

結核菌脂質を標的とした新しい免疫応答—その基礎と臨床展開—

京都大学ウイルス研究所細胞制御研究分野 杉田昌彦

MHC分子によるタンパク質(ペプチド)抗原提示は、近代免疫学が確立した中心的パラダイムのひとつである。感染症を制御するワクチン開発においては、病原体が産生するタンパク質を標的とした免疫応答をいかに高めるかということにその主眼が置かれてきた。しかしながら、病原体が産生し獲得免疫の標的となる分子は、タンパク質だけだろうが。病原体には固有の脂質が存在する。それらを標的とした免疫応答を惹起できれば、タンパク質に対する免疫応答と相乗的に機能し、より効率的な感染防御の手段となることが考えられる。

最近、脂質抗原をT細胞に提示する新しい免疫システムの存在が明らかとなってきた。ヒトグループICD1分子(CD1a、CD1b、CD1c)は樹状細胞や活性化マクロファージに発現し、病原体由来の脂質抗原を結合してT細胞に抗原提示する。これらのT細胞は主としてキラーT細胞であり、TH1タイプのサイトカインであるインターフェロン・を産生することから、ウイルスや細胞内寄生細菌の制御に重要であることが推察されている。

結核菌は代表的な細胞内寄生細菌であり、BCGワクチンや抗生剤の開発が進展した今日においても依然として人類にとって脅威の病原体である。BCGワクチンによる免疫誘導効果は、ツベルクリン反応すなわち結核菌が産生する分泌タンパク質に対するT細胞応答(遅延型アレルギー応答)を指標に判定されるが、ツベルクリン陽性反応が必ずしも防御免疫の成立を意味しないことは周知の事実である。また多くの抗結核タンパク質ワクチンの開発が進められているが、いまだに実用化にはいたっていない。このような学術的、社会的背景から、私たちは結核菌脂質を標的とし

たCD1依存的免疫応答の実態を解明し、その医学的有用性を検証する研究を展開してきた。

結核菌などの抗酸菌は疎水性の脂質に富む細胞壁を有する点、他の細菌と大きく異なる。この細胞壁脂質構築は、酸処理に対する抵抗性(抗酸性)を賦与するだけでなく、菌の生存やビルレンスにも深く関与している。このような菌にエッセンシャルな脂質分子を標的とした免疫応答は、効率的な感染防御の観点から重要である。実際ハーバード大学の研究グループは、結核菌より抽出した総脂質をモルモットに前投与することにより、病原性結核菌に対する抵抗性が賦与できることを明らかにした。このことは、結核菌脂質に対するT細胞応答が結核防御の重要な手段となることを示すとともに、脂質という新しい化学クラスの抗結核ワクチン開発の可能性を示唆している。

私たちは最近、病原性結核菌が宿主体内に侵入し、増殖を始めるときに初めて産生される新しい脂質を同定した。この脂質はTH1タイプのサイトカインを優位に産生し、遅延型アレルギー応答を惹起する。さらにこの脂質を特異的に認識するCD1拘束性T細胞は、結核菌感染細胞を検知して排除することができる。したがって、この脂質に対する免疫応答は、結核菌感染の成立とそれに対する防御応答の鋭敏な指標となり、結核の診断や防御免疫の判定に有用であるだけでなく、ワクチン開発の可能性をも示唆する。

本講演では、最新の知見をもとに、新たな結核免疫の理解を深めたい。

多剤耐性結核

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター 感染症研究部 露口一成

結核は現在では多くが治癒しうる疾患となっている。それは化学療法の確立、中でもイソニアジド (INH) とリファンピシン (RFP) によるところが大きい。抗結核化学療法の目的は、初期には体内の菌量を減らして病状を改善し他人への感染性を消失させることにあるが、後期には潜伏期にある菌を殺菌し将来の再発を防ぐことが主となる。この後期の目的のために有効なのが INH と RFP である。このため INH と RFP が使用できないと完治が困難となり、これがこの両剤に耐性である結核を多剤耐性結核 (MDR-TB) と呼ぶゆえんである。

結核菌の薬剤耐性は、突然変異による自然耐性菌が、選択されて増殖することにより生じる。耐性菌発生頻度は、INH で 10^6 に 1 個、RFP で 10^8 に 1 個程度とされている。結核患者の体内に存在する結核菌は 10^8 から 10^9 程度なので、多剤併用療法を行えば有効な治療となるが単剤治療を行うと耐性菌が増殖してしまう。耐性結核は不適切な治療により生じる Man-made disease なのである。

世界的には、2008 年で全結核患者の 3.6% が多剤耐性結核であると推定されており、HIV 感染の拡大とともに問題となっている。わが国では、2002 年での未治療例の 0.7%、既治療例の 9.8% が多剤耐性であり、少なくとも増加傾向はみられていない。

多剤耐性結核は通常の結核に比べ治療成績は不良であり概ね 50-85% 程度の治療成功率と報告されている。特に、INH と RFP に加え、ニューキノロン剤や注射剤にも耐性を示す超多剤耐性結核 (XDR-TB) ではきわめて予後は不良である。多剤耐性結核の治療にあたっては、可能な限り多数の薬剤を使用し手術も考えながら強力な治療を行うことが重要である。

本シンポジウムでは、早期に適切な治療を行い隔離を行うための耐性遺伝子を用いた迅速薬剤感受性検査、新たな抗結核薬の展望を含めた多剤耐性結核の治療、多剤耐性結核の病原性、慢性長期排菌患者の対応など、最近のトピックを含めて多剤耐性結核の現状につき概説する。

結核の診断におけるクオンティフェロン検査の有用性

NHO 近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター

鈴木 克洋

ツベルクリン反応（ツ反）は、結核菌分泌タンパクに対する遅延型アレルギー反応の強さから結核感染の有無を推定する検査法であるが、熱心にBCGを接種してきたわが国ではその有用性に限界があった。用いる抗原の大部分がBCGにも存在するためである。クオンティフェロンTB-2G（QFT）の開発により、本邦でも結核感染が比較的正確に判定可能となった。QFTは遺伝子工学的手法で作成されたBCGにはなく結核菌には存在する二つのタンパク抗原を用いている点が革新的である。試験管内の検査のため副作用もなく判定のための再来院も不要。抹消血から採取したリンパ球を試験管内で刺激し、分泌されたインターフェロン γ を定量する事で判定する。結核感染の有無を直接判定する方法は現在も開発されていない。ゴールドスタンダードがない状況で、QFTの有用性を検討する必要がある。Moriを中心とする我々も含む全国的な研究グループは、陽性コントロールとして結核菌が培養された肺結核確定患者を、陰性コントロールとして看護学校1年生のボランティアを用いて、QFTの感染診断における有用性を検討した。ツ反の感度92%、特異度17%、QFTの感度89%、特異度98%という結果が得られている。QFTの感度はツ反と遜色なく、特異度は圧倒的に優れている。我々は当センター職員約260名にツ反とQFT検査を行い、結核感染診断における両検査の有用性を比較した。QFTが年代とともに陽性率が上昇するのに対して、ツ反応強陽性は30代をピークに、強反応は40代をピークにむしろ低下傾向を示した。結核治療・化学予防歴の有無と両検査の結果を比較すると、QFT陽性率は治療・化学予防歴のある者で有意に高いのに対して、ツ反強

陽性・強反応率には有意差がない。以上の結果は、少なくとも当院職員の結核感染の有無の判定では、ツ反よりQFTの方が優れている事を示している。QFTの肺結核発病診断における有用性を当センターでの今までの成績から概観してみる。培養陽性結核患者のQFT陽性率は約70%、判定保留も陽性に入れて92%となる。また培養陰性の結核では、判定保留を含めてもたかだか82%の陽性率であった。したがって発病診断における感度はせいぜい70-80%と思われる。発病診断におけるQFTの特異度が感染診断に比べてかなり低いであろう事は概念的にも理解される。結核感染・未発病者が、肺がんなどの他疾患を合併する危険性のためである。肺に陰影がありQFTが陽性であった場合、肺結核の診断で誤診する危険性は、健常者の結核感染率によって異なってくる。2005年における推定結核感染率は20歳で1.4%、30歳で3.3%、40歳で6.7%と報告されている。この推定値が正しいとすると、40歳未満で肺に結核らしい陰影がありかつQFT陽性であれば、肺結核以外の病気を誤診する危険性は5%未満となり、臨床的な判断としては許容範囲となる。真に知りたい情報は、健常者の各年齢におけるQFT陽性率である。森らは40代で3.1%、50代で5.9%、60代で9.8%の健常者QFT陽性率を報告している。この数字から判断すると、60歳未満であればQFTを結核の発病診断に使用しても大きな間違いはないと考えられる。しかしQFTのみで診断するのではなく、レントゲン写真やCTなどでの肺結核を強く示唆する画像所見の存在が前提である点を決して忘れてはならない。

結核の診断と治療における最新の進歩

永井 英明

国立病院機構東京病院 呼吸器科

【新しい結核感染診断法】

従来、結核感染の診断はツベルクリン反応(ツ反)によって行われてきた。この方法はBCG未接種者においては感度、特異度ともに高く基本的には優れた方法である。しかし、BCG接種者においては、ツ反陽性でも過去のBCG接種によるものか、最近受けた結核感染によるものかが区別できないという大きな問題がある。BCG接種に積極的に取り組んできたわが国では、結核感染の有無をツ反で判定するのはしばしば困難を極める。そこにBCG接種の影響を受けない新しい結核診断法が開発された。特異的抗原刺激に対するリンパ球のインターフェロン γ (IFN- γ)産生能を測定することによって結核感染の診断を行う方法でありIGRAs(Interferon-Gamma Release Assays)と呼ばれている。現在、わが国で承認されているIGRAはQuantIFERON[®]-TB 第2世代(以下QFT-2G)である。その他に、新しいIGRAとして、QuantIFERON[®]-TB 第3世代と欧米で用いられているT-SPOT[®], TBがある。QFT-2Gは、結核菌由来の特異抗原early secreted antigenic target 6(ESAT-6)とculture filtrate protein 10(CFP-10)の刺激による末梢血リンパ球のIFN- γ 産生能を測定する検査法で、結核感染の診断有用性は高い。QFT-2Gの結核感染の診断における感度は89%、特異度は98.1%である。QFT-2GはBCG接種の影響を受けないため、接触者検診、医療関係者の結核管理、結核の補助診断などにツ反に代わって用いられている。

【結核の標準治療法の見直し】

2009年2月1日より、結核の初回標準治療法が改訂された。大きく変わった点は、標準治療法の維持期が3剤からINH、RFPの2剤となった点と、間欠療法が初めて提示された点である。

1. 初回化学療法

(A): 初期2ヵ月間はPZAを加えたINH・RFP・SM(またはEB)の4剤併用、その後INH・RFPの2剤併用4ヵ月間の合計6ヵ月間。

(B): INH・RFP・SM(またはEB)の3剤併用2ヵ月間、その後INH・RFPの2剤併用7ヵ月間、合計9ヵ月間。

結核菌がINH、RFPに感受性である場合、EBまたはSMを3ヵ月目以降の維持期に使用する意義は少なく、この両剤の長期使用により副作用のリスクが高まることが指摘されている。

2. 間欠療法

PZAを加えた標準治療(A)法を開始し、結核菌がINH、RFPの両剤に感受性であり、両剤の副作用がなく継続投与が可能な例を対象とする。標準治療法(A)法を2ヵ月間施行後、INHとRFPの2剤を4ヵ月間週2回、または週3回服用する。間欠期間は原則として直接服薬確認治療(DOT)を行う必要があるが、逆にDOTを行うためには間欠療法が認められたという意義は大きい。

【抗結核薬の開発】

近年、多数の抗酸菌治療薬が開発されており、世界レベルでは2009年7月現在、moxifloxacinの臨床試験がphase IIIと最も進行している。その他、nitroimidazopyran (PA-824)、nitroimidazo-oxazole (OPC-67683)、diarylquinoline (TMC207)などの新薬が有力な候補としてあげられている。これらの新薬はその抗菌力により、治療期間の短縮、多剤耐性結核菌の治療などが可能になると期待されている。OPC-67683は現在わが国を含んだ数ヵ国で、多剤耐性結核菌に対しての臨床試験が行われている。