

# XDR-TB

## (超多剤耐性結核)



結核予防会 会長 青木 正和

最近、「薬が効かない新型結核」などの見出しで、「超多剤耐性結核，XDR-TB」のことが比較的しばしば新聞などに報道されています。「新種の結核菌？」と驚かれる方もあるので、今回はこのXDR-TBについて述べることにしました。

### 1. XDR問題の発端

2000年からWHOのStop TB Partnershipは、高価で途上国では使用が困難だった2次抗結核剤<sup>註1)</sup>を使って、多剤耐性結核(MDR-TB)<sup>註2)</sup>の治療を世界各国で進めてきました。ところが、2次抗結核剤にも耐性で、高価な薬を使っても治らない例が見られることがいくつかの国から報告されるようになったのです。そこで米国のCDCとWHOは、高価な薬を動員しても治せない「超多剤耐性(XDR)結核」の定義<sup>註3)</sup>を定め、世界に25カ所ある国際的に認定された結核研究機関と協同して調査を行いました。この結果、表1にみるように、2000年から2004年の間に世界で調べられた17,690株(このうちの11,939株は韓国)の結核菌のうち、3,520株、20%がMDRであり、347株、2%がXDRであることが判明したのです。薬が効かないXDR結核は世界中何処でもと言ってもよいほど多くの国で認められたのです。

このうち、国別に観察された米国、韓国、ラトビアではMDRの4%、19%、あるいは、15%がXDRであることも明らかにされました。この事実が米国のCDCの機関誌に2006年3月に発表<sup>1)</sup>され、さ

らにWHOなどが大々的に注意を喚起したのでXDRが世界中から注目されるようになったのです。

### 2. XDRへの関心の拡大

2006年8月、カナダのトロントで開かれた国際エイズ学会で、南アフリカの農村の病院で治療された544人の結核患者の治療成績が報告<sup>2)</sup>されました。このうちの211人はMDR結核、53人はXDR結核の可能性が高かったのですが、この53人中52人が死亡し、診断から死亡までの中央値(メディアン)がたった16日だったと報告されたのです。HIV検査が行われた者は全例陽性、大部分でエイズの治療も行われたのですが短時日で死亡したのです。その後の調査でこれらXDR結核患者の多くはエイズの治療中に院内感染で結核に感染した可能性が高いと考えられました。

### 3. 日本でのXDR

わが国では結核療法研究協議会(療研)が全国的な薬剤耐性頻度の調査を5年ごとに実施しています。最新の調査は2002年に行われましたが、この調査で全国から集められたMDR菌が、わが国の実情にあったXDRの検査方法、定義<sup>註4)</sup>で調査されました。この成績によると表2に見るように、MDRの約30%がXDRだったと報告<sup>3)</sup>されています。検査総数で見れば未治療例の0.2%、既治療例の3.0%がXDRということになります。

表1. 世界の地域別 MDRおよびXDRの頻度 (2000-2004) 1)

地域	検査総数	MDR (%)	XDR (%*)
先進国	2,499	821 (33)	53 (6)
中央, 南アメリカ	985	543 (55)	32 (6)
東ヨーロッパ, 西アジア	1,153	406 (35)	55 (14)
アフリカ, 東地中海	665	156 (23)	1 (1)
韓国以外のアジア	391	274 (70)	4 (1)
計	5,751	222 (39)	147 (7)
韓国**	11,939	1299 (11)	200 (15)

\* MDR中のXDRの%。

\*\* 韓国では韓国結核研究所が全国の薬剤耐性検査を実施しているため全国の成績が明らかになっている。数値は、原文による。

この%から全国で1年間にXDRが何例発生するか計算するのは、やや無理で、正確性を欠きますが、他に方法がないので2005年の新登録例にこの%を掛けて計算すれば、わが国で1年間に発生するXDR例は、未治療例で30例、既治療例で37例程度という結果になります。

#### 4. 耐性結核はman-made disease

結核菌の耐性は菌が薬剤に接触しても、薬に負けないように菌が学習して発生する訳ではありません。薬とは関係なく、結核菌が分裂を繰り返すうちに、ある1個の菌の遺伝子が変わり(点変異といいます)、偶然に耐性菌になってしまうのです。例えばINH耐性菌は、自然界の結核菌が1億回分裂すると1.84個出来ると推定されています。実際には菌は昔から分裂を繰り返してきましたので、百万個の結核菌の中には35個のINH耐性菌がいると考えられます。患者さんの空洞には何十億個もの菌がいますので、INH耐性菌は何千個かいることとなります。もしこの患者をINH単独で治療すれば、何十億の感受性の菌は殺されますが、何千個かの耐性結核菌は増殖を続け、結局、空洞内の菌はINH耐性菌で占められ、耐性になってしまうのです。この中には突然変異で遺伝子の別の部分も変異しRFPにも耐性を示す菌もいます。この患者を、もしINHとRFPの2剤で治療すれば、INH単独耐性の菌は殺されますが、RFP耐性菌は増え続け、結局、INHにもRFPにも耐性のMDRになってしまうのです。

実際には結核患者を単剤で治療をすることはありませんが、患者がRFPを服用しなければ単独治療になり、INH耐性になってしまいます。INH耐性の患者を医師が誤ってINHとRFPの2剤で治療すれば、RFP単独治療と同じこととなりMDR結核となってしまいます。前者は患者が服用を誤ったために、後者は医師が処方誤ったためにMDRを作ってしまったのです。

MDRやXDRは、こういう誤りを繰り返すことで出来てくるのです。耐性結核菌は、菌が学習して出来たのではなく、患者が服薬を忘れたか、医師が処方を誤ったか、つまり、患者、医療側の何れかの「人に問題があって耐性にしてしまった」のです。このため「耐性結核はman-made disease」

と言われているのです。しかし、もう一步踏み込んで考えると、患者が服薬を忘れたのは対策実施側の患者支援に問題があったからでしょうし、医師の処方に問題があったといっても、医師への情報が徹底していなかったり、有効な薬剤を使えないなど対策実施側に問題があった可能性もあります。MDR, XDRの増加は、結局、結核対策の失敗を物語っているのです。

わが国のMDR, XDRの頻度は現在のところ高くありません。今後も有効な医療に努め、MDR, XDRを1例でも少なくしたいものです。

表2. わが国のMDR, XDRの頻度<sup>3)</sup>

	検査総数	MDR (%)	XDR (%)
未治療	2,705 (100.0)	10 (0.7%)	5/16 (31.8%)
既治療	417 (100.0)	41 (9.8%)	12/39 (30.3%)

註1) 2次抗結核剤: アミノグルコシド系(カナマイシンKM, バイオマイシンVMなど), ポリペプチド系(カプレオマイシンCPM), フルオロキノロン系(レボフロキサシンLVFX, オフロキサシンOFLX)チオアミド系(エチオナミドTH, プロチオナミド1321TH), サイクロセリンCS, パスPASの6種類の抗結核剤が主要な2次抗結核剤と呼ばれている。

註2) 多剤耐性結核, Multidrug-resistant(MDR)結核: 少なくともイソニアジッドINHとリファンピシンRFPに耐性の結核. 他の薬剤に対する耐性は問わない。

註3) 超多剤耐性結核, Extensively drug-resistant(XDR)結核: 多剤耐性結核で、かつ、主要2次抗結核剤6剤中3剤以上に耐性を示す結核。

註4) WHOは2006年10月の専門家会議で、薬剤感受性検査の現状を考慮し、現時点では「MDRで、OFLXまたはLVFXの何れかに耐性、かつ、KM, CPM, あるいは、アミカシンAMKの何れかに耐性の菌をXDRとする」とした。わが国ではCPM, AMKは抗結核剤として使われていないので、「MDRで、LVFXとKMの両者に耐性」の例をXDRとして表2は作成した。

文献

1. Wright Aら, MMWR. 2006;55:301-305
2. Raviglione M, Int J Tuberc Lung Dis. 2006;10:1185-1187
3. 御手洗聡, 私信による