

序

日本での結核の新規患者数が 2021 年に 11,519 人と報告され、遂に罹患率が 10 万人あたり 10 を下回って 9.2 となり、定義上低まん延国となった。しかし、厚生労働省の調査によると 2020 年末の時点での日本の医師数は 34 万人弱ということなので、1 年間に結核の患者に遭遇する医師はおよそ 30 人に 1 人ということになる。通常は内科にかかると思われるので、内科医が 7 万人強とすると、7 人に 1 人は結核の患者を診ることになる。これらは決して低い確率ではない。

一方で今般結核に関する医師の経験値は著しく低下しているように思われる。何と言っても結核の患者が入院できる病院自体が減少していることから、少数の専門家を除いて結核の診療を最初から最後までフォローアップも含めて診る機会は多くないと思われる。患者の減少よりも、それを診る医師の減少の方が急速であることは間々あり、知識も経験も継承されない。しかし、先進工業諸国の例を見ても明らかのように、低まん延となっても、結核は簡単にはなくなる。結核診療における知識と技術の継承は、今なお重要である。

日本国内ではほとんど変化がないように見える結核の診療も、世界的には大きく動いている。特にインパクトが大きいのは耐性結核に対する新薬による治療レジメンの開発と展開であり、2019 年以降世界保健機関は次々と新しい治療レジメンを推奨している。中には条件付きながら 6 か月治療を可能とするレジメンも含まれている。現在は COVID-19 パンデミックの影響でやや落ち着いている外国出生者の結核も、流行が収まれば今後再び増加する可能性は高い。外国出生者では耐性結核が多いことは周知であり、労働力として日本全国に分散することを考えると、必ずしも都市だけの問題ではない。結核診療の知識は最低限確保しておかなければならない。

本書では結核という疾患全体を系統的に学べるよう、様々な分野の先生にご執筆をお願いした。既に失われつつある稀少な知識も多く、ご執筆頂いた先生には深く感謝申し上げたい。本書が結核を学ぼうとする人々にとって有用であることを祈念する。

2022 年 10 月

御手洗 聡

2 結核の臨床細菌学

POINT !

- 結核菌は脂質を多く含んでおりアルコール，酸，アルカリにも強い抵抗を示し，グラム染色にも染まりにくい。
- 次世代シーケンサーを用いたゲノム解析の進歩によって感染伝播経路や薬剤耐性の予測ができるようになってきている。
- エアロゾルが大きすぎても小さすぎても結核菌は肺胞に到達できず，感染が成立しない。

1 | 知っておくべき結核菌の臨床微生物学的トピック

① *Mycobacterium tuberculosis* の疫学

Mycobacterium tuberculosis は8つの亜種からなるが，このうちヒト-ヒト感染が確認されている，いわゆる「結核」のイメージと合致する亜種は，*M. tuberculosis* var. *tuberculosis* と *M. tuberculosis* var. *africanum* の2つである。日本における疫学はランダムサンプリングによってデータの代表性が担保されたものはないが，Ueyamaらは2002年に日本で分離された970株の *Mycobacterium tuberculosis* の亜種同定を行い，その全てが *M. tuberculosis* var. *tuberculosis* であったことを報告している¹⁾。 *M. tuberculosis* var. *africanum* はその名の通り，西アフリカで多く地域によっては結核の50%以上の割合で起因菌となっている。両者の臨床像に差はないが *M. tuberculosis* var. *africanum* は感染伝播後の発病が *M. tuberculosis* var. *tuberculosis* よりも起こりにくいことが報告されている²⁾。

② 結核菌の形態学的特徴

結核菌の大きさはYamadaらによるクライオ電子顕微鏡を用いた観察では，中央値で長さ2.7 μm ，直径0.3 μm 程度と報告されている³⁾。結核菌の細胞分裂は20時間程度の時間を要し20分程度で分裂する大腸菌と比較して

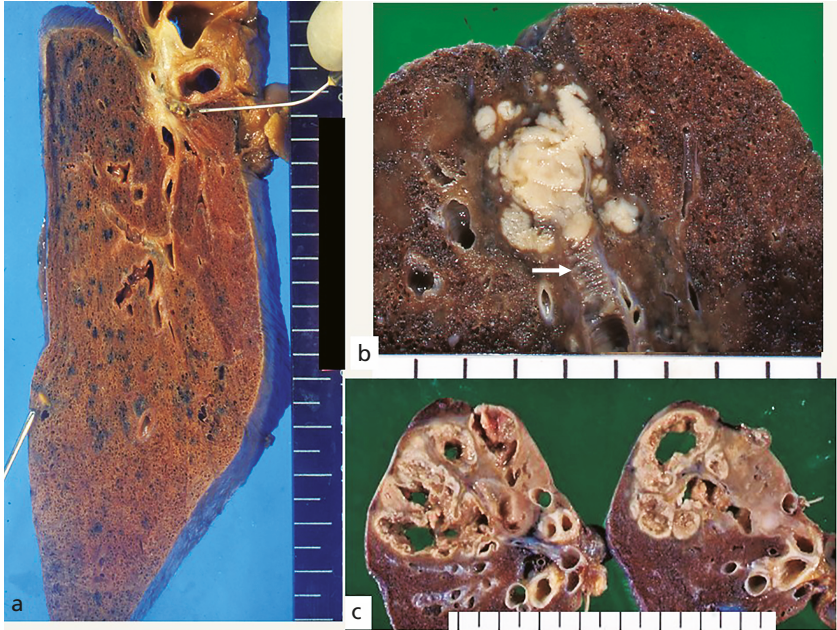


図 1 a. 石灰化した初期変化群, b. 滲出性乾酪壊死性病変, c. 融合性滲出性空洞性病変

感染巣の洞化に合致する肉眼像である。これらの病変は組織学的には滲出性反応後の壊死を示す。b. 肺門・縦隔リンパ節炎の組織像も上流は滲出性反応後の壊死だが、下流では増殖性反応後の壊死（類上皮細胞肉芽腫などが形成され内部や周囲に細網線維や膠原線維が形成された後の壊死）に至る場合もある。c. 早期蔓延も主に滲出性反応後の壊死であるが細胞性免疫成立後の反応は多彩化する。

2 | 慢性発病

慢性発病は初感染後期間を経ての発病である。発病形式の大部分は、1) 慢性肺結核症である。ほか、2) 初感染菌血症時の他臓器での潜在感染の顕在化、3) 潜在感染病変の局所増悪の結果、病変が血管に穿破した晚期血行性蔓延がある。ほか、慢性期の胸膜炎と肺空洞からの菌の飲み込みに伴う消化管結核がある。慢性肺結核症は肺尖部から始まる場合が大部分である。肺癌が疑われ切除された例で、3 cm 程度の黒色調の被膜を有する集合性の壊

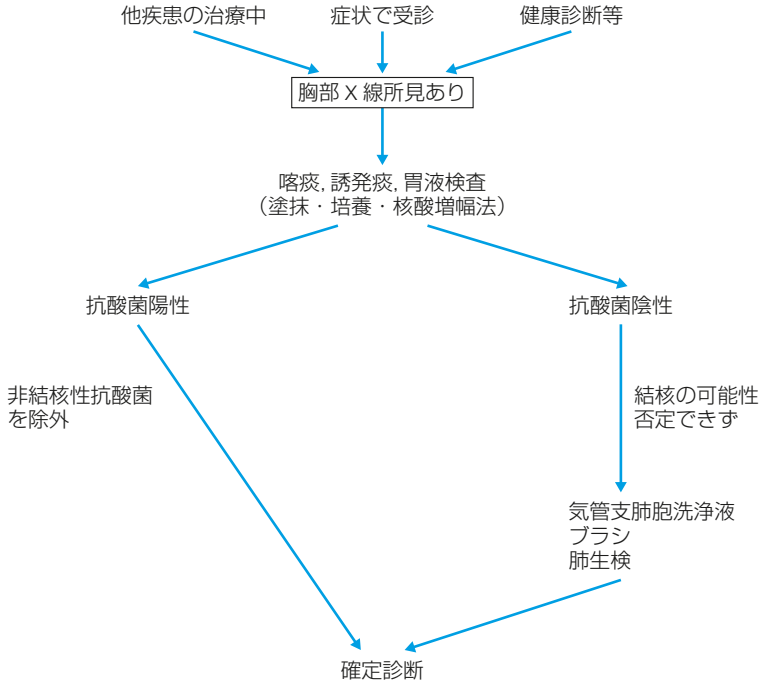


図1 肺結核診断のフローチャート

結核診断のフローチャートを図1に示す。胸部単純X線は簡便かつ迅速で、結核診断に最も手がかかりとなる有用な検査である。肺結核を呈する基本的な画像所見は乾酪壊死を伴う肉芽腫性病変を反映しており、気道散布影と空洞形成が特徴的である。ただし、結核は病変の時相や患者背景により特に高齢者や免疫の著しく低下した患者では非典型的な画像所見を呈することも多く、いかなる画像所見であっても肺結核の可能性のあることを考慮しなければならない。結核に特徴的な画像所見は以下があげられるが、抗酸菌検査を行っても結核菌が検出されない場合、それぞれの画像所見において以下に列記する結核と鑑別すべき疾患を考慮しなければならない。

①空洞影 (図2)

最も特徴的な所見であり、病巣に交通する誘導気管支を通じて病巣内の壊死物質が排除されると、欠損部位として空洞が形成される。空洞を形成する疾患として他に肺癌（特に扁平上皮癌）、肺膿瘍、アスペルギルスをはじめ

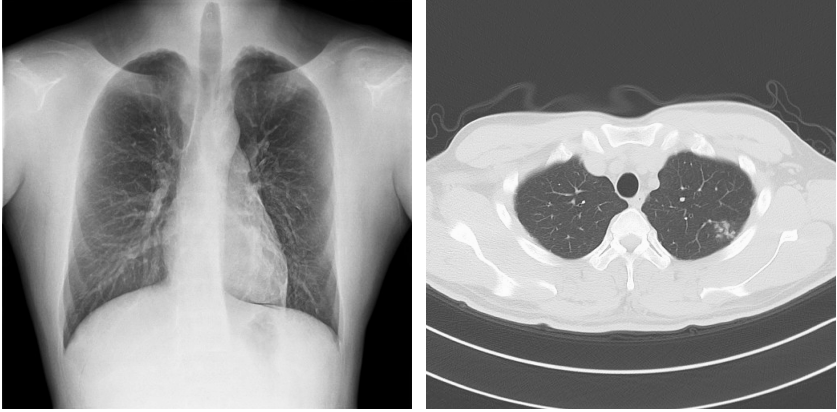


図3 左上肺野 tree-in-bud appearance に相当する，経気道性に分布する粒状影を認める

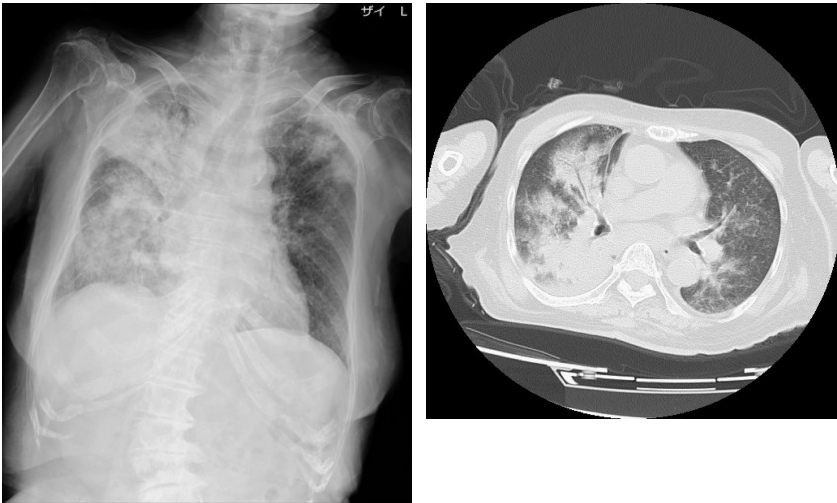


図4 右肺野優位に気管支透亮像を伴う浸潤影を認める

4 | 結核診断の補助診断

①ツベルクリン反応（ツ反）検査

ヒトは結核菌に感染すると2～12週間後に結核菌に対する特異的細胞性免疫，いわゆる感染免疫を獲得し，菌体成分に対して遅延型過敏反応を示す。



図 15 接触者検診にて QFT 陽性，喀痰・気管支洗浄液塗抹は陰性，培養で *Mycobacterium tuberculosis* 検出例
右上肺野・左下肺野に局所性の濃厚影，右中下肺野に広範なすりガラス影，一部濃厚影を認める。

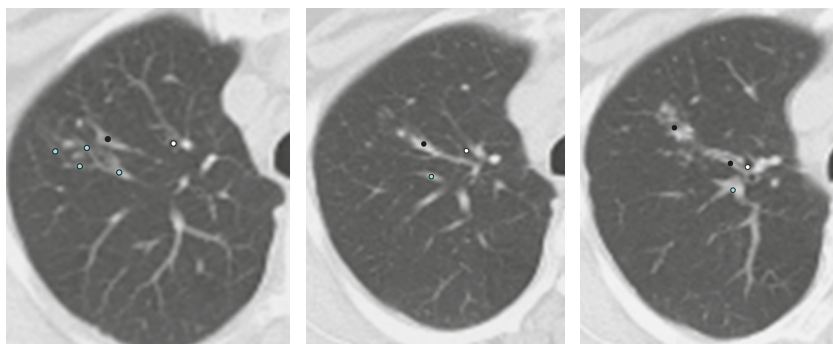


図 16 最も基本的な所見としては，病変の誘導気管支（黒）は壁が肥厚しているが，病変がない領域の気管支は正常（白）という点である。
小病変は近隣の肺静脈（青）から距離をおく，気管支に病変があることを確定する重要所見である。

表1 細菌学的診断に用いられる主な検体と検査オーダー

	塗抹	核酸増幅法	培養	留意点や追加検査
喀痰	○	○	○	起床後の空腹時に3回
胃液	○	○	○	起床後の空腹時に1回
気管支洗浄/擦過	○	○	○	擦過検体は塗抹のみ
胸水	○	○	○	細胞数、アデノシンデアミナーゼ(ADA)
胸腔鏡による壁側胸膜生検	○	○	○	組織はすりつぶしなどの処理をする
腹水	○	○	○	細胞数、ADA
リンパ節	○	○	○	縦隔リンパ節生検は、超音波ガイド下気管支鏡が有用
尿	○	○	○	尿路結核、粟粒結核が対象
髄液	○	○	○	細胞数、ADA
便		○	○	腸結核の診断に有用
血液		○	○	抗酸菌専用の培養ボトルを使用
骨髄穿刺液	○	○	○	粟粒結核が対象

表2 Miller & Jones 分類

M1	唾液完全な粘液成分のみの痰
M2	粘性痰の中に少量の膿性痰を含む
P1	膿性部分が全体の1/3以下の痰
P2	膿性部分が全体の1/3以上～2/3以下の痰
P3	膿性部分が全体の2/3以上の痰

①高張食塩水吸入

肺結核が疑われるが自発的に痰が出ない患者では、高張食塩水吸入は胃液採取よりも診断感度が高いと報告され、喀痰誘発法として頻用される³⁾。高張食塩水吸入後の喀痰3回と、胃液採取3回、気管支鏡検査1回の3群比較で高張食塩水吸入後の喀痰は診断感度が最も高いと報告されている⁴⁾。