

結核(セミナー) Tuberculosis the Lancet, July2, 2011

西伊豆早朝カンファランス H23.8 仲田和正

著者:

Stephen D Lawn: 南アフリカ・ケープタウン大学健康科学科、感染症・分子医学研究所、
ロンドン衛生熱帯医学研究所

Alimuddin Zumla 教授 ロンドン医学校感染症科、ザンビア・ルサカ教育病院

the Lancet, July2, 2011 に結核のセミナーがありました。

著者はケープタウン大学とザンビア大学のドクター達でロンドン熱帯医学研究所でも勤務されています。結核、HIV が高度に蔓延している地域のドクターたちだけに、世界最先端の結核研究の動向、疫学、治療が大変よくまとめられ、かつ極めて実戦的な総説で大変感動しました。渾身の力作です。

今まで、結核なんてほとんど解明されてしまった古色蒼然たる分野だとばかり思っておりましたが日進月歩で進化していたんだなあと驚きました。

昔、研修医の頃、清水の結核病院で2カ月研修させてもらいました。

Newsweek を定期購読しておられる年配のドクターが勤務されていて、

小生も Newsweek を読んでいたので声をおかけしたところ、1950 年代にフルブライト奨学生になり渡米する直前、胸部 X 線で肺結核とわかり留学を断念されたとのことでした。留学なんて夢のような時代だったでしょうから、どんなにか無念だったことだろうと胸の内が思いやられました。

この病院には肺の解剖の泰斗、山下英秋先生がおられ、胸部単純 X 線で血管影を、これは A3a、A3b と X 線断層撮影 (CT ではない、CT なんてまだなかった) と突き合わせながら詳細に読影していくやり方に大変驚きました。

小生それまで Felson の大雑把な読影法しか知らなかったので大変なカルチャーショックでした。山下先生は英語で肺の解剖のテキストを出版され、これは現在でも世界中で肺解剖のバイブルとなっていますが残念ながら現在は絶版になっています。

2010 年に WHO の結核ガイドラインが改定され(ちっとも知らなかった)、それで今回この the Lancet に結核の総説が掲載されたようです。この新ガイドライン最大のポイントは、初回治療にリファンピシンを必ず 6 カ月使用することになった点です。

http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf

(2010WHO, Treatment of tuberculosis guidelines, 4th edition, 160 頁あります)

今までのガイドラインでは結核治療の第 1 選択として 2HRZE/4HR (2 カ月 HRZE 使用後 4 カ月 HR) の他に 2HRZE/4HE も選択肢として有りだったのですが、後者が削除され前者のみとなりました (strong evidence)。なお INH に耐性の多い地域では 2HRZE/4HER でも良いそうです。

なお、H = isoniazid、 R=rifampicin、 Z=pyrazinamide、 E=ethambutol、 S=streptomycin です。

薬の用量は、この総説には書いてなかったので、2010WHO ガイドラインから以下の本文の「f. 薬の用量」にまとめましたのでご参照下さい。

MDR(多剤薬剤耐性)の場合は当然、DST(drug sensitivity test)に従って薬剤を選択しますが、感受性がわかるまでのエンピリカルな処方では2HRZES/1HRZE/5HREで8か月治療します。

この総説で驚いたのは、ビタミンD欠乏と結核感受性が関係あり、ビタミンD補充により抗結核免疫が肺活化されるかもしれないという点です。

かつての結核療養所って日光によるビタミンD補充という意味だったのかあと感心しました。学生の頃、トーマスマンの魔の山(Der Zauberberg、モーツァルトの魔笛はDie Zauberfloeteです)を読んだことがありました。

内容はほとんど覚えていませんがスイスのダボスの結核療養所で何年も療養する青年の話です。深刻な議論あり、恋あり(それも人妻と)の内容です。

最後の辺で、第一次大戦が勃発し山を降りて参戦するのですが、砲弾の炸裂する中、青年はシューベルトの「冬の旅」の菩提樹(Lindenbaum)を口ずさむのです。

「なんで、ここで菩提樹なんだい？」と小生、ずっと不思議に思っていました。

下記は往年のバリトンの名手フィッシャー・ディースカウの菩提樹です。

学生の頃、ラジオドイツ語で時々フィッシャー・ディースカウを聞かせてくれたので、とても懐かしく胸がキュンとします。

<http://www.youtube.com/watch?v=jyxMMg6bxrg>

(フィッシャー・ディースカウ 菩提樹、Der Lindenbaum)

堀辰夫の「風立ちぬ」も八ヶ岳山麓の結核療養所が舞台です。松田聖子の歌でもそんなのがあったなあ。婚約していた彼女が結核で亡くなる後までを描いていますが、とにかく描写が美しく心に残ります。「風立ちぬ、いざ生きめやも」が主題でこんな感じです。

「そんな或る夕暮、私はバルコンから、そして節子はベッドの上から、同じように、向うの山の背に入って間もない夕日を受けて、そのあたりの山だの丘だの松林だの山畑だのが、半ば鮮かな茜色(あかねいろ)を帯びながら、半ばまだ不確かなような鼠色に徐々に侵され出しているのを、うっとりとして眺めていた。ときどき思い出したようにその森の上へ小鳥たちが放物線を描いて飛び上った。

私は、このような初夏の夕暮がほんの一瞬時生じさせている一帯の景色は、すべてはいつも

見馴れた道具立てながら、恐らく今を描いてはこれほどの溢れるような幸福の感じをもって私達自身にすら眺め得られないだろうことを考えていた。そしてずっと後になって、いつかこの美しい夕暮が私の心に蘇って来るようなことがあったら、私はこれに私達の幸福そのものの完全な絵を見出すだろうと夢んでいた。」

小生なんかだと、美しい景色を見ても「おーっ、チョーきれい」で、写メを撮っておしまいです、こういう風に語彙豊富に景色を描写できたらいいなあと思います。

この療養所は長野県富士見町の富士見高原療養所が舞台で現存しています。

この秋に訪れてみようと思っております。なお富士見町は西伊豆町と姉妹都市です。

夏は富士見町から子どもたちが海水浴に、冬は西伊豆町の子がスキーに行きます。

<http://www.lcv.ne.jp/~kougen/institution/museum00.html>

(長野県富士見町、富士見高原病院ホームページ)

現在、世界では結核の12%はHIV合併で、結核リスクはHIVでなんと20倍以上、腎不全末期で10倍、糖尿病で1.5倍になるそうです。ですからHIV患者では常に結核を疑えとのことです。

最近ではRA患者で抗TNF阻害剤(レミケード、エンブレル、ヒュミラ)を使うと結核リスクが1.5倍になります。

結核上位5カ国はインド、中国、南アフリカ、ナイジェリア、インドネシアだそうです。なお北朝鮮も結核は10万人あたり300人以上もいるそうで誠に気の毒に思います。

最近、多剤耐性結核(MDR:multidrug resistant)が出現しました。

MDR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とは全fluoroquinoloneと3つのamynoglycoside (capreomycin, kanamycin, amikacin)のどれか一つに耐性の結核菌を言います。

MDR結核は全世界で推定50万人、XDRは5万人いるだろうとのことです。

空恐ろしいことに最近、全ての薬剤に耐性の結核菌が出現しました。

HIVと多剤耐性結核との合併を「perfect storm」と言い、実際南アフリカのKwaZulu Natal州(province)で現実の事となっています。

「HIV合併結核は結核治療開始2週から8週以内に抗レトロウイルス薬を開始せよ！」

というのが2010年WHOガイドラインの推奨です。

なお、結核治療で抗ウイルス薬併用すると16%で免疫再構成症候群(tuberculosis immune reconstitution disease)を起こします。

免疫再構成症候群も新しい疾患概念です。

KwaZulu Natal州ってどこだろうと調べてみたら南アフリカ南東部の州でした。

この州のことを調べたところ、「Blood Riverの戦い」というのが出てきました。

思わず読みふけてしまいました。

<http://funkymunky.co.za/bloodriver.html>

(Blood River の戦い)

1834年、南アフリカのケープ州でオランダ系とイギリス系住民が対立し、オランダ系住民が新天地を求めて家畜を連れて南アフリカ南東部の KwaZuluNatal へと向かいます。原住民のズールー族にとってはいい迷惑ですが、オランダ系住民は 64 台の幌馬車に大砲 2 門、マスケット銃(旧式ライフル)を 1 人当たり 3 丁携行します。マスケット銃の射程距離は 100m です。

怒ったズールー族の接近を知って、移民者たちは川を背にして 64 台の幌馬車を D 字型に並べ、その中に牛や馬を入れます。ズールー族の戦士は 1 万 5000 人、夜現地に到着し幌馬車から 40m の距離で野営します。これは決定的なミスでした。

早朝、楯と槍で武装したズールー族の戦士たちは突撃を開始します。しかし至近距離からのマスケット銃の一斉射撃(salvo)でバタバタ倒れ、一旦 500m 退却し、これにより移民者たちは銃を冷却する絶好のチャンスを得ました。

移民者達は 2 門の大砲でズールー族の中心と後方を狙って砲撃を行い、これによってズールー族の王子二人も戦死します。ズールー族は何度も突撃を繰り返しますが殆ど「長篠の合戦」状態となり結局 3000 人も死者を出します。移民者達の犠牲はわずか軽傷 2 名です。川の水はズールー族の血でそまり、それ以来この川は Blood River と呼ばれるようになりました。この Blood River の戦いは 1834 年 12 月 16 日に起こり、この日は現在も南アフリカの記念日になっています。現地にはブロンズの幌馬車群が再現されているそうです。

長篠と言えば、「三国志と戦国武将お宅」だった次男と行ったことがあります。現地を見て、赤備え(赤の鎧兜)の武田の騎馬隊が加速を開始したのは、馬防柵から 100m から 150m の距離だと思いました。現地は低湿地帯となっており信長の周到な準備が伺えました。火縄銃の前に武田の騎馬隊は全滅します。黒沢明の「影武者」では長篠の合戦が描かれています。なお「赤備え」は武田から彦根の伊井氏に受け継がれます。

武田勝頼終焉の地である山梨県勝沼の近くの天目山も次男と行きました。次々と部下に裏切られ、仕えた女性たちも崖から川へ身を投げます(場所は特定されています)。勝頼はさんざん逡巡したあげく美女の妻の首を刎ねて自らも切腹するのです。天目山周辺には日帰り温泉もあり、皆さまも勝頼の最期を偲んでみては如何でしょうか。勝沼でワインも楽しめます。

結核菌は肺のような高濃度酸素下でよく生育するのだそうです。肺尖に多いのは肺底部に比べて重力により血流が少ないため肺胞酸素濃度が高いからです。結核菌がグラム染色できないのは、細胞壁が脂肪に富んでいて染色液が浸透できないからだそうです。

大腸菌は 20 分で分裂しますが結核菌は 15 から 20 時間かかるために薬剤が効きにくいのだそうです。正常者は感染しても 9 割は結核菌が排除されるか潜伏のままです。

結核菌は 1 種類ではなくヒトに感染するのは M tuberculosis、M africanum、M bovis、M microti、M canetti などがあります。

牛乳の滅菌 (pasteurisation) 導入前は M bovis はヨーロッパの結核死亡の 6% を占めていたのだそうです。BCG は 1921 年 Mycobacterium bovis(牛)の毒性を減弱して作られました。

そういえば昔、英検 1 級の試験で「BCG は何の略か？」というのがありました。

小生いまだに書けません (Bacillus Calmette-Guerin : Guerin の e はアクサンテギュが付く)。

BCG は小児の結核性髄膜炎と粟粒結核予防にエビデンスがあるのですが成人の肺結核に対する効果は不定 (variable) です。この為、米国では BCG 接種は義務化されていません。

結核の肉芽腫は、正常の細胞免疫のある時に形成され菌を封じ込めますが HIV 合併結核のように免疫低下していると肉芽腫は形成されず単核球浸潤のみになるそうです。

肉芽腫は宿主の防御反応ですが、一方結核菌も守られ耐性菌出現を促進します。

肉芽腫形成は実は菌自体のプログラムであるかもしれないということです。

また肉芽腫は不活化状態だと思ってましたが活発に代謝しているのだそうです。

結核が活動性なのか潜伏期なのか治癒期なのかを判断するのに「 transcriptomics」という研究分野があるのだそうです。これは遺伝子表出された全 messenger RNA の総量を解析する手法です。この手法により、活動期、潜伏期、治癒期を区別する転写遺伝子配列 (transcript signature) が確認され、メッセンジャー RNA を使用するバイオマーカーが出ました。

喀痰塗沫検査の進歩では、喀痰の漂白や sodium hydroxide 処理後遠心などで鏡見感度が上がるそうです。また、LED を使用した安価な蛍光顕微鏡ができたそうです。

培養では、自動液体培養は結核診断のゴールドスタンダードです。

MDR、XDR は LPAs (line probe assay) という手法でなんと数日で診断可能だそうです。

LPAs は GenoType MTBDRplus と GenoType MTBDRsl があります。この両方を使えば XDR の迅速診断が可能です。LPAs は 2008 年に WHO で承認されました。

LPAs はどういう原理かという、RFP 耐性の時は、rpoB 遺伝子が発現され、INH 耐性の時は katG 遺伝子が発現するので、これを検出するのだそうです。

<http://www.hain-lifescience.de/en/products/microbiology/mycobacteria/genotype-mtbdplus.html>

(Hain 社のホームページ)

すごいなと思ったのは、Xpert MTB/RIF assay という手法で結核菌と rifampicin 抵抗性を同時に検出するものですがわずか 2 時間で診断が出来てしまうのです。喀痰塗沫陰性の場合、その感度は、検体 1 個で 72.5%、検体 2 個で 85.1%、検体 3 個で 90.2%、特異度はなんと 99.2% です。

この方法が安価になれば後進国の結核診断で大きなブレイクスルーになります。

ツ反は従来、潜在結核の唯一のスクリーニングテストでした。

しかしツ反では M tuberculosis、BCG、その他の mycobacteria 感染を区別できません。

Quanti-FERON と T-SPOT は結核菌による単核球からのインターフェロン を測定するもので、この二つの検査はツ反と比し感度は同等、特異度は優れているのだそうです。

Quanti-FERON と T-SPOT は結核のルールアウトはできるがルールインはできません。

結核の新薬として Nitroimidazole が開発中でこの薬は、結核菌の複製の有無に関わらず有効で、治療期間を短縮できる可能性があり有望薬です。

「the Lancet , 結核(セミナー)」の最重要点は以下の 50 点です。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....

「the Lancet , 結核(セミナー)」の最重要点

1. 結核患者の 4/5 はサハラ以南諸国で占める。
2. 結核で年間 170 万人死亡。
3. 結核上位 5 カ国は、インド、中国、南アフリカ、ナイジェリア、インドネシア。
4. 結核の 12% は HIV 関連。
5. 結核リスクは HIV で 20 倍以上、腎不全末期で 10 倍、DM で 3 倍になる。

6. HIV 患者は常に結核を疑え。
7. RA で抗 TNF 使用で結核リスクは 1.5 倍。
8. 結核感染の遺伝因子としてビタミン D 受容体がある。
9. MDR(multidrug resistant) は INH と rifampicin に耐性。
10. XDR は全 fluoroquinolone と 3 つの amyoglycoside(capreomycin, kanamycin, amikacin)の 1 つに耐性。

11. 07 年 MDR は 50 万人、XDR は 5 万人いる。
12. HIV と薬剤耐性結核合併を perfect storm という。
13. 結核菌は肺のような高濃度酸素下でよく生育する。
14. 細胞壁が脂肪に富みグラム染色が浸透せず陽性でも陰性でもない。
15. 分裂に 15 から 20 時間かかるため薬剤が効きにくい。

16. 正常者は感染しても 9 割は結核菌が排除されるか潜伏でいる。
17. ヒトに感染するのは M tuberculosis、M africanum、M bovis、M microti、M canetti]

18. BCG は 1921 年 *Mycobacterium bovis*(牛)を減弱して作られた。
19. ビタミン D 欠乏と結核感受性と関係がある。
20. ビタミン D 投与で抗結核免疫が腑活するかも。

21. 正常者は細胞免疫で肉芽腫が形成され感染を封じ込める (消失ではない)。
22. 肉芽腫形成は菌自体のプログラムであるかも。
23. 免疫低下 (HIV) では肉芽腫形成されず単核球浸潤のみ。
24. 肉芽腫は宿主の防御反応だが、結核菌も守られ耐性菌出現を促進。
25. 肉芽腫は不活化状態でなく活発に代謝している。

26. 転写遺伝子配列 (transcript signature) により活動期、潜伏期、治癒期を区別可能。
27. 喀痰の漂白、sodium hydroxide 処理後遠心等で鏡見感度が上がる。
28. LED で蛍光顕微鏡が安価になった。
29. 自動液体培養は結核診断のゴールドスタンダード。
30. MDR、XDR は LPAs(line probe assay)により数日で診断可能！

31. LPAs は GenoType MTBDRplus と GenoTypeMTBDRsl がある。
32. 核酸増幅法は結核診断で最も有望な検査。
33. Xpert MTB/RIF assay で 2 時間で結核診断と rifampicin 耐性が分かる (特異度 99.2%)。
34. 従来ツ反は潜在結核の唯一のスクリーニングテスト。
35. ツ反は M tuberculosis、BCG、その他 mycobacteria 感染を区別できない。

36. Quanti-FERON と T-SPOT は結核菌による単核球からのインターフェロン を測定。
37. この二つの検査はツ反と比し感度は同等、特異度は優れる。
38. Quanti-FERON と T-SPOT は結核のルールアウトはできるがルールインはできない。
39. 肺結核患者の 4 人に 1 人は無症状。
40. 10 の新薬が開発中 : diarylquinolone、nitroimidazole など。

41. motifloxacin、gatifloxacin のトライアルが進行中。
42. 2010WHO ガイドライン最重要点は rifampicin は必ず 6 カ月使うこと！
43. 第 1 選択は 2 カ月 HRZE の後、4 カ月 HR。
44. 維持期の 4 カ月 HR の代わりに HRE でも可。
45. MDR に対する empirical 治療は 2HRZES/1HRZE/5HRE

46. BCG は小児の結核性髄膜炎と粟粒結核予防にエビデンスあり。
47. BCG は成人の肺結核に対する効果は不定 (variable) である。
48. HIV 合併結核は結核治療開始 2 週から 8 週以内に抗レトロウイルス薬を開始せよ！
49. 結核治療で抗ウイルス薬併用で 16%で免疫再構成症候群を起こす。
50. Nitroimidazole は結核菌の複製の有無に関わらず有効で有望薬。

.....
結核(セミナー) Tuberculosis the Lancet, July2, 2011
西伊豆早朝カンファランス H23.8 仲田和正

著者:

Stephen D Lawn: 南アフリカ・ケープタウン大学健康科学科、感染症・分子医学研究所、
ロンドン衛生熱帯医学研究所
Alimuddin Zumla 教授 ロンドン医学校感染症科、ザンビア・ルサカ教育病院

結核により毎年 170 万人が死亡し、また全世界で結核新発生は歴史上過去になく高率である。活動性結核の 80%は 22 カ国の低収入、中収入の国々で発生する。HIV により結核罹患は高率になるため HIV 合併結核患者の 5 分の 4 はサハラ以南諸国で占める。結核が endemic な多くの地域では、診断は 100 年前からの喀痰鏡見にまだ頼っており有効なワクチンもなく、治療は長引いて副作用のリスクが高い。

東欧、アジア、サハラ以南で薬剤耐性結核が増加しており、今まで創り上げてきた結核対策の土台をおびやかしている。さらに我々の結核菌の基礎的理解も不十分である。しかし基礎科学、応用研究への投資の増加により結核診断、バイオマーカー、薬剤、ワクチンの進歩がみられた。今後、より多くの投資、政治的介入が必要である。

今回のセミナーは、epidemic の現状、病原体と宿主反応、疾患管理の現在と未来(診断、薬剤、バイオマーカー、ワクチン)、そして 21 世紀の成人結核コントロールの挑戦について述べる。

1. Introduction

結核は数千年もの間、人類を脅かしてきた。John Bunyan(1628 -1688)は英国作家であり牧師であるがロンドンで結核有病率が 10 万人対 1000 人になった時、結核を「死者の王者: The Captain among these men of death」と述べている。

19 世紀でも結核はロンドンで死亡原因の主因でありヨーロッパの死因の 25%であった。20 世紀初期の抗結核薬登場以前、生活が改善(住居、栄養、収入)すると結核死亡は減少しはじめた。しかし抗結核薬は 60 年以上前に登場したが、現在でも毎年 170 万人が死亡している。

過去 10 年、結核診断、治療、管理の進歩により世界の多くの地域で改善が見られたが HIV-1 の pandemic、薬剤耐性などにより頭打ちになっている。

このセミナーでは成人結核に焦点を当て、病原菌、宿主の反応、疾患管理の現在・将来の方策(診断、薬剤、バイオマーカー、ワクチン)、21 世紀の進行中の挑戦について述べる。

2. 疫学

世界の結核患者は 2009 年に 940 万人と推定され歴史上最も多い。世界の結核発生率は 2004 年にピークに達し以後毎年 1% ずつ減少してきた。しかし急速な世界人口増加のため重荷は増している。結核人口はアジアとアフリカで最も多く、次に中近東、ヨーロッパ、アメリカである。22 カ国で世界結核人口の 80% であり、上位 5 カ国は、インド、中国、南アフリカ、ナイジェリア、インドネシアである。

世界の結核取扱件数の 12% (110 万人) は HIV 関連であり、その多くがサハラ以南 (5 例中 4 例) と東南アジアである。サハラ以南諸国、とりわけアフリカ大陸南東部では HIV により結核は 3 倍から 5 倍に増加した。

最悪なのは南アフリカとスワジランドで人口の 1% が結核を発症しその多くは HIV による。東欧の社会周縁的地位の人々 (囚人、薬物乱用者) での結核増加はソビエト崩壊と多剤耐性結核 (MDR) 出現による。結核は貧困の病気であり低栄養、人口過密と密接な関係にある (inextricable)。

HIV 感染はリスク因子の最たるものであり結核リスクは 20 倍以上になる。過度のアルコール、喫煙は結核リスクを倍増し、インドでは男性結核患者死亡の半数の原因と思われる。糖尿病は結核リスクが 3 倍になりインドの 2000 年の結核スミア陽性患者の 20% を占める。

ステロイドのような免疫抑制剤は長らく結核リスクの原因であったが工業国では TNF 拮抗剤が RA 患者の結核原因として増加している。

結核リスクに関与する遺伝因子があり、natural resistance-associated macrophage protein1, interferon、Nitric oxide synthase 2A, VitaminD receptor などが知られる。これらの結核発症への関与は軽度 (only moderate) ではあるが異なる民族では遺伝子多様性 (polymorphism) の蓄積により影響があるかもしれない。

過去 20 年、世界的な MDR (multidrug resistant) 結核の出現に続き XDR (extensively drug resistant) 結核、

そしてつい最近全ての抗結核剤耐性の結核菌株が出現した。

MDR 結核は INH と rifampicin に耐性の結核菌 (mycobacterium tuberculosis) である。

XDR 結核とは MDR 結核株で全 fluoroquinolone と 3 つのアミノグリコシド注射製剤、即ち capreomycin, kanamycin, amikacin のうち 1 つに耐性の結核菌をいう。

2007 年に MDR 結核患者は 50 万人、XDR 結核患者は 5 万人と推測されている。

MDR 結核患者のうち 30 万人は新発生 (primary drug resistance) であり 20 万人は以前治療した患者 (acquired drug resistance) である。

薬剤耐性患者数上位の国々はインド、中国、ロシア、南アフリカ、バングラデシュである。

中国では MDR は新発生結核患者の 5.7%、以前治療した患者の 25.6%である。
全世界の MDR 結核患者の半数はインドの患者である。

ロシアのある地域では結核新発生の 4 分の 1 を占めるし東欧の囚人やサハラ以南では重大な問題である。
2010 年 3 月までに 58 カ国が最低 1 症例の XDR 結核を WHO に報告している。

薬剤耐性結核と HIV 流行のダブルパンチ (intersection) は結核管理を脅かし、いわゆる perfect storm と呼ばれ南アフリカの KwaZulu Natal 州 (province) で現実のものとなっている。

3. 結核のリスク因子

- ・HIV: 結核リスクは 20 倍から 37 倍になる。
- ・糖尿病: 結核リスクは 3 倍
- ・低栄養: 低栄養、低 BMI、低ビタミン D が結核リスクになる。
- ・人口過密
- ・喫煙: 結核リスクは 2 倍
- ・室内空気汚染: 結核リスクは 2 倍 (弱いエビデンス)
- ・Silicosis: 南アフリカの金山では 3 倍
- ・飲酒: アルコール 40g/日以上で 3 倍
- ・性: 結核発症は男対女で 2 対 1
- ・年齢: 高齢でリスクは高い
- ・腎不全終末期: 10 倍
- ・悪性腫瘍
- ・遺伝的要因: natural resistance-associated macrophage protein1, interferon 、Nitric oxide synthase 2A, VitaminD receptor, Toll-like receptor など
- ・抗 TNF 療法: 北米でリウマチ患者で結核リスクは 1.5 倍になる。

4. Mycobacterium tuberculosis の微生物学

M. tuberculosis は 1882 年 3 月 24 日、Robert Koch により発見された。

人の病原となる M. tuberculosis complex には、M tuberculosis、M africanum、M bovis、M microti、M canetti がある。

牛乳の滅菌 (pasteurisation) 導入前は M bovis はヨーロッパの結核死亡の 6% を占めていた。

M bovis 株を減弱化して 1921 年に BCG ワクチンが創られた。

M tuberculosis は好気性、抗酸性 (acid-fast)、動かず (nonmotile)、カプセルがなく (non-encapsulated)、芽胞を作らない (non-spore forming bacillus) 菌である。

肺のような高濃度酸素下の組織で最もよく生育する。

他の細菌と異なり細胞壁は脂肪に富み、染色は phenol を併用しない限り浸透しない。
従って M tuberculosis はグラム陽性でも陰性でもない。しかし抗酸菌の名の通り一旦染色されると酸性溶液 (acidified organic solvents) でも脱色できない。

Nontuberculous mycobacteria や Nocardia もミコール酸 (mycolic acid: 抗酸菌に特徴的な長鎖脂肪酸) があり抗酸性のため喀痰スミアでは M tuberculosis と区別できない。

大腸菌は 20 分毎に分裂するが M tuberculosis は極端に遅く 15 から 20 時間で分裂する。
複製に時間がかかることが、結核菌が潜伏期を生き延びまた薬剤治療に時間のかかる理由である。

M tuberculosis の起源はよくわかっていないが結核遺伝子研究の進歩により遺伝子の違いが表現型に重要な影響を及ぼしていることが推測される。

結核菌の系統発生研究により M tuberculosis は 6 つの系統に分かれ地理的分布がある。
薬剤耐性は、アジアの北京株 (Beijing family) と W 株、W-like family 株が薬剤耐性の多くを占めているようであり世界中に広がっている。

M tuberculosis の genome 解読はこの細菌の理解と、新たな診断法、ワクチン、バイオマーカー開発の大きな一歩であった。

5. 宿主・病原菌の反応

M tuberculosis を含むエアロゾルを吸入して結核を発症する確率はごく少なく生涯リスクは 10% 程度である。

発症リスクは最初の数年が高く以後減少する。

正常免疫能 (immunocompetent) があれば感染者の 90% で結核菌は排除されるか潜伏のままである。

潜伏結核とは宿主が結核菌複製を十分抑制でき組織損傷も症状もないことをいう。

事故で死亡した健康人の組織を培養して活性のある M tuberculosis が見つかったも macroscopic、組織学的にも結核の証拠がない。

世界 20 億人が潜伏性結核を持っていると推定される。

この大量の菌保有者にも関わらず臨床的潜伏を決定する宿主との反応はほとんど分かっていない。

技術の発展に伴い我々の病原菌と免疫反応の理解は常に向上しつつある。

HIV や interferon- γ シグナル経路欠損で結核が多く、抗原を T 細胞が認識したあと、これらが重要な役割を果たしていることを間接的に示唆している。

自然免疫 (innate immune system) による M tuberculosis と宿主の最初の反応はパターン認識受容体 (pattern recognition receptors) により仲介されると考えられる。

マクロファージや樹状細胞が M tuberculosis の生化学的産物を認識する。

例えば mannosylated lipoarabinomannan, trehalose dimycolate, N-glycolyl muramyl dipeptide が自然免疫反応の引き金になる。しかし最終的な経路は分かっていない。

自然免疫でのマクロファージ活性化に加え好中球の果たす役割も明らかになってきた。

好中球は単なる貪食細胞ではなく喀痰中や空洞内で M tuberculosis に感染する。

Cathelicidin LL37 のようないくつかの抗菌ペプチドが好中球から産生され M tuberculosis に対して活性を持つ。

M tuberculosis によりポトーシスを起こした好中球をマクロファージが取り込むことにより、マクロファージが活性化され自然免疫と獲得免疫のリンクが生ずる。

また結核感受性とビタミン D 欠損との関連にも関心が集まりつつある。

ビタミン D 欠損はマクロファージ活性化や抗抗酸菌ペプチドを含む免疫系に多面的な影響 (pleiotropic effect) がある。

ビタミン D 欠損でビタミン D 補充を行うと抗結核免疫作用が腑活化する可能性がある。

ランダム試験ではビタミン D 投与によりビタミン D 受容体多型性 (polymorphism) 患者で喀痰培養がより早く陰性化しており結核予防・治療でのビタミン D 投与研究が必要である。

従来 of 定説では M tuberculosis に対しては T リンパ球やマクロファージなどの細胞免疫が主要な働きをされるとされてきた。

免疫が正常な患者では細胞免疫により肉芽腫が形成され感染を封じ込める (消失させるのではない)。

M tuberculosis や他の細胞内病原菌の病因として肉芽腫は重要な役割を果たす。

肉芽腫は局所で炎症性細胞 (単核球が主) が密集したもので、分解不能産物、微生物、過敏症などの結果として形成される。

Mycobacteria は肉芽腫への細胞のリクルートを促進している可能性があり、肉芽腫形成は病原菌向性の菌自体のプログラムである可能性がある。

免疫正常な患者の肉芽腫は中心に乾酪壊死がありその周囲に表皮様マクロファージ (epithelioid macrophage)、

巨細胞、T リンパ球があり最外周に線維化が見られる。

HIV で免疫能が低下していると単核球の侵潤のみで肉芽腫が形成されない。

従って肉芽腫形成は宿主の防御反応である反面、M tuberculosis にとっても有利な面がある。肉芽腫内で M tuberculosis

は免疫による殺菌を免れまた抗結核薬の曝露からも守られ薬剤耐性菌出現が促進される。

細胞レベルでは肉芽腫のマクロファージは、活性化されれば M tuberculosis を殺菌するが、この細胞内寄生体の隠れ家 (niche) にもなっている。

M tuberculosis の強毒株はマクロファージのアポトーシスを阻止して壊死 (necrosis) を起こし免疫反応を遅らせる。

HIV のように免疫系が弱体化している場合、肉芽腫はできにくい。

HIV では M tuberculosis 特異性 CD4 リンパ球や type-1 cytokine 産生が抑制される。

これにより宿主の細胞免疫応答が妨げられ健全な肉芽腫形成が抑制される。

この結果、M tuberculosis が無制限に増殖し、宿主の細胞免疫反応は乏しい。

結核自体が HIV-1 伝搬に理想的な環境を提供してしまう。

最近、従来の M tuberculosis の宿主・病原菌反応の理解は大きく変わった。

従来の結核の潜伏期と活動期の二進数的な考えは単純化しすぎである。

肉芽腫は以前考えられていたように不活化状態ではなく極めて代謝が活動的で常に変化しつつある状態である。

個々人によっても本人の中でも、免疫コントロールと M tuberculosis 量の間に関連的なスペクトラムがある。

HIV 罹患によりこのスペクトラムは結核菌増殖に傾く。この新セオリーの観点から疾患の状態をより正確に反映する新しいバイオマーカーが必要である。

6. バイオマーカー

結核研究で優先度が高いのは診断治療のための宿主、病原菌のバイオマーカーである。

バイオマーカーは現在、将来の健康状態、病因についての情報を提供する。

一方、診断テストはある一時期において、活動性結核があるのかそれとも潜伏期か、そのいずれでもないのかを判断する。

新たなバイオマーカーの発見の為、結核患者、潜伏期患者、健康者での遺伝子発現を比較する多様なアッセイが行われている。

プロテオミクス(蛋白質の総体プロテオソームの種類、量など局在の時間空間的に捉えて総合解析)、transcriptomics (遺伝子発現された全 messenger RNA 総量の研究)、メタボロミクス(細胞内代謝の網羅的解析手法)などにより複数のバイオマーカー測定でより高い特異度、予測値が得られる。

最近、結核流行地、南アフリカでの transcriptomic study によると血球遺伝子に活動性結核、潜伏期、治療期を区別する遺伝子配列(signature)が確認されたとのことである。

南アフリカのもう一つの研究では中等症、重症結核患者の全血で 393 転写遺伝子配列(transcript signature)が確認され放射状拡散と関連し、治療により健常者と同様になったとのことである。

また活動性結核と他の感染症を区別する 86 転写遺伝子配列(transcript signature)が確認された。

結核での遺伝子配列(signature)は好中球由来のインターフェロン誘導可能な遺伝子プロフィールが主であった。

これらの研究から幅広いメッセンジャー RNA(transcriptional)のバイオマーカーが生じた。

同様のバイオマーカーの研究が HIV 感染でも必要である。

7. 診断学

結核で喀痰塗沫陽性発見率は 2005 年の 70% から 2008 年の 62% に低下し目標に及ばなかった。迅速かつ正確な発見法がないことが主な妨げとなっている。

世界の結核発生の 90% は低収入あるいは中収入諸国で結核診断はいまだ喀痰塗沫や胸部 X 線に頼っている。

しかもそれらの診断法さえ十分ではない。

ヘルスシステムのあらゆる場で迅速な簡易検査 (point- of- care test) の登場が望まれる

小児結核と成人での喀痰塗沫陰性の肺結核あるいは肺外結核は大きな問題である。

過去 10 年従来 of 結核診断法の改善が模索され新たな進歩がみられ、いくつかは WHO により推奨されている。

喀痰を漂白 (bleach) したり sodium hydroxide 処理後遠心することにより喀痰鏡見の感度は平均 13% 向上した。

蛍光顕微鏡も従来 of Ziehl-Neelsen 染色の特異度を保ちつつ感度が 10% 向上した。

この方法はプレパラートの観察をより向上させ検査室を効率的にした。

伝統的な蛍光顕微鏡は高価であるが LED (light emitting diodes) を用いたより安価な蛍光顕微鏡が開発され、感度は同様であり 2009 年に WHO により推奨された。

自動液体培養 (automated liquid culture system) は現在結核診断のゴールドスタンダードである。

実際速く、固体培養より 10% 向上した。2007 年に WHO は低収入、中収入国で結核診断と薬剤感受性に、この方法と、抗原に基づく検査との併用を推奨した。

しかし高価で汚染されやすい。

安価な代替方法として WHO は 2009 年暫定的に MODS (microscopically observed drug susceptibility) と

nitrate reductase assay を推奨した。

MDR の迅速診断を促進するため WHO は 2008 年に喀痰塗沫陽性検体や培養分離で LPAs (line probe assays)

の使用を承認した。

二つの商業ベース of LPAs があり分離培養で使用すると大変正確である。

そのひとつ of GenoType MTBDR plus assay (Hain Lifescience GmbH, Nehren ,Germany) は喀痰塗沫陽性に使用するが大変優れている

2009 年に GenoType MTBDRsl assay が使用されるようになり、培養分離検体や喀痰塗沫陽性検体で、フルオロキノロン、アミノグリコシド、エタンプトールに対する耐性もわかるようになった。

GenoType MTBDRplus と GenoType MTBDRsl の両者を併用すれば XDR の迅速診断が可能である。

これらの検査により MDR、XDR 結核の診断は数週あるいは数カ月から、ものの数日に短縮された。

しかしこれらのアッセイにより患者のアウトカムが改善するかどうかはまだわからない。

結核の血清学的テストは商業的には存在し結核患者の尿中に排泄される lipoarabinomannann を検出する。

このテストは、HIV に感染していない結核患者での感度はぱっとしない (disappointing) が HIV 患者ではそこそこの感度と高い特異性がありこの迅速検査が現在評価中である。

核酸増幅法 (NAATs : nucleic acid amplification tests) は結核診断で最も有望な検査である。

米国とヨーロッパではこの検査は特に喀痰塗沫陰性例では、高い特異性はあるが感度の劣ることが示された。この単純化されたバージョンが開発中である。

後進国末端の検査室で使用できるよう単純化した用手核酸増幅 (NAAT) 法 (loop mediated isothermal amplification を用い簡単な等温比色定量で読み取る) が現在評価中である。

感度、特異性が高い商業的核酸増幅 (NAAT) 法が開発された。

Xpert MTB/RIF assay (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) は M tuberculosis と rpo B rifampicin 抵抗性変異を検出する。

カートリッジ式で前もって喀痰を処理する必要がなく修練も不要で 2 時間で結果がでるから結核診断と rifampicin 抵抗性が

即座に分かる。

多国間での評価でも優れた結果であった。

培養陽性患者において、喀痰塗沫陽性の場合、1 回の Xpert MTB/RIF assay により 561 患者中 551 例 (98%) が検出された。

喀痰塗沫陰性の場合、その感度は、検体 1 個で 72.5%、検体 2 個で 85.1%、検体 3 個で 90.2% であった。特異度は 99.2% である。

この検査の値段が下がり後進国末端の検査室で使用できるようになれば迅速な結核診断、リファンピシン抵抗性スクリーニング

の大きなブレイクスルーになるだろう。

従来、ツベルクリン反応が潜在結核感染の唯一のスクリーニングであった。

しかしツ反は M tuberculosis 感染と BCG などその他の mycobacteria の感染とを区別できない。

10 年前インターフェロン 放出アッセイ (IGRAs) が開発された。これは in vitro で

M tuberculosis complex から表出される ESAT-6 や CFP-10 などの主要抗原 (immunodominant antigen) による

末梢血単核球刺激で起こるインターフェロン のタイターを測定するものである。

インターフェロン 放出アッセイ (IGRAs) には二つの商業的検査がある。

T-SPOT.TB test (Oxford Immunotech, Abingdon, UK)と QuantiFERON-TB Gold in tube (Cellestis Ltd, Carnegie, Australia)が各国で詳細にテストされた。

メタアナリシスではこれらの検査はツ反に比し感度は同等、特異度は優れている。

免疫不全患者での結核再発の IGRAs の予測値は、BCG ワクチンを打った患者でのツ反よりも優れている。

これらのアッセイで活動結核の 70 から 90%でインターフェロン 放出が検出され、治療終了で検出されにくくなる。

IGRAs は感度が低くて特異度が高いことから結核のルールアウトには使えるがルールインには使えない。

最近の T 細胞反応研究によるとインターフェロン 誘導性 protein 10、interleukin 10、monocyte chemotactic protein 1

などが活動結核検出に有望かもしれない。

8. 臨床症状

結核の主病変は肺であるがあらゆる臓器を侵しうるから多様な症状の鑑別診断に含める必要がある。熱、体重減少、寝汗など非特異的な全身症状を呈することもある。

アジアでの研究で示されたように結核の初期では、培養で確定された肺結核患者であっても 4 人に 1 人は無症状であった。

HIV 患者では結核リスクは高く診断が困難であるので常に結核の存在を疑わねばならない。

CD4 細胞が多いうちは結核の典型的症状を呈するが免疫不全が進行するにつれ肺外結核や粟粒結核の可能性が増す。

2, 3 週以上続く咳に対する活動性結核の通常スクリーニングの感度は 50%に満たないし活動性結核患者の 20%は全く無症状である。

従って症状の有無に関わらず HIV では結核に対する微生物学的検査が重要である。

南アフリカで HIV 患者の 25%位は抗ウイルス薬開始前に結核喀痰塗沫陽性であった。

肺外のリンパ節の aspiration biopsy を行うことも発見率を高める。

薬剤耐性結核を疑うのは、結核の短期標準療法の initial phase に反応しない場合、薬物中毒や社会的に内服コンプライアンス不良の場合、薬剤耐性結核患者との接触、薬物耐性結核浸潤地域の患者などである。しかし薬剤耐性結核患者の半数以上はこのようなリスク因子が見られない。

従って理想的には全ての結核患者は薬剤耐性を調べるべきである。

9. 治療

WHO はエビデンス集積、薬剤耐性結核蔓延に鑑み結核治療ガイドラインを 2010 年に改定した。

以前のガイドラインでは、標準治療として二つの方法が推奨されていた。

一つは未治療患者に対するもの、もう一つは既治療患者でかつ喀痰塗沫陽性者に対する再治療である。この二つの方法(regimens)での違いは、薬剤組み合わせで、1種類の薬剤を追加するかどうかだけであり、耐性菌出現予防には程遠いものであった。

後進国の結核蔓延地域で、不十分な検査室かつ薬剤耐性も調べられないような状況下では、再治療処方幅が幅広く使われた。

このような盲目的薬剤投与、コンプライアンス不良による投与中断により必然的に耐性菌は増加した。

2010年 WHO ガイドラインでは第一選択の処方として、リファンピシンを常に全6か月投与することになった。再治療の場合、

薬剤感受性(DST: drug sensitivity test)は必須で、処方は個人毎に変えることが強調されている。

しかし貧弱な後進国の検査室では DST は容易ではない。

このため、国家別の結核治療プログラムを策定することを推奨している。

国ごとに、治療失敗患者、再発患者の薬剤耐性データを集積し、再発患者や MDR に対する標準的治療(default)を決めておくのである。

薬剤耐性結核の治療は大変コストがかかり期間も長く副作用も増える。しかし MDR の三分の二で治癒は可能である。

XDR 治療の結果は多様である。ペルーでは HIV 陰性の XDR 患者治療は MDR と同様であった。

南アの HIV で免疫不全が進行している場合 XDR はほとんど常に致命的であった。

世界のほとんどの地域でこのような治療は不可能であり 2008 年に、MDR に対し WHO 標準治療が行われたのは 2% 未満に過ぎない。

2009 年、WHO はメンバーに、MDR と XDR の診断治療が全世界で普遍的に行われるよう促す決議を行った。

HIV 合併結核患者は、HIV を合併していない患者と同様の治療を受けているが追加ケアを行うことにより高い死亡率を低減させることができる。

HIV 検査を行うことはそのようなケアを行うことの門口となるが 2009 年、HIV 検査が行われたのは世界で 26% に過ぎなかった。

プロバイダーによるカウンセリングや HIV 検査により適切なケアへのアクセスが高まる。

2009 年、サハラ以南で HIV 検査は 53% に達した。

Co-trimoxazole による予防で死亡率は 22 から 48% 減少し抗レトロウイルス治療で 64% から 95% に減少した。

抗レトロウイルス治療(ART)開始至適時期についてのコントロールトリアルが行われ結果が出はじめた。

CD4 値に関わらず結核治療末期まで抗レトロウイルス治療(ART)を遅らせることは高い死亡率につながる。

カンボジアの CD4 低値(median で 25/μl)の患者で ART を 2 週以内に始めると 2 カ月以後に開始した群に比べ死亡率は 34% 減少した。

2010 年 WHO ガイドラインでは「CD4 値に関わらず HIV 合併結核では、結核治療開始 2 週から 8 週以内に ART を開始する」ことを推奨している。

結核治療とART(efavirenzをベースとする)併用による薬物動態力学的反応、副作用の可能性はあるが優れた治療効果、少ない副作用がみられた。

しかし protease inhibitor を土台とする ART と、リファンピシンを併用する場合は用量調整や、rifampicin の代わりに rifabutin を使用することなどが必要である。

結核治療中に ART を開始すると結核免疫再構成症候群 (tuberculosis immune reconstitution disease) を起こして

病原体特異性の免疫反応を起こし結核の臨床症状が変化することがある。この合併症は 16% (95% CI 10-25) で起こる。

この症候群は大抵 self-limiting であるが 3%は死亡する。ステロイド使用によりこの症候群の罹患は減少する。

結核コントロールの将来は、短期間、投与が容易、安全で安価な新薬の開発にかかっている。

数十年の沈滞期を経て 10 の新しい抗結核薬が開発中である。

例えば diarylquinolone、TMC-207 は mycobacteria の ATP synthetase を標的とし phase2 のトライアルでは MDR 患者の喀痰塗沫陰性化に優れた効果を示した。

Nitroimidazoles (PA-824、OPC-67683 のような)も薬剤感受性、耐性結核に同様に有効であり臨床試験が行われている。

Nitroimidazole は結核菌が複製中でも複製中なくても有効であるので治療期間を短縮できる可能性がある

また
潜伏期でも有用である。

Motifloxacin, gatifloxacin, TMC-207 が化学療法の期間を短縮できるかトライアルが進行中である。

10. 2010WHO 結核治療ガイドライン

なお、H = isoniazid、R=rifampicin、Z=pyrazinamide、E=ethambutol、

S=streptomycin、DOTS=directly observed treatment, short course

a. 第 1 選択(6 か月間治療)

新発生の結核患者の 6 か月間治療には rifampicin を含むこと。

2HRZE/4HR (高いエビデンス): 2 カ月 HRZE の後、4 カ月 HR 使用

b. 維持期(continuation phase)の第 2 選択

INH の耐性菌が多い地域では、維持期の 4 カ月 HR の代わりに HRE でも可(低いエビデンス)。

c. 薬剤投与頻度

- ・肺結核では可能な限り連日投与とする(高いエビデンス)。
- ・肺結核新患者は intensive phase は連日、 continuation phase は週 3 回でも可、ただし DOTS で行う(高あるいは中程度のエビデンス)。すなわち 2HRZE/4(HR)₃
- ・または肺結核新患者では 6 カ月間通して週 3 回投与でも可。ただし DOTS で、ただし HIV 浸潤地域でなく HIV 合併もしていないこと(高または中等度エビデンス)。すなわち 2 (HRZE)₃/4(HR)₃

e. 再治療の処方と薬剤耐性菌の治療

- ・可能な限り薬剤感受性テストは全患者で行う。
- ・全ての既治療患者は治療開始時、培養検体採取と薬剤感受性テストを行う。
- ・薬剤感受性は最低限でも isoniazid と rifampicin に対して行う。
- ・迅速分子薬剤耐性テスト(rapid molecular DST)が行われた場合、その結果に従う。
- ・迅速分子薬剤耐性テストが出来ない場合の empirical 治療は以下の如くである。
- ・MDR 結核の可能性がある時は empirical MDR regimen を用いる。
- ・第 1 選択薬が失敗した場合や再発した場合 : 2HRZES/1HRZE/5HRE

f. 薬の用量 (WHO, Standard treatment regimens より)

・Isoniazid(H)

連日投与の場合 : 5 (4-6)mg/kg, 極量 300 mg

週 3 回投与の場合 : 10 (8-12)mg/kg, 極量 900 mg/日

・Rifampicin (R)

連日投与の場合 : 10 (8-12)mg/kg, 極量 600 mg

週 3 回投与の場合 : 10 (8-12)mg/kg, 極量 600 mg/日

・Pyrazinamide(P)

連日投与の場合 : 25 (20-30)mg/kg,

週 3 回投与の場合 : 35 (30-40)mg/kg

・Ethambutol(E)

連日投与の場合 : 15(15-20)mg/kg

週 3 回投与の場合 : 30(25-35)mg/kg

・Streptomycin(S)

連日投与の場合 : 15(12-18)mg/kg

週 3 回投与の場合 : 15(12-18)mg/kg, 極量 1000mg

60 歳以上または体重 50kg 以下の患者では 500 から 750 mg 以上は許容できず 10mg/kg とするガイドラインもある。

10. 結核ワクチン

現在、結核コントロールの為に幅広く有効なワクチン需要は切迫している。

唯一ライセンスのあるワクチンは BCG であり 1921 年に幼児に投与された。

今まで 40 億人、全世界の小児の 90% に投与された。しかし現在の結核パンデミックの封じ込めにはほとんど役に立っていない。

BCG は小児の結核性髄膜炎と粟粒結核予防にはエビデンスがある。

しかしその予防効果は 10 年たらずで減弱し成人の肺結核に対する効果は不定 (variable) である。

現在の曝露前ワクチン投与戦略で、初期の M tuberculosis の負荷量を軽減することと潜在感染の再活性化を防ぐものである。

曝露後ワクチンも必要であり結核浸潤地域に暮らす人々の再感染を予防できれば理想的である。

腐生菌 (非病原菌で死物に寄生) の Mycobacterium vaccae (vaccae は牛) 菌体を熱処理したワクチンの 3 つのトライアルがアフリカで行われたが食い違う結果であった。

HIV で BCG 接種した参加者に M vaccae を数度投与する二重盲検試験が行われ結核症例の減少につながっている。

現在、BCG ワクチン代替とすべく 1 ダースもの新ワクチンのトライアルが進行中である。

11. 結核管理

1993 年「結核は世界の緊急事態である」と宣言して以来、WHO は DOTS (Directly Observed Therapy-Short Course)

戦略を推し進めてきた。

1995 年から 2008 年にかけて 4300 万人が DOTS により治療され 3600 万人が治癒し死亡率は 8% から 4% に低下し、600 万人の死亡を防ぐことができた。

10 年を経て 2006 年新たに STOP TB Strategy と Global Plan to Stop TB (2006-15) が始動し HIV 合併結核、MDR 結核の流行、貧弱なヘルスケア体系に対するチャレンジが始まった。

2015 年までに 1990 年に比較して

結核罹患率、死亡率を 50% 減らし 2050 年までに結核発生率を 1 例/100 万人/年以下とするのが目標である。しかしアフリカでの HIV 合併結核、東ヨーロッパの MDR 結核の発生によりこの目標は達成できそうにない。

1991 年 WHO 総会で 2005 年までに結核発見率を 70% に、治癒率を 85% とすることが宣言された。発見率は 1995 年から 2008 年まで上昇し続けてきたが 60% で停滞し目標の 70% には達していない。喀痰塗沫陽性結核に対する治癒率 85% は 2007 年に初めて達成された。

Millennium Development Goal6 (MDG6) の決議は 2015 年までに結核発生率を頭打ちにし更に

下降させることであったが 2004 年に達成された。

全世界での結核管理が進歩したにも関わらず結核発生率の減少が年率 1%に達しない理由ははっきりしない。

DOTS の利点はその集団のリスク因子変化で相殺されたり結核診断の遅れが影響しているのかもしれない。社会、経済的影響もあろう。

2050 年までに結核を撲滅させるためには結核発生は今後 40 年に亘り年率 16%減少しなければならない。Global Plan to Stop TB キャンペーンがうまく行ったとしてもせいぜい年率 6%の減少であり 2050 年時点で目標の 100 倍高い。

結核管理最大の難題の一つは HIV 合併結核でありこれには DOTS では十分でない。

予防的介入が必要であり 4 つの方策がある。結核発見の強化、INH 予防投与 (IPT: isoniazid preventive therapy)、

結核感染管理、抗レトロウイルス治療 (ART) の 4 つである。

現在のところ大々的に端緒についたのは ART のみであり 2009 年末までに低・中収入国の 530 万人に供給された。

一方、結核発見強化で HIV 患者の 4.1%が利益を受けたに過ぎず、2008 年に INH 予防投与 (IPT) を受けたのは適格者の 0.2%である。

WHO は行動を起こすため 2008 年に 3Is ポリシーを打ち出した。

すなわち INH 予防投与 (IPT)、結核発見強化 (intensified case findings)、感染管理 (infection control) の 3 つを抗レトロウイルス治療 (ART) と並行でスケールアップさせる。

HIV 合併結核の管理に DOTS で失敗した理由は結核と HIV 間の基礎的疫学的反応の取り組みに失敗したからである。

免疫不全により結核リスクは更に増すからである。

抗レトロウイルス治療による免疫の正常化によりつ反に関わらず結核発生は 67% (95% CI 61-73) 減少した。

結核発生は ART の前、後の CD4 低値でいる期間に依存する。

3I と ART のスケールアップは結核流行に大きな影響を持つだろう。

Global Plan to Stop TB キャンペーンの大きな障害は資金である。

2006 年から 2015 年までに必要な資金は 600 億ドルである。

世界 22 カ国の結核浸潤地域で結核管理資金は 2006 年の 10 億 8400 万ドルから 20 億 6400 万ドルに増加した。

同じ時期に資金の不足は 1 億 4500 万ドルから 5 億ドルに増加した。

結核管理の成功には極力地域主導にすることと、息の長い資金調達が必要である。

.....
「the Lancet , 結核(セミナー)」の最重要点

1. 結核患者の 4/5 はサハラ以南諸国で占める。
2. 結核で年間 170 万人死亡。
3. 結核上位 5 カ国は、インド、中国、南アフリカ、ナイジェリア、インドネシア。
4. 結核の 12% は HIV 関連。
5. 結核リスクは HIV で 20 倍以上、腎不全末期で 10 倍、DM で 3 倍になる。

6. HIV 患者は常に結核を疑え。
7. RA で抗 TNF 使用で結核リスクは 1.5 倍。
8. 結核感染の遺伝因子としてビタミン D 受容体がある。
9. MDR (multidrug resistant) は INH と rifampicin に耐性。
10. XDR は全 fluoroquinolone と 3 つの amyoglycoside (capreomycin, kanamycin, amikacin) の 1 つに耐性。

11. 07 年 MDR は 50 万人、XDR は 5 万人いる。
12. HIV と薬剤耐性結核合併を perfect storm という。
13. 結核菌は肺のような高濃度酸素下でよく生育する。
14. 細胞壁が脂肪に富みグラム染色が浸透せず陽性でも陰性でもない。
15. 分裂に 15 から 20 時間かかるため薬剤が効きにくい。

16. 正常者は感染しても 9 割は結核菌が排除されるか潜伏でいる。
17. ヒトに感染するのは M tuberculosis, M africanum, M bovis, M microti, M canetti
18. BCG は 1921 年 Mycobacterium bovis (牛) を減弱して作られた。
19. ビタミン D 欠乏と結核感受性と関係がある。
20. ビタミン D 投与で抗結核免疫が腑活するかも。

21. 正常者は細胞免疫で肉芽腫が形成され感染を封じ込める (消失ではない)。
22. 肉芽腫形成は菌自体のプログラムであるかも。
23. 免疫低下 (HIV) では肉芽腫形成されず単核球浸潤のみ。
24. 肉芽腫は宿主の防御反応だが、結核菌も守られ耐性菌出現を促進。
25. 肉芽腫は不活化状態でなく活発に代謝している。

26. 転写遺伝子配列 (transcript signature) により活動期、潜伏期、治癒期を区別可能。
27. 喀痰の漂白、sodium hydroxide 処理後遠心等で鏡見感度が上がる。
28. LED で蛍光顕微鏡が安価になった。
29. 自動液体培養は結核診断のゴールドスタンダード。
30. MDR, XDR は LPAs (line probe assay) により数日で診断可能!

31. LPAs は GenoType MTBDRplus と GenoTypeMTBDRsl がある。
32. 核酸増幅法は結核診断で最も有望な検査。
33. Xpert MTB/RIF assay で 2 時間で結核診断と rifampicin 耐性が分かる (特異度 99.2%)。
34. 従来ツ反は潜在結核の唯一のスクリーニングテスト。
35. ツ反は M tuberculosis、BCG、その他 mycobacteria 感染を区別できない。

36. Quanti-FERON と T-SPOT は結核菌による単核球からのインターフェロン を測定。
37. この二つの検査はツ反と比し感度は同等、特異度は優れる。
38. Quanti-FERON と T-SPOT は結核のルールアウトはできるがルールインはできない。
39. 肺結核患者の 4 人に 1 人は無症状。
40. 10 の新薬が開発中: diarylquinolone、nitroimidazole など。

41. motifloxacin、gatifloxacin のトライアルが進行中。
42. 2010WHO ガイドライン最重要点は rifampicin は必ず 6 カ月使うこと！
43. 第 1 選択は 2 カ月 HRZE の後、4 カ月 HR。
44. 維持期の 4 カ月 HR の代わりに HRE でも可。
45. MDR に対する empirical 治療は 2HRZES/1HRZE/5HRE

46. BCG は小児の結核性髄膜炎と粟粒結核予防にエビデンスあり。
47. BCG は成人の肺結核に対する効果は不定 (variable) である。
48. HIV 合併結核は結核治療開始 2 週から 8 週以内に抗レトロウイルス薬を開始せよ！
49. 結核治療で抗ウイルス薬併用で 16% で免疫再構成症候群を起こす。
50. Nitroimidazole は結核菌の複製の有無に関わらず有効で有望薬。