

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 多剤耐性結核の分子疫学的解析、診断・治療法の開発に関する研究
2. 研究開発代表者： 東北大学災害科学国際研究所 シニア研究員 服部俊夫
3. 研究開発の成果

### 始めに

多剤耐性結核 (MDR-TB) は治療として使われる抗生物質のイソニアジドやリファンピシンなどに抵抗性である。薬剤の耐性の診断に欠かせない検査は薬剤感受性検査 (DST) であるが、結核菌の増殖が遅く、確定診断には 4-6 週間を要する。迅速な診断と安全な治療の確立が重要である。また近年の国際化により MDR-TB の外国人結核が増加していて、その治療法の確立・診療支援が重要な課題である。さらにアジア諸国では不完全な治療、抗生物質の乱用により、超多剤耐性結核が出現する可能性がある。また国内では医療の進歩により結核に感染しやすい免疫弱者が増加し、MDR-TB の集団感染が危惧される。このような状況を踏まえ本研究班では、MDR-TB の迅速遺伝子診断を確立すると共に、新たに導入されてきた治療法による副作用を明らかにする。また日本に流布する MDR-TB の実態を把握し、特に増加する外国人結核に対する診療支援体制を確立する。一方でアジア諸国の菌株の遺伝子情報を収集し、超多剤耐性結核の発生を監視・阻止する。さらに結核に感染している免疫弱者の追跡調査と共に MDR-TB の宿主反応因子を解析することにより、発症阻止法を考案する。

### 成果

これらの現状を踏まえ MDR-TB の多い中国の結核感染者においてもその診断に TBGL 抗体が有用であるが、エイズ・結核においては低値を示した。また同様の問題を抱えるインドネシアの結核患者において ACR 抗体が Mac 感染の影響を受けずに結核診断に有用であることを論文発表した。さらに北京型結核菌に、特有な抗体パターンがあることを明らかにした。(服部)

平成 23 年～25 年に日本全国で登録された MDR-TB 患者 182 例で、外国人は 28% と高率であり、都市部に集中し、約 20% は治療完遂を待たずに帰国するなど深刻な状況であることが明らかになった。(小林) それらの状況に対して、大阪では外国人結核対策マニュアルを作成できた。(下内) また治療においては、TH, PAS による甲状腺機能低下症を始め多彩な副作用の出現を明らかにした。(佐々木) 一方で Line probe assay による遺伝子解析と DST の乖離症例の解明による遺伝子診断の有用性を明らかにした。(露口) 遺伝子診断の技術向上のために、結核菌全ゲノムオンライン解析システム (CASTB) を開発し、東京における結核の集団感染事例、栃木県の結核症例を解析した。(切替) アジアの結核研究は、タイ西部の患者より分離された結核菌の遺伝子型を決定し、同地域で単一遺伝子型の多剤耐性菌が蔓延している事を明らかにした。(鈴木) さらに 1,319 人のタイの結核患者のコホートを解析し、耐性遺伝子多型が、DST とほぼ一致した。(野内)

NHO 病院の結核患者における HIV 陽性率は、平均 0.39%, MDR-TB は 3 例 (うち外国人 2 名) で増加傾向はない。

(永井) ELISPOT を in house で開発し、腎不全患者で解析し、半数の糖尿病性腎不全患者が潜在性結核感染者であった。(芦野)

ベトナムの MDR-TB 患者において、血中アディポカイン類と免疫関連遺伝子発現量を観察し、血中アディポネクチン値の治療による下降割合とインターフェロングamma、インターロイキン 2、mRNA の治療開始前後の上昇割合は相関しており、栄養代謝指標と免疫炎症の関連が示された。(慶長) LTBI における OPN の上昇と肉芽腫における OPN の発現を確認し、さらに OPN inhibitor の応用を視野にいれている。(ホルロ)

### 成果の実用化 行政への貢献

最近の日本における MDR-TB の発症、診療実態を把握することは、新規抗結核薬を含めた MDR-TB の治療・対策における基礎資料として活用できる。(小林) 外国人結核マニュアルの作成により結核対策を標準化でき、精度があがる。(下内) 今回の結果をもとに MDR-TB 治療を抗副作用対応への提言を結核病学会治療委員会に上申する。(佐々木) オンライン解析システム CASTB の構築・公開により、集団感染事例における非常に近縁な結核菌株間での違いを判別することを可能にした。(切替) 結核の治療応答性に関するバイオマーカー研究は、治療期間の決定や再発予測などの指標となる可能性がある。(慶長、ホルロ)