

連 載

体質要因と環境要因 結核症 人と結核菌の長期共存

青木 國雄

—なぜ結核症をここで取り上げられたのですか。抗結核薬の登場など治療法の進歩や社会生活環境の改善、それに特異的な予防対策により、結核症の社会的脅威は殆どなくなりました。体質問題で差別されることも聞かなくなりましたが。

A: 問題がなくなったわけではないのです。先進諸国でも結核症は根絶できていません。1990年代にエイズが出現すると、結核死亡率も上昇し、その対策にかなりの時間がかかりました。増加を続ける糖尿病や免疫が低下する疾患には結核症の合併率も高く、高年者の結核罹患率は低くないのです。WHOでは、年間約180万人の結核死亡者と700-800万人の罹患者があると推計しています。その上、先進国では結核症の減少とともに、同じ抗酸菌である非結核性抗酸菌（かつて非定型抗酸菌とよばれた）による患者が増加しています。体質問題も無視できるわけではありません。

—まだ問題が残っているのですね。結核症が他の病と特に異なるところは何か。

A: 結核に感染しても大部分は治りますが、一旦発病すると、一生再発の危険性があるのです。免疫はできますが、菌を死滅させるほど強くはないからです。治癒状態の病巣でも結核菌は生き続け、宿主(個体)の抵抗力が弱ると再燃します。長い人生には抵抗力が低下することがしばしばあり、再発は避けられないのです。それで、年齢とともに結核病巣は増え、病態は複雑になります。これが同一の病かと思うほど多様な様相を示します。ツベルクリン反応(以下ツ反応)陽性が続くということは、菌が生き続けていることを意味します。再発時には喀痰中に菌を排出するので、周辺に新患者が発生します。ワクチンの効果も限定的です。このようにいろいろ特徴があります。

—体内で結核菌は生き続けるのですね。多様な病変で診断が遅れたことも聞いています。治癒病巣では組織標本でも菌は見つからなかったのですか。

A: 普通の病理組織学的検査でもほとんど検出できませんでした。もっとも1950年にすでに、隈部英雄先生(結核予防会結核研究所長)は「人体内における結

核菌の生態—シュラブに対する一考察—」という研究論文の中で明確に指摘されています。そして石灰化した治癒病巣のような非常に不利な環境では、結核菌は桿状構造がこわれて顆粒状になり、分散し、大部分は見えなくなる。発育に都合がよい環境になる(個体の抵抗力が低下する)とその顆粒状物が集まり、それに被膜ができて原の桿状菌に復活し、増殖を始めることを見出されました。電子顕微鏡のなかった時代のすごい観察です。したがって注意深く探せば治癒病巣でも菌は見つかったかもしれません。

—不利な環境では形態を変え生き延びるのでですね。年齢とともに病像が変化する状況を手短に説明してください。

A：再発が繰り返えされると、病巣は広がり、重なり合います。他部位にも進展し、炎症状態が同じでないので、胸部X線写真に写る陰影も変わり、胸膜や周辺の組織に病変が及ぶと、病像が多様になります。初感染時に初期変化群だけで終息すればわずかな病影だけですが、まれに血中に入った菌が全身に散布されると、粟粒結核や髄膜炎を起こし、重篤な症状も示しますし、肺外臓器の病巣もこの時期に始まるようです。初感染後の再発は肺尖部や鎖骨下から始まることが多いのですが、その後の進展は個人で差が大きいのです。影響する背景として、初感染時菌量のほか、罹病時の年齢、性が強く関連します。特に死亡率が高い思春期や青年期は、成長する臓器はまだ抵抗力が不十分であり、多量の各種ホルモンの分泌も病勢悪化に影響します。成人では心身の過労や低栄養が再発を誘発しますし、老年期は免疫力の低下がリスクを高めまています。したがって個人差はかなり大きくなります。女性は一般に男性よりも罹患率は低いのですが、思春期から妊娠出産時期は男性よりも悪化しやすく、予後も悪いのです。診断が困難だったことがわかります。体質要因が問題にされましたが、それよりも生理学的要因が大きく、また栄養と生活条件による過労、心労が再発と大きく関係します。結核菌感染からツ反応が陽性化する期間は3週から8週と差があり、これは感染時の条件と関係はありますが、個体の感受性、つまり体質の関連も否定できません。

—体質も関係するが、それ以外の要因の影響が大きいのですね。患者の病状は軽症から重症までありますが、いわゆる体質とも関係しますか。

A：病の経過には感染時の条件が大きく関係します。理由もわからないのに短期間に重症化する例があり、体質要因も疑われていました。兄弟で同じような病変を示す例も少なくなく、重症例の割合は、データのある1950年以降はそれほど高くなく、一方大部分の患者は長期に生存しましたので、人は結核への抵抗力は弱くはないと思いました。もっとも栄養条件の悪かった明治、大正時代

は重症例が多かったのです。ちなみに、わが国では1953年に結核の全国実態調査が行われましたが、その結果、有病者数は約300万人で、うち入院を要する活動性患者が約15%でした。その年の結核死亡数は約3万でしたので。これは要入院患者の1/15ということになります。死亡者の一部は弱い体質だったかもしれません。

—患者の頻度は重症度別に調べられてたのですか。

A：結核症は病理組織学的所見をベースに胸部X線病影像を病型別に分けて診断されていきました。それで、患者の病状別に調査ができたのです。この病型はX線写真が導入、普及した1920年ころから検討され始めました。欧州ではじまり、患者の胸部X線写真所見を病理組織学的所見と対比して読影（読影）し、分類しようとしたのです。いろいろ研究され、1935年にドイツのRehbergが病変の位置と広がり、質的には組織反応とか複合病変と、生物学的所見、症候学的所見（経過、病勢、排菌、体況、予後）を参考に8分類にまとめたのが的確で実用的であり、多くの国で参考にされました。

—わが国ではいかがでしたか。

A：大正末期から同様の研究が始まっていたようでしたが、1937年、軍事保護院の調査で初めて患者を病状別に分類して調査が行われました。軍隊では若い軍人の結核患者が増加しつづけ大きな問題になっていました。当時の軍人療養所の責任者、岩鶴龍三先生がRehbergの分類を参考に分類法を作られ調査の基礎をつくられたのです。しかし、実際の調査は岡治道先生（後に東大教授）に依頼されたようです。病型別の調査結果が軍事保護院の統計として発表されたのです。その後、岡先生はこの分類を不十分として、欧州の多くの病型分類研究を吟味され、日本での多数の患者で検討され、肺結核症の経過も含めて患者の胸部X線写真所見を。基本型としてⅡ型に区分、必要に応じて型別に亜分類をつけられました。実際臨床に利用できる見事な分類でした。

—実際に患者を分類するときには、この基準で容易にできますか。

A：X線写真像は影絵ですので個人差は大きいのです。それを最小にするため、岡先生は各病型について代表的な患者のX線写真とその手書きのトレース図をつけ、丁寧な解説をつけられ、機会を見つけて講習を行い、読影差をなくすよう努力されました。後に隈部先生はX線写真の読影という5巻の成書を出版され、これも読影能力の向上に役立ちました。

—判断差がなくなれば、調査結果も信頼がおけますね。その他にも分類はありましたか。

A：同じ時期、米国では、胸部X線上の病巣の広がりを、minimum, moderate,

advancedの3区分としたわかりやすい分類を基礎に、臨床的な活動性、排菌有り無し、を併記してました。それに、病理学的所見、臨床症状、進展状況、病悩機関、治療歴を記述する有用性も書かれてあります。後年、WHOは途上国の結核対策活動を目的として、病変が1側か両側か、空洞の有無などによる簡単な分類を採用し、国差をなくそうとしていました。つまり、分類は目的により変わるのです。その後、抗結核薬の臨床効果や行政的管理を目的とした分類も作られた。当然全体の約15%を占める肺外結核の分類もできています。分類は病の本質を理解したり、対策にも非常に役立つものです。

—体質の特性は分類には考慮されてましたか。

A：なかったといってよいと思います。適切な指標がなかったのです。しかし病変の特性や経過から体質を示唆するような説明は加えられていました。なお、ツ反応は陽性か陰性かで感染の有無が判断でき、反応の強弱で感染の強さや病態を一応推測できましたが、参考程度の価値でした。抗結核薬が登場すると、あまりにも効果が大きく、体質を論ずる必要性はなくなり、関心を失いました。論議を避けようとした面もあります。ただ、1990年代になり、エイズの流行で再び体質というか抵抗力の重要性が臨床的に再認されました。免疫とか体質の重要性を考慮して、岩崎龍郎先生(結核予防会研究所長)は、免疫状態を含めた病型分類を試みられ、「肺結核の病理組織学的免疫学的スペクトル」として1993年に公表されました。

—スペクトルとはどんな意味ですか。

A：スペクトルというのは、分光光学で曲折や回折により観測される電磁振動の波長を、その順序により配列することで、帯状に連続して並べた区分です。連続する現象を規則的に並べわかりやすくしたもので、先生は結核症の複雑な4次元的な区分にはスペクトルという表現がふさわしいと考えられたと思います。内容は、第一次結核症{初感染期}をAからCに区分、第二次結核症は中間のD～Vに区分された。初期変化群のみをAA、結核菌が少量血中に移行した群をB、肺外病変ありをCとし、中間型をAB、BC、肺外結核をCB、特発性胸膜炎をCCと区分した。初感染病変後の第二次肺結核症は殆どが気管支の管内性転移で成立し、増殖した菌量と個体の抵抗性で病変は多様な様相を示すので、小範囲のものをD、免疫学的に弱い、予後の悪い型をVとし、広汎な滲出性病変をVWとされた。非常に多様な大部分の病態はEからUに入れられた。蔓延型は免疫学的に弱い個体であり、初感染に連続して全身に広がる型をW、また病巣中に多数の結核菌を認める特に免疫能の弱い患者をZとし、その病理組織型でXZ、YZにわけ、極めて進展の激しい型をZZとした。近年増加し

つつある高齢者の粟粒結核や髄膜炎などの蔓延型はWZとして若年性と区別された。病理形態学的な自然史に個体の抵抗性と関連する臨床病態、予後を含めたスケールの大きい分類です。岩崎先生は、この分類は完全ではないが、将来の参考にとあえて提示したと謙虚に述べておられる。筆者は素晴らしいご提案と思っています。

—岡分類も単純ではありませんが、全国調査に使われたのですね。

A：当時は非常に多くの医師が結核の診療に携わっており、この新しい提案は大喝采で迎えられ普及しました。読影研修には結核予防会の努力、結核療養所の協力も大きかったと思います。1953年、結核患者の全国実態調査は岡分類による患者の頻度分布が示されました。それで、この調査結果はその後の結核対策に大きく貢献しました。同時に臨床面でも基本的な知見として岡分類が全国的に採用されたのです。岩崎分類による調査の実施は、治療法の進歩や分子生物学の発展で機を失ったように思います。残念でした。

—遺伝要因への関心はなくなったといわれましたが、長い間、結核は遺伝病として取り扱われ、患者や家族は不幸でした。

A：患者が長く世間から疎外されたのは多くの物語でご承知のことと思います。1882年の結核菌発見後は、伝染する病としても差別されました。1950年代になっても差別はなくなり、特に若い女性患者は結婚問題にも影響しました。こうした問題の社会的な解決は容易ではありません。

—遺伝よりも環境が大きいという医学的証拠は少なかったのですか。

A：研究面では、1930年代に一卵性双生児と二卵性双生児についての比較研究があり、遺伝的な関連はあるが、その差は大きくないと発表されました。その他の研究も同じ結果でした。多くの動物実験がありましたが、決定的なのは。筆者が留学した米国ペンシルベニア大学予防医学・公衆衛生部門の Henry Phipps 研究所の Max Lurie 教授の研究です。近交系のウサギで遺伝素因の異なる6種の群 (family) をつくり、各群について、菌を静脈注射、皮下注射、経気道感染などで感染・発病させ、細胞免疫、結核菌の消長、自然免疫と獲得免疫の影響、遺伝素因や体質との関連、ホルモンの影響などをきめ細かく研究されました。結果は結核に対する感受性の差は確あるが、菌種、感染菌量、感染経路が非常に大きな要因である。経過は自然免疫もホルモン（性ホルモン、副腎皮質、甲状腺ホルモン）に影響され、機序は非常に複雑である。結核感染には体質は関連があるが、そのほかの要因の影響が大きいと結論しました。こうしたすばらしい研究があつたにもかかわらず、医師の間でも長く体質の関与を疑う者が少なくなかったのは不幸でした。

—現在では、体質要因はネグリジブルといってよいのですね。

A：全く否定できないデータがあります。特に無害と思われた非結核性抗酸菌による患者がある程度発生しており、これは抵抗性の低い集団が罹患すると考えられています。

—結核菌についてはどういう特性がありますか。

A：昔の教科書では、結核菌は放射目に属するミコバクテリア科の細菌で、細長の桿菌、非運動性、分生子器を持たず、グラム陽性、染色は難しいが一旦染まるとアルカリや酸を使っても脱色難しいので抗酸菌と呼ばれる。消毒に抵抗性が強く、好気性である。紫外線には弱い。培養には他の菌に比べ長時間を要する。それに生化学的な特性が並べられてあります。ミコバテリアとはカビのように培地の表面を広がって増殖する細菌という意味で、これは。カビのように生命力が強いことを暗示しているかもしれません。人に病原性を示すのは人型結核菌(結核菌)で、ウシ型菌による人体感染は稀、トリ型は人に感染しない。その他冷血動物の抗酸菌がある。また結核菌にはジフテリアのような毒素はないと教えられた。一方、現在では、抗酸菌属として約 100 種類もあり、人型結核菌 (H37Rv など)、アフリカ型結核菌、ウシ型菌、*M. microti* (ネズミなど)、*M. canettii*, *M. caprae* (ヒツジ菌) および *M. pinnipedii* (アザラシ菌) などの類似菌などがあり、これらを一括して結核菌群とよばれるようになりました。別に非結核性結核菌群も詳細に紹介されその人への病原性とか治療について教科書にも記載されるようになりました。その他の特性も明らかにされ、非常に大きな変化です。

—結核菌の治療では耐性化が問題でしたね。

A：こまった問題です。しかし頻度は幸いそれほど高くないのです。いろいろな対策がなされておりますが、ここでは省略します。

—分子生物学の発展で、結核菌の病原作用もより詳細にわかるようになりましたね。

A：驚くような新知見が多いのです。筆者は専門家でなく、詳細にしかも正確に伝えることは難しいのですが、エピソード的に紹介いたします。感染・発病の機序では、呼吸器から肺胞に到達した結核菌はマクロファージに貪食され、肺細胞に取り込まれる。ここで増殖し細胞膜を破り、気管支を通し他の細胞や組織を侵す。さらに血中に入り全身に播種される、と教えられました。最近、Pethe らの報告を見ると、結核菌はマクロファージを通す以外に、heparin-binding hemoagglutinin を分離し、肺胞細胞に接着して、直接細胞内に入る。また、侵入した菌は細胞内で病巣をつくるが、結核菌は宿主細胞をそ

のまま通過し他細胞に入り、また直接血中へも入る。逆に、血中の結核菌が肺細胞へ入りうるという新知見を記載しています(2000年から2001年の発表)。新しい感染機序があったのです。菌体から化学物質を分離し細胞に直接侵入するというのですから全く新しい発見でした。この感染方式は肺外結核の病巣成立を考える上に非常に参考になるわけです。Agarwalらはマクロファージ内に結核菌が入ると cyclic AMP の爆発的増殖が起こることを観察し、これは結核菌内の17のアデニル酸シクラーゼ遺伝子の少なくとも一つが強く関与していると推定、その cyclicAMP を抑制すると、細胞内環境が変わり、結核菌の活動が抑制されることを発表しました(2009年)。さらに2014年にはAlvesらが、結核菌は phthiocol という着色物質を、侵入した宿主細胞内で分離し、活性酸素を発生させ、組織を傷害する。またサイトカインを産生、気管支上皮や繊毛運動、粘液の分泌を抑制するという。つまり結核菌は、菌体内に化学有毒物質をもち、必要に応じて分離し、宿主細胞を傷害し、生存と増殖を図るというのです。一方、宿主側でも、phthiocol のような有毒物質にはAhRという細胞内 receptor が結合し、細胞核に運んで毒物を分解、解毒する機構を備えているのです。動物実験であるが、この receptor の活性には大きな個体差があり、持っている receptor 量に応じ菌を抑制し、もたない動物では結核は進展し死亡するという。これは結核菌の毒素を解毒するのは遺伝子要因で制御されていることを示します。この解毒機構はダイオキシンなどの毒物の解毒機構と同じであり、きわめて興味ある知見と思いました。

一、結核菌は強い細菌ですね。よりスマートな化学物質という武器を持ち、生存を続けるのですね。これは細菌が獲得した能力ですね。進化したのでしょうか。また宿主も対抗するいろいろな防御能を持つこと、その能力に個体差があることは体質要因も無視できないわけですね。菌体外毒素はありますか。

A：結核菌の培養時に菌膜表面に現れるコードファクターは、患者を痩せさせる物質をふくむことを北大の東先生が見つけれられました。この主な成分はミコール酸群で。免疫やアレルギーと関連があり、多くの文献が出ています。コードファクターについてはミコール酸類を使った藤木博太先生の動物実験があります。ミコール酸投与で、動物は肺に多量の TNF- α があつまり、組織傷害と関連し、また、結果として強力な発がんプロモーターであることを証明されました。細胞毒であったのです。患者の体が痩せるのも当然です。

一結核菌の成分は他にも能力がありそうですね。人の感染したのは何時ごろからです。

A：結核菌と宿主とは誠に密接な関係にあるといわねばなりません。これは長

い年月の共存の結果出来上がったものと考えられています。そうした共存の歴史についても分子遺伝学的研究から明らかにされつつあります。

まず、結核菌の遺伝子解析から、各地域の患者から分離された結核菌は全く同一ではない。わずかな変異が認められ、それは人の指紋と同様である。分離菌の指紋により地域差がわかり、また結核の集団発生の場合、感染源を突き止めたり、感染経路、感染の広がり、規模が推定できるのです。非常に大きな情報となりました。

—菌に指紋があったのですね。どんな方法で調べるのですか。

A：菌の特異性とその変化を調べるため、そのタイピング法として、RLFP 法胞、VNTR 法、Spoliotyping 法などが開発されました。たとえば RLFP 法は遺伝子内の挿入断片である IS6110 に関連する部位が切断、得られた DNA 断片について多形性を分析する。VNTR 法はゲノム上にある N I R U というミニサテライトを標的とし、P C R で増幅して、繰り返し配列 (T R) の違いから解析する。Spoligotyping 法はゲノムにある 36 個の塩基対からなる複数の D R (direct repeat locus) について、塩基配列のオリゴDNAを処理して分析するのです。それぞれに利点があり、結果は異なるので、比較し、また総合していろいろなことを判断するわけです。それに基づいて、流行する結核菌の地域分布、菌型別の感染の歴史が論議されています。

—地域で異なる遺伝子変異があることは、環境の影響を受けているわけですね。

A：調べてみると多くの結核菌の遺伝子変異は他の細菌に比べて極めて小さいのです。たとえば、遺伝子の中であまり機能の変化をきたさない単一塩基の違いでみると、多くの細菌では変異度は 0.1%以上でしたが、結核菌は 0.01～0.03%でした。これは現在の結核菌群は単一の先祖から由来したことを示唆しています。遺伝子は S N P (多形性) が変異を生ずるので、1 変異に要する年数を推定する研究法があり、それを適用すると、現在の結核菌群の先祖は約 3 万年前であると推計されたのです。

—そんな昔に結核菌は誕生していたのですか。

A：大塩基配列の多形性変異を調べ、菌の R D (region of difference) 領域の欠損を比較する方法がアマス。これから推察すると、先祖の結核菌から最初に *M. canettii* (人には病原性はない) が分離、ついで、結核菌 (原型、古典型) があらわれ、変異がおこり modern 型の結核菌ができたという。*M. africanum* (人に病原性あり) もまもなく誕生し、次いで *M. microti* というアフリカのオオカモシカ、アザラシやヤギの結核菌が分離した。さらに変異して *M. caprae* がうまれ、最後にウシ型菌が派生した。こういうことがわかってきたのです。このことは

結核菌群は早くから生物に感染していたと考えられます。

—古代のミイラの骨カリエスの報告がありますが、3万年といえはるかな昔です
ね。

A：約3万年前というと、人類がアフリカから欧州や中近東へ移動し始めたころです。結核菌は人類とともに移動したようです。アフリカ型の結核菌は移動した先のインドやオセアニアで少し変異し、東アジアに移動して、さらに新しい遺伝子型になりました。人類が早期に移住した中近東や欧州でも独特の遺伝子型が出現、中央アジアから中国にかけても

新しい型があらわれたのです。さらに東アジアや北アメリカへも人類の移動とともに新しい結核菌型が出てくるのです。北京型はかなり広い地域で検出されている結核菌でおもしろい地域分布を示しています。これらは現在の患者から分離した結核菌や昔の患者の組織標本、さらに化石などのDNA分析で観察、推定したのです。結核菌も進化してきたという証拠と思います。

—医療の進歩や有効な対策があると、不利になった結核菌は機能を変えるのです
ね。

A：北京株はBCGに耐性のものがあると報告されています。一方、結核流行の歴史を見ると、人の結核菌に対する抵抗性も変化していると考えざるをえません。

なお、北京株は感染力の強い菌型ですが、最近是多剤耐性の頻度が高いW型北京型がロシアや東南アジアに広がり、アフリカやアメリカでも見られています。日本では北京型の中でも古典的な菌株による感染が78%と高いが、若年者にはW型が多いという。オランダとベトナムなどで分離された結核菌の分析からは、75歳以上では古い型の北京株による感染率が高く、特にBCG歴なしに高い。一方BCG歴のある患者ではW型菌による感染が多い。W北京株は治療やワクチン接種の影響を受けたと疑われており、遺伝子変異の起こった時期が問題になっています。また、北京株のY染色体が感染力と関係があり、これが結核罹患率の男女比の7：3という男性優位と関係があるのではないかとの仮説も出ています。

—性別罹患率まで関係するのですか。

A：追加しますと、3万年前の結核菌に先行する抗酸菌があったという報告が出ています。結核菌から最初に分離された *M. canetti* という菌は、培養すると湿った型(smooth型)のコロニーをつくります。前述した非結核性抗酸菌は大部分smooth型です。つまり増殖の様式が少し違うのです。同様な方法で、*M. canetti* の遺伝子変異を追及すると、その先祖は260~280万年前であったと推定された

のです。その後は菌内で水平な遺伝子変異が起こり、長い間かかつて、約3万年前に先祖結核菌に至ったというのです。Gutierrezらの仮説です。300万年前は類人猿らしい生物が地球上に現れた頃であるので、類人猿も抗酸菌と縁があったのかもしれませんが。なお、結核菌が誕生した約3万年前は、地球環境に大きな変化があり、わずかな生物だけが生き残ったという時期で、結核菌は生き残ったといっています。(ボトルネック説)。

一気の遠くなるような歴史物語になりましたね。類縁菌の非結核性抗酸菌でも感染発病があってもおかしくありませんね。

A：非結核性抗酸菌は。毒力、つまり感染力、病原性は弱いのですが、生存力は強く、生物以外にもどこでも生存しますので、抵抗力の弱い人が現れれば発病の可能性はあるのです。結核薬への耐性頻度が高いので、治療に難儀しています。かつて流行した赤痢も強毒菌はなくなりましたが、弱毒菌による流行は続いております。毒力の変化については長い説明が要りますので、ここでは割愛させていただきます。

一細菌は植物と習いましたが、動物の仲間に近いですね。

A：生物学者の間でいろいろ論議されているようです。

さて、いろいろ述べましたが、これは分子遺伝学的知見の極めて限られたものであり、また理解のしかたも未熟です。日々進歩している領域であるので、最新の情報を求められて、不足分や誤りを直してください。

一ここで結核症を取り上げらえた意味がわかりました。人だけでなく結核菌も進化しているということは、遺伝的要因と環境要因を別のものとして論議することは考え直さなければなりませんね。

A：この世のものは、すべて移り変わるもので、絶えざる研究が必要なことを示しています。

文献収集については、名大医学研究科予防医学若井建志教授のご厚意と渡辺優子氏のご協力による。感謝申し上げます。

参考文献

和文

1. 隈部英雄：人体内に於ける結核菌の生態—シュープに対する一考察 保健同人社 1950

2. 岡治道：結核病論 上 永井書店 1950
3. 岩崎龍郎：日本の結核 一流行の歴史と対策の変遷— 結核予防会 1982
4. 岩崎龍郎：新・結核の病理 —その新しい展開を期待して 結核予防会 1993
5. 西元秀毅、山岸文雄、永井英明：結核の知識 第4版 医学書院 2013
6. 青木正和・森亨：平成24年改訂、基礎知識、医師・看護職のための結核病学 結核予防会 2012
7. 山本正彦：非定型抗酸菌症 金原出版 1975
8. 青木正和・森亨：肺外結核症・非結核性抗酸菌症 平成25年改訂 結核予防会 2013
9. 岩井和郎ほか：結核菌と結核症の考古学 —その発生から世界流行まで 結核 85：465～475 2010

欧文分

10. Sueoka E et al: Activation of protein kinase C by mycobacterial cord factor, trehalose 6-monomycolate resulting in tumor necrosis factor- α release in mouse lung tissues. Jpn. J cancer Res. 86: 749～755, 1995
11. Avise JC et al: Intraspecific phylogeography: the mitochondrial DNA bridge between population genetics and systematics Ann Rev Ecol System 18: 489～522, 1987
12. Beggs MI et al: Mapping of IS6100 insertion sites in two epidemic strains of Mycobacterium tuberculosis J Clin. Microbiol 38: 2923～2928, 2000
13. Van Embden JD et al: Strain identification of Mycobacterium tuberculosis DNA fingerprinting: recommendation for a standardized methodology J Clin microbial 31: 406～409 1993
14. Kramer K et al: Comparison of methods based on different molecular epidemiological markers for typing of Mycobacterium tuberculosis complex strains: interlaboratory study of discriminatory power and repeatability J Clin Microbiol 37: 2607～2618, 1999
15. Frothingham R et al: Genetic diversity in the Mycobacterium tuberculosis complex based on variable numbers of tandem DNA repeats Microbiol 144: 1187～1198, 1998
16. Brosch R et al: A new evolutionary scenario for the Mycobacterium tuberculosis complex Proc. Nat. Acad Sci USA 99: 3684～3689, 2002
17. Wirth T, Hildebrand F, Allix-Beguec C et al: Origin, spread and

- demography of the Mycobacterium tuberculosis complex Plos Pathogenes www.plospathogenes.org. September 2008, 4|9|e1000160 1~10
18. Bifani PJ et al: Global dissemination of the Mycobacterium tuberculosis W-Beijing family strains trends in Microbiology 10:1, 46-52 , 2002
 19. Gutierrez MC et al: Ancient Origin and Gene Mosaicism of the Progenitor of Mycobacterium tuberculosis, Plos Pathogenes www.plospathogenes.org, September 2005, 1,1 e5, 0055~0061
 20. Kramer K et al: Vaccine-induced Immunity Circumvented by Typical Mycobacterium tuberculosis Beijing Strains Emerging Infectious Diseases/www.cdc.gov/eid, 5:2, 335~339, 2009
 21. Wada T et al: Genetic diversity of the Mycobacterium tuberculosis Beijing family in East Asia revealed through refined population structure analysis FEMS Microbiol Lett 291: 35~43, 2009

(名古屋大学名誉教授 愛知県がんセンター名誉総長)