

# 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターの多剤耐性結核患者の動向と 関西地区の多剤耐性結核患者アンケート調査、ならびに 近畿中央胸部疾患センターの現入院患者の実態

研究分担者 松本智成 大阪府結核予防会大阪病院診断検査部 部長  
研究協力者 永井崇之 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター感染症内科 部長  
研究協力者 露口一成 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

2011年 9月 14日には世界保健機関(WHO)が、従来の薬が効かない MDR-TB や XDR-TB の感染が欧州・中央アジア地域で急速に拡大しており、保健当局が阻止できなければ多くの死者が出ると警告した。このため新薬開発ならびに結核ワクチンの開発は重要である。特にワクチンの場合は耐性誘導の問題がなく MDR-/XDR-TB 対策には重要である。岡田等は DNA ワクチンを開発し in vitro ならびに霊長類にたいする in vivo の研究で期待のできる結果を報告している。ヒト投与への前段階として関西圏における多剤耐性結核患者の患者数調査の準備を行った。

多剤耐性結核 (Multi Drug Resistant-Tuberculosis: MDR-TB) は、結核治療の要であるイスコチンとリファンピシンの少なくとも 2 剤の抗結核薬に耐性の結核菌の総称である。そして超多剤耐性結核 (XDR-TB) とは、さらにニューキノロン系の薬剤とアミノグリコシド系の薬剤に耐性の結核菌であると定義される。米国の医学雑誌 New England Journal of Medicine (NEJM) によると現在、世界における感染症による死因の一位は、呼吸器感染症。二位、消化器感染症、三位 HIV 感染症。四位結核となっている。

2009年の WHO の推計では、世界中で年間 940 万人が新規に結核を発病し、そのうち 130 万人が死亡している。最近は減少傾向に転じたが、かつては人類史上減った事が無い病気といわれていた。特にアジア、アフリカでの増加が大きな要因であり、HIV/AIDS、多剤耐性結核 (MDR-TB) と超耐性結核 (XDR-TB) がその増加の一躍を担っている。HIV 合併結核、ならびに MDR-/XDR-TB はさらに結核の治療を質的にも難しくしている。にぶりながらも減少している日本での結核罹患率は、再び上昇するという不安材料もみられる。それは合衆国で 1980 年代半ばから 1990 年代初頭にみられた結核の再流行時と、現在の日本の状況が酷似しているからである。

当時の米国の状況は、

- 結核コントロールの主要機関への投資の減少
- HIV/AIDS の流行
- 国際化による結核蔓延地からの米国への流入増加
- ホームレスシェルターや老人ホーム等での集団感染

- ・不況による受診の遅れ
- ・多剤耐性結核の出現

以上のとおりであったが、現在の日本の状況に非常に良く似ている。アジア、アフリカ、ヨーロッパで増加し、治療難易度が高い HIV 合併結核 MDR-/XDR-TB が日本では減っていくのであろうか？未だかつて減少した事が無い感染症であること、海外の状況、前述した日本の状況も加味して考えると結核は再び増加する可能性があるといえる。

また、2011年9月14日には世界保健機関（WHO）が、従来の薬が効かない MDR-TB や XDR-TB の感染が欧州・中央アジア地域で急速に拡大しており、保健当局が阻止できなければ多くの死者が出ると警告した。WHO は多剤耐性結核菌患者の死亡率が 50%に達すると指摘、患者数は欧州 27 カ国のうち上位 15 カ国が東欧に集中しアジアでも患者数が増加していると報告した。新たに結核と診断された患者の約 12%が多剤耐性結核菌の感染者であるのに対し、結核再発と診断された患者の場合は 37%に達したという。その一方で、ロンドンに限定すれば毎年 3500 人が多剤耐性結核菌に感染し、西欧の都市では最多という。

主軸の薬である INH と RFP に同時に効かない MDR-/XDR-TB の治療はとても困難になる。治療には副作用の強い薬を何種類も、長期にわたって服用し、可能であれば手術をも行うが成績はあまりよくなく、図に見られるように、治癒が確認されたのは 62%であり、残りは死亡するか排菌要陽性が続いたままである。

このため MDR-/XDR-TB の治療に対して岡田等が作成した DNA ワクチンが期待されている。

## A. 研究目的

MDR-/XDR-TB に対する DNA ワクチン投与前の調査として関西における多剤耐性結核の概数を調査する。

## B. 研究方法

関西における MDR-/XDR-TB の動向を結核病棟を有する病院へのアンケート調査をする為のアンケート用紙を作成する。

前調査として 2000 年からの大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターにおける MDR-TB 排菌患者のべ数を調べる。

前調査として 2004 年からの大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターにおける新規 MDR-TB 排菌患者数を調

べた。

## C. 研究結果

アンケートを作成（年齢、性別、罹病期間、薬剤感受性、手術歴、排菌陰性化の有無、入院年数）を行い関西圏の結核病棟を有する病院に依頼する。初年度は、近畿中央胸部疾患センター、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター、結核予防会大阪病院に関して行った。

2000-2001 年には 45 人を上回っていた大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターの多剤耐性結核排菌のべ患者数は徐々に減少し 2011 年には 15 人になった。

2004 年から 2009 年まで大阪府立

呼吸器・アレルギー医療センターの新規 MDR-TB 患者数をみると 13 名から 5 名へ減少。XDR-TB 患者数は、2004 年が 7 名で、2008 年は 1 名、2009 年は 0 と減少した。

また、DNA ワクチン投与対象患者は、大阪府結核予防会大阪病院では 0 であったが、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターにおいては結核診断から 15 年以上たった ADL 良好な XDR-TB 患者を少なくとも 1 名確認出来た。

#### D. 考察

少なくとも我々が今回調べた新規 MDR-/XDR-TB 患者数は 10 年前と比較すると減少傾向にあり DOTS の普及および結核感染対策が功をなしたと考えられる。しかしながら結核歴が 15 年以上の慢性持続排菌患者も存在しており岡田等が開発した DNA ワクチンへの期待が持たれる。

#### E. 結論

少なくとも我々が今回調べた新規 MDR-/XDR-TB 患者数は 10 年前と比較すると減少傾向にある。しかしながら結核歴が 15 年以上の慢性持続排菌患者も存在しており岡田等が開発した DNA ワクチンへの期待が持たれる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Tomoshige Matsumoto, Hideo Ogata, Emiko Toyota, Katsuhiko Suzuki, Takefumi Saito, Akira Fujita, Toshinori

Suetake, Kinuyo Chikamatsu, Kazue Mizuno, Satoshi Mitarai : Clinical evaluation of a line probe assay kit for the identification of mycobacterium species and detection of drug-resistant mycobacterium tuberculosis Kekkaku: [Tuberculosis] 03/2013; 88:291-296.

2. 松本智成 : IGRA による結核診断. 日本内科学会雑誌 11 月号 in press
3. 松本智成 : 結核 - 古くて新しい感染症 - 結核菌の分子疫学の展開. 最新医学, 68 巻 11 月, p2496-2502, 2013
4. 松本智成 : 多剤耐性結核の現状呼吸. 32(8): 697-702, 2013

#### 2. 学会発表

1. 松本智成, 永井崇之, 田村嘉孝, 黒川雅史, 川瀬一郎, 藤井隆, 相良憲幸 : QIAxcel™ Advanced System を使用した結核菌 Supply's 15-MIRU VNTR 解析. 第 89 回日本結核病学会総会

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

##### 2. 実用新案登録

##### 3. その他