
東京都微生物検査情報

MONTHLY MICROBIOLOGICAL TESTS REPORT, TOKYO

第42巻 第7号
2021年7月号
月 報



東京都健康安全研究センター

<http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/>

ISSN 1883-2636

結核菌の薬剤耐性

1. はじめに

東京都における 2019 年の結核罹患率（人口 10 万対）は 13.0 で、年々減少傾向にはあるが、全国の 11.5 と比較すると依然として高い状況である¹⁾。かつて「不治の病」と恐れられていた結核だが、医療技術の進歩や有効な抗結核薬の開発により、現在は化学療法によって治療可能な疾患となっている。しかし、薬の不適切な処方や不規則な内服、治療の中断などによって耐性菌が生じる場合もある。耐性菌については、治療が困難となる例や入院が長期化する例、世界的な蔓延などの問題があり、薬剤耐性結核菌の感染状況の把握は公衆衛生上重要である。

2. 多剤耐性結核菌

薬剤耐性結核菌は少なくとも一つの抗結核薬に耐性を示す結核菌を指すが、中でも世界的に問題となっているのが多剤耐性結核菌（MDR-TB）や超多剤耐性菌（XDR-TB）である。MDR-TB は最も効果的な作用を持つイソニアジド（INH）とリファンピシン（RFP）の両剤耐性の結核菌であり、XDR-TB は INH・RFP に加え、ニューキノロン系製剤（フルオロキノロン・レボフロキサシンなど）のうち 1 種類以上および注射二次薬（カナマイシン・アミカシン・カプレオマイシン）のうち 1 種類以上に耐性を示す結核菌と定義されている。2020 年の WHO の報告では、世界の新規結核患者のうち MDR-TB と RFP 単剤耐性を合わせた割合が 3.3%、再治療患者のうちでは 18%と推定されており、新規結核患者のうち MDR-TB の割合が 20%と推定される国もある²⁾。一方、日本では新登録肺結核培養陽性結核患者のうち MDR-TB の割合はここ数年 0.5%程度で推移している³⁾。再治療患者のほか、外国出生患者や海外渡航者による輸入例で MDR-TB が確認されることがあり、グローバル化に伴って今後増加することが懸念されている。MDR-TB や XDR-TB に感染した場合、治療に使用できる薬剤が制限され、通常より治療にかかる時間が長期化する。耐性菌の蔓延防止のためには、患者自身の治療・服薬への理解、DOTS（直接服薬確認療法）を利用し

た服薬支援により確実に治療を完了することが重要である。

3. 薬剤感受性試験

結核の治療は複数の抗結核薬を組み合わせた多剤投与により行われている^{4,5)}。これは結核の治療時に結核菌の中に変異を起こした自然耐性菌が生じることがあり、単剤投与で治療を行うと自然耐性菌が増え、最終的に耐性菌に置き換わってしまうからである。これを防ぐため、多剤投与による強力な治療で生き残る菌を減らす必要がある。特に耐性菌に感染している場合は、使用できる薬剤の組み合わせを検討しなければならない。そこで適切な治療のために必ず薬剤感受性試験を行う。

薬剤感受性試験には培養による表現型試験と遺伝子変異を検出する遺伝子型試験がある。

1) 表現型試験は、大きく分けて固形培地を用いる方法と液体培地を用いる方法があり、測定法や対象薬剤が異なるいくつかの診断キットが販売されている。固形培地を用いる比率法は、世界的に標準法とされている方法で、結核菌の集団中の耐性菌の比率を測定するものである。基準となる濃度の薬剤が添加された培地と対照培地に発育したコロニー数を比較して感受性/耐性を判定する。液体培地を用いる方法は固形培地の場合より発育が速いため、結果も早く得られる。固形培地と同様の比率法のほか、最小発育阻止濃度（MIC）を求め、判定基準に従って感受性/中間/耐性を判定する微量液体希釈法などがある。しかし、結核菌は発育が遅いため、表現型試験は結果が出るまでに時間がかかる・目視で発育具合を確認するため判定者によって結果に違いが生じうるなどの課題もある。

2) 遺伝子型試験は、結核菌が薬剤の作用機序に関連するタンパク質などをコードする遺伝子上に起こる変異により獲得した薬剤耐性を、対象領域の PCR・シーケンスにより検出された変異を元に判定する。遺伝子型試験は、培養を必要としないため、迅速な判定が可能である。一部の薬剤では、耐性菌で出現頻度の高い変異を対象に、特異プローブによるハイブリダイゼーションを用いた

検出キットが販売されている。喀出痰から直接検出でき、シーケンスよりもさらに迅速に結果が得られる。しかし、結核菌が変異によって耐性化する機序は解明されていない部分も多く、表現型と遺伝子型で結果が一致しない場合や耐性との関連が不明な変異が検出される場合も多い。治療にあたっては、表現型試験と遺伝子型試験の結果、臨床経過などを総合的に判断する必要がある。近年、次世代シーケンサー (NGS) 技術の発達により、結核菌の薬剤耐性にも全ゲノム解析が活用されている⁶⁾。全ゲノムデータから薬剤耐性に関連する遺伝子変異を検出して、薬剤耐性を推定できる解析ツールがインターネット上でも利用可能となっている。多くの検体を解析し、表現型試験の結果との比較により、統計学的に耐性との関連が示された変異が検出対象とされるが、解析ツールによって検出対象としている遺伝子変異に違いがあり、対象薬剤や耐性推定感度に差がある。また、まれな変異や新しい変異などの場合に耐性と判定できないという課題もある。現在、統計学的なアプローチに加え、変異導入実験やマルチオミクス解析、機械学習などの手法を用いて、遺伝子型による耐性推定精度の向上や耐性に関連のない変異 (系統特異的な変異など) のリスト化が目指されている。加えて、全ゲノムデータと表現型試験の結果、臨床経過を統合したデータベースの構築も進められている。また、結核菌の全ゲノム解

析からは薬剤耐性変異以外にも遺伝系統や一塩基変異 (SNP) といった疫学的に有用な情報を得ることができ、感染対策に活用されている。全ゲノム解析を臨床現場でも活用するため、喀出痰からの直接解析などの技術開発が進められている。

<引用文献>

- 1) 東京都感染症情報センター：東京都における結核の概況 (2019 年<平成 31 年・令和元年>)。 http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/diseases/tb/year_tb/y2019/
- 2) WHO: Global tuberculosis report 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>
- 3) 厚生労働省：2019 年 結核登録者情報調査年報集計結果, <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000661460.pdf>
- 4) 四元秀毅, 他：医療者のための結核の知識, 第 5 版.
- 5) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会：抗酸菌検査ガイド 2020.
- 6) Meehan CJ, *et al.* : Whole Genome Sequencing of Mycobacterium Tuberculosis: Current Standards and Open Issues. *Nat Rev Microbiol* 17(9), 533-545, 2019.

(病原細菌研究科 長谷川 乃映瑠)

表1 病原体搬入・検出状況(4種等)*

2021年7月分

機関名		コレラ菌	赤痢菌	チフス菌	パラチフスA菌	腸管出血性大腸菌	結核菌
区	千代田区					3	
	中央区					2	
	港区					2	
	新宿区					1	
	文京区						
	台東区					2	
	墨田区					1	
	江東区						
	品川区					10	
	目黒区					2	
	大田区					6	3
	世田谷区					3	3
	渋谷区						
	中野区					5	1
	杉並区					3	
	豊島区						
	北区					2	
	荒川区					2	
	板橋区					6	
	練馬区					1	
足立区							
葛飾区					1		
江戸川区					1		
市	町田市					1	
	八王子市						
小計						54	7
都	西多摩						
	多摩立川					4	
	南多摩						
	多摩府中						2
	多摩小平					1	
	島しょ						
小計						5	2
合計						59	9
健康安全研究センター 検出分						9	

*2016年4月より、各保健所から搬入された検体を集計することとした。

表2 検体搬入状況(全数把握対象疾患-五類)*

2021年7月分

	検体数	2021年累計
侵襲性インフルエンザ菌感染症(菌)	1	16
侵襲性髄膜炎菌感染症(菌)		
侵襲性肺炎球菌感染症(菌)	5	29
カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症(菌)	2	27
播種性クリプトコックス症(菌)		4
合計	8	76

表3 病原微生物検出状況(食中毒関連)

2021年7月分

	菌種名	検体数	2021年累計
細菌	大腸菌		
	毒素原性		
	組織侵入性		
	病原血清型		
	腸管出血性		1
	その他・不明		
	サルモネラ		
	O4		1
	O7		
	O8		
	O9		2
	その他		2
	不明		
	腸炎ビブリオ		
	カンピロバクター	8	43
	黄色ブドウ球菌		15
F型ウエルシュ菌	2	148	
ボツリヌス菌			
F型ボツリヌス毒素産生 クロストリジウム・バラティイ		2	
セレウス菌	2	2	
ウイルス	ノロウイルス(G I)		18
	ノロウイルス(G II)	8	136
	ノロウイルス(G I,G II)		2
	ロタウイルス		
	サボウイルス		
寄生虫	アニサキス	1	25
	クドア		
合計		21	397

表4 HIV 検査数及び陽性数

2021年7月分

	男性		女性		性別不明		合計	
	検査数	陽性数	検査数	陽性数	検査数	陽性数	検査数	陽性数
東京都新宿東口検査・相談室*	680	13	179	0	0	0	859	13
保健所等	38	0	21	0	0	0	59	0
合計	718	13	200	0	0	0	918	13
2021年累計	4,799	73	1,556	0	2	0	6,357	73

*:2021年3月より名称変更

表5 性感染症検査数及び陽性数

2021年7月分

	梅毒検査		クラミジア遺伝子検査		淋菌遺伝子検査	
	検査数	陽性	検査数	陽性	検査数	陽性
東京都新宿東口検査・相談室*	839	105	20	2	20	0
保健所等	75	8	71	4	42	0
合計	914	113	91	6	62	0
2021年累計	6,473	617	1,247	81	1,037	3

*:2021年3月より名称変更

定点把握疾患別病原体分離状況（ウイルス）

過去3か月

定点種別	対象疾患名	検出病原体	5月	6月	7月	合計
小児科	咽頭結膜熱	アデノウイルス	1			1
	RSウイルス感染症	RSウイルス	3	1	6	10
	不明発疹症	アデノウイルス	1			1

◆東京都微生物検査情報◆

2021年8月18日

編集・発行

東京都健康安全研究センター

〒169-0073

東京都新宿区百人町 3-24-1

TEL:03-3363-3213

FAX:03-5332-7365

S0000786@section.metro.tokyo.jp

<http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/>