

## 当院における院内感染対策 結核について

坂本 徳隆 (福岡市民病院 臨床検査室 副技師長)

### 【はじめに】

「結核は過去の感染症では無い！」と言われて久しいですが、おそらく多くの施設で、感染制御の立場から、結核を対象とした検査の件数が増えているのではないかと思います。

当院でも時間外救急外来の症例も含めて、入院時の感染状況把握を目的とした結核菌検査依頼は、多くもありませんが、少なくともありませんでした。当時の当院の対応は、多くの施設と同様に、抗酸染色による鏡検での対応ですが、限られた時間での報告の必要性、感度、精度等の問題を解決する必要性に迫られておりました。

### 【当院の対応】

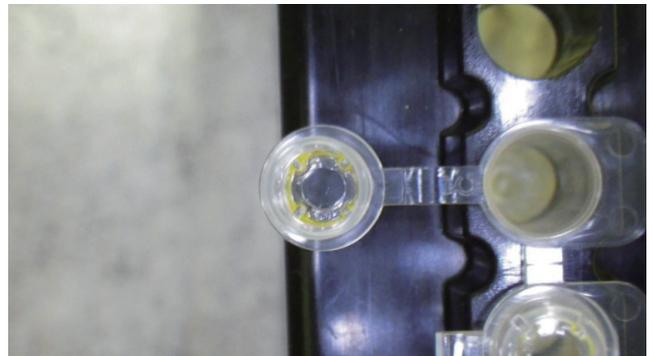
結核病床を有さない当院において、適当な検査方法を探す必要がありました。

当院の規模に合った検査法として、栄研化学株式会社の DNA 抽出法として“PURE 法”核酸増幅、検出法として“LAMP 法”を採用することとなりました。当直業務での対応も含めて、検査部の全スタッフが実施可能となりました。

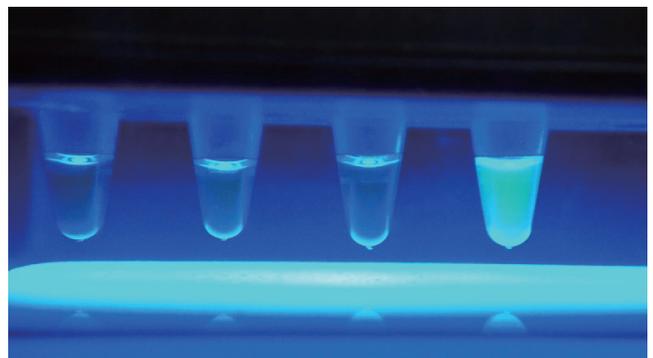
### 【運用後の問題】

比較的手技の差が発生しがたい検査法と思いますが、実際にフィールドで使用するといくつかの問題が発生しました。

学会当日は、自験例を交えながら御報告出来たらと思います。



反応チューブの蓋、裏側に塗布されている乾燥試薬



蛍光による結果判定

利益相反の有無：無

福岡市民病院 検査部

坂本 徳隆 (さかもと のりたか)

## 結核の院内感染対策～ QFT、T-スポット～

福 島 喜代康(日本赤十字社長崎原爆諫早病院 副院長)

結核の罹患率において、本邦は中蔓延国であり、さらなる結核罹患率の減少が必要である。そのために、潜在性結核感染症 (LTBI) の早期発見、早期治療も重要である。この LTBI とは、明らかな臨床的な症状も細菌学的所見もなく、さらに X 線画像上でも結核を疑う所見はないが、結核菌が感染していること自体が潜在的な疾患であるという新しい疾患概念である。この LTBI の診断に必須の検査として結核の新しい免疫学的診断法がインターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 遊離検査 (IGRA) である。この IGRA 検査には、現在 QFT TB-ゴールド検査 (QFT) と T-スポット TB 検査 (T-SPOT) の 2 つの方法があり、共に活動性肺結核や LTBI の診断に保険適応であり、臨床応用されている。しかし、一般臨床において、同時採血による両者の比較については、十分に検討されていない。今回、活動性肺結核 (TB)、潜在性肺結核 (LTBI) について、同時採血による QFT と T-SPOT の比較検討を行った。

**【対象および方法】** 日赤長崎原爆諫早病院で QFT と T-SPOT の比較研究の同意を得た TB55 例 (男 37 例、女 18 例; 平均 74.4 歳)、LTBI 7 例 (男 5 例、女 2 例; 平均 38.1 歳) を対象とした。全例に胸部高分解 CT 撮影を行い、臨床症状、曝露状況も含めて総合的に診断した。LTBI の診断は、最近の明らかな結核菌の曝露歴を有する濃厚接触者で IGRA 陽性であるが、低線量高分解胸部 CT 画像で明らかな結核の (初期) 病変の所見を認めない症例とした。QFT 検査は、IFN- $\gamma$  遊離は院内で ELISA 法を用いて測定し、3 抗原 (ESAT-6、CFP-10 および TB7.7) の刺激による総 IFN- $\gamma$  産生が 0.35IU/ml 以上を陽性、0.1IU/ml 未満を陰性とし、中間を判定保留とした。一方、T-SPOT は、検査センターに外注して測定し、全例 T-cell Xtend

を用いて検査した。米国 FDA の判定基準で陰性コントロールを引いた 2 抗原 (ESAT-6、CFP-10) 刺激でのスポット数の最大値が 4 以下の場合には陰性、5～7 は判定保留、8 以上を陽性とした。**【結果】** QFT 陽性率 vs. T-SPOT 陽性率は、TB で QFT : 90.7% vs. T-SPOT : 74.1% ( $p < 0.051$ ) であった。一方、LTBI では QFT : 100% vs. T-SPOT : 14.3% ( $p < 0.005$ ) であった。低線量高分解胸部 CT 発見の初期結核 3 例中 1 例は、QFT 陽性、T-SPOT 陰性であった。特に LTBI において、QFT と T-SPOT の陽性の比較では、QFT は全例陽性で、T-SPOT 陽性は 7 例中 1 例にすぎず、QFT の陽性率が有意に高かった。

**【考案・結論】** 今回の同時採血による検討では、QFT と T-SPOT はいずれも TB では高い陽性率であり、TB の補助診断に有用であった。また、初期結核では、T-SPOT 陰性例もあり、TB 接触者検診での QFT の有用性が示唆された。一方、低栄養やリンパ球減少例では QFT の反応が低下していることがあり、その場合は T-SPOT での再検査を検討する必要がある。さらに、今回の T-SPOT は外注検査で、採血 32 時間後に反応開始できる T-cell Xtend を使用しているが、T-cell Xtend の使用の有無などについても検討が必要である。また、LTBI の診断の Gold standard はないため、LTBI と CT 発見初期結核の鑑別が十分になされていない可能性がある。

最後に、LTBI の診断については、最近の明らかな結核菌の曝露歴を有する濃厚接触者で IGRA が陽性となり、低線量高分解胸部 CT 画像で明らかな結核の所見を呈しない症例とすることを提唱したい。さらに、結核菌の曝露から感染および発症の病態を十分理解して結核の院内感染対策に応用されることを切望する。

## 多剤耐性肺結核に効能を有する新規治療薬

—デルティバー—

松 本 真(大塚製薬株式会社 微生物研究所 所長)

結核は、単一病原菌による感染症としては最大規模の感染症であり、世界の人口増加に伴い、結核患者数は人類史上最大になっていると考えられている。WHO の予測では人類の約 3 分の 1 のヒトが結核に感染していると見積もられており、その内 5%～10% のヒトが生涯の中で結核を発症すると考えられている。治療薬の登場により、先進諸国では結核患者数は減少の一途を辿っていたが、世界全体でみると 1980 年後半からは HIV の蔓延により患者数が増加に転じ、HIV 感染者の主要な死亡原因となっている。このような現状を受け、WHO は 1993 年に結核非常事態宣言を発表し、日本においても 1999 年に緊急事態宣言が発表された。

現在行われている標準療法は、1970 年代に開発された、4 剤（リファンピシン、イソニアジド、エタンブトール、ピラジナミド）の併用による 2 ヶ月間の強化療法と、それに続く 2 剤（リファンピシンとイソニアジド）の併用による 4 ヶ月間の維持療法からなる。WHO の治療指針に従った治療プログラムでは、薬剤感受性結核患者におけるこの治癒率は 90% に達している<sup>1</sup>。しかし、ほとんどの薬剤に耐性を獲得した超多剤耐性菌を含む多剤耐性結核菌の治療には、適切なレジメンがない。WHO が推奨する多剤耐性菌のための標準療法では、2 次抗結核薬の中から数種類の薬剤を選択し最適な組み合わせ療法（Optimized Background Regimen : OBR）として行われるが、重篤な副作用を伴うことが多く、また治療成功率は 50%～70%にとどまり、死亡率は 25%と報告されている<sup>2</sup>。

WHO の発表によると年間 48 万人の多剤耐性結核患者が発生していると言われており、また HIV に感

染することで結核の発症リスクが 30～50 倍になるとも報告されている。このような状況の中、多剤耐性結核菌に有効な治療方法は未だ十分とは言えず、そのために多剤耐性結核菌の出現と蔓延が、WHO が進めている世界の結核治療をより困難にすると考えられている。したがって、抗 HIV 薬と併用でき、既存薬の耐性結核菌にも有効な新規治療薬の開発が望まれている。2014 年に、このような状況の中で凡そ 40 年ぶりの新薬となる多剤耐性結核症治療薬として、新規薬理作用を持つデラマニドが本邦で承認された。本薬は、既存の抗結核薬に耐性を示す結核菌に対しても感受性菌同様の活性を示し、ヒト肝代謝酵素の阻害及び誘導作用が極めて少ないことから、薬物相互作用も少ない薬剤であると考えられる。多剤耐性結核菌に感染している結核患者を対象としたヒト臨床試験においては、現状の最適療法に本剤を加えることで、最適療法のみに対し有意に喀痰中菌陰性化率を向上することが無作為化プラセボ対照二重盲検試験で確認された。本発表では、デラマニドの基礎・臨床で確認されているプロファイルについて紹介する。

1. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(3):153-61.
2. World Health Organization (WHO). Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva: WHO; 2008

## 多剤耐性結核の新規治療用 DNA ワクチンについて

岡田 全 司 (国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター 客員研究員)

### 【目的】

強力な新しい結核治療ワクチン、特に多剤耐性結核治療ワクチンの開発が切望されている。我々は結核治療ワクチン (HVJ-エンベロップ/Hsp65DNA+IL-12 DNA ワクチン) をマウスの系およびヒトの結核感染に最も近いカニクイザルの系を用い開発した。したがって、このワクチンの臨床応用に向けた前臨床試験を計画した。

### 【方法と結果】

[I] カニクイザルを用いた結核感染モデル

(a) Leonard Wood Memorial 研究所 (米国 National Institute of Health の branch) の Esterlina Tan 博士らは、世界に先駆けて、カニクイザルの結核感染モデルがヒトの結核感染に最も近いことを Nature Medicine (1996 年) に発表した。

我々は、E. Tan 博士、Paul Saunderson 所長、R. Gelber 前所長らと共同研究でこのカニクイザルモデルを用いて、HVJ-エンベロップ/Hsp65DNA+IL-12DNA ワクチンの結核治療効果を解析した。

ヒト型結核菌を  $5 \times 10^2$  個 / 1 頭 気管注入 (intra tracheal instillation) 法で気道内注入感染を行った。結核感染 1 週間後より 9 回 HVJ-エンベロップ/Hsp65DNA+IL-12DNA ワクチンを  $400 \mu\text{g}$  / 頭 ( $100 \mu\text{g} \times 4$ ヶ所) 筋肉投与 (i.m. 投与) した。

3 週間の間に 9 回 i.m. 投与治療を行った。

効果の評価方法として、生存率、胸部 X 線写真、体重、赤沈、免疫反応 (末梢血リンパ球増殖反応、サイトカイン産生)、PPD に対するツ反応を行って評価した。

(b) その結果、ワクチン投与群では 100% 生存率が認められた (結核菌投与 19 週後)。

一方、コントロールの生食投与群では 60% の生存率であった。赤沈改善効果及び末梢血リンパ球増殖反応がワクチン治療サルで認められた。IL-2 産生増強もワクチン治療サル末梢血リンパ球で認められた。

[II] マウスを用いた結核感染モデル

(a) 多剤耐性結核菌又は超多剤耐性結核菌を  $5 \times 10^5$  i.v. 投与し、その後 HVJ-エンベロップ/Hsp65DNA+

マウス IL-12DNA ワクチンを 3 回筋肉投与した。結核菌投与後 30 日に解剖し、肺臓、肝臓、脾臓の結核菌数を 7 H 11 寒天培地で培養し結核菌コロニー数を測定した。

(b) HVJ-エンベロップ/Hsp65DNA+ マウス IL-12 DNA ワクチンはマウスの系で多剤耐性結核菌の肺臓、肝臓及び脾臓の菌数減少効果 (治療効果) を発揮した。さらに、超多剤耐性結核菌を i.v. 投与したマウスに対して延命効果を発揮した。

[III] さらに、このワクチンを大阪大学、PMDA、企業らとの産学官共同研究で前臨床試験を計画した。前臨床試験は種々のマウスを用いて、まず皮内ワクチン投与が良いか筋肉ワクチン投与が良いか比較検討中である。

### 【考察】

またマウスで投与量、投与間隔、回数、投与方法及び HVJ-E と DNA 配合比を解析する。サルの系で安全性・毒性試験を進める予定であり、臨床応用を計画中。(厚労科研の支援)

共同研究者【橋元里実、仲谷均、西松志保、木岡由美子、西田泰子、井上義一、露口一成、林清二、喜多洋子 (国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター)、中島俊洋 (ジェノメディア研究所)、金田安史、朝野和典、熊ノ郷淳 (大阪大学大学院医学系研究科)、庄司俊輔 (東京病院)、齋藤武文 (茨城東病院)、松本智成 (結核予防会大阪病院)、三上礼子 (東海大学)、Dr. Esterlina Tan, Dr. Paul Saunderson, Dr. L. Cang (Leonard Wood Memorial 研究所)】

キーワード

結核治療ワクチン

前臨床試験

カニクイザル

連絡先電話番号 072-252-3021