

2010年2月28日時点で結核菌 2,722 株の感受性検査が終了しており、結果は表2の通りである。このデータは臨床検査情報の収集が遅れているため、現時点で未治療・既治療の分類ができておらず、Combined としての限定的なデータである。

表2 各薬剤に対する耐性 (Any resistant; 2010年2月28日現在 n=2,722)

Combined resistance	2007		2002 (ref.)	
	No. of strains	%	No. of strains	%
Total	2,722	100	3,122	100.0
All Susceptible	2,461	90.4	2,784	89.2
Any Resistance	261	9.6	338	10.8
INH	111	4.1	156	5.0
RFP	38	1.4	74	2.4
EB	31	1.1	58	1.9
SM	178	6.5	248	7.9
Mono Resistance	197	7.2	233	7.5
INH	53	1.9	59	1.9
RFP	10	0.4	7	0.2
EB	3	0.1	3	0.1
SM	131	4.8	164	5.3
Multi-Drug Resistance	25	0.9	60	1.9
INH + RFP	7	0.3	8	0.3
INH + RFP + EB	5	0.2	9	0.3
INH + RFP + SM	4	0.1	13	0.4
INH + RFP + EB + SM	9	0.3	30	1.0
Poly resistance	39	1.4	45	1.4
INH + EB	4	0.1	3	0.1
INH + SM	23	0.8	27	0.9
EB + SM	6	0.2	1	0.02
INH + EB + SM	1	0.0	7	0.2
RFP + EB	2	0.1	1	0.02
RFP + SM	0	0.0	2	0.1
RFP + EB + SM	3	0.1	4	0.1

S; Susceptible, R; Resistant

D. 考察

2010年2月までに今回収集した抗酸菌 3,703 株のうち、結核菌と考えられる（最終同定結果はまだ得られていない）株のほとんど（2,722 株）について感受性検査を終了した。これまでの感受性検査で判定不能であった株の検査が終了すれば、感受性検査としては完遂する予定である。現時点で臨床情報を収集できていない施設がいくつかあるため、既治療・未治療の区別が出来ていない

状態である。

現時点でのデータは Combined any resistance に関して低下傾向を示しており、2002年と比較して INH 以外で統計的有意差をもって低下していた。さらに Combined MDR も 2007年で 2002年に比較して有意に低下している (p=0.001)。Combined mono resistance や Combined poly-resistance に有意な減少が見られていないことを考えると、MDR のみ有意に減少しているとは考えがたいが、MDR の中でも有意な減少があるのは全剤耐性 (INH, RFP, SM, EB 全てに耐性) だけ (P=0.003) であることを考えれば、全剤耐性患者からの他者の感染対策が改善されていることを示しているのかも知れない。あるいは 2002年の調査研究で症例として取り込まれていた慢性の MDR 症例が今回の研究ではプロトコールから除かれていることも原因として考えられる。これらの点を明確にするためにも、早急に臨床情報に基づいて既治療・未治療を分けて解析する必要がある。

同時期に実施された他のサーベイ（定点観測調査 2007）と比較すると、表3に示したように定点観測データは療研 2002年と 2007年の中間的な値であり、INH と EB の耐性には有意な差がある。定点観測から得られた耐性率が今回の調査研究から得られている値よりも高い傾向にあるのは、定点観測の対象とした病院が結核病棟を有しており、耐性結核が集まりやすい環境にあることが一因と考えられるが、逆に 2002年のデータとの比較から考えると、総体的には耐性率の低下を反映している様に思われた。結論を導くには今回の調査研究の最終結果を待たなければならないが、サーベイランスとして耐性結核の動向を調査し、異常事態の発生を検出して必要な対策を実施することを目的とするのであれば、定点観測調査でも有効ではないかと考えられた。この点を明確にするために、再度定点観測調査を実施する必要があると考えられる。

E. 結論

結核療法研究協議会施設を対象として 2007年から実施している耐性結核菌の実態調査を継続して実施し、現在までに 2,722 株の結核菌の薬剤耐性状況を明らかにした。感染症法の規定により多剤耐性結核菌が輸送困難になっていることが

調査の無作為性に影響を与えた可能性は否定できないが、多剤耐性結核を含めて薬剤耐性は低下傾向にあると考えられた。今後早急に臨床情報との相互関係を解析し、今日の耐性結核の実態を明確にする必要がある。

F. 健康危惧情報

本研究においては、特に多剤耐性菌の感受性検査実施において、感染の危険があった。全ての結核菌の取り扱いが感染症法及びバイオハザード指針に従って BSL3 レベルの実験室内で安全キャビネットを用いて行った。

G. 研究発表

学会発表

1. 御手洗聡, 近松絹代, 水野和重, 山田博之. GenoType MTBDR plus Solid Phase Line Probe Assay の基礎的評価. 第 156 回結核病学会関東支部会 つくば 2009 年 9 月 5 日.
2. 上山雅子, 近松絹代, 吉山崇, 尾形英雄, 工藤翔二, 御手洗聡. 臨床分離結核菌群における *M. bovis* の分離頻度. 第 84 回日本結核病学会総会 札幌 2009 年 7 月 2, 3 日.
3. 近松絹代, 水野和重, 角 泰人, 山田博之, 御手洗聡. 多剤耐性結核菌に対する Rifabutin の薬剤感受性. 第 84 回日本結核病学会総会 札幌 2009 年 7 月 2, 3 日.
4. 御手洗聡. 薬剤感受性検査の精度保証. 第 84 回日本結核病学会総会 札幌 2009 年 7 月 2, 3 日.
5. Mitarai S. Drug-resistant TB in Japan. Taiwan-Japan Symposium on TB and International Collaboration. Taipei, September 11-13, 2008.
6. 阿部千代治, 小林郁夫, 御手洗聡, 和田雅子, 川辺芳子, 高嶋哲也, 鈴木克洋, 尾形英雄. イソニアジド耐性結核菌の耐性に関与する遺伝子の変異. 第 83 回日本結核病学会総会 東京 2008 年 4 月 24, 25 日
7. 御手洗聡. 結核菌検査指針改訂と耐性菌の現状 (教育セミナー). 第 19 回日本臨床微生物学会学術集会 東京 2008 年 1 月 27 日
8. 御手洗聡. 結核の感染対策 (教育講演). 第 23 回日本環境感染学会総会 長崎 2008 年

2 月 23 日

9. 御手洗聡: 日本における多剤耐性結核と超多剤耐性結核. 日本化学療法学会総会 仙台 2007 年 6 月 1 日
10. 村瀬良朗, 前田伸司, 大友幸二, 山田博之, 御手洗聡: 2002 年度療研多剤耐性結核菌の分子疫学. 日本結核病学会総会 大阪 2007 年 6 月 5 日
11. 御手洗聡, 阿部千代治, 小林郁夫, 和田雅子, 鈴木克洋, 高嶋哲也, 川辺芳子, 尾形英雄: バクテック MGIT 960 結核菌薬剤感受性検査用ミジットシリーズ (MGIT AST) および小川標準法によるイソニアジド低濃度薬剤感受性検査の判定不一致に関する検討. 日本結核病学会総会 大阪 2007 年 6 月 5 日
12. Mitarai S, Otomo K, Yamada H, Mizuno K, Maeda S, Murase Y. Extensively Drug Resistant (XDR) tuberculosis in Japan. 38th World conference on IUATLD. Cape Town, South Africa 2007.
13. Mitarai S (RYOKEN). Drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Japan: A nationwide survey, 2002. 12th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim. Haikou, China 2007

原著論文

1. 近松絹代, 水野和重, 山田博之, 御手洗聡. 多剤耐性結核菌における Rifampicin と Rifabutin の交差耐性の検討. 結核 2009 ; 84 : 631-633.
2. Wright A, Zignol M, Van Deun A, Falzon D, Gerdes SR, Feldman K, Hoffner S, Drobniewski F, Barrera L, van Soolingen D, Boulabhal F, Paramasivan C, Kam KM, Mitarai S, Nunn P, Raviglione M; for the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Lancet. 2009; 373: 1861-1873.
3. 水野和重, 山田博之, 御手洗聡. 多剤耐性結核菌. 臨床検査. 2008; 52: 1133-1138.
4. 御手洗聡, 水野和重. 抗酸菌の薬剤耐性化.

- Medical Technology. 2008; 36: 153-158.
5. 御手洗聡. 超多剤耐性結核菌の現状と対策. 感染症. 2008; 37: 224-236.
 6. 前田伸司, 村瀬良朗, 御手洗聡, 菅原 勇, 加藤誠也: 国内結核菌型別のための迅速・簡便な反復配列多型 (VNTR) 分析システム—JATA (12) -VNTR 分析法の実際—. 結核. 2008; 83: 673-678.
 7. Murase Y, Mitarai S, Sugawara I, Kato S, Maeda S. Promising loci of variable numbers of tandem repeats for typing Beijing family *Mycobacterium tuberculosis*. J Med Microbiol. 2008; 57: 873-880.
 8. Abe C, Kobayashi I, Mitarai S, Wada M, Kawabe Y, Takashima T, Suzuki K, Sng LH, Wang S, Htay HH, Ogata H. Biological and molecular characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates with low-level resistance to isoniazid in Japan. J Clin Microbiol. 2008; 46: 2263-2268.
 9. 大友幸二, 水野和重, 御手洗聡, 和田雅子 (結核療法研究協議会): 結核療法研究協議会 2002 年度入院時結核菌薬剤感受性に関する研究: 検査精度の検討 結核 2007. 82. 155-164.
 10. 御手洗聡, 小林郁夫, 阿部千代治, 和田雅子, 鈴木克洋, 高嶋哲也, 川辺芳子, 町田和子, 田野正夫, 瀧川修一, 鎌田有珠, 重藤えり子, 藤井俊司, 森 健一, 須山尚史, 矢野修一, 川城丈夫, 尾形英雄: バクテック MGIT 960 結核菌薬剤感受性検査用ミジットシリーズ (MGIT AST) および小川標準法によるイソニアジド低濃度薬剤感受性検査の判定不一致に関する検討. 結核 2007; 82: 449-454.
 11. Tuberculosis Research Committee (RYOKEN). Drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Japan: A nationwide surveillance in 2002. Int J Tuber Lung Dis 2007; 11: 1129-1135.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

<研究協力者>

吉山 崇
結核予防会複十字病院診療部付部長
御手洗聡
結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部細
水野和重
結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部細
菌検査科
山田博之
結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部細
菌検査科
近松絹代
結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部細
菌検査科

表3 療研2007年データと他のデータとの比較

Any Combined resistance	定点観測データ (n=1,643)		療研2007 (n=2,722)		療研2002 (n=3,122)		定点 vs 2007	定点 vs 2002	2007 vs 2002
	耐性数	比率	耐性数	比率	耐性数	比率	P value		
INH	98	0.060	111	0.041	156	0.050	0.005	0.157	0.093
RFP	27	0.016	38	0.014	74	0.024	0.513	0.098	0.007
EB	41	0.025	31	0.011	58	0.019	<0.001	0.142	0.025
SM	111	0.068	178	0.065	248	0.079	0.78	0.14	0.039
MDR	25	0.015	25	0.009	60	0.019	0.063	0.347	0.001

資料1 「結核菌の薬剤感受性状況に関する研究」参加協力施設一覧

施設名	施設名
国立病院機構函館病院	済生会明和病院
市立室蘭総合病院	国立病院機構滋賀病院
国立病院機構札幌南病院	京都市立病院呼吸器科
北海道社会保険病院	大阪市立北市民病院
労働福祉事業団岩見沢労災病院	(財)結核予防会大阪病院
国立病院機構道北病院	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
青森県立中央病院	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
岩手県立中央病院	西神戸医療センター
国立病院機構盛岡病院	国立病院機構奈良医療センター
東北厚生年金病院	神田病院
埼玉県立循環器・呼吸器病センター	国立病院機構和歌山病院
国立病院機構茨城東病院	国立病院機構松江病院
国立病院機構宇都宮病院	(財)岡山県健康づくり財団附属病院
国立病院機構西群馬病院	川崎医大川崎病院
埼玉県立循環器・呼吸器病センター	川崎医科大学附属病院
国保直営総合病院君津中央病院	国立病院機構南岡山医療センター
東京都立府中病院	国立病院機構東広島医療センター
国立病院機構東京病院	国立病院機構山陽病院
(財)結核予防会複十字病院	国立病院機構東徳島病院
東京都立清瀬小児病院	国立病院機構愛媛病院
川崎社会保険病院	国立病院機構高知病院
川崎市立井田病院	国立病院機構福岡東医療センター
国立病院機構南横浜病院	九州大学胸部疾患研究施設
国立病院機構神奈川病院	国立病院機構大牟田病院
国立病院機構富山病院	国立病院機構東佐賀病院
金沢市立病院	長崎市立病院成人病センター
県立須坂病院	国立病院機構長崎神経医療センター
国立病院機構中信松本病院	国立病院機構熊本南病院
総合病院聖隷三方原病院呼吸器センター	国立病院機構西別府病院
国立病院機構天竜病院	国立病院機構南九州病院
国立病院機構東名古屋病院	国立病院機構沖縄病院
国立病院機構三重中央医療センター	
総計 (63 施設)	

資料2 2005年の結核菌陽性患者数に基づく必要予測数と現状

ブロック	罹患数	比率	予定数	収集予定数(10%増)	収集菌株数	菌株収集率 (%)
北海道・東北	856	0.08	214	235	290	123.4
関東	3,937	0.35	984	1,082	1,383	127.8
中部・北部	1,666	0.15	416	458	374	81.7
近畿	2,745	0.24	686	754	737	97.7
中国・四国	901	0.08	225	248	377	152.0
九州	1,213	0.11	303	333	542	162.8
計	11,318	1.00	2,828	3,111	3,703	119.0

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）
研究分担報告書

新化学療法剤を含めた治療方式の開発・評価

研究分担者

坂谷光則 NHO 近畿中央胸部疾患センター院長

研究要旨

1. 「結核新化学療法を含めた治療方式の開発・評価：調査票（新しい結核治療剤使用）」全国結核診療施設（269施設）にすでに送付し、調査を開始した。新しい抗結核薬リファブチン（RBT）及びリネゾリド、メロペネム-クラブラン酸の三種の新しい化学療法剤の投与症例数、多剤耐性結核に対する有効性、副作用等を調査。現在解析中。リファブチンの有効性は全症例 53.3%に有効で、またリファンピシン（RFP）耐性結核の 29.4%に有効で副作用は白血球減少症。リネゾリドは 66.7%に有効で副作用は末梢神経障害と骨髄抑制であった。
2. リファブチンがリファンピシンで耐性菌の何%に感受性があるか解析した。さらにその迅速診断法を開発した。
102例の MDR-TB 菌中 19例（18.6%）に RBT 感受性。rpoB genotype の解析よりコドン 516 が (Asp→Val) 変異で RFB 感受性発見。これを Line probe assay：ジェノスカラー・Rif TB キット（保険点数あり）で迅速診断できることを発見。上記 RFP 耐性 RBT 感受性菌 19例中 17例（89%）で Asp516Val であり迅速診断できた。
3. モキシフロキサシンのファーストラインへの置き換えが海外で検討。したがって日本での MDR-TB に対する検討を行った。著効例が示された。
4. 細胞性免疫予後診断法（分子学的結核菌診断法）の開発。
多剤耐性結核や難治性結核では CD8⁺T 細胞からの granulysin 低下。多剤耐性結核の宿主要因（予後）の SNP 解析（100例の多剤耐性結核で解析中）。多剤耐性結核菌、XDR-TB 菌、スーパー・スプレッダー多剤耐性結核菌の VNTR 解析より感染力を解析中。
5. 診療ガイドライン作成のための、結核病棟における N95 マスク着用の感染防止に有効である実証を QFT 検査で明らかにした。
6. 外科治療マニュアル改訂版計画。

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
豊田恵美子	NHO 東京病院 呼吸器科医長
松本智成	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 臨床研究部長
田尾義昭	NHO 福岡東医療センター 医長
西村一孝	NHO 愛媛病院 院長

村上一生	NHO 山口宇部医療センター	内科医師
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
中島由槻	NHO 東京病院	院長
松村晃秀	NHO 近畿中央胸部疾患センター	外科部長

A.研究目的

1. 新化学療法剤による、治療期間の短縮や多剤耐性結核医療の進歩による患者の QOL 向上と医療費節減。
2. 薬剤（リファブチン）感受性検査迅速遺伝子診断法による画期的な臨床診断・治療の進展。
3. 薬剤耐性結核診療ガイドライン、外科治療マニュアル、細胞性免疫予後診断法の開発は、多剤耐性結核の標準的治療として全国に普及。
4. 新化学療法剤を含めた治療方式の開発・評価。このことより短期の治療、多剤耐性結核等の治療困難な患者の治療開発。
 - ① 治療完了率の向上。
 - ② 多剤耐性結核に対する有効性の改善。
 - ③ 潜在性結核感染も標的とする。
 - ④ 結核とエイズ合併症（TB-HIV）の治療。
 - ⑤ XDR-TB 及びスーパー・スプレッダー多剤耐性結核菌に対する有効性の改善。
 - ⑥ 投与方法の改良によるコンプライアンス向上。

WHO 及び世界結核薬開発同盟（Global Alliance for TB Drug Development）は上記①、③、④、⑥の化学療法剤を切望。
5. INH に代わる新薬や薬剤を含んだ治療方式の開発・評価、薬剤耐性結核診

療ガイドライン、細胞性免疫予後診断法の開発。

B.研究方法

1. 調査票（新しい結核治療剤使用）を返答しやすいように 1 ページにまとめて作成した。新しい結核治療剤として、本邦で厚生省の認可が下りている① Rifabutin、②Linezolid 及び③Meropenem hydrate+クラブラン酸を対象とした。
2. 新化学療法剤を含めた治療方式の開発・評価。（INH に代わる新薬や薬剤組み合わせ）

結核患者の治療期間の短縮。

下記の新しい薬剤と一次抗結核剤（RFP、INH、SM（EB）、PZA）との組み合わせによる強力な治療効果・治療期間の短縮を解析する。

リファンピシン（RFP）耐性患者におけるリファブチン（RBT）使用における有効性と副作用の解析

 - ・国立病院機構呼吸器疾患研究ネットワークを活用して行う。
 - ・全国結核診療施設にリファブチン投与例についての調査表を送付し解析する。
 - ・RFP 耐性結核菌の RBT 感受性についての迅速診断法を確立する。
3. ・当センターにて分離された結核菌のうち、薬剤感受性検査結果から RFP 感受性株 30 株(2008 年 8.1~8.31) と MDR-TB 株 72 株(2001 年 1.1-2008 年

12.31)を対象とした。(RFP に低レベル耐性を示す 株を含む)

・RFP と RBT に対する MIC をブロスマック MTB-1 ならびに 7H9base の Microdilution 法を用いて測定。

・ジェノスカラー・Rif TB を用いて、*rpoB* 領域の変異を検出し、さらに RRDR(Rifampicin-resistance determining region) シークエンス解析を行った。

4. フルオロキノロン系薬剤(MFLX 等)を加えた治療期間の短縮。

(フルオロキノロン系薬剤については、薬剤耐性結核、特に多剤耐性結核の治療において国際的に必須の薬剤となっている。さらに近年モキシフロキサシン (MFLX) 等新たな薬剤の諸外国での治療成績が報告されている。しかし、結核菌に対する抗菌力はファーストライン抗結核薬並みに強いが、本邦ではまだ保険適用が認められていない。)したがって、レボフロキサシン(LVFX)、MFLX、シプロフロキサシン、スパルフロキサシンの中の一剤を加えた新しい治療法の策定を急ぐ。

現状の 2HREZ+4HR の結核標準治療総 6 ヶ月治療に対する、総治療短縮期間を H(INH)の代わりにフルオロキノロンを用いて解析。

臨床症状、胸部 X 線、喀痰排菌、培養等でも解析する。血液検査 (肝、腎機能) 等で副作用を解析。

5. 多剤耐性結核に対する有効性の改善。
(a)多剤耐性結核感染させた(ヒト生体)結核治療モデル SCID-PBL/hu を用いて解析する。(b)結核治療効果解析モデルマウス (DBA/1)を用いて解析する。

XDR-TB 及び S・S 多剤耐性結核菌に対する有効性の改善。

6. 細胞性免疫予後診断法 (分子学的結核菌診断法) の開発。

多剤耐性結核耐性結核や難治性結核では CD8⁺T 細胞からの granulysin 低下。

多剤耐性結核の宿主要因 (予後) の SNP 解析 (100 例の多剤耐性結核で解析中)。

多剤耐性結核菌、XDR-TB 菌、スーパー・スプレッダー結核菌の VNTR 解析より感染力を解析。

C.研究結果

1. 調査票 (新しい結核治療剤使用) を返答しやすいように 1 ページにまとめて作成した。新しい結核治療剤として、本邦で厚生省の認可が下りている ①Rifabutin、②Linezolid 及び ③Meropenem hydrate+クラブラン酸を対象とした (表 1)。

メロペネム (Meropenem) +クラブラン酸は Science 2009 年にクラブラン酸の存在下でメロペネムを用いると XDR-TB に有効 (in vitro 及びマウス) の報告がなされたことよりヒトでの臨床応用している施設がすでにあることが考えられたことより加えられた。

調査票は 12 項目よりなる。1. 性別、2. 年齢、3. 結核診断名、4. 薬剤耐性、5. 基礎疾患 (合併症)、6. 治療内容、7. 投与量・投与期間、8. 効果、9. 副作用、10. 退院・転帰 (入院の場合)、11. 転帰、12. 診療上の問題と対応。(表 1、表 2、表 3、表 4、表 5、表 6)

この調査票を全国結核診療施設 269 施設の院長宛に、調査票が①リファブチ

ン②リネゾリド③メロペネムークラブラン酸を対象とした理由、ならびに新しい結核治療剤使用の情報がいかに必要であるかを記載した文章を添付（表7）して依頼した。

その結果、269施設中126施設（46.8%）より回答が得られた（表8）。

新しい結核治療剤使用症例は、①リファブチン 30 症例、②リネゾリド 6 症例、③メロペネムークラブラン酸 1 症例、合計 37 症例であった。1年以上前から抗結核剤として認可されているリファブチンが多く認められた（表9）。リファブチン 30 症例のうち、有効例は 16 例（53.3%）で、無効例 5 例（16.7%）であった。有効例、無効例の定義を当方が規定せず調査票を送ったためか不明 9 例（30.0%）であった（表10）。

MDR-TB 17 症例に対するリファブチンの効果は有効 5 例（29.4%）、無効 5 例（29.4%）であった（表11）。

一方、リネゾリド（6 症例）の効果は有効（4 例）と 66.7%で効果が認められた（表12）。

リファブチンの副作用として、白血球減少、血小板減少、肝機能異常が認められた（表13）。

リファンピシン（RFP）をリファブチンに変更した理由として、(1) RFP が肝障害のため使用できずリファブチンに変更、(2) INH、RFP、PZA、EB 等が副作用のため使用不可、(3) ワーファリン内服中のため、(4) 間質性肺炎でステロイド内服中で、ステロイド濃度維持のため、等であった（表14）。

一方、リネゾリドの副作用として骨髄抑制と末梢神経障害が高頻度で報告された（表15）。

メロペネムークラブラン酸は、今回の調査ですでに 1 症例報告がなされた。

MDR-TB で、SM 耐性、EB 耐性、PZA 耐性の 82 歳男性に投与。塗抹陽性から塗抹陰性となり、結核菌量の減少が認められ有効であった。しかし、培養で結核菌陰性化には至っていない（表16、17）。

表 1

調査票(新しい結核治療剤使用) (加藤班坂谷分科会)	
1. Rifabutin	-使用症例(多剤耐性結核) -効果 -副作用 -HIV(+、-)等
2. Linezolid	-使用症例(多剤耐性結核) -効果 -副作用
3. Meropenem hydrate + クラブラン酸	

表 2

Meropenem-Clavulanate is effective against Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis
J. E Hugonnet, L. W Tremblay, H.I. Boshoff, C. E. Barry, J. S. Blanchard Science 323: 1215-1218, 2009
Meropenem + Clavulanate (β -lactamase inhibitor)
・XDR-TBに有効 ・persistent TBに有効

表 3

調査票(新しい結核治療剤使用)

施設名 _____ 登録年月日 _____ 年 月 日

氏名 _____ (匿名化して下さい) 該当項目に○印をつける、又は記入。その他の項目は記入して下さい。

1. 対象者の性別

① 男性	<input type="checkbox"/>
② 女性	<input type="checkbox"/>

2. 年齢(診断時) _____ 才

3. 結核診断名

1. 肺結核	<input type="checkbox"/>
2. 肺外結核	<input type="checkbox"/>
① 胸膜炎	<input type="checkbox"/>
② リンパ節	<input type="checkbox"/>
③ 粟粒	<input type="checkbox"/>
④ 骨関節	<input type="checkbox"/>
⑤ 中枢神経	<input type="checkbox"/>
⑥ その他	<input type="checkbox"/>

4. 薬剤耐性

① RF耐性	<input type="checkbox"/>
② INH耐性	<input type="checkbox"/>
③ SM耐性	<input type="checkbox"/>
④ EB耐性	<input type="checkbox"/>
⑤ PZA耐性	<input type="checkbox"/>
⑥ その他薬剤	<input type="checkbox"/>
⑦ なし	<input type="checkbox"/>
⑧ 不明	<input type="checkbox"/>

以下項目は任意で記入して下さい。

表 4

調査票(新しい結核治療剤使用)

施設名 _____ 登録年月日 _____ 年 月 日

氏名 _____ (匿名化して下さい) 該当項目に○印をつける、又は記入。その他の項目は記入して下さい。

1. 対象者の性別

① 男性	<input type="checkbox"/>
② 女性	<input type="checkbox"/>

2. 年齢(診断時) _____ 才

3. 結核診断名

1. 肺結核	<input type="checkbox"/>
2. 肺外結核	<input type="checkbox"/>
① 胸膜炎	<input type="checkbox"/>
② リンパ節	<input type="checkbox"/>
③ 粟粒	<input type="checkbox"/>
④ 骨関節	<input type="checkbox"/>
⑤ 中枢神経	<input type="checkbox"/>
⑥ その他	<input type="checkbox"/>

4. 薬剤耐性

① RF耐性	<input type="checkbox"/>
② INH耐性	<input type="checkbox"/>
③ SM耐性	<input type="checkbox"/>
④ EB耐性	<input type="checkbox"/>
⑤ PZA耐性	<input type="checkbox"/>
⑥ その他薬剤	<input type="checkbox"/>
⑦ なし	<input type="checkbox"/>
⑧ 不明	<input type="checkbox"/>

表 5

5. 基礎疾患(合併症)		6. 治療内容	
① なし		① 治療(リファブチン)	
② 糖尿病		② 治療(リネゾリド)	
③ 空洞の有無**		③ 治療(メロベネム-クラブラン酸)	
④ HIV		④ 標準1. HRE(S)Z	
⑤ 胃切除後		⑤ 標準2. HRE(S)	
⑥ 慢性肝疾患(肝炎・肝硬変)		⑥ その他	
⑦ C型肝炎ウイルス陽性			
⑧ HBSキャリアー			
⑨ 膠原病			
⑩ 塵肺、COPD、喘息など			
⑪ その他			
**保健所では、合併症は正確には把握できないのでここに入れた		8. 効果	
7. 投与量・投与期間		① リファブチン	① 有効
	投与量	投与期間	② 無効
① リファブチン	／日	週	③ 不明
② リネゾリド			④ 有効
③ メロベネム-クラブラン酸			⑤ 無効
			⑥ 不明
			⑦ 不明

表 6

9. 副作用		10. 退院・転帰(入院の場合)	
① リファブチン	① 白血球減少症		退院時
	② 貧血		① 塗抹陰性
	③ 血小板・汎血球減少症		② 培養陰性
	④ 肝機能異常		③ 塗抹陽性
	⑤ 黄疸		④ 培養陽性
	⑥ 消化管出血		
	⑦ 痙攣		
	⑧ その他		
	⑨ その他		
② リネゾリド	① 骨髄抑制		11. 転帰
	② 根神経症		① 治療完了
	③ ショック		② 継続中
	④ その他		③ 帰国
③ メロベネム-クラブラン酸	① 急性腎不全		④ 治療中断・失敗
	② 偽膜性大腸炎		
	③ その他		
12. 診療上の問題点と対応(記載してください)			

表 7

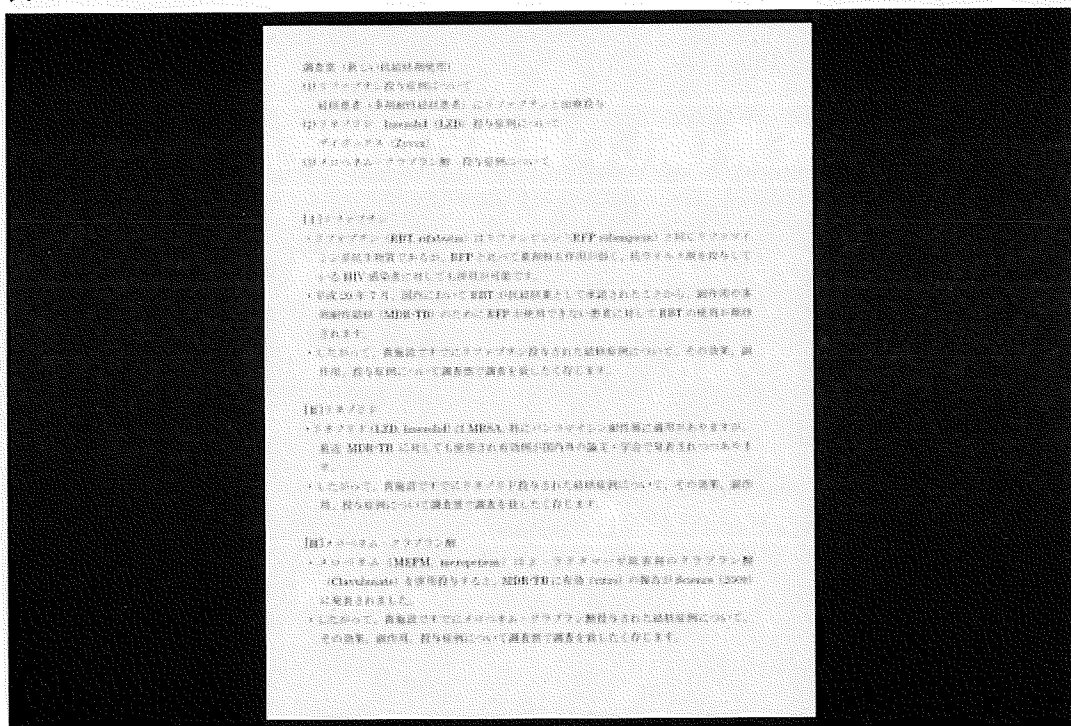


表 8

結核新化学療法を含めた治療方式の 開発・評価： 調査票（新しい結核治療剤使用）

全国結核診療施設 269施設

調査票送付	269施設
回答	126施設
回答率	46.8%

表 9

調査票(新しい結核治療剤使用)	
1. リファブチン	30 症例
2. リネゾリド	6 症例
3. メロペネム クラブロン酸	1 症例
合計	37 症例

表 10

リファブチン(30症例)効果	
有効 16 例	53.3%
無効 5 例	16.7%
不明 9 例	30.0%
合計 30 例	

表 11

リファブチン(MDR-TB 17症例)効果	
有効 5例	29.4%
無効 5例	29.4%
不明 7例	41.1%
合計 17例	

表 12

リネゾリド(6症例)効果	
有効 4例	66.7%
不明 2例	33.3%

表 13

リファブチン[副作用]	
① 白血球減少症	3例
② 血小板・汎血球減少症	3例
③ 貧血	1例
④ 肺機能異常	3例

表 14

MDR-TBでないのにRFPをリファブチンに変更した理由
① RFPが肝障害のため使用できず、リファブチンに変更(有効)
② INH、RFP、PZA、EB、SM、TH、KM、GFLXが副作用のため使用不可(有効)
③ RFPにおいて薬疹出現(効果不明)
④ ワーファリン内服中のためRFP+リファブチンに変更 2例
⑤ 間質性肺炎でステロイドの影響排除のため使用
⑥ RFPアレルギーのため

表 15

リネゾリド	
有効例は	
結核菌	
塗沫陰性	
培養陰性	
副作用	
(1) 骨髄抑制	2例
(2) 末梢神経障害	3例
	(6例中)

表 16

メロペネム-クラブラン酸(1症例)効果
有効
対象 男性82歳、肺結核、MDR-TB、SM耐性、EB耐性、PZA耐性
塗沫陰性となる 培養陽性のまま。しかし結核菌量の減少。
メロペネムを1ヶ月2w以上投与 治療4ヶ月後の喀痰塗沫(-)だが培養(+)と菌陰性化には至っていない。
継続中

メロペネム-クラブラン酸(1症例)効果

有効

対象 男性82歳、肺結核、MDR-TB、SM耐性、EB耐性、PZA耐性

塗抹陰性となる
培養陽性のまま。しかし結核菌量の減少。

メロペネムを1ヶ月2w以上投与
治療4ヶ月後の喀痰塗抹(-)だが培養(+)と菌陰性化には至っていない。

継続中

2. リファブチン感受性迅速診断法の開発
リファブチンはリファンピシンと異なり、薬剤の血中濃度（例えばステロイド、ワーファリン等）に影響を与えることが少ないことより、これらの投薬を必要とする合併疾患結核患者にリファブチンがリファンピシンの代わりに使用されることがある。また、リファンピシンに耐性の場合にリファブチンが用いられることも多い。しかし、RFP耐性菌の場合、リファブチン感受性菌であることを迅速に診断することが切望されているが、その迅速診断法は確立されていない。
- 一方、我々はRFP耐性に95%関与するrpoB遺伝子変異の迅速診断ならびに多剤耐性結核患者の迅速入院法（Inno-Lipa ジェノスカラーLine Probe Assay）をすでに確立し、厚生行政に大

きく寄与しつつある（図1）。

したがって、ジェノスカラーLine Probe Assay法を用いて、リファブチン感受性迅速診断法の開発を試みた。その結果、リファブチン感受性迅速診断法を世界に先駆けて開発した（図1、図2、図3、表18、表19）。

本邦のRFP耐性に関与する遺伝子変異はR4b 2.9%、R4a 9.7%、R2 9.7%であり、世界各国でのそれぞれの変異と大きな差は認められない（表18）。当国立病院機構近畿中央胸部疾患センターのこれらの遺伝子変異は日本のそれらと同様であった（表18）。

多剤耐性結核（MDR-TB）におけるrpoB遺伝子の変異はコドン516、526と531が多い。コドン511、516と522のsingle point変異はRFPに対する感受性に影響を与えるが、リファブチンの感受性に

は影響を与えない。コドン 513、525、526 と 531 は RFP にもリファブチンにも感受性の影響を与える。一方、コドン 516 (R2 プローブ) はリファブチンに対する感受性に影響を与える(図2、3)。
102 例の MDR-TB 菌中 19 例 (18.6%) に RBT 感受性。rpoB genotype の解析よ

りコドン 516 が (Asp→Val) 変異で RFB 感受性発見。これを Line probe assay : ジェノスカラー・Rif TB キット (保険点数あり) で迅速診断できることを発見。上記 RFP 耐性 RBT 感受性菌 19 例中 17 例 (89%) で Asp516Val であり迅速診断できた (表 19)。

図 1

