

細菌学各論 6 抗酸菌

概要

Mycobacterium 属に属する菌種で、分厚い脂質に囲まれ、グラム染色では染色されにくく、**抗酸菌染色**（抗酸染色、抗酸性染色とも）という特殊な染色法が必要である。**acid fast bacilli**とも呼ばれる。主要な病原体は、肺結核の原因となる（ヒト型）結核菌 *M. tuberculosis* である。非結核性抗酸菌のうち、細菌学的性状が類似する *M. avium* と *M. intracellulare* は、*M. avium* complex（MAC）と総称され、中年女性に好発する中葉舌区症候群の原因菌である。また、ハンセン病の原因菌である *M. leprae* は培養不能菌である。

項目

- A [結核菌群](#)
 - a. [Mycobacterium tuberculosis](#)（ヒト型結核菌）
 - b. [Mycobacterium bovis](#)（ウシ型結核菌）
 - c. [Mycobacterium microti](#)（ネズミ型結核菌）
 - d. [Mycobacterium africanum](#)
 - e. [Mycobacterium canettii](#)
 - f. [Mycobacterium caprae](#)
- B [非結核性抗酸菌群](#)
 - a. [Mycobacterium avium](#)
 - b. [Mycobacterium intracellulare](#)
 - c. [Mycobacterium kansasii](#)
 - d. [Mycobacterium ulcerance](#)
 - e. [Mycobacterium marinum](#)
- C [らい菌](#)
 - a. [Mycobacterium leprae](#)（らい菌）

[復習ミニテスト](#)

A 結核菌群

概要

主な菌種は、*M. tuberculosis* (ヒト型結核菌) で、ワクチンとして用いられる *Bacille de Calmette et Guérin* (BCG) は *Mycobacterium bovis* (ウシ型結核菌) の弱毒株である。

a. *Mycobacterium tuberculosis* (ヒト型結核菌)

概要

ヒトにおける肺結核の主要な病原体。偏性好気性。肺結核は感染症法の2類感染症で、病原体は特定病原体四種病原体 (多剤耐性菌は三種)。BSL3。肺結核は飛沫核感染*の代表的な疾患。

細菌学的性状

ナイアシンテスト陽性。

診断

- 培養法
- 遺伝子診断法
- 染色法

抗酸菌染色は、**Ziehl Neelsen** (チール・ネルゼン) 染色とほぼ同義だが、蛍光染色も含まれる。尚、蛍光染色の方が感度が高く、現在では主流となっている。他の抗酸菌との区別はできない。

疾患

結核

結核は、結核菌群の抗酸菌による慢性感染症であり、そのほとんどがヒト型結核菌 *Mycobacterium tuberculosis* による。**AIDS**、**マラリア**と並ぶ三大感染症の一つでもある。年間880万人の新規発症者と140万人以上の死亡者が報告されているように、人類に甚大な健康被害をもたらしている。尚、単に結核という場合には、肺結核を指すことが多い。

□ 肺結核

主たる病型である肺結核は、唯一、**空気感染**によって人から人に伝播する細菌感染症で、感染症法の**二類感染症**に指定されている。感染者のうち5%は速やかに発病するが、残りは無症

候で経過する。しかしながら、無症候であっても、生涯で5~10%が発病に至ることから、無症候状態は**潜在性結核感染症** (Latent tuberculosis infection、**LTBI**) と称され、発病予備軍であると考えられている。現時点で把握しうる感染者数は、発病している活動性結核のみであり、その数は実際の感染者の氷山の一角を示すに過ぎない。肺結核は、空気感染によって容易に伝播することから、**LTBI**は発病予備軍であるだけでなく、新たな感染源となりうるものが問題視されている。我が国は、未だ結核中蔓延国である。

麻疹や水痘と同じく $5 \mu\text{m}$ 以下の小さい粒子になっても感染力を維持していることから、**飛沫核** (空気) 感染によってヒト-ヒト感染が起こる。感染後、約9割のヒトは発症せずに潜伏感染に移行するが、残りの一割は発症して、感染巣に**肉芽腫** (granuloma) を形成する。病気が進展に伴い肉芽腫の内部が壊死して**乾酪性壊死**となる (**乾酪性肉芽腫**と呼ばれる)。さらに進行すると壊死の内容物が気道から排出されることで、空洞が形成される。気道との交通によって、空気が病変に取り込まれ、好気状態になると、空洞内での増殖が促進される。したがって、空洞性病変を有する症例は排菌量が多く、感染源として最も危険性が高い。

右上葉 (特に S^1 と S^2) と左上葉上区 (特に S^{1+2}) と S^6 が好発部位として知られる。偏性好気性であり、換気のよい上肺野を好むと考えられている (ちなみに、コウモリの場合には下肺野に多いことが知られている)。

□ 肺外結核

- 粟粒結核 (miliary tuberculosis) *

結核菌による菌血症。胸部レントゲン上、2

mm 代の小結節（粟粒状陰影という）が無数に見られることに由来する。

*粟は英語で millet。ちなみに、画家のミレーもつづりは同じ。

■ 腸結核

■ 脊椎カリエス

疫学

日本は中蔓延国で、先進国の中では罹患率が高い。約 15 人/10 万程度。大阪市は、約 40 人/10 万と、日本で最多。

関連事項

□ BCG

Bacille de Calmette et Guérin の略。Albert Calmette と Camille Guérin によって開発された、*Mycobacterium bovis*（ウシ型結核菌）を長期に渡り継代した弱毒株。結核に対する予防効果を期待して開発されたが、実際には、乳幼児の結核性髄膜炎などに対する予防効果は認められるものの、成人の肺結核に対する予防効果は十分ではない。現行の制度（2015 年 4 月現在）において、日本では、生ワクチンとして、生後 1 年未満に 1 回接種する。管針法（針が 9 本あるスタンプ状の管針と呼ばれる接種器を上腕部に 2 回押し付けて行う方法）という特殊な接種法がとられている。

□ コッホ現象

通常、BCG 接種後 10 日～2 週間後に発赤、硬結、膿疹などの局所反応が起こるが、数日以内に強く反応が起こる現象を指し、結核既感染者にしばしば見られる。結核感染の発見動機になることがある。

□ Ziehl Neelsen（チールネルゼン）染色

抗酸菌染色、抗酸性染色、acid-fast stain とほぼ同義。多量の脂肪酸を有する抗酸菌は、通常の染色に対して難染性を示すが、一旦強力に染色されると、酸やアルコール処理による脱色が起こりにくくなる（酸による脱色への抵抗性という意味で acid-fast と称される）性質を利用した染色法。石炭酸フクシンにより染色後、

塩酸アルコールによって処理する。マイコバクテリウム属菌やノカルジア属菌などの染色に用いられる。背景が青色に染まり、菌は赤色に染色される。

□ ガフキー号数

塗抹鏡検において喀痰中の検出菌数を記載する方法の一つ。検出されないガフキー 0 号から、無数に検出されるガフキー 10 号の 11 段階で示す。日本では従来、ガフキー号数を使用してきたが、細分化し過ぎるため、国際的分類に合わせ、簡便な記載法（-、±、1+～3+）が主流となっている。1+は G2、2+は G5、3+は G9 に概ね相当する。

□ 潜在性結核感染症 Latent Tuberculosis infection (LTBI)

LTBI の診断基準を、分かりやすく表現するならば、「接触者検診におけるツ反または IGRA の陽性者」と表現できる。前述のごとく、感染者の多くは、感染後すぐには発症せず、無症候で経過するが、長期的に見ると、無症候者の 5～10%が発病すると考えられており、結核菌に感染していること自体を潜在的な疾患と捉え、LTBI と称する*。

*LTBI に対する考え方の変化（結核の発病予防から、疾病の治療への変化）

従来、発病前の結核の感染は、発病を予防する（化学予防）という考え方であったが、現在は、診断技術の向上もあり、LTBI という潜在的な「疾患」として治療する考えに変化した。

□ ツベルクリン、PPD (purified protein derivative)

結核の補助診断の一つ。精製ツベルクリン溶液を前腕屈側の皮内に、約 0.1mL 注射し、注射後およそ 48 時間後に判読する（表 4）。

□ DOTS

直接服薬確認療法（directly observed treatment short-course）の略で、患者の内服を、医療従事者が直接確認し、治癒するまでの経過を観察する治療方法である。結核は 6 ヶ月

間きちんと薬を服用すれば、完全に治癒することが可能な疾患であるが、服薬を中断する患者が少なくない。治療の中断は、耐性菌の原因となる可能性がある。

□ IGRA

インターフェロングamma遊離試験 (interferon-gamma release assay : IGRA) は、ツベルクリン反応と異なり、BCG およびほとんどの非結核性抗酸菌 (*M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai* などを除く) の影響を受けない、結核菌に特異的な抗原に対する免疫応答を利用した結核の感染診断の一つである。現在(2015年5月14日)時点で保険適用となっている方法は、クオンティフェロン®TB ゴールド (QFT-3G) と T スポット®.TB (T-SPOT) である。適用は、①接触者健診、②医療従事者の健康管理、③発病危険が大きい患者および免疫抑制状態にある患者の健康管理、④活動性結核の補助診断、などである。④にあるように補助診断であるため、原則として、活動性結核が疑われる症例に対し、確定診断を目的に、喀痰の塗抹や培養の代用とはならない。

□ IGRA の原理

結核菌感染者の血液中のリンパ球が、結核特異的な抗原に応答し産生した IFN- γ の量を測定する。QFT の場合、抗原非添加、陽性抗原添加、結核特異的抗原添加の採血管に採血する。陽性抗原としては IFN- γ を非特異的に誘導するマイトジェンを用いる。

□ IGRA の抗原

QFT-3G では、ESAT-6、CFP-10、TB7.7 が、T-SPOT では ESAT-6、CFP-10 が用いられている。

*飛沫核 (空気) 感染は 3 つ覚える。

- 肺結核

- 麻疹
- 水痘

ちなみに、水痘ウイルスは、帯状疱疹を起こすウイルスと同一であるが、帯状疱疹の場合には一般的に空気感染しないと言われている。しかし、近年では帯状疱疹でも注意すべき事例があると報告されている。

空気感染予防策

陰圧室と N95 マスクが必要。

- 1 森下宗彦・渡辺彰編. 結核ハンドブック
- 2 学会分類 <http://www.kekkaku.gr.jp/gaimages/bunrui.jpg>
- 3 Runyon 分類
<http://www.jata.or.jp/rit/rj/319kataki10.pdf>
- 4 インターフェロングgamma遊離試験使用指針
[http://www.kekkaku.gr.jp/pub/vol89\(2014\)/vol89no8p717-725.pdf](http://www.kekkaku.gr.jp/pub/vol89(2014)/vol89no8p717-725.pdf)
- 5 潜在性結核感染症治療指針
<http://www.kekkaku.gr.jp/commit/yobou/201306.pdf>
- 6 Centers for Disease Control and Prevention: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR. 2000 ; 49 (No. RR-6) : 1-54.
 - b. *Mycobacterium bovis* ウシ型結核菌
 - c. *Mycobacterium microti* ネズミ型結核菌
 - d. *Mycobacterium africanum*
 - e. *Mycobacterium canettii*
 - f. *Mycobacterium caprae*

表1 QFT とツベルクリン反応の比較

	QFT に含まれる抗原			ツ反に含まれる抗原
	ESAT-6	CFP-10	TB7.7	PPD
結核菌群	+	+	+	+
BCG	-	-	-	+
MAC	-	-	-	+
<i>M. kansasii</i>	+	+	-	+
<i>M. marinum</i>	+	+	-	+
<i>M. szulgai</i>	+	+	-	+

ESAT-6 : early secretory antigenic target

CFP-10 : culture filtrate antigen

表2 抗結核薬

	作用機序	副作用
イソニアジド (INH)	細胞壁ミコール酸の合成阻害	ビタミンB ₆ 欠乏による末梢神経障害
リファンピシン (RFP)	RNA 合成阻害	肝障害、発疹、血液障害、胃腸障害、尿が赤くなる
ストレプトマイシン (SM)	蛋白合成阻害 (アミノグリコシド系)	聴神経障害、腎障害
エタンブトール (EB)	細胞壁アラビノガラクトサン・リポアラビノマンナンの合成阻害	視力障害
ピラジナマイド (PZA)	不明	高尿酸血症、肝障害

表3 抗酸菌の分類

分類		代表的な菌種	
遅発育菌	結核菌群	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. microti</i> , <i>M. africanum</i> , <i>M. canettii</i> , <i>M. caprae</i>	
	非結核性抗酸菌 Runyon 分類	I 群 (光発色菌)	<i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i>
		II 群 (暗発色菌)	<i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>M. goodii</i>
		III 群 (非光発色菌)	<i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i> <i>M. xenopi</i> , <i>M. nonchromogenicum</i> , <i>M. ulcerans</i>
迅速発育菌	IV 群 (迅速発育菌)	<i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. abscessus</i>	
培養不能菌		<i>M. leprae</i>	

B 非結核性抗酸菌群

概要

非結核性抗酸菌群 non-tuberculosis *Mycobacterium* (NTM) のうち、*Mycobacterium avium* と *Mycobacterium intracellulare* は、臨床的にも細菌学的にも類似し、*Mycobacterium avium* complex (MAC) と総称され、MAC による肺病変は肺 MAC 症 (単に MAC 症とも) と呼ばれる。MAC 症は、中年女性に多く、中葉舌区に病変をきたしやすいことから、中葉舌区症候群とも呼ばれる。また、*Mycobacterium kansasii* は結核と類似の病変をきたす。*Mycobacterium ulcerance* はブルーリ潰瘍の原因菌である。NTM は、結核菌と異なり、原則としてヒト-ヒト感染はない。

- | | |
|--|----------------------------------|
| a. <i>Mycobacterium avium</i> | d. <i>Mycobacterium ulcerans</i> |
| b. <i>Mycobacterium intracellulare</i> | ブルーリ潰瘍の原因菌 |
| c. <i>Mycobacterium kansasii</i> | e. <i>Mycobacterium marinum</i> |

C らい菌

- a.
- Mycobacterium leprae*

概要

ハンセン病 (かつてらい病と呼ばれていた) の原因菌。人工培地での培養は成功していない。

表 4 ツベルクリン反応の判読方法

発赤の長径と副反応	判定
9mm 以下	陰性 (-)
10mm 以上	弱陽性 (1+)
10mm 以上、硬結あり	中等度陽性 (2+)
10mm 以上、二重発赤・水疱・壊死あり	強陽性 (3+)

復習ミニテスト

問題 1 抗酸菌に関して、() 内に適切な言葉を入れよ。

抗酸菌は、構造上はグラム陽性桿菌に属するが、脂質に富んだ厚い細胞壁を有するため、通常のグラム染色では染まりにくい。そのため、(1) 染色という特殊な染色法を用いることで、背景は青く、菌体は赤く染め分けることが可能となる。抗酸菌のうち、結核菌（主にヒト型結核菌）の主たる病型である肺結核（単に結核とも呼ばれる）は、細菌感染症の中で唯一、(2) 感染によって人から人に伝播しうる感染症である。5 μm 以下の小さい粒子になっても感染力を維持していることによる。なお、(2) 感染として伝播しうる感染症としては、(3) と水痘のウイルスによる感染症が知られる。結核菌感染後、約 9 割のヒトは発症せずに (4) 感染に移行するが、残りの一割は発症して、感染巣に (5) を形成する。この (5) は、病気が進行すると内部が壊死して (6) 壊死となる。さらに進行すると壊死の内容物が気道から排出されることで、(7) が形成される。

(7) 性病変を有する症例は排菌量が多く、感染源として危険性が高い。結核菌による血流感染症は、胸部レントゲン上、肺野に、(8) 状陰影をきたすことから、(8) 結核として知られる。非結核性抗酸菌とは、ヒト型結核菌、ウシ型結核菌および人工培養できない (9) を除く、抗酸菌の総称である。これらの抗酸菌のうち、もっともよく遭遇する菌種は、(10) と *Mycobacterium intracellulare* であり、両者は、通常の間定法では区別できないため、MAC と呼ばれている。MAC による主たる疾患である肺 MAC 症は、中年女性に多い疾患で、肺右葉の (11) と左葉の (12) に多いことから、(11) (12) 症候群と称されることがある。MAC の次に多い菌種は、*M. kansasii* であり、肺結核と類似の疾患を呈し、肺 (13) 葉と S⁶ に好発し、結節・空洞形成が見られるのが特徴である。空洞は、肺結核と比較して、壁が薄いことが知られているが、鑑別が困難な場合も多い。結核菌と非結核性抗酸菌との鑑別は、古典的には (14) テストを用い、(15) であれば結核菌と考えてよい。しかしながら、近年では、遺伝子検査による間定法を用いることが多くなっている。

問題 2

結核の補助診断であるツベルクリン反応は、精製ツベルクリン溶液を前腕屈側の (1) に、約 (2) mL 注射し、注射後およそ (3) 時間後に判読する。ツベルクリン反応は、ウシ型結核菌の弱毒株である (4) の影響を受けるが、インターフェロン γ 遊離試験 (IGRA) は、ESAT-6 や (5) -10 といった (4) にはない結核特異的な抗原を用いているため、(4) や PPD の影響を受けないことから、接触者検診における (6) の診断に用いられている。

問題 3 以下の文章を読んで、下記の問いに答えよ

直接服薬確認療法 (directly observed treatment short-course)、通称 DOTS とは、患者の内服を、医療従事者が直接確認し、治癒するまでの経過を観察する治療方法である。結核は 6 ヶ月間きちんと薬を服用すれば、完全に治癒することが可能な疾患であるが、服薬を中断する患者が少なくない。治療の中断は、耐性菌の原因となる可能性がある。

- 1) 多剤耐性結核の基準を答えよ。
- 2) 抗結核薬の作用機序および主要な副作用を答えよ。

イソニアジド

リファンピシン

ストレプトマイシン

エタンブトール

ピラジナマイド

- 3) 以下のキーワードを用いて、結核の治療計画について述べよ

DOTS、多剤併用療法、2 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、筋注、内服、
ビタミン B₆ 欠乏による末梢神経障害、肝障害、アレルギー、高尿酸血症、視力障害、聴力障害、
腎障害、耐性菌、多剤耐性結核

問題 1 の答え

- | | | | |
|---|---|----|----------------------------|
| 1 | Ziehl-Neelsen (または抗酸菌) | 10 | <i>Mycobacterium avium</i> |
| 2 | 空気 (または飛沫核) | 11 | 中葉 |
| 3 | 麻疹 | 12 | 舌区 |
| 4 | 潜伏 | 13 | 上 |
| 5 | 肉芽腫 | 14 | ナイアシン |
| 6 | 乾酪性 | 15 | 陽性 |
| 7 | 空洞 | | |
| 8 | 粟粒 | | |
| 9 | <i>Mycobacterium leprae</i>
(またはらい菌) | | |

問題 2 の答え

- 1 皮内 2 0.1 3 48 4 BCG 5 CFP 6 LTBI

2015 年 1 月 20 日 初版 ver1.00

2015 年 11 月 9 日 最終改訂 ver1.12