッカ検査、色覚検査（石原式）、アムスラーチャート（簡易な中心視野検査）も早期発見に有用である。

V. おわりに

EBの投与開始時における呼吸器内科医による患者への説明、患者教育、患者への啓発が非常に重要である。EB視神経症の早期発見に向けて、そして、予後不良症例の減少に向けて、投与前・投与中・症状出現時の眼科医と連携が必要である。本項が明日からの診療の一助となれば幸甚である。

文 献

- 1) Griffith DA, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 367-416.
- 2) 敷島敬悟: 新規薬剤による視神経症. *眼科.* 2015; 57: 255-262.
- 3) Wang MY, Sadun AA: Drug-related mitochondrial optic neuropathies. *J Neuro-Ophthalmol.* 2013; 33: 172-178.
- 4) 敷島敬悟: 視路障害. 重篤副作用疾患別対応マニュアル第3集, 日本医薬情報センター, 東京, 2009, 14-20.
- 5) 比嘉利沙子, 塩川美菜子, 深作貞文, 他: エタンブトール視神経症の耳側感度低下. *臨床眼科.* 2008; 62: 473-478.
- 6) Bartlett JD: Ophthalmic toxicity by systemic drugs. Antituberculosis drugs. In: *Ophthalmic Toxicology 2nd ed.*, Chiu GCY, ed., Taylor & Francis, Philadelphia, 1999, 244-247.

————— The 95th Annual Meeting Joint Symposium —————

Diagnosis and Examination of Ethambutol Optic Neuropathy

Keigo SHIKISHIMA

Abstract Ethambutol (EB) optic neuropathy is a representative of conventionally known drug-induced optic neuropathy and is considered to be a type of mitochondrial optic neuropathy. The main initial symptom of ethambutol optic

neuropathy is decreased visual acuity. Vision loss is painless, bilateral and slowly progressive. In addition, color deficiency, peripheral visual field defects, decrease of critical flicker frequency and abnormal contrast sensitivity may be

observed. Ethambutol optic neuropathy do not develop immediately, but usually several months after therapy. Onset may occur within 2 months or in after 3 years. Symptoms progress for several months after discontinuation of oral administration, and recovery appears several months to half a year following discontinuation. However, recovery after one year following discontinuation is difficult.

In recent years, ethambutol administration for nontuberculous mycobacteriosis has been increasing, and there is concern about an increase in ethambutol optic neuropathy because, unlike tuberculosis, nontuberculous mycobacteriosis is common in the elderly and ethambutol administration may be long-term for several years. The Japanese Society for Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteriosis in collaboration with the Japanese Neuro-Ophthalmology Soci-

ety and Japanese Ophthalmological Society have devised measures against ethambutol optic neuropathy by pulmonologists and present here.

Key words: Ethambutol optic neuropathy, Mitochondrial optic neuropathy, Nontuberculous mycobacteriosis, Ethambutol, Visual disturbance

Department of Ophthalmology, Jikei University School of Medicine

Correspondence to: Keigo Shikishima, Department of Ophthalmology, Jikei University School of Medicine, 3-25-8, Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461 Japan.
(E-mail: shiki@jikei.ac.jp)

Young Awards 受賞演題報告

早期発症者と長期潜伏後発症者より分離した結核菌北京株のゲノム変異解析

^{1,2}袴田真理子 ³瀧原 速仁 ⁴岩本 朋忠 ⁵田丸 亜貴
¹尾関百合子 ¹西山 晃史 ¹立石 善隆 ²菊地 利明
³奥田修二郎 ¹松本 壮吉

要旨：〔目的〕全ゲノム解析を用いて、早期発症者と長期潜伏後発症者から分離した結核菌北京株のゲノム変異を解析した。〔方法〕1999年に中学校で発生した結核集団感染の接触者と二次感染者のうち2009年までに結核を発症した患者より分離した結核菌北京株6株と、別の事例で初発時と再発時の患者より分離した結核菌北京株2株の計8株の全ゲノム解析を行った。結核菌の突然変異率は、初発から1年以内に発症した早期発症者と1年以上の潜伏期を経てから発症または再燃した長期潜伏後発症者の2群間で比較した。〔結果〕結核菌北京株の突然変異率は、Lineage 4に属する結核菌よりも高く、結核菌北京株の高い病原性や薬剤耐性の要因である可能性が示唆された。遺伝子多型解析では、酸化的損傷に起因すると推定されている突然変異が長期潜伏後発症群のほうに多く、潜伏期間中にも薬剤耐性変異が起こる可能性が示唆された。〔結論〕結核菌北京株の高頻度の薬剤耐性化を防ぐためには、感染した結核菌の系統により治療法を検討する必要性も考えられた。今後、結核菌系統の特性を理解し、治療法を工夫することで結核の薬剤耐性化や重篤化を防ぐ有効な対策の構築につながることを期待される。

キーワード：結核菌北京株、全ゲノム解析、突然変異率、結核集団感染

はじめに

古代より、世界に拡散した結核菌は7系統に分類できるが、その中で特にLineage 2に属する結核菌北京株は、日本を含む東アジア地域の高蔓延系統であり、病原性や薬剤耐性化傾向が強いことが報告されている。病原体のゲノム変異率は、宿主応答への進化適応と薬剤耐性の出現を反映するが、人に感染した結核菌北京株のゲノム変異率は明らかにされていない。また人類の約4分の1が結核の無症候性感染者と推定されているが、潜伏期の結核菌北京株の複製率や突然変異率についても不明である。潜伏期の突然変異率を理解することは、結核の発生源母体である潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection: LTBI）の治療レジメンの設計に役立ち、結核の制御につながる。

対象と方法

1999年にA市の中学校で発生した結核集団感染の接触者と二次感染者の追跡により、2009年までに結核を発症した患者より分離した結核菌北京株6株と、別の事例で初発時と再発時の患者より分離した結核菌北京株2株の計8株の全ゲノム解析を行った。初発から1年以内に発症した早期発症者（Rapid-progressor; RP）由来の結核菌株と、1年以上の潜伏期を経てから発症または再燃した長期潜伏後発症者（Slow-progressor; SP）由来の菌株の2群間でゲノム変異を比較した。患者より分離した菌株からDNAを抽出後、次世代シーケンサー（Illumina Genome Analyzer IIx）を用いて全ゲノムを解読した。各分離株の突然変異率は、Fordら¹⁾が報告した計算式を用いて算出した。

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 細菌学分野, ²同呼吸器・感染症内科, ³同バイオインフォマティクス分野; ⁴神戸市環境保健研究所 (現・神戸市健康科学研究所); ⁵大阪健康安全基盤研究所

連絡先: 袴田真理子, 新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器・感染症内科, 〒951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通1番町757 (E-mail: marihaka@med.niigata-u.ac.jp)
(Received 1 Feb. 2021)

$$\mu = \frac{m}{N * \left(\frac{t}{g}\right)}$$

μ : 突然変異率, m : 遺伝子変異数, N : PE-PGRS familyを除いたゲノムサイズ, t : 潜伏期間, g : 世代時間

結 果

結核集団感染の接触者と二次感染者より分離した6株では計118の変異が検出された。アミノ酸置換を伴うミスセンス変異の数は、潜伏期間の長さにかかわらず同程度であった。イソニアジド予防的単剤治療 (Isoniazid preventive therapy: IPT) を受けた患者由来の株にのみ, *katG* を含む大きな遺伝子欠失が検出された。*katG* はイソニアジド (INH) を活性化する酵素をコードする遺伝子であり, INH耐性の多くが*katG* 遺伝子の変異により生じると報告されている。この結果から, 患者がIPT治療後にINH耐性を獲得したことが示唆された。遺伝子変異が起きた部位は, ゲノム上, 偏りがなく ($p > 0.2$), RPとSP由来株の間で一定の傾向を認めなかった。また潜伏期の長さに関係する特異的な遺伝子変異は検出されなかった。またLineage 4に属する結核菌を用いた過去の研究と比較しても発症の起こりやすさに関与する遺伝子変異は指摘できず, 変異はランダムに起きていることが予想された。

20時間の世代時間を想定した平均突然変異率は, RP群が 6.9×10^{-9} mutations/bp/generationである一方, SP群は 2.8×10^{-10} mutations/bp/generationであり, 早期発症者由来の株は長期潜伏後発症者由来の株よりも突然変異率が高いことが明らかとなった (Fig. 1)。また, 本研究で解析した結核菌北京株の突然変異率は, ニュージーラン

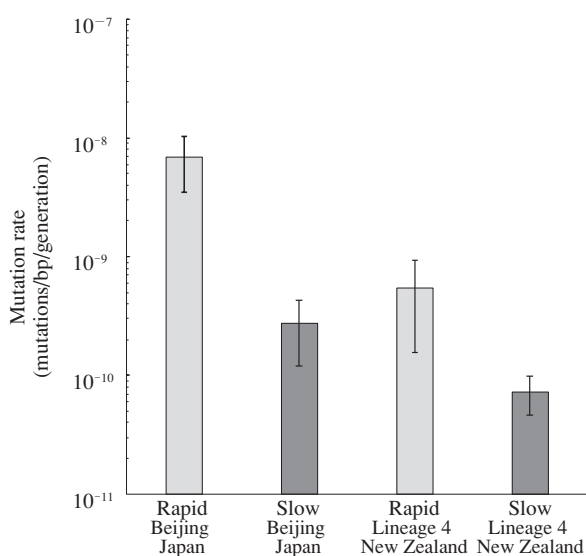


Fig. 1 Mutation rate differences between *M. tuberculosis* strains of lineage 4 in New Zealand outbreak and the Beijing lineage in Japan outbreak.

ドで起きた結核集団感染の分離株から算出されたLineage 4に属する結核菌の変異率よりも, およそ10倍高い結果であった (Fig. 1)。遺伝子多型解析では, 酸化的損傷に起因すると推定されている変異パターンGC>TAとGC>ATが, 長期潜伏後発症群のほうに多く認められた (Fig. 2)。

考 察

2010年にサルの肺に感染した結核菌を全ゲノム解析することで潜伏期結核菌の突然変異率を推定する方法が最初に報告された¹⁾。この研究では, 欧米で主流の蔓延菌であるLineage 4に属する結核菌が使用され, 活動期・潜伏期・再活性化期において結核菌の突然変異率は変わらないという結論であった¹⁾。一方ヒトでは, Lineage 4に属する結核菌の突然変異率を算出した結果, 早期発症者のほうが長期潜伏後発症者よりも突然変異率が高いと報告されている²⁾³⁾。本研究では, 結核菌北京株の突然変異率が, 早期発症者のほうで高い点は同様であったが, 両群ともに既報告のLineage 4に属する結核菌の突然変異率よりも高いことが明らかになった。結核菌北京株が他系統と比較して突然変異率が高くなる原因として, Lineage 2に属するある種の結核菌は, 他系統よりもDNA複製と修復に関わる遺伝子の変異が多いこと⁴⁾や, 結核菌北京株はある糖脂質を分泌し宿主の自然免疫による酸化的損傷から逃れている⁵⁾という報告から, 活動期の結核菌北京株はLineage 4の結核菌よりも細胞分裂が多く, 高い突然変異率は遺伝子の複製エラーに起因する可能性が示唆された。

また, 潜伏期は結核菌の代謝や複製が抑制され, DNA修復機能が活動期に比べて低くなるため, 菌がマクロファージの貪食による酸化的損傷をより受けやすくなると

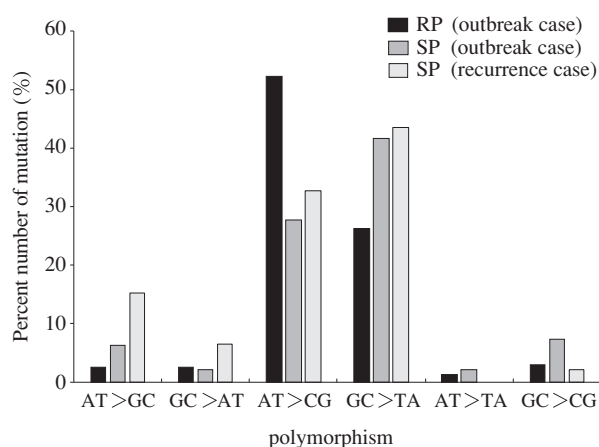


Fig. 2 Different type of mutations between Rapid-progressor (RP) and Slow-progressor (SP) group. GC>AT and GC>TA mutations represent potential products of oxidative damage.

報告されている¹⁾。本研究においても、長期潜伏後発症群のほうが酸化損傷に起因する変異パターンが多く、潜伏期でも遺伝子変異が起こる可能性が示された。実際、南アフリカの感染者から分離された超多剤耐性結核菌では、酸化損傷に起因する多型パターンが多く報告されており²⁾、本研究でもIPT治療後にINH耐性になった例が確認されたことから、薬剤耐性化を防ぐため、結核菌北京株ではLTBIの治療レジメンを検討する必要性も考えられた。しかし、Lineage 4に属する結核菌の臨床検体を用いた研究では、潜伏期における酸化損傷の頻度は多くないと報告されており³⁾、結核菌北京株に特有の現象であるのか、様々な事例を解析し、さらに検体数を増やして検証する必要がある。

本研究では、菌側の解析しか実施できなかったが、結核の再燃には宿主の免疫能の低下が大きく関与しており、宿主側の背景因子もあわせて検証が行われることが望まれる。

結 論

結核菌北京株の突然変異率は、他系統の結核菌よりも高く、結核菌北京株の高い病原性や薬剤耐性の要因である可能性が示唆された。今後、結核菌系統の特性を理解し、治療法を工夫することで結核の薬剤耐性化や重篤化を防ぐ有効な対策の構築につながることを期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内

容に関して特になし。

本研究内容は下記の論文に発表した。

Hakamata M, Takihara H, Iwamoto T, et al.: Higher genome mutation rates of Beijing lineage of *Mycobacterium tuberculosis* during human infection. *Sci Rep.* 2020 ; 10 : 17997.

文 献

- 1) Ford CB, Lin PL, Chase MR, et al.: Use of whole genome sequencing to estimate the mutation rate of *Mycobacterium tuberculosis* during latent infection. *Nat Genet.* 2011 ; 43 : 482-486.
- 2) Colangeli R, Arcus VL, Cursons RT, et al.: Whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* reveals slow growth and low mutation rates during latent infections in humans. *PLoS One.* 2014 ; 9 : e91024.
- 3) Colangeli R, Gupta A, Vinhas SA, et al.: *Mycobacterium tuberculosis* progresses through two phase of latent infection in humans. *Nat Commun.* 2020 ; 11 (1) : 4870.
- 4) Mestre O, Luo T, Vultros TD, et al.: Phylogeny of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strains constructed from polymorphisms in Genes involved in DNA replication, recombination and repair. *PLoS One.* 2001 ; 4 : e16020.
- 5) Reed MB, Domenech P, Manca C, et al.: A glycolipid of hypervirulent tuberculosis strains that inhibits the innate immune response. *Nature.* 2004 ; 431 : 84-87.
- 6) Ioerger TR, Koo S, No EG, et al. Genome analysis of multi- and extensively-drug-resistant tuberculosis from KwaZulu-Natal, South Africa. *PLoS One.* 2009 ; 4 : e7778.

Short Report

GENOME ANALYSIS OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*
BEIJING STRAINS ISOLATED FROM EARLY-ONSET
AND LONG TERM LATENT POST-ONSET

^{1,2}Mariko HAKAMATA, ³Hayato TAKIHARA, ⁴Tomotada IWAMOTO, ⁵Aki TAMARU,
¹Yuriko OZEKI, ¹Akihito NISHIYAMA, ¹Yoshitaka TATEISHI, ²Toshiaki KIKUCHI,
³Shujiro OKUDA, and ¹Sohkichi MATSUMOTO

Abstract [Objective] Genome mutations in the Beijing strains of *M. tuberculosis* isolated from patients early-onset and long term latent post-onset were analyzed by using whole genome sequence.

[Method] We obtained one original strain that caused the *M. tuberculosis* outbreak in a Japanese junior high school and five other isolates transmitted by patients and two isolates from the patient before and after causing recurrence. Total 8 strains of the isolated *M. tuberculosis* Beijing strain were analyzed by whole genome sequence. The mutation rate of *M. tuberculosis* was compared between two groups; rapid-progressor (RP) who developed TB within one year after infection and slow-progressor (SP) who developed or relapsed TB more than one year after infection.

[Results] The mutation rate of *M. tuberculosis* Beijing strains was higher than that of lineage 4 strains, suggesting that it may be a factor of high pathogenicity and drug resistance of *M. tuberculosis* Beijing strain. Genetic polymorphism analysis showed that mutations presumed to be caused by oxidative damage were more common in the SP group, suggesting that drug resistance mutations may occur during latent infection.

[Conclusion] In order to prevent the frequent drug resistance of *M. tuberculosis* Beijing strains, it may be necessary

to consider treatment methods based on the type of *M. tuberculosis* strain. In the future, it is expected that understanding the characteristics of the *M. tuberculosis* strain and devising treatment methods will lead to the construction of effective measures to prevent drug resistance and aggravation of tuberculosis.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strain, Whole genome analysis, Mutation rate, Tuberculosis outbreak

¹Department of Bacteriology, Niigata University School of Medicine; ²Department of Respiratory Medicine and Infectious Disease, Niigata Graduate School of Medical and Dental Sciences; ³Department of Bioinformatics, Niigata University School of Medicine; ⁴Department of Infectious Disease, Kobe Institute of Health; ⁵Department of Infectious Disease, Osaka Prefectural Institute of Public Health

Correspondence to: Mariko Hakamata, Department of Respiratory Medicine and Infectious Disease, Niigata Graduate School of Medical and Dental Sciences, 1-757, Asahimachi-Dori, Chuo-ku, Niigata-shi, Niigata 951-8510 Japan.
(E-mail: marihaka@med.niigata-u.ac.jp)

地域特異性の高い *Mycobacterium shigaense* のロングリードシーケンサーを使用した比較ゲノム解析

¹深野 華子 ³有川健太郎 ¹吉田 光範 ²于 連升
²鈴木 仁人 ³岩本 朋忠 ¹星野 仁彦

キーワード：非結核性抗酸菌症，全ゲノム解析，*Mycobacterium shigaense*

1. 背景と目的

Mycobacterium shigaense は2009年に初めて報告された比較的新しい非結核性抗酸菌 (NTM) であり，2018年までに国内外で7症例が報告されている^{1)~5)}。これまでに報告された7症例のうち5症例についてはいずれも患者の居住地が滋賀県内であり，非常に高い地域特異性をもったNTM症であることが想定される。7症例中6症例は皮膚疾患だが1症例は呼吸器疾患であり，病態の特徴も明らかではない⁶⁾。また，興味深いことに *M. shigaense* は滋賀県内に存在する国内最大・最古の湖である「琵琶湖」の唯一の流出河川「淀川」河川水からも分離されており，臨床分離株と環境分離株との関連についても定かでない。

本研究では滋賀県在住患者の皮膚由来株，滋賀県在住患者の呼吸器由来株，愛知県在住患者の皮膚由来株，淀川河川由来環境株，中国在住患者の皮膚由来株ゲノムデータを用いてゲノム解析を行うことにより，滋賀県と愛知県，中国在住患者由来株の比較，皮膚由来株と呼吸器由来株の比較，臨床分離株と環境分離株の比較を実施し，高い地域特異性をもつ *M. shigaense* の疫学実態を明らかにすることを目的とした。

2. 方法

滋賀県在住患者の臨床分離株7株，河川由来環境分離株12株について次世代シーケンサーを使用して全ゲノム配列を決定した。また，滋賀県在住患者の呼吸器由来株1株，愛知県在住患者の皮膚由来株1株，淀川河川水由来株2株の計4株については，完全ゲノム配列の決定

を行った。

各菌株は，10%OADC添加 Middlebrook7H9 中37℃で十分に培養したのちDNAを抽出した。ショートリードシーケンス用のDNA抽出には，Nucleospin Plant II (MACHEREY-NAGEL) を使用し，ロングリードシーケンス用のDNA抽出には，フェノール・クロロホルム抽出法を用いた。

それぞれのDNAについてIllumina社のMiniseq/MiseqとOxford Nanopore Technology社のMinIONを用いてショートリード・ロングリードの次世代シーケンスデータを取得した。Illuminaのショートリードシーケンスのライブラリー調整には，NexteraXT DNA Library Prep Kit (Illumina) を使用した。また，ロングリードシーケンスのライブラリー調整にはRapid Barcoding Kit (Oxford Nanopore Technology) を使用し，SpotON Mk I (R9.4) flow cellとMinKNOW v.19.12.2.を用いてシーケンスを行った。完全ゲノム長を決定する株については，2種のプラットフォームのシーケンスデータを用いてHybrid Assemblyを実施した (Unicycler; Galaxy Version 0.4.7.0)。

更に，既報の滋賀県在住患者皮膚由来株の完全ゲノム配列をレファレンスに使用し，ショートリードシーケンス配列を用いて一塩基多型 (SNP) 解析を行った (Snippy/Snippy-core; Galaxy Version 4.5.0)⁷⁾。また，既報の滋賀県在住患者皮膚由来株の完全ゲノム配列，中国在住患者皮膚由来株，MinIONにより新たに決定した4株については，遺伝子のクラスタリング解析を実施し (DFAST, CD-HIT)，共通遺伝子数をプロットした。

¹国立感染症研究所ハンセン病研究センター感染制御部，²国立感染症研究所薬剤耐性研究センター，³神戸市環境保健研究所 (現・神戸市健康科学研究所)

連絡先：深野華子，国立感染症研究所ハンセン病研究センター感染制御部，〒189-0002 東京都東村山市青葉町4-2-1 (E-mail: hfukano@niid.go.jp)

(Received 21 Feb. 2021)

3. 結果・考察

既報の滋賀県在住患者皮膚由来株の完全ゲノム配列をレファレンスに使用し、ショートリードシーケンス配列を用いて一塩基多型 (SNP) 解析を行ったところ、滋賀県在住患者のうち同一患者から複数回分離された菌株間のSNP数 (29~50) が、滋賀県在住患者の臨床分離株と淀川河川水由来の環境分離株間でのSNP数 (14~326) を下回るケースが複数確認された。この結果は、滋賀県在住患者由来株と淀川河川水由来環境株がクローナルであることを強く示唆していた。一方で、滋賀県在住患者由来株と愛知県在住患者由来株間には3900を超えるSNPが検出されたことから、地理的な距離が反映される結果となった。

滋賀県在住患者の呼吸器由来環境株1株、愛知県在住患者の皮膚由来株1株、淀川河川由来株2株の計4株について、いずれも5.2 Mbpの完全ゲノム配列が決定された。これら4株と、既報の滋賀県在住患者皮膚由来株、中国在住患者皮膚由来株を比較したところ、ゲノム上にリアレンジメントは全く認められず、これらの株は非常に高い相同性を示した。また、遺伝子クラスタリング解析の結果、97%以上が共通遺伝子であることが明らかとなった。中国在住患者由来株と愛知県在住患者由来株は、それぞれ特有の遺伝子群 (中国株: 82, 愛知株: 66) を保有していた。ゲノム解析上は皮膚由来、呼吸器由来、臨床由来、環境由来株の間で病原性の相違を示す結果は認められなかった。

4. 結語

M. shigaense は同じNTMである *Mycobacterium avium* の株間で認められるような遺伝的多様性は非常に低く、全体としてクローナリティーの高い菌種であることが明らかとなった。特に、滋賀県在住患者の臨床分離株と淀川河川水由来環境株間のSNP数が同一患者内でのSNP数を下回ることから、滋賀県在住患者由来株と淀川河川由来環境株は、同一クローンであることが強く示唆された。また、ゲノム解析上は皮膚由来・呼吸器由来の病原

性の相違を示す結果は得られず、*M. shigaense* が皮膚・呼吸器双方に対して病原性を示すNTMであることが推察された。今後、患者への直接的な感染経路の検討が急がれるとともに、*M. shigaense* の感染経路解明が他のNTM感染症全般の感染経路の理解につながることを期待される。

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) Nakanaga K, Hoshino Y, Wakabayashi M, et al.: *Mycobacterium shigaense* sp. nov., a novel slowly growing scotochromogenic mycobacterium that produced nodules in an erythroderma patient with severe cellular immunodeficiency and a history of Hodgkin's disease. *J Dermatol.* 2012 ; 39 : 389-396.
- 2) Fukano H, Yoshida M, Kazumi Y, et al.: *Mycobacterium shigaense* sp. nov., a slow-growing, scotochromogenic species, is a member of the *Mycobacterium simiae* complex. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2018 ; 68 : 2437-2442.
- 3) Naito D, Mizumoto C, Takeoka T, et al.: Case Report; A case of disseminated *Mycobacterium shigaense* infection. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 2016 ; 105 : 717-722.
- 4) Koizumi Y, Shimizu K, Shigeta M, et al.: *Mycobacterium shigaense* Causes Lymph Node and Cutaneous Lesions as Immune Reconstitution Syndrome in an AIDS Patient: The Third Case Report of a Novel Strain Non-tuberculous Mycobacterium. *Intern Med.* 2016 ; 55 : 3375-3381.
- 5) Jiang H, Sun J, Chen Y, et al.: Landscape of the genome and host cell response of *Mycobacterium shigaense* reveals pathogenic features. *Emerg Microbes Infect.* 2018 ; 7 : 112.
- 6) Fukano H, Hiranuma O, Matsui Y, et al.: The first case of chronic pulmonary *Mycobacterium shigaense* infection in an immunocompetent patient. *New Microbes New Infect.* 2020 ; 33 : 100630.
- 7) Yoshida M, Fukano H, Ogura Y, et al.: Complete genome sequence of *Mycobacterium shigaense*. *Genome Announc.* 2018 ; 6 (25) : e00552-18.

アジアの若年者結核の発病に関わる遺伝子 *MAFB* の機能

¹引地 遥香 ¹瀬戸真太郎 ¹土方美奈子 ²慶長 直人

キーワード：結核、発病遺伝子、マクロファージ、mRNA 網羅発現解析 (mRNA-seq)、GSEA、GO 解析

背景

結核発病に関わる遺伝的要因があることが知られている。近年、ゲノムワイド関連解析によって、タイおよび日本の若年結核患者において高頻度に見られる一塩基多型が *MAFB* 遺伝子近傍に発見され、*MAFB* と結核発病の関連が示唆された (Mahasirimongkol, et al. J Hum Genet. 2012)。*MAFB* は造血幹細胞、単球、マクロファージで発現する Large Maf 群転写因子のひとつである。また、造血幹細胞において、M-CSF シグナルに対する感受性を特異的に調節し、単球・マクロファージ系細胞への分化を決定する (Sarrazin S, et al. Cell. 2009)。しかし、結核菌感染マクロファージにおける *MAFB* の機能については明らかになっていない。

目的

結核菌感染マクロファージにおいて *MAFB* が制御する分子機構を明らかにし、*MAFB* と結核発病の関連を説明する。

方法

ヒトマクロファージ様細胞 (THP-1) を PMA 処理にてマクロファージに分化させた後、RNA 干渉法により *MAFB* ノックダウンマクロファージ (*MAFB*-KD MΦ) を作製した。IFN- γ 存在下において結核菌を感染させた MΦ と *MAFB*-KD MΦ の mRNA 網羅発現解析 (mRNA-seq) を行い、edgeR によって発現差のある遺伝子を抽出した。発現差異を検証するためにリアルタイム RT-PCR を行った。*MAFB* 発現抑制によって発現量に変化のあった遺伝子群については、DAVID による遺伝子オントロジー (GO)

解析を行った。さらに、GSEA によるエンリッチメント解析を行い、*MAFB* 発現制御による遺伝子発現パターンを明らかにした。

結果

mRNA-seq の結果、12980 遺伝子の発現を確認した。そのうち、有意に発現差が見られた遺伝子は 7002 個であった。*MAFB* の抑制により発現が増加した遺伝子は 3494 個、減少した遺伝子は 3508 個であった。IFN- γ 添加時の結核菌感染 *MAFB*-KD MΦ において、リアルタイム RT-PCR により *CCL2*, *CXCL10*, *CCL8*, *CCL7* の有意な発現の減少を確認した。DAVID と GSEA による GO 解析またはエンリッチメント解析では、*MAFB* の抑制により IFN- γ -mediated signaling pathway や chemokine activity に関連する遺伝子群の発現が減少した。さらに、脂質代謝と酸化的リン酸化に関する遺伝子群の発現が増加した。

考察

Th1 細胞から分泌される IFN- γ によってマクロファージは活性化され、ファゴサイト内の結核菌に対して殺菌的に働くことから、IFN- γ は結核免疫において重要な役割をもつ。本研究から、結核菌感染マクロファージにおいて *MAFB* は IFN- γ -mediated signaling pathway や IFN- γ 誘導性ケモカインの発現を制御することが明らかになった。一般的にマクロファージは、その表現型の違いから、IFN- γ や LPS 刺激により炎症性作用をもつ M1 型と IL-4, IL-10 または IL-13 刺激により、抗炎症性作用をもつ M2 型に分けられる。近年、結核菌が感染した肺マクロファージは、コレステロールや脂肪酸代謝、酸化的リン酸化が促進し、M2 様性質をもつため、感染を維持

¹公益財団法人結核予防会結核研究所生体防御部、²公益財団法人結核予防会結核研究所

連絡先：引地遥香、公益財団法人結核予防会結核研究所生体防御部、〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24

(E-mail: hhikichi@jata.or.jp)

(Received 8 Feb. 2021)

することが報告された (Pisu D, et al. Cell Rep. 2020)。このことから、*MAFB*の抑制により、マクロファージの表現型がM1からM2様に変化し、感染に対して非抵抗的に働いたと考えられる。

結 語

*MAFB*は結核菌マクロファージにおいてIFN- γ -mediated signaling pathwayやIFN- γ 誘導性のケモカインを介

して、結核菌感染に対して抵抗性に働くことが示唆された。

この研究は独立行政法人日本学術振興会からの研究課題「結核発病に関連する遺伝子*MAFB*の機能解析」(20K16259)の研究助成を受けて実施した。

COI開示：本演題報告に関して特になし。

日本人肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症における 骨粗鬆症の併存頻度と危険因子

¹田中 拓 ¹朝倉 崇徳 ¹鈴木 翔二 ¹岡森 慧
¹楠本 竜也 ¹小川 卓範 ¹森田 篤帆 ¹李 昊
¹宗 松男 ¹南宮 湖 ¹鎌田 浩史 ¹石井 誠
¹福永 興壺 ²長谷川直樹

キーワード：骨粗鬆症，骨量減少症，肺非結核性抗酸菌症，BMI

背景

慢性呼吸器疾患では骨粗鬆症を高頻度に合併する。肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症は痩せ型の中老年女性に多く、これらは一般人口における骨粗鬆症の危険因子である。しかし、肺NTM症における骨粗鬆症の頻度と危険因子に関してはほとんど知られていない。肺NTM症に骨粗鬆症が併存する頻度とその危険因子を明らかにすることを目的とした。

方法

慶應義塾大学病院の肺NTM症前向き観察研究に登録され、骨粗鬆症の既往がなく、2017年8月～2019年9月にDXA法による骨密度検査を施行した連続228例を対象とした。2007年ATS/IDSA基準を用いて肺NTM症を診断し、Tスコアを用いて骨量減少症・骨粗鬆症を診断した。症状、身体所見、血液検査、喀痰培養検査、肺機能検査、CT検査、6分間歩行試験を評価し、ロジスティック回帰分析を用いて骨粗鬆症の併存に関連する危険因子を検証した。

結果

対象の228例は、年齢中央値が65歳、女性の割合が85%、肺 *Mycobacterium avium* complex 症が88%を占めた。高分解能CTで評価した病型は気管支拡張結節 (NB) 型が87%であり、21%に空洞がみられた。骨量減少症 (T

スコア > -2.5 かつ ≤ -1) および骨粗鬆症 (Tスコア ≤ -2.5) の併存頻度はそれぞれ36.8%、35.1%であった。性別・年齢層を分けた一般人口 (Yoshimura N, et al. J Bone Miner Metab, 2009) との比較では、女性の肺NTM症において50～59歳 (19% vs. 5%, $P < 0.05$)、60～69歳 (47% vs. 22%, $P < 0.001$) で有意に併存頻度が高値であった。TスコアはBMI ($\rho = 0.39$, $P < 0.001$)、%FVC ($\rho = 0.42$, $P < 0.001$) と相関し、骨粗鬆症を合併した肺NTM症患者では有意にBMI低値 ($P < 0.001$)、%FVC低値 ($P < 0.001$)、%FEV1低値 ($P = 0.03$)、6分間歩行試験の歩行距離低値 ($P < 0.001$)、高頻度の空洞性病変 ($P = 0.002$)、気管支拡張症の重症度スコアであるFACEDスコア ($P < 0.001$) ならびにBronchiectasis Severity Indexスコア高値 ($P < 0.001$) であった。ロジスティック回帰の多変量解析では、高齢 (オッズ比 [OR] 1.07, $P < 0.001$)、BMI低値 (OR 1.14, $P = 0.032$)、%FVC低値 (OR 1.02, $P = 0.023$) が独立した骨粗鬆症合併の予測因子であった。

考察

本研究では中老年女性に好発するNB型の肺NTM症の割合が高く、一般人口の中老年女性よりも骨粗鬆症の合併頻度が高値であった。また、骨粗鬆症の合併は、肺NTM症の重症度と相関し、予後因子とされるBMI低値および%FVC低値と関連した。

結 語

肺NTM症には骨粗鬆症が高率に併存し，高齢・BMI低値・肺機能低値の重症例では積極的にスクリーニングを行うべきである。

本研究内容は現在他誌へ投稿中である。

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

結核症の基礎知識（改訂第5版）

日本結核・非結核性抗酸菌症学会 教育・用語委員会

「結核症の基礎知識（改訂第5版）」の作成にあたって

今回、「結核症の基礎知識」を改訂させていただいた。第4版への改訂が2013年であるので、8年ぶりとなる。改訂にあたって意識したことは、医学の進歩により、新たに得られた知見を加えていく必要性を重視しながらも、過去の伝統を活かすことであった。また基礎知識であることから、学生や研修生にも役立つように、結核医療に関わる全ての方に理解される簡潔な記載になるよう心掛けた。

私は第I章と第V章を担当させていただいた。第I章については、日本の結核病学の伝統ともいべき内容であり、これに大幅な改訂を加えることは適切ではないと判断したため、一部の改訂にとどめた。特に本章の図1はきわめて貴重である。結核の免疫および病理については、新知見のあることを理解しているが、その多くは動物実験の結果であり、結核の人体病理学から得られた知識の蓄積を土台としたこの図1は残すべきであると判断した。一方、第V章については、結核症の新しい知識への理解を広く求める目的から、全面的に改訂させていただいた。

その他の章については、教育・用語委員会の委員の先生方に絶大なるご協力をいただいた。今回の改訂に関わった多くの委員の先生方も、過去の結核症の歴史を尊重されつつ、新たな知見を取り入れ、改訂されたものと理解している。教育・用語委員会各位のご尽力に深謝したい。

また改訂にあたり、多くのパブリックコメントをいただいた。今回、結核症の基礎知識であること、伝統も活かすことを目指したため、必ずしもすべてのパブリックコメントに対応できていないが、貴重なご指摘のおかげでより良いものになったと感じている。まだまだ不完全な部分もあると思われるが、この改訂版をご活用いただき、今後のよりよい改訂につながることを期待したい。

2021年5月

教育・用語委員会委員長 藤田 次郎

日本結核・非結核性抗酸菌症学会 教育・用語委員会

委員長	藤田 次郎				
委員	飯沼 由嗣	磯部 威	今泉 和良	小倉 高志	
	掛屋 弘	田坂 定智	田中 栄作	三木 誠	
	八木 哲也	國近 尚美			

目次

I. 結核症の発生病理

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

II. 結核の診断

1. 病歴と症状
2. 結核菌検査
 - 1) 塗抹培養法
 - a) 検体採取法
 - b) 塗抹染色法
 - c) 分離培養法
 - 2) 抗酸菌同定法
 - 3) 核酸増幅法
 - 4) 薬剤感受性検査
3. 免疫学的検査
 - 1) インターフェロン γ 遊離試験
 - 2) ツベルクリン反応
4. 画像診断
 - 1) 胸部X線診断
 - 2) CT, MRI
5. 内視鏡検査と生検
6. 呼吸機能検査
7. 鑑別診断

III. 結核の治療

1. 肺結核の化学療法
 - 1) 化学療法の一般方針
 - 2) 抗結核薬の種類および使用法
 - 3) 肺結核症の化学療法の進め方
 - a) 初回治療
 - ①標準的な化学療法
 - ②間欠療法
 - ③耐性菌感染例への対応と多剤耐性結核
 - ④化学療法の効果判定
 - ⑤治療期間
 - b) 再治療
 - c) 薬剤の副作用
 - ①主な抗結核薬の副作用
 - ②抗結核薬と併用薬剤との相互作用
 - ③減感作療法および薬剤の変更
2. 肺結核の外科療法
3. 肺外結核の治療
4. 潜在性結核感染症の治療

5. 入院および退院の基準
 - 1) 入院基準
 - 2) 退院基準

6. 後遺症
7. 結核死亡の現状

IV. 全身の結核

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

V. HIV感染者における結核

1. 疫学
2. 病態と診断
3. 治療

VI. 結核の管理

1. 結核蔓延状況の推移
2. 結核対策
 - 1) BCG接種
 - 2) 潜在性結核感染症の治療
 - 3) 患者発見
 - 4) 接触者検診
 - 5) 結核集団感染
 - 6) 患者管理
3. 感染症法
4. 結核サーベイランス

VII. 非結核性抗酸菌症

1. 現状：疫学, 感染源
2. 細菌検査と菌種の同定
3. 診断
 - 1) 診断基準
 - 2) 画像診断
4. 病態と治療
 - 1) *M. avium* complex (MAC) 症
 - 2) *M. kansasii* 症
 - 3) 迅速発育菌による感染症

I. 結核症の発生病理

1. 結核菌

1) 結核菌の分類学上の位置

Bergey's Manual 第9版ではグループ21抗酸菌と記述され、このグループはただ1つの抗酸菌属を含んでいる。結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) は抗酸菌属 (genus *Mycobacterium*) に属し、*M. bovis*, *M. africanum* とともに slow growers (発育の遅い菌) のなかの結核菌群に属する。ヒトの結核症は通常 *M. tuberculosis* によって起こる。BCGは強毒 *M. bovis* を牛胆汁加グリセリン馬鈴薯培地に13年間、230代継代して作られた弱毒菌株である。

2) 結核菌の性状

結核菌は長さ1~4 μm 、幅0.2~0.7 μm のやや彎曲した細長い桿菌で、鞭毛、芽胞、莢膜を欠き、ときに多形性を示す。

細胞壁は脂質に富み、色素の通過を妨げるので、その染色には媒染剤を加えた色素溶液で加温染色する。結核菌の一般的な染色法はZiehl-Neelsen法である。染色標本では、しばしば強く染色される顆粒がみえる。

結核菌は偏性好気性菌で、発育至適温度は37℃、至適pHは6.4~7.0である。臨床材料からの結核菌の培養には、液体培地、全卵を基礎とした固形培地（小川培地など）、もしくは人工寒天培地が用いられている。

結核菌の性状を特徴づける構成成分は脂質であって、菌体乾燥量の40%に達する。細胞壁成分はアジュバント活性など種々の生物活性を示し、脂質が60%を占めている。ツベルクリン活性物質は蛋白である。

2. 結核菌の感染と初感染原発巣

結核菌に感染したことのないヒト（未感染者）が、結核菌に初めて感染することを初感染という。通常、結核菌は患者の痰のしぶきが空中に出て水分が乾燥すると結核菌だけ（飛沫核）となり、長時間空中に浮遊することになる。この浮遊した飛沫核を吸い込むこと（飛沫核感染、あるいは空気感染）によって結核菌は気道から肺に入り、胸膜直下の肺胞に定着する（感染の成立）。

結核菌は、初感染部位で好中球と肺胞マクロファージに貪食されるが、一部は殺菌されることなくマクロファージ内で増殖を繰り返し、自ら侵入したマクロファージを殺して滲出性病巣を作る。これを初感染原発巣という。

滲出性病巣の中心部は速やかに凝固壊死（乾酪壊死）に陥り、病巣周辺のマクロファージは、結核菌菌体（細胞壁成分）からの抗原・非特異的の刺激を受けて、類上皮細胞やLanghans巨細胞に分化して肉芽組織、いわゆる結核結節を形成する（繁殖性反応）。この結核結節は、死菌によっても形成され、結節内の感染マクロファージは死滅して、周囲は線維化し、中心部には乾酪化がみられる。これは結核菌感染を受けた宿主における初期の抗菌活動というべきもので、結核菌は空気を遮断された乾酪組織内では増殖しえない。結核結節は、このように結核菌を結節内に閉じこめ、それ以上の菌の増殖を防ぐ役割をもっている。しかし、一部の菌は増殖することなく、いわゆる *persisters* として生存し続ける。肉芽組織は最終的に膠原線維に転化し、病巣は被膜で包まれる（増殖性反応）。このような初感染原発巣では数カ月後から石灰沈着が始まり、乾酪物質は次第に水分を失って白亜状となり、数年後に石状となる。

3. 結核免疫、ツベルクリン・アレルギー

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

獲得免疫の機構は、まず結核菌やBCGを貪食したマクロファージから抗原情報がTリンパ球に伝達され、Tリンパ球は感作される。感作Tリンパ球は記憶細胞としてリンパ節傍皮質領域に待機し、結核菌と再遭遇すると活性化、増殖して、各種のサイトカインを放出し、マクロファージを集積、活性化させる。活性化マ

クロファージでは菌の増殖阻止あるいは殺菌能が高まる。初感染による獲得免疫は通常感作Tリンパ球による遅延型ツベルクリン過敏性を伴い、両者は長年持続する。

4. 結核症の発病と進展

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

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

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

宿主の免疫機能が正常であると、結核菌体蛋白を抗原とする遅延型過敏反応の結果、組織の乾酪壊死を生じる。空洞は、この乾酪物質が液化し、所属する気管支（誘導気管支）に破れ、排出されることによって形成される。

結核菌はこの開放性空洞内では非常に増殖しやすく、大量の排菌をもたらすため、他人のみならず自己の健常組織に対する感染源としても重要である。肺内の活動性病巣から健常肺組織への進展は管内性（経気道性）に生じ、段階的に進展することからシューブ（Schub）ともよばれている。肺では、一般に背側上方から前下方、一側から対側へと拡がり、次第に重症化する。咽頭結核、気管・気管支結核、腸結核も管内性進展である。また、成人にみられる粟粒結核（晩期蔓延）は血行性に散布したものである。

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

5. 結核病巣の形態学的治癒過程

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

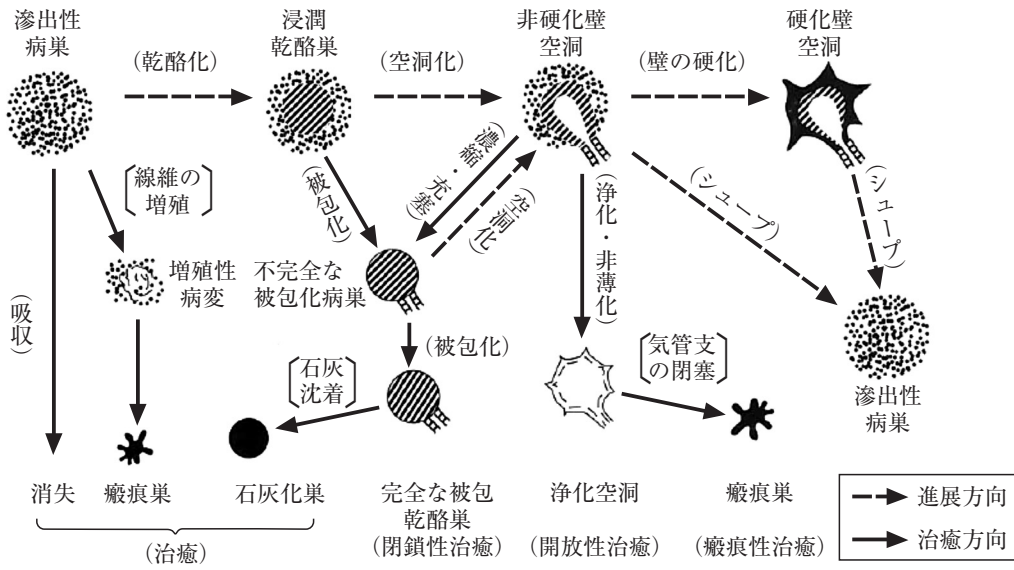


図1 結核病巣の進展と治癒の基本過程

II. 結核の診断

結核の診断は、喀痰などの臨床材料や病変組織などから結核菌を証明することが基本である。しかし、実際の結核症例では結核菌の検出が困難な例や長期間を要する症例もときに経験される。このような場合、病歴、身体的所見、画像所見、病理組織学的所見、免疫学的検査などの結果を参考にしながら総合的に判断して、診断ならびに速やかな治療開始を行うことが求められる。細菌学的検査結果にこだわるあまり、漫然と診療することは患者への不利益のみならず、ひいては集団感染、院内感染など重大な社会的影響をもたらすことを肝に銘じたい。

1. 病歴と症状

結核は空気感染（飛沫核感染）による感染性疾患であり、結核が疑われる症例（特に小児）では、家族、友人、その他の感染源となりうる者との接触、あるいは感染リスクの高い施設（不特定多数の人が利用する密閉性の高い施設。例：カラオケボックス、麻雀店、漫画喫茶、ネットカフェなど）の利用の有無を問診する。ツベルクリン反応歴、BCG接種歴、既往の胸膜炎、肺結核の有無およびその症状と治療歴、糖尿病、塵肺、腹部手術、副腎皮質ステロイド薬使用歴、透析療法、生物学的製剤（抗TNF α 、抗IL-6抗体製剤など）使用の有無など結核を誘発しやすい諸条件を聞くことも大切である。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染者では結核の発病率が特に高い。

わが国では肺結核患者の80%以上が自覚症状で発見されている。咳、痰、胸痛、血痰、喀血、発熱、食欲不振、倦怠感などが肺結核の主な症状であり、咳、痰が2週間以上続く患者では結核も念頭において検査を行うべきである。一方、高齢者では、結核既感染者が多く、自覚症状に乏しいことも多いため、特に入院患者では、胸部X線検査の実施と異常陰影があれば結核菌検査を実施することが望ましい。

2. 結核菌検査

結核の診断には必須の検査法である。主に気道検体（喀痰、胃液、気管支肺胞洗浄液など）について結核

菌の検出を行うが、肺外結核を疑う場合（胸膜炎、髄膜炎、心膜炎など）には、それらの局所検体も検査を行う。また、菌量や菌の抗結核薬感受性を知ることができ、検出した症例の重症度、感染源としての意義、治療方針についての重要な情報を得ることができる。手技の詳細については、日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会編「結核菌検査指針2007」を参考にする。

1) 塗抹培養法

a) 検体採取法

一般に起床時から朝食までの間に痰をとるが、痰の少ない患者ではネブライザーで3%食塩水を約10分間吸入させた後に痰をとる方法もよい。痰のとれない患者や集検時に便利である。胃液検査は早朝空腹時に経鼻胃管で胃内容を取り（20~30 mLの滅菌食塩水で洗うこともある）、直ちに検査を行う。小児を含めて喀痰のとれない患者に適応となる。

b) 塗抹染色法

従来、喀痰やその他の検体の一部を採取し直接スライドグラスに塗抹する直接塗抹法が行われてきたが、検査の精度を保つために、均等化後集菌材料を塗抹検査に使用することが勧められる。染色方法には、蛍光法とZiehl-Neelsen法が用いられているが、蛍光法は200倍拡大で行うため観察時間が短縮でき、見落としも少ない。さらに近年発光ダイオードを用いた蛍光顕微鏡が開発され、蛍光法の実施がより簡便となっている。蛍光法にて少数発見された場合には、確認のためZiehl-Neelsen法を行う。検鏡による検出菌数の記載法としてガフキー号数が以前は使用されたが、集菌材料による塗抹検査の実施に伴い、簡便な記載法が一般的となっている（表1）。

喀痰1 mL中数千個の菌があれば塗抹陽性となる。塗抹検査は培養検査や核酸増幅検査に比べると検出感度は低いですが、院内感染対策上あるいは公衆衛生上重要な排菌量の多い塗抹陽性患者を迅速に鑑別可能である。

c) 分離培養法

抗酸菌の検出感度が塗抹染色法よりも高く、非結核性抗酸菌症の診断にも欠くことができない。さらに、分離菌を用いて菌種同定や薬剤感受性検査が可能である。しかし、結核菌は遅発育菌であり、固形培地（小川培地など）で3週間~2カ月、液体培地で1~4週

表1 塗抹染色の記載法

記載法	蛍光法 (200倍)	Ziehl-Neelsen法 (1000倍)	備考 (ガフキー号数)
—	0/30 視野	0/300 視野	G0
±	1~2/30 視野	1~2/300 視野	G1
1+	1~19/10 視野	1~9/100 視野	G2
2+	≥ 20/10 視野	≥ 10/100 視野	G5
3+	≥ 100/1 視野	≥ 10/1 視野	G9

間を要する。

液体培地ではMiddlebrook7H9培地と発育インジケータを組み合わせた培地（用手法MGIT [Mycobacteria Growth Indicator Tube]、KRD培地など）や自動培養システム（BACTEC MGIT 960、バクテアラート3Dなど）の利用が一般的である。液体培地は固形培地よりも検出時間が短く、また検出感度も良好である。ただし、液体培地では検査に伴う菌の拡散のリスクが高く、検査実施時のバイオハザードに十分留意する必要がある。

2) 抗酸菌同定法

かつてはナイアシン試験（結核菌は陽性）など生化学的同定法が用いられていたが、現在では核酸同定法（AccuProbe法、DDHマイコバクテリア法）や核酸増幅法などの遺伝子学的同定法や、イムノクロマトグラフィ法（キャピリアTB法）による同定法が一般的となっている。

3) 核酸増幅法

結核菌の核酸を増幅し、菌の存在を確認する検査である。結核菌は遅発菌であり、培養法では最大2カ月を要するが、本検査法では臨床検体から核酸の検出まで数時間以内で行うことが可能であり、結核菌を含む抗酸菌症の診断に非常に有用な方法である。菌のDNAを増幅検出するPCR（polymerase chain reaction）法、LAMP（loop-mediated isothermal amplification）法、RNA（16S rRNA）増幅法であるTRC（transcriptionreverse transcription concerted reaction）法などが開発され利用可能となっている。

特異度は90%以上と良好であるが、感度に関しては、塗抹陽性検体ではほぼ100%近い感度となるものの、塗抹陰性検体では培養法と感度が同等～やや劣るとの報告が多く、検査前確率の低い（結核の可能性が低い）塗抹陰性検体にむやみに検査を実施することは慎むべきである。

本検査については、以下の点について留意し、臨床判断もあわせて結果の解釈を行う必要がある。

①死菌と生菌の鑑別が困難である

②検体中の阻害物質による偽陰性の可能性

③定量的な測定法ではないこと

さらに、薬剤感受性は判定できないため、従来の塗抹培養検査を必ず併用する必要がある。現在数社の核酸増幅検査機器および試薬が利用可能であり、最短で1~3時間での判定が可能となっている。

4) 薬剤感受性検査

結核症の化学療法を成功させるためには薬剤感受性検査がきわめて重要である。結核医療の基準の2011年改正では、結核菌検査により結核菌が検出された場合には、必ず薬剤感受性検査を行い、患者の治療に有効な抗結核薬の選定に努める、とされている。現在わが国では、薬剤感受性検査は主として世界基準に準じた方法である比率法が行われている。比率法とは、菌液を薬剤添加培地（感受性判定用）に接種し発育した菌のコロニー数と、100倍希釈した菌液を用いて薬剤非含有培地（コントロール）に接種し発育した菌のコロニー数とを比較し、添加培地のコロニー数が多ければ耐性と判定する（表2）。固形培地を用いた簡易キットが主として用いられているが、液体培地を用いた製品も開発され利用可能である。

また、ピラジナミド（PZA）は薬効を発揮する至適pHが酸性であり、他の薬剤と同時に感受性検査を行うことが難しい。このため、専用の検査キットが開発され利用可能となっている。さらに最近では、リファンピシン（RFP）の耐性遺伝子を直接検出する検査（結核菌群リファンピシン耐性遺伝子同定検査、フィノスLiPA Rif TB）も利用可能である。

表2 薬剤感受性検査に用いる薬剤の濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

抗結核薬	固形培地（小川培地）	液体培地
INH	0.2, 1.0	0.1, 0.4
RFP	40	1.0
EB	2.5	5.0
SM	10	1.0

3. 免疫学的検査

1) インターフェロン γ 遊離試験 (interferon- γ release assay, IGRA)

インターフェロン γ 遊離試験 (IGRA) は、血液中のリンパ球を結核菌特異的抗原で刺激したときのリンパ球からのインターフェロン γ の産生量をELISA法で測定して結核感染を診断する方法であり、結核症の補助診断や潜在性結核感染症の診断目的で用いられる。現在、クオンティフェロン[®]TBゴールドプラス (QFT[®]-Plus) およびTスポット[®].TB (T-spot) が利用可能である。IGRA検査では結核特異抗原に対するリンパ球の反応を測定するため、従来後述のツベルクリン反応では鑑別不可能であったBCGによる抗結核免疫獲得者と真の感染者の鑑別が可能である。

QFT検査は2005年に体外診断用医薬品として第2世代試薬であるQFT[®]-2Gが発売されて以降、2009年に第3世代試薬であるQFT[®]-ゴールド (QFT-Gold In-Tube: QFT-GIT), 2018年に第4世代であるQFT[®]-Plusが発売された。QFT[®]-Plusでは結核菌に特異的なESAT-6, CFP-10抗原ペプチド (長鎖ペプチド) に加えてCFP-10の短鎖ペプチドが加えられており、感作CD4細胞のみ

でなく感作CD8細胞の反応も感知できるように改良されており、感度の上昇が期待される。従来のQFTと同様に、結核非感染の*M. avium*, *M. intracellulare*などの非結核性抗酸菌症やBCG接種者では陽性とはならないが、*M. kansasii*, *M. marinum*などでは偽陽性となりうる。QFT[®]-Plusでは判定保留がなくなり世界標準と同一の判断基準になった (表3)。QFT-2G発売時に医療従事者などの結核患者との接触が比較的多いわが国で、結核感染の見逃しをできるだけなくすために、“原則陰性であるが測定対象の感染危険の度合いを考慮して判断する”とした判定保留という日本独自の基準が、新しいQFT検査の感度が高まり、その必要性がなくなったと言える。陽性判定のための基準値 (カットオフ) は0.35 IU/mLで従来と同様であるが、ESAT-6, CFP-10長鎖ペプチドのみ被覆されたTB1 tube, この2つの長鎖ペプチドにCFP-10短鎖ペプチドを加えたTB2 tubeのいずれかの測定値から陰性コントロール値を引いた値がカットオフ値を超えれば陽性であり、陽性コントロールが基準値未満 (免疫不全などの可能性がある)、あるいは陰性コントロールが基準値を超える場合には判定不可となる。

T-spot法 (Tスポット[®].TB) はELISPOT (enzyme-linked

表3 QFT[®]-Plusの判定基準と解釈

Nil値 (IU/mL) 陰性コントロール	TB1値 (IU/mL) 主にCD4細胞応答を検出	TB2値 (IU/mL) CD4とCD8細胞応答を検出	Mitogen値 (IU/mL) 陽性コントロール	結果
8.0以下	0.35以上かつNil値の25%以上	不問	不問	陽性
	不問	0.35以上かつNil値の25%以上	不問	陽性
	0.35未満あるいは0.35以上かつNil値の25%未満		0.5以上 0.5未満	陰性 判定不可
8.0を超える	不問	不問	不問	判定不可

TB1に使用する抗原: ESAT-6, CFP-10抗原ペプチド (長鎖ペプチド)

TB2に使用する抗原: ESAT-6, CFP-10抗原ペプチド (長鎖ペプチド) + CFP-10短鎖ペプチド

表4 T-spot 判定基準

スポット数 [Panel A または Panel B*のスポット数いずれかの多いほう - 陰性コントロールのスポット数]	
8以上	陽性
6, 7	原則陽性であるが再検査が望ましい (陽性・判定保留)
5	原則陰性であるが再検査が望ましい (陰性・判定保留)
4以下	陰性

*Panel A (ESAT-6抗原), Panel B (CFP-10抗原)

陰性コントロールが10スポットを超える場合、陽性コントロールが20スポット未満となる場合、判定不可。ただしPanel A, Panel Bのいずれかのスポット数が陽性結果を呈する場合は陽性コントロールが20未満であっても陽性と判定する。

immunosorbent spot) 法を結核診断に応用した検査法で、QFTが被検者の全血を用いるのに対して、被検者の血液中リンパ球を分離し、その数を調整して抗IFN- γ 抗体を固相したマイクロウェル内でESAT-6, CFP-10で刺激し、IFN- γ 産生細胞の数を計測するものである。特異抗原刺激に反応したリンパ球に対応するスポットの数と抗原刺激を行わない陰性コントロールのスポット数の差を判定値とする（表4）。わが国では2012年より保険適用となり日常臨床として利用されている。現在利用できるIGRA検査はいずれも感度が高く、感度は概ね90%、特異度も90%以上で、QFT[®]-PlusとT-spotの一致率も高いことが報告されている。

現在は医療従事者の結核管理についてもIGRAが用いられる。不用意に結核感染に曝露された場合には曝露直後と2カ月後にIGRAを行い、陽性化した場合には潜在性結核感染症として治療を行う。

2) ツベルクリン反応

ツベルクリン反応検査は、結核感染の診断、BCG接種の技術評価、細胞性免疫能の評価などの目的で使用されてきたが、わが国ではBCG接種の影響でツベルクリン反応陽性が結核感染によるものかBCG接種によるものかの鑑別は困難で、上記のIGRA検査の普及によって結核診断や潜在性結核感染者の診断目的で用いられることは少なくなった。サルコイドーシスなどにおける細胞性免疫能の評価としての使用は継続される可能性がある。

凍結乾燥した精製ツベルクリン（PPD）を所定の溶液で溶解した後0.1 mLを前腕内側に皮内注射し、原則として48時間後に判定する。判定は発赤であれば最大径を、硬結であれば横径（mm）を測定し、水疱、出血、壊死等の副反応についてもその有無を記載する（表5）。

4. 画像診断

1) 胸部X線診断

典型的には、肺尖部の散布影を伴う結節影および空洞影の像をとる。慢性（二次）肺結核の病巣は、肺の上葉および下葉後上部（S⁶）に多く、しばしば主病巣の近くに散布巣（satellite lesion）がみられる。陰影は病変の進展時期により多彩で、浸潤、空洞、結節、散布、硬化、石灰化などの種々の病変や胸膜病変などもみられ、しばしば混在している。病変部が広範で瘢痕萎縮が強くなると、肺門陰影の挙上、縦隔の偏位などがみられる。一方、免疫低下時には、典型的な像を示さない場合もあり、注意が必要である。

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

肺結核の胸部X線所見に対する病型分類には幾つかのものがあるが、結核病学会病型分類は臨床および疫学上広く用いられている（表6）。

2) CT, MRI

CTは空間解像力に優れており、それまで病理組織上でのみ確認可能であった結核病変を明瞭に描写可能である。典型的には、乾酪性肉芽腫性病変が終末～呼吸細気管支から肺胞道の内腔およびその周囲の肺泡領域に形成され、CT上は小葉中心性のハイコントラストな粒状影あるいは分岐状影としてとらえられる（細葉性病変）。一方、肺泡～気管支内腔に広がる連続性病変はtree-in-bud appearanceとよばれ、これも結核症（あるいは非結核性抗酸菌症）でみられる。ただし、マイコプラズマ肺炎やびまん性汎細気管支炎などでもみられ、臨床経過も含め鑑別する必要がある。

一方、組織反応が強い場合には浸潤影の所見をとる。

表5 ツベルクリン反応検査の結果に基づく措置のための基準
(2006年、日本結核病学会予防委員会)

		接触歴*	
		なし	あり
BCG接種歴	なし	硬結15 mm以上 または 発赤30 mm以上	硬結5 mm以上 または 発赤10 mm以上
	あり	硬結20 mm以上 または 発赤40 mm以上	硬結15 mm以上 または 発赤30 mm以上

*原則として喀痰塗抹陽性患者との接触とする。ただし、それ以外でも感染性と考えられる患者との接触を含む。

表6 結核病学会病型分類

【病巣の性状】	
0型	病変が全く認められないもの
I型	広汎空洞型：空洞面積の合計が「1」（後記）を越し、肺病変の拡がりの合計が一側肺に達するもの
II型	非広汎空洞型：空洞を伴う病変があつて、上記I型に相当しないもの
III型	不安定非空洞型：空洞は認められないが、不安定な肺病変があるもの
IV型	安定非空洞型：安定していると考えられる肺病変のみがあるもの
V型	治癒型：治癒所見のあるもの
以上のほかに次の3種の病変があるときは特殊型として次の符号を用いて記載する。	
H	肺門リンパ節腫脹
Pl	滲出性胸膜炎
Op	手術のあと
【病巣の拡がり】	
1：	第2肋骨前端上縁を通る水平線以上の肺野の面積を超えない範囲
2：	1と3の中間
3：	一側肺野面積を超えるもの
【病 側】	
r：	右側のみに病変のあるもの
l：	左側のみに病変のあるもの
b：	両側に病変のあるもの

胸部単純写真では通常の肺炎と鑑別困難であるが、CTでは浸潤影の周辺に散布巣が発見される場合が多く、結核症を疑う根拠となる。

病変が進展すると、細葉～小葉性病変が融合し、病変中心部の乾酪壊死が融解し、空洞形成がみられる。初期の空洞の発見にもCTはきわめて有用である。この場合も、病変の周辺に散布巣を発見することで結核症を疑う根拠となる。

粟粒結核は、通常の結核の進展と異なり、血行リンパ行性に進展し、全肺野にほぼ均等に形成される大きさ1～3mmの小粒状影を典型的な所見とする。肉芽腫性病変は結核菌の播種後に徐々に形成されるため単純胸部写真による早期発見は困難である。一方、CT特にhigh resolution CTでは、より早期の発見が可能となっている。また、随伴病変として、胸膜病変、肺門縦隔リンパ節腫脹、その他の活動性～非活動性結核病変も粟粒結核を疑う根拠となる。鑑別診断としては、インフルエンザ菌、マイコプラズマ、カンジダによる感染症や、サルコイドーシス、過敏性肺臓炎、リンパ腫、癌性リンパ管症、塵肺などがあげられる。

MRIは空間解像力はCTにやや劣るが、水や脂肪などの成分推定ができ、さらに血流状態まで把握できるため、病変の性状の理解に有用である。

5. 内視鏡検査と生検

肺癌をはじめとする種々の肺疾患との鑑別、排菌のない肺結核の確定診断、気管・気管支結核の診断、外科治療適応の決定、術後の気管支瘻の診断などに気管支鏡検査は不可欠である。現在ではむしろ気管支鏡検査が安易に行われている傾向がある。環境汚染や術者被曝を避けるため、結核が疑われる病変を認める場合には、塗抹陰性であることを確かめて施行すべきである。なお、感染防止のために、結核症が疑われる場合には、内視鏡検査は陰圧空調が整った部屋で、術者はN95マスクを着用し実施することが望ましい。

生検によって病変組織に壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫が証明され、結核菌が検出できれば結核の診断は確実である。気管支肺胞洗浄液（BALF）や病巣擦過検体の塗抹、培養検査も広く施行されるようになってきているが、これらの検体を用いた核酸増幅法による診断は有用である。頸部リンパ節生検、胸膜生検は肺癌との鑑別に役立つ。経気管支肺生検、肝生検、骨髓生検は粟粒結核の診断に役立つ。生検材料の細菌学的検査は必ず行う。留意すべきは、生検材料をホルマリン固定する前に、検体を洗浄した生食水、あるいは検体の一部を取り分けて滅菌生理食塩水に浸して培養検査に提出することである。結核では一般細菌感染症と比し菌量をはるかに少ないので、培養による菌の証明が

比較的得られにくいと認識することが重要である。

二次汚染を防ぐため内視鏡の滅菌は基準に従い厳重に行うべきである。水道水などから器具への非結核性抗酸菌汚染による偽陽性にも注意する。

胸水貯留例や、肺の末梢病変では胸腔鏡が診断に有用である。内科医も施行できる局所麻酔下の胸腔鏡と外科的に肺切除までできるVATS（video-assisted thoracoscopic surgery）がある。通常の胸膜生検や経気管支生検で鑑別困難な場合に有用である。

6. 呼吸機能検査

肺結核の病変がある程度以上広がった場合、胸水が貯留したり、胸膜胼胝が形成された場合は、呼吸機能障害が起こる。障害された呼吸機能は不可逆的なことが多く、化学療法で細菌学的治癒が得られても呼吸機能障害を残す症例も少なくない。外科療法を行う場合には、術後の呼吸機能について十分配慮する必要がある。急性期結核患者、特に塗抹陽性患者における呼吸

機能検査は禁忌である。

7. 鑑別診断

肺結核と鑑別すべき疾患はきわめて多いが、次のようなものがあげられる。胸部X線において浸潤陰影を呈するものは、細菌性肺炎、異型肺炎、気管支拡張症、肺癌、肺真菌症、サルコイドーシス、好酸球性肺炎、器質化肺炎、肺寄生虫症、肺梗塞、多発血管炎性肉芽腫症などである。結節性陰影を呈するものは、肺癌、肺の良性腫瘍、vanishing tumor、肺寄生虫症、肺真菌症、肺分画症、肺動静脈瘻、多発血管炎性肉芽腫症、横隔膜ヘルニアなどである。空洞性陰影を呈するものは、肺化膿症、肺癌、肺寄生虫症、肺真菌症、肺分画症、多発血管炎性肉芽腫症、横隔膜ヘルニアなどである。散在性陰影を呈するものは、びまん性汎細気管支炎、肺腫瘍（転移性を含む）、塵肺、サルコイドーシス、肺線維症、過敏性肺炎、肺Langerhans細胞組織球症、肺胞蛋白症などの鑑別が必要である。

Ⅲ. 結核の治療

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

1. 肺結核の化学療法

1) 化学療法の一般方針

結核の化学療法は完全な抗菌治療であり、公式化されている。その治療目的は結核病巣を病理学的に治癒に導くことではなく、病巣内の結核菌をせん滅することにある。自然界の結核菌の中にはきわめて少数の耐性菌が含まれている。これに単独の化学療法を行えば、感受性菌は急速に殺菌されまたは増殖を停止するが、耐性菌が増殖して置き換わってしまう。1947年のBritish Medical Research Council (BMRC) による最初の臨床対照実験では、4カ月のストレプトマイシン (SM) 治療で85%に耐性菌が発生した。したがって、単剤での治療は絶対にしてはならない。また抗結核薬を追加するときも、1剤ずつ追加してはならない。

治療の原則は、感受性のある異なった系統の抗結核薬を3~4剤併用することである。このため、結核菌が検出された場合、必ず感受性検査を行い、有効な抗結核薬の選定に努める。ただし、潜在性結核感染症の治療はこのかぎりでない。この場合は発病前で、菌量がきわめて少ない状態と考えられるので、単剤治療で十分な効果が期待されると考えられている。

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

★DOTS (directly observed treatment, short-course, 対面服薬指導)

化学療法失敗の最大の原因は、治療中断と不完全な治療である。受療中の患者に対しては、規則的な服薬の励行について十分指導する。不完全な化学療法は多剤耐性結核菌を増加させる原因となるので、一人一人の患者を完全に治癒させることが重要である。このためWHOは確実な服薬と治療の継続を保証するDOTS

表7 抗結核薬のグループ化と使用の原則
(「結核医療の基準」の改訂—2018年より改変)

特 性		薬剤名	略号
First-line drugs (a)	最も強力な抗菌作用を示し、菌の撲滅に必須の薬剤	リファンピシン*	RFP
		リファブチン*	RBT
		イソニアジド	INH
		ピラジナミド	PZA
First-line drugs (b)	First-line drugs (a) との併用で効果が期待される薬剤	ストレプトマイシン**	SM
		エタンブトール	EB
Second-line drugs	First-line drugs に比して抗菌力は劣るが、多剤併用で効果が期待される薬剤	レボフロキサシン***	LVFX
		カナマイシン**	KM
		エチオナミド	TH
		エンビオマイシン**	EVM
		パラアミノサリチル酸	PAS
Multi-drug resistant tuberculosis drugs	使用対象は多剤耐性肺結核のみ	サイクロセリン	CS
		デラマニド	DLM
		ベダキリン	BDQ

表は上から下に優先選択すべき薬剤の順に記載されている。ただし、デラマニドとベダキリンについては、優先選択の順位付けはない。なお、リファンピシンとリファブチン、またストレプトマイシン、カナマイシン、エンビオマイシンの併用はできない。

*リファブチンはリファンピシンが使用できない場合に選択する。特にHIV感染者で抗ウイルス剤投与を必要とする場合にリファンピシンは薬物相互作用のために使用できない場合がある。

**アミノ配糖体は同時併用できない。抗菌力や交差耐性等からストレプトマイシン→カナマイシン→エンビオマイシンの順に選択する。なお、カナマイシンと同等の薬剤としてアミカシンがあり結核菌に有効であるが、カナマイシンと完全な交差耐性があり、また結核に対する保険適応はない。カプレオマイシンも結核に有効であるが、日本では販売されていない。

***レボフロキサシンはモキシフロキサシンと換えることができるが、モキシフロキサシンは結核に対する保険適応はない。

を推奨している。わが国では対面服薬指導と訳されているが、わが国の実情に合わせた日本版DOTSが行われている。詳細は結核診療ガイドラインに譲る。

2) 抗結核薬の種類および使用法

現在、わが国で使用することができる抗結核薬の種類、略号は表7のとおりである。結核化学療法の中核となる薬剤はイソニアジド（INH）とリファンピシン（RFP）であり、表7には原則として使用すべき優先順位に従って抗結核薬が配列されている。実際の治療法については結核診療ガイドラインや日本結核病学会の治療委員会報告などを参照されたい。

3) 肺結核症の化学療法の進め方

a) 初回治療

① 標準的な化学療法（感受性菌感染に対する標準的な初回化学療法、図2）

RFP + INH + ピラジナミド（PZA）にエタンブトール（EB）（またはSM）の4剤併用で2カ月間治療後、RFP + INHで4カ月間治療する。

★初期強化期の薬剤選択

first-line drugs (a) 3剤と first-line drugs (b) のいずれか1剤を加えた初期2カ月間4剤併用療法が「菌の撲滅」という治療目標を達成しうる最強の治療法であり、かつ6カ月（180日）間で治療を完了しうる最短（short course）の治療法として、既に世界中に広く普及している。図2にもあるように、結核再発例、治療開始時の重症例、排菌陰性化遅延例、免疫低下を伴う合併症のある例、免疫抑制剤等の使用例などでは治療期間を

3カ月延長することができる。

PZAを除いた3剤併用で2カ月、その後RFP+INHで7カ月治療するレジメンは現在標準治療として推奨されていない。

★維持期におけるEB（またはSM）の使用

標準治療下では菌がRFPおよびINHに感受性であることが確認された場合には、EBまたはSMを3カ月目以降の維持期に使用する意義は少なく、またこれらの薬剤は長期に使用することにより副作用の危険性も高まるので、原則として3カ月目以降は中止する。なお、INH耐性とは小川法を用いた0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ における耐性である。なおMGIT法による検査を採用している場合には0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が耐性濃度となる。菌陰性であっても薬剤感受性が確認できない場合には、感染源が明らかであれば感染源の菌に薬剤耐性が認められないこと、または感染源不明であれば疫学的状況から薬剤耐性である可能性が低いと考えられ、かつ臨床的に改善が明らかであると判断された時点でEB（またはSM）は中止する。

*標準治療が行えない場合の治療法

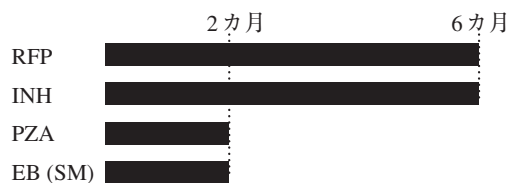
副作用などのために標準治療が行えない場合についての治療は、結核診療ガイドラインを参照されたい。

② 間欠療法

間欠療法は少ない服薬確認回数で、確実な治療継続の確保が可能な治療法である。日本版DOTSにおいて、特に外来で直接服薬確認が必要であると判断される場合には積極的に取り入れるべき治療法である。詳細は

初回標準治療

RFP+INH+PZA+EB（またはSM）の4剤併用で2カ月間
→ その後 RFP+INHで4カ月間



下記の条件がある場合には維持期を3カ月延長し、維持期を7カ月、全治療期間9カ月（270日）とすることができる。

- 1) 結核再治療例
- 2) 治療開始時結核が重症：有空洞（特に広汎空洞型）例、粟粒結核、結核性髄膜炎
- 3) 排菌陰性化遅延：初期2カ月の治療後も培養陽性
- 4) 免疫低下を伴う合併症：HIV感染、糖尿病、塵肺、関節リウマチ等の自己免疫疾患など
- 5) 免疫抑制剤等の使用：副腎皮質ステロイド剤、その他の免疫抑制剤
- 6) その他：骨関節結核で病巣の改善が遅延している場合など

図2 結核の初回標準治療
〔「結核医療の基準」の改訂—2018年より改変〕

結核診療ガイドライン，治療委員会報告に譲る。

③ 耐性菌感染例への対応と多剤耐性結核

INH, RFP, SM, EBの4剤のうち，いずれかに耐性の結核菌が証明された場合は，その抗結核薬を原則として表7に掲げる順位に従って他の有効な感受性薬剤に変更する。ただし，SM, カナマイシン (KM), エンビオマイシン (EVM) およびカプレオマイシン (CPM) の間の併用は禁忌である。この場合，PZAの副作用には特に注意する。

RFPとINHの2剤に耐性を示す結核菌を多剤耐性菌 (MDR-TB: multi-drug resistant tuberculosis) という。さらに，多剤耐性に加えてフルオロキノロンのいずれかと注射二次薬 [CPM, アミカシン (AMK), KM] の少なくとも1つに耐性をもつ結核菌を超多剤耐性結核 (XDR-TB: extensively drug resistant tuberculosis) とWHOは定義している。治療不能の慢性排菌状態へ進展させないため，多剤耐性結核の治療は専門家に相談するべきである。

注) CPMは，現在日本では発売されていない。

④ 化学療法の効果判定

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

⑤ 治療期間

初回治療では容易に排菌が陰性化した場合，治療開始から6~9カ月治療を継続すれば，治療を終了してよい。耐性菌感染または副作用からINHまたはRFPを使用できないときの治療期間の決定には菌陰性化期間を考慮して決める。

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

b) 再治療

再治療に対する標準化学療法は確立していないが，再治療開始時の検出結核菌の耐性の有無と程度が治療成績を決定するので，原則として表7に掲げる序列に従い，未使用または使用期間の短い抗結核薬を4~5剤選んで併用療法を開始し，感受性試験の結果が判明した時点で必要に応じ薬剤を変更する。原則的には以下のように行う。

再治療開始時には未使用薬 (PZAが使用されていない場合) を複数追加してできれば5剤で治療を開始し，薬剤感受性試験の結果が判明してから耐性薬剤を感受性薬剤へ変更する。未使用薬を1剤ずつ加えることは，獲得耐性菌を作ることになるので，絶対に避けなければならない。

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

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

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

c) 薬剤の副作用

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

① 主な抗結核薬の副作用

主な抗結核薬の副作用は以下のとおりである。

- INH: 肝障害，末梢神経障害，アレルギー反応 (発熱，発疹) がある。末梢神経障害の治療にはビタミンB₆が有効である。糖尿病，アルコール依存症，低栄養

状態，妊娠，HIV感染者では，予防的にビタミンB₆を併用する。

- RFP：肝障害，食欲不振・悪心などの胃腸障害，アレルギー反応（発熱・筋肉痛・関節痛などのインフルエンザ様症状，まれに血小板減少，ショック症状）などがみられる。胃腸障害のある場合は朝食後に服用させる。肝障害の発現頻度はINHとの併用で約10%であり，多くは3カ月以内にAST，ALTの上昇がみられるが，薬剤の中止により1～2カ月で正常に復することが多い。AST，ALTが100単位以下の場合は1～2週ごとに肝機能を検査しつつ治療を継続してよい。150単位以上のときはRFPまたはINHをいったん中止し，正常に復したら再投与を試み，AST，ALT値が再び上昇したらRFPまたはINHの投与をあきらめる。アレルギー反応は，特に大量間欠投与時に多い。

- SM，KM，CPM，およびEVM：第八神経障害（耳鳴り，難聴，平衡覚障害）が主で，高齢者や腎機能障害を有する患者では特に注意する。適宜オージオメーターによる聴力検査を行う。腎障害，アレルギー反応（発熱，発疹）を起こすこともある。また腎機能障害のある例では薬剤の排出遅延が起こりうるので，SM，KM，CPM，EVMなどの使用は好ましくない。

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

- エチオナミド（TH）：胃腸障害（悪心が強い）と肝障害がある。

- PZA：肝障害，胃腸障害，高尿酸血症，関節痛がある。

- パラアミノサリチル酸（PAS）：胃腸障害（食欲不振が主），アレルギー反応（発熱，発疹）がある。

- サイクロセリン（CS）：精神障害がある。

② 抗結核薬と併用薬剤との相互作用

結核患者の高齢化が進んでいるので，日常的に他疾患を合併している症例にしばしば遭遇する。注意を要する代表的な抗結核薬との相互反応をあげる。

①副腎皮質ステロイド薬，アゾール系抗真菌薬，抗HIV薬，スルフォニル尿素薬，ワーファリン，テオフィリン：RFPは薬剤代謝酵素として重要なCYP3Aを強力に誘導する。これらの薬はCYP3Aにより代謝されるためRFPによって血中濃度が低下する。どのくらい増量すればよいのか個々の症例で異なるので，適正投与量を決定するために，これらの薬剤にRFPを併用するときは，血中濃度を測定する必要がある。CYP3Aの誘導能が弱いリファブチン（RBT）を使用する方法

もある。

②フェニトイン，カルバマゼピン：INHによって代謝阻害されるために血中濃度を測定し，中毒症状に注意する。

③ 減感作療法および薬剤の変更

アレルギー反応の場合にはまず薬剤を中止し，症状が改善してから原因と推定される薬剤を1剤ずつ極微量から開始し，漸増して常用量まで増量するいわゆる減感作療法を試みるべきである。詳細は結核診療ガイドライン，および治療委員会報告を参照されたい。

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

2. 肺結核の外科療法

化学療法の進歩により，肺結核の外科療法の適応例は非常に少なくなった。一方，多剤耐性例の治療法として，外科療法が見直されてきている。外科療法の適応となるのは，次のうち心・肺機能など全身状態が手術に耐えられる症例である。

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

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

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

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

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

や空洞を切開して内容を搔爬し肺縫縮する空洞形成術も選択される。慢性膿胸に対する術式は肺剥皮術が基本であるが、肺内病変の強いもの、特に気管支瘻を有するものでは胸膜肺全切除術が行われる。特殊な方法としては開窓術、有茎性大網充填術がある。気管支狭窄に対しては、末梢肺の病変が軽度であれば気管支形成術により肺の再膨張が得られる。

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

3. 肺外結核の治療

基本的には、肺結核の化学療法に準ずる。部位や状態によって外科療法を併用する。詳細は第四章「全身の結核」を参照されたい。

4. 潜在性結核感染症の治療

潜在性結核感染症の治療においては、未発病であって体内の菌数は少ないことから1剤による化学療法が行われる。原則としてINHを6カ月間または9カ月間投与する。副作用やINH耐性によりINHを使用できない場合には、RFPを4カ月間または6カ月間投与する。詳細は日本結核病学会治療委員会報告を参照されたい。

5. 入院および退院の基準

1) 入院基準

呼吸不全や全身状態不良のために外来治療が困難な場合は当然入院の適応となるが、感染性のない状態（肺外結核など）であれば結核病棟をもたない一般病院への入院でもかまわない。それに対し、いわゆる「感染源隔離」を目的とした入院医療は人権を制限する措置であり、法的な手続きが必要となる。

従来は結核予防法は2007年に廃止され、いわゆる感染症法（「伝染病予防法」「性病予防法」「エイズ予防法」の3つを統合し1999年施行された「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」）に統合された。感染症法をもとにして、厚生労働省から2007年に示された入院基準を以下に示す。

肺結核、気管・気管支結核、喉頭結核、咽頭結核の患者で、次の(1)または(2)の状態にある場合

(1) 喀痰塗抹検査の結果が「陽性」の場合

(2) 喀痰塗抹検査の結果は「陰性」だが、喀痰以外の検体（胃液や気管支鏡検体）の塗抹検査で「陽性」と判明した患者、または喀痰を含めた上記いずれかの検体の培養または核酸増幅法（PCRなど）の検査で「陽性」と判明した患者のうち、次の①または②に該当する場合

①感染のおそれがあると判断される者（例：著しい咳などの呼吸器症状がある者）

②外来治療では規則的な治療が確保されず早晚大量排菌、または多剤耐性結核に至るおそれ大きいと判断される者（例：不規則治療や治療中断により再発した患者、外来治療中に排菌量の増加がみられた患者）

2) 退院基準

結核患者の治療の場を入院から外来にうつすためには、以下の2つの条件がともに満たされる必要がある。

①感染性が消失したと考えられる

②退院後の治療の継続性が確保できる

退院後服薬が不規則になったり中断したりすると、他者への感染や多剤耐性化のリスクを伴うため、医療機関と保健所による服薬支援（日本版DOTS）などによる継続性の確保が重要である。

2007年に厚生労働省から示された退院基準を以下に示す。

咳、発熱などの症状が消失し、かつ異なる日に採取された喀痰の培養検査の結果が連続して3回陰性であることが確認された場合は、退院させなければならない。

また、以下の3つのすべてを満たした場合には、退院させることができる。

①2週間以上の標準的薬療法が実施され、咳、発熱、痰などの臨床症状が消失している。

②2週間以上の標準的薬療法を実施した後の異なった日の喀痰の塗抹検査または培養検査の結果が連続して3回陰性である（3回の検査の組み合わせは問わない）。

③患者が治療の継続および感染拡大の防止の重要性を理解し、かつ、退院後の治療の継続および他者への感染の防止が可能であると確認できている。

6. 後遺症

肺結核治療後に残される肺の主要な形態的变化は、菌陰性空洞、気管支拡張、胸膜の癒着や肥厚、および

無気肺等である。これらはその拡がりと程度に応じて呼吸機能を障害し、アスペルギルス、非結核性抗酸菌や一般細菌による二次感染の場ともなる。早期診断と強力な治療によって、このような後遺症を残さぬように努める。

病変の範囲が広く、罹病期間が長いと拘束性換気障害に種々の程度の閉塞性換気障害が加わって混合性換気障害をきたすことが多い。呼吸機能障害のある患者には呼吸機能についてのリハビリテーションを行い、残された呼吸機能を十分活用する方法を練習させるとともに、息切れしない範囲での生活指導を行う。在宅

酸素療法の適応基準に合致する呼吸不全の症例には在宅酸素療法を実施する。

7. 結核死亡の現状

わが国の結核死亡率は2018年は1.8（人口10万対）であり、全国結核死亡数は前年度に比べ、2204人と減少している。一方、わが国の結核罹患率（人口10万あたりの年間患者発生件数）は2018年に12.3（人口10万対）で、欧米に比べてまだ高いレベルにあるが、年々減少してきている。

IV. 全身の結核

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

1. 肺門リンパ節結核

初期変化群のうち肺門リンパ節が拇指頭大くらいまでに腫大、乾酪化し、リンパの流れにそって縦隔のリンパ節が次々と罹患し、リンパ節周囲炎のために相互に癒着する。乾酪壊死を起こしたリンパ節が気管・気管支に破れて肺に新しい病変を起こすことがある。X線検査に加え、気管支鏡下生検、縦隔鏡下生検などでも診断される。進行すると内部が壊死に陥るためCTで低吸収域となり、周囲がリング状に造影されることがある。大多数は乳幼児期から思春期に発生するが、最近では青壮年に起こることもあり、サルコイドーシス、悪性リンパ腫、リンパ性白血病、肺癌のリンパ節転移などとの鑑別が重要である。HIV感染合併肺結核は高率に肺門リンパ節腫大を伴い、HIV感染を疑う一つのポイントにもなっている。

2. 頸部リンパ節結核

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

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

こともある。胸部画像検査で結核病巣がみられない症例も存在するので注意が必要である。頸部CTでは、初期には非特異的なリンパ節腫大を認めるのみであるが、進行すると内部が低吸収域となり、造影CTで周囲がリング状に造影される像がみられるようになる。

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

3. 胸膜炎

結核性胸膜炎には特発性（原発性）胸膜炎と続発性（随伴性）胸膜炎がある。特発性胸膜炎はツベルクリン反応陽転後まもなく発症する。初感染原発巣から直接またはリンパ行性に波及して起こる。若年者で突然、発熱と胸痛を伴って胸水の貯留をみる場合はほとんどがこの型である。胸痛は胸水の貯留とともに軽減する。続発性胸膜炎は慢性肺結核病巣から炎症が波及して起こるもので、X線で肺野に結核性陰影が認められる。まれに全身の血行性播種による胸膜炎が起こることがあり、この場合は両側性のことが多い。

胸膜炎の診断はまずX線所見によるが、患側を下にした側臥位正面像では、少量の胸水でも明瞭に描出される。少量の胸水の検出はCTや超音波検査が有用である。結核性胸水は通常黄色調の滲出液だが、血性のこともある。細胞成分は通常リンパ球優位である。赤沈は著しく亢進し、活動性の指標となる。胸水中の糖量の低下、ADA（adenosine deaminase）の増加を示すことが多い。胸水からの結核菌の証明は核酸増幅法を用いても低率で、むしろ胸膜生検や生検組織の培養が、胸水中の細胞診とともに有力な鑑別診断となる。胸膜生検には従来Cope針による盲目的方法が用いられてきたが、その診断率は高いものでなく、合併症のリスクもある。このため直視下で直接病変を生検できる胸腔鏡検査の有用性が示されている。結核性胸膜炎の胸腔鏡所見としては、灰白色の小結節が壁側胸膜や横隔膜上に多数存在するのが特徴的である。

治療は肺結核と同様である。多くは1～3カ月で胸水が消失するが、胸膜癒着や胸膜肥厚、限局性の胸水貯留が残って呼吸機能の障害を起こし、まれに膿胸に

移行することもある。胸水が大量に貯留した場合や、吸収が遅延する患者では排液を行う。全身症状が強いときや胸膜癒着を防ぐ意味で、副腎皮質ステロイド薬を併用することがある。

4. 結核性膿胸

肺結核の経過中に胸腔内あるいは肺手術後の胸膜腔内に貯留した液が、肉眼的に膿性あるいは膿様となったものである。肺手術後、胸膜炎後、人工気胸後などに発生することが多い。胸部X線やCTでは種々の程度の胸膜肥厚や石灰化がみられ、拘束性換気障害の原因になる。

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

治療は化学療法だけでは困難で、外科的治療を必要とする例が多い。穿刺、排膿管または胸壁の一部開放による排膿（開窓術）、剝皮術、胸膜肺切除術あるいは膿胸腔縮小術を順次または同時に行って、膿胸腔を閉鎖するが、拘束性換気障害が残存することもある。

5. 喉頭結核、咽頭結核、気管・気管支結核

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

胸部X線写真では肺野に活動性病変がみられることが多いが、陳旧性病巣のみの場合やまったく正常のこともある。また大量排菌がみられることが少なくないので注意が必要である。気管支の狭窄が進行すれば無気肺を生ずる。診断は咽頭の視診、喉頭鏡あるいは気管支鏡下で病変を確認し、同部より結核菌を証明することによる。

6. 粟粒結核

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

発熱は高率にみられ、全身倦怠、衰弱、食欲不振も多い。その他、咳嗽、胸痛、息切れ、頭痛、腹痛などがみられる。胸部X線検査では全肺野に均等な粟粒状陰影（直径1～3mm程度）が認められ、胸部CT像が診断に有用である。高分解能CTでは粒状影の分布が小葉構造と一定の関係を示さないことが特徴的である。高熱にもかかわらず2～4週まで異常所見のみられない例もある。また、ツベルクリン反応の陰性例も多く、喀痰中結核菌塗抹陽性率も低いので診断困難なことが多い。経気管支肺生検は、胸部X線で小粒状陰影を呈する他疾患との鑑別診断上有用であり、喀痰の結核菌塗抹陰性例が経気管支肺生検後の検査で陽性になる例もある。眼底検査、肝・腎・骨髄生検も診断に役立つ。本症の約30%は髄膜炎を合併する。

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

7. 結核性髄膜炎

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

髄膜炎の多くは乳幼児にみられ、初感染に引き続いて起こることが多いが、最近ではcompromised hostの成人例も増加している。頭痛、発熱、嘔気、嘔吐、倦怠感などがみられ、光や音に敏感になる。項部強直、

対光反射遅延，動眼神経麻痺，意識障害などがみられる。髄液は水様透明，ときにやや混濁し，髄液圧は上昇する。蛋白質の増加，糖・クロールの減少がみられ，リンパ球を主とする細胞数の増加が認められる。グロブリン反応やトリプトファン反応が陽性となる。ADAは有意に増加する。

診断は髄液中結核菌の証明によるが，陽性の頻度は高いとはいえ，結核菌陰性の場合にはADAの測定や核酸増幅法が有用である。CT画像上は脳室拡大像，梗塞像，脳底部異常造影効果が結核性髄膜炎の三大所見といわれるが，脳底部異常造影効果が最も有用であるとされる。MRIでは，くも膜下槽がT1強調画像で等信号，T2強調画像で高信号を呈し，結節を伴う場合は強い造影効果を示すことが特徴とされる。また血管炎が高度な場合には，脳底部や脳幹表面に斑状・線状の造影効果がみられる。

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

8. 骨・関節結核

結核菌の血行性播種によるものがほとんどで，脊椎や股関節，膝関節が侵されやすい。結核菌は一般に骨端部骨髓に定着し，結核性肉芽腫を作る。骨は打ち抜き状に吸収されカリエスとなり，肉芽腫の崩壊によって骨膿瘍となる。この膿汁が骨外に出ると冷膿瘍ができる。腰椎の場合，椎体周囲の膿瘍や腸腰筋膿瘍が重力のため臀部や鼠径部などに降下し，腸骨窩膿瘍や大腿筋膿瘍などの流注膿瘍を形成する。

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

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

診断はX線検査，CT，MRI，骨シンチグラフィ，骨生検，冷膿瘍中の結核菌検出などによる。癌の骨転

移，関節リウマチなどとの鑑別が必要である。治療は抗結核薬による化学療法とともに手術療法により病巣郭清・固定術を行う。局所の安静および外科療法後の固定のため装具療法を行うことがある。

9. 腎・膀胱結核（尿路結核）

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

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

診断には尿中結核菌の検出が重要であるが，腎盂撮影（腎杯の虫喰像，破壊像，変形像，空洞），膀胱鏡検査（結節，潰瘍，癒痕），CT撮影などが役立つ。治療は化学療法のほか，腎結核によって腎機能が完全に失われ，かつ，出血し，腎性高血圧を伴う場合には，外科療法として腎摘除術を行う。尿管の狭窄または閉塞によって，乏尿，無尿または尿閉を起こした場合は，必要に応じて尿管拡張術，尿管再吻合術などを行う。

10. 性器結核

男性性器への血行性播種は通常精巣上体（副睾丸）に起こる。病変は連続的に精巣を侵し，管内性転移によって，精管，精囊，前立腺へと進展し，硬い凹凸のある腫瘤を生ずる。無痛性の陰嚢腫大を呈することが多い。

女性性器の血行性播種は卵管に起こることが最も多いが，卵管結核の多くは結核性腹膜炎から管内性に播種して生じたものである。さらに，卵管からの管内性播種によって子宮に結核性内膜炎を起こすこともある。性器結核は不妊の原因となる。治療は抗結核薬による化学療法を行う。

11. 腸結核

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

腹痛（右下腹部痛）、下痢、腹部膨満、発熱などがみられる。

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

12. 皮膚結核

結核患者の0.1%で皮膚病変を生じるが、多くが結核菌に対するアレルギー反応による皮疹（結核疹）であり、結核菌が直接皮膚に病巣をつくる（真性）皮膚結核は15%に過ぎない。

皮膚腺病は皮膚結核の中で最も頻度が高く、肺やリンパ節、骨などの病変が連続性に皮膚に波及することで生じる。頸部に好発し、淡紅色で無痛性の皮下結節で始まり、瘻孔を生じて排膿する（冷膿瘍）。局所の発熱や疼痛は少ないが、陳旧性になると潰瘍や索状癬痕を形成する。

尋常性狼瘡は顔面や頸部に赤褐色丘疹が出現、融合して浸潤隆起性の局面を形成するもので、皮膚以外の結核病巣から血行性またはリンパ行性に生じる。慢性に経過し、陳旧性になると潰瘍や萎縮などを形成し、

有棘細胞癌へと移行する場合がある。

皮膚疣状結核は、結核菌に対してすでに免疫がある人の皮膚に外傷などから新たに結核菌が侵入（接種）して発症するもので、四肢末端や関節背面、臀部などに好発する。数個の硬い小結節が融合拡大し、周辺が疣状の紅斑性局面を形成する。

診断は膿汁や皮膚組織の結核菌検査、病理所見による。治療は抗結核薬によるが、特に尋常性狼瘡では急激な癬痕化や循環不全をきたし、大きな潰瘍を形成することがあるので注意を要する。

13. その他の肺外結核

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

結核性心膜炎も血行性播種によって、あるいは肺病変から連続性に発生する。胸膜炎、心膜炎、腹膜炎が相次いで発生する多漿膜炎は血行性播種によって起こる。しばしば肝・脾にも血行性結核結節を認めるが、臨床的意義は少ない。その他、中耳（耳管より管内性に、まれに血行性に）、副腎、皮膚、眼、乳腺などにも結核性病変がみられることがあるが、まれである。

V. HIV感染者における結核

1. 疫 学

結核は世界で最も多くの人命を奪っている感染症であり、世界中で約17億人（世界人口の23%）が潜在性結核感染症（LTBI）と推定されている。2017年には年間1000万人が結核を発症し、このうち9%はHIV陽性者であった。さらに全死亡者160万人中、30万人はHIV陽性者であり、死亡者に占めるHIV陽性者の割合は高い¹⁾。近年、antiretroviral drugの進歩と結核の予防的治療によりHIV陽性者の結核の死亡者数は減っており、2010年と2017年を比べると減少率は44%に達している。これらの治療の進歩に伴って、people living with HIV/AIDS (PLWH)が増加してきたものの、結核は依然、HIV陽性者の最大の死亡原因であり、エイズ関連の死亡の3分の1を占めている¹⁾。

わが国においては、2019年の新登録結核患者数は14,460人で、喀痰塗抹陽性肺結核の患者数は5,231人と報告されている²⁾。一方、HIV陽性者においては、年間400~500人のエイズ患者に占める活動性結核症例は5.3%（年間20~25人）であり、1985年から2018年の累積患者数は379人と報告されている³⁾。これとは別に、泉川らが行った病院アンケート調査では活動性結核症例は7.2%と高くなっている⁴⁾。これは国へのHIV/AIDSの届出は感染症法により診断後1週間以内の期限があるため、診断までに時間を要する結核患者の一部が国の届出に含まれていないことによる。

2. 病態と診断⁵⁾⁶⁾

HIV陰性のLTBI患者の生涯の発症リスクは5~10%であるが、抗HIV薬未導入のHIV陽性者における発症リスクはHIV陰性者に比べてCD4数が100 cells/ μ L以下では35倍、700 cells/ μ L以上でも4.4倍の発症率である。

HIV感染者に結核が重複感染した場合には、CD4陽性Tリンパ球数に応じて臨床経過と検査所見が修飾される。画像検査ではCD4数200 cells/ μ L以上では、HIV陰性者と同じ所見を呈するが、CD4数が減少するにつれて、上葉の病変と空洞性病変が減少し、初期結核症

（一次結核症）の病態に酷似して肺門縦隔リンパ節の腫脹や、逆に細胞性免疫応答の低下から15%程度が胸部画像所見は正常であることに注意する。また肺外結核所見（頸部、腋窩、泌尿・生殖器、腹腔内など）が増加する。ツ反、interferon- γ release assay (IGRA)は免疫不全者では感度が低い。2019年に海外では結核菌壁構成成分であるlipoarabinomannan (LAM)を用いた尿中抗原検査が実用化されており、感度は37~56%と低いものの95%以上の特異度を示し、CD4数100 cells/ μ L以下のAIDS患者に推奨されている⁵⁾⁶⁾。

3. 治 療⁵⁾⁶⁾

2016年にHIV陰性者で新たに結核と診断された人の治療成功率は推定82%であった。しかし、HIV陽性者の場合はもっと低くなる。結核を発症したHIV感染者の化療開始1年後の死亡率は20%程度であり、HIV陰性者と比較して高い。治療としては、通常HIV陰性者に準じてHREZで開始する。菌陰性化率は、HIV陽性者と陰性者の間で有意差は認められていない。感受性菌の場合は、6カ月の治療期間が標準的であり、空洞例や治療開始後2カ月目時点で培養陽性であれば、治療期間を延長する⁵⁾。

HIV合併結核感染者の治療において高い障壁となるのは抗HIV薬と抗結核薬の薬物相互作用である⁵⁾。リファンピシンは現在の主要な抗HIV薬との相互作用をきたすため、リファブチンを代用せざるをえないが、これも高価であることと、しかも使える抗HIV薬の種類と用量に大幅な制限があるため、投与前にHIV専門医と相談することが望ましい。

2017年には、世界的に最も効果的な第一選択薬であるリファンピシンに耐性のある結核症例が約56万人に達し、その82%は多剤耐性結核であった。HIV陽性者は多剤耐性結核の保菌率が高く、死亡率を押し上げる要因になっている。

米国の複数の施設でAIDS患者への多剤耐性結核菌感染事例が報告された。この検討によると、①死亡までの期間が短く中央値は4~16週、②結核死の例が多い、③感染から発病までの期間が短い、ことなどが判明しており、早期診断の必要性和耐性検査の迅速化が

強調されている。

文 献

- 1) UNAIDS：結核とHIV. 2018. https://api-net.jfap.or.jp/status/world/pdf/UNAIDS_tuberculosis_HIV_2.pdf（閲覧日：2020年12月27日）
- 2) 厚生労働省：2019年結核登録者情報調査年報集計結果について. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000661460.pdf>（閲覧日：2020年12月27日）
- 3) エイズ動向委員会：令和元（2019）年エイズ発生動向年報（1月1日～12月31日）. https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/data/2018/nenpo/hyo_11.pdf（閲覧日：2020年12月27日）
- 4) 泉川公一：アンケート結果HIV感染症に伴う日和見合併症の全国実態調査—全国HIV診療拠点病院アンケート調査2018年. http://after-art.umin.jp/enq_hiyorimi.html（閲覧日：2020年12月27日）
- 5) Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/mycobacterium-tuberculosis-infection-and?view=full>（閲覧日：2020年12月27日）
- 6) Furin J, Cox H, Pai M: Tuberculosis. Lancet. 2019 ; 393 (10181) : 1642–1656.

VI. 結核の管理

1. 結核蔓延状況の推移

わが国の結核は産業革命に伴って蔓延し、1918年には結核死亡率は人口10万対257.1と最高値を示したが、第二次世界大戦後は急速かつ順調に減少を続け、2007年には1.7となった。年間新登録患者も1951年の59万人から2019年の約1万4500人へと減少した。

未感染者が1年間に結核感染を受ける確率を結核感染危険率といい、結核蔓延状態の推定に最も有用な疫学指標とされている。わが国の感染危険率は戦前には2~6%ときわめて高かったが、戦後は年間約11%の割合で減少し、1990年代には0.05%程度に下がったと推定されている。このような感染に曝露されて結核の感染をすでに受けている者の割合を年齢別にみると、2010年では、5歳で0.21%、10歳で0.47%、15歳で0.78%、20歳になっても1.56%と推定される。若年者の大部分は未感染である。世界的には、2019年に推定1000万人が結核に罹患し、約140万人が死亡、このうちHIV陽性者は20万人ほどを占めており、結核はHIV感染者の最大の死亡原因となっている。また、50万人近くがリファンピシン耐性結核に罹患し、そのうち78%が多剤耐性結核(MDR-TB)と非常に高い比率であった。

欧米先進国は結核罹患率が人口10万対10以下の低蔓延国になっているのに対して、日本は2019年に11.5と中蔓延国の状態である。国内でも地域格差がみられ、西日本は東日本に比して罹患率が高い傾向がみられ、また都道府県別にみた罹患率の最高、最低の比は3倍程度になる。さらに結核患者の発生は特定の階層・集団に集中化する傾向が進んでいる。このようにして結核患者は中・高年齢層、社会経済的に恵まれない人々、いわゆる免疫抑制状態にある人々などに目立つようになった。また、外国生まれの新登録結核患者数は10.7%であり、特に20~29歳の新登録患者における外国生まれの者の割合は、73%に達している。わが国における外国出生者の結核の大多数は途上国出身者であり、MDR-TBの比率も高いことから、遺伝子検査による耐性結核の早期発見を積極的に考慮すべきである。

一方、アフリカをはじめとした途上国や欧米でHIVの流行に結核が結びついて結核患者の増加が問題とな

っており、外国出生者の結核については特にHIV検査は重要である。日本におけるHIV感染者数は、近年増加傾向から横ばい傾向に転じているが、今後も十分注意深く見守っていく必要がある。さらに、糖尿病・癌患者、抗癌剤、免疫抑制薬、生物学的製剤(特にTNF α 阻害薬)などの使用患者の増加により結核が増加する環境があるので注意が必要である。

2. 結核対策

1) BCG接種

結核発病の予防対策にはBCG接種と潜在性結核感染症の治療の2つがある。BCG接種は未感染者にワクチンを接種して免疫を付与し、潜在性結核感染症の治療は既感染で発病の危険が高い者に抗結核薬を投与し、発病を防ごうとするもので、以前は「化学予防」とよばれていた。

わが国ではBCG接種は管針法による経皮接種が行われている。初回接種では接種後10日頃から針痕部に発赤が生じ、やがて小さい膿疱となる。この変化は接種後約1カ月頃に最も強く、またこの時期にツベルクリン過敏性が成立する。局所は接種後3~5カ月頃までには、針痕に一致した癬痕を残して治癒する。接種1年後まではツ反応径は発赤平均14~18mmを示すが、その後は徐々に減弱する。ツベルクリン反応が減弱したときに、再度ツベルクリンを注射すると、「ブースター効果」が発現し、ツ反応はもとの大きさを回復する。正しい技術でBCGを1回接種すれば、その効果は少なくとも10年間は持続し、発病率は非接種者のおよそ2分の1ないし5分の1になる。以前はツベルクリン反応陰性者にBCG接種を行っていたが、現在わが国では生後6カ月までに、ツベルクリン反応を行わずにBCGを直接接種し、再接種は行わなくなった。ただし、既感染者にBCGを接種すると局所反応が強くなるコッホ現象が起こるので、これに注意して適切に対処する。

2) 潜在性結核感染症の治療

結核既感染で発病の危険が高い者の発病を予防する唯一の方法は、発病する前に治療し、感染して体内に潜む結核菌を殺菌することである。以前は「化学予

防」とよんだが、現在では「潜在性結核感染症の治療」という積極的な医療として位置づけられている。具体的にはINHを6カ月投与し、必要に応じてさらに3カ月間治療する。INH耐性菌感染例などにはRFPを4カ月ないし6カ月間投与する。この治療によって発病率は2分の1ないし5分の1に低下する。

「発病の危険が高い者」とは、最近結核の感染を受けたと考えられる者、特に塗抹陽性患者から感染を受けた者、不活動性または治癒所見をもち化学療法歴のない者、特にこれらの者が副腎皮質ステロイド薬投与や透析療法を受ける場合などである。日本ではBCG接種が広範に行われているため、ツベルクリン反応検査によって結核感染の有無を判断するのが困難であり、インターフェロン γ 遊離試験（IGRA）が行われるようになった。

3) 患者発見

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

また、糖尿病、腎不全、塵肺、癌、HIV感染・AIDS、免疫抑制剤治療（副腎皮質ホルモン剤、TNF α 阻害剤などの生物学的製剤等）施行中の患者や社会的弱者、外国生まれの者での結核発病が増加しているため、積極的な管理が望まれている。

4) 接触者検診

結核患者の周囲の者は結核感染を受ける危険が高いが、感染危険率の低下に伴い、最近では家族内感染などの患者接触者の感染が特に目立つようになった。とりわけ塗抹陽性患者の周囲は感染危険率が高い。また特に患者が若年者の場合には、その患者に対して感染源となった者が周囲にいることも考えられる。そこで結核患者の発生に際しては、保健所は患者の家族を中心に、濃厚な接触関係のあった人に対して接触者検診（家族検診、より広く定期外検診ともよぶ）を行い、未発見感染源の追究や被感染者・続発例の発見を試みる。接触者検診では問診、胸部X線検査、IGRAを行う。12歳以下の小児ではツベルクリン反応の併用も行われる。また検診は初発症例の発見直後1回のみでなく、

感染のリスクに応じて6カ月後、1年後等、長期に追跡することが重要である。

結核の感染を受けてもツベルクリン反応やIGRAが陽転するまでに4～8週を要するので、感染の有無の診断はこの期間を考慮して行う必要がある。接触者検診で感染が明らかになった者には潜在性結核感染症の治療を行う。

なお、医療従事者は職業上、結核菌に曝露されやすい。そのため入職時にIGRAを行い、陰性者では感染源に濃厚に曝露したときのIGRA、および胸部X線検査による追跡と、平常時の定期検診を行い、必要に応じた潜在性結核感染症の治療を行うことなどは、自らと患者を結核の院内感染から守るために肝要である。

5) 結核集団感染

わが国では結核集団感染は「同一の感染源が2家族以上にまたがり、20人以上に感染させた場合。ただし、発病者1人は6人が感染したものと見做し、感染者数を計算する」と定義されている。わが国では2015年までの10年間に430件の事例が報告されており、結核罹患率の低下傾向にもかかわらず、発生数の低下はみられていない。オランダなど結核先進国でも集団感染が目撃されていることから考えると、わが国でも当分は発生すると考えられる。

結核集団感染は、主として塗抹陽性患者が、激しい咳が続くにもかかわらず社会的活動を続けた場合に起こることが多い。実際には学校・塾など若年者の集団生活の場で結核患者が発生した場合、職場などで相次いで2人以上の患者が発生した場合、まれな種類（中耳結核など）の結核が発生した場合には保健所は集団感染を想定した定期外検診の実施を検討する必要がある。最近では集団感染事例のうち、結核病床をもたない一般病院や精神病院での結核院内感染が増加しており、これには患者発見の遅れが関係しているといわれている。

6) 患者管理

結核患者が発生した場合、

- ①患者の規則的な治療を確保し、
- ②治療終了後は一定期間再発をチェックし、
- ③患者家族や他の患者接触者の検診を行って周囲の者の安全をはかる

など、患者や周囲の人々への支援を行い、同時に結核感染が広がることを防止する対応が必要である。このような一連の活動は患者管理とよばれ、保健所が中心的な役割を担っている。特に規則的な治療継続や脱落

者の治療復帰のための指導、環境の調整は今後ますます重要な保健所業務となりつつある。

感染症法では保健所と主治医の双方に対して、患者が処方された薬剤を確実に服用するよう指導、指示することを義務づけている。具体的には日本版DOTSといわれるが、治療効果の向上と治療の評価を可能にするもので、結核対策に貢献している。主治医は患者に対して病状・治療計画などを説明して、確実に服薬を続けるよう指導し、必要があれば保健所と協力してこれを行うことが大切である。また主治医は保健所に患者の病状に関する情報を提供することも求められる（「定期病状報告」という）。

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

3. 感染症法

わが国の結核対策は、1951年に大改正された結核予防法に基づいて行われてきた。この法律によって、予防接種、健康診断、患者管理と治療の制度が体系づけられていた。しかし、結核の減少と社会環境の変化により再度2006年に大改正された。ところが翌年には感染症法に統合され、2類感染症に位置づけられたが、内容はほぼ踏襲された。これは固有の疾患名のついた法律では差別の誘因になりうるため、人権に配慮したものといわれている。その結果、結核予防法では「医師は、診察の結果受診者が結核患者であると診断したときは、2日以内に、その患者について省令で定める事項（患者の住所、氏名、生年月日、性別、職業、病名、診断の年月日）をもよりの保健所長に届け出なければならない」としていたが、感染症法では「2日以内」を「ただちに」と変更した。発生届は結核対策の重要な入り口であるので、届出を怠った医師に対す

る罰則を定めて、届出を義務づけているが、この罰則を「5万円以下」から「50万円以下の罰金」に強化した。また結核予防法には、喀痰検査で塗抹陽性の肺結核患者を中心として感染源となるおそれの大きい患者（ほかに、その他の菌陽性患者、有空洞例、病巣の拡がり2以上〔学会分類〕の肺結核患者も対象となりうる）の「感染源隔離」を目的とした「入所命令」という基本的人権を制限する措置があったが、感染症法では患者の人権を尊重して、入院を「お勧めする」という「勧告」に手続きが変更された。ただし、旧法では強制力がなかったのに対し、感染症法では入院の勧告に応じない場合に強制的な入院措置が制度的には可能となった。このため、感染症指定医療機関（結核病床を有する病院）への入院勧告の適用範囲は、必要最小限に限定されるべきとの観点から、厚生労働省から2007年に新たな入退院基準が示された。結核の医療費は健康保険等で給付後の自己負担分に対して支払われる公費負担制度がある。詳細は結核診療ガイドラインに譲る。

4. 結核サーベイランス

疾病サーベイランス（流行監視）とは、疾病の流行状態や対策の実施状況に関する情報を継続的に集め、分析し、結果を現場に還元する一連の活動を意味する。わが国では1987年から全国の保健所にコンピューターを設置し、これに結核登録者に関する情報を常時入力し、これを都道府県、さらに国のコンピューターシステムに結合している。このようにして毎月、毎年の全国、都道府県および保健所レベルの結核登録者の状況が把握できるようになっている。これによって結核患者の発生状況、その関連要因、結核管理の状況が正確・精密に知られるようになり、対策の評価・立案に重要な資料を提供している。

Ⅶ. 非結核性抗酸菌症

1. 現状：疫学，感染源¹⁾²⁾

近年，非結核性抗酸菌（nontuberculous mycobacteria; NTM）による感染症が世界的に増加している。非結核性抗酸菌とは抗酸菌（*Mycobacterium*）の中で，結核菌やらい菌を除いた菌群の総称である。わが国でも2014年に肺NTM症の推定罹患率は14.7人/10万人年と算出され，2007年の全国調査と比較して約2.6倍に増加していることがわかり大きな関心を集めた³⁾。日本における菌種は*M. avium* complex（*M. avium*, *M. intracellulare*は性状が類似しており，一括して*M. avium* complex: MACとよぶ）が8～9割を占め，*M. kansasii*, *M. abscessus*の順に多い。いずれも，自然界の土壌，水系，都市の給水システム（浴槽，シャワー），ハウスダストなどに生息する環境生息菌であり，生存のために細胞内寄生を必要としない。通常，NTMを含むエアロゾルを経気道的に吸引して感染する。結核と異なり，ヒトからヒトへの感染は特殊な状況下を除き，疫学的には否定されている。本疾患は経過が緩徐であり，*M. kansasii*症を除き薬剤効果が乏しく，診断したとしても全例が治療されるわけではない点で，結核とは大きく異なる疾患である。

2. 細菌検査と菌種の同定¹⁾²⁾⁴⁾

抗酸菌検査は，塗抹検査→培養検査→同定検査→薬

剤感受性検査の順に進められる。一般の検査室では，培養検査で陽性となれば遺伝子増幅法や市販のプロープを使用した同定キットによる検査を施行し，これらの方法で同定ができない場合は，質量分析法（MALDI-TOF MS: マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計）が用いられる。2011年に，最も頻度の高いMAC感染症に対する補助診断である血清診断（キャピリア[®]MAC抗体ELISA）が保険収載された。MAC抗体はMAC壁抗原（glycopeptidolipid (GPL)-core）に対する患者血清中のIgA抗体をELISA法で測定するキットである。GPLはMAC以外にも*M. scrofulaceum*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. smegmatis*といった菌種に存在するが，主要な肺感染起因菌である*M. tuberculosis*や*M. kansasii*には存在しない。感度84.3%，特異度100%と高く，非侵襲的な補助診断法として有用である。

3. 診 断¹⁾²⁾

1) 診断基準

現時点では，日本結核病学会，日本呼吸器学会によるNTMの診断基準が用いられる（表8）⁴⁾。NTMは，症状，画像所見，組織所見だけでは結核症と確実に鑑別することは不可能であり，確定診断には起炎菌の分離，同定が必要となる。NTMは環境生息菌であるため，混入（contamination）や腐生（colonization）との鑑別が必要となり，典型的な画像所見に加えて，細菌学的

表8 非結核性抗酸菌症（NTM）の診断基準

A	臨床的基準（以下の2項目を満たす）
1.	胸部画像所見（HRCTを含む）で，結節性陰影，小結節性陰影や分枝状陰影の散布，均等性陰影，空洞性陰影，気管支または細気管支拡張所見のいずれか（複数可）を示す。但し，先行肺疾患による陰影が既にある場合は，この限りではない。
2.	他の疾患を除外できる。
B	細菌学的基準（菌種の区別なく，以下いずれか1項目を満たす）
1.	2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性。
2.	1回以上の気管支洗浄液での培養陽性。
3.	経気管支肺生検または肺生検組織の場合は，抗酸菌症に合致する組織学的所見と同時に組織，または気管支洗浄液，または喀痰での1回以上の培養陽性。
4.	まれな菌種や環境から高頻度に分離される菌種の場合は，検体種類を問わず2回以上の培養陽性と菌種同定検査を原則とし，専門家の見解を必要とする。

以上のA, Bを満たす。

な診断基準を満たす必要がある。NTMに特異的な呼吸器症状はなく、咳、痰、血痰、咯血の症状や体重減少、食欲不振、全身倦怠感、発熱などの全身症状を認める場合がある。

2) 画像診断

診断基準にある、結節性陰影、小結節性陰影や分枝状陰影の散布、均等性陰影、空洞性陰影、気管支または細気管支拡張所見は、通常の胸部単純X線写真で評価することは困難であることが多い(図3)。胸部X線CT、特に高分解能CT(HRCT)を用いた評価が有用である(図4)。

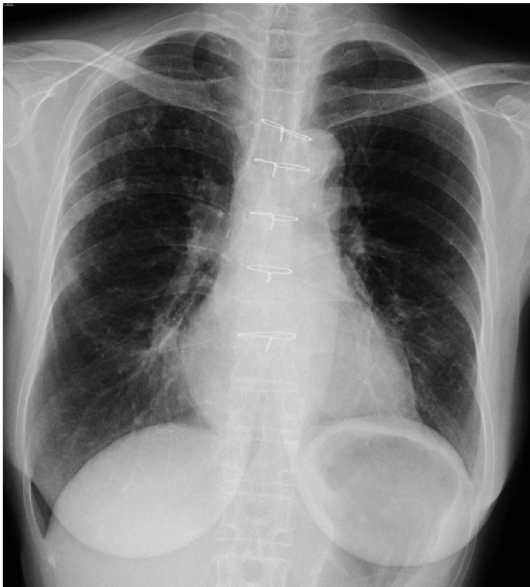


図3 MAC症の60代女性。右上, 中肺野に結節, 粒状影, 右心縁に濃度上昇, 左下肺野に粒状影を認める。

4. 病態と治療¹⁾²⁾⁵⁾

1) *M. avium* complex (MAC) 症

肺感染症は臨床像から、①線維空洞型、②小結節・気管支拡張型、③孤立結節型、④全身播種型、⑤過敏性肺臓炎型、の5つの代表的な病型に分類される。

①線維空洞型は、画像所見上、上葉に好発し比較的大きな結節影と内部の空洞形成を特徴とする。男性に多く、陳旧性肺結核症、塵肺症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺切除や胸郭形成手術後、気管支拡張症、肺線維症などの既存の肺疾患を有する例が多い。

②小結節・気管支拡張型は、画像所見上、胸膜直下の小結節の集簇と灌流気管支の肥厚・拡張を特徴とする。病変は中葉・舌区に好発し、ついで上葉 S^2 、 S^3 に多い。空洞を有する大きな結節を形成することは少ない。肺に器質的障害をもたない痩身の中老年の女性例が多い。

③孤立結節型は、肺腫瘍と鑑別が困難な孤立結節影が特徴である。悪性病変が否定できずに外科手術で摘出されて診断される場合が多い。

④全身播種型は、全身の諸臓器に菌が播種した病型であり、胸部単純X線上、縦隔リンパ節の腫脹以外には肺野の所見に乏しく、空洞形成は認められない。後天性免疫不全症候群での合併例の頻度が高いが、ほかに白血病、臓器移植後、Th1系の細胞性免疫にかかわるサイトカインの異常を基礎に有する症例や、基礎疾患のない症例も報告されている。肺感染症以外には、小児の頸部リンパ節炎の起炎菌として重要である。複

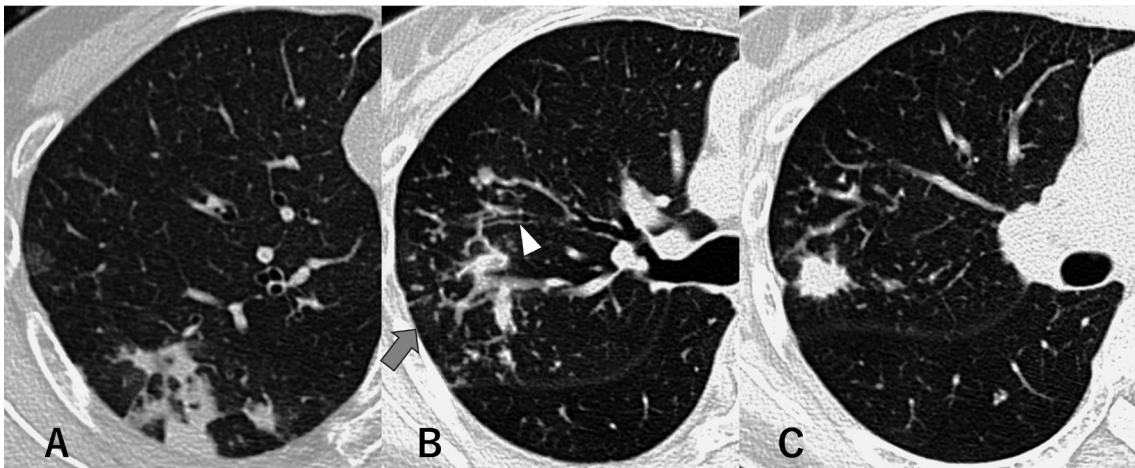


図4 A: 均等性陰影, B: 分枝状陰影の散布(矢印), 気管支または細気管支拡張所見(矢頭), C: 結節性陰影

数臓器に病変を認める場合は、全身播種型の非結核性抗酸菌症を疑う必要がある。後天性免疫不全症候群患者や免疫抑制療法施行中の患者、血液悪性疾患患者に発症する疾患と考えられている。

⑤過敏性肺臓炎型は、“hot tub lung” とよばれており、MAC菌に対する過敏性肺臓炎と考えられている。画像上は両側びまん性の陰影で、HRCTでは小葉中心性の粒状影や汎小葉性すりガラス影が主体であり、正常な二次小葉を含む地図状の分布が認められることも多い。診断確定には気管支鏡検査による病理組織学的、細菌学的診断が有用である。

治療は抗原回避、副腎皮質ステロイド、抗結核薬による治療を必要とする場合が多い。MAC症の治療は、リファンピシン（RFP）、エタンブトール（EB）、クラリスロマイシン（CAM）の3薬剤による多剤併用療法が基本であり、必要に応じさらにストレプトマイシン（SM）またはカナマイシン（KM）の併用を行う（表9）。なかでもCAMは化学療法の中心となる薬剤であり、CAM耐性菌感染症の治療は非常に困難となる。CAM単剤投与は数カ月以内にCAM耐性菌が出現することが警告されている。したがって、たとえ症状

が軽微であっても、原則的にCAM単剤投与を施行してはならない。リファブチン（RBT）は、MACに対する抗菌力がRFPよりやや強力とされるが、副作用（ぶどう膜炎、肝障害、好中球減少など）が強いため、RFPが（薬剤相互作用などで）投与できないとき、またはRFPの効果が不十分なときに投与を考慮する。RBTを使用するには専門医への相談が望ましい。

一般論としては早期診断、早期治療が望ましいと思われるが、年齢、合併症、副作用などを考慮したうえで現行の化学療法をいつ開始するのが妥当なのかは明確な根拠がいまだに存在せず、個々の症例にあわせた臨床医の総合的な判断が求められる。

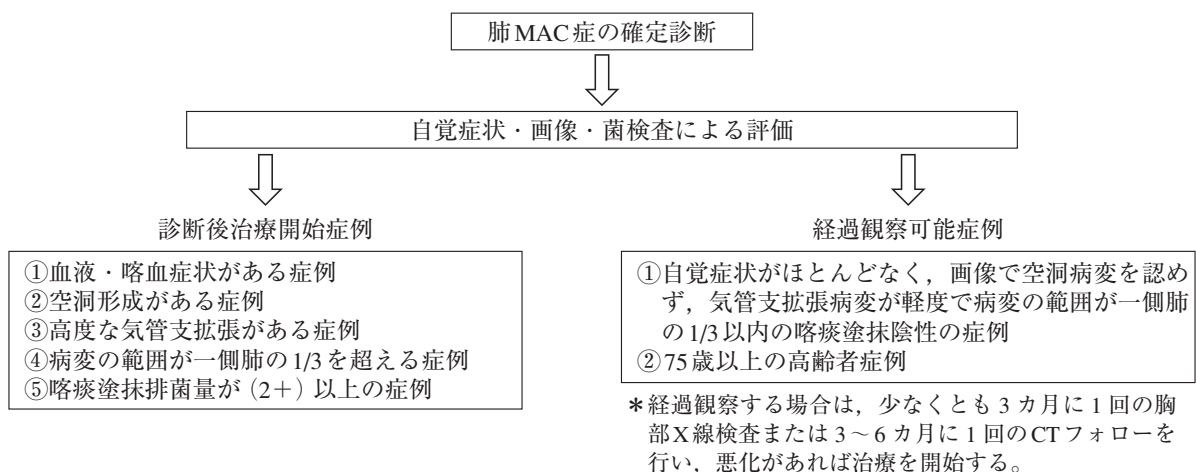
治療期間は、少なくとも排菌陰性化後1年間は継続すべきとされているが、化学療法終了後も慎重な経過観察が必要である。化学療法の効果が不十分な症例では、外科治療も考慮しなければならず、その適応については専門医への相談が望ましい。肺MAC症治療開始時期のフローチャートを図5に示す。

2) *M. kansasii* 症

都市部を中心に発生し、日本国内でも分布に偏りがある。平均年齢は50歳前後で、喫煙男性に多いが、近

表9 肺MAC症化学療法の用量と用法

RFP	10 mg/kg (600 mg まで)/日, 分1
EB	15 mg/kg (750 mg まで)/日, 分1
CAM	15~20 mg/kg (600~800 mg)/日, 分1 または 分2 (800 mg は分2 とする)
SM または KM	の各々 15 mg/kg 以下 (1000 mg まで) を週2回 または 3回筋注



注意：上記の範疇にあてはまらない中間症例の場合、基本的には早期治療の対象症例と考えられる。

図5 肺MAC症治療開始時期のフローチャート

表10 肺カンサシ (*M. kansasii*) 症化学療法用量と用法

INH	5 mg/kg (300 mg まで)/日, 分1
RFP	10 mg/kg (600 mg まで)/日, 分1
EB	15 mg/kg (750 mg まで)/日, 分1

結核よりも投与期間が長いのでこの投与量でも視力障害の発生に注意を要する

年女性の高齢層の発症が増加傾向にある。画像的には上肺野の薄壁空洞が典型的所見で、約40%の患者に陳旧性肺結核症、COPDなどの肺疾患が認められる。キードラッグはRFPであり、RFP、イソニアジド (INH)、EBの3剤併用が有効で(表10)、ほとんどの症例で菌陰性化を期待しうる。その他、CAM、リネゾリド、モキシフロキサシンに感受性を有する。治療期間は喀痰培養陰性化から12カ月が望ましい。

3) 迅速発育菌による感染症

迅速発育菌の中では、*M. chelonae-abscessus* group (*M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. massiliense*, *M. immunogenum* など)と*M. fortuitum* group (*M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. mucogenicum* など)による感染症がほとんどを占める。ほかにまれながら*M. smegmatis* group (*M. smegmatis*, *M. wolinskyi*, *M. goodii* など)による感染症が報告されている。

肺感染症は、肺結核症よりもむしろMAC症に類似している。肺感染症以外にも、皮膚・軟部組織・骨の感染症の起炎菌としても重要である。院内感染例、特に、胸骨縫合部感染・美容形成術などの術後感染症やカテーテル感染の起炎菌としても注意が必要である。

迅速発育菌は抗結核薬には耐性であり、最も治療に難渋する感染症である。ATS/IDSA (The American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America) は、CAM、アミノグリコシド、イミペネム、セフォキシチン、ニューキノロン系薬剤に対する感受性検査を施行し、結果に基づいて多剤併用療法を施行すること

を推奨しているが、特に、*M. abscessus*に対する感受性のある内服薬は乏しいため治療に難渋することが多く、限局病変の切除と多剤併用療法の組み合わせが唯一の治療しうる治療とされている。*M. fortuitum* groupは、通常ニューキノロン系薬剤やテトラサイクリンの感受性率が高い。

終わりに

NTM症、特にわが国で多い肺MAC症の最大の問題点は、症例ごとに病勢の進展や治療反応性、予後が様々で、対応に苦慮する点である。治療開始時期と終了時期、標準的な3剤併用療法が困難な症例への対応、免疫抑制剤が必要な他疾患治療開始時の対応など、多くの課題を有している。

文 献

- 1) 日本結核病学会編：「非結核性抗酸菌症診療マニュアル」。医学書院，東京，2015。
- 2) 長谷川直樹，朝倉崇徳（編）：「症例で学ぶ非結核性抗酸菌症」。医学書院，東京，2020。
- 3) Ho Namkoong: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. Emerg Infect Dis. 2016 ; 22 : 1116-7.
- 4) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会編：「抗酸菌検査ガイド2020」。南江堂，東京，2020。
- 5) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会：肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針。2008。

文 献

- 1) 日本結核病学会教育委員会：結核症の基礎知識. 結核. 1997; 72 : 523-545.
- 2) 日本結核病学会編：「結核診療ガイドライン」. 南江堂, 東京, 2012.
- 3) 岩井和郎（編）：「結核病学, I 基礎・臨床編」. 結核予防会, 東京, 1985.
- 4) 島尾忠男（編）：「結核病学, II 疫学・管理編」. 結核予防会, 東京, 1985.
- 5) 青木正和：「ヴィジュアルノート結核研究の進歩と今後の展望」, 結核予防会, 東京, 1993.
- 6) 青木正和：「ヴィジュアルノート結核基礎知識」. 結核予防会, 東京, 1995.
- 7) 泉 孝英（監）, 富岡洋海（編）：「結核（第4版）」. 医学書院, 東京, 2006.
- 8) An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007 ; 175 : 367-416.
- 9) 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会編：「結核菌検査指針2007」. 結核予防会, 東京, 2007.
- 10) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会：肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針. 2008.
- 11) 阿彦忠之, 森 亨（編）：「平成22年改訂版 感染症法に基づく結核の接触者検診の手引きとその解説—結核の接触者検診Q&A付き」. 結核予防会, 東京, 2010.
- 12) 厚生労働省（告示）：平成23年度改正, 結核医療の基準. 2011.
- 13) 結核予防会編：「結核の統計2011」. 結核予防会, 東京, 2011.
- 14) 日本結核病学会予防委員会：クオンティフェロン®TBゴールドの使用指針. 結核. 2011 ; 86 : 839-844.
- 15) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会：肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解. 2012.

編集委員 委員長：菊地利明 委員：網島 優，石井幸雄，伊藤 穰，下内 昭，田邊嘉也，
西井研治，宮崎英士，守 義明，山崎善隆

結 核 第 96 卷 第 3 号（5 - 6 月号） 隔月 15 日発行

2021 年 5 月 15 日 発行

編 集 兼 藤 田 明
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

2019年11月29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、及びカラー写真掲載については、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十分でも、情報価値の高い研究報告の掲載を目的とする。
5. 図・表は原則として英文とする(校閲用に和文を付記)。
6. 原稿には英文抄録を添付すること。英文抄録は300ワード以内とする。英文抄録の書き方は「原稿作成について」を参照。なお、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英語ならびに日本語で付記する。
7. 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。
8. 原稿は横書きとし、口語体を用いる。
9. 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。
10. 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・RFP2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) Wiegshaus 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。

11. 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。

12. 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。

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

14. 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。

15. 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。

16. 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)

17. 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 (図・表：英)
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 (図・表：英)
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 (図・表：英)
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 (図・表：英 or 和)
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 (図・表：英)
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 (図・表：英)
7.	資料 Materials	有用な資料	6頁，図5個以内 (図・表：英)
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

2019年11月29日一部改訂

1. 原稿の体裁

1) 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(和)，④和文抄録(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。

2) 英文抄録は，⑧題，⑨著者および共著者，全員の所属，連絡先(氏名・所属・住所・E-mailアドレス)，⑩キーワード(英)，ランニングタイトル(スペースを含む30文字数以内)，⑪英文抄録の順に，⑪は頁を替えて組む。ただし，保健看護に関わる活動報告については英文抄録は添付しなくともよい。

2. 英文原稿の場合，タイトルは前置詞，冠詞，接続詞以外は大文字。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大文字(表も同様)。

3. 原著・短報の抄録(和文・英文)は目的，対象，方法，結果，考察，結論等を項目立てにする。

4. 図・表の書き方(原則的に英文)：

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(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大文字。

5. 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。

6. 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。

7. 「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。

8. データ共有に関するポリシー。「結核」では，論文に用いられているデータの共有を著者をお願いしています。特に，投稿される論文に臨床試験データが含まれるような場合には，著者は論文内に下記の内容を含むデータ共有ステートメントを記載してください。

1) 非特定化された試験データの可否

2) 誰に共有されるのか

3) データが共有されるまでの流れ

4) 共有されるデータの種類の

5) 共有される関連文書

6) いつデータが共有されるのか

[付記]

・投稿された論文全てはレフェリー2人による査読を行う(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 _____ 会員番号： _____

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。

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 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