

## 今村賞受賞記念講演

## ピラジナミドを加えた6カ月短期化学療法の有用性に関する研究

和田 雅子

結核予防会結核研究所

Commemorative Lecture of Receiving Imamura Memorial Prize

THE EFFECTIVENESS OF PYRAZINAMIDE-CONTAINING SIX-MONTH  
SHORT COURSE CHEMOTHERAPY

\*Masako WADA

\**Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association*

Incidence of tuberculosis worldwide will increase progressively unless the effective program is implemented immediately. In Japan, the decreasing of tuberculosis incidence has been very slow since 1977 and this trend has not been improved till now. Six-month regimens for the treatment of tuberculosis were recommended by IUATLD, ATS, CDC, and WHO and have been adopted in most developed countries since late 1980s, but not adopted in Japan till April, 1996. We studied effectiveness of 6-month regimen including pyrazinamide (2HRZS or E/4HRE) on newly diagnosed pulmonary tuberculosis who started the treatment in the Fukuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA). From January 1991 to December 1997, 726 newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients started treatment with 6-month regimen. Bacillary negative conversion rate among 424 patients whose bacilli were susceptible to both isoniazid and rifampicin, was 92.9% after 2 months of treatment and who completed treatment without change of treatment regimen. Among 726 cases, 593 (81.7%) succeeded, 48 (6.6%) defaulted, 53 (7.3%) were referred to other doctors, and 32 (4.4%) died. The relapse rate after completion of the treatment was 3.2 percent among 345 patients whose bacilli were susceptible to both isoniazid and rifampicin and who completed the treatment without change of regimen. The relapse rate among the patients complicated with diabetes mellitus (DM) was higher than that among non-DM patients (6.31/100 person-years vs 0.90/100 person-years) ( $P < 0.001$ ).

When drug-induced hepatitis was defined as the elevation of serum liver enzyme levels with the clinical symptoms of hepatitis or their elevation over 5 times of normal upper limit, the incidence of drug-induced hepatitis among the patients treated with pyrazinamide-containing 6-month regimen was not higher than that among the patients

\*〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24

\* 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533  
Japan.  
(Received 14 Aug. 2000)

treated with 9-month regimen without pyrazinamide (6HRS or E/3HR) (7.9% vs 7.3%). The risk factors for drug-induced hepatitis included elderly, history of gastrectomy, hypoalbuminemia, the higher dose of isoniazid over than 7.5 mg/kg, higher than 30 mg/kg of pyrazinamide and positive HCV antibody. The effectiveness of 6-month regimen on the patients whose organisms were resistant to isoniazid and susceptible to rifampicin was studied. The average duration of the treatment for the patients started 6-month regimen was 3.2 months shorter than for the patients started 9-month regimen (10.2 months vs 13.4 months).

I concluded that 6-month regimen containing-pyrazinamide was effective for the patients with isoniazid-rifampicin susceptible tuberculosis patients except the patients complicated with diabetes mellitus. But the frequency of drug-induced hepatitis was higher than that of previous reports, and further studies are needed to elucidate the cause of high frequency of hepatitis among Japanese patients.

**Key words:** 6-month short course chemotherapy, Drug-induced hepatitis, Pyrazinamide, Diabetes Mellitus, Relapse rate

キーワード: 6カ月短期化学療法, 薬剤惹起性肝炎, ピラジナミド, 糖尿病, 再発率

## はじめに

結核は経済的先進国においては栄養状態の改善や公衆衛生環境の改善とともにその罹患率, 死亡率は減少してきたが, 1980年代に入り, AIDSの流行や移民からの発病により減少傾向の鈍化に拍車がかかり, 一部の国では増加に転じた<sup>1)</sup>。日本でも1977年頃から罹患率の鈍化がみられ, 20年たった現在でもその状況は変わらない。全世界的にも有効な対策が立てられなければ今後結核は増加すると推計されている<sup>2)</sup>。結核制圧失敗の原因の1つには化学療法の失敗があげられる。結核化学療法は結核対策の根幹をなすものである。結核化学療法は1944年のストレプトマイシンの発見によって始まり, その後開発されたイソニアジドとリファンピシンを併用することで, その治療期間は18カ月から9カ月に短縮された<sup>3)</sup>。また1952年に初めて臨床応用されたピラジナミド<sup>4)</sup>が1980年代に入り再評価され, 初期の2カ月間INH, RFPに加えることにより治療期間を6カ月に短縮できることが明らかになった。日本ではPZAを加えた6カ月短期化学療法は1996年まで標準化学療法に採用されなかったが, 国際的に標準化学療法として採用されている6カ月短期化学療法の有用性と問題点を研究した。

## 研究の方法, 対象

1991年1月から結核予防会複十字病院で入院治療を開始された初回治療肺結核患者を対象とした。当初は咯

痰塗抹陽性または空洞例を対象としたが, 1991年3月から前記以外の肺結核症も対象とした。また当初は全年齢層を対象としたが, 80歳以上の高齢者では薬剤惹起性肝炎の頻度が高いことがわかったので, 1992年1月から80歳以上は対象から除外した。抗結核薬の投与量は体重45kg以上ではINH 400mg/日, RFP 450mg/日, EB 750mg/日, SM 750mg/日とし, 45kg未満ではそれぞれ300mg, 300mg, 500mg, 500mgとした。PZAは体重の如何にかかわらず1.2g/日とした。治療法は最初の2カ月はINH, RFP, PZA, SM (またはEB)を使用し, その後4カ月はINH, RFP, EBを使用した(2HRZS (E)/4HRE)。SM, EBの選択およびSMの使用法は主治医の裁量で決めた。また肝機能異常が出現した場合の対応も主治医の裁量とした。肝機能障害の定義は肝炎の自覚症状を伴う肝酵素の上昇または自覚症状の有無にかかわらず肝酵素が正常上限界の5倍以上となった場合とした。

## 結 果

### 1. 概要 (Table 1)

1991年1月から1997年12月までに入院治療を開始された初回治療肺結核患者は1305例で, そのうち726例はPZAを加えた6カ月治療を開始され, 477例はINH, RFP, SMまたはEBの3剤併用で, 60例はINH, RFPの2剤併用で, 残りの42例はその他の方法で治療開始された。症例の背景はTable 1に示すとおりである。726例中男性550例, 女性176例で, 男女比は3.1:1で

Table 1 Characteristics of Patients

Number of Patients	726	
Male	550	
Female	176	
Sex Ratio	3.1:1	
Age distribution	Male (n=550)	Female (n=176)
Less than 20	16 ( 2.9)	10 ( 5.7)
20-29	93 (16.9)	57 (32.4)
30-39	76 (13.8)	29 (16.5)
40-49	122 (22.2)	23 (13.1)
50-59	117 (21.3)	18 (10.2)
60-69	84 (15.3)	18 (10.2)
70-79	37 ( 6.7)	18 (10.2)
More than 80	5 ( 0.9)	3 ( 1.7)
Bacillary Status at the Beginning of Chemotherapy		
Smear + · Culture +	541 (74.5)	
Smear + · Culture -	7 ( 1.0)	
Smear - · Culture +	124 (17.1)	
Smear - · Culture -	51 ( 7.0)	
Unknown	3 ( 0.4)	
X-ray Classification at the Beginning of Chemotherapy		
I *	28 ( 3.9)	
II3 **	78 (10.7)	
II2 **	312 (43.0)	
II1 **	64 ( 8.8)	
III3 †	32 ( 4.4)	
III2 †	137 (18.9)	
III1 ††	73 (10.1)	
Others	2 ( 0.3)	
Extra-Pulmonary TB		
Cervical Lymphadenitis	8	
Miliary Tuberculosis	8	
Bone Tuberculosis	4	
Others	5	
DM	143 (19.7)	
Malignant Diseases	26 ( 3.6)	
History of Liver Diseases	61 ( 8.4)	
Alcoholic Consumption	256 (35.3)	

\* Far advanced diseases

\*\* Other cavitory diseases

† None cavitory diseases

†† Minimum diseases

あった。平均年齢は男性46.5歳，女性41.6歳であった。治療開始時の排菌状況は塗抹陽性・培養陽性541例(74.5%)，塗抹陰性・培養陽性124例(17.1%)，塗抹陽性・培養陰性7例(1.0%)，塗抹培養ともに陰性は51例(7.0%)であった。培養陽性で塗抹検査不明が2例，塗抹陽性・培養不明が1例あった。全例726例中667例(91.9%)は培養陽性であった。

治療開始時のX線学会病型ではI型28例(3.9%)，その他の空洞例454例(62.5%)，非空洞例242例(33.3%)，その他が2例(0.3%)であった。全例の66.4%は

空洞例で占められていた。肺外結核を合併していた症例は25例(3.4%)，糖尿病合併例は143例(19.7%)，悪性腫瘍の既往あるいは合併は26例(3.6%)，既往肝疾患は61例(8.4%)，飲酒習慣は256例(35.3%)にみられた。

## 2. 治療開始後の菌陰性化率 (Fig.)

治療開始後の菌陰性化率を培養陽性，INH，RFP両剤感受性，治療変更のない424例についてみると1カ月目70.5%，2カ月目92.9%，3カ月目98.8%，6カ月目に100%に達した。培養陽性，INH，RFP感受性例で

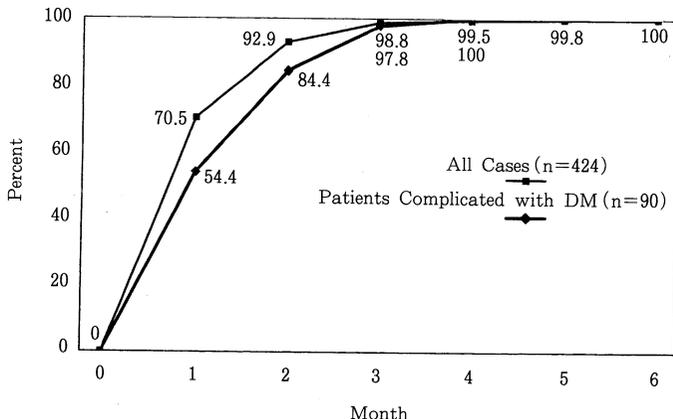


Fig. Bacterial negative conversion rate among the cases susceptible to both INH and RFP and completed the treatment without change of the regimen (n=424)

治療変更なく終了した糖尿病合併90例について菌陰性化率をみると1カ月目54.4%, 2カ月目84.4%, 3カ月目97.8%, 4カ月目には全例が菌陰性化していた。

3. 治療成績 (Table 2-a, 2-b)

726例中治療完了593例(81.7%), 治療中断48例(6.6%), 転医53例(7.3%), 死亡32例(4.4%)であった (Table 2-a)。治療終了した593例中14例(2.4%)が治療終了後再排菌した。治療終了後の再排菌を菌陽性, INH, RFP感受性, 治療変更なく治療終了した例について糖尿病合併の有無別にみると, Table 2-bに示す

Table 2-a Treatment outcome on all patients started 6-month regimen

Category	No. of Patients
Total	726 (100%)
Completed	593 ( 81.7)
Defaulted	48 ( 6.6)
Referred	53 ( 7.3)
Died	32 ( 4.4)

ように糖尿病合併例では61例中7例が再排菌していたが, 糖尿病非合併例では284例中4例であった。100人・年当たりでみると6.31:0.90となり, 糖尿病合併例では有意に再排菌率が高かった (P<0.01)。

4. 治療変更の頻度とその理由

726例中治療変更されたのは141例であり, その理由は98例(69.5%)が副作用のために治療変更されており, 98例中5例はINHまたはRFPに耐性もあった。19例(13.5%)がINHまたはRFPあるいは両剤耐性のために治療変更された。19例中2例は副作用も合併した。28例(19.9%)は治療変更の理由が不明であった。

5. 副作用

(1) 肝機能障害

Table 3-aに示すように治療開始時血清 GOT 値と GPT 値が50IU/L未滿で6カ月短期化学療法開始後 GOT 値または GPT 値の上昇した例は115例であった。表には GOT 値または GPT 値が治療開始時より悪化した例のみを示した。括弧内の数字は肝炎の自覚症状のあった例を示している。50~99IU/Lに悪化した例は48例

Table 2-b Relapse rate after completion of chemotherapy of the cases susceptible to both INH and RFP

Cases	Number of Relapse Case (Per 100 person-years)
Patients with DM (n=61)	7 (6.31)
Patients without DM (n=284)	4 (0.90)

**Table 3-a** Frequency of abnormal liver function tests and drug-induced hepatitis among patients with normal liver function tests at the beginning of chemotherapy

Maximum Serum GOT or GPT Level (IU/L)	No. of Patients Treated with 6-month Regimen (n=632)	No. of Patients Treated with 9-month Regimen (n=89)
50-99	48 (5*)(41.7)	44 (9*)(57.9)
100-149	24 (2*)(20.9)	13 (2)(17.1)
150-399	27 (10*)(23.5)	16 (7)(21.1)
400+	16 (12*)(13.9)	3 (1)(3.9)
Total	115 (100%)	76 (100%)
Number of Patients developed Drug-Induced Hepatitis	50 (7.9%) (50/632)	30 (7.3%) (30/412)

\* Patients with clinical symptoms of hepatitis

**Table 3-b** Frequency of abnormal liver function tests and drug-induced hepatitis among patients with abnormal liver function tests at the beginning of chemotherapy

Maximum Serum GOT or GPT Level (IU/L)	No. of Patients Treated with 6-month Regimen *	No. of Patients Treated with 9-month Regimen *
50-99	n=57 5	n=35 1
100-149	n=14 5 (1**)	n=16 2 (1**)
150-399	n=15 10 (5**)	n=9 4
400+	n=3 3 (3**)	n=3 1 (1**)
Total	n=89 23	n=63 8
Number of Patients developed Drug-Induced Hepatitis	14 (15.7%) (14/89)	6 (9.5%) (6/63)

\* Number of patients whose liver function were worsened  
\*\* Patients with clinical symptoms of hepatitis

あり、そのうちの5例は自覚症状を伴った。100~149 IU/Lに悪化した例は24例で、そのうち2例は自覚症状があり、150~399 IU/Lに悪化した例は27例で10例は自覚症状を伴った。400 IU/L以上となった例は16例で12例は自覚症状を伴った。115例中定義に合致する薬剤惹起性の肝炎を起こしたのは50例(7.9%)であり、9カ月の標準治療を受けた例の30例(7.3%)と同様の頻度で起こっていた。

治療開始時血清 GOT または GPT 値が 50 IU/L 以上であった例について肝機能障害をみると (Table 3-b) 最高 GOT 値または GPT 値が 50~99 IU/L であった 57 例中、不変であった例は 51 例、悪化した例は 5 例、改善した例は 1 例であった。最高値が 100~149 IU/L 14 例中 9 例は不変、5 例は悪化、150~399 IU/L 15 例中不変 5 例、悪化が 10 例、400 IU/L 以上となった例は 3 例あり全例悪化した。括弧内は自覚症状を伴った例を示す。治療開始時 GOT または GPT 値が異常であった例において、治療開始時の GOT 値または GPT 値と比較

して自覚症状の伴わない例では GOT 値または GPT 値が 150 IU/L 以上に悪化した例のみ薬剤惹起性肝炎とした。その結果 89 例中 14 例 (15.7%) が薬剤惹起性肝炎の定義に該当した。9 カ月治療を受けた例の 63 例中 6 例 (9.5%) と同様であり、6 カ月短期化療を受けた例の肝機能障害の頻度は 9 カ月標準化療を受けた例より高いことはなかった。

肝機能障害の頻度を 80 歳未満例で同様に検討した結果、治療開始時血清 GOT、GPT 値が 50 IU/L 未満例においては、PZA を加えた治療を受けた 626 例中薬剤惹起性肝炎の頻度は 27 例 (4.3%) であり、9 カ月治療を行った 387 例中 17 例 (4.4%) と同様であった。また治療開始時血清 GOT または GPT が 50 IU/L 以上あった例について、PZA を加えた 6 カ月治療例では 92 例中 12 例 (13.0%)、PZA を加えない 9 カ月治療を受けた 61 例中 7 例 (11.5%) であり、肝機能障害の頻度は同様であった。

(2) 肝機能障害の危険因子

Table 4 Risk factors of drug-induced hepatitis

Category	Number of Cases	Number of Hepatitis	P-Value
Age			
More than 65	323	36 (11.1%)	P<0.05
Less than 65	982	66 ( 6.7)	
History of Gastrectomy			
Yes	47	11 (23.4)	P<0.01
No	1224	88 ( 7.2)	
History of Liver Diseases			
Yes	101	12 (11.9)	N. S.
No	1168	85 ( 7.3)	
Alcoholic Consumption			
Yes	397	26 ( 6.5)	N. S.
No	851	66 ( 7.8)	
HCV Antibody			
Positive	48	8 (16.7)	P<0.05
Negative	601	43 ( 7.2)	
HBs Antigen			
Positive	23	2 ( 8.7)	N. S.
Negative	1191	98 ( 8.2)	
Serum Albumin Level			
Less than 3.5mg/ml	352	39 (11.1)	P<0.01
More than 3.5mg/ml	1004	62 ( 6.2)	
Treated with PZA			
Yes	686	64 ( 9.3)	N. S.
No	446	34 ( 7.6)	
Dose of PZA			
More than 30mg/kg	64	10 (15.6)	P<0.05
Less than 30mg/kg	690	50 ( 7.2)	
Dose of INH			
More than 7.5 mg/kg	325	41 (12.6)	P<0.01
Less than 7.5 mg/kg	314	19 ( 6.1)	

肝機能障害の危険因子について調べた結果 Table 4 に示すように、65歳以上323例中36例(11.1%)が肝炎を起こしており、65歳未満982例中66例(6.7%)に比較すると65歳以上では肝炎を起こす頻度は有意に高かった(P<0.05)。胃切除あり47例中11例(23.4%)が肝炎を起こしており、その頻度は既往胃切除術のない例1224例中88例(7.2%)に比較すると有意に高かった(P<0.01)。HCV抗体陽性例の肝炎発生率は48例中8例(16.7%)で、陰性601例中43例(7.2%)に比較すると統計学的に有意に高い頻度で肝炎を起こしていた。血清アルブミン値が3.5mg/dL未満例では352例中39例(11.1%)で肝炎を起こしており、3.5g/dL以上1004例中62例(6.2%)に比較すると3.5g/dL未満例では統計学的に有意に高い頻度で肝炎を起こしていた(P<0.01)。またPZAの投与量が30mg/kg以上では64例中10例(15.6%)で、30mg/kg未満の690例中50例(7.2%)に比較すると有意に高い頻度で肝炎を起こしていた(P

<0.05)。またINH投与量が7.5mg/kg以上の例では325例中41例(12.6%)が肝炎を起こしており、7.5mg/kg未満の314例中19例(6.1%)に比較して有意に高い頻度で肝炎を起こしていた(P<0.01)。PZAの使用は肝炎の危険因子ではなかった(9.3% vs 7.6%)。

### (3) 高尿酸血症と関節痛

治療開始時血清尿酸値が正常値であった男性344例中PZA使用後136例(39.5%)が血清尿酸値10mg/mL以上となった。このうち1例は関節痛を起こした。女性106例中56例(52.8%)が8mg/mL以上の高尿酸血症を起こしたが関節痛を合併した例はなかった。高尿酸血症を起こした男性136例中82例は3カ月目には正常に回復していたが、9例はなお10mg/mL以上であった。25例は尿酸値が測定されていなかった。同様に女性56例中35例は正常に回復、1例は異常値のままであった。20例については3カ月目には測定されていなかった。

### 6. 治療中断率

**Table 5** Characteristics and treatment outcome of INH resistant and RFP susceptible patients

Category	6-month Regimen	9-month Regimen
Number of Cases	28	15
Sex Ratio	4.6:1	4:1
Mean Age	47.1	50.9
Bacillary Status at the Beginning of Chemotherapy		
4+	2	0
3+	14	6
2+	4	3
1+	4	3
Less than 20 Colonies	3	3
Negative	1*	
X-Ray Classification at the Beginning of Chemotherapy		
Far Advanced	4	0
Other Cavitory	16	7
Non-Cavitory	8	8
Outcome of Treatment		
Completed	21	12
Defaulted	4	1
Transferred	1	2
Died	2	0
Mean Duration of Treatment for the Completion Cases	10.2 months (n=21)	13.4 months (n=12)

\* One case was smear-negative and culture-negative at the beginning of treatment, but his sputum yielded *M. tuberculosis* at the second month of chemotherapy.

治療中断率について9カ月治療(6HRS or E/3HR)を受けた例と比較すると、6カ月短期化学療法を受けた726例中48例(6.6%)が中断しており、9カ月治療を受けた477例中40例(8.4%)と比較して低い傾向がみられたが、その差は統計学的有意の差ではなかった。

#### 7. INH 耐性 RFP 感受性結核に対する治療効果

INH 耐性 RFP 感受性で PZA を加えた治療を受けた例は28例あった。これらの症例の男女比は4.6:1、平均年齢は47.1歳であった。治療開始時の排菌数は4+ 2例、3+ 14例、2+ 4例、1+ 4例、20コロニー以下は3例、1例は治療開始時陰性であったが、2カ月後に20コロニー以下の排菌が見られた。治療開始時のX線学会病型でI型は4例、その他の空洞例は16例、非空洞例は8例であった。治療状況は21例が治療指示終了、4例が治療中断、転医1例、死亡2例であった。治療終了した21例の平均治療期間は10.2カ月、中央値は9.5カ月であった。これらの諸事項を9カ月治療例と比較するとTable 5に示すように6カ月治療を開始した症例は排菌数、胸部X線学会病型でも重症であったが、治療期間を比較すると9カ月治療例では平均13.4カ月、中央値12.3カ月治療されており、6カ月治療開始された例は平均3.2カ月治療期間が短かった。またINH耐性でINH、

RFP、EBで治療開始された15例中1例は治療開始後にRFPにも耐性となり、25カ月間治療を要した。しかしPZAを加えて治療された症例で多剤耐性となった例はなかった。

#### 考察と今後の課題

ピラジナミドを加えた6カ月短期化学療法における、INH、RFP感受性例の2カ月後の菌陰性化率は92.9%と、国内外の成績70%~95%と同様であった<sup>5)</sup>。治療終了後の再排菌率は治療変更なく治療完了した345例中11例(3.2%)、2.07/100人・年であった。この再発率も諸外国からの報告と同様であった<sup>5)</sup>。糖尿病の合併の有無別に再発率をみると糖尿病合併例では61例中7例(11.5%)、6.31/100人・年が再発しており、糖尿病合併なし例では284例中4例(1.4%)、0.90/100人・年の再発率に比較すると統計学的に有意に高い再発率であった( $P<0.01$ )。糖尿病合併例の再発例が多いというデータは外国から報告されていないが、われわれの研究では薬剤の投与量が国際的投与基準と異なること、また薬剤が規則正しく服用されたかどうかの検証はされていないために、これからこれらの因子について国際基準に合致させ、服用率について検討する必要があると思われる。

副作用については肝機能障害を肝炎の自覚症状を伴う肝酵素の上昇と自覚症状の有無にかかわらず150 IU/L以上に上昇した場合と定義すると、治療開始時肝機能正常例632例中50例(7.9%)が薬剤惹起性の肝炎を起しており、この頻度はピラジナミドを使用しない9カ月治療を受けた例の頻度(7.3%, 30/412)と同様であった。また治療開始時に血清 GOT 値または GPT 値が50 IU/L以上であった例では薬剤惹起性肝炎を起した頻度は、6カ月短期化学療法群では89例中14例(15.7%), HR3剤9カ月治療群の63例中6例(9.5%)と同様であった。この頻度は諸外国からの報告<sup>6)~10)</sup>に比較すると高かった。Singh<sup>11)</sup>らの報告でPZA使用例は肝機能障害の起こる頻度は高いと報告しているが、われわれの成績ではPZAの使用は肝機能障害の頻度を高めなかった。そこで肝機能障害の危険因子について調べた結果、65歳以上、既往胃切除術、HCV抗体陽性、3.5 mg/mL未満の低アルブミン血症、PZAの投与量が30 mg/kg以上、INH 7.5 mg/kg以上の投与が統計学的に有意に肝機能障害を起こす因子であることが判明した。これまでの報告では高齢者<sup>12)13)</sup>、低アルブミン血症<sup>13)</sup>、HCV抗体陽性、HIV抗体陽性<sup>14)</sup>などの因子が抗結核薬投与による薬剤惹起性肝炎の危険因子であることが報告されている。諸外国の報告に比較すると高いわれわれの成績での肝機能障害の頻度は、INHの投与量が国際基準よりも高いためと推測されたが、80歳未満でその頻度は4.3%となり、国際水準と同様になったことから今までの報告では対象症例の年齢が若い層が多いため、肝炎の頻度が低かったのではないかと推測された。またPZAの肝機能障害は量依存症であると言われているが、今回のわれわれの成績でも投与量が多くなればなるほど肝機能障害を起こす頻度が高くなることがわかった。

治療中断率は6カ月短期化学療法では6.6%であり、HR3剤9カ月治療の8.4%に比較すると低い傾向であったが、統計学的に有意の差でなかった。

耐性結核に対する治療効果については今回の結論を出すだけの症例がなかったが、INH耐性例についてはHR3剤9カ月治療開始された症例で15例中1例はRFPに耐性を獲得したが、PZA使用例では一例も治療失敗例はみられなかった。PZAを加えた6カ月治療はINH単独耐性例に有効であると言われているが、6カ月で終了した例はなかった。治療期間はPZAを加えた治療を開始された例では10.2カ月で治療終了しており、HR3剤で治療開始された例よりも平均で4.2カ月短かった。

WHO・ATSはイソニアジドに対する初回耐性菌の頻度が4%以上の国では耐性発現を防ぐためにすべての初回治療は4剤で開始するべきであると勧告<sup>15)</sup>しているが、日本でも初回イソニアジド耐性菌の頻度が4.4%

あることから、多剤耐性結核の発現を防ぐために初回治療は4剤併用して始めるべきであろう。

これらの研究は結核予防会複十字病院 杉田博宣、水谷清二、尾形英雄、同結核研究所 吉山 崇、伊藤邦彦、星野齊之、山田紀男、大角晃弘、大菅克知、野内英樹らとともに行われた。

今村賞に推薦して下さった阿部千代治先生と会長の露口泉夫先生、座長の労をとって下さった亀田和彦先生に、また論文のご高閲をいただいたBCG研究所の戸井田一郎先生に深謝致します。

## 文 献

- 1) Narain JP, Raviglione MC, Kochi A: HIV-associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention. *Tubercl Lung Dis.* 1992; 73: 311-321.
- 2) Dye C, Garnett GP, Sleeman K, et al.: Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *Lancet.* 1998; 352: 1886-1891.
- 3) Fox W, Ellard GA, Mitchison DA: Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999; 3: s231-s279.
- 4) Yeager RL, Munroe WGC, Dessau FI: Pyrazinamide (Aldinamide) in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1952; 65: 523-546.
- 5) 和田雅子: pyrazinamideを加えた初期強化短期化学療法. *結核.* 1997; 72: 587-595.
- 6) Singapore Tuberculosis Service/British Medical Council: Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1979; 119: 579-585.
- 7) British Thoracic Association: A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. First report: Results during chemotherapy. *Br J Dis Chest.* 1981; 75: 141-153.
- 8) Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council: Clinical trials of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary

- tuberculosis : The results up to 30 months. *Tubercle*. 1981 ; 62 : 95-102.
- 9) Algerian Working Group/British Medical Research Council : A controlled clinical study trial comparing 6-month and a 12-month regimen in the treatment of pulmonary tuberculosis in the Algerian Sahara. *Am Rev Respir Dis*. 1984 ; 129 : 921-928.
- 10) Snider DE, Grazyk J, Bek E, et al. : Supervised six-month treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide with and without streptomycin. *Am Rev Respir Dis*. 1984 ; 130 : 1091-1094.
- 11) Singh J, Arora A, Garg PK, et al. : Anti-tuberculosis treatment-induced hepatotoxicity : role of predictive factors. *Postgrad Med J*. 1995 ; 71 : 357-362.
- 12) Brande PVD, Steenhergen WV, Vervort G, et al. : Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampicin in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 ; 152 : 1705-1708.
- 13) Pande JN, Singh SPN, Khilnani S : Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drug : A case-control study. 1996 ; 51 : 132-136.
- 14) Ungo JR, Gones D, Ashkin D, et al. : Anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 ; 157 : 1871-1876.
- 15) USPHS and CDC : Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance Recommendation of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR*. 1993 ; 42 (RR-7) : 1-8.

第75回総会シンポジウム

V. 結核対策における保健所と病院の連携

—看護の立場から—

座長 辻 美恵子 (大阪府立羽曳野病院)  
山下 武子 (結核予防会結核研究所)

The 75th Annual Meeting Symposium

V. COOPERATION BETWEEN PUBLIC HEALTH CENTERS AND HOSPITALS  
IN TUBERCULOSIS CONTROL

—How Should Clinical Nurses and Public Health Nurses Work Together?—

Chairpersons : <sup>1</sup>\*Mieko TSUJI  
<sup>2</sup>Takeko YAMASHITA

<sup>1</sup>\*Osaka Prefectural Habikino Hospital,  
<sup>2</sup>Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

Symposium Topics and Presenters :

1. Hospital nurses' cooperation with public health centers : Tazuko KUME (Osaka Prefectural Habikino Hospital)
2. Activity of public health nurses and their cooperation with hospitals : Yuko YAMAUCHI (Chuo Public Health Center, Miyazaki Prefecture)
3. Report on cooperation between public health center and hospitals in the central area of Kyoto Prefecture : Kazuko OKURA (Shuzan Public Health Center, Kyoto Prefecture)
4. Report on cooperation between hospitals and public health center in big cities : Hideko ISHII (Minami Public Health Center, Nagoya City)
5. Comments : Tadayuki AHIKO (Murayama Public Health Center, Yamagata Prefecture) and Isamu TAKAMATSU (Osaka Prefectural Habikino Hospital)

The result of cohort analysis of the patients newly registered from Jan. 1, 1994 until Dec. 31, 1995, showed that 49,824 (84.2%) patients out of a total of 59,150 patients had been cured or completed. On the other hand, there were 1,527 (2.6%) failure cases, 2,521 (4.3%) defaulters, and 5,287 (8.9%) deaths due to TB or other causes. The treatment outcome for smear positive tuberculosis was less favorable. Thus, the Japan's tuberculosis treatment program has not yet achieved the global target of WHO, i.e., the cure rate of

\*〒583-8588 大阪府羽曳野市はびきの3-7-1

\*3-7-1, Habikino, Habikino-shi, Osaka 583-8588 Japan.  
(Received 21 Aug. 2000)

85% of smear positive patients.

The Ministry of Health and Welfare declared "TB Emergency" on July 26, 1999. It was a warning to the general public of Japan, as well as to the medical and health professions and central and local governments against their neglect of the tuberculosis problem that has been slow in its improvement since long, and recently has been in upsurge, accompanied by the emergence of formidable problems such as outbreaks of tuberculosis, nosocomial infections and multi-drug-resistant tuberculosis. The public health and the clinical service both have their heavy mission to respond to this declaration hand in hand, fulfilling their respective professional duties to the society.

The symposium confirmed that under such situation of the problem, the cooperation between clinical service and public health is very essential and can be very effective in order to improve the results of treatment program for the sake of patients' QOL and for prevention of multi-drug-resistant tuberculosis as well. This was warmly supported by the enthusiasm of the audience with various questions and discussion.

**Key words:** Tuberculosis, Cooperation between public health and clinical service, Treatment failure, Defaulter, Cohort analysis

**キーワード:** 結核, 臨床・公衆衛生の連携, 治療失敗, 脱落, コホート分析

## はじめに

平成6年1月1日から平成7年12月31日の2年間に登録された結核患者59,150例のコホート観察調査による治療成績は、49,824例(84.2%)が成功している。しかし、1,527(2.6%)は治療失敗例であり、2,521例(4.3%)は治療脱落・中断である。5,287例(8.9%)は治療中に結核その他の理由で死亡している。WHOは「肺結核塗抹陽性初回治療患者の85%以上を治療成功に」と目標をあげている。が、上記調査のうち「肺結核喀痰塗抹陽性初回治療患者」18,756例の治療成績は、治療成功14,849例(79.2%)、治療失敗1,058例(5.6%)、脱落・中断622例(3.3%)、死亡2,227例(11.9%)を示しWHOの目標に達していない。

厚生省は1999年7月26日に「結核緊急事態宣言」を出し、医療関係者のみならず、国民に対しても以下の注意を喚起した。①国民・医療・行政に対する認識の低下、②多剤耐性結核の出現、③続発する集団感染・院内感染、④高齢者結核患者の増加、⑤結核まん延状況の地域間格差の拡大、などを緊急に対応すべき日本の結核問題として指摘している。

結核治療中の脱落・中断および治療失敗を予防し、多剤耐性菌を作らないようにするためには、治療の場である医療機関と感染症予防対策・結核患者管理を行っている保健所との連携は重要である。

今回のシンポジウムでは医療機関と保健所からの発言の後にフロアーからも活発に意見交換がされた。各シンポジストの論旨を掲載する。

### 1. 病院と保健所の連携—病院の立場から—

久米田鶴子(大阪府立羽曳野病院)

大阪府下の結核罹患率は全国平均に比べ極めて高く、深刻な状況にある。羽曳野病院では退院時に継続治療に不安を持つ患者に対して、入院中の状況や退院後の生活などの内容を要約した結核患者看護連絡票を送付し、病院と保健所との連携を図っている。連絡票の活用状況および内容を分析することによって、病院と保健所との双方向性の連携が重要であることを認識した。また、保健所との連携を考えるうえで、どの時点でどのような情報交換をすれば、問題解決へと結びつけることができるか、どのような手段をとれば連携をスムーズにできるかを考え、現在問題となっている治療の中断、脱落者をいかに少なくできるかが再発の防止へとつながる重要なかぎであるとの思いから検討した。

【考察】 連絡票に期待する役割は、保健所として、病院から地域へ帰るときに、①病院での状況を知る、②治療中断を防ぐための情報を得る、などである。また、病院として連絡票に持たせたい機能は、①患者が持っている治療継続に対しての問題点を保健所へつなげる、②外

来治療となり、生活が変わってしまうことによる治療中断がないようにしていくことである。そこで、病院と保健所との連携のあり方として、結核患者を取りまく病院と保健所が、結核患者が治療を中断することなく適切な療養支援、保健指導が受けられるようサポートしていく必要がある。病院と保健所との連携で必要性は互いに認めるところではあるが、実際には一方通行的な感があった。そこで、これまでのように連絡票は送るだけでなく、時期や治療継続のリスクなどを考慮し、タイムリーに連絡を取り、訪問回数を増やしたり、情報の共有化を図ることが大切である。これまでの病院と保健所との連携は点であったような気がする。患者の持つ問題が、地域から病院へ、病院から地域へと変わっても療養支援や保健指導が変わることのないようにすることが重要である。患者を中心に病院、保健所が双方向性の連携を取りながら問題解決していくことが望まれる。

#### 【今後の取り組みへの提案】

- ①結核発症から治療終了までの一貫した患者情報の流れが必要である。
- ②病院と保健所の連携をスムーズにするには、連絡票の時期、方法および内容を統一し、かつ、タイムリーな情報交換を行う。
- ③病院と保健所を中心に定期的な連絡会を開催し、患者情報の共有化を図る。
- ④病院側では窓口の担当者の配置、連絡票や療養手帳の利用、提供する情報内容の検討などを行う。
- ⑤保健所側では、患者だけではなく医療者とも直接情報交換を行い、実際の活動内容やその結果を、病院へフィードバックする。

## 2. 保健婦活動と医療機関連携

山内裕子（元・宮崎県中央保健所）

私たち保健婦が結核の保健指導をするうえでは医療機関との連携は欠かせません。ややもすると避けて通りたい医師連絡ではありますが、確実な保健指導を行ううえでは不可欠です。では苦手の医療機関連絡を楽しくできないか、との思いで試行錯誤しながら結核担当保健婦としてやってきました。はじめは保健所の保健婦です、というのをしにきたのかなとの顔をされましたが、お互いを理解しあうとこれほど楽しく効果的なものはない。

医療機関の看護者との連携で良かった事例としてひとつ。結核で入院中の患者が病院内で落ち着かない。よくよく聞いてみると、叔父が患者家で癌の末期で病院にも受診せずに父親がひとりで看病しているが父親には結核の既往もあり心配だ、とのことで病棟婦長より連絡があった。そこで連絡を取っていた親戚に電話で状況を確認し、

公立病院を入院目的で調整し叔父を入院させたところ、入院生活も落ち着きを取り戻した。この事例をとおして、患者のQOLを守るためにも関係機関との連携のもとにお互いが協力しあうことが大切であることを痛感しました。

保健婦の役割は患者のQOL向上のための調整役であり、そのためには医療機関（医師・看護者他）や家族その他関係者との連絡調整が必要で、治療開始から治療までの管理が円滑に行われるための治療環境の整えができ、治療中断の予防につながってくると思われます。

## 3. 京都府中部地域における保健・医療連携の推進

大倉和子（京都府周山保健所）

京都府亀岡・周山・園部保健所が管轄する中部地域は、京都府の中央部丹波山地に位置し、1市8町からなり京都府の約30%の面積を有する広範な地域である。特に園部・周山保健所管内は、高齢化が進む農山村地域で京都府下でも結核罹患率が高く、特に高齢者の結核が多いのが特徴である。そこで、結核病床を有する公立N病院と園部保健所を中心とした3保健所で、保健医療連携を強化し結核患者の適正治療をめざし患者管理強化を図ってきたのでここに報告する。

#### 【取り組みの経過】（表参照）

【考察・まとめ】 保健・医療連携の成果として、まず保健医療連携マニュアルの作成により連携がシステム化された。保健所では、診査会までの患者面接・定期外検診の徹底等、保健婦の認識が高まり、事例検討会を重ねる中で予防内服や菌陽性者への治療中断防止のための内服支援対策へとひろがってきている。病院では、感染症予防対策委員会に結核部会がおかれ、院内感染予防マニュアルが作成された。また早期病状調査の協力が得られ、PZAの導入や、喀痰検査情報の早期把握ができるようになった。さらに、結核診査協議会モデル事業の実施により、標準化療法の徹底への理解が深まり、治療の長期化の問題について改善が図られつつある。

【課題】 保健所としては、さらに医療機関と共に治療中断をなくし多剤耐性菌を作り出さないよう、確実な治療を達成するための患者支援や、結核診査協議会モデル事業の継続実施等により地域の結核対策を強化していきたい。今後も保健所間の連携のもと、広域的・専門的に保健医療連携を推進し京都府の結核対策をシステム化していきたいと考える。

## 4. 大都市における病院と保健所の連携の構築について

石井英子（名古屋市南保健所）

表 京都府中部地域における保健・医療連携の取り組み

年度	園部保健所を中心とした患者管理強化の取り組み	保健医療連携の取り組み
平成5		・退院情報連絡システム検討会
平成6	・結核管理の日設定・患者指導用パンフレット作成 ・定期外検診台帳の作成・定期外検診指導用パンフレットの作成	・結核に関する地区医師研修会開始 (年1回実施)
平成7	・コホート調査・長期登録者の削除・INH長期投与の見直し	
平成8	・患者指導用パンフレット作成(結核回復ノート・園部版) ・患者面接の徹底(2週間以内・菌陽性者は2日以内)	・結核診査会役割強化(意見書出す) ・病院への指導の徹底(発生届等) 公立N病院との結核連携会議(園部のみ)
平成9	・京都府結核業務マニュアル ・患者指導用パンフレット(京都府版)作成 ・学校ツベルクリン反応調査(医師会・学校保健に還元)	公立N病院との結核連携会議(亀岡・園部)
平成10	・結核患者管理強化事業広域化(3保健所での取り組み開始) (1)公立N病院ブロック結核に関する保健医療連携マニュアルの作成:従来の看護連携を医療連携まで含めてシステム化 (2)結核早期病状調査:登録3カ月で調査票を送付し、喀痰塗抹培養検査・同定検査・感受性検査・治療状況の把握 (3)地域の結核の現状と課題の提示(結核統計からの分析)	公立N病院との保健・医療連携会議 (亀岡・周山・園部) ・公立N病院内の感染症予防対策委員会に結核部会設置,結核に関する感染予防マニュアル作成
平成11	・中部地域における結核患者管理強化事業の強化 京都府中部地域結核診査協議会モデル事業:結核診査協議会の活性化と標準化療法の積極的な普及(事務局:周山保健所)	公立N病院との保健・医療連携会議 ・結核診査協議会モデル事業を通じての保健医療連携の強化

今の日本の結核対策の解決は、都市における結核問題が大きなウェイトを占めている。愛知県および名古屋市においても近代的大都市の社会病理的現象としての結核問題が複雑多様化してきており、強化治療に加え、患者管理指導の重要性が注目されている。地域の結核対策を評価する指標として今回「結核対策における医療機関と保健所の連携についての調査」を行った。今回の調査対象は、愛知県内24医療機関(愛知県内16病院,名古屋市8機関)の看護婦(士)71人,回収率98.6%の分析を行った。結核対策における看護職の普及割合(図)では、結核登録,保健指導,家族検診は認識されていた。患者発生届,公費負担制度,結核診査協議会,定期外検診は有意に認識されていなかった。結核対策には、病院,保健所との連携強化によって、情報の共有化と患者の支援システム化が必須である。

## 5. 助言

阿彦忠之(山形県村山保健所)  
高松 勇(大阪府立羽曳野病院)

## 考 察

結核患者が治療を中断することなく、治療の終了まで見守り、援助することが、結核患者に直接接触する医師・看護婦と保健婦の役割である。今までは、ともすると、入院中は病院で、退院してからは保健所でフォローするという考え方が主だった。しかし、今回のシンポジウムでは、10年近く「1医療機関が」「1保健所から」情報を発信したり連携の構築に積極的に取り組んだ結果が発表された。フロアーからは、「治療中断時の対処」「情報の保護はどうするか?」「連携の構築は急務」等の意見が、制限時間まで続けられた。

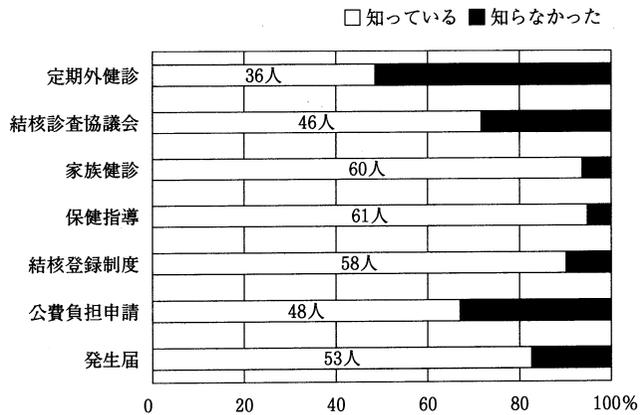


図 結核対策における看護職の認識度

医療機関と保健所が双方向性に連携することが重要であり、保健所も患者の入院中から訪問し、必要時にはカンファレンスを持ち治療成功に導くことが大切である。

しかも、情報を交換していることは“患者本人が知っている”べきだとの結論に達した。

## 新しい結核菌検査法の臨床での利用について

平成12年9月

日本結核病学会治療・社会保険・抗酸菌検査法検討合同委員会

近年、液体培地を用いる培養法、核酸増幅法、遺伝子の相同性を利用した抗酸菌菌種の同定など新しい検査法が臨床の場に導入されるようになった。しかし、それらの検査法の使い方は病院によりまちまちであり、保険の査定などで混乱しているのが現状である。このような新しい検査法をどのように使うべきか、従来の検査法とどのように併用していくべきか、あるいは保険点数でどこまで認められるかなど、適切な使い方について日本結核病学会としての見解をまとめるべきとする意見が多く寄せられた。これらの要望を受けて日本結核病学会では関連する3委員会、治療委員会、社会保険委員会、抗酸菌検査法検討委員会の合同委員会を開き議論し、次のような見解をまとめた。

### 1. 検査材料

担当の医師は、得られた喀痰が適切なものであるかどうか直接確認し、不適切であれば再度患者に提出してもらう。日常の外来診察中にすべての材料を確認することが不可能であれば、検査室の報告を参考にする。従って検査技師が塗抹染色の結果を担当の医師に報告する際に、塗抹鏡検の結果に加え喀痰材料の性状も付記すべきである。医師は可能なかぎり検査室にどのような性状の喀痰が出されているかチェックする必要がある。このことは、患者への痰の喀出指導にも役立つ。すべての検査に共通することであるが医師と検査技師との連携は大切である。

### 2. 検査の頻度

診断時に連続3日喀痰を採取し、塗抹および培養検査を行う。3回の塗抹検査が陰性の場合に、塗抹および培養検査を行った日とは別の日に気管支鏡を用いた検査を行うことができる。また3回の塗抹染色と培養検査に加え、診断時に核酸増幅法を1回行うことができる。幼児や高齢者など喀痰の排出が困難な場合に誘導喀痰や胃液の検査をする。ただし胃液の採取は患者にとって負担であることからまず1回検査し、強く疑われる場合にのみさらに1回検査する。

### 3. 塗抹検査

#### (1) 直接塗抹と集菌材料の塗抹

これまでわが国では、喀痰の一部を採取し直接スライドガラスに塗抹する方法を採用してきた。しかし患者材料の中に菌が均一に分布しているわけではなく、採取部位により得られる結果は異なる。検査の精度を保つために、均等化後遠心集菌材料を塗抹検査に供することを勧める。この種の前処理は欧米諸国では一般的であり<sup>1)</sup>、新結核菌検査指針でも勧めている<sup>2)</sup>。ただし外来患者

で検査の結果を急ぐ場合は直接塗抹で検査する。しかしこの場合も最終的には集菌材料から塗抹標本を作製し、結果の確認をする必要がある。

#### (2) 蛍光染色

抗酸菌の染色にZiehl-Neelsen (Z-N) 法と蛍光法が用いられている。材料中に菌が少ない場合にZ-N法では見落しする場合がある。これに対し蛍光法では、暗い視野の中に結核菌がオレンジ色に光って見えるので見落しは少ない。またZ-N法では1,000倍拡大で観察するのに対し、蛍光法での観察は200倍拡大で行うので観察に要する時間も短縮できる。このような理由から本合同委員会は塗抹材料の染色法として蛍光法を勧める。ただし、蛍光法では糸屑などが光って見えることもあるので、1視野に1個あるいはそれ以下の場合はZ-N法で確認する必要がある。この場合、蛍光染色した標本をZ-N法で染色できることから、陽性個所をノートに記録しておく確認は容易である。

#### (3) 塗抹検査の結果の記録

わが国では塗抹検査の結果をガフキー号数で表していた。しかし標本中の菌数は材料の採取部位や塗抹の厚薄により変動するので、細かく分けても意味がない。また多くの場合数個ないし数十個の菌が固まってみられる。新結核菌検査指針ではガフキー号数での表示に代えて検出菌数を1+, 2+, 3+で表すことにした。このような表示は諸外国でも採用されている<sup>3)</sup>。結核定期外健康診断ガイドラインの中で感染危険度指数の算定にガフキー号数の使用が記載されているが、解説書<sup>4)</sup>にも記述されているように1+はガフキー2号、2+は5号、3+は9号と読み替えて算定に用いることで問題は起こらない。これまでガフキー1号と表示していた例は±(要再検)

と記述し、同一の材料から塗抹標本を作り直すか、可能なら別の材料で再検査することとした。

#### 4. 培養検査

##### (1) 検査材料の前処理

目的は検査材料を消化均等化し、含まれる雑菌を殺し抗酸菌のみを選択的に培養することにある。そのためには検体に適した前処理法を選ぶことが重要である。非結核性抗酸菌、特に *M. fortuitum* や *M. chelonae* などの迅速発育菌は結核菌よりもアルカリに対する抵抗性が弱く、その前処理後のコロニー形成単位に減少が見られる。従って抗酸菌の分離に当たっては、粘液溶解剤を加えることにより、水酸化ナトリウムの濃度をできるだけ低く抑えることが重要である。本合同委員会は、前処理剤として粘液溶解剤である N-アセチル-L-システイン (NALC) を用いた NALC-NaOH 法<sup>5)</sup> の使用を勧める。NALC-NaOH 法は、前処理剤による消化均等化と遠心による集菌を組み合わせ、アルカリの影響を極端に少なくした方法であり諸外国でも用いられている<sup>1)</sup>。液体培地に接種する場合に均等化・集菌処理は必須であること、この方法で処理した材料を卵培地に接種した場合に検出率は高まることも報告されている<sup>6)~8)</sup>。NALC-NaOH 処理検体は培養のみならず塗抹検査および核酸増幅法にも用いられる。

##### (2) 液体培地と卵培地

1993年に米国の CDC は結核菌の分離および鑑別・同定の結果を14日以内に、薬剤感受性試験の結果を30日以内に担当医に報告するよう勧告した<sup>9)</sup>。患者材料からの分離結果の報告までに要する時間の短縮は、適切な治療を行ううえで重要である。わが国では、卵培地を使用していることから上の勧告を満足させることは不可能である。液体培地の有用性は多くが認めている。一方卵培地で分離できても、液体培地で分離できない抗酸菌が存在することも報告されている。新結核菌検査指針では、初回分離に液体培地と卵培地を1本ずつ用いることを勧めている。本合同委員会も液体培地の導入を強く勧める。しかし検査室の受容力や液体培地の価格の問題などがあり、3回の培養検査に液体培地と卵培地を1本ずつ用いることが不可能な病院もあろう。液体培地の導入に際し施設内で十分検討する必要がある。例えば、①液体と卵培地の両者を3日間、②2日を両者、1日を卵培地のみ、③2日を液体培地、1日を卵培地など。

卵培地での培養をやめ、液体培地のみを使用することを考えている施設もあると聞いている。しかし液体培地のみの培養では、菌数が測定できないために非結核性抗酸菌症の診断に不都合が生じること、結核菌と非結核性抗酸菌の両者が同時に分離されることがあり、その場合結核菌に対する薬剤感受性を誤ることなど問題が残る。

それゆえ、3回の培養の中で少なくとも1回は卵培地などの固形培地を用いるべきである。

これまで入院患者の退院の時期は原則として塗抹検査と小川培地による培養検査の結果によって判定されており、問題は生じていないことから治療中の患者の培養検査にはこれまでどおり小川培地のみを用いる。ただし塗抹陽性が続いているにもかかわらず小川培地で結核菌が分離できない場合は液体培地による培養も加える。それは、薬剤耐性菌の中には液体培地で分離できても卵培地で発育し難い菌が存在するからである。

#### 5. 核酸増幅法

米国食品医薬品局 (FDA) は核酸増幅法の承認の際 (1995年) に、塗抹陰性例の感度が低いことからその適用を塗抹陽性例に限定した。その後、試験検体量を増やした改良型 MTD が Gen-Probe 社から発売され、米国を中心とした評価研究で塗抹陰性例でも高い感度と特異性 (陰性一致率) を示したことから<sup>10)</sup>、先の FDA は改良型 MTD を塗抹陰性例からの結核菌の検出および結核症を否定するための検査にも拡大することを承認した。わが国では、日本結核病学会の予防・治療合同委員会から臨床での利用についての勧告文<sup>11)</sup> が出されているが、その使用法は病院によりまちまちであり、保険審査にも混乱が生じているのが現状である。本合同委員会は次のような使い方を勧める。

##### (1) 診断時の使い方

初回診断時の3日間の塗抹および培養検査に加え、核酸増幅法による検査を1回保険診療で行うことができる。喀痰塗抹陽性の場合、患者管理のうえで結核か非結核性抗酸菌症かを早急に鑑別する必要があり、検体の入手後1~2日で結果が得られる核酸増幅法による検査は有効である。

検査の精度を確保するために、良質な検体が得られない場合は2日分または3日分を一緒に混ぜて検査することを勧める。

##### (2) 治療中の follow-up

前記の予防・治療合同委員会勧告<sup>11)</sup> にも示されているように、核酸増幅法を治療中の患者の経過判定には使用しない。培地の項でも触れたように入院患者の退院時期は塗抹検査と小川培地による培養検査で判断されており、これまで問題は生じていない。

##### (3) *M. avium* および *M. intracellulare* 試験

結核菌が陰性の場合、多くの施設で塗抹陽性・塗抹陰性の別なく機械的に *M. avium* または *M. intracellulare* 試験が行われている。しかし現在市販されているキットは定性検査であり、検体中の菌量を知ることはできないことから、非結核性抗酸菌症の診断基準<sup>12) 13)</sup> との関連を考えたときに塗抹陰性検体への使用は留意すべ

きである。

#### 6. 薬剤感受性試験

##### (1) 小川培地を用いる比率法

日本結核病学会薬剤耐性検査検討委員会より提案された小川培地を用いる比率法<sup>14)</sup>は結核菌ならびに *M. kansasii* に対する感受性を知るための試験法であり、*M. avium* complex や迅速発育抗酸菌のための感受性試験法ではない。それゆえ、*M. kansasii* 以外の非結核性抗酸菌について小川培地を用いる薬剤感受性試験は行わない。

##### (2) 非結核性抗酸菌のための試験

現在液体培地を用いる試験法が研究されており、非結核性抗酸菌の感受性を知る有効な方法が開発された際には改めて検討する。

#### 〔文 献〕

- 1) American Society for Microbiology (ASM): Section 3. Mycobacteriology. Clinical Microbiology Procedures Handbook. ASM, Washington, D. C., 1994.
- 2) 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会: 新結核菌検査指針. 結核予防会, 東京, 2000.
- 3) Kent PT, Kubica GP: Public Health Mycobacteriology: A Guide for the Level III Laboratory. US Department of Health and Human Services, CDC, Atlanta, 1985.
- 4) 厚生省保健医療局結核・感染症対策室: 結核定期外健康診断ガイドラインとその解説. 結核予防会, 東京, 1993.
- 5) Kubica GP, Dye E, Cohn ML, et al.: Sputum digestion and decontamination with N-acetyl-L-cysteine-sodium hydroxide for culture of mycobacteria. Am Rev Respir Dis. 1963; 87: 775-779.
- 6) 阿部千代治, 平野和重, 和田雅子, 他: 酸化還元インジケーターを用いた抗酸菌迅速培養システム MB Redox の評価. 結核. 1999; 74: 707-713.
- 7) 斎藤 肇, 柏原嘉子, 佐藤紘二, 他: Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) による抗酸菌の迅速検出法. 結核. 1996; 71: 399-405.
- 8) 斎藤 肇, 螺良英郎, 山中正彰, 他: MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) の評価に関する10施設での共同研究. 臨床と微生物. 1997; 24: 897-903.
- 9) Tenover FC, Crawford JT, Heubner RE, et al.: Guest Commentary. The resurgence of tuberculosis: is your laboratory ready? J Clin Microbiol. 1993; 31: 767-770.
- 10) Catanzaro A, Perry S, Clarridge JE, et al.: The role of clinical suspicion in evaluating a new diagnostic test for active tuberculosis. JAMA. 2000; 283: 639-645.
- 11) 日本結核病学会予防・治療合同委員会: 核増幅法による結核菌検査の臨床での利用について. 結核. 1995; 70: 711-712.
- 12) 非定型抗酸菌症研究協議会: 肺非定型抗酸菌症診断基準についての提案. 結核. 1976; 51: 61.
- 13) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 非定型抗酸菌症(肺感染症)の診断基準. 結核. 1985; 60: 51.
- 14) 日本結核病学会薬剤耐性検査検討委員会: 結核菌の薬剤感受性試験, 特に試験濃度改変と比率法導入への提案. 結核. 1997; 72: 597-598.

#### 日本結核病学会

理事長 近藤 有好  
常務理事 長尾 啓一

#### 同 治療委員会

委員長 大泉耕太郎  
副委員長 高本 正祇  
委員 柏木 秀雄 岸 不盡彌 倉島 篤行 重藤えり子  
高嶋 哲也 中西 文雄 長谷 光雄 和田 雅子

#### 同 社会保険委員会

委員長 毛利 昌史  
副委員長 西村 一孝

委員	荒井 秀夫	泉 三郎	鈴木 清繁	種田 和清
	中島 由槻	中富 昌夫	吉川 公章	

## 同 抗酸菌検査法検討委員会

委員長	阿部千代治			
副委員長	河原 伸			
委員	飯沼 由嗣	一山 智	大泉耕太郎	尾形 英雄
	鎌田 有珠	古賀 宏延	斎藤 肇	鈴木 克洋
	本田 芳宏	森 亨	和田 光一	