

表 題 近年における喉頭結核の臨床的特徴のまとめ及び感染拡大防止のための
診断アプローチの提言

論文の区分 博士課程

著 者 名 黒川 雅史

担当指導教員氏名 西野 宏 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科
地域医療学系 専攻
皮膚・感覚器疾患学 分野
耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

2015年1月10日申請の学位論文

目次

1. はじめに	p2
1) 結核の疫学	p4
2) 結核菌の特徴	p4
3) 感染と発病	p5
4) 結核の感染経路	p6
5) BCG	p6
2. 方法	p7
3. 結果	
1) 年齢分布と既往歴	p7
2) 内視鏡所見	p8
3) 症状と病変部位	p10
4) 画像診断と喀痰検査	p10
5) 病理検査と血液検査 (QFT)	p11
6) 初期診断、Patient's delay、Doctor's delay	p11
7) 喫煙	p13
8) 治療と転帰	p13
4. 考察	
1) 年齢分布・男女比	p14
2) 既往歴・合併症	p14
3) 喉頭結核の合併率	p15
4) 内視鏡所見 (病型)	p15
5) 症状と病変部位	p17
6) 画像診断	p18
7) 初期診断、Patient's delay、Doctor's delay	p18
8) 喫煙	p19
9) 血液検査	p20
10) 喀痰検査	p20
11) 治療と転帰	p21
5. 結論	p22
6. 引用文献	p24

1. 【はじめに】

結核というと肺病といわれるほど肺の結核症が最も多い。実際に結核症のおよそ 80%を占める。しかし肺以外の全ての臓器、器官でも結核症になりうる。2012 年の新登録患者 21,283 (男 12,988、女 8,295) 人のうち、肺外結核患者は 4,851 人 (22.8%) である¹⁾。

肺外結核は多い順に結核性胸膜炎 (3,653 人、17.2%)、肺門リンパ節以外のリンパ節結核症 (1,038 人、4.9%)、粟粒結核 (608 人、2.9%) と続く。2007 年以降、結核予防会結核研究所のサーベイランスの入力項目に、新たに『咽頭・喉頭結核』として分類されるようになった。結核新規登録患者数のうち耳鼻科領域の結核は、『肺門以外のリンパ節』『咽頭・喉頭』『耳』として集計される。2012 年度では総計 21,283 人のうち、順に 1,038 人 (4.9%)、46 人 (0.22%)、16 人 (0.08%) と散見され、診断に苦慮することが少なくない。図 1 にあるように結核患者数が減少傾向にある中、咽頭・喉頭結核の患者数は減少傾向にあるとは言い難い。

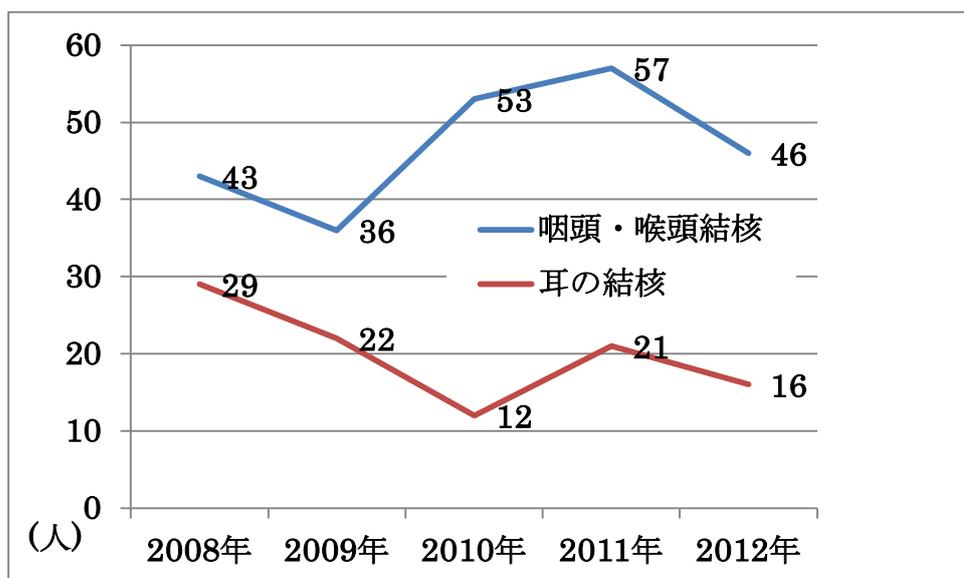
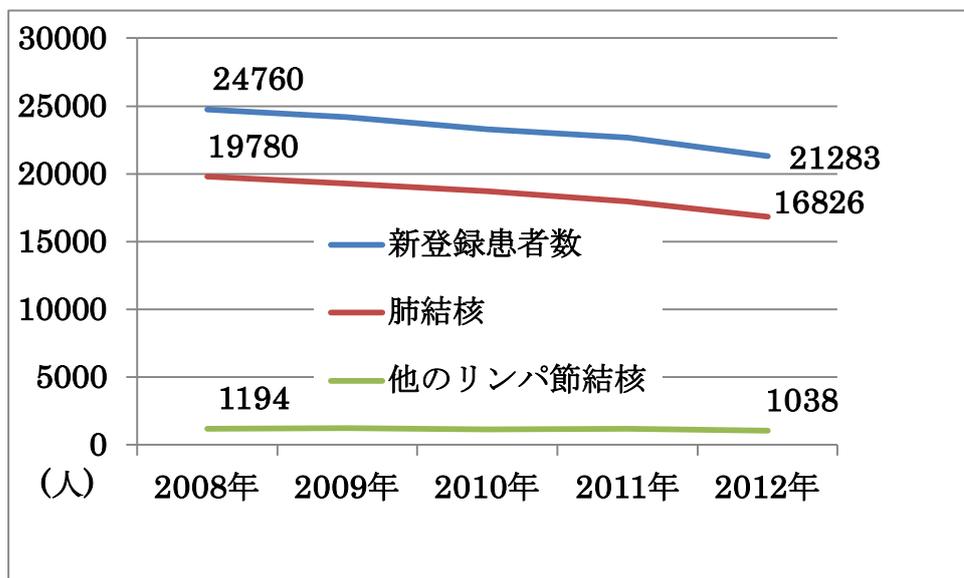
過去の研究では数例の症例報告が大部分を占め、まとまった症例数のある報告は少ない。国内では、西池らが 2002 年に 15 例の報告をして以来、10 例を超える報告はなされてない²⁾。

大阪府下に結核病床を有する病院は計 8 か所ある。大阪府立呼吸器アレルギー医療センター (以下、当センター) は、大阪府南河内地域に位置し、大阪府南部の患者を中心に年間約 400 人の結核菌陽性の患者の診療を行っている。

結核に対する認識が薄れていく中で、喉頭結核は他の疾患として診断され、適切な治療に辿り着くまでに時間がかかることがしばしばある。その結果、感染が拡大し公衆衛生の問題となりうる³⁾。

この研究において、我々は喉頭結核に対する誤診や不適切治療を減らすことを目的として近年の臨床的特徴をまとめた。研究データを提示する前にまず結核の疫学、結核菌の特徴、感染・発病について述べる。

図1. 新登録患者数の年次推移
 (結核の統計 2009年－2013年版から作成)



1-1. 結核の疫学

わが国の結核は、産業革命に伴い蔓延し1918年には結核死亡率が10万対257.1の最高値を示した。1930年代から第二次世界大戦後しばらくは結核が死因の第1位という時代が続いていた。1944年にストレプトマイシン (SM)、1946年にパラアミノサリチル酸 (PAS)、1952年にイソニアジド (INH) が発見され、1955年頃からINH・SM・PASの有効な治療が確立された。それにより当時20歳前後の結核死亡の多くを占めていた腸結核や喉頭結核はこの時期に急減したといわれている⁴⁾。

1951年に結核予防法の大改正が行われ、その後BCG接種や集団検診、患者支援体制等が確立された。結核罹患率は1951年に最高で10万対698.4であったが、有効な化学療法や様々な対策が功を奏し、著明な減少傾向を示した。1998年に一時的に増加を示したが、それ以降は減少傾向にある。2012年には10万人対16.7人まで低下した。しかし毎年21,000人以上が新規に登録されている¹⁾。

日本の罹患率(16.7)は米国(3.4)の4.9倍、ドイツ(4.3)の3.9倍、オーストラリア(5.4)の3.1倍と欧米諸国に比べ高い状況が続いており、世界保健機構(WHO)は日本を結核中蔓延国と位置づけている⁵⁾。

また、結核は世界においては、HIVやマラリアと並び大きな健康問題である。2012年においては推定860万人が結核を発病し、130万人が死亡している(内32万人がHIV患者である)⁵⁾。

さらにアフリカをはじめ発展途上国で、また欧米でもHIV流行に結核が結びついて結核の増加が問題となっている。日本でもHIV感染者は着実に増加しており、今後は十分注意深く見守っていく必要がある。さらに、糖尿病・癌患者、抗癌剤・免疫抑制薬(特にTNF α 阻害薬)などを使用する患者の増加により、結核患者の増加が危惧される^{6,7)}。

喉頭結核は結核治療薬ができる前の時代では、稀な疾患ではなく進行した空洞性肺病変を合併していた。肺結核を合併した喉頭結核の有病率は37%とされる⁸⁾。その時代では、喉頭の浮腫や肉芽腫により生じる激しい嚥下痛や呼吸困難で喉頭結核患者は亡くなっていた。化学療法の発達、生活水準の改善、公衆衛生の拡がりにより結核は比較的稀となり、喉頭結核は結核症例の1%以下となった⁹⁾。

1-2. 結核菌の特徴

結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)は抗酸菌属(genus *Mycobacterium*)に属し、*M.bovis*や*M.africanum*とともに結核菌群(*M.tuberculosis* complex)に属する。日本においては、ヒトの結核症は通常*M.tuberculosis*によって起こり、*M.bovis*による報告は極めて稀である。結核菌は長さ1~4 μm 、幅1~6 μm のやや彎曲した

細長い桿菌で、鞭毛、芽胞、莢膜を欠く。分裂速度は遅く、最適環境下でも 10-15 時間で 1 回程度である。結核菌は偏性好気性菌で、発育至適温度は 37°C、至適 pH は 6.4~7.0 である。ヒトの肺の環境が最も発育に適していると言われて¹⁰⁾。

1-3. 感染と発病

結核は、他の感染症と異なり、明確に『感染』と『発病』を分けて考える必要がある。結核菌はヒトの肺から肺へ伝播するのが基本的な感染様式である。すなわち空気感染であり、実験的証明もなされている¹¹⁾。

結核菌は健常皮膚から人体に侵入できず、粘膜からの侵入も高濃度の菌曝露以外では稀である。経皮・経粘膜感染は障害のある皮膚・粘膜からの感染であるか、医原性など特殊な場合に限られる。

未感染者が結核菌の曝露を受け、初めて感染することを初感染と表現する。結核菌は痰やくしゃみのしぶきが空中に飛散され、水分が蒸発すると結核菌のみ(飛沫核)となり、長時間空中に浮遊する。結核の感染経路は、麻疹や水痘と同様に飛沫核感染(空気感染)である。この飛沫核を吸い込むことで、結核菌は経気道的に肺に入り胸膜直下の肺胞に定着し感染が成立する。

結核に感染した状態のみでは、他者への感染のおそれはない。好中球と肺胞マクロファージに貪食されるが結核菌は細胞内寄生菌であり、マクロファージ内に貪食された後も細胞内で生き残ることが可能であり、増殖を繰り返して滲出性病巣を作る。これを初感染原発巣と表現する。滲出性病巣の中心部は速やかに凝固壊死(乾酪壊死)に陥り、病巣周辺のマクロファージは結核菌の菌体からの抗原・非特異的の刺激を受けて、類上皮細胞やLanghans巨細胞に分化して肉芽組織を形成する¹⁰⁾。

感染が成立した際に一部の菌がリンパの流れに乗り、肺門リンパ節に運ばれる。肺の初感染原発巣と肺門リンパ節病巣を合わせて初期変化群と表現する¹²⁾。

初感染を受けたヒトの一部では、肺の初感染原発巣、肺門リンパ節病巣、あるいは両者に初感染に引き続いて進行性の病変が形成される。これを初期結核症(一次結核症)とよぶ。ヒトの体内で、感染後4-8週で結核菌成分による感作が起こり、免疫が成立する。

初感染後長い期間を経て発病する慢性結核症(二次結核症)は、ほとんどが体内に潜在していた初感染由来の菌(persister;持続生残菌)による内因性再燃であり、外来性の再感染はかなり少ない。

発病者の約80%は初感染から2年以内に発病に至る¹³⁾が、一般的に感染したヒトが、将来的に発病に至るのは全体の5-10%程度である¹⁰⁾。

1-4. 結核の感染経路

発病した病変からの進展パターンには、①管内性転移、②リンパ行性、③血行性の3パターンがある。

宿主の免疫機能が正常の場合は免疫反応の結果、組織の乾酪壊死が生じる。乾酪壊死が進行し、所属する気管支に破れ排出されることで空洞病変が形成される。結核菌はこの空洞内で非常に増殖しやすく、大量排菌を引き起こす。直径2cm程度の空洞内には 10^{6-11} 個程度の菌がいるとされる¹⁴⁾。

肺内の活動性病巣から健常肺組織への進展は管内性転移（経気道性散布）によって生じる。一般的に咽頭結核、気管・気管支結核、腸結核も管内性転移であるとされる。

上記にも述べたが、感染が胸膜直下で成立した後一部の菌がリンパの流れに乗り、肺門部の所属リンパ節に運ばれる。初感染病巣は免疫獲得により治癒に向かうことが多いが、初感染を受けたヒトの一部では引き続いて進行性の病変が形成される。肺門・縦隔リンパ節結核、頸部リンパ節結核は細胞性免疫の成立が不十分な時期におけるリンパ行性の進展によるとされる¹⁵⁾¹⁶⁾。

傍気管リンパ節が侵され、静脈角から結核菌が入り、血流に乗れば全身に広がりうる。また病巣で血管壁が侵され、そこから菌が入ることもある。成人にみられる粟粒結核は血行性に散布したものである。

初感染からすぐに発病する一次結核と、内因性再燃による二次結核の発生は、局所における菌量または毒力と宿主の細胞性免疫能とのバランスによる¹⁰⁾。

1-5. BCG

日本では1951（昭和26）年からBCGの集団接種を行っている。BCGの効果は研究によって賛否両論である。Colditzらはメタ解析を行うことで、BCGは肺および肺外結核の発病を50%減少させ、結核性髄膜炎や播種性結核、結核死亡率を70-80%低下させることができると報告した¹⁷⁾。

つまりBCG免疫は、結核感染時の初感染病巣および早期播種病巣の抑制により感染早期の発病を強く抑制する。結核の蔓延状況だけでなくBCG接種率も各国で異なり、他国のデータをそのまま日本にあてはめるのは難しいと考える。

上記のように、日本では、結核症全体としては減少傾向にあるが、喉頭結核の患者数は減少傾向にあるとは言い難い。結核に対する認識が減ってきている中で、問題となるのは喉頭結核が喉頭所見のみで他の疾患として診断され、確定診断に至るまで長時間かかることがあるということである。診断の遅れは、患者個

人に対して不利益になるだけでなく、感染拡大を招き公衆衛生的な問題となりうる。我々は、喉頭結核に対する誤診や不適切な治療を減少させ、感染拡大を未然に防ぐにはどのような対策やアプローチが適切かを提言することを目的に、喉頭結核の臨床的所見を中心にまとめ、耳鼻科医がどのような診断アプローチを取っているのかなどを分析した。

2. 方法

2009年4月～2013年3月において当センターで1660人の結核患者の入院があった。その内、17名を喉頭結核と診断した。診断基準は、生検による組織診(2名)と抗結核薬に対する臨床的反応(15名)で行った。

年齢、有症状、病変部位、病型、胸部X検査、CT検査所見、喀痰塗抹・培養検査、PCR (polymerase chain reaction) 検査、QuantiFERON[®]TB (以下、QFT) 検査について診療録から後ろ向きに検討した。喉頭結核の特徴を考察し、他の文献との比較を行った。

また初期診断、Patient's delay (症状出現から病院受診までの期間)、Doctor's delay (病院受診から診断確定までの期間)、Total delay (症状出現から診断確定までの期間) の分析も行った。なお delay で用いている病院受診した病院とは初診で受診した病院をさし、診断確定とは喉頭結核に限らず肺結核も含め結核の病名が確定したことをさすものとする。初診で受診する診療科による影響を調べるため、受診科による delay を検討した。

また喫煙と喉頭結核の関連を調べるため、喫煙者および非喫煙者の delay や病型を検討した。データは SPSS で解析を行い、平均値±標準偏差 (SD) で表した。独立したサンプルの t 検定を行い p 値を決定し、有意水準 5%未満の場合に有意差があると判断した ($p < 0.05$)。

3. 結果

3-1. 年齢分布と既往歴

患者の年齢は 30～84 歳であり、平均年齢は 51.4 ± 14.0 歳であった。男性 9 名、女性 8 名であった。男性患者は 30～84 歳で平均年齢は 52.9 ± 15.0 歳であった。女性患者は 33～68 歳で平均年齢は 50.0 ± 12.1 歳であった。

既往疾患として糖尿病 2 名 (11.8%) (I 型糖尿病 1 名、II 型糖尿病 1 名)、前立腺肥大症 2 名 (11.8%)、精神疾患 2 名 (11.8%) (統合失調症 1 名、引きこもり 1 名)、過去の結核治療歴 (約 40 年前に INH/SM/PAS で治療) 1 名 (5.9%)、気管支喘息 1 名 (5.9%)、喉頭癌 1 名 (5.9%)、慢性 C 型肝炎 1 名 (5.9%)、高血圧 1 名 (5.9%)、高尿酸血症 1 名 (5.9%)、上室性頻脈 1 名 (5.9%) であった。また 9 名 (52.9%) に喫煙歴があった。

3-2. 内視鏡所見

我々は喉頭内視鏡所見を肉眼的に5つに分類した。

喉頭蓋軟骨膜に炎症が及び、喉頭蓋に発赤腫脹や糜爛を伴うものを『軟骨膜炎型』、上皮の一部が壊死に陥り欠損したものを『潰瘍型』、肉芽組織が腫瘍状に増殖したものを『肉芽腫型』、組織が浮腫状に腫大したものを『ポリープ様型』、これらいずれにもあてはまらず、喉頭に発赤、腫脹や糜爛を呈したものを『非特異的炎症型』に分類した。なお軟骨膜の炎症と潰瘍病変を呈した場合は『軟骨膜炎型』、潰瘍病変と肉芽腫性病変を呈した場合は『潰瘍型』というように、より重症と考えられる病型に区分した。『軟骨膜炎型』(3名、17.6%) (図2A・B)、『潰瘍型』(6名、35.2%) (図3A・B)、『肉芽腫型』(6名、35.2%) (図4A・B)、『ポリープ様型』(1名、5.9%)、『非特異的炎症型』(1名、5.9%)であった。表1に示すように1ヶ所に限局した病変を呈したのは1名のみで、その他16例(94.1%)は多発病変であった。また9名の患者が重症症例(軟骨膜炎型、潰瘍型)であった。

図2 【軟骨膜炎型】



(治療導入時)



(約5.5か月後)

A: 喉頭全体に糜爛があり、左披裂部から喉頭蓋にかけて腫脹を認める (白矢印)
B: 糜爛及び腫脹は消失している

図3 【潰瘍型】



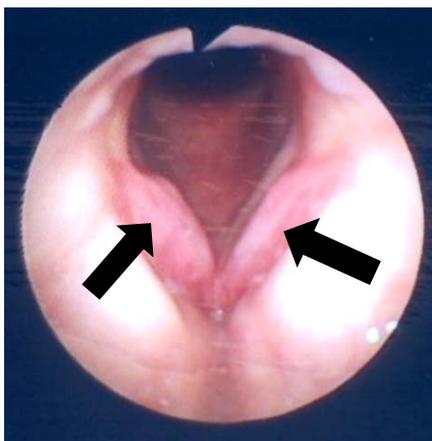
(治療導入時)

- A : 左声帯中央に潰瘍病変を認める (白矢印)
- B : 声帯粘膜は平滑である



(約 1.5 か月後)

図4 【肉芽腫型】



(治療導入時)

- A : 両側声帯に肉芽腫様腫脹を認める (黒矢印)
- B : 両側声帯とも平滑である



(約 4 か月後)

表 1 【病型と病変の局在について】 (n)

病型	単発	多発	合計(%)
軟骨膜炎型	0	3	3 (17.6)
潰瘍型	0	6	6 (35.2)
肉芽腫型	1	5	6 (35.2)
ポリープ型	0	1	1 (5.9)
非特異的炎症型	0	1	1 (5.9)

3-3. 症状と病変部位

症状としては嗄声が 15 名 (88.2%) と最も多く、咽頭痛 7 名 (41.2%)、咽頭違和感 4 名 (23.5%) と続いた。13 名 (76.5%) は耳鼻科症状の前から長引く咳症状を認めていた。

病変部位は声帯が 16 名 (94.1%)、披裂部 6 名 (35.3%)、仮声帯 4 名 (23.5%)、喉頭蓋 4 名 (23.5%) であった。病型の進行に伴い、病変は多発する傾向がみられた(表 2)。

表 2 【病型による病変部位】 (n)

病型	声帯	仮声帯	喉頭蓋	披裂部
軟骨膜炎型	3	3	3	1
潰瘍型	5	1	0	4
肉芽腫型	6	0	1	1
ポリープ型	1	0	0	0
非特異的炎症型	1	0	0	0

3-4. 画像診断と喀痰検査

16 名 (94.1%) が活動性肺結核の胸部 X 線像を示していた。正常所見のレントゲン像は 1 名であり、HRCT (high-resolution CT : 高分解能 CT) でも肺病変は認められなかった。

16 名 (94.1%) が喀痰塗抹検査で陽性であった。喀痰塗抹検査は、感染性の高いものから順に (3+) (2+) (1+) (±) (-) と表現され、感染性が最も高い(3+)(ガフキー9号相当)の患者は 10 名 (58.8%) であった。また 17 名全員に喀痰培養検査および PCR 検査を行い、陽性率は 100% であった (表 3)。

表 3 【各種検査の陽性率】 (n)

	胸部 X 線	胸部 CT	喀痰塗抹	喀痰培養	PCR	組織診	QFT
陽性	16	16	16	17	13	2	2
陰性	1	1	1	0	0	0	0
記録なし	0	0	0	0	4	15	15
感度(%)	94.1	94.1	94.1	100	100	100	100

3-5. 病理検査と血液検査 (QFT)

生検は 2 名に行い、2 名とも病理学的に喉頭結核の診断を得た。QFT 検査は 2 名の若年者 (30 歳、33 歳) に対して行い 2 名ともに陽性であった。

3-6. 初期診断、Patient's delay、Doctor's delay

当センターを受診する前に、初診で 8 名 (47.1%) が耳鼻科を 9 名 (52.9%) が内科を受診した。耳鼻科医および内科医の初期診断を表 4 にまとめた。耳鼻科医の初期診断は、内科に比べ多岐に渡る傾向を認めた。

表 4 【耳鼻咽喉科医と内科医における初期診断の違い】

耳鼻咽喉科医	(n=8)	内科医	(n=9)
喉頭結核	2	肺結核	4
肺結核	1	気管支炎	2
両側声帯炎	1	喉頭腫瘍	2
ポリープ様声帯	1	マイコプラズマ肺炎	1
声帯浮腫	1		
喉頭乳頭腫	1		
感冒	1		

耳鼻科を受診した患者の Patient's delay (症状出現～受診までの日数) は 181.9 ± 113.5 日、内科を受診した患者では 100.6 ± 73.9 日であった。また耳鼻科を受診した患者の Doctor's delay (受診～診断までの日数) は 35.4 ± 31.6 日、内科を受診した患者では 20.3 ± 30.4 日であった。Total delay (症状出現～診断までの日数) は、耳鼻科を受診した患者では 217.3 ± 100.7 日、内科を受診した患者では 120.9 ± 60.7 日であった。耳鼻科より内科を受診した患者の方が、有意に症状出現から診断までの日数が短かった ($t=2.20$ 、 $p=0.038$) (表 5)。

表 5 【初診の受診科による delay の比較】

【Patient's delay】		【Doctor's delay】	
	日数		日数
耳鼻科	181.9±113.5	耳鼻科	35.4±31.6
内科	100.6±73.9	内科	20.3±30.4

【Total delay】	
	日数
耳鼻科	217.3±100.7
内科	120.9±60.9

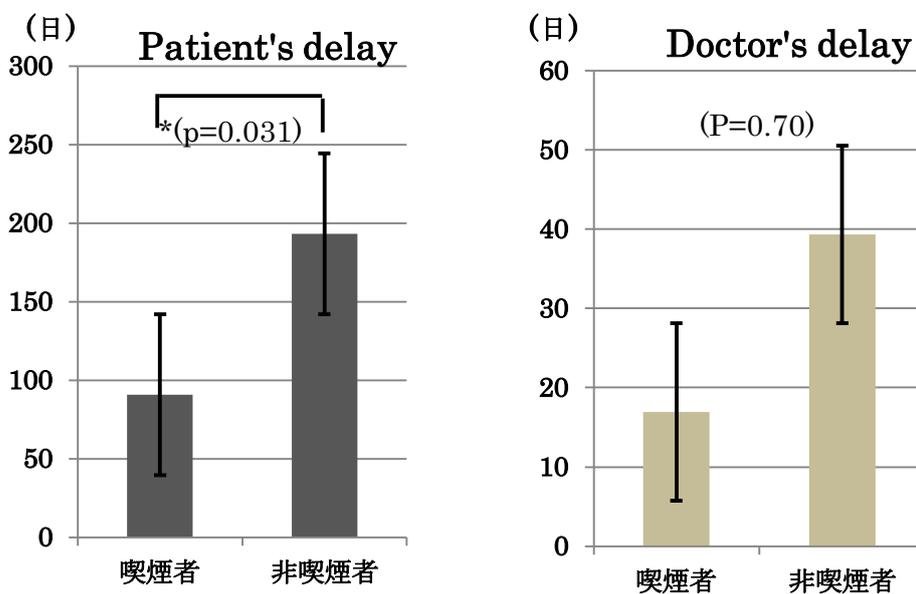
*(p=0.038)

また病型による Patient's delay は、軟骨膜炎型 171.7±137.3 日、潰瘍型 127.3±85.5 日、肉芽腫型 160.2±83.9 日、ポリープ様型 60 日、非特異的炎症型 60 日であり、病型による受診までの期間に有意差はなかった。また Doctor's delay は、軟骨膜炎型 3±2.8 日、潰瘍型 20.8±22.4 日、肉芽腫型 41.3±37.5 日、ポリープ様型 54 日、非特異的炎症型 30 日であった。軟骨膜炎型は肉芽腫型と比較し有意に短かった (p<0.05)。

3-7. 喫煙

我々の研究では9人(52.9%)が喫煙者であった。たばこの有無による受診および診断までの期間を検討したところ、Patient's delayは喫煙者で 90.6 ± 72.6 日、非喫煙者で 193.1 ± 93.4 日であった。また Doctor's delayは喫煙者で 16.9 ± 27.3 日、非喫煙者で 39.3 ± 28.6 日であった。喫煙者は非喫煙者に比べ、Patient's delayおよび Doctor's delayはともに短く、Patient's delayにおいて有意に短かった($p < 0.05$) (図5)。

図5 喫煙と delay の関係



(エラーバーは標準誤差を示している。(t=2.34、p=0.031))

3-8. 治療と転帰

治療レジメは80歳未満であれば6ヶ月(2HREZ/4HR:INH/RFP/EB/PZA×2ヶ月+INH/RFP×4ヶ月)、80歳以上であれば9ヶ月(2HRE/7HR:INH/RFP/EB×2ヶ月+INH/RFP×7ヶ月)を基本とした。11名が治療の延長を必要としたが、17名全員が最終的に治癒に至った。延長理由は、抗結核薬の副作用による薬剤調整5名、重症結核4名、糖尿病2名、耐性結核1名であった。抗結核薬に対する喉頭結核の治療への反応は良好であった(図2・3・4)。治療開始から数週間で症状の改善を認めた。軟骨膜炎型の2名の患者を除き、数ヶ月以内に肉眼的に病変の完全な改善を認めた。

また5名に気管結核の合併を認め、5名中3名は治療にもかかわらず気管狭窄の進行を認めた。1名は気管切開術、1名は気管形成術、もう1名は左完全無気

肺を認めた。

4. 考察

4.1 年齢分布・男女比

Hunter や Thaller らは、喉頭結核は 40-50 代に多いと報告している¹⁸⁾¹⁹⁾。有効な化学療法が確立される前の時代では、後藤によると 626 例の患者平均年齢は男性 26.7 歳、女性 21.7 歳であった²⁰⁾。また五十嵐は、1926 年から 1935 年の 10 年間に 772 例の剖検を行い、その内計 163 例（男性 101 例、女性 62 例）に喉頭結核を認めたと報告している。平均年齢は男性 27.8 歳、女性 23.1 歳と同様に 20 歳代であった。男性は思春期、若年期、壮年期に亘って多く、女性は思春期、若年期に多いと報告した。五十嵐は若年期を中心に多い理由として、肉体的精神的に変調を来し易く、結核菌曝露の機会が多いためと結論づけている²³⁾。津田らは 1976 年-1982 年に経験した 12 症例をまとめ、年齢は 33~80 歳、平均年齢は 47.3 歳（男性 46.9 歳、女性 47.8 歳）と報告している²²⁾。同様に平出らは 1966 年-1976 年の 18 症例の平均年齢は 46.4 歳²³⁾、佐々木らは 1986 年-1989 年の 12 症例の平均年齢は 43.3 歳²⁴⁾、西池らは 1993 年-2000 年の 15 症例の平均年齢は 51.1 歳と報告している²⁾。

時代が進むにつれて平均年齢の上昇傾向が見られた。我々の 2009 年-2013 年の 17 症例の平均年齢は 51.4 歳であった。新規登録結核患者のうち、65 歳以上の割合は 1987 年に 36.8%、2002 年には 50.3% と半数を超え、2012 年には 62.5% であった¹⁾。平均年齢の上昇は、結核患者の高齢化に伴う年齢の上昇と考える。

また性別については男性に多いとする報告が多い。男女比を 2:1 から 3:1 とする文献が多く、中には男女比を 9:1 とするものもあり幅が広い²⁾¹⁹⁾²⁵⁾²⁶⁾。

結核統計 2013 によると、2012 年度の『咽頭喉頭結核』は総数 46 人（男 20 人、女 26 人）であった¹⁾。肺結核は男性に多い傾向があるが、2007 年以降の統計では咽頭・喉頭結核において男女差はみられなかった。我々の研究でも男女比 1.1:1 であり同様の結果であった。

4.2. 既往歴・合併症

糖尿病は有意なリスクファクターの一つとして考えられてきた。インスリン依存性の場合相対リスクは 3-10 倍と推測される²⁷⁾。2012 年の結核統計では、日本において全体の 14.3% に糖尿病合併がみられた¹⁾。また山岸らは疫学調査で、糖尿病合併患者は有意に上昇傾向にあることを示している²⁸⁾。また糖尿病合併の結核は、様々な合併症が多く、予後の悪い傾向が示唆されている²⁹⁾。

またこの研究では、2 名が精神疾患に罹患していた。この 2 名の Patient's delay はそれぞれ 1 年、9 ヶ月であり、Doctor's delay はともに 1 日であった。この 2 例から、精神疾患は Patient's delay の延長につながり、結核感染拡大のリスクファ

クターであることを示唆している。統合失調症の1名は、頸部リンパ節結核、中耳結核の合併がみられた。またもう1名は、頸部リンパ節結核、腸結核、皮膚結核の合併もみられ、2名ともが播種性結核であった。

この研究では、HIV 合併の患者はいなかったが、世界的には結核患者の13%に HIV 感染症の合併があり、アフリカではおよそ43%の結核患者に HIV 感染を認めている⁵⁾。結核は世界的に HIV 患者において重要な問題となってきた。

また今回の研究ではみられなかったが、世界的に免疫抑制剤の使用の頻度は高まっており、それに伴い結核の発症頻度の上昇がみられる。Keaneらは、結核感染者への抗 TNF 阻害薬の投与で結核発病リスクが約4倍上昇すると報告している³⁰⁾。TNF は結核を含めた肉芽腫を形成する疾患の病態形成に不可欠なサイトカインであり、TNF 阻害薬の使用により肺外結核症の発症が、わが国においても諸外国と同様多い³¹⁾。今後も生物学的製剤の使用は増加傾向にあり、発病予防が大切となってくる。

4-3. 喉頭結核の合併率

前述したように化学療法導入前の肺結核患者に対する喉頭結核合併率は37%である⁸⁾。日本でも同様の研究がなされ、大藤敏三によると1916年には2228人の肺結核患者の716人(32.1%)、1929年には1048人の肺結核患者の496人(47.3%)に喉頭結核の合併を認めており³²⁾、海外の文献と同程度であることがわかる。また豊田は化学療法導入以前の肺結核患者に対する喉頭結核合併率は28%であり導入後は2.2%と報告している³³⁾。

化学療法導入後、喉頭結核は激減した。1991年に佐々木らは肺結核患者1002人のうち12人(1.2%)が喉頭結核を合併していたと報告している²⁴⁾。我々の研究では、1660名の入院患者のうち、17名(1.02%)であった。小森らは1年間の前向き研究を行い、65人の肺結核患者に対して2名(3.1%)の喉頭結核合併を報告した³⁴⁾。

以上の研究から化学療法導入後の肺結核に対する喉頭結核合併割合は、約1%以上あると考えられる。しかし2012年の結核統計では、肺結核16,826人に対して咽頭・喉頭結核46人と少ない。診断されていない喉頭結核が多数存在している可能性があると考えられる。

4-4. 内視鏡所見 (病型)

過去の文献では喉頭結核を肉眼的所見で Manasse の分類³⁵⁾に従い浸潤型、軟骨膜炎型、潰瘍型、肉芽腫型の4型に分類するものが多い²¹⁾³⁶⁾³⁷⁾。我々の渉猟しうる限り、化学療法が導入された1960年代以降の文献に浸潤型の報告はみられない。Manasse は軟骨の栄養は軟骨膜から行われるため、軟骨膜に炎症が及べ

ば軟骨の栄養障害が生じ、軟骨の液化や壊死に陥るとした³⁵⁾。この軟骨膜炎型のさらに進行した病型が浸潤型と考えられる。我々の研究では、喉頭蓋軟骨や披裂軟骨に炎症が及び喉頭蓋や披裂部の腫脹を伴う症例は認めたが、軟骨の壊死や溶解にまでは至る症例は認められなかった。豊田は化学療法導入(1950年)前後の病型の観察をまとめ、さらに野垣は1964年以降の推移を観察した。豊田によると1944-1950年に経験した185症例の病型は、浸潤型44.3%、軟骨膜炎型34.1%、潰瘍型40.5%、肉芽腫型11.4%であった³³⁾。1944-1950年と1964-1971年を比較したところ、浸潤型は44.3%→0%、軟骨膜炎型は34.1%→11.8%に減少し、肉芽腫型は11.4%→52.9%と著明な増加を示した³⁸⁾。

この傾向は他の文献にもみられ、1966-1976年に研究した平出らは18症例中1例が潰瘍型、17例が肉芽腫型であったと報告している²³⁾。1976-1982年に研究した津田らは12症例中潰瘍型3例、軟骨膜炎型2例、肉芽腫型9例(2例重複)であったと報告している²²⁾。化学療法導入以降は重症型である浸潤型・軟骨膜炎型が減少し、潰瘍型は横ばい、軽症型である肉芽腫型が多くを占める傾向が認められた。

肉芽腫型の増加に伴い、喉頭癌との鑑別がより難しくなっている²⁾³⁹⁾。肺野病変を伴わない原発性喉頭結核であればさらに診断が難しくなる。

我々と患者背景が共通する佐々木らの研究では、12例の喉頭結核患者のうち具体的な病型の記載はないが、4症例が声帯に限局せず広範囲に所見が及ぶ重症型であった²⁴⁾。

重症型の浸潤型は2000年以降1例も報告がないが、新たにNonspecific inflammatory lesion, Polypoid lesion, Swelling typeを内視鏡所見による病型として取り入れる文献が多い²⁾²⁶⁴⁰⁾⁴¹⁾。これらの病型は喉頭結核の初期病変を観察していると考えられ、喉頭内視鏡検査の普及に伴い、初期での診断が可能となり非特異的炎症のレベルで見つかるようになったと推測される。

間接喉頭鏡は Garcia が1853年に発明し、直接喉頭鏡はドイツで1800年代後期～1900年代初期に発明された。光学的内視鏡的手法が臨床に常用されるようになったのは、比較的近年のことである。1968年に沢島らがファイバースコープを喉頭観察にはじめて使用し、1975年ごろから気管支用のものが基礎となり、鼻咽喉専用のファイバースコープが開発され普及した⁴²⁾。今後も高解像度の内視鏡検査の普及に伴い初期段階で見つかる症例が増加してくるものと推測される。

しかし我々の研究では、軟骨膜炎型17.6%、潰瘍型35.2%、肉芽腫型35.2%、ポリープ型5.9%、非特異的炎症型5.9%であり、他の研究に比べ重症型の軟骨膜炎型や潰瘍型が約半数を占めた。

病型の変化の原因として、BCG接種や栄養状態の改善、化学療法の発達等によ

って、結核罹患率の低下が起こり、若年者の結核が減少し高齢化したことが原因とされる。若年者では滲出性変化が強いが、高齢者では繊維性乾酪性変化が強くなり、肉芽腫型が多くなるとされる²²⁾³³⁾³⁶⁾。

以上をまとめると、抗結核薬導入以降大きな病型の変化はなく、肉芽腫型が多い傾向にある。さらには高解像度の内視鏡検査の普及に伴い初期段階で見つかる症例が増加してくるものと思われる。

しかし我々の研究では、軟骨膜炎型 17.6%、潰瘍型 35.2%、肉芽腫型 35.2%、ポリープ型 5.9%、非特異的炎症型 5.9%であり、軟骨膜炎型や潰瘍型のような重症型が半分以上を占める結果となった。これらの結果は、結核罹患率が低下してきている現代においても、より進行した段階で結核患者が受診する可能性を示唆している。

4-5. 症状と病変部位

病変が会厭（喉頭蓋）軟骨周辺に及ぶと嚥下痛となり、声帯に及べば嗄声を生じる。結核治療導入前は激しい嚥下痛による摂食困難や誤嚥性肺炎を引き起こし亡くなっていた¹⁶⁾。五十嵐の報告（1926年-1935年）では、喉頭結核の代表的病変像は潰瘍形成であり、その発生部位は会厭軟骨部（88.3%）が最も多かったとしている。次いで、喉頭後壁（46.8%）、喉頭下腔（24.7%）の順に多く、声帯は16.9%と決して多くはなかった²¹⁾。

前述したように化学療法導入前は、喉頭結核の症例の大部分は若年者が占め、若年者では進出性変化が強い。五十嵐の剖検によると、軟骨膜炎は滲出性起点が加わり生じるものであり、一旦生じると直ちに軟骨に変化が生じ、軟骨膜下に沿って炎症が拡大すると報告している⁴³⁾。平出らの研究（1965年-1975年）らは、主訴として18例中14例（76%）が嗄声であり、発生部位は12例（67%）が声帯であった²³⁾。津田らの研究（1976年-1982年）でも、12例中10例（83%）が嗄声を主訴としており、嚥下痛や喉頭痛は4例であった。発生部位は声帯が6例（50%）と多く、嚥下痛や喉頭痛を訴えた症例はいずれも喉頭蓋に病変があった²²⁾。佐々木らの研究（1986年-1989年）でも、12例中11例（92%）の主訴が嗄声であった²⁴⁾。

我々の研究でも、17例中16症例（94.1%）が声帯に病変を認め、15例（88.2%）に嗄声を認めた。また軟骨膜炎型3例は全例嚥下痛を伴っており、喉頭蓋に病変を認めた。また潰瘍型6例の内、3例は嚥下痛があり、嚥下痛は重症型に多い傾向がみられた。他の文献²⁶⁾⁴⁰⁾も踏まえると、抗結核薬導入以降、どの年代においても最も多い発生部位は声帯であり、最も多い主訴は嗄声であるといえる。

4-6. 画像診断

喉頭結核の感染経路は2つに大別される⁴⁰⁾。一つは上記にも述べたが管内性転移(経気道性)である。喉頭は肺結核からの多量の結核菌による直接的な曝露を受けて発症するタイプである。喉頭部に有菌喀痰が停滞することで病巣を形成する¹⁶⁾。もう一つは、血行性・リンパ行性である。これは初期感染病巣から結核菌がリンパおよび血流に乗り喉頭で発症するタイプである。

Auerbachの剖検の研究では、700症例中698例(92.3%)は進行した肺結核を有していた⁸⁾。また10-20%が肺野病変を持たない原発性喉頭結核であるとする報告や97症例中20例(20.6%)に胸部X線検査異常を認めないとする報告がある⁴¹⁾⁴⁴⁾、我々の研究は17例中16例(94.1%)において胸部X線検査で陽性所見を示した。またインドのRupaらは96.2%⁴⁵⁾、台湾のWangらは92.3%と高い陽性所見率を示している⁴⁰⁾。これらの研究からも、管内性転移(経気道的散布)が主な経路であることが支持される。

4-7. 初期診断、Patient's delay、Doctor's delay

17名のPatient's delayの平均は138.8日であった。2ヶ月以上の受診の遅れがあったものが、11名(64.7%)であった。2012年の全年齢有症状肺結核患者の2ヶ月以上の遅れのあったものは18.7%¹⁾であり、我々の研究対象群は全国平均より高かった。受診の遅れにより、病状が進行し全体として重症症例が多くなった可能性がある。

初診で受診する科が耳鼻科か内科でPatient's delay及びDoctor's delayに有意差は見られなかったが、内科受診の方がdelayは短い傾向がみられた。Doctor's delayには約2週間の差があり、delayが長期に及べば塗抹陽性例、大量排菌例が高率化し、他者への感染が問題となる⁴⁶⁾。特に耳鼻科的診察は咳を誘発しやすく、院内感染のみならず診察した医師の感染も引き起こしかねない。岩橋らの報告では、2001年-2011年に文献で検索しえた25例中、喉頭結核症例の平均Doctor's delayは38.8日であった⁴¹⁾。我々の研究では17例の平均は27.4日であった。これは、かなり進行した症例が含まれており、6名が受診したその日に結核が疑われたためと考える。

耳鼻科医は喉頭所見から診断にアプローチする傾向があり、一方内科医は画像所見からアプローチする傾向がある。17症例中13例が耳鼻科的症状出現前からの持続する咳嗽を認めていた。耳鼻科医の初期診断は多岐に渡っており、診断にも時間を要していた。これは胸部X線検査の重要性を示唆している。

耳鼻科を受診した8名とも、当院の初診時には胸部X線検査で陽性所見を認めていた。しかし耳鼻科を初診で受診した際に胸部X線検査が当日行われたの

は2名であった。さらに耳鼻科受診群の2名は、1名が声門下狭窄を来し緊急気管切開、もう1名が喉頭病変の生検を行っている。この2名ともが空洞病変はないものの両肺野に浸潤影を認めており、喀痰塗抹検査は陽性であった。結核を疑う場合は、胸部 X 線検査が重要であることは誰しもが理解しているはずであるが、疑わなければ検査をするに至らないことを如実に表した結果となった。

特に長引く咳嗽が問診上認められた際には、胸部 X 線検査は必須とすべきである。

また病型による受診までの期間に有意差はなかったが、Doctor's delay については進行した重症の病変ほど短い傾向がみられた。実際に軟骨膜炎型は3例とも1週間以内に診断がついているが、軽症の肉芽腫型では鑑別疾患が多岐に渡り診断の確定に時間を要したと考えられる。

4-8. 喫煙

我々の研究では、喫煙者の病型は非喫煙者より進行する傾向がみられた。また喫煙者の Patient's delay、Doctor's delay はともに非喫煙者よりも短かった。

我々の渉猟しうる限り、喫煙と喉頭結核の関連を調べた報告はみられなかったが、喫煙と肺結核の感染・発病との関連はすでに数多く報告されている。

Kolappan らは、男性患者と年齢をマッチングさせたコントロール群と比較し、喫煙者においてオッズ比 2.48 と有意に結核発病が多いことを報告している⁴⁷⁾。さらに彼らはタバコの本数や喫煙期間が長いほど結核発病のオッズ比が高まることも報告している。また Lin らは現在喫煙者の結核発病率のオッズ比は 1.94、以前喫煙者のオッズ比は 1.71 と有意に結核発病のリスクが高いことを報告している⁴⁸⁾。また Leung らも喫煙で結核発病リスクは有意に増大し、喫煙本数が多いほどリスクが高まることを示した⁴⁹⁾。

また喫煙と肺気腫の関係は周知の事実であるが、肺気腫は結核発病や結核予後の重要な関連要因でもある。Inghammar らは、結核発病について COPD 群では対照の 3.3 倍、肺結核では 3.7 倍、肺外結核では 1.7 倍であると報告している⁵⁰⁾。

耳鼻咽喉科領域では喫煙と喉頭癌の関連が強いことはよく知られている⁵¹⁾⁵²⁾。喫煙が慢性的な刺激として喉頭粘膜に影響を与えることは基礎的にも報告されている⁵³⁾。また Dye らは気道の組織的变化や機能的变化により防御能が低下することを示している⁵⁴⁾。喫煙と喉頭結核の直接的な関連をみた報告はないが、これらの報告からも喫煙により咽喉頭粘膜が炎症を受けていると、管内性転移による影響を受けやすいと考える。そのため喫煙者で進行した病型が多いと考えられた。また喫煙者は症状が出現しすぐに受診する傾向があるが、すでに進行している症例が多く早い段階で確定診断に至ったと考えられた。

しかし松本らは、肺結核患者を対象とした研究で喫煙者は受診の遅れがみられるが、逆に診断の遅れは少なく、発見の遅れには差がなかったと報告し⁵⁵⁾、また Mpungu からも喫煙者は有意に受診の遅れがあったと報告している⁵⁶⁾。逆の結果になった理由をはっきりしないが、まだ症例数が少なく、症例数を増やし検討する必要がある。なお我々の研究では、Brinkman 指数 (1日の喫煙本数×年数) と病型の関連はみられなかった。

4-9. 血液検査

インターフェロン γ 遊離試験 (interferon- γ release assay, IGRA) はツベルクリン反応検査にとってかわる新たな結核感染の診断技術であり、QFTとTスポット[®] TB (以下、T-SPOT) が利用可能となった。現在使用されている第三世代試薬であるQFTゴールド (QFT-3G) は、被検者の血液中のリンパ球を結核特異抗原(ESAT-6、CFP-10、TB7.7) で刺激し産生されるインターフェロン γ (IFN- γ) をELISA法で定量して結核感染を*in vitro*で診断する検査法である⁵⁷⁾。IGRAはツベルクリン反応と違い、BCG 接種や非結核性抗酸菌による影響を受けない。

一方T-SPOTは血液中のリンパ球を特異抗原で刺激し、IFN- γ を産生するリンパ球を測定する免疫検査法である。2012年よりTスポット[®] TBが保険適用となり日常臨床として利用が可能となった。

Diel らのメタ解析によると、活動性結核患者の感度は QFT-3G で 81~84%、T-SPOT で 88~89%に対して、特異度は QFT-3G で 99%、T-SPOT で 86%であった⁵⁵⁾。

2008年に原田らは結核感染診断においてQFT-3Gの感度を93%、特異度を99%と報告し⁵⁹⁾、2009年には樋口らはT-SPOTの感度は100%、特異度は83%であったと報告している⁶⁰⁾。いずれの文献においてもQFTは特異度が高く、T-SPOTは感度が高い検査であると言える。

BCGが普及している日本において、IGRAは非常に有用な検査である。今回の研究で我々は若年の2名に対して使用し、ともに陽性であった。結核研究所疫学情報センターのモデル分析から2010年における30歳の結核既感染率は3.3%、60歳で27.3%、80歳で73.0%であり、検査対象者の年齢を考慮しなければならぬ。また結果が陽性であっても過去の感染か最近の感染かは区別ができないなど、検査の特性を理解し使用する必要がある。

4-10. 喀痰検査

喀痰を直接スライドグラスに塗布する塗抹検査で結核菌が検出されれば結核の確定診断が得られる。迅速診断としては有用であるが、陽性になるためには材料1mlあたり最低 10^4 /ml個の菌量が必要になる。『結核菌検査指針2007』では

検査率向上のため集菌した検体で塗抹検査（集菌塗抹法）を行い、蛍光顕微鏡で観察する蛍光法で観察することが推奨されている⁶¹⁾。そのため検出菌数の記載法としてガフキーを用いてきたが、より簡便な記載法を用いるようになった。

またいかに良質な喀痰を提出しているかが重要となる。Miller&Jones分類で膿性部分を含む痰（P1/P2/P3）が望ましい。痰の喀出が困難な乳幼児や高齢者の場合は胃液で代用するべきである⁶²⁾⁶³⁾。

また培養検査で陽性となれば、菌種の同定や薬剤感受性結果が得られ、正しい治療方針決定に繋がる。結核は遅発菌であり、固形培地（小川培地）での培養には長期間を要する。治療方針を早期に決定するため、液体培地（MGIT培地）も併用する必要がある。我々の研究対象者は、高排菌例が多くいずれの検査項目においても高い陽性率を示した。

また核酸増幅法は、結核菌の核酸を増幅し菌の有無を確認する検査であるが、一般的には DNA を増幅し検出する PCR が用いられることが多い。数時間で結果が得られる有用な検査であるが、死菌でも陽性となることや、塗抹陰性検体での感度は不良であることに注意が必要である。我々の研究では、ほとんどが塗抹陽性症例であるため、検査陽性率も高い結果となった。

4-11. 治療と転帰

喉頭結核は抗結核薬の反応が良好であることが知られている¹⁹⁾⁴⁰⁾。我々の研究でも数週間で症状の改善を認め、ほとんどの症例で数ヶ月以内にほぼ元の形態にまで改善した。しかし結核により気道閉塞や喉頭の繊維化をきたし、外科的治療が必要となることが稀にある⁴⁰⁾。

喉頭に病変があり喉頭結核が疑われる場合、QFT 検査、喀痰塗抹・培養・PCR 検査、場合によっては生検による病理検査等を組み合わせて総合的に診断しなければならない。生検による病理学的生検を積極的に行うことを勧める文献は多い⁴⁰⁾⁴¹⁾⁶⁴⁾。ただし我々は肺結核が確定している場合、喉頭に病変があつたとしてもすぐに喉頭の生検は行わないようにしている。感染曝露の観点から菌量が多い時期にあえて行う必要はないからである。結核の感染性は 2 週間有効薬剤が投与されると、菌量の減少および咳症状の改善を認める。Jindani らは INH、RFP を使用した場合の化学療法開始 2 週間後の喀痰中の生菌量は約 1000 分の 1 程度となっていると報告し⁶⁵⁾、また Loudon らは化学療法開始後 2 週間で咳嗽は 3 分の 1 程度になると報告している⁶⁶⁾。ただし過去に結核治療歴があり薬剤耐性が判明している場合や治療中断歴がある場合は感染性の低下は保証されないため注意が必要である。それゆえ、初期の 2 週間で結核治療に対する反応が乏しい場合に、喉頭癌等の鑑別のため喉頭の生検を行うべきと考える。ただし 1 回

の生検で確定診断がつかない場合もあり注意が必要である⁶⁴⁾。

また肺結核に合併した頭頸部癌の対応については、我々はまず結核治療で菌量を減少させることを優先させ、その後癌に対して放射線治療あるいは化学療法を施行している。同様な手法で対応する報告が散見される⁶⁷⁾⁶⁸⁾。また喉頭癌と喉頭結核の合併症例の報告もあるが、非常に稀である⁶⁹⁾。

5. 結論

抗結核薬が導入されて約 60 年になるが、その期間中、臨床症状および所見に大きな変化はみられず、最も多い発生部位は声帯であり、主訴は嗄声である。また病型については重症型の浸潤型はなくなり、肉芽腫型をはじめとした軽症型が増加している。

しかし我々の研究から結核罹患率が減少している日本において、まだ進行した肺結核を有する喉頭結核患者が多数いることがわかった。また喫煙者の病型は、非喫煙者より進行する傾向がみられた。

耳鼻科医は内科に比べ、**Doctor's delay** が長い傾向があった。嗄声より以前から長引く咳があるにもかかわらず、耳鼻科を初診で受診した 8 人のうち、胸部 X 検査をすぐに施行したのは 2 名のみであった。嗄声より前から長引く咳嗽を認める場合は、我々は喉頭の観察を行うだけでなく、早期に胸部 X 検査を行うべきである。また喉頭結核の臨床所見は多彩な病型を呈する。肉眼的所見のみで結核を診断するのは難しく、常に結核を鑑別に入れて総合的な判断が必要となる。喉頭結核の診断アプローチを表 6 にまとめた。

我々は進行した肺結核を有する喉頭結核患者が初診で耳鼻科医を受診することが少なからずあると推測する。感染拡大防止のため早期診断・早期治療が重要である。

表 6 喉頭結核診断アプローチのフローチャート

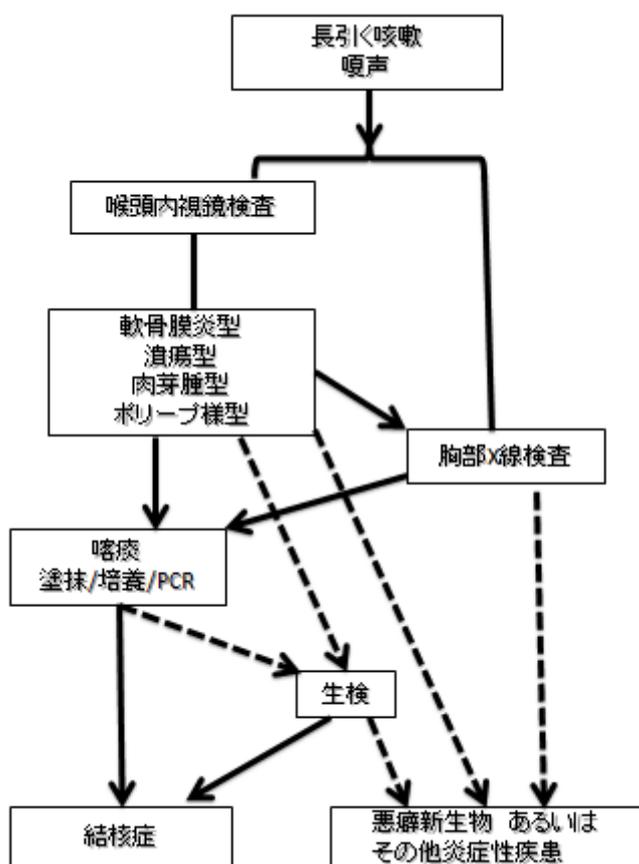


図 6 : 喉頭結核の診断フローチャート

実線 : 陽性所見を示す

点線 : 陰性所見を示す

6. 引用文献

- 1) 公益財団法人 結核 予防会 編集. *結核の統計2013*. 公益財団法人結核予防 2013.
- 2) Nishiike Suetaka, Irifune Morihito, Doi Katsumi, Sawada Toru, Kubo Takeshi. Laryngeal tuberculosis: a report of 15 cases. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* 111:916-918, 2002.
- 3) Kandiloros DC, Nikolopoulos TP, Ferekidis EA, Tsangaroulakis A, Yiotakis JE, Davilis D, Adamopoulos GK. Laryngeal tuberculosis at the end of the 20th century. *The Journal of Laryngology and Otolaryngology* 111:619-621, 1997.
- 4) 大森正子. 結核問題の地域格差の変遷とその背景要因. *お茶の水地理* 28 : 10-16, 1987.
- 5) World Health Organization (WHO). *Global tuberculosis report 2013*. 2013.
- 6) Burns JL. Laryngeal tuberculosis. *The Journal of Otolaryngology* 22:398, 1993.
- 7) Yencha MW, Linfesty R, Blackmon A. Laryngeal tuberculosis. *American Journal of Otolaryngology* 21:122-126, 2000.
- 8) Auerbach O. Laryngeal tuberculosis. *Archives of Otolaryngology* 44:191-201, 1946.
- 9) Williams RG, Douglas-Jones T. Mycobacterium marches back. *The Journal of Laryngology and Otolaryngology* 109:5-13, 1995.
- 10) 伊藤邦彦. *結核診療プラクティカルガイドブック* 南江堂, 2008.
- 11) Riley RL, Mills CC, O'grady F, Sultan LU, Wittstadt F, Shivpuri DN. Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *The American Review of Respiratory Disease* 85:511-525, 1962.
- 12) 島尾忠男. 結核の初感染 *結核* 84:499-502,2009.
- 13) Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. *Advances in tuberculosis research* 20:1-63, 1980.
- 14) Rouillon A, Perdriet S, Parrot R Transmission of tubercle bacilli. The effects of chemotherapy. *Tubercle* 57:275-99, 1976.
- 15) 安平公夫. <綜説>結核病巣の転移. *京都大学結核胸部疾患研究所紀要* 3: 24-35,1969.
- 16) 岩井和郎. *図説・結核の病理*. 公益財団法人結核予防会 2012.
- 17) Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, Mostroller

- F. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *The Journal of the American Medical Association* 271:698-702, 1994.
- 18) Hunter AM, Millar JW, Wightman AJ, Horne NW. The changing pattern of laryngeal tuberculosis. *The Journal of Laryngology and Otology* 95:393-398, 1981.
 - 19) Thaller SR, Gross JR, Pilch BZ, Goodman ML. Laryngeal tuberculosis as manifested in the decades 1963-1983. *Laryngoscope* 97:848-50, 1987.
 - 20) 後藤光治. 喉頭結核の基礎と臨床. *日本耳鼻咽喉科全書 補遺第1巻*, 1955.
 - 21) 五十嵐市治郎. 喉頭結核症ノ頻度. *金澤醫科大學十全會雜誌* 42: 3000-3018, 1937.
 - 22) 津田守, 松永享, 伊藤弘, 片岡隆嗣, 杉本和彦, 田中昭男 喉頭結核の最近の傾向-12 症例の検討- *日本耳鼻咽喉科学会会報* 86:1370-1376, 1983.
 - 23) 平出文久. 最近の耳鼻咽喉科領域の結核症. *耳鼻咽喉科* 49:973-984, 1977.
 - 24) 佐々木結花, 山岸文雄, 鈴木公典, 安田順一, 森 典子, 佐藤展将, 庵原昭一. 喉頭結核 12 症例の検討. *結核* 66: 733-738, 1991.
 - 25) Galietti F, Giorgis GE, Gandolfi G, Astesiano A, Miravalle C, Ardizzi A, Favata G, Miscioscia D. Examination of 41 cases of laryngeal tuberculosis observed between 1975-1985. *The European Respiratory Journal* 2:731-732, 1989.
 - 26) Shin JE, Nam SY, Yoo SJ, Kim SY. Changing Trends in Clinical Manifestations of Laryngeal Tuberculosis. *Laryngoscope* 110:1950-1953, 2000.
 - 27) Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, Yang SC, Lee EG. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tubercle and Lung Disease* 76:529-33, 1995.
 - 28) 山岸文雄, 鈴木公典, 佐々木結花, 齊藤正佳, 泉崎雅彦, 小泉健一: 肺結核患者における糖尿病合併頻度の検討. *結核* 71:569-572, 1996.
 - 29) 砂川智子, 比嘉太, 仲村秀太, 田里大輔, 原永修作, 屋良さとみ, 健山正男, 宇野司, 藤田次郎. 大学病院の結核病棟に入院した糖尿病合併肺結核患者の臨床的検討. *結核* 87:453-459, 2012.
 - 30) Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Scgwieterman WD, Siergel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *The New England Journal of Medicine* 345:1098-1104, 2001.
 - 31) 土橋浩章, 亀田智広 結核発症予防とその対策 *Rheumatology Clinical Research* 1:17-22, 2012.
 - 32) 大藤敏三. 喉頭結核 症. *日本結核全書第8巻* 金原出版 151-168, 1958.
 - 33) 豊田文一. 喉頭結核の推移. *最近医学* 20:2347-2348, 1965.
 - 34) 小森学, 新井千昭, 安藤裕史, 露無松里, 飯村慈朗, 重田泰史, 波多野篤. 結

- 核病棟における耳鼻咽喉科領域結核の現状 *耳鼻咽喉科展望* 53:228-233, 2010.
- 35) P. Manasse: Anatomische Untersuchungen Über die Tuberkulose der oberen Luftwege. *Springer Berlin Heidelberg*, 1927.
- 36) 鈴木康司, 浅井昌大, 永雄裕美子, 水野正浩. 喉頭結核の2症例. *耳鼻咽喉科展望* 30:69-73,1987.
- 37) 行武淑枝, 戸塚元吉, 山口宏也, 宮川晃一. 喉頭結核-自験例2例と本邦報告例64例の統計的観察- *日本気管食道科学学会会報* 32:6-11,1981.
- 38) 野垣俊幸. 最近における咽喉頭結核の様相 *日本気管食道科学学会会報* 23:185-190,1972.
- 39) 片岡真吾, 涌谷忠雄, 北村久雄, 小林仁和. いわゆる原発性喉頭結核の1症例. *日本気管食道科学学会会報* 35 :251-256, 1984.
- 40) Wang CC, Lin CC, Wang CP, Liu SA, Jiang RS. Laryngeal tuberculosis: A review of 26 cases. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 137:582-588, 2007.
- 41) 岩橋利彦, 望月隆一, 山本圭介, 山下麻紀, 牟田弘. 喉頭結核の3症例～病型の傾向と診療の注意点～ *日本気管食道科学学会会報* 64:14-20, 2013.
- 42) 山下公一. 喉頭の診断・治療における内視鏡導入の意義. *喉頭* 1:16-21, 1989.
- 43) 五十嵐市治郎. 結核症ニ於ケル喉頭ノ病理解剖學的並ニ組織學的研究 殊ニ軟骨膜及ビ軟骨ノ態度ニ就テ. *金澤醫科大學十全會雜誌* 42: 1465-1476, 1937.
- 44) 久育男, 立本圭吾, 出島健司, 西山康之, 増田有加里, 内匠千恵子 原発性喉頭結核の一症例 *喉頭* 6:171-173, 1994.
- 45) Rupa V, Bhanu TS Laryngeal tuberculosis in the eighties--an Indian experience. *The Journal of Laryngology and Otology* 103:864-868, 1989.
- 46) 新島結花, 山岸文雄, 鈴木公典, 安田順一, 白井学知, 佐藤展将, 東郷七百城, 若山享, 庵原昭一: 自覚症状にて発見された初回治療肺結核症例の受診の遅れと診断の遅れ, *結核* 65: 609-613, 1990.
- 47) Kolappan C, Gopi PG: Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis. *Thorax* 57 : 964-966,2002.
- 48) Lin HH, Ezzati M, Chang HY, Murray M. Association between tobacco smoking and active tuberculosis in Taiwan: prospective cohort study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 180:475-480, 2009.
- 49) Leung CC, Li T, Lam TH, et al. Smoking and tuberculosis among the elderly in Hong Kong. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 170 : 1027-1033, 2004.
- 50) Inghammar M, Ekblom A, Engström G, Ljungberg B, Romanus V, Löfdahl CG,

- Egesten A. COPD and the risk of tuberculosis a population-based cohort study *PLOS ONE* 13:1-7, 2010.
- 51) 佐藤武雄. タバコと喉頭癌との関係. *耳鼻咽喉科展望* 21:67-73, 1978.
 - 52) 吉野邦俊. 喉頭癌発生母地に関する臨床病理組織学的研究. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 90 : 741-753, 1987.
 - 53) Myerson MC. Smoker's larynx. *Annals of Otolaryngology & Rhinology* 59 : 541-546, 1950.
 - 54) Dye JA, Adler KB. Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. *Thorax* 49 : 825-834, 1994.
 - 55) 松本健二, 有馬和代, 小向潤, 團野桂, 吉田英樹, 廣田理, 甲田伸一, 寺川和彦, 下内昭. 大阪市における結核患者と喫煙 *結核* 87:541-547, 2012.
 - 56) Mpungu SK, Karamagi C, Mayanja KH. Patient and health service delay in pulmonary tuberculosis patients attending a referral hospital: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 5:122, 2005.
 - 57) 小橋吉博. 呼吸器疾患の新治療 T-SPOT の臨床応用 特に T-SPOT.TB について. *呼吸* 32:723-727, 2013.
 - 58) Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon- γ release assays for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest* 137: 952-968, 2007.
 - 59) Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, Kawabe Y, Fujita A, Sasaki Y, Horiba M, Mitarai S, Yonemaru M, Ogata H, Ariga H, Kurashima A, Wada A, Takamori M, Yamagishi F, Suzuki K, Mori T, Ishikawa N. Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for M. tuberculosis infection. *The Journal of Infection* 56:348-353, 2008.
 - 60) Higuchi K, Kawabe Y, Mitarai S, Yoshiyama T, Harada N, Mori T. Comparison of performance in two diagnostic methods for tuberculosis infection. *Medical Microbiology and Immunology* 198:33-37, 2009.
 - 61) 日本結核病学会 抗酸菌検査法検討委員会 編集. *結核菌検査指針* 2007, 2007.
 - 62) Bahammam A, Choudri S, Long R. The validity of acid-fast smears of gastric aspirates as an indicator of pulmonary tuberculosis. *The international journal of Tuberculosis and Lung Disease* 3: 62-67, 1999.
 - 63) 廣岡徹久, 樋口武史, 田中奈加子, 小倉剛. 抗酸菌検査における採痰指導の有用性 *結核* 79:33-37, 2004.
 - 64) 高木秀朗, 堀口利之, 阿美貴久, 鈴木衛 : 喉頭結核 7 症例の検討. *日本気管食道科学会会報* 51:297-300, 2000.

- 65) Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *The American Review of Respiratory Disease* 121:939-949, 1980.
- 66) Loudon RG, Spohn SK. Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. *The American Review of Respiratory Disease* 99:109-111, 1969.
- 67) 西池季隆, 大崎康宏, 入船盛弘, 宇野雅子, 栗飯原輝人, 原田保. 活動性肺結核を合併した頭頸部癌9症例の検討. *耳鼻咽喉科臨床* 101:549-553, 2008.
- 68) 岩崎幸司, 中崎浩一, 橋本泰幸, 黒田玲子, 種田 泉. 気管結核を合併した下咽頭癌例. *耳鼻咽喉科臨床* 93:495-499, 2000.
- 69) 佐藤武男, 中島礼士. 喉頭癌と喉頭結核の合併例 *耳鼻咽喉科臨床* 58: 532-533, 1963.