

表 5

### リファブチン(30症例)効果

有効 16例	53.3%
無効 5例	16.7%
合計 30例	

表 6

### 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%
合計 17例	

表 7

### リネゾリド(6症例)効果

有効 4例	66.7%
不明 2例	33.3%

表 8

<b>リファブチン[副作用]</b>	
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 9

<b>MDR-TBでないのにRFPをリファブチンに変更した理由</b>
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 10

<h2><u>リネゾリド</u></h2>	
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 11

<h2><u>メロペネム-クラブラン酸(1症例)効果</u></h2>	
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	

3. 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 12、表 13）。

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 12）。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 12）。

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 13）。

図 1

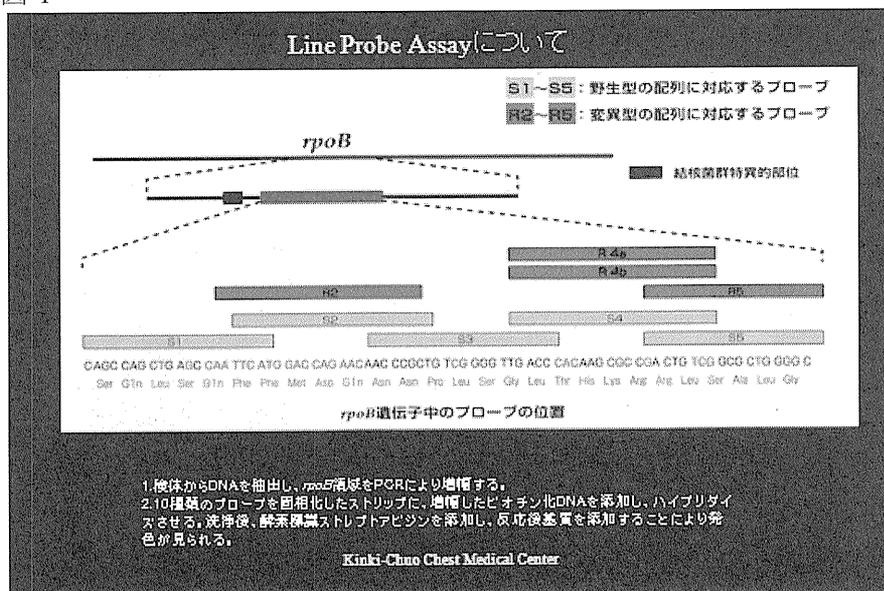


表 12

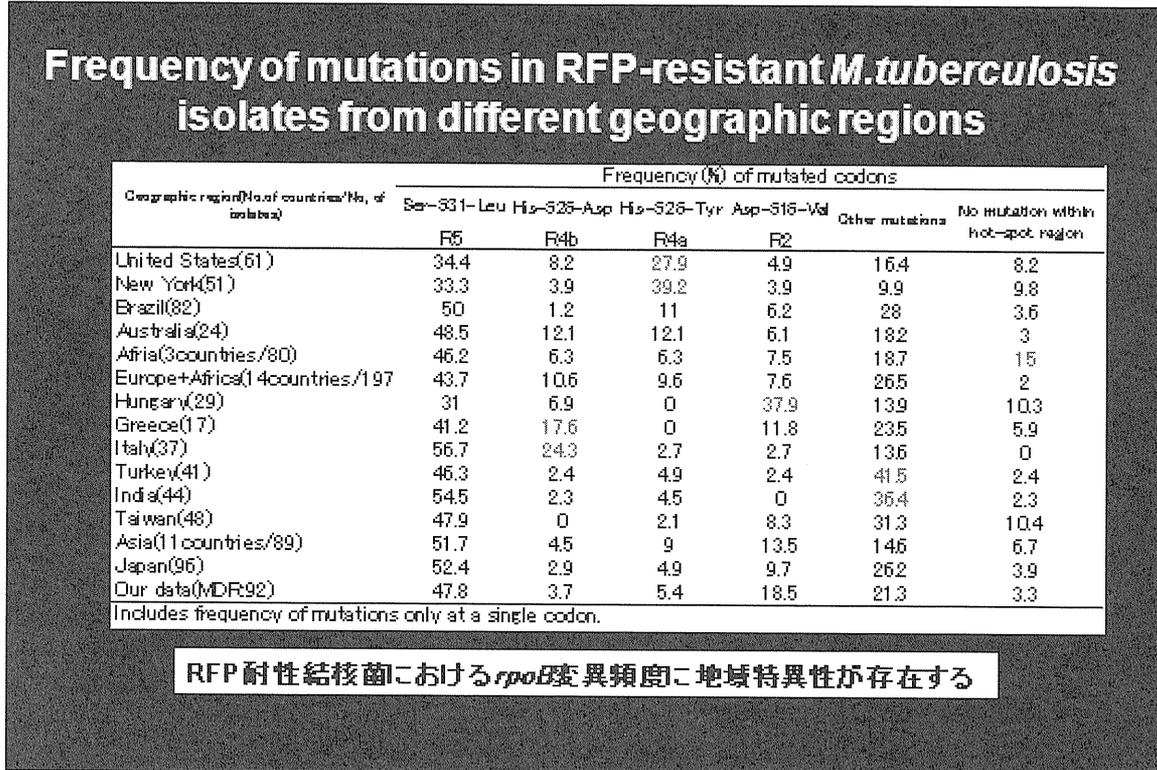
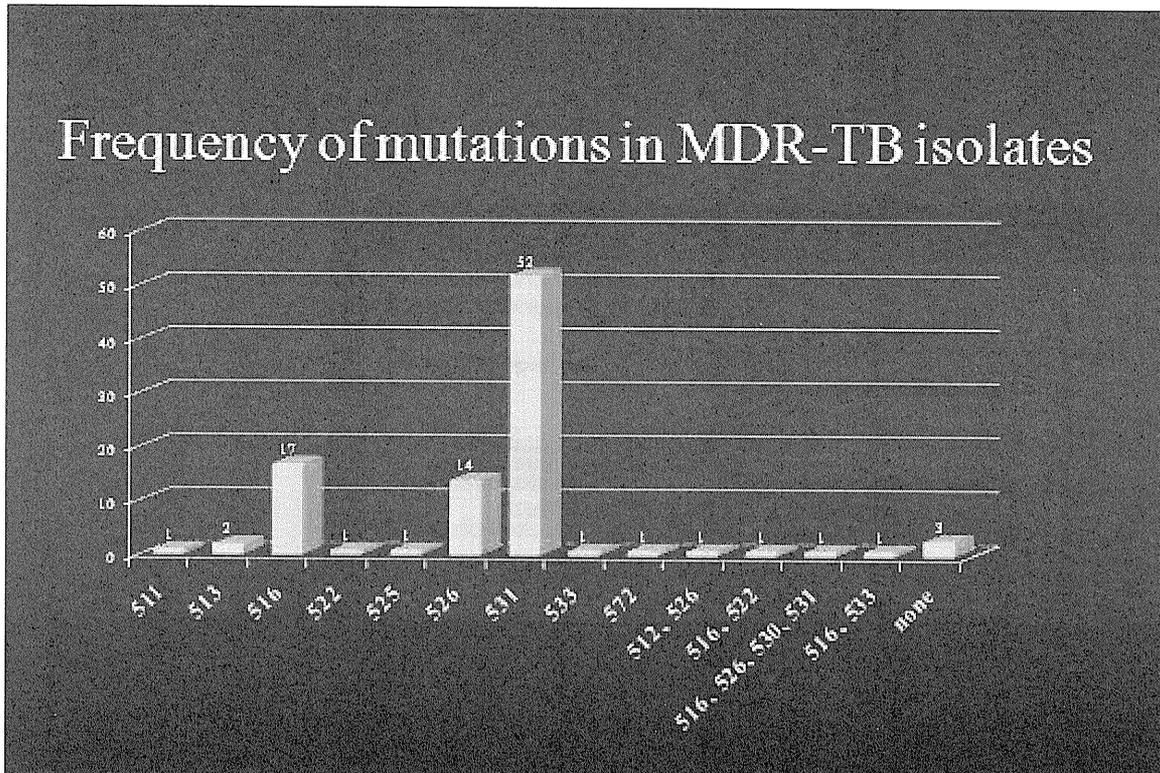


図 2



**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.**

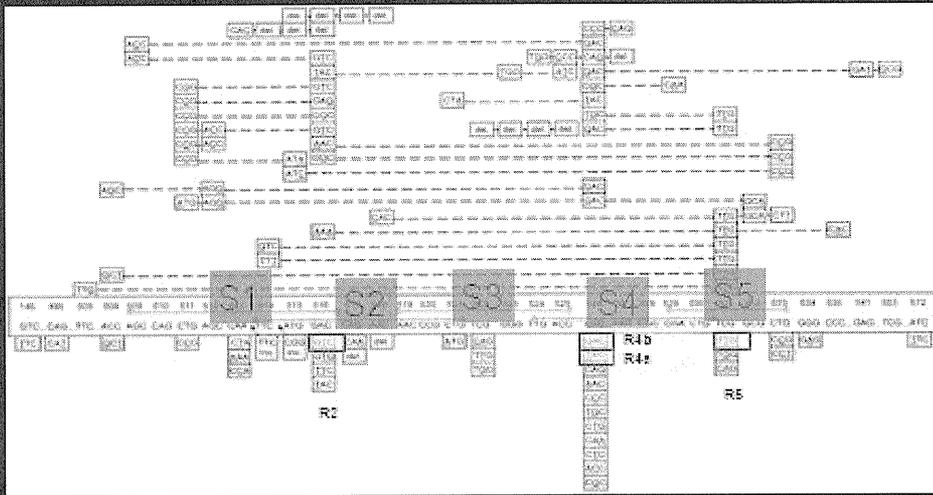


表 13

### 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>40 µg/ml	Ogawa medium
92	Not shown	88	MIC>0.5 µg/ml	7H12 broth
23	20	87	MIC≥2.5 µg/ml	7H11 agar
25	22	88	MIC≥8 µg/ml	BACTEC 460
52	38	73	MIC≥1 µg/ml	Not shown
29	21	72	MIC≥2 µg/ml	BACTEC 12B
30	24	80	MIC>2 µg/ml	E-test
21	17	81	MIC>1 µg/ml	BACTEC 460
41	35	85	MIC≥1 µg/ml	7H10 agar
102	83	81	MIC>0.25 µg/ml??	7H9 broth

4. 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 14、表 15) さらに、もう 1 例では INH 高濃度耐性であるが、INH high dose adjuvant 療法が有効で菌陰性化を示した。

(症例) これらの治療について、レトロスペクティブに検討を加えた。MFLX は有用であった。INH のアジュバント療法も有用であると思われた。これらの症例はいずれも 5 剤の感受性薬を投与され、すでに菌陰性化か陰性化しつつある。

各症例を記載する。

症例 1) 64 才女性：糖尿病治療中、外国籍、2009 年 4 月 TB にて HREZ 開始するも中断、2010 年 1 月 HREZ を再開し、来日後 6 月より咳あり、前医入院し胃液塗抹 1+、培養陽性にて 7/21 より HREZ、感受性検査で HRS に耐性あり、当院転院 b II 3、塗抹 2+、培養陽性、SM、H 0.2、H 1.0、RFP,EB,耐性、9/30 より HREZ に TH,PAS,Cs,MFLX を追加して 10/6 より菌陰性化し継続中である。

症例 2) 78 才女性：S29 年結核 PAS,SM 治療、2010 年 10/29 入院、b II 3pl、塗抹 2+、培養陽性、11/IHRE 開始、11/30MGITAST で HRS 耐性、EB,MFLX,KM,に TH,PAS を追加し、継続し減菌。

症例 3) 57 才男性：COPD,HOT 導入、2008

年 4 月より咳、発熱、5 月に TB と診断され、5/22 より HREZ を開始されたが、7/23 蛋白尿が出現しネフローゼ、内服中止、7 月末 EB と LVFX 投与し、腎機能の悪化あり、中止、減感作し 11 月より LVFX,RFP,TH を継続していた。2009 年 3 月 LVFX が耐性と判明、SM,RFP,TH,PAS 投与し、6 月 RFP,TH が耐性、CS,EB、SM.PAS に変更、11 月 SM 耐性,Cs,EB,PAS 継続し 12/4 より菌陰性化退院し通院治療で継続、6/1 再排菌にて再入院、塗抹 1+、培養陽性、TRC 陽性、SM,H 0.2,H 1.0,RFP,LVFX 耐性、RBT で腎機能低下あり、KM,MFLX,CAM,Cs,PAS,に加え INH900mg 投与して、10/19 より菌陰性化した。手術を検討したが、心肺機能の問題あり。

5. 新薬について：(図 4)

①.Delamanid (OPC67683) を用いた結核治療効果

a 新規治療剤 Delamanid の多剤耐性結核 (MDR-TB)、感染力の強いスーパー・スプレッダー (S・S) 多剤耐性結核に対する治療効果。AIDS モデルマウスで Delamanid 結核治療効果。

b Delamanid のヒト多剤耐性結核患者 第 II b 相臨床試験を終了。

②.カプラザマイシン (CPZEN-45)

a XDR-TB に対し治療効果 (マウス)。

b INH+RFP 治療法とカプラザマイシンは相乗的結核治療効果。

c カプラザマイシン + 新規結核治療ワクチン (HSP65+IL-12DNA) 併用治療にて結核治療相乗効果。T 細胞増殖の相乗効果。IL-6 産生に対する相乗効果。特許を取得中。Current Global TB Drug パイプラインに preclinical drug としてノミネートされた。

③. INH+新規結核治療ワクチン

(HSP65DNA+IL-12DNA)併用により結核治療相乗効果（マウス）。

6. 多剤耐性結核・持続排菌結核の外科的治療法についての調査

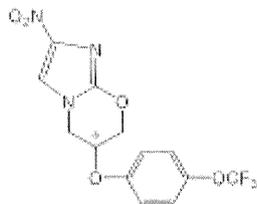
国立病院機構研究ネットワークグループ（呼吸器疾患）65 施設（特に結核診療施設 52 施設）を含む全国 263 施設に調査票を送付した（図 5）。

表 14

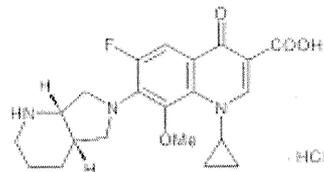
Laboratory findings	
理学所見：	PS 1, H-J 1, 175cm, 71kg 血圧 132/90 心音 清、呼吸音 右肺濁音界上昇、Crackle, Wheeze 聴取せず、 腹部 異常なし、四肢 浮腫なし、神経学的異常なし、 リンパ節 触知せず
検査所見：	WBC 8600 /mm <sup>3</sup> (Neu79.7%, Lym15.3%, Eo 1.9%, Mono 2.8%), RBC 470X10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> , Hb 13.7 g/dl, Platelet 45.9 /mm <sup>3</sup> , ESR 53/1h, ALB 4.0 g/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

表 15

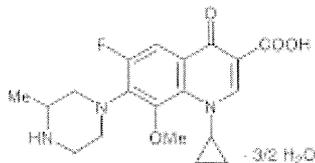
		7/28	8/4	8/11	8/18	8/25	9/1	9/8	9/15
経過									
早期退院希望が強く、入院時より INH 300mg, RFP 600mg, PZA 1200mg, EB 750mg に moxifloxacin 400mg を 加えて 治療開始した。副作用の出現もなく 順調に経過した。8 週継続 してHRIに変更し継続中である。									
Drugs	HREZ+MOFX								HR
Smear		2+	2+	2+	3+	1+	-	-	-
Culture		+	+	+	+	+	-	-	-
		7d	9d	9d	9d	14d			



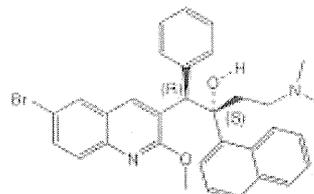
1-1. Nitroimidazopyran (PA-824)



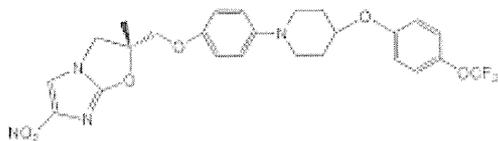
1-2-a. Moxifloxacin (MFLX)



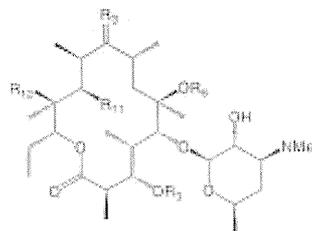
1-2-b. Gatifloxacin (GFLX)



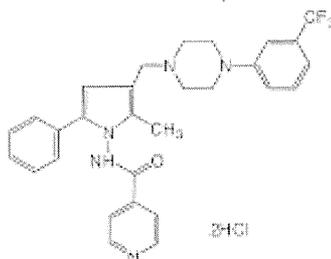
1-3. Diarylquinoline (R 207910/TMC207)



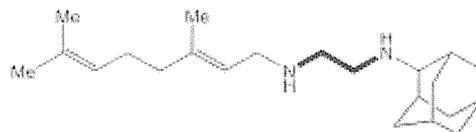
1-4. Nitroimidazo-Oxazole Derivative (OPC-67683)



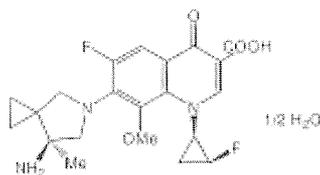
1-5. Third Generation Macrolide



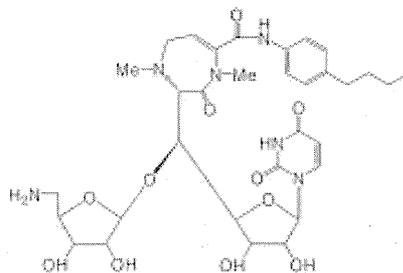
1-6. Pyrrole LL-3858



1-7. Diamine SQ-109 (Derivative of Ethambutol)



1-8. New Generation of Respiratory Quinolone, DC-159a



1-9. CPZEN-45 (Derivative of Caprazamycin-B)

- (1) 多剤耐性結核・持続排菌結核の外科的治療法についての調査
- ① 多剤耐性結核外科手術調査票（2010年）を作成し、263施設に送付（表16A、16B）。そのうち141施設（54%）より回答を得た（図6）。
  - ② 多剤耐性結核外科手術症例（52例）において、50才台が16例と最も多く、ついで20才台11例、30才台9例の順であった（図7）。性別は52例中男性38例（73.1%）であった（図8）。

図5

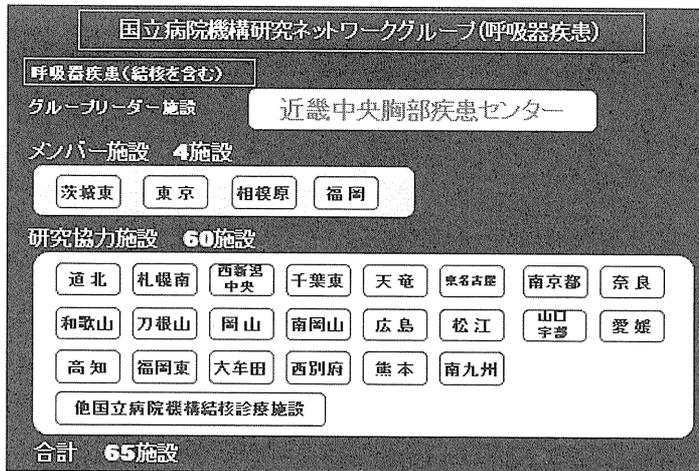


図6

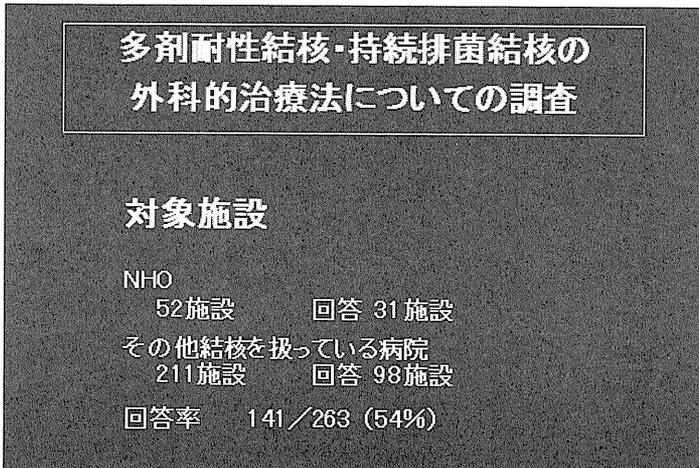


表 16A

多剤耐性結核・持続排菌結核の外科的治療法についての調査票

・当てはまるものを○で囲んでください。下線部には数字等をご記入下さい。

1. 症例の背景因子

- (1) 発症時年齢 (\_\_\_\_才、不明)
- (2) 性別 (男、女)
- (3) PS (0、1、2、3、4、不明)
- (4) H-J (1、2、3、4、5、不明) 度
- (5) 多剤耐性結核 (有、無、不明)  
有の場合、 (初回耐性、獲得耐性、不明)
- (6) 持続排菌結核 (有、無、不明)  
有の場合、排菌量 (ガフキー\_\_\_\_号)
- (7) 術前画像所見
  - ① 学会病型 (I型、II型、III型、不明)
  - ② 拡がり (1、2、3、不明)
  - ③ 空洞 (有、無、不明)  
有の場合、 (右側、左側、両側)、 空洞の大きさ(\_\_\_\_cm)
  - ④ 結核病巣 (右側、左側、両側、不明)
  - ⑤ 結核病巣の大きさ (右側\_\_\_\_cm、左側\_\_\_\_cm)
- (8) 耐性薬剤数 (\_\_\_\_剤、不明)  
耐性薬剤名 (INH、RFP、SM、EB、PZA、LVFX、KM、TH、EVM、CS、PAS、その他)
- (9) 手術時標本内結核菌 (陽性、陰性、不明)
- (10) 術前合併症 (有、無、不明)  
有の場合、 (糖尿病、肝障害、腎疾患、塵肺、心不全、アルコール症、リウマチ、悪性腫瘍、塵肺、胃切除術後、ステロイド投与中、その他)
- (11) 手術理由 (多剤耐性、X線硬化空洞、服薬困難、喀血、社会的適応、荒蕪肺、気管支拡張病変、肺癌との鑑別 その他)

2. 術式

- (1) 術側 (右、左、両側)
- (2) 開胸法 (後側方、前側方、胸腔鏡下、腋窩、胸骨正中、その他(\_\_\_\_))
- (3) 部分切除 (有、無、不明)  
有の場合、 (S\_\_\_\_)
- (4) 区域切除 (有、無、不明)  
有の場合、 (S\_\_\_\_)

表 16B

(5) 葉切除 (1 葉、2 葉)	(上葉、中葉、下葉 不明)
(6) 一側肺全摘	(有、無、不明)
(7) 残存肺全摘	(有、無、不明)
(8) 空洞切開	(有、無、不明)
+ 筋弁充填	(有、無、不明)
(9) 胸郭成形術	(有、無、不明)
(10) 開窓術	(有、無、不明)
3. 術後合併症	
(5) 術後遷延気腫	(有、無、不明)
(6) 気管支断端瘻	(有、無、不明)
(7) 創し開	(有、無、不明)
(8) 術後膿胸	(有、無、不明)
(9) 術中・術後大量出血	(有、無、不明)
有りの場合、輸血	(有、無、不明)
(10) 乳び胸	(有、無、不明)
(11) 術後肝障害	(有、無、不明)
(12) 術後腎障害	(有、無、不明)
(13) 呼吸不全	(有、無、不明)
(14) その他	(_____)
(15) 手術関連死亡	(有、無、不明)
4. 切除成績	
(5) 術後排菌継続	(有、無、不明)
(6) 術後1ヶ月以内排菌陰性	(有、無、不明)
(7) 排菌陰性	(有、無、不明)
(8) 切除後の再排菌	(有、無、不明)
(9) 残存肺空洞性病変遺残	(有、無、不明)
有の場合、	(径 1 cm 以下、径 2 cm 以下、径 2 cm 以上、不明)
5. 術前・術後の抗結核化学療法	
(5) 術前	(____ヶ月、不明)
使用薬剤名	(INH、RFP、SM、EB、PZA、LVFX、KM、TH、EVM、CS、PAS、その他)
(6) 術後	(____ヶ月、不明)
使用薬剤名	(INH、RFP、SM、EB、PZA、LVFX、KM、TH、EVM、CS、PAS、その他)

図 7

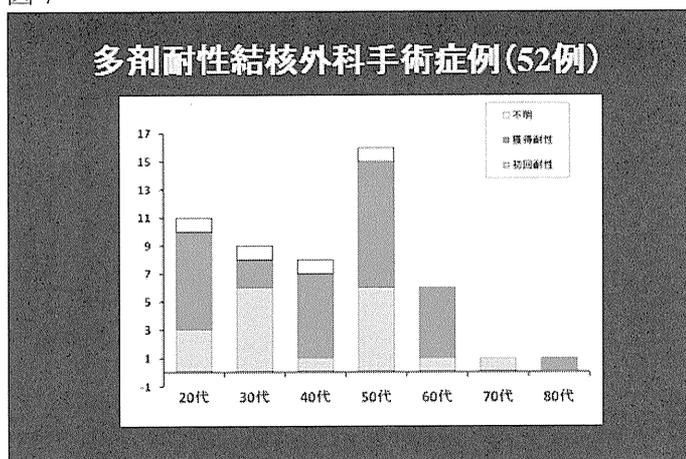


図 10

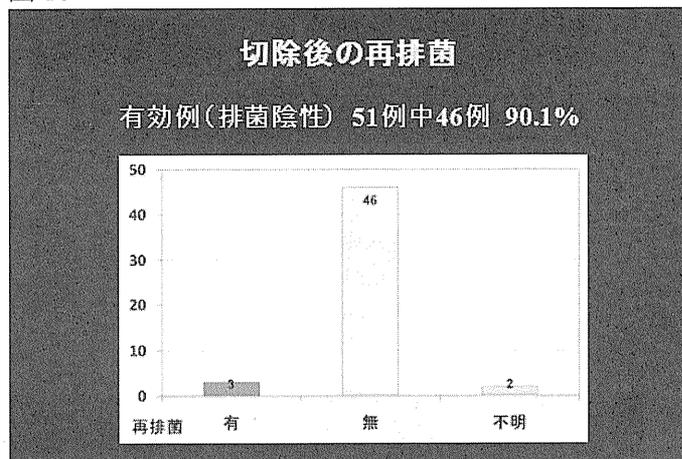


図 8

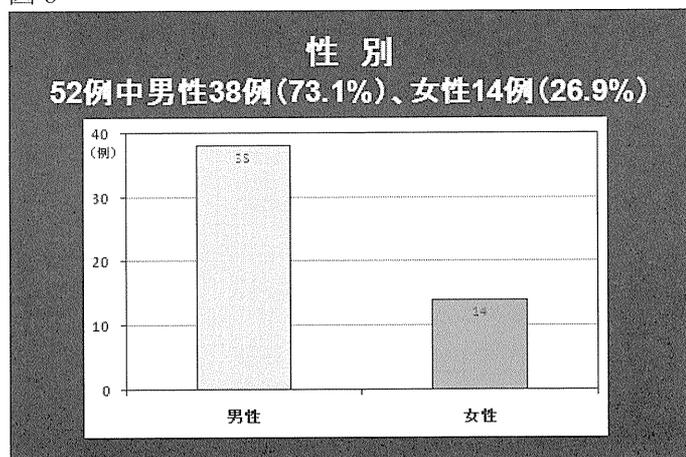


図 11

### 術式 (52例中)

① 一側肺全摘	11例 (21.2%)
② 葉切除	35例 (67.3%)
上葉	33例 (94.3%)
中葉	1例 (2.9%)
下葉	1例 (2.9%)
③ 区域切除	6例 (11.5%)
④ 筋弁充填	1例 (1.9%)
⑤ 開胸法	
後側方	29例 (55.8%)
前側方	5例 (9.6%)
胸腔鏡下	17例 (32.7%)
その他	1例 (1.9%)

- ③ 外科手術症例の多剤耐性結核の術前画像所見は、結核空洞ありが 40 例 (76.9%) であった (図 9)。
- ④ 手術後 51 例中 46 例 (90.1%) で結核菌の排菌陰性となった。(図 10)
- ⑤ 術式は葉切除が 67.3%の 35 例で施行された。特に上葉の葉切除が 33 例 (94.3%) と最も多く行われた (図 11)。

以上より、MDR-TB の外科治療法の有効性が示された。

図 9

### 多剤耐性結核の外科手術症例の術前画像所見

① 空洞	無	12例 (23.1%)
	有	40例 (76.9%)
② 学会症型	右肺	20例
	左肺	14例
	両肺	4例
	不明	1例
③ 拡がり	I型	1例 (2.9%)
	II型	36例 (72.9%)
	III型	13例 (26.9%)
④ 結核病巣	1	23例 (46.9%)
	2	24例 (48.9%)
	3	3例 (6.9%)
⑤ 空洞の大きさ	右側	13例
	左側	17例
	両側	19例
⑤ 空洞の大きさ	1cm以下	5例
	2cm以下	16例
	3cm以下	6例
	4cm以下	2例
	4cm以上	6例
	不明	6例

(2) 多剤耐性及び超薬剤耐性結核の全国調査-2010年新規入院例と持続排菌例(2006年との比較)

- ① 2010年新規入院多剤耐性結核調査票を作成、262施設に送付(表17、表18A、18B)。そのうち192施設より回答(73.3%) (表19)。
- ② 2010年新規入院MDR-TB患者は83名で減少していない(表20)。

- ③ 超薬剤耐性結核・持続排菌例の増加が2010年には2006年に比べて認められた。2010年XDR-TB 19名(表20)。
- ④ 2010年には、20才台のMDR-TBの著明な増加。(図12)
- ⑤ 耐性薬剤数の多い症例程、菌陰性化率が低い(図13)ことが明らかとなった。

表 17

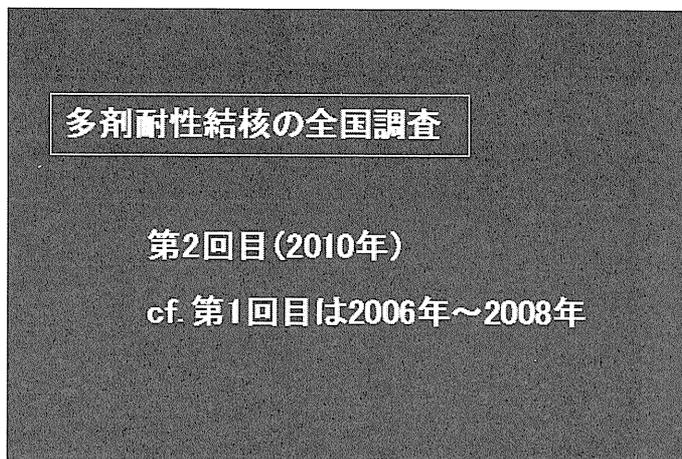


表 18A

多剤耐性結核についての調査

1. 2010年1月から2010年12月の新規入院の多剤耐性結核症例を記入してください。(○で囲んでください)

裏面に続く

No	施設名	年齢	性別	初回／ 継続／ 再治療	耐性薬剤(○で囲んでください)										現在 使用薬剤	手術 有/無	現在 排菌 有/無	備 考
					H0.2	H1	R	E	S	Z	KM	TH	EVM	Cs				
1			1.男 2.女	1.初回 2.継続 3.再治療	1.有 2.無 3.不明		1.有 2.無 3.不明	1.有 2.無 3.不明										
2			1.男 2.女	1.初回 2.継続 3.再治療	1.有 2.無 3.不明		1.有 2.無 3.不明	1.有 2.無 3.不明										
3			1.男 2.女	1.初回 2.継続 3.再治療	1.有 2.無 3.不明		1.有 2.無 3.不明	1.有 2.無 3.不明										
4			1.男 2.女	1.初回 2.継続 3.再治療	1.有 2.無 3.不明		1.有 2.無 3.不明	1.有 2.無 3.不明										
5			1.男 2.女	1.初回 2.継続 3.再治療	1.有 2.無 3.不明		1.有 2.無 3.不明	1.有 2.無 3.不明										
6			1.男 2.女	1.初回 2.継続 3.再治療	1.有 2.無 3.不明		1.有 2.無 3.不明	1.有 2.無 3.不明										
7			1.男 2.女	1.初回 2.継続 3.再治療	1.有 2.無 3.不明		1.有 2.無 3.不明	1.有 2.無 3.不明										
8			1.男 2.女	1.初回 2.継続 3.再治療	1.有 2.無 3.不明		1.有 2.無 3.不明	1.有 2.無 3.不明										
9			1.男 2.女	1.初回 2.継続 3.再治療	1.有 2.無 3.不明		1.有 2.無 3.不明	1.有 2.無 3.不明										
10			1.男 2.女	1.初回 2.継続 3.再治療	1.有 2.無 3.不明		1.有 2.無 3.不明	1.有 2.無 3.不明										

表 18B

2. 現在持続排菌している多剤耐性結核患者について(3ヶ月に1回程度以上培養陽性が続いている。)  
(1.と重複する場合もあります。)

No	施設名	年齢	性別	MDR 発症年月	耐性薬剤(○で囲んでください)											現在 使用薬 剤	現在 入院/ 外来	排菌状況	備考
					H0.2	H1	R	E	S	Z	KM	TH	EVM	Cs	PAS				
1			1. 男 2. 女	( )年 ( )月	1.有 2.無 3.不明		1.入院 2.外来	1.常に塗抹陽性 2.おおむね塗抹陰性培養陽性 3.不明											
2			1. 男 2. 女	( )年 ( )月	1.有 2.無 3.不明		1.入院 2.外来	1.常に塗抹陽性 2.おおむね塗抹陰性培養陽性 3.不明											
3			1. 男 2. 女	( )年 ( )月	1.有 2.無 3.不明		1.入院 2.外来	1.常に塗抹陽性 2.おおむね塗抹陰性培養陽性 3.不明											
4			1. 男 2. 女	( )年 ( )月	1.有 2.無 3.不明		1.入院 2.外来	1.常に塗抹陽性 2.おおむね塗抹陰性培養陽性 3.不明											
5			1. 男 2. 女	( )年 ( )月	1.有 2.無 3.不明		1.入院 2.外来	1.常に塗抹陽性 2.おおむね塗抹陰性培養陽性 3.不明											
6			1. 男 2. 女	( )年 ( )月	1.有 2.無 3.不明		1.入院 2.外来	1.常に塗抹陽性 2.おおむね塗抹陰性培養陽性 3.不明											
7			1. 男 2. 女	( )年 ( )月	1.有 2.無 3.不明		1.入院 2.外来	1.常に塗抹陽性 2.おおむね塗抹陰性培養陽性 3.不明											
8			1. 男 2. 女	( )年 ( )月	1.有 2.無 3.不明		1.入院 2.外来	1.常に塗抹陽性 2.おおむね塗抹陰性培養陽性 3.不明											
9			1. 男 2. 女	( )年 ( )月	1.有 2.無 3.不明		1.入院 2.外来	1.常に塗抹陽性 2.おおむね塗抹陰性培養陽性 3.不明											
10			1. 男 2. 女	( )年 ( )月	1.有 2.無 3.不明		1.入院 2.外来	1.常に塗抹陽性 2.おおむね塗抹陰性培養陽性 3.不明											

表 19

**多剤耐性及び超薬剤耐性結核の全国調査  
-2010年新規入院例と持続排菌例**

**対象施設**

NHO  
51施設 回答 45施設  
その他結核を扱っている病院  
211施設 回答 147施設  
回答率 192/262 (73.3%)

図 12

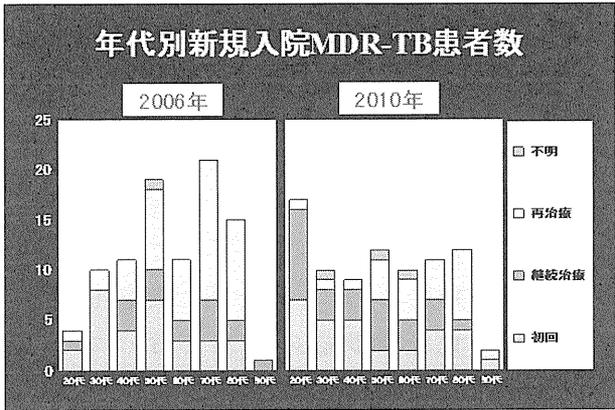


表 20

**新規入院MDRの内訳**

	2006年	2010年
MDR	93名	83名
(初回)	(31)	(30)
(継続)	(16)	(27)
(再治療)	(45)	(24)
(不明)	(1)	(2)
XDR	12名	19名

図 13

**MDRとXDRの転帰**

	MDR n=64	XDR n=19
菌陰性化	47(73%)	7(36%)
菌陽性のまま	5(8%)	8(42%)
不明	10(16%)	1(5%)
死亡	2(3%)	3(16%)
手術	19(30%)	3(19%)

**耐性薬剤数と転帰**

7. 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。

(1) 多剤耐性結核や難治性結核では CD8<sup>+</sup>T 細胞からの granulysin 低下。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。（図 14、15）

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細胞へ分化させる強力なキラーT分化因子活性を有することを発見した（Human Vaccine 2010）。KSP37 はキラーT細胞分化誘導作用、IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-6 産生誘導。granulysin と KSP37 はキラーT細胞分化相乗効果。

(2) さらに、キラーT細胞から産生される Ksp37 蛋白（killer-specific secretory protein37kDa）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。図 5 に示した如く、KSP37 蛋白はキラーT細胞、Type I ヘルパーT細胞、 $\gamma\delta$  T細胞、NK細胞から産生される蛋白である。KSP37 蛋白は 223 個のアミノ酸よりなる分子量 24,581Da の分子である。KSP37 遺伝子は 1153bp cDNA によりコードされる。哺乳動物細胞では分子量 37kDa の KSP37 蛋白となる。それは、28kDa 蛋白にシアル酸

（o-glycosylation）が結合するからである。第 4 番染色体（4p16）に KSP37 遺伝子が存在し、2つのエクソンよりなる。KSP37 蛋白の生理学的な活性は不明であり、EB ウイルス感染でヒト血液中の KSP37 蛋白が上昇することが言われている。しかしその機能は不明である。ある種のヒト卵巣癌やある種のヒト glioma で KSP37 の発現が報告されており、発症している癌は予後が良いタイプが示唆されているか、不詳である。このように KSP37 の生理学的機能、免疫学的機能、結核に対する役割は全く不明である。一方、キラーT細胞はヒトの chronic な結核感染に対する抵抗性の免疫担当細胞として最も重要なリンパ球であることが世界的なコンセンサスである。このキラーT細胞から KSP37 が分泌されることより、我々は結核患者血清中の KSP37 を測定して、健常人の KSP37 の値と比較検討した。結核患者 31 例及び健常人 60 例の血清中における KSP37 蛋白濃度を測定した（図 16）。その結果結核患者の血清中の KSP37 濃度は 200ng/ml ~500ng/ml であった。一方健常人の血清中の KSP37 濃度は 300ng/ml ~900ng/ml であった。すなわち、結核患者では健常人に比較して血清中の KSP37 濃度の低下が認められた。（p<0.05）。これらの結果より KSP37 蛋白は結核免疫（抵抗性）になんらかの関与をしていることが示唆された。

(3) したがって、次にリコンビナント KSP37 蛋白の作製とこれを用いた、免疫応答調節機構を解析した。リコンビナント KSP37 を in vitro の系に

加えてキラーT分化誘導活性を測定し、キラーT細胞誘導活性を示した。

(図 17) さらに、このリコンビナント KSP37 は IL-2 の産生増強効果、IFN- $\gamma$  の産生増強効果、ならびに IL-6 の産生増強効果を発揮した。我々の一連の研究より、IL-6、IL-2 及び IFN- $\gamma$  はキラーT細胞分化因子として作用することを世界に先駆けて明らかにしたが、KSP37 のキラーT細胞分化誘導活性と IL-6、IL-2 及び IFN- $\gamma$  産生増強作用は、結核免疫(抵抗性)にとって重要な機能を KSP37 が有する可能性が示唆され、極めて興味深い結果を得た。

さらに、KSP37 transgenic マウスを作製して抗結核効果を生体内で発揮するか否かを解析した。その結果、KSP37 transgenic マウスにヒト結核菌 H37Rv を静注した場合、正常マウスに比較して結核菌の増殖を抑制した。すなわち KSP37 は生体内抗結核作用を有することが示唆された。(図 18)

- (4) 多剤耐性結核や難治性結核では CD8<sup>+</sup>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。

8. 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。

9. 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 21、表 22 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。

図 14

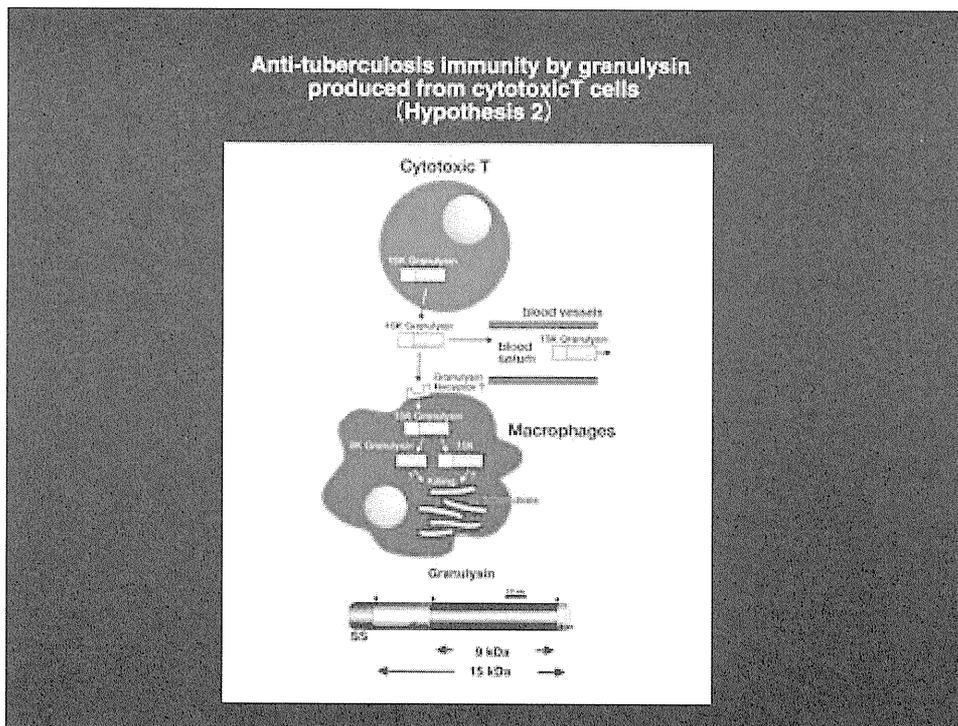


図 15

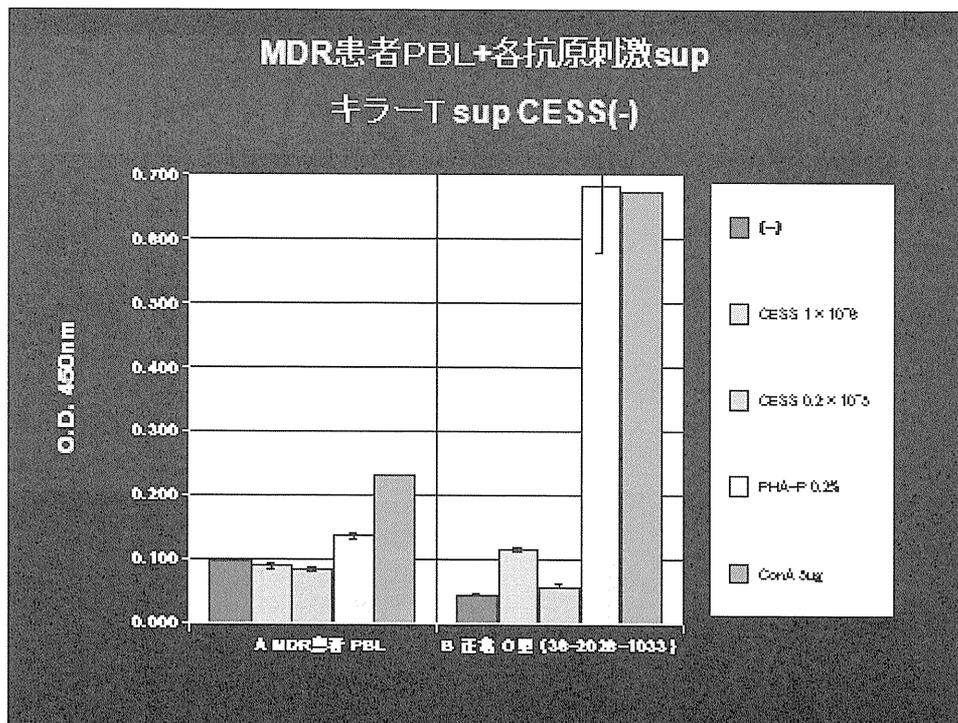


図 16

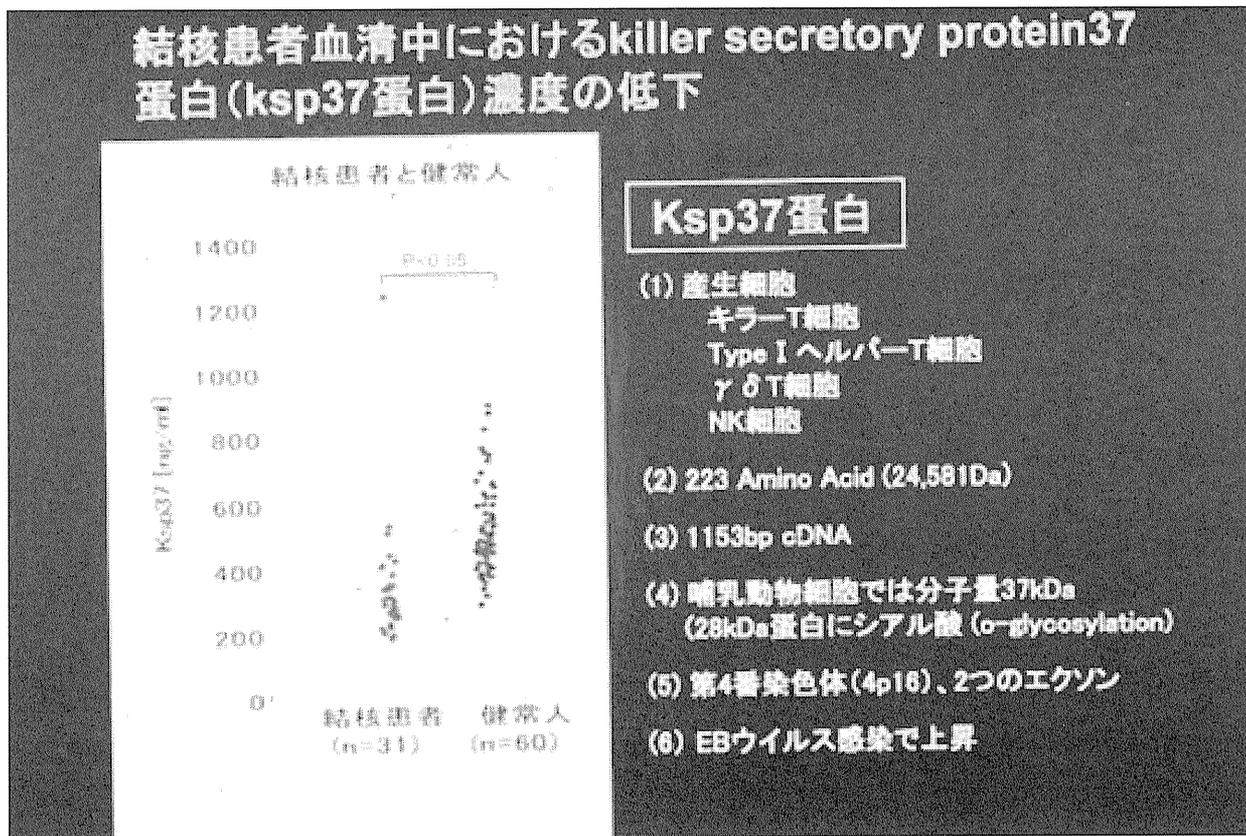


図 17

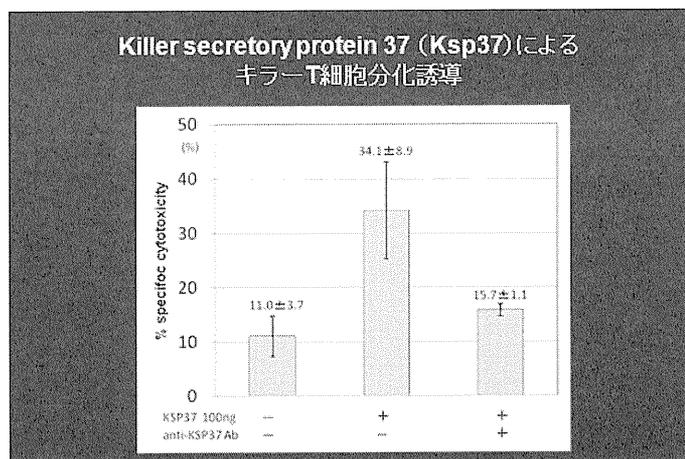


図 18

