

## 第88回総会特別講演

## I. 多剤耐性結核への対策

吉山 崇

**要旨：**イソニコチン酸ヒドラジド (INH) およびリファンピシン (RFP) 耐性の多剤耐性結核に対する対策としては、耐性化の防止と耐性結核の感染の防止が必要である。耐性化は、もともと耐性のある結核菌に対する不適切な治療による耐性の増幅の課題が大きい。そのためには、早期に薬剤感受性検査を知り適切な対応をとることが必要で、検体の採取、薬剤感受性検査の信頼性、不規則治療の防止が必要となる。耐性菌の感染防止のためには、隔離および耐性菌の適切な治療による感染性の低下が必須で、治療のためには医療の質の確保、薬の確保、治療生活環境の確保が必要となる。多剤耐性結核の割合を減らすことは容易ではないが、香港等の成功例もあり、また、新しい薬の登場する時代は適切な薬の管理により多剤耐性結核を減らすチャンスでもある。しかし同時に、新しい薬への耐性をつくってしまう危機でもある。

**キーワード：**多剤耐性結核，結核対策，感染，耐性の増幅

## 1. 多剤耐性結核とは

イソニコチン酸ヒドラジド (INH) とリファンピシン (RFP) に耐性の結核を多剤耐性結核といい、多剤耐性結核のうちニューキノロンと、ストレプトマイシン (SM) を除く注射薬耐性の結核のことを超多剤耐性結核という。日本では、ニューキノロンは結核医療の基準に載っていないが、レボフロキサシンとモキシフロキサシンが現実的には使われている。注射薬としては、他国ではアミカシン、カプレオマイシンも使用されているが、日本の結核の医療ではカナマイシンのみが認められている。超多剤耐性結核の定義には、エタンブトール (EB)、ピラジナミド (PZA)、エチオナミド (TH) は含まれないが、実際には耐性のことが多く、治療がきわめて困難となる。

## 2. 耐性化のメカニズム

日本では稀な *Mycobacterium bovis* では PZA 自然耐性が見られるが、現在の日本の薬剤耐性は、薬剤との接触の後に耐性化が起こっている。耐性結核発生のメカニズムとしては、耐性菌の感染と治療中の耐性の獲得がある。

結核薬を使ったことがある人の耐性が既治療耐性、結核薬を使ったことのない人の耐性を未治療耐性という。治療中の耐性の獲得は既治療耐性である。もともと耐性の結核菌の感染を受けて治療を行い再発したが、同じ感受性検査結果の場合は、既治療耐性だが、耐性結核菌の感染となる。1990年代に複十字病院に入院した多剤耐性結核の患者では、耐性化の過程が不明の者が半数近くあるが、過程が判明している者のうち多剤耐性結核菌の感染が過半数、また耐性の獲得の多くは INH 耐性 RFP 感受性結核菌の RFP 耐性獲得が見られている<sup>1)</sup>。

## 2.1. 治療中の耐性化の増幅

INH では  $3 \times 10^{-6}$  の確率で耐性菌が出現するが、空洞を有する結核では  $10^8$  以上の結核菌がいるので INH 耐性結核菌が存在し、単剤治療を行うと、3~4カ月の後には感受性結核菌はほとんどなくなり、INH 耐性結核菌が体の結核菌のほとんどを占めるようになり、これが結核患者の薬剤耐性獲得となる。弱い薬で治療すると、耐性菌の突然変異での発生の割合も高いうえに、治療中の菌の分裂による耐性菌突然変異の危険が高くなるため3剤以上の治療を必要とする。通常は INH と RFP の2剤の治療は安全だが、糖尿病合併・空洞ありで感受性であった

結核症例がINHとRFPの2剤治療で両剤とも耐性化し複十字病院に紹介となった例もあり、3剤以上の治療が必要となる。現実的に起こるのは、INH耐性RFP感受性の結核に対して標準治療を行い、後半の維持治療期間にEBを含まない2剤治療を行った場合、実質的にはRFPの1剤治療となってRFP耐性になってしまうというケースである。薬剤感受性検査結果を見落としてしまうということは、外来治療、あるいは、入院して治療を開始しても、薬剤感受性検査結果が判明するのが退院後になってしまう時に見られる。このほか、耐性をわからずに治療すると、使っている薬のうち1~2剤のみが感受性であったら、実質的には1~2剤のみの治療と全く同じこととなる。よって薬剤感受性検査結果を知らずに標準治療を行うのは、ある程度の危険を伴う。WHOは世界的には、結核治療の初回治療の標準として、2カ月間INH, RFP, PZA, EBの4剤で治療し、3カ月目以降はINHとRFPを用いた治療を推奨している。全症例の薬剤感受性検査の信頼できる結果が得られる場合はよいが、初回治療に一律に4剤治療を行った場合、多剤耐性が増えることがある。1980年頃の調査では、未治療の結核患者のINH耐性の頻度が20%という韓国での1980年代以降の標準治療は、INH, RFP, EBもしくはSMの3剤、1992年頃からはPZAも含めた4剤治療で開始し、後半の維持治療期間はINH, RFP, EBの3剤治療を行うというもので、これにより初回INH耐性の頻度は2000年代には5%まで減少し、一方、初回治療のRFP耐性の頻度は3%まで増加した (Fig. 1)。これは、日本の1%程度と比して高い数字となる。韓国において維持治療期間もEBを含む3剤治療としていたのは、薬剤感受性検査結果が得られない症例を考慮するとINH耐性が多かったため適切な薬

剤選択であったが、それでも、RFP耐性結核をつくってしまった例である。INH耐性がやはり20%と高いベトナムでは、維持治療期間にINH, EBで8カ月治療を続け、また、再発時の薬としてはINH, RFP, EB, PZA, SMを開始し、2カ月後SMを終了、3カ月後PZAを終了し、後半はINH, RFP, EBで治療する、という治療方式を採用した。この再治療レジメンは、INH耐性でRFP, EB感受性であれば治癒が期待できるが、EBが有効ではなくなっている場合は、このレジメンもRFP耐性を増やしてしまっている。ベトナムの現在のRFP耐性の割合は2.6%台で韓国よりやや低いが、INH耐性が多い時期を経験していない隣国カンボジアより高い数字となっている。

## 2.2. 耐性菌の感染性

耐性結核の感染性については、感受性結核の感染性と差がないという報告が多い。つまり、耐性結核の同居家族からの発症率に関する研究で感受性結核と有意差がなかったという報告<sup>2)</sup>、全結核の接触者とMDRの接触者で発症率と感染率はいずれも違いがなく結核高蔓延国が低蔓延国よりも高いというメタアナリシスでの報告<sup>3)</sup>、米国ではBCGが行われていないためツベルクリン反応検査が結核感染の指標として信用できるが、接触者の中で耐性結核と感受性結核でのツベルクリン陽性者の割合に違いはないという報告<sup>4)</sup>、遺伝子タイピングで同じタイプの菌が見つかる、つまり、クラスターを作るということは、そのタイプの感染性が高い、同じタイプの菌が見つからない、つまり、クラスターを作らないということはその菌の感染性が低いと推定できるが、クラスター形成率についてはあまり差がないという報告<sup>5)</sup>などである。感受性結核から感染を受けて発病する人と同じくらいの菌量の耐性結核から感染を受けて発病する人の数が同じであれば、耐性結核のほうが治癒しにくく病期期間が長いので、耐性結核が増えて感受性結核に置き換わってしまうということが起こりそうだが、日本では耐性結核がそれほど増えていない。とすると、少しは、感受性結核より耐性結核のほうが次の世代の結核発病を起こす危険は低いと推定される。有病率実態調査で、ある時点での耐性結核の有病率および感受性結核に対する比がわかり、その一方で、耐性結核の新たな発病の罹患率あるいは感受性結核に対する比がわかれば、耐性結核が感受性結核に比して、新たな感染を起こして発病を生みやすいかどうかを推定することができる。1965年からの韓国の有病率実態調査では、その時点で発病している者での耐性者の割合と、新たに発病する人の耐性者の割合を知ることができ、有病率実態調査でのその時点の有病者中の耐性頻度は、新たに診断された結核の罹患患者中の耐性頻度より若干低く、耐性結核のほうが新たな感染にとりなう発病を起こしにくいのかもしれない、という推定

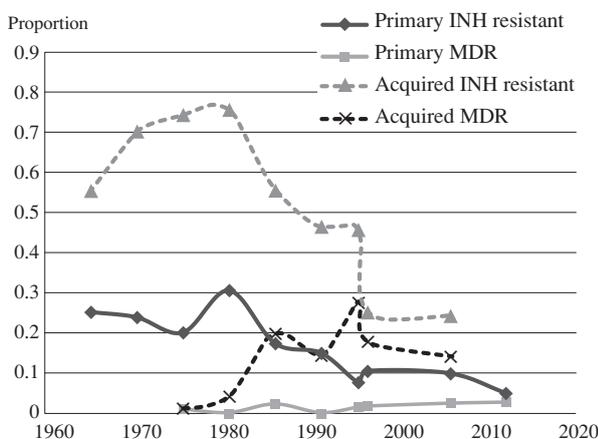


Fig. 1 Increase of MDR in Korea

Data source; 1965, 70, 75, 80, 85, 90, 95年は韓国の有病率実態調査報告書, 1994, 2004年は薬剤耐性サーベイの報告, 文献10)に掲載。2010年はUnion Asian pacific region conference 2011 (Hong Kong) で発表

はできる。モデル計算をすると、その若干というのは0.7倍程度であり大きなものではないといえる<sup>6)</sup>。よって、結論としては、多剤耐性結核は感受性結核と比して、感染性に多少差はあるかもしれないが大きな差は認められない、と判断される。

### 3. 耐性結核の頻度

#### 3.1. 日本

日本における多剤耐性結核の現状については、治療歴のない患者では一貫して1%未満が続いており、2007年の結核療法研究協議会の報告では0.4%と報告されており、INH耐性は4%程度である。結核治療歴のある者では耐性の頻度が高くなり、INH耐性は過去より減ったものの2007年には12%、多剤耐性結核は2002年までの10~20%より減少し2007年には4.1%となった。超多剤耐性結核の頻度は、日本の結核療法研究協議会で集めた菌株の多剤耐性の中での超多剤耐性結核の割合が30%という数値の高い報告があるが、病院ベースで集めた情報では新規に発生した多剤耐性結核の中での超多剤耐性結核の割合はそれほど高くなく、まだ、はっきりしていない<sup>7)</sup>。結核療法研究協議会の研究は2007年で終了し、その後は感受性検査の質の担保された医療機関の情報を収集するという方向で検討中であるが、その他既存のデータとして、発生動向調査の薬剤耐性頻度がある。各医療機関の薬剤感受性検査の質の管理が必ずしも正しくないため、信頼性の低いデータという側面もあるが、発生動向調査での各医療機関の耐性割合の全国集計値自体は、結核療法研究協議会結果とそれほど違いがない。発生動向調査の数字は、新規登録培養陽性症例全体であり、初回治療例と再治療例すべてを含む数字であるが、2007年の結核療法研究協議会報告では多剤耐性の割合は、初回治療で0.4%、治療歴ありで4%であり、2007年の喀痰塗抹陽性肺結核患者の中での再治療の割合は9%であったので、初回治療と再治療を合わせた多剤耐性結核の割合は、結核療法研究協議会の成績どおりとすれば、0.8%程度となる。2007~2008年の発生動向調査の多剤耐性結核の頻度が1.1~1.2%でありその差は小さい。なお、発生動向調査による、新たに診断された結核症のうちの多剤耐性結核患者数は2011年には60名で、薬剤感受性検査のできていない症例、治療中に多剤耐性になってしまう症例などが含まれておらず、年間多剤耐性となる症例は100~200人の間と推定される。

#### 3.2. 日本における外国人結核の出身国

日本に来る外国人結核の出身国として多いのは中国、フィリピン、韓国で、これらの国の薬剤耐性結核頻度を検討した全国調査では、初回治療に占める多剤耐性結核の割合は日本より高く、中国で6%、フィリピンで4%、

韓国で3%となっている。WHOは、地域別の多剤耐性結核の頻度を報告しており、初回治療のうち多剤耐性結核の頻度が高い国は、旧ソ連で10%を超える国が多く、タイ、ベトナム、カンボジアなど東南アジアの大陸部ではおおむね3%未満となっている。治療歴のある人での多剤耐性結核の頻度は、日本では4%でありヨーロッパの多くの国々とほぼ同じだが、ヨーロッパの国々では外国生まれの者の割合が高く、その耐性頻度はヨーロッパ生まれ白人の耐性頻度より高いことから、ヨーロッパ生まれ白人の多剤耐性結核の割合はより少なくなる。先進国を除くと、ブラジル、カンボジア、マラウイ、タンザニア、モザンビークなどで治療歴のある者での多剤耐性頻度が低い。このうちマラウイ、タンザニア、モザンビークは、国際結核肺疾患連合のカレルスティブ博士が1980年代から、今日DOTSとして知られる結核対策を強力に進めた国として有名である。カンボジアは1990年代から国際協力事業団がDOTS方式による結核対策への強力な介入を行った国である。いずれも、私的医療機関による結核治療の無政府状態を起こさず、DOTS方式の強力な国の結核対策が行われたことが共通事項である。強力なDOTSは耐性結核予防に有効であることを示している。一方、旧ソビエト連邦の国々では多剤耐性結核の比率が高いが、ラトビアの医師によると1980年代はそれほど多剤耐性結核が見られなかったとのことで、社会体制の大きな変革に伴う物品供給体制、医療体制の変化は、結核自体の増加とともに、耐性結核の増加も招くことが推測される。

これまで多剤耐性結核を減らした国は数少なく、明らかな減少は香港で経験されたものが唯一といえる。米国での1990年代の多剤耐性結核の減少は1998年以降頭打ちとなり、その後はほとんど減少が見られていない(Fig. 2)。1980年代から1990年代にかけての米国の多剤耐性結核は大規模な集団感染であり、集団感染が落ち着いたあとは減少していないといえる。一方、輸入感染症としての多剤耐性結核はいったん多剤耐性結核がなくなっても消失するものではなく、日本の結核のうち外国生まれの割合が増加しつつあり、とくに、20歳代の結核の20%が外国生まれの結核となり、さらに今後の増加が予測されることから、今後も輸入感染症としての多剤耐性結核への対策は重要となる。発生源の結核、多剤耐性結核への対策が自国の多剤耐性結核の減少につながるということは、ヨーロッパ諸国が旧ソ連の多剤耐性結核対策に熱心に協力している理由のひとつであり、同様なことは日本においても必要なこととなる。

### 4. 慢性排菌

2年以上登録され最近1年以内に培養陽性であったこ

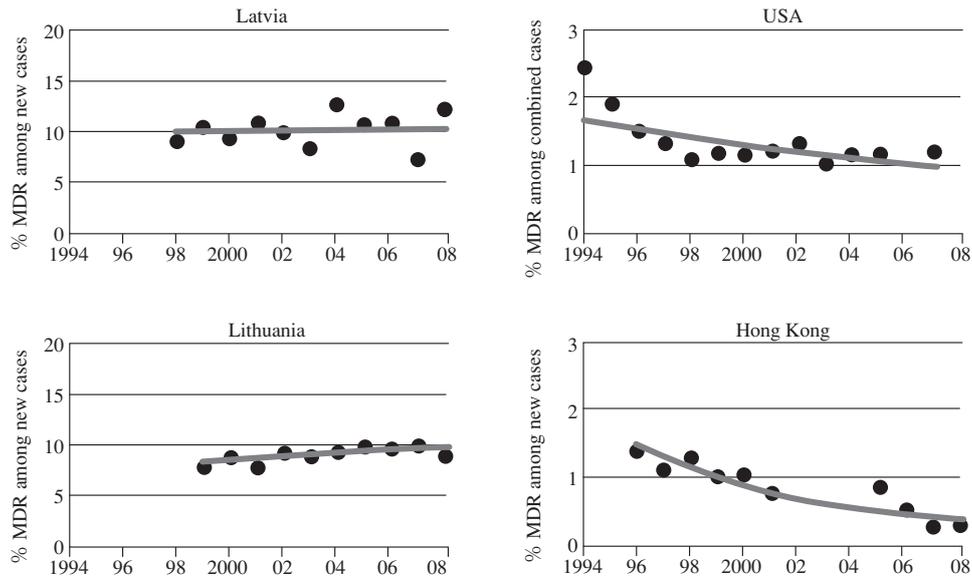


Fig. 2 Stagnation of the proportion of MDR in "success" countries (Data source ref. 10)

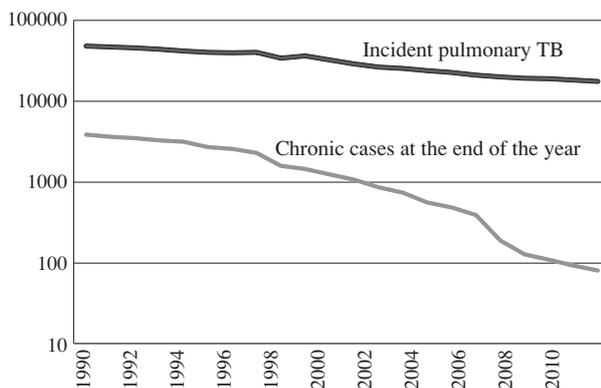


Fig. 3 Chronic cases in Japan

Data source は「結核の統計」1991～2012（厚生省，厚生労働省）

とのある慢性排菌患者数は最近20年で急速に減少してきた (Fig. 3)。これは、初回治療あるいは再治療の新規治療開始患者中の多剤耐性結核の頻度が減少しているとしても大きな変化ではないことを考えると、結核患者管理の改善により、新たに多剤耐性結核になる者が減少したこと、および、耐性結核の治療成績の向上によるものと推定される。複十字病院で多剤耐性結核の治療をした者の10年間の予後を見ると (Fig. 4)，1998年の結核病学会の時発表したもの (左図) では、多剤耐性結核とわかったのち、1年後には半数が菌陰性化していたものの10年後でも10%以上菌陽性であった者がいたのに対し、1990年以降の症例をまとめたもの (右図) では10年たってもまだ培養陽性である者は3%ときわめて少なくなっており、慢性排菌患者の減少の一部を説明するものとなる。また、結核病棟をもつ医療機関の減少はここ20年間

も進行し、多剤耐性結核の治療を行う医療機関の集約はそれ以上に進んでいると推定され、多剤耐性結核治療の標準化は困難としても、治療レベルの均一化、収束は進んでいると推定される。これらの要因が、慢性排菌患者の減少の一助となっていると思われる。ただし、複十字病院の成績では、排菌陽性のままの患者数は減少したが、死亡者数については、10年後までに死亡する患者の割合は30%から20%へとわずかな減少にとどまっている。結核全体の高齢化に比して、多剤耐性結核は若年者に多いことからわかるように、それほど高齢化が進んでいないにもかかわらず死亡例が多く見られること、経過とともに死亡が続いていることから、今後改善の余地は大きいと思われる。

## 5. 多剤耐性結核対策

### 5.1. 新たな耐性獲得の防止

多剤耐性結核の多くは多剤耐性菌の感染ではあるが、多剤耐性結核は、もともとはより少ない耐性をもつ結核患者に対する不適切な治療による耐性化によって起こる。新たな耐性の獲得の防止のためには、正しい薬剤感受性検査を行い、感受性結果が出るまで適切な治療を行う必要がある。そのためには、薬剤感受性検査の質の管理、耐性の可能性を想定した治療が必要となる。

#### 5.1.1. 耐性を想定した治療

耐性の危険が高くない場合でも、できるだけ標準4剤治療が勧められる。初回治療ではINH耐性が3%程度であり、INHを含んだ3剤治療を行った場合、多くの患者は治療成功するが、3%の一部では失敗し耐性化する。一方、4剤治療期間中の耐性化の危険は高くないが、2

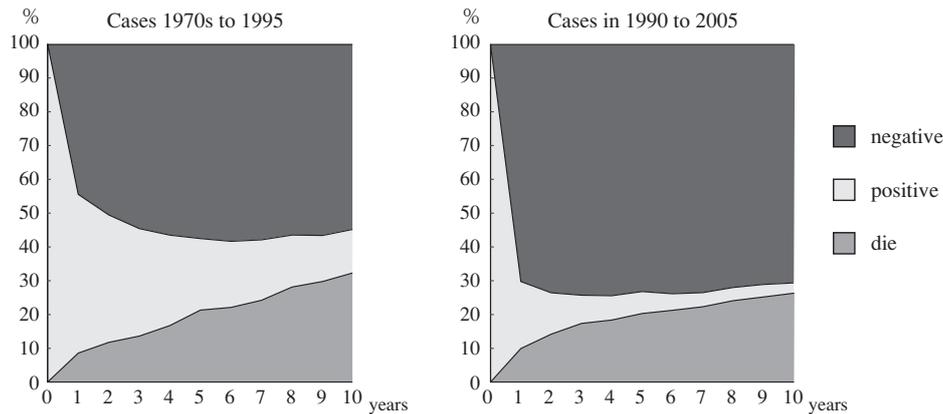


Fig. 4 Life table analysis of MDR TB in Fukuji Hospital

カ月後までに感受性がわからず、INH耐性患者に対して標準治療を行い、維持治療期間に標準2剤で治療すれば、RFP耐性化の危険が高くなる。よって、薬剤感受性がわからない間は、2剤治療とせずEBを併用したほうが無難と思われる。また、治療歴がある場合は、過去の耐性歴、過去の治療歴から耐性結核の可能性を想定した治療が必要となる。

#### 5.1.2. 適切な治療のための感受性検査—検体の採取

耐性の危険が高い場合、正しい薬剤感受性検査結果を素早く知り、対応することができれば、耐性結核の治療も困難ではない。つまり、菌陰性で感受性不明のまま治療してしまう結核を減らすことが耐性結核対策の第一となる。とくに、耐性のハイリスク者である、耐性結核の接触者、再治療、耐性結核の多い国の出身者およびそれらの国に長期滞在した者については、治療開始時は仮の治療としての標準治療を行うにしても、できるだけ菌検査を行い、培養陽性検体への感受性検査を行うことが必要となる。3%高調食塩水ネブライザー、ランゲフルート、胃液検査などが必須だが、特に多剤耐性を疑った場合は、気管支鏡検査を行う必要がある。

#### 5.1.3. 適切な治療のための薬剤感受性検査の質の管理と迅速化

薬剤感受性検査の質の管理は、正しい情報を得るうえで必須である。薬剤感受性検査の検討の方法としては、標準とする検査機関を設定し、そこで、感受性株、耐性株と判断した株を増菌して各検査機関に送り各検査機関での結果を再チェックするパネルテスト、および、各検査機関の菌株を収集し検査機関での結果と標準とする検査機関で再チェックし比較する菌株再チェックの2つの方法がある。標準とする検査機関としては、国際的な薬剤感受性検査ネットワークのパネルテストを受けて合格した結核研究所がこれまで行ってきた。パネルテストでは、INH、RFPとも、感度、つまり、標準とする検査機関

で耐性と判断したもののうち各検査機関でも耐性と判断したものの割合、および、特異度、つまり、標準とする検査機関で感受性と判断したもののうち各検査機関でも感受性としたものの割合は、いずれも、95%以上となる検査機関が多数であった<sup>8)</sup>が、菌株再チェックでは、結核療法研究協議会2011年報告では、感度はINHでもRFPでもかなり低いという結果になった。パネルテストと菌株再チェックの結果の違いの解釈はまだ難しく、また、菌株再チェックは標準検査機関にかかる負担が大きく今後の維持は困難であり、今後の体制を考える必要がある。

薬剤感受性検査結果を早く知るには、液体培地で培養および感受性検査をすれば、多くの場合1カ月で検査結果を得ることができる。1カ月の治療での耐性化はそれほど多くなく、液体培地での感受性検査を普及させることが政策的にはまず必要となる。また、培養検査を利用したmicroscopic observation of direct susceptibility法は研究段階にあるが、現在より期待されるのが喀痰から核酸増幅法で耐性遺伝子の変異を知る方法である。RFP耐性を知るline probe assayを用いたジェノスカラー法は保険収載されており、耐性結核に対する治療を行っているいくつかの医療機関の検査室では行われているが、検査の手間などから、大手の検査会社では行われていない。RFPの耐性遺伝子を調べるXpert TB法は、WHOの推奨もあって多くの途上国で爆発的に採用が広がっているが、日本でも治験が行われており、RFPの耐性検査結果を知ることが核酸増幅法による結核診断と同時に可能となる日は近いと思われる。INHなどの耐性遺伝子を調べる方法は、RFPに比して感度の点で課題があるが、INH耐性結核の多さを考えると、感度に低さは了解のうえで検査承認されることが望ましいと思われる。これらより早期に感受性を知る方法については検査室の課題がまず重要だが、その他、検査室から臨床医への情報伝達の体制についても改善の余地がある。現在の培養を基にした

薬剤感受性検査は、検体を採取してから2週ないし3カ月たって結果が返却される。入院治療では、あるいは電子カルテでチェックする体制ができていればそれほど問題ないが、外来治療ではしばしば結果が埋もれて、何カ月もたってから耐性に気がつくということが起こっている。こういう情報管理の課題も各病院では改善する必要がある。

#### 5.1.4. 不規則治療

多剤耐性結核として他の病院から複十字病院に紹介転院となった患者の紹介状の記録では、不規則治療で耐性化したと書かれた例がしばしば見られる。一方、複十字病院で治療中に耐性化させた例は、すべて、医療側の不適切な治療—つまり実質的な1~2剤の治療など—によるもので、不規則治療が耐性化を招いたという例は見られていない。不規則治療が耐性をつくるということはよく言われており、Mitchison<sup>9)</sup>はその理論的な根拠を提示しているが、筆者としては真に不規則治療が耐性の原因かどうかよくわかっていないと考えている。

### 5.2. 耐性菌の感染を減らす

#### 5.2.1. 適切な治療およびコンプライアンスの確保

耐性菌の確実な治療により感染源を減らすことが感染を減らす方法であり、感受性結核と違い、多剤耐性結核の治療では、薬を耐性化させると残っている薬はさらに少なくなり、治癒の可能性はきわめて小さくなる。多剤耐性結核となる症例数が年間100名あまりという状況下では、それぞれの医療機関での多剤耐性結核の診療数は年間1名程度となり、薬の副作用の頻度が高いことも考慮するとこれらの治療の集約化は不可避と考える。どこまで集約するかは、耐性結核の治療の困難性によって異なる。多剤耐性でもINHとRFPのみ耐性で、EB、PZA、アミノグリコシド、ニューキノロン、THが使用できる症例と、超多剤耐性で手術を考慮しないとイケない症例とでは、対応が異なってくる。また、現在の入院勧告の対象は喀痰塗抹陽性、再排菌、有症状、コンプライアンス不良で適切な治療ができなかった—つまり菌量が増えている—喀痰塗抹陰性などが含まれるが、コンプライアンス不良が予測される—つまり推測のみの場合など、字義的に解釈するとその他の喀痰塗抹陰性は対象外となる。多剤耐性結核の治療が適切に行われないうちに慢性排菌をつくってしまう危険性を考えると、多剤耐性結核は必要に応じ塗抹陰性でも入院勧告の対象とすべきと考えられる。

#### 5.2.2. 適切な治療のための薬の確保

結核の薬は、1970年代のRFPの後新しい系統の薬として承認された薬はなく、日本では抗結核作用があると認められながら結核薬として承認されていない薬として、ニューキノロン系のレボフロキサシン、モキシフロキサ

シン、オキサロリディノン系統のリネゾリドがある。これらは、許可されていないがゆえに使用されないと治療失敗あるいは多剤耐性結核の慢性排菌化を招く危険があり、その一方で、不適切に使用された場合も使用した薬の耐性化を招く危険がある。適切な監督下での使用が必要となる。米国でFDAへの申請が2012年になされた新しい抗結核薬ベダキリンは2013年に承認されており、2013年日本でも大塚製薬から新しい抗結核薬デラマニドのPMDAへの申請がなされている。これらの薬は多剤耐性患者の慢性排菌化の予防、あるいは、慢性排菌患者の治療上有効である。しかし、未使用薬として、これから登場する新薬をすべて使えば治る疾患であっても、1剤ずつ使用してしまい耐性化させると残りの薬を使っても治らない、という事態も起こる可能性がある。つまり、慢性排菌患者への1剤追加は禁忌となる。新しい薬は、さきほどの、結核薬として承認されていないが有効な薬、特にリネゾリドと同様に、適切な使用管理が要請される。オキサロリディノン系統の新薬として、ステゾリドが開発中であるが、この薬とリネゾリドの交差耐性の有無についてははまだよくわかっておらず、リネゾリド耐性をつくるということは、将来、ステゾリドも使用できなくなる危険があり、ぜひとも避けなければならない。

#### 5.2.3. 隔離

隔離の有効性については有意な差はないが、慢性排菌患者の接触者で、外来治療と入院治療を比較し入院治療でやや発病が少ないとの報告はあり<sup>2)</sup>、おそらく隔離は有用と考えられる。逆に言うと、隔離されている場の中では結核の感染は起こる。患者からスタッフへの感染の危険も無視できず、また、結核患者間の感染は非結核者に比してその危険はかなり少ないにせよこれまで報告がある。よって、多剤耐性結核は、他の感受性結核からさらに隔離をする必要があることになる。日本では多剤耐性が少なく、また、感受性検査結果が出るまでの期間が短くなりつつあるので、薬剤感受性検査結果が出るまで個室隔離がどれだけ必要かはよくわかっていないが、米国では、薬剤感受性検査結果が出るまで個室隔離を原則としている。一方、結核患者の隔離については空気感染対策で結核患者の行動が制限されている中で、さらに隔離を行うこと、その期間が長期にわたることから、拘禁症状の出現する例も見られる。ちなみに、複十字病院では多剤耐性結核の院内感染は1980年代に3例見られているが、いずれも院内感染を受けた者は結核症ではなく、2例が非結核性抗酸菌症、1例は肺化膿症であった。非結核性抗酸菌症では慢性排菌が多く、培養で菌の発育が見られても同定できないことが多々あり、特に液体培地になると、見ただけではどちらの菌か判断ができな

い。よって、非結核性抗酸菌と同定されている場合でもときどき同定検査を行う必要があることを示唆している。多剤耐性結核の院内再感染発病の症例は報告が見られているが、複十字病院では経験はなく、他疾患での多剤耐性結核の感染発病があったこと、一方そのような症例は当時の結核病棟でも入院患者の多数ではなかったことを考えると、多剤耐性結核の院内感染は、起こりうる事象ではあるが、一方それほど頻繁に起こる事象ではないと推定される。少なくとも、多剤耐性とわかった患者の、感受性あるいは感受性がまだわかる前の他の結核患者からの隔離は必要と考えられる。塗抹陽性慢性排菌患者の場合、隔離から解除されることはほぼ期待できない状態であり、かなり心理的ストレスは強いものと推定される。慢性排菌患者への隔離コロニーは現在の日本では存在しないが、院内感染対策として結核患者の拘束が強まる中、生活の場を考えると意味があるかもしれない。ただ、その患者数は少なく全国で何十人という単位なので、全国で1~2カ所となれば、地域、家族、親族から切り離されることになりかねず、また、治療の可能性が否定されたという心理的なストレスはかえって大きいかもしれない。

塗抹陰性で時々培養で菌の発育が見られる程度の患者の隔離の必要性については、治療のためにはコンプライアンス確保、副作用対策など入院治療が望ましい例は多々見られる。一方、使用できる薬がほとんどないが、時々、培養で菌の発育が見られるが塗抹陽性にはならない人の場合、人権制限措置は必要かという点、入院には治療に向けてのメリットはないと考えられる。周囲に対する感染性については定量的に知るすべがない。感染の危険は非常に低いことはわかっているが、日本の一般的な生活で多剤耐性結核に感染する危険というのは、平均年間感染危険率である0.1% × (結核菌のうちのMDRの割合である) 0.01、つまり、年間10万分の1ときわめて低いのに比べると塗抹陰性患者の周囲に生活する者の感染の危険は高いかもしれない。結核の専門家のみで決められることではないが、国民の代表に隔離の要不要を決めさせるとしても、比較を定量化するすべがないところでエビデンスなしで決めさせるのは、専門家の怠慢といわれるかもしれない。解決されない課題となる。

### 5.3. 耐性菌の発病を減らす

多剤耐性結核の潜在性結核感染治療に使われる薬についての日本での勧告はない。米国では、発病の危険が高いHIV陽性接触者では感受性の薬を2剤、フロロキノロン、PZA、EBから使用する、しかし発病の危険がそれほど高くなければ、治療しても経過をみてもよいとされている。潜在性結核感染治療を行って、その薬に対する耐性となってしまった場合、有効な薬剤が1つ減ることに

なる。これは、あまりに治癒の機会を減らしてしまう危険なことであるというのが、潜在性結核感染治療を積極的に行わない根拠となっている。INHの潜在性結核感染治療での耐性化の報告は日本よりあり、また、RFP潜在性結核感染治療での耐性化の報告は米国で見られている。感受性結核なら1剤耐性化は大きな問題にならないが、多剤耐性結核では、1つの薬がより重要であり、現在の日本では、CTなどで積極的に発病を見つけることにより重点が置かれ、発病していたら積極的な治療を行う方向にあるが、年齢が上がるとCTで所見を有する者の割合が高くなり、どの所見が結核によるものかの判断がより困難になる。画像の専門家の判断がより必要となる。ただ、新しい薬が登場すればそれらの薬の評価が必要だが、より積極的に潜在性結核感染治療を行う方向に向かうものと予測される。

## 6. まとめ

結核を診断する医療機関では、多剤耐性結核とわかる前の治療として、耐性の薬を増やさないことが重要で、そのためには、耐性結核のハイリスク者については、それに応じた治療、感受性検査を知るためのより積極的な検査、薬剤感受性検査の質の管理が必要となる。耐性結核を治療する医療機関でも、やはり、薬剤感受性検査の質の管理、耐性結核の適切な治療、適切な院内感染対策が必要となる。ついで、病院を超えたレベルでは、適切な検査—薬剤感受性検査の質の担保をする体制、多剤耐性結核への適切な治療を保証する体制、輸入感染症としての多剤耐性結核への対応、隔離の体制についての政策的な決定が必要となる。隔離については、塗抹陰性の隔離の要否、慢性排菌患者の生活の質を保証しつつ周囲の人を感染から守る体制作り、入院勧告に従わない結核患者の問題などの検討を必要とする。また、研究課題としては、治療については、耐性結核を早く見つけるために、より感度の良い培養、薬剤感受性検査、核酸増幅法などの研究、検査室の質を担保する体制のありかたについての研究、多剤耐性結核に対する適切な治療に関する研究、とくに新しい薬が登場しつつある現在、その薬をいかに組み入れて適切な治療レジメンを決めていくか、および多剤耐性結核菌に対する潜在性結核感染治療の方法の研究が必要となる。

## 文 献

- 1) 吉山 崇, 伊藤邦彦, 尾形英雄, 他: 多剤耐性結核の耐性化過程の検討. 結核. 2004; 79: 717-724.
- 2) 斉藤みどり: 慢性排菌患者の感染性に関する疫学的研究. 結核. 1984; 59: 542-544.
- 3) Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, et al.: Contact investigation

- for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013 ; 41 : 140-156.
- 4) Snider DE Jr, Kelly GD, Cauthen GM, et al.: Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. *Am Rev Respir Dis*. 1985 ;132 : 125-132.
  - 5) Tamaru A, Nakajima C, Wada T, et al.: Dominant Incidence of Multidrug and Extensively Drug-Resistant Specific *Mycobacterium tuberculosis* Clones in Osaka Prefecture, Japan. *PLoS One*. 2012 ; 7 (8) : e42505.
  - 6) 吉山 崇: 多剤耐性結核の疫学. *結核*. 1998 ; 73 : 164.
  - 7) 豊田恵美子, 川辺芳子, 四元秀毅, 他: 多剤および超多剤耐性結核の全国調査 (2006年). *結核*. 2008 ; 83 : 773-777.
  - 8) 結核病学会抗酸菌検査法検討委員会: 抗酸菌検査施設を対象とした薬剤感受性検査外部精度評価第8回 (2010年度) 結果. *結核*. 2012 ; 87 : 87-91.
  - 9) Mitchison DA: How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998 ; 2 (1) : 10-15.
  - 10) WHO: Anti tuberculosis drug resistance in the world. vol 4. Geneva, 2008.