

## 第84回総会ミニシンポジウム

## V. 日本における多剤耐性結核

座長 <sup>1</sup>露口 一成 <sup>2</sup>大野 秀明

キーワード：多剤耐性結核，耐性遺伝子，予後因子，新規抗結核薬，治療システム

シンポジスト：

1. 多剤耐性結核の疫学，診断  
露口一成（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター）
2. 多剤耐性結核の治療成績  
吉山 崇（結核予防会複十字病院）
3. 多剤耐性結核に対する新たな治療薬  
土井教生（結核予防会結核研究所）
4. 多剤耐性結核患者の隔離と人権，治療体制  
重藤えり子（国立病院機構東広島医療センター）

近年，日本における結核対策は順調に進んでいるかのようであるが，その一方で依然として薬剤耐性結核や外国人結核，HIV感染合併結核などの諸問題が潜んでいる。薬剤耐性結核は臨床的にも身近な問題でありかつ critical issue であるが，他方 man-made disease とも呼ばれるように，その背景に人為的な要素が大きく絡んでいる。なかでも多剤耐性結核（MDR-TB）や超多剤耐性結核（XDR-TB）はきわめて治療が困難となるなど，医療従事者，患者双方に精神面も含め大きな負担として重く圧しかかる。わが国で2002年に発表されたデータでは MDR-TB は1.8%，XDR-TB は0.5% となっているが，今後の動向は予断を許さない。本シンポジウムではわが国の薬剤耐性結核，とくに XDR-TB を含めた MDR-TB の臨床面を中心に，臨床ならびに研究の第一線で活躍されているシンポジストの先生方にそれぞれのテーマでご発表いただいた。

まず日本における最近の MDR-TB，XDR-TB の現状，動向を知ることは重要である。またそれらの背景にある患者情報は疫学上有益なものとして期待される。これについて露口一成先生は，日本において1997年と2002年を比

較すると既治療例では多剤耐性率が低下しているものの，初回治療例では横ばいであり，結核感染防御を含めた公衆衛生対策にあまり改善がないことを指摘された。また，耐性結核患者から感受性結核患者への耐性菌再感染をいかに防ぐかは重要であり，そのためには迅速な結核菌の薬剤感受性検査は必須である。これに対し現在 rifampicin 耐性結核菌検出の遺伝子診断はすでに実用化されており，この遺伝子診断法の成績から，MDR-TB のスクリーニング，患者管理に有用であったことが紹介された。

また，いったん結核患者が MDR-TB，XDR-TB と判明した場合，その治療を担当する医師は外科的治療法も含めた効果的な治療法を再検討することとなるが，日本での治療成績の報告は少ない。この点に関し，結核予防会の吉山崇先生に複十字病院での MDR-TB 102 例治療成績をもとに予後因子や外科的治療の効果，予後不良因子などについてご発表いただいた。

一方，抗結核薬に目を転ずると，rifampicin の登場以後実用化された抗結核薬は皆無に等しいのは周知のことと思われる。ここ数年では levofloxacin や moxifloxacin などのキノロン系薬の抗結核薬としてのあり方が注目されているが，長期投与での問題やレジメンのあり方，さらには抗結核薬として保険適応がないなどの解決すべき問題は多い。世界的には Global Alliance for TB Drug Development などを中心となり，新たな抗結核薬の開発もここに来て盛んになっており，わが国においても OPC-67683 などが候補として発表されるなど，薬剤耐性結核に対する新たな切り札としての期待感も高まっている。結核研究所の土井教生先生からはこの次世代の抗菌薬化学療法の見通しについて有用なお話をお伺いすることがで

<sup>1</sup>国立病院機構近畿中央胸部疾患センター，<sup>2</sup>国立感染症研究所連絡先：大野秀明，国立感染症研究所生物活性物質部，〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1 (E-mail: h-ohno@nih.go.jp)  
(Received 5 Nov. 2009)

きた。

最後に、結核予防法が統合された感染症法においては感染性結核患者に対し法的拘束力をもって隔離入院が行われることとなった。この条件では慢性排菌多剤耐性結核患者は一生退院できないこととなり人権上問題がある。一方で、治癒が期待できるにもかかわらず治療を受け入れられず継続困難な患者が存在し、むしろ拘束治療

システムの存在が求められる場合がある。これらの点につき、日本と海外での現状を紹介していただきながらNHO東広島医療センターの重藤えり子先生に今後の結核医療のあり方につきご講演をお願いした。

本シンポジウムでは各分野のエキスパートの先生方に講演をお願いし、日々の結核診療に対し充実した内容になったものと確信している。

## 1. 多剤耐性結核の疫学，診断

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター 露口 一成

### 多剤耐性結核の疫学

多剤耐性結核 (Multidrug-resistant tuberculosis) は、イソニアジド (INH) とリファンピシン (RFP) の両剤に耐性を示す結核と定義される。多剤耐性結核は通常の結核に比べて治療が困難であり結核対策において重要な問題となる。世界保健機関 (WHO) と国際結核肺疾患予防連合 (IUATLD) は合同で、結核の薬剤耐性率の全世界的規模の調査を行っており、2008年に第4報を発表している<sup>1)</sup>。それによると、初回治療例における多剤耐性結核の割合は、バクー市 (アゼルバイジャン) の22.3%を筆頭に、旧ソ連諸国や中国で高値であった。一方、既治療例における多剤耐性結核の割合は、タシケント市 (ウズベキスタン) の60.0%、バクー市の55.8%を筆頭にやはり旧ソ連諸国で高い傾向がみられた。

わが国では、結核療法研究協議会 (療研) が定期的に全国規模の調査を行っており、2007年に報告された2002年のデータが、公表されたデータとしては最新のものである<sup>2)</sup>。わが国の多剤耐性率の推移をみると、初回治療例では、0.1% (1992年) → 0.8% (1997年) → 0.7% (2002年) であり、既治療例では、10.1% (1992年) → 19.7% (1997年) → 9.8% (2002年) であった。これで見れば、わが国の結核対策は概ね奏功していると考えられるが、今回の調査報告が待たれるところである。

しかし、わが国で懸念されるのは超多剤耐性結核 (Extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB) の問題である。これは、INH, RFPに加えて、ニューキノロン剤のいずれかと、注射薬であるカナマイシン、アミカシン、カブレオマイシンのいずれかに耐性を示す結核と定義される。前述した療研の報告によれば、多剤耐性結核のうち超多剤耐性結核の占める割合は、初回治療例で31.3%、既治療例で30.8%にのぼる。前述したWHO/IUATLDの報告では地域別にみてもこれはかなり高い数値である。超多剤耐性結核の診断は精度管理が難しく、限られた地

域で得られたデータによる結果ではあるが、今後の動向を注視する必要がある。

### 多剤耐性結核の迅速診断

結核菌に対する薬剤感受性検査は、まず臨床検体から培養検査で結核菌が発育することが必要であり、さらにその菌を薬剤含有培地に接種して発育を待たなければならない。そのため、検体が提出されてから感受性結果判明までには、現在の標準法である小川固形培地を用いる方法では優に2~3カ月はかかり、近年普及しつつある液体培地を用いた方法 (MGIT法、プロスミック法など) でも3~4週は必要である。

これは、感受性結核が判明するまでの間、耐性結核が感受性結核として治療を受けることを考えると決して無視できない長さである。すなわち、無効な治療が行われることにより病状が改善しないリスク、不要な薬剤による副作用を被るリスク、有効薬剤数の不足により新たな耐性が誘導されるリスクが存在する。さらに、わが国では感受性不明の結核患者は当初大部屋に収容されるのが通常であるため、感受性結核患者と耐性結核患者が同室となり、耐性結核菌による再感染が生じるリスクもある。このため薬剤感受性も可能なかぎり迅速に結果を得る必要がある。

近年、結核菌の薬剤耐性獲得のメカニズムが明らかになってきており、各々の薬剤の標的となる部位をコードする耐性遺伝子が同定されている (Table 1)<sup>3)</sup>。分子生物学的手法を用いて菌の耐性遺伝子変異を検出することにより薬剤感受性を調べる方法が次々に開発されている<sup>4)5)</sup>。培養された結核菌のみならず、現在では喀痰等の臨床検体から菌の耐性遺伝子領域を直接増幅して変異を検出する方法が確立しつつある<sup>6)</sup>。

RFP耐性の96%は *rpoB* 領域の変異によるとされているため、*rpoB* 遺伝子変異検出によりほとんどのRFP耐性を検出できる。またRFPはもっとも重要な抗結核薬で

あり治療経過に与える影響が大きい。さらに、RFP耐性菌の多くはINHにも耐性を示す。前述の療研報告によれば、RFP耐性率と多剤耐性率は、初回治療例ではそれぞれ1.0%と0.7%、既治療例ではそれぞれ11.0%、9.8%であった。すなわち、RFP耐性の検出により多剤耐性結核の診断にもつながることが期待される。以上より、結核菌の薬剤耐性遺伝子のうち迅速検査のターゲットとしてもっとも有望なのは *rpoB* である。

ジェノスカラー Rif-TB (ニプロ株式会社) は、喀痰中の結核菌 *rpoB* 遺伝子の変異をラインプローブアッセイ法を用いて検出するキットであり、既に保険収載され広く使用されつつある。われわれはこのキットの迅速薬剤感受性検査としての臨床的有用性につき検討を行った。

### ラインプローブアッセイ法 (LiPA法) の臨床的検討

#### (1) 対象

2007年11月から2008年11月の期間に近畿中央胸部疾患センターにおいて、結核を疑われた患者から採取した喀痰に対してアンプリコマイコバクテリウム (ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社) によるPCR検査を行い結核菌群陽性と判定された331例を対象とした。

#### (2) 方法

喀痰からの *rpoB* 遺伝子検出はジェノスカラー Rif-TB にて行った。この方法は、処理を行った喀痰から nested-PCR により *rpoB* 遺伝子領域を増幅し、LiPA法により遺伝子変異の有無を検出するものであり、喀痰を採取したその日のうちに結果を得ることができる。LiPA法とは、検体から得られた増幅産物を、野生株の *rpoB* 配列に対応するSプローブ (S1~S5) と高頻度に見られる耐性株の *rpoB* 配列に対応するRプローブ (R2, R4a, R4b, R5) を固定したストリップとハイブリダイズさせて判定する方法である。S1~S5のすべてにバンドがみられれば感受性、いずれかのプローブが欠損するか、Rプローブのいずれかにバンドがみられれば耐性と判定される。詳細については、文献6)やキットの添付文書を参照されたい。

同時に、喀痰を用いて *Mycobacteria growth indicator tube* (MGIT) (日本ベクトン・ディッキンソン株式会社) により培養検査を行い、結核菌が発育すれば薬剤感受性検査を行った。薬剤感受性検査は、まずMGITによりINH, RFP, エタンブトール (EB), ストレプトマイシン (SM), ピラジナミド (PZA) の主要5剤に対する感受性を行い、いずれか1剤に耐性を示した場合はウエルバック (日本ビーシージーサプライ株式会社) を用いた小川比率法による感受性検査を追加して行った。

#### (3) 結果

331例のうち、培養陰性で通常の薬剤感受性検査を行

**Table 1** Drug resistance-associated gene in *M. tuberculosis*

Drug	Gene	Reported frequency in resistant strains (%)
Rifampicin (RFP)	<i>rpoB</i>	>95
Isoniazid (INH)	<i>katG</i> <i>oxyR-ahpC</i>	60-70 -20
INH-Ethionamide	<i>inhA</i>	<10
Streptomycin (SM)	<i>rpsL</i> <i>rrs</i>	60 <10
Fluoroquinolone	<i>gyrA</i>	>90
Pyrazinamide (PZA)	<i>pncA</i>	70-100
Ethambutol (EB)	<i>embCAB</i>	69

(Adapted from Rattan A et al.: Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: molecular perspectives. Emerg Infect Dis. 1998; 4: 195-209.)

**Table 2** Comparison of results obtained by LiPA and *in vitro* susceptibility testing

LiPA	<i>in vitro</i> susceptibility testing		No. of strains
	MGIT	Ogawa	
RFP-sensitive	RFP-sensitive	Not done	266
		RFP-sensitive	40
		RFP-resistant	1
	Not evaluated	RFP-sensitive	1
RFP-resistant	RFP-sensitive	Not done	1
	RFP-resistant	RFP-resistant	14
Total			323

えなかったものが8例あった。この8例はすべてLiPA法ではRFP感受性と判定され、RFPを含む化学療法で改善が得られた。培養陽性であった323例の結果をTable 2に示す。LiPA法でRFP感受性と判定されたのは308例であり、MGIT法で発育不良のため判定できず小川法でRFP感受性と判定された1例を除く307例はすべてMGIT法ではRFP感受性と判定された。このうちMGIT法でいずれかの薬剤に耐性であったために小川法を行ったのが41例で、40例は小川法でもRFP感受性であったが1例はRFP耐性と判定された。この1例は、RFPを含む多剤併用療法にもかかわらず排菌が持続しており臨床的にはRFP耐性が疑われた例である。この1例を除く307例は臨床的にRFP感受性と考えられた。

また、LiPA法でRFP耐性と判定された15例中、14例はMGIT法、小川法いずれもRFP耐性であったが、1例はMGIT法で全5剤感受性であった。RFP耐性の14例中11例はINHにも耐性を示す多剤耐性菌であった。

以上より、LiPA法でRFP感受性と判定された308例中従来法でRFP感受性と判定されたのは307例、LiPA法でRFP耐性と判定された15例中従来法でRFP耐性と判定されたのは14例であり、LiPA法の感度は93.3%、特異度は99.7%と優れた結果が得られた。また、LiPA法でRFP耐性と判定された15例中11例 (73.3%) は多

剤耐性であり、LiPA法は多剤耐性結核の迅速なスクリーニング法としても有用であると考えられた。これは、従来のLiPA法に関する報告とほぼ同様の結果であった<sup>7)</sup>。

### 今後のLiPA法の応用

現在当院では、結核が疑われて塗抹陽性と判明した患者に対してまずアンプリコマイコバクテリウムによるPCR検査を行い、結核と診断された患者全員にLiPA法を行っている。LiPA法でRFP耐性と判定されれば多剤耐性結核の可能性が高いと考え、直ちに陰圧個室へ収容することとしている。この方法で、過去に治療歴や接触歴のない初回多剤耐性結核患者を迅速に隔離することができた。本来は排菌結核患者全員を疑い例も含めてまず陰圧個室に隔離し、化学療法が順調に行われ感受性が確認でき改善が認められた時点で個室隔離解除あるいは退院とするのが望ましい院内感染対策であるが<sup>8)</sup>、わが国の現状では困難であり、LiPA法の有用性は大きい。なお、LiPA法では同時に結核菌の同定を行うことも可能であるが、現在では非結核性抗酸菌の同定が行えないため当院ではアンプリコアを併用している。ただし、保険上は同時に行うといずれか1検査しか認められないことに注意が必要である。

WHOによる耐性結核診療ガイドラインでも、再治療例・治療失敗例・耐性結核との接触歴のある例など耐性結核の可能性が高い例や、耐性結核であった場合に予後不良であるHIV感染例などに対して、塗抹陽性であれば迅速薬剤感受性検査の実施を推奨している<sup>9)</sup>。もっとも有用なのはRFPに対する感受性試験であるが、INHその他の薬剤に対する迅速感受性試験についても実用化へ向けて研究が進んでいる。診断時に直ちに結核菌の同定および主要抗結核薬に対する感受性結果を得ることは近い将来可能となることが期待される。今後予想される

HIV感染者の増加や多剤耐性結核・超多剤耐性結核の問題を考えると、LiPA法を含めた迅速薬剤感受性検査は幅広く普及すべき検査と考えられる。

### 文 献

- 1) Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Fourth global report. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance, 2002–2007. Geneva.
- 2) Tuberculosis Research Committee (Ryoken): Drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Japan: a nationwide survey, 2002. Int J Tuberc Lung Dis. 2007; 11: 1129–1135.
- 3) Rattan A, Kalia A, Ahmad N: Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: molecular perspectives. Emerg Infect Dis. 1998; 4: 195–209.
- 4) Ohno H, Koga H, Kohno S, et al.: Relationship between rifampin MICs and *rpoB* mutations of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Japan. Antimicrob Agents Chemother. 1996; 40: 1053–1056.
- 5) Hirano K, Takahashi M, Kazumi Y, et al.: Mutation in *pnca* is a major mechanism of pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Tubercle Lung Dis. 1998; 78: 117–122.
- 6) 樋口武史, 伏脇猛司, 田中奈加子, 他: Line Probe Assay (LiPA) によるリファンピシン耐性結核菌群の喀痰からの直接検出. 結核. 2004; 79: 525–530.
- 7) Morgan M, Kalantri S, Flores L, et al.: A commercial line probe assay for the rapid detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2005; 28; 5: 62.
- 8) Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings. MMWR. 2005; 54: (No. RR-17).
- 9) Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2008.402.

## 2. 多剤耐性結核の治療成績

結核予防会複十字病院 吉山 崇

### 背 景

多剤耐性結核症の治療成績については、2002年以降諸外国よりTable 1のとおり、治療成績が報告されており、治癒率は40～70%前後とするものが多く見られている。そのメタ分析では、治療成績を高める因子は、まず、治療期間18カ月以上(治癒率66%)、全期間DOTを行うこと(治癒率67%)、個別に対応する治療、治癒率(64%)があげられている<sup>1)</sup>。また、外科治療についても

Table 1のとおりで外科治療対象となった症例での治療成績はおおむね良好であるが、2002年の結核病学会における教育講演で中島は、手術治療失敗の因子として、術前喀痰培養陽性、耐性薬剤が多い(5/6剤以上)、切除時気管支断端結核菌陽性、残存肺に空洞遺残、術後2週間以内結核菌培養陽性、術後難治性気腫、切除標本内結核菌培養陽性、糖尿病、をあげている<sup>2)</sup>。超多剤耐性結核については、その治療成績は20%前後とするものが多いが、Jeon<sup>3)</sup>は予後良好の因子として、手術可能とLinezolidの

使用をあげている。新しい抗結核薬の登場とともに、今後結核治療結果は大幅に変わると思われるが、現在の薬剤での治療については、日本での最近の治療成績についての報告は数が少なく、治療成績を報告することに意味があると思われる。

## 目 的

多剤耐性結核の現在の治療法式での、治療成績を報告すること。

## 治療成績の報告

### 〔方法〕

2000年から2005年に複十字病院で治療を開始した多剤耐性結核102例の治療成績をまとめ、1990年代の症例と比較した。

### 〔結果〕

患者背景は、Table 2のとおりで、XDRは8例であったため、それぞれ8割の症例で注射薬、ニューキノロン剤が使用可能であった。手術症例は47例、内科的治療のみが55例で、内科的治療は、結核医療の基準の薬剤およびニューキノロン剤を、結核医療の基準の順番（ニューキノロン剤はアミノグリコシドの次）に使用した。使用できた薬剤数はTable 2のとおりであった。ニューキノロン剤としては、ガチフロキサシンまたはレボフロキサシンを使用した。

治療成績はTable 3のとおりで、治癒、治療失敗い

れも減少し、陰性化の後中断、帰国、転出など治療評価不能の割合が増加していた。内科的治療開始5カ月後に菌陰性であった例は52例であったが、その後治癒15、治療完了11、手術9（術後治癒2、完了4、転院2、治療中断1）、陽性転化5（手術し治癒1、手術し完了1、陽性のまま死亡2、慢性排菌1）、陰性のまま転院3、帰国1、死亡5、中断2を含め評価不能が合計12例であった。内科的治療開始後5カ月で菌陽性であった例は16例であったが、その後陽性のまま死亡2例、手術14例で、手術例のうち治癒4例、完了3例、陰性のまま転院4例、治療完了後再排菌し再手術し再陰性化1例、治療完了後再排菌し再治療し再度陰性化1例、手術したが持続排菌1例であった。5カ月以内に手術で手術時菌陽性9例中、治癒3例、完了4例、死亡1例、転院1例、5

Table 2 Patient characteristics

Total	102
Male	76
Female	26
Japanese	87
Chinese	8
Korean	3
Philippines	2
Nepali	1
Nigerian	1
10-19	2
20-29	22
30-39	17
40-49	14
50-59	26
60-69	12
70-79	7
80-89	2
New	15
Retreatment	13
Continue treatment (diagnosed at and referred from other hospital)	74
X ray findings	
Pulmonary	
Extensive cavitory	5
Other cavitory	70
Non cavitory	24
Only pleuritis	1
Urinary tract	1
Subcutaneous abscess	1
XDR	8
Number of used effective drugs	
0	9
1	3
2	9
3	22
4	30
5	26
6	3

Table 1 Report of MDR/XDR-TB treatment result

Reporter	Country	No.	Cure	Treatment
<b>MDR</b>				
Masjedi et al. <sup>4)</sup>	Iran	43	67.5%	Standardized
Shean et al. <sup>5)</sup>	South Africa	491		Individualized
Mitnick et al. <sup>6)</sup>	Peru	66	83	Individualized
Dhingra et al. <sup>7)</sup>	India	27	48	Individualized
S.K.Park et al. <sup>8)</sup>	Korea	148	44	Standardized
Shin et al. <sup>9)</sup>	Russia	244	77	Individualized
Kwon et al. <sup>10)</sup>	Korea	155	66	Individualized
Burgos et al. <sup>11)</sup>	USA	33	97	Individualized
Ferrara et al. <sup>12)</sup>	Italy	127	39	Individualized
Escudero et al. <sup>13)</sup>	Spain	27	84	Individualized
Kim et al. <sup>14)</sup>	Korea	1407	45	Individualized
Tada et al. <sup>15)</sup>	Japan	45	55	Individualized
<b>XDR</b>				
Kim et al. <sup>14)</sup>	Korea	75	29	Individualized
Banerjee et al. <sup>16)</sup>	USA	17	41	Individualized
Keshavjee et al. <sup>17)</sup>	Russia	29	48	Individualized
Jeon et al. <sup>3)</sup>	Korea	176	18	Individualized
<b>Surgery</b>				
Shiraishi et al. <sup>18)</sup>	Japan	30	90	
Törün et al. <sup>19)</sup>	Turkey	66	83	
Kim et al. <sup>20)</sup>	Korea	79	72	

Table 3 Treatment result

	2000-05	1990s
Total	102	100
Cure (completion and no relapse for 2 years)	33	62
Complete (completion with bacillary confirmed without FU)	26	8
Not evaluated	15	4
Conversion and t/o	6	3
Conversion and death	4	3
Conversion and default	1	0
Conversion and no result	2	2
Failure	9	10
Chronics	2	4
Died with culture positivity	2	4
Default with culture positivity	2	4
T/o with culture positivity	2	0
Relapse after cure and retreatment	2	0

FU: follow up t/o: transfer out

カ月以内に手術で手術時菌陰性13例中、治癒8例、完了3例、不明1例、転院1例であった。5カ月以内に中断3例（中断時菌陽性2例、菌陰性1例）、5カ月以内に転院4例で転院時菌陽性2例、菌陰性2例、5カ月以内に死亡5例で死亡時全員菌陽性であった。

菌陽性のまま死亡した例、慢性排菌となった症例については、現在の医療での限界と思われる。しかし、菌陰性化した症例が後に菌陽性となった例などについては、早期の手術などがあれば菌陽性を防げたかもしれない。また、手術症例の中には、治療終了後再排菌症例と、手術後持続排菌症例が含まれているが、手術後治療終了後再排菌症例はのちの治療で治癒しており、手術は治癒に向かうステップとして有効であったと思われる。しかし持続排菌症例については、手術という体に対する侵襲を受けても経過が思わしくない例と考えざるをえない。このような症例をいかに防ぐかが課題となる。

なお、多剤耐性のうち、注射薬（日本ではカナマイシン）、フロロキノロン（日本ではレボフロキサシン）耐性のXDR症例については、8例中5例で手術が行われ、2例治癒、2例手術後菌陰性となり転院、1例菌陰性となり治療完了したが、術後12カ月という短い期間であり後に再排菌し再手術となり再度菌陰性となった。手術を行わなかった3例のうち1例は菌陽性のまま死亡、1例は菌陽性の状態で帰国、1例は菌陽性のまま治療中断となっていた。

#### 内科的治療5カ月後菌陰性化例のうち再排菌例と治癒例の比較

##### 〔方法〕

内科的5カ月の治療により菌陰性化の後再排菌する因子を抽出するために、複十字病院にて1990年から2006年に治療を開始した多剤耐性結核症例の診療録をレトロスペクティブに検討した。5カ月たった時点で菌陰性で

あり内科的治療を継続し後に再排菌した症例（再排菌群12例）、1990年から2004年までに治療を開始し1.5年以上の菌陰性化を得たため治療を終了し治療終了後2年以上排菌陰性であることを確認されている例（治癒群48例）との比較である。

##### 〔結果〕

再排菌が多い因子として有意差があったのは、空洞壁10 mm以上の空洞（空洞なしに比して）、耐性薬剤数6剤以上（2剤に比して）、治療開始時使用できた強力な薬剤（注射薬、ニューキノロン、ピラジナミド、エタンブトール、エチオナミド）数が少ない、薬の副作用あり、治療開始後5カ月後の強力な薬剤数が少ない、治療開始後5カ月で使用できていた薬剤数が少ない、6カ月後空洞あり、であったが、多変量解析を行うと、治療開始5カ月後の強力な薬剤数（adjusted OR 0.159, 95% CI 0.056-0.453）と治療開始6カ月後空洞あり（adjusted OR 3.341, 95% CI 1.009-11.06）が有意な因子であった。

#### 外科的治療の予後不良因子

##### 〔方法〕

1990年から2004年に複十字病院で治療を開始し多剤耐性結核もしくは排菌停止しなかったため手術を行った症例中、治療終了後2年間再排菌せず治癒した症例（治癒例41例）と術後排菌停止無あるいは再排菌した症例（排菌例10例）を比較し、再排菌の予測に役立つ因子を抽出した。

##### 〔結果〕

再排菌の因子として、耐性薬剤数が多い、治療開始時使用できた強力薬剤数が少ない、糖尿病、手術時菌陽性が有意な再排菌の因子としてあげられた。多変量解析では、術後使用できた強力薬剤数（adjusted OR 18.7, 95% CI 1.5-233）と糖尿病（adjusted OR 3300, 95% CI 4.0-2.7 × 10<sup>6</sup>）が有意な因子としてあげられた。術後遺残空洞

は、その数が6例のみと少なかったので排菌の傾向にあるも (OR 5.4, 95% CI 0.9-33), 有意差はなかった。

## 結 論

多剤耐性結核の治療成績は1990年代に比して2000年代は改善していない。その背景は、新しい薬の登場がなかったことがあげられる。

内科的治療5カ月の後菌陰性化しても10%が再排菌しており、空洞の遺残と5カ月後に使用できた強力薬剤数が少ないことが再排菌の因子であった。

外科的治療の予後不良因子としては、糖尿病と術後使用できた有効な強力薬剤数が少ないことがあげられた。

## 文 献

- Orenstein EW, Basu S, Shah NS et al.: Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9: 153-161.
- 中島由槻: 多剤耐性結核の治療. *結核.* 2002; 77: 805-813.
- Jeon DS, Kim DH, Kang HS, et al.: Survival and predictors of outcomes in non-HIV-infected patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *IJTLD.* 2009; 13: 594-600.
- Masjedi MR, Tabarsi P, Chitsaz E, et al.: Outcome of treatment of MDR-TB patients with standardised regimens, Iran, 2002-2006. *IJTLD.* 2008; 12: 750-755.
- Shean KP, Willcox PA, Siwendu SN, et al.: Treatment outcome and follow-up of multidrug-resistant tuberculosis patients, West Coast/Winelands, South Africa, 1992-2002. *IJTLD.* 2008; 12: 1182-1189.
- Mitnick C, Bayona J, Palacios E, et al.: Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *NEJM.* 2003; 348: 119-128.
- Dhingra VK, Rajpal S, Mittal A, et al.: Outcome of multidrug resistant tuberculosis cases treated by individualized regimens at a tertiary level clinic. *Indian J Tuberc.* 2008; 55: 15-21.
- Park SK, Lee WC, Lee DH, et al.: Self-administered, standardized regimens for multidrug-resistant tuberculosis in South Korea. *IJTLD.* 2004; 8: 361-368.
- Shin SS, Pasechnikov AD, Gelmanova IY, et al.: Treatment outcomes in an integrated civilian and prison MDR-TB treatment program in Russia. *IJTLD.* 2006; 10: 402-408.
- Kwon YS, Kim YH, Suh GY, et al.: Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *CID.* 2008; 47: 496-502.
- Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA, et al.: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *CID.* 2005; 40: 968-975.
- Ferrara G, Richeldi L, Bugiani M, et al.: Management of multidrug-resistant tuberculosis in Italy. *IJTLD.* 2005; 9: 507-513.
- Escudero E, Peña JM, Alvarez-Sala R, et al.: Multidrug-resistant tuberculosis without HIV infection: success with individualised therapy. *IJTLD.* 2006; 10: 409-414.
- Kim DH, Kim HJ, Park SK, et al.: Treatment outcomes and long-term survival in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *AJRCCM.* 2008; 178: 1075-1082.
- 多田敦彦, 河田典子, 柴山卓夫, 他: 多剤耐性結核に対する ofloxacin, levofloxacin の *in vitro* 抗菌活性と臨床効果. *結核.* 2006; 81: 337-344.
- Banerjee R, Allen J, Westenhouse J, et al.: Extensively drug-resistant tuberculosis in California, 1993-2006. *CID.* 2008; 47: 450-457.
- Keshavjee S, Gelmanova IY, Farmer PE, et al.: Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2008; 372: 1043-1049.
- Shiraishi Y, Nakajima Y, Katsuragi N, et al.: Resectional surgery combined with chemotherapy remains the treatment of choice for multidrug-resistant tuberculosis. *J Th Cardio Surg.* 2004; 128: 523-528.
- Törün T, Tahaoglu K, Ozmen I, et al.: The role of surgery and fluoroquinolones in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *IJTLD.* 2007; 11: 979-985.
- Kim HJ, Kang CH, Kim YT, et al.: Prognostic factors for surgical resection in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2006; 28: 576-580.

### 3. 多剤耐性結核に対する新たな治療薬

結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部 土井 教生

#### 日本と世界の M (X) DR-TB

わが国での推計新規 MDR-TB は 300~400 人/年だが、世界では毎年約 50 万人の新規 MDR-TB 患者が発生し (約 10% が XDR-TB), 13 万人/年の患者が MDR-TB で死亡している。先進諸国の M (X) DR-TB とは対照的に、発展

途上国における M (X) DR-TB は、長年、安価で治療効果の低い二次薬の不安定な供給体制の下で拡大した 20 世紀・結核対策失敗の時代の負の遺産である。

#### M (X) DR-TB に有効な新抗結核薬 (Table)

- 2000 年に Stop TB Partnership と TB Alliance が設立

Table Global TB Research and Development Projects, 2008

<b>Discovery — high throughput screening (target based or whole cell) or rational design</b>	
Actinomycete metabolite Screening Univ. Illinois Chicago	Energy Metabolism Inhibitors TB Alliance, Univ. Illinois Chicago, Univ. Pennsylvania
GSK Focused Screening	Malate Synthase Inhibitors
TB Alliance, GlaxoSmithKline	TB Alliance, GlaxoSmithKline, Texas A&M University
Phenotypic Screening	Protease Inhibitors
TB Alliance, Univ. Illinois Chicago	TB Alliance, Infectious Disease Research Institute
Target Discovery (phenotypic screening)	
Vertex Pharmaceuticals	
<b>Discovery — hit to lead (defined on reverse)</b>	
InhA Inhibitors	Summit plc. Compounds
TB Alliance, GlaxoSmithKline	The Lilly TB Drug Discovery Initiative
<b>Discovery — lead optimization</b>	
Dipiperidines	Homopiperazines and Piperazines
Sequella, Inc.	Sequella, Inc.
Mycobacterial Gyrase Inhibitors	Pleuromutulins
TB Alliance, GlaxoSmithKline	TB Alliance, GlaxoSmithKline
TL1 Inhibitors	
Sequella, Inc.	
<b>Preclinical — candidate selected, animal efficacy studies</b>	
CPZEN-45	DC-159a — Quinolone
The Lilly TB Drug Discovery Initiative	Research Institute of Tuberculosis, JATA
Nitroimidazoles TB Alliance, University of Auckland, Univ. Illinois Chicago	SQ73 — ethylenediamine
SQ641 — Nucleoside-based capuramycins	Sequella, Inc.
Sequella, Inc.	
<b>Advanced preclinical — GLP pharmacology/toxicology in animals for regulatory submission, specifically including repeat dosing GLP toxicology</b>	
TB Oxazolidinone PNU-100480	TBK-613 — Quinolone
Pfizer	TB Alliance, various CROs
<b>Clinical Phase I</b>	
Diamine SQ-109	Linezolid — <i>Ph1/2</i> (TBTC Study 30)
Sequella, Inc.	CDC TBTC, Pfizer, various universities*
<b>Clinical Phase II</b>	
Diarylquinolone TMC207	Nitro-dihydro-imidazoaxazole OPC-67683
Tibotec	Otsuka Pharmaceutical Co.
Rifapentine (TBTC Study 29)	
CDC TBTC, Sanofi-Aventis	
<b>Clinical Phase III</b>	
Gatifloxacin — OFLTUB	Latent TB Infection (TBTC Study 26)
Consortium : Lupin, NIAID TBRU, TRC, WHO TDR	CDC TBTC, Department of Veterans Affairs
	Moxifloxacin
	Bayer, CDC TBTC, Johns Hopkins Univ, TB Alliance
	Working Group on New TB Drugs / Stop TB Partnership / WHO, Oct. 2008



され、現在、新抗結核薬開発の世界の推進力として機能している。両者が2006年に掲げた目標は、①2010年までに最初の新薬の臨床導入、②2015年には、すべて新薬からなる次世代の結核標準化学療法レジメンを確立し、治療期間を3~4カ月に短縮することであった。

(2) 臨床試験を続行中の新薬開発プロジェクトは、*Phase-I*: Diamine SQ-109, Pyrrole LL-3858, *Phase-II*: Diarylquinolone TMC207, Nitro-dihydro-imidazo-oxazole OPC-67683, Nitroimidazole-oxazine PA-824, *Phase-III*: Gatifloxacin (GFLX), Moxifloxacin (MFLX) の7種類。このうちMFLXとGFLXを除く5薬剤がM(X)DR-TBに有効である。PA-824とOPC-67683は結核菌にのみ特異的、TMC207は抗酸菌特異的な抗菌活性を示し、PZAとの併用時に顕著な相乗効果を示す。3薬剤ともに分裂休止型の結核菌に対しても殺菌的な活性を示す。

(3) 現在MDR-TB症例を対象にTMC 207 (200~400 mg/d: South Africa 6 sites, India/Russia/Latvia/Peru: TMC 207+PZA+KM-ETH-OFLX-CS)とOPC-67683 (200~400 mg/d: 中国2, Estonia2, 日本2, 韓国3, Latvia1, Lesotho1, Peru1, Philippines1, 米国1, 計9カ国14 sites)は世界同時開発のプログラムに沿ってPhase-IIbを展開中。2005年にPhase-Iを開始したPA-824(200 mg/d: Cape Town in South Africa et al.)も現在Phase-IIbを継続中。

#### 日本で合成され前臨床試験段階にある M(X)DR-TBに有効な候補化合物

(1) Capuramycin/TL-1-Inhibitors (IC50 (TL1) 10 mcg/ml; MIC 8 mcg/ml; Sequella Inco./Sankyo)

(2) 核酸系抗生物質 CPZEN-45 (MIC 3.13 mcg/ml; The Lilly TB Drug Discovery Initiative)

(3) キノロン耐性菌に有効な新世代レスピラトリーキノロン DC-159a (MIC 0.06 mcg/ml; 第一三共)

これらはいずれも結核研究所で基礎研究過程を経て上記開発段階に達した化合物である。

#### 次世代3~4カ月結核標準併用治療 レジメンへの動向

(1) MFLX, OPC-67683, PA-824はINHの位置に新薬

を置き換えた併用レジメンにより臨床導入を図っている。近い将来INHは結核化学療法から姿を消すことになる。

(2) 抗HIV薬と拮抗する主要薬剤RFPだが、まだ当面、必須の併用薬として用いられる。しかし、新規RNA Polymerase "Switch Region" 阻害剤 Myxopyronin (Myx)が見出されおり、RFPもいずれ消えゆく宿命を負っている。

(3) PZAはTMC207, OPC-67683, PA-824と良好な併用効果を示し、EB(将来Diamine SQ-109に置換)の併用もPK/PD基礎検討上で問題はない。

(4) 多彩な新薬開発とその臨床導入時期を目前に控えてWorking Group on New TB Drugs (WGND)/Stop TB Partnership/WHOは2008年10月の定例会議(パリ)で、Core-Groupと5つのSub-Groups: ①Biology/Targets, ②Candidates, ③Tools, ④Clinical Knowledge, ⑤Clinical Trials Capacityを設定し、組織体制の刷新と機能強化を図っている。

#### 今後の展望

(1) OPC-67683は2012年、TMC207は2013年の臨床導入を目標としており、他の新薬の臨床導入の目標年度を視野に入ると「M(X)DR-TB治療」は遅くとも5年~7年以内に確実に達成可能な標的として射程距離圏内に収められる。

(2) WGNDとTB-Allianceでは「M(X)DR-TB治療」は既に予定された未来の既定事項であり前提である。「少なくとも2剤以上の新薬を含む次世代治療レジメン開発とそれに向けたアプローチ(PK/PD Study; Trial Sites Networks and GCP)」、「複数の新薬を組み合わせた臨床試験Phase-IV構想」、未知の領域だが、これが両組織における目下の重要論題である。

(3) 新世代化学療法の導入・普及とM(X)DR-TB治療、将来の結核対策の成否は「高度蔓延諸国に対する抗結核薬剤の安定供給体制の構築と整備」にかかっている。

## 4. 多剤耐性結核患者の隔離と人権、治療体制

国立病院機構東広島医療センター 重藤えり子

### はじめに

感染症法の下では、感染性結核患者に対しては入院勧

告により法的拘束力をもって隔離入院が行われることになった。厚労省通知「入院勧告とその解除に関する基準」によると、入院勧告の解除には喀痰の抗酸菌検査におけ

る連続3回の陰性確認が必要とされる。この条件を適用すれば菌陰性化の見通しが立たない多剤耐性結核患者の一部は一生退院できない。一方、感染性が高い状態にあるにもかかわらず入院を拒否、あるいは無断で離院して行方不明になる患者もある。これらの患者の隔離と人権、治療体制について、オランダとドイツのシステムも参考に、日本における今後の方向性を考える。

1. 日本における慢性排菌・長期入院者の現状

日本における感染性の結核患者の大半は、入院勧告により入院治療を受けている。また、感染症診査協議会における検討など患者の人権保障のためのシステムも整備されている。しかし、慢性排菌状態となれば通常は結核病棟に長期間入院となる。長期入院患者に関する研究によれば、慢性排菌者434例中117例は入院したきりであり、さらにこのうちの78%は直近の1年間外出・外泊もしていなかった<sup>1)</sup>。

長期入院に関連して、平成20年に感染性結核患者の状況について結核病棟をもつ医療機関97施設へのアンケート調査<sup>2)</sup>を行った。78施設から回答があり、回答時点で入院患者がゼロであった5施設を除く73施設の分析では、多くの施設で院内感染防止の観点から感染性患

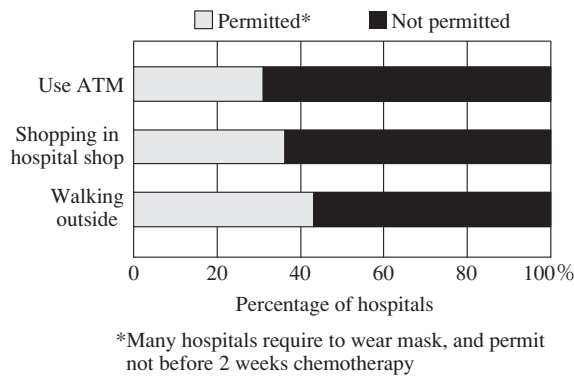


Fig. 1 Restriction on the daily life of infectious TB patients in hospital (by postal questionnaire to hospitals with TB wards)

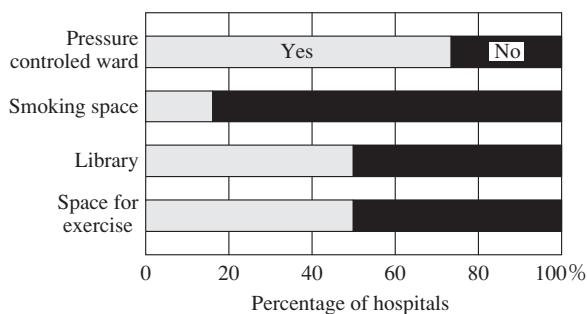


Fig. 2 Amenities in tuberculosis ward (by postal questionnaire to hospitals with TB wards)

者の行動は大きく制限され (Fig. 1), 喫煙も許されていない。また、運動スペースや図書貸し出しなどを提供している施設は多くない (Fig. 2)。現在の結核病床は、長期入院を余儀なくされる患者にとって生活の場としては自由度が低く、楽しみも少ない窮屈な環境であることが再認識された。

一方、感染性であっても入院勧告に従わず、社会への感染リスクとなる患者がある。73施設中55施設、うち50床以上の35施設中30施設で主治医の退院許可なく退院した (自己退院) 感染性結核患者の経験があった。予定退院も21施設で認めていた。退院先は予定退院では大半が自宅であったが、自己退院では自宅への退院は40施設 (うち独居者22施設) で経験し、住所不定者は34施設で経験があると報告された (Fig. 3)。住所不定で無断退院する者の中には、ほぼすべての薬剤に耐性の結核で喀痰抗酸菌塗抹陽性であって、全国を放浪している患者もある。この患者は行く先々で結核病院に入院するが、長期の入院生活には耐えられず数日から数週間で無断離院することを、最近の20年近くの間数十回繰り返している。

日本の結核医療機関では、精神疾患による閉鎖病棟への収容の場合を除けば、感染性であっても入院勧告に従わず離院しようとする意思が固い患者を引き止めることはできない。また、一部ではあるが飲酒や暴力等の問題行動のため医療機関の立場からも退院を認めざるをえない患者もある。

2. ヨーロッパにおける拘束治療と慢性排菌者への対応

では、このような患者に、結核低蔓延となった欧米ではどのように対応しているのであろうか。平成20年に視察したオランダおよびドイツの結核の長期療養施設においては拘束治療が行われていた<sup>3)</sup>。

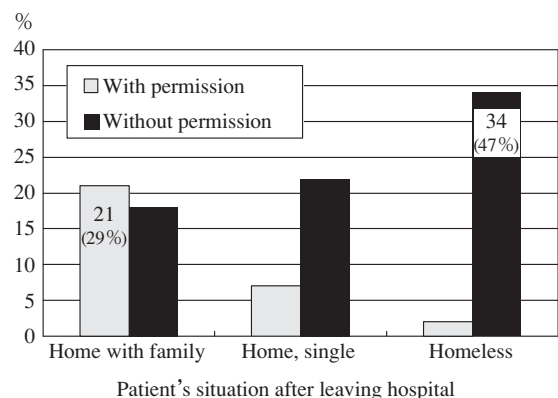


Fig. 3 Percentage of hospitals which experienced discharge of infectious tuberculosis patient (by postal questionnaire to 73 hospitals with TB wards)

### (1) オランダ

国内に結核の長期療養施設は2カ所あり、その一つを訪問した。結核病棟内に拘束可能な部屋が設置され、看護体制が薄くなる午後4時以後は施錠される。大半は精神科疾患の治療が奏功し、短期間で開放された病室に移る。そこでは、咳のときに口を覆うなどの感染防止行動がとれば、行動は自由であり、散歩、プールやその他の運動施設の利用も可能である。病棟には、絵画などの作業ができる部屋、インターネット接続、自分で料理ができる設備等も備えられていた。しかし、病院から離れて治療を受けない場合には警察により捜索、拘束が行われ連れ戻される。また逃走の可能性がある場合には保安要員による24時間監視体制をとる。

### (2) ドイツ

国内に女性用と男性用に各1施設がある。女性用は強化ガラスの扉と施錠が二重にされた隔離区画に4床用意され、2床を利用中であった。各人に寝室と食器や家具が備えられたキッチンの2室が与えられ、自分の好みの料理をすることができる。各部屋には観察用のカメラが設置されスタッフルームから患者の行動を観察することができる。患者の大半は薬物中毒か精神疾患をもっており、その治療も含めて3~4カ月で外来治療になる。退院に際しては喀痰の抗酸菌塗抹陰性化を確認する。

男性用は有刺鉄線が備えられた塀で囲まれ、窓には鉄格子が付けられた1個病棟（平均入院患者数35名程度）である。患者の8割が薬物依存症・精神疾患を合併し、7割が外国人である。気管支鏡下の採痰で菌陰性化を確認し、平均入院期間は135日である。時に逃走や、病棟内での激しいけんかで警察の力を借りることもある。病室は原則として個室であり私物の持ち込みもかなり許されており、自分で料理できる設備もある。また入院時には所持品がない貧困な外国人が多いため、衣類などの用意もされている。また種々の言語の図書も用意された図書室も備えられている。また一定時間、職員の監視の下で塀の中の屋外での運動や、昔の外気小屋を利用した建物で卓球やダーツなどのゲームを行えるようになっている。また、退院時期等について医師、判事、患者の3者で検討を行うための面談室も整備されていた。

### (3) 両国の治療システム

これら施設における拘束命令の対象は、①正常な判断力がなく服薬の継続ができない（多くが精神疾患、薬物依存症患者）、②入院治療を開始しても無断で離脱し治療を放棄することを繰り返す患者である。説得と命令に従わない場合には警察力も発動して病院に搬送し、鍵がかかる部屋または病棟内に拘束する。EUの感染症法の下では、実施できるのは「拘束」であって「治療」を強制することはできないが、治療を受けなければ拘束が解

かれないことが理解できると大半の患者が治療を受けるようになるということである。

患者の権利保障のための法制度も整備されている。現場の呼吸器科医が、治療を受けず社会への感染リスクが高い患者を発見した場合には公衆衛生医に報告、公衆衛生部長を通じて助言された市長が隔離命令を発し、警察が患者を病院に連行する。また、事例は市長から検察官を通じて判事に通知され裁判所から隔離命令が下される。一方、患者には公費で弁護士が付けられ、申し立てをすることができる。

このシステムの直接の目的は、患者の拘束による社会への感染防止であるが、実際に拘束対象となる患者の数はきわめて限られている。その大半が、精神疾患、薬物依存症、あるいは生活基盤がない貧しい外国人であって、判断力がない者、病気の治療を行いながらの生活が困難である者であった。判断力がある大半の患者は、医療従事者の説明で結核治療の必要性や重要性を理解し、治療の指示に従うが、さらにこのようなシステムがあることにより、それが確実になる効果が大きいとのことである。すなわち、結核専門家からみた最大の効果は治療中断が繰り返されず確実に治療が行われること、そしてその結果薬剤耐性が増加しないことである。両国とも薬剤耐性率が高い東欧諸国等からの流入患者も多いが、多剤耐性であっても確実に治療が行えるため慢性排菌状態に陥る患者はきわめて少ない。いずれの施設でも平均入院期間は3~4カ月である。視察した施設においては、慢性排菌で年余にわたり入院している患者は見られなかった。

また、病棟には作業療法、自分で料理ができる環境、また専属のソーシャルワーカーなどが確保され、患者の精神状態の安定が得られるようなアメニティーの整備、退院後のDOTを含む治療継続のための援助が行われている。

しかし、わずかではあるが治療の効果が望めない慢性排菌者は存在している。このような患者はホーム・アイソレーションが行われるのが一般的である。オランダではそのための条件として以下の項目を挙げている。①患者が自らの感染性と疾患について理解して適切に行動できる（具体的条件として、咳のときは口を覆う、寝室は家族と別にする等）、②自宅に留まるという確信がもてる、③患者の自宅と地域の状況を考慮する。

## 3. 日本における多剤耐性結核患者への対応を考える

欧米で拘束対象となっている患者の約8割は薬物依存症、精神疾患をもっている。日本においてはこのような患者の多くは、精神科病床に設置された結核病床で精神

疾患の治療もあわせて行われるので、結核治療も成功しているものと考えられる。しかし、措置入院の対象にならない場合、また精神疾患はないが生活観の違いから入院生活に不適應である、周囲への感染性や治療の必要性についての理解力がない等、医療従事者の努力によっても入院しない、または治療を継続できない患者もある。この状況は日本における多剤耐性中の超多剤耐性の比率が高い要因となっていると考えられる。

薬剤耐性結核の治療は早期に強力に行うほど、患者本人にとっても社会全体にも負担が少なくなる。治療完遂のためには地域 DOTS を軸にした患者支援体制を整え、現場も努力することはもちろんである。しかし、現実には DOTS によっても治療脱落する患者があり、それは欧米でも同様であった。薬剤耐性結核に対して有効な新薬が出現しても、治療中断の反復が防げなければ新たな薬剤耐性を生む結果になる。日本においても、治療継続ができない場合には拘束下の治療も有用であると考えられる。実現には適切な医療提供のための施設と医療者の確保、および社会的合意に基づいた法制面の整備が必要である。

多剤耐性結核の治療に際しては、検査、化学療法、外科など各部門の専門家が協力する必要がある。また、入院が長期にわたる場合も多いので、患者の生活環境も考慮することが必要である。退院後の治療継続に際しては強力な患者支援が重要であり、感染性の消失後も治療期間を通して患者の医療費負担をなくすなどの体制整備も必須であろう。既に慢性排菌状態となっている場合には患者の人権制限は重大である。周囲への感染の拡大の可

能性を最小限にする条件を整え、自宅での生活も積極的に可とすべきであり、そのための具体的な条件の提示は医療側の責任と考える。

#### ま と め

1. 日本においては長期入院が必要とされる感染性患者の一部は勝手に退院しており、その半数以上は住所不定者であって、確実な治療や感染の防止が困難な状況がある。
2. オランダ・ドイツでの結核入院施設における拘束隔離は、対象患者に対して確実に治療が行われることで薬剤耐性化の防止に役立つとともに、その存在自体により大半の患者が進んで確実に治療を受けることにつながっている。
3. 結核が、治療中断のために薬剤耐性を獲得し治療不能にまで陥ることを防ぐには、地域 DOTS の強化だけでなく、中断を繰り返す感染性患者に対しては拘束治療施設の整備も有用であると考えられる。

#### 文 献

- 1) 加藤誠也：厚生科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業 平成19年度研究報告書。
- 2) 重藤えり子：厚生科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業 平成19年度研究報告書。
- 3) 重藤えり子：結核病床における合併症の診療に関するアンケート調査。厚生科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業 平成20年度研究報告書。

### ———— The 84th Annual Meeting Mini-Symposium ————

## CURRENT STATUS OF MULTI-DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS IN JAPAN

Chairpersons: <sup>1</sup>Kazunari TSUYUGUCHI and <sup>2</sup>Hideaki OHNO

**Abstract** In Japan, tuberculosis is still one of major health problems. From the report published in 2002, the frequencies of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively-drug resistant tuberculosis (XDR-TB) are 1.8%, 0.5% of all tuberculosis cases, respectively, and they are also critical issues. This symposium was designed to review the current status of MDR-TB in Japan, especially focusing on epidemiology, diagnosis, treatment including newly developed anti-TB agents, and patient management.

Initially, it is important to understand the trend of MDR- and XDR-TB in Japan. Dr. Kazunari Tsuyuguchi introduced the current epidemiology of MDR-TB in Japan. Moreover, it is also very important to diagnose drug-resistant tuberculosis

rapidly, in order to prevent the transmission of drug-resistant tuberculosis to drug-susceptible tuberculosis patients. Genetic diagnostic method of rifampicin-resistant tuberculosis is now under the commercial. Dr. Tsuyuguchi also reported the usefulness of such genetic diagnostic method on clinical management of tuberculosis patients.

In addition, physicians should consider effective medical treatments, including surgical treatments, in case the patients are diagnosed as MDR-TB or XDR-TB. However, there are little published data regarding to the treatment results of drug-resistant tuberculosis in Japan. Dr. Takashi Yoshiyama presented the outcomes of 102 MDR-TB cases treated in Fukujiji Hospital, and his evaluation data about prognostic factor anal-

ysis of MDR-TB and effectiveness of surgical treatment on MDR-TB case.

On the other hand, there are limited numbers of effective drugs against tuberculosis after rifampicin was approved. For past several years, fluoroquinolones such as levofloxacin and moxifloxacin were considered to have a potential as anti-tuberculosis agent, however, there are many problems such as application or adverse effect due to long term usage. Recently, Global Alliance for TB Drug Development or other organizations have developed novel anti-tuberculosis agents, and also OPC-67683, which had been developed in Japan, has been expected to be a useful agent against MDR-TB. Dr. Norio Doi reported a review of novel anti-tuberculosis agents as powerful tools against MDR-TB in next generation.

Finally, tuberculosis patients can be forced into isolation under the law, however, it may lead to violation of human rights of incurable MDR-TB patients. Meanwhile, enforced isolation system do help treatment completion of poor compliant tuberculosis patients. Dr. Eriko Shigeto reported the management of tuberculosis patients, especially of MDR-TB patients, comparing that of European countries with Japan.

We believe that this mini-symposium is helpful for participants on their daily management of TB patients.

1. Multidrug-resistant tuberculosis in Japan: epidemiology and diagnosis: Kazunari TSUYUGUCHI (Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center)

Recent report indicated that the prevalence of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Japan is still not negligible and that the prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) among MDR-TB cases is high. Rapid detection of drug resistance is needed for effective treatment and control of MDR-TB. We evaluated the utility of line probe assay (LiPA) directly on clinical specimens for rapid detection of rifampicin resistance. We observed a sensitivity of 93.3% and a specificity of 99.7%. Additionally, 73.3% of rifampicin resistant samples were also isoniazid resistant. These results indicate the usefulness of LiPA for rapid identification of MDR-TB patients.

2. Treatment result of MDR-TB: Takashi YOSHIYAMA (Fukujuji Hospital)

[Background] Treatment result of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) has not been reported recently in Japan.

[Purpose] To report the treatment result of MDR-TB in a hospital in Japan.

[Method] Retrospective review of medial record.

[Result] Among 102 MDR-TB cases, 59 cases were cured, 15 cases failed, 26 cases were without result (turned negative

but either transferred out (15), died (6), lost (4) and others) and two cases relapsed after completion of treatment. The two relapse cases were relapse after surgery and both turned negative after medical treatment. Among 52 cases that were negative after 5 months of treatment, 5 cases turned positive during treatment.

[Summary] There was no improvement of treatment result from 1990s due to the lack of new anti-TB drugs without cross resistance to old drugs.

3. Novel anti-TB drug candidates effective against MDR-TB: Norio DOI (Department of Mycobacteria References and Research, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association)

TB-Alliance and Stop-TB Partnership (WHO) target introduction of the first new TB drug in 2010 and the first entirely novel drug regimen for TB in 2015. Five candidates effective against MDR-TB; OPC-67683, TMC-207, PA-824, SQ-109 and LL-3858, are in progress at clinical trial Phase I to II-b. MDR-TB cases will be well treated at least within 5–7 years. PK/PD & drug-drug interaction study of new agents in combined with current anti-TB drugs and ARV drugs are essential. Establishment of the next generation of global standard regimen 3–4 months for TB is the most important focused issue at present.

4. Isolation, human rights and treatment system of MDR-TB patients: Eriko SHIGETO (National Hospital Organization Higashihiroshima Medical Center)

Under new infectious disease law, chronic excretors have to stay in the hospital endlessly, though many tuberculosis hospitals experience patients who left hospital without permission, many of them were homeless.

The Netherlands and Germany have system to detain infectious patients who do not follow treatment order. The most favorable consequence of this system is decrease of treatment failure and drug resistance, especially XDR-TB. The system of detention along with local DOTS might work to decrease chronic excretors in Japan.

**Key words:** Multi-drug resistant tuberculosis, Drug resistant gene, Prognostic factor, Novel anti-tuberculosis agents, Management

<sup>1</sup>National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center, <sup>2</sup>National Institute of Infectious Diseases

Correspondence to: Hideaki Ohno, National Institute of Infectious Diseases, 1–23–1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162–8640 Japan. (E-mail: h-ohno@nih.go.jp)