



2015年3月11日放送

「結核治療中の paradoxical response とその対応」

結核予防会大阪病院 診断検査部長
松本 智成

結核は再び増加する？

日本における結核罹患率はわずかながら減少していますが、再び上昇するという不安材料もみられます。それはアメリカ合衆国で1980年代半ばから1990年代初頭にみられた結核の再興時の状況と、現在の日本の状況が酷似しているからであります。

当時の米国の再興時は、

- ・結核コントロールの主要機関への投資の減少
- ・HIV/AIDS の流行
- ・国際化による結核蔓延地からの米国への流入増加
- ・ホームレスシェルターや老人ホーム等での集団感染
- ・不況による受診の遅れ
- ・多剤耐性結核の出現

一が大きな理由と報告されていますが、現在の日本の状況に非常に良く似ています。現在の日本の状況を加味して考えると結核は再び増加する可能性があるといえます。

現在の日本は1980年代半ばの結核再興時の米国の状況と同じ

- ・ 結核コントロール、予防に必要な医師不足、施設への投資の減少
- ・ HIV/AIDSの出現
- ・ 結核蔓延国からの移民
- ・ ホームレスシェルター、刑務所、老人ホーム、病院内における結核感染
- ・ **Multidrug-resistant (MDR) strains of M. tuberculosisの出現**
- ・ **不況による受診の遅れ**

Bloom BR, Murray CJ : Tuberculosis : commentary on a reemerging killer. Science 257(5073): 1055-1064, 1992.
Iademarco MF, Castro KG : Epidemiology of tuberculosis. Semin Respir Infect 18(4): 225-240, 2003.

結核菌

結核菌は長さ2~10ミクロン、幅0.3~0.6ミクロンの細長の桿菌であります。結核菌の表面は脂質の壁に覆われていて通常細菌検査で使われるグラム染色によって菌は染まりません。診断は喀痰塗抹検査ではZiehl-Nielsen染色もしくはオーラミン蛍光染

色によってスクリーニングがなされ、培養および同定検査にて診断が確定します。そして結核菌の表面の脂質の壁に対する宿主の免疫反応が結核菌の病態を形成します。

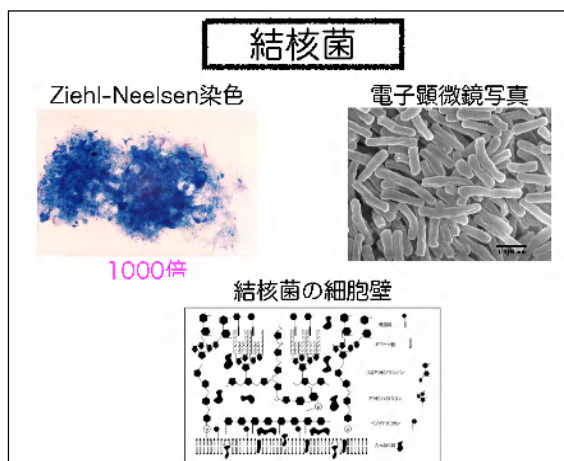
結核病巣は免疫反応が関与

結核菌は細胞障害性の毒素を持たず結核菌により組織障害が起きるのは一種のアレルギー反応と考えられています。結核は胸部レントゲン上空洞病変が有名ですが、大阪大学の元総長であった山村雄一先生はうさぎを使った実験より

- 1) 空洞は、生菌だけではなく死菌でも形成され、ツ反も陽性となる。
- 2) あらかじめ結核菌で宿主を前感作しておけば、より確実に空洞形成される。
- 3) PPD を注射して減感作すれば空洞は形成されず、ツ反も陰性となる。
- 4) 結核感作動物の免疫血清を移行しても、空洞形成には影響が無い。

死菌でも形成される事より、たとえ化学療法を行っても、生菌、死菌にかかわらず一定の菌数さえあれば空洞は形成される。しかしイムランのような免疫抑制剤と化学療法を併用すれば、空洞形成は阻止されるし、ツ反も陰性となる。

山村先生は結核菌の空洞形成は宿主のアレルギー反応、つまり免疫反応が関与していることを示しました。



結核病巣は、免疫反応にて起こる

結核患者の空洞病変

山村の実験

- 1) 空洞は、生菌だけではなく死菌でも形成され、ツ反も陽性となる。
- 2) あらかじめ結核菌で宿主を前感作しておけば、より確実に空洞形成される。
- 3) PPD を注射して減感作すれば空洞は形成されず、ツ反も陰性となる。
- 4) 結核感作動物の免疫血清を移行しても、空洞形成には影響が無い。

死菌でも形成される事より、たとえ化学療法を行っても、生菌、死菌にかかわらず一定の菌数さえあれば空洞は形成される。しかしイムランのような免疫抑制剤と化学療法を併用すれば、空洞形成は阻止されるし、ツ反も陰性となる。

結核の病態

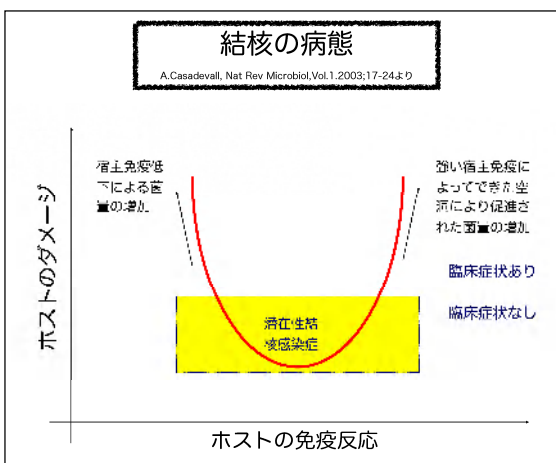
すなわち結核の病態において、潜在性結核感染症は体内の結核菌の菌量が少なく免疫反応が少ない症状がほとんど無い状態をいい、空洞性結核病変は増殖した結核菌にたいして免疫反応が起きて結節ができ、さらに反応により結節内の内容物が排除され空洞形成した状態である。

粟粒結核は宿主の免疫低下によって結核菌が増加し症状が起こる状態であると言えます。つまり結核菌の病態は、菌の生死にかかわらず菌体成分の量と免疫反

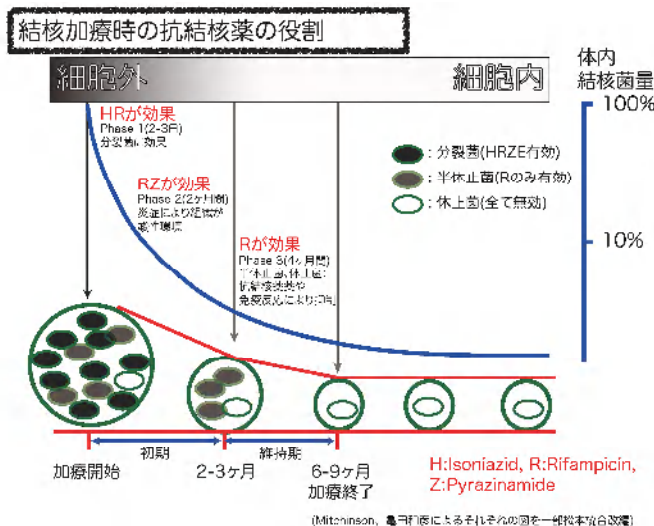
応の兼ね合いにより形成されます。

結核治療

ではここで結核治療をおさらいしてみましょう。結核を発病している患者の体内には4つの段階の結核菌が存在しています。それは活発に分裂している結核菌、半休止菌、休止菌、そして死んでいる死菌です。現在の結核治療の標準法である4剤標準化学療法は、Isoniazid、Rifampicin、




Pyrazinamide、Ethambutol もしくは Streptomycin が使用されますがこれらの薬は活発に増殖している菌に効果があり、休止菌は全く効果がありません。唯一 Rifampicin のみが半休止菌に効果があると言われております。したがって治療開始 2-3 日間は Isoniazid および Rifampicin が最も効果を発揮し、以後 2 ヶ月目までは Rifampicin と Pyrazinamide が効果を発揮する。そして残りの 4 ヶ月は主に Rifampicin が半休止菌を殺菌するといわれておりますが完全には体内の菌を殺菌することができず残りの休止菌の再活性化は免疫反応によって抑えられると言われております。



初期悪化

結核治療において初期悪化ということばを聞くことがあります。結核病学会・用語委員会が編纂した「新結核用語辞典」によりますと、初期悪化[英語では initial aggravation]とは：肺結核の治療開始後、喀痰中の結核菌は減少あるいは陰性化しているにもかかわらず、胸部X線写真上陰影の増大、新陰影出現、胸水の出現、縦隔あ



新 結核用語事典

初期悪化
[Initial aggravation]

肺結核の治療開始後、喀痰中の結核菌は減少あるいは陰性化しているにもかかわらず、胸部X線写真上陰影の増大、新陰影出現、胸水の出現、縦隔あるいは頸部リンパ節の腫脹・増大などの所見がみられる現象をいう。初回治療患者にRFPを含む化学療法を行った際に見られ、発現時期は治療開始後3カ月以内が多い。強力な化学療法により、急激に死滅した大量の結核菌の菌体に対する局所のアレルギーによるとの考えが支持されている。通常、同じ化学療法の継続で3~6カ月後に改善を見る。組織像は被包乾酪性肺炎と乾酪物質吸引による肉芽腫性病変にまとめられる。

Eは結核病学会・用語委員会が編纂した「新 結核用語事典」

るいは頸部リンパ節の腫脹・増大などの所見がみられる現象をいう。初回治療患者にRFPを含む化学療法を行った際に見られ、発現時期は治療開始後3カ月以内が多い。強力な化学療法により、急激に死滅した大量の結核菌の菌体に対する局所のアレルギーによるとの考えが支持されている。通常、同じ化学療法の継続で3~6カ月後に改善を見る。組織像は被包乾酪性肺炎と乾酪物質吸引による肉芽腫性病変にまとめられる。とあります。

病態的には、この初期悪化と paradoxical response ならびに免疫再構築症候群は同じものと言われております。

生物学的製剤投与時の paradoxical response とは？

抗TNF製剤にて結核発症し、抗TNF製剤の使用を中止し、抗結核治療開始後に症状の悪化することをいいます。

Taylor は、抗結核治療が効かなくなると報告をしております。つまり paradoxical response は免疫反応によるものであるから抗結核薬は効果がないのです。

抗TNF製剤投与時のparadoxical response

Paradoxical Response: 抗TNF製剤にて結核発症し、抗TNF製剤の使用を中止し、抗結核治療開始後に症状の悪化

抗結核治療が効かなくなるとの報告有り(Taylor).

Paradoxical responseは免疫反応によるものであるから抗結核薬は効果がない

もし paradoxical response が起こったら

1. 抗結核薬に対して感受性のある結核菌であることを確認 2. 画像検査にて陰影の増大のみで全身に影響を及ぼさない場合；肺がん等合併疾患を除外しながら経過観察 3. 反応が全身に及ぶ時には、ステロイド投与一となります。

結核治療の効果判定のバイオマーカーは喀痰培養検査です。画像所見、症状は必ずしも治療効果を反映していないことを念頭に置くことが重要であります。

Paradoxical Responseの対応

- ・ 抗結核薬に対して感受性のある結核菌であることを確認
- ・ 画像検査にて陰影の増大のみで全身に影響を及ぼさない時；肺がん合併等他の疾患を除外しながら経過観察
- ・ 反応が全身に及ぶ時、ステロイド投与

結核治療の効果判定のバイオマーカーは喀痰培養検査である。画像所見、症状は必ずしも治療効果を反映していないことを念頭に置く