

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591277

研究課題名(和文)結核性髄膜炎における薬物代謝関連遺伝子多型に基づくオーダーメイド治療の開発

研究課題名(英文)Development of personalized treatment based on polymorphism of drug-metabolizing enzyme gene in tuberculous meningitis

研究代表者

亀井 聡 (KAMEI, Satoshi)

日本大学・医学部・教授

研究者番号：40142509

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：1980年以後に当科に入院した結核性髄膜炎患者28名のうち、NAT2遺伝子多型解析について同意を得ることができたのは6名(平均 33.5 ± 12.3 歳)であった。NAT2 5B・6A・7Bを対象としたNAT2遺伝子多型解析では複合ヘテロを有する患者はなく1/6患者がslow acetylatorであった。INHの髄腔内投与(髄注)を要した1名の患者はfast acetylatorであった。本検討からfast acetylatorにおいてINHの髄腔内投与を要する場合があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Six out of 28 Japanese adult patients diagnosed as tuberculous meningitis and treated with antituberculous drugs were enrolled in this study. Three polymorphisms of the human NAT2 gene, NAT2 5B (g341T>C), NAT2 6A (g590G>A) and NAT2 7B (g857G>A) were assessed. One out of 6 patients had slow acetylator phenotype and 5 patients had fast acetylator phenotype. One patient who required intrathecal injection of isoniazid had fast acetylator phenotype. Dose-escalation or intrathecal injection of isoniazid might be required for the treatment of tuberculous meningitis in patients with fast acetylator phenotype.

研究分野：臨床神経学、中枢神経系感染症

キーワード：結核性髄膜炎 NAT2 遺伝子多型 治療

1. 研究開始当初の背景

診断法や抗菌薬の進歩にも拘わらず、結核性髄膜炎の予後は、先進国においても死亡率が14~28%、後遺症率が20~30%と報告されており (Berenguer J 1992, Sutlas PN 2003, Rock BR 2008)。過去20年間で明らかな改善はなく、未だ満足すべき成績ではない。結核性髄膜炎では、入院後24時間または3日以内に適切な抗結核薬が開始されない場合に転帰不良になることが明らかにされており (Verdon R 1996, Shue JJ 2009)。適切な早期治療開始が重要である。2009年に英国感染症学会から結核性髄膜炎の診療ガイドラインが公表され (Thwaites G 2009)、isoniazid (INH) と rifampicin (RFP)、ethambutol (EB)、pyrazinamide (PZA) の4者併用で2か月、その後INHとRFPを10ヶ月間継続することが治療の第一選択として推奨された。しかし、英国ガイドラインで推奨されているINHの用量は300 mg/日と比較的少量であり、本邦においてこの4者併用療法を行うも増悪し、INHの用量を450や600 mg/日に増量する、あるいはINHの髄腔内投与 (髄注) を併用する場合はしばしばあり、自施設からも難治例に対する対応を報告している (高橋輝行 2003)。

INHはN-acetyltransferase 2 (NAT2) によって肝臓で代謝される。NAT2には遺伝子多型があり、酵素活性の低い変異型アレルの数から、Fast acetylator (FA)、Intermediate acetylator (IA)、Slow acetylator (SA) の3群に分類される。NAT2活性が低いSAでは、INHが代謝されず肝毒性をもつヒドラジンになる。一方、NAT2活性が高いFAでは、INHがすぐに代謝され血中濃度が十分に上がらず効果不十分となる可能性が示唆されている。一方、NAT2遺伝子多型は人種により相違があり、日本人ではFAが約半数で、SAが約10%であるのに対し、白人では約半数がSAであることが知られている。また、NAT2遺伝子多型の相違によるINHの血中濃度の検討から、日本人の半数を占めるFAでは、IAにおけるINH 300 mg と同等の効果を得るためには、約1.5倍のINH 450 mg の投与を必要とすることが報告されている (Kubota R 2007)。

結核性髄膜炎は、肺結核と異なり、初期治療が転帰により大きく影響すると考えられるが、結核性髄膜炎の治療に欠かすことのできない薬剤であるINHが、日本人の約半数で血中濃度が治療域に達せず、結果として進行を抑制できず転帰不良であった可能性がある。

2. 研究の目的

結核性髄膜炎患者を対象とし、治療経過とNAT2遺伝子多型の関連を検討した既報はないため、日本人結核性髄膜炎患者を対象とし、

結核性髄膜炎の治療経過とNAT2遺伝子多型との関連を後方視的に検討した。

3. 研究の方法

2010年に公表された臨床研究のための結核性髄膜炎の診断基準 (Marais S 2010) に準拠し、(1) 頭痛や易刺激性、嘔吐、発熱、項部硬直、痙攣、神経学的巣症状の存在、意識の変容、嗜眠などの、髄膜刺激徴候や症状を1つ以上認めるという臨床的な組み入れ基準を満たした患者で、髄液中に抗酸菌を認める、髄液から結核菌が培養される、髄液の核酸増幅検査が陽性である、のいずれかを認める、(2) 結核性髄膜炎を示唆する症状や徴候と髄液の異常を認め、結核に矛盾しない組織所見で脳脊髄に抗酸菌を認めるものや、剖検により確定された、結核性髄膜炎確定診断例のほか、前述の臨床的な組み入れ基準を満たした患者で、臨床症状と髄液所見、画像所見、他のどこかに結核があるという根拠からなる診断スコアから評価される結核性髄膜炎疑診例を対象とした。結核性髄膜炎の臨床診断で加療した患者のうち、上記の基準を満たす結核性髄膜炎確定例・疑診例に当該し、書面での同意が得られた患者の末梢血白血球からゲノムDNAを抽出し、NAT2 5B (g341T>C)、NAT2 6A (g590G>A)、NAT2 7B (g857G>A) の各Single Nucleotide Polymorphism (SNP) について遺伝子型の決定を行った。GenotypingにはTaqMan SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems®) を用いた。変異アレルのホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体がSAとなる。

4. 研究成果

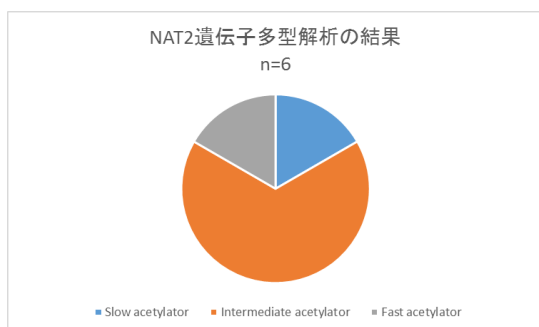
1980年以後に自施設で結核性髄膜炎と診断された患者は28名であった。これらの患者のうち、NAT2遺伝子多型解析について同意を得ることができたのは6名 (平均33.5±12.3歳、男/女=2/4) であった。HIV感染例はなく、1名が潰瘍性大腸炎に対して加療されていた。結核の既往や結核患者との接触歴を有する例はなかった。臨床症状の発現から入院までに平均10.7±4.0日を要した。入院時に全例で発熱を、5/6例で髄膜刺激徴候を認めた。入院時のGlasgow coma scaleは平均14±0.4であった。1/6例で脳神経麻痺を認めた。痙攣や水頭症、脳梗塞の合併を認めた例はなかった。2/6例で肺結核の合併を認めた。

髄液検査では全例で単核球優位の細胞増多 (平均270、最小-最大38-1081/μl) と蛋白の上昇 (143、57-249 mg/dl)、髄液糖の低下 (31、8-48 mg/dl) を認めた。1/6例で髄液からnested PCR法で結核菌が検出され、2/6例で結核菌が培養された。

全例で入院時から抗結核薬を用いた治療が開始されていた。4/6例がINHとRFP、EB、

PZA の 4 剤で、2/6 例が INH と RFP、PZA の 3 剤で治療開始されていた。用いられた INH の用量は 300 ~ 500 mg/日であった。

NAT2 遺伝子多型解析の結果は以下の通りであった。NAT2 5B (g341T>C) では 6/6 例が野生型ホモであった。NAT2 6A (g590G>A) では 2/6 例が野生型ホモ、3/6 例がヘテロ、1/6 例が変異型ホモであった。NAT2 7B (g857G>A) では 5/6 例が野生型ホモ、1/6 例がヘテロであった。複合ヘテロを有する例はなく、1/6 例が SA、5/6 例が非 SA 例(うち 4/6 例が IA、1/6 例が FA)であった。



1/6 例で髄液の改善が乏しく INH の髄腔内投与(髄注)が行われたが、この例は IA であった。また、SA であった例に用いられた INH の用量は 300mg/日であった。平均在院日数は 86.2±77.5 日、退院時の modified Rankin scale は 5/6 例で 0、INH の髄腔内投与が行われた 1 例で 1 であった。

白人では SA 例が約半数を占めるのに対して本邦では SA 例が少数であることが知られているが、本検討でも SA 例が 1/6 例であり同様の結果であった。また、本検討で 4/6 例を占めた IA 例においても INH の髄腔内投与を要する場合があることが判明した。結核性髄膜炎の治療に際し NAT2 遺伝子多型に基づいた INH 投与量を決定するにあたり、FA 群だけではなく IA 群に対しても INH の増量が考慮される。一方、本検討において NAT2 遺伝子多型解析について同意を得ることができた患者はすべて独歩で退院することができた予後良好例であったことから、今後、前向きに予後不良例を含めて結核性髄膜炎例を対象とした NAT2 遺伝子多型との関連を解析していくことが重要である。NAT2 遺伝子多型解析結果に基づく INH の用量設定を含めた TBM 治療の標準化が今後の課題であると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 件)

1. 亀井 聡: 神経疾患標準的治療. 結核性髄膜炎. 神経治療学, 2015 (印刷中)

2. Morita A, Kamei S, Minami M, et al: Open-Label Study to Evaluate the Pharmacodynamics, Clinical Efficacy, and Safety of Meropenem for Adult Bacterial Meningitis in Japan. J Infect Chemother. 2014 20(9):535-40(査読有り)
3. 高橋 育子, 山田 萌美, 松島 理明, 佐藤 和則, 加納 崇裕, 矢部 一郎, 佐々木 秀直: イソニアジド髄注療法およびステロイドパルス療法が奏効した難治性結核性髄膜炎の 2 例, 臨床神経, 52: 551-556, 2012 (査読有り)
4. 佐久嶋 研, 矢部 一郎, 佐々木 秀直: 再注目される感染性髄膜炎の古典的髄液診断マーカー. 臨床神経, 52: 6-11, 2012. (査読有り)

[学会発表](計 5 件)

1. 亀井 聡: 中枢神経系感染症の治療-最近の動向を中心に-(教育講演). 第 55 回日本神経学会総会, 福岡県福岡市博多区石城町 2-1 福岡国際会議場, 2014. 5. 21
2. 亀井 聡: 神経感染症の診療-最近の治療動向-. 平成 25 年度日本神経学会九州地区生涯教育講演会, 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1 九州大学医学部キャンパス内, 2014. 3. 23
3. 亀井 聡: 髄膜炎治療の基本と pitfall(教育講演). 第 31 回日本神経治療学会総会, 東京都文京区後楽 1-3-61 東京ドームホテル, 2013. 11. 21

[図書](計 3 件)

1. 亀井 聡: 結核性髄膜炎(矢崎義雄, 伊藤貞嘉, 水澤英洋ほか編). 内科学第 11 版, 朝倉書店, 2015 (印刷中).
2. 亀井 聡: 2-3. 結核性髄膜炎. (平山恵造監修. 廣瀬源二郎, 田代邦雄, 葛原茂樹編). 臨床神経内科学改訂 6 版, pp. -, 南山堂, 2015 (印刷中).
3. 亀井 聡: 結核菌. 神経症候群(第 2 版)I. 別冊日本臨床. 新領域別症候群シリーズ No. 26, 日本臨牀社, pp. 812-816, 2013.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

亀井 聡 (KAMEI, Satoshi)
日本大学・医学部・教授
研究者番号: 4 0 1 4 2 5 0 9

(2) 研究分担者

橋本 修 (HASHIMOTO, Shu)
日本大学・医学部・教授
研究者番号: 3 0 1 5 9 0 9 0

中山 智祥 (NAKAYAMA, Tomohiro)
日本大学・医学部・教授
研究者番号: 0 0 3 3 9 3 3 4

森田 昭彦 (MORITA, Akihiko)
日本大学・医学部・助教
研究者番号：80547117

佐々木 秀直 (SASAKI, Hidenao)
北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・
教授
研究者番号：80281806

荒木 信夫 (ARAKI, Nobuo)
埼玉医科大学・医学部・教授
研究者番号：70151157