

〈要 望 課 題〉

演題番号：1～34

	演題番号
I. 特殊な集団感染事例	1 ～ 4
II. 血清診断 1 ～ 2	5 ～ 11
III. HIV感染結核	12～15
IV. DOTS・患者管理 1 ～ 2	16～22
V. キノロン剤等の臨床効果	23～25
VI. 結核対策の国際協力 1 ～ 2	26～34

1

八重山地域における結核菌DNAのRFLP分析による同一クラスター患者の発生状況

○島袋全哲・川上典子・平安山あゆみ・知名 保
(八重山保健所)

崎山八郎 (沖縄県福祉保健部健康増進課)

〔目的〕1996年4月から開始された、結核予防会結核研究所による、沖縄県の結核新登録患者結核菌DNAのRFLP分析事業(以下RFLP分析)において、これまでに八重山保健所管内から18名が同一クラスターNo5(以下No5)に属し、最大のクラスターを形成している。一般に結核菌のRFLP分析は、集団感染等において同一の感染源が明らかに

するのに用いられるが、管内において時期を異にして数年にわたって発生している、No5について分析をする機会があったので報告する。

〔対象及び方法〕八重山保健所管内でRFLP分析の結果が判明したのは、1996年4月から2001年8月までに登録された新規登録患者で総数は62件、実人数は56件である。各年の件数は、それぞれ18, 17, 7, 8, 5, 7, となっている。対象はNo5の18名について分析した。RFLP分析は結核予防会結核研究所にて行われた。

〔結果〕No5の18名は、1996年8名、1997年3名、1998年1名、1999年1名、2000年1名、2001年4名。性別は男性15名、女性3名。年齢は10代1名、30代2名、40代8名、50代1名、60代2名、70代3名、80代1名。肺結核17名、結核性胸膜炎1名。菌所見は喀痰塗抹陽性10名、培養陽性7名、その他陽性1名。初回登録は17名、再登録は1名。発見動機は医療機関受診12名、定期検診4名、定期外検診1名、個別健康診断1名。接触者検診、訪問指導等による聞き取り調査で接触状況が明らかになっているのは3名のみで、他の15名については調べられた範囲では接触歴は確認できなかった。

〔結語〕八重山地域において経年的に18名のNo5が散見され、その殆どが初発患者からの集団感染でないことから、この地域に継代され優先株としての性格を有して、感染者を地域全体に拡大している可能性も否定できない。今後発生してくる新登録患者について詳細な患者情報の収集、整理、菌株の保存などが必要と思われる。

2

精神病院で起きた結核集団発生疑い事例

○太田 正樹・一色 学 (北海道北見保健所)

〔はじめに〕近年結核罹患率は減少傾向にあるが、逆に結核集団発生は目立つようになっている。われわれはある精神病院の入院患者・職員(退院退職を含む)において、約2年間に10人の結核患者発生を経験し、集団発生が疑われたため、この事例について報告する。

〔事例の概要〕平成11年7月に最初の結核患者が塗抹陰性・培養陰性にて発生し、13年3月に、すでに11年3月で退職していた職員が塗抹陽性・培養陽性で発見されるまで、1年8ヶ月の間に10名の結核患者が散発的に発生した。病名の内訳は肺結核8名、肺結核・結核性胸膜炎2名であり、菌検査による内訳は塗抹陽性・培養陽性1名、塗抹陽性・培養陰性3名、塗抹陰性・培養陽性3名、塗抹陰性・培養陰性3名であった。培養陽性となった4名の結核患者のうち、3名についてRFLP(遺伝子多型)検査を実施したところ、すべて同一系統の菌株であることが確認された。

発生の順や接触状況から、10名の結核患者のうち感染源となった可能性のある者はおらず、定期外健診でも感染源は発見されなかったが、過去に遡って死亡・退院患者などを検討した結果、平成11年2月に死亡した入院患者に、呼吸器症状、胸部写真異常、CT検査上空洞所見などを有したことが判明した。この入院患者は発生した結核患者10名のうち9名と、症状出現後半年以上、濃厚ではないが、ある程度の接触があったことが判明した。

〔考案〕精神病院の入院患者は比較的長期に渡り入院しており、排菌結核患者が発生した場合、集団発生を来す素地が存在することから、定期的に入院患者の胸部写真撮影、必要に応じて喀痰結核菌を実施するなど結核対策が必要であると考えられる。

また、このような病院・施設などで結核患者が発生した場合、保健所は集団発生の可能性を考え、たとえ塗抹陰性であっても感染源対策を含め定期外健診を実施する必要があると考えられる。

今回の事例では、最初の結核患者が発見される以前にすでに死亡していた患者が、菌検査では確認できないものの、retrospectiveな検討から感染源であった可能性があると考えられた。

3

若年集団での多剤耐性結核菌による小規模感染事例

○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】平成12年度の結核緊急実態調査の結果、喀痰塗抹陽性初回治療者の多剤耐性率は4.8%と報告され、今後の多剤耐性結核集団感染の増加が危惧される。今回、若年集団で感染が広がった多剤耐性結核事例を経験したので、その概要と今後の課題について報告する。

【事例】初発患者は29歳女性、派遣社員。平成12年9月より、服飾販売店に派遣され、店舗付設の倉庫兼事務室で入力業務を行っていた。同年11月中旬、39度台の発熱が続きA病院受診、内服薬を処方された。12月初旬から咳嗽出現、微熱も続いていたため、B病院受診、胸部X線撮影を勧められたが金銭的理由(自費診療)により拒否。その後、多忙のため受診できずにいたが、症状は改善せず、平成13年1月中旬に再び受診し、肺結核(喀痰塗抹検査++、bⅡ2)と診断された。HRZEで治療開始後、薬剤耐性検査によりHRの耐性が確認された。直後から2ヵ月後の接触者検診(同居者1名、別居の母及び弟、友人1名、派遣先の従業員41人)で発病者は見られなかったが、友人、弟の2名はそれぞれツ反最大発赤径が69mm、92mmのため、化学予防となった。また、ツ反発赤径30mm以上の派遣先従業員9名が医療機関にて1ヵ月毎の経過観察となった。6ヵ月後の接触者検診で、2ヵ月後のツ反が陰性であった同居人(26歳)の発病が確認された(喀痰塗抹検査+、rⅡ2、HR耐性)。

【考察】初発患者が勤務していた事務室は、狭隘で換気も不十分であったこと、さらに多忙、金銭的事情から発見が遅れたことが感染拡大の一因と考えられる。今回のように、初発患者周囲から感染が疑われる者が多数発見された場合には、ツ反が陰性であっても、濃厚接触者に対しては、胸部X線での経過観察を実施することが重要である。多剤耐性結核感染者への化学予防については、不確実な服薬による新たな耐性獲得や副作用など様々な問題があるが、接触者の発病に対する不安、発病した場合の治療の困難性や他者への感染拡大を考慮すると化学予防への期待は大きい。また、初発患者の感染源については追求できず、都市での多剤耐性結核の感染の拡大も懸念される。多剤耐性結核の適切な予防対策が推進されるためにも、発生時の対応、発病予防に関するガイドラインの作成が望まれる。

4

卒業を目前にした高校3年生からの集団感染事例
～初期対応についての検討～

○比嘉恵美子、比嘉啓子、知念金子、
伊礼壬紀夫、仲宗根正
(沖縄県北部保健所)

目的：管内の高校で生徒を初発患者とする集団感染事例を経験した。初期対応について検討し、今後の若年者の結核対策に役立てる。

方法：初期の一連の対策を患者票及び接触者検診の記録をもとに検討し対応のポイントを整理した。

結果及び考察：初発患者は高校3年の女子生徒、肺結核rⅡ2、塗抹(+)G10号、感染危険度指数30であった。2001年1月末の届出、11月15日までに接触者135人に検診を実施した結果、肺結核2名、予防内服47名、経過観察55名になった。さらに有症状による医療機関受診の結果、結核性胸膜炎2名が発見された。対応のポイント①情報の収集：初発患者、家族への面接を早期に行い的確な情報を得る。若者の行動範囲を知り、学校以外の生活全般からの情報を把握して定期外検診対象者を選定。②迅速な決定：定期外検討会議及び対策会議を早期に開催した。対象者を感染ランク毎に区分し検診を実施した。検診結果がその日で分析され方針が決定された。保健所において予防内服が開始された。③柔軟な対応：学校との連携、調整を頻回に実施し対象者がもれなく受診できるよう、学校行事も考慮しながら検診や説明会の日程調整を行った。検診結果の説明は可能な限り時間外にも行い、インフォームドコンセントをとりながら、自己決定に重点をおこなった。自発受診の対象者に対し接触状況を十分に聞き、医師の指示を仰いだ。④情報の共有化：県健康増進課、県教育庁、関係高校、病院等と対策会議を開催し情報の共有を図った。⑤説明と教育：学校職員や生徒、保護者への説明を適宜実施した。生徒に対して感染度の高いランクに応じて結果説明と健康教育を繰り返し実施した。学校職員に対しても健康教育と経過報告を行い協力を得た。⑥個別の支援：精神的なサポート、個人のプライバシーを守りながら支援。未受診者を防ぐための支援を訪問、電話、文書等で対象者及び保護者に行った。⑦情報処理：定期外検診データベースを活用し個人情報を入力。個人情報が検索でき、集団との比較など方針決定の上でも効果的であった。

抗酸菌抗体測定キット(DIGFA)の抗酸菌症診断の有用性

○和田 雅子・菅原 勇・御手洗 聡・大菅 克知・大友 幸二(結核予防会結核研究所)・尾形 英雄・橋本 健一・出井 禎(複十字病院)

【目的】中国で使用されている抗酸菌抗体測定キット(DIGFA)を用いて肺結核症および非結核性抗酸菌症の診断の有用性を調べる。

【対象と方法】結核予防会複十字病院で治療を受けている抗酸菌症の患者とコントロールとして抗酸菌症以外の肺疾患および他疾患を対象とした。結核菌由来外膜蛋白(38KDa)を固相化したメンブレンに40μlの患者血清を加え、さらに金標識抗ヒト免疫グロブリンを加え、発色度により強陽性、陽性、陰性を判定し、その結果を臨床諸事項と比較し、診断の有用性について分析した。

【結果】本年7月から11月までに82例100検体について検討した。疾患の内訳は肺結核症58例、非結核性抗酸菌症12例、その他の肺感染症6例、肺ガン1例、非感染性呼吸器疾患1例、その他の疾患4例であった。結核および非結核性抗酸菌症70例中53例(75.7%)が陽性であった。これに対しコントロールでは12例中2例(16.7%)が陽性であり、抗酸菌症では統計学的に有意に高い陽性率であった($P<0.001$)。対象症例中結核症は58例であった。男性42例、平均年齢51.8歳、女性16例、平均年齢49.4歳であった。治療状況では初回治療開始前15例、初回治療中20例、再治療前1例、再治療中8例、経過観察中14例であった。治療開始前と治療中の患者で陽性率を比較すると治療開始前15例中10例(66.7%)、治療中28例中23例(82.1%)が陽性であり、治療中の患者の方が陽性率は高かったが有意差ではなかった($P=0.71$)。

【考案】本キットによる抗酸菌症の診断感度は75.7%であり、コントロールよりも有意に高い陽性率であった($P<0.001$)、特異度は83.3%であった。治療開始前の症例の陽性率は68.8%で治療中の症例の陽性率よりも低い傾向がみられ、全例が非空洞例であった。今後治療開始前の症例を中心に症例を重ね検討する予定である。

診断キットを寄贈してくださった Shanghai Upper Bio-tech Pharma Co. 徐 建新氏に深謝致します。

QuantiFERON-TB ー結核潜在感染症の新しい検査法

○Jim Rothel (Cellestis Limited)

【目的】米国のFDAは最近結核菌感染を検出する手段として QuantiFERON-TB®テストを承認した。本法は全血検体にツベルクリン(PPD)を添加培養し、産生されるサイトカインのインターフェロンγを定量して体外で細胞性免疫応答を判定する原理に基づく。米国CDCと陸軍は本法に関する大規模な治験を実施したが、このデータに基づいて、BCG接種が広範に行われている日本における応用の可能性を検討した。

【方法】被験者を結核感染の危険の有無に基づいて分類し、本法とツベルクリン反応(ツ反)で検査した。被験者は結核感染の危険因子に関する質問、BCG接種歴のある場合は接種時期等について答えた。結核感染の危険のない被験者の成績から本法の診断特異度を推定した。また培養陽性の結核患者の成績から活動性結核に対する診断感度を決定した。健常者での結核感染を診断する能力を推定するために、過去に明らかに結核感染の危険があり、しかも現在健常な被験者で本法とツ反の検査結果の有効度を解析した(結核既感染健常人での感染診断の絶対基準はない)。

【結果】2,900例以上の成績が集められた。結核感染の危険がなかった1,561例での本法の診断特異度は98%、培養陽性54例についてみた本法での診断感度は81.5%、結核感染の危険が認められた944例での本法とツ反の検査結果の有効度は83.5%と高かった。両法の検査結果の一致しなかった被験者での多変量解析は、BCG既接種者並びに非定型抗酸菌への強反応者とツ反陽性かつ本法陰性者の相関性が高いことを示した。CDCの治験結果は発表されたとおり(Mazurek et al, JAMA 2001; 286(14): 1740-1747)、本法は結核既感染健常人の検査ではツ反に比べ多くの利点があり、またBCG接種、非定型抗酸菌への反応性の検査結果への影響はツ反よりも少ないと結論された。

【結論】本法は過去のBCG接種の影響が少ないという利点があり、BCG接種が広範に実施され、ツ反の有用性が限られる日本のような国での結核撲滅に重要な役割を果たすことが期待される。

email: jim_rothel@cellestis.com

7

抗酸菌症における Lipoarabinomannan 抗体および抗 TBGL 抗体の診断能の検討

○林原賢治, 鈴木淳子, 野呂林太郎, 植野孝博, 渡部厚一, 青木弘道, 齋藤武文, 根本悦夫, 深井志摩夫
(国立療養所晴嵐荘病院)

〔目的〕結核の血清（迅速）診断は塗抹陰性例における診断法としての有用性が期待されている。また、塗抹法、培養法、PCR 法のような遺伝子診断法と組み合わせることにより結核の診断率の向上が期待される検査法である。現在、多糖体抗原・Lipoarabinomannan (LAM) を抗原とする診断キット (MycoDot) と TBGL 抗原を抗原とする診断キット (抗 TBGL 抗体) の2つの方法が利用可能であり、今回、両法の有用性を比較検討するため、両者の測定を行い比較検討を行った。

〔方法〕2001年4月から2001年10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症例、非結核性抗酸菌症例、その他疾患症例の計62症例の MycoDot を測定した。あわせて、上記症例のうち、抗 TBGL 抗体も同時測定が可能であった32症例で、感度、特異性を比較検討した。なお、測定には和光純薬工業株式会社の「マイコドット」と協和メデックス株式会社の「デタミナーTBGL抗体」を用いた。

〔結果〕対象は男34例、女28例、平均年齢は 63.8 ± 16.4歳であった。肺結核症例は33例（男23例、女10例）、非結核性抗酸菌症は18例（男8例、女10例）、その他疾患11例（男3例、女8例）であった。マイコドットの結核に対する感度は69.7% (23/33)、特異性は55.2% (16/29) であった。偽陽性は44.8% (13/29) で、非結核性抗酸菌症のうち8例が偽陽性となった。また、抗 TBGL 抗体と同時に測定できた症例では、マイコドット感度は66.7% (10/15)、特異性は47.1% (8/17) であった。一方、抗TBGL 抗体の感度は46.7% (7/15)、特異性は64.7% (11/17) であった。

〔結論〕マイコドットの感度は抗 TBGL 抗体との比較では66.7%と優っていたが、特異性は両者とも低かった。これは、今回の検討症例の中に非結核性抗酸菌症が多かったためと考えている。今後症例を追加しさらなる検討を行う。

8

肺非定型抗酸菌症患者における抗TBGL抗体測定の臨床的有用性に関する検討

○岡村英生, 塚口勝彦, 松澤邦明, 田村猛夏, 宮崎隆治 (国立療養所西奈良病院 内科)
玉置伸二, 吉川雅則, 木村 弘 (奈良県立医科大学第二内科)

〔目的〕TBGL(tuberculous glycolipid antigen)は、結核菌をはじめとする抗酸菌属に共通に存在する複数の糖脂質抗原で、その抗体は結核及び非定型抗酸菌症患者の血液中に特異抗体として存在する。肺結核における抗TBGL抗体測定の有用性については種々の報告があり臨床経過との関連についても一定の評価がなされている。しかし肺非定型抗酸菌症での検討は少ない。今回我々は肺非定型抗酸菌症の臨床経過と抗体価の推移に関して検討した。

〔対象〕当院結核病棟に平成13年4月より同6月までに入院となった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 *Mycobacterium avium* complex(MAC)症患者5例。

〔方法〕対象者の入院時の年齢、性、比体重、治療歴、胸部レントゲン像、菌種、排菌量、血液検査等を検討し、あわせて入院時に抗TBGL抗体を測定した。全例、RFP、EB、CAMの3剤で治療を行った。3ヶ月後に再度臨床的諸因子を検討し抗TBGL抗体の測定を行った。

〔結果〕対象者の入院時の平均年齢は、62.6 ± 16.6歳、性別は男性4例、女性1例、比体重 93.7 ± 7.2%、全例が初回治療であった。病型はⅡが2名、Ⅲが3名、拡がりは、1が2名、2が3名であった。菌種は *M. avium* 4例 *M. intracellulare* 1例 排菌量では、培養陽性例からGaffky Ⅷ号まで認めた。抗TBGL抗体の平均値は2.5 ± 0.75(U/ml)であった。3ヶ月後の検討では全例胸部レントゲン像の悪化はなく、排菌は4例で陰性化し1例で減少した。抗TBGL抗体の平均値は1.7 ± 0.89(U/ml)で入院時と比較して有意 (p=0.0107) に低下していた。抗TBGL抗体は排菌が停止した症例の方が停止しなかった症例よりも抗体価の低下が大きい傾向にあった。

〔考察〕今回MAC症患者において治療による臨床症状の改善に伴い抗TBGL抗体も低下することが指摘された。また、抗体価の低下の程度も臨床症状の改善に関連する可能性も考えられた。現在、症例数を増加させ臨床的諸因子も含め詳細に検討中である。

結核菌糖脂質抗原に対する肺結核患者血清抗体の臨床所見との関連性

○佐藤紘二（国療熊本南）・矢野郁也（日本BCG研究所）・福永健一（協和メディクス）・島津和泰・東賢次・山本太郎（国療熊本南）

【目的】現在、排菌のない患者の発症の確認には的確なものがない。治療終了判定についても同様である。いずれも経験則に則って、胸部レ線像や炎症所見等の間接所見によって治療を開始し抗結核薬の効果をみて治療終了時点を決めているのが実状である。血清診断法は、これらのことについて客観的な評価を与えることが出来る可能性が有している。そこで、初回治療結核患者と再治療結核患者の臨床経過および菌量や病型とTBGL抗体との関連性について、更にはTBGL血清診断率等について検討した。

【対象と方法】排菌の有無は問わず、結核または結核の疑いで入院した患者血清を検体として、抗TBGL抗体をELISA法により特異的に検出した。

判定はカットオフ値 2.0 U/ml を基準にそれ以上を陽性、それ未満を陰性とし、その結果を種々の臨床的所見と対比して検討した。対象は203症例である。

【結果】排菌状況における抗体陽性率は、塗沫陰性、培養陰性症例では75%。塗沫陰性、培養陽性症例では76%。塗沫陽性、培養陰性症例では100%。塗沫培養とも陽性症例では86.7%であった。また、この血清反応は、初回治療症例では菌排泄量と関連して大きく変動しており、病型によっても一定の傾向を示していた。その他、初回治療では経過中に抗体価は大きく変動するが、持続排菌者ではその変動は少なかった。

【考察と結論】この糖脂質抗原を認識する抗体は、患者によってかなり差があり、患者の感染免疫応答に違いがあるためと思えた。このためか抗体価の上がりにくい症例もあった。しかし、補助診断としての役割は果たしている。

活動性結核患者の抗結核菌脂質抗原に対するIgG抗体価の動態

○藤田由希子・矢野郁也（日本BCG研究所）
佐藤紘二（国立療養所熊本南病院）

【目的】活動性結核の迅速診断に血清学的診断法が有用であることは古くより知られているが、抗原の選択が困難なことや感度が十分でないために、我が国では未だ広くは用いられていない。最近結核菌が産生する種々の抗原の性質が次第に明らかにされ、抗体測定法が開発されつつあるが、その長所はスミア法に次いで安価であり、迅速性にとむ点である。我々は結核菌脂質抗原を複数用いる ELISA 法で、活動性結核（及び非定型抗酸菌症）の診断が高感度で行えることを報告してきたが、この度多数の結核患者について検討した結果、抗原の種類により、排菌量や患者の病態によって反応性に著しく差があること、又患者によって特定の抗原に対する抗体産生能に差があること等、血清学的診断法の精度を高めるために必要な問題点が見出されたので報告する。【方法】*M.tuberculosis*、*M.avium* complex 及び *M.bovis* BCG の各菌株より粗脂質を抽出し、溶媒分画法及び Silicagel TLC により各脂質抗原を精製単離した。脂質抗原 ELISA 法は常法により、各脂質をプレートに固相化し、患者血清に対する抗体価を測定した。【結果】結核専門病院に入院中の活動性結核患者（総数 924 名、内初診患者検体 210 名）について、6~12 種類の脂質抗原に対する IgG 抗体価を測定したところ、排菌陽性者でも単一抗原に対する反応性が 58~75%にとどまったのに対して、代表的な 6 種類の抗原のいずれかに対する反応性は 90%以上を示した。このうち、比較的排菌量（抗原刺激）の少ない患者においても高い抗体価を示す抗原と、排菌量の多い患者において高い抗体価を示すものがあり、前者は発病初期に、後者は発病後や時間を経て抗体が検出されることが判った。又患者によっては、特定の抗原のみに反応し、最も好ましい抗原の組み合わせでは排菌陽性者の陽性率は、95%を超えることが明らかとなった。【考察】WHO は、2001 年より TB Diagnostic Initiative (TDI) として血清診断法の開発を推奨しており（Geneva 2001）、今後は、診断用抗原の選択と、患者の特定抗原に対する humoral immunity の応答性を解析して、血清診断の精度を高めることが必要と考えられる。

胸部X線孤立結節影の術前診断における抗TBGL抗体測定の意義

○高倉俊二、千田一嘉、一山智（京都大学医学研究科臨床病態検査学）

〔目的〕 排菌陰性肺結核の診断における抗TBGL抗体測定の有用性を検討する。

〔方法〕 2001年1月からの10ヶ月間に当院呼吸器外科および関連施設にて開胸肺生検をうけた54名の胸部X線孤立結節影を有する患者を対象とした。術前に喀痰抗酸菌検査陰性を確認し、抗TBGL抗体（デタミナーTBGL、協和メデックス）を測定した。術前ツベルクリン反応、切除標本の病理診断および抗酸菌検査と術前抗体価との関係を解析した。

〔結果〕 57症例は平均年齢62.7歳（中央値64.0）、男/女は38/16であった。術後病理診断は原発性肺癌30例、その他悪性腫瘍5例、肺結核7例、非定型抗酸菌症2例、その他良性病変10例であった。術前抗TBGL抗体は14例(25.9%)で陽性(2.0U/mL以上)となった。肺結核7例中陽性は1例のみ(14.3%)であったがその抗体価は11.4U/mLと高値であった。一方、非結核性病変の47例中13例(27.7%)、うち4.0U/mL以上は3例(6.4%)で陽性となった。術前ツベルクリン反応は39/48例(81.3%)、肺結核では100%(7/7)、非結核性病変では78.0%(32/41)の陽性率であった。術前抗体測定の感度、特異度、陽性、陰性予測率は2.0U/mLをカットオフ値とすると14.3, 72.3, 7.1, 85.0(%)、4.0U/mLとすると14.3, 93.6, 25.0, 88.0(%)であった。肺結核症例とその他の症例を比較すると肺結核症例は低年齢(53.4vs64.1)で、病変部位はS1,2,6(100vs48.9%)に集中していた。

〔考察〕 手術で確定診断の得られた肺結核患者では抗TBGL抗体陽性率が低かったが、菌量が少ないこと、早期の病変であるために抗体産生が乏しいこと等が原因と考えられる。また、原発性肺癌患者が高齢に偏っているため既感染によって特異度が低くなったと考えられる。

〔結論〕 胸部X線孤立結節影の術前診断において抗TBGL抗体測定による鑑別診断は困難である。

stakakr@kuhp.kyoto-u.ac.jp

ASEAN 諸国における結核患者と一般人口の HIV 感染率の相関と経時的変化に関する疫学的研究

○野内英樹、迫 香織、小野崎郁史、大菅克知、
吉山 崇、石川信克（結核予防会結核研究所、JICA
カンボジア国家結核対策プロジェクト）

〔目的〕 結核患者の HIV 感染率と地域一般人口における感染率の相関を検討し、HIV 蔓延の結核疫学像に与える影響とそれを緩和する因子を同定する。

〔方法〕 タイ、カンボジア、ミャンマーにおいて、現地調査、各種文献・報告書、アジア地域エイズ専門家研修参加者からの情報、米国国勢調査局の国際エイズ疫学情報等を基に、結核患者と妊産婦、献血者等の HIV 感染率のデータベースを作成し、HIV 感染率の相関と関与因子を経時的に分析した。

〔結果〕 タイの結核患者、特に北部タイの HIV 感染率が一番高いが、ミャンマーやカンボジアにおいてもタイに近い州を中心として HIV 感染率が結核患者と各人口群にて高く認められた。結核患者の HIV 感染率を縦軸に、妊産婦の HIV 感染率を横軸に取った場合、ばらつきの多い所は、カンブチアのデータでサンプル数が 100 未満と小さな事が多かった。更に、カンブチアは全体的にタイやミャンマーと比較して、HIV 感染率が妊産婦で高くても結核患者で低い傾向であるバイアスがあった。カンブチアを除いたデータでは妊産婦と結核患者の HIV 感染率の相関が認められ ($p<0.0001$ 、相関係数 $R=0.80$ 、 $R^2=0.63$)、統計的には結核患者の HIV 感染率は妊産婦の HIV 感染率が 1% 増す毎に 5.01% 増すという関連が得られた ($y = 5.01x + 1.68$)。西暦年の更新の度に上昇しているのがそれぞれの都市で見られた。妊産婦の HIV 感染率の影響や地域等の交絡因子の影響因子を多変量解析で調整したところ、年が 1 年増す毎に 2.0% の結核患者の HIV 感染率上昇が独立して認められた。

〔考察〕 結核患者の HIV 感染率は妊産婦の HIV 感染率と相関していた。HIV 流行が始まってからの年数の要素が大きいのは、HIV 感染が進むと結核発症の危険が増すためと推測される。逆に、一般人口の HIV 感染率が得難い現状において、結核患者のデータから一般人口の HIV 感染率を推定する事も考えられる。カンボジアのエイズプログラムは結核患者を少ない患者数をサーベイ時の断面調査である為、ばらつきと低めの結核患者中 HIV 感染率が出たものと考えられ、現在改善したサーベイを実施している。

HIV 感染結核における抗 HIV 療法の開始時期と臨床経過に関する検討

○河野正和・石井晴之・藤田 明（東京都立府中病院呼吸器科）味澤 篤（東京都立駒込病院感染症科）

【目的】HIV 感染者に肺外結核あるいは免疫不全を伴う肺結核を合併した場合はエイズ発病であり、抗 HIV 療法の開始基準となる。抗 HIV 療法を受けていなかった HIV 感染結核患者に対しては、まず結核に対して標準的化学療法を開始し、その後、抗 HIV 薬と RFP の薬剤相互作用、および結核の増悪（paradoxical worsening）に注意しながら、抗 HIV 治療を開始することとされている。しかし、開始時期については、症例ごとに判断されているのが現状であり、また、患者にとって抗結核薬と抗 HIV 薬計 6～7 剤の服薬アドヒアランスを維持することは容易なことではない。一方、肺結核を合併すると、HIV の増殖が促進し、肺局所および血液中の HIV ウイルス量が増えやすく、結核の治療中に他の日和見感染症を合併することも少なくはない。そこで、抗 HIV 療法の開始時期により臨床経過がどのように影響を受けたのかについて、症例経験に基づき検討した。【対象】1993 年 2 月から 2001 年 5 月までに当院に入院した HIV 感染結核 18 例（CD4 陽性リンパ球数中央値 $29/\text{mm}^3$ ）のうち抗 HIV 療法を受けた 9 例（多剤併用療法：HAART 7 例）を対象とし、臨床経過について検討した。【結果】HAART 7 例は、結核治療開始後 5～46 ヶ月の追跡期間で、全例生存しているが、HAART を受けなかった追跡可能例の 8 例は、3～13 ヶ月後に全例死亡した。特記すべき症例の経過として以下を提示。症例①：結核治療終了後に抗 HIV 療法を開始したが、抗 HIV 療法開始前にカリニ肺炎を合併した。症例②：同時期に抗 HIV 療法も開始されたが、結核治療を自己中断し、結核が悪化。症例③：結核治療開始 4 ヶ月後に抗 HIV 療法も開始されたが、結核治療終了後にカリニ肺炎を合併。症例④：血漿中の HIV-RNA は $8.2 \times 10^5 (\text{copies/ml})$ から結核治療開始 4 ヶ月後に 3.3×10^4 と減少。【まとめ】HAART は予後を改善させるが、服薬アドヒアランス、HIV ウイルス量の変化、等を考慮して、抗 HIV 療法の開始時期を判断するべきであろう。

肺結核治療終了後に HIV 感染が判明した 1 例

○仲本 敦，大湾勤子，宮城 茂，久場睦夫（国立療養所沖縄病院内科），斎藤 厚（琉球大学第一内科）

【はじめに】HIV 感染者の増加に伴い、結核の罹患率が高いわが国でも HIV 感染に合併する結核の増加が危惧されている。今回、肺結核として治療を終了した半年後に、HIV 感染が判明した 1 例を経験したので報告する。

【症例】42 歳，女性。飲食店勤務。

【現病歴】平成 11 年 3 月より発熱，食欲低下が持続したため近医受診。胸写上，右中肺野に浸潤影を認め肺炎として治療されるも改善なく，その後の喀痰抗酸菌塗抹にて G2 号検出され当院紹介入院となる。

【入院後経過】当院での喀痰塗抹検査でも G1 号認めた。培養も陽性で，結核菌と同定され，薬剤耐性はなかった。HREZ で治療を開始し，排菌は速やかに陰性化したが，治療中，結核薬や一般抗生剤などに対する薬剤アレルギー症状を頻繁に繰り返した。また口腔カンジダ症や原因不明の間質性肺炎などの合併も見られた。治療に難渋したが平成 12 年 1 月には治療を終了し退院した。しかし同年 10 月に視力低下にて眼科を受診したのを期に，CMV 網膜炎および AIDS 発症が確認された。

【考察】AIDS 指標疾患である結核発症時には既に AIDS 発症していたことになる。振り返ってみると本症例ではツ反陰性，リンパ球数低値の持続，結核としては非典型的な胸写所見，頻回の薬剤アレルギーなど HIV 感染を疑う所見であったと考えられ，今後の反省点となった。

病期進行期における AIDS・抗酸菌症の検討

○ 福田 潔 (国立霞ヶ浦病院内科)

【目的】本院の HIV/AIDS 109 名中、AIDS は 67 名であり、その 39% (結核 21、非結核性抗酸菌症 5) に抗酸菌合併がみられた。全例 CD₄ リンパ球 200 以下であり、いわゆる日和見感染である。今回、病期進行期における抗酸菌症の病態を解明すべく、臨床的検討を加えた。

【対象及び方法】AIDS 結核症 21 名 (日本人男 9、外国人男 7、女 5) 非結核性抗酸菌症 5 名 (日本人男 5) について、病型分類、排菌、治療及び反応、予後、CD₄ 及びウイルス量、薬物耐性、個々の症例の特徴等につき検討した。【結果】結核症では、①粟粒結核 57% (12/21) で、病巣は両側広範かつ大量排菌と重症例が多かった。②発症時 CD₄ は、2~146 と低値で、71% (15/21) は 50 以下、24% (5/21) は 10 以下であった。③薬剤耐性では 2 例のみ多剤耐性であった。④抗結核薬の反応は良好なものの、長期経過のため他の合併症併発等により予後不良であった。⑤個々の症例では、肉芽腫を形成しないびまん性間質浸潤の粟粒結核、1 週間の経過にて発症した粟粒結核、中葉・下葉の結核、脳、脾、肝、前立腺等の多臓器合併結核、等の非定型例を認めた。非結核性抗酸菌症では、1 例は肺野病変を認めなかったが、4 例は終末期合併症及び免疫再構成症候群としての非定型抗酸菌肺炎像を呈した。

【考察】AIDS 患者における結核罹患の危険度は一般の数百倍とも言われ、免疫能低下に伴い、リンパ節全身播種、胸膜炎、肝、脾等に起こりやすいとされる。発症形態や臨床経過からは増殖性変化に乏しく、浸出性の変化が強いため一見重症と思われても、薬剤反応が良好で、後遺症が軽度で治癒しているのが特徴であった。AIDS・MAC 症では、全身播種が多く、呼吸器合併例は少ないと言われるが、①既存に気管支・肺病変を有する者、②免疫再構成症候群による発症、③他疾患との合併発症等の状態により、肺病変を呈すると考えられた。

【結論】AIDS 進行期合併結核では、非定型例が多く、CD₄ を含めたリンパ球系細胞の低下により、浸潤性の変化は示すが、増殖性変化に乏しい病態を示す傾向がみられた。

Email:kiyoshi@kasumi.hosp.go.jp

新宿区保健所における DOT 事業 (第二報)

○ 神楽岡 澄・井口 理・狩野 千草・長谷川 洋子
松浦 美紀・木村 久子・室井 雅子・金沢 貞子
水口 千寿・河野 弘子 (新宿区保健所)

【目的】H12 年 6 月から実施した本事業は、第 76 回本学会にて報告した。その後の実施状況と成果、今後の課題について報告する。

【対象及び方法】H12 年の DOT 対象者 36 名と事業実施前である H11 年同条件下の 37 名の治療成績を比較し、現在に至る DOT 実施状況を含めて考察する。

【結果】H11 年と H12 年の治療成績は、治療成功が 64.9%から 75%に、治療中断が 10.8%から 8.3%へと改善が認められた。現在の実施状況は、対象者 47 名中終了 24 名、継続中 19 名、中止 1 名、治療中断 3 名 (6%)であった。DOT 実施率は平均 92.7%で、内服率は、99.4%とさらに高率を示した。

【考察】上記のような成果を上げる事ができた要因としては、①退院後の生活が保障されたこと。②結核に対する正しい理解が早期に得られたこと。③同じスタッフの関わりにより信頼関係を築くことができたこと。④分薬を共に行うことで薬の知識や理解が高められたこと。⑤主治医や医療スタッフ、福祉のケースワーカーの支援が得られたこと。⑥患者同士の支え合いがあったことが挙げられる。一方、治療中断のケースからは、①初回面接で患者が抱く不安、焦りをいかに的確に捉え信頼関係を築くかが治療継続の成否に影響すること。②アルコール問題を伴う場合は、入院中から本人を含め、関係者間で方針や対応を一致させておく事が重要であると考えられた。

【おわりに】DOT を通して関係スタッフは、ホームレスが抱える問題を多面的に捉える事ができた。一方、対象者にとっては、治療としての場だけにとどまらず、生活全般に関する情報交換や互いの相談の場ともなっていた。今後は、自然に形成された患者同士のネットワークが、さらに発展的な活動につながるよう支援して行くことや対象者の拡大が今後の課題である。

Yobo01@city.shinjuku.tokyo.jp

患者とともに展開する DOTS 事業

○小林富士子・臼井利夫・山田敬一・丸山路代
(名古屋市市中村区保健所)

[はじめに]名古屋市市中村区の DOTS 事業は、保健、医療、福祉との連携が未熟な状況の中で試行錯誤しながら実施している。その中でも治療中断を繰り返し、果てには多剤耐性結核となった事例を経験し二度とこのような患者を作ってはならないとの思いで DOTS 事業の強化と発展にむけて H13、7 月より新たな展開をしているので報告する。

[事例の概要及び経過]

63 才・男性・合併症(糖尿病、アルコール依存症)・職歴(タクシー運転手)・性格(依存心強い)・結核病歴(H3、6 月発病初回治療~H13、6 月までの間で入退院の繰り返し 20 数回、医療機関 7 ヲ所、いずれも入院 3 ヶ月ぐらいで、アルコールで失敗し治療中断となる)H12、12 月より治療中断防止のため DOTS 保健婦による支援を開始したが、熱意もむなしく、またもや入院 3 ヶ月めに飲酒にて強制退院。すぐに受け入れ先の病院を見つけることはできず途方に暮れる。保健所と福祉で知恵を絞り、受け入れ先の病院を見つけるまでの 1 週間余り、簡易宿泊所にて DOTS 開始。所長はじめ所内一丸となって順番に服薬支援をした。が治療維持できず、市内医療機関にて再度入院治療開始。現在は複十字病院にて手術検討を含めて専門治療を受けることになる。

[新 DOTS 事業の展開]①住所不定 DOTS については、保健所保健婦が入院中の面接を週 1 回実施し、医療機関と密に連携しながら中断予防強化する。退院後は DOTS 保健婦による支援を経て治療完了を目指す。

②中村区民 DOTS として、初回面接、退院前後の面接、以後 1 カ月毎に訪問・電話・文書などで支援し治療完了を見届ける。

[結果及びまとめ]

本事例から保健、医療、福祉が本音を出し合って密に連絡を取り合うことができた。また連携の基本姿勢は熱意を持って、誠意を尽くせば分かり合えることを確信した。これを基に新 DOTS 事業を展開し H13、10、31 現在までに住所不定 DOTS は 21 名実施し、7 名の治療終了実績を上げている。今後も中村 DOTS 事業の発展と名古屋市全体への波及に努力したい。

DOTS による結核患者管理

○兼浜民子
(国立療養所兵庫中央病院)

[目的] 当院は、兵庫県下における結核拠点病院としての役割を担い、平成 12 年 12 月から多剤耐性病棟も開棟した。看護の目標として確実な服薬管理と感染防止をあげ取り組んでいる中で、自己退院により服薬を中断するケースがあり服薬中断せず治療完了にもっていく事を目的に、平成 12 年 10 月より直接監視下治療(以下 DOTS と略す)を結核病棟一斉に開始した。さらに平成 13 年 6 月から神戸市保健所 DOTS への継続がなされたので報告する。[方法] 1) 院内 DOTS ①結核患者全員を対象に主治医から DOTS の必要性和と与薬方法(飲み込むまで確認する)を説明する ②入院から 1 ヶ月間ベツサツで DOTS を実施後に継続か自己管理か決定する ③自己管理の患者はさらに 1 ヶ月間服薬状況を毎日確認する 2) 院外(保健所)DOTS への連携 ①退院後服薬を中断する可能性のある場合は保健所 DOTS へ継続依頼する。[結果] 1) 院内 DOTS 結果 ①平成 12 年 10 月 20 日から 1 年間の DOTS 対象患者は 349 名 ②退院患者は 219 名(死亡退院 62 名)③当院通院 73 名、他施設通院 80 名は保健所へ連絡を取っている ④当院への通院状況はおおむね良好だが 3 ヶ月間通院記録のない患者は保健婦に連絡を取っている(年間 15 例)。2) DOTS 開始前約 2 年間では 20 名の再発であったが DOTS 開始後は 0 名である。3) 退院患者のうち 4 名は自己退院であり、うち 3 名は保健所 DOTS へ継続ができた。[考察] 1) 入院時主治医から説明を受け、インフォームドコンセントを十分に行なうことで問題なく受け入れられ、特に患者の混乱はなかった 2) 結核病棟全体で同時期から開始した事により看護婦が服薬管理の必要性を理解し、混乱もなく DOTS の目標達成ができた 3) 退院後の受診状況及び再入院患者を DOTS 開始前後と比較してみると DOTS の効果は大であるといえる 4) 地域と看護職との連携を目的として 2 年前から当院で開催している保健婦・看護婦連絡会でのつながりが保健婦 DOTS(神戸市)へと発展した [結論] 服薬中断なく治療完了にもっていくためには、施設全体で全患者を対象とした院内 DOTS が不可欠である。医療機関、保健所、福祉事務所の連携が保健所 DOTS へ継続可能にしたと考えられる 共同研究者・清末節子・勝田房世

DOTS カンファレンスの成果

第一報 開催の秘訣

○山田恵子・久米田鶴子・森路芳子・山崎克子
辻美恵子(大阪府立羽曳野病院看護部)

【目的】当院では、平成 13 年 1 月から院内 DOTS を開始し、大阪市はじめ地域の保健所と連携を取っている。退院間近の患者は、大阪市及び府下の保健所参加のもと、DOTS カンファレンスを行い、退院後の服薬支援や治療計画等検討している。当院では 5 か所の結核病棟が、隔週で DOTS カンファレンスを担当しており、DOTS 成功への鍵はそれを支える DOTS カンファレンスのあり方によるところが大きい。そこで、何故当院では 5 か所の結核病棟が、足並みをそろえ DOTS カンファレンスに取り組んでいるのか、保健所との連携もふまえ、その要因を分析した結果を報告する。【方法】結核担当の医師・婦長が結核診療連絡会で検討した。【結果】DOTS カンファレンス成功要因としては 1.医療者側の結核を治したい・中断や脱落を減らしたい思いが働いている。2.退院後の患者の状況が見え、入院中に関わったことへの達成感が得られる。3.当院と大阪市の結核への取り組みの時期・目的が一致した。4.関係者が一同に会し、話し合う場が持てた等であった。

【考察】1.については、中途半端な治療は多剤耐性結核をつくる危機感が婦長・スタッフ達にあった。2.について、当院では受持制をとっており、入院中から退院後の生活を想定した指導を行っているが、退院後の経過や結果が見えてきたことが、参加への意識を高めた。3.について、DOTS が始まる以前から、保健所へのパトナタッチを模索しながら、退院時には患者連絡表を保健所に送っていた事など、保健所との関わりに意義を見いだしていた。4.については、院内のメンバーだけでなく、院外からの参加者により、行った治療や看護の評価の場にもなっており、医療レベルのアップになっていること等が考えられる。【まとめ】強力なリーダーシップを発揮する医師・看護婦・保健婦が一同に会し、下地に結核看護に対する高い意識を持った婦長やスタッフ達が、それらを受けとめ内容の充実を図ったことが、成功につながった。

Email:keiko-y@gem.hi-ho.ne.jp

野外生活者を対象とした DOTS の経過報告

○佐藤由果・館洞清子・森下幸子
(医療法人永広会島田病院)

【目的】当院は、大阪の南河内に位置し、160 床の結核病床を持っている。大阪府は、全国で最も結核罹患率が高く、野外生活者の問題が指摘されている。当院の入院患者は、野外生活者が 8 割を占め、平成 8 年より自己退院防止に取り組み、20% まで減少した。しかし現在入院患者の 58% は、再発うち多剤耐性結核は、27% である。今回、入院生活に順応できず、自己退院の可能性が高い患者の特性を考慮し、平成 12 年より大阪市の DOTS に協力すると共に、院内 DOTS を開始した経過を報告する。【経過】平成 12 年より大阪市結核対策係と DOTS 検討会議を開き、塗沫、培養陰性・合併症がない患者を選んだ。会議では、治療期間・治療内容・臨床経過を報告し、協議を行った。次に、大阪市担当者、受け持ち看護婦、MSW が、面談にて DOTS の説明を行い患者の意思確認をした。現在まで、計 30 名を DOTS 検討会議で協議し、15 名が DOTS を拒否、12 名が現在 DOTS 中、1 名が治療終了、2 名が認定不可であり、DOTS 患者の平均入院期間は 3.5 ヶ月であった。また、DOTS 患者 12 名中、8 名に退院後アンケート調査を行った結果、DOTS を受けているが、陰性になれば内服薬は必要がないという認識があることを知り、10 月より院内 DOTS を開始した。【考察】患者が、内服治療を継続するには入院中から、決まった時間に看護婦の目の前で指導を受けながら内服を行う必要がある。また、院内 DOTS は患者の協力が必要である為、当院では患者全員に、なぜ DOTS が必要なのかについて説明会を開いた。これは、看護婦にとって、患者との信頼関係が試される良い機会であった。

【結論】入院中から結核に対する教育、院内 DOTS を行なえば DOTS 患者は今後増えると期待し、自己退院も減少すると予測している。

Email:sachiko_morishita@heartful-health.or.jp

横浜市のDOTS —事業開始1年8ヵ月の報告—

○河田兼光・佐藤麗子・大谷すみれ・小松彦太郎
(国立療養所南横浜病院呼吸器科) 新堀嘉代子
(横浜市衛生局感染症・難病対策課)

目的

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来た。特に高齢者対策や、住所不定者等の治療中断者への対策が重点的に行われてきた。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た。平成12年2月よりDOTS(Directly Observed Treatment, Short course)事業が開始され、平成13年9月末までに65名の治療が行われた。患者は国療南横浜病院での入院治療後(院内DOTS施行)寿診療所での外来DOTSが継続された。

結果

症例は全例が男性で、年齢分布は40歳代19.6%、50歳代47.8%、60歳代23.9%、70歳以上8.7%と約半数を50歳代が占めた。治療歴に関しては、初回治療57.4%、再治療32.6%、で一般の入院患者に比較して再治療症例が多く見られた。治療開始時の排菌状況は、塗抹陽性63.1%、内ガフキー3号以上47.8%、塗抹陰性36.9%でこれらの症例は何れも培養陽性であった。寿診療所への外来DOTS治療期間は1~2ヵ月13例、3~4ヵ月21例、5~6ヵ月9例、7ヵ月以上5例で、約6割の症例は4ヵ月以内に治療を終了していた。平成13年9月末現在で治療終了48例、治療中9例、治療中断4例、再入院3例、死亡1例で治療完了率は85.7%であった。

結語

「寿地区」の患者は従来より治療中断が多く結核対策上の問題であった。入院から外来まで一貫したDOTSとサポート体制を組むことにより、初回・再治療を問わず高い治療完了率を得ることができた。

北区的DOTの試み

○小宮山恵美・菊池 悟・細川えみ子(東京都北区保健所)

〔目的〕日常的な保健指導の中でDOTに取り組み、中断リスクの高い患者の治療完了率の向上を図る。

〔方法〕DOTの対象者について検討会で選定し、来所回数を本人と相談の上決定し、定期的に来所してもらうシステムとした。治療中断の可能性のある対象者の選定は、保健婦が初回面接を行った際の情報収集と退院時の情報により検討する。大きな要因として、路上生活者、単身者、アルコール問題を抱えている者、生活保護受給者、病識が無い者を挙げた。

〔結果〕下記の通り、10名を実施し3名が終了(*)した。DOTについて説明し理解を得た上で回数を決定したため、週5回から月2回とまちまちであった。

	年齢	性別	通院	治療中断リスク	DOT
A*	51	男	週2回	路上生活	毎日
B*	59	男	月1回	路上生活	週2回
C	55	男	週1回	簡易宿泊所	週1回
D	56	男	月1回	単身アルコール	週2回
E	58	男	週2回	単身アルコール	毎日
F	53	男	月1回	単身アルコール	週1回
G	44	男	月2回	単身サウナ宿泊	週1回
H	63	男	月2回	単身	月2回
I*	51	男	週2回	単身アルコール	週2回
J	57	男	月1回	単身脳梗塞後障害	週1回

〔考察〕10名の事例に共通することは、アルコール問題があり、単身者で男性、生活保護受給者、路上生活者との垣根が低いということであった。DOTに通いコミュニケーションが深まるにつれて、「これだけ親身になってくれるのだから、きちんと治さなければならない」という自覚が見られ、中には自分自身のアルコール問題にも目を向け教育入院をした者もいた。

〔結論〕日常的な保健指導の中でDOTを試み、服薬継続を援助することで、結果的に治療中断をしちゃう可能性のある事例を治療終了に導くことができた。こうした患者が、貧困と疾病の連鎖を断ち自立していくためには福祉等との連携が重要であるが、治療継続援助としての保健活動の中でのDOTは行政への信頼づくりとして役立つことができる。

E-mail kitayobo@tokyo-eiken.go.jp

実験的 *Mycobacterium ulcerans* 感染マウスに対する有効薬剤の探索 (その1)

○ 中永和枝・石井則久(国立感染研ハンセン病研究センター) 斎藤肇・村上和保 (広島県環境保健協会)

[目的]再興感染症の一つとして注目されているブルéri潰瘍の原因菌である *M. ulcerans* の実験的感染マウスに対する有効薬剤を探索する。[方法](1)マウス:5週齢のBALB/c系雌マウス1群5匹の14群。(2)薬剤:clarithromycin(CAM)、ethambutol (EB)、rifampicin(RFP)、gatifloxacin (GFLX)、amikacin(AMK)。(3)感染と薬剤投与方法:*M. ulcerans* 97-107株の菌浮遊液(CFU=3.3×10⁶/ml)の25μl宛を両後足蹠に接種し、翌日より週5回、各薬剤単独(CAM 50mg/kg、EB 50mg/kg、GFLX 50mg/kg、RFP 10mg/kg、AMK 100mg/kg)あるいは併用(GFLX+RFP、GFLX+CAM、GFLX+AMK、GFLX+RFP+CAM、GFLX+RFP+AMK、GFLX+CAM+AMK、GFLX+RFP+CAM+AMK)投与(AMKは皮下投与、他は経口投与)し、対照に菌接種未治療対照群をあてた。(4)検討:足蹠の腫脹の測定と肉眼的病変の観察、6週後の7H11寒天平板上における両後足蹠、脾の還元CFUを求めた。[結果](1)肉眼的病変:菌接種未治療対照群では、3-4週で足蹠の著明な腫脹、発赤、糜爛がみられ、菌接種6週内に全動物が死亡した。これに対して単独薬剤治療群ではEB並びにGFLX投与ではやや遅れて対照群と同様の病変がみられ、CAM及びRFP投与では4週頃より足蹠が軽度で腫脹したマウスもみられたが、AMKでは足蹠の腫脹も肉眼的病変も全くみられず、また併用薬剤治療群ではGFLX+CAMを除いては何らの肉眼的変化もみられなかった。(2)還元CFU判定:肉眼的病変と良く相関し、単独治療効果は、AMK>RFP、CAMにみられたが、EB、GFLXにはなく、併用治療効果はGFLX+RFP+AMK(+CAM)にみられた。[考察]*M. ulcerans* 感染症には外科的療法を第一選択とし手術療法後の再発防止に化学療法が行なわれる。今回の検討ではCAM、RFP、AMKが有効薬剤であることを追認しえたうえ、GFLX+RFP+AMKの併用投与が有効であること、またCAMに他剤との併用効果のないことを明らかにした。[結語]*M. ulcerans* 感染症にGFLX+RFP+AMKの併用治療効果が期待される。
Email:nakanaga@nih.go.jp

実験的マウス結核症に対する rifapentine (DL-473)の *in vivo* 治療効果

第1報 短期治療効果の検討

○ 土井教生 (結核予防会 結核研究所)

[目的] 抗結核薬のリファマイシン誘導体としては、rifampicin, rifabutin, rifapentine、rifalazil (KRM-1648)が知られている。今回は1998年6月22日に米国FDAの承認を得ているが、我が国ではいまだ十分な研究報告のないrifapentine (DL-473;Aventis Pharma社):3-(4-cyclopentyl piperazinyl iminomethyl)-rifamycin SVと既存薬rifampicinとを対象に、結核菌感染モデルマウスに対する治療効果を比較検討した。

[方法] (1)感染菌:薬剤感受性の人型結核菌 *M. tuberculosis* Kurono株10⁶cfu/mouse。(2)実験系:経気道感染モデル[IT]と尾静脈感染モデル[IV]。(3)動物:BALB/c6週令♀マウス;各治療群ともn=6。(4)薬剤:rifapentine (RPT; Hoechst Marion Roussel社)、rifampicin (RFP;第一製薬株式会社)。(5)薬液調製:薬剤原末と2.5%アラビアゴム末(最終濃度)を混和後0.2% tween-80水溶液で懸濁液を作成;セラムチューブに分注後-20℃で保存;使用時に融解し、超音波処理を施して投薬に供した。(6)投薬治療:各薬液200μl/day(5、10、15、20mg/kg-mouse相当)を経口ゾンデで投与;菌感染後8日目から投薬を開始し、連続10日間の短期治療とした。(7)肺と脾臓内の生菌単位数(cfu)測定:治療終了後3日目のマウスの肺と脾臓を秤量後、7H10寒天平板培地を用いて段数希釈培養を実施した。

[結果] 肺内治療効果:RPT 5mg/kg投与群はRFP 10mg/kg投与群を上回る肺内治療効果を示し、この傾向は[IT]モデル系で顕著だった。投薬用量の多い15、20mg/kgの治療群の比較でも、[IT]、[IV]モデル系ともにRPTが僅かにRFPを上回る治療成績を示した。脾臓内治療効果:肺の場合と同様、RPT 5mg/kg投与群はRFP 10mg/kg投与群を上回る脾内治療効果を示し、この傾向は特に[IV]モデル系で顕著だった。15mg/kgおよび20mg/kg治療群の比較でも、[IT]、[IV]モデル系ともにRPTがRFPを上回る治療成績を示した。

[結論] ① RPTはいずれの感染モデル系、投薬用量でもRFPを上回った。② 特にRPTの5mg/kg投与群は[IT]肺、[IV]脾で、ともに、その2倍用量のRFP 10mg/kgの成績を凌駕する優れた治療効果を示した。
E-mail: ndoi@jata.or.jp

結核患者に対する LVFX の使用経験

○高原誠(国立療養所西甲府病院内科)

[目的] levofloxacin(以下 LVFX とする)は代表的なニューキノロン系抗生剤だが、最近、結核菌に対する *in vitro* の抗菌活性が抗結核薬とほぼ同等であることが報告され、結核患者にも使用されるようになってきた。この報告は結核に対する LVFX の臨床的意義を検討することを目的とした。[対象と方法]平成 11 年 1 月～平成 13 年 10 月の期間に当院で結核治療を受けた患者の内、LVFX を使用した症例に関し、使用した理由及び LVFX の結核に対する臨床的効果を retrospective に検討した。[結果]対象は 6 例で男性 4 例、女性 2 例であった。以下、その 6 症例について述べる。症例 1 は 46 歳男性、粟粒結核、結核性髄膜炎、脳内結核腫を有し、痰の培養結果は INH に不完全耐性であった。髄膜炎軽快後一部の脳内結核腫が増大傾向を示したため、INH、RFP、PZA に加えて LVFX を投与したところ、結核腫は縮小した。症例 2 は 83 歳男性、入院 12 回目の多剤耐性肺結核だったが、KM、PZA、TH、LVFX の投与にて排菌陰性化し、以後の外来治療も完了した。症例 3 は 85 歳女性、肺及び喉頭結核例。第 3 の薬として EB、SM、を投与したが、いずれも副作用のため中止となり、LVFX を採用して副作用なく治療を完了した。症例 4 は 52 歳男性、肺結核に C 型肝炎と糖尿病を合併、外来で飲酒のため肝障害が遷延し内服を一時中止した。薬剤耐性検査では INH と SM に不完全耐性を認め、治療再開は LVFX より開始、INH、RFP の順に投与して治療を終了した。症例 5 は 82 歳女性、肺結核 bⅡ3 で痴呆を合併、薬剤性肝障害のため RFP 投与不能で、INH、EB、LVFX を投与したが、排菌陰性化せず、結核死した。症例 6 は多剤耐性肺結核で当院入院 10 年目であった。INH、PZA、LVFX を投与したが、全く排菌陰性化せず、喀血に伴う肺炎で死亡した。[考察と結語]以上より結核症例に LVFX を使用する理由は、(1)耐性結核例、とくに INH や RFP に耐性の場合、(2)副作用、とくに肝障害により抗結核薬が使用不能の場合、(3)中枢神経系結核例、の 3 つに大別される。また、臨床的効果は 6 例中 4 例、67% で有効だった。

Email:takahara@wkoufu.hosp.go.jp.

JICA フィリピン結核対策プロジェクト
による国際協力

○大角 晃弘・須知 雅史・遠藤 昌一(結核予防会結核研究所) 加藤 誠也(JICA フィリピン結核対策プロジェクト)

[目的] 結核対策分野における国際協力の向上に資する事を目的として、1997 年 9 月から実施されている JICA フィリピン結核対策プロジェクトの実施状況と成果について検討した。

[対象] 1997 年 9 月以降に、JICA フィリピン結核対策プロジェクトの地域となっている 9 州の内、2000 年末までにプロジェクトが開始された 7 州(リザール州とブラカン州はその一部)を対象とした。対象地域の人口は、フィリピン全人口の約 12% (約 825 万人)であった。

[方法] 本プロジェクト地域内の各州が、州内の各保健所から集めている結核の診断と治療に関する四半期報告書(喀痰塗抹検査、結核患者発見、及び治療成績に関する報告書)の情報にもとづいて、各州における結核対策活動に関する検討を行った。

[結果] 塗抹検査センター(1-3 保健所に 1 カ所併設)における喀痰塗抹検査に関する指標である 3 検体収集率は、2001 年第 2 四半期に全体で 97.1%、有症状者に占める喀痰塗抹陽性率は、同期全体で 20.8%であった。結核患者発見に関する指標である全肺結核患者中における新喀痰塗抹陽性肺結核患者の占める割合は 74.7%であった。また 2000 年における年間新喀痰塗抹陽性肺結核の届出率は、人口 10 万人対 101.9 であった。WHO による推計では、フィリピンの喀痰塗抹陽性肺結核罹患率は人口 10 万人対 141 であるので、本プロジェクト地域内における患者発見率は 72.3%となる。シキホール州(人口約 7.4 万人)における新喀痰塗抹陽性肺結核届出率は人口 10 万対 216.9 と、本プロジェクト地域内の他州と比較して高い値となっていた。結核対策プログラムの質を示す新喀痰塗抹陽性肺結核患者の治療率は、2000 年第 3 四半期で、昨年から本プロジェクトを開始したリザール州とブラカン州の 2 州を除いて 84%以上となっており、世界目標の 85%をほぼ達成していた。本プロジェクト開始時に 30%台から 60%台であった治療率が、80%以上に到達するまでに要した期間は、州によるが 1 年から 1 年半であった。

[考察] 本プロジェクトは、開始前の基礎調査、保健所職員を対象とした研修を実施するための指導者を養成する指導者養成研修、臨床検査技師を含む保健所全職員を対象とした研修、更にプロジェクト開始後に実施される各保健所への巡回指導等を主な活動内容としている。JICA の本プロジェクトは、フィリピンにおいて結核対策の世界目標を達成するために有効な活動であった。

[まとめ] JICA フィリピン結核対策プロジェクト内の各保健所における結核患者発見及び治療に関する指標は、概ね良好な結果が得られており、本プロジェクトは、結核対策分野における国際協力の成功例の一つと考える。

電子メール: okadoa@jata.or.jp

/ 27

セブ・レファレンスラボラトリーの確立と塗抹検査
内部精度管理○藤木明子・遠藤昌一・須知雅史・森 亨(結核予
防会結核研究所)

【目的・方法】1994年にDOH-JICA結核対策プロジェクトによってフィリピン初の結核レファレンスラボラトリー(CRL)が設立され、様々な活動が展開されてきた。1995年4月から2000年12月までのCRLにおける活動、特に継続的な内部精度管理(IQC)による塗抹検査技術確立の成果を塗抹標本作成技術及び鏡検技術の上から検討したので報告する。

【結果・考察】塗抹検査のIQC標本総数は4,066枚で、各四半期毎の平均は85枚である。この間の鏡検及び標本作成技術の評価結果は、偽陽性は1.9～7.7%の範囲で、'98年以降は強陽性に見られた偽陽性は無くなり90%以上が弱陽性で起きている。また、偽陰性は'95年では12.8%、弱陽性から強陽性の広範囲に見られたが、'99年以降には1%以下になり、弱陽性のみに見られるようになった。塗抹標本の作成技術は標本上の喀痰の質、染色状態から評価するとほぼ100%に近い適切な作成技術を維持している。このように恒常的なIQCが確立され、末端検査センターの塗抹検査精度管理体制の確立に大いに寄与した。この背景には人材に恵まれたこと、充実した作業設備環境の整備、十分な染色液及びガラスライドの確保、継続的なIQCによる技術のモニタリングシステムの定着などが深く関わりあっていると考えられる。また、プロジェクトの活動方針として、長期駐在派遣専門家の数を限り短期派遣の専門家による短期及び遠隔指導を活用するなどフィリピン側の自主的活動の育成等も大きな要因として考えられる。CRLは、喀痰塗抹検査の実施、人材育成研修、末端検査センターの塗抹検査精度管理及び染色試薬の供給、結核対策に関わる研究等の機能を持つフィリピンでも有数の施設に成長した。今後CRLの役割は益々期待される。IQCのための作業負担を軽減する方法を検討しながら塗抹検査技術の精度維持を図る事が重要である。

Email: fujiki@jata.or.jp

/ 28

フィリピン・セブ市における結核患者の
受診・診断の遅れの要因○下内 昭・大角晃弘・須知雅史・石川信克(結核予
防会結核研究所) 加藤誠也(結核予防会、フィリピン
結核対策プロジェクト)

目的: JICA 国家結核対策プロジェクトが開始して5年経つ中で、結核の診断・治療を担っている市内の政府の診療所(ヘルスセンター, HC)で登録された患者について、受診・診断の遅れがあるかどうか。また、その要因は何であるかを明らかにする。特に、民間医療機関を利用する者が多いので、それらを利用した者について調査する。

対象と方法: セブ市のHCで2000年7-12月に登録された患者について、看護婦2名が質問票にそってHCで面接調査をした。結果: 47カ所のHCで292名の肺結核患者を面接した。診断内訳は塗抹陽性患者85%、塗抹陰性患者15%であった。直接HCを受診した患者は28%、公立病院を先に受診した者42%、民間クリニック15%、その他NGO等15%であった。民間病院のベッド数は公立病院よりも多いが、結核患者はほとんど紹介していない。発症からHCでの登録までの期間、即ち、受診および診断を合わせた全体の発見の遅れは、全体では中央値は64日であった。また、発見の遅れが60日以上のは全患者の52%であった(日本では40%)。その他、性、年齢別、学歴、職業別、自宅からの距離では遅れに差はなかった。HCに直接受診した場合は、遅れの中央値は大体60日前後であるが、民間クリニックを経由した場合は、90日と顕著に長かったが、統計的に有意差は出なかった。しかし、塗抹陽性患者だけに絞って、民間クリニックを受診した者とその他すべてを比較した場合、6ヶ月を過ぎた者の割合は13%と26.7%で有意に高かった。さらに、発症から受診までには差がなく、受診から登録の差も有意差があった。従って、民間クリニックでは受診から結核を疑うまでに、その他より時間がかかっていると考えられる。考察: 受診した者の約半数が登録までに60日以上経っていたことは、広報活動がまだ十分でないことを示唆している。診断発見の遅れに関しては性、年齢、教育歴、職業、HCまでの距離など、患者側の危険要因が特定されなかったことから、まずは一般住民を対象にした健康教育の強化と、HCで結核の診断と治療ができることをマスメディアなどでも伝える必要がある。公立病院およびNGOクリニックからの患者紹介は機能しているが、民間病院からの紹介はほとんどなかった。NGOクリニックのほとんどがフィリピン結核予防会クリニックで2つの公立病院と同様に国家結核対策に参加して、政府の訓練やスーパビジョンを受けている。民間病院からの紹介は少なく、民間クリニックを受診した者の診断、登録までの期間が有意に長い。ため、民間医療機関が国家結核対策に参加するよう働きかけを強化する必要がある。今後、2001年7-12月に同様の調査をする予定である。shimouchi@jata.or.jp

フィリピンの結核対策において保健分野で活動する 民間非営利団体との連携の効果

○小原 尚美・下内 昭（結核予防会結核研究所）

【目的】 フィリピンのセブ州において、フィリピン政府と連携し、服薬パートナーとして重要な役割を担う村落保健ボランティアへの訓練を通じて結核対策活動を行ったフィリピンの非政府組織・民間非営利団体(NGO)の役割を明確にし、その活動の効果を評価し、効果的連携方法を提言する。【方法】 NGO と中央及び地方政府の結核担当官は、NGO のプロジェクトサイトである7つの町で 1999 年から 2000 年の間に約 140 人の村落保健ボランティアに対して訓練を行い、その後定期的な巡回指導を行った。その訓練を評価するために筆記試験とフォーカスグループディスカッションを行った。【結果】訓練の結果、村落保健ボランティアの結核知識の向上と患者の治療監督としての意識の向上につながったといえる。これは訓練後、村落ボランティアが自信を持って有症状者を保健所に送ることができたことや、患者の家族に結核は治療を行えば治る病気であること、保健所での結核治療は無料であることをはっきり教示できるようになったことに表れている。さらにダンバンタヤンの町では訓練を受けて患者を受け持っている 96%の村落保健ボランティアが毎日の服薬確認を行っていた。治癒率が連携活動前の 1998 年には 62%だったのが、2000 年の第 2 四半期には 92%まで向上した。【考察】政府関係者は村落保健ボランティアに情報を伝達するトップダウン式のやり方をとっている。他方、NGO は、村落保健ボランティアが自分達の力で問題を見だし、その問題を解決し、計画し、評価するのを手助けするというボトムアップ式のやり方を行っている。NGO と国家結核対策が連携活動を行う際に、政府、NGO、JICA などの援助団体の 3 者が活動の方向性について共通の認識をもつために、目標、計画の立て方、評価の仕方、持続させるための策略を含んだフレームワークを合意に基づいて作成するのが望ましい。【結論】 NGO と国家結核対策が連携することによって、政府関係者の技術的指導と NGO の村落保健ボランティアを団体としての能力向上を目的とした参加型手法が組み合い相乗効果が得られた。

ネパール西部地域での DOTS における患者負担とその治療成績に対する影響の調査

○山田紀男、下内昭（結核予防会結核研究所）

【背景】 ネパール国において、1996 年より DOTS が導入され全国展開されている。基本的な DOTS 方式は、プライマリヘルス施設での毎日通院 DOTS が基本である。平野部では、人口数万をカバーする保健施設を活用した通院 DOTS が主として行われている。山地部では患者のアクセスに問題があるため、保健ボランティアの活用や、人口数千をカバーする最末端保健施設の活用が試みられている。ネパール国西部地域において、このような平野部及び山地部の DOTS モデル作りに対する技術支援が、JICA 結核対策プロジェクト II により行われた。ネパール国の DOTS の治療成績は全体として良好であるが、今後の DOTS 方式の改善の必要性を検討するために、通院に要する患者の負担及びその負担が治療成績に及ぼす影響を調査する必要があると考えられる。

【方法】調査は、当時 JICA 結核対策プロジェクト II が技術支援していた 2 郡（平野部及び山地部）内の DOTS 実施保健施設（平野部 4 施設、山地部 2 施設）において、1998-1999 年に行った。平野部では調査期間中に治療を開始し毎日通院 DOTS を受けている 12 歳以上の患者を対象とした。山地部の郡では患者数が少ないため、最初の 2 ヶ月間毎日通院 DOTS を受けていた場合は調査期間中に既に継続期に入っている患者も対象とした。調査した患者数は平野部 103 人（平均年齢 40.9 歳、男 75 人、女 28 人）、山地部 76 人（平均年齢 39.9 歳、男 50 人、女 26 人）であった。質問表に基づき、性・年齢、職業、受診行動、通院に必要な時間・費用、患者が DOTS 通院による問題（時間的制約や通院の費用等）を感じているか等の聞き取り調査を実施した。今回、患者負担と治療成績との関連を分析するため聞き取り調査を行った患者の治療成績を追跡調査する。

【結果】平野部・山地部両地域とも、単因子分析では主観的な指標として患者が DOTS 通院中に問題を感じているかについては、通院の費用の有無との間に有意な関連は見られなかったが、通院時間の長短との間には有意な関連が示唆された。今回、治療結果と通院時間・費用等との関連を中心に分析する予定である。

E-mail: nyamada@jata.or.jp

カンボジアにおけるヘルスセクターリフォーム下での結核対策への国際協力

○小野崎郁史(カンボジア結核対策プロジェクト・
結核予防会千葉県支部)

〔はじめに〕 開発途上国では世銀・IMF などが推し進める経済構造改革の中で、保健医療もまた、より効率的なサービスのための改革を迫られている。しかし Health Sector Reform (以下 HSR と略) は、しばしばその経済効率性を重視するばかりに結核対策などの弱者・貧困者向けサービスの切捨てにつながるリスクを抱える。内戦からの復興の最中のカンボジアで 1997 年より本格的に始まった HSR も、結核対策の後退につながる要素を含み、DOTS の後退も観察された。1999 年に開始された JICA 結核対策プロジェクトでは、HSR を結核対策の“脅威”から次なる発展のための“機会”と捉え、保健省の政策転換を促す試みを行った。

〔方法〕 病院中心型の医療から、中核病院と無医無床診療所のネットワークによる公衆衛生サービスへの結核対策の転換が可能なことを、比較的短期間に結果の得られるオペレーショナル研究・パイロット事業を積み上げることで実証した。さまざまな選択肢を試行することで、カンボジアの地方での実態に即したサービスの開発を図った。また迅速なフィードバックを原則に情報公開に努めた。

〔結果〕 パイロットプログラムにより患者発見の促進、治療率の維持・改善を得た。プロジェクト開始 2 年で、「DOTS の全国の無医無床診療所への展開」のパッケージを開発し、保健省の政策転換を得、WHO などの資金協力も決定、全国展開にむけての研修などが 2001 年 8 月より本格的に開始された。今まで、結核医療にアクセスのなかった地方住民に結核からの治療の機会を与え、世界最悪ともいえる蔓延状態にあるカンボジアでの結核の制圧にインパクトを与えうる試みとして国際的にも注目されている。

〔結論〕 結核制圧への強いコミットメントがあれば、実施を免れることのできない HSR を結核対策のさらなる発展への機会と捉えることができる。カンボジアでは国際的な支援はこの点で不可欠であった。また、政策の構築や転換の点で、オペレーショナル研究やパイロット事業の有用性が再確認された。プロジェクト情報の公開は、カ政府や他ドナーとの協力の迅速な進展に寄与した。

Email: onozaki@bigpond.com.kh

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 3 報, 1997-2001) -保健制度改革の視点から

○石川信克 (結核予防会結核研究所)

バングラデシュのチッタゴン市(人口 350 万人)における都市結核対策のモデル試行が継続され、最終段階(5 年目)に入った。その経過は第 72 回、76 回本学会にて報告した。【目的】その後の進展状況、成果、課題を明らかにする。

【方法】これまでの成果や問題点を整理し、アクションリサーチ行政研究の方法論、保健制度改革 (HSR) の視点から分析する。

【研究経過と成果】5 年後の最終段階に近づき、著しい成果が観察された。即ち、①2000 年末までの結核患者発見は、以前の唯一の胸部クリニックから 7 カ所の市内診断センターが稼働し、治療場所は唯一の胸部結核クリニックから 31 カ所の市内クリニックに拡大・分散した。市全体の患者発見数・治療成績は、プロジェクト開始前の 3-4 倍の 763 人、治療成功率は 52% から 76% に上昇した。②県衛生部側・チッタゴン市側に主体的な姿勢が強く出てきた。③ワークショップで今後の同市の結核対策システムの改善として以下の提言ができた。A) 患者発見の向上: 開業医・医科大学・医師会などへの積極的な働きかけ、医科大学での DOT エントの設置、パンフレットの作成配布、結核週間、世界結核デーの実施。B) DOTS 促進と治療率向上: 患者教育と面談カンセリングの強化、抗結核薬や必要物品のロジの確認、教員・宗教指導者・スラム地区指導者・ソーシャルワーカーの治療参加、研修、2, 5, 8 ヶ月目の痰検査の励行。C) サービス提供者間の協力: 市結核委員会の再構成と強化、月例会会議の継続、提供者間のスタッフ交流・ワークショップの開催。D) 指導監督・報告・患者紹介システムの強化: 治療センターから定期的報告、有症状者の痰検査紹介システム、新発見患者の地域治療センターへの紹介台帳。

【考察】現在進行中の HSR 下、また都市部で結核対策は世界的な課題である。主体性が弱い地方自治体の感染症対策に対し、行政研究という形で中央の強力な指導性、アクションリサーチの課程での人材育成により主導性が強化されたと思われる。HSR の持つ弱さ(専門的技術や指導力の弱さ)と強さ(数が多い一般診療所を広く巻き込み、プログラムの拡大に有利)が明確化され、他地区特に首都ダッカにおける新しいパイロット研究の準備を始めることができた。

途上国の結核対策と人材育成
—国際結核研修 40 周年にあたって—

○大菅克知・下内昭・石川信克・森 亨
(結核予防会結核研究所)

【目的】結核予防会結核研究所では 1963 年より国際結核研修を実施しており、現在までに 1,600 名以上の卒業生を輩出している。この間研修内容も結核の臨床重視の時代を経て、より公衆衛生的な結核対策の手法の習得に焦点が移ってきた。最近は特に DOTS を柱とした結核対策プログラムマネジメントに重きが置かれ、問題分析と解決のための活動計画作成を中心に進められている。卒業生の中にはそれぞれの国で、結核対策のみならず広く公衆衛生の分野で重要な仕事をしてきたものも多い。国際結核研修 40 周年を記念し、過去の国際研修を振り返り、人材育成と途上国における結核問題へのインパクトを探る。

【方法】研修卒業生に対するアンケート調査及び地域を限定した現地での聞き取り調査を通し、短期的には研修後数年間以内に実施が予定されている活動計画の進捗状況を評価し、また国際研修が与えた直接、間接的インパクト、ないし各国での結核対策の継続と強化改善への寄与の度合いを、長期的な観点から評価する予定である。

【結果と考察】過去の結核研究所国際研修卒業生の中には、その後保健大臣、保健省次官ないし局長、または感染症対策部長、国家結核対策課長等の重職につき活躍している人材も多く、また WHO 等の国際機関や英米での大学にて結核対策ないし研究に従事しているものもいる。これらの人材のネットワークは直接には形作られたものではなく、国際結核肺疾患連合(IUATLD)等の国際学会開催時に開かれる卒業生同窓会等において旧交を温め合うほかには、定期的なニュースレターの発信くらいである。しかしながら途上国のための結核研修をこのような形で過去 40 年間続けてきた機関は世界でも稀であり、その蓄積は結核分野の国際会議の場に研修卒業生の顔ぶれがしばしば並ぶことからもうかがわれる。大学や大学院とは違い、民間研究所という立場にありながら、途上国の一部においては結核研究所の研修終了証書が Diploma としてある一定の存在を確立しているのも事実である。今学会では卒業生からのフィードバックを通し、客観的な評価を得ることにより、今後の研修の改善に役に立つポイントを提示する予定である。

E-mail: osuga@jata.or.jp

結核対策分野における国際協力のあり方

○須知雅史 (結核予防会結核研究所)

【目的】2000 年 7 月の九州沖縄サミットを例にとるまでもなく、結核を含む感染症対策に対する国際協力の重要性が強調されている。今後さらに広がる協力に適切に対応するため、結核対策分野における国際協力のあり方を探る。【方法】世界保健機関(WHO)が推奨する結核対策である DOTS 戦略とその拡充を目指して展開された日本の過去における国際協力、特に筆者が直接関わったイエメン、フィリピン、その他の事例を整理・検討し、対策として求められる機能とその実施のための個々の活動分野について考察を加えた。【結果】結核対策に必要なとされる機能は、抗結核薬の供給を含む DOTS 戦略の 5 つのエレメントに集約される。その実施のためには、利用可能な既存の保健医療サービスと必要な投入を明らかにする Program Review、一般保健医療サービスに関わる人々の研修とその指導者の養成、業務内研修を含む定期的な巡回指導、喀痰塗抹検査・患者発見・治療成績に関する定期報告とそれをもとに行われる定期評価会(担当者会議)の活動が必須である。【考察】Program Review、研修、巡回指導、定期報告、定期評価会という活動の中で、最初に行われる Program Review が特に重要である。国際協力を行う場合、役務提供、現地スタッフへのインセンティブ支給、機材供与、研修開催など常に過剰な投入と、その結果として起こる自立発展性の欠如が問題となる。一つのパイロット地区を構築するのに、既存の保健医療サービスから逸脱して過大な投入、例えば喀痰塗抹検査ネットワークのために高額なインセンティブや交通費の支給を導入しても、一時的に良く機能するそのシステムは維持するのも困難であり、また、他の地域に浸透しない。今後の国際協力では、DOTS 戦略に示される必要かつ最低限の機能と、既存保健医療サービスの活用の可能性を注意深く探ることが必要である。【結論】DOTS 戦略実施のためには Program Review、研修、巡回指導、定期報告、定期評価会の活動が必須であるが、自立発展性を視野に入れた国際協力のためには Program Review が特に重要である。<E-mail: suchi@jata.or.jp>

〈一般演題〉

演題番号：35～175

	演題番号
細菌 1～4	35～55
免疫 1～5	56～80
疫学・管理 1～8	81～112
診断 1～2	113～120
病態 1～2	121～128
肺外結核・特殊な肺結核 1～3	129～142
看護・保健活動 1～2	143～150
化学療法 1～3	151～161
非定型抗酸菌症 1～3	162～175

肺結核診断のための良質喀痰とは？

- 菌検出率の向上のために -

○牛込雅彦・齊藤武文・根本悦夫・深井志摩夫（国立療養所晴嵐荘病院）

（はじめに）肺結核の診断上、結核菌を証明することがもっとも確実であることから、細菌学的証拠が得られやすい、良質喀痰を採取するよう努力することが重要である。また、耐性菌の増加が指摘されている本邦では、生菌を得る、即ち培養陽性とするのが薬剤感受性結果を治療に反映させ、耐性菌結核の治療を成功させる一つの大事な要素である。小川培地から液体培地に変わりつつある今、良質喀痰の肉眼的性状に変化はないのだろうか？最近の自験例から検討したので報告する。（対象および方法）最終的に臨床的に肺抗酸菌症と診断された症例、抗酸菌液体培地培養陽性連続66喀痰を対象に、その性状（Miller&Jones分類による）別に、直接抗酸菌塗抹検査（以下、直接塗抹）、均等化後遠心集菌材料抗酸菌塗抹検査（以下、集菌塗抹）、2%小川培養法の結果について検討した。（結果）抗酸菌液体培地培養陽性連続66喀痰の内、M1、M2の粘性痰でも33件、50%を占めており、液体培地においては粘性痰が必ずしも抗酸菌培養の不良検体とは言えないことを示していた。M-J分類別の直接塗抹の成績については、M1、M2の粘性痰の陽性率は、33件中7件21%と、膿性痰の陽性率、33件中19件58%と比べ、陽性率は明らかに劣っていた。集菌塗抹の成績については、直接塗抹に比べて全体の陽性率が高く、直接塗抹と同様に、膿性痰でその陽性率が72%と高値を示していた。小川培地の培養陽性率については、55%と液体培地の約半分の検出率であったが、M1、M2の粘性痰で、33件中12件陽性36%であるのに対し、膿性痰では、33件中24件陽性73%と、約2倍の陽性率を示しており、小川培地における良質喀痰は膿性痰であった。（考察）小川培地は液体培地に比べ総じて検出率が低く、膿性痰では2/3、粘性痰では1/3のみ検出しているにすぎなかった。呼吸器感染症において一般細菌を標的とした場合、粘性痰では一般的に培養に不適とされている。抗酸菌では、粘性痰でも培養陽性となり得ることが言われており、今回の検討から液体培地では、まさにそのような結果が確認された。液体培地の結果に対し、検出感度の劣る小川培地では膿性痰の方が明らかに培養陽性となる頻度が高く、両法の差異の一つと考えられた。

喀痰の保存条件が抗酸菌検査に与える影響
—塗抹・培養・核酸増幅法について検討—

○東 由桂（結核予防会複十字病院）・白濱知広（結核予防会結核研究所）・青野昭男（結核予防会複十字病院）・木内チヨ・森 亨（結核予防会結核研究所）

【目的】高齢者における結核罹患率の増加に伴い、在宅や施設で寝たきりとなり、集団検診などの定期受診が困難なケースも多く認められる。こうした場合、患者が在宅のまま喀痰を採取し、検査機関に郵送し検査できることが望まれる。そこで今回、喀痰の郵送を想定した場合の保存条件が、抗酸菌検査に与える影響について検討した。

【方法と対象】当院に結核疑いで入院し、喀痰塗抹検査において抗酸菌陽性を示した患者25人の、治療前3日間の早朝痰を対象とした。3日間分の喀痰はそれぞれ保存期間1日用、3日用、7日用とした。提出された喀痰はそれぞれ当日処理用と、冷蔵(4℃)および室温(25℃)保存用に3等分し、それぞれの期間について保存した。そして当日分と保存分について塗抹検査、培養検査(2%小川培地とMGIT)、核酸増幅検査(PCR法)を行いその結果を比較し、 χ^2 検定法にて有意差の検討を行なった。

【結果】対象とした25例の内訳は、肺結核が23例で大部分を占めるが(1例は *M.gordonae* の混合感染)、*M.abscessus* 症および *M.kansasii* 症が各1例含まれていた。

塗抹検査について、当日と保存後の塗抹陽性率を比較すると室温、冷蔵共に7日間までの保存で有意な検出率の低下は認めなかった。また、塗抹陽性例での菌量を比較しても有意差は認めなかった。

MGIT および2%小川培地を用いた培養検査の陽性率は当日と保存後で室温、冷蔵共に7日間まで有意な検出率の低下はなく、雑菌汚染率においても差は認めなかった。

PCR法は肺結核となった23例について *M.tuberculosis* の検出を行なった結果、当日と保存後で室温、冷蔵共に7日間までの検出率に有意の差は認めなかった。

【考察】今回の結果から、2%小川培地およびMGIT、PCR法において、喀痰採取後7日間までの保存ならば、検査成績は充分信頼できるものであった。このことから、在宅で採取した喀痰を検査機関に郵送し、検査することが可能であり、肺結核の早期発見に貢献できるものと考えられる。

直接および集菌塗抹による抗酸菌の検出法の比較

○斎藤 肇 (広島県環境保健協会)

【目的】平成12年「新結核菌検査指針2000」が出版され、「結核菌検査指針」(1979)に大幅な改訂が加えられた(阿部、一山、古賀、斎藤)。今回は塗抹検査法について、従来の直接塗抹と新指針で推奨されている集菌塗抹による抗酸菌検出法を比較検討する。【方法】直接塗抹は喀痰の膿性部の10 μ lを、また集菌塗抹はNALC-NaOH処理喀痰を希釈・遠心し、えられた沈渣にもとの喀痰量のバッファを加えた浮遊液の10 μ lを各1枚のせがらの2ヵ所に塗抹(1 $\times$ 2cm)し、70 $^{\circ}$ C 1時間固定後、蛍光染色を行なった。【結果】(1)菌検出率:164検体中、集菌塗抹(84例;51.2%)では直接塗抹(73例;44.5%)よりも11例(6.7%)多く検出された。(2)塗抹陽性喀痰における両塗抹標本のガッキー号数:集菌塗抹では直接塗抹におけるよりもガッキー号数の高いものが多かった。(3)塗抹陽性喀痰における両塗抹法における2塗抹間のガッキー号数:同一ないし1号程度を異にするものが集菌塗抹(84例)では全例、直接塗抹では73例中52例(71.2%)で、その他は2~9号の違いがみられた。(4)入院時連続3回喀痰塗抹検査の回数と菌検出率:喀痰101例中、初回検査での直接および集菌塗抹陽性例はそれぞれ13例(35.1%)および19例(51.4%)、2回目検査の累積陽性例はそれぞれ26例(70.3%)および32例(86.5%)で、3回目の検査で両法とも100%(37例)となった。(5)両塗抹法における培養成績との相関性:MGIT(小川)培養陽性83例中には集菌塗抹のみ陽性のものが6例(7.2%)で、うち4例は1+(ガッキー2号)の微量排菌であった。他方、培養陰性41例中には集菌塗抹のみ陽性のものが5例あり、いずれも長期治療患者排菌例であった。(6)塗抹成績と菌発育日数との相関:結核菌群とMACとを問わず、両塗抹法において、検出菌数と発育日数との間に相関が見られた。【考察】集菌塗抹は直接塗抹に比べ多少煩雑ではあるが、菌検出率が高く、検出菌数も多く、かつ標本間のバラつきが少なく、また培養陽性例が高くなるという点において優れている。【結論】外来患者における検査成績の早い報告が要求される場合は別として、従来の直接塗抹法にかわり、新しい検査指針に則った集菌塗抹法が推奨されよう。

E-mail: hajime.saito.@kanhokyo.or.jp

抗酸菌の喀痰均質化集菌塗抹法の有用性

○木下幸保・富田元久・鈴木克洋・坂谷光則
(国立療養所近畿中央病院)

【目的】今回われわれは、喀痰融解剤により均質化した喀痰材料を遠心集菌して得られた沈渣を塗抹する方法とNALC-NaOH液処理による集菌塗抹法における塗抹陽性率、感度について比較検討した。

【材料と方法】材料1:McFarland #0.5に調整した保存菌株(*M. tuberculosis* ATCC 27294)を当院非結核病棟入院患者の喀痰を喀痰融解剤で均質化した混合喀痰(塗抹、PCR陰性確認)で10倍希釈系列を作製した。材料2:当院結核病棟入院患者の喀痰326検体を対象として、喀痰融解剤を約6ml添加し均質化したものを材料とした。

【方法】各材料を3mlずつ30ml遠沈管に分注し、一方は3,000 $\times$ g、20分遠心後、上清を捨て(均質化集菌法)、他方はNALC-NaOH液3mlで処理後、PBSをトッピングまで添加し3,000 $\times$ g、20分遠心後、上清を捨て沈渣にPBSを1ml添加(NALC集菌法)し、両方法とも攪拌後、10 μ lをスライドガラスの15mm円内に均一に塗抹し、蛍光染色を実施し鏡検した。またNALC集菌法は卵白グリセリンを塗布したスライドガラスにも同様に塗抹標本を作成した。塗抹結果は新結核菌検査指針の菌数記載法で評価し、陰性は全視野を鏡検して判定した。

【結果】希釈系列検体での塗抹陽性の最大希釈倍数は、均質化集菌法が $\times 10^{-7}$ 、NALC集菌法が $\times 10^{-5}$ であった。臨床検体326検体の塗抹陽性率は、均質化集菌法100例(30.7%)、NALC集菌法79例(24.2%)であった。またNALC集菌法での卵白グリセリンの有無による塗抹陽性率の差はなかった。各集菌法の塗抹結果の不一致は21例あり、NALC集菌法は21例すべて陰性で、均質化集菌法で1+と土に評価された検体であった。

【結論】均質化集菌法は塗抹陽性率、感度ともにNALC集菌法より優れた結果であり、特に微量排菌者の早期発見に有用な塗抹検査法である。

Email: kinozo@kinchu.hosp.go.jp

蛋白膨潤作用を有する抗酸菌前処理液（CCE液）の評価

—MGITと2%小川培地におけるNALC-NaOH液との比較—

○木下幸保・富田元久・鈴木克洋・坂谷光則
（国立療養所近畿中央病院）

【目的】新結核菌検査指針で推奨されているNALC-NaOH液と蛋白膨潤作用を有する抗酸菌前処理液(CCE液:日本BCGサプライ)による均質化した喀痰材料での前処理を行ない、MGITと2%小川培地における抗酸菌培養陽性率、結核菌の平均培養陽性日数、雑菌汚染率について比較検討した。

【対象と方法】当院結核病棟入院患者の喀痰226検体を対象とした。喀痰に喀痰融解剤を2～3倍量添加し均質化後、3000×g、4℃、20分遠心して得られた沈渣を滅菌精製水6mlで再浮遊させ、3mlずつ30mlの遠沈管に分注した。一方にCCE液(以下:CCE処理)、他方にNALC-NaOH液(以下:NALC処理)を3mlずつ添加し攪拌後、CCE処理は7分30秒～10分間、NALC処理は15分間室温放置後、PBSをトップリングまで添加し3000×g、4℃、20分遠心して得られた沈渣をPBS1mlで再浮遊後、0.5mlをMGITへ0.1mlを2%小川培地へ接種した。なお小川培地での雑菌汚染は1コロニー以上を雑菌汚染とした。

【結果】培養陽性率は、CCE処理のMGITが106例(46.9%)、小川74例(32.7%)、NALC処理のMGITが105例(46.5%)、小川67例(29.6%)であった。処理別のMGITと小川を合わせた培養陽性率は、CCE処理が108例(47.8%)、NALC処理110例(48.7%)であった。雑菌汚染率は、CCE処理のMGITが2.7%、小川19.5%、NALC処理のMGITが4.0%、小川30.5%であった。MGITでCCE処理、NALC処理ともに*M.tuberculosis* complexが分離された75例の平均培養陽性日数は、CCE処理、NALC処理ともに14.1日であった。

【結論】MGITでの培養陽性率、平均培養陽性日数、雑菌汚染率は、両処理液での有意差はなく、無調整で室温保存が可能なCCE液は、調整後24時間以内の使用期限があるNALC-NaOH液と比べてルーチンに使用しやすい前処理液であると考えられる。しかし、2%小川培地での雑菌汚染率は高く、アルカリ処理における小川培養の限界を示唆する結果であった。

Email: kinozo@kinchu.hosp.go.jp

本院における結核菌群同定キット「キャピリアTB」使用結果の検討

○青木弘道、鈴木淳子、野呂林太郎、植野孝博、渡部厚一、林原賢治、齋藤武文、根本悦夫、深井志摩夫
（国立療養所晴嵐荘病院）

【目的】近年、肺結核診断の迅速化や国際的なデータの比較等の観点から、結核菌の培地に液体培地の導入が進んできている。しかし液体培地で培養陽性となった菌の同定法については、確定した方法があるわけではない。免疫クロマトグラフィー法を用いた結核菌群同定キット「キャピリアTB」（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）が平成13年6月から保険適応となった。これは15分という短時間で、かつ簡単な手技で測定可能という利点を持つ。今回我々は、液体培地にて培養陽性となった症例に「キャピリアTB」を用いて、その感度、特異度を検討した。

【対象および方法】本院を結核または非定型抗酸菌症疑いで受診し、喀痰および気管支洗浄液が液体培地にて培養陽性となった症例33例を対象とした。全例「キャピリアTB」にて結核菌群の同定を行うとともに、マイクロプレートハイブリダイゼーション（DDHマイコバクテリア）法（極東製薬工業株式会社）にて抗酸菌同定を行い、比較検討した。

【結果】DDHマイコバクテリア法による同定菌名は以下の通りである。結核菌10例、非定型抗酸菌23例（*M.avium*13例、*M.intracellulare*9例、*M.Kansasii*1例）。「キャピリアTB」では結核菌10例中9例陽性、1例陰性であった。非定型抗酸菌23例は全例陰性であった。DDHマイコバクテリア法との比較では、感度90%（9/10）、特異度100%（23/23）であった。

【考察およびまとめ】結核の診断には、今後ますます迅速化が求められるであろう。そのような要求に「キャピリアTB」の迅速性と簡易性は十分に合致すると考えられる。本報告は症例が少ないため断定はできないものの、結核診断に有用と考えられた。

結核菌群の鑑別・同定法—キャピリア TB を中心として

○斎藤 肇 (広島県環境保健協会) 倉岡敏彦 (国家公務員共済吉島病院)

【目的】結核菌群を非結核性抗酸菌から鑑別・同定するにはナイアシン、PNB 培地上の発育、NAP 感受性、DNA プロンプ (アキュプロンプ 結核菌群)、DDH マイコバクテリア、脂肪酸/コレステロールのクロマトグラフィーなどのテストがあるが、これらのうちわが国の一般検査室では核酸の相同性テストの他にナイアシンや PNB 培地上の発育試験も用いられている。最近、結核菌群が特異的に産生する MPB64 を測定対象とする免疫クロマトグラフィーによる結核菌群の鑑別・同定試験キャピリア TB が登場した。以下、これに関する若干の検討成績について報告する。【方法】供試抗酸菌(258 株): 7H9 培養の研究室保存 25 菌種 121 株。吉島病院検査室で喀痰から分離の小川培地上発育菌 100 株。国療広島病院検査室で喀痰から分離の MGIT 発育菌 37 株。試験法: 液体培養ではその上清の 0.1ml を、また小川培養では抽出用緩衝液 0.2ml による 1 白金耳(内径 2mm)量の菌浮遊液の 0.1ml を用いた反応系で、5~15 分後の紫赤色のバンド出現の有無乃至程度を読みとる。【結果】(1)保存菌 121 株中、結核菌 59 株に強陽性反応が、また、*M. marinum*(6 株)および *M. ulcerans*(5 株)に極めて弱い反応がみられたが、その他の 25 菌種 51 株(I 群菌:*M. kansasii* 10 株を含む 12 株、II 群菌:5 株、III 群菌:*M. avium* complex 21 株を含む 30 株、IV 群菌:4 株)は反応陰性であった。(2)小川分離菌 100 株中アキュプロンプ 結核菌群テスト陽性の 63 株はキャピリア TB テストも全株陽性であったが、これらのうち 2 株はナイアシンテスト陰性(ナイアシン抽出液のキャピリア TB テスト強陽性)であった。(3)MGIT960 が陽性シグナルを示した 37 検体中アキュプロンプ 結核菌群テスト陽性の 24 株($10^5 \sim 10^4$ CFU)はキャピリア TB テスト、小川発育菌のナイアシンテストも陽性であった。結核菌の発育シグナルが陽性となった MGIT 上清でのキャピリア TB テストの反応が極めて弱かった場合には更に 2~3 日培養することによって反応は増強したが、*M. marinum*、*M. ulcerans* では培養を長く継続してもそのような現象はみられなかった。【考察】キャピリア TB テストは結核菌群の鑑別・同定法として従来法に比べて感度・特異性に遜色なく、迅速かつ簡便なすぐれた方法である。【結論】キャピリア TB テストは結核菌の鑑別・同定上極めて有用である。

E-mail: hajime.saito.@kanhokyo.or.jp)

「アンプリコア マイコバクテリウム」増幅産物の
遺伝子系統解析による抗酸菌の菌種同定

○落合 晋・林 明男・石古博昭
(三菱化学ピーシーエル 研究開発部)

【目的】「アンプリコア マイコバクテリウム」(以下アンプリコア) PCR 増幅産物の塩基配列を解読し、16S rDNA 塩基配列の分子系統解析に基づき抗酸菌 52 菌種の同定を試みた。

【方法】標準株は GenBank に登録されている抗酸菌 52 菌種の塩基配列を使用した。供試菌株は生化学的性状で MAC と同定、アンプリコアで非 MAC となった分離株 4 株、*M. avium*, *M. intracellulare* および *M. tuberculosis* と同定された分離株各 1 株の計 7 株を使用した。各菌株のアンプリコア増幅産物の塩基配列を解読し、16S rDNA 塩基配列に基づく系統解析を行った。

【結果】*M. avium* と *M. silvaticum*, *M. tuberculosis* と *M. bovis*, *M. marinum* と *M. ulcerans* 株間の相同性は 100%であった。それら以外の 49 菌種標準株間の塩基配列の相同性は 81.4~99.4%を示し系統解析により分類することが可能であった。系統解析の結果から、生化学的性状とアンプリコアが不一致の 4 株は MAC と単一のクラスターを形成せず、3 株は *M. intracellulare* に近縁な株に分類された(相同性 98.8~99.4%)。1 株は *M. lentiflavum* に近縁な株であった(相同性 99.2%)。また、アンプリコアで同定された *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. tuberculosis* 分離株は、それぞれの標準株と相同性 100%を示した。

【考察】本同定法はアンプリコアで増幅された抗酸菌の塩基配列を解析し、52 菌種の結核菌および非定型抗酸菌の同定が可能であった。また、生化学的性状で MAC、アンプリコアで非 MAC である分離株は、既知の 52 菌種と異なる非定型抗酸菌であることが判明した。これら菌株の今後の調査が期待される。

蛍光 SSCP 法を用いた環境サンプルからの 抗酸菌直接同定法の開発

○岩本朋忠・園部俊明(神戸市環境保健研究所)

【目的】非結核性抗酸菌症は、菌種・罹患率ともに増加傾向にある。起因菌の多くは環境中から分離されており、予防と対策には、これらの菌の分布を明らかにする必要がある。我々は、蛍光 single-strand-conformation polymorphism (SSCP) 法を PCR-restriction fragment polymorphism analysis (PRA) に適用することで、複数の抗酸菌を同時に、かつ迅速に同定できる手法を開発した。喀痰および水道原水を用いて本手法の有用性を評価した。【方法】21 種の抗酸菌(38 標準株, 76 臨床分離株)より、ボイル法を用いて DNA を抽出し、6FAM および HEX 標識した抗酸菌に特異的なプライマーで 16S-23S スペーサー領域を増幅した。PCR 産物および *HaeIII* 切断断片の一本鎖高次構造多型(SSCP)を解析し、抗酸菌菌種同定のためのアルゴリズムを作成した。SSCP 解析には、AB 社の Genetic Analyzer 310 を用いた。塗抹陽性喀痰 10 検体、水道原水 2 サンプルを用いて本手法による抗酸菌の同定を試みた。喀痰からの DNA 抽出には Respiratory Specimen Preparation Kit (Roche 社)を用いた。水道原水 30 ml を孔径 0.2 μm のポリカーボネート製フィルターを用いてろ過し、細菌を捕集したのち、Isoplant (Nippon Gene 社)を用いて DNA を抽出した。【結果と考察】114 株の抗酸菌から各菌種および sub-type に特異的な 29 の SSCP パターンが得られた。

M. avium, *M. intracellulae*, *M. abscessus* からなる混合サンプルを解析したところ、これら 3 種に特異的な SSCP パターンを識別できた。塗抹陽性患者喀痰の解析では、Amplicor (Roche 社)による同定結果と一致する菌種の SSCP パターンを示した。2 つの浄水場から得た水道原水の解析では、合計 6 種類の抗酸菌の存在が認められ、5 種類について本アルゴリズムによる同定が可能であった。また、SSCP ピークの相対強度より各原水中の優占種は *M. avium* および *M. abscessus* であると考えられた。本手法は、多様な細菌を含むサンプルより複数の抗酸菌を迅速に同定できることから、複合感染の迅速診断および環境中の抗酸菌の分布を調べる上で、有効な手法となりうるものと期待できる。

RNA ポリメラーゼ β サブユニット遺伝子 (*rpoB*) を用いた抗酸菌同定法の評価:PCR を基にした制限 酵素断片長多型分析 (PRA) 法について

○伊藤佐生智・鹿住祐子・高橋光良・阿部千代治
(結核予防会結核研究所 細菌学科)

【目的】抗酸菌検査で菌種間の同定は精度管理上重要であるが従来法での同定は高価で時間を浪費する。近年、本邦ではヒトから分離報告のあった菌種をターゲットとした DDH 法による同定がなされているが、この方法で同定できない菌種の報告が増加している。最近、Kim らは RNA polymerase β subunit 遺伝子(*rpoB*)を用いた抗酸菌の同定法を報告した。また *rpoB* PCR 産物に対し PCR-Restriction analysis(PRA)を行うことにより簡便に菌種同定が行えることも報告している(*J. Clin. Microbiol.* 2001)。今回、本法が抗酸菌迅速同定法として適切であるかを検討した。

【材料・方法】*Mycobacteria* 標準菌株 73 菌種、*Nocardia* 5 菌種、*Rhodococcus* 18 菌種および臨床分離株を用いた。ゲノム DNA を抽出し、抗酸菌に対し高度に保存されている *rpoB* 遺伝子領域(351bp)を PCR 法により増幅し、制限酵素処理後電気泳動し泳動パターンを解析した。またダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定した。

【結果】これまでにヒトから分離された 28 菌種は PRA により明瞭に区別できた。また Kim らの報告した以外の抗酸菌を含め塩基配列を解析した結果、抗酸菌は 84% の相同性で多様性を示すことが明らかになり、菌株同定に有用であることが示唆された。しかしながら *M. porcinum* と *M. fortuitum* ATCC49403 のように *rpoB* の塩基配列が異なるにもかかわらず、PRA で同じ泳動パターンを示す菌種が存在することから、PRA のみでは正確に同定できない可能性があることが示された。

【考察】*rpoB* 遺伝子を用いた PRA 法は概して抗酸菌の菌種の同定に有効であるが、一部の菌種間で制限酵素部位が同一であることから精度向上のためには塩基配列の決定が必要である。*rpoB* を用いた同定法は比較的低コスト、迅速に菌種を同定できる優れた方法であり、臨床分離株の同定、精度管理に有用であると思われる。

DNAプローブ「中外」MACダイレクトの 基礎検討

○野下秀広 (中外診断科学株式会社)

【目的】MAC(*Mycobacterium avium* complex)リボソーム RNA (r RNA) をターゲットとして TMA-HPA 法により増幅・検出する MAC 直接検出キットの測定至適条件の確立とキット基礎データの取得。

【方法】*M. avium*、*M. intracellulare* の菌体およびそれぞれから抽出した r RNA を用いてキットの測定至適条件検討を行い、その後本条件による最小検出感度、特異性および再現性の評価を行った。

【結果】菌体を用いてキットの前処理 (溶菌) 条件、また抽出 rRNA を用いて TMA 増幅反応条件および HPA 検出反応条件の検討を行い、キットの至適条件を決定した。

キットの測定至適条件決定の後、*M. avium* (ATCC25291) と *M. intracellulare* (ATCC13950) を用いた最小検出感度検討の結果は、いずれの菌種に対しても 20CFU/assay だった。特異性試験として抗酸菌を含むその他呼吸器感染症起炎菌との交差反応を菌量 1×10^8 CFU/assay 以上で検討した。その結果、検討を行った菌のうち MAC 以外の菌種に対しては全て陰性判定となった。また、再現性試験として 4 日間連続で 25CFU/assay の検体を 3 重測定で行ったが、結果は 4 日とも正確な陽性、陰性判定を行うことができた。

【考察】TMA-HPA 法を利用した MAC 直接検出キットを開発した。測定至適条件の確立と基礎データの取得を行った。その結果、最小検出感度、特異性、再現性とも満足が行くものとなった。特に最小検出感度を 20CFU/assay となったことで、環境中の微量菌体のコンタミネーションによる影響を受けず、良好な再現性が得られたものと考えられる。臨床検体測定による本キットの有用性をさらに検討中である。

Email:noshitahdh@chugai-pharm.co.jp

結核菌青山 B 株全染色体コスミド整列クローンライブラリーの作成 - IS6110 と本株の特徴 -

○陵本 功子¹・中嶋 一彦¹・下山 孝²・鈴木 定彦³
田村 俊秀¹

(1,兵庫医大細菌学 2,同消化器内科 3,大阪府公衛研病理課)

『目的』

結核菌青山 B 株 (本邦ツベルクリン標準株) の全染色体をカバーする *Mbo* I コスミド整列クローンライブラリーが完成した。これを基に IS 等の遺伝子マーカーについて他株と参照しつつ、本株の特徴を調べた。

『方法』

青山 B 株 DNA を *Mbo* I で部分消化し、コスミドベクター Super Cos1 にクローニングし、 1.4×10^4 個 (平均 30kb) のライブラリーより 760 個のクローンを任意に抽出し、Sequence-tagged-site mapping 法により 10 個の contig を作成して、およそ 3.4 Mb のゲノムをカバーした。contig 間の穴 (fall) を埋めるため、新たに 420 個のクローンを抽出し用いた。

『結果および考察』

contig を構成するクローンの両端の塩基配列を決定し、結核菌 H37Rv 株の塩基配列を参照しつつ PCR product 11 個を含む 167 クローンのプラスミドにより青山 B 株の全染色体を網羅する整列クローンライブラリーを作成する事ができた。①青山 B 株と H37Rv 株の塩基配列の相同性を比較した結果、結核菌青山 B 株と H37Rv 株との genome map は、ほぼ一致する事がわかった。②青山 B 株と H37Rv 株とは、IS 6110 クローンの数がそれぞれ 13 個、16 個と違っていた。③IS 6110 の前後の塩基配列を比較すると、IS 6110 が挿入されたり、欠如している部分は、ORF 外の領域であり、ORF を分断するものはなかった。④青山 B 株には、H37Rv 株に無く、H37Ra 株に存在する、RvD2 遺伝子が存在した。その ORF は、2 つの IS 6110 の前後に挿入されていた。

他の IS においても同様のことが考えられるので、IS を有するクローンの IS 周辺の塩基配列を決定することにより、青山 B 株と H37Rv 株における不活化された遺伝子の比較検討の結果を報告する。

結核菌および BCG の脂質代謝酵素遺伝子発現に関する研究

○ 持田恵子・荒川宜親（国立感染研・細菌第二部）

〔目的〕 結核菌の主要な構成成分である脂質は菌の毒性との関連も示唆されているが、その遺伝子発現に関する詳細な検討はなされていない。今回我々は、脂質代謝に関連する遺伝子発現と宿主細胞での生存能力との関連を検討した。〔方法〕 有毒結核菌 H37Rv および弱毒菌 H37Ra とワクチン株 BCG から RNA を抽出した。マクロファージ (P388D₁ および NR8383) に BCG あるいは結核菌を低い MOI で感染させ、経時的に細胞を回収し、RNA および DNA を抽出した。脂質代謝に関連する遺伝子 (*fadD23*, *fadD26*, *fadD28*, *pks2*, *ppsA*, *ppsD*, *ppsE*) 発現を RT-PCR で検出した。また、マクロファージ内の菌の生死と存在の確認を RT-PCR と DNA-PCR の組み合わせで行った。〔結果〕 7 H9 培地で *in vitro* 培養した結核菌 (H37Rv, H37Ra) と BCG は同程度の Antigen 85A, 85B (昨年報告) および RNA Polymerase β sub-unit (*rpoB*) mRNA を発現していたが、*fadD23*, *fadD26*, *ppsA* 等の発現は H37Rv=H37Ra>BCG の順に、*pks2* の発現は H37Rv> H37Ra>BCG の順になった。マクロファージに結核菌および BCG を MOI=1 以下で感染させ、持続感染モデルの作製を試みたが、BCG および H37Ra による持続感染は成立したが、H37Rv では MOI=0.1 でも 2 週間ですべての細胞が死滅した。さらに、感染による細胞死に抵抗性を示した NR8383 細胞 (昨年報告) では BCG 感染による Antigen 85 mRNA の発現は見られるものの、*pks2* の発現はほとんど確認できず、細胞死に感受性を示す P388D₁ では両者とも発現が認められた。〔考察〕 結核菌が産生する脂質の中でもポリケタイドと総称される物質の病原性との関連が指摘されている。今回、結核菌の脂質代謝の中でもポリケタイド合成に関連のある遺伝子を中心に、宿主との相互作用に重要な物質の特定を目的に検討したが、*pks2* が病原性発現に重要である可能性が明らかにされた。〔結論〕 結核菌の脂質代謝に関する酵素遺伝子発現を調べ、*pks2* の病原性との関連が示唆された。

抗酸菌細胞壁アラビノガラクトランの生合成経路の解析—特にアラビノガラクトランとペプチドグリカンの結合反応について—

○ 八木 哲也（国立感染症研究所細菌第二部）

〔目的〕 抗酸菌細胞壁アラビノガラクトランの生合成機構、特にアラビナン合成経路の解明とアラビノガラクトランとペプチドグリカンとの結合反応の解析。

〔方法〕 *Mycobacterium smegmatis* mc² 155 (*M. smegmatis*) から cell envelope 分画を調製し、アラビノガラクトランやペプチドグリカンの原料となる核酸糖と共にインキュベートした (UDP-[¹⁴C]Galactose (UDP-[¹⁴C]Gal) または 5-phospho-[¹⁴C]ribose pyrophosphate (P[¹⁴C]RPP) をアイソトープラベル)。できた産物を極性の異なる溶媒で抽出した後、各分画及び不溶画分の糖解析、ゲルろ過カラムクロマトグラフィー、Tricine SDS-PAGE などで解析した。

〔結果と考察〕 ①UDP-[¹⁴C]Gal からは、主にアラビノガラクトランの合成中間体である lipid-linked [¹⁴C]galactan の分画へ取込みがみられた。また P[¹⁴C]RPP からは decaprenylphosphate-[¹⁴C]arabinose (DP[¹⁴C]Ara) をへて合成中間体である lipid-linked [¹⁴C]Ara-containing polymer に取込まれた。

②ゲルろ過カラムクロマトグラフィーと Tricine SDS-PAGE での解析では、[¹⁴C]Gal と [¹⁴C]Ara でラベルされた合成中間体の lipid-linked polymer のサイズはほぼ同じであった。アラビノガラクトランのアラビナンは、lipid-linked galactan にアラビノースが 1 つずつ、またはブロックごとに付加されて合成されるものと考えられた。

③インキュベーションの時間を延長すると、UDP-[¹⁴C]Gal から各分画及び不溶画分へのアイソトープの取込みが増加した。この不溶画分を Proteinase K で処理して非特異的アイソトープラベルをできる限り除いた後、*Chalaropsis* muramidase で抗酸菌のペプチドグリカンを加水分解すると、[¹⁴C]Gal が可溶化された。つまりこの [¹⁴C]Gal は、ペプチドグリカンに結合していたと考えられ、*in vitro* で初めて、アラビノガラクトランとペプチドグリカンの結合が実現できたことが示された。

会員以外共同研究者

Seababata Mahapatra, Dean C. Crick, Patrick J. Brennan (コロラド州立大学)

E-mail: tyagi@nih.gov.jp

抗酸菌に対するマイナスイオンの殺菌効果

○ 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

【はじめに】陰イオンによる殺菌効果は種々の菌で確認されている。しかし、その発生装置によりオゾンの影響も考えられる。われわれは、空中放電方式により、オゾン発生量を 0.01ppm 以下まで押さえた陰イオン発生装置により、抗酸菌に対する殺菌作用を調べた。

【材料と方法】菌株：*M.tuberculosis-H37Rv* の 1×10^2 cfu を各群用いた。陰イオン発生装置は、「タ立」((株)日本グレーン研究所)で、300 万個/cc の発生量で、10cm では 200 万個/cc、60cm では 15 万個/cc であります。培地は 7H10(DIFCO 社)を用いて、菌を植えたもの、培地のみのものを 10cm と 60cm の距離を 5,15,30,60 分の 4 段階をおこなった。また、照射しないコントロールも各時間行なった。菌を植えた直後に培養し、菌数確認のコントロールも置いた。37℃で 4 週間培養してコロニーを数えた。

【結果】陰性コントロールは 5 分、15 分、30 分、60 分で、各々、98,100,91,97%の生菌数であった。照射後に植えた 60cm では 91,92,94,94%で、10cm では 88,98,94,91%であり、コントロールと殆ど差は無く、陰イオンによる培地変性の影響は無いものと考えられる。菌を植えた後の照射では、60cm は 91,94,98,98%と変化はないが、10cm では 92,95,73,67 %と 30 分から生菌数の減少が見られた。

【まとめ】今回はオゾン発生量の殆どない、純度の高い陰イオン発生装置を用いて抗酸菌の殺菌作用を検討した。培地照射後の 60cm (15 万個/cc) と 10cm (200 万個/cc) では培地の変性は見られなかった。菌を植えた後の照射の 60cm では殺菌作用は殆ど見られなかった。10cm (200 万個/cc) では 30 分で 73%、60 分で 67%と減少した。また、殺菌作用が陰イオンよりも強いとされる、陽イオンの検討も始めている。機械を提供してくださった、大同特殊鋼(株)、新分野開発センターの松井良文氏に深謝致します。

結核菌のアデノシン三リン酸測定法を用いた多剤併用薬剤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国立感染症・細菌、²極東製薬工業、³兵庫医大細菌)

【目的】結核の治療は、抗結核薬を 2 から 3 剤を組み合わせる多剤併用療法が行われている。ところが、現行の薬剤感受性試験法は、いずれの方法も一剤毎について検査され、被検菌がある薬剤に耐性であると判定されると、別の薬剤に代えて治療が続けられる。結核の治療は多剤併用療法なので、一剤に耐性菌であっても、他の薬剤に感性菌であれば菌は死滅させられ、治療は成功する。そこで実際の治療に則した新しい薬剤感受性試験法の確立を最終目的としたが、今回は、RFP、INH、EB の各薬剤の存在による相乗効果を検討した。

【方法】相乗効果薬剤濃度の検討には、主要 5 薬剤が分注され乾燥・固着されているプロスミック MTB-1 (極東製薬) キットを用いた。プレートの各ウエルに 2 倍希釈系列で RFP、INH は 1.0~0.016 μ g/ml の 0.1ml を、EB は 4.0~0.25 μ g/ml の 0.1ml を該当薬剤が分注されている列には変法プロスを 0.1ml ずつ分注した。各薬剤にそれぞれ耐性を持つ結核菌参照菌 ATCC27294、ATCC35822(INH)、ATCC35838(RFP)、ATCC35837(EB)、ATCC35820(SM)、ATCC35827(KM)を用いた。Middlebrook 7H9 broth (以下 7H9 broth)にて前培養した新鮮な培養菌浮遊菌液を McFarland # 0.5 濁度に調整し、100 倍に希釈した菌懸濁液の 0.1ml ずつを該当薬剤含有列に接種し、最低発育阻止濃度 (MIC)を測定し、単剤使用時の MIC と比較した。

ATP 操作方法：37℃通常大気中薬剤含有 7H9 broth にて 5 日間培養し、それぞれ 100 μ l 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。【結果と考察】主要 4 薬剤と RFP、または INH、または EB との相乗効果を調べた。各耐性菌が主要 4 薬剤と共存させたとき、すべて感性菌と判定される濃度まで MIC をさげる濃度は、RFP 0.008 μ g/ml、INH は、0.125 μ g/ml、EB は 1.0 μ g/ml であった。これらの濃度を使い、現行法にて各薬剤に耐性菌と判定された臨床分離結核菌について相乗効果を調べているのでこれらについても合わせて報告する。

Email:toshiyam@nih.go.jp

BACTEC MGIT 960 による 迅速薬剤感受性試験の検討—主要 4 薬剤について

○青野昭男（結核予防会複十字病院）・平野和重
阿部千代治（結核予防会結核研究所）

【目的】近年非放射性迅速培養システムで培養検出を自動で行う、BACTEC MGIT 960 (aMGIT) による主要 4 薬剤の薬剤感受性試験が可能となった。そこで今回、結核菌臨床分離株を用いて aMGIT の成績とミドルブルック 7H10 寒天培地 (7H10)、小川培地、レーベンシュタイン・イエンセン卵培地 (L-J) を用いた比率法および手法 MGIT (mMGIT) の成績を比較した。

【方法】試験には臨床分離株 121 株を用いた。菌液は McFarland No 0.5 に調整し、これを全ての試験の菌原液とした。aMGIT と mMGIT は説明書に従い培地の調整と菌液の接種を行い、aMGIT は BACTEC MGIT 960 で、mMGIT は目視にて判定を行った。小川および L-J と 7H10 は比率法に従い菌液の接種、培養、判定を行った。

【結果】米国の NCCLS で標準法としている 7H10 と aMGIT の一致率は INH と RFP について 100%、SM97.5%、EB94.2%であった。またわが国で用いている小川との一致率は、4 薬剤共に 95.9%以上であり良好な成績であった。

INH については卵培地 (小川と L-J) 間とミドルブルック培地 (7H10、aMGIT、mMGIT) 間でみると完全に一致していた。

薬剤感受性試験に要する時間は 7H10 で 14~21 日、小川と L-J で 21~28 日であった。これに対し aMGIT では 5~12 日で平均 7 日、mMGIT では 3~11 日で平均 6 日であった。

【まとめ】BACTEC MGIT 960 は分離培養で陽性を示した時点で、培養液から直接に主要 4 薬剤の薬剤感受性試験を実施可能であることから、薬剤耐性菌の迅速診断に有用であると考ええる。

blue@dj8.so-net.ne.jp

BACTEC MGIT 960 による 迅速薬剤感受性試験の検討—PZA について

○青野昭男（結核予防会複十字病院）・平野和重
阿部千代治（結核予防会結核研究所）

【目的】わが国において 1996 年に PZA を加えた 6 ヶ月短期化学療法が標準化学療法として採用された。ここ数年の間に PZA 耐性菌の発生が報告されてきており、日常の薬剤感受性試験が望まれるようになった。

非放射性迅速培養システムで、培養検出を自動で行う BACTEC MGIT 960 で PZA (M-PZA) の薬剤感受性試験が可能となった。そこで今回、結核菌臨床分離株を用いて、M-PZA の成績と極東結核菌感受性 PZA 液体培地 (極東 PZA) およびピラジナミダーゼ活性 (PZase) の成績を比較した。

【方法】試験には臨床分離株 100 株を用いた。M-PZA は McFarland No 0.5 に調整した菌液の 5 倍希釈液を MGIT に接種し、BACTEC MGIT 960 で培養し、培養陽性となった時点の培養液を接種菌液として用いた。以降は説明書に従って行った。極東 PZA はマイコプロス (極東製薬) で前培養した菌液を用いた。対照培地と PZA 濃度 100 および 400 μ g/ml 含有培地の 3 本に調製した菌液を 0.1ml 接種し、37°C で 7~14 日間培養後に目視にて判定した。PZase は PZA 含有培地に小川培地培養菌を多量に接種し、37°C で 4 日間培養後に 1%硫酸第一鉄アンモニウム溶液を 1ml 加え判定した。

【結果】PZase、M-PZA および極東 PZA の 3 方法間の一致率は 97.0%と高い値を示していた。成績の乖離した 3 検体のうち 2 検体は M-PZA と極東 PZA で耐性を示したが PZase 陽性 (PZA 感受性) を示し、もう 1 検体は M-PZA と極東 PZA で共に感受性を示し PZase は (±) で判定保留であった。

【まとめ】BACTEC MGIT 960 による PZA 感受性試験の成績は極東 PZA と PZase の成績と高い一致率を示し、分離培養で陽性を示した時点で、培養液から直接に PZA の薬剤感受性試験を実施可能であることから、PZA 耐性菌の迅速診断に有用であると考ええる。

blue@dj8.so-net.ne.jp

pncA 遺伝子の核酸変異出現頻度
- 薬剤耐性結核菌を用いた検討 -

○米丸 亮, 白井 哲, 芳賀孝之, 塩見哲也, 川城丈夫,
石井公道*, 石古博明** (国立療養所東埼玉病院,
*国立療養所南横浜病院, **三菱 BCL 研究開発部)

【目的】ピラジナミド (PZA) 耐性に関与する pncA 遺伝子の核酸変異出現頻度を検討すること。

【方法】 国立療養所東埼玉病院, 国立療養所南横浜病院にて保存されていた薬剤耐性結核菌の一部を本研究に用いた。結核菌より DNA を抽出し, pncA 遺伝子領域を PCR にて増幅した。PCR 産物から automatic sequencer を用いて pncA 遺伝子の塩基配列を決定し, その変異を検出した。INH, RFP および PZA に対する薬剤感受性をウェルパック法にて測定した。

【結果】 解析した結核菌 90 株のうち 13 株 (14.4%) に pncA 領域の遺伝子変異を認めた。ウェルパック法による PZA 感受性は 9 株で耐性, 4 株で感受性であった。しかし, 遺伝子変異を認めなかった 77 株のうちウェルパック法による PZA 耐性を示したものは 38 株に達した。

pncA 領域の遺伝子変異を認めた結核菌 13 株のうち 10 株 (76.9%) が RFP (10 μ g/ml) に対して耐性であった。遺伝子変異を認めなかった 77 株では RFP (10 μ g/ml) に耐性を示したのは 15 株 (19.5%) であった ($p < 0.01$)。INH (0.1 μ g/ml) に耐性を示した 59 株中 10 株 (16.9%) で pncA 領域の遺伝子変異を認めた。これに対し, RFP (10 μ g/ml) に耐性を示した 25 株では 10 株で 40% に pncA 変異を認めた ($p < 0.05$)。

【考察】 既報告では野生株結核菌にほとんど pncA 遺伝子の変異を認めず, 本成績での変異出現率 14.4% は高いと考えられる。本研究は薬剤耐性結核菌を用いたが, 耐性結核菌では pncA 領域の遺伝子変異の頻度が高い可能性がある。PZA 耐性菌では 90% 以上に pncA 領域の遺伝子変異を有するといわれるので, 今回の結果は薬剤耐性結核菌, 特に RFP 耐性菌においては, PZA 耐性も高頻度に存在する可能性を示唆した。また, ウェルパック法による PZA 感受性結果と pncA 領域の遺伝子変異は関連が低いと考えられた。

わが国で分離された pyrazinamide (PZA) 耐性
結核菌 pncA 遺伝子変異の多様性

○宮城 知佳・山根 誠久 (琉球大・医・臨床検査医学)

【目的】 Pyrazinamide (PZA) は, *Mycobacterium tuberculosis* 菌体のもつ pyrazinamidase (PZase) の加水分解により pyrazinoic acid (POA) に代謝され, この POA が抗菌性を示すとされている。PZase をコードする遺伝子 pncA は Scorpia らによって同定され, pncA に変異を持つ菌株では PZA に耐性を示すことが報告されている。今回, わが国で分離された PZA 耐性 *M. tuberculosis* complex の pncA 遺伝子上の変異を検索し, アミノ酸配列と PZase 活性に及ぼす影響を解析したので報告する。

【方法】 平成 12, 13 年に大阪府立羽曳野病院で臨床材料より分離, 同定された PZA 耐性の *M. tuberculosis* complex 19 株を用いた。また PZA 感受性株として *M. tuberculosis* ATCC 27294 株, PZA 耐性株として *M. tuberculosis* ATCC 35828 株を用いた。PCR にて増幅した各菌株の pncA 遺伝子部位を ABI PRISM 310 Genetic Analyzer を用いて direct sequence を行った。Phenotype としての PZA 感受性試験は Middlebrook 7H9 broth での macrodilution 法で, PZase 活性の定性試験は Wayne らの方法で行った。

【結果と考察】 今回検討した PZA 耐性株 19 株のうち pncA 遺伝子に変異が確認された菌株は 13 株であった。その内 5 株に数塩基の欠失あるいは挿入が見られ, いずれもアミノ酸配列に frameshift が観察された。点変異が確認された株は 6 株あり, 1 株は Pro → Leu へ, また別の 3 株では pncA 遺伝子の開始コドン上に Met → ile へのアミノ酸置換を伴う frameshift が確認された。点変異が観察された。残る 2 株でも共通する箇所に点変異が見られ, Tyr → Asp へのアミノ酸置換が確認された。また別の点変異を持つ株が 2 株確認されたが, いずれもアミノ酸置換を伴う変異ではなかった。残る 6 株の PZA 耐性株においては増幅した pncA 遺伝子上になんら変異は観察されなかった。今回の解析から, わが国で分離される PZA 耐性の *M. tuberculosis* の pncA 遺伝子の変異は必ずしも一様ではなく, 菌株による多様性が観察された。現在, phenotype との相関, PZA 治療経過との関連についても解析を進めている。

Email: chika@med.u-ryukyu.ac.jp

当院で検出された *Mycobacterium chelonae* の抗生剤および消毒薬耐性機序

○野村和代、宮本比呂志、谷口初美(産業医大微生物)

〔目的〕最近、*Mycobacterium chelonae* による内視鏡洗浄器の汚染が問題となり、洗浄機の消毒薬として使われる glutaraldehyde 耐性菌が報告されている。しかし、その耐性機序については分かっていない。そこで今回われわれは、当院の内視鏡洗浄器より分離した *Mycobacterium chelonae* を用いて抗生剤および消毒薬の耐性機序について検討した。〔対象〕当院内視鏡洗浄器より検出された *Mycobacterium chelonae* 21 菌株〔方法〕消毒薬に対する感受性を調べるため消毒薬接触試験を行った。10⁸cfu/ml の菌液を作製し、この 1 ml を消毒薬(2% glutaraldehyde, 70% ethanol)と接触させた後、消毒薬を中和するため PBS で 100 倍希釈し、10 段階希釈液 0.1 ml を Middlebrook 7H10 に接種、培養し生菌数を求めた。抗生剤に対する感受性は、Middlebrook 7H10 を用いた寒天平板希釈法にて MIC(μ g/ml) を測定した。2% glutaraldehyde の耐性が排出ポンプに関わっているかを調べるため、ポンプ阻害剤である CCCP(5 μ M), verapamil(100 μ M), reserpine(20 μ M) を加え、MIC を測定した。

〔結果〕分離した菌株 21 菌株中 8 株(38%)は 2% glutaraldehyde に耐性であり、耐性菌はすべて排水より分離されたものであった。すべての分離株は 70% ethanol には感受性であった。抗生剤の感受性ではニューキノロン系の抗生剤 (Ciprofloxacin, Sparfloxacin) にはすべての菌株が感受性を示した。有効とされる Clarithromycin(以下 CAM)には、ほとんどの菌株が感受性であったが耐性を示すものもみられた。有効とされる抗生剤 7 剤(CAM, Tobramycin, Tetracycline, Minocycline, Amikacin, Imipenem, Ciprofloxacin) 中 3 剤に耐性を示したものが 21 株中 6 株にみられた。2% glutaraldehyde に耐性を示した株に多剤耐性を示すものが多くみられた。排出ポンプが、その耐性に関与している可能性が示唆され、現在ポンプ阻害剤の効果を検討中である。

会員外共同研究者：小川みどり(産業医大微生物)、村谷哲郎(産業医大泌尿器)

遺伝子ノックアウト結核菌の作製による病原性の解析

○田島貴司¹・菅原勇²・谷山忠義¹ (¹国立感染症研究所免疫部、²結核研究所分子病理科)

〔目的〕結核菌は、最近その全塩基配列が決定されたにもかかわらず病原性に関わる遺伝子についてはほとんど解明されていない。我々は、昨年の学会で、マクロファージ内で発現する結核菌遺伝子の同定をあきらかにしてきた。本年度は、同定した遺伝子機能を欠失させた結核菌を作成し、マウスに感染させ、病原性に関与しているかどうか検討した。

〔方法および結果〕結核菌の染色体 DNA 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内にカナマイシン遺伝子のカセットを挿入する。そのノックアウト用の遺伝子断片をノックアウト用シャトルベクターに挿入する。エレクトロポレーションにより上記のベクターを結核菌に挿入する。SacB 遺伝子を排出したクローンや SacB 遺伝子に突然変異の入ったクローンのみが増殖する。その後、得られたクローンより染色体 DNA を抽出し、PCR 法によりノックアウトを確認した。さらに該当の遺伝子がノックアウトされていることをサザンブロッティング法により確定した。我々は、現在までに、erp を含め 7 種の遺伝子をノックアウトした結核菌を作成した。次に、マウスにエアロゾル法にて感染させ、感染後、7 週目に肺中の菌数を定法により測定した。その結果、erp 遺伝子のノックアウトが一番病原性が減弱していた。次いで、fabD, virS, smpB の順序であった。ほかのクローンについても現在検討中である。

〔考察〕我々は上記の方法で、7 種類の遺伝子ノックアウト結核菌株を作製することができた。これらのノックアウト株の病原性についてマウスを用いて検討した結果、erp 遺伝子を含めて複数の遺伝子が病原性に関与していることが明らかになった。将来これらのノックアウト株について、抗結核ワクチンの可能性についても検討したい。

(会員外共同研究者：成田雅、並木秀男、C.Guiholt)

ヒト肺由来線維芽細胞株に対する結核強毒菌株の細胞傷害性機構の解析

○瀧井猛将 (名古屋市立大学大学院・生体防御機能学)

【目的】 *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium*, *M. bovis* BCG 株は、ヒト培養細胞株に対して毒力に比例して細胞死を誘導する。また、本活性は生菌に認められ、死菌では認められない。本研究では、その細胞死誘導機構について検討した。

【方法】 結核菌強毒株 H₃₇Rv のヒト肺由来線維芽細胞株に対する細胞死がアポトーシスか否か、Caspase 阻害剤を用いて検討した。一方、結核菌強毒株 H₃₇Rv 細胞傷害活性を測定するために、*M. tuberculosis* H₃₇Rv 株とヒト肺由来線維芽細胞株を3日間培養し、培養上清中の LDH の測定、及び宿主細胞の培養プレートからの剥離をクリスタルバイオレット染色法で検討した。

【結果・考察】 結核菌強毒株 H₃₇Rv の細胞傷害活性は培養1日目以降から認められ、3日目に最大となった。本活性は MOI に比例して、認められた。Caspase 阻害剤 Z-VAD には阻害活性が認められなかった。核膜染色法による検鏡の結果においてもアポトーシス像は得られなかった。クリスタルバイオレット染色法による宿主細胞のプレートからの剥離と培養上清中の LDH 量は比例していた。以上のことから、結核菌強毒株 H₃₇Rv 生菌はヒト肺由来線維芽細胞株に対して細胞障害活性を有することが明らかとなった。Caspase-1 阻害剤に部分的な阻害活性が認められたことから、本活性に Caspase-1 の関与が示唆された。尚、本研究は名古屋市立大学薬学部小野寄菊夫博士、(財)結核予防会結核研究所阿部千代治博士、Colorado State Univ.の Drs. J. Belisle、P. Brennan との共同研究である。

Email: ttakii@phar.nagoya-cu.ac.jp

遊離脂肪酸依存のマクロファージ内殺菌メカニズムにおけるアラキドン酸の様相とホスホリパーゼ A2 発現

○佐野千晶, 佐藤勝昌, 清水利朗, 富岡治明 (島根医大 微生物・免疫)

【目的】我々はこれまでに、結核菌感染に応答してマクロファージ(MΦ)からの遊離脂肪酸(FFA)遊離が認められること、FFA は活性酸化窒素(RNI)と協同して強い in vitro 抗結核菌作用を示すことなどを見出している。今回は FFA がファゴソーム内結核菌に集積し attack する様相とファゴソーム内での FFA の産生に関わる各種 phospholipase A2(PLA2)ファミリーの発現について検討した。

【方法】(1) ³H-アラキドン酸(³H-AA)の結核菌(H37Ra)菌体への MΦ内 translocation: ³H-AA 標識 MΦに結核菌を感染させ、各種 metabolic inhibitor の添加あるいは非添加の系で培養後、MΦ細胞内より感染結核菌を回収し、その結核菌に移行した放射活性を測定した。(2) PLA2 mRNA の発現: RT-PCR 法により結核感染 MΦにおける PLA2 ファミリー(type IIa, IV, V, X)の mRNA 発現を測定した。

【結果と考察】(1) ³H-AA と結核菌菌体とを混合すると時間を追って ³H-AA の結核菌菌体への binding が認められた。(2) ³H-AA で label した MΦに結核菌を感染させた後培養を行うと、放射活性は細胞内局在結核菌に時間経過とともに translocate していくことが分かった。(3) MΦ内結核菌への ³H-AA の translocation は aTFMK (IV型 cPLA2 阻害剤)や colchicine (MΦ貪食作用阻害剤)により抑制されたが、manoalide (IIa型 sPLA2 阻害剤)や NDGA (lipoxygenase 阻害剤), indomethacin (cyclooxygenase 阻害剤)では抑制されなかった。(4) IFN-γまたは GM-CSF で刺激した RAW 264.7 MΦ細胞では、IV型 cPLA2 および V型 sPLA2 の mRNA の発現が認められたが、IIa型 sPLA2 の mRNA 発現は認められなかった。なお、IFN-γまたは GM-CSF 刺激 MΦを結核菌体で刺激してもIV型 cPLA2 および V型 sPLA2 mRNA 発現の増強は認められなかった。以上の成績より結核菌感染 MΦではIV型 cPLA2 の細胞膜への translocation が起こりファゴソーム細胞膜のリン脂質よりIV型 cPLA2 の作用によりアラキドン酸が遊離し、ファゴソーム内に局在する結核菌に attack してその殺菌作用を及ぼしているものと考えられる。

マクロファージの抗酸菌殺菌能に及ぼす ATP の影響について

○佐野啓介, 佐野千晶, 佐藤勝昌, 清水利朗,
富岡治明 (島根医大 微生物・免疫)

【目的】最近, ATP はマクロファージ (MΦ) の P2X₇ や P2Y レセプターに作用し phospholipaseD の活性化や細胞内 Ca²⁺ 濃度上昇を介して phagosome-lysosome 融合の誘導ひいては結核菌や BCG 菌に対する殺菌能を up-regulate することが報告されている。そこで今回我々は, ヒトまたはマウス MΦ の CAM あるいは RFP の添加または非添加の系での抗酸菌殺菌能に対する ATP の影響について検討した。

【材料と方法】(1) 供試菌: 結核菌 H37Ra 株または *M. avium* N-444 株 (2) MΦ: BALB/c マウス腹腔 MΦ 細胞, マウス RAW 264.7 MΦ 細胞株, ヒト THP-1 MΦ 細胞株. (3) MΦ 抗菌活性: MΦ に一定時間抗酸菌を感染させた後, 細胞外菌体を洗浄除去し, 次いで供試薬剤の添加あるいは非添加の系で感染 MΦ を培養し, 経時的に細胞内 CFU を計測した。

【結果と考察】(1) ATP は THP-1 MΦ の抗結核菌殺菌能を濃度依存的に増強した。また ATP はマウス腹腔 MΦ の抗結核菌殺菌能を THP-1 MΦ ほどではないものの濃度依存的に増強した。(2) マウス腹腔 MΦ または RAW264.7 MΦ の抗 MAC 菌殺菌能に対しては ATP は僅かな抑制作用を示したが, ATP と Ca²⁺ ionophore とを併用した場合には逆に抗 MAC 菌殺菌能の増強が認められた。(3) Ca²⁺ ionophore との併用系においては, ATP は CAM, RFP の殺菌効果発現に特に影響を及ぼさなかったが, ATP よりも P2X₇ receptor に対するアフィニティの強い Bz ATP では RFP との間に併用効果が認められた。以上の成績より ① ATP による MΦ 抗酸菌殺菌能増強には結核菌と MAC 菌とで差がみられること, さらに ② ATP の MΦ 抗 MAC 菌殺菌活性発現増強には ATP からのシグナルだけでなく細胞内 Ca²⁺ 濃度上昇に関連したシグナルが必要であるものように思われる。

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 3 報)

○佐藤勝昌, 清水利朗, 佐野千晶, 佐野啓介,
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 ヒト II 型肺胞上皮細胞株は TNF- α や GM-CSF を産生し, これらがマクロファージ(MΦ)の抗結核菌あるいは抗 MAC 抗菌活性を増強させている可能性を報告した。今回はこの可能性を証明することを目的として検討した。【方法】(1) 細胞: Mono Mac 6 ヒトマクロファージ様細胞株 (MM6-MΦ) と 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 (*M. avium*) N-444 株を供試した。(3) 細胞内局在菌の挙動: Double Chamber システムを用いて, 培養 well 内に transwell を入れ, bottom-chamber 内で A-549 細胞を, top-chamber 内で MM6-MΦ を培養し, それぞれの細胞に供試菌を感染させた。非感染菌の洗浄・除去後に抗 TNF- α 抗体あるいは抗 GM-CSF 抗体 (各 25 μ g/ml) 存在下で培養し, 7 日後に細胞を溶解して細胞内生菌数を計測した。【結果】今回の検討により結核菌あるいは MAC に感染した A-549 細胞の共存下では, MM6-MΦ のこれら抗酸菌に対する抗菌活性が増強されるという前回の成績が追認されたが, この現象は抗 TNF- α 抗体あるいは抗 GM-CSF 抗体の添加によって有意に抑制されることが明らかになった。また, control 抗体 (抗 TNF 抗体) には, このようなブロック作用は認められなかった。【考察】以上の成績より, 結核菌あるいは MAC 感染 A-549 細胞の MΦ 抗菌活性増強作用には, TNF- α や GM-CSF が主要な役割を演じているものと考えられる。

IRF-IKO マウスを用いた結核菌感染実験

○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】

昨年までに本学会で発表した IFN- γ KO マウスに強毒結核菌(Kurono)を感染させた実験では、感染後 44 日で全てのマウスの死亡が確認された。そこで今回我々は IFN- α/β , γ 転写誘導の因子の 1 つである IRF-I の結核感染における役割を調べるため IRF-IKO マウスを用いて感染実験を行い、その病態を検索した。

【材料・方法】

使用動物は IRF-I KO C57BL/6 マウス(Jackson Labs.)と対照として wild type 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 100 分、Cloud Decay 30 分、Decontamination 5 分の行程で強毒結核菌(Kurono 株)を 10^6 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。感染後 1,3,5 各週に剖検し、病理組織学的検索、及び肺・脾臓内における生菌数の算定と各種サイトカインの mRNA の発現を調べた。

【結果】

IRF-IKO マウスでは感染後 36 日より死亡が確認され、43 日で全ての動物が死亡した。病理的所見では感染後 3w より好中球の豊富な肉芽腫の形成が認められ、死亡直前には肺においてはそのほとんどを膠原繊維で囲まれた壊死層が占めており、その周囲は結核菌を多量にとりこんだ泡沫状 M ϕ が囲う繁殖性病変が認められた。脾臓・肝臓においても、壊死を伴う肉芽腫の形成が随所に認められ、脾臓ではその構造はほとんど崩れていた。臓器内生菌数は、感染後 3 週までは wild type マウスとほぼ同じくらいだったが、感染後 5 週で肺においては 2.26×10^8 cfu 脾臓では 8.62×10^7 cfu 認められ、その後全てのマウスは死亡した。

【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 IRF-I のマウス結核における重要性が示唆された。

TLR 4 機能欠損マウスを用いた結核菌吸入感染実験

○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】結核感染における Toll-like receptor 4 (TLR4) の役割を調べるため、TLR4 が機能欠損した C3H/HeJ マウスを用いて結核菌の吸入感染実験を行い、機能型 TLR4 を持つ対照マウスの病態と比較検討した。

【材料と方法】《マウス》C3H/HeJ slc および C3H/HeN slc マウス(日本エスエルシー株式会社)を用いた。

《使用菌株及び感染実験》*Mycobacterium tuberculosis* Kurono 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、上記マウスに吸入感染を行った。感染終了後、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 3 匹づつ解剖し、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。生菌の存在が予想される行程はすべて P3 バイオハザード領域内で行った。

【結果】感染後 11 週の時点で、両群マウスはすべて生存可能である。病理組織像では、3 週目までは、明瞭な病変は認められなかったが、5 週目以降、肺に大小様々な結節が認められ、類上皮肉芽腫内に多数の結核菌が認められた。また、縦隔リンパ節や脾臓の白脾髄にも類上皮肉芽腫が認められたが結核菌の数は少なかった。平均臓器内生菌数は、肺、脾臓ともに HeJ マウスが HeN マウスより高値を示し、肺の 3 週目、5 週目、脾臓の 7 週目の値は、HeJ マウスが有意に高かった(7 週目生菌数: 肺= 5.0×10^6 CFU、脾= 1.6×10^4 CFU)。また、体重あたりの臓器重量も、HeJ マウスが HeN マウスより高い値を示し、脾臓は全期間、肝臓は 1, 3 週目、肺は 3 週目以降で有意差が見られた。肺、脾臓組織由来 cDNA を用いた RT-PCR では、IFN- γ 、TNF- α などの主要なサイトカイン発現に関して両群マウスに大きな差は見られなかった。

【結論】今回の吸入感染実験では、TLR4 機能欠損 C3H/HeJ マウスは、C3H/HeN マウスと比較して結核菌感染防御能に関して劣るが、致死的な欠陥を持つものではないことが示唆された。

E-mail:hyamada@jata.or.jp

TLR2 と結核菌感染との関係

○ 菅原 勇・山田 博之・水野 悟（結核予防会結核
研究所・分子病理学科）

「目的」種々の Toll-like receptor (TLR) が感染症発症と深い関連のあることが示唆されている。特に、TLR2, TLR4 は結核菌感染と密接な関係があることが *in vitro* で報告されている。今回、TLR2 が結核菌感染において、*in vivo* でどんな役割を担っているか結核菌感染マウスで調べたので報告する。「材料と方法」C57BL/6 を背景に持つ TLR2 欠損マウスと性、年齢の一致した C57BL/6 マウスを結核菌 Kurono 株 (10^6 CFU) でエアロソール感染させた。週ごとに病理組織学を調べるとともに、感染肺、脾内結核菌数を算定した。新鮮感染肺組織を得、主要なサイトカイン、iNOS の mRNA 発現を調べた。感染肺組織の転写因子 (NK- κ B, AP-1) 活性をも調べた。「結果」すべての TLR2 欠損マウスは、感染後 7 週の解剖日まで生存した。肺肉芽腫には中心性壊死は認められなかったが、少数の好中球浸潤を認めた。脾内結核菌数は、野生マウスのそれより増加していたが、顕著な差ではなかった。RT-PCR による検索では、TNF- α , IL-2, iNOS mRNA 発現が低下していた。感染後 1, 5 週の肺組織 NK- κ B, AP-1 活性を調べたところ、野生マウスのそれより有意に低下していた。「議論とまとめ」TLR2 が結核菌感染初期に重要な役割を果たしていることが示唆されたが、決定的とはいえない。確かに、野生マウスと比較して、転写因子 NF- κ B, AP-1 活性は低下しているが、著減していない。IL-1, TNF- α を介した NF- κ B, AP-1 活性化経路も知られているので、TLR2 が欠損しても、結核菌感染マウスは致死にならないのだろう。今後、TLR2 のみならず TLR4 と結核菌感染の関連を調べる必要がある。

共同研究者：竹内 理、審良 静男（阪大徹研）
出崎真志（東大医学部・呼吸器内科）

吸入暴露装置を用い LAM で
誘導されたモルモット慢性肺病変

宇田川 忠・* 斉藤 好信・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）
*（日本医科大学第四内科）

「目的」昨年の本学会において我々は、結核菌菌体成分 trehalosedimycolate (TDM, cord factor), methyl ketomycolate 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、更に、他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、対し結核菌毒力株、青山 B 株より精製された細胞壁成分、2 種類を暴露した。

lipomannan, lipoarabinomannan, 抗 lipoarabinomannan 抗体を混ぜた lipoarabinomannan について、それぞれ生理食塩水で懸濁液とした。それぞれの懸濁液 5ml（濃度、2mg/5ml）で 30 分間モルモットに吸入暴露した。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、ギムザ染色を行った組織切片標本について光顕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、組織切片標本の光顕による観察では、lipoarabinomannan を暴露された個体で、肺に強い好酸球浸潤を伴う肉芽腫様病変を認めた。又、これらの肉芽腫は抗 Lam 抗体により著明に抑制された。lipomannan を吸入暴露したモルモットでは光顕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、lipoarabinomannan を暴露した個体では、肺に肉芽腫様病変、が誘導され、更に、その肉芽腫内に多数の好酸球浸潤が観察された。又、その肉芽腫は抗 Lam 抗体により著明に抑制された。これらの結果から lipoarabinomannan が肉芽腫形成の起炎物質であり、更に、好酸球浸潤に対する誘導能をもつ可能性が示唆された。

マウスに於けるBCG免疫法の比較

○関谷 幸江、森下 加奈、樋口 一恵、原田 登之（結核予防会結核研究所）

【目的】マウスを用いた結核菌感染実験に於いて陽性免疫コントロールとしてのBCGをより効果的に用いるために、BCGの接種濃度、接種部位、免疫期間について幾つかの条件を設定し検討を行った。【方法】Balb/c雌マウスにBCGを種々の条件を設定して接種し、結核菌H37Rvを吸入感染させて肺に於けるH37Rvの生菌培養を行った。検討条件1:BCG濃度。 $10^2, 10^4, 10^6, 10^7$ (CFU/mouse)の菌液を腹部皮下に免疫した。検討条件2:免疫期間。 10^7 (CFU/mouse)の菌液を腹部皮下に接種し3,7,15,27,48,72週間の時点で抑制効果を評価した。検討条件3:免疫部位。 $10^4, 10^7$ (CFU/mouse)の菌液を接種し鼻腔内(NALT)と腹部皮下(SC)での違いを評価した。【結果】BCGの濃度の比較では免疫3週間で、BCG濃度の増加に伴ない制菌効果が見られた。免疫14週間ではSalineと比較してBCGの 10^2 免疫では全く効果が見られなかったが、 $10^4, 10^6$ では約5倍、 10^7 では19倍の制菌効果が認められた。免疫期間の違いによる比較では感染後1週毎に生菌数を調べた結果、免疫期間の長期化に伴いその制菌効果が高くなり免疫期間27週間ではSalineと比較して100倍の制菌効果を示した。48,72週間ではその効果は27週間と同程度であった。免疫部位の違いによる比較では免疫期間を12週間とし感染後6週目に生菌数を調べた結果、SCへ免疫した場合と比較してNALTでは 10^4 の菌液を免疫した場合あまり効果が見られなかったが、 10^7 では同程度の制菌効果を示した。また、BCG免疫したマウスを解剖し臓器内のBCG伝播を調べた結果、濃度、部位により数は違うものの長期間の生存を確認した。【考察】BCGによる免疫法はその濃度、免疫期間、免疫部位によって制菌効果が異なることがわかった。特にBCG濃度が高い場合長期の免疫で制菌効果がより高くなり、BCGが臓器内に生存し続ける事と免疫効果との関連を示唆している。また、NALTへのBCG免疫法は通常のSCの場合と同程度の効果を示した事から有効な免疫法である事が示唆された。これについては更に免疫期間を延長した場合の検討も行っている。

sekiya@jata.or.jp

BCG 免疫結核菌噴霧感染モルモットの抗原特異的TNF- α 産生の動態

○山本三郎、山本十糸子（国立感染症研究所細菌2）

【目的】モルモットは結核菌に対する感受性が高く気道感染では数個の菌によってヒト類似の肺結核がもたらされるなど結核研究に重要な実験動物であるが、サイトカインを始めとする免疫学的指標がほとんど利用不能であった。われわれはこれまでにこの動物モデルを用いたBCGならびに新規結核ワクチンの評価を行ってきた。今回は、モルモットにおける結核免疫を検討するため、結核菌とマクロファージの相互作用の結果生じる炎症性サイトカインの浸出や抗原特異的Tリンパ球の活性化などによってもたらされる感染初期に重要なサイトカインであるTNF- α について脾細胞、腹腔細胞、肺胞細胞における産生動態を調べた。

【方法】ハートレー系モルモットをBCGで免疫し8週後、噴霧感染装置によってモルモットあたり5-10個の結核菌を気道感染させ、さらに5週後麻酔により安楽死させた動物から脾細胞、肺胞細胞、腹腔細胞を得、これら細胞を抗原特異的に刺激した培養上清を採取した。上清中のTNF- α はL929細胞に対する細胞障害活性を指標に、またIFN- γ は、モルモット細胞に対するEMCVによる細胞変性阻害活性を指標に測定した。

【結果】結核菌非感染の場合、BCG免疫モルモットは肺胞細胞、腹腔細胞及び脾細胞ともに非免疫動物に比べ早期に高力価のTNF- α を産生した。次にBCG免疫または非免疫モルモットに噴霧感染装置内で結核菌を気道感染させた場合、BCG免疫モルモット腹腔細胞では非免疫に比べ高いTNF- α 産生を示した。一方、BCG免疫動物脾細胞では、非免疫に比べTNF産生の抑制が認められた。

【考察と結論】BCG免疫結核菌感染モルモットのサイトカイン産生の動態は結核免疫解明に有効であった。今後は動物数を増やし統計処理を行なう必要がある。

E-mail: saburo@nih.go.jp

（会員外共同研究者 David N. McMurray）

結核菌感染マウスにおける血中サイトカイン濃度の変化

○森下加奈・樋口一恵・関谷幸江・原田登之（結核予防会結核研究所）

【目的】結核菌感染に対する宿主防御機能について、宿主の産生するサイトカインにより一部制御されていることは周知の事実である。我々は、今回毒力の異なる結核菌に感染したマウスにおける血中サイトカインを測定し、興味ある知見を得たので報告する。【方法】*M. tuberculosis* H37Ra, H37Rv, ErdmanおよびCDC1551をBALB/cマウスの尾静脈より接種した。接種後3および6ヶ月に採血し、血中のサイトカイン産生量をELISA法により測定した。

【結果】測定したサイトカインの内、IFN- γ 、TNF- α およびIL-4は全ての群において測定限界範囲以下であった。IL-12産生において、H37Ra感染については対照群とほぼ同程度の産生量が見られたが、他の3菌株で有意に高い値を示し、その中でもErdmanおよびCDC1551はH37Rvより有意に高かった。一方、IL-10産生は全ての菌株において対照群より高かったが、菌株間での違いは認められなかった。IL-6に関しては、対照およびH37Ra感染群では測定限界範囲以下であったが、他の3菌株で有意に高い値を示し、IL-12の場合と同様にその中でもErdmanおよびCDC1551はH37Rvより有意に高かった。【考察】本研究で使用した結核菌株の毒力の強弱は、一般的にH37Ra<H37Rv<Erdmanであり、CDC1551に関しては明確な結論は出されていない。これらの菌株をマウスに感染させ血中サイトカイン量を測定した結果、炎症性サイトカインであるIL-6は、上記の毒力の強弱に一致した。また逆にこの結果からCDC1551の毒力は、Erdmanのそれとほぼ同様であることが示唆された。IL-6で見られたのと同じ傾向がIL-12にも認められた。すなわちIL-12産生量は対照群<H37Ra<H37Rv<Erdman=CDC1551であった。一方IL-12産生があるにもかかわらず、IL-12により誘導される宿主防御機能に直接拘わるIFN- γ の産生がない原因の一つとして、IL-12と拮抗するIL-10の産生が考えられる。今後、結核菌感染後にIL-10抗体を投与し、同様の解析を行いたい。

morishita@jata.or.jp

糖尿病合併肺結核患者におけるサイトカイン産生能の経時変化についての検討—治療6ヶ月後の変化—

○塚口勝彦・岡村英生・松澤邦明・田村猛夏・宮崎隆治（国立療養所西奈良病院内科）玉置伸二・木村弘（奈良県立医科大学第二内科）

【目的】昨年の総会シンポジウムで、我々は糖尿病合併例における結核治療指針の臨床、免疫学的評価を発表した。今回はIFN- γ とIL-10に関してさらに詳細に検討するとともに、同様に結核免疫で重要な役割のあるM-CSF産生能の経時変化も調べ、糖尿病合併例、非合併例で比較検討した。

【対象と方法】対象は合併症のない肺結核患者12例(TB)、糖尿病合併肺結核患者14例(DM)、更にDM群を空腹時血糖(FBS)140mg/dl、HbA1c 8.0g/dl以上、未満でそれぞれ高度糖尿病合併群(DM(s)TB)、軽度糖尿病合併群(DM(m)TB)に分類した。コントロールとして健康人(CON)も検討した。BCGで増殖したT細胞をビーズ法でCD4⁺T細胞に純化した。純化したT細胞と自己単球をBCG生菌とともに24時間培養、上清中に含まれるIFN- γ 、IL-10、M-CSFをELISA法で測定した。測定は抗結核治療開始前(t₀)と6ヶ月後(t₆)に行った。

【結果】1)IFN- γ 産生能；t₀ではTB群≒DM(m)TB群がCON群より有意に低値で、DM(s)TB群はさらに低値であった。t₆ではTB群、DM(m)TB群は有意に回復し、CON群と有意差を認めなかったが、DM(s)TB群では依然低値であった。

2)M-CSF産生能；IFN- γ と同様、t₀ではCON群>TB群≒DM(m)TB群>DM(s)TB群、t₆ではTB群、DM(m)TB群がコントロールレベルまで回復、DM(s)TB群が低値のまま推移した。

3)IL-10産生能；t₀ではTB群が最も高値でCON群と有意差を認め、DM(m)TB群、DM(s)TB群の順で低下、特にDM(s)TB群では有意の低値であった。t₆ではCON群、TB群、DM(m)TB群間に有意差を認めず、DM(s)TB群のみが治療前と同様に低値であった。

【考察】これらのサイトカインに関してDM(m)TB群はTB群と同様の産生パターンを示し、6ヶ月後の回復時には健康群のパターンと差を認めなかった。一方、DM(s)TB群ではどのサイトカインも低値のままで回復せず、他の群とは明らかに異なった産生パターンを示した。以上の結果より、特に高度糖尿病合併例では経過、治療期間に注意する必要があると思われる。

結核感染防御と IL-18 : IL-12/IL-23 との比較検討

○上江洲香織, 川上和義, 金城雄樹, 屋良さとみ, 宮城一也, 高口善信, 齋藤 厚
(琉球大学第一内科)

〔目的〕今回我々は, 結核感染防御における IL-18 の役割を調べるために, IL-12p40 または IL-18 の遺伝子を欠損した (IL-12p40 KO, IL-18KO) マウス, IL-12p40 及び IL-18 遺伝子を共に欠損した (DKO) マウスを用いて解析した。

〔方法〕8~14 週齢の IL-12p40KO, IL-18 KO, DKO マウス及び野生型として 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 1×10^6 CFU を接種し, 生存率及び感染 2 週後及び 5 週後の臓器内菌数及びサイトカインの産生量を測定した。また IL-18KO マウスにリコンビナント IL-12 を投与し, 野生型マウスと血清 IFN- γ の産生量を比較した。感染 2 週後に脾細胞を精製し in vitro で PPD 刺激を行い, 培養上清中のサイトカイン産生を比較した。

〔結果〕生存日数は DKO マウスで IL-12p40KO マウスより短かった。感染 5 週後の臓器内菌数は DKO, IL-12p40KO, IL-18 KO, 野生型の順に多く認められた。血清 IFN- γ の値は IL-18KO で野生型と比較して有意に低かった。また DKO, IL-12p40KO マウス共に IFN- γ は検出されなかった。血清 IL-12 の値も IL-18KO で野生型と比較して有意に低く, そのために IFN- γ 産生が低下している可能性が考えられるため, IL-18 KO マウスに IL-12 を投与し野生型マウスと血清 IFN- γ の産生量を比較した。IL-18 KO マウスに過剰量の IL-12 を投与した場合でも IFN- γ の産生は野生型マウスに比べ有意に低かった。脾細胞からの PPD 刺激による IFN- γ 産生は, IL-18KO で野生型と比較して有意に低かった。

〔考察〕近年, IL-12 と p40 を共有し類似の生物活性を有する IL-23 が発見された。IL-12p40KO, IL-12p40/IL-18DKO マウスを用いた今回の実験結果より, 結核感染防御には IL-12/IL-23 のみならず IL-18 も寄与していることが示唆された。

会員外共同研究者: 竹田 潔, 審良静男
(阪大微研・癌抑制遺伝子)

結核感染防御と IL-18 : トランスジェニックマウスを用いた解析

○宮城一也, 川上和義, 金城雄樹, 上江洲香織, 屋良さとみ, 高口善信, 齋藤 厚
(琉球大学第一内科)

〔目的〕我々は今までに IL-18 の遺伝子を欠損した (IL-18KO) マウスでは, 野生型と比較して結核感染防御が減弱していることを確認した。今回結核感染防御における IL-18 の役割をさらに解析するために, IL-18 トランスジェニック (IL-18Tg) マウスを用いて検討を行った。

〔方法〕8~12 週齢の IL-18Tg 及びリッターメイトコントロールマウス (C57Bl/6 バックグラウンド) を用いた。これらのマウスに経静脈的にヒト型結核菌 H37Rv 1×10^6 CFU を接種し, 感染 2 週後及び 5 週後の肺, 肝臓及び脾臓内菌数及びサイトカインの産生量を測定した。また感染 2 週後に脾細胞を精製し in vitro で PPD 刺激を行い, 培養上清中のサイトカインの産生を比較した。

〔結果ならびに考察〕感染 2 週後では IL-18 Tg においてコントロールと比較して, 脾臓内生菌数の減少を認めた。また感染 5 週後では IL-18Tg においてコントロールと比較して, 脾臓及び肺内菌数の減少を認めた。血清 IFN- γ の値は IL-18Tg で結核感染前から検出されたが, 感染後著明な産生増強が認められ, コントロールと比較して有意に高かった。また IL-18Tg では血清 IL-4 及び IL-13 共に感染前から検出されたが, 感染後は野生型と比較して有意な差は認められなかった。脾細胞からの PPD 刺激による IFN- γ 産生は, IL-18Tg では野生型と比較して有意に増強していた。また IL-13 の産生増強も認められたが, IL-4 は検出されなかった。以上の結果より, IL-18Tg では結核感染により Th1-Th2 サイトカインバランスが Th1 側にシフトし, 感染防御能が亢進していた。これは IL-18 が結核感染防御に寄与しているというこれまでの我々の報告を指示するものであった。

会員外共同研究者: 星野友昭, 岡元昌樹
(久留米大・一内), 川瀬裕介, 吉野公一郎
(日本オルガノン)

マクロファージでIL-12産生を高値に誘導する結核菌体成分の物性解析

○原田登之・樋口一恵・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よりIL-12産生を誘導する結核菌体成分について報告してきた。今回更に本結核菌体成分の物性について更に解析し、アミノ酸配列を得たので報告する。【方法】*M. tuberculosis* H37Rvより従来の方法により結核菌体成分を調製した。粗抽出液をSuperose 6およびMono Qで精製した分画を、SDS-ポリアクリルアミド電気泳動（PAGE）により分離しPVDF膜にトランスファー後、各蛋白バンドの部分を取り出した。蛋白バンドはエドマン法による分解後、ガスフェーズプロテインシーケンサによりN末端からアミノ酸配列の分析を行った。

【結果】SDS-PAGEでの分離により、Mono Qからの精製画分は分子量約3万から1万の範囲に約13本の蛋白バンドが認められた。これらの蛋白バンドについてアミノ酸配列の分析を行った結果、多くのバンドについては複数のアミノ酸配列が得られた。しかしながら、一つのバンドから15個のアミノ酸配列が得られ、これを遺伝子バンクで検索した結果、*M. tuberculosis* H37Rvの遺伝子産物であり、菌体内部で複合体を形成する蛋白であることが確認された。【考察】昨年の本学会において、本結核菌体成分は低分子蛋白が会合した巨大複合体である可能性を示唆したが、今回得られたアミノ酸配列はこれを支持する結果であった。しかし、得られたアミノ酸配列の蛋白が、実際にIL-12産生誘導活性の一部を構成しているのか、あるいは単に夾雑物であるのかは明確でない。現在この蛋白に対する抗体を作製中であり、今後早急にこの点について検討する予定である。また、精製標品の2次元電気泳動を行い、これまで報告されている蛋白スポットと比較することも現在行っている。さらに、分子量約3万から1万の結核菌蛋白で、免疫系に作用する数種類の蛋白に対する抗体を用い、これらの分子が精製標品に含まれているか否か検討中であり、あわせて報告したい。会員外共同研究者；Ida Rosenkrands・Peter Andersen（Statens Serum Institute）。harada@jata.or.jp

マウス肺胞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生理学的活性の解析

○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】我々は本学会において、肺胞マクロファージよりIL-12産生を誘導する結核菌体成分の解析について報告してきた。今回更に本結核菌体成分の生理活性について解析し、興味ある結果を得たので報告する。【方法】結核菌体成分は従来の方法により調製した。Balb/cマウスの肺胞マクロファージはBALにより調整した。マクロファージでの各種mRNA発現は、菌体成分刺激6時間後、RNAを調製しRT-PCRにより解析した。菌体成分のマクロファージ内への取り込み様式は、菌体成分を蛍光標識後、共焦点レーザー顕微鏡により検索した。さらに走査型電子顕微鏡により、菌体成分のマクロファージ形態に及ぼす影響を調べた。また、リステリア感染に対する防御効果を調べるため、リステリア感染前に結核菌体成分をマウスに投与後、各臓器における菌数を計測した。【結果】結核菌体成分刺激6時間目で、マクロファージ内にTNF- α 、IL-12p35、IL-12p40、iNOSのmRNA発現が誘導され、IFN- γ の添加により増強された。一方、MHC class II mRNAの発現は結核菌体成分刺激により抑制される事はなかった。共焦点レーザー顕微鏡による解析では、本結核菌体成分は培地に添加後速やかにマクロファージ内に取り込まれることが観察された。また、走査型電子顕微鏡により、マクロファージは結核菌体成分添加後速やかに形態を変えることも明らかになった。リステリア感染に対しては、予め結核菌体成分を投与することにより、その後の菌の増殖を抑制した。【考察】本結核菌体成分は、MHC class IIの発現を抑制しないことから、そのシグナル伝達にToll-like receptorを介していないことが示唆された。しかし、速やかに細胞内に取り込まれることから、何らかのレセプターが関与していることが示唆された。また、in vivoの細菌感染に対し防御効果を示すことから、宿主の防御機能を亢進させる可能性を示唆された。現在、結核菌感染について同様の検討を行っている。会員外共同研究者；Volker Brinkmann・Stefan Kaufmann（MAX-Planck Institute）。higuchi@jata.or.jp

73

肺結核症における IFN- γ 産生低下の 機序についての検討

○高橋政明・藤内 智・松本博之・山崎泰宏・佐藤和
恵・武田昭範・藤田結花・藤兼俊明・清水哲雄（国立
療養所道北病院内科）

〔目的〕肺結核症患者においては末梢血単核細胞の IFN- γ 産生能が低下しており、感染・発病の一因と考えられている。今回われわれは、肺結核症患者単核細胞における IFN- γ 産生低下の機序について検討した。

〔方法〕当院に入院した結核患者 7 名より末梢血を採取し比重遠沈法で単核細胞を分離した。種々の刺激下で培養した単核細胞の培養上清中の IFN- γ 、IL-10、12、18、TNF- α を ELISA 法で測定し、単核細胞中の、IFN- γ 、IL12、18 および IL12、18 の受容体の mRNA 発現を RT-PCR 法で検討した。さらに磁気ビーズ法で CD3 陽性細胞を分離し rIL-12、rIL-18 添加前後の IKB- α とリン酸化 IKB- α の発現を Western blot 法により検出し正常対照と比較した。

〔結果〕肺結核症患者 IFN- γ 産生は正常対照と比較して mRNA レベル、蛋白レベルともに低下していたが、IL10、12、18、TNF- α 産生量、IL12、18 およびそれぞれの受容体の mRNA 発現量に差は認めなかった。CD3 陽性細胞における IKB- α の発現量は肺結核と正常対照で同等であったのに対し、リン酸化 IKB- α は肺結核症患者では正常対照に比し発現が低下していた。

〔考察〕IFN- γ 産生の誘導物質である IL12、18 の産生とその受容体に差を認めなかったことより、肺結核症における IFN- γ 産生低下は細胞内シグナル伝達系の異常によると考えられる。今回の結果から IKB- α のリン酸化が肺結核症患者で低下していることが IFN- γ 産生障害の原因の一つであると考えられた。

Email:takahashi@asahikawa.hosp.go.jp

74

肺結核における NK 細胞活性とインターフェロン - γ (INF- γ) の関係

○座安 清（国立療養所宮城病院呼吸器科）

〔目的〕結核は PZA を含めた短期強化療法が標準治療として定着してきたが 100% 治癒するわけではない。副作用などにより治療が継続できなかったり、自己中断したりして慢性排菌状態に陥る例も 10%～30% 存在する。さらに死亡例もある。治癒する例と治癒しにくい例とをいかにして見分けるかが重要になると思われる。結核菌の感染により肺胞マクロファージや NK 細胞などから INF- γ などが放出され TH1 細胞が活性化されることにより結核の免疫が成立すると考えられる。そこでまず NK 細胞活性と INF- γ との関係を調べてみた。

〔方法〕平成 12 年 4 月から平成 13 年 10 月までの間に当院に入院もしくは外来受診した肺結核の患者 35 人（男 23 人、女 12 人）の末梢血中 NK 細胞活性と血清中 INF- γ を測定した。その結果を喀痰結核菌塗抹ガキ号数、喀痰結核菌培養期間、学会病型分類の拡がり別に解析した。

〔結果〕ガフキー 2 以下：平均年齢 54.5 (4.9) 才、mean(SE)；男 13/女 6；NK 細胞活性 45.1(4.1)%；INF- γ 0.15(0.02)IU/ml。ガフキー 3 以上：平均年齢 65.5(5) 才；男 10/女 6；NK 細胞活性 23.4(4.1) % ($p < 0.01$)；INF- γ 0.72(0.2)IU/ml ($p < 0.05$)。NK 細胞活性と INF- γ は負の相関関係が認められた。結核菌培養期間と病型分類の拡がり別は有意差がなかった。

〔考察〕NK 細胞活性が低下すると重症となる傾向があり、それを補うように INF- γ が放出されることが考えられる。NK 細胞活性を常に高く保つようにできればたとえ多剤耐性結核や非定型抗酸菌であっても治癒できるのではないかと考えられる。治癒まで至らなくても共存共栄の関係に持ち込み、寿命を延ばせると考えられる。

〔結論〕結核において NK 細胞が重要な役割を果たしていると考えられる。

肺結核における末梢血中 IL-18 と IFN- γ 産生能の臨床的検討

○北村祐子、福島喜代康、江原尚美、藤田紀代、
奥野一裕（長崎県立成人病センター多良見病院）、
宮崎義継、迎 寛、河野 茂（長崎大学 第二内科）

【目的】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 IFN- γ 誘導性サイトカインである IL-18 と Th1 系サイトカインである IFN- γ 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】対象は 2000 年 4 月から 2001 年 5 月まで肺結核の診断で入院した 40 症例（男性 25 例、女性 15 例；平均 71.1 歳）で X 線学的拡がりは拡がり 1、2 および 3 が各々 13 例、18 例、9 例であった。健常者 20 例（男性 10 例、女性 10 例；平均 57.6 歳）を対照とした。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。血中 IL-18（IL18）は、ヘパリン加末梢血全血培養上清をサンドイッチ EIA 法で測定した。

【結果】IFN γ は、ツベルクリン反応の発赤最大径（ツ反径）、血清アルブミン値（Alb）と正の相関がみられた（各々、 $r=0.38$ 、 0.45 ）。IL18 はツ反径、Alb と負の相関がみられた（各々、 $r=-0.50$ 、 -0.52 ）。IFN γ は、健常者は平均 1312 pg/ml で拡がり 1、2 および 3 で各々平均 1056、615、320 pg/ml と陰影の拡がりとともに有意に低下がみられた。一方、IL18 は、健常者は平均 202 pg/ml で拡がり 1、2 および 3 で各々平均 247、299、1019 pg/ml と陰影の拡がりとともに有意に増加がみられた。また、IL18 と IFN γ は有意な負の相関がみられた（ $r=-0.33$ ）。

【考察・結語】肺結核では、IL18 と IFN γ はツ反径、Alb および陰影の拡がり（進展）と関連していた。IL18 は陰影の拡がりとともに増加していたが、IFN γ は低下していた。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、高度に進展した肺結核では IFN- γ の産生能が著しく低下しており、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。

E-mail: kiyofuku@try-net.or.jp

遺伝子組換え BCG を用いた新規抗結核ワクチンの開発

○大井俊明¹、中山慶子¹、田島貴司¹、菅原勇²、
谷山忠義¹、（¹国立感染症研究所免疫部、²結核研
究所分子病理科）

【目的】結核は、BCG ワクチンが開発された今でも全世界で 3 百万人の命を奪っている感染症である。また、日本でも依然として最も死亡者の多い感染症であり、毎年約 3 千人が死亡している。最近、結核の感染者数が増加傾向にあることや多剤耐性結核などの出現により、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が求められている。そこで、BCG を遺伝子組換えにより改良し、抗結核の効果を検討した。

【方法】BCG パスツール株と結核菌の遺伝子を比較し、その中の免疫原性のある分泌タンパクをコードする遺伝子に着目した。結核菌より精製した染色体 DNA から目的の遺伝子のクローニングを行い、発現を確認したプラスミドよりインサートを切りだし、大腸菌—抗酸菌シャトルベクター（pHIP）内に遺伝子を導入し、BCG に電気穿孔法で遺伝子を導入し、この遺伝子産物を大量に発現する組換え BCG 株を樹立した。

また、抗結核免疫に重要な役割を果たしているマウス IFN- γ の遺伝子を BCG に遺伝子導入し、マウス IFN- γ を大量に分泌する組換え BCG も作成した。さらに、欠失遺伝子産物と IFN- γ の両方を発現する組換え BCG 株も作成した。そして、作成した 3 種類の組換え BCG 株と BCG パスツール株をマウスに投与して、3 週後マウスを結核菌 Kurono 株に感染させ、7 週後の生菌数および組織切片の解析を行い、ワクチン効果を検討した。マウス IFN- γ は ELISA により定量した。

【結果】結核菌抗原のみ、マウス IFN- γ のみおよび両者を大量に発現する 3 種類の組換え BCG 株を樹立した。組換え BCG 株より、マウス IFN- γ は試験管内で 80 ng/ml 産生された。作成した 3 種類の組換え BCG 株と BCG パスツール株をマウスに投与して、そのワクチン効果を検討した。その結果、対照の BCG 株に比べ、結核遺伝子+マウス IFN- γ 単独+両者を導入した組換え BCG 株の順序で抗結核免疫を示した。両者を発現する BCG 株はマウス IFN- γ 単独 BCG 株より 10 倍以上の効果があつた。

【考察】今回、結核菌遺伝子とマウス IFN- γ の両者の発現によりマウスでの抗結核免疫の効果は十分なものであつた。ヒト IFN- γ 遺伝子を用いて、ヒトへの抗結核ワクチンを作成する予定である。

（会員外共同実験者：並木秀男、岩倉洋一郎）

77

結核に対する新しいDNAワクチン開発:Hsp65 DNA +IL-12 DNA ワクチン

○ 岡田全司、田中高生、井上義一、細江重人、木村謙太郎、坂谷光則、森隆（国立療養所近畿中央病院臨床研究センター）

〔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。今回 plasmid と、HVJ-liposome を用いた DNA ワクチンによる新しい結核ワクチンの開発を行った。Hsp65 及び IL-12 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で有効な結果を得たので報告する。

〔方法〕 ①IL-12 gene 又はヒト結核菌由来 H37Rv Hsp (heat shock protein) 65 DNA を挿入した plasmid を作製した。②HVJ-liposome をベクターとして HVJ-liposome/Hsp65DNA 及び HVJ-liposome/IL-12 DNA 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 5×10^5 / mouse を i.v 投与した。肺臓・脾臓・肝臓中の結核菌数を 7 H11 培地で培養し解析した。

〔結果〕 Hsp65 DNA + IL-12 DNA ワクチン (plasmid) を gene gun を用いて投与することにより、H37Rv チャレンジ 10 週後のマウスでは肝・脾・脾の結核菌数の減少を認めた。このワクチン効果は BCG Tokyo ワクチンよりも約 100 倍強力であった。このワクチン効果と脾リンパ球の PPD や結核死菌に対するキラーT 活性及び増殖反応が相関した。さらに、HVJ-liposome をベクターとして用いた Hsp65 DNA ワクチン投与マウスでは、単独でも BCG 投与マウスよりも、肺・肝・脾の結核菌数の減少が認められた。したがって、HVJ-liposome/IL-12 DNA+Hsp65 DNA の相乗的ワクチン効果を解析中である。

〔考察〕 Hsp65 DNA と IL-12 DNA ワクチンは BCG 東京ワクチンよりも、はるかに切れ味のよい結核予防ワクチンであることが示された。今後モルモット及びサル系のワクチン効果の解析を行ない、ヒトの臨床応用を目指す。〔会員外共同研究者：喜多洋子、桑山さち子、村木裕美子、稲永由紀子、金丸典子、岡美穂、吉田栄人（自治医科大学医動物）、金田安史（大阪大遺伝子治療学教授）。厚生科学研究費：新興・再興感染症研究事業の支援〕 E-mail:okm@kinchu.hosp.go.jp

78

新しい抗結核リコンビナント BCG ワクチンの開発

○田中高生、井上義一、細江重人、木村謙太郎、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センター）松本真（大塚製薬微生物研究所）

〔目的〕 結核予防において、成人に対する効果がはっきりしない現行の 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 東京株に、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リコンビナント BCG ワクチン (rBCG) を作製し、抗結核ワクチン効果を解析した。

〔方法と結果〕 結核菌の遅速発育に関係しているタンパク分子で DNA に結合し、強い抗原性を有する MDP1 (mycobacterial DNA binding protein 1) を BCG 東京株に導入した rBCG を開発した。これらを BALB/c マウスに 1×10^6 CFU 皮下投与した後に *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv 株 5×10^5 CFU を尾静脈投与した。これらのマウスの 4 週または 10 週の、肺、脾臓、肝臓の結核菌数を 7H11 培地を用いて測定した。さらに脾リンパ球に PPD、結核死菌をそれぞれ加え、その増殖反応、キラーT 細胞の活性、培養上清中のサイトカイン産生量を解析した。MDP1rBCG の投与により、肺、脾臓、肝臓において著明な結核菌数の減少を認めた。また、結核菌特異的な増殖反応、キラーT 細胞の活性の増強を認めた。

〔考察〕 MDP1 rBCG ワクチンは、BCG よりも強力な結核ワクチンであることが示唆された。また、増殖反応、キラーT 細胞の活性化の強い群は結核菌数の減少が認められたことから、ワクチン効果とキラーT 細胞活性の相関が示唆された。さらに、強いワクチン効果を認めた α 抗原である Antigen 85B および 85A、MPB51gene を導入した BA51 rBCG との組み合わせによる相乗効果や、強力なワクチン効果を明らかにした経気道ワクチン投与法の検討をモルモットや、ヒトの結核感染に最も近いモデルであるカニクイザルを用いて行い、ワクチンの臨床応用を目指したい。〔会員外共同研究者：喜多洋子、桑山さち子、村木裕美子、稲永由紀子、金丸典子、岡美穂（国立療養所近畿中央病院臨床研究センター）山田毅、大原直也（長崎大学歯学部）本研究は厚生労働省・厚生科学研究費：新興・再興感染症研究事業の支援による〕

Email: okm@kinchu.hosp.go.jp

結核に対する各種リコンビナントBCG-, DNA-ワクチン投与マウスの病理学的検討

○井上義一、田中高生、岡田全司、木村謙太郎、坂谷光則、森隆（国立療養所近畿中央病院臨床研究センター）

【目的】われわれはBCGを超える新しい結核ワクチンの開発を行っている。現行のBCGは成人に対して結核予防効果ははっきりしない。今回HVJ-liposomeを用いたIL-12, Heat shock protein (Hsp)65を発現するDNAワクチンを投与、さらにrecombinant BCG (rBCG)を投与した（種々の条件で検討）マウスの結核感染実験を行った。その病理形態像の変化を中心に報告する。

【方法】BALB/cマウスにHVJ-liposomeを用いたDNA(IL-12, Hsp65) and/or rBCGを3回投与しその後M.tuberculosisH37Rv株を 5×10^5 CFUを尾静脈投与した。コントロールとしてBCG Tokyoを3回投与した。マウスは5週、10週で検討。一群5匹。肺、肝臓、脾臓を10%PBSホルマリンで固定。組織中の肉芽腫の量は顕微鏡下に半定量した。各臓器中結核菌のコロニー数も検討した。

【結果】rBCG(Hsp65)投与群ではBCG Tokyoに比べ肝、脾臓質量が減少。Hsp65, IL-12投与群では肺の質量が減少した。肺組織中ではHsp65投与群、rBCG (Hsp65)投与群、Hsp65+IL12投与群、更にrBCG (Hsp65)投与群で肉芽腫の形成は優位に低下していた。これらの群では肺組織中の結核菌のコロニー数も減少していた。肝臓組織中の肉芽腫の量は有意な変化は認めなかった。

【考察】Hsp65DNAとIL-12 DNAワクチンは予防ワクチンとして有望である。HSP65+IL-12 HVJ-liposome とrBCG (HSP65)の組み合わせにより強力な予防効果が認められた。

{会員外共同研究者：吉田栄人（自治医科大学医動物）、金田安史（大阪大学遺伝子治療学）、岡美穂、金丸典子、稲永由紀子、村木裕美子、桑山さち子、喜多洋子（国療近畿中央病院）、山田毅、大原直也（長崎大学歯学部）本研究は厚生労働省厚生科学研究費（新興再興感染症研究事業）によった。}

E-mail: giichi@kinchu.hosp.go.jp

BCG の経気道接種による結核菌噴霧感染への防御効果

○山崎剛¹、山崎利雄¹、山本三郎²、赤川清子³、芳賀伸治¹
（国立感染症研究所、¹細菌、²細菌・血液製剤、³免疫）

（目的）モルモットへの結核菌噴霧感染系を用いてBCG 皮下と経気道接種の結核防御効果の違いを検討した。（方法・結果）市販 BCG ワクチン(Tokyo 株)を 0.5mg(2×10^7 CFU)を下腹部皮下に接種し、対照には PBS を注射した。BCG の経気道接種は単個菌に調製した BCG Tokyo 株 7×10^8 /ml, 2.5ml を噴霧した。噴霧は Glas-Col 社製エアロゾル噴霧感染装置を用いた。24 時間後に肺から回収された BCG は約 2×10^5 CFU であった。BCG 接種 5 週間後に単個菌に調製した結核菌 H37Rv 7×10^4 /ml, 2.5ml を噴霧感染させた。解剖時における肺表面に観察された結節数から、肺に感染した結核菌数は 20 個程度と考えられた。結核菌を感染して 5 週目に解剖し、肺、脾臓を摘出した。肺は PBS で洗浄後平底シャーレに入れ、肺表面をエプソンスキャナー ES-2000 を用いて観察した。対照のモルモット肺には直径 3mm 程度の結節が 20 個程度見られ、BCG 皮下接種の場合は観察された結節数には変化が見られなかったが、結節の直径が 1mm と減少した。一方、BCG 経気道接種したモルモット肺にはほとんど結節が認められなかった。還元培養の成績から、各臓器から回収された平均菌数(log₁₀CFU)は肺(対照: 5.8, BCG 皮下: 3.8, BCG 噴霧: 3.4)、脾臓(対照: 5.4, BCG 皮下: 検出限界以下, BCG 噴霧: 検出限界以下)となった。生じたコロニーの結核菌と BCG の同定はゲノム DNA を抽出し PCR 法にて行った。この他、免疫期間を 10 週間に延ばした場合及び高濃度結核菌を噴霧感染した場合の免疫ルートによる生存期間の差異についても報告したい。（考察）BCG 噴霧免疫は皮下免疫と比較して同等の防御効果を示し、結核菌による結節の形成は抑制された。上記の観察から、肺に感染した結核菌の防御には肺局所に免疫を誘導することが重要であると推定された。

Email:t-yama@nih.go.jp

年齢構造を含む疫学モデルによる結核疫学状況の分析

○内村和広・森 亨(結核予防会結核研究所)

【目的】対象人口の年齢構造が結核感染の動態および疫学状況に及ぼす影響を数学的疫学モデルの分析により行った。

【対象と方法】対象:日本の肺結核患者を分析対象とし、分析期間は1960年から2000年とした。

モデル:疾病伝播型モデルを用いた。基本モデルとして以下の5群を設定し各群間の関係式を構築した。(S)未感染、(I)感染-未発病(感染から5年以内)、(L)潜在(感染から5年以上)、(D)発病、(C)回復。感染率は患者一人あたりの有効感染率を算出し、これと全患者数との積から求めた(感染力)。平均感染期間は4ヶ月とした。発病率は(I)群から5年間に20%とした。また、(L)からの発病率(内因性再燃)と(C)からの再発率を設定した。年齢構造として年齢階級別に以下の4群を設定した。(i)0~9歳、(ii)10~19歳、(iii)20~59歳、(iv)60歳以上。各年齢階級群に上記基本モデルを設定した。(i)群に関してはBCGによる免疫群を設定した。BCGの有効率は50%とした。

人口動態:出生数は1960から1973までの増加、以降の減少を年次変動としてとりいれた。死亡率は(iv)の高齢者群に対して1960から2000年までの減少を線形近似した。

【結果】罹患率:基本再生数が一定のもとでも、初期の急減少期とその後の緩減少期へと傾向の推移がみられた。傾向の移行は1965年から1975年頃にみられた。年齢階級別では(iii)、(iv)群でより早く緩減少期に移行したが、高齢者の(iv)群がより減少が緩やかであった。(ii)群では70年代後期、(i)群では80年代初期と若い年齢群ほど移行は遅い傾向がみられた。また、罹患率の減少に関しては高齢者の(iv)群の内因性再燃による発病率が大きく影響を与えた。年間発病率0.01%の変動が2000年での10万対罹患率で約10の変動を与える結果となった。

有効感染率、感染力:感染力は罹患率とほぼ同じ減少の傾向を示した。有効感染率は1980年頃まで線形の減少を示し、その後減少は緩やかとなった。

uchimura@jata.or.jp

地域の結核患者管理評価指標の検討

○高島毛敏雄、藤川健弥、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】たとえ1人の患者であったとしても長期にわたる排菌患者であった場合には標準的な患者の数十人分の感染影響を社会に与えている可能性が考えられる。地域で患者管理を行っていく上で結核対策の指標とされている罹患率、塗抹陽性罹患率、治療成功率だけでは患者管理の徹底度の目標としにくいように思われた。そこで、コホート管理評価を行っている地域において、適切に患者管理が徹底できているかの目標とできる新たな患者管理評価指標を考え検討した。

【方法】コホート管理評価を実践している保健所に新登録された塗抹陽性患者の事例をもちいた。指標はどこでも用いることが出来る簡易なものである必要がある。そこで保健所に定着している「感染危険度指数」の概念をそのまま使った指数とした。新たな指標は、感染影響の観点に立ち塗抹陽性肺結核患者のみに限り、「咳」症状出現時期から菌が培養陰性化するまでの期間をもとに算出するものとした。「結核感染影響度指数」=感染可能期間(有症状時期から菌が止まるまでの通算月数)×(最大ガフキー号数)である。地域評価の指数として年次患者の指数の総計をもとにした地域指数を、「地域指数」=(個々の患者のΣ結核感染影響度指数)×(管内人口/10万人)とした。

【結果】患者管理の徹底度を評価するために具体的事例について、感染影響度指数を算出した。その結果、大部分の患者は「10以下」であったが、管理困難患者では「10~49」であり、持続排菌患者では50~数千であり、最大のものでは2,807であった。

【考察】コホート管理評価事業を進めている地域においては、数少ない治療中断・脱落患者、持続排菌患者に対する対策を適切に進める緊張感がこのような指数を用いることにより生じてくるものと考えられる。

1人の持続排菌事例が標準治療で治癒した患者と比較しどの程度の感染影響力を持っているのかの正確な評価は容易なことではない。しかし、今回検討した指標は地域の患者管理の徹底の総合指標であり、保健所が適切な結核対策を推進する励みにつながるものと考えられる。「地域指数」については、計算期間を最大月数12か月とした当該年に限るべきか、単純に計算したものとするべきか、検討課題として残されている。

E-mail address: tori@pbhel.med.osaka-u.ac.jp

奈良県における専門職の結核認識度について(第一報) ATAC in Nara の取り組み

○風 初子・畠山 雅行・松澤 邦明・岡村 英生・塚口 勝彦・田村 猛夏・宮崎 隆治(ATAC:奈良に結核を広めない会カンファレンス)

〔目的〕①保健・医療・福祉従事者の結核知識の現状を知る②結核研修会アンケート H&N2001 アンケートの普及伝達③各従事者別の結核対策を提言

〔対象〕平成 13 年度結核予防と対策研修会(主催奈良県・(財)結核予防会奈良県支部・(社)奈良県看護協会)平成 13 年 8 月 9 日奈良県社会福祉総合センターでの参加者 258 名

〔方法〕結核研修会事前アンケート回答者 253 名(内 4 名無効回答)と事後アンケート回答者 243 名(内 5 名無効)との比較検討

〔結果〕①事前アンケート正解率 67.52%事後アンケート 89.78%②不正解問題のワースト 5 は、事前では問題番号 7(不正解率 95.18%) 28 番 33 番 32 番 12 番(67.87%) 一方事後では、3 番(62.6%) 14 番 12 番 32 番 5 番(20.15%)③正解問題のベスト 4 は、4 番 6 番 31 番 36 番でいずれも 100%正解④両者を比較して正解率が上昇したベスト 3 は、7 番 28 番 17 番⑤両者を比較して不正解率が上昇したのは 3 番 14 番の 2 問

〔考察〕①結核研修会事前アンケートに比べ事後アンケートの正解率が約 20%上昇したことは研修会有効であったと考えられる。②事前の不正解ワースト 5 は現在の各従事者の弱点と考えられる。(結核感染と発病の相違、患者の使用した部屋や器具類の正しい扱い方)③事後のワースト 5 は今後の研修の課題と考えられる。(前項②と同じ内容とツベルクリン反応の正しい知識)④事後不正解率が上昇した 2 問については、研修会での講師の教え方に問題があると考えられる。

〔対策〕① ATACinNara 定期的開催(保健・医療・福祉・教育の人材ネットワークの完成、IT 利用展開)②結核研修アンケートの普及(若手医師・看護学生等)③結核対策のシステム評価(各施設間格差の解消)④ DOTS の展開(院内・地域に対する指導、処遇困難事例テキスト作成)⑤地域保健と産業(職域)保健における結核検診の統合(標準 X 線フィルム作成、精度管理)

〔結語〕Healthy Happy World ver. 2002

key point : 地域保健と職域保健の連携

key word : 患者の視点 key person : 保健婦(士)

社会経済的弱者の結核状況

○星野斎之、山下武子(結核予防会結核研究所 対策支援部)、森 亨(結核予防会結核研究所)

〔目的〕近年完全失業者や住所不定者が増加傾向にある。今回、結核患者と住所不定者に関する既存の調査を再分析し、社会経済的弱者(主に住所不定者)の結核状況の把握と対策展望を試みたので報告する。

〔方法〕平成 12 年度結核緊急実態調査から、15 歳以上の結核登録者 7129 名(全体の 20%抽出)中「1 年以内にホームレス経験あり」とされた 293 名を対象とし、住所不定者に関する他調査と比較検討した。

〔結果〕293 名中、42.7%が大阪市、20.8%が東京都と二つの都市で全体の 63.5%を占めた。全登録結核患者に占める割合は、大阪市(25.1%)、東京都(8.2%)、名古屋市(6.7%)、川崎市(6.0%)、横浜市(5.8%)と都市部において高率であった。男性(98.3%)が、大半をしめ、単身生活者(66.2%)が多い。年齢階級別では、50 歳代(35.8%)、60 歳代(26.6%)、40 歳代(23.2%)であった。発病の危険因子では、結核の既往(21.5%)、健診未受診(19.8%)、糖尿病(16.9%)が上位を占めた。受診の遅れた例(発病一初診が 2 か月以上)が、37.4%と多かった。患者総合分類では、喀痰塗抹陽性初回治療例が 40.6%、再治療例が 4.1%、その他の菌陽性例が 8.5%、菌陰性例が 43.3%を占めた。治療内容は、HRZを含む 4 剤(または 3 剤)治療例が 49.1%、HR+Z以外の 3 剤治療は 32.4%、HR9.2%であった。治療経過では、治療中断が 37.2%に生じており、そのうちの 79.8%が自己中断であった。自己中断例は、過去の治療中断例や薬剤耐性例に高率であった。また、患者数の少ない地方において自己中断率が高い傾向があった。治療成績では、治療成功率(58.7%)が低く、治療脱落(25.6%)や死亡(7.9%)が高かった。

〔考察〕平成 12 年のホームレス概数 16,167 人と比較すると、性別年齢別割合はほぼ同じであった。既存の報告と同様に、治療中断や治療脱落が高率に生じている。近年一部の都市地域において DOTS が試行され、治療成績の目覚ましい改善をみている。最近住所不定者の増加と都市地域外への拡散が懸念されており、大都市周辺の地域における住所不定結核患者の増加が予測される。21 世紀型日本版 DOTS の普及が望まれる。

大阪小児結核患者調査報告

○高松 勇（大阪府立羽曳野病院小児科）、大森正子、和田雅子（結核予防会・結核研究所疫学研究部）

【目的】大阪における小児結核患者の特徴を把握し、登録、診断、治療、予防上の問題点を明らかにする。

【対象と方法】対象は1996年-2000年の5年間に大阪府下で診療された小児結核患者。方法は大阪府下で小児科を標榜する医療機関2,371施設に対する郵送法によるアンケート調査。内容では化学予防者は該当しないことを明記し、該当症例の存在に関わらず回答を求めた。調査は2001年4-5月に実施。【結果】回収状況：回答医療機関数は1228施設(回収率51.8%)。小児結核患者有りと回答された症例数は103例(同5年間の新登録患者数173例に対する割合は60%)。うち30例は化学予防者、重複者、ツ反の副反応者等で除外し、小児結核発病者と考えられた症例は回答症例者103例中の73例(71%)。

以下にこの73例に対しする分析を記載する。73例中予防法上の登録がなされていなかった症例が4例(6%)存在。年齢は0-4歳37例、5-9歳11例、10-14歳25例。病型(重複有)は肺結核48例、肺門リンパ節結核16例、胸膜炎12例、髄膜炎4例、粟粒結核4例等。結核既往有り2例、基礎疾患は白血病、慢性肉芽腫症等が3例。予防内服歴有りが11例(15%)。うち経過把握者5例は不規則服薬か中断者。感染源は44例(60%)に確認され、父、母、祖父母等の身近な親族が多かった。ツベルクリン反応は水疱18例(24%)、壊死5例(7%)等の強陽性者が40例(55%)。BCG接種歴を有する者が39例(53%)、とりわけ0-4歳では38例中10例(26%)。結核菌検査は27例(23%)で菌陽性。投薬処方はINH,RFP,PZAを含む処方が46例(63%)、副作用は15例(21%)に認められ、肝機能異常6例(8%)、尿酸値上昇3例(4%)等。治療中断者、治療終了後の再発者は認めず。

【まとめ】小児結核児と回答された者は登録者中の60%、小児結核児73例中4例(6%)は予防法上の未登録者。髄膜炎や粟粒結核等の重症結核児が未だ跡を絶っていなかった。予防内服歴を有する者が15%存在し確実な予防内服指導が必要。乳幼児のBCG接種歴は26%で未接種者に発病者が多かった。菌検査、治療状況は概ね良好な結果であった。

「結核発生動向調査システム」におけるコホート情報の問題点について

○山内 祐子・小林 典子・山下 武子・森 亨（結核予防会結核研究所）

【目的】平成10年から「結核発生動向調査システム」に治療経過情報の入出力機能が付加された。これは一定期間に登録された結核患者の治療成績をWHOが定式化したコホート分析の基準に基づいて判定し、集計するものである。このシステムの導入に先立ち、結核研究所では全国県市(東京都・福岡市を除く)の「コホート観察調査」(平成7年~10年)を支援し、同様の患者情報を質問紙で収集し、分析を行った。これを電算化したのが本システムである。この研究はこの電算システムの設計にあたりシステムの治療成績判定のアルゴリズムが上記調査におけるものと適合しているか否かを検討するものである。

【方法】コホート観察調査(A)と結核発生動向調査システム(B)のアルゴリズムを比較し、さらに調査A(46道府県11指定都市分)で集められたデータを、両様のアルゴリズムで集計を行い、結果を比較する。

【結果】A、B両者で治療成績判定のアルゴリズムの相違点としては、①「肺結核」の定義、②分析対象(BではINH+RFPを含む治療方式のみを対象)、③治療期間が9ヶ月、6ヶ月のいずれとするかの適応基準、④菌所見判定のため治療期間の分け方、⑤Aは塗抹所見のみで分析、Bは培養中心、⑥死亡・中断：Aは期間内に判断、Bでは治療継続状況で確認、などがあげられる。平成6~7年調査(A)での成績と今回試算(B)の結果は以下の通り(カッコ内がB)。治療成功84.2%(85.5)、治療失敗2.6%(3.5)、脱落・中断4.3%(4.1)、死亡8.9%(7.0)であった。同様に平成8年については、順に83.9%(84.5)、2.6%(3.7)、4.4%(4.0)、9.2%(7.7)であった。このように両者は比較的良好に一致しており、判定基準がかなり頑健性に富むことが確認された。

【まとめ】今後はコホートの治療経過情報をもれなく入力し、出力を患者管理業務に活用することが期待される。

在宅結核検診のネットワークづくり—第2報—

○後藤史子 神林綾子 黒木美弥(千葉県柏保健所)
矢部勤 鈴木公典(結核予防会千葉県支部)

1. はじめに

柏保健所は、在宅でのX線検査のネットワークづくりを推進しているところである。今年度の事業実績と事業効果について昨年に引き続いて報告する。

2. 方法 モデル事業の実施

1) 在宅療養者等結核検診検討委員会(平成12年5月～)保健所・市町・医療(市立病院、民間4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し、在宅でのX線検査について検討している。

2) 「在宅結核検診」の実施

要介護者及びその介護者で諸事情のため結核定期健康診断が受けられない者や医師が診断上、必要と認めた者を対象に、医師の指示のもと柏保健所が、在宅結核検診を実施。市立病院が画像のデジタル処理を行い高画質なX線写真を供給。医師会、結核予防会千葉県支部が二重読影を行った。

3. 結果(平成13年10月末現在)

1) 実施人数 171人(療養者97人・介護者74人)

2) 肺野所見71人(42%)、結核所見47人(24%)、結核性以外の呼吸器所見13人(8%)、その他12人(7%)

3) 結核所見病型別内訳

Ⅱ型2人、Ⅲ型0人、Ⅳ型0人、Ⅴ型33人、PL9人、OP2人

4) [症例1] 病型bⅡ2 G7号 培養2+

過去に結核患者の家族内発生あり。有症状であったが、閉じこもりのため検診長期未受診であった。

[症例2] 病型bⅡ2 G0号 培養中

要介護5の介護者。咳が1年以上前からあり、時々血痰もあった。介護や医療不信のため、長期未受診であった。

5) その他の事業効果として、管内一市では従来の結核健診のスタイルに適応できない者へサービス提供の必要性を認識し、在宅健診を結核健診の拡充事業として計画し始めている。また、居宅支援事業を行っている管内一医療機関で、来年度から新規事業として在宅療養者等への結核検診サービスを実施する予定となっている。

4. 考察

モデル事業開始から2年が経過するが、関係機関の中で、意識改革のみならず、高齢者結核対策の一つの手段として選択され具体的な動きがみられはじめている。

昨年に続き、喀痰塗抹陽性患者の発見もあり、結核の早期発見、集団感染対策として非常に有効であるのは間違いない。今後も、地域でのネットワーク形成・基盤整備を積極的に推進していく。

大阪府における野宿生活者に対する結核検診

○田村嘉孝(大阪府感染症・難病対策課)・大湊 茂
(大東府民健康プラザ)・金田しのぶ(豊中府民健康プラザ)・松下彰宏(東大阪市保健所)

[はじめに] 近年のわが国では、結核罹患率の地域格差が増大していることが指摘されている。この要因として、過去のまん延状況の影響とともに、結核罹患率の高い高齢者や社会経済的弱者の地域的な分布の偏りが関与していると言われている。特に、社会経済的弱者の結核は大阪地域の大きな課題のひとつとなっている。

[目的] 大阪府内(大阪市、堺市を除く)の野宿生活者における結核まん延状況を把握するため、結核検診を実施する。加えて、発見患者後の治療継続に関わる生活支援策等について、福祉部署との連携体制を構築し、治療終了に向け積極的に対応する。

[方法] 平成13年度の大阪府野宿生活者実態調査の結果、府内の野宿生活者は611名であった。このうち、公園・河川地域など比較的集団として検診可能な地域の野宿生活者を対象とし、保健所の小型胸部X線検診車を用い定期外結核検診を実施した。また、事前に検診実施地域の関係機関(当課・府福祉担当課・保健所・所管市町村福祉担当課・土木事務所など地域所管部署・近隣結核病院など)と、会議などを通じ、発見患者治療支援のための連携体制の構築を図った。

[結果及び考察] 平成13年5月～11月(述べ6日間)に、公園3箇所、河川・臨海地域1箇所で検診を実施した。当該地域の野宿生活者は184名であり、受診者は89名(受診率48.4%)であった。受診者属性は、男87名、女2名、平均年齢55.8歳(35-73歳)であった。5年以内の胸部X線検査受診率は34.5%であり、結核の既往歴を有するものは6.0%であった。判定結果では、活動性肺結核が3名(発見率3.4%)と高率であった。その他疾患で入院治療を要するものも2名あり、要医療者は計5.6%であり、野宿生活者の健康状況が不良であることが確認された。活動性結核の3名は、保健所が受診勧奨を行い、市町村福祉担当課の支援も得て、協力結核病院に入院し、全例治療開始とすることができた。今後は治療終了まで、関係機関の連携のもと生活保護や就労支援などの生活支援体制も含めた、治療支援対策を展開する予定である。

[結論] 野宿生活者の結核患者発見率は3.4%と高率であり、ハイリスク者であることが確認された。発見患者の治療継続には、治療支援・生活支援が必要であり、関係機関の協力・連携が必須と考えられた。

CR 撮影による胸部検診と間接撮影による胸部検診の比較検討

○渡辺励子・猪狩英俊・栗山喬之（千葉大学呼吸器内科）・矢部 勤・角南祐子・鈴木公典・志村昭光（結核予防会千葉県支部）

〔背景〕 胸部検診は、従来の結核検診から肺癌検診としての重要度が強調され、現在では胸部 CT 検診の有用性が広く論じられるようになった。しかしながら、CT 検診は、読影医師の確保、設備投資、費用等の問題で広く普及するには至っていない。一方で、デジタル画像処理の普及により、CR 撮影での胸部検診も行われるようになった。しかし CR 検診と、他の方法による検診との比較検討は十分にされておらず、胸部 CR 検診の位置づけは不明確である。

〔目的〕 胸部 CR 検診と間接撮影による胸部検診を比較し、CR 検診の有用性を検証する。

〔対象〕 某事業所における平成 10 年度の間接撮影による胸部検診（間接）と平成 12 年度の CR 撮影による胸部検診（CR）を比較検討した。間接受診者は、11317 名（男：女=8661 名：2656 名）、CR 受診者は、9452 名（男：女=7356 名：2096 名）であった。〔結果〕 間接受診者：要精検率は、1.74%（197 名）だった。活動性結核 1 名、肺癌 1 名が診断された。また、その他の呼吸器疾患が 24 名、循環器疾患 2 名が診断された。要精検者のうち、異常を認めなかったのは 94 名（47.7%）であった。

CR 受診者：要精検率は、1.99%（188 名）であった。うち、精検の結果、活動性結核 1 名、肺癌 1 名が診断され治療を受けた。肺癌疑いは 3 名で、現在精査中である。また、その他の呼吸器疾患が 5 名、循環器疾患 1 名が診断された。要精検者のうち、異常を認めなかったのは 39 名（20.7%）であった。

間接撮影、直接撮影、CR 撮影によるフィルム評価もあわせて検討した。また、CR では間接撮影から直接撮影までのステップが行われることになり、時間の短縮がはかられた。

〔結論〕 CR 撮影による胸部検診は、間接撮影による胸部検診とほぼ同等の要精検率であった。CR 撮影では、画像処理やフィルム精度の点で利便性がある可能性が考えられた。

reikohgw@insei.m.chiba-u.ac.jp

リフト付き胸部検診車による施設検診について

○七井 康夫（和歌山県岩出保健所）・中谷 武志（和歌山県高野口保健所）

〔目的〕 全国的に施設等における集団感染事例が増加傾向にあり、その原因の一つとして、既感染者の集団である高齢者と未感染者の集団である若年者との同居関係があげられる。このような状況を踏まえて、従来の検診車では定期健診の実施が困難であった車椅子や寝たきりの人を対象としたリフト付き胸部検診車を導入し、高齢者の結核の早期発見を目的とした定期検診を実施したので報告する。

〔方法〕 リフト付き結核検診車の紹介パンフレットを作成し管内の老人福祉施設に対して周知を図るとともに、検診希望を募った。配車については県下 7 保健所管内を 2 ブロックに分け、それぞれに検診基地保健所 1 ヶ所設けることにした。検診車の配車期間は上半期（4 月～9 月）、下半期（10 月～3 月）とし各ブロックに集中的に配車することとした。検診対象者は直立静止が困難等で従来の検診車による検診を受診できなかった老人福祉施設利用者等とし、結核対策特別促進事業として無料で県内約 4,000 人程度を目標とし実施した。

〔結果〕 当所を検診基地保健所とした近隣 4 保健所管内で平成 13 年 8 月 15 日現在の検診受診者の内訳は、特別養護老人ホーム 10 施設 509 人、養護老人ホーム 1 施設 91 人、介護老人保健施設 1 施設 23 人、デイサービスセンター 3 施設 27 人、救護施設 1 施設 178 人で計 828 人であり（男性 236 人 平均年齢：71.1 歳、女性 592 人 平均年齢：81.7 歳）、有所見者は 279 人（33.7%）、要精密検査者は 109 人（13.2%）であった。精密検査受診者はそのうち 109 人（精検受診率 100%）であったが、現時点では結核患者は発見されていない。

〔考察〕 今回の検診では受診者 828 人の平均年齢が 78.7 歳で、肺結核等の既往歴を有する者もあり、有所見率、要精検率とも高率であった。本検診は初めての試みであり比較読影のための過去のフィルムがないことが一つの要因であると考えられる。今後検診を積み重ね比較を行っていくことでよりの確な判定が可能になり、早期発見に有用であると思われる。

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2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)、黒田恵美 (和歌山市保健所)、笠松美恵 (和歌山市西保健センター)

【背景】12年度から、医療機関の結核診断精度向上と結核診査協議会(以下、診査会)の機能強化を目的として委員会を設置し、診査会における新登録肺結核患者の診断精度を検討している。その中で、診査会前の保健所での事前準備の不備と各診査会の診査基準のばらつきが問題となったため、事前確認事項及び診査基準を協議し作成した。特に、菌陰性で肺結核の診断根拠に乏しい事例については「3か月承認」とし、その後の検査結果等により診査会で再検討することとした。

【目的】13年度、保健所での事前準備と診査基準の統一で、新登録肺結核患者の診査精度に変化がみられたか実態を把握するため検討を行ったので報告する。

【方法】前年と同じ方法(結核 Vol76:p306,2001)で、13年4～6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か月の時点で調査票を作成し、主に菌陰性の症例14例を検討した。

【結果】結核の確定診断ができない症例は13例(17.8%)であり、その理由は保健所における菌検査情報の不足8例、画像の不足5例(重複あり)と、診査会で検討不十分5例であった。診査会で「3か月承認」となった症例は5例で、6か月承認されたが委員会で「3か月承認」にすべきとされた症例は4例であった。「3か月承認」症例中2例は継続申請がなく、保健所でも本委員会まで把握しておらず、1例はINH単独治療であり、1例は確定診断されないまま治療を終了していた。

【考察と結論】保健所での事前準備の充実や、診査基準の統一化を図った結果、結核の確定診断ができない事例は前回21.9%に比べ17.8%と減少した。一方で診断的治療の「3か月承認」が増えたが、継続申請のないまま保健所が未把握であったことは問題点であり、要治療患者の治療中断例増加につながる事が懸念される。保健所は3か月後の検査結果等の情報を適切に把握し、診査会にフィードバックして再検討することが重要である。また、継続申請された症例が情報不足のまま承認されている状況もあり、今後継続申請の検討を行うことで明らかにしなければならない。

四国における肺結核治療の現状

ー 第2回四国呼吸器ネットワーク会議よりー

○阿部聖裕・西村一孝・市木拓・石丸早苗・門脇徹(国療愛媛) 森健一・杉本友則(国療東徳島) 大西隆行(国療高松) 元木徳治・大串文隆(国立高知)

【目的】再興感染症として肺結核が注目されているが、患者の高齢化、集団感染、多剤耐性の治療、入院期間、液体培地の使用に伴う問題、病床の運営など悩みは尽きない。今回私達は第2回四国呼吸器ネットワーク会議を通じて、結核病床を有する国立病院・療養所の現状、問題点を明らかにした。

【方法・結果】本ネットワークに属する国療徳島、国療高松、国立高知および国療愛媛の4施設の現状をまとめた。結核病棟病床数は合わせて290床で、うち活動性肺結核病床数は192床、さらに多剤耐性結核病床数は79床であった。平成13年9月1日現在の活動性肺結核の病床に入院している患者数は134人で70%の病床占拠率であった。内、多剤耐性結核患者は10人であった。入院患者の在院日数に関しては、施設によって差は認めるが、2-3か月または3-4か月がピークであった。一方、6か月以上の入院が16%に認められた。退院の判定に関しては、やはり施設間により多少の差はあるが喀痰陰性が1回および培養陰性1回で行われることが多かった。抗酸菌同定に関しては液体培地の陽性率が高くなることによって、固形培地と液体培地を併用している施設が多く、特に退院の判定に苦慮することが指摘された。

【考案】結核の緊急事態宣言が出され、患者数減少の頭打ちが指摘されているが、この4施設の活動性肺結核病床での患者の占める割合は異なった調査時期をみても50-80%程度で、決して増加傾向にはないのが現状であった。これは東京や大阪などの大都市との違いであり、同様に多剤耐性結核患者の数にも現れている。それに加えて入院日数の短縮傾向も大きな要因であると考えられる。治療に関しては入院管理により適切に行われていると考えられるが、抗酸菌の同定、培養方法にも施設間での差があり、またその判断にも共通の認識が必要であると思われた。

【結論】私達は結核患者の診断・治療・管理とともに病棟の有効な利用にも今後新しい対応が必要になるものと考える。

mabe@ehime-nh.go.jp

Email:MHD00055@nifty.ne.jp

結核発生動向調査における治療失敗例の検討

○ 大森正子、和田雅子、内村和広（結核予防会結核研究所）

【目的】結核発生動向調査におけるコホート法による治療成績の精度向上を目的に、治療失敗率について特に菌検査情報の面から検討する。

【資料と方法】平成11年、12年の結核発生動向調査年報を用いた。対象は平成10年、11年に新規に登録された肺結核患者（標準化療方式）70,171名のうち、治療成績評価のための情報（コホート情報）が入力されていた35,670名（50.8%）である。ちなみに喀痰塗抹陽性初回治療者のコホート情報入力割合は45.1%である。

【結果と考察】治療成績が評価可能であった患者のうち治療失敗と判断された例は、肺結核35,670名中967名（2.7%）、喀痰塗抹陽性初回治療9,983名中688名（6.9%）であった。結核発生動向調査では、治療開始後菌検査情報に基づき、6ヶ月評価対象者の場合は4～6ヶ月後、9ヶ月評価対象者の場合は5～9ヵ月後のいずれかの菌検査結果が、「培養陽性」「培養陰性が確認されない場合には塗抹陽性」であれば自動的に治療失敗と判定される。

6ヶ月評価対象者で登録時に排菌が確認され、4～6ヵ月後の菌検査結果で治療失敗と判定された557名について、治療開始後菌検査結果をみた。その結果1ヵ月後から6ヵ月後にかけて、培養陽性であった者の割合は74.1%、57.5%、35.0%、34.3%、15.8%、13.8%であったのに対し、塗抹のみ陽性の者の割合は4.1%、3.6%、9.7%、36.1%、27.6%、7.7%であった。特に4ヶ月目、5ヶ月目で塗抹のみ陽性のために治療失敗と判定された例が多かった。これらの中には培養検査結果が確認され陰性と入力されていれば、治療失敗とはならなかった例も含まれている。今回の結果から、治療失敗率には保健所における菌検査情報の把握と入力状況の影響も少なからず働いていることが示唆された。保健所における適切な菌検査情報の把握と入力が求められる。

E-mail:ohmori@jata.or.jp

小樽市におけるBCG個別接種化の精度管理（第1報）

○ 廣田 英夫（小樽市保健所）

【目的】小樽市では平成7年4月、乳幼児のBCG接種をそれまで保健所で行っていた集団接種から医療機関委託による個別接種に変更した。個別接種による技術のバラツキを防ぎ、集団接種と変わらない免疫付与を維持するために精度管理を行った。

【方法】①平成8年6月から3歳児健診受診時にBCG針痕数調査を開始し、集団接種と個別接種で針痕数の変化を観察した。統計処理に当たっては接種後経過時間を考慮して、1歳未満で接種された児のみを対象にした。②市内小学校入学時のツベルクリン反応陽性率の経年的変化を観察した。③平成7年2月より保健所主催の結核医療技術者講習会を市内医療機関の医師及び看護職を対象に定期的に開催した。

【結果】平成5年6月～平成6年3月生れの「集団接種群」597人と平成7年4月～平成8年3月生れの「個別接種群」739人の比較で、針痕数の平均はそれぞれ 16.1 ± 3.4 、 14.7 ± 5.0 と「集団接種群」よりも「個別接種群」で少なかった（ $p < 0.005$ ）。また、針痕数15個以上の割合も81.2%から69.7%へと低下していた（ $p < 0.005$ ）。小学校入学時のツベルクリン反応については、平成5年4月2日～平成6年4月1日生れの平成12年度入学者＝「集団接種群」1060人の陽性率60.75%と、平成6年4月2日～平成7年4月1日生れの平成13年度入学者＝「集団接種・個別接種混合群」1041人の陽性率59.17%との間で差はなかった。完全「個別接種群」との比較は、平成14年度入学予定者のツベルクリン反応の結果が出た時点で検討したい。医療技術者講習会では、結核の最新の話題についての講演にあわせて、ツベルクリン反応・BCGの実技講習を行っており毎回100人前後の参加がある。

【結語】BCGの個別接種化に当たっては、幼児健診時の針痕数調査、小学校入学時のツベルクリン陽性率の観察が精度管理上有用である。今後は調査結果を委託医療機関へフィードバックしていくことが必要と考える。
Email:hideo-paradise@est.hi-ho.ne.jp

結核集団感染における定期外健康診断データベースの有用性

○伊礼壬紀夫、比喜啓子、比喜恵美子、知念金子
(沖縄県北部保健所)

【目的】結核集団感染時の定期外健診において、自主開発したデータ・ベース(以下DB)の有用性を検討する。
【方法】従来の定期外健診の作業分析を行い、ファイルメーカー社のファイルメーカープロv.4.1を利用して職員でDBを作成した。2001年1月の管内某高校で発生した集団感染事例への対応の際に本DBを活用し、効果的なDBのあり方と活用方法を分析して今後の方向性を検討した。

【結果】DBは、定期外健診の効率的かつ効果的实施(業務の効率化、業務精度の向上、意思決定の迅速化)、クライアント(受診者や関係者)へのサービス向上、職員の直接的対人業務時間の確保、業務評価への活用を目的に自主作成中のものを使用した。DBを利用することによってデータの重複記載を避けるとともに検索機能を活用し、また、各種書類の様式化により効率的に報告書や資料が作成できた。さらに、患者DBや紹介状DBも作成して定期外健診DBとリンクを設定し、情報を統一化した。また、所内LANを通してネットワークからアクセスできるようにし、セキュリティのためにパスワードによるアクセス権の設定を行った。DB活用の成果として、業務の迅速化(検診結果の把握、方針の決定、受診者や学校への結果説明・報告等)、業務精度の向上(各種条件に応じた検診対象者の的確な把握と情報整理)、クライアント・サービスの向上(受診者への個別結果報告、学校への報告、管轄外保健所への連絡等)、簡易集計(検査件数、検査結果別集計等)が効率的に行われ、十分とは言えないまでも職員の直接的対人サービス時間の確保が可能となった。

【課題】①入力作業の効率化:ネットワークを利用した複数担当者の入力等。②可能な限り台帳管理システムからDBシステムへ移行。③業務への一層の活用:各種検討会、受付台帳機能等。④トータル結核業務パッケージへの発展:紹介状DB、患者記録DB、結核診査会DB(いずれも試用中)を包括してリレーショナルDBとして開発。⑤沖縄県内全保健所での活用。⑥既存の結核サーベイランス・システムとの連動の模索。⑦集計機能の強化。⑧定期的なバージョン・アップ。
E-mail: mielay@mac.com

若年者のアルバイトを中心としたファーストフード店で発生した集団感染の一例

○小竹桃子 大地まさ代 土屋三紀(板橋健康福祉センター) 大井 照(板橋区保健所長)

【目的】近年若年でしかも出入りの激しいアルバイトや派遣社員が多く働いている職場が増加し、そのような職場で結核患者が発生した場合、接触者の把握が困難な事例を数多く経験する。今回高校生のアルバイトを中心としたファーストフード店での集団感染を経験したので報告する。【事例】初発患者は、42歳男性。ファーストフード店店長。平成13年5月半ばから咳、6月より食欲不振、体重減少あるも抜歯をしたせいと思っていた。8月頃から全身倦怠感著明となり、8月10日大学病院受診、即日入院となった。喀痰塗抹検査にてガフキー8号、学会分類bⅡ2、感染危険度指数は24と最重要であった。8月28日管轄保健所から、初発患者の勤務先に対する接触者検診の依頼があった。職場の調査により、検診対象者は、初発患者の店長という立場上事務所や店内にも出入りし接触状況に差をつけられないことから、高校生を中心としたアルバイト67名、職員5名、合計72名となった。2ヶ月後の検診の結果、1名(17歳)が胸部X-Pにより肺結核(塗抹陰性、培養検中)と診断され、18名が予防内服(5名が予防内服拒否)となり、集団感染の報告を行った。その後初発患者のINH耐性が判明し、予防内服はRFPで行っている。【考察】今回検診の対象となった72名中34名が高校生であり、学校等の接触者検診と違い、本人・保護者への説明会やツ反応検査の場の設定が、時間的にも物理的にも難しく、学校以外での学生の接触者検診の困難さを実感した。また、退職者も20名おり、検診の受診率の低下が懸念された。しかし、今回は何度も本社の職員と話し合い、両者の意志の疎通をはかることができ、その結果退職者にも積極的に検診を奨励してもらい、ほぼ全員の検診を比較的早期に終えることができた。また店側が個別に家を訪問するという対応で、保健所への苦情は一件もなかった。職員の出入りの多い接触者検診では、その職場の協力体制が重要であることを痛感した。また、今回の反省点として、1名の発病者が発見されたことから、発症から登録までが長く、尚且つ高校生等若年者が多い接触者検診では登録直後の検診も検討するべきであった、と思われた。E-mail: itake@city. itabashi. tokyo. jp

当院医療従事者における結核院内感染の現状

○ 二宮 清・田尾義昭・宮崎正之（国立療養所福岡東病院）

当院は平成13年現在で結核病床100床を含む定床600床、職員数500名を有する国立療養所である。年間200数十名の排菌患者が外来を受診し、結核病棟へ入院する。結核患者の手術件数は、骨・関節結核を含め、年に十数件程度ある。これらの医療環境のもとで昭和60年以降発生し、労災と認定された当院医療従事者13名の結核感染発病者についてまとめた。性別は女性12例、男性1例であり、年齢は20歳代5人、30歳代6人、40歳代1人、50歳代1人であった。職種は看護婦10人、医事受付2人、給食職員1人であった。基礎疾患を持っていたのは1人（潰瘍性大腸炎で副腎皮質ホルモン服用中）であった。発見のきっかけは8人が定期検診により、5人が症状出現であり、症状は咳3人、発熱2人であった。結核菌が検出されたのは8例であり、喀痰中に菌検出を認めたのは、5例（塗抹2例、培養のみ3例）であり、気管支鏡検査で菌検出2例、リンパ節穿刺にて1例であった。感染経路は空気感染が12例、経皮感染（アトピー併発）が1例であり、感染源が特定されたのは1例であった。病型は肺結核11例、胸膜炎1例、リンパ節結核1例であった。胸部X線検査では12例に陰影がみられ、浸潤影6例、結節影3例、空洞影2例、胸膜炎1例であった。結核菌が検出された8例の感受性検査では感受性菌7例、耐性菌1例であった。治療は、リンパ節摘出術を併用した1例を含め抗結核剤2剤から4剤が使用され治癒した。再発は2例にみられた。Email:ninomiyk@fukuokaehosp.go.jp

当院における、新規登録結核患者のRFLP分析 —第1報—

○阿野裕美・森山和郎・松本智成・谷川信子
鳥羽宏和・高嶋哲也・菊井正紀・露口泉夫
(大阪府立羽曳野病院)

【目的】結核菌挿入断片(IS)6110をプローブとしたRFLP分析は、結核菌感染源追跡のための疫学調査をはじめ、再発と再感染の識別、感染様式・流行菌株の解析など、様々な分野に応用され大きな成果を上げている。当院でも2001年1月より、新たに結核菌が検出された全入院患者および外来患者についてRFLP分析を開始した。その目的は、院内感染防止や検査時点でのクロスコンタミネーションの証明に役立てるばかりでなく、当該地域における感染様式・感染経路の解明にも資するものである。今回は、2001年1月～6月の6ヶ月間・226名の患者について、RFLP分析を行った結果を報告する。

【方法】該当期間内に結核菌培養依頼があり、間接薬剤感受性試験を実施した患者の菌株を用いた。ビードビーター法でDNAを精製・抽出し、制限酵素 *Pvu*II で切断した。処理したDNAをアガロースゲル電気泳動し、DIGラベリングIS6110プローブを用いてサザンハイブリダイゼーションを行い、RFLPパターンを検出した。

【結果】全226名のうち、11月現在までに分析を終えた143名の内訳は、男性101名(平均年齢56.6才)、女性42名(平均年齢52.5歳)で、住所地域は大阪市50名、大阪市以外の大阪府下83名、他府県10名であった。治療歴は、初回治療71%、再治療25%で、薬剤感受性パターンは、感受性120名(84%)、INH+RFP+X耐性10名、INH+(RFP以外の)X耐性7名、SM単独耐性6名であった。

IS6110コピー数の分布パターンは1～21本であり、10本にピークが見られた。1バンドパターン当たりの患者数は、結核蔓延状況下にあるアフリカ諸国では1.6人前後で、結核が沈静化しているオランダでは1.1人であるが、当院のバンドパターンは134で、1バンドパターン当たりの患者数は1.07人となり、10歳から29歳の若年齢層に限ると1.2人とやや高くなった。Similarity matricesも、同一地域内にしては類似度が低く、オランダに近いグラフを示した。クラスター形成は、7組(16名)にみられ、住所地が近いものが1組、職場に関連性があったものが1組、その他は当院のデータでは関連性がみられず、さらに詳しく調査する必要性が認められた。

また今回の検討中に、1999年に1回培養+となった後、23ヶ月間塗抹・培養-で、2001年に1回のみ培養+となった症例があった。この患者のRFLP分析結果は100%一致したので、再感染やコンタミよりも内因性再燃の可能性が高いことがわかった。今後さらに検討期間を延長してRFLP分析を行うことにより、当該地域における感染様式を解明し結核予防対策に役立てたいと考えている。

当院における結核患者の RFLP 分析

-第2報- 多剤耐性結核

○森山和郎・阿部裕美・松本智成・永井崇之・鳥羽宏和・高嶋哲也・菊井正紀・露口泉夫（大阪府立羽曳野病院）

【目的】多剤耐性結核は治療が困難であること、慢性排菌者における割合が高いこと(61.9%:H12年度結核緊急実態調査)などから、感染源として公衆衛生上大きな問題である。一方 RFLP 分析の登場によって結核菌株の鑑別についての有力な情報が得られるようになり、従来接触関係などの状況証拠にもつぱら頼ってきた感染源の調査方法が様変わりしつつある。今回、多剤耐性結核について RFLP 分析を行い、疫学的検討を加えたので報告する。

【方法】当院にて菌株が得られ、その菌が多剤耐性結核菌であることが確認された患者 126 名を対象とした。対象患者のうち保存菌株が確認され、培養にて RFLP 解析に必要な菌量の発育がみられたものについて、IS6110 を用いた RFLP 分析を行った。またカルテの記載内容等から、患者の性、年齢、住所、薬剤耐性、未治療耐性・獲得耐性の区別、入院歴の情報を得た。多剤耐性の定義は、少なくとも INH および RFP に耐性のあるものとした。また結核治療歴が無い場合であっても 1 ヶ月未満のものを未治療耐性、1 ヶ月以上の結核治療歴があるものを獲得耐性とした。

【結果】対象となる 126 名の患者のうち 11 月現在までに分析が終了した 90 名の内訳は男性 71 名、女性 19 名、平均年齢 58.8 歳、未治療耐性 19 名、獲得耐性が 72 名（1 名は治療歴不明）であった。INH、RFP、EB、SM の 4 剤についての耐性パターンについてみると INH、RFP のみ耐性が 18 名(20%)、4 剤全てに耐性が 42 名(46%)であった。IS6110 コピー数の分布は 1~20 本であり、10 本にピークが認められた。クラスター形成は 17 株であり、2 株が含まれるクラスターが 5 つ、3 株のクラスターが 1 つ、4 株のクラスターが 1 つであった。クラスター内の患者の中で明らかな接触歴が判明したのは 1 組であった。1 バンドパターンあたりの患者数は 1.13 であった。

【考察】今回の解析では 90 名中 17 名がクラスターを形成しており、別に報告する当院の新規登録結核患者の分析よりも 1 バンドパターンあたりの患者数は多かった。このことから、長期間排菌することが多い多剤耐性結核患者は、実際に通常の結核患者よりも感染源となっていることが示唆された。しかし、今回当院で得られた情報からだけでは感染源や感染経路が判明した例は少なかった。公衆衛生上多剤耐性結核患者の感染源や感染経路の解明は非常に重要であり、今後 1 病院だけでなく地域全体の多剤耐性結核患者の菌株の RFLP 分析を行い、感染源や感染経路の解明に役立てていく事が必要だと考えられた。

札幌市における RFLP 検査について

○三賢 雄・高橋恭子・高瀬愛子(札幌市保健所) 飛世 克之(国立療養所札幌南病院) 岸 不盡彌(北海道社会保険病院)

【目的】札幌市では、結核菌の遺伝子学的分析を行うことにより、集団発生時の感染源の特定等、感染様式が明らかになり、結核予防対策上意義が認められることから結核菌の RFLP 検査事業を開始した。

【対象および方法】平成 11 年 3 月~平成 13 年 4 月まで札幌市内の 2 医療機関に結核予防法 29 条により命令入所した患者から分離培養された検体のうち、患者の同意等が得られた 129 検体を札幌市衛生研究所で解析した。結核菌 DNA の解析は、小川培地上に発育した結核菌コロニーから DNA を抽出し、制限酵素 *Pvu* II により消化後、電気泳動を行った。メンブランフィルターに転写後、IS6110 をプローブに用いてハイブリダイゼーションを行った。

【結果と考察】129 株のパターン解析では、同一および類似（バンド 1 本の違い）パターンを示した検体が 11 パターン、40 検体あった。同一ではないが、バンド 1~3 本の違いの類似パターンが認められたものが 17 検体、他の検体と同一または類似のパターンが見られなかった検体が 72 検体あった。

同一パターンを示した 11 パターンの内、2 パターンはいずれも同居家族由来の菌株であり、家族内の感染であることが示された。別の 1 パターンは、6 人が同一パターンを示しており、病院内で発生した集団感染の患者 3 人が含まれ、この 3 人の感染源が同一であったことが明らかになったが、他の 3 人の患者に関しては、集団感染との関連性は疫学的に明らかではなく、感染経路は不明であった。

今回の結果では、同一パターンを示しながら、患者調査の中で疫学的な関連性が指摘出来ない患者が多数見られた。今後は、より詳細な患者調査を実施するとともに、全国的な菌株との比較の必要性についても検討する予定である。

E-mail: yuu.mitsubishi@city.sapporo.jp

101

結核菌 IS6110 と Spoligotyping 法を用いた本邦での外国人由来結核菌株のモニタリング

○高橋光良、伊藤佐生智、森亨、鹿住祐子、
浜崎園望、平野和重、阿部千代治

結核予防会結核研究所

【目的】結核症人口の約 1/3 が東南アジアに集中しており蔓延国からの結核感染伝播が懸念される。これまでに我々は、国別に特異的な遺伝子型が保存されていることを報告してきた。またコンピューター患者管理システムを用いて結核感染のモニタリングが有効であることも示した。今回アジア近隣からの遺伝子型の分布をモニタリングすることにより外国由来株が本邦における感染源として関与しているか否かを検討した。

【材料および方法】1992 年度より当所で分析した全国からの結核菌分離株約 3000 株、集団発生由来菌および事業所・家族内感染事例を対象にした。在日外国人から分離された結核菌株と東南アジア分離株で IS6110 と Spoligotyping を用いて国別に特異的な遺伝子型を解析してコンピューター解析により比較した。解析はゲノミックソリューション社のゲルプリントを使用した。

【結果および考察】世界的には IS6110 と Spoligotyping で解析した結果、北京ファミリー、フィリピーノファミリー、K ファミリーが報告されている。今回検討したファミリー体系ではモンゴル共和国、インド、インドネシア、ネパールソロモン共和国およびペルー内で新たなファミリーが検出された。各国に特異的なファミリーと在日外国人由来分離株との遺伝子型の類似指数は 80%以上であった。また、ヒトに病原性が高いファミリーとして考えられている北京ファミリーの分布はモンゴル共和国、韓国、中国および日本に多く検出された。解析の結果、低蔓延国からの外国人は日本で検出される遺伝子型が多く、蔓延国からの外国人は各国に特異的な遺伝子型であった。本邦で分離された菌との解析では外国人由来菌との比較では外国で検出される遺伝子型は稀であることが判った。しかし、いくつかの集団発生事例では外国で報告のある遺伝子型と高い類似性を保有していた。

102

RFLPが同一パターンを示した1クラスターの患者情報分析

○永山さなえ・池田 和子・宮里 達也（沖縄県中央保健所）

（目的）結核患者の感染経路は解明することが難しく、当保健所でも感染源らしき人が判明しているのは、平成 12 年の新規結核患者数 102 人（非定型を除く）中、13 人のわずか 17%であった。

沖縄県では、平成 8 年から結核患者、接触者への対応の質的な向上を目的に、結核菌 DNA 分析による地域結核管理改善事業を結核研究所、国立沖縄病院、沖縄県の協同により開始している。今回、RFLP が一致した比較的若いグループについて、患者情報から接触状況等の関連性を検討した。

（方法）RFLP が一致した 1996 年から 2001 年の結核患者の同一クラスターのビジュアル、病歴表、所定の調査表等の資料より接触状況を検討した。

（調査結果）発生地域は 9 例のうち 6 例は当保健所管内の N 市から、2 例は中部地域、1 例は南部地域からの発生であった。年齢層は管内は、10 代 1 例、20 代 3 例、40 代 1 例、60 代 1 例と若く、他の保健所の 3 例は 50 代、70 代及び 80 代とそれぞれ 1 例ずつの、中・高齢者であった。

職業はタクシー乗務員、パチンコ店員、アルバイト、セールス、ホテル事務、等のサービス業が多かった。発見動機は職場検診が 2 例、症状受診が 7 例である。発病の経過は、1996 年、最初に N 市のタクシー乗務員、主婦、中部地域の 50 代男性の 3 人で、1997 年には N 市の若いパチンコ店員と中部地域の高齢者、1998 年には、1997 年末から症状のある N 市の 20 代のアルバイトの 2 人、南部地域の高齢者の 3 人で、2000 年には管内の 40 代男性が発見されている。排菌量は G3 号以上が 5 例で、また、家族歴のあるのは 3 例という状況であった。管内の比較的若い年齢層を中心に検討したが、今回の資料からは明らかな、直接的接触状況の関連性を見出すことはできなかった。

今後の課題として、面接時の記録表の見直しや、沖縄病院との看護連携を定期的 to 実施し、詳細な患者情報の交換とおして、患者管理に役立てたい。

沖縄県で検出された結核菌株におけるRFLP分析の検討

○義田恵、崎山八郎

(沖縄県福祉保健部健康増進課)

【目的】沖縄県で検出された結核菌株に対して実施されたRFLP分析の結果とその患者背景を比較し、患者間の結核感染伝播の状況を検討する。

【方法】沖縄県では、1996年から県内で検出された結核菌株を結核研究所に送付し、結核菌RFLP分析を実施している。RFLP分析で同一クラスターと判断された患者について、保健所にある既存の記録から、保健婦により患者の接触歴、既往歴、職業、趣味、登録時情報等を調べてもらい、患者間の関連について検討した。

【結果】1996年から2001年8月までの分析件数は766件で、そのうち290件が2つ以上のクラスターを有し、61個のバンドパターンがみられた。その290件の登録時年齢は、10代6人、20代24人、30代20人、40代44人、50代42人、60代61人、70才以上93人、治療歴は、初回治療257人、再治療は23人、不明10人であった。また、過去の接触歴がわかった者は50人で、うち37人は2年以上前の接触歴であった。患者間の関連をみると、あらかじめ関連のわかっている特定の集団を除き、既存の患者情報ではクラスター構成する患者間の明らかな関連は同定できず、集団感染が推定される事例はなかった。なかには、パチンコや麻雀等の共通の趣味がある群、同じ職種が多い群、同時期に同病院に入院歴のある群等、関連を疑わせるものもあったが、詳細な情報が記録にないため関連性を推定するには至らなかった。

【考察と結論】患者初回面接は、患者の療養支援とともに感染症対策として接触者検診を確実に実施することを念頭において行っている。結核は他の感染症に比べて感染から発病までの期間が長いので、結核の感染経路の推定には、結核菌のクラスター分析に加えてケースの長期にわたる詳細な生活歴の聴取が必要となる。しかし、それはケースの過去の記憶に頼らざるを得ないこととプライバシー保護への配慮等からクラスター間の関連性を確認しにくい要因になっていると思われる。

これらを踏まえ情報収集方法の再検討と、将来的にクラスターが一致した時に接触状況が確認できるよう、患者情報及び接触者検診情報の保存が必要と考える。

肺結核症治療終了後の再発は内因性再燃か、外因性再感染か？RFLP分析による考察

○和田 雅子・高橋 光良・阿部 千代治・鹿住 祐子
(結核予防会結核研究所)・尾形 英雄(結核予防会複十字病院)

【目的】治療終了後の再発の要因はあまり解っていない。再発の原因が内因性再燃によるものか外因性再感染によるかは結核対策のために重要である。臨床諸事項と再発例の菌株でRFLP分析を行い外因性再感染がどの程度再発に影響を与えるか調べる。

【方法】複十字病院に入院治療を受けた肺結核初回治療例を対象として臨床諸事項を検討し、同時に治療開始時と再発時に得られた臨床分離株についてRFLP分析を行った。

【結果】1991年1月1日から1999年12月31日までに結核予防会複十字病院に入院し治療を開始された肺結核初回治療は1745例であった。治療終了した例は1312例で、このうち再排菌がみられ再発した例は31例であった。男性24例、女性7例、平均年齢はそれぞれ19.7歳と35.6歳であった。非再発例に比較すると男女比は3.4:1で男性がやや多かった。胃切除歴、ステロイド使用歴、悪性腫瘍合併、飲酒歴、肝疾患の既往などは再発とは関連がなかったが糖尿病合併例はその他の例に比較して有意に高い再発率であった(RR:4.59, 95%CI: 2.25<RR<9.40, P<0.0001)。また治療開始時の排菌数が塗抹G3以上(RR:3.68, 95%CI: 1.40<RR<9.69, P<0.01)、胸部X線学会病型I型は他の病型に比較すると再発率は有意に高かった(RR:7.60, 95%CI: 3.08<RR<18.74, P<0.0001)。薬剤感受性、副作用の有無、選択された治療薬剤による再発率の差はみられなかった。現在までに再発例10例のRFLP分析が終了しており、1例は治療開始時のRFLPパターンと再発時の菌のRFLPパターンが異なっており、外因性再感染による再発が疑われた。

【考察】今までの研究では再発の要因については不明であり、全身的免疫低下が再発の要因として考えられていたが、今回の研究で、治療開始時の排菌数の多い例、広範囲空洞例、糖尿病合併例は再発の危険が高いことが明らかになった。またRFLP分析によって糖尿病合併例の一例は再感染が疑われた。再発に関連がある因子はすべて宿主の免疫が低下している状態であると思われ、これらは再感染の危険も高いことが推測されるので、このような宿主に対しては再感染の防止対策をとる必要がある。

神戸市の結核指定医療機関における結核発見と院内感染
 防止対策について

○白井千香（神戸市保健所）

【目的】 結核の早期発見治療が院内感染防止のために重要なので、医療機関での結核発見の現状と病院における院内感染対策の整備状況を調査した。

【方法】 2001年2月に神戸市内の結核指定医療機関（病院107、診療所961）に郵送にて自記式アンケート調査を行った。回答は院内感染対策の責任者に記入するよう依頼した。

【結果】 1. 有効回収率は病院73%、診療所71%。
 2. 回答の概要 1) 病院78：過去1年間に結核患者を65%が1～19人、8%は20人以上発見、26%は発見無であったが菌検査は塗抹のみという病院もあった。治療は59%が塗抹陰性なら自施設で行う方針である。職員の結核発病は過去5年間に28%で経験していた。届出は94%が診断したら出すが、6%は紹介先に任せていた。院内感染対策委員会は100%設置していたが、結核対策マニュアルは78%、N95マスクは53%、採用時の2段階ツ反は45%、外来トリアージは28%、換気空調整備は26%に留まっていた。2) 診療所685：過去5年間に54%で結核患者を発見しており、症状に応じて80%以上で胸部レントゲン写真と喀痰検査を実施し、治療は32%で塗抹陰性ならば自施設で行う方針である。現に19%の診療所で予防内服を含めて抗結核薬を使用していた。職員の結核発病は1%で経験していた。届出は68%が診断したら出すが、28%は紹介先に任せ、4%はその他の回答であった。

【考察と結論】 罹患率の高い神戸市において外来受診者数が多い病院および一般診療所で結核患者の発見数が多く、結核の院内感染のリスクは高い。ただし治療は自施設で行わない指定医療機関もあり塗抹陰性に限り治療を行うのは病院の6割、診療所の3割なので、菌検査や画像診断の精度管理、標準的な医療基準の普及をいっそう進めなければならない。院内感染防止について各機関でリスクアセスメントを行い、院内感染対策委員会の活性化やマニュアルの見直し、換気設備の改善や充実を推進するよう、行政の支援や介入が必要である。患者発生後の事後措置のみならず届出の徹底や日常での結核診断・治療について指定医療機関の研修および相談や情報交換を円滑にしていきたい。

Email dfbv106@kcc.zaq.ne.jp

高齢者入所施設における結核感染予防対策の検討

○白石智佐子、矢部 勤、角南祐子、鈴木公典、
 志村昭光（結核予防会千葉県支部）

【目的】結核新登録患者のうち70歳以上の占める割合は平成10年35.0%、11年37.8%と増加し、医療機関や高齢者入所施設等からの集団感染事例も相次いで報告されている。このような状況から高齢者の入所する施設とそこに働く職員において結核発生と予防対策の現状を調査し、今後の老人福祉・保健施設における結核予防対策の一助とする。

【方法】平成13年1月に千葉県下350の老人福祉・保健施設に無記名のアンケート調査用紙を送付し、現状を分析した。尚、本調査は平成12年度千葉県結核対策特別促進事業として行った。

【結果】Ⅰ. 回答施設は209(59.7%)で、内訳は老人福祉施設(老人ホーム)160(特別養護99、軽費35、養護15、有料11)、老人保健施設49であった。Ⅱ. 院内感染防止体制として感染防止委員会の設置97、健康管理医の任命91、結核対策マニュアルの整備93といずれも約半数で、過去3年間に入所者からの結核発生有りは24であった。職員の勉強会実施は134であった。Ⅲ. 隔離室有りは95だが、感染者の室から他の室へ空気が流入しないような空調設備有りは36であった。

Ⅳ. 有症状の入所者にマスク装着は44で、職員のN95型マスクの知識有りは122に対し、N95型マスクの常備は21であった。Ⅴ. ①入所者：入所時X線検査は187、ツ反応は23で、そのうち二段階法は11であった。X線検査は年1回126、半年毎42、3ヶ月毎1で、有症状時25、不定期6であった。X線上結核性有所見者への菌検査実施は72であった。毎日健康状態の観察は182で、そのうち体重減少160、食欲低下114であった。呼吸器症状は本人の訴えや介護人の報告があった時観察が176であった。②職員：雇入れ時X線検査は191、ツ反応は52で、そのうち二段階法は27であった。ツ反応の結果、BCG接種は26、化学予防は13であった。定期的X線検査は206であった。

【まとめ】X線検査は入所者、職員に対しほとんどの施設で実施されていたが、院内感染防止体制、施設の環境整備、個人的対策はまだ不十分であり、早期に整備が必要と考えられた。

Email: inf-cent@cata.or.jp

当院職員における結核発病の現状

○秋田裕子・鈴木雅之・横田美紀・前野健・小笠原智彦（名古屋第二赤十字病院 呼吸器内科）
佐藤滋樹・新美岳（名古屋市立大学 第二内科）

〔目的〕最近結核の院内感染が問題となっており、医療従事者における感染、発病も報告されている。当院は救急医療を中心とする地域の基幹病院で結核病床30床、一般病床805床を有し、全職員数は1279名である。最近当院職員においても毎年結核の発病が見られており、今後の結核院内感染対策の手がかりを得るため、当院職員における結核発病の現状につき調査した。

〔方法〕1983年1月から2001年10月までの期間に当院職員で結核を発病した16例につき検討した。

〔結果〕男性2例、女性14例、発病時の平均年齢は32.6歳であった。年度別では1993年よりはほぼ毎年1—2例の発病が見られた。疾患内訳は肺結核13例、肺結核と結核性胸膜炎合併1例、肺結核と結核性リンパ節炎合併1例、結核性胸膜炎1例であった。発見動機は職員健診11例、有症状受診5例であった。発病時の年齢は20歳台8例、30歳台2例、40歳台6例で、入社5年以内に発病したものは8例であった。職種では看護婦10例、検査技師3例、医師1例、透析技師1例、看護助手1例で、呼吸器関連部門での発症が多かった。喀痰の抗酸菌塗抹陽性は3例であった。塗抹陰性13例のうち9例に気管支鏡が施行されており、8例が気管支鏡にて結核と診断し得た。胸部レントゲン所見では非空洞型が13例、空洞型2例であった。

〔考察〕当院職員の結核発病は入社後年数の少ない若い看護婦に多くみられ、今までの他施設からの報告と同様の傾向であった。職員健診での発見が半数以上を占め、健診発見例では塗抹陰性、非空洞型が多いことより、職員健診の受診を徹底して早期発見することが重要と思われた。当院では集団発生は認められなかったが、ほぼ定期的に発病者がみられ院内感染も疑われる。1999年以後、結核院内感染対策を強化しているのでその効果を注意深く見てゆきたい。

当所の結核外来感染対策について

○山中了子、内藤有紀子、岩淵英子、増山英則
杉田博宣（結核予防会第一健康相談所）

〔目的〕近年院内感染が多発し、各医療機関が感染対策を必要としている。今回当所の呼吸器（結核）外来を改装し、感染対策を施したのでその概要を報告する。

〔方法〕次の三点を念頭に置き対策を実践した。

1. 院内感染防止管理機構の樹立。2. 物理的感染防止策。3. 個人的感染防止策。

〔結果〕1. 感染対策委員会を立ち上げ感染防御対策の統括を行う事にした。2. 結核患者とその他の受診者の入口を別にした。外来を感染、非感染区域に二分し、空気の流れを非感染区域から感染区域へそしてヘパフィルターを介して外気へとし、感染区域を変動型陰圧に保ち、一時間に凡そ20回換気出来るように改装した。感染区域内に排痰ブースの設置。各診察室に紫外線灯を設置。また結核菌塗抹検査の場を区切り内部を陰圧とし、安全キャビネット内で検査出来るよう改装した。3. 全職員に二段階法でツ反応を行い、陰性者にはBCGを接種。咳を訴える患者にはサージカルマスクを着用してもらい55歳未満の職員はN-95マスクを着用。

〔考案〕大多数の塗抹陽性患者は入院治療が行われているが入院前に既に感染させているので入院は不必要だとの指摘もある。日本結核国家対策の見直しの中でも結核患者の入院治療は必要ないと勧告されている。従って今後塗抹陽性患者であっても外来で治療される頻度が増えると思われる。今回米国での院内感染対策の三つの柱に沿って外来診療の場を整えた。残念なことに感染区域内にX線撮影室が含まれておらず、咳の有る患者にはマスクを着用していただき非感染区域内で撮影していることとスペースの関係で車椅子に対応出来ない事などが今後の課題である。

〔結論〕入院設備を持たない結核外来診療の感染対策の実践について報告した。

ツベルクリン反応硬結測定 の指導効果と二段階ツベルクリン反応に関する検討

○猪狩英俊, 巽浩一郎, 栗山喬之(千葉大学医学部呼吸器内科) 黒田文伸(同 感染症管理治療部)

【背景】日本ではツベルクリン反応(ツ反応)の判定は発赤径を採用しているが, グローバルには硬結径である。千葉大学附属病院で 2000 年採用者に実施したツ反応では, 発赤は一峰性分布を示すのに対して, 硬結は 0~4mm と 15~19mm をピークとする二峰性分布を示した。硬結の計測技術に問題があると考えられた。【目的】ツ反応の計測技術向上をはかる。二段階ツ反応に及ぼす影響を検討する。【対象と方法】2001 年千葉大学附属病院新採用者を対象とした二段階ツ反応検査で, 測定を担当する呼吸器内科医師に対して, 硬結測定をボールペン法で実施することを指導した。10mm 以下の者に対しても mm 単位での計測を要求し, 安易に 0mm としないように指導した。2000 年の新採用者ツ反応をコントロールとした。いずれも 30 歳未満を検討対象とした。二段階ツ反応は発赤 40 mm 以下で硬結が 20mm 以下の者を対象とした。

【結果】発赤径の 5mm 階級ヒストグラムは, 2000 年と 2001 年の分布には有意差($p<0.05$)があった。2000 年のツ反応陰性率(発赤)は 14.3%, 2001 年は 7.7%であった。硬結径の 5mm 階級ヒストグラムでも, 両年間の分布には有意差($p<0.01$)があった。視覚的にも 2000 年は二峰性分布を示したのに対し, 2001 年には 10~14mm をピークとする一峰性分布を示した。2000 年のツ反応 10mm 未満(硬結)は 52.6%, 2001 年は 34.6%であり, 硬結径が 0mm と判定された者は, 2000 年は 42.6%, 2001 年は 16.3%であった。

二段階法によるブースター現象を比較した。発赤径では 2000 年と 2001 年では大きな変動はなかった。硬結径では, 2000 年は 4.4 ± 5.9 mm から 7.6 ± 6.0 mm に増大($p<0.01$)し, 二段階法の硬結も 7.9 ± 7.6 mm から 13.3 ± 7.5 mm へ増大($p<0.01$)した。【まとめ】ツ反応分布に差が生じたため, 計測技術の向上は評価しにくい。硬結径が安易に 0mm と判定されなくなり, 二峰性分布は改善した。硬結のブースター現象も大きくなった。以上より指導効果がみられたと考えられる。【結語】グローバルな視点にたてば, 硬結径を評価していく必要がある。発赤に硬結が加わることでよりの確な判断が可能になり, 院内感染対策上も有益な情報をもたらすと考えられる。計測技術の向上は必要である。

E-mail: igari@med.m.chiba-u.ac.jp

当院職員における二段階ツベルクリン反応検査施行後のツベルクリン反応の経時的变化

○矢野修一・*矢野真司・小林賀奈子・加藤和宏
齊藤慎爾

(国療松江病院呼吸器科、*結核予防会結核研究所)

【目的】当院職員に1999年に施行した二段階ツベルクリン反応検査施行1年後および2年後のツベルクリン反応(以下、ツ反)を観察し新たな感染の可能性がないかを検討した。【方法】当院の40歳未満の職員で1999年に施行した二段階ツ反検査の結果で強反応を示さなかった者(以下、弱反応群)53名において2001年8月までにBCG接種のなかった22名に対し二段階ツ反検査1年後及び2年後のツ反を追跡した。【結果】対象者22名の1999年度施行の二段階ツ反検査におけるツ反発赤径(T_2)は 15.5 ± 7.1 mm で, ツ反硬結径(T_2)は 10.9 ± 5.5 mm であった。二段階ツ反検査施行1年後に施行したツ反の発赤径(T_3)は 15.2 ± 8.3 mm で, ツ反硬結径(T_3)は 8.0 ± 5.6 mm であった。二段階ツ反検査施行2年後に施行したツ反の発赤径(T_4)は 17.5 ± 8.6 mm で, ツ反硬結径(T_4)は 7.5 ± 5.8 mm であった。発赤径、硬結径ともTukey-Kramerによる分散分析において有意な変化は認められなかった。今回検討した者において発赤径が30mm以上で前回に比較し10mm以上大きくなった者はいなかった。【考案】当院40歳未満の弱反応群において二段階ツ反検査施行後1年及び2年では明らかな発赤径、硬結径の増強は認めず、この2年間に新たな感染は発生していないと考えられた。【結論】二段階ツ反検査施行後毎年ツ反施行すれば新たな感染者の把握が可能である。

看護学生におけるツベルクリン反応の経時的観察

○重藤えり子・前田晃宏・横崎恭之（国立療養所
広島病院呼吸器科）・村上 功（野村病院）

【目的】BCG接種後のツ反応の変化、特に接種後の減弱と繰り返し検査による回復現象は結核の感染診断を困難にする。個人におけるツ反応の変化とその個人差を知ることにより、感染診断におけるツ反応の解釈に関する理解を深めることが出来ると考えた。

【方法と対象】平成7年から10年に看護学校に入学し、少なくとも入学時と卒業時の2回検査できた161名について、反応長径の変化を分析した。入学時1回目の反応径を T_1 、二段階法の2回目の反応径を T_2 、BCG接種2～4ヶ月後の反応径を T_B 、卒業時の反応径を T_G とし、それぞれの平均径と個人の変化のパターンを分類した。また発病者における過去と発病時の変化と比較した。

【結果】平均発赤径±標準偏差(mm)は、二段階法陰性でBCG接種をした群($n=10$)は $T_1:3.6\pm3.1$, $T_2:6.2\pm2.4$, $T_B:23.9\pm8.5$, $T_G:14.1\pm6.9$ 、1回法陰性でBCG接種を行った群($n=12$)は $T_1:4.0\pm3.5$, $T_B:19.8\pm5.8$, $T_G:16.3\pm7.6$ 、二段階法陽性であった群($n=40$)は $T_1:11.9\pm7.8$, $T_2:20.4\pm10.6$, $T_G:22.1\pm13.5$ 、入学時1回の検査であった群($n=99$)は $T_1:19.8\pm11.3$, $T_G:23.6\pm14.3$ であった。5mm以上の変動を有意とすると、個人における変化のパターンは、BCG接種者において $T_B\equiv T_G$ 9, $T_B>T_G$ 12, $T_B<T_G$ 1、BCG非接種二段階法実施で $T_2\equiv T_G$ 24, $T_2>T_G$ 6, $T_2<T_G$ 6、その他4、非実施では $T_1\equiv T_G$ 33, $T_1>T_G$ 22, $T_1<T_G$ 44（うち20mm以上増加11）であった。上記のうち発病者 T_1 15, T_2 21, T_G （発病時）72、上記以外の卒業生・職員等からの発病者発赤径の変化は15→105, 18→49, 24→68, 中等度陽性→80であった。

【考案・結論】BCG既接種者におけるツ反応変動の個人差は大きい、その変動に一定の傾向は認められた。発病者では反応径の増大が明らかであった。BCG接種後の反応は2年余の間に減弱する者が多かった。ツ反応検査1回法では再検時に反応増強することが多いが、二段階法後の変化は少なくその後の感染発病診断の判断基準としやすい。なお、硬結径についても分析を行い同様の傾向を得た。

Email:eriko@hirosima.hosp.go.jp

医療関係者によるツベルクリン反応自己計測の試み

○日野光紀、榎戸律子、田中庸介、上原隆志、柚 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センター）、工藤翔二（日本医科大学第四内科）

【目的】ツベルクリン反応（以下ツ反）二段階法の普及と共にその計測値が潜在的結核感染の診断に必要とされている。そのため医療関係者のツ反値の管理が重要となっている。しかし、一人の医療関係者が常に同一の判定者によって計測されるとは限らない。我々は医師間測定誤差を検討した。それと比較し、看護職員のツ反自己計測を検討した。

【対象・方法】（検討1）医療関係者10名を対象とし、ツ反を行い、4名の呼吸器内科医により独自に測定を行い医師間差の存在を検討した。（検討2）新規採用者109名に対しツ反二段階法を行った。初回反応の段階で測定方法を示すと共に、文書にてその測定方法を教育した。強反応者を省く対象者85名に二回目反応の自己測定を行わせ、一人の医師による計測値と比較することにより、医療従事者の自己計測の可否について検討した。さらに、6ヶ月後予告なしに計測値の自己管理の有無につき検索した。

【結果】（検討1）4名の医師の計測についてはChi-square test for Independenceにて発赤径 $p>0.9999$ 、硬結径 $p=0.5367$ と有意差なかった。（検討2）二回目反応医師測定値、（発赤径 $30.0\pm14.7\text{mm}$ ）（硬結径 7.8 ± 4.9 ）、自己測定値（発赤径 25.1 ± 15.8 ）（硬結径 9.3 ± 9.4 ）であり、発赤径には明らかな統計学的有意差を認めた。さらに、この85名のうち計測値を保存していた者は10%以下であった。

【考察】測定誤差は医師間での検討のごとくトレーニングにより改善可能であると考えても、医療関係者の一回の測定実技及び紙面による教育では十分なる効果は得られておらず、さらに自己測定を現実化するために指導する点につき検討を加えた。

肺抗酸菌感染症における FDG-PET 画像の検討

○ 出村芳樹・藤田匡邦・水野史朗・若林聖伸・鈴島慎吾・宮森勇（福井医科大学第3内科）石崎武志（同看護科）米倉義晴（同高エネルギー研究所）

（背景と目的）腫瘍細胞の高い解糖活性を反映して腫瘍に蓄積するグルコースの非生理的アナログである 2-deoxy-2[18F] fluoro-D-glucose (18FDG) とポジトロン CT(PET) を用いることより、腫瘍画像が得られ、肺癌を初めとする腫瘍性疾患に臨床応用が試みられており、これまでに当施設においても肺癌の腫瘍診断及び病期診断の有用性についても報告してきた。しかし、腫瘍診断の疑陽性の原因として肺抗酸菌感染症が最も多く、肺癌との鑑別点を含め、FDG-PET 検査における肺抗酸菌感染症の特徴を明らかにする必要があると考えられる。（方法と対象）当科において FDG-PET を施行した肺抗酸菌感染症 13 例を検討対象とした。そのうち 8 例においては 3 時間後の遅延像も観察し、種々の組織型の肺腫瘍やアスペルギローマ等の良性疾患と比較検討した。また同時期に施行した T1 シンチとの結果とも比較を行った。（結果）肺抗酸菌感染症の FDG-PET の SUV は平均値 5.75 で、その他の良性疾患や高分化腺癌に比べて高値であった。遅延像においても中分化癌とほぼ同様の変化を示し、その他の良性疾患と明らかに異なるものであった。

（考察）肺抗酸菌感染症の FDG-PET 像は遅延像を含めて中分化癌に類似するもので、その他の良性疾患との鑑別は可能と思われるが、診断においては CT の形態を考慮し中分化癌との鑑別を行う必要があると思われる。

難治性多剤耐性肺結核の胸部画像の経時的変化

○ 多田敦彦、坂口 基、松本 寛、川井治之、河田典子、木村五郎、吉永泰彦、竹内 誠、岡田千春、三島康男、宗田 良、高橋 清（国立療養所南岡山病院内科）

〔目的〕難治性多剤耐性肺結核の胸部画像の変化を経時的に観察し、その画像的特徴を検討する。

〔方法〕国立療養所南岡山病院内科において入院治療を行い治療にもかかわらず排菌が持続した難治性多剤耐性肺結核症例のうち5例の胸部画像を経時的に検討した。特に、多剤耐性になった後に出現した陰影の変化に注目して経過を追った。

〔結果〕症例1, 72歳男性。右胸郭成形術後。右上肺野に多房性空洞があった。右下肺野に新たに出現した粒状影の集合は小空洞を有する結節影となり、空洞の拡大とともに壁の菲薄化が認められた。左上肺野にも薄壁空洞が出現した。末期には浸潤影が左肺野に急速に拡大した。症例2, 60歳男性。両側上肺野に空洞影があった。左下肺野さらに右下肺野に新たに空洞影が出現し拡大するとともに薄壁空洞化した。末期には浸潤影が両側に出現した。症例3, 51歳男性。肺葉切除術後再発。左上肺野に出現した浸潤影は空洞を形成した。空洞は増大し壁はしだいに薄壁となった。左中下肺野には結節影、薄壁空洞影、気管支拡張像など多彩な陰影が出現した。症例4, 68歳男性。左上肺野の空洞陰影は徐々に壁が菲薄化した。新病変は9年間認められなかったが、空洞影がその下方に出現した。症例5, 84歳女性。元来あった散布を伴う薄壁空洞影は拡大した。網状影、多発粒状影は空洞を形成し拡大するとともに薄壁空洞になった。

〔考察〕難治性多剤耐性肺結核では以下の画像的特徴が考えられた。1, 当初は浸潤影、結節影、粒状影の集合などであったが薄壁空洞に進展するものが多かった。2, 薄壁空洞は排菌は持続するものの病状は安定している時期に形成される傾向が認められた。3, 病状が急速に悪化する時期には浸潤影が主体であった。4, 散布影は比較的少数であった。

薄壁空洞は多剤耐性結核菌の病原性の低下あるいは菌によって誘導される細胞性免疫が薬剤感受性結核菌と質的量的に異なることを反映している可能性が推察された。

115

気管支結核後の気管支狭窄に対するマルチスライスCTを用いたVirtual Bronchoscopyの有用性の検討

○^{1, 2}小河原光正・¹吉田亮・¹坂谷光則 (¹国立療養所近畿中央病院内科, ²同臨床研究センター)

〔目的〕気管支結核後遺症としての気管支狭窄の程度、範囲および末梢気管支の開存について、気管支ファイバースコープとともにマルチスライスCTによるVirtual Bronchoscopyを用いて比較検討した。

〔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。気管支ファイバースコープ(BF1T200, Olympus社製)による肉眼的観察とともに、マルチスライスCT (Light Speed Plus, 米国GE社製)を用いてthin slice CT scanを行い、付属ソフトを用いてVirtual bronchoscopy像を描画した。

〔結果〕3症例について検討した。症例1: 72歳, 女性。化療開始後3.5ヶ月。右B⁶入口部に狭窄を認め、気管支ファイバーはそれ以上挿入できなかった。Virtual Bronchoscopyでは狭窄部より末梢の気管支が開存していることを確認した。症例2: 78歳, 女性。56歳で気管支結核。気管支ファイバーでは左主気管支入口部に膜様狭窄を認め、それより末梢は観察不能であった。Virtual Bronchoscopyでは狭窄部より末梢はほぼ正常で、狭窄を認めなかった。症例3: 26歳, 女性。化療終了後1年。気管支ファイバーでは左主気管支に鉛管状の狭窄を認め、さらに左上葉気管支はピンホール状であった。左主気管支の鉛管状狭窄部に気管支ファイバーを挿入すると呼吸困難がきわめて強いので観察はごく短時間に限られた。Virtual Bronchoscopyでは、左上葉のピンホール状の狭窄より末梢の気管支の開存と、左下葉気管支はほぼ正常であることが確認された。

〔考察〕気管支結核後の気管支狭窄について粘膜の色調および性状は気管支ファイバースコープでなければ観察できなかったが、Virtual Bronchoscopyでは気管支ファイバーが通過できない高度な狭窄の末梢気管支を描出できること、気管支ファイバーでは角度的に観察困難な上葉支口、B⁶入口部の観察が可能であること、短時間で検査が終了すること、呼吸困難、咳嗽等を伴わず被検者の負担がきわめて軽いことが利点であった。

〔結論〕気管支結核後の気管支狭窄に対してVirtual Bronchoscopyは治療法の選択の検討に有用な検査と考えられた。

Email:ogawaram@kinchu.hosp.go.jp

116

肺結核症、肺MAC症に見られる結節のCT造影効果の検討

○ 佐藤敦夫、倉澤卓也、坪井知正、中谷光一、露口一成、池田雄史

国立療養所南京都病院呼吸器科

〔目的〕近年肺結節性病変の鑑別にボーラスCTによる結節の造影効果を測定する事が有用であることが報告された。諸家の報告では造影効果が20HU以上を悪性と判断した場合の感受性は95%前後、特異性70%前後であり、結節性病変の悪性か良性かを判断する有用な指標として活用されている。肺結核症、肺MAC症における結節の造影効果、その造影パターンの解析を行った。

〔方法〕オムニパーク100mlを2ml/secで急速静注し、病変部位のCT値を造影前、造影30秒後、120秒後、300秒後に測定。結節の造影効果、造影パターンを検討した。使用機種は日立W3000ADを用い、病変部位を5mmスライス厚で撮影。撮影終了後2mm厚にて再構成。再構成された画面で最大スライスを示した部位とその前後のスライスでCT値を計測した。

〔結果〕対象は肺結核症あるいは肺MAC症と診断された12症例14病変であり、肺結核症12病変、肺MAC症2病変であった。結節の平均径は長径1.99cm、短径1.74cmであり、造影前CT値24.9±2.8 HU、造影最高値CT値45.1±7.5 HUであった。造影効果の経時的变化では、30秒後8.1±5.2 HU、120秒後14.4±6.6 HU、300秒後13.1±4.9 HUであり、120秒後に最高値を示した。造影効果として20 HU未満の造影効果を示したものが9病変、20 HU以上の造影効果を示したものが5病変であり、約1/3の病変で造影効果が認められた。20 HU以上の造影効果を示した病変の造影パターンは、病変全体が造影されたものが3病変、リング状の造影を示したものが1病変、多房性の造影パターンを示したものが1病変であった。また20HU未満の造影効果を示した9病変中にも弱いリング状の造影効果が2病変に認められた。

〔結語〕肺結核症、肺MAC症にみられた結節性病変の1/3が造影効果を示した。抗酸菌症に見られる結節の造影効果は多様であり、造影効果、造影パターンを合わせた解析が他疾患との鑑別に有用であるか、症例を増やしたさらなる検討が必要と考えられた。

E-mail: satoa@skyoto.hosp.go.jp

117

液体培地 MGIT 法での非結核性抗酸菌検出に要する
平均日数の検討

○青池望、福永興彦、大谷すみれ、佐藤麗子、
金子文彦、山口久美子、中溝裕雅、河田兼光、
小松彦太郎、石井公道（国立療養所南横浜病院）

【目的】喀痰培養結果を早期に知ることが、非結核性抗酸菌（NTM）症の診断において重要である。今回我々は当院で導入されている液体培地 MGIT 法を用い、NTM 検出までに要する平均日数について検討した。

【方法】2001年1月から10月までに当院を受診し、肺非定型抗酸菌症の診断基準（国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班）により新たに NTM 症と診断された患者 42 例を対象とし retrospective に培養陽性までの期間を検証した。液体培地 MGIT 法で培養し、陽性のシグナルが得られた場合、菌液の一部を採取し、チルネルゼン染色により抗酸菌の確認を行い、PCR 法または DDH 法で NTM の同定をした。

【結果】液体培地 MGIT 法で同定され、診断基準を満たした NTM 症 42 例の菌種別の内訳は *M. avium* 34 例、*M. intracellulare* 4 例、*M. kansasii* 症 4 例であった。NTM 症全体で本培養法によって菌検出までに要した平均日数は 7.2 ± 2.9 日であった。また、塗沫陽性例は 18 例、塗沫陰性例は 24 例であったが、塗沫陽性例での菌検出までに要する平均日数は 5.9 ± 2.0 日、塗沫陰性例では 8.1 ± 3.2 日であり、塗沫陽性例では陰性例と比べより早期に診断されていた ($p < 0.05$)。

【考察・結論】液体培地 MGIT 法を用いた NTM の検出期間はこれまでに報告のある小川培地での結果と比較して短期間に菌を検出し、より早期に診断に至ることが示唆された。

118

MGIT法陽性・小川法陰性例の検討

○露口一成、池田雄史、中谷光一、坪井知正、佐藤敦夫、倉澤卓也（国立療養所南京都病院呼吸器科）

【目的】MGIT(Mycobacteria Growth Indicator Tube)法は、近年我が国でも普及しつつある、液体培地を用いた抗酸菌培養法であり、小川法に比して、優れた感度・迅速性を有することが報告されている。今回我々は、MGIT法のみで抗酸菌陽性となり、小川法では陰性であった症例につき検討した。

【方法】平成11年4月から平成13年10月までの間に当院検査室で施行した抗酸菌培養検査のうち、MGIT法でのみ陽性となり、小川法では陰性であったものは、123人の患者から得られた延べ138検体であった。これらのうち、同一治療期間中に別の検体(過去の既往に抗酸菌症があった場合、その治療期間中のものは除く)が小川法陽性となったことのある症例が84人(延べ90検体)であった。これらを除く、治療期間中にMGIT法のみで抗酸菌を証明し得たものは、39人(延べ48検体)であり、その内訳は、結核菌22人(同23検体)、*M. avium* complex (MAC) 15人(同22検体)、*M. fortuitum* 1人(同2検体)、同定不能菌1人(同1検体)であった。これらの症例につき、その診断的意義につき臨床的に検討した。

【結果】結核菌を検出した22人では、21人は結核症として矛盾がなかったが、1人は2年間不変の腫大縦隔リンパ節から分離されたもので活動性に疑問が残った。MACを検出した15人では、10人はMAC症として矛盾がなかったが、肺癌患者から検出されるなど、意義に乏しいと考えられた症例が5人あった。*M. fortuitum* を検出した症例は、抗酸菌症と考えられた。同定不能菌は、肺線維症から分離されたもので意義は乏しいと考えられた。

【結論】MGIT法陽性・小川法陰性例は、少量排菌例と考えられる。結核菌を証明した場合はほぼ結核症として考えてよいと考えられるが、MACを含めた非定型抗酸菌の場合は、その意義付けについては注意を要すると考えられた。

E-mail: tsugutik@skyoto.hosp.go.jp

119

結核菌と非定型抗酸菌の混在

○浅井浩次・吉多仁子・阿野裕美・石田智恵子
谷川信子・鳥羽宏和・高嶋哲也
(大阪府立羽曳野病院)

【目的】化学療法により結核菌が陰性化した後に、非定型抗酸菌が培養されることがしばしばある。また、結核菌と非定型抗酸菌が混在している検体も数多くあり両者の分離培養は、結核を見逃さないために重要である。そこで、当院検査室で過去5年間に、同一患者から結核菌と非定型抗酸菌が培養された症例を調査し、検討を加えたので報告する。

【方法】1996年7月～2001年6月の5年間に、当院検査室で喀痰抗酸菌培養陽性と判定された2,485症例を対象とした。小川培地による培養の結果、結核菌と非定型抗酸菌が同一培地に混在している症例をAグループ、結核菌培養陽性期間内または陰性化1ヶ月以内に非定型抗酸菌が培養された症例をBグループ、結核菌陰性化1ヶ月以降に非定型抗酸菌が培養された症例をCグループとした。菌種の同定法は、アキュプローブ結核菌群、マイコバクテリア DDH、そして Runyon 分類に従い I～IV 群に分け、同定されていない非定型抗酸菌を非同定群と分類した。

【結果】抗酸菌培養陽性2,485例中、結核菌のみが1,799例(72.3%)、非定型抗酸菌のみが574例(23.0%)、結核菌と非定型抗酸菌が共に陽性症例が112例(4.5%)であった。その112例の詳細を示すと、AグループはI群菌1例、III群菌5例、IV群菌1例、非同定群4例で計11例、Bグループは、II群菌1例、III群菌10例、IV群菌12例で計23例、Cグループは、II群菌8例、III群菌30例、IV群菌35例、非同定群5例で計78例であった。グループ全体での菌種分類名と症例数は、*M. avium* が18例、*M. fortuitum* が14例、*M. chelonae* が7例、*M. abscessus* が3例、*M. intracelluriae* が3例、その他4種類の菌が各1例であり、II群菌7例、III群菌23例、IV群菌24例、非同定群9例であった。

【考察】AグループおよびBグループは、複合感染と考えられ両グループ合わせると34例(1.3%)であり、集落の鑑別の不可能な液体培地そして、固形培地でも短期間に増殖するIV群菌は、結核菌の見逃しに注意が必要と思われた。Cグループは、78例で全結核菌陽性者に占める割合は、4%におよび、臨床上、結核の再発と誤らないよう注意が必要であると考えられた。

現在、結核菌と非定型抗酸菌の混在した菌株が数例有りそれぞれ分離培養を試みている。

120

わが国における *Mycobacterium intermedium* および *Mycobacterium lentiflavum* の分離

○斎藤 肇 (広島県環境保健協会) 安齋栄子 (東京保健会病態生理研究所) 中永和枝 (国立感染症センター) 福永 肇 (国療山陽病院・山口大学大学院) 樋口武史 (結核予防会大阪病院)

【目的】肺結核が疑われた患者喀痰から分離され、ルーチン検査で同定不能な2抗酸菌株(KF株、MA株)の分類学的研究を行う。【方法】(1)菌検出:喀痰の塗抹並びに培養検査による。(2)分離菌の検査:①培養・生化学的性状・小川培地上の集落性状、発育速度、発育温度、ナイアシン産生、硝酸還元、Tween80 水解、カタラーゼ、68℃カタラーゼ、ウレアーゼ。②核酸の相同性・AccuProbe (結核菌群、非結核菌群)および DDH。③16S rRNA シーケンス・Rogall らの方法(J. Gen. Microbiol. 136:1915-1920, 1990)による。④ニコル酸の HPLC・HPLC Users Group の方法(CDC, U.S. Public Health Service. 1-99, 1996)による。【結果】KF 株 (1)菌検出・2000年10月21日の検痰で塗抹陰性、培養陽性。その後の検査はなされていない。(2)培養・生化学的性状・S型、象牙色、非光発色性の遅発育菌。22°, 30°, 37°, 41°Cで発育可能、45°Cで発育不能。硝酸還元、Tween80 水解、カタラーゼおよび 68℃カタラーゼは陽性、ナイアシン産生およびウレアーゼは陰性。(3)核酸相同性・AccuProbeおよびDDHテストで同定不能。(4)16S rRNA シーケンス・*M. intermedium* のそれと1ベースの違いで一致。(5)同定・*M. intermedium* ?。MA 株・(1)菌検出 1996年9月20日・2000年10月の採取喀痰の塗抹検査は23回中14回陽性(±~2+)、培養検査は22回中10回陽性(3-80コロニー)。(2)培養・生化学的性状・S型、黄色、暗発色性、劣性発育の遅発育菌。22°, 30°, 37°Cで発育可能、41°, 45°Cで発育不能。ナイアシン産生、硝酸還元、ウレアーゼおよび Tween80 水解は陰性、カタラーゼおよび 68℃カタラーゼは陽性。(3)核酸相同性・AccuProbeおよびDDHテストで同定不能。(4)16S rRNA シーケンス・*M. lentiflavum* のそれと100%一致。(5)ニコル酸の HPLC・*M. lentiflavum* のパターンと一致。(6)同定・*M. lentiflavum*。【考察】KF 株は Meier らの *M. intermedium* の最初の報告例(1993)と光発色性およびウレアーゼの2性状を異にするが、他の性状の一致がみられ、本菌種所属と考えられるが、なお検討の余地がある。MA 株は Springer らの *M. lentiflavum* (1996) に一致し本菌種と同定しえた。【結語】肺結核が疑われた患者からわが国で未だ報告のみられない *M. lentiflavum* および *M. intermedium* の疑われる菌種を分離しえた。E-mail: hajime.saito. @kanhokyo. or. jp)

121

PZAを含む初期強化療法中、新たな肺病変の出現をみた結核性胸膜炎症例の検討

○岩田安弘、横山俊伸、上村知子、
田尻友子、帆足茂久、末安禎子、
木下正治、力丸 徹、相澤久道
(久留米大学第一内科)

PZAを含む初期強化化学療法中に初期悪化等と考えられる新たな病変の出現をみた症例について、特に肺病変の出現をみた結核性胸膜炎症例を中心に検討した。

症例1は18歳、男性。左結核性胸膜炎にて当科紹介入院となった。左胸水貯留を認めたがCTにても明らかな肺野病変は認めなかった。PZAを含む初期強化療法開始し、胸水ドレナージ後にも胸部単純X線上、明らかな肺野病変は認められなかった。入院1ヶ月後に退院。外来診療としていたが治療開始より2ヶ月後のPZA終了時に左上葉に浸潤影が出現。その後さらに、“拡大がり”1～2程度に拡大した。初期悪化と考え治療継続し、その後陰影は縮小傾向にある。

症例2は28歳、女性。右結核性胸膜炎、両上葉の肺結核(G5号)にて当科紹介入院となった。PZAを含む初期強化療法開始し、当初軽快傾向にあったもののPZA終了時に右肺下部に腫瘤影を生じ、漸次拡大。初期悪化や円形無気肺などが考えられた。症例3は73歳、男性。結核性胸膜炎、肺結核にて当科紹介入院となった。PZAを含む初期強化療法開始し、PZA終了直後に両肺野浸潤影増悪を認めた。初期悪化と考え治療継続し、陰影は改善した。

初期悪化の成因については、結核を化学療法で抑制できなかったとする説、薬物自体によるアレルギー反応説、薬物による病巣作用への結果に対する生体側の反応説などがあげられている。今回はPZAを含む初期強化療法における初期悪化等について提示症例、またその他の症例も含めて検討する。

122

肺抗酸菌感染症の経気管支肺生検 (TBLB) 組織所見についての検討

○玉置伸二、濱田 薫、福岡篤彦、竹中英昭
吉川雅則、木村 弘 (奈良県立医大第二内科)
岡村英生、塚口勝彦、田村猛夏
(国立療養所西奈良病院)

【目的】喀痰塗抹陰性の場合の気管支鏡検査は、肺抗酸菌感染症の診断には非常に有用である。今回我々は診断のために行われた肺抗酸菌感染症のTBLB組織所見について詳細な検討を行った。

【対象と方法】1992年4月から2001年8月までの間で、喀痰塗抹陰性であるが臨床的に肺結核症が疑われ診断のため気管支鏡を行った症例 (78例) の中で擦過診、洗浄液、PCR法、検査後の喀痰塗抹および培養などにより確定診断に至った肺抗酸菌感染症56例を対象とした。肺結核症48例、非結核性抗酸菌症 (NTM) 8例 (*M. avium* complex 6例 *M. kansasii* 1例 *M. xenopii* 1例) でTBLB組織所見について検討した。

【結果】1) 生検標本数は肺結核症145検体、NTM21検体で1症例平均肺結核症が3.02検体、NTMが1.9検体採取されその中で評価に値する肺組織はそれぞれ129検体、18検体であった。2) 肺結核症において類上皮細胞肉芽腫を48例中38例に認め、そのうち乾酪壊死を認めるものが24例、乾酪壊死のない小肉芽腫を14例に認めた。その他の10例では類上皮細胞に乏しい非特異的炎症所見のみ認めた。一方NTMでは8例すべてに類上皮細胞肉芽腫を認めたが、うち5例は乾酪壊死のない小肉芽腫であった。3) 肺結核症12例、NTM3例の合計15症例で器質化滲出性病変を認めた。生検標本数では18検体に認めており、類上皮細胞肉芽腫の近傍の肺泡領域に存在する例が多いが、器質化滲出性病変のみの生検標本も9検体認めた。

【考案】肺結核症のTBLBによる組織所見では類上皮細胞肉芽腫を多数の症例で認め、中でも乾酪壊死を伴う例が多数を占めた。一方NTMでは8例中5例が乾酪壊死を伴わない小肉芽腫病変であった。今後の検討が必要であると考え。また肺結核症、NTMともに器質化滲性病変を認め、生検標本によっては類上皮細胞肉芽腫を伴わず単独で存在していた。ステロイド治療が適応となる特発性器質化肺炎、BOOPとの慎重な鑑別が必要となり肺抗酸菌感染症の組織所見の多様性が再認識された。

stamaki@naramed-u.ac.jp

123

最近の肺結核の発病、進展要因の検討

○柏木秀雄（済生会明和病院内科）

〔目的〕最近の重症例では、糖尿病の管理不良、常習的飲酒、受診遅延などの発病因子を有することが少なくない。入院例を重症度別に分類し、これらの発病、進展因子を検討した。

〔対象〕平成9年～13年9月の入院治療例をⅠ群、軽症（29例、男17、女12、 42.8 ± 17.9 才）、Ⅱ群、中等症（33例、男25、女8、 58.0 ± 15.8 才）、Ⅲ群、重症（28例、男24、女4、 59.8 ± 16.8 才）に分け、発病因子、個人的背景因子、病態を解析した。

〔結果〕（1）年齢階層、Ⅱ、Ⅲ群では、70才以上がそれぞれ27、36%であった。

（2）X線分類、Ⅰ、Ⅱ群では、Ⅱ型がそれぞれ76、67%、Ⅲ群ではⅠ型21%、Ⅱ+Ⅲ型39%、Ⅱ型18%、Ⅲ型21%であった。

（3）末血リンパ球(Ly)、及びツ反(PPD) $Ly < 10^3$ Ⅱ群、24%、Ⅲ群57%、PPD陰性、Ⅲ群32%、強陽性、Ⅰ群69%、Ⅱ群50%、Ⅲ群18%。

（4）合併症 糖尿病Ⅱ群24%、Ⅲ群18%、肝障害Ⅰ、Ⅱ群6%、Ⅲ群18%、痛Ⅲ群14%。

（5）受診遅延 Ⅱ群、Ⅲ群とも医療側36%、患者側30%以上。

（6）個人的背景因子 常習的飲酒者（男）、各群とも63～71%、配偶者と離別、各群とも21～30%、独身者Ⅲ群15%、問題性格、Ⅰ群24%、Ⅱ、Ⅲ群49～57%、社会的孤立、Ⅱ、Ⅲ群25%。

〔結論〕高血糖、飲酒が免疫機能を低下させて再燃発病させたり、特有な性格、配偶者を失うことが受診の遅延となり、進展、重症化の要因になったと推定される。

124

活動性肺結核患者で死亡した症例の臨床的検討

○小橋吉博・砂川尚子・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）原 義人（旭ヶ丘病院内科）

〔目的〕今回私共は、複数の関連施設で肺結核に対する治療中に死亡した患者に関して、その死因に重点をおいて臨床像を検討したので報告する。

〔対象と方法〕1996年1月から2001年9月までに川崎医科大学呼吸器内科、川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科、旭ヶ丘病院内科に活動性肺結核で入院した患者241例のうち死亡した36例（15%）を対象とし、これらの症例の背景因子、検査所見、画像所見、治療法、死因に関してretrospectiveに検討した。

〔結果〕対象期間内に死亡した36例は、55～93歳（平均75.1歳）、男性26例、女性10例、全身状態は長期寝たきりが大半を占めていた。基礎疾患は全例有しており、その内訳は呼吸器疾患8例に対し、非呼吸器疾患28例でステロイド投与中の発症が5例に認められていた。検査所見では、全例低蛋白血症を認め、栄養状態は不良、喀痰結核菌検査で塗抹陽性が29例と大半を占めていたことから、症状出現から診断までの期間は半数以上が1カ月以内になされていた。しかし、検出された結核菌の耐性検査ではRFP完全耐性が1例のみで多剤耐性菌は1例もなかった。画像所見は、両側性が28例、病型はⅢ型が20例、病変の拡がりは2が22例と最も多くみられた。死因に関しては結核死15例に対し、非結核死21例で、そのうち肺炎を主とした感染症死が14例と最も多く、悪性腫瘍死4例、その他3例であった。肺炎の喀痰分離菌ではMRSAが治療中に新たに検出され、感染症死に関与したと考えられる症例が8例みられた。

〔考察〕結核発症患者の高齢化に伴い、全身、栄養状態不良の結核症例が増加しており、結核に対する治療は、抗結核薬に対する耐性化が進行していないこともあり、結核菌陰性化がえられているものの、近年は菌交代症で結核菌以外の特にMRSAを中心とした抗菌薬耐性菌による肺炎合併などの感染症による非結核死が増加してきており、これらに対する治療法も考慮する必要性が示唆された。

当院における糖尿病合併肺結核患者の特徴

○小林賀奈子・矢野修一・斉藤慎爾・加藤和宏
(国療松江病院呼吸器科)

【目的】当院での糖尿病合併結核患者について検討し、結核病巣の特徴、糖尿病の重症度、耐性との関連などを明らかにする。

【方法】1995年8月から2001年6月の間に当院に入院した糖尿病合併肺結核患者における糖尿病の重症度、排菌程度、画像上の特徴、耐性などについて検討した。

【結果】全結核患者609人のうち47人(7.7%)に糖尿病の合併がみられた。平均年齢は 61.8 ± 13.3 才、男性36人、女性11人であった。入院時血糖は平均 253.9 ± 91.6 mg/dl、平均HbA1cは $9.0 \pm 2.3\%$ だった。喀痰塗抹は陰性例からG-9号までで、G-3号以上が47名中26名(55%)であった。入院時のG号数や耐性の有無と糖尿病の重症度との間には差が認められなかった。学会分類で病巣の拡がり入院時血糖との間に逆相関がみられた($p=0.009$, $r=0.45$)。糖尿病の治療群と無治療群でのG号数や耐性の有無には差はなかった。

【考案】糖尿病患者においては顆粒球の殺菌能の低下や単球の貪食能の低下などによる感染症に対する抵抗性の減弱がよく知られている。今回、糖尿病の治療群・無治療群とも入院時血糖値、HbA1cは高値を示した。入院時のG号数や耐性の有無と糖尿病の重症度との間には差は認められなかった。入院時高血糖を呈するものは、広範な病巣を有しており、結核の重症度を反映する可能性がある。

【結論】結核患者での糖尿病の合併率は7.7%であった。入院時、高血糖を認める症例では画像上、病巣の拡がりが大きかった。

糖尿病合併初回治療菌陽性肺結核患者の検討

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

【目的】肺結核患者において糖尿病合併頻度は高率であることが報告されている。今回、初回治療菌陽性糖尿病患者の治療成績について検討したので報告する。

【対象と方法】平成9, 10年に当院で入院加療した菌陽性初回治療肺結核患者中、糖尿病合併例76例の社会背景、病状、治療成績、転帰について検討した。

【結果】対象76例は男性64例、女性12例であり、年齢は 53.9 ± 11.7 歳であった。職業は常用労務者22例、民間職員14例、商人および職人8例、日雇労務者5例、家事従事者4例、自由業者その他2例、官公庁職員、農林・漁夫、高校生各1例、無職18例であった。当院入院時喀痰検査にて塗抹培養陽性59例、塗抹陰性培養陽性17例であった。胸部単純エックス線写真では、I型4例、II型69例、III型3例であった。治療成績は、治療終了61例、治療失敗1例、中断脱落4例、転院4例、死亡6例であった。治療終了した61例中標準治療期間にて治療を終了した症例は41例であり、2HREZ + 4HR (E) (標準治療法A) 終了症例28例、9ないし12HRE (標準治療法B) 終了症例13例であった。標準治療法Aにて加療した28症例の治療開始2ヶ月後の菌陰性化率は74.1%、標準治療法Bにて加療した13症例の治療開始2ヶ月後の菌陰性化率は84.6%であった。またこの41例について治療終了後2年間当院にて経過観察を行ない再発率を検討したが、標準治療法Aでは2年間観察しえた19例中1例再発し、標準治療法Bで2年間観察しえた7例中再発例は認めなかった。標準治療期間を超えて治療が継続された20例の治療期間長期化の原因は、糖尿病合併による治療期間の延長11例、抗結核剤副作用5例、多剤耐性2例、INH耐性、飲酒による肝機能障害各1例であった。

【まとめ】1. 菌陽性初回治療糖尿病患者について検討した。2. 76例中61例で治療を終了した。3. 治療終了後2年間観察した標準治療施行例26例中再発例は1例(3.8%)であった。

Email : sasakiy @ chibae.hosp.go.jp

127

血液透析を必要とする肺結核患者の検討—その対応についての全国アンケート調査を含めて—

○富岡洋海、多田公英、藤山理世、大西尚、桜井稔泰、坂本廣子、岩崎博信（西神戸医療センター呼吸器科）、阪下哲司（同臨床検査部）白井千香（神戸市保健所）

【目的】当院は総合病院の中に結核病床を有し、血液透析を必要とする肺結核患者の入院も行ってきたが、遠隔地からの依頼も多く、その対応には問題があると思われ、今回検討を行った。【方法】過去 6 年間に当院に入院した血液透析中の肺結核患者 10 例を retrospective に検討し、さらに全国自治体 86 担当部署に、このような症例についての対応の現状についてのアンケート調査を行った。【結果】1. 当院症例の検討：男/女=4/6、年齢 39～79 歳で、透析導入から入院まで平均約 4 年、原因腎疾患は慢性糸球体腎炎 3 例、糖尿病性 2 例など、入院時ガフキー陽性は 4 例、喀痰培養のみ陽性が 5 例、1 例は経皮生検で肺結核と診断された。入院時検査所見では、Hb 8.5 ± 1.4 g/dl, Alb 3.0 ± 0.5 g/dl と貧血、低栄養を認めた。治療は多剤耐性菌であった 1 例を除き、基本的に INH と EB を週 3 回、RFP 連日投与が行われ、脳梗塞で死亡した 1 例を除き経過良好であった。なお、10 例中 6 例は市外からの依頼で、うち 2 例は県外からであった。2. アンケート調査結果（現在回収率 66%）：血液透析を必要とする排菌結核患者が発生し、その対応に困った経験ありとした自治体は 29%。地元にてかかる患者を収容可能な施設がないと回答した自治体は 21%で、近隣都道府県に依頼、透析病院に通院させる、などの対応をとっていた。【考察・結論】透析患者は細胞性免疫の低下などから結核発症の危険が高く、今後もこのような結核患者の発生が続くと予想される。現状では、地域にもよるが、その対応に難渋するケースが多いと考えられ、このような患者に対応できる施設の整備が必要と思われる。最後にアンケート調査に御協力いただきました各自治体担当者に深くお礼申し上げます。

Email: yh-tomioka@h9.dion.ne.jp

128

血液疾患を合併した肺結核症例の検討

○大湾勤子、國仲留奈、仲本 敦、宮城 茂、久場睦夫(国立療養所沖縄病院内科),

【はじめに】免疫不全状態に結核が発症してくることは周知のことである。最近当院で経験した血液疾患を合併した肺結核症例について臨床的検討を行った。

【対象】1999 年 7 月から 2001 年 7 月まで当院にて入院した血液疾患を合併した肺結核症例 6 例。

【結果】男性 2 例、女性 4 例。平均年齢 42～80 歳（平均 66.5 歳）。血液疾患発症中に結核が診断されたのは 4 例（骨髄異形成症候群 2 例、多発性骨髄腫 2 例）、結核発症後に血液疾患が診断された症例は 2 例（悪性リンパ腫 1 例、HIV 1 例）。診断は、肺炎として治療中に抗生物質に反応しない発熱が持続し、その後の喀痰抗酸菌塗抹にて陽性となった例が 3 例（症状出現から診断までの期間：平均 29 日）、持続する湿性咳の喀痰抗酸菌塗抹陽性例 1 例（28 日）。肺結核発症後に診断された悪性リンパ腫は剖検にて（入院後 7 ヶ月）、HIV は眼症状から（結核発症から 18 ヶ月後）診断された。画像上は、多発結節影 1 例、両側肺野の consolidation が 4 例、右中肺野の consolidation 1 例で、空洞形成は 1 例であった。治療は INH、RFP を含む 2～4 剤使用例が 4 例、2 例は SM、LVFX を含む治療であった。3 例は結核治療中に血液疾患のため死亡。排菌陰性化は 1～3 ヶ月が 4 例、1 例は経過中排菌をみとめなかった。1 例は 2 ヶ月後に死亡されたが菌陰性化は確認できなかった。薬剤アレルギーのため治療に難渋した 2 例は、後に血液疾患が判明した 2 例であった。

【考察】血液疾患発症中に結核を発症してきた症例でも、非典型的な画像所見のために診断が遅れることがあり頻回の喀痰検査が必要であると思われた。また、結核治療中に非典型的な画像所見や頻回の薬剤アレルギーが出現する際には他の疾患の合併も考慮しておく必要があると思われた。

尿中に多量の排菌を認めた粟粒結核の 2 剖検例の検討

○谷川吉政, 野田康信, 権田秀雄, 大石尚史, 池之内紀祐, 高田陽子 (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おり粟粒結核も増加傾向にあるといわれている。粟粒結核では結核菌が血行性に全身散布し, 多臓器に病変が発生するが必ずしも喀痰に結核菌が存在しないため, しばしばその診断に気管支鏡下肺生検などの侵襲的な検査を要することがある。しかし, 高齢者や全身状態不良な粟粒結核症例では必ずしも侵襲的な検査を行い得ず, 診断に苦慮することもあると思われる。今回, 尿中に多量の排菌を認めたものの明らかな尿路結核を診断し得なかった粟粒結核の 2 剖検例の検討を行い, 粟粒結核における尿抗酸菌検査の診断的意義について考察したので報告する。

【対象および結果】

症例 1 は, 88 歳女性で 2000 年 8 月 13 日頃より寝たきり状態となり, 食事がとれなくなったため 8 月 28 日入院となった。入院時, 胸部 X 線で粟粒影を認め, 痰より Gsfky7 号, 尿より Gsfky10 号の抗酸菌を認めたため, 肺結核および粟粒結核の診断で抗結核剤を投与したが敗血症を合併し 10 月 30 日死亡した。剖検では明らかな尿路結核を示唆する所見を認めなかった。症例 2 は 91 歳女性で 2000 年 7 月 29 日より食事がとれず寝たきりとなり, 7 月 31 日意識状態が低下したため入院となる。入院時に膿尿があり塗抹にて Gsfky10 号の抗酸菌を認め, 胸部 X 線で粟粒影を認めたが喀痰検査では塗抹陰性であった。抗結核剤を投与したが, 全身状態の改善を認めず 8 月 29 日死亡した。剖検では膀胱結核を認めたが病変は軽度で多量排菌に見合う所見ではなかった。また, 当院における粟粒結核患者 14 例において, 検査で尿路結核の存在を認めたものが 2 例に対して, 尿の抗酸菌検査では塗抹陽性 2/12 例, 培養陽性 6/10 例, PCR 陽性 4/6 例と陽性率は高かった。

【考察】2 例の剖検結果の検討から, 尿中の多量排菌は血液中の結核菌が尿中に移行したためであると考えられた。粟粒結核では菌の尿への移行があり, 尿抗酸菌検査は侵襲もなく診断に有用と考えられた。

Email: ytanikawa@mac.com

血球貪食症候群を合併した重症粟粒結核の 2 例

○野呂林太郎・鈴木淳子・植野孝博・渡部厚一・青木弘道・林原賢治・斎藤武文・根本悦夫・深井志摩夫 (国立療養所晴嵐荘病院)

【目的】粟粒結核は少なからず致死の合併症を伴い, 治療に難渋することのある難治性結核の一型である。本症候の致死の合併症として DIC、ARDS、結核性髄膜炎、今回報告する血球貪食症候群が知られている。本症候群は基礎疾患に起因する高サイトカイン血症が組織球系の細胞を過剰に活性化しその結果、貪食亢進による汎血球減少を示す病態と考えられている。粟粒結核に伴った報告は極めて少なく貴重であると考え本症候群を併発した重症粟粒結核 2 自験例を報告する。【症例 1】80 歳男性。慢性 C 型肝炎加療中。平成 13 年 6 月中旬より発熱、食欲不振、肝機能障害、汎血球減少が出現し、前医に入院。骨髓生検で血球貪食像を認めた。7 月中旬胸部レントゲン上び慢性陰影、呼吸困難出現した喀痰結核菌陽性が判明したため血球貪食症候群、ARDS を合併した粟粒結核と診断され本院に転院となった。ステロイド、抗結核剤(INH,EB,SM,LVFX)にて軽快傾向にある。【症例 2】53 歳男性。平成 12 年 3 月 17 日、発熱、腹痛、食欲不振、体重減少にて前医を主訴に入院。汎血球減少、胸水、腹水貯留、Pre-DIC、出血傾向を認めた。骨髓生検、喀痰結核菌陽性及び胸部画像より血球貪食症候群、DIC を合併した粟粒結核と診断し、抗結核剤(INH,RFP,EB,SM,LVFX)、FOY、ステロイド投与を行った。画像、炎症所見の軽快にもかかわらず、汎血球減少の改善を認めなかった。血液専門病院に転院となったが、精査の結果、骨髓異形成症候群、鉄芽球性貧血と診断。【考察】本 2 症例ともに基礎疾患があり、免疫機能低下状態を基礎に結核が重症化して血球貪食症候群、ARDS 発症につながり、より重篤化した。本病態に対しては早期診断早期治療が極めて重要である。

治療中に結核性動脈瘤を併発したと思われる粟粒結核の一例

○榊原桂太郎 木田恵子 奈良道哉 岡野哲也 榎本達治 倉根修二 吾妻安良太 工藤翔二（日本医科大学第四内科）

〔目的〕結核に起因する動脈瘤は比較的稀とされている。今回我々は粟粒結核の治療中に結核性動脈瘤を併発したと思われる症例を経験したので報告する。

〔症例〕56歳女性・看護婦。（主訴）全身倦怠感、発熱。（現病歴）基礎疾患に重症筋無力症があり、平成7年に胸腺切除術を施行し、プレドニゾロン（PSL）60mg投与を開始した。以降漸減し平成13年1月よりPSL20mgを内服中であった。平成13年5月中旬より夜間38～39℃の発熱が出現、6月6日胸部レントゲン上異常陰影を認め当科に紹介され、6月8日入院となった。（入院後の経過）喀痰から抗酸菌塗抹陽性（ガフキー2号）と、胸部CTの所見がびまん性小粒状影であることより粟粒結核と診断し、6月9日よりINH、REF、EB、PZAにて治療を開始した。以後7月以降解熱傾向となり、胸部レントゲン上粟粒影も消退し安定していた。7月中旬より嘔声・嚥下困難が出現し、頸部CT所見・頸部血管造影にて右鎖骨下動脈動脈瘤破裂と診断した。7月中の喀痰塗抹にて抗酸菌陽性であったこと、胸腺腫術後のため再開胸による処置が困難と判断し、動脈瘤への血流の遮断を目的として、右鎖骨下動脈ステント挿入術・右鎖骨下動脈-右総頸動脈バイパス造成術を8月2日に施行した。術後嘔声・嚥下困難の改善を認め経過観察としている。（考察）結核性動脈瘤は稀な疾患であり、その診断は困難で大部分は剖検時に発見される。結核性大動脈瘤に関しては、Parkhurstらによれば約22792例の剖検例のうち大動脈瘤は338例で結核性大動脈瘤は1例のみだったと報告している。結核性動脈瘤の形成機転は1)動脈周囲の感染リンパ節・骨・心嚢・膿瘍からの炎症の波及、2)血流を介して内膜損傷部からの結核菌の侵入、3)動脈の栄養血管からの内膜・外膜への侵入、4)リンパ流を介する動脈壁への浸潤、等が考えられている。本症例では、動脈瘤の除去ができず、病理組織的に診断できていないが、臨床経過より結核性動脈瘤を併発したと思われる。

結核菌培養検査で陽性となるまでに時間を要した全身播種結核患者の一例

○芦野純子 大野勲 岡田信司 服部俊夫
東北大学医学部附属病院感染症・呼吸器内科

〔目的〕結核の診断・治療において、培養検査の重要性は今更強調するまでもない。ここでは試験管内増殖に時間を要し、通常の8週までの培養では陰性であるのにも拘わらず、14週で陽性となった例を経験したので、報告する。

〔症例〕80歳、男性。主訴：発熱、咳、食欲不振。既往歴：30歳頃より高血圧、糖尿病に罹患し加療されている。79歳時に狭心症と下肢閉塞性動脈硬化症に対しバイパス術を施行された。現病歴：上記症状にて2000年6月に近医を受診し、患者は原因を特定できないまま細菌性肺炎と診断され抗菌薬による治療を受けた。1ヶ月後、改善を認めないため近病院に入院となった。入院後、気管支洗浄液から抗酸菌が検出され当科に転院となった。入院時の喀痰塗抹検査でも抗酸菌が陽性でPCRにて結核菌が検出され抗結核剤の投与（各々1日量；INH300mg、RFP450mg、EB1000mg、PZA1000mg）が開始された。しかし、入院後患者の意識レベルの低下を認めた。髄液中に抗酸菌は検出されなかったが結核性髄膜炎を疑いステロイドを投与されたが入院後9日目に患者は結核性髄膜炎のため死亡した。治療前の喀痰と髄液を小川培地にて培養したところ、いずれもコロニー形成まで14週間を要した。死後の剖検では、肺、肝臓、腎臓、脾臓にびまん性に結核結節の形成を認めた。

〔考察〕

本症例においては、試験管内での増殖が遅いが、生体内では、播種性の激しい増殖を示した、特異な一例であった。患者のツベルクリン反応は陽性であり、また各臓器の組織学的所見でも類上皮細胞肉芽腫の形成が多数認められ、細胞性免疫の大きな異常はなかったと推察される。液性免疫の指標である免疫グロブリン(IgG,IgA,IgM)値は正常範囲内であったが、抗TBGL抗体は認められなかったことより結核菌に対する液性免疫の部分的な低下を示唆された。本患者が、糖尿病に罹患し、さらに高齢であったことも関与している可能性もある。試験管内において培養増殖速度が遅い結核菌によって発症した全身播種型結核症例を示した。

ashino@int1.med.tohoku.ac.jp

当院における粟粒結核症の臨床的検討

○鈴木 裕太郎、高納 崇、住田 敦、
野崎 裕広、吉本 鉄介、中西 和夫、
西脇 敬祐
(社会保険中京病院呼吸器科)

【目的、対象および方法】1995年1月から2001年11月までに当院にて粟粒結核症と診断、治療した14症例について、その特徴を明らかにすることを目的とし、臨床的検討を行った。

【結果】男性6例、女性8例。年齢は24歳～83歳、平均64.1歳、そのうち65歳以上が9例(64.3%)であった。結核の治療歴もしくは画像上石灰化を伴う陳旧病変を認める症例は、2例。基礎疾患を有する症例は11例で、ステロイド投与中が6例だった。主要症状は、発熱を14例全例に認め、咳、痰、呼吸困難等の呼吸器症状を8例に認めた。呼吸不全を7例に認め、そのうち4例では、ARDSを発症した。当科への受診ルートは、他院から紹介4例、当院他科からの紹介10例であり、最初から当科受診症例はなかった。治療開始に至った診断法は、喀痰等の塗抹9例、骨髓等の生検3例、画像診断のみが2例であった。初診時胸部X線所見は、典型的粟粒影9例、米粒大～粟粒大散布影2例、両側胸水のみ1例、正常(無所見)2例であり、その正常の2例は各々44、48日後に典型的粟粒影を呈した。その他、空洞2例、結節影1例、浸潤影2例、肺うっ血を1例に認めた。他院、当院他科を含めた診断までの日数は、当日診断は1例のみで最大124日、平均46.6日を要した。初期治療は、HRS 4例、HRES 2例、HREZ 2例、HRSZ 2例、その他HS、HRE、HR+LVFX、HS+LVFX各々1例であった。転帰は、8例が治療開始後平均21.5日で平熱となり、退院。3例がARDSを発症し死亡。残り3例は入院中である。

【結語】大部分の粟粒結核症は、高齢で基礎疾患を有するため、早期診断、早期治療がなされなければ、予後不良となる可能性が高い。早期診断で一番重要なことは、粟粒結核症を疑うことである。基礎疾患、ステロイド使用等の発症要因を有し、一般抗生剤無効の発熱が持続する症例では胸部X線所見が正常であっても本症を念頭において対処する必要がある。

最近の粟粒結核症の臨床的検討

○古田晃、阿部良行、大久保泰之、橋詰寿律、藤野忠彦 (国立療養所神奈川病院呼吸器科)

【目的】最近の粟粒結核症例について臨床的検討を行った。

【対象】1998年以降当院で粟粒結核と診断された14例。男性6例、女性8例。年齢は25歳から86歳(平均61.6歳)。うち80歳以上が2例。

【方法】疫学、臨床像、一般検査、画像所見、診断、治療についてRetrospectiveに検討した。

【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3例。基礎疾患を持つ症例が6例で、うち糖尿病1例、肝硬変1例、急性骨髄性白血病1例で、ステロイド内服中が4例であった。8例は基礎疾患がなく、うち3例は外国人であった。発熱は全例に認め、40度以上の発熱を2例に認めた。症状出現から診断までは平均44日。14例とも他院からの紹介であった。入院時一般検査では4例で白血球数高値、9例で肝逸脱酵素高値、10例でALP高値を認めた。画像所見は、14例とも比較的典型的な両側肺野の彌漫性粟粒状陰影を呈した。他の肺外結核を伴ったものは7例で、その内訳は、髄膜炎2例、脳結核1例、腸結核1例、尿路結核1例、脊椎カリエス2例、骨髄結核2例、喉頭結核1例であった。診断は、喀痰塗抹陽性が3例、喀痰PCR陽性が6例であり、胃液塗抹陽性、胃液PCR陽性、髄液PCR陽性、胸水ADA高値、その他がそれぞれ1例であった。診断に際しては、喀痰/胃液のPCR法が有用であった。治療は、6例でHRE、3例でHRS、2例でHRSZ、1例でHREZ、1例でHS、1例でINH単独が使用された。治療として1例にステロイドを併用。2例で抗結核薬による肝障害を併発。3例は肺炎を併発し死亡、他は予後良好だった。

【考案】我が国における粟粒結核症は高齢者の晩期蔓延型と思われるものが多いとされるが、今回我々は外国人の粟粒結核症を3例経験した。3例はいずれも年齢20～30代の若年者であり、早期蔓延型と思われるものであった。また今回は、予後と早期診断の明らかな関連性は認めず、それぞれの基礎疾患を含めた背景が、予後に大きく関連していると考えられた。

当院における気管支結核 24 例の検討

○黒石重城・中野泰克・内山啓・早川啓史（国立療養所天竜病院呼吸器内科）、白井正浩（浜松医科大学医学部付属病院救急部）、千田金吾（浜松医科大学医学部付属病院第 2 内科）

【目的】気管支結核は咳などの症状が強く、大量の排菌を認める例も多いことから感染源として重要である。またその経過中に気道狭窄等の後遺症を残す事が問題とされ、臨床上重要な病態である。今回当院における気管支結核症例において臨床所見を診断、治療効果、後遺症につき検討し報告する。【方法】対象は 1988 年 1 月から 2001 年 9 月までの過去 13 年間の気管支結核 24 症例。気管支鏡所見にて小野の分類における 3 型（潰瘍肉芽型）と 4 型（瘢痕狭窄型）を検討の対象とした。【結果】患者背景は、24 例中で女性 20 例（83.3%）と女性に多く、発症平均年齢は 67.8 歳であった。喫煙者は 3 例（12.5%）と少なかった。初発症状としては、無症状が 4 例、咳嗽 14 例、喀痰 5 例、発熱 4 例、血痰・喀血 2 例、喘鳴 2 例、嚔声 2 例であった。症状発現から気管支結核の診断までは 4 週間以内が 3 例、5～12 週間以内が 7 例、13～52 週間以内が 6 例、53 週以後が 2 例であった。排菌状況は Gaffky0 号が 2 例、1～5 号が 7 例、6 号以上が 15 例。病変部位は重複も合わせ気管 5 例、右主幹 7 例、右上幹 9 例、中間幹 5 例、右中葉枝 5 例、右下幹 1 例、左主幹 9 例、左上幹 8 例、左下幹 3 例であった。治療開始後 12 週までの培養陰性化は 23 例中 20 例（85.6%）であった。経過を追えた 17 例の後遺症残存は 8 例（47.1%）で、新たな閉塞の出現が 1 例、狭窄は 6 例、瘻孔形成が 1 例であった。菌陰性化と後遺症予防における SM 吸入およびステロイド吸入の間には明らかな相関は認めなかった。【考察】患者背景および発症部位は従来の報告とほぼ一致するものであり、排菌も大量なものが多かった。しかし無症状例も 4 例みられ、症状が乏しくとも大量排菌例では気管支結核を念頭に置き積極的に気管支鏡を施行するべきであると考えられた。【結論】本症は背景として女性に多く、自覚症状として咳嗽が強い傾向が見られるが、無症状例も見られた。また、排菌量は多く、病変部は両側の主幹、上幹に高頻度に観察された。治療反応性は概ね良好であるが、約半数に後遺症が見られ、本症を疑う場合には積極的な気管支鏡検査が有用と思われた。

当院における結核性髄膜炎 23 例の検討

○鈴木純子・川辺芳子・田中良明・是枝快泉・益田公彦・馬場基男・堀 彰宏・田村厚久・永井英明・赤川志のぶ・長山直弘・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）

【目的】結核性髄膜炎は結核患者の 0.4% 前後に認め、近年その数は横ばいであるが、特に高齢者、ステロイド剤や免疫抑制剤の使用者などでは注意を要する。結核性髄膜炎は治療後も後遺症を残す場合が多く、その予後は不良といわれる。今回我々は、当院における結核性髄膜炎 23 例について、その発症背景、臨床像、予後を検討した。

【対象】1987 年以降当院にて入院治療を行った結核性髄膜炎 23 例

【結果】23 例の内訳は男性 13 例、女性 10 例、うち 5 例が外国国籍であった。年齢別では 20 代 5 例、30 代 5 例、40 代 4 例、50 代 6 例、60 代 3 例であった。AIDS の合併が 2 例、ステロイド・免疫抑制剤使用が 3 例、糖尿病の合併を 1 例に認め、10 例には基礎疾患を認めなかった。髄液で結核菌が確認されたものは 9 例で、塗末陽性は 3 例、培養陽性 7 例（塗末陽性 3 例含）、PCR 陽性は 6 例であった。髄膜炎発症時、12 例は粟粒結核であり、その他、肺結核 7 例、結核性胸膜炎 1 例、陳旧性陰影 1 例であり、2 例は胸部レントゲンで異常所見を認めなかった。脳結核の合併は 12 例で、7 例に水頭症の合併を認めた。治療では、経過中 4 例に人工呼吸器管理が行われており、また抗結核薬のほか、ほとんどの症例でステロイドの併用が行われていた。予後は死亡 5 例、うち意識の回復なく髄膜炎が直接死因となったものは 3 例であった。後遺症なく社会復帰できたものは 6 例のみで、その治療期間は平均 19.2 ヶ月であった。10 例は治療後も意識障害、視力障害、知的障害、麻痺など何らかの後遺症が残った。

【結論】結核性髄膜炎は死亡率も高く、治療後も後遺症が残る場合が多く、今日においても依然として予後不良の疾患である。

気管支結核における診断過程の検討

○渡部 厚一・鈴木 淳子・野呂 林太郎・
植野 孝博・青木 弘道・林原 賢治・
斎藤 武文・根本悦夫・深井志摩夫
(国立療養所晴嵐荘病院)

【緒言】気管・気管支結核症例は大量排菌することが多いにもかかわらずときに診断が困難なことから診断が遅れ、その結果、集団感染事例を引き起こす可能性のある病態である。また、同症の診断遅延例は適切な薬物治療が施行されても気管・気管支狭窄が進行し、その治療に苦慮することがある。こうしたことから同症の早期診断は肺結核にもまして、重要であると考えられる。【目的】気管支結核自験例の診断過程を分析し、気管気管支結核症を疑わせる所見を明らかにすること。【対象】内視鏡的に確認し得た自験気管支結核症例9例(男性4名、女性5名、年齢:28~78歳)で、いずれも当院外来に紹介された初診患者であった。【結果】咳を主訴とするものは5例であった。一方、胸部レントゲン異常で受診するものも5例と過半数を占めた。喘息や感冒として1年以上内服治療を行っているドクターズデイレイの症例が3例あった。1例をのぞく8例は初診時学会病期分類Ⅲ型に相当する非空洞性病変であった。白血球数の上昇を認めたものは2例のみで、7例は正常範囲内であり、CRPの上昇も軽度のものが過半数を占めた。【結論】半数は診断に1年以上を要し、入院後に発見されるなど、ドクターズデイレイと考えられる例であった。自覚症状としては、咳を過半数に認めたが、胸部レントゲン異常も多くの受診動機となっていた。胸部画像上、気管気管支狭窄所見、容積減少が少数例で認められ、検査所見上、炎症反応に乏しく、空洞性病変が明らかでないにもかかわらず排菌が多い傾向があった。明らかな原因が同定されていない長期にわたる咳、胸部画像上の合致する所見、胸部画像上非空洞性病変にもかかわらず抗酸菌塗抹陽性といった大量排菌を示す例では、積極的な気管支鏡検査の適応であると考えられた。

多発結節型肝結核を併発した肺結核の1例

○國仲留奈, 仲本 敦, 大湾勤子, 宮城 茂,
久場睦夫(国立療養所沖縄病院内科), 大田守雄
宮平 工, 石川清司(同院外科),
大城 元(沖縄第一病院内科)

近年、結核の再増加が言われているが、粟粒結核症例を除き肝に結核病変をきたす事は比較的稀である。最近我々は肺結核に多発性の肝結核病変を併発した症例を経験したので報告する。

症 例>46歳 女性

主 訴>咳嗽, 喘鳴

既往歴>42歳甲状腺癌手術後

44歳 AV ブロックにてペースメーカー挿入
現病歴>平成11年11月より咳, 咳嗽あり。平成12年4月前医受診。左上葉に腫瘤状陰影を認められた。気管支鏡にて肺癌が疑われ, 4月21日当院受診。胸写およびCTにて左S¹⁺²に径5-25mmの低吸収域の大小結節が多数認められた。肝機能は正常であった。
経 過>肺癌, 肺結核, サルコイドーシスなどが疑われ気管支鏡および経皮針生検を行ったが確定診断は得られなかつた8月18日に胸腔鏡下肺生検を施行した。病理像は乾酪壊死を含むリンパ球, 多核巨細胞からなる肉芽腫で結核と診断された。肝の病変については本人の希望もあり結核の治療を行いつつ観察とし8月25日よりINH, RFP, EB, PZAにて化学療法開始した。肺病変は徐々に縮小し, 自覚症状も改善, 肝病変も僅かながら縮小傾向を認めた。しかし, 8ヶ月目に肝病変の増大傾向を認めたため平成13年8月21日腹腔鏡下肝生検を施行した。組織像は肺病変と同様, 肝結核の病理診断であった。現在, 化学療法のレジメンを変えつつ観察中である。

クローン病が病歴に関与した結核症例の検討

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

【はじめに】クローン病は回腸末端部を好発部位とする慢性炎症性腸疾患で、腸結核と類似した病態を呈し鑑別が困難な症例も多い。クローン病が病歴に関与した結核症例を検討した。【症例 1】46 歳、男性。クローン病の手術 15 カ月後に肺結核・結核性胸膜炎を発症して入院となったが、治療により軽快。

【症例 2】65 歳、男性。前医での大腸内視鏡検査でクローン病と診断され、ステロイドを投与された。その 10 カ月後に肺結核を発症して当院に転院となった。その後の腸切除術の病理組織でクローン病と診断された。【症例 3】23 歳、女性。前医での大腸内視鏡検査でクローン病と診断され、ステロイドを投与された。その 4 カ月後に腸管穿孔にて緊急手術となり、病理組織で腸結核と診断された。粟粒結核も発症したため当院に転院し、治療により軽快した。

【症例 4】26 歳、男性。前医での大腸内視鏡検査でクローン病もしくは腸結核と診断されて当院に転院。肺結核も発症していたため、結核の治療を行ったところ軽快した。【症例 5】29 歳、男性。前医での大腸内視鏡検査で腸結核が疑われ、当院に入院となった。しかし、その後の注腸検査でクローン病と診断され、メサラジンの投与で軽快した。【症例 6】34 歳、男性。前医での小腸造影検査でクローン病と診断され、ステロイドを投与された。その 3 カ月後に粟粒結核を発症し当院に転院。抗結核薬にて軽快し、小腸の狭窄部切除の目的で前医に転院した。【症例 7】59 歳、男性。前医での小腸造影検査でクローン病と診断され、ステロイドを投与された。その 4 カ月後に肺結核を発症し当院に転院。抗結核薬にて軽快した。【結論】症例 1 は既往、症例 2 は両者の合併、症例 5 は実際にクローン病で、他は腸結核と思われた。大腸内視鏡検査などでクローン病が疑われた場合、病理組織の抗酸菌染色や培養検査、組織中乾酪性肉芽腫の有無などの検索を行い、腸結核と鑑別する必要があると思われた。また、ステロイド治療中は結核の合併に十分注意すべきである

Email: yagit@chibae.hosp.go.jp

結核性縦隔リンパ節炎の診断に対し縦隔鏡下生検を施行され、検査半年後に前頸部流注膿瘍を合併した成人T細胞性白血病キャリアの 1 例

○森田純仁(藤枝市立総合病院), 菅沼秀基(市立島田市民病院), レシャード・カレド(レシャード医院), 千田金吾(浜松医科大学第 2 内科)

【目的】今回我々は、他院にて縦隔鏡で結核性縦隔リンパ節炎と診断され、約半年後、縦隔に端を発し前頸部縦隔鏡挿入部創痕に注がれる結核性膿瘍を形成した 1 例を経験したので、原因について考察した。

【症例】症例は、生活保護を受ける 58 歳の無職の男性。既往に慢性 C 型肝炎を有し、12 歳の時に、結核性胸膜炎にて外来治療された。

平成 12 年 1 月上旬より微熱と咳嗽、同年 6 月より食欲低下と 40℃ の高熱が出現し、近院に入院した。胸部 X 線と CT にて胸膜の石灰化と縦隔リンパ節腫大を指摘され、同年 7 月縦隔鏡による縦隔リンパ節生検が行われた。生検組織にて巨細胞と壊死性肉芽腫の形成が認められ、結核性縦隔リンパ節炎と診断された。HRE の投与が開始され解熱したが、同年 8 月希望退院し、以降外来を受診しなかった。

平成 13 年 1 月上旬より食欲低下が悪化、全身倦怠感が出現した。同月下旬より発熱、2 月上旬より全く食事がとれず、咳嗽の悪化と膿性痰が出現したため、同月近医を受診、当院へ紹介入院となった。

入院時、前頸部正中の縦隔鏡挿入部創痕に一致して径 2 cm 大弾性軟の半球状の膨隆を認め、数日の経過で径 4 cm 大に増大緊満し、発赤と疼痛を伴うようになった。胸部 CT では空洞性肺病変と造影によりリング状に増強する複数の著しい縦隔リンパ節腫大が認められた。頸部の超音波及び MRI では縦隔より前頸部膨隆部に至る膿瘍が描出され、膿と喀痰より結核菌が検出された。2 か月間の HRZS 投与後軽快し、4 月から HR としたが、約 1 週後に結核性心膜炎を発症し、さらに 4 か月間の HRSE の投与を行った。現在外来 HR の投与で良好に経過している。

【考察】本症例は重症結核で特異な病態を呈し、治療の中断や慢性 C 型肝炎以外に何らかの基礎疾患の関与が示唆された。詳細な問診により症例は九州の鹿児島県出身で、25 歳より静岡県在住であることが判り、ATL 抗体陽性、HTLV-1 provirus DNA 陰性より成人 T 細胞性白血病キャリアと判明した。

【結論】結核性縦隔リンパ節炎の診断に対する縦隔鏡の合併症として前頸部流注膿瘍を経験した。

肺癌左上大区域切除後、切除断端に発生した肺結核の一例

○田中壽一、井内敬二、松村晃秀、藤原清宏、
田村光信、大森謙一、白橋幸洋、後藤正志、
森 隆（国立療養所近畿中央病院 外科）

【症例】患者は50歳の女性。既往歴、家族歴に特筆すべきことはない。平成8年4月の検診にて、左上肺野の異常所見を指摘され当院紹介となった。腫瘍マーカーは正常。BCGの既往あり。ツベルクリン反応は弱陽性。術前気管支鏡検査で、生検をおこなったが診断が付かず平成8年7月16日に開胸術をおこない術中に腺癌と診断された。手術は左肺上大区域切除および縦隔リンパ節郭清術をおこない、術後経過は良好であった。病理組織診断は、高分化型腺癌、p-T1N0M0 stage1Aであった。退院後外来に定期的に通院していたところ、術後4年目の平成13年8月に行った胸部CTスキャンにて左舌区断端の縫合線上に腫瘤陰影を認めた。肺癌局所再発を疑い気管支鏡下生検を行ったが診断が付かず、また気管分泌物から結核菌も検出しなかった。平成13年10月16日に開胸術を施行した。前回手術の影響で全面癒着をみとめた。癒着剥離の後、腫瘤を同定し直視下に針生検を行ったところ膿をみとめ結核菌陽性であった。腫瘤は、前回手術の切除断端にあたるS4縫合線上にあり一部S6にもかかっていた。腫瘤を含め楔状にS4,S6部分切除をおこなった。中枢側は肺門まで肉芽組織が連なっていたため可及的に肺門近くで切除し残った肉芽は搔爬し切除部を縫合閉鎖した。術後経過は良好で現在、抗結核療法(HRE+Z)を行っている。肺癌手術時のCTスキャンを見直しても陳旧性も含め結核を疑わせる病巣は認めなかった。画像上、明らか病巣みとめない微小な初感染病巣が肺癌に対する手術を契機に増悪したと推測された。

慢性膿胸患者における胸部悪性腫瘍

○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・林 孝二・相良勇三・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】慢性膿胸患者においてはいわゆる膿胸関連リンパ腫の合併が注目されてきたが、時に他の胸部悪性腫瘍の合併も経験される。今回我々は慢性膿胸患者における胸部悪性腫瘍自験例の検討を行った。

【対象・方法】過去20年間に当院で経験した慢性膿胸の経過中に胸部悪性腫瘍を合併した13例について臨床病理学的に解析した。

【結果】13例の内訳は男性11例、女性2例、平均67歳で、腫瘍の内訳は膿胸関連リンパ腫8例、肺癌4例、悪性線維性組織球腫1例であった。全例に結核歴があり、人工気胸術が7例、胸廓成形術が4例、葉切が2例に行われていた(重複あり、以下同様)。結核症からの経過など患者背景、症状(胸痛7例、発熱6例、血痰4例など)に腫瘍間の差異はなく、腫瘍はいずれも膿胸内～近傍に存在していた。腫瘍触知はリンパ腫4例でのみ可能で、一方単純X線画像では肺癌3例で膿胸周囲に半球状に突出する腫瘍の存在が認識できたのに対し、リンパ腫4例では局在不明であった。またどの腫瘍においても慢性膿胸手術時には分からず、術後観察中にはじめて腫瘍の存在を認知できた症例があった。診断法では痰細胞診(4例)の他、経皮針吸引や気管支鏡(各3例)が有用であったが、手術(3例)や剖検(2例)での確診例も少なくなかった。治療についてリンパ腫では切除、放射線照射などの局所治療を含む治療施行例では10生例も2例と比較的予後良好だったが、他疾患では2生例なく、予後不良であった。

【結論】慢性膿胸周囲にはリンパ腫のみならず、肺癌など他の悪性腫瘍も発生することがある。いずれの腫瘍も画像診断には細心の注意が要求されるが、特にリンパ腫では長期生存も可能なため、胸痛など有症状の慢性膿胸患者に対しては積極的な検査に踏み切るべきである。

E-mail: tamura@tokyo.hosp.go.jp

結核予防対策における保健活動と治療成績の評価

○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)

【目的】適切な結核予防対策を推進するため、現状分析を行い、各年における数値目標を設定することにより、患者管理の強化を図ったのでその成果を報告する。

【対象と方法】1998年から2000年に練馬区に新規登録された187人のうち、非定型抗酸菌陽性者25人、登録後の転症者5人、登録後9ヵ月以内の転出者10人を除外した147人(1998年51人、1999年43人、2000年53人)を対象とした。結核患者登録票及び公費負担申請書の情報を元に、各患者について保健婦・保健士による患者本人への面接実施状況、薬剤耐性検査の把握状況、肺結核患者のコホート方式による治療成績を調査した。各年におけるそれぞれの比率の比較には、 χ^2 検定又はKruskal-Wallis検定を用いた。

【結果と考察】1998年の登録から1ヵ月以内の患者本人への面接の実施割合(面接率)は全新登録患者では47.1%であり、喀痰塗抹陽性患者に限定すると面接率36.4%であった。肺結核患者治療成績については、肺結核患者総数(44人)で治癒11.4%、完了68.2%、中断6.8%、死亡6.8%、喀痰塗抹陽性初回治療者(20人)で治癒15.0%、完了65.0%、中断5.0%、死亡15.0%であった。そこで、1999年の患者管理の数値目標として、全登録患者への面接率を80%以上、治療成績では治療中断0%を設定し、迅速な初回面接、服薬管理表を用いた定期的な服薬確認を推進した。結果、1999年の全新登録患者への面接率は80%には至らなかったものの、72.1%と上昇した(喀痰塗抹陽性患者では66.7%に上昇)。治療成績では、肺結核患者総数(38人)で、治癒28.9%、完了65.8%、中断0%、死亡5.3%、喀痰塗抹陽性初回治療者(12人)で治癒50.0%、完了41.7%、中断0%、死亡8.3%と中断者は見られなかった。2000年の数値目標として、面接率100%、中断0%の他、喀痰塗抹陽性肺結核患者の薬剤耐性検査結果の把握率80%以上を設定したところ、面接率は全新登録患者で81.1%、喀痰塗抹陽性患者で83.3%、耐性検査把握率は1999年の53.8%から94.4%といずれも上昇し、中断者も見られなかった。具体的な目標を設定し、設定前後の評価を行うことは、結核患者管理上極めて重要である。

行旅(住所不定)患者への病院訪問の一考察

—脱落・中断ゼロを目指して—

○中岡 幸・有馬和代・撫井賀代・中澤秀夫(大阪市保健所)

【目的】大阪市の結核においては、行旅患者の占める割合が高くその脱落・中断率が高いことが特徴の1つである。この現状を改善する為に、H12年4月から主に行旅患者の治療脱落・中断防止を目的に病院訪問を大阪市保健所において集中的に実施している(一部西成保健センターと共に)。そこで今後の病院訪問をより効果的に実施していく為に、コホート結果で脱落・中断となった者の状況を分析し検討したので報告する

【病院訪問の状況】H12年4月から、入院中の行旅患者を登録1ヵ月後と3ヵ月後に訪問した。H13年3月までの1年間に19医療機関で、実624人(実施率90%)延べ1,088人に面接した。

【方法】病院訪問実施者の内、H12年新登録患者でコホート評価できる262人の自己退院歴・登録時菌検査結果・副作用・治療歴・飲酒歴・今回中断の時期について検討した。

【結果】コホート分析で、脱落・中断は19人(7.6%)であり、H11年の18.2%に比べ改善がみられたが、H11年の全国に比べ高い。脱落・中断率は、自己退院歴有20.0%(無4.2%)・登録時喀痰塗抹陰性9.5%(喀痰塗抹陽性3.8%)・副作用無8.9%(有4.3%)であった。中断の時期は、登録1ヵ月4人、2ヵ月2人、3ヵ月5人、4ヵ月6人、5ヵ月1人であった。以上から脱落・中断は、自己退院歴有、登録時喀痰塗抹陰性、副作用無の患者に多かった。

【考察とまとめ】(1)病院訪問の時期：脱落・中断の時期では4ヵ月以降も7人ある為自己退院歴の有る患者等へは4ヵ月以降の面接も積極的に行う。(2)面接内容：登録時喀痰塗抹陰性患者は病識が乏しい為、正確な病識を持つための指導方法、有効な媒体の利用や医療機関と指導内容の理解状況を確認し合う。自己退院歴のある患者からその理由を正確に把握し、自己退院予防の指導を行う。以上中断のリスクの高い患者にタイムリーに関わり、患者との良い関係を作る中で治療中断に到る要因を患者と共に解決し、入院医療機関と連携して治療の脱落・中断を防ぐことが必要である

産科における結核合併妊産婦の患者管理

○ 山崎 克子 ・ 辻 美恵子
(大阪府立羽曳野病院)

【目的】結核合併妊産婦に対応する施設としての患者管理を検討する。

【方法】当院における過去 5 年間の結核合併妊産婦 18 名の対応から検討した。

【結果・考察】対応は原則的に一般妊産婦と接触させないことであり、分娩前後は当院の結核病棟に入院し、産科病棟では分娩のみ行ない専用の分娩室で、できるかぎり管理分娩を行なうように妊婦に協力して貰っている。また、分娩第Ⅰ期から第Ⅳ期まで対応する助産婦等は他の一般患者との接触を最小限とした。そして妊娠中より結核への対応、出産後の育児について家族を含めた個別指導を行ない、母子に関連のある内科・小児科・産科の連携した管理ケアを行なっている。開棟後 25 年間で結核による周産期での新生児の発症は無く、産科スタッフにも結核の発症は無かった。しかし近年の結核患者の増加に伴い結核合併妊産婦の増加とともにその重症度も増してきているのが現況であり、従来の対応に加えてさらに強力な空調設備に紫外線空気殺菌機を設置し、分娩室を完全閉鎖方式に改良した。

【結論】結核合併妊産婦の対応はその重症度や耐性菌患者の増加に伴い空調等施設の充実が重要である。妊産婦や患者家族への妊娠・育児と結核について徹底した指導・教育が必要である。母子に関連のある部門の連携が大切である。

小児結核児への服薬支援

薬の飲めなかった 7 歳児への関わりを振り返って

○ 武藤 久美 ・ 久米 田鶴子
(大阪府立羽曳野病院)

【目的】服薬支援を要した事例を振り返り、今後の年少児への服薬支援を考慮する。

【方法】肺結核で死亡した母親が感染源である 7 歳の女兒は、薬が飲めなかった。地域では保健婦も支援し、家族に服用の重要性を説いていたが、結局、飲ませることが出来ずに服用を休薬するようになり入院した。この事例の関わりを振り返った。

【結果・考察】入院後、心理的背景を受け入れ、具体的な薬の飲み方の指導に加えて、児なりの治療に対する理解と服薬に対する動機付けをする事で、自発的に薬が飲めるように成長した。児が薬を嫌がる行為は、家族の不安をつのらせ、苛立ちの行動を生じさせた。そのことは当然、児にも影響し、悪循環を起し、児の家庭はストレスフルな状態であった。児が入院したことで、悪循環が絶たれた。服薬行為から解放された家族は、いいつけをまもらないことだけを責めていた関わりを振り返ることができた。薬を嫌がるという理由で治療が滞ることのないように、家族だけでは児を支えられないと予測できるときは、家族に変わり服薬行為をおこなう第三者が必要である。獲得した服薬習慣が治療終了まで継続できることが重要である。入院当初より、児と家族を見守る環境を考え、地域小学校、保健所、病院とで、カンファレンスを数回実施した。

入院 4 ヶ月で退院、外来治療期間 9 ヶ月は順調にすすみ治療は終了した。

【まとめ】小児であっても結核治療には、服薬習慣の獲得は必須事項である。しかし、苦い薬を年少児が自発的に飲むことは少ない。児に対しては、叱りつけ飲ませることよりも、服用方法を工夫して、飲める状態を作ること、児自身が理解できるように治療の意味を教えていくことが必要である。家族に対しては、単に児に対して「飲む」といういいつけを守らすのではないことを理解してもらうことが大切である。

kangobu@hbk.pref.osaka.jp 《羽曳野病院看護部》

飯場で発見された結核患者の治療状況

○前原亜矢乃・西尾恵子・角南祐子・鈴木公典・志村昭光(結核予防会千葉県支部)、大橋里恵子・池上 宏・小倉敬一(千葉市保健所)、佐々木結花・山岸文雄(国療千葉東病院)

【目的】 飯場における結核患者の発見率は高く、ここで働く労働者はハイリスクグループといえる。社会的、経済的な弱者であることから、治療の脱落を招きやすいと考えられているが、その実態は明らかではない。そこで今回、治療状況を調査し、対策上の課題を探り、患者管理の改善に役立てることを目的とした。

【方法】 平成 10、11 年度に千葉市保健所に登録された建設作業会社の寮等(いわゆる飯場)に住む日雇い労働者の肺結核患者を対象とし、ビジブルカードと病歴から必要事項を調査表に転記し、背景、治療成績、治療終了後の状況等を検討した。

【結果】 I. 背景:①登録患者は 32 名で、初回治療 30 名、再治療 2 名、菌検査では塗抹陽性 20 名、培養のみ陽性 4 名、塗抹・培養とも陰性 8 名、X線所見(学会分類)は I 型 1 名、II 型 27 名、III 型 4 名、治療場所は入院のみ 4 名、入院・外来 25 名、外来のみ 3 名であった。合併症は 10 名に認め、うち 9 名が糖尿病を含んでいた。②登録時の健康保険は有り 11 名、無し 20 名、生活保護 1 名で、入院中には 18 名が生活保護受給者となった。登録前の健診受診状況は定期健診有り 15 名、無し 12 名、定期外検診 5 名であった。③保健婦による院内面接は菌陽性者 24 名中 23 名、電話による面接は他県に入院中の 1 名で実施され、全員登録後 10 日以内であった。④同一飯場の複数発生例は 13 名(2 名づつが 3 社、3 名が 1 社、4 名が 1 社)あり、RFLP パターン一致が 2 社 4 名であった。 II. 菌陽性初回治療者で標準療法が行われた 19 名の治療成績は治癒 18 名(94.7%)、中断 1 名(5.3%)であった。対象 32 名中 29 名(90.6%)が治療終了しており、死亡 1 名、転院 1 名、中断 1 名であった。 III. 治療終了した 29 名中 5 名(17.2%)がその後管理検診を受診していなかった。

【まとめ】 ①飯場において発見された結核患者の治療終了率は 90.6%(29/32)、菌陽性患者の治療成功率は 94.7%(18/19)であった。②管理検診未受診例もあり、再発防止のためにも DOTS による Z を含む短期化学療法を徹底することが重要と考えられた。③飯場内の感染事例もあり、飯場における患者発生時には接触者検診の的確な実施が必要である。

Email: inf-cent@cata.or.jp

院内 DOTS 実施による患者の結核に対する認識向上への効果

○名嘉千雅子・清水育代・前田奈穂子・室井彩和田景子・堀川真理子・永友シマ子(国立療養所近畿中央病院)

【目的】 平成 12 年度の国立病院療養所の基盤研究において、看護婦の DOTS に対する認識調査の結果 35%の看護婦が“①退院後の自己管理能力低下②自主性、自立性が妨げられる③依存的になる④患者の自己管理能力が低下する原因になると捉えていた。平成 13 年 8 月 1 日から結核入院患者全員を対象に院内 DOTS (以下 DOTS と略す) の完全実施を行った。その中で、結核治療に対する患者の反応の変化として、肯定的な姿勢が見られることを感じてきた。これを確認するため今回、入院患者を対象に DOTS 導入前後で、実際の結核に対する認識への効果を確認した。それにより、結核患者が従来の療養指導による認識度の向上に加え、DOTS を行うことで認識度向上の効果が高まる事が確認できたので報告する。

【方法】 期間;平成 13 年 6 月~11 月

対象;DOTS 導入前と DOTS 導入後の当院入院当初の結核患者ランダムサンプリング

方法;1) 調査研究

2) ①DOTS 導入前後の患者に対し、同一の療養指導を行う。結核病患者の教育効果の評価項目と患者の状態ツールを使用。

②DOTS 導入前と DOTS 導入後の 2 群に対し、結核薬開始時と 28 日後に面接調査を実施(調査項目は 9 項目)、5 段階評価を行い、分散分析をした。

【結果】 ①9 項目全てにおいて 1 日目の評価より 28 日目の評価のほうが高かった。DOTS をしてもしなくてもこの傾向は変わらない。

② 結核に対する認識度向上の差(成長度)についても有意差はなかった。

③ 1 日目の認識度が低い患者様に関しては、DOTS をしている群に有意に成長度が高かった。

【結論】 ①結核に対する認識の低い人は、DOTS をすることにより認識度向上への指導効果が上がる。

② DOTS することにより、自己管理能力が低下することはない。

携帯X線装置とCR車による新しい検診の提案 -結核検診のバリアフリー化を図る-

○黒木美弥・後藤史子・神林綾子（千葉県柏保健所）・
矢部 勤・鈴木公典（結核予防会千葉県支部）

1. はじめに

柏保健所では在宅でのX線検査のネットワーク作りを推進しているがこの事業の一環として要介護者が多数入居する特別養護老人ホームを対象とし携帯用X線装置とコンピュータ・ラジオグラフィー装置搭載車（以下CR車）を併用した結核健康診断を実施し、併せて施設入所者の健康診断等についてアンケート調査を実施したので報告する。

2. 実施内容・方法

- (1)施設入所者の結核健康診断等についてのアンケート調査
- (2)携帯X線装置とCR車併用による健診

- 1) 携帯X線装置を施設内に搬入し、撮影を実施
- 2) CR車で撮影したIP版の画像をデジタル処理

3. 実態調査の結果（14件中14件回答）

入所時の健康状態確認について管内施設では共有の健康診断内容が規定されており結核は胸部X線検査か喀痰検査の一方が必須であった。結核定期健康診断は14件中12件で実施していたが、全て施設職員が医療機関に入所者を搬送して行っていた。高率の実施状況ではあるが施設の労力・時間・搬送される者の苦痛等から、短時間で入所施設や受診者の負担が少なくできる健診を望む声が多く聞かれた。

4. 携帯X線装置とCR車併用による健診の結果

2施設174人実施。肺野有所見者86人(49%)中、結核有所見者51人(29%)、腫瘍(疑い)6人、結核性以外の呼吸器所見17人、その他12人であった。結核精密検診者5人に喀痰検査を3日連続で実施し現在までに患者発生は認めていない。健診の実際は1施設所用時間3時間以内で、ADLや病態に関わらず対象者100%の実施が可能であった。

〔結核有所見病型別内訳 総数67人〕

Ⅱ型0人、Ⅲ型0人、Ⅳ型3人、Ⅴ型34人、Pl13人、Op1人

5. 考察

施設入所者の結核健診は施設の努力上に成り立っている。実施期間最長4ヶ月かけている所もあり、相当な苦勞を垣間みた。本健診は①携帯X線装置の手軽さで受診者のADLや病状に左右されず撮影を可能にする。②CR車は場所を問わずDR処理能力を提供出来る。この二者の機能を併せて活用する健診で、確実性・精度共に高い健診であるばかりでなく短時間で多人数の健診を可能とし、施設や受診者の負担が少ない“やさしい健診”である。高齢者結核患者の増加、福祉施設からの結核集団感染の報告が後を絶たない近年、障害者や高齢者など重症度や介護度の高い者が生活する施設に本健診の導入を図ることは結核の早期発見・集団感染対策に非常に有効である。またこれまでの結核健診の固定観念・常識・サービスを見直し、結核健診のバリアフリー化の促進を期待すべく今後この新しい健診の普及・定着を積極的に推進したい。

自然陽転児検診から、塗抹陽性患者が発見された事例

○佐々木眞壽美・山田隆良・堀井昌子（神奈川県平塚保健福祉事務所）阿部良行・藤野忠彦（国立療養所神奈川県病院）

[はじめに] 保健所では、結核予防法による乳幼児に対するツベルクリン反応検査（以下ツ反）で自然陽転となった者について、市町村から自然陽転児名簿による報告を受け、保健指導及び検診（自然陽転児検診）を実施している。この事業により1年以上も未受診であった塗抹陽性（ガフキー10号）の外国人結核患者を発見。患者の子供を含め4名の予防内服にいたった事例を経験したので報告する。[症例] 自然陽転児名簿（医療機関で実施されたツ反結果を市町村が取りまとめて作成）により、前月実施されたツ反で陽性（38×40mm）を示す3歳児が把握された。保健所では訪問指導を行い、すでに予防内服が開始されていることを確認し、感染源の追跡調査を開始した。家族検診では、両親には結核の既往が無く結核性病巣は発見されなかった。3名の兄弟は端緒となった男児と同様にツ反強陽性だったため小児科に予防内服を依頼。追跡調査を進めるうちに、この家庭には5か月前に外国人親子が一時寄宿していたことが判明した。そこで既に他所に移動していた外国人親子を追跡し、検診を行った。外国人母親（34歳、10年前に来日、2年前に女兒を出産）は咳そう、喀痰があり、喀痰中より抗酸菌塗抹検査でG10号と判明し、直ちに結核専門病院へ入院した。子どもは児童相談所と連携し一時入所。BCG歴がなく、ツ反は中等度陽性のため予防内服が必要と判断され、児童相談所、入所施設を管轄する保健所、医療機関と事後の連携を図った。母親は一年前から呼吸器症状と発熱などに気がついていて、経済的理由から未受診の状況にあった。診断までの13か月の間に数か所の友人宅に寄宿。前記の自然陽転児が発見された家庭にも3週間ほど寄宿していた。この間に同一家屋内で濃厚な感染を生じ、3歳男児は自然陽転したものと考えられる。[考察] 乳幼児のツ反は医療機関委託方式で実施されている。本事例では、既に予防内服が開始されていたが、自然陽転児名簿からの追跡調査、検診の実施により結核患者を発見し、さらに、幼少児4名の予防内服に結びつけることができた。結核対策は、結核患者の早期発見、適切な治療により、感染源を減らしていくことに尽きると考えられ、特にハイリスクグループ等に対する重点的な対策が重要である。本事例からは、結核予防業務の一環として、自然陽転児検診からも、結核患者発見の手がかりとなり得ることが示唆された。しかし、このような患者発見事例は少なく、今後の保健所の業務体制の充実や、他保健所や関係機関との連携体制の充実が課題である。

当院での結核治療における副作用頻度とその対処についての検討

○桑原克弘・斎藤泰晴・丸山倫夫・桶谷典弘・大野みち子・和田光一・土屋俊晶（国立療養所西新潟中央病院呼吸器科）

【目的】結核患者に標準治療を行う上で抗結核薬の副作用は大きな問題となる。副作用のでやすい高齢患者が増加しており副作用頻度が増加傾向にある。そこで選択された治療薬、副作用頻度と減感作療法などの対処法について検討した。

【対象と方法】1998年から2001年までに当院で入院治療を行い、評価可能であった活動性結核患者513例（男性322例、女性191例で平均年齢63.0才）について、抗結核薬の使用状況と副作用、その対処法につき検討を行った。

【結果】標準治療のうちHRE(S)Zは80例、HRE(S)は290例、HRは27例で、標準治療を選択できない例が116例あった。治療薬別の副作用頻度で見るとRFPでは24.1%（123/510例）で、発疹が48例、肝障害が33例、発熱が17例、白血球減少が4例、消化器症状が4例であった。55例に減感作を行い成功率は81.8%であり、使用中止は40例で発疹、肝障害、発熱が多く認められた。INHは12.7%（56/441例）に副作用が認められ、発疹が27例、肝障害14例、発熱9例、神経症状は6例であったが減感作成功率は90.6%

（29/32例）で中止例は8例のみであった。PZAでは必発の高尿酸血症を除き24.5%（26/106例）に副作用を認め肝障害が13例、発疹が7例、発熱が5例であり全例で内服中止となった。各薬剤とも高齢者ほど副作用が出やすい傾向にあり、また高齢者で反復するC.difficile腸炎例を多数認めRFP長期投与によるものと考えられ中止例を数例認めた。

【考察】高齢患者の増加とともに副作用頻度が上昇する傾向にあり当院では22.6%が標準治療が行えない状況にある。INH、RFPに対して源感作療法は80%以上の成功率があり試みるべき治療と考えられた。PZAについては若年者に多く用いたものの24.5%に副作用があり、中止せざる得ないが多く標準治療を行う障害になった。標準治療を行えない患者のうち67例にニューキノロン薬を併用し副作用が少なく、抗菌力からもsecond lineとして重要な薬剤と考えられる。しかしRFPとニューキノロン薬投与は高齢者でC.difficile腸炎を反復する例があり従来重要視されていなかったが大きな問題となった。

抗結核剤の副作用に関してDLSTを実施した52症例の検討

○田尻友子、横山俊伸、岩田安弘、
渡邊 尚、末安禎子、力丸 徹、
相澤久道（久留米大学第一内科）

抗結核剤の副作用に関しては本学会からも可能な限りDLSTを実施するよう提言（抗結核剤の減感作療法に関する提言，結核）されている。しかし、DLSTの検査費用の問題などから実際には薬剤を中止しての臨床経過、順次再投与による評価などによって判断されていることが多いと思われる。今回われわれは抗結核剤の副作用に関して過去約5年間にDLSTを実施した52症例の結果について診療録よりretrospectiveに検討した。

副作用としての症状としては発熱、発疹、肝機能障害などであった。DLSTは、使用された抗結核剤の1～4剤について行われており、3剤もしくは2剤について行われているものが多かった。

結果：52症例における各薬剤の陽性症例数（複数）はINH 8例、RFP 4例、SM 3例、EB 2例、PZA 1例、LVFX 1例であった。臨床的に抗結核剤の副作用と考えられるがDLSTは陰性という症例がやはり多く、DLSTの感度としては十分なものとはいえなかった。しかし、一方で被疑薬4剤すべてに陽性を示す症例などもみられた。また当初DLST陽性であったものの、後の再検査時には陰性となり再投与に成功する臨床経過なども認められた。

本抄録に記したほかに、さらに過去の症例を追加して検討し、抗結核剤の副作用におけるDLSTの感度ならびに特異度などについても報告する。

当院において最近2年間に発生したPZAによる副作用と他剤が原因と考えられる副作用との比較

○韓由紀・森山和郎・永井崇之・松本智成・
高嶋哲也・藤原寛・露口泉夫
(大阪府立羽曳野病院第1内科、第5内科)

〔目的〕PZAは短期療法に不可欠の結核治療薬であり、近年提唱されているDOTSにおいても重要な位置を占めているが、肝機能障害等の副作用が懸念される。当院の入院結核患者の治療中に発生したPZAが原因と考えられる副作用と、PZA以外の抗結核薬が原因となる副作用を比較した。

〔対象〕2000年1月1日から同年12月31日の間に当院に入院中であり、かつ新規に治療を開始した初回治療361名および再治療129名の結核患者490名(多剤耐性結核は含まない)。

〔結果〕PZAを含む治療方式を受けた患者は244名であった。肝機能障害を来した者は47名(19.3%)で、うちPZAを中止した者は39名(83%)であった。それ以外にも発疹31名(12.7%)、発熱15名(6.1%)、白血球・血小板減少7名(2.9%)、胃腸障害6名(2.5%)、高尿酸血症4名(1.6%)などの副作用が出現した。合計99名(40.6%)の患者に副作用が出現し、68名(68.7%)がPZAを中止した。PZAを含まない治療法式の患者246名中、24名(9.8%)に肝機能障害が出現(中止例は11名、45.8%)、発疹22名(8.9%)、胃腸障害13名(5.3%)、第8脳神経障害8名(3.3%)、視力障害4名(1.6%)等、合計69名(28.0%)の患者に副作用が出現し、うち31名が(44.9%)が原因と考えられる薬剤を中止した。

〔考察〕PZAを含む治療法式による肝機能障害は、PZAを含まない治療法式の2倍の発生率であり、中止率も1.8倍であった。PZAはいったん副作用が出現すると早期に中止する例が多く、INH、RFPに比べ、減感作などにより再投与を試みることが少なかった。

〔結論〕PZAを含む治療法式は標準治療として広く使われてきたが、副作用の点で用量、対象等が限定されることが多く、投与方法等に検討の余地がある。

Email:yooki@hbk.pref.os.jp

当院における抗結核薬の副作用発生状況について
—院内DOTS(Directly Observed Treatment, Short-course)導入前後の比較—

○藤山理世 大西 尚 桜井稔泰 多田公英 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) 西口光 山本剛 阪下哲司(同中央検査部)

〔目的〕平成11年に結核の緊急事態宣言がだされ、平成12年に公衆衛生審議会結核予防部会の結核緊急対策検討班が日本版DOTS戦略を提言した。神戸市でもDOTSを開始することとなり、当院では院内DOTSを平成13年6月1日から開始した。内服が1日1回となるための副作用が懸念されたため、DOTS導入前後での副作用の出現頻度を比較検討した。

〔方法〕2001年6月1日より10月31日までの5カ月に当院に入院し抗結核薬による治療を行った結核患者87名と、2000年6月1日より10月31日までに当院に入院し抗結核薬による治療を行った結核患者90名とを治療薬別に副作用の種類及び出現数を比較した。

〔結果〕2001年の対象症例は87例。うち30例に副作用を認め、肝障害12例、皮疹9例、発熱4例、胃腸障害3例であった。2000年の対象症例は90例。うち23例に副作用を認め、肝障害10例、皮疹11例、発熱1例、胃腸障害なし、意識障害1例であった。治療薬別では2001年はHREZ:38例中、肝障害8例、皮疹6例、発熱2例、胃腸障害2例、SHRZ:16例中、肝障害1例、皮疹2例、HRE:18例中、肝障害2例、皮疹1例、発熱1例、SHR:2例には副作用なし、その他の治療17例中、肝障害1例、発熱1例、胃腸障害1例であった。2000年はHREZ:27例中、肝障害5例、皮疹4例、発熱1例、SHRZ:16例中、肝障害1例、皮疹1例、HRE:29例中、肝障害4例、皮疹5例、SHR:2例には副作用なし、その他の治療15例中、皮疹1例、意識障害1例であった。〔考察〕副作用の発生率は院内DOTS開始後は34%で、2000年の26%に比し数字の上では増加した。2000年にはなかった胃腸障害を2001年に3例認めたことは服薬を1日1回とした影響が考えられるが、肝障害は2001年HREZ:38例中8例(22%)、2000年HREZ:27例中5例(18%)で、有意な増加はなく、今後も院内DOTSを継続し、症例を蓄積して検討したい。

155

国立療養所4施設における1999年結核菌薬剤耐性率の検討

○米丸 亮, 佐々木結花*, 齊藤武文**, 倉島篤行***, 山岸文雄*, 川城丈夫(国立療養所 東埼玉病院, 千葉東病院*, 晴嵐荘病院**, 東京病院***)

【目的】近年結核が再興感染症として注目を集め, 1999年には“結核緊急事態宣言”がなされた。多剤耐性結核の増加も危惧されており, 近年, 薬剤耐性率が各薬剤ともに増加したとの報告がなされた。本研究では関東地区国立療養所に入院した患者につき, 結核菌薬剤耐性率を集計し耐性率が増加しているか否かを検討した。

【方法】国立療養所東埼玉病院, 千葉東病院, 晴嵐荘病院, 東京病院の4病院に1999年1月1日から同年12月31日の1年間に入院した患者で, 結核菌培養陽性で薬剤感受性検査を実施した症例を対象とした。結核化学療法治療歴別, 完全耐性・不完全耐性別に集計した。調査薬剤および濃度は, イソニアジド(INH) 1 $\mu\text{g/ml}$, リファンピシン(RFP) 50 $\mu\text{g/ml}$, ストレプトマイシン(SM) 20 $\mu\text{g/ml}$, エタンブトール(EB) 5 $\mu\text{g/ml}$ とし, 多剤耐性結核菌(INH 1 $\mu\text{g/ml}$ かつRFP 50 $\mu\text{g/ml}$ に耐性)も集計した。

【結果】調査しえた症例は合計667例で, 初回治療例は596例(89.4%), 再治療例は71例(10.6%)であった。INHでは初回治療例の完全耐性2.3%, 不完全耐性2.3%であった。RFPでは初回治療例の完全耐性1.8%, 不完全耐性1.8%であった。SMでは初回治療例の完全耐性4.0%, 不完全耐性2.2%であった。EBでは初回治療例の完全耐性0.33%, 不完全耐性1.0%であった。再治療例における各薬剤の完全耐性・不完全耐性の合計は, 10.0%~23.8%の範囲にあった。多剤耐性結核菌(INHかつRFPに耐性)の初回治療例における完全耐性率は0.33%, 不完全耐性率は1.2%であった。

【考察】本調査は各施設での結核検査結果を集計したものである。結核療法研究協議会(療研)の1982年における現地調査成績と比較すると, 初回治療例では完全耐性率がINH, SMでやや減少, EBで不変, RFPでやや増加していた。多剤完全耐性結核菌の出現率は, 92年療研報告(0.14%)より高値であった。

156

当院における初回治療例の結核菌薬剤感受性検査の推移について

国立療養所近畿中央病院 内科

○吉田 亮, 安光恵一, 新井 徹
井上義一, 鈴木克洋, 坂谷光則

当院における結核菌の薬剤感受性検査は2001年1月まで, 複数薬剤濃度を含んだ絶対濃度法を使用していた。

同年2月からは2000年5月に発行された「新結核菌検査指針」で結核病学会が推奨する比率法を基本とする新しい薬剤感受性検査に切り替えられた。

当院では年平均約300例の新規排菌陽性肺結核患者が受診し治療を受けている。

今回, 薬剤感受性検査の方法が変更となった前後において, 初回治療例の主要抗結核薬剤耐性率に変化がみられたかどうかを比較検討した。

多剤耐性結核専門医療機関広域拠点施設・結核予防会複十字病院における一年間の多剤耐性結核診療実績

○中島由槻・尾形英雄・矢野捷子・斉藤幸子・青野昭男（結核予防会複十字病院多剤耐性結核専門医療施設運営会議）

〔目的〕結核予防会複十字病院では、平成 11年度国の関東信越ブロック多剤耐性結核専門医療機関広域圏拠点施設の指定を受けると共に、平成 12年秋まで数年間にわたり、主として施設整備を中心とした高レベルの結核院内感染防止対策を導入してきた。そして平成 12年10月から、治療を目的とした多剤耐性結核患者の受け入れを開始した。今回は受け入れ開始以後1年間の当院における多剤耐性結核診療実績を報告する。〔対象と方法〕平成12年10月～13年9月の当院多剤耐性結核入院患者は36例（6例が外国人：中国3，韓国2，フィリピン1）で、全例肺結核患者であった。これは同期間の当院肺結核入院患者293例の12.3%に当たる。36例の内、33例は入院時排菌陽性で多剤耐性結核隔離病棟（12～14床）に入院し、手術目的の2例を含む残りの3例は排菌陰性で通常の結核病棟に入院した。ここではこれら 36例のX線所見、菌所見、耐性薬剤数、治療方法とその成績などについて検討した。なお受け入れ開始の時点で継続入院していた患者が7例あり、この7例については平成12年10月の所見について分析した。〔結果〕36名のうち男27例、女9例。肺結核のみ30例、膿胸合併6例。胸部X線写真の学会病型は、両側24例（67%）、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型がそれぞれ4、25、7例で、有空洞例が81%。入院時排菌状況は、喀痰塗抹（+）以上25例、同培養26例（74%）。耐性薬剤数（PZA，LVFXを含む）は2剤から9剤に及び、平均耐性薬剤数はINH・RFPを含む5.4剤。当院入院後に、感受性検査結果に従い適正な抗結核薬を使用し、その使用薬剤数は治療不能から6剤使用までの平均で4.3剤。治療成績は、手術が16例で、膿胸囊開窓が2例、肺切除が14例（上切±S⁶部切6、区切2、全切6）。前者は現在根治手術待機中。後者は13例は排菌停止で退院または退院予定、1例は排菌は停止したが対側小空洞切除の予定。非手術例は20例で、2例は治療不能、10例は排菌停止が得られ退院、または退院可能。残り8例は持続排菌7、治療脱落1。現時点での治療成績は、肺切除例では排菌停止100%、非手術例では排菌停止50%であった。〔結語〕多剤耐性肺結核36例のうち、肺切除が39%を占め100%の成功率であったが、非手術例では成功率が低かった。

Email:yutsuki-@ka2.so-net.ne.jp

初回 INH 耐性結核の治療成績

○永井崇之・森山和郎・松本智成・韓由紀・高嶋哲也・露口泉夫（大阪府立羽曳野病院）

〔目的〕不適当な治療により、多剤耐性化する恐れのあるINH耐性結核についての治療方式は確立されていない。そこで今回当院における初回 INH 耐性結核症例をretrospectiveに調査し、治療成績等を検討した。

〔対象および方法〕1994年1月1日から2000年12月31日までの7年間に当院にて菌株の得られた肺結核初回治療患者のうち、主要薬剤4剤（H.R.E.S）に対しINH（0.1γ以上）にのみ完全耐性の獲得が確認された患者を対象とした。

〔結果〕7年間に菌株の得られた初回治療患者は1963例、そのうちINH単独耐性は68例（3.5%）であった。うち男性は51例、女性は17例、平均年齢は51歳であった。喀痰塗抹陰性が20例（29%）であった。X線分類は有空洞例33例（50%）、非空洞例33例（50%）であった。広がり1型12例（18%）2型47例（71%）、3型7例（11%）であった。合併症は糖尿病13例（19%）、肝炎5例、肝硬変2例、悪性疾患5例であった。耐性濃度はINH 0.1γ耐性例が39例（57%）、INH 1γ耐性例が29例（43%）であった。初期にPZAを含む4剤を使用したのは35例（51%）、3剤治療が32例（47%）、唯一1例のみがHR2剤にて加療が行われていた。耐性判明後にINHを中止したのは17/64（27%）のみであった。

治療成績は治癒43例（63%）、完了1例、転医17例（25%）、脱落4例、中断1例、失敗（MDR化）2例であり、転医例を除いた治療成功率は86.3%（44/51）であった。44例の治療期間は6ヵ月が2例、8ヵ月が1例、9ヵ月が10例、10-11ヵ月が7例、12ヵ月が15例、12ヵ月以上が8例であった。93%の症例が9ヵ月以上加療されていた。3ヵ月以上の観察が可能であった65例の菌の陰性化率は1ヵ月目で49%、2ヵ月目で86%、3ヵ月目で93%であった。

耐性濃度別の検討では、INH 0.1γ耐性例39例においては、治癒25例（64%）、転医12例（31%）、脱落1例、中断1例で、治療成功率は92.6%であった。

INH 1γ耐性例29例においては、治癒18例（62%）、完了1例、転医5例（17%）、脱落3例、失敗2例で、治療成功率は79.2%であった。

〔考察〕当院におけるINH耐性結核は、治療初期に3-4剤の治療が行われ、治療期間を延長することで、良好な治療成績が得られた。しかしINH 1γ耐性はMDR化した症例があり、耐性結果を参考に、慎重な加療が必要である。現在治療終了後の再発率に関して調査中である。

ザンビア刑務所における結核の状況と薬剤耐性

○ 御手洗 聡 (結核予防会結核研究所)

〔目的〕 刑務所は結核の温床である可能性があり、これを明らかにするためザンビア国内の刑務所を対象として結核感染の現状と薬剤耐性について検討を行った。〔方法〕 2000 年 6 月から翌年 1 月までに 13 のザンビア国内の刑務所でサーベイランスを行った。各囚人に対して質問し、結核を疑わせる有症状の患者 1090 人について 3 連続痰による細菌学的な検査を行った。喀痰は蛍光法にて検鏡され、ついで通常の方法でレーベンシュタイン・イエンセン培地に植え付けられ、37℃で 8 週間培養を行った。培養陽性検体については耐性比率法を用いて薬剤感受性検査を施行した。〔結果〕 有効な検体/患者数は 1050 であった。このうち塗抹培養とも陰性の検体は 791 (75.3%) で、塗抹あるいは培養が陽性となった検体は 24.7% であった。ただしこのうち 27.8% は塗抹陽性培養陰性であり、検体の運搬等に問題があったと考えられた。感受性検査は 168 株で実施し、INH, RFP, EB, SM のそれぞれに対する耐性の頻度は 10 株(6.0%)、18 株(10.8%)、7 株(4.2%)、2 株(1.2%)であり、何らかの薬剤に耐性を示す株は総計 27 株(16.1%)で、多剤耐性は 5 株(3.0%)に認められた。株数が不十分なため初回耐性と獲得耐性の差は明確ではなかった。また、結核患者は特定の監房に集中する傾向があり、刑務所内での感染も疑われた。〔考察〕 ザンビア刑務所内における結核感染は高率であり、耐性菌の感染も高頻度であった。これには所内における劣悪な環境が感染の連鎖に関与している可能性があり、所内環境の改善にもっと注意を向けるべきである。また、これらの患者は一般社会に対する危険因子ともなりうると思われる。

ザンビア大学教育病院結核検査室の Mrs Charity Habeenzu 及び Mr David Lubasi に深謝致します。
mitarai@jata.or.jp

タイ北部 HIV 感染蔓延地域における結核対策改善と多剤耐性結核の頻度の減少

○ 野内英樹、吉山 崇、下内 昭、阿部千代治、石川信克、森 亨 (結核予防会結核研究所)

〔目的〕 HIV 感染蔓延地域において結核対策の改善の結核疫学状況、特に薬剤耐性結核の発生頻度に与える影響を明らかにする。

〔方法〕 1995 年以来、結核研究所ではタイ国最北端チェンライ県にて、県衛生局、チェンライ県の公立・私立の全病院と協力して結核とエイズ対策を改善し、人口 120 万人を補足したサーベイランスを実施している。チェンライ県全域の結核患者は 1987 まで遡ってコンピューター登録し、1995 年より正確なコホート分析を実施し、1996 年 6 月よりは、薬剤感受性試験や HIV 検査等の項目を追加して結核疫学状況と対策の現状と効果を評価している。

〔結果〕 人口 10 万対の新規登録結核罹患率は 1987 年には 63 で、1990 年には 50 まで低下したが、2000 年には 140 と増加を続けている。HIV 感染率は 1990 年には 4% のみであったが、1999 年には 43% (HIV 陰性が 32%、テストなし 25%) まで上昇した。チェンライ県では 1996 年より 1999 年まで段階的に全県への DOTS (直接監視下投薬プログラム) 導入を進め、治療 6 ヶ月後の脱落率は、1995 年の 25.9% より、2000 年の 7.8% まで減少した ($p < 0.001$)。初回結核患者における多剤耐性菌 (イソニアジド耐性かつリファンピシン耐性) 頻度は 1996-97 年の 6.9% より、1998 年に 5.7%、1999-2000 年に 2.8% と減少している ($p < 0.001$)。特に、HIV 合併結核患者における多剤耐性菌の出現頻度が 1996-97 年の 12.4% より、1998 年に 8.6%、1999-2000 年に 2.4% と著明な減少が認められた ($p < 0.001$)。よって、HIV 合併結核では、1996-1997 年にはオッズ比 2.63 [95% 信頼区間 1.57-4.41] と多剤耐性結核菌の出現が高率であったが、1999-2000 年には HIV 感染状況毎に差がなくなった。

〔考察と結論〕 北部タイの HIV 感染の蔓延は長期に渡って結核の増加を及ぼしている。結核対策の DOTS による改善は、薬剤耐性頻度の改善、特に HIV 感染者における薬剤耐性結核の蔓延を抑えるのに効果を及ぼすしていると考えられる。＜本研究はタイ保健省及び米国疾病予防センター (CDC) との国際共同研究 "TB/HIV Research Project" の成果である。＞

既治療耐性はいかにして既治療耐性になったのか

○吉山 崇、野内英樹、森 亨（結核予防会結核研究所）

〔背景〕既治療耐性の獲得過程として、不規則治療、事実上の一剤治療等が考えられているが、現在の標準化治療における耐性獲得の頻度についての報告は少ない。〔方法〕1996年5月より2000年まで、2HRZE4HR治療が標準治療として行われているチェンライ県において喀痰塗抹陽性結核症例の症例に対しては培養、薬剤感受性検査を行った。2回以上5ヶ月以上の間隔において培養陽性であった症例のうち、はじめの時点での既に治療中の治療失敗であった例を除く65例について、薬剤耐性パターン、治療終了状況について検討した。〔結果〕3313名の対象者のうち、2160名で薬剤感受性検査が得られていた。このうち2回登録された薬剤感受性検査が得られていた65名が対象者である。再治療となり薬剤感受性検査が得られているもの割合は、治癒または治療完了した994名中18名、治療中断した273名中21名、治療失敗69名中26名であった。また、INHとRFP両剤感性であったもの1816名中31名、一剤耐性であった234名中13名、多剤耐性であった117名中21名であった。INHとRFPの両剤感性であった、31例中27例では、再治療時、両剤感性、3例ではRFP単剤となっており1剤ではMDRとなっていた。耐性を獲得したものの割合はHIV陰性者では、20名中1名、陽性者では6名中2名、不明者では5名中1名であった。INHとRFPの一剤耐性であった13名中、11名は多剤耐性となっていた。RFLP分析では、31例中17例の結果が得られており、再発時両剤感性であった者の内12例では同じパターン、4例ではバンド数が少なく判断困難、1名で異なるパターンであり、再発時RFP単剤耐性となっていた2例はいずれもバンド数が少なく判断困難であった。よって、これらでは、再感染も否定できなかった。〔議論〕2HRZE4HRの治療にてINHまたはRFPの一剤耐性の者からの再治療者の割合は高くなかったが、再治療が必要となったときは高率に多剤耐性化しており、初回治療時、薬剤感受性の把握と適切な治療が必要である。

伊丹市におけるMAC患者の地理的分布

○佐藤明正・矢野郁也（日本BCG研究所）野崎恵子（兵庫県高砂保健所、元兵庫県伊丹保健所）

〔目的〕日本における *Mycobacterium avium* 症患者および *M. intracellulare* 症患者の地理的分布は、北東部に前者が、南西部に後者が多いことが知られている。演者らはこの地理的偏倚をもたらし理由として、MAC症の感染に渡り鳥の関与について論議してきた。今回は、狭い市域に多数の冬鳥の飛来があることで有名な兵庫県伊丹市におけるMAC症患者の地理的分布および分離株の血清型について調査し、渡り鳥の関与の有無について検討した。

〔方法〕1) MAC症患者分離株：伊丹市の基幹病院である市立伊丹病院で、MAC症と診断された患者株22株。2) 患者の地理的分布：患者の住所を伊丹市の地図上にプロットし、一定地域における罹患率を町内別人口から算出した。3) 菌種同定：Accuprobe™、AMPLICOR™-*Mycobacterium*-PCR、あるいはDDH法で *M. avium* と *M. intracellulare* に分別同定した。4) 血清型：菌体から血清型特異抗原であるGPLを抽出し、TLC上に展開されたスポットのRf値およびその色調から決定した。

〔結果〕1) MAC患者の地理的分布は、昆陽池の中心部から二重同心円を描いたときに現れる一定地域、すなわち“ドーナツ型地域”内の南東部に患者が多くみられた。2) MAC症の主要菌種は *M. avium* であった。3) 主要血清型は serovar 8 であった。

〔考察〕MAC症患者の地理的分布には地域的偏倚が観察された。主要血清型は serovar 8 であったが、その他に serovar 8 と化学構造が類縁な serovar 21 や、トリ類に対して毒性が強い serovar 2 も検出された。昆陽池には冬鳥が多く飛来するが夏鳥の飛来は少ない。冬鳥が *M. avium* を運搬し、夏鳥が主には *M. intracellulare* を運搬している可能性について提案してきたが、その可能性をさらに補強する結果と思われる。

〔結論〕MAC症患者の地理的分布には地域的偏倚が観察された。その感染源に渡り鳥の飛来が関与しているとの仮説を補強するものであった。

〔会員外共同研究者：井碩康博（市立伊丹病院）〕

非定型抗酸菌症の発症に関わる遺伝因子の探索

○田中 剛^{1,3}・中田 光¹・小林信之²・豊田恵美子²・永井英明⁴・倉島篤行⁴・工藤宏一郎²・慶長直人¹

(国立国際医療センター呼吸器疾患研究部¹, 同呼吸器科², 東京大学呼吸器内科³, 国立療養所東京病院呼吸器内科⁴)

【目的】抗酸菌感染症である結核の発病には、環境因子、宿主状態の他に、双生児による研究などから遺伝因子の関連も示唆されており、最近、NRAMP1など様々な遺伝子の多型との関連が報告されている。非定型抗酸菌症においても、家族内での発症を認めることやサイトカインレセプター (IFN- γ R1,2, IL-12R β 1) の欠損患者で重篤な抗酸菌感染を引き起こすことから、その発症に、一部、遺伝的素因の関与が疑われている。今回、この非定型抗酸菌症の発症に関わる遺伝因子を明らかにすることを目的として研究を開始した。

【対象と方法】対象は肺MAC (*Mycobacterium avium* complex) 症患者59例、健常者96例で、候補遺伝子近傍のマイクロサテライトマーカを用いた関連解析を行うこととした。候補遺伝子には、Th1系免疫に関わるサイトカインのレセプター (IFN- γ R1,2, IL-12R β 1,2, IL-18R1)、そのシグナルを伝達する転写因子 (STAT1, STAT4)、自然免疫に関わる遺伝子 (TLR2,4, SP-A,D)、抗酸菌の殺菌に関わる遺伝子 (NRAMP1) などを選択した。まず、候補遺伝子近傍でマイクロサテライトを検索し、プライマーを設計した。次に、マイクロサテライトの多型の有無を確認し、多型を示したものをマーカーとして用い、症例と対照でタイピングを行った。

【結果】今回、解析したマーカーは14マーカーでそれぞれ2~4塩基いずれかの繰り返し配列を持ち、対立遺伝子の数は平均7.4個、ヘテロ接合度は0.32~0.82であった。今後、さらに症例を集積し関連解析を行い、その結果を報告する予定である。

会員外共同研究者：松下育美 (国立国際医療センター呼吸器疾患研究部)、徳永勝士 (東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学教室)

E-mail: gtanaka-ky@umin.ac.jp

糖尿病患者に合併した非定型抗酸菌症の検討

○是枝 快泉、川辺 芳子、鈴木純子、田中良明、益田 公彦、馬場 基男、堀 彰宏、赤川 志のぶ、田村 厚久、永井 英明、長山 直弘、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)

【目的】今回我々は、糖尿病患者に合併した非定型抗酸菌症の臨床像について検討した。

【対象】1990年から2000年の間に、当院に入院した糖尿病合併非定型抗酸菌症41例 (非定型抗酸菌診断後、糖尿病を指摘された2例を含む) について検討した。

【結果】入院時平均年齢は66.5 $\pm$ 9.2 (平均値 $\pm$ 標準偏差、範囲43~83) 歳で、男女比は31:10であった。

既往症・合併症としては、結核既往が14例、悪性腫瘍は既往例が4例 (胃癌術後2例、乳癌術後1例、膀胱癌術後1例)、合併例が2例で胃癌、肺扁平上皮癌であった。結核・肺癌以外の呼吸器疾患の合併は、気管支喘息1例、間質性肺炎2例であった。他、胃切除後4例、アルコール肝障害2例、ステロイド内服 (アレルギー性血管炎) 1例であった。

糖尿病については、以前から診断された例は32例、入院時に診断された例が7例、のちに診断された例が2例あった。以前から診断された例32例のうち、治療されていた例が26例 (インスリン治療8例、内服治療10例、食事療法のみ8例) で、無治療が6例であった。HbA1cは23例で入院時測定されており、平均値は8.4 $\pm$ 2.4 (5.2~13.7) だった。

非定型抗酸菌の菌種は、MACが27例、M.Kansasii 9例、その他5例であった。

胸部X線画像所見については、両側25例、片側16例で、結核病型ではI 1例、II 31例、III 9例、広がり1は8例、2は28例、3は5例であった。

治療後の培養陰性化するまでの期間は、最初から培養陰性が2例、3カ月以内が22例、1年以内が2例、持続排菌例が4例、経過観察が不明などその他が11例だった。

この糖尿病合併非定型抗酸菌症群と、ランダムに選んだ同等の構成 (年齢、性別、既往症・合併症、菌種) の糖尿病非合併非定型抗酸菌症群を比較し、考察を加え報告する。

5年以上観察した *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の臨床的検討

○桶谷典弘、斉藤泰晴、藤島直人、桑原克弘、和田光一、土屋俊晶（国立療養所西新潟中央病院内科）、渡辺靖（同検査科）

（目的）昨年の呼吸器学会で、短期間で悪化する MAC 症例には、高齢者、栄養状態不良、CRP・血沈高値、画像上病変が広がっている例が多いことを報告した。今回は、比較的長期間観察し得た MAC 症の臨床像を検討し、病変の進行を規定する因子の有無についての検討を試みた。

（方法）当科で経験した MAC 症 310 例中、5 年以上の観察した 70 例を対象とし、主に胸部 X-P、排菌の経過を検討した。また、最終観察時 1.胸部 X-P が診断時より悪化し、かつ排菌が持続している例を「悪化群」、2.胸部レ線が改善ないし殆ど変わらない、または排菌所見が減少～陰性化した症例を「安定群」として、主に MAC 診断時の所見を比較した。

（結果）対象例の平均年齢は 61.1 才（23～83 才）で、女性が 70%（49 例）と多かった。排菌の経過では、半年後には、陰性化する例が半数以上見られるが、2 年後からは再排菌の例も認め、最終観察時には、排菌持続、再排菌の例が約 80% を占めていた。画像所見も、半年後には改善例が半数強見られるが、最終観察時には、約 7 割が悪化し、病巣が一側肺野面積を超えるものは、4 例（診断時）から 23 例に増加していた。呼吸不全を呈した例は 20 例、MAC 症によると思われる死亡例は 10 例認めた。悪化群と安定群の比較検討では、診断時の年齢、性別、発見動機、排菌量、クラリスロマイシンの治療歴で差は見られず、悪化群では、% IBW (ideal body weight) で軽度の栄養障害を呈し、胸部 X-P では、空洞を有する例が多かった ($p < 0.02$)。

（考案・結論）MAC 症の進展速度は、比較的ゆっくり進展するものから、短期間で致死になるものまでさまざまで、予後の規定因子ははっきりしていない。今回の検討では、短期間では治療に反応して約半数が改善するが、最終観察時には悪化する例が多かった。診断時の所見から、長期予後の推定は難しいと思われるが、悪化例で空洞を有する例がより多く見られ、空洞病変が、疾患の持続、悪化に関与している可能性が示唆された。

当院における肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) 症の死亡例の検討

○奥村昌夫、吉森浩三、尾形英雄（結核予防会複十字病院呼吸器内科） 岩井和郎（結核予防会結核研究所）

（目的）肺 MAC 症は一般に肺結核症に比して予後良好の疾患と考えられているが、一部の例は進行し死亡する例もある。今回死亡例が初診時どのような臨床像を示しているかを目的とした。（方法）1990 年から 1999 年にいたる 10 年間に当院を受診し、肺 MAC 症の診断を受け follow up 中に死亡した 32 例について、初診時所見と死亡までの臨床経過を調査した。（結果）対象は男性 14 例、女性 18 例（その他院外死亡 8 例あり）。初診時年齢は男性 71.1 歳、女性 67.1 歳、初診から死亡までの期間は男性 21.5 ヶ月、女性 56.7 ヶ月と女性に長く、推定発症時から死亡までの期間は平均 9.4 年であった。初診時喀痰 MAC 陽性で診断されたのは 28 例、気管支洗浄液にて診断を得たのは 4 例であり、初診時より排菌陽性の例が大部分を占めた。初診時画像所見では空洞型が男性 8 例、女性 11 例に対し、Nodular bronchiectasis (NB) 型は男性 6 例、女性 7 例と空洞型が女性でも多く、生存例では女性 NB 型が多数を占めていたのとは異なっていた。結核病学会病型分類では I 型 10 例、II 型 8 例、III 型 14 例であり、広がり方は 1 4 例、2 12 例、3 16 例であった。入院後化学療法を施行したのが 22 例、既に全身状態不良で施行できなかったのが 10 例にも及んでいた。死亡原因は肺 MAC 症 14 例、呼吸不全 9 例、肺アスペルギルス症合併 3 例、肺癌合併 2 例、細菌性肺炎合併 4 例であった。（考察）肺 MAC 症は症状が比較的ゆるやかに出現するため、受診が遅れる傾向にあると思われた。また、受診時には既に病状が進行し治療効果の期待できない症例が多い傾向にあった。今後更に生存例との比較検討の結果も合わせて報告する。

喀痰抗酸菌直接塗抹陽性を示した肺結核および肺MAC症例の検討

○ 斎藤武文、鈴木淳子、野呂林太郎、植野孝博、渡部厚一、青木弘道、林原賢治、根本悦夫、深井志摩夫
(国立療養所晴嵐荘病院)

【目的】

肺結核症例における感染危険力の評価は感染対策上、必須であり、その際に必要な菌量の指標として喀痰抗酸菌直接塗抹は今後とも頻用される有用な検査法と考えられる。同検査法陽性を示した場合、肺結核、肺 *M. avium complex* 症（以下、肺MAC症）ともに大量排菌病変の検討が必要であるが、両者の胸部画像病型の差異、特に空洞の有無については必ずしも報告は多くない。両者における胸部画像所見および3日連続検痰の直接塗抹陽性頻度の差異について明らかにすることを目的とした。

【方法】

平成11年、12年に当院へ入院した喀痰抗酸菌培養陽性症例の内、肺結核102例、肺MAC症17例を対象に、胸部X-Pによる有無別の喀痰抗酸菌直接塗抹陽性陰性比率および3日連続検痰の塗抹陽性頻度について検討した。

【結果】

喀痰抗酸菌直接塗抹陽性を示した肺結核の84.1%は有空洞性であったのに対し、同検査陽性肺MAC症の58.3%は非空洞であった。3日連続検痰の直接塗抹陽性頻度は肺MAC症でやや少ない傾向にあり、また両者とも有空洞例が非空洞例に比し、高い傾向にあった。

【考察および結語】

肺結核における大量排菌源の多くは空洞であるのに対し、肺MAC症では必ずしも空洞ではない。

肺非定型抗酸菌症の手術成績

○ 相良勇三、林 孝二（国立療養所東京病院呼吸器外科）倉島篤行、四元秀毅、毛利昌史（同呼吸器内科）、蛇沢晶（同病理）

【目的】肺非定型抗酸菌症の外科療法の意義及び限界を明らかにする目的で検討を加えた。【対象及び方法】最近 35 年間で当院で非定型抗酸菌症の治療の為に手術を行った症例の内、経過を観察可能であった症例を対象とした。これらの症例に対して病型、術式、発症から手術までの期間、排菌状態、術後合併症、主病変の切除のみ否か、再発の有無等に関して検討を加えた。【結果】対象は 88 例（男性 57 例、女性 31 例）であった。平均年齢は 45.9 ± 11.3 歳（20～69 歳）であった。病計は広範空洞型：1 例、非広範空洞型：61、不安定非空洞型：24、安定非空洞型：1 例、不明：1 例であった。術式は上葉切除：37 例、中葉切除：11 例下葉切除：8 例、上中葉切除：3 例、区域切除 7 例、部分切除：3 例、肺全摘術：9 例、胸郭成形術 3 例、気管支閉鎖術：1 例であった。発症から手術が行われるまでの期間は 27.3 ± 30.9 カ月（2～180 カ月）であった。術前 3 カ月以内の排菌状態が確認出来た症例は 54 例であった。その内、排菌が陰性であった症例が 18 例、培養のみ陽性の症例が 10 例、塗抹陽性であった症例が 26 例であった。術後再発を認めた症例が 16 例、再発を認めなかった症例が 70 例、不明が 2 例であった。術後合併症を認めた症例は 2 例でいずれも膿胸であった。【考察】術前のレントゲン写真の検討が可能であった症例は 54 例で、その内再発を認めた症例は 11 例であった。またこれらの症例で、主病巣の切除のみで残存病変が存在した症例は 17 例であった。この 17 例では術後に再発を認めた症例は 8 例で約半数に再発を認めた。このことより、非定型抗酸菌症の手術は主病巣の切除のみでよいとする考えには慎重でなければならずさらに検討が必要と考えられる。切除行われた症例の約 70% が空洞性病変を有する症例であった。【結論】主病巣の切除のみで治癒する症例も存在するが、それらの症例では再発例も多く認められるので慎重な症例の検討と術式の選択が必要である。非定型抗酸菌症の外科療法は十分有効で考慮すべき治療法である。

結核菌と非定型抗酸菌の同時排菌例の検討

埼玉県立循環器呼吸器病センター

○柳沢 勉、杉田 裕、松島秀和、生方幹夫、金沢 実、
黒沢知徳、吉田文香

肺結核症と非定型抗酸菌症の同時合併は、稀ではあるものの臨床診療で散見され、病態や病像の把握が困難であったり、時に診断の遅れにつながる可能性がある。同時排菌を認めた症例の問題点を明らかにすることを目的とした。対象は過去2年間に当院に入院し、結核菌と非定型抗酸菌が同定された症例。

当院での塗抹検査は喀痰を前処理後、抗酸菌染色鏡検と伴に結核菌の核酸増幅検査(Amplicor)を施行し、陰性の場合のみMACの核酸増幅検査を行う。培養検査はMGIT法、小川法の2培地で行い陽性のものはwellpackによる薬剤感受性検査、結核菌の核酸同定検査(AccuProbe)を施行。結核菌が検出されたときには同定検査は終了。陰性の場合MACの核酸同定検査を施行、MACも否定されたときにDDHを用いてその他の非定型抗酸菌同定検査を行っている。

以下に代表的な症例を呈示する。

症例1は26歳男性。bII2pl、G9号。入院時の液体培地培養菌の核酸同定検査で、結核菌を検出。同じ検体の薬剤感受性試験で、PNB培地陽性、核酸同定検査でMACと約1.5ヶ月後に判明。HREZで治療開始したが、1ヶ月後に胸部レ線陰影の増悪が認められた。これが結核の初期悪化か非定型抗酸菌の関与によるものか判断できなかった。治療を継続することで、3ヶ月後菌は陰性化した。

症例2は60歳男性。bII2、G6号。入院時の喀痰より結核菌が検出され、HREで治療開始し2ヶ月後に一度菌消失した、薬剤感受性試験では全て感受性だったが、その後再度排菌陽性化したため3ヶ月目の喀痰の培養菌同定検査を施行したところMAC(結核菌(-))が検出され退院可能となった。治療を継続し、その後菌は陰性化した。

液体培地上の抗酸菌同定検査は、結核菌のAccuProbe検査を用いた場合、結核菌同定後検査終了となり、非定型抗酸菌症を見逃す可能性がある。結核治療時に不自然な排菌の増加やX線写真の増悪を認めたときには非定型抗酸菌症の合併も念頭におく必要があると考えられる。

M. avium complex及び*M. kansasii*両者の排菌を認めた症例の検討

倉敷中央病院呼吸器内科

○橋本 徹、石田 直、金城 永治、大澤 真、
西岡 慶善

【目的】肺抗酸菌感染症ではときに経過中に複数の抗酸菌種の排菌を認めることがある。結核の罹患後に非定型抗酸菌症を発症する例は良く知られているが、非定型抗酸菌症の経過中に他の非定型抗酸菌を排菌する例も認められる。これらは非定型抗酸菌の発症要因に何らかの共通性が存在する可能性を示唆するが、一方で非定型抗酸菌症は菌種により各々特徴的な臨床像を呈することも知られている。日本では非定型抗酸菌症中*M. avium* complex症が最も罹患率が高く、ついで*M. kansasii*症が高い。我々は、観察期間中に*M. avium* complexおよび*M. kansasii*を排菌した症例を集計しその臨床像につき検討を行った。

【対象・方法】1991年から2000年までの10年間に当院にて*M. kansasii*及び*M. avium* complex両者を各々1回以上排菌を認めた症例を対象とした。レントゲン、カルテをレトロスペクティブに検討した。

【結果】観察期間中*M. kansasii*排菌例は31例あり、その中で*M. avium* complexを観察期間中に分離した症例は5例であった。男性4例、女性1例、年齢は62～77才、平均69.2才であった。5例中2例では*M. kansasii*と*M. avium* complexの排菌を同時期に認めたが、他の3例は*M. kansasii*排菌後約2ないし4年後に*M. avium* complexの排菌を認めた。*M. avium* complexの排菌の後に*M. kansasii*の排菌を認めた症例は無かった。肺の基礎疾患を認めた例は塵肺1例、陳旧性肺結核1例で、全身性基礎疾患では膀胱癌1例、肝硬変1例、腎摘出後1例であった。肺にも全身にも特に基礎疾患を認めないのは1例のみであった。

【結論】複数の非定型抗酸菌排菌症例では基礎疾患を有する例が多かった。

Email:toru@kchnet.or.jp

Mycobacteriumkansasii 排菌陽性例の検討

○後藤秀人・綿貫祐司・高橋宏・吉池保博・小倉高志・佐藤雅訓・宮沢直幹・掛水信将・山川泰・禹哲漢・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】当施設における *Mycobacterium kansasii* 排菌陽性例の特徴を検討した。

【対象と方法】最近6年間(1994年12月～2001年1月)に *M.kansasii* を検出した42例について背景、診断、画像の特徴、治療、およびその予後を retrospective に検討した。

【結果】42例の内訳は、男30例、女12例、平均年齢は56.0歳であり、31例が喫煙者であった。菌検出時の血清ALbの平均値は3.93 g/dl、Ch-Eの平均値は158.1 IU/lと正常範囲であった。1次感染型は19例、2次感染型は23例であった。我が国（国療）及びATSの診断基準を満たすものはそれぞれ34例、30例で、どちらか一方でも満たしたものは計35例あった。診断基準を満たさなかった7例中2例は、治療開始後すぐ排菌が陰性化し、1度しか培養陽性が確認できなかった症例で、臨床的には肺 *M.kansasii* 症でよいと考えられた。残り5例は肺結核に合併した一時排菌例で、その内訳は活動性肺結核3例、初感染結核（INH 予防投与）1例、硬化性肺結核1例であった。有空洞例は34例あったが、典型的な薄壁空洞を呈する症例はなかった。治療は37例に施行され、34例がHREで治療された。32例は3ヶ月以内に菌陰性化し、菌陰性化までの期間は、平均1.9ヶ月であった。予後は薬剤アレルギーのため内服継続が困難であった1例と慢性腎不全により死亡した1例を除き良好であった。軽快例のうちMAC症及び *M.fortuitum* 症をそれぞれ4例、1例に続発した。

【結語】*M.kansasii* を検出した42例中、37例が肺 *M.kansasii* 症であった。中年男性に好発するという従来の報告に加え、当施設では肺MAC症、硬化性肺結核などに合併した2次感染型の女性症例を比較的多く認めた。

当院における肺 *M.abscessus* 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）西口 光
山本 剛 阪下哲司（同 臨床検査技術部）

【目的】迅速発育菌群に属する非結核性抗酸菌の中で、*M. abscessus* による肺感染症は有効な薬剤が少なく難治性である。今回、我々は当院開院後7年間に経験した肺 *M. abscessus* 症12例について臨床的に検討した。

【対象と方法】1994年8月から2001年7月までの7年間に当院を受診し、国療基準をみたした肺 *M. abscessus* 症12例。菌種同定はDDH法にて行った。

【結果】1) 性別 男性4例、女性8例。2) 年齢 47～87歳、40歳台3例（女性2）、50歳台4例（女性4）、60歳台4例、80歳台3例（女性2）、平均62歳。3) 喫煙歴 あり3例、全て男性。4) 発見動機 有症状受診11例、検診1例。5) 自覚症状 あり11例。咳嗽6例、発熱4例、喀痰3例、血痰3例。6) 肺基礎疾患 あり6例。陳旧性肺結核3例（1例は *M.intracellulare* 症とノカルジア症合併、1例はCOPDとIPF合併）、活動性肺結核1例、ABPA+ *M.intracellulare* 症1例、気管支拡張症1例。また経過中に喀痰から3例に緑膿菌検出。7) 全身性基礎疾患 あり6例。RA2例、ステロイド治療中2例、胆管癌1例、糖尿病1例、胃癌胃切除歴1例。8) 病型 肺に基礎疾患を有するものは既存の空洞や広範な気管支拡張のため病巣との区別が困難。肺基礎疾患を有しない6例（全例女性）の画像所見は結核類似型1例、MAC症類似の小結節・気管支拡張型5例。6例全例空洞を有し、病巣は右側のみ2例、両側4例。診断時既に広範な病巣を形成するものが多い。9) 治療 7例に多剤化学療法（CAM、EB、IPM/CS or FRPM、±AMK）を施行。排菌量の減少や一時的な排菌停止を認めるが、再悪化は避けられない。死亡3例（癌死、緑膿菌肺膿瘍、肺結核に伴う衰弱死）。

【考察】当院での肺 *M. abscessus* 症は中年以上の女性に好発し、MAC症類似の気管支拡張を伴う病型が多く、*M.intracellulare* や緑膿菌の排菌を伴いやすい。治療は有効なレジメが確立してなく、持続的な排菌停止は困難である。

Email: kimhtada@pf6.so-net.ne.jp

巨大腫瘍状陰影を呈した非定形抗酸菌症の1例

○平野春人・宇部健治・守 義明・武内健一（岩手県立中央病院呼吸器科）

〔症例〕27才，女性，小売店店員，ペット飼育歴なし．〔家族歴〕特記事項なし．〔既往歴〕特記事項なし．〔現病歴〕平成12年7月下旬，咳嗽，発熱の症状で近医を受診し，急性上気道炎の診断で投薬を受け症状は改善した．同年9月22日の健診にて胸部X線写真上左肺に異常陰影を指摘され近医を経て9月28日当科入院となった．〔入院後経過〕血液学，生化学，血清学では異常なく，喀痰細菌，塗抹染色，細胞診検査でも病的所見がみられなかった．胸部X線写真上左下肺野に径8cmの腫瘍状陰影を認め，胸部CTでは左下葉にmultiple cyst及び気腔を含む巨大な腫瘍を認め，pleural indentation，周囲の肺野のdensityの上昇を伴っていた．以上より悪性腫瘍ないし炎症性疾患の可能性を念頭に置き経気管支肺生検を施行した．得られた組織の病理組織学診断では肺組織内にリンパ球，形質細胞，好酸球等の炎症性細胞浸潤と類上皮様細胞ないし組織球の増生等からなる肉芽腫様変化がみられた．その後の喀痰検査では確診に至らなかった．画像診断上は通常見られる結核性病変をはじめとする肉芽腫性病変は考え難い面があったが，炎症性疾患では肩鎖，組織上一致しない点があり，非定型抗酸菌症を含め肉芽腫病変の鑑別が必要と考えた．これ以上の内科的検査，治療は困難と判断，呼吸器外科に依頼し同年11月13日胸腔鏡下左下葉切除術を施行した．組織学的には多数の類上皮細胞，組織球，異物型巨細胞からなる肉芽腫性病変が主体をなし，得られた膿汁よりPCR法にてMACが同定された．現在RFP，INH，EB，CAM投与中であるが再燃もみられず経過は良好である．

hhirano@chuo-hp.pref.iwate.jp

Mycobacterium abscessus肺感染症3症例の検討

○北島孝男，末安禎子，横山俊伸，
上村知子，渡邊 尚，力丸 徹，
相澤久道（久留米大学第一内科）
近藤正治（久留米大学中央臨床検査部）

Mycobacterium abscessus肺感染症は有効な薬剤が少なく治療に難渋する非結核性抗酸菌症である．最近の当科での3症例について検討，報告する．3症例の内容は，内科的治療の限界と考え外科的切除に踏み切った比較的若い症例，高齢であるがCAMを含んだ化学療法にて薄壁空洞等陰影の良好な改善をみている症例，さらにM. abscessus肺感染症にて10年来の長期観察がなされている症例である．

症例1. 57歳，女性．平成9年3月より咳嗽，痰にて発症．当初，INH，RFP，SMにて治療．後に菌はM. abscessusと同定されたが退院後は治療，通院も途絶．平成11年9月，症状増悪により再入院となりM. abscessusが分離されCAM，RFP，EB，KMにて治療．以後外来診療としていた．平成13年7月より食欲低下，咳嗽，痰など症状が悪化．入院後，CAM，IPM/CS，LVFXにて治療行ったが内科的治療のみでは改善困難な状況と判断し，8月に右中下葉切除行い，以後AMKを加えた化学療法を行っている．

症例2. 78歳，女性．全肺野にびまん性に結節影，多発性薄壁空洞影を認めた．喀痰抗酸菌検査では抗酸菌を7度分離した．CAM+RFP+EBで加療開始し，その後，抗酸菌はM. abscessusと同定された．空洞陰影の縮小，改善を認め副作用も出現しないことから治療を継続している．

症例3. 84歳，男性．74歳時から非結核性抗酸菌症としての経過がある．現在，肺は気管支拡張症などを呈しており排菌も認められているが高齢でもあり化学療法は行わず経過観察としている長期観察症例である．

各症例から分離された菌株の諸薬剤の感受性結果も併せて報告したい．

Mycobacterium triviale 肺感染症と考えられる一例

○岩田安弘、横山俊伸、渡邊 尚、
田尻友子、田上祥子、末安禎子、
木下正治、力丸 徹、相澤久道
(久留米大学第一内科)

症例は47歳、男性。基礎疾患に17歳時からの進行性骨化性筋炎がある。95年に肺炎とされる既往がある。98年12月に気胸ならびに肺炎として前医で治療を受けるが、その後、一般抗生剤で改善しない胸部異常影として99年3月に当科紹介入院となった。胸部X線では95年から舌区に浸潤影、右上葉に結節影を認め、寛解増悪を繰り返しており、99年の当科入院時には舌区の浸潤影はかなり拡大、進展していた。CTでは舌区は気管支拡張像を伴う小粒状影、浸潤影で右上葉は結節影であった。入院月には3回、抗酸菌が塗抹ならびに培養で分離され、後に*Mycobacterium triviale* と同定された。左肺の浸潤影についてはTBLBではlymphocyteを中心とした炎症細胞浸潤とfibroblastの増生等の病理所見がみられた。

当初、抗酸菌種が同定されなかったことから、肺抗酸菌症として抗結核剤、clarithromycin, sparfloxacinなどで治療を行った。分離された菌株は*M. triviale*と同定されたが、明らかな結核の既往がないこと、進行しつつある明らかな肺野病変を伴うこと、治療により陰影の変化がみられていること、その後も増悪して菌が分離されていることなどから*M. triviale* による肺感染症の可能性が考えられた。

M. triviale は非病原性抗酸菌とされており、本邦ではわれわれが検索した限りでは臨床症例は報告されていない。海外ではわずか数例、感染症としての報告例が見い出されるのみである。*M. triviale* 肺感染症の可能性が考えられる一例を経験したので、薬剤感受性成績、その後の現在までの臨床経過等を含め呈示し、本症例について検討したい。