

表 202-1 結核菌に感染した際に、活動性結核を発症するリスク因子

要因	相対リスク/オッズ ^a
最近の感染(1年未満)	12.9
線維性病変(自然治癒したもの)	2~20
併存疾患と医原性誘因	
HIV 感染	21~>30
珪肺	30
慢性腎不全/血液透析	10~25
糖尿病	2~4
注射薬物使用	10~30
免疫抑制治療	10
TNF- α 阻害薬	4~5
胃切除術	2~5
空回腸バイパス術	30~60
臓器移植術後(腎臓, 心臓)	20~70
喫煙	2~3
栄養不良と重度の低体重	2

^a 陳旧性感染を 1 とする。

3分の1の患者が診断後1年以内に死亡し、50%以上が5年以内に死亡する。喀痰塗抹陽性患者では5年死亡率は約65%である。5年経過時点での生存者では、約60%の患者が自然寛解しているが、それでも残りの40%は結核菌を排出し続けている。有効で、適切な時期の適切な抗菌薬治療を行うと、患者が治癒する確率は著しく高くなる。しかし、不適切な抗結核薬治療を行うと、死亡率は低下するものの、多数の慢性感染症の症例を生み出す結果となる。しかもしばしば薬物耐性菌である。

発症機序と免疫

■感染とマクロファージへの侵入

感染性のある患者から、空気中に飛ばされた生きている結核菌が含まれた飛沫核が、近くにいた人に吸入されたときからすでに、ヒト宿主と結核菌との相互作用がはじまっている。吸入された結核菌の大部分は上気道で捕捉されるか、線毛粘膜上皮によって駆逐されるかするが、ごく一部(通常は10%未満)が特異的な免疫調整環境である肺胞にまで到達する。そこでは、活性化されていない肺胞マクロファージ(他の手段で活性化された原型マクロファージ)により結核菌が取り込まれる。抗酸菌の細胞壁がマクロファージの細胞表面にあるさまざまな分子(補体受容体, マンノース受容体, 免疫グロブリンGのFc γ 受容体, A型スカベンジャー受容体)に結合することに端を発して、おもに抗酸菌がマクロファージに接着する。貪食作用は、補体が活性化し、C3bやC3biといった補体活性化産物が細菌にオプソニン化することで増強される(この細菌は補体が介在する細胞溶解に抵抗性がある)。マンノース受容体などのある種の受容体に結合することにより、貪食細胞-リソソーム融合や炎症性サイトカイン産生といった貪食後イベントを調節する。ファゴソーム(食胞)形態の後で、その細胞の中で結核菌が生き延びるかどうかは、酸性化が減弱するかどうかによって決まるようである。酸性化の減弱は、小胞内の水素ATPaseの集合が不足するために起こる。細胞壁のリポグリカンであるリポアラビノマンナン(ManLAM)が、複雑な一連の流れを起こす。ManLAMは細胞内でCa²⁺濃度が上昇するのを妨げる。よって、Ca²⁺/カルモジュリン経路(ファゴソームとリソソーム融合につながる)が損なわれた場合、結核菌はファゴソーム内で生存する。結核菌のファゴソームはホスファチジルイノシトール-3-リン酸(PI3P)の産生を阻害することがわかっている。通常、PI3Pは細胞膜の分類や成熟や、ファゴリソソーム形成を行う(細菌を破壊しうる)ファゴソームに目印をつける。細菌側の要素もわかっており、宿主の自食作用から身を守るものなのであ

る。自食作用とは、細胞がリソソームと融合する目的のある二重膜空胞(オートファゴソーム autophagosome)の中にファゴソームを隔離するものである。もし、細菌がファゴソームの成熟化を止めることに成功したら、細菌の複製が開始され、マクロファージは破裂し、細胞内の細菌を放出する。他の未感染食細胞は、死にゆく食細胞とその内部の細菌を貪食し、その後、新たに貪食した未感染食細胞が感染食細胞となる感染サイクルを繰り返すこととなる。

■結核菌のビルレンス(毒性)



結核菌は、ビルレンスの異なる複数の菌株から構成され、多様な疾患を起こすことができる複合体であるとみなすべきである。

1998年に結核菌のゲノムが解明されてから、多数の変異が発見されていることが発見され、結核菌のビルレンスにかかわっている多くの細菌の遺伝子も発見された。異なったパターンのビルレンスの欠損も、複数の動物モデル(おもにはマウスで、他にもモルモット、ウサギ、ヒト以外の霊長類でも)でみつかっている。katG 遺伝子は、酸化ストレスから防御する働きをもつカタラーゼ/ペルオキシダーゼをコードし、isoniazidの活性化に必要であり、結果的に殺菌活性をもつようになる。変異領域 region of difference (RD) 1 は 9.5 kb の遺伝子座であり、2つの重要な小蛋白抗原をコードする。それは early secretory antigen-6 (ESAT-6) と culture filtrate protein-10 (CFP-10) の2つであり、同様に放出装置として想定されており、細菌の放出を促進する。ワクチン株である *M. bovis* BCG (BCG) ではこの遺伝子座が存在せず、ここが弱毒化するための変異の鍵なのだ。*M. marinum* で最近なされた観察の妥当性は、結核菌でも確認される必要がある。すなわち、*M. marinum* では、ESX1 分泌システムをコードする RD1 ビルレンス座位に変異が起こると、アポトーシス性のマクロファージの機能が障害され、その結果、未感染の細胞が新たに感染に参加することができなくなる。この結果、複製が減り、新しくできる肉芽腫が減るのである。細菌の生合成の鍵となる酵素を欠損した変異体は、失った基質への栄養要求性を示すようになり、しばしば動物の体内で増殖することが完全に不可能になる。このような変異体には、*leuCD* や *panCD* 変異体がある。これらはそれぞれ、ロイシンやパントテン酸を要求することになる。イソクエン酸リアーゼ遺伝子 *iclI* は、脂肪酸基質中で細菌の成育を促すグリオキシル酸短絡回路の中で、重要な過程をコードする。この遺伝子は、慢性結核を発症しているネズミの体内で、結核菌が長く生存するために必要とされている。*sigC* や *sigH* といった調節遺伝子に変異をきたした結核菌株は、マウスの体内では正常に発育するが、組織内で完全な病理像を形成することはできない。最終的に、抗酸菌蛋白 CarD (*CarD* 遺伝子により表現される) はリボソーム RNA (rRNA) 転写の調節に必須であるように考えられる。rRNA 転写は、複製や宿主細胞内での長期生存に必要である。そのため、これが欠失すると、抗酸菌は酸化ストレスや飢餓や DNA 損傷にさらされ、最終的には、宿主のさまざまな変異原物質や防御機構により殺される結果につながる。

■感染への耐性機構



遺伝的要因が結核菌の感染と結核発症に関する生来の非免疫的抵抗性に重要な役割を果たしているというのが、いくつかの観察が示唆するところだ。もともと多遺伝子によるこの抵抗性の存在は、異なった集団で結核への感受性が異なるという事実が示唆するところだ。マウスにおいては、*Nramp1* (natural resistance-associated macrophage protein 1) と呼ばれる遺伝子が、抗酸菌に対する抵抗性や感受性を調節する役割を担っている。ヒトでは、2番染色体長腕に位置する *Nramp1* と同等のものが存在し、結核への感受性を決める役割を担っており、このことは西アフリカでの研究から示唆されている。マウスの遺伝子での研究からは、新規の宿主耐性遺伝子である *ipr1* が同定された。これは、*sst1* 遺伝子座の中にコードされている。*ipr1*