

感染症シリーズ

## 多剤耐性結核の現状

永 井 英 明

(キーワード: 多剤耐性結核, 短期化学療法, 直接服薬確認療法)

## PRESENT STATUS OF MULTIDRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

Hideaki NAGAI

(Key Words: multidrug-resistant tuberculosis, short course chemotherapy, directly observed therapy: DOT)

現在, 世界の人口の1/3が結核に感染しており, 毎年700万-900万人の結核患者が新しく発生し, 300万人が死亡している。結核は単一の感染症の中では死因の第1位を占めている。わが国では, 1997年に38年ぶりに結核患者数の増加を認めた。とくに高齢者の結核患者の増加が著しい。

不適切な治療や患者管理は耐性菌の排出を増加させる可能性がある。耐性結核菌は10種類ある抗結核薬のいずれかに耐性の結核菌を指すが, 最も強力な治療薬であるイソニアジド (INH) とリファンピシン (RFP) の両剤が耐性である耐性菌を多剤耐性結核菌という。この両剤のいずれかが欠けても十分な結核治療ができないので, 多剤耐性結核は難治性結核の1つとして社会的なインパクトは大きい。米国では, HIV感染者を中心に集団感染が多発し, 多数の死亡者を出した。わが国でも, 1995年に多剤耐性結核の院内集団感染が発生し, 1名が死亡している。

現在, わが国では毎年約80人の多剤耐性結核患者が発生し, 1,500-2,000人の患者の累積が推定されている<sup>1)</sup>。今後, 結核の集

団感染の増加とともに, 多剤耐性結核は大きな問題になると考えられる。

## 薬剤感受性試験

2000年5月, 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会編「新結核菌検査指針」<sup>2)</sup>が発行された。この指針では, 耐性薬剤濃度基準の一元化 (Table 1), 比率法の導入がなされ, 多剤耐性結核診断の各施設間のばらつきが是正されるものと思われる。

Table 1 Drug concentration for antimicrobial susceptibility testing

Antimycobacterial drugs	Drug concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
Isoniazid (INH)	0.2*, 1
Rifampicin (RFP)	40
Pyrazinamide (PZA)	
Streptomycin (SM)	10
Ethambutol (EB)	2.5
Kanamycin (KM)	20
Ethionamide (TH)	20
Enviomycin (EVM)	20
Para-aminosalicylic acid (PAS)	0.5
Cycloserine (CS)	30
Levofloxacin (LVFX)	1

\* : standard concentration

Standard antimicrobial susceptibility testing of PZA has not yet established. The drug at the upper rank drug is more potent. The potency ranking of LVFX is unknown.

独立行政法人国立病院機構東京病院 National Hospital Organization Tokyo Hospital 呼吸器科

Address for reprints: Hideaki Nagai, Department of Pulmonary Diseases, National Hospital Organization Tokyo Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 JAPAN

Received July 20, 2004

Table 2 Genes associated with resistance to antimycobacterial drugs

Antimycobacterial drugs	Genes	expression of reduced sensitivity
INH	<i>katG, inhA, ahpC</i>	catalase-peroxidase, synthesis of mycolic acid
RFP	<i>rpoB</i>	$\beta$ unit of RNA polymerase
EB	<i>embA, embB, embC</i>	arabinosyl transferase
PZA	<i>pncA</i>	pyrazinamidase
SM	<i>rpsL, rrs</i>	S12 protein, 16SrRNA
Fluoroquinolones	<i>gyrA, gyrB</i>	DNA gyrase

## 結核菌の耐性遺伝子

結核菌の薬剤耐性は突然変異により起こるものと考えられており、この突然変異は一定の確率で生じる。その確率はRFPに対しては $1/10^8$ 、INH、EB、ストレプトマイシン (SM) に対しては $1/10^6$ と推定されている。したがってINH・RFP両剤耐性菌の出現する確率は $1/10^{14}$ 程度となる。多剤を併用することにより、ある薬剤に対する耐性菌を他の薬剤が抑え、耐性菌の出現を防止することができる。それゆえ、多剤併用療法は必須であり、逆に抗結核薬の単剤投与はきわめて危険ということになる。

最近、耐性遺伝子が次第に明らかになってきた。Table 2に各薬剤の耐性遺伝子を示したが、これらの遺伝子の突然変異により耐性を獲得する。これらの耐性遺伝子により耐性のすべてが説明されるわけではなく、多数の例外がある。しかし、RFP耐性菌の97%以上に*rpoB*遺伝子の変異が認められており、RFP耐性はこの変異により説明できるといわれている。*rpoB*遺伝子の突然変異を検出する方法が確立されており、RFP耐性菌の早期診断に役立つ可能性がある。

## わが国における多剤耐性結核の頻度

結核療法研究協議会(療研)は5年ごとにわが国の結核菌の感受性を全国集計データとして発表している。それによれば、わが国の未治療初回耐性結核菌の頻度(Table 3)および既治療耐性結核菌の頻度(Table 4)は、1992年までは増加傾向はみられていなかったが、1997年にはいずれの薬剤でも増加した<sup>3)</sup>。多剤耐性菌は1992年の初回治療例では729菌株中1株(0.14%)にすぎなかったが、1997年では1374株中12株(0.9%)へ増加した。既治療例では10.1%(1992年)から19.7%(1997年)へ増加した。

1997年の初回耐性頻度はWHOから報告された世界的規模で行われているサーベイランスの成績の中央値(後述、1%)と同じレベルである。しかし、既治療耐性頻度はWHOの報告の中央値(後述、9.3%)に比べ

高値である。ピラジナマイド(PZA)を含む短期化学療法で治療された患者の割合と多剤耐性菌の頻度との間には逆相関があると言われており、わが国で既治療耐性頻度が高いのはPZAを含む短期化学療法の割合が低いことが原因とも考えられている<sup>3)</sup>。

諸外国における多剤耐性結核の頻度<sup>4) 5)</sup>

世界保健機構(WHO)と国際結核肺疾患予防連合(IUATLD)は、1994年に薬剤耐性結核の世界的規模のサーベイランスを開始した。35の地域について1997年に最初の報告がWHO/IUATLDより出され、その後、72地域から1996年から1999年のデータが2回目の報告として発表された。多剤耐性結核の頻度の中央値は初回治療においては1%であり、既治療例においては9.3%であった。

3回目の報告<sup>5)</sup>として1999年から2002年にかけてのデータ(Table 5)が2004年3月に発表された。初回治療における多剤耐性結核の頻度は0%から14.2%の範囲にあ

Table 3 Prevalence (%) of drug resistance among new TB cases in Japan

Antimycobacterial drugs	1977	1982	1987	1992	1997
INH	2.2	1.6	1.4	1.5	4.4
RFP	0.4	0.4	0.8	0.7	1.4
EB	0.3	0	0.3	0.1	0.4
SM	3.1	3.9	4.7	3.8	7.5
MDR				0.14	0.9

MDR : multidrug resistant

Table 4 Prevalence (%) of drug resistance among previously treated TB cases in Japan

Antimycobacterial drugs	1977	1982	1987	1992	1997
INH	22.3	20.1	17.6	17.9	33.0
RFP	17.7	21.2	16.7	15.1	21.6
EB	5.4	4.2	2.0	1.9	15.2
SM	8.6	13.6	13.2	10.4	24.2
MDR				10.1	19.7

MDR : multidrug resistant

Table 5 Prevalence (%) of MDR-TB among TB cases, by country/geographical setting and WHO region (1999-2002)

Country/Setting	New cases	Previously treated cases	Country/Setting	New cases	Previously treated cases
Algeria	1.2	NR	Iceland	0.0	0.0
Botswana	1.3	13.6	Ireland	0.7	3.8
The Gambia	0.5	0.0	Israel	14.2	20.8
South Africa-Eastern Cape	1.0	7.8	Italy	1.2	24.1
South Africa-Free State	1.8	1.8	Kazakhstan	14.2	56.4
South Africa-Gauteng	1.4	5.5	Latvia	9.3	27.1
South Africa-Kwazulu-Natal	1.7	7.7	Lithuania	9.4	53.3
South Africa-Limpopo	2.4	7.0	Luxembourg	0.0	0.0
South Africa-North West	2.2	6.9	Malta	0.0	0.0
South Africa-Western Cape	0.9	3.9	Netherlands	0.9	1.1
Zambia	1.8	2.3	Norway	1.9	0.0
South Africa-Mpumalange	2.7	13.7	Poland	1.2	8.5
Argentina	1.8	9.4	Russian Fed. -Orel Oblast	2.6	42.4
Canada	0.7	3.4	Russian Fed. -Tomsk Oblast	13.7	43.6
Colombia	1.5	NR	Slovakia	1.1	1.8
Cuba	0.3	2.6	Slovenia	0.0	0.0
Ecuador	6.6	24.8	Spain-Barcelona	0.8	12.5
El Salvador	0.3	7.0	Spain-Galicia	1.4	7.5
Honduras	1.8	6.9	Sweden	1.2	2.4
Puerto Rico	2.0	25.0	Switzerland	0.0	1.8
Uruguay	0.3	NR	Turkmenistan-Dashoguz	3.8	18.4
United States of America	1.1	5.2	U. K. -England, Wales, Northern Ireland	0.9	4.2
Venezuela	0.5	13.5	Uzbekistan-Karakalpakstan	13.2	40.2
Chile	0.7	4.8	Yugoslavia-Belgrade	0.4	0.0
Egypt	2.2	38.2	India-North Arcot	2.8	NR
Oman	0.0	58.3	India-Raichur District	2.5	NR
Qatar	0.4	NR	India-Wardha District	0.5	NR
Andorra	0.0	NR	Nepal	1.3	20.5
Austria	0.4	1.5	Thailand	0.9	20.3
Belgium	1.2	5.1	Cambodia	0.0	3.1
Bosnia-Herzegovina	0.1	2.0	China-Henan	7.8	36.6
Croatia	0.1	1.0	China-Hong Kong	0.8	11.2
Czech Republic	1.1	9.1	China-Hubei	2.1	21.8
Denmark	0.3	3.0	China-Liaoning	10.4	24.4
Estonia	12.2	45.3	Japan	0.9	19.7
Finland	0.3	3.4	Mongolia	1.0	NR
France	0.8	8.5	New Zealand	0.0	0.0
Germany	0.8	7.4	Singapore	0.5	0.8

NR : not reported

り、中央値は1.1%であった。高頻度地域はエストニア(12.2%)、カザフスタン(14.2%)、ラトビア(9.3%)、リトアニア(9.4%)、ウズベキスタン(13.2%)、イスラエル(14.2%)、中国遼寧省(10.4%)などであった。

既治療例における多剤耐性結核の頻度は0%から58.3%であり、中央値は7.0%であった。エストニアは1994年19.2%、1998年37.8%、2000年45.3%と上昇している。逆に結核対策が成功している国は、キューバ、香港、米国があげられる。

多変量解析で、いずれかの薬剤に対する耐性の頻度は、既治療例の割合と正の相関、短期化学療法で治療された

患者の割合、直接服薬確認療法(DOT: directly observed treatment 短期化学療法の期間中、医療関係者が服薬の確認を毎回行う投薬法)が行われた患者の割合および1人当たりの国民生産高(GNP)と負の相関を示した。

薬剤耐性を防止するために、それぞれの国は適切に組み立てられたプログラムの下に結核対策を緊急に実施あるいは拡大すべきである。

#### 耐性結核発現の予防

現在は、新しい抗結核薬の出現をただちに期待できる

状況ではない。したがって、耐性結核の発現を予防することが重要である。未治療耐性は獲得耐性の患者が減少すれば当然減少するはずであり、獲得耐性の発現予防が最も重要である。そのためには初回治療を適切に行い、確実に終了することが必要である。患者教育と服薬指導、薬剤感受性検査に基づく治療を行うべきである。最も耐性を作りやすい不規則な服薬を防ぐためには、DOTが有用である。ニューヨークではDOTにより多剤耐性結核患者の減少をみている<sup>6)</sup>。わが国でもDOTが試みられているが、十分に機能していない。今後の政策的なDOTの徹底が耐性結核患者の減少および結核患者そのものの減少をもたらすものと考えられる。

#### 文 献

1) 平成10・11年度厚生科学研究費補助金（新興・再興

感染症研究事業）薬剤耐性結核のサーベイランス、耐性の分子機構および多剤耐性結核治療に関する研究（阿部班）：資料と展望 45：19-47, 2003

- 2) 新結核菌検査指針2000. 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会. 結核予防会, 東京, 2000. 5
- 3) Abe C, Hirano K, Wada M et al : Resistance of Mycobacterium tuberculosis to four first-line anti-tuberculosis drugs in Japan, 1997. Int J Tuberc Lung Dis 5 : 46-56, 2001
- 4) 世界の薬剤耐性結核 レポート 2. 耐性頻度と動向. 資料と展望 38 : 21-47, 2001
- 5) WHO : Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Third global report. 2004
- 6) Fujiwara PI, Cook SV, Rutherford CM et al : A continuing survey of drug-resistant tuberculosis, New York City, April 1994. Arch Intern Med, 157 : 531-536, 1997

(平成16年 7月20日受付)