

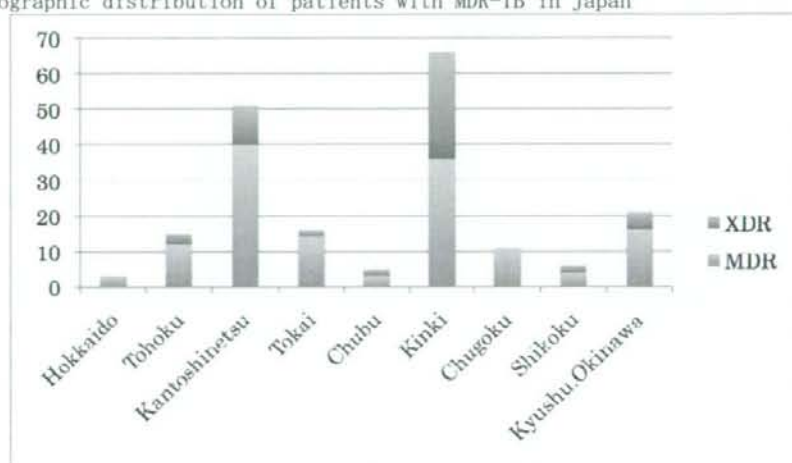
表3 Intervals after diagnosis of MDR-TB

age	~2ys	~5ys	~10ys	over 10ys	unkown	XDR-TB
20s	0	0	0	0	0	0
30s	1	0	0	0	0	0
40s	5	0	1(1)	0	0	1
50s	5 (1)	1	8(3)	6(3)	2(1)	8
60s	4 (2)	3 (1)	5(3)	16(10)	3(1)	17
70s	4 (1)	4(3)	3(1)	8(6)	3(2)	13
80s	5(1)	4(1)	6(2)	5(1)	0	5
90s	0	0	0	1	0	0
	24 (5)	12(5)	23(10)	36(20)	8(4)	44

* () indicates the number of XDR-TB case.

The number of XDR-TB cases increased as periods after diagnosis of MDR. 44 case, 42.7 % of MDR, were XDR-tuberculosis.

図2 Geographic distribution of patients with MDR-TB in Japan



Cases with MDR and XDR-TB distributed in the districts of Kinki and Kanto-Shinetsu, especially urban areas.

表4 所属施設 (XDR) *重複あり

	国立病院	公立病院	民間病院
2006年新規入院	52 (6)	32 (8)	14 (2)
持続排菌	78 (29)	22 (15)	7 (4)

2. 多剤耐性結核診療システムガイドラインを作成した。

① 外来診療体制；

排菌患者は入院治療が原則であるが、入院を拒否している患者に対しての外来治療は一般患者と別の時間帯や場所を確保しなければならない。患者にはマスク着用、排菌患者用陰圧室で診察を行い、レントゲンなどは排菌専用の検査室が望ましい。保健所とも協議し、入院指導を行い、自宅生活での他人への感染予防の確認、指導など行う。また外来までの交通手段は自家用車などを使い、公共交通機関は避けなければならない。

② 入院診療体制；

MDR-TB 患者は感染防止のための設備を備え、かつ長期の生活に適した設備をもった個室を備え、DOTを実施し、適応があれば外科治療も可能な専門医療機関で治療すべきである。医療チームは、副作用の発現に細心の注意を払うとともに、治療期間が長期に及ぶこと、治療の成功率が必ずしも高くないこと、副作用の早期発見方法、排菌の推移、治療効果など患者やその家族に繰り返し説明し、治療が完了できるように、保健所などとも協力し、観察していくことが大切である。

(資料1) 多剤耐性結核診療システムガイドライン

多剤耐性結核診療システムの確立

1. 研究の意義；

毎年結核発症者の約1%が多剤耐性である。過去の不確実な服薬や中断による耐性獲得であったが、外来性再感染や初回感染発病例が増加してきている。設備をもった個室を備え、DOTを実施し、適

応があれば外科治療も可能な専門医療機関で治療すべきであるが、入院すら同意しない患者もいる。

そのような患者の治療管理については外来管理ガイドラインなどが必要と考えられる。

2. 研究の目的

多剤耐性結核患者の新たな発生の抑制、また二次感染予防のために、外来および入院治療管理についての耐性結核診療システムのガイドライン作りは必要である。

3. 研究成果；

MDR 治療、予防法；

治療は、結核菌に有効とされるフルオロキノロン薬を含めた感受性のある抗結核薬を4剤（できれば5剤）以上併用して治療することが望まれる。

早期発見、早期治療に努める。入院管理においては、感受性検査が判明するまでは個室管理を行い院内感染を予防する。

RFP 耐性菌の迅速診断；

MDR-TB 接触者、結核治療歴、外国人入国者などリスクがあると思われる対象者は、液体培地による感受性検査や結核菌 rpo 遺伝子の変異検出を早期に行い、MDR-TB としての処置が遅れないことが望まれる。

外来診療体制；

排菌患者は入院治療が原則であるが、入院を拒否している患者に対しての外来治療は一般患者と別の時間帯や場所を確保しなければならない。

患者にはマスク着用、排菌患者用陰圧室で診察を行い、レントゲンなどは排菌専用の検査室が望ましい。

保健所とも協議し、入院指導を行い、自宅生活での他人への感染予防の確認、指導など行う。

また外来までの交通手段は自家用車などを使い、公共交通機関は避けなければならない。

入院診療体制；

MDR-TB 患者は感染防止のための設備を備え、かつ長期の生活に適した設備をもった個室

を備え、DOT を実施し、適応があれば外科治療も可能な専門医療機関で治療すべきである。

医療チームは、副作用の発現に細心の注意を払うとともに、治療期間が長期に及ぶこと、治療の成功率が必ずしも高くないこと、副作用の早期発見方法、排菌の推移、治療効果など患者やその家族に繰り返し説明し、治療が完了できるように、保健所などとも協力し、観察していくことが大切である。

4. 新たな課題：

長期入院の可能な病室、病棟設計等、患者の環境整備が不可欠である。

種々の合併症のある患者においてはそれに対応できる医療施設が非常に限られている。

5. 行政施策への貢献の可能性：

耐性結核診療システムにおける耐性結核患者外来および入院ガイドラインは耐性結核患者の診療をスムーズに行う指標となる。

3. 多剤耐性肺結核に対する外科療法のガイドラインを作成した。

① 外科療法の対象

外科療法の対象は空洞性病巣である。また可能ならば径 2cm 以上の結核結節も切除をした方がよい。

② 外科療法の適応

適応は以下の 3 項目を満たす場合と考える。①空洞性病巣が切除可能範囲内に限局している。②心肺機能上耐術である。③使用可能抗結核薬が多く残っている。さらに補足的事項として、1) 排菌源病巣を含む一側荒蕪肺は全切すべきである、2) 径 1 cm 以下程度の散布性結核病巣を遺残させても空洞病巣を切除すれば排菌を停止させることは十分可能、3) 両側空洞例に対しても肺機能上耐術であれば 2 期的に両側手術を考慮して良い、4) 低肺機能で肺切除におけるリスク

が高い肺尖部空洞性病巣に対しては胸郭成形術を検討する、5) 大量排菌例では空洞切開により排菌量を減少させることも選択枝の一つである、の諸点を挙げておきたい。

(資料 2) 多剤耐性結核に対する外科療法のガイドライン

多剤耐性結核に対する外科療法のガイド

耐性肺結核(特に多剤耐性肺結核)に対する外科療法の評価

1. 作製者(中島由槻)の前任施設結核予防会複十字病院における外科治療成績

① 多剤耐性肺結核

1) 1985 年～2005 年 3 月の多剤耐性肺結核 83 症例に対する 93 回の肺切除について検討。

1. 症例の背景因子

- ・ 男 73 回切除(66 例)、平均 45 歳(22～66 歳)
- ・ 女 20 回切除(17 例)、平均 38 歳(23～59 歳)
- ・ 術前画像所見(N=93)
学会病型 1～2 型 94%、3 型 6%
両側空洞 18%、
両側結核病巣 69%、片側病巣 31%
- ・ 耐性薬剤数(N=92) 平均 5.4 剤(2～11 薬剤)
- ・ 手術時喀痰内結核菌陽性(N=73) 陽性 63%

術前合併症

糖尿病 38%、肝障害 13%

2. 切除術式(N=93)

- ・ 右 50 回、左 43 回
- ・ 上葉切除±S6 区部切除 57%
中葉または下葉切除 2%

区域切除 12%

全切除 29%

3. 術後合併症

- ・ 手術死亡 無し

- 術後遷延気腫 20% (うち気管支断端瘻 2%)
- 術後膿胸 9%
- 術後急性呼吸不全 2%
- 術後多量出血 2%
- 乳び胸 3% ・術後肝障害 3%

4. 切除成績

- 術後排菌継続 83例93回切除のうち2例2回切除後
術後1ヶ月以内排菌陰性 81例91回の切除後
- 排菌陰性 81例 91切除後の再排菌9例10切除後
肺切除後再排菌率 11.0% (10 / 91)

最終的治癒率

肺切除後排菌継続2例2回切除+切除後再排菌9例10切除、合わせて11例12切除後のうち、再切除5例と他の薬剤追加2例で最終的に排菌が停止。排菌停止が得られなかったのは4例5切除後。切除後1年以上追跡可能な80例中76例で最終的に排菌が停止し、最終的治癒率は95% (76 / 80)。

5. 肺切除後再排菌に関与した因子の検討 (χ^2 検定)

術前排菌継続 ($p < 0.01$)、術後膿胸合併 ($p < 0.01$)、耐性薬剤6剤以上 ($p < 0.05$)、残存肺空洞性病変遺残 ($p < 0.05$)、術後気腫遷延 ($p < 0.05$)

肺内遺残病巣については、肺切除後少なくとも最大径1cm以下の被包化病巣からの再燃は、最長10年以上の追跡例を含め全く経験していない。いっぽう径2cm以上の被包結核結節遺残例では、2症例で結節の洞化を認め、そのうちの1例は明らかに洞化により再排菌が生じた。また肺葉切除、肺区域切除に際し、

遷延性気腫と肺実質切断面結核病巣露出が原因と考えられる膿胸→再排菌例も経験した。

6. 切除病巣内結核菌の検索結果

術前喀痰結核菌塗抹および培養陰性 32例中切除空洞性病巣内結核菌塗抹または培養陽性 17例 (53%)。喀痰塗抹または培養陽性 53例中病巣内塗抹または培養陽性 43例 (81%)

7. 両側肺切除例

両側肺葉切除1例、肺葉切除・区域切除4例。5例中4例で治癒。

2) その他の外科療法

1. 胸郭成形術

肺切除を施行し得なかった7例の胸郭成形術施行例中6例で治癒。これら症例では術前の抗結核化学療法で菌量の減少が大幅にみられ、かつ胸郭成形により十分な空洞の虚脱が得られていた。

2. 空洞切開術

空洞切開術施行5例中3例で術後3ヶ月以内に喀痰塗抹が陰性化。

② 多剤耐性結核性膿胸

多剤耐性結核性膿胸、特に慢性膿胸のみの外科療法に関するまとまった報告はない。筆者は肺結核症例と膿胸症例の外科療法は分けて検討すべきだと考えている。その理由は、病巣が肺胸膜に包まれた状況では、肺胸膜(癒着している壁側胸膜も含まれるが)を目標に切除することで切除後の死腔の汚染を極力回避することが出来るが、膿胸(胸腔内感染)では壁側胸膜から胸膜外結合織を目標にしても膿胸嚢を損傷することなく完全に摘出することが困難な場合が多く、摘出後の死腔汚染は免れないからである。

1) 1985年～2005年3月の多剤耐性慢性結核性原発性膿胸12例の検討

術式と治療成績のみ検討した。

1. 術式

膿胸腔開窓術後間質性肺炎の悪化で4ヶ月後に死亡し、何らかの根治手術を為しえなかった1例を除いた11例では、6例で根治手術前に菌量の減少や感染状態の改善、対側吸引の防止等の理由で膿胸腔開窓術が施行され、2例でドレーン留置洗浄が施行された。上記11例の根治術式は、胸膜肺全切除5例、胸膜下葉切除または中下葉切除に剥皮・筋肉充填・胸郭成形等を組み合わせたのが4例、開窓後結核菌が消失しかつ膿胸腔が縮小したため、気管支瘻閉鎖＋有茎広背筋弁充填＋胸郭成形を施行したのが1例であった。

2. 治療成績

おそらく術中食道筋層の損傷に気付かず、術後早期の摂食で食道破裂が生じた胸膜肺全切除1例を術後29日目に失った。その他の10例では最終的には結核性膿胸の根治が得られている。しかしこれら11例の術後合併症について根治手術前の処置によって検討すると、何らかの菌量減少処置をしなかった3例では全例術後に創感染、食道破裂・膿胸、胸腔内出血等の重大な合併症が見られており、胸腔ドレーン留置の2例では1例に一過性の呼吸不全と化膿菌による膿胸が合併した。これに対し根治手術前処置として開窓をした6例では、根治術後1例に気管支断端瘻・膿胸、1例に胸膜皮膚瘻が生じたがそれぞれ再手術にて治癒し、その他の4例は特に大きな合併症もなく順調に経過した。すなわち少数例の検討ながら多剤耐性慢性結核性膿胸症例でも、まず開窓術、少なくともドレーン誘導術にて膿胸腔内菌量の減少（と対側吸引の防止）を図ることで、胸膜肺切除術、膿胸囊摘出・肺剥皮術、気管支瘻閉鎖・筋肉大網充填・胸郭成形術等の複合術式による根治手術等侵襲の大きな手術でも、術後良好な経過が得られることが示

唆された。

2) 文献的検討

多剤耐性肺結核症に対する外科療法、肺切除術の有効性について、厳密に内科化学療法との比較検討した報告はない。しかしながらいままで報告されている外科療法の報告(表1)は、対象が化学療法の難治例ばかりでかつ治癒率も79%以上と、化学療法の治癒率50%前後に比して極めて良好であり、外科療法が有効であることはほぼ間違いない¹⁻¹⁵⁾。それらをまとめると、肺全切除、肺葉切除および肺区域切除が大部分で、全切除は1/4~1/2を占めている。その治癒率は79%~98%、手術死亡率も0~4.3%と外科療法としては十分受け入れられる治療成績である。その他に胸郭成形術^{13), 16)}、充填球の短期間充填による肺虚脱療法¹⁷⁾、既に放棄された治療法の復活である人工気胸¹⁸⁾、空洞切開後結核菌消失を待つて空洞内筋肉弁充填を行う方法¹⁹⁾、などの外科療法の有効性が報告されている。

ただし肺切除以外の外科療法については、胸郭成形術の一部に長期的にも有効であったとの報告はあるが¹³⁾、その他では長期的follow upは為されておらず、あくまで病巣は局所にあるが機能的に肺切除が困難な症例における参考程度のものであろう。

3) 多剤耐性肺結核に対する外科療法のまとめ(ガイドライン)

上記複十字病院外科療法例の検討や文献報告から見ても、多剤耐性肺結核に対する外科療法・肺切除術は極めて有効であり、今後外科療法の再評価が世界的な規模で行われて良い。以下外科療法の対象、適応、手術術式、手術時期、術前後の化学療法について述べる。

外科療法の対象

外科療法の対象は空洞性病巣である。また可能ならば径2cm以上の結核結節も切除をした方がよい。

外科療法の適応

適応は以下の3項目を満たす場合と考える。

①空洞性病巣が切除可能範囲内に限局している。②心肺機能上耐術である。③使用可能抗結核薬が多く残っている。さらに補足的事項として、1) 排菌源病巣を含む側荒蕪肺は全切すべきである、2) 径1cm以下程度の散在性結核病巣を遺残させても空洞病巣を切除すれば排菌を停止させることは十分可能、3) 両側空洞例に対しても心肺機能上耐術であれば2期的に両側手術を考慮して良い、4) 低肺機能で肺切除におけるリスクが高い肺尖部空洞性病巣に対しては胸郭成形術を検討する、5) 大量排菌例では空洞切開により排菌量を減少させることも選択枝の一つである、の諸点を挙げておきたい。

手術術式

肺切除術:術式は肺結核に対しては空洞性病巣をターゲットとした肺切除術である。結核の経気道的な広がりやを考慮すれば、切除は病巣を含めた区域、肺葉単位で切除すべきであり、肺全切除、肺葉切除、区域切除が選択される。なお切除に際しては、胸腔内汚染を防止すべく術中空洞損傷を極力避ける切離線を選択し、肺実質切断に際しては小結節であっても結核性病巣が露出しないような肺実質切断面を選び、かつ残存肺切断面からの遷延性気腫を避けるため切断にはステープラーを使用すべきである。

胸郭成形術:胸郭成形術に際しては、空洞の虚脱が十分得られるよう肋骨の切除範囲を決める。

膿胸根治術:膿胸の根治術式としては膿胸の大きさ、膿胸側残存肺の状況等で胸膜肺切除(肺全切除・肺葉切除)術、膿胸嚢摘出・肺剥皮術、気腫閉鎖±筋肉・大網充填±胸郭成形術などの複合術式による腔縮小術等が根治術式として選択される。ただし根治手術前に膿胸腔開窓術を行い、結核菌量が十分減少してから根治手術を行った方が、高い成功率が得られると考えている。

手術の時期

手術の時期に関して明快な指針はない。ただし自件例の検討、Goble²⁰⁾、永井²¹⁾、Mohsen¹⁰⁾の報告では、化学療法のみで多剤耐

性肺結核が治癒する場合は、新しい有効薬剤によるレジメに変更後、多くが4ヶ月以内に排菌が停止している。従って新レジメ開始後少なくとも4ヶ月を超えて排菌停止が得られないような場合、積極的に外科療法を検討すべきであろう。

術前術後の抗結核化学療法

対象が感染症病巣である以上、術前後の化学療法の役割は重要である。ただしそれぞれの期間に関する明確な指針はない。先に述べたように3~4ヶ月の化学療法による排菌量の推移を外科療法の目安と考えると、術前少なくとも3~4ヶ月程度の化学療法は施行されていることになる。感染症手術の原則からすれば、根治手術前に可及的に菌量の減少を図ることは重要で、その意味でも術前の化療期間は少なくとも3~4ヶ月間が望ましいと考える。

術後の化療期間に関しては、根治術後再排菌の大部分は半年以内でかつ化学療法継続中であり、術後化療期間と再排菌の関連は不明である。非切除例については排菌停止後2年間の化学療法が推奨されているが^{21, 22)}、排菌源を除去した後の化療期間の短縮は可能であろう。筆者は少なくとも術後1年以上、1年~1年半の化療期間で良いのではないかと考えている。

終わりに

多剤耐性肺結核に対する外科療法について概説した。多剤耐性結核菌による膿胸は病態が異なるので、別なアプローチが必要である。

4. 薬剤感受性迅速検査の活用

発端となった3症例はほぼ同時期に当院に入院となった結核症例で全員が男性で大阪南部の同一市の居住者であった。INHを含む複数薬剤に耐性を示したが、RFPを含む複数の薬剤に感受性があり、入院DOTS下に有効薬による多剤併用療法を実施したにも関わらず、排菌が続き画像上の改善もないためRFP耐性が疑われた。RFP感受性はウエルパッ

ク、MGIT 両法で複数回確認した。ジェノスカラーTBでは、全例S4欠損パターンでRFP耐性が証明された。住所が同じ市であったため、IS6110によるRFLPを実施したところ同一パターンを示し同一菌株であった。その後RFP感受性でありながら排菌が停止しない2症例で、やはりrpoBの変異を認めた(一例はS1欠損、一例はS2欠損)。これら2症例由来結核菌のRFLPは前3症例ともまた互いにも異なるものであった。次いでウエルバックとMGITによる薬剤感受性結果に変動がある3症例の異なる時期にとられた複数菌株に対してジェノスカラーTBを実施したところ、全菌株でRFP耐性が証明された(それぞれS1、S3、S4欠損)。

さらに平成19年9月より同法をルーチンに応用し、ガフキー陽性結核患者から7日以内に多剤耐性結核患者をスクリーニングする耐性を構築した。

5. 結核診療における迅速RFP耐性遺伝子検査の有用性を明らかにした。
RFPは結核短期化学療法のととなる薬剤であり、結核菌がRFPに感受性か否かは治療法や予後に大きな影響を及ぼす。今回我々は通常の薬剤感受性検査ではRFPが感受性であるが、臨床経過からRFP耐性が疑われ、RFPの耐性遺伝子変異を認めた5症例を経験した。またRFPの薬剤感受性検査に変動があり、臨床的にもRFP耐性が疑われ、遺伝子変異からRFP耐性が確定できた3症例も経験した。全9例中8例はINHも耐性で、耐性遺伝子変異の検出により多剤耐性結核と判定された。またRFP耐性遺伝子を調べることで1週間以内に多剤耐性結核を疑い、陰圧個室に隔離する体制の構築を行った。
6. 国立病院機構呼吸器ネットワーク(図3)を利用した患者宿主要因のSNPs解析、T細胞免疫機能解析とこれを利用した治療戦略の開発。(表5) (a)すでに

多剤耐性結核患者末梢血80例を解析し、コントロール群(健康人対照者と薬剤感受性結核)と比較し、MSMD(Mendelian susceptibility to mycobacterial disease)群の候補遺伝子の解析を行った。その結果、NRAMP1のSNPパターンに違いが認められる結果を得たが、これを症例を増やして解析中。(b)MDR-TB患者のキラーT細胞から分泌される(図4)結核菌殺傷蛋白granulysinの低下を明らかにした。(図5)granulysinに対するモノクローナル抗体を作製した。これらを用いヒト血清中のgranulysin及びTリンパ球培養上清中のgranulysinのELISA診断法を開発した。さらに、granulysin DNA治療によりマウスの系で結核菌に対する治療効果を得た。(表6)

さらにリコンビナント15K Granulysinをマウス生体内i.p投与により強力な結核治療効果を得た。(表7)またin vitroのキラーT細胞誘導の系で15K GranulysinはIL-6やIL-2と相乗的にキラーT細胞の分化を誘導した。granulysinは結核菌を直接殺傷する効果以外に、キラーTの分化誘導を介して抗結核作用を発揮することが示された。(図6)(図7)

D. 考察

1. 多剤耐性結核は結核対策の重要な課題である。世界結核薬剤サーベランスのネットワークが整備されて地域別にMDR患者数と割合が推定され、その治療成績は低く死亡が多いことが示された。さらに2000~2004年にCDCとWHOが実施した49カ国の17690株の解析では、2次薬にも広範囲に耐性を示すXDR-TBが広がっていることが報告された。全検体の20%がMDRで、MDR中のXDRの割合は10%で、国別では米国4%、ラトビア19%、韓国15%となっており、先進諸国でもXDR検体率が年次上昇している。

日本では2002年療研(結核療法研究会)が行った3122株の調査で60例(1.9%)がMDRで低いが、うちXDR17例の割合は31%と諸外国に比べると著しく高く、しかも半数が初回治療であったことが注目された。鹿住らは1999年に慢性排菌結核であった1234例から得られた434株の薬剤感受性検査を行い、321株がMDR、うち180株がXDRでさらにXDRの半数が初回登録患者であったと報告している。今回の我々の調査では、持続排菌症例が初回耐性か否かの区別は出来なかった。

今回のアンケートによる全国調査で、2006年1月から12月で新規入院したMDRおよびXDR-TBは93例、12例、その他の持続排菌患者103例、44例と合わせて196例、56例の多剤耐性および超多剤耐性結核患者を認めた。2006年の新規登録菌陽性肺結核患者数15315人と比較すると、おおよそ1.3%、0.4%程度となる。

2. 多剤耐性結核の克服にとって、正しい薬剤感受性検査が迅速に得られることは必須の項目である。今回の症例は従来の培養法を用いる薬剤感受性結果に重大な疑義を投じるものであった。しかし今回のような例が多い訳ではなく、ほとんどの症例で従来の薬剤感受性結果と臨床経過はよく相関している。培養法による薬剤感受性検査は、どのような方法論を用いるにせよ、生物学的アッセイであるため、過大評価と過小評価が避けられない。その点薬剤耐性遺伝子の変異の有無の検討は遺伝子工学的的方法論により比較的安定した結果が得られるものと考えられる。実際今回の検討でも、臨床経過とよく相関する結果が全例で得られている。しかしながら耐性遺伝子が1個のRFPと異なり、耐性遺伝子が複数存在しているINHなどでは、耐性遺伝子変異を検討するキットの開発が難しいのが現状である。今後一般臨床で使用で

きる主要薬剤に対する耐性遺伝子変異の検出キットが開発・普及することが望まれる。

3. すでに、結核菌殺傷タンパクgranulysinの定量的アッセイの系を確立した。その結果、多剤耐性結核患者ではgranulysin蛋白発現の低下が示唆された。さらにこれらのTgマウスを作製した。その結果生体内結核菌数の低下が認められた。

15k granulysin DNA治療により生体内で抗結核作用が認められることより、granulysinは将来的に治療ワクチンとして強力な武器を提供するであろう。

4. さらに、リコンビナント15KGranulysinタンパクを用い、マウスに生体内投与し、結核治療効果を得た。すなわち、リコンビナント15KGranulysinワクチン治療法を開発した。

一方、15KGranulysinはキラーTリンパ球前駆細胞に作用して、エフェクターキラーT細胞に分化させる活性、すなわちキラーT細胞分化因子活性を有することを初めて明らかにした。

5. 多剤耐性結核対策として、単剤加療や、加療中断による新たな耐性獲得を作らないことが重要であるが、今後は多剤耐性結核、特に高度多剤耐性結核(MDR-TB)の感染・蔓延させない対策も非常に重要になる。MDR-TB、特にXDR-TBは感受性結核とは別の強化された対策が必要である。

E. 結論

1. 2006年に発症した年間多剤耐性結核患者数と調査時点での多剤耐性菌持続排菌患者数を全国結核施設にアンケート調査した。前者は93例、後者は103例で、2002年療研の薬剤感受性検査から推定された数値(約100例および200例)と概ね一致していた。多剤耐性中の超多剤耐性結核患者数は12例および44

例で、全体的には療研の割合（30%）と同等であった。

① 218 施設のうち 15 施設はすでに無床となっており、全結核病床は 6022 床であった。

② 2006 年に新規入院となった多剤耐性結核症例は 93 例（男性 71、女性 22）、このうち 12 例が XDR であった。新規に多剤耐性と診断された 76 例のうち 31 例が初回治療、45 例が再治療で、治療開始約 1 年後の時点で、MDR では菌陰性化 64%、死亡率 7.2%だが、XDR では菌陰性化率も死亡率も 43%と治療は困難である。

③ 調査時点で持続排菌がみとめられている 103 例では 43%が XDR、77%が発症 2 年以上の慢性排菌者である。これらの持続排菌者のうちの 19 症例が外来治療をしており、約半数は菌量が少ない症例であるが、半数は入院拒否している患者であり、感染コントロールの上で問題が大きい。

④ 年間の多剤耐性結核発症者数は 93 人、持続排菌している多剤耐性結核患者数は 103 例で、トータル 196 例中 XDR は 56 例で 28.6%となった。

⑤ これらの患者は近畿地方、関東地方に多く分布しており、66%は国立病院、28%は公立病院、11%は民間病院で治療されていた。

2. 多剤耐性結核診療システムガイドラインを作成した。

① 外来診療体制；

排菌患者は入院治療が原則であるが、入院を拒否している患者に対しての外来治療は一般患者と別の時間帯や場所を確保しなければならない。患者にはマスク着用、排菌患者用陰圧室で診察を行い、レントゲンなどは排菌専用の検査室が望ましい。保健所とも協議し、入

院指導を行い、自宅生活での他人への感染予防の確認、指導などを行う。また外来までの交通手段は自家用車などを使い、公共交通機関は避けなければならない。

② 入院診療体制；

MDR-TB 患者は感染防止のための設備を備え、かつ長期の生活に適した設備をもった個室を備え、DOT を実施し、適応があれば外科治療も可能な専門医療機関で治療すべきである。医療チームは、副作用の発現に細心の注意を払うとともに、治療期間が長期に及ぶこと、治療の成功率が必ずしも高くなく、副作用の早期発見方法、排菌の推移、治療効果など患者やその家族に繰り返し説明し、治療が完了できるように、保健所などとも協力し、観察していくことが大切である。

3. 多剤耐性肺結核に対する外科療法のガイドラインを作成した。

① 外科療法の対象

外科療法の対象は空洞性病巣である。また可能ならば径 2cm 以上の結核結節も切除をした方がよい。

② 外科療法の適応

適応は以下の 3 項目を満たす場合と考える。①空洞性病巣が切除可能範囲内に限局している。②心肺機能上耐術である。③使用可能抗結核薬が多く残っている。さらに補足的事項として、1)排菌源病巣を含む一側荒蕪肺は全切すべきである、2)径 1cm 以下程度の散布性結核病巣を遺残させても空洞病巣を切除すれば排菌を停止させることは十分可能、3)両側空洞例に対しても肺機能上耐術であれば 2 期的に両側手術を考慮して良い、4)低肺機能で肺切除におけるリスクが高い肺尖部空洞性病巣に対して

は胸郭成形術を検討する、5)大量排菌例では空洞切開により排菌量を減少させることも選択枝の一つである、の諸点を挙げておきたい。

4. 結核診療における迅速 RFP 耐性遺伝子検査の有用性を明らかにした。

RFP は結核短期化学療法の要となる薬剤であり、結核菌が RFP に感受性か否かは治療法や予後に大きな影響を及ぼす。今回我々は通常の薬剤感受性検査では RFP が感受性であるが、臨床経過から RFP 耐性が疑われ、RFP の耐性遺伝子変異を認めた 5 症例を経験した。また RFP の薬剤感受性検査に変動があり、臨床的にも RFP 耐性が疑われ、遺伝子変異から RFP 耐性が確定できた 3 症例も経験した。全 9 例中 8 例は INH も耐性で、耐性遺伝子変異の検出により多剤耐性結核と判定された。また RFP 耐性遺伝子を調べることで 1 週間以内に多剤耐性結核を疑い、陰圧個室に隔離する体制の構築を行った。

5. ①高齢者結核の現状および結核標準治療の副作用と在院日数に与える影響を検討した。PZA を含む 4 剤治療群と含まない 3 剤治療群の副作用に差はなかった。しかし両群で薬を中止または変更した約 40% は標準治療法に戻せなかった。また副作用のあった症例の平均在院日数は 84 日と延長した。次に当院での平成 18 年-19 年の 2 年間の新規肺結核患者の 70 歳以上の割合が 70% と高い。高齢者ほど、また副作用や、介護・受け入れ先などの理由で入院期間が延長する。②四国の結核病床を有する国立病院機構施設の現状・問題点を検討した。四国 4 施設での多剤耐性結核患者数は 2 例と少数であった。合計平均患者数、平均在院に数はそれぞれ減少した。入院期間短縮を阻む問題点では高齢者で、排菌量、病型、家族や転院先の施設・医療機関の受け入れなどがある。
6. 当院受診患者 167 名において、16 組の患者がクラスター形成をしていた。他

はクラスター形成していない。クラスター形成していない多剤耐性結核患者は治療失敗による多剤耐性結核と仮定。おのおののクラスターにおいて治療失敗例で多剤耐性結核化(secondary MDR)が 1 名存在、他は感染により多剤耐性結核発病(primary MDR)と仮定する(実際は全てが Primary MDR の例もある)と治療失敗による多剤耐性結核患者は 95 名(実際はもっと少ない)、感染による初回多剤耐性結核患者は 72 名となった。

福岡東医療センター 8 株、埼玉東病院から提供を受けた 31 株中それぞれ 1 株ずつが当院保有の菌株と一致した。また愛媛病院からの家族内発生した菌株は、当院のクラスター形成菌株と 16 領域のうち 1 領域のみ異なる類縁菌株であることが判った。

上記結果より、MDR-TB ならびに XDR-TB は、治療の失敗により個々に作られるのみならず、感染により発病拡大していることが推測され早急な感染防止対策が望まれることが判明した。今回、我々の研究にて多剤耐性結核の感染発病が予想以上に多く、しかも九州、関東地方に 16VNTR にて同一株が存在する事がわかった。

7. 国立病院機構呼吸器ネットワーク(図 1)を利用した患者宿主要因の SNPs 解析、T 細胞免疫機能解析とこれを利用した治療戦略の開発。(a)すでに多剤耐性結核患者末梢血 80 例を解析し、コントロール群(健康人対照者と薬剤感受性結核)と比較し、MSMD(Mendelian susceptibility to mycobacterial disease)群の候補遺伝子の解析を行った。その結果、NRAMP1 の SNP パターンに違いが認められる結果を得たが、これを症例を増やして解析中。(b)MDR-TB 患者のキラーT 細胞から分泌される結核菌殺傷蛋白 granulysin の低下を明らかにした。granulysin に対するモノクローナル抗体を作製した。これらを用い

ヒト血清中の granulysin 及び T リンパ球培養上清中の granulysin の ELISA 診断法を開発した。さらに、granulysin DNA 治療によりマウスの系で結核菌に対する治療効果を得た。

さらにリコンビナント 15K Granulysin をマウス生体内 i.p 投与により強力な結核治療効果を得た。また in vitro のキラー T 細胞誘導の系で 15K Granulysin は IL-6 や IL-2 と相乗的にキラー T 細胞の分化を誘導した。granulysin は結核菌を直接殺傷する効果以外に、キラー T の分化誘導を介して抗結核作用を発揮することが示された。

G. 研究発表

(1) 論文発表

1. Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Sakatani M, Okada M. :The study of Novel Vaccination using Granulysin transgenic mice. Vaccine. (in press)
2. Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Tomita M, Okada M, Sakatani M.: Evaluation of the discrepant Mycobacterium tuberculosis strains between any ordinary susceptibility testing and rpoB gene analysis by the line probe assay. Kekkaku. 83:577-583.2008
3. 吉田志緒美, 鈴木克洋, 露口一成, 岩本朋忠, 富田元久, 岡田全司, 坂谷光則: 遺伝子を用いた抗酸菌鑑別同定試薬 INNO-LiPA MYCOBACTERIA v2 の有用性の検討. 結核. 84(1):15-21.2009
4. 鈴木克洋, 露口一成, 吉田志緒美, 坂谷光則: クオンティフェロン TB-2G 検査の意義. 臨床検査 52 (10): 1139-1143, 2008

(2) 学会発表

1. 藤山理世, 田中賀子, 楳林成之, 樋

口純子, 渋谷雄平, 青山博, 白井千香, 片上祐子, 千原三枝子, 吉岡伸子, 伴貞彦, 河上靖登, 鈴木克洋, 岡田全司, 坂谷光則: 接触度を用いた、結核接触者健康診断時に行った QFT-2G 検査の有用性の検討(会議録). 日本公衆衛生学会総会抄録 67 回. 582.2008

2. 竹原由紀子, 三室由紀子, 西尾郁子, 宅見久子, 山形久美子, 伴貞彦, 田中賀子, 藤山理世, 河上靖登, 岩本朋忠, 園部俊明, 鈴木克洋, 岡田全司, 坂谷光則: 若年多国籍集団における、QFT 検査を併用した、接触者健康診断の 1 事例(会議録). 結核. 83(9): 65. 2008
3. 田中賀子, 藤山理世, 樋口純子, 河上靖登, 岩本朋忠, 園部俊明, 鈴木克洋, 岡田全司, 坂谷光則: 結核菌の遺伝子型別解析を行い、QFT 検査も併用した教育機関での接触者健康診断の 1 事例(会議録). 結核. 83(9): 65. 2008
4. 吉田志緒美, 鈴木克洋, 露口一成, 岡田全司, 富田元久, 坂谷光則, 岩本朋忠: Line Probe Assay を用いた抗酸菌同定キットの有用性の検討 (2)(会議録). 結核. 83(4): 401. 2008
5. Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Sakatani M, Okada M. :The study of Novel Vaccination using Granulysin transgenic mice. ICWO. 9/23 ~ 25. 6th ICWO (Italia, Milan)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 (出願中)
2. 実用新案登録
3. その他

図 3

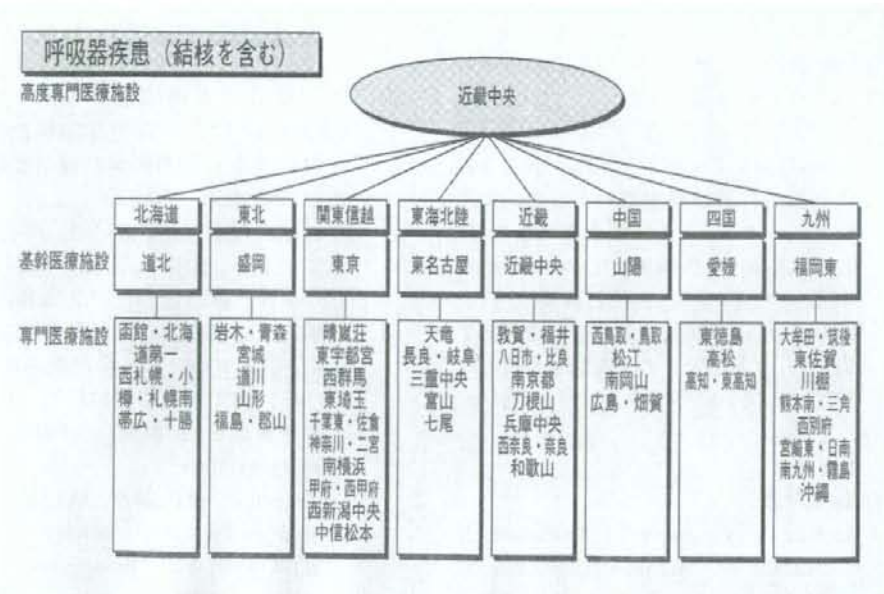


表 5

研究テーマ

「耐性結核診療システムの確立」

「多剤耐性結核に対する新たな治療方式の開発に関する研究: 国立病院機構呼吸器ネットワークを利用した患者宿主要因のSNPs解析, T細胞免疫機能解析, マクロファージ機能解析とこれを利用した治療戦略の開発」

分担研究者	所属
坂谷光則	NHO近畿中央胸部疾患センター 病院長
研究協力者	
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 センター長
四元秀毅	NHO東京病院 病院長
松本智成	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
田尾義昭	NHO福岡東医療センター
西村一孝	NHO愛媛病院 院長
江田良輔	NHO山口宇部医療センター 統括診療部長
露口一成	NHO近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター 室長
鈴木克洋	NHO近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター 部長

図 4

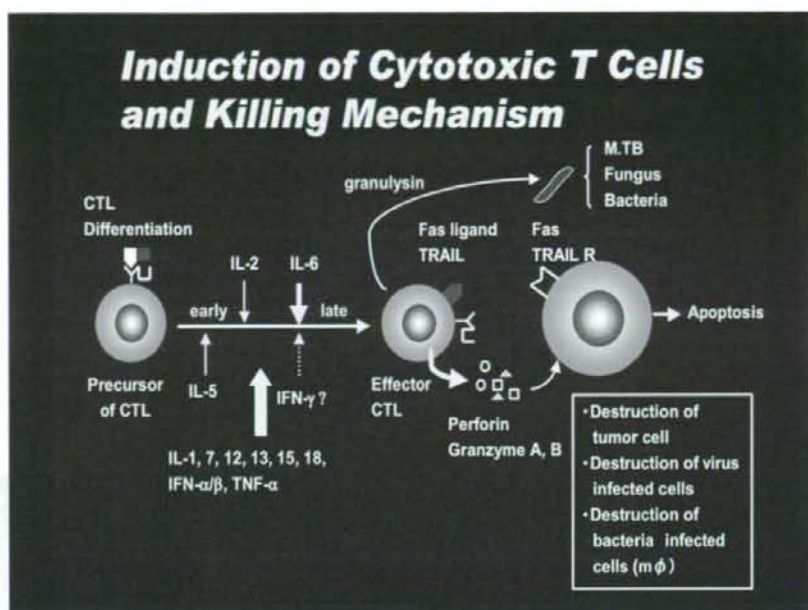


表 6

15K Granulysin タンパクによる結核治療効果

マウス	15K Granulysin DNA 治療	H37RV 投与	結核菌数 減少 (肺・肝・脾)
15K Granulysin DNA 投与群	+	+	++
コントロール群	-	+	-

表7

15K Granulysin DNAによる結核治療効果

マウス	15K Granulysin タンパク治療	H37RV 吸入感染	結核菌数減少 (肺・肝・脾)
リコンビナント 15K Granulysin タンパク投与群	+	+	++
コントロール群	-	+	-

図5

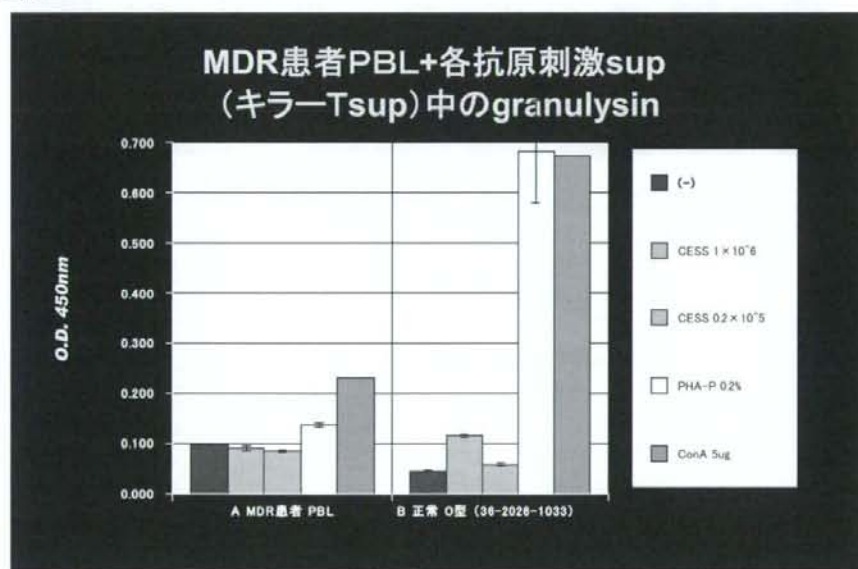


图 6

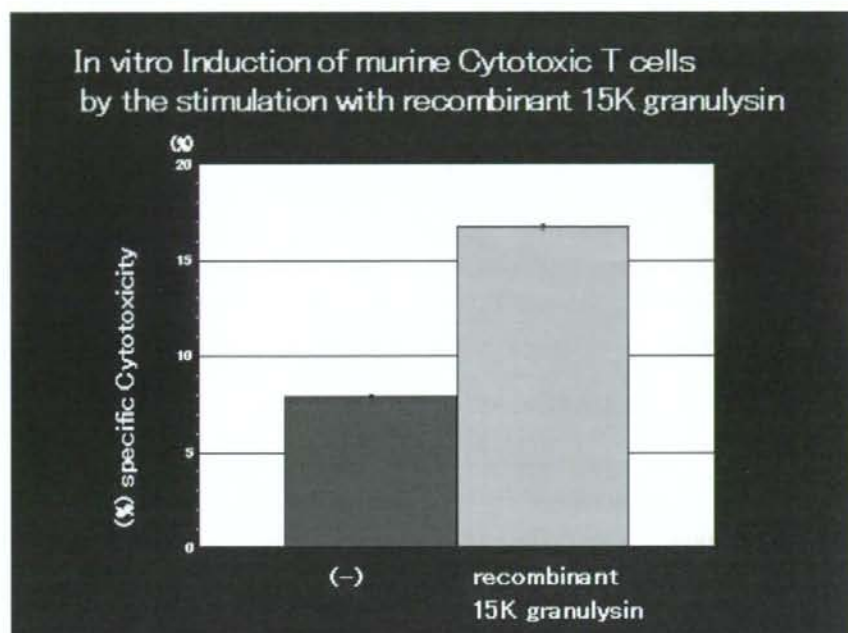
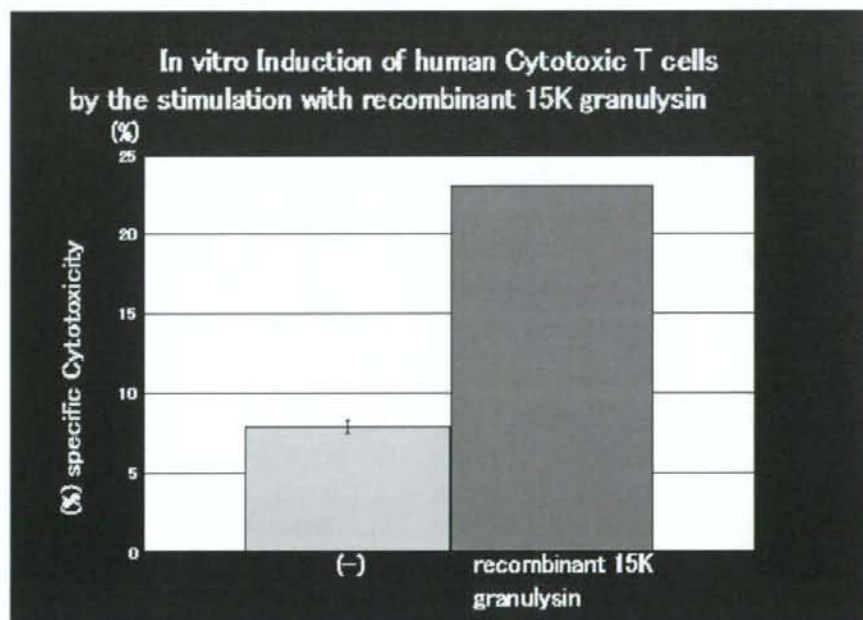


图 7



多剤および超多剤耐性結核の全国調査
-2006年新規入院例と持続排菌例-

研究協力者：

豊田恵美子 国立病院機構東京病院 医長

研究の要旨

2006年に発症した年間多剤耐性結核患者数と調査時点での多剤耐性菌持続排菌患者数を全国結核施設にアンケート調査した。前者は93例、後者は103例で、2002年療研の薬剤感受性検査から推定された数値（約100例および200例）と概ね一致していた。多剤耐性中の超多剤耐性結核患者数は12例および44例で、全体的には療研の割合（30%）と同等であった。

A. 研究目的

2000年以降、多剤耐性菌に加えさらに広範な薬剤に耐性を示す超多剤耐性結核が注目されるようになった。2002年療研による全国結核菌株薬剤感受性検査では3122株のうち60株が多剤耐性（MDR）、そのうち17株が超多剤耐性（XDR）であった。多剤耐性菌の割合1.9%は諸外国に比較すると中等度であるが、そのうちのXDRの割合28.3%は非常に高値で、しかも半数が初回耐性であったという。これは全国から収集した結核菌ベースの薬剤感受性調査に基づくものであるが、大きな危惧を抱かざるを得ない結果である。臨床ベースの実態と合致するものであるかを確認するため、全国結核医療施設の情報収集し検討した。

B. 研究方法

昨年度、全国に結核病床を有する医療施設（270施設）に対して、2007年7月調査票1）及び2）を送付し、2007年12月までに回収した。調査の内容は、1）、2006年1月から12月に新規に入院し、多剤耐性結核と診断された症例数と各症例について年令、性別、過去の結核治療歴、薬剤感受性結果、治療内容、転帰等、2）、1）の該当症例以外に調査時点2007年7月時点で、排菌が止まらない症例（概ね3ヶ月1回以上培養陽性となるものとした）数と各症例について1）と同様な調査項目に加え、発症からの期間、入院治療

か外来治療か等についてであった。上記の調査票は218施設から得られた（回収率80.7%）。今年度は得られた調査票を集計し、解析した。持続排菌症例103例のうち19例が外来治療していたので、この19例についてはその背景や事情について追加調査を行った。

調査票の個別症例は施設と報告者の整理番号で取扱い、個人情報とは可及的に回避するよう工夫した。

また年令、性別、薬剤感受性パターン等を照合して登録の重複を避けた。

C. 研究結果

1. 218施設のうち15施設はすでに無床となっており、全結核病床は6022床であった。

2. 2006年に新規入院となった多剤耐性結核症例は93例（男性71、女性22）、このうち12例がXDRであった。新規に多剤耐性と診断された76例のうち31例が初回治療、45例が再治療で、治療開始約1年後の時点で、MDRでは菌陰性化64%、死亡率7.2%だが、XDRでは菌陰性化率も死亡率も43%と治療は困難である。

3. 調査時点で持続排菌がみとめられている103例では43%がXDR、77%が発症2年以上の慢性排菌者である。これらの持続排菌者のうちの19症例が外来治療をしており、約半数は菌量が少ない症例であるが、半数は入院拒否している患者であり、感染コントロー

ルの上で問題が大きい。

4. 年間の多剤耐性結核発症者数は93人、持続排菌している多剤耐性結核患者数は103例で、トータル

196例中XDRは56例で28.6%となった。

5. これらの患者は近畿地方、関東地方に多く分布しており、66%は国立病院、28%は公立病院、11%は民間病院で治療されていた。

Table 1. Newly admitted cases with MDR-TB in 2006

	New case N=31	Previously treated with TB N=45	Previously treated with MDR-TB N=16	Unknown N=1
MDR-TB (XDR-TB)	31 (1)	45 (6)	16 (4)	1 (1)
With operation	3	1	1	0
Outcome				
Conversion to negative	21	26	7	0
Still positive	7	13	6	0
Unknown	3	6	3	1
Died	2	6	4	1

In 2006, 93 patients with MDR were newly admitted to hospitals and 12 cases of them had XDR-TB. Outcome on filling out the questionnaire (almost 12 months after admission) were 56.9% with conversion to negative, 28.0% with still positive and 14.0% with died. 12.9% of patients with MDR-TB had XDR-TB.

Figure 1. Distribution of newly admitted patients with MDR-TB
New cases with MDR-TB were mainly found in younger population but previously treated cases in elder population.

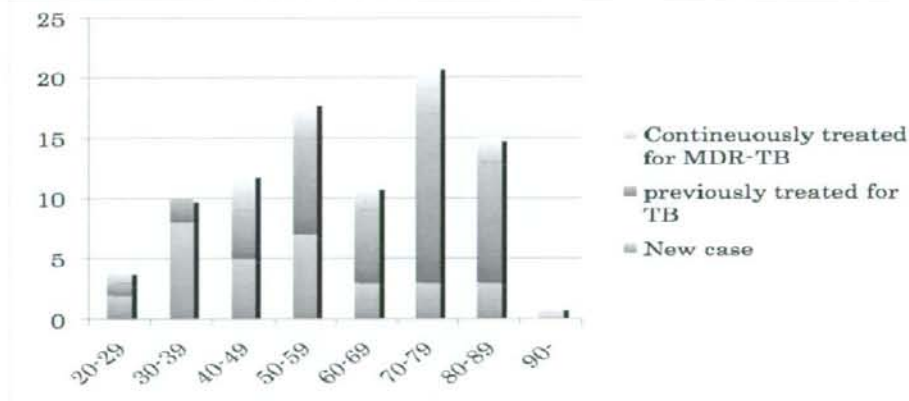


Table 2. Outcome of 76 newly diagnosed MDR-TB cases

Cases with XDR were difficult to have conversion to negative and in higher rate to die.

	New case N=31	Previously treated with TB N=45	XDR-TB N=7	Other MDR-TB N=69
Conversion to negative	21 (67.7%)	26 (57.8%)	3 (42.9%)	44 (63.8%)
Still positive	7	13	3	17
Unknown	3	6	1	8
With operation	3	1	1	3
Died*	2 (6.5%)	6 (13.3%)	3 (42.9%)	5 (7.2%)

*Cause of death were not only Tuberculosis.

Table 3. Intervals after diagnosis of MDR-TB

age	~2ys	~5ys	~ 10ys	over 10ys	unkown	XDR-TB
20s	0	0	0	0	0	0
30s	1	0	0	0	0	0
40s	5	0	1 (1)	0	0	1
50s	5 (1)	1	8 (3)	6 (3)	2 (1)	8
60s	4 (2)	3 (1)	5 (3)	16 (10)	3 (1)	17
70s	4 (1)	4 (3)	3 (1)	8 (6)	3 (2)	13
80s	5 (1)	4 (1)	6 (2)	5 (1)	0	5
90s	0	0	0	1	0	0
	24 (5)	12 (5)	23 (10)	36 (20)	8 (4)	44

* () indicates the number of XDR-TB case.

The number of XDR-TB cases increased as periods after diagnosis of MDR. 44 case, 42.7 % of MDR, were XDR-tuberculosis.

Figure 2. Geographic distribution of patients with MDR-TB in Japan

Cases with MDR and XDR-TB distributed in the districts of Kinki and Kanto-Shinetsu, especially urban areas.

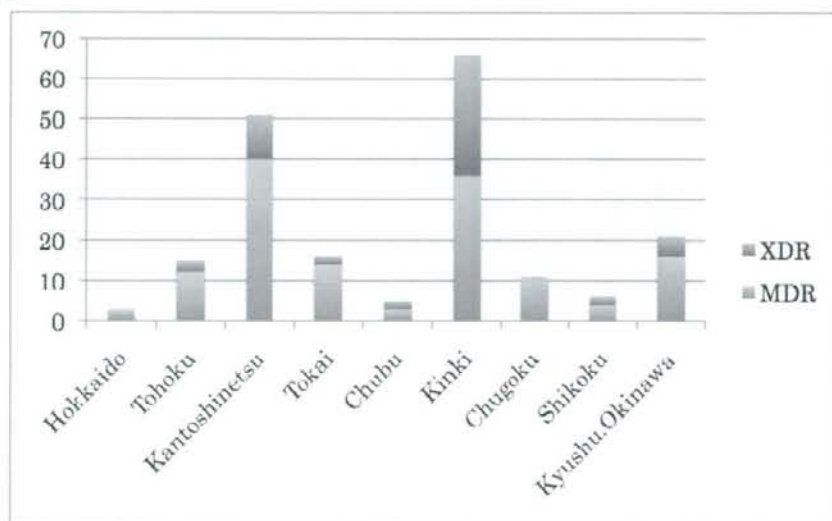


Table 4. 所属施設 (XDR) *重複あり

	国立病院	公立病院	民間病院
2006年新規入院	52 (6)	32 (8)	14 (2)
持続排菌	78 (29)	22 (15)	7 (4)

D. 考察

多剤耐性結核は結核対策の重要な課題である。世界結核薬剤サーベランスのネットワークが整備されて地域別に MDR 患者数と割合が推定され 4)、その治療成績は低く死亡が多いことが示された 5)。さらに 2000~2004 年に CDC と WHO が実施した 49 カ国の 17690 株の解析では、2 次薬にも広範囲に耐性を示す XDR-TB が広がっていることが報告された。全検体の 20% が MDR で、MDR 中の XDR の割合は 10% で、国別では米国 4%、ラトビア 19%、韓国 15% となっており、先進諸国でも XDR 検体率が年次上昇している 1)。日本では 2002 年療研(結核療法研究会)が行った 3122 株の調査で 60 例 (1.9%) が MDR で低いが、うち XDR 17 例の割合は 31% と諸外国に比べると著しく高く 2)、しかも半数が初回治療であったことが注目された 6) 7)。鹿住らは 1999 年に慢性排菌結核であった 1234 例から得られた 434 株の薬剤感受性検査を行い、321 株が MDR、うち 180 株が XDR でさらに XDR の半数が初回登録患者であったと報告している 8)。今回の我々の調査では、持続排菌症例が初回耐性か否かの区別は出来なかった。

2007 年 10 月に WHO は薬剤感受性検査の再現性と安定性に基づいて、INH、RFP に加え二次抗結核薬のうちフルオロキノロン耐性および注射薬であるアミカシン、カナマイシン、カプレオマイシンのうちの 1 剤に耐性を持つ結核菌を超多剤耐性結核菌 (Extensively 薬物抵抗性結核: XDR-TB) と定義が変更された 3)。日本ではアミカシンは未承認、カプレオマイシンはすでに販売中止で一般に薬剤感受性検査には含まれず、臨床的検討といえども国際的定義への正確性を欠くが、今回の検討ではフルオロキノロンはレボフロキサシンとして、アミカシンはカナマイシンに、カプレオマイシンをエンピオマイシンに置き換えて判定した(結果的には XDR と判定された症例はエンピオマイシン

耐性のものはカナマイシンにも耐性であった)。

MDR-TB とりわけ XDR-TB の治療成績は不良で 1)、HIV と結核の重感染では死亡率が高く 9)、ラトビアでの 178 例の多変量解析では MDR 既治療、3 ヶ月以上の 5 剤以上の投与がされていないこと、オフロキサシン耐性、開始時 Body-MISA Index が 18.5 以下であることの 4 要因が多剤耐性結核治療の予後不良因子であった 11)。多田らも多剤耐性結核 46 例の多変量解析で、OFLX・LVFX 耐性が治療失敗と再発に関わる危険因子であることを報告している 12)。

かつて薬剤耐性株は感染性や毒性が弱いと信じられていたが、近年 INH 耐性株や多剤耐性株の集団感染や外来性再感染、若い世代での新発生の報告が相次ぎ、分子疫学解析法が重要な情報をもたらした 13) 14)、そうでないことがわかって来た。今や多剤耐性結核の感染性も考慮した院内感染対策や保健所活動が要求されることとなった。最近では日本の結核菌株は多くが古代型北京株であるが、若年者では近代型北京株が広がってきている。北京株は、高病原性で、耐性菌への突然変異が起こり易いなどの新しい知見がえられつつあり、治療や予防への関心を再び惹起すべきである。

今回のアンケートによる全国調査で、2006 年 1 月から 12 月で新規入院した MDR および XDR-TB は 93 例、12 例、その他の持続排菌患者 103 例、44 例と合わせて 196 例、56 例の多剤耐性および超多剤耐性結核患者を認めた。2006 年の新規登録菌陽性肺結核患者数 15315 人 16) と比較すると、おおよそ 1.3%、0.4% 程度となる。

現在地球レベルでの多剤耐性結核への取り組みが拡がりつつある。New TB Drug Development (新薬開発への資金提供) の成果として、新たな検査技術や有効な新薬が開発され強力な標準レジメンの確立も手の届くところに来ている 17) 18)。の上の DOTS、

DOTS-Plus (Stop TB Partnership の多剤耐性結核対策活動) の展開と Global Alliance 日本国内でも多剤耐性結核についての正確な情報の登録 19) と菌株保存が必要であり、DOTS 普及以降の結核患者要因や環境の変貌に伴い、新たな治療方式、難治例治療、薬剤感受性検査の精度管理など介入研究が展開されるべきと思われる。

E. 結論

多剤耐性結核症例について全国調査を行った。2006 年に新規入院した MDR-TB は 93 例で、そのうち XDR は 13%であった。持続排菌例を加えた 196 例中では XDR が 29%に及んでおり、日本でも DOTS に加えて多剤耐性結核対策が必要と考える。

G. 研究発表

豊田恵美子、川辺芳子、四元秀毅、坂谷光則、露口一成、前倉亮治、藤川健弥、高嶋哲也、小川賢二、吉山崇、杉江琢美：多剤および超多剤耐性結核の全国調査(2006 年)。結核 88 卷 12 号 773-777