

超多剤耐性結核菌の定義と検査

日本結核・非結核性抗酸菌症学会 抗酸菌検査法検討委員会

要旨：世界保健機関では日本と異なり多剤耐性結核に対して2020年より全経口薬での治療を勧めている。これにより、注射剤の耐性を基準としていた超多剤耐性結核菌（Extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: XDR-TB）の定義が意味をなさなくなったため、同機関は2021年にXDR-TBの定義を変更した。新しいXDR-TBの定義は、isoniazidとrifampicinの両方に耐性を有する多剤耐性結核菌（Multidrug-resistant *M. tuberculosis*: MDR-TB）に加えてlevofloxacinあるいはmoxifloxacin（MFLX）に耐性があり、かつbedaquiline（BDQ）あるいはlinezolid（LZD）に耐性を有するというものである。本定義は日本国内でも三種病原体等に相当する多剤耐性結核の定義として2023年より採用されており、定義変更に伴う届出の変更等が必要となっている。新しいXDR-TBの同定にはMFLX、BDQおよびLZDの感受性検査が必要であるが、検査キットが存在しないため、対応策として公益財団法人結核予防会結核研究所抗酸菌部細菌科がこれらの薬剤の感受性検査を無償で受託している。各検査機関は新たなXDR-TBに感染症法上対応する必要がある。

キーワード：結核菌、薬剤感受性試験、Levofloxacin、Moxifloxacin、Bedaquiline、Linezolid

はじめに

結核菌の薬剤耐性は基本的に薬剤曝露に対する獲得耐性であるから、人の手になる人工物である。従って、それを定義する薬剤も方法も人工的であり、薬剤や治療法の開発に伴って変化していく。本稿では新たに世界保健機関が定義したExtensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*（XDR-TB）について解説する。

結核菌の薬剤耐性の定義

結核菌の場合、野生型の結核菌は全ての抗結核薬に対して感受性である、ということが前提である。従って前述のとおり耐性菌は全て医原的につくられた（薬剤により選択された）ものであり、定義が存在する。まずはそれぞれ個別の薬剤に対する耐性であり、例えば「isoniazid（INH）耐性」といった表現となる。これは単一の薬剤に対する耐性であるから「単剤耐性（mono-resistance）」である。これに対して複数の薬剤に耐性となった場合、それぞれの薬剤名を列挙するか、薬剤名を挙げる代わり

に「複数耐性（poly-resistance）」と総称されるようになり、それらの中で特に治療上問題となるものが特殊な名称を与えられることになる。

内科的に化学療法で結核が治癒するという考え方が一般的となったのは、1970年代はじめにrifampicin（RFP）が臨床使用されるに至ってからであり、INHとRFPのコンビネーションを中心とする多剤併用療法が治療のコアであったため、それらの薬剤に耐性を有する結核菌に特殊な名称が与えられたのも不思議はない。かくして多剤耐性結核菌（Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: MDR-TB）の定義は「少なくともINHおよびRFPの両方に耐性を有する結核菌」となり¹⁾、他の抗結核薬への耐性はどのような組み合わせでも構わない、ということになった。現在でもpoly-resistant *M. tuberculosis*の中核はMDR-TBである。

Extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* の出現

MDR-TBを治療していけば、その他の薬剤に追加的な

耐性が発生するのは自明である。2006年3月、MMWRに「Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs — worldwide, 2000–2004」と題する報告が掲載された²⁾。これは当時全世界に25施設存在したSupra-national Reference Laboratoriesにアンケート調査を実施した結果であり、この中でMDR-TBよりも耐性の拡大した結核菌が報告された。この結核菌は、MDRに加えて二次抗結核薬に含まれる6つのカテゴリーのうち、3つ以上に耐性をもっている結核菌とされ、Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) という名称が与えられた。6つのカテゴリーとは、アミノグリコシド系 (streptomycin, kanamycin, amikacin)、ポリペプチド系 (capreomycin)、フルオロキノロン系、チオアミド系 (ethionamide, prothionamide)、サイクロセリン (cycloserine)、パラアミノサリチル酸 (para-amino salicylic acid) を指す。その後、南アフリカ共和国クワズル・ナタール州で、544名の結核患者中211名がMDR-TBであり、うち53名は一次抗結核薬全てに耐性で、なおかつ検査を行った4種類の二次抗結核薬のうち2剤以上に耐性（定義は一致しないが、XDR-TBの範疇）であったことが報告された。うち44名のHIV陽性が確認されており、53名中52名が平均25日以内に死亡した³⁾。この事実を受け、世界保健機関は2006年10月に専門家会議を開催し、MDRに加えてfluoroquinoloneいずれかと注射二次薬 (capreomycin, kanamycin, amikacin) のいずれかに耐性をもつ結核菌をXDR-TB (旧定義) と定義すると発表した⁴⁾。

世界保健機関によるXDR-TBの定義変更

MDR-TBの治療は、例えば2016年に導入された、いわゆるバングラデシュ・レジメン（最初の治験がバングラデシュで実施されたため）のようにkanamycin, moxifloxacin (MFLX), prothionamide (PTH), clofazimine (CFZ), pyrazinamide (PZA), INH（高用量15 mg/kg）およびethambutol (EB)の組み合わせを4～6カ月実施した後にMFLX+CFZ+PZA+EBの治療を5カ月継続するというようなものであり、注射剤を中心に構成されていた⁵⁾。基本的に長期にわたるものであるが、誰でもそうであるように何カ月も注射を続けるのは痛いし、都度病院を受診するのも面倒である。すると注射剤を主体とする治療は忌み嫌われるようになり、2019年には最終的に世界保健機関もbedaquilineを中心とした全経口剤による治療に標準的治療法を切り替えるに至った⁶⁾。そのため、注射剤を含む旧XDR-TBの定義は臨床の現状に合わなくなり、世界保健機関は2021年1月27日にホームページ上で「Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27–29 October 2020」を公表し、XDR-TBの定義を変更した⁷⁾。

新しいXDR-TBの定義は、従来のMDR-TBに加えて、少なくとも1つのフルオロキノロン薬およびもう1つのグループA薬剤に耐性を有すること、となっている。ここでGroup Aの薬剤とはlevofloxacin (LVFX), moxifloxacin (MFLX), bedaquiline (BDQ) およびlinezolid (LZD) である。LVFXとMFLXはフルオロキノロン薬であるから、LVFXとMFLXのどちらか一方に耐性で、なおかつBDQとLZDのどちらか（あるいは両方）に耐性を有するMDR-TBがXDR-TBという定義となる。

新XDR-TBを同定するための薬剤感受性検査

当然ながら新しいXDR-TBを同定するには、INH, RFP およびGroup Aの薬剤感受性試験の実施が必須となるが、現状ではMFLXとLZDに関して日本国内では感受性試験の方法がない。三種病原体等である多剤耐性結核菌の同定方法は、日本結核病学会（現：日本結核・非結核性抗酸菌症学会）の指針が示す試験方法または米国のCLSI（臨床および検査室基準設定機構）が示す試験方法による薬剤感受性試験において行うものとする、とされている。

しかしながら、上記の新XDR-TB定義にあるBDQとLZDについてはいずれの基準にも方法が示されていない（CLSI M24 3rd edではBDQの耐性遺伝子変異とLZDのMGITでの比率法基準濃度は示されているが、各々逆はない⁸⁾）。また各々検査キットが市販されていないため、一般検査室でこれらの薬剤感受性試験を実施するのはきわめて困難と思われる。これを解決するにはin houseでMGITシステム（ベクトン・ディッキンソン）を利用した感受性試験を実施するか⁹⁾、これもin houseで最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration: MIC）を測定するより他に方法がない。日本におけるMDR-TB発生数が年間50例程度であることを考えると、どこかの施設に集中するのが現実的であり、結核予防会結核研究

Table 1 Anti-tuberculosis drug classification of World Health Organization for use in MDR-TB

| Group | Medicine |
|---------|--|
| Group A | Levofloxacin or Moxifloxacin Bedaquiline Linezolid |
| Group B | Clofazimine Cycloserine or Terizidone |
| Group C | Ethambutol Delamanid Pyrazinamide Imipenem/cilastatin or Meropenem Amikacin (or Streptomycin) Ethionamide or Prothionamide Para-amino salicylic acid |

所抗酸菌部細菌科が研究目的として無償で検査を実施している。

日本における三種病原体等の定義との関連性

日本では、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律の一部改正の施行に伴う関係政令の整備等に関する政令が2015年1月9日に公布され、三種病原体等であるマイコバクテリウム属ツベルクローシス（別名結核菌）は以下の薬剤に対し耐性を有するものに限るものと定義された¹⁰⁾。

- (1) イソニコチン酸ヒドラジド
- (2) リファンピシン
- (3) オフロキサシン, ガチフロキサシン, シプロフロキサシン, スパルフロキサシン, モキシフロキサシン又はレボフロキサシン
- (4) アミカシン, カナマイシン又はカプレオマイシン

上記は旧XDR-TBのやや拡大版の定義と言える。しかしながら前述の理由で世界保健機関がXDR-TBの定義を変更したことから、日本においても三種病原体等に相当するMDR-TBの定義が2023年6月に変更された¹¹⁾。これはMDR-TBであって、MFLXまたはLVFXのうち1種類以上と、BDQまたはLZDのうち1種以上に耐性を有するものと定義され、世界保健機関が定義するXDR-TBと一致する。

世界では耐性結核をどのように診断しているのか

日本あるいはその他の先進工業国のように全ての結核疑い検体で塗抹、培養、核酸増幅法検査が実施できる国は問題ないが、多くの結核高負担国は概ね中進国あるいはそれ以前の状況であるので、結核菌検査へのアクセスすらままならない場合がある。現在、世界保健機関が推奨しているアルゴリズムはXpert MTB/RIF Ultra (Cepheid) でスクリーニングを行うというものであり、結核疑い例が本法で陽性であれば「結核」と診断される¹²⁾。Xpert MTB/RIFの利点は結核菌の検出と同時にRFPの耐性を推定できることであり、いわゆるProgrammatic management of drug resistant tuberculosis (PMDT) でもスクリーニング検査に利用される。Xpert MTB/RIF検査の後はLine Probe Assayによりフルオロキノロンと注射剤の耐性を遺伝子的に判定するのが一般的なPMDTのアルゴリズムであるが、この際INHの耐性の有無は無視されている。これはRFP耐性結核の多くがMDR-TBであることに基づく判断であり、Xpert MTB/RIFでRFP耐性の結核はRR-TBと定義され、実践上MDR-TBと同等に扱われる。実際はRFP耐性であってもINH感受性の株が10~20%程度含まれるが、アルゴリズム上スキップされている。本来は有効な薬剤であるINHの感受性を検討しないことに

は問題があり、最近では新たに導入されたXpert MTB/XDR (Cepheid) (INH, フルオロキノロン, 注射剤の耐性遺伝子変異を検出可能) を使用してINH感受性を診断している場合もある¹³⁾。

おわりに

耐性結核の定義はどのような治療法が使用されているかによって変化する。今回XDR-TBの定義が変更されたが、日本ではMDR-TBに対して世界的に主流となりつつあるBPaLレジメン (BDQ+Pretomanid+LZDによる6か月治療) が使用できる訳ではないので、臨床上大きな影響はないかもしれない。しかし、BDQにはresistance-associated variant (RAV) が元から5%以下程度存在することが示されており、実際に治療以前にMICが1.0 µg/mLを超えた株も報告されている¹⁴⁾。新薬の使用にあたっては、新たな耐性をつくらないためにも事前の薬剤感受性検査が重要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) World Health Organization: Anti-tuberculosis drug resistance in the world. WHO global tuberculosis programme, Geneva, WHO/TB/97/229.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention: Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs — worldwide 2000–2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006 ; 55 : 301–305.
- 3) Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al.: Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. Lancet. 2006 ; 368 : 1575–1580.
- 4) Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. Wkly Epidemiol Rec. 2006 Nov 10 ; 81 (45) : 430–2. English, French. PMID: 17096498.
- 5) Aung KJ, Van Deun A, Declercq E, et al.: Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. Int J Tuberc Lung Dis. 2014 Oct ; 18 (10) : 1180–7. doi: 10.5588/ijtld.14.0100. PMID: 25216831.
- 6) WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment — drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization, Geneva, 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 7) Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27–29 October 2020. World Health Organization, Geneva, 2021. CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

- 8) Woods GL, Wengenack NL, Lin G, et al.: Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardia spp., and other aerobic actinomycetes, CLSI standard document M24, 3rd ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2018.
- 9) World Health Organization: Technical Report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization, Geneva, 2018 (WHO/CDS/TB/2018.5). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 10) 厚生労働省健康局長通知：感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等に関する政令及び感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律の一部を改正する法律の一部の施行に伴う関係省令の整備等に関する省令の施行等について。健発0121第1号平成27年1月21日。
- 11) 厚生労働省健康局結核感染症課長通知：三種病原体等である多剤耐性結核菌の取扱いについて。健感発 0526 第11号 令和5年5月26日。
- 12) World Health Organization: WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis — rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. World Health Organization, Geneva, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 13) Pillay S, Steingart KR, Davies GR, et al.: Xpert MTB/XDR for detection of pulmonary tuberculosis and resistance to isoniazid, fluoroquinolones, ethionamide, and amikacin. Cochrane Database Syst Rev. 2022 May 18 ; 5 (5) : CD014841. doi: 10.1002/14651858.CD014841.pub2. PMID: 35583175; PMCID: PMC9115865.
- 14) Kobayashi M, Motoki Y, Yamagishi T, et al.: A case of primary multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with high minimum inhibitory concentration value for bedaquiline. J Infect Chemother. 2022 Aug ; 28 (8) : 1193-1197. doi: 10.1016/j.jiac.2022.04.028. Epub 2022 May 10. PMID: 35550867.