

No.13 重点感染症シリーズ

多剤耐性結核菌

明治から戦前にかけて「不治の病」と恐れられていた結核。有効な治療薬もなく、ただ栄養と安静しか打つ手がなかった。1943年にラトガース大のセルマン・ワクスマン¹らが単離に成功した抗生物質**ストレプトマイシン（SM）**²はまさに結核の“特効薬”となり、多くの結核患者が救われた。

Table 1に示すように、戦後、**パラアミノサリチル酸（PAS）**、**イソニアジド（INH）**など抗結核薬が続々と開発され、1960年代に登場した**リファンピシン（RFP）**が臨床使用されるに至り、もはや結核は化学療法で治癒するという考え方が社会的に認知された[1]、事実、結核死亡者数、死亡率は共に激減した（Fig. 1）。

¹ 「微生物が産生し、他の微生物や生細胞の発育を阻害する物質」を“Antibiotic”と名付け、その訳語「抗生物質」が日本で定着した。1952年にノーベル生理学・医学賞受賞。

² 1943年にワクスマン研究室の卒業研究生アルバート・シャッツが土壌から分離した放線菌の一種 *Streptomyces griseus* の代謝物から単離した。日本では通称「ストマイ」が置われることもある。

1. 薬剤耐性結核の登場

抗生物質が効かなくなる・・・

抗生物質を使い続けると、その薬剤に対して細菌の抵抗力が高くなり効かなくなってしまう、すなわち細菌が“**薬剤耐性（AMR; Antimicrobial Resistance）**”を獲得することがある。1970年代後半から従来の病原菌による感染症が再興し始めたが、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

Table 1 主な抗結核薬 [1]

抗結核薬		開発年	作用機序
略号	和名		
1940s	SM ストレプトマイシン	1943	タンパク質合成阻害
	PAS パラアミノサリチル酸	1946	葉酸合成阻害
1950s	INH イソニアジド	1952	細胞壁ミコール酸合成阻害
	PZA ピラジナミド	1954	不明
	CS サイクロセリン	1955	細胞壁ペプチドグリカン生合成阻害
	KM カナマイシン	1955	タンパク質合成阻害
1960s	TH エチオナミド	1956	DNA、タンパク質合成阻害
	EB エタンブトール	1961	細胞壁アラビナン合成阻害
1960s	RFP リファンピシン	1966	RNAポリメラーゼ阻害
：			
1990s	RBT リファブチン	1992	RNA合成阻害
	MFLX モキシフロキサシン	1999	核酸合成阻害剤
2000s	INN リネゾリド	2000	タンパク質合成阻害
2010s	BDQ ベダキリン	2012	ATP合成阻害
	DLM デラマニド	2014	細胞壁ミコール酸合成阻害
	PMD プレトマニド	2019	細胞壁ミコール酸合成阻害

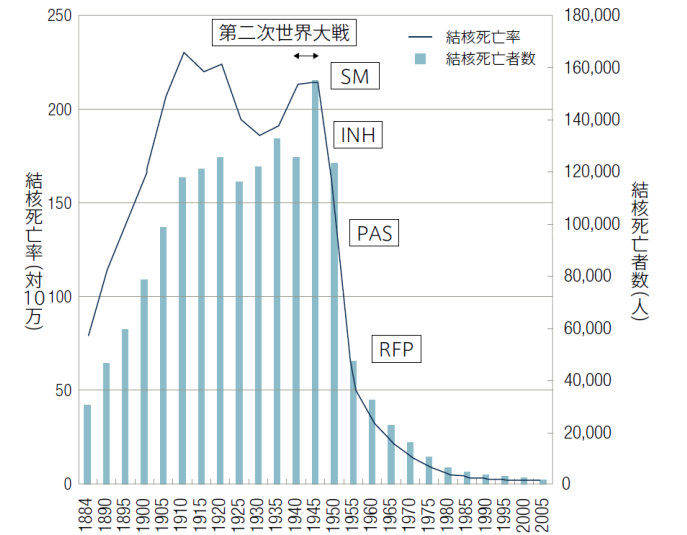


Fig. 1 日本における結核死亡率と死亡者数の推移 [2]
SM：ストレプトマイシン、INH: イソニアジド、PAS: パラアミノサリチル酸、RFP: リファンピシン（いずれも国内導入時期を示す）

（MRSA）³に代表されるような新たな耐性菌がその要因のひとつであった[3]。英国のAMRレビュー委員会⁴が2016年にまとめたレポートでは「何ら対策を講じなければ、2050年までに全世界におけるAMRによる死者数は1,000万人に上り、がんによる死亡者数をも上回る」と推計された[4]。

³ Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*。1960年頃から欧米で広く用いられた抗菌薬メチシリンに対する耐性菌。日本でも1980年初期から院内感染菌として全国的に蔓延・定着した。

⁴ 2014年7月に英・キャメロン首相（当時）から「AMR増加という世界的課題を分析し国際的に取り組む具体的行動指針を提案する」ことを委託された委員会。経済学者のジム・オニールが座長を務めたことから「オニール委員会」とも称される。2016年夏に最終報告書と勧告をまとめた。

抗結核薬耐性を獲得した結核菌

抗結核薬が普及するにつれ薬剤耐性菌も増えた。単剤による治療では結核菌は投薬初期に減少するものの、投薬を継続するにつれ生き残り増殖する。やがて薬剤耐性を獲得する[5]。

かつて結核の特効薬と謳われたSMに対しても、結核菌はすでに耐性を持っていた。しかし、単剤に耐性をもつ結核菌も、複数の抗結核薬を同時に使用することで耐性化が起こりづらくなることが分かってきた。特に**INH**と**RFP**を軸とした組み合わせが最も強い抗結核作用を発揮することから、INH/RFPが多剤併用治療のコアとなった[6]。

多剤耐性結核菌（MDR-TB）の出現

1990年代になると、この抗結核薬2剤（INH/RFP）に耐性を獲得した“**多剤耐性結核菌（MDR-TB; Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis）**”が出現した[7]。『世界結核レポート2023』によれば、2022年に結核罹患患者数は1,060万人、多剤耐性患者数は約41万人と推定される（RFP耐性患者数も含む）。また、日本国内では、2022年の新規登録肺結核患者で感受性検査結果判明者4,086人のうち、INH耐性は200人（4.9%）、RFP耐性は41人（1.0%）、多剤耐性（MDR）は26人（0.6%）であった[8]。RFPが登場した頃には、薬で結核が治る時代が到来したかのように思われた。しかし、MDR-TBの出現により、化学療法の効果を上げるために外科治療（病巣の切除など）の併用が再び注目されるようになった[1]。

MDR-TB 治療の主要抗結核薬にも耐性をもつ超多剤耐性結核菌（XDR-TB）

2000年代、MDR-TB治療の主要抗結核薬にさえも耐性をもつ結核菌が出現し、これらは、**超多剤耐性結核菌（XDR-TB; Extensively drug-resistant tuberculosis）**と命名された。2006年10月、WHOは「MDR-TB」に加え「フルオロキノロン（FQ）耐性」かつ「アミカシン（AMK）、カプレオマイシン（CM）、カナマイシン（KM; ☞コラム「日本発の抗結核剤 カナマイシンとエンビオマイシン」参照）などのうちいずれか1種以上の注射剤耐性」をもつ結核菌をXDR-TBと定義した。2020年にWHOが注射剤（AMK, CM, KM）を推奨から外し、全経口薬によるMDR-TB治療を推奨したことから、2021年、XDR-TBの定義は「『MDR-TB』に加え『レボフロキサシン（LVFX）⁵あるいはモキシフロキサシン（MFLX）耐性』かつ『ベダキリン（BDQ）あるいはリネゾリド（LZD）耐性』をもつ結核菌」と書き換えられた[9]（Table 2）。

⁵ ニューキノロンと総称されるキノロン系合成抗菌薬。1993年12月、第一製薬（現第一三共）が広範囲経口抗菌製剤「クラビット®」として発売した。

Table 2 MDR/XDR の定義（●は耐性あり）

抗結核剤	MDR	XDR
イソニアジド（INH）	●	●
リファンピシン（RFP）	●	●
レボフロキサシン（LVFX） and/or モキシフロキサシン（MFLX）		●
ベダキリン（BDQ） and/or リネゾリド（LZD）		●

MDR-TB 治療薬 ベダキリンとデラマニド

現在、ベダキリン（BDQ）とデラマニド（DLM）がMDR-TB治療薬として承認されている（Table 3）。

ATP合成酵素を阻害するベダキリン

2005年に、ジョンソン＆ジョンソンファーマスーティカルRDのグループが同定したベダキリン化合物は、結核菌自身のATP合成酵素を特異的に阻害し、増殖期、休眠期のいずれの結核菌に対しても強い殺菌活性を示した[10]。MDR-TB治療薬「SIRTURO®」として、2012年に米国で、2014年に欧州で承認・販売された。日本でも2018年より使用され、現在は医療用医薬品「サチュロ（サチュロ®錠100mg, Fig. 2）」としてヤンセンファーマ社が製造・販売している[11]。



Fig. 2 サチュロ®錠100mg
（ヤンセンファーマ（株）提供）

日本発の新規抗結核薬 デラマニド

大塚製薬は、1970年代より抗結核薬の研究に着手し、2001年に抗結核作用を有する新規誘導体デラマニド（ニトロイミダゾール誘導体）を発見した[12]。デラマニドは、細胞壁を構成するミコール酸の生成を阻害することで抗結核作用を示し、MDR-TBに対しても強い効力を示した。世界的にはベダキリンが先陣を切った形であるが、日本ではデラマニドが先行している（2014年7月に承認・販売）。現在は「デルティバ（デルティバ®錠50mg, Fig. 3）」として大塚製薬が販売し、130以上の国・地域で入手可能である。



Fig. 3 デルティバ®錠50mg
（大塚製薬（株）提供）

Table 3 MDR-TB 治療薬 デラマニド（DLM）とベダキリン（BDQ）

デラマニド（DLM）		ベダキリン（BDQ）
販売	大塚製薬	ヤンセンファーマ
商品名	デルティバ®錠50mg	サチュロ®錠100mg
作用機序	ミコール酸合成阻害	ATP合成酵素阻害
承認・販売	2014 欧・日で承認・販売	2012 米承認・販売
	2014 欧承認・販売	2018 日承認・販売

No.13 重点感染症シリーズ

多剤耐性結核菌

コラム：日本発の抗結核剤 カナマイシンとエンピオマイシン

梅澤濱夫らが抗生物質カナマイシンを発見



Fig. 4 カナマイシン
(Meiji Seika ファルマ (株) 提供)

1957 年、国立予防衛生研究所（当時）の梅澤濱夫らは、水溶性塩基性の新規抗生物質を探索する過程で、長野県の土壌で採取・分離した放射菌培養液から金色すなわちカナ色を帯びた菌を発見した。化学分析に基づき新種に分類されたこの放射菌がつくる抗生物質を梅澤は「カナマイシン」と命名した [13-15].

翌 1958 年には製造許可を取得、明治製菓（現 Meiji Seika ファルマ）が感染症に対する化学療剤として製造、国内に発売した（Fig. 4）。さらにその翌年（1959 年）には、米プリストル・マイヤーズ社が上市し、日本発の抗生物質は一気に世界に広がった。広範囲な細菌感染症に有効なカナマイシンは、特に結核の治療薬として世界中から注目され、治療現場でも多大な威力を発揮した [16].

カナマイシンをベースにしたアミカシン

プリストル・マイヤーズ社が日本拠点として萬有製薬と共同設立したプリストル萬有研究所（1961 年設立）の川口洋は、1972 年、カナマイシン耐性菌に有効な KM 誘導体を創製した。カナマイシンのアミノ基にアミノ酸の一種＊をアミド結合させ合成したこの物質は、1977 年にはアミカシンとして工業化され、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌感染症に優れた効果を示す標準治療薬として、世界各国で汎用されている [17-19].

東洋醸造・永田明穂らが抗生物質エンピオマイシン硫酸塩を発見

エンピオマイシン硫酸塩は 1966 年、静岡県大仁町の土壌で分離された放線菌培養液中から東洋醸造（現旭化成ファーム）の永田明穂らが発見したペプチド系抗生物質である [20]. 動物試験の成績から、カナマイシン硫酸塩に比べて腎毒性と聴器毒性が軽度であることが認められ、1975 年に抗結核抗生物質注射剤「ツペラクチン」として承認・発売に至った **.

＊ (S)-4- アミノ -2- ハイドロキシ酪酸

** 2008 年に「ツペラクチン」から「ツペラクチン筋注用 1g」へ販売名を変更

治療薬や診断方法に関する論文が目立つ。以下では、被引用数 1 位、3 位、4 位の論文と日本人著者の論文について、簡単に紹介する。

被引用数上位の論文

南ア農村での XDR-TB の実態を報告

被引用数が最多（1,400 回超）の論文は、**イェール大**のニール・ガンジー（Neel R Gandhi）らによる『南アの農村地域の MDR/XDR-TB の罹患率とその影響評価』。ガンジーらは南ア・クワズール・ナタール州の農村地域を調査し「MDR-TB の蔓延」と「XDR-TB と HIV の重複感染による高い死亡率」をランセット誌に報告した。2005 年 1 月～2006 年 3 月にかけて、結核が判明または疑われる患者 1,539 人から採取した喀痰を分析し、221 人から MDR-TB を検出した。そのうち 53 人が XDR-TB（うち 44 名は HIV にも重複感染）であり、53 人中 52 人が死亡した。死亡日が確認された 42 人については診断時からの生存期間の中央値は 16 日であった。

この事実を受けて、WHO は 2006 年 10 月に専門家会議を開催し、XDR-TB を定義した（「MDR-TB」に加え、「FQ のいずれかと注射二次薬のいずれかに耐性をもつ結核菌」）。

Table 4 MDR/XDR-TB 論文（被引用数上位） Scopus 2024.5.17 （灰色帯は本文で取り上げた論文）

被引用数	内容	掲載先		著者 (責任)
1,410	南アの農村地域のMDR/XDR-TBの罹患率とその影響評価	<i>Lancet</i>	2006	N.R. Gandhi イェール大附ニューヘブン病院
855	MDR-TBおよびXDR-TB:世界的な結核制御に対する脅威	<i>Lancet</i>	2010	N.R. Gandhi アルバート・アインシュタイン医科大
829	MDR-TB診断のための Xpert MTB/RIF 検査の分散使用の実現可能性・診断精度・有効性: 多施設実施研究	<i>Lancet</i>	2011	C. C. Boehme スイス・FIND
769	第二選択薬に対して広範な耐性を持つXDR-TBの出現-2000～2004年	<i>MMWR</i>	2006	Wright, A. WHO
758	AIDS入院患者におけるMDR-TBの発生	<i>N Engl J Med</i>	1992	
742	MDR-TBに対するジアリルキノロン TMC207	<i>N Engl J Med</i>	2009	D. F. Mc Neeley ミティボテック
696	MDR-TBの治療	<i>N Engl J Med</i>	1993	M D Iseman 米・国立ユダヤ医療センター
650	MDR-TBに対するデラマニド	<i>N Engl J Med</i>	2012	L.J. Geiter オーツカ・ノベル・プロダクツ
599	MDR-TBとベダキリンによる培養変換	<i>N Engl J Med</i>	2014	Dannemann, Brian ヤンセン
591	短期間・高効果・安価なMDR-TB標準治療	<i>Am J Respir Crit Care Med</i>	2010	Van Deun A アントワープ熱帯医学研究所
537	HIV感染者間のMDR-TBの院内感染 - フロリダとニューヨーク, 1988～1991年	<i>MMWR</i>	1991	
507	MDR-TB菌の院内感染:患者と医療従事者へのリスク	<i>Ann Intern Med</i>	1992	Jarvis, William R. 米CDC
495	慢性XDR-TB治療のためのリネゾリド	<i>N Engl J Med</i>	2012	C.E. Barry III 米国立アレルギー・感染症研
492	新種の完全薬剤耐性結核菌の出現:イランにおける超XDR-TBまたは完全薬剤耐性株	<i>Chest</i>	2009	P. Farnia イラン・シャヒードベヘシュティ大
490	MDR-TBにおける治療法と結果の相関: 患者個別データのメタ分析	<i>Lancet</i>	2018	D. Menzies マギル大
489	進行的HIV感染症患者におけるMDR-TB菌による外因性再感染	<i>N Engl J Med</i>	1993	
484	MDR-TB患者の治療成績:系統的レビューとメタアナリシス	<i>Lancet Infect Dis</i>	2009	E.W. Orenstein 南ア・トゥグラフェリー治療・研究連携体
483	MDR-TBの治療計画と患者の転帰: 9,153 人の患者の個別の患者データのメタ分析	<i>PLoS Medicine</i>	2012	D. Menzies マギル大
475	MDR-TBおよびXDR-TBの最適な薬物治療	<i>Lancet Infect Dis</i>	2010	J.A. Caminero ラス・バルマス・デ・グラン・カナリア大学病院
459	世界的に発生するXDR-TB	<i>Emerg Infect Dis</i>	2007	N.S. Shah アルバート・アインシュタイン医科大
456	結核菌およびRFP耐性の検出のための Xpert MTB/RIF Ultra: 前向き多施設診断精度研究	<i>Lancet Infect Dis</i>	2018	C.M. Denkinger スイス・FIND
453	ペルー・リマにおけるMDR-TBの地域ベースの治療	<i>N Engl J Med</i>	2003	C. Mitnick ハーバード大医科
450	MDR-TBの世界的発生率	<i>J. Infect. Dis.</i>	2006	M. Zignol WHO
441	MDR-TB, XDR-TB, 不治療の疫学・病因・伝播・診断・管理	<i>Lancet Respir Med</i>	2017	K. Dheda ケープタウン大
425	XDR-TBに有効なメロベネムクラブラン酸塩	<i>Science</i>	2009	J. S. Blanchard アルバート・アインシュタイン医科大
146	結核菌におけるMDR-TBの検出	<i>J. Clin.Microbiol.</i>	2007	切替 照雄 国立国際医療研究センター研究所
83	依然MDR-TB治療法に併用される切除手術と化学療法	<i>J. Thorac. Cardiovasc. Surg.</i>	2004	白石 裕治 複十字病院
60	特定の垂系統とMDRとの関連を示す結核菌北京ファミリー	<i>Antimicrob.Agents Chemother.</i>	2008	岩本 朋忠 神戸市環境保健研究所
53	抗アルコール症薬であるジスルフィラムのMDR/XDR結核菌分離に対する抗結核活性	<i>Antimicrob.Agents Chemother.</i>	2012	瀧井 猛将 名古屋市大
47	マイコバクテリウム種の同定およびMDR-TB検出のための新ラインプローブアッセイキットの包括的な多施設評価	<i>J. Clin.Microbiol.</i>	2012	切替 照雄 国立国際医療研究センター研究所
46	日本におけるMDR-TB菌分離株のピラジナミド耐性	<i>Clin Microbiol Infect</i>	2010	切替 照雄 国立国際医療研究センター研究所
42	積極的なMDR-TB外科的治療	<i>J. Thorac. Cardiovasc. Surg.</i>	2009	白石 裕治 複十字病院
35	MDR-TBに有効な新規抗結核薬のスクリーニング	<i>Curr. Top. Med. Chem.</i>	2007	松本 真 大塚製薬
22	DNA配列決定とラインプローブアッセイによるMDR-TB菌株におけるリファブチン感受性と <i>poB</i> 変異の比較	<i>J. Infect. Chemother.</i>	2010	吉田 志緒美 近畿中央呼吸器センター
22	ミャンマーにおけるMDR-TB菌分離株の遺伝子型特性解析	<i>J. Infect. Chemother.</i>	2016	鈴木 定彦 北大人獣共通感染症リサーチセンター
20	結核菌と薬剤耐性を特定するためのマルチプレックスリアルタイムPCRおよび融解温度分析に基づくAnyplex™ II MTB/MDR および MTB/XDRテストの臨床評価	<i>Diagn Microbiol Infect Dis</i>	2017	五十嵐 ゆり子 長崎大
20	MDR-TBに対する一般的な消毒薬の有効性	<i>Int J Tuberc Lung Dis</i>	2002	力丸 徹 久留米大
19	MDR/XDR結核菌に対する (土) -プラテンシンの強力な増殖阻害活性	<i>MedChemComm</i>	2013	好光 健彦 阪大
17	MDR-TBに関連するSLC11A1 (IL1NRAMP1) 多型	<i>Tuberculosis</i>	2008	長谷川 好規 名大
15	MDR-TBにおけるフルオロキノロン耐性に関連するgyrA変異を迅速に検出するためのラインプローブアッセイの評価	<i>J. Med. Microbiol.</i>	2011	切替 照雄 国立国際医療研究センター研究所
13	日本人MDR-TB患者におけるベダキリンの安全性/有効性/薬物動態: 非盲検第2相試験の中間解析	<i>Respir Investig.</i>	2019	露口 一成 近畿中央呼吸器センター
13	MDR-TBの小児参加者におけるデラマニドの集団薬物動態および濃度 QTc分析	<i>Antimicrob.Agents Chemother.</i>	2022	佐々木 智啓 大塚製薬
12	リネゾリドは日本におけるMDR-TB治療に有効な可能性のある薬剤である	<i>Jpn.J.Infect.Dis.</i>	2017	伊 麗娜 複十字病院
12	高度薬剤耐性結核に対する肺切除の経験	<i>Interact CardioVasc Thorac</i>	2008	白石 裕治 複十字病院
10	日本におけるHIV陰性の非多剤耐性塗抹陽性肺結核の院内死亡率を年齢・脱水症状・呼吸不全・見当識障害・血圧スコアから予測	<i>Scientific Reports</i>	2016	堀田 信之 横浜市大
10	ベダキリンとデラマニドに対する薬剤耐性を同時獲得したMDR-TB	<i>Clin Infect Dis</i>	2021	吉山 崇 複十字病院
10	肺切除後の様々な罹患率: MDR-TBと非結核性抗酸菌感染症	<i>Interact CardioVasc Thorac</i>	2010	白石 裕治 複十字病院

Fig. 5 論文の推移 Scopus 2024.5.16

検索式: ((TITLE (tuberculosis) AND TITLE (multi* AND resistan*))))

検索式: ((TITLE (tuberculosis) AND TITLE (extensive* resistan*))))

No.13 重点感染症シリーズ
多剤耐性結核菌

XDR-TB の脅威を世界に知らしめた

MMWR 誌（Morbidity and Mortality Weekly Report; 米・CDC が毎週報告している感染症情報誌）の 2006 年 3 月 24 日号に掲載された『第二選択薬に対して広範な耐性をもつ XDR-TB の出現』は、WHO と米・CDC が 2000 ～ 2004 年に実施した結核菌 17,690 株の解析結果を報じたもので、XDR の脅威を世界に知らしめることとなった。結核菌 17,690 株のうち MDR-TB の割合は全検体の 20%，そのうちの 10% が XDR-TB であることを報告した。

MDR-TB 診断のための検査手法

スイス・FIND⁶ のカタリーナ・ベーム（Catharina Boehme）らは、結核菌感染と RIF 耐性を同時に簡便かつ高性能に検出できる「Xpert MTB/RIF」を用いて、南ア、ペルー、インド、アゼルバイジャン、フィリピンで、結核または MDR-TB の疑いのある成人に試験を実施した。その結果、HIV 重複感染患者においても結核 /RIF 検査の感度が低下しないこと、また従来検査法よりも迅速に RIF 耐性を検出できることを示した。（※コラム「結核菌群およびリファンピシン耐性遺伝子を同時検出する Xpert MTB/RIF 『セフィエド』」参照）

⁶ Foundation for Innovative New Diagnostics. スイス・ジュネーブに本部を置く非営利組織。2003 年設立。開発途上国における結核、マラリア、エイズなどの感染症の新診断技術の開発・普及のため、血液検体、診断試薬、情報提供などを通じて共同開発パートナーを支援する。

日本人著者による論文

国立国際医療研究センターの論文

国立国際医療研究センター・切替照雄らの複数論文は「抗結核薬に対する耐性遺伝子の同定」や「ラインプローブ法による薬剤耐性結核診断法開発」に関連するものである。

切替、関口純一郎らは、結核菌臨床分離株の変異を網羅的に解析し、INH 耐性が示唆される *katG* 遺伝子において複数の新規変異を同定した。結核菌はゲノム上の特定領域に変異を生じることによって薬剤耐性を獲得することが知られている（※「リファンピシンとイソニアジドの耐性遺伝子」参照）。切替らが開発した「ラインプローブ法」では、ライン上に固定したストリップを用いて検出対象となる結核菌の遺伝子と遺伝子配列の断片（オリゴプローブ）との塩基配列の違いを検出し、結核菌ゲノムの特定領域における変異を同定する [24]。

この手法によって、病院検査室で薬剤耐性結核を診断できるようになった。医療機器メーカー・ニプロに所属する共著者がいることもうかがえるように、切替らのグループの研究成果がニプロ製「ラインプローブアッセイ」の開発につながった [25]。

装填して 110 分で結果を判定する。（従来法だと 300 分、外注だと 1 ～ 2 日、また、標準的な培養では結核菌が増殖するまでに 2 ～ 6 週間要する）。

ニュージャージー医歯大のデビッド・アランド（David Alland; 写真）とセフィエド社が共同で、2003 年から診断プラットフォーム GeneXpert、2005 年から結核菌診断薬 MTB/RIF の開発をそれぞれ始めた。スイス・FIND が次世代 NAAT** の有力技術として GeneXpert を指定したことを端緒に、米国立アレルギー感染症研究所（NIAID）、米国立衛生研究所（NIH）、ビル & メリンダ・ゲイツ財団など様々な機関から開発資金が提供され、研究開発に拍車が掛かった [21]。2009 年に開発が完了し、2010 年 12 月には WHO から推奨されるや、その簡便さもあいまって多くの国で導入されるに至り、広く RFP 感受性検査が行われるようになった [22]。日本では 2016 年 11 月から販売されている [23]。海外では 2017 年に、感度を向上させ測定時間を 30 分に短縮した Xpert® MTB/RIF Ultra が実用化され、こちらも WHO が推奨している。



* ポリメラーゼ連鎖反応

** Nucleic Acid Amplification Test; 核酸増幅検査

コラム：結核菌群およびリファンピシン耐性遺伝子を同時検出する Xpert MTB/RIF 「セフィエド」

Xpert MTB/RIF 「セフィエド」(Fig. 6a、ベックマン・コールター（株）製）は、同社製自動遺伝子解析装置 GeneXpert® システム (Fig. 6b) を用いて専用試薬カートリッジ内で喀痰検体中の結核菌ゲノムを抽出し、PCR 法* により結核菌群の *rpo β* にある RFP 耐性に関連する特異的遺伝子を増幅・検出する検査試薬である。用手法が必要なのは検査前に喀痰に試薬を加えて溶解・不活化する工程のみ。喀痰検体 1.0 mL に検体前処理試薬を添加し 15 分反応させた後、GeneXpert システムに



Fig. 6 (a) Xpert MTB/RIF 「セフィエド」(b) GeneXpert® システム GX-IV
(共にベックマン・コールター（株）提供)

リファンピシンとイソニアジドの耐性遺伝子

結核菌の染色体遺伝子に突然変異が生じることによって薬剤耐性を獲得すると考えられている。抗結核薬は、それぞれの作用標的に特異的に結合して、結核菌自身の DNA 合成やタンパク質合成、あるいは菌体脂質やミコール酸の生合成などを阻害している。したがって、ある抗結核薬の結合部位を規定する遺伝子領域に突然変異が起こると、その薬剤は作用機序を失ってしまうことになる。一方、結核菌からすれば“耐性”を得たことになる [26]。

このような結核菌の耐性遺伝子構造を分子遺伝学的な手法で解析し、その変異から耐性を確認する研究が 1990 年代から続々と報告されるようになった。1993 年、ベルン大のグループは、リファンピシン耐性結核菌の 90% 以上の株に *rpo β*（RNA 合成酵素 β サブユニットを規定する遺伝子）の異常（突然変異）があることをランセット誌に報告した [27,28]。

また、INH の耐性機構は主には 2 つで *katG* 遺伝子あるいは *inhA* 遺伝子の変異が関与していることが知られている。

RFP と INH の耐性関連遺伝子と機能を Table 5 にまとめる。

Table 5 リファンピシンとイソニアジドの耐性遺伝子 [29]

薬剤	耐性関連遺伝子	機能
リファンピシン (RFP)	<i>rpoβ</i>	RNA ポリメラーゼの β サブユニットをコード
イソニアジド (INH)	<i>katG</i>	INH を活性体に変換するカタラーゼ - ペロキシダーゼをコード
	<i>inhA</i>	ミコール酸の合成に関わるケトエノイルレダクターゼをコード

北京型結核菌と MDR/XDR-TB

神戸市健康科学研究所・岩本明忠らは、東アジアに特徴的に現れる北京型結核菌について祖先型・新興型に大別、祖先型をさらに 4 遺伝系統に分類して疫学的特徴を精査した。その結果、祖先型のうち特に 2 系統に MDR/XDR-TB で高頻度に分離される遺伝系統を認めた [30, 31]。

抗酒薬ジスルフィラムの抗結核薬への応用

名古屋市大・瀧井猛将（現・結核予防会結核研究所・北里大・名古屋市大）らは、MDR/XDR-TB の臨床分離株に対するジスルフィラム (DSF; アルコール依存症の治療に用いられる抗酒薬) およびジエチルジチオカルバメート (DDC) の抗結核活性を *in vitro*（試験管内）で評価し、DSF と DDC がともに MDR/XDR-TB 株を含む結核菌の臨床分離株 42 株に対して強力な抗結核活性を示した。さらに、DSF は *ex vivo*（生体外）および *in vivo*（生体内）で殺菌活性を顕著に示した [32]。

最新の結核研究

①ディープラーニングで耐性菌に有効な抗生物質ハリシン発見（Cell, 2020）

近年、薬剤耐性菌に有効な抗生物質を発見する新しい手法として人工知能（AI）技術への期待が高まっている。MIT のジェームズ・コリンズ（James Collins; 写真）らは、抗菌能力を推定するニューラルネットワークモデルを構築、学習データには大腸菌増殖を阻害する 2,335 個の分子コレクションにおける分子構造中の原子間結合を採用した。次に、ブロード研究所⁷ のドラッグ・リパーポージング・ハブ（Drug Repurposing Hub）のライブラリに含まれる約 6,000 化合物についてスクリーニングを行い、抗菌活性の高い 99 分子を絞り込んだ。そのうちの 51 分子に実際に抗菌能力が備わることが実験的に明らかになり、さらに「既知の抗生物質との構造的類似性が低い」「独自の作用機序を持つ」「ヒト細胞に対する予測毒性が低い」などの基準を満たした分子を 1 つ決定した。



⁷ MIT のホワイトヘッド研究所とハーバード大化学・細胞生物学研究所を統合し 2004 年に設立。設立に当たって、篤志家のエリ・ブロードとエディーゼ・ブロードの多額な寄付があった。

映画『2001 年宇宙の旅』（1968 年に公開された SF 映画で、原題は『2001: A Space Odyssey』）に登場する架空の AI システム HAL にちなんでこの分子を「ハリシン」と名付けた。患者から分離・培養した数十種類の細菌株に対してハリシンをテストしたところ、クロストリジウム・ディフィシル、アシネトバクター・バウマンニ、結核菌など多くの耐性菌に有効であることが確認された。さらに既知の抗生物質すべてに耐性があるアシネトバクター・バウマニに感染したマウスにハリシン含有軟膏を塗布すると 24 時間以内に完治したという [33]。

②結核菌の細胞壁合成に関与する酵素複合体の立体構造説明（Science, 2020）

EMB タンパク質（EmbA, EmbB, EmbC）は、結核菌の細胞壁の生合成に関与する転移酵素（アラビノシルトランスフェラーゼ）であり、抗結核薬「エタンプトール（EB）」はこれらを標的分子にして結核菌の細胞壁形成を阻害している。

上海科技大のワン・クアン（Wang, Quan）らは、2 つの酵素複合体（EmbA-EmbB 複合体と EmbC-EmbC 複合体）の 3D 構造をクライオ電子顕微鏡および X 線結晶解析法から決定した [34]。さらに、EB は EmbB と EmbC の両方の基質と同じ部位に結合することで転移酵素を阻害していることを突き止めた。また、ほとんどの薬剤耐性変異がこの EB 結合部位の近くに位置していることも明らかにした。

No.13 重点感染症シリーズ

多剤耐性結核菌

③ベダキリンと結合した結核菌の

ATP 合成酵素の構造（*Nature*, 2021）

MDR-TB の基本治療薬の 1 つベダキリン（BDQ）は、結核菌の ATP 合成酵素（シンセターゼ）を標的として特異的に結合し、そのプロトンポンプ能を阻害する。プロトンポンプとは、膜を通してプロトン（水素イオン）を輸送する機能を持つ膜タンパク質であり、主に ATP の加水分解で生じたエネルギーを駆動力とする。結合した ATP 合成酵素の構造はまだ完全には解明されておらず、その作用機序も十分に理解されていない。トロント大のジョン・ルビンスタイン（John Rubinstein）らは、BDQ と結合した酵素の様々な回転状態でのクライオ電子顕微鏡像と結晶構造（Fig. 7）をネイチャー誌に報告した [35]。結核菌が肉芽腫⁸内のような低酸素状態でも ATP を合成しながら潜伏し続けられるのは、自身の ATP 合成酵素がもつフック状構造によって ATP 加水分解を抑

止しているためではないかと指摘した。また、結核菌 ATP 合成酵素は、BDQ と結合するとサブユニット同士の界面に強固な結合ポケットが形成されていた。著者らは、この構造変化が結核抗生物質として機能している可能性も指摘した。

⁸ 組織内に侵入した菌が増殖すると、それを取り込むマクロファージも集積し肉芽腫（granuloma）と呼ばれる塊状の組織が形成され病変を抑え込む。

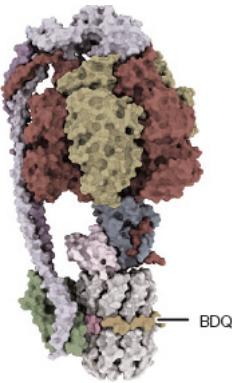


Fig. 7 ベダキリン（BDQ）および ATP 合成酵素の構造と結合

●●● References

- [1] 白石裕治, 複十字, 5, 12, 2011
- [2] 四元秀毅ら, 医療者のための結核の知識, 医学書院, 2013
- [3] 野口雅久, フアルマシア, 34, 7, 689, 1998
- [4] Jim O’Neill, “The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations.” May 2016
- [5] 豊田恵美子, 日本老年医学会, 47, 3, 5, 174, 2010
- [6] 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, 結核, 99, 4, 2024
- [7] Iseman, M.D., New Engl J Med., 329, 784, 1993
- [8] 内村和宏, 複十字, 412, 9, 3, 2023
- [9] 御手洗 聡, 結核 99, 4, 105, 2024
- [10] Andries, K., et al., Science, 307, 5707, 223, 2005
- [11] 吉山崇, 複十字, 380, 1, 5, 2018
- [12] 佐々木博文, Mechem News, 26, 3, 125, 2016
- [13] Umezawa, H., et al., J. Antibiot., 10, 181, 8, 1957
- [14] 大場昇, 複十字, 357, 7, 22, 2017
- [15] <https://www.bikaken.or.jp/aboutus/history.html>
- [16] <https://www.meiji.com/corporate/history/history2.html>
- [17] Kawaguchi, H., J. Infections Diseases, 134, s242, 1976
- [18] 深津俊三, 有機合成化学, 40, 3, 188, 1982
- [19] 近藤信一, 有機合成化学, 49, 9, 858, 1991
- [20] Nagata, A., et al., J. Antibiot. (Tokyo), 21, 12, 681, 1968
- [21] https://kyokuhp.ncgm.go.jp/library/tenkai/2021/tenkaiseinar202203_light.pdf
- [22] Boehme, C.C., et al., N. Engl. J. Med., 363, 11, 1005, 2010
- [23] 上義義典ら, モダンメディア, 64, 12, 358, 2018
- [24] 切替照雄, 結核, 88, 2, 125, 2013
- [25] <https://www.ri.ncgm.go.jp/ri005/020/index020.html> [WO2010-001924]
- [26] 和田崇之, 生活活性, 51, 3, 141, 2007
- [27] 御手洗モダンメディア 59, 7, 194, 2013
- [28] Telenti, A., et al., Lancet, 341, 8846, 647, 1993
- [29] 長谷川直樹, 日本臨床微生物学会雑誌, 30,2, 1, 2020
- [30] 岩本朋忠, 複十字, 329, 9, 20, 2009
- [31] 岩本朋忠, 結核, 84, 12, 755, 2009
- [32] Horita, Y., et al., Antimicrob. Agents Chemother., 56, 8, 4140, 2012
- [33] Stokes, J.M., et al., Cell, 180, 4, 688, 2020
- [34] Zhang, L., et al., Science, 368, 6496, 1211, 2020
- [35] Guo, H., et al., Nature, 589, 7840, 143, 2021
- [36] https://www.stoptb.jp/dcms_media/other/TB%20FACT2022_6.pdf
- [37] 永井英明, 結核, 78, 1, 45, 2003
- [38] <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-and-tuberculosis-tb>
- [39] 永井英明, 複十字, 307, 1, 18, 2006

コラム：HIV/TB 共感染

かつて「国民病」や「亡国病」と恐れられた結核であったが、戦時中と比べて 1970 年代には死亡率は 100 分の 1 以下まで激減した。しかし 1980 年代になって結核罹患率の減少速度が鈍化した。この要因のひとつとして、1970 年代から広まった HIV* 感染症の関与、すなわち HIV と結核の両方に感染する HIV/TB 共感染** が指摘されている。2021 年、世界で新たに結核を発病したと推定される約 1,000 万人のうち HIV 感染者は 6.7% に及ぶという [36]。

HIV による免疫低下が結核発症リスクを高める

HIV 感染者の潜在性結核感染は HIV 非感染者よりも重篤な結核疾患に進行する可能性が高いと言われる。HIV は免疫システムを弱めるため、日和見感染症*** である結核は発症しやすくなる。HIV は主に CD4 陽性 T リンパ球に感染し、さらにマクロファージ機能への障害をきたす。CD4 陽性 T リンパ球とマクロファージはいずれも、結核感染防御に重要な免疫機能を担っていることから、HIV 感染者においては結核に感染し発病しやすいとされる [37, 38]。

抗 HIV 薬と抗結核薬の相互作用

また、抗結核薬と抗 HIV 薬の相互作用も見過ごせない。両者を同時に内服すると起こりうる副作用例として、抗結核薬である RFP 系薬剤と抗 HIV 薬との薬剤相互作用が挙げられる。RFP 系薬剤が小腸と肝臓に誘導する薬物代謝酵素 CYP3A4 が、抗 HIV 薬であるプロテアーゼ阻害薬や非核酸系逆転写酵素阻害薬を代謝することによって、抗 HIV

薬の血中濃度が著しく低下、ひいては抗 HIV 作用が低下すると言われる [39]。

論文からみる HIV/ 結核

タイトルに「結核（Tuberculosis）」と「HIV（HIV infection）」を含む論文の年出版数は 1980 年代後半から増加してきた（Fig. 8）。国際ウイルス学会によってエイズ原因ウイルスが HIV と命名されたのは 1986 年なので、早い段階で HIV と結核の因果関係が疑われていたようである。

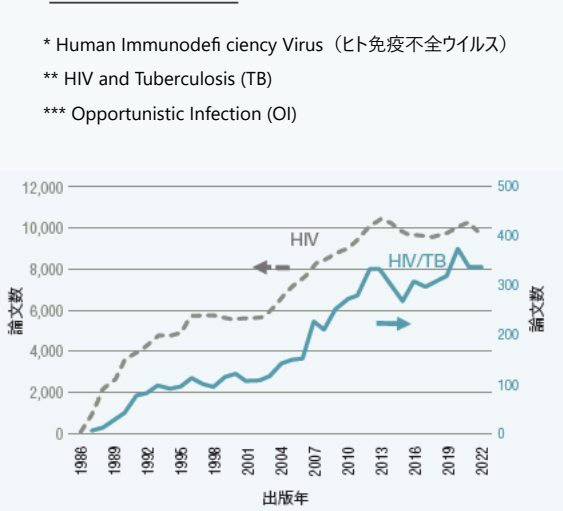


Fig. 8 結核・HIV 関連論文の推移 Scopus 2024.5.20