

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ならびに霊長類に対する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大阪府結核予防会大阪病院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(MultiDrug 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。最近で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、治療が確認されたのは 62%であり、残りは死亡するか排菌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 の治療に対して岡田等が作成した DNA ワクチン投与候補患者数を見積もるために大阪府結核予防会大阪病院における薬剤耐性結核ならびに多剤耐性結核の概数を調査する。

B. 研究方法

2006 年から 2013 年までの大阪府結核予防会大阪病院にて得られたストレプトマイシン (SM)、イソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP) に対する薬剤耐性結核菌株数を求めた。また 2007 年から 2014 年までの大阪府結核予防会大阪病院における多

剤耐性結核患者数の調査を行った。

C. 研究結果

2006 年から 2013 年までの大阪府結核予防会大阪病院にて得られたストレプトマイシン (SM)、イソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP) に対する薬剤耐性結核菌株数は以下の通りであった。SM 耐性結核、RFP 耐性結核患者数は減少傾向であるが、INH 耐性結核患者数は 2010 年以降上昇傾向にあった (図 1)。

また多剤耐性結核患者は以下の通りであった。超多剤耐性結核患者数は 0 であった (図 2)。

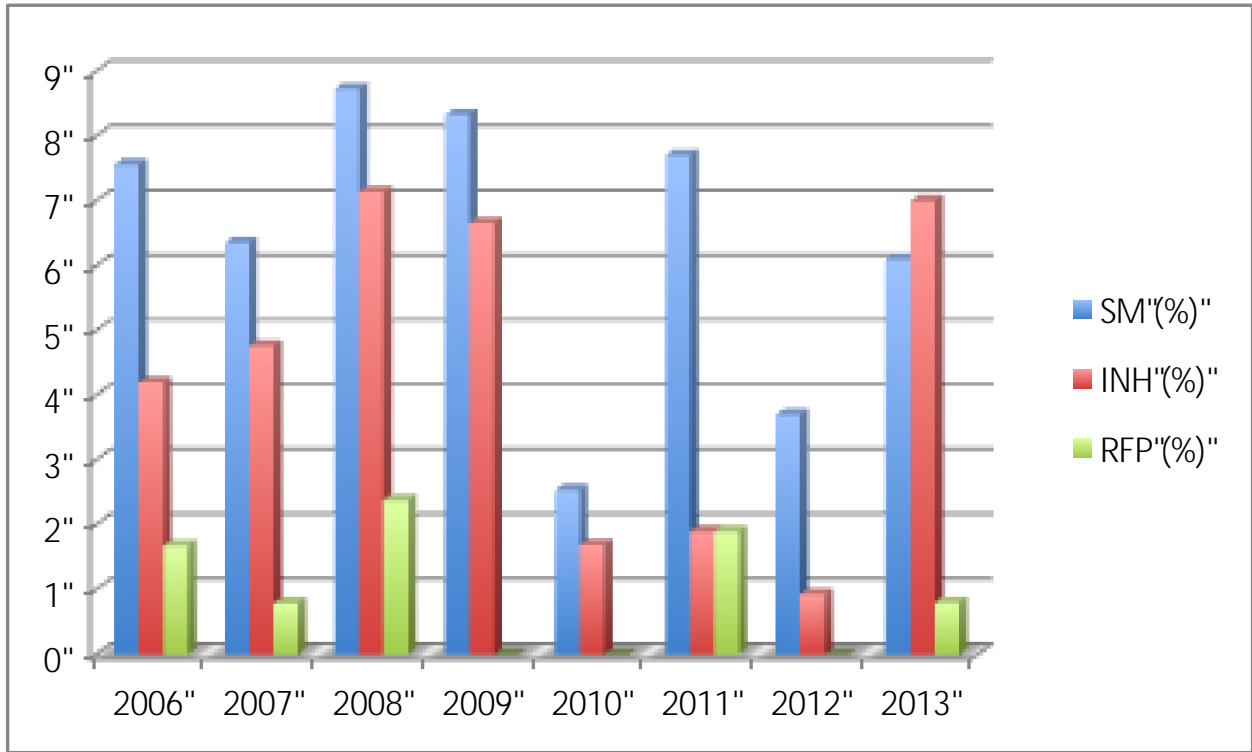


图 1

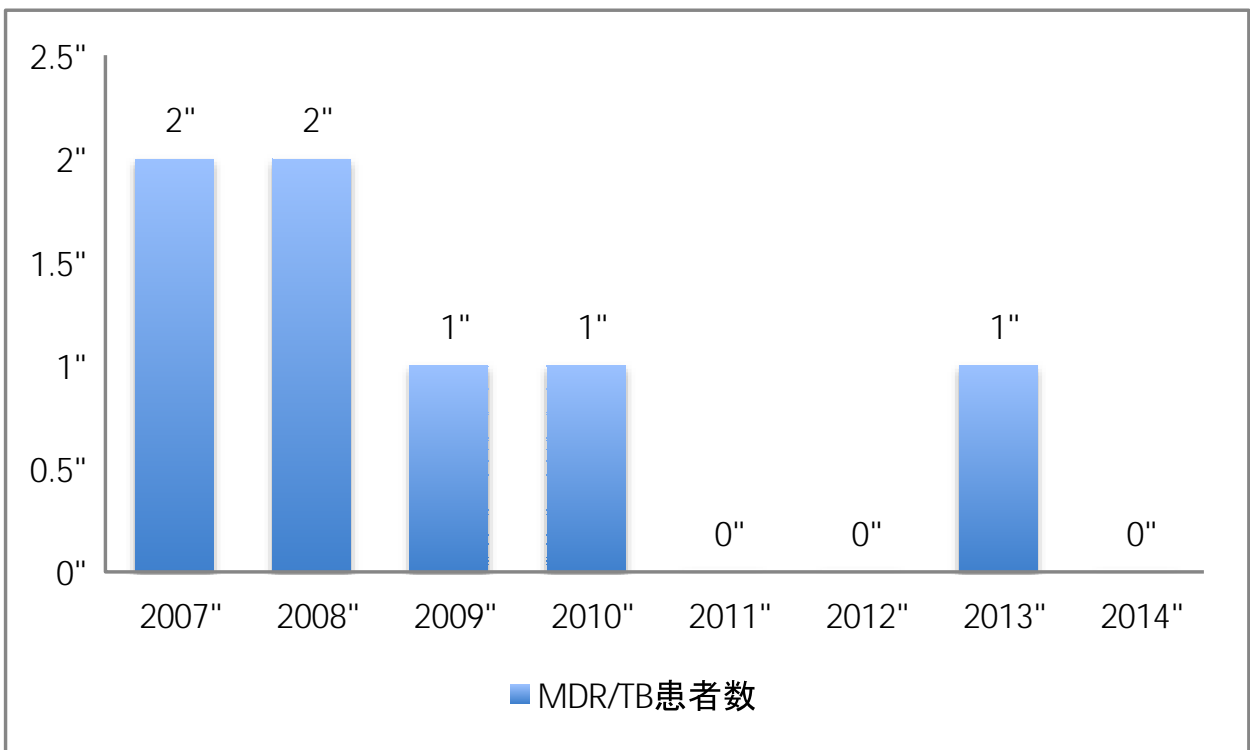


图 2

D. 考察

SM 耐性結核、RFP 耐性結核患者数は減少傾向であるが、INH 耐性結核患者数は 2010 年以降上昇傾向にあり INH 耐性結核患者数の上昇に注意を要する。少なくとも我々が今回調べた新規 MDR-/XDR-TB 患者数は過去約 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。しかしながら昨年我々の調査では結核歴が 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大阪府結核予防会大阪病院における新規 MDR-/XDR-TB 患者数は約 10 年前と比較すると減少傾向にある。しかしながら昨年我々の調査では結核歴が 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, Masahiro Suzuki, Yoshitsugu Iinuma, Shinji Maeda, Hiromi Ano, Yuriko Koshii, Tomomi

Murakawa, Koichi Suzuki and Yoshihiko Hoshino A Molecular Typing Methodology of Mycobacterium tuberculosis using Small Genomic Islet Patterns (TB-SGIP) : A Novel Genotyping Methodology to Discriminate Clinical Strains between Beijing Family and T3-OSAKA Journal of Infectious Diseases and Therapeutics, 2, 2014 pp35-45

2. Tomoshige Matsumoto : Incidence of Influenza after Vaccination in Southeast Osaka, Japan Journal of Infectious Diseases and Therapeutics, 2, p5-11, 2014
3. Tomoshige Matsumoto : The Incidence and the Number of Death Reports of Tuberculosis during the Treatments with Biologics in Japan. Journal of Infectious Diseases and Therapeutics, 2, p4-4, 2014
4. Tomoshige Matsumoto, Masako Ohno, and Junichi Azuma : Future of hamacogenetics-based therapy for tuberculosis Phamacogenomics 15(5) 1-7, 2014

2. 学会発表

1. 松本智成：第 25 回日本臨床微生物学会総会 ベーシックレクチャー 「多剤耐性菌の分子疫学解析」.平成 26 年 2 月 2 日, 名古屋国際会議場, 名古屋
2. 松本智成, 永井崇之, 田村義孝 黒川雅史, 川瀬一郎, 藤井隆, 相良憲幸：第 89 回日本結核病学会総会 一般演題 QIAxcelTM Advanced System を使用した結核菌 Supply's 15-M IRU VNTR 解析. 2014 年 5 月 9 日, 長良川国際会議場
3. 竹中日登美, 山田淳子, 山田泰子, 松本智成:第 89 回日本結核病学会総会 一般演題 患者理解度からみた教育方法の課題. 2014 年 5 月 9 日, 長良川国際会議場
4. 松本智成, 永井崇之, 田村義孝、黒川雅史, 川瀬一郎, 藤井隆, 相良憲幸：第 89 回日本結核病学会総会 一般演題 結核合併関節リウマチ, クローン病患者 24 名に対する抗 TNF 製剤および抗 IL-6 受容体抗体製剤投与の安全性と有効性 (第 3 報). 2014 年 5 月 9 日, 長良川国際会議場
5. 松本智成：第 89 回日本結核病学会総会 シンポジウム 抗酸菌の分子疫学解析. 2014 年 5 月 9 日, 長良川国際会議場
6. 松本智成：第 89 回日本結核病学会総会・東ソー株式会社共催アフターヌーンセミナー 1 抗酸菌核酸増幅検査の展望. 2014 年 5 月 9 日, 長良川国際会議場 5 階 国際会議室
7. 松本智成：第 113 回日本結核病学会近畿地方会・第 83 回日本呼吸器学会近畿地方会 教育講演 「呼吸器内科医が知っておくべき生物学的製剤と抗酸菌症」. 2004 年 6 月 28 日, 姫路商工会議所

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