

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

土井 教生

結核予防会結核研究所基礎研究部

Commemorative Lecture of Receiving Imamura Memorial Prize

ESTABLISHMENT OF THE QUANTITATIVE INTRATRACHEAL
INFECTION MODEL OF EXPERIMENTAL MURINE MYCOBACTERIOSIS

Norio DOI*

An intratracheal infection method (IT) of experimental murine mycobacteriosis was developed for an *in vivo* study of antimycobacterial agents. IT-model with either of *M. bovis*, *M. tuberculosis* or *M. intracellulare* exhibited a much more distinct lung-specific infection than intravenous model (IV) with the same dose of respective mycobacterial strains.

Through a series of comparative studies of benzoxazinorifamycin (KRM) with rifabutin (RBT) or rifampicin (RFP) against murine tuberculosis models, therapeutic efficacy in the lungs of IT-model was superior to those of IV-model with the same dose of respective drugs (Fig. 2). In IT-model of *M. bovis* Ravenel infection, three rifamycin derivatives gave "distinctive dose-response curves" in the correlation of dose sizes with the mean survival times or "log₁₀ CFU/lungs reductions". Moreover, based on the results of "log₁₀ CFU reductions" in different organs in *M. tuberculosis* Kurono infection models, "characteristic *in vivo* activity patterns of each rifamycin" was obtained. An outline of the new methods for evaluating and characterizing the *in vivo* activities of antimycobacterial agents was presented in Fig. 3.

This IT-model may be useful not only for the *in vivo* assessment of antimycobacterial agents but also for the comparison of virulence among various mycobacterial strains.

Key words : Intratracheal infection, Intravenous infection, Mouse, *Mycobacterium tuberculosis*, Chemotherapy

キーワードズ : 経気道感染, 尾静脈感染, マウス, 結核菌, 化学療法

別刷り請求先：
土井 教生
結核予防会結核研究所基礎研究部
〒205-8533 東京都清瀬市松山 3-1-24

* From the Department of Basic Research, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose, Tokyo 204-8533 Japan.

(Received 4 Dec. 1998)

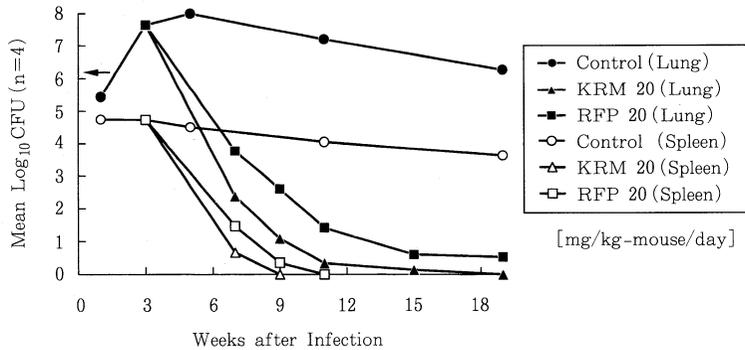


Fig. 1 Bacterial loads of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv in the lungs and spleen of the female BALB/c mice during the course of 16-week chemotherapy. Arrow indicates the size of intratracheal infection. Oral treatment was started from the fourth week post-infection.

緒言

多剤耐性結核菌と非結核抗酸菌の検出率が漸次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。したがって、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。

まず経気道感染モデル系の特徴、ついで抗結核薬剤評価の実際例に基づき、化学療法剤の治療実験に IT モデル系を用いることの有用性について示したい。

1. 実験的マウス経気道感染モデルの開発

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¹⁾。この IT モデルは、エロゾル感染²⁾ に比べ特別な設備を要することなく、しかも感染菌量を自由に設定で

きるもので、急性感染モデルから微量菌感染モデルにいたるまで、実験の目的に適した感染モデル系が容易に作成可能である¹⁾。

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、Kuro no 株、*M. intracellulare* N-256 株を用いたマウスの臓器所見・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¹⁾。

Fig. 1 に、結核菌 H37Rv 株をマウスに経気道感染後、第 4 週目から連続 16 週間 rifampicin (RFP) または benzoxazinorifamycin (KRM) を単剤で経口投与した長期治療実験におけるマウスの肺および脾臓内菌数の経時的推移を示した³⁾。この長期治療実験の結果においても、IT モデルは IV モデルを用いた他の報告^{4)~6)} とは明らかに異なり、終始「肺重点型」の治療実験系であることを示している。

従来、尾静脈感染モデル (IV) は「全身播種型」の強力な感染モデル系であると考えられてきた。これに対し、IT モデルでは感染させる菌種の違いに関わらず「肺感染モデル」に相当する系が得られる¹⁾。この 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。

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* Kuro no 感染モデルに対する 3 種類のリファマイシン誘導体；KRM, RFP, rifabutin (RBT) の短期治療効果

を検討した⁷⁾⁸⁾。その結果、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、より高い治療効果を示した⁷⁾⁸⁾。

Fig. 2に結核菌 Kurono 株をITまたはIVで感染させた2種類のモデルマウスにKRM, RFP, RBTを10日間単剤で経口投与した後の「減少log₁₀ CFU: 菌減少指数」を比較した結果を示した。Fig. 2で3種類のリファマイシンはすべてITのほうが「減少log₁₀ CFU: 菌減少指数」の値が大きく、IVよりも高い治療効果を示した。また、Kurono 感染マウスにおける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では顕著な再増殖過程を持続した⁷⁾⁸⁾。これらの結果は、上述のRavenel感染系においてITモデルの治療群マウスの平均生存日数がIVモデルマウスの結果を上回った事実と良く符合した。

他方、リファマイシンの「投薬用量」とマウスの「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、感染経路の異なる治療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⁷⁾⁸⁾。

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¹⁾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⁷⁾⁸⁾。

3. 化学療法剤の新しい *in vivo* 評価法の試み

上述の *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の短期治療効果⁷⁾⁸⁾の結果について下記の解析を行い、各薬剤の *in vivo* 活性の特徴について検討した。

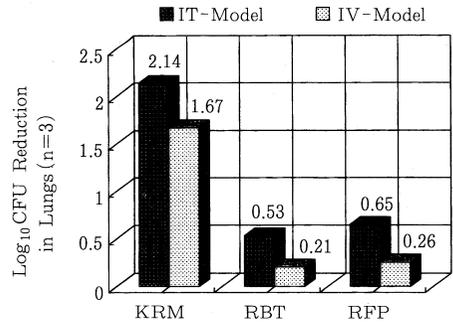


Fig. 2 Comparison of the “log₁₀ CFU reduction” in the lungs of mice after ten-day oral treatment with 10mg/kg - mouse/day of rifamycin. Female BALB/c mice were infected with 10⁶ cfu/mouse of *M. tuberculosis* Kurono strain by the intratracheal (IT) or intravenous route (IV). Treatment was started from the eleventh day post-infection.

①「投薬用量」と「マウス平均生存日数」, 「減少log₁₀ 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⁷⁾⁸⁾, ② 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⁷⁾⁸⁾。また、③ Kurono 感染モデルマウスの「肺」・「肝臓」・「脾臓」の「減少log₁₀ 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⁸⁾。すなわち、④ KRMは感染モデルの違い

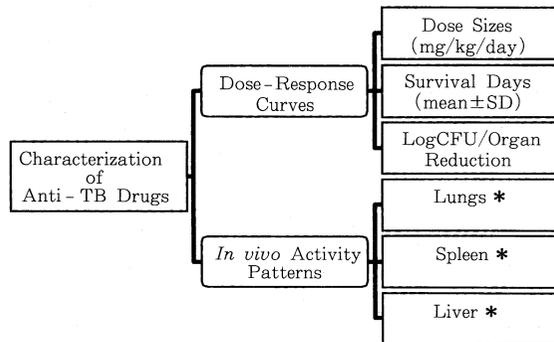


Fig. 3 An outline of the new methods for evaluating the *in vivo* activities of anti-mycobacterial agents. *: “Log₁₀ CFU reductions” in respective organs.

に関わらず「肺重点型」の *in vivo* 活性パターンを示し、RFP も IT では「肺重点型」の活性を示した。他方、RBT は KRM、RFP と異なり、「脾臓・肝臓重点型」の活性パターンを示した⁸⁾。

これらの解析の過程から導き出した「化学療法剤の新しい *in vivo* 評価の方法論」を Fig. 3 に示した。すなわち、各薬剤に固有の「用量-反応曲線」と「特徴的な *in vivo* 活性パターン」を追究することにより、従来からの化学療法剤の治療実験は、単なる「薬剤相互の抗菌力の比較評価」に留まらず、「薬剤の *in vivo* 活性の特徴を全体像として追究することの可能なモデル実験系」となった。

4. 結 び

新薬の治療効果を既存薬との対比で検討する上で、近交系マウスを用いる *in vivo* 治療実験は、臨床治験に先立って欠かすことのできない基礎研究段階である。

この報告では、「経気道感染モデル¹⁾」が従来からの「尾静脈感染モデル^{4)~6)}」と並び、有益な実験感染モデル系であること、また「菌減少指数(減少 \log_{10} CFU)」という新たな評価の指標⁸⁾を導入することにより、各薬剤の *in vivo* 活性の特徴について、より詳細な解析が可能となることを示した。

現在、この IT モデルをさらに発展させ、「薬剤の抗菌活性の grade (すなわち bactericidal または bacteriostatic)」を評価・識別するための *in vivo* 実験系を開発中である。

この「経気道感染モデル」が、今後の「化学療法剤の基礎研究領域」で広く活用されることを心から願っている。

謝 辞

本研究を御指導下さった大阪市立大学医学部細菌学教室 矢野郁也教授、第73回日本結核病学会総会(新潟)において発表の機会を与えて下さった近藤有好学会長、ならびに今村賞選考委員の先生方に対し、心より感謝を捧げます。

文 献

- 1) 土井教生: 実験的マウス抗酸菌症の経気道感染モデルの開発: 尾静脈感染モデルとの比較. 結核. 1998; 73: 339-347.
- 2) Kelly BP, Furney SK, Jessen MT, et al.: Low-dose aerosol infection model for testing drugs for efficacy against *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother. 1996; 40: 2809-2812.
- 3) Doi N: Benzoxazinorifamycin KRM-1648 therapeutic efficacy against experimental murine tuberculosis; long term chemotherapy. Tubercle Lung Dis. Suppl 2. 1996; 77: 127.
- 4) Dhillon J, Dickinson JM, Guy JA, et al.: Activity of two long-acting rifamycins, rifapentine and FCE 22807, in experimental murine tuberculosis. Tubercle Lung Dis. 1992; 73: 116-123.
- 5) Klemens SP, Cynamon MN: Activity of KRM-1648 in combination with isoniazid against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. Antimicrob Agents Chemother. 1996; 40: 298-301.
- 6) Baohong JI, Lounis C, Maslo C, et al.: *In vitro* and *in vivo* activities of Moxifloxacin and Clinafloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42: 2066-2069.
- 7) Doi N, Aoki M: Benzoxazinorifamycin KRM-1648, therapeutic efficacy against experimental murine tuberculosis. Tubercle Lung Dis. Suppl 1. 1994; 75: 35.
- 8) 土井教生: 実験的マウス結核症に対する benzoxazinorifamycin KRM-1648 の *in vivo* 治療効果、(1) 経気道感染モデルと尾静脈感染モデルを用いた短期治療効果の検討. 結核. 1998; 73: 53-64.

第73回総会ワークショップ

一般病院での抗酸菌症の診療

座長 大 泉 耕太郎 (久留米大学医学部第一内科)
 豊 田 恵美子 (国立国際医療センター呼吸器内科)

The 73rd Annual Meeting Workshop

MANAGEMENT OF MYCOBACTERIOSIS IN GENERAL HOSPITAL
 WITHOUT ISOLATION WARD FOR TUBERCULOSIS PATIENTS

Chairpersons : Kotaro OIZUMI*
 Emiko TOYOTA**

Panelist :

1. Diagnosis and Treatment of Mycobacterial Diseases in a Community General Hospital : Tadashi MATSUMURA, et al. (Maizuru Municipal Hospital)
2. The Problems of Management of the Patients Diagnosed Pulmonary Tuberculosis after Administration to the Respiratory Ward of University Hospital Having No an Isolation Ward for the Tuberculous Patients : Hitoshi HIRAOKA, et al. (Respiratory Department of Internal Medicine, Koshigaya Hospital, Dokkyo University School of Medicine)
3. Current Status of Tuberculosis Patient Care in University Hospitals and General Hospitals in Japan : Shuji KURANE, et al. (4th Department of Internal Medicine, Nippon Medical School)
4. Actual Status of the Management of Tuberculosis Patients in a University Hospital without Isolation Wards for Infectious Diseases : Keiko KAKO, et al. (Department of Pulmonology and Allergology, Fujita Health University School of Medicine)
5. The Management of the Patients Excreting Tubercle Bacilli in a University Hospital without Isolation Ward for Tuberculosis : Harumichi KATO (Second Department of Internal Medicine, Aichi Medical University), et al.
6. Clinical Study on Pulmonary Tuberculosis Associated with Lung Cancer Patients : Akira WATANABE (Department of Respiratory Oncology and Molecular Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University), et al.

Seven speakers from six institutes ; one general hospital and five University hospital which have no isolation ward for tuberculous patient, discussed the problems in treating the patients with tuberculosis, especially smear — and/or culture — positive patients.

別刷り請求先 :
 大泉耕太郎
 久留米大学医学部第一内科
 〒830-0011 福岡県久留米市旭町67
 豊田恵美子
 国立国際医療センター呼吸器内科
 〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

* From the First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine, 67 Asahimachi, Kurume, Fukuoka 830-0011 Japan.
 ** From the Respiratory Department, International Medical Center of Japan, 1-21-1 Toyamacho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655 Japan.
 (Received 3 Dec. 1998)

After the presentations and discussion, the following conclusions were reached. One is that the most urgent subject to be dissolved at present is the education and training of the students and physicians so that they can make a rapid and definite diagnosis of tuberculosis and treat the patient adequately. The solution of this problem will result in the prevention of out-break of tuberculosis by decreasing the incidence of doctor's delay in making diagnosis of active tuberculosis. The second problem which was mentioned by all the participants of the workshop in common is to prepare several rooms for the isolation of patients with active tuberculosis in a general ward. The rooms should be equipped with air conditioning devices with air filter. By utilizing the isolation room, it becomes possible to treat the tuberculous patients who are expectorating infectious sputa and are having severe underlying diseases.

Key words : Isolation ward, Isolation room **キーワード :** 隔離病棟, 隔離室

パネリスト

1. 一般病院での抗酸菌症の治療
松村 理司, 他(市立舞鶴市民病院)
2. 一般市中病院の呼吸器内科入院後に結核と診断された症例の問題点について
平岡 仁志, 他(獨協医科大学越谷病院呼吸器内科)
3. “抗酸菌症”結核病床のない大学付属病院および基幹病院での対応
倉根 修二, 他(日本医科大学第四内科)
4. 当大学病院における結核菌陽性患者の取り扱いの実態について
加古 恵子, 他(藤田保健衛生大学呼吸器・アレルギー内科)
5. 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(愛知医科大学第二内科), 他
6. 肺癌患者に合併する肺結核症の検討
渡辺 彰(東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野), 他

第73回日本結核病学会のワークショップ, “一般病院での抗酸菌症の診療”では6施設からの7名の演者による発表がなされた。

市立舞鶴市民病院内科の松村先生からは, 一般病院での抗酸菌症の治療の要点として, プライマリー・ケアの場においては, 感染源ともなり得る, 肺外結核を含む結核症を遅滞なく診断し, 対応すべきとの考えが示された。また, 治療の場として, 病棟隔離ではなく, 病室隔離の整備が必要との指摘がなされた。

次いで獨協医科大学越谷病院呼吸器内科の秋山, 平岡のお2人の先生から, 結核病棟を有しない病院であっても, 悪性疾患合併例など緊急避難的に結核患者の入院治療が必要とされる場合もあり, 個室管理などで院内感染対策をとるべきこと, などが述べられた。

日本医科大学第四内科の倉根先生は, 活動性結核患者を見逃している事例が少なくないことにかんがみ, 学生, 研修医, 看護学生を含む医療従事者に対する教育・研修

の責務を担うべき大学病院や地域基幹病院の結核教育体制を充実させるべきとの意見が出された。また, 重篤な基礎疾患を収容できる隔離病室の設置が必要であり, 厚生省モデル事業の一環として同大学附属病院に隔離病室(2床)が完成したことの紹介がなされた。

藤田保健衛生大学呼吸器アレルギー内科の加古先生は, 結核症として迅速かつ的確に対応されている症例とそうでない症例とがあり, 結核症に関する教育と啓蒙の必要性を強調した。

また, 空気循環設備を備えた病室の設置が望まれると述べた。

愛知医科大学第二内科の加藤先生からは, 他疾患で入院中に発症した症例では, 結核の診断が確定するまでに長時間を要すること, 重症合併症を併発している結核患者を他病院の結核病棟に転院させることは事実上不可能であり, したがって一般病棟内に結核病室を整備する必要があること, などが述べられた。

最後に東北大学加齢研の渡辺先生は、第2期（1991～94年）において、肺癌544例中、結核既往を有する151例の中の9例（6.0%）および既往がないかまたは不明の393例のうち3例（0.8%）に、それぞれ結核の発症がみられ、発症率には両群で有意差（ $p < 0.005$ ）がみられたと報告した。

さらに、塗抹陽性例は結核病棟を有する病院に転送し、塗抹陰性・培養陽性例、および肺結核の治療経過中に肺癌を発見した排菌陰転例は一般病棟内の個室で、それぞ

れ治療を受けたと述べた。

各演者から共通して提言されたことは、①感染源の放置による集団発症・院内発症につながる、活動性結核患者の見落としを防ぐため、医療従事者への結核教育体制の整備と充実、②重症の基礎疾患・合併症を有する結核患者は結核病棟を有する病院への転送が困難な場合があり、したがって、一般病棟内に空気循環設備を完備した隔離病院への設置が必要、という2点である。

第73回総会ワークショップ

一般病院での抗酸菌症の診療

1. 一般病院での抗酸菌症の治療

松村理司・渡辺浩司

市立舞鶴市民病院

The 73rd Annual Meeting Workshop

MANAGEMENT OF MYCOBACTERIOSIS IN GENERAL HOSPITAL
WITHOUT ISOLATION WARD FOR TUBERCULOSIS PATIENTS

1. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MYCOBACTERIAL DISEASES IN A
COMMUNITY GENERAL HOSPITAL

Tadashi MATSUMURA*, Koji WATANABE

94 patients with tuberculosis were identified in a 236-bed community general hospital without a dedicated tuberculosis ward from June 1986 to February 1998. 69 patients had bacteriological proof of tuberculosis, and the remaining 25 had clinical evidence thereof. The mean age of all patients was 63.0 years (range: 23~89 years), and the male to female ratio was 2:1.

70 of these cases were admitted. During this same period of time, the total number of inpatients admitted to the internal medicine ward reached around 11,000. Excluding 6 cases who were referred to other hospitals with a tuberculosis ward, the mean duration of hospital stay of the remaining 64 cases was 51.6 days.

Among all 94 cases, 62 had pulmonary tuberculosis and the other 32 had extra-pulmonary manifestations. The latter group was comprised of 11 with miliary dissemination, 8 pleuritis, 4 osteomyelitis, 2 peritonitis, 2 urinary tract disease, 1 pericarditis, 1 intestinal disease, 1 meningitis, 1 intracranial tuberculoma and 1 genital disease. 3 cases of miliary tuberculosis with dissemination died with antemortem diagnoses of fever of unknown origin, pneumonia, and lung cancer with brain metastasis. These 3 cases illustrate the importance of heightened suspicion of tuberculosis among our patient population.

Referral of patients with positive sputum smears to hospitals with a tuberculosis ward has occasionally been difficult because of inaccessibility. Critical comorbid diseases such as chronic renal failure requiring hemodialysis and malignancies are additional limiting factors to transfer to such facilities. Therefore, because of the prevalence and extent of this disease, its myriad clinical presentations, challenges associated with establishing an

別刷り請求先：
松村理司
市立舞鶴市民病院
〒625-0035 京都府舞鶴市字溝尻 150-11

* From the Maizuru Municipal Hospital, 150-11, Aza-Mizoshiri, Maizuru, Kyoto 625-0035 Japan.
(Received 3 Dec. 1998)

early diagnosis, and need to prevent spread to family, other patients, and staff, dedicated beds for care of tuberculosis in general hospitals are mandatory.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Extrapulmonary tuberculosis, Miliary tuberculosis, Dedicated bed

キーワード: 肺結核, 肺外結核, 粟粒結核, 病床隔離

当院は、人口約10万人の地方都市の市立病院であり、病床数は236床で、療養型病床23床を除く213床が新看護となっている。特色は、いつでもオープンな救急医療と卒後臨床研修である。当院を含め市内に結核病棟はない。

内科病棟は、60床の混合病棟となっている。研修医を含め14人の常勤内科医がいるが、ほぼすべてが一般内科医、generalistであり、総合的な知識や臨床力を保てるように日々互いに切磋琢磨している。年間入院約800例のうち呼吸器系は約250例だが、うち6割が救命救急部を経由している。なお、平均在院日数は約22日である。

〔表1〕 感染症一般の診療に対する私たちのモットーである。発熱=感染症と考えて、抗菌薬の使用に走るなど戒めている。そして、抗菌薬を使う場合は、できるだけ狭い抗菌域のものをびたっと決めようと努力している。起炎菌推定のための方法論の1つが、グラム染色や抗酸菌染色の優先である。喀痰だけでなく、尿、胸水、腹水、脳脊髄液や関節穿刺液などにも行う。起炎性といった生物学的な反応は、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。初診後1時間以内の検体採取をめざしているが、昼夜をおかない若手医師の熱意が不可欠である。

抗酸菌症の診療は、感染症一般の診療の一環に位置付けており、結核症も必要以上に恐れてはいない。教育的

意義はこのほか大きく、抗酸菌症や結核症はいつでも鑑別診断に入れるようにしている。PZAを含む初期強化短期化学療法も約10年間実践してきた。

〔表2〕 1986年6月以降本年2月までの内科入院総数は、約11,000例である。塗抹または培養での抗酸菌陽性例は87例で、うち非定型抗酸菌検出例は18例、残り69例が結核菌陽性例である。内訳は、塗抹成績にかかわらず培養陽性が57例、塗抹陽性で培養陰性ないし不明が12例である。その他に‘臨床的’な結核症が25例あり、結核症は69+25=94例となる。‘臨床的’結核症には、空洞があり明らかに肺結核症と考えられ、抗結核薬にも顕著に反応したが、細菌学的証明が得られなかった例などが含まれる。

〔表3〕 結核症94例は、23歳から89歳に及び、平均年齢は63歳である。男女比は2:1で、平均年齢はほぼ同じである。肺結核症は62例だが、肺外結核症が32例にも及んでいる。70例が入院しているが、うち6例は2週間以内に他院に紹介しており、残り64例の平均在院日数は51.6日だった。

〔表4〕 肺外結核症32例の内訳である。粟粒結核が11例といちばん多く、ついで胸膜炎が8例ある。骨・関節結核は4例で、うち脊椎カリエスは3例であった。腹

表1 感染症の診療の原則

①	“発熱=感染症→抗菌薬の使用”と短絡するな
②	抗菌薬は、できるだけ狭い抗菌域のものをえ
③	グラム染色や抗酸菌染色を優先させよ
④	昼夜をおかない若手医師の熱意が必要
⑤	予防的使用はできるだけ控えよ
⑥	抗菌薬の経験的選択は徹底的な討論の上で
⑦	薬剤感受性成績は独自に作成せよ
⑧	“良い保守主義”を守れ

表2 結核症 94例

・1986年6月～1998年2月	
・入院総数	11,000例
・抗酸菌陽性例	87
・非定型抗酸菌検出例	18
・結核菌陽性例	69
培養陽性	57
塗抹陽性・培養陰性/不明	12
・‘臨床的’結核症	25

表3 結核症 94例

・平均年齢	63.0歳 (23~89歳)
男	63例 63.4歳
女	31例 62.2歳
・肺結核症	62例
肺外結核症	32例
・70例が入院 (6例は15日以内に他院に紹介)	
・64例の平均在院日数	51.6日

表4 肺外結核症 32例

粟粒結核	11	腸結核	1
胸膜炎	8	髄膜炎	1
骨・関節結核	4	脳結核腫	1
脊椎炎	3	性器結核	1
関節炎	1	(リンパ節炎)	1)
腹膜炎	2	(皮膚結核)	1)
腎・尿路結核	2	(中耳結核)	1)
心膜炎	1		

表5 粟粒結核症11例の転帰

治療例 (8例)	
治癒・改善	6例
死亡	2例
入院後1~16日 (平均8.3日) で診断	
無治療例 (3例)	
死亡	3例
剖検で判明	
“不明熱”, “肺炎”, “肺癌・脳転移だけ”	

表6 臨床現場での問題点

- ① 喀痰塗抹陽性例の隔離
 - ・結核病棟隔離は困難
 - ・近隣にない
 - ・特殊な治療 (血液透析など) 実施中
 - ・末期患者
 - ・病室隔離
- ② 診断の遅れ
 - ・患者側
 - ・医師側

膜炎と腎・尿路結核がそれぞれ2例ずつあり、その他に心膜炎、腸結核、髄膜炎、脳結核腫、性器結核が1例であった。なお、かつこ中のリンパ節炎・皮膚結核・中耳結核は、粟粒結核の1例に合併したものである。外来だけで診療した例、他院に紹介した例、また主として整形外科や脳外科で対応されている例が若干あるが、多くは内科入院となっている。

〔表5〕 粟粒結核症11例の転帰である。治療例8例のうち6例は治癒・改善で、2例が死亡しているが、入院後平均約8日で診断できている。無治療の3例は、いずれも剖検によって初めて診断できたもので、生前それぞれ不明熱、肺炎、肺癌・脳転移だけとなっていた。肺癌・脳転移例では粟粒結核の存在は剖検時にも見逃され、2カ月後のCPCで初めて明らかになっている。

〔表6〕 結核症をめぐる臨床現場での第1の問題点は、喀痰塗抹陽性例の隔離である。結核病棟への隔離はなかなか困難である。近隣にないという条件もあるが、血液透析など特殊な治療中に発生した場合は、自前でやらざるをえない。また、癌末期の患者に合併した場合も同様である。病室隔離の充実を模索せざるをえない。第2の問題点は、診断の遅れである。患者側の遅れも啓蒙されねばならないが、医師側の遅れはいくら注意しても足りないことは、前述の粟粒結核の剖検例でわかる。

以上、中規模の一般市中病院における結核症の頻度や臨床像についてまとめた。結核は治療できるので、過度に恐れる必要はない。しかし、診断の遅れは文字どおり命取りになり、また感染源となり得るので、プライマリ・ケアでの鑑別力がとても重要である。その際、肺外結核の存在を忘れてはならない。治療の場の条件として、病棟隔離ではなく病室隔離のいっそうの整備が望まれる。

第73回総会ワークショップ

一般病院での抗酸菌症の診療

2. 一般市中病院の呼吸器内科入院後に結核と
診断された症例の問題点について

平岡 仁志・橋本 かおり・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

The 73rd Annual Meeting Workshop

MANAGEMENT OF MYCOBACTERIOSIS IN GENERAL HOSPITAL
WITHOUT ISOLATION WARD FOR TUBERCULOSIS PATIENTS

2. THE PROBLEMS OF MANAGEMENT OF THE PATIENTS DIAGNOSED
PULMONARY TUBERCULOSIS AFTER ADMINISTRATION TO THE
RESPIRATORY WARD OF UNIVERSITY HOSPITAL HAVING NO
AN ISOLATION WARD FOR THE TUBERCULOUS PATIENTS

Hitoshi HIRAOKA*, Kaori HASHIMOTO, Atsuko AKIYAMA,
Tokuro ABE, Hiroki FUJIWARA, Yousuke YAMAI,
Ichirou MOTOMURA, Suguru OKUYAMA, Kousyu NAGAO

The management of 28 patients, diagnosed pulmonary tuberculosis by bacteriological or pathologic findings after the administration to the Koshigaya Hospital of Dokkyo university school of Medicine from January 1994 through september 1997, which had no an isolation ward for tuberculosis patients was analyzed. The mean age of the patients was 50.6 ± 16.7 (18-85), and the number of male and female patients was 22 and 6 respectively.

The underlying diseases found in 10 patients were gastric cancer, breast cancer, osteochondrosarcoma, collagen disease, diabetes mellitus, liver cirrhosis, pneumoconiosis, and bronchial asthma. Two patients were complicated by a lung cancer. Six of 28 patients showed smear-positive and culture-positive specimens and 22 of 28 patients showed smear-negative and culture-positive specimens. The detection of mycobacterial DNA in the samples after amplification by the polymerase chain reaction (PCR) used in 15 patients and was positive for 7 of 15 patients. The pathological study of the specimens obtained by Transbronchial lung biopsy was performed for 14 patients. The pathological

別刷り請求先:

平岡 仁志

獨協医科大学越谷病院呼吸器内科

〒343-0845 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50

* From the Respiratory Department of Internal Medicine, Koshigaya Hospital, Dokkyo University School of Medicine, 2-1-50 Minamikoshigaya, Koshigaya City, Saitama 343-0845 Japan.

(Received 3 Dec. 1998)

findings were compatible with tuberculosis in 7 of 14 patients. The chief complaints of the 11 patients admitted to the hospital within 3 days after first visit, were fever in all patients and in 5 patients with pleural effusion. A few patients showed smear-negative and PCR positive specimens and complicated by lung cancer or other malignancy, were treated in non isolation ward in the particular case of emergency evacuation before admission, careful examination such as a tuberculin test, bacterial examination, and PCR of sputum should be performed in the patients suspected of having pulmonary tuberculosis. The patients isolating tubercle bacilli after administration should be transferred to the hospital with isolated ward for tuberculosis or isolated room in general hospital in the particular case of emergency evacuation with the greatest care.

Key words : General hospital, The respiratory department of internal medicine, Tuberculosis, Hospital infection, Compromized host

キーワード : 一般市中病院, 呼吸器内科, 結核, 院内感染, コンプロマイズドホスト

はじめに

最近, 結核の集団発生や院内感染の報告が頻発し再興感染症として注目されている。人口の高齢化および結核未感染者の増加, 医療従事者の結核に対する認識の希薄化などが要因とされる¹⁾。一般市中病院内科の呼吸器内科入院症例では, 発熱や胸水による呼吸困難などを理由とした緊急入院や, 肺癌との鑑別を目的とする入院患者の一部に, 結核と診断される症例が存在する。また, 悪性疾患, 糖尿病ならびに後天性免疫不全症候群 (AIDS) などの易感染性宿主に併発する結核発症も問題である。今回われわれは, 結核病棟を有しない, 一般市中病院内科の呼吸器内科入院後に結核と診断された症例の背景と問題点を検討した。

対象と方法

当院は結核病棟を有しない一般市中病院で, 病床数約600 (呼吸器内科病棟48床) 15診療科で構成されている。1994年1月から, 97年9月末までの抗酸菌陽性台帳を検討し, 抗酸菌陽性, 470検体中結核菌検出は, 268検体, 132例であった。132例中, 外来患者86例, 入院患者は46例であり, そのうち呼吸器内科入院28例 (72検体) を対象とし, 診療録を中心に患者背景について検討した。なお, 同時期の院内全体入院患者延べ数は751,888人, 1日当たり入院患者数561人, 呼吸器内科入院患者延べ数は57,055人, 1日当たり入院患者数42.6人であった。また, 外来時検査で抗酸菌塗抹陽性の入院症例は認めなかった。結果: 28例の平均年齢は50.6±16.7歳 (18-85歳), 男

女比は, 22:6, 結核の家族歴と, 既往歴を有する症例を各2例認めた。基礎疾患は, 悪性疾患4例 (胃癌術後2例うち1例は多発性骨髄腫合併, 乳癌術後1例, 骨軟骨肉腫合併1例), 膠原病2例, 糖尿病, 肝硬変, 珪肺, 喘息, 各1例で AIDS 合併例はみられなかった。

表1は, 28例に入院後施行された喀痰, 胃液, 胸水などに対する抗酸菌塗抹培養検査, 結核菌 Polymerase Chain Reaction (以下 PCR と略す), 病理の結果を示す。塗抹陽性・培養陽性例は6例 (Gaffky 1号2例, 2号1例, 3号2例, 5号1例) であった。塗抹陽性・培養陽性の1例で PCR 陰性であったが, その検体は胸水であった。塗抹陰性・培養陽性22例中, PCR は15例に行われ7例が陽性であった。病理学的検査は14例に行われ, 6例に結核に合致する所見が得られた。なお, 当院では PCR は95年1月から導入されていた。

表2は, 入院までの日数と, 主な自覚症状ならびに外来で行われた検査, 入院時病室を示す。発熱は3日以内では全例, 7日以内でも15/17 (88.2%) に認められ緊急入院の大きな理由であった。呼吸困難は6例でその多くは胸膜炎症例であり緊急入院となっていた。咳や痰は各々25-50%程度にみられた。外来で施行された検査は, 1-7日群では, ツ反4/10, 抗酸菌検査5/10, PCR 2/10と比較的検査が行われていたものの, 8日以後の症例では入院までに時間的余裕があるにもかかわらず検査が施行された割合は少なかった。一方, (K. H), (Y. K), (T. W) の3例は, 外来採取検体で PCR 陽性であることが入院後判明した。症例 (K. H) は過去に結核治療歴があり死菌での PCR 陽性が考慮された。症例 (Y. K) では, 主治医は肺癌, 閉塞性肺炎を疑っていた。症

表1 呼吸器内科入院28例の入院後に施行された抗酸菌検査とPCRの結果

呼吸器内科入院28例	塗抹陽性培養陽性6例	PCR 施行1例(-)	(+)7例
		PCR 未施行5例	
	塗抹陰性培養陽性22例	PCR 施行15例	(-)8例
		PCR 未施行7例	
		病理診断14例	結核に合致:6例

表2 入院までの日数と、自覚症状・外来検査・入院時病室

	咳	痰	発熱	呼吸困難	血痰	健診異常	ツ反	細菌検査	PCR	個室
即日	3/7	1/7	7/7	4/7	1/7		0/7	0/7	0/7	1/7
1-3日	2/4	2/4	4/4	1/4	1/4		1/4	2/4	1/4*	0/4
4-7日	3/6	1/6	4/6	1/6			3/6	3/6	1/6°	0/6
8-30日	2/8		1/8		2/8	1/8	1/8	2/8	1/8	1/8
30日以上	2/3	1/3	2/3			1/3	1/3	2/3	2/3●	1/3

外来PCR陽性例: *(K.H) °(Y.K) ●(T.W)

表3 入院後診断までの日数と各々の病型

日数	I	II	III	IV	Ly	pl	計
7日以内	2	4	3				9
8-30日		1	5	2	1	2(2)	9
31日以上		3	5	1		7(6)	10
計	2	8	13	3	1	9(8)	28

() は、肺内病変合併を示す。

例(T.W)は誤嚥性肺炎が疑われ、検体が気管支洗浄液検体であったことから、気管支鏡の洗浄不足による、患者間でのcontamination²⁾も考慮した症例であった。入院時病室は3例のみが個室で上述のPCR陽性3例はともに大部屋であった。

表3に入院後診断までの日数と各々の病型を示す。病巢の性状は、I型2例、II型8例、III型13例、IV型3例、拡がり1は8例、2:14例、3:4例であった。肺外病変ではLy:1例、pl:9例(8例は肺野病変合併)であった。I型のうち2例は1週間以内、8例中4例は1週間以内に診断されていた。一方、pl例は8例で肺内病変を合併していたが、診断までに1週間以上、多くは1カ月以上を要していた。

診断確定後、退院までの日数を診断根拠別に示す(図)。培養陽性が判明した時点ですでに退院していた症例は4例みられた。塗抹陽性やPCR陽性あるいは病理診断の得られたほとんどの症例は、10日以内に退院していた。塗抹陰性・培養陽性例では、10日以内に計3例、32日以内に全例が退院していた。

10日以上30日以内の5例について長期入院となった理由を検討してみた。PCR陽性の1例は、個室管理され、入院7日後より治療診断が開始されたが薬剤による発熱がみられた。PCR陽性の第2例は、外来でもPCR陽性であったが再三の結核菌検査で塗抹陰性であり(表2、症例Y.K)、閉塞性肺炎を疑いさらに、抗生剤投与で陰影の改善傾向を認めたため約1カ月の入院となったが、TBLBの病理診断の結果転院となった。縦隔腫瘍が疑われた1例は、TBLBの結果結核が示唆され退院となった。塗抹陰性・培養陽性の2例は胸水例で入院中に治療診断が開始され、1例は肺癌合併例であった。

31日以上入院のうち1例は、気管支拡張症に混合感染症合併が疑われていたが抗生剤に反応せずTBLBにより診断された。もう1例のPCR陽性例は骨軟骨肉腫合併例であった。3検体(喀痰2検体、気管支洗浄液1検体)で塗抹陽性は見られず喀痰1検体のみ塗抹陰性・培養陽性であった。PCRは喀痰1検体について施行され

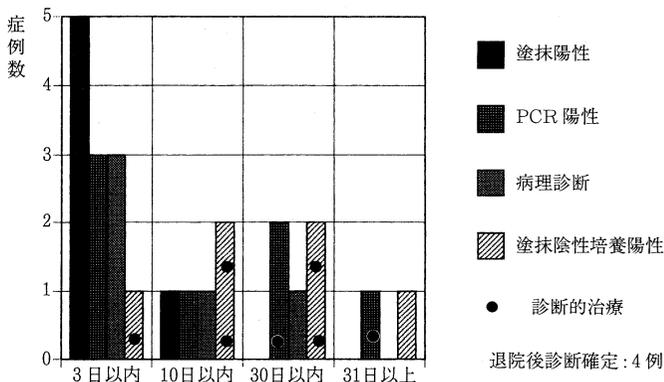


図 診断確定後退院までの日数

ていた。肺内の小粒状影に対し、粟粒結核、骨軟骨肉腫の肺転移を否定するため TBLB を行った後治療診断を開始したが経過中に発熱が見られ、さらに、軟骨肉腫の手術など他院での対応が困難であり十分な注意のもとで治療を行った結果124日間の入院であった。

診断後の対応は、専門病院へ転入院12例、確診前に抗結核剤投与開始7例、診断後外来治療6例、診断後も入院で治療3例で前述の胸水2例（1例は肺癌合併）と骨軟骨肉腫例であった。

なお塗抹陽性6例を含め感染指数10以上の症例はみられず、患者間での院内感染が疑われる症例は見られなかった。

考 察

当科入院28症例中、基礎疾患合併は10例で、悪性疾患4例、膠原病2例、肝硬変、珪肺、喘息各1例であった。

諸家の報告^{3)~5)}と同様に呼吸器内科入院患者は、発熱、胸水などによる呼吸困難、咯血などで緊急入院を必要とする場合が多く、これらの症例の中に肺結核患者が存在することは、やむをえないことと思われた。結核の確定診断が得られた時点で専門病院への転院や、病態が許すならば外来治療がなされていた。しかし、肺癌合併例、呼吸困難を訴える胸水例や、他院での対応が困難な骨軟骨肉腫合併例などで、緊急避難的な処置として入院治療を余儀なくされる症例も存在した。

しかし、院内感染防止の観点でみた場合、結核患者に対しては、陰圧室、独立空調の個室が推奨される¹⁾⁶⁾。

入院後の検査で、6例の塗抹陽性例を認め、さらに、単純写真のみでなく断層写真やCTなどを含めて28例を再検討してみると、結核も疑われる症例が4例存在し

ていた。

現在当科では、緊急入院症例でも、少なくとも結核が否定しえない症例に対しては、3%高張食塩水による誘発喀痰⁷⁾などを対象に抗酸菌塗抹検査を緊急で行い（PCR併用）、陰性を確認後に入院としている。呼吸器内科の医師間でも症例検討を密に行い、症例によっては積極的に外来で治療診断を行う必要があると思われた。さらに結核が疑われる、あるいは否定しえない予約入院症例では、外来時点でPCRを含む喀痰検査、ツ反、CTなど画像診断を早期に実施することにより、入院期間の短縮を図る方向で検討している。

われわれは気管支洗浄液でのPCR陽性例の取扱いには注意が必要と考えている。患者間で再使用される気管支鏡は洗浄不足の場合、細菌学的レベルでも明らかに汚染を受ける。5回以上のブラッシングを含む十分な洗浄・除菌後に2% Glutaraldehydeで消毒すれば、細菌学レベルでの洗浄・消毒は可能である⁸⁾。しかし、気管支洗浄液に対してPCRで検査がなされることを考慮した場合、死菌を含めて遺伝子レベルで除菌消毒がなされている保証はない。日本結核病学会予防・治療合同委員会からも、核酸増幅法による結核菌検査の臨床での使用について勧告が出されている²⁾。今回の検討で、入院前の検体が塗抹陰性・PCR陽性3例を認めたが、死菌疑い、肺癌疑い、もう1例は、検体が気管支洗浄液であり、その診断的意義について慎重になった症例であったが、3例とも病理検査で結核の診断が得られた。

一方、肺結核28例中には、2例の肺癌合併例がみられた。幸いにも肺癌も、結核も見逃さずに済んだが、特に喀痰細胞診陽性、PCR陽性検体が得られたとしても、両者が合併していることも有り得ることを念頭におき、画像などを含め総合的に診断する必要がある。一般市中

病院の宿命であるが、肺癌のみに囚われることなく、また結核の院内感染にのみ目が奪われないよう注意が必要と思われた。

一方、加古ら⁵⁾は、8週後の、培養陽性結果を、主治医へ確実に通知するために、直接、主治医に通知するシステムを採用したと報告している。当科では、平成2年より、結核菌の塗抹結果のみならず、約2カ月後に報告される培養結果についても、外来と入院の担当者を決め、すべての報告書を点検し各主治医に通知しており、今回の検討では幸いにも陽性検体の見逃しはなかった。PCRは外注検査であったが、本年より院内での検査が可能となり抗酸菌伝票に追加され塗抹培養と同様に二重チェックが可能となった。また、呼吸器内科以外の患者についても本検討を機会に、細菌検査室より主治医のみならず所属長にも報告書に付箋をつけて通知することとした。

結 語

一般病院での呼吸器内科入院28症例について検討し、10例に基礎疾患がみられ、肺癌合併も2例みられた。結核を否定し得ない場合、ツ反、細菌検査、PCR等を施行後の入院が望まれ、PCRなどにより入院期間の短縮を検討すべきと思われ、早期診断および、積極的な治療診断が望まれる。一方、肺癌合併や、他の悪性疾患合併などで、緊急避難的に治療継続を余儀なくされる例も存在した。このような場合にも院内感染対策の面から個室管理とともに十分な注意を払い対処する必要があると考

えられた。

文 献

- 1) 青木正和：結核の院内感染 改訂版，JATA BOOKS No.12, 1998.
- 2) 日本結核病学会予防・治療合同委員会：核酸増幅法による結核菌検査の臨床での使用について．結核．1995；70：711-712.
- 3) 山本正彦，水谷樹美雄，高田勝利，他：結核病棟をもたない大学病院で，入院後結核菌陽性と判明した症例の取り扱いの実態について．結核．1984；59：569-573.
- 4) 小橋吉博，松島敏春，木村 丹，他：当院で経験した結核菌塗抹陽性・培養陽性症例と塗抹陰性・培養陽性症例の臨床的検討．結核．1995；70：679-684.
- 5) 加古恵子，榊原博樹，佐藤元彦，他：当大学病院における結核菌陽性患者の取扱実態について．結核．1997；72：395-401.
- 6) 向野賢治訳：病院における隔離予防策のためのCDC最新ガイドライン，メディカ出版，1996.
- 7) 川田 博，鈴木直仁，武田祐子，他：高張食塩水吸入誘発による肺結核の診断．結核．1996；71：603-606.
- 8) 平岡仁志，岩田祥吾，斎藤元護，他：気管支鏡の非定型抗酸菌汚染に対する簡易洗浄法について一特にブラッシングの有用性について一．日本気管食道科学会会報．1992；43：395-402.

第73回総会ワークショップ

一般病院での抗酸菌症の診療

3. “抗酸菌症” 結核病床の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

日本医科大学第四内科

The 73rd Annual Meeting Workshop

MANAGEMENT OF MYCOBACTERIOSIS IN GENERAL HOSPITAL
WITHOUT ISOLATION WARD FOR TUBERCULOSIS PATIENTS3. CURRENT STATUS OF TUBERCULOSIS PATIENT CARE IN UNIVERSITY
HOSPITALS AND GENERAL HOSPITALS IN JAPAN

Shuji KURANE*, and Shoji KUDOH

A recent epidemiological survey has revealed that the incidence of *Mycobacterium tuberculosis* (TB) patients in Japan has just increased again after four decades of decline. In fact, recently there have been numerous reports of TB outbreaks in health-care facilities. Although our medical school hospital does not have TB isolation rooms, we have to take care of more than a few TB patients, most of whom have been transferred from primary care clinics. Although, some of these TB patients have highly infectious (sputum smear positive), most of them have not been diagnosed as having highly infectious TB, and therefore, some of their patients ultimately have to be retransferred to a TB hospital. This indicates that most physicians in primary care clinics have little knowledge about TB. This may be partly because of lack of training regarding TB during their medical student days and residencies. To elucidate current TB patient care status in university hospitals in Japan, a survey of physicians working in such hospitals was conducted from September 1997 to January 1998.

The survey (questionnaire) revealed that the majority (76%) of these hospitals do not have TB isolation rooms. However, these hospitals have to take care of TB patients in their outpatient clinics and sometimes on their wards because the patients have serious complications that can not be treated in ordinary TB hospitals. The survey also showed that for this reason and from an educational point of view, the majority of the physicians (90%) working in these hospitals thought that university hospitals should have isolation rooms for such patients. Another questionnaire revealed that few physicians and nurses in university hospitals have sufficient experiences in taking care of TB patients. This situation may have been responsible for producing physicians with little knowledge

別刷り請求先:

倉根 修二

日本医科大学第四内科

〒113-8602 東京都文京区千駄木1-1-5

* From the 4th Department of Internal Medicine,
Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku,
Tokyo 113-8602 Japan.

(Received 3 Dec. 1998)

about TB.

Recent scientific advances have made it possible to construct TB isolation rooms in ordinary wards by means of separate ventilation systems. Although combatting TB requires a variety of strategies, appropriate education for both medical students and residents using isolation rooms in university hospitals may be an effective means of preventing spread of TB, and this approach may also increase awareness concerning the prevention of TB outbreaks in hospitals and health-care facilities.

Key words : Isolation room, University hospital, Infectious tuberculosis patients

キーワード : 隔離病室, 大学付属病院, 活動性結核患者

はじめに

過去40年間にわたり減少を続けてきた日本の結核患者発生数が1997年の統計で前年を上回り、改めて結核医療の重要性が認識されてきている。事実、マスコミでも老人施設あるいは医療機関での集団感染や、多剤耐性結核菌等の問題が取り上げられることも多く、医療従事者においては、自分は専門外だからと軽視できない状況にある。結核は今や、本邦においても再興感染症の代表と考えられよう。結核患者の収容施設を持たないわれわれの施設でも、他疾患の治療半ばに、結核が発症し、結核病棟を有する施設に転院となった症例や、外来診療の際、他の医療機関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、外来での喀痰検査の結果を待って、直ちに結核専門病院へ依頼するなど、他施設からの紹介を仰ぐ特定機能病院として苦渋の選択を迫られる症例も増加してきている。こうした状況に鑑み、結核医療をより充実させるために、主に結核患者の入院施設を持たない大学付属病院および、関連基幹病院での、抗酸菌症の診療および教育、研修の実態(問題点)を把握することを目的としてアンケート調査を実施した。

方 法

日本医大付属病院およびその関連基幹7病院(慈恵会坪井病院:福島県, 都立広尾病院, 立正佼成会佼成病院,

博慈会記念総合病院:東京都, 横浜労災病院, 海老名総合病院:神奈川県, 国立東静病院:静岡県)と、全国の大学医学部付属病院を対象とした調査を実施した。日本医大付属病院に関しては、カルテ、抗酸菌検出状況から、1997年1年間の抗酸菌症症例を追跡調査した。また第四内科の関連基幹病院および全国の大学付属病院の呼吸器科(内科)に対しては、結核診療ならびに教育に関しアンケート調査を実施した。

結 果

日本医科大学付属病院での1997年の抗酸菌塗抹培養検査は総検体数3470で、そのうち、陽性患者実数は67名(PCRのみ陽性は除く)であった。内訳は塗抹陽性23例(結核菌16例, 非結核性抗酸菌4例, 同定せず3例), 培養のみ陽性44名(結核菌23例, 非結核性抗酸菌21例)であった(表1)。塗抹陽性の23例のうち2例が重症の他疾患を有していたため転院が不可能で個室管理となり、他の21例のうち、非結核性抗酸菌症2例を含む19例が結核病棟を有する病院へ転院となっていた。一方、培養陽性患者44例は6名の結核性胸膜炎を除き、一時的(1週間以内)に入院した症例を含め全例が外来管理となっていた(図)。

当第四内科(呼吸器内科)の調査では、1997年の1年間に45例の結核症患者の診療が行われた。このうち入院症例は14例で、全例が肺内病変のない結核性胸膜炎あるいは腹膜炎で在院3-7週の後に外来継続治療となった。

表1 日本医科大学付属病院における抗酸菌検査状況

- ・1997年抗酸菌検索総検体数 3470
- ・陽性件数 67
- ・塗抹陽性件数 23 (結核菌 16, 非結核性抗酸菌 4, 同定せず 3)
- ・培養のみ陽性 44 (結核菌 23, 非結核性抗酸菌 21)

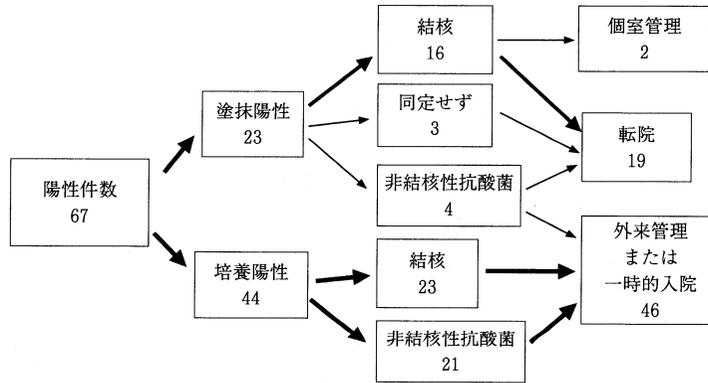


図 抗酸菌陽性患者67名の転帰

表 2 日本医科大学呼吸器内科の状況 (1997年)

<ul style="list-style-type: none"> ・結核症45例 (入院14例, 外来31例, 他院よりの紹介33例73%) <ul style="list-style-type: none"> —診断: 塗抹陽性 8例, 培養陽性21例, PCR, 病理14 —転帰: 塗抹陽性 7例, 転院。1例は個室管理。 ・非結核性抗酸菌22 (入院 2例, 外来20例) <ul style="list-style-type: none"> —診断: 塗抹陽性 3例, 培養陽性15, PCR, 病理 6 —転帰: 塗抹陽性 2例, 転院。その他, 外来で治療または経過観察。

また外来のみの31例のうち、塗抹陽性の8例は結核病院へ紹介、転院となっていた。当科を受診した結核患者のうち、他医療機関からの紹介率は73% (45例中33例) (表2)であり、前述の塗抹陽性8例のうち、5例では、前医で結核に関する検査が施行されていなかった。また非結核性抗酸菌症例は22例で、3例の塗抹陽性症例中、2例は転院し、その他の20例は、外来治療または、経過観察 (軽症例) とされていた。

次に、同様な立場にある地域の基幹病院や、他大学付属病院での対応について、当科の関連基幹7病院および全国の大学付属病院 (79施設) での抗酸菌症患者の動向についてアンケート調査を実施した。関連基幹病院 (300床以上の規模で結核病床 (棟) のない施設) での調査では、年間抗酸菌症患者数は20例から60例と病院間に差が認められるも、他施設からの紹介率は40-60%と約半数を占めており、そのうちの20-60%の症例が塗抹陽性結核等の理由で転院となっていた (表3)。

全国の大学病院への調査では64施設から回答が得られた (回収率81%)。結核病床あるいは病棟 “あり” と回答した施設は、計15施設 (独立した病棟あり 10施設, 一般病棟内に併設された病床あり 5施設), “なし” と回答した施設は49施設 (76%) と大多数の大学病院では

表 3 日本医科大学呼吸器内科関連基幹病院 (7施設) の状況

<ul style="list-style-type: none"> ・年間の抗酸菌症患者数 (20-60例) ・他院からの紹介率 (40-60%) ・治療方針 (塗抹陽性例は専門病院へ) ・結核病棟を有する病院への紹介率 (20-60%)
--

表 4 全国大学付属病院 (呼吸器科) に対するアンケート調査

<ul style="list-style-type: none"> ・1998年1月, 全国大学付属病院 (79施設) へアンケート調査を実施 ・回答64施設 (回答率81%) ・結核病棟あり10施設 (16%) ・結核病床あり 5施設 (8%) ・なし 49施設 (76%)
--

塗抹陽性結核症例の診療が不可能な状況であった (表4)。診療実績では、施設により年間20例以下から100例以上

表5 全国大学付属病院（呼吸器科）に対するアンケート調査

診療実績（年間の抗酸菌患者数）						
結核病床（棟）	20人以上	20-40人	40-60人	60-80人	80-100人	100人以上
あり(15施設)	3	3	4	2	2	1
なし(49施設)	19	6	13	9	1	1
結核病床（棟）のない施設での紹介患者の動向（紹介率：％）						
	>20%	20-40%	40-60%	60-80%	80%<	不明
他施設からの紹介	14	10	7	11	3	4
専門施設への紹介	3	10	8	7	15	6

表6 全国大学付属病院（呼吸器科）に対するアンケート調査（結核病床のない施設）

病院内結核病床（棟）の必要性は？		
必要あり	44施設（90％）	
必要なし	5施設（10％）	
教育（系統講義，臨床講義，BST）		
結核病床（棟）	系統講義のみ	系統講義＋臨床講義（BST）
あり	0	15
なし	24	25

と、ばらつきが大きく、結核収容施設の有無による明らかな差は認められなかった（表5）。治療方針に関しては、塗抹陽性結核は、“隔離収容”（結核病棟のある施設へ転院）、培養のみ陽性の際には原則として“外来治療”と、全施設から同一の回答が寄せられた。

結核病床（棟）のない施設に対し、その必要性を問う質問に対しては、49施設中44施設（90％）が“必要”と回答し、理由として、重篤な基礎疾患の治療中に併発する結核が多いこと、学生、研修医、看護学生の教育のため等が挙げられていた。一方、“必要なし”と回答した5施設はいずれも周辺に結核患者の収容施設があることを理由として挙げていたが、このうちの2施設からも、医師、看護婦の教育上からは“必要”との回答を得た。また教育に関する質問では、収容施設のない大学の49％（49施設中24施設）では系統講義のみが行われている一方で、結核病床（棟）を有する全大学では臨床講義（Bed side teaching：BST）も併せて実施されていた（表6）。

抗酸菌症に対する関心度を間接的に表すと考えられる3項目の質問（表7）では、結核病学会の会員数が、結核病床（棟）なしの施設では49施設中6施設が“いない”（0人）と回答し、28施設は“1-3人”と少なく、さら

表7 全国大学付属病院（呼吸器科）に対するアンケート調査（結核病床のない施設）

結核病学会会員数	
0人	6施設（12％）
1-3人	28施設（57％）
結核症の診療経験	
経験の豊富な医師がいる	27施設（55％）
経験の豊富な看護婦がいる	1施設（2％）
抗結核薬（PZAの使用頻度）	
26施設（53％）が積極的に使用	

に抗酸菌症の診療経験に関して、経験豊富な医師が“いる”と回答した施設は27施設（55％）。経験の豊富な看護婦が“いる”と回答した施設は1施設（2％）のみであった。また使用頻度の高い治療薬に関する質問では、INH、RFP、EB、SM、KMの他にPZAに丸をつけた施設は、結核病床を有する施設で12施設（80％）に対し、持たない施設では26施設（53％）と、PZAを含む

レジメンの導入が遅れている傾向がうかがわれた(表7)。

考 察

戦後一貫して減少し続けてきた日本の結核患者発生数は、1997年、初めて前年を上回った。近年の減少率の鈍化傾向を考慮すれば当然予測された結果であり、日頃より結核医療に従事している関係者から見れば、危惧されていた事態がいよいよ現実のものとなったといえよう。こうした状況のもとで、結核患者の収容施設がないにも関わらず、日常的に結核患者の診療を余儀なくされている大学病院および地域の関連基幹病院での対応についての調査を行い、結核医療の中での位置づけ、今後の方向に関して検討した。

表2, 3に示されているように、結核病棟の有無に関わらず大学病院あるいは地域の基幹病院は結核の診断および治療施設としての一定の役割を果たしていることが明らかになった。また年間の抗酸菌症患者診療実数と結核病棟の有無の間に明らかな相関が認められなかったことは、むしろ地域の有病率、近隣の結核患者収容施設の有無を反映していると考えられ、結核病床(棟)のない施設においても、診療実績に応じて、塗抹陽性症例を診療するための何らかの対策が必要と考えられた。一方で結核病床(棟)のある施設での病床の稼働状況は一部施設を除いて、おおむね50%と一般病棟の稼働率をかなり下回ると考えられることから、一般患者の入院予約待ちを抱える大学病院が大規模な結核専用病床を維持する必要性は乏しいとも考えられる。

今回の調査は、大学付属病院および当科関連施設(結核病床なし)を対象とした調査であり、結核医療の根幹を担う施設の大部分が調査対象外となっているため、本邦の結核診療体制の全容を論じるものではないものの、すでに大学付属病院では常に隔離収容の必要な結核患者の診療が行われている状況にあり、この意味から大学付属病院に結核患者の収容施設を併設する必要性は大きいと考えられる。

一方、結核教育に関する詳細な検討は、1997年の第72回日本結核病学会総会¹⁾で取り上げられており、割愛するものの、一部の医療機関では依然として結核に対する認識が低く、活動性結核患者をそれと知らずに、結核病床(棟)のない施設に依頼するような1次医療機関が後を絶たない状況があり、診断の遅れが感染の拡大を招

く可能性も危惧されるところである。学生、研修医、看護学生等に対する教育、研修の責務を担う立場として大学病院や地域の基幹病院で結核教育を充実させることは、こうした医療施設の重要な責務であるといえよう。

こうした中で、近年の結核菌の感染様式に対する新たな認識は、独立した空調設備を装備することにより一般病棟内での隔離病室の設置を可能にした²⁾。既存の病棟内に隔離病室を設置することは、空調設備のみならず、一般患者と結核患者との動線をいかに分離するか、必要な検査をいかに(どこで)実施するか等、さらに検診を要する問題は多いものの、高度な医療水準を要求される大学病院として、重篤な基礎疾患を有する結核患者の収容可能な隔離病室を病棟内に数床併設する必要性はきわめて大きいと考えられる。日本医科大学付属病院では1998年5月、厚生省のモデル事業の一環として一般病棟内に結核患者用の隔離病室(2床)が完成した。わずか2床のため他疾患の治療が必要なために転院が困難な症例を優先的に収容する予定である。塗抹陽性結核は結核専門病院へという基本的姿勢は今後も変わらないものの隔離病室を設置したことにより臨床講義、実習等が可能となり、また院内全体の結核に対する意識改革にも寄与するものと期待される。

おわりに

日本医大付属病院の抗酸菌検査データに関し、当病院細菌検査室青砥泰二氏のご協力をいただいた。

またアンケート調査に快くご協力いただきました、全国の大学付属病院ならびに関連基幹病院の諸先生方に、深謝いたします。

文 献

- 1) 山本正彦, 浅川三男: 医学部と医療現場における結核の“教育”をめぐる(第72回日本結核病学会総会ラウンドテーブルディスカッション)。結核。1998; 73: 17-35.
- 2) Centers for disease control and prevention, Guideline for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Facilities, MMWR, 1994; 43: (no. RR-13).

第73回総会ワークショップ

一般病院での抗酸菌症の診療

4. 当大学病院における結核菌陽性患者の取り扱いの実態について

加古 恵子・榊原 博樹・佐藤 元彦
末次 勸

藤田保健衛生大学呼吸器・アレルギー内科

The 73rd Annual Meeting Workshop

MANAGEMENT OF MYCOBACTERIOSIS IN GENERAL HOSPITAL
WITHOUT ISOLATION WARD FOR TUBERCULOSIS PATIENTS

4. ACTUAL STATUS OF THE MANAGEMENT OF TUBERCULOSIS PATIENTS IN A
UNIVERSITY HOSPITAL WITHOUT ISOLATION WARDS FOR
INFECTIOUS DISEASES

Keiko KAKO*, Hiroki SAKAKIBARA,
Motohiko SATOU and Susumu SUETSUGU

We retrospectively evaluated clinical findings and the actual status of management of 69 tuberculosis patients admitted to the Fujita Health University Hospital, a hospital without isolation wards for infectious diseases, between 1991 and 1994. Forty-nine patients were smear-positive and 22 patients were smear-negative and culture-positive. Twenty-five cases (36.2%) were classified as type II (cavitary) and 29 cases (42.0%) as type III (non-cavitary) according to the GAKKAI classification of findings on chest X-ray films for pulmonary tuberculosis. Physicians in charge did not diagnose twenty-four patients (34.8%) as tuberculosis on admission. Physicians in charge tended not to suspect smear-negative patients of tuberculosis. Most of the patients with cavities on their chest X-ray films were strongly suspected of tuberculosis on admission, but in some of them, tuberculosis was not considered at all. Smear-positive patients with strongly suspected tuberculosis were diagnosed with the disease within three hospital days, while it took about three weeks in patients who were not considered as tuberculosis on admission to be diagnosed as tuberculosis. In the case of smear-negative patients, it took about one month and two months respectively to diagnose the case as tuberculosis. About half (51.1%) of the smear-positive patients were admitted and treated in single-bed rooms while 44.7% were attended in multiple-bed rooms for 11 days before they were transferred to single-bed rooms.

When acid-fast bacilli were detected, 57.4% of the smear-positive patients were

別刷り請求先:

加古 恵子

藤田保健衛生大学呼吸器・アレルギー内科

〒471-1101 愛知県豊田市沓掛町田楽ヶ窪1-98

* From the Department of Pulmonology and Allergology, Fujita Health University School of Medicine, 1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake City, Aichi 471-1101 Japan.

(Received 3 Dec. 1998)

transferred to hospitals with isolation wards for infectious diseases, while the remaining smear-positive patients were treated in single-bed rooms at the university hospital. About one-third (31.7%) of the smear-negative patients had already left the hospital when specimens were found to be culture positive for tubercle bacilli. In conclusion, it is utmost important for physicians to suspect to tuberculosis for the early diagnosis of the disease.

Key words : Pulmonary tuberculosis, Hospital infection, Compromised host, Tuberculosis control program

キーワード : 肺結核, 院内感染, コンプロマイズド宿主, 結核対策

はじめに

戦後より急速に減少していたわが国の結核罹患率は、1977年を境として減少率が鈍化しており、また近年は高齢者や基礎疾患を有する者の既感染者の発病が増えている¹⁾。さらに結核病棟の減少と結核に対する認識の低下から、結核病棟を持たない一般病院で入院患者や病院従事者が結核菌にさらされる機会が増えている。

そこで、当大学病院のように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どのような特徴があり、入院時に結核がどの程度鑑別診断上考慮され、確定診断までにどのくらいの期間を要したか、さらに診断後の対応などの実態を明らかにすることを試みた。

対象と方法

1) 対象 : 1991年1月から94年12月までの4年間の藤田保健衛生大学第一教育病院の入院患者 (延べ総数56,489名)のうち結核菌陽性患者は70例であり、そのうち検討し得た69例を対象とした。

2) 方法 : 結核症と診断された入院患者の入院科目別症例数、結核症既往の有無や合併する基礎疾患等の背景因子、ツベルクリン反応成績、日本結核病学会病型分類について検討した。入院時に主治医がどの程度結核症を考慮していたかをカルテ記載および問い合わせにより分類し、疑いの程度別に抗酸菌が検出されるまでの入院日数、抗結核薬投薬開始までの入院日数、病室状況を明らかにし、さらに感染防御対策 (当時はマスク装着、防護ガウン装着、入室前後のアルコール製剤による手指洗浄) と抗酸菌検出時の対応について検討した。結核検索としては ziehl-Neelsen 染色および蛍光法による塗抹検査および小川培地を用いた培養検査を行っており、ナイアシネスト陽性となったものをヒト型結核症と診断した。

結果

1. 対象患者の臨床像

1) 年代別・性別症例分布 : 男性は44例 (63.8%), 女性は25例 (36.2%) で男女比は2:1であった。年齢分布は60歳代と70歳代で36例 (52.1%) を占め、高齢者が多かった。20歳代は8例 (11.6%) であった。

2) 塗抹・培養陽性症例と培養のみ陽性症例はそれぞれ47例 (68.1%), 22例 (31.9%) であった。後者の中には退院後や死亡後に診断が確定した16例が含まれていた。これらの症例に関しては後に呈示する。

3) 臨床診断は肺結核63例, 結核性胸膜炎10例, 結核性胸壁膿瘍1例, 腸結核1例 (重複あり) であった。

4) 診察担当科別症例数は呼吸器内科が31例 (44.9%) と多く、以下膠原病内科8例 (11.6%), 消化器内科7例 (10.1%), 循環器内科4例 (5.8%), 腎臓内科4例 (5.8%), 内分泌内科3例 (4.3%), 外科5例 (7.2%), その他4例 (5.8%), 不明3例 (4.3%) となっていた。内科入院が57例 (82.6%) と多く、中でも呼吸器内科が半数近くを占めていた。

5) 背景因子として結核の既往を有するものが14例 (20.3%) あり、基礎疾患としては糖尿病12例 (17.4%), 癌10例 (14.5%), 胃潰瘍10例 (14.5%), 腎不全5例 (7.2%), 膠原病3例 (4.3%), その他20例 (29.0%) であった。また腎不全患者5例中4例 (5.8%) が透析実施例であり、ステロイド投与例も10例 (14.5%) 認められた。21例 (30.4%) には基礎疾患を認めなかった。

6) ツベルクリン反応は陰性11例 (15.9%), 弱陽性6例 (8.7%), 中等度陽性20例 (29.0%), 強陽性5例 (7.2%), 不明27例 (39.1%) であった。陰性者11例の中には塗抹陽性6例で排菌量が多い症例も含まれていた (ガフキー-4, 5, 7, 9号が各1例ずつ, ガフキー-8号が2例)。陰性11例中7例は60歳以上の高齢者であった。

7) 日本結核病学会病型分類はI型3例 (4.3%), II型25例 (36.2%), III型29例 (42.0%), IV型2例 (2.9%), pl型4例 (5.8%), 無所見2例 (2.9%), 不明4例 (5.8%) であった。

2. 結核症としての認識

1) 入院時の主治医の結核症に対する認識度を塗抹・培養陽性例と培養のみ陽性例に分けて検討した。約半数の症例(36例, 52.2%)は、強くもしくは中程度に結核症が疑われていたが、24例(34.8%)は全く結核症を考慮されていなかった。ことに、培養のみ陽性22例中12例(54.5%)は入院時に全く結核症を疑われていなかった。

2) 入院時の肺結核症に対する認識度別に学会病型分類を行った。強度疑い症例の中に空洞形成のあるI・II型の割合が高い(11例, 61.2%)のは当然として、全く疑われていない症例の中にもII型が6例(25%)認められた(表1)。

3) 入院時の疑い程度別に基礎疾患存在率をみると強度疑い18例中7例(38.9%)、中程度疑い18例中10例(55.6%)、軽度疑い6例中6例(100%)、疑い無し24例中22例(91.7%)であった。

4) 入院時の疑い程度別に抗酸菌が検出されるまでの入院日数と投薬開始までの病日を塗抹・培養陽性例と培養のみ陽性例に分けて検討した。塗抹・培養陽性例に関しては、結核を強く疑った症例は抗酸菌検出および投薬開始が3日前後であったが、疑われなかった症例は菌検出および投薬開始に約3週間を要した。培養のみ陽性例に関しては強度疑い症例は検出までに約1カ月、疑われ

なかった症例は約2カ月を要した。投薬開始は疑いの度合いが強いはほど短くなる傾向があり、培養結果が判明する前に開始されていた(表2)。

3. 病棟での対応状況

1) 病室状況は、塗抹・培養陽性例では結核症を疑って初日より個室管理をした症例が18例(38.3%)であった。同じく結核症を意識して入院途中から個室へ転室した症例は20例(42.6%)で、個室管理開始病日は11.6±17.8日であった。大部屋から直接結核病棟のある他院へ転院したのは3例(6.4%)で、平均在院日数は2.3±1.5日であった。培養のみ陽性例に関しては結核を疑って、あるいは別の理由で初日から個室管理をした症例がそれぞれ7例(31.8%)、10例(45.5%)と多かった。退院まで大部屋だった症例は3例(13.6%)で、平均在院日数は101.3±86.4日と長期化していた。大部屋管理が続いたのは、医師が非定型抗酸菌症の可能性が高いと考えられていた症例や無症状で退院後に抗酸菌が検出された症例であった(表3)。

2) 感染防御処置開始時期は塗抹・培養陽性例に関しては抗酸菌が検出された当日が大半で32例(68.1%)、その開始病日は10.7±17.5日であった。8例(17.0%)の患者には感染防御処置は実施されておらず、その在院日

表1 主治医の肺結核症に対する認識度別にみた学会病型分類

	学会病型分類						
	I	II	III	IV	pl	所見無	不明
強度疑い (18例)	1 (5.6%)	10 (55.6%)	6 (33.3%)		1 (5.6%)		
中等度疑い (18例)	2 (11.1%)	7 (38.9%)	6 (33.3%)		1 (5.6%)	2 (11.1%)	
軽度疑い (6例)		2 (33.3%)	4 (66.7%)				
疑い無し (24例)		6 (25.0%)	13 (54.2%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)		1 (4.2%)
不明 (3例)							3
合計 (69例)	1 (5.6%)	25 (36.2%)	29 (42.0%)	2 (2.9%)	4 (5.8%)	2 (2.9%)	4 (5.8%)

表2 主治医の認識度別にみた抗酸菌検出までの入院日数および投薬開始病日

入院時認識度	塗抹培養陽性例			培養のみ陽性例		
	例数	抗酸菌検出病日	投薬開始病日	例数	抗酸菌検出病日	投薬開始病日
強度疑い	14	3.2±2.0	3.1±3.6	4	34.3±31.2	3.5±2.5
中等度疑い	13	4.5±4.7	6.4±5.6	5	29.2±7.6	16.3±13.5
軽度疑い	6	7.7±11.4	13.0±15.6	0		
疑い無し	12	22.2±23.5	22.8±25.8	12	69.3±81.3	30.5±13.4
不明	2			1		
合計	47	9.6±15.5	11.3±17.3	22	51.4±62.2	13.8±14.0

表3 病室状況

	塗抹・培養陽性例		培養のみ陽性例	
	例数	個室管理開始病日	例数	個室管理開始病日
結核を疑い初日から個室管理	18 (38.3%)	1	7 (31.8%)	1
結核を疑い大部屋から個室に転室	20 (42.6%)	11.6±17.8	1 (4.5%)	76
別の理由で初日から個室管理	3 (6.4%)	1	10 (45.5%)	1
別の理由で大部屋から個室に転室	1 (2.1%)	不明		
大部屋	3 (6.4%)	(2.3±1.5)*	3 (13.6%)	(101.3±86.4)*
不明	2 (4.3%)		1 (4.5%)	
合計	47		22	

Mean ± SD, *カッコ内は平均在院日数を示す

表4 感染防御処置開始時期

	塗抹・培養陽性例		培養のみ陽性例	
	症例数	開始病日	症例数	開始病日
入院初日	3 (6.3%)	1	2 (9.1%)	1
検出報告前	2 (4.3%)	不明	1 (4.5%)	不明
検出報告時	32 (68.1%)	10.7±17.5	5 (22.7%)	43.2±19.2
無し	8 (17.0%)	(21.8±20.8)*	12 (54.5%)	(71.8±78.8)*
不明	2 (4.3%)		2 (4.3%)	
合計	47		22	

Mean ± SD, *カッコ内は平均在院日数を示す

表5 抗酸菌検出時の対応

	塗抹・培養陽性例	培養のみ陽性例	計
大部屋から個室に転室	10 (21.3%)	1 (4.5%)	11 (15.9%)
個室での管理を続行	8 (17.0%)	11 (50.0%)	19 (27.5%)
大部屋での管理を続行		1 (4.5%)	1 (1.4%)
専門病院に転院	27 (57.4%)	1 (4.5%)	28 (40.6%)
別の理由で転院していた		2 (9.0%)	2 (2.9%)
外来経過観察としていた		5 (22.7%)	5 (7.2%)
不明	2 (4.2%)	1 (4.5%)	3 (4.3%)
合計	47	22	69 (100%)

数は21.8±20.8日であった。培養のみ陽性例に関しては抗酸菌検出時での実施例は5例(22.7%)で、その開始病日は43.2±19.2日であった。約半数(12例, 54.5%)は感染防御処置無しで経過していた(表4)。

4. 抗酸菌が検出された直後の対応

塗抹・培養陽性例に関しては結核病棟を持つ病院に転院した症例が27例(57.4%)と多く、大部屋から個室へ

の転室例が10例(21.3%)、個室での管理を続行した例が8例(17%)であった。培養のみ陽性例に関しては個室での管理を続行した症例が半数(11例)であり、その他はすでに外来で経過観察としていたり、別の理由で転院していた症例が約3割を占めていた(表5)。

5. 退院後や死亡後に結核であることが判明した症例の検討(表6)

表6 退院または死亡後に肺結核症と診断された症例

症例	年齢	検体	培養陽性	病型	診療担当科	基礎疾患	入院時 結核 疑い	入院 感染防御	入院 日数	報告(病日)
1	75	喀痰	3週1+	bII3	腎臓内科	腎不全透析	無	無	9	47(死亡後) 主治医知らず
2	75	喀痰	2週1+	bII2	腎臓内科	ネフローゼ(ステロイド投与)	無	無	236	249(死亡後) 主治医知らず
3	51	血液	4週1+	bIII3	消化器内科	肝不全	無	無	2	32(死亡後) 主治医知らず
4	95	心嚢液	2週1+	rIII1 pl	循環器内科	腎不全, 高血圧	無	無	13	24(死亡後) 主治医知らず
5	82	喀痰	3週1+	bIII3	循環器内科	心不全, 心筋梗塞, 糖尿病	無	不明	15	28(転棟後) 報告前に投薬
6	79	喀痰	4週1+	bIII1 pl	腎臓内科	腎不全透析, 肺病, 胃潰瘍	無	無	200	262(死亡後) 主治医知らず
7	83	喀痰	5週1+	rIII1	呼吸器内科	無し	無	無	65	75(退院後) 主治医知らず
8	85	喀痰	4週1+	III2	膠原病内科	肺病, 胃潰瘍	無	無	85	113(退院後) 主治医知らず
9	83	喀痰	3週1+	bIII2	膠原病内科	ステロイド療法	無	無	2	29(転棟後) 精神科転院
10	57	喀痰	8週1+	rIII1	神経内科	神経疾患	無	無	53	67(転院後) 脳外科転院
11	68	喀痰	6週1+	bIV3	循環器内科	心不全, 心筋梗塞, 肝病	無	無	8	47(転棟後) 主治医知らず
12	68	胸水, 胸膜	4週1+	II2	呼吸器内科	無し	強い疑い	有	29	40(死亡後) 報告前に投薬
13	53	喀痰	2週1+	III1	呼吸器内科	甲状腺機能亢進症	強い疑い	無	20	22(転院後) 他院にて投薬
14	86	喀痰, 胃液	5週1+	bIII3	神経内科	白内障	強い疑い	無	92	93(退院後) 報告前に投薬
15	74	気管支洗浄液	3週1+	rIII1	呼吸器内科	無し	強い疑い	無	24	35(退院後) 外来にて投薬
16	40	喀痰	7週1+	rIII1	呼吸器内科	無し	強い疑い	マスクのみ	39	54(退院後) 外来にて投薬

全例が培養のみ陽性症例であった。症例2と6は腎不全で長期入院中に発症したものであり、死亡後に培養陽性であることが判明し、主治医はこれを知らないままであった。症例1, 3, 4は急速な病態の悪化により短期間に死亡し、死亡退院後に結核菌陽性であると判明した。やはり主治医はこれを知らなかった。症例5と11は心不全の症例で、CCUから一般病棟に転棟したため主治医が検査結果を知らないままとなった。入院時に結核の疑われなかった11例のうち1例のみが結核菌陽性の報告前に投薬されていた。これに対し強く結核が疑われた5例中2例は培養結果の報告前に投薬を受け、他の3例も退院後に投薬されていた。

考 案

肺結核の早期診断には患者サイドの patient's delay と医療サイドの doctor's delay を短縮することが重要である。入院してからの doctor's delay は患者本人の損失のみならず周囲の患者や医療スタッフへの結核菌感染の危険性が高まり問題となる。国立結核療養所などの結核病棟を持つ病院は結核症に対する認識も深い上に、一次病院などから紹介されて来院する患者も多く、常に結核症を意識した診療が行われているものと思われる。それに対して、結核症を見ることが少なくなっている一般病院では、鑑別診断上忘れられやすい呼吸器感染症となっている。

当大学病院は特定機能病院として高度の医療を提供する大学病院であるとともに、その立地条件から多数の初診患者が来院する、ベッド数1,648床、1日外来患者数平均2,333人の病院である。調査対象とした1991年から94年までの4年間の入院患者56,489名(年平均14,122名)

のうち結核菌陽性であったのは70例であり、全入院患者の0.1%に過ぎなかった。それだけに呼吸器内科以外では意識にのほりにくい疾患といえる。

基礎疾患は症例の70%に認められ、他の報告と同様に糖尿病と悪性腫瘍が多かった。腎不全からの発症も多かったが、すべて透析実施例であり、透析による貧血、低栄養などが感染抵抗力の低下を助長し、既存の結核病巣から再燃したと判断される。ステロイドの投与例も多く、発症の危険因子として再認識された。

活動性肺結核症例の年齢層別ツ反の成績では、70歳以上の高齢層におけるツ反の低下が明らかであるとされている²⁾。われわれの症例でも11例(15.9%)が陰性であり、このうち7例が60歳以上であった。ツ反が陰性であっても塗抹陽性で排菌量が多い症例も含まれていた。ツ反が陰性であっても結核症の可能性がないと判断しないことが重要であると考えられた。

学会病型分類に関してはI型+II型が40.5%であった。

今回の症例の約3割については、入院時に主治医が結核症を全く疑っていなかった。疑いの程度が低い症例ほど基礎疾患を持つ率が高く、基礎疾患に注意が向かい結核症の併発に気づかないまま経過しているものと推察された。疑いを持たなかった症例24例中に学会病型分類の空洞型であるII型が6例(25%)も含まれており、肺結核に対する認識の低さが明らかになるとともに、周囲への感染の危険が大きく問題である。この6例中5例は、基礎疾患が重篤で死亡している。ポータブル写真撮影であるために、鮮明な胸部写真が撮れずに空洞を見落とした症例もあった。

抗酸菌検出までの入院日数および投薬開始病日は、結

核症を強く疑うほど短くなっている。塗抹・培養陽性例は平均して約10日で抗酸菌が検出されて（強度疑いの場合約3日）、結核病棟を持つ病院に紹介されることが多かった。培養のみに陽性症例は主治医が入院時に結核症を疑っていないことが多く、検索開始までに時間を要する上に、培養結果が判明するまでに時間がかかり、診断までに約2カ月も要することになった。小橋らも入院中の塗抹・培養陽性者7例中2例が入院3日以内、5例が4～9日で診断されたのに対し、培養のみ陽性患者16人に関しては6例が1～3カ月、5例が3カ月以上を要したと報告している³⁾。

特に周囲に対して影響が大きいのは塗抹陽性患者のうち主治医が入院時に結核症を疑っていない場合であり、今回の調査では12例あり、抗酸菌検出および投薬開始までに約3週間を要している。

病室状況としては塗抹・培養陽性例47例のうち結核を疑い初日から個室管理をしていたのは18例（38.3%）であったが、結核を疑い大部屋から個室に転室した症例は20例（42.6%）で、個室管理を開始するのに約11日経過しており、この間の感染の危険性に注目しなければならない。感染防御のため塗抹陽性患者は有効な抗結核治療が始まってから少なくとも2週間は個室にて隔離を行い、建物の外に排気し可能な限り扉を閉鎖しなければならないとされている⁴⁾。このことからすると、塗抹陽性者が一般病棟の大部屋に11日もおかれることは極めて重大である。

日本結核病学会予防委員会は今後の結核病棟のあり方として、病室内の空気循環を一般から切り離し、一般患者への伝染の危険性を無視しうる程度に低くするなど一定の条件を定めた上で、大学病院や総合病院の一部に病室単位での患者収容が認められれば、結核の教育に極めて有用であるとしている⁵⁾。

感染防御処置の開始時期に関しては、塗抹・培養陽性者では抗酸菌検出報告と同時に実施した例が多く、入院して約10日前後であった。処置がないまま退院した症例の平均在院日数は約22日であった。感染防御処置はAirborne infectionの防止として「スリーエム 186・186 S タイプ N95 微粒子用マスク」を着用することが有用であるといわれている⁶⁾。調査当時は従来おこなわれてきた簡易マスクおよび防護ガウン装着と入室後の手指洗浄であったため、感染防御には貢献しなかった⁴⁾⁶⁾と考えられるが、このデータからは排菌者が菌検出までの平均10日間は防御処置がされていない実態が読みとれ、周囲への感染の危険性が高いことが推測される。

抗酸菌が検出された時の対応は、塗抹・培養陽性者に関しては検出から数日以内に転院した症例が多く（57.4%）、その他は何らかの理由でしばらく入院を続けたが

全例が個室管理となっている。培養のみ陽性例では結果の判明した時にすでに外来経過観察としていた症例があるのに加え、主治医が結核症と知らずに別の理由で転院させてしまい、結核症としての対応が全く欠落している症例があった。現在は培養結果が陽性であった場合には直接主治医に報告するシステムをとっている。

おわりに

確定診断前から迅速かつ確に対応されている症例と長期間にわたり結核症としての意識がないまま経過している症例があり、両者の間の管理差が大きかった。同じような症例に対しても医師の専門や経験年数により判断に大きな違いがみられ、結核症に関する教育と啓蒙の必要があった。また基礎疾患にとらわれて結核症の発症が十分意識されなかった症例や、抗酸菌検出後のナイアシネストに時間を要し、管理性の低下につながった症例も少なからず存在した。数年前から導入されているPCR法などの迅速診断法は非定型抗酸菌との鑑別に要する日数の短縮化が可能となり、患者管理の適正化への効果が期待される⁷⁾。重篤な基礎疾患を有する症例に関しては、転院させられずにやむを得ず入院を継続する場合があります。一部の病室には空気循環設備を備えるなどの対策が必要と考えられる。

文 献

- 1) 青木正和：結核—研究の進歩と今後の展望—, 結核予防会, 1991, p12.
- 2) 原田 進, 高本正祇, 原田泰子, 他：高齢者肺結核の臨床免疫学的検討。結核。1989; 64: 529—536.
- 3) 小橋吉博, 松島敏春, 他：結核菌が証明された患者に関する臨床的検討—外来診断可能例と入院後発見例の差異—。結核。1990; 65: 333—339.
- 4) Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice. Thorax. 1994; 49: 1193—1200.
- 5) 日本結核病学会予防委員会：1990年代の結核対策および研究について—新時代の結核対策—。結核。1991; 66: 323—350.
- 6) 青木正和：一般病院での結核の院内感染防止策, 「JATA ブックス No. 12 結核の院内感染」, 財団法人結核予防会, 東京, 1997, 51—83.
- 7) 山崎利雄, 中村玲子：ポリメラーゼ・チェーン・リアクション (PCR) 法による抗酸菌の検出。結核。1992; 67: 441—447.

第73回総会ワークショップ

一般病院での抗酸菌症の診療

5. 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・楊 山 鐘**・仁田 正和

愛知医科大学第二内科
 (現・南京鉄道医科大学内科**)

井上 正晴

同 臨床検査部

The 73rd Annual Meeting Workshop

MANAGEMENT OF MYCOBACTERIOSIS IN GENERAL HOSPITAL
 WITHOUT ISOLATION WARD FOR TUBERCULOSIS PATIENTS

5. THE MANAGEMENT OF THE PATIENTS EXCRETING
 TUBERCLE BACILLI IN A UNIVERSITY HOSPITAL
 WITHOUT ISOLATION WARD FOR TUBERCULOSIS

Harumichi KATO*, Ei-ichi SAKURAI, Munehiko MORISHITA, Yoshio OKI,
 Kazuchika WATANABE, Tomoko KAWAJIRI, Hajime MIYARA, Yang SHANZHONG,
 Masakazu NITTA and Masaharu INOUE

The Japanese law ruled that the patients excreting tubercle bacilli should be treated in the isolated ward for tuberculosis. However, it is often difficult to transfer a patient with serious illness to the isolated ward with insufficient medical facilities. We investigated retrospectively the manner of the management of patients excreting tubercle bacilli in the Aichi Medical University Hospital without the isolation ward for tuberculosis.

Materials were 166 patients (0.17%) out of 97,275 in-patients during 11 years since 1986 to 1996. Respiratory symptoms were observed in 114 patients (68.7% of 166 patients) on admission. The initial bacteriological examination was ordered by the attendant doctor within a week in 93 patients (81.6%) of 114 patients with respiratory symptoms. On the other hand, a half of the 52 patients without respiratory symptoms on admission were not examined for sputum bacteriology beyond a week.

Anti-tuberculous treatment was started within a week after positive bacteriological

別刷り請求先:

加藤 晴通
 愛知医科大学第二内科
 〒480-1103 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21

* From the Second Department of Internal Medicine,
 Aichi Medical University, 21 Karimata, Yazako,
 Nagakute-cho, Aichi-gun, Aichi 480-1103 Japan.
 (Received 3 Dec. 1998)

results in 129 patients (77.7% of the whole 166 patients), while the treatment was not carried out or delayed in 21 patients (12.6%) because of the communication failure of the bacteriological report to the physicians.

Some complications were observed in 101 patients: 21 diabetes mellitus, 20 cancers, 15 hematological disorders, 9 collagen diseases, 6 renal failures on dialysis.

Serious illnesses were observed in 33 patients (20.6% of the 166 patients). Twenty-four patients (73% of the seriously ill patients) were died of renal failure, pancytopenia, cancer or respiratory failure.

We considered that an isolated room for infectious tuberculosis with independent air conditioning system in a general hospital or a educational hospital was very convenient not only to the treatment of the patients with serious complications, but also to the education and training on tuberculosis for the medical student or medical staffs.

Key words : Tuberculosis ward, Tuberculosis bacteriological examination, Tuberculosis control measure, Molecular biological test

キーワード : 結核病棟, 結核菌検査, 結核対策, 分子生物学的検査

はじめに

日本の結核は国をあげての強力な対策により戦後順調に減少してきたが、1980年代からその減少速度の鈍化が見られるようになってきた¹⁾。また、世界的には結核の増加傾向が問題になり世界保健機構 (WHO) は緊急事態を宣言するにいたった²⁾。

わが国では、感染性の結核は結核予防法により結核病棟で治療することが義務づけられている。一方、結核の激減、あるいは結核診療の低報酬などの医療経済的理由により結核病棟は全国で年々減少している。また、高度医療を担う大学病院で結核病床のない施設が多いことが問題とされている³⁾⁴⁾。ちなみに、愛知県内の4大学病院のすべてに結核病床がないのが現状である。大学病院では、複雑な合併症を有する患者や臓器移植、癌治療、集中治療などの高度な医療を行っており、これらを必要とする結核患者の転院は困難なことが多い。さらに、大学病院で結核治療を行わない結果、若い医師が結核の臨床研修ができないという医学教育上の問題がある。

そこで、われわれは結核病床をもたない当大学病院における肺結核患者の動向と取り扱いについて調査し、今後の対策について検討したい。

方法と対象

結核菌検出方法は、塗抹蛍光法および培養検査 (小川増地) である。1995年と96年の2年間は分子生物学的検査が一部に補助的に行われている。

1986年から96年の11年間に愛知医科大学付属病院に入院した患者は延べ97,275人であったが、このうち臨床検体から結核菌が検出されたのは203症例 (延べ入院患者中0.21%) であった。このうち、気道由来の検体から結核菌が検出された166例 (同, 0.17%) を対象とした (表1)。なお、ナイアシンテスト陰性例や分子生物学的に非定型抗酸菌症と診断された症例は対象から除外した。

対象症例の性別は男性86例、女性80例で、男女差は認めなかった。平均年齢は65.6歳で61歳以上の高齢者が117例 (70.5%) を占めたが、30歳以下の若年者も7例認められた。日本結核病学会病型分類ではI型 (12例)、

表1 気道由来の材料から結核菌の検出された症例の暦年別頻度

年度	陽性症例数	年間のべ入院患者数 (人)
1986年	17 (0.25%)	6,855
1987年	15 (0.21%)	7,013
1988年	14 (0.20%)	7,134
1989年	10 (0.13%)	7,558
1990年	7 (0.08%)	7,855
1991年	13 (0.14%)	9,075
1992年	21 (0.22%)	9,648
1993年	20 (0.20%)	9,914
1994年	13 (0.12%)	10,575
1995年	17 (0.16%)	10,560
1996年	19 (0.17%)	11,088
計	166 (0.17%)	97,275

Ⅱ型(18例)の空洞を有する症例は18%で、Ⅲ型が118例(71.1%)であった。病巣の拡がりは「拡がり1」が47例、「拡がり2」が83例、「拡がり3」が24例で比較的広範囲な病巣を有する症例が多かった。

診療担当科別では内科が最も多く144例(86.7%)で、次いで外科6例(3.6%)、泌尿器科、皮膚科各4例(2.4%)、整形外科、耳鼻咽喉科各3例(1.8%)、眼科2例(1.2%)の順であった。内科の全入院患者に対する結核菌陽性患者の頻度は0.42%であった。

対象症例のうち基礎疾患が認められた症例は101例、全症例の61%であった。その内訳は糖尿病21例、癌20例、血液疾患15例、膠原病9例、心不全8例、腎不全(透析症例)6例、慢性肝炎5例、高血圧3例で、慢性膵炎、慢性甲状腺炎、胃潰瘍、胃ポリープ、腎盂腎炎、気管支拡張症、塵肺、脳血管障害、前立腺肥大症がそれぞれ2例、肺気腫、気管支喘息、精神分裂症などが1例ずつ認められた。

結 果

[結核菌検査の状況]

結核菌検出状況は、塗抹・培養ともに陽性であった症例が75例(45%)、培養のみ陽性が63例(38%)であったが、塗抹が陽性にもかかわらず培養で陰性であった症例が28例(17%)に認められた。この症例は理論的には死菌と考えられるが、全例が臨床的に活動性と考えられ抗結核治療がされていた。

入院後、結核菌検査が発注されるまでの期間は入院後から翌日までが58例(34.9%)、3～4日が37例(22.3%)、5～7日が13例(7.8%)で65%の症例が入院1週間以内に結核を疑い菌検査が発注されていた。また調査期間を前半5年間(1986～90年)と後半6年間(1991～96年間)に分けると、後半6年間では1週間以内が70%で、前半の57%に比し、より早期に検査が発注される傾向にあった。一方、検査オーダーまでに8日以上を要

した症例は58例(35%)で、1週間以上結核が疑われなかった症例が約3分の1存在することを示している。この中には他疾患治療中に結核を発症した症例が52例(31.3%)含まれていた。

咳嗽などの呼吸器症状で入院した症例と、他疾患で入院中に呼吸器症状が発現した症例に分けて、結核菌検査が発注された時期を検討した(表2)。入院時より呼吸器症状を認めた症例は114例(全体の68.7%)で内科の症例が103例を占めた。このうち93例(81.6%)の症例では1週間以内に検査が発注されていた。一方、検査開始までに8日以上を要した症例が21例(18.4%)に認められ、最長のもは56日を要していた。これらの症例のうち19例が内科に入院していた。

糖尿病や悪性腫瘍などの他疾患で入院治療中に呼吸器症状を発現した症例は52例(全体の31.3%)で、そのうち26例が検査開始までに8日以上を要し、最長は13カ月で、骨髄異形成症候群、慢性関節リウマチでステロイド長期投与された症例であった。その他、とくに入院を繰り返すコントロール不良の糖尿病や脳血管障害、血液疾患などの長期入院中の症例で検査開始が遅れる傾向にあった。

[菌確認までの期間]

検体提出当日もしくは、翌日に結核菌が確認された症例は82例(49.4%)であった。検査後7日以内に菌の判明した症例は103例(62%)を占め、これらは塗抹陽性例であった。一方、結核診断までに8日以上を要したのは63例で、そのうち、4週間までが9例(5.4%)、4週間以上を要したのが54例(32.5%)であった。この63例のうち、塗抹陰性・培養陽性例が57例、喀痰採取に日数を費やしたのが2例、繰り返す喀痰検査が陰性で気管支肺胞洗浄液で診断が確定した症例が3例、胃液を採取した症例が1例認められた。また塗抹陰性・培養陽性例57例のうちには分子生物学的検査(PCR法またはRNA増幅法)が陽性で、培養検査の結果が判明するよ

表2 発症様式別の結核菌検査開始までの期間

菌検査開始までに 要した日数	1986-90年	1991-96年	全期間
	症例数(比率)	症例数(比率)	症例数(比率)
呼吸器症状を主訴として入院した症例	114/166(68.7)		
7日以内	33(78.6)	60(83.3)	93(81.6)
8日以上	9(21.4)	12(16.7)	21(18.4)
他疾患で入院中に発症した症例	52/166(31.3)		
7日以内	14(66.7)	12(38.7)	26(50.0)
8日以上	7(33.3)	19(61.3)	26(50.0)

表3 抗結核薬投与開始までの期間

抗結核薬投与 までに要した日数	1986-96年 症例数	(比率)	
-7日以内**	31	18.7	} 77.7
-6~-1日**	18	10.8	
1~2日	47	28.3	
3~4日	21	12.7	
5~7日	12	7.2	
8~28日	13	7.8	
29日以上	11	6.6	
計	153*	92.1	

* 166例のうち13例(7.8%)は未治療

** 「-」のついた日数は結核菌が検出される前より抗結核薬が投与されたことを示す

り早期に結核と診断されたものが3例認められた。これは1995年以降に細菌学的検査により結核と診断された36例中の8%であった。

[結核の治療]

結核菌確認後から抗結核剤投与開始までの期間を表3に示した。菌検出後1週間以内に治療が開始された症例は77.7%であった。また、菌確認前に治療を開始した症例は全体の29.5%を占め、臨床的に結核を強く疑い菌確認前に治療開始された症例であった。他に、CTガイド下経皮肺生検、開胸肺生検、脊椎膿瘍手術などにより病理組織学的に結核と診断し治療が開始されていたものが各々1例ずつあった。

菌陽性の結果が得られてから治療開始までに1週間以上かかった24例の詳細を検討すると、重度の肝機能障害のために治療が即座に開始できなかった症例が8例、退院時に結果が得られず、次回外来受診までに10日以上を要した症例が2例あった。いずれも塗抹陽性例で、うち1例は30日以上かかっていた。残りの14例は主治医に結果が迅速に伝達されなかったと思われた。

治療が全く行われなかった例は13例(7.8%)あり、そのうち退院後未受診例が4例、治療前死亡が3例認められたが、残りの6例は主治医に菌検査の結果が迅速に伝わらなかったのが原因と推測された。また、治療の行われなかった6例はいずれも数回の通院後に受診を中断していた。

[予後]

全症例中、生存例は142例(85.5%)、死亡例は24例(14.5%)であった。全身状態は日本肺癌学会肺癌取り扱い規約⁵⁾によるパフォーマンス・ステータスがグレード4(終日就床が必要)以上の重症例は33例(20%)で、この7割にあたる24例が死亡している。重症例のうち、

初診時から即座にICUに入室した症例が5例で、そのうち2例(重症例の20%)は3週間以内に死亡していた。ICUへ入室した5例のうち4例は汎血球減少症を合併し、2例はARDSを併発しており、いずれも死亡していた。結核による呼吸不全で人工呼吸が必要となった症例は11例で全例が死亡していた。

基礎疾患のある例では血液透析3例中2例(67%)と末期悪性腫瘍14例中9例(64%)に肺結核による死亡例が認められた。

結核病棟へ転院した症例と全身状態不良のため転院できなかった症例に分けて、予後について検討した。転院した症例は105例で全体の63%、在院治療例は61例(37%)であった。転院例のうち、死亡例は4例(3.8%)で結核死であった。これに対し、在院治療中の死亡例は18例(26.5%)で、このうち結核死が6例で、残りの12例は癌などの基礎疾患による死亡で、転院さえ困難な症例であった。

考 察

わが国の結核患者は最近10年間で減少速度が鈍化¹⁾、1997年はわずかに増加した。しかも感染性結核患者の占める割合は登録患者の半数を上回り増加傾向で、患者の重症化と高齢化が指摘されている⁶⁾。先進諸国と比較すると結核死亡率は群を抜いて高い(1995年、10万対2.6人⁶⁾)。世界的には先進国では移民・難民やHIV感染症と関連した増加が著明であり、一方、発展途上国では社会経済的状況(貧困)により結核は増加傾向にある。このような状況下にあつては呼吸器科医のみならず、医療関係者や一般住民に啓蒙、再教育が必要と考えられる。これまでの政策上、結核治療が療養所を中心に行われており、特殊治療としての位置づけがなされ、これが医療関係者の意識から結核を遠ざける遠因のひとつとも思われる。

[当院の肺結核患者]

当院の気道由来の結核菌検出率は延べ入院患者数の0.17%で、県内の他の施設の報告とほぼ同様であった^{7)~9)}。しかし、男女差が認められない点が他の報告と違っていた。年齢分布は70歳以上が半数で、わが国の結核患者の年齢分布とほぼ一致しており、結核患者の高齢化が観察できる。

[結核菌検査の状況]

65%の患者で入院後1週間以内に菌検査が施行されていた。期間後半の6年間で早期の菌検査発注の比率が高くなった理由として以下のことが考えられる。われわれは1992年に今回と同様の調査を行い、当学会で発表したが、この際に院内の感染症研究会などを通じて啓蒙活動を行った。後半の早期の菌検査比率の増加は医師の認

識の向上によるところが大きいと考えられた。このことは医療関係者の再教育の重要性を示している。

呼吸器症状を主訴に入院した症例では8割以上が1週間以内に検査されていたのに対し、他疾患で入院中の症例ではより長期間を要しており、他疾患治療中には結核への配慮が欠落する傾向が認められた。しかし、それ以上に問題と思われたのは、呼吸器症状で内科に入院した症例のうち約2割で菌検査施行までに8日以上を要したことであった。これは内科医といえども必ずしも結核に対する認識が十分でないことを示している。わが国では、結核患者の65%が症状出現後2カ月以内に診断される。しかし6%は6カ月を過ぎても診断されないといわれる。受診から診断までの時間を最大限に短縮すること、換言すれば、『診断の遅れ』(doctor's delay)を排除することが医療側に求められている。

[菌確認までの期間]

菌検査提出から塗抹検査により1週間以内に菌が確認されたのは103例(62%)の症例であった。これは、医師が結核を視野に入れて早期に菌検査をしさえすれば6割の患者で受診から1週間以内に結核を診断でき、治療を開始できることを示している。一方、菌確認までに1週間以上を要した症例は37.9%であった。このうち、塗抹陰性・培養陽性のために長期間を要した症例が90%を占めていたが、残りの10%は検体採取自体が困難であった。

肺結核では一般細菌感染症に比して、病巣に存在する菌数は少なく、これが菌検出を困難にしている。塗抹検査でガフキー1号は1ml中に6,000から7,000個の菌数が必要と言われている。古賀ら¹⁰⁾は結核菌の分子生物学的検査法を検討し、その検出限界は実験的にはnested PCR法(DNA二段階増幅法)が0.18CFU(結核菌0.18個/検体)、MTD法(RNA増幅法)が1.8CFUであるとしている。喀痰における感度はMTD法が91.7%と高く、nested PCR法の81.8%に比べ高率であったが、特異度はPCR法が優っていたと報告している。一般に行われるPCR法は一段増幅であり、nested PCR法(二段階増幅)より感度は約1,000分の1低いと言われている¹¹⁾。1995年からのわれわれの施設での2年間の成績は感度がPCR法で58.8%、MTD法で99.9%、特異度はPCR法で98.1%、MTD法で100%であった。結核患者36例中3例の症例が塗抹陰性・培養陽性で培養検査の結果が判明する前に分子生物学的に診断がつき、治療を開始し得た。偽陽性の問題はありますが、今後は塗抹培養検査にPCR法とMTD法を併用することが望ましい。

[結核の治療]

77.7%の症例で結核菌確認後1週間以内に治療が開始

された。29.5%は臨床的に結核を強く疑われ、結核菌確認前から治療が開始された。しかし、治療開始に1週間以上かかった症例、あるいは治療がされなかった症例のうちには菌検査(特に培養検査)の結果が主治医に伝達されていないと推測される症例が22例も含まれていた。培養にはほぼ2カ月を要することから菌検査発注時の主治医の関心は薄れる。主治医に直接連絡をとらずに、検査伝票をカルテに貼ることにより結果の伝達をすませていることがこの事態の原因と考えられた。当院では1997年からは塗抹のみならず、培養結果をも主治医に直接伝達するように報告体制を改善した。

[予後]

基礎疾患を有する症例は全体の61%であり、このうち20%は重症例で、その73%が2週間以内に死亡していた。救命救急外来を初診で受診した症例(5例、3%)は40%が3週間以内に死亡した。見方をかえると、在院治療例は26.5%が死亡しており、これは転院が困難なほど全身状態が悪い症例であり、当然の結果と考えられた。

[今後の対策]

当大学病院は昭和49年、愛知県西部に新設した私立の大学付属病院である。その近隣には窯業の盛んな瀬戸市があり、塵肺患者も比較的多い。しかし、当院は開設時から結核病棟を持っていない。大学医学部での結核教育は内科各論講義が中心で結核に関する臨床講義やベッドサイド・ティーチングは行われていない。

感染性の結核と診断された患者は周囲の結核病棟を有する病院へ早期に転院するのが現状で、医学部学生や若い研修医が実際に結核患者を診療する機会は非常に少ない。これが結核を知らない臨床医を作り、結核対策の支障となることが危惧される。佐藤ら⁴⁾は全国80施設の大学付属病院を対象とした、アンケート調査の結果、80施設中58施設(72%)が結核病棟がなく、42施設(56%)で学生に対する臨床実習が行われていないと報告した。これは、わが国の結核教育にとって大きな不利益になっていると述べている。

結核病棟では高度医療を提供できないことや重症患者を搬送することの不利益などを考えると、必ずしも結核病棟への転棟は適当でないと思われる。

1991年の厚生省の通達によると、病室内の空気循環を他から切り離し、同一病棟内の他室患者への伝染の危険性を無視しうる程度に低くするなどの一定の条件を定めた上での結核病室の整備が制度的に補償されているが、実際にはかなりの改造費がかかること、結核病棟の一般病棟への変更が認められないことなどの点で広く行われるにはいたっていない。大学病院などの教育病院の一般病棟の中に結核病室を整備することは次世代の医師の結核教育にも非常に有用であり、ひいては医師の結核に対

する興味と意識を喚起し、「診断の遅れ」の短縮につながるものと考えられ、ぜひとも結核病室を早急に整備することが望まれる。

結 語

1. 結核病棟を持たない一大学病院における入院患者中の活動性肺結核を検討した。
2. 1986年から96年までの延べ入院患者97,275例のうち、排菌が見られたのは166例(0.17%)であった。
3. 糖尿病、悪性腫瘍などの基礎疾患は101例(61%)にみられた。
4. 他病で入院中に発症した症例は結核の診断までに長期間を要した。
5. 重症の合併症を持つ患者は予後が悪く、結核病棟への転院は困難であった。
6. 一般病棟内に結核病室を整備することが必要と考えられた。

文 献

- 1) 国民衛生の動向, 保健対策. 1996; 164-168.
- 2) Arata KOCHI: Tuberculosis as Global Emergency. Kekkaku. 1996; 71: 319-327.
- 3) 山本正彦: 結核の医学教育は如何にあるべきか 2. 日本における結核医学教育の現状. 結核. 1986; 61: 515-534.
- 4) 佐藤滋樹: 医学部と医療現場における結核の“教育”をめぐって 1. 結核病棟のない医学部. 結核. 1998; 73: 17-35.
- 5) 肺癌取り扱い規約, 改訂第4版. 1995; 125.
- 6) 大森正子: 結核根絶のための今後の方策. —保健と医療の統合的対策—. 1. 結核患者発生の将来予測と今後の対策. 結核. 1995; 70: 41-47.
- 7) 山本正彦, 水谷樹美雄, 高田勝利, 他: 結核病棟をもたない大学病院で, 入院後結核菌陽性と判明した症例の取り扱いの実態について. 結核. 1984; 59: 569-573.
- 8) 下方 薫: 戸谷康信, 河地英昭, 他: 一般病棟から結核病棟への転棟患者に関する検討. 結核. 1985; 60: 505-508.
- 9) 加古恵子, 榎原博樹, 佐藤元彦, 他: 当大学病院における結核菌陽性患者の取り扱い実態について. 結核. 1997; 72: 395-401.
- 10) 古賀宏延: 抗酸菌感染症に対する分子生物学的アプローチ. 結核. 1995; 70: 601-606.
- 11) 古賀宏延, 宮崎義継, 河野 茂: I. 抗酸菌感染症の迅速診断法 5. 抗酸菌症に対するDNA probe法とPCR法. 結核. 1992; 67: 795-802.

第73回総会ワークショップ

一般病院での抗酸菌症の診療

6. 肺癌患者に合併する肺結核症の検討

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

The 73rd Annual Meeting Workshop

MANAGEMENT OF MYCOBACTERIOSIS IN GENERAL HOSPITAL
WITHOUT ISOLATION WARD FOR TUBERCULOSIS PATIENTS

CLINICAL STUDY ON PULMONARY TUBERCULOSIS
ASSOCIATED WITH LUNG CANCER PATIENTS

Akira WATANABE*, Yutaka TOKUE, Hiroshi TAKAHASHI, Ken SATO,
Toshihiro NUKIWA, Yoshihiro HONDA and Shigeru FUJIMURA

Sixteen of 758 lung cancer in-patients (2.1%) were found to have coexisting pulmonary tuberculosis. Of the above 16 of 758 patients (fifteen men and one woman), 4 of 214 patients (1.9%) were found from 1988 to 1989, and 12 of 544 patients (2.2%) from 1991 to 1994. In six patients, pulmonary tuberculosis and lung cancer were found at the same time by clinical work up. In five cases each, pulmonary tuberculosis preceded lung cancer, and lung cancer preceded pulmonary tuberculosis, respectively.

Ten patients had adenocarcinoma, 4 had squamous cell carcinoma, and one each had large cell carcinoma and small cell carcinoma, respectively. Five patients were in stage "II", one in "IIIa", two in "IIIb", and eight in "IV" of clinical stage of lung cancer. As regards extent of pulmonary tuberculosis, one patient was in category "II" of the classification of the Japanese Society for Tuberculosis, 13 were in "III", and two were in "IV".

Among 544 lung cancer patients from 1991 to 1994, 9 of 151 patients (6.0%) with a past history of pulmonary tuberculosis, had active pulmonary tuberculosis, and 3 of 393

別刷り請求先:

渡辺 彰
東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町4-1

* From the Department of Respiratory Oncology and
Molecular Medicine, Institute of Development, Aging
and Cancer, Tohoku University, 4-1, Seiryō-cho, Aoba
-ku, Sendai 980-8575 Japan.

(Received 3 Dec. 1998)

patients (0.8%) with no history of pulmonary tuberculosis, had active pulmonary tuberculosis (statistically significant; $p < 0.005$). Five smear-positive patients were transferred to a tuberculosis hospital or a tuberculosis ward, and the remaining 11 patients were treated in isolation in the ward where they were. The efficacy of anti-tuberculous chemotherapy was almost comparable to that in patients without lung cancer. However, prognosis was poor, in line with that of lung cancer.

Main discussion was devoted to the reason why the incidence (in association with tuberculosis) of adenocarcinoma exceeded that of squamous cell carcinoma in our present study at variance with the studies of other investigators.

Key words : Lung cancer, Pulmonary tuberculosis, Complications, Adenocarcinoma, History (of pulmonary tuberculosis)

キーワード：肺癌，肺結核，合併症，腺癌，（結核の）既往歴

はじめに

悪性腫瘍患者の経過中には感染症の併発が多いが、中でも肺癌患者には高率に呼吸器感染症の合併が見られる^{1)~5)}。その多くが一般細菌による呼吸器感染症であるが、一方で頻度は高くないものの結核症、特に肺結核症の合併も常に見られる^{6)~15)}。市中の一般病院で結核病棟が次々に廃止されるとともに若年医師の結核症に対する認識が低下しつつある中で、一般病棟に入院中の患者に合併する肺結核の診断と治療をどのように行うのが問題となっている^{16)~19)}が、これを考察する一環として、私どもの施設で経験した肺癌の症例を肺結核症合併の観点から解析した。

対象と方法

対象患者は仙台厚生病院内科の肺癌入院患者であり、2期に分けて観察した。第1期は1988~89年の2年間であり、全経過が観察可能であった計214例を対象とした。第2期は1991~94年の4年間であり、肺癌患者登録表に記載されていたすべての患者計544例を対象とした。なお、第1期については、一般細菌を主な対象として病態との関連や抗菌薬による治療成績を解析し、その結果を既に報告している⁴⁾⁵⁾。

上記の計758例について、1) 結核症合併の頻度、2) 結核症合併例の病態の調査、3) 結核症合併例における治療法と成績、について解析した。両疾患の合併については、肺結核の治療終了後1年以内の肺癌の併発および肺癌の治療（手術や抗癌剤投与、放射線照射）終了後1年以内の肺結核の併発を合併ありとし、1年後以降の併発については除外した。

結 果

1. 第1期(1988~89年)の成績

1) 結核症合併の頻度

第1期の214例の経過中110例(51.4%)に何らかの感染症が計1回以上合併していた。110例の合併感染症の中で最も多かったのは一般細菌による呼吸器感染症の101例であり、計143回の感染エピソードを数えた。次に多かったのが肺結核の4例(1.9%)であり、全例から結核菌を分離した。その他は、黄色ブドウ球菌による敗血症が2例、各1例のカンジダ肺炎、ニューモシステリス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎であった。

2) 結核症合併例の発見契機と病態、対応

4例(すべて男性)の発見の契機(表1)は、検診で異常陰影があるために当科を紹介されて受診し、精査により肺癌と肺結核を同時に発見したものが2例、肺癌として抗癌剤投与中に肺結核を発症したものが2例であった。肺癌の臨床病期分類はⅢaが1例、Ⅲbが1例、Ⅳが2例であり、肺癌の組織(細胞)型は腺癌が3例、扁平上皮癌が1例であった。肺結核の病型は、4例とも学会分類のⅢ型であり、空洞を有する例はなかった。病巣の拡がりは1が3例、2が1例であった。結核菌の喀痰塗抹陽性は4例中2例、喀痰培養陽性は4例全例であった。塗抹陽性の2例は当時保有していた院内の結核病棟に転棟とし、塗抹陰性の2例は在籍していた一般病棟内の個室に転室とした。

3) 合併した結核症の治療成績

治療はINH+RFP+EBが3例、INH+RFPが1例(塗抹陰性の1例)であり、全例で排菌陰性となって改善が得られた(表2)。ただし、全例共に肺癌が進行して死亡の転帰をとった。

表1 肺癌と肺結核を合併した16例における発見の契機と組織診

発見の契機	症例数	組織(細胞)診			
		腺癌	扁平上皮	大細胞	小細胞
精査で肺癌と肺結核を同時発見	2	1	1		
肺結核の経過中に肺癌を併発					
肺癌の治療経過中に肺結核併発	2	2			
計	4	3	1		

発見の契機	症例数	組織(細胞)診			
		腺癌	扁平上皮	大細胞	小細胞
精査で肺癌と肺結核を同時発見	4	1	2	1	
肺結核の経過中に肺癌を併発	5	4			1
肺癌の治療経過中に肺結核併発	3	1	1	1	
計	12	6	3	2	1

2. 第2期(1991~94年)の成績

1) 結核症合併の頻度と発見契機, 対応

第2期の544例中12例(2.2%)に肺結核が合併していた。12例の発見の契機(表1)は、検診で異常陰影があるために当科を紹介されて受診し、精査により肺癌と肺結核を同時に発見したものが4例、肺結核の治療中(3例)および治療終了の観察期間の1年以内(2例)に肺癌が発見したものが計5例、肺癌として抗癌剤を投与中に肺結核を発症したものが3例であった。喀痰塗抹および培養で排菌の認められたものは7例であり、肺結核の治療中あるいは経過観察中に肺癌が発見した5例は全例が排菌陰性であった。7例中、塗抹陽性の3例は関連の結核病棟を有する病院に転院とし、塗抹陰性の4例は在籍していた一般病棟内の個室に転室とした。

2) 結核症合併例の病態

上記12例の肺結核発症時の所見を、発見の契機別に表3に示した。年齢は53歳から83歳で平均66.4歳、女性1名以外はすべて男性であった。肺癌の組織(細胞)型は腺癌が7例、扁平上皮癌が3例、小細胞癌と大細胞癌が各1例であった。肺癌の臨床病期はⅡ期が5例、Ⅲb期が1例、Ⅳ期が6例であった。Ⅱ期の5例中2例は高齢を、1例は呼吸機能が低いことを理由に手術は行わず、2例が手術を行った。2例中1例は抗結核剤投与後に排菌が停止したことを確認してから手術を行い、もう1例は肺癌の手術後に肺結核が発症した。肺結核の病型は、学会分類でⅡ型が1例、Ⅲ型が9例、Ⅳ型が2例であり、空洞を有する例は1例のみであった。結節影と浸

表2 併発した肺結核に対する治療内容と成績, 予後

治療レジメン	症例数	うち有効例	予後	
			生存	癌死
INH+RFP+EB	3	3		3
INH+RFP	1	1		1
計	4	4		4

治療レジメン	症例数	うち有効例	予後	
			生存	癌死
INH+RFP+EB	8	8	1	7
INH+RFP+EB+SM	2	2	1	1
INH+EB+SM	1	1		1
INH+EB	1	1		1
計	12	12	2	10

潤影が主体であり、病巣の拡がりは1が9例、2が3例であった。肺癌と肺結核の病巣が同一肺葉に存在したものが4例、同側肺に存在したものが4例、対側肺に存在したものが3例、不明が1例であった。肺癌の治療中に肺結核が発症した3例中2例においては抗癌剤に加えてステロイド剤が投与されていた。なお、表1には示していないが、第2期の544例中結核の既往が確認された

表3 1991～94年の544例の肺癌患者中、肺結核を合併していた12例における肺結核あるいは肺癌診断時の臨床所見

No	年齢(歳)	性	肺癌細胞の型別	肺癌の臨床病期	PS	狭窄支鏡などで気管支鏡など	狭管支鏡の有無	結核菌の排菌	結核病学会分類	肺癌と肺結核の関連性	赤沈値 (mm/h)	赤血球数 ($\times 100$) (/mm ³)			CRP	P PD 長径 (mm)	血清総蛋白 アルブミン γグロブリン (g/dl)			動脈血 O ₂ 分圧 (mmHg)	肺活量 (%)	1秒率 (%)	備考
												赤血球数	白血球数	血小板数			血清総蛋白	アルブミン	γグロブリン				
同時発見																							
1.	66	男	腺 III b	1	+			+	II ₁	同肺葉	52	460	101	3+	11	6.9	3.9	1.0		88	76		
2.	82	男	扁平 II	0	-			+	III ₂	不明	64	407	57	1+		7.2	3.9	1.2		59	95		
3.	83	女	腺 II	0	+			+	III ₁	同肺葉	45	433	69	-		6.9	3.8	1.4	85	75	89		
4.	53	男	扁平 II	0	+			+	III ₁	同側肺	26	370	48	-		7.3	4.4	1.1	89	100	73		手術施行
結核が先行																							
5.	68	男	腺 IV	1	+			-	IV ₁	同肺葉	18	427	63	1+		6.3	4.0	0.8	87	73	64		
6.	54	男	小 IV	4				-	IV ₁	対側肺	5	451	55	-	35	6.9	4.3	1.1					脊髄転移+
7.	61	男	腺 IV	2	+			-	III ₂	同側肺	92	413	102	4+	17	7.4	3.9	1.5		53	76		
8.	64	男	腺 II	1	-			-	III ₂	対側肺	45	436	64	5+	7	6.8	3.7	1.2	69	62	42		以前より COPD あり
9.	62	男	腺 IV	2				-	III ₁	同肺葉	36	366	105	4+		6.6	4.1	0.9	97	70	72		
肺癌が先行																							
10.	66	男	腺 IV	3				+	III ₁	同側肺	15	374	29	1+		6.6	3.7	1.2	64				ステロイド+抗癌剤
11.	65	男	大 IV	2	+			+	III ₁	対側肺	32	381	51	1+		7.2	3.9	1.5	82	117	76		ステロイド+抗癌剤
12.	73	男	扁平 II	1	+			+	III ₁	同側肺	23	395	51	1+		6.9	3.8	1.4		89	91		手術後発症
平均		66.4									38	409	66			6.9	3.9	1.2	82	79	75		

注) PS : Performance status
COPD: 慢性閉塞性肺疾患

151例中9例(6.0%)に結核が発症していたのに対し、結核の既往がない255例と不明の138例を合わせた393例中3例(0.8%)に結核の発症が見られ、有意の差を認めた(p<0.005)。

3) 合併した結核症の治療成績

治療は、転院した例を含めてINH+RFP+EBが8例、INH+RFP+SM+EBが2例、INH+SM+EBが1例、INH+EBが1例であった(表2)。全例で排菌陰性となって改善が得られており、肺結核による死亡例はなかったが、肺癌による死亡が10例に見られた。

考 察

肺癌患者は高率に呼吸器感染症を合併し、その多くは一般細菌によるものである^{1)~5)}。しかし、肺結核症の合併も常に数%の頻度で見られる^{6)~15)}ので、一般病院において肺癌患者を診療する際に常に考慮しておく必要がある。また、市中の一般病院で結核病棟を保有する施設が少ない中で、結核菌の排菌陽性の患者が生じた場合の対策を講じておく必要もある。今回、その一環として私どもが経験した症例について解析を加えた。

私どもの今回の成績を、肺癌と肺結核の合併例に関するわが国のこれまでの報告例^{6)~15)}における成績と比較すると極めて近似した臨床像が確認された。すなわち、肺癌への肺結核の合併率が2~4%であること、肺癌や肺結核それぞれにおけるよりも男性の比率が極めて高いこと(ただし、従来の報告よりもさらに高い比率を示していた)、結核の既往歴を有するものが多いこと、肺癌の発生部位は末梢が多いこと、結核病巣の胸部レ線所見で学会分類のI、II型が少なく、拡がりもあまり大きくないこと、両病巣が同一肺葉内あるいは同側肺に多くあること、肺癌非合併の肺結核例と同様に肺結核症に対する治療成績は良いものの予後は肺癌の進展に依存しておおむね不良であること、などが近似していた。しかし、私どもの成績が従来と異なる点の一つあり、注目すべきと思われた。すなわち、肺癌の組織(細胞)型が従来の報告では扁平上皮癌が多いのに対して、私どもの症例では腺癌が過半数を占めていたことが注目された。これについては以下のように考察する。

肺癌の発生機序は未だ不明であるが、扁平上皮癌や小細胞癌においては喫煙や大気汚染、食事などの外来性因

子の影響がより多いと考えられるのに対し、腺癌においてはむしろ内因性の因子がより多く関与するものと考えられている²⁰⁾。従来の報告において扁平上皮癌が多かったことに関しては、結核病巣の存在そのものが発癌の確率を高くするという発癌母胎説などが仮説として提起されてきた。その他の説として偶然合併説や拮抗説などもあるが、私どもの症例で内因性因子の関与がより多いと考えられる腺癌が多かったことは極めて興味のあることである。青木²¹⁾は肺結核と肺癌に関する疫学的な検討から、2つの疾患の死亡率の総和が総死亡数に占める比率は年代や地域にかかわらず16～20%とほぼ一定しており、このことから2つの肺疾患に特異的な感受性を有する集団が存在することを示唆している。感受性にかかわるこの特異因子は集団と個体に共通してもともと兼ね備わっている内因性因子であると考えられるが、このことは、内因性因子の関与が多いとされる腺癌が多かった私どもの成績を支持するものと思われた。また、青木の仮説は、近年の肺結核の減少と肺癌の急増を説明するとともに、私どもの症例に男性例が極めて多かったことを説明しているように思われる。すなわち、肺結核も肺癌も従来から男性における発生率が高いが、その感受性は極めて似通ったものであることは当然であり、そのことが男性での両疾患の合併を相乗的かつ高率に促しているものと思われた。さらに症例の観察数を加えて検討すべき興味のある問題である。

若年医師の結核症に対する認識が低下しつつある中で、市中の一般病院、特に呼吸器領域では結核病棟の廃止が続いているが、一般の患者に合併する肺結核の診断と治療をどのように行うのが問題となっている^{16)～19)}。将来は一般病棟の中で肺結核を診療する方向性も模索されている²²⁾が、現時点での対応を確立しておく必要がある。私どもの施設においても結核病棟が廃止されたが、結核病棟を有する関連の病院との連携を常に構築して対処すべきと考えている。私どもは具体的には、結核菌の喀痰塗抹陽性例は原則として専門の結核病院へ転送し、塗抹陰性例は一般病棟の個室へ隔離している。塗抹陰性であれば通常は隔離の必要はないとも思われるが、私どもの施設には肺癌患者が常時60～70%在籍し、一般状態の低下に加えて抗癌剤や放射線照射などの免疫抑制的な治療が日常的に行われている。したがって、万全を期して個室を使用しているが、独立した換気機能²³⁾と前室の備わった個室が望ましく、さらに陰圧機能を有していればたとえ一般病棟であっても塗抹強陽性例を管理することが可能となる。最近、陰圧室を2床新設して肺癌末期などのコンプロマイズド・ホストの重症感染症の治療に使用しているが、転送が不可能な重症例で結核菌排菌陽性例が生じた場合の備えともなっている。これらの

対策によって一般病棟での対応は可能ではあるが、スタッフをはじめ、病院を構成する全職員の理解が必要と考える。

まとめ

当科の肺癌例について、1988、89年(第1期)の経過観察可能な214例と1991～94年(第2期)の全登録544例について、結核症合併例の病態を解析し、以下の結果を得た。

- 1) 肺結核の合併は、第1期が4例(1.9%)、第2期が12例(2.2%)であり、うち15例が男性であった。
- 2) 16例の発見契機は、精査で同時発見が6例、肺結核の経過中の肺癌併発が5例、肺癌治療中の肺結核併発が5例であった。
- 3) 肺癌の組織(細胞)型では腺癌が10例と過半数を占めて従来の報告と異なっていた。
- 4) 肺癌の臨床病期分類はⅡが5例、Ⅲaが1例、Ⅲbが2例、Ⅳが8例であり、進行例が多かった。
- 5) 肺結核の病型は学会分類でⅡが1例、Ⅲが13例、Ⅳが2例であり、病巣の拡がりは1が12例、2が4例であった。
- 6) 第2期の結核既往を有する151例中9例(6.0%)と、既往のない/不明の393例中3例(0.8%)に結核の発症が見られ、両群間に有意の差を認めた($p < 0.005$)。
- 7) 塗抹陽性の5例は結核病棟/病院に転送して治療し、塗抹陰性で培養陽性の6例は一般病棟内の個室で治療した。他の5例は肺結核の治療経過中に肺癌を発見した排菌陰性例であった。
- 8) 治療方式はINH+RFP+EBの11例が主体であり、全例で結核菌の排菌停止が得られて有効であったが、肺癌の進展による死亡が14例を数えた。

本論文の論旨は第73回日本結核病学会総会(1998年4月、新潟)のワークショップ「一般病院での抗酸菌症の診療」(司会:大泉耕太郎、豊田恵美子)において『悪性腫瘍、特に肺癌患者に合併する結核症』として発表した。

文 献

- 1) 今野 淳, 本宮雅吉, 大泉耕太郎, 他: 肺癌に合併する呼吸器感染症の意義. 肺癌. 1980; 20: 1-9.
- 2) 菊地典雄, 沈 士栄, 村木憲子, 他: 進行肺癌における併発感染症の臨床的並びに細菌学的研究. 肺癌. 1985; 25: 45-54.
- 3) 大泉耕太郎: 悪性腫瘍(肺癌)に併発した呼吸器感染症. 日本胸部疾患学会雑誌. 1989; 27: 286-288.
- 4) 渡辺 彰, 中井祐之, 斉藤純一, 他: 肺癌患者に合

- 併する呼吸器感染症の臨床的意義. 日本胸部疾患学会雑誌. 1992; 30: 1250-1256.
- 5) 渡辺 彰, 中井祐之, 斉藤純一, 他: 肺癌に合併する呼吸器感染症. 癌と化学療法. 1992; 19: 184-188.
 - 6) 八塚陽一, 松山智治, 沢村猷児, 他: 臨床からみた肺結核と肺癌の実態—国療肺癌研究会4,000例の検討—. 肺癌. 1980; 20: 21-32.
 - 7) 小松彦太郎, 石塚葉子, 米田良蔵: 肺癌と活動性肺結核の合併例の検討. 結核. 1981; 56: 49-55.
 - 8) 中村憲二, 李 龍彦, 中元賢武, 他: 肺結核病棟における肺癌. 結核. 1981; 56: 403-406.
 - 9) 今野 淳, 佐藤 博: 肺結核と肺癌. 臨床と研究. 1983; 60: 1423-1426.
 - 10) 和穎房代, 木下美登里, 渡辺春雄, 他: 肺結核を合併した肺癌症例の検討. 日胸. 1983; 42: 932-937.
 - 11) 宇山 正, 原田邦彦, 谷木利勝, 他: 肺結核に合併した肺癌症例の検討. 臨床胸部外科. 1984; 4: 45-49.
 - 12) 西川秀樹, 桑原 修, 智片英治, 他: 肺癌と肺結核との合併例に対する治療の検討. 医療. 1985; 39: 70-73.
 - 13) 久場睦夫, 仲曾根恵俊, 宮城 茂, 他: 肺結核を合併した肺癌例の検討. 沖縄医学雑誌. 1986; 23: 428-433.
 - 14) 柏木秀雄, 関岡清次, 森田ゆり子, 他: 肺結核と肺癌共存例の検討. 臨床と研究. 1987; 64: 2127-2131.
 - 15) 倉澤卓也, 高橋正治, 久世文幸, 他: 肺癌と活動性肺結核の合併症例の臨床的検討. 結核. 1992; 67: 119-125.
 - 16) 小橋吉博, 松島敏春, 中村淳一, 他: 結核菌が証明された患者に関する臨床的検討. 結核. 1990; 65: 333-339.
 - 17) 菊地典雄, 猪狩英俊, 川島辰男, 他: 一般病院における肺結核の診断—114例の検討—. 結核. 1992; 67: 495-507.
 - 18) 水口正義, 望月吉郎, 中原保治, 他: 一般病院入院後に肺結核症と診断された症例の検討. 結核. 1996; 71: 1-5.
 - 19) 加古恵子, 榊原博樹, 佐藤元彦, 他: 当大学病院における結核菌陽性患者の取り扱い実態について. 結核. 1997; 72: 395-401.
 - 20) 富永祐民: わが国における肺癌増加の背景. 内科. 1996; 78: 813-817.
 - 21) 青木国雄: 肺結核と肺癌の疫学的考察. 結核. 1985; 60: 629-642.
 - 22) 日本結核病学会予防委員会: 1990年代の結核対策および研究について—新時代の結核対策—. 結核. 1991; 66: 323-350.
 - 23) Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice. Thorax. 1994; 49: 1193-1200.