



Title	結核および非定型抗酸菌症
Author(s)	鈴木, 定彦; 勝川, 千尋
Citation	makoto. 2000, 110, p. 2-7
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/85844">https://doi.org/10.18910/85844</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

# 結核および非定型抗酸菌症

大阪府立公衆衛生研究所 公衆衛生部

病理課 主任研究員 鈴木定彦

微生物課 主任研究員 勝川千尋

## I、結核の現状

わが国における結核症は以前は国民病と言われ、猛威を奮っていた。年間の死亡者数が10万人をこえる流行が昭和25年まで長年に渡って続いていたが、第二次世界大戦後の国民の栄養事情、衛生状態の改善や抗生物質等による化学療法の普及によりその勢いは沈静化の傾向を見せた。これらと相まって1951年の結核予防法改正に基づいた住民健康検診の実施、ツベルクリン反応による診断とその結果をうけたBCG接種の励行、公費負担による治療の徹底、患者の登録・管理指導体制の確立などにより死亡数および罹患率は着実に低下した。中でも若年者の死亡率および罹患率の低下には目を見張るものがあった。結核罹患率（人口10万対新登録結核患者数）が初めて100以下になった昭和50年からの10年間にはその率は半減したが、昭和60年頃よりその減少率は鈍化し、平成7年までの10年間で

は29%しか減少がみられていない。さらに、平成9年には昭和36年に患者登録制度が実施され、正確な罹患率が算出されて以降初めて罹患率が前年を上回った（表1）。平成10年には依然として2,795人が結核で死亡しており、そのうち約1,000人は登録後1年以内の死亡である。この数は単独の感染症による死亡としてはC型肝炎に次ぐものであった。患者数についてみても新規登録患者は44,016人、治療を必要とする結核登録患者も113,469人いる。このわが国の罹患率は図1に示したようにアジアの新興工業国と比較すると低いが、欧米の先進国と比べた場合非常に高い。

統計上、わが国では患者の多くは結核が流行していた時期に結核菌に感染した中高年の既感染者からの発病であり、若年層の結核患者は減少している（表2）。その結果、結核未感染者の割合が年々増加し、現在では中年層においても未感染者の増加が認められている。一般に、既

表1 結核新登録患者数、罹患率、死亡数、死亡率の推移

年	新登録 結核患者数	罹患率 (人口10万対)	死亡数	死亡率 (人口10万対)	死因順位	死因第1位
1900年 (明治33年)			71,771	163.7	第2位	肺炎及び気管支炎
1918年 (大正7年)			140,747	257.1	第3位	肺炎及び気管支炎
1940年 (昭和15年)			153,154	212.9	第1位	
1950年 (昭和25年)			121,769	146.4	第1位	
1951年 (昭和26年)	590,662	698.4	93,307	110.3	第2位	脳血管疾患
1955年 (昭和30年)	517,477	579.6	46,735	52.3	第5位	脳血管疾患
1960年 (昭和35年)	489,715	524.2	31,959	34.2	第7位	脳血管疾患
1965年 (昭和40年)	304,556	309.9	22,366	22.8	第7位	脳血管疾患
1970年 (昭和45年)	178,940	172.3	15,899	15.4	第8位	脳血管疾患
1975年 (昭和50年)	108,088	96.6	10,567	9.5	第10位	脳血管疾患
1980年 (昭和55年)	70,916	60.7	6,439	5.5	第13位	脳血管疾患
1985年 (昭和60年)	58,567	48.4	4,692	3.9	第16位	悪性新生物
1990年 (平成2年)	51,821	41.9	3,664	3.0	第17位	悪性新生物
1995年 (平成7年)	43,078	34.3	3,178	2.6	第23位	悪性新生物
1996年 (平成8年)	42,472	33.7	2,849	2.3	第22位	悪性新生物
1997年 (平成9年)	42,715	33.9	2,742	2.2	第22位	悪性新生物
1998年 (平成10年)	44,016	34.8	2,795	2.2	第22位	悪性新生物

1900年；公式な結核死亡統計の開始。

1951年；結核予防法の大改正。

図1 主要先進国の結核罹患率

(日本は1997年、カナダは1994年、他は1995年のデータ)

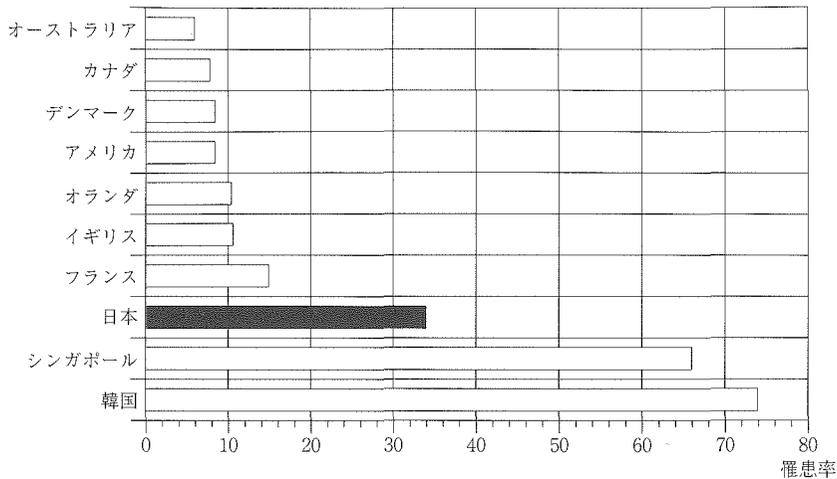


表2 年齢階級別新登録結核患者数・罹患率の推移

年齢	1962年	1975年	1985年	1996年	1997年
	患者数(罹患率)	患者数(罹患率)	患者数(罹患率)	患者数(罹患率)	患者数(罹患率)
総数	383,773 (403.2)	108,088 (96.6)	58,567 (48.4)	42,472 (33.7)	42,715 (33.9)
0~4	14,453 (184.4)	1,992 (20.0)	404 (5.4)	131 (2.2)	128 (2.1)
5~9	21,824 (261.3)	1,779 (19.9)	296 (3.5)	69 (1.1)	58 (0.9)
10~14	15,872 (143.4)	1,134 (13.7)	388 (3.9)	101 (1.4)	99 (1.4)
15~19	20,219 (218.7)	2,590 (32.8)	1,131 (12.6)	557 (6.8)	515 (6.4)
20~29	69,741 (409.9)	14,011 (70.2)	4,509 (28.1)	3,862 (20.2)	3,855 (20.2)
30~39	73,426 (504.5)	13,877 (78.5)	5,934 (29.9)	3,263 (20.7)	3,202 (19.9)
40~49	54,074 (536.4)	17,944 (115.3)	7,401 (42.7)	5,235 (26.5)	4,765 (25.1)
50~59	50,348 (618.6)	18,345 (175.5)	11,667 (78.3)	6,678 (40.2)	6,568 (38.2)
60~69	40,499 (733.3)	19,572 (252.6)	11,750 (122.7)	9,093 (64.2)	8,821 (61.2)
70~	20,464 (607.8)	16,836 (312.5)	15,087 (183.8)	13,483 (108.2)	14,704 (112.7)

感染者の多い集団では集団感染事件は起こりにくいですが、未感染者の割合が多くなるに従って集団感染の危険が高くなる。このためわが国では既感染者が発病し感染源となり未感染者の多い若年者の集団に集団感染を起こす事例が各地で散発的に見られる。結核が撲滅されるまではこのような危険が続くことが予想されるため、感染源(活動性結核患者)をいかに早く発見するかが重要なポイントとなる。さらにHIV感染者をはじめとする易感染者における結核感染は進行が早く、早期診断が必要になる。また、結核患者の減少にともない、誤診により結核と診断されず、登録に現れない患者も相当数存在するとみられる。事実、死後の病理学的検査により高

齢者の肺炎死亡の中にはかなりの率で抗酸菌感染(結核菌感染)が原因である例が含まれていることが報告されている。また、易感染者の増加に伴い、抗酸菌感染症にしめる非定型抗酸菌感染の割合は徐々に増加しており、正確な非定型抗酸菌の同定技術も求められている。本稿では結核および非定型抗酸菌症原因菌の診断、治療および予防に関して解説したい。

## II、抗酸菌の特徴

### II-1、ミコバクテリウム属の特徴

結核菌の属するミコバクテリウム属の属名MycobacteriumはMyces(真菌)とBacterium(細菌)の合成語であり、その名の通り一般細菌とはや

や異なった性質を示す。ミコバクテリウム属の細菌は一般的な染色法であるグラム染色による判別を行うと陽性菌に分類されるが、非常に難染であるため通常グラム染色を実施することはない。ミコバクテリウム属の細菌は普通のアニリン色素には染まりにくい、媒染剤（通常石炭酸が用いられる）を加えて、長時間あるいは加熱することによって染めることができ、いったん染まると、一般に用いられる脱色剤の酸、アルカリおよびアルコールによっても容易に脱色されない性質を有する。この性質を抗酸性と言ひ、他の属の細菌と抗酸性染色により区別が可能である。このためミコバクテリウム属の細菌を総称して抗酸菌と呼んでいる。

結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) は  $0.2 \sim 0.6 \times 1.0 \sim 5.0 \mu\text{m}$  の桿菌であり、莖膜、線毛、鞭毛は保有しない。喀痰中ではしばしば2個以上が接着しVまたはY字状あるいは束状の集塊を示す。発育至適温度は  $35 \sim 37^\circ\text{C}$  で好気的な条件で発育する。発育は横二分列の連続により増殖するが、分裂した菌体は相互に接着し束状になる。これをコード形成と呼ぶ。固形培地上では乾燥した表面の粗い典型的なR型集落をつくり、また液体培地では培地表面に菌膜をつくり増殖する。増殖のスピードは遅く、培養時の菌の2分裂に要する時間は  $10 \sim 15$  時間であり、1個の結核菌が小川培地に可視的な集落をつくるまでには4週間程度の期間を要する。

結核菌は一般細菌と比べて細胞壁の脂質含量が多い。この性質が結核菌特有の抗酸性、様々な生物学的活性および種々の外界からの影響に対する抵抗性と関連しているとされる。実際、結核菌は芽胞を形成しない細菌の中では最も熱、光、乾燥、消毒薬、酸およびアルカリなどに抵抗性が強い。また、クロルヘキシジン（ヒビテン、マスキン）、逆性石鹼（オスパン、ハイアミン）等には強い抵抗性を示し、クレゾール、エタノール、ポビドンヨード、グルタルアルデヒド等には感受性を示す。

## II-2、抗酸菌の分類

ミコバクテリウム属は現在62菌種に分類されている。一般に抗酸菌は結核菌群、非定型抗酸菌（非結核性抗酸菌）およびその他の特殊なミコバクテリアの3つに分類され、非定型抗酸菌はさらに集落の着色性、光による発色性および発育速

度によりI群からIV群の4つの群に分けられる。

結核菌群にはヒトに結核症を引き起こす結核菌、ウシに肺結核や皮膚・リンパ節結核を引き起こし、まれにヒトに感染する *M. bovis*、セネガルで結核患者から分離された菌株で *M. tuberculosis* と *M. bovis* の中間の性状を示す *M. africanum* およびヒトには病原性はないがハタネズミに感染し結核様病変をつくる *M. microti* の4菌種がある。これらの4菌種は病原性、生化学的性状など若干の違いは存在するが、中間的な性状を示すものも多く、また遺伝学的な解析からも同一の菌種としてみなすのが適当であるとして、結核菌群と総称されている。非定型抗酸菌（非結核性抗酸菌）にはヒトに対して起病性のないものから肺結核類似感染症、頸部リンパ節炎、皮膚感染などを引き起こすものや、またエイズ患者などの易感染者で全身性播種性感染を引き起こすものまで種々の菌種が含まれる（表3）。

最近のわが国では結核罹患率の減少、易感染者の増加等により、抗酸菌感染症全体に占める非定型抗酸菌感染症の割合が増加傾向にあり、現在では十数%にまで達している。その他の特殊なミコバクテリアとしてはヒトのハンセン病の病原体で *M. leprae* 等がある。一般に *M. tuberculosis* complex および *M. leprae* 以外は自然界のいたるところに存在する。

## III、診断

### III-1、臨床症状、病歴

当初は咳、痰、微熱が2週間以上継続する。咳、痰は患者の約半数に見られる。また、この微熱のために夜間に寝汗をかくこともある。さらに進行した場合は全身倦怠、血痰、咯血、痩身と進み、呼吸困難に陥る。粟粒結核では高熱が続く。これらの症状と感染源との接触、他の疾病（塵肺、HIV感染、糖尿病等）、免疫抑制剤使用の有無等を考慮する。さらには胸膜炎、結核の既往にも留意することが必要である。

### III-2、胸部X線撮影

この検査では過去のX線所見と比較検討する事によりより繊細な診断が可能となる。典型的な慢性肺結核では、上肺野に始まる大小不規則な散布を伴う浸潤影、時に内部に透亮像を見るものである。最近では胸部CT検査も追加されることが増えてきている。

表3 ヒトに感染症を引き起こす抗酸菌

分類	ヒトに感染症を引き起こす抗酸菌 (引き起こす疾患名)	まれに感染症を起こしたという報告はあるが わが国では感染症がほとんど見られないか、 または全く見られたことのない菌種
結核菌群	<i>M. tuberculosis</i> (結核症)	<i>M. bovis</i> , <i>M. africanum</i>
非定型 (非結核性 抗酸菌)	光発色菌 <i>M. kansasii</i> (肺感染症、全身播種型)	<i>M. marinum</i> , <i>M. simiae</i> , <i>M. asiaticum</i> , <i>M. intermedium</i>
	暗発色菌 <i>M. goodii</i> (肺感染症) <i>M. scrofulaceum</i> (リンパ節炎、肺感染症) <i>M. szulgai</i> (肺感染症)	<i>M. injectum</i> , <i>M. lentiflavum</i>
	非光発色菌 <i>M. avium</i> complex (肺感染症、全身播種型、リンパ節炎)	<i>M. xenopi</i> , <i>M. malmoense</i> , <i>M. ulcerans</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. shimoidi</i> , <i>M. genavense</i> , <i>M. celatum</i> , <i>M. branderi</i> , <i>M. conspicuum</i> , <i>M. shinshuense</i> , <i>M. nonchromogenicum</i> , <i>M. terrae</i> , <i>M. triviale</i>
	迅速発育菌 <i>M. fortuitum</i> (肺感染症、局所膿瘍) <i>M. chelonae</i> subsp. <i>chelonae</i> (肺感染症) <i>M. chelonae</i> subsp. <i>abscessus</i> (肺感染症)	<i>M. thermoresistibile</i> , <i>M. mucogenicum</i>
その他の抗酸菌 (培養不能菌)	<i>M. leprae</i> (ハンセン病)	

### Ⅲ-3、ツベルクリン反応

ツベルクリン反応とは結核菌培養ろ液から作成した精製蛋白分画 (PPD) を抗原として被験者に接種し、これに対する反応を見るものである。結核感染がある場合感染により誘導されていた生体の細胞性免疫が抗原に対して働き、遅延型過敏症反応を起こすものである。BCG未接種者の本反応は結核の感染診断に際して高感度かつ高特異性である。判断基準として発赤径10mm未満を陰性、10mm以上を陽性とした場合、未感染者の98%が陰性、結核患者の98%が陽性となる。ただし、乳幼児、小児や60歳以上では反応が弱く、粟粒結核や結核性髄膜炎でも同様の傾向がある。また、麻疹等のウイルス感染でも反応が弱く出る場合がある。これに対して、BCG接種後は多くが陽性となる。このように本反応は様々な要因により揺らぎをみせるため全ての状態に適用できる判定基準を設定することはできない。被験者の生理的状態等を考慮に入れたツベルクリン反応による診断を行う事が重要である。

### Ⅲ-4、抗酸菌の検査法

結核症の場合、臨床症状、X線検査および臨

床検査のみの診断では結核の疑いでしかなく、結核菌の検出をもってはじめて確定診断をくだすものである (WHO指針)。

結核菌の検出方法として塗抹染色法、培養検査法および遺伝子検出法がある。それぞれの検査法は長所および短所を合わせ持っており、その結果の解釈にはそれぞれの特性をよく理解した上で細心の注意を持って当たらねばならない。喀痰、胃の内容物、組織等の検査材料を、塗抹染色法、培養検査法および遺伝子検出法のすべてあるいは塗抹染色法と培養検査法の2つに供する。その後、培養検査により得られた菌体を同定のための生化学的性状検査および遺伝子検査あるいは生化学的性状検査のみに供する。また、これらの分離菌は薬剤感受性判定のための培養検査および遺伝子検査あるいは培養検査のみに供する事も同時に行われる。このような複数の検査法の実施により、より信頼性の高い抗酸菌の細菌検査が可能となる。

#### Ⅲ-4-a、塗抹染色検査法

ミコバクテリウム属の細菌は抗酸性を有しており、この性質を利用して検査材料 (喀痰など) 中

の抗酸菌を特異的に染色することが可能である（抗酸性染色）。抗酸性染色には大別してフクシン（赤色色素）を用いる方法（通常チール・ネールゼン法；）とオーラミンO（蛍光色素）を用いる方法（蛍光法）があり、前者は500から1000倍（通常500倍）で後者は200から500倍（通常200倍）で観察する。前者は特別な設備を必要とせず簡便でかつ短時間に判定が行える。それに対して後者は抗酸菌が蛍光色素で染められているので見落としが少なく、また200倍で観察するため塗抹標本を広くかつ短時間で鏡検できる利点がある。その反面、抗酸菌以外の非特異的な蛍光を発するものを誤認することがあり、また高価な蛍光顕微鏡を必要とする。経済的な面を考えず、塗抹染色を最も感度良く行うためにはまず蛍光法によるスクリーニングを行い、その後疑わしいものにはチール・ネールゼン染色を行う。判定は通常塗抹標本中の菌量の違いを数値化したガフキー号数で表す（表4）。これにより、病状（病気の重症度）の判定が行える。また排菌量の多い患者は感染源として重要である。しかし抗酸性染色では、結核菌とその他の抗酸菌との区別が不可能であり、またつぎに述べる培養検査法に比べて検査材料中の菌量が多くないと検出できない欠点がある。

#### Ⅲ-4-b、培養検査法

結核菌の培養はわが国では卵を用いた固形培地（小川培地）が一般に用いられている。しかし結核菌の発育速度は遅く、小川培地を用いた場合、喀痰中の結核菌を検出するには3から5週間の期間を必要とする。最近では固形培地よりも検出感度が優れている液体培地が多く用いられるようになりつつあり、菌の発育の有無も培地の混濁で判定するよりも早期に判定できるように検出系にアイソトープを用いたものや、蛍光センサーを用いたものなどが考案されている。

結核菌の培養検査を行う場合、結核菌の発育速度が非常に遅いことから、増殖の早い雑菌の培地への混入は検出感度の低下を招く。そこで結核菌検査の場合、常在菌が混在している喀痰などの検査材料に対しては前処理が必要になる。前処理は粘稠な喀痰を溶解し、混在する抗酸菌以外の微生物を殺菌することを目的として行われる。水酸化ナトリウムを用いてアルカリで処理する方法が一般的であるが、喀痰の状態や混入する雑菌の種類により、喀痰溶解剤を前処理液に添加したり、汚染微生物の除去を行う方法もある。

#### Ⅲ-4-c、遺伝子検出検査法

従来の塗抹、培養、生化学的試験による菌検査方法では結果が判明するまで数週間必要であり、これに変わる結核菌の迅速診断法の開発が望まれていた。近年分子遺伝学的手法を用いた診断法が急速に進歩し、臨床材料から分離培養を経ずに、短時間のうちに試験管内で多量の核酸を増幅し、結核症の診断を行うことが可能になった。この方法では24時間以内に検査が可能であり、理論的に検査材料中に1個の菌体があれば検出可能である。しかしながら、検査材料よりの核酸抽出の過程におけるロスがあることから検出限界は100個ぐらいであるとされている。遺伝子増幅法を用いた場合の検出感度は塗抹法や卵培地を用いた培養法より有意に高く、液体培地を用いた培養法を上回ると言う報告が多い。

#### Ⅲ-4-d、同定法

臨床材料から分離された抗酸菌の迅速かつ正確な同定は感染の拡大防止や患者の治療などの対策を講じるうえで非常に重要である。菌種の同定は従来、多くの生化学的性状を検査し、どの菌種の性状と一致するかにより行ってきた。しかし、臨床分離株の中には非定型的性状を示

表4 鏡検における検出菌数記載法

ガフキー号数	検出菌数	簡便な記載法
0	全視野に 0	陰性 —
1	全視野に 1~4	少数 +
2	数視野に 1	
3	1視野平均 1	中等級 ++
4	1視野平均 2~3	
5	1視野平均 4~6	
6	1視野平均 7~12	多数 +++
7	1視野平均 やや多数 (13~25)	
8	1視野平均 多数 (26~50)	

す菌株も多く、またその判定も熟練さが要求され、抗酸菌特に非定型抗酸菌の同定は非常に難しいものであった。

最近の遺伝子研究の進歩により、細菌の分類も全染色体DNAの相同性に重きを置くようになり、これを利用した抗酸菌菌種の鑑別同定法（ハイブリダイゼーション法）が開発されている。

### Ⅲ-4-e、薬剤耐性検査

結核症の治療は短期化学療法が可能となったが、この短期化学療法の成功を左右する要素の1つとして薬剤耐性菌の問題がある。アメリカではHIV感染者を中心とした多剤耐性結核菌の集団感染が報告されており、またロシアでも多剤耐性結核菌が問題となっている。わが国でも多剤耐性結核菌が話題になることが多くなった。

#### Ⅲ-4-e-1、直接法と間接法

通常の培養法による検査法は直接法と間接法の2種類に分けられる。直接法は塗抹陽性検体をアルカリ処理、中和後直接薬剤感受性培地に接種する方法であり、結果判明までの時間を短縮できる。これに対して間接法は分離培養により得られた集落から作った菌液を薬剤感受性培地に接種する方法であり、直接法に比べ安定した成績が得られる。

#### Ⅲ-4-e-2、薬剤耐性遺伝子の検出

結核菌の薬剤耐性は染色体遺伝子の変異によることが判明しているため、薬剤耐性に関与する遺伝子を検出し、迅速薬剤感受性試験に応用しようとする試みがなされている。我々はDNAチップ技術を応用して迅速薬剤感受性試験を可能とする事を試みている。つまりすでに判明している薬剤耐性に関与する遺伝子の変異のすべてを一枚のチップ上で検出するものである。現在の所薬剤により異なるが70～95%の耐性菌の検出が可能となっている。

## Ⅳ、治療

米国のWaksmanが初めての抗結核薬ストレプトマイシンを発見して以来様々な抗結核薬が使用されてきている。これらは有効性の高い5剤（first line drug；イソニアジド（INH）、リファンピシン（RFP）、ストレプトマイシン（SM）、エタンブトール（EB）およびピラジナミド（PZA））とその他

に分類されている。治療にはこれらのfirst line drug 5剤の抗生物質のうち2～4剤を選択して用いる。初回治療の場合は表5に示す3つの処方の中の1つを行う。再治療の場合には菌の薬剤感受性検査に基づき有効薬剤を強いものから順に3剤以上併用することが必要となる。場合によっては外科的治療も考慮に入れる必要がある。

表5 初めて結核治療を行う場合の標準治療法

- 1) 最初の2ヶ月INH+RFP+SMまたはEB+PZA、続いてINH+RFPで4ヶ月（これにEBを加えてもよい）
- 2) 最初の6ヶ月INH+RFP+SMまたはEB続いてINH+RFPで3ヶ月、さらにあと3ヶ月INH+RFPを追加してもよい
- 3) INH+RFPで6～9ヶ月

## V、予防

### V-1、BCG接種による予防

BCGとは結核菌と非常に近縁の抗酸菌*M. bovis*から開発された生ワクチンで結核未感染者に対して免疫を付与し結核の発病を予防するものである。結核予防法では4歳未満、小学1年生、中学1年生でツベルクリン反応陰性の者に接種する事となっている。結核性髄膜炎、粟粒結核などの重症結核に対して高い有効性を示し、肺結核に対しては発病率を50%低下させることが米国のColditzらにより報告されている。

### V-2、化学予防

結核感染者に対しての発病予防としては予防投薬が行われている。INHの予防投薬により約50～60%の発病が押さえられるという報告がある。

### 終わりに

以上結核の確定診断の根拠となる結核菌の証明のための検査法を中心に、他の診断法、治療法、予防法について述べてきた。より迅速に結核の診断ができれば他者への感染の危険性、重篤化が食い止められるのは言うまでもない。一旦受診した患者については診察、検査する側の努力でより早い確定診断を可能として行かなければならない。また、患者が自覚症状があるにも関わらず受診しなかった場合、重篤化し、更には他者への感染の原因ともなる。診断する側、受診する側双方の理解と努力が必要である。