

<教 育 講 演>

1. 抗酸菌とレドックス

(名古屋市立大学大学院 薬学研究科) 瀧井 猛将

座長 (京都大学大学院 総合生存学館) 光山 正雄

2. 非結核性抗酸菌症の治療

(東北大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学分野) 菊地 利明

座長 (金沢医科大学 臨床感染症学) 飯沼 由嗣

3. 抗酸菌感染症と真菌症

(NHO 東名古屋病院 呼吸器内科) 小川 賢二

座長 (天理よろづ相談所病院 感染症管理センター・呼吸器内科) 田中 栄作

4. 新規抗結核薬「デラマニド」とその使用について

(NHO 東広島医療センター) 重藤 えり子

座長 (長崎大学病院 第二内科) 河野 茂

5. 肺結核外科療法の歴史と展望

(茨城東病院) 深井志摩夫

座長 (社会保険支払基金 東京支部) 大森 一光

6. 結核と喫煙—命を守る禁煙支援活動と社会環境整備

(大阪がん循環器病予防センター 予防推進部) 中村 正和

座長 (九州大学大学院医学研究院 呼吸器内科学分野) 中西 洋一

7. 肺非結核性抗酸菌症における感染防御機構としての下気道纖毛運動

(岐阜市民病院 呼吸器科・腫瘍内科) 澤 祥幸

座長 (名古屋市立大学病院 呼吸器内科) 新実 彰男

**8. 結核菌感染における肉芽腫形成および成熟に関するサイトカイン
～特に IL-17 サイトカイン・ファミリーを中心として～**

(琉球大学熱帯生物圏研究センター 熱帯感染生物学部門 分子感染防御学分野／

琉球大学大学院医学研究科 生体防御学分野) 梅村 正幸

座長 (琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学 (第一内科)) 健山 正男

**9. 抗 Interferon- γ 中和自己抗体陽性の播種性非結核性抗酸菌症
～宿主要因からの新たな疾患概念～**

(新潟大学医歯学総合研究科 呼吸器・感染症内科) 坂上 拓郎

座長 (長岡赤十字病院 感染症科) 西堀 武明

**10. クローン病とヨーネ菌の関連
－食品に混入する抗酸菌抗原の新たな健康被害の可能性－**

(東都医療大学 ヒューマンケア学部／東京医科歯科大学 人体病理学教室) 百溪 英一

座長 (J R 東京総合病院 呼吸器内科) 山口 哲生

**11. 日本の結核ハイリスク病態での結核スクリーニングにおける
Interferon-gamma release assays (IGRAs) の費用効果分析**

(大田区) 小和田暁子

座長 (名古屋学芸大学 管理栄養学部) 五十里 明

12. 新しい結核ワクチンについて

(NHO 近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター) 岡田 全司

座長 (札幌医科大学医学部 呼吸器・アレルギー内科学講座) 高橋 弘毅

教育講演 1

抗酸菌とレドックス

瀧井 猛将（名古屋市立大学大学院 薬学研究科）

結核菌はヒトに寄生することで人類の歴史と共に存在し続けている。また、環境中には免疫能が低下したヒトに病原性を示す抗酸菌が数多く存在する。このような抗酸菌症に対する予防・診断・治療の方策を考えるために本講演では抗酸菌の寄生についてレドックスストレスからの回避機構の面から再考したい。

結核菌は宿主細胞内で様々な活性酸素種や活性窒素種によるレドックスストレスに暴露されている。結核菌は肺胞マクロファージに貪食されると NADPH oxidase (NOX)、myeloperoxidase、catalase 等から産生される superoxide、次亜塩素酸、過酸化水素などに暴露される。これらの性酸素種 (reactive oxygen species; ROS) は菌のタンパク質や脂質、DNA に傷害を与える分子である。特に DNA 傷害に対する修復酵素を欠くことが知られている結核菌にとって ROS 除去は大きな問題であり、superoxide dismutase (SOD)、catalase (KatG)、alkyl hydroperoxidase (AhpC) や peroxiredoxins を関する酵素を保有している。さらに、ミコール酸を多く含む細胞壁も ROS 抵抗性に関与しており、菌体内の mycothiol はレドックスストレスに対して緩衝作用を示す。

ROS の結核感染における役割について、活動性結核患者由来の肺胞マクロファージや血液中の単球に結核菌を感染させた時の ROS 産生は健常人のマクロファージに結核菌を感染した時に対して低いとの報告がある。また、先天性疾患である慢性肉芽腫症では ROS の産生が少なく様々な種の抗酸菌に対して易感染であることから、ROS の感染防御に対する役割が大きいことがうかがえる。

レドックスストレスに対する抵抗機構は、結核菌の寄生と病原性を発揮するのに中心的な役割を担っている。詳細なゲノム解析の結果、結核菌は古典的なレドックスセンサー (FNR、FixL や OxyR) を持っていないことが明らかになった。しかし、多くの研究により結核菌にはヘム構造を持ったレドックスセンサー DosS - DosT が存在し、低酸素、一酸化窒素、一酸化炭素や宿主細胞内でのレドックス環境を感知していることが明らかになった。また、細胞膜表面上に存在するタンパク質リン酸化酵素 PknA、PknG、PknD による anti- σ ファクターのリン酸化により、anti- σ ファ

クターが σ ファクターから外れて転写が活性化されることも明らかになってきた。さらに、鉄と硫黄を含む DNA 結合蛋白質 WhiB の低酸素下での耐性関連遺伝子の転写活性化機構も明らかになってきた。

結核菌ゲノムには σ 70 ファミリーのうち 13 がコードされており、SigH、SigE、SigL と SigF はレドックスストレス下での菌の生存に関連している。SigH は thioredoxin(trxB と trxC) の転写を活性化して酸化ストレスに対応している。さらに anti- σ ファクター RshA は 1 対 1 で SigH に結合して転写を抑制する。RshA はシステイン残基保存された領域 (ZAS motif) で亜鉛イオンをキレートした構造で SigH と結合しているが、還元状態や熱刺激により亜鉛イオンが外れて構造が変化して SigH と解離する。宿主内の長期生存関連遺伝子 RelA の転写を制御している SigE や菌体のエンベロープタンパクの発現を制御している SigL も、それぞれ ZAS motif を有している anti- σ ファクター RseA、RslA によってレドックス環境による転写制御を受けている。近年 SigF が、レドックス制御と関連していることが明らかになってきた。SigF は低栄養やアミノ酸枯渇時の芽胞形成を制御している枯草菌の σ ファクターのホモログであり、抗菌剤暴露時や嫌気的環境、酸化ストレス時に誘導される。動物実験モデルで結核菌の SigF 変異体は長期生存能に関係していることが示唆された。また、SigF は sulfolipid を含む結核菌のエンベロープタンパクの発現を制御している。

結核菌のレドックスストレスに対する適応機構は潜在性や再燃に関係していることが推察される。結核菌はレドックスストレスを感知し、生き残るために代謝機構を変えて休眠期へと移行する遺伝的なプログラムされた機構であるかのようにも思える。私どもは MAC 症の原因菌 *Mycobacterium avium* は、酸性条件下での生存機構として他の抗酸菌種にはない機構があることを見出した。抗酸菌は様々な機構を駆使してヒトに寄生している。ヒトと抗酸菌との闘ぎ合いはまだ続くが、多くの研究により少しずつ寄生の機構の詳細が解明されようとしている。抗酸症に対する新たなツールを手にする日は近いと思われる。

教育講演 2

非結核性抗酸菌症の治療

菊地 利明（東北大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学分野）

非結核性抗酸菌症は、抗酸菌から結核菌とらい菌を除いた非結核性抗酸菌による感染症で、その多くが *Mycobacterium avium* と *M. intracellulare*（いわゆる MAC）による肺 MAC 症である。肺 MAC 症の薬物治療については、日米の診療ガイドラインが整備されたことと、そのガイドラインで推奨されているクラリスロマイシン・リファンピシン・エタンブトールが本邦の保険診療下で使えるようになったことから、非専門医でも比較的容易に行えるようになってきた。しかし、肺 MAC 症の病態は様々であることから、薬物治療についていくつかの臨床的課題が残されている。

すなわち、肺 MAC 症には、無治療でも軽快してくる症例がある一方で、一年以上の薬物治療を行っても終了後数ヶ月で再燃してくる症例もあることから、「肺 MAC 症のどのような症例にどのようなタイミングで初回薬物治療を始めるべきか」、「一旦始めた薬物治療はいつまで続けるべきか」、そして「再燃後の再治療はどのようなレジメンをいつまで続けるべきか」と、多くの臨床医が肺 MAC 症患者を前にして悩んでいる。本講演では、われわれが行っている *M. avium* の菌ゲノム解析の結果などを踏まえ、これらの臨床的課題への取り組みを考えてみたい。

教育講演 3

抗酸菌感染症と真菌症

小川 賢二 (NHO 東名古屋病院 呼吸器内科)

抗酸菌感染症である肺結核症並びに非結核性抗酸菌症に肺アスペルギルス症を合併することはよく知られている。我が国全体の正確な疫学データはないが、倉島らが国立病院機構 23 病院を対象としておこなった調査では、入院有空洞肺結核症の約 15% に肺アスペルギルス症の合併が見られたと報告している。アスペルギローマなどの発生は結核治療後の遺残空洞に発生しやすいと考えられていたが、活動性結核においても合併する危険はかなり高い。結核治療に反応して結核菌は陰性化したにもかかわらず画像の悪化するようなケースの場合には、アスペルギルスの混合感染を疑って診断を進める必要がある。一方非結核性抗酸菌症に合併する肺アスペルギルス症は国内外の研究者らによりおよそ 4～7% 程度であると報告されている。非結核性抗酸菌症は決定的な治療法がなく慢性的に経過し、その間軽快と増悪を繰り返すことが多いが、非結核性抗酸菌の再排菌や排菌量増加を伴わない増悪の場合には、肺アスペルギルス症合併を念頭に入れることが重要である。

診断は活動性抗酸菌感染症にアスペルギルスの混合感染を疑うことから始まるが、可能な診断法としては、第 1 に喀痰培養でアスペルギルスを検出すること、第 2 に血清アスペルギルス沈降抗体を検出すること、第 3 は血清 β -D グルカンやアスペルギルスガラクトマンナン抗原を検出することである。これらの検査はいずれも陰性であるが、画像上空洞壁の不整肥厚などがありどうしても合併の可能性を除外できない場合には、血清アスペルギルス特異的 IgE 抗体の検出も有用であると考えられる。これは当院にて慢性肺アスペルギルス症を対象としておこなった調査で、約 50% の症例が血清アスペルギルス特異的 IgE 抗体陽性で

あったことを根拠としている。

肺アスペルギルス症の合併が明らかになった場合には、活動性抗酸菌症治療に加え抗真菌剤治療が必要となる。この際、肺結核の場合にはベースに INH や RFP が使用されていることや非結核性抗酸菌症の場合には RFP や CAM が使用されているため、薬剤相互作用が問題となる。活動性結核の場合に INH・RFP を中止することは困難で、INH・RFP の影響を受けにくい薬剤を選択することになる。すなわち INH は ITCZ の効果を減弱し、RFP は ITCZ・VRCZ・CPFG の効果を減弱する。特に VRCZ との併用は禁忌とされている。従って併用薬としては MCFG や L-AMB が第 1 選択となる。しかしアスペルギルス治療も長期に渡ることが多く内服薬への切り替えに迫られることになる。この場合には、アゾール系でも併用禁忌ではない ITCZ を選択せざるを得ない。非結核性抗酸菌症の場合には、一時的に RFP を休薬したり RFP の代わりに SM・KM・STFX を代用したりする場合もある。また CAM は ITCZ の血中濃度を上昇させるため、併用する場合には心不全の誘発などに十分な注意を必要とする。なお我が国では非結核性抗酸菌症に RBT を使用しているケースはまれであると考えられるが、RBT も RFP 同様アゾール系の VRCZ との併用は禁忌である。

以上の点を踏まえ、最近当院で経験した肺アスペルギルス症合併活動性肺結核症例、肺アスペルギルス症合併肺 MAC 症例、ABPA 合併肺 MAC 症例につき、診断・治療の実際を紹介する。ABPA については我が国で従来から用いられている診断基準についても言及し、診断基準に関する演者らの考え方も紹介する。

教育講演 4

新規抗結核薬「デラマニド」とその使用について

重藤 えり子 (NHO 東広島医療センター)

現在の結核の標準治療はリファンピシン (RFP) の出現により確立されたが、その後40年が経過する中でRFPおよびイソニコチン (INH) にも耐性の多剤耐性結核が出現、また、その後使用できるようになったフルオロキノロン剤 (日本では適応未承認) とカナマシンのアミノ配糖体にも耐性の超多剤耐性結核が出現している。このような中で近年複数の新薬の開発が進められ、いくつかの薬剤は、既に発売され、また承認・発売の見通しが立っている。新薬は現在治療に難渋している患者には光明にみえるが、適切に使用されなければ結核菌に対するさらなる耐性の増加を招く危険性もある。また、治験による有効性と安全性の検討は行われているが、臨床の現場においても引き続き、これらを確認してゆく必要がある。日本においては、デラマニドの承認・発売が予測されており、本総会に先立ち学会としてその使用に関する見解を示した。薬剤の概要と使用に際しての考え方を改めて説明する。

【薬剤の概要】デラマニドは、結核治療を目的として開発された新規のニトロ-ジヒドロイミダゾ-オキサゾール誘導体である。抗菌作用は細胞壁のミコール酸の合成阻害による。

【効果と副作用等】多剤耐性結核の治療薬において通常の標準的な二次薬の組み合わせにデラマニドを併用した場合としない場合の治療2カ月後の菌陰性化率は、それぞれ45.4%と29.6%であると報告されている (New Eng J Med 2013,366)。また、その後の長期観察の結果も含めた解析では、最終的な治療転帰が良好であった患者の率はデラマニドを6か月またはそれ以上使用した群で74.2%、不使用または使用2か月以下の群で55.0%であった (Eur Respir J 2013,41)。副作用の発生頻度は両群で同等であった。QTの延長が認められたが、不整脈などの臨床兆候は認められなかった。

【使用の条件】承認される適応症は多剤耐性結核のみである。使用対象としては、多剤耐性結核の治療にお

いて、①既存の抗結核薬に薬剤耐性および副作用の点から4-5剤目として使用できる薬剤が無い場合であり、この条件を満たさない場合、すなわち②既存薬で5剤が使用可能である場合 ③既存薬で使用できるものが1-2剤の場合、にはその必要性和耐性化の危険を考慮し慎重に検討することとした。②③の場合については、概して個々の医師の裁量によるのでは新たな耐性を誘導する危険性が高いと考えられたため、学会委員会により薬剤耐性の誘導防止も含めた安全性の確保のための使用可否についての意見を示すこととした。また、治療を行う施設の必須要件として ①適切に薬剤感受性検査が行われること ②服薬確認体制ができていないこと ③多剤耐性結核症の院内感染対策が考慮されていること ④多剤耐性結核の治療に関して十分な経験と知識を有する医師が施設に常勤もしくは非常勤で勤務していることの4点とそれぞれの具体的条件を挙げた。

【学会における審査体制】販社 (大塚製薬) は供給の求めがあった場合、担当医に適否の判断に必要な使用予定症例の情報を求め、その情報を学会に提供する。個々の症例についての適否判断には学会治療委員会であらかじめ選んだ4名のうち2名があたり、週日3日以内にデラマニド使用の適否を検討し、意見を提出する。判断の基準は上記のとおりであるが、判断に際して、また治療開始後の経過中にも必要に応じて助言を行う。また、治療開始後も90日毎にその経過を把握し、使用継続の適否等の助言を行うこととした。

【まとめ】デラマニドはその効果、安全性についての報告はあり、日本においてまた欧米でも承認される見込みであるが、多剤耐性結核の治療において積極的に使用すべき薬剤であるとのエビデンスはまだない。デラマニドは、現在の治療ガイドラインにおいて使用薬剤が不足する場合に十分な注意を払って使用すべき薬剤であり、かつ使用した結果を確実に集積して今後の適切な使用方法の検討につなげてゆかなければならない。

教育講演 5

肺結核外科療法の歴史と展望

深井 志摩夫（茨城東病院）

人類にとって最大で最重要な呼吸器感染症は肺結核であることは論を待ちません。肺結核の治療は大気安静療法に始まり、外科的療法としては虚脱療法から直達療法へと進歩してきました。1935年に結核療養所晴嵐荘として創設された当院外科の歩みはまさに結核の外科的治療の歴史そのものと考えられます。当初は有効な薬剤も無く、外科療法が唯一の治療法でしたが、強力な化学療法の出現により、手術の適応となる症例は徐々に減少しました。現在では、呼吸器外科と言えは肺癌手術を指すような感もあり、肺結核外科のメッカと言われた当院においても、その手術症例のほとんどは非結核症例です。

当院の日誌によれば、開設間もなかった当院にも外科手術室なるものが設置され、1938年1月30日に当院の手術第一例が行われたとの記載があります。その時の術式は横隔膜神経捻除術で患者は24歳男性でした。胸郭成形術の第一例は以外に早く、この年の2月27日に行われておりました。この症例はひと月後に再手術を受けており、再手術では第一肋骨の切除を受けております。初回手術後の経過が良好であったと推察されます。

茨城県の東海村はその頃は田舎であったためでしょうか、太平洋戦争中も戦後の混乱していた時期も、当院では手術は途切れることなく行われておりました。軍に関係する病院であったからでしょうか、良く手術に必要な薬品をはじめとする物品が手に入ったものだと思います。結核に対する有効な薬剤が無かった時代からの手術症例数などを年次別にお示ししたいと思います。

このように古い手術に関する記録が残っておりますので、この記録に基づいて人類が有効薬剤を持っていなかった時代からの肺結核外科治療の歴史について述べた後に、最近の呼吸器感染症外科治療についても述べたいと思います。症例数としてはさほど多くはないのですが、当院では現在でも多剤耐性肺結核、非定型抗酸菌症、アスペルギルスを中心とした肺真菌症などに対して外科的治療がなされております。これら現在でも有効な薬剤が無い呼吸器感染症外科症例については症例を提示しながら報告したいと思います。

教育講演 6

結核と喫煙—命を守る禁煙支援活動と社会環境整備

中村 正和 (大阪がん循環器病予防センター 予防推進部)

わが国で本人の喫煙が原因で亡くなる人は年間約13万人、受動喫煙では約7千人と推定されています。喫煙は病気の原因の中で日本人が命を落とす最大の原因です。わが国の喫煙率は近年減少していますが、過去のたばこ消費による長期影響と急速な人口の高齢化によって喫煙が原因で亡くなる人の数は今なお増加しています。喫煙による健康被害を短期的に減らすためには、まず喫煙者の禁煙と非喫煙者への受動喫煙の防止を推進することが重要です。

このためには、わが国が批准しているWHOのたばこ規制枠組条約(FCTC)に基づいて、たばこ価格の大幅引き上げや屋内を全て禁煙とする受動喫煙防止の法規制の強化などを行なって、多くの喫煙者の禁煙の動機を高め、禁煙のきっかけを社会として提供することが必要です。たばこ価格を大幅に引き上げることは、一般成人の禁煙だけでなく、可処分所得の少ない低所得者の禁煙や青少年の喫煙防止に特に効果があることがわかっています。

さらに、喫煙の本質がニコチン依存症という病気であることを踏まえ、保健医療場での禁煙支援・治療の仕組みやそのための環境整備が必要です。具体的には、①医療や健診等の保健医療場で出会うすべての喫煙者に禁煙のアドバイスをを行うこと、②禁煙希望者が気軽に相談できる無料の電話相談の体制の整備、③医療機関での禁煙治療や薬局・薬店での禁煙相談体制の充実が必要です。

喫煙は、がん、循環器疾患、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、糖尿病など多くの病気リスクを高めることがわかっていますが、結核対策においても重要なリスク要因であることが明らかにされています。WHOは国際結核肺疾患予防連合(IUATLD)と共同で喫煙と結核の関連について系統的な文献レビューを行い、2007年に発表したモノグラフ「A WHO/ The Union Monograph on TB and Tobacco Control」において喫煙が結核の感染、発病、再発、死亡のリスクを高めると結論づけました¹⁾。同年に発表されたBatesらのメタアナリシス研究でも同様の結果が発表されています²⁾。さらに、受動喫煙も結核の感染や発病のリスクを高めることから、結核対策においても喫煙者の禁煙と受動喫煙の防止が重要です。

IUATLDは2010年に「Smoking Cessation and Smokefree Environments for Tuberculosis Patients」(第2版)という医療従事者向けのガイドを作成し、医療従事者による結核患者への禁煙のアドバイスや支援、医療機関の施設の禁煙化、医療従事者への教育やトレーニング、家族感染を防止するための家庭内の禁煙化などに取組むよう呼びかけています³⁾。

わが国では喫煙者の約80%が1年間に医療か健診(がん検診や人間ドックを含む)のどちらかを受けていますが、禁煙のアドバイスを受ける割合は約40%と諸外国に比べて低いのが現状です。禁煙治療は

2006年度から保険適用となり、その治療成績については、中医協の効果検証により国際的にみて一定の成果をあげていることが確認されています。しかし、禁煙治療や禁煙補助剤の利用率は国際的にみて低い現状にあります。今後の課題として、治療へのアクセスを良くするための禁煙外来の増加、治療の利用促進のための医療従事者からの短時間の禁煙の声かけやメディア等による広報活動、現行の制度で対象とならない入院患者や若年者などへの保険適用の拡大があります。禁煙支援・治療の指導者養成については、効果の確認された日本禁煙推進医師歯科医師連盟によるeラーニング(「禁煙治療版」、「禁煙治療導入版」、「禁煙支援版」の3種類)はインターネットを通じて学習が可能なので、忙しい医療従事者には有用と思います。

無料の禁煙電話相談はわが国ではまだ整備が進んでいませんが、医療や健診等で禁煙を勧める取組みと連動させて、この電話相談を整備すれば、諸外国に比べて利用率が低い禁煙外来や禁煙補助薬の利用を促進することにもつながり、より効果的な禁煙支援・治療の体制が整備できると思います。

今後、喫煙による健康被害を減らすために、WHOのFCTCに基づいたたばこ対策を進めることが重要ですが、医療従事者や関係団体が身近にできる取り組みとして、日常業務の中で出会うすべての喫煙者に対して命を守る禁煙支援と医療施設の禁煙化があります。これらの取り組みを組織的に取り組むためには、学会をはじめとした関係団体や医療機関が協働することが重要です。

本講演では、わが国の喫煙による健康被害やたばこ対策の現状、結核対策における禁煙の意義として喫煙と結核との関連についてのエビデンス、医療施設としての禁煙推進活動の実践についてお話しをする予定です。

文献

1. WHO, IUATLD: A WHO/ The Union Monograph on TB and Tobacco Control. Joining efforts to control two related global epidemics. Geneva: World Health Organization & International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2007.
2. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, et al: Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med.2007; 167(4):335-42.
3. Bissell K, Fraser T, Chiang CY, et al: Smoking cessation and smokefree environments for tuberculosis patients. Second Edition. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2010.

教育講演 7

肺非結核性抗酸菌症における感染防御機構としての下気道繊毛運動

澤 祥幸（岐阜市民病院 呼吸器科・腫瘍内科）

呼吸器感染症を防ぐために、人体は種々の防御機構を有している。気道クリアランスとしては①上気道におけるケサメ反射、②下気道における咳嗽反射、③上気道から末梢気道にかけての粘液繊毛輸送能が挙げられ、免疫反応として気道特有の、末梢気道から肺胞にかけての肺胞マクロファージ、そして非特異的な細胞性免疫・液性免疫である。なかでも、慢性下気道感染症において粘液繊毛輸送能は感染防御能として極めて重要な役割を果たしている。びまん性汎細気管支炎や副鼻腔気管支症候群における繊毛運動の低下を評価することは感染機序の解明や治療目的としての薬剤効果評価など、長年にわたり呼吸器感染症研究者が取り組んできた。

粘液繊毛運動の評価としては、臨床的には1) サッカリントテスト、2) $^{99}\text{m Tc}$ 標識アルブミン吸入を用いたラジオアイソトープ法、3) 経気管支鏡色素滴下観察法などが用いられてきた。しかし、サッカリンは食品衛生法の規制により市井では入手困難となり、ラジオアイソトープ法は患者および検査室の被爆・高価といった欠点があり、経気管支鏡色素滴下観察法は、長時間の内視鏡観察や患者の協力が必要、など各々欠点を有し現実的な検査法とはいえない。近年、顕微鏡内視鏡が開発され、気管支鏡検査の粘膜観察と同様の操作で中枢気道の粘膜上皮の繊毛運動を観察可能となったが、機器が高価なこと、粘膜正面からの観察で繊毛の動きがわかりにくいこと、下気道感染の主要病である末梢気道を評価していないことから、呼吸器感染症に携わる臨床医の要望を満たしているとは限らない。基礎研究や動物実験においては、ラットの気道上皮を顕微鏡で観察し高解像度高速デジタルカメラで繊毛運動の周波数が評価されており、臨床的には患者の喀出痰から繊毛上皮を集めて顕微鏡観察し高速デジタルカメラで記録する方法が一部の研究施設で行われている。

我々は、呼吸器疾患患者の気管支鏡検査の際に、生検後の気管支洗浄液に剥離した気道繊毛上皮が採取されていることを発見し、気管支洗浄液中の気道上皮繊毛運動を顕微鏡観察・動画記録する方法を開発してきた。市販のデジタルカメラ性能の進歩により、高額な医療用高速撮影デジタルカメラを用いなくても記録可能となり、呼吸器疾患患者の末梢気道繊毛運動を、特別な機器を備えなくても気管支鏡検査が可能で一般病院で評価できるようになった。検査法の概略は、気管支鏡を用いて肺末梢の病巣部の経気管支生検または擦

過細胞診を実施後に生理食塩液 20ml で洗浄吸引し、回収した洗浄液を無染色で油浸レンズを用いて顕微鏡観察する。繊毛運動は、市販の高速撮影機能（1000fps 以上）を有するデジタルカメラをレンズ部分を顕微鏡接眼レンズにあてがい、カメラのズーム機能を用いて動画撮影する。高速撮影は、繊毛運動の評価に適した秒間フレーム数 240～480fps が望ましい。撮像は生検時の血液が混入している検体の方が繊毛の振幅・繊毛長を評価しやすい（赤血球の直径を対照として評価）。

現在までに、ヒト繊毛上皮の運動周波数、振幅、繊毛長の測定が可能となり、さらに一部の呼吸器用薬剤において繊毛運動の改善効果が評価可能など、一般病院において粘液繊毛運動の評価を呼吸器疾患患者の診断・治療に反映できるようになりつつある。現在までの検討で呼吸器疾患患者において、ヒト繊毛上皮は運動停止～17bps の周波数と 5～10 μm の振幅で運動しており繊毛長は 5～8 μm 程度であることが確認できた。肺非結核性抗酸菌症は、喀痰検査で非結核性抗酸菌を 2 回証明するか直接病巣から採取した検体により証明することにより診断され、主に気管支鏡を用いて病巣部からの起炎菌の採取が広く行われている。病型としては 1) 結核と同様に、肺尖や上肺野中心に空洞が多発するもの（線維空洞型）、2) 気管支拡張症を伴い、中年女性の中葉・舌区を中心に発症するもの（小結節・気管支拡張型）、3) その他、がある。小結節・気管支拡張型においては、何らかの気道感染防御能の低下が想定され、粘液繊毛運動の低下は多くの臨床医が推測しながらも日常診療での観察は困難であった。気管支鏡検体を用いた我々の方法による評価では、健常人では 10-20bps とされる繊毛運動周波数が 10bps 以下に低下していた。肺非結核性抗酸菌症の一次治療は本学会ガイドラインではクラリスロマイシン＋リファンピシン＋エサンプトール 3 剤併用療法が推奨されているが、クラリスロマイシンはびまん性汎細気管支炎や気管支拡張症において繊毛運動機能の改善効果が報告されている。マクロライド系抗菌薬の他にも、特定の去痰剤や、 β 刺激薬、抗コリン薬などの呼吸器用剤も繊毛運動改善効果が認められている。今後、繊毛運動の改善効果が認められている薬剤を用いることにより、肺非結核性抗酸菌症の拡大予防や、高危険群における感染対策などさらなる研究が期待される。

教育講演 8

結核菌感染における肉芽腫形成および成熟に関与するサイトカイン
～特に IL-17 サイトカイン・ファミリーを中心として

梅村 正幸

(琉球大学熱帯生物圏研究センター 熱帯感染生物学部門 分子感染防御学分野／
琉球大学大学院医学研究科 生体防御学分野)

結核は世界中で毎年約 870 万人の新規患者の発生が認められる。我が国では新規罹患率が未だに 20 近くと報告されており、世界的には中程度発症国となっている。現在、多くの国で結核菌ワクチン株 *Mycobacterium bovis* bacille de Calmette et Guérin (BCG) の皮内接種が行われている。しかし、小児の結核性髄膜炎ならびに粟粒結核に対しては 70% 以上の防御効果を示しているが、高齢者のみならず、若年・青年層の結核の増加が目立ち、成人の肺結核に対する BCG の結核予防効果は疑問視されている。また、近年では不規則な薬剤供給や不適切な処方などにより、抗結核薬の効かない多剤耐性結核菌が世界各地で検出されており、化学療法が困難である症例が増加している。こういった現状を解決するためには、より有効なワクチンと治療法の開発が急務であり、結核制御上最重要課題であると考えている。

我々は、結核菌感染肺における病態形成の特徴のひとつである肉芽腫に注目している。肉芽腫は結核菌感染が成立し、さらに病態が進展すると形成される。経気道的に肺に到達した結核菌は肺内の肺胞マクロファージや樹状細胞に取り込まれる。感染した肺胞マクロファージは活性化して tumor necrosis factor (TNF)- α などの炎症性サイトカインを産生することにより、新たにマクロファージを呼び寄せ、マクロファージの集簇を形成する（初期肉芽腫）。その後、さらに動員されたマクロファージやリンパ球が初期肉芽腫の周囲に集簇し、強固に接着し成熟肉芽腫となる。一方、結核菌を取り込んだ樹状細胞は肺から肺所属縦隔リンパ節に移動し、未感作 T 細胞に抗原提示を行う。未感作 T 細胞は結核菌抗原特異的な interferon (IFN)- γ を産生するヘルパー T (Th)1 や細胞傷害性 (Tc)1 細胞に分化すると、感染局所に遊走する。肺の肉芽腫内に集簇した Th1 や Tc1 細胞はマクロファージによって提示された抗原を認識し、マクロファージの殺菌能を増強する（成熟肉芽腫）。肉芽腫では、この Th1 細胞による免疫応答が効率よく行われるとともに、感染細胞の他臓器への播種を抑制すると考えられている。しかし一方で、結核菌は肉芽腫内の環境に適応した状態（休眠状態）になり、再燃するチャンスを窺っているように見える。しかし、初期肉芽腫から成熟肉芽腫への分化および成熟、ならびにその維持等のメカニズムは不明瞭な点が多いのが現状である。

近年、新たな CD4⁺ T 細胞サブセットとして確

立された Th17 細胞が産生するサイトカインとして interleukin (IL)-17A が注目されている。我々は IL-17A 遺伝子欠損マウスの結核菌肺感染に対する防御応答を検討した結果、肺肉芽腫形成低下と結核菌排除低下が起こることを明らかにしている。これを手掛かりに、結核菌感染により誘導される成熟肉芽腫の形成及び維持に関与する分子メカニズムの解明を現在も試みている。肉芽腫形成の過程に IL-17A がどのように関与するのか、結核菌感染予防に用いられる弱毒生ワクチン株 BCG を感染させた野生型マウスおよび IL-17A KO マウスの肺組織から経時的に細胞接着分子および単球走化性因子の発現を比較した。その結果、感染早期において、intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 および lymphocyte function-associated antigen (LFA)-1 の発現が野生型マウスに比べ IL-17A KO マウスで有意に低いことが認められた。これらの発現増強に IL-17A 産生 T 細胞レセプター (TCR) $\gamma\delta$ 型 T 細胞が直接的に関与しているのか解析したところ、野生型マウス由来の TCR $\gamma\delta$ 型 T 細胞の混合培養でのみ細胞接着分子の発現増強が認められた。さらに、この細胞接着分子の発現増強には CD40L が関与することも明らかにした。以上の結果から、TCR $\gamma\delta$ 型 T 細胞から産生される IL-17A が細胞表面に発現する CD40L を介した細胞間相互作用と共同して、細胞接着分子 ICAM-1 および LFA-1 の発現を誘導し、迅速に感染局所での肉芽腫形成を誘導する役割を担っていることが示唆された。

IL-17A は、自己免疫疾患などの炎症性疾患で重要な役割を果たす一方、結核では感染局所へのエフェクター細胞の浸潤や肉芽腫を構築誘導できる炎症性サイトカインである。慢性期では、Th1 と Th17 応答の適切なバランスを保つことによって結核菌の増殖を制御すると共に、炎症性サイトカインである IL-17A の過度な産生による過剰な炎症や組織傷害を引き起こさないように免疫応答を制御していると考えている。結核感染における Th1、Tc1 あるいは Th17 の免疫応答の制御は、本来炎症誘導性を持つ様々なサイトカインの協調的作用や相互制御を十分に理解することが、新たな抗結核予防ワクチンや治療法の開発に繋がると期待している。

本講演では、結核感染において重要な肉芽腫の形成、成熟およびその維持に関して、我々の最新の知見を含めて概説したい。

教育講演 9

抗 Interferon- γ 中和自己抗体陽性の播種性非結核性抗酸菌症
～宿主要因からの新たな疾患概念～

坂上 拓郎（新潟大学医歯学総合研究科 呼吸器・感染症内科）

抗酸菌種は全世界的には 150 種以上が認められ、その中でもヒトに対しての感染性を持つ抗酸菌は 30 種程度と考えられている。その中で、結核菌とライ菌を除いた非結核性抗酸菌（Non-Tuberculosis Mycobacterium: NTM）による感染症（NTM 症）は結核の影に隠れがちであるが、過去 50 年間で 5 倍以上の年間発生率の増加を記録している。臨床的に遭遇する NTM 症は肺に限局した慢性感染巣を形成し、中年以降のやせ形の女性に多い。しかし、その感染経路や重症化のメカニズムは不明であり、なぜそういった個人に疾患感受性が高いのかも不明である。

一般的に感染は病原微生物側の要因と宿主側の要因が合致した際に成立するものであるが、その進展様式に関しても双方の要因が複雑に絡み合っていることに異論はない。NTM 症における疾患感受性に関わる宿主側の要因としては、播種性 NTM 症における HIV を背景とした後天性免疫不全と、IFN- γ —IL-12 経路に関わる分子の遺伝的欠損を背景とした先天性免疫不全が知られている。抗酸菌をはじめとした細胞内寄生菌に対しての重要な生体防御機能を担うシステムとして IFN- γ や IL-12 は重要なサイトカインである。生体内に侵入した細胞内寄生菌が組織マクロファージなどに貪食されると、貪食細胞から IL-12 が分泌され T リンパ球を刺激する。刺激を受けた T リンパ球は IFN- γ を分泌し貪食細胞を活性化させ菌体の排除を行う。これらキーとなるサイトカイン、あるいはそのレセプターの完全・部分欠損により幼少期より抗酸菌感染を繰り返す例はメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症（MSMD）として知られる。近年、こうした既知の明らかな免疫不全症を有さないにも関わらず播種性 NTM 症を発症した患者の一部から抗 IFN- γ 中和自己抗体（INF- γ Ab）が検出され、感受性に関わる新たな宿主要因または後天性免疫不全の部分症として注目を集めている。

2004 年に IFN- γ Ab 陽性の播種性 NTM 例がドイツより Blood 誌に報告されたことをきっかけに、各国から症例の報告は散見される。本邦からは現在までに文献的には 4 例が報告されている。これまで報告された IFN- γ Ab 陽性例の多くはフィリピン・タイ・台湾・日本といったアジア人種であった。これを踏ま

え、米国 NIH の Holland らのグループはタイと台湾での大規模な調査を行い CD4 陽性細胞数が正常な播種性 NTM 症患者の 52 例のうち 81% から抗 IFN- γ 自己抗体が検出されたことを見出し、新たな後天性免疫不全の疾患概念として報告した。検出される菌種は、MAC 以外にも *M. abscessus* や *M. fortuitum* といった Rapidly growing NTM が多く認められる傾向がある。また、一般的な NTM 感染症と異なり本抗体陽性例は播種性に骨軟部組織を中心に病巣をきたすといった臨床的な特徴を持つ。治療法に関しては従来通りの多剤併用抗菌化学療法を行うことにより寛解が得られる例が見られる一方で、治療抵抗性である例も報告されている。そういった難治例に対して、感染症という疾患概念からは驚くべきことであるが、前記の NIH のグループからは IFN- γ Ab の産生抑制を目的とし、抗 CD20 モノクローナル抗体である Rituximab を用いた B 細胞を標的とした治療効果も報告されている。対象となった 3 例は全例で同抗体価の低下と病状の改善が得られ、本治療が有効である可能性が示唆された。このことから治療介入の面からは自己免疫疾患的な性格を併せ持った疾患として捉える必要性があることも考えられる。

このように自己免疫疾患としての概念が治療選択に影響を与えることになると、的確な治療を行うためにその診断を確実に行うことが必要である。しかし、現時点では IFN- γ Ab を臨床検査として診断しうる手段はない。我々は IFN- γ Ab の存在を判定する方法として、生物学的な IFN- γ の中和能をフローサイトメトリーを用いて定量的に評価する方法と、IFN- γ Ab 濃度を相対的に定量する ELISA 法を報告した（*J Infect Chemother. In Press*）。これまでに、国内の 17 例の肺外病変を伴う播種性 NTM 症から 13 例の IFN- γ Ab 陽性例を見出した。本講演ではその臨床学的背景も報告したい。

いまだ大部分の宿主要因の明確でない NTM 症において、その一部ではあるが、IFN- γ Ab 陽性例は病因学的な側面だけでなく、治療戦略の側面からも新たな疾患概念として検討を進めるべきである。今後の症例の蓄積・解析により疫学的、病理病態学的な知見の集積が待たれる。

教育講演 10

クローン病とヨーネ菌の関連 ー食品に混入する抗酸菌抗原の新たな健康被害の可能性ー

百溪 英一（京都医科大学 ヒューマンケア学部／東京医科歯科大学 人体病理学教室）

結核やハンセン病は人類の歴史とともに歩んできた病気である。抗酸菌にはこういった伝染性の強い病気を起こすものから、日和見的に感染して発症も起こす非定型抗酸菌の問題もある。演者はこれらの抗酸菌感染症の仲間、家畜の伝染病として世界中で静かな猛威を振るってきたヨーネ菌の研究を行ってきた。我が国の厚労省が「ヨーネ菌のヒトへの健康被害」を考え、食品衛生上の管理を厳しくしてきているにも関わらず、医学領域の人々にはあまり知られてこなかった。ヨーネ菌感染が畜産領域において、日本を除く欧米ではすでにお手上げ状態とも言える高度汚染状態になっていることもまた知られていない。しかし、厚労省指定難病疾患のひとつであるクローン病（CD）とヨーネ菌の関連については1932年に米国のクローン医師が牛のヨーネ病に類似した肉眼病変を呈する腸炎のカテゴリーとしてCDを報告して以来、論議的になってきた。クローン医師自身もCDの肉眼病変はヨーネ病に類似するが組織学的検索において病巣には抗酸菌が認められないという矛盾を述べたが、CDの病理発生機序を探索する試みの経過でヨーネ病との関連が継続して論議の対象に上ってきた。1980年代になりCD患者からヨーネ菌が分離されるとヨーネ菌の関与を明らかにしようとする試みが活発になり、PCR法の普及に伴い、腸病変等からのヨーネ菌特異的DNA（MapDNA）の検出が次々と報告されてその病因論が真実味を帯びてきた。その一方で、MapDNAは潰瘍性大腸炎（UC）の病変や非IBDの腸組織からも検出され、Map生菌の分離頻度はDNA検出に比べて圧倒的に低く、病因論は再び行き詰まり、なかなか決着には至らなかった。現在のクローン病の治療は進歩してきたが、対症療法の域を出ず、原因の究明は急務である。

演者は長年家畜のヨーネ病の研究を行ってきたが、2001年から類似していると言われてきたヒトのCD、UC腸病変や牛のヨーネ病病変を比較病理学的に解析してきた。その結果、CDとヨーネ病腸炎は肉芽腫性腸炎のカテゴリーには入るものの病理組織学的な炎症の質がかなり異なり、ヨーネ病の肉芽腫は抗酸菌生肉芽腫であるが、CDの肉芽腫はB細胞やプラズマ細胞の浸潤巣やリンパ濾胞内に高頻度に認められるが、ヨーネ病肉芽腫は異なっていた。また、抗酸菌染色や免疫染色を用いてもCDの肉芽腫性病変には抗酸菌は観察されなかった。しかしパラフィン切片から

抽出したDNAをQ-PCR法で調べるとMapDNAがCD(13.37%/29例)、UC(3.5%/17例)、非IBD対照(10%/20例)の腸組織から証明された。従来の研究はMapDNAの検出陽性を感染している「生きたヨーネ菌」の間接的証拠だと考えてきた。しかし演者らはMapDNAが細菌の複合抗原の一部であるから、PCR陽性結果を「ヨーネ菌抗原複合体」の局在を示すサインであると考えた。その結果から演者らは新たな「Map死菌抗原のCD発症関与仮説」を立てその実証実験を行ってきた。Map抽出抗原（菌表層脂質抗原）を抽出し、マウスの皮下および結腸内注入感染を行ったところCD酷似の全層性壊死性腸炎が高率に惹起されることを世界で初めて明らかにした。この実験的腸病変は従来からTNBSを用いて用いられてきたTNBS腸炎に類似するが、病変はよりひどく、筋層の病変が特に実際のCD病変に似ていた。

牛ヨーネ病の研究者の間ではヨーネ病感染牛の下痢便中へのヨーネ菌排菌と同様に、ミルク中への排菌もよく知られているが、牛乳の加熱殺菌により感染性はなくなり問題はないと考えてきたが、演者の実験以前には死菌抗原の病原性については考慮がなされなかった。免疫研究者であればフロイドの完全アジュバントを知っているはずである。同様の免疫活性を持つ抗酸菌抗原が食品に入っており、継続的に経口摂取されていることを再認識すべきであろう。

我が国の牛ヨーネ病の有病農家の発生率は約2%に対して米国の大型農場では95%である（平均70%：USDA発表）。マウスのCDモデル実験の結果と国際的牛ヨーネ病汚染状況、ヨーネ病感染牛の牛乳中への排菌、さらに我が国に比べてヨーネ菌汚染が著しく高い乳製品を日本人よりも多く摂取する米国におけるCD患者発生数が我が国の10倍ほど高い疫学的事実等から、すでに知られている遺伝的素因のもと、ヨーネ菌抗原がCD発病のトリガーとなっている疑いが強く示唆される。CDは自己免疫疾患や自己炎症疾患などと言われてきたが、よりよい予防法や治療法を求めていくために、強い免疫増強作用で知られる「フロイドの完全アジュバント」と類似した免疫修飾作用、アジュバント作用のあるヨーネ菌抗原の生体に及ぼす影響と原因不明疾患との関連について再考と対策が必要であろう。

教育講演 11

日本の結核ハイリスク病態での結核スクリーニングにおける
Interferon-gamma release assays (IGRAs) の費用効果分析

小和田 暁子 (大田区)

今、世界の結核戦略は、貧困、薬剤耐性結核菌、HIV 感染、AIDS、喫煙、移民という課題解決に向けて大きく変わろうとしている。新しく登場した結核感染診断検査 Interferon-gamma release assays (IGRAs) には大きな意義があり、結核発病の早期発見・早期治療に重点を置いた胸部 X 線検査や BCG 接種の影響を受ける特異度の低いツベルクリン反応検査による結核戦略から、精度の高い結核感染予防を強化した結核戦略を可能にした。

現在、IGRAs には、QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT) と T-SPOT®.TB の 2 つがある。IGRAs は、過去の BCG 接種の影響を受けないこと、感度・特異度がより高いこと、ブースター現象がないこと、検査実施者による測定誤差が生じないこと、検査のための受診回数が 1 回で済むことなどの点でツベルクリン反応検査より優れている。しかし、IGRAs の検査単価はツベルクリン反応検査や胸部 X 線検査よりも高いことから、IGRAs による結核スクリーニングを導入するためには、費用効果分析による医療経済学的評価が必要となる。

私は、これまで、日本の様々な場面での結核スクリーニングにおいて、ツベルクリン反応検査や胸部 X 線検査と比較した IGRAs の費用効果分析を行ってきた。学校保健安全法に基づいた高校生・大学生の結核検診における費用効果分析¹⁾では、IGRA による戦略は、現行の胸部 X 線検査による戦略およびツベルクリン反応検査による戦略と比較して、費用が最も低く効果が最も高いことを明らかにし、労働安全衛生法に基づいた 40 歳以上の労働者の結核検診における費用効果分析²⁾では、IGRA による戦略は、現行の胸部 X 線検査による戦略と比較して、費用がより低く効果がより高いことを明らかにした。

今後、日本の結核罹患率をさらに下げるためには、胸部 X 線検査やツベルクリン反応検査による戦略に

代わって、医療経済学上の科学的根拠に基づいた費用対効果の高い IGRAs による予防重視の結核戦略を徹底的に推進すべきである。

今回の教育講演では、TNF α 阻害剤投与前のリウマチ患者³⁾、人工透析患者⁴⁾、HIV 陽性妊婦⁵⁾といった結核ハイリスク病態での結核スクリーニングにおける IGRAs の費用効果分析について紹介したい。

参考文献

1. Kowada A. Cost effectiveness of interferon-gamma release assay for school-based tuberculosis screening. *Mol Diagn Ther*. 2012 Jun 1;16(3):181-90. doi: 10.2165/11633610-000000000-00000.
2. Kowada A. Cost-effectiveness of interferon- γ release assay versus chest X-ray for tuberculosis screening of employees. *Am J Infect Control*. 2011 Dec;39(10):e67-72. doi: 10.1016/j.ajic.2011.04.329. Epub 2011 Aug 12.
3. Kowada A. Cost effectiveness of interferon-gamma release assay for tuberculosis screening of rheumatoid arthritis patients prior to initiation of tumor necrosis factor- α antagonist therapy. *Mol Diagn Ther*. 2010 Dec 1;14(6):367-73. doi: 10.2165/11586190-000000000-00000.
4. Kowada A. Cost effectiveness of the interferon- γ release assay for tuberculosis screening of hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Mar;28(3):682-8. doi: 10.1093/ndt/gfs479. Epub 2012 Dec 13.
5. Kowada A. Cost effectiveness of interferon- γ release assay for TB screening of HIV positive pregnant women in low TB incidence countries. *J Infect*. 2014 Jan;68(1):32-42. doi: 10.1016/j.jinf.2013.08.009. Epub 2013 Aug 22.

教育講演 12

新しい結核ワクチンについて

岡田 全司 (NHO 近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター)

BCG ワクチンは成人には無効 (WHO より報告) より、米国 CDC、ACET は新世代の結核ワクチン開発の必要性を発表した。しかし、欧米でも臨床応用には至っていない。

我々は BCG よりはるかに強力な新しい結核予防ワクチンを開発した。この効果は T 細胞免疫、キラー T 細胞誘導活性と相関することを明らかにした。さらに、アジア・日本で問題となっている多剤耐性結核 (日本の外国人結核に多い) に対してこのワクチンは治療効果を示した。

一方、結核免疫に T 細胞免疫・キラー T (細胞障害性 T 細胞: CTL) 関連サイトカイン及び CTL 由来 granulysin (Gra) の重要性を示した。

これらの新発見について述べる。

[1] 新しい結核予防ワクチンの開発研究

①

BCG より 1 万倍強力な結核予防ワクチン Hsp65DNA+ IL-12DNA ワクチン (略して Hsp65 ワクチン) を開発した。発現効率の良い HVJ-エンベロープベクターを用いた。BCG でプライム後、Hsp65 ワクチンをブーストした群では、BCG 単独投与群に比較して 1 万倍以上強力な結核予防効果 (結核菌数 1 万分の 1 に減少) を示した (マウスの系)。肺の病理組織像でも、結核病巣の著明な改善を得た。さらに T 細胞免疫に重要な IFN- γ 誘導及び結核菌に対する CTL 細胞分化を強く誘導した。一方 BCG ワクチンは結核菌に対する CTL 活性を誘導しなかった。すなわち、CTL 活性と結核ワクチン効果は相関した (Vaccine 2006, 結核 85(7):531-538 2010, 結核 2006)。Novel prophylactic vaccine using a prime-boost method and hemagglutinating virus of Japan-envelope against tuberculosis. Clin Dev Immunol. 2011 Epub

②

カニクイザルで Hsp65 ワクチン投与群は 1 年以上 100% 生存率 (BCG 群は 33% の生存率) の画期的な結核予防ワクチン効果を示した (Vaccine 2007)。プライム - ブーストを長期間あけても、結核予防効果を得た (Human Vaccines 2011, 7:108-114)。ヒトの結核感染に最も近いサル (レオナルド・ウッド研究所: Nature Med.1996) でも予防効果がある事より、ヒトにおいてもワクチン効果が大きい期待

待できる。また、日本では BCG の乳幼児接種のため、このワクチンは成人のブーストワクチンとしての有用性 (厚生労働省が推奨) が示された。

[2] 新しい結核治療ワクチンの開発研究

①

Hsp65 ワクチンはマウスの系で多剤耐性結核・超薬剤耐性結核に対して延命効果・治療ワクチン効果を発揮した。SCID-PBL/hu マウスでも同様の結果を得た。

②

サルを用いて世界で初めての結核治療ワクチンを開発した。結核感染サルに Hsp65 ワクチンを治療投与し、100% 生存が認められた。一方コントロール群では 60% の生存。赤沈改善、T 細胞増殖反応、IL-2 (Human Vaccines 7:60-67, 2011)、IFN- γ 産生等の T 細胞免疫増強作用が認められた。

Novel prophylactic and therapeutic vaccine against tuberculosis. Vaccine 27 : 3267-3270, 2009.

[3]

結核患者で granulysin 低下。CTL 由来 Gra 遺伝子導入マウスを作製し、Gra の生体内結核菌殺傷を初めて証明 (Human Vaccines 7:108-114, 2011)。15kd Gra が M ϕ 内結核菌を殺す新しい pathway を発見 (特許取得)。Gra ワクチンは結核治療効果 (Human Vaccines 7:60-67, 2011, Human Vaccines 6:297-308, 2010, 結核 2010)。Hsp65 ワクチンと相乗効果。

〔将来展望〕

この Hsp65 ワクチンは WHO の推奨ワクチンの一つに選ばれた。HVJ-エンベロープ封入製剤の治験薬は GMP レベル・安全性・毒性・安定性については問題ない (厚生科研報告書 2012)。HVJ-エンベロープ/Hsp65 DNA+ ヒト IL-12 DNA ワクチンを用いて、多剤耐性結核患者での臨床応用計画 (第 I 相) が PMDA との相談の下、進展中 (国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、東京病院、茨城東病院、ジェノミディア研究所、大阪大学金田教授、結核予防会大阪病院、東海大学等との共同研究)。平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業) 「多剤耐性結核に対する新規治療用 DNA ワクチンの開発・実用化に関する研究」の支援を受けた。結核治療ワクチンとして創薬を進めていく。