

セミナー：結核

Seminar : Tuberculosis, The Lancet, Dec 15-21, 2007

西伊豆早朝カンファランス H20.1 仲田

結核は後進国、とくにサハラ以南では HIV の流行の為、依然主死因である。BCG の効果は限られており、とくに流行地では潜在性結核での BCG の効果ははっきりしない。多くの地域で、結核の診断法は 100 年前と変わらない。DOTS(directly observed treatment)下での多剤併用療法は cost-effective であるが、その期間は長いし、また multidrug-resistant 及び extensively drug-resistant の結核の出現により治療が難しくなってきた。

1 . 疫学

2004 年の推計では結核は世界で 890 万人が新規発症し 170 万人が死亡している。アフリカでは HIV の流行の為、結核の発症は増え続けているのに対しその他のすべての地域では減少している。10 万人あたり 300 人以上の結核発症があるのはサハラ以南のほとんどの国々と、アフガニスタン、カンボジアである。

HIV が seroconversion(抗体出現)するとまもなく結核のリスクは上昇し 1 年以内に倍増する。HIV 感染者での 1 年あたりの結核発症は先進国でも後進国でも約 10% であり米国ではツ反陽性の iv drug users の間で 7.6 人/100 人年である。HIV が進行するとさらにこの率は上昇し南アフリカの進行性 HIV 患者の間では 30%にも上る。

Multidrug-resistant tuberculosis の定義は rifampicin と isoniazid に耐性の結核を言う(その他の薬剤に耐性であろうとなかろうと)。世界の結核患者の 4%は multidrug-resistant であり 40%の患者は過去に結核治療歴がある。東ヨーロッパで最も多い。

Extensively drug-resistant(XDR) tuberculosis の定義は rifampicin と isoniazid 耐性に加えて quinolone と最低 1 種類の注射用 second-line agent(capreomycin, amikacin, kanamycin)に耐性であることである。

HIV 患者でのある結核アウトブレイクでは multidrug-resistant 患者のうち 24%が XDR であった。これは事実上治療不可能であり 53 例の内、52 例は中央値 (median) わずか 16 日で死亡した。この報告では XDR 患者の 85%は同じ遺伝子背景の Mycobacterium tuberculosis だった。つまり最近の院内感染の可能性があり医療関係者も十分な注意が必要である。

2 . 宿主と結核菌の相互関係

結核のパラドックスの一つは菌がマクロファージ内に寄生、増殖することである。結核遺伝子はよく研究されている。結核菌の進化は遺伝子片の欠失や重複による。

Mycobacterium leprae はそのような reductive evolution がより盛んである。

Mycobacterium tuberculosis のある遺伝子欠失は過去に 1 回だけ起こり結核菌の系統発生の便利なマーカーとなっている。 人類の結核は牛の家畜化により *Mycobacterium bovis*(牛型結核菌)より由来する。 *M bovis* と *M tuberculosis* は共通祖先をもつ。

M tuberculosis はアフリカから人類とともに伝播した。結核株には 6 つの系統 (lineage) があり特定の集団 (民族) に適合している。 例えば東アフリカ-アジア系統 (east African-Asian lineage) はインド人に多く彼らがイギリス、米国に移民してもなお、彼らに多い。

W/Beijing family として知られる東アジア系統 (east Asian lineage) は東南アジア、インド、南アフリカに多いが米国やヨーロッパでもアウトブレイクを起こしている。遺伝子変異を起こしやすく他の結核株に比し毒性が強い。

結核の細胞壁の Toll-like receptor はビタミン D と関係があり英国への移民でビタミン D 欠乏があると結核に罹患しやすい。 ビタミン D 補給により結核を予防できる可能性もある。

Tumor necrosis factor(TNF)を中和すると結核菌が急速に再活性化することから TNF は防御の為の肉芽形成に重要な役割を果たすことが確認された。

結核菌には *mce*(mycobacterial cell entry)operon などの膜関連蛋白が重要であり、また初期の菌増殖に *small molecule transporter* が重要である。感染初期の急速な好気性増殖にはエネルギーは炭水化物に依存し、慢性期には脂肪に依存する。 また *K efflux channel* により細胞内 PH を下げ菌を守る。

3 . 診断

結核の細菌学的診断は依然、好酸菌の鏡見あるいは培養に依る。結核性髄膜炎診断には通常のスメア診断は陽性率が低いので 5 から 10ml の髄液を遠心してから鏡見されたが、余り使われない。*Fluorescent microscopy* は *carbofuchsin* 法より鋭敏だが後進国では普及していない。液体培養により培養期間は短縮されるが高価である。

核酸増幅法 (nucleic-acid amplification test) は特異度が高いが高価である。

ツ反 (TST) は精製された蛋白が BCG や非病原性 *mycobacteria* にもある抗原を含むことから疑陽性が問題になる。

BCG 精製に重要な抗原蛋白である ESAT-6 と CFP-10 は M tuberculosis に特異的であり T 細胞を刺激して interferon を産生することから新たな結核検査法が開発された。

即ち T-SPOT.TB test、QuantiFERON TB Gold(QFG)、QuantiFERON TB Gold in tube(QFGIT)である。(ツ反のように疑陽性がない)これらのテストは HIV 陽性者でも使用できる。

薬剤耐性がわかるには従来の方法では 6 から 8 週かかるが液体培養を使用すれば 10 日程度に短縮できる。これは後進国でも可能ではあるが手間がかかる。

RFP (rifampicin) 耐性はほとんど常に多剤耐性のマーカーである。分子学的な Line-probe assay により速やかに RFP 耐性を知ることができる。

HIV と結核が合併すると結核は喀痰陰性のことが良くある。後進国では培養や核酸増幅などは困難であり X 線と臨床診断に頼ることになる。

4 . 治療

最もよく使用されかつ有効な治療は、isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol を 2 ヶ月間使用した後、isoniazid と rifampicin を 4 ヶ月続けるというものである。

この方法は結核、および HIV との合併患者にも大変有効である。結核治療は DOTS (directly observed treatment short course) で行われる。DOTS は 5 つの要素からなる。

すなわち、政策介入、結核患者の発見、監視下の標準的治療、薬の効果的供給、モニター・評価である。患者は症状が改善すると内服をやめてしまうことが多く、これは結核の長期化、再発、薬剤耐性を起こす。毎回の投与量をクリニックあるいは保健婦が監視して中断しないようにする。

Rifapentine は慢性期に週 1 回投与する長時間作用型の rifamycin である。残念ながら rifamycin 耐性患者が出現している。アフリカで結核の標準治療で多くの患者の血中 rifampicin が低濃度であった。Rifampicin は投与量が多いほど結果も殺菌作用もよい。Rifampicin 投与量の変更が必要かもしれない。

結核に対し新たな薬剤が必要である。Fluoroquinolone の中で特に moxifloxacin (アベロックス) と gatifloxacin (ガチフロ) が M tuberculosis に対し in vitro で有効であった。

マウスで INH をアベロックスに置き換えると結核菌排出期間が短縮された。

同様にマウスで、rifampicin, isoniazid, pyrazinamide の組み合わせより rifapentine, moxifloxacin, pyrazinamide の方がより有効であった。

結核に対する新薬として nitroimidazopyran PA-824 と diarylquinoline R207910 が期待できる。両者とも作用機序が新しく、従来の薬で耐性であっても有効であった。治験がはじまっている。

結核で空洞ができるには免疫反応が働かなければならず、HIV ではめったに見られない。 HIV での結核性髄膜炎にステロイドは有効であるものの全体としての予後は極めて不良である。HIV の結核性肋膜炎でステロイドを使うと Kaposi's sarcoma を起こしやすい。HIV の結核合併でステロイドを使うと HIV の viral load が一過性が増える。多剤耐性結核でビタミンD投与、interferon の吸入、Mycobacterium vaccae のワクチン接種などが試みられている。

5 . 潜在性結核 (latent tuberculosis) の治療

ツ反陽性患者に6ヶ月から12ヶ月INHを予防投与することはよく行われるが、実際に結核だった場合、不用意にINHが単独投与されるとINH耐性となりやすい。

抗結核薬は肝障害を起こしやすいので潜在性感染の場合、risk-benefitをよく考えることが重要である。 HIV 患者の結核予防に標準のINH6ヶ月から12ヶ月とならび、rifampicin と pyrazinamide を2 , 3ヶ月投与するトライアルも有効であった。しかし非 HIV 患者に rifampicin と pyrazinamide を投与したところ、INH 単独群に比し5倍から10倍肝障害を起こしやすかった。

6 . ワクチン接種

BCG 接種はある程度効果があることはコンセンサスとなっている。特に小児の重症結核予防に効果がある。 BCG は結核の伝染を減少させることはない。新たなワクチンが phase1 または2のトライアルに入っており2015年までには使用できそうである。

ワクチン開発が難しい理由は、長い年月にわたって多人数を観察しなければならないことと、免疫獲得の確かな in vitro の証拠がないことである。結核に対するT細胞の interferon 産出は、まだ免疫獲得の確実なマーカーではない。

7 . HIV 合併結核の管理

サハラ以南で HIV 治療に結核予防薬投与してもたいして予防効果はなかった。結核が発症したら治療すればよい。抗ウイルス剤と抗結核薬の併用は単純なことではない。第1に抗ウイルス薬と rifamycin が相互作用すること、第2に両者とも共通の毒性があること、第3に immune reconstitution inflammatory syndrome の存在である。

Rifampicin は cytochrome P450 酵素の強力な inducer である為、抗ウイルス薬の protease inhibitor と non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor の代謝が亢進してしまう。この為、rifampicin を内服していると抗ウイルス薬の血中濃度が低下してしまう。

Rifampicin のかわりに rifabutin(cytochrome P450 誘導能が小さい)を使う方法もあるが後進国では手に入らない。

結核患者が抗ウイルス剤を開始すると immune reconstitution inflammatory syndrome (免疫再構成炎症症候群?) を起こしやすい。これは結核に対し異常 (aberrant) 免疫反応が起こるものである。

改善しつつあった結核が再び悪化してしまう。多彩な症状を呈するので診断が難しい。

この症候群の原因はよく分かっていないが T 細胞からの interferon の産生が多量になることによるらしい。ステロイドで改善することもあるが HIV 悪化のリスクがある。

この症候群が起こりやすいのは、抗ウイルス治療を始めた時、CD4T 細胞が著減してたり、結核治療開始と HIV 治療開始の間隔が短い (2 ヶ月未満) 時である。

まとめ

- 1 . 結核が多いのはサハラ以南のほとんどの国とアフガニスタン、カンボジア。
- 2 . HIV 患者の 1 年あたりの結核発症は 10%。
- 3 . Multidrug-resistant tuberculosis の定義は RFP と INH に耐性であること (4%)。
- 4 . XDR (extensively drug-resistant tuberculosis) の定義は RFP と INH に加えてキノロンと最低 1 種の注射薬 (capreomycin, amikacin, kanamycin) に耐性であること。
- 5 . XDR の治療はほぼ不可能。

- 6 . XDR 患者 53 例のうち 52 例は中央値 (median) 16 日で死亡した。
- 7 . 結核株には 6 つの系統 (lineage) があり、専らインド人に感染する系統がある。
- 8 . 結核菌は初期の好気性増殖には炭水化物、慢性期は脂肪からエネルギーを得る。
- 9 . QuantiFERON テストは、結核菌が T 細胞を刺激して出る interferon を計測する。
- 10 . 液体培養で培養期間を従来の 6、8 週から 10 日程度に短縮できる。

- 11 . 標準治療は isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol を 2 ヶ月使用した後、isoniazid と rifampicin を 4 ヶ月続ける。監視下 (DOTS) で投与する。
- 12 . Rifapentine は週 1 回投与の長時間作用型の rifamycin である。
- 13 . 新たな抗結核薬としてキノロンのアベロックスとガチフロがマウスで有効。
- 14 . ビタミン D 欠乏で結核になりやすくビタミン D が結核予防に有効かも。

- 15 . ワクチンは BCG が使われているが 2015 年までに新たなワクチンが出る。
- 16 . Rifampicin は抗ウイルス薬の血中濃度を低下させる。
- 17 . 結核合併 HIV 患者に抗ウイルス薬を投与すると、結核に異常免疫反応を起す immune reconstitution inflammatory syndrome を起こし結核が悪化することがよくある。