

〈 特 別 講 演 〉

I. 結核防御免疫の誘導と発現

(京都大学大学院医学研究科医学部微生物) 光 山 正 雄

【4月16日(木) 11:00~11:50 A会場】

座長(大阪府立羽曳野病院) 露 口 泉 夫

II. わが国における HIV 感染症・エイズと呼吸器感染症

(東京大学医学部感染制御学, 第一内科) 木 村 哲

【4月17日(金) 11:00~11:50 A会場】

座長(新潟大学) 荒 川 正 昭

特別講演 I

結核防御免疫の誘導と発現

光山 正雄 (新潟大・医・細菌、京大・院医・微生物)

結核防御免疫はT細胞とマクロファージを主体とする細胞性免疫であるが、T細胞のなかでも、CD4+細胞とくにIFN- γ 産生能に特徴付けられるTh1細胞が重視されている。Th1細胞は一般には細胞内寄生菌感染で誘導されやすく、単なる蛋白抗原刺激では必ずしも優位にはならない。従って、結核菌に代表される細胞内寄生菌に対するTh1細胞の誘導には何らかの宿主機構が普遍的に作用しているはずである。そのメカニズムを明らかにできれば、より効果的で安全な防御ワクチンの開発や、感染宿主免疫の人為賦活などが可能になると期待される。ここでは、結核感染防御に働くTh1細胞の誘導と機能発現の機構について、宿主のサイトカイン応答を中心に我々のマウスでの研究成果を踏まえて議論してみたい。

致死量以下の*M. bovis* BCG生菌で免疫したマウスには強い再感染防御免疫とDTHが誘導されるが、死菌で免疫したマウスでは抗原特異的DTHは成立するにも関わらず、再感染防御免疫は成立しない。生菌免疫マウスにみられる防御免疫とDTH、死菌免疫マウスのDTHはともにCD4+T細胞の受動移入で非免疫マウスに移入発現される。この両群のマウス由来のT細胞をPPDで再刺激して各種サイトカイン産生応答をしらべると、基本的なサイトカイン産生パターンは何れもTh1型であったが、高いIFN- γ 産生能は生菌免疫マウス由来の細胞に限ってみられる。即ち、いわゆる感染抵抗性T細胞はとくに高い抗原特異的IFN- γ 産生能に特徴づけられることが判る。このような防御免疫発現における抗原特異的IFN- γ 産生性T細胞の必要性は、細胞内寄生菌であるリステリア免疫モデルでも明確に証明される。結核菌や病原抗酸菌は、マクロファージ内でおこるべき食胞とリソソームの融合を阻害し、また活性酸素系に対する高い消去酵素活性によって、殺菌をエスケープすることができる。しかし各種サイトカインのうち、IFN- γ は最も優れたマクロファージ活性化因子であり、これによって活性化されたマクロファージでは、活性酸素産生やP-L fusionが促進され、さらにiNOS発現に基づく一酸化窒素(NO)の産生がおこり、これらの共同

作用によって細胞内殺菌能が格段に亢進して菌の細胞内寄生を阻止すると考えられる。このような細胞内殺菌を亢進させる活性化因子として作用するIFN- γ を大量に産生できるTh1の分化誘導は、感染防御免疫発現に極めて重要な役割を果たすことになる。

以上の事実から、IFN- γ 産生性の感染抵抗性Th1細胞がなぜ生菌免疫では誘導されるか、その機構を解析することが重要となる。結核菌からは多くの蛋白抗原が単離されるが、それら蛋白抗原は生菌免疫により感染防御免疫が誘導された個体のT細胞を刺激する抗原性は高くても、各蛋白単体による免疫で感染防御免疫を誘導することは容易ではない。そこで、感染抵抗性Th1細胞の誘導機構として、抗原性の問題とは別にT細胞を高いIFN- γ 産生性を示す抗原特異的T細胞へと分化させる因子を考える必要があると思われた。

我々は細胞内寄生菌の*M. bovis* BCGやリステリアを用いた免疫モデルにおいて、死菌や幾つかの生菌株がマウスに防御免疫を誘導できない機構として、宿主に対するサイトカイン誘導能の違いが関与することを示唆する成績を得てきた。とくに、菌が宿主に接種された初期に発現される各種内因性サイトカインのうち、強いIFN- γ 発現の誘導が必須であると考えられた。このIFN- γ は主としてNK細胞由来であり、これを中和すると誘導されるべき感染防御免疫の成立が阻害される。さらにNK細胞からのIFN- γ 産生応答には、マクロファージから産生されるIL-12, IL-18, TNF α などの共同作用が欠かせないことも明らかとなった。つまりBCG生菌にみられる防御免疫誘導能は、菌の有する抗原性に加え、内因性サイトカインを誘導する強いアジュバント効果の双方に依存すると考えられた。リステリアの場合、リステリオリシンO (LLO)がその役割を担うことを証明できたので、リステリアのLLOに相当する因子が結核菌やBCGでは何であるのかを今後検索していく必要がある。そのような因子が発見され遺伝子クローニングができれば、有用な防御免疫の人為的賦与も可能になるかもしれない。

特別講演Ⅱ

わが国におけるHIV感染症・エイズと呼吸器感染症

木村 哲 (東京大学医学部感染制御学、第一内科)

エイズを発症した時、あるいはその後の症候の中で最も多いのが呼吸器感染症であろうと思われる。

HIV感染症でCD4陽性リンパ球数が減少してくると、種々の日和見感染症が生じやすくなるが、それらの中で最も多いのが帯状疱疹と口腔カンジダ症である。これらはエイズの指標疾患ではないので、これだけでエイズとは言えないが、細胞性免疫の低下を示すのでエイズ発症が近づいていることを示唆する疾患である。病態の進行速度を知る指標として、血中HIV-RNA量の定量が非常に有用である。

通常、CD4陽性リンパ球数が300個/ μ L以上の場合の起炎菌は一般の市中感染と余り変わりがないと考えてよいが、300個 $\sim$ 200個/ μ Lとなると帯状疱疹や口腔カンジダ症が始まる。この時期に周りの患者や医療従事者のためにも、警戒しなければならないのは結核で、これはCD4陽性リンパ球数が300台でも発症する。肺病変を呈することもあるが、組織の反応が弱く肺病変が目立たないまま全身播種することが多い。興味深いことに中田らは肺結核がある部位から採取したBAL中のウイルス量は他の部位より多く、また変異に富んでいることを見い出しており、病巣部ではTNF α などによりHIVの複製が促進されていることが示唆されている。日本では多剤耐性結核は表面化していない。カポジ肉腫もCD4陽性リンパ球数が300個/ μ L程度で生じてくる。皮膚や粘膜の他、肺などの臓器にも発生する。

HIV感染を知らずに無治療で経過した場合、日本や欧米では7割がカリニ肺炎で発症する。周知の通りカリニ肺炎はST合剤やペンタミジンの吸入で効率良く予防できるので、きちんと通院している患者間では随分少なくなったが、飛び込みで入院して来る患者では相変わらずカリニ肺炎が多い。CD4陽性リンパ球数が200個/ μ L以下になるとカリニ肺炎を発症するリスクが高くなるので予防を開始する必要がある。診断に

は喀痰(dry coughの場合は誘発喀痰)でグロコット染色や免疫染色を行なうが、早期診断にはPCR法がよい。BALが実施できればより確実である。治療にはST合剤またはペンタミジン(静注)を用いる。PO₂が70Torr以下の場合は数日間ステロイドを併用するのもよい。3 $\sim$ 4週で殆ど治癒するがその後も再発防止のST合剤やペンタミジン吸入は不可欠である。CD4陽性リンパ球数が200個/ μ L以下の場合はカリニ肺炎の他、細菌性肺炎をくり返しやすくなり、また免疫不全が更に進行するとサイトメガロウイルス(CMV)肺炎や肺アスペルギルス症などが見られる。

CMV感染症は全身感染症を起こすが、エイズの場合は網膜炎で発症することが多い。殆どがCD4陽性リンパ球数が50個/ μ L以下で発症している。時に口腔潰瘍や大腸炎が先行することもある。CMV肺炎は臓器移植や骨髄移植後などに発症するが、エイズでは肺炎が先行することはめったにない。網膜炎が先行する理由は不明であるがガンシクロビルやホスカルネットによる治療が不十分な場合には副腎不全をはじめ最終的には肺炎も併発し、全身感染症に進展する。肺炎を発症するか否かは、CD4陽性リンパ球数のみならず、CD8陽性リンパ球数にも依存していることを示唆する績を得ている。

CD4陽性リンパ球数が50個/ μ L以下になると非定型抗酸菌感染症を発症しやすくなる。これは肺病変よりもむしろ菌血症、敗血症から全身播種型をとることが多い。真菌症では口腔あるいは食道のカンジダ症が多く、フルコナゾールが多用されるためか、剖検時には肺アスペルギルス症が見られることが少なくない。長期間、あるいはくり返しアゾール系抗真菌薬を使用していると耐性化することも知られている。

肺病変を含め、HIV感染症に合併しやすい感染症をいくつか紹介したい。

〈教 育 講 演〉

I. 小児結核の現状と治療

(大阪府立羽曳野病院小児科) 高 松 勇

【4月16日(木) 13:00~13:40 A会場】

座長(結核予防会大阪府支部) 亀 田 和 彦

II. 非定型抗酸菌症の疫学と臨床

(国立療養所近畿中央病院) 坂 谷 光 則

【4月17日(金) 14:10~14:50 A会場】

座長(名古屋簡易保険総合検診センター) 山 本 正 彦

教育講演 I

小児結核の現状と治療

高松 勇（大阪府立羽曳野病院小児科）

我国の結核の減少は著しく、なかでも小児結核の減少はめざましい。しかし、わが国の結核罹患率は、70年代後半以降その減少速度が鈍下しており、また、周囲への感染源として重要な塗抹陽性肺結核罹患率はむしろ微増している。さらに近年、小児にとって親の世代に該当する20歳台の結核罹患率の減少速度鈍化が他の年齢層より顕著であり、小児に対する感染機会が減少せず油断できない状況である。現実には、重篤な後遺症を残すことが多く予後不良な結核性髄膜炎が未だ跡を絶っていないことは結核対策上重視すべき事実である。また、患者並びに医療者の結核への関心の低下から、受診、診断の遅れ、不適切な治療を生み、集団発生も後を絶たず、小児結核への関心を喚起する必要があるとなっている。とりわけ、乳幼児結核に対して、BCG接種の時期や技術評価、化学予防の徹底、接触者検診の強化など単に臨床的努力だけでなく、行政的取り組みを必要とする問題が多い。

府立羽曳野病院は大阪府下で感染性結核小児を収容し得るほとんど唯一の施設であるが、最近22年間に当科で診療した結核患児は約400例であった。病型の特徴は、胸部X線で縦隔や肺門リンパ節の腫脹を認める初期肺結核症、慢性肺結核症、結核性胸膜炎の3病型が多数であるが、粟粒結核や髄膜炎も各々7%存在し、とりわけ髄膜炎では、90年代に入り2件の母子死亡例を含め毎年症例が続いている。また、乳幼児結核が多数をしめ、小児では乳幼児結核への対策が特に重要である。小児においては初感染に引き続き発病する、いわゆる一次結核症が多いのが特徴であり、発病時に詳細に周辺の接触者検診を行えば、父、母、祖父母など感染源を明らかにし得ることが多い。BCG接種率は全体で34%、乳幼児では13%、髄膜炎で7%と低かった。結核未感染者に対するBCGによる発病予防が不十分である。さらに、近年、慢性持続排菌(MDR)例の親から感染した多剤耐性菌による髄膜炎を始め初回耐性例が少なからずみられ、また、院内感染を含めた集団感染による結核児の発症があり注意が必要である。この点では、小児医療関係者だけでなく、感染源となる成人医療関係者への啓発が重要と考えている。

肺結核の短期治療：INH(H)、RFP(R)、PZA(Z)を用いた小児肺結核の6カ月治療が小児科領域においても世界の標準的化学療法となっている。当科では1992年から小児肺結核の治療法として初期2カ月のHRZ連日、残り4カ月のHR連日の6カ月治療を取り入れている。現在までの症例は約30例であるが、うち治療完了者は全例治癒を認めており、投薬を中止せざるを得ない肝機能障害を示すことは少ない。初期肺結核症では患児の菌陽性率は25%と低いが、感染源発見率が86%と極めて高く、治療の細菌学的評価のために、感染源の特定とその菌の感受性情報の入手努力が要請される。

結核性髄膜炎の治療：抗結核化学療法の進歩によって、死亡率は改善したが、後遺症を残さずに治癒する率は過去に比べて決して改善したとはいえない。我々が経験した27例中8例(30%)に中枢神経後遺症を残し、4例(15%)が死亡している。強調されるべきは予防であり、乳児期早期におけるBCG接種が重要である。治療では、米国小児科学会感染症委員会の勧告は、HRZ、SMの4剤併用療法2ヶ月+HR10ヶ月、合計12ヶ月の治療を勧めている。我々も原則的にこの方式を採用し、4剤による初期治療期間を2ヶ月、または髄液細胞数が30/mm³以下に改善の、いずれか長い方にしている。

小児結核の予防：要点を示す。(1)乳児期早期のBCG接種と技術評価の積極的推進。保育所等の集団生活を開始する前にBCG接種を終了しておくこと。(2)化学予防の積極的推進。適応者の選択基準を機械的にあてはめることなく、各症例毎に感染機会、ツ反の大きさ、BCG接種状況、年齢などを参考にして個別に発病の危険性を判定していくこと。(3)接触者検診では結核患者発見後の迅速で徹底した検診が重要であるが、重点目標は、感染小児を早期に発見し化学予防を実施すること。乳幼児では、感染源発見後即刻の一次検診と2カ月目の二次検診の2本立て検診の実施。

当科では、化学予防すべき症例が見落とされることを少なくすることに重点をおいた基準を使用し化学予防を実施してきたが、その予後成績を示す予定である。

教育講演Ⅱ

非定型抗酸菌症の疫学と臨床

坂谷光則（国療近畿中央病院）

非定型抗酸菌は atypical mycobacteria の邦訳であり、厚生行政上の文書でもこの名称が使用されるが、学問的には、最近では nontuberculous mycobacteria “非結核性抗酸菌”の方を使うことも多い。本症の発生率は、国療共同研究班の調査によれば、1994年には人口10万対4.06で、肺抗酸菌症全症例中の約14%を占めるまでに上昇している。しかし、この数値は国立療養所群での入院患者調査によるものであり、呼吸器疾患々々がまず受診する第一線の診療施設ではこの比率がもっと高いことが予想されていた。筆者らが近畿地区で1996年1年間の調査を実施したところ、本症が全抗酸菌症に占める比率は、療養施設では約16%とこれまでの全国調査とほぼ同等の結果であったが、総合病院の呼吸器科では、ばらつきはあるものの、少なく見積もっても20%程度と、高い比率を占めていることが判明した。最近では核酸増幅を応用した迅速診断法が一般的に利用されており、抗酸菌症の50%以上はそれによって菌種同定されている。本症に関する知識の普及と相持って、非定型抗酸菌症は迅速診断された病院でそのまま診療が継続される例も少なくなく、療養専門施設へ紹介されるのは、伝染病である肺結核症例が多いのであろう。患者発生数の地域差は結核同様に南高北低であるが、25年前にはほとんど患者が見られなかった北海道でも報告例数が確実に増加している。

本症の約70%は *Mycobacterium avium* complex (MACあるいはMAI)によるものであり、近畿・中国地方以北では *M. avium* の、四国・九州地方では *M. intracellulare* の検出される頻度が高い。約20%は *M. kansasii* 症で、残る10%程度の症例では、その他の稀な菌種が原因菌として検出されるが *M. fortuitum*, *M. chelonae*などの速発育菌群の一種であることが多い。上記菌種別の症例数順位には地域差がない。最近、MAC 症の病像に変化が認められ、発病初期と思われる小浸潤陰影で発見される女性例が増加、これらの症例では肺に基礎疾患の見られないことが多い。つまり、いわゆる

一次型の女性例が著しく増加し、以前には多かった二次型および男性例が相対的に減少している。したがって、典型的とされる、陳旧性肺結核病巣と並んだ胸膜直下の薄壁空洞を主体とした陰影を呈する症例の比率が低くなっているのである。これには、気管支鏡下肺生検と抗酸菌迅速診断法の普及が大きく影響していると考えられる。平均年齢は、男女ともに依然として60才台後半にあるが、このように従来の診断基準には当てはまらない初期の本症が注目されており、この点に考慮した新しい診断基準が、ATS から昨年発表された。*M. kansasii* 症の病像は相変わらず、男性例が90%以上を占め、平均年齢は53才で一次型が多い。X線像も、典型的な薄壁空洞を形成する孤立性陰影が40%以上を占めている。HIV 感染者での本症、特に MAC 症は重症化し易く予後も悪いので注目されるが、本邦での症例数については把握し難い。結核症とほぼ同数の発症者があり、やはり重症例が多いと推測される。本症の治療は、菌種にかかわらず標準的な化学療法の方式は確立されておらず、経験的に抗結核薬を中心とした多剤併用療法が行われている。*M. kansasii* 症は、INH, RFP, EBの3剤併用が有効で、ほとんどの症例で排菌陰性化を期待するが、PZA には感受性がないと考えられ、結核同様の短期療法は適用されない。MAC 症への処方としては SM, KM, EVMの1剤とEB, RFP, INHの4剤投与が一般的であったが、最近では INHの代わりにクラリスロマイシン(CAM)を加えた4剤がよいとされる。ATS の推奨処方もCAM, RFP, EBに可能ならSMを加えての4剤投与である。初回治療で菌陰性化率は約60%、治療期間は1年以上。排菌が持続しても、X線所見で悪化がなければ化学療法は中止し、経過を見るのみでよい。患者の感染抵抗力を増強するため、栄養補給、合併症治療も強力に行う。適応症例を選べば外科療法も排菌陰性化率は高い。HIV 感染者で末梢血 CD4リンパ球数が50以下となれば、CAM などの予防内服がよいとされるが、本邦での経験は乏しい。

〈会 長 講 演〉

薬 剤 に よ る 肺 障 害

(国立療養所西新潟中央病院) 近 藤 有 好

【4月17日(金) 13:20～13:40 A会場】

座長(国立療養所東埼玉病院) 青 柳 昭 雄

薬剤による肺障害

近 藤 有 好

(国立療養所西新潟中央病院)

医師は一生に何人の患者を診るであろうか。

置かれた立場や能力、健康、寿命などによっても異なるであろうが、昭和35年からの私の記録によれば、風邪引き程度の軽症例は別にして約3,300例の呼吸器疾患患者が記載されている。これらの中で、印象深い症例の一つとして、Bleomycin 肺炎と金剤肺炎がある。二十歳前後の男女であり、いずれも死亡した。私が薬剤肺炎に興味を持ったのは、これらの症例を契機としてである。

【薬剤による肺障害の種類】薬剤はいろいろな形で肺を障害し得る。喘息、SLE、胸膜炎、肺門リンパ節腫大、呼吸抑制、薬剤肺炎、薬剤による二次的障害（例えばステロイド剤使用による細菌性肺炎）、薬剤相互作用による肺障害（例えばRFPによるステロイド依存性喘息の悪化）などいろいろな病態がある。これらの中で、最も重要な病態は薬剤肺炎である。

【薬剤肺炎の疫学】薬剤肺炎がどの程度にみられるかは不明であるが、びまん性肺疾患の1-2%程度と考えられている。使用される薬剤の頻度や種類の変遷によって、出現する薬剤肺炎の疫学は異なる。1979年までは、原因薬剤数は61種類程度であったが、1989年には105種類、現在では150種類以上に及んでいる。また、1979年までは抗癌・免疫抑制剤による肺炎が多かったが、それ以後は抗生剤・化学療法剤、金製剤、漢方薬、消炎・鎮痛剤が主となり、種類も増加した。多くの薬剤では、薬剤肺炎の出現頻度は1%以下であるが、中には10%以上に及ぶものもある。

【薬剤肺炎の臨床像】薬剤によって、若干の特徴がみられる。抗癌・免疫抑制剤による肺炎は2カ月程度から1-2年後に発症し、投与量依存性を示す場合もある。咳嗽や息切れが主で、予後は一般に不良である。金剤肺炎は9カ月前後で発症することが多く、発熱は比較的少ないが息切れが多く、しばしば発疹を伴う。時に死亡する場合もある。漢方薬による肺炎は平均70日前後で起こり、発熱、咳嗽、息切れ

が主で、予後は良好である。IFNとの併用で起こり易い。黄ごん、半夏、柴胡、人參、生姜などが原因と考えられている。抗生剤による肺炎は、多くは2週間以内に発症し、発熱、皮疹、時に胸水を伴い、好酸球やIgEの増加をみることが多い。半数は原因薬剤の中止で改善し、予後は良好である。

抗結核薬が原因となる場合は比較的少なく、本邦での報告例は10例前後である。起因薬剤としてはINHが最も多いが、RFP, SM, EB, PASなども挙げられている。1-2カ月以内に発症することが多く、好酸球性肺炎や間質性肺炎の型をとり、予後は良好である。

【BAL所見】総細胞数や好酸球%、リンパ球%の増加、CD4/CD8比の低下などが薬剤によってはみられる。一般には、抗生剤は好酸球%が、漢方薬はリンパ球%と好中球%、金製剤はリンパ球%、好中球%、好酸球%の増加を示す場合が多く、他のびまん性肺疾患との鑑別に役立つ。

【組織学的所見】組織学的にはDAD、BOOP、好酸球性肺炎、慢性間質性肺炎(UIP, DIP, NSIP)、肉芽腫性間質性肺炎などの形態を示す。同一薬剤で異なる組織像を示す場合もあるが、薬剤によって取り得る形態におよその傾向がみられ、予後との関連が示唆される。

【原因薬剤の検出法】DLSTとLMITがあるが、LMITの検出率が優れている。LMITには好中球の遊走を阻止する因子(LMIF)と活性化する因子(LMAF)があり、抗生剤など比較的短期間で発症する場合にはLMAFの検出されることが多い。IL-2やIFNなどのサイトカインとの関連が想定されている。

原因薬剤の検出法としては、病像形成に最も基本的な要素と関連する因子の検出法が望ましい。また、薬剤肺炎の臨床像、病理像などの病態と予後との間にはゆるやかな関連がみられるので、原因薬剤の同定のみでなく、病態も反映する検査法が必要である。これによって予後の推定が可能になるかも知れない。

〈今村賞受賞記念講演〉

実験的マウス抗酸菌症の定量的経気道感染モデル系の確立

(結核予防会結核研究所) 土 井 教 生

【4月17日(金) 13:40~14:00 A会場】

座長(大阪市立大学医学部細菌学) 矢 野 郁 也

実験的マウス抗酸菌症の定量的経気道感染モデル系の確立

土 井 教 生 (結核予防会 結核研究所)

多剤耐性結核菌と非結核抗酸菌の検出率が増加傾向を示し続けているが、抗酸菌症としては肺感染症例が圧倒的多数を占め、宿主の臨床経過の鍵を握るのは肺病巣であるという本質は変わらない。従って新しい抗結核剤の治療効果を既存薬との対比で追究する基礎研究も可能な限り肺病変を主体とする「肺感染モデル動物」の実験系で実施すべきであろう。

以下に示した経気道感染によるマウスモデルは、「肺特異性の高い感染モデル系を用いる化学療法剤の *in vivo* 効果判定」を目的に開発した治療実験系である。この「経気道感染モデル (IT)」と従来からの「尾静脈感染モデル (IV)」とを平行して、3 種類のリファマイシン誘導体の短期間単剤投与による治療効果について検討した結果、感染経路の異なる実験感染モデル系では同一薬剤の *in vivo* 治療効果において顕著な差異が認められたのみでなく、「各薬剤の *in vivo* 活性の特徴」を全体像として追究する化学療法剤の新しい評価方法が可能となった。

1. 実験的マウス経気道感染モデルの開発

① Ketamine と xylazine の組み合わせ、または pentobarbital による簡易麻酔条件下、安全で定量的な気管内注入によるマウス経気道感染の方法・手技を開発した。② この IT モデルは、エロゾル感染に比べ感染菌量を自由に設定できるので、急性感染モデルから微量菌感染モデルまで作成可能である。③ 結核菌の同一菌量を感染させた IT と IV におけるマウス生存日数の比較では、IT は IV と比較して平均生存日数が短く、強い肺感染モデルであることを示し、*M. tuberculosis* H37Rv 株、Kurono 株、*M. intracellulare* N-256 株を用いた感染菌の臓器内分布の比較でも、IT は IV と異なり、いずれも「肺重点型の感染モデル」であることを示した。

2. 化学療法剤評価における IT と IV の差異

同一菌株の同一菌量を IT または IV で感染させた *M. bovis* Ravenel 感染モデルと *M. tuberculosis* Kurono 感染モデルに対する 3 種類のリファマイシン誘導

体； benzoxazinorifamycin (KRM)、rifampicin (RFP)、rifabutin (RBT) の短期治療効果を検討した結果； ① Ravenel を感染させた治療群マウスの生存日数では IT の方が IV よりもマウスの生存日数が長く、Kurono 感染モデルにおける肺内治療効果（減少 $\log_{10}$ CFU：菌減少指数）の比較でも IT の方が IV よりも治療効果が高かった。② Kurono 感染マウスの治療終了後の肺内菌数の推移では、IT は 3 薬剤ともに長期の横這い傾向を示したが、IV は顕著な再増殖過程を持続した。また、③「投薬用量」と「平均生存日数」との相関において、KRM では IT、IV モデルともに同じ「用量-反応曲線」を示したが、RFP は IT モデルでは S 字型 (sigmoid curve)、IV モデルでは直線的な相関を示し、感染経路の異なる実験系では投薬用量と治療効果との相関が必ずしも同一の傾向を示さないことが明らかとなった。④ 上述の結果は、IT と IV が量的に異なる臓器内菌数分布を示す系であるのみならず、質的にも異なる治療実験系であることを示唆している。

3. 化学療法剤の新しい *in vivo* 評価法の試み

①「投薬用量」と「マウス平均生存日数」、「減少 $\log_{10}$ CFU (菌減少指数)」という複数のパラメーター相互の相関から、3 種類のリファマイシン誘導体それぞれに特徴的な「用量-反応曲線」が成立することが明らかとなり、RFP と RBT は、投薬用量の設定条件によっては肺内治療効果の優劣順位が逆転することが判明した。② Kurono 感染モデルマウスの肺・肝・脾内の「減少 $\log_{10}$ CFU (菌減少指数)」の結果から、KRM、RFP、RBT は同じリファマイシンのグループに属するにも関わらず、各薬剤に固有の「臓器特異的な治療効果パターン」を示すことが明らかとなった：KRM は感染モデルの違いに関わらず「肺重点型」、RFP も IT では「肺重点型」、RBT は「脾・肝重点型」の *in vivo* 活性を示した。

IT モデルは抗結核剤の効果判定や抗酸菌の毒力の検定などに優れたモデルであると考えられる。

〈シンポジウム〉

4月16日(木) A会場

I. 多剤耐性結核 【9:00~10:50】

座長 (広島県環境保健協会) 斎藤 肇
(京都大学胸部疾患研究所) 網谷 良一

1. 感受性試験と耐性基準 (結核予防会結核研究所) 阿部千代治
 2. 耐性菌の発現機構—関連する遺伝子も含めて—
(長崎大学医学部第二内科)(北松中央病院*) ○大野 秀明*, 古賀 宏延, 河野 茂
 3. 多剤耐性結核の疫学 (結核予防会結核研究所) 吉山 崇
 4. 多剤耐性結核の治療と予後 (国立療養所近畿中央病院内科) ○小河原光正, 坂谷 光則
 5. HIV 感染と多剤耐性結核 (東京都立府中病院呼吸器科) 藤田 明
- 追加発言: 初回多剤耐性結核の現状 (京都大学胸部疾患研究所感染・炎症学) 露口 一成

II. 結核治療における新薬の展望 【15:10~17:00】

座長 (京都大学胸部疾患研究所) 久世 文幸
(島根医科大学微生物・免疫) 富岡 治明

1. キノロン剤の開発状況 (第一製薬(株)創薬第一研究所) 難波 憲司
2. Rifamycin 誘導体薬剤開発の現状と展望 (鐘淵化学工業・総合研) 日高 隆義
3. キノロン, リファマイシン, マクロライド剤の in vitro 抗結核菌および抗 MAC 抗菌活性,
特に in vivo 治療効果との関連から (島根医科大学微生物・免疫) ○佐藤 勝昌, 富岡 治明
4. 抗結核薬としてのニューキノロン剤の臨床的評価
(国立療養所南岡山病院) ○河原 伸, 多田 敦彦, 永礼 旬
5. 結核診療における新薬の必要性
(京都大学胸部疾患研究所感染・炎症学) ○鈴木 克洋, 田中 栄作, 網谷 良一

4月17日(金) A会場

III. 結核の院内感染 【9:00~10:50】

座長 (山形県山形保健所) 阿彦 忠之
(国立療養所広島病院) 重藤えり子

1. 医療従事者の結核—沖縄県の実態から (沖縄県名護保健所) 仲宗根 正
 2. 病患者間での結核集団感染
(大阪府立羽曳野病院小児科) ○高松 勇, 亀田 誠, 井上 寿茂, 豊島協一郎
 3. 精神病院における結核対策 (東京都府中小金井保健所) 前田 秀雄
 4. わが国の院内感染予防対策の現状と課題 (国立療養所松江病院呼吸器内科) ○穴戸 真司
(結核予防会結核研究所) 森 亨
 5. 産業衛生の観点からみた院内感染予防対策 (結核予防会千葉県支部) 鈴木 公典
- 追加発言: 看護学生へのツ反成績等からみた対策の必要性 (国立療養所広島病院) 重藤えり子

IV. 結核死をめぐって 【15:00~16:50】

座長 (国立療養所札幌南病院) 岸 不盡彌
(国立療養所南京都病院) 倉澤 卓也

1. 過去5年間の当院における結核早期死亡例の背景因子の検討
(国立療養所札幌南病院内科) ○網島 優, 岸 不盡彌, 鎌田 有珠, 斉藤 濟美, 濱田 榮司
(同外科) 平井 靖夫
2. 平成7年度全国国立療養所における結核死亡調査の報告および人工呼吸管理を
要した結核症例の治療とその予後 (国立療養所東京病院呼吸器科) 町田 和子
3. 結核入院患者における死亡症例の検討
(国立療養所南京都病院呼吸器科) ○佐藤 敦夫, 井上 哲郎, 倉澤 卓也
4. 肺結核後遺症による HOT 症例の検討—残された生を高めるプラスの医療—
(国家公務員共済組合連合会吉島病院(広島市)内科) ○倉岡 敏彦, 村井 博, 岡本 直樹
5. 結核後遺症に関連した死亡例の検討 (長崎大学医学部第二内科) 朝野 和典

シンポジウム I

多剤耐性結核

座長 斎藤 肇 (広島県環境保健協会)
網谷良一 (京都大学胸部疾患研)

多剤耐性結核 (MDR-TB) は、一般に「INH, RFPの2剤に耐性の結核 (この場合、他の抗結核薬に対する耐性の有無は問わない)」と定義されることが多い。本シンポジウムでも「INH, RFP を含む2剤以上の抗結核薬に耐性の結核」として議論を進める。

わが国における結核菌の薬剤耐性頻度は、結核療法研究協議会の1992年の「入院時薬剤耐性頻度に関する研究」によれば、「化療なし例 (すなわち初回治療例)」では主要5剤 (INH, RFP, SM, EB, KM) のいずれかに耐性の頻度は 5.6% で、INH, RFP を含む2剤以上に耐性の頻度は 0.1% であった。一方「化療あり例 (すなわち再治療例)」では、各々27.8%, 10.1% であったが、これらの成績をみる限り従来の調査成績に比べて耐性頻度の増加は特に認められていない。他方、米国では活動性結核に対する不適当あるいは不完全な治療による acquired (secondary) drug resistance (ADR) と、MDR-TB の好発地域における primary drug resistance (PDR) に起因すると考えられる MDR-TB の著しい増加が指摘されている。また HIV 感染者における MDR-TB の集団院内感染の事例も多数報告されており、MDR-TB はきわめて深刻な問題となっている。

米国 CDC の報告によれば米国の結核患者数は1985～1992年にかけて、それ迄の減少率から予測されるよりも 51,700人増加し、HIV感染者の増加がその主要原因であるとしている。1990年以降に米国の8病院および1矯正施設で発生した約300人の MDR-TB患者についての CDCおよび州・地方公衆衛生局の調査報告によると、その大多数は HIV感染者で、死亡率は72～93%と極めて高く、診断から死亡までの期間の中央値は4～16週であった。以来、MDR-TBは特に HIV との関連で注目されている。1990年に、ニューヨークでは結核患者の46%が HIV重感染と推定されている。また MDR-TBは HIV感染結核患者の19%を占めているが、これは HIV非感染結核患者の約3倍である。今のところわが国では、MDR-TBの集団発生はきわめて稀であるが、再治療例はもちろん HIV非感染者の初回MDR-TB症例も最近散見されており、今後

の動向には十分な注意を払って対策を練っておく必要がある。

適切な結核治療の遂行のためには、分離菌の薬剤感受性検査を速やかに行い、感受性薬剤の選択と耐性菌発現の早期検出に努めなくてはならない。日本結核病学会では平成8年に薬剤耐性検査検討委員会 (委員長: 斎藤 肇) を設置して多面的な観点から討議した結果、従来の1薬剤2濃度・絶対 (固定) 濃度法を変更し、原則として1薬剤1濃度・耐性比率法とする薬剤“感受性”検査法を提案した。

米国におけるMDR-TB集団発生の原因の一つとして、検体採取から分離結核菌の同定並びに薬剤感受性検査に長期間を要し、そのため適切な治療の開始に遅延が生じることが挙げられており、結核菌の検出および薬剤感受性検査、なかんずく MDR-TB の菌株検出の迅速化が望まれてきた。今日の分子遺伝学的手法は結核菌の分野にも導入され、世界各国で結核菌の薬剤耐性遺伝子の究明、薬剤耐性結核菌の迅速検出法の研究が鋭意進められている。現在までに耐性遺伝子が報告されている抗結核薬 (および準ずる薬剤) としては、INH, RFP, SM, PZA, ニューキノロン などがあり、結核菌における薬剤耐性と遺伝子との関係はここ数年間で次第に明らかになってきた。しかしながら、多くの薬剤において、現在解明されている遺伝子のみでは耐性機構の全てを説明しうるまでには至っていないのが現状である。

HIV 感染MDR-TB患者の予後は非 HIV感染MDR-TB患者に比べて悪く、早期にMDR-TBを疑って適切な治療を開始しなければならない。HIV感染の有無にかかわらず、MDR-TBでは治療に用いる有効薬剤は限られており、個々の菌株の示す耐性パターンによって薬剤の選択を行わざるを得ないため、薬剤の組み合わせは複雑であり、また投与薬剤による副作用についても十分な注意を払わなくてはならない。

以上、国内外での多剤耐性結核の現況の一端を述べ、これらを巡る諸問題についてシンポジスト諸氏からの実り多い御報告を期待するものである。

シ I - 1

感受性試験と耐性基準

阿部千代治 (結核予防会結核研究所)

5 年ごとに行っている化学療法研究協議会の共同研究「入院時薬剤耐性に関する研究」の1992年度の成績によると、治療歴のない患者由来の結核菌の主要5種 (INH, RFP, SM, EMB, KM) の薬剤のうち、いずれかに耐性の割合は5.6%であるが既治療例では27.8%と、5倍耐性頻度が高いことが明らかになった。さらに未治療例では、耐性例のなかで80%以上は1剤に対する耐性で、2剤以上の薬剤に対する耐性は20%以下であるが、既治療例では50%以上が2剤以上の薬剤に耐性を獲得していることが報告された。5年前、10年前とほぼ同様の成績であり、耐性頻度の上昇の傾向はみられない。

薬剤感受性試験 (従来は耐性試験と呼んでいた) は抗菌菌検査の中で最も精度管理の難しい検査である。感受性試験の方法として、proportion method (比率法)、resistance ratio method (耐性比率法) およびabsolute concentration method (絶対濃度または固定濃度法) の3方法がある。わが国では1%小川培地を用いる固定濃度法を採用してきた。これに対し、諸外国ではLoewenstein-Jensen卵培地、Middlebrook 寒天培地またはMiddlebrook 液体培地を用いる比率法が一般的である。従来からの1%小川培地を用いる薬剤感受性試験について、用いている試験法、試験薬剤の濃度や判定方法について結核専門医の間に検討を望む意見が以前からあった。日本結核病学会では平成8年に薬剤耐性検査検討委員会を設置して検討した。ここでの報告は1%小川培地を用いた結核菌の感受性試験法であり、非結核性抗菌菌のための試験法は今後検討される予定である。

今後単剤による臨床試験はできないことから、これまでの報告や薬剤の血中または組織内到達濃度を参考に議論された。薬剤感受性試験の意味、検査室の業務量、経済性、国際性なども考慮の上で比率法の採用が提案された。試験濃度について、これまで1濃度につき低濃度と高濃度の2濃度行っていた試験を1濃度にすることにした。例外としてINHのみ2濃度の試験を行うことにした。基本的にはCanettiらにより研究され、諸外国で用いられている濃度を採用したが、薬剤

によっては小川培地とLoewenstein-Jensen培地の相関性も参考にした。提案された試験濃度は; INH 0.2, 10 $\mu\text{g/ml}$; RFP 40 $\mu\text{g/ml}$; SM 10 $\mu\text{g/ml}$; EMB 2.5 $\mu\text{g/ml}$; KM, CPM, EVM, TH 20 $\mu\text{g/ml}$; CS 30 $\mu\text{g/ml}$; PAS 0.5 $\mu\text{g/ml}$ である。今回キノロン剤, LVFX 1 $\mu\text{g/ml}$ の試験が新たに提案された。INHについては、2濃度設定したが基準値は低い方の0.2 $\mu\text{g/ml}$ とし、多剤耐性結核例では1 $\mu\text{g/ml}$ の成績も参考にできるとした。PZAの試験についてはまだ研究データが不十分であることから試験法の提案は見送り、今後の検討に待つことになった。これまでの耐性試験から感受性試験に名称を変えた意味は基準濃度で感受性の薬剤は治療に使用できるとすることである。また耐性菌の出現を防ぐ意味でできるだけ低い濃度を試験濃度とした。

薬剤耐性菌の割合が1%以上になれば治療1~2カ月以内に大多数の菌が耐性菌で占められるようになるという考えから、耐性菌の割合が1%未満を感受性、1%以上を耐性と判定する。感受性と耐性の判定は、薬剤非含有対照培地を2本用意して、1本は薬剤含有培地への接種濃度と同濃度の菌液を、他の1本にはその100倍希釈菌液を接種し培養することで容易に行える。

接種菌の調製の良悪は普通法または簡便法の区別なく検査成績に現れる。また簡便法では培地量に比して大量の菌を接種するため所定の判定日数を越えると感受性菌を耐性菌と誤って判定することがある。精度管理のために、薬剤感受性が既知の試験菌を数株凍結保存しておき、それらについて少なくとも半年ごとに試験して各自の試験の精度を管理すべきである。

結核病学会の委員会では小川培地を用いる試験法のみが議論された。RFPなどの脂親和性薬剤、アミノグリコシド系およびペプチド系の薬剤は保存中に卵培地への吸着が起これる薬剤の効力が低下することは良く知られた事実である。他方迅速な感受性試験が現在望まれている。精度管理および迅速性を考慮したとき寒天培地または液体培地の導入は必須である。新しい試験法が提案されたことから、次のステップとしてそれぞれの培地での相関性を調べることににより寒天または液体培地への移行が可能となろう。

シI-2

耐性菌の発現機構一関連する遺伝子も含めて一

○大野秀明、古賀宏延、河野 茂（長崎大学第二内科）

1991年に報告されたアメリカでのAIDS患者における多剤耐性結核菌の集団感染を機に、先進諸国の間でも再び結核症、とりわけ多剤耐性結核菌に対する関心が高まり、これらを背景に、その後世界各国で結核菌の薬剤耐性化をもたらす遺伝子の究明や分子生物学的手法による薬剤耐性結核菌の迅速検出法の開発が進められることとなった。

一般的に結核菌の抗結核薬に対する耐性は、染色体遺伝子の突然変異によるものと考えられており、現在まで結核菌から薬剤耐性プラスミドが分離されたとの報告はない。また、変異のおこる頻度としては、イソニアジド (INH) やストレプトマイシン (SM) に対しては $1/10^6$ 、リファンピシン (RFP) に対しては $1/10^7$ と言われており、しかもこれらは各々独立して発現されると考えられており、このことが結核症に対する多剤併用療法を支持する根拠の一つでもある。

現在までに、耐性化に関与しているとされる遺伝子が報告されている抗結核薬は、INHやRFP、SM、ピラジナミド (PZA)、ニューキノロン薬などがあげられる。本シンポジウムでは、これら抗結核薬に対し耐性化をもたらすとされる遺伝子について、当教室での検討も交え述べていきたい。

RFPは結核菌のRNAポリメラーゼ β サブユニットに結合し、RNA合成を阻害することで抗菌活性を発現する。結核菌のRFP耐性化に関与する遺伝子として、RNA polymerase β subunit (*rpoB*) 遺伝子がTelentiらにより1993年に報告された。これはRFP耐性結核菌の90%以上の株において、*rpoB*遺伝子内のわずか69bpの領域にpoint mutationなどの遺伝子学的変異が認められたというものであった。一方、われわれは結核菌臨床分離株130株のRFPに対するMIC値と*rpoB*遺伝子内の変異との関係について検討した。その結果、われわれの検討でも同様に、RFP耐性と判定された菌の90%以上が何らかの遺伝子学的変異をこの69bpの領域に有していた。さらに、この*rpoB*遺伝子内の変異がおこる部位や変異アミノ酸の種類により、結核菌がRFPに対し高度耐性を示したり、逆に変異がみられてもRFPに感性であるなど、結核菌のRFP感受性に一定の傾向がみられることが示された。また同様な検討をリファンピシン誘導体のrifabutinやKRM-1648についても行った。結果として、これらの

薬剤に対しても耐性化に*rpoB*遺伝子が関与することが確認されたが、RFPと交叉耐性を示す変異や、RFPのみに耐性を示す変異があることが認められた。以上のことから、結核菌のRFPならびに他のリファンピシン系抗結核薬に対する耐性化では、*rpoB*遺伝子内の変異が主要な耐性機構であることが確認された。

一方、INHの抗結核菌作用はいまだ詳細は不明であるが、INH耐性に関与する遺伝子としてcatalase-*peroxidase* (*katG*) 遺伝子や*inhA*遺伝子、alkyl hydroperoxide reductase (*ahpC*) 遺伝子が報告されている。特にINH高度耐性には*katG*遺伝子の欠損や遺伝子内変異が、軽度耐性には*inhA*遺伝子や*ahpC*遺伝子内変異が関与していると報告されている。また、INH耐性結核菌においてそれぞれの遺伝子内に変異が認められる頻度では、それぞれ50%、20%、30%とされている。われわれはINH感受性と*katG*遺伝子の欠損の有無との関係について検討した結果、INH耐性結核菌の約15%にこの*katG*遺伝子の欠損が確認され、しかも欠損株はいずれもINH高度耐性を示していた。さらに、SM耐性に関与する遺伝子として16S rRNA (*rrs*) 遺伝子やribosomal protein S12 (*rpsL*) 遺伝子が挙げられている。SM耐性結核菌における*rrs*遺伝子、*rpsL*遺伝子内に変異を持つ結核菌の頻度はそれぞれ10%、50%とされている。当教室において、SM感受性と遺伝子内変異との関係について検討した結果、SM高度耐性株ではほぼすべての株で*rpsL*遺伝子内の同一箇所に同様の変異が認められ、耐性菌に占める割合は61%であった。この他、PZA耐性結核菌ではその70%以上にnicotinamidase (*pncA*) 遺伝子内の変異が、キノロン耐性結核菌の約30%ではDNA gyrase A subunit (*gyrA*) 遺伝子内変異が関与していると報告されている。

以上述べた様に、結核菌における薬剤耐性と遺伝子との関係は、ここ数年で急速に明らかになりつつある。しかしながら、現在判明している遺伝子のみですべての耐性機構を説明するには無理がある。また、*M. avium* complex (MAC) でみられるように、薬剤の細胞壁透過性の低下による耐性化の問題もあるであろう。今後さらなる耐性機構の研究や、それを応用した薬剤耐性結核菌の迅速検出法の開発が望まれる。

シI-3

多剤耐性結核の疫学

吉山 崇(結核予防会 結核研究所)

アメリカ合衆国において、おもに HIV 陽性者の間で多剤耐性結核症が流行したことに端を発し、薬剤耐性結核菌の問題が再びクローズアップされてきた。ここでは、日本における多剤耐性結核症の頻度の変遷をこれまでに発表された文献をたどり、耐性結核菌により、感染、発病の起こり易さの違いがあるか否かについて、韓国の有病率サーベイに伴う薬剤耐性検査の結果からマクロ的にみた推論を行い、最後に、INH, RFP 両剤耐性例の長期予後について複十字病院での観察を述べる。

日本における、薬剤耐性の頻度は結核療法研究協議会において、1957 年より検討が行われている。ただし、その成績については、参加施設で行われた結果をそのまま用いている場合と、結核研究所に株を集めて再検査した場合とがあり、経年的な比較を直接は出来ない。1957 年から 1982 年まで、各医療施設の未治療患者の耐性頻度は INH, SM, PAS とほぼ一定で推移している。そして、1977 年から 1992 年までの成績では、INH 1mcg/ml が 1-2%、RFP 50mcg/ml が 0-1%と一定で推移している。INH 0.1mcg/ml では 5.6%から、3.7%へと減少傾向にある。しかしながら、既感染発病の多い世代では耐性菌の出現前に感染を受けた世代が多いと推定され、新しい感染状況はより若い世代に反映されると思われる。1960 年代までの調査では、若い世代に未治療耐性が多く、年齢が進むと共に未治療耐性の頻度は減少していた。しかし、70 年代から 80 年代にかけては未治療耐性の頻度に年齢による違いがなく、耐性が新たに増えている状況は改善しつつあるかとも思われたが、1992 年の調査では、INH 0.1mcg/ml は 30 歳代で 7%、ついで 40-50 歳代で 5%、RFP は 20 歳代で 2%と比較的若い世代の結核患者で高い未治療耐性がみられるようになっており、今後の動向の観察が必要である。

結核菌の感染と発病のしやすさについては、薬剤耐性菌の患者の接触者と感受性菌の患者の接触者との間で発病率に有意な差が出ないという報告がなされている。しかし、感染力と感染者の内発病する者の差が全くないとするならば、患者が発症してから、医療機関に見つかるまでの期間は同じと仮定する—これはごく常識的な仮定である—ならばその後の有病期間は耐

性菌に感染している者の方が長いのであるから、感染させている人数は、耐性菌の方が多く、後日発病する者の割合は耐性菌の方が多くなり、未治療患者における耐性菌の割合は増加の一途をたどるはずであるが、日本でも INH 0.1mcg/ml 耐性菌の割合は少なくとも 1977 年以降は減少傾向にある。ならば耐性菌の方が、感染力が低いのか、発病率が低いのかいずれかと想定される。

韓国においては実態調査の際に培養陽性であった者の薬剤耐性検査を 1965 年以来行ってきた。実態調査での菌陽性者全体の内での耐性菌の割合をその時点における結核菌全体の耐性菌の割合に近似するものと想定し、隔離のための病棟が日本ほど普及していない韓国ではそれが、その時点での新たな感染者での耐性菌の割合に近似するか、感染力が弱いならば一定の常数を掛けたものと仮定する。それに従って、各年齢層で感染者の耐性菌の割合が経時的に加算する。未治療耐性菌の罹患率は、その時点での菌陽性結核菌を体内に有する者の割合と発病率の積であるが、体内に耐性菌と感受性菌を持つものの割合は上記で計算され、発病率に違いがある場合、単純化のため耐性菌では感受性菌の発病率に常数をかけたものを耐性菌の発病率とする。感染力の程度の比を表す常数と、発病率の程度の比を表す常数の組み合わせを、韓国の実態調査での、有病率、全人口での耐性者の比率と未治療耐性者の比率から最ももつもらしい数値を計算すると、INH 0.2mcg/ml 耐性菌については、感染性が不変とするならば、発病率の比は 0.7 となった。

最後に、複十字病院にて INH (0.1mcg/ml) 及び RFP 耐性の結核患者の長期予後を検討した。両剤耐性となつてからまたは、複十字病院を受診してから 1 年以内に菌陰性化した者の割合は、390 例中 193 例で 47%であった。1 年以内に菌陰性化しなかった者の 10 年後の状況を life table analysis で分析したところ、10 年後 39%が排菌陽性、25%が陰性化、37%が死亡していた。長期予後については、耐性化したと思われる年代別、発症状況(未治療か、再発時耐性か、感受性または単剤耐性であったと思われるが治療中両剤耐性になつてしまったか)に分けて報告する予定である。

多剤耐性結核の治療と予後

○小河原 光正, 坂谷 光則 (国立療養所近畿中央病院内科)

結核に対する化学療法はRFP・INHを中心とした多剤併用療法の実施により治療成績の向上, 再発の減少に成功し, さらに最近のPZAを含めた短期化学療法の導入へと着実な進歩を遂げてきた。しかし, 薬剤耐性ことに多剤耐性結核は難治療症例が多く, 永続排菌となり長年にわたる入院や入院の反復を要する症例も多く, 医学的のみならず社会的にも問題である。近年では米国でのHIV感染者での多剤耐性結核の集団感染の報告がなされ, さらに問題となってきた。今回, INH・RFPに対する多剤耐性結核の臨床の現状を報告することにより課題を明らかにして, 多剤耐性結核に対する今後の治療法と対処について考えていきたい。

【目的】多剤耐性結核の臨床像をとらえ, 使用された治療薬とその効果, 経過, 予後および予後に影響した因子についてretrospectiveに検討する。

【対象・方法】少なくともINH 0.1 µg/ml, RFP 50 µg/mlに同時に完全耐性を示したものを多剤耐性と定義した。当院に入院した結核患者について退院時に記載する結核カードを用いて症例を集積するとともに, 入院中の症例についても調査を行った。

【結果】1990年から1997年の間に当院に入院した肺結核患者1841例のうち, 多剤耐性症例は76例(4%)に認められた。観察期間は4カ月-10年6カ月, 男性53例, 女性23例, 年齢18-84歳(中央値57歳)。初回治療例(継続治療中を含む)40例, 再発例36例。薬剤耐性のパターンはINH・RFPのみが15例, INH・RFP以外の耐性については, 3剤耐性はSMにも完全耐性が13例, EB 6例, KM 2例, CPM 1例, 4剤耐性はSM・EB 13例, SM・KM 2例, SM・PAS 3例, EB・TH 1例, 5剤耐性は7例, 6剤耐性は6例, 8剤耐性は3例, 9剤耐性は2例, 10剤耐性は1例あった。

化学療法はINH, RFPを含めて多剤が種々の組合せで投与されていた。また薬剤の変更もたびたび行われており, 特に経過の長い症例では使用薬剤数も多く, 複雑な組合せとその変更が繰り返し行われていた。INH, RFP以外の抗結核薬の投与された頻度

はTH 62%, EB 58%, PZA 58%, KM 33%, PAS 33%, SM 29%, CS 20%, EVM 14%, CPM 3%であった。ニューキノロンも多数の症例で使用され, 長期間投与されていることが多かった。ニューキノロンの中ではOFLX/LVFXが最も多く使用され, 続いてSPFX, CPFXが投与されていた。その他, MINO, CAMも使用されていた。IL-2が1例に試みられていた。薬剤投与期間は治療開始から4カ月-10年6カ月であった。また, 手術が1例に行われた。

排菌陰性化, 排菌量減少などの効果を示し有効と考えられた薬剤の組合せはPZA, PZA+EB, PZA+SM, PZA+KM, PZA+PAS, PZA+CS, PZA+TH+OFLX/LVFX, SM, KM, SM+TH, KM+CS, KM+TH, KM+TH+CS, KM+CS+PAS, KM+TH+LVFX, KM+CS+OFLX, EVM+PAS, EVM+TH, CPM+CS+TH, EB, EB+TH, TH, TH+PAS+LVFX, PASなどであった。THを含むものが13例, PZA, KM, EBを含むものがそれぞれ10例, SMを含むものが6例, OFLX/LVFXを含むものが4例であった。

排菌が陰性化した症例が44例(58%), 減少中が8例(11%)であったが, 他に経過中に排菌が一時的に減少したり, 排菌陰性/再排菌を反復する症例もあった。

結核による死亡が8例(11%)あった。死亡例では初回入院から死亡までは3カ月-10年であった。

経過, 予後に影響を及ぼしたと考えられる因子としては, 糖尿病合併(20%)が最も多く, 悪性腫瘍合併またはその手術後(5%), 治療の自己中断/事故退院(4%), 肝疾患(4%), 結核性膿胸(3%), ステロイド投与(1%), 免疫抑制薬投与(1%), 腎不全(1%)などが認められた。

【結論】多剤耐性結核では長期に排菌が持続する症例が多く, 永続排菌や死亡に至る症例を認める一方, 排菌陰性化した症例も認めた。長い経過の中で様々な多剤併用が行われていた。TH, PZA, アミノグリコシド, EB, ニューキノロン等を含む治療が有効な症例があったが, 決定的な方法は認められず, 今後の新たな治療法の開発が必要であると考えられる。

シI-5

HIV感染と多剤耐性結核

藤田 明(東京都立府中病院呼吸器科)

HIV感染者では、結核発病の危険が約20-200倍に高まる。結核菌は他のエイズ日和見感染症の病原体に比べ強毒性なので、免疫能が極端に低下していても結核を発病しうる。また、HIV陰性の結核患者には見られない外来性結核再感染による発病も報告されている。HIV感染者の間では結核集団感染の危険性が、①結核診断の遅れ②感染から発病までの早い経過③不適切な治療、などによって増加し、多剤耐性結核菌の場合は事態がより深刻となる。米国では、結核対策の油断も重なり、病院内で多剤耐性結核が集団発生し大問題となった。こうした米国の状況と、日本におけるHIV感染者の結核の現状を報告する。

1. 米国におけるHIV感染と多剤耐性結核

HIV感染者における多剤耐性結核の院内集団発生が報告され、死亡率は72-89%と非常に高かった(MMWR.1991; 40: 585)。それ以降、多剤耐性結核はとりわけHIVとの関連から警戒されている。米国の新登録エイズ患者のうち約5%が結核合併例であり、とくに、結核患者の40%がHIV重感染と推定されているニューヨーク市では、多剤耐性結核はHIV感染者の結核のうち19%を占め、HIV陰性結核患者の約3倍である(1992-94年)。ニューヨーク市内の1990-93年の高度多剤耐性結核のうち357例はW株と呼ばれる病原性の強い菌または類似菌によるもので、期間中の多剤耐性結核の3分の1以上を占め、70%に疫学的関連(大部分が院内感染)を認め、全体の86%はHIV感染者であった(JAMA.1996; 276: 1229)。

2. 日本におけるHIV感染者の結核

日本では、幸いHIV感染者における多剤耐性結核の集団発生は報告されていない。厚生省「エイズと日和見感染症に関する研究班」の「日本におけるHIV感染抗酸

菌症の実態」の調査によると、結核合併HIV感染者は1996年度までに累積59例(日本人36例、外国人23例)である。日本人では75%が40歳以上と、HIV感染者全体の年齢構成と比較して高齢であり、結核既感染の再燃が少なくないといえよう。少なくとも1剤に耐性の患者は、結果が記載されていた38例中10例(26%)で、一般の5%よりも多い。施設間の技術格差も考慮する必要はあるが、薬剤別では、INH耐性4例、RFP耐性2例、SM耐性5例、EB耐性2例であった。

3. 自験例の薬剤耐性

HIV感染結核患者12例のうち薬剤耐性の結果が判明している10例の中には、INH・RFPともに完全耐性の例はなかったが、薬剤別では、INH: 完耐1例、RFP: 完耐1例、SM: 完耐1例であった。10例では治療開始後2ヵ月以内に菌は陰性化した。1例は、入院時の喀痰検体では耐性を認めなかったが、5ヶ月後に頸部リンパ節から検出された菌はRFP完耐、SM・EB不完耐であった。同一耐性パターンの他の患者は同時期に入院していなかったもので、耐性を獲得したと思われた。

4. HIV感染結核患者の入院治療時の対応と結核院内感染の予防

結核病棟に入院させた場合でも、耐性結核菌の再感染を避けるために個室隔離とする。薬剤耐性の結果と排菌が消失したことを確認し、結核病棟隔離を解除する。日本においてもHIV感染者の間に多剤耐性結核の集団発生が起こらないとは限らない。HIV感染者を集团的に入院させている病棟では、結核患者の紛れ込みも想定し、また、肺結核に典型的でないX線像をしばしば呈することも考慮して、結核が疑われる患者の発生時には個室に隔離し、病室の換気などの結核感染予防基準を守る必要がある。

シ I ー追加発言

初回多剤耐性結核の現状

露口一成(京都大学胸部疾患研究所感染症学)

初回耐性結核は、結核対策の有効性を考えるうえでそのよい指標となる。わが国では現在のところ初回耐性頻度の上昇傾向はみられておらず、またINH、RFPを含む2剤以上に耐性を示す初回多剤耐性結核の頻度は0.1%と、未治療患者の7%がINH、RFP耐性菌であるニューヨークのような大きな問題とはなっていない。

初回多剤耐性結核は、感受性菌に比べて標準化学療法による治療成功率が低くなるのは当然であり、外科的治療も含め個別に治療方針を考慮せざるを得ない。本シンポジウムでは、当院および関係施設において経験した初回多剤耐性結核症例を紹介し、その発症に関与する背景、診断、治療における問題点について考察したい。

[症例]

症例1. 28歳、男性。父親が多剤耐性結核で1989年死亡。1993年5月より近医にて肺結核としてINH、RFP、SM、EBの投与を受けるも改善せず。分離菌がINH、RFP、SM、EB、KMなどに耐性を示す結核菌と判明したため1993年11月当院紹介となる。当初右肺上中下葉にわたって陰影が存在したが、INH、EB、EVM、OFLX、TH、CSの投与により改善し、中葉の陰影はほぼ消失したため外科療法の適応と考え、右上葉切除術+右B6部分切除術施行。以後化学療法継続し、経過は順調である。

症例2. 20歳、男性。叔母が多剤耐性結核で1991年死亡。1994年11月右上葉の結節影を指摘され、排菌は証明されなかったが肺結核としてINH、RFPを6か月投与される。その6か月後に、喀痰増加、右肺上葉に巨大空洞の形成を認め、その際に初めて結核菌を検出し、INH、RFP、SM、PAS耐性を示した。右上葉切除術+中葉部分切除術施行、その後EB、KM、OFLX、THによる化学療法継続し、経過は順調。なお本例は厳密には初回耐性とはいえないが、準ずる症例として含めた。

症例3. 46歳、男性。感染源不明。健診で右下葉の孤立結節影を指摘され当院入院。気管支鏡にて抗酸菌を検出し、化学療法開始するも、INH、RFP、KM、THは副作用のため使用できなかった。感受性検査にてINH、RFP、SMに耐性の結核菌と判明し、EB、OFLX、EVMによる化学療法を施行する。手術を強く勧めるも本人拒否し、そのまま化学療法継続し、合計3年間の治療行い1996年8月治

療終了となる。その後再発もなく経過は順調である。

症例4. 49歳、男性。叔母が肺結核(詳細不明)。1991年7月より右上葉の空洞性結節を呈し肺結核としてINH、RFP、EB、SM開始。一時改善を認めたが12月再増悪、全肺野に粟粒陰影を認めた。この時点でINH、RFP、EB、SM、KM耐性菌であることが判明し、TH、OFLX、PAS、PZAに変更する。いったん軽度改善するも、再排菌を生じ、空洞性陰影も徐々に増強し、1995年12月死亡。[考察]わが国での現在の初回耐性頻度からすると、初回治療結核患者の大部分は標準化学療法により治癒可能であると考えられるが、ここに提示したような初回多剤耐性結核例も散見される。したがって初回治療患者においても、家族歴や職場の状況など結核の接触歴については常に詳細な病歴聴取を行い、耐性菌である可能性を念頭において治療にあたるべきである。病歴より耐性菌感染が疑われる例では、塗抹陰性、非空洞例においてもHR2剤による治療は避け、PZA、EB、SMなどを加えた併用療法を選択し、同時に感染源と考えられる患者の菌の感受性検査結果についての情報を得よう努力する。

INH、RFPを含む多剤耐性結核と判明した場合、従来より、化学療法のみでは失敗に終わる可能性が高いため外科療法の追加が望ましいとされている。化学療法にて画像所見や排菌量の改善を認めかつ感受性薬が残っているうちに、手術に踏み切ることが必要である。症例1は化学療法にて病巣の縮小および排菌量の減少を得られたこと、症例2は当初より限局性の病変であったこと、また両者とも若年であったこと、などよりいずれも手術適応と考えられた。症例4は、外科療法不可能で薬剤も奏功せず不幸な転帰をとった最も悲惨なケースであった。

初回多剤耐性結核を考えると、治療戦略とともに、菌の人から人への感染防止対策が重要である。米国ではHIVの増加にともない多剤耐性結核の院内感染が問題となっており、CDCなどが予防対策ガイドラインを発表している。わが国においても、若年層における既感染率の低下、今後予想されるHIV患者の増加を考えると、多剤耐性菌排菌者からの感染防止対策をゆるがせにはできない。そのことが、初回耐性結核の発生を防ぎ、ひいてはINH、RFPという強力な武器を守ることにもなる。

シンポジウムⅡ

結核治療における新薬の展望

座長 久世 文幸(京都大学)

富岡 治明(島根医大 微生物・免疫)

現在、全世界の結核患者数は約1,500万人と推定されており、年間の結核患者発生数は約800万人、また死亡者数は約300万人と言われている。またWHOの推定によれば、1990~1999年の10年間に新しく8,800万人の結核患者(うち800万人はHIV感染における結核)が発生し、3,000万人が死亡するものと予測されている。また最近では欧米諸国での結核減少の鈍化あるいは増加や、後述のHIV感染者での多剤耐性結核といった問題が浮上してきている。我が国に目を転じてみると、近年結核の罹患率は年間約10%ずつの順調な減少を続けてきたが、今なお人口10万対約35(1994年)で先進諸国に比べて高く、さらに1970年代後半からは罹患率の減少速度が鈍化してきており、新患発生数は未だに年間約4万から5万人台を推移し、僅かながら増加の傾向すらうかがえる状況である。このような状況に鑑みた場合、結核治療法に関わる諸問題、例えば抗菌活性・副作用・薬剤相互作用などとの関連での優れた抗結核剤の開発、並びにより有効な抗結核化学療法方式の確立といった問題などが早急に解決されるべき重要課題としてクローズアップされてくる。本シンポジウムでは特に新規抗結核薬の開発という観点に立脚しつつ、新しい結核化学療法の構築へ向けての様々な試みの抱える問題点とその将来展望について考察してみたい。現在の抗結核化学療法はINHとRFPが主軸であり、我が国では喀痰塗抹陽性例または有空洞例での初回治療法にはこれら2剤にSMまたはEBを加えた3剤併用が標準方式として施行されているが、1996年からはこれら3剤にさらにPZAを加えた短期化学療法が新しい標準方式として取り入れられて来ており、今後とも結核の治療期間の短縮化という問題は特に重要な課題の一つとして位置付けられるものと考えられる。このような観点からすれば、強力な抗菌力を有するか、あるいは既存の薬剤との間に優れた併用効果を発揮し得るような新規抗結核剤の開発は極めて重要な課題であると言える。また、近年問題となっている結核死の再増加には薬剤耐性結核菌とりわけ多剤耐性結核菌の出現が大きな要因になっていることが指摘されている。最近では、米国での主としてHIV感染患者間での多剤耐性結

核菌による集団感染の多発が問題になっているが、この場合、分離菌は少なくともINH-RFP耐性で、さらに多くの菌株では他の抗結核薬(1~5剤)にも耐性を有し、死亡率は43~89%と極めて高率であり、診断から死亡までのメジアンは4~16週と急速であると言う。このように、多剤耐性菌による難治性肺結核の治療という問題も今後早急に解決されるべき課題であり、従って抗結核化学療法の一つの重要課題は薬剤耐性結核菌に有効な新規薬剤の開発とすることになる。

以上の観点からするに、新規抗結核菌化学療法剤として有望視されている薬剤としては、新キノロン剤、リファマイシン系薬剤、マクロライド剤およびPZA誘導体などが挙げられるが、本シンポジウムでは特に結核菌に対する抗菌力に優れ且つ企業レベルでの開発研究が精力的に進められているキノロン剤とリファマイシン系薬剤とに焦点を当て、企業サイドあるいは臨床サイドから見てのこれら薬剤の抗結核剤としての開発の動向とその現状および問題点などについて考察したい。今回は、薬剤の開発研究、結核の化学療法の基礎的研究、ならびに結核の治療と臨床研究に精力的に携わっておられる5名の研究者の方々に、主にこれらの新薬開発に関連しての、(1) 構造活性相関・体内動態・他剤との薬物相互作用などを考慮してのドラッグデザイン、(2) high through-put screeningを指向した新薬スクリーニングシステムの構築と創薬分野における応用、(3) 治療効果の予測を可能とするような新しい抗菌力試験法の開発とそれに付随する問題点、(4) 化学的・薬学的な特性や副作用・薬剤耐性・短期化学療法への適用といった臨床応用上の諸問題を加味した場合の抗結核剤としての問題点とその将来性、(5) コストベネフィット・特許性などの企業戦略から見ての問題点とその展望などの話題について、特にこれらの薬剤の結核の短期化学療法および多剤耐性結核への適用という観点を踏まえての解説をお願いし、討論を深めたいと考えている。本シンポジウムでの討論を通して、抗結核剤の開発に関わる問題点とその将来像について薬剤開発とその臨床応用の二つのサイドからの統合的な考察を進めていくことが出来れば幸いである。

キノロン剤の開発状況

難波 憲司 (第一製薬(株)創薬第一研究所)

強化化学療法による肺結核の初回治療方式が確立・普及した現在でも、結核菌の薬剤耐性獲得（再治療時）や薬剤の副作用による結核症治療の難治化が問題となっている。また、米国ではHIV感染者における多剤耐性菌による結核症の院内流行も新たな問題となっており、国内外を問わず既存の抗結核薬よりも強力かつ副作用の少ない抗結核薬の開発が切望されている。

キノロン剤は、一般に広域な抗菌スペクトラムと優れた抗菌力・組織移行性を有し、一部の抗酸菌にも比較的強い抗菌活性を示し、かつ、既存の抗結核薬との間に交差耐性を示さないことが報告されている。以上の背景から、キノロン剤は結核症の初回化学療法あるいは治療終了後の継続相における併用薬剤として、また、多剤耐性結核菌による難治性結核症に対する併用薬剤として期待されている。

今回のシンポジウムでは、市販キノロン剤の抗結核薬としての可能性および新規キノロン剤の開発状況と今後の展望について述べてみたい。

1) 市販キノロン剤の抗結核薬としての可能性

肺結核の初回治療期間の短縮を目的とした場合、現在、市販されているキノロン剤の中で RFP や INH の結核菌に対する試験管内抗菌力を凌駕するものはなく、また、適応症として肺結核症を取得しているものはない。しかし、既存の抗結核薬との間に交差耐性を示さないことから、多剤耐性結核菌による結核症に対して有効な治療薬となりうる可能性は高い。

2) 新規キノロン剤の開発状況と今後の展望

肺結核の初回治療期間の短縮を目的とした場合には、RFP や INH の結核菌に対する試験管内抗菌力を凌駕し、かつ薬価の安い新規キノロン剤の開発が理想である。最近、米国では抗酸菌に対するキノロン系化合物の構造活性相関に関する研究が行われ、キノロン母核の側鎖を改良することによって既存のキノロン剤、RFP および INH の抗結核菌活性を凌駕する化合物がいくつか報告されている。このことは、優れた抗結核菌活性を有するキノロン系化合物のドラッグデザインが十分に可能なことを示唆するものである。しかし、高い有用性を示す抗結核薬となり得るか否かは抗菌活性に加えて、(1)長期投与による安全性保持、(2)ヒトでの良好な肺組織内移行性、(3)安い合成コストなどの諸条件を満たすことが重要となる。加えて、長期投与によるキノロン耐性菌の問題も忘れてはならないと考えられる。例えば、大腸菌、黄色ブドウ球菌にキノロン剤を作用させると $2 \times \text{MIC}$ 以上の濃度では短時間殺菌力を示すものの、 $1/2 \times \text{MIC}$ 以下の濃度では標的酵素変異株、膜透過性低下変異株を比較的高頻度で出現させることが観察されている。結核菌のキノロン耐性については不明な点が多いが、キノロンの特徴を生かした投与法の検討も必要である。

今後、抗結核薬としてのキノロン剤の開発を進めていくためには、以上の問題点を解決していかなければならないであろう。

シ II-2

Rifamycin 誘導体薬剤開発の現状と展望

日 高 隆 義 (鐘淵化学工業・総合研)

Rifampicin (RMP)が抗結核薬として 1966 年に開発され 30 年が経過した現在、RMP を中心とした併用療法が確立され結核治療・撲滅に寄与している。RMP に続く新 rifamycin 誘導体についても数多く合成・開発研究がなされてきた。代表的なものとして、rifapentine (RPT), rifabutin (RFB), SPA-S-565, rifaximin, CGP-7040 等があげられる。特に 1980 年代は AIDS の出現とともにその合併症となる *M. avium complex* (MAC) 症や *M. tuberculosis* (MTB) 症に対する治療あるいは予防薬の開発研究が盛んに行われ、RFB は MAC 治療・予防薬並びに結核治療薬として EC 諸国で、米国では AIDS 患者の MAC 予防薬として 1992~1993 年に認可されている。RPT は抗結核薬として中国で使用され、米国でも抗結核薬としての治験が行われている。Rifaximin は腸内細菌に起因する不良性消化器疾患治療薬としてイタリアで認可されている。

Rifamycin 類は構造的にみればアンサ鎖部分とナフタレン環部分に分けることが出来る。アンサ鎖部分の化学修飾は大幅に活性を低下させることから、アンサ鎖部分は活性に必須であることが分かり、これまでの rifamycin 類の化学修飾は大部分がナフタレン環部分の修飾である。ナフタレン環部分の化学修飾はナフタレン環に修飾する基を直接導入したものと、ナフタレン環の 3 位と 4 位とを結ぶ複素環を導入したものに大きく分けることが出来る。RMP, RPT, SPA-S-565 等はナフタレン環 3 位の水素原子を置換し、それぞれ目的とする構造の置換基を導入したものである。この部位を修飾した誘導体の代表である RMP は出発原料の rifamycin S に比べ MTB に対する *in vitro* 抗菌力は劣るものの経口吸収性が改良され、高い治療効果を示すようになった。ナフタレン環の 3 位と 4 位とを結ぶ複素環が導入された誘導体として RFB, rifaximin 等があげられる。RFB は MTB 及び MAC に対して RMP より強い抗菌力を示すよう改良されたが、MAC に対する抗菌力は十分なものではない。上述のごとく rifamycin

誘導体の開発が行われてきたが臨床に供された薬剤は数少なく、他の主要な抗菌剤の開発に比べると活発とは言いがたい。その理由として出発原料の母核化合物が比較的高価であること等があげられる。しかしながら、rifamycin 類の抗酸菌に対する抗菌特性に着目すれば、より適正な誘導体創製の開発価値はある。

演者らは MTB のみならず MAC に対してより有効な誘導体の開発を目指し研究を進めてきた結果、両菌種に対して強い抗菌活性を示す誘導体 (KRM-1648) を見出した。本化合物、3'-hydroxy-5'-(4-iso-butyl-1-piperazinyl) benzoxazinorifamycin は rifamycin 骨格のナフタレン環に benzoxazine 環を結合した新誘導体であり、*in vitro*, *in vivo* において RMP や RFB より優れた抗菌力を有することが多くの研究者により報告されている。KRM-1648 は生体内で 30 位-水酸化と 25 位-脱アセチル化反応により代謝される。RMP 及び RFB もほぼ同様の反応による代謝物が検出されており、これら薬剤の代謝は同様の経路で行われていると考えられる。30 位-水酸化には肝ミクロソーム P450 3A が関与しており、他剤と併用する場合には薬物相互作用についての検討が重要である。また、RMP、RFB、RPT は肝ミクロソーム P450 を誘導することが知られており、併用薬剤の肝での代謝並びに自己代謝を促進し、血中濃度を低下させるが、KRM-1648 は肝 P450 誘導を示さないことから (ラット、イヌ)、他剤に対する影響は少ないことが予想される。

結核治療分野において世界的に DOT (直接監視下療法) が推奨されている中で、RPT について INH との併用による 1 回/週の DOT 治験が行われている。KRM-1648 は抗菌力が優れ、組織移行性が高く、消失半減期が長いことから間歇療法に適している薬剤であり、今後の治験成績が待たれる。治療回数、治療期間の短縮化が可能になれば結核治療に大きく寄与できる。

以上、これまでの経験をふまえ rifamycin 系薬剤開発での課題を考察する。

シⅡ-3

キノロン, リファマイシン, マクロライド剤のin vitro抗結核菌および抗MAC抗菌活性, 特にin vivo治療効果との関連から

○佐藤勝昌, 富岡治明
(島根医大, 微生物・免疫)

新規抗結核剤, 抗MAC剤については, (1) ニューキノロン剤は結核菌にはある程度の抗菌活性を示すが, MACに対する抗菌力は弱いこと, (2) リファマイシン誘導体は強力な抗結核菌活性を有するものの, KRM-1648 (KRM) を含めMACに対する抗菌力はさほど優れたものとは言えないこと, 逆に, (3) マクロライド剤はMACに対して比較的優れた抗菌力を示すが, 結核菌にはこうした抗菌力が期待できないことなどがin vitro抗菌試験あるいは感染マウスでのin vivo治療実験さらにはヒトでの臨床治療成績から明らかになっている。我々はこれまで結核菌やMACに対する有効薬剤の探索研究を進めて来ているが, 特に実験的マウスMAC感染症においては, かなり優れたin vitro抗菌活性を有するKRMなどの薬剤による治療を施した場合でも, 感染初期には菌の一過性の殺菌が認められるもののその後のphaseでは菌の再増殖がみられるなどして, 結局のところは感染部位からの菌の完全な排除には至り得ないことが多い。このことは, 難治性抗酸菌症の化学療法を考える上では, 治療に用いる抗菌剤のin vivo抗菌力についてはhost-parasite relationshipを加味した観点からの評価を進めていく必要性を強く示唆するものといえる。

このような観点から, 今回はA-549ヒトII型肺胞上皮細胞株内での結核菌とMACの増殖動態と比較的成熟なマクロファージ(MΦ)の性状を有するMONO-MAC-6 (MM6) ヒト単球様細胞株をはじめとする諸種MΦ様細胞株やマウス腹腔MΦ内でのそれとの比較検討を行ったが, これらの抗酸菌はA-549細胞やMΦ様細胞株内ではMΦ内での場合に比べてより旺盛な増殖能を示すことが明らかにされた。この成績は, これらの抗酸菌による肺感染症では, 肺胞MΦのみならずII型肺胞上皮細胞もまた結核菌やMAC菌の肺胞からリンパ系組織や血行路への侵入部位あるいは一過性の増殖の場としての重要な役割を果たしている可能性を示唆している。最近, A-549細胞内に感染した結核菌のアミカシンの抗菌活性に対する感受性はMΦ内感染菌のそれよりも著しく低いことが報告されているが, 今回の我々の検討でも, MIC値あるいは臨床投与量でのヒト血中C_{max}値相当の濃度の抗菌剤を含有する培地中でのレボフロキサシン (LVFX), KRM及びクラリスロマイシン (CAM) のA-549細胞内感染MAC菌に対する抗菌作用発現はMM6細胞内感染菌に対する場合よりも弱いことが分かった。この傾向はin vitro抗MAC抗菌活性に優れたKRMにおいて特に著しく, A-549細胞内感染MAC菌に対するKRMのMIC値はMM6細胞内感染菌に対するMIC値よりも約130倍も高かった。従っ

て, KRMなどの化学療法剤は肺胞MΦ内に局在するMAC菌に対しては強い抗菌力を発揮し得るものの, 感染の場をII型肺胞上皮細胞へ移行してしまった一部の感染菌に対しては十分な抗菌力を示し得ないものと考えられる。以前より我々は, マウスMAC感染モデル系ではKRMをはじめとする化学療法剤の投与により感染初期には肺などの感染部位での一過性の殺菌がみられるものの, その後のphaseでは多くの場合菌の再増殖が認められることを報告して来ているが, このような現象には, 上述のII型肺胞上皮細胞内へのMAC菌の感染あるいはMΦからの移行に伴う感染菌の化学療法剤の抗菌作用からのエスケープといった問題が密接に関係していることも十分に考えられる。

先に, Heifetsらは, MΦ内感染MAC菌に対する諸種抗菌剤のMIC値は細胞外MAC菌に対するそれらよりも数倍高いことを見出し, 細胞内でのMAC菌の局在部位は薬剤のそれとは異なる可能性について言及している。我々も細胞外結核菌およびMAC菌に対するLVFX, KRMおよびCAMのMIC値をMM6およびA-549細胞内感染菌に対するMIC値と比較したところ, LVFXについてはHeifetsらと同様な成績が得られたものの, KRMとCAMについては両MIC値間に有意な差異を認めなかった。しかしながら, Heifetsらの実験を含めてこうした細胞外・細胞内結核菌あるいはMAC菌に対するMIC値の測定系においては, 両者間での接種菌数を一致させることは極めて困難であり, さらに両MIC測定系で用いた培地の違いをも考慮した場合, 果たしてこのような形でのMIC値の比較そのものに妥当性があるのか否かについては結論の別れるところであり, この点については更に詳細な検討が必要である。

最近, McDonough & KressによりMΦ内で順化した結核菌 (IG菌) は培養菌 (EG菌) よりもA-549細胞内への感染性が増すがMΦ内への感染性には差がないことが報告された。他方, Bermudezらにより, MΦのMAC菌取り込み能については, IG菌>EG菌であることが見出されており, この場合, EG菌のMΦによる取り込みはCR3を介するのに対してIG菌の取り込みはβ1インテグリンやトランスフェリンレセプターを介するものであるという。いずれにしても, 肺結核やMAC肺感染症では一度肺胞MΦ内に感染して増殖した菌 (IG菌) が別のMΦやII型肺胞上皮細胞などへ移行あるいは再感染し, ひいては病巣の拡大・転移を起こしていくといったメカニズムを考えた場合, IG菌のMΦやA-549細胞への感染動態やIG菌の各種化学療法剤に対する感受性といった点はかなり興味深い問題である。現在この点についても検討中であるので併せて報告したい。

シⅡ-4

抗結核薬としてのニューキノロン剤の臨床的評価

○河原 伸・多田敦彦・永礼 旬 (国立療養所南岡山病院)

全世界では年間約900万人の結核患者が新たに発生し、約300万人が結核により死亡していると推定されているが、結核の感染状況は世界的に確実に蔓延しつつあり、その傾向は発展途上国において特に顕著である。わが国においては結核罹患率の減少速度の鈍化、塗抹陽性患者の増加、最近とみに報告されることの多い集団感染事例、高齢者結核、外国人結核の増加などが憂慮されているが、米国ではHIV感染者における多剤耐性菌による集団感染事件が多発し、大問題となった。

結核の診断においては、核酸の相同性を利用した同定法、液体培地を用いた迅速培養法、核酸増幅法による迅速検出・同定法などの臨床への導入により著しい進歩がみられているのに対し、治療においては、初回治療例に対してINH、RFP、SMあるいはEBの3剤に初期2カ月間PZAを加える初期強化短期化学療法が標準的治療法として導入されたとはいえ、その治療期間は未だ6カ月の長期にわたっており、また、副作用によりINH、RFPなどの主要薬剤が使用できない場合、再治療例あるいは時には初回治療例において、INH、RFPなどに対して耐性が認められた場合などにはその治療は必ずしも容易ではないことより、強力でかつ副作用の少ない新たな抗結核薬の開発が切望されている。しかしながら、現時点では新たな抗結核薬の開発は乏しく、治療面において大きな進展は望めない。このような現状においてニューキノロン剤は他の抗結核薬とは交差耐性を示さず、優れた抗結核菌活性と気道移行性を有するため新たな抗結核薬として期待されており、一部のものはすでに

に抗結核薬としてのstatusを得ている。この系統の薬剤の中では特にofloxacin(OFLX)の臨床の有用性がいくつか報告されており、多剤耐性持続排菌例に対して300~600mg/日のOFLXの単独あるいは準単独投与がなされ、14.3~44.4%の菌陰性化が得られている。そして、本剤は長期投与にもかかわらず副作用の発現頻度が低く、重篤なものも認められなかったことより、その有効性のみならず既存の抗結核薬に比し安全性が高い薬剤としても評価されている。しかしながら、本剤に対する耐性菌が投与2~3カ月後の早期に出現することが多く、また、他のニューキノロン剤に対して交差耐性を有するため、本剤の投与については慎重を要し、単剤投与などは推奨されない。

わが国において既に市販されている薬剤と現在治療中の薬剤を合わせると約20種のニューキノロン剤が開発されているが、当然ながらOFLX以外のニューキノロン剤にも同様に抗結核薬としての可能性が秘められている。既に市販されている薬剤の中ではciprofloxacin、ラセミ体であるOFLXの光学活性I体であるlevofloxacin、sparfloxacinなどがその抗菌活性ならびに体内動態などより高く評価されているが、最近開発されたDu-6859a、AM-1155、CS-940などはOFLXよりさらに強力な*in vitro* 抗結核菌活性を有しており、今後の検討結果が期待される。しかしながら、抗結核薬としての臨床応用については各々の薬剤の抗菌活性、体内動態のみならず、薬物相互作用、長期投与による蓄積毒性なども考慮して慎重に検討すべきものと思われる。

シII-5

結核診療における新薬の必要性

鈴木克洋、田中栄作、網谷良一（京都大学 胸部病態研究所 感染・炎症学）

1944年のSchatz・WaksmanによるSMの発見を嚆矢とする抗結核化学療法は、1952年のINHとPZAの発見、1961年のEBの発見、そして1966年のRFPの発見と引き続き大成功を収め、結核は早晚撲滅されとの見方が60年代後半から70年代の世界の医学界を支配した。ところが80年代後半より世界的なHIV感染の蔓延、発展途上国を中心とする都市化の進行と未発達な医療資源による不完全な治療等により、世界の結核は再び増加し猛威をふるい始めた。現在全世界において結核の既感染者は17億人、年間900万人が発病し、300万人が死亡していると推計され、さらにそれらの数字は年々増加すると予測されている。結核の大部分は発展途上国で発生しており、WHOを中心にDirectly Observed Therapy Short Course (DOTS)による治療が推進されている。既存の薬剤に加えより強力な抗結核薬が開発され、現在よりさらに短期間で治療が可能となれば、DOTSの推進にも寄与する事大である。しかしながら結核に対する目立った新薬はRFP以来30年近く開発されていない。本邦においても年間4万人以上が発病し、3000人以上が死亡しており、結核は現在も重要な伝染病であり続けている。本邦における結核死亡の要因を分析すると、1) 手遅れ状態の重症結核、2) 多剤耐性菌による難治結核、3) 高齢かつ基礎疾患をもつ患者に生じた難治結核等が挙げられる。その様な現状も踏まえ、本邦での結核診療における新薬の必要性を考えると以下の諸点が理由として考えられよう：1) 多剤耐性結核菌、2) 副作用による主要薬剤の使用困難、3) 基礎疾患・全身状態の悪化による経口摂取不能状態。これらの点を臨床例や文献的考察も含めて発表したい。

1) 薬剤耐性

本邦におけるINH・RFP・SM・EB・KMのどれか1剤に対する耐性率は初回治療例で5.6%、再治療例では27.8%と報告されている。米国ではHIV陽性者を中心としたINH・RFP両剤耐性以上のいわゆる多剤耐性結核の集団

発生がマスコミの話題となった。死亡率が72-89%、発症から死亡までの期間の中央値が4週間から16週間という数字が人々を驚かせた。さらに症例中6-9%の医療従事者を含むHIV陰性者がいた点が、多剤耐性菌は毒力が弱く集団感染はないと考えてきた本邦の専門家の見解にも一石を投ずる結果となった。その後本邦においても、HIV陰性者での多剤耐性菌結核の集団発生が少なくとも2事例報告された。多剤耐性結核を化学療法のみで治療することは現在のところ極めて難しく、両薬剤に匹敵する効果のある新薬の開発が切望されている。

2) 薬剤副作用

たとえ全剤感受性菌による結核であっても、副作用のためINH・RFP等が服用できない事があり、その場合薬剤耐性と同じく治療に苦慮することになる。特に高齢者では同時に複数薬剤に副作用が生じやすく、中途半端な治療が長期間続きやすいため、主要薬剤に対する耐性菌を誘導する結果を招く事がある。当科に結核で入院し化学療法を行った患者169名の分析では、抗結核薬剤服用時の副作用は全体の50.9%にみられた。最も多かったのは肝障害で全体の35%にみられ、次いで第8脳神経障害、発疹、視神経障害などが多かった。副作用発現頻度の、年齢・性別による差は明らかではなかった。高齢者にも副作用が少なく、かつ強力な新薬の開発が望まれている。薬剤の相互作用も含めた抗結核薬剤副作用の文献的考察も併せて行う予定である。

3) 経口摂取不能患者

脳梗塞後遺症・パーキンソン病・食道癌・全身状態の悪化等で経口摂取不能となった場合、非経口的に投与可能な薬剤は現在INHとSM等のアミノ配糖体のみである。その他の薬剤は経鼻チューブで投与している現状であるが、誤嚥性肺炎の頻度が高まる等の問題もあり、非経口的に投与可能な抗結核薬剤の開発が望まれている。

シンポジウムⅢ

結核の院内感染

座長 阿彦 忠之 (山形県山形保健所)

重藤 えり子 (国立療養所広島病院)

はじめに

「医療現場や医学教育における結核軽視のツケは、必ず医療従事者の身に降りかかるだろう。」

本総会に毎年参加して繰り返し耳にした言葉が、「院内感染」の多発という形で現実味を帯びてきた。結核の集団感染という点、わが国では1985年頃から増加し、最初は保育園や学校を舞台にしたものが多かった。しかし最近では、若年成人を中心とした職場内の集団感染が目立ってきた。とりわけ医療施設における結核の集団感染は急増しており、1994年以降に公表されたものだけで10件以上にのぼっている。全国各地で結核の院内感染が発生し死亡者も出たという報道に刺激され、病院等から保健所に「入院患者の結核の診断が遅れて、看護婦が院内感染を心配し混乱している。」といった相談が急に多くなった。

医療従事者の結核発病のリスクが高いことは、古くから指摘されていた。ただ従来は、発病者の多くは散发例であった。これが近年になって、成人でも結核の未感染者が増え免疫を持たない者が多くなったことを背景にして、若い看護婦等を中心に集団感染が拡大している。最近の沖縄県や大阪府の調査によると、看護婦では20歳～30歳代の罹患率が特に高いと報告されているが、それ以上の年齢でも一般住民に比べてハイリスクであることは疑いない。また、集団感染対策に結核菌のRFLP (restriction fragment length polymorphism) 分析が用いられるようになって、感染源や感染経路の推定に威力を発揮している。この分析により、独立の散发例と思われていたものが実は、同一感染源からの集団発生と判明する事例が多く、感染経路の究明により院内感染の予防方策や施設環境等の新たな見直しにも役立つようになった。

このような状況を受けて本シンポジウムでは、結核の院内感染の特徴と予防対策のあり方を理解しやすくするために、各演者の方々には具体的な事例や実態調査の結果に基づく報告をお願いした。

仲宗根先生には、沖縄県の結核サーベイランスや病院での集団感染事例の分析に基づき、医療従事者の結核発病リスクの実態や一般病院における感染予防対策の課題を提案していただく。

高松先生と前田先生には、病院患者間の集団感染事例をもとに、特に産科・小児科および精神科領域における結核院内感染の特徴とその予防対策について考察をお願いした。また、院内感染が発生した場合の病院と行政機関(保健所等)および専門機関との連携の重要性についても触れていただきたい。

穴戸先生は、病院における職員の結核発病の実情と院内感染予防対策に関する全国調査を実施された。その結果をもとに、職員採用時のツベルクリン反応検査やBCG接種の実施などに関する提案をいただく。これについては座長の重藤から、看護学生のツベルクリン反応検査(2段階法)の経験を踏まえた追加発言を予定している。

鈴木先生には、米国等の結核院内感染対策の考え方を踏まえ、産業衛生の視点から予防対策を提案していただく。医療現場に産業衛生の3管理(健康管理、作業管理、作業環境管理)を導入することは、結核以外の院内感染対策の促進にもつながるだろう。

HIV感染の拡大と関連して多剤耐性結核の増加も心配される中で、結核の院内感染対策は緊急の課題である。本シンポジウムにおいて、この課題解決に少しでも寄与すべく活発な討論がなされることを期待している。

シⅢ-1

医療従事者の結核—沖縄県の実態から

仲宗根 正（沖縄県名護保健所）

医療従事者の結核登録状況

1993-95年の3年間の沖縄県の医療従事者の結核登録者は23人で、看護婦15人、看護師、看護助手が各1人、歯科技工士および歯科助手3人、医師、理学療法士、病棟事務職員各1人であった。看護婦について年齢階級ごとに一般集団に対する結核発病の相対危険度を求めた。20歳代7.28、30歳代3.00、40歳代1.74で20-30歳代で女性の一般集団に比べ有意に高かった。診断名は肺結核18人、胸膜炎3人、リンパ節結核2人で、菌所見は塗抹陽性7人(30%)、培養陽性3人であった。発見方法は定期健診43%、定期外健診22%、医療機関受診35%で、一般の結核登録者に比べ定期健診による発見の割合が高かった。接触者調査から感染源が推定されたものは23人中8人で、うち5人は後述する集団感染事例、あと各々1件ずつ患者、同僚、家族からの感染の可能性が考えられた。

入院患者の結核登録状況

1995年に施設を対象に県内7保健所が実施した定期外健診34件のうち、医療機関に対して行われた12件の内容を検討した。定期外健診はすべて入院患者の結核登録が契機となっており、初発患者は全員塗抹陽性で沖縄県の感染性肺結核195例の6%を占めた。

入院から結核登録までの期間は1月未満が8例(67%)、3月未満3例、6月以上が1例あった。対象となった医療機関は8件(67%)が一般病院、ほか大学病院、精神病院、産科診療所であった。初発患者の年齢は35-90歳で70歳以上が8人(67%)であった。入院時診断は肺炎が2人、その他はがん、脳卒中など呼吸器以外の疾患であった。結核登録時に呼吸器症状があったのは4人(33%)で、感染危険度指数は「最重要」2人「重要」10人であった。

定期外健診は、職員、同室患者等を対象に胸部撮影を707人、ツ反応検査を460人に実施し、1施設あたりそれぞれ59人、38人であった。看護婦と入院患者から各1人の患者が発見され、職員8人に化学予防が行われた。

集団感染事例

ある一般病院において1994年2月の定期健診から2人の看護婦の結核が発見され、その後97年3月まで8回の定期および定期外健診で同じ病棟(58床、職員31人)から看護婦4人、病棟事務職員1人の結核が発見され、看護婦16人に化学予防が行われた。発病者5人のうち2人は化学予防を受けた者であった。

接触者の調査、検出された結核菌RFLP分析の結果から、6人はSLEで入院中に粟粒結核と診断された65歳の患者から感染し、2ヶ月から2年4ヶ月にわたって発病したことが示唆された。1人の看護婦は90歳の患者からの感染、発病と考えられた。同患者は肺炎および結核疑いで個室に入院し、喀痰検査で塗抹陰性を4回確認の上、一般病室へ移動直後が7キ-5号が検出された。2例とも呼吸器症状がなく、排痰の処置、吸入療法の際の感染が考えられた。

課題と対策

感染源としての入院患者の評価

入院患者や施設の状況に応じた感染予防対策をとるため①入院患者の結核発病状況と医療従事者の感染、発病の有無の把握②集団感染事例の感染源および病院の環境等の調査を通して集団感染の危険要因を具体的に検討する必要がある。

一般病院における結核対策

感染予防対策には医師をはじめとする医療従事者の結核に対する認識が不可欠であり、院内感染対策の一つに位置づけ、全職員を対象にした定期的な研修が必要である。今後、長期入院患者に対する定期的な胸部撮影や喀痰検査の制度化、ヘパマスク等に要する院内感染対策のコストについての検討が必要である。

患者発生時の適切な対応

結核患者発生時の対応について、医療機関に対して「結核定期外健康診断ガイドライン」の内容の周知を図る必要がある。健診の検討、実施にあたっては保健所との連携体制が重要である。

シⅢ-2

病院患者間の結核集団感染

○高松 勇、亀田 誠、井上 寿茂、豊島 協一郎
(大阪府立羽曳野病院小児科)

15名の患者発生をみた集団発生事例で、RFLP分析にて1人の感染源からの感染であることをほぼ確認し感染防止策を考える上で示唆に富む事例を経験したので報告する。

初発患者Aは喀痰を伴う咳が激しかった22歳女性。肺結核・bII3・喀痰塗抹(G5)で耐性は無かった。17日間X病院に入院し肺結核の診断がつかないまま退院。2カ月後Y病院に5日間入院し肺結核と診断された。家族歴で結核患者は認めず。その後、X病院関係者から、9名の患者発生を認めた。翌年にさらに、2名の患者発生を認めた。Y病院関係者からは、1年以内に1名の、翌年にさらに1名の患者発生を認めた。家族では翌年に20歳代の夫と姉に肺結核が発生した。15名の発病者中排菌陽性の7名は全て初発患者Aの菌株とRFLPパターンが一致した。発病者の特徴は、濃厚な感染があったと考えられた30歳以下の者7名中5名に患者発生を認め、30歳以下の患者が15名中13名で多数を占め、30歳以下の産後患者が7名であったことであった。一方で、僅かの接触(10分間の会話)しかなかった27歳女性が発症していた。また、直接の接触が確認されなかった2人の結核乳児が発病していた。症例αは6カ月女児で、結核性髄膜炎、粟粒結核、肺結核、肝結核であった。症例βは7カ月女児で、粟粒結核であった。症例αと感染源Aとの接触はX病院で直接の接触はなく、症例αの入院中に感染源Aが時間外外来を受診しており、このとき約2時間隣室で過ごしたのみであった。また、症例βと感染源Aとの接触はY病院で直接の接触はなく、感染源Aが肺結核と診断される前に1日だけY病院の病棟で隣室にいただけであった。

【考察】1. 感染源の診断の遅れが、集団発生

に大きく影響していた。感染源の「速やかな診断と効果的な治療」がなされるよう努力が必要である。2. 濃厚で長時間接触した者では、全員が感染し7名中5名が発病していた。一方接触が僅かであり10分しか会話しなかった27歳女性や隣室で短時間過ごしただけの乳児が発病していた。3. 結核未感染者が多い若年者では、濃厚な感染暴露を受けた場合短期間に集団発生することが考えられ接触者検診を実施する上で十分な配慮が必要である。また、20歳代の産後患者が7名であり、産後は結核発病のハイリスク要因である。4. 感染源が集団発生を来すような強い感染性を持つ患者の場合(菌陽性肺結核患者の約2%)、例えば、同病棟、同外来等の同空間に居合わせただけでも感染させることがある。一方、新生児・乳児を対象にした検診では、感染者の発病率は高く、且つ全身播種しやすいと言われており、感染者を漏らさずに発見することが重要である。今回の事例は僅かな接触においても感染、発病することがあり得ることを示すものである。しかしながら症例α、βは共に、感染源から接触状況の濃厚な者から順次検診を実施していく従来の同心円状の検診方法では検診対象外の患者であった。感染源が強い感染性を有する場合に新生児の接触者検診は感染源との接触状況による同心円状の設定では不十分であり、入院・外来接触者は全員実施等の工夫が必要であるが、実際には実現困難であり、今後方法の開発が必要である。5. 感染防止上、医療機関における病棟構造や換気面での改善が必要である。

最後に、RFLP法検査を快く引き受けていただいた結核研究所森亨、阿部千代治両先生に深謝いたします。

シⅢ-3

精神病院における結核対策

前 田 秀 雄（東京都府中小金井保健所）

【はじめに】

近年、精神保健対策は社会復帰と在宅療養が中心的課題となっているが、未だ閉鎖病棟に長期的に入院を余儀なくされている患者も数多い。そうした患者には、高齢化や精神医療特有の結核発症のリスクが存在しており、新たな視点から対策の強化が求められている。

【症例】

患者X、46才、男性。精神分裂病と診断され、単科精神病院閉鎖病棟に1980年より19年間入院中。1996年1月より呼吸器症状出現し、直後から院内にて感冒として治療されるも著効なく、同6月より高熱出現、7月近隣内科系病院受診し肺結核bⅢ3、G5号と診断され、精神科合併症病棟へ命令入所となる。

同病棟入院患者及び関係職員を対象とした定期外検診において第1回：受診者84名中、肺結核6名、初感染結核2名、第2回：受診者65名中、肺結核3名、第3回：受診者89名、中肺結核2名が発見された。その間、有症状受診患者（看護職員）1名が胸腹部リンパ節結核と診断されている。有症状受診者を除く全ての患者は同一閉鎖病棟入院患者であった。また、菌陽性患者6名は全て、RFLP分析にて同一パターンだった。

【精神病院の結核対策上の課題】

1) 入院患者の状況 短期退院患者が増加している一方、陳旧性患者が長期的に入院しているため高齢者が増加している。また、長期的に入院することにより、家族・友人等との人間関係が希薄となり、患者の健康状態への関心が低い。

2) 病棟構造 閉鎖病棟は行動範囲が限定され、密閉性も高い。また、特に閉鎖病棟は、建築年代の古い病棟が多いため、空調施設が十分でなく病室が狭隘である。

3) 健康管理 医療機関管理者には、結核予防法における定期検診の義務は入院患者に対してはない。また、精神科治療においては、胸部X線撮影は保険診療報酬を得られない。更に、X線設備を有しない単科病院も多く、結核性疾患への認識・関心が薄い。そして、住所地は入院時現住所であるため、老人保健法等の定

期検診受診機会が乏しい。

【予防可能例の視点からの分析】

1) 患者発見の遅れ 自覚症状の訴えが少なく、結核についての健康教育が困難であるため、受診の遅れ(patient's delay)が長期化する。また、X線設備を有さない単科精神病院も多く、医療従事者の結核に対する関心が薄いため、診断の遅れ(doctor's delay)が長期化しやすい。更に、喫煙常習者が多いため、呼吸器症状から他覚的に発見しにくい

2) 検診の長期未受診 結核予防法には、医療機関施設長に対する入院患者の結核定期検診実施義務はない。また、老人保健法に基づく検診、住民健診を受ける機会が得られにくい。

3) 定期検診時後管理の不徹底 定期検診実施義務がないため、包括的な患者の健康管理体制が整備されていない。

4) 定期外健診の不徹底 自院内で単独で対応すると、結核対策のガイドラインに従った検診ができない。

5) 結核ハイリスク疾患の放置 糖尿病等の内科系慢性疾患の管理が不十分なことがあり、また結核発症リスクへの認識が少ない。

【治療上の問題点】

1) 結核予防法29条の命令入所に基づく菌陽性患者の治療を行うことできる、精神科合併症病棟が少ない。また、菌陰性であっても結核治療の実施できる（ノウハウのある）精神科単科病院は少ない。

2) 菌陰性患者について他院外来への患者単身での通院は困難な場合が多い。

4) 抗精神薬による肝機能低下により、標準化学療法が実施できないことがある。

【今後の検討課題】

- 1) 精神病院職員への結核対策に関する普及啓発。
- 2) 精神保健対策と結核予防対策の連携。
- 3) 定期外検診等による胸部X線撮影の実施。
- 4) 結核等の感染症対策に対応した病棟設計。
- 5) 結核発症に留意した病棟医療看護。
- 6) 発生時における定期外集団検診の確実な実施。
- 7) 精神疾患・結核の合併治療体制の整備。

シ III-4

わが国の院内感染予防対策の現状と課題

○穴 戸 真 司 (国立療養所松江病院呼吸器内科)
森 亨 (結核予防会結核研究所)

「目的」医療従事者は、結核感染・結核発病の機会が多いハイ・リスク集団であると共に他への感染をおよぼすデンジャー集団でもある。また、特に最近になって院内結核感染の諸問題がクローズアップされ、各病院における院内結核感染予防対策強化の見直しが行われている現状にある。そこで、全国の病院の結核感染予防対策実態と職員の結核発病概要について調査し、ついでに附属看護学校のツベルクリン・BCG施行状況についても調査し、現状の把握と今後の院内結核感染予防対策の課題について検討した。

「対象および方法」結核病棟を有する病院用と結核病棟を有しない病院用のアンケート用紙を作成して、1994年版の厚生省健康政策局総務課編病院要覧に掲載されていた結核病床50床以上有する病院および療研参加病院を含めた345病院と、1997年版病院要覧に掲載されていた臨床研修指定病院および一般病院（病院群による者）の267病院、総計612の病院へ発送した。職員からの結核発病者は平成4年～平成8年までの5年間に発病した者について調査した。職員の罹患率（人口10万対）を出すにあたって、平成9年現在職員数を5倍にして対象分母とした。

「結果」結核病床を有する病院について：179/345（51.9%）の解答が得られた。結核についての院内感染予防マニュアルありは、91/179（50.8%）であった。職員採用時ツベルクリン反応（以下ツ反と略す）の問診ありは76.5%、ツ反実施あり57.5%であった。ツ反陰性者への対応あり82/179（45.8%）のうち、BCG接種は76病院で行われていた。結核病棟勤務時に際して、ツ反についての問診あり77.1%、ツ反実施ありは68.7%であった。ツ反陰性者への対応ありは64.8%で、結核病棟勤務免除やBCG接種がなされていた。5年間の職員からの結核発病については79/179病院（44.1%）から発病しており発病者の総数は192人で、年間罹患率にすると47.6であった。看護婦の発病は148人（罹患率65.7）で、年齢別では20～29歳が81人、30～

39歳が29人と20歳代・30歳代がほとんどを占めていた。

結核病床を有しない病院について：170/267（63.7%）の解答が得られた。結核についての院内感染予防マニュアルありは、65/170（38.2%）であった。職員採用時ツ反問診あり57.1%、ツ反実施あり22.9%、ツ反陰性者への対応ありは12.9%でその対応としてBCG接種がなされていた。5年間の職員からの結核発病については75/170病院（44.1%）から発病しており発病者の総数は122人で、年間罹患率にすると23.8であった。看護婦の発病は80人（罹患率28.9）であったが、年齢別では20～29歳が51人、30～39歳が13人と20歳代と30歳代がほとんどを占めていた。結核病床を有する病院と有しない病院の附属看護学校のツ反・BCGについては、前者の看護学校でBCG接種ありが38/78（48.7%）、後者の看護学校は16/93（17.2%）であった。

「考察」医療従事者の結核発病は、看護婦・細菌検査技師・病理従事者に多いことが報告されている。今回の検討結果、看護婦に結核発病率が高く、特に20歳代が最も多く30歳代まででほとんどを占めていた。このことは、20歳代・30歳代の結核既感染率が極めて低くなっている年代において、患者に直接接する機会の多い看護婦は、院内で感染を受けている危険性が高いことを示唆している。医療従事者の採用時ツ反実施率は過去に比べるとやや高くなってきているが、それでもまだ低率であった。看護婦の若い年齢層に結核発病率が高いことより、採用時ツ反を把握しておきBCG接種についてより積極的な取り組みが必要であると思われる。看護学校でのツ反・BCG接種強化の制度が導入されれば、より確実であろうとも考えられた。

「結語」医療従事者からの結核発病率は、看護婦の20歳代・30歳代に多かった。結核既感染率が低下している現状において、結核院内感染予防対策の強化が必要であるが、特に新採用時の看護婦へのツ反・BCG対策が重要と考える。

シⅢ-5

産業衛生の観点からみた院内感染予防対策

鈴木 公典（結核予防会千葉県支部）

I 外国の現状と対策

1. 現状：1980年代後半になると米国で多剤耐性結核の集団感染がとりわけ病院内で起こり、結核罹患率の増加もあって院内感染が注目されるようになった。文献上病院職員に対する結核感染の危険要因や如何なる環境条件、作業条件下で危険が高いかを知り得る。その特徴は診断の遅れ、気管支鏡検査・機械的な補助呼吸・吸痰・挿管のような特殊な処置、などの条件下で感染が発生し、病院内では免疫低下者の存在、換気が不完全な時などに短期間に多くの人に感染させることである。

2. 対策：米国では労働安全衛生局、州、地方の各レベルで感染対策に関連した規制がなされ、職員はその法律により感染ばかりでなくすべての労働衛生が守られている。対策は州により異なり、結核患者の隔離などを定める法律も州毎に制定されている。各病院には感染防止委員会が設置され、国のガイドラインを参考にしつつ、地域の特殊性を生かした対策を行っている。エイズの治療、DOTの普及で多剤耐性結核は減少し、さらに徹底した院内感染対策により罹患率も減少傾向にある。CDCのガイドラインを厳格に実施するのは実際には困難であるが、換気を主体とした病室単位の菌対策、N95規格のマスク、塗抹陰性を確認するまでの隔離、陰圧室の整備などはできている。

II 日本の現状と今後の対策

1. 現状：関東支部管内の543病院にアンケート調査を行い、258病院の回答を得た。結核病棟・病室なしは213病院、ありは39病院であった。

（1）労働衛生管理：産業医（健康管理医）は88.4%に任命され、感染防止委員会は96.9%に設置され、何らかの感染防止ガイドラインは96.1%で作成していたが、結核については38.8%と最も少なく結核病棟のある病院でも53.8%であった。結核感染のリスク評価では、結核病棟のない病院の84.5%が患者の発見時に全例あるいは塗抹陽性例を専門病院に紹介しており、年間の喀痰結核菌塗抹陽性例数は5例以内60.6%、19例以内87.8%、最多96例であった。結核病棟がある病院では5例以内15.4%、19例以内33.3%、99例以内46.2

%、199例以内53.8%、299例以内61.5%、最多600例であった。職員からの結核発生は24.8%に認められ、看護婦17.4%、医師5.4%、検査技師2.7%であった。

（2）健康管理：新採用時・雇入れ時のツ反は25.2%しか実施されていなかった。定期的胸部X線検査は98.4%が受けていたが、受診率では医師以外の職種は90%以上であるが、医師は71.7%であった。

（3）職員の衛生教育：外来において咳を激しくしている患者や新患で結核が疑われる患者は早く診察したり、別の場所で待ってもらったりしているのは41.5%であった。

（4）環境上の感染防止：細菌検査室の安全キャビネットは41.5%、少なくとも病理・細菌検査室や結核病室の空気が施設の他の部分に流入しないような空調設備は43.4%に備わり、気管支鏡時の換気は検査施設でも23.2%しか配慮されていなかった。

（5）個人の感染防止：日常の診察や検査時のマスク着用は医療関係者では22.5%、気管支鏡時には検査を行う施設で95.1%であった。しかし感染防止用の特別なマスクではないと思われた。

2. 対策：産業衛生の観点から院内感染予防対策を示すと、下記の通りである。

（1）労働衛生管理と院内感染対策

① 感染防止委員会（安全衛生委員会）
健康管理医（産業医）、結核感染のリスク評価
感染防止対策プログラム

② 健康管理
新採用時・雇入れ時のツ反の実施と事後措置、
定期健康診断、適正配置

③ 職員の衛生教育
マスクの着用、速やかな診断

（2）環境上の感染防止（作業環境管理）
空調設備の整備、細菌検査室の安全キャビネット

（3）個人の感染防止（作業管理）
マスクの着用（感染防止用マスク等）

3. 結語：産業衛生の観点からはすべての面で職員の労働衛生は守られるべきであり、結核感染もそのひとつである。今回結核の院内感染予防対策を示した。

シⅢ—追加発言

看護学生のツ反応成績等からみた対策の必要性

重藤 えり子 (国立療養所広島病院)

医療従事者のうちでも、看護婦は最も感染を受けやすい集団のひとつである。その中でも看護学生は最も若年であり、この年代での結核既感染率は2%以下と推定される。飛沫感染である結核は、看護学生であっても実習の際に感染の機会が多く存在し、発病の危険性は高い。また、多くの患者に接する医療従事者としての入口にたっていることから、結核感染対策は重要な課題であろう。既に学会予防委員会により、看護学生に対しては入学時にツベルクリン反応検査を行い、ツ反陰性者にはBCG接種が勧められている。国立療養所広島病院付属看護学校においては、上記の勧告に準じてツ反とBCG接種を行ってきた。これらの検査結果等から、最近の学生の結核免疫の傾向と結核病棟勤務者を含む医療従事者の感染対策を検討した。

〔現状と分析〕 広島病院看護学校における検査対象は1992年から1997年の6年間の新入生 300名である。ツ反発赤径5mm刻みのヒストグラムは0~4mmと15~19mmにピークをもつ2峰性分布を示した。発赤径4mm以下は16.0%、9mm以下は26.7%であった。国立療養所再春荘病院付属看護学校でツ反陰性者が17%であったという報告(昨年度総会)があり、多くの地域でこの年代のツ反陰性者は20%前後あると思われる。

1996-97年の2年間、ツ反発赤径9mm以下の24名に対して、2週間後に再ツ反検査を行った。半数の12名は第2回ツ反が10mm以上となった。発赤径の変動は-2mmから+18mm、平均+6.6mmであった。過去にBCG接種がある場合のくりかえしツ反は、回復現象(いわゆるブースター効果)により1回目より反応が強くなることが知られている。最近の札幌市における研究報告(昨年度総会発表)でも、初回ツ反陰性であった小学1年生の50%、中学1年生の61%が再ツ反陽性であったとされており、今回の看護学生の年代でも同様の結果であった。このことは逆にいえば、回復現象もみられずツ反陰性であって、BCGによる免疫付与が不十分と考えられる者が少なくとも1割は存在していることになる。

〔考案と提案〕 以上の様に、広島病院看護学校では最近ツベルクリン反応検査は2段階法で行い、2回目も陰性の場合にBCG接種を行っている。さらに、確認のツ反検査は接種後2~4か月目に行い、秋からの病棟実習に備えている。なお最近3年間は、BCG接種後ツ反は全員10mm以上であった。成人に対するBCG接種の効果、およびその効果持続期間については今回は議論を避ける。もとより、BCG接種でも100%の効果が期待できるものではない。幸い広島病院では最近10年間、勤務者からも学生からも結核発病はなく、卒業就職後も発病したという報告はない。しかし従来より続けられている結核病棟実習も、たとえツ反陽性者であっても現在行われている程度の結核感染対策のもとでは危険性は高い。BCG接種を行わずツ反検査を定期的に行って、反応が一定以上強くなった場合に予防内服を考える道もある。しかし、結核病棟入院者には多剤耐性菌排菌者も多いので、INHによる発病予防もその有用性に疑問がある。マスク等による感染防止も完全には不可能である現状では、BCG接種による免疫の付与は必要である。

また、2段階法によるツベルクリン反応はBCG接種対象者の選定だけでなく、その後の健康管理、感染の把握のためにも非常に重要な意義をもつ。回復現象を除外してその後のツ反の経過を評価することができるからである。さらに、BCG接種後のツ反は1年後よりも接種後3~4か月後、即ち患者との接触が多くなる1年生の秋までに行うことが感染予防の面で望ましいと考える。2段階法や、ツ反検査の機会を余分に設けることは煩雑なようであるが、それだけの手間をかける価値があると考えられる。

就職時や勤務者のツ反検査は、個人単位でばらばらの検査となりやすく時間の設定も困難であろうが、学生であれば集団として一斉検査を行いやすい。是非学生のうちにツ反検査を行い、その結果を記録に残してその後の健康管理の基礎データとすべきである。

シンポジウムⅣ

結核死をめぐって

座長 国立療養所札幌南病院 岸 不盡彌
国立療養所南京都病院 倉澤 卓也

本邦の'95年死亡統計によると結核死亡率は人口10万対2.6であり、死亡原因の第23位で、年々その死亡率は減少して来た。しかし、近年の本邦の結核症を巡る疫学上の問題点として、若年・壮年者の罹患率の減少傾向の鈍化、排菌陽性患者の微増、高齢患者の増加傾向などが挙げられ、全結核死者数も3、000人強/年で推移し、大きな変化が認められなくなって来ている。

結核死の成因としては、1) 感染症としての結核死のほか、2) 活動性結核症に関連して併発する咯血や肺炎などの合併症による死亡、3) 治癒後の後遺症としての呼吸不全による死亡、などが挙げられている。'95年度国立療養所中央研究として行われた「全国国立療養所に於ける結核死亡調査」の第一次集計報告(研究責任者 国療東京病院院長片山透、ほか)による(第71回総会会長講演)と、死亡原因では結核死と非結核死が相半ばし、発症後2ヵ月以内に死亡する急性進展例の占める割合が近年むしろ高くなっており、結核死の主要因として、改めて高齢化、発見時重症、肺機能の低下、受診の遅れ、などの問題点が指摘されている。

以上のような疫学的観点を踏まえて、今回、「結核死」の現状を改めて確認し、診断や治療上の問題点を幅広く検討する目的で、本テーマが近藤有好会長により取り上げられた。

本シンポジウムでは、まず国療札幌南病院の網島 優先生及び国療南京都病院の佐藤敦夫先生に各々の施設や近畿地区国療における死亡例について具体的に検討頂き、国療東京病院の町田和子先生に上述の結核死亡調査のまとめを報告頂くと共に、同病院における人工呼吸管理を要した結核患者の治療成績を報告して頂きます。この3名の先生方のご発表を通して、結核医療の専門病院における結核死の実態やその診断・治療上の問題点が明らかにされるものと思われます。次いで、長崎大学第二内科の朝野和典先生に後遺症に関連した死亡例を検討頂き、また、国家公務員共済吉島病院倉岡敏彦先生に後遺症としての呼吸不全発症患者に対する在宅酸素療法(HOT)の意義について報告頂きます。町田先生を含む3名の先生方のご発表により、結核治療後の後遺症としての呼吸不全患者の治療上の問題点も明らかにされるものと思われます。

既に化学療法が確立された結核症の治療において、如何に不幸の転帰をとる患者を減らし、また、後遺症の発症を減らせるかは、現在も残された大きな課題の一つです。本シンポジウムを通して現状を把握し、提起された問題点の解決を計る出発点となるよう、活発な討議が展開される事を大いに期待しております。

シⅣ-1

過去5年間の当院における結核早期死亡例の背景因子の検討

○網島 優、岸不盡彌、鎌田有珠、斉藤濟美、濱田榮司（国立療養所札幌南病院内科）
平井靖夫（同外科）

結核に対するイソニアジド（INH）、リファンピシン（RFP）、ストレプトマイシン（SM）、エタンブトール（EB）、近年はピラジナミド（PZA）も加えた短期化学療法は菌陰性化にすぐれ、したがって結核の病状進展の抑制に効果が期待される。しかし厚生省監修の「結核の統計1996」によると、結核死は死因順位としては1995年で23位と年々低下しているがその減少速度は鈍化しており、同年の死亡者数は概数ながら前年度より増加が見られている。また1994年の国立療養所全国死亡調査によれば、初診から死亡までの期間が1年以内のいわゆる早期死亡は全死亡のうち42%、その中でも2ヶ月以内に急速な死の転帰をとった患者は75%（全死亡の33%）におよび、これら早期死亡例の割合は前回1989年に比べ著明に増加している。

肺結核の死亡例の臨床的検討については諸施設より報告がされており、高齢患者の増加、受診の遅れや診断の遅れなどの治療開始の遅れ、低栄養、病変の広がり等の要因が指摘されているが、報告によって多少の差が見られている。

本院は札幌市（人口約180万）の南部に位置し現在では市内の結核病床の約3/4を担っており、また北海道の道央地区の基幹病院として結核の診療に当たっている。一日平均で約110名の肺結核・非定型抗酸菌症患者が入院しており、1992（平成4）年から1996（平成8）年までの五年間に結核病棟での死

亡者は169名を数える。1994年の国立療養所全国死亡調査の際に当院分について検討した結果によると、非定型抗酸菌症患者を除外した36名の死亡者のうち、肺結核の急速進展による呼吸不全死、陳旧性肺結核があり治療継続中に発生した呼吸不全死、衰弱死、咯血死の4病態による結核死は21人（58%）であり、他病死では肺炎が多数を占めた。結核死の中で入院3か月以内の早期死亡群とそれ以外の死亡群を比較してみると、入院時の栄養状態の指標と考えた血清アルブミン値は早期死亡群では有意に低値であり、コリンエステラーゼ値も低値の傾向を示した。また入院時の排菌量はGaffky号数で比較すると早期死亡群で有意に多く、病変の広がりでは早期死亡群で広がり3が多い傾向が見られたものの、空洞の有無や薬剤耐性状況では明らかな差は認められなかった。受診の遅れ（いわゆるPatients' delay）や診断の遅れ（Doctors' delay）については結核死全体の比較では有意差は認められなかったが、活動性肺結核による呼吸不全死に限ってみてみると早期死亡群で明らかなPatients' delayやDoctors' delayによる影響が認められた。

以上の点をふまえて今回の検討では対象年数を最近5年間とし、一施設としては比較的多数例を検討することによって現在の結核の早期死亡要因について示す予定である。

シⅣ-2

平成7年度全国国立療養所における結核死亡調査の報告および人工呼吸管理
を要した結核症例の治療とその予後

町田和子（国立療養所東京病院呼吸器科）

Ⅰ. 平成7年度全国国立療養所における結核死亡
調査について

国立療養所結核死亡実態調査は1962年から5年毎に実施され日本の結核死亡の動向を明らかにしてきた。今回は1994年の、全国の国立療養所における結核症及び結核の後遺症による死亡例の検討を行った。

【研究の方法】対象は1994年に全国の国立療養所で死亡した①入院時病名が結核症②結核の後遺症があるため肺炎、肺真菌症、非定型抗酸菌症、あるいは呼吸不全肺性心等を主病名として入院したもの：688例（男/女 506/182）である。検討項目は初診時期、入院時病名、年齢、菌所見、胸部X P所見、合併症、死亡前の呼吸困難度、肺機能、動脈血ガス、死亡要因などであった。 【結果】①入院時病名は肺結核70%、呼吸不全12%、非定型抗酸菌症9%が主なものであった。入院前の外科療法を10%の人がうけていた。肺外結核は10%にみられた。入院時塗沫陽性例は59%であった、②60才以上の高齢層が9割弱を占め、初診時期も93年以後が53%であった。56%が入院3ヵ月以内に死亡した。入院時と比べると塗沫陽性例及び結核菌陽性例が減少し、Ⅲ以上胸部X P所見を示す例が減少した。しかし非定型抗酸菌の比率はかわらなかった。③死亡時使用薬はINH (71%) ≒ SM (70%) > RFP (57%) > EB (32%) であった。死因は結核死と非結核死が相半ばしており、結核死の内訳は心肺機能不全48%、病変の急速進展21%、全身衰弱19%、咯血7%であった。起炎菌からみると結核菌持続排菌40%、二次感染25%、非定型抗酸菌症13%であった。一方非結核死の原因としては悪性腫瘍26%、肺炎25%、気管支喘息9%、老衰6%が主なものであった。④結核死亡の要因としては高齢化、発見時重症、肺機能の低下、他の合併症で治療不可、受診の遅れがあげられた。 【結論】3ヵ月以内の死亡例が過半数を占める理由として高齢化、発見時の重症化が重要だと思われる。

Ⅱ. 人工呼吸管理を要した結核症例の治療と予後

人工呼吸管理を実施した活動性結核症例および結核後遺症例がどのような特徴を有するかを検討した。

対象は、1993年～1997年の活動性結核症および結核後遺症で24時間以上人工呼吸を要した症例である。活動性結核症は15例（男12/女3）、結核後遺症は23例（男17/女6）であった。活動性結核症のうち、初回治療は10例、再治療は4例、継続治療は1例であった。抗結核薬の耐性は、再治療の2名、継続治療の1名に認められ、持続排菌例であった（いずれも死亡）。基礎疾患は、初回治療の2例（COPD）、再治療の1例（肺結核後遺症）に認められ、2例は慢性呼吸不全の急性増悪のため人工呼吸が実施された（いずれも死亡）。ウイーニングし救命できたのは、初回治療及び再治療の各1例で、退院後在宅酸素療法（HOT）に移行した。この2例の人工呼吸開始の原因は、重症の気道攣縮または肺炎の合併であった。肺の基礎疾患がなく、肺結核の増悪のため急性呼吸不全をきたした初回治療7例の人工呼吸期間は11日で、ステロイドパルス療法を併用したが全例死亡した。その他結核性髄膜炎などによる中枢神経障害に伴う呼吸停止2例（初回治療及び再治療各1例）、咯血1例（再治療）に対しても人工呼吸が行われたがいずれも死亡した。結局15例中13例死亡と人工呼吸を実施された活動性結核例の予後はきびしく、死亡例は全て人工呼吸のまま死亡した。

これに対して肺結核後遺症による人工呼吸例の転帰は良く、死亡は23例中4例に過ぎなかった。また人工呼吸前に既に16例に在宅酸素療法が実施され、新たに3例に退院後HOTが導入された。

Ⅲ. 結核後遺症の呼吸管理における非侵襲的人工呼吸の役割

HOTは、結核後遺症患者の生命予後の改善と、QOLの向上に寄与した。しかしHOTの経過中動脈血二酸化炭素分圧が70torrをこえると呼吸不全の急性増悪や入院の頻度が増えることを私たちは報告してきた。この治療として、非侵襲下鼻マスク人工呼吸（NIPPV）が有効だと思われる。急性増悪期と安定期にNIPPVを行った自験例について報告する。

シ IV-3

結核入院患者における死亡症例の検討

○佐藤敦夫・井上哲郎・倉澤卓也（国立療養所南京都病院呼吸器科）

一国立療養所における近年の活動性結核患者死亡例を検討することにより結核死の現状を明らかにすることを目的とした。なお総会では近畿国立療養所呼吸器研究会参加施設の症例検討も加え発表する予定である。

【対象】H6年4月からH8年3月に当院に入院した活動性結核患者364例を対象とし、結核治療中に死亡した43例の死因、胸部Xp、Performance status（以下PS）、検査所見等を検討した。

【結果】対象患者総数は364名（男性282例、女性82例）。死亡症例は43例（男性33例、女性10例）で、死亡率11.8%、（男性11.7%、女性12.2%）と死亡率に性差を認めなかった。

結核が死因と考えられた結核死群20例に対し、結核以外の疾患が死因と考えられた非結核死群が23例（肺炎・敗血症による他の感染による死亡が9例、悪性腫瘍7例、肺気腫2例、全身衰弱2例、突然死2例、脳血管障害1例）であった。結核死群の死亡時平均年齢が 67.2 ± 2.9 歳（以下Mean $\pm$ SE）であったのに対し非結核死群は 76.0 ± 2.0 歳であり、非結核死群が有意に高齢であった。治療開始から死亡までの日数はそれぞれ 138.1 ± 48.7 日、 131.1 ± 21.8 日であり。栄養状態の指標であるアルブミン、コリスエラゼ、総コレステロールの検討では、両群ともに低値を示した。非結核死群の82.6%が初回治療であり、INH、RFP（以下HR）の何れかに耐性であった症例を認めなかったが、結核死群の初回治療例は55%でありHRの何れかが耐性であった症例を4例に認めた。

非結核死亡例をさらに検討するため主要な死因と考えられた悪性腫瘍死群7例と肺炎・敗血症死群9例を比較検討した。悪性腫瘍死群の平均年齢 69.3 ± 3.2 歳に対し、肺炎・敗血症死群の平均年齢は 82.8 ± 1.7 歳と非常に高齢であり、PSも悪性腫瘍死群では入院時PSが3と4の症例が7例中1例であったのに対し、肺炎・敗血症死群ではPSが3と4の症例が9例中6例を占め、MRSA肺炎による死亡が3例に認められた。

結核死群の検討では、治療開始より30日未満の死亡例が11例を占めており、治療開始早期に半数以上の症例が死亡していた。治療開始後も排菌の減少、胸部Xp

像の改善を認めずに死亡した症例を早期進展死群、排菌の減少、胸部Xp像の改善を認めたが全身状態の増悪にて死亡した症例を全身衰弱死群としてみると、早期進展死8例、全身衰弱死8例、続発性気胸死、副作用死、流中膿瘍による窒息死、咯血死が各1例に認められた。急速進展死群の平均年齢は 64.8 ± 5.2 歳、全身衰弱死群の平均年齢は 70.8 ± 3.9 歳であり、急速進展死群の治療開始から死亡までの期間は 11.8 ± 4.2 日で全身衰弱死群の 254.6 ± 90.7 日と比較し極めて短かった。急速進展死群8例中7例が学会分類の広がり3であったのに対し全身衰弱死群では8例中2例と急速進展死群では病巣が広範なものが多かった。また、PS4の症例を両群ともに8例中5例に認めた。アルブミン（急速進展死群 2.69 ± 0.2 g/dl、全身衰弱死群 2.8 ± 0.2 g/dl）、コリスエラゼ（急速進展死群 83.3 ± 15.5 IU/l、全身衰弱死群 164.0 ± 31.2 IU/l）、総コレステロール（急速進展死群 92.3 ± 11.6 mg/dl、全身衰弱死群 166.6 ± 11.4 mg/dl）と両者ともすべての項目で低値を示し、両者の比較では急速進展死群が有意に低値を示した。

急速進展死群では、再治療例2例、初回治療例6例であり、HRいずれかに耐性を認めた症例は無かったが、全身衰弱死群では持続排菌例3例、再治療例2例、初回治療例3例であり、HRいずれかに耐性を示したものが3例に認められた。また急速進展死群では、治療開始時の呼吸不全7例、肝障害4例、貧血4例、血小板減少3例、腎障害2例に認め、多臓器不全のため十分な抗結核剤投与が不可能であった症例を多く認めた。

【まとめ】活動性結核治療中に死亡した症例の半数は合併症にて死亡しており、比較的若年でPSの比較的良好な悪性腫瘍による死亡と、超高齢でPSの悪い肺炎・敗血症による死亡が主なものであった。また結核死例では、治療開始時に広範な広がりを示し、著明な低栄養状態と多臓器不全のため十分な抗結核剤投与すら出来ないうちに急速に死に至る急速進展死と、広がりはその広範ではないがPSが悪く、一部に薬剤耐性も関与し、治療に反応しながらも全身衰弱にて数カ月にて死に至る全身衰弱死が主なものであった。

シⅣ-4

肺結核後遺症によるHOT症例の検討
—残された生を高めるプラスの医療—

○倉岡敏彦、村井 博、岡本直樹（国家公務員共済組合連合会 吉島病院（広島市）内科）

かつて結核死亡の多かった時代に生き残った人達が、今、高齢化とともに結核後遺症による呼吸不全と闘っている。1984年から保険適応となった在宅酸素療法（HOT）はそのような結核後遺症の患者が周囲のサポートを受けながら在宅で生活できるという医療の質の改善をもたらした。一方、近年リハビリ医学が疾病治癒後の生活の質を高めるプラスの医療として脚光をあびている。我々は、医師、看護婦、理学療法士などとともにチームを組んで在宅酸素療法の患者をサポートしているので、そのような観点から在宅酸素療法をうけ、死亡した肺結核後遺症の患者を検討した。

【対象】1985年8月～1997年9月までの12年間にHOTを実施した271例中、純粋に肺結核後遺症のみ

でHOTを開始した症例は71例であった。71例中死亡例は25例で、今回この25例を対象に検討した。

【結果】25例の内訳は男性16例、女性8例。年令の平均は、HOT導入時68.1才、死亡時70.7才であった。導入時の動脈血ガス分析値（平均値±1SD）はO₂分圧54.2±12.3torr、CO₂分圧53.4±10.3torrであった。死亡例のみのHOT実施期間（平均値±1SD、以下同じ）は935.8±739.1日であり、HOT期間中の入院回数は3.0±2.7回であった。総入院日数は157.7±166.3日で、在宅率は75.8±25.7%であった。入院理由をみると、延べ74回の入院のうち感染増悪22回（30%）、右心不全8回（11%）、心因性？26回（35%）、その他18回（24%）であった。

【考案】前記の肺結核後遺症によるHOT死亡例のみ25例でみるとHOT期間＝生存期間は平均935日で2.56年であり、厚生省研究班による全国調査の肺結核後遺症によるHOT症例の5年生存率約50%と比較すると短い。しかし、これは生存してHOT継続中の症例を除いた死亡例のみでの平均値であることまた動脈血ガス分析値が示すごとくHOT導入に際して、厚生省の保険適応基準を厳しく守った結果の数値である。また生存期間180日以内の症例は3例で、うち2例は肺癌合併例と在宅での喀血死であった。一方、在宅率は平均75.8%で、在宅率50%以下の症例は4例あり、うち2例は入院して長期にベンチレーター装着となった例であり、1例は膿胸手術のため入院例であった。

当院では医師2名、看護婦12名、呼吸理学療法士2名のほか、栄養士、薬剤師、医事課で呼吸不全委員会を構成しており、積極的に活動をおこなっている。その主な活動は、教育入院システム、呼吸リハビリ、月1回の呼吸リハビリ教室、年1回の患者会によるHOT旅行（日帰り～1泊）などであり、チーム医療としてサポートしている。その結果、患者の顔は明るく全般に活動的である。数値で示すのは困難であるが患者のアンケートからも窺い知ることができる。HOTの予後が短いからこそ、QOLを高めることが必要であり、肺結核後遺症を生き抜いてきた患者達の残りの生を高めるプラスの医療として在宅酸素療法、呼吸リハビリの意義があると考え発表する。

シⅣ-5

結核後遺症に関連した死亡例の検討

朝野和典（長崎大学医学部第二内科）

結核後遺症による死亡の原因としては、肺の器質的変形、破壊に伴う呼吸不全の進行、感染症や悪性腫瘍の合併などが知られている。これらの原因はそれぞれに関連し、ひとつの病態のみで死亡原因を説明することはできない。例えば、呼吸不全の進行に感染症の併発、反復は重要な増悪因子となる。肺癌の発症には喫煙などの他の因子も関与し、必ずしも肺結核後遺症との因果関係は明確ではない。従って、肺結核後遺症による死亡についての厳密に科学的な解析は困難であるが、それぞれの病態から、肺結核後遺症群を抽出し、結核後遺症以外の疾患群との病態を比較し、検討を行ったのでその成績を報告する。

【呼吸不全】

肺結核後遺症、慢性気管支炎、肺気腫および肺線維症の呼吸循環動態の検討では、肺結核後遺症群では拘束性障害が優位であり、高二酸化炭素血症がみられ、肺胞低換気の症例が有意に多かった。このような病態のため、肺結核後遺症で肺高血圧をきたしやすく、その原因としては胸郭形成術、肺切除、肺組織の破壊などによる構造的な肺血管減少が著しいためと考えられた。

結核後遺症ならびに肺気腫による呼吸不全例の予後についての解析を行った。結核後遺症78例、肺気腫77例を7年間にわたり追跡調査した結果、死亡は結核後遺症15例、肺気腫12例に認められ、生存率曲線に有意の相違を認めなかった。これらの死因のうち最も多かったのは呼吸不全の増悪であり、その他に肺癌を含む悪性腫瘍がこれに続いた。上記2群の肺高血圧の有無による生存率曲線の比較を行ったところ、肺高血圧のなかった群の

肺結核後遺症の予後は肺気腫症に比較し良好である傾向がみられた。

【感染症】

肺結核後遺症にみられる感染症としては、アスペルギローマが特徴的である。陳旧性肺結核症に発生したアスペルギローマ42例の検討では、結核の病巣の分布と一致して病変は左右上肺野にあった。アスペルギローマの治療法としては、呼吸機能の低下もあり、内科的治療が外科的治療より多かった(2:1)。死亡例は15例に認められ、退院後死亡までの期間 は約2年であり、死亡原因としては肺炎、呼吸不全であり、大量咯血による死亡例はみられなかった。合併症として2例の肺癌と1例の腎不全を認めた。また、死亡例の特徴として、入院時のCRPが高い傾向にあり、何らかの活動性の炎症の存在を示唆した。この点については、血中抗原のELISA法による測定や、PCR法による検討を加え、アスペルギルスの侵襲性の有無とも併せて病態の解析を行う。さらに、呼吸不全時の急性増悪の原因としての気道感染や肺炎についても報告する。

【悪性腫瘍の合併】

結核後遺症のうち悪性腫瘍との合併で有意な因果関係が考えられているものとして、慢性膿胸病巣に発症する悪性腫瘍が知られている。組織型としては悪性リンパ腫、扁平上皮癌および腺癌が報告されている。我々も慢性膿胸腔より発症し、全身に播種した血管肉腫の症例を経験している。このような悪性腫瘍の発症は結核菌体の構成成分による慢性刺激説などがあり、症例呈示とともに文献的考察を加え報告する。

〈教育セミナー〉

4月16日(木) 【12:00~12:50】

I. 抗酸菌の遺伝子解析の現状と展望 (B会場) (千葉県衛生研究所) 水口 康雄

座長(三校会宮崎病院) 古賀 宏延

II. 深在性真菌症—その問題点と対策— (C会場) (長崎大学医学部第二内科) 河野 茂

座長(川崎医科大学呼吸器内科) 松島 敏春

III. ペニシリン耐性肺炎球菌感染症 (D会場)

1) 肺炎球菌感染症の治療 (国立療養所西新潟中央病院呼吸器科) 和田 光一

2) ペニシリン耐性肺炎球菌—その基礎と臨床的意義について—

(帝京大学医学部臨床病理) 生方 公子

座長(東京専売病院) 島田 馨

4月17日(金) 【12:00~12:50】

IV. 結核の患者管理への分子疫学の応用 (B会場) (結核予防会結核研究所) 森 亨

座長(新潟県保健衛生センター) 三沢 博人

V. 結核の診断と治療効果・予後の判定に有用視される免疫学的指標 (C会場)

1) 抗コード・ファクター抗体 (国立療養所刀根山病院内科) 前倉 亮治

2) インターロイキン6 (IL-6) (愛媛大学医学部第二内科) 横山 彰仁

3) 可溶性インターロイキン2レセプター (sIL-2R), マトリックス・メタロプロテアーゼ(matrix metalloproteinase, MMP) (富山医科薬科大学医学部第一内科) 山下 直宏

4) KL-6 (愛媛大学医学部第二内科) ○平澤 泰, 河野修興, 井上義一, 日和田邦男

座長(国立療養所刀根山病院内科) 伊藤 正己

VI. 呼吸器感染と基礎疾患 (D会場) (川崎医科大学呼吸器内科) 二木 芳人

座長(大分医科大学内科) 那須 勝

教育セミナー I

抗酸菌の遺伝子解析の現状と展望

水口 康雄 (千葉県衛生研究所)

近年の抗酸菌における分子遺伝学的な研究の発展には目ざましいものがある。演者は5年前の結核病学会におけるシンポジウム「結核研究の進歩」の中で「結核菌研究における遺伝子工学の進歩とその応用」という演題を受持ち、その当時における結核菌の分子遺伝学的な研究の現状について解説を行った。その時の講演の最後に、今後予測される、あるいは期待される研究の方向として、1) 結核菌の病原性を支配する遺伝子の分子レベルでの解明、2) 薬剤耐性の分子レベルでの解明、3) 感染防御を担う抗原の分子レベルでの解析、4) より特異性の高い抗原や遺伝子プローブを用いた結核症診断への応用の4点を挙げた。その後の状況は、いずれの領域についてもほぼ予測通りの研究が進展しつつあることを示している。ただし、その進みぐあいには差が認められており、この中でおそらく最も進んだのは、薬剤耐性の分子遺伝学的解明であり、現在使用されている薬剤のほとんどについて少なくとも1つの耐性機構が分子レベルで明らかになってきている。また特異プローブを用いた診断への応用も現実に盛んに行われるようになった。それに比べて解明が遅れているのは、病原性を支配する遺伝子の解析および感染防御抗原遺伝子の解析である。これらの分野においては、いくつかの関係がありそうな遺伝子のクローニングはなされているが、それらが病原性や感染防御に果たす役割については未だ不明なことが多く残されている。また、これらを支配する遺伝子はかなりの数にのぼることも予想されており、全体像の解明にはまだしばらくの時間が必要であろうと考えられる。

この数年の間にいくつもの病原細菌でその染色体の全ヌクレオチド配列が決定され、たとえば大腸菌では約4,300個の、黄色ブドウ球菌では約2,400個の、*Helicobacter pylori*では約1,600個の遺伝子が存在することが明らかにされてきた。現在、結核菌においてもそのヌクレオチド配列が解析中で終了間近と言われているが、1996年の段階でも既に100に近い遺伝子の染色体上での位置が明らかにされている。

また全体のゲノムサイズから予想される遺伝子の数は、おそらく4,000個前後であろうと考えられる。これらの遺伝子のなかには多くの細菌がもつ遺伝子と共通の機能をもつものが半数以上を占めるものと思われるが、結核菌特有の遺伝子も相当数存在し、これらの遺伝子の存在が結核菌を特徴づける働きをしていると考えてよい。但し、染色体の全構造が解明されてもそれで結核菌の全てがわかったことにはならず、個々の遺伝子、特に結核菌に特有な遺伝子がどのような働きを持つかを明らかにすることが必要となる。しかし、現在でもヒト型結核菌とBCGの染色体の差がある程度明らかにされており、BCGにおいては少なくとも9-10kb程度の比較的大きな欠損が3カ所に存在し、そのうちのRD1と名付けられた部分は全ての有毒菌に存在することなどが、判明してきており、この部分に病原性を決定する遺伝子の中のあるものが存在している可能性が示唆されている。これまでに結核菌においてクローン化され、その構造が明らかにされた遺伝子としては、各種の酵素蛋白、薬剤耐性に関与するもの、細胞壁の合成、病原性への関与、遺伝子の発現や調節に関わるもの、あるいは遺伝子複製、組換えなどに関与するもの、さらには分泌蛋白など、種々の機能を持つものが含まれている。ゲノムの全構造が明かとなれば、これらの遺伝子の位置は自ずと明らかになることとなる。

薬剤耐性の遺伝学的な解析の結果、明らかになってきたことは、結核菌の耐性化はその全てが染色体遺伝子の突然変異によるものであり、他の多くの細菌、とくにグラム陰性の細菌に一般的に見られるプラスミドの獲得による耐性は存在しない事である。このことは既に耐性化した菌は別として、新しく耐性化するのを防ぐためには、複数の薬剤を組み合わせることにより、変異した菌が出現する率を事実上ゼロにすることが重要であることを示している。

本セミナーにおいては、時間の許す限り、結核菌を主としたこれらの分子遺伝学的な研究の現状について紹介すると共に、将来の展望を試みて見たい。

教育セミナーⅡ

深在性真菌症-その問題点と対策-

河野 茂 (長崎大学第2内科)

深在性真菌症は日和見感染症として、造血器悪性腫瘍や固形癌患者の抗癌化学療法、骨髄移植をはじめとする臓器移植患者の免疫抑制療法や膠原病患者の大量長期の副腎皮質ステロイド薬の投与に伴って発症することが多く、重篤な基礎疾患を有する患者に発症すれば、予後をに大きな影響を与える感染症である。さらに深在性真菌症はAIDS患者に伴う日和見感染症としても重要であり、AIDS発症初期には口腔内カンジダ症が併発し、その後、CD4陽性細胞数の減少に伴ってクリプトコックス髄膜炎が高頻度に発症し、アフリカ・アフリカ諸国ではAIDS患者の死亡原因の一つとして重要な真菌症である。さらに、近年では抗HIV薬の開発と併発する日和見感染症の治療薬の進歩によって、CD4陽性細胞が極めて少ない患者でも延命効果が認められ、好中球の減少に伴う侵襲性真菌症が予後に大きく関与する深在性真菌症として注目されている。本講演では深在性真菌症の最近の臨床的問題とその対策について我々の研究も含めて概説する。酵母状真菌であるカンジダ属によるカンジダ症は、これまで最も発症頻度の高い深在性真菌症であった。しかし、最近の日本剖検報の集計では減少傾向を示している。その理由としては、カンジダ属に対して血清中1,3-β-D-グルカン検出など優れた血清診断が確立され、また抗真菌活性と安全性に優れたアゾール系抗真菌薬が開発されて臨床的に繁用され、早期の治療が可能となったためと思われる。しかし、その反面、新しいアゾール系抗真菌薬に耐性を示すカンジダ属が臨床的に問題となっている。なかでもアゾール耐性 *Candida albicans* はAIDS患者の口腔内カンジダ症から高頻度に分離され、また耐性菌は抗真菌薬の投与で誘導されることが示唆されている。その耐性機構は非選択的な薬剤排出機構が重要な役割を果たしていることが、生化学的ならびに分子生物学的に証明されており、我々の検討でも耐性菌ではATP依存性の薬剤排出機構が作用することをrhodamine6Gを用いて生化学的に検討した。さらに、この薬剤排出にはCaCDRとCaMDRの二つの異なる基質を持つ耐性遺伝子が関与すること

を、分子生物学的に検討した。また、このアゾール耐性菌は新規のアゾール系抗真菌薬やフルセリンB (AMPH)にも同時に耐性を示し、新しい治療法の確立が急がれている。我々は一部の免疫抑制薬がこの薬剤排出を阻害することを証明し、抗真菌薬の併用療法の可能性を検討している。クリプトコックス症は *Cryptococcus neoformans* による深在性真菌症である。本症の診断には感度・特異性ともに極めて優れた血清診断である荚膜多糖抗原の検出が広く利用されている。本症の治療にはアゾール系抗真菌薬のフルコナゾールが有効であるが、単剤投与では重症例では髄膜炎を併発するため、フルリシとの併用療法が行われる。また、AIDS患者ではクリプトコックス髄膜炎の治療のため長期にフルコナゾールの投与が行われ、今後耐性菌の出現なども懸念されている。そのため、荚膜多糖や微生物の免疫誘導物質として注目されているHSP (熱ショック蛋白) を用いたワクチン療法も期待されている。深在性真菌症の中でも、糸状菌である *Aspergillus* 属の経気道的感染によって発症する真菌症は早期診断および治療が困難な疾患である。本症は他の真菌症が減少傾向を示すにも関わらず増加し、剖検では最も頻度が高い真菌症である。これまで血清診断法としてガラクトマンナン抗原の検出が試みられたが、従来法では感度が十分でなかったため、ELISA法を用いたより高感度な検出法が開発されている。遺伝子診断法も期待され、血清中からPCR法を用いた極めて感度の優れた診断法を検討しており、臨床的に侵襲性真菌症の診断に有用であることが示唆されている。治療はAMPHが第一選択薬であるが、副作用などの理由から十分量が投与できない症例の多い。そのため副作用が少なくより有効なAMPHのDDS (Drug Delivery System) 製剤が開発され、我々も肺の内皮細胞に対するモノクローナル抗体を付与したAMPHのDDS製剤を用いて、マウス真菌症において優れた治療効果を認めた。以上、現在の深在性真菌症における問題とその対策について若干の考察を加えて報告する。

教育セミナーⅢ

演題1 「肺炎球菌感染症の治療」

和田光一（国立療養所西新潟中央病院呼吸器科）

演題2 「ペニシリン耐性肺炎球菌～その基礎と臨床的意義について～」

生方公子（帝京大学医学部臨床病理）

演題1「肺炎球菌感染症の治療」

重症感染症、および基礎疾患の重篤な症例の感染症においては、起炎菌決定以前にブロードスペクトルで最も抗菌力のよい薬剤を最初を選択することは、患者の救命という意味から当然である。また、中等症の感染症においても強い抗菌薬は、早期治癒が期待され、QOLおよびcost effectivenessの点より有利である。

呼吸器感染症、特に肺炎など強い炎症所見を認める症例の起炎菌は肺炎球菌が関与することが最も多い。従来は肺炎球菌に対してはペニシリン系の抗菌力が強く、治療は比較的容易であったが、近年ペニシリンGに対する中等度(PISP)、高度耐性菌(PRSP)がみられるようになってきた。PISP、PRSPの肺炎球菌に占める頻度は、ある全国的な検討では38.8%程度である。これらの菌はABPCやCAZなどに対してもMICは高い。最も抗菌力のよい薬剤はカルバペネム系抗菌薬である。私達の施設においてもPISP、PRSPの感染症をしばしば経験するようになったが、治療に失敗するような例はほとんど経験していない。その理由の一つは、早い時点で、カルバペネム系抗菌薬の使用を行っているためと思われる。今回の講演ではこれらの問題につき述べたい。

演題2「ペニシリン耐性肺炎球菌～その基礎と臨床的意義について～」

§呼吸器系由来細菌における薬剤耐性の特徴

外来患者においてさまざまな経口抗菌薬を使用しても臨床症状がなかなか改善せず、遷延化する症例が増加している。起炎菌を調べると、ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)やアンピシリン軽度耐性インフルエンザ菌が残存していることが多い。抗菌力(MIC)の優れているとされるセフェム系薬、マクロライド系薬、あるいはニューキノロン系薬が投与されているにも関わらず、菌が残存するのはなぜなのであろうか？。これらは呼吸器感染症から分離される細菌の耐性の本質に基づくものであろうと思われる。

多くの場合、宿主と細菌は共存関係にある。薬剤耐性化とは「それぞれの菌が棲息する環境への適応」と捉えることができる。肺炎球菌は健康人からも分離される菌であるから、抗菌薬に晒される機会が増えれば、耐性菌が選択され生き残って増加してくる。現在、顕彰化しつつあるPRSPそのものである。

また、薬剤耐性のレベルを考える際には、「対象となる細菌の棲息し得る生体部位はどこか」ということが重要なキーポイントとなる。薬剤移行率が一般的に低い呼吸器系に棲息する菌では、

ペニシリン結合蛋白(PBPs)の変異、薬剤の排出(efflux pump)や誘導型不活化酵素など、低レベルの獲得耐性で十分なはずである。それに比べ、薬剤が高濃度に達する腸管・泌尿系に棲息する菌では、新たに開発される薬剤に抵抗して生き延びるためには、ESBLsに代表されるように不活化出来る薬剤の幅を広げ、しかも高度耐性化しなければならない。

§肺炎球菌の疫学とその病原性

私共は1993年から3年間にわたってPRSPの調査を目的として「ペニシリン耐性肺炎球菌研究会」を組織し、全国から4,255株を収集し、①各種抗菌薬に対する感受性、②菌の病原性に関わる莢膜の血清型、③菌検出例における背景因子等の解析を行った。

PRSPは既に全国レベルで分離されるようになっており、その分離率は低くて35%、高い地域では50%以上となっている。またPRSPは成人よりも乳幼児における分離率が有意に高いが、成人例においては糖尿病や腎疾患、脾臓摘出例、あるいは免疫学的に問題を有する患者において重症例が散見されている。肺炎例から検出された菌の血清型を調べると、成人では病原性の高いムコイドタイプの3型菌が有意に分離され、小児に多い6型や19型は少ない。3型菌には6型や19型のような明らかな耐性のPRSPは認められないが、セフェム系薬に軽度耐性を示す株が多い。これは我が国の特徴である。

§PRSPの薬剤耐性

肺炎球菌のペニシリン耐性は、標的のPBPsに対するβ-ラクタム薬の結合親和性の低下にある。肺炎球菌には通常5種類のPBPsが見いだされ、分子量の大きい方からPBP1A, 1B, 2A/2X, 2B, 3と呼ばれる。耐性菌ではこれらの中のものPBP1A, 2X, 2Bに対する親和性が低下している。そのため薬剤を作用させても溶菌し難い。PCGに0.5 μg/ml以上のMICを示す株は、それらの95%以上でPBPをコードする遺伝子(*pbp1a*, *pbp2x*, & *pbp2b*)がすべて変異している。

一方、3型菌のPCGに対するMICは0.063 μg/ml程度であるが、セフェム系薬には0.125~0.5 μg/mlで*pbp2x*単独変異株が多い。しかも薬剤を感性菌に作用させた時に比べ、軽度耐性菌に対しても抗菌力が劣っている。以上のような本邦における耐性肺炎球菌の特徴を提示しながら成人におけるPRSPについて述べたいと考えている。

教育セミナーⅣ

結核の患者管理への分子疫学の応用

森 亨 (結核予防会結核研究所)

若年者で低蔓延、中高年で高蔓延という結核感染の世代間格差がますます広がりつつ今日、結核の発生は、主力は「内因性再燃」であるが、同時に初感染発病が集団的に発生する、という2極分解の傾向にある。しかも脱感染世代が徐々に年齢の高い若者集団に広がり、また同時に「集団」といえない対人接触関係での感染・発病も問題になりつつある。さらには免疫抑制要因をもった高齢者の施設などでも集団発生の危険性が大きくなっている。従来集団発生に対しては接触関係の濃度と時間的関連をもとに感染経路の解明と伝播の拡大防止のための接触者対応を行ってきた。しかし上記のような状況に対してはこのような古典的な「疫学的手法」は必ずしも確実・有効な方法になり得ないことがある。最近世界各国で行われるようになった「分子疫学手法」はこの分野で有力な一つの方法であると期待されるが、その応用の可能性について、結核研究所での経験にもとづいて話題を提供したい。

RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism 制限酵素断片長多型) 分析: 結核菌 DNA の鎖の上に特定の塩基配列が繰り返して方々に見られるが、この配列(挿入配列)の出現部位と頻度は菌株によって異なっており、株の固有の目印になる。この塩基配列の所在をみるために制限酵素(Restriction nuclease)で DNA の鎖を切り刻んで断片(fragment)を作り、この配列を含む断片(複数)がどのくらいの長さがあるかを見る方法が、通常用いられる DNA Fingerprinting (指紋法) の原理である。またこの塩基配列も複数知られているが、広く用いられているのが IS6110 と呼ばれるものである。

この方法の応用領域をいくつかに分類し、実例を挙げ て記述する。

- 1) 同一感染源からの感染の確認・否定: 最も中心的な利用法。これによって集団感染の対策、接触者対応の方法が正確に、また確信を持って計画できる。院内感染や既感染者が少なくない成人集団での集団感染が問題になる昨今、この方法の意義はますます重なりつつある。
- 2) 隠された感染経路の発見: 特定の複数の菌株について異同をみるのではなく、不特定の多くの菌株に

ついて順次比較をしてバンドパターン的一致する組み合わせを追求することによって行われる観察である。6) で述べる集団的観察はこれを主たる目的として行われる。このような知見の蓄積は接触者対策のみでなく、結核対策の計画立案に大きな影響を与えるであろう。

- 3) 結核の病理発生の解明、外来性再感染の証明: 最近の感染経路を証明しようという点で、結核の発病機序をめぐって長い間論争の焦点だった「外来性再感染」、「内因性再燃」の問題にこの方法は重要な論拠を与える。
- 4) 検査室内の菌検査過程で起こる汚染の証明・除外: 結核菌検査の過程で由来の異なる結核菌が紛れ込んで、本来陰性の被験者の検査所見を陽性にしてしまうことがあり得る。
- 5) Global Tuberculosis Epidemiology: RFLP パターンが結核菌の遺伝によるものであり、その変異がかなりゆっくりしたものであるらしいことから、世界各地にはそれぞれ固有のパターン類型の drifting が見られると予想できる。
- 6) 結核菌の進化過程の解明: バンドの付加・欠失、別の見方からすれば挿入配列の転位の結果であり、したがってそれらの変異の起こりかたにはなんらかの方向性ないし頻度の偏りのようなものが想定される。このような変異の性質に基づいた結核菌株の系統分類 Phylogeny が構築されれば、並行して菌の進化過程の一面が明らかにされることになる。
- 7) 地域結核菌指紋分析計画: 患者管理・接触者対応を中心として、とくに低蔓延下の結核対策の計画立に DNA 指紋法は非常に強力な武器となると期待される。日本でも沖縄県では結核研究所と協力して、また札幌市が全県市下で発生する全部の患者の菌についてこの分析を行い、患者管理の質的向上を目指している。

教育セミナーV

結核の診断と治療効果・予後の判定に有用視される免疫学的指標

座長：伊藤正己（国立療養所刀根山病院内科）

1. 前倉亮治（国立療養所刀根山病院内科）
2. 横山彰仁（愛媛大学医学部第二内科）
3. 山下直宏（富山医科薬科大学医学部第一内科）
4. 平澤泰，河野修興，井上義一，日和田邦男（愛媛大学医学部第二内科）

1. 抗コード・ファクター抗体：前倉亮治

コード・ファクター（cord factor, trehalose dimycolate）を中心とした糖脂質を抗原とする抗TBGL（tuberculous glycolipid）抗体測定キットが本年6月に発売予定であり、このキットの性能を多施設で検討した結果を中心に報告する。

①迅速診断（血清）法としての有用性：肺結核患者での陽性率は、塗抹陽性者89.1（80.8～96.2）%，培養のみ陽性者66.0（25～85.7）%，塗抹・培養とも陽性者73.4（65.2～79.0）%であった。X線所見との比較では、病型分類Ⅰ型：87.8（78.3～95.5）%，Ⅱ型：87.8（79.2～95.5）%，Ⅲ型：69.8（50～80.5）%，病巣の拡がり3：87.2（81.8～100）%，2：84.8（76.0～92.3）%，1：66.7（38.5～78.6）%であった。健康成人では92.1%が陰性であった。

②化学療法後の抗体価の推移：6ヶ月間の初期多剤結核療法後の抗TBGL抗体価は化療前に比較して有意な低下を示さなかったが、菌陰性化後2～3年経過し、X線所見も硬化病巣となった時期の抗体価はほぼ健康人と同値であった。

③陳旧性肺結核再発の早期発見：陳旧性肺結核の再発をX線所見から早期に発見することは困難である。現在までに4例、発熱を伴い抗TBGL抗体が陽性を示し、抗結核化学療法が有効であった症例を経験した。

2. インターロイキン6（IL-6）：横山彰仁

IL-6発見の契機は結核性胸膜炎患者の胸水リンパ球をPPDで刺激した培養上清中に見いだされたB細胞の補助因子にも由来しており（平野ら，1981），IL-6と結核症はつながりがある。本セミナーでは、IL-6を中心に胸水中のサイトカインと結核性胸膜炎などの胸水随伴疾患の診断・病態との関りについて述べたい。私たちの検討では、IL-6は浸出液で高く、5ng/mL以上の高値は結核性胸水、膿胸、約30%の癌性胸水（腺癌、中皮腫、大細胞癌が主）で認められた。IL-6は量的に、おそらくリンパ球ではなく中皮細胞からIL-1やTNFを介して産生され、CRPや赤沈の亢進、血小板増多に関与している。また、IL-6は中皮細胞のautocrine growth factorであり、胸膜の修復にも関与しているものと考えられる。このIL-6を含

めて、胸水中のサイトカインに関する知見を紹介する。

3. 可溶性インターロイキン2レセプター（sIL-2R），マトリックス・メタロプロテアーゼ（matrix metalloproteinase, MMP）：山下直宏

活動性肺結核患者や結核性胸膜炎患者の血清、胸水中のsIL-2Rの検討により、未治療患者では血清、胸水中sIL-2Rの高値が検出された。しかも、結核におけるsIL-2R値の上昇は血清よりも胸水中の方がより顕著であり、非結核性の胸膜炎との鑑別診断に有用と思われる。治療の奏効に関連してsIL-2Rの血清値は健康人血清値に近似を示し、治療効果の評価・予後の判定に有用な指標である。私たちはまた、結核性胸膜炎のMMPについても検討した。結核性胸水中のMMP-2、MMP-9をELISAおよびザイモグラムで測定して、症例により高値群と低値群を認めた。現在、MMPのinhibitorであるtissue inhibitor of metalloproteinases（TIMP）値と炎症性サイトカインとの相関について検討している。

4. KL-6：平澤泰

抗結核薬の進歩により多くの肺結核患者は治療に成功し、予後も良好であるが、その一方では多剤耐性の慢性排菌例となり、結核死や重症呼吸不全をきたして死亡する例もある。呼吸不全の主要因として胸膜の線維性肥厚や気腫性変化で代償される広範な肺の線維化があげられるが、呼吸不全を来す前にその障害の程度をモニタリングしていく必要があると思われる。KL-6はⅡ型肺胞上皮細胞で産生される糖蛋白分子で、間質性肺炎、肺線維症患者の血清中および気管支肺胞洗浄液中で高率に異常高値を呈し、診断のみならず疾患活動性を反映する指標として有用視されている。本セミナーでは肺結核におけるKL-6の血清学的指標としての意義について述べたい。私たちの検討では病変の分布が広範囲な活動性肺結核患者の約40%の症例において血清KL-6濃度は異常高値を示したが、非活動性肺結核患者では健康者のレベルであり、空洞性病変や胸水の存在にも影響をうけなかった。血清KL-6濃度は拘束性呼吸機能障害の程度と相関しており、肺結核に引き続いて起こる呼吸不全の予後因子となり得ると考えられた。

教育セミナーVI

呼吸器感染と基礎疾患

二木芳人（川崎医大呼吸器内科）

呼吸器感染症は市中感染症として最も一般的な疾患群であると同時に、様々な基礎疾患を有する宿主にとっては、やはり最も頻度の高い合併症の一つとしても重要である。その場合、基礎疾患の種類や程度に応じて発症する呼吸器感染症の種類や重症度も多彩であり、それらの要素についての十分な配慮を抜きにして、呼吸器感染症への的確な対応は不可能である。この点、呼吸器感染症には限定されないが、CD₄リンパ球数の減少と相関して、種々の感染症発症の可能性を拡大していく HIV 感染症は、同様に宿主免疫の程度と感染発症の機序を知る上で極めて示唆的である。近年呼吸器感染症の病原微生物の一つとして話題の多いアスペルギルス感染症を例にとっても、宿主免疫状態の質的・量的に変化を伴う、同一の病原体が極めて多彩な病態を呈することが知られており、それらに応じた診断・治療の対応が望まれており、限られた治療戦略しか適応し得ない真菌感染症では、時として empiric therapy や予防的抗真菌薬使用も必要である。

さて、細菌感染症に目を向けてみると、近年では優れた抗菌活性と広域スペクトルを有する抗菌薬が開発され、広く臨床応用されている。注射薬では第4世代セフェム系薬やカルバペネム系薬が、又、経口薬ではニューキノロン系薬がその代表的な存在であろう。カルバペネム系薬と呼吸器感染症を例にとると、本薬の抗菌スペクトルは市中呼吸器の重要な原因微生物である肺炎球菌から、院内感染でも問題となることの多いメチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) や緑膿菌などまで極めて幅広く、各々に対する活性も他剤耐性の例えばペニシリン耐性肺炎球菌にも最も強力な活性を示すなど、優れたものと評価されている。ただ、過去の第3世代セフェム薬の乱用と MRSA 感染症の助長などを鑑みて、そ

の選択と使用には慎重であることが望まれており、他剤無効の重症感染症での2次選択や、特定の免疫不全患者での empiric therapy などを中心に用いられている。しかしながら、現実の運用には問題も多く、ややもすれば乱用と考えられる例も少なくはない。これらを反映して、カルバペネム耐性（カルバペネムース産生）のグラム陰性桿菌の出現と水面下での増加傾向が問題となっている。従って、我々は、この院内感染治療の在り方を改めて考えるべきであり、そのためにも一方の重要な要素である宿主状態のよりの確な評価と把握が必要と思われる。起炎菌の追求や、時間的制限の伴わない empiric therapy についても再考が望まれる。

他方、市中感染に目を移してみると、近年の呼吸器感染症での領域の大きな変化の一つに肺炎球菌の耐性化がある。本来肺炎球菌性肺炎は高齢者に好発し、その殆どがペニシリン感受性菌であった時代には、治療的にも問題となる例は少なかった。しかし現在ではその耐性化のために薬剤選択の変化が求められるようになっており、さらに高齢者特有の基礎疾患や合併症の存在がさらに幾つかの問題を加味することとなっている。又、近年では医療経済性や安全性など、臨床効果面以外の要素の追求も強く望まれ、これらの観点から抗菌治療薬を選択することも重要な戦略の一つである。

以上述べてきたように、呼吸器感染症の診断や治療を考える上では、もはや画一的な対応では不十分であり、診断法や治療薬の選択や、運用、さらには宿主全身状態の管理などもより注意深くかつ理論的であらねばならず、そのために重要な要素の一つが、基礎疾患を含めた宿主状態の的確かつ詳細な把握である。

〈サテライトセミナー〉

I. Current Status and Treatment of AIDS/MAC Patients in the U.S.

(Abbott Laboratories) Gerard F. Notario, M.D.

II. マクロライドの新作

(日本医科大学第四内科) 工藤 翔二

【4月15日(水) 17:00~18:30】

万代シルバーホテル 5F 万代の間

座長(広島県環境保健協会) 斎藤 肇

サテライトセミナー I

Current Status and Treatment of AIDS/MAC Patients in the U.S.

Gerard F. Notario, M.D.

Abbott Laboratories

D-048W AP34

200 Abbott Park Road

Abbott Park, IL 60064-3537 USA

Tel: 847 938-4513

Fax: 847 938 6044

Disseminated *Mycobacterium avium* complex (dMAC) is an opportunistic infection commonly seen in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). However, the incidence of dMAC has been influenced by the development of antimycobacterial and antiviral medications, therefore survival has changed with HIV infection. The risk for the development of dMAC appears to be related to the level of immunosuppression which is commonly evaluated by the CD4 lymphocyte count. The development of treatment regimens and prophylaxis evolved from multiple studies which have been conducted by the pharmaceutical industry and federally-funded research organizations, academic and community based.

Prior to the development and approval by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) of clarithromycin for treatment, multiple drug combinations were being prescribed based on in vitro data and small, uncontrolled studies. The original, dose-ranging clarithromycin monotherapy studies showed that the mycobacterium developed resistance, and resulted in the recommendation of at least another antimycobacterial drug with clarithromycin. Thereafter, multiple studies have been conducted or are presently ongoing with various multi-antimycobacterial regimens.

Enrollment in such studies have been difficult due to the changing epidemiology of MAC infection.

From relatively recent and completed large studies, the US Public Health Service (USPHS) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) have made recommendations on the prevention of dMAC. These recommendations are based on single and combination drug prophylaxis studies that included clarithromycin, azithromycin and rifabutin. Efficacy and safety were the main endpoints. Although these studies somewhat clarified the recommendation of prophylaxis, the introduction of new antiviral combinations for HIV infection has resulted in elevation of CD4 counts above the level for prophylaxis and, therefore, raised the question of whether or not to continue prophylaxis.

Other questions have been raised from the results of these treatment and prophylaxis studies. Does resistance to macrolides emerge, are other opportunistic infections prevented, what HIV-related drug interactions exist, is compliance to multi-drug regimens a problem, and is there a cost-benefit? These are questions that are continuously asked as AIDS patients are being treated and prophylaxed for dMAC, both in clinical studies and in practice.

サテライトセミナーⅡ

マクロライドの新作用

工藤翔二（日本医科大学第四内科）

エリスロマイシン（EM）は最初のマクロライドとして登場してからすでに40年以上が経過しており、グラム陽性菌を主な標的とする抗生物質であるのみならず、β-ラクタム薬が有効でないマイコプラズマ、クラミジア、レジオネラ等の感染症に対しても主力薬剤として用いられてきた。

近年、マクロライドの抗菌作用以外の生物活性に関して、特にEMの誘導体である14員環マクロライドについて2つの大きな発見があった。その一つは、EMの腸管蠕動促進作用であり、抗菌作用とは明確に区別される第2の作用ともいうべきものである。消化管ホルモン（motilin）のレセプターにアゴニストとして結合して薬理活性を発揮することが明らかになっており、すでにEM-574物質など抗菌活性を持たず、腸管蠕動促進作用（モチライド）のみを持つ誘導体が開発されている。

他の一つは、マクロライドの第3の作用というべき抗炎症作用であり、わが国の難治性気道疾患であるびまん性汎細気管支炎（DPB）に対するEM少量長期療法の作用機序をめぐる研究を通じて注目されることとなった。すなわち、気道上皮細胞や好中球、リンパ球、単球/マクロファージ、好酸球等の細胞に直接作用するEMをはじめとする14員環マクロライドの様々な活性である。

DPBの予後改善とEM療法の作用機序

びまん性汎細気管支炎（diffuse panbronchiolitis, DPB）は、我が国で確立された呼吸細気管支炎領域の慢性炎症を特徴とする難治性の気道炎症性疾患である。かつては進行する気道感染によって呼吸不全に陥る予後不良な疾患であったDPBは、1984年以降、エリスロマイシンをはじめとする14員環系マクロライド療法の導入によって、治し得る疾患となった。厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班によるDPBの予後に関する検討では、1970年代および80～84年に登録された患者の5年後の生存率は、それぞれ57.6%、71.0%であったが、85年以降の登録者では93.4%に改善している。

今日、14員環マクロライド療法の作用機序は、臨床的事実から本来の抗菌作用ではなく、気道炎症の改善にあると考えられ、過去10年間の作用機序をめぐる研究は、気道炎症病態の解明と深く結びついて行われてきた。この間、気道炎症に関わる14員環マクロライドの新たな作用として、気道上皮細胞のムチン産生およびCl⁻チャンネル阻害による水分分泌の抑制作用（過剰分泌抑制）、気道上皮細胞及び好中球自身からのIL-8等の好中球遊走因子の遊離抑制作用（好中球集積抑制）などが明らかとなった。これらは、気道の持続感染と炎症の悪循環を断ち切って、疾患を改善に導くと考えられる。

マクロライド新作用をめぐる今後の課題

今日まで、14員環マクロライドはリンパ球の活性抑制作用のあることが明らかにされている。ヒト末梢血リンパ球では、コンカナバリンA、PHA、抗原刺激（PPD）および混合リンパ球反応におけるリンパ球増殖応答がEMにより濃度依存性に抑制される。その抑制はラパマイシンと類似したT細胞活性化後期のIL-2依存性細胞増殖の段階に対する作用であり、FK-506との拮抗作用はないため、FKBP（FK binding protein）とは結合しないことが示唆される。単球/マクロファージについては、ヒト末梢血単核球を培養後に得られる単球由来マクロファージがEMによって濃度依存性に増加すること、M-CSFと相乗効果を認めること、トランスフェリンレセプターCD71の発現増加を認められることなどが知られている。

気道炎症以外の臨床応用に関する研究では癌の転移・血管新生抑制、ブレオマイシン肺傷害抑制、阻血後再灌流肺傷害抑制などが実験的に示されている。今後の課題としては、細胞内のシグナル伝達機構や結合タンパクの解明など細胞分子レベルの研究とともに、これら新作用における構造活性相関を明らかにして、抗菌活性のないマクロライド新作用を目標とした新たな薬剤の創出が望まれている。

〈イブニングセミナー〉

Impact of New Laboratory Tests in the Diagnosis and Treatment of Tuberculosis

(BDMS, Sparks, MD, USA) Salman H. Siddiqi, Ph. D.

【4月16日（木）17:00～17:50】

新潟県民会館 B会場

座長（結核予防会大阪府支部） 螺 良 英 郎

IMPACT OF NEW LABORATORY TESTS IN
THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF TUBERCULOSIS

Salman H. Siddiqi, Ph. D.(BDMS, Sparks, MD, USA)

Clinical laboratory tests have a great role in diagnosis, treatment as well as in the patient management. However, in tuberculosis(TB) this role is diminished due to the long time it requires to report results. Even after about 100 years of the discovery of the tubercle bacillus and its characteristic of acid-fastness in staining, the smear staining, procedure is still in use throughout the world and most of the time this is the only procedure used for definitive diagnosis of TB.

Smear for acid-fast bacilli(AFB) is known to have poor sensitivity(30-50%). Development of procedures for concentration of specimen and fluorochrome staining has improved its sensitivity but still only those patients who have around 10,000-100,000 AFB/ml of specimen can be detected. No new methods have been developed which can offer some improvement.

Culture is still considered a gold standard. A significant number (40-60%) who are missed by smear are picked up by culture technique. Egg-base media developed almost 100 years back and its modification such as Ogawa is still in use throughout the world. Result on solid media take 4-8 weeks and that is the reason that physicians do not rely on the test and start treatment based on x-ray and clinical findings. The introduction of Middlebrook 7H12 liquid media and BACTEC 460 radiometric TB system (Becton Dickinson) in 1980 has revolutionized the laboratory testing for TB. Increase in the positive rate (12-60%) in the BACTEC 12B medium as compared to LJ, Ogawa and Middlebrook agar has been reported especially from treated and extra-pulmonary specimens. Most importantly reduction of reporting time to 10-14 days has had a great impact on the laboratory testing for TB. BACTEC system is in use throughout the world and has become a gold standard. In the recent years strict regulations for the radioactive disposal has encouraged companies to develop non-radiometric liquid media for TB testing. The first non-radiometric liquid culture system is Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) which is a manual system. The detection of growth is done by a sensor deposited on the bottom of culture tube which becomes fluorescent if oxygen is depleted from the medium during growth of bacteria. An automated walk away system has just been introduced called BACTEC 960 (Becton Dickinson) which is a high capacity instruments designed for growth detection and susceptibility testing. Other automated culture systems have been introduced by Difco (AccuMed), Ogranon Teknika and by Becton Dickinson but due to their lower capacity these instruments are not suitable for high volume laboratories.

Incidence of infection due to Mycobacteria other than *M. tuberculosis* (MOTT) is increasing globally especially in AIDS patients. Conventional testing for identification of mycobacteria require 3-8 weeks which is too long to have its impact on the patient management. BACTEC radiometric procedure offers BACTEC NAP test, which requires 4-6 days to differentiate TB from MOTT. Nucleic acid direct probes (AccuProbe, GenProbe Co.) have made it possible to report results within the same day which helps a great deal in identifying infectious TB patients. High cost is the only negative point for these probes.

Reduction of reporting time for culture and identification results has shown a great positive impact on early diagnosis of TB patients but still a health worker has to wait for 10-15 days. In developed and industrialized countries isolation of a TB patient and

immediate action is necessary and they need even faster results. In the recent years molecular methods are gaining excess in TB diagnosis by direct detection of amplified nucleic acid of TB bacilli in specimens and using detection probes. Several commercial probe procedures are available which can report results within 1-2 days, Because of lack of sensitivity the probe tests are recommended only for untreated AFB smear positive patients. These tests have value only in special situation and at the present are not ready to replace any other testing. The future acceptance of these tests will depend upon improved sensitivity, lower cost and simpler technique.

Serodiagnosis is another possibility of having a test for early and rapid diagnosis of TB. At least half a dozen companies have come up with ELISA based test using different TB antigens such as Antigen 60, 38kDa antigen etc. Unfortunately none of these test has proven to be specific and thus, these tests have no impact on diagnosis of TB.

Once a patient is diagnosed positive for TB, one of the most important laboratory test required for the treatment and patient management is the drug susceptibility test. Recommended by WHO, directly observed therapy short course(DOTS) is showing good results, However, seeing the increasing incidence of drug resistance, it is expected that the drug resistance will increase if DOTS is followed without the support of drug susceptibility testing. To avoid this, drug regimen in the DOTS strategy must be altered based on the drug susceptibility information on a patient. Once again it is critical how fast a laboratory reports the susceptibility results. Conventional testing on solid medium may take as long as 3-4 weeks. This delay has reduced the impact of susceptibility information on the patient management. Using BACTEC procedures the turn around time has been reduced to only 4-8 days which has increased the value of this information for the treating physician. Susceptibility testing by non-radiometric MGIT is also available with performance very close to that of BACTEC 460. Other new approaches such as E-test have been reported for susceptibility testing but seem to have no advantage over the existing procedures. Procedures for BACTEC radiometric susceptibility testing of *M.avium* have also been reported for several known antituberculosis, and newer antimicrobials. Scientists have tried to use molecular methods for the detection of resistance especially in case of INH, rifampin, ethambutol and pyrazinamide. At present rifampin is the only drug for which a test for the detection of genotypic resistance may be routinely used. Overall, it will take sometime before better, cheaper and more specific procedures are available for detection of genotypic drug resistance. This approach, once available will have a greater impact on helping a physician prescribing effective therapy and follow up of patient therapy. It appears that culture-based detection and susceptibility testing is going to continue for a long time.

Laboratory diagnosis of mycobacterial disease has seen tremendous progress in the last two decades. Reduction on the turn around time for results to only 10-25 days had a great impact on the prevention and control of the disease in developing countries. The Centers for Disease Control(CDC) published guidelines and recommended the use of liquid medium for recovery and susceptibility testing of *M.tuberculosis*. Majority of laboratories are encouraged in the States to adopt new procedures which in turn, along with DOT program, have resulted in significant reduction(10-15%)of the incidences of TB in USA for the last three to four years.

Laboratories in other countries such as Japan who have not updated their test procedures are missing positive diagnosis and thus, are not providing optimum service for TB diagnosis and patient care. Adoption of newer procedures also introduces uniform and standardized testing which is greatly needed since many laboratories follow their own home-grown modifications of old procedures.

〈ワークショップ〉

一般病院での抗酸菌症の診療

【4月16日（木）13:50～15:00 A会場】

座長（久留米大学医学部第一内科） 大泉 耕太郎

（国立国際医療センター） 豊田 恵美子

1. 一般病院での抗酸菌症の診療
（市立舞鶴市民病院内科）○松村 理司，他
2. 一般市中病院で結核と診断された症例の問題点—他科入院例について—
（獨協医科大学越谷病院呼吸器内科）○秋山 篤子，他
3. 一般市中病院で結核と診断された症例の問題点—呼吸器内科入院例について—
（獨協医科大学越谷病院呼吸器内科）○橋本かおり，他
4. “抗酸菌症”結核病床を持たない大学付属病院および基幹病院での対応
（日本医科大学第四内科）○倉根 修二，他
5. 当大学病院の結核菌陽性患者の取扱い実態について
（藤田保健衛生大学医学部呼吸器アレルギー内科）○加古 恵子，他
6. 結核病棟を持たない—大学病院における肺結核の状況
（愛知医科大学第二内科）○加藤 晴通，他
7. 悪性腫瘍，特に肺癌患者に合併する結核症
（東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野）○渡辺 彰，他

ワークー1

一般病院での抗酸菌症の診療

○松村理司、渡辺浩司
(市立舞鶴市民病院内科)

私達は、過去10数年にわたって人口10万人の都市の地域中核病院（236床；23床の療養型病床を除く213床全体が特3類看護）で、卒後初期研修（特に一般内科教育と救急医療）に取り組んできた。内科は60床の混合病棟であり、年間入院約800例、うち呼吸器症例は約250例となっている。全入院症例の約6割が救命救急部を経由している。平均在院日数は、やむを得ず何年にも及ぶ超長期入院例も含めて約22日である。

感染症一般をめぐる私達のコンセプトの一つは、起炎菌推定のためにグラム染色や抗酸菌染色を優先させていることである。喀痰だけでなく、尿、胸水、腹水、脳脊髄液、関節穿刺液などにも応用できる。生物学的な反応は、培養よりもむしろ塗抹で判断しやすいし、迅速さの点でも好都合である。ただし、そのためには若手医師のグラム染色や抗酸菌染色への昼夜をおかない熱意とそれを支える環境が前提とされる。

私達は、抗酸菌症（結核症）もあくまで感染症の一環として位置付けている。したがって、教育上の対象としてかなり積極的に受け入れてきた。PZAを加えた「初期強化短期化学療法」の効果も信じてきた。現在近隣病院に結核病棟がないためもあるが、非呼吸器疾患や肺結核以外の呼吸器疾患の治療中に結核が発生した場合は、私達が継続診療するのが本来の責務だと考えてきた。時折保健所から勧告・指導があっても、少量の排菌例なら自前で治療してきた。現在、共に働く看護婦にも必要以上の恐れは見かけられない。鑑別診断に結核も含めるのは、研修医のごく日常的な姿勢となっている。それにしても、結核病棟隔離ではなく、病室隔離の法制整備が一刻も早く望まれる。

1988年6月以降の成績では、塗抹ないし培養での抗酸菌陽性例は82例である。年毎の受診率に大きな変化はない。罹患臓器は多岐にわたり、肺だけでなく、胸膜、心膜、腎・尿路、腸、脳、骨・関節、臍嚢に及んでいる。抗酸菌症の臨床や研修の幅の大きさを日々実感させられている。

ワークー2

一般市中病院で結核と診断された症例の問題点
-他科入院例について-

○秋山篤子・平岡仁志・橋本かおり・阿部篤郎・藤原寛樹・山井庸扶・本村一郎・奥山 俊・長尾光修
(獨協医科大学越谷病院呼吸器内科)

〔目的〕当院は結核病棟を有さない一般市中病院である。他科入院患者には、呼吸器以外の悪性腫瘍や重篤な基礎疾患を有する症例が多い。今回、他科入院後に結核と診断された症例の問題点を検討した。〔方法〕抗酸菌台帳から結核菌陽性症例を抽出し症状、患者背景、入院期間、診断状況、診断後の対応について検討した。

〔対象〕34年1月～97年9月までの抗酸菌検出132症例（入院46例、外来86例）の内、他科入院患者18例について検討した。〔結果〕年齢は57±21(23～84歳)男女比10:8で、結核の家族歴は2例、診療科は内科系13例、外科系5例であった。基礎疾患(重複)は、悪性疾患6例(大腸癌2例、肝癌2例、乳癌1例、胃癌1例)心疾患4例、糖尿病5例、肝硬変1例である。抗癌剤の投与例はなくステロイド投与が2例に見られた。(1)死亡例は全例塗抹陰性で結核性髄膜炎、乳癌肺転移、感染性腹膜炎、肝癌の急性増悪の4例(30才代1例、80才代3例)であった。入院後診断確定までの日数は45.3日(13-105日)入院期間は83.75日(43-138日)であり、結果的に全例で個室管理された。1例で過去の結核菌検出に気付かず、1例は死亡後報告された。(2)生存例は14例で、53.07才(23-84才)、入院期間は36.2日(2-112日)入院後診断確定までの日数は34.2日であった。4例で結核菌検出に気付かれていなかった。(3)塗抹あるいはPCR陽性9例と、塗抹陰性培養陽性9例でみると、入院後診断確定までの日数は、30.3日(2-97日)、43.3日(13-105日)、診断確定後退院までの日数は5.7日(2-27日)、51.3日(1-172日)であった。〔考察と結語〕他科入院患者では、呼吸器以外の悪性腫瘍や重篤な基礎疾患を有する場合が多く結核患者発見が遅れる傾向にあった。塗抹、PCR陽性9例では平均5.7日で転院などの処置がなされ幸い院内感染は認められなかった。しかし、培養結果の主治医への伝達が不十分な症例が見られた。検体を提出してから8週後に判明する塗抹陰性培養陽性伝票の取扱には注意が必要である。

ワークー3

一般市中病院で結核と診断された症例の問題点
-呼吸器内科入院例について-

○橋本かおり・平岡仁志・秋山篤子・阿部篤郎・藤原寛樹・山井庸扶・本村一郎・奥山 俊・長尾光修
(獨協医科大学越谷病院呼吸器内科)

【目的】当院は結核病棟を有さない一般市中病院である。緊急入院や悪性疾患との鑑別が必要な症例など、入院後に結核と診断される症例が存在する。今回、当科入院後に結核と診断された症例の問題点を検討した。

【方法】抗酸菌台帳から結核菌陽性症例を抽出し症状、入院期間、診断状況、診断後の対応について検討した。

【対象】94年1月～97年9月までの結核菌検出132症例(入院46例；外来86例)のうち、当科入院28症例について検討した。【結果】年齢は50.6±16.7(18-85)、男女比は22:6、結核の家族歴2例、既往歴2例を認めた。基礎疾患は、悪性疾患4例、膠原病2例、糖尿病、肝硬変、珪肺、喘息、各1例であった。(1)入院後塗抹陽性例は6例(最大Gaffky 1号2例、2号1例、3号2例、5号1例)で、内5例で3日以内、1例は10日後の退院となった。感染指数10以上の患者は見られなかった。入院後塗抹陰性培養陽性例は22例で、診断確定後退院までの日数は3日以内7例、10日以内4例、32日以内6例、124日1例であった。また、4例は退院後10-36日に診断確定した。これらの入院時病室は、個室3例、大部屋25例であった。(2)初診時に、(a)結核の疑い7例中3例に、ツ反、細菌検査(含むPCR)、CT、断層が施行されていた。(b)結核あるいは肺癌疑いの3例では、全例で細菌検査(PCR2例)、2例にCT、ツ反が施行されていた。(c)炎症性疾患が疑われた15例中、3例に細菌検査(PCR2例)が施行されていた。

【考察並びに結語】一般市中病院への結核患者の入院は、院内感染を予防するために避けるべきであるが、緊急あるいは診断確定目的の入院患者で結核菌を検出することがある。今回の検討でも非結核性疾患疑いの入院患者から15例に結核菌陽性を認めた事は注意を要する。菌検出後、比較的早期に転院等の感染対策が取られたため、幸い院内感染は認められなかった。院内感染防止の意味から多少なりとも結核の疑われる症例には、入院前のPCRを含んだ結核菌の検査が重要であり、菌が検出された場合には早期に転院など常に結核症の存在を念頭に置いた診療体制が重要と考えられた。

ワークー4

“抗酸菌症”結核病床を持たない大学付属病院および
基幹病院での対応

○倉根修二、工藤翔二(日本医大第四内科)

結核患者数減少率の鈍化が顕著となり、また多剤耐性結核患者数の増加及び老人施設、医療機関での集団感染がマスコミでも取り上げられたりと、結核は今や、reemerging infectious diseaseの代表としてとらえられている。日常の診療においても、他院より紹介され来院する患者のなかに一見して喀痰塗抹陽性の結核と考えられる症例も多く、そのまま結核病棟を有する専門病院へ依頼したりと、他院よりの紹介を仰ぐ立場の特定医療機関として苦渋の選択を迫られる状況も増加してきている。こうした状況に鑑み、結核病棟を持たない施設での抗酸菌症診療の実態を把握する事は、結核医療対策上も重要な課題と考え、日本医大付属病院およびその関連基幹病院を対象とした調査を実施した。【結果】日本医大付属病院での症例検討では、過去1年間に、治療が必要と判断された抗酸菌症は、45例で入院16症例中、塗抹陰性の12例の大半は胸膜炎または腹膜炎で、そのまま治療を継続した。塗抹陽性の3症例のうち、2症例は転院し、1症例は、個室管理で治療を行った。外来での診療25症例中、喀痰塗抹陽性の肺結核症例7例は全例、非定型抗酸菌症例3例中2例は、結核病棟を有する病院へ治療を依頼した。【考察】入院、外来とも、‘塗抹陽性症例は転院’という図式は、予想された結果であるが、結核7症例中の、5例が他院よりの紹介と、結核病床数が全国的に減少してきている現在、大学病院、その他の基幹病院が第二の受け皿にならざるを得ない状況は明らかであり、また他疾患で入院治療中に結核が再燃したため治療を中断し、結核病棟を有する施設に依頼した症例や、排菌の続く状態で、自宅待機となる症例も少なからずあり、各病院内での結核病床の設置は急務と考えられた。一方で、塗抹陽性患者が発生した際の検診が徹底されていないなど、従来より結核医療が専門病院のみに依存してきた体質が窺われた。

全国の結核病棟を持たない大学病院に対するアンケート調査の結果も併せ、詳細を報告する予定である。

ワーカー5

当大学病院の結核菌陽性患者の取扱い実態について

○加古恵子・榊原博樹・佐藤元彦・末次勸（藤田保健衛生大学医学部呼吸器アレルギー内科）

〔目的〕当大学病院のような結核病棟を持たない病院で扱わざるを得なかった結核患者にはどのような特徴があったか、入院時に結核がどの程度疑われたか、さらに診断に要した期間や診断後の対応などの実態を明らかにすることを試みた。〔方法〕1) 対象：藤田保健衛生大学病院に1991年1月から94年12月まで入院した結核菌陽性患者69例を対象とした。（この間の全入院患者数はのべ56489例である。）2) 方法：年齢、既往症、基礎疾患などの背景因子、ツ反応成績、学会病型分類、入院時に主治医がどの程度結核症であると疑っていたか、抗酸菌検出までの入院日数、それまでの病棟での対応、抗酸菌検出時の対応について検討した。〔結果〕男女比約2:1で60、70歳代が52.2%を占めていた。塗抹陽性例は47例、塗抹陰性・培養陽性例は22例であった。14例（20.3%）は結核症の既往があり、基礎疾患は糖尿病、悪性腫瘍、胃潰瘍、腎不全が多かった。ツ反応は11例（15.9%）が陰性で、うち7例は70歳以上の高齢者であった。学会病型分類では25例（36.2%）がⅡ型で29例（42.0%）がⅢ型であった。24例（34.8%）は入院時に主治医から結核症と疑われなかった。（塗抹陰性患者は塗抹陽性患者に比べて結核症として疑われる率が低かった。）胸部レ線上で、空洞病変が存在する症例の中には入院時に結核症として全く疑われなかった例もあり、周囲への影響が危惧された。診断に要した期間については塗抹陽性例は入院時に結核症として強く疑われた場合は3日、疑われなかった場合は3週間を要し、塗抹陰性例は強く疑われた場合は1ヵ月、疑われなかった場合は2ヵ月を要した。病室管理は塗抹陽性例の約半数（51.1%）は入院時から個室で治療されたが、44.7%の症例は個室に移るまでに約11日間大部屋で管理されていた。抗酸菌が検出された時の対応は、塗抹陽性例の57.4%は隔離病棟のある病院に転送され、残りの塗抹陽性患者は当院の個室で治療された。塗抹陰性患者の約3分の1は結核菌が陽性になった時には既に退院していた。〔結論〕結核の早期診断のためには医師がまず結核を疑うことが大切であり、そのためには結核症に関する教育と啓蒙の必要性があると認識された。

ワーカー6

結核病棟を持たない一大学病院における肺結核の状況

○加藤晴通・櫻井英一・森下宗彦・沖 良生・渡部和近・川尻智子・宮良 肇・仁田正和（愛知医科大学第二内科）
井上正晴（愛知医科大学臨床検査部）

〔目的〕結核病棟を持たない一大学病院における肺結核の状況を検討し、その問題点について考察することを目的とした。

〔方法〕1986年から96年までの11年間に当院の臨床検査材料、特に喀痰からの結核菌の検出状況およびその臨床的背景因子とその後の治療と転帰について検討した。

〔結果〕11年間に臨床検査材料から結核菌を検出した症例は203例で、実入院患者数の0.21%に相当した。検査材料の内訳は喀痰および気管支洗浄液などの気道由来のものが166例（0.17%）、胸水14例、尿8例、肺生検組織5例（開胸肺生検2例、CTガイド下肺生検3例）、リンパ節生検3例、脊髄膿瘍1例で細菌学的に結核菌が証明された。担当科別では内科が86.7%と最多であった。基礎疾患としては糖尿病が21例（21%）、悪性腫瘍が20例（20%）にみられた。

喀痰から結核菌を検出した166例中呼吸器症状で入院した症例は114例で、約80%の症例が入院後7日以内に結核菌検査が施行されていた。一方、他疾患で入院中に発症した症例では7日以内に喀痰検査の施行されたのは半数にとどまり、医師の結核に対する意識が低いことが推測された。これは特に長期入院例で高頻度であった。結核菌検査の結果がでる前または結果後7日以内の早期に抗結核剤投与が開始された症例は全症例の78%であった。治療開始の遅れた症例の中には医師が検査結果を知るのが遅れたと思われる症例が13%に認められた。

症例の予後はICU管理、人工呼吸管理などを必要とした重症例は33例（20%）で、死亡例のうち24例（73%）が死亡した。その内83%は呼吸不全など全身状態が不良で転院の不可能な症例であった。

〔考察・結論〕当大学病院は結核病棟を持たず入院後喀痰より結核菌を検出した症例の処置が問題となる。また重篤で特殊な治療を要する基礎疾患を合併している症例も少なくない。医療従事者の結核に対する意義の向上によるdoctor's delayの改善が重要と考えられる。また、他の患者や医療スタッフへの感染防御対策が問題である。

ワーワー7

悪性腫瘍，特に肺癌患者に合併する結核症

○渡辺 彰・徳江 豊・高橋 洋・佐藤 研・貫和
敏博（東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野）
本田芳宏（仙台厚生病院内科）藤村 茂（宮城大学
看護学部基礎医学）

〔目的〕 悪性腫瘍患者の経過中には感染症の併発が多く，中でも肺癌患者は高率に呼吸器感染症を合併するが，結核症の合併について解析し，考察を加える。

〔方法〕 当科の肺癌例（Ⅲb～Ⅳ 期が中心）について，平成元年～2年（第1期）の経過観察可能な214例と平成3～6年（第2期）の全登録肺癌700例について，結核症合併の有無と合併あり例の病態を解析した。

〔結果〕 第1期の214例中110例に感染症が合併し，殆どが一般細菌による呼吸器感染症（101例）であったが，4例（ $4/214=1.9\%$ ）に肺結核の合併が見られた。2例は検診で異常を指摘されて受診，精査により肺癌と肺結核を同時に発見した症例であり，他の2例は肺癌の診断が確定して抗癌薬投与中に肺結核を発症した例である。いずれも肺結核の既往を有し，塗抹陽性は2例，培養陽性は4例であった。塗抹陽性例は結核病院に転入院したが，いずれもHRE（3例）とHR（1例）による化学療法により改善が得られた。ただし，4例ともその後，肺癌の悪化により死亡した。

第2期の病名検索では，700例中12例（ 1.7% ）に肺結核が同時に付されていた。4例は検診後の精査で肺癌と肺結核を同時に発見，5例は肺結核の治療中あるいは終了して経過観察中に肺癌が発現，残りの3例は肺癌の治療中に肺結核が発現した例である。いずれも，HRE（8例），HRSE（2例），HE（1例），HSE（1例）により改善が得られ，肺結核による死亡はない。また，当科の剖検率は約30％であるが，1期と2期を通じて剖検によって活動性の結核症を新たに発見した例はなかった。また，多剤耐性例はなかった。

〔結論〕 肺癌への肺結核合併例は2％弱であったが，適正な診断と治療が行われて，肺結核死亡はなかった。肺癌発症とその治療がいずれも免疫抑制的に作用するため，鎮静化していた肺結核が再燃した例も見られた。

〔考察〕 塗抹陽性例は結核病院に転送すべきだが，陰圧室（当科は2床新設）があれば一般病棟での対処が可能である。塗抹陽性の間は陰圧室で治療し，陰転後は一般病室へ転室するが，個室隔離が望ましい。重症の塗抹強陽性例で転送不可能な例に対して陰圧室がない場合には，換気が独立した個室（前室付き）を要する。上記の対策によって一般病棟での対応は可能であるが，スタッフをはじめ，全職員の理解が必要である。