

特別講演 I

感染症教育と研修：日本の課題

黒川 清（東海大学医学部）

交通と情報手段の発達によるグローバル化の21世紀を迎え、医師の教育、育成と研修、そして医療体制のあり方が大きな転換期を迎えている。その理由はなにか。日本の課題はなにか。課題の解決策の立案には、近代日本の大学と医学教育と研修の歴史を振り返り、問題がどこにあるかを良く認識する必要がある。明治維新以後、日本の高等教育と医学教育はドイツ制度を取り入れ、基本的にはこのままの構造と機能と社会的との関係を維持しつつ100年を経過し、21世紀を迎えた。一方の世界先進国の医師、医療のあり方が広く国民に知られるようになり、この10年の高齢化と経済の低迷で医療費の削減への動きとともに、「頻発する医療事故」などがあり、「制度改革」への圧力にさらに拍車がかかった。日本の医学教育は卒業した大学の「医局」に入り、その病院と「関連病院」での研修が中心である。どこの医局に属し、昇進

していくかは、入学する大学で決まる。しかも、一つの大学に「1、2、3内科」などがあるが、これは日本とドイツと幾つかのドイツ制度の国にだけある不思議な制度である。さらに、この30年の医療制度と専門医指向は内科のさらなる細分化を促進し（最近の大学院部局化などに見られる、「妙な」講座の名称）、内科医の基本はどこへ行ったかと思われる。しかも、1、2、3内科の間では相互での研修も、診療も共有されない。「縦型」の構造である。このような構造で感染症はどのように教育されるのか。すぐに「感染症講座を」と言う声が聞こえそうであるが、それはなぜか。このような、われわれにはごく「当然」の考え方は、「グローバル化の21世紀」にはどのような意味を持ち、課題を投げかけるのか。その理由はなにか、なぜか、について解説し、話題提起とし、将来への方策を提言したい。

特別講演Ⅱ

The Success of Tuberculosis Control in New York City: The Role of DOT vs DOTS

Paula I. Fujiwara, MD, MPH

Many of the basic precepts of modern tuberculosis (TB) control, including laboratory diagnosis, isolation of infectious cases, reporting of cases to public health authorities, outreach to patients in their homes and public education about tuberculosis, were developed and refined in New York City (NYC) over 100 years ago. However, by the 1980s, the number of tuberculosis cases started to rise, fueled by: 1) a large pool of persons dually infected with TB and HIV, 2) a dismantling of the city's TB control program infrastructure, 3) lack of appropriate infection control in hospitals and 4) the arrival of immigrants from high TB prevalence countries. A 1991 NYC survey documented the alarming rise in drug resistant TB strains, especially among those who had been incompletely treated, and multiple nosocomial outbreaks of multidrug-resistant TB (MDRTB).

Under dynamic leadership, and reinvestment by local, state and federal governments, NYC's TB Control Program was revitalized. Between 1992, the height of the epidemic, and 1999, the number of cases declined from 3,811 (case rate of 50.2/100,000 population) to 1,460 (case rate of 19.9/100,000); 69% fewer cases were reported in the 25-44 year age group, the population most impacted by the epidemic; the proportion of TB patients co-infected with HIV declined from 34% to 22%; MDRTB declined 93%; nosocomial outbreaks disappeared, the use of Directly Observed Therapy (DOT) became the standard of care, and treatment completion increased from <50% to >90%. The proportion of cases among the foreign born increased 228%, and these now account for the majority of cases in NYC.

To achieve these results, NYC's TB Control followed the precepts of the pioneering work of Dr. Karel Styblo of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD). Labeled as the DOTS (Directly Observed Therapy, Short-Course) strategy by the World Health Organization, the five main components include: 1) political will and government commitment, 2) a laboratory network capable of sputum smear microscopy (or cultures in countries with adequate resources), 3) an uninterrupted drug supply, 4) the use of DOT for all doses of rifampicin, and 5) an information system capable of measuring standardized outcomes.

Specific examples of how NYC's TB Control Program implemented each component of the DOTS strategy will be reviewed, and the lessons learned in NYC will be shared.

特別講演Ⅲ

Understanding Immunity to Tuberculosis: Guidelines for Rational Vaccine Development

Stefan H. E. Kaufmann

Max-Planck-Institute for Infection Biology, Department of Immunology

Mycobacterium tuberculosis has chosen macrophages as its preferred habitat. The tubercle bacillus is capable of arresting phagosomal maturation at an early stage, and of resisting anti-bacterial effector mechanisms, enabling *M. tuberculosis* to persist in resting macrophages. Upon activation by T lymphocytes, macrophages express increased anti-bacterial activities. The activated macrophages are major effector cell of the host defense against tuberculosis, and achieve mycobacterial containment in distinct granulomatous lesions. Although containment fails to fully eradicate the pathogen in most cases, it is generally sufficient to prevent the outbreak of clinical disease. Accordingly, T lymphocytes are central mediators of the specific immune response against tuberculosis. The T cell system comprises several populations that together contribute to the control of *M. tuberculosis*. Of major importance are MHC II restricted CD4 T cells. In addition, MHC I restricted CD8 T cells, gd T cells and CD1-restricted T cells, participate in protection. Because of the central role of these T cells in the protective immunity against tuberculosis, they represent major targets for activation by a vaccine.

The existing vaccine, Bacille Calmette-Guérin, is of insufficient efficacy due to its failure to provide adequate protection against pulmonary tuberculosis in adults. Novel vaccines need to be designed that would be better than BCG. These vaccines need to also be better than *M. tuberculosis* itself, as accumulated evidence indicates that the immune response induced by natural infection is likewise insufficient. The elucidation of the genome of *M. tuberculosis* provided the blue print for the identification of candidate protective antigens and virulence factors. Identification of protective antigens is particularly important for the subunit vaccine approach, while identification of virulence factors is particularly important for the whole bacterial vaccine approach.

The subunit approach includes: (1) formulations comprising protein antigens with adjuvants capable of improving immunogenicity of vaccine antigens. While such vaccines are capable of stimulating CD4 T cell responses, they often fail to satisfactorily activate CD8 T cell and unconventional T cells. (2) Naked DNA vaccines have shown promise in mouse models, as they activate both CD4 and CD8 T cells. (3) Recombinant vaccines are viable carriers expressing mycobacterial antigens and are able to stimulate both CD4 and CD8 T cells. All types of subunit vaccines stimulate a restricted number of T cell clones as they are comprised of only one or a few antigens. Unconventional T cells with specificity for non-proteinaceous antigens would be stimulated insufficiently, if at all.

The whole bacterial vaccine approach includes: (1) Deletion mutants of *M. tuberculosis*. These should lack not only "classical" virulence factors, but also those that may impair the ensuing immune response. (2) Recombinant BCG strains with improved immunogenicity, e.g. the weak immunostimulatory capacity of wild-type BCG could be improved by the introduction of a cytolysin, which facilitates MHC I antigen processing. (3) Recombinant BCG over-expressing important antigens should also be considered.

By combining different approaches, further improvements could be achieved, for example, prime-boost regimens with viable bacterial vaccines and a subsequent boost with a subunit vaccine, or vice versa.

In summary, although we are far from considering a selected vaccine candidate, recent achievements in genomics and immunology have paved the way for the rational development of a vaccine more satisfactory than BCG.

特別講演Ⅳ

新世紀の結核戦略—根絶に向けて

青木正和（結核予防会）

1. 結核減少の鈍化、そして増加

わが国では1961年に近代的結核対策がすべて整い、以後官民挙げて結核対策の推進にあたった結果、77年までの16年間は年間減少率10.6%という世界で最も早いスピードで結核を減少させてきた。わが国の結核対策は世界で最も優れたものであり、この後も同様の速さで結核は減少し、2000年には結核罹患率は10万対5.6、新発生患者数は8,300人程度になると誰もが考えたのだ。ところが78年以後は減少が鈍化し、それまでは約6年で半減していたのに、実に23年余でようやく半減するスピードに鈍化した。そのまま20余年回復せずに経過しているところに、97年から3年続けて増加に転じたのである。2000年の新登録患者数は恐らく42,000人程度となり、70年代の終わりの予想とは大きく異なる結果となるだろう。

この他、後述するように、わが国の最近の結核疫学像には肉体的、経済的、社会的弱者への患者の偏在化など、幾つかの変貌、あるいは新しい問題が見られている。

2. わが国の結核減少鈍化の原因

第74回結核病学会総会特別講演で既に詳しく報告したように、①最近20数年間の結核減少鈍化の最大の原因は1950年代までのわが国の結核まん延状況が著しかったことである。戦前までのわが国の結核感染危険率は全国平均で4%、都市では8%と推定されている。感染危険率8%という値は世界で稀に見る高さであり、20歳までに80%以上が感染を受けてしまう率である。このため当時小児あるいは乳幼児だった者の多くが結核の感染を受けたのである。②ところがわが国では最近、この年齢の者を中心に著しい高齢化が進行している。感染から30年以上たった者の結核発病率は年間0.1%以下でそれ程高くはないが、既感染者数が多いため60歳以上の高齢の結核患者は54%という高率を占め、鈍化の大きな原因となっている。③1950年にはわが国の就

業人口の48.3%を第1次産業が占め、2、3次産業はそれぞれ21.9、29.7%であったが、最近では1次産業従事者は6.1%に過ぎず、2、3次産業を合わせると93.3%を占めている。このことは都市人口の増加、農漁村の過疎化を意味しており、結局、若者などの結核感染機会の増加につながっている。④さらに1970年以後アルミサッシが全国で急速に普及し、建物の密閉化が進行した結果、1人の感染源から感染を受ける人数は僅かながら増加が見られていると考えられる。

これらの結果、あるいは、これらが幾つか絡み合って、最近の結核疫学像の特徴が出現してきている。①結核患者の高齢化、②結核減少の鈍化、③地域格差の拡大、④弱者への結核患者の偏在化、⑤大都市の結核の微増、⑥若者の結核減少の著明鈍化または増加、⑦結核集団感染、院内感染の多発などである。これらの特徴には対応が必要であるが、例えば地域格差の問題を分析すると、次の事実に気づく。即ち、1930年代の小学1年生のツ反応陽性率を府県別に見ると、大阪市では圧倒的に高く、長野県では著明に低い。当時の小学生のツ反応陽性率と現在の罹患率は密接に相関しているのである。結核という病気のまん延には、50年前からの影響も強く残っているのである。その上に社会、経済的な影響が加わって現在の格差となっているのである。

最近3年間罹患率が増加したため「再興感染症—結核」に対する警戒が強く叫ばれている。油断があってはならないし、重要な注意喚起である。しかし、歴史的事実の影響、社会の構造的変化に根ざした結核まん延状況の改善には、新たな考え方に基づく、新たな発想、対策が必要なのである。

3. 21世紀の結核戦略

わが国の結核疫学状況には現象的で見れば高齢化、偏在化、大都市や若者の結核問題など多くの困難な問題がでてきているが、これらの問題は

上述のように根深いところに起因しているので、今後の結核対策は、結核という病気の「基本に立ち返ってしっかりと構築しなければならない。」また、結核感染危険率は0.05%以下となり、患者の偏在化が進行していることなどを考えると、今後の対策は「一律平等方式から重点指向方式に変換」することが必要である。また、戦後のわが国の優れた結核対策の実績を考え、改革には抵抗感があるが、疫学的状況の大きな変化を考えると「過去からの脱却」も望まれる。またさらに、わが国ではマイナス面を少しも出さない完全主義を望む声が強いが、「100%主義から効果、効率を考える対応」に変えることも望まれよう。またさらに、発見患者を確実に早く治す事の重要性を考えると、入院、外来治療の改革など「医療政策をより重視すること」も考えねばならないだろう。

結核対策の基本は感染予防、発病予防、確実な治療の3本であることは今も昔も変わらない。ここでは具体的に述べる余裕はないが、以下簡単に述べるように多くの問題がある。①結核感染危険率が0.05%を割り、患者の偏在化は進行しているので、BCG再接種の見直しは勿論、初回接種のあり方の検討さえも考えるべき時だろう。②BCG接種の普及が化学予防の診断上のマイナス

を生んでいることも考えなければならない。また、③病院、施設などの感染防止策もより進めるなどの対策も望まれる。④定期健康診断による患者発見率が0.01%を下回っている今日、重点をねらった検診への転換も考えなければならないだろう。⑤また、化学療法2ヶ月目の菌陰性化率が60~75%程度だったSHP時代と、80~98%に改善した今日では、入院治療、特に入院期間についての見直しも求められよう。⑥超高齢者や合併症を持つ患者の増加は避けられないので、病室単位での収容の拡大もすすめることが望まれる。⑦あるいはまた、米国などで採用したように結核菌陽性例は検査機関から直接届け出る方法を考え、菌陽性例への対応に万全を期すことも必要だろう。

これらの転換は何れも極めて困難なことであるが、従来の方針の延長、あるいは、多少の手直しでは対応出来ない疫学的な状況となっていることは確かである。上述の「一律方式から重点志向へ」「過去からの脱却」、「100%主義から効果、効率を考えた対策へ」、「医療政策の重視」などをキーワードとし結核症の本質を考えながら21世紀の結核対策のあり方について、総会までにさらに検討を行いたい。

〈会 長 講 演〉

難治性結核に対する BRM 療法の試み

(琉球大学第一内科) 齋 藤 厚

会長講演

難治性結核に対する BRM 療法の試み

斎藤 厚 (琉球大学第一内科)

結核の新規登録患者数は平成9年より3年連続で前年を上回り、平成11年7月には厚生大臣から緊急事態宣言が出されるなど大きな社会問題になっている。同時に、近年の傾向として治療薬に抵抗性を示す耐性結核も増加しつつあり、今後結核の治療に悪影響を及ぼしてくる可能性も懸念される。

我々が経験した多剤耐性肺結核の中で印象深い症例がある。32歳でインシュリン依存性糖尿病を発症し、その2年後に突然肺結核に罹患した。当初、型通りの組み合わせで化学療法が施行されたが、治療に全く反応を示さず陰影は短期間の内に拡大した。その後の検査で、主要な抗結核薬のほとんど全てに耐性を示す多剤耐性結核であることが判明した。いわゆる初回治療多剤耐性結核である。その後も、ニューキノロンやニューマクロライド剤などを併用して可能な限りの化学療法を施行したが、甲斐なく猛烈な勢いで病状は悪化した。

このような患者に遭遇すると、抗結核化学療法の限界を思い知らされる。本症例は、幼少または若年期に偶然多剤耐性結核菌に感染し、当初は免疫力で菌の活動を抑えてきたが、重症糖尿病の発症によって細胞性免疫能の低下を来とし、耐性菌の増殖を許すに至ったと考えられる。従って、このような症例では化学療法だけでなく、自身の抗結核免疫能を有効に高めてやる必要があると思われる。

結核免疫は、遺伝子工学、分子生物学など周辺領域の研究の進歩に伴って、そのメカニズムが分子レベルで解明されるようになってきた。本総会の特別講演でご講演頂く Stefan H. E. Kaufmann 教授はこの分野での世界的権威であり、結核免疫研究とワクチン開発の進歩に関するお話をさせて頂く予定になっている。現代の免疫学は、従来の特定の細胞群を中心とした細胞生物学の領域から、細胞間の橋渡しを演ずる多くのサイトカイン、接着分子、コストミュレ

イトリー分子などを取り込んだ極めて複雑な生体反応系の学問へと移行している。細胞内の各種シグナル伝達分子も考慮される必要がある。免疫担当細胞においても、従来のマクロファージ、T、B、NK細胞のみならず、樹状細胞、NKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞などの新たなポピュレーションも盛んに研究されるようになってきた。これらの複雑なメカニズムを解き明かしていく有効な手段として遺伝子ノックアウト動物の応用が挙げられる。私たちの教室でも、IFN- γ 、IL-12、IL-18、MCP-1、NKT細胞の役割についてアプローチを試みている。また、近年、細胞性免疫の誘導に必須なIL-12の産生調節に関わるオステオポンチン (Eta-1) の意義についても解析を開始している。

このようなアプローチの結果得られた知見から難治性結核に対するより有効なBRM療法が模索される。先の症例では、まだ研究段階ではあったものの非定型抗酸菌症ではいくつか報告がなされていたIFN- γ によるBRM療法が実施された。結果的には、猛烈な結核菌の勢いをくい止めることは出来なかったが、いくつかの教訓を学ぶことが出来た。結核の病態が菌だけによるものではなく、空洞の形成など過剰な宿主(免疫)反応によってもたらされることが昔から指摘されていた。本症例では、IFN- γ によって増強された免疫反応が菌の排除に有効に活かされる代わりに、むしろ副反応を惹起する方向に働いた可能性が考えられた。IFN- γ 療法がdouble-edged swordと呼ばれる所以である。IL-12療法は癌の領域で既に治験が始まっており、IL-18療法も米国において準備が進んでいる。このような状況の中、これらの治療法がsingle-edged swordとして威力を発揮できるようになるためには、越えなければならないハードルが幾重にも待ち受けている。今後の研究に大いに期待したい。

〈教育講演〉

(ランチタイム・セミナー)

I. エイズに合併する肺病変

(国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター) 岡 慎 一

II. 日本の DOTS

1 東京側

(国立国際医療センター) 豊 田 恵美子

2 大阪側

(大阪市環境保健局感染症対策室) 巽 陽 一

III. 細菌感染と Toll-like receptors

(大阪大学微生物病研究所癌抑制遺伝子研究部門) 審 良 静 男

IV. 肺感染症の CT 診断

(琉球大学医学部放射線医学講座) 村 山 貞 之

V. 日本および世界の薬剤耐性結核の現状

(結核予防会結核研究所) 阿 部 千代治

VI. IL-18 による Th1 と Th2 免疫応答の調節

(兵庫医科大学免疫学医動物学講座) 中 西 憲 司

教育講演 I

エイズに合併する肺病変

岡 慎一 (国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)

HIV 感染症における抗酸菌感染症は、合併頻度が高いという疫学的な重要性に留まらず、感染と免疫に関する多くの示唆に富んだ病態を呈してくる。今回のセミナーでは、抗酸菌感染症を中心に、エイズの肺合併症として頻度の高いカリニ肺炎についても加えながら報告する。

1, 結核の合併頻度

エイズ発病時の疾患として最も頻度の高いのは、カリニ肺炎でありこれは強力な抗 HIV 療法 (HAART) が可能になった現在も変わっていない。しかし、当院での結核の頻度は増加しており、最近では 21.7%と、カリニ肺炎 (46.4%) に次いで 2 番目となっている。これは、外国人のエイズ患者の増加にも関連している。したがって、自分が HIV に感染していることを知らないまま生活している感染者がエイズを発病し呼吸器科を訪れる頻度は全エイズ患者の 2/3 を占めることになる。これに対し、非定型抗酸菌の発症頻度は、HAART 以降 1/5 にまで激減している。

2, HAART 後に見られる paradoxical reaction syndrome

HAART 開始後に見られる、過剰な免疫反応を呈する病態の総称である。最も始めに気づかれたのは結核患者にみられた治療後の高熱を伴う有痛性リンパ節炎であった。しかし、その後非定型抗酸菌のリンパ節炎、カリニ肺炎の症状の悪化、クリプトコッカスの髄膜炎症状の悪化、サイトメガロウイルス網膜炎の病状の悪化、肝炎の悪化など、多くの病態に見られることが明らかになった。結核性リンパ節炎については、*in vitro* での解析から、このような反応は、リンパ球より過剰に産生される γ -IFN によるものであることが推定された。事実、このような反応に対するステロイドの使用は有効である。しかし、ステロイド無効例も経験しており、今後、この病態の診断法、ステロイドの使用量、使用期間等の臨床的検討が必要であろう。

3, 難治性非定型抗酸菌感染症に関する症例報告

HAART により、非定型抗酸菌感染症は激減した方が、一端発症してしまった非定型抗酸菌症は CD4 リンパ球数が回復しても治癒は困難であり、継続治療が必要とされる。注意を喚起する目的で、CD4 > 500/ μ l になりながら、維持療法を中止後すぐに脊椎カリエスを発症した症例を提示する。

4, カリニ肺炎による肺合併症

カリニ肺炎については、確定診断後は ST 合剤にステロイドを併用し、治療終了後は ST 合剤で予防を行うという一連の流れについて、既に診断法・治療法・予防法はほぼ確立されたと考えてよい。しかし、この流れに沿った治療を行うと、予想以上に高い有害事象に治療は難渋する。その一つが、ST 合剤に対するアレルギーであるが、ST 合剤のアレルギーに対する当院での脱感作プロトコールを提示する。

表: ST 合剤脱感作 5 日間プロトコール (g) *

| Day | 朝 | 夕 |
|-----|-------|------|
| 1 | 0.005 | 0.01 |
| 2 | 0.02 | 0.04 |
| 3 | 0.1 | 0.2 |
| 4 | 0.4 | 0.8 |
| 5 | 1 | 1 |

* ST 合剤の顆粒製剤を使用。1g の顆粒は ST 合剤 1錠に相当し、trimethprim/80mg と sulfamethoxazole/400mg を含む。

この方法での脱感作成功率は、88%で他者の報告と比較し同等以上であった。

5, まとめ

エイズに合併する肺病変は、多彩である。また、肺病変を呈する患者は、同時に全身の合併症を併発している。結核が肺に留まるだけでないと同様、エイズ患者の肺合併症を見た場合にも全身管理を忘れてはならない。

教育講演Ⅱ-1

日本のDOTS---東京側

豊田 恵美子 (国立国際医療センター呼吸器科)

世界保健機構 (WHO) や各国々の努力によりDOTS戦略を実施している地域は拡大しておりそれらの地域からの患者届出 (とくに塗抹陽性) の加速度的増大と治療成績の向上など効果的で確実な結核対策が広がる兆しがある。

日本のDOTS戦略導入、普及はある意味では世界に立ち後れており、今なおあまり積極的に推進されているとは言えない。政府のイニシアティブ、感染源の発見、PZAを含む標準治療の実施、服薬確認と治療のモニター、治療評価など5つの要素の現状は今後の日本の結核をコントロールしていくには不十分である。

平成11年より厚生省の結核対策特別促進事業の一環として、大都市を対象として「DOTS事業」が予算化された。首都圏ではH9年から東京都の特別対策事業として結核予防会に委託してはじまった山谷地区のDOT事業、平成12年2月より横浜市が行っている寿地区のDOTS事業について平成12年6月からの新宿保健所のDOTの試みがある。いずれも住所不定者などを対象として福祉センター、診療所、保健所でDOTナースが直接服薬確認するクリニックベースのDOTである。現在のところ実施した総患者数 (治療完了、脱落・中断・その他、治療中患者数) は、山谷地区、寿地区、新宿保健所で各々40 (27, 7, 6)、18 (7, 3, 8)、6 (1, 1, 4) であるが、いずれも進展中である。治療完了率については山谷ではDOT採用前の40%から79%へ、寿地区では46%から70%へ上昇している。治療開始から菌陰性化までの間は医療機関で入院DOTを行い外来DOTへ継続している。我々の施設でも入院中の結核患者はナースによるユニバーサルDOTをH12年6月より実施している。しかし全員を外来DOTへつなげることが次の問題である。つまり資金とマ

ンパワーが課題である。DOTを続けたい次の対象は高齢者である。デリバリーによるDOTが必要なグループである。またクリニックベースのDOT、あるいはDOT-プラスのための間歇療法へのチャレンジを始めたところである。

東京都のDOTへの取り組みは山谷の福祉センターから始まって3年を経過した。地道で着実な歩みと評価するが、対象となった患者総数は数十人で1987年のニューヨーク市にも及ばない。DOTSがホームレス対策で終わるのか、結核対策として採用するのかがまさに政府の決意である。

DOTSは1995年にWHOが提唱した結核感染の拡大、結核死、多剤耐性結核を防止するための戦略である。日本の都市部でも、治療中断、脱落が多く、とくに罹患率の再上昇を認めた現在、「患者が抗結核薬を服用するのを責任のある第三者が直接確認して治療を確実に完了させる最も有効な方策」であるDOTの採用を余技なくされていると言っても過言ではない。そして塗抹検査を重視し、適切な治療方式で確実に服薬し、リアルタイムの治療成績の報告と監督を実行し普及させること、そして政府がこの対策を責任をもって推進することへの実現は、今後の日本の結核を左右する鍵である。現状のままで数十年後結核罹患率が自然に低下するのを待っているわけにはいかない。耐性菌はすでに増加しつつある。社会情勢も負のファクターである。コントロールが可能になったとはいえHIV感染も着実に増加している。東京都のDOTSも着手したとはいえ牛の歩みである。日本が優先的に強力な結核対策を推進する必要があることは我々に課せられた国際的な現実である。

教育講演Ⅱ－2

大阪市のDOTS

異 陽一（大阪市環境保健局感染症対策室）

*大阪市の現状

大阪特に大阪市は全国平均と比べてケタはずれに高い蔓延状態を示しており、「大阪は全国で最も結核事情の悪いところ」と長らく指摘され続けている。本市の新登録患者数は、昭和60年以降は若干の増減を繰り返しながら、ほぼ横這いの状態から平成8年より上昇に転じた。結核罹患率は、平成11年で107.7（新分類）と全国平均の34.6の3.1倍という深刻な状況となっている。この原因の一つには、罹患率が534.6の西成保健所や242.9の浪速保健所を中心とした周辺区にまたがる結核高蔓延地域の問題がある。一方、行旅患者を除いた一般患者の罹患率は79.5(98年)、全国の2.3倍であることから、大阪市の結核は行旅者だけの問題ではないのは明らかである。

*大阪市の今後の対策

このような現状から、これまで行ってきた対策をさらに充実させるため、平成11年より「大阪市結核対策基本指針」の策定と「DOTSの試行」を行うこととした。

*DOTSの試行

あいりん地域の結核の問題として、治療中断率が20%と一般の患者（同6.7%）に比べて高いことが指摘されている。そのため、治療が不完全になりがちな、あいりん日雇労働者等の結核患者に対し、看護婦の監視の下で抗結核薬の服薬を確実に行わせ、治療完了率を向上させることにより、蔓延防止、耐菌性の発生防止を図ることを目的にあいりんでDOTSを開始した。

*DOTS試行の状況

あいりん地域にある救護施設の入所者、社会福祉法人大阪社会医療センターの通院患者、あいりん検診で発見された要治療の患者を対象に実施している。DOTS認定委員会において、患者の病歴・経歴からDOTSの治療の適否を判定するとともに治療計画を決定し、本人同意を得たうえでDOTSが開始される。DOTSの患者は、毎週月曜日から金曜日までの毎日、社会医療センターにおいてDOTS看護婦の前で服薬を行う。平成11年9月27日から3名の患者で開始し、12年10月1日までに14名に実施している。

新たに、結核専門病院に出向いて説明してくれる保健婦達の努力と病院側の医師・ケースワーカー・看護婦たちの積極的な対応により、院内DOTSがスタートし、地域の方々にも協力頂いて、患者さんがDOTSを受け入れやすくするための模索が始まっている。

（表、治療歴からの評価）

| | 初回 治療 | 治療歴有 (中断歴有) | 計 |
|---------|----------|----------------|----|
| 治療終了 | 3 | 5 (3) | 8 |
| DOTS実施中 | 1 | 1 | 2 |
| 自主服薬 | 2 | 0 | 2 |
| 治療中断 | 0 | 2 (1) | 2 |
| 計 | 6 | 8 (4) | 14 |

（評価）1、14名実施し、8名の治療終了と2名の中断（中断率14.3%）であった。2、初回治療者から中断が出ていない。3、野宿者から4名（うち2名は後に居宅保護）の治療終了者がでている。4、野宿、野宿から保護施設に治療中断が発生している。

*今後

栄養ドリンクだけで毎日の来所が続くのか？関連医療機関が協力してくれるのか？、本当に効果があるのか？など多くの疑問や課題に対して、患者が予定通り来所するかいつも心配してくれるDOTSナース、DOTSナースとの会話を楽しみにしてくれる患者さん達により、「あいりんDOTS」は前向きに進んでいる。

今後、入院先病院からの外来での治療継続方法の確立や入院治療脱落患者への勧奨などにも対応できるようなDOTSネットワークの構築や通院型DOTS+訪問型DOTSも具体的に検討していく必要がある。

治療中断者を一人でも減らし、確実な服薬の下に治療率を向上させることが、結核対策の根源であることを強く認識して、DOTS戦略を確実に拡大していきたいと考えている。

教育講演Ⅲ

細菌感染と Toll-like receptors

審良静男 (大阪大学・微生物病研究所)

Toll は、昆虫から哺乳動物と種をこえて広く保存され、病原体認識に必須の分子で、高等動物では、Th1 反応の最初の引き金となる分子である。昆虫においては、細菌と真菌の侵入を異なる細胞膜レセプター(Toll ファミリー)が認識し、抗細菌ペプチドと抗真菌ペプチドの産生を誘導し、微生物に対する感染防御が成立する。従来まで、哺乳動物においては IL-1R が Toll に相当するものと見なされていた。しかし、IL-1R と Toll は、シグナル伝達経路はきわめて類似しているものの、IL-1R のノックアウトマウスでは細菌感染に対する抵抗性の低下が認められず、哺乳動物では獲得免疫が生体防御の中心をなすものと考えられていた。しかし、1997 年に哺乳動物においても Toll ファミリー(哺乳動物では Toll-like receptor [TLR])の存在が明らかとなった。TLR は、細胞外領域にロイシン・リッチ・リピートをもち、細胞内領域は IL-1R と相同性があり、TLR を介するシグナル伝達も IL-1R シグナルと同様のシグナル伝達分子が利用されている。TLR/IL-1R が刺激を受けると、アダプター MyD88 を介して IRAK (IL-1 receptor-associated kinase)、TRAF6 が活性化され、最終的に NF- κ B の活性化を引き起こす。1998 年に、TLR4 がリポポリサッカライド(LPS)低応答性 C3H/HeJ マウスにおける LPS 低応答性の原因遺伝子であることが報告された。われわれは、IL-18 のシグナル伝達における MyD88 の役割を検討していたが、MyD88 とも相同性のある TLR ファミリーに早くから注目しこれらのノックアウトマウスを作製することにより、その役割を解析してきた。その結果、TLR4 が LPS の認識に、TLR2 がグラム陽性菌のペプチドグリカン・多くの病原菌由来のリポ蛋白の認識に関わることを証明した。最近、われわれは、新規 TLR、TLR9 が細菌の DNA を認識する受容体であることを発見した。このように、各種の TLR が微生物の菌体成分を認識する受容体であり、微生物の体内への侵入を感知し、それに対処する役割をはたしていることがあきらか

となってきた。われわれは、さきに MyD88 ノックアウトマウスを作製したが、このミュータントマウスでは、IL-1R、IL-18R に対する反応だけでなく、TLR を活性化させる LPS をはじめとする多くの細菌菌体成分にも反応しないことを見だし、MyD88 が、微生物認識に必須のシグナル伝達分子であることをあきらかにした。しかしながら、各成分に対する細胞の反応は異なり、TLR/IL-1R に共通に用いられている経路以外に TLR 特異的な経路の存在が示唆された。実際、LPS シグナル伝達においては、MyD88 依存性と非依存性経路の存在をあきらかにしている。本講演では、各種の TLR の微生物認識における役割とそのシグナル伝達についてのべてみたい。

現在、ゲノムプロジェクトが進む中、ヒトとマウスにおいて TLR ファミリーメンバーが増加しつつある。すでにショウジョウバエでは全ゲノムがあきらかとなっているが、8つの Toll ファミリーメンバーが同定されている。われわれは、公開されたデータベースを検索してヒトおよびマウスにおいて 12 の TLR ファミリーメンバーを同定している。今後の興味ぶかい点はこれらのメンバーがそれぞれどのような役割を果たしているかということである。最近、ヒトにおける TLR の発現が調べられ、各メンバーが特徴ある発現パターンを示していることが報告されている。その違いが、ヒトにおける、ある特定の細菌や真菌が特定の感染部位で疾患をひき起こすことと関係があるかもしれない。また、感染に対する個々の抵抗性の違いが TLR のミューテーションに起因する可能性もある。実際、ヒトのあるポピュレーションに見られる TLR 4 の細胞外領域のミューテーションが LPS に対する低応答性と関係することが報告されており、TLR の変異が各種の微生物への易感染性の原因となっている可能性が考えられる。

教育講演Ⅳ

肺感染症のCT診断

村山貞之（琉球大学医学部放射線医学講座）

肺感染症は臨床情報に胸部X線写真の情報が加味されて、診断されてきた。すなわち、通常、患者の炎症性反応が明らかで、単純X線にて肺炎に特徴的な consolidation や、気管支に沿った浸潤影を認めた場合、幅広い抗菌力を有する抗生物質が投与され、治癒に向かえば、臨床所見と胸部単純X線検査の経過観察で事足りるわけである。しかし、臨床的に感染症が疑われるが、治療が奏功しない場合、臨床家が悩むところとなる。

そこでより精度の高いCTの画像診断に依存することとなる。もっと具体的に言うと、感染症が疑われる場合の胸部CTは、(1)胸部X線所見が肺炎としては非定型的である場合・(2)抗生剤治療を行っても、臨床症状・胸部X線所見が改善しない場合・(3)胸部X線所見が、肺炎の原因として中枢気管支を閉塞する肺癌などの存在や気管支拡張が疑われる場合である。

一方、肺疾患のCT診断は高分解能CTが導入され、肺の微細解剖に基づいた診断法の確立により、過去10年ほどの間に長足の進歩を遂げてきている。特に比較的稀なびまん性肺疾患においては、

その病因から考えられる高分解能CT像と開胸肺生検で得られる病理像とを対比することにより、種々の疾患の典型的CT像が確立した感がある。肺感染症にも当然肺の微細解剖に基づいた高分解能CT診断が盛んに行われてきているが、多数の病原体と多彩な画像が存在するため、画像の解析、整理は現在進行形の状態である。

肺炎の画像診断を考える上で大切な点は、患者の免疫状態を考慮することである。すなわち、市中感染と院内感染で、感染を引き起こす起炎病原体の種類が違う。また、同じ起炎病原体でも、X線像、CT像が異なる。日和見感染とも呼ばれる院内感染は悪性腫瘍や、DICなどを基礎疾患を有している患者に生じる肺炎だが、基礎疾患による肺陰影との鑑別も必要となる。本教育講演では、現在までに明らかにされてきている肺感染症のCT診断を提示するが、特に日和見感染、および同種病原体で宿主免疫状態で画像が変化するものに焦点をあてる。また、最近導入されたマルチスライスCTの肺感染症への活用についても言及する。

教育講演V

日本および世界の薬剤耐性結核の現状

阿部千代治（結核予防会結核研究所）

HIV 感染者の間の多剤耐性菌による集団感染が国際的に注目を集めている。世界保健機関 (WHO) は、主要薬剤であるイソニアジド (INH) とリファンピシン (RFP) の少なくとも両者に耐性を示す場合を多剤耐性結核 (MDR-TB) と定義しており、MDR-TB の増加は結核対策に対する脅威である。多剤耐性菌に感染した患者は非常に治療が困難であり、より強力で高額な治療が必要となる。それゆえ、MDR-TB は結核対策の標準方式である DOTS (結核菌を直接検出し短期化学療法による監視下治療) 戦略にとっても問題である。

1994 年に WHO は IUATLD と協力し、薬剤耐性結核の広がりや調べることを目的としたプロジェクトを開始した。2000 年に WHO からレポート 2 が出され、その中に 54 の国および地域の成績が含まれている。主要 4 薬剤に対する初回耐性頻度は 1.7% から 36.9% の範囲で、中央値は 10.7% であった。一方既治療例から得られる獲得耐性の頻度は 0% から 93.8% の範囲で、その中央値は 23.3% であり、国によって大きな差が見られた。また問題となる MDR-TB は 5 大陸で見られ、調査対象国の 3 分の 1 では初回治療患者の 2% 以上は MDR-TB であった。特に旧ソビエト連邦に属する諸国や中国のある省では、初回 MDR-TB の頻度は 5% 以上であった。またいくつかの国では前回の調査と比べ薬剤耐性頻度が上昇していることも明らかになった。初回薬剤耐性の頻度は、既治療例の割合と相関するのはもとより、短期化学療法で治療された患者の割合、用いられた DOT の割合および GNP と逆相関することも種々の分析から明らかになった。

結核療法研究協議会は 1957 年以来過去 12 回にわたり 5 年毎に入院時に患者から分離された結核菌の薬剤に対する耐性状況を調べてきた。1997 年の調査によると、初回耐性頻度は INH 4.4%、RFP 1.4%、SM 7.5%、EMB 0.4% であり、これら 4 薬剤のいずれかに対する耐性は 10.3%、MDR-

TB は 0.8% であった。一方既治療例について、いずれかの薬剤に対する耐性頻度は 42.4%、MDR-TB は 19.7% であった。初回耐性頻度は WHO の成績と同様の値であったが、既治療例についてみるといずれかの薬剤および MDR-TB の頻度は WHO の中央値より高い数値であり、薬剤耐性結核の問題は深刻である。わが国では、PZA を含む短期化学療法で治療されている患者の割合は約 50% と低いことから、短期化学療法の低普及率と高い MDR-TB との関連が示唆される。

従来からの小川培地を用いる薬剤感受性試験について、用いている薬剤の試験濃度や判定方法について結核専門医の間に検討を望む意見が以前からあった。また結核療法研究協議会が行ったアンケート調査で、試験の結果が臨床で適切に応用されていない例もあることが判明した。日本結核病学会では、1996 年に薬剤耐性検査検討委員会を設置し検討を重ね、1997 年に小川培地を用いる比率法を新しい薬剤感受性試験法として提案した。新しい検査法は、用いる培地は異なるが諸外国で採用している方法と同様であり、得られた結果は相互に比較可能である。

1997 年の療研報告では、各施設は絶対濃度法、結研は比率法を用いた。試験法は異なるが、普通法で試験した施設の 83% は結研の成績と 95% 以上の高い一致率を示した。試験菌株数が 10 以上の施設と結研の成績を比較してみると、75.4% (34/45) は 90% 以上、15.6% は 80-90%、8.9% は 80% 以下の一致率であった。試験法別にみると、90% 以上の一致率を示した施設は、普通法で 83.3%、マイクロタイター法で 68.2%、ウエルバック法で 80% であった。しかしいずれの方法でも一致率が 80% 以下の施設がみられた。また試験菌株数が 10 以下の施設の一致率がより低い傾向にあった。各施設の成績は全ての薬剤で過大評価されていた。特に INH と EMB の低濃度の過大評価率が顕著であり、今後検討が必要である。

教育講演VI

IL-18によるTh1とTh2免疫応答の調節

中西憲司(兵庫医科大学・免疫学・医動物学講座)

ヘルパー T 細胞はその特徴的なサイトカイン産生パターンから Th1 と Th2 に大別される。Th1 細胞は IL-2, IFN- γ を産生して細胞性免疫を誘導する。一方、Th2 細胞は IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 を産生して、B 細胞からの抗体産生、特に IgE 抗体産生を誘導する。病原体として寄生虫を例にあげると、Th1 細胞は *Leishmania major* (*L. major*) のような細胞内寄生原虫の排除に貢献している。一方、Th2 細胞は線虫感染の防御に関与している。IL-18 は、その発見当初に IFN- γ 誘導因子とよばれた様に、IL-12 とともに Th1 や NK 細胞に作用して相乗的に IFN- γ の産生を誘導する。更に、これらの細胞上に Fas リガンドの発現を増強する。そのため、生体内で IL-18 が過剰に産生されると、肝臓や腸管で重篤な臓器障害がおこる。いわゆる Th1 病の発症である。

IL-18R は IL-18 を結合する IL-18R α 鎖とシグナル伝達に必須の IL-18R β 鎖から構成される。ナイーブ T 細胞を抗原と IL-12 で刺激すると、IL-12 の作用で IL-18R α 鎖の発現が増強されるとともに Th1 細胞に分化する。一方、ナイーブ T 細胞を抗原と IL-4 で刺激すると Th2 細胞に分化する。Th2 細胞は IL-18R α 鎖を発現しないため IL-18 は作用することが出来ない。このような事実から、IL-18 は Th1 や NK 細胞に特異的に作用する因子であると考えられてきた。実際、IL-12 と IL-18 を糞線虫 *Nippostrongylus brasiliensis* をマウスに感染させた直後から連日投与すると、Th1 細胞が誘導され、IgE 産生は完全に抑制されるようになる。また、Nb 感染で本来活性化さ

れるはずの好塩基球や肥満細胞も、その機能は抑制される。従って、IL-12 と IL-18 の投与は、有効なアレルギーの治療法を提供する。

ところが IL-18 は IL-12 が共存していないと、全く異なる作用を示すことが最近になって明らかになってきた。IL-18 は IL-2 の共存下で T 細胞や NK 細胞を刺激して IL-4 と IL-13 の産生を誘導する。さらに、IL-18 は抗原と IL-2 の存在下でナイーブ T 細胞を刺激して Th2 細胞を誘導する。また、IL-18 は IL-3 の共存下で骨髄由来の好塩基球や肥満細胞に作用して、IL-4 と IL-13 の産生を強力に誘導する。このような IL-18 の Th2 サイトカイン誘導作用は *in vivo* でも認められる。IL-18 を正常なマウスに連日投与すると、IL-18 で刺激されたヘルパー T 細胞は IL-4 と IL-13 を大量に産生する。その結果、血清中に大量の IgE が産生されてくる。また、内因性に IL-18 を過剰に産生する caspase-1 (IL-18 前駆体を成熟型 IL-18 に変換する酵素)トランスジェニックマウスでは、出生初期から血清中で高値の IL-18 が認められ、やがてアトピー性皮膚炎に類似した皮膚症状がおこり、遂には血清中に大量の IgE が認められる。ここで認めるポリクロナールな IgE 産生は IL-18 の作用で誘導された IL-4 が STAT6 を活性化した結果である。このように IL-18 は IL-12 と協力して Th1 細胞を誘導するが、単独では Th2 細胞を誘導する。本教育講演では IL-18 がそのおかれた環境で全く異なる作用を示すことを紹介する。

〈イブニングセミナー〉

On the History of Tuberculosis

(Max-Planck - Institute for Infection Biology, Department of Immunology)

Stefan H. E. Kaufmann

イブニングセミナー

ON THE HISTORY OF TUBERCULOSIS

Stefan H. E. Kaufmann

Max-Plank-Institute for Infection Biology, Department of Immunology

On March 24, 1882, Robert Koch gave his groundbreaking scientific lecture on the etiology of tuberculosis to the Physiological Society of Berlin. Less than three weeks afterwards, the lecture had already been published in the "Berliner Klinische Wochenschrift" (BKW).

The experiments Koch described in his lecture defined tuberculosis as an infectious disease according to the so called Koch-Henle postulates, paradigmatically with one of the most difficult bacterial pathogens. He identified *Mycobacterium tuberculosis* in affected animal and human specimens, grew the organism in culture, and was able to induce the disease experimentally with isolated bacilli in various animal species. He summarised his talk as follows: All these factors together allow me to note that the bacilli present in the tuberculous lesions do not only accompany tuberculosis, but rather cause it. These bacilli are the true agents of tuberculosis.

The 10th International Congress of Medicine opened in Berlin on August 4, 1890 and Koch was one of the main speakers. In his lecture he first broadly reviewed the new discipline of Medical Microbiology. Only at the very end he made an announcement that was received by the audience with great excitement: Guinea pigs, which are well known to be highly susceptible to tuberculosis, no longer respond to infection with tubercle bacilli once they had been pretreated with such substances. The possibility exists to inactivate pathogens in the host without major side effects.

In his next publications on his remedy, tugerculin, that appeared in less than a year afterwards, Koch further described his remedy and its beneficial effects on tuberculosis. The remedy was also further tested on almost 2000 tuberculosis patients. The outcome of tetrals was, however, far from positive, and hence the official report on the efficacy of tuberculin, concluded that (1) tuberculin was highly valuable for the diagnosis of tuberculosis, but (2) therapeutically, controversial results were obtained for tuberculosis of internal organs.

By the end of 1890, several reports had accumulated which indicated that no positive, and even detrimental, effects of tuberculin on tuberculosis, leading us to conclude that Koch had proceeded too fast. Despite the failure of tuberculin as a remedy, it remains the most important diagnostic tool for tuberculosis. We can consider the following intertwined reasons Koch had to fight for the success of tuberculin: (1) love, (2) pride and honor, (3) money, (4) dissatisfaction with his position, and (5) the ambition to cure the world of tuberculosis.

(1) In 1890, Koch had met and fallen immediately in love with a 17-year-old lady whom he married in 1893. This lady volunteered for one of the first trials of the effects of tuberculin on a human subject. (2) The first positive reports on tuberculin made Koch famous overnight, and he received high prizes and honours. He brought many medical doctors to come on a pilgrimage to Berlin to learn how to use the remedy. (3) the Emperor declared that all profits from the discovery belonged to the discoverer, even if the product was produced in a state-owned laboratory. It has been rumored that the Hoechst Company bought the exclusive rights to manufacture tuberculin for 1 Million Marks. (4) Koch wanted to concentrate on clinical research and no longer carry out teaching duties, that were necessitated in his position at the time. And indeed, he was offered to head a new institute on the Charite campus - the Institute for Infectious Diseases. (5) Although tuberculin failed as a remedy, the institute opened in 1895, and Koch assembled there a crew of excellent scientist including Paul Ehrlich, Emil Behring and Shibasaburo Kitasato.

Koch's reputation was fully restored and he received the Nobel Prize in 1905. In 1908 Koch visited Japan on an invitation from Kitasato. The two had worked together between 1885 and 1892 in Berlin, and Kitasato is most renowned for his co-discovery with Behring, of the passive immuno-therapy for diphtheria and tetanus. In recognition of his success he had been awarded an honorary professorship by the German government.

〈シンポジウム〉

I. 結核集団感染の現状と今後の対策

座長（山形県村山保健所） 阿 彦 忠 之
座長（高知市保健所） 豊 田 誠

II. 非定型抗酸菌症の治療指針の評価

座長（北海道社会保険中央病院） 岸 不盡彌
座長（国立療養所近畿中央病院） 坂 谷 光 則

III. 結核患者の治療支援—地域支援の立場から

座長（福井県立大学看護福祉学部） 國 分 恵 子
座長（愛知県新城保健所） 犬 塚 君 雄

IV. 医療従事者の結核

座長（国立療養所広島病院） 重 藤 えり子
座長（結核予防会千葉県支部） 鈴 木 公 典

V. 沖縄の結核戦略とその成果

座長（沖縄県総合保健協会） 大 城 盛 夫
座長（沖縄県北部保健所） 仲宗根 正

VI. 結核治療指針の評価

座長（国立療養所東京病院呼吸器内科） 倉 島 篤 行
座長（結核予防会複十字病院呼吸器内科） 尾 形 英 雄

〈ミニシンポジウム〉

新結核菌検査指針と一般病院での抗酸菌検査

座長（大手前病院臨床検査部） 山 中 喜代治
座長（東京大学医学部附属病院検査部） 奥 住 捷 子

シンポジウム I

結核集団感染の現状と今後の対策

座長 阿彦 忠之 (山形県村山保健所)

豊田 誠 (高知市保健所)

はじめに

わが国で結核集団感染事件の詳細が学術雑誌に初めて報告されたのは、1937年。東京の小学校で、肺結核に罹患した教師から学童へ感染が広がった事例であり、ツベルクリン反応成績の多角的な分析などにより集団感染を明らかにし、感染源を究明した報告であった。地域全体として結核蔓延度が非常に高い状況下では、特定集団内でのまとまった感染を証明するのは容易でないため、その後は1960年代まで、10年間に数例ずつの報告にとどまっていた。ところが、結核罹患率が順調に低下してくると、逆に集団感染が目立ってきた。1970年代から増加の兆しが見え始め、80年代に入ると全国各地から集団感染が報じられるようになった。さらに1990年代は、学校などの若年集団や一般の事業所だけでなく、病院での院内集団感染が急増した。最近では、厚生省への報告事例が年間40件以上に膨らんだ。老人施設や刑務所での集団感染も明らかになり、わが国における結核の「復活」と「緊急事態」を印象づけている。

このように、最近の結核集団感染は、若年層だけでなく中高齢者を含む全年齢層がターゲットとなり、発生場所の裾野も広がっている。それとともに、集団感染が非常に大規模化したり、複数の都道府県にまたがって感染者が広がり、多剤耐性菌による集団感染が判明するなど、対策に難渋する例が目立ってきた。また、わが国では過去に古い感染歴のある人が中高齢者には多い。感染歴がない人でも大部分がBCG接種を受けているので、ツベルクリン反応検査で新たな被感染者を診断するのは、以前よりさらに難しくなった。しかしながら、感染の診断に関する様々な工夫や感染経路の究明などに開

する新たな技術が生まれ、実際の集団感染事例に適用される中で、その有用性が高まっているものもある。

そこで、本シンポジウムでは、結核集団感染対策をめぐる新たな課題を明らかにするとともに、対策を効果的に進めるための新しい技術の適用や関係機関の連携のあり方などを考察したい。もちろん、集団感染が発生してから対策よりも、「集団感染をいかに防ぐか？」がより重要なので、予防の視点を念頭に置いた討論にしたいと考えている。

今回5人の演者の方々には、次のような視点からの提案をお願いしている。

- 1) 最近の集団感染事例の分析に基づく新たな課題とその解決策の提案。
- 2) 接触者検診などを円滑に実施するための保健所や病院などの連携、および関係機関相互の情報共有方法に関する提案。
- 3) 集団感染の予防および発生時の対策に有用と思われる新しい技術の応用例と将来展望。

各演者の提案に含まれるキーワードとしては、接触者検診、ツベルクリン反応検査(対象年齢、事後措置)、Highly Infectious Case、予防可能例、産業保健、多剤耐性結核、関係機関連携(保健所、医療機関、事業所、産業医)、外来性再感染、RFLP(restriction fragment length polymorphism)分析、分子疫学情報の広域ネットワーク、および個人情報保護などがあげられる。

本シンポジウムにおいて、より多くの会員の方々が最近の結核集団感染対策をめぐる諸課題を共有され、今後の解決策などに関する活発な討論がなされることを期待している。

I-1

中学校における結核集団感染 — 発病状況と予防対策

○ 楠瀬美枝 豊田誠 (高知市保健所)

中学校において発病者 31 名、感染者 153 人による大規模な結核集団発生を経験したので、対応の経過と発病状況を報告し、集団感染の要因、発病予防対策と早期発見対策について検討する。

【対応の経過と発病状況】①初発患者は中学校 3 年女子生徒、診断の遅れ 6 ヶ月、咳の持続期間 2 ヶ月、肺結核 b II 2、喀痰塗抹 G6 号、INH・RFP 感性、感染危険度指数 12。②直後の家族検診は全員異常なし。定期外集団検診は接触の濃厚な順に同心円状に行い、「同クラス生徒」、「合同授業クラス生徒等」を対象にした胸部 X 線検査で患者 2 人を発見したため、「その他の 3 年生徒等」に検診を拡大したが新たな患者は発見されなかった。③ 2 ヶ月後の検診では、ツベルクリン反応検査（以下、ツ反）を実施し発赤径分布を検討したところ、「同クラス生徒」は 40mm をピークに 1 峰性、「合同クラス生徒等」は 2 峰性分布、対象を拡大した「その他の 3 年生徒等」でも 2 峰性分布、さらに対象を拡大した「1、2 年生徒等」で 10mm をピークの 1 峰性の分布を認めた。2 ヶ月後の検診を契機に、12 人が結核患者として治療開始となり、これ以外に 155 人に予防内服を指示した。④ 2 ヶ月～6 ヶ月後検診の間に、経過観察者から有症状受診で 3 人の結核患者が発見された。⑤ 6 ヶ月後の検診では、経過観察者から 6 人、予防内服者から 1 人の結核患者を発見した。予防内服中の発病者は r II 1、G7 号、INH5 μ g/ml 耐性であった。⑥ 12 ヶ月後の検診では、経過観察者から 5 人、予防内服者から 1 人の肺結核患者を発見した。⑦ 18 ヶ月後の検診では、経過観察者から 1 人の肺結核患者を発見した。31 人の発病状況をみると、初発患者との接触が濃厚なグループほど発病率が高くなっていた。31 人の感染危険度指数は全員 0 であり、培養陽性であった 8 人の RFLP パターンは、全員初発患者と一致していた。

【集団感染の要因】今回の事例は診断の遅れに加え、初発患者の感染力が最も強い時期に換気が不十分な教室、校舎で長時間の接触があったことが、大規模な集団感染につながったと考えられる。また、同居

家族や同クラスの感染率が 100%、90%と非常に高く、接触が極めて軽微な 1 年生でも発症が見られることから、初発患者は Highly Infectious Case に該当すると考えられる。

【発病予防対策】予防内服対象者 155 人には、服薬開始時に本人と保護者に個別指導を行い、医療機関へは服薬管理の協力を個別に依頼した。服薬開始後 2 ヶ月、4 ヶ月目には、保健婦が電話により服薬の指導を行った。服薬期間の終了後に、6 ヶ月間の服薬状況についてアンケート調査を行い 111 人より回答を得た。服薬ない日が「7 日未満」は 77 人 (69.4%) と他の同様の事例に比べ服薬率は高かった。

今回の事例では、30 歳以上の教職員に対して希望者にはツ反を実施したが、予防内服の指示はしなかった。その結果 30-39 歳の教職員の 2 ヶ月以降の発病は、10 人中 5 人 (50.0%) と多かった。ツ反発赤径 30mm 以上かつ 2 ヶ月時点で発病していなかった 3 年生徒、同クラブ生徒、教職員を対象として、予防内服の有無別に 2 ヶ月以降の発病率を比較したところ、下表のように「予防内服あり」の発病率は 1.9%と、「予防内服なし」の 25.0%に比べ有意に低く、30 歳代の接触者にツ反検査を実施し、予防内服を検討する価値はあると思われる。

表 予防内服有無別の発病率 (%)

| | 発病あり | 発病なし | 小計 |
|--------|----------|------------|-----------|
| 予防内服あり | 2 (1.9) | 103 (98.1) | 105 (100) |
| 予防内服なし | 6 (25.0) | 18 (75.0) | 24 (100) |
| 小計 | 8 (6.2) | 121 (93.8) | 129 (100) |

【早期発見対策】今回の事例では、発病者 31 名中 28 名 (90.3%) を検診で発見し、31 名の感染危険度指数は全員 0 であった。発病は感染後 4～18 ヶ月後に起こることが多いが、登録時には感染から数ヶ月経過している接触者もいるので、そのことを考慮し適当な間隔で胸部 X 線検査を実施することは、早期発見対策上有用である。また実際の対応では、接触者に最初に検診の意義と具体的なスケジュールを説明することや、比較読影と 2 重読影ができる体制を整えることが必要である。

I-2

事業所における結核集団感染

○末安禎子、田上祥子、渡辺尚、力丸徹、大泉耕太郎（久留米大学第一内科）

（背景）我が国における結核集団感染の報告は、過去10年間で増加傾向にある。最近の特徴の一つとして、集団の年齢層の変化があげられている。以前は未成年者の集団がその大半を占めていたのに対して、最近では事業所や病院を中心とした成人の集団感染が数多く報告されている。中には中高年者の発症もみられており、これは結核患者の減少に伴い成人における未感染者が増加したことによると考えられている。さらに近年、Restriction fragment length polymorphism(RFLP)分析が行われるようになり、外来性再感染も起こりうる事が判明した。成人の集団でもひとたび感染性結核患者が発生すると集団感染が起こりえる状況にあるといえる。従って、今後の結核対策において、成人の集団感染の予防および発生時の的確な対応は必要不可欠であると考えられる。これらの現状を踏まえて、事業所における集団感染の傾向と問題点および今後の対応策を明らかにするために、過去の事例の文献的考察と自験例の検討を行った。

（対象）1987年より2000年11月までに検索可能であった我が国の事業所における集団感染事例10例の文献的考察および自験例1例の検討。

（検討項目）

1. 初発患者の臨床像（年齢、性別、職種、病型、排菌量、診断までの期間、感染危険度指数、doctor's delay、patient's delayの有無）
2. 発病者数および年齢別内訳
2. 接触者検診のあり方（対象者数、化学予防適応者数、保健所との連携、RFLP分析施行の有無）
4. 職場環境

（結果）初発患者の平均年齢は、35.3歳、男性10名、女性1名、病型はIが1名、IIが6名、IIIが2名、病変の拡がりは2が6名、3が3名であった。排菌量は平均Gaffky5号、診断までの期間は平均8.4ヶ月で感染危険度指数の平均は31.5で最重要であった。doctor's delayは4件、patient's delayは7件にみられた。発病者数の平均は8.3名で、年齢別の内訳は20歳代が44名と圧倒的に多く、30歳代が10

名、10歳代が8名と若年者層に集中していたが、40歳代以上の年齢にも10名の発症がみられた。接触者検診の対象者数の平均は99.1名、化学予防適応者数は平均18.3名で接触者検診の対象者数に対する割合の平均は30%であった。保健所との連携は良好が4件、不良が2件、不明5件であった。RFLP分析施行は6件、未施行は5件であり、1997年以降はほぼ全例に施行されていた。以上の結果より、事業所における集団感染の傾向は以下のようにまとめられた。

1. 発症者は20才台をピークとし、30才台までに多くみられるが、40才以降にも発症しており、中高年層における結核未感染者の増加を反映していた。
2. 初発患者はある程度の排菌量を有していた。
3. doctor's delayあるいはpatient's delayによる診断の遅れが高頻度に見られた。
4. 職種に一定の傾向はなかったが、職場環境としては、多くの人と接する環境あるいは密閉された環境に発病者が多い傾向がみられた。
5. 初発患者からの情報収集の不徹底による感染範囲の拡大が少なからず認められた。
6. 保健所との連携は約1/3の症例において概ね良好であったが、事業所、産業医、医療機関、保健所間の連携は必ずしも十分とはいえない。

（考察）集団感染の予防のために結核の早期診断は必要不可欠であり、そのためには普段の事業所職員および医師への結核の啓蒙、事業所における環境改善、健康管理の徹底、検診の質の向上が必要と考えられる。集団感染発生時の対応としては、初発患者の排菌量、症状持続期間、周囲との接触状況の詳細な情報に基づいて、接触者検診の範囲、検査項目を決定し、十分な期間の追跡を行うことが重要と考えられる。また、普段および患者発生時の双方において、保健所を軸とした事業所、産業医、医療機関相互の情報交換が必要と考えられる。

I-3

多剤耐性結核菌による集団感染

佐々木 結花 (国立療養所千葉東病院呼吸器科)

多剤耐性結核症とは、INH, RFP両剤に耐性を示す結核症と定義され、治療において難渋することから結核対策上重大な問題であると考えられる。本邦においては多剤耐性結核菌による集団感染事例の報告は我々の報告例を含め3例であるが、世界的に多くの報告がなされており、本邦においても近い将来に大きな問題となると考えられる。今回、我々の経験した多剤耐性結核菌による集団感染事例を元にし、多剤耐性結核について検討を加えたので報告する。

【事例】症例①は48歳、男性である。1996年1月から咳嗽、喀痰を自覚するも放置し、3月、某院受診し胸部エックス線写真上異常を指摘され喀痰検査にてGaffky9号であったため、当院紹介入院となった。入院後、INH + RFP + EB + PZAにて治療を開始したが、無断外出、飲酒などを繰り返し約2ヶ月で自己退院となった。その後INH (0.1)、RFP (50)、SM (20) に耐性であることが判明したが不規則治療を繰り返した。症例①の家族検診は1996年に施行され、子供はツベルクリン反応強陽性であり化学予防とされたが内容はINH6ヶ月投与であり、薬剤感受性検査の判明後も変更されなかった。妻 (38歳) は初回検診にて胸部エックス線写真撮影が行われたがその後受診を拒否し、1999年当院においてあらためて妻、子供の検診、化学予防を行った。症例①は2000年1月、喀血死した。

症例②は57歳、男性で、1998年1月、当院入院となったが、入院後症例①と同業種の会合にて数年にわたる接触があったことが判明した。また、1998年5月に症例③ (43歳、男性) が当院に紹介入院となったが、やはり症例①、②とともに会合に加わっていたことが判明し、3例の薬剤感受性パターン、RFLPが一致した。その後1998年8月に症例④ (46歳、男性) が当院に紹介され、同様の薬剤感受性パターンをしめた。患者間の情報から他2名の会合仲間の存在を把握したが、症例⑤ (69歳、男性) は1997年11月に他院にて肺結核を治療され、抗結核剤に耐性を認めず、症例①からの感染は否定された。症例⑥ (29歳、男性) は1997年に肺結核を発病し、いったん改善したが1998年に再発し某院で治療されており、同様な薬剤耐性結核であった

が詳細は不明である。症例②③④⑤⑥は症例①の有症状時また肺結核による入院後の無断外出中、個室にて麻雀を長時間繰り返し行っており、その時点にて感染したと考えられた。症例②④は結核治療中に死亡した。【問題点】本事例は多剤耐性結核菌によって中高年齢者が集団感染を生じたが、初発患者に病識が欠如し周囲への配慮を怠った結果生じた感染事例であるが、症例①発症時点において接触者検診の適切な実施があれば他患者は発見されたと考えられ、予防可能例であったと考えられる。患者が多剤耐性結核症であった場合でも一般の結核と同様に感染および発病の予防が最大の予防対策であり、適切な接触者検診を行わねばならず、この徹底が多剤耐性結核の減少に結びつくと考えられる。多剤耐性結核菌は治療に難渋することから感染を疑われたものに対する化学予防を慎重に行う必要がある。本事例では症例①の子供に対しINH投与が行われ、化学予防としては無効であったと考えられ、薬剤感受性に合致した化学予防が必要と考えられる。また、本例は入院生活になじみず自己退院となった。多剤耐性患者であっても現状では入院になじみないあるいは入院を拒否する患者に対して入院隔離を行うことは不可能である。今後患者管理を行う上で検討しなければならない点であると考えられる。

【考案】多剤耐性結核菌による結核集団感染事例を経験し、通常の肺結核の対策と同様感染および発病予防が最も重要であると考えた。現在では患者の薬剤耐性が判明した時点で公式に医療機関から保健所に薬剤耐性を連絡する手段はない。我々の施設では保健所向けに薬剤耐性を連絡する患者票を作り連絡する方法について模索している。また、千葉県下保健所に対しアンケートを行い、保健所が薬剤耐性検査の結果について迅速な連絡を希望していることが明らかであった。これらの結果から今後薬剤耐性結核菌症例の管理についても検討を加え、改善を図る必要があると考えられた。

集団感染の分子疫学的検討からみた今後の課題

高橋 光良 (結研・細菌)

結核の疫学は1980年代後半に発見された挿入因子(IS)6110をプローブとしたRFLP分析を利用して菌の亜分類が可能となり、分子疫学と呼ばれる新たな学問に発展した。ここではRFLP分析の始まりからこれまでに解析された知見を述べると共にその応用、最近の結核集団感染の特徴および将来に向けたコンピュータ管理システムについて総括したい。

当初、本法は動物継代、培養継代および薬剤感受性の変化に対して安定性であることが示された。しかし、集団感染、3日連続喀痰培養や持続感染患者でのISの安定性からみるとRFLPパターンで約26%に1本の付加および欠損のバンドが見られることを報告した。このことは感染源を追跡する上で留意すべき点である。これまでに多くの研究者が結核対策にIS6110に基づくRFLP分析で評価し、感染に対するリスク因子を解析してきた。その結果、感染源追跡で大きな役割を果たすのが院内感染、集団感染および予防内服と接触者検診の範囲の決定である。これにより経費の節約、隠れた感染源の証明が可能となり、予防処置や結核対策に貢献できうる。また、大都市を中心とした外国人の結核が問題視され、特に耐性菌の伝播の有無が重要となるが、各国でのISパターンとスポリゴタイピングの特異性から薬剤耐性菌のモニタリングが可能となっている。さらに、検査室でのcross-contaminationの問題で培養陽性になった患者のレントゲン所見から結核の痕跡が無い事例で本法を用いて証明できうる。欧米でも培養陽性例でも特にコロニー数が数個の場合はcross-contaminationの確率が高いと述べている。加えて、再燃・外来性の再感染の区別等に優れた分析方法である。例えば外来性の再感染では多剤耐性菌を保有する結核患者と薬剤感受性菌を保有する結核患者を同室にすると薬剤感受性菌を保有する患者の菌が多剤耐性菌に置換する外来性の再感染が生ずることがRFLPで証明されている。このことは病室や空調設備を別にすべきであることを示唆している。一方、再燃事例としては糖尿病患者の治療脱落例にRFLPの同一パターンから証明されている。また、BCG接種後のリンパ節腫脹や膀胱癌のBCG免疫療法後の材料か

ら分離された菌をタイピングより判別可能である。これにより確実な治療が可能となった。

本法で得られた日本の同一パターンを持つクラスターを示す結核菌は最近発生している株であると考えられる。しかし、結核蔓延国での評価は必ずしも最近の感染を意味せず類似性のパターンが多数存在することが報告されている。中蔓延国である本邦での評価は類似性パターンが約半分あり、その中で高齢者層と青年層で同一パターンと類似性パターンを示すことが解析されており国により対策を変えるべきであることを意味している。

結核の集団感染に伴う対策上の問題点とし現行では人道的立場から予防内服を以て隔離に相当する処置を取り入れているが、最近、低頻度ではあるがSM耐性菌やINH耐性菌、多剤耐性菌による同一パターンでの伝播が確認されており、十分に注意をすべきである。上記述べたように感染経路の解明に有効な手段である。しかし、高齢者間での調査での接点を見出すことは難しく、さらに保健婦の移動により疫学調査が不可能になる場合が多い。この回避策としてはコンピュータ(CP)による患者管理であるが、個人情報からの来年度から実施される法律に触れるためインフォームドコンセントの必要があり、これを回避するための何らかの手段が必要となろう。最近の集団発生では精神病院、癌センター、学校、サウナ、パチンコ、事業所、宗教団体、ホームレス等の報告が知られており、これらからコミュニティ内の伝播が問題となっている。当所での依頼分析中で希に散発したと考えられる同一パターンを示す株が地域を越えて検出されることがあるが、数多くの検体から検出することは不可能である。しかし、患者の転院を基に散発性の集団発生が発見された事例を見るとCP患者管理のシステム化が将来有力な手段として活躍するだろう。

集団感染における関係機関の連携

○藤岡正信（愛知県半田保健所）
加藤昌弘（愛知県健康福祉部健康対策課）

【目的】結核の集団感染や集団発病は、対象施設の定期外検診により発見されることが多い。この実施を通じて、保健所と関係機関との連携が作られ、後の対応にも関係してくる。定期外検診の現状を愛知県（名古屋市を除く）の成績より分析して、より良い連携を考える。

【調査対象と方法】対象は1997年～99年の3年間に実施され、愛知県衛生部（現 健康福祉部）で情報が得られた定期外検診とした。調査資料は県に報告される「定期外検診対象者発生調査票」及び「経過調査票」を使用し、定期外検診に関する関係機関との対策会議や説明会の状況については別に補足調査を行った。

定期外検診の実施数は対象施設別とし、複数患者発生による同一施設の実施は1事例とし、同一患者による2施設実施は2事例として扱った。また、家内企業等で家族検診の拡大と考えられる事例は対象から除いた。なお、対象施設は、事業所、病院（診療所を含む）、施設（老健施設、特養、老人ホームなど）、学校・塾、その他に分類した。

【調査結果】①調査対象となる定期外検診は、97年67件、98年146件、99年173件の合計386件であり、この間の新登録患者数の9.9%であった。対象施設別では、事業所202件、病院114件、施設34件、学校27件、その他9件であった。

②97年から98年に件数の急増がみられたが、事業所(2.2倍)、病院(3.3)、施設(1.7)による増であり、学校は変わらなかった。

③保健所間の連携は、97年15件(22.4%)、98年38件(26.0)、99年47件(27.2)と合計100件(25.9)があった。県外への依頼は23件、逆に依頼を受けたのは21件で、56件は県内の保健所間であった。県内の協力は、97年から順に4、20、32件と増加していた。

④患者との接触は、大部分本人面接が病院で行われ、発病経過の聴取と共に定期外実施の了解を得

ていた。本人と面接できなかった理由は、早期の死亡、意識障害、痴呆と県外の入院であった。

⑤事業所の定期外は、8割が保健所と業者で実施されたが、25件は職場の定期検診を代用し、12件は社内の臨時検診として行われていた。後者では健康管理センターを備える所が多かった。事業所の窓口は、部課長や人事担当、健康管理担当が当たり、産業医の意見が入ることは希であった。

⑥病院では、保健所が直接関与した8件を除き、8割近くが独自に臨時の検診を行い、2割は定期の検診を代用していた。

⑦施設では、保健所と業者実施が半数を占め、臨時検診と定期の利用が残り分けられた。学校は大学の1例を除き、保健所と業者で実施していた。

⑧結核診査協議会への定期外事例の相談は、問題事例や興味事例を示す12、診査委員会に限った事例を示す1、相談しない3であった。

【考察とまとめ】結核の定期外検診は増加傾向にあり、最近では特に顕著である。保健所の結核対策に対する機能強化に加えて、『結核緊急事態宣言』を通して、国全体に結核への関心が高まったためと考えられた。

定期外検診の実施方法は、対象施設で大きく異なり、事業所と学校では保健所実施が多く、病院施設では独自に行う傾向が強い。実施については保健所の関与が望ましく、相互の情報提供や対策会議の開催、検診成績の共有などが望まれる。このためには、両者の信頼関係が必要であるし、その後の集団感染発生時に有効となる。

愛知県では、98年3月に医療機関向け院内感染マニュアルを作成・配布した。病院での実施の増加や保健所の院内感染対策委員会への参加もみられるようになった。最近では、保健所の発生届受理前に、事業所より所内の対応への相談が寄せられている。これらに適確に対応することが、その後の関係機関との連携につながるのではと考えられた。

非定型抗酸菌症の治療指針の評価

座長 岸 不盡彌 (北海道社会保険中央病院)
坂谷 光則 (国立療養所近畿中央病院)

非定型抗酸菌症 (非結核性抗酸菌症), ことに肺非定型抗酸菌症はこの10年来増加が指摘されているが, その治療は経験に依拠するところが多かった。また肺非定型抗酸菌症は結核と異なり, 隔離の必要がないことや自然軽快する例もあることから, その診断と治療には安易な対応が見られることもある。1997年, ATSは非定型抗酸菌症の診断と治療について指針を示し, わが国では1998年本学会非定型抗酸菌症対策委員会が非定型抗酸菌症の治療に関する見解を発表している。

現時点で新しい治療指針の評価は難しいが, 過去における診断基準に則った症例に対する治療と比較しながら, 新しい治療の指針を検討しておくことは今後の治療を決めていく上で意義があると考えられる。そこで非定型抗酸菌症の治療経験の豊富な先生方に治療指針の検討をお願いしている。

水谷先生は, 症例数の多いMAC症での治療指針を48例について検討した。CAMを基盤とした治療方式は, 排菌停止は90%であったが, 再発率が高く18カ月を経過した症例で培養陰性を継続するものは約60%と困難な問題があること, M.kansasii症は130例余の検

討でRFPの導入により極めて成績が良いことを示していただく。

鈴木先生には, MAC, M.kansasii以外の肺非定型抗酸菌症の治療について指針を検討していただく。

小橋先生は, ガイドラインに沿った肺MAC症の治療成績を中国四国抗酸菌症研究会と共同で多数例について検討し, 過去の治療方式と指針によるものとの比較からCAMを含む治療の有用性について明らかにしていただく。

原田先生には, 5年以上長期に観察した肺MAC症例について, 死亡例も含めて検討いただくが, 指針の有用性とともに関々の症例の病型や進展形式などに応じた治療の対応についても明らかにしていただく。死亡例についての検討結果も参考になると思われる。

久場先生には, 9年間にわたる肺非定型抗酸菌症の治療成績をMAC症, M.kansasii症, 迅速発育菌等について指針の評価をしていただく。

以上5人の演者の経験と指針への評価が, 治療困難な非定型抗酸菌症の治療指針にたいし何らかの追加が出来れば幸いであると考えられる。

II - 1

非定型抗酸菌症の治療指針の評価

水谷清二(結核予防会複十字病院 呼吸器科)

非定型抗酸菌 (NTM)症における治療指針は主なものでも 1997年 American Thoracic Society(ATS)、1998年わが国の結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会報告、1999年 British Thoracic Society(BTS)のものなどがある。現時点で治療指針の評価が可能な菌種は症例数の多い *M.kansasii* と *M.avium complex* であり他の菌種は症例数が少なく評価できない。このため今回はこの2菌種での特に初回 HIV 陰性呼吸器病変につき既に提起された治療指針の評価を自験例を交えて行うものとする。

1. MAC 症での治療指針と評価

ATS の MAC 症での治療指針はまず 1990 年ついで 1997 年に提起された。二つの指針での大きな違いは 1997 年の場合、INH の評価が低下しこの代わりに Clarithromycin(CAM) /Azithromycin(AZM)が第一位に、また EB が第二位に位置付けられた点である。この背景には AIDS での DMAC(播種性 MAC 症)の成績と経験があり、EB を使用した場合 CAM 耐性菌の抑制と他の薬剤との相乗効果に優れるとされた。RFP/RBT や SM を併用薬剤として治療により一年間培養が陰性であれば治療を終了とするものである。1990 年の指針では治療期間は少なくとも治療で一年間は培養陰性を達成した上で 18-24 ヶ月の長きに及ぶものであった。このように CAM の導入は治療期間の短縮のみならず排菌停止率でも優れたものであり 1999 年の 80%から 1997 年の指針では 90%に改善すると報告された。なおこの成績には気管支鏡などを用いた早期の症例が含まれている。一方 BTS の指針では DMAC では CAM と EB の併用が大切であり RBT の追加が有用であるとしているが呼吸器感染症の場合は、EB と RFP の併用を基礎に 24 ヶ月治療すべきであり SM/INH、更には CAM の使用などについては積極的な方針を示してはいない。さて本邦の指針は SM/KM/EVM の内 1 剤、その他 EB/RFP の 3 剤ないしこの上に IMH の併用の 4 剤が一般的であるとしている。INH の効

果については ATS のごとく、その効果への疑義を、さらには CAM については、その効果について但し書きの形で申し添えている。更に本邦の場合 CAM の使用には健康保険の制約の問題点があり、解決されるべき問題とされている。以上の指針を鑑み当院で ATS の診断基準を満たし、CAM,EB,RFP 3 剤を基盤とし、この上に SM/KM を指示された期間服用した 48 例につき検証した。この結果、排菌停止は 89.6%と ATS の報告した成績と同等であり CAM を基盤とした治療方式の有用性を実証するものであった。しかし再発率が高く 18 ヶ月を経過した症例で培養陰性を継続するものは約 60%であり、本症の管理の難しさを示唆するものであった。

2. *M.kansasii* 症の指針と評価

RFP の導入により成績は著しく改善した。原則的に治療容易な菌種とされる。INH の低濃度耐性に対する評価で ATS と BTS と INH の本症における併用薬としての位置付けが異なっている。ATS は INH の低濃度耐性を問題としておらず INH,RFP,EB の 3 剤治療 1 年間で良好な成績が得られるとしている。一方 BTS は INH を加えても成績に差異はないとして EB,RFP の 9 ヶ月治療で良いとしている。本邦での指針は ATS の指針と大略同一であり、INH,EB,RFP の 12 ヶ月(18 ヶ月)を原則としている。我々の 130 名ほどの検討では再発を含め成績は極めて良好であり、膿胸への感染などが例外としてあげられた。

以上 ATS,BTS,本邦の治療指針の評価を概観したところ、指針に多少の差異は認められるものの *M.kansasii* に関しては満足しうるものといえよう。しかし MAC に関しては初回例かつ CAM を含めた治療方式を継続しえた場合は 90%程度の排菌陰性化が期待しうるものの、何らかの副作用のために服薬を継続できないものが 50%以上認められていること、依然として再発率が高いなど多くの問題点がある。治療すべき病態の理解も含め問題点を明確にしたい。

/ II-2

MAC、*M. kansasii*以外の肺非定型抗酸菌症の治療

○鈴木克洋、吉田 亮、坂谷光則（国立療養所近畿中央病院内科・呼吸器科）

肺非定型抗酸菌症の相対的・絶対的増加が指摘されて久しく、現在ではほとんどの呼吸器専門医が日常の臨床でその診断・治療を経験しているものと推測される。肺結核と異なり患者からの感染は無視でき、結核病棟を持たない病院でも管理が可能であるため、ある意味では結核以上に一般的な抗酸菌症となっている。肺非定型抗酸菌症の結核との違いのうち、特に治療に関連する点をまとめると、1) 隔離の必要がない、2) 薬剤感受性を調べる方法論が確立していないので、菌種ごとに経験的治療をせざるを得ない、3) *M. kansasii*症以外では結核なみに治療させる治療法はいまだない、4) 無治療でも進行しない例や自然軽快する例が多々ある、等となる。従来抗結核薬の多剤併用療法が肺非定型抗酸菌症の一般的な治療法であったが、1990年代になりCAMとニューキノロン剤の有効性が報告され、1997年にはATSのガイドラインが、1998年には日本結核病学会の治療に関する見解が発表されるに至った。肺 *M. kansasii* 症に関しては、従来よりINH+RFP+EBによる12-18ヶ月の治療で充分治癒が期待できる事が判明している。また肺MAC症については、両ガイドラインでCAM+RFP+EB（重症例では初期2-3ヶ月間アミノ配糖体を追加）による1-2年間の治療が推奨され、初回治療例では80%程度の排菌陰性化が得られることが内外で報告されている。

一方非定型抗酸菌症の約10%を占める上記2菌種以外の抗酸菌による疾患については、両ガイドラインでの推薦処方是一部にあるものの一般的に経験が乏しく、漫然とMACに準じて治療している例もしばしば見かける。そこで我々は当院における最近3年間の上記2菌種以外の非定型抗酸菌症の頻度、治

療法、経過等をまとめることとした。当院検査科のデータベースより検索したところ、1998年1月5日から2000年7月31日までに提出された臨床検体から培養・同定された抗酸菌は全部で5573株であった。その内訳は、結核菌4002株(71.8%)、MAC867株(15.6%)、*M. kansasii*464株(8.3%)、*M. fortuitum* 48株、*M. chelonae* 46株、*M. abscessus* 41株、*M. peregrinum* 2株、*M. scroflaceum* 30株、*M. gordonae* 23株、*M. szulgai* 14株、*M. xenopi* 2株、*M. nonchromogenicum* 2株、*M. simiae* 3株、同定不能29株であった。検体の種類では喀痰が5302、気管支鏡による検体が90、胃液66、胸水47、組織18、その他30であった。上記した様に、MAC、*M. kansasii*以外の非定型抗酸菌が全部で211株、全抗酸菌の約3.8%、全非定型抗酸菌の約13.4%を占めていた。その中では迅速発育菌が137株と過半をしめ、次いで暗発色菌67株であった。迅速発育菌は増殖速度が早く、アミノ配糖体以外の抗結核薬剤は無効であるが、CAMは有効である等の共通の性質を持っている。MACの標準療法であるCAM+RFP+EBではコントロールすることができない事もあり、今後臨床問題になる例が増加するものと思われる。今回は菌株データからの分析のみを行ったため、同一患者から複数回同定検査が依頼されている可能性を除外していないし、肺非定型抗酸菌症の診断基準を満たすかどうかの確認もしていない。従って上記した各抗酸菌の頻度が当院での各々の抗酸菌症の頻度を正確に表している訳ではない点に御注意願いたい。シンポジウム講演時には臨床データの分析も加え、迅速発育菌を中心に治療法や経過につき発表する予定である。

II-3

ガイドラインに沿った肺MAC症の治療成績

○小橋吉博, 沖本二郎(川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科)

松島敏春(川崎医科大学呼吸器内科)

上田暢男, 森高智典, 西村一孝, 阿部聖裕, 竹山博泰, 江田良輔, 矢野修一, 大西隆行, 森 健一
(中国四国抗酸菌症研究会)

【目的】肺 *Mycobacterium avium-intracellulare complex* 症(以下肺MAC症)は, 肺結核症のごとく確実に有効な化学療法がないため, 治療に難渋することが多い。これに対し, 1997年にATSがRFP, EB, CAMにアミノ配糖体を加えた治療を12ヵ月以上施行するように唱えてから, 日本結核病学会も1998年にRFP, EB, CAMにアミノ配糖体を加えた治療を提言している。今回私共は, 肺非定型抗酸菌症の大半を占める肺MAC症に焦点を絞り, ATSならびに日本結核病学会の提言した治療ガイドラインが臨床に適切かどうか, 過去の治療法との比較も併せて検討した。

【対象と方法】対象は, 中国四国抗酸菌症研究会に属する施設で, 国立療養所肺非定型抗酸菌症共同研究班の非定型抗酸菌症(肺感染症)の診断基準を満たした肺MAC症118例(*M. avium* 63例, *M. intracellulare* 55例)とした。調査期間は1995年4月から2000年10月迄とし, 全例6ヵ月以上の治療が行われ, 治療開始から12ヵ月以上経過観察が施行できた症例とした。これらの症例に施行された治療法および効果判定(除菌効果, 再排菌の有無, 画像所見を含めた臨床的改善度)に重点をおき, retrospectiveに行った。

【結果】対象患者の性別は男性49例, 女性69例で, 年齢は男性平均69.3歳, 女性平均67.2歳であった。病型は一次感染型71例, 二次感染型47例, 呼吸器疾患の既往は肺結核29例, 気管支拡張症8例の順に多くみられた。画像所見では, 病側は両側性68例, 右側34例, 左側16例, 病型は日本結核病学会分類のI型13例, II型48例, III型57例, 拡がりは1が49例, 2が53例, 3が16例であった。

治療状況は, 抗結核薬+CAMが69例, 抗結核薬のみが33例, その他16例(CAMのみ8例, 抗結核薬+NQs

4例, CAM+NQs 2例, NQsのみ2例)で, 治療期間は6~30ヵ月間(平均11.5ヵ月間)と長期にわたっていた。治療効果は, 抗結核薬+CAMが69例中30例(43%)で菌陰性化がえられ, うち12例が再排菌, 改善がえられたのは22例(32%)に対し, 抗結核薬のみでは33例中10例(30%)で菌陰性化, うち7例が再排菌, 改善は4例(12%)と抗結核薬+CAMによる治療法がより優れた成績を得ていた。次に, 抗結核薬+CAMによる治療69例のなかでは, ガイドラインに一致したRFP+EB+SM+CAMが20例あり, 11例(55%)で菌陰性化, うち4例は再排菌, 改善は8例(40%)に対し, 他の抗結核薬+CAMは49例あり, 21例(43%)で菌陰性化, うち8例で再排菌, 改善が14例(29%)とガイドラインに沿った治療法が最も優れた成績であった。

副作用の出現率は全体で17%, RFP+EB+SM+CAMによる治療法でも15%で重篤な副作用は1例もなかった。全体の転帰は, 改善27例(23%), 不変56例(47%), 悪化19例(16%), 死亡16例(14%)で, 死亡したうち抗結核薬のみの治療によるものが8例を占め, RFP+EB+SM+CAMでは1例もなかった。

【考察】肺MAC症に対して, RFP+EB+SM+CAMという治療法をATSおよび日本結核病学会は治療ガイドラインとして提言したが, 現時点における私共の検討結果からも, 他の抗結核薬+CAM, 抗結核薬のみによる治療法に比して高い除菌効果, 画像所見を中心とした臨床的改善度がえられており, 再排菌例も少なく, 副作用の出現率も低いことから有用な治療法の一つと考えられた。しかし, いまだ肺結核に対する治療効果に比較すると不十分な成績であり, 今後新しい非定型抗酸菌に有効な治療薬の開発が望まれる。

Ⅱ-4

肺 *M. avium* complex (MAC) 症の5年以上長期観察例および死亡例から見た検討

原田 進 (国立療養所大牟田病院)

【はじめに】第71回総会(1996年)のシンポジウムにおいて、演者は「*M. avium* complex (MAC) 症の治療の現状」を報告した。その中で、九州地区国療13施設の調査から、①HRE、HRS または HR に CAM または NQs 1 剤の3剤併用による3～12ヶ月以内の比較的短期治療が多いこと②初回治療における排菌陰転率は70%以上と良好で、排菌の陰転化や臨床所見の改善が得られない症例に、より多くの薬剤の併用や長期治療が行われること、また当院の臨床成績から③初回治療では抗結核剤の2剤より3剤併用が有意に優れていること④長期に経過観察すると50%近くが再発を繰り返して悪化し、20%以上の死亡例があったこと⑤治療開始時重症例は65%が死亡し、胸部X線像からみた重症度が、治療効果や予後に大きな影響を及ぼすことを報告した。これらの成績を踏まえ、以下の検討から「非定型抗酸菌症の治療指針(1998年)」の評価を行いたい。

【対象と方法】1982年～1999年に当院に入院した肺MAC症は245例(男性95例、女性150例、平均71.0±8.4歳)であった。これらの症例から、I. 肺MAC症による死亡例(以下死亡例)33例(13.5%)と5年以上経過観察し現在生存例(以下生存例)41例(16.7%)の臨床像の比較、II. 5年以上経過観察した50例(20.7%)の治療および臨床経過を検討した。

【結果】I. 1) 肺MAC症による死亡例では男性が57.6%と多く、感染型分類では一次感染型と二次感染型(約90%は先行肺疾患が結核)がほぼ同数であった。一方、生存例では女性が65.9%と多く、一次感染型が80.5%を占めていた。一次感染型の画像分類では、死亡例では結核類似型が50%であったのに対し、生存例では15.2%と少なかった。2) 死亡例において、一次感染型の結核類似型および二次感染型では約90%が結核様進展を示したのに対し、一次感染型のびまん型ではびまん性、気管支拡張性進展が62.5%と多かった。3) 結核様進展の25例とびまん性、気管支拡張性進展の8例の比較では、死亡時排菌陽性がそれぞれ84%、12.5%、死亡時平均年齢は71.2歳、81.6歳、推定発症から死亡までの期間は平均8年、

14年であった。4) 初回入院時の胸部X線像(学会分類)を死亡例と生存例で比較すると、死亡例では中等度以上の進展例が多く、入院時年齢も平均71歳と生存例に比べ約6歳高かった。5) 死亡例では入院後死亡までの期間は平均約3年で、約30%が入院後1年以内に死亡していた。

以上より、結核様進展では、排菌と予後は相関していたが、びまん性進展では相関がないこと、悪化進展の速度は前者が速く、また治療開始時の病変が中等度以上であれば、治療に対する反応が悪く、予後も悪いという結果であった。

II. 1) 5年以上の経過観察例は男性17例、女性33例、一次感染型38例、二次感染型12例であった。初回治療終了時(1～2年後)の成績は、排菌陰性化率78%、画像では改善68%、不変22%、悪化10%と良好であった。しかし、5年後では、排菌陰性は42%、画像では改善30%、不変22%、悪化48%となり、最終観察時では排菌陰性は78%、画像では改善22%、不変24%、悪化54%であった。治療成績を一次感染型と二次感染型で比較すると、画像ではそれぞれ改善23.7%、16.7%、不変15.8%、50.0%、悪化60.2%、33.3%で、排菌陰性は71.1%、33.3%であり、排菌と画像所見との間に相関がみられなかった。初回治療で抗結核剤のみの群と抗結核剤+新薬(NQs、CAM、AMK)群で比較すると、5年後の画像では、抗結核剤+新薬群に悪化例が少ない傾向であった。治療経過に影響を与えるその他の因子についても検討する予定である。

【結語】「肺MAC症の治療指針」は臨床的に有用と考える。しかし、前述の検討成績から、初回治療では出来るだけ早期に、有効な3～4剤の組み合わせを十分な期間(少なくとも排菌陰性化後1年以上)投与し、治療終了後も長期の経過観察が必要である。経過観察は排菌と共に胸部CT等の画像検査も必要であり、肺MAC症の病型や進展形式など個々の症例に応じた治療の対応が必要である。更にEBMによる肺MAC症の治療指針の決定には前向き治療試験が必要であろう。

II-5

肺非定型抗酸菌症の治療成績—治療指針評価を中心に

○久場睦夫¹, 宮城 茂¹, 大湾勤子¹, 金森修三¹, 源河圭一郎² (国立療養所沖縄病院内科¹, 外科²)

非定型抗酸菌症は増加しつつあるが、特にその中で大多数を占める *Mycobacterium avium* complex (以下 MAC 症) は必ずしも抗結核治療に奏功するとは限らず不幸な転帰をとる例も希ならずみられる。この MAC 症をはじめ本症の多くの菌種は抗菌薬に対する反応が一定せず、治療法の選択や治療効果の予測が困難な事が多いが、1997年、ATS は非定型(非結核性)抗酸菌症の診断と治療について指針を示し、本邦では1998年非定型抗酸菌症対策委員会が非定型抗酸菌症の治療に関する見解を発表している。今回、私共は、自験症例における本症の治療成績について、示された指針からみた検討を行った。

I. 対象と方法

1991年1月から1999年12月までの9年間に当院検査室にて分離培養された非定型抗酸菌の検体は527検体であり、これらの検出源者は延べ216例であった。このうち、国立療養所非定型抗酸菌症研究班の本症診断基準を満たす症例は86例であり、これら症例の治療成績について、発表された指針に沿った検討を行った。

II. 結果

1) 対象症例の背景

対象群の起炎菌の内訳は、MAC が44例 (*M. intracellulare* 35, *M. avium* 9)・51.2%, *M. kansasii* 27例・31.4%, *M. abscessus* 4例・4.7%, *M. fortuitum* 3例・3.5%, *M. cheonae* 3例・3.5%, その他5例 (*M. xenopi* 1例, *M. szulgai* 1例, 未同定3例) と全国的な統計に比し *M. kansasii* と第IV群の比率が高い傾向にあった。性別では男性52例・60.5%, 女性34例・39.5%, 年齢は36歳~99歳・平均68.9歳, 年代別では60歳以上が83%を占めていた。呼吸器基礎疾患の有無別にみると、無し群: 一次型40例・46.5%, 有り群: 二次型40例・46.5%, 判定不能6例・7%であった。

2) 治療成績

1. MAC 症

高齢や全身状態不良、副作用等で、指針に準じた治療を行い得なかった例が8例あり、これを除く38例で検

討した。クラリスロマイシン(以下 CAM)を加えない HRE あるいは HRES を主体に開始した群は20例のうち16例・80%が菌陰性化をみたが、9カ月以上再排菌の無い例は6例・30%であった。高齢等でアミノグリコシド系や EB が投与困難で HR+LVFX or OFLX or CFX の8例では5例が菌陰性化したが、9カ月以上菌陰性持続が確認された例は1例のみであった。一方、CAMを加えた療法群では8例中全例が菌陰性化、うち6例75%が9カ月以上再排菌を認めていない。後者療法の優位性が示唆された。

2. *M. kansasii* 症 (以下 MK 症)

短期での転帰等で治療効果を判定し得なかった5例を除く、22例で検討した。HRE での化療群が19例で1例を除く18例94.7%が菌陰性化し、1年以上再排菌なく経過した。HRE→HRE の3例も菌陰性化後、1年以上経過している。即ち HRE を主剤とする療法で22例中1例を除く21例・95.5%で軽快した。

3. 迅速発育菌

M. abscessus 症は4例中1例では HRE+CAM で菌陰性化が得られたが、他2例は CAM を含むレジメンにも関わらず排菌が持続している。(1例は肺癌にて死亡)

M. chelonae 症および *M. fortuitum* 症の6例では、CAM+CFX+HR の1例および CAM+OFLX+HR の1例で3カ月以上の陰性化が得られた。

4. その他の菌種

M. xenopi による1例および *M. szulgai* よる1例は、何れも HRE により菌陰性化が1年以上得られている。

III. 結語

自験非定型抗酸菌症の治療成績について検討したところ、少数例の成績ではあるが、MAC 症では ATS および我が国のガイドラインの推奨する CAM を含む療法は、従来の療法に比し、有効性が高い可能性が示唆された。MK 症については従来の報告と同様、指針に準じた療法により良好な成績であった。私共の検討は少数例の結果であり、確とした事はいえないが、発表時は幾らかでも症例を増やすよう、対象期間を広げた成績を報告したい。

シンポジウムⅢ

結核患者の治療支援
—地域支援の立場から—

座長 國分恵子(福井県立大学看護福祉学部)
犬塚君雄(愛知県新城保健所)

はじめに

平成12年4月に公衆衛生審議会結核予防部にワーキンググループ「結核緊急対策検討班」が設置され、同年7月に「結核緊急対策検討班報告書」が公衆衛生審議会結核予防部会長に提出された。

この報告書には、

- 1 都市部における結核対策の強化について
～日本版21世紀型DOTS戦略～
- 2 高齢者の結核対策の強化について
～結核発病高危険群対策～

の2点についてその対策が述べられている。

WHOが目標としている「肺結核喀痰塗抹陽性初回治療患者の85%以上を治療成功に」が、1996年の調査で71.96%¹⁾と未だに達成できないでいる背景に、人口が集中している都市部における結核罹患率の高さに加えて治療中断者の割合の高さがあることは、関係者の周知しているところである。

当シンポジウムでは、「結核患者の治療支援—地域保健の立場から—」と題して、多くの問題を抱える大都市圏における結核対策に焦点を絞り、名古屋市、横浜市、神奈川県を取り組みから、保健と医療、そして福祉がどのように連携して結核患者の治療支援を行なっているかということについて、現状報告

と問題提起並びに新たな課題について意見の交換・議論を深められればと考えている。

まず、名古屋市からは、中村保健所で行われている、住所不定者の結核患者の治療中断を防止するための地域連携型治療支援活動で、治療完了率を向上させている取り組みをご報告いただく。

次いで、横浜市からは、罹患率の高い寿地区をモデル地区に、入院中の治療支援活動と外来治療支援活動を保健・医療・福祉の連携の下に進め、治療成績を上げている実践の報告を、行政(政策立案・予算獲得)の立場、ケースワーカー(相談・組織育成)の立場、病院(医学的管理)の立場、福祉(生活支援)の立場の4人の演者から多角的にご報告いただく。

次いで、神奈川県秦野保健所からは保健所における治療支援活動について、保健所長の立場から実状をご報告いただく。

以上の演者の発表より、検討班報告書で述べられている「日本版21世紀型DOTS戦略」が、地域で展開されるための具体的方法について、結核患者の治療支援の現場で結核の保健看護活動に携わる者にとって実現の可能性の高いものとなるよう、活発な討論がなされることを期待したい。

Ⅲ-1

名古屋市の取り組み

小田内里利（名古屋市中村保健所）

平成11年11月の厚生省通知を受け、名古屋市では平成12年2月に名古屋市DOT事業実施要領を作り、中村保健所を実施主体としたDOT事業を、中村保健所で登録されている結核患者の住所不定者に対して実施することとなった。そこで、結核の治療完了率を高めるために実施されるDOT事業の中で、DOTを監視ではなく治療完了を促す患者サービスと位置付けて、その実施は治療の手段であるという考えを元に、DOT事業の流れを組み立てた。

名古屋市の取り組みの中では、インセンティブを渡して対面服薬治療（DOT）の実施と共に、住所不定者が結核医療機関に入院中にDOT保健婦が病院へ訪問面接を行い、自己退所による治療中断を防止し、結核治療への認識と理解を啓発する保健指導を重要視した。その方法は、まず、入院医療機関とカンファレンスをもち、病院と保健所との間の治療方針や療養指導を統一して、原則として毎週1回DOT保健婦が病院内で場所と時間を決めて面接をし、パンフレットなどを使い、結核についての保健指導・DOTの説明・退院後の生活についてコミュニケーションを取る。また、退院前には、病院のケースワーカーや区役所の民生課の住所不定者相談担当者と

カンファレンスを行い、退院後の居所や生活について話し合いをもつ。

実際には、退院後にDOTに結び付かないケースが多くあり、それぞれのカンファレンスで本人にとって一番よい方法を検討した結果、生活保護の更生施設や医療保護施設へ入所して、結核の治療を継続することとなった。しかし、排菌のまま自己退所するという治療中断がなかったことは大きな成果だと考えている。

名古屋市のDOT事業は、住所不定者の結核患者の治療中断を如何に防止するかを目的としたものであり、治療継続に向けてのコーディネートが治療支援一すなわちDOT事業一だと考えた。関係医療機関、福祉事務所と保健所が密なる連携を持ち、大都市名古屋における結核の治療完了率を向上させていく方法のひとつが今回の事業である。

今や、結核対策も集団から個への対応へと視点を変えてきているように思われるが、中村保健所でDOT事業を実施して、保健所における結核患者への治療支援の難しさ、特に、マンパワーの必要性和結核対策に対する多大なるエネルギーの消耗を感じながら、地域保健の大切さをかみ締めている。

Ⅲ-2-1

「横浜市の取り組み ①行政の立場から」

新堀 嘉代子（横浜市衛生局感染症・難病対策課）

保健・医療・福祉の連携を図った横浜市 DOTS 事業について報告する。

【目的】 特定地域の結核患者の治療中断を防止し治療率を高め、結核感染拡大防止、耐性結核の出現の防止を図ることを目的にDOTS事業を実施する。

【DOTS対象地区の概況】 対象地区は、簡易宿泊所や住所不定者が集中している中区寿地区（人口約 6,000人）のH 11年のり患率が 1,553、喀痰塗抹陽性率が 58.6%と極めて高い状態にある。また、治療中断率はH 3年が 45.3%、H 9年でも、25.4%と高い状態が続いており、再発や薬剤耐性菌の出現が多くなっている。

【横浜市のDOTS事業の概要】

①入院中から外来治療まで一貫したDOTS

寿地区の多くの結核患者が入院する国立療養所南横浜病院（南横浜病院）と退院後患者が通院する寿診療所では、入院から外来治療終了までの間、看護婦が服薬を確認する「DOTS」を実施している。

②DOTSを円滑に行うためのサポート体制

DOTS事業を寿診療所に委託し、結核の専門医や専任看護婦を配置し、また、南横浜病院にMSWとカウンセラーを定期的に派遣し、患者を生活面や心理面から支援するとともに関係機関への情報交換を行っている。

③医療、保健、福祉の連携体制

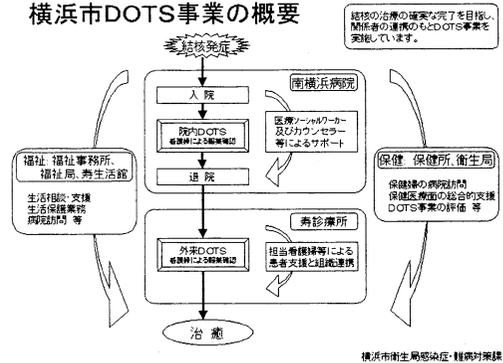
患者を支援する関係機関が共通の認識のもと事業を推進していくため、導入時と経過報告を行う「DOTSカンファレンス」を毎月1回開催している。また、「寿地区結核対策ネットワーク会議」など開催し医師会や近隣の医療機関への情報提供を行っている。

【関係機関の取組み状況】

①保健（保健所・衛生局）の取組み

保健所保健婦は、治療の中断防止や患者との信頼関係を築くため月1回病院訪問を行っており、患者も、保健婦の訪問を楽しみにしている。

横浜市DOTS事業の概要



また、患者管理や関係機関との連絡・調整、治療評価や事業評価を行っている。

②南横浜病院での取組み

病院では、服薬の重要性の理解と服薬を習慣化させるため「院内DOTS」を実施。また、医師、看護婦を寿診療所に派遣し、コンサルテーションや継続看護を行っており、患者にとっても心強い。同病院に派遣しているMSW等はアルコールの問題を抱えた患者の治療中断の予防と外来DOTSの動機付けを行っている。

③寿診療所での取組み

病院を退院した多くの患者は、同診療所において、外来DOTSと喀痰検査など定期的な経過観察を実施。DOTS看護婦は、患者の励ましと来所しない場合、保健所等に適宜連絡し治療が継続できるよう支援体制をとっている。

④福祉（福祉事務所・寿生活館・福祉局）の取組み

患者にとって、生活の安定の確保は最重要課題であり、福祉事務所はその期待に答えている。退院間近な患者には、病院訪問を行い治療に専念できる生活環境を整えている。寿生活館は患者の相談やDOTSに来所しなくなった患者への訪問を行い治療継続を促している。

Ⅲ-2-2

「横浜市の取り組み ②病院の立場から」

河田兼光（国立療養所南横浜病院）

戦後順調に減少してきた結核は、1970年代後半より減少率が鈍化し、1997年には一転して増加に転じた。厚生省は1999年7月「結核緊急事態宣言」を発表し、全国的な結核対策の推進を図っている。特に高齢者対策や、住所不定者等の治療中断者への対策の重要性が指摘されている。横浜市では、簡易宿泊所や住所不定者等が集中している「寿地区」において、結核の罹患率が横浜市全体の4.8倍（平成10年）と極めて高く、緊急に重点的な対策を必要とする特定地域と考えられる。WHOは1995年結核対策の基本戦略としてDOTS（Directly Observed Treatment, Short course）を提唱し、結核感染、結核死、多剤耐性結核の発生を防ぐための最も有効でかつ実施可能な戦略と位置づけた。従来より当院は、神奈川県内に於ける結核拠点施設として寿地区から多くの患者を受け入れてきた。しかしながら治療成績は極めて悪く、平成9年の1年間に入院した45名の内8名が自己退院し、平成10年は67名の内6名が自己退院している。また入院中抗結核薬を内服せず捨てている患者が見つかったため、平成11年2月より試験的に一個病棟のDOTSを開始した。この試みが成功したため、平成11年5月より全結核病棟にDOTSを導入した。原則としてすべての新入院患者に、治療開始後の1ヵ月間院内DOTSを行った。平成12年10月末現在延べ678名に施行するも、拒否や脱落した患者は見られなかった。

これらの院内での動きに加え、横浜市では寿地区内の寿診療所において、DOTS事業を実施することになった。当院へ入院した寿地区の患者は院内DOTSを受けるとともに、横浜市より派遣されたMSW及びカウンセラーの援助を受け、退院後寿診療所でのDOTSへ移行する。また寿診療所へは当院の医師、看護婦が出張し、診療支援を行うとともに保健所、福祉事務所、寿生活館等の関係者と連携して治療を完了する体制が整えられた。平成12年2月より事業が開始され、10月末までに27名がDOTSによる治療を受けている。全例が男性で、39歳以下2名、40歳代3名、50歳代13名、60歳代7名、70歳以上2名で50歳代が約半数を占めた。合併症は糖尿病が5名に、アルコール常習飲酒者が12名に、精神疾患が3名に認められ、アルコール問題へ対処も重要であると考えられた。結核治療歴では初回治療17名、再治療は10名で約1/3と多く、治療期間も長くなる傾向にあった。治療終了患者の寿診療所でのDOTS期間は、1ヵ月未満1名、1～3ヵ月8名、3～6ヵ月4名、6～9ヵ月3名であった。平成12年10月末現在で、治療終了した患者16名、脱落者1名、治療継続中の患者10名で現時点の治癒率は59.3%である。本事業は、病院と診療所の連携に加え、保健所、福祉事務所、寿生活館が一体となって患者支援を行っていることが特徴であり、その詳細について発表する。

Ⅲ-2-3

「横浜市の取り組み ③ DOTS カウンセラー の視点」
町田 政明（南横浜病院 カウンセラー）

病院内でのワーカーとカウンセラーの取り組み

1. 院内 DOTS

平成12年より2月より院内 DOTS を始めて退院したら寿診療所の DOTS に行くもとの雰囲気が出来上り、ワーカーの DOTS 導入が容易になる。

2. アルコールの問題

寿町より入院する人にはアルコールの問題を持つ人が多く見られます。特にアルコールの問題は3割ぐらいの人に見られます。その為に近接のアルコール専門病院に外来通院と外来ミーティング利用を試験的に始めている。

結核治療を優先するとアルコール問題が後回しになるという問題があり、せっかく結核を治療しても、将来アルコール問題を起こして結核の再発に繋がらないか心配な状況である。将来にわたって結核とアルコール治療をどう根治するのか、病院内で両立するものなのか、両立しないならどう院内では取り組むのか今後の課題と考えている。

3. 精神の問題

アルコール以外の精神科の問題を持っている患者も時おり見られ病棟では対応に苦慮しており、近接の精神病院や精神科クリニックの往診を依頼している。今後、更に精神科との連携を強める必要があると考える。

4. 糖尿病の問題

結核患者の中には糖尿病を持つ人も多く、特に寿町独特の問題もあり、病棟看護婦や栄養士も対応に苦慮している。病棟の糖尿病研究会と管理栄養士そして DOTS カウンセラーと連携をして、寿町の糖尿病患者について、退院して寿町に帰ってきた場合を想定して、どう食事を摂ってもらうのかを検討している。現在、寿町の町を実際に見て、寿町の人々がどんな食事を摂っているか調査するも、近くのコンビニでお弁当やカップラーメンを購入する人が多い。他の地区と違いカップラーメンを置いているスペースが圧倒的に多く、近くには便利なお総菜屋も目についた。今後、更に調査を重

ね、寿町の人に叶う提言が出来ればと考える。

5. 経済的問題と住居の問題

寿町から入院する患者さんの多くの心配が経済的問題と住居の問題である。その為、福祉事務所と連絡をとり経済的な不安をなくし、住居については寿町の福祉機関に紹介を依頼するなど連絡をとり、本人の不安を軽減している。

6. ワーカーとカウンセラーの役割

一般地区と違いワーカーやカウンセラーが寿町の人や生活を理解していかないと、対応が難しいと考える。

ワーカーの主な仕事としては、①関係機関と情報交換と調整 ②本人のニーズや問題を把握して、医師や看護と協力して対処する ③病状を把握する ④ DOTS を説明し導入する ⑤ DOTS 導入カンファレンスを主催する ⑥地域の DOTS カンファレンスに参加 ⑦友の会に参加 ⑧退院後の生活について相談にのり、経済問題や住居の情報提供する ⑨カウンセラーと協力してアルコールや精神的問題に対処する

カウンセラーの役割としては、医師はじめ看護、ワーカーと協力して、本人の持つ精神的な問題、アルコール問題に関わり、その問題の解決を図る。アルコール問題について言えば前述のような問題があり、モグラたたきにならないような対策が必要と考えている。また、これらの諸問題に対応する職員に、カウンセラーとして知る情報や知識を提供することも大きな役割と考えている。

今後の問題として ①現在の二人合わせて週三日の勤務体制では対象者が多く、対応が難しくなっている ②中区寿町の患者以外に住所不定者の扱いをどうするか ③退院後の DOTS で一定の効果がある中で、院内脱落者を更に減らす為にはどうしたらよいか、寿町の特殊性を考慮に入れて考える必要があるのではないか

世界的流れや経済的問題から、入院から外来治療へ期待される中で、コ・メディカル役割は、更に大きなものが期待されていると思われる。

Ⅲ-2-4

横浜市寿地区における結核患者へのソーシャルワーク実践—病院訪問と「友の会」の活動から

「横浜市の取り組み ④福祉の立場から」

久保 貴正(横浜市福祉局寿生活館)

○大川 昭博(横浜市福祉局寿生活館)

日雇労働や野宿等、不安定な就労および生活に起因した、多重構造の生活問題をかかえる寿地区居住者の長期的な療養生活を支えるためには、治療継続及び生活保障に必要な地域支援を行うことが不可欠である。

本発表においては、寿地区における結核患者の支援システムと、DOTS事業と並行して毎月一回ずつ行われている、「病院訪問」(ケースワーク)と「友の会」(グループワーク)の場面で患者によって語られた内容から、寿地区の結核患者が治療継続をしていくにあたって必要とされる社会福祉援助及び地域支援のあり方について考察する。

結核の早期発見及び治療勧奨として、年6回無料の寿地区健診を実施している。住民の健康不安についての訴えは多く、また、入院直前が野宿生活であった患者が多いという背景を考えれば、健診という手段を使った呼びかけは重要である。緊急入所先である一時宿泊所での感染判明が目立つことも看過できない。

生活費・医療費保障の面では、圧倒的に生活保護受給者の比率が高い。寿地区には、計102軒7,199室の簡易宿泊所があるが、横浜市ではそこを住所として生活保護を行っており、地区人口6,678人のうち4,571人が居宅で生活保護を受けている。寿地区は、野宿状態で感染した患者の受け皿としても、重要な役割を担っている。(数字は平成11年度調査による)

相談援助の面では、病棟(南横浜病院)・診療所(寿診療所)・地域(寿生活館)それぞれに、ソーシャルワーカーが置かれていることが特筆される。生活保護受給者であれば担当現業員も配置されるから、患者を3本ないしは4本の足で支えられる、というメリットを持つ。

病院訪問時に「今(入院中に)困っていることは何か」を尋ねると、生活保護を受けている人は、生活費の送金日や、部屋代の納入について案じている人が多いが、野宿生活から入院となった人は、「入院できてよかった」という安心感の方が強く、この時点でのニーズは顕著ではない。むしろ、入院後1〜2ヶ月して病状が安定してきてから、いつまで入院するのか、退院

後の生活はどうなるのかといった不安が現れてくるという傾向がある。したがって、この時点での治療方針確立、DOTS導入検討が最も効果的であると思われる。

また、何故DOTSを受け入れたのかを、患者本人に尋ねてみると、多くの人が「とにかく退院したかった」と回答している。入院中は治療内容を自覚しにくいだが、DOTSになって地域に戻れば、一日一回の服薬を定められた期間行えばよいのだから、治療継続のみならず、生活の見通しも持ちやすくなるものと思われる。再発患者の場合は「今度こそ治したい」という思いからDOTSを選択している例もある。いずれにせよ、入院することにより医療が確保されること、生活保護になって当面の生活が保障されること、そして退院して地域で生活する道が開けることにより、段階を踏みながら生活課題と直面し、自分の治療の見通しを立てていけるからこそ、毎日の通院を継続できるのだと思われる。

また、私たちの予想以上に、患者同士の交流が広がっている。同じ時期に苦勞を共にした仲間という意識の下、自分の療養体験や生活状況を、病棟や診療所の待合室、「友の会」の場などにおいて語ることにより、生活課題の認識に繋がっていくものと思われる。すなわち、DOTS事業自体が、患者相互の自治的な基盤の上に成り立っているということは重要である。ゆえにソーシャルワーカーは、面接や友の会で語られた言葉から、患者の主訴や生活課題を読み取り、患者のニーズを地域全体の療養環境向上や社会資源の質的向上につなげていくという責務も負っている。

「簡易宿泊所居住者や野宿生活者は、『管理や束縛を嫌う、あるいは不特定の立場にとどまりたい者』であり、治療中断につながりやすい。」という見方は誤りであり、本人の生活安定とそれを支える収入の保障、直面する生活問題の認識及び問題解決を支える人的支援体制があれば、DOTS事業も地域医療として立派に成立するということを、終了者の事例は教えている。

ただし、アルコール依存症が治療中断の引き金になる危険性は大きく、アルコール治療システムを、結核治療システムの中に組みこむ必要があると思われる。

Ⅲ-3

神奈川県結核患者管理促進事業について

○原田 久、辻村 比呂人(神奈川県秦野保健福祉事務所)、藤野 忠彦、阿部 光徳(国立療養所神奈川病院)

平成12年度から結核対策特別促進事業の補助を受けて実施している神奈川県結核患者管理促進事業は、2つの部分から成る。一つは、結核予防事務を電算化し、確実な接触者検診の実施と事務の効率化を目指す「結核患者・家族情報管理システム」である。もう一つは医療機関と連携し外来通院中の結核治療中断患者を効率的に早期に発見しようとする「結核治療中断・継続困難者早期把握支援システム」である。

1. 「結核情報管理システム」について

接触者検診対象者の管理は2年間におよび、その確実な実施には苦慮している。また、結核予防事務は、患者台帳・結核医療費公費負担台帳の整備、患者票の発行、結核診査協議会資料の作成などを手作業で行っており、患者氏名、住所、病型、使用薬剤、医療機関名など何度も記載するため非効率的である。そこで、県内保健所の結核対策業務の業務分析を目的として、各保健所の結核担当者(医師、保健婦、事務職)からなる検討委員会を設置し、各保健所の患者管理方法、接触者検診管理方法、結核予防事務の実態調査を行った。

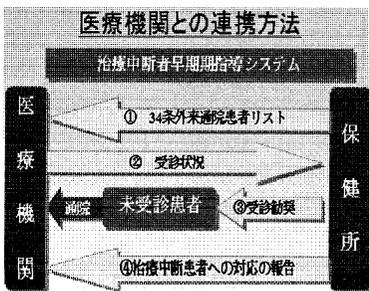
その結果を踏まえ、パソコンの汎用ソフト(Microsoft Access、Excel)を使用し、確実に接触者検診対象者の管理ができ、最小限の入力で多くの出力が得られる、多くの保健所で導入しやすい効率的な県のシステムがEUC(End User Computing:職員自主開発)により作成されている。

2. 「結核治療中断者早期指導システム」について

【目的】治療中断患者の早期発見は二次感染の防止と不規則治療から生じる多剤耐性結核例の防止のために欠かせない。しかし、保健所が患者の治療中断情報を把握できるのは、通常では公費負担申請時しかない。一方、医療機関でも、多くの患者を扱う外来診療では、たとえ予約制度をとっていても治療中断の発見は困難である。

そこで、保健所、医療機関がそれぞれの業務体制と診療体制を見直し、両者をつなぐ新たなシステムを構築することにより、治療中断患者の早期発見を目指している。

【方法】調査対象となる外来通院患者リストを、



保健所から医療機関へ送付する。医療機関では、患者リストに基づき受診状況をカルテ等により確認し、未受診や治療終了等の情報を保健所に通報する。保健所は、電話、訪問等により、すみやかに未受診者に対し受診勧奨する。このような作業を毎月ごとに繰り返し行う。

【結果】平成11年4月より国立療養所神奈川病院と秦野保健所とで試行を開始し、大和、厚木、平塚、茅ヶ崎、足柄上の神奈川県各保健所が参加した。平成12年9月末までのべ1,112件(実人数259名分)のリストについて情報提供を受けた。このうち、未受診者は29名(11.2%)であった。未受診者29名のうち2か月以上継続して受診がなかった治療中断者は、15名(5.8%)であった。

システム対象のすべての未受診者29名を1ヶ月以内に把握し、このうち大半の14名は受診勧奨により翌月には受診していることになる。このシステムには、問題症例を抽出する効果がある。保健所では、問題となる患者に対し重点的、効率的に保健指導が行えるようになった。

治療中断の15名中9月末現在でもなお受診の得られていない者は5名である。このような指導困難事例については、症例検討会を行っている。

【症例検討】単身者、不規則な生活、経済的困難、自覚症状の消失などが治療中断の要因となっており、受診の得られなかった症例は、多面的な問題をかかえていることが多い。これに対して、患者の意向に沿った患者の社会生活に好都合な医療機関への変更や受診日の変更などの指導をこころがけた。指導困難な患者に対応する場合には、担当保健婦の負担感が大きいのが、関係者が集まって検討することにより担当保健婦の負担を軽減することもできる。

病院と保健所が協同して、個別症例ごとに方針を確認し合い、一致した方針で患者指導に当たれる効果は大きい。症例検討会を通じて、主に診断・治療を担当する病院と主に患者管理・感染拡大防止を担当する保健所が、まさに車の両輪のように連携して活動を展開できる。

3. 結語

財政事情の厳しい昨今、結核患者の発生動向が増加に転じたといっても、対策強化のための予算増、人員増は望めない。本事業は、従来の業務を見直すことにより、業務量を軽減しながら、より確実な結核対策を可能にする、優れたシステムであると考えられる。

この事業を実現するための多くの方々の熱意と協力に感謝し、今後、より多くの関係者、関係機関の参加が得られるよう努力したい。

シンポジウムⅣ

医療従事者の結核

座長 重藤えり子（国立療養所広島病院）
鈴木 公典（結核予防会千葉県支部）

はじめに

半世紀前結核が国民病であった頃、多くの医療従事者が結核に感染し、発病し、一部は命を落とした歴史がある。化学療法の確立後、結核は多くの医療従事者から忘れられていた。しかし、最近になり結核の院内感染が次々と発生し、その大半において医療従事者にも感染・発病がおこっていることが報告されている。まさに、「医療現場や医学教育における結核軽視のツケは必ず医療従事者の身にふりかかるだろう」という言葉が現実となっているのである。

結核の院内感染については第73回総会のシンポジウムにおいても検討された。この中で20歳台、30歳台の看護婦の結核発病は結核病棟をもたない一般病院においても多いこと、結核の院内感染対策については大半の病院で備えがうすいことが報告された。第74回総会ミニシンポジウムにおいては、18歳から65歳の看護婦の結核罹患率は一般人口の2.2倍であり、特に20歳代では3.3倍にものぼること、また経年的に増加の傾向にあることが報告された。結核の院内感染増加の要因としては、結核への関心の低下等からの診断の遅れによる感染の広がり、医療施設の構造が気密になり室内気が循環するため濃厚な感染が起りやすい可能性、種々の医療処置による菌の飛散の増加等が指摘されている。そして、このような環境の中で働く医療従事者の大半が結核未感染である世代となってきている結果、結核の発病が目立つようになったと考えられる。

このような現状をふまえ、1998年には本学会予防委員会から「結核の院内感染対策について」の提言が、1999年には厚生省研究班による「結核院内（施設内）感染予防の手引き」が発表され、国内医療機関に向けて注意を喚起した。昨年の第75回総会の要望課題「結核の院内感染対策」においては、18もの演題が発表され関心の高さを示した。その半数はツベルクリン反応検査に関するものであるなど偏りはあるが、医療従事者の結核感染に注意が向けられたことの意義は大きい。また、多剤耐性結核治療の拠点病院等における陰圧室の設置など施設面の対策も徐々に進められている。

以上のように結核についての院内感染対策は行われ始めたが、一方でそれらの実施上の問題点や疑問点も明らかになってきた。実際にどの程度感染防止、発病防止に役立つのか、これから評価も必要である。本シンポジウムでは、結核病棟をもたない市中病院、結核病棟をもつ病院、診療・教育の場としての大学における経験をそれぞれ報告していただき、対策の有効性、今後の課題も含めて検討したい。

市中病院においては患者の早期発見から始まる多角的な視点が必要であろう。遠藤先生には、実際の事例から、早期発見、事後対策、普段のサーベイランスまでの具体的な方策や提案をいただく。結核病棟をもつ施設では、患者からの感染防止が大きな問題である。日本においては陰圧室等の対策は経験が浅く、評価はまだ困難である。感染防止のためのハード面の対策も進めつつ、感染後の発病防止についても考えてゆかねばならない。川辺先生には東京病院の看護学校卒業生、職員の発病とツ反応検査による感染診断について報告していただく。ただし、感染診断のための唯一の検査ともいえるツ反は反応の減弱と回復（いわゆるブースター現象）が大きいこと、さらに技術的誤差が大きい、発赤か硬結のどちらを重視するかなど問題点も多い。猪狩先生には大学職員における二段階ツ反の経験から、その必要性や問題点、ツ反以外の方法による感染診断の可能性について報告していただく。また、効果に疑問が投げかけられているBCG追加接種の有用性の評価のため、近畿地区の国立病院・療養所の看護職員・学生を対象に広範囲にツ反応検査が実施されているが、現在までの結果、実際面での問題点などを坂谷先生に報告していただく。

以上は医療の現場での感染対策、職員の健康管理が中心であったが、それ以前に最も基本的なことは医療従事者が感染症としての結核を知ることである。最後に倉根先生に医学教育、特にその初期において、結核病室を設置し積極的に教育を行ってきた経験を、結核に対する最近の学生の認識の現状も含めお話をいただく。

IV-1

市中病院における結核対策と職員健康管理について
遠藤和郎(沖縄県立中部病院内科)

結核の院内感染対策は、1)早期発見、2)適切な隔離、3)確実な治療、4)職員の健康管理の4つにまとめられる。結核の専門施設ではない市中病院における結核対策の試行錯誤を述べてみたい。

症例を提示する。患者は87歳男性。慢性閉塞性肺疾患(ブレドニゾロン10mg/隔日)、脳梗塞、前立腺肥大にて当院外来通院中であった。1999年10月20日に発熱のため救急室受診。尿路感染の診断にて入院となった。入院後、以前に撮影された胸写と比較したところ変化を認めた。ツ反は硬結5ミリ、発赤7ミリ(以降、5/7と記載)であった。入院5日後から結核を疑い個室に収容し、結核用微粒子マスク(N95)を着用した。翌日、主治医が行った喀痰抗酸菌染色にてG2が検出され、検査室でも確認された。この患者に接触した救急室および病棟職員は20名(看護職15名、医師5名)、そのうち吸痰を行った職員は12名(看護職10名、医師2名)であった。吸痰を行った職員を濃厚接触者として、年齢に関係なく接触者検診の対象とした。このうち以前のツ反が強陽性であった3名は定期検診でフォローすることとした。2年以内のツ反の基礎値がない1名に、接触直後にツ反を行った。濃厚接触者9名に接触10週後にツ反を行った。30歳看護婦のツ反が0/2から12/30に増大(硬結10ミリ、発赤28ミリ)したため、結核感染を強く疑いINHを予防投与した。この症例に照らし合わせて、市中病院での結核対策を考えてみたい。

1)早期発見

①教育：結核の早期発見の第一歩は、「結核を疑う」ことから始まる。臨床現場では医師のみならず、すべての職員を対象とした教育がくり返し行われなければならない。結核の危険因子の把握、胸写の読影は特に重要である。②抗酸菌染色：塗抹検査による抗酸菌の検出は、もっとも迅速、簡便、安価な方法である。特に主治医が自ら行う塗抹検査は、排菌者をその場ですばやく診断できる。検査室に提出された検体は迅速に処理され、当日あるいは遅くとも翌日には塗抹結果が報告されることが望ましい。早期発見には主治医の臨床能力と塗抹検査が鍵となる。

2)適切な隔離

排菌のある結核患者あるいは結核を疑う患者は、空気予防策を実施できる隔離室に収容しなければならない。米国疾病管理予防センター(CDC)は、室外に対して陰圧、独立換気、換気回数6回/時間以上などを推奨しているが、これを満たす隔離室を常備している市中病院は少ない。実際的には結核菌を含む飛沫核の吸入を防ぐ、N95を着用することが重要である。使用に際しては、適切な着用方法の習得が必要である。当院では新任医師と

看護婦の就職時にフィットテストを行い、使用時にはフィットチェックを指導している。

3)確実な治療

治療については割愛する。

4)職員の健康管理

職員の健康管理を結核患者への接触前、後、そしてサーベイランスに分けて述べる。

①接触前対策

ツ反の基準値を把握するために、二段階ツ反を年齢に関係なく就職直後に行う。記録は検索などを容易にするためにコンピュータ管理する。就職時ツ反強陽性者へは、感染管理医師がツ反陽転の時期などを問診し、対応について説明する。過去に塗抹陽性者への明らかな接触歴がある者は、抗結核薬の予防投与を考慮する。

②接触後対策

対象：喀痰塗抹陽性者への接触者はすべてリストアップし、ひとまず濃厚接触者を接触者検診の対象とする。

方法：ツ反の基準値を持たない職員には、すばやく二段階ツ反を行う。10週後にツ反を行い、基準値との差を調査する。

判定：基準値より硬結10ミリまたは発赤20ミリ以上増大した職員は、感染の可能性ありとして、予防投与を勧める。上記基準を満たさなかった職員、または基準値がすでに強陽性の職員は、症状出現に注意し定期検診を受けるように指導した。以上は、所轄の保健所と共にやって来た。

③サーベイランス

結核を疑う症例が発生すると、細菌検査室または主治医から感染管理医師に連絡が入る。感染管理医師は患者情報を収集し、病棟での対応に助言を与える。さらに、上記方法で接触者検診を開始する。得られた情報は独自のシステムに入力され、当院における患者動向や対応状況、さらに接触者の管理に役立てている。なお、結果は定期的に集計され、職員に報告されると共に教育に生かされる。また逐次、保健所にも連絡される。

5)結核の院内感染対策に必要なもの

市中病院で結核を日常的に扱ってきた医師として、我が国の結核院内感染対策に必要と思われるものを上げてみたい。①質の高い疫学データと科学的な分析に基づいた勧告。②医療従事者への教育と臨床能力の向上。③医療従事者の安全を守る規定と報酬。④臨床現場におけるサーベイランスシステムの構築。⑤感染対策を保証する人員、時間、予算の確保。⑥保健所との良好な連携。

IV-2

医療従事者の結核発病とツベルクリン反応

川 辺 芳 子 (国立療養所東京病院)

2000年2月に発表された日本看護協会の看護職員の結核発病の調査では3400病院のうち過去1年間に248施設で看護職員が結核を発病しており、結核発病があったのは結核専門病院では17%、特定機能病院では14.7%、地域医療支援病院では16.2%、一般病院では7.5%でありどこの医療機関でも同じように結核の感染発病がおこなっていることがあきらかにされた。

当院付属看護学校の卒業生の結核発病の調査でも結核の発病は結核病棟以外でも多くの結核発病があった。1957年から1998年の国立療養所東京病院療養所付属看護学校卒業生全員を対象に結核発病に関するアンケート調査を行ない756名から回答を得た。看護婦として勤務の後に結核を発病した者は32名であった。発病年齢は17~21才7名、22~25才13名、26~29才4名、30~39才7名、40代1名であった。発病時期は1950年代6名、1960年代6名、1970年代3名、1980年代6名、1990年代11名で1990年以降増えている。発病時の勤務先は、東京病院10名では全員が結核病棟勤務中は勤務後であり、東京病院以外では結核病棟勤務者は21名中5名であった。肺結核22名、胸膜炎4名、リンパ節結核3名、不明3名で、17名が入院治療をうけていた。看護学校入学時あるいは就職後のBCG接種の有無でみるとBCG接種あり88名中発病3名、BCG接種なし664名中発病29名、不明4名中発病1名であった。1990年以降の発病者のうち、入学時ツ反の記録のあるのは10名で、発赤径10mm未満1名、10~19mm6名、20~29mm2名、40mm以上1名であった。入学時のツ反は弱い反応の者が多かった。20名が25才以下で胸膜炎やリンパ節結核も多く、就職後早い時期に感染発病がおこなっていると考えられる。

当院で1990年から1999年に結核を発病したのは17名でそのうち看護婦は12名、看護助手1名、検査技師3名、医師1名であり、9名が29才以下であった。肺結核12名、結核性胸膜炎3名、頸部リンパ節結核2名であり、塗抹陽性者はなかった。1999年には同じ結核病棟に勤務する看護婦4名の発

病があり気管支鏡洗浄液や胸水から培養された3名の結核菌のRFLP検査をおこなったが異なるパターンであった。就職時あるいは発病以前のツ反の発赤径は 24.8 ± 10.1 mm、硬結は 10.3 ± 7.1 mm、発病時のツ反は 42.7 ± 15.7 mm、硬結は 19.9 ± 5.4 mmであり、発赤30mm以上は発病以前は31%発病時は75%で、硬結15mm以上は発病以前は17%発病時は100%であった。

全職員のツ反断面調査では発赤径40mm以上は看護婦は32% (結核病棟勤務経験者では37%)、検査技師33%、事務系は16%であり看護婦と検査技師では他と比較して有意に高率であった。

看護学校入学時のツ反の年次推移を1982年から1998年に入学した当院付属看護学校学生の1373名の入学時のツ反を1982年~1986年、1987年~1990年、1991年~1994年、1995年~1998年の4つの時期にわけて検討した。発赤径30mm以上の割合は順に36%、16%、24%、27%であり、硬結径15mm以上の割合は順に51%、21%、13%、22%であった。1986年以前の入学生は乳児期のBCG接種は皮内法を受けたと推定され、その後は管針を用いる経皮法であり1986年以前で反応が強く、その後弱くなったが、最近接種技術の向上により回復してきたと推測される。

発赤径20mm以下を対象に行った2段階ツ反では発赤径が10mm以上増大したものは49%、15mm以上増大したものは30%、20mm以上増大したものは14%、で硬結については10mm以上増大したものは5%であった。発赤はばらつきが大きいことがわかる。BCGの影響で我が国では結核感染と診断するツ反の増大の基準が一定していないが、発赤径ではくりかえしツ反でのばらつきが大きく硬結の方が信頼できると考える。

医療従事者では看護婦、検査技師に結核感染発病が多く、感染のリスクの高い職場では就職時の2段階ツ反の反応の小さかった若年者ではツ反をフォローアップし、増強した場合は化学予防することを勧める。その際の判定基準は硬結が15mm以上で、ベースラインより15mm以上の増加を採用するとよいと思われる。発赤なら30mm以上で20mm以上の増大を基準としたい。

IV-3

医療現場における二段階ツベルクリン反応の問題点、感染診断の妥当性とサイトカイン診断への応用

猪狩 英俊(千葉大学医学部呼吸器内科)

わが国では年間41,033人(平成10年)の結核患者が新規登録され、結核罹患率は2年連続して増加した。また、医療機関や学校、事業所での集団感染事例も年々増加し、厚生省は平成11年度に結核緊急事態を宣言した。

医療機関での集団感染例の特徴は、1件あたりの結核発病者が学校や事業所に比べ多いことである。結核既感染の高齢者やcompromised hostが多数入院している一方、新採用職員の中には20歳代を中心に結核未感染者が多数いる。これは社会の縮図ともいえる人員構成であり、結核患者が発生した場合、集団感染につながり易く、患者や職員の健康が脅かされるのみならず、社会的影響も大きい。

このような事態に対して、日本結核病学会予防委員会は「医療関係者の結核予防対策について」の指針を発表し、安全衛生管理体制の必要性に言及した。その中には、結核免疫を把握する手段として、ツベルクリン反応(ツ反応)を二段階で実施することが盛り込まれた。

千葉大学医学部附属病院では、新採用職員の健康診断で二段階ツ反応を実施した。対象は370名で、第一回ツ反応の発赤径が40mm未満であった者に対して2週間後、再度ツ反応(二段階法)を実施した。

第一回ツ反応の結果、331名中282名85.2%が陽性であった。内、93名28.1%は発赤径40mm以上であり、1名(看護婦)は水疱形成を伴った。この例は、採用出願時にツ反応を実施しており、今回実施したツ反応は、結果的に二段階法を行ったことになった。

二段階法を実施した者は173名で、154名89.0%が陽性であった。平均発赤径は、第一回目は18.5mm、第二回目は30.5mmであった。173名中110名は5mm以上、78名は10mm以上のブースター現象があった。第一回ツ反応陰性者は、38名中23名60.5%が陽転した。一方、第一回ツ反応陽性者135名中9名6.7%が陰性化した。

千葉大学では、クリニカルクラークシップに在る医学部6年生に対して二段階ツ反応を実施している。千葉大学医学部附属病院に採用された研修医の1年前のツ反応記録を見直した場合、多くはブースター現象がみられた。しかし、二段階法を行うと毎回減弱するが翌年には回復する者、回を重ねるごとに減弱する者がみられた。

二段階法陰性者にBCG接種を勧奨し、21名が希望した。管針法によるBCG接種を行い、1週間後、2週間後、4週間後

接種局所の皮膚反応を観察した。7名は、接種早期から膿瘍形成にいたる強い皮膚反応(コッホ現象)がみられた。これらは、繰り返しBCG接種歴のある者、ツ反応陽転歴のある者であった。ツ反応では陰性と判断されても、結核に対する免疫があると考えられた。

ツ反応陰性者にコッホ現象が出現するのは、蛋白抗原であるPPDと脂質成分を含む生菌(BCG)に対するヒトの免疫反応の違いが原因のひとつと考えられる。結核免疫におけるT細胞のTh1とTh2分化に注目し、コッホ現象出現例と非出現例、各2名の末梢血リンパ球を調べた結果、コッホ現象出現例では細胞内INF γ の発現が強く、Th1分化にシフトしている可能性が示唆された。

また、結核免疫には、INF γ 、IL-2、TNF- α をはじめ炎症性サイトカインの関与が知られている。ツ反応は、これらの反応を皮膚反応で評価したものであるが、以前のツ反応歴とその間隔、過去のBCG接種歴、ブースター現象、減弱効果に加え、測定者間の誤差等も加わると、曖昧さを含む検査法といえる。特に、感染が疑われ、化学予防の適応を判断する場面では、結核医療に熟知した医師が総合的見地から判断していると考えられる。このような現状に客観性を持たず手段として、サイトカインレベルで結核免疫を評価する方向性がみいだされることへの期待もある。

しかし、ツ反応は結核診療上、もっとも基本的診断法であるといえる。特に、医療関係者は、結核発症のハイリスクグループであり、ツ反応を実施する(求められる)機会が多いが、個人情報としては曖昧な記憶しか残っていない。これをデータベース化し経時的記録がなされれば、院内感染が疑われる場面でも、より客観的に妥当性をもった評価ができるはずである。我々の新採用職員のツ反応では、28.1%の受検者が40mm以上の発赤径を示した。このようなデータを知らずに接触者検診が行われた場合、現場の混乱は必至である。病院管理者のリスクマネジメントとしても、ツ反応に関する個人情報を把握することは重要である。

現在、小中学校でのBCG再接種見直しが見直さず視野にはいつている。BCG接種が乳幼児期のものとなり、彼らが20歳代になり医療関係者となる頃には、ツ反応分布も結核罹患率も現在とは違ってくる。今後も、結核をめぐる時代背景を見据えて、院内感染対策におけるツ反応の位置づけを考えていくことが求められるであろう。

IV-4

国立病院・療養所看護職員におけるツベルクリン反応検査とBCG追加接種

坂谷光則（国立療養所近畿中央病院内科）

昨今の結核院内感染は、結核既感染者である中・高齢者が肺結核を発病し、既感染率の低い若年医療従事者に伝染させて発生させる集団感染・集団発病とその件数増加が問題となっている。今後は発病した医療従事者から患者への伝染発病といった院内感染事例の発生が懸念され、十分な院内感染対策が必要となってきた。

最近の院内感染報告として注目すべきは、結核療養施設のみならず、一般病院・精神病院における件数の多さであり、結核病学会からの指針では、新規採用職員のツベルクリン反応検査の必要性が指摘されているにもかかわらず、いまだ多くの施設では施行されていない状況は、本邦の各種医療施設における結核院内感染防止策の認識と実施が未だ不十分であることの一端を示している。

各種若年医療職員の中で人数比の高い職種は看護職であるが、その結核発病率は属する地域の一般市民との比較でかなり高い（およそ2～3倍）ことが知られている。同じ看護職でも発病率が著しく高い世代は、探索的な調査では20～30才代である。その他の職種として検査技師（特に細菌検査室、解剖を担当する技師）および医師を結核発病率の高い集団として挙げることができる。

疫学的推計によれば、本邦での結核既感染率が昨今の20才代では数パーセント程度に低下しているとされている。対比して中高年層でのその率は未だ50%を超えているとされる。若年看護婦に結核発病者の多い理由のひとつである。病院・療養所で医療職員が採用された後、毎年の結核感染・発病の危険性はどれくらいあるのだろうか。一定期間に感染機会があったかどうかをチェックする指標としてのツベルクリン反応は経時的にどのような変化を示すのだろうか。また、新規採用時のBCGワクチン接種は、上記危険性を低下させて結核院内感染対策として有用な措置であろうか。我々は、これに回答できる資料を持ち合わせていない。

筆者らは、近畿地区の国立病院・療養所の新規採用看護婦・付設看護学校学生を対象に2段階法によるツベルクリン反応検査を毎年実施する研究事業を開始した。その結果が陰性の対象者で同意を得られた方々を無作為2分して1群にはBCG接種を実施、他群は無接種として長期観察の後に2群での結核発病率が異なるかどうかを検討するのである。

昨年度に検査実施の対象者は新採用看護婦の275名と看護学校新入生552名である。検査結果は、施設毎のばらつきが大きく、ヒストグラムも教科書的な1峰性の分布を示した施設から、紅斑径のサイズ区分毎にほぼ同数の分布を示した施設まで様々である。

計測平均径も施設毎に大きな差が認められ、特に、ツ反陰性と判断される対象者の比率は、2回法の1回目では0%から39%、2回目では0%から29%と大きくばらついている。さらには、陰性者の比率が1回目より2回目で高率の施設もあり、2回目の計測値が1回目より小さくなった対象者の比率が26～48%と高い施設も散見された。これらの事実は、事業参加施設群でのツベルクリン反応検査手技の未熟さと不慣れを示しており検査結果分析以前の問題点の存在を物語るものである。たぶん、これは今回参加の施設に限ったことではなく、本邦では昨今一般的にみられることと推察される。

上記のような状態ではあるが、2回法のみ陰性者の比率は、新採用看護婦群で21名7.6%、看護学生新入生群で29名7.1%とほぼ同率であった。なお、1回目での陰性者比率はそれぞれ14.2%と22.3%である。

BCG追加接種効果は、対象者母数が接種・非接種両群で250名として、発病者比が0対5（近畿地区の国立施設の看護婦2500名の中で年間の結核発病者数は1～3名である）となって初めて有意差が出る程度のものである。さらに広範で多数の施設・対象者を募り、長期間にわたり検討する必要があると考えられる。

IV-5

医学教育における結核感染対策

倉根修二（日本医科大学第4内科）

結核の罹患率の急速な低下を背景として、既に多くの結核病棟（病床）が縮小ないし閉鎖されてきており、今や結核病床を有する大学付属病院は3割に満たない。結核患者の収容施設を持たない教育病院での臨床実習（Bed side learning：BSL）は事実上不可能な状況になってきているといえる。結核教育を、大学医学部が中心となって行う初期教育と、それ以降の専門性を加味した教育とに分けて考えるならば、初期教育のあり方に問題がある可能性は高く、医学部在学中に結核に関する十分な教育を受けることなく卒業していった中堅～若手医師の存在が、いわゆる doctor's delay あるいは重大な院内感染事故の背景になっているとも考えられる。文部省は、平成11年9月「医科入学（医学部）における結核に関する教育等の在り方について」とした通達を行ったが、これは結核教育を感染対策の視点から再検討したものに他ならない。

日本医科大学付属病院では、診療上および教育上の必要性から、平成10年4月に一般病棟内に2床の結核病室を設置した。僅か2床ではあるが、準備期間を含めて医療従事者の教育等には多くの時間を費やされて来た。開設3年を経て、ようやく数少ない病室を有効に活用するための運用法が確立されてきている。医学部学生に対する教育的見地からも、こうした施設の有在は重要である。BSLを終了した学生に対するアンケート調査でも、N95マスクをつけて、ヘパフィルター装備し、陰圧に保たれた結核病室へ入ることは、結核の感染様式や対策が如何にあるべきかを身につける貴重な体験として好評である。

著者は平成10年から結核の院内感染対策を担当し、一方で医学部4年生に対する系統講義を担当しているが、短時間の結核の講義の中に医療の現場で起きている諸問題を含め、結核の実状を如何に盛り込むか、アンケート調査を行いながら進めてきた。これによれば

系統講義前の医学部学生の結核に対する認識は、結核が過去の疾患として捉えられていること（結核緊急事態宣言を知らない）、結核の感染様式に対する理解が不十分なこと、胸部レ線写真上、結核＝空洞と認識していること、また自身のBCG歴やツベルクリン反応（ツ反）の結果を正確に記憶している学生が少ないことなどが明らかにされている。こうした結果を踏まえ、系統講義の際には結核の病態、診断治療といった基礎知識のみならず、感染様式（経路）、感染対策、院内感染の事例、doctor's delayのケースなどを盛り込み、医療従事者の陥りやすい問題点についての説明を加えている。卒業後に結核に関する研修を受ける機会が無いと予想される多くの学生に対し、大学医学部での系統講義や、臨床実習の中で、結核を常に念頭に置いた診療、感染症としての視点を強調することは、感染事故を未然に防ぐためにも、結核の初期教育としての最優先事項といえよう。

著者の大学では、文部省の通達に基づいて、医学部学生に対しても2段階ツ反を実施し、陰性者にはBCGを接種しており、系統講義の際に、この結果を通知し、2段階ツ反の考え方、BCGの意義等に関する説明を加えているが、このことは、単に結核感染対策としてのみならず、こうした検査を通じて自身の結核に対する免疫能を知り、併せて結核という疾患に対する認識（興味）を新たにする意味からも重要と考えている。当然のことながら、学生からの、こうした措置の実効性に関する疑問も多く、彼らの協力を得て、疑問に答えるべく末梢血リンパ球のインターフェロン産生能に関する基礎的データの集積を行っている。

学会当日は、大学付属病院に結核病室を設置することの意義、前述のアンケート調査を踏まえた結核の初期教育の有効性、ツ反、BCG接種の教育的効果等について発表する予定である。

シンポジウムV

沖縄の結核戦略とその成果

座長 大城盛夫 (沖縄県総合保健協会)
仲宗根正 (沖縄県北部保健所)

日本の結核が第二次大戦後30年間に急速な減少傾向にあった時代、沖縄は特殊な状況下で独自の結核対策が行われた。1972(昭和47)年に日本に復帰するまで27年間に本土と異なる方策を行っていた。最近、結核が再び増加傾向に転じ厚生省が結核緊急事態宣言を発表し、21世紀の新しい結核戦略が求められている。最新の全国結核統計で沖縄県が、結核対策の良好な県と評価されている。しかし、いくつかの問題が残されており、全国と同様に結核罹患率の増加傾向がみられる。

第二次大戦以前の沖縄県の結核死亡率は全国平均より高く推移し、人口10万対150から250の間を上下していた。その主な原因は、明治末期に新産業として奨励されたパナマ帽子製造業に働いた女工たちの結核と、大正初期から本土への出稼ぎ紡績女工たちの結核の集団感染があげられる。

大戦末期の沖縄戦は1945年4月から3カ月間、日米両軍の激しい地上戦が展開され、沖縄県の人口の3分の1が犠牲となった。戦闘中の戦死以外に病死特に結核患者の死亡もあったと想像される。食糧不足による栄養失調や、避難生活の不衛生な生活環境の中で各種感染症が蔓延した。特にマラリアの流行で栄養失調の結核患者の多くの者が病死したものと想像されるが、特に記録はない。1947年に戦後はじめて記録された結核死亡率は10万対40で、全国平均(187.2)の4分の1に低下している。しかし、1950年以後の沖縄の結核の蔓延状況は再び悪化の道をたどり、社会病として注目された。

1945年に米軍の占領により当初は軍政府が支配権を握って、貨幣はB軍票であったのでB円時代といわれている。その後の琉球列島米国民政府の通貨はドルでドル時代といわれた。民政府から琉球政府に代わって間接的な米国支配となった。

琉球政府社会局公衆衛生課の結核の現状(1950年~1953年)によると、1951年に初めて保健所が開設さ

れ、結核健康相談事業が開始され結核対策が幕開けされた。結核新登録は1950年 2,716(死亡385)、1951年 2,334(死亡491)、1952年 2,093(死亡468)、1953年 1,526(死亡434)である。潜在患者も推測して沖縄の結核患者数は6,000~8,000人と推計されている。

1954年、結核予防暫定要綱を策定し、3保健所で結核予防事業が開始された。それによると間接X-P 12,940の中、有所見者数 709(5.4%)であり、保健所の活動状況の中で、人口気胸件数が1951年 2,699件、1953年 2,054件、1954年 1,687件と記録されている。

結核予防暫定要綱による在宅治療は、沖縄の結核対策の独自の政策である。一つは結核の医療費を社会保障の一環として認めたこと、二つ目は公衆衛生看護婦による在宅療養指導を担当させたことである。後者については、永山さなえ保健婦より報告がある。

1956年、琉球結核予防法が制定されたが、その中にBCG接種は入っていない。そのため、沖縄の結核感染状況はツ反応陽性率で推察される。本土では予防法で殆どBCGでカバーされて、ツ反応陽性率が即感染と判定できないのに比べて沖縄は対象的である。

沖縄の結核実態調査は1963年より5年毎に3回実施された。その後、結核サーベイランス体制によって結核対策は大きな成果をあげた。沖縄の本土復帰前後の変遷については、比嘉政昭医師より詳しい報告がある。

沖縄の結核戦略とその成果は、長年にわたり苦勞された地元沖縄の先輩たちの努力によるものである。また多くの本学会会員の指導と協力のお陰であり、特に青木正和結核予防会会長、森亨結核研究所所長その他結核予防会と国立療養所の数多くの結核専門医たちに対し、深甚なる感謝の意を表したい。

V-1

第二次大戦後の沖縄の結核事情と対策

大城盛夫（沖縄県総合保健協会）

1948年に戦後初めて結核対策として開設された病床数150床の金武保養院はその後460床に増床し、中心的な結核療養施設であったが、しかし沖縄の結核対策の中で大きな役割をはたしたのは保健所である。他府県の結核対策と違う点を一言でいえば、沖縄の保健所が結核患者登録、患者管理、治療及び治療終了後の経過観察を一貫して行ったことである。医師数の不足を補うため、公衆衛生看護婦（以下「公看」と略）を養成して市町村に配置し、在宅患者の服薬・療養指導などにあたった。1952年、沖縄独自の結核予防対策暫定要綱が制定され、保健所の役割の法的裏付けがなされた。一般の保険医療制度が全くない時代に、結核の医療だけは公費でまかなわれ、患者の医療費用一切は無料としたことは画期的なことであった。

入院は保健所で週1回行われる結核カンファレンスで決定された。入院期間は6か月間を原則としてベット回転し効率よく使用する、という方針であった。一般の開業医から紹介されて入院することはなかった。この入院基準については、特に説明しなければならない。当時の結核は死ぬ病、と一般に大変恐れられた。それで、6か月間の入院化学療法で治療効果が見込まれる症例を入院適応とした。6か月間の結核入院治療で軽快退院の見込まれる症例を増やして、「結核は治る」との知識を一般に広めていった。

1956年に琉球政府結核予防法が制定された。この独自の予防法が制定された社会的背景には、朝鮮戦争の勃発がある。沖縄に本格的な米軍基地建設が進められ、軍雇用員と家族が基地周辺に密集して人口が増加したことがあげられる。新患者数が1954年に2,247人、1955年に3,054人、1959年には3,257人と急激に増加した。年齢別には20代、30代の働き盛りの若い層に高いピークを示した。1952年に設立された琉球結核予防会は結核予防シールによる募金で、琉球結核研究所の建物を政府に寄贈した。

1962年に結核予防会結研今村昌耕医師は沖縄の保健所の在宅治療の実態を調査し「7,000名以上の要医療患者が一元的に保健所で把握され治療され結核対策に役立っている。その中、入院歴のあるのは10%であった」と報告している。1962年から正式な法による本土療養送り出し制度のもとに1978年までに2,824人の結核患者が送り出された。1964年から厚生省派遣医師団が結核専門医として到着し、6か月間滞在して沖縄の結核患者の治療にあたった。

結核実態調査は1963年に初めて行われ、その後5年おきに3回行われた。最後の実態調査は1973年で、全国の中の一県として実施された。その調査結果で特徴的なことは、沖縄県は若い年齢層に罹患率が高く、特に0～14歳の有病率は3倍も高いことであった。その理由として、沖縄ではBCG接種の実施が大変遅れていたことがあげられた。

沖縄県のBCG接種が開始されたのは1967（昭和42）年で、本土の昭和23年のBCG採用から約30年も遅れている。そのため、実態調査で全年齢のBCG接種率は全国が58%に対して沖縄県は13%で4分の1以下であった。

1967年に結核予防会結研島尾忠男所長が、沖縄でBCG接種を最も効果的に実施する具体的問題を解決するために現状の調査をした。「沖縄に於けるBCG接種に関する勧告」の報告書の中で「沖縄の年間感染率は1%程度であるが、15歳をすぎると急に増加し30歳で結核感染率は60%となる。この間の年間陽性率は5%程度であり、中学の義務教育を終わる前にBCG接種を実施する」ことを勧告した。

本土復帰のとき沖縄の医療水準は非常に低く、10年以上の遅れがあ格差は正が呼ばれた。最近の全国結核統計資料のいくつかの指標で沖縄県は優良な位置にあり。その理由として、保健所を中心として結核対策が、その後導入されたサーベイランス体勢に活用されていたことがあげられる。

/V-2

沖縄の本土復帰前後の結核対策の変遷

比嘉政昭(沖縄県中央保健所)

日本復帰前の沖縄の結核対策にはいくつかの特徴があった。

患者発見のための地域住民集団検診の実施責任者は保健所長で、市町村は協力義務が課されていた。これは、復帰とともに市町村長の実施義務となった。集団検診の対象者は、30歳以上の者及び30歳以下でツベルクリン反応陽性か結核罹患の既往のある者とされていた。昭和45年の新登録患者の39.4%は集団検診で発見されていた。

患者治療については復帰前後の頃、本土療養は激減し、入院治療は県内の金武保養院、県立病院で多くが治療されていた。そこでは本土療養所等から派遣された結核専門医の応援があった。在宅治療は従来、公衆衛生看護婦駐在での治療であったが、昭和44年から中央管理となり、各保健所で治療、管理が行われた。

昭和45年の沖縄の医療従事者の数は極端に少なく、人口10万人対で比較して、医師の数は全国の44.5%、看護婦数は67.0%であった。公衆衛生看護婦の数は全国に比較して多く、市町村に駐在し、結核患者の治療、療養指導に大きく貢献した。

昭和43年と昭和48年に結核実態調査が行われている。その結果によると43年から48年にかけて活動性結核患者の数は推計で、14,500人から8,300人へと順調に減少しているが、全国と比較すると1.2～1.5倍も多いことが判明した。

結核の発病予防として、中学2年生へのBCG接種と乳幼児や未治療で治癒病巣のある成人へのINHによる予防投薬が沖縄では昭和39年から49年まで行われ、昭和50年からは全国同様に乳幼児へのINH投薬が結核予防法に基づき行われるようになった。

復帰後本県の結核対策に大きく貢献したのが日本結核予防会結核研究所の青木、森先生を中心にした方々であった。昭和51年に「結核サーベイランス」体制、短期化学療法をはじめ先駆的な施策を導入し、保健所、結核療養所、行政機関、結核予防会沖縄県支部等の努力と相俟って結核罹患率、有病率も急速に改善していた。

V-3

入院治療と外来治療の変遷

○久場睦夫¹, 宮城 茂¹, 大湾勤子¹, 金森修三¹, 源河圭一郎² (国立療養所沖縄病院内科¹, 外科²)

我が国の結核は、1997年以後増加に転じ、沖縄県では1998年度の新規登録患者数359人：罹患率10万対27.6から1999年度376人：罹患率28.7と増加しているところであるが、猛威をふるった1940年代に比すると1/10以下に減少している。結核の減少は、生活水準の向上、結核対策の充実を背景に化学療法の進歩による感染源の排除が促進された事によるところが大きい。即ち、1951年ストレプトマイシン(SM)の結核予防法適用に始まり、同年のパラアミノサリチル酸(PAS)、1952年イソニコチン酸ヒドラジド(INH)、さらには1971年リファンピシン(RFP)の登場と共に結核の治療は大きく飛躍し、患者数を著しく減少せしめた。肺結核の医療基準は1952年のSM+PAS、INH+PASの2剤併用療法に始まり、1963年にはINH+PAS+SMの3剤併用が標準治療法と制定された。しかしその治療期間は2～3年間の長期に及んでいた。1971年RFPの登場以後は短期化が進み、1986年に中～重症例にはINH+RFP+SM(またはエタンブトール:EB)(以下HRSまたはHRE)の3剤併用を6ヶ月間、その後INH+RFP(以下HR)の2剤併用を3～6ヶ月間の合計9～12ヶ月、軽症例に対してはHRの2剤併用を6～9ヶ月間用いる事が基準と制定された。さらに近年は短期療法を一層推進すべく、その卓越した有効性が再認識されたピラジナミド(PZA)を従来の標準療法に加えた6ヶ月間の初期強化短期療法を基準とするに至っている。即ち1991年WHOは初期2ヶ月間のHRE(あるいはHRS)+PZA、その後4ヶ月間のHRE(あるいはHRS)もしくはHRの合計6ヶ月療法を標準療法として勧告し、本邦でも1996年の結核医療基準第5次改訂で同療法を基準と定めている。私共は1992年以来、本療法を導入しているが、1996

年までの4年間での成績では、本療法116例中菌陰性化率は2ヶ月で79.5%であり、3ヶ月で98.9%、4ヶ月で100%であり、副作用も重篤なものは無く、優れた短期療法と認識している。発表時はその後の症例を加えたより多数の成績を報告する予定である。

結核の治療期間は世界的により短期化へと進んできているが、沖縄県における結核の治療期間の変遷については以下の如くで、都道府県別にみた場合全国平均より常に短期間であり優良な位置にあった。統計の明らかな1980年度からの調査であるが、1980年度の本県における全結核の平均治療期間は22.4ヶ月(全国平均40.4ヶ月)で第1位短く、以後1989年度の14.3ヶ月(全国平均22.9ヶ月)での第2位を除き、1997年度(10.4ヶ月：全国平均15.6ヶ月)まで、毎年第1位の短期であった。1998年度では11.3ヶ月(全国平均14.4ヶ月)で第3位、1999年度は10.7ヶ月(全国平均13.4ヶ月)で第2位であった。本県における結核の治療期間は述べたように1980年度の22.3ヶ月から年々短くなり、1999年度においては10.7ヶ月と1/2以下の短期間となっている。再発例も全国平均に比し特に多くなく、治療に関して本県は優れた成績を収めているといえた。これは県の各保健所、医療機関、沖縄県結核サーベイランスの体制とこれを指導されておられる青木正和結核予防会会長および森 享結核研究所所長のお力によるものである。

今回の抄録では、入院治療および外来治療の具体的内容・成績について述べられなかったが、発表時は私共の治療結果について化学療法の変遷に沿った成績を報告すると共に、再興といわれている結核の治療における問題点等について述べたい。

V-4

保健婦の役割 過去・現在

永山さなえ（沖縄県中央保健所）

戦後、1972年の本土復帰まで日本本土と分断された沖縄県では、米国の占領下のもと、本土とは異なった独自の結核対策が行われた。殆どの結核治療が保健所の在宅治療により行われ、保健所は結核対策の重要な役割を担っており、その中において、特に保健婦は住民に身近で重要な位置にあった。今回、これまでの結核対策を保健婦の活動体制から3つに分け、それぞれの時代の保健婦の役割を振り返ってみた。

1) 駐在公看活動主体の時代（1951年～1967年頃）

—— 患者の発見から、直接患者の投薬 ——

沖縄県における結核対策は、第2次世界大戦によって療養施設のすべてを失い、結核対策も一時は皆無状態であった。1951年保健所開設と同時に、公衆衛生看護婦（公看）37人が市町村に駐在した。当時は、活動する予算もなく、区役所や福祉事務所から病気がちの人を聞き出し、患者発見に繋いだ。しかも、このように発見される患者は重症であった。1954年結核予防法暫定要綱が制定され、保健所による在宅治療制度が強化された。この制度の特徴は、結核患者の医療費の公費負担の導入、在宅治療の実施責任者は保健所長であること、公看による投薬等であった。公看は受け持ち患者が在宅治療の対象になれるよう、昼夜努力したが、予算の関係上、患者の50%しか適応されなかった。1956年には琉球政府による結核予防法が制定され、全結核患者に法が適応された。公看は受け持ち患者の投薬指導の傍ら担当地区の結核集団検診・衛生教育・患者の予約検診（クリニック）家庭訪問指導・BCG接種・重症患者の本土の療養施設への送り出し態勢づくり等、受け持ち地区の結核対策の極めて重要な責任を担った。

2) 中央管理システム（駐在保健婦と所内結核担当保健婦の共同の活動）時代（1968年～1996年頃）

—— 直接治療の支援から患者の療養支援へ ——

本土送り出しが軌道に乗り、さらに県内の入院施設が整備されるに伴い、公看の活動も母子や精神保健分野へと広がり、1968年に一部の地域から中央管理システムが全県的に広がった。これまで駐在所で行っていた投薬業務や予約検診も駐在公看から所内公看（結核相談室）に変わった。駐在公看は所内と連絡を密にして治療中断、検診不良、家族検診の指導などに力を注ぐようになり量から質へと変わった。また、行政の結核担当（公看）は、日本復帰の制度の変わり目にはBCG接種の技術指導、沖縄の特性にあった保健所での治療継続等に向けて奔走、さらに、1975年結核サーベイランス事業を開始し結核対策の著しい改善に繋がった。復帰後は公看という名称は保健婦に改称、患者情報が集中する結核相談室の保健婦と駐在保健婦の連携による患者支援は、定期外検診は結核相談室の保健婦、患者支援は駐在保健婦と役割分担しながら行った。

3) 所内結核相談室保健婦主体の時代（1997年～）

—— 療養支援から感染対策中心の患者支援へ ——

1997年の地域保健法の実施に伴い、市町村に駐在していた保健婦は所内各課に配属され、業務分担による活動体制となった。結核患者に関わる保健婦は、結核相談室の保健婦だけとなり、新患及び問題事例の訪問で手一杯のため、訪問活動は減少した。結核の集団発生、院内感染事例が全国的に増加する中、保健婦の結核対策の比重が患者の療養支援から定期外集団検診の対応に追われることが多くなった。結核相談室の保健婦は、結核対策推進を中心的に担っているが、訪問や来所面接等で患者と問題を共有する機会が減り、患者の生活背景が見えにくい状況にある。

今後の課題として、少人数の保健婦が効率的に一人一人の患者支援をするために、治療機関等とのネットワークの拡大、強化・丁寧な事例検討会等が望まれる。

V-5

特別発言、沖縄県結核サーベイランス体制の成立と発展

青木正和（結核予防会）

沖縄県は1972年5月に本土に復帰したが、結核予防会結核研究所は琉球政府の下で実施されていた結核対策をスムーズに本土の結核予防法に移行し、出来れば復帰を機会に沖縄県の結核対策をより効果的、効率的なものとするために協力を要請された。そこでまず現状を正確に把握することが重要と考え、1973年に全県の1/45の無作為抽出で結核実態調査を実施することとした。この調査で沖縄県の結核有病率は0.97%で、全国の0.67%の1.4倍であることが明らかにされる共に、BCG未接種の小児の年齢階級別ツ反陽性率が明らかにされ、結核感染の実態が正確に把握された。この際得られた結核感染危険率はその後長くわが国の重要な疫学指標の基礎として用いられている。次いで74年12月末に保健所に登録されていた7,427名の登録者調査を行い、72年および74年の登録者についての追跡調査も実施した。これらの基礎資料を分析した結果、効果的な対策を樹立するためには当時オランダなどでようやく実施に入った「結核サーベイランス」の手法を沖縄県に導入するのが最も賢明であると考え、75年4月に沖縄県環境保健部に提案し、全県の保健所を巡回して医師、保健婦などの合意を得て、75年6月には全国に先駆けて「沖縄県結核サーベイランス委員会」の成立をみたのである。

はじめは7,397名にも上る結核登録者全員の個人情報、氏名などを秘して入力し正確なファイルを作ることは極めて困難なことであったが、76年8月によりやく完成し、以後今日まで

24年間にわたり結核サーベイランス事業は継続され、その時に応じた問題を分析し、対応策を「サーベイランス委員会」で討議して決定し、他県では見られない質の高い結核対策の実施に大きく貢献しているのである。

24年間に取り上げられたトピックスは多く、広い範囲にわたっているが、「化学予防の診断基準」、「薬剤感受性試験精度の向上策」、「慢性排菌例実態調査」、「乳幼児・小児結核実態調査」、「BCG接種技術の評価と改善策」、75年からの「RFPを含む強力化療方式の採用」、78年以後の「コホート分析法による治療成績の分析」、最近では「RFLPパターン分析による結核感染状況の解明」などなど、取り上げられ、改善された事項は数知れないほどである。こうして沖縄県の結核罹患率は着々と減少し、診断、治療の質は世界で誇ることができるほどに改善している。これらの成績の1部は本学会総会にもしばしば報告されているし、沖縄県で実施されたこの試みは全国的な「結核発生動向調査」の実施に生かされ、沖縄県で得られた結果は国の結核対策の改善にも数多く採用され利用されている。

なお、はじめ年4回開催され、今では年2回の開催となっている「結核サーベイランス委員会」の席には全県の保健所長、担当保健婦、関係者がすべて出席し、その時々サーベイランス情報を聴取し、その時の特別な調査成績の結果の報告を受けて討議を行う他、テーマを決めた症例検討も行って、県全体の診断・治療技術の向上も図っている。

シンポジウムVI

結核治療指針の評価

座長 倉島篤行 (国立療養所東京病院呼吸器内科)

尾形英雄 (複十字病院呼吸器内科)

はじめに

1999年7月、厚生省より「結核緊急事態宣言」が発表されたが、昨年9月の公衆衛生審議会結核予防部会での報告では、1999年の新規結核患者数は4万8264人であり、1997年以降、3年連続で増加していることが明らかになった。

また、やはり昨年明らかにされた結核療法研究協議会による1997年の入院時薬剤耐性に関する研究によれば、感受性検査の変更はあったが、いわゆる多剤耐性結核菌頻度は未治療で0.8%、既治療では19.7%という高い数値であり、しかも調査した全ての項目で5年前の1992年結果より耐性頻度が上昇しているという憂慮すべき内容であった。

これらはまさしく「結核緊急事態宣言」中に述べられている「現在の我が国の結核の状況は、今後、患者数が増加し多剤耐性結核がまん延する等、再興感染症として猛威をふるい続けるか否かの分岐点に立って」いることであり、関係者の一層の努力が要請されている。

RFP登場以後約30年間、新たに臨床現場に導入された抗結核薬が一つも無い状況の中で、今日の結核制圧の決め手は多剤併用化学療法の実施な施行につきてと言える。

国際的には1991年に、PZAを含む4剤で開始する6ヶ月短期化学療法がWHOの標準化学療法として勧告され多数の国々で導入されてきた。WHO、IUATLDの全世界におよぶ耐性菌サーベランスの結果では、この標準化学療法の導入率と多剤耐性頻度は逆相関することが明らかにされている。

わが国では、1996年4月、結核医療基準第5次改訂で、初めてPZAを含む初期強化短期化学療法が標準治療として位置づけられた。

翌年、日本結核病学会治療委員会では、第5次改訂以降の1年間の実態を、アンケート調査により分析を行った。その結果によれば、新入院初回治療結核患者のうち、38.3%にPZAを含む短期化学療法が施行され、そのうち25.7%に肝機能障害を認めたとしている。和田、町田の報告で明らかにされているように、PZAを含む標準治療(A)法は、PZAを含まない標準治療(B)法より、菌陰性化率は優れているが、肝機能障害はより高い頻度で見られている。

1998年の結核統計によれば全国の塗抹陽性初回治療では、PZAを含む標準治療(A)は50.2%に施行されているにすぎない。

わが国でこの標準治療(A)法が十分普及しない理由の一つは、時に劇症化をも、もたらすPZA肝障害の実態解明が不十分であることが考えられる。

どのような投与量で、どのような条件下でPZA肝障害がおきやすいのかを明らかにすることは標準治療(A)法の全国的な普及にとって避けて通れない問題である。

他の先進国や開発途上国と異なる、わが国の結核患者動向の特徴は、著しく高齢者に偏った患者発生であり、1998年の新規発生患者では60歳代以上が56%を占めている。

つまり、わが国でPZAを含む短期化学療法を一層広範囲に普及するには、高齢者での安全確実な化学療法をどのように施行するかを基準を確立することが、今日求められている。

本シンポジウムは、以上の課題の解明を期して、主として疫学的な面からの研究、検討が行われる。なお、糖尿病合併例への適正な治療、標準治療(C)法の評価も併せて検討したい。

VI-1

PZAを加えた6ヶ月短期化学療法の評価

○和田雅子（結核予防会結核研究所）
青柳昭雄（結核療法研究協議会）

全世界的に結核症に対する有効な対策が立てられなければ今後増加する事が推計されている。結核制圧失敗の原因の一つに化学療法の失敗があげられる。治療失敗の最大の原因は第一に治療中断である。結核化学療法は治療中断を如何に少なくするかを目標に進歩したと言っても過言ではない。第二に耐性結核である。抗結核薬の開発が進まない中、耐性結核の出現は結核制圧をより困難としている。WHO、IUATLDが1994年から行っている耐性菌サーベイランスでは標準化された短期学療法の導入率と何れか一剤への耐性菌の頻度とは反比例し、多剤耐性の頻度が2%以上の国では短期化学療法の普及率の中央値が70%であるのに対し、2%未満の国では100%であることを報告し、耐性菌発現の抑制には短期化学療法の普及が必須であると明言している。治療失敗の第三の原因は抗結核薬の副作用である。PZAを加えた6ヶ月短期化学療法は1986年にATS、CDCによって標準化学療法に採用されたのを初めとして、1991年にはWHOが標準化学療法として全世界で使用するように勧告したが、日本では1996年4月に初めて標準化学療法に採用された。このあまりにも遅い短期化学療法の導入は日本の耐性菌の頻度を増加させる結果となってしまった。結核予防会複十字病院では1991年1月からPZAを加えた6ヶ月短期化学療法を試みに行い、その成績を報告してきた。この結果からPZAを加えた6ヶ月短期化学療法の評価を1.導入率、2.治療成績 3.副作用 4.経費について検討した。複十字病院での成績では1991年1月から1997年12月までに1305例の初回治療肺結核患者が入院治療を受けた。そのうちの726例（55.6%）はPZAを加えた6ヶ月短期化学療法が開始された。塗抹陽性例では70.6%、空洞例では74.7%の導入率であった。各医師別に短期学療法の導入率を見ると全例では最低37.8%～最高83.1%、塗抹陽性または空洞例では50.0%～89.7%であり、PZA使用頻度は患者の重症度よりも医師の判断が大きいと考えられた。治療開始後の菌陰性化率ではINH、RFP感

受性例では92.9%でPZAを加えない治療法では91.8%と差はみられなかったが、培養3+以上の症例では6ヶ月短期化学療群ではそれぞれ90.2%、81.3%で6ヶ月短期化学療群の方が菌陰性化率は高かった。治療終了後の再排菌は6ヶ月短期化学療法群345例中11例、20.7/100人・年、9ヶ月治療群では130例中1例、0.71/100人・年であり、両群に差は見られなかった。ただし糖尿病合併例では6ヶ月短期化学療法群では再発率が61例中7例、6.31/100人・年であり、糖尿病非合併例の284例中4例、0.90/100人・年に比較して統計的に有意に再排菌例が多かった。治療中断率では6ヶ月短期化学療法群では726例中48例（6.6%）、9ヶ月治療群では477例中336例（70.4%）であり、6ヶ月短期化学療法群では低い傾向が見られた。肝機能障害は治療開始前に肝機能障害のなかった6ヶ月短期化学療法群632例中50例（7.9%）が、9ヶ月治療群412例中30例（7.3%）が薬剤惹起性肝炎を起こしていた。また9ヶ月治療で開始されたINH耐性糖尿病合併例1例は治療中にRFP耐性を獲得し、治療開始時菌陰性であった空洞例の1例では治療終了後胸部X線陰影の悪化がみられ、INH、RFP耐性となっていたが、PZAを使用した例には多剤耐性となった例はなかった。医療費について算定すると2ヶ月間入院し、その後月1回外来に通院した場合、6ヶ月短期化学療法（2HRZE/4HRE）では9ヶ月治療（6HRE/3HR）と比較すると一人当たり5万円の医療費が節約される。さらに患者の通院費、通院のための休暇、また治療失敗による多剤耐性結核の治療費などを考慮するとさらに6ヶ月治療は9ヶ月治療に比較すると経済的な治療法である考えられた。結核療法研究協議会の調査で現在まで838例の初回治療例について報告されている。6ヶ月短期化学療法を開始された例は347例（41.4%）であり、結核専門医療機関でさえ、その導入率は低かった。知立成績では転医例を除外した症例を対象とすると650例中492例（75.8%）が治療指示終了できたのみであった。さらに詳しく分析し、報告する予定である。

VI-2

PZAを含む短期化学療法の評価—中断、中止、再発例の検討

町田和子（国立療養所東京病院呼吸器科）

目的：結核の初回治療法として、標準処方にPZAを最初の2カ月加える6カ月治療が有力な治療法として普及しつつある。既に1999年版の結核の統計によれば、PZAを用いた初回短期強化療法の申請率は全国で48.7%に達した。しかし治療の状況特に中断、中止、再発例についてはまだ実態が十分に明らかにされたとは言えない。今回私達はPZAを用いた強化化学療法の実態を明らかにするために、国立療養所化学療法研究会（国療化研）の対照研究及び当院でのPZAによる治療成績の検討を行った。

方法：1)全国の国立療養所（以下国療）に1994年6月～1996年3月に入院した、痰の塗沫陽性肺結核初回治療例452例を対象として、PZA群（2HREZ/4HRE）と標準群（9HRE）の比較研究を行い、所定期間内治療脱落率（中断、処方変更による中止等）と脱落理由、所定期間内治療完了率、治療延長率と延長理由、再発率を検討した。なお80才以上、糖尿病、塵肺合併などの他主治医が不適当と考える症例は除外した。他の検討項目は、年齢、菌所見、菌陰性化期間、胸部X線所見、副作用、臨床経過等であった。2)次に国療東京病院の退院カードに、基づいて1996及び1997年におけるPZA加初回短期強化療法後の再発率を検討した。3)国療東京病院（1994年6月～1998年1月）において初回治療（2HREZ/4HRE）を完了した肺結核再発例を個別に検討した。検討項目は、再発時症状、再発までの期間、排菌状況と耐性、再発時治療の種類と期間、胸部X線所見、副作用、菌陰性化期間、入院期間等であった。

結果：1)PZA群/標準群:229例/223例のうち58例/62例が対象除外となり、PZA群/標準群:171例/161例が検討対象となった。治療期間中の脱落は、PZA群/標準群:40例(23.4%)/46例(28.6%)、所定の治療を完了したのは、PZA群/標準群:86例(50.3%)/62例(38.5%)、治療延長はPZA群/標準群:45例(26.3%)/53例(32.9%)であった。悪化例はPZA群/標準群:5例(2.9%)/4例(2.5%)であり、治療終了後の再発（再排菌）はPZA群/標準群:5例/3例で、標準群の1例は治療中に耐性を獲得した。脱落理由は、PZA群/標準群（例）の順に、

副作用（26/13）が最も多く、自己中止（5/4）、転院（2/4）、重症（2/1）、治療期間が短すぎる（0/6）、合併症（3/3）、早期死亡（2/2）、不明（0/12）等であった。治療延長の理由は、不安（16/10）、ミス（12/11）、陰性化の遅れ（5/9）、合併症（2/1）、副作用（0/4）、重症（1/1）、耐性獲得（0/）、その他（3/3）、不明（7/13）等であった。副作用は、PZA群/標準群:67例/44例に認められ、主たるものは肝機能障害34/15、皮疹9/11、発熱5/2、EBによるもの4/4等であった。入院時の胸部X線所見については、学会分類I+II3+II3を重症としてみると（PZA群/標準群、%）、2カ月追跡群（78.9/71.3）、6カ月追跡群（77.8/70.9）、所定治療完了群（78.6/78.0）のどれをとってもPZA群と標準群の間に差は見られなかった。化学療法2カ月後の菌陰性化率（PZA群/標準群、%）は、2カ月追跡群で76.3/66.2、6カ月追跡群で77.3/65.8、所定治療完了群で82.7/70.5であり、菌陰性化率は、PZA群が標準群より優れていた。一方化学療法3カ月後の菌陰性化率は、6カ月追跡群で97.5/82.5、所定治療完了群で98.8/94.6であった。

2)1996年及び1997年の新入院肺結核症593例中初回治療例は484例、81.6%、うちPZA使用例は123例で初回治療例の25.4%に過ぎなかった。内再発例は3例でPZA群の2.4%であった。なお1998年及び1999年の初回治療中PZA使用率は43.6%（99/227）、41.9%（98/234）に上昇した。

3)再発例4例はすべて男性で、再発時に咳や血痰などの臨床症状と胸部X線写真の悪化を伴った。再発までの期間は2～16カ月であった。再発時に新たな耐性の出現はなく、治療はHREないしNREZで行われ、菌陰性化も2月以内と早かった。再発の原因を特定することは困難であった。

結論：PZA加初回短期強化療法は、菌陰性化率及び治療期間短縮の点で優れた治療法であるが、従来法（9HRE）より肝機能障害の出現率は高い。また（9HRE）再発率は従来法と変わらず再発後の治療成績も良い。しかし治療終了後2年の追跡は必要で、再発に備えての患者教育は不可欠だと思われた。

VI-3

結核治療の評価 -HR治療について-
川上健司 (国立療養所川棚病院呼吸器科)

目的:1995年9月に本学会治療委員会からの肺結核初回標準治療法に関する見解には、標準治療法として6から9ヶ月間のINH、RFPの2剤治療(以下HR治療)が含まれていた。この治療の適応基準として喀痰培養塗抹陽性の場合には適応とせず、喀痰塗抹陰性の場合と、気管支鏡下塗抹陽性、その他の場合に選択可能とされていた。今回、標準治療法の評価として、時代の変化に伴いHR治療が標準治療としての役割を終えつつあるのではないかと考えて以下の検討を行った。

方法:HR治療の問題があるとすれば、2剤治療の限界としての治療失敗症例が存在することである。そこで、今回は結核を専門的に診ている施設にお願いして、培養陽性の肺結核症例でHR治療をどの程度採用しているかについて、アンケート調査をおこなった。また、他院での治療を含めてHR治療後に再発した症例数についてもアンケートをお願いした。これとは別に、HR治療に対する意見や見解を無記名アンケートにて調査した。

結果:HR治療失敗例については現在アンケートをお願いしているところである。現実にはどの程度の症例数が出てくるかは予測困難ではあるが、先に述べたように初回治療としてHR治療がどの程度行われているかによっても治療失敗症例数が異なってくる。HR治療全般についての無記名アンケートの結果としては、軽症例において6ヶ月の治療にて終了可能で、外来治療を行いやすいなどの肯定的な意見もあったが、肺結核の診断がつけば3剤以上で治療すべきとして、標準治療としてははずすべきという意見の方が多数であった。

考察:現在、感染症においては薬剤耐性の増加が最も懸念されており、結核菌についても同様である。他の感染症と比較した場合の結核の特徴は 1.飛沫核感染で誰にでも感染する可能性がある。2.世界的に現在も猛威をふるっている状況にある。3.治療薬の種類がきわめて限られている。といった点である。特に、今後仮にINH、RFPに対する耐性化が進めば本当に有効な薬はなくなってしまう状況にある。

WHOの1993年の勧告では塗抹陽性では4剤、塗抹陰性でも3剤を使用することになっており、ATSにおける初回治療標準治療法では3ないし4剤併用とされている。わが国のように初回治療で2剤治療というのは治療ガイドラインには入っていない状況である。

HRにEBを加えて3剤治療した場合のデメリットはEBによる副作用の増加が懸念される程度と考えられる。一方、INH耐性菌は判定濃度の変更があったことを考慮しても1.5%から4%へと以前より明らかに増加しており、また、HR治療の失敗はRFP耐性菌を生む可能性があることを考慮するとHR2剤治療のデメリットは大きくなっている。

これらの状況から推定すると、HR2剤治療は標準治療ではなく、副作用などを軽減するための特殊な場合の治療法として医師の裁量の基におこなう方向へ変わっていく事が望ましいと考える。

VI-4

栄養代謝障害(糖尿病)合併例における結核治療指針の臨床、免疫学的評価

○塚口勝彦、米田尚弘、岡村英生、玉置伸二（奈良県立医科大学第二内科）

田村猛夏、宮崎隆治（国立療養所西奈良病院内科）

糖尿病患者に肺結核が発症する頻度は明らかに高率で、我々は高度の糖尿病が存在する肺結核患者では排菌陰性化までの期間が有意に延長することを報告した。T細胞、マクロファージが主たる構成細胞である結核防御免疫に糖尿病が影響を与えていることが推測される。肺結核治療に際して特に治療期間の判断には糖尿病の存在が影響しうる。PZAを含む短期標準療法の治療期間は6カ月であり、糖尿病が合併する患者で治療期間を延長するかどうかについては明確な基準がないのが現状である。本シンポジウムではまず、治療法を含む種々の臨床的指標と排菌陰性化までの期間との関連を検討し、次に治療6カ月後の抗結核免疫機能を測定することにより、PZAを含む短期標準治療が糖尿病を合併する肺結核患者に対しても適応可能かどうかについて論じたい。なお、以下の検討には耐性菌感染は含まれていない。

1. 臨床的検討

1) 排菌陰性化までの期間と臨床指標との関連

年齢、性、入院時のガフキー号数、レントゲン所見(空洞の有無、病変の広がり)、リンパ球数、血清アルブミン値、トランスフェリン値、PHA、ConA値、CD4/CD8比、合併する糖尿病(DM)の有無、程度と排菌陰性化までの期間との関連を調べた。

結果：排菌陰性化までの期間と有意な関係を示したのは合併するDMの存在とその程度である。糖尿病合併肺結核患者群(DMTB群)を空腹時血糖が140mg/dl、HbA1c8.0g/dl以上の高度の(severe)DM合併群(DM(s)TB群)、これより程度の軽い(mild)DM合併群(DM(m)TB群)、糖尿病の存在しない群(TB群)の三群に分類すると、排菌陰性化までの期間はDM(s)TB群で有意に延長していた。

2) 抗結核治療法(PZA使用の有無)と排菌陰性化までの期間との関連

結果：TB群においては、PZA使用と排菌陰性化までの期間には有意の相関は認めなかった。一方、高度の糖尿病合併群(DM(s)TB群)では、PZA使用例、

61.3日、PZA非使用例、70.6日と有意ではないものの(p=0.078)、PZA使用例で排菌陰性化までの期間が短縮する傾向を示した。

2. 免疫学的検討

末梢血単核球(PBMC)をBCGで刺激後、増殖したT細胞をモノクロナール抗体被覆磁気ビーズ法にてCD4+T細胞に純化した。純化CD4+T細胞と単球、BCGを混合培養し、上清中のIFN- γ とIL-10濃度をELISA法にて測定した。これらの検討は入院時抗結核治療前と治療開始30日後、および6カ月後に行い、 γ 反陽性健常者をコントロールとした。

1) IFN- γ 産生能

入院時のIFN- γ 産生能は健常群、TB群、DMTB群の順で低下していた。さらに、DM(s)TB群はDM(m)TB群に比較して有意に低下していた。30日後の検討ではTB群は健常群と比較してIFN- γ 産生能は低値であったが、入院時と比較すると有意に増加した。DMTB群は入院時と30日後では有意差を認めなかった。6カ月後ではIFN- γ 産生能はTB群、DM(m)TB群は健常群と有意差を認めなかったが、DM(s)TB群では依然低値の傾向にあった。

2) IL-10産生能

入院時のIL-10産生能はTB群が最も高値で健常群、DMTB群では低値であった。IL-10に関しては、30日後、6カ月後ではこの三群間で有意差を認めなかった。

3) PZA使用とIFN- γ 産生能

6カ月後のPBMCによるIFN- γ 産生能はTB群、DM(m)TB群で健常群と有意差を認めず、PZAの使用の有無に影響を受けなかった。DM(s)TB群は健常群と比較してIFN- γ 産生能は有意に低値でPZAの使用例でもこの傾向は変わらなかった。

治療開始6カ月後のIFN- γ 産生能の結果からDM(s)TB群ではPZAの使用例でも治療期間の延長が必要である可能性が示唆された。

標準療法Aにおける治療終了時期の検討

○山崎泰宏, 松本博之 (国立療養所道北病院 呼吸器内科)

最近に至って、欧米での PZA を加えた短期化学療法成績もふまえて、国立療養所化学療法研究会や結核予防会などで同様の検討が行われ、HRE(S)Z の治療群 (標準療法A) が従来の治療群 (標準療法B) に対して培養陰性化率が高く、副作用発現率も使用量 (1.2~1.5g/day) と期間 (約2ヶ月) の設定により充分使用可能であることが明らかにされてきた。しかし、6ヶ月間という短期間の治療法に対して、遺残空洞等の画像上の所見に対する不安や再発の可能性に対する不安、従来治療法の慣れからくる9~12ヶ月の治療の選択などから、6ヶ月を越えた治療延長例が多く認められる。当院における過去約4年間の治療成績では、標準療法B (以下B療法) は26.3%の症例で12ヶ月を越えて治療延長されていたが、標準療法A (以下A療法) では約81.0%の症例で治療が延長しており、B療法に比べて極めて高率である。今回我々は全国アンケートや当院データを基にA療法における治療延長例について、B療法の延長例と比較し、A療法の治療延長例の臨床的背景について検討した。

1998年1月1日より現在に至るまでの2年6ヶ月間に当院に入院した肺結核新規登録症例279名について検討した。1998年よりそれぞれ、95名、108名、76名で、そのうちA療法が行われたのはそれぞれ38名 (37%)、35名 (32%)、29名 (31%)、であった。

＜A療法とB療法の比較＞

A療法群およびB療法群の平均年齢はそれぞれ61.4±15.7歳、72.1±15.0歳であった。治療期間についてはA療法10.7±3.5ヶ月、B療法11.0±3.2ヶ月と両者に差はないが、入院期間についてはA療法4.5±2.2ヶ月、B療法3.4±2.0ヶ月とA療法が有意に長かった。

治療延長はA療法81.0%、B療法26.3%でA療法に有意に治療延長例が多く認められた。延長期間についてはA療法4.7±3.4ヶ月、B療法3.3±2.7ヶ月とA療法が有意に長かった。両者の比較では、B療法がより高齢者に選択され、入院期間および治療延長例も

少ないことが示された。この背景にはA療法がより若年者でかつ重症例に選択されていることが窺える。喀痰塗抹陽性例はA療法79.0%、B療法52.5%で、入院時のガフキー号数の平均はA療法5.3±2.9号、B療法3.6±2.9号とA療法が有意に高い号数を示していた。しかし、合併症に関しては両者では差はなかった。画像所見 (学会分類) ではA療法にはII型のものが多く、B療法にはIII型のものを多く認めた。また病変の拡がりもA療法でより広範囲に病変を有するものを多く認めた。これらの事実はA療法ではB療法より、重症な肺結核症に対して使用されており、そのために治療期間延長が多くなっているものと考えられた。

＜A療法の解析＞

A療法のうち治療延長した81%の内、治療後6から8ヶ月で終了したのは14%で、8から10ヶ月14%、10から12ヶ月33%、12ヶ月以上で28%と6ヶ月を越え10ヶ月以上に及ぶ治療をしたものが過半数以上を占めた。A療法の内、延長なし群と延長あり群のそれぞれの年齢および入院期間は延長なし群:52.0±19.4歳、3.4±0.9ヶ月、延長あり群:年齢63.5±14.5歳、入院期間4.8±2.3ヶ月であった。延長あり群の画像所見では、病型はII型が多く、両側性で病変の拡がりも大きいもの多かった。

入院時のガフキー号数では両群で差はないが、2ヶ月目菌培養陰性化率では延長なし群で100%、延長あり群58.1%で、6ヶ月目の菌培養陰性化率は両者とも100%であった。排菌状況は、いわゆる塗抹陽性培養陰性 (SPCN) 例は延長なし群で治療開始4ヶ月目以降には認められず、延長あり群では3ヶ月目から出現、5ヶ月目22.9%で以後徐々に減少し、治療開始12ヶ月目でも5%にSPCN例が認められた。

さらに、全国アンケートや当院のデータを基に治療終了時期および治療延長の理由について検討し報告する。

VI-6

PZAを含む多剤併用化学療法による肝機能障害 —アンケート調査から—

○斎藤武文, 青木弘道, 橋本健一, 林原賢治 (国立療養所晴嵐荘病院 内科)

I NH, RFP等に初期2カ月間PZAを加えた初期強化短期化学療法が我が国に導入されはや5年になろうとしている。基礎的並びに臨床的研究により同方式の有用性は確かめられているにも拘わらず, その普及は必ずしも進んではいない。この一因としてかつてPZAが1日量2.0gまたはそれ以上の量でしかもCS, THといった肝毒性の強い薬剤と併用されたために高率に出現したと考えられる重症肝機能障害の経験が災いしていることが考えられる。この肝機能障害についてはPZAを含む多剤併用化学療法が医療基準の中に取り入れられた1年後に, 近藤らがまとめた日本結核病学会治療委員会の成績によるとPZAを加えた初期強化化学療法施行例は初回肺結核患者の38.3%であり, その内GOT, GPT値を指標とする肝機能障害を示した例は25.7%, 即ち4人に1人であったという。幸

いにもそのときの調査では肝機能障害による死亡例はなかったが, 少なくともPZAにより比較的高率に肝機能障害が出現することが示されている。結核診療に携わっている医療従事者の間にはPZA併用により6カ月という短期間で治療を終了させられるということは知っているが, 肝機能障害が心配で積極的に使うのはどうかといった懸念が蔓延しているようであり, PZAを含む初期強化短期化学療法の普及のためには肝機能障害の問題を避けて通ることはできない。今回, アンケート調査を中心に自験例の検討と併せ, 種々の観点からこの問題について検討し報告する予定である。(尚, この報告はお忙しい中, アンケートに回答して頂いた方々の御尽力の上に成り立っており, この場を借りて感謝の意を表させていただきます。)

ミニシンポジウム

新結核菌検査指針と一般病院での抗酸菌検査

座長 山中 喜代治(大手前病院 臨床検査部)
 奥住 捷子(東京大学医学部附属病院検査部)

はじめに

新結核菌検査指針が、昨年5月、20年ぶりに本学会抗酸菌検査法検討委員会から改定出版された。結核症の活動性分類が、「結核菌検査結果を中心とし、感染危険性をより重視した活動性分類に改める必要がある」とした公衆衛生審議会意見書を受けて、厚生省は、1995年12月26日付通知で、菌所見を中心とした分類に改めた。臨床の面からだけでなく、国の結核対策のうえでも結核菌検査の重要性が見直されたと同った私ども検査技師(とくに、結核病棟を持たない一般病院の)結核菌検査担当者の中には、身の引き締まる思いとその責任の重圧とで、抗酸菌検査担当から外れたい逃げ出したいと訴えてきた者もいた。それは近年の抗酸菌検査法の進歩が著しく、液体培地の導入や遺伝子検査に関する様々な情報が氾濫し、各施設とも独自に抗酸菌検査のマニュアルを改定し試行錯誤の数年であったことに起因する。そこに待望の新結核菌検査指針が出版されたのであった。一般病院での抗酸菌検査は、各医療機関ごとに、検査の方法内容が異なるという過言でないほど多種多様な検査方法の組み合わせで行なわれているのが現状である。

本シンポジウムでは、新結核菌検査指針と結核病棟を持たない一般病院の臨床検査技師からみた細菌検査室での抗酸菌検査の現状と問題点について考察する。私共演者らはすべて結核病棟を持たない一般病院の臨床検査技師であり、長年臨床細菌検査に携わってきている。結核菌塗抹陽性者の第一発見者は、私ども一般病院の検査技師であると言っても過言でない。そのような医療現場の最前線の触覚である私達の塗抹検出感度を高め、維持することは社会への結核菌の拡散を最小限に食い止め、短時間で拡散防止対策を講ずることにつながる安価で迅速な手段であると自認している

長沢光章氏(防衛医科大学検査部)は検査技師からみた抗酸菌検査の現状と問題点として、日本臨床衛生検査技師会微生物検査研修班が1999年秋、

アンケート調査をした結果を発表する。そこから、新結核菌検査指針発表以前の現状が把握出来る。小栗豊子氏(順天堂大学臨床検査部)は新結核菌検査指針を考察するとして、喀痰の顕微鏡下での品質管理にgecklerの分類が採用されていること、また、塗抹検査には蛍光染色で集菌法の塗抹標本を作成するとなっているので、常時直接塗抹標本を1枚余分に作成することになる。一般病院では細菌/結核菌検査に提出される喀痰は1回喀出量で、全体量2~3mlの場合が多く、十分な量が提出されておらず、集菌操作に耐える量の検査材料の提出をさらに臨床側をお願いする必要があるとしている。この慣習的な検体量不足については全国的な運動の展開が望まれ、量の少なさは培養検査にも影響をおよぼす可能性を示唆した。さらに液体培地の有用性を認めた上で、抗酸菌の複数菌検出例の識別が困難なこと、菌数が不明なこと、価格が高いこと等をあげている。

山中喜代治(大手前病院)は検査部管理者として、検査室実務担当者から機器整備、環境整備、施設改善などを要望され、病院管理者からは経営難に喘ぐ実状と経済性を考慮した効率的検査遂行を求められ、それらの間にたった苦悩を示している。しかしこのような現実には関わりなく臨床医からは最先端の検査法が求められる。この実状を抗酸菌検査だけでなく臨床微生物検査として、病院管理者、検査担当者、臨床医など施設内にとどまらず、行政、報道関係者、医学関連学会や団体にも広く提言したいとしている。高橋敏夫氏(神鋼病院検査室)は院外検査として利用されることの多い遺伝子検査の精度保証について、利用者の立場から、どのような視点で、検査所を選定したらよいかを実例を上げ報告する。

助言者として編集に関った阿部千代治博士、齋藤肇博士にご出席いただく。

新結核菌検査指針の中に施設レベルに即応した最低検査業務内容範囲をより明確に示されることが本指針が現場で日常検査法として一層導入しやすいものとなる。

ミニシンポジウム1

臨床検査技師からみた抗酸菌検査の現状と問題点

長 沢 光 章 (防衛医科大学校病院 検査部)

【はじめに】近年、結核の集団感染、院内感染、新規患者および罹患率の増加、多剤耐性結核菌など社会的問題となり結核緊急事態宣言も出され、「結核医療の基準」の一部改正、「結核院内(施設内)感染予防の手引き」の研究班報告、本学会からの「新結核菌検査指針」の改定出版、各省庁からの結核に対する通達なども行われている。また、抗酸菌検査においても液体培地、自動抗酸菌培養装置、蛍光法による迅速薬剤感受性検査、遺伝子増幅法による直接検出などが開発・導入されている。このような状況下で、結核病棟や結核の診断・治療の専門医を有さない一般病院では、情報収集や検査対応が遅れている現実がある。

そこで、社団法人日本臨床衛生検査技師会・微生物検査研究班では抗酸菌検査に対するアンケート調査を実施し、現状と問題点について検討したので報告する。

【アンケート対象】平成11年12月、各都道府県臨床衛生検査技師会微生物検査研究班班長の協力により、各都道府県で3~5施設を選び、微生物検査担当臨床検査技師および同一施設の1~2名程度の臨床医に配布、回収した。その結果、130施設から回答を得た。

また、平成11年6月に日本臨床衛生検査技師会が実施した「検査室の実態調査(回答3,312施設)」結果の一部も併せて報告する。

【アンケート内容および結果(臨床検査技師対象)】

1. 病院の規模：大学病院29施設、国立病院(療養所含む)21施設、公立病院39施設、私立病院38施設で、各都道府県で抗酸菌検査を病院内の検査室で実施している比較的大規模病院からの回答であった。

2. 抗酸菌培養陽性率：全施設平均で結核菌群4.1%、非結核性抗酸菌3.0%であった。

3. 塗抹検査：72%の施設で直接塗抹法が実施されており、集菌・遠心塗抹は23%にすぎなかった。染色法は、93%の施設でチール・ネルゼン法が単独または併用で採用されていた。記載法は、ガフキー号数が97%で採用されていた。臨床への報告は、依頼当日に報告している施設は61%であった。

4. 喀痰検査法：喀痰融解剤+遠心沈渣を使用している施設は32%で、融解剤のみ使用26%、処理せず直

接検査38%で、融解剤の添加量、放置時間はそれぞれ等量~10倍、2分~一晚であった。

5. 培養検査：91%の施設で小川培地が使用され、種類は様々で、1種類(51%)~4種類が用いられていた。汚染率は、小川K培地(1.6%)~MGIT(8.7%)であった。

6. 同定検査：DDH法(36%)、PCR法(21%)、ナイアシン(18%)、生化学的性状(9%)であった。

7. 薬剤感受性検査：マイクロタイター法(50%)、固定濃度間接法(25%)、プロスミック(5%)であった。

8. 遺伝子増幅法(直接検出)：大学病院および国立病院では70%以上の施設で実施されていたが、公立および私立病院では約30%の施設でしか実施されておらずその他の施設は外注依頼されていた。

9. 検査を行っている場所：大学病院および国立病院では70%以上の施設で安全キャビネット、抗酸菌専用室で実施されていたが、公立および私立病院では約50%の施設で一般細菌検査室やクリーンベンチで実施されていた。なお、「検査室の実態調査」では抗酸菌検査を実施している1,622施設の回答より、安全キャビネットを使用している施設は24%に止まり、70%の施設では一般細菌検査室やクリーンベンチで実施されていた。

10. その他：結核感染対策マニュアル、定期X線検査の実施、定期ツベルクリン検査などの有無などについても回答を得た。

【まとめ】全国の比較的大規模病院における抗酸菌検査状況は多種多様であり、遺伝子増幅検査は導入され始めているものの集菌法の実施、液体培地の使用、迅速同定検査法などを採用している施設は過半数にも満たない。1994年にCDCより勧告された結核菌検査に関する塗抹鏡検、分離同定、薬剤感受性検査結果の迅速報告基準に沿った努力をすべきであると考えられる。

また、新結核菌検査指針で推奨している前処理法、液体培地の使用などを一般病院で普及させるためには設備面も含めた検討および精度管理の普及も必要であると思われる。

謝辞：本アンケートは、沖縄県臨床衛生検査技師会微生物検査研究班(古我知憲康班長)の全面協力により実施された。

ミニシンポジウム2

「新 結核菌検査指針」を考察する

小栗豊子 (順天堂大学附属病院 臨床検査部)

結核菌検査指針は1950年に第1版が出版され、その後6回目の改訂がなされた1979年以降、方法の見直しは行われないうまま20年以上経過し、今回の「新 結核菌検査指針」の登場となった。この間の検査法の進歩は著しく、新技術を採用した施設と、従来法を継承している施設とでは検査成績の精度や迅速性に大きな差を生じていることが予想される。「新 結核菌検査指針」はまさにこれらの問題解決のための必需品であり、内容も全く新しく生まれ変わった感がある。特に、迅速に成績を得ること、検査の感度や精度を配慮した方法が採用されている。しかし、これらの方法を実際に使用すると、作業の効率化、経済性、術者の安全性などの面から種々の疑問や問題が生ずる。そこでこれらの点を整理してみたい。

1. 検体の品質管理

喀痰でGecklerの分類が採用されている。塗抹検査に蛍光法を用い、しかも集菌した材料を用いた場合には、Gecklerの分類のために検体の直接塗抹標本を1枚余分に作成する必要がある。これは必要に応じ用いることでよいのではないかと思う。

2. 塗抹検査

① 喀痰や膿の塗抹検査には遠心集菌材料を「0.05ml塗抹」とあるが量が多い。透明な材料でも0.03ml、膿性の強い材料では0.01mlが適当であり、材料の性状により加減すべきである。② 材料の剝離予防のタンパク液は不要と思う。③ 塗抹標本の鏡検はわずか30視野の観察では不充分であり、具体的な記述がほしい。④ 塗抹成績の記載方法が複雑である。1+以上は1視野当たりの菌数で記載できるようにすると利用し易い。⑤ 喀痰で経験されるが、集菌処理した材料を蛍光染色した場合に、視野が星空のように見え、判定しにくい場合がある。このような状態で無理に観察すると成績を誤る危険があるので、直接塗抹で再検すべきである。⑥ 喀痰を集菌処理した場合としない場合の鏡検の検出感度は三浦らの報告では前者で38%、後者で26.1%である。量が少ない場合(1ml程度)では効果が出にくい、多い場合は出ることが予想される。

3. 培養検査

1) 前処理: ① 50mlの遠心管を用いた遠心が可能で、3000Gの遠心条件、バイオハザード対策の備わった遠心器を備えた微生物検査室は少ないように思う。しかし、5~10mlの喀痰をNALC-NaOH法で処理するためには必要である。量の多い検体を10ml程度の遠心管で処理する方法はないのだろうか。② 雑菌処理の時間を正確に守るために8検体以内に抑えて行うことも能率が悪い。検体の前処理法についてはよりよい方法への検討が必要である。

2) 培地

MGIT(Becton Dickinson)やMB/BacT(Organon Teknika)は

液体培地を用いた抗酸菌検査システムであり、検討成績はいずれも評価が高い。小川培地に比べ菌の増殖力、検出感度とも優れている。小川法とMGITとの比較成績では結核菌群は小川法で平均発育日数が24日、MGITでは14日(10日の差)、非結核性抗酸菌では小川法で23日、MGITで7日(16日の差)である。培養中の雑菌汚染の頻度は小川法で3.3~5.5%、MGITで2~4.7%と大差はない。MGIT、MB/BacTともに検出機械を用いるとその都度陽性が感知できるが、MGITは専用の紫外線ランプによる目視観察も可能である。問題は価格が高いこと、液体培地のため材料中の菌数が不明なこと、2種類以上の抗酸菌が混在した場合、複数菌の検出が困難なことである。この方法に核酸検査またはMPB64-ICAを併用すると60~70%が2週間以内に分離・同定を完了できる。液体培地と7H11寒天培地や小川培地との併用が推奨される。高価であることから初感染患者など症例を選んで用いるのがよい。なお、小川培地は従来からの3%培地に比べ2%培地がより広範囲の抗酸菌の発育に適し、菌の増殖速度もやや速い。

4. 同定検査

患者検体からの直接検出法としての核酸増幅検査をどのように用いるかについては本学会誌75巻11号で合同委員会の見解が述べられている。また、MPB64-ICAは*M. tuberculosis*を短時間で判定できる方法として高い有用性が期待され、今後の動向に注目したい。

5. 薬剤感受性検査

検査の対象菌種は抗酸菌全体に用いられるものと解釈している施設が多いのではないかとと思われる。新指針では方法、薬剤濃度が一新され、小川培地を用いた比率法で、対象菌種は結核菌に限定したものとされていた。本学会誌75巻11号では*M. kansasii*も対象としてよいとのことである。培地メーカーでは新指針に対応した培地が販売されており、これらが普及し新たな課題が出るかもしれない。

6. 精度管理

一般細菌とは別のルートで、施設の設定なども確認の上、実施し、検査の指導体制を深めてゆくことが必要である。施設内での精度管理(特に薬剤感受性検査)も不可欠である。

7. 検査室の安全管理

結核菌検査は業室感染の危険が高い。遠心を含む集菌操作、菌の発育した液体培地の取り扱い、薬剤感受性検査など。新指針に添って検査するには、一定の設備を備えることを条件として指針に加え、これらが満たされない施設での検査は禁止するといったことも検討されてよいと思う。

ミニシンポジウム3

検査部管理者からみた抗酸菌検査

山中喜代治（大手前病院臨床検査部）

【はじめに】

検査部管理者に対し、各検査室実務担当技師からは機器整備、設備改善、技師増員、手当増額等の訴えが寄せられ、一方、病院管理者からは経営難に喘ぐ実情の中で経済性を考慮した効率的検査の遂行が求められる。さらに、これらの内情を知ってか知らずか臨床医からは、正確性と迅速性を基盤にした最先端技術による検査法の導入が求められる。「悩み多きは検査部管理者」などと愚痴を述べる訳ではないが、それぞれの立場を理解した上で、改善や工夫すべき点の協議を企画し、その施設特性に応じた検査室構築を実行するのが検査部管理者なのである。

以下、抗酸菌検査を主眼とした各方面への私信（提言）を述べるが、広範囲微生物検査に関する問題としても捕らえていただければ幸である。

【病院管理者に対し】

病院内における結核の集団事例が多いこと、病院収支状況を踏まえた上で微生物検査が構築されていること、臨床医との連携により迅速検査に心掛けていること、サーベイランス（監視と予防対策）は病院微生物検査室の必須業務であり、ICTの主役を担っていること等を具体的に把握する。これを踏まえて、院内感染防止対策加算による増収分等を微生物検査に利用できるよう配慮し、セーフティーキャビネットの設置等、業室の安全対策を保つよう望みたい。

【検査担当者に対し】

迅速性、正確性、経済性、必要性を十分検討し検査法を構築する。特に結核専門病院や結核病棟保有施設か否かによっては検査体制も異なってくることから、何を優先し、どう対応すべきかを病院全体で話し合っ決定する（例えば検体処理や塗抹検査等の方法、所要時間、必要度合い、費用をわかりやすくまとめ、これに件数と手間の問題を提示し判断材料とするなど）。同時に業室内感染予防の安全対策についても十分配慮し、空調の問題、エロゾル発生操作の対応、滅菌と廃棄処理の対応等については最低限考慮する。

【臨床医に対し】

結核菌検査指針や抗酸菌検査法の新情報を入手するよう心掛け、届け出の義務を遂行し、検査室との共同歩調による診断と治療のシステム構築を望みたい。特に検査材料の採取に関しては積極的に参加し、検査に値する材料提出に協力してもらいたい。加えて、材料採取時の安全管理についても細心の注意（セーフティールームの設置や気管支ファイバー検査時におけるN95マスクの着用等）をばらう。

【行政に対し】

1999年、我が国政府は結核緊急事態を宣言し、厚生大臣は各種団体、国民に対し通達を行った。しかし、その実務については末端に委ねられているだけであり、病院関係団体に対しても結核に関する基本知識の再確認、診療技術の向上、院内感染予防など抽象的表現のみである。ぜひ具体的指示を出してほしいと願う。例えば結核患者の届け出基準についても、CDCの勧告はより具体的であり、仮にこれを推奨するならば、結核予防法の改定と、実務を担当する病院検査室の充実を擁護する内容で病院管理者への強固な通達を望みたい。また、WHOは1998年航空機内の結核予防対策に関するガイドラインを発表したが、これを見習うことの大切さと国民の認識を高める工夫が必要と考える。

【報道関係者に対し】

「罹患率43年ぶりに上昇」、「集団感染の増加」、「1日120人が発病」、「3時間に1人が死亡」、「先進国では最下位」、「大阪が一番」これらは結核に関する新聞の見出しである。うその報道ではないが、国民を不安にさせるような文章ではなく、いかに医療機関がこの対策に取り組んでいるかを主体にした報道に心掛けてほしい。

【医学関連学会・団体に対し】

専門家集団による研究成果・協議内容が直ちに国民に反映されるよう、行政に働きかけるのが医学関連各種団体の責務であり、これを強く希望したい。

ミニシンポジウム4

院外検査における精度管理

高橋敏夫(医療法人社団神鋼会神鋼病院臨床検査室)

近年、科学技術の進歩に伴い、検査項目は増加し、さらに専門的検査機器を必要としている。また、検体検査の外注項目は、病院の専門性や規模などにより異なる。一方、病院検査室においては、検体数の増加に伴う絶対的仕事量が増加する反面、人員削減、病棟支援、外来支援、看護支援等に伴う相対的仕事量が増加し、病院外検査(いわゆる外注検査)は、病院検査室において必要不可欠である。

当院の抗酸菌検査は、塗抹培養のみ院内で実施し、核酸同定精密検査(PCR)および、抗酸菌培養陽性時におけるナイアシンテスト・同定・薬剤感受性試験は外注検査で実施している。

核酸同定精密検査(PCR)の外注先を、大手登録衛生検査所 M 社に変更後、結核菌培養陽性、PCR 陰性結果が三ヶ月間で 9

件発生した。臨床側、検査室、M 社とも相互に繰り返し検討したが改善されなく、他社(大手登録衛生検査所 S 社)への外注先変更に至った。また、抗酸菌培養陽性時のナイアシンテスト・同定・薬剤感受性試験は、K 医師会医療センターに従来から外注していたが、結核菌を非定型抗酸菌と偽同定が二件発生し、これも大手登録衛生検査所 S 社への外注先変更に至った。

本シンポジウムでは上記の詳細を踏まえ、外注先決定における登録衛生検査所の精度管理の方法・在り方等とともに、信頼における検査結果を報告するために、検体の取り扱い、手技、定期的精度管理の義務と開示等の体制の充実が必須である事を述べたい。

〈要望課題〉

演題番号：1 ～ 47

| | 演題番号 |
|---------------------|---------|
| I. 多剤耐性結核 1 ～ 2 | 1 ～ 10 |
| II. 結核とサイトカイン 1 ～ 3 | 11 ～ 22 |
| III. 肺外結核 1 ～ 4 | 23 ～ 39 |
| IV. 高齢者の結核 1 ～ 2 | 40 ～ 47 |

1

多剤耐性結核患者の発生要因

○白井千香 坪井修平 (神戸市保健所)

【目的】結核患者増加の背景に、多剤耐性結核患者の発生が危惧される。罹患率が高い(平成 11 年 57.9)神戸市でも、多剤耐性患者の問題は日常的になっている。多剤耐性患者と全感受性の患者について、患者管理の状況を比較し、多剤耐性の発生要因を考察した。

【対象と方法】結核発生動向調査で平成 10 年末の肺結核喀痰塗抹陽性 180 人から、加齢の影響を除くため、40 歳～69 歳を対象として INH と RFP の 2 剤以上に耐性のある患者 24 例と全ての抗結核薬に感受性のある 32 例を抽出。各群で排菌量・発見までの期間・服薬状況・中断の有無・合併症・初回本人指導時期・治療開始時の薬剤数と医療機関の種類を比較した。「耐性あり」は、INH0.1 RFP50 SM20 EB2.5mcg/ml の旧基準で判定した。

【結果】多剤耐性 24 例 (男 21 女 3、40 歳代 2、50 歳代 11、60 歳代 11、初回 17、再 7)、全感受性 32 例 (男 27 女 5、40 歳代 5、50 歳代 13、60 歳代 14、初回 22、再 10)。排菌量は多剤耐性で平均 G7、全感受性で平均 G5。合併症は多剤耐性で「糖尿病」、「肝障害」が多く、中断は多剤耐性 12 例、全感受性 8 例、中断理由は「医療不信」が前者 5、後 1。結核専門病院での治療開始は、多剤耐性 9 例、全感受性 22 例。多剤耐性は「受診が 3 ヶ月以上遅れ、PZA 使用なしの処方」で開始され、保健婦に直接会えたのは登録から 2 週間以上後で、服薬が不規則で中断あり」という傾向があった。(t 検定で有意差あり)。「考察」当初培養のみ陽性で軽症として扱われ薬剤感受性や服薬確認が不十分な事例や、要入院でも患者側の理由で拒否された事例もあり、その結果、服薬中断や断続的治療で悪化や再発後、耐性化することを統計的にも認めた。「医療不信」による中断は、医療機関側での説明不足や保健婦との関わりが希薄で、社会的経済的サポートが十分に受けられず信頼関係が築かれなかったためと考えられる。治療導入時の適切な対応が要である。【結論】多剤耐性結核の発生を防ぐためには、PZA を含む標準 4 剤での医療開始と保健婦の本人面接を早期に行い、服薬中断を防ぐという基本を徹底することである。患者の立場を理解した「結核治療」の丁寧な説明に基づく患者支援継続のために、医療機関と行政との連携を一層進めていきたい。

2

INH 耐性・RFP 感性例の MDR 化した要因の検討

○野村悦子¹、森山和郎、永井崇之、
高嶋哲也、露口泉夫
(大阪府立羽曳野病院、守口保健所¹)

【目的】薬剤耐性結核、特に多剤耐性結核は治療が困難であり、その増加が懸念されている。今後の結核対策のためには多剤耐性結核を作らないことが第一である。そこで我々は INH 耐性・RFP 感性例の MDR 化要因について検討したので報告する。

【対象と方法】対象は、1994 年から 1998 年の 5 年間に当院を受診し、治療開始時の菌株が INH(0.1r 以上)耐性・RFP(50r)感性であり、治療開始 5 ヶ月日以降の喀痰培養結果がある肺結核患者とした。

【結果】治療開始時に INH 耐性・RFP 感性の結核菌を排出していた患者は、初回治療 46 例(0.1r 耐性: 23 例, 1r 以上耐性: 23 例)、再治療 52 例(0.1r 耐性: 24 例, 1r 以上耐性: 28 例)の合計 98 例であった。うち治療中に MDR 化したのは初回治療 3 例・再治療 2 例の合計 5 例であり、全員が INH 1r 以上耐性であった。MDR 化が判明するまでの期間は 3 ヶ月半から 11 ヶ月で、平均 8 ヶ月であった。治療開始時の培養菌量は 1 例は(+++)で、残りの 4 例は(+++)であった。MDR 化症例のうち、1)3 例は治療開始後 1 ヶ月以内に副作用のため全薬が中止となり、治療再開時に INHRFP の 2 剤治療または RFP 単独治療が 25 日から 32 日、平均 29 日間行われていた。残りの 2 例は、2)胆道疾患のため維持期間の EB・RFP 服用が不規則であった患者と、3)INH・RFP・PZA・SM の 4 剤治療が行われ、副作用による中断もなかったが、原因不明のまま MDR 化した患者であった。一方、治療初期に INH・RFP の 2 剤治療が行われたが MDR 化しなかったのは 7 例あり、うち 6 例の 2 剤治療期間は 7—17 日、平均の 10 日間の短期であった。残り 1 例は INH・RFP 2 剤の治療期間が 6 ヶ月間であったが、治療開始時の菌量が 7 コーと少なかった。

【まとめ】今回の検討では INH・RFP 感性例から MDR 化したのは 98 例中 5 例(5.1%)で、3 例は副作用による治療中断例であった。治療再開に際して多剤耐性結核を作らないためには、1)RFP 単剤となる期間を 2 週間以内とし、2)他の感受性薬を併用することが大切である。

大阪府における多剤耐性結核患者の実態調査

○田村 嘉孝 (感染症・難病対策課)・井戸 武實 (藤井寺保健所)・梅本 愛子 (池田保健所)・亀田 和彦 (結核予防会大阪府支部)

〔目的〕治療や管理上で問題となる多剤耐性結核は、全国で1,500~2,000人と推計されているが、府県レベルで実態を調査した報告はない。今後の多剤耐性結核患者の対策に資するため、大阪府における多剤耐性結核患者(MDR-TB)の実態調査を行った。

〔対象〕平成11年12月末現在、大阪府内の結核病床を有する17医療機関において治療中の結核患者、および結核病床を持たない医療機関において治療中の結核患者で大阪府・大阪市・堺市・東大阪市の保健所に登録されているものを対象とした。

〔方法〕府内の結核病床を有する17医療機関、および保健所に「多剤耐性結核患者個人調査票」、「多剤耐性結核患者調査集計票」を送付し、MDR-TBと診断され治療中であるものの調査を実施し、中央で集計を行った。

〔結果〕多剤耐性患者は194例(入院中122例、外来治療中72例)であった。これは平成11年末現在の活動性結核患者の2.8%(194例/6,948例)、結核病床を有する医療機関に入院中患者の6.9%(111例/1,601例)であった。男女比は3.5:1であり、60歳以上が47.7%を占めたが、30歳未満の若年者も8.8%みられた。治療歴は初回例が27.8%、再治療例が72.1%であった。治療開始時期は1995年以前のもので34.8%、1996年以後が65.2%であった。INHとRFPのみの耐性例は15.2%であり、両剤に加えて3剤以上に耐性のある例が58.7%であった。調査前6カ月間において菌陰性が持続していたものは、初回治療例の34.0%、再治療例の18.9%であった。

〔結論〕①大阪府内におけるMDR-TBは194例(活動性結核患者中2.8%)であった。②初回治療例の66.0%、再治療例の81.1%は調査時の排菌陽性であり、MDR-TBは治療困難であることが示された。③MDR-TBは、1996年以降の初期強化標準治療が一般化した後に治療が開始された例にも多く、より適正な治療の普及と徹底した患者管理の実施が必要であると思われた。

開業医師の多剤耐性肺結核の1例

○源馬均・佐藤雅樹・佐野武尚・熱海恵理子・藤田薫 (袋井市立袋井市民病院呼吸器科)・柳瀬賢次・中村美加栄 (聖隷三方原病院呼吸センター内科)・安田和雅 (磐田市立総合病院呼吸器科)・早川啓史 (国立療養所天竜病院内科)・千田金吾 (浜松医科大学第2内科)

〔目的〕開業医師の多剤耐性肺結核の1例を経験したので報告する。

〔症例〕症例:52歳の男性内科医師で無床診療所の院長。主訴:咳、発熱、呼吸苦。既往歴:30歳頃から糖尿病。現病歴:「2000年1月から咳と発熱があり、呼吸苦も出現した。結核の疑いがあるので入院治療を頼む」との連絡が家人からあり、翌朝の2000年2月13日に救急車で袋井市民病院へ入院した。現症:意識清明、るいそうとチアノーゼあり、両肺にcrackleを聴取、浮腫なし。検査成績:Hb 8.8g/dl、HbA1c 7.2%、BS 256mg/dl、アルブミン 2.4g/dl、BUN 12.9mg/dl、クレアチニン 0.9mg/dl、CRP 18.5mg/dl、ESR 146mm/1時間、尿糖3+、尿蛋白(-)、血液ガス PH7.49、PaCO₂ 29.6Torr、PaO₂ 37.9Torr、胸部レントゲン 6I3、喀痰ガフキー2号。経過:入院当日より抗結核薬と種々の支援治療を開始した。視力障害の訴えのために行われた眼底検査では、糖尿病性変化はなく中毒性視神経炎の所見であった。再度の問診により長期にわたり結核を自己治療していたことが判明。さらに保健所の調査により他地域の住民である妻が1998年12月に発症し1999年3月から多剤耐性肺結核で治療中であること、当時の家族検診での医師の持ち込み胸部レントゲンは異常なかったことが明らかになった。患者は聖隷三方原病院結核病棟へ転院し、2月20日永眠。その後の保健所の調査と家人の協力により、当症例は1997年10月にガフキー6号、INH、RFP、EBに不完全耐性であったことが判明した。当該医師は学校医や予防接種委嘱医を務めていたので2000年3月末から約4000人を対象に定期外検診が実施された。同年10月現在、新規発病者は発見されていない。

〔考察〕本例は肺結核を自己診療して多剤耐性化を惹起し重症化したものと推察された。妻が多剤耐性肺結核であることが医師居住地域の保健所に連絡されていなかった点は改善すべきと考えられた。

多剤耐性肺結核の治療成績を左右する因子についての検討

○高嶋哲也、永井宗之、森山和郎、韓 由紀、露口泉夫
(大阪府立羽曳野病院)

【目的】我々は当院における多剤耐性結核の化学療法による治療成績を調査し、その成否を左右する因子について検討したので報告する。

【対象と方法】1994年から1998年の5年間に当院を受診し、少なくともINH(0.1r)およびRFP(50r)の両剤に完全耐性を示す結核菌を排出し、この間に新たに抗結核化学療法を開始した多剤耐性肺結核患者を対象とした。治療成功は化学療法によって喀痰培養陰性が3ヶ月間以上確認できた場合とした。

【結果】6ヶ月間以上の化学療法が行われ、その有効性が評価できた症例は46例であった。治療成功は28例(60.9%)で、うち26例の菌陰性化は治療開始後4ヶ月以内に見られた。

治療歴別では初回治療16例中10例(62.5%)・再治療30例中18例(60.0%)が治療成功で、性別では男性37例中21例(56.8%)・女性9例中7例(77.8%)が治療成功であり、いずれも有意差は見られなかった。平均年齢は成功例の51.6歳に対して失敗例は62.7歳で有意に高かった($p<0.05$)。菌検査成績では治療開始時の培養菌量が多い症例ほど治療成績が悪かった($p<0.05$)。X線所見での病巣の広がりや治療成否との関連は見られなかったが、有空洞例に失敗が多い傾向にあった。

SM・KM・EVM・EB・TH・CSおよびPASの7剤に対する耐性薬剤数は、成功例の平均1.2剤に対して失敗例は平均2.3剤であった($p<0.005$)。上記7剤の中からの感受性薬剤の使用数は、成功例の平均2.3剤に対して失敗例は平均1.7剤であった($p<0.05$)。

肝機能検査成績では、成功例のHCV抗体陽性は28例中2例(7.1%)に対して失敗例は18例中7例(38.9%)の高率であり($p<0.01$)、さらに失敗例ではGOT・GPTは高く、ChEは低い傾向が見られた。

【まとめ】多剤耐性結核の治療成績は、年齢、排菌量、耐性薬剤数、使用感受性薬剤数およびHCV抗体陽性との関連が見られた。今回の検討でも多剤耐性結核の治療成績は感受性薬剤の使用数に左右されることが確認された。

当院における多剤耐性結核患者の検討

○佐藤敦夫、倉澤卓也、坪井知正、中谷光一、露口一成、池田雄史、小栗晋、朝倉庄志^x、桂敦史^x、藤田美奈子^x
国療南京都病院呼吸器科、呼吸器外科^x

【目的】INH、RFP両剤に耐性を示す多剤耐性結核は治療困難な結核とされる。患者背景、耐性化の要因、治療成績を検討し、その問題点を明らかにする。

【対象】1994年4月から2000年3月の6年間に当院にて治療を行った肺結核患者1021症例のうち、INH1 μ g/ml、RFP50 μ g/dlの両者に耐性を示した28例を対象とし、患者背景、耐性化の原因、治療内容、治療成績について診療記録をもとに検討を行った。

【結果】対象症例は男性24例、女性4例であり平均年齢は53.8歳であった。合併症として糖尿病9例、慢性肝疾患7例、塵肺症3例、胃潰瘍2例、精神疾患2例、アルコール依存症1例が認められ、28例中合併症を有しなかった症例は7例のみであった。耐性化の要因としては、コンプライアンスの不良9例、INH初回耐性3例、RFP初回耐性2例、薬剤アレルギー、不適切な治療薬の選択が各々1例認められた。治療成績の検討では28例中13例で持続的な排菌陰性化が認められたが、7例は慢性あるいは断続的な排菌が持続しており、6例が治療継続中に死亡、うち4例は結核死であった。2症例については事故退院後経過追跡不能であった。28例中4例は化学療法に外科療法を併用されており、外科療法を併用された4例中3例に持続的な排菌陰性化が認められたが、化学療法のみで治療された24例中持続的な排菌陰性化が得られた症例は10症例のみであった。治療歴毎に治療成績を検討すると、初回両剤耐性を示した1例は持続排菌を示したが、初回治療中に両剤耐性となった7例では6例が持続的な排菌陰性化を示した。また、1回目の再治療時に両剤耐性を認めた4例では3例に持続的な排菌陰性化が認められたが、2回目以上の再治療例では14例中4例のみが持続的な排菌陰性化を示すに止まり、事故退院に伴う追跡不能が2例に認められた。

【結語】多剤耐性結核の多くは患者のコンプライアンスの不良から生じていた。また早期に耐性を検出し、外科的治療を併用することで持続的な排菌陰性化に持ち込める症例が多いが、度重なり再発した症例に対しては持続的な排菌陰性化に持ち込める症例は少なかった。

当院における多剤耐性肺結核の臨床的検討

○金森修三, 大湾勤子, 久場睦夫, 宮城 茂
源河圭一郎* (国立療養所沖繩病院 内科,
同外科*)

【目的】多剤耐性肺結核は再治療患者に多く, 結核療法研究協議会によれば, 1992 年の上半期に初回治療患者 729 例中 1 例 (0.1%), 再治療患者 212 例中 21 例 (10.1%) が多剤耐性肺結核患者であったとしている。今回, 我々は, 最近の当院における多剤耐性肺結核患者の発生状況を把握するため, その臨床的検討を行ったので報告する。

【対象と方法】1997 年 1 月から 2000 年 10 月の期間に, 当院にて肺結核と診断された症例のうち, 分離菌株が INH 0.1 μ g/ml, RFP 50 μ g/ml に耐性であった症例を多剤耐性肺結核患者とし, retrospective に検討を行った。

【結果】9 例 (男性 7 例, 女性 2 例, 19~84 歳, 平均年齢 50.1 歳) が多剤耐性肺結核患者であった。このうち, 未治療多剤耐性肺結核は 4 例であった。合併症として悪性疾患 3 例, 重症筋無力症, HTLV-I 関連脊髄症, 精神科疾患が各 1 例に認められた。それらの疾患に対する治療として抗癌剤, 免疫抑制剤, ステロイド投与が各 1 例に行われていた。二次的多剤耐性肺結核のうち 3 例は抗結核薬の自己中断, あるいはその疑いであった。治療として外科療法を施行した症例はなかった。2 例は自己中断し, 治療未完了のまま経過している。4 例が死亡し, うち 3 例は肺結核, 1 例は悪性疾患の増悪が原因であった。

【考察】今回の検討では, 未治療多剤耐性肺結核が増加している印象があった。また, 多剤耐性肺結核は患者側の服薬不履行がまだ多く, 幾度の患者への服薬指導や教育は必要であり, 十分な服薬管理が必要と思われた。

多剤耐性結核死亡 40 例の検討

○益田公彦, 長山直弘, 赤川志のぶ, 川辺芳子, 町田和子, 倉島篤行, 毛利昌史 (国立療養所東京病院)

【目的】死亡に至った多剤耐性結核患者を統計的に整理し, その臨床経過を把握する。

【対象および方法】1993 年から 1999 年の多剤耐性結核患者死 (RFP (10 μ g) と INH (0.1 μ g) の 2 剤以上に耐性) にて死亡した 40 例 (M:F=30:10) を retrospective に検討した。

【結果】平均死亡年齢 (M \pm 1SD) は 63.0 \pm 14.6 (33~89) 才。耐性結核と診断された年齢は 55.9 \pm 14.5 才, はじめて結核を発症した年齢は 37.4 \pm 18.8 才, 従って耐性期間 (耐性になってから死亡まで) は 7.1 \pm 8.1 年であった。18 例 (45.0%) が 3 年以内に死亡し, 13 例 (32.5%) が 3 年から 10 年の間に死亡した。

死因を結核死と非結核死にわけると, 結核死は 28 例 (70.0%) でその内訳は呼吸不全および心不全が 19 例 (47.5%), 結核悪化 6 例 (15.0%), 喀血 3 例 (7.5%) で平均年齢は 60.0 \pm 13.6 才であった。非結核死は結核終末期の疾患としての感染症および衰弱 8 例 (20%), 純粋な非結核死は 4 例で腫瘍 2 例, 多臓器不全 1 例, 自殺企図 1 例で, 平均年齢は 71.2 \pm 13.8 才であった。80 才以上の高齢者では非結核死の感染症および衰弱が大半を占めた (6 例/7 例)。3 年以内に死亡する症例は 1 例を除きすべて結核死であり, 9 例 (50%) がホームレスおよび独居者であった。3 年以上に死亡する症例の耐性期間は平均 11.8 \pm 8.3 年であった。

【考察】多剤耐性結核で 3 年以内に死亡する者の中にはホームレスや独居が多く生活環境が増悪因子の一つと思われた。一方, 3 年以上生存例の耐性期間は 11.8 年で, 非耐性結核患者の在院期間を約 3 ヶ月とすると約 50 倍の入院期間であり, 社会的経済的損失が大きい。従って耐性結核の治療計画, 診療方針が極めて重要であると考えられる。

多剤耐性結核28例における34回の化学療法の成績
—— 菌陰性化成功例と不成功例の比較 ——

○重藤えり子・村上 功・横崎恭之（国立療養所広島病院呼吸器科）・栗本典昭（同呼吸器外科）

〔目的〕多剤耐性結核の化学療法において、菌陰性化成功例と不成功例を比較することにより治療成功のために必要な条件を知る。〔方法と対象〕1995年から99年の5年間に国療広島病院において入院治療を行った多剤耐性結核患者のうち、新たに化学療法を開始し、その経過が6か月以上追跡できた28名における34回の化学療法について、治療薬剤、背景、治療成績の後ろ向き調査。〔結果〕6か月以内に菌陰性化が得られ24カ月後も再排菌がない9回（A群）、6か月以内に菌陰性化が得られたが菌陰性持続の確認は24カ月未満である10回（うち2回は外科治療を併用、治療中断・転医を含む）（B群）、6か月以上菌陰性化していたがその後再排菌が確認された4回（C群）、6か月以上持続する菌陰性化が得られなかった11回（D群）の治療の4グループに分け、次の項目について集計した。平均使用薬剤数〔A:3.7、B:2.7、C:2.5、D:1.8〕平均耐性薬剤数〔A:3.0、B:2.7、C:3.3、D:3.7〕使用可能感受性薬剤数（SM, KM, EVM は一つに数えた）〔A:5.6、B:5.6、C:4.8、D:4.7〕、副作用や合併症等のため使用不能であった薬剤数〔A:0.2、B:0.2、C:0.3、D:0.7〕、キノロン剤使用率（%）〔A:67、B:50、C:50、D:36〕であった。副作用のため使用できなかったのはTH、CS、使用可能であって使用されていなかったのはCS、PASが多かった。使用した感受性薬剤数別の各群の数は、4剤〔A:6、B:2、C:0、D:0〕、3剤〔A:3、B:4、C:2、D:2〕、2剤以下〔A:0、B:4、C:2、D:9〕であった。合併症保有数（カッコ内は糖尿病、再掲）／患者数は〔A:2(1)/9、B:5(4)/10、C:1(1)/4、D:6(3)/9〕であった。〔結論〕INH、RFP共に含まない3剤の使用では菌陰性化率および陰性持続率は低い。多剤耐性結核の化療には最低4剤の併用が望ましい。使用できる抗結核剤は限られており、副作用や合併症のため使用できない薬剤もあるので、多くの場合キノロン剤が必須である。また、耐性薬剤が多くならないうちに、治療中断対策、合併症の管理もふくめた総合的な専門的対応が必要である。

当院における多剤耐性肺結核に対する外科治療成績

○田中壽一、井内敬二、松村晃秀、桂 浩、大倉英司、白橋幸洋、後藤正志、森 隆（国立療養所近畿中央病院 外科）

〔目的〕当院で行った多剤耐性肺結核に対する外科療法の治療成績を検討した。

〔対象と方法〕1980年から2000年8月までに当院で外科治療を行った多剤耐性肺結核患者25例を対象とした。

〔結果〕男16例、女9例で、手術時年齢は24-67（平均43）歳であった。再治療例18例、初回治療例7例であった。発病から手術までの期間は、32年から5ヶ月（平均12年）であった。術前の薬剤感受性はPZAを除く10剤中平均6剤（10剤全て2例、一次抗結核薬4剤全て16例）に耐性であった。術前合併症は、糖尿病3例、MRSA感染3例、肝機能障害3例、腎機能障害1例であった。多剤耐性結核菌による膿胸が6例あり、内5例に開窓術を根治術に先行して行った。手術術式は、肺全摘12例（残存肺全摘5例を含む。左7例、右5例）、葉切5例、葉切+部切3例、区域切除3例、空洞切開術+筋肉充填術1例、空洞切開術1例であった。全摘後MRSA膿胸2例、気管支断端瘻1例認めたが、各々筋肉弁充填術、Clagett法、大網充填術にて治癒した。対側吸引による対側肺巣のため排菌陽性1例、空洞切開術1例の計2例に排菌が持続している。その他23例（92%）は術後排菌停止した。術後在院日数11-398日（平均86.2日）で、経過観察のできなかつた1名をのぞく22名の術後観察期間は3ヶ月から最長16年（平均3.5年）であるが全例再発していない。〔結論〕多剤耐性肺結核に対する外科治療の適応は限られるが、その成績は概ね良好で術後早期に排菌が停止し、社会復帰が可能になった。

11

モルモット IFN および TNF- α 測定法の確立と BCG 免疫モルモット M ϕ による IFN \cdot TNF- α 産生の解析

○ 山本三郎・山本十糸子 (国立感染研細菌血液製剤)

目的 CpG-オリゴ DNA は DNA ワクチンの分子内アジュバントとして Th1 型免疫反応を増強することが知られている。一方、モルモットはヒト肺結核モデルとして感染病態研究に最適な実験動物であるが、免疫学的指標であるサイトカイン、モノカイン、細胞表面抗原およびこれらに対する抗体がほとんど入手不能であり、モルモットを用いた結核免疫の生体防御機構の解析は困難であった。われわれは最近モルモットインターフェロンのバイオアッセイ法を開発したが、今回さらにモルモット TNF- α のバイオアッセイ法を確立し、BCG 免疫モルモット細胞による IFN および TNF- α 産生に及ぼす CpG-オリゴ DNA の影響を検討した。

方法 動物は SLC から購入した雌ハートレーモルモット (体重 350-400g) を用いた。モルモットに BCG 1×10^3 CFU を皮内接種し 6 週間後に屠殺し、肺胞マクロファージ (AM ϕ)、腹腔マクロファージ (PM ϕ) を採取した。それぞれの細胞を PPD または MY-1 (BCG 由来 CpG-オリゴ DNA 画分) と混合培養し、24 時間後の培養上清中の IFN 及び TNF- α を測定した。

結果 モルモット繊維芽細胞 104C1 株と EMCV を用いた CPB 阻止法ではモルモット以外の種の IFN は検出せず種特異性の高いことが確認された。一方 TNF- α 産生は BCG 免疫モルモット PM ϕ は PPD 刺激で 53.1ng/ml、MY-1 刺激で 394.1ng/ml、AM ϕ は PPD 刺激で 317.5ng/ml、MY-1 刺激で 154.5ng/ml であった。なお正常モルモットはいずれの M ϕ も TNF- α 産生はなかった。PM ϕ 、AM ϕ とも TNF- α 産生が PPD または MY-1 刺激によって増強することが認められた。

12

TNF- α KO マウスを用いた慢性結核菌感染実験

○ 水野 悟・宇田川 忠・山田 博之・大友 幸二・青木 俊明・菅原 勇 (結核研究所・分子病理)

【目的】 昨年本学会で発表した IFN- γ KO マウスに弱毒結核菌 (BCG-p) を感染させた長期実験では肺・脾臓ともに病変が認められ、肺では空洞の初期病変とも思われる所見も認められ、ヒト慢性結核病変と類似した病変が認められた。そこで今回我々は抗結核免疫で IFN- γ と同様に重要であると思われる TNF- α KO 下を欠損したマウスを用いた病態を検索した。

【材料・方法】 使用動物は TNF- α KO C57BL/6 マウスを使用した。吸入感染系の 1 つである IES (Inhalation Exposure System Model 099C-noA4212 Glas-Col Inc., Terre Haute, USA) を用い、Preheat 15 分、Nebulizing 90 分、Cloud Decay 30 分、Decontamination 5 分の行程で強毒結核菌 (H37Rv または Kurono) を 10^6 cfu/5ml・弱毒結核菌 (BCG-pasteur) を 10^5 cfu/5ml 曝露した。その後バイオハザード内のアイソレーター内で飼育観察。survival を観察し、8ヶ月後に剖検を行い、病理組織学的検索、及び肺・脾臓内における生菌数の算定を行った。

【結果】 強毒結核菌 (Kurono) 感染では、感染後 37 日で全ての動物が死亡し、その時点の病理的所見は、肺においてはそのほとんどを壊死層がしめており、その周囲は結核菌を多量にとりこんだ泡沫状 M ϕ が囲う繁殖生の病変が認められ、臓器内生菌数は、 2.30×10^9 cfu であった。脾臓においては、肉芽腫の形成は認められないものの、その構造はほとんど崩れていた、臓器内生菌数は 4.27×10^6 cfu 認められた。弱毒結核菌 (BCG-p) 感染後 92 日から死亡が確認され、感染後 183 日よりやや急激に病変が進行し、感染後 221 日でほぼ半数の死亡が確認された。肺では中心性壊死の乏しい繊維性の granuloma 形成は認められるものの、菌は余り存在していなかった。

【まとめ】 wild type のマウスでは強毒結核菌 (Kurono) を吸入感染させてもこの様に短期で死亡することは無く TNF- α の重要性が示唆されたが、弱毒結核菌 (BCG-p) 感染では、昨年 IFN- γ KO マウスで見られたようなヒト慢性結核病変に類似した病変は認められなかった。

共同研究者: 関川 賢二 (家畜衛試)

IL-12、IL-18非存在下での結核菌に対する感染防御機構の解析

○金城雄樹、川上和義、屋良さとみ、上江洲香織、高口善信、齋藤厚（琉球大学第一内科）

【目的】結核感染防御におけるIL-12及びIL-18の役割についての報告は認められるが、これらのサイトカインをとともに欠如した状態における感染防御への影響については未だ報告がない。今回我々は、IL-12とIL-18の遺伝子を共に欠損したマウスおよびIFN- γ 遺伝子欠損（GKO）マウスを用いて、結核感染に対する感受性の相違について比較検討した。【方法】7～12週齢のIL-12p40/IL-18 double KO（DKO）マウス、GKOマウス、遺伝的背景が同一なC57Bl/6マウスを用いた。これらのマウスに経静脈的にヒト型結核菌 H37Rv $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ を接種し、生存日数を調べた。また、これらのマウスに同様に結核菌を感染させ、結核感染4週後に肺、肝及び脾臓を摘出し、組織切片を作製してHE染色、Luna染色、Ziehl-Neelsen染色法を用いて病理組織像の検討を行った。【結果】GKOマウスでは結核菌感染後27日目から死亡するようになり、43日目には全てのマウスが死亡した。一方、DKOマウスでは、GKOマウスに比べ死亡開始時期が明らかに遅れ、有意な生存期間の延長が認められた。結核感染4週後の病理組織像では、GKOマウスで各臓器において肉芽腫性病変を多数認めた。その肉芽腫性病変には好酸球及び好中球の浸潤や中心部壊死を認め、多数の結核菌が観察された。DKOマウスでは、GKOマウスと比べて肉芽腫性病変の数も少なく、好酸球の浸潤も認められなかった。また、結核菌の数もGKOマウスに比べ少なかった。【考察】現在IFN- γ 誘導性サイトカインとして知られているのは、IL-12とIL-18のみであるが、それらを共に欠損したDKOマウスとGKOマウスでは、結核感染防御能に明らかな違いが認められた。現在、その違いの解明を目指してさらに解析を進めているところである。

会員外共同研究者：審良静男（大阪大微研）、岩倉洋一郎（東大医科研）

結核菌吸入暴露感染させたマウスを用いたIFN- γ の免疫治療実験

○大友幸二、青木俊明、山田博之、水野悟、宇田川忠、菅原勇（結核予防会結核研究所分子病理学科）

【目的】IFN- γ は免疫応答や炎症反応の調節を行なう多様性のサイトカインとして知られている。結核菌吸入暴露感染させたマウスにIFN- γ による免疫治療実験を行なった。

【材料と方法】

使用したマウスはBALB/c, ♀, 6週齢を用いた。

使用菌株及び感染実験：*Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (1×10^6 cfu) を5mlの0.9% NaClに溶解し、Glas-Col社Model 099C A4212を用いてマウスに90分吸入暴露感染を行なった。暴露終了後、マウス体表を殺菌消毒液で洗浄し、アイソラックに移した。

治療実験：感染後、rm IFN- γ (TECHNE社) 50 μ g/200 μ l を0日、1週間、2週間後に腹腔内に投与した。また、吸入治療実験として、0日、1週間、2週間後に、rm IFN- γ 50 μ g/3ml をオムロン超音波ネブライザ NE-U07(オムロン株式会社)を用い、最低風量で10-15分を500mlガラス瓶の中にいるマウスに噴霧した。双方とも治療しないコントロールを置いた。7週後に解剖し、病理組織学的検討を行なうと共に、肺と脾臓の一部を用いて結核菌の還元培養による生菌数を算定した。各種サイトカインのmRNAの発現をRT-PCRにより検討した。また、吸入治療予備実験としてrm IFN- γ の肺内吸入残存量を測定した。

【結果】

病理組織学的検索では治療していないコントロールも治療したマウスにも病変が見られたが治療後のマウス肺病変は明らかに縮小していた。還元培養による生菌数はコントロールの肺では 3.3×10^5 cfuで、治療後の生菌数は 9.3×10^4 cfuであった。サイトカインのmRNAの発現はIFN- γ 未治療が有意であり、TNF- α でも未治療が有意であった。

【まとめ】rm IFN- γ による免疫治療実験では明らかな治療効果が見られた。

成人におけるBCG接種後の結核菌特異的Th1細胞の誘導

○鍋島茂樹¹・林純¹・村田昌之¹・野本摩利²・柏木征三郎¹（九州大学医学部総合診療部¹、産業医科大学微生物学²）

【目的】BCGワクチンは、我が国においては幼小児期に接種され、小児結核の減少に一定の効果をあげている。ところが成人に対するBCGワクチンの有効性については意見が分かれている。私共は成人におけるBCGワクチンの効果を調べるため、ツベルクリン反応検査（ツ反）陰性の医療従事者へBCGワクチンの接種を行い、接種後の免疫学的反応を解析してきた。今回、接種1年後における結核菌特異的IFN- γ 産生細胞の誘導能について解析した。

【対象と方法】対象は福岡市病院職員のBCG接種者20例及び対照としてツ反陰性8例とツ反陽性17例。BCG接種前、2、4、8週後及び1年後にBCG接種群の末梢血単核球を採取し、PPDまたはBCG死菌を加えて96時間培養し、上清中のIFN- γ 及びIL-10をELISAにて測定した。また、精製ツベルクリン（PPD）特異的Th1細胞の出現頻度を調べるため、接種1年後のBCG接種群、ツ反陰性群、ツ反陽性群の末梢血単核球をPPDとともに12時間培養し、フローサイトメトリーを用いてIFN- γ 産生CD4陽性細胞の陽性率を解析した。さらに、BCG接種群では、接種1年後に再度ツ反を行った。

【結果】培養上清中のIFN- γ の平均値は接種8週後に最高値となり、1年後には接種前とほぼ同レベルまで低下したが、IL-10の平均値は逆に接種8週後に最も低下していた。BCG接種群の10%においては経過を通じてIFN- γ の上昇は認められなかった。BCG接種群において接種約1年後のPPD特異的Th1細胞の出現頻度の平均は、ツ反陰性群に比し有意に上昇していたが、約10%が低頻度であった。PPD特異的Th2細胞の頻度に関しては3群間に差は認められなかった。また、BCG接種群におけるツ反の陽転化率は、85%であった。陽転例はすべて弱または中等度陽性であった。

【結語】成人においてツ反陰性者へのBCGワクチンの接種は、末梢血においてPPD特異的Th1細胞を誘導し得ることより、その有効性が示唆された。しかしながら、低反応群も少数ながら存在するため今後の課題と考えられた。

結核患者と健常者におけるサイトカインの比較

樋口一恵、原田登之、○森下加奈、関谷幸江、木村もりよ、稲葉恵子、和田雅子

（結核予防会結核研究所）

【目的】結核症における生体防御因子の変化を明らかにすることを目的として、結核患者と健常者の末梢血中のサイトカインを比較検討した。【対象と方法】結核予防会複十字病院に入院中の結核患者35名と、予防会職員77名を対象とし、末梢血を抗凝固剤存在下で採血した。末梢血中のサイトカイン（IL-4、IL-10、IL-12p40/p70、TNF- α ）と抗体（IgG1、IgG2、IgE）の濃度をELISAキットを用いて測定した。また*in vitro*で末梢血に抗原（生理的食塩水、human PPD、avium PPD、マイトジェン、human PPD+抗IL-12抗体、human PPD+抗IL-10抗体）を加え一晚培養し、培養後上清中のIFN- γ とIL-12の濃度をELISAキットを用いて測定した。【結果】IgEは健常者、患者ともほぼ同様のパターンを示した。健常者の血清中のIgG1濃度の範囲は、4.00-12.77 mg/mlであったが、患者では4.94-21.45 mg/mlで、患者の方が高値のところ分布していた。平均値±SDは、健常者7.61±1.76 (mg/ml) に対し、患者11.64±4.60 (mg/ml) で、患者の方が高値を示した。IgG2濃度の平均値±SDは、健常者2.99±1.20 (mg/ml) に対し、患者4.76±1.98 (mg/ml) で、患者の方が若干高い値を示した。IL-4は患者、健常者共に2人のdonorを除いて測定限界値以下であった。IL-10は健常者においては19pg/ml以下の範囲で測定出来たが、患者においては殆どのdonorが測定限界以下であった。TNF- α は患者では1人のdonorだけに認められたが、健常者では8人のdonorで測定でき、その値は健常者donorの方が高値を示した。Th1タイプの分化誘導を惹起するIL-12の血中濃度は、患者の方が高値であったがばらつきも大きかった。*in vitro*で抗原刺激後のIFN- γ 、IL-12の産生量は、IFN- γ 、IL-12共にhuman PPDで刺激した患者において健常者より高い値を示した。この値は、抗IL-12抗体の添加によりIFN- γ は14%-32%が減少したが、抗IL-10抗体では変化が見られなかった。【考察】IgG1、IgG2が患者でやや高値を示したが、IL-4は低値であった。この点については、IL-4の局所的な働きを示唆したものと思われる。またTNF- α の産生が患者で殆ど認められなかったことは、結核症の発症を意味づけるものと考えられる。また抗IL-12抗体添加によりIFN- γ の産生量が有意に減少したことは、*in vitro*におけるPPD刺激でマクロファージ由来のIL-12がT細胞からのIFN- γ 産生を促進していることを示しており、このマクロファージの活性化にはCD1やTLRが関与している可能性が考えられる。本実験結果から結核感染にはTh1とB cellの活性化が同時に起こることが示唆された。

肺結核症医療における血清サイトカインとKL-6、 肺胞サーファクタントの測定意義

○小笠寿之(北海道立釧路病院呼吸器内科),五十嵐知文(札幌西岡病院),吉田和浩(市立釧路病院呼吸器科)

【目的】肺結核症における,血清サイトカインとKL-6,肺胞サーファクタントの動態,及び,臨床病態との関連性について検証した。【対象】未治療の結核菌感染症患者22人(男性13人,女性9人)。平均年齢56.9才(20~84才)。入院20人。外来2人。治療経過は12人が2HREZ+4HRE,10人が6~9HR(E)。【方法】胸部X線,胸部CT,喀痰塗抹・培養,赤沈,肺胞サーファクタント(SP-A, SP-D),KL-6,IFN- γ ,IL-6,IL-10,TGF- β (いずれも血清)を治療前,治療開始後1・3・6ヶ月後の計4回検査し,比較した。【結果】治療前の血清KL-6,SP-A,SP-D,IFN- γ ,IL-6,TGF- β 値は,それぞれ,385 \pm 65U/ml,40.4 \pm 3.7ng/ml,84.5 \pm 14.4ng/ml,0.5 \pm 0.1IU/ml,14.8 \pm 5.5pg/ml,10.1 \pm 3.0 μ g/ml(平均 \pm S.E.)であった。IL-10は全例で2.0pg/ml以下であった。未治療時,高度進展群ではKL-6とIFN- γ ,有空洞群ではKL-6,SP-A,IFN- γ ,胸水貯留群ではIFN- γ が,それぞれ他群と比し有意に高値であった(P<0.05)。IFN- γ とIL-6に有意な相関を認めた(r=0.582,P<0.05)。KL-6,SP-A,IFN- γ ,IL-6が治療後に有意に低下した(P<0.05)。【考察】発病時,高度進展群・有空洞群・胸水群でIFN- γ が他群より高値を呈し,治療後に低下したことは,結核菌に対する細胞性免疫や,肺結核症の病態にIFN- γ が促進的に関与していたことを示した。IFN- γ とIL-6に有意な相関を認めたことや,治療によりIL-6が低下したことはIL-6も結核の発病に関与していたことを示唆した。今回,有空洞群や高度進展群でKL-6,SP-Aが高値を呈していたのは,結核病巣の進展により,正常肺組織が破壊され,これらが血中に逸脱したためと考えられた。【結語】血清KL-6,SP-A,IFN- γ ,IL-6は肺結核の病態や活動性と関連して推移することから,肺結核の臨床像を評価する上で有用な指標となり得ると考えられた。

肺結核症におけるTh1系サイトカイン産生能の臨床的検討

○福島喜代康¹,江原尚美¹,藤田紀代¹,奥野一裕¹,宮崎義継²,門田淳一²,河野茂²
(長崎県立成人病センター多良見病院¹,長崎大学第二内科²)

【目的】近年,肺結核の増加が問題となっている。肺結核は免疫学的にTh1細胞が関与しているとされている。肺結核患者においてTh1系サイトカインであるIFN- γ およびIL-2の産生能が,臨床的にどのような関連性があるかを検討した。

【対象および方法】2000年4月から10月まで肺結核の診断で入院した21症例(男性13例,女性8例;平均71.6歳)を対象とした。X線学的拡がりは拡がり1が9例,拡がり2が8例,拡がり3が4例であった。IFN- γ 産生能(IFN γ)は,ヘパリン加末梢血全血を用いPHAで刺激した培養上清(Quantiferon-TBキットを使用)中のIFN- γ をEIA法で測定した。IL-2産生能(IL2)は,末梢血単核球を,Con-Aで刺激してRIA二抗体法で測定した。

【結果】IFN γ は,末梢血リンパ球実数およびツベルクリン反応(ツ反)の発赤最大径と正の相関がみられた(各々,r=0.45,0.61)。IFN γ は,拡がり1で平均604pg/ml,拡がり2で545,拡がり3で337と陰影の拡がりとともに,低下がみられた。一方,IL2は,拡がり1で平均17.4U/ml,拡がり2で5.8,拡がり3で5.0であり,陰影の拡がりとともに,有意に低下した。また,IFN γ とIL2は有意な相関はみられなかった。

【考察・結語】肺結核症の臨床において,ツ反および末梢血リンパ球実数はIFN γ と,陰影の拡がり(進展)はIL2と関連していた。結核菌に対して通常,Th1細胞が生体防御として働いているとされているが,肺結核の進展とともにTh1系サイトカインの産生能は低下しており,肺結核の発症,進展の防御のためには,Th1細胞の機能維持・活性化が重要であると推察される。

今後,症例を追加して検討する予定である。

肺結核排菌遷延患者における喀痰中サイトカインの検討

○立石欣司¹、本島新司²、来栖博¹、石井光¹。

(1 国立療養所東宇都宮病院呼吸器内科

2 亀田総合病院呼吸器科

【目的】肺結核症治療の現場において、主要抗結核剤を3剤以上使用し、かつ薬剤耐性が無いにも関わらず、排菌が遷延する症例を時折経験する。そこで我々は上記症例群と排菌が遷延せず順調に退院をとげた症例群とを比較検討することによりその原因を検索した。

【方法】平成10年より当院に入院した肺結核患者の内、入院後INH、RFP、SM、EB、PZA、の中で少なくとも3剤以上内服し、これら薬剤に耐性が無いにも関わらず排菌が4ヶ月以上認められたもの（塗抹、培養共に陽性）を遷延群、認められなかったものを非遷延群とした。遷延群14名、非遷延群22名を対象とし、両群間で年齢、性別、入院時CRP、入院時ガフキー号数、胸部レ線像、喀痰中IFN- γ 、IL-10濃度などを比較検討した。尚喀痰中サイトカイン濃度は以前報告した方法で測定した。

【結果】両群間で年齢、性別、入院時CRP、入院時ガフキー号数、入院時胸部レ線像、喀痰中IFN- γ 濃度については有意な差は認められなかった。喀痰中IL-10濃度については遷延群の方が有意に高く、また喀痰中IL-10陽性者数も有意に高かった。

【考察】IL-10はIFN- γ 産生を抑制し、マクロファージの働きをおさえるサイトカインとして知られている。しかし当研究において喀痰中IFN- γ 濃度に有意な差は認められなかった。従って肺結核においてはIL-10はマクロファージの殺菌能に対して、より強い影響を及ぼしていると推測される。そのため排菌が遷延すると思われる。

【結語】排菌遷延群は非遷延群より喀痰中IL-10濃度が有意に高かった。この結果より喀痰中IL-10濃度を測定することは患者の入院期間を推定する上で重要な要素であると思われた。

抗結核剤投与による肺結核患者のサイトカイン産生能低下は副作用か？

○本田順一、吉田信一、河本直樹、文森健秀、増岡慈、草場珠郁子、一木昌郎、大泉耕太郎（久留米大学医学部第一内科）

【目的】

免疫不全状態が結核症を発症させることは周知の事実であるが、いかなる免疫不全状態が結核を発症させるかは不明のままである。我々は現在まで、肺結核患者の末梢血リンパ球からのIFN γ の産生能を測定し、症例の経過を追って観察している。その結果、肺結核を治療した症例で、末梢血リンパ球からのIFN γ の産生能が、健常人と比較すると低値であった。この結果より、治療によりIFN γ の産生が低下したことが考えられる。今回我々は、抗結核剤によりリンパ球からのIFN γ 産生が抑制されるか否かを観察した。

【対象と方法】

肺結核患者15例の末梢血（治療前、治療後）より単核球を分離し、PMAとイオノマイシンを加えて6時間培養した。その後、細胞内のIFN γ をモノクローナル抗体を加えて染色し、フローサイトメーターでその陽性率を測定した。また、健常人の単核球を分離し、INHを加え24時間培養した。培養後、PMAとイオノマイシンを用いて単核球を刺激し、細胞内のIFN γ をモノクローナル抗体で染色し、その陽性率をフローサイトメーターで測定した。また、健常人の単核球を分離し、INHを加え24時間培養した後、PHAを加えて三日間培養し、上精のIFN γ 活性をELISA法にて測定した。

【結果と考察】

INHは濃度依存的に $\gamma\delta T$ 細胞からのIFN γ 産生を抑制した。また $\alpha\beta T$ 細胞からのIFN γ 産生も抑制した。以上の結果から考えると、肺結核病患者が抗結核剤の治療により $\gamma\delta T$ 細胞からのIFN γ 産生が経時的に抑制されることは、治療による副作用とも考えられる。しかし、 $\alpha\beta T$ 細胞からのIFN γ 産生も抑制したことを考えると、肺病変における過剰の炎症反応をINHは抑制し、肺炎の治療に寄与している可能性も考える。INHはイムノモジュレーターとして作用することが示唆された。RFPに関しても同様の実験を施行しており、その結果も併せて報告する。

ヒト結核性胸膜炎における Interleukin-18 を中心とするサイトカインの動向

○中野孝司、飯田慎一郎、松井 聖、三宅光富、外村篤志、井上 康、山下博美、上坂亜由子、戸川直樹、波田寿一（兵庫医科大学第3内科）

【目的】結核菌感染において Interferon- γ (IFN- γ) は重要な役割を果たしている。この IFN- γ を産生誘導するサイトカインは Interleukin-18 (IL-18) であり、結核症の臨床面に極めて重要な役割を果たしていることが予想される。IL-18 が IFN- γ -inducing activity を発揮するには IL-12 の存在が必要であり、非存在下では IL-13、IL-14 を誘導する方向に向かう。そこでこの様な多様性を示す IL-18 の臨床的な動向を知ることを目的に結核性胸膜炎に関して検討した。

【対象および方法】対象は胸水 ADA 値、胸膜生検組織所見などにより結核性胸膜炎と診断された 25 例であり、-60℃に凍結保存された治療前の胸水・血清を測定に供した。健康成人および胸水細胞診陽性肺腺癌を対照とし比較した。測定項目は Interleukin-6 (IL-6)、Interleukin-12 (IL-12)、IL-18、Tumor necrosis factor- α (TNF- α) および IFN- γ である。

【結果およびまとめ】①結核性胸膜炎の胸水 IL-6、IFN- γ 、TNF- α は肺腺癌より有意に高かった②結核性胸膜炎の 45%、腺癌の 52.2%に健常人血清 IL-18 値以上の上昇が認められ、結核性胸水では高値を示す例が多かった③胸水 IL-18 は ADA 値に有意の正の相関を示したが IFN- γ とは相関は見られなかった④IL-18 の IFN- γ 産生誘導には IL-12 の存在が必要であるが結核性胸膜炎における IL-12 のレベルは胸水および血清ともに測定感度以下であった。これは IL-18 の IFN- γ 産生誘導が臨床的には察知できない胸膜炎発症早期に方向付けられた可能性が推察される。

BCG接種後に多発性骨結核を発症したインターフェロン (IFN) - γ 受容体 1 遺伝子異常症の 2 例

○大日方 薫（越谷市立病院小児科）
佐々木由佳（九州大学小児科）

【目的】抗酸菌易感染例に IFN- γ 受容体など Th1 経由のサイトカイン/受容体遺伝子の異常が報告されている。今回、われわれは BCG 接種後に多発性骨結核を発症した 2 例を経験したので報告する。【症例】症例 1 は 2 歳男児。生後 11 ヶ月時にツ反が自然陽転したため、INH 予防内服が開始された。半年間の予防内服後、ツ反を施行したところ陰性であったため、BCG が接種された。接種後 9 ヶ月頃より左足の跛行、頸部痛が出現した。髄液検査では異常なく、ツ反は中等度陽性であった。全身骨 Xp・骨シンチにて多発性病変が認められたが、胸部 Xp・CT では肺野の異常はなかった。骨生検を行ったところ、病変部より結核菌が検出され、RFLP 法により BCG 菌と確認された。胃液、髄液の抗酸菌培養および PCR では結核菌は陰性であった。INH・RFP・SM の抗結核療法を開始したところ、臨床症状、検査所見ともに改善したため治療開始 1 年 8 ヶ月後に治療終了とした。

症例 2 は 10 ヶ月の女児。BCG 接種 2 ヶ月後に接種部が化膿し、腋窩リンパ節腫脹がみられた。接種 9 ヶ月後には、小丘疹、皮膚膿瘍が多発性に出現した。全身骨 Xp・骨シンチグラフィにて多発性病変が認められたが、胸部 Xp・CT では肺野の異常はなかった。ツ反は強陽性であったが、髄液検査では異常なかった。骨生検組織、胃液、皮膚膿瘍より結核菌が検出され、RFLP 法により BCG 菌と確認された。INH・RFP・SM の治療により症状、検査所見の改善を認めている。

【免疫学的検査】2 例ともに一般免疫能検査、IL-12、IL-18、INF- γ 産生の異常は認めなかった。INF- γ 受容体 1 遺伝子変異を解析したところ、症例 1 は翻訳開始地点より 818 番目に、症例 2 は 811 番目に 4 塩基欠損をヘテロで検出した。frameshift 変異により細胞内ドメインを欠く受容体が生じ、これが INF- γ の作用を阻害するものと考えられた。

【結論】BCG 接種後に多発性骨結核を発症した 2 例において IFN- γ 受容体 1 遺伝子異常が認められた。この遺伝子異常が日本の播種性 BCG 副反応例の原因の 1 つであることが明らかとなった。

当院における粟粒結核の臨床的検討

○松島秀和・杉田 裕・坂本龍彦・生方幹夫・柳沢勉・金沢 実・吉田文香（埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科）、黒沢知徳（同外科）

【目的】粟粒結核の臨床像を明らかにすること。

【対象と方法】1992年1月より2000年9月までに当センターにて経験した粟粒結核26例について画像所見を含めた臨床像を検討した。

【結果】男性12例、女性14例。年齢は18歳～93歳、平均64.5歳であった。60歳以上の高齢者が16例で全体の62%を占めていた。結核の治療歴は全例認めなかった。基礎疾患は15例に認め、精神神経疾患・ステロイド内服がそれぞれ4例、悪性腫瘍が3例であった。

全例が有症状で、発熱24例、咳9例、易疲労7例、痰4例だった。胸部CTを施行した25例において検討すると、23例（92%）に粟粒影を認めたが、その他、胸水15例（60%）、結節影14例（56%）、浸潤影13例（52%）、スリガラス陰影13例（52%）と粟粒影以外の所見も高頻度だった。診断において、喀痰または胃液の塗抹陽性率は85%と高率だった。骨髄での診断率は41%（5例/12例）、TBLBでの診断率は100%（3例/3例）だった。NSEは測定された6例全例で上昇していた。転帰は18例が改善、8例が死亡し、死亡率は30%だった。また、死因は1例を除く7例が結核死だった。

【結語】当院においても粟粒結核は高齢者に多く発症していた。画像所見は血行性散布を示す粟粒影以外に多彩な所見を呈することが示された。診断においては、喀痰または胃液の塗抹陽性率は高いが、骨髄検査およびTBLBを組み合わせるによりより診断率をあげる可能性が示唆された。転帰は死亡率30%と予後不良であった。8例中7例が70歳以上であったこと、神経疾患の既往が3例いたことが死亡率に影響したと考えた。

最近の粟粒結核症の臨床的検討

○坂下博之¹、稲瀬直彦¹、宮崎泰成²、田中健彦³、吉澤正文⁴、市岡正彦⁵、吉澤靖之¹（¹東京医科歯科大学呼吸器科、²国保浅間総合病院、³都立墨東病院、⁴武蔵野赤十字病院、⁵都立豊島病院）

【目的】最近の粟粒結核症について臨床的検討を行った

【対象】1995年以降当院および関連病院で、粟粒結核と診断した14例。男性10例。女性4例。年齢は18歳から91歳（平均55.8歳）。うち80歳以上が4例【方法】疫学、臨床像、一般検査、画像所見、診断、治療とその問題点について検討した【結果】結核の治療歴、もしくは画像上石灰化を伴う陳旧巣を認める患者が4例。基礎疾患を持つ患者が7例。うち糖尿病3例。ステロイド内服中2例。発熱は全例に認め、40度以上の発熱を4例に認めた。症状出現から診断までは平均73日。13例は他診療科、他院からの紹介で9例は入院時診断されていなかった。一般検査では白血球数平均5630/ μ l。リンパ球数平均682/ μ l。CRP平均8.5mg/dl。8例で肝逸脱酵素、6例でAIPの上昇を認めた。画像所見は10例は比較的典型であったが、その他X線で粒状影が不明瞭であったり、浸潤影でマスクされて診断困難例もあった。肺外結核として髄膜炎を4例、眼結核を2例、腰椎カリエスを1例、脳結核を2例に認めた。診断は4例は画像診断で治療開始。他の治療開始の根拠は喀痰塗抹陽性が1例、喀痰PCR陽性が1例、胃液PCR陽性3例、BAL塗抹陽性1例、BAL PCR陽性2例、TBLB、VATS、骨髄生検像がそれぞれ1例であった。菌の検出は、胃液PCR(4/5)、BAL PCR(4/5)が有用であった。肺、骨髄組織ではそれぞれ5/6、2/6で壊死性肉芽腫を認めた。初期治療は6例でHRZE、1例でHRZS、6例でHREが使用された。治療として5例にステロイドを併用。平熱になるまで平均42日要した。5例で結核薬による肝障害を併発。1例は肺炎を併発し死亡も、他は予後良好であった。【考案】最近の粟粒結核症は超高齢者の晩期蔓延型と思われるものが多い。また他の医療機関で不明熱、肺炎として扱われ、診断が確定するまで、時間の経過するケースが多い。胸部X線では診断困難例もあり、積極的なHRCT等の検査が必要と思われた。また早期診断に胃液、BALのPCRが有用と思われた。結核性髄膜炎などの合併も多いが予後は良好であった。

過去3年間における粟粒結核13症例の検討

○谷川吉政, 野田康信, 権田秀雄, 大石尚史, 佐藤慎二, 池之内紀祐 (豊橋市民病院呼吸器・アレルギー内科)

【目的】近年, 結核症の増加が危惧されているが, 社会の高齢化やステロイド剤, 免疫抑制剤などの薬剤使用頻度増加等に伴い, 粟粒結核も増加傾向にあるといわれている。今回, 過去3年間に経験した粟粒結核症例の臨床像を明らかにすべく検討を行ったので報告する。

【対象および方法】1998年から2000年までの3年間に当院において入院加療した粟粒結核患者13例について, その臨床像について検討した。

【結果】対象13例は男性6例, 女性7例で, 年齢は76.9±12.6歳であった。13例中明らかな基礎疾患を認めたのは6例で, その内訳は糖尿病2例, P-ANCA関連RPGN1例(PSL20mg/d内服中), ネフローゼ症候群1例(PSL20mg/d+CyA100mg/d内服中), 慢性腎炎1例, 胃癌とアルコール依存の合併が1例であった。主要症状は, 発熱が12例で最も多く, 咳嗽や喀痰, 呼吸困難などの呼吸器症状を有するものは7例であった。胸部Xp所見では13例でびまん性粒状影を認め, 4例で浸潤影や硬化像を伴い, 空洞を伴うもの1例, 胸水を伴うもの4例であった。結核菌検査では, 喀痰塗沫陽性は3/13例, 培養陽性4/10例, 気管支洗浄液塗沫陽性3/8例, 培養陽性6/7例, 尿塗沫陽性2/11例, 培養陽性5/9例等であった。組織診の診断率は, 骨髓穿刺液凝固組織診22.2%(2/9), TBLB42.9%(3/7), であった。胸膜炎以外で問題となった肺外結核は, 尿路結核3例, 脳結核2例, 気管支結核1例, 後腹膜膿瘍1例であった。また, 重篤な合併症を有したのは, 呼吸不全3例, DIC1例であった。治療はすべて, INHとRFPを含む3ないし4剤の抗結核剤の投与を行ったが, 経過中副作用等で薬剤を変更した症例もあった。予後は, 11例が改善し, 2例が死亡した。

【まとめ】今回検討した症例の約半数が基礎疾患を有しており, 高齢者が多かった。症状は発熱が特徴的であった。結核菌は喀痰および尿培養の約半数, 気管支洗浄液培養のほとんどで陽性であった。死亡率は15.4%であった。

最近経験した粟粒結核の2例

○高橋孝輔, 渡辺 篤
(愛知県厚生連更生病院内科)

【目的, 方法】2000年に経験した粟粒結核の2例について, 臨床経過, 所見等を報告し, 結核に対する認識の重要性と, 診断時の対応策について検討する。

【症例1】67歳男性。既往に肝機能障害(HCV陽性)。5月25日大動脈弁閉鎖不全の手術目的にて胸部外科入院。6月8日大動脈弁置換術, 術後経過良好であったが, 6月14日より38℃台の発熱が出現, 持続。諸種抗生物質に反応せず, 徐々に全身倦怠, 呼吸困難が増強。7月9日胸部X線写真で両肺にびまん性微細粒状影認め, 間質性肺炎の増悪とし, ステロイドパルス療法を開始するとともに, 呼吸器内科に紹介。7月12日尿の集菌法で抗酸菌陽性, PCRにて結核菌と判明, 粟粒結核と診断した。その後喀痰からも集菌法抗酸菌陽性, 培養陽性(PCRでも結核菌)。PZAは肝機能障害増悪のため使用できず, RFP, INH, EBの3剤併用療法を行った。集菌法陽性のため, 当初の2週間個室にしたのみで, 退院まで当院で加療した。

【症例2】74歳女性。1988年クモ膜下出血にてクリッピング, 前頭葉の梗塞を起こし, 痴呆症状を残した。2000年8月6日, 第2胸椎圧迫骨折にて整形外科病院入院, 翌日痙攣発作あり, Diazepam静注でも改善しないため, 当院脳神経外科に転院。意識レベルはIII-300, SpO₂は80%台で, 酸素吸入, 抗痙攣剤等を投与し, けいれんは消失したが, 意識状態は改善せず。37.5~38.5℃の発熱が時々あり。9月17日呼吸状態悪化し, 死亡。剖検にて肺および骨髄に多数の結核病変を認め, 粟粒結核と診断した。

【まとめ, 結論】1例は開心術後の不明熱, 1例は脳外科手術後痴呆患者で, 原因不明のまま, 剖検で発見された粟粒結核の症例である。後者は生前, 発熱, 胸部X線所見の検討が十分でなかった。基礎疾患を有する症例では, 不明の発熱, 呼吸状態の悪化時には, 結核も鑑別しておくべきである。剖検で診断された場合, 排菌状況等は不明で, 感染対策上検討が必要である。

当院で経験した肺外結核5症例についての検討

○小久保 豊・日野光紀・小野 靖・柚 知行・田中 庸介・小俣雅稔・市野浩三（日本医科大学付属千葉北総病院呼吸器病センター）
工藤翔二（日本医科大学第四内科）

【はじめに】有効な抗結核薬の出現以降結核患者数は減少し、特に肺外結核を診察機会は極めて希になった。今回我々は当院で最近経験した肺外結核の5症例（結核性腹膜炎、脳結核、子宮内膜結核、頸部リンパ節結核、結核性皮下膿瘍）について検討し報告する。

【症例1】71歳男性、3ヶ月間続く食欲不振を主訴に受診された。胸部X-p上、両肺上葉に肺炎様陰影を認め、腹部CTで腹水を認めた。喀痰でGaffky5号、PCR(+)、腹水でPCR(+)から、肺結核および結核性腹膜炎と診断した。【症例2】68歳女性、6ヶ月間腰痛が続き、頭痛、両下肢脱力が出現したため受診された。胸部X-p、CT上、全肺野にびまん性粒状影、Th11の圧迫骨折を認めた。頭部MRIではテント上下脳表近くに散在する小結節を認めた。胃液、髄液でGaffky(-)、PCR(+)であり、肺結核（粟粒結核）、脳結核、結核性髄膜炎と診断した。【症例3】74歳女性、不正性器出血を主訴に受診、エコーで子宮内膜に低エコー域をみとめた。子宮内膜擦過でGaffky(-)、5週培養(+)、ナイアシテスト(+)から子宮内膜結核と診断した。受診時糖尿病はコントロール不良であった。【症例4】61歳女性、6ヶ月前から左頸部に腫瘤を自覚し受診された。胸部X-p、CT上、陳旧性肺結核および間質性変化を認めた。喀痰でGaffky(-)、PCR(-)、頸部腫瘤穿刺でGaffky2号、ナイアシテスト(+)、PCR(-)であり、頸部リンパ節結核と診断した。慢性関節リウマチ治療中であったがステロイドの使用歴は無し。【症例5】71歳女性、6ヶ月前に脊椎カリエスの疑いで椎弓切除術を施行されたが未確診であった。左背部の腫瘤を自覚して受診され、穿刺でGaffky4号、PCR(+)より、結核性皮下膿瘍と診断した。【考察】今回我々が経験した肺外結核5症例は全て60歳以上、3症例が70歳以上の高齢者であった。結核発症に関与すると思われる基礎疾患が確認されたのは2症例のみであった。ここ数年結核は再び増加傾向にあり、肺外結核の頻度が高いとされているHIV感染者に合併した結核症例も増加が予想される。今後、肺外結核の可能性に十分留意し、診療に臨んでいきたい。

当科における肺外結核の検討

○宮崎泰可・柳原克紀・東山康仁・宮崎治子・宮崎義雄・平瀉洋一・門田淳一・田代隆良・河野 茂
(長崎大学第二内科)

【目的】肺結核に比べ肺外結核は稀な疾患であるため、診断および治療に難渋する場合がある。今回は最近1年間に当科で経験した肺外結核5例について、臨床背景、診断方法、治療とその反応性を検討した。

【対象と方法】当科で最近1年間に経験した肺外結核の内訳は頸部リンパ節結核2例、結核性腹膜炎2例、脳結核1例であった。それぞれ年齢、性別、基礎疾患の有無、診断方法、治療の内容と反応性、転帰を検索した。

【結果】頸部リンパ節結核の2例は基礎疾患を有さない52歳と66歳の女性で、ともに頸部リンパ節腫大を主訴として受診した。リンパ節生検を行い、2例とも類上皮細胞肉芽腫を認め、結核菌群PCR反応が陽性、うち1例はGaffky2号を認めた。治療はINH, RFP, PZAに1例はEBをもう1例はSMを加えた4剤で行い、腫大していたリンパ節の縮小を認めた。結核性腹膜炎の2例は基礎疾患を有さない75歳の女性と、慢性C型肝炎と陳旧性肺結核を有する76歳の女性であった。それぞれ主訴は不明熱と全身倦怠感であった。ともに腹腔鏡にて、腹膜に黄白色の小結節を認め、腹膜生検による病理組織診ではLanghans型巨細胞を伴う類上皮細胞性肉芽腫を認めた。また、2例ともGaffky1号を認めたが結核菌群PCR反応は陰性であった。治療はINH, RFP, PZAに1例はEBをもう1例はSMを加えた4剤で開始し、現在、経過観察中である。脳結核の1例は頭痛を主訴に受診し頭部CTにて多発結節影を指摘された。2年前よりBOOPの診断でステロイド（プレドニン30mg）の投与を受けていた69歳の女性で、胸部X線は陳旧性肺結核を有していた。開頭摘出術を行い、Gaffky10号および結核菌群PCR反応が陽性であった。治療はINH, RFP, PZA, SMの4剤で開始し、頭部MRI上、結節の縮小を認めた。

【結論】肺外結核は稀な疾患であるが、最近1年間に当科で5症例を経験したため、若干の文献的考察を加え報告する。

当院における肺外結核症例の検討

○玉城佑一郎・仲本 敦・當山雅樹・當山真人・伊志嶺朝彦・宮良高維・比嘉 太・健山正男・川上和義・齋藤 厚（琉球大学第一内科）

【目的】新登録結核患者に占める肺外結核の頻度は年々減少傾向にあるといわれ、それに伴い肺外結核の診断が困難になるなどの問題点も指摘されている。最近の肺外結核の実体を明らかにすることを目的に、当科肺外結核症例について検討した。

【対象】当科入院結核症例130例中、細菌学的検査、病理検査あるいは臨床経過などより肺外結核の診断が成された42症例を対象とした。

【結果】肺外結核42例中最も多かった病型は結核性胸膜炎の16例(38.1%)、次いで粟粒結核が6例(14.3%)であった。さらに結核性胸膜炎と粟粒結核を除いた20例について検討を行ったところ、肺結核を伴っていた症例が5例(25%)で、残り15例(75%)では明らかな活動性肺結核の所見は見られなかった。頻度が高かった肺外結核は腸結核、結核性腹膜炎、肝・脾結核などの消化器系、次いでリンパ節結核であった。また中耳結核、性器結核、胸膜結核腫などの稀な結核もあり、これらの症例では発症から治療開始までの期間も遷延する傾向にあった。

【考察】全結核症例に占める肺外結核の頻度は最近では10%以下であると報告されているが、当科結核症例においては合併率は32.3%と高かった。一般に肺外結核は活動性肺結核に合併する頻度が高いと言われるが、当科症例では肺結核を伴わない症例の頻度も高く、また近年遭遇することの少なくなった稀な病型も散発的ながら発生しており、これらの診断は困難である場合が多かった。結核の病態を理解し、その疫学的状況を把握しておくことが重要であると考えられる。

当院における結核性胸膜炎診断の現況

○柴田和彦・狩野哲次・木村英晴（厚生連高岡病院呼吸器内科）

【目的】結核性胸膜炎の診断に当たっては一般的に胸水からの菌の検出率は低いとされている。今後液体培地の使用で検出感度の向上が期待されるが、当院での固型培地を用いての菌検出の現況を検討した。【対象と方法】1997年4月から2000年3月までの最近3年間に当院において結核性胸膜炎と診断治療された23例を対象とし、その臨床的背景、罹患側、胸水の抗酸菌塗抹培養検査および遺伝子検査の結果、胸水中ADA値、治療内容と効果について検討した。【結果】対象症例23例の内訳は、男14例、女9例、年齢は16～99歳で中央値は71歳であった。基礎疾患として、脳血管障害を5例、肝硬変・慢性肝炎を4例、心疾患を4例、糖尿病を3例、腎不全を2例に認めた。罹患側は右17例、左8例で、内2例が両側であった。活動性肺結核の合併を6例に認めた。何らかの呼吸器検体から結核菌が検出された細菌学的確定診断例は12例で、そのうち胸水から菌が培養されたのは10例11検体（陽性率は各々43%、46%）であった。胸水での塗抹陽性例はなく、培養でも1～50コロニーと比較的軽度の発育であった。遺伝子検査は3例4検体で陽性（陽性率は各々14%、17%）となったがいずれも培養陽性例であった。胸水中ADA値は35.2～107 U/Lで、平均値は61.2 U/Lであった。細胞分画は全例リンパ球優位であった。治療は肺結核に準じて2～4剤の標準的薬療法が行われていた。【考察】従来の報告に比べ胸水からの結核菌の検出率は高かった。遺伝子検査の有用性は極めて限定的であった。現時点では悪性細胞陰性のリンパ球優位の胸水でADA高値の場合には結核性胸膜炎として治療を開始し、培養での確定診断を待ち、治療に反応せず菌も検出されない場合に胸腔鏡などの侵襲的検査を予定する方針で臨んでいる。今後液体培地や血清学的診断などの有用性について検討を進めたい。

当院におけるリンパ節結核症の検討

○上田哲也・谷口万紀子・大山眞一郎・長谷川吉則・坂東憲司（大阪府済生会中津病院呼吸器内科）

〔目的〕リンパ節結核は成人では比較的まれな疾患であり、特に肺野病変がない場合には他疾患との鑑別が困難な例も少なくない。今回、当院呼吸器内科（結核専門病床を有しない）において過去5年間に経験したリンパ節結核について臨床的検討を行った。

〔方法〕1995年12月から2000年11月までの5年間、当科にて診断した成人結核症207症例のうちリンパ節結核を認めた24症例（但し肺結核に肺門リンパ節腫脹のみを合併した症例は除外した）について、性別・主訴・画像所見・診断方法等についてレトロスペクティブに検討を行った。

〔結果〕結核症全体では男性137例(66.2%)女性70例(33.8%)で平均年齢は50.6歳であったが、リンパ節結核を認めた症例では男性8例(33.3%)女性16例(66.7%)と女性に多く、平均年齢は45.9歳であった。主訴は頸部腫瘍12例、発熱8例が多かった。ツベルクリン反応はほとんどが中等度～強陽性であった。リンパ節腫脹は、頸部15例、腋窩3例、縦隔8例、肺門4例、腹部3例、鼠径1例で、肺門・縦隔のリンパ節を伴わないものが15例あった。明らかな肺結核・結核性胸膜炎を主とする症例を除く16例について、喀痰から細菌学的診断のついたものは4例で、リンパ節生検組織所見から診断のついたものは10例であった。リンパ節の造影CT所見は11例で検討したが、中心部の低濃度領域と辺縁部の強調所見を呈するものが7例に認めた。

〔考察〕本症において特徴的な臨床所見は乏しく喀痰検査における抗酸菌陽性率は低いことから、特に肺内病変を伴わない症例では、画像所見やツベルクリン反応などを参考にしながらも、悪性腫瘍を含めた鑑別上組織診断が不可欠であると考えた。

〔結論〕リンパ節腫大の症例を見た場合、鑑別診断に本疾患も念頭に置くべきと考えられた。

経過中、中部食道に粘膜下腫瘍様病変を呈した肺結核の1例

○奈良道哉、松本亜紀、今高晶子、青木弘道、橋本健一、齋藤文武、深井志摩夫、柳内 登（国立療養所晴嵐荘病院）森下由紀夫（筑波大学臨床医学系病理）

〔症例〕61歳、女性〔主訴〕湿性咳嗽〔現病歴〕平成11年12月下旬湿性咳嗽出現。近医受診し肺炎として加療を受けるも改善を認めず、平成12年3月16日当院紹介受診、入院となる。〔入院時所見〕胸部X-p上、CT上左上葉にair bronchogramを伴う斑状影、左下葉、右下葉に小粒状影を認めた。また縦隔リンパ節に1～2cm大のものを認めた。喀痰塗抹よりガフキー3号、PCR法で結核菌陽性。〔経過〕肺結核と診断しINH、RFP、EB、PZAの投与を開始した。6月初旬嚥下時の疼痛を認め内視鏡施行したところ、中部食道に隆起性病変を認めた。表面粘膜は平滑で可動性があり粘膜下主体の病変と考えられた。CT上肺野病変は改善傾向にあるものの、縦隔リンパ節の連続的な腫脹を認めた。初期悪化像と考え治療を継続したところ、縦隔リンパ節に著変なかったが上記所見の消失を認めた。〔結論〕本症例は初期悪化像として食道粘膜下腫瘍様病変を呈した稀な1例であり、ここに報告する。

皮膚筋炎患者に発生した皮膚結核

○藤田匡邦・荒川健一郎・水野史朗・若林聖伸・戸谷嘉孝・出村芳樹・宮森勇（福井医科大学第3内科）
石崎武志（同看護科）

症例は44才男性。平成10年9月咳嗽を主訴に当科受診し、胸部レントゲン、CT、気管支鏡など精査をすすめていったが、平成10年11月発熱、下腿浮腫を認め、入院となった。CPKの上昇、全身炎症所見、筋電図所見、筋生検より多発性筋炎と診断された。PSL60mg/日、及びMTX7.5mg/週の内服を開始し症状、検査所見の改善を認め、PSL30mg/日、及びMTX7.5mg/週にて退院、外来通院加療行っていた。平成11年12月より再び発熱、下腿浮腫が出現し、ヘリオトローブ疹や両上腕にも皮疹が出現、CPKの上昇も認めため皮膚筋炎の再燃が疑われ1月5日入院となった。ソルメドロール1g/日×3日のパルス療法を施行し、CPK値の減少を認めたものの、発熱、皮疹は増悪緩解を繰り返した。両上腕の蜂窩織炎等も疑いCZOP及びITCZの投与を開始したが軽快しなかった。皮膚科受診し生検も施行したが、皮膚筋炎に伴う脂肪織炎との診断であった。その後、2回目のソルメドロールパルス療法、サイクロスポリンAの投与を行ったが、症状軽快せず、胸水出現し、2月2日呼吸不全死した。御遺族の承諾を得て病理解剖を施行したところ、皮膚切開下に膿の貯留を認め、鏡検にてGaffky5号以上の抗酸菌を認めた。チール・ニールセン染色にて抗酸菌の存在を認めた。組織の結核菌PCRは陽性であった。

以上、皮膚筋炎にてステロイド、免疫抑制剤投与中に発症した皮膚結核の一例を経験したので報告する。

腰仙椎移行部の脊椎カリエスについて

○藤田 正樹（国立療養所札幌南病院整形外科）

【目的】近年骨関節結核患者の減少は著しいが整形外科領域の感染症として結核は忘れてはならないものである。その中で脊椎カリエスが最も頻度が高い疾患であり、胸腰椎移行部を中心に好発するといわれている。しかし治療上腰椎下部から仙椎にかけての病変は診断と治療の両面で問題点を有している。この腰仙椎移行部のカリエスについて我々の症例を調査しそれらの問題点を明らかにすることを目的とした。【方法】1977年1月より2000年10月まで当科で治療した脊椎カリエスは179例であり、その内の15例が腰仙椎移行部のカリエスであった。この15例を対象症例として検討した。性別は男性7例女性8例であった。罹患椎間は1椎間が9例、2椎間が4例、3椎間が2例であった。【結果】全例術後骨癒合は得られた。術中または術後の合併症としては左腸腰静脈の損傷、左L5神経根の損傷、術後のインポテンズ、移植骨の脱転、左腸腰筋切断による左股関節外旋変形などが認められた。【症例】69歳の女性で、主訴は腰痛と両下肢外側の疼痛としびれ感であった。1991年3月両下肢の疼痛が出現した。1992年5月両下肢痛増強し近医を受診した。同年7月さらに両下肢の疼痛が増強したため別の病院を受診し、腰椎椎間板ヘルニアの診断を受けた。同病院入院後同年9月手術を施行され（Love法）、病理所見より結核と診断された。直ちにINH・RFP・KMが投与された。しかし炎症が治まらず1993年2月当科に転入院した。同年3月前方より病巣を搔爬し腸骨を移植した。術後の経過は順調で症状は全て消失した。【考察】腰仙椎移行部のカリエスは診断上見逃し易く、椎間板狭小化が認められた症例は鑑別診断上結核を忘れてはならない。手術手技上の問題もあり場合によっては重大な合併症を引き起こす可能性がある。

35

腹水中抗酸菌塗抹陽性にて診断し得た結核性腹膜炎を合併した活動性肺結核症の1例

○水谷 宏、堀場通明、進藤 丈、木村智樹
孫 政実(大垣市民病院呼吸器科)

症例は37歳、男性。平成12年2月中旬頃より下痢、悪心・嘔吐がみられた。その後、腹痛も出現したため近医を受診。腹部X線上、S状結腸軸捻転の所見認められ、また胸部X線上、両肺野に空洞を伴う浸潤影認められ、活動性肺結核症が疑われた。入院治療目的にて当科へ紹介となった。入院時に採取した喀痰、腹水、便よりそれぞれ抗酸菌塗抹検査にてガフキー3、4、5号を検出し、肺結核、結核性腹膜炎および腸結核と診断した。

腸結核の感染経路としては大部分が肺結核からの管内性感染が考えられており、また結核性腹膜炎の感染経路としてはほとんどが肺の初期病巣から血行性に腹膜に潜在的感染巣を形成し、その後、活動性になると考えられている。一方、腸結核に典型的な空洞を伴う肺結核を合併する例はわずか6%、結核性腹膜炎に活動性肺結核を合併する例はわずか14%と報告されており、活動性肺結核に腸結核および結核性腹膜炎を合併した例は稀であると考えられた。また、結核性腹膜炎の診断として腹水中抗酸菌塗抹陽性が検出されることは非常に稀であり、開腹や腹腔鏡による生検が必要になることが多く、本症例は診断の面でも非常に興味深い症例と考えられた。臨床的検討および若干の文献的考察を加え報告する。

36

腸結核による直腸狭窄に対しバルン拡張術が有効であった1例

国立療養所南岡山病院
○山下素弘・遠藤重人・竹内 誠・河原 伸・
高橋 清

【目的】抗結核薬の開発により腸結核は近年稀な疾患となっている。なかでも結核による直腸狭窄は稀であり、この狭窄に対し低侵襲的手技であるバルン拡張により良好な結果を得たので文献的考察を加えて報告する。

【症例・結果】症例は71才・女性。関節リュウマチにて近医にて抗リュウマチ薬にて治療中に体重減少・下血・貧血の精査加療目的で紹介となる。胸部レントゲン写真上肺結核を示唆する陰影は認めず、大腸内視鏡検査にて直腸から回腸末端部に及ぶ大腸粘膜面の潰瘍性病変及びアフタ性病変を認めた。生検の結果結腸直腸結核と診断した。腎不全の合併も見られ、INH、RFP、EBの三剤による治療を1年行った。治療開始後18ヶ月頃より便秘・便意頻数など症状をみとめ、直腸診にて肛門縁より約7センチの部位に直径7~8ミリの全周性狭窄を認めた。直腸結核による癒痕性狭窄と判断し、慢性腎不全などの全身状態からバルン拡張術の適応と判断した。腰椎麻酔下にバルン拡張術を2回施行した。術後経過良好で、直腸狭窄症状も消失し、現在外来通院中である。

【考察】肺野に結核性の陰影を認めない腸結核による直腸狭窄を経験した。慢性腎不全の合併もあり、狭窄部のバルン拡張術を行い良好な結果を得た。腸結核の中でも直腸に狭窄を来すことは稀であり、ひとたび狭窄を来すと観血的な治療法が必要なことが多い。本症例では腎不全の合併もあり低侵襲なバルン拡張術を行い良好な結果をであった。

【結語】バルン拡張術は低侵襲であり、合併症を有する大腸結核の狭窄例に対し試みられるべき一手段と考えられた。

乳幼児結核性髄膜炎の予後支配因子としての脳梗塞

○近藤 信哉・伊藤 真樹（都立清瀬小児病院呼吸器科）

【目的】病初期造影 CT 検査所見の上で結核性髄膜炎 (TBM) の予後に最も影響を与える因子の検討を試みた。【対象】TBM 発症時年齢は 4～54 (平均 16) ヶ月歳の TBM 患児 10 名とした。入院前抗結核剤を投与されていた 1 名を除いて全例が菌陽性であり、全例の髄液において細胞増多 (リンパ球優位)、蛋白上昇、糖低下を認めた。抗結核剤は全例において約 18 ヶ月間投与された。【方法】入院時、あるいは入院後 3 ヶ月以内の頭部造影 CT を用い、TBM の 3 主徴である脳底部造影促進効果 (BCE)、水頭症、脳梗塞範囲の程度を強、中等、弱の 3 段階に区分した。また、神経学的障害を重、中等、軽～無の 3 段階に区分した。次いで、両者の関連性を検討した。【結果】BCE は全例に認められた。BCE が強度 2 例において重度障害があり、中等度 5 例において重度障害 2 名、中等度障害 2 名、軽度～無障害 1 名であった。弱度 BCE を呈した 2 名において障害は軽度～無であった。水頭症は 8 名に認められた。脳圧亢進に減圧処置をする現在、水頭症程度と予後との関連性は明らかでなかった。脳梗塞は 8 名に認められた。脳梗塞範囲が重度 2 名において重度障害、中等度 2 名において重度障害、軽度から梗塞を欠く 6 名の内 2 名において中等度障害、4 名において軽度～無障害を呈した。【考案】TBM の CT 上の 3 主徴は強い相互関連性を有しており、個々を明確に区分することは出来ない。しかしながら、今回の検討は客観性に欠けるものの、乳幼児 TBM における脳梗塞範囲が BCE、水頭症の程度より正確に神経学的予後を支配する可能性を示唆した。

当院で経験した脳結核腫の 2 例

○宇部健治・守 義明・平野春人・武内健一（岩手県立中央病院呼吸器科）

【はじめに】先進国では脳結核腫は粟粒結核や AIDS の合併症例など特殊なものを除き少なくなってきたが、MRI などの画像診断の普及により発見例は散見されるようになった。今回我々は、最近経験した脳結核腫の 2 例について臨床的検討を加え報告する。

【症例 1】66 歳女性。C 型肝炎・慢性中耳炎・腰痛症等にて近医加療中、偶然施行した MRI で多発性転移性脳腫瘍疑われ精査。リンパ節生検で類上皮細胞肉芽腫証明され、画像所見と合わせ腋窩リンパ節結核・脊椎カリエス・多発性脳結核腫を疑われて平成 11 年 1 月 27 日当科紹介入院となった。抗結核薬の副作用に難渋したが、治療により臨床症状・画像所見は順調に改善し、頭部 MRI 上の多発性陰影も一時的な増悪 (paradoxical progression) を示すことなく消失した。なお耳漏培養より結核菌が検出され中耳結核の合併も証明されたが、肺結核はみられなかった。現在は治療終了し、経過観察中である。

【症例 2】29 歳女性。看護婦。平成 12 年 6 月、出産約 1 週間後より易疲労感、その後咳嗽、発熱も出現し、前医受診し、肺結核・胸膜炎 (bIII 3 pl) の診断で平成 12 年 8 月 21 日当科紹介入院となった。喀痰検査では G7 号であった。以前より頭重感、口唇のしびれあり、頭部 CT、MRI にて頭頂葉と脳幹に 5mm ほどの結節性陰影あり脳結核腫と診断した。治療により肺病変は順調に改善したが、約 1 ヶ月後の頭部 MRI にて結核腫は増大傾向にあり、発表時はその後の経過についても述べる予定である。

【考案】今回の 2 症例はいずれも結核性髄膜炎の合併はなく、神経症状も無いか軽微なものであった。今後は粟粒結核以外にも重症の肺結核、2 臓器以上にまたがる肺外結核、中耳結核などの頭頸部結核では、積極的に頭部 MRI を施行する必要があると考えられた。

術後脳結核をきたした腸結核の1例

○武内克憲(愛生会浜野病院 外科)、木原鴻洋(愛生会浜野病院 外科)、永守郁夫(愛生会浜野病院 外科)、松原純一(金沢医科大学 胸部心臓血管外科)。

【目的】平成9年度に結核罹患率が増加に転じ、特に高齢者の増加が問題となってきた。今回我々は、深部静脈血栓症の診断にて入院し、以後発熱、無痛性イレウスをくり返し、開腹術にて診断しえた小腸結核の1例を経験したので報告する。

【症例】症例は75歳女性、主訴は左下肢の腫脹であった。30歳時に腹膜結核、74歳時に閉塞性動脈硬化症の既往歴がある。左下肢深部静脈血栓症の診断にて、原因精査加療目的で入院となった。入院後より悪寒、戦慄を伴う発熱をくり返し、動脈血、尿培養より、*Klebsiella Pneumoniae* を検出し尿路感染症が強く疑われた。発熱の度に、抗生剤投与で軽快していた。しかし、はっきりとした原因特定に難渋した。ツベルクリン反応は陰性、喀痰の培養、抗酸菌塗抹、PCR法ともに陰性であった。この経過中、無痛性のイレウスをくり返し、下部消化管内視鏡検査にて、回盲部に輪状の瘻痕を認めた。入院時の胸部レントゲン写真では、陳旧性肺結核の所見、腹部MRIでは、小腸内腔の拡張と壁の肥厚を認めた。また、約40年前に腹膜結核の既往があることから小腸結核腫を最も疑い、悪性腫瘍の精査を兼ねて試験開腹術を施行した。

【結果】回腸に紡錘形に肥厚した腫瘍性病変を2箇所認め、回腸を回盲部を含め約80cm切除した。病変部は潰瘍を形成し周辺は肉芽組織であった。病理診断の結果、乾酪性壊死を伴う類上皮肉芽腫であり、ラングハンス巨細胞を認めいわゆる結核結節を認めた。診断の結果、小腸結核であった。術後に、抗結核剤(INH,RFP,EB)を投与し、経過は良好で術後38日目に他院転院となった。その後、化学療法継続中に神経症状出現し、脳MRIにて左頭頂葉に周囲に浮腫を伴ったring enhancementを示す腫瘍を2箇所認めた。転移性脳腫瘍が疑われ、生検開頭術が施行された。病理診断にて、脳結核であった。

【考察・結論】過去に結核の既往のある高齢者の小腸結核症例を経験した。このような症例では、小腸結核は鑑別疾患の1つとして考慮する必要がある。また、化学療法中の結核症例において脳結核の出現が本例以外にも報告されており、考慮した方がよいと思われる。

高齢者施設における結核に関するアンケート調査

和田雅子・○大森正子・吉山崇・内村和広・木村もりよ・伊藤邦彦・下内昭・森亨(結核予防会結核研究所)西井研治(岡山県健康づくり財団厚生町クリニック)鈴木公典(結核予防会千葉県支部)中園智昭(結核予防会複十字病院)増山英則(結核予防会第一健康相談所)

【目的】高齢者へのINHによる発病予防事業を老人保健施設で展開する場合を想定し、老人保健施設の入所・通所者の実態、施設関係者の意識、施設の結核感染対策の状況等を調査した。

【対象と方法】全国老人保健関係施設要覧(中央法規,2000年)に掲載されている埼玉県、千葉県、東京都、神奈川県、岡山県の老人保健施設にアンケート用紙を郵送し、入所・通所者、職員への健康診断、症状出現時の対応、結核発生の実態、結核対策等を調査した。

【結果・考察】358施設のうち159施設(44.4%)から回答を得たが、学会ではその後の回答も含めて報告する。施設名簿より：アンケートを送付した358施設で病院を併設しているのは137(38.3%)、診療所を併設しているのは52(14.5%)、いずれも無しは169(47.2%)。開所からの期間は5年以内が63.7%と最も多く、次いで5年以上10年未満の25.7%。アンケート結果より(特に入所者)：入所者の平均年齢は75歳から89歳と大きくばらつき、施設平均年齢分布のモードは83歳。通算入所期間は6ヶ月以内41.3%、7-12ヶ月も41.3%。入所者の入所時健康診断で胸部X線検査は42.8%、活動性結核でないことを診断書で確認は50.3%、胸部X線検査せずは8.8%、その他10.1%。入所後の健康診断は年1回実施が42.1%、年2回が5.7%、実施せずは34.6%。入所者を併設あるいは協力病院に受診させるきっかけとなる症状9種類を示し主に経験する組み合わせを質問したところ32組中発熱と咳3日～2週の組み合わせが最も多く20.1%。なお熱を含む組み合わせは47.2%、咳3日～2週を含むは34.6%、痰2週以上含むは15.7%、頻回呼吸/呼吸困難を含むは11.3%、咳2週以上含むも11.3%だった。過去5年以内に入所・通所者から結核発生があったのは47施設(29.6%)、職員からの結核発生は5施設(3.1%)。これら延べ50施設のうちその後の対応について保健所と協議を行ったのは60.0%。INHによる発病予防を積極的に検討したいが63施設(39.6%)あったが、老人保健施設では入所者の平均年齢が高く、入所期間も短いため、実施に際しては退所後の服薬継続、副反応出現時の措置等などには特に留意する必要がある。

東京都練馬区における60歳以上の結核の現状と分析

○成田友代・本間紀子・田川真弓
(練馬区保健所桜台保健相談所)

【目的】新登録肺結核患者の約半数を占める60歳以上の結核の現状を把握し、今後の対策に反映させる。

【方法】用いた資料は1995年～1999年の東京都練馬区の結核発生動向調査データであり、結核予防法34条または35条が承認され、非定型抗酸菌陽性例でない新登録肺結核患者725人を対象とした。対象者を「60歳未満」、「60歳以上」の2群に分類し、まず、各年における両群の分布を、次に、各群における性別、職業、保険の種類、国籍、発見方法、菌所見、X線の病型、治療歴、登録から1年以内の死亡による登録除外、発見の遅れ等の比率を比較検討した。各年での60歳以上の占める割合の比較にはKruskal Wallis 検定、各群間の比率の比較には χ^2 検定又はMann-Whitney検定を用いた。

【結果と考察】60歳以上の占める割合は年次経過と共に上昇した。また、60歳以上では「職業」が家事従事者・無職等、「保険の種類」が生活保護法以外、「国籍」が日本、「発見方法」が医療機関受診、「菌所見」が喀痰塗抹陽性、「X線病型」が重症例(病巣の性状がI型又はII型、病巣の拡がり2又は3、病側がbのいずれかを満たす)、「治療歴」が再治療の占める割合が60歳以下に比して有意に高い傾向が見られた。また、登録から1年以内の死亡による登録除外者の占める割合は12.9%で、60歳未満の1.6%に比して有意に高かった。発見の遅れの比較では、発病～初診、発病～登録までの期間では有意差は見られなかったが、初診～登録までの期間が60歳以上で有意に長かった。60歳以上の肺結核患者は、60歳未満に比して、喀痰塗抹陽性例、胸部X線にて重症所見を有するものが多いなど、感染源となる可能性が非常に高い。60歳以上の結核の増加傾向も含め、区の現状を区報・インターネット等を活用し、積極的に広報すると共に、保健所職員による高齢者福祉施設、介護保険施設等の利用者への出張健康教育及び施設職員等を対象とした結核研修等の実施により結核に対する正しい知識の普及啓発の強化を図る必要がある。また、60歳以上では医療機関発見例が多いことから、咳・痰等の呼吸器症状を有する者への喀痰検査及び胸部X線検査の重要性を地域の医療機関に伝え、早期発見・早期治療に努めたい。

当センターに於ける後期高齢者結核の動向

○柳沢 勉・杉田 裕・松島秀和・坂本龍彦・生方幹夫・金沢 実・黒沢知徳・吉田文香(埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科)

【目的】高齢者の中で特に75歳以上の後期高齢者の結核の特徴や問題点を把握する。

【対象と方法】1998年度及び1999年度に当センター結核病棟に入院した患者で臨床的に肺結核、結核性胸膜炎、粟粒結核及び結核性リンパ節炎と診断された症例を対象にした。75歳以上の後期高齢者とその他に分類し、患者数、入院期間、治療法、発見方法と有症期間等を後向きに調査し比較検討した。

【結果】75歳以上の患者は男57人、女33人の計90人で全体の28.4%を占めた。診断は肺結核が81人(90%)、結核性胸膜炎5人(5.5%)、粟粒結核3人(3.3%)、リンパ節結核1人(1.1%)で、75歳未満の比率と差はなかった。結核の既往感染は26人(28.6%)胸膜炎9人、肺結核16人腸結核1人と75歳未満のそれに比しやや多かった。肺結核の病型はI+II3の重症型が9人(10%)、II1,2が33人(37%)、IIIが44人(49%)であった。入院時の塗抹検査ではG0が9人、G1～3が32人、G4～6が17人、G7以上が31人だった。治療はHREが61人、HRSが13人、その他が14人、PZAを含む治療は1人のみ施行された。入院期間では98±78日、75歳未満のそれは102±80日と差はなかった。軽快退院した例のみの入院期間でも111±74日、107±75日と差は無かった。発見動機では他疾患の経過観察中に発見された者が35人(39%)と75歳以下に比し多かった。有症期間は1.4±1.1カ月で75歳未満の1.9±1.8カ月と差はなかった。合併症では糖尿病11%、肺疾患12%、悪性腫瘍11%等であった。転帰は死亡が25人(28%)、軽快が56人(62%)、入院中が8人(9%)、転院が1人(1%)で、死亡率が高かった。

【まとめ】後期高齢者に於いても、結核の病型や重症度に差は無く、標準的治療で十分な効果が期待できることがわかった。

一般市中病院における高齢者肺結核の検討

○熱海恵理子・源馬均・佐藤雅樹・佐野武尚・藤田薫（袋井市民病院呼吸器科）
千田金吾（浜松医科大学第2内科）

【目的】結核病棟を有さない一般市中病院における高齢者肺結核の現況を明らかにする。

【対象及び方法】1997年4月から2000年3月に経験した菌陽性の肺結核58症例のうち70歳以上の41例について年齢、受診動機、菌の証明方法、当院への入院の有無とその理由、基礎疾患、介護歴、転帰などにつき後ろ向きに検討した。

【結果】58例の平均年齢は69.7±18.3歳であり、うち70歳以上の高齢者が70.7%、80歳以上が37.9%と高齢者の占める割合が高かった。受診動機は症状受診が最も多く63.4%であった。菌の証明方法は喀痰塗抹陽性が最も多く18例（43.9%）で、以下気管支鏡塗抹・培養陽性11例（26.8%）、喀痰培養陽性8例（19.5%）、その他4例（9.8%）であった。70歳以上の41例中30例（73.1%）が入院で診断された。入院理由は症状18例（60.0%）、検査目的5例（16.7%）、他病入院中の発見4例（13.3%）、他病入院中の発症3例（10.0%）であった。7例（17.0%）に当院受診直前に介護施設の利用歴があった。基礎疾患は25例（61.0%）に認められ、糖尿病と悪性腫瘍がその4割を占めた。転帰は結核病棟入所が最も多く24例（58.5%）で、これら入所例のうち喀痰塗抹陽性例は13例（54.2%）にすぎなかった。以下転帰は通院13例（31.7%）、当院での死亡4例（9.8%）であった。

【考案】当院の検討では肺結核患者の高齢化が著しかった。これら的高齢者では、直前の介護施設利用歴を有する例や、他病入院中の発見例、他病入院中の発症例が多く、早期発見が重要と考えられた。

入院時PS不良の高齢者肺結核症例の臨床的検討

○黒田文伸・山岸文雄・佐々木結花・八木毅典・濱岡朋子・日暮浩実（国立療養所千葉東病院呼吸器科）

【目的】近年、人口の高齢化や医療の進歩に伴ういわゆる寝たきり患者の増加が指摘されている。また、日本の結核罹患率の再上昇が指摘され、その要因の一つに高齢者肺結核患者の増加が指摘されている。今回我々は入院時Performance Status (PS)不良の高齢者肺結核患者の臨床的検討を行った。

【方法】1997年1月より1998年12月までの2年間に当院に入院した肺結核患者のうち、年齢60歳以上でPSが3以上の42例を対象とし治療、予後を中心に検討した。

【結果】男性34例、女性8例で、平均年齢は77.6歳、平均在院日数は軽快した16例では166.6日、死亡した26例では43.4日であった。排菌は入院時喀痰検査では、塗抹陽性例が26例、塗抹陰性・培養陽性例が8例、塗抹陰性・培養陰性例が8例であった。胸部エックス線所見は、病型分類I型2例、II型28例、III型12例であり、拡がりは1は7例、2は23例、3は12例であった。入院時のPS不良の原因は肺結核が14例と最も多く、脳血管疾患が11例、大腿骨あるいは腰椎の骨折などの整形外科疾患が8例と続いた。その年齢分布は肺結核は均一であったが、その他の疾患は80歳以上に多かった。入院後の抗結核薬の投与の状況と予後の関係は、内服が可能であった34例では軽快15例、死亡19例、胃管による投与がされた2例は軽快1例、死亡1例。内服が不可能であった6例では全例が死亡していた。軽快した16例中4例は転院、2例は施設に入所した。死亡した26例の死因は結核死が11例と最も多く、肺炎が5例、脳血管疾患が3例と続いた。

【まとめ】1) 入院時PS不良の高齢者肺結核患者症例について検討した。2) 内服可能な症例であっても予後は不良であった。3) 内服不可能な症例は抗結核薬の投与が不十分となりさらに予後は不良であった。

高齢者の結核発病様式としてのリンパ節穿孔型気管支結核症

○ 倉澤卓也、佐藤敦夫、坪井知正、中谷光一、露口一成、池田雄史、朝倉庄司、桂敦史^A、藤田美奈子^A
 国療南京都病院呼吸器科、呼吸器外科^A

【目的】我が国の結核罹患率は97年より再び増加に転じ、特に高齢者の増加が著しい。二次型肺結核症は通常肺内の持続性残菌の再活性化により発病するが、肺門部リンパ節の気管支内穿孔が再燃の要因と判断される例が高齢者などに散見される。これら高齢者のリンパ節穿孔型気管支結核（EBTBLN）の診断上の問題点を検討するため、自験症例について調査した。

【対象】2000年5月末までの8年間に当院にて気管支鏡検査にて気管支結核症と診断された15歳から86歳までの33例の内70歳以上の患者は11例（男性3例、女性8例）であり、気管支鏡所見からEBTBLNと診断された9例（男性1例、女性8例）を対象とした。

【結果】既往歴として1例に肺結核症があり、合併症として糖尿病3例、胃潰瘍・十二指腸潰瘍・多発性脳梗塞各1例があり、3例は既往・合併症がない。発見動機は他疾患精査中の1例を除き全例有症状受診である。全例が自覚症状を有し、主な症状は咳嗽、喀痰、発熱、食思不振、体重減少などである。疑いを含む初診時の診断は肺炎5例、気管支炎2例、肺結核・気管支喘息各1名である。初診から診断確定までの期間は7例が1ヶ月未満であるが（内2週間以内5例）、気管支炎および気管支喘息と診断された各1例は各々3ヶ月と約1年を要した。入院時の喀痰検査では未検の2例を除き、塗抹陽性3例、培養陽性6例で、更に気管支鏡検査により未検の2例を含め塗抹陽性3例、培養陽性3例追加された。診断の端緒となる胸部X線画像（CTを含む）の主な肺野病変は無気肺および浸潤影で、無気肺1例、無気肺および浸潤影4例、濃厚均一浸潤影2例、不均一な浸潤影2例である。その主な病変部位は右上葉2例、右中葉3例、右下葉1例、左上区1例、左舌区1例、左肺底区1例と下肺野結核が2/3を占めた。また、CT画像では7例に病変部の気管支の狭窄或不鮮明化が認められた。気管支鏡検査では多く穿孔したリンパ節が観察されたが、一部は連続する潰瘍性病変を主とし、経過観察にてリンパ節穿孔と診断された。

【結語】二次型肺結核症とは異なる画像所見を呈し、一部に「診断の遅れ」も認められる。既感染率の高い高齢者の発病様式としてのEBTBLNも重要である。

高齢者肺抗酸菌症の臨床的検討

○三宅正剛・稲田正彦・山中正彰・蝶良英郎
 （結核予防会大阪府支部大阪病院）

【背景】結核罹患率の年齢別増加は、70歳以上の高齢者が最高であった。かかる高齢肺結核症例と肺非定型抗酸菌（AM：以下AMと略する）症例の実態を調査分析する事が今後の日本での結核対策上重要と考え、当院における入院症例の臨床的検討を行った。

【対象と方法】平成9年1月から平成11年12月までに当院結核病棟に入院した65歳以上の肺抗酸菌症201例を対象とした。結核症例とAM症例において、年間患者数の推移、年齢構成、男女比、経過予後、菌検出状況、合併症等の項目について解析した。

【結果】結核症は142例、AM症は59例であった。AM症患者数は3年間ともあまり変化なかったが、結核は平成9年から平成11年にかけて増加傾向を示した。結核は男性に多く、AM症は女性に多い傾向であった。年齢構成は、結核で90歳以上はなかったが、AM症で90歳以上に4例と、高齢女性AM症が目立った。結核症例は、若年者層に比べ発症から治療開始までのdelayが目立ち、糖尿病や胃切除後等の合併症による影響もみられた。治療は、抗結核剤の3～4剤併用療法が殆どの症例に行われ、治療上長期入院例が、若年層に比し目立つが、ほとんどすべての症例で喀痰結核菌培養は陰性化し退院した。AM症例は、通常の抗結核剤に加え、ニューキノロン剤、CAM等を併用したが、退院時の喀痰AM菌陰性化症例は約半数にとどまった。平成12年11月時点の予後は、結核142例では、生存96例、死亡21例、不明25例であり、死因は癌6例、肺炎6例、その他9例であった。AM症59例では、生存31例、死亡15例、不明13例であり、死因はAM症5例、肺炎4例、癌3例、その他3例であった。

【考察】高齢者肺結核の排菌陽性例は、当院においても近年増加傾向にあり、治療開始時期の遅延や合併症の存在等の問題点が挙げられる。それでも、退院時には排菌陰性となり死因も非結核疾患であった。一方AM症例では、強力な抗菌療法を行っても、退院時排菌陰性化率及び死亡率は、結核と比べ有意に高く、死因もAM症との関連性の高い点が注目された。高齢AM症例は、結核既往歴のある症例も多く、若年及び中年者結核の治療及び治療後の管理の重要性が指摘しうる。

高齢者肺結核患者の臨床的特徴

○高原誠（国立療養所西甲府病院内科）

〔目的〕現在の日本における肺結核患者増加の主たる年齢層の70歳以上の高齢者の臨床的特徴を知ることが目的。〔対象と方法〕平成11年1月～平成12年6月の期間に当院に入院した結核患者は88例で、その内で70歳以上の高齢者は38例、80歳以上の超高齢者は17例で、他の年齢層、即ち69歳以下の50例と比較することで、これらの患者の臨床的特徴を検討した。〔結果〕高齢者群は70歳～88歳、平均年齢79歳、男性30例女性8例で、対照群は21歳～69歳、平均年齢51歳、男性38例女性12例であった。両群の受診動機は有症受診76%対88%、他疾患治療中発見16%対6%、検診発見8%対6%だったが、有意差はなかった。PSは高齢者群が平均1.4であるのに対し、対照群は0.7で5%以下、超高齢者群は2.2で、対照群と1%以下の差だった。アルブミンは平均3.5g/dL対3.6g/dLで、両群に差がなかったが、超高齢者群は平均3.1g/dLで、5%以下の有意差を認めた。合併症を有する頻度は89%対70%であり、両群に5%以下の有意差を認めた。個々の疾患では高血圧、腹部手術後は各々34%対10%、37%対6%で1%以下の水準だったが、糖尿病は逆に5%対24%と5%以下の水準で対照群が多かった。生活歴では周囲に結核患者がいる頻度は0%対14%、一人暮らしは8%対30%、不規則な生活は26%対70%で、いずれも対照群が有意に頻度が高かった。病型では有空洞例は73%対80%、拡がりでは一側肺を越える拡がりは11%対24%といずれも対照群が多い傾向だったが有意差はなし。塗抹と培養にも大きな差を認めなかったが、薬剤耐性例の比率は8%対26%で、5%以下の水準で対照群の方が多かった。但し、初回治療例の割合では76%対88%でむしろ高齢者群が低い傾向だった。治療はPZAを使用する度合いが5%対48%で、0.1%以下の差であったが、予後はそれぞれ82%、84%が軽快退院し、排菌陰性化に要した月数は平均1.7ヶ月対1.9ヶ月、入院日数も144日対129日と両群に差がなかった。〔結語〕高齢結核患者は合併症が多くPSも低下、超高齢者は栄養状態も悪化していた。生活に問題が多い比較的若い患者とは対照的だが、予後は同様だった。

〈一般演題〉

演題番号：48 ～ 236

| | 演題番号 |
|-------------------|-----------|
| 診断 1 ～ 9 | 48 ～ 83 |
| 化学療法 1 ～ 4 | 84 ～ 100 |
| 疫学・管理 1 ～ 11 | 101 ～ 147 |
| 結核症の看護・保健活動 1 ～ 3 | 148 ～ 162 |
| 非定型抗酸菌症 1 ～ 4 | 163 ～ 176 |
| その他の療法 | 177 ～ 179 |
| 細菌 1 ～ 4 | 180 ～ 196 |
| 免疫 1 ～ 5 | 197 ～ 217 |
| 病態 1 ～ 4 | 218 ～ 232 |
| 予後・後遺症 | 233 ～ 236 |

抗 TBGL(Tuberculous Glycolipids)抗体による 結核検診の試み

○千田一嘉、高倉俊二、一山 智
(京都大学医学部附属病院検査部)

【背景】現在、結核症のスクリーニング検査として、ツベルクリン反応がひろく行われている。本邦では、BCG 接種が義務づけられていて、ツベルクリン反応の結果の解釈に苦しむ場合がある。近年、結核菌の特徴的な細胞表面成分であるコードファクター(TDM, trehalose 6,6'-dimycolate)に加えて、trehalose 6-mycolate, 2,3-diacyltrehalose, phenolic glycolipid などの結核症患者と反応するワックス様脂質ハプテンを含む TBGL(Tuberculous Glycolipids)抗原(カクテル抗原)を利用した、ELISA 法による結核症の血清診断法が開発された。抗 TBGL 抗体価は結核菌の排菌量や胸部写真の重症度によく相関するといわれ、簡便かつ迅速な結核症の補助診断法として期待されている。

【目的】医療従事者の検診における迅速な結核スクリーニング法として、抗 TBGL 抗体の有用性をツベルクリン反応と比較検討する。

【方法】インフォームドコンセントの得られた 298 人の京都大学附属病院の就職時健康診断で、ツベルクリン反応を 2 段階法で行い、その結果と抗 TBGL 抗体価を比較した。検査陽性者は胸部写真を検討し、経過を観察した。

【結果】ツベルクリン反応の陽性者は 255 人(85.6%)で、陽性者の発赤長径の平均値は 26.6 ± 15.3 mm であった。抗 TBGL 抗体価が上昇(2.0u/ml 以上を陽性)していたものは 24 人(8.1%)であった。両者の相関関係は見出されなかった。検査陽性者の経過観察で活動性の結核症と診断された者はなかった。

【考察】今回の検診で、医療従事者のツベルクリン反応は陰性のもから強陽性のもまで、幅広く分散していて、陽性者は 85.6%であった。本邦では 20 歳代の結核既感染者は 10%以下とされており、ツベルクリン反応が医療従事者の結核症の就職時スクリーニング検査として適切であるか疑問が残った。一方、抗 TBGL 抗体価の陽性者は 8.1%で、今後、結核症のスクリーニング検査としての有用性を検討する必要があると考えられた。

当院における抗結核菌糖脂質抗原(抗TBGL抗原)抗体による結核の血清診断の臨床的検討

○林原賢治、松本亜紀、今高晶子、奈良道哉、橋本健一、青木弘道、斎藤武文、深井志摩夫、柳内 登(国立療養所晴嵐荘病院)

【目的】TBGL (Tuberculous Glycolipids) に対する IgG 抗体測定キットは結核菌より分離精製した Cord factor (Trehalose dimycolate) を主成分に、微量の極性の高い糖脂質を加えて抗原としたもので、2 Unit/ml 以上が陽性である。短時間で結果が得られるためスクリーニング、迅速診断の有用性が考えられる血清診断法である。今回、その有用性を検討するため当院を受診、あるいは入院した結核患者、非結核患者の抗TBGL抗体の測定を行った。

【方法】1999年7月から2000年1月の間に当院を受診あるいは入院し、塗抹検査、培養法検査、PCR法検査が行われた肺結核39例、非定型抗酸菌症5例、その他疾患7例の抗TBGL抗体を測定し塗抹法、培養法、PCR法との比較を検討した。また、感度、特異性、偽陽性に関して検討した。

【結果】対象は男42例、女15例、平均年齢は66.9歳であった。肺結核症例で塗抹法陽性は46.1%

(18/39)、培養法陽性は69.2%(27/39)、PCR法陽性は76.9%(30/39)、抗TBGL抗体陽性は38.4%

(15/39)であった。一方、非結核性疾患で抗TBGL抗体が陽性となった例は5例であり、非定型抗酸菌症が4例、間質性肺炎が1例であった。また、非定型抗酸菌症の陽性率は80%(4/5)と高値であった。抗TBGL抗体検査の特異性は75%(15/20)で偽陽性は25%

(5/20)であった。

【結論】当院症例の検討では感度はPCR法(76.9%)、培養法(69.2%)、塗抹法(46.1%)、抗TBGL抗体(38.4%)の順となったが、抗TBGL抗体の特異性は75%と高く、また、PCR法陰性で抗TBGL抗体陽性例が3例あり血清検査としては有用と考えた。なお、偽陽性となった症例は1例を除き非定型抗酸菌症であった。

結核血清診断キット(デタミナー-TBGL抗体)による肺結核患者の血清診断

○飯沼由嗣(名古屋大学病院検査部) 阿部知司、山本智子(国療中部病院呼吸器科) 長谷川好規(名古屋大学第一内科) 下方薫(名古屋大学予防医療部) 田野正夫(国療東名古屋病院) 一山智(京都大学臨床検査医学)

【目的】結核血清診断キット(デタミナー-TBGL抗体)の結核症診断に関する臨床的有用性を検討する

【材料及び方法】1996年10月から1997年12月までに国立療養所中部病院(65名)及び国立東名古屋病院(15名)に入院した、肺結核患者78名、粟粒結核患者1名及び結核性胸膜炎患者1名を対象とした。結核の診断は、結核菌が培養あるいは核酸増幅法で検出されるか結核として矛盾しない画像あるいは病理組織学的所見があり、抗結核薬による治療にて病変部位の改善をみたものとした。また、特異性の検討のため肺非結核性抗酸菌症(MAC症)患者2名、陳旧性肺結核患者10名および非結核性呼吸器疾患患者57名の血清診断も行った。

【結果】1.初診時の診断におけるTBGLの有用性の評価:

入院時における喀痰検査(3回実施)及び核酸増幅法(Amplicor PCR、1回実施)と、TBGLの比較:各検査法の陽性率は塗抹58.8%(47/80)、培養(液体培地)88.9%(71/80)、PCR75.3%(58/77)、TBGL77.5%(62/80)となった。TBGLが陰性となった18名の結核患者では、基礎疾患、ツベルクリン反応検査結果、グロブリン値などには一定の傾向は見いだせなかった。粟粒結核患者及び結核性胸膜炎患者は共に従来法による診断が陰性であったが、TBGLでも陰性となった。

各検査とTBGLとの比較:塗抹陽性患者のTBGL陽性率89.4%、塗抹陰性では60.6%;培養陽性患者のTBGL陽性率77.5%、培養陰性では78.9%、培養陰性でTBGL陽性も6例みられた;PCR陽性患者のTBGL陽性率82.2%、PCR陰性では57.9%となった。

2.特異性の評価:

肺非結核性抗酸菌症(MAC症)患者2名は共にTBGL陽性となり、陳旧性肺結核患者10名中7名(70%)が陽性となった。非結核性呼吸器疾患患者57名では15例(26.3%)が陽性となった。

【考察】TBGLは塗抹法よりも検出感度が優れ、PCR法とほぼ同等の検出感度を持つものと考えられた。しかし塗抹培養陰性例など、菌が少量の場合の感度はやや劣っていた。陳旧性肺結核患者及び非定型抗酸菌患者においても陽性率は高く、経過観察や結核、非結核の識別には適応されないものと考えられた。非結核性呼吸器疾患患者においては特異性がやや劣るものの、結核既往者が存在する可能性もある。

【結論】結核の既往のない、呼吸器疾患患者における抗酸菌症とその他の疾患の鑑別にTBGLは有用である。

細菌検査から見た抗TBGL抗体法による血清診断

○山口紀子((株)江東微生物研究所)
菊池かをる(一丸堂吉田機司病院)

【目的】抗酸菌症の診断は患者の臨床検体から菌を検出する事で確定されてきた。近年、抗酸菌群の特異抗体を指標とした血清学的検査法であるデタミナー[®]-TBGL抗体(協和メデックス;以下TBGL)が開発され、高い有病正診率、無病正診率が報告されている。しかし、抗酸菌症患者(以下患者)における抗体の上昇・消失についてはいまだ説明されていない。そこで、患者群と健常者群についてTBGLと従来の細菌検査を実施し若干の知見を得たので報告する。

【対象と方法】TBGLは患者47名と健常者(当施設職員)50名について実施し、2.0U/ml以上を陽性とした。細菌検査(塗抹・卵培地・PCR)は患者47名とTBGLが陽性となった健常者について実施した。

【結果】TBGLは健常者50名中3名(6%)が陽性で喀痰による細菌検査はいずれも陰性であった。患者群ではTBGL陽性が47名中33名(70.2%)、陰性は14名(29.8%)であった。TBGL陽性者のうち細菌検査陰性が3名認められたが、X線検査では陰影が確認されている。TBGL陰性者のうち細菌検査陽性は7名で、そのうち4名が初診患者であった。他の3名は5~10ヶ月前より培養陰性となった既治療患者であった。また、患者群47名のうち8名が初診患者であったが、TBGL陰性・細菌検査陽性が7名、TBGL陽性・細菌検査陽性の1名は塗抹・PCR法陰性で培養8週目に菌の発育が確認された。

【まとめ】血清を用いたTBGLは適切な検体採取が困難な場合、補助診断として早期発見に寄与すると思われるが、抗体産生機構を十分把握した診断が必要である。

当院職員を対象としたデタミナーTBGL抗体の測定

○松尾隆司・平岡仁志・赤坂圭一・池上 岳・多保優子・
小島寿朗・甲口知也・阿部篤郎・橋本かおり・高山賢哉・
藤原寛樹・山井庸扶・本村一郎・長尾光修
(獨協医科大学越谷病院呼吸器内科)

【目的】再興感染症として結核は注目されている。デタミナーTBGL抗体は、結核菌の細胞膜の糖鎖脂質(Tuberculous Glycolipid;TBGL)を抗原として、抗酸菌症の補助診断用として開発された。今回、TBGL抗体が職員の結核に対する院内感染対策として有用か否かについて検討した。

【対象】TBGL抗体は希望者178名を対象とした。平均年齢は30.73±8.61才、内訳は、20才代;100名(男性:女性15:85)30才代;47名(26:21)40才代;21名(9:12)50才代;8名(4:4)60才代;2名(2:0)であった。対象者は全員二段階法によるツベルクリン反応(PPD)を既に実施済みであり、その結果は、(-):40名、(+):18名、(++):17名、(+++):103名、PPD発赤最大径は、平均31.12±20.31mmであった。

【方法】TBGL抗体は採血遠沈後、血清を-80°Cで冷凍保存、後日協和メディックス(株)で測定した。

【結果】全体のTBGL抗体は平均0.834±0.95U/mlであった。各年代でのTBGLは、20才代平均:0.65±0.62(最大2.6)U/ml、30才代:0.95±1.1(5.7)U/ml、40才以上:1.24±1.40(5.1)U/mlで各年代間に有意差はなかった。TBGL抗体2U/ml以下は各年代で(92名、42名、26名)2~4U/ml;(8名、3名、1名)、4U/ml以上;(0名、2名、4名)であった。PPD発赤最大径とTBGL抗体の間には、 $0.07x+0.628$ $R^2=0.02$ で有意差はなかった。PPD(-)に対しBCG接種前後にTBGL抗体を行った10例では、 $0.88±0.71$ U/mlと $1.66±1.73$ U/mlで有意差はなかった。一方、健診Xpから早期の肺結核疑いで治療診断した2名のTBGL抗体は、(1.0U/ml,1.1U/ml)であり、現時点では早期診断に対する有用性は低いと思われた。

【考察】諸家の報告と同様PPDとTBGL間に関連はなかった。多くの施設で、結核の院内感染対策を目的として、職員を対象にPPDが実施されている。その結果、PPD陽性は必ずしも結核感染を意味しないことから、何らかの指標が期待される。院内感染対策を目的とした場合、今回の検討では、TBGL抗体は補助的な役割にとどまると思われた。

脂質抗原を用いたELISA法による結核診断法の検討

○藤田由希子・河尻克秀・矢野郁也(日本BCG研究所)

【目的】結核の診断には迅速・正確さが必要であり、これが治療の鍵となるが、現在行われている塗抹検査では検出感度が低く、培養法では長時間を要し、核酸増幅法では排菌陰性者の陽性率が低い。ツベルクリン皮膚反応は活動性結核の診断には特異性に欠ける。また、結核の血清診断法についてはタンパク抗原或いは脂質抗原を用いた多数の研究があるが、いずれも感度及び特異性に一長一短がある。そこで我々は、結核菌が宿主に感染した時に、宿主との最初の接点となる菌体表層脂質を抗原とし、それに対する抗体の検出による血清診断法を検討した。その際、単一抗原では感度が低い点を補う為に、複数の抗原を組み合わせ、結核患者血清中の抗体を測定する多重抗原ELISA法により、迅速・簡便・正確に結核の診断が行えないか検討した。

【方法】*M. tuberculosis* Aoyama B、*M. bovis* BCG Tokyo及び*M. avium* Serovar. 4よりそれぞれ粗脂質画分を抽出後、糖脂質及びリン脂質を含む画分を各種溶媒を組み合わせで分画し、更に薄層クロマトグラフィ法で分離し、それぞれ単一のスポットが得られるまで精製した。得られたこれらの抗原を一種類づつ96穴のマイクロプレートに固相化し、常法によるELISAで結核患者及び健常者血清と反応させ Δ O.D.を算出し、それぞれのカットオフ値から求めた陽性率から抗原の組み合わせを選択した。

【結果と考察】単一の抗原を使用した場合の陽性率は、糖脂質で約40から50%、リン脂質で約30から70%であった。しかしながらこれらの糖脂質及びリン脂質の中から特定の複数抗原を選んで組み合わせた場合の陽性率は、85%以上となった。従来単一抗原ELISAでは十分な感度は得られなかったものが、この様に複数抗原を組み合わせた多重抗原ELISA法で高感度となり、血清診断に有用であることが分かった。これは、感染菌株表層抗原の分布が不均一な為と、患者の外來性抗原に対する抗体産生能に個人差がある為と考えられる。結核菌表層には多数の抗原分子が存在することから、これらを抗原とする高感度ELISA法による血清診断が期待される。

結核性胸水における胸水中アミロイドA蛋白の検討

○武田直也・岩田 勝・加藤聡之（刈谷総合病院内科）

〔目的〕アミロイドA蛋白はアミロイドーシスの活動性の指標となるが、急性炎症マーカーの1つでもある。そこで結核性胸水におけるアミロイドA蛋白の意義についての検討を行った。

〔対象と方法〕当院にて加療した結核性胸膜炎9例を対象とした。心不全・肝硬変による漏出性胸水9例、細菌性胸膜炎10例、癌性胸膜炎36例を対照として、アミロイドA蛋白、CRP、LDH、細胞分画等を測定し比較検討した。

〔結果〕胸水中アミロイドA蛋白値は、結核性胸水では144.7 μ g/mlであり、漏出性（25 μ g/ml）、癌性胸水例（24.7 μ g/ml）に比べて有意に高値であったが（ $p<0.01$ ）、細菌性胸膜炎による胸水例（119.7 μ g/ml）とは有意差は認めなかった。また、胸水中アミロイドA蛋白は、CRPと有意な正の相関を示した（ $r=0.71$ ）。血清CRPとは相関傾向を認めたが有意なものではなかった（ $r=0.51$ ）。また、LDH、細胞分画との相関は認められなかった。

〔結論〕アミロイドA蛋白は結核性胸水においては細菌性胸膜炎による胸水とともに炎症の指標となると考えられた。癌性及び漏出性胸水との鑑別に有用と推測されるが、結核性と他の感染性による胸水との鑑別的手段にはなりにくいと考えられた。

胸水の分子生物学的検査法の臨床現場での状況

○加藤晴通・森下宗彦・沖 良生・渡部和近・宮良 肇・櫻井英一・渡邊義文・徳留美智子・鎌澤隆一・仁田正和（愛知医科大学第二内科）

〔目的〕近年、実用化された結核菌の分子生物学的検査法は、その迅速性と正確性のため広く使われるようになったが、実際の使われ方には改善すべき問題も多いものと考えられる。今回、我々は当院での胸水の分子生物学的検査の実際の利用状況について検討した。

〔対象〕対象は愛知医科大学で胸水の分子生物学的検査を行った102例である。

〔方法〕胸水を採取し、細菌検査とともに、結核菌DNA増幅法（DNA-PCR法）あるいは結核菌RNA増幅法（MTD法）あるいはその両方を行った症例を対象とした。

〔結果〕対象の診断は、癌細胞が検出されたものを癌性胸膜炎とし、一般細菌が検出され、かつ、臨床的に細菌性胸膜炎に矛盾しない症状を呈するものを細菌性胸膜炎とし、結核菌が証明されるか、または、一般細菌や癌細胞が検出されず、臨床的に結核性胸膜炎に矛盾しない症例を結核性胸膜炎とした。癌性胸膜炎は82例、結核性胸膜炎は12例、細菌性胸膜炎は8例であった。

結核性胸膜炎8例のうち、DNA-PCR法が検査されたのは6例で、陽性であったのは4例であった。感度は67%であった。MTD法が検査されたのは4例で、そのうち陽性であったのは2例であった。感度は50%であった。MTD法で陽性であったうちの1例では、胸水の沈渣は陰性であったが、胸膜生検の洗浄液で陽性であった。

〔考察・結論〕結核では細菌性胸膜炎に比し、菌数がはるかに少なく、これが塗抹検査の診断率を低下させている一因である。分子生物学的検査法はわずかな結核菌を迅速に検出できる優れた方法であるが、血液の混入で検出率が低下するなどの問題がある。この点は、とくに血性胸水で問題となる。胸水穿刺は頻回に行うことが困難であり、最初の胸水穿刺から分子生物学的検査法が行われることが多い。検査の効率の観点からは、血性の強い胸水では分子生物学的検査法を避けるなどの、検体の状態に応じた対応が望まれる。また、細胞診や一般細菌検査が陰性と判明してから検査をするなどの対応も考えられる。

結核菌のCord Factor(CF)を抗原とした2種類の血清学的診断に関して

○佐藤紘二(国立療養所熊本南病院)、矢野郁也(前大阪市大・医・細菌)、福永健一(協和メデックス)、毛利昌史(国立療養所東京病院)

【目的】CordFactor (trehalose6,6'-dimyco-late,TDM)は、抗酸菌細胞表層に存在する最も特徴的な成分で病原因子として、また抗原物質として非常に重要である。これを抗原として血清中に出現する抗TDM抗体が抗酸菌の血清学的診断に有用であることは、既に報告されている。そこで、この抗体を用いた血清学的診断において、より診断率の高い方法を模索して2つの方法による血清学的診断の検討を行った。

【対象と方法】第一の方法は、結核菌H37Rv株から抽出したTDMに高極性糖脂質を加えた糖脂質抗原(TBGL)を用いるELISA法によるものでカットオフ値を2.0U/mlとした定量法である。もう1つは、結核菌青山B株のCF(TDM)を抗原としてDot Blot ELISA法によるもので定性法である。塗抹および培養陽性の検体150件を無作為に抽出して上記の2つの方法で測定しその有用性について検討した。【結果と考察】TBGLを用いたELISAでは、83.7%が陽性となり、Dot Blot ELISA法では75.6%が陽性を示した。この結果は抗原に多少の差異があるためと考えられる。即ち、Dot Blot ELISA法は精製された狭い範囲の抗原を用い、200倍希釈の血清を用いていることにも関係があるかもしれない。一方、TBGLを用いたELISA法では、結核菌細胞表層に存在する特異な糖脂質を上記の抗原に加え抗原効果を増す工夫がなされていることが大きい。感度および特異度をどこまで上げられるかが、この種の検査法の重要なところである。

【結論】血清学的診断は、一括処理が出来る有利な点があり、特にTBGL法ではもう少し感度が上がれば非常に有用な検査法となりうる。

血液中の結核菌検出
～前処理方法の基礎検討～

○鶴木恵美・竹内康浩(株保健科学研究所)

【目的】我々は核酸増幅検査による全血からの結核菌検出のための前処理法の基礎検討を試みたので報告する。

【方法】ヘパリンナトリウム・クエン酸ナトリウム・EDTA-2Kの3種類の抗凝固剤入試験管にて採血後 $10^1 \sim 10^3$ CFU/assayになるよう菌液を添加したものを試料とした。前処理方法は①水溶血法、②SDS溶血法の2方法で行い、核酸増幅検査(COBAS AMPLICOR法・MTD法)を行なった。

①水溶血法：50mlの滅菌蒸留水に調製した試料を加え、十分に攪拌溶血後、3000rpm 15min遠心を行い上清除去後沈渣にPBSを加え、これを処理済み検体とし検査に用いた。②SDS溶血法：50mlの滅菌蒸留水に調製した試料及び10% SDS溶液を加え、十分に攪拌溶血後3000rpm 15min遠心を行い、上清除去後沈渣にPBSを加えこれを処理済み検体とし検査に用いた。

【結果】 $10^1 \cdot 10^2 \cdot 10^3$ CFU/assayの3濃度においてCOBAS AMPLICOR法では、 10^1 CFU/assayでも検出できる場合があり、 10^2 CFU/assay以上では100%検出可能であった。

【考察】血液中からの結核菌検出は、多量の結核菌が存在する必要があるが、核酸増幅法による結核菌の検出は迅速性に優れ、特異性・感度が高いため、塗抹法・培養法に比べ有用であると考えられた。

【結論】血液中の結核菌検出は、確立した前処理法がなく検出率は低い。また、今回の結果は健常人由来の血液を用いた添加試験によるものであり、検討を重ねていく必要があると考えられた。

同一検体から PCR 法で *M.tuberculosis* と *M. avium* complex が検出された 3 症例の検討

○山本智子・中島一光・阿部知司 (国立療養所中部病院呼吸器科) 飯沼由嗣 (名古屋大学検査部) 長谷川好規 (同第一内科)、下方薫 (同予防医療部)

はじめに; 1999年8月から2000年7月の1年間に当院でPCR法(AMPLICOR)によって同一検体から *M.tuberculosis* と *M.avium* complex が検出された3症例を経験したので報告する。

症例1; 51才男性、健診にて胸部異常影を指摘され、近医で喀痰塗抹陰性、PCRで *M.tuberculosis* が検出され紹介入院。入院時の検査ではガフキー1号かつPCRで *M.avium* が検出されたため、同じ日に採取された別の喀痰で再検したところガフキー1号かつPCRで *M.tuberculosis* が検出された。その後治療中の喀痰でガフキー2号かつPCRで *M. intracellulare* と *M.tuberculosis* が検出された。

症例2; 62才女性、健診にて胸部異常影を指摘され来院。3連痰で、塗抹陰性かつPCRで *M. intracellulare* が検出されたが二番目の痰でガフキー1号かつPCRで *M. intracellulare* と *M.tuberculosis* が検出された。3番目の痰は塗抹PCRとも陰性であった。

症例3; 55才男性、胸部写真より肺結核・結核性胸膜炎を疑われ当院入院。入院時喀痰で塗抹陰性、PCRで *M. intracellulare* と *M.tuberculosis* が検出された。胸水からは塗抹陰性、PCRで *M. intracellulare* のみが検出された。

まとめ; 3症例とも非定型抗酸菌が2回以上検出されており検査中の混入は否定的であった。しかし、肺結核と非定型抗酸菌の両方が培養で確認され、明らかに混合感染と考えられたのは症例1のみであった。この症例では結核治療が有効であっても喀痰塗抹陽性が続き効果判定に培養結果が必要であった。

アンプリコマイコバクテリウム
コントロールサーベイ (2000年)
- 331施設の集計結果報告 -

○日暮芳巳 奥住捷子 三宅一義
長沢光章 他 (PCR感染症検査研究会)

「目的」遺伝子増幅法のアンプリコマイコバクテリウムは、MTBとMACが鑑別でき、塗抹陽性検体における本法の感度は97.8%と言われている。塗抹陽性時には臨床医にとって結核症であるか、非結核性抗酸菌症であるかの判断が急がれる。本研究会は、各検査室が本法を用いて、精度の高い検査結果を、臨床医に報告できているかどうかを把握するため、同一模擬検体を配布・測定した。その測定結果を解析し日常検査技術の実態を把握し、検査実施上の注意点等の業務改善を図ることを目的とした。

「方法」参加331施設に、平成12年9月6日～14日間に試料を冷凍配布した。結果報告締め切りは同年同月25日とした。試料は、NALC-NaOH処理済喀痰に結核菌群 *M.bovis* 高濃度菌液添加試料・低濃度菌液添加試料、および *M.intracellulare* 菌液添加試料と陰性試料の4検体を用意した。各試料は、150 μ lで1回測定容量を配布した。各4群の試料の中からランダムに20本ずつ抽出しリファレンスラボ(ロシュ・ダイアグノスティクス)で、COBASとMWP法の2方法で吸光度を事前に測定し確認した。また別途各添加菌液の生菌数をも測定した。参加施設は、各施設で購入した本試薬キットを用い測定し、試薬Lot番号、測定方法、各試料の吸光度の測定結果を報告し、それを解析した。

「結果」MWP法90施設、COBAS法241施設計331施設が参加した。陰性試料を、6施設(1.8%)が結核菌群陽性とし、測定系別にみるとMWP法で2施設(2.2%)、COBAS法で4施設(1.7%)であった。低濃度結核菌群試料では、5施設(1.5%)が陰性と判定し、高濃度結核菌群試料では、1施設(0.3%)が陰性とした。また *M.intracellulare* 添加試料での陰性判定は、1施設(0.3%)で、高濃度結核菌群添加試料と、*M.intracellulare* 添加試料で陰性を示した2施設はともに、MWP法であった。偽陰性報告をした2施設は、同時測定した内部コントロールも陰性であった。結果に問題のない施設のうち7施設で、陽性コントロールが基準値以下の低値を示した。

「対策」これら問題のあった施設に対し、本研究会は、分析技術の改善指導をロシュ社に依頼した。

当院検査部における KRD 液体培地を用いた抗酸菌培養検査の検討

○高倉俊二、千田一嘉、一山智
(京都大学医学部附属病院検査部)

【目的】抗酸菌培養検査において日本 BCG 研究所の提案する前処理法・KRD 液体培地の有用性を工藤 PD 培地を標準法として比較検討する。

【方法】当院検査部にて 117 名の患者から得られた臨床検体 200 検体に対し Ziehl-Neelsen 染色で塗抹検査を行った後、(1)日本 BCG 研究所の提案する KRD 液体培地を用いる方法(KRD 法)：CC6 液による検体均質化・雑菌処理および K-8 による遠心集菌後、KRD 液体培地に接種し培養(鮮赤色の陽性コロニーを目視で判定)、(2)標準法：チェッククリア処理後、工藤 PD 培地に接種し培養、の 2 方法で抗酸菌培養検査を行った。培養陽性の場合判定に要した日数を記録し、遺伝子学的検査(AccuProbe, DDH マイコバクテリア等)で菌種の同定を行った。【結果】いずれかの方法で抗酸菌培養陽性となったものは 47 検体(MTB:43, MAC:3, M. terrae:1)であった。KRD 法での陽性コロニーは目視で容易に判定可能であった。6 検体で KRD 法陽性・標準法陰性、2 検体で KRD 法陰性・標準法陽性であった。いずれかの方法で培養陽性となった 47 検体を基準とすると感度は KRD 法 95.7%、標準法 87.2%であった。培養陽性判定までの日数は KRD 法、標準法で各々 17.8 ± 6.0 、 21.1 ± 4.9 日(塗抹陰性検体では 18.7 ± 6.0 、 23.6 ± 7.2 日)であり、KRD 法が有意に短かった(paired t-test, $p < 0.0001$)。雑菌繁殖は KRD 法で 12 検体(6%)にみられたが(標準法は 1 検体 0.5%)、うち 2 検体からは抗酸菌検出が可能だった。

【考察】KRD 液体培地法は特別な装置を要さず鮮赤色の陽性コロニーを容易に目視判定できた。KRD 法により約 4 日早く培養陽性が確認できた。雑菌繁殖率の改善が望まれた。

【結論】KRD 液体培地を用いることにより高感度かつ迅速な抗酸菌培養検査が可能である。

抗BCGポリクローナル抗体による免疫組織化学染色の抗酸菌症診断における有用性の検討

○今高晶子、松本亜紀、奈良道哉、青木弘道、橋本健一、林原賢治、齋藤武文、深井志摩夫、柳内登(国立療養所晴嵐荘病院)、高野友丈(同研究検査科)、森下由起夫(筑波大学臨床医学系病理)

目的；組織学的に類上皮細胞肉芽腫を示しても喀痰、胃液、気管支洗浄液などの臨床検体で抗酸菌を検出しえない抗酸菌症例はサルコイドーシス等の抗酸菌症以外の肉芽腫性疾患と必ずしも鑑別しえず、治療管理上難渋することがある。組織学的に抗酸菌を検出する従来法の感度が低くこういった例の抗酸菌検出の問題は、いまだ解決されていない。組織パラフィン切片標本の抗酸菌検出上、抗BCG免疫染色およびチールネルゼン染色の比較をすることを目的として本研究を行った。対象；当院で1998～2000年の間に臨床所見、病理所見から肺抗酸菌症(26例)、およびサルコイドーシス(9例)と診断された35症例の切除肺または生検肺組織。方法；切除肺または経気管支肺生検材料のホルマリン固定パラフィン切片を用い、抗酸菌染色(チール・ネルゼン染色、ZN法)、抗BCGポリクローナル抗体(DAKO)を用いた免疫染色(自動免疫染色装置；ペンタナNX、NX法)を施行した。結果；ZN法陽性例はすべてNX法陽性であり、ZN法での陽性率7/26(26.9%)、NX法での陽性率13/26(50%)であった。両方法ともサルコイドーシス例では陰性であった。結論；ZN法に比べペンタナNXによる抗BCG免疫染色法は2倍の陽性率を示し、感度は良好であった。

Fluorescein 標識抗体による結核菌, *M. avium* 及び *M. kansasii* の免疫組織学的染色と迅速鑑別診断

○鎌田絃八, 磯和弘一, 榎本愛, 菱田浩司,
中島理晴 (日本生物科学センター),
佐守友博 (日本医学臨床検査研究所),
矢野郁也 (日本 BCG 研究所)

【目的】 結核菌を始め, 抗酸菌表層には, 各種ワックス成分を中心に多数の複合糖質や脂質が含まれ, 抗酸菌に共通する疎水性構造を形成しているが, 一方では抗酸菌の菌種に特異的な抗原も存在する. 抗酸性染色は最も広く用いられる抗酸菌の検出法であるが, 菌種に特異的なものではなく, 従って菌種の鑑別の可能な染色法が求められる. 先に我々は酵素標識抗 cord factor 抗体が肉芽腫組織に取り込まれた cord factor や結核菌菌体を染色することを報告したが, 今回これを発展させ, *in vitro* 及び *in vivo* で結核菌その他の抗酸菌を感度よく検出するため, 抗結核菌抗体, 抗 *M. avium* 抗体及び抗 *M. kansasii* 抗体をそれぞれ色調の異なる蛍光タグで標識し, 蛍光顕微鏡で特異的に抗酸菌を検出するとともに, 染色標本上で菌種の鑑別が可能かどうかについて検討した.

【方法】 *M. tuberculosis*, *M. avium* 又は *M. kansasii* 加熱死菌を家兎に免疫して得られた各抗体を異種菌体で充分吸収し, NHS-Fluorescein (Pierce, Rockford, IL) を用いて蛍光標識を行った. この抗体を用いて直接法により免疫組織染色を行った. 結核菌を後静脈内投与した家兎の肺パラフィン切片の免疫染色は, 脱パラフィン後, 洗浄, blocking, 洗浄, 蛍光標識抗体添加, 洗浄, Gel Mount 封入し, 蛍光顕微鏡 (Ex. 491nm, Em. 520nm, Eclipse Nikon) で観察した. 結核又は非定型抗酸菌症患者喀痰塗抹標本については定法により炎症固定後, 上記の染色を行って蛍光顕微鏡で観察した.

【結果と考察】 塗抹標本の蛍光抗体染色では数 μm 以下の短桿菌状の結核菌の蛍光陽性像が認められ, 単個又は複数の菌体が集塊を形成した像が認められた. 又そのサイズは Ziehl-Neelsen 染色像とほぼ一致していたが, 菌体で吸収した後の抗結核菌抗体では陽性像が完全に消失し, 染色の特異性が確認された. 家兎肺固定標本では多核巨細胞, マクロファージに取り込まれた結核菌を中心とする多発性肉芽腫内の結核菌存在部位に一致して緑色蛍光が認められた. 蛍光タグの色調を変えて標識した抗 *M. avium* 及び抗 *M. kansasii* 抗体は各々 *M. avium* 及び *M. kansasii* を特異的に染色した. 以上より, 蛍光標識抗結核菌抗体は結核菌の迅速検出に有用であると共に, 菌種の鑑別にも役立つ方法になり得ると考えられる.

Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT)を用いた
喀痰中抗酸菌の定量化

○奥田みゆき, 奥田恭久, 山中正彰, 西井一雅,
三宅正剛, 稲田正彦, 榎野富彌, 螺良英郎
(結核予防会大阪府支部 大阪病院)

【目的】 結核菌の培養陽性は, 結核の活動性の最も信頼性の高い指標である. Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT)は, 迅速かつ高感度の結核菌培養検査法であるが, 抗酸菌の定性検査である. 今回我々は, MGITにおける培養陽性日数を指標にして, 抗酸菌の定量が可能であるかを検討した.

【対象と方法】 対象は, 入院時喀痰抗酸菌培養が陽性であった59例の入院患者 (男性46例, 女性13例, 平均年齢55.1才) で, 239検体についてMGIT培養陽性日数と治療期間との関係を調べた.

【結果】 検出抗酸菌は結核菌群48例, *M. avium* 7例, *M. abscessus* 1例, *M. fortuitum* 1例, *M. kansasii* 2例であった. 肺結核症の入院時喀痰塗抹成績と培養陽性日数とを比較検討した. 塗抹土の7検体での平均培養陽性日数は15.1日, 1+の12検体では14.3日, 2+の8検体では11.1日, 3+の16検体では7.1日と治療開始前の菌量が多いほど平均培養陽性日数が短縮する傾向を認めた. このことは, 入院時重症で, 多量の排菌を示す症例の結核菌が早期に分離・同定され, 薬剤感受性検査を実施しうることを意味し, 一刻も早く感受性を有する薬剤にて正しく治療される必要のある重症患者においてMGITは小川培地に比較して極めて有効であるといえる. 結核菌の平均培養陽性日数は入院時検体では11.4 \pm 4.6日, 治療期間28日以内の検体では15.2 \pm 4.5日, 治療期間29~56日間の検体では18.3 \pm 7.8日と, 抗結核剤による治療開始後, 培養陽性日数は次第に延長し, 統計学的に有意差を認めた. また, 治療効果が不十分であると考えられる多剤耐性例や, 重症の糖尿病を合併しているような症例では, 培養陽性日数が延長しないものも存在した.

【考察】 肺結核治療中においてMGIT培養陽性日数が延長していく症例では, 治療効果が十分であると考えると同様の治療法を継続し, 培養陽性日数に変化のない症例では, 治療効果の再検討を要する等, 治療効果の判定にMGIT培養陽性日数が一つの指標となる可能性が示唆された. *M. avium* について同様の検討したところ, 治療期間と平均培養陽性日数との間には統計学的有意差は認められなかった.

集菌塗抹蛍光鏡検法及び MGIT 培養法のもとでの塗抹陽性・培養陰性結果の検討

○奥田恭久・奥田みゆき・山中正彰・樋口武史
丸井洋二・螺良貞郎（結核予防会 大阪病院）

〔目的〕結核菌塗抹検査は結核症の診断に有用であるが、結核の活動性との関連は、塗抹陽性は、培養陽性の場合ほど明確ではない。新しい検査法で、ともに高感度である集菌塗抹蛍光鏡検法（集菌塗抹法）と MGIT 培養法を用いた場合の結核の活動性の評価を、従来法によるものと比較検討した。

〔方法〕当院結核病棟入院患者と抗酸菌感染の可能性のある外来患者より得られた喀痰について塗抹検査（直接塗抹法及び集菌塗抹法）、培養検査（小川法及び MGIT 法）を同時に施行した。

〔結果〕塗抹か培養の少なくともどちらか陽性の検体数は341、その内結核菌209検体、非定型抗酸菌85検体、その他は同定されなかった。以下、結核菌検体について調べると、直接塗抹法陽性152検体、集菌塗抹法陽性は174検体であった。塗抹陽性・培養陰性検体については、直接塗抹陽性かつ小川法培養陰性は29検体(19.1%)、直接塗抹陽性かつ MGIT 法培養陰性は15検体(9.9%)であった。集菌塗抹陽性かつ小川法陰性は48検体(27.6%)、集菌塗抹陽性かつ MGIT 法培養陰性は24検体(13.8%)であった。塗抹陽性で小川法陰性・MGIT 法陽性の検体は、入院中で治療により排菌陰性化しつつある症例の割合が最も多かった。

〔考察〕喀痰塗抹及び培養検査結果の結核菌陰性化は治療効果判定の重要な指標であるとともに、入院期間決定の指標でもある。そして結核菌検査の感度があがれば当然結核菌陰性化は遅れることになる。集菌塗抹法は結核菌の存在を高感度に検出するため、結核診断検査としての有用性は高いが、治療によって病状の改善が認められる症例においても塗抹陽性が持続する場合がよくみられ、塗抹陰性化にこだわると入院期間が長くなることになる。組み合わせる培養法として小川法を用いると塗抹陽性・培養陰性の割合が高くなりすぎ、結核の活動性の評価にバランスをかくおそれがある。培養法に MGIT 法を用いるとその割合は半分減少する。塗抹と培養を総合的に判断する場合には、高感度で培養期間の短い MGIT 法が有用であると考えられた。

一般総合病院での抗酸菌検査における液体培地の有用性評価

○園部俊明、岩本朋志（神戸市環境保健研究所）
岡崎美樹、梅田文一（神戸市中央市民病院）

〔目的〕結核菌をはじめとする抗酸菌検査において、培養期間の短縮を目的とした液体培地の開発が進められ、いくつかの培地が市販されている。一般総合病院での臨床検査における液体培地の有用性を評価するため、陽性検査日数、検出率、および雑菌汚染率について、従来の固形培地との比較を行った。〔材料と方法〕一般総合病院である神戸市中央市民病院から得た臨床検体524件について、2種類の液体培地（BBLMGIT 抗酸菌システム、KRD 培地”ニチビー”）と固形培地（工藤 PD 培地”ニチビー”、極東 2%ピット培地）を用いて培養検査を行った。前処理としてNALC処理を行った検体0.1mlを固形培地に接種した。NALC処理済み検体1.5mlを10ml容量のチューブに採り8mlのPBSを加えた後、3000rpmで20min遠心して得た沈渣を800μLのPBSで再懸濁した後、300μLを液体培地に接種した。37℃で培養し、60日目まで観察した。〔結果と考察〕524検体中60件(11.5%)が培養陽性であった。培地別の分離件数はMGIT 42件(8.0%)、KRD 44件(8.4%)、PD 51件(9.7%)、ピット46件(8.8%)で固形培地の方が若干多かった。菌種別では結核菌11件(18.3%)、*M. avium complex* (MAC) 42件(70.0%)、その他7件(11.7%)であった。陽性を示す平均日数は、MGIT 13日、KRD 13日、PD 22日、ピット22日であり、液体培地における培養期間の短縮が確認された。陽性平均日数を結核菌とMACで比較した場合、固形培地では大きな差は見られなかったが、液体培地ではMGITで結核菌は17日、MACは12日、KRD培地で結核菌18日、MACは12日であった。このことから、液体培地の培養期間の短縮は、MACの検出において特に顕著であることが示された。雑菌汚染の割合は、MGIT 2.3%、KRD 3.1%、PD 6.1%、ピット 10.9%で液体培地が雑菌に対して優れていることが示された。陽性検出率を培地ごとに見ると、単一の培地、2種類の液体培地の組み合わせ、2種類の固形培地の組み合わせでは70-85%であった。一方、液体培地と固形培地を組み合わせた場合、いずれの組み合わせにおいても検出率は95%以上となり、培養検査の検出率の向上には液体培地と固形培地の併用が有用であることが示された。

抗酸菌分離培養用の新しい液体培地システムの評価

○石井 貴子・斎藤 茂代・阪上 里香・青木 望
(財)化学療法研究所附属病院)

【目的】抗酸菌の分離培地として液体培地が評価されつつある。液体培地は、従来の卵を賦形剤とした培地と比較し、菌検出までの時間が短いという長所を持っている。しかし反面、高速遠心処理が必要であり、前処理剤のNALC-NaOHは保存性が悪く雑菌汚染も非常に多いといわれている欠点を有している。今回我々は、新しい液体培地システムとして、比較的簡単に扱える液体培地とその前処理剤を評価する機会を得たのでその結果を報告する。

【方法】液体培地システムとは、前処理剤に2% NaOHと喀痰膨潤剤を処方したCC6液、荷電除去を原理とした遠心集菌剤K-8、酸化還元色素を応用した液体培地のKRD培地からなっている。このシステムと当病院で行っているルーチン法を比較した。検体としては、当病院の入院患者の喀痰を主に用い、喀痰の1mlを等量のCC6液で20分処理し、添付のリン酸緩衝液を10ml加え、K-8を1滴入れ、3,000回転5分遠心し、沈渣を再浮遊させ、KRD培地に0.2ml接種した。残りの喀痰を4% NaOHで等量10分処理し、工藤PD培地に0.1ml接種した。両培地を培養し、液体培地は毎日目視観察を行い、工藤PD培地は毎週目視判定を行った。

【結果】総検体数348、この内抗酸菌培養陽性は133であった。内訳はTB108、MAC15、*M. kansasii* (MK) 6、その他4であった。液体培地システムの陽性はTB96、MAC14、MK5、その他1で合計116となった。ルーチン法では、TB96、MAC14、MK4、その他2で合計116で検出率は同等であった。ただし、検出までの日数で約1週間早めに検出できた。雑菌率は総検体数に対し、液体培地システムは4%、ルーチン法は2%であった。

【考察と結論】TB陽性の尿3検体がCC6液処理では陰性となり喀痰以外に用いる場合は処理時間に注意が必要で、遠心集菌剤についても滴下後若干の時間を置く必要があり、改善の余地が若干あると思われた。しかし、液体培地を新たな設備なしで用いるためには大変簡便なシステムであり、有用な方法と思われた。

小川法とMGIT法で喀痰培養陰性化までの期間についての検討

○後藤 邦彦・千葉 渉・山田 憲隆・田中 稔彦・安藤 隆之・小川 賢二・田野 正夫(国立療養所東名古屋病院呼吸器科)伊藤 哲也(国立療養所東名古屋病院検査科)

【目的】喀痰検査において、集菌法およびMGIT法を用いた場合、従来の小川培地を用いた培養法に比してより感度が高く、また迅速に結果を得ることができるとされている。当院でも平成12年6月より本格的な集菌法およびMGIT法の導入がなされた。そこで、実際の臨床現場において小川法とMGIT法で喀痰培養陰性化までの期間に違いがあるのかを検討した。

【対象と方法】対象は平成12年6月より当院へ入院した喀痰培養陽性肺結核症例で、INH、RFP、EB、PZAの4剤にて喀痰培養陰性化した症例とした。INH、RFP、EBの3剤のいずれかに耐性を示したものや、喀痰培養陰性化までに投薬の中断があった症例は除外した。対照は、平成11年6月より当院へ入院した同症例とした。培養陰性化までの期間は、入院日から培養陰性が確認された喀痰が提出された日までとした。

【結果】現在までに平成12年6-7月に入院した8例が喀痰培養陰性化しており、対照は平成11年6-7月に入院した8例とした。M群(MGIT法群)は平均年齢53歳、男女比は男/女=4/4であった。O群(小川法群)は平均年齢45歳、男/女=6/2であった。病型ではM群ではII/III=4/4であったのに対し、O群もII/III=4/4と同様であった。一方広がりM群では1/2/3=3/5/0であったのに対し、O群は1/2/3=1/6/1であった。糖尿病の合併はM群、O群いずれも2例であった。入院から喀痰培養陰性化までの期間はM群では平均46日であったのに対し、O群は35日であった。また入院病月と比較してみると、培養陰性化した月はM群では第2病月/第3病月=4/4であったのに対し、O群は第2病月/第3病月=6/2であった。

【考察】MGIT法群は小川法群に比べ喀痰培養陰性化までの期間が長くなる可能性が考えられる。現在、入院治療中の症例もあり、これらも含めてさらに検討したい。

肺結核症の単純X線写真所見の非定型像について
—他疾患との鑑別のために—

○下出久雄(病体生理研究所)・草島健二・村田嘉彦
(立川相互病院)・高野智子・佐藤信英(大田病院)

[目的] 結核症対策の中で早期発見はもっとも大切なものである。早期発見のためには単純XP所見の特徴を知っていること、他疾患と類似した非定型所見を知っておくことである。

[方法] 都内5病院で演者が観察した菌陰性肺結核症434例の初診時の単純XP所見を一定の定義の基に定型(主病巣が上葉かS⁶にあるもの)と非定型数種(主病巣が下葉か中葉・舌区にあるもの、腹側の腫瘤影、感染性プラ型、無気肺・気管支型など)に分け、性・年齢別、合併症別に非定型所見の出現頻度を明らかにした。

[結果] 非定型所見の頻度は、①性別では男24.3%、女31.7%で著差ない。②年齢別では20~60才14.7~23.4%、70才以上49.5%で、70才以上で著しく高率となる。下葉結核は20~30才台で8.7~11.1%で>高く、40~60才台で5.2~7.3%と低く、70才以上で19.3%と高率となる。③中葉・舌区型は男0.9%、女6.9%で女が高率。下葉型は男9.9%、女10.9%で性差なく、感染性プラ型は男3.0%、女1.0%で男が高率。気管支型は男0.3%、女5.9%で女が高率である。④糖尿病合併症例では16/49 32.7%で合併例は非定型所見が高率であるが、肝障害、アルコール中毒例では8/46 19.5%だが合併症によって非定型率は高くならない。ステロイド使用例は少数だが4/9 44.4%で著しく高率であるが、癌合併の有無では定型と非定型の頻度に差はない。

[結語] ①70才以上では下葉肺炎が多く他の肺炎と鑑別が重要。②下葉結核は過去には若年者のみにみられたが、現在は70才以上がより多くなっている。③女では中葉・舌区型、気管支型に注意を要する。④糖尿病例、ステロイド使用の非定型所見は既知のとおり高率。

結核病床を有しない大学病院における肺結核症例の臨床的検討

○照内聡美・杉山幸比古(自治医科大学呼吸器内科)

[目的] 結核病床を有しない大学病院に入院した肺結核症例はどのような臨床的特徴を有するかを明らかにするために検討を行った。[対象と方法] 1994年1月から2000年6月までに当院に入院した肺結核症47例を対象とした。対象例の臨床背景、入院前鑑別診断、画像所見、入院目的について臨床的検討を行った。[結果] 47例のうち、男性38例、女性9例、平均年齢51.1歳(20~83)で、診断は肺結核32例、結核性胸膜炎9例、粟粒結核6例であった。このうち肺結核と診断した32例の入院前診断は、肺結核17例、肺癌8例、肺炎7例であった。入院前に肺結核を疑った17例の入院目的は、外来で経気管支肺生検(以下TBLB)を施行したが診断がつかず、診断確定のためのTBLB目的7例、全麻下胸腔鏡検査(以下VATS)目的5例、高齢のためあるいは合併症のため入院した上で治療を開始する目的4例、およびTBLB後肺炎のため1例であった。入院前に肺癌を疑った8例は、いずれも結節影であり周囲の変化に乏しく、VATSによる診断が必要であった例が殆んどであった。入院前に肺炎を疑った7例のうち3例は発熱、咳嗽、喀痰などの炎症症状を強く認め、胸部X線では浸潤影を呈していたため、細菌性肺炎を疑い、治療目的に入院となった。2例は、胸部X線で両側上肺野に気管支拡張像を認め、周囲の浸潤影が徐々に増強してきたことから、肺真菌症を疑い、診断確定のためのTBLB目的に入院した。1例は白血病を基礎疾患とし、急性炎症症状および胸部X線で空洞と周囲の浸潤影が出現したため、細菌性肺炎あるいは肺真菌症を疑い、治療目的に入院した。1例は、左上肺野に浸潤影を呈し、咯血のため緊急入院となった。このうち、4例において入院時の喀痰塗抹検査でGaffky陽性を認めた。結核性胸膜炎と診断した9例の入院前診断は、レジオネラ肺炎1例、心不全1例で残りの7例は当初より結核性胸膜炎を疑っていた。粟粒結核と診断した6例のうち、1例のみ入院前多発性筋炎による間質性肺炎を疑っていた。[考察] 入院前に肺結核を疑った症例は、大部分が確定診断を目的とした入院であった。これらの症例に対しては、院内感染を防ぐために喀痰塗抹検査を行い、Gaffky陰性を確認した上で入院することとしている。入院前に肺癌を疑った症例は、胸部異常陰影にて受診した症例であり、胸部X線写真にて腫瘤影を認めた場合、肺癌の他に結核腫も鑑別診断に挙げるべきであると思われた。入院前に肺炎を疑った症例は、臨床的に結核との鑑別が困難であった。しかしこれらの症例7例のうち4例で喀痰塗抹検査でGaffky陽性であったことから、この鑑別は重要であると思われた。外来あるいは前医での加療において、通常の抗生剤無効例は肺結核を積極的に疑うべきであると考えられた。

CTによる肺結核感染性の検討

○松岡 伸・内山勝弘(帝京大学市原病院放射線科)・鈴木公典・志村昭光(結核予防会千葉県支部)・佐々木結花・山岸文雄(国立療養所千葉東病院呼吸器科)

【目的】CTによる肺結核の評価は、結核の診断ことに活動性の有無および他疾患との鑑別を中心に今まで検討されてきた。一方実際の臨床の場合あるいは公衆衛生学的には、感染性の有無またはその危険性の程度の評価も重要である。しかしCT所見を肺結核における感染性の評価の観点からみた検討はいまだ十分に行われていない。今回我々はCTによる肺結核の感染性の診断に関して検討を行った。

【方法】対象は肺結核と診断された204例(平均年齢は54.2歳、男/女;157/47)である。CTは10mm厚/10mm間隔のconventional CTであり治療開始前に撮像した。CT所見について散布、結節、融合、空洞、気管支拡張所見の有無、これらの所見が存在する葉数、および空洞については数、最大径を記載した。排菌量の指標として喀痰塗抹検査のガフキー号数から対象を5群に分類(0:塗抹陰性, 1:排菌の疑い, 2-4:少数排菌, 5-8:中等度排菌, 9以上:多量排菌)し、塗抹陽性群と陰性群の比較および排菌量とCT所見との関連を検討した。

【結果】塗抹陰性群47例、排菌疑い群32例、少量排菌群43例、中等度排菌群77例、多量排菌群5例であった。CT所見では散布、結節の有無は塗抹陽性群と陰性群で有意差を認めなかった。一方、融合、空洞、気管支拡張の有無、および散布、結節、融合、空洞の存在葉数、さらに空洞数、空洞最大径は、塗抹陽性群と陰性群で有意差を認めた。また排菌量が増加するに伴い散布、結節、融合、空洞の存在葉数、さらに空洞数、空洞最大径は有意に増加した。しかし散布、融合の有無については関連が認められなかった。

【まとめ】結核の感染性のCT診断において、散布、結節に関してはその存在の有無よりも存在葉数が重要であり、融合、空洞に関してはその存在の有無、存在葉数が重要である。さらに空洞数、最大空洞径も重要な因子である。CTにより肺結核の活動性評価の診断のほか、排菌量の程度を評価することもおおよそ可能だと考えられる。

結核性胸膜炎の胸腔鏡所見についての検討

○坂野健吾、立川壮一、杉山昌裕、宮崎淳一、志賀守、佐々木靖、廣瀬正裕、照屋林成(藤田保健衛生大学第2教育病院呼吸器内科)

【目的】胸腔鏡の普及により原因不明の胸水貯留疾患の診断に従来盲目的に行われていた胸膜生検が病変を直視下に生検できるようになった。診断率は飛躍的に向上しておりその有用性が注目されている。当科では1994年より胸水貯留疾患の診断に局所麻酔下胸腔鏡検査を導入しており2000年10月までに110例を経験している。そこで今回我々は、これらのうち結核性胸膜炎と診断した18例の胸腔鏡所見を臨床所見、胸水所見と比較検討した。

【対象と方法】対象は胸腔鏡検査にて診断された結核性胸膜炎18例である。胸腔鏡はフレキシブル気管支ファイバースコープを用い、局所麻酔下に施行した。

【結果】対象18例の内訳は男性15例女性3例、年齢は30歳から78歳平均58.8歳であった。18例中16例において胸腔鏡下胸膜生検にて病理組織診断を得ることができ診断率は83.3%であった。胸腔鏡所見は壁側胸膜に所見が著明で、広範囲な発赤腫脹、粟粒大の多発性白色小結節の散布、さらに病期の進行に伴い索状、膜状白色肥厚、フィブリン網形成を認めた。18例中3例は胸水中ADA低値であったにもかかわらず胸腔鏡下胸膜生検にて病理組織診断を得ることができた。

【結論】局所麻酔下胸腔鏡検査は結核性胸膜炎の診断に極めて有用であり、またその所見から病期の進行度のある程度推測することが可能であると考えられた。

開胸あるいは胸腔鏡で診断された小結節を呈する肺抗酸菌症の検討

○岩田全充・小林麻里・松尾正樹・川端 厚(トヨタ記念病院呼吸器科)、佐竹章(同 呼吸器外科)

【背景】健診の精査に胸部CTが日常的に撮影されるにしたがい、肺野の小結節の鑑別、とりわけ小型肺腺癌と結核腫の鑑別が重要になる。【目的】病理学的に乾酪壊死を呈し、肺抗酸菌症と考えられた症例の臨床的・画像的特徴を明らかにする。【対象および方法】平成3年から平成12年までの間に当院で開胸あるいは胸腔鏡で肺抗酸菌症と診断された、胸部レ線 上長径 30mm 以下の結節を有する症例を対象。診療録などから retrospective に臨床的・画像的特徴を検討した。【結果】16症例16病変を検討した。開胸2例、胸腔鏡14例。年齢は30才から86才(平均 51.8 才)。男性10例、女性6例。ツ反の発赤径は5mmから 32mm(平均16.2mm、陰性は13例中6例)。診断のために気管支内視鏡を施行した症例は 10 例、経皮肺細胞診は3例。摘出標本の塗抹陽性は11例中6例、培養陽性は1例のみでこの症例は MAC 症と診断された。全例無症状。1例は乳癌の術前検査で偶然に発見され、他はすべて健診にて発見された。病理学的に診断確定後は2例を除き、INH、RFP が6ヶ月以上投与された。胸部レ線上の結節影の長径は 10mm から 29mm(平均 19.7mm、1例は指摘できず)。CTでの検討で胸壁に接するもの6例、離れているものは平均 10.1mm の深さに存在していた(最深で 25mm)。部位は右12例(上3、中3、下6)、左4例(上3、下1)。全例充実型、空洞2例、thin slice で認められる石灰化7例、境界明瞭14例、形状不整13例、毛羽立ち5例、indentation は7例に認められた。【考察および結論】明らかな石灰化の無い場合や変化の見られる小結節に対しては対応に苦慮する場合がある。今回の検討から、充実型で形状不整にも関わらず境界明瞭な小結節は結核性病変の可能性が高いといえるが、毛羽立ちや indentarion を呈する症例には、胸腔鏡による確定診断が必要と考えられた。

肺結核例の気管支鏡検査の検討

○柏木秀雄、高橋好夫、寺田晃
(済生会明和病院内科)

目的：肺結核には気管、気管支結核を合併することがあり、合併例は治療方法の選択が必要である。最近9年間の入院結核例に施行した BFS を解析した。

方法：対象208例(男117、女91・入院患者の20%)機種、ビデオエンドスコープ(オリンパス製)

成績：(1) 部位別所見 喉頭結核3例(1.4%)、気管結核13例(6.3%)、主気管支13例(6.3%)、気管支結核47例(22.6%)、異常なし161例(77.4%)

(2) 分類 気管結核(13例)、I型 6(46.1%)、II a 5(38.5%)、II b 3(23.1%)、III 3(23.1%)。主気管支、気管支結核(60例) I型 28(46.7%)、II a型3(5.0%)、II b型 4(6.7%)、III型4(6.7%)、IV a型 10(16.7%)、IV b型 19(31.7%)。

考察：肺結核に対する本検査は、治療後1ヶ月後、排菌の減少した時期に施行している。気管、気管支の結核性所見は施行例の約30%に、急性炎症所見 I型が40~50%に認められた。気管ではI、II a・b、III型が多く認められた。

結論：(1) 肺結核には、気管、気管支結核の合併が30%前後と意外に高率であった。

(2) 喉頭、気管の結核合併の早期発見に役立ち、他への感染予防の対策を立てることが出来る。

(3) 気管、主気管支狭窄に対する治療に役立つ。

(4) 排菌陰性例には、BAL よりの抗酸菌の検出に役立つ。

(5) 肺癌合併の早期発見に役立つ。

肺結核症の診断における気管支鏡検査の意義

○田村厚久・田中良明・西山 守・堀 彰宏・永井英明・長山直弘・赤川志のぶ・川辺芳子・町田和子・倉島篤行・四元秀毅・毛利昌史(国立療養所東京病院呼吸器科)・蛇沢 晶(同 病理)

【目的】肺結核症診断における気管支鏡検査の意義について検討した。

【対象・方法】1995年～1999年の5年間に当院結核病棟に入院した3073例のうち、入院時の喀痰・胃液検査塗抹陰性のため、診断目的で気管支鏡検査を施行した349例(男性244例、女性105例、平均52歳)を対象とし、気管支鏡検査所見(塗抹、培養、PCR、TBLB)を喀痰・胃液検査所見、臨床像との対比も加え、解析した。

【結果】349例の退院時診断の内訳は肺結核症153例、同疑い(培養陰性)58例、肺非定型抗酸菌症27例、同疑い5例、粟粒結核症5例、結核性胸膜炎7例、陳旧性肺結核症15例、他疾患70例(肺炎31例、肺癌11例、肺真菌症10例等)、不明9例であった。肺結核症と確診された153例の気管支鏡検査と喀痰・胃液検査の塗抹陽性率は38% vs 0%、培養陽性率は79% vs 71%、PCR陽性率は62% vs 23%といずれも気管支鏡検査が勝っており、TBLB 95例中66例(69%)に陽性(類上皮細胞性肉芽腫の検出)所見が得られた。また153例中128例(84%)では塗抹、PCR、TBLBのいずれかが陽性で、早期に結核治療の根拠が得られ、他方気管支鏡検査によってのみ確診された症例も43例(28%)あった。なお疑い例58例のうち23例(40%)でも気管支鏡検査によって上述の結核治療の根拠が得られていた。肺非定型抗酸菌症などの類縁疾患や他疾患の診断においても気管支鏡検査は大変有用であった。

【結論】肺結核症の早期・確定診断における気管支鏡検査の意義が確認された。検査の際には塗抹、培養、PCR、TBLBなど幾つかの項目を併せ行うべきである。

肺結核の診断における気管支鏡検査の意義と問題点

○藤田 明・石井晴之・松尾直樹・鈴木 光
(東京都立府中病院呼吸器科)

【目的】肺結核が疑われる患者に対して、気管支鏡検査は、①喀痰が得られない②喀痰塗抹菌陰性である③他疾患との鑑別が必要である、などの状況において実施され、結核の早期診断、早期治療開始のために有益であるとされている。しかし、患者が苦痛を伴う検査であることや検査室内の汚染の問題も指摘されている。そこで、肺結核診断における気管支鏡検査の意義を再評価すべく、当施設の成績について検討を行った。

【対象と方法】1996年1月から2000年8月までに診断の目的で気管支鏡検査を実施した肺結核患者83例を解析の対象とし、気管支結核合併例は除外した。53例が検診発見例、48例が病巣の拡がり「1」であった。肺結核の診断は、呼吸器検体からの結核菌検出(培養陽性)、あるいは、臨床情報(画像、ツベルクリン反応、抗結核薬に対する反応性)、核酸増幅法陽性、組織所見などの総合的判断によった。透視下で病巣部位を外筒付き擦過ブラシにて擦過し、また関与気管支にて気管支洗浄を施行した。抗酸菌培養は小川培地にて行い、アキュプロープにて結核菌の同定を行った。核酸増幅法検査についてはSRL社に依頼した。一部の症例では透視下にて経気管支肺生検を行った。【結果】①29例が気管支検体のみ培養陽性、一方13例が気管支検体培養陰性・喀痰培養陽性であった。②気管支検体の培養陽性率は51%、核酸増幅法陽性は42例中16例(38%)。③生検組織にて乾酪壊死や肉芽腫が確認できた例は10例中5例。④気管支検体のみ培養陽性例のうちINH耐性が1例、SM耐性が1例あった。【考察】結核医療の実際を反映するという観点から細菌学的証明が得られなかった24例も除外せず検討に加えたため、結果的に培養陽性率が低くなった。今後、液体培地の普及により、培養陽性率向上や発育確認までの期間短縮が期待されるので、喀痰が採取できた例では気管支鏡を施行する機会が減る可能性がある。核酸増幅法には高い感度を期待できない。【まとめ】肺結核の診断における気管支鏡検査は、期待されるほど感度が高くなく、鑑別診断の必要性等を考慮して、適応を決めるべきである。

気管支鏡で診断された肺抗酸菌症104例の検討

○小林淳晃、竹澤信治、大和邦雄（大宮赤十字病院呼吸器内科）

【目的】当院で10年間に気管支鏡を施行し診断された、肺抗酸菌症104例につき比較検討を行った。

【対象と方法】痰または胃液で診断不能例で、診断に気管支鏡を必要とした肺抗酸菌症104例である。肺結核症（Tbc）71人（男51人、女20人、平均年齢48.8歳）（気管支結核7人を含む）と非結核性肺抗酸菌症（NTM）33人（男18人、女15人、平均年齢54.1歳）を対象とした。

【結果】塗沫またはPCR陽性例 Tbc；NTM 54%；30%、塗沫かつPCR陰性で培養陽性例 Tbc；NTM 42%；70%、組織診のみで診断されたのは Tbc；NTM 4%；0%であった。組織診施行例は Tbc；NTM 31%；22%で組織診で確定診断や抗酸菌症に合致する所見が得られた例は全体中 Tbc；NTM 18%；15%であった。非結核性抗酸菌症の内訳はI群 Kansassi 3例、II群 2例、III群 MAC 28例、であった。患者背景は、1) 発熱、微熱 Tbc；NTM 3%；6%、2) 咳嗽 Tbc；NTM 7%；6%、3) 健診発見 Tbc；NTM 64%；46%、4) 他疾患治療中発見 Tbc；NTM 14%；12%、5) 血痰、咯血 Tbc；NTM 7%；24%、6) 他 Tbc；NTM 5%；6%であった。

【結論】以上から診断に気管支鏡を必要とした肺結核は比較的若年例および健診発見例が多く、気管支鏡で早期診断可能例が6割近かったが、残りは治療先行例となった。一方非結核性肺抗酸菌症は、血痰や咯血例が多く、診断に1-2ヶ月必要な培養のみ陽性例が7割と多い傾向が認められた。よって肺結核に関しては、気管支鏡下でもなおかつ治療的診断を始めざるを得ない症例が4割近く存在し、これは組織診を併用しても必ずしも陵駕しきれぬ比率として残存した。

気管支鏡下超音波検査 (Endobronchial Ultrasonography:EBUS)を用いた気管支結核後の気管支狭窄の検討

○小河原光正・延山誠一・安宅信二・坂谷光則
（国立療養所近畿中央病院内科）

【目的】気管支結核後遺症としての気管支狭窄における気管支壁の変化を検討し、気管支拡張術等施行に利用する目的でEBUSを用いて気管支壁の観察を行った。

【方法・対象】気管支結核治療後に後遺症として気管支狭窄をきたした症例を対象とした。気管支鏡下に20MHzのオリンパス製気管支エコー用プローブXUM-BS20-26RまたはUM-BS20-26R、または30MHzのUM-S30-25Rを用いて、それぞれの専用バルーン付きシースに入れ、バルーンシースを蒸留水を用いて膨張させて気管支壁に密着させ気管支エコーを施行しビデオ記録を行った。走査範囲はプローブ挿入方向に対して垂直方向に行った。

【結果】9症例についてのべ10回EBUSを実施した。男性1例、女性8例。年齢27-78歳、部位は右主幹1例、右下幹1例、右B⁶ 1例、左主幹5例、左B⁸ 1例であった。抗結核薬投与は22年前が1例、18年前が1例、終了2年後が1例、10ヶ月後が1例、6ヶ月後が1例、開始4ヶ月後が2例、2ヶ月後が1例であった。

EBUSでは5層構造のうち内側から第1層（気管支粘膜）及び第2層（粘膜下組織）の肥厚が主体であったが、第3層～第5層（軟骨、気管支外膜）には著変を認めなかった。また、気管支周囲の血管の走行を確認した。30MHzのプローブでは、20MHzに比べ気管支壁の構造がより微細に描出できた。気管支周囲の血管を観察後、バルーン拡張術および電気焼灼を2例に、電気焼灼術を1例に行った。他の6例については経過観察とした。

【考察】気管支結核後の気管支狭窄では粘膜および粘膜下組織の肥厚が主体で、軟骨部、気管支外膜の変化は乏しかった。また、気管支周囲の血管の走行を確認することが可能であり、気管支拡張術等を実施する上で適応や部位を決定するための情報が得られた。30MHzのプローブでは、20MHzに比べ気管支壁の構造変化についてより詳細に検討可能であった。

【結論】気管支結核後の気管支狭窄に対するEBUSは気管支壁の変化を明らかにすることができ、狭窄に対する処置を検討する上で有用と考えられた。

経気管支針穿刺により診断できた縦隔リンパ節結核の1例

○ 三村公洋, 松島敏春, 吉田耕一郎, 中島正光,
二木芳人 (川崎医科大学呼吸器内科)

【目的】経気管支的に針吸引し, その所見から縦隔リンパ節結核と診断した症例を報告する。

【対象症例】症例は72歳の女性で, 半年前から失神発作があり, いろいろの検査を受けていた。転倒により左橈骨を骨折し総合診療部へ入院したが, 末梢血赤血球数 $297 \times 10^4 / \mu\text{l}$, Hb 8.2g/dl, Ht 27.3%の貧血があり, 1年間で10kgの体重減少が認められた。全身検査の結果, 胸部XP, CTにて縦隔リンパ節の腫大が認められた。腫大したリンパ節は複数で, 内部の透過性がやや亢進しており, 壊死に陥っているように思われた。肺野に病変はなく, 第1回目のツ反は $10 \times 10\text{mm}$ であった。表在リンパ節は触知されず, ^{67}Ga シンチグラムでも縦隔リンパ節の取り込みのみであった。

【結果】以上の所見から悪性リンパ腫を最も考え, 気管支鏡下に#7リンパ節を針穿刺し, 吸引して検査材料を採取した。その細胞診所見にて壊死物質, 類上皮細胞の塊と共にラングハンス巨細胞を認めた。抗酸菌は認められず, 培養も陰性であった。PCRは施行されていない。結核性縦隔リンパ節炎を考え, INH, RFP, SMにて治療を開始した。その結果, 全身状態は改善し, 胸部CTにおける縦隔リンパ節も縮小した。

【考察】全身状態の悪化と共に縦隔リンパ節の腫大をきたした症例で, CT写真にてリンパ節は壊死に陥っていると考えられるが, 悪性リンパ腫も否定できない。その診断に経気管支針吸引が有用であり, 細胞診が有用であった。ただ, 本症例から菌は証明されておらず, 正しくは抗酸菌症とすべきであるが, 抗結核薬に対する反応性から, 結核性縦隔リンパ節炎とした。

なお, 今回あわせて縦隔リンパ節結核ならびに悪性リンパ腫のCT画像自験例を数例供覧する。

気管支結核症の治療前後における画像評価 —3D-CTと気管支鏡の対比—

○ 森松嘉孝・一木昌郎・渡邊 尚・木下正治・力丸 徹・
大泉耕太郎 (久留米大学第一内科)

【はじめに】気管支鏡の発達により気管支結核症の診断・評価は飛躍的に進歩した。しかし, その一方で術者の暴露などの問題もある。そこで近年出現した3D-CTは管内病変の新しい評価方法として注目されている。そこでこれらを対比することにより, 現在の画像評価方法についての現状を検討する。

【目的】気管支結核症における画像評価方法としての気管支鏡と3D-CTを比較し, 現時点での有用性と問題点を検討する。

【対象】平成12年3月から同年10月までの間, 久留米大学病院結核病棟へ入院した気管支結核症5例。

【方法】対象症例の治療開始約2週間後に気管支鏡及び3D-CTを施行し, 病変の評価を行う。以後加療中, 定期的に両検査を行い, その病変の改善度について比較検討する。

【結果】患者背景は全例女性で, 平均年齢は56.8歳(26歳~77歳)であった。基礎疾患は若年者1例のみがIgA腎症を有し, 喫煙歴は一例のみに認めた。発熱あるいは気道症状の何れも呈さないのは1例のみであった。喀痰は3例で塗沫陽性であったが, 2例はPCRのみ陽性であった。後者は喀痰培養陰性で肺野病変を有さなかったが, 何れもツベルクリン反応は強陽性で, 経気管支肺生検にて肉芽を認めた。合併症・併発症は喉頭結核, 無気肺及び頸椎・脊椎カリエスが1例ずつであった。検討の結果, 気管支鏡による内腔所見は全ての症例にて改善を確認できた。しかし, 3D-CTでは区域気管支より中枢に狭窄病変を有する2症例では治療前後の改善を確認することが出来るも, 末梢に病変を有する他の3症例では, 改善度を確認することは出来なかった。

【考察】3D-CTは肉眼的・直接的に気管支病変の構造を把握することが可能であるが, 比較的中枢の気管支の高度狭窄に対しては, 治療経過を比較し得たが, 末梢及び高度狭窄を認めない病変に関しては有用ではなかった。気管支鏡にとってかわる検査ではないが, 術者の暴露がない検査方法として有用であり, 総合的な画像診断の一助としては有効な検査と考える。

民間臨床検査センターにおける結核菌群核酸増幅同定検査の精度管理

○野下 秀広 (中外診断科学株式会社)
阿部千代治 (財団法人結核予防会 結核研究所)

【目的】TMA法を用いた結核菌の核酸増幅同定検査であるDNAプローブ「中外」-MTD(以下MTD)は臨床の場でルーチン検査として測定され始めた当初に、臨床検査センター6施設における測定で、超純水のみを材料とした際に、3施設で偽陽性の報告となるなど、偽陽性対策が重要であると認識された。その後、MTD発売から7年を経過し、検査センターでの偽陽性対策を含めて手技が向上し、安定した測定が行われている。今回現状を再度調査するためにコントロールサーベイとアンケートを実施した。

【対象と方法】MTDをルーチンで測定している全国の検査センターのうち精度管理に参加を希望した14施設に対し、陽性検体として*M.bovis*をリン酸バッファーで300CFU/mlと1600CFU/mlの2種類の濃度に調製した菌液2検体と陰性検体として菌無添加のリン酸バッファー3検体の計5検体を平成12年10月に配布し、10月から11月までに測定されたのべ81検体を対象として集計した。なお測定はNALC-NaOH処理から行われた。

【結果】アンケートの結果、偽陽性対策については施設独自にRLUの再検基準域を設けたり、塗抹結果や検査履歴との不一致の場合に再検を行うといった対策や、こまめに次亜塩素酸Na清掃を実施すること、増幅操作と検出操作を行う部屋の分離などの対策を行っていた。サーベイで測定されたのべ81検体のうち陽性検体32検体についての結果は全て陽性と判定され、誤判定はなかった。また残りの陰性検体49検体中陽性と誤判定されたものは1検体であった。

【考察】民間の臨床検査センターではMTDの結果報告に際して種々の偽陽性対策を講じてきている。今回の精度管理の結果をもとに偽陽性対策をマニュアル化し、特に測定開始から1年以内の施設には継続的に偽陽性についての対策指導を行うことが必要であると考えられた。

当院における肺結核症例の診断状況についての問題点

○加藤聡之、岩田 勝、吉田憲生、武田直也 (刈谷総合病院内科)

【目的】結核は再興感染症としてその重要性を再認識する必要がある。治療のためはもちろんのこと、院内感染や集団感染の面からも早期診断が重要である。当院は結核病棟を持たない一市中病院だが、肺結核と診断された症例の当院での診断状況の問題点を検討した。

【方法】1997年9月から2000年8月迄の結核菌陽性患者58例を対象とし、受診動機、初診時担当医が肺結核を疑ったか、等 doctor's delay に関して主に検討した。

【結果】受診動機は発熱を含む呼吸器症状が58.6%、全身衰弱や食欲不振等の非呼吸器症状が12.1%、検診胸部X線異常が24.1%、その他が5.2%であった。初診時に肺結核を強く疑ったのは29.3%、鑑別診断として結核も考慮したものが41.3%、全く結核を考えなかったのが29.3%であった。感染の面から問題となる塗抹陽性28例に関しては、初診時に肺結核を強く疑ったのは42.9%、鑑別診断として結核を含めたものが21.4%、全く結核を考えなかったのは35.7%であった。結核を考えなかった症例の40.0%が呼吸器症状がなく、90.0%が胸部X線上空洞を伴わず、60.0%が紹介患者でその多くが急性肺炎と紹介されてきていた。

【考察】塗抹陽性でありながら初診時に肺結核が全く念頭にない例が3割ありこの割合を下げる必要がある。肺結核が鑑別に上がりにくいのは、胸部異常影が空洞を伴わなかったり、受診動機が全身衰弱や食欲不振等呼吸器以外の場合、他医より「肺炎」で紹介されたために先入観を持ってしまった場合、等が考えられた。

しかしルーチン検査の段階で判明したのが6~7割あり、結核を強く疑わなくとも鑑別疾患の一つとして挙げられれば診断率を改善できる可能性がある。

【結論】呼吸器疾患はルーチンで結核検査も以前に増して忘れない様にする、症状が継続する際は必ず結核検査も考慮することが診断の遅れを防ぐことに繋がると考えられた。

当院での検診発見肺結核症例の検討

○兼島 洋（浦添総合病院呼吸器センター）、斎藤厚（琉球大学第一内科）

[目的] 結核は近年増加傾向を示していると云われている。検診での肺結核は無症状での発見が多く早期診断が適切になされれば感染危険も防止でき早期の結核予防に役立つ。今回検診にて異常陰影を指摘され当院に紹介され諸検査で肺結核と診断した症例を検討した。[方法] 1998年1月より2000年10月まで当院で肺結核と診断された25例中検診発見例の9症例を対象とした。胸部画像所見、診断方法を検討した。[結果] 9症例は男性5例、女性4例で平均年齢は43.8歳であった。基礎疾患を有していたのは糖尿病2例と胃癌1例で他の6例はなかった。胸部画像所見は結節陰影が認められたのが6例で他は淡い浸潤陰影で全例上肺野であった。過去の胸部X線と比較できたのは4例であった。全例胸部CTは実施され小葉中心性の粒状陰影や空洞の検出に有用であった。診断で気管支鏡検査を実施したのが7例で気管支洗浄液等から培養陽性であったのが6例で1例は塗抹陽性であった。2例は喀痰より培養陽性であった。[考察] 検診発見は中高年者で職場、住民検診で異常陰影を指摘されたのが多かった。胸部CTでの鑑別と気管支鏡検査での診断が診断日数の短縮にもつながり有用であった。

抗酸菌感染症患者における血清学的真菌検査の意義

○上村知子、森松嘉孝、澤田希子、園田浩之、大下祐一、渡邊 尚、一木昌朗、木下正治、力丸 徹、大泉耕太郎
（久留米大学第一内科）

(目的)我が国の肺結核、非定型抗酸菌症患者の特徴としては、高齢者が多く、背景に栄養障害、免疫障害があることや、糖尿病などの基礎疾患を有する場合が多い。またこれらのことは、真菌感染の risk factor であるとも考えられる。今回我々は、抗酸菌感染症患者における真菌の混合感染の関与について、血清学的診断を用いて検討した。

(方法)1996年12月から2000年10月の約5年間に当院結核病棟へ入院した抗酸菌感染症患者149人について、患者背景の検討に加え、血清(188検体)中のβ-D グルカン、カンジダ抗原、アスペルギルス抗原などの測定を行った。

(結果)β-D グルカン陽性例(20pg/ml以上)は、59検体(約31%)に認められた。また、カンジダ抗原陽性例は、88検体(約47%)であった。その中の1例は血液培養で *Candida parapsilosis* が陽性であった。アスペルギルス抗原陽性例は6検体(約3%)であり、そのうち5検体のβ-D グルカンは、40pg/ml以上の高値を示した。

(まとめ)今回の結果から、血清学的には、抗酸菌感染症患者の中に真菌の混合感染を示唆する検査所見が多く認められた。従って、抗酸菌感染症患者において、化学療法に治療抵抗性の場合には、真菌の混合感染も考慮すべきであると考えられた。その場合のスクリーニング検査として、β-D グルカンやカンジダ抗原、アスペルギルス抗原などを測定することが有用であると考えられた。

肺結核症治療・管理コホート分析

○和田雅子, 阿部千代治, 森 亨 (結核予防会結核研究所), 青柳昭雄 (国立療養所東埼玉病院), 療研共同研究参加51施設

[目的]結核療法研究協議会は1997年度に入院時薬剤耐性のサーベイランスを行った。今回はこの研究対象症例の治療成績について検討したので、報告する。

[方法]1997年度対象症例について各施設に調査票を送付して、臨床諸事項を調査し回収し、その結果を初回治療、再治療別にまた薬剤感受性別に治療成績をまとめた。

[結果・考察]耐性菌サーベイランスに参加した78施設中51施設から1009例の調査票が回収された。薬剤感受性試験の結果、初回治療838例中758例(90.5%)は全剤感受性、79例(9.4%)は何れかの一剤に耐性、8例(1.0%)は多剤耐性であった。治療法では、347例(41.4%)はINH,RFP,PZAを含む治療で開始され、466例(55.6%)はINH,RFPを含む治療、23例(2.7%)はその他の治療で開始された。2例は不明であった。治療成績では492例(58.8%)が治療終了、188例(22.4%)は転医、46例(5.5%)は治療中断、43例(5.1%)は結核死、60例(7.0%)は非結核死、4例(0.5%)は継続治療中、5例(0.6%)は不明であった。再治療例は171例あり、感受性試験の結果91例は全剤感受性で、80例は何れか一剤に耐性、40例は多剤耐性であった。当初治療薬剤では47例(27.5%)がINH,RFP,PZAを含む治療、62例がINH,RFPを含む治療、46例(26.9%)はその他の治療、1例は不明であった。80例(46.8%)が治療指示終了され、29例(17.0%)は転医、16例(9.4%)は治療中断、13例(7.6%)は結核死、18例(10.5%)は非結核死であった。15例(8.8%)は治療継続中であった。多剤耐性結核は49例あったが、15例(30.6%)のみが治療終了、4例は治療中断、9例は結核死、5例は非結核死、8例は継続治療中、8例は転医していた。初回治療例も再治療例も指示終了率は転医例を除外してもそれぞれ75.8%、56.3%であり、治療成績は不良であった。特に多剤耐性結核の治療成績は悪く、14例(28.6%)は死亡していた。

抗結核薬治療中に高ビリルビン血症を来した症例の臨床的検討。

○馬場基男・長山直弘・高田若菜・毛利昌弘
(国立療養所東京病院内科)

[目的]通常、抗結核薬による肝障害は肝細胞逸脱酵素の上昇として現れることが多く、高ビリルビン血症を主体とする肝障害の頻度は比較的まれであり臨床で見逃されることが危惧される。今回我々は抗結核薬治療中に胆汁うっ滞型の肝障害を呈した症例の背景および臨床経過について検討した。[対象・方法]対象は過去10年間、当院にて抗結核薬による化学療法中に高ビリルビン血症を呈した肺結核症例のなかで抗結核薬が原因と考えられ、肝細胞逸脱酵素がいずれも200U/l以下であった男性6例、女性2例の計8症例(基礎疾患に肝硬変を有するものは除外)。これら症例の背景因子、臨床経過、原因薬剤について検討した。[結果]8症例の平均年齢は72.1±7.9歳で、入院時の総ビリルビン値は0.71±0.29で全例正常。抗結核薬治療開始から黄疸出現までの時期は16.0±8.3日と早期であり、総ビリルビンの最高値は8.9±5.8mg/dl、直接ビリルビンは7.3±4.9mg/dlと直接ビリルビン優位であった。なお肝細胞逸脱酵素の最高値はGOTが125.6±56.1U/l、GPTは82.3±61.4U/lであり比較的軽度であった。8例中6例で腹部エコーが施行されており、総胆管結石等の黄疸の原因となりうる疾患は認められなかった。これら症例の入院時アルブミン値は2.4±0.5g/dl、コリンエステラーゼは132.3±14.9IU/l、血清総コレステロールは131.3±47.9mg/dlであり全体に低栄養状態である傾向があった。黄疸の転帰に関して8例中4例は薬剤の中止とともに改善するも、そのうち3例は原疾患等で死亡。残る4例は薬剤中止後まもなく死亡していた。黄疸の原因薬剤については、8例中3例がRFP、1例がINH、1例がINH又はEB、他の3例はINH,RFP,SMのいずれかの関与が考えられた。[考察]高ビリルビン血症を主体とする肝障害はRFPの他INH,EB,SMなどに起因する可能性があり結核症治療において十分な注意が必要であると考えられた。

PZA 投与有無別にみた多剤併用短期化学療法中の肝障害

○奥野元保、芝崎正崇、大宜見辰雄、斉藤 博
(県立愛知病院呼吸器内科)

【目的】肺結核の治療には HR(Z)を含む多剤併用短期化学療法が広くおこなわれているが、肝障害は重要な副作用であり、肝障害のためしばしば治療は中断され、治療期間の延長を余儀なくされる。今回 PZA 投与有無別にみた多剤併用短期化学療法中の肝障害について検討した。

【対象と方法】1996 年～1999 年に当院で入院治療をおこなった肺結核患者のうち、HRZ を含んだ 4 剤併用療法をおこなった 170 人と HR を含んだ 3 剤併用療法をおこなった 72 人で肝障害の程度、臨床症状、抗結核剤中止について retrospective に検討した。

【結果】悪心、嘔吐、食欲不振、全身倦怠感等の肝障害の症状が出現した患者は 4 剤併用群で 10 人 (5.9%)、3 剤併用群で 4 人 (5.6%) であり、14 人で全ての抗結核剤が一時中止された。症状がなく肝機能異常のみで抗結核剤を 1 剤以上中止した患者は、4 剤併用群で 16 人 (9.4%) だが、Z のみでなく H か R のいずれかでも中止した患者に限ると 6 人 (3.5%) のみとなり、3 剤併用群の 5 人 (6.9%) より少なかった。肝機能障害の程度は GOT/GPT \geq 100 IU/L は 4 剤併用群で 37 人 (21.8%)、3 剤併用群で 14 人 (19.4%)、GOT/GPT \geq 150 IU/L は 4 剤併用群で 18 人 (10.6%)、3 剤併用群で 9 人 (12.5%)、GOT/GPT \geq 300 IU/L となったのは、4 剤併用群で 4 人 (2.4%)、3 剤併用群で 4 人 (5.6%) であり両群で差はなかった。

【結論】HRZ を含んだ 4 剤併用群と HR を含んだ 3 剤併用群で肝障害の程度、臨床症状、薬剤中止について検討し、両群間で差を認めなかった。

N-acetyltransferase(NAT2) 遺伝子多型による INH, RFP 併用療法時の肝機能障害発現予知の試み

○横田絵一郎・前倉亮治・中川 勝・北田清悟 (国立療養所刀根山病院内科), 山本裕子 (同検査科), 東純一 (大阪大学薬学研究科臨床薬効解析学)

「目的」結核症の治療においては、INH, RFP を含む多剤併用化学療法が標準的治療法とされている。しかし治療開始後に薬剤誘発性の肝機能異常により薬剤の中止や減量を余儀なくされるケースも少なくない。この肝機能障害は INH 単独使用時に比して INH, RFP 併用時に発現頻度が増加する。ところで INH の代謝酵素である NAT-2 には遺伝子多型が存在し、代謝速度の速い rapid acetylator と遅い slow acetylator に大別される。今回結核患者における NAT2 遺伝子多型と肝機能障害出現頻度について prospective に検討した。「対象と方法」当院入院結核患者で INH, RFP を併用投与され、明らかな肝疾患がなく遺伝子検査にたいする Informed Consent が得られた患者 103 名を対象とした。NAT2 遺伝子多型の判定には、末梢血からゲノム DNA を抽出し PCR-RFLP 法により行った。判定した遺伝子型の変異の有無により rapid type (w/w : RA type), intermediate type (w/m : IA type), slow type (m/m : SA type) の 3 群に分類した。肝機能は入院後定期的に測定し施設正常値の 1.5 倍以上を肝機能異常とした。また一部の症例では INH トラフ値を HPLC で測定した。「結果」NAT2 遺伝子判定によると RA type 43 名 (41.7%), IA type 53 名 (51.5%), SA type 7 名 (6.8%) であった。RA type, IA type, SA type の患者群では、それぞれ 4%, 20%, 100% の患者で治療開始後 1 ヶ月以内に肝機能異常が出現し、その出現率には有意差が認められた。INH トラフ濃度は RA type, IA type に比し SA type で約 5 倍の値で有意に上昇していた。「考察」結核治療上肝機能障害は一般診療上大きな問題で、副作用予測のためのリスクファクターが確立されればその臨床上の意義は極めて大きい。SA type では全例に肝機能異常が出現したのに比し RA type では 4% にすぎなかった。この事は SA type のリスクファクターとしての有用性を示している。また逆に RA type のトラフ値は INH の MIC に達しておらず、INH の投与量の増量の可能性を示唆していると考えられた。

NIHとEBによりhypersensitivity syndromeを発症した肺結核の一例

○塚本克紀（共立菊川総合病院内科，現藤枝市立総合病院呼吸器内科），千田金吾（浜松医科大学第二内科）

〔目的〕Hypersensitivity syndrome (HS) は、皮疹の他に発熱、好酸球増多、リンパ節腫大、肝障害などの全身症状を伴う重症薬剤アレルギーの一つである。今回、我々はINHとEBによりHSを発症した肺結核の一例を経験したので報告する。

〔症例〕症例は31歳、女性。平成11年9月より咳嗽を自覚した。10月当院を受診し、胸部X線にて右上葉の散在性粒状影と中葉の浸潤影をみとめた。ツ反は強陽性であったが喀痰の排出が無いため、11/2気管支鏡を施行した。気管支洗浄液にてGaffky 0号、TB-PCR (+)を確認し(rIII2)，11/12よりHRを、12/10よりHREZの治療を開始した。咳嗽、胸部X線所見は改善傾向にあったが、平成12年2月1日より両前腕部に赤色皮疹が出現し、徐々に全身に波及し、2/3より38℃を超える発熱もみられ、翌日当院入院となった。薬疹と判断し内服薬をすべて中止したが、頸部リンパ節腫大、眼瞼・口唇粘膜浮腫が増悪し、肝機能障害(GOT 158, GPT 54), 好酸球増多(Eo 3904/ μ)も出現した。HSと診断し、ステロイドパルス療法を行い、PSLを20mgより10日間漸減投与した。皮疹・肝障害の改善には約1.5カ月を要した。DLSTは4薬剤とも陰性であったが、パッチテストにてINHおよびEBが陽性となり本二剤が原因薬剤と判定した。さらに、血清ヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6) IgGは $\times 160$ (入院時)から $\times 10240$ (4週後)と著明に上昇していた。その後、RFP, PZAを漸増投与したが、両薬剤とも肝機能障害が発症したため、SM・TH・LVFXにての治療となった。現在、TH+LVFXにて悪化所見はみられていない。

〔考察〕HSの臨床像の特徴は、他の薬疹に比し発症まで薬剤の投与期間が比較的に長いこと、臓器障害がみられること、経過が遅延することなどであり、近年、HHV-6の再活性化がその発症に関与すると報告されるようになってきた。抗結核薬によるHS症例はほとんど無く、本症例は非常に稀な症例であり、また、投薬に制限が加わったため結核に対する治療にも難渋した症例であった。

〔結論〕HHV-6の再活性化を血清学的に診断し、また、パッチテストにて原因薬剤をINHとEBと判定した、肺結核治療中に発症したHSの一例を報告した。

抗結核薬の副作用についての検討

○大湾勤子・久場睦夫・宮城 茂・金森修三・源河圭一郎（国立療養所沖縄病院）

〔目的〕薬剤副作用は、薬剤耐性、服薬コンプライアンスとならび、結核治療における問題点である。今回我々は、最近の薬剤副作用について臨床的検討を行ったので報告する。

〔方法〕対象は、1998年1月から2000年7月までに当院で抗結核薬が投与された432例中、薬剤副作用の出現した81例(19%)についてretrospectiveに検討した。

〔結果〕81例の内訳は、男性55例、女性26例、年齢は28歳～90歳(平均65歳)。使用薬剤は、INH+RFP+EB 31例(38%)、INH+RFP+EB+PZA 28例(35%)、INH+RFP+SM 5例(6%)、INH+RFP+EB+SM+PZA 4例(5%)、INH+RFP 3例(4%)、その他5例(6%)であった。81例で出現した副作用105件の内訳は、発疹38件(36%)、GOTまたはGPTが200 IU/L以上またはビリルビンの上昇があった肝障害は15件(21%)、関節痛8件(7%)、高尿酸血症6件(6%)、発熱、甲状腺機能低下、消化器症状、末梢神経炎、骨髄抑制各4件(4%)、めまい3件(3%)、腎障害、けいれん、視力低下各2件(2%)、重症筋無力症の悪化が1件(1%)であった。原因薬剤の頻度はINH 25件(24%)、EB 20件(19%)、RFP 13件(12%)、PZA 7件(7%)、SM 6件(6%)、TH 2件(2%)、LVFX 1件(1%)、不明31件(29%)であった。副作用発現までの期間は、頻度の多い発疹や肝障害では、大半が1ヶ月以内に、また関節痛は内服開始後2～3ヶ月に多くみられた。81例中76件(94%)で、いったん薬剤を中止し減感作療法を試みるかまたは薬剤の変更が行われた。60歳以上では肝機能異常が多く認められた。

〔結語〕自験例においては、従来の報告に加えて関節痛の副作用が多かった。また、高齢者では副作用が出現しやすい傾向が認められた。

ニューキノロンならびにクラリスロマイシンの細胞内局在結核菌, MAC菌に対する他剤との併用効果

○佐野千晶, 佐藤勝昌, 赤木竜也, 清水利朗
富岡治明 (島根医大 微生物免疫)

【目的】各種新キノロン薬とCAMについて, 結核やMAC症の治療に用いられている既存の抗菌剤と併用した場合のMφ内局在結核菌及びMAC菌に対する抗菌活性について検討した。

【方法】1) 供試薬剤: LVFX, GFLX, STFX, CAM, RFP, KRM-1648 (KRM), EB, SM, PZA およびCFZ。2) 供試菌株: 結核菌 Kurono 株及び *M. avium* N-444 株。3) Mφ内局在結核菌及びMACに対する抗菌活性: 供試菌を MOI=20 で感染させた RAW264.7 Mφ細胞株を臨床投与量の薬剤を投与した場合の投与後 0-24 時間での平均の血中濃度 (C_{0-24h}) 相当の供試薬剤を含む 1% FBS 加 RPMI 培地中で 5 日間培養後, 細胞内 CFU を 7H11 寒天培地上で計測した。【結果】

1) Mφ内局在結核菌に対する抗菌活性については, LVFX, GFLX, STFX の何れの抗菌活性とも RFP との併用で若干増強される傾向が認められたが, LVFX と GFLX については KRM や SM との間にも併用効果が認められた。2) Mφ内局在 MAC に対する CAM の抗菌活性についてみたところ, RFP や KRM との併用で若干増強される傾向が認められた。他方, 供試キノロン薬の Mφ内局在 MAC に対する抗菌活性については, LVFX と GFLX については RFP, KRM および SM との間にも併用効果が認められた。【考察】以上の成績は, 供試キノロン剤はリファマイシン系薬剤との間で Mφ内結核菌に対して併用殺菌活性を有し, 他方, CAM は Mφ内 MAC に対して同様な併用抗菌活性を有することを示しており, これはこれら薬剤の臨床での併用効果の裏付けとなる成績と考えられる。

入院時薬剤耐性に関する研究 (1997 年療研研究) 各施設と結研の成績の比較

○平野和重, 和田雅子, 阿部千代治, 青柳昭雄,
療研共同研究参加 78 施設 (結核療法研究協議会)

【目的】結核療法研究協議会は 1957 年以来過去 11 回にわたり, 5 年毎に入院時に結核患者から分離された結核菌の薬剤に対する耐性状況を調べてきた。昨年の結核病学会総会において, 1997 年研究成績の一部を発表した。今回は各施設で行なわれた感受性試験の成績と結研の成績を比較したので報告する。

【方法】1997 年 6 月 1 日から同年 11 月 30 日までの間に入院した結核患者で菌が分離された例を対象とした。各施設では種々の方法で薬剤感受性試験を行った。同じ分離菌は結核予防会結核研究所 (以下結研) において新しい方法 (結核 1997;72:597-598) で再試験された。ここでは次の濃度で比較した; INH について各施設の 0.1 μg/ml と結研の 0.2 および両者の 1, RFP 50 (結研 40), SM 20 (結研 10), EMB 2.5。

【結果および考察】感受性試験に 26 施設は普通法, 29 施設はマイクロタイター法, 7 施設はウエルバック法, 13 施設はそれらの組み合わせ, 3 施設はその他の方法を用いていた。各施設と結研の試験法は異なるが, 普通法で試験した施設の 83% は結研の成績と 95% 以上の一致率を示したことから比較可能と考えた。菌株数 10 以上の施設について各施設の成績と結研の成績を比較したとき 90% 以上の一致率を示した施設は 75.4% (34/45), 15.6% は 80-90%, 8.9% は 80% 以下の一致率であった。試験法別にみると 90% 以上の一致率を示した施設の割合は, 普通法で 83.3%, マイクロタイター法で 68.2%, ウエルバック法で 80% であったしかしいずれの方法でも 80% 以下の低い一致率を示した施設がみられた。また検体数 10 以下の施設の一致率がより低い傾向にあった。各施設の成績は, 試験した全ての薬剤で過大評価 (感受性菌を耐性菌と判定) されていた。特に INH と EMB の低濃度の過大評価率が顕著であり今後検討を要する。普通法を用いた各施設の成績を前回 (1992 年) と比べてみると 2 倍以上上昇しており, 緊急の対策が望まれる。

Mycobacterium avium complexに対する CAMの薬剤感受性成績と臨床効果に関する検討

○綿貫祐司, 高橋宏, 吉池保博, 小倉高志, 庄司晃, 工藤誠, 西平隆一, 山川泰, 禹哲漢, 後藤秀人, 小田切繁樹, 富岡敏昭* (神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科, 検査科*)

【目的】Mycobacterium avium complex (MAC) に対する薬剤感受性検査には確立した方法がなく、暫定的にMICを測定する方法が行われているが、in vivo効果とin vitro効果との相関は認められていない。

【方法】当施設で最近6カ月間に喀痰・気管支洗浄液より分離されたMAC株を対象とし、工藤PD培地を改良したミコプレートを用いたディスク拡散法でCAMの薬剤感受性試験を行い、CAMの感受性と臨床効果との関係について検討した。ディスク拡散法でのCAMの阻止円直径はMIC値と相関するため、MIC4 $\mu\text{g/ml}$ 以下=阻止円径32mm以上を感受性、MIC32 $\mu\text{g/ml}$ 以上=阻止円径20mm以下を耐性と判断した。

【結果】症例数は65例(男21・女44)で、ATSの診断基準を満たす肺MAC症は45例であった。MAC症の病型は気管支型34、結核類似型11で、排菌が少量でMAC症の基準に満たない20例中11例は結核治療後の一時排菌で、7例は気管支型の初期に該当し、残り2例はCT像でも病変は認められなかった。CAMに感受性の株(S)は22例(34%)、不完全耐性(D)は27例(41%)、耐性(R)は16例(25%)であった。CAMを含む化療は31例で行われ、有効・やや有効例10例、無効21例で、奏効率はS:3/13、I:6/11、R:1/7と有意な差は認められなかったが、CAMの延べ投与期間はS:6.8月、I:7.6月、に対しR:19.2月 ($p<0.05$)とCAM長期投与例でCAM耐性化を示唆する所見で、特にS群で耐性検査時にCAMが投与されていた症例は1例のみであった。

【結論】CAMのMACに対する感受性と臨床効果との明らかな相関は認められなかった。これらの関係は、MAC病変の進展度などにも影響されるため、多数の症例を蓄積し病変の程度別に層別解析する必要がある。MAC化療無効例でのCAM長期連投は耐性化を助長する可能性がある。

当センターにおける“入院時薬剤耐性”の変化

○杉田 裕・柳沢 勉・松島秀和・坂本龍彦・生方幹夫・金沢 実・黒沢知徳・吉田文香 (埼玉県立循環器・呼吸器病センター)

【目的】地域における薬剤耐性の状況は結核対策上重要であり、入院治療開始時の治療方式選択の基準ともなる資料である。我々は、当センターにおける入院時薬剤耐性の状況を、平成8年度、平成11年度について調査し、検査方法に多少の相違はあるが、昭和57-59年度の検査成績と比較した。

【対象と方法】昭和57年4月1日から昭和60年3月31日までの3年間(A)と平成8年4月1日よりの1年間(B)および平成11年4月1日よりの1年間(C)の入院患者を対象とした。間接耐性検査は、先の3年間は当センターにて作成した1%小川培地で行ったが、平成8、11年度の検査は市販の製剤を用いた。耐性基準濃度はINH 0.1 γ 、RFP 50 γ 、SM 20 γ 、EB 2.5 γ とした。

【結果】期間Aの入院患者数は456例で結核菌培養陽性例は196例(初回治療128例、再治療68例)だった。期間Bでは総数127例で培養陽性は110例(初回95、再15例)、期間Cでは179例で、培養陽性は149例(初回128例、再21例)だった。薬剤耐性を認めた例数は(A)では79例40.3%(初回、29例22.7%、再、50例73.5%)、(B)では49例44.5%(初回、42例43.8%、再7例50%)、(C)では52例34.9%(初回、40例31.2%、再12例57.1%)であった。このうち、SHREのいずれかに耐性をもっていたのは(A)では43例21.9%、(初回19例14.8%、再24例35.3%)、(B)では33例、30.0%、(初回、26例27%、再7例50%)で(C)では39例、26.2%(初回29例22.6%、再10例47.6%)であった。

これはそれぞれの期間の薬剤耐性の54.4%、67.3%、75.0%を占めていた。1剤にのみの耐性はA,B,Cの順に41例51.9%、20例41.7%、33例63.5%とほぼ半数を占めていた。A期間ではINH耐性が18例と多かったが、期間B,Cではそれぞれ3例しかなく、IHN単独耐性は目立たなかった。期間CではEB 2.5 γ での不完全耐性が多く認められた。

【まとめ】当院では培養陽性患者数は増加傾向があったが、薬剤耐性は40%前後で推移しており、増加傾向は認めなかった。そのうち約半数が1剤のみの耐性であった。

結核症例における治療中の耐性変化に関する検討

○宮本優美・小林美和・玉岡明洋・野寺博志・大河内稔・中山杜人・三浦博太郎（横須賀共済病院 呼吸器科）

【目的】治療中に薬剤感受性が変化して、その後の治療経過に影響を与えることをしばしば経験する。今回我々は当科結核症例のうち治療経過中に薬剤感受性結果に変化を認めた症例について検討した。

【対象】当科において1993年から現在までに薬剤感受性検査の結果が判明している結核症例297例のうち、2回以上感受性検査を施行した205例

【方法】薬剤感受性検査は当院で採用されているマイクロタイター法を使用し、耐性判定濃度はINH 0.1 $\mu\text{g/ml}$, RFP 50 $\mu\text{g/ml}$, EB 2.5 $\mu\text{g/ml}$, SM 20 $\mu\text{g/ml}$, KM 25 $\mu\text{g/ml}$, PAS 1 $\mu\text{g/ml}$

（参考：厚生省新基準INH 0.2 $\mu\text{g/ml}$, RFP 40 $\mu\text{g/ml}$, EB 2.5 $\mu\text{g/ml}$, SM 10 $\mu\text{g/ml}$, KM 20 $\mu\text{g/ml}$, PAS 0.5 $\mu\text{g/ml}$ ）とした。それぞれの症例につき感受性結果を比較し、以下のA～Eに分類した。

A：感受性から完全耐性、B：感受性から不完全耐性、C：不完全耐性から完全耐性、D：完全耐性から不完全耐性、E：完全、不完全耐性から感受性

【結果】結核治療中に薬剤感受性結果に変化を認めた症例は56例（27.3%）であった。A～Cと耐性が悪化したものは33例、D Eは19例であった。薬剤別の耐性変化は以下の通りであった。

| | INH | RFP | SM | EB | KM | PAS |
|-------|-----|-----|----|----|----|-----|
| A | 1 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| B | 10 | 2 | 0 | 17 | 5 | 3 |
| C | 3 | 2 | 1 | 7 | 0 | 1 |
| A+B+C | 14 | 6 | 1 | 26 | 5 | 4 |
| D | 5 | 1 | 0 | 6 | 1 | 1 |
| E | 7 | 3 | 2 | 7 | 2 | 4 |
| 合計 | 26 | 10 | 3 | 39 | 8 | 9 |

耐性結果がA～Cと悪化傾向であった症例のうち治療成功例は25例、不成功例4例、判定不能4例であった。

【考案】耐性化が進んだ原因として、副作用による一部の薬剤の中止や、退院後の患者のコンプライアンスの問題、患者の薬剤吸収力の低下などが考えられた。それらの約76%は治療成功例であった。各症例の耐性変化と臨床経過についてはさらに検討を加え報告する。

結核治療完了後短期間に再発した症例の検討

○浜野栄美、放生雅章、豊田恵美子、小林信之、鈴木恒雄、川田博、工藤宏一郎（国立国際医療センター 呼吸器科）

【背景と目的】抗結核剤の発達により、肺結核の治療成績は向上した。また、近年はINH、RFPを中心にPZAを加えた、短期強化療法が行われている。しかし十分に抗結核薬が投与され、一旦排菌が消失したにも関わらず、再排菌や病状の悪化で再治療を要する症例が存在する。今回は当院で経験したこれらの症例において、その臨床像と基礎疾患について検討した。

【対象】1994年から2000年10月までに当院に入院し結核治療を完了したものの、病状の悪化や再排菌のため再治療を要した11例。

【結果】症例は全例男性で、平均年齢は52.9歳（26～79歳）。基礎疾患として、糖尿病が3例、肝疾患が3例、悪性疾患が1例であった。初回入院時の胸部単純写真の学会分類は両側型が7例で、広がりは2が8例、1が2例、3が1例であった。Gaffky号数は平均2.9号だった。初回治療法としてはPZAを含んだものが8例で平均治療期間は7.1か月、PZAを含まない治療を行ったものでは9ヶ月であった。再発までの期間はそれぞれ13.6ヶ月と6ヶ月であった。排菌陰性になるまでの期間は、平均34.3日であった。初回治療時に耐性菌であったものは3例であった。治療中の副作用としては1例にRFPによるBil上昇を認めたほかは重篤なものは認められなかった。再治療時に新たに耐性菌が検出されたものは1例で、初回治療時耐性菌だったが、再治療時感受性菌であったものが1例認められた。

【結論】再発例では糖尿病や肝疾患といった基礎疾患が認められ、基礎疾患が無くとも飲酒量が多い傾向にあった。これらの危険因子を持つ患者においては、より長期の治療の必要性が示唆された。

ヒト単球由来マクロファージ中の
Mycobacterium avium に対する
Grepafloxacin (GPFX) の抗菌効果

○廣田 雅生, (大塚製薬(株)), 中田 光 (国際医療
センター研究所)

【目的】マクロファージに貪食された *Mycobacterium avium* はその細胞内で増殖することにより, 全身へと播種する。*M. avium* に感染した AIDS 患者の予後が不良であるのは, 多くの抗菌剤が細胞内の *M. avium* へ到達できないことが原因の 1 つと考えられる。今回, ヒト単球由来のマクロファージ内での GPFX の *M. avium* に対する抗菌効果を同系統の抗菌剤 levofloxacin (LVFX) と比較検討した。さらに, 抗菌効果の裏付けとして, 細胞内抗菌剤の濃度を検討した。【方法】ヒト末梢血より単球を分離し, *In vitro* 系で GM-CSF を用いマクロファージに分化させた。そのマクロファージに ADIS 患者より分離した 4 株の *M. avium* (14-2, 25-3, 36-1, MS-6) を感染させた。*M. avium* を感染させたマクロファージを抗菌剤の存在下で培養し, 7 日後, そのマクロファージより細胞ライセートを調製し, 7H10 アガーに撒き, 2-3 週間後に菌の CFU をカウントした。さらに, この実験系でのマクロファージ内抗菌剤濃度を HPLC を用い測定した。【結果】すべての株において, GPFX と LVFX の MIC は同等の値であったにも関わらず, GPFX 存在下で培養した細胞ライセートのパーセント CFU は LVFX のそれよりも著しく低値を示した。また, マクロファージ内 GPFX 濃度は, 細胞内濃度/細胞外濃度の比として, LVFX の約 3 倍の高値を示した。【考察】細胞外ではほぼ同等の抗菌力であるのに, GPFX が LVFX に比してマクロファージ内 *M. avium* への抗菌力が優れているのは, その細胞内移行性の良さが原因と思われた。

治療中に白血球または血小板の減少を認めた
肺結核症例の臨床的検討

○八木毅典・山岸文雄・佐々木結花・
濱岡朋子・黒田文伸・日暮浩実
(国立療養所千葉東病院呼吸器科)

【はじめに】肺結核症の治療中に, イソニアジドやリファンピシンなどが原因と思われる白血球または血小板の減少を認めることが少なくない。当院での症例を検討したので報告する。【対象と方法】1995年から1999年までに当院で入院加療した活動性肺結核症例 1903 例中, 抗結核剤の投与後に末梢血白血球数が 3000/ μ l 以下あるいは血小板数が 10 万/ μ l 以下に減少し, 抗結核剤との因果関係が確実あるいは非常に疑わしい症例を対象とした。なお, 抗結核剤投与前の血小板数が 10 万/ μ l 以下で, 治療によりさらに血小板数が減少して抗結核剤を中止した 3 例も検討に加えた。【結果】症例は男性 10 例, 女性 8 例の計 18 例(0.9%)で, 白血球のみが減少した症例が 7 例, 血小板のみが減少した症例が 5 例, 両者が減少した症例が 6 例であった。年齢は 14 歳から 86 歳, 平均 57.8 \pm 22.4 歳であった。治療開始時の薬剤は HRE が 10 例, HREZ が 8 例であった。白血球が減少した 13 例では, 抗結核剤投与前の白血球数は平均 5058.3 \pm 1431.1/ μ l, 投与から減少を認めるまでの日数は平均 33.4 \pm 29.0 日, 白血球数の最低値は平均 2208.3 \pm 603.7/ μ l であった。血小板数が減少した 11 例では, 抗結核剤投与前の血小板数は平均 13.6 \pm 6.1 万/ μ l, 投与から減少を認めるまでの日数は平均 32.4 \pm 24.9 日, 血小板数の最低値は平均 6.3 \pm 2.5 万/ μ l であった。7 例に骨髄穿刺が施行され, 3 例が骨髄異形成症候群(MDS)と診断された。2 例で血小板表面 IgG が高値であった。また, 3 例で肝硬変を, 2 例で悪性腫瘍を合併していた。臨床経過などから推定される原因薬剤は, INH が疑わしい症例が 1 例, RFP が疑わしい症例が 6 例, いずれか断定できなかった症例が 11 例であった。原因と思われる薬剤を中止した症例が 15 例で, そのうちの 10 例で白血球数や血小板数の回復が認められた。転帰は, 治癒 9 例, 非結核死 4 例(うち MDS による死亡 2 例), 転院 5 例で, 結核死はなかった。【結論】抗結核剤の投与を契機に, 潜在していた血液疾患が明らかになる症例が認められ, 注意が必要と思われた。

ヒト肺由来線維芽細胞株に対する結核菌の細胞傷害作用を利用した抗結核薬の新規スクリーニング法

○瀧井猛将 (名古屋市立大学薬学部衛生化学)

【目的】ヒト肺由来線維芽細胞株に対して、*Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv は細胞傷害性を示す。この作用は生菌で認められ、死菌では全く認められない。本法ではこの現象を、抗結核薬のスクリーニングに応用した。

【方法】抗結核薬存在、非存在下でヒト線維芽細胞株を *M. tuberculosis* H₃₇Rv 株と共に3日間培養し、宿主細胞の生存率を染色法により測定した。

【結果・考察】H₃₇Rv 株の線維芽細胞株に対する細胞傷害性を INH、RFP、SM、EB は濃度依存的に抑制した。統計的に有意な阻害活性を示す濃度は、in vitro 簡便法で測定した抗結核薬の MIC と同等、若しくは数倍であった。一方、in vitro での抗菌活性を測定することの難しい PZA についても、線維芽細胞に H₃₇Rv 株を取り込ませた後に、培養液中の菌を取り除き、その後 PZA を添加して培養することにより in vivo での抗菌活性を測定することができた。以上のことから、本法は短期間で抗結核薬の抗菌活性を測定できることが明らかとなった。更に、本法は抗菌薬の宿主細胞に対する毒性も同時に測定することが出来、新規抗結核薬のスクリーニングに応用できることが示された。

非結核性抗酸菌IV群菌に対するファロベネムの抗菌作用

○田中栄作・種田和清・郡義明・田口善夫・井上哲郎・加藤晃史・桜本稔・前田勇司・馬庭厚 (天理よろづ相談所病院呼吸器内科) 木本てるみ (京大微生物感染症学) 網谷良一 (大阪赤十字病院呼吸器内科)

【目的】非結核性抗酸菌の中でも、IV群菌 (迅速発育菌群) による感染症は、クラリスロマイシン以外に有効な経口薬剤が乏しいため、治療が困難で予後不良の感染症として知られている。我々は、経口ベネム薬であるファロベネムの迅速発育菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)をイミベネムと比較して検討した。

【方法】IV群菌としては京都大学感染症科の保存菌株 56 株 (*M. abscessus* 14 株, *M. chelonae* 7 株, *M. fortuitum* 22 株, *M. peregrinum* 13 株) を使用した。ATCC 6841 株 (*M. fortuitum*) をコントロールとして使用した。すべての菌株は DDH マイコバクテリアを用いて同定した。ファロベネムとイミベネムの MIC は、broth microdilution method を用いて測定し、Wilcoxon's signed-rank test で比較した。

【結果】*M. chelonae* 以外の菌種では、イミベネムの MIC は、ファロベネムよりも有意に低値であった。ファロベネムの迅速発育菌株に対する %susceptibility (MIC ≤ 4 μg/ml) は、それぞれ、*M. peregrinum* 100%, *M. fortuitum* 86.4%, *M. chelonae* 85.7%, *M. abscessus* 28.6% であった。

【考察】ファロベネムは、*M. abscessus* 以外の菌種に対して、in vitro では十分な抗菌力を有しており、有望な経口治療薬と考えられた。*M. abscessus* はクラリスロマイシン以外に有効な経口薬が殆ど無いのが現状であり、今後の有効な薬剤の開発が必要と考えられる。

小川培地/1濃度法と BrothMIC MTB 法との結核菌薬剤耐性の判定互換性の検討

○比嘉 美也子¹, 仲宗根 勇¹, 山根 誠久²

九州抗酸菌研究会

(¹ 琉球大学・医病・検査部, ² 同・医・臨床検査医学)

【目的】平成12年5月, 日本結核病学会は, 1%小川培地を用いた比率法を結核菌を対象とする薬剤感受性試験の新しい検査法に規定した。既に我々は, NCCLS M24-T で報告された Middlebrook 7H10 寒天培地を用いた比率法と判定互換性が保証された微量液体希釈法での最小発育阻止濃度(MIC)の測定, BrothMIC MTB を開発してきた。今回 BrothMIC MTB で定量された MIC 値と日本結核病学会報告法の小川培地/1濃度法の判定互換性を検討, 解析したので報告する。

【材料および方法】試験対象菌株は, 九州抗酸菌研究会に参加する6施設で臨床材料より分離, 同定された *Mycobacterium tuberculosis complex* 106 株を使用した。小川培地/1濃度法は結核菌用感受性1濃度培地(極東製薬)を使用し, その使用説明書に従い試験した。解析対象薬剤は, streptomycin, ethambutol, kanamycin, isoniazid, rifampicin の5剤とした。また精度管理用菌株として *M. tuberculosis* ATCC 27295 株と in-house 株2株を用い, 各施設で各々3回ずつ反復測定した。

【結果と考察】精度管理用菌株の反復試験では, 215件の内, BrothMIC で設定された判定 breakpoint で9件が判定保留となり, 残る206件については感性あるいは耐性で両法はすべて一致した。臨床分離株での検討では, 55件が BrothMIC で判定保留となり, 残る581件中563件(96.9%)で両法の判定は一致した。それぞれの薬剤別での一致率も95%~99%の範囲にあった。判定が乖離した18件では, BrothMIC 感性/小川法耐性が10件, 逆に BrothMIC 耐性/小川法感性が8件の頻度で, 特定の薬剤に偏った傾向は観察されなかった。今回の検討から, 両法には一定の判定互換性が確認された。しかし臨床検査においては, 迅速性, 培養に必要なスペース, 製品管理といった点から, BrothMIC MTB が明らかに優れていると考えられた。

医療従事者の2段階ツベルクリン検査のブースター現象(発赤及び硬結)について

○東 朝幸・金城 マサ子・(沖縄県コザ保健所)譜久山 民子(沖縄県石川保健所)遠藤和郎(沖縄県立中部病院)

【目的】近年, 感染源との接触の確認として若年医療従事者の2段階法によるツベルクリン反応検査(以下ツ反と略)が推奨されている。そこで, 石川保健所では肺結核患者発生後に行う接触者検診に役立てる事を目的としてベースライン調査を行った。そこで若干の検討を加え報告する。【方法】喀痰塗抹陽性者年平均12.4名の中核病院における医療従事者342人(35.4±9.1歳)に対してツ反を実施し, 強陽性者を除いたBCG歴のある109人(32.5±6.5歳)に2段階法ツ反をした。内訳は看護婦・士が92人(84.4%)医師6人(5.5%)技師6人(5.5%)その他3人(2.3%)不明7人(1.8%)だった。【結果】全体342人の発赤径は21.8±16.3mmで陽性は257人(75.1%)で強陽性(30mm以上)は98人(29%)だった。2段階の109人では初回発赤径17.8±9.6mm硬結径11.4±7.4mm2回目は発赤径23.8±13.3mm硬結径14.2±10.8mmであった。発赤径変動の結果は(-23.0~+48.0mm)平均6.1±10.2mmで, 硬結径は(-23.0~+50.0mm)平均2.9±9.1mmで増大していた。(両方とも有意差あり P<0.01)一方, 発赤硬結とも33人(30.3%)で2回目の方が小さくなった。【考察】全体では強陽性者の割合も多く見られた。また2段階法では発赤硬結ともにブースター現象があり, 接触者検診前に2段階法を実施しておく必要性が確認できた。2段階の比較には変動幅の少ない硬結が望ましいとの報告もあるが, 我々のデータでは上下に一人づつ極端なはずれ値が出て変動幅も発赤と差がなかった。さらに, 発赤硬結とも約30%で小さく変化した。ばらつきの原因としては, 測定母集団平均への回帰やウイルス性の疾患等, 対象数が少ないこと, 測定技術の問題, BCGを受けた時期の違い, 個人差等が推測された。医療従事者は肺結核患者が発生する度にツ反検査を繰り返す事や, 非定型好酸菌による曝露等によっても影響を受ける。接触者検診時にベースラインの個人データとの比較により感染を判定することも重要ではあるが, 曝露群と非曝露群との比較等集団的な判定も考慮し, 予防投薬の適応においてはツ反の変化のみならず, 曝露を受ける手技(挿管や気管支鏡検査, 吸痰行為)や接触期間等, 総合的に判断して行うべきであると考えられる。

ツベルクリン反応陰性医療関係者に対する BCG 歴調査と BCG接種の検討

0 日野光紀, 小野靖, 小久保豊, 袖知行, 小俣雅稔, 田中庸介, 市野浩三, 五味淵誠 (日本医科大学付属千葉北総病院呼吸器センター) 葉山修陽 (同, 院内感染症対策委員会) 工藤翔二 (第四内科)

【目的】 当院のような教育病院においては若年医療関係者の比率が高く、年齢的にも BCG 接種が勧奨となり、また接種効果も減弱しうる年代層である。さらにかねがね generation gap を有する結核患者層に接するに際して、BCG による成人への効果は明らかにされていないながら、極めて期待されるところである。われわれは当院の二段階ツベルクリン反応陰性者に対し BCG 接種を行いツ反反応により評価した。

【対象と方法】 日本医科大学付属千葉北総病院 40 歳以下職員 654 名及び 41 歳以上希望者 50 名に対しツベルクリン反応二段階法を施行した。その結果、二回のツ反陰性者 49 名 (7.0%) を対象とした。このうち 10 名の退職者をのぞく 39 名に対し質問紙より過去の陽転歴、BCG 歴を調査し、その質問紙上で予防効果の不確かさや cosmetic な問題も含め BCG の副作用を十分説明したうえで希望者 32 名に BCG 接種を行い、その 4 週後に再ツベルクリン反応にて評価した。

【結果】 32 名は男性 2 名、女性 30 名。年齢平均 26.5 歳、20 歳代 25 名、30 歳代 5 名、40 歳以上 2 名。質問紙調査よりツ反陽転歴あり 6 名、なし 13 名、不覚 13 名。BCG 接種歴あり 14 名、なし 8 名、不覚 10 名であった。発赤径 20.111.9, 硬結径 2.64 であった。つまり、BCG により陽転化したもの 28 名であった。

【考察】 1) 二段階法陰性者であっても BCG 接種により陽転化する。

2) その理由は過去に BCG 接種のない例や BCG 効果の減弱化の再賦活も考えられた。

3) この結果から我々はツ反二段階法陰性者に対して BCG 接種は有用である可能性が示唆された。

結核病床を有する病院職員の二段階ツベルクリン反応検査結果の検討

○本間光信 (市立秋田総合病院第三内科)
進藤 勉 (仙北組合総合病院内科)
三浦一樹 (秋田赤十字病院内科)

【目的】 近年、問題になっている病院職員の結核集団感染の対策と、結核病床 50 床を有する当院職員の感染状況の実態を把握すること。【対象と方法】 当院全職員中、休職中の者、結核の既往歴を有する者、細胞性免疫に影響を及ぼす背景因子を持つ者等を除く医療職 448 名、非医療職 197 名の合計 645 名を対象にツベルクリン反応 (以下ツ反) 検査を施行した。結核の最近の感染の有無の診断に際し、ツ反の判定はブースター現象の影響を考慮する必要があり、二段階法で施行。1 回目のツ反検査結果 (T1) が強陽性或いは発赤径 30mm 以上となった 243 名を除いた 402 名に 2 週間後 2 回目のツ反検査 (T2) を施行し、その結果を比較し、発赤径の大きい方を、1 回目の検査で強反応を呈した者は T1 の発赤径をその個人の基準値とした。【結果】 全職員のツ反基準値は 30mm 台をピークとする一峰性の分布を呈し、年代別にみても同様の傾向であり、基準値の平均は 31.5mm、ブースター現象を示す T2-T1 の平均は 9.7mm、陰性者は 56 名 (8.7%) であった。職種別にみると医療職は非医療職に比較し、ツ反基準値の平均が大きく、T1 で強陽性或いは発赤径 30mm 以上の例が多く、陰性者は逆に少なく、いずれも統計学的に有意であった。また、発病率が一般の女性に比べ高率であることが確認されている看護婦に関し、結核病棟勤務経験者と未経験者に分けて比較すると、前者で基準値の平均が有意に大きく、T1 で強陽性或いは発赤径 30mm 以上となった例が有意に多かった。4 群いずれも T2-T1 の平均は 8~12mm 前後の範囲で認められたが、医療職と非医療職間、結核病棟勤務経験者と未経験者間に有意差は認められなかった。【考察】 結核病床を有する当院全職員のツ反発赤径は、一般的に云われている結核患者が示す 30mm 前後をピークにする正規分布に近く、結核菌感染の機会が多い職員ほどツ反基準値の平均が大きく、T1 が強陽性或いは発赤径 30mm 以上となる例も多く、既に実施している院内感染対策のさらなる拡充が必要と考えられた。また、今回の検討でもブースター現象が確認され、排菌患者との接触による新たな感染の有無の判定に採用時ツ反の二段階試験が必須であることを再認識した。

板橋区における予防可能症例の検討

○渡辺芳子 大井照 (板橋区保健所) 永田容子 (板橋健康福祉センター) 高橋洋子 (上板橋健康福祉センター) 千葉祥子 (赤塚健康福祉センター)
山下武子 森 亨 (結核予防会結核研究所)

【目的】若年者結核、高齢者結核、合併症を伴う症例、重症結核等は集団感染の危険性や様々な問題を抱え対応が困難となってきた。そこで、現状を再確認し戦略的な対策の手がかりを得るため、結核研究所の協力を得て予防可能症例の検討を行った。

【方法】1996年から1999年に東京都板橋区に新登録された初感染結核例、29歳以下の結核および30歳以上結核菌塗抹陽性肺結核患者G5号以上(以下G5以上と記す)を対象とし4年間で計19回事例検討会を実施した。予防可能例の検討では初感染結核を除いた29歳以下63例(0~14歳3例、15~19歳8例、20~29歳52例)男女比は30対33、30歳以上G5以上68例(30歳代9例、40歳代20例、50歳代22例、60歳代9例、70歳以上8例)男女比は57対11の計131例を対象とし、要因別分類およびチェック基準により検討を行った。

【結果と考察】病型は29歳以下II型21例(33.4%)、III型36例(57.1%)、肺炎6例(9.5%)、30歳以上G5以上ではI型10例(14.7%)、II型50例(73.5%)、III型8例(11.8%)であった。予防可能例は29歳以下33例(52.4%)：発見の遅れ23例うち診断の遅れ15例(肺炎、風邪、気管炎、妊婦で喘息)、定期検診の不備・不徹底12例、定期外検診の不備・不徹底8例、予防可能例からの二次感染4例であった。(重複あり) 30歳以上G5以上の予防可能例は59例(86.8%)：発見の遅れ33例うち受診の遅れ27例(保険証なし、福祉に相談、家族・友人に連れられ受診、症状悪化まで仕事、喀血で初めて受診、咳・倦怠感のみ、住所不特定等)、医療上ハイリスク者27例(DM、ガン、肝疾患等合併症例)、定期検診の長期未受診22例、定期検診の不備・不徹底10例であった。(重複あり) G5以上の若年者(~29歳)17例、中年者(30~64歳)56例、高齢者(65歳~)12例の予防可能例は、順に15例(88.2%)、52例(92.9%)、7例(58.3%)であった。また、集団感染症例は3例、院内感染症例は3例であった。今後は、医師会の機関誌等に事例を紹介し情報提供を行い、医療従事者との連携による集団感染・院内感染予防対策への積極的な支援や福祉との連携の強化等を図り、広域的な予防施策を明確にした取り組みを行っていきたい。

結核病棟を有する病院職員の

ツベルクリン反応検査成績とその経時変化

○中園智昭・尾形英雄・水谷清二(結核予防会複十字病院) 伊藤邦彦・星野齊之・吉山崇・森亨(結核予防会結核研究所)

【目的】結核の院内感染対策として職員に二段階法ツベルクリン反応検査(以下ツ反)を行い、ペーシンの反応を記録し、その後の定期(外)検診でのツ反と比較することにより感染の有無を推測し、化学予防対象者選定の目安とする報告がでていいる。そこで、当院でも職員に二段階法ツ反を実施し、更に1年後にツ反を行いその経過を追うことができたので報告する。

【方法】当院は結核91床・一般280床の病棟を有し、全職員数は約460名である。98年8~10月に結核既往歴がなく1年以内にツ反を行っていない全職員を対象に、1回目のツ反を実施し、ほぼ2週間後にその反応が強陽性以外の職員に対し2回目のツ反を実施した。さらに約1年後の99年12月にペーシンの反応が強陽性以外の職員に対し3回目のツ反を実施した。ツ反は原則として健康管理センターの医師一人が測定し、発赤の長径/硬結の横径(副反応)を記載した。

【結果】98年に243名にツ反が実施され、ペーシンの反応は発赤径 $46.3 \pm 20.8\text{mm}$ 、硬結径 $19.2 \pm 6.1\text{mm}$ であった。そのうち二段階法ツ反が行われた80名の1回目の発赤径と硬結径は $21.1 \pm 6.8\text{mm}$ 、 $12.1 \pm 4.8\text{mm}$ 、二回目はそれぞれ $29.2 \pm 16.0\text{mm}$ 、 $13.7 \pm 5.8\text{mm}$ であった。1年後の99年12月に経過の追えた38名の98および99年度の発赤径は $22.6 \pm 5.4\text{mm}$ 、 $20.1 \pm 7.0\text{mm}$ 、硬結径は $12.7 \pm 3.9\text{mm}$ 、 9.7 ± 4.8 であった。その中で10mm以上発赤径が増大したものは一人もいなかった。当院での職員の結核発病は、この15年間に3名で、今回の二段階法ツ反による検診を開始して以降には1名の発病者(57歳、看護婦、1回目のツ反 $20\text{mm}/56\text{mm}$ 二重発赤あり)があった。

【考察・結論】経過の追えた38名に感染者はいなかったと考えられ、その職員の1年後のツ反は有意に低下(発赤径: $P<0.05$ 、硬結径: $P<0.01$ 、 t 検定)していた。その原因については、一部にブスター刺激後の再減弱も考えられるが、さらに検討を要する。当院は結核病棟を有し、結核患者と接触する可能性が全職員にあると考えられるため、今後も院内感染対策の一つとして毎年ツ反を実施し、職員の中で感染の有無を調べ、化学予防対象者選定の目安としていきたいと考えている。

本院職員における二段階ツベルクリン反応検査成績の検討

○青木弘道、松本亜紀、今高晶子、奈良道哉、橋本健一、林原賢治、齋藤武文、深井志摩夫、柳内 登
(国立療養所晴嵐荘病院)

【目的】近年、結核感染対策が社会的により注目されるようになってきたことや、抗原暴露の機会の減少によると考えられるツベルクリン反応の減弱化などの理由によって、二段階ツベルクリン反応検査の重要性が増してきている。しかし、その回復効果（ブースター効果）の経時的変化や、年齢の影響などについて十分な検討がなされていないのが現状である。我々は本院職員に二段階ツベルクリン反応検査を施行し、その成績を検討した。

【対象および方法】本院職員247名に1回目のツベルクリン反応検査を行い、その発赤長径が30 mm未満であった99名に対し、2回目の検査を施行した。検査は39歳以下に限定せず全年齢層に施行した。検査の間隔は2週間から6週間としたが、最大で10週間の間隔があいた例があった。精製ツベルクリン液の皮内注射は1人の熟練した医師が行い、判定も同一の医師が行った。

【結果】二段階ツベルクリン反応検査を施行した99名の1回目の発赤長径は 17.4 ± 6.4 mm (平均±標準偏差)、硬結長径は 9.7 ± 3.8 mmであった。2回目の発赤長径は 28.0 ± 11.8 mm、硬結長径は 15.4 ± 6.1 mmであった。1回目と2回目の発赤長径差は 10.6 ± 9.6 mm、硬結長径差は 5.7 ± 6.2 mmであった。検査間隔の違いについては4週間隔の平均値が発赤長径差、硬結長径差とも最大であったが2週間隔から10週間隔のあいだに有意差を認めなかった。年齢の違いによる発赤長径差、硬結長径差にも有意差を認めなかった。

【考察およびまとめ】今回の二段階ツベルクリン反応検査による回復効果は他の報告とほぼ同等であった。40歳代、50歳代の回復効果は40歳以下とほぼ同等であり、最近の40~50歳代の推定結核菌感染率の低下を考えると、40歳以上にも二段階ツベルクリン反応検査を行うことは有用と考えられた。検査を行う間隔についてはさらに検討が必要と考えられた。

看護学生の二段階ツベルクリン反応検査成績の検討

○梶浦元晴・松浦 徹・吉友和夫
(愛知県立尾張病院内科)

【目的】看護学生は病院実習など患者に接する機会が多く、また若年者が多いので、結核感染の危険性が高い。そこで過去4年間に入学した看護学生にツベルクリン反応（以下、ツ反）検査を行い、そのうち2年間の学生には二段階ツ反を行った。これにより、若年者の一集団としての看護学生のツ反結果成績を検討し、また二段階ツ反によるブースター効果について検討した。

【対象と方法】対象は愛知県立尾張看護専門学校の平成9年から12年の入学者311名（男性20名、女性291名、平均年齢 19.1 ± 2.7 歳）。方法は一般診断用精製PPD (0.05 μ g/0.1ml)を皮内注射し、48時間後に判定した。また平成11年、12年入学者のうち、1回目のツ反が強陽性でなく発赤径が50mm未満の者132名（男性14名、女性118名）に対し2~3週間後に同様の方法で2回目のツ反を行った。

【結果】全学生の1回目のツ反結果は、陰性60名（19.3%）、弱陽性87名（28.0%）、中等度陽性147名（47.3%）、強陽性17名（5.5%）であった。発赤径を5 mm間隔のヒストグラムで表すと16~20mmをピークとする分布曲線となった。1回目ツ反の発赤径は 23.3 ± 15.5 mm、硬結径は 7.9 ± 7.9 mmであった。二段階ツ反を行った132名では、2回目のツ反により発赤径は 19.0 ± 11.6 mm、硬結径は 12.4 ± 7.1 mmの増加を認めた。発赤径の変化は1 mm以上の減少23名（17.4%）、0~9mmの増加51名（38.6%）、10mm以上の増加58名（43.9%）であった。二段階ツ反を行うことにより、1回目ツ反陰性者32名のうち18名（56.3%）が陽性と判定された。

【考察と結論】二段階ツ反を行うことにより、発赤径で約9.0mmのブースター効果を認めた。そのため二段階ツ反による基礎データがない状況では、真の感染か否かの判定が困難である。日本結核病学会予防委員会では、結核の院内感染対策として、雇い入れ時に二段階ツ反を推奨している。今後医療職として就職する前の学生の時期に、二段階ツベルクリン反応を実施し、ツ反の基礎値を知ることは重要と思われた。

院内感染事例における二段階ツベルクリン反応検査
の有用性

○矢野修一・*矢野真司・小林賀奈子・河崎雄司
斉藤慎爾・加藤和宏・宮田昌典
(国療松江病院呼吸器科、結核予防会結核研究所)

[目的] 当院入院中に肺結核を発症した筋萎縮性側索硬化症(ALS) 気切患者における院内感染対策について前年度医療従事者に施行した二段階ツベルクリン反応検査(ツ反)を踏まえて検討した。

[方法] 当院入院中の気切人工呼吸器使用ALS患者がG5号肺結核(bIII3)を発症した。接触者検診として患者に直接関わった医療従事者(医師2名、看護婦21名、看護助手2名、理学療法士2名、看護学生2名、非常勤清掃員2名)および同室患者3名の検診を施行した。患者の肺結核患者判明直後なんらかの自覚症状のあった職員には直ちに胸部X線写真、必要に応じてツ反施行した。他の者に対しては肺結核判明2ヶ月後に胸部X線写真、必要に応じてツ反施行した。

[結果] 同室患者3名の胸部X線および喀痰検査は直後から現在まで異常認めていない。医療従事者のうち、なんらかの自覚症状があり患者判明直後に検診施行した2名のうち1名においてツ反の明らかな増強があり予防内服開始した。患者判明2ヶ月後に施行したツ反において前年施行の二段階ツ反に比して明らかな増強のあった者が3名あったが、このうち1名は胸部X線写真において左上葉に浸潤影を認め発病と考えられ抗結核薬投与開始し、残り2名は予防内服開始した。気切患者において肺結核を発症した場合、医療従事者への感染の危険性は極めて高いと考えられた。

[考案] 前年度の二段階ツ反を踏まえて感染事例発生後の検診にて感染者3名、発病者1名が発見され、それぞれ予防内服および治療施行した。二段階ツ反施行されず、ツ反基礎値の把握ができていない場合には予防内服の適応になる接触者は相当に増えると考えられ、二段階ツ反が重要であると考えられる。[結論] 二段階ツ反にてツ反の基礎値を把握しておくことは感染事例発生の際の感染対策を効率的に行うために有用であった。

結核院内感染対策

一結核予防会複十字病院における取り組み一

○中島由槻・水谷清二・尾形英雄
(結核予防会複十字病院感染対策委員会)

[目的] 近年結核の院内感染が多発している。医療機関においては、結核低既感染率の現状下、今までの結核発病予防対策のみならず、感染予防の観点から種々の対策が採られるべきである。結核予防会複十字病院では、平成11年度に国の多剤耐性結核拠点施設の指定を受けると共に、平成7年度から種々の資金で、施設の整備を中心とした高レベルの結核感染防止対策を導入してきた。平成12年度にそれらがほぼ完了したので、今回その概要を報告する。[結核感染の基本的考え方] 結核のほとんどは、空中に浮遊する飛沫核である結核菌を、肺胞レベルに吸い込むことによる空気感染(飛沫核感染)である。従ってその予防は、1)排菌源である患者への対応(患者の隔離、患者のマスク着用、咳嗽誘発処置時の対策)、2)空気浄化(陰圧室の使用、適正な換気回数、HEPAフィルターや紫外線の使用)、3)結核菌吸入の防止(N95マスク等の着用)の3点に要約される。これらの点を考慮し当院では以下の対策を施行した。[複十字病院の対策] □ 施設整備: 1) 1結核病棟(4B,41床)の全面的改修-前室設置、病棟陰圧化、室内空気浄化対策(ACH8回,HEPA)、2) 呼吸器外来結核排菌患者用待合室・診察室設置(陰圧,ACH 22 回)、3) 採痰ブース設置、4) 新築呼吸器外科病棟内に陰圧可能準クリーンルームを2個室設置、5) 新築手術室内に、陰圧手術室を1室設置、6) 気管支鏡用内視鏡室に循環式空気浄化装置の設置、7) 歯科診察室、理髪室内にパネル型循環式空気浄化装置の設置、8) 細菌検査室の全面的改修、結核菌用…P3対応、一般菌用…P2対応、安全キャビネット3台、9) 病理解剖室の全面改修。□ 運営面: 1) 外来におけるトリアージ(選択診察)制度の導入、2) 感性結核菌塗抹陽性患者の化療初期と、排菌多剤耐性結核患者の隔離の徹底(4B病棟収容)、3) 結核菌を含む検体のP3対応細菌検査室内での処理、4) 肺結核の手術および術後での、陰圧手術室と呼吸器外科病棟陰圧室の使用、5) 排菌患者の気管支鏡検査時の対策、6) 採痰ブースの使用、7) 職員のN95マスク使用の徹底、8) 患者のフェイスガード手術マスクの着用。9) ツ反強陽性者以外の職員のツ反経年的施行。[結語] 今回導入された対策は完璧ではないが、我々は結核感染の危険性は、従来より遙かに低下したと評価している。

感染危険度指数が0でも集団発生に至ったある精神病院における結核集団感染

○座安 清（国立療養所宮城病院呼吸器科）

【目的】精神病院は閉鎖された特殊な環境にあり、一度結核患者が発生すると集団感染へと発展しやすい。今回精神病院での結核集団感染予防策を考える上で興味ある事例を経験したので報告する。

【事例】病床数 254 床、職員数約 140 人、5 病棟からなる精神病院で 6 例の患者発生をみた集団感染例である。平成 11 年 9 月 22 日の定期検診の胸部 X 線で 45 歳の男性患者に空洞のある胸部異常影が発見された。同年 9 月 29 日当科受診。喀痰結核菌塗抹陰性、PCR 陰性であったが培養は陽性。その後胸部異常影で 5 人が受診し、塗抹陽性は 1 人、1 人は塗抹、培養とも陰性。全員同一病棟の患者。塗抹陽性の患者は 2 日後に他病にて死亡。RFLP 解析において培養のみ陽性の 4 人は同一と判定されたが、塗抹陽性の患者は不一致。死亡した患者以外は抗結核剤にて順調に改善。今回の事例の問題点 1、この精神病院では平成 9 年に 53 歳の男性患者が肺結核を発病、当院にて 1 年間入院治療。この患者も喀痰結核菌塗抹陰性、胃液結核菌塗抹陽性のため定期外検診の胸部 X 線検査が 8 ヶ月後の一回のみで終了となっていた。2、一人の患者は胸部 X 線異常影が最初に発見された平成 9 年の時点で専門医に相談したが肺癌が疑わしいと言われたため、肺癌なら治療はいらないと本人と家族の希望があり。その後放置。3、RFLP 解析で同一であった 4 人は喀痰結核菌塗抹陰性であった。

【結論】1、精神病院では病棟が閉鎖されている空間のため、たとえ感染危険度指数が 0 でも定期外集団検診が不要とすべきではない。

2、専門医は安易に肺癌と断定的に話すべきではない。

典型的な感染者分布を示した事業所内肺結核の 1 例

○田近 京子、添野 武彦、佐々木加奈枝、松前 克美（秋田市保健所）

【はじめに】学校や職場、または老人施設などの限られた空間で肺結核患者が発生すると、その周囲には容易に感染を惹き起こし、感染の程度はほぼ同心円状の分布を示すと考えられる。我々はこの度、複合事業所内で発生した症例の接触者調査を行ったところ、極めて典型的な感染者の分布をみた事例を経験したので報告する。

【症例】36歳、独身男性、システムエンジニア。家族歴・既往歴に肺結核は認めない。離婚歴があり、現在独身のためか食生活は全く出鱈目で、夕食のみ摂取し、日中は清涼飲料水を多量に摂取して済ませるとい生活が続いていた。平成12年5月頃から食欲不振、体重減少（2カ月で7kg減）、寝汗などがあったが放置していた。8月中旬から咳嗽が持続し、市販薬を服用したが軽快せず、9月下旬には胸痛も加わった。10月3日某開業医を受診し、胸部X線写真の異常と、喀痰塗抹陽性（G2号）が判明し、肺結核（rII2）として市立秋田総合病院へ入院となった。入院後の喀痰検査ではG5号であった。

【接触者検診結果】この症例の重要度7.5で、重要と診断される。約63m²の職場には12人の同僚がいた。入口側の一角の中央に患者の机があり、この周囲に9人働いていた。ツ反応では両脇と対面側の4人が58～100mm、背側の2人は65・70mmで、硬結、水疱、壊死などの強い反応であった。ほぼ同じ場所でも感染なしと判定された人達は出張がちで、患者との接触時間は短かった。X線写真では発病者は認めていない。年齢に応じて予防内服または自費による内服と判定した。患者は愛煙家で、喫煙仲間については検索中である。【考察・まとめ】机を接する狭い職場環境下で濃厚感染が起こり、典型的なツ反応の分布を示した事例である。接触者検診を進めるうえで示唆に富んでいるとともに、患者の今後の治療に当たり、食生活指導の重要性を認識させられた症例である。

名古屋市内の高校において発生した結核集団感染の一事例

○安藤勝也(名古屋市守山保健所)、
山中克己(名古屋市立中央看護専門学校)

〔目的〕高校の教諭に肺結核が発症し、それにより同高校で教職員1名並びに生徒4名の肺結核患者等と68名の予防内服の患者が集団発生したので報告する。〔対象〕初発患者は27歳の男性で、M商業高校教諭、1年3・6組、2年4・5・6組に簿記を教えていた。3年1組の副担任であり、バトミントン部の顧問をしていた。平成11年11月より時々軽い咳の症状があり、近医Aにて診察を受けていた。12月24日咳、39度熱発、悪寒あり、同医より風邪として内服薬と点滴を受けた。平成12年1月中旬、咳のため近医B受診し胸部X-P上異常所見あるため、1月26日N病院紹介され、1月27日入院した。ガフキー8号が検出され、学会分類bⅡ₂(非広汎空洞型)、感染危険度指数は16であった。2月7日学校より当保健所に連絡があり、定期外検診として教職員63名、学生153名の合計216名を対象者とした。〔結果〕直後の定期外検診により、1名の生徒がX-Pより肺結核と診断され、ツ反より23名の生徒が予防内服となった(うち2名は、予防内服拒否)。2か月後の定期外検診にて、X-Pにより2名の生徒が肺結核、1名の生徒が結核性胸膜炎と診断され、1名の職員が肺結核(塗抹陰性、培養陽性)と診断された。ツ反より生徒42名と職員3名の合計45名が予防内服となった。6か月後の定期外検診において生徒2名が予防内服となった。なお初発患者の家族検診において兄が結核性胸膜炎と診断され、また親戚の子供1名が予防内服となった。〔考察〕初発患者は平成11年4月に同高校の新任の教諭となり、同年4月の職場検診で異常無く11月より咳があり翌年の2月1日肺結核と診断されていることより、この4月から9月までの間に感染したか、または再燃したと考えられた。本人の家族には結核患者を認めず、また結核患者との交流も無かった。今後、職場検診として、若い教諭に対するツ反検査の導入も考慮すべきかもしれない。またドクターズ・ディレイは、地域の臨床医の結核に対する認識が必要と思われた。

居酒屋で感染したと考えられた、結核の小規模集団感染

○中村洋一・尾長谷 靖・須山尚史(長崎市立病院成人病センター 内科)・高橋光良(結核予防会結核研究所)・宮崎泰可・柳原克紀・宮崎義継・東山康仁・平潟洋一・門田淳一・田代隆良・河野 茂(長崎大学第二内科)

〔背景〕結核集団感染は、「同一の感染源が、2家族以上にまたがり、20人以上に結核を感染させた場合をいう。ただし、発病者1人は6人が感染したのとして感染者数を計算する。」と定義される。小規模感染は、「感染者が20人に満たなくても、1人の感染源が2家族以上にまたがり、5人以上に感染させ、あるいは2人以上が発病した場合」と定義される。通常集団感染を起こす要因として排菌量と有症状期間、被暴露集団の年齢と免疫状態や接触の程度と接触時間、換気などがあげられる。今回、我々は、接触時間も短く、全例免疫低下などの感染発病リスクのない集団に発生した小規模集団感染を経験した。

〔症例〕症例Aは、1997年発症の肺結核、抗結核薬を8ヶ月投与し治療終了していた。1998年症例Aは全身倦怠感が出現し、再診したところ、肺結核再発として当院入院となった。入院後、症例Aと入院中の3人が知人であったことが判明した。詳細な病歴を聴取したところ、ある居酒屋で接点があったことがわかり、4人は居住地、職業とも異なり、居酒屋以外での接点はなかった。小規模集団感染を疑い、感染源の同定のため、結核菌の restriction fragment length polymorphism (RFLP)を施行し、検討した。

〔結果〕症例A、B、C、Dの結核菌は同じRFLPパターンを示し、居酒屋にて同一感染源から感染・発病したものと考えられた。

以上からRFLPを用いて、集団感染の感染源を推定しえた小規模肺結核集団感染を経験した。集団感染につき、若干の文献的考察も加えて報告する。

開胸術により集団感染したと考えられた結核院内感染の1事例

○ 宮崎義雄¹⁾・柳原克紀¹⁾・東山康人¹⁾・平潟洋一²⁾・
門田淳一¹⁾・永武 毅³⁾・河野 茂¹⁾
(長崎大学医学部第二内科¹⁾、検査部²⁾、熱研内科³⁾)

【背景】結核の院内感染に関しては、医師や患者が感染源となった多くの事例が報告されている。今回われわれは、陳旧性肺結核と考えられていた患者の手術により職員に集団感染を起こしたと考えられた事例を経験したので、その後の対策を含め報告する。

【症例および定期外検診】64歳、女性、検診において左下肺野に異常陰影を指摘され、検査の結果、肺癌と診断され、左下葉切除術を施行された。術前の胸部エックス線写真では、両側肺尖部に石灰化を伴う索状陰影を認め陳旧性肺結核と考えられたが、抗酸菌検査が提出された。手術が施行された後に、喀痰で抗酸菌塗抹陽性と判明し、病棟、手術場やICUにおける院内感染が疑われたため、約160名に対して、患者との接触歴聴取、ツベルクリン皮内反応および胸部エックス線撮影を施行した。

【定期外検診の結果】ツベルクリン皮内反応の分布では、二峰性のピークがみられ集団感染があったことが疑われた。ツ反の結果と患者との接触歴から感染が疑われた21名に対してINHの予防投与が行われたが、7名(33%)に副作用がみられた。1年後の胸部エックス線写真で、院内感染によると考えられた発病者はみられなかった。

【その後の結核対策】①直接通知の徹底：検査部から臨床科への通知の遅れや行き違いも、集団感染の重要な要因と考えられたため、結核菌陽性の通知は主治医に直接伝えることを徹底した。②ツ反のベースライン値の把握：院内感染が疑われた際のツ反の診断的価値を高めるため、全職員を対象にツ反のベースライン値を測定した。③空気感染に対する設備の点検：結核病棟、検査室、手術室、ICU、透析室などの現有設備において結核疑診患者の取り扱いの可否について、取り決めを行った。④マニュアル作製：上記の項目や、病院における結核(疑診)患者の取り扱い、職員に対する対策などを含めた、マニュアルを作製した。(共同研究協力者：赤嶺 晋治・渡辺 浩・岡 忠之・綾部公懿・上平 憲)

某学園における集団感染事例の検討と
RFLP分析の有効性について

○ 船橋香緒里(愛知県江南保健所)
加藤昌弘(健康福祉部健康対策課)

【目的】近年病院や老人福祉施設での集団感染が話題となっているが、今回T学園卒業生を中心とした集団感染事例を経験したので、その経緯と対応について報告する。

【事例】症例①(初発患者)：18歳(男性)高校3年生 1998年12月下旬から咳嗽・発熱を認め、風邪と診断。なお症状軽減しないため再診し、肺炎・気胸と診断され治療。1999年2月に肺結核(b112・喀痰塗沫G6号)と診断。

症例②20歳(男)M大学2年生 1999年4月学校検診にて胸部X線異常認めず。2000年4月下旬から咳嗽・発熱を認め近医受診し、結核が疑われ結核専門病院受診。同年5月肺結核(l113・喀痰塗沫G4号)と診断。

症例③20歳(女)T大学2年生 1999年4月学校検診にて胸部X線異常認めず。2000年4月学校検診にて胸部X線要精検となり総合病院受診。同年5月肺結核(r112・喀痰塗沫陰性)と診断される。同年7月喀痰培養陽性となる。

症例④20歳(男)K大学2年生 1999年4月学校検診にて胸部X線異常認めず。2000年6月上旬から咳嗽・痰・発熱を認め、近医受診したところ、風邪と診断され治療。その後咳血し総合病院受診。同年7月肺結核(l112・喀痰塗沫G4号)と診断。

症例⑤37歳(男)T学園教諭 1999年4月及び2000年4月職場検診にて胸部X線異常認めず。7月下旬から咳嗽・発熱を認め近医受診したところ、結核が疑われ、結核専門病院紹介され受診。同月肺結核(l112・喀痰塗沫G4号)と診断。

【事例の接触状況及びRFLP分析結果】

症例①～④は同学年同クラス、症例⑤は当時副担任であった。症例②が登録された時点で、同クラス卒業生にアンケート調査を実施し、症例③が治療中であることを把握。その後調査途中で症例④⑤が発病した。検体のなかった症例①を除き、菌株の得られた症例②～⑤のRFLP分析検査(結核研究所実施)を行ったところ、すべて同一パターンであった。

【考察及び結論】

(1) 症例⑤も含め、症例②～④の生活歴、既往歴から判断して、高校時代の感染に基づく集団感染事例であることが強く示唆された。

(2) RFLP分析検査は、集団感染を疑う時間的、地理的散発事例において、その確認に極めて有効であることが示された。

(3) 症例②～⑤は、所轄保健所が異なりそれぞれ定期外検診を実施したが、個々の症例を検討する時もRFLP分析検査の果たす役割が大きいことが示された。

(4) 2人目の発病が初発患者より1年以上経過しており、今後同様なケースの対応に関して定期外検診の実施方法について難しさを感じた。

地域基幹病院における二段階ツベルクリン反応検査並びにインターフェロニンγテスト成績の検討

○宮澤裕¹、瀧澤弘隆²、村田研吾¹、鈴木恵理³（栃木県厚生連塩谷総合病院呼吸器内科¹、千葉大学肺癌研究施設内科²、厚生連上都賀総合病院内科³）

【目的】当院は結核病棟を持たない病床数300床の総合病院であるが、病診連携、症状受診等で結核患者が一般内科外来に受診する可能性が高い。そこで水際作戦として咳嗽喀痰を主訴とする患者に抗酸菌培養を施行し、結核疑診が強い例には至急ガフキー検査を行い、G3-4号以上陽性者は速やかに結核専門病院に送って排菌患者侵入防御を図って来た。院内感染例は無かったが、平成12年度からの新採用者全員への二段階ツ反実施に先立ち判定ベースライン均一化を目的に全職員を対象として二段階ツ反とインターフェロニンγ（以下IF-γ）テストを実施した。

【対象・方法】ツ反強陽性既往者を除く全職員に対し文書と口頭で趣旨説明を行った上同意の得られた職員に対し実施した。その際に誤り無く対応した職員254名を対象に成績を分析した。第2回ツ反は1回目発赤が29mm以下の者を対象とし、第2回での29歳以下ツ反陰性者にBCG接種を勧奨した。

【成績】全職員349名のうち75名が不参加で、理由は非同意52、強陽性既往15、妊娠等8例であった。254名中、男女別では男56、女198名、年齢33.8±11.3歳、職種別では医師16、看護婦139、理学療法士2、臨床検査技師14、放射線技師9、薬剤師10、栄養科20、事務職44名であった。第1回ツ反検査では発赤長径は19.8±9.6mm、硬結径は13.2±6.4mmで、第2回ツ反は発赤径21.1±11.7mm、硬結径11.9±5.8mmであった。第1回で発赤30mm以上或いは二重発赤等を示す強陽性者は100名で、各母集団に占める割合は、医師、検査技師、看護婦、放射線技師の順で医療職に高かった。しかしツ反歴強陽性で参加除外した15名を加えると看護婦は51.3%と医師に次いだ。強陽性者の21.0%に結核病棟勤務歴等の関連要因が認められた。IF-γテストとの相関は慎重に判断すべきと考えられた。

【総括】今回の二段階ツ反実施で、職歴、既往歴等に結核関連要因を認めない強陽性者の割合が高く示された点は、地域基幹病院が否応なしに結核侵入の脅威に曝されている事実を示唆し、平時における感染・発病防御体制の重要性を示すと考えられる。

二段階ツベルクリン反応検査に関する基礎的研究—とくにインターフェロニンγ分泌能との関連

○松本憲子（宮崎県立看護大学）・原田登之・樋口一恵・森 亨（結核予防会結核研究所）

【目的】BCG既接種者が大半を占める若年成人における二段階ツベルクリン反応の所見を関連要因、とくに全血の抗原刺激によるインターフェロニンγ分泌との関連において検討する。

【方法】年齢18～29歳の看護大学生205人について、約2ヶ月の間隔で一般診断用ツベルクリン反応検査を反復する。第2回目の検査対象は第1回目の検査で発赤が30mm未満の者に限る。検査に先立ち採血し、これに抗原を添加し24時間後血中INFγを定量した（CSL社Quantiferon-TB™による）。抗原としてPPDを用い、一部の者にはさらにESAT-6を用いた。BCG接種歴、結核患者との接触歴、およびこれら諸測定値の間の相関を分析・検討した。

【結果】二段階検査は130人について行われた。第1回の反応は発赤平均（標準偏差）18.2mm（6.6mm）、硬結平均12.3mm（5.2mm）、第2回目の反応はそれぞれ26.8mm（12.6mm）、14.5mm（4.9mm）であり、第1回検査に比し8.5mm（10.5mm）、2.2mm（4.3mm）増大していた。第1回目と第2回目の反応径の相関は発赤で0.556、硬結で0.636とかなり相関し、また第1回目の反応径と増大幅の相関は、発赤は0.04と無相関であるが、硬結は-0.477と逆相関していた。INFγと2回検査間の増大幅との関係は無相関であった（相関係数は発赤-0.015、硬結で-0.126）。ESAT-6でも結果は同様であった。

【検討】BCG期接種集団においてみられるブースター現象（回復効果）は、中学生時代に最後のツベルクリン反応検査を受け、その後5～6年を経た者では発赤で平均8.5mmに及ぶが硬結は平均2.2mmと意外に小幅であった。これらの成績の解釈については「母集団平均への回帰」の効果による見せかけの相関や偏りの可能性を考える必要があるが、上記の所見は繰り返してツベルクリン反応検査の所見の解釈上重要である。また少なくともこのような条件下でみられるブースター現象は、PPDやESAT-6に対するINFγ応答と明らかに関係する現象ではないものであることがうかがわれた。

京都府下の衛生検査所で発生した結核集団感染

○中谷光一*・倉澤卓也*・佐藤敦夫*・坪井知正*・
露口一成*・池田雄史*・游 逸明**・金井廣一***
(国立療養所南京都病院呼吸器科*・同放射線科**・
京都府宇治保健所***)

【目的】'97年より再び増加に転じたとは言え、我が国の若年者の結核罹患率は低く、結核低蔓延時代を迎えていると言えよう。その中で結核集団感染は罹患率を引き上げる重要な要因の一つである。今回我々は京都府下の衛生検査所で発生した結核集団感染を経験し、特に、結核発症初期の胸部画像所見に対して検討を加えたので、報告する。

【対象】集団発生が報告された京都府下の1衛生検査所にて、平成11年4月～平成11年12月に勤務した342人について定期的観察を行った(対象①)。このうち20名の結核患者が発症したため、胸部画像につき検討した(対象②)。

【方法】H11/4発端者が医療機関を受診。同月定期検診、同年8月・12月に2回の定期外検診、翌年4月に定期検診を行った。検診異常者及び症状が存在し医療機関を受診した者は、保健所もしくは医療機関で精密検査を受けた。発症者の把握は保健所が行った。

【結果】対象①342名の内、結核症と診断されたのは20例であった(対象②)。対象②20例のうち1例は病歴より集団発生ではなく同時期発症症例と考えたため除外した。残りの19例のうち、15例が検診異常者であり、4例が有症状受診であった。17例が肺結核症であり、2例が結核性胸膜炎であった(合併症例はなかった。)。肺結核症の一例は頸部リンパ節結核を合併した。排菌陽性は6例で全例RFLPが一致した。空洞症例は5例であり、非空洞症例は14例であった。なお、CTを検討できたのは14例であった。

【結語】活動性結核患者が発生した際、適当な間隔をあけて検診を行い、更に細心の注意を払い軽微な画像変化を見逃さない様にすべきである。

当院における結核菌陽性患者のまとめ

○高野智子 佐藤信英 下出久雄(大田病院呼吸器内科)

【目的】近年、再興感染症として結核が問題となっている。180床の一般市中病院である当院の結核発生状況を明らかにするため、結核菌陽性患者の推移、臨床背景を検討する。

【対象と方法】1995年から2000年10月までに当院で診断した排菌陽性の結核症患者を対象として、カルテ記載、データをもとにretrospectiveに検討した。また、1991年から1994年の排菌データと比較した。

【結果】菌陽性患者は96例、男性72例、女性24例。年齢は20-94歳(平均64.3歳)。年次ごとでは95年17例、96年18例、97年12例、98年15例、99年20例、2000年10月までで14例であった。塗沫陽性患者数は、54例(56.3%)、1剤以上の薬剤耐性例は13例(13.5%)うち2例は他院治療中断例であった。喀痰、胃液、気管支鏡検体よりの菌検出が86例、うち2例で胸水、1例で尿より同時に検出している。胸水及び胸膜のみからの検出は9例、骨、皮下膿瘍よりの検出が1例であった。気管支鏡で診断された症例が15例、胸腔鏡が1例であった。受診理由は症状受診で、初診の割合が高く、他疾患での外来管理中、健診症例での胸部異常影の指摘であった。入院時の塗沫陽性例で、診断が1週間以上遅れた症例は5例で、2例は喀痰喀出が困難で胃液採取までに時間を要した。3例は他疾患入院でのdoctor's delayであった。死亡症例は8例、結核が直接死因につながったと思われるものが5例であった。

【考察】排菌陽性例は、95年から99年の5年間で年平均16.4例、91年から94年の4年間では平均18.8例で増加は見られなかった。塗沫陽性例は、前者で56.3%、後者は62.7%と大きな変化はなかった。耐性菌の比率は、前者で13.5%、後者で13.3%。RFP耐性はそれぞれ1例づつで、INH、RFP2剤の初回耐性例は認められなかった。呼吸器科以外での入院にdoctor's delayが認められ問題となった。対策として当院では外来胸部XPに加え、入院時の胸部XPも呼吸器科医師がチェックするシステムに変更した。
【結語】1991年から2000年の間で結核患者に大きな変化は認められなかった。

当院における糖尿病合併肺結核症の現況

○内本定彦, 後藤 武, 鎌田紀子, 川口 俊
(大阪市立北市民病院内科)

肺結核の罹患率は、最近やや増加に転じており、特に免疫能の低下した患者の発症が増加している。糖尿病は、免疫能を低下させる重要な疾患の一つであり、糖尿病患者の肺結核発症の相対危険率は高いことが報告されている。肺結核に合併する糖尿病患者の割合は、以前は10%未満であったが、最近では増加傾向にあり、20%近くに達するとの報告もみられる。そこで今回我々は、当院に平成11年に入院した肺結核患者122例について、糖尿病との関連について検討した。122例のうち糖尿病患者は26例で、合併率は21.3%と、従来報告より高率であった。今回肺結核の診断時にはじめて糖尿病を指摘された症例やすでに糖尿病と診断されいながら治療を自己中断していた症例が多くみられた。また糖尿病の治療の内訳は、食事療法単独が12例、経口血糖降下剤等の内服治療が4例、インスリン治療が8例であった。さらにその他糖尿病の病像との関連等について報告する。

当院における抗酸菌排菌陽性紹介患者の検討

国立療養所刀根山病院内科 ○中川 勝, 前倉亮治,
横田総一郎, 伊藤正己, 小倉 剛

【目的】一般医療機関より、肺結核を疑う患者を結核専門機関へ紹介する理由は主に、胸部レ線より肺結核を疑うか、喀痰等より抗酸菌を検出することである。そこで今回我々は紹介医で抗酸菌の排菌を有する患者の当院での排菌状態に関して、当初の排菌状態、紹介医での治療、胸部レ線の状態等に関して検討した。

【対象】1998年1月～12月の間に当院外来へ抗酸菌塗沫、培養、PCRあるいはMTD法が陽性として紹介された127名を対象とした。

【結果と考察】まず紹介医と当院での排菌状態の変化について検討した。紹介医の塗沫陽性は92例であり、これが当院では塗沫陽性42例(45.7%)と減少し、排菌陰性化は19例(20.7%)であった。培養陽性例は15例で、当院では塗沫陽性例は存在せず、排菌陽性は塗沫2例、PCR/MTD3例、排菌陰性が9例(60%)であった。PCR/MTD法のみ陽性は20例であったが、当院での排菌者は塗沫4例を含めた9例であり、排菌陰性は8例であった。これは紹介医で塗沫検査を行わず、遺伝子検索のみを行っている施設が存在が考えられる。紹介医の塗沫陽性例に関して、比較的少量排菌のG1/2号44例とそれ以上の中大量排菌48例とに層別化して検討したが、前者では塗沫11例、培養13例、PCR/MTD1例が陽性、排菌陰性は14例であった。後者では塗沫31例、培養10例が陽性、排菌陰性は5例であり、両者で排菌の有無に関して統計学的有意差を認めなかった(p=0.058)。次に紹介医での治療の影響に関して、排菌量が多いと考えられる塗沫陽性群で検討した。紹介医で治療を開始した40症例では当院で、排菌陽性27例、排菌陰性10例であり、紹介医無治療の52例では、排菌陽性39例、排菌陰性9例であった。治療期間が短いのか排菌陰性化に関して有意差を認めなかった。最後に当院入院時に胸部レ線所見陰性症例は9例であり、非定型抗酸菌と結核菌と判明した各1例を除き、当院で全例排菌陰性であった。

【結論】最後に述べた胸部レ線所見陰性の症例のかなりの部分に抗酸菌検査偽陽性の可能性があり、このような場合臨床家の目で十分に吟味する必要がある。

当院における活動性肺結核患者の在院日数の推移について、ピラジナミド（PZA）導入前後の比較を中心に

○井上哲郎，種田和清，郡 義明，田口善夫，田中栄作，加藤晃史，櫻本 稔，前田勇司，馬庭厚（天理よろづ相談所病院呼吸器内科）

＜背景＞1996年にPZAを含む抗結核療法が標準療法に加えられ、排菌陰性化に要する期間が短縮されることが報告されている。当院でもPZAを含む抗結核療法の導入と前後して退院基準を見直し、在院日数の短縮を図る方針としている。＜目的＞PZA導入および退院基準の見直しによって、実際にどの程度、当院における活動性肺結核患者の在院日数が短縮されたかを検討するとともに、在院日数の短縮によって生じる可能性のあるマイナス面（副作用、通院治療中の自己中断、再発など）の増加がないかどうか検討すること。＜対象と方法＞当院に入院した活動性肺結核患者（初回治療例）をPZA導入前のA群（1992年4月～1996年3月入院）、PZA導入後のB群（1996年4月～2000年3月入院）に分類し、それぞれ在院日数、PZA投与の有無、副作用、通院治療中の自己中断や再発、また塗抹陽性例に関しては排菌陰性化までの月数、などについてretrospectiveに比較検討した。事故退院や死亡例は除外した。＜結果＞在院日数は、活動性肺結核全体ではA群（N=200）平均133.8日（中央値129.5日）、B群（N=234）平均63.7日（中央値54.0日）、塗抹陽性例に限るとA群（N=147）平均147.5日（中央値143.0日）、B群（N=154）平均73.0日（中央値64.0日）、といずれもB群で短縮を認めた。PZA投与率はA群23.3%、B群80.1%であった。副作用、自己中断、再発などのマイナス面の増加は現時点では認められなかった。塗抹陽性例の排菌陰性化までの平均月数はA群2.5ヶ月、B群1.8ヶ月とB群で短縮を認めた。＜結論＞PZAを含む抗結核療法の導入と前後して、当院の活動性肺結核患者の在院日数は著明に短縮した。在院日数の短縮によって生じる可能性のあるマイナス面（副作用、通院治療中の自己中断、再発など）の増加は認められなかった。在院日数の短縮化は、患者の早期社会復帰につながり、また医療経済学的な有用性も大きいものと思われた。

結核病棟のない一般病院での結核症例の臨床的検討

○松田良信、山下博美、山口宏茂（宝塚市立病院呼吸器科）折田 環、松本ひろみ、石村さおり（同中央検査室）

〔目的〕近年、肺結核症が増加していると言われるが、結核病棟を有しない一般病院でのその報告は少ない。過去2年間における当院での外来あるいは入院患者で結核と診断された症例の臨床的検討を行ったので報告する。

〔対象と方法〕1歳の小児例の1例を除外し、結核菌の証明のあるものあるいは組織学的に結核と診断された29例（男20例、女9例）について検討した。平均年齢は58.5歳で、肺結核症23例、結核性胸膜炎5例、腋窩リンパ節結核1例であった。

〔肺結核〕23例中、喀痰検査のみで診断されたのは、14例であった。そのうち、塗抹陽性は6例、PCR法陽性は9例、培養のみ陽性は3例であった。気管支鏡検査で診断されたものは8例、VATSで診断されたものは、1例であった。肺癌合併は3例であり、胃癌の術後で抗癌剤の内服中のものが2例みられた。

〔結核性胸膜炎〕5例中2例が胸膜生検で、1例がVATSで組織学的に診断され、2例は、胸水培養陽性で判明した。

〔腋窩リンパ節結核〕64歳の女性で、腋窩リンパ節生検にて診断された。

以上29例中、13例が当院にて治療され、16例が結核病棟のある病院に転入院して治療を受けた。

〔考察〕当院での結核患者は、発熱、血痰を主訴に初診することが多く、胸部異常影の精査依頼として初診する場合も多い。また、以前より当院で癌治療を受けている経過中に発症する場合も散見された。院内感染の予防としても、結核の診断は早急に行われるべきであり、喀痰のPCR法による結核の診断と、気管支鏡検査による検体の採取は、診断の迅速化に大きく寄与していると考えられた。近年、結核患者は増加していると言われる中、人口約21万人の宝塚市において、呼吸器内科、呼吸器外科を標榜している病院は、当院だけであり、結核病棟をもたないとしても、結核の診断治療に対する当院の果たすべき役割は大きい。今後とも結核という疾患も忘れずに、日常診療にあたっていきたい。

結核病床を持たない一般総合病院における
15年間の肺結核症の推移

○草薨芳明・小林 新・伊藤貞男（中通り総合病院
呼吸器科），川村光夫・折野公人（呼吸器外科）

〔目的〕我が国における肺結核症の減少傾向の鈍化と集団感染の増加が関心を呼んでいる。結核病床を持たず救急搬入例の多い当院での肺結核症例の実態を過去15年間にわたって検討した。

〔対象と方法〕当院は539床、1日外来数平均約1,450名、救急車の搬入台数は年間2,500台余りの一次から三次機能を持った秋田市内の病院である。塗抹陽性の肺結核と判明した場合、多くは速やかに結核病床のある病院へ転院させているが塗抹陰性で排菌量が少ない場合、外来治療を継続することが多い。1985年から1999年の15年間に経験した肺結核症例（排菌陽性例に限定）について5年毎に年代を分けてまとめた。

〔結果〕結核菌陽性の肺結核症例は1985年から1989年（Ⅰ期とする）が65例（うち塗抹陽性44例）、1990年から1994年（Ⅱ期）が64例（塗抹陽性37例）、1995年から1999年（Ⅲ期）が40例（塗抹陽性15例）だった。性別ではⅠ期は男52例、女13例、Ⅱ期は男44例、女20例、Ⅲ期は男29例、女11例だった。また平均年齢はそれぞれ55.5±17.3歳、58.2±18.0歳、65.2±18.2歳であった。患者管理上、問題となる入院後塗抹陽性と判明した例はⅠ期33例、Ⅱ期19例、Ⅲ期11例だった。これらが診断されるまでの平均在院期間はⅠ期12.7日（最長51日）、Ⅱ期22.7日（最長128日）、Ⅲ期10.8日（最長26日）だった。なおこの間、職員の肺結核は15年間で10名（臨床診断例を含む）で、塗抹陽性培養陽性例は2例、塗抹陰性培養陽性例は4例だった。職種別では看護婦（看護助手含む）が7名、ほか医師、放射線技師、病理検査技師がそれぞれ1名で集団感染事例はなかった。職員の肺結核発病の原因として特定の患者が推定されたケースはなかった。

〔結論〕肺結核排菌例は最近5年間に減少しており、特に塗抹陽性例が減っていた。また患者の高齢化が進んでいた。入院症例での塗抹陽性肺結核の早期診断による在院期間の短縮がみられた。職員の肺結核も多くはないが集団感染の予防上、その対策が大事である。

結核病棟を有さない一般病院における喀痰塗抹陽性
患者の検討

○佐々木信、望月吉郎、中原保治、田中明、河村哲治
（国立姫路病院内科）

〔目的〕当院内科の喀痰塗抹陽性肺結核症例について、外来で診断され専門病院へ転院した症例と入院後に診断された症例についてその臨床像を比較し、一般病床への塗抹陽性患者の入院を避け得るかどうか検討した。

〔対象と方法〕1995年1月から2000年7月までに当院で診断された喀痰塗抹陽性肺結核患者78名（外来62名、入院16名）について、臨床像、画像・検査所見をretrospectivelyに検討した。

〔結果〕(1)外来診断患者は男性39例、女性23例で、平均年齢は56歳であった。入院患者は、男性11例、女性5例で、平均年齢は67歳であった。

(2)外来患者の主訴は多い順に、咳嗽・喀痰(55%)、胸部異常影精査(24%)、発熱(22%)であった。入院患者の主訴は咳嗽・喀痰(56%)、呼吸困難(37%)、発熱(31%)であった。

(3)外来患者の大多数(90%)は胸部レ線像により受診時に肺結核症を強く疑われていた。入院患者の胸部レ線像は基礎疾患による修飾のため、3例(18%)以外は基礎疾患の増悪を疑われていた。

(4)喀痰塗抹のガフキー号数は外来患者、入院患者とも中央値で5号であった。

(5)外来患者の結核の既往は9例(14%)で、入院患者では4例(25%)であった。

(6)外来患者の基礎疾患は24例(38%)にあり、呼吸器系8例、非呼吸器系18例であった。入院患者では13例(81%)にあり、呼吸器系10例、非呼吸器系8例であった。

(7)外来患者は抗結核剤投与で治癒していたが、入院患者は基礎疾患の影響もあり、約半数が結核治療中に死亡していた。

〔考察および結論〕入院患者は外来患者に比べて、平均年齢が高く、肺に基礎疾患を持つ症例が多く、そのために症状がより重篤、画像的にも非典型的で、外来時点で鑑別が困難なものが多かった。外来で排菌患者を診断する努力は必要であるが、実際に排菌患者が入院した後の対策についても十分に検討しておくべきと考えられた。

結核病床を持たない病院での結核予防法申請状況と結核審査会からの意見書についての検討

○渡辺 篤, 高橋孝輔, 高木康之, 小原央生
(愛知県厚生連東生病院内科)

【背景】近年再興感染症としての結核の重要性が強調されている。特に、結核病床を持たない病院において結核患者発生時の対応は、感染対策の面で重要である。結核感染のリスクアセスメントとして、結核患者発生数、結核予防法届け出状況を知ることが重要と考えられる。

【目的】結核病床を持たない一般市中病院（692床）での結核の発生状況と、結核予防法の申請状況、および結核予防対策の中核たる保健所との連携について、審査会意見を通して検討する。

【方法】1997年1月より2000年9月に結核予防法の届け出をした112症例を対象とした。疾患名、排菌状況、審査会意見などについて検討した。

【結果】年齢は19～85歳（中央値63歳）、男性69例、女性43例。胸膜炎14例、リンパ節結核5例。非結核性抗酸菌（症）は13例。最終的に非結核と判明したのは2例。22例に結核菌の排菌があり、塗抹陽性は16例で、そのうち13例は結核病棟を有する医療機関へ紹介、入院となっている。塗抹陽性で外来通院治療としたのは3例で、患者自身の希望や、排菌量が少なく、内服も十分に可能と判断した場合で、治療経過も特に問題なかった。

結核審査会からは、27件の意見書が交付された。治療終了の指示が7件と最も多く、次いでピラジナミドの投与期間（2ヶ月）の指示が5件であった。その他、排菌のない症例での結核以外の疾患の鑑別、手術も考慮すべきこと、薬剤の追加や続行の指示、喀痰検査の結果の記載、胸膜炎の根拠を示すこと、妊娠中の薬剤使用についての指示、などの意見があった。

【まとめ、結論】予防法届け出症例のうち結核菌排菌例は約20%と比較的少なかった。塗抹陽性例はほとんどが結核療養施設へ紹介されていた。審査会意見からは、予防法の記載内容のみの判断では不十分なことがありうると思われる。速やかな届け出と、必要十分な情報の提供が、医療機関と、予防対策の中心である保健所との連携にあたって重要であると考えられる。

沖縄県における未成年結核患者発生状況

○宮里達也・池宮佐和子・永山さなえ・比嘉政昭
(沖縄県中央保健所) 新城正紀(沖縄県立看護大学)

【目的】沖縄県の結核新登録数はここ数年減少傾向が止まり、増加に転ずることが危惧される状況となっている。患者は主として高齢者や、糖尿病等の他病合併症者によって占められているが、19歳以下の患者発生は減少傾向にはない。保健所における結核対策上若い世代の対策は特に重要である。今後の保健所活動をさらに推進するため、過去8年間の結核発生状況を調査検討した。

【対象と方法】調査は県内7保健所の結核担当保健婦に対してあらかじめ作成し配布した調査票をもとに、各保健所で保管しているビジュアル、患者訪問記録等から情報収集を行い、分析した。調査項目は、年齢、病名、ツ反、BCGの有無、接触歴、発見方法、菌の状況等であった。

【結果および考察】沖縄県の未成年者の結核罹患率は全国平均よりやや高めで推移しており、減少傾向にあるとはいえなかった。今回収集できた平成4年から平成11年までの8年間の19歳以下の患者は、合計87人であった。87人中46人は身近に結核患者がいて、そのうち6人は、既に初感染結核として予防投薬がなされていたが、内服自己中断等で発病し、残りの40人は予防投薬がなされなかった。接触歴が明らかでなかった者は41人であった。沖縄県においては、本土復帰(1972年)に伴い、BCG接種が行われるようになり、BCGによる陽転率が高く、ツ反強陽性者も多いため、BCG接種技術が良いと評価されてきたが、59人(67.8%)はBCG接種があったにもかかわらず発病した。

わが国では、通常、予防投薬の適応はツ反発赤径30mmで判断しているが、本調査の患者の発赤径は30mm未満54人、30mm以上32人で、不明1人であった。ツ反の発赤径と発病の関係は明らかでなく、予防投薬の適用基準が設定できない状況にあり、実際、保健所では予防投薬の適用の判断において混乱が生じている。

さらに、発見動機、菌の状況、未成年者の結核対策の課題等についても検討した。

1962年沖縄結核症在宅患者実態調査の回顧

○今村昌耕（結核予防会渋谷診療所）

橋本芳郎（有馬医学記念財団富坂診療所）

[目的]1962年、沖縄県での在宅結核患者実態調査

[方法]5保健所の臨床記録、胸部X線写真を保健所医師と共同で検討し、結核症の実態を調査した。

[結果]7601例が調査された。肺結核症6831例(93.8%)、肺外結核451例(6.2%)で、予防内服210例、非結核性疾患として109例が除外された。肺結核症のうち慢性結核症6320例(92.6%)、初期結核症283例(4.1%)、特発性胸膜炎228例(3.2%)であった。発見方法では、6320例中39.9%が検診発見、48.1%が医療機関または保健所で自覚症状受診発見、3.4%が接触者検診発見であった。X線病型ではI型5.1%、II型18.1%、計23.2%が空洞型であった。年齢分布では0~19歳9.0%、20~39歳47.4%、40~59歳27.7%、60歳以上14.3%。初期結核症283例中0~4歳20.5%、5~9歳53.4%、10~14歳19.8%。特発性胸膜炎211例中、それぞれ、32.2%、33.6%、18.0%であった。有病期間では1961年在宅決定以前の6831例中3235例(50.1%)は3年以上経過していた。適応医療では化療のみが71.3%、一応化療8.8%、外科療法12.6%、その他医療7.3%であった。登録時病型別菌所見ではI型では塗抹陽性85.2%、培養陽性7.9%、計93.1%が菌陽性、II型はそれぞれ59.0%、18.3%、77.6%、III型では19.9%、28.9%、48.8%であった。登録2年後の経過(1保健所)では、1959年登録700例中治療終了199例(28.4%)、脱落2.6%、死亡1.0%、転出4.7%、残り63.3%は2年目も治療中であった。

[考案]本土復帰前は結核対策にBCG接種がなかったので、典型的な一次結核症が乳幼児、若年者に目立った。二次結核症は20~39歳の青壮年期の結核であった。当時の本土の疫学的傾向と異なっていたが、1999年の統計では類似してきた。患者数に比し乏しいベット数で、SMも入院治療以外は使えず、累積する患者に保健所のマンパワー不足の中で苦闘された当時の方たちにご協力の感謝と敬意を、また1972年以降、本土並の対策の普及、RFPの導入、いち早いサーベイランスの活用などで優良県になったことにも敬意を表します。

岡山県における結核の分子疫学的検討

○大島律子（岡山県環境保健センター）

[目的]岡山県の結核状況は、患者数・罹患率等全国で中位に位置しているが、新規患者数は増加傾向を示し、平成12年には高校で集団感染が発生するなど、対策が急務となっている。そこで、岡山県では、感染源・感染経路を究明し、二次感染の予防に役立てるため、1999年12月から結核対策特別事業として、県内の新登録患者から分離された結核菌DNAのRFLP解析事業を開始した。

[方法]県内の結核病床を有する11病院と6検査機関で分離された結核菌を用い、小川培地上の菌からベンジルクロライド法でDNAを抽出し、IS6110由来245bpのPCR産物をプローブとしてRFLP解析を行った。

[結果]RFLPパターンは、著しい多型性を示したが、日本人に多いと言われるパターンに類似したパターンが全体の約30%で見られた。集団発生事例の患者由来株および疫学的背景から同一感染源によると推定された患者由来株については、それぞれ同一パターンを示したが、患者間の関連性が不明の株間でも同一パターンを示したものがあった。IS6110のコピー数の分布は、1~19の間で10と12にピークが見られたが、年齢別に分けると、高齢者ではピークを形成したが、50歳代以下ではピークを形成しなかった。また、50歳代以下の患者の大部分は県南都市部に居住していた。

[考察]高齢者由来株において、RFLPパターンに限られた多型性を示す株が多く見られ、IS6110コピー数がピークを形成したことは、過去の蔓延を反映していると思われ、県内の高齢者の発病が主に過去の再燃によることが改めて確認された。一方、半数以上が結核未感染者である50歳代以下で見られたRFLPパターンの多型性と、IS6110コピー数のピーク不形成は、結核が鎮静化した状態で散発的に感染したことを示しているが、県南都市部には、高齢者からの感染だけではない広汎な感染源が存在することが示唆された。今後もデータを蓄積し、患者居住地・年齢・分離年等の疫学的背景を考慮し、岡山県の結核の状況を把握し、結核対策に役立てる予定である。

合併症を伴った塗抹陽性肺結核患者の現状と問題点
—和歌山市の場合—

○笠松美恵（和歌山市西保健センター）・塩津淳子・島崎久美子・永井尚子・木下純子（和歌山市保健所）

【目的】塗抹陽性肺結核患者に重症合併症を伴った場合、しばしば転院時期や転院先の選択で難決することがある。和歌山市内には100%結核病床の病院があるのみだが、今回重症合併症を伴った塗抹陽性肺結核患者の現状をまとめ、総合病院における結核病床の必要性を検討する。

【対象と方法】1999年1月1日～2000年9月30日までに新規登録された肺結核患者296例の中から、並行して合併症の治療が必要な塗抹陽性肺結核患者14例について調査した。尚、合併症のうち糖尿病、高血圧等一般内科での通院治療が可能と思われる疾患は除いた。

【結果】塗抹陽性肺結核患者14例の年齢は、40代1例、50代2例、60代6例、70代1例、80代2例、90代2例で、男9例、女5例。発見方法は他疾患で入院中の定期検査が1例と接触者検診が2例、同じく入院中有症状が7例、他疾患で通院中有症状が4例。登録時塗抹検査はG(1)～(10)号。合併症は食道静脈瘤破裂1例、消化管出血1例、胆嚢炎1例、原因不明の腹水1例、悪性新生物4例、肺炎3例、透析2例、精神疾患4例（重複あり）等であった。診断から転院までは当日～46日で、3日以内が8例。転院先は市内結核病院7例（うち1例は再転院）、県下公立病院3例、県外施設2例、転院せず3例であった。死亡は2000年10月31日現在で9例、診断から死亡までは0～153日で、1か月以内が4例、死因は合併症によるもの6例、肺結核死1例、どちらによるものか不明2例、死亡場所は市内結核病院3例、県下公立病院3例、市内一般病院2例、市内総合病院1例であった。

【考察と結論】21か月間で14例中11例の塗抹陽性肺結核患者が合併症を伴いながら転院し、転院患者11例中7例が死亡、その死因が「肺結核外または不明」であった症例が6例あった。このことから、感染性肺結核患者の合併症に十分対応できるよう、総合病院内に結核病床を持つか、あるいは現在県下で結核病棟がある療養所や公立病院を総合病院化することが必要であると考えられた。

名古屋市における治療脱落中断者の状況調査

○小田内里利・臼井利夫（名古屋市中村保健所）明石都美（名古屋市健康福祉局）稲葉静代・氏平高敏（名古屋市衛生研究所）

【目的】結核の患者管理の最も重要なポイントは、登録された患者を速やかに確実に治癒へと導くことであり、WHOは、先進工業国の治療完了率を95%以上にすることを目標としている。そこで、名古屋市で、平成9年度及び平成10年度に実施されたコホート観察調査（平成6年・7年・8年の新登録患者）に於いて、治療中断であった者の状況をさらに詳しく調査して、名古屋市の結核治癒率向上のための方策を検討し、治療脱落中断のハイリスク対策について考察する。

【対象と方法】2年間のコホート観察調査で市内全域で治療中断であった者161名について、結核登録票・コホート調査票・患者アンケート・医療機関調査票を用いて調査を実施した。この161名のうち、肺外結核や転症の者・女性・厳密に再考すると治療中断の定義に該当しない者を除いた93名について検討した。この93名の内訳は、定住者が56名・住所不定者が37名であった。

【結果】定住者と住所不定者の比較では、住所不定者の方が登録時年齢は若く（平均年齢47.8歳、定住者平均年齢55.4歳）、治療中断の時期も早い（平均2.0ヵ月、定住者平均2.8ヵ月）。また、病変は、両肺に見られ、空洞をもつ者が多く、拡がりも大きい。

【考察】住所不定者の治療脱落中断対策は、初回面接の充実・保健婦によるさらなる支援などが考えられる。定住者の治療脱落中断対策には、2週間以内の本人への初回面接の徹底・結核治療医療機関の質の向上などが考えられる。また、今後の課題として、治療脱落中断防止可能例の検討を実施し、防止策をより深く探っていく必要があると思った。今回の調査は、平成10年度および平成11年度の厚生省の結核対策特別促進事業により実施された。

堺市における結核菌検査情報把握の問題点
～結核患者発生動向調査の精度管理面から～

○西牧 謙吾（堺市北保健センター）
安井良則、岡澤昭子（堺市保健所）

【目的】堺市では、平成12年3月まで堺市の6区域を管轄する保健所ごとに患者管理の方法や精度に保健所間格差が存在した。今回、管内結核病床を有するK病院の協力で、結核患者発生動向調査と検査室での菌情報との比較検討を行い、保健所における結核情報管理の問題点の考察を行ったので報告する。【対象及び方法】平成11年結核患者発生動向調査でコホート治療開始時菌陽性患者（塗抹または培養陽性）258名を対象に治療機関の分布を調査し、さらにK病院臨床検査科に直接菌所見を確認した182例の総合患者分類との整合性を比較検討した。【結果】平成11年に堺市全体で新規登録された患者540名中菌陽性患者は258名（48.9%）で、医療機関はK病院を含む32機関に及んでいた。そのうちK病院の患者は182名（70.5%）で、塗抹陽性患者ではさらにその割合は大きくなる（77.2%）。今回の調査で総合患者分類の変更が必要な患者が182名の中42名（23.1%）いた。その内訳は、結核患者発生動向調査で結核菌陽性とされながら非定型抗酸菌陽性であった者が14例、結核菌または非定型抗酸菌陽性とされながら菌陰性であった者が16例、対象患者不明12名（6.6%）であった。北保健所では、対象不明を含む不一致事例が10例あり、前医での結果をそのまま入力したものが3例。保健所の情報更新がなされていなかったものが6例（結核外死亡3例、非定型抗酸菌症3例）。その他に、喀痰以外の検体で塗抹陽性を喀痰塗抹陽性とした保健所での入力ミスが1例であった。【考察】菌検査把握状況を通じて保健所の結核情報の精度管理を試みた。記録として残るべき結核患者発生動向調査上、約20%の誤差が存在した。また菌検査重視の中で菌検査を依頼する検査機関も多岐に及び、検査所側の精度管理調査も必要と考える。平成12年4月より1保健所体制に移行し、情報管理が一元化され保健所間格差の是正が期待される。しかし、迅速で正確な情報収集が出来ても、その情報がしっかり管理され活用されなければ意味がない。情報の「お世話」はしっかりした組織対応（マネジメント）で行いたい。国からの画一的な方針をより具体化し、地域ごとに「工夫」した結核対策があつてよい。

堺市における結核対策（病院との連携）

○¹安井 良則、²西牧 謙吾、¹大塚 アヤ子、¹岡澤 昭子、
³鈴木 克洋、³坂谷 光則、³森 隆
¹堺市保健所、²堺市北保健センタ、³国立療養所近畿中央病院

【緒言・目的】要治療結核患者における治療完遂率を上昇させること、すなわち患者管理を充実・強化することがこれからの結核対策にとって重要であると言われている。今回我々は、堺市における結核患者管理を充実させることを目的として、堺市内に位置し、市内における結核要入院患者の約8割が入院している国立療養所近畿中央病院との連携を平成12年7月より本格的に開始したので、その内容について以下に報告する。【方法】①病棟との連携：同病院結核病棟に勤務する看護スタッフと、当市保健所及び保健センターの結核担当保健婦とがカンファレンスを持ち、結核発病患者の入院中から退院後までのフォローを連携しながら行っていく。②菌検査情報の速やかな入手：同病院にて入院、外来等で治療あるいは経過観察を受けている患者菌検査情報（喀痰塗抹検査、培養検査等）を正確に速やかに把握するために患者プライバシーの保護を念頭においたうえで同病院の検査室より直接菌検査情報を入力する。【結果】入院患者への保健婦の患者面談時における医療スタッフの同席による問題点の共有化、患者退院前の連絡表作成等、病棟との連携の成果はあがりつつある。菌検査情報に関しては、8月から結核公費負担申請時の患者についての情報入手を開始。平成13年1月からは、同病院にて治療中、あるいは経過観察中の結核登録者の排菌状況のチェックを1～2ヶ月の間隔で行えるようシステムを構築中である。【考察】結核患者管理は、結核発症者における治療完遂率の向上と、治療脱落者や慢性持続排菌患者に対する対策を充実させていく上において、欠くべからざるものである。堺市は保健所において結核対策を現場で行っている保健婦と、結核病棟スタッフとの連携をまず開始した。これによるお互いの情報の共有化と問題例に対する迅速な対応が期待される。今後この連携は外来スタッフをも含めたものとしていく予定である。菌検査情報入手は、結核担当保健婦が抱える患者の治療状況や状態変化を正確に把握・評価する事を援助するものであり、新たなシステムの開始とともに、さらに発展させていく予定である。

都市部の結核医療における一般病院の役割

○市岡正彦¹・稲瀬直彦²・吉澤靖之²（東京都立豊島病院内科¹、東京医科歯科大学呼吸器科²）

〔目的〕都市部では、路上生活者の増加、結核病床の不足、結核疑い患者の救急受入れ体制の不備などが結核医療の問題点としてあげられている。当院は旧病院を改築後平成11年7月に新規開院した結核病床のない公立病院である。大都市の結核医療で一般病院が果たすべき役割と課題について検討した。

〔対象と方法〕当院では開院当初より抗酸菌塗抹の迅速検査を積極的に行ってきた。また平成12年度からは、夜間・休日も含め外部からの結核疑診患者を個室に入院収容し、診断確定後専門病院へ送る体制を整えた。開院後1年4ヵ月間に当院で経験した結核症患者33例（男25例、女8例）の臨床像を解析し、結核診療の問題点と課題を検討した。

〔結果〕結核症33例の内訳は、肺結核27例、結核性胸膜炎2例、腸結核3例、粟粒結核1例であった。発見動機として有症状は23例、胸部異常陰影のみは10例であった。菌陽性は28例で塗抹陽性が23例、結核菌PCR陽性は21例であった。外来受診時に喀痰あるいは胃液の抗酸菌塗抹至急検査で陽性と判明し、結核専門病院に転送した症例は12例であった。4例で確定診断に気管支鏡検査が必要であった。夜間・休日の結核疑診患者の受入れは2例あり、1例が肺結核、1例は肺炎であった。呼吸器系以外の症状で入院し、入院後結核と判明した患者は4例（脳外傷、消化管穿孔、肝機能障害、糖尿病各1例）で、3例は入院当初より結核の合併を疑い対処を行っていたが、1例は入院後4日目の痰でG7号が検出された院内発生事例で、接触者検診を行った。

〔考察および結論〕結核病床を持たない一般病院でも、外来でのトリアージ制導入、採痰ブース設置、検査時のN95マスク着用などが必要である。さらに結核疑い患者の救急対応として、一旦個室収容し早期診断を行った後速やかに専門病院へ転送をはかるシステムは、都市部の結核医療の一翼を担う意味で一般病院でも導入可能と考えられる。行政的にも、結核入院病床のない公的病院の中に結核診療の拠点病院を設置することが、都市部における結核対策につながると考えられた。

結核患者からみた胸部X線検査の有効性

○加藤仁一・吉山 崇（結核予防会結核研究所疫学研究部疫学科）

〔目的〕胸部X線を用いた検診は肺結核と肺癌に対して本邦で広く行われている。しかし、その有効性について、国際的には否定的な見解が多い。本検討では、患者発見において胸部X線検診がしめる重要性を、発見された結核患者の立場から検討するものである。これにより、胸部X線検診における実施上の、特に事後処理の問題点を検討する。

〔方法〕結核予防会複十字病院にて1997年から1999年までに治療を行った菌陽性の結核患者に対し、診断前の過去3年間の胸部X線検査実施歴を病歴より検討した。過去のX線を手に入れた症例についてはその所見を検討した。

〔結果〕症例の男女比は約7:3であり、年齢構成は10歳台から80歳台までであった。過去のX線検査歴について記載のあった者は全体の約60%であった。過去の記載があった者のうち、検診で発見された者は約40%で、有症状受診で診断された者は約40%であった。記載のあった者において過去3年間にX線をとっていた者は約75%あり、そのうち、定期健康診断でX線をとった者は約45%、病院受診でとった者は約45%であった。その結果、所見無しとされた者は約20%、検診時本人が要精査といわれながら精査を受けなかった者は約40%であった。過去のX線を手に入れた症例のうち約10%であった。記載のあった者において、精査を行っていないが過去のX線所見と比較することにより異常を指摘しえた例は約10%、精査を行ったが十分検査を行ったとは言い難い例は約10%であった。

〔考察〕今回は病歴に記載があった者のみを検討しており、selection biasを免れえない。診断の遅れの要因として、精査未受診等による患者側のものが約4割、検診時に診断のつかなかった検者側のものが約2割である。患者の未受診や検診の見逃しにより、実施者においても、その有効性はあまり良く無い。今後、定期X線検診を継続するのであれば、その質の向上の余地は大きい。

胸部検診フィルム評価会での14年間の 評価成績の推移について

○中野静男・森 亨（結核予防会結核研究所）、尾形英雄（結核予防会複十字病院）、増山英則（結核予防会第一健康相談所）、高瀬 昭（結核予防会渋谷診療所）、島尾忠男（結核予防会）、結核予防会胸部検診対策委員会精度管理小委員会

【目的】結核予防会では毎年全国で撮影された、結核・肺がん検診の直接・間接フィルムの評価会を1985年より実施し、胸部写真の精度管理を行っている。今回、14年間の評価成績と評価を左右した因子について報告する。

【方法】99年は各県支部の直接144枚・間接203本を評価した。評価法は結核予防会「胸部フィルム評価法」で行う。評価は10の因子を、1から4段階にランク付けをする。1：適、2：やや適、3：やや不適、4：不適と判定する。総合評価は読影に適したフィルムであるか否かによって、A：優れた読影価値の極めて高いフィルム、B：優れたフィルムでAに近いもの、C上：Bに近いフィルム、C中：10の因子で2や3が多いフィルム、C下：Dに近いフィルム、D：読影が極めて困難なフィルム、E：全く読影出来ないフィルムとする。過去14年間の評価成績の推移をみる。

【結果】直接写真では評価C中が85年に33%だったものが、92年には14%と減少、逆に評価Bが10%から28%に増加、評価Aも増加している。間接写真では評価C中が85年に30%だったものが、92年には10%と減少、逆に評価Bが18%から27%に増加、評価Aも増加した。

評価Aの直接・間接フィルムの結果から読影に適した良いフィルムの客観的な基準の作成が出来た。

【考察及びまとめ】評価成績を分析すると、直接・間接ともC中が減少しC下はなくなり評価Bが増加した。評価成績が向上した要因として、ハード面でX線装置の高圧化、装置性能の向上、希土類増感紙と新タイプのフィルムの普及、間接独自では希土類蛍光板、100mmミラーカメラの整備があげられる。さらに、フィルム評価会を行うことで、胸部写真に対する意識が向上したこともあげられる。92年以降、直接・間接フィルムとも評価成績はやや横這い傾向になっている。濃度、コントラスト「適」が全体で40~60%にとどまっておらず、自動現像機を含めた管理の徹底が必要なのは明らかになっている。

結核定期検診の有効性の検討-自験例での分析から-

○松本亜紀、奈良道哉、今高晶子、青木弘道、橋本健一、林原賢治、斎藤武文、深井志摩夫、柳内登（国立療養所晴嵐荘病院）

【目的】肺結核は慢性疾患であり、緩徐に発生する疾患と一般的には理解されている。その特性から結核定期検診が実施されており、その目的は定期的に胸部レントゲン写真による検査を行うことにより、他に感染させる恐れのない病初期に診断することにある。しかし、現実には有症状にて医療機関を受診し診断されることが多く、結核定期検診の有効性は疑問視されている。本報告の目的は結核定期検診の意義と問題点を明らかにすることである。【対象及び方法】平成8年1月から平成11年11月までに日立保健所に届け出された結核症例で、登録の1年以内に日立メディカルセンターの検診を受けていた自験19例を対象に、発見動機・菌所見等について検討した。【結果】検診発見例は15例（78.4%）であった。検診を受けていたのにも拘わらず医療機関への受診が診断の契機になった例が4例（21.6%）にみられた。検診発見例であっても8例（53%）は菌陽性結核症例であったが、感染性の高い塗抹陽性例は4例（27%）と少数であった。検診発見できなかった4例中2例は診断時塗抹陽性であり、2例とも検診時レントゲン写真では無所見とされていた。1例は気管支結核であり、1例は急性発症例であった。【考察】今回の結果は、結核定期検診の有効性と限界を示していると考えられる。問題は、検診発見塗抹陽性例と検診外発見例であり、今後の対策が必要である。

結核対策検討委員会による新登録患者の診断精度の検討 (第1報)

○内田 史 (和歌山県海南保健所)、岡澤利彦、長谷孝夫 (和歌山県健康対策課)、塩津淳子 (和歌山市保健所)、笠松美恵 (和歌山市西保健センター)

【目的】和歌山県の年齢階級別罹患率は、全国に比べて特に70歳以上で有意に高く、その中でも、菌陰性患者の占める罹患率が有意に高い。このことは診断精度に問題があることをうかがわせた。その対策として、医療機関の結核診断の精度向上を図るとともに、結核診査協議会の機能を強化するため、和歌山県と和歌山市が共催して結核対策検討委員会を設置した。

【方法】委員は、医師会、国立療養所、結核診査協議会、保健所、結核研究所から選出し、新登録患者の実態について検討した。平成12年4月～6月に新規登録された県内の肺結核患者全症例(73例)について登録後2～4か月の時点で、患者の背景・菌検査結果等調査票を作成し、全症例を結核研究所の委員の協力を得て、主に菌陰性例で検討を要する症例22例に絞り込んだ。これらの症例につき、県内二地域においてそれぞれ検討委員会を開催し、主治医の参加を求め各症例について検討することとした。

【結果】北部地域で実施した検討委員会では、40例中13例が対象となった。うち10例で主治医の参加が得られた。結核の確定診断ができない症例は9例で、その理由として、①登録時、過去のXPやCTの提出を求めた上で検討する必要があった症例が6例②肺がん等他疾患が疑われるため、菌種同定を確認する必要があった症例が4例③喀痰だけでなく胃液や胸水検査等積極的に菌検査をする必要があった症例が2例であった(重複有り)。

【考察と結論】今回前半の検討事例のうちで、22.5%の症例が結核の診断根拠が乏しい結果であった。原因は、登録時、菌検査が十分実施されていないことや、診断に必要な情報が提出されていないことであった。以上から、今後、結核診査協議会は、これまで以上に診断に必要な菌検査結果等の情報を医療機関に求めていくことで、診断精度が向上していくものと考えられる。なお、南部地域の検討は、2000年12月に予定されており、併せて報告するつもりである。

結核患者の職業区別にみる結核対策の課題

○高鳥毛敏雄、青木美恵、谷掛千里、多田羅浩三
(大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座)

＜目的＞大都市の結核指標の改善は乏しい。その背景には不安定雇用者、不安定生活者における結核罹患率が改善していないことがあると考えられる。

そこで、職業区別に結核患者の健康管理、発見方法、発見時の結核の重症度、合併症等の状況を分析し結核対策の今後の課題を検討したので報告する。

＜対象と方法＞大阪都市圏の中から結核罹患率別に地理的位置関係から、大阪市の西成、浪速、中央、大正、西淀川、東大阪市の西、堺市の北、大阪府下の枚方、寝屋川、藤井寺、茨木、池田、泉大津、西宮(兵庫)の14保健所を選択した。これらの保健所の新登録肺結核患者の中、職業区別に検討するために対象を男性の30歳から64歳に限った。分析対象者の総数は1,039人であった。職業を5区分に分けた。区分と人数は「常用勤労者等」295人、「臨時雇日雇等」133人、「自営・自由業等」128人、「無職」455人、「家事従事・その他・不明」28人であった。

＜結果＞①「常用勤労者等」に比べて、「臨時雇日雇等」、「自営・自由業等」「無職」の者では、職場の検診がない者の割合が高く、したがって過去1年の胸部レントゲン検査歴がない者の割合が高かった。その結果「臨時雇日雇等」、「自営・自由業等」「無職」の者では検診発見の者の割合が低く、医療機関発見の割合が高かった。②塗抹陽性者、学会分類I・II型の者の割合は「常用勤労者等」の者で低く、「臨時雇日雇等」、「自営・自由業等」の者で高かった。③結核既往歴を有する者は「無職」の者が34.1%で最も高かった。④糖尿病を有する者の割合は「臨時雇日雇等」の者が19.5%で最も高かった。肝臓病を有する者の割合は「無職」の者が22.9%で最も高く、ついで「臨時雇日雇等」の者であった。

＜考察・結論＞職業区分にみると「常用勤労者等」の安定雇用者と「臨時雇日雇・自営・自由業等」の不安定雇用者、「無職」等の不安定雇用者との間には結核重症度等に大きな格差が認められた。不安定雇用者・不安定生活者に対する健康管理の支援策の強化と患者管理の徹底が課題であると考えられた。

飯場における結核検診の検討

○木村友子・鈴木公典・矢部 勤・志村昭光（結核予防会千葉県支部）池上 宏（千葉市保健所）佐々木結花・山岸文雄（国療千葉東病院）阿部雄造・須田 明猪狩英俊（千葉大学呼吸器内科）

[目的] 結核発症リスクの高い群とされる住所不定者や雇用不安定な単身者等は、住民検診や事業者による定期健康診断を受ける機会が乏しいだけでなく、従来の様な「間接撮影による定健」「後日精検の指示」では、精検受診率が低く、結核の早期発見が困難で、治療成功率も低いといわれている。そこで、今回の飯場における結核検診では、一次検診と精検を同日に実施し、保健所・福祉事務所などとあらかじめ連携を図ることにより患者発見と治療を確実に完了することを目的とした。

[対象および方法] 平成11年度に千葉市内の建設事業現場（いわゆる飯場）で寄宿舎、寮等に居住する労働者および賄い人を対象とし、車載型エックス線により、CR撮影によるスクリーニング検査後、有所見者にはCT撮影と菌検査を行い、発見患者には千葉市保健所と連携してその場で国療千葉東病院に紹介した。また、治療期間中頻りに患者訪問を行い脱落の防止に努めた。

[結果] 4事業所の対象者310名中、205名が受診（受診率66.1%）し、男性199名、女性6名で、年齢19～70歳、平均46.9歳であった。CR撮影では結核性有所見者52名（25.4%）、非結核性有所見者24名（11.7%）であった。精検の結果、肺結核3名が発見（罹患率1463/10万）され、治療を開始した。症例は①68歳、男性、bⅢ2、G7号、5ヶ月入院後1ヶ月通院、②34歳、男性、rⅡ2、G3号、4ヶ月入院後2ヶ月通院、③39歳、男性、1Ⅲ1、塗抹・培養とも陰性、6ヶ月通院で、全例治療は完了した。症例①は平成10年に2ヶ月間の治療後、中断していた。

[まとめ] ①飯場においてCR・CT検査による結核検診を行い、3名の患者を発見し、全例治療完了に導いた。②今回の検診は結核の重症化および二次感染の防止におおきな効果があったと考えられた。③今回の試みは検診機関、保健所、医療機関の迅速な対応、連携が成功したものと考えられた。④社会経済的弱者にはこのような検診から治療、その後の経過観察を含めた一連の対策が重要である。

病室環境中の空中浮遊抗酸菌検出の試み

○倉島篤行・永井英明・川辺芳子・町田和子・四元秀毅・毛利昌史（国立療養所東京病院呼吸器内科）

[目的] 新病棟建設と院内感染防止の観点から既存結核病棟病室内の空中浮遊抗酸菌の実態について明らかにする。

[対象と方法] RCS high flow エアサンプラーにて抗酸菌に対しては10分間1000lの吸引量、一般細菌に対しては5分間500lの吸引量にて測定を行った。

培地はブランクストリップに充填した Middlebrook 7H11 Agar と一般細菌様 Agar strip TC を使用した。原則として測定時、ガフキー5号以上の塗抹陽性の結核個室病室にて患者在室中にサンプリングを行った。

[結果] 10個室室について測定を行い、6個室室から7H11培地上に菌集落を認めたとしたが、抗酸菌は3個室室からのみであった。

検出菌集落数と在室患者ガフキー号数には相関が見られなかった。

検出抗酸菌は、いずれも非結核性抗酸菌であった。

[考察と結論] 空中浮遊結核菌について Wells-Riley の検討から結核病室では約2831に1感染単位が含まれるとされているが、結核菌については1000lの吸引量は、7H11培地での検出感度を下回ると考えられた。

また、空中浮遊抗酸菌は結核患者由来結核菌より環境由来非結核性抗酸菌の方が優越すると考えられた。

結核再治療患者に関する一考察

○稲葉静代 氏平高敏

(名古屋市衛生研究所)

明石都美(名古屋市健康福祉局健康部)

山中克己(名古屋市立中央看護専門学校)

【はじめに】

結核の早期発見対策の一つとして、定期的な検診はもちろんのこと、「長引く咳」などの呼吸器症状が出現したら受診するということを、住民に周知させるように努めている。呼吸器症状の出現は本人にとっても理解しやすい受診契機として有効に活用できるからだ。特に結核の既往のある者は、加齢・合併症など、病状の進行を早めたり治療を妨げたりする様々なリスクを有していることが多いので、このような自覚症状を捉えてより自発的に医療機関を受診することが必要と考えられる。今回は、登録時に呼吸器症状を有していた患者の登録時状況を分析し、ある知見を得たので報告する。

【方法】

名古屋市の平成 11 年新登録結核患者の登録時データをを用いて、発見時に呼吸器症状を呈していた患者の特徴を初回治療患者群と再治療患者群を比較した。

【結果】

結核発見時に呼吸器症状を有していた再治療者は初回治療者に比べて、高齢であり無職者が多かった。また発病～初診までの期間、医療機関で発見される割合、登録時の菌所見(塗抹・培養)の陽性率や学会分類性状において、両群間に差はみとめられなかった。

【考察】

結核再治療患者において、呼吸器症状を有することが、初回治療者に比べて積極的な受診行動に結びついているとはいいいく結果となった。登録時の結核の感染性には大きな差は見られなかったとはいえ、再治療患者は結核治療を妨げる様々なリスクを有していることが多いため、発症後すみやかに医療ルートにのせるべきである。そのためには、まず「結核は再燃や再感染の危険性がある。呼吸器症状などの自覚症状が出現したらすぐに受診し、主治医に結核既往について伝える。」ということ、患者に十分自覚させることであろう。

今回の分析の問題点として挙げられることは、初診時期や治療歴に関する情報の信頼性である。また結核発生動向調査のシステム上、当研究所で入手できる情報量には限界があるため、今後は保健所などの協力を仰ぎこの結果を再分析する予定である。

結核発生動向調査からみた結核早期死亡者の分析

○内村和広・大森正子(結核予防会結核研究所)

【目的】結核患者登録から1年以内に結核死亡により登録除外となった早期死亡者の状況を患者の背景要因、年次推移をもとに調べる。

【方法】結核発生動向調査において1988年から1998年の各年に新登録された登録年コホートを対象とした。登録から1年間の登録状況をみるため翌年の結核発生動向調査データと登録自治体、登録年月日、患者の性・生年月日によりデータリンケージを行った。

【結果】登録から1年以内の結核死亡者数は1988年登録コホートが1,024人(新登録54,357人)、1993年1,033人(47,437人)、1998年1,404人(41,033人)であった。登録から死亡除外までの期間をみると1ヶ月未満が1988年25.2%、1993年23.4%、1998年27.4%と変動がみられるが1998年ではわずかではあるが増加を示した。また各年次とも1年以内の結核死亡のうち半数は3ヶ月以内であった。1年以内致死率は1988年1.9%、1993年2.2%、1998年3.4%と年次上昇傾向を示した。この1年以内致死率を患者の性・年齢階級別にみると男女共に高齢者での上昇が見られ、1988年と1998年を比較すると60歳代では男1.9%から4.0%、女0.9%から1.5%に、70歳以上では男5.0%から7.3%、女2.8%から5.1%へと上昇した。1998年登録での肺結核患者の登録時排菌状況別にみると1年以内の結核死亡者1,251名のうち1,032名(82%)が菌陽性であった(新登録肺結核中菌陽性57%)。同じくX線性状でみると772名(62%)が空洞ありであった(新登録肺結核中空洞あり42%)。

【考察】結核患者の1年以内致死率は1988年から1998年にかけて上昇傾向を示し、特に男女ともに高齢者において顕著であった。また半数は3ヶ月以内の死亡であり、登録時菌陽性者、有空洞者の割合が高いことから結核死亡率低下のためには高齢者の早期発見治療が重要な点のひとつと考えられる。

公衆衛生的脅威となる結核患者への臨床医及び行政担当者の対応と認識の日米比較

○増山英則、杉田博宣（結核予防会第一健康相談所）、青木正和（結核予防会）

【目的】日米の結核対策における感染性患者、特に公衆衛生的脅威となる患者への対処法、人権問題も含めた患者への対応法を調査、その意識の違いを明らかにし、結核対策上の政策にどう反映しているかを浮き彫りにし、日本での結核対策上の改善点を見出したい。

【方法】米国については質問票を全米各州及び大都市の結核対策のDirectorに送付し、回収分析。またChicagoで開催されたNTCA Meetingに出席、個別にインタビュー。対象はDirector16名。日本については全国の国立療養所54施設に米国と同一内容のものを翻訳した質問票を配布、回答を得た。統計処理はMann-Whitney検定で施行した。

【結果と考察】公衆衛生的脅威となる結核患者への強制入院・隔離（住居等）の制度は、米国では調査した13地域全てにあり、民法規定だが州法として100%確立されている。日本においては全国一律の結核予防法（民法）で規定されているが、強制入院・隔離の力をいれている施設割合は89%（回答45施設中、40施設）であった。公衆衛生的脅威と考える結核患者の条件は、フロリダ州衛生局の考えによると塗抹陽性結核患者で、①処方どおりに服薬しない、②医師の勧告指示に不服従、③結核の徴候や症状ありで受診拒否、④公衆衛生的配慮なし、の4項目であるが、各々その捉えかたとしては日本①49%、②24%、③33%、④44%であり、米国①100%、②92%、③69%、④77%であった。公衆衛生的脅威となる結核患者への対策も報告システム、直接訪問、隔離、緊急監禁、法的罰則と米国は、ほぼ100%確立されていた。また上記患者への対応としては、incentive、counseling、家庭訪問等（outreaching）、health officerまたは裁判所によるlegal order、detention in jailの順であった。民法規定を活用して、全体の利益のため個人の自由が制限されることが可能になっている。

【結論】米国より学ぶべき点として、①公衆衛生的脅威となる結核患者に対し、少なくとも自宅隔離程度の強制的措置の導入が必要（民法上で施行可能）、②outreach worker等のインフラ・ストラクチャーの整備充実が考えられた。

市町村への結核対策支援に関する1考察

○金井美奈子・坂本由起子・新井日出美・瀬田節子・岡田文寿（埼玉県朝霞保健所）

【目的】保健所は全国的にも再編や定員の削減の方向にあり、業務の効率化が課題となっている。結核業務も例外ではない。そこで今回、平成10～11年の結核発生状況をまとめ、予防可能例を見直し結核業務を的確に把握することで、今後の結核予防対策の要となる市町村支援の方法が明らかになると考え、検討を行ったので報告する。

【対象と方法】平成10～11年の新登録患者198名の状況を「年齢・症状・菌所見・既往歴・発見方法・職業・」等の背景因子から調査した。

【結果】平成10年、11年の管内の新登録患者数及び罹患率（23.7→25.9）は、埼玉県（25.1→26.9）全国（32.4→34.8）と同様に増加している。管内の新登録患者の菌陽性率（43.6→42.3）は、埼玉県（40.8→36.1）全国（34.5→35.6）と比べ高値である。

平成10年の管内の結核患者の年齢構成は、「20～29歳」にピークがあり、40歳代から徐々に増加、高齢者の割合は低い。菌陽性者のうちG3号以上の率は68.3%と高い。定期検診（住民）による発見は、8.3%である。約3割は既往歴がある。検診の機会に恵まれない職種（建設作業員・フリーターなど）が5～6割を占めている。保険の種類は、国保・生保・実費の者が約6割である。50歳以上の約3割に合併症（糖尿病・高脂血症・高血圧等）があり、60歳以上の合併率は75%と高い。過去3年以上検診の未受診者は約2割であった。管内4市毎に新登録患者の背景因子を見た結果、排菌率、検診の有無など各項目において地域差が認められた。

【考察】結核予防可能例の視点・専門的立場からの市町村支援は以下の3点が重要と考えられた。

①市町村に新規登録者の状況（背景因子など）を数値化した上で、地域の問題点を的確に提示すること。②背景因子の改善のための効果的な保健活動（住民検診・広報・衛生教育など）について助言をすること。③定期的に管内の業務研修会（担当者の研修を含む）を開催し市町村職員の資質の向上に努めること。

結核検診における精度管理-肺結核要医療者の追跡調査から-

○白井義修・鈴木公典・志村昭光（結核予防会千葉県支部）

【目的】結核検診による結核発見率は低下傾向で10年まえの約半分、人口10万対20となり、今後は中高年やハイリスク・グループに的をしばった検診も考えられる。一方、検診の精検の結果肺結核要医療者となっても、その後実際に肺結核として治療が行われたか疑問も多い。今回精検後の追跡調査を行い、結核検診の精検後の問題点を検討した。

【対象および方法】千葉県内における平成11年度の支部実施の住民結核検診受診者のうち、精検の結果肺結核要医療者となったものを対象とし、その後の経過を市町村、保健所に問い合わせ追跡調査をし、検診から医療機関受診、診断、治療の過程における問題点を検討した。

【結果】平成11年度結核住民検診対象者数714,129名、検診受診者数216,817名、受診率30.4%で、読影の結果要精検者数3,837名、要精検率1.77%となり、精検受診率88.6%、精検の結果肺結核要医療者数44名、肺結核要観察者数413名、肺結核治癒者数620名であった。追跡調査の結果肺結核要医療者のうち肺結核治療16名(36.4%)、肺非定型抗酸菌症3名、他疾患9名、経過観察中1名、異常なし2名、医療機関に受診後の結果が把握できない者12名、不明1名であった。問題点として①平面撮影による精検時肺結核とされてもCT検査等により否定される症例があった。②精検実施から治療開始までの遅れ例があった。③結核の重症化および二次感染の危険性があるので、不明者の把握は至急に必要である。④検診結果の把握には市町村だけでは不十分で、保健所への問い合わせが必要で、追跡調査が円滑にできる市町村、保健所、検診機関を含む体制が求められる。

【まとめ】①結核検診にて精検結果肺結核要医療者44名中16名が実際に治療を行っていた。②精検には平面撮影だけでなく、今後CT検査を加えて精度をより向上させるべきと考えられた。③発見の遅れ例、医療機関未受診例もあり検診結果が迅速に把握できる体制が必要である。

WHOワークショップ「結核の制圧と医科大学」の概要

○松島敏春，他委員（日本結核病学会教育委員会）

【目的】1997年にWHOの世界結核プログラムは“結核の制圧と医科大学”というワークショップを開催し、その成果を報告している。その報告を日本結核病学会教育委員会が翻訳することとなり「資料と展望」に掲載した。しかし、それを目にされることは少ないと考えられるので、今回、その内容を発表したいと考えた。

なお、急に思い立ち演題を応募したので、学会理事長ならびに委員の先生方の賛同を得ていない。したがって、委員長の名前のみを記載した。委員の先生方にお詫び申し上げます。

【内容】全世界的にみると結核の新規登録患者は年間800万人、死亡者は300万人を超え、現在も増加を続けているとされる。本邦でも平成9年から再増加に転じ、厚生大臣が結核の緊急事態宣言を出すに至っている。この憂うべき状況に対し、WHOは結核制圧プログラムを発表しているし、このようなワークショップを開催している。内容は、どのような背景があり、どのような目的であるのか。臨床医の結核トレーニング、殊に、どのような医師が望ましく（五つ星医師）、どのようなことを習得すべきで、どこまで達しておかなければならないか、地域における結核管理の責任者はどのようなことが求められるか、医科大学はどのような役割を担うべきか、例えばプロジェクトチームの設置や大学の評価は何でなされるか、などであり、具体的に述べられている。そして最後に、医科大学に対する勧告が述べられている。

【考察】剖検時における結核診断率の低下、医療機関における結核診断の遅れ（doctor's delay）、医科大学における結核病棟、担当教室の減少、などから、本邦においても結核教育のあり方が問われている。本結核病学会もその責任を担うべきであり、そのためワークショップ報告を翻訳することになったものと考えられる。大変難しい文章であり、その翻訳は不十分と認めざるを得ない。しかし、具体的な提言もあり、有用と考えたので、本学会で発表することとした。またWHOあるいは世界の流れを知っておくことは必要と考える。

DOTから保健婦としてみてきたこと

○飯沼明美・小林富士子・小田内里利・白井利夫
（名古屋市中村保健所）

【目的】名古屋市では名駅周辺をもつ中村保健所を主に平成12年4月よりDOTを実施している。DOT保健婦を新たに雇用し、DOT選定対象者に対して入院時より患者への面接を開始している。保健所管理医と共に医療機関及び福祉との連携、DOT保健婦との連絡等各調整をしながら院内面接、居宅訪問等試行錯誤で、現在まで9事例を対象とした。事例を通してDOT保健婦、保健所保健婦の役割について考察したので報告する。

【事例報告】H12、10月

- ①63歳 再治療、N病院院内面接23回、~~医療機関へ~~
- ②49歳 再治療、所内面接4回、通院治療中
- ③62歳 再治療、保健所内面接4回・診療所DOT
5か月保健所外面接16回連絡8回、治癒
- ④69歳 再治療、N病院院内面接20回、継続中
- ⑤38歳 再治療 H病院院内DOT
- ⑥51歳 初回治療D病院院内面接11回、更生施設へ
- ⑦62歳 初回治療N病院院内面接7回 継続中
- ⑧51歳 初回治療H病院院内面接4回 継続中
- ⑨62歳 居宅DOT H12、10月より実施開始

【考察】①住所不定者は、健康に対する意識が低いですが、入院すると、治療に対する不安、退院後の居所の不安、仕事の不安等がいりまじり、DOT保健婦にさまざまな感情を現す。DOT保健婦が毎週1回面接すると4回目頃から、治療への方向性を共に考えるようになる。②再治療者は、過去の治療歴から退院＝治療と認識し、治療中断していたことがわかった。③DOT保健婦が頻りに病院に行くことによって、医療関係者との連携がよくなった。④家庭内に多問題を抱えている居宅DOT事例に対しては、結核だけでなく、健康維持、生活破壊を防止している。⑤保健所保健婦は、各機関の担当者と連携調整をしながら患者を支援し、ここでのきずきを各所に提言していく役割がある。

川崎市DOT事業の実施

○多田有希（川崎市健康福祉局健康部疾病対策課）・
若尾 勇・安達洋一・藤生道子（川崎区保健所）

【目的】川崎市の結核罹患率は、全国のそれと同様に悪化の兆しが見られ、平成10年より増加に転じている。また、市内7つの区における地域間格差が目立っており、罹患率の際立って高い川崎区を中心とした対策の強化が特に望まれる。川崎区は、ホームレス（野宿生活者）、簡易宿泊所居住者等が多く居住している地区であることから、これらの治療困難者に対し、DOTを含む服薬指導等により適切な患者管理を行い、治療終了に導き、本市における結核のまん延を防止することを目的として、「川崎市結核対策DOT事業」を平成12年度より開始した。

【昨年度までの経過】川崎市では、野宿生活者結核対策として、平成6年度より結核検診を実施しているが、その発見患者の経過については住所不定という特性から、十分に把握できていない状況であった。平成11年度は検診受診者910名から命令入所患者2名を含む12名の患者が発見された。これらの発見患者の治療脱落・中断を減らすため、入院患者に対しては市立病院で院内DOTを実施し、外来通院患者に対しては川崎区保健所で了承の得られた6名について、毎日あるいは週1回、あるいは2週間に1回、保健婦が面接し、薬の殻を確認し服薬確認を試み、経過把握に努めた。この結果、12名全員の治療終了が確認できた。【対象と方法】昨年度の実績を踏まえ、12年度は、DOTを行うこととし、対象者も検診による発見患者に留まらず拡げることとした。即ち、川崎区保健所に登録された、野宿生活者、簡易宿泊所居住者、ひとり暮らしの者等で、治療困難と認められる結核患者に対し、本人の同意を得て、保健所で保健婦等によるDOTを実施することとした。入院患者に対しては、市立病院以外にも院内DOTの実施を依頼し、訪問の充実や定期的な検討会を行う等により、連携の強化を図ることとした。【結果及び考察】平成12年8月1日に事業開始し、11月15日現在16名に保健所でDOTを実施している。発表時には、この結果と評価、今後の方針について述べる。

150

DOTS を応用した結核患者管理

○本間紀子・田川真弓・成田友代
(練馬区保健所桜台保健相談所)

【はじめに】現在、WHO が提唱する DOTS (直接監視下短期治療) を中心とした包括的計画である「DOTS 戦略」が世界的趨勢となっている。しかし、全患者を対象とした DOTS の導入は、保健所の現体制では困難である。そこで、今回、治療中断歴のある、一人暮らしのアルコール依存症合併患者に対し、医療機関、福祉事務所との連携下に DOTS を応用した患者管理を行うことにより、治療を完了し得たので報告する。

【方法】事例は 51 歳の無職の男性 (生活保護受給中) で、平成 11 年 3 月に肺結核 (喀痰塗抹 G4 号、bII2) と診断された。平成 2 年に結核の中断歴があり、アルコール依存症、糖尿病、肝障害、てんかんを合併していた。肺結核の診断後、結核病床を有する病院に入院したが、暴言、飲酒が原因で 2 箇所の病院で強制退院となった。その後、本人、担当保健婦、主治医と協議し、本人の入院治療継続の意志を確認したため、新たな病院に入院した。2 ヶ月半の入院治療を経て、外来未受診の際に主治医から保健所へ連絡すること、福祉事務所と協力して保健所で定期的な服薬管理を行うことを条件に退院した。退院後は、週に 1 度、保健所を訪れ、抗結核薬の残量を確認することにより服薬管理を行った。未来所の際は、男性が電話回線未使用のため、福祉事務所と連絡をとり、訪問により確認を行った。経過中、大量飲酒が原因で一般病院への 2 回の入院を余儀なくされたが、福祉事務所、結核治療の主治医、一般病院の主治医との連携下に治療を継続し、平成 12 年 1 月に治療終了となった。

【結果と考察】医療機関、福祉事務所との緊密な連携により、中断リスクのある患者の治療を完了した。現在、我々は全登録者を対象に、1 ヶ月に 1 回の定期的な服薬支援を行っているが、中断リスクのある患者にはより徹底した管理が必要とされる。保健所の現体制で DOTS そのものの導入は困難であるが、治療中断歴のある者、アルコール依存症合併例、住居不特定者など中断のリスクが高い患者に限定しての導入は可能と考える。特に、アルコール依存症合併例では、大量飲酒により、服薬不可能となることは稀ではなく、DOTS を応用した服薬管理は中断の早期発見に有効である。

151

新宿区保健所でのホームレス結核患者に対する DOT (第一報)

○沼田久美子・神楽岡澄・井口 理・秋山明子・長谷川洋子・松浦美紀・木村久子・梶原聡子・室井雅子・河野弘子 (新宿区保健所衛生部)

【目的】近年、結核蔓延状況の地域間格差、特定集団への偏在化が言われている。新宿区の場合も罹患率は 77 (H10年) と高く、新登録患者の約 30% はホームレスで治療脱落・中断率が高い。そこで、中断率を下げするための対策の一つとして、新宿区ではホームレスを対象とした DOT を H12 年 6 月より開始した。また、定期的に治療評価会を課内で開き、区内の全登録結核患者の状況把握や支援方法の検討を行っておりその実施状況を報告する。

【対象と方法】DOT 対象者としては、新宿区に結核登録が有るホームレスで、5 病院 (国際医療センター、国立東京病院、複十字病院、清瀬上宮病院、児玉経堂病院) に入院した菌陽性の患者とした。DOT 担当者は入院中より関わりを持ち、退院後は休日・通院日以外毎日保健所で服薬を確認している。

評価会では登録後 4 カ月めに患者の病状や治療継続に対しての問題点などを検討している。

【結果及び考察】H11年の同条件における DOT 対象となり得た者は 37 人で、死亡 9 例、中断は 4 例 (10%)、治療成功は 24 例 (63%) であった。

H12 年 1 ~ 10 月現在の対象者は 30 人で、その内入院 2 カ月以内で DOT へのアプローチ前の自己退院による脱落は 2 例、入院 7、8 カ月の自己退院が 2 例であった。死亡は 1 例、治療成功は 3 例、DOT 実施が 7 例である。実施例中、1 例は治療完了、1 例は治療後の痛みと肝障害のため再入院、1 例は 2 カ月の自己中断後再開し、現在 5 例が継続中で服薬率は 100% である。上記の再開例は従来であれば治療中断となっていたと思われるが、DOT 仲間に発見、説得されて治療につながった。

現時点では DOT 実施者の例数は少ないが、患者が毎日休まず来所し服薬が継続していることから、ホームレスの中断率減少は期待できると考えられた。

また、評価会で患者の個別検討、評価を行うことにより、問題点の早期発見や、病院や患者との深い関わりにつながり、スタッフはより積極的に患者への働きかけができるようになった。

院内DOTから診療所DOTへの継続への取り組み

○古屋富士子・石川京子・山口路代・石川節子・市橋富子（国立療養所南横浜病院）

【目的】当院は都市型結核病院として横浜市中区寿地区（簡易宿泊所や住所不定者等が集中している地区）の結核患者の90%を收容している。寿地区の患者は入院生活に馴染めず、排菌のまま自己退院に至ったケースがみられていた。日々看護している私たちがもいかに自己退院を無くし治療中断を防止するかが課題であり平成11年2月より直接監視下治療（以下DOTSと略す）を開始し服薬確認と薬の重要性を指導してきた。さらに平成12年2月より横浜市衛生局感染症・難病対策課が中心となり進めてきた寿診療所DOTSへの継続がなされたので報告する。

【方法】1) 院内DOTSを1カ月間実施(寿地区のDOTS対象者は原則として退院まで)し継続か否かの評価をする。2) 寿診療所DOTS導入は入院中に説明と承諾書の確認がされる。

【結果】1) 院内DOTSの説明を主治医と看護婦がする事で患者の受け入れもスムーズである。2) 開始前には否定的な意見が多いと思われたが実際は、治療の一環として受け入れられている。3) 院内DOTSの継続の有無は各病棟の基準で評価される。4) 寿地区の患者は退院まで院内DOTSを継続することで寿診療所DOTS導入がスムーズである。5) DOTS導入カンファレンスは病院・地域・福祉の立場で情報の共有ができ、患者の治療終了の支援につながっている。

【考察】院内DOTS開始時は患者が否定的な意見が多いのではないかと、また看護婦は全員にする必要があるのか、といった疑問を抱えていたため全病棟が同じスタートではなかった。しかし、導入後は否定的な意見は聞かれない。これは医師・看護婦が院内DOTSに対して、協体制をとり統一した方向で関わっているためと考える。また寿診療所DOTSへの継続として院内DOTSで服薬の必要性を身を持って体験できていること、また患者の治療終了にむけ病院・行政・福祉が同じ目標に向かって関わっていること、さらに寿診療所のDOTS看護婦の飲酒し来院した患者に対しても明日につながる関わり方をしていくことを評価したい。

バングラデシュの都市におけるDOTS推進のためのアクションリサーチ（第2報）（1997-2000）

○石川信克（結核予防会結核研究所）

【目的】1996年より始まったバングラデシュ都市部の結核対策（DOTS）推進のアクション・リサーチについては、第72回本学会にて報告した。その後の対策の進展状況、成果、問題点を明らかにする。

【方法】チッタゴン市（第二の大都市、人口330万人）を対象に参加型アクション・リサーチの方法でDOTS促進の行政研究を展開する。演者は外部研究者として、研究活動の支援、諸機関との調整、検討内容の客観化等に協力した。97年以降毎年2回のワークショップを開催し、成果の分析・検討、時に促進のための介入を行った。

【研究経過と成果】1997年以降、実施計画に従い、診断センターの増加、治療の分散化を進めるとともに、年2回のワークショップで、保健省責任者、市保健責任者、医師や保健ワーカーなど関係者が集まり、成果の発表・分析、今後の課題検討を行った。それにより同市の対策が動きだし、政治的姿勢が強化された。結核対策調整委員会の設置、結核担当者の指名、監督システムが動き出した。NGO クリックも参加、結核センターから都市診療所への紹介は順調に行われ、患者発見数も4年間に2倍以上の500以上、治療成功率も70%を越えるようになった。

【考察】DOTSの推進には、従来保健省中央の結核対策課、郡レベルまでの縦プログラム、郡以下でのPHCへの統合が有効に機能してきた。しかし近年、経済効率の理念から、保健制度改革（HSR）のもとに保健システムの再編成が行われている。地方自治体は益々この傾向にある。しかし結核のような感染症対策では中央の強力な指導性が必要で、多くの開発途上国ではHSR・地方分権のためDOTSの拡大や維持が順調にでき難い懸念がある。そこで現在進行中のHSR下・また都市部で結核対策をいかに進めてゆかが世界的な大きな課題である。本研究は、体制作りには焦点を当ててそれなりの成果も上がった。しかし未だ推定患者の2割程度しか発見されておらず、治癒率も十分でない。今後の課題は、①全体の推進役であるべきチッタゴン市の政治的主体性を促す、②技術的には、保健省・県衛生部の介入が必要、③末端での試行錯誤を促進するためにNGOや開業医を巻き込む、④本研究のような評価・フィードバック機能をプログラムの中に位置づけるなどである。

喀痰塗抹陽性患者の国際線航空機搭乗による結核定期外検診について

○前嶋祥子・梶屋利江・池上宏・小倉敬一（千葉市保健所）
鈴木公典・志村昭光（結核予防会千葉県支部）

【はじめに】平成11年度中に当保健所管内において国際線航空機に搭乗した2名の喀痰塗抹陽性患者が発生した。現在、関係機関と連携し接触者に対し定期外検診を行っている。この2事例について報告すると共に、全国規模の定期外検診の問題点について検討した。

【経過】(事例1)77歳男性。搭乗時間10時間。肺結核bⅡ2, 喀痰塗抹G9号。(事例2)57歳男性。搭乗時間11時間。肺結核1Ⅱ2, 喀痰塗抹G6号。(検診方法)事例1・2共に航空会社等関係機関の協力を得て搭乗者名簿・座席表・機内空調状況等の情報収集をした。事例1では空調にHEPAフィルター(結核菌を通さないフィルター)を使用していた。接触者は同一空調ゾーンの日本人乗客とし、検診内容は39歳以下には2か月後ツ反応検査とX線検査, 40歳以上にはX線検査として住所地の管轄保健所(事例1:47ヶ所, 事例2:32ヶ所)に依頼した。化学予防適応の判断については実施保健所に一任した。

【結果】*()内は化学予防対象者数の再掲

| | 対象者数 | X-P | | ツバルツン反応検査(単位mm) | | | | | |
|-----|------|------|-----|-----------------|----|----|------|------|------|
| | | 異常なし | 未実施 | 0 | 10 | 30 | 40 | 50 | 60 |
| 事例1 | 96 | 92 | 2 | 11 | 29 | 7 | 2(1) | 5(4) | 1(1) |
| 事例2 | 64 | 58 | 5 | 4 | 20 | 2 | 2 | 2(2) | 1 |

化学予防対象者はそれぞれ事例1で6名, 事例2で2名(うち30歳以上は3名)だった。X線検査での異常者はいなかったが, 今後, 6か月後・1年後X線検査を引き続き実施予定である。

【考察】座席とツ反応結果との関連性, 空調フィルターの違いによる感染力の差はみられなかった。また接触状況に関する情報不足と, 全国規模での同一条件のツ反応実施が困難だったことが, 化学予防適応の判断が一定でない大きな要因となったと考えられる。

【結論】今回の2事例からは航空機内での感染状況についての明確な所見は得られなかった。今後は同様症例の経験を積み重ねることで, 喀痰塗抹陽性患者が航空機に搭乗した際の検診対象者及び化学予防対象者の選定目安を検討する必要があると思われる。

施設看護職の結核認識度について

○石井英子⁽¹⁾ 小田内 里利⁽²⁾ 船橋香緒里⁽³⁾
山下武子⁽⁴⁾

⁽¹⁾ 名古屋市南保健所 ⁽²⁾ 名古屋市中村保健所
⁽³⁾ 愛知県江南保健所 ⁽⁴⁾ 財団法人結核研究所

【はじめに】

結核患者の治療対策の一つに病院と保健所の連携の重要性が目ざされ, 各地で連携システムをスタートされようとしている。保健所と病院との連携体制に取り組むにあたって, 病院など施設内看護職が結核にどのくらいの関心度と意識度をもっているか意識調査を行ったので報告する。

【結果】

- ①対象は, 愛知県内の結核病棟に勤務する看護婦(専門看護婦)71名とその他病棟に勤務する看護婦(一般看護婦)113名に対して, 「結核対策における医療機と保健所の連携についての調査」を行った。
- ②調査結果は, 「地域の保健所の管理機能の認識度」では, 結核の発生届, 医療費公費負担申請, 結核診査会開催, 定期外検診, 家族検診, 保健指導の項で専門看護婦が一般看護婦に比較し知っている率が高かった。
- ③これまで保健所の保健婦との関わり程度では, 専門看護婦は42%関わったことがあり, 一般看護婦は15%の関わりであった。関わった内容では, 患者面接, 電話で面接時の取次程度, ケース検討で専門看護婦が関わる程度が多かった。保健所と病院との連携のあり方では, 結核の最新の知識の習得や情報収集の機会として病院や保健所との合同研修がよい, 結核治療には保健・医療・福祉の連携により, 患者が安心できるネットワーク化が必要であるという項で専門看護婦が高率であった。情報の共有化, 連絡会議, 情報交換会では両看護婦との差はなかった。

【おわりに】

結核対策は, 強力な抗結核薬に加え, 患者を取り巻く専門職種との連携が必須である。専門外の職種への関心度をどのように高めていくかが課題である。

視覚に訴える患者指導
～マンガ読本を活用して～

○岡本 道子・吉川 美奈子・大山 明美・野田 恵子
(結核予防会 大阪府支部 大阪病院)

【目的】肺結核は患者自身が病識をもち、治療、感染防止を行っていくことが大切となる。健康上問題をもっているが、症状が比較的軽症な結核患者では、学習ニーズを何も示さないことが多い。そこで患者にまず結核について正しい知識を持ってもらう為、「結核マンガ読本」を作成し、指導計画表に基づき患者指導を行い理解を深めてみた。【方法】1) 指導パンフレットとして結核マンガ読本を作成する 2) 質問用紙及び指導の統一を図る為、指導計画表を作成する 3) 新入院患者毎に、それぞれ担当看護婦を割り当て1対1の指導を行えるようにする 4) 指導内容 ①入院時に結核に関する質問用紙を渡し理解度を知る ②結核マンガ読本を渡し、読んでもらう ③指導計画表に従って指導を行う(2回)【結果及び考察】今まで患者指導は、個々の看護婦任せであり、指導方法が統一出来ていなかった。その為、看護婦個人のバラツキが見られた。そこで指導手順を決め、指導計画表に沿ってスタッフが順番に指導にあたるようにした。指導の期日を定め、出来ていなければ、声を掛け合うよう心掛けることで指導の実践が可能になる手立てとなった。統一した患者指導を実現する為には系統的なマニュアルが必要である。患者指導による回答率を比較すると、指導の効果が明らかに反映している。マンガ読本を用いたことにより、本を読まなかった人、途中で読むのをやめた人など無く、全員が最後まで読んでいただいた。文字だけの説明文でなくマンガを取り入れた事で視覚に訴えて興味を持って、意欲的に学習にとりくめた。計画的に確実に指導が行えた。また何度も足を運び看護婦が患者と関わりを持ちながら繰り返し説明することで、効果的な患者指導がおこなえた。【結論】結核マンガ読本を作成し、指導計画表に基づいて指導したことにより、患者が興味を持って学習に取り組む事が出来た。・繰り返し指導することで、患者が結核についての理解を深めることが出来た。・患者を指導するということが看護婦の指導能力アップにつながり、より患者のQOLの向上に役立つことがわかった。

退院後転医例における予後追跡調査
～退院後DOTSの導入に向けて～

○山本 沢子・徳岡 良恵・橋本 陽子・川崎 ますみ
青木 尚子・辻 美恵子 (大阪府立羽曳野病院)

【目的】

退院後の継続した服薬指導は結核の予後を大きく左右する。当院では従来、退院後当院外来受診する患者には電話による指導等で、年間の中断、中止例は3%という好成績を見てきた。今回、他の医療機関への転医症例について、地域の保健所に問い合わせその成績を比較検討した。

【方法】

1996～1999年の4年間に当院を退院し、他の医療機関の治療の継続を紹介依頼した84名について、地域の保健所にその後の経過について問い合わせた。患者本人にも直接文書によるアンケートを郵送依頼したが、回答を得たのは13名であった。

【成績】

保健所への問い合わせ成績では、治療終了44名(52%)継続中1名(1.2%)中断、中止17名(20%)であった。特に事故退院した症例では10名中7名が中断、中止であった。死亡は21名にみられたが結核死は1名であった。登録先不明が2名あった。

【考察】

当院では入院時よりDOTSを行い、治療効果を見ながら服薬の自己管理指導を行っている。退院後も当院外来受診者には、予定日に受診しない患者に電話での連絡や、保健所に訪問を依頼するなど、服薬の継続について迅速・適切に対応しており、中断、中止は3%の低さである。それに比較し今回の転医例における20%は較差が大きい。

【結語】退院後の転医例では治療の中断・中止症例が高い頻度で見られた。退院後は保健所との連携をより密にし、DOTS継続の必要性が強く示唆された。

結核病棟における集団指導導入効果の分析

○山本江理, 明保玲子, 野木秀基, 外山母里恵,
野口江里子, 都築しおり, 川澄たか子
(県立愛知病院看護部)

【目的】県立愛知病院では看護体制にプライマリーナーシングを導入しており、患者指導はプライマリーナーシングを中心に個別指導を行っている。今回患者が主体的な療養生活を送るためには、集団指導も有効的な方法の一つであると言われていることから、その導入を試みた。その効果を患者の知識と疾患に伴う孤独感の面から検討した。

【対象および方法】集団指導は月に2回内容を分けて行い、対象者は2回共出席できADLが自立した痴呆のない入院中の結核患者10名とし、集団指導前後にアンケート調査を行った。指導内容・質問項目は、1回目が感染と発病の違い、感染経路、検査、耐性菌、2回目が禁煙の必要性、日常生活行動、再発予防、保健婦の役割について行い、4段階で自己評価を行う。孤独感も4段階の自己評価とした。

【結果】アンケートの回収率は集団指導前が86.7%、集団指導1回目が81.0%、2回目が100%であり、そのうち集団指導前後3回とも全て回収できたのは10名(83.3%)であった。患者の知識面は、「感染と発病の違い」($p=0.023$)、「検査」($p=0.041$)、「耐性菌」($p=0.010$)、「日常生活行動」($p=0.016$)、「発病予防」($p=0.041$)、「保健婦の役割」($p=0.010$)、であり有意差を認めた。「感染経路」「禁煙の必要性」については、有意な傾向がみられた。患者の孤独感についても有意な傾向がみられた。

【考察】集団指導導入後、看護婦へ結核についての具体的な質問が増え、患者の知識向上だけでなく結核についての関心が高まった。しかし集団指導だけでは補えない個々の問題点や患者の孤独感は、プライマリーナーシングと協力してより一層充実した患者指導を行っていく必要がある。

ツベルクリン反応に関する相談からみた問題点と今後の課題

○西尾恵子・鈴木古典・志村昭光(結核予防会千葉県支部)

【目的】当支部では、結核全般に関する疑問や質問に答える場が少ないことから平成9年10月より『結核ダイアル110番』と称して相談窓口を開設し情報提供してきた。今回『結核ダイアル110番』に寄せられた相談のうちツベルクリン反応(以下ツ反応)に関するものが多いことから、内容について分析し問題点と今後の課題を検討した。

【対象と方法】平成9年10月より平成12年9月までの3年間、『結核ダイアル110番』に寄せられた相談のうちツ反応に関するものについて、内容を分析した。

【結果】延べ1453件の相談があり、ツ反応に関する相談は383件あった。職種別に相談項目をみると、専門職($n=178, 46.5\%$)では、乳幼児初回・再ツ反応陽性時の対応および医療従事者の定期・定期外のツ反応結果の解釈と事後措置がともに20件、計測と判定14件、ツ反応二段階試験の目的と検査方法13件、ツ反応の対象者11件、ツ反応判定結果の解釈10件で、専門職からの相談の約半数を(49.4%)を占めた。一般市民($n=134, 35.0\%$)ではツ反応判定結果の解釈52件(38.8%)が最も多く、乳幼児初回・再ツ反応陽性時の対応14件、米国における化学予防13件、ツ反応の対象者10件を加えると66.4%を占めた。また職種が不詳の者からの相談もあった($n=71, 18.5\%$)。相談例よりうかがえる問題点は、専門職では結核の知識・理解が不十分(86件, 48.3%)であり、一般市民では、一般的な結核の知識の低下がみられ、専門職からの説明や指導、コミュニケーションが不足していた(47件, 35.1%)。

【まとめ】専門職では結核の知識・理解が不十分であり、さらに現場での経験不足なども加わり、適切な解釈に欠けていると考えられる。一般市民は十分な説明や指導が受けられず、不安や心配につながっていると思われる。今後の課題として、医師・保健婦・看護婦・養護教諭などに対して、理解を深め適切な解釈が出来るよう指導および支援を講じる必要がある。専門職は正しい理解と技術のもとにツ反応を実施し、事前および事後の説明や指導にも配慮しなければならない。

在宅結核検診システムの確立に向けて

- 黒木美弥（柏保健所疾病対策課）
鈴木公典（結核予防会千葉県支部）

1. 目的

本事業は、居宅で実施するX線検査の基盤整備を一つの目標に各関係機関のネットワーク形成を図り、包括的な結核予防体制を築き、かつ在宅医療の質向上を目指すことを目的とする。

2. 方法

モデル事業「在宅療養者等結核検診」の実施

1) 在宅療養者等結核検診検討委員会の設置

保健所・行政（柏市）・医療（市立病院、医師会、訪問看護ステーション）結核専門機関（結核予防会千葉県支部）で構成する推進母体となる委員会を設置。

・第1回はモデル事業実施について検討し、標記モデル事業の理解と協力を得た。

・第2回でモデル事業の評価を含めた検討会

2) 「柏在宅結核検診」の実施

柏市をフィールドとし、対象者宅に携帯用X線装置を搬入（対象者）在宅療養者及びその介護者で外出困難のため結核し柏保健所が結核健康診断を実施。健康診断が未受診の者。

〈実施方法〉主治医（医師会協力）による申し込みにより保健所が日程調整し対象者宅に訪問。〈検査〉胸部X線検査、必要時喀痰検査実施。

〈その他〉訪問看護ステーション・柏市の保健・福祉関係者は対象者の掘り起し、必要に応じて同行訪問なども協力。なお、携帯用X線装置での写真は安定性に欠けるため柏市立柏病院の協力により画像のデジタル処理を行い高画質で安定したX線写真を供給。

〈読影〉一次読影は医師会、責任読影は結核予防会千葉県支部が担いWチェックを行う。

3. 結果（平成12年10月末現在）

・各関係機関により発足させた検討委員会は推進母体として非常に期待できる。今後も管内における現行体制の見直し、在宅X線検査の基盤整備にむけて活動していく予定。

・本事業によって在宅X線検査のネットワーク形成が図られ一つのモデルを確立出来た。

・検診を実際に行うことで在宅X線検査のニーズの高さを痛感。本事業の目的を再認識する事ができ各関係者の意識改革にもつながった。

・現時点で要医療者が1名、要精検者2名あり

・在宅療養者と介護者のペア検診率が58%と高率であることから高齢者結核対策上、高齢者だけでなく家族や福祉サービス提供者などを含めた包括的な体制を検討していくことが重要である。

結核看護における地域との連携の現状

- 山小路代、古屋富士子、石川京子、石川節子
市橋富子（国立療養所南横浜病院）

【目的】

当院は横浜市の中心に位置し、結核病床数198を有する都市型結核病院である。平成11年の結核患者は607人であった。結核の発症は社会的要因が影響していると言われ、近隣に横浜市中区寿地区（簡易宿泊者や住所不定者の集中している地域）があり、その地区の結核患者の90%を受け入れている。その中には入院生活に馴染めずに治療中断につながる人がいた。結核対策は治療完了まで関係機関が一体となり患者支援を行なうことがのぞましい、地域の特性に合致した病院・保健所・福祉との連携と治療継続・治療脱落防止のための患者支援の現状を報告する。

【結果 考察】

H11年2月から当院では看護の標準化をはかり、院内DOTS（直接監視下短期化学療法）を行い、患者に服薬継続の動機づけと寿診療所でのDOTSへつなげる支援ができた。H10年から横浜市中区の保健婦・CW（寿生活館）による患者訪問を受け入れ事例検討を行ない、患者情報を共有し自己退院防止に努めた。H12年3月に当院と横浜市保健所の「結核に関する看護連携マニュアル」を作成し、それぞれの役割と患者訪問、退院後の訪問依頼の手順が明らかとなり継続看護へ結びつけられた。H12年2月から横浜市衛生局感染症・難病対策課によるDOTS事業の支援を行なっている。DOTS対象者は寿地区の患者で、院内DOTSを体験し横浜市派遣のMSW・カウンセラーによる患者面接やDOTS導入カンファレンスを経て寿診療所でのDOTSへ移行する。また当院の看護婦、医師が週1回寿診療所へ出張し診療支援を行なっている。H12年10月末現在寿診療所でのDOTS導入患者は27人で治療終了者16人治療脱落者1人治療継続者10人である。患者の治療完了を目指して病院・保健所・福祉がお互いの立場から患者支援ができた。

子どもの不明熱をきっかけに判明した集団感染

○上原真理子・譜久山民子（沖縄県石川保健所）

【目的】我々は、小児結核の診断の困難さから感染源（母）があとで発見され、集団感染へと発展した例を経験した。そこで、予防可能な視点からこの事例を振り返ってみるにより、どの時点で何が必要であったかという課題を検討した。【対象と方法】G8号肺結核患者（発端者）の家族と、接触の多かった10家族および患者の友人6人の合計54人を対象とした。また、結核患者届出票・結核医療公費負担申請書・診療録・患者登録票から必要事項を把握して検討を加えた。【結果】対象54人の内訳は、男性18人と女性36人で、年齢は0歳から69歳であった。その中から、肺結核患者3人と初感染結核（マル初）8人が判明した。1人の発端者から発病者3人と感染者8人、つまり26人（ $6 \times 3 + 8$ ）の感染者を出したことになる。発端者登録6カ月以内に20人の感染に達しており、1年8カ月後に出稼ぎに出ていた兄が発病判明して26人に達した。【考察】乳児の7日以上持続する不明熱の精査の途上、小児病棟で付き添っていた母親の強く頻回の咳を見逃さず、乳児の主治医が母親の胸写を指示したことが、母親と乳児の肺結核診断の決め手となった。その1年前にこの病院内で「小児結核について」の医療従事者向け研修会を保健所主催で開催しており、またちょうどこの頃保健所の事業でこの病院のスタッフに「ツベルクリン反応の2段階法」を実施していた時期でもあった。他病で入院中の同室者（4人部屋）と付添い者への感染も、その時点から定期外検診を開始したことによって17人中3人に留まった。診断がつかないままであれば、より多くの患児・付添い者との接触でより多くの感染者が出たと考えられる。また、発端者の乳児がBCGなしで発病していたのに対し、同室児8人は全てBCG接種されており、2人の感染に留まっていた。BCGの早期接種は非常に重要である。また、産後の母親はハイリスクである上に、受診せず放置してしまうので、結核の啓発と検診のシステムが必要である。【結論】①医師の結核研修体制の確立②乳児早期のBCG接種③産後の母親が受けやすい検診システム④定期外検診と聴き取りの重要性の再認識⑤広く結核の啓発で、定期検診と有症状受診が当然となることを目指す

非定型抗酸菌症の地域集積性と患者分離株の関連についての検討

○島津和泰、福島敬和、山本太郎、佐藤紘二（国立療養所熊本南病院呼吸器科）、飯沼由嗣（名古屋大学医学部附属病院 検査部感染症部門）

【目的】非定型抗酸菌症は環境中の菌を吸入することで発症すると推測され、患者の居住環境と起炎菌とは密接な関係があると考えられる。今回、本院で診断された非定型抗酸菌症例において地域ごとに発症頻度や菌種の特徴を調べると共に、分離された菌株について分子疫学的検討を行い地域的な差異の有無を調べた。

【方法】1）本院で過去5年間に新規診断された98例の非定型抗酸菌症のうち本院周辺の居住地別（町村）に分け、年間の平均新登録例数を算出した。次に、その町村の人口より10万人当たりの罹患率を計算し、98年の結核統計における非定型抗酸菌症患者の数値と比較した。

2）本院患者から分離された非定型抗酸菌の菌種別の分離頻度を調べると共に、最も頻度の高かった*M.intracellulare*症においては、その42例の分離株についてパルスフィールドゲル電気泳動法(PFGE)を行い、その泳動パターンを比較した。

【結果】1）周辺の6町村の非定型抗酸菌症の罹患率の平均は13.0人（10万人対）と高く、ある町では23.6人と全国平均の2.4人と比べ極めて高い罹患率であった。

2）本院で分離した非定型抗酸菌のうち79%が*M.avium complex*であり、そのうち*M.intracellulare*が88%を占めていた。PFGEでは大半の菌株が独自の泳動パターンを有していたが、8株のみは相互に酷似したパターンを呈していた。この同一パターンの菌株の8症例のうち3例はT町に居住する姉妹で、次の3例はS町に居住する2姉妹とその近隣の居住者であり、他の2例はM町の居住者であった。

【考察】この方法で罹患率を推測するのは正確性に問題があるが、本院周辺地域での発症頻度はかなり高く、地域集積性があると思われる。またPFGEで8株が同一パターンを呈したことの意味付けは難しいが、①環境内に同一感染源がある？あるいは②ヒト→ヒト感染？などが考えられる。

同一家族内で発生したM. avium 症2家系における IS1245を用いたRFLP分析による疫学的検討

○桑原克弘、和田光一、土屋俊晶（国立療養所西新潟中央病院呼吸器科）
渡辺 靖（同検査科）

【目的】M. aviumによる非結核性抗酸菌症は増加傾向にあるが、その感染様式は未だ明確ではない。家族内でM. aviumに感染した2家系を経験したがその感染菌株が同一株かどうか判別するのは困難であった。結核菌ではIS6110などのDNA挿入配列の多型から分子疫学的検討を加えられるようになり感染経路の推定に役立っている。そこでM. aviumの多型マーカーであるIS1245を用いてM. avium症の同一家族内発症例の分子疫学的検討を行った。

【対象と方法】家系1として87才女性と52才女性の親子発症例、家系2として73才女性と71才女性の同居姉妹発症例に加え10例の無関係のM. avium症例から分離された菌株を対象にした。DNA抽出後にPvuIIで切断後シアガロースゲル電気泳動を行いIS1245をプローブとしたサザンハイブリダイゼーション法によるバンド検出と多型分析を行った。

【結果】家系1、家系2とも濃厚な日常接触があったにもかかわらずRFLPパターンは一致しなかった。一部の症例は多数のバンドを有し菌の回収ごとにパターンが変動しており、複数菌株による重複感染が疑われた。コントロールの10例でも多数のバンド有しパターンの変動する重複感染例と単一菌による感染と思われるパターンで症例に分かれた。

【考察】M. avium症はヒトからヒトへの感染はせず、環境からの感染であると考えられている。まれに今回示したような家族内発生が見られるが同一菌による感染かどうか問題であった。今回の検討では2家系ともに菌株は異なり、家族内感染は従来の考え通りないと考えられた。複数の菌に感染を受けている例が数例有り、日常的に暴露されるM. aviumは重複感染する例があることが示唆された。家族内発生はむしろホストの気道の免疫状態の低下が遺伝的、環境的に類似しておきている可能性をより疑わせる。気管支病変の重症度と複数菌感染の関連についても今後検討の予定である。

血清型からみた沖縄のMAC症

○¹佐藤明正、²園部俊明・岩本朋忠、³大田茂、⁴仲宗根勇、⁵矢野郁也（¹大阪市大大学院医学研究科感染防御学、²神戸市環境保健研究所、³縄県立中部病院検査部、⁴琉球大学附属病院検査部、⁵日本BCG中央研究所）

【目的】MAC症の *Mycobacterium avium* (M. av) と *M. intracellulare* (M. in) の構成比は地域により異なり、日本の北部の都市ではM. avが、南部の都市ではM. inが多いことを報告してきた。今回、さらに南の沖縄MAC患者株について、2菌種の検出比率や分離株の血清型を試験し、MAC症の疫学を考察する。

【材料と方法】1) MAC株：沖縄県立中部病院と琉球大学医学部附属病院におけるMAC患者株21株（前者14株、後者7株）を沖縄株とした。2) 菌種同定：RunyonのⅢ群菌であることを確認した後、DDH法あるいはPCR法で菌種を同定した。3) 血清型別試験：供試株菌体から脂質を抽出し、弱アルカリ安定の抗原特異的 Glycopeptidolipid (GPL) を抽出した。この抽出GPLをBrennanら、およびJamesらの方法に準拠して薄層クロマトグラフィー (TLC法) で展開し、その移動度 (Rf値) と呈色反応から血清型を決定した。

【結果】1) 2菌種の検出比率：M. av 5株 (23.8%) : M. in 16株 (76.2%) であった。2) M. avの主要血清型は serovar 1 であった。M. inでは広く分布しており、2株以上検出された血清型には serovar 14, 16, 20, 22 があった。

【考察と結論】1) M. inの検出比率は地域的に76.2%と高く、これまでに調査されてきた検出率中で最高の値を示した。2) M. avの主要血清型が serovar 1 であり、他の都市で多く検出されている serovar 4 や 8 は主要血清型ではなかった。3) M. inの血清型は広く分布しており、他の都市で多く検出されている主要血清型 (serovar 16) が特に多いことはなかった。本州北部にみられる高い M. av 検出率と比べて対照的であった。これらの知見は感染源やそのルートを探る上で重要と思われた。

肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC)症患者における血清抗 Glycopeptidolipids (GPL) 抗体の特性

○北田清悟^{1,3} 豊島直美² 前倉亮治¹ 藤原永年³
小林和夫³ 矢野郁也⁴ 小倉剛¹ (国立療養所刀根山病院¹ 刀根山結核研究所² 大阪市立大学大学院医学研究科感染防御学³ 日本 BCG 研究所⁴)

(目的) MAC の血清型は GPL の抗原性の違いによって現在のところ少なくとも 28 種類の血清型に分類されている。GPL は各血清型共通の Lipid core 部分と、血清型特異的な oligosaccharide 部分からなる。我々は ELISA 法を用いて患者血清中の抗 GPL 抗体価を測定し、血清型の判定を試みたが、抗 GPL 抗体価は各血清型 GPL に対し高い交叉性が認められ、血清型の判定は困難であった。そこで血清抗 GPL 抗体の認識部位について検討した。(方法) 11 種類 (1, 4, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 16, 20 型) の MAC 血清型標準菌株を培養し血清型特異的 GPL を精製した。4 型標準菌株から得た GPL を用い β elimination 法によって糖鎖部分を切断し GPL core 部分を精製した。精製した GPL core は薄層クロマトグラフィーおよび FAB/MAS 法によって確認した。対象として ATS の診断基準を満たす肺 MAC 症患者血清のうち、11 種類すべての GPL 抗原に対する血清抗 GPL 抗体価が上昇している 3 検体 (group A)、特定の血清型 GPL 抗原に対する抗体価が有意に上昇している 2 検体 (group B)、いずれの GPL 抗原に対する抗体価も上昇していない 1 検体 (group C) を用いた。11 種類の GPL および GPL core を抗原とし、患者血清を 1 次抗体、抗ヒト IgG 抗体を 2 次抗体として ELISA 法を用いて、血清中の抗 GPL - IgG 抗体価を測定した。1 次抗体は 40 倍希釈した患者血清と、それに GPL core 抗原を血清 50 μ l あたり 5 μ g 添加し、反応させて抗 GPL core 抗体を吸収したものの 2 種類を用いた。(結果) (group A) 抗 GPL 抗体価は core 抗原で吸収したことによって明らかに低下を認めた。各 3 例の抗 GPL core 抗体価は 1.54 Δ OD, 0.44 Δ OD, 0.57 Δ OD と陽性であった。(group B) 2 例の血清型 GPL 抗原に対する抗体価は core 抗原で吸収後も抗体価に明らかな低下は認めなかった。(group C) 抗体価は吸収によっても低値のままであり、血清抗 GPL core 抗体価も 0.09 Δ OD であった。(考察) 以上の結果から患者血清中の抗 GPL 抗体には抗 GPL core 抗体と血清型に特異的な抗 GPL oligosaccharide 抗体の 2 種類の抗体が存在することが示唆された。

肺 *Mycobacterium avium* complex 症における血痰・咯血

○久保嘉朗・吉村千恵・網谷良一
(大阪赤十字病院呼吸器内科)

[目的] 第75回日本結核病学会総会において我々は当科における咯血症例107例について肺抗酸菌感染症との関連を検討し報告した。咯血症例における肺 *Mycobacterium avium* complex 症 (以下MAC症) の頻度は男性1.5%、女性14.3%と女性において高率で男女間に有意差を認めた。今回我々は当科において肺MAC症と診断された症例について血痰・咯血の頻度を検討した。

[対象と方法] 1996年1月から2000年5月の間に当科において咯痰検査あるいは気管支洗浄液からMACが検出された100例についてアメリカ胸部疾患学会(ATS)の診断基準を適用し、肺MAC症と診断された60例について診療録を調査して血痰・咯血の有無を確認した。

[結果] MACを排菌した100例中男性は36例、女性は64例であった。このうちATSの診断基準を満たしたものは男性20例、女性40例の計60例で、平均年齢はそれぞれ63.5 \pm 10.0歳、61.6 \pm 10.7歳であった。肺MAC症と診断した60例中血痰あるいは咯血を経験したものは男性8例(8例/20例=40%)女性30例(30例/40例=75%)といずれも高率であったが、特に女性においては著しい高頻度であり、男女間でも有意差を認めた ($p < 0.01$)。

[考察] 田中らは、近年増加が著しい気道病変型の肺MAC症の進展様式について詳細に検討し、気管支拡張を主とする気道病変が次第に進展・拡大していくことを示した。気道障害に伴うと考えられる血痰・咯血が気道病変型肺MAC症に高率にみられることは容易に推測されることであるが、今回の我々の検討でも肺MAC症例における血痰・咯血の頻度が極めて高く、この病型の特徴を反映しているものと考えられた。

[結論] 当科において肺MAC症と診断した60例のうち38例(63.3%)に血痰・咯血を認めた。女性例においては40例中30例(75%)と高頻度であり、肺MAC症の気道病変を反映するものと考えられた。

当院における *M.szulgai* 排菌陽性例の検討

○ 猶木克彦^{1,2}・芳賀孝之¹・須谷顕尚¹・三神竜¹
 ・村田真知子¹・高杉知明¹・米丸亮¹・青柳昭雄¹
 ・川城丈夫¹

(国立療養所東埼玉病院¹, 慶應義塾大学医学部内科²)

【目的】当院における *M.szulgai* 排菌陽性例の特徴を検討した。

【方法】当院に過去8年間に入院した *M.szulgai* 排菌陽性である肺非結核性抗酸菌症例8例を retrospective に、背景因子、検査所見、画像所見、治療、および予後について検討した。

【結果】症例は男性4例、女性4例。平均年齢51歳で、分布は43歳から57歳であり、中年層のみであった。基礎疾患を有する者は6例、肺結核の既往を4例に認めたが、癌合併例や免疫抑制剤投与例は認めなかった。画像所見は、空洞を有する症例が6例、上肺野に陰影を認める症例が7例、両側に陰影を認める症例が5例、気管支拡張は2例、胸膜癒着は2例であった。抗菌剤はINH, RFP, EB, CAMが多く使われており、4例は改善したが1例は不変であり、残りの3例はMAC症に転症した。感受性検査では全例がINH(0.1)に耐性、5例がEB(2.5)に耐性、3例がRFP(50)に耐性、4例がTH(25)に感性であった。

【考察】*M.szulgai* 肺感染症は化学療法が奏功するとの報告が多く、今回検討した症例でも改善した症例を認めたが、感受性試験の結果は比較的耐性を呈するものが多かった。今回検討した症例の中での問題は、他の抗酸菌症の合併により難治性の抗酸菌症となる症例を認めたことであり、至適な治療法に関しては個別的に検討せざるを得ないと考えられた。

【結語】*M.szulgai* 排菌陽性例は他の抗酸菌症を特にMAC症を合併することがあり、菌種の同定および治療に注意を要する。

当院における肺非定型抗酸菌症の胸部CT像の検討

○ 篠原岳, 池原邦彦, 粒来崇博, 田川暁大, 橋場友則,
 宮沢直幹, 西山晴美, 鈴木基好, 鈴木俊介, 石ヶ坪良明
 (横浜市立大学第一内科)

伊藤優, 松瀬健(市民総合医療センター呼吸器科)

【目的】当院における肺非定型抗酸菌症の胸部CT像について検討する。

【方法】1997.1月～2000.3月の当院外来及び入院患者で胸部CT上異常所見を有し、喀痰より非定型抗酸菌が確認され起因菌と考えられた患者を対象とする。

【結果】対象は35名。菌種はMAC 27名, *M.Kansasii* 3名, *M.scroflaceum* 2名, *M.abcessus*, *M.chelonae*, *M.gordonae* 各1名であった。病変の分布は右上葉が最も多く(24名)次いで右中葉(23名), 左舌区(18名)であった。病変は小葉中心性病変と気管支拡張症が特徴的所見であった。治療前後でCT評価しえた例では小葉中心性陰影や consolidation は改善したが、気管支拡張症は残存する傾向があった。

【総括】病変は中葉舌区及び右上葉に多く、小葉中心性陰影と気管支拡張症が特徴的であった。臨床経過的考察を加え、報告する。

当院における肺 MAC 症の臨床疫学的、病理学的検討—空洞例・非空洞例の比較検討

○奥村昌夫、尾形英雄、水谷清二(結核予防会複十字病院呼吸器内科)、中島由槻(同呼吸器外科)、伊藤邦彦、岩井和郎(結核予防会結核研究所)

【目的】非結核性抗酸菌症は最近の日本の統計では増加傾向を示し、平成 10 年の結核患者の 8%程度であるとされている。また、結核菌に比して弱毒の菌であり発病しても進展が遅く、特に検診異常影を契機に指摘される中高年の女性が増加しているように思われる。そこで今回我々は、最近 5 年間の初診肺 MAC 症患者を対象に男女比、空洞例、非空洞例の割合等調査した。また、最近 10 年間の肺 MAC 症患者の肺切除術例に対して、空洞型、気管支型における気道病変の比較を行ったので報告する。

【方法】最近 5 年間における当院を受診した新患外来患者を対象にその男女比、平均年齢、年齢分布、空洞形成例の比率等を 80 年代の調査と比較した。また最近 10 年間における肺 MAC 症患者の肺切除術例を空洞型、気管支型別に気管支壁における細胞浸潤と肉芽腫形成の程度、上皮剥離・潰瘍形成、線維化形成等を数量化し比較検討した。

【結果】80 年代では男性 58.6%、女性 41.4%であったのに対し、今回の調査では、男性 29.3%、女性 70.7%と有意に女性例が目立つ結果となった。また平均年齢は男性が 66.6 歳、女性が 62.6 歳であった。男性例では 60-79 歳に多くの分布が認められたのに対し、女性例では 50-69 歳に多く認められた。男性例の中で空洞形成例は 54.2%、女性は 25.0%であった。一方肺切除例では気管支型は空洞型に比較して気管支壁に類上皮細胞肉芽腫の形成が強い傾向にあると思われた。

【考察】今回の調査では、肺 MAC 症は女性が有意に増加する傾向にあると思われた。女性では空洞形成を伴わない気管支型が多数を占めた。また気管支型では空洞型に比べて気管支壁の特異性病変の形成が強い傾向にあると思われた。

当院における非結核性抗酸菌症の臨床経過の検討

○西尾昌之、吉川公章、桑田晶子、松久隆之、増井園子、有賀俊二(大同病院)、秋田祐子(名古屋第二赤十字病院)、山本正彦(名古屋簡易保険総合検診センター)

【目的】Mycobacterium avium complex (MAC)症をはじめとする非結核性抗酸菌症は確立された有効な治療方法がなく、臨床の現場では治療に苦慮することが多い。我々の病院は、中規模の地域一般病院であり、年間 20 例程度の新規非結核性抗酸菌陽性例を経験している。その約半数が国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準を満たす非結核性抗酸菌症患者である。今回我々は、各種非結核性抗酸菌症の臨床経過を検討するために、自験例を対象とした retrospective study を計画した。

【対象】1990 年 1 月 1 日より 1998 年 6 月 30 日の 8 年半の間に当院で施行した喀痰検査により非定型抗酸菌が検出され、上記の診断基準で非結核性抗酸菌症と診断した 52 例を検討の対象とした。

【結果】非結核性抗酸菌の鑑別には極東抗酸菌鑑別セットおよび Accuprobe 法を使用した。同定された菌種別の非結核性抗酸菌症の内訳は MAC 症がおおよそ 7 割を占めた。次いで Mycobacterium kansasii (MK) 症が約 2 割、Mycobacterium chelonae (MC) 症、Mycobacterium fortuitum (MF) 症、Mycobacterium szulgai (MS) 症が 2~6% 程度であった。一次感染と二次感染の比は 4:1 であった。9 割以上が初回治療であったが、当院で化学療法を開始し、菌陰性化を認めてから 3 ヶ月以上排菌のないものを治療有効例としたところ、MAC 症以外では高率に有効例を認めた。しかし MAC 症においても、ATS のガイドラインに準じて、抗結核薬とクラリスロマイシン、ニューキノロン剤併用療法を採用後は菌陰性化が得られた症例が増加した。

【まとめ】今回我々は非結核性抗酸菌症の自験例を対象として、各菌種の頻度、画像上の特徴、薬剤感受性などを含めた臨床経過を検討した。症例数は少数ではあったが、専門施設からの報告と差は小さかった。本疾患は頻度は低いものの、一般病院の日常診療でごく普通に遭遇する疾患であり、治療方針のみならず、臨床経過全般にわたる詳細な検討が必要と考えられた。

MICからみたMAC症の予後の検討

○中野泰克・内山 啓・早川啓史 (国立療養所天竜病院内科), 安田和雅 (磐田市立総合病院呼吸器科), 志村昌大 (公立森町病院内科), 白井正浩・須田隆文・千田金吾 (浜松医大第二内科)

[目的] *Mycobacterium avium-intracellulare complex* (以下 MAC) 症は、その予後に影響を与える因子について、いまだ議論の多いところである。今回我々は、治療薬の MIC を測定し、MIC からみた MAC 症の予後を検討した。

[方法] MIC は CAM, RXM, AZM, KM, SM, INH, EB, RFP の 8 種類において、Dubos 液体培地を用い日本化療学会標準法の微量液体希釈法により測定した。経過および予後に関するパラメータとして、排菌状況 (持続排菌・陰性化)・胸部レ線 (改善・不変及び増悪) について調査した。

[対象] 1995 年より MIC を測定しえた 71 例のうち、ATS の診断基準に合致し、かつ経過を観察しえた MAC 症 32 例を対象とした。男性 7 例、女性 25 例と女性が多く、平均年齢は 73.3 才であった。平均観察期間は 24.3 ヶ月で、MAC 症の内訳は *M. Avium* 12 例・*M. intracellulare* 20 例であった。治療内容は RFP+EB+CAM 16 例、RFP+EB+CAM+SM 4 例、RFP+EB+RXM 1 例、RFP+EB+RXM+SM 4 例、その他 7 例。

[結果] 測定しえた 71 株の MIC で最も MIC が低値だったものは RFP で、CAM, SM が続いた。最も MIC が高かったのは EB であった。排菌状況の経過では、50% 以上の症例は 5 ヶ月以内に菌が陰性化しており、持続排菌例は 35.5% であった。持続排菌群と菌陰性群において各薬剤の MIC を比較したところ、EB のみ菌陰性化群で低値を示した。一方、その他の抗菌薬においては差を認めなかった。レントゲンの経過では増悪・不変例が 34% を占めていた。レントゲン経過と各薬剤の MIC を比較したが、すべての抗菌薬において差を認めなかった。

[結論] 今回の検討では、薬剤の MIC は、予後と必ずしも相関しないと考えられた。今後は、より適切な MIC の測定方法の違いや薬剤の投与量について検討を加えて行く必要があると思われた。

多剤併用療法 (CAM600~800mg を含む) の再排菌例、無効例の検討

○澤田希子、渡邊 尚、一木昌郎、木下正治、力丸 徹、大泉耕太郎 (久留米大学第一内科) 田上祥子 (甘木朝倉医師会病院)

[目的] ATS において非定型抗酸菌症の治療としての CAM の有効性が提唱されて以来、本邦においても各施設において CAM をふくめた多剤併用療法が施行され、抗結核薬のみの治療と比較し優れた治療効果が報告されている。我々の施設においてもその有効性を抗結核薬のみの治療と比較し確認した。しかし、中には全くの無効例や一時的には菌の陰性化あるいは症状改善したものの経過中または治療終了後に再排菌を認める症例も少なくない。そこで再排菌例や無効例について invitro の薬剤感受性および臨床効果等を多角的に検討し、今後の治療方針、問題点を考察した。[対象と方法] 1994 年から 2000 年までに当院入院した非定型抗酸菌症の患者で CAM を含めた多剤併用療法 (CAM600~800mg/day, EB, RFP, KM) を施行し、最低 12 ヶ月経過した患者 39 名の中で検討を行った。再排菌例や無効例を確認した患者は約 8 名でその菌種、排菌量、臨床症状、有症状期間、炎症反応、胸部画像：肺病変の進展度、薬剤感受性等について検討した。[結果] 治療無効例と治療有効例とを比較して菌種、排菌量、臨床症状、炎症反応においては有意差はなかった。しかし無効例においては CAM 併用療法の開始時、胸部画像ではすでに、肺病変が進展しているものが多く、有症状期間がながい者が多かった。[考察] 肺の構造的破壊が高度の症例で、この点が菌の再活性化が起こしやすくさせ、CAM 併用療法効果を低下させた一因と考えられた。つまりこの疾患の難治化は初期治療の遅れに大きく関与していると考えられる。今後の治療に関してであるが、再排菌例は再排菌例は再度 CAM 併用療法を施行しその後慢性気管支炎として治療 (マクロライドの少量療法を含む) を対症的に続行する必要があると考えられる。無効例は現在のところ有効治療がなくニューキノロン剤、アミノグリコシド剤、ニューマクロライド剤の併用の検討がいそがれる。

174

当院におけるMAC症治療の現状

○平山 猛・伊東亮治・阿部聖裕・西村一孝
(国立療養所愛媛病院, 呼吸器内科)

〔目的〕 *Mycobacterium avium-intracellulare complex* (MAC) 症の発生頻度は増加傾向にあり, CAM +RFP +EB (可能なら+ SM or KM) が現在の一般的な治療法になっている。今回 1997 年から 2000 年までの 4 年間に当院に入院した MAC 症 56 例について, CAM を含む多剤併用療法で治療された群: MAC (+) 群 と INH, RFP, EB などを中心に治療された群: MAC (-) 群 との間で, その治療効果と有効性を比較検討した。

〔方法〕 1997 年から 2000 年の 4 年間に当院で入院加療した MAC 症 56 例 (男性 18 名, 女性 38 名) を対象とした。年齢は 26 歳から 90 歳, 平均年齢は 68 歳であった。菌種は *M. intracellulare* 29 例 (51.8%) *M. avium* 21 例 (37.5%) MAC 症とのみ判明が 6 例であった。CAM (+) 群: 31 例, CAM (-) 群: 25 例との間で, 治療効果および副作用などを検討した。なお治療効果判定は喀痰検査による排菌の状態、有効: 投与開始 4.5.6 ヶ月後の 3 回, すべて陰性である場合, やや有効 (菌減少): 投与開始 4.5.6 ヶ月後の 3 回中 2 回が陰性であった場合, 無効: (菌陰性化せず) 投与開始 4.5.6 ヶ月後の 3 回中 2 回以上陽性となった場合とした。

〔結果〕 CAM (+) 群, CAM (-) 群それぞれの治療効果判定・有効であったものは, 77.4%, 68.2%, 皮疹, 肝障害などの副作用出現率は, 16.1%, 23.2% であった。

〔考察〕 今回の検討では, MAC 症に CAM を中心とした多剤併用療法を施行することが INH, RFP, EB を中心とする治療よりも有効であることが確認された。今後更なる症例を追跡して, CAM の使用用量, 使用期間, 治療終了期間についての検討が必要と考えられた。

175

非定型抗酸菌症の手術症例 5 例の検討

○入江利明・小峰啓史・中島秀嗣 (国立療養所東宇都宮病院胸部外科)

〔目的〕 非定型抗酸菌症, 特に *M. avium complex* (MAC) 症例は薬剤が効きにくく排菌が持続する症例がある。そのような症例には手術も治療手段として考慮される。今回, 当院において手術を施行した MAC 症例につき臨床的検討を行った。

〔対象と方法〕 対象は男性 3 例, 女性 2 例, 計 5 例で年齢は 31-36 歳平均 43.8 歳であった。発症より手術までの期間, 排菌量, 病変部位, 術式, 術後経過等につき検討した。

〔結果〕 発症より手術までの期間は 1-60 か月, 平均 15 か月であった。2 例は初回治療, 1 例は 2 回目の治療, 1 例は 3 回目の治療, 1 例は初回治療例だが 60 か月にわたり内服を続行後, 手術となった。排菌量はガフキー 3 号から 6 号と比較的多く, いずれも胸部 X 線写真および胸部 CT 写真で空洞病変を認めた。病変部位は右上葉が 3 例, 右下葉が 1 例, 1 例は右肺全葉に変化はあったが主たる病変は右上葉であった。術式は右上葉切除 4 例, 右下葉切除 1 例であった。術後経過は 3 例は 1 年以上排菌もなく経過良好で 1 例は再発, 1 例は術直後排菌を認めたが現在は陰性である。

〔考察〕 術後排菌を認めない経過良好の 3 例のうち 2 例は初回治療例であり手術までの期間も 4 か月, 7 か月と比較的早期に手術が施行され 1 例は再治療症例だが再治療より 1 か月で手術が施行された。再発した 1 例は右肺全葉に病変があり手術までの期間も 60 か月と長かった。術直後に排菌を認めた症例は 3 回目の再治療症例であった。MAC 症例で内服および SM あるいは KM の筋注により臨床的に改善が見られない症例には病変が局限していれば早期に手術を考慮すべきと思われた。

〔結論〕 MAC 症例では適応があれば早期に手術を施行したほうが結果が良かった。

肺葉切除を行った非定型抗酸菌症の検討

国立療養所南岡山病院 外科*内科**

○遠藤重人**・山下素弘** 河原 伸**・

多田敦彦**・宗田 良**・高橋 清**

〔目的〕肺葉切除を行った非定型抗酸菌症の症例を検討しその適応、効果について検討する。

〔対象〕当院で肺葉切除を行った非定型抗酸菌症 5 例

〔結果〕年齢：平均 48.6 歳（37 歳～65 歳）

性別：男性 5 例

手術方法：右上葉切除 4 例，

左上葉切除 1 例

経過：5 例ともに菌陰性化が得られた。糖尿病を合併している 2 例に、術後肺アスペルギルス症、胸水貯留を術後 8 年、14 カ月後に認めた。

〔考察〕一般的に非定型抗酸菌症の手術適応は、1) 大量排菌が持続している。2) 病巣が局限している。

3) 比較的若年で全身状態が良好で肺機能上手術に耐えられる。などが挙げられている。これらの適応には議論のあるところではあるが、今回手術施行した 5 例は、いずれも菌の陰性化が得られている。また近年、胸腔鏡の併用により、より低侵襲での手術が可能な環境が整ってきており、また、わが国では、非定型抗酸菌症の手術率は、3.7%と、欧米の 20～30%に比し明らかに低く、化学療法の治療効果いかならず、比較的若年者や、基礎疾患の合併のない症例などは、より早い段階での、手術療法を考慮すべき症例も存在するものと思われる。

当所における予防内服の現状と対応策

○須藤八重子・岩渕英子・増山英則・杉田博宣

(結核予防会第一健康相談所)

〔目的〕当所における予防内服の現状を分析し、今後の対応に資するために調査した。

〔方法〕対象は当所で平成 9 年度に予防内服を開始した 170 名である。カルテより、1. 年度別取り扱い件数、2. 紹介もと、3. 感染源の有無、4. 感染危険度指数とツ反応の件数、5. 副作用、6. 予防内服したにもかかわらず発病した件数。アンケート調査より、1. 服薬状況、2. 服薬中断の理由などを調査した。

〔結果〕カルテより、1. 平成 3 年 109 例、5 年 55 例、7 年 115 例、9 年 170 例、11 年 255 例の予防内服を開始している。2. 平成 9 年 170 例中 156 例が保健所より紹介されている。3. 感染源を推定し得ない例が 16 例含まれているが高校生以上は 2 例のみである。4. 感染危険度指数が判明している症例は 170 例中 68 例、40%である。68 例中感染危険度指数が最重要でツ反応が強陽性である例が 48 例、70%を占めている。5. 肝機能障害 4 例、発疹 3 例、ぼーとする 1 例、めまい、嘔気、倦怠感 1 例である。6. 予防内服したにもかかわらず発病した例は 2 例である。アンケートより、1. 回答している 66 例中 61 例、92%が 80%以上服薬している。2. 中断した 22 例全例がアンケートに回答しておらずその理由は不詳である。

〔考察〕予防内服例が経年的に増加傾向を示し感染の蔓延が危惧される。高校生以上の予防内服者 117 例中 2 例のみが感染源不明で強く感染が疑われた場合に予防内服を開始する方針が順守されている。咳の持続期間が不詳のため感染危険度指数が 40%しか判明しておらず、病歴を適切に聴取する必要がある。170 例中 22 例、13%が手紙による連絡にもかかわらず中断しており、予防内服においても症例を選別し、D O P T が必要であろう。

〔結語〕平成 9 年度に当所で開始した予防内服 170 例の現状を分析し、若干の考察を加え報告した。

178

肺結核、非定型抗酸菌症患者の咯血に対する気管支動脈塞栓術施行成績

○小林賀奈子・矢野修一・河崎雄司・斉藤慎爾・
加藤和宏・宮田昌典
(国療松江病院呼吸器科)

【目的】当院において1998年3月～2000年9月までに肺結核、非定型抗酸菌症患者の咯血に対し、気管支動脈塞栓術 (BAE) を施行した9症例の特徴と成績について検討した。

【方法】対象は1時間50ml以上の咯血があった結核後遺症6名、活動性肺結核1名、非定型抗酸菌症2名の計9例である (平均年齢72±7才、男性5名、女性4名)。

1例を除き、気管支鏡検査を施行し、出血部位を確認後、止血操作を行った。再咯血の危険性が高いと考えられた症例に対し、BAEを行った。右大腿動脈からカテーテルを挿入し、気管支動脈造影を行い、異常血管の増生を確認後、Spongelを用いて塞栓術を施行した。

【結果】BAE施行例の平均咯血量は57±26mlであった。胸郭成形術後が9人中2人あった。病巣の拡がりや空洞の有無など画像的に特徴はみられなかった。BAEに伴う合併症は認めなかった。9例のうち半年以上追跡できた7例のうち4例で軽度の血痰が認められたが、明らかな再咯血を認めなかった。

【考案】BAEを施行した症例において再咯血は認めなかった。軽度の血痰が4例で認められた。またBAEによる合併症はみられなかった。病巣の拡がりや空洞の有無などの画像上的特徴はなくても咯血は起こりうるため注意が必要である。

【結論】肺結核、非定型抗酸菌症による咯血に対して、BAEは安全に施行でき、また再咯血を抑えらる。

179

肺結核の手術治療例の検討

○柏木秀雄、高橋好夫、寺田晃
(済生会明和病院内科)
金田正徳、坂井隆
(国立三重中央病院呼吸器外科)

目的：肺結核は化学療法により短期間に治癒が可能となったが、今日でも手術を要する例が少なからず存在する。最近の手術治療例を検討した。

方法：平成3年から、11年、7例 (男6、女1。24～72歳) について病態を解析した。

成績：No.1 40歳、男 DM合併 b II 2。痰 G(+)
3年前より化学療法 (H,PZ,TH,K → P,EVM)、咯血止まらず両上葉切除。一年後就労、再び G(+2)、各種薬剤に反応せず、5年後咯血死。No.2 24歳、男 r II 2。一年前に化療終了。血痰再入院。右上切。空洞内真菌塊 (+)。5年後就労中。No.3 72歳、男 b II 2。肺癌合併、G(+1)、細胞診 Class5、右上切、右下部切。肺癌+結核。No.4 52歳、男 b II 2。痰 MAC (+)、1年前化療終了。血痰と排菌あり。右上切。NQ,CAM,EBにて治療後、就労可。No.5 49歳、男 r II 2。痰 M.szulgai (+)
2.5年前化療終了。血痰、排菌あり。右上切。就労可。No.6 58歳、男 r II 2。5年前に化療終了。血痰、排菌あり (MAC)。右上切、自宅生活可。No.7 61歳 女 24歳左上切。1 II 2ope。加療 (8ヶ月間) 終了。再発。排菌と血痰あり。左肺全摘。家庭復帰可。

結論：血痰、持続排菌例では、積極的に外科手術を考慮すべきである。

*Mycobacterium gordonae*と*Mycobacterium szulgai*
の鑑別同定

° 深澤 豊, 鹿住 祐子, 平野 和重, 高橋 光良,
阿部 千代治(結核予防会 結核研究所)

【目的】近年*M. gordonae*の日和見感染症例が報告されている。一般的に,*M. gordonae*は水から分離され、最も身近な環境抗酸菌として知られている。また、ヒト由来の*M. gordonae* likeな*M. szulgai*(S型コロニー)の存在も知られている。そこで、今回我々は水道水由来及び臨床分離の*M. gordonae*と*M. szulgai*の鑑別同定について、DDH法、生化学的性状検査、16S rRNA 遺伝子配列比較法と比較した。

【菌株】*M. gordonae*は結核研究所水道水より分離した株 NS1~NS10, SY5 及び、臨床分離株 #543, #544, #545 及びタイプストレイン JATA3301 を用いた。*M. szulgai*は国立療養所中部病院より寄贈された株 SZ1200 1-SZ12044 のうち20株と臨床分離株 #052, #054 の2株とタイプストレイン JATA3201, KK3201, KK3202を用いた。

【方法】DNAの精製は、今枝らの方法(IJSB 38:151-156.)に従った。精製度の指標として、吸光度260nmと280nmの比を利用し、この比が1.8以上のものだけをDDH法と16SrRNA 遺伝子のシーケンスに利用した。生化学的性状検査は、極東抗酸菌鑑別セットを利用した。16SrRNA 遺伝子のシーケンスはKirschnerらの方法(1993. JCM 31:2882-2889.)に従った。また、タイプ株のDNA配列データはDDBJ及びGenetyx-Macより抽出した。DDH法は原則として桶らの方法に従った。

【結果と考察】*M. gordonae*と*M. szulgai*は、生化学的性状検査、16S rRNA遺伝子配列比較法及びDDH法いずれの方法でも鑑別同定は可能であることが確認できた。しかし、DDH法では、*M. gordonae*は*M. szulgai*と比較して変異が多い為か、鑑別同定が難しい株の存在が示唆された。本邦でのDDH法の普及率は約60%と高いが、DDH法を分類学的手法として利用する場合には、「値のばらつき」を考慮する必要があると思われる。今枝等の報告(IJSB 38:151-156.)では、*M. gordonae*と*M. szulgai*とは、GC%はどちらも63%であり、ハイブリダイゼーション温度を*M. gordonae*の方で下げる理由は、*M. gordonae*の種内変異が大きい為と考えられた。Telenti等の報告では、*M. gordonae*は5つの遺伝子型に分別しており、血清型もあることが、我々の結果を裏付けている。

DNA マイクロアレイを用いた抗酸菌の同定
について

○波多宏幸(極東製薬工業(株)研究開発部・
岐阜大学医学部微生物学)江崎孝行(岐阜大
学医学部微生物学)

【目的】近年の結核の増加に伴い、抗酸菌を迅速かつ正確に同定することはますます重要になっている。また一方で、DNAマイクロアレイを用いた迅速な検査法が開発されつつある。今回、DNA マイクロアレイを用いてDNA-DNA ハイブリダイゼーション法を行い、従来法よりも迅速かつ簡便に抗酸菌を同定する方法を試み、その有用性を検討した。

【方法】抗酸菌基準株18株より抽出・精製したDNAをアレイ・スプッターを用いてスライドガラス上にスポットし、マイクロアレイを作成した。Middlebrook 7H10 寒天平板培地上に発育した抗酸菌基準株18株より1μL 白金耳で菌体を取り、リゾチーム、プロテイナーゼ処理後、煮沸し、遠心上清をDNA溶液とし、蛍光標識を行った。この蛍光標識DNAをスライドガラス上のDNAと1時間ハイブリットを形成させ、洗浄後、共焦点レーザースキャナーで各スポットの蛍光を検出し、ソフトウェアにより蛍光強度を計算し、その結果より相対類似度を求めた。

【結果と考察】抗酸菌基準株18株から抽出したDNAを蛍光標識し、ハイブリダイゼーションを行ったところ、全て正しく同定する事ができた。また定量解析を行った結果、文献値とほぼ同一の相対類似度を得ることを確認した。この方法は従来法より感度よく、迅速かつ簡便に結果を得られることができると考えられる。今後、基準株を29菌株とした場合の検討及び臨床株での検討を行う予定であり、その結果も併せて報告する。

182

DNAチップ技術を用いた結核菌分子疫学的解析法の開発

○鈴木定彦、田丸亜貴（大阪府立公衆衛生研究所）

（目的）現在広く行われている結核菌の分子疫学的解析は挿入配列IS6110をマーカーとした制限酵素断片長多型（RFLP）分析である。この方法は多量のDNAが必要であるため結核菌を培養する必要があり、解析結果が得られるまでに約4週間が必要となる。本研究ではDNAチップ技術を導入することにより迅速かつ簡便に感染伝播の実体の把握を可能とする手法の構築を目的として研究を進めている。

（方法）DNAチップの作製：Kamerbeekらの報告をもとにして合成したスパーサーオリゴヌクレオチドをポリカルボジイミドコートしたスライドガラス上にスポットした。検体：大阪府下で分離された結核菌株より抽出したDNAを用いた。PCR：ピオチン標識したプライマーを用いて結核菌染色体上に存在するダイレクトリピート配列に挟まれているスパーサー配列の増幅を行った。ハイブリダイゼーションおよび検出：得られたPCR産物をプローブとしてハイブリダイゼーションを行った後ペルオキシダーゼ標識アビジン・ピオチン複合体により検出を行った。

（結果および考察）試験した40株全てにおいてクリアなスポットが検出された。これらの菌株は28のタイプに分類できた。しかし、本法はKamerbeekらのスポリゴタイプングを基本としているため、得られたデータは彼らのスポリゴタイプングと同一のものであり、北京ファミリーと呼ばれる群をさらに細かく分類することは不可能であった。この問題を解決する手段として結核菌のDNAに関するデータを解析することにより、多くの新しいスパーサー配列を見い出しており、これを用いたDNAチップの作製を進めている。

（共同研究者）市原竜生、松本和子（日清紡株式会社研究開発センター）

183

IS1245をプローブとした*Mycobacterium avium*のRFLP分析

○田丸亜貴、鈴木定彦（大阪府立公衆衛生研究所）、阿野裕美、吉多仁子（大阪府立羽曳野病院）

（目的）*Mycobacterium avium*は非結核性抗酸菌感染症の原因菌として最も高頻度に検出される。環境や動物由来の*M. avium*が人への感染源となり、人から人への感染はないと考えられているが、*M. avium*感染症の疫学について詳しいことは未だ明らかになっていない。今回、*M. avium*の染色体DNAに存在する挿入配列IS1245をプローブとしたrestriction fragment length polymorphism (RFLP) 分析を試み、同法による*M. avium*の疫学調査について検討した。

（方法）小川培地上に発育した*M. avium*を分取し、菌体をビーズビーターで破壊した後フェノール・クロロホルム抽出法により染色体DNAを抽出・精製した。制限酵素PvuIIで切断した染色体DNAを0.7% agarose gel中で電気泳動し、ナイロンメンブランにトランスファーした後、IS1245由来427bpのジゴキシゲニン標識PCR産物をプローブとしてハイブリタイゼーションを行い、RFLPパターンを検出した。

（結果および考察）鶏由来の*M. avium*標準菌株ATCC15769、ATCC35719およびその他の鳥類由来標準菌株計5株のRFLPパターンはコピー数3本の同一のパターンであった。しかし、*M. avium*感染症由来菌株10株についてRFLP分析を行ったところ、IS1245コピー数は13~23本に分布し、RFLPパターンもそれぞれ異なっていた。このことから、IS1245をプローブとしたRFLP分析によりヒト由来*M. avium*では十分な多型性のあるRFLPパターンが得られ、同法による疫学調査が可能であることが示唆された。今後、被験菌株数を増やし、RFLPパターンの分布や保存性について検討し、発表する予定である。

WI-38に対する結核菌の侵入と*in vivo*に於ける毒力との関係について

○樋口一恵・原田登之・関谷幸江・森下加奈（結核予防会結核研究所）

【目的】 これまでにWI-38に対する結核菌の侵入が毒力菌で有意に高いことを報告したが、今回この関連性を明確にするために、これまでの結果と*in vivo*での毒力との整合性を検討し、*in vitro*で侵入遺伝子の濃縮を行ったので報告する。【方法】 *in vitro*実験として、host細胞にnon-phagocytic cellのWI-38（ヒト肺由来の正常2倍体線維芽細胞）を使用した。WI-38が殆ど貪食能を持たないことは、ラテックスピーズを取り込みにより確認した。結核菌は強毒菌であるErdman、CDC1551、H37Rv、弱毒菌であるH37Ra、BCG東京株及びBCGフランス株を使用した。細胞内侵入能の評価は、confluentのWI-38の培養系に対して 1×10^6 CFU/mlの結核菌（生菌）を添加し、経時的にZiehl-Neelsen染色を行って細胞内に侵入した結核菌を測定した。*in vivo*の実験としてErdman、CDC1551、H37RvおよびH37RaをBalb/cマウスに尾静脈感染させ、経時的に肺、肝臓および脾臓における生菌数を測定した。同時にマウス(N=10)のsurvival曲線を作成した。【結果】 WI-38細胞への侵入に関しては、ErdmanとH37Rvはほぼ同程度の高い侵入を示した。これに対し、H37RaとBCGは非常に低く、経時的な侵入数の増加も認められなかった。マウスに対する*in vivo*感染5週目の肺においてはH37RaがErdman、CDC1551およびH37Rvに比べて生菌数の激減が見られた。一方、脾臓ではErdman、CDC1551とH37RvはH37Raと比較して同程度の高い生菌数を示したが、肺のようにH37Raの激減は見られなかった。また、肝臓ではErdmanとCDC1551が最も高い生菌数を示し、次にH37Rvで、H37Raは最も低い値を示した。【考察】 それぞれの結核菌のWI-38細胞に対する侵入の強弱は、*in vivo*における肺でのそれぞれの生菌数と相関していることから、*in vitro*における結核菌の侵入が、肺内に於ける結核菌増殖の要因であることが示唆された。WI-38を用いたこのアッセイ系と*in vivo*の毒力評価実験は相関を示したことから、*in vitro*のアッセイ系を改良することに依り毒力の一つの判定法に成る可能性が考えられる。

「24時間風呂」由来 *Mycobacterium avium* の型別とそれに対する温熱および消毒殺菌効果

○斎藤 肇(広島県環境保健協会)、高橋 光良(結核予防会結研)、佐藤 明正(大阪市立大学大学院)、石井 則久(国立感染症研・ハンセン病研究センター)

【目的】「24時間風呂」は浴水を浄化しながら循環し、保温する装置で、24時間いつでも入れかつ経済的で、わが国で140万世帯で用いられているという。先にわれわれは、家庭用「24時間風呂」の浴水、フィルターおよび濾材93検体から47株の *M.avium* を分離しえたことについて報告した(斎藤 肇、他:結核,75:19-25,2000)。

今回はこれら分離菌の血清型別およびRFLP分析型別並びに分離菌に対する温熱および消毒殺菌効果について検討する。

【方法】供試菌：異なった家庭の「24時間風呂」からの浴水分離菌5株、フィルター分離菌18株、濾材分離菌3株の計26株。ただし、これらのすべてが常に用いられたとは限らない。血清型別：分離菌並びに *M.avium* 血清型標準株を7H9培地中、37℃、4週間振盪培養後、高圧滅菌、遠心し、菌体脂質から血清型特異抗原GPLの精製標本をえ、これを用いてTLCによる血清型別試験を行った。RFLP型別：分離菌のIS1245をプローブとしたRFLP分析パターンからクラスター解析を行った。熱抵抗性：7H9培養菌の洗浄浮遊液(CFU: 9.7×10^6)を60～100℃、5～60分加熱後、生残CFUを7H11寒天平板を用いて求めた。塩酸アルキルジ'アミノエチルグ'リシン(TEGO-51[®])の消毒殺菌効果：7H9培養菌の洗浄浮遊液(CFU: 7.4×10^6)を0.1～1.0%薬剤に10～60分曝露後、生残CFUを求めた。

【結果】(1)血清型：供試23株中1型(19株)、8型(2株)、2型(1株)、9型(1株)に分類された。(2)RFLPクラスター解析：供試全菌株が類似性の高いパターンを示した。(3)熱抵抗性：60℃、30分、70～100℃、5分の作用によって死滅した。(4)TEGO-51の消毒殺菌効果：0.3～1.0%、60分の作用で死滅した。

【考察】「24時間風呂」由来 *M.avium* はその分離地域の別なく殆どが血清型1に分類され、またRFLPクラスター解析により高い類似性パターンを示し、遺伝学的に共通の祖先をもつことを示唆した点は興味深い。分離菌がこのような特異性を有する理由については明らかでない。

【結論】家庭用「24時間風呂」由来 *M.avium* は分離地域に関係なくその主要血清型はI型で、かつIS1245 RFLP型には高い類似性がみられた。

186

光触媒による抗酸菌に対する殺菌効果

- 青木俊明、大友幸二、山田博之、水野悟、
宇田川忠、菅原勇、

(財) 結核予防会結核研究所 分子病理学科

【目的】近年、多種類の抗菌作用物質が開発され商品化され市販されている。光触媒を利用した抗菌法もその一つである。光触媒による抗菌効果は種類の菌で確認されている。われわれは今回、抗酸菌に対する光触媒の殺菌効果を検討したので報告する。

【材料と方法】菌株：*M.tbc* H37Rv, *BCG Pasteur*, *M.avium*, 臨牀株 RFLP-394, 対照実験として *E.coli* を用いた。光触媒としては「光銀テック」（大同特殊鋼株式会社）を用いた。原理としては酸化チタンに銀粒子を付着させ、微光下で効率よく強力な活性酸素を発生させ有機物を二酸化炭素と水に分解し、抗菌、脱臭などの作用を示すものである。市販の光銀テックはアルコール溶媒を使用しており、その影響をみるため、70%アルコールと光銀テック＋生食（水性光銀テック）を加え、陰性コントロールの4種類について行なった。噴霧時間は1,3,5,10秒で、抗酸菌は3-4週培養し、大腸菌は一晩培養し、コロニーを数えた。また、DNAを抽出し、光触媒による影響を見た。

【結果】光銀テックの陰性コントロールの H37Rv では1,3,5,10秒で210,186,195,196 cfu(平均197cfu)で、噴霧したものでは、それぞれ186,23,0,0 cfuであった。水性光銀テックの陰性コントロールでは平均179cfuで、それぞれの時間噴霧したものでは170,44,6,0,cfuであった。*BCG pasteur*, *M.avium*でもほぼ同様の結果であった。*M.avium*では3秒で他の菌よりも減少傾向が見られた。大腸菌のコントロールでは1,3,5秒で161,148,150 cfu(平均153 cfu)、光銀テックでは13,0,0, cfu、水性光銀テックでは25,0,0 cfu、70%アルコールでは90,67,2 cfuであった。

【まとめ】抗酸菌、大腸菌に及ぼす殺菌効果は70%アルコールよりも光銀テック及び水性光銀テックの方が強かった。水性光銀テックよりも光銀テックの方がわずかながら強い殺菌力が示したのは含まれるアルコールとの相乗効果と考えられた。これらの結果から光銀テックは抗酸菌の殺菌にも有用である。

187

小川培地と液体培地の臨床的有用性

- 阿野裕美・吉多仁子・石田智恵子・谷川信子・
菊井正紀（大阪府立羽曳野病院臨床病理検査科）
高嶋哲也（大阪府立羽曳野病院第一内科）

【目的】抗酸菌検査の迅速化を目指して液体培地を導入するにあたり、2種の液体培地の培養成績を従来の小川法と比較し、臨床的側面から検討を加えた。

【対象と方法】2000年5月22日から5月31日までの10日間に提出され臨床的に結核と診断された33検体を、酵素による均質化処理後3等分し、酸処理による小川培養K法、NALC-NaOH処理による液体培養A法、NALC-NaOH処理と酸処理による液体培養B法と2%小川培養S法を行った。

【結果】対象となる検体を臨床経過に従って、未治療（治療開始から1週間以内）、治療中、治療効果による塗抹陰性化初期、持続排菌（6ヶ月以上排菌が続いている症例）に分類した。

未治療での培養陽性率は、小川K法・液体A・B法100%、小川S法85.7%、治療中では、小川K法・液体A法100%、液体B法88.9%、小川S法44.4%、塗抹陰性化初期では、小川K法・液体A・B法・小川S法0%、持続排菌症例では、小川K法・液体B法69.2%、液体A法・小川S法61.5%となった。

培養陽性検出日数は、未治療では小川K法23.0日、液体A法14.1日、液体B法13.4日、小川S法18.3日、治療中では、小川K法31.9日、液体A法15.1日、液体B法17.3日、小川S法23.8日、持続排菌症例では、小川K法28.0日、液体A法15.4日、液体B法15.4日、小川S法21.9日となった。

【まとめ】小川K培地と液体培地では、検出日数は液体培地の方が速かったが、最終的な培養陽性率では、むしろ小川K培地の方が勝っていた。

小川K培地に比べて液体培地の検出日数が、未治療で約10日、治療中で約15日短縮されることは、診断時もしくは治療初期段階に液体培地を組み込むことの臨床的有用性を示していると思われる。さらに、DDHマイコゲリド同定試験や薬剤感受性試験に進むためには固形培地からの菌株が必要となるため、2000年11月現在、液体培地で培養された菌株をより速やかに培養する方法を、小川K培地とS培地を用いて検討している。

液体培地MGIT法の前処理法の検討

○東 陽一郎、川辺芳子、永井英明、堀 影宏、倉島篤行、四元秀毅、毛利昌史（国立療養所東京病院呼吸器科）、渡邊勝美、太田和秀一（同検査科）

〔目的〕液体培地MGIT法は小川法に比べ感度および迅速性に優れていることは明らかであり、当院の成績については前回の本学会において報告した。結核専門病医院においてMGIT法は急速に普及してきたが検体の前処理法は今のところ統一しておらずいろいろな報告があるが、実際には各施設により試行錯誤の段階である。ASM (American Society for Microbiology) が推奨しMGITシステムの使用文書にあるNALC-NaOH法(原法とよぶ)と、我々の施設で行ってきた3%NaOHで処理した後にNALC-NaOHで処理する方法(東京病院法とよぶ)の雑菌汚染率を比較検討した。

〔方法〕2000年10月に抗酸菌検査をおこなった987検体を対象とした。原法は検体に2倍量のNALC-2%NaOHを添加攪拌後リン酸緩衝液を混和し、3000Gで20分の遠心を行う。東京病院法は3%NaOHを加えて激しく混和後その2mlに10mlのリン酸緩衝液を混和して3000Gで20分の遠心を行い、それにNALC-2%NaOH処理を行いもう一度遠心を行う方法である。

〔結果〕987検体のうち塗抹陽性は143件で陰性は844件であった。現在のところ、原法では987検体のうち抗酸菌陽性は108件、雑菌が224件であり雑菌汚染率は22.7%であった。東京病院法は抗酸菌陽性は150件、雑菌が19件で雑菌汚染率は1.9%であった。

〔考察〕欧米では推奨されているNALC-NaOH処理のみで遠心を1回おこなう原法で今回のように雑菌汚染が極端に高い理由としては、痰そのものの雑菌汚染の程度が強いこと、痰の採取方法が不適切なことなどが考えられる。始めのNALC-NaOH添加時に激しく振盪することにより雑菌が抑えられる可能性もあり現在試行中である。今後雑菌汚染例の臨床背景を検討する予定である。

〔結論〕NALC-NaOH法は雑菌汚染率が高く、我が国のMGIT法の前処理法としては問題がある。3%NaOHで始めに処理した後NALC-NaOHで処理する方法は2回の遠心操作という手順の煩雑さはあるが雑菌汚染率は1.9%と低くおさえられた。今後の検討を要す。

ニューキノロンの *Mycobacterium ulcerans* に対する *in vitro* 抗菌活性

○斎藤 肇（広島県環境保健協会）
石井 則久（国立感染症研ハシ病研究センター）

〔目的〕毒素産生性抗酸菌 *M. ulcerans* による無痛性・壊死性潰瘍(Buruli 潰瘍)の報告例は27カ国にも及んでおり、近年では西アフリカ数カ国における著しい増加が注目されている。本症の治療は外科的手術を第一選択とするが、非潰瘍型並びに初期潰瘍型にはRFP、AMK、CAMの有効性が示唆されている。今回われわれはニューキノロンの本菌に対する *in vitro* 抗菌活性について検討した。

〔方法〕供試菌：2%小川培地継代 *M. ulcerans* 計10株。供試薬剤：sitafloxacin(STFX)、gatifloxacin(GFLX)、moxifloxacin(MOFX)、sparfloxacin(SPFX)、levofloxacin(LVFX)および ciprofloxacin(CPFX)の6種のニューキノロンの他に対照薬として clarithromycin (CAM) を用いた。薬剤感受性試験法：16~0.125 μ g/ml に至る倍数希釈薬剤を含む7H11寒天平板を4分画シャーレに分注する。これに7H9培地中32°C、10~14日培養菌のOD₅₄₀≒0.2調整浮遊液(2.3~9.7×10⁶CFU)の蒸留水による10倍希釈液の0.1mlを接種し、32°C、CO₂ふらん器内で4週間培養し、薬剤の最小発育阻止濃度(MIC)を求めた。

〔結果〕(1)発育阻止濃度域(μ g/ml)：STFX ≤ 0.125、GFLX ≤ 0.125~0.25、MOFX ≤ 0.125~0.5、SPFX ≤ 0.125~1.0、CPFAX ≤ 0.125~0.5、LVFX ≤ 0.125~1.0。(2)MIC₅₀ (μ g/ml)：STFX ≤ 0.125、GFLX ≤ 0.125、MOFX ≤ 0.125、SPFX ≤ 0.125、CPFAX 0.25、LVFX 0.25。(3)MIC₉₀ (μ g/ml)：STFX ≤ 0.125、GFLX 0.25、MOFX 0.25、SPFX 0.5、CPFAX 0.5、LVFX 1.0。(4)対照薬CAMの発育阻止濃度域：0.25~2.0 μ g/ml、MIC₅₀：0.5 μ g/ml、MIC₉₀：1.0 μ g/ml。

〔考察〕未だ供試株数が少なく今後株数をふやして検討する必要があるが、今回の検討の限りでは供試キノロンの *M. ulcerans* に対する *in vitro* 抗菌活性は、なかんずくSTFX、GFLXにおいてすぐれ、またいずれも対照として供試したCAMよりもすぐれたものといえよう。

〔結論〕ニューキノロン、なかんずく米国ではすでに市販されているGFLXは、*M. ulcerans* に対する有効性が示唆されているRFP、AMK、CAMなどと共に用いて然るべき薬剤の1つと考えられる。

RFP 小川法感受性試験において判定が変わる株に
ついて他の試験法からの検討

○吉多仁子・阿野裕美・石田智恵子・谷川信子・菊井正紀
(大阪府立羽曳野病院臨床病理検査科)
高嶋哲也 (大阪府立羽曳野病院第一内科)
末竹寿紀 (株式会社ニッショー総合研究所)

【目的】小川法 RFP の感受性試験で不完全耐性 (固定濃度法) であった株が、感受性 (比率法) となった持続排菌 2 例を経験した。この 2 株を MTB 法により、MIC 値を測定したところ、判定保留域の値であった。そこで、MIC 値を測定していた 141 株中の判定保留域にあった株について再検討を行ったので報告する。

【対象と方法】1999 年 1 月から 2000 年 8 月までに臨床分離し、DNA プローブ法により結核菌群と同定した 141 株について、小川法感受性試験と MTB 法を実施した。この株の治療歴は、初回 62 株と再治療 79 株であった。MTB 法の判定保留域の株について *rpoB* 遺伝子の変異を検討した。

【結果】例 1 の 1999 年 7 月の株では、RFP50 $\mu\text{g/ml}$ 不完全耐性 (固定濃度法)、MIC 値 0.25 $\mu\text{g/ml}$ (判定保留域) であり、2000 年 7 月株は、40 $\mu\text{g/ml}$ 感受性 (比率法)、MIC 値 0.125 $\mu\text{g/ml}$ (判定保留域) であった。1999 年 7 月株の *rpoB* 遺伝子変異を確認した。例 2 の 1999 年 6 月の株では、RFP50 $\mu\text{g/ml}$ 不完全耐性 (固定濃度法)、MIC 値 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 、2000 年 8 月株は、40 $\mu\text{g/ml}$ 感受性 (比率法)、MIC 値 0.5 $\mu\text{g/ml}$ (判定保留域) であった。1999 年 6 月株により *rpoB* 遺伝子の変異を確認した。

141 株中、判定判定保留域の MIC 値を示した 14 株 (9.9%) については、小川法で感受性が 7 株、不完全耐性 4 株、完全耐性 3 株 (固定濃度法) であった。その MIC 値は、0.06 $\mu\text{g/ml}$ 、0.125 $\mu\text{g/ml}$ に 1 株、0.25 $\mu\text{g/ml}$ に 5 株、0.5 $\mu\text{g/ml}$ に 2 株、1 $\mu\text{g/ml}$ に 3 株、2 $\mu\text{g/ml}$ に 2 株あった。この株の中で *rpoB* 遺伝子の検出を行った 5 株は、全て *rpoB* 遺伝子変異が認められた。また、それ以外の株についても検討を行っている。

【考察】小川法の感受性や不完全耐性株の中でも *rpoB* 遺伝子変異のある株が認められた。薬剤感受性試験の判定に苦慮する株については、*rpoB* 遺伝子変異の有無を確認することも重要である。

結核菌のアデノシン三リン酸測定法を用いたピラジナ
ミド感受性試験法の検討

○山崎利雄¹、芳賀伸治¹、佐藤直樹²、山下研也²、
岡沢 豊²、三輪 明成²、田村俊秀³ (¹国立感染研・
細菌、²極東製薬工業、³兵庫医大細菌)

【目的】ピラジナミド(PZA)は、抗菌活性の至適 pH が 5.5 にあるため、薬剤感受性試験の実施と成績の評価が難しい検査である。最近、結核菌感受性 PZA 液体培地 (pH6.0) が市販されたが、試験管底部の菌発育の有無を肉眼判定するため判定に個人差が生じる場合もある。そこで、数値化による客観的な判定を行うために、生菌の指標として結核菌の ATP 量を測定する方法 (以下 ATP 法) が、PZA 感受性試験に適用可能か否かの検討を行った。【方法】ATP 操作方法: Middlebrook 7H9 broth (以下 7H9 broth) にて、3~7 日培養した新鮮な培養浮遊菌液を McFarland # 0.5 濁度に調整し、これを PZA (0, 50, 100, 200, 400 $\mu\text{g/ml}$) 含有 7H9 broth (pH5.5~6.6) 5 ml に 100 μl 接種、37°C 通常大気で培養、それぞれ 100 μl を採取し、既に報告した方法で ATP を抽出後、発光量 (RLU) を測定した。薬剤含有培地菌液の RLU 値を薬剤不含培地菌液の RLU 値で割った値 (RLU ratio) を算出し、0.5 以下を感性と判定した。使用菌株: *Mycobacterium tuberculosis* ATCC27294 (PZA 感性)、ATCC35828 (PZA 耐性)他、ATCC 参照菌 5 株、および臨床分離結核菌 46 株を用いた。比較参照法: NCCLS M24-T に従い、PZA (0, 25, 50 $\mu\text{g/ml}$) を添加した Middlebrook 7H10 寒天培地 (pH5.9) を用いた方法 (Agar proportion 法) と、結核菌感受性 PZA 液体培地 (Broth test) 法 (極東製薬工業製)、Pyrazinamidase 試験の判定結果との比較を行った。【結果と考察】*M. tuberculosis* ATCC27294, ATCC35828 の参照株を用いて ATP 法による PZA 感受性試験法の基礎的検討を行い、基礎培地の pH は 5.9 とした。PZA100 $\mu\text{g/ml}$ での ATP 法による培養 5 日目の判定結果は、比較参照法と完全に一致した。また、参照株を用いた反復試験により、感性菌、耐性菌の結果の再現性が得られた。臨床分離結核菌 46 株を用いた ATP 法 (7 日判定結果) と比較参照法との一致率は、Broth test 法 93.5%、Agar Proportion 法 91.1%、Pyrazinamidase 試験法 93.5% と高かった。

【結論】ATP 測定による結核菌の PZA 感受性試験法は、比較参照法との一致率が高く、再現性に優れ、しかも極めて迅速性が高いことから有用な検査法である。

リファンピシン耐性遺伝子rpoBの核酸変異部位の出現頻度の検討

○米丸 亮、猶木克彦、芳賀孝之、須谷顕尚、村田真知子、三神 竜、長谷川直樹*、坂谷光則**、青柳昭雄、川城丈夫(国立療養所東埼玉病院、国立療養所南横浜病院*、国立療養所近畿中央病院**)

〔目的〕 リファンピシン耐性遺伝子rpoBの核酸変異の部位の出現頻度を検討すること。

〔方法〕 国立療養所東埼玉病院(東埼玉)、国立療養所南横浜病院(南横浜)、国立療養所近畿中央病院(近畿中央)からえられたリファンピシン耐性結核菌を本研究に用いた。結核菌のDNAを抽出し、rpoB遺伝子のプライマーrif1、rif2を用いたPCRにて増幅した。PCR産物よりプライマーを除去した。PE社 BigDye Terminatorを用いたSequence反応を実施後、Genetic Analyzer ABI310によりPCR産物の塩基配列を決定した。511番-533番アミノ酸をコードする核酸の高度可変領域での変異が認められた菌株を選択した。東埼玉11株、南横浜14株、近畿中央10株のリファンピシン耐性結核菌株を使用した。核酸の変異をアミノ酸番号により類別し、各施設ごとおよび全体の変異部位の出現率を求めた。

〔結果〕 531,526,516,513,511番アミノ酸部位に核酸変異を認め、524-525番間には6塩基挿入を認めた菌株も存在した。531番での塩基変異はTCG→TTGのみであった。塩基変異部位は、東埼玉では531番が7株(64%)、526番が2株(18%)、516番、513番が各1株(9%)であった。南横浜では531番が10株(71%)、526番が2株(14%)、513番が2株(14%)であった。近畿中央では531番が6株(60%)、526番が2株(20%)、513番が1株(10%)であった。全体でも531番における変異が66%を占めた。

〔考察〕 各医療施設の間で核酸変異出現部位の頻度に大きな差異を認めなかった。既報告より531番における変異出現頻度が高いと考えられた。

〔結語〕 rpoB遺伝子の高度可変領域における核酸変異部位の出現頻度を報告した。核酸変異部位の出現頻度には施設間較差を認めなかった。531番アミノ酸における核酸変異が最も多く、従来の報告よりも高頻度である可能性が示唆された。

コンピューター管理システムと分子疫学を用いた薬剤耐性結核菌のモニタリングの検討

○高橋 光良、鹿住 祐子、森 亨、平野 和重、深澤 豊、阿部 千代治

〔目的〕 結核の分子疫学の応用として薬剤耐性菌のモニタリングが有効であることが報告されている。特に欧米では結核蔓延国やホームレス由来の多剤耐性菌の伝播に関して警戒しており、多くの国でこのリスク因子について比較検討を行っている。RFLP分析の特異性は薬剤の変異に関係なく同一パターンであり、国によるパターンに特異性を保有するためモニタリング可能である。今回はコンピューター管理、RFLP分析、スポリゴタイピングをリンクさせ薬剤耐性とタイピングにより薬剤耐性結核菌の伝播について検討した。〔材料と方法〕結核菌は種々国々の276株と日本で分離された薬剤耐性菌を再度アキュプロープおよび薬剤感受性試験で確認して用いた。菌株管理とスポリゴタイピングは当所で作製指導したコンピューターシステムを用いて分析した。RFLP分析はBio-image社のgenomic solutions GelPrint AQで解析後クラスター分析を行い、最近隣法で評価した。〔結果と考察〕コンピューター管理システムはこれまで分析と情報合わせの煩雑さを解消し、かつ迅速に解析できる手段として有効であった。各国でRFLP分析に特異的なパターンを示し、さらにスポリゴタイピングで特徴のあるパターンを示した。しかし、両分析法でのgenotypeの分別ではRFLP分析が有意に優れていた。スポリゴタイピングはPCRを基とする分析であるため大まかなfamilyに分けてからRFLP分析で解析することが必要であった。Coguetらもスポリゴタイピング後にRFLP分析をすることを推奨している。さらに、SoiniやCostelloらの報告では家畜からの*M.bovis*と結核菌との亜分類に特に有効であると報告されている。国内の分離株を解析すると同一地区でINH単剤耐性、数地域でSM単剤耐性に同一パターンが検出され、疫学調査中である。また、多剤耐性での伝播はなく、これまでに分析した日本の株と類似性のパターンが優勢であった。このことは現行では結核の薬剤耐性菌は国外由来というより不適切な治療により生じたことを意味している。外国株は現在比較検討中である。

結核菌のATP測定による迅速薬剤感受性試験法 - マイクロプレートによる多検体処理法の検討

○山下研也・佐藤直樹・岡沢 豊・江成 博
(極東製薬工業(株) 研究開発部)

【目的】生物発光によるATP測定を応用することで結核菌薬剤感受性試験法の大幅な期間短縮と数値化による客観的な判定法による試験法(以下マクロ法)を確立した。しかしながら、マクロ法は小試験管を用いた測定方法であることから、多検体を同時に試験する際、操作の簡便性に課題を抱えていた。今回我々は多検体処理を可能とするため、96穴マイクロプレートで培養を行い専用マイクロルミノメーターにて測定する方法を新たに開発し、その有用性を評価したので報告する。

【方法】**操作方法**：①前培養はミドルブルック 7H9 培地(以下 7H9 培地)にて前培養した培養菌液を McFarland #0.5 に調整しさらに 7H9 培地にて 50 倍に希釈して接種菌液とした。②接種菌液は、薬剤(INH0.1、RFP2.0、EB2.5、SM2.0、KM5.0 $\mu\text{g/ml}$)を乾燥固着したマイクロプレートの各ウエルに 100 μl 接種し、36°C 通常大気にて 5 日間培養した。③培養後のプレートに前処理液 50 μl を加え 30 分間室温で放置後、ATP 抽出試薬を 50 μl 添加し、60°C にて 5 分間ドライブロックにて加熱し ATP の抽出を行った。④マイクロルミノメーターにて発光試薬を 100 μl 添加し 1 秒後に測定を行った。マイクロルミノメーターでの発光量読取り時間はウエルあたり 1 秒で測定を行った。**判定方法**：薬剤含有培地での発光量を薬剤不含有培地での発光量で割った値を算出し、感性・耐性を判定した。**使用菌株**：結核菌 ATCC 参照株 6 株、臨床分離株 50 株を用いた。**対照法**：マクロ法、プロスミック MTB I 及び NCCLS M24-T 寒天培地希釈法を対照法として実施した。

【結果及び考察】①マイクロプレート 1 枚で 12 検体の同時測定が可能となり、測定時間も約 5 分とマクロ法と比較し大幅に改善された。②対照法のマクロ法との判定一致率は 100% と極めて高い相関性を示した。

【まとめ】今回我々が開発したマイクロプレートを用いた ATP 薬剤感受性試験法は、簡便かつ大量に検体を処理するシステムであり、しかも 5 日間判定と迅速性が高いことから有用な試験法と考える。

新結核検査指針法(一濃度比率法)とマイクロタイター法の比較検討

○佐藤直樹・山下研也・岡沢 豊・江成 博
(極東製薬工業(株) 研究開発部)

【目的】平成 11 年 12 月厚生省より結核菌に対する耐性判定薬剤濃度の改訂が告示された。平成 12 年 5 月に新結核検査指針が発刊され、本指針における感受性試験法については、一濃度による比率法(以下一濃度法)が新たに採用されることとなった。しかし、従来の普通法と同様に試験管法であり、培養期間が長く培養スペースの確保の問題など、課題を抱えている。今回我々は、従来のマイクロタイター法による測定原理を応用した、酸化還元色素を用いたビットスペクトル-SR を開発した。今回、ビットスペクトル-SR の試験精度、および一濃度法との比較について検討を行ったので報告する。また、微量液体希釈法(以下プロスミック)との比較も同時に行ったのであわせて報告する。

【方法】**操作方法**：①培養 4 週以内の純培養菌をマイクロプロスで前培養を行った。②前培養菌液を濁度計を用い McFarland #1.0 に調整し、更に滅菌精製水にて 10 倍・1000 倍希釈菌液を調整し接種菌液とした。10 倍希釈菌液を、薬剤を含まないコントロール培地(以下 C+)と薬剤(SM10, INH0.2・1.0, RFP40, EB2.5, KM20, EVM20, TH20, CS30, PASO.5, LVFX1.0 $\mu\text{g/ml}$)を含む培地に、また 1000 倍希釈菌液は 1%コントロール培地(以下 C1/100)にそれぞれ 20 μl 接種した。③培養は通常大気 36°C で 2~3 週間培養を行った。**判定方法**：C+が十分発育(以下呈色)した時期に、薬剤を含む培地上の呈色と、C1/100 の呈色を比較し、薬剤を含む培地上の呈色が C1/100 の呈色以下であれば感受性、それを越える場合を耐性と判定した。**使用菌株**：ATCC 参照株 6 株、臨床分離株 70 株を用いた。**対照法**：一濃度法、プロスミックを対照法として実施した。

【結果及び考察】①ATCC 参照株 6 株を用いた反復試験では、高い再現性が得られた。②臨床分離株 70 株を用いた試験における一濃度法との一致率は 94.2%以上と良好な結果が得られた。③プロスミックとの一致率についても 92.0%以上と良好な結果が得られた。

【結語】ビットスペクトル-SR は一濃度法とプロスミックとの高い相関性を示し、操作が簡便である有用な試験法である。

抗結核薬薬剤感受性試験：二～三濃度絶対濃度法、一濃度比率法（試験管法、マイクロタイター法）の比較検討

○橋本健一，松本亜紀，奈良道哉，今高晶子，青木弘道，林原賢治，齊藤武文，牛込雅彦，高野友丈，深井志摩夫，柳内登（国立療養所晴嵐荘病院）

【目的】結核の薬剤治療は多剤併用が原則であるが、初回治療例にも薬剤耐性結核菌は存在し、再治療例ではさらに耐性率が高くなることが知られている。結核の治療を確実に行う上で、結核菌に対する抗結核薬の薬剤感受性を正確にかつ迅速に把握することは、新規の抗結核薬の登場が期待できない現状では極めて重要なことと考えられる。一方、本邦で従来行われてきた小川培地を用いた二～三濃度絶対濃度法は設定濃度が国際的標準法と異なる、完全耐性／不完全耐性といった複雑な判定法などの問題を含んでいる。こうしたことを背景として、1999年に厚生省より抗結核薬剤に対する耐性判定薬剤濃度の改正が官報公示され、2000年4月には日本結核病学会より新結核菌検査指針が示され、本邦でも臨床の場で一濃度比率法が導入され始めている。本研究では臨床分離菌を用いて従来法との比較を行うことにより一濃度比率法の妥当性を検討した。

【対象と方法】本院に入院中の結核患者由来の培養陽性結核菌株の中から、従来の小川培地を用いた二～三濃度絶対濃度法で抗結核薬全剤感受性を呈した10症例検出株と同法で少なくともINH, RFPのどちらか一方には耐性を呈した10症例検出株の計20株を対象とし、薬剤感受性試験を実施した。この20株で、再度従来の小川培地を用いた二～三濃度絶対濃度法、結核菌用感受性一濃度培地（極東）を用いた一濃度比率法の試験管法、結核菌感受性ピットスペクトル-SR（極東）を用いた一濃度比率法のマイクロタイター法の三法による薬剤感受性試験を同時に実施した。

【結果及び考察】小川培地2～3濃度絶対濃度法と一濃度比率法の試験管法及び同法マイクロタイター法の結果の一致率は良好であった。完全に一致しなかった部分については検討し考察を加えて報告する。

MAC感染で誘導される免疫抑制性マクロファージの cell-to-cell contact を介するサブレッサー活性発現メカニズムに関する検討(第2報)

○清水利朗，佐藤勝昌，佐野千晶，小笠原圭子，富岡治明（島根医科大学 微生物・免疫）

【目的】先に我々は、MAC感染マウスに誘導される脾Mφ(MAC-Mφ)のサブレッサー活性の発現にはRNI, PGE₂や遊離脂肪酸などの可溶性因子の他に、MAC-Mφ上のB7-1分子を介した標的T細胞との結合が重要であることを見だしているが、今回はcell-to-cell contactを介したサブレッサー活性発現メカニズムについてさらに詳細な検討を行った。【方法】1) MAC-Mφ: MAC N-260株感染2週後のBALB/cマウスの脾細胞(SPC)から常法により付着細胞画分あるいはその単層培養を得た。2) ConA応答: 上記のMAC-Mφ単層培養とSPCの2.5×10⁵個とを各種metabolic inhibitor添加あるいは非添加の系で、2μg/ml ConAを含む5% FBS-RPMI 1640培地中で3日間混合培養し、³H-TdRの取り込みを測定した。なお実験によっては、MAC-Mφを予め1% paraformaldehydeあるいは抗CD40抗体で処理を行った場合もある。

【結果と考察】1) MAC-Mφをparaformaldehyde固定したところ、そのサブレッサー活性は消失した。2) MAC-Mφを抗CD40抗体やindoleamine 2,3 dioxygenase (IDO)阻害剤である1-methyl tryptophanで処理した場合でもMAC-Mφのサブレッサー活性発現の抑制は認められなかった。3) MAC-Mφのうちプラスチックプレートからバイプレーターによる振盪のみで回収される弱附着性画分(WA-Mφ)とラバーポリスマンでの剥離を要する強附着性画分(SA-Mφ)について、それらのサブレッサー活性をみたところ、①WA-Mφ < SA-Mφの活性を有すること②何れの細胞画分もThy-1⁻、カルボニルアイロン貪食能(+)であり、③PGE₂を部分的なメデイエーターとすることが分かった。以上の成績は、MAC-Mφのサブレッサー活性発現にはMAC-Mφの側の何らかのvitalなmembrane functionが重要であることを示唆している。またMAC-Mφのサブレッサー活性発現には、T cellよりのCD40を介したシグナルによるMφの活性化やMφのIDOの作用によるトリプトファンへの代謝によるT細胞マイトジェネシスの抑制メカニズムが関与している可能性は少ないもののように思われる。

マクロファージ内の結核菌殺菌における遊離脂肪酸の役割について

○赤木竜也^{1,2}, 佐藤勝昌¹, 清水利朗¹, 佐野千晶¹,
富岡治明¹
(¹島根医大微生物免疫, ²同皮膚科)

【目的】我々は先に、マクロファージ (Mφ) の結核菌 (MTB) に対する殺菌機構のエフェクターの一つである遊離脂肪酸 (FFA) について検討し、MTB感染にตอบสนองしてMφからのFFA遊離が認められること、FFAはRNIと協同して強いin vitro抗MTB作用を示すことなどを見出ししている。しかし、遊離脂肪酸が確かにファゴソーム内のMTB殺菌に関わっているという直接的な証拠はない。そこで今回我々は、(1) 細胞膜中リン脂質由来のFFAがファゴソーム内に局在する感染MTBにattackする様相を検討し、さらに(2) Mφの抗MTB活性のエフェクターとしてのFFAの産生に関わるphospholipase A₂ (PLA₂) の性状についても検討した。【方法】(1) 供試菌: MTB H37Rv株 (2) ³H-アラキドン酸 (³H-AA) 標識MφにMTBを感染させて培養し、所定時間でMφを溶解した後、細胞内のMTB菌体に取り込まれた放射活性を測定した。(3) Mφ内でのMTBの増殖動態: MTB感染Mφを、供試薬剤の添加あるいは非添加培地中で5日間培養し、Mφを回収しMφ内生菌数を計測した。(4) Mφ内でのPLA₂ 発現: RT-PCRによりMTB感染MφのPLA₂(Type IIa, IV)のmRNA発現を検討した。【結果】(1) Mφに取り込まれた³H-AAは感染後、培養時間を追って細胞内に局在するMTB菌体にtranslocateしていくことが分かった。(2) このMφ内菌体への³H-AAのtranslocationはIV型cytosolic PLA₂ (cPLA₂) 阻害剤であるarachidonyl trifluoromethylketone (aTFMK) 食食阻害剤 (colchicine, cytochalasinE) により抑制されたが、lipoxygenase阻害剤 (NDGA) やcyclooxygenase阻害剤 (indomethacin) では抑制されなかった。(3) ³H-AAとMTB菌体とを混合してincubateすると時間を追ってMTB菌体への³H-AAのbindingが認められた。(4) Mφ内でのMTBの増殖はaTFMKで助長されたが、Type IIa secretory PLA₂ (s PLA₂) 阻害剤であるmanoalideにはそのような作用は認められなかった。(5) IFN-γ刺激後MφでのRT-PCRによりIV型 cPLA₂のmRNAの発現が認められたが、IIa型 sPLA₂のmRNAの発現は認められなかった。【考察】以上の成績より、MTB感染Mφのファゴソームでは細胞膜リン脂質よりTypeIV PLA₂の作用によりアラキドン酸などのFFAが遊離し、ファゴソーム内に局在するMTBにattackしてその殺菌作用を及ぼしているものと考えられる。

結核菌あるいは *Mycobacterium avium* complex 感染II型肺胞上皮細胞の遊離するマクロファージ殺菌活性増強因子の検討(第2報)

○佐藤勝昌、赤木竜也、清水利朗、佐野千晶、
富岡治明 (島根医科大学微生物・免疫学)

【目的】先に我々は、結核菌や *M.avium* complex (MAC)はin vitroのみならずin vivoでもII型肺胞上皮細胞内へ侵入し得ること、これらに感染したA-549 II型肺胞上皮細胞株は、マクロファージの抗菌活性を増強させる液性因子を産生していることを見出ししているが、これらの事実はII型肺胞上皮細胞が宿主の感染防御の発現に何らかの働きを有していることを示唆している。今回は、マクロファージの抗菌活性を増強させる液性因子の同定とその産生動態について検討した。【方法】(1) 細胞: A-549 ヒトII型肺胞上皮細胞株 (A-549細胞)を供試した。(2) 菌株: 結核菌Kurono株およびMAC N-444株を供試した。(3) マクロファージ抗菌活性増強因子の検討: 結核菌あるいはMAC感染A-549細胞における各種サイトカイン(IL-8, MCP-1, TNF-α, IFN-γ, GM-CSF)とサーファクタント蛋白(SP-A, SP-D)の発現をELISA法とRT-PCR法で検討した。【結果】(1) ELISA法での検討では結核菌感染によってIL-8およびMCP-1の産生が高まるものの、MAC感染ではそうした産生の増強は認められなかった。他方、TNF-αとIFN-γの産生は全く認められなかった。(2) RT-PCR法での検討では結核菌あるいはMAC感染によってTNF-αとGM-CSFのmRNAの発現が高まるものの、IL-8, MCP-1およびSP-Dでは感染の有無に関わりなくそれらの発現の程度に差はほとんどみられなかった。一方、IFN-γとSP-Aの発現は今回の条件では認められなかった。【考察】結核菌やMACに感染したII型肺胞上皮細胞はTNF-αやGM-CSFといった炎症性サイトカインやSP-Dなどのサーファクタント蛋白を遊離してマクロファージの殺菌活性を高め、宿主の感染防御に寄与している可能性が考えられる。

ヒトマクロファージの結核菌の殺菌機構の解析

○赤川清子¹、山崎利雄²、芳賀伸治²
(国立感染症研・¹免疫、²細菌)

【目的】昨年ヒト単球由来M-M ϕ は、結核菌や患者由来M.*avium*に対し殺菌及び増殖抑制作用を示し、一方、ヒトの肺胞M ϕ に形質が似ている単球由来GM-M ϕ は、これら菌の増殖の場として作用することを報告した。今回、これら両M ϕ の結核菌などに対する殺菌活性や増殖抑制活性と関連する可能性のある宿主側要因の検討を行なった。

【方法】CD14陽性単球は、ヒト末梢血単核球分画よりMACSにより分離精製した。これら単球をGM-CSF(500U/ml)またはM-CSF(10⁴ U/ml)存在下に7日間培養することによりM ϕ への分化を誘導した。M-CSF及びGM-CSFで誘導したマクロファージは、それぞれM-M ϕ 及びGM-M ϕ と以後称する。これらM ϕ にM.*tuberculosis* H37Rv、及び非定型抗酸菌症患者由来M.*avium*をmoi 1-5で感染させ、培養後、M ϕ 内外の生菌数をOADC添加Middle brook 7H10寒天平板培地に接種、CFU数を測定した。NO産生は、Griess試薬(TCI社)を用い、またH₂O₂産生はスコポルチン法で測定した。M ϕ のカタラーゼ産生能は、酵素活性の測定及びカタラーゼ蛋白の発現をウエスタンブロットで測定した。

【結果と考察】マウスM ϕ の結核菌に対する殺菌のエフェクターとしてNOが重要であることから、M-M ϕ における結核菌やM.*avium*の殺菌や増殖抑制性が、NOによるものか否か検討した。M-M ϕ は、iNOS蛋白の発現を認めなかったが、GM-M ϕ では発現が認められた。しかし、殺菌が認められた感染6日後まで、両M ϕ におけるNO産生は殆ど差が無く、かつごく微量であった。しかし、感染時間を延長すると、GM-M ϕ で有意なNO産生を認めた。この間M-M ϕ 内の菌数は変化がないがGM-M ϕ 内の菌数はいっそうの増加が認められた。また、菌単独の培養でもその増殖に応じNOの産生が認められたことより、GM-M ϕ で認められたNO産生の一部は、菌自身によること、またM-M ϕ の殺菌作用にNOは関与しないことが示唆された。一方、H₂O₂産生はM-M ϕ は高く、GM-M ϕ は低いこと、また、H₂O₂のスカベンジャーであるカタラーゼ活性は、逆にM-M ϕ で低く、GM-M ϕ で高いことが知られた。H₂O₂がM-M ϕ のエフェクター分子として重要である可能性が示唆されたため、カタラーゼ添加によりその殺菌活性が抑制されるか否か現在検討中である。

会員外共同研究者：小室 巖(感染症研・免疫)

抗酸菌感染防御におけるV α 14NKT細胞の役割：遺伝子欠損マウスを用いた検討

○上江洲香織、川上和義、金城雄樹、屋良さとみ、高口善信、齋藤 厚(琉球大学第一内科)

【目的】NKT細胞は、 α B γ T細胞受容体とNK細胞受容体を共に発現した細胞集団で、特徴として均一な抗原受容体 α 鎖(V α 14)を持つことがあげられる。NKT細胞の機能としては、抗腫瘍活性、自己免疫疾患の発症制御、ある種の細菌感染症や寄生虫感染症の制御などの報告がある。江本らはマウスの系でM.*bovis* BCGを感染させると肝臓のNKT細胞がIFN- γ 産生細胞にシフトすると報告し、NKT細胞のM.*bovis* BCG感染防御における関与を示唆した(Eur. J.Immunol. 1999)。しかし、M.*bovis* BCG感染防御におけるNKT細胞の役割は明らかにされていない。今回我々は、V α 14NKT細胞を欠損したマウス(NKTKOマウス)を用いてM.*Bovis* BCG感染防御におけるNKT細胞の役割について解析した。**【方法】**7~12週齢のNKTKOマウス、遺伝的背景が同一なC57Bl/6マウスを用いた。これらのマウスに経気道的にM.*Bovis* BCG 5 \times 10⁶を接種し、感染後経時的に肺ホモジネート中のサイトカイン(IFN- γ 、IL-12、IL-4)をELISAキットで測定した。**【結果】**IFN- γ は、野生型、NKTKOマウス共に感染3時間後からすでに検出され、時間の経過と共に産生量が増加した。NKTKOマウスでは、感染初期において野生型マウスと比較して低い傾向が認められた。IL-12の値もIFN- γ と同様の傾向が認められた。しかし、IL-4は両群間で明かな相違はみられなかった。**【考察】**M.*bovis* BCG感染後の肺ホモジネートでは、NKTKOマウスにおいてTh1サイトカインが野生型マウスと比べ低値を示した。このことより、NKT細胞がM.*bovis* BCG感染防御に関与している可能性が示唆された。現在、M.*bovis* BCG感染後の肺内生菌数の違いについて検討しているところである。会員外共同研究者：中山俊憲、谷口 克(千葉大・院・免疫発生)

NF- κ B KO マウスを用いた結核菌吸入暴露感染実験

○山田 博之、青木 俊明、大友 幸二、宇田川 忠、
水野 悟、菅原 勇
(財団法人結核予防会結核研究所 分子病理学科)

【目的】NF- κ B KO マウスを用いた結核菌の吸入暴露感染実験を行い、同系野生型マウスの病態と比較検討した。

【材料と方法】《マウス》C57BL/6 wild および NF- κ B KO マウス (Jackson Laboratory) を用いた。

《使用菌株及び感染実験》*Mycobacterium tuberculosis* Kuroono 株 1×10^6 CFU を 5ml の生食水に懸濁し、Glas-Col 社 Model 099C A4212 を用いて、60 分間、上記マウスに吸入暴露感染を行った。暴露終了後、マウス体表を殺菌消毒液で洗浄、拭拭し、アイソラックに移し、適宜、給餌、給水して飼育した。感染後経時的に 2 匹ずつ解剖し、臓器重量の測定、病理組織学的検討を行うとともに、肺と脾臓の一部を用いて結核菌の還元培養による生菌数を算定し、RT-PCR による各種サイトカインなどの mRNA 発現を検討した。マウス解剖までの行程はすべて P3 バイオハザード領域内で行った。

【結果】両マウスともに感染後 1 週目で肝臓に微小病変が観察された。3 週目に、肺で軽度の病変が観察され、肺内生菌数は NF- κ B KO マウス、wild マウスで、それぞれ 1.2×10^6 CFU、 4.0×10^5 CFU であり、Ziehl-Neelsen 染色でも肺病変部に結核菌が検出された。wild マウスでは、3 週目以降、病態の顕著な進行は見られなかったが、NF- κ B KO マウスでは、5 週目で肺の大部分が病変に侵されるマウスもあり、臓器内生菌数も 10^8 CFU に達した。6 週目以降には死亡するマウスも現れ、10 週目で全てのマウスが死亡した。また、NF- κ B KO マウスの肺、脾臓組織を用いた RT-PCR では、TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-2、IL-10、IL-12 p40、TGF- β 、iNOS の mRNA 発現が、感染後 1、3 週で wild マウスと比較して低下していたが、5 週目以降は、むしろ wild マウスより強い mRNA 発現を示すものもみられた。

【結論】NF- κ B KO マウスでは wild マウスと比較して、感染後 3 週目程度の早期における主に Th1 タイプのサイトカイン産生が遅れることにより、体内の結核菌増殖をコントロールする端緒を失い、その後のサイトカイン産生の増加にもかかわらず病変が急速に悪化し、感染後 10 週目前後で死亡する可能性が高いことが示唆された。

結核菌濃厚感染に対する BCG ワクチンの防御効果

○山崎剛¹・山崎利雄¹・山本三郎²・芳賀伸治¹
(国立感染症研究所、¹細菌部、²細菌・血液製剤)

(目的)看護婦など医療従事者の結核発病率は同年代のその平均で 2.3 倍に上る。この一因が吸入結核菌数が多いことによるものと考え、モルモットへの噴霧感染系を用いて結核菌濃厚感染に対する BCG 接種の結核防御効果を調べた。(方法)モルモット・ハートレー約 350g を 2 群に分け、一方には市販 BCG ワクチン (Tokyo 株) 0.5mg を下腹部皮下に接種し、もう一方には対照として PBS を注射した。BCG 接種 6 週間後に P3 実験室においてこれらのモルモットを Glas-Col 社製エアロゾル噴霧感染装置に入れ、単個菌に調製した結核菌 H37Rv 7×10^5 /ml、2.5ml を噴霧し経気道感染させた。肺へ感染した結核菌数は数百個と推定した。飼育は安全キャビネット内で行い、3 週目、4 週目に解剖して肺、気管リンパ節、脾臓を摘出した。還元培養には 1% 小川培地を用いた。コントロールの 2 匹と BCG 接種した 3 匹については感染後 6 ヶ月にわたり経過を観察した。(結果・考察)還元培養の成績から、各臓器から回収された平均菌数 (log₁₀CFU) は感染後 3 週目で肺 (対照: 6.7, BCG: 5.3)、気管リンパ節 (対照: 6.1, BCG: 3.8)、脾臓 (対照: 5.4, BCG: 3.1) 感染後 4 週目で肺 (対照: 7.3, BCG: 5.3)、気管リンパ節 (対照: 5.9, BCG: 4.3)、脾臓 (対照: 5.3, BCG: 3.3) と BCG 接種により各臓器での結核菌数は 1/100 以下に抑制された。しかしながら、コントロール群と BCG 群のうち 2 匹は感染後約 10 週目から体重が減少し、BCG 接種の 1 匹は死亡する前に解剖し、残り 3 匹は 13 週目から 15 週目に死亡した。BCG 接種のうち 1 匹は感染後約 20 週目から体重が減少し 27 週目に死亡した。死亡時の肺は大部分が結節で占められおり、肺機能の低下が直接の死因と推定された。また、BCG ワクチンを接種した場合、各臓器への結核菌の伝搬は防がれていたが、コントロールでは感染が顕著に見られ、ワクチン接種が結核菌の臓器への伝搬を防ぐことが確認された。今回の実験から、結核菌に濃厚感染した場合には BCG 接種をしていても結核症が発病する危険性が高いと考えられ、病院内など結核菌に曝される頻度が高い施設における看護婦など医療従事者の防御マスクの徹底や換気システムの充実などが結核の発症対策上重要になると考えられた。

結核感染近交系モルモット Strain 2、Strain 13 又は Hartley における脾臓、肺臓、リンパ節の還元培養菌数及び皮膚反応など遅延型過敏反応の差異について

○芳賀伸治¹・山崎剛¹・山崎利雄¹・赤川清子²
(国立感染症研・¹細菌、²免疫)

【目的】昨年に引き続いて表題に示すように、モルモット strain 間の差異について観察したので報告する。
【方法】Strain 2 (#2)、Strain 13 (#13) 又は Hartley (Ha.) (すべて日本 SLC 産) に結核菌 H37Rv 5×10^6 CFU を左側下腹部皮下に注射、5週目に皮膚テストの後、剖検。別に Glas-Col 社製エアロゾル噴霧感染装置を用いて H37Rv 単個菌を 7×10^6 CFU/2.5ml 噴霧感染後、同様に 5週、皮膚テスト、剖検。肺あたりの感染菌数は計算値で 90CFU 程度と推定。市販 PPD 0.05 μ g を皮内注射し 24時間後に観察。剖検後、脾臓、肺臓、リンパ節を小川培地で還元培養した。【成績】皮下感染群は(各群 5匹) #2、#13、Ha.の順に、還元培養菌数の平均値は(各臓器 10mg あたりの CFU)鼠蹊リンパ節 14700、1700、790、脾臓 4300、10、210、肺臓 5800、4、0.5、であった。臓器重量は、鼠蹊リンパ節左(スコア) 3+(大豆大以上)、3+、4+(空豆大)、脾臓(グラム)1.7、0.8、2.1、肺臓(グラム)3.4、4.1、3.2、であった。PPD 反応は 5.8、8.9、15mm であった。噴霧感染群は(各群 3匹) #2、#13、Ha.の順に、還元培養菌数の平均値は(各臓器 10mg あたりの CFU)肺臓 390、200、150、気管リンパ節 20000、16000、1500、脾臓 6800、32、230、であった。臓器重量は、肺臓(グラム) 2.4、2.9、4.2、肺臓の表面から観察した結節数(その内大きいもの) 23(8)、17(8)、34(19)、気管リンパ節(グラム) 1.2、1.3、2.5、脾臓(グラム) 1.3、0.8、1.4、であった。PPD 反応は 6、12.5、18mm であった。【考察・結論】皮下感染の#2、#13 及び Ha.間の還元培養菌数の比較では、感染部位近傍の鼠蹊リンパ節では、#13 又は Ha.に比して#2 が有意に増菌していた。更に遠隔部位の脾や肺ではそれがより顕著となった。肺では 3 オーダーの開きが生じた。PPD 皮膚反応や各臓器の炎症の程度は、Ha.が強く#13 又は#2 が弱かった。まとめると、Ha.は炎症反応を強めることで菌の増殖伝搬を防ぎ、#13 は炎症反応はあまり強くないが菌の増殖伝搬を防ぐことができ、#2 は炎症反応はあまり強くない、菌の増殖伝搬を防ぐこともできないことが観察された。噴霧感染群でも同様の傾向であった。会員外共同研究者、本多三男(感染症エイズ研究センター)、浅野敏彦(感染研動物管理室)。

ガンマー線照射結核菌の増殖能と mRNA 発現に関する研究

○持田恵子・荒川宜親(国立感染症研・細菌・血液製剤部)

【目的】不活化結核ワクチン開発を目的に、ガンマー線照射結核菌および BCG 菌の増殖能と蛋白質合成能を、CFU Assay および mRNA 発現を指標に検討した。【方法】結核菌 H37Rv および BCG ワクチン株を ⁶⁰Co 照射装置にて 1~60 万ラド照射し、菌の一部を 7H10 培地に接種し、残りの菌から RNA を抽出した。総 RNA 量を計測すると同時に主要な分泌蛋白抗原である Ag85B に対する RT-PCR を行った。生菌およびガンマー線不活化 BCG を蛍光標識した後マクロファージに感染させ、マクロファージ内での挙動を観察した。【結果】H37Rv および BCG ともにガンマー線量依存的に増殖能が低下し、30 万ラド以上の照射ではほぼ完全に増殖が停止した。一方、30 万ラド以上のガンマー線照射直後でも RNA は非照射菌と同様に保持されており、7H9 培地による *in vitro* 培養後も数日間は RNA の低下は認められなかった。また、Ag85B に対する mRNA も RNA 量に相関して発現していた。BCG 生菌は感染マクロファージ内で増殖し細胞死を誘導したが、不活化 BCG 感染マクロファージでは菌の存在が 1 週間以上確認されたが細胞死の誘導は認められなかった。【考察】ガンマー線照射結核菌は増殖能を持たないが一定期間蛋白質合成が継続することから、ワクチン効果が期待される。マクロファージ感染後も生菌と異なり細胞死を誘導しないことから、炎症反応などの副作用も低いものと予想される。*in vivo* での効果を今後検討する予定である。【結論】ガンマー線量 30 万ラド以上の照射で結核菌および BCG の増殖は停止したが、主要な分泌蛋白抗原 Ag85B に対する mRNA は照射後も発現していた。ガンマー線不活化 BCG はマクロファージの細胞死を誘導しなかった。

206

マクロファージに於いてIL-12産生を高値に誘導する結核菌体成分の解析

樋口一恵・○原田登之・関谷幸江・森下加奈（結核予防会結核研究所）

【目的】我々はこれまで本学会において、肺胞マクロファージに対してIL-12産生を誘導する結核菌由来の糖蛋白質様物質の解析について報告してきた。今回さらに本結核菌体成分の精製を進めたので報告する。

【方法】IL-12産生誘導細胞はBalb/cマウスの肺胞マクロファージをBALにより調整し使用した。in vitroにおいて*M. tuberculosis* H37Rv（生菌）より得られた結核菌体成分、あるいは液体クロマトグラフィでの精製画分でマクロファージを刺激した。24時間後培養上清を回収し、その上清中のIL-12の産生量をELISAで測定して、有効画分を決定した。

【結果】*M. tuberculosis* H37Rvより調整した結核菌体成分のIL-12産生誘導活性を保持する条件を詳細に検討し、この菌体成分の免疫学的生理活性を保持するためには、2価のイオンが必須であることが判明した。2価のイオン存在下で結核菌体成分のゲルろ過を行い、IL-12産生誘導活性は分子量70万以上の高分子量の位置にあることを確認した。また、イオン交換カラムによる分離では、2価のイオン存在下で高塩濃度で溶出された。この活性分画をSDS-ポリアクリルアミド電気泳動により解析した結果、分子量2~3万の複数のバンドが検出された。

【考察】肺胞マクロファージからIL-12産生を誘導する*M. tuberculosis* H37Rv由来の結核菌体成分は比較的分子量の蛋白質が会合し、巨大な複合体として存在していることが示唆された。またIL-12産生誘導活性の発現にも複合体の形成が必須であることが示された。このような性質を持つ結核菌体成分は、これまでの報告にはなく、我々の解析している菌体成分は新たな発見物質であると考えられる。現在、部分精製品をマウスに免疫し、本結核菌体成分に対するモノクローナル抗体の作製中であり、本抗体により精製した分画におけるIL-12産生誘導活性の実体を検索するので、併せて報告する。

207

UV処理結核死菌とBCG菌に於ける免疫力の比較

樋口一恵（結核予防会結核研究所）、小林和夫（大阪市立大学）、原田登之、○関谷幸江、森下加奈（結核予防会結核研究所）、後藤正道（鹿児島大学）

【目的】BCGに替わる安全かつ効果的なワクチンを検索することを目的として、UV処理結核死菌とBCG菌の免疫力を比較し、更に免疫期間を延長した時の免疫力持続期間の検討を行った。【方法】Balb/c雌マウスを使用してUV処理結核死菌(A群)、BCG(B群)及びコントロールとしてSaline(C群)を腹部皮下に接種し、2週間後にBooster接種を行った。Booster接種後、1週間(免疫期間3週間)、5週間(免疫期間7週間)、13週間(免疫期間15週間)の時点で、結核菌H37Rv(約 1×10^7 CFU/ml)を吸入感染させ、経時的に肺、脾臓、肝臓の生菌培養を行った。また、免疫期間3週間で感染させた3群については組織学的検索も行った。【結果】肺の生菌培養は免疫期間3週間ではA・B群共に4週目からC群と比較して抗菌力が増強し、両者の抗菌力はほぼ同程度であった。免疫期間7・15週間ではB群がA群よりやや高い抗菌性を示した。脾臓においては、免疫期間3週間のA群は感染後12週目でC群と比較して菌の減少を認めたが、B群では認められなかった。免疫期間7週間においては、A群は感染後6週目から菌の減少を示したが、B群では9週目から菌の減少を示した。肝臓においては、免疫期間3週間でA・B群共に感染後8週以降で菌の減少を示した。免疫期間7週間では、A群は4週目、B群は5週目から菌の減少を示した。免疫期間15週間ではB群が感染後5週目から菌の減少を示したが、感染後7週目では3群共に菌の減少を示した。免疫期間3週間後に感染させた組織検索において、A群では3週目から類上皮細胞肉芽腫形成が見られ、B群では3~4週に出現した。C群では1週目から類上皮細胞に類似した細胞の集簇が見られた。【考察】A・B群の抗菌力は期間の長短に関わらずC群に比較して強く示されたが、B群では免疫期間の長期化においても抗菌力は維持されていた。しかし、A群の抗菌力に比して有意差はなく、従来から論じられている免疫力維持と生菌との関係を指示する結果ではなかった。又、肺での肉芽腫形成にはA・B群共に大差なく、免疫期間の長期化に伴う組織検索が重要と思われる。

結核患者肺組織中のマスト細胞由来 Basic Fibroblast Growth Factor とその Receptors (Fg, Bek)の発現について

○井上義一、田中高生¹、吉田亮、安光恵一、源誠二郎¹、鈴木克洋、細江重人、松村晃秀²、岡田全司¹、井内敬二²、坂谷光則、森隆² (国立療養所近畿中央病院内科、臨床研究部¹外科²)

【目的】 Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF)は種々の細胞に対する増殖因子、走化性因子であり、血管新生、線維化、組織修復に関与する。我々はサルコイドーシスおよび慢性ペリリウム肺で肉芽腫周辺の線維化部位にマスト細胞が増加し、bFGFを発現すること、そして肉芽腫の量、線維化の程度に相関する事を明らかにした(Am J Pathol, 1996; 146: 2037)。今回、肺結核症においてもマスト細胞由来 bFGF が病態形成に関与するとの仮説のもと以下の検討を行った。

【対象と方法】 結核患者肺組織 (外科的肺生検、切除、剖検; N=10)、コントロール肺組織 (肺癌切除肺健常部; N=7) を用いて Pentachrome 染色 (Collagen Fibers, Elastic Fibers)、Tryptase (mast cells)、bFGF、FGF Receptors (Fg, Bek)の免疫染色を行った。

【結果】 Tryptase陽性のマスト細胞は結核患者肺でコントロールに比べ極めて多く認められ、bFGFを発現していた。マスト細胞は肉芽腫の周辺と線維性に肥厚した間質に分布し、Collagen Fibersの沈着部位にほぼ一致していた。一部のマスト細胞は脱顆粒所見も認められた。Fg, Bek は肉芽腫、巨細胞、マクロファージに発現しており、更に病変部で増殖する細胞群 (上皮細胞、平滑筋細胞、内皮細胞等)にも多く発現していた。

【考察】 線維化部位および肉芽腫反応の見られる部位ではマスト細胞が増殖し bFGF を産生すると考えられる。間質の炎症、あるいは肉芽腫の形成に関与する細胞群は Fg や Bek を発現することにより bFGF のシグナルを受けている可能性が示唆される。肉芽反応は菌を封じ込めるための生体防御機能のひとつと考えられるが、それにはマスト細胞の働きが重要と考えられる。しかしながら過剰な線維化は機能障害を呈し結核後遺症を引き起こす可能性がある。

【結論】 肺結核の肺ではマスト細胞が増多し bFGF を発現している。マスト細胞は結核の病態に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。(本研究は厚生科学研究費、新興・再興感染症研究事業の支援による)

結核性胸膜炎における可溶性 Fas リガンドに関する検討

○飯田慎一郎¹、中野孝司¹、井上 康¹、山下博美¹、外村篤志¹、三宅光富¹、戸川直樹¹、波田寿一¹、上坂亜由子¹²、深堀 隆¹² (1.兵庫医科大学第3内科、2.社会保険神戸中央病院内科)

〔はじめに〕 結核菌感染においては Fas-Fas リガンド機構による apoptosis が認められたことが知られ、また、最近、interferon- γ (IFN- γ)-inducing activity をもつ interferon-18(IL-18)が膜型 Fas リガンドの発現を増強することが示されている。そこで我々は結核性胸膜炎における可溶性 Fas リガンド(sFasL)に関して検討した。

〔対象および方法〕 対象は胸水 ADA 値、胸膜生検組織所見などにより結核性胸膜炎と診断された 21 例である。-60℃に凍結保存された抗結核薬投与前の胸水および血清を用い ELISA 法により sFasL を測定した。また Tumor necrosis factor- α (TNF- α)および interferon- γ (IFN- γ)の測定は ELISA 法によって行った。対象は肺癌胸水を用いた。

〔結果およびまとめ〕 ①結核性胸膜炎の 71.4%に健常者血清 sFasL 中央値以上の増加が見られた。②結核性胸水の sFasL 値は肺癌胸水より有意に高かった。③結核性胸水の IFN- γ および TNF- α 値は肺癌胸水よりも有意に高かった。④結核性胸水の sFasL 値は胸水 ADA 値と有意の正の相関を示し、同様に TNF- α 値とも正の相関を示した。

一次感染型肺 MAC 症患者の免疫学的検討
国立療養所大牟田病院

- 落合早苗、池堂ゆかり、加治木章、
北原義也、原田泰子、原田 進、
高本正祇、石橋凡雄、

[目的]これまで肺 *M. avium* complex 症(以下肺 MAC 症と略す)は、全身又は局所の感染抵抗性の減弱した宿主に発症する日和見感染症として位置づけられてきた。しかし、近年ではそのような基礎疾患を認めない一次感染型肺 MAC 症が中高年の女性に好発することが明らかとなってきている。また、MAC 菌の持続感染が、宿主の免疫能を低下させるのではないかという報告もみられる。そこで、今回我々は、一次感染型肺 MAC 症の免疫学的特徴を検討した。

[対象および方法]一次感染型肺 MAC 症患者 49 名の末梢血リンパ球サブセットの解析および、in vitro における PPDs、PPD-B 抗原に対するリンパ球増殖反応をフローサイトメトリーを用いて測定した。

[結果]菌陰性疑診例(排菌は認めないが、画像上肺 MAC 症の疑いが強い例)19 名と、菌陽性疑診例(治療非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準は満たさない程度の排菌を認め、画像上肺 MAC 症の疑いが強い例)7 名、確診例 23 名に分けて比較した。末梢血リンパ球サブセットでは、CD3+細胞(Pan T細胞)、CD4+細胞、および CD8+細胞の分画は菌陰性、菌陽性疑診例より確診例で低下していた。また PPD-B を加え培養した後に出現した活性化 T リンパ球である IL-2 R+細胞数の平均は、各々 185.0、210.2、162.2 個/mm³で、確診例で反応性が低下していた。さらに胸部 CT 所見から重症度別にわけると、軽症例 21 名、中等症例 17 名、重症例 11 名であった。末梢血リンパ球サブセットの上記の分画は軽症、中等症例と比べ、重症例で低下していた。PPD-B を加えた培養後の IL-2 R+細胞数の平均は、各々 246.0、138.1、109.3 個/mm³と、重症になるほど低下し、軽症例と重症例間では $p < 0.05$ 、軽症例と中等症例間では $p < 0.01$ と有意差を認めた。

[考察]基礎疾患を持たない一次感染型肺 MAC 症において、より進行性に肺が破壊されていると考えられる重症例で、活性化 T 細胞の出現が低下していたことから、MAC 菌の慢性、持続性感染が末梢血リンパ球の反応性を低下させることが示唆された。さらに同年代の健常人との比較も加え、発表の予定である。

結核患者の IL-1 Receptor Antagonist および IL-1 β 遺伝子多型の検討

- 新美 岳、佐藤滋樹、上田龍三(名古屋市立大学2内科)、森下宗彦(愛知医科大学2内科)、秋田裕子、鈴木雅之(名古屋第二赤十字病院呼吸器科)、西尾昌之、吉川公章(大同病院呼吸器科)

[目的]IL-1 β は炎症の惹起および継続に重要な役割をはたすサイトカインである。IL-1 Receptor Antagonist (IL-1RA) はその内因性拮抗物質であり IL-1 β の活性調節に働くと考えられている。近年 IL-1 β の遺伝子および IL-1RA の遺伝子に多型が見いだされ、IL-1 β および IL-1RA の産生量に影響を与える事が報告された。これらの遺伝子多型は炎症性腸疾患、多発性硬化症、幾つかの膠原病など多くの疾患で危険因子となる可能性が報告されているさらに最近海外よりこれらの遺伝子多型が結核のリスクおよび病態に影響する可能性が報告され注目されている。今回我々は日本の結核患者において IL-1 β および IL-1RA 遺伝子多型の与える影響について検討した。

[方法]肺結核患者(71例)、結核性胸膜炎患者(9例)および正常対照者(113例)の末梢血単核球より DNA を抽出し IL-1RA 遺伝子多型は PCR にて、IL-1 β 遺伝子多型は PCR-RFLP 法により多型を検出した。

[結果]現在までの我々の検討例では結核患者と正常対照者との間に遺伝子多型の分布に差を認めなかった。また肺結核患者と結核性胸膜炎患者においても差を認めなかった。さらに病巣の広がり、ツベルクリン反応等の病態の指標も遺伝子多型別に差を認めなかった。

[考察]現在までの検討では海外での報告と異なり、IL-1R および IL-1 β 遺伝子多型が結核の発症に関与する可能性は否定的である。また臨床病態への関与も明らかではなかった。さらに症例数を追加し報告する予定である。

212

肺非定型抗酸菌症患者における Interferon γ 受容体 1 遺伝子の変異の有無の検討

○帆足茂久、岡田明子、石井慎一、木村哲夫、館野直、齋藤桂介、田井久量（東京慈恵会医科大学呼吸器感染症内科）

【目的】

近年、肺非定型抗酸菌感染症が増加傾向にある。1996年以降、非定型抗酸菌症患者における Interferon γ 受容体 1 (IFNGR1) 遺伝子の変異が報告されており、また 1999 年 Jouanguy らは IFNGR1 の 818 番目の遺伝子の small deletion が Hot spot であることを報告した。そこで、今回我々は肺非定型抗酸菌症患者の IFNGR1 遺伝子の変異の有無を検討した。

【対象と方法】

平成 10 年から平成 11 年の間に肺非定型抗酸菌症のため入院した患者 14 名(男性 7 名、女性 7 名、菌種別では *M. avium complex* 症 11 例、*M. Szulgai* 症 1 例、*M. kansasii* 症 1 例、*M. abscessus* 症 1 例)で、全例、HIV 陰性かつ初回治療例を対象とした。方法は末梢血より genomic DNA を抽出し、IFNGR1 遺伝子変異の報告された塩基配列のうち 3 箇所(131 番目、395 番目、818 番目)に対してその前後に primer を作成、PCR を行い精製した後、Direct Sequence 法を用いて塩基配列を調べ、遺伝子変異の有無を検討した。

【結果】

今回調べた 14 名には IFNGR1 遺伝子の 131 番目、395 番目、818 番目の遺伝子変異は認められなかった。

【考察】

今後、症例数を増やし、IFNGR1 遺伝子の変異のみでなく、IL-12 受容体遺伝子についても十分検討する必要がある。

213

ミコバクテリア α 抗原を用いたリコンビナント BCG (rBCG) ワクチン及び DNA ワクチンの抗結核効果

○野島康弘¹⁾、梅森清子¹⁾、山本十糸子¹⁾、山田毅²⁾、山本三郎¹⁾ (¹⁾ 国立感染症・細菌血液製剤、²⁾ 長崎大学)

【目的】我々は BCG に代わる新しい抗結核ワクチンの開発を目指し、ミコバクテリア由来感染防御抗原を用いた rBCG 及び DNA ワクチンの作製を行い、ヒト肺結核のモデルとしてモルモットを用いた噴霧感染系で、感染防御能を検討した。

【方法】抗原遺伝子としては、BCG 由来の α 抗原ファミリー (Ag85A, 85B, 85C, MPB51) を用いた。rBCG ワクチンは 1 種類あるいは複数の抗原遺伝子を組み込み過剰発現させた rBCG を用いた。DNA ワクチンは CMV プロモーターを有するベクターに α 抗原ファミリー遺伝子を組み込み作製した。rBCG は 10^8 cfu を単回皮内接種し、DNA ワクチンは 1 群 5 匹のモルモットに 200 μ g ずつ 3 週間隔で 3 回、筋肉中に投与した。rBCG の投与 8 週間あるいはプラスミド投与の 6 週後に *M. tuberculosis* H37Rv (5~10 cfu) を気道感染させ、5 週後に脾・肺を回収し、細菌学的及び組織学的検討を行った。

【結果】rBCG で免疫したモルモットの結核菌感染防御能を検討したところ、1 種類の抗原遺伝子を過剰発現させた rBCG と比較して 3 種類の抗原遺伝子 (Ag85A, 85B 及び MPB51) を同時過剰発現させた rBCG による感染防御能は有意に高かった。一方、1 種類および 2 種類の抗原遺伝子 (Ag85A, MPB51) を発現する DNA ワクチンを用いて、モルモットの結核菌噴霧感染に対する防御免疫能を検討した。

会員外共同研究者：大原直也（長崎大・菌）、佐藤由紀夫（福島医大・2内）、David N. McMurray（Texas A&M Univ.）

ミコバクテリアDNA結合性タンパク質 (MDP1) の
抗結核DNAワクチンへの応用

○梅森清子¹⁾、野島康弘¹⁾、山本十糸子¹⁾、山田毅²⁾、山本三郎¹⁾

(¹⁾ 国立感染研・細菌血液製剤、²⁾ 長崎大学)

(目的) MDP1 は、松本らによりBCG菌体より分離精製され、一次構造が決定された分子量21kDaの核酸結合性タンパク質であり、抗酸菌の選発育成を司ると考えられている。選発育成は抗酸菌のヒトへの持続感染を可能にし、いまなお、世界中で年間200万人以上の死者を出す結核の病態形成に重要な役割を果たしていると考えられる。MDP1はバクテリアDNAと結合して炎症性サイトカインを多量に産生し、宿主の過剰免疫応答を誘導する可能性が考えられる。さらにMDP1は結核菌表面に存在し、*Mycobacterium leprae*のMDP1ホモログは、菌の細胞侵入において、神経細胞のラミニンとの結合に重要であると報告されており、新規防御抗原の一つとなる可能性が考えられる。よって、MDP1を抗結核DNAワクチンとして応用することを試みた。

(方法・結果) pcDNA3.1ベクターはcytomegalovirus (CMV) promoter/enhancerを持ち、poly A adenylation (pA) siteとしてbovine growth hormone (BGH)由来のpA、およびampicillin耐性遺伝子(*AmpR*)を組み込んだプラスミドDNAであり、外来遺伝子を挿入するためのmulticloning site (MCS)を有する。まず、BCG及び結核菌ゲノムを鋳型として、MDP1をコードする領域をPCRにより増幅し、pGEM-T Easyベクターにサブクローニングした。次いで*Bam*HI、*Hind*III断片をpcDNA3.1の*Bam*HI、*Hind*IIIサイトに導入し、BCGおよび結核菌のMDP1遺伝子を含む2種類のプラスミドTB-MDP1/pcDNA、BCG-MDP1/pcDNAを得た。これらプラスミドによるMDP1タンパク発現は、COS-7細胞を用いて確認した。得られたプラスミドDNAは1群5匹のモルモットに200μgずつ3週隔に3回筋注にて免疫し、結核菌H37Rv(5~10 cfu)を噴霧感染させ、感染5週後の脾臓及び肺内菌数を測定し、抗結核防御効果を検討した。

会員外共同研究者: 松本壮吉(長崎大・菌)、David N. McMurray (Texas A&M Univ.)

遺伝子機能を欠失させた結核菌の作成とワクチンへの
応用

○谷山 忠義¹⁾、菅原 勇²⁾ (¹⁾ 国立感染症研究所免疫疫部、²⁾ 結核研究所分子病理科)

[目的] 結核は、依然として日本における最も死亡者の多い感染症であり、毎年約3000人が死亡している。最近、結核の感染者数が増加傾向にあることから、現在、使用されているBCGにかわるより有効な抗結核ワクチンの開発が望まれる。そこで、我々は、BCGにかわる抗結核ワクチンの開発を目指した。

[方法] 結核菌より染色体DNAを精製する。次に、欠失させたい遺伝子断片をPCR法によりクローニングを行い、pCR2.1ベクターにサブクローニングを行う。クローニングした遺伝子の機能を欠失させるために遺伝子内にカナマイシン遺伝子のカセットを挿入する。最後にターゲット用遺伝子断片(*Bam*HIフラグメント)を欠失用ベクターに挿入する。その際、第2のマーカーとしてGFP遺伝子を別の場所に挿入した。電気穿孔法により上記のベクターを結核菌に挿入し、カナマイシン耐性コロニーを得る。ついで、カナマイシン耐性コロニーよりhomologous recombinationを起こしたミュータントを取るため、シクロロースを含む培地(カナマイシンとシクロロースを含むMiddlebrook 7H10培地)に蒔く。得られたクローンより染色体DNAを抽出し、PCR法によりhomologous recombinationを起こしたミュータントであるか確認する。遺伝子を欠失させたミュータントをマウスに投与して、病原性の有無およびワクチン効果について検討する。

[結果] 我々は、上記の方法で、結核菌遺伝子の*smfB*など遺伝子を欠失させた3種の遺伝子欠失結核菌を作成することができた。現在、これらの欠失結核菌の病原性の有無について、マウスを用いて検討中である。

[考察] 最近、遺伝子を欠失させた結核菌を作成して、その病原性への関与の検討がなされているが、我々は、今後、欠失結核菌のワクチンとしての有用性も検討する予定である。

(会員外共同実験者: 成田 雅、C. Guithot)

結核に対する新しい DNA ワクチン開発：
HSP65DNA-, IL-12DNA-, IL-6DNA-, 及び γ -IFN
DNA-ワクチン

○岡田全司、田中高生、源誠二郎、井上義一、細江
重人、坂谷光則、森隆（国立療養所近畿中央病院臨
床研究部）

【目的】成人結核の予防や多剤耐性結核を含めた
post-infection に有効な新しい結核ワクチンの開発
が必要である。我々は、アデノウイルスベクター及
び plasmid を用いた DNA ワクチンによる新しい結
核ワクチンの開発研究を行ってきた。今回 γ -IFN,
IL-6, IL-12, 及び HSP(heat shock protein)65 を発
現する DNA ワクチンを用いて、マウスの結核感染
モデル動物で有効な結果を得たので報告する。

【方法】①アデノウイルスベクターを用いた DNA
ワクチンの作製： γ -IFN 遺伝子 IL-6 関連遺伝子
(IL-6DNA, IL-6 レセプターDNA, gp130DNA) を
E1a, E1b, E3 欠損ヒト 5 型アデノウイルスベクター
に導入したベクターを作製した。②plasmid を用い
た DNA ワクチンの作製：IL-12gene を
CMVpromotor 下流域に挿入した plasmid を作製し
た。さらにヒト結核菌 H37RV 由来の HSP65DNA
を挿入した plasmid を作製した。これらを BALB/c
マウスに生体内投与し、ヒト結核菌 H37RV $5 \times$
 10^5 /mouse を i.v 投与した。4~10 週後の肺臓・脾
臓・肝臓中の結核菌数を小川培地で培養し解析した。

【結果】 γ -IFN DNA ワクチン（アデノウイルスベ
クター）i.p 投与マウスでは肺・肝・脾の結核菌数
の減少を示した。このワクチン効果は脾リンパ球の
キラーT 活性の増強によることが示唆された。さら
に、(IL-6DNA+IL-6RDNA+gp130DNA)ワクチンに
よっても同様に結核菌数の減少が認められた。この
脾細胞では IL-2 産生の著明な増強が認められた。
方、HSP65DNA ワクチンや IL-12DNA ワクチン
(plasmid)を gene gun 等を用いて投与することによ
り、BCG よりも強力なワクチン効果を得た。

【考察】 γ -IFN 遺伝子, IL-6 関連遺伝子, IL-12 遺
伝子, HSP65 遺伝子を用いたワクチンは結核感染に
有効なワクチンであることが示された。現在これら
のワクチンの抗結核免疫増強作用を解析中である。
(会員外共同研究者：吉田栄人（自治医科大学医動物）、齋藤泉（東大医科研）、金田安史（大阪大遺伝
子治療学教授）。本研究は厚生省・厚生科学研究費：
新興・再興感染症研究事業の支援による）

結核に対するリコンビナント BCG ワクチンの開発

○田中高生、井上義一、源誠二郎、細江重人、坂谷光
則、森 隆、岡田全司（国立療養所近畿中央病院臨
床研究部）

【目的】結核予防において、現行の BCG ワクチンよ
りも強力なワクチンや多剤耐性結核等の post-infection
に有効なワクチン開発が必要である。したがって、
BCG に、強い細胞性免疫を誘導する結核菌蛋白遺伝
子を導入したりコンビナント BCG ワクチン (rBCG)
を作製し、抗結核ワクチン効果を解析した。また、肺
の感染局所におけるより強い効果が期待できる、気道
感染のモデルについても検討を行った。

【方法】 α 抗原である Antigen 85B およびその類縁結
核蛋白抗原 85A, 85C および MPB51 抗原の遺伝子を
BCG 東京株に導入した。また、これら 4 種類の抗原
すべてを発現する BCA51 と 3 種類 (Antigen 85A, 85B,
MPB51) =BA51 を発現する BCG も作製した。これ
らを BALB/c マウスに 1×10^6 皮下投与した後に
Mycobacterium tuberculosis H37Rv 株 5×10^5 を尾静脈
投与した。これらのマウスの 4 週または 8 週の、肺、
脾臓、肝臓の結核菌数を小川培地を用いて測定した。
さらに脾臓細胞に PPD、結核死菌をそれぞれ加え、
その増殖反応とキラー T 細胞の活性を解析した。気
道感染モデルでは Antigen 85A、または 85B rBCG $1 \times$
 10^6 を経気道投与した。さらに 7 日後に H37Rv 株 $1 \times$
 10^6 を経気道投与し、ワクチン効果を解析した。

【結果】Antigen 85B rBCG の投与により、肺におけ
る結核菌数の減少を認めた。また、抗原 3 種類を組み
合わせた BA51 rBCG を投与しても、肺、脾臓、肝臓
において著明な結核菌数の減少を認めた。

よりヒトの結核感染に近い、気道感染モデルでは、
Antigen 85A rBCG を経気道的にワクチン投与する方
法を用いることにより、肺における著明な結核菌数の
減少が見られ、結核死菌に特異的なキラー T 細胞の
活性増強が見られた。【考察】これらの結果より
rBCG (特に 85B, 85A, MPB51) は、BCG よりも強
力な結核ワクチンとして有用であることが示唆された。
さらに、経気道ワクチン投与方法は、より有効な結核
ワクチン効果を発揮する新しい方法であることが示唆
された。(会員外共同研究者：山田毅、大原直也（長
崎大学歯学部）本研究は厚生省・厚生科学研究費：新
興・再興感染症研究事業の支援による）

結核菌感染における NF-IL6 の役割

〇菅原 勇・山田 博之・水野 悟 (結核研究所分子病理学)

〔目的〕我々は、結核菌感染における主要なサイトカインの役割を調べて報告してきた。今回、G-CSF の調節に関与すると考えられる転写因子の1つである NF-IL6 の役割と結核菌感染の関係について報告する。〔材料と方法〕NF-IL6 欠損マウスに H37Rv, Kurono 株でエアロソール感染を行った。感染後1週から死ぬ直前までのマウス肺、脾中の CFU を求めた。死亡直前の肺、脾、肝、リンパ節の組織病変を検索した。H37Rv 感染7週後、感染肺から RNA を抽出し、主要なサイトカイン mRNA 発現を調べた。また腹腔より好中球を得て、殺結核菌能、スーパーオキシド産生能を調べた。組み換え G-CSF を用いて、感染直後、以後2回腹腔に投与して、効果を調べた。〔結果〕Kurono で感染させた NF-IL6 欠損マウスは、全部、感染7週以内に死亡した。H37Rv ではこれらのマウスは死ななかった。肺、脾内における CFU は野生マウスのそれより有意に多かった。死亡直前の組織病理像について、肺は大葉性肺炎像を呈し、好中球の浸潤が著明であった。抗酸菌染色では、結核菌が、無数に認められた。感染肺組織中の IL-12, IFN- γ , TNF- α mRNA は野生マウスのそれと差がなかったが G-CSF mRNA 発現は低かった。腹腔由来好中球の殺結核菌能、O₂ 産生能は低下していた。組み換え G-CSF 投与により、マウスは生存し、肺肉芽腫は残存したが、好中球の浸潤は見られなかった。〔結論〕以上より G-CSF の増殖分化を制御する NF-IL6 は結核菌感染防御に重要な働きをしていると考えられる。

共同研究者：松本真・審良静男 (阪大微研)

吸入暴露装置を用いた結核菌細胞壁成分で誘導されたモルモット慢性病変

〇宇田川 忠・山田 博之・大友 幸二
青木 俊明・水野 悟・菅原 勇
(結核予防会結核研究所・分子病理)

〔目的〕昨年の本学会において我々は、結核菌強毒株 H37Rv、又は加熱処理 BCG-Pasteur により、吸入感染装置を用いて誘導されたモルモットの慢性病変(肉芽腫)について報告した。今回我々は、その起炎物質を探るため、吸入暴露条件下、結核菌細胞壁成分を用いて、モルモットに対し慢性暴露実験(7週間観察)を行ったので報告する。

〔方法〕吸入暴露装置(Glas-Col社製)を用い、モルモット Hartley 系、♀、6週令、12匹に対し結核菌毒力株、青山Bより精製された細胞壁成分、4種類で暴露した。各々 Trehalose dimycolate (TDM, cord factor), Methyl- α mycolate, Methyl ketomycolate, Methyl methoxymycolate をそれぞれ n-hexan 500 μ l に溶解し、更に、生理食塩水で懸濁液とした。それぞれの懸濁液 5ml (濃度、1mg/5ml 又は 5mg/5ml) で30分間暴露した。暴露後、7週で剖検を行い、臓器の肉眼観察及び H-E、アザン染色を行った組織切片標本について顕微鏡による病理組織学的検索を行った。〔結果〕各成分暴露後の剖検では、肺を含めた各臓器共、肉眼観察による明らかな所見を認めなかったが、組織切片標本の顕微鏡による観察では、Trehalose dimycolate (TDM, cord factor), Methyl ketomycolate で暴露された個体で、肺に肉芽腫様病変を多数認めた。Methyl α -mycolate, Methyl methoxymycolate 暴露群では顕微鏡観察による明らかな所見は見られなかった。

〔考察〕本実験において、Trehalose dimycolate (TDM, cord factor)、Methyl ketomycolate を暴露された個体では、肺に肉芽腫様病変、あるいは、過敏性肺臓炎に類似した組織像も示された。これらの結果から Trehalose dimycolate (TDM, cord factor), Methyl ketomycolate、が肉芽腫形成の起炎物質に成りうる事が示唆された。

今後、他の結核菌細胞壁成分についても同様の実験を行ない、更に、これらの物質に対する抗体による、肉芽腫形成阻止についても検討したい。

GFP 発現を指標としたマクロファージ内で発現する結核菌遺伝子の同定

○田島貴司^{1, 2}、谷山忠義¹ (¹国立感染症研究所免疫部、²早稲田大学教育学部生物学)

【目的】結核菌は宿主に感染すると、宿主の攻撃を避けるため、いくつかの遺伝子の発現を促進する。そして、マクロファージなどの食細胞に貪食されても生き残ることができる。そこでマクロファージ内で発現する結核菌遺伝子を同定できれば、マクロファージ内での生存に関わる遺伝子であることが分かり、結核菌の病原性との関わりも考えられる。そこで我々は GFP の発現を指標にマクロファージ内のみで発現する結核菌遺伝子の同定を行った。

【方法および結果】結核菌 (*M. tuberculosis* H37RV) のゲノム DNA を抽出し、制限酵素 (Sau3AI) で切断して、1~3Kbp の断片を集める。その断片を GFP 遺伝子の upstream に挿入する。このライブラリーで大腸菌にトランスフォーメーションを行い、25000 クロウンを得た。トランスフォーメーションした大腸菌ライブラリーからプラスミドを回収し、電気穿孔法によりスメグマ菌 (*M. smegmatis*) をトランスフォーメーションしたスメグマ菌ライブラリー (4 × 10⁹ cfu/ml) を作成した。以上のように作成したスメグマ菌ライブラリーをマクロファージ細胞株 (J774.1 細胞と THP-1 細胞) に MOI(1-10) で感染させ、一日後、非感染細胞を対照に FACS で GFP をよく発現したものを分取した。分取した細胞は壊してスメグマ菌を回収した。次に細胞外で恒常的に GFP を発現する菌を除くため、スメグマ菌ライブラリーをトランスフォーメーションしていないスメグマ菌を対照に FACS で GFP を発現していないものを選んだ。再度、マクロファージ細胞株 (J774.1 細胞と THP-1 細胞) に MOI(1-10) で感染させ、一日後、非感染細胞を対照に FACS で GFP をよく発現した細胞を分取した。分取した細胞より回収したスメグマ菌からプラスミドを精製し、シーケンシングを行った。結核菌の全ゲノムデータベースと比較してどのような遺伝子が選別されたのか調べた。その結果、*mbtB* など 10 数種の遺伝子が見つかった。

【考察】*mbtB* はすでにその欠失菌が作られ病原性への関与が調べられているが、我々が見つけた新しいマクロファージ内で発現する結核菌遺伝子を今後、ノックアウトし、その病原性への関与について調べる予定である。

(会員外共同実験者：並木 秀男)

マウスの結核菌感染抵抗性に及ぼすディーゼル排気ガス暴露の影響

○斉藤好信^{1,2} 宇田川忠² 青木俊明² 山田博之² 菅原勇² 滝沢始³ 吾妻安良太¹ 工藤翔二¹

1) 日本医科大学付属病院 第4内科

2) (財) 結核予防会 結核研究所分子病理学科

3) 東京大学付属病院 検査部

【目的】大気汚染物質の中で注目されているディーゼル排気微粒子 (DEP) が発癌やアレルギー疾患、心血管系疾患のリスク増加など、生体に有害となりうるということが報告されてきているが、DEP が感染症の発症や経過に対してどのような影響を及ぼすかについては、まだ十分に検討されていない。われわれは昨年の本学会において、ディーゼル排気ガス (DE) 暴露が、*M. bovis* BCG で刺激したマウス肺マクロファージのサイトカイン産生に影響を及ぼすことを報告した。本年は動物実験を行い、マウスの結核感染抵抗性に DE 暴露が及ぼす影響を検討した。

【方法】ディーゼル排気ガス (DE) 暴露装置を用いて BALB/c マウス (雌 10 週令) に暴露実験を行った。DE は DEP の濃度で約 100 μg/m³ あるいは約 3mg/m³ に調節した。暴露期間は 1 日 7 時間で 1 ヶ月間とした。暴露実験後、マウスに対して結核菌 (H37Rv 株) を吸入暴露装置で吸入感染させた。感染 7 週後に解剖し、病理組織所見の観察、肺及び脾臓組織中の生菌数の算定を行い、また肺組織中のサイトカイン (TNF-α, IL-1β, IL-12p40, IFN-γ, TGF-β1)、及び iNOS の mRNA 発現レベルを RT-PCR 法で検討した。これらの結果を、DE 暴露を行わないで結核菌感染させたコントロール群と比較検討した。

【結果】DEP 約 100 μg/m³ の暴露では、結核病変の程度はコントロール群と比較して明らかな差はなかったが、肺組織中のサイトカイン、iNOS の mRNA 発現レベルでは差が見られた。DEP 約 3mg/m³ の暴露群は現在検索中である。

【結論】比較的低濃度 (約 100 μg/m³) で短期間 (1 ヶ月間) の DE 暴露は、マウス結核菌感染抵抗性に明らかな影響を及ぼさなかった。今後はさらに長期間の暴露の影響を検討する必要がある。

オッズ比、重回帰分析を用いた肺結核発症要因の検討 (栄養状態との関連)

○岡村 英生、塚口 勝彦、玉置 伸二、生駒 行広、
吉川 雅則、岡本 行功、竹中英昭、福岡 篤彦、
友田 恒一、斧原 康人、小林 厚、米田 尚弘、
成田 亘啓 (奈良県立医科大学第二内科)

【目的】従来より当科では肺結核の発症要因について栄養状態を中心に検討を続けている。活動性肺結核患者の臨床的諸因子を健常者と比較しオッズ比 (OR) を用いて評価した。さらに、重回帰分析も併用し発症要因について検定した。

【対象】当院結核病棟に1994年4月より5年間、排菌陽性で入院となった肺結核患者153名 (男性115名、女性38名)、及び対照として年齢と性を一致させた健常者153名。

【方法】対象患者の入院時臨床的諸因子を検討するとともに、血液検査所見 (白血球数、リンパ球数、総蛋白、血清アルブミン、総コレステロール、中性脂肪、Ch-E) を健常者の同値と比較し OR を求めた。また、同所見に対し重回帰分析を行い発症要因としての適合度を検定した。

【結果】血清アルブミン値の低下を危険因子とした場合、OR 76.5 (95%信頼区間 (CI) : 18.3—319.8, $p<0.0001$)であった。同様に、総蛋白: OR 23.2 (CI : 5.5—98.5, $p<0.0001$)、Ch-E: OR 3.7 (CI : 1.3—10.3, $p=0.0079$)、リンパ球数: OR 3.3 (CI : 1.7—6.5, $p=0.0003$)、中性脂肪: OR 2.4 (CI : 1.5—3.9, $p<0.0001$)であった。白血球数、総コレステロールは危険因子とならなかった。重回帰分析では、血清アルブミン ($p<0.0001$)、Ch-E ($p<0.0001$)、総蛋白 ($p=0.0002$)、中性脂肪 ($p=0.0022$) が適合度良好であった。

【考察】以上の結果から肺結核の危険因子として血清アルブミン、総蛋白、Ch-Eなどの栄養状態を示す要因が有意に OR が高値であった。さらに、リンパ球数、中性脂肪も危険因子と考えられた。また、重回帰分析でも上記の値の適合度が良く OR を用いた肺結核発症の評価は有用であると考えられた。

末梢血単球による Matrix metalloproteinases 産生と肺結核の病態との関連 (治療前後の変動)

○玉置伸二、塚口勝彦、岡村英生、生野雅史、
小林 厚、生駒行広、斧原康人、福岡篤彦、
友田恒一、竹中英昭、岡本行功、吉川雅則、
米田尚弘、成田亘啓 (奈良県立医大第二内科)

【目的】前回我々は肺結核患者の病態と末梢血単球による Matrix metalloproteinases (以下MMPs) の産生について報告した。今回は症例を追加し、更に病態への関与を明らかにするため、治療前後の変動について検討を行った。

【対象と方法】活動性肺結核患者20例、健常人12例。末梢血単核球 (PBMC) からプラスチック付着法にて採取した付着細胞を単球として使用した。BCG (50 μ g/ml) で刺激し24時間培養後上清中の MMP-1、MMP-9、IL-10、TNF- α 濃度を ELISA 法により測定した。また患者8例については抗結核剤による治療および治療終了後にも測定を行い、変動について検討した。

【結果】1) MMP-1 BCG 刺激時に、患者で健常人に比し有意に高値であった。 ($p<0.05$) 空洞病変を伴う例では伴わない例に比し有意に高値であった。 ($p<0.05$) 病変広範囲群は高値をとる傾向にあった。2) MMP-9 BCG 刺激時に、患者で健常人に比し有意に高値であった。 ($p<0.05$) 3) IL-10、TNF- α いずれも BCG 刺激時に、患者で健常人に比し有意に高値であった。 ($p<0.01$) 患者で病変広範囲群は有意に高値の IL-10 を示した。 ($p<0.01$) 4) 患者で BCG 刺激時に、MMP-1 と TNF- α は正の相関を示した。5) 治療前後の検討では、治療後に MMP-1、MMP-9、IL-10、TNF- α すべてに有意の低下を認めた。 ($p<0.05$)

【考察】BCG 刺激時に患者単球は有意に高値の MMP-1 および MMP-9 を産生した。MMP-1 は TNF- α と有意の相関を示した。また治療前後では MMP-1 および MMP-9、更に IL-10、TNF- α においても有意の低下を認めた。治療により発現が減少している事を考えると、MMPs は炎症性サイトカインと互いに影響を及ぼし合いながら、空洞病変をはじめとする結核の病態に深く関与している可能性が示唆された。

肺結核患者における血清VEGF値に関する検討

○木戸文子、末安禎子、井手宗一郎、
一木昌郎、古賀文晴、木下正治、
力丸 徹、大泉耕太郎（久留米大学第一内科）

【目的】血清VEGF値と肺癌患者については、これまで再発、予後、胸水中VEGFとの関係などについて、様々な報告がある。一方、活動性肺結核患者においても、血清VEGF値が上昇する事が報告されているが、その意義について十分な検討はなされていない。今回、我々は、活動性肺結核患者において、治療前後の血清VEGF値を測定し、その意義について検討した。

【対象と方法】1999年4月より、2000年3月の間に、当科に入院した活動性肺結核患者13例で、健常者29例を対照とした。治療開始前、治療開始3ヶ月後、及び健常対照者の血清VEGF値をELISA法にて測定した。更に血清VEGF値と学会分類、排菌量などとの関係、炎症のパラメーターとの相関の有無の検討も行った。

【結果】血清VEGF値は、肺結核患者治療前で $417.2 \pm 287.9 \text{ pg/ml}$ であり、健常者の $244.0 \pm 118.2 \text{ pg/ml}$ と比べて有意に高値を示した ($p < 0.05$)。治療開始3ヶ月後の血清VEGF値は $267.6 \pm 162.4 \text{ pg/ml}$ であり、健常者と同程度まで低下しており、治療前と比べても有意に低下していた ($p < 0.05$)。治療開始前の血清VEGF値と、胸部X線所見における病巣の拡がりにおいては、有意な相関を示した。更に治療前後、それぞれの採血時における血清VEGF値と、炎症のパラメーターとの相関について検討を行ったところ、WBC、PLTに相関を示した。

【考察】血清VEGF値は肺結核の活動性を反映している可能性があると考えられた。

当院での肺結核と間質性肺炎合併例の臨床的検討

○前田勇司、種田和清、郡義明、田口善夫、
田中栄作、井上哲郎、加藤晃史、櫻本稔、馬庭厚
（天理よろづ相談所病院呼吸器内科）

＜目的＞間質性肺炎の治療に際し、ステロイド剤を始め免疫抑制剤が使用されることが多く、その際肺結核の合併が問題となることがある。しかし、肺結核と間質性肺炎の合併例の報告は余りなく、更なる検討が必要と思われる。そこで、当院における合併例の臨床像の検討を行った。

＜対象＞95年1月から00年9月に当院に入院した肺結核と間質性肺炎合併例患者7例（男性6例女性1例 64才～75才）を対象とした。それらの患者について入院時の状況、治療法、合併症、肺結核と間質性肺炎の因果関係等につき調査した。

＜結果＞95年1月から00年9月に入院した活動性肺結核の患者数は457例であり、その中で間質性肺炎を合併した患者は7例であり、全体の1.5%であった。間質性肺炎はUIP1例、石綿に伴う間質性肺炎1例、リウマチ肺4例、膠原病肺の疑い1例であった。結核発症時にステロイドを使用していた例はリウマチ肺に対して投与されていた1例と合併症のITPに対して投与されていた1例であった。糖尿病合併例は1例であった。肺結核先行例はなかった。死亡例は2例あり、1例は肺結核の増悪により死亡した例、1例は肺結核が契機に間質性肺炎の急性増悪を来し死亡した1例であった。

＜考察＞活動性肺結核患者における間質性肺炎合併患者の頻度は1.5%であり、高率ではなかった。間質性肺炎については、リウマチ肺の合併が殆どであった。ステロイド剤を発症時に使用されているのは2例であり、又糖尿病や石綿肺の合併例が2例あり全体として基礎疾患等による免疫能の低下が肺結核の発症の誘因となると考えられた。一方死亡した1例は肺結核の発症が間質性肺炎急性増悪の原因と考えられた。間質性肺炎急性増悪は、ステロイド剤等の免疫抑制剤を大量に使用しなければ救命し得ないことがあるが、RFPがステロイドの血中濃度を下げることが知られており、それにより間質性肺炎急性増悪の治療に難渋する可能性も考えられた。肺結核と間質性肺炎の合併例については、重篤になる事があるので、注意深い観察が必要であると考えられた。

肺結核における血清 KL-6 値の検討

○照屋 諭・仲本 敦・當山雅樹・當山真人・伊志嶺朝彦・宮良高維・比嘉 太・健山正男・川上和義・齋藤 厚（琉球大学第一内科）

【目的】血清 KL-6 は間質性肺炎の活動性の判定に有用な血中マーカーであるが、それ以外の種々の肺炎患でも上昇が見られる場合がある。われわれはこれまでに呼吸器感染症のなかでもカリニ肺炎およびレジオネラ肺炎において高率に血清 KL-6 値の上昇が見られることを報告してきた。今回は、同様に KL-6 値の上昇例が報告されている肺結核症例において血清 KL-6 値について検討した。

【対象と方法】当科結核症例中、抗結核薬治療開始前または直後に血清 KL-6 値を測定できた 18 例を対象とした。また対照群として細菌学的に診断の確定した一般細菌性肺炎 23 例についても治療開始前または直後の KL-6 測定を行った。

【結果】結核症例における KL-6 値は 192~1510 U/ml とその分布幅は広く、平均値は 512.5 ± 370.3 U/ml であった。一般細菌性肺炎では 127~770 U/ml に分布しその平均値は 306.2 ± 158.0 U/ml であり、一般細菌性肺炎に比較し結核群の KL-6 値が有意に高値を示した。結核群においては胸部 X 線写真で確認できる病変の拡がりだが、大きいほど KL-6 値は高い傾向にあったが、広範陰影でも KL-6 値が低値の症例も見られた。空洞の有無や排菌量と KL-6 値には関連は見られなかった。

【結語】これまでの報告においては血清 KL-6 値が上昇を示す肺結核症例は病変分布が広範で予後が不良であるとの報告が多い。現在さらに詳細な患者臨床背景と KL-6 値の関連について検討しており、文献的考察もあわせ報告したい。

胸部 X 線上 p 1 を伴う若年者結核症例の検討

国立療養所神奈川病院呼吸器科
○栗田 聡 大久保泰之 阿部良行
橋詰寿律 鈴木国功 藤野忠彦

【目的】肺結核を発症した患者の中に、胸部単純 X 線上胸膜炎の既往が疑われるのに全く記憶がないという患者をよく見かける。今回われわれは、過去 3 年間に当院にて入院治療を行った結核患者について検討し、その結果について報告する。【対象】最近 3 年間に入院時胸部 X 線上 p 1 を伴い肺結核と考えられた 35 歳以下の 8 症例。内訳は男性 3 例・女性 5 例で、年齢は 16 歳~33 歳（平均 27.2 歳）であった。【方法】入院時の胸水所見・既往歴および入院後経過について検討した。【結果】胸膜炎の既往のある肺結核例 2 例、胸膜炎を合併した肺結核例 5 例、原因不明の胸膜炎で結核性胸膜炎として治療した例 1 例の計 8 症例であった。入院時に胸水貯留が認められた 5 例に胸腔穿刺を施行し、抗酸菌染色では全てガフキー 0 号、培養陰性であった。結核菌 PCR 法で陽性例、胸水 ADA ≥ 45 IU/ml であった症例は、各々 1 症例のみであった。また胸水貯留例で抗結核薬投与にて胸水が消失した症例は 5 例中 4 例であった。【考察】以前より結核性胸膜炎の大半は自然治癒するものと考えられてきた。しかし Roper らによれば、自然治癒したと思われる胸膜炎のうち 65%は後に肺結核を発症してくると報告している。今回の症例で明らかに結核性胸膜炎と診断がつかなかったものの抗結核薬投与にて胸水消失がみとめられた症例もあり、また原因不明の胸膜炎の既往があり後年肺結核を発症した症例も認められたが、若年者の原因不明の胸膜炎患者については、結核性胸膜炎として治療を行うか、もしくは長期にわたる慎重なフォローアップが必要である。

当院における重症肺結核患者の背景と予後についての検討

○ 白濱知広 加藤仁一 伊藤邦彦 吉山崇
和田雅子 (結核予防会結核研究所)
尾形英雄 水谷清二 (結核予防会複十字病院)

【目的】発見が遅れ進行した重症肺結核は、難治であり、また治療終了後も慢性呼吸不全、細菌感染、真菌感染等を合併することが多い。今回当院で入院治療を行った重症肺結核患者の背景と予後について検討した。

【対象】1992年1月1日から1997年12月31日の6年間に、当院で肺結核として治療開始された者のうち、治療開始時に胸部X線学会病型分類でb I 3と診断された症例について検討した。

【方法】入院および通院診療録をもとに、患者背景と予後を検討した。

【結果】1992年から1997年までに30例の症例があった。患者背景として年齢は39歳から86歳でそのうち40-50歳代が22例(73%)あり、性別は男性27例(90%)であった。生活形態としてはホームレスを含む独居者が19例(63%)あり、入院時喀痰塗抹検査はG6号以上が24例(80%)であった。基礎疾患は糖尿病6例、再発例3例、MDR(他院からの継続)3例、アルコール依存症6例、脳梗塞後遺症1例、B型肝炎1例であった。予後としては入院中死亡が結核死10例、化療完了後の肺炎死1例であった。治療完了例は18例あり、その後の経過が明らかなものでは再発2例、アスペルギルス症合併6例、慢性呼吸不全でHOT開始2例、気道感染増悪での入院1例、大きな悪化なく現在経過観察中は2例のみであった。死亡例は4例あり、その内訳は1年後再発死、2年後再発死、5年後咯血死、7年後アスペルギルス症による死亡であった。また診断時M.Kansasii合併を2例認めた。

【考察】診断時に重症化している結核症例は、中年の独居男性に多い傾向がある。予後としては結核死を高率に認め、治療完了例でも短期間のうちにアスペルギルス症等を合併し予後不良な例が多いと考える。

ARDSを経た結核死亡者と結核の進行による死亡者の比較検討

○高田若菜 馬場 基男 長山直弘
(国立療養所東京病院)

【目的】当院の結核病棟における1991年から1999年までの過去10年間の死亡患者から上記の2群の患者(ARDS群:18人、女2男16。結核進行群:21人、女4男17)を選択し、両群における患者の特徴の差異を調査した。

【方法】胸部単純レントゲン写真とCT写真に基づき選択した。画像所見でARDS群は一様な陰影の出現ないし増強、結核進行群(この中には初期悪化も含まれる)は散在性陰影の拡大、増強で診断した。この2群について住所不定者、結核の既往者、入院時の学会分類、排菌状況の割合をカイ二乗検定を用いて、また年齢、CRP、WBC、Hb、ALB、ALP、ChE、AST、 γ GTP、LDH、BUN、Cr、入院期間についてはその平均値±標準偏差のt検定(両側ないし片側検定)を用いて比較検討した。

【結果】ARDS群と結核進行群の間に有意差を認めたのは年齢(58±9.5歳:69±11.5歳、 $P<0.005$)、結核の既往歴(1/18:11/21人、 $P<0.01$)、Hb(10.03±2.48:11.26±1.36g/dl、 $p<0.05$)、ALB(2.09±0.43:2.40±0.61g/dl、 $P<0.05$)、LDH(710.4±344.59:510.37±160.04U/l、 $p<0.05$)、BUN(15.42±8.0:22.13±10.5mg/dl、 $p<0.01$)であった。その他の住所不定者(3/18:4/21人)、学会分類b I 3+b II 3(14/18:16/21人)、排菌GⅧ以上の割合(10/18:9/20人)、入院期間(25±21.5:31±28.4日)そしてCRP、WBC、PLT、ALP、ChE、AST、ALT、 γ GTP、Crの平均値では有意差を認めなかった。

【結論】結核の重症度は変わらないのに、ARDS群では結核進行群より低年齢でより栄養状態の不良の患者に多く、LDHがより高値であった。

【考察】重症結核がより進行する場合、患者の年齢や栄養状態によってARDS群に移行する場合と結核が進行(ないし初期悪化)する場合とに分かれるのではないと思われる。

人工透析中に発症した結核症の臨床的検討

○多田公英 藤山理世 大西 尚 桜井稔泰
富岡洋海 坂本廣子 岩崎博信
(西神戸医療センター呼吸器科)

【目的】透析患者は細胞性免疫が低下し、易感染性が高く、結核罹患率も昭和50年代の稲本の調査では、男性6.4倍、女性16倍一般住民より高いことが指摘されている。しかし昨年の本学会での山岸のアンケート調査によると男性2倍、女性1.9倍に低下し、肺結核罹患率は男性1.3倍、女性1.0倍とほぼ同等との報告もあり、病像の変化が推測される。そこで最近6年間に当院で経験した人工透析中に発症した結核症10例について検討した。

【対象と方法】1994年から1999年までの6年間に人工透析中に結核症を発症し、当院を受診した10例。全例他施設からの紹介であるが、当院透析導入例が2例。診断は、喀痰や病巣からの結核菌の検出あるいはリンパ節生検での組織診による。

【結果】1) 結核病型 肺結核7例、頸部リンパ節結核3例、結核性胸膜炎2例(2例とも肺結核を合併)、結核性膝関節炎1例(肺結核を合併)。2) 性別 男性6例、女性4例。3) 年齢 平均64歳(51~79歳)。4) 発見動機 自覚症状8例、定期胸部X線異常2例。5) 症状 あり9例。頸部リンパ節腫脹3例、発熱2例、咳2例、労作時呼吸困難2例、膝関節腫脹1例。6) 腎不全以外の全身合併症 あり6例。狭心症2例、糖尿病1例、肝硬変1例、胃切除1例、ステロイド治療1例。7) 肺基礎疾患 あり2例。塵肺1例、陳旧性肺結核1例。8) 結核治療歴 全例なし。9) 腎不全の原因疾患 慢性糸球体腎炎3例、RPGN1例、糖尿病性腎症1例、慢性腎盂腎炎1例、不明4例。10) 透析開始より発症までの期間 6か月以内1例、7~12か月2例、1~3年1例、4~5年2例、6年以上4例。平均3.7年。11) 発病から診断までの期間 1か月以内5例、平均50日。12) 肺結核病型 7例全例Ⅲ型空洞なし。r 2例、Q 2例、b 3例。拡がり1(3例)、2(3例)、3(1例)。13) 予後 全例HREを含めた化学療法を行い1年以内に終了。死亡再発なし。

【考察】肺外結核は40%と従来同様高率。結核治療歴や陳旧巣は必ずしも存在せず、透析導入1年以内の発症も従来の報告(50~60%)ほど多くなく、発症の予測や予防は困難。診断まで日数を要することも多く、院内感染対策として常に早期診断と迅速な対応が望まれる。

結核罹患中に死亡した AIDS 症例の検討

○永井英明, 川辺芳子, 倉島篤行, 田村厚久, 長山直弘, 赤川志のぶ, 町田和子, 四元秀毅, 毛利昌史
(国立療養所東京病院呼吸器科), 蛇澤晶(同病理科)

【目的】当院における結核合併 AIDS 症例は1992年以來、28例に増加した。AIDSに合併した結核であっても、多剤耐性結核菌でなければ抗結核薬に良好に反応する。当院でも結核自体の治療成績はよいが、結核の治療中に他の合併症等で治療に難渋する症例を経験している。そこで、結核罹患中に死亡した症例を検討し、結核の経過に影響を与えた因子の検討を行った。【対象】1992年以降、当院に入院した結核合併 AIDS 症例28例のうち結核罹患中および結核の治療中に死亡した7例について臨床的に検討を行った。【結果】男性6例(日本5, 韓国1), 女性1例(ウガンダ), 年齢33~59歳であった。肺結核2例, 粟粒結核5例であり, 入院時のCD4陽性細胞数は6~115/ μ l(平均48.6)と低値であった。2例は赤痢アメーバ症の腸管穿孔による汎発性腹膜炎で死亡し病理解剖の結果粟粒結核の合併が判明した症例であった(ともに入院2日目に死亡)。このうち1例はPneumocystis carinii肺炎, Cytomegalovirus(CMV)感染症を合併していた。肺結核の1例, 粟粒結核の1例は, 結核の治療経過は良好であったが, 前者は播種性Cryptococcus症を合併して死亡し, 後者はCMV感染症, クモ膜下出血を合併し死亡した。粟粒結核の2例は呼吸不全により死亡し, 1例はCMV感染症, Herpes食道炎を合併し, 他の1例は多剤耐性結核であり第32病日に死亡した。肺結核の1例は結核の治療を開始したが入院時より慢性腎障害があり, 原因不明の化膿性腹膜炎を合併して死亡した。抗HIV薬の投与が行われていたのは1例のみであり, この症例も含めいづれの症例もCD4陽性細胞数は低値のままであった。【考察および結論】病理解剖にて粟粒結核と判明した2例を経験し, HIV感染症の早期発見・治療開始の必要性を感じた。結核の治療経過が良好でも, CD4陽性細胞数が低値の場合, 他の日和見感染症を合併し死亡する例があり, 注意深い観察が必要である。当院で経験した多剤耐性結核患者は1例のみだがやはり予後不良であり, AIDS患者にとって多剤耐性結核は致命的である。

強直性脊椎炎に合併した結核症例の検討

○吉澤篤人、阿部克俊、川名明彦、
豊田恵美子、小林信之、工藤宏一郎
(国立国際医療センター 呼吸器科)

【背景と目的】強直性脊椎炎(AS)が肺病変を伴う頻度は2%以下とされてきた。しかし、HRCTを用いた検討の結果、69%に何らかの病変が認められ、肺病変はさほど稀な併存症でないことがわかってきた。胸部単純写真上の陰影は肺結核と酷似することはあるが、実際に肺結核を併発することは極めて稀で、本邦でも1例しか報告がない。しかし、当施設では経験された3例のASのうち2例が結核(1例は粟粒結核)であった。そこで、肺病変を伴ったASの臨床像を明らかにすることを目的として、これまでの本邦の報告例を整理検討した。

【結果】肺病変を伴ったASは8例報告されている。これに当施設で経験した2例を加えた10例中(全例男性)3例が結核であった。結核以外の肺の主病変は上肺野線維化空洞4例、慢性膿胸2例、肺癌1例であった。上肺野線維化空洞はいずれも右肺であった。なかには肺結核との鑑別が困難で、2年間にわたり抗結核剤が処方されたが陰影が改善しなかったため、AS特有の上肺野線維化空洞であったと結論している報告も1例あった。

HLA-B27は10例中8例が陽性、1例が陰性、1例は記載がなかった。またHLA-B27以外のハロタイプで肺結核との関連性が指摘されたことがあるDR2、A10、B8などが陽性であった症例はなかった。

【結論】本邦のASで肺病変を伴っている症例は海外での報告と異なり、結核の合併率が高い可能性がある。このため、肺病変を伴ったASを診療する際には、慎重に肺結核を鑑別する必要があると考えられた。

陳旧性肺結核における超音波右心循環評価の有用性

○田中庸介、日野光紀、市野浩三、小俣雅稔、杣知行、小久保豊、小野靖(日本医科大学付属千葉北総病院呼吸器病センター)、工藤翔二(日本医科大学第四内科)

【目的】慢性呼吸器疾患で従来の肺機能や血液検査等の指標は病状と合致しないことが多く、不十分な現状である。慢性呼吸器疾患、特に陳旧性肺結核は日常診療において新たな指標を必要としている。そこで今回、我々の新たに考案したRICRD(Right ventricular Index for Chronic Respiratory Disease)も含めたドップラー心臓超音波検査による右心系循環動態の評価と病状を慢性閉塞性肺疾患と共に比較検討した。【対象・方法】当院慢性呼吸器疾患外来患者25人、うち陳旧性肺結核患者8人、慢性閉塞性肺疾患9人、双方の疾患合併患者6人と健康人10人の右心系循環動態と病状(呼吸苦の程度、活動能力の程度)を比較した。【結果】病状、右室駆出時間、Tei indexは慢性閉塞性肺疾患では患者群の安静時肺高血圧の有無で有意差を認めたものの、陳旧性肺結核症例群では、有意差を認めなかった。相関性では、Tei indexが慢性閉塞性肺疾患において病状と相関性を認めたが、陳旧性肺結核症例群では相関性を認めなかった。しかし、RICRDのみ、陳旧性肺結核症例群も含めた全ての患者群において肺高血圧のない患者群と健康人群の間、肺高血圧患者群と肺高血圧のない患者群の間での有意差と、順位相関、単回帰分析で病状との相関を示した。【考察】各種の右心循環動態の指標において、慢性閉塞性肺疾患と陳旧性肺結核症例は違いを認めた。また、陳旧性肺結核症例群では安静時の肺動脈圧や動脈血酸素分圧との関連性を認めていないこと、様々な右心循環動態の指標との関係より、疾患の病態や症状は労作時の状態が重要であると考えられた。しかし、労作時の病態把握は、困難である。RICRDは病状の程度とよく相関しており、RICRDは陳旧性肺結核患者の診療において、非常に有用な指標といえた。【結語】陳旧性肺結核患者の日常診療において従来の指標では、十分とはいえない。患者の労作時の右心循環動態が重要であり、また、労作時の右心循環動態を把握するのは困難といえる。今回の試みでは、RICRDは患者の病状と合致しており、今後の陳旧性肺結核患者の加療において有用であるといえた。

結核後遺症による呼吸不全への酸素吸入と再排菌との関連

三輪 太郎 (三輪診療所)

〔目的〕高齢者の結核再燃が話題となる昨今ではあるが病巣内の結核菌そのものが論じられる場は少ない。かつての病巣周囲の環境とりわけ酸素の濃淡と菌の生死についての論議は呼吸不全から酸素吸入への流れの中で軽視されたままである。酸素療法を積極的に普及させた立場の1人として考察を加へ問題提起する。

〔症例〕酸素吸入開始後排菌した7例、すべて陳旧肺結核である理由から今迄結核菌検索は不規則に行なわれていたが、排菌なしのまま推移している。今回、塗抹培養陽性2例、培養のみ陽性3例、塗抹陽性培養陰性2例、すべて薬剤感受性。

酸素吸入開始から排菌までの期間は1ヶ月1例、2ヶ月1例、1年2例、1年1ヶ月1例、1年8ヶ月1例、人工呼吸開始直後1例とまちまちであった。胸部X-P所見は8年以上数10年に及び不安安定化、活動性病変は全く見られない。治療歴としては胸成術1、人工気胸後膿胸2。抗結核剤は全例使用してはいるが、SM・INH・PASの時代でRFPは使用していない。

〔考察〕Canetti, Dubosらは病巣周囲の環境因子として酸素や乳酸などを重視し、特に酸素については気管支由来の外気 PaO_2 100 Torrとの接触や循環血液の PaO_2 について述べ、虚脱療法の効果にも言及し空気 酸素との遮断こそが結核治療の原点と強調している。この点からみると酸素吸入による PaO_2 は呼吸不全の場合60 Torrから70 Torrさらには100 Torr近くまで上昇し、病巣内に残存する結核菌を活性化する原動力になりうる。

〔結語〕今回の排菌例はステロイド使用し、高齢化も加わり、さらに急性憎悪に際しての挿管や気管切開の侵襲も加わるので酸素富化血液灌流のみが菌の再活性化につながるものとの即断は出来ない。しかし、好気性菌である結核菌が病巣内でリバイバルし何十年ぶりの排菌となる可能性は否定出来ない。

従って、当面、結核後遺症の呼吸不全に対し酸素療法を始める時、十分な結核菌検索を行うと共に2~3ヶ月でも抗結核薬を投与するのが望ましい。幸い未治療例が多いのでRFPは初回治療なみに期待出来る。

菌球型肺真菌症における経皮的空洞内薬剤注入の経験

○沖 良生・森下宗彦・加藤晴通・渡部和近・宮良肇・櫻井英一・渡邊義文・袴田美智子・鎌澤隆一・仁田正和 (愛知医科大学 第二内科)

〔目的〕肺アスペルギローマは陳旧性肺結核などの基礎疾患に合併することが多く、保存的療法を行う場合も多い。経皮的空洞内薬剤注入は有効な方法とされているが、その長期予後についての報告は少ない。我々は今回経皮的空洞内薬剤注入を行った菌球型肺真菌症について長期予後を含めた検討を行ったので報告する。

〔対象・方法〕対象は有症状で治療が必要であり、保存的療法を選択した菌球型肺真菌症4例である。男性1例、女性3例。年齢は50代、60代、各1例、70代2例。診断は、画像上菌球の形成が見られること、アスペルギルス沈降抗体が陽性であること、アスペルギルスの菌体が証明されることあるいは β -Dグルカンの高値等によった。

CTガイド下16Frアークイルにカテーテルを空洞内に経皮的に留置し、抗真菌剤を注入した。治療の前後でCT所見を比較し、各症例につき有用性を検討した。

〔結果〕菌球の縮小率はそれぞれ、100%、91%、31%、14%であった。菌球の消失した例ではその後6年間再発を認めていない。他の2例は2年以上の経過で増悪は認めず、症状も改善している。縮小率が14%と十分に効果のみられなかった症例では、洗浄中止後に血痰の増加を認め咯血死した。

投与量と治療効果を検討したが、1回投与量あるいは総投与量と有効性には一定の関係はみられなかった。

〔考察および結論〕空洞洗浄は全体に菌球の縮小に有効で、3例ではその後も症状は落ち着いており、再発や菌球の増大は認めておらず、空洞洗浄により一定の効果が得られれば比較的長期に再発あるいは増悪が起りにくいと思われ有効と考えられた。しかし、無効例も1例みられ、適応の決定にはさらに検討が必要と考えられた。

癌終末期に採取した喀痰の培養検査により死亡後に
結核菌陽性と判明した肺結核4症例の検討

○森 智弘・小川雅弘（半田市立半田病院内科）

〔目的〕 担癌患者における結核の発病が問題となっているが、最近当院において癌終末期の患者の死亡直前の喀痰培養から死亡後に結核菌陽性と判明して初めて肺結核と診断された症例が相次いだので、これらの症例について検討した。〔方法〕 過去1年間に当院において病理学的に診断が確定した癌で死亡した患者のうち、死亡時までは結核と診断がつかず死亡後に生前の喀痰から結核菌培養陽性と判明した4症例の臨床的検討を行った。〔結果〕 4例とも男性で、死亡時平均年齢76.3歳。肺扁平上皮癌3例、胃癌1例であり、全例結核の既往歴はなかった。癌発見から死亡までの経過は平均26カ月。結核菌培養陽性となった喀痰は4例ともは最終入院時に採取されており、すべてガフキー0号であった。うち3例は最終入院からさかのぼって過去2カ月以内に喀痰結核菌検査がなされており、その際の喀痰検査では結核菌は塗抹・培養とも陰性であった。喀痰採取日から死亡までは平均9日、喀痰採取日から培養陽性判明までは平均49日であった。

〔考察〕 結核は高齢者や免疫状態の低下した状態で発症しやすいといわれ、癌の罹患も結核発症のリスクファクターのひとつと考えられる。今回検討した4症例のうち3症例では2カ月以前の喀痰結核菌検査は陰性であり、癌終末期死亡直前に肺結核を発症することは稀ではないと考えられた。経過が長引いた場合には喀痰塗抹陽性となって院内感染を引き起こす危険性もあると考えた。〔結論〕 癌終末期に肺結核を発症することは稀ではないと考えられ、終末期においても喀痰結核菌検査は重要と考えた。