

表 18

Frequency of mutations in RFP-resistant *M. tuberculosis* isolates from different geographic regions

Geographic region (No. of countries/No. of isolates)	Frequency (%) of mutated codons					
	Ser-531-Leu	His-525-Asp	His-526-Tyr	Asp-516-Val	Other mutations	No mutation within hot-spot region
United States(61)	34.4	8.2	27.9	4.9	16.4	8.2
New York(51)	33.3	3.9	39.2	3.9	9.9	9.8
Brazil(82)	5.0	1.2	1.1	6.2	28	3.6
Australia(24)	48.5	12.1	12.1	6.1	18.2	3
Africa(3countries/80)	46.2	6.3	6.3	7.5	18.7	15
Europe+Africa(14countries/197)	43.7	10.6	9.6	7.6	26.5	2
Hungary(29)	31	6.9	0	37.9	13.9	10.3
Greece(17)	41.2	17.6	0	11.8	23.5	5.9
Italy(37)	56.7	24.3	2.7	2.7	13.6	0
Turkey(41)	46.3	2.4	4.9	2.4	41.5	2.4
India(44)	54.5	2.3	4.5	0	36.4	2.3
Taiwan(48)	47.9	0	2.1	8.3	31.3	10.4
Asia(11countries/89)	51.7	4.5	9	13.5	14.6	6.7
Japan(96)	52.4	2.9	4.9	9.7	26.2	3.9
Our data(MDR92)	47.8	3.7	5.4	18.5	21.3	3.3

Includes frequency of mutations only at a single codon.

RFP 耐性結核菌における *rpoB* 変異頻度に地域特異性が存在する

図 2

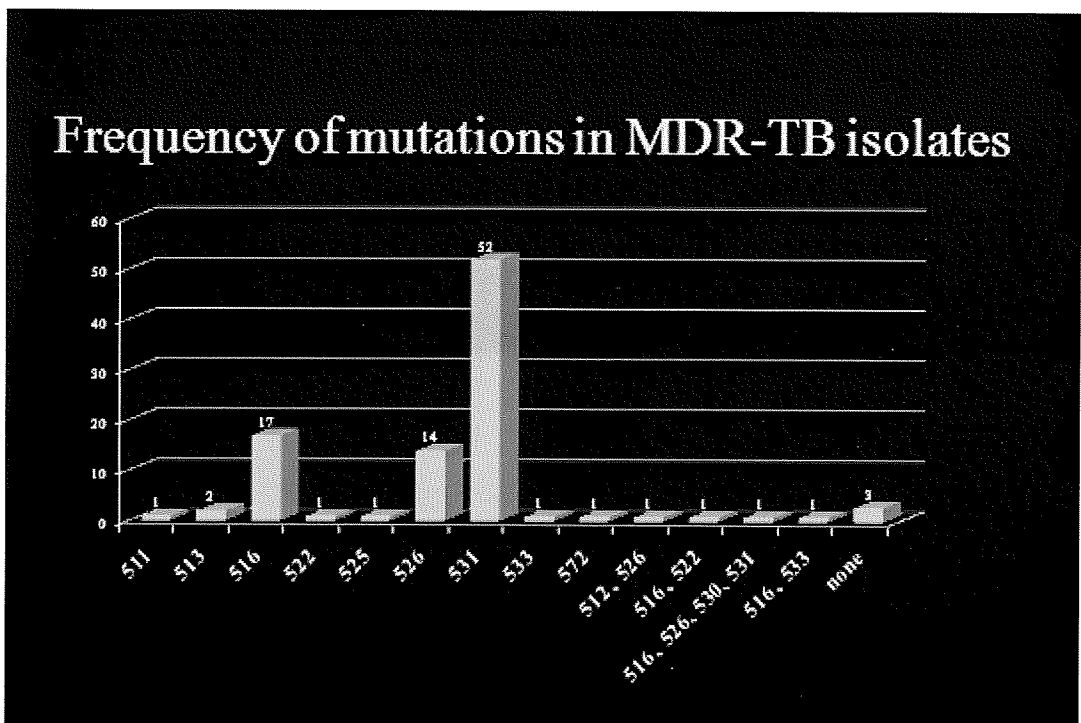


FIG. 1. Mutations and alleles in rifampin-resistant *M. tuberculosis* isolates reported by different groups (9 studies plus Cavusoglu C., et al., J.C.M.2002). The original sequence is boxed. The bottom panels show the mutation at a single codon; and the upper panels show the mutations involved in double, triple, and quadruple codons.

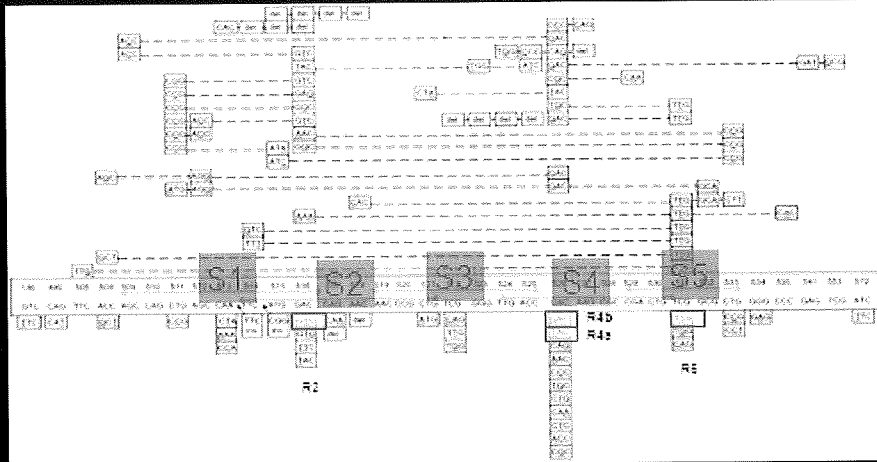


表 19

Comparison of studies about cross-resistance between rifampicin and rifabutin

rifampicin-resistance(n)	cross-resistance between rifampicin and rifabutin	cross-resistance rate (%)	critical concentration	Methods
8	4	50	MIC>40µg/ml	Ogawa medium
92	Not shown	88	MIC>0.5µg/ml	7H12 broth
23	20	87	MIC≥2.5µg/ml	7H11 agar
25	22	88	MIC≥8µg/ml	BACTEC 460
52	38	73	MIC≥1µg/ml	Not shown
29	21	72	MIC≥2µg/ml	BACTEC 12B
30	24	80	MIC>2µg/ml	E-test
21	17	81	MIC>1µg/ml	BACTEC 460
41	35	85	MIC≥1µg/ml	7H10 agar
102	83	81	MIC>0.25µg/ml??	7H9 broth

3. モキシフロキサシンが海外ではファーストラインの置き換えが検討されている。したがって、日本での MDR-TB に対する検討を行った。その結果、著効例が示された。
男性で抗酸菌塗抹 Gaffky4 号。早期退院希望が強く、入院時より INH 300mg、RFP 600mg、PZA 1200mg、EB 750mg に moxifloxacin 400mg を加えて治療開始した。副作用の出現もなく順調に経過した。4 週間で塗抹陰性、培養陰性化した。
すなわち、モキシフロキサシンを 4 剤に加え、初期強化期に投与し、著効を得た。(表 20、表 21)
4. 細胞免疫予後診断法 (分子生物学的結核菌診断法) の開発
 - (a) 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。SNP 解析ではすでに多剤耐性結核患者宿主要因 (NRAMP1) を明らかにしたが、症例数を増やし、また薬剤感受性結核患者とも比較して解析を進展させた。
MDR-TB ではキラー T リンパ球中の granulysin の有意な低下を薬剤感受性結核患者に比較して発見した (Human Vaccine 岡田、喜多 2010)。MDR-TB 患者の T 細胞からの granulysin 産生 (in vitro で PPD や結核死菌抗原刺激で 40 時間培養上清中) 低下が健常人に比較して認められた。
一方、granulysin は結核菌を直接殺傷する機能のみでなく、キラー T 前駆細胞からエフェクターキラー T 細胞へ分化する強力なキラー T 分化因子活性を有することを発見した (Human Vaccine 2010)。
 - (b) さらに、キラー T 細胞から産生される Ksp37 蛋白 (killer cell secretory protein37) が結核患者の血清中で有意に低下していることを発見した。これを用いた新しい細胞免疫診断法の確立を行いつつある。
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. OPC-67683、CPZEN-45 や INH、RFP と新しい結核ワクチン等を使用して、結核や多剤耐性結核の治療期間短縮効果をマウスで解析予定である。
7. 新しい結核化学療法剤の臨床応用研究情報調査研究を行った。
岡田は WHO STOP TB Partnership の WGND メンバーであり表 22、表 23 に示した如く、diallylquinoline や Nitroimidazo-oxazone の現在の phase IIb trial や 2~3 年後の臨床応用に向けての開発が注目されている。

表 20

Laboratory findings	
<p>理学所見： PS 1, H-J 1, 175cm, 71kg 血圧 132/90 心音 清、呼吸音 右肝濁音界上昇、Crackle ,Wheeze 聴取せず、 腹部 異常なし、四肢 浮腫なし、神経学的異常なし、 リンパ節 触知せず</p>	
<p>検査所見： WBC 8600/mm³ (Neu79.7%, Lym15.3%, Eo 1.9%, Mono 2.8%), RBC 470X10⁴/mm³, Hb 13.7 g/dl, Platelet 45.9 /mm³, ESR 53/1h, ALB 4.0g/dl, T-Bil0.43 mg/dl, AST 16 IU/l, ALT 13 IU/l, LDH 159 IU/l, γ-GTP 15IU/l, BUN 12.0mg/dl, Crea 0.6 mg/dl, CRP 1.05 mg/dl, Na 138 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Glu 80 mg/dl, CEA 1.1 ng/ml, CYFRA 0.7ng/ml, β-D glucan <6 pg/ml, アスペルギル ス抗原(-)、HbA1C 5.1%, HBsAg (-)、HCV (-), HIV1/2抗体(-)、 QFT (判定保留)、IgE 864 IU/ml, 検尿 異常なし、検便 異常なし、 検痰 一般細菌:正常細菌叢, 抗酸菌 塗抹 Gaffky 4号、TB-TRC陽性、細胞 診 Class I</p>	

表 21

経過								
<p>早期退院希望が強く、入院時より INH 300mg、RFP 600mg、 PZA 1200mg、EB 750mg に moxifloxacin 400mg を 加えて 治療開始した。副作用の出現もなく 加齢順に経過した。8 週継続 してHRIに変更し継続中である。</p>								
	7/28	8/4	8/11	8/18	8/25	9/1	9/8	9/15
Drugs	HREZ+MOFX							HR
Smear	2+	2+	2+	3+	1+	-	-	-
Culture	+	+	+	+	+	-	-	-
	7d	9d	9d	9d	14d			

表 22

WHO WGND Global Plan Framework 2010-2015
Vision/Goal/Objectives/Activities
Goal (2015): To develop shorter TB regimens that will cure all forms of TB, be compatible with ART, suitable for children, effective against LTBI, affordable and easily managed in the field
Objective 1: Substantially expand the pipeline of new drug candidates
Objective 2: Build and maintain trial site capacity necessary to support trials for drug-susceptible TB, DR-TB and LBTI

表 23

Objective 4: To develop a safer, higher-efficacy and shorter regimen for DR-TB, compatible with HIV treatment
TMC 207, phase IIb
OPC 67683, Phase IIb
Linezolid (phase II)
PNU 100480, Phase I and II (? Check)
Aztrazenica (Phase 1 and II) ((? Check)
Two phase II trials for 12 drugs (including SQ109....)
Two phase III trials for shorter combined regimen for DRTB patients well underway
Two phase III trials in early stages for shorter combined regimen

D. 考察

「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、多くの施設 40.8%にあたる 126 施設により回答を得た。リファブチンの有効性は全症例 53.3%に有効で、また RFP 耐性結核の 29.4%に有効で副作用は白血球減少症。リネズリドは 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。

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）。

今後のアンケートは有効例の規定を添付して送る予定である。

一方、リネズリド（6 症例）の効果は有効 4 例で 66.7%で効果が認められた（表 12）。

リネズリドに代わり、より結核感染治療に特異的なしかも副作用（末梢神経障害等）の少ない薬剤（PNU-100480）が同じ製薬会社より phase I trial され、2010 年度には phase II trial に入るとの情報を得た。

E. 結論

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、多くの施設 40.8%にあたる 126 施設により回答を得た。リファブチンの有効性は全症例 53.3%に有効で、また RFP 耐性結核の 29.4%に有効で副作用は白血球減少症。リネズリドは 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（RBT）がリファンピシン（RFP）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、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（分子生物学的結核菌診断法）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・スプレッダー耐性結核結核菌の 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。

G.研究発表

1.論文発表

- (1) Yoshida S, Suzuki K, Iwamoto T, Tsuyuguchi K, Tomita M, Okada M, Sakatani M
Comparison of rifabutin susceptibility and rpoB mutations in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains by DNA sequencing and the line probe assay.
Journal of Infection and Chemotherapy (in press)
- (2) Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Iwamoto T, Tomita M, Okada M, Sakatani M
Evaluation of the Innno-Lipa Mycobacteria v2 for Mycobacterial identification
Kekkaku 2009 ; 84 : 15-21

2.学会発表

- (1)吉田志緒美、鈴木克洋、露口一成、岡田全司、岩本朋忠、富田元久、和田崇久、坂谷光則：リファンピシンとリファンブチンの抗抗酸菌活性ならびに rpoB 遺伝子の変異の関係；結核 2009 : 84,429

新化学療法剤を含めた治療方式の開発・評価

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

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、多くの施設 40.8%にあたる 126 施設により回答を得た。リファブチン（RBT）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. 細胞性免疫予後診断法（分子生物学的結核菌診断法）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・スプレッダー耐性結核結核菌の VNTR 解析より感染力を解析中。

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は臨床診断・治療に画期的な進歩。
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される成果。
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、
5. 多剤耐性結核等の治療困難な患者の治療開発の成果。
6. 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。
7. 新化学療法を含めた治療方式の開発・評価
結核患者の総治療期間の短縮。
 - 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。

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 ①Rifabutin、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 をプロシミック 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. 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。
 5. 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・スプレッダー耐性結核結核菌の 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+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+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+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	<ul style="list-style-type: none">・使用症例(多剤耐性結核)・効果・副作用・HIV(+、-)等
2. Linezolid	<ul style="list-style-type: none">・使用症例(多剤耐性結核)・効果・副作用
3. Meropenem hydrate + クラブロン酸	

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 RR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 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 RR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

<p>5. 基礎疾患(合併症)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>① なし</td><td></td></tr> <tr><td>② 糖尿病</td><td></td></tr> <tr><td>③ 空洞の有無**</td><td></td></tr> <tr><td>④ HIV</td><td></td></tr> <tr><td>⑤ 胃切除後</td><td></td></tr> <tr><td>⑥ 慢性肝疾患(肝炎・肝硬変)</td><td></td></tr> <tr><td>⑦ C型肝炎ウイルス陽性</td><td></td></tr> <tr><td>⑧ HBSキャリアー</td><td></td></tr> <tr><td>⑨ 膠原病</td><td></td></tr> <tr><td>⑩ 塵肺、COPD、喘息など</td><td></td></tr> <tr><td>⑪ その他</td><td></td></tr> </table> <p>**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</p> <p>7. 投与量・投与期間</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与量</th> <th>投与期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>① リファブチン</td> <td>／日</td> <td>週</td> </tr> <tr> <td>② リネゾリド</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>③ メロベネム-クラブラン酸</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	① なし		② 糖尿病		③ 空洞の有無**		④ HIV		⑤ 胃切除後		⑥ 慢性肝疾患(肝炎・肝硬変)		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			投与量	投与期間	① リファブチン	／日	週	② リネゾリド			③ メロベネム-クラブラン酸			<p>6. 治療内容</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>① 治療(リファブチン)</td><td></td></tr> <tr><td>② 治療(リネゾリド)</td><td></td></tr> <tr><td>③ 治療(メロベネム-クラブラン酸)</td><td></td></tr> <tr><td>④ 標準1, HRE(S)Z</td><td></td></tr> <tr><td>⑤ 標準2, HRE(S)</td><td></td></tr> <tr><td>⑥ その他</td><td></td></tr> </table> <p>8. 効果</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td rowspan="3">1 リファブチン</td> <td>① 有効</td> <td></td> </tr> <tr> <td>② 無効</td> <td></td> </tr> <tr> <td>③ 不明</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">2 リネゾリド</td> <td>① 有効</td> <td></td> </tr> <tr> <td>② 無効</td> <td></td> </tr> <tr> <td>③ 不明</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">3 メロベネム-クラブラン酸</td> <td>① 有効</td> <td></td> </tr> <tr> <td>② 無効</td> <td></td> </tr> <tr> <td>③ 不明</td> <td></td> </tr> </table>	① 治療(リファブチン)		② 治療(リネゾリド)		③ 治療(メロベネム-クラブラン酸)		④ 標準1, HRE(S)Z		⑤ 標準2, HRE(S)		⑥ その他		1 リファブチン	① 有効		② 無効		③ 不明		2 リネゾリド	① 有効		② 無効		③ 不明		3 メロベネム-クラブラン酸	① 有効		② 無効		③ 不明	
① なし																																																																				
② 糖尿病																																																																				
③ 空洞の有無**																																																																				
④ HIV																																																																				
⑤ 胃切除後																																																																				
⑥ 慢性肝疾患(肝炎・肝硬変)																																																																				
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																																																																				
	投与量	投与期間																																																																		
① リファブチン	／日	週																																																																		
② リネゾリド																																																																				
③ メロベネム-クラブラン酸																																																																				
① 治療(リファブチン)																																																																				
② 治療(リネゾリド)																																																																				
③ 治療(メロベネム-クラブラン酸)																																																																				
④ 標準1, HRE(S)Z																																																																				
⑤ 標準2, HRE(S)																																																																				
⑥ その他																																																																				
1 リファブチン	① 有効																																																																			
	② 無効																																																																			
	③ 不明																																																																			
2 リネゾリド	① 有効																																																																			
	② 無効																																																																			
	③ 不明																																																																			
3 メロベネム-クラブラン酸	① 有効																																																																			
	② 無効																																																																			
	③ 不明																																																																			

表 6

<p>9. 副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td rowspan="8">1 リファブチン</td> <td>① 白血球減少症</td> <td></td> </tr> <tr><td>② 貧血</td><td></td></tr> <tr><td>③ 血小板・汎血球減少症</td><td></td></tr> <tr><td>④ 肝機能異常</td><td></td></tr> <tr><td>⑤ 黄疸</td><td></td></tr> <tr><td>⑥ 消化管出血</td><td></td></tr> <tr><td>⑦ 痙攣</td><td></td></tr> <tr><td>⑧ その他</td><td></td></tr> <tr> <td rowspan="4">2 リネゾリド</td> <td>① 骨髄抑制</td> <td></td> </tr> <tr><td>② 視神経症</td><td></td></tr> <tr><td>③ ショック</td><td></td></tr> <tr><td>④ その他</td><td></td></tr> <tr> <td rowspan="3">3 メロベネム-クラブラン酸</td> <td>① 急性腎不全</td> <td></td> </tr> <tr><td>② 偽膜性大腸炎</td><td></td></tr> <tr><td>③ その他</td><td></td></tr> </table> <p>12. 診療上の問題点と対応(記載してください)</p> <hr/> <hr/>	1 リファブチン	① 白血球減少症		② 貧血		③ 血小板・汎血球減少症		④ 肝機能異常		⑤ 黄疸		⑥ 消化管出血		⑦ 痙攣		⑧ その他		2 リネゾリド	① 骨髄抑制		② 視神経症		③ ショック		④ その他		3 メロベネム-クラブラン酸	① 急性腎不全		② 偽膜性大腸炎		③ その他		<p>10. 退院・転帰(入院の場合)</p> <p>退院時</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>① 塗抹陰性</td><td></td></tr> <tr><td>② 培養陰性</td><td></td></tr> <tr><td>③ 塗抹陽性</td><td></td></tr> <tr><td>④ 培養陽性</td><td></td></tr> </table> <p>11. 転帰</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>① 治療完了</td><td></td></tr> <tr><td>② 継続中</td><td></td></tr> <tr><td>③ 標国</td><td></td></tr> <tr><td>④ 治療中断・失敗</td><td></td></tr> </table>	① 塗抹陰性		② 培養陰性		③ 塗抹陽性		④ 培養陽性		① 治療完了		② 継続中		③ 標国		④ 治療中断・失敗	
1 リファブチン		① 白血球減少症																																																
		② 貧血																																																
		③ 血小板・汎血球減少症																																																
		④ 肝機能異常																																																
		⑤ 黄疸																																																
		⑥ 消化管出血																																																
		⑦ 痙攣																																																
	⑧ その他																																																	
2 リネゾリド	① 骨髄抑制																																																	
	② 視神経症																																																	
	③ ショック																																																	
	④ その他																																																	
3 メロベネム-クラブラン酸	① 急性腎不全																																																	
	② 偽膜性大腸炎																																																	
	③ その他																																																	
① 塗抹陰性																																																		
② 培養陰性																																																		
③ 塗抹陽性																																																		
④ 培養陽性																																																		
① 治療完了																																																		
② 継続中																																																		
③ 標国																																																		
④ 治療中断・失敗																																																		

表 7

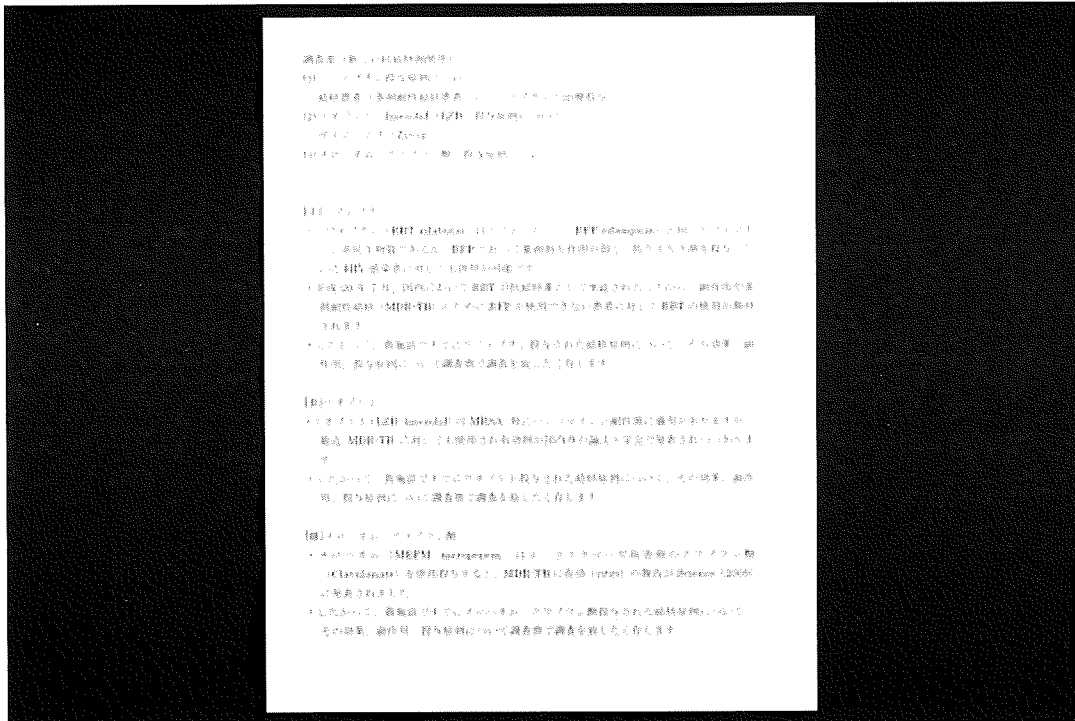


表 8

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 クラブラン酸	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	
塗抹陰性	
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

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

