

表 3 3. 保健所レベルで結核に関する研究を行っているか

行っている	36
行っていない	63

保健所で結核に関する研究をしている保健所は、返答した自治体 99 自治体中 36 箇所 (表 33) でその内容は表 34 のとおりで、DOTS および集団感染、施設内感染対策についての研究が多く行なわれていた。

表 3 4. 保健所における結核に関する研究の内容 (複数回答あり)

<p>DOTS 関係</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 過去 5 年間の DOTS の状況</li> <li>・ T 保健所での DOTS の取り組み (T 病院保健所連携会議での報告)</li> <li>・ 薬局 DOTS アンケート</li> </ul>
<p>DOTS のうち、特に服薬支援について</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 結核服薬支援アセスメント項目と治療成績の関連性の分析</li> <li>・ Y 保健所における結核の服薬支援について</li> <li>・ 服薬手帳活用の評価</li> <li>・ 県保健所における結核患者支援の評価</li> <li>・ 高齢結核患者の支援に関する現状と課題</li> </ul>
<p>医療機関と保健所の連携</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医療と保健所の連携による結核患者服薬支援事業の展開</li> </ul>
<p>コホート分析</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ コホート検討会を実施した結果を基に、市の結核対策の課題について研究</li> </ul>
<p>患者管理</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 一覧表を用いた保健所結核患者管理の展開</li> </ul>
<p>患者実態調査</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 退院後訪問未実施患者、退院後施設入所患者の実態調査</li> <li>・ 結核治療修了者への意識調査</li> </ul>
<p>集団感染</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 若者の結核集団感染について (事例検討)</li> <li>・ 公共機関における結核集団感染について</li> <li>・ 新聞報道を伴う大規模結核接触者健診への対応について</li> <li>・ 外国人留学生を初発患者とする結核集団感染事例について</li> <li>・ 管内で発生した集団感染事例について</li> <li>・ 市における接触者集団検診の現状と課題</li> <li>・ 中国人研修生を初発患者とする結核の集団検診</li> <li>・ ホームレスにおける結核集団感染について、コールセンターにおける結核集団感染について</li> </ul>
<p>ハイリスク者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 管内における外国人結核の現状と課題</li> <li>・ 海外からの労働者を雇用している事業所に対し、雇入れ字及び定期健診の実施状況を調査</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>・結核患者の多い管内刑務所に対し、聞き取り調査とケース検討を行い、当事務所における刑務所結核患者管理体制を整備</li> </ul>
<b>症例検討</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・5年間にわたる結核の感染症例の追求</li> <li>・母子結核発生事例について</li> </ul>
<b>院内施設内感染対策</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・高齢者施設における結核感染症予防対策について</li> <li>・高齢者施設における平常時の結核対策の実践と保健所の支援について</li> <li>・福祉関係者の知識、予防対策の実態調査、作成した普及啓発媒体の評価のための調査</li> <li>・高齢者入所施設に対し、結核感染管理についての実態調査</li> <li>・G10号で診断の遅れの患者発生時、①医療機関実態調査実施（職員健診、外来患者のトリアージ、優先診療、N95の準備等）②マスク着用キャンペーン調査</li> </ul>
<b>発見の遅れについて</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・初診から登録までの期間が長い例の実態調査</li> </ul>
<b>疫学関係</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・管内における若年結核患者の分析からの考察</li> <li>・管内の市町村別り患率等調査に基づく高蔓延地区の有無についての検討</li> </ul>
<b>分子疫学関係</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・結核の疫学調査にVNTR分析が有用であった事例</li> </ul>
<b>接触者健診関係</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・接触者健康診断に対するQFT検査の導入について</li> <li>・結核集団感染事例に対してQFT検査を導入し、ツベルクリン反応検査のみによる判定と比較した場合の有用性を調査</li> <li>・結核接触者健診の対象者選定について</li> </ul>
<b>BCG関係</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BCG針痕数調査（1歳6月時）</li> <li>・管内市町が行っているBCG接種針痕数の調査</li> <li>・BCG針痕数調査</li> </ul>
<b>業務のコンピューター化関係</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・結核関係のデータをデータベース化し、結核関係業務を効率的に遂行できることに成功したその方法とシステム概要について報告</li> </ul>

## 開発された新技術の活用の可能性について

### 【LAMP 法による結核菌検出検査】

- 技術の概要

栄研化学が開発した Loop mediated isothermal amplification (LAMP) 法と、核酸精製技術である Procedure for Ultra Rapid Extraction (PURE) 法との組み合わせによる簡易結核菌検出キットである。従来の PCR あるいは TRC と比較しても感度、特異度に差がないことが示されている。また等温反応であるため基本的に特殊な機器を必要としない(形状が特殊なため PURE デバイスの加温装置は必要)。遠心などの検体前処理が必要ないため、検体受領から 1 時間以内に結果を得ることが可能である。1 検体ずつ別個に検査可能であり、途上国でも実践性が証明されている。

- 利点

日本独自の技術であり、既に FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics) との共同開発として進められている。最終製品版も基本的に完成しており、現在承認申請中である。夜間救急や細菌検査室を持たない医療施設での利用が考えられる。

### 【Line Probe Assay 法による Isoniazid, Rifampicin, Fluoroquinolone 及び Pyrazinamide の遺伝子耐性診断】

- 技術の概要

ニプロが開発した Solid Phase Reverse Hybridisation Assay (一般には Line Probe Assay: LPA) 法を利用した Isoniazid, Rifampicin, Fluoroquinolone 及び Pyrazinamide の遺伝子変異検出キットである。既に臨床評価は終了している。野生型あるいは変異型のプローブによってそれぞれの薬剤耐性を制御している遺伝子の変異の有無を検出する。

- 利点

およそ 6 時間で検体から直接上記の薬剤の耐性を知ることが可能であり、特に耐性結核の院内感染など感染制御上の有用性が高い。特に検査の難しい PZA の感受性検査の代用として有用性がある。また、遺伝子検査であるためバイオハザード上の懸念がない。

### 【集菌ビーズによる検体濃縮法】

- 技術の概要

ジェネティン社（日本）が開発した抗酸菌集菌用のビーズである。ビーズに結核菌を電磁氣的に吸着し、さらにそれらのビーズを磁気で集菌する。

- 利点

遠心分離器を使用しないので、バイオハザード上の利点大きい。また、菌濃度の低い（薄い）検体では、遠心法よりも集菌効率が良いとするデータもある。

### 【Real-time PCRによる自動結核菌検出及びRifampicin耐性検出法：GeneXpert】

- 技術の概要

喀痰等の検体を処理剤とともに専用のカセット（使い捨て）に入れ、専用の機器にセットすると、2.5時間程度でReal-time PCRにより結核菌の検出と、*rpoB*変異(RFP耐性)検出が完全に自動で実施できる。産物の検出にはMolecular beaconといわれる技術を用いている。

- 利点

喀痰から直接検査を実施することができる。また完全にハンズフリーなので、検査室のワークロードにあまり影響しないと考えられる。RFP耐性は多剤耐性結核の良いマーカーであり、感染対策上有用性が高い。

## 新抗結核薬開発の現況と次世代の結核化学療法の動向

土井 教生

結核研究所 / 抗酸菌レファレンス部 / 主任研究員

### 【世界の現状 / Stop TB Partnership と TB-Alliance】

1. 2000年にStop TB PartnershipとTB Allianceが設立され、現在、新抗結核薬開発の世界の推進力として機能している。両組織が2005年に掲げた目標は(1)2010年までに最初の新薬の臨床導入、(2)2015年には、すべて新薬からなる次世代の結核標準化学療法レジメンを確立し、治療期間を4ヶ月に短縮することであった。2. 2010年10月現在、WGND (Working Group on New TB Drugs) Stop TB Partnership / WHO調査の結果、Drug Discovery 15、Preclinical 5、Clinical Testing 11、合計31の新抗結核薬プロジェクトが進行中(別添の図、参照)。

### 【臨床試験段階にある主な候補化合物の最新動向】

1. 結核4ヶ月/MDR6ヶ月標準治療に向けた併用レジメンの臨床試験第II相開始: PA-824 + MFLX + PZA (TB-Alliance)。2. 結核4ヶ月治療を目指す臨床試験第III相 RFP + GFLX + PZA 最終段階 (OFLOTUB)。3. TMC-207+既存2次薬の組み合わせによるMDR-TBを対象とした臨床試験第II相は順調に進展中。4. OPC-67683 (大塚製薬)は9カ国14施設でMDR-TBを対象に世界同時開発の治験計画に沿ってPhase-IIb終了; 2012年MDR-TB治療のorphan drugとして申請予定。5. SQ-109 (Sequella)はEDCTPと提携しPhase-IIa EBAを開始予定。6. 新しい2種類のoxazolidinone誘導体: AZD5847 (Astra Zeneca, Jacques Dumas)、PNU-100480 (Pfizer, Bob Wallace)、ともに臨床試験第I相終了間近。

### 【日本で合成され前臨床試験段階にある候補化合物】

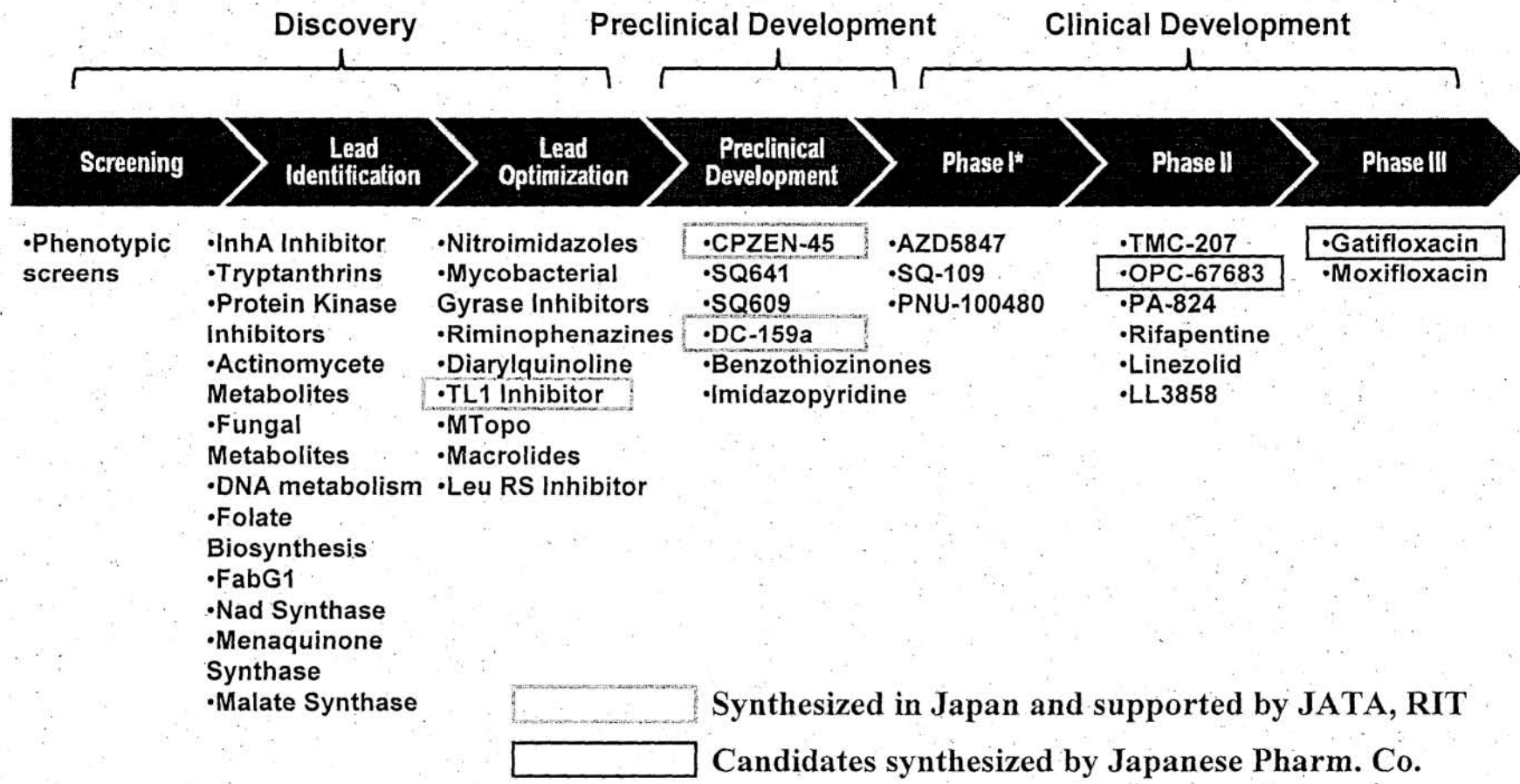
1. キノロン耐性菌に有効な新世代レスピラトリーキノロン DC-159a (第一三共、結核研究所)  
2. 核酸系抗生物質 CPZEN-45 (微生物化学研究所→Lilly MDR-TB Partnership)  
3. TL-1-Inhibitors / Capuramycin (TL-1; 三共→Sequella Inco.)  
1~3は、いずれも「結核研究所」で基礎研究過程を経て上記開発段階に達した化合物である。

現在 DC-159a と CPZEN-45 は前臨床試験・最終段階にある。

### 【次世代標準4ヶ月併用レジメンの早期実現に向けた動き】

多彩な新薬開発とその早期臨床導入を図る必要から、WGND/StopTB/WHO、TB-Allianceは、前臨床試験(Combo-Study)と臨床試験第II相EBA(early bactericidal activity)の段階から併用レジメンのclinical armを導入し並行していく新たな開発戦略(Combo-EBA)を提言; 関連する各委員会承認された。





10

WGND Global Drug Pipeline / Stop TB Partnership / October 2010