

## 結核(セミナー) The Lancet, March19,2016

### Tuberculosis (Seminar)

西伊豆早朝カンファランス 西伊豆健育会病院 H28.5 仲田和正

著者

Keertan Dheda, Prof.PhD, Clifton E Barry 3rd, Gary Maartens

ケープタウン大学医学部感染症・分子医学研究所

The Lancet, March 19, 2016 にケープタウン大学の医師達による結核のセミナーがあります。

結核治療 (Treatment of tuberculosis) のレビューは NEJM, Nov. 26, 2015 にもありました。NEJM のレビューは当、西伊豆健育会病院 HP の早朝カンファランスにまとめてありますので、是非ご覧ください。

[http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h28/conference-28\\_06.pdf](http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h28/conference-28_06.pdf)

(NEJM, Nov. 26, 2015 結核の治療 Treatment of tuberculosis)

NEJM と The Lancet の医学雑誌、東西二大横綱の結核総説を比較したいと思い、今回はこの The Lancet のセミナーをまとめてみました。

The Lancet 総説「結核」の要点は下記 25 点です！

- ・結核は空気感染で患者にサージマスク, 医療者は N95 を。ガウン、ゴーグル、手袋不要！
- ・1991 年ソビエト崩壊で MDR 結核が世界に拡散した。
- ・結核リスクは HIV 20-40 倍、透析 7-50 倍、低栄養 12 倍。
- ・古典的症状は発熱、夜間の大量寝汗！
- ・結核は感染しても発症は 10%。
  
- ・Mφ は結核菌捕食後、肺間質で増殖乾酪化、中心壊死して気道と交通、排菌。
- ・FDG-PET で活動性結核がわかる！
- ・一般細菌肺炎は呼吸細気管支の好中球浸潤、結核は肉芽・乾酪壊死。
- ・非定型肺炎は Tリンパ球間質浸潤、 Legionella は Mφ 浸潤、誤嚥性肺炎は食物残渣あり。
- ・塗抹で結核菌か非定型抗酸菌かの区別はできない。
  
- ・ツ反、Quantiferon、T-SPOT で潜在性・活動性結核の区別はできない。
- ・HIV で T 細胞減少しツ反陰性になりやすいが尿中 LAM で結核わかる。
- ・確定診断のゴールドスタンダードは液体培養 (MGIT 法)。
- ・PCR (アンプリコア、DNA) は結核菌・非定型結核わかり MTD (RNA 増幅) は結核のみ。
- ・DDH マイコバクテリアは 18 種の非定型抗酸菌の鑑別ができる。

- ・ PURE/LAMP 法は 1 本鎖 DNA 増幅し 1 時間で結核菌存在わかる。
- ・ キャンピリア TB は結核のみが産出する MPB64 蛋白検出、非定型抗酸菌と鑑別可能。
- ・ 尿中 LAM テストは結核が産出する lipoarabinomannan 検出、HIV 結核で有用。
- ・ 結核標準治療は RIP (E) RI : 2 ヶ月 RFP,INH,PZA,(EB)の後 4 カ月 RFP,INH。
- ・ 治療開始数週で transaminase 上昇し hepatic adaptation という、肝炎と間違えうな。
- ・ HIV 結核治療 2 週でサイトカイン増加し IRIS (発熱、リンパ腫脹、肺浸潤) 起こる。
- ・ MDR は INH と RFP 耐性の結核。
- ・ XDR は INH,RFP に加え全キノロンと 3 アミノグリコシド (AMK,KM,CM) の 1 つに耐性。
- ・ MDR,XDR で内科治療の反応不良、片肺病変の時、手術することも。
- ・ 数十年振りに結核の新薬、bedaquiline と delamanid(デルティバ)が出た。

昨年、福井に行った時、橘曙覧 (たちばなあけみ、男性です) 記念文学館というのがあり、「橘曙覧って誰?」と思って見学しました。  
江戸時代 (1812-1868) の福井の歌人です。

天皇皇后両陛下が 1994 年に米国を訪問された時、クリントン米大統領が歓迎スピーチで突然、橘曙覧の「独楽吟」52 首の一つ、  
「楽しみは朝おきいでて昨日まで無かりし花の咲ける見る時」  
(It is a pleasure when, rising in the morning, I go outside and find  
a flower that has bloomed that was not there yesterday)  
を引用し日米両国に新しい花が咲くことを期待すると言ったのです。

なぜクリントンがこの歌を知っていたのかというとドナルド・キーンが日本文学選集の中で橘曙覧の独楽吟 8 首を紹介していたのです。  
福井市はこれに沸き立ちこの記念館が建設されるまでになりました。  
全国の短歌愛好者から「たのしみは・・・」で始まる歌を毎年募集しているようです。

結核性椎体炎 (カリエス) を患っていた正岡子規は橘曙覧を以下のように激賞しています。

「歌といえば、誰しも花や月などの風雅を詠うのに、曙覧 (あけみ) は自分の心を率直に歌い、古今、新古今和歌集以来の昔から決まりきった旧弊のしきたりを一挙に打ち破って新しい歌の世界を作り上げた源実朝以降のただ一人の歌人である。  
その見識は高く、凡俗を超越し、万葉を学びながら万葉を脱し、歌人として彼を賞賛するのに千万語をついやしても誉めすぎにはなるまい。  
趣味を自然に求め、手段を写実にとった歌は前に万葉、後に橘曙覧あるのみ」

橘曙覧の「独楽吟」52首は全て「楽しみは・・・」で始まり日常生活のささやかな楽しみを詠んでいます。こんなです。

「たのしみは昼寝めざむる枕べに ことごと湯の煮えてある時」

「たのしみは妻子むつまじく うちつどひ 頭ならべて 物をくふ時」

小生、大変共感できたのが次の歌です。

「たのしみは珍しき書（ふみ）人にかり 始め一（ひと）ひら ひろげたる時」

The Lancet や NEJM の世界最先端の総説を机に広げると、本当にわくわく、至福の一時です。

## 1. 結核の感染の仕方、リスク因子、症状

結核の感染は咳で結核菌が aerosol となり肺胞に吸入されて起こる空気感染です。

この総説によると、結核感染は家族内の伝染が一番多いとのこと。

空中に漂った飛沫核（水分は蒸発して軽くなった結核菌のみという意味）を

吸い込んで発症します。結核は手で触って起こる接触感染ではありません。

ですから結核患者を個室に隔離した場合、患者にはサージカルマスクを着け、

医療者は N95 マスクを着けますが、手袋、ゴーグル、ガウンテクニックは不要です。

一方、インフルエンザはくしゃみで出た飛沫粒子による飛沫感染です。

ウイルスの周りに水分が付いて重いのですぐ落下し空中を漂いません。

ですから至近距離の face to face でくしゃみをされて感染します。

Aerosol 径が 5  $\mu\text{m}$ 未満が空気感染（air borne transmission）で長距離感染します。

空気感染する病原体は、「結核、麻疹、水痘」で、当院内科医に依ると

「ケツに麻酔」と覚えるそうです。下品ですが悔しいけど一発で覚えられます。

Aerosol 径 5  $\mu\text{m}$ 以上が飛沫感染（droplet transmission）で face to face(同室)による近距離感染です。

ロシア語同時通訳者、米原万里氏の「ロシアは今日も荒れ模様 講談社文庫」

というエッセイを読んでいたら、サンクトペテルブルクの宮殿前広場で

ロシア人ガイドが「ここで多くの革命家、労働者がケツを出しました」と言うので、

観光客皆、「へー、ここで集団尻まくり事件があったんだ。そんなの初耳だ。」

と思いつつも妙に納得したとのことでした。

1905年に宮殿前広場で「血の日曜日事件」があり警察が民衆のデモ隊に向けて

発砲したのです。

しかし、後でロシア人ガイドが「血」を「ケツ」と発音していたというのが

判ったとのこと。

小生のオーベンが昔、飛行機に乗りスチュワーデスに「Tea or coffee?」と聞かれて

「both」と答えたところ、しばらくして機長がやってきて「何か用か?」と

聞かれたのだそうです。どうも both を boss と発音したようだとのことでした。そう言えば患者さんの中に 1917 年のロシア革命で日本に亡命してきたロシア貴族の子孫がいました。

結核は 7 万年前、人類の出アフリカと共に世界に拡散されたようです。結核株の同定は whole-genome sequencing(WGS)により正確にできます。結核の clade (単系統：共通祖先から進化した生物群)は地理学的に局在し人類と共に進化しました。アジアには Beijing lineage (北京系統) があり、この 200 年で世界に拡散されました。

また 1991 年、ソビエトが崩壊して公衆衛生システムが崩れ、中央アジア、ロシアから二つの MDR (多剤耐性) 結核 clade が世界に広がったようです。ソビエトが崩壊したときモスクワのマルクス、エンゲルスの共産党宣言のスローガン「万国の労働者団結せよ！」

Пролетарии всех стран, соединяйтесь!  
(プロレターリイ、ブスイエフ ストラン サイエジニャーイチェスイ)

の共産党宣言のスローガンが落書きされ「団結せよ」が「ごめんなさい (イズビニーチェ)」になっていたとのことでした。

2013 年、世界で MDR 結核患者が 48 万人発生したと推定されています。結核発症リスク因子には下記のようなものがあります。

#### 【結核のリスク因子、結核発症リスク】

- ・ HIV: 20-40 倍
- ・ 珪肺: 3-4 倍
- ・ 透析患者: 7-50 倍
- ・ TNF- $\alpha$  拮抗剤: 1.5 倍
- ・ ステロイド治療: 2 倍
- ・ 糖尿病: 3 倍
- ・ 低栄養、低体重 12 倍
- ・ 喫煙: 2 倍
- ・ アルコール: 3 倍
- ・ 悪性腫瘍: 4-5 倍
- ・ 臓器移植による免疫抑制: 15-20 倍
- ・ COPD: 2 倍

HIV は何ととっても非常に大きなリスクで結核発症は 20 から 40 倍になります。また特に意外だったのは透析患者の結核リスクが 7 から 50 倍にもなるという点です。「HIV 見たら結核だと思え」、「透析は常に結核を念頭に置け」というのです。また「低栄養、低体重も結核リスクが何と 12 倍」になります。そういえばでっぷり太った結核患者さんって見たことがないなあと思いました。

結核の古典的症状は発熱、夜間の大量の寝汗（drenching night sweats）、体重減少および侵襲臓器の症状で、これらは結核診断の重要な鍵となります。以前、知恵遅れの中年男性が高血圧で小生の外来に通っていました。胸部 X 線は正常ですが、  
「先生、毎晩すごく汗が出てシャツを 2 回替えるんだけど、何で？」と毎回、毎回質問するのです。小生「はい、はい、はい」と聞き流していました。

ある時、「首にグリグリが触れるんだけど、これ何？」と聞かれてギョッとして首を触ったところ確かに頸部リンパ節を触れます。外来で生検したところ結核性リンパ節炎でした。寝汗を実は正確にずっと訴え続けていたわけです。胸部 X 線が正常だったので寝汗と言われても小生、結核は頭をかすりもしていませんでした。つくづく主訴は親身に聞かなければいけないなあと思省しました。

石川啄木は 25 歳で東京帝国大学付属病院に肺結核、腹膜結核で入院しています。啄木の「悲しき玩具」の中に  
「びっしょりと盗汗（ねあせ）出てゐるあけがたの まだ覚めやらぬ重き悲しみ」という歌があります。啄木も毎晩びっしょりと寝汗（drenching night sweats）をかいていたのです。悲しき玩具とは啄木が「短歌は私の悲しき玩具である」と言ったことから来ています。

昨年、盛岡に行ったとき近郊の渋民村を訪ね石川啄木記念館とすぐ近くの渋民尋常高等小学校を見学して感動でした。西方に雪をかぶった岩手山が大きく見えます。

「一握の砂」の中に  
「かにかくに渋民村は戀しかり おもいで山 おもいで川」  
「ふるさとの山に向ひて言ふことなし ふるさとの山はありがたきかな」  
「その昔小學校の柱（まさ）屋根に我が投げし鞠いかにかなりけむ」とあり思わず小学校の屋根の上を探してしまいました。記念館では「一握の砂」の初版復刻版を手に入れました！！

石川啄木は盛岡中学（現、盛岡一高）に進学しました。盛岡城址を訪ねて啄木の  
「不来方（こずかた）のお城の草に寝ころびて空に吸われし十五の心」を思い出して小生も雪の上でしたが寝ころんでみました。不来方（こずかた）は盛岡の雅称です。明治 45 年（1912）、26 歳で啄木は結核で死亡します。葬式には漱石や若山牧水も参列しました。

結核の古典的症状の「発熱」と言えば、梶井基次郎の小説「檸檬（レモン）」に出てきます。主人公は京都、二条寺町の八百屋でレモンを買います。

「その檸檬の冷たさはたとえようもなくよかった。

その頃私は肺尖を悪くしていつとも身体に熱が出た。

事実友達の誰彼に私の熱を見せびらかすために手の握り合いなどをするのだが、私の掌が誰のよりも熱かった。」とあります。

梶井基次郎も結核で亡くなりました。

皆様、「発熱！寝汗！」は必ず結核を念頭に置きましょう！！！！

世界人口の1/3が結核に感染していますが発症するのはその1割の10%にすぎません。

「へーッ！」と思ったのは、これは結核の進化戦略（evolutionary strategy）であるということです。結核感染で患者が皆死んでしまったら次のホスト（宿主）に伝染させることができません。

9割が生き残るからこそ次のホストに伝染させられるのです！

「なるほどなあ」です。全生物の究極の目標は「自己遺伝子を如何に増やすか」なのです。

## 2. 結核の進展のしかた、病理

結核の進展は次のような4段階があります。

① 感染しても90%は免疫により菌はクリアされ発症しない。発症は10%。

② 肺門リンパ節にのみ生菌がいるか肺実質にCTで初めて判る程度の小病変のあることも。この状態で治るとX線上、肺門リンパ節の石灰化が見られ日本ではprimary complex（初期変化群）と言われます。

小生の父は戦前、抗結核薬なしでこの状態で治りました。

父のX線では上肺野に浸潤影が器質化肺炎として残っていました。

昔「肺浸潤」と診断されたと言っていました。

③ 感染が進行しても肺葉に限られた場合、症状はあつたりなかつたりで「subclinical disease」と言われ患者は元気です。

猿ではこういう個体をpercolators(濾過器)と言います。

猿も結核感染しますが潜伏感染も見られるそうです。

④ 病変が進行し肺葉を越えて広がった段階です。

活動性であってもツ反（TST）やIGRA（T-SPOTやQuantiferon）は

陰性のことがあります。活動性結核であってもTST、IGRAの感度は80%です。

この総説で興味深かったのが「結核進展の病理」で小生「なるほど、そういうことだったのかあ」と感心しきりでした。次の通りです。

マクロファージは結核菌を肺胞で捕食した後、肺間質に入ります。マクロファージとは細菌、ウイルスなどの異物を取り込む（食作用）細胞ですが T 細胞も動員します。結核菌は細胞外でも細胞内（マクロファージ内）のどちらでも増殖可能で通性細胞内寄生菌といえます。

肺間質で結核菌周囲に多くのマクロファージと specific Tcell が蓄積されて肉芽腫ができます。壊死部周囲に Foamy macrophages (泡沫マクロファージ)、その周囲にリンパ球、更にその周辺に fibrous cuff が形成されます。泡沫マクロファージは動脈硬化の時と同様、脂肪 (LDL) を含んでいますが、結核の場合、この脂肪は結核菌の細胞壁脂肪が由来です。結核菌がグラム染色できないのはこの細胞壁脂肪によります。この脂肪がマクロファージに取り込まれた後、放出されて乾酪化が起こるのです。

肉芽腫のサイズ増加、炎症により中心が乾酪化し、局所の血流、酸素が減少して結核菌成長が遅くなります。乾酪病巣は血流に乏しく結核菌はここに潜伏でき、抗菌薬は到達しにくいですから肉芽は結核菌にとって protective niche (隠れ家) でもあります。

やがて乾酪病巣の中心が壊死して乾酪性肉芽腫が液化し気道と交通します。すると血管に乏しかった肉芽腫の中の酸素濃度が突然上がり結核菌は急速に増殖し aerosol となって体外へ出ます。こうやって次のホストに結核が感染していくのです。

「へー！！」と思ったのは下記の様に FDG-PET により結核の活動性病変を見つけることができるという点です。

「FDG-PET を活動性結核病変の検出に使う」ってのは皆様の病院でも普通にやられていることなんでしょうか？

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2768639/figure/F0004/>

(FDG-PET で活動性結核がわかる！)

喀痰陽性で治療しないと 10 年死亡率は実に 70%、喀痰陰性結核で 20% だそうです。HIV 合併の場合、喀痰陽性で 10 年死亡率 83%、喀痰陰性で 74% です。

明治時代、結核を発症したら 10 年で 70% は死亡したのです。

啄木が東大病院に入院していた時の歌に

「話しかけて返事のなきに よく見れば 泣いてゐたりき 隣の患者」

「夜おそく何処やらの室の騒がしきは 人や死にたらむと 息をひそむる」とあります。

現在、結核を治療した場合の死亡率は 2.5%、HIV 合併で 14%です。結核を治療しない時とした時で死亡率が 70%と 2.5%というのですから、つくづく医学の発展は有り難いと思いました。

「肺炎の病理」をネットで検索していたら下記の藤田保健衛生大の堤寛先生の論文が見つかりました。

色々な病原菌による肺炎の病理には明確な違いがあります。画像と肺病理の関係を初めて知ることができ、小生には非常に exciting でしたので以下に簡単にまとめておきます。

「肺炎の病理 藤田保健衛生大学医学部病理学 堤寛」

[http://www.fujita-hu.ac.jp/~kimigaai/pathology\\_of\\_pneumonia.pdf](http://www.fujita-hu.ac.jp/~kimigaai/pathology_of_pneumonia.pdf)

#### 【色々な肺炎の病理像】

- ・一般細菌及びアスペルギルス、カンジダは細胞外寄生性ですが、これらによる肺炎では呼吸細気管支に好中球が浸潤します。大葉性肺炎になると肺胞内に好中球浸潤とフィブリン析出が起こります。つまり「一般細菌の肺炎は呼吸細気管支の好中球浸潤」がポイントです。
- ・細胞内寄生性病原体、つまり結核（結核は細胞外でもマクロファージ内でも増殖可能）や非定型抗酸菌感染で「マクロファージと T リンパ球がともに活性化されると肉芽腫（乾酪壊死と Langhans 型巨細胞を伴う類上皮肉芽腫）が形成」されます。乾酪壊死巣はしばしば異栄養性石灰化を伴い X 線で石灰化が見られます。
- ・マイコプラズマ、クラミジア、ウイルス感染も細胞内寄生性病原体ですが「T リンパ球による間質浸潤」が主体で好中球浸潤はありません。マクロファージは活性化されず肉芽腫もありません。非定型肺炎やウイルス肺炎が間質影になるのは、そういう理由だったのかあと納得です！（がってん、がってん！！）
- ・「レジオネラ肺炎の病理はマクロファージ浸潤が主体」でリンパ球はほとんど動員されません。レジオネラはマクロファージ内で生存可能です。貪食性マクロファージのびまん性浸潤を伴う大葉性肺炎を示します。レジオネラはマクロファージが絡むからリソゾームが放出されて重症肺炎になるのかなあと思いました。西伊豆は温泉があるのでレジオネラ肺炎は時折遭遇します。



- ・「誤嚥性肺炎は喀痰中に好中球を伴う食物残渣が出現」するため細胞診によって誤嚥性肺炎が推定できます。  
うーん、そうだったのかあ、知らなかったあ。誤嚥性肺炎は喀痰スメアで食物残渣を探せばいいんだあ！ 言われてみれば当たり前。

### 3. 結核の診断、喀痰スメア

喀痰塗抹検査は「結核の診断」と「感染性の診断」の両方が短時間でできる重要な検査です。

しかし「抗酸菌がいる」ことは判りますが結核菌か非定型抗酸菌かはわかりません。喀痰スメアの感度は50%に満たず細菌数10<sup>4</sup>/mlが限界だそうです。同日に喀痰2検体の鏡検が望ましくまた検体の遠心、蛍光法で感度は10%上昇するそうです。顕微鏡はLED microscopy 使用をWHOは推奨しています。当、西伊豆健育会病院の検査室の顕微鏡を調べたところオリンパスで光源は白色ハロゲンでした。

Karl Zeiss社のホームページによると「Primo Star iLED」という製品はLEDを使用した顕微鏡で結核蔓延国には安く売っているのだそうです。このPrimo Star iLED顕微鏡は、チール・ネールゼン法と、オーラミンO色素の蛍光励起法の二つの選択をモード切替で簡単にできます。

オリンパスのホームページを調べたところ、オリンパスの「システム顕微鏡BX43」の高演色白色LEDの寿命は2万時間、ハロゲンに比べ電力量は1/10だそうです。従来の顕微鏡はハロゲンを光源としており光源寿命は100-2000時間でした。

今まで白色LEDを光源とすると光量も不足で、赤と紫色を明瞭に再現できなかったそうです。赤と紫を明瞭に区別できないとなるとグラム染色では致命的です。色々改良されて白色LEDを使えるようになったのだそうです。

Ziehl-Neelsen染色（抗酸染色）は結核、らい菌の観察に使う方法ですが、具体的にどういう染色法だろうと調べてみました。

結核菌は一応、グラム陽性桿菌に属するのですが脂肪酸が多いので通常のグラム染色で染まりません。

赤い石炭酸フクシンでまず全ての細胞を赤く染色した後、塩酸アルコールで除染処理（destain）すると抗酸菌は脂肪層を持つために除染色されず赤いまま残ります。更にこれに青色のメチレンブルーをかけると抗酸菌以外はこれにより青く染まります。

つまり赤色が抗酸菌陽性、青色が陰性です。1000倍で鏡検します。

石炭酸フクシン (carbol fuchsin) とは赤色 (magenta) の合成染色液で、植物フクシヤの赤色から名前は由来するとのこと。フクシヤなら我が家でも栽培したことがあります。

一方、蛍光染色は石炭酸オーラミン O 染色と言って、黄色のオーラミン液 (発がん物質です) をかけ、塩酸アルコールで無色にし、最後にメチレンブルーをかけます。そして蛍光顕微鏡で観察します。

結核菌はアルコールで除染色されずオーラミンを保ち、蛍光を発して黄緑から緑色に見えます。

[http://www.zeiss.co.jp/microscopy/ja\\_jp/products/light-microscopes/primostar-led.html#inpagetabs-3](http://www.zeiss.co.jp/microscopy/ja_jp/products/light-microscopes/primostar-led.html#inpagetabs-3)

(Zeiss 社の LED 顕微鏡を用いたオーラミン O 色素蛍光染色の動画です。2 分 20 秒)

Ziehl-Neelsen は 1000 倍で観察しますが蛍光染色は 200 倍で見る為視野が広く、蛍光染色の方が感度が高いそうです。

<http://alphatecsystems.com/staining/afbstains.php>

(Ziehl Neelsen 染色では結核菌が赤い。 蛍光染色では結核菌が黄緑から緑色)

### 3. 結核の喀痰スミア以外の診断法

結核の 15%は肺外結核であり HIV 合併結核では 40-50%なので喀痰に頼らぬ検査が必要です。理想的には喀痰を用いない簡易検査

(POCT : point-of-care test) が必要です。

医療現場で理想的な検査とは安価で感度と陰性的中率 (陰性と出て実際に陰性の者) が高く user-friendly で大量処理 (high-throughput) できる簡易検査

(POCT : point-of-care test) で rule-out test でなければならぬとのこと。

Rule-in test は中央検査室で行います。

この the Lancet 総説に現在、世界で使われている結核の検査の一覧表があります。

小生、Quantiferon と T-SPOT 位しか知りませんでしたが全部で 57 と、

すごい数の方法があるのに驚きました。これらの方法が 3 段階に分けられています。

つまり開発初期段階のもの、開発後期段階のもの、そして WHO 評価に耐えられるものの 3 つです。最後の WHO 評価に耐えられるものとして以下の 7 つの検査がその難易度順に挙げられています。

この 7 つの検査の内、何と日本のメーカーのものが 2 つ入っており、

日本、なかなかやるなと嬉しくなりました。

すなわちニプロの LiPA MDR TB と栄研化学の TB LAMP です。

ニプロ (nipro) って Nippon Products の略だそうです。

### 【WHO 評価に耐えられる検査】

①アッセイ法がかなり複雑なもの

- ・ Geno TYPE MTBDRsl (Hain 社)
- ・ LiPA MDR TB (ニプロ社)
- ・ REBA MTB-Rifa (YD Diagnostics 社)

②アッセイ法がそこそこ複雑なもの

- ・ TB LAMP (栄研化学)
- ・ QuantiFERON-TB Plus (Qiagen 社)
- ・ Diaskin (Generium 社)

③アッセイ法が簡単なもの

- ・ Alere Determine TB-LAM in urine (Alere 社、尿を使います！！)

5月の連休に、東京の丸善で

「JAPAN RESTORED , Clyde Prestowitz, 2015 Tuttle」という本を見つけました。実に面白い本で現在、夢中で読んでいます。おそらく近いうちに日本語訳も出ると思います。

著者の Clyde Prestowitz はワシントンの経済戦略研究所長ですが、レーガン政権下で商務省カウンセラーや、クリントン政権下でアジア太平洋地域貿易投資委員会副会長を務めました。かつて 1980 年代、米国と日本の貿易不均衡で Japan Basher (日本叩き) の先頭に立った人で日本側と激しく対立し racist (人種差別主義者)とも言われました。

しかし実は著者はハワイ大学で 2 年日本語を学び 1960 年代に妻子と共に東京に留学した知日家なのです。戦後 20 年余りを経た 1964 年、日本が経済的に勃興しエコノミスト誌の特集に取り上げられたのを契機に日本語学習を決意したのです。当時、日本人にとっては上等なアパートに住んだのに、水道から湯は出ないし洗濯機も乾燥機も食洗器も風呂もない貧しい暮らしにとっても驚きました。暖房は石油ストーブ、妻子と一緒に銭湯に通う日々だったのです。部屋にある電化製品は電灯が二つだけでした。東京では車も少なく渋滞もありませんでした。

1970年代に再び日本に来た時には車が増え現在の中国のように東京では渋滞、大気汚染が始まっていました。

この著者は過去50年に亘り日本を見続けてきたのです。

そして2050年の日本を予測しています。

2050年、日本は次のような社会になっています。

ニューヨークから三菱重工のカーボンファイバー製の超音速旅客機808で羽田に到着します。東京へのバス、電車は無人運転です。

地震の多い日本の建物は耐震設計に優れ超高層ビルが建ち、日本の建築技術は世界一となっています。エレベーターのケーブルも軽いカーボンファイバーが使われ、途中エレベーターを乗り換えずに最上階へ達します。

ホテル到着前に車中から音声認識によるホテルチェックインが終了しています。

2050年、日本では高校卒業時に英語習得が義務でバイリンガルとなっており

ホテルでは日本語訛りのない英語が普通に話されています。

タクシー運転手とも英語の雑談で盛り上がります。

これにより海外から教育のある技術者が日本に殺到し日本国籍も取るようになっていきます。

世界の学生の憧れはもはや、ハーバードやスタンフォードではなく、東京大学、京都大学です。トヨタ発祥のカンバン (kanban: just-in time) は現在、世界の工場の標準です。

これは工場で、在庫をなくし必要な物を必要な時に届けるシステムです。

Just-in-time system が動くには届けられる部品が不良品であってはライン全体がストップしてしまいます。

このために6 $\sigma$  (6シグマ) と言って部品100万個の内、不良品を3, 4個以下に抑える、つまり標準偏差6 $\sigma$ を保つため改善 (kaizen) による徹底的な品質管理が必要です。

Outstanding quality control (素晴らしい品質管理) は今や日本の同義語です。

経済学部は、ハーバードビジネススクールは凋落し、一橋、慶応、京都大学が世界のトップになっています。

なお2015年時点で、ハーバードビジネススクールで最も人気があるケーススタディが東京駅の新幹線車両を7分で掃除完了するTESSEIだそうです。

(ハーバードで一番人気の国・日本、佐藤智恵 PHP新書 2016)

掃除の仕事にTESSEIの従業員が誇りを持って情熱を注ぎ、従業員側から次々と改善案が出され改善される様子に世界から大きな注目が集まり海外からの取材が引きもきらないそうです。

2050年、日本の出生は人口増に転ずる2.1人を上回る2.3人で日本の人口は増加に転じています。就中（なかんずく）、日本の医療は間違いなく世界一になっています。日本ではstem cell技術による移植医療、robotic surgeryが発展した特に老人医療の研究が発達しています。

全世界の学生は日本の医学部への進学、ポスドク（post-doctoral course）、レジデンシーに入りたがっています。

また世界中から日本へ治療を受けに患者がきます。また寿司やカップヌードルは世界的ファストフードとなりカラオケ、漫画は世界の代表的な余暇となっています。

米国には昔日の面影はなく経済的にも凋落しています。

米軍は韓国、日本から撤退し、防衛ラインを沖縄-台湾-フィリピン線

（1st island chain）から伊豆諸島-グアム-ニューギニア線（2nd island chain）に変更しています。横須賀に替わりグアム島が第七艦隊の本拠地です。

中国の工作もあり沖縄は日本から独立しています。

尖閣諸島、竹島は中国、韓国と交渉により平和を保っています。

この辺、サラッと書いてあるけど米国は今後こういう構想を持っているのだなあと思いました。トランプ氏の台頭を見ると、有り得ないことではないと思いました。

日本は米国に代わって中国に対抗し国防力を高め、世界第3位の軍事力を持ち、西側陣営、アジア諸国の頼もしい同盟国となっています。

しかし日本は核を持つことは、持たぬことよりリスクと判断しました。

日本は過去、明治維新、太平洋戦争の苦難を乗り越えるたびに強くなってきました。この著者によると日本人は実用的センスも、洗練されたデザインも持ちあわせた世界で最も創造的な民族だということです。

三菱のゼロ戦（Mitsubishi Zero）は当時、世界最高の戦闘機であったし戦艦大和（Battleship Yamato）も最も進んだ戦艦でした。

日本は第二次大戦のずっと前から先進国だったということです。

今後、日本は現在の経済苦境を脱して更にダイナミックに発展し世界のリーダーとなっていくだろうということです。

今や日本はoutstanding quality control（素晴らしい品質管理）の同義語であり、全てが時間に正確に動き、また安全な国です。

2015年までの段階で著者の予測は全て的中してきたとのこと。

しかし、日本が2050年にこのようになるのには次の条件が必要だということです。

① 数年以内に人口増加政策に取り掛かること。数年の遅れは致命的である。

フランスは政策により出生率2.03に回復しており政策により変え得る。

② 女性参画社会にすること。日本の6歳以下の子供に対する国費は欧米諸国に比べ低い。保育所を充実し女性の社会参画を高めよ。

③ ドイツ、フィンランドやポーランドのように日本語、英語のバイリンガル社会にすること。さもないと世界から優秀な人材を集められない。

アマゾンでこの本の書評を見たところ、日本人からは「そんなわけねえだろ」みたいな否定的意見ですが外人からの書評は五つ星が多いのです。日本は海外からそのように見られだしたのだからと感慨深く思いました。この中で特に興味深かったのが、いかに日本が日本語、英語のバイリンガル社会になれるかです。

世界の統計を調べると英語能力の高い国ほど GDP は高く生活レベルが高いというのです。

極めて高い英語能力を持つ国々としてデンマーク（2014年英語能力1位）、オランダ（2位）、スウェーデン（3位）、フィンランド（4位）、ノルウェイ（5位）、ポーランド（6位）、オーストリア（7位）があります。

これら諸国は小国が多く、フィンランドを除き英語に近いアングロサクソン系の国々です。そういった利点がありますが、読み書き話す包括的な英語プログラムが小学校3年生までに開始されています。なお日本の英語能力は世界26位です。

以前、ポーランド（英語能力6位）の女子医学生2人が我が家に遊びに来たのですが、彼らの英語能力の高さには驚きました。英語はスラブ語と全く異なるのに、一体どういう英語教育をしているのか不思議でなりませんでした。浜松医大との交換留学で浜松医大生もポーランドに行くのですが、日本の医学生の英語能力の低さに戸惑っていました。

これら北欧やポーランドでは英語教師は全員英語が堪能であり英語授業はすべて英語で行われます。ところが日本では英語教師のほとんどは英語を話せず、何と日本語で英語の授業が行われているとあきれているのです。改革に教職員組合が反対してきたのです。

これでは到底、包括的英語授業はできません。英語教師には全員、TOEFLやTOEICを課しグリーンレベルに達していれば良いけど、そうでないものは、1年間の特訓を課してグリーンに達しなければ退職させるべきだとしています。

1980年代から日本ではJETプログラムとしてALT（assistant language teacher）達が海外から来るようになりました。

しかし彼らのほとんどは母国で英語教師の資格をもっておらず素人です。また日本では英語補助教員として扱われ主体的授業はできません。JETプログラムは外国人が日本文化を知るにはとても良いけど日本人の英語能力改善に役立っていないというのです。

昨年、小生、アイスランドを旅行している 1 週間の間に日本で ALT をやっていたというイギリス人、アメリカ人 2 人に親しく話しかけられました。

1 人は大阪、1 人は埼玉にいたとのことでした。

草の根レベルで親日家が世界中に増えているのだなあと思いました。

英語教師として雇うべきは、海外で英語教師資格を持っている者、また英語圏での生活が長い日本人にすべきだとのこと。

また英語能力の高い国々では、テレビ番組は英、米、オーストラリア、カナダの番組が多く母国語、英語の字幕が付けられ日常的に英語に接しています。

日本では NHK は副音声により英語で聞けますが、字幕としては出てきません。

日本でも番組は全て英語の字幕を付けて、いやでも日常的に英語に接するようにすべきだと言うのです。

昨年、小生アイスランドに行った時、英語ガイドが言うには、

小学生の息子さんの方が、そのガイドよりもよっぽど英語がうまいと言うのです。

息子さんはどうやって英語を勉強したのか聞いたところテレビの番組を毎日見ているうちに出来るようになったそうです。

レイキャビクのホテルでは BBC などの番組がアイスランド語の字幕付きで流れていました。

またこれら諸国では、コンピューターゲーム、ポップ音楽、インターネット、スマートフォンアプリは翻訳なしの英語であることが多いのです。

つまり若人は日常的にバイリンガルな環境にいるのです。

また若人はヨーロッパ諸国に勉強、旅行に行くことが多く、例えばドイツに行けばそこでは英語でコミュニケーションしています。

日本でも高校 2 年生位で英語圏に 1 年間留学させるべきだとのこと。

日本で北欧並みの英語力を要求するのは無理かもしれないけど

ドイツ（英語能力 10 位）位にはなれるはずだと言うのです。

バイリンガルにすることにより日本の文化は益々世界を席卷し **Japanization** が広がるというのです。またバイリンガルになることにより、日本はシンガポール、香港のような経済のハブ（**hub**: 車輪の中心）となり、大学も英語授業とすれば世界から優秀な学生が集まります。また世界一の医療の国なので全世界から患者や医学生が殺到するだろうとのこと。シンガポール、香港の経済的発展は英語力によることが多いのです。

また日本はミシュランで世界一のグルメの国であり、料理人が日本で修業することは、今後ステイタスになり、また世界の一流シェフは日本修業が必須になるだろうと言うのです。

英語普及で日本の文化が侵食されるのではなく、逆に優れた日本文化、技術が益々世界に広がるのであり、これは日本のサバイバル、復活、成功の「vital key」だと著者は言い切っています。

#### A) 潜在性結核の診断

潜在性結核の診断は確実にはできません。潜在性結核の可能性は記憶 T 細胞の反応の計測（ツ反、Quantiferon、T-SPOT）で推定します。

しかしこのような記憶 T 細胞（memory T cells）のアッセイでは潜在性と活動結核の区別はできません。

また HIV で CD4 数が低下するとツ反が偽陰性となる可能性が高くなります。つまり結核リスクが最も高い HIV 患者が一番ツ反で診断しにくいのです。

皮膚テストにはツ反（TST: Tuberculin Skin Test）や RD-1-specific skin tests（C-TB など）があります。

血液検査には IGRA（Interferon gamma release assays）即ち、

Quantiferon Gold In-Tube and Plus や TSPOT-TB などがあります。

結核発生が中から高頻度の場合、TST を IGRA に置き換えることは推奨できないそうです。値段が高いからでしょうか。

また HIV 併発していると TST と IGRA の感度が低下します。

ツ反は BCG の影響を受け、また非定型抗酸菌でも陽性になるので結核感染と断定ができません。

IGRA（Quantiferon、T-SPOT）は、結核感染者のリンパ球からインターフェロン  $\gamma$  が放出されることを利用してこれを検出する血液検査です。

BCG や非定型抗酸菌の影響は受けず結核既感染者で陽性となります。

ただし高齢者では陰性になりやすく QFT 陰性でも結核を否定できません。

IGRA（Quantiferon、T-SPOT）は結核診断に有用ですが最近の感染なのか以前の感染なのかの区別はできません。

しかし最近、大きなブレイクスルー（breakthrough）があり

結核から産出される LAM（Lipoarabinomannan）を何と尿で検出することにより CD4 が低下していても診断ができるようになりました。

後で述べます。結核が尿検査でわかるなんて驚きです。



Quantiferon は検体を採ったらすぐ検査しなければならず、当、西伊豆健育会病院のような田舎の病院では利用できませんでした。

T-SPOT は検体採取後、時間が経っても可能ですので当院でも提出できるようになりました。T-SPOT の国内での感度は 97.5%、特異度 99.1%だそうです。

## B) 活動性結核の診断

### 1) 結核菌培養

結核菌培養は国内では長いこと小川培地が使われてきましたが結果が出るまで 4 週から 8 週かかります。全卵を用いた固形培地です。

MGIT (ミジット) 法などの液体培地の発達により、不要かと言われればそうでもないそうです。

小川培地は液体培養で生育の悪い抗酸菌の検出、抗酸菌混合感染例の見落とし防止、液体培地雑菌汚染時のレスキュー、菌量の把握が出来る、安価であるなどメリットは多く後進国でも普及しています。

小川培地は 1949 年に小川辰次により考案されたそうで、喀痰等を強アルカリで前処置した後、小川培地で培養し結核菌の分離培養、定量、そのまま感受性検査が可能です。

現在、自動液体培養 (~10 菌数/ml まで検出できる) は確定診断の gold standard になっています。MGIT 法(ミジット : mycobacteria growth indicator tube)は液体培養ですが 2 週で結核菌を検出でき日本でも普及しています。検出率は 90%以上、培養後直ちに薬剤感受性試験に移行できます。

MGIT は液体培地を入れた試験管の中に培地中の酸素に感受性のある蛍光化合物が埋め込まれています。活発に呼吸する抗酸菌があると酸素が消費され紫外線を当てると試験管の底と培地表面にオレンジ色の蛍光が見えます。

MGIT960 (日本ベクトン・ディキンソン) は一度に最大 960 本測定、陰性の場合 42 日間まで測定し年間 8000 本処理できます。

<http://www.bd.com/ds/productCenter/245113.asp>

(MGIT で蛍光を発している試験管、ベクトン・ディキンソン社のホームページです)

### 2) 拡散増幅法

確定診断には拡散増幅法 (PCR : Polymerase Chain Reaction) もよく使われます。ただし PCR は死菌も生菌も検出します。

北朝鮮が返してよこした横田めぐみさんの遺骨と称する骨の DNA を PCR で調べて別人と判明したことからも分かります。

PCR ではまず DNA を熱して 2 本鎖 DNA を 1 本鎖にして、これを DNA と結合させ (annealing)、その後 DNA polymerase でヌクレオチドを付加して DNA を伸長させます。何回も熱してこの過程を繰り返すのですが、熱すると DNA polymerase が失活して しまいます。

ところが耐熱性 DNA polymerase が発見され高温でも失活しないため、PCR は非常に簡単になり最初の 1 回だけ DNA polymerase を追加するだけでよくなりました。

そして何と、この「耐熱性 DNA polymerase」は当、西伊豆健育会病院からほど近い (別にうちの病院が偉いわけじゃないけど) 伊豆河津、峰温泉の噴気孔で発見されたグラム陰性菌から見つかったのです！75 度が至適温度で 85 度まで生育可能です。こんな身近なところで世界の分子生物学に革命を起こした PCR に使う耐熱性 DNA polymerase が見つかったのです！分子生物学では PCR 発見前と後では戦前、戦後くらいの違いがあります。

この大噴湯に行っても耐熱性 DNA polymerase の説明は一言もありませんが、この事実を知って見学するとしみじみ感動します。

<http://www.kawazu-onsen.com/event/funnto/funnto.html>

(伊豆河津、峰温泉 大噴湯)

日本国内の拡散増幅法には、PCR (polymerase chain reaction、アンプリコア、日本ロシュ) あるいは MTD (Mycobacterium Tuberculosis Direct, 米国 Gen Probe 社) が普及しています。

PCR (アンプリコア) は DNA を増幅し、結核菌と MAC (M.avium complex) 検出キットの両方があります。

MTD (Mycobacterium Tuberculosis Direct) は RNA の増幅で結核菌のみの検出です。MTD は 16S rRNA という結核菌体に含まれる RNA をターゲットとして結核に特異的 DNA プロブ (試薬) をハイブリダイゼーションし (1 本鎖を 2 本鎖にする) 数時間でわかります。

Gene Xpert MTB/RIF (全自動核酸増幅装置) と Hain MTBDRplus assay は WHO により推奨されています。

Gene Xpert はマルチプラットフォームデバイスで、様々な病原体の検出カートリッジの一つとして Xpert MTB/RIF があり 2 時間で結核遺伝子と RFP 耐性遺伝子 (rpoB) の変異を real-time PCR/Molecular Beacon により増幅検出できます。

Xpert の感度は喀痰陽性患者で 89%、陰性患者で 67%、特異度は高く喀痰 150 細菌/ml で検出できた末梢の施設で検査でき cost effective です。

Rifampicin 耐性結核の迅速検査ができますが INH 耐性はわかりません。

PURE/LAMP 法は日本の栄研化学が開発した方法です。まだ国内でしか使われていませんがこの the Lancet 総説に WHO 評価途上にあると高評価されています。PCR と比較して DNA1 本鎖から 2 本差への変性反応が必要なく 60-65 度の低温で反応が進行するため温度の上げ下げが不要です。何と 30 分から 60 分で核酸増幅でき判定可能で特異度も高いそうです。

アキュプローブ (DNA プローブ法) は特異性に優れ結核菌、MAC の同定が行えます。

DDH マイコバクテリア (DNA-DNA ハイブリダイゼーション法) は岐阜大学が開発し、結核菌、MAC、*M. kansasii*、*M. abscessus* を含めた 18 菌種の同定が行えます。国内の非定型抗酸菌のほぼ全てが含まれます。例えば小川培地などで培養し発育した菌を DDH 法で同定します。

### 3) それ以外の結核菌同定法、RFP・INH・PZA 耐性の検出

PCR 以外で結核菌を同定する方法も数多くあります。血清の抗体、抗原の免疫的診断は不正確で WHO はその使用に反対していますが流行国では使用されているそうです。

キャピリア TB は国内で使用されていますが、結核菌群が産生する MPB64 (菌体外に分泌されるタンパク質) をイムノクロマトグラフィで検出します。非結核性抗酸菌はこの MPB64 を産生しないので結核菌と他の抗酸菌との鑑別ができます。簡単な検査で 15 分でわかります。

大変驚いたのは、尿中の LAM テストです。HIV 患者では T 細胞が減少するためツ反や IGRA (Quantiferon, T-SPOT) で結核の診断ができません。

LAM は「うる星やつら」のラムちゃんじゃなくて、結核菌から産出される Lipoarabinomannan ですが、これを尿で検出する

「The Determine urine lipoarabinomannan(LAM) point-of-care lateral flow assay」とかいう尿検査があり 30 分以内にわかるというのです。

これは低コストで CD4 細胞が 200 以下の HIV 患者で結核の「rule-in test」として有用であり CD4 細胞が減少するほど感度が増すのだそうです。

また Hain MTBDRplus は結核菌同定と RFP,INH 耐性を検出します。

この機序は *rpoB* 遺伝子検出で RFP 耐性がわかり *katG* 遺伝子検出で INH 耐性がわかるのです。ただ、RFP 耐性は *rpoB* 遺伝子のみですが、INH 耐性は複数遺伝子が関与し、

欧米では *katG* 遺伝子が多いのですが、日本では INH 耐性の遺伝子変異が異なり、MTBDRplus は日本では十分な感度を示さないのだそうです。

PZA 耐性はジェノスカラー・PZA TB(ニプロ)が日本で利用できるようになったそうです。

## C) 結核の治療

### 1) 結核の標準治療 RIP (E) RI (リプリー)

薬剤感受性結核に対する治療は 40 年前に確立され極めて効果的です。

最初の 2 ヶ月に INH、RFP、PZA、(EB)、次の 4 ヶ月に INH、RFP を使用します。

小生は RIP (E) RI (リプリー) と覚えております。

しかし治療開始 4 週以後、脱落する患者は 7%から実に 53.6%に達するそうです。

今回の The Lancet の総説の電子版に南アフリカの貧民窟にすむ結核女性の

ルポの動画があります。南アフリカではあまりに結核が多すぎて病院に

収容できず、重症結核患者が自宅で治療しているのです。

貧困、人口密集は結核蔓延の最大要因なのです。

DOT (directly observed treatment) は実は有効である十分な evidence は  
ありませんが行われています。

DOT と自己治療の比較の metaanalysis では治癒率、再発率に変わり  
ありませんが治療脱落者は減りました。

WHO はもはや何が何でも DOT ではなくフレキシブルな対応を求めています。

ただし IV drug users や囚人では DOT を推奨です。

後進国では治療モニターは 2 か月後、5 か月後の喀痰スミアで行っています。

喀痰陽性結核で陰性に変化するのは中央値 4 週から 6 週ですがアフリカでは

もっと長いのだそうで、これはアフリカでは SLC01B1gene polymorphism によると思われ  
とか。

結核治療で最も重大な副作用は肝障害であり 5-33%で RFP、INH、PZA により

起こります。へーっと思ったのは、最初の数週、transaminase 上昇はよく見られ

「hepatic adaptation」と呼ばれるそうです。未熟な臨床医は hepatic adaptation を

見て薬剤性肝炎と勘違いして治療を中止してしまうのだそうです。

実際に肝炎が起こったら肝毒性薬剤は中止して ethambutol に加えて第 2 選択薬 2 種を

投与します。肝炎が治癒してきたら (settling)、RFP、INH の再開を考えるべきだそうです。

3 つの再開 regimen のアウトカムは 90%で成功したとか。

### 2) ステロイドは追加する？

結核性髄膜炎ではステロイド使用は死亡と神経障害を減らします。

結核性髄膜炎と結核性心膜炎ではステロイドは有効ですが、肺結核には

有効でないそうです。

HIV 合併結核でのステロイド使用の可否はよくわからないそうです。

### 3) HIV 合併結核

HIV 合併結核は再発が多いですが再発というよりは再感染です。

知らなかったのですが、RFP は強力に薬剤代謝酵素や transporter を誘導し、RFP と抗ウイルス薬を併用する時は、抗ウイルス薬量を増やす必要があるそうです。rifampicin より rifabutin の方が代謝酵素誘導は少ないとか。

抗ウイルス薬投与して 2 週ほどで IRIS(Immune reconstitution inflammatory syndrome、免疫再構成炎症症候群)を起こすことがあります。発熱、リンパ節腫脹、肺浸潤、漿膜炎などが起こります。

結核-IRIS は何かと言うと、pro-inflammatory と anti-inflammatory cytokines の増加によるそうです。ネズミの IRIS では結核抗原特異性 CD4T リンパ球の急激増加により感染マクロファージの反応性が亢進することによるのだそうです。

プレドニンで反応は減弱します。

IRIS は CD4 数が減少すると指数関数的に発症が増加します。

結核治療開始後、抗ウイルス薬投与を 2 週でなく 8 週遅らせると IRIS リスクは減りますが、CD4 が 50 細胞数/ $\mu\text{l}$  以下の場合、死亡リスクが増えます。

結核-IRIS の死亡率は神経損傷を起こした時以外は低いそうです。

### 4) MDR、XDR 結核の治療

MDR (multidrug resistant) とは INH と Rifampicin に耐性の結核を言います。

更に XDR (extensively drug resistant) 結核が出現しました。

XDR とは INH と RFP 耐性に加え全 fluoroquinolone と 3 つの aminoglycoside (capreomycin, kanamycin, amikacin) のどれか一つに耐性の結核菌を言います。

更に全てに耐性となったら TDR と言います。

TDR は東京ディズニーリゾートではなく Totally drug resistant というそら恐ろしい状態です。

MDR 結核の治療は toxic で、24 カ月までと長く、患者耐用性不良で RCT に基づいていません。治療成功率は 50%位です。

なお結核薬は次のように分類します。

一次抗結核薬：INH, RFP, RBT, PZA, EB, SM

二次抗結核薬：KM, EVM, TH, CS, PAS, LVFX, DLM

#### 1) INH 単独耐性結核 (INH mono-resistant tuberculosis)

これには RFP, PZA, EB を 6 カ月、または 2 ヶ月 RFP, EB, PZA の後、

7 カ月 RFP, EB, 計 9 カ月投与です。

## 2) Multidrug-resistant(MDR) tuberculosis

MDR は INH、RFP 耐性菌ですが、感受性のある薬剤を最低 4 種類使用します。ただし以前 3 ヶ月以上使った薬はやめた方がよいけど、PZA と EB は使用してよいそうです。

MDR 治療のいくつかのポイントを示します。

- キノロン (moxifloxacin : アベロックス、levofloxacin: クラビット) 1 種に注射薬 (amikacin, kanamycin, capreomycin) 1 種の併用
- 感受性ある 1st line の薬剤 1 種と group4 drugs(cycloserine : サイクロセリン, ethionamide: ツベルミン, prothionamide, terizidone) を組み合わせよ。
- 注射薬は 6 から 8 カ月使用し全体では 21-24 ヶ月継続。
- キノロン耐性 MDR、XDR に対して oxazolidinones(linezolid、ザイボックス) 使用可能だが神経障害、骨髄抑制のモニター必要。
- 4 種の抗結核薬に耐性があつたり毒性で使えない時は Bedaquiline か delamanid(デルティバ)を使用しても良い。ただし両者とも QT 延長がある。
- regimen が失敗した時、単独薬剤投与をしてはならない。
- 副作用は多いのでモニターせよ。

## 3) XDR 結核の治療

- regimen は薬剤耐性パターンに従うが MDR と同じような原則に沿う。4 種類以上の併用が望ましい。
- Capreomycin は低 Mg、低 K、難聴、腎不全がある。
- キノロン類でそれぞれ感受性が異なることもある。
- Clofazimine (ランプレン、ハンセン病治療薬) , linezolid (ザイボックス) , 高用量 INH が有効なことも。
- group4、group5 も使うことがあるが効果ははっきりしない。

## 4) MDR、XDR 結核の手術療法

MDR、XDR で手術適応があるなんて小生知りませんでした。

- 手術適応は内科治療の反応不良で肺機能良好で片肺病変の時。例外的に両肺尖病変でも。
- XDR 以上の結核で内科治療に反応しても再発リスクが高い時。
- PET-CT は対側肺の病変を見つけるに有用で予後予測に使える。

## 5) 新しい抗結核薬

過去数十年、結核の新薬はありませんでしたが最近、bedaquiline と delamanid(デルティバ)ができました。

また Repurposed drugs (用途変更薬) としてキノロンの moxifloxacin (アベロックス) , levofloxacin (クラビット) , gatifloxacin (ガチフロ) や linezolid(ザイボックス)、clofazimine(ランプレン、ハンセン病治療薬)があります。

## 6) 結核治療期間の短縮

RFP と PZA 濃度は 8 週間での sterilising activity (殺菌効果) のカギであり

結核治療期間短縮には将来 RFP と PZA を増量すべきだとか。

rifapentine は長時間作用性の rifamycin であり 8 週内のスミア陰性化に期待できます。

一方 INH 高用量は早期の喀痰陰性率を示したものの末梢神経炎発症が 10 倍にもなり  
うまくないようです。

Bedaquiline1 も期間短縮に有効化もしれません。

キノロン追加による治療期間短縮も期待されたのですが、ネズミでのキノロン  
(gatifloxacin, moxifloxacin)の RFP,PZA,EB との併用 4 ヶ月治療の 3 つの RCT は  
標準治療に比較して高い再発率を示したそうでダメでした。

## 7) 結核の合併症

肺結核は合併症として気管支拡張、COPD、aspergilloma、肺破壊を起こします。

後進国では結核は COPD の重要な原因です。

Aspergilloma で手術不能の場合 voriconazole 投与の成績が良いそうです。

それでは、The Lancet, March19-25,2016,結核総説の要点下記 25 点の怒涛の反復です！

- ・ 結核は空気感染で患者にサージカマスク,医療者は N95 を。ガウン、ゴーグル、手袋不要！
- ・ 1991 年ソビエト崩壊で MDR 結核が世界に拡散した。
- ・ 結核リスクは HIV20-40 倍、透析 7-50 倍、低栄養 12 倍。
- ・ 古典的症状は発熱、夜間の大量寝汗！
- ・ 結核は感染しても発症は 10%。
  
- ・ Mφ は結核菌捕食後、肺間質で増殖乾酪化、中心壊死して気道と交通、排菌。
- ・ FDG-PET で活動性結核がわかる！
- ・ 一般細菌肺炎は呼吸細気管支の好中球浸潤、結核は肉芽・乾酪壊死。
- ・ 非定型肺炎は Tリンパ球間質浸潤、 Legionella は Mφ 浸潤、誤嚥性肺炎は食物残渣あり。
- ・ 塗抹で結核菌か非定型抗酸菌かの区別はできない。
  
- ・ ツ反、Quantiferon、T-SPOT で潜在性・活動性結核の区別はできない。
- ・ HIV で T 細胞減少しツ反陰性になりやすいが尿中 LAM で結核わかる。
- ・ 確定診断のゴールドスタンダードは液体培養 (MGIT 法) 。
- ・ PCR(アンプリコア、DNA)は結核菌・非定型結核わかり MTD (RNA 増幅) は結核のみ。
- ・ DDH マイコバクテリアは 18 種の非定型抗酸菌の鑑別ができる。

- PURE/LAMP 法は 1 本鎖 DNA 増幅し 1 時間で結核菌存在わかる。
- キャピリア TB は結核のみが産出する MPB64 蛋白検出、非定型抗酸菌と鑑別可能。
- 尿中 LAM テストは結核が産出する lipoarabinomannan 検出、HIV 結核で有用。
- 結核標準治療は RIP (E) RI : 2 ヶ月 RFP,INH,PZA,(EB)の後 4 カ月 RFP,INH。
- 治療開始数週で transaminase 上昇し hepatic adaptation という、肝炎と間違ふな。
  
- HIV 結核治療 2 週でサイトカイン増加し IRIS (発熱、リンパ腫脹、肺浸潤) 起こる。
- MDR は INH と RFP 耐性の結核。
- XDR は INH,RFP に加え全キノロンと 3 アミノグリコシド (AMK,KM,CM) の 1 つに耐性。
- MDR,XDR で内科治療の反応不良、片肺病変の時、手術することも。
- 数十年振りに結核の新薬、bedaquiline と delamanid(デルティバ)が出た。