

## 結核免疫の昨日—今日—明日

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター名誉院長

露口 泉夫

結核は人類最古の感染症である。ヒトに感染した場合、そのまま発病にまで進むのは5%であり(一次結核)、残りの95%では結核菌は生涯にわたり *persist* として宿主体内に *dormant* 冬眠状態で残存する。高齢化や糖尿病、HIV感染など免疫能が低下した際に、この冬眠菌が活性化し(内因性再燃)発病する(二次結核)。成人結核の大部分はこの形で発病するが、既感染者が生涯を通じて発病するのはせいぜい10%である。現在、世界の人口の三分の一が結核既感染者であり、結核菌はヒトとのかかわりのきわめて大きい病原微生物といえよう。

1882年に結核菌を発見したコッホは、予防ワクチンにより結核は速やかに征服されることを確信した。ところが今日、唯一実用化されているBCGワクチンでさえ、成人結核の発病阻止には効果がないとされる。一旦結核から回復した個体にあっても終生免疫は期待できない。ツベルクリン反応が陽性であることは防御免疫付与の証左であるとともに、潜在感染の存在をも示唆している。

分裂増殖が他の細菌に比べて遅い結核菌は感染したヒト体内で細胞内寄生を余儀なくされる。細胞内殺菌から免れるためにその表層は糖脂質に富む強固な細胞壁で覆われている。この細胞壁構成成分は自ら強いTh1サイトカイン誘導能を有し、本来、一感染症にすぎない結核の病態を極めて複雑にしている。

ヒト宿主は結核菌感染に際してTh1指向性の細胞性免疫を発動して防御的に働くが、この細胞性免疫反応が過剰に起こり、本来菌を閉じ込めるべく形成された結核結節から空洞形成へと進み、ここに発病が成立する。この過剰反応(遅延型アレルギー)をもたらすのが上述の菌体細胞壁の主成分である糖脂質である。この場合、どこまでが細胞性免疫であり、どこからが遅延型アレルギーであるか、生体はそれを区別することなく一連の反応を起こしているだけであろう。結核

空洞がこの遅延型アレルギーによることを、はじめてウサギで実証したのが故・山村雄一博士であった(1958年)。

結核感染の初期にみられ、引き続き菌体蛋白特異的なTh1反応の誘導に関係するのは「初期免疫、*innate immunity*」と呼ばれ、TLR(*tol-like receptor*)を介する分子遺伝学的メカニズムが審良静男博士らによって解明され、感染免疫学に大きなインパクトを与えた。それまでにはしかし、結核菌体の生物学的活性に関する数多の地道な研究がその歴史的背景にあった。

結核菌体は古来、免疫賦活剤、アジュバントとして知られてきた。結核菌の病原性物質として加藤充彦らが提唱した *cord factor* の本体は *trehalose-dimycolate*, TDMであり、強いTNF- $\alpha$ 等のTh1サイトカイン誘導能を有することは、矢野郁也博士により詳細に解析された。また、抗酸菌体DNAにもIFN- $\gamma/\alpha$ 誘導能があることが、徳永徹、山本三郎両博士により明らかにされた。一方、その反応する細胞に関しては、野本亀久雄博士による *primitive T cell response* 論が提唱され、一方、筆者らは、結核未感染の末梢血リンパ球をTDMで刺激すると、抗原非特異的な $\gamma\delta$ T細胞が増殖・活性化することを見出した。

感染症の根絶はすぐれたワクチンの開発にかかっている。結核にあって、それは感染防止か、それとも発病阻止を目指すべきか。潜在感染、宿主体内での冬眠状態とは何か。細胞性免疫と遅延型アレルギーの関係とそれに大きく関わっている菌体成分の特徴。これらをよく理解するところから、将来の結核防御方法が見えてくるであろう。免疫学的方法で、「内因性再燃」を起こすことなく、潜在感染の状態で宿主が天寿を全うし得る方策は見出せないか、いわゆる結核における治療ワクチンである。マウスではないヒトの結核症の撲滅にあって、BCGを凌駕するワクチンの開発には大いなる発想の転換が必要かもしれない。

## 結核診断法の実際

奈良県立医科大学附属病院感染症センター 古西 満

わが国の結核罹患率は2005年が22.2%であり、世界的にみると依然として結核中蔓延国に位置付けられている。そのため、日常診療において結核患者を診る機会があり、臨床医が的確な診断法を知っておくことは結核感染の拡大を防ぐ意味からも重要である。本講演では、結核症の約80%を占める肺結核症の診断がどのように行なわれているかについて解説する。

### 1) 肺結核症を疑う

どんな疾患でもそうであるように、肺結核症も何かをきっかけとして疑いをもつことから診断は始まる。我々が経験した排菌陽性であった肺結核患者104名の受診時症状は咳嗽が最も多く、約65%に認められている。「長引く咳は結核を疑え」という従来からの訓えは健在である。他に咯痰、発熱、倦怠感、体重減少などの症状があるが、いずれも肺結核症に特異的なものではないので、こうした症状の時に頭の片隅に肺結核症を思い浮かべることが重要である。

### 2) 肺結核症の胸部画像所見

結核の病理変化には渗出性病変、繁殖性病変、増殖性病変、硬化性病変があるため、それを反映する肺結核症の画像所見は多彩となる。胸部画像所見として、小葉中心性陰影、浸潤影、斑状影、結節影、空洞影などが単独または混在してみられる。典型例では、胸部単純X線写真だけでも容易に診断をつけることができる。しかし、非典型例、肺癌などの他疾患との鑑別や活動性の判定が必要な時には胸部CTがより多くの情報を提供してくれる。

### 3) 細菌学的な診断

結核症の確定診断は結核菌を証明することである。検体は、多くの場合咯痰であるが、採取が困難な場合には胃液や気管支鏡検体を用いる。抗酸菌を検出するうえで最も簡便で迅速な塗抹検査をまず実施する。この際に重要なことは、良質な咯痰を採取することと咯痰を均一化するための前処置である。次に培養を行なうが、培地には固形培地と液体培地が存在し、それぞれの特徴を把握しておく必要がある。培養が陽性であれば、同定検査が必要となる。現在では、結核菌群の特異的な菌体外分泌蛋白(MPB64)を検出する方法と遺伝子検査法が結核菌同定検査の主流となっている。

### 略 歴

- 1984年3月21日 奈良県立医科大学卒業
- 1984年5月1日 奈良県立医科大学第2内科入局
- 1992年7月1日 同助手
- 2004年10月1日 奈良県立医科大学感染症センター講師
- 2006年4月1日 同助教授

## ワークショップ 27 結核接触者健診

## W27-1 接触者検診における QuantiFERON-TB-2G の有用性の検討

東邦大学呼吸器内科<sup>1)</sup>, 東邦大学医療センター感染管理室<sup>2)</sup>, 東邦大学微生物・感染症学講座<sup>3)</sup>木村 一博<sup>1)</sup>, 佐野 剛<sup>1)</sup>, 杉野 圭史<sup>1)</sup>, 磯部 和順<sup>1)</sup>,  
吉澤 定子<sup>3)</sup>, 古谷 信彦<sup>3)</sup>, 松尾 和廣<sup>2)</sup>, 村上日奈子<sup>3)</sup>,  
山口 恵三<sup>3)</sup>, 本間 栄<sup>1)</sup>

【背景と目的】当院は24時間体制で救急患者に対応しており、緊急入院患者には、肺結核患者や、基礎疾患を有する肺結核合併患者が含まれる可能性が高くなり、過去2年間に18件の接触者検診を実施する必要が生じた。当院では、接触者検診時にツベルクリン反応(ツ反)を実施してきたが、2006年3月より QuantiFERON-TB-2G (QFT) を導入したので、職員との接触者検診時における QFT の有用性を検討した。【対象と方法】接触者検診時に QFT を実施した108人の職員を対象とした。初回判定が陽性、疑陽性のものに対しては、胸部CT検査で結核病巣が存在しないことを確認し2ヶ月後に再検した。【結果】男性38人、女性70人、平均年齢は31.3(22~57)歳。職種は、医師53人、看護師47人、その他8人。検査結果は、陽性者4人、疑陽性者7人、陰性者96人、判定不能者

が1人であり、陽性者、疑陽性者、判定不能者に2ヶ月後に再検すると、陽性者1人、疑陽性者1人が陰性となった。各群の平均年齢は、陽性者46.0歳、疑陽性者34.4歳、陰性者29.6歳と年齢と INF- $\gamma$  値との間に正の相関がみられた。ESAT-6/CFP-10 に対する INF- $\gamma$  の平均値は、陽性者で 0.261 IU/ml/2.949 IU/ml と乖離がみられ、疑陽性者では 0.135 IU/ml/0.130 IU/ml であった。再検後の陽性、疑陽性者9人中4人が予防内服を開始し、5人は慎重に経過観察中である。【考察】QFT はツ反と比べ簡便であり、検査結果も定量的であることは有用である。しかし、陽性者には2種類の特異抗原による INF- $\gamma$  値に乖離がみられることが多く、検査結果は年齢因子も加味したうえで慎重に取り扱う必要がある。

## W27-2 新生児・産婦人科病棟職員に発症した肺結核に対する接触者検診

医仁会武田総合病院総合診療科<sup>1)</sup>, 医仁会武田総合病院呼吸器科<sup>2)</sup>, 独立行政法人国立病院機構南京都病院呼吸器科<sup>3)</sup>,  
独立行政法人国立病院機構南京都病院小児科<sup>4)</sup>大野 仁嗣<sup>1)</sup>, 池上裕美子<sup>2)</sup>, 池田 宣昭<sup>2)</sup>, 池田 雄史<sup>3)</sup>,  
佐藤 敦夫<sup>3)</sup>, 倉澤 卓也<sup>3)</sup>, 宮野前 健<sup>4)</sup>

当院の新生児・産婦人科病棟に勤務する看護師が肺結核を発症した。臨時の対策委員会を組織して以下の接触者検診を実施した。【発端者】平成18年4月から咳嗽を自覚し近隣の耳鼻咽喉科で加療を受けていた。勤務中はサージカルマスクを着用していた。8月初旬に気管支結核を合併した肺結核症と診断された(抗酸菌蛍光法塗抹3+)。【対策】4月から8月までに同病棟に入院した患者は467人であった。この中から、リスクが最も高いと考えられた新生児と10歳以下の小児(お見舞いを含む)、新生児の母親、付き添い及び病棟職員を検診の対象とした。新生児と5歳未満の小児にはツ反(BCG既接種者の判定は日本結核病学会予防

委員会の基準による)、5歳以上の小児、成人、職員には QuantiFERON (QFT) (カットオフ値 0.35 IU/ml) による感染診断を実施した。新生児・小児には結核感染が否定されるまで INH を予防投与した。【結果】一次検診(8月): 新生児ツ反陽性 0/106人、小児ツ反陽性 1/33人(陽性者は BCG 既接種、QFT 陰性)、小児 QFT 陽性 0/29人、成人 QFT 陽性 6/159人、職員 QFT 陽性 4/62人。二次検診(10月): 新生児ツ反陽性 0/61人、小児ツ反陽性 1/20人(陽性者は BCG 既接種、QFT 陰性)、小児 QFT 陽性 0/6人、成人 QFT 陽性 1/67人、職員 QFT 陽性 2/50人。一次検診で QFT 判定保留(0.10以上0.35未満)であっ



た成人1人、職員2人が二次検診で陽性になった。【考案】新生児・小児に結核の二次感染をきたした可能性は極めて低いと考えられた。発端者が常にマスクを着用していたこと、新生児室が陽圧換気になっていることなどが幸いしたと考えられる。一般成人(4.4%)と

職員(9.7%)のQFT陽性率は既報のそれと比較して高くはないが、ツ反の履歴から新規感染を否定してよいと考えられた職員を除いてINHを予防投与している。(非学会員共同研究者：岸田憲二、山本嘉昭、院内感染対策委員会委員)

## W27-3 接触者検診でのQuantiferON TB-2Gの検討

独立行政法人国立病院機構長崎医療センター呼吸器科

佐々木英祐、池田 喬哉、土井 誠志、大角 光彦、木下 明敏

【目的】BsCGを摂取している本邦では、ツベルクリン反応(ツ反)で結核感染の正確な診断は困難であり、これに代わる診断法としてQuantiferON TB-2G(QFT-TB)が注目されている。今回、院内において排菌のある肺結核患者が発生したため、接触者検診にQFT-TBを用い、ツ反とともに検討したので報告する。【対象と方法】対象は、肺結核患者と接触があったと考えられる医療従事者、看護学生である。対象は83名、接触2~3ヵ月後に、ツ反とQFT-TBを施行した。ツ反は48時間後に発赤の最大長径で判定し、QFT-TBはキットを用いてELISA法で測定し、INF- $\gamma$ 産生が0.35IU/ml以上を陽性、0.1IU/ml未満を陰性とした。【結果】肺結核発症患者は、肺癌(扁平上皮癌、cT4N3M1)が基礎疾患にあり、喀痰検査にてガフキー10号であった。対象者の内訳は、医師12名、

看護師23名、看護助手1名、薬剤師1名、栄養士1名、レントゲン技師18名、検査4名、治験管理3名、管理課3名、医事2名、リハビリ1名、ソーシャルワーカー1名、看護学校教師1名、看護学生11名であった。ツ反施行は51名、30mm未満17名、30mm以上34名であった。QFT-TB施行は83名、陽性6名、判定保留5名、陰性72例であった。ツ反陽転化した3例(29歳以下)、QFT-TB陽性5例、判定保留2例に予防内服を開始した。現在、検診者において結核の発症は認められていない。【結論】今回の検討から、ツ反のみで予防内服を検討することは困難であり、ツ反にかわる接触者検診における補助診断法としてQFT-TBが有用であると考えられた。しかし、QFT-TB陰性で、ツ反が強陽性に陽転化した例もあり、こういった症例の扱いについて今後の検討が必要である。

## W27-4 結核菌曝露医療従事者におけるクオンティフェロンTBによる感染診断と予防内服

独立行政法人労働者健康福祉機構大阪労災病院小児科感染制御チーム

川村 尚久

【緒言】結核(TB)感染を診断するための唯一の方法としてツベルクリン反応検査(ツ反)が行われていたが、クオンティフェロンTB(QFT)が開発され保険適用された。今回我々は粟粒TB患者からTB菌の曝露を受けたと考えられる医療従事者に対して定期外ツ反およびQFTを実施し真のハイリスク群を診断した。【事例】多発性嚢胞腎の70歳女性、2005/12/14透析時に黄疸を指摘され入院。咳嗽等の呼吸器症状、胸部レ線に異常所見なく、肝嚢胞による閉塞性黄疸としてPTCD・肝嚢胞穿刺を施行。全身状態好転なく2006年3月初めより咳嗽出現。3/10発熱と胸部レ線で左胸水貯留を認めた。3/11突然の心肺停止でCPR後CCUへ入室。3/14胸水よりTB菌同定。喀痰はG

10号。3/15永眠。剖検に左肺原発と考えられる粟粒TBで、乾酪病巣は認めず好中球を中心とした浸潤・食食像。【対象・方法】重症であり入院時よりほぼ個室管理で同室者はいなかった。3月初旬から濃厚に接触していたかCPR処置時やCCUにて結核菌の曝露を受けた可能性がある医師・看護師・MEら56名に定期外ツ反を実施し、ツ反強陽性と陰性コントロール18名ずつに対してQFTを実施した。【結果】定期外ツ反の発赤長径は平均 $38 \pm 19.02$ (mm)で42mmと70mmの2つのピークを持つ二峰性にグラフ化された。二峰性のツ反強陽性群18名とコントロールとしてツ反陰性群の18名についてQFTを実施し、強陽性群のうちの3名のみQFT陽性であった。【対策】病理