

〈招 請 講 演〉

I . *Mycobacterium kansasii* species or complex? Biomolecular and epidemiological insights

(Regional Reference Center for Mycobacteria-Florence-Italy) Enrico Tortoli

II . Nontuberculous Mycobacteria Infection in Korea

(University of Seoul, Korea) ○Young-soo Shim, Woo Jin Lew, Gill-Han Bai

招請講演 I

Mycobacterium kansasii species or complex? Biomolecular and epidemiological insights

Enrico Tortoli

(Regional Reference Center for Mycobacteria-Florence-Italy)

Mycobacterium kansasii presents, in general population, although with significant geographic variability, an annual rate of infection of 0.5 to 1 per 100,000. It must be taken in account that culturing *M. kansasii* from human sources is not proof of disease as it can represent, in one-third of cases, colonization rather infection.

M. kansasii was first described in 1955 by Pollak and Buhler. Its major phenotypic features include slow growth, the production of a strong yellow-orange, light-induced, pigment, and among biochemical test, high catalase production and positive results for nitrate reduction and Tween 80 hydrolysis. Its natural reservoir is largely unknown although the most probable habitat seems water.

The first hypothesis of the presence, within the species *M. kansasii*, of two different subgroups is due to L. Wayne who, in 1962, recognized two variants, phenotypically distinguishable by the catalase production rate, differing for virulence, both in humans (almost all clinically significant strains were high catalase producers), and in experimentally infected guinea pigs.

In early 1990s, as a consequence of the increasing success of genetic technologies, DNA probes specific for *M. kansasii* were developed both by research laboratories and industry (AccuProbe, Gene-Probe, USA). The first heterogeneity, at genotypic level, was detected just thanks to DNA probes: the probe pMK1-9, developed by B.C. Ross and coworkers, reacted only with 80% of a large *M. kansasii* panel while AccuProbe hybridized, in addition to these strains, with a further 10%. A correlation between AccuProbe reactivity and several phenotypic traits was reported by us, it was, in particular, perfect with respect to α -fucosidase activity.

The hypothesis of the splitting of *M. kansasii* into two different subspecies was first jeopardized following the detection of an insertion sequence-like element (IS1652) present, with one to 11 copies, only in pMK1-9-negative *M. kansasii*.

Approaches which gave important contribution to disclosure of *M. kansasii* heterogeneity include PCR restriction analysis (PRA), genetic sequencing of ribosomal DNA and pulsed field gel electrophoresis (PFGE). From PRA of *hsp65* five clearly distinguishable patterns emerge. The genetic sequencing of the 16S rDNA distinguishes two sequevars differing for five nucleotides, and perfectly correlating with positive and negative AccuProbe reaction. In the 16S-23S spacer (ITS) sequence, up to 15% divergence is present revealing, for several sequevars, closer homology with other species (e. g. *M. szulgai*) than with several intraspecies variants.

Five major groups, correlating with the ones defined by PRA, are demonstrated also by PFGE of chromosomal DNA cut with a restriction enzyme; some of them are split in subgroups.

M. kansasii PRA-type I is the most frequent; the majority of remaining isolates belong to type II which includes also *M. gastri*. Types III, IV and V are rarely isolated. For what concerns the 16S rDNA sequevars, one is shared by types II and III and the other by types I, IV and V.

The PFGE analysis, which, in comparison with other techniques, is characterized by a higher discriminatory power, reveals 10 to 15 fragments which are responsible of polymorphic arrangements within the five types, particularly in type II. Very limited is, in contrast, the polymorphism of type I, such denoting its remarkable degree of conservation and the clonal structure of its chromosome.

Useful, from the taxonomic point of view, is also the study of intein-coding sequences which, in many mycobacterial species, are present in subunit A of DNA gyrase. *M. kansasii* is the only mycobacterial species in which an intein-coding sequence may or may not be present, it is possessed in fact by type I while it lacks in type II.

Type I has frequently clinical origin; type II may be both clinical and environmental while types III, IV and V are exclusively environmental, mainly from water. Type I, which corresponds to the typical *M. kansasii*, is the most frequently

isolated from humans and likely is the most pathogenic. In a study of ours the prevalence of AccuProbe-positive and -negative¹ *M. kansasii* strains significantly differed in HIV-positive patients. The very frequent isolation of the latter variant in AIDS suggests it to be less able to overcome natural resistance mechanisms. Indirect confirm of such hypothesis seems emerge from the clonal structure of the genome of type I which may reflect the adaptation, as a strict pathogen, to a single host, the man.

The macroscopic genomic heterogeneity suggests *M. kansasii* is not a single taxonomic entity; a cooperative international study is needed to make clear whether the present taxon represent a cluster of subspecies, or, maybe, even of different species.

¹The new AccuProbe, subsequently developed, reacts with both *M. kansasii* variants.

招請講演Ⅱ

Nontuberculous Mycobacteria Infection in Korea

Young-soo Shim, Woo Jin Lew, Gill-Han Bai

It is well known trend that the rate of isolation of nontuberculous mycobacteria (NTM) rises as the incidence of tuberculosis of tuberculosis has been declining. Korea has been similarly circumstanced since the first report of isolation of NTM from human sputum samples in 1970.

After establishing national tuberculosis program in 1962, nation wide survey was conducted 7 times from 1965 to 1995. The prevalence of tuberculosis diagnosed by chest radiograph decreased from 5.1% to 1.0%. With this rapid decrease of tuberculosis, reports about NTM started to appear in medical journals.

Even though isolation of NTM from human was reported in 1970, this report did not related with actual patient's data. The first case of pulmonary disease due to *M. aviumintracellulare* complex was reported in 1981.

In this presentation, the epidemiologic data and clinical information about NTM will be discussed and current status of *M. kansasii* will be introduced

Epidemiology:

In Korea, test for mycobactium identification and sensitivity test are usually done at the Korean Institute of Tuberculosis (KIT), KNTA. Data from 1980 to 2001, revealed progressive increment of NTM identification. Data from Seoul National University Hospital (SNUH) from 1990 to 2001 also showed similar tendency.

The major species were *M. avium-intracellulare*, *M. fortuitum* and *M. chelonae* in the order of frequency. Recently, *M. kansasii* was increasingly isolated.

Clinical Finding:

Report about disease caused by NTM is rare in Korea. In 1992, clinical data of 29 patients were reported from KIT and in 1999, SNUH reported 27 patients. National survey for NTM disease was conducted by Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases in 1995.

The Patient's peak age was 50's and sex ratio showed slight male dominance.

Majority of patients had previous history of tuberculosis and their major symptoms were cough and sputum, which was not different from *M. tuberculosis* infection.

The predominant causative organism was *M. avium-intracellulare*.

***M. kansasii* in Korea:**

M. kansasii was considered very rare in Korea and was first isolated in 1990.

Since then, the frequency of isolation had steadily increased and became the fifth position in frequency in 2001.

The cause of recent increase of *M. kansasii* needs further study.

〈特別講演〉

I. 糖尿病と結核 — bad companions —

(順天堂大学医学部内科学・代謝内分泌学) 河 盛 隆 造

II. 結核菌検査の標準化と精度管理

(結核予防会結核研究所) 阿 部 千代治

特別講演 I

糖尿病と結核 ·bad companions·

河盛 隆造 (順天堂大学医学部内科学・代謝内分泌学)

慢性的な高血糖持続時のみならず一過性高血糖状況下においても、免疫機能の低下、細菌増殖が認められる。結核と糖尿病は互いに悪影響を与え合うことから、常に注意を払うことが両者の制御に必須であろう。糖尿病を発症しても糖尿病性腎症や網膜症など細小血管障害や動脈硬化症を発症・進展させないことが、糖尿病治療の所期の目的であることはいままでもない。血糖コントロール状況をいままで唱えられていたより、はるかに厳格なレベルに維持しなければならないことを、多くの *retrospective, prospective study* は実証している。本邦では患者の血糖日内変動が手をとるように判る多くの指標 (グリコヘモグロビン値、グリコアルブミン値、血漿 1,5AG 値など) が広く用いられている。さらに、作用機序の異なる薬剤 (現時点で臨床応用可能なもののほぼ全て) を使用することができる。したがって、2型 (成人発症型) 糖尿病患者のほぼ全てで、常に安定した良好な血糖コントロール状況を維持することが可能となりつつある。

1. 健常人にみる糖のながれと2型糖尿病の糖のながれ

経口摂取された糖質がブドウ糖となり吸収され、全身細胞のエネルギーとして利用されていくありさまを演者は“糖のながれ”と名付けている。“糖のながれ”、その結果としての血糖応答反応を規制する因子は、インスリン分泌動態と全身細胞のインスリン感受性の程度にある。食間・夜間にはインスリン基礎分泌により制御された肝糖放出率と、基礎分泌により刺激された全身細胞での糖取り込み率がマッチして、血糖値は正常域に保持される。一方、摂食時には、ブドウ糖流入による血糖値上昇→瞬時のインスリン分泌亢進→門脈インスリンレベル上昇による肝糖放出率低下、肝糖取り込み率亢進→肝を通り抜けたブドウ糖による末梢血中血糖値上昇→肝を通り抜けたインスリンによる筋・脂肪組織の糖取り込み率上昇→血糖値前値へ復する、という機構が働く。すなわち、インスリン分泌とその作用を受ける臓器のみごとな協調作用により、血糖応答が *fine tuning* されていることになる。この機構のいずれに乱れが生じて糖尿病が発症することとなる。したがって、“2型糖尿病”は一例一例発症機序、病態

生理が異なる、多彩な集団の総称と捉えられるが、治療方針決定のために、異常点の抽出は必須となる。来院時血糖値、尿糖の有無、などと同時にグリコアルブミン値あるいはグリコヘモグロビン値を知ることにより、“*beyond glucose*”、すなわち血糖値の背景、糖のながれを的確に把握することができる。2型糖尿病の特徴は血糖値の面よりみると、①食後高血糖と、②朝食前高血糖、が挙げられる。①食後高血糖は、2型糖尿病の *phenotype* である“食後の血糖値上昇に対応し、瞬時にみられるべきインスリン分泌の欠如”のみでは決して出現しないことは、かかる遺伝的欠失を有していても正常血糖応答を呈する人が非常に多いことから明白である。この *phenotype* を有する例に、肝・筋・脂肪細胞のインスリン感受性の低下が加味されてはじめて高血糖が出現する。血糖上昇にもかかわらず肝糖取り込み率が亢進しない、肝糖放出率が抑制されないためである。一方、②空腹時高血糖は夜間の基礎インスリン分泌率の低下に加え、肝糖放出率の上昇があり、加えて全身細胞の糖取り込み率が増加しないためである。インスリン分泌パターン、分泌量に異常がなくても、高度の過食、運動不足が持続すると、慢性的な高インスリン血症が脂肪肝、内臓脂肪蓄積型肥満を惹起し、肝の糖代謝異常、脂質代謝異常などから高血糖状況をもたらす。

2. 2型糖尿病の治療

乱れた糖のながれを再び発症前の、正常であった状況に戻すことが2型糖尿病の治療ということになる。朝食前空腹時血糖値のみならず食後血糖値をも健常人に近似した状況にすることが望まれる。いかなる道具を用いて血糖コントロールを実践するかが、寿命を決定する動脈硬化症の発症・進展を規定する。高血圧や高脂血症に対する薬剤の選択によって、正常血糖応答→境界型→糖尿病、といった *natural history* が変貌することがメガスタディから判明しつつある。*Metabolic Modulators* として *Statins, ARB, ACE-I, Glitazones, Glinides, α -glucosidase inhibitors*, など挙げたい。*Metabolic Syndrome* の成立を防止する働きがあるようだ。

Email:kawamori@med.juntendo.ac.jp

特別講演Ⅱ

結核菌検査の標準化と精度管理

阿部千代治 (結核予防会結核研究所)

細菌学的検査は結核の正しい診断や適切な治療を行う上で重要であり、その善し悪しは国の結核対策にも影響を与える。米国の CDC は結核菌の分離および鑑別・同定の結果を 10~14 日以内、薬剤感受性試験の結果を 30 日以内に担当医に報告するよう勧告した。所用時間の短縮は治療や患者管理の上で重要である。ここでは個々の検査について考えてみたい。

1. 検査材料

提出された喀痰が適切なものかどうかは検査の精度を保持する上で重要である。担当の医師は直接確認し不適切であれば再度患者に提出してもらう必要がある。その際患者に適切な排痰指導を行うことも必要である。幼児や高齢者など喀痰の排出が困難な場合に胃液の検査をする。

2. 塗抹検査

新結核菌検査指針では検査精度を保つために直接塗抹に代えて均等化・遠心集菌材料の塗抹を勧めている。また染色法として蛍光法を勧めている。蛍光染色にはオーラミン・ローダミン染色が一般に用いられている。ごく最近アクリジンオレンジ染色液が発売された。剥離防止剤コートスライドガラス (MAS コート付) と組み合わせた染色標本は見やすく観察に要する時間の短縮にもつながる。

3. 培養検査

粘液溶解作用を持つ N-アセチル-L-システイン (NALC) を用いた NALC-NaOH 法は前処理剤による消化・均等化と遠心を組み合わせ、アルカリの影響を極端に少なくした方法である。NALC-NaOH 法は諸外国でも用いられている。多くの検査室で培養に液体培地を導入している。液体培養の利点は高い検出率、所要日数の短縮に加え精度管理が容易であること、一方不利な点は結核菌と非結核性抗酸菌との混合培養を検出できないこと、菌数が測定できないことなどである。これらのことは液体培地と卵培地を併用する必要がある

ことを示している。

4. 分離抗酸菌の鑑別・同定

分離抗酸菌が結核菌か非結核性抗酸菌かの迅速な鑑別は結核患者の適切な治療と患者管理の上で重要である。一般に核酸の相同性を用いた検査が用いられている。遺伝子を用いた検査は感度や特異性の点で優れた方法であるが、発育日数やコロニー形態、着色性状などと合わせて判断することが重要である。液体培地で陽性の培養から 15 分以内で結果が得られるキャピリア TB キットの使用は結核菌の迅速鑑別に有用である。割合は少ない (1%以下) がキャピリア TB 陰性結核菌の存在が明らかになった。今後これらも拾えるキットの改良が望まれる。

5. 薬剤感受性試験

精度管理の一番難しい検査は薬剤感受性試験である。WHO/UATLD は薬剤耐性結核のサーベイランスを行うにあたり、WHO の地域内に 2~3 の施設を Supranational Reference Laboratory (SRL) に選び、WHO のセンターから結核菌を送り精度管理研究を繰り返した。WHO/UATLD は、大多数の SRL が報告した成績をその菌の示す耐性/感受性のゴールドスタンダードとして用いることにした。もちろん遺伝子の変異および臨床応答も参考にしている。日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会 (富岡治明委員長) は培地メーカーの協力の下に 1 年前より市販培地の精度管理を開始した。薬剤感受性試験の精度管理研究は途中であり、試験には前述の菌株を用いている。日本結核病学会は 1997 年に小川培地を用いる比率法を新しい薬剤感受性試験法として提案した。しかし、所要日数の点で CDC の勧告を満たすものではない。液体培地を用いる検査法の有効性が報告されており、近い将来検査指針に加える必要が出てこよう。

E-mail: abe@jata.or.jp

〈会 長 講 演〉

岡山県における *M. kansasii* 症の地理的、年代的拡がり

(川崎医科大学呼吸器内科) 松 島 敏 春

会長講演

岡山県における*M. kansasii*症の地理的、年代的拡がり

松島敏春 (川崎医科大学呼吸器内科)

抗酸菌感染症の中で*Mycobacterium avium-intracellulare complex* (MAC)をはじめとする非結核性抗酸菌症 (NTM) は、症例が年々蓄積され、進行例が増加し、臨床上大きな難問を投げかけている。NTMが結核症と臨床上異なる点は、ヒトからヒトへの感染が無いことと、抗結核薬が有効でないことである。その中で、光発色性を特徴とする*M. kansasii*は抗結核薬が有効で、毒力も比較的強いなど、結核菌に似た点を有している。1970年代まで日本における*M. kansasii*症は関東地方に限局しており、80年代に日本各地に広がったと報告されている (MRGJNCH; Rapid increase of the incidence of lung disease due to *M. kansasii* in Japan. Chest, 83巻6号, 1983年)。ところで私どもは、1976年に*M. kansasii*肺感染症の第1例目を、1977年に第2例目を、岡山県水島工業地帯の同一プレス工場から発見していた (松島、他; 岡山県における*M. kansasii*肺感染症: 4症例発症の相互関係。結核58巻5号, 1983年)。第1例目は横浜市戸塚区に1年間技術修練に出向していた。なお岡山県における*M. kansasii*症は13例目まで水島工業地帯から発見されており、その後各地から散見されるようになった (松島、他; 岡山県における*M. kansasii*肺感染症の発症状況。第61回日本結核病総会, 1986年)。第1例目が発見された工場からは第9例目も発見され、3人は相接して作業していた。同工場の上水、下水、粉塵から菌の検出を試みたが、分離できなかった。その後岡山県における*M. kansasii*症は年間発症症例数が増加し、漸次遠隔地に広がったが、水島工業地帯で圧倒的に多かった (Matsushima, et al; Geographical and chronological spread of pulmonary *M. kansasii* infection in Okayama, Japan. J Infect Chemother 1巻2号, 1995年)。最近の三村の調査 (三村、他; 岡山県における*M. kansasii*症の現状。結核, 77巻10号, 2002年)でもその

傾向は変わらないが、症例数の増加傾向は1995年で頭打ちとなっている。

岡山県における第1例目は関東地方で感染した可能性が高い。第2、第9例目はその隣で作業していた同僚から発症しているため、ヒトからヒトへの感染の可能性を考えた。そこでそれを実証するべく幾つかの検討を行った。岡山県にける症例の臨床分離株の薬剤感受性試験は国療南岡山病院、河原先生に施行していただき、その菌株は類似した耐性パターンを取っていた。遺伝子型別は国療中部病院、飯沼先生に施行していただいた。その結果、岡山県で分離された菌株の多くは、他の地方から分離されたものと異なり、同一の型に集中していることが証明された (Iinuma, et al; Large-Restriction-Fragment Analysis of *Mycobacterium kansasii* Genomic DNA and Its Application in Molecular Typing. J. Clin. Microbiol. 35巻3号, 1997)。ただ、結核菌の同一性を証明するRestricted fragmentation length polymorphism (RFLP)ほど精密なものではないので、その感染性を証明することはできない。自然界の中でtap waterから*M. kansasii*を分離したという報告が1, 2見受けられる。そこで水島工業地帯にある5つの工場から上水、下水を採取し、抗酸菌の分離を今回三村が試みた。しかし、*M. kansasii*は何れからも検出できず、水、土壌などの自然界から容易に分離されるMACと異なるところである。

*M. kansasii*症の自験例から、本症がヒト-ヒト感染をきたす可能性はないかと考え、その可能性を検討しているが、未だ結論を得るに至っていない。本菌の全塩基配列が証明されれば、遺伝子診断法が更に進歩し、感染の仕方や結核菌との相同性などが明らかになるであろう。

〈平成15年度学会賞〉
〈今村賞受賞記念講演〉

I. 肺非定型抗酸菌症（特に *Mycobacterium avium* complex）の臨床像，
画像所見，および病理所見の解析

（香川医科大学第一内科）藤 田 次 郎

II. 結核菌 DNA の RFLP 分析を用いた結核分子疫学の研究と実践

（結核予防会結核研究所細菌）高 橋 光 良

今村賞受賞記念講演 I

肺非定型抗酸菌症（特に*Mycobacterium avium complex*）の臨床像、画像所見、および病理所見の解析

藤田 次郎（香川医科大学第一内科）

【はじめに】近年、呼吸器疾患の臨床現場において非結核性抗酸菌症（特に*Mycobacterium avium complex*、以下MAC症）の重要性が高まりつつある。今回、我々は肺MAC症の画像所見と、その臨床像、および病理所見との関連を明らかにすることを目的に以下の検討を行った。

【材料と方法】香川医科大学附属病院、三豊総合病院、香川県立中央病院、国立療養所高松病院、および国立療養所西香川病院において喀痰よりMACが検出された200症例を対象とした。これらの症例について肺MAC症の診断基準をもとに、肺MAC症と確定診断しえた症例のみについて、画像所見、および臨床像を解析した。また観察期間中に胸部CTが2回以上施行されている25症例については、画像所見の経時的変化について解析した。また国立療養所広島病院にて手術が施行された5症例を対象に切除肺の病理学的検討を行い画像所見と対比した。さらに中国四国抗酸菌研究会において集積された4症例より得られた切除肺を加えた計9症例に対してより詳細な病理学的解析を実施し、画像所見と対比した。

【結果】200症例より得られた200株のうち*Mycobacterium avium* (MA) と同定されたものが42株、*Mycobacterium intracellulare* (MI) が80株、*Mycobacterium avium complex* (MAC) が32株であった。これら以外では*M. kansasii* 6株、*M. chelonae* 6株、*M. goodii* 6株、*M. scrofulaceum* 6株、などが検出された。200症例のうち診断基準に照らして肺MAC症と診断しえたのが88症例であった。うち67症例において、胸部CTによる画像解析が可能であった。肺MAC症の画像所見としては、i) bronchiectasis、ii) cavity formation、iii) centrilobular nodules、iv) consolidation、およびv) nodulesの5つに分類して解析した。胸部CT所見を解析しえた67症例のうちcentrilobular nodulesの画像パターンを呈するものが、53症例(79.1%)に、またbronchiectasisの画像パターンを呈するものが57症例(85.1%)に認められ、この両者は肺MAC症の診断に有用な画像所見と考え

られた。また胸部CTの経時的解析により、肺MAC症の経過中にbronchiectasisの悪化することが示されたことから、MAC感染そのものにより気管支拡張を来す可能性が示唆された。画像所見と臨床所見の対比に関して、塗沫陽性例と塗沫陰性例との比較では、塗沫陽性例において空洞形成、および浸潤影を呈する比率が有意に高く、また臨床症状として発熱、および血痰を呈する比率が有意に高かった。MAとMIの画像所見を比較したところ、MAにおいて空洞形成、および浸潤影を呈する比率の高い傾向が認められた。

手術材料を用いて、前述した5つの画像所見に対応すると考えられる肺MAC症の病理所見をそれぞれ明確に示した。特にi) bronchiectasis、およびii) centrilobular nodulesに対応する病理所見として、細気管支から細葉まで連続して気管支粘膜下のリンパ球浸潤、および類上皮細胞浸潤が広汎に認められることを示した。また広汎な肉芽腫形成により、細気管支は様々なレベルその内腔が狭小化し、肺MAC症に認められる閉塞性の呼吸機能障害を説明しうる所見であった。さらに気管支粘膜の脱落を伴う潰瘍形成もしばしば認められ、壊死物質が経気道散布され、病変が拡大する可能性が示唆された。またconsolidationについては、非定型抗酸菌性肺炎ともいふべき肺腔内への多数の肉芽腫の存在を証明した。

また各種抗体を用いた免疫染色を実施することにより、肉芽腫内に集積している炎症細胞の種類について明らかにしえた。

【結語】肺MAC症の画像所見と、臨床像および病理所見を総合的に解析することにより、経気道進展するMAC感染症の特色を解明しえた。特に重要な所見は、気管支粘膜下の広汎な肉芽腫形成と、空洞壁における筋線維芽細胞層の存在を証明したことと考える。今後は肺MAC症の気道病変についてより詳細に解析すること、MAC菌体の分布を遺伝子学的に解析すること、および肺MAC症と肺結核症との病理学的差異、などを検討予定である。

E-mail: jiro@kms.ac.jp

今村賞受賞記念講演Ⅱ

結核菌 DNA の RFLP 分析を用いた結核分子疫学の研究と実践

高橋 光良 (結核予防会結核研究所・細菌)

古典的な疫学に加え結核菌のゲノムにランダムに存在する挿入断片 (IS) 6110 を用いた遺伝学的な手法で結核菌の亜分類が可能となった。このような技術を用いて患者集団での病原微生物の伝播を分析する方法を分子疫学と呼ぶようになった。これまで別の患者からの株が同一菌であることや共通クローンであることの科学的証明はできなかった。菌株の分別する方法として最良な方法は遺伝子型と生化学的性状検査における表現型が一致することであり、これらの特徴が安定であることが証明された場合に説得力のある科学的な証明となりうる。ここでは著者らが本邦で得た所見を交えて、結核の伝播様式やリスク因子について述べたい。

1. 結核の分子疫学のためのマーカー

これまでに多くの分子タイピングのマーカーが発見され施行されたが挿入配列 IS6110 が結核菌群の亜分類には最適であった。特に、日本の様にお互いに似通ったパターンの菌株が多い国では、わずかのバンドパターンの差異により菌株を分別しなければならないので、変異が十分に多様な IS6110 によるタイピングが推奨されます。しかし一方ゲノム内に IS6110 を全くもたないか、数コピーしかもたない菌株が存在し、このような場合には hot-spots に転移された IS の安定性は非常に高く、異なる菌株でも得られるバンドパターンが一致してしまう。このような場合には IS6110 の RFLP 分析のみでは不十分で IS6110 のバンドが5コピー以下の場合、分子時計の異なった二次的マーカーである DR, PGRS, Spoligotyping などをマーカーとして分別することが望ましいとされる。結核研究所で行った集団発生の際に分離された菌株を用いた分解能の検討では後で述べますが、IS6110 が最も分別能に優れ有効性が高かった。

1. グローバルレベルでの結核伝播の解析

各国で評価された IS6110 のコピー数分布は0から23本の分布が確認され、同時に高蔓延国や中蔓延国のアフリカ、アジアなど結核が蔓延している地域では IS6110 の RFLP のパターンは低蔓延地域に比べてしばしば有意に多様性が低く、最近の感染からの発病の結果として特定パターンの菌株がピーク形成をすることが知られている。例えば、チュニジアでは62%の分離株が65%以上の類似性指数で定義される3つのファミリーに属しており、エチオピアでは52%の分離株が

4つのファミリーに属している。結核先進国のそれは集団発生や院内感染事例が発端となるケースが多く、ピーク形成はこの影響を受けやすいと考えられるが、一般的に多様性が高いとされている。逆に高慢円地域では、特定の流行株が優勢を示し、多様性は低いとされている。我々の評価では IS のコピー数の分布を比較すると、国によって異なる本数にピークが検出され、国なり地域なりの独特の流行株やそれに似た変異種が存在することが判った。

2. IS6110 の安定性

結核菌で発見された IS6110 は、長期継代培養、動物継代および抗結核薬治療をしてもその RFLP パターンは安定しており、疫学的な関連の検査法として信頼の高い方法であることが示された。一方、近年、サンフランシスコの研究から45人の患者株の90日以上における単離された分離株のペアで29%に僅かなバンドの変化が確認されている。オランダで検討された544株の連続的に採取された患者分離株における任意のバンドの半数に変異が起こる期間は3.5年と計算されている。このことは RFLP パターンの進化の基礎を暗示している。

3. 沖縄県での遺伝子型

沖縄県で分離された結核菌株の70%以上が北京ファミリーに属し、この割合は他の国に比べて高い。また、全国から依頼された集団発生・家族内感染・職場内感染・院内感染の菌株も、ある特定の北京遺伝子型に属した菌が70%以上も存在しており、この型の株は感染力が強い株であることを示唆する。なお、米国で起きた集団発生で検出された W 株は北京遺伝子型に属している。

5. 結核菌と *M.bovis* BCG との鑑別

これまで日本で予防接種、膀胱ガン免疫療法で使用される BCG Tokyo 株は他の BCG ワクチン株である Pasteur, Glaxo, Tice,あるいは牛型菌 *M.bovis* と異なり、特徴のある二本バンドを示すことが判っている。最近、BCG Tokyo 株に酷似した結核菌や BCG Tokyo 株の IS の変異株が出現してきました。これらの菌株の鑑別は臨床的に重要であり、我々は、MPTR 法と spoligotyping による併用による分別を提唱している。これらの知見をまじえ実践したことを総括したい。
tak@jata.or.jp

〈教 育 講 演〉

I. 肺結核診断のコツ

(国家公務員共済連吉島病院内科) 倉 岡 敏 彦

II. 非結核性抗酸菌症 (特に *Mycobacterium avium complex*) の画像所見

(香川医科大学第一内科) 藤 田 次 郎

教育講演 I

肺結核診断のコツ

倉岡敏彦（国家公務員共済連 吉島病院内科）

結核は戦後減少の一途をたどり過去の病気として忘れ去られようとしていたが、高齢者の増加とともに平成9年から3年間増加し、平成11年7月、厚労省も結核非常事態宣言を出すに至っている。平成12年からは再び減少傾向にあるが、平成13年の新登録患者数が年間35,489人（罹患率、人口10万対27.9）にのぼる最多の感染症である。その内塗抹陽性患者数は12,656人で約1/3を占めており診断の遅れとともに学校などでの集団感染などの誘因となっている。結核減少対策として早期診断は極めて重要であり、“肺結核診断のコツ”について述べる。

Q1 > 結核はいつなる層から発生しているか？

高齢者、糖尿病患者や胃切除術後がハイリスク

飯場労働者 > 住所不定者いわゆるホームレス > 施設入居者（老人） > 外国人労働者の順で発見率が高い。

Q2 > 発見動機は何か？

① 自覚症による医療機関での発見が90%以上と大多数を占めている。病初期には無症状のことが多い。次第に咳、痰、発熱などの症状を来すが結核に特有の自覚症状や理学所見はなく、2～3週間以上続く「長引く咳」がキーワードになり、結核を疑うことが重要である。

② 臨床所見では特異的な所見はなく、中等症以上では赤沈亢進、軽度のCRP陽性を示すことが多い。白血球数は増加しない例が多く、胸部陰影の割にCRP反応が弱いのが特徴と思われる。

③ 抗生剤無効の肺炎？例：画像診断のみで結核と確定するのは困難であり、肺炎と診断して抗生剤で加療しても改善しない場合は積極的に肺結核を疑って検査すべきである。

Q3 > 画像診断のポイント？

肺結核の診断は胸部単純X線検査から結核を疑い、喀痰や気管支鏡検査によって結核菌を証明する必要がある。例外的に胸部陰影がなくても咳症状から喀痰検査で結核菌を検出し、CT検査や気管支鏡検査で気管支結核などを発見することもある。

どのような時に結核を疑うか？

① 胸部単純X線所見：肺結核はさまざまな画像所見をとりうる多様性が特徴でもあり、あらゆる呼吸器疾患の鑑別診断で結核を念頭におくことが重要

② 特徴：

- 好発部位：S1, S2, S6に好発
- 一葉に限局しない陰影
- 空洞性病変：孤立性ではなく、浸潤影の中に存在する空洞性病変。空洞の検出にCTが有用。逆に空洞があっても結核菌（-）の場合は他疾患（Wegener肉芽腫や肺癌など）との鑑別も重要。
- 小葉中心性陰影＝小結節陰影の散布（2～3mm径）
大小不同で多くは限局した領域に強く分布（acinar shadow）小葉中心性陰影は気道散布性病変を診断する重要な指標で、CT診断における重要な画像所見の1つ。
- 乾酪性肉芽腫病変：結核病巣は初期の浸出性病巣→乾酪性肉芽腫病巣（結核腫）→線維化による癒痕巣へと進展するので浸潤影、結節影、索状影が混在した陰影が特徴。空洞形成も乾酪巣の崩壊により生ずる。
- 学会分類があり、上記所見とともに症例で呈示する。

Q4 > ツベルクリン反応の判定

ツベルクリン反応は陰性であれば結核の除外診断となるが、高齢者や重症結核、ステロイド剤使用中や悪性腫瘍合併例などでは免疫反応低下のため陰性例が多くなるので留意が必要である。

Q5 > 確認のための菌検査のポイント？

① 結核の確定診断は喀痰などの検体から結核菌を証明することである。従って膿性痰やネブライザーでの誘発痰など適切な検体で結核菌を検出するよう最大限の努力をすべきである。

② 検査の流れ：まず喀痰で3回以上、塗抹・培養検査→塗抹陽性ならPCRで結核菌かMACの同定検査。塗抹陰性ならPCR検査（原則1回）で培養検査と同等の感度で数日で結果が得られる→PCRでも陰性なら気管支鏡による擦過や洗浄液で塗抹・培養・PCR検査→いずれも陰性なら培養結果を待つしかないがMGITなど液体培地で検出率の向上と培養日数の短縮が図られている。抗酸菌陽性で結核菌とMACのいずれもがPCR陰性なら培養菌株を使ってD₂DH法（DNA・DNAハイブリダイゼーション）で他の抗酸菌すべての同定が可能である。

③ なおいずれの検査にても菌（-）の場合は肺癌を見逃さないよう留意が必要である。

教育講演Ⅱ

非結核性抗酸菌症（特に*Mycobacterium avium complex*）の画像所見

藤田 次郎（香川医科大学第一内科）

近年、呼吸器疾患の臨床現場において非結核性抗酸菌症（特に*Mycobacterium avium complex*、以下MAC症）の重要性が高まりつつある。本教育講演ではMAC症の画像所見に関して、過去の重要な報告をreviewしながら概説したい。

従来、MAC症は慢性肺疾患を有する患者や、免疫状態の悪い患者に発症すると考えられていた。しかしながらPrinceらは1989年に、何ら基礎疾患のない患者においてもMAC症が発症すること、中高年の女性に多いこと、進行はきわめて緩徐であること、および画像所見は結節性陰影が主体であり空洞形成はまれであることを報告した（NEJM 1989;321:863）。

1993年にMooreは非結核性抗酸菌症の画像所見に関する詳細な報告を行った（Radiology 1993;187:777）。Mooreは特徴的な画像所見をbronchiectasis、air-space disease、nodules、scarring and / or volume lossに分類した。さらに空洞形成は稀であること、リンパ節腫大、および胸膜病変は稀であることを示した。また病変の分布はびまん性であること、画像所見の経過を追うことによりbronchiectasisが悪化することから、bronchiectasisは非結核性抗酸菌症感染の結果であることを示唆している。またこのMooreの報告には、画像所見と病理像の対比も一部示されている。またHartman、Swensenらのグループは胸部CTを詳細に解析することによりbronchiectasisとnodulesの所見を認めた際には、MAC症の可能性が高いことを示した（Radiology 1993;187:23, Chest 199;105:49）。さらに1995年LynchらはMAC55症例と肺結核症15症例の画像所見の対比を報告した（J Comput Assist Tomogr 1995;19:353）。この結果により中葉、および舌区にbronchiectasisを認める際には、MAC症である可能性が高いこと、cavity、とair-space consolidationがMACの排菌と関連していることを示している。

喀痰内に検出されるMACは単なるcolonizationなのか、それとも実際に病気に関与しているのか、という論争は長く続いてきた。1997年にTanakaらは気管支鏡を用いたアプローチにより、TBLBにて組織学的に

MAC症を診断することを試み、bronchiectasisとnodulesの所見を認めた際にはMAC症による肉芽腫がしばしば検出されることから、MACは気道内のcolonizeしているのではなく、肺組織内に浸潤していることを示した（Am J Respir Crit Care Med 1997;155:2041）。このTanakaらの報告は、同年発表されたATSの診断基準（Am J Respir Crit Care Med 1997;156:S1）にも影響を与えている。

1999年Obayashiらは25症例のMAC症の経時的解析により、MAC症の経過中にbronchiectasisの悪化することから、MAC感染そのものにより気管支拡張を来す可能性を示唆した（Respir Med 1999;93:11）。さらに1999年Fujitaらはbronchiectasis、およびcentrilobular nodulesに対応する病理所見として、細気管支から細葉まで連続して気管支粘膜下のリンパ球浸潤、および類上皮細胞浸潤が広汎に認められ、細気管支は様々なレベルその内腔が狭小化していることを示した（Eur Respir J 1999;13:535）。これらの所見はKuboraによりすでに報告されているMAC症に認められる閉塞性の呼吸機能障害（Am J Respir Crit Care Med 1998;158:979）を説明する所見であった。奥村らは病理所見の詳細な解析により同様の報告を行うとともに（結核 2002;77:717）、病理学的に解析されたMAC症にcolonizationの可能性を示す症例も認めることを示唆している（結核 2002;615）。また原田らはMAC症にて死亡した症例の臨床的検討を行い、空洞を有する結核類似型で予後の悪いことを報告している（結核 2002;77:709）。

肺MAC症の病型の1つとして、過敏性肺臓炎ともいえるべき病型のあることが報告されてきた（Chest 1997;111:813, Respiration 2001;68:411, Am J Clin Pathol 2001;115:755）。この病像を呈した患者は家庭用のhot tub waterを使用していた。これらの報告により、MAC症の画像診断上の特色として空洞形成型、気管支拡張型、および過敏性肺臓炎型の3つに分類する必要が生じてきた。

E-mail:jiro@kms.ac.jp

〈シンポジウム〉

I. 結核の易感染性宿主

座長 (国立療養所千葉東病院呼吸器科) 山 岸 文 雄

座長 (名古屋大学医学部呼吸器内科) 下 方 薫

II. じん肺と結核

座長 (国立療養所近畿中央病院内科) 坂 谷 光 則

座長 (産業医科大学呼吸器病学) 城 戸 優 光

III. 高齢者の結核対策

座長 (国立療養所大牟田病院) 加 治 木 章

座長 (結核予防会結核研究所) 石 川 信 克

IV. DOTS 戦略の成果

座長 (結核予防会複十字病院) 尾 形 英 雄

座長 (結核予防会結核研究所) 山 下 武 子

シンポジウム I

結核の易感染性宿主

座長 山岸文雄 (国療千葉東病院呼吸器科)

座長 下方 薫 (名古屋大学呼吸器内科)

はじめに

最近の我が国における結核発病は、人口の急激な高齢化に伴う高齢者結核の増加とともに、特別な弱みを持った人々、ハイリスク集団に集中する傾向がある。既感染者、中でも最近結核感染を受けた者、胸部 X 線写真で治癒所見を認める者、結核の治療歴のある者は発病率が高い。また免疫抑制状態にある糖尿病、透析、塵肺、胃切除、悪性腫瘍、副腎皮質ホルモン使用者などや、健康管理の機会に恵まれないホームレス、簡易宿泊所居住者などの生活困窮者、職業的に感染暴露を受けやすい医療従事者などもハイリスク集団である。

本シンポジウムでは結核の易感染性宿主として糖尿病、胃切除、透析、AIDS、および高齢者を取り上げ、新たな知見および診療の実際に役立つ講演をしていただく予定である。

糖尿病が結核に合併する頻度は高く、最近の報告では 15~20%に合併が認められている。糖尿病では免疫能が低下するが、その詳細な機序については不明な点も多いといわれている。そこで琉球大学の川上先生に、糖尿病の結核易感染性について現在までに明らかにされた知見をお話しいただく。

胃切除は以前から結核発病のハイリスク集団の一つであると言われているが、その報告はかなり古い欧米のもので、多くは胃・十二指腸潰瘍であった。最近の胃切除の多くが胃癌であり、胃切除の様相も大きく変わってきている。

そこで国療千葉東病院の八木先生に、最近の結核患者における胃切除症例の実態についてお話しいただく。

透析患者では結核、特に肺外結核が著しく多いと言われている。そこで結核を発病した透析患者における臨床上的特徴、透析患者の結核治療上の留意点、透析患者の免疫能などについて、透析専門医からの立場で、慶應義塾大学の稲本先生にお話しいただく。

AIDS では細胞性免疫が著しく低下し、結核に感染しやすく、また発病しやすい。AIDS の治療成績は向上しており、また AIDS に合併した結核は、多剤耐性結核でなければ抗結核薬によく反応する。そこで国療東京病院の永井先生に、AIDS と結核の合併症例の治療上の問題点についてお話しいただく。

高齢者結核は増加が著しく、2001 年の新規発生患者のうち 60 歳以上の患者は 57.1%、70 歳以上の患者は 39.6%であり、高齢者対策は極めて重要である。そこで愛知県健康福祉部の松本先生に高齢者、特に老人福祉施設入所者の結核発病の実態と対策についてお話しいただく。

本シンポジウムでは易感染宿主からの結核の診療を行う上で、是非知りたいと思う内容について演者に発表をお願いした。多くの会員の方々にご参加いただき、活発な討論がなされることを期待したい。

E-mail : yamagisf@chibae.hosp.go.jp

E-mail : kshimo@med.nagoya-u.ac.jp

糖尿病の結核易感染性と免疫学的要因

川上 和義 (琉球大学第一内科)

糖尿病が結核の増悪要因であることは古くから知られていた。糖尿病患者では、基礎疾患を持たない健常者に比べて肺結核の発症率が高率である。これは、糖尿病における免疫（感染防御）能の低下と関連するが、その詳細な機序はほとんど明らかにされていない。これまでの研究で、糖尿病状態では好中球機能の中で遊走能、貪食能、殺菌能のいずれも低下することが知られており、ブドウ球菌や大腸菌など一般細菌による感染症に対して抵抗力が減弱することを説明している。

一方、結核感染防御は細胞性免疫によって担われており、IFN- γ やIL-12などのTh1関連サイトカインが中心的な役割を果たしている。糖尿病合併結核患者では血清中のTh1関連サイトカイン濃度や末梢血単核球（PBMC）からの産生低下が報告されており、結核易感染性との関連が推測されている。我々の解析でも、コントロール不良糖尿病患者では、BCG刺激によるPBMCからのIFN- γ 、IL-12産生が低下しており、糖尿病合併肺結核群では非合併肺結核群よりも血清中の両サイトカイン濃度が低下していた。このように、結核の感染防御が細胞性免疫によって担われていることを考えると、Th1関連サイトカインの産生低下は直接糖尿病における易感染機序となっている可能性が高いが、未だ直接的な証明はなされていない。

1980年、Saikiらによってストレプトゾトシンで作製した糖尿病マウスモデルを用いて、結核感染が悪化すること、結核菌に対する遅延型過敏性反応が低下することなどが報告された（*Infect. Immun.* 28: 127-131, 1980）。しかしなが

ら、その後詳細な機序の解析はなされていない。我々は、同様なモデルを用いることで、糖尿病状態下での結核易感染性を確認した。興味深いことに、糖尿患者で観察したのと同様に糖尿病マウスでは、結核感染後のIFN- γ 及びIL-12産生が血清、肺、肝、脾臓において優位に低下していた。これらの結果は、糖尿病患者におけるTh1関連サイトカインの産生低下が直接結核易感染性の原因となっていることを強く示唆している。

しかしながら、糖尿病状態では何故Th1関連サイトカインの産生が低下するのかは未だに謎のままである。糖尿病患者や健常者からのPBMCをBCGで刺激する際に高グルコース状態にするのみでは、Th1関連サイトカインの産生は何ら影響を受けなかった。したがって、好中球とは異なり、一時的な過血糖状態が直接細胞性免疫能を障害する訳ではなさそうである。今後は、糖尿病患者の状態を反映すると考えられる糖尿病マウスを用いて、この問題にアプローチしていきたい。

本シンポジウムでは、糖尿病状態下における結核易感染性の免疫学的機序について、現在までに明らかにされた知見を、自験データを中心に紹介する予定である。

(E-mail: kawakami@med.u-ryukyu.ac.jp)

結核患者における胃切除症例の検討

八木 毅典 (国立療養所千葉東病院呼吸器科)

【目的】

結核患者の高齢化や医療水準の向上により、免疫抑制宿主からの結核発病は最近ますます増加する傾向にある。胃癌や胃・十二指腸潰瘍などが原因で胃切除を受けた患者は、結核発病における医学的ハイリスクグループと一般的に考えられているが、その根拠とされる報告のほとんどは1940年代から1960年代の欧米のものであり、最近の報告はほとんどみあたらない。また、当時の胃切除の原因疾患は主に胃・十二指腸潰瘍であり、原因のほとんどが胃癌であるという最近の状況とも大きく異なっている。

そこで今回、結核患者における胃切除症例を検討したので、文献的考察とともに報告する。

【文献的考察】

Thornらは胃切除術前と胃切除術後の胸部X線写真を比較し、胃切除後の男性の肺結核の発病は、同じ年齢・地域の男性の約5倍であることを報告した。さらに、術前の体重が標準体重よりも85%以下の胃切除患者は、標準体重の胃切除患者よりも約14倍も肺結核を発病しやすいと報告している。

また、その他の報告でも相対危険度は1.7倍から4.9倍であるとするものが多い。

一方、結核患者の中で胃切除の既往のある者は1.7~2.5%、胃切除を受けた患者の中で結核を発病した者は0.4~5.0%と報告されている。しかし、胃切除自体がリスクファクターなのか、あるいは胃切除による体重減少や低栄養などの免疫力の低下が原因なのかは不明である。

【結核患者における胃切除症例の検討】

(対象・方法) 1999年1月1日から2001年12月31日までの3年間に当院を退院した初回治療・排菌陽性の結核患者654例(非定型抗酸菌症および外国人は除く)のうち、胃切除の既往のある55症例を臨床的に検討した。なお今回は胃切除後の結核発病を検討するため、胃切除時に結核を発病していた症例は除外した。

(性別) 胃切除の既往のある症例は男性48例、女性7例の計55例で、全体の8.4%を占めた。

(結核発症時の年齢) 年齢は31歳から84歳、平均 63.5 ± 12.5 歳で、30歳代1例、40歳代9例、50歳代11例、60歳代17例、70歳代12例、80歳代5例であった。

(胃切除を行った時の年齢) 平均 50.2 ± 16.6 歳であった。なお、不明が1例あった。

(胃切除から結核発症までの期間) 平均 13.6 ± 11.0 年であった。なお、不明が1例あった。

(胸部エックス線写真病型分類) 肺結核が53例、粟粒結核が2例であった。入院時の胸部エックス線写真病型分類は、I+II3が7例、II1+II2が32例、III3が3例、III1+III2型が13例であり、39例は空洞を有していた。

(喀痰抗酸菌検査) 塗抹陽性が55例中34例で、うちGaffky3号以上が23例、Gaffky7号以上が14例であった。

(胃切除の原因疾患) 胃癌が31例、胃・十二指腸潰瘍が21例、胃ポリープが2例、腹部外傷が1例であった。

(胃切除の範囲) 亜全摘が38例、全摘が14例、不明が3例であった。

(合併症) 糖尿病の合併が11例、大腸癌の合併が4例あった。

(転帰) 軽快が52例、結核死が3例で、胃癌再発による死亡はなかった。

e-mail: yagit@bd6.so-net.ne.jp

透析患者の免疫不全と結核症

稲本 元 (慶応義塾大学病院中央透析室)

透析患者とは種々な原因、原病により腎機能が低下し、自分の腎臓だけでは内部環境の維持が不可能で死に至る病態であるが、人工腎臓の補助により内部環境が改善し延命できている患者である。

通常週3回各4時間の血液透析で生命が維持でき、社会復帰も可能である。しかしながら現在の透析療法ではなお腎性貧血は継続し、全身栄養状態は低下しており、細胞性免疫能も低下している。

結核の主たる感染防御は細胞性免疫が担っており、透析患者では結核に対する抵抗力は脆弱化しているはずである。ここでは透析患者における結核症の様相をのべる。

1) 透析導入時期

腎不全で尿量が減少し平均およそ1日700ml程度になった時、今日では通常血清クレアチニン値が8mg/dlを越える頃に透析が開始される。

2) 透析患者の免疫能

リンパ球数

腎不全末期には末梢血中のリンパ球数は減少している。

リンパ球の反応性

透析患者末梢血から採取し、PHAで刺戟した培養リンパ球のDNA合成能は健常人のリンパ球に比べ著明に低下している。また健常人リンパ球に透析患者の血清を加えて培養するとDNA合成は抑制される。

ツベルクリン反応

ツ反に際し透析患者では発赤を認めるが硬結を認めないものがかかり存在する。

一般住民でのツベルクリン反応の分布をみると陰性群の山と陽性群の山が発赤径10mmのところを接し谷を作る。透析患者で大数を観察するとこの谷は左すなわち発赤径の小さいほうに移動している。結核菌に特異的な遅延型皮膚反応が透析患者で低下していることを示している。

3) 結核症

脆弱抵抗性

罹患率は透析患者で25年前も現在も年齢、性をマッチさせた一般住民に比べ著しく高い。死亡率、有病率、致命率も同様である。

有病期間

有病期間は透析患者で一般住民に比べ死亡する場合も治癒する場合も短い。

発病時期

透析患者で結核の発病は透析導入直前から導入後の1年間に多い。最も多いのは導入直後の3ヵ月間である。

発病時期、リンパ球数とツ反陽性率

透析導入期、結核が多発する時期は末梢血リンパ球数が低下した時期であり、同時にツ反陽性率が最も低下する時期でもある。

病像

透析患者では肺外結核、粟粒結核が著しく多い。

臓器により結核罹患頻度は異なる。筋肉および脳実質に結核病巣は見られなかった。罹患頻度の低い臓器が結核に罹患すると致命率は高く、罹患臓器数が多いほど致命率は高い。

症状と徴候

発熱を認めないものが多い。咳嗽のみられるものは多くない。リンパ節の腫脹は20%程である。一方倦怠感、食欲不振、衰弱、体重減少などが多くみられ、phthisis, consumere, 癆症など古い呼び名が似合う症状である

検査

肺外結核が多く、透析患者では水過剰のため心不全、肺水腫、胸水などがよく出現するので胸部X線写真のみの診断は困難な事が多い。空洞は少ない。

腎性貧血による血沈の亢進など検査所見には腎不全からくる混乱要因がある。

治療

一般に適切な治療には良好に速やかに反応する。一方時期を逸すると不幸な結果になる。腎排泄性の抗結核薬は投与量を減らし、投与間隔を延ばす必要がある。

4) おわりに

透析導入期に細胞性免疫が低下し結核に対する防御が手薄になる。一方体外循環により血液は異物と接触し補体は活性化され好中球からのライソゾーム系酵素の放出により乾酪物質が融解され、結核菌は解き放たれ、発病するという機序が考えられる。透析導入期に結核が多発するのはこのような内因性の感染であろうと考えられる。

病理所見では乾酪壊死が少なく、結核結節の成熟が悪いものを見ることが多い。細胞性免疫の低下によるものと考えられ、空洞ができにくく、浸出性の病変にとどまり易いため抗結核薬は効きやすく、治癒しやすい。一方治療が遅れると血行性の散布が起き易く粟粒結核となり致命的となるものと考えられる。

AIDS と結核

永井英明 (国立療養所東京病院呼吸器科)

HIV はおもに CD4 陽性 T リンパ球に感染し、その細胞数が極端に減少することにより重篤な細胞性免疫障害が生じる。結核の感染防御に最も重要な働きを示すのは、CD4 陽性 T リンパ球とマクロファージである。したがって、これらの細胞の機能障害が生じる AIDS では結核にきわめて感染しやすく発病しやすい。AIDS に合併した結核は、多剤耐性結核菌でなければ抗結核薬によく反応する。CDC と ATS は感受性結核菌に対しては PZA を含んだ 6 カ月の治療でよいとしているが、臨床的あるいは細菌学的に反応が遅い場合は治療期間を延長すべきだとしている。

両者合併例の臨床像については症例の蓄積とともに明らかになってきたが、治療については種々の問題があり苦慮する症例が多い。ここでは主に治療上の問題点について考えてみたい。

(1) AIDS 患者では抗結核薬による副反応が起こりやすい。当院の症例では 33 例中 11 例に抗結核薬によると思われる副反応 (皮疹, 発熱, 肝障害) を認めている。他の報告例では 18%, 11% など高率である。抗結核薬以外の薬剤による皮疹を 18.3% に認めたという報告もある。これらの副反応は HIV 感染症が進行するほど高率に出現する。

薬剤による副反応を生じやすい HIV 感染者が、抗結核薬と抗 HIV 薬を同時に内服するのは非常に負担が大きい。他の日和見感染症を合併していればさらに治療薬を投与しなければならず、薬剤の副反応が生じる可能性は高まる。一度副反応が起こると、多数の薬剤を内服しているため、どの薬剤によるものかの判断が困難となり、すべての治療薬を中止せざるを得ない状況にもなる。したがって致命的になりうる結核の治療を優先せざるをえない。

(2) 抗 HIV 薬であるプロテアーゼ阻害薬 (PI) と非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) は、rifampicin (RFP) との併用が難しい。RFP は肝臓の cytochrome P-450 強力に誘導し、併用薬剤の代謝を亢進させ血中濃度を著しく低下させる。結核の治療中に上記 2 系統の薬剤を開始する場合は、RFP を P-450 の誘導が弱い rifabutin (RFB) に変更する。しかし、日本では RFB

の入手には手続きが必要であり、やや煩雑である。

2000 年 3 月、CDC は RFP と ritonavir, ritonavir + saquinavir, efavirenz (EFV) との併用を可能としたため選択肢が増えた。そこで、最近では RFP に EFV を用いた HAART で治療を開始している。しかし、EFV の血中濃度のモニターは必要であり、低値であれば EFV の増量を行う。

(3) 最近 AIDS 合併結核に対して PI を含む強力な抗 HIV 療法 (HAART) を行った場合、約 2 週間後に一過性に発熱や胸部 X 線写真の悪化を認めるという報告がある。症状が強くなる場合はステロイドの投与が必要となる。抗 HIV 薬の投与により CD4 陽性 T リンパ球の機能が回復し、一時的に結核菌に対する生体側の反応が高まるためと考えられており、immune reconstitution syndrome (IRS) といわれている。

以上のように AIDS 合併結核では抗結核薬と抗 HIV 薬を同時に投与するときは注意深い観察が必要である。

結核の治療中どの時点で抗 HIV 薬の投与を開始するかは以前から問題となっていた。CD4 陽性 T リンパ球数が $300/\mu\text{l}$ 以上であれば、RFP をベースにした結核の治療を行い、できれば結核の短期療法の間は抗 HIV 療法を行わないという意見がある。結核の治療が終了した後に、抗 HIV 療法を開始する。CD4 陽性 T リンパ球数がさらに低値の患者でも、抗 HIV 療法は結核の治療が 2 カ月経過してから開始する。初期の 2 カ月は抗結核薬は 4 剤用いられており、副作用の多い時期である。抗 HIV 療法を遅らせることにより、これらの副作用に対処しやすくなるだけでなく、IRS の頻度と程度を減ずることが可能となる。最近の報告ではより早期に HAART を開始すべきだという意見もあるが、実際には早期に抗 HIV 療法を開始するのは困難な場合が多い。当院で結核と AIDS の治療を同時に施行し 11 例では、HAART の平均開始時期は、結核の治療開始後 4 カ月であった。いずれも、抗結核薬の副作用と合併症に対する治療のため抗 HIV 薬を追加できない状況であった。

HAART 開始時期は症例毎に判断すべきであり、さらに症例の積み重ねが必要であると考えられた。

高齢者(特に老人福祉施設入所者)の結核発病の実態と対策

松本 一年 (愛知県健康福祉部健康対策課)

高齢者福祉施策の進展に伴い、老人福祉施設を利用する高齢者が増加し、施設内の集団感染が危惧される。

そこで、老人福祉施設における結核集団発生の予防対策に資するため、施設入所者の健康管理状況を調査するとともに、介護が必要な施設入所者の結核発病の実態を調査し、今後の対策について考察した。

1) 調査方法等

調査時期：平成11年9月

対象：名古屋市を除く愛知県内すべての特別養護老人ホーム、養護老人ホーム、軽費老人ホーム

方法：管轄保健所による聞き取り調査

2) 調査結果

アンケートはすべての対象施設から回収された。

①老人福祉施設の概要

施設の総数は特別養護老人ホーム78、養護老人ホーム26、軽費老人ホーム48の計152で、入所者数はそれぞれ6,625人、1,254人、1,926人の計9,805人であり、入所者に占める女性の割合はそれぞれ79.4%、66.7%、73.8%であった。入所者の年齢は、85歳以上の年齢層が多く、男で22.3%、女で40.3%、全体で36.1%が85歳以上であった。

②老人福祉施設入所者の健康管理

ほぼすべての施設で入所時の健康診断項目に胸部X線検査が含まれていた。

また、ほとんどの施設が入所者の定期健康診断を実施していたが、最近の胸部X線検査の受診率は、養護老人ホーム(95.7%)に比べて特別養護老人ホーム(68.8%)および軽費老人ホーム(63.8%)では低かった。特別養護老人ホームにおいては、入所者の27.4%を占める寝たきり者の受診率が61.5%と低く、寝たきりでない入所者の受診率も71.7%と低かった。なお、寝たきり者の胸部X線検査方法は、協力病院、ポータブル、検診車、入院などであったが、検査不能が18.6%あった。

③結核発生状況

平成6から11年までの結核発生は男性17人、女性25人であり、発生件数は増加傾向にあった(各年の件数は3, 3, 5, 5, 14, 12)。

3) 考察

最近の胸部X線検査で実際に検査を受けた者の割合は、特別養護老人ホーム入所者では68.8%と低かった。定期的な胸部X線検査は高齢者の健康管理に不可欠なものであり、その実施率を高めることが必要である。また、寝たきりの者については、施設ごとに工夫して胸部X線検査を行っているが、検査不能が18.6%あり、ポータブルX線撮影装置や寝たきり者用の検診車の導入を進める必要性が示唆された。

老人福祉施設内の結核罹患率と一般の同年齢の結核罹患率を比較検討するため、平成11年における愛知県の年齢階級別結核罹患率と同年の年齢階級別施設入所者数から結核罹患患者数の期待値を計算すると13.6となり、その値は平成11年の施設内結核罹患患者数12に近い値であった。したがって、老人福祉施設内での結核罹患率は、同じ年齢構成の一般集団とほぼ同じと考えられた。しかし、高齢者の結核罹患率は高く、新登録者に占める高齢者の割合が年々増加している中、高齢者の結核対策の強化が望まれる。

結核対策の一つとして、呼吸器症状のある入所者に対し、結核の可能性を念頭に置いた対応が重要なポイントとしてあげられている。そのためには、施設職員が結核に対する正確な知識を持つことが必要であり、保健所が施設における職場研修や健康教育などに積極的に関与して、結核その他の感染症に対する情報提供に努めていくことが望まれる。日頃から高齢者施設と保健所の連携を緊密に保つことにより、結核が発生した場合の迅速な連携・対応が可能になると思われる。

4) 愛知県の対応

愛知県では、寝たきり者対策として平成13年3月からポータブルX線撮影装置を載せた検診車を整備・導入した。また、平成13年3月に「高齢者施設における結核対策マニュアル」を作成し、老人保健施設を含めた高齢者施設や市町村等に配布するとともに、施設職員や保健所職員等に対する研修会を開催した。

なお、同様の再調査を平成14年10月に実施し、現在解析中である。

Email:kazutoshi_matsumoto@pref.aichi.lg.jp

シンポジウムⅡ

じん肺と結核

座長 坂谷光則（国立療養所近畿中央病院）
城戸優光（産業医科大学呼吸器病学）

はじめに

わが国のじん肺は、産業構造の変化と労働衛生管理の向上により確実に減少し、じん肺健診での有所見者数は、1980年代初頭の5万人強から2001年には11,276人までに減少し、特に新規の有所見者数は年間250人を割るまでに減少している。粉塵作業労働者に占める有所見率もピーク時の18%強から5.9%にまで低下した。また、個々の症例での管理区分も、2001年には最も低い管理2が88%と大部分を占め、管理3は12%、管理4は0.2%と、全体に軽症化していることがうかがえる。じん肺発病の原因となる粉塵作業の種類も、かつての炭坑や金属鉱山、トンネル建設作業は著しく減少し、溶接・金属研磨、鋳造、窯業、建築労働などの比率が上昇している。また、事業所の規模別にみても、従業員数500人未満、特に50人未満の中小規模の企業での発生比率が高くなっている。

一方では、じん肺の管理区分随時申請者数は30,000人/年前後とここ15年近く減少傾向は見られない。多くは、じん肺定期健康診断ではなく、日常の診療で発見された申請である。またMixed Dust Fibrosisや、肺気腫の合併など、病像も複雑化し診断に苦慮する例が少なくない。原因として、過去の粉塵作業歴を有する労働者の高齢化が最も大きいと考えられるが、合併する種々の呼吸器慢性疾患や喫煙歴などの生活習慣によるじん肺病変の修飾も大きく影響していると考えられる。

じん肺の法的合併症には、肺結核、結核性胸膜炎、続発性気管支炎、続発性気管支拡張症、続発性気胸の5疾患を挙げることができるが、2003年4月からは、肺癌も認められることとなった。これらの合併症の存在が企業内定期健康診断で発見される比率も、2001年で0.2%と低率であるのに比べ、随時申請では申請者の23.5%と高率で、その87.5%は続発性気管支炎である。肺結核あるいは結核性胸膜炎の合併申請は、それぞれ7.5%、0.8%となっている。つまり、一般診療

の結果で地方労働局にじん肺管理区分審査を申請する労働者の数は全国で年間約30,000人、その中で合併症として肺結核あるいは胸膜炎を合併する例は8.3%の約250人/年ということになる。

じん肺結核は過去には珍しい疾患・病態ではなかったが、昨今ではこの数値が示すように、診療の機会が少なくなり、呼吸器疾患診療を専門とする医師にとっても知識が乏しくなりがちの分野であると思われる。

当シンポジウムでは、結核および非定型抗酸菌症とじん肺症の両面で経験豊富な施設からのシンポジストによる現状報告と議論を計画した。

山内淑行医師からは、診療実績豊富でありじん肺の研修施設でもある珪肺労災病院に保存されている潤沢な画像および病理資料を元に、「珪肺結核の病理所見と画像所見の特徴」を臨床像と併せて報告して頂く。

鈴木克洋医師からは、結核診療の最終拠点として国から指定されている国立療養所近畿中央病院の資料を使って、「結核診療からみたじん肺結核」を疫学、臨床像、画像、治療とその成績など多面的に捉えて報告して頂く。

北海道の炭坑労働者の診療拠点であった岩見沢労災病院の木村清延医師からは同様に、「珪肺診療から見た珪肺結核」について臨床疫学的報告をして頂く。

窯業で有名な瀬戸地方を後背地区に持つ旭労災病院の森田博紀医師からは、最近増加傾向にある「非結核性抗酸菌症を合併したじん肺」患者について、多数の症例の臨床疫学的分析結果を報告して頂く。

座長のひとりである坂谷光則医師は、結核もじん肺も、「結核予防法・じん肺法」という特有の法規によって行政的対応が定まっている疾患であるところから症例を診療する際に留意すべき法的知識について解説する。

座長のひとりである城戸優光医師は、シンポジウム進行のためのイントロダクションとして「じん肺結核の概説」を延べ、総合討論のまとめを行う予定である。

じん肺結核の画像と病理

山内 淑行 (珪肺労災病院呼吸器内科)

1) はじめに

20世紀前半まで、わが国におけるじん肺症例の死因の過半数を占めたのは肺結核であった。なかでも遊離珪酸粉じん吸入によって引き起こされる珪肺症に合併する結核は難治性であり、珪肺症とも結核とも異なる経過をとることから「珪肺結核」として知られている。しかし、リファンピシン (RFP) が開発され、RFおよびイソニコチン酸ヒドラジド

(INH) を主軸とした強力化学療法が導入されるようになってから、結核合併率も結核死亡率も著しく減少してきた。当シンポジウムにおいて過去から現在に至る合併結核の治療の経験を踏まえ、珪肺症に合併する肺結核の今日的像を臨床的、画像的、病理組織学的な面から提示する。

2) 病理組織像の特徴

珪肺結核は病理組織学的に分類すると結合型と遊離型に分けられる (Husten)。前者は結核性組織と珪肺性変化とが複雑に入り混じり豊富な線維化を形成し、全体として特有な珪肺結核結節を構成する。これらの結節が融合して結核性変化を巻き込んだ巨大な塊状線維化巣に発展するものもある。一方、後者は結核病巣である乾酪変性組織と珪肺結節の散布像が単に共存しているに過ぎない。なお、結核の進展過程で結核性散布がシューブ性に繰り返す、両型が混在する例もみられる。

3) 臨床および画像所見の特徴

結合型結核は一般結核とは異なる経過を示すとき

れている。千代谷は臨床的な特徴として①通常50歳代以後の遅い年代に発病し、②慢性化傾向が強く、中毒性が弱い、③結核菌の証明は本疾患の晩期まで困難であるいは不可能であることが多い、等の特徴を挙げている。珪肺結核が難治性であると言われているのは、化学療法によって結核菌の陰性化を得たあと、画像上で安定した経過をたどりながら、数十カ月あるいは数年に1回思わぬ時に結核菌培養陽性一気まぐれ排菌一を示す例があることや (このような症例のなかには胸部写真で結節陰影が時に境界が不鮮明になり、大きさが変化することで結合型結核の存在を推測できる場合がある—soft nodulation)。また、結核菌が一度も検出されないまま塊状陰影が長い年月をかけて徐々に増大していたのが、ある時突然排菌し呼吸不全に陥って死亡する症例があるためである。RFP、INH主軸の強力な抗結核剤を持ってしても結合型結核結節内の結核菌を処理しきれないために結合型結核は難治性になると考えられている。

4) まとめ

近年、じん肺症の結核合併頻度および結合型結核の合併頻度は著しく減少してきており、珪肺結核死亡率も低下してきている。しかし、一部に依然として治療抵抗性を示すと考えられている結合型結核群が観察されている。じん肺症例については排菌がないからといって、その予後を楽観視すべきでないと考える。

II - 2

肺結核とじん肺

鈴木克洋 (国立療養所近畿中央病院)

鉱山労働者に肺結核患者が多い事は、以前より知られている事であった。Snider らは、1) 結核がけい肺患者の主要な合併症であること、2) けい肺患者の結核罹患率が地域の平均値と比べて高いこと、3) 他のじん肺と比べてけい肺患者に結核の合併が多いこと、4) けい肺の程度がひどい程結核合併の危険性が高まること等を、1978年に報告している (Am. Rev. Respir. Dis. 118:455-460)。また南アフリカ共和国での黒人金鉱山労働者の検討では、けい肺の存在は結核の罹患率を 2.8 倍上昇させたと報告されている (Am. J. Respir. Crit. Care Med. 150:1460-1462)。けい酸粒子を貪食した肺胞マクロファージの機能が低下する事がけい肺に結核の合併が多い理由と推測されているが、感染と発病のいずれの段階の脆弱性かがはっきりしている訳ではない。結核が空気感染であり狭い空間で長時間空気を共有することが感染の必須条件であることを考えると、鉱山労働者間で結核の感染が一般人よりも頻度高く生じることは、特に感染防御力の低下がなくとも起こりうることである。けい肺以外のじん肺患者も一般人と比べ肺結核の合併が多いと報告されている。また逆に結核の合併がじん肺による肺の線維化の進行を促進するとの報告もある。臨床的にはじん肺の陰影が結核や肺がんの合併の検出を遅らせる事がし

ばしば認められる。このためじん肺患者の経過観察に際しては、画像所見の変化に十分注意する必要があるし、2週間以上続く咳・痰・発熱等結核に典型的な症状があった場合、胸部 CT や喀痰検査等を速やかに行い結核の見逃しをできる限り防ぐ事が重要である。じん肺に合併した結核の治療器間を通常より長くする必要のある事は世界的なコンセンサスになっている。1987年の台湾の成績では、じん肺に合併した結核を2ヶ月間のINH・RFP・SM・PZAとその後7ヶ月間のINH・RFP投与で治療したところ、5.1%の治療失敗と5.4%の再発を認めたと報告されている (Am. Rev. Respir. Dis. 136:808-810)。一般的に1年間の治療または正常者の治療期間の1.5倍程度が必要と考えられている。

当シンポジウムでは当院で診断したじん肺合併結核の頻度、臨床的特徴、画像的特徴、治療法、治療期間、治療成績等につき発表する予定である。また文献的考察も加え、じん肺と結核との関係を多面的に捉えたいと考えている。

Email:ksuzuki@kch.hosp.go.jp

II-3

非結核性抗酸菌とじん肺症

森田 博紀 (旭労災病院呼吸器科)

非結核性抗酸菌 (NTM) と粉じん職歴との関わりを示唆する報告は多いが, じん肺症における NTM の検出頻度や菌種, NTM の検出に関連する患者背景, 肺非結核性抗酸菌症 (肺 NTM 症) を合併した場合の臨床経過等についてはまだ詳細に検討されていない。今回は, 当院で経過観察中のじん肺症から得られた NTM に関するデータをもとに NTM とじん肺症の関連について検討した。

1) 当院のじん肺症について

当院は名古屋市の北東部に隣接する尾張旭市にあり, 東隣には窯業の町, 瀬戸市がある。当院のじん肺症は, 窯業を粉じん職種とするものが約6割で, ほとんどが大陰影・著しい呼吸機能障害・合併症を有する症例である。毎月の診察および喀痰検査をはじめ定期的な画像・血液・肺機能検査等を通じて長期的に経過観察を行っている。肺結核合併例に対しては抗結核剤の投与を行い, 病態に応じてマクロライド系抗生剤の少量長期投与やステロイド吸入療法, その他の対症療法を行っている。

2) NTM の検出頻度と菌種

1998年4月から2000年12月の間に, 当院で経過観察したじん肺症252例中, 毎月施行した喀痰検査でNTMが検出された症例は73例(29.0%), そのうちAmerican Thoracic Society (ATS) の肺NTM症の診断基準(臨床的基準, 画像的基準, 細菌学的基準)(1997年)を満たした症例は2例(2.7%)であった。*Mycobacterium* (以下 *M.*) *gordonae* (20例), *M. avium* (18例), *M. terrae* (14例)をはじめ14菌種が検出され, 1年あたりの平均検出回数は *M. intracellulare* の2.09回以外はすべて1回未満であった。

3) NTM の検出に関連する患者背景

NTM 検出群と非検出群で粉じん職種について検討したところ, 明らかな関連性は認められなかった。胸部X線所見についての検討では, 大陰影の有無・粒状影の密度・粒状影の大きさとNTMの検出との間に関連性は認められなかった。年齢はNTM検出群で有意に高かったが, 性別・喫煙歴・るいそう・糖尿病・胃切除歴・ステロイドによる長期治療歴・抗結核剤による治療歴・マクロライド系抗生剤の少量長期投与歴とNTMの検出との間に関連性は認められなかった。

4) じん肺症に肺NTM症を合併した場合の臨床経過

1996年1月から2000年12月の間に, 当院で経過観察したじん肺症は330例で, ATSの肺NTM症の診断基準を満たした症例は4例であった。臨床症状は非特異的・持続的であり, 画像上は塊状影の増大・う胞性病変の壁の肥厚・多発粒状影および線状影の増加等の非常に緩徐な変化が認められた。

5) 考察および結語

じん肺症の約3割にNTMが検出され, じん肺症はNTMが定着しやすい環境であることが推察されたが, ATSの肺NTM症の診断基準を満たした症例は少なかった。じん肺症に肺NTM症を合併した症例では, 症状や画像所見で発症の時期を把握することは困難であった。今後は, じん肺症にNTMが検出された場合の治療のタイミングやNTMの検出に関連する患者背景についてさらに検討していきたい。

e-mail: kokyuki@asahih.rofuku.go.jp

Ⅱ - 4

『珪肺結核』

木村 清延 (岩見沢労災病院 内科)

目的

石綿肺と溶接工肺を除くじん肺と結核との関連について①じん肺症に於ける結核および結核性胸膜炎の合併率②結核および結核性胸膜炎がじん肺症例の予後に及ぼした影響等について当院開設以来の推移を検討する。

対象および方法

1955年の当院開設以来1994年末までの期間中、当院で死亡した石綿肺と溶接工肺を除く全てのじん肺症例を対象とした。方法は死亡した年より1955年から10年毎に区分して、1955年から1964年をA群、1965年から1974年をB群、1975年から1984年をC群、1985年から1994年までをD群とした。各群について肺結核および結核性胸膜炎（以後結核と省略）が死因となった率、結核を合併した群と非合併群の死亡時年齢等について、当院開設以来死亡した全てのじん肺症例に関するXP以外の成績を保存している光ディスクを用いて検討した。さらに各群における結核菌の排出が確認されたいわゆる活動性結核例数を明らかにし、その推移を検討した。また最近5年間の当院におけるじん肺症の結核合併率についても検討する。

成績

死亡原因が結核とされた症例数はA群では64例中11例 (17.2%)、B群では215例中20例 (9.3%)、C群では376例中7例 (1.9%)、D群では396例中13例 (3.3

%)であった。すなわち1955年から1974年までと、1975年から1994年までの20年間を比較すると、結核による死亡は有意に減少している。しかしながらD群ではC群に比べて死亡率はむしろ増加する傾向が認められ、経年的に死亡者数が減少しているとは言えない成績であった。結核が死亡原因とされた例の死亡時平均はA群で54.3±8.6 (Mean±1SD) 歳、B群では62.3±8.3歳、C群では63.3±9.2歳、D群で70.5±6.3歳であった。一方結核が死亡原因となっていないじん肺症例の死亡時年齢はA、B、C、D各群でそれぞれ57.1±7.8歳、64.0±7.2歳、69.1±8.2歳、71.9±8.2歳であった。いずれの群でも結核が死亡原因となった群のほうが死亡年齢が低い傾向を示したが有意差はみられず、結核がじん肺症の死亡年齢を引き下げた事実は確認されなかった。一方各群における活動性結核例はA群64例中28例 (43.8%)、B群215例中62例 (28.8%)、C群376例中93例 (24.7%)、D群396例中40例 (10.1%)で、B群とC群では有意の差は無かったが、その他ではいずれも経年的な活動性結核例の減少が確認された。

以上の光ディスクを用いた死亡例における成績に加えて、最近5年間の当院におけるじん肺合併結核の臨床的成績を報告する予定である。

Email:ranrankk@cello.ocn.ne.jp

Ⅱ-5

じん肺結核と関連法令

坂谷光則（国立療養所近畿中央病院）

じん肺結核の診断と治療、その他に関係する法令について簡単にまとめておくこととする。関連法令にはじん肺法と結核予防法はもちろんのこと、労働安全衛生法下の労働安全衛生規則なども含まれる。労働安全衛生法は労働災害の防止を第一の目的とするが、その防止に関するさまざまな対策を推進することにより労働者の安全と健康を確保することが第1条の目的の項に謳われている。従って、規則には第6章・健康の保持増進のための措置があり、雇入れの健康診断では胸部エックス線検査が、定期健康診断（1年以内ごとに1回）ではエックス線検査及び喀痰検査の実施が、事業者には課せられており、第46条（結核健康診断）には上記健康診断の際に結核の発病のおそれがあると診断された労働者に対して、概ね6カ月後に医師による身体診察とエックス線直接撮影及び喀痰検査実施することと規定されている。これらは、労働者を使用する全ての事業にかかわることであり、じん肺のみに関連するものではない。また、これらの健康診断については、事業者には実施の義務（費用負担を含め）が、労働者には受診の義務がある。第61条には病者の就業禁止の項として、事業者は次の各号のいずれかに該当する者については、就業を禁止しなければならない、とあり、第1号に病毒伝播のおそれのある伝染性の疾病にかかった者が上げられている。排菌陽性肺結核患者はこれに相当するが、結核予防法の第28条（従業禁止）との連携する条項である。

一方、じん肺法は、第1条にも書かれているようにじん肺の適正な予防及び健康管理、その他必要な措置を通じて労働者の健康の保持と福祉の増進に寄与することを、その目的に掲げている。第2章が健康管理にかかわるところであり、常時粉じん作業に従事する労働者に対するじん肺に関する就業時健康診断、定期健康診断、定期外健康診断、離職時健康診断についての事業者の実施義務が定められており、これらの健康診断を行う場合には、前述の労働安全衛生法に定める健康診断を行なわなくてもよい。また、労働者には受診義務があるものの、事業者が指定した以外の医師が行うじん肺健康診断の受診と結果証明書の提出でも

よい。この健診により、じん肺所見ありとされた場合には、事業者は結果証明書とエックス線写真を管轄の地方労働局長に提出する義務がある。逆に、労働者は随時じん肺健康診断を受診して、地方労働局長にじん肺管理区分の決定を申請することができる。管理区分とは、じん肺の程度を4段階に分類したもので、所見のないものを管理1に、じん肺大陰影の像が著しく大きい、あるいは著しい肺機能障害があるものを管理4として、当該労働者の健康管理内容を規定している。管理2以上の労働者に対しては、事業者は粉じんにさらされる程度を低減させるための措置を講ずる義務があり、管理4と決定された者は療養を要するものとされるが、合併症にかかっている（管理2と3の）者も療養を要する管理4相当者とされる。管理区分決定は地方じん肺診査医の審査によって行われ、労働局長名で事業者あるいは労働者にその内容が通知される。じん肺法にいう合併症とは、全ての併発疾病をいうのではなく、その施行規則第1条に掲げられた5疾患を言い、肺結核と結核性胸膜炎が含まれている。肺結核合併の有無は結核精密検査として菌検査、エックス線特殊撮影検査、赤沈測定、ツベルクリン反応が含まれこれらの検査はじん肺法に基づく検査として、費用は通常は事業者が負担する。

診断した医師は結核予防法による保健所への届出と共に、患者である労働者または事業者から要請があれば管理区分随時申請のための証明書類を作成しなければならない。書類作成に特定の資格は必要とされない。以後の治療および検査費用は労災保険診療費（1点が11.5円）で充当されるが結核予防法および労災診療の両方の届け出施設である必要がある。必要な治療期間は、結核予防法・じん肺法どちらにも規定されていないが、医学的には、現在の4剤標準治療であっても9～12カ月以上を必要とするとされている。

治療中は療養を要する期間として、労働者に対しては休業保障給付があり、住所地の労働基準監督署に提出する支給申請書（いわゆる8号用紙）の診療担当者の証明欄に必要事項を記載しなければならない。これらは労働者災害補償保険法による措置と規定である。

シンポジウムⅢ

高齢者の結核対策

加治木 章 (国立療養所大牟田病院)

石川 信克 (結核予防会結核研究所)

はじめに

わが国の結核罹患率は、1977年ころより減少鈍化が認められ、1997年からは増加傾向に転じたため、1999年には「結核緊急事態宣言」が出された。その後は罹患率は再び減少傾向となってきた。しかしながら、70歳以上の高齢者においてはあまり減少は認められていない。なかでも感染源として重要な塗抹陽性肺結核については罹患数、罹患率ともに80歳以上の高齢者において増加傾向にある。この最大の要因は人口の高齢化であることは論を待たないところである。これからますます高齢化が進むことは確実であり、さらなる高齢者結核患者の増加が予想される。このような高齢者が結核症のreservoirとなり、若年世代へ感染を引き継ぐ役割を演じることとなるため、高齢者結核対策が今後の結核対策の重要な課題のひとつとなっている。

これまでにも高齢者結核についてさまざまな問題点が指摘されている。診断上の問題点として、臨床所見、胸部X線所見が非定型的なことが多いこと、緊急事態宣言後いづらか改善されたものの、医療従事者の結核に対する関心が薄れていることなどによる発見の遅れが大きな問題である。また、以前はほとんどないとされてきた外来性再感染の報告が散見されるようになり、さらに、高齢者においても結核既感染率が低下しつつあるため施設内集団感染の増加も予想される。治療上の問題点としては、合併症が多いこと、痲瘵を伴っていることが多いこと、寝たきり患者が多いこと、嚥下障害などにより抗結核薬の服用が困難な症例が多いことなどがあげられる。

本シンポジウムはこれらの多くの問題点のなかでも診断の遅れに対する対策すなわち早期診断をキーワードとして計画した。まず臨床上の対策として、倉島篤行先生に結核の補助診断としての血清診断法について国立療養所東京病院での結果を検討し、その有用性について報告して頂く。永田忍彦先生には国立療養所大牟田病院の入院患者における高齢者の診断の遅れの要因について検討しその対策について報告して頂く。次に疫学的な問題について、大森正子先生に高齢者結核の動向、発見方法について報告して頂き、さらに全国結核対策特別促進事業での高齢者の予防投薬についての総括と高齢者対象の結核検診のありかたについても報告して頂く。宍戸真司先生には高齢者施設での結核発病時の実態および実際の対応状況を調査報告して頂き、今後必要な感染予防対策について報告して頂く。阿彦忠之先生には山形県の実態調査の資料を用いての発見の遅れの分析およびその対策について報告して頂くとともに、結核対策特別促進事業を実施した地方自治体での高齢者結核の早期発見方策の実態調査を検討し、検診事業の意義や問題点についても報告して頂く。

以上、臨床、疫学、行政のそれぞれの立場から見た早期診断方策が検討される予定である。本シンポジウムが明日からの臨床現場、行政現場において活かされるような活発な討論がなされることを期待している。

e-mail 加治木 : kajikia@oomuta.hosp.go.jp

石川 : ishikawa@jata.or.jp

Ⅲ-1

高齢者肺結核診断上の問題 -血清診断を中心に-

○倉島篤行 (国立療養所東京病院臨床研究部)

結核緊急事態宣言以降、わが国の結核罹患患者数はやや減少したとはいえ、高齢者での高い罹患率、高齢者絶対数の増加を背景に、高齢者こそが現代日本の最大の結核ハイリスクグループになっている。

これまでの多くの研究が明らかにしているように、高齢者結核は、自覚症に乏しく、合併症が多く、死亡率が高いという特徴が見られている。

診断という観点からは、高齢者結核は中若年者結核に比し、非特異的な画像所見の割合が多く、喀痰塗抹培養所見も他群に比較し低値が多く、菌陽性結核例中のツベルクリン反応も陽性所見比率が少ないことが知られている。

これらの状況により、結核非専門医にとっては高齢者結核の診断はかなり困難であり、しばしば高齢者施設での結核診断の遅れを招いている事に反映されている。

近年発達した結核症検査方法の一つに、結核症罹患の際に発現される様々な血清抗体を検出するいわゆる血清診断法が上げられる。

国立療養所東京病院結核症例で抗 lipoarabinomannan 抗体を検討した結果は以下のごとくであった。

菌陽性結核 153 例中、抗体陽性例数は 111 例 (72.5%) であり、65 歳以上菌陽性例中、抗体陽性は 77.8%、65 歳未満菌陽性例中、抗体陽性は 71.1% であった。また抗酸菌陰性施行例中、抗体陽性は 59.6% であり、そのうち 96.8% は何らかの抗酸菌症関連因子保有例であった。

現在、血清診断法は蛋白抗原や脂質抗原など様々な方法が開発されているが、確実な診断という点では現行法では十分な感度は達成されていない。

抗体検出という方法論上、単独抗原では抗体産生能の不均一性から全てに対応出来ないが、各種抗原を組み合わせたいわゆる多重抗原を用いることにより感度を実用上十分なレベルに上げる可能性が存在する。

これらのうち、6 種類の多重脂質抗原を組み合わせた結果では、210 検体で 93.3% の陽性率に達した。

血清診断法は 1 回の採血で可能であり、ツベルクリン反応のような 2 回の受診や画像診断のような高度な技能は不要であり、将来の自動化への対応可能性も高く、高齢者結核のように早期診断困難群に対しての容易な多数例の要精査者スクリーニングが可能である。

以上の結果は、血清診断法は結核症確定診断として当然、喀痰塗抹培養法に代わるものではないが、むしろ結核非専門医の診療領域で抗酸菌症スクリーニング法としての有用性が期待できる方法として考えられる。

Email: krsn@tokyo.hosp.go.jp

Ⅲ-2

高齢者肺結核—臨床的特徴と診断の問題点

永田 忍彦 (国立療養所大牟田病院内科)

【はじめに】近年高齢者の肺結核は増加しているが、その臨床所見は若年者とは異なる点があることから、診断には注意が必要である。今回当院に肺結核で入院した症例を対象として、高齢者肺結核の診断及び治療上の問題点を検討したので報告する。

【対象・方法】平成12年1月より平成13年12月の間に当院に入院し、平成14年9月までに退院した症例の中、結核菌が培養で証明された全症例を対象とし、カルテ、胸部X線写真、CT写真をretrospectiveに検討した。対象例を入院時年齢により64才以下と75才以上の群に分けてその臨床症状、所見を比較検討した。【結果】(1) 診断に要した期間 患者が最初に医療機関を受診して結核と診断されるまでに1ヶ月以上要した症例は64才以下では31例中7例(22.6%) (塗抹陽性例では24例中7例(29.2%))、75才以上では44例中18例(40.9%) (塗抹陽性例では34例中15例(44.1%))であった。診断に2ヶ月以上要した症例は64才以下31例中3例(9.7%) (塗抹陽性例24例中3例(12.5%))、75才以上44例中10例(22.7%) (塗抹陽性例34例中9例(26.5%))であり、高齢者では結核と診断されるまでに時間がかかるものが多かった。(2) 診断の遅れた要因 塗抹陽性例で結核の診断に2ヶ月以上かかった症例について診断の遅れた要因について分析すると「胸部X線写真を撮らなかつた、あるいは撮るのが遅かつた」のが原因と考えられるものが、64才以下では1例、75才以上では2例であった。「胸部X線写真を撮つたが経過観察された」のが原因と考えられるものが、64才以下では2例、75才以上では1例であった。「胸部X線写真を撮り、肺炎と診断され抗生剤治療が続けられた」のが原因と考えられるものが、64才以下では0例、75才以上では6例であり、高齢者で結核の診断が遅れる最大の要因は肺炎と誤診され抗生剤治療が長く続けられる事であった。(3) 痴呆と結核の診断 75才以上の結核患者 44例中11例に痴呆の合併が認められ、痴呆の合併のある患者

では結核の診断に1ヶ月以上かかつたのが11例中6例(54.5%)、2ヶ月以上かかつたのが11例中5例(45.5%)であった。痴呆のない患者では1ヶ月以上33例中12例(36.5%)、2ヶ月以上33例中5例(15.2%)であり、痴呆の合併があると結核の早期診断が困難となることが明らかとなった。(4) 治療の変更・中断 薬剤の副作用による治療の変更・中断は64才以下29例中7例(24.1%)、75才以上42例中13例(31.0%)、耐性による変更・中断は64才以下29例中3例(10.3%)、75才以上42例中3例(7.1%)であった。嚥下困難による薬剤の変更・中断は64才以下の症例には無く、75才以上の42例中4例(9.5%)にみられ、かかる例は全員死亡退院していた。(5) 予後 死亡退院となったのは64才以下31例中2例(6.5%)、75才以上44例中18例(40.9%)で、高齢者のほうが予後不良であった。死亡退院した75才以上の症例について死亡時の結核菌の排菌状況を見ると排菌陰性化していたもの15例、排菌持続していたもの0例で、3例は入院後1ヶ月で死亡のため評価不能であった。死亡例について結核の死因への関与の有無を見ると関与有りが4例、無しが14例であった。

【考察】高齢者の結核が必ずしも医療機関で早期に診断されておらず、特に塗抹陽性例の約1/4の症例で診断に2ヶ月以上かかっていることは問題と考えられる。その要因として肺炎と誤診されるものが多いこと、痴呆症例で診断が遅れるものが多いことが明らかとなった。高齢者の結核胸部X線所見は非典型的な所見を示すものが多いと報告されており、肺炎と誤診されたのもその影響が考えられる。今回検討した症例の画像所見についても検討しその結果を本シンポジウムにて発表したい。予後についてはこれまでの報告と同様の結果であったが、結核自体の経過は必ずしも不良とは言えず、合併疾患の管理を含めた全身管理が重要と考えられた。

Email : nagatan@oomuta.hosp.go.jp

Ⅲ-3

高齢者結核の動向—患者発見の状況と課題—

大森正子（結核予防会結核研究所）

わが国の結核問題は高齢者結核問題と都市結核問題に集結してきていると言っても過言ではない。近年のDOTS戦略の成果から都市結核問題には対策の重点がかなり絞られてきたが、高齢者結核問題については、特対事業で取り上げられたINHによる発病予防にしても実施上の多くの問題(結核 77:647-658,2002)を考えると公衆衛生的な効果には疑問が多い。高齢者では死に至らせない、周囲に感染させない対策が最も重要で、そのために高齢者対策としては早期発見が鍵になろうが、対象ならびに方法について具体的に指針が示された訳ではなく、各自治体が特対事業等を活用して手探りでその方法を模索しているのが現状である。本研究では高齢者結核の動向を、特に患者発見の立場から検討し、高齢結核患者の早期発見方策を確立するための資料を提供したい。

1) 高齢結核患者発生数(率)の推移

65歳以上の結核患者発生数は1987年から2001年にかけて20,806名から17,469名に減少したが、感染の危険の高い排菌者は、5,033名(塗抹陽性肺結核)から6,569名(喀痰塗抹陽性肺結核)と1.3倍の増加を示した。人口の高齢化の影響が大きいため人口10万対率で見れば、罹患率で156.2から76.4へ年平均5.0%の減少、塗抹陽性(喀痰塗抹陽性)肺結核罹患率でも37.8から28.7へ年平均1.9%の減少であった。しかし高齢の排菌患者の発生数が地域の中で増大しているのは事実であるし、65歳以上の塗抹陽性(喀痰塗抹陽性)肺結核患者の占める割合が1987年の34.9%から2001年の51.9%へ拡大している状況を考えると、高齢者を取り巻く社会の中で、結核感染の機会はかなり高くなっていると推察される。

2) 超高齢結核患者発生数(率)の推移

80歳以上に限ってみると結核患者数は1987年から2001年にかけて4,472名(率:180.5)から6,161名(率:120.8)へ1.4倍の増加を示し、排菌者は1,076名(塗抹陽性肺結核、率:43.4)から2,464名(喀痰塗抹陽性肺結核、率:48.3)へ2.3倍も増加した。人口10万対率は年平均0.8%の上昇であった。高齢者施設入所者の平均年齢は80歳を越える。超高齢者を取り

巻く社会では特に感染防止を意識した結核対策が非常に重要といえるだろう。

3) 高齢結核患者の発見方法

0-64歳では医療機関発見割合が1987年から2001年にかけて77.0%から68.2%と低下したが、65歳以上ではこの間ほとんど変化がなく、2001年の統計では65-69歳で85.7%、70-74歳で87.6%、75-79歳で90.1%、80歳以上で91.5%であった。このように高齢者では特に超高齢になるほど医療機関での発見がほとんどである。しかし検診でも施設健診では近年患者の発見が増えている。65歳以上の施設健診発見患者数は1992-96年にかけて年間40-50名程度であったが、1997年から増加し、97年から2001年にかけては、87名、81名、115名、98名であった。高齢者施設の新規開設に加え、高齢者施設での検診が積極的に行われるようになってきたものと推察される。施設健診発見者の特徴は呼吸器症状の有る者は少ないが、症状はなくとも菌陽性で発見される者が相対的に多いことである。80歳以上で施設健診発見(1998-2001年)肺結核201名中111名(55.2%)が菌陽性(医療機関発見では69.4%)であり、うち呼吸器症状なしの菌陽性は62名(30.8%)と高率(医療機関発見では18.2%)であった。

4) 特対事業の実施状況

平成10年度版全国結核対策特別促進事業紹介(結核研究所)で検診事業の中で紹介された69の自治体中6自治体は高齢者を対象としたものであった。これに学会、雑誌等で紹介された事業も加え11の高齢者関係事業を報告書や問い合わせ結果から整理すると、対象別には施設入居者を対象とした健診、在宅の高齢臥床者を対象とした健診、健診ではないが既感染者対象のINH投与事業に分類された。健診方法は大きくポータブルX線装置を用いた健診、座位でも健診可能なCR検診車やリフト付き検診車を利用した健診、立位の胸部X線撮影不可の者に喀痰検査を実施した健診、喀痰検査だけの健診に分類された。INH投与事業は2県で実施されたが、7名、2名と小規模であった。総会では、これらの事業報告を整理し高齢者を対象とした結核検診のあり方も検討したい。E-mail: ohmori@jata.or.jp

Ⅲ - 4

老人福祉施設における結核発病時実態

宋戸真司（結核予防会結核研究所）

[はじめに] 平成 11 年から 12 年にかけて全国の特別養護老人ホーム（特老）1,100 か所を対象として結核感染予防対策および結核発病調査を行った際に、結核感染予防対策は不十分で職員の結核に対する認識が低いことが示唆された。高齢者が集団生活する場において結核発病は今後も生じると推定され、早期発見による発病者の治癒を可能とすることはもとより感染予防対策強化が必要である。そこで、高齢者施設において結核発病時の実態および対応について検討し、高齢者施設での結核早期発見、感染予防対策改善に寄与することを目的とした。

[対象および方法] 高齢者施設 23 施設（特老 21、養護老人ホーム 1、老人保健施設 2）を有する保健所管内の高齢者施設のうち特老において平成 10 年から 14 年にかけて 15 例の結核患者が発生した。近接する別の管内の特老で発病し当該保健所管内にある病院へ入院した例が 1 例あった。これらの 16 例について診断までの経緯、診断時の状態、接触者健診の内容およびその結果による発病者発見および予防内服状況、高齢者施設の結核感染予防対策アンケート、地域での啓発活動等について検討した。

[結果] 1) 発病した結核患者に関連したのは 11 か所の特老入所者であった。職員の発病はなかった。複数発病したのは 2 か所で 1 か所は 4 人、他の 1 か所は 3 人であった。2) 症状出現から受診まではおおよそ数日から 3 か月位までであった。症状の中では発熱が多く次に咳であったが咳の期間については不明例が多かった。特老内カルテに症状の記載がなされていない傾向があり、これらは特老間により差がみられた。受診から診断までは比較的早い時期になされていたが、死亡後登録や登録後数日内死亡、数ヶ月内死亡がみられた。症状出現後に受け入れ病院がなかったり、塗抹陽性で受け入れ病院を捜しているうちに死亡した例もあった。3) 喀痰または胸水中の抗酸菌陽性例のうち平成 11 年までは培養確認記録がなかったが、平成 12 年以後は菌の同定と薬剤感受性結果の把握がなされる

ようになり、1 施設で 4 人発病した中の 2 人が INH と EB に不完全耐性を呈していた。しかし死亡例について検査がなされていない例もあった。RFLP 分析のための菌株は平成 14 年 2 月以後から保健所が取り寄せて保管するようになった。4) 接触者健診は特老入所者と特老職員の他に発病者と接触のあったショートステイ利用者と入院先の同室患者や職員等も対象とした。4 例発病した特老の定期外健診で最初の発病者登録の 2 か月後に 1 例、1 年後に 1 例、2 年後に 1 例発見された。3 例発病した施設では 1 例は最初に発病した例の状況調査段階で有症状者がいてその検痰で、1 例は 1 か月後の胸部 X 線写真にて発見された。ツベルクリン反応（ツ反応）検査は 5 か所の特老と 1 か所の入院先病院の 29 歳以下職員で接触度が比較的濃厚な群に行い発赤径 30mm 以上を予防内服対象とした。予防内服対象となった特老は 4 か所ありそれぞれ 3, 4, 7, 5 人、1 か所の病院職員 3 人であった。5 か所以外に別の 1 か所の特老では職員の年齢制限なしで 1 回目ツ反応検査を行い、1~3 週以内に発赤径 29mm 以下の者にはもう一度行い職員のツ反応ベースライン値を把握した。39 歳以下で 1 回目の発赤径 40mm 以上の 3 人を予防内服対象として当事者に説明したが 3 人とも服用しなかった。他の医療機関で実施していた 1 人が予防内服を受けていた。5) 高齢者施設 23 か所に結核感染予防対策に関するアンケートを行い 21 施設から解答を得た。入所者の年 1 回胸部 X 線検査は 20 (95.2%) 高齢者施設で施行されていた。職員の二段階ツ反応検査がなされていたところはなかった。6) 啓発活動は平成 12 年 11 月から高齢者施設を対象として 5 回行い、個別の施設訪問は複数回行った。3 か所の施設にて職員の二段階ツ反応検査を行うこととなった。

[結語] 各事例に保健所と地域が協力して対処することにより対策が進展した。今後、高齢者施設とそれに関与する医療機関、行政との連携を密にして各地域に応じたさらなる対策の改善が望まれる。

sshishido@jata.or.jp

高齢者結核患者の早期発見方策の現状と課題

阿彦 忠之 (山形県村山保健所)

〔はじめに〕 結核は、地域全体としての蔓延度が低くなればなるほど、患者の発生は特定集団に偏在化を強める傾向がある。世界的にみると日本はまだ、結核の中蔓延国であるが、次の4つの偏在化が顕著となっている。つまり、①高齢者への偏在化、②大都市への偏在化、③結核発病の高危険因子を有する者への偏在化、及び④社会的・経済的弱者への偏在化である。特に高齢者への結核の偏在は、わが国の最大の特徴である。高齢者の結核の発見の遅れは、「感染の鎖」を若い世代へ引き継ぎ、結核の根絶 *elimination* を大幅に遅らせる要因となるので、その早期発見対策の推進は当面の重要課題といえる。

そこで本報では、山形県における高齢者結核の発見の遅れに関する構造分析、および各都道府県等で実施されている高齢者結核の早期発見方策の内容とその成果に関する評価を試み、高齢者結核の早期発見を促進するための具体的な提案を目指した。

〔方法および結果〕

1) 高齢者結核の「発見の遅れ」の分析

1999年7月の結核緊急事態宣言(厚生大臣)を受けて、同年8月に山形県で行った実態調査の資料を用いて分析した。調査対象は、山形県の全保健所における1998年新登録の菌陽性肺結核患者(結核確診例)138人。本調査の中から、高齢者結核の発見の遅れに関連する項目の統計資料を再解析し、発見方法や診断までの背景、及び早期発見に寄与する要因等を分析した。

対象者のうち70歳以上は68人(49.3%)、80歳以上(再掲)が25人(18.1%)であった。患者の背景としては、結核発病の高危険因子(悪性腫瘍、糖尿病、胃切除歴等)を有する者が70歳以上の高齢患者では明らかに高かった。対象者全体の発見方法では、有症状医療機関受診が68.1%、各種健診等(定期、個別、接触者)が31.9%であったが、80歳以上では有症状受診による発見が19人(76.0%)とやや多かった。

有症状受診による発見例94人の「発見の遅れ」を年齢階級別に分析した結果、80歳以上ではtotal delay 2ヶ月以上の者が半数以上を占め、他の年齢階級よりも遅れが目立った。特に「診断の遅れ」の影響が大きいと推定された。

一方、70歳以上で各種健診等により発見された患者は20人で、その内訳をみると、市町村の定期健診が10人と最も多かったが、個別健診(持病等がかかりつけの医療機関で定期的に胸部X線検査を受診)による発見例が7人もいたことも注目された。

高齢者結核の早期発見には、定期健診のほか、かかりつけ医の役割が大きくなっている。基礎疾患(特に結核発病の高危険因子)を有する高齢者に結核が偏在化する中で、彼らに対してかかりつけ医のもとでの定期的な胸部X線検査の受診を奨励し、有症状時の喀痰検査等の実施を地域の医療機関に徹底することが有効な早期発見方策になると思われる。

2) 地方自治体における高齢者結核の早期発見方策に関する実態調査

厚生労働省結核感染症課の協力を得て、2001年度の各都道府県・政令市における「結核対策特別促進事業」(国庫補助事業)の中で、高齢者結核の早期発見に関する事業を実施した自治体を把握した。該当する事業を実施していた自治体に対しては、実績報告書等の送付を依頼し、提供のあった報告書等を資料として具体的な事業内容を調査した。

2001年度に「寝たきり高齢者」に対する健診事業を実施していたのは、19自治体(11県8市)であった。また、高齢者施設(老人保健施設等)対象のモデル的健診事業については、16自治体(10県6市)で実施していた。

実績報告のまとめかたが自治体によって大きく異なるため、これらの健診事業の効果や効率に関する分析は難しいが、このような特別の健診事業の意義や実施上の問題点を考察して報告する予定である。

シンポジウムⅣ

DOTSの成果

座長 尾形 英雄（結核予防会複十字病院）

座長 山下 武子（結核予防会結核研究所）

結核対策の目的は結核患者を減らすことである。結核患者発見に始まり、発見された患者の治療成功率を上げ、患者から感染を受けた者には発病を予防するという一連の活動が行政の責任において展開されてきた。しかし、結核患者の偏在化により高齢者、社会的・経済的に恵まれない結核患者の治療失敗率・脱落中断率が増加し、平成9年には結核患者の増加が見られ、行政の対応が見直される時期にきた。そこで厚生労働省は「21世紀日本版DOTS」を推奨し各地で様々なDOTS事業が展開されている現状がある。

本シンポジウムでは、最も効率のよい「21世紀日本版DOTS」の開発に向かって4名のシンポジストに①複十字病院の院内DOTSの報告、②わが国では新し

い試みである間歇療法による調剤薬局との連携DOTS事業の紹介、③結核治療脱落中断に関わる因子についての疫学的解析、④国内の院内DOTSと地域DOTS事業について先進国4カ国の実際と比較検討を加えわが国独自の「21世紀日本版DOTS」の開発への提言など、それぞれの立場から研究成果のもとに新しい提言をいただき、結核研究所森亨所長の助言とともに、フロアーの皆様と熱い討議を行いたい。

結果、厚生労働省の「新しい結核対策の歩みをはじめよう」対策の見直しに向かって結核病学会総会における当シンポジウムからの提言ができることを期待したい。

IV-1

間欠療法をもちいた調剤薬局における外来間欠 DOT の試み

—世界の DOTS と日本の DOTS—

和田 雅子・溝口 國弘

結核予防会結核研究所

同 複十字病院

1997年には全世界に800万人が新たに結核を発症し、そのうち350万人は塗抹陽性結核であると報告されており、全世界人口の約3分の1が結核に感染していると推定されている。また耐性結核もいまや全世界的規模でおこっており、HIV感染者の結核とともに結核対策に重大な影響を及ぼしている。1994年にWHOが結核撲滅の対策としてDOTS戦略を掲げ、全世界に結核対策はDOTSでと呼びかけている。DOTS戦略の有効性は施設、地域のレベルから世界的規模で確認されている。2000年には全世界210カ国中148カ国が結核対策としてDOTSを採用している。しかし塗抹陽性の初回治療患者の27%しかDOTS下に発見されておらず、DOTS下で塗抹陽性患者の70%を発見するという目標を達成できるのは2013年になると推定されている。治療成功率はDOTS下では69%（アフリカ）～94%（西太平洋地域）、non-DOTSでは12%（南東アジア）～65%（西太平洋地域）と報告されている。またWHO/IUATLDが1994年から開始した薬剤耐性菌サーベイランスでは短期化学療法の普及率と耐性菌の頻度は逆比例していること、私的セクターで治療されている割合と比例していることが報告されている。

日本におけるDOTSの試みは東京都台東区を筆頭に大阪市、横浜市、川崎市、東京都新宿区等でそれぞれに創意工夫をこらしたDOTSを行い始めている。

結核複十字病院では初回治療患者の約5%が自己中断しており、予約日に外来受診しなかった患者には電話、手紙などで連絡して、さらに受診しない場合には保健所に連絡し保健婦の患者宅への訪問を要請しているが、中断率は減少しない。結核緊急実態調査から1,234例の持続排菌患者の持続排菌となった原因の38%は治療自己によるものであることが分かった。また健診で結核患者1人発見する費用は300万円と推計されていることから発見した患者を治癒させることは耐性獲得を避けることから対費用効果の点からも最も重要である。今回我々は調剤薬局におけるDOTシステムの構築と間欠療法の有用性と安全性を確認するために、複十字病院で入院し治療開始された初回治療肺結核症を対象として間欠療法をもちいた調剤薬局におけるDOTを試みにおこなった。薬剤師は薬の専門家であり、東京都内には結核の

診療ができる2,250軒の調剤薬局があることからDOTの担い手を調剤薬局の薬剤師に依頼した。対象はINH・RFP両剤に感受性があり、PZAを加えた4剤治療で開始された患者とした。胸部X線学会病型Iの例は再発率が高いことから除外した。治療方法は最初の2ヶ月間はINH、RFP、PZA、EBまたはSMを使用し、その後4ヶ月はINH、RFPを週2日調剤薬局で服用した。薬剤投与量はINH5mg/kg、間欠療法では15mg/kg、RFPは全期間10mg/kg、EBは25mg/kgとし最初の2ヶ月のみの投与とした。DOTS説明会を院内で開催し、その後アンケート調査を行い、DOT参加希望者を募った。参加希望者は自宅または勤務場所に近い調剤薬局を選択した。その調剤へ連絡し協力を要請した。患者退院前に調剤薬局の薬剤師が病院を訪問するか、来られない場合には説明に出向いた。薬剤師に対し結核の疫学状況や治療方法についての説明を行い、その後患者、調剤薬局薬剤師、研究担当医師、病院薬剤師、主治医、看護婦が面接し具体的に服用する曜日と時間を決めた。また患者へはDOTS NOTEを作成し、病状、治療内容、検査結果などを記載し、服薬の確認を薬剤師に記入してもらった。2001年6月から2002年8月まで治療開始した初回治療肺結核症は256例で、このうち229例が培養陽性、221例がINH・RFPに感受性、27例は胸部X線学会病型I型であった。残りの194例中PZAを加えた治療が開始されたのは155例でそのうち34例にDOTを行った。21例は治療終了した。副作用は2例にみられ、1例は軽度の肝機能障害、他の1例はフル症候群であったが、2例とも中止することなく間欠療法を行えた。DOTに参加した症例で現在まで中断例はなかった。DOTに参加しなかった121例中4例が治療中断していた。またDOT対象21例中1例が治療終了3ヶ月目に再排菌したが、薬剤感受性は保たれており、外来で再度INH、RFP、PZA、EBで再治療開始している。間欠療法は医療基準に導入されていないが、DOTを一般の患者へも普及するためには間欠療法を取り入れる必要が高いと考えられるので、その有効性と安全性を確認するためにさらに症例をかさねている。

IV-2

結核治療脱落中断に関わる因子についての疫学研究

木村 もりよ

(厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健統計課
疾病傷害死因分類調査室)

結核は、他の病気に比して社会と密接につながった病気である。日本では第二次世界大戦後、結核の大蔓延時期を迎えたが、社会経済の再興とともに患者数は減少してきた。しかしながら、近年結核は、経済状態の悪化に伴い、再興感染症として重要な健康問題となってきた。現在結核問題の中心は、高齢者と、社会的弱者である。その極端な例がホームレスであり、これは欧米でも日本でも際立って高い罹患率、致死率を示している。また、ホームレス、零細企業従業者、生活保護世帯、外国人労働者、建設現場の労働者なども結核のハイリスクグループである。

結核対策における大きな問題は、治療脱落・中断である。多剤耐性結核でない限り、結核は完治が困難な疾患ではない。が、最短の治療でも6ヶ月、複数の薬を服薬しなければならないこと、副作用の問題などから治療を完全に終了することはたやすいことではない。こうした治療が不完全になされたものからは、通常の抗結核薬に耐性を持つ、耐性結核が発生しやすい。結核患者が社会的弱者、身体的弱者に多発することから、これらの集団に多剤耐性結核が蔓延した場合は状況が最悪となる。我が国の平成3年から8年の6年間の平均治療成功率は79.9パーセントと、WHO到達目標の85パーセントに至っていない。故に、治療成功率を高めることは、結核対策の大きな課題である。

治療を完全にする方法としてDOT (直接監視下投薬)があり、WHOは現在ある最良の方法として世界各国に普及させている。我が国もDOTを平成12年より導入し、複数の医療機関で、成果をあげている。しかし、DOTを導入するだけで治療脱落失敗がなくなる訳ではない。前述したように、結核は社会とつながった疾患である。演者が行ったDOT導入以前の結核患者(塗沫陽性)における分析では、ホームレス、家族の支援、保健師の支援が、結核治療成功に関わる因子であった(未発表)。治療脱落中断に関する因子についての研究は、世界の中でも途上であり、今後ますますこの分野の研究が重要になってくると考える。

今回の研究においては、DOTが導入された、横浜市、川崎市、和歌山市の塗沫陽性結核患者症例について、治療脱落中断の因子分析を行った。分析した因子は、性、年齢、職業の有無、ホームレスの有無、家族の有無、過去の治療歴、保健師の関与、合併症、重症度、多剤耐性の有無である。これらの因子について、多変量解析を行い結果を報告する。

Email:kimura-moriyo@mhlw.go.jp

/IV-3

日本版 DOTS への提言

小林 典子 (結核予防会結核研究所対策支援部)

「日本版 21 世紀型 DOTS 戦略」の発表後、「発見した患者を治す」ために、連携を強化しながら確実な服薬支援「DOTS」に取り組む病院と保健所が増えてきた。各地で行われている DOTS の状況を明らかにしながら、効果的な DOTS のありかたについて検討する。

1) 院内 DOTS の現状

入院治療を受ける患者への服薬指導「院内 DOTS」の有効性に関する報告が相次いでいる。全国の結核病床を有する 416 施設に調査を実施した結果、174 病院 (回収率 50%) が院内 DOTS を実施していると回答を寄せた。しかし、院内 DOTS の対象、期間、服薬回数、関わる職員等、その方法や内容については各施設にばらつきがみられる。また、退院後の治療中断を防止するためには保健所との協力が不可欠であるが、組織的な連携構築に取り組んでいる施設はまだ少ない。院内 DOTS を普及するためのガイドラインの整備が急がれる。今回の調査および成果があったとされる施設の報告から、効果的な院内 DOTS の方法について検討を行いたい。

2) 保健所における DOTS の現状

現在、服薬の継続が困難とされる住所不定者やスラム居住者等を対象とした DOTS が大都市の保健所を中心に行われている。入院治療を行う病院、診療所、福祉機関と連携を強化しながら、退院後の服薬支援が継続されている。

一方、通常患者支援の延長として、DOTS に取り組む保健所もある。毎日保健師が服薬を見届ける方法の他、患者の実情にあわせた確認方法によって服薬支援を継続させ治療成功へ導いている。様々な工夫により実施されている服薬支援の方法を紹介

し、保健所における DOTS の可能性について検討を行いたい。

3) DOTS に関する保健所保健師の意識

院内 DOTS から確実に服薬を継続するためには、結核患者支援の主体である保健所保健師の役割が大きい。

しかし、当所の結核研修を受講した保健師へのアンケートでは、DOTS はホームレス等大都市の一部の患者への対策と考えている割合が高く、個々の患者の治療成功へ向けた服薬支援という認識は低かった。また、保健所が DOTS 事業を導入するにあたっての課題として、「保健師の意識改革」「保健所職員の理解とスタッフ間の協力・意思統一」をあげる者が多かった。90%を超える保健師が研修前と終了後では DOTS についての認識や考え方が変わったと回答したことから、研修等を通して DOTS の目的や意義を広めていく必要がある。

4) 低蔓延国の現状

オランダ・ドイツでは、自治体保健所に結核専門保健師を配置し患者の服薬支援を行う責務を課している。ノルウェー、スウェーデンを含めた低蔓延国における DOTS の取り組みを紹介し、これからの日本版 DOTS への示唆を得る。

以上を踏まえて、①大都市における住所不定者等に対する DOTS②診療所等の外来部門を利用する都市型の DOTS③地域の服薬支援者の協力を得ながら進める地方都市型の DOTS のモデルを示しながら、わが国における DOTS の効果的なあり方について提言を行いたい。

Email:kobayashi@jata.or.jp

〈イブニングシンポジウム〉

抗酸菌症治療におけるニューキノロン薬の役割

座長（東北大学加齢医学研究所） 渡 辺 彰

座長（川崎医科大学呼吸器内科） 二 木 芳 人

イブニングシンポジウム

抗酸菌症治療におけるニューキノロン薬の役割

座長 渡辺 彰 (東北大学加齢医学研究所)

座長 二木 芳人 (川崎医科大学呼吸器内科)

ニューキノロン薬の歴史は約20年前のノルフロキサシンの実用化に始まっている。もっぱらグラム陰性菌にのみ作用していたそれまでのいわゆるオールドキノロン薬の臨床適応は呼吸器にはなく、尿路系を中心としたものであった。しかしながら、肺炎球菌を含むグラム陽性球菌への抗菌活性の拡大と呼吸器を含む各臓器への優れた移行性を獲得したニューキノロン薬は感染症、特に呼吸器感染症の治療の歴史を大きく変えてきた。進歩の原動力は、上述の抗菌活性の拡大と優れた呼吸器移行性であったが、これまで適応のなかった領域へキノロン薬が大きく踏み込んだことを受けて、基礎・臨床を問わず研究者がさらなる適応の拡大を模索してきたことも大きな力であった。そして、その一つに抗酸菌症への適応拡大の模索がある。

多剤耐性菌が大きな問題となっている結核症はもちろんのことであるが、それ以上に治療薬剤の乏しい非定型抗酸菌症に対してニューキノロン薬に寄せられる期待はマクロライド薬の場合と同様に大きい。しかるに、ニューキノロン薬の抗酸菌症治療に対する評価は定まっているとは言えず、現時点における到達点と将来展望を本イブニングシンポジウムで示すことは、今後のこの分野の研究の発展に大きく寄

与するものであると共に、今総会の松島会長の意図を具体化するものであると考える。

シンポジウムでは4名の演者に研究成果を発表していただくことになった。最初の佐野先生からは、結核菌以外をも含む各種抗酸菌に対するニューキノロン薬の抗菌活性について紹介していただくが、開発中の薬剤をも含めて*in vitro*、*in vivo*の成績をお示しいただく予定である。次に、結核症と非定型抗酸菌症のそれぞれに対するニューキノロン薬投与について、佐々木先生と倉島先生の各施設での現状と問題点についてご報告いただく。すなわち、既にニューキノロン薬を含めた治療を実践している現状を紹介していただき、適応と実際の投与方法、臨床効果、安全性等について詳しく触れていただくが、問題点と対策についても触れていただく予定である。最後の和田先生からは3名の演者と共通する成績を紹介していただくと共に、抗酸菌症治療におけるニューキノロン薬投与の可否と展望について触れていただく予定である。

シンポジウムでは最後にディスカッションの時間を取る予定であるが、演者らが示した問題点と対策、将来展望についてフロアからの意見をも交えた積極的な議論を希望する次第である。

イブニングシンポジウムー1

抗酸菌に対するニューキノロン薬の抗菌活性

○佐野千晶, 佐藤勝昌, 富岡治明
(島根医科大学微生物・免疫学)

近年, 多くの fluoroquinolone が開発されて来っており, LVFX, CPFX, SPFX などのキノロンは, 米国を中心に多剤耐性結核などの難治性結核に対する併用療法に適用されている。最近では, STFX, GFLX, MXFX, STFX, GPFX, garenoxacin, gemifloxacin, WQ-3034, HSR-903, DQ-113 などや, MXFX と同様に 8 位に methoxy 基を導入し, gyrA 変異によるキノロン耐性菌に対する抗菌力を高めた PD 161148 などの開発が進められている。そこで今回は, 2nd-line の抗結核剤として期待されている新キノロン剤の抗酸菌に対する抗菌活性について基礎の立場から概説したい。

1. In vitro 抗菌活性

MIC 値を指標にした場合, STFX, GFLX, MXFX, SPFX が結核菌と MAC を含む遅育抗酸菌に最も抗菌力が強く, 次いで CPFX, LVFX, WQ-3034, OFLX, HSR-903 などの順になっている。これらキノロンは結核菌, *M. kansasii*, *M. fortuitum* に対する活性が強く, 結核菌に対しては, EB, CFZ, RFP+INH などの併用効果が認められるが, MAC に対しては MXFX, STFX, GFLX および SPFX を除いては余り有効ではない。なお, キノロンには基本的に他の抗結核薬との間に交差耐性は認められていない。また他の特記事項としては, グラム陽性菌に対する抗菌力に優れる WQ-3034 や HSR-903 の抗酸菌に対する抗菌力は LVFX よりも劣っており, グラム陽性菌に対する抗菌力と抗酸菌に対する抗菌力は常に連動するという訳ではない, 同じキノロン間では交差耐性があり, 薬剤耐性菌の出現が問題になっている, MBC/MIC 比は 2-4 であり, キノロン薬は比較的 bactericidal な活性が強いと言えるが, 他方, post antibiotic effect は RFP の 1/10 以下である, MΦ 内局在結核菌に対しては, rifamycin や INH との間に併用効果が認められるものの, 他方, マクロファージ (MΦ) 内局在 MAC 菌に対するキノロンの抗菌力は, rifamycin や CAM との併用で減弱する傾向があることなどが報告されている。付言するに, フィリピンでは多剤耐性結核患者よりの分離株の 51% は CPFX や OFLX に耐性であり, 特定の地域では 2nd-line drug としての適用もおぼつかなくなっている。演者らは最近, 結核菌や MAC による肺感染の初期の phase では, 感染菌は肺胞 MΦ のみならず II 型肺胞上皮細胞内に侵入し増殖することを in vivo の系で証明しているが, この II 型肺胞上皮細胞内に局在している結核菌に対するキノロンの抗菌作用は, MΦ 内局在菌に対するそれよりも有意に低下する傾向が認められており, 結核治療にキノロンを適用するに当たっては, このことも念頭に置いておく必要があるかも知れない。

2. In vivo 抗菌活性

LVFX, SPFX, OFLX, CPFX, MXFX, GFLX などには, 実験的マウス結核症を始めとする抗酸菌感染症に対して単独投与での治療効果が報告されており, 特に結核症には, SPFX, LVFX, MXFX, GFLX などが有効とされている。最近の報告では, GFLX と MXFX はマウス結核症に対してほぼ同等な治療効果を示すが, INH にはやや劣ることが報告されている。他剤との併用治療効果については, 実験的マウス結核症の系で, INH+RPT に MXFX を加えたレジメンが INH+RPT+SM のレジメンより優れた活性を有し, 治療終了後の再発率も低いことから, MXFX は SM の代わりに 1st-line drug になり得る可能性が指摘されている。これに関連して, GFLX+TH や GFLX+TH+PZA の組合わせに優れた併用効果が認められること, さらに, SPFX+KM+TH のレジメンが, 初回標準方式の治療に失敗した多剤耐性結核に有効であることが報告されている。他方, マウスでの非定型抗酸菌感染症に対する治療効果についてみると, *M. kansasii* 感染症に対しては OFLX や CPFX が, *M. fortuitum* や *M. chelonae* 感染症には STFX が有効であるとする報告が散見される。他方, MAC 感染症に対しては, 元来, その in vitro 抗菌力がやや低いこともあって, OFLX, SPFX さらには STFX などのキノロン薬ともあまり有効とは言えないようである。しかしながら, 最近, 実験的マウス *M. avium* 感染症の系で, MXFX が単独投与でも有意な治療効果を示し, EB との間には強い併用治療効果を示すことが報告されており, 8-methoxy キノロンにはある程度の in vivo 抗 MAC 活性が期待できるかも知れない。非定型抗酸菌症対策委員会による MAC 症に対する治療ガイドラインでは, アミノグリコシド (SM, KM または EVM), EB, RFP の 3 剤併用, またはこれに INH を加えた 4 剤併用に反応しない場合には, CPFX, SPFX, LVFX などの新キノロン薬を加えてもよいとされているが, この場合には MXFX や GFLX などの 8-methoxy キノロンが有効であろう。

以上, キノロンは一部の抗酸菌に対しては, かなり優れた in vitro および in vivo 抗菌活性を有しており, また, 経口投与下での良好な吸収性および組織・MΦ 内移行性といった優れた pharmacokinetics をその属性としている。また, キノロンの副作用は概して弱く, HIV 感染者などでの結核症の長期化学療法での多剤併用投与のレジメンにキノロンを加えることはかなり有意義であると言えよう。

本抄録に記した教室の成績の一部は, 斎藤肇前教授のご指導の下に得られたものであり, ここに謝意を表します。

E-mail: tomioka@shimane-med.ac.jp

イブニングシンポジウムー2

肺結核治療におけるニューキノロン剤投与の現状について

佐々木 結花 (国立療養所千葉東病院呼吸器科)

本邦の結核治療におけるニューキノロン剤の位置づけは、結核予防法における医療の基準に載らず、ニューキノロン剤の保険病名に「結核」は未収載であり、公認された治療薬ではない。しかし新薬開発が遅れている現状、世界的にニューキノロン剤の抗結核作用は評価されていることから、現実には多くの医師が治療レジメに用いていると推測される。今回、ニューキノロン剤の結核治療における位置づけ、投与の現状について、文献的検討も加えて報告する。

(1) 文献的検討

現在多くのニューキノロン剤が本邦で使用されている。ニューキノロン剤は互いに交叉耐性を有するが他抗結核剤と交叉耐性を有さず、細胞内、組織移行性は良好であり、結核菌に対し弱い殺菌力を有するが、単剤投与では薬剤耐性を数ヶ月で獲得する。WHOは1996年、多剤耐性結核に対する治療レジメにOFLX, CFX, CPMXを含め報告し、結核菌に対し弱いながらも殺菌作用を有し、他抗結核剤と併用することで有用であると位置づけしている。現在では、内服薬のみならず注射薬も開発されており、結核治療において重要な位置を占めることが予想される。

(2) 初回治療例のLVFX耐性状況

国立療養所千葉東病院呼吸器科において入院治療を行った初回治療菌陽性肺結核患者36例から入院時に得られた菌株についてLVFXの薬剤感受性試験を行った。LVFXの試験濃度は2000年に出された新結核菌検査指針に基づき1.0 µg/mlとした。36例全例に薬剤耐性を認めなかったが、同時に測定したLVFXを6ヶ月以上投与していた多剤耐性肺結核患者2例では耐性を認めた。

(3) ニューキノロン剤投与の実際

国立療養所千葉東病院呼吸器科に2000年、2001年に入院した肺結核患者708例(初回治療658例、再治療49例、慢性排菌者1例)について、ニューキノロン剤投与の現状について検討した。708例中何らかの理由でニューキノロン剤投与が行われた症例は180例(25.4%)であった。ニューキノロン剤投与が行われた原因は、「副作用によって当初開始された治療方式の変

更のため」が107例(59.4%)、「薬剤耐性判明により治療方式変更」が23例(12.8%)、「再治療で薬剤耐性が予想されるため」が10.6%、「合併症、内服不能から当初からニューキノロン剤を含めた治療を行った」が16例(8.9%)、「上記理由のうち2つ以上の要因があった」が15例(8.3%)であった。

(4) 全国国立療養所結核拠点病院アンケートから

ニューキノロン剤投与について全国国立療養所結核拠点病院にアンケート調査を行った。対象は52施設で、回答は33施設(63.5%)であった。33施設中30施設(90.9%)が結核治療においてニューキノロン剤を用いた経験があった。使用された経験のあるニューキノロン剤はLVFX, CFX, OFLX, SPFX, GFLXであった。初回治療時、他抗結核剤投与ではなくニューキノロン剤投与を行った理由は、「他抗結核剤による副作用の発現を考慮」が21例、「合併症の悪化を予想したため」が6例、「他抗結核剤の使用頻度が低く使い慣れない」が2例、「その他」が10例であった(重複あり)。ニューキノロン剤投与を行った経験があった30施設中ニューキノロン剤の投与を躊躇したことがあった施設は13施設で、その理由は「予防法に収載されていない」10例、「健康保険上病名に問題がある」が10例、「本邦でレジメが承認されていない」が8例、「ニューキノロン剤の薬剤感受性検査が汎用化されていない」が2例であった(重複あり)。「ニューキノロン剤は予防法公費負担対象内とすべきである」とする施設が30施設中25施設であった。

(5) まとめ

欧米では主として薬剤耐性結核に対しニューキノロン剤投与が行われている。本邦では結核患者に高齢者、合併症を有する患者が占める割合が高いという現状から、副作用発現あるいは合併症による抗結核剤投与中止を受けた投与が主であり、現在、副作用の少ない新薬の開発が遅れている現状から、ニューキノロン剤の投与はやむをえない状況である。しかし、薬剤耐性菌の出現が報告されているため、投与については何らかの制限を設ける必要があると考えられた。

e-mail : sasakiy@chibae.hosp.go.jp

イブニングシンポジウム-3

非定型抗酸菌症治療におけるニューキノロン剤投与の現状と問題点について

倉島篤行 (国立療養所東京病院臨床研究部)

1980年代に登場したnew quinolone (NQ)系薬剤は、結核菌に比較的優れた抗菌力を発揮することが認められ、今日多剤耐性結核化学療法に広く用いられているが、非定型抗酸菌症に対しても一定の抗菌力を持つと評価されている。

富岡などは、DNAプローブテストで同定された*M. avium* 20株と*M. intracellulare* 20株の7H11, および1%小川培地での感受性を検討し、7H11でのMIC 50はSPFXが1.56~6.25 µg/ml, CPFXが3.13~12.5 µg/ml, OFLXが12.5~25 µg/mlであったと報告し、new quinolonesに対しては*M. avium*の方が*M. intracellulare*より若干感受性が高かったとしている。

Fattoriniなどはヒトマクロファージ内でのAIDS合併MAC6菌株に対する各種薬剤のMICを検討し、SPFXは0.25~4 µg/ml, CPFXは0.5~8 µg/mlであったとしている。

臨床例ではJacobsonなどがAIDS合併MAC症でRFP, EBとCPFX (750mg/day) およびplaceboでのrandomized controled trialの結果を報告し、CPFX群は9例の内4例に1 log/ml以上の菌量減少が見られたが、placebo群では10例中菌量減少は0であり、有意にCPFX群が優れてるとしている。

肺MAC症では、quinolone系薬剤に注目した十分な検討報告は未だ見られていない。

国立療養所東京病院では1991年以降、非定型抗酸菌および耐性結核菌を主に、臨床分離株1151検体のNQ系薬剤(OFLX, LVFX, CPFX)に対する感受性を、それぞれ0.5γ, 2.0γ, 10γ含有キルヒナー培地にて検討してきた。

非定型抗酸菌990検体でのOFLX 2.0γでの感受性結果を下記に示す。

菌種	検体数	感受性数(%)
Total	990	204 (20.6%)
MAC	214	5 (2.3%)
<i>M. avium</i>	390	18 (4.6%)
<i>M. intracellulare</i>	103	0
<i>M. fortuitum</i>	44	37 (84.9%)
<i>M. kansasii</i>	104	93 (89.4%)
<i>M. szulgai</i>	16	5 (31.5%)
<i>M. chelonae</i>	10	0
<i>M. abscessus</i>	27	0

なお結核菌156検体でのOFLX2.0感受性件数は135検体(86.5%)であった。

この結果から見ると臨床投与量で達成可能と考えられる血中濃度2.0γにおいて、結核菌以外で現行NQ系薬剤が有用と推定される非定型抗酸菌菌種は*M. kansasii*, *M. fortuitum*と考えられた。

それ以外の菌種ではNQ系薬剤の役割は極めて限定されたものと思われる。

ここではSPFXについては検討していないが、河原などは*in vitro*の検討で一部のMACに対して、SPFXが良好な抗菌力を持っていることを指摘している。

また、最近市場に登場した新たなNQ系薬剤は非定型抗酸菌に対してもかなり良好な抗菌力を有すると報告されており、一部は有用性を期待できるかと思われる。

しかし、既述のFattoriniのヒトマクロファージ内の検討ではSPFXはMAC菌株5株の内3株に対しては単剤で極めて強い抗菌力を発揮しているが、他の2株に対してはあまり有効でなく、SPFXは臨床例でも同様に、その菌株に合致する場合はかなり有効であるが、そうでない場合は効果を期待できない印象を持たせられる。

Email:krsm@Tokyo.hosp.go.jp

イブニングシンポジウムー4

抗酸菌症治療におけるニューキノロン薬の可否と展望

和田光一・桶谷典弘・桑原克弘（国立療養所西新潟中央病院内科）

抗酸菌症治療にニューキノロン薬を使用することは、(1)本邦では十分な有用性を示す成績が集積されていない。したがって、(2)保険上の適応が認められていない。(3)ニューキノロン薬は従来の抗結核薬に比し高価で、抗酸菌治療は長期間におよぶことも多いので、経済的に不利であり、(4)ニューキノロン薬耐性菌が多く出現する可能性がある。などの問題点がある。

しかし、結核治療においては多剤耐性結核症例、従来の抗結核薬が副作用などで使用できない症例などで多く使用され、有用性が確認され、極めて重要な薬剤となっている。一方、非定型抗酸菌症の治療では、非定型抗酸菌の起炎菌、病型が各種あり、そもそも治療が困難なことが多く、ニューキノロン薬の有用性については不明なことが多い。今回、私達の施設の成績を述べながら、抗酸菌症治療におけるニューキノロン薬の可否と展望について述べたい。

1. 結核

最近5年間の評価可能であった入院例733例のうち、101例(13.8%)でニューキノロン薬が使用されていた。平均年齢は66.1才で、高齢者で多く使用されていた。使用理由は耐性株のため19例、副作用のため61例、耐性+副作用6例、その他15例であった。ニューキノロン薬は大多数でレボフロキサシン(LVFX)が使用されていた。薬剤感受性試験では、大多数の結核菌がLVFXに感性であった。ニューキノロン薬単剤で治療された症例は6例、2剤併用は26例であった。単剤例の予後は、死亡2例(いずれも耐性結核)、除菌、退院4例であった。ニューキノロン薬使用例全体の予後は死亡8例、除菌、退院93例(うち手術2例)であった。ニューキノロン薬の使用は、一般的な結核治療が困難な症例を対象に行われていることを考慮すると、

良好な成績であると考えられる。

本学会においても、結核に対するLVFXのブレイクポイントを設定しており、標準治療が不可能な結核症例には、使用を認めている。ニューキノロン薬は安全性も高く、今後耐性結核、標準的な結核治療が不可能な症例などに使用されるであろう。

2. 非定型抗酸菌症

非定型抗酸菌症は病態がそれぞれ異なり、治療期間、罹病期間も長く、ニューキノロン薬の評価は極めて難しい。当院で検討した非定型抗酸菌症365例のうち、168(46%)でニューキノロン薬が使用されていた。このうち、初回から使用した症例は93例(25.4%)であった。初回からニューキノロン薬を使用した群の呼吸不全の発症率は13.9%、死亡は4.3%、排菌の一時停止は25.8%、胸部写真の改善は37.6%で、初回未使用群(272例)と全体的に差がなかった。しかし、一般に重症例にニューキノロン薬は使用されることが多く、評価は難しい。非定型抗酸菌症で最も問題となる空洞あるいはブラ形成の大量排菌例では、RFP、EB、CAM、ニューキノロン薬を併用しても、除菌は難しい。また、近年多い超高齢者の少量排菌例では、ニューキノロン薬は不要であろう。ただ、ニューキノロン薬を併用することにより、重症化を防ぎ、延命が得られるかどうかについては、はっきり評価はされていない。この効果を期待して使用するとなると、使用期間が大きな問題となる。2年以上にわたって使用することは難しい。初期、極期あるいは手術前後で短期間使用することは検討すべきかもしれない。現在、非定型抗酸菌の薬剤感受性試験が行える検査法も普及しているが、これらの検査法にも問題がある。精度を高めて検討すべきであろう。

〈要 望 課 題〉

演題番号： 1 ～ 35

	演題番号
I. 化学療法 1 ～ 3	1 ～ 17
II. 非結核性抗酸菌症の易感染性宿主	18 ～ 24
III. 液体培地を用いた抗酸菌検出法	25 ～ 30
IV. 非結核性抗酸菌症の外科的治療	31 ～ 35

1

新規抗生物質 caprazamycin-B の
抗結核薬としての可能性

第 1 報：単離・精製と構造活性相関

○ 五十嵐雅之・中川直子・浜田 雅・竹内富雄
(微生物化学研究会 微生物化学研究所)

[目的] 微生物の代謝物より抗酸菌に有効な抗生物質の探索を行った。その過程で放線菌 *Streptomyces* sp. MK730-62F2 株が新規抗生物質 caprazamycin 類 (CPZs) を生産することを見いだした。本報では、CPZs の単離・精製、構造および生物活性について報告する。

[方法] CPZs の精製は *Mycobacterium vaccae* (ATCC 15483) および *M. smegmatis* (ATCC 607) に対する抗菌活性を指標に行った。生産菌株の培養液および菌体メタノール抽出液より ダイアイオン HP20、シリカゲルカラムクロマトグラフィーおよび HPLC により CPZs を精製し A、B、C、D、E、F および G の計 7 化合物を単離した。得られた化合物の物理化学的性質および各種スペクトルデータの解析より CPZs の構造を決定した。抗酸菌に対する MIC 値は、寒天培地を用いた平板希釈法により測定した。

[結果] 4 リットルの培養液より caprazamycin A、B、C、D、E、F および G をそれぞれ 17.9、33.5、5.6、16.1、144、19.7、9.0 mg 得た。主成分である caprazamycin B (CPZ-B) は、分子式 $C_{53}H_{87}N_5O_{22}$ (MW: 1145) の新規核酸系抗生物質であること、および、他の CPZs は側鎖部分の長さが異なることが判明した。*M. vaccae* および耐性株を含む *M. smegmatis* に対する CPZs の MIC 値は、それぞれ 0.39~0.78 および 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ だった。CPZ-B の *M. tuberculosis* H37Rv と Kurono 株ならびに *M. bovis* Ravenel 株に対する MIC 値は いずれも 3.13 $\mu\text{g/ml}$ だった。

[結論] *Streptomyces* sp. MK730-62F2 株の培養液より新規抗生物質 CPZs を見いだした。主成分 CPZ-B は、結核菌を含む抗酸菌に対して優れた抗菌力を示した。抗酸菌に対する MIC 値の比較の結果、CPZs の側鎖の長さの差異は抗菌活性に影響しないものと考えられた。また CPZs は *in vitro* で各種抗結核薬から耐性誘導した菌に対しても抗菌活性を示したことから、本物質は既存薬とは異なる作用機序を有するものと考えられる。

igarashim@bikaken.or.jp nakagawan@bikaken.or.jp
hamadam@bikaken.or.jp takeuchit@bikaken.or.jp

2

新規抗生物質 caprazamycin-B の
抗結核薬としての可能性

第 2 報：試験管内 *in vitro* 抗-抗酸菌活性

五十嵐雅之・服部聖子・浜田 雅 (微生物化学研究所)
○ 土井教生 (結核予防会 結核研究所)

[目的] Caprazamycin-B (CPZ-B) の抗菌スペクトルおよび 抗結核菌活性 と *M. avium-intracellulare* complex (MAC) に対する抗菌活性を測定し、CPZ-B の抗酸菌治療薬としての可能性について追究する。

[方法] 菌株：(1) 一般細菌：Gram (-) 桿菌 *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. sonnei*, *Salmonella enteritidis*, *Proteus vulgaris*, *P. mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, Gram (+) 桿菌 *Bacillus subtilis*, *B. cereus*, *Corynebacterium bovis*, Gram (+) 球菌 *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, 他。(2) 結核菌：H37Rv 株を含む薬剤感受性の結核菌臨床分離株 22 株 (DS-M)、多剤耐性の結核菌臨床分離株 12 株 (MDR-M)。(3) MAC：*M. avium* 血清型 4 型 10 株、8 型 23 株、*M. intracellulare* 血清型 16 型 17 株；計 50 株。薬剤：CPZ-B、rifampicin (RFP)、clarithromycin (CAM)。測定法：7H10 寒天培地による平板希釈法で各菌株の MIC 値 ($\mu\text{g/ml}$) を測定した。

[結果] <抗菌スペクトル> CPZ-B の Gram (-) 桿菌に対する MIC₉₀ は 50~100 以上、Gram (+) 菌に対する MIC₉₀ は 1.56~12.5。<抗結核菌活性> DS-M と MDR-M に対する CPZ-B の MIC₉₀ はともに 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 。<抗 MAC 活性> 血清型 4、8、16 型の MAC 臨床分離株に対する CPZ-B と CAM の MIC₉₀ はそれぞれ 50; 25、25; 25、12.5; 6.3。MAC 菌株 50 株全体に対する CPZ-B と CAM の MIC₉₀ はともに 25 $\mu\text{g/ml}$ だった。

[結論] CPZ-B は MDR-M を含む結核菌株および MAC 菌株に対して特異的な抗菌スペクトルを有しており、Gram (+) の一部の菌種にも活性を示すが Gram (-) 桿菌には無効である。CPZ-B の抗結核菌活性は RFP (DS-M に対する MIC₉₀: 0.32) よりも劣るが、CPZ-B は RFP 耐性の MDR-M に対しては DS-M と同様に有効である。難治性の MAC 慢性感染症例から高頻度に分離される血清型 4、8、16 型の各菌株に対する抗菌活性の比較では CPZ-B は CAM と同等の MIC 値を示した。

igarashim@bikaken.or.jp hattoris@bikaken.or.jp
hamadam@bikaken.or.jp ndoi@jata.or.jp

新規抗生物質 caprazamycin-B の
抗結核薬としての可能性

第3報：体内動態と *in vivo* 治療効果

五十嵐雅之・増田 徹・浜田 雅（微生物化学研究所）

○ 土井教生（結核予防会 結核研究所）

〔目的〕 Caprazamycin-B (CPZ-B) の *in vivo* における吸収性と体内動態を調べ、CPZ-B の最適な投与経路を決定する。次いで、実験的マウス結核菌感染モデル系を用いた短期治療実験によって、CPZ-B の *in vivo* 治療効果および細胞毒性について検討する。

〔方法〕 <体内動態> マウスに対し、経口、皮下、尾静脈、経気道の4種類の経路で CPZ-B を投与後、0、30分、1、2、4、6、24 時間後の血清中濃度 ($\mu\text{g/ml}$) を HPLC 法で測定し、経時変化を追跡した。<治療実験> 結核菌 H37Rv 株 10^6cfu/mouse を経気道的に BALB/c ♀マウスに肺感染させ、感染7日目から12日間連続で CPZ-B を diethyl ether 麻酔下のマウスに点鼻投与 ($25\mu\text{l/mouse/d.}$) した。投薬用量は0(陽性対照)、0.5、1.5、5mg/kg-mouse/d. の4群 (各 $n=4\sim6$)、治療終了後2日目のマウス肺・脾臓を秤量後、7H10 寒天平板培地で臓器内菌数 (cfu) を培養算定した。<病理学的検索> 4群の比較実験系：感染-治療 (5mg/kg/day)、非感染-治療、感染-非治療、非感染-非治療 (各 $n=4\sim6$) 各群のマウス肺、肝臓、脾臓について hematoxylin-eosin 染色と Ziehl-Neelsen 染色で組織標本を作製し、細胞毒性の有無を検索した。

〔結果〕 <体内動態> 経気道的な肺内注入の経路において CPZ-B は最も優れた long-lasting な経時的推移を示した。<*in vivo* 治療効果> 点鼻投与による短期治療実験で CPZ-B は用量依存的に肺内 cfu を減少させた。<病理学的所見> 感染-治療群では感染-非治療群に比べ明瞭な治癒所見が認められた。感染-治療群、非感染-治療群ともに非感染-非治療群とほぼ同等の組織所見を示し、CPZ-B による細胞毒性等の病理学的変化は認められなかった。

〔考察と結論〕 抗結核薬の噴霧吸入は、経口投与に比べて、肝臓で惹起される諸種の副作用を軽微に抑え、しかもわずかな投薬用量で高い治療効果が得られる可能性がある；上述の CPZ-B の結果は噴霧吸入という投薬経路による抗結核薬の新たな可能性を示唆している。

igarashim@bikaken.or.jp hamadam@bikaken.or.jp
masudat@bikaken.or.jp ndoi@jata.or.jp

抗菌薬とマクロファージ内殺菌メカニズムとの相互作用に関する研究 (I)：諸種抗菌薬の活性酸素、活性酸化窒素分子種の抗MAC活性に及ぼす阻害作用

○佐野啓介（島根医科大学微生物・免疫学教室，島根医科大学耳鼻咽喉科学教室）清水利朗・佐藤勝昌・佐野千晶・富岡治明（島根医科大学微生物・免疫学教室）

〔目的〕 種々の抗菌薬が抗酸菌に対するMΦ殺菌メカニズムとの間にどのような相互作用を及ぼし合うのかについては不明な点が多い。そこで今回は、諸種の抗菌薬が活性酸素(ROI)や活性酸化窒素(RNI)の抗MAC抗菌活性に対して及ぼす影響について検討した。

〔方法〕 (1)供試菌：MAC N-444株。(2)ROI依存性殺菌系：ROI単独では抗MAC活性は認められないので、今回は、供試菌を $\text{H}_2\text{O}_2\text{-Fe}^{2+}\text{-halogenation}$ 系で 37°C 、2時間処理した場合の殺菌作用を測定した。(3)RNI依存性殺菌系：供試菌をacidified NaNO_2 で 37°C 、2時間処理した場合の殺菌作用を測定した。(4) $\text{H}_2\text{O}_2\text{-halogenation}$ 系でのHOCl生成： $\text{H}_2\text{O}_2\text{-halogenation}$ 系でのluminolを増感剤とする化学発光を指標として測定した。(5) $\text{H}_2\text{O}_2\text{-halogenation}$ 系によるハロゲン化反応：halogen acceptor 基質monochlorodimedone (MCD)のハロゲン化反応に伴う OD_{278} 値の低下を指標として測定した。

〔結果と考察〕 (1) $\text{H}_2\text{O}_2\text{-halogenation}$ 系に各供試抗菌薬を $10\mu\text{M}$ で添加したところ、RFP, RBT, INH, CFZには $\text{H}_2\text{O}_2\text{-halogenation}$ 系の殺菌活性に対する強い阻害作用が、CPFX, LVFX, SPFXなどのキノロン薬やCSには弱～中等度の阻害作用が認められたが、CAM, EB, SM, KM, PZAにはそうした阻害活性は認められなかった。なお、供試抗菌薬を Cmax 濃度で加えた場合にも同様な成績が得られている。(2)RNIの殺菌活性発現に対しては何れの抗菌薬とも有意な影響を及ぼさなかった。(3) $\text{H}_2\text{O}_2\text{-halogenation}$ 系でのHOCl生成反応に対しては、RFP, RBT, INH, LVFXが強い阻害作用を、CAM, PZAが弱い阻害作用を示したが、その他の薬剤にはこうした阻害活性は認められなかった。(4)MCDのハロゲン化反応に対する供試抗菌薬の及ぼす作用については、CAMでは阻害活性が強まり、他方キノロンでは阻害作用が弱まった以外は上記の場合と同様の成績が得られた。以上、RFP, RBT, INHは、 $\text{H}_2\text{O}_2\text{-halogenation}$ 系のHOCl生成反応やハロゲン化反応の阻害作用を示すことにより、ひいては $\text{H}_2\text{O}_2\text{-halogenation}$ 系の抗MAC抗菌活性に対する阻害作用を及ぼすものと考えられる。

6種のニューキノロンのCiprofloxacin耐性結核菌に
対するin vitro活性

○斎藤 肇（広島県環境保健協会）倉岡敏彦（国家公務員共済組合連合会吉島病院）

〔目的〕先に我々は6種のニューキノロンのciprofloxacin感受性結核菌に対するin vitro抗菌活性について報告した（H.Saito:ICC, S11.05, 2001）。今回はciprofloxacin耐性結核菌について同様の検討を行う。

〔方法〕供試菌：わが国の13病院から分与を受けた58株並びに研究室保存4株の計62株。供試薬剤：ciprofloxacin (CPFX), sparfloxacin (SPFX), levofloxacin (LVFX), moxifloxacin (MOFX), gatifloxacin (GFLX) および sitafloxacin (STFX)。各薬剤の0.1N NaOHによる10mg/ml液の2倍遞減希釈液含有(0.1~50 μ g/ml)並びに非含有(対照)7H11寒天の5ml宛を4分画シャーレに分注した。MIC測定法：7H9プラス中37℃, 7日培養菌をOD₅₄₀=0.2に調整し, その希釈液の0.1mlを薬剤含有並びに対照培地に, また10⁴希釈液の0.1mlを第2の対照培地に接種(CFU=60~150/ml)し, CO₂ふらん器中37℃, 3週間培養した。そして, 薬剤の最小菌発育阻止濃度をMICとし, 供試菌株の50%を阻止するMICをMIC₅₀, 90%を阻止するMICをMIC₉₀で表した。

〔結果〕(1)CPFX耐性結核菌(CPFX MIC₅₀≥6.25 μ g/ml)に対するMIC₉₀はGFLXが最も低く(3.13 μ g/ml), 次いでSTFXおよびSPFX(6.25 μ g/ml), MOFXおよびLVFX(12.5 μ g/ml), CPFX(>50 μ g/ml)の順であった。(2)因みにCPFX感受性菌(CPFX MIC₅₀≤3.13 μ g/ml)99株に対するMIC₉₀はGFLX, STFX, SPFXおよびMOFX(0.39 μ g/ml), LVFX(0.78 μ g/ml), CPFX(1.56 μ g/ml)であった(H.Saito:ICC, S11.05, 2001)。(3)CPFX耐性菌に対するMIC₉₀の累積感受性分布からみた抗結核菌活性の強さはGFLXはSTFXに、SPFXはMOFXに、またLVFXはCPFXに近似していた。因みにCPFX感受性菌に対する各薬剤のMIC₉₀の累積感受性分布からみた抗結核菌活性の強さはCPFX耐性菌におけるとほぼ同様であった。

〔考察と結語〕供試キノロン中現在わが国で臨床適用になっている薬剤のうちGFLXはCPFX感受性並びに耐性結核菌に対して最もすぐれた抗菌活性を有し, かつ血清到達濃度はそれらのMIC₉₀をカバーするものであり, 多剤耐性結核の治療に用いうることを示唆するものである。

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

当院における肺結核クリニカルパス作成の試み

○藤山理世・多田公英・納谷玲子・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）西口 光・山本 剛・阪下哲司（西神戸医療センター中央検査部）

〔目的〕神戸市のDOTS事業の一環として2001年6月、院内DOTSを開始した。その後当院は市内唯一の結核病床を持つ病院となり、また総合病院の中の結核病棟で隔離の問題を有する反面、様々な合併症の治療も可能で、一層紹介患者数が増加した。そのため病床の有効活用と標準治療の徹底を目指し、排菌結核患者の現状を調べ肺結核症のクリニカルパスの作成を試みた。

〔方法〕2001年6月の院内DOTS開始から1年間の排菌病棟入院患者205名の入院期間、副作用、合併症、薬剤感受性等を調べた。

〔結果〕2001年6月1日から2002年5月31日の間の排菌病棟入院患者は205例。男性143例、女性62例。年齢16~91歳、平均59.8歳。うち4例は再治療。2例は重篤で投薬不能。16例が非定型抗酸菌症。41例は副作用で休薬。16例はRFP or INHに耐性。合併症は糖尿病が最多で32例。4例は他疾患と判明。5例は合併症で治療継続不能。入院期間は全体では4~249日、平均87.1±42.3日。95例で90日以内。副作用41例では99.2日、22例で90日以内。耐性16例では平均108.4日、7例で90日以内。糖尿病合併32例では108日、90日以内は8例のみ。パスでは保険の問題もあり、入院期間は90日に設定し、結核予防会の指針に則した標準治療、検査を行い、患者の生活面では治療開始2週間以内、3~4週、5週目以降の3段階にわけ、行動範囲、指導内容等を見直した。1)非定型抗酸菌症、2)副作用で休薬、3)RFP or INHに耐性、4)合併症で服薬不能、5)他疾患、6)3ヶ月で排菌停止しない、7)事故退院をバリエーションの発生とした。DOTS後1年間の205例でみると、199例がパスに該当し、1)16例、2)41例、3)16例、4)5例、5)4例、6)27例と多数のバリエーション発生となる。

〔考察〕入院期間の短縮と標準治療の徹底のためパスの作成を試みているが、バリエーションの発生多数が予想され、さらなる検討が必要である。

4剤併用療法の安全性に関する調査

○近藤直樹（国立国際医療センター薬剤部） 田路章博（城西大学大学院臨床医学講座） 濱 敏弘・和泉啓司郎・豊田恵美子・工藤宏一郎（国立国際医療センター薬剤部）

【目的】

結核治療における4剤併用による初期強化短期化学療法（4剤併用療法）は、有益な治療法として国際的に認められており、またその安全性に関する調査はこれまで幾つか報告されている。国立国際医療センターでは、これまで4剤併用療法による安全性の調査を十分に行っていなかったが、服薬指導を通して当センターにおける4剤併用療法の安全性に関する調査・分析を行った。

【対象・方法】

2001年6月～2002年9月までに当センター結核病棟において服薬指導を実施した肺結核患者334例（肺結核疑いを含む）のうち、4剤併用療法を実施された264例（79.0%）を対象とし、4剤併用療法中止例の調査・分析を行った。

【結果】

当センターにおける4剤併用療法の実施率は79.0%であった。そのうち、4剤併用療法の途中中止症例は20.5%（54例）であり、その内訳は副作用発現によるものが70.4%（38例）、非定型抗酸菌症判明によるものが9.3%（5例）、耐性結核菌判明によるものが7.4%（4例）、その他が13.0%（7例）であった。また、副作用発現により抗結核薬の全て又は一部を中止した38例は、4剤併用療法を施行された患者全体の約15%であった。また、副作用発現日までの平均日数は抗結核薬の投与開始から22.1日であり、抗結核薬の投与中止日までの平均日数は30.9日であった。

【結論】

今回の調査結果より、4剤併用療法に対する安全性確保について薬剤師としてどのような点に留意する必要があるのかをはじめ、当センターにおいて検討されている退院基準の見直しや、DOTの普及・定着に対して、有益な知見を提供することができたと考える。

抗結核薬による白血球減少症と無顆粒球症

○宍戸雄一郎・益田公彦・馬場基男・田村厚久・永井英明・長山直弘・赤川志のぶ・川辺芳子・町田和子・倉島篤行・四元秀毅・毛利昌史（国立療養所東京病院呼吸器科）

【目的】 RFP、INHを含む化療による白血球減少症の頻度と特徴について後ろ向きに検討する。

【対象】 1987～1988, 1991～1992, 1996～2000年に当院に結核で入院し、化療を受けた患者のうち化療前、および化療2ヶ月以内に少なくとも2回血液検査を受けた1425名（男1051名、女374名）の患者。

【方法】 白血球減少症は以下のように定義した。1）化療前WBC \geq 4000/mm³のものが $<$ 3000/mm³となる。2）化療前4000 $>$ WBC \geq 3000であっても1000以上低下する。これらの頻度を性別、年齢階層別に検討し、化療開始後白血球減少症出現までの期間と化療を中断する必要のあった者の割合を調べた。

【結果】 白血球減少症の男女における頻度はそれぞれ11/1051（1.06%）及び24/374（6.86%）（ $P<0.0001$ ）であり、男性 10～19才 0/17（0%）、20～29才 0/147（0%）、30～39才 0/133（0%）、40～49才 2/159（1.26%）、50～59才 1/242（0.41%）、60～69才 2/165（1.21%）、70～79才 1/117（0.85%）、80以上 5/71（7.04%）
女性 10～19才 0/11（0%）、20～29才 0/147（3.26%）、30～39才 3/45（6.67%）、40～49才 2/28（7.14%）、50～59才 5/66（7.58%）、60～69才 4/44（9.09%）、70～79才 4/48（8.33%）、80以上 3/40（7.5%）で、20才～79才において女性の方に頻度が高かった。化療開始から白血球減少症出現までの期間は平均 \pm 標準偏差53 \pm 35日（7～150日）であった。2例に無顆粒球症が出現、化療中止した。HRE例とHREZ例であった。

【結論】 抗結核薬による白血球減少症は男性では約1%、女性では約7%に出現し、これらの中には無顆粒球症となる例もあるため注意を要する。

HCV陽性結核患者治療中の肝障害の検討

○奥野元保・斉藤 博（県立愛知病院呼吸器内科）

【目的】結核治療で最も問題となる副作用は肝障害であるが、HCV陽性者は抗結核剤による肝障害を起こす頻度が高いといわれている。今回、当院におけるHCV陽性結核患者治療中の肝障害について検討する。

【対象と方法】1996年1月から2002年9月までに当院で治療開始し、2ヶ月以上経過が追跡できた35人のHCV陽性結核患者治療中の薬剤性肝障害について、肝障害の重症度、薬剤中断・中止の有無、転帰についてretrospectiveに検討した。

【結果】35人のうち肝硬変例は7人で、全員がHREで治療開始した。治療を継続できたのが2人、肝不全にて治療中断後再開可能例が2人あり、3人は死亡された。死因は食道静脈瘤破裂が2人、肝不全が1人だった。

慢性肝炎4人のうち2人はHREZで治療され完了した。HREで治療した2人のうち1人は、薬剤アレルギーによる発熱で治療中断したが、残りの1人は治療継続できた。

慢性肝障害が明らかでない24人のうち、80才以上の7人全員がHREで治療された。1人はGPT上昇でHREを一時中断したが再開可能であった。残り6人は治療継続可能であった。

79才以下で慢性肝障害が明らかでない17人のうち8人がHREZで治療され、うち1人がGPT上昇のためPZAのみが中止されたが、残りの7人は2ヶ月間HREZを投与できた。HREで治療された9人のうち2人はGOT/GPTが上昇しHREを一時中断したが再開可能であった。肝硬変例を除けばGOT/GPTが150 IU/l以上に上昇した薬剤性肝障害は3例で（うち2例は一時中断）、肝障害例は全例HREで治療された患者であって、肝障害による症状は認めなかった。

【考察】HCV陽性結核患者治療中の肝障害は、PZA投与の有無で差は認めなかった。しかし、HCV陽性で慢性肝障害が明らかでない79才以下の患者でも、17人中3人(17.6%)がGOT/GPTが150 IU/l以上に上昇しており、以前当院で検討したHCV陰性の治療前肝機能正常者の肝障害の頻度10.7%より多くみられた。

肺結核における栄養学的側面と
初回短期化学療法について

○町田和子・川辺芳子・鈴木純子・益田公彦・馬場基男・田村厚久・永井英明・長山直弘・赤川志のぶ・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】低栄養および糖尿病は結核の発病リスク要因であり、また早期死亡や重症化など結核治療に影響する重要な因子である。一方PZA加初回短期強化療法(化療A)は標準治療の主軸となりつつある。そこで結核と栄養療法、低栄養または糖尿病と化学療法についてのアンケートを行った。さらに2002年6月-11月当院新入院の初回治療例の栄養評価と栄養療法、低栄養例と糖尿病例における化療Aの実施状況を検討した。

【方法】アンケート対象は、当院呼吸器科医師、国立療養所化学療法研究会研究担当者、都内の主要な結核入院施設医師38名。アンケート内容は、1)低栄養の患者の栄養療法併用の有無と栄養補助の内容、2)栄養療法を行う基準、3)血清アルブミン2.5g/dl以下でも積極的に化療Aを実施するか、4)糖尿病合併患者の初回治療は化療Aを第一選択とするか、その場合の治療期間、であった。当院例の栄養評価はBMI、血清アルブミンなどにより行った。

【結果】低栄養患者の栄養療法を積極的に実施しているのは31名で、その内容は、補助食品28名、食事処方の工夫9名、栄養士の積極的な参加8名、IVH3名であった。栄養療法の適応基準は、血清アルブミン2.5g/ml以下20名、3以下2名、食事摂取量や食欲等から総合判断する11名であった。次に“血清アルブミン2.5以下でも化療Aを行う”と、25名が回答し、その化療期間は6ヶ月が21名、9ヶ月が3名であった。糖尿病合併群の化療については、化療Aを第一選択とするのが36名であった。その治療期間は、9ヶ月が27名と最も多かったが、6ヶ月6名、12ヶ月3名がこれに次いだ。なお当院例の検討は進行中である。

【考察および結論】低栄養患者の栄養療法は積極的に実施され、補助食品使用が多かった。低栄養例でも糖尿病合併例でもPZA加初回短期療法が第1選択とされたが、化療期間は前者では6ヶ月、後者では9ヶ月が最も多かった。しかし今後これらの症例において、栄養状態の改善度、副作用、治療の継続率、治療中の病巣進展、菌陰性化の遅延、再発などの検討も必要である。

Mycobacterium haemophilum皮膚感染症の一例

—主としてその細菌学的方面について

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

〔目的〕世界における**M. haemophilum**感染症は約70例に及ぶが、わが国ではEndoら(2001年)により報告されたAIDS患者に併発した1症例のみである。今回われわれはその第2症例を経験したので、主としてその細菌学的方面について報告する。

〔症例〕53歳男性。2001年3月中旬、左足背中央部に疼痛、紅斑、腫脹を生じ、他医で切開、抗生物質投与を受けたが改善せず、大阪北野病院皮膚科(戸田憲一、松本いづみ医師)で受診。病巣(24×18mm)はドーム状に隆起、中央部は潰瘍化し、その皮膚組織の塗抹染色標本には多数の抗酸菌が検出されたが、小川培養(25°, 37°C)、結核菌群およびトリ型菌群各PCRは陰性(臨床検査部細菌室松尾清光技師)。MINO投与により病変部は平坦になり、残存部組織(培養①)を全摘した。その後再び術痕部に隆起状病変(培養②)を生じ、更に同側鼠蹊部の少し下方の皮膚に鶏卵大、紅色の硬結を生じ生検(培養③)したが、その抜糸時排膿(培養④)がみられた。患者のCD4⁺T細胞は著しく減少し、細胞性免疫能の低下がみられたが、HIV1・2抗体は陰性であった。

〔細菌学的検査〕上記4検体(①~④)について北野病院での抗酸菌培養成績は以下のようであった。分離培養はMGIT960で37°C、4~12日で陽性。分離菌は37°Cで7H11培養陰性、MycoBroth培養陽性。MycoBroth培養菌は羊血液寒天平板に25°Cで4週間、37°Cで3週間てR型、扁平、灰白色の集落を形成、7H11平板には発育しなかったが、X-factor stripのマウントによって37°C、2週間後にその周辺にR型集落のsatellite発育が見られた。われわれは上記の培養成績を追認(ただし、培養温度は30°Cと37°C)すると共に、クエン酸鉄アンモン(15mg/ml)あるいはヘミン(60μM)加7H11平板でも発育することを明らかにした。ナイアシンテスト、硝酸還元、ウレアーゼ、Tween80水解、68°Cカタラーゼ、酸性フォスファターゼは陰性、中性紅反応、ニコチンアミダーゼ、ピラジニアミダーゼは陽性であった。

〔総括的結辞〕分離菌は鉄要求性、生化学的性状から**M. haemophilum**と同定した。現在遺伝学的性状について検討中。

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

福岡県内の高校における結核集団感染事例

○松尾美智代 (福岡県久留米保健福祉環境事務所) 末安禎子・力丸 徹 (久留米大学第一内科) 吉村皓子 (福岡県久留米保健福祉環境事務所)

(はじめに)我々は、高校において、生徒・職員14名、家族1名、その他の接触者1名計16名の患者と予防内服対象者254名(H14年9月末現在)の結核集団感染事例を経験したので報告する。

(事例)初発患者は17歳(高2男子)。平成13年2月に肺結核(G7号、病型bⅡ2, 発熱、咳3か月)で届出。患者は3カ月間に4医療機関を1回づつ受診し、4つめの医療機関で胸部X線検査、喀痰検査で肺結核と診断された。父親に結核の治療歴あり。同居祖母も家族検診にて肺結核と診断された。生徒は3保健所、3医師会の管轄内に在住しており、学校、校医、関係医師会、結核専門医、関係保健所からなる対策委員会を設置し、接触者の健康診断(以下検診)を実施した。2カ月後までの検診は同学年を対象とし、同クラスから5名の患者を発見。4カ月後、接触頻度が少ないと考えられていた3年生の生徒が発病。このため、1・3年生も検診を実施し、3名の患者を発見。予防内服対象者は254名となった。その後同クラスより5名、教職員1名、その他接触者1名が発病し、患者は1年半の間に16名となった。集団感染の確認のためRFLP検査を実施した。

(考察)予防内服対象者は、ツ反検査が発赤長径30ミリ以上かつ前回ツ反より10ミリ以上増大、かつ胸部X線検査で異常のない者とした。予防内服者から5名の発病者があり、内訳は服薬良好1名、自己中断者1名、服薬不良者3名で、生徒の服薬管理のあり方に工夫が必要であると考えられた。また、予防内服の医療機関が91機関に及び、治療方針の統一や服薬状況の把握が非常に困難であった。今後、学校における健康危機管理体制の整備が必要であると考えられた。

HIV感染者におけるイソニアジド(INH)化学予防の結核罹患率、粗死亡率、INH薬剤耐性率に与える影響

○野内英樹・山田紀男・吉山 崇（結核予防会結核研究所）
下内 昭（結核予防会結核研究所，大阪市衛生局）
石川信克・森 亨（結核予防会結核研究所）

【目的】イソニアジド(INH)による化学予防プログラムの結核罹患率、死亡率、INH薬剤耐性率に及ぼす影響を検討したので報告する。

【方法】タイ国チェンライ県チェンライ病院(994人)とメチャン郡病院(702人)のHIV感染者コホートにおいて、100人年当りの結核罹患率、粗死亡率の測定とその影響因子、特に9ヶ月間INH化学予防のプログラムの影響を調べた。また、1996以来実施している薬剤耐性サーベイランスを基に、症例対照研究にてINH予防投薬の既往とINH耐性頻度の相関を求めた。

【結果】チェンライ病院HIV感染者994名の長期結核罹患率(1993-2000年)は、INHの9ヶ月予防内服を80%以上、50-79%、1-49%、全く服薬なしの群で、それぞれ2.2、3.3、4.2、6.9と相関が認められた。メチャン病院でも同様にINH服薬完了群、INH服薬中断群、服薬なし群で、それぞれ1.8、4.5、8.2と有意な相関が認められた。粗死亡率はチェンライ病院15.5、メチャン病院12.8で、INHの服薬レベルとの相関は認められなかった。INH予防投薬の既往者20名のINH耐性頻度は35%と非既往者1,998名の11.9%と比較してオッズ比4.0(95%信頼区間1.6-10.1)と有意に高く、性、年齢、病院等の考えられる交絡因子を入れても調整オッズ比は4.2(95%信頼区間1.6-10.7)と有意であった。

【考察】HIV感染者におけるINH結核化学予防は服薬コンプライアンスが良ければ、結核症の予防には有効と思われるが、死亡を減少させる効果は証明されなかった。INH耐性菌に感染しているHIV感染者が発病している影響も考えられるが、INH予防内服既往とINH耐性の相関は、より厳格な結核スクリーニングと服薬確認の必要を示唆している。＜本研究はタイ保健省との国際共同研究“TB/HIV Research Project”の成果である。＞

INH または RFP 耐性結核の治療成績

○斎藤若奈、宍戸雄一郎、原 弘道、鈴木純子、益田公彦、馬場基男、田村厚久、永井英明、長山直弘、赤川志のぶ、川辺芳子、町田和子、倉島篤行、四元秀毅、毛利昌史
(国立療養所東京病院 呼吸器内科)

【目的】INH、RFPいずれかが耐性の場合の患者背景と治療成績について検討した。

【方法】1994年1月から1997年12月に当院で治療を受けた、INH または RFP 耐性患者を対象として、治療既往の有無、治療内容、排菌陰性化までの期間、治療期間、再発率および再発までの期間などについて検討した。INH は濃度法で $1\mu\text{g/ml}$ 耐性または $0.1\mu\text{g/ml}$ 完全耐性、RFP は $50\mu\text{g/ml}$ 耐性のもとし、INH、RFP 両剤に耐性のは除外した。

【結果】上記期間中の当院結核患者は1563例で、そのうちINH耐性、RFP感受性患者は74例(5%、 $0.1\mu\text{g/ml}$ 完全耐性48例、 $1\mu\text{g/ml}$ 耐性26例)、RFP耐性でINH感受性患者は9例(0.6%)であった。

INH耐性患者(74例)の男女比59/15、初回治療/再治療46/28、病型I+II/III50/24であった。INHのみ耐性は28例、INH以外にも耐性のある患者46例のうちSM耐性30例、EB耐性7例であった。耐性判明後の治療変更は40/74例(54%)で、ニューキノロンを加えたものが25例(63%)あった。治療完了は44例(59%)、中断が7例(9%)、死亡が12例(16%)、転院が11例(14%)であった。治療完了群の培養陰性化までの期間は平均(±標準偏差) $2.3\pm 1.3(1\sim 7)$ ヶ月で、平均治療期間は $16.7\pm 8.1(6\sim 44)$ ヶ月であった。治療完了群のうち再発は2例にみられ、治療完了から1年以内であった。いずれも耐性判明後治療を変更しておらず、HREまたはHRSで6および10ヶ月(治療期間10ヶ月以下は全体で8例)と短期間の治療であった。

RFP耐性患者の男女比8/1、初回治療/再治療3/6、病型I+II/III8/1であった。全例が耐性判明後治療変更していた。治療完了は5例で、培養陰性化までの期間は $2.4\pm 1.1(1\sim 4)$ ヶ月、平均治療期間は $23.0\pm 8.6(16\sim 38)$ ヶ月であった。治療完了のうち再発はなかった。

【結論】INH または RFP 耐性患者には再治療例が多く、また中断例が多かった。治療期間が短い例で再発率が高かった。治療期間にばらつきがあり、治療指針作成が求められる。

初回治療肺結核症の治療終了後の再発と
その要因について

○和田雅子・御手洗聡・大菅克知・星野齊之・大森正子・
内村和広（結核予防会結核研究所）尾形英雄・橋本健一・
奥村昌夫（結核予防会複十字病院）

【目的】初回治療肺結核症の治療終了後の再発の頻度とその危険因子について検討し、今後の治療成績の改善に資すること。

【方法】1991年1月から2000年12月までに複十字病院に入院し治療開始した初回治療肺結核症を対象とし、再排菌率と関連する危険因子についてretrospectiveに検討した。

【結果】上記研究期間に入院した初回治療肺結核症は2050例であった。そのうち1531例(74.7%)は治療終了した。治療終了例中1147例(74.9%)は治療終了後6ヶ月以上経過観察された。1147例中31例が治療終了後再排菌した(2.7%)。再排菌に関連する因子について調べた結果、性別には関連がみられなかったが、年齢階層別には45歳からと54歳までと55歳から64歳までの年齢層で再発率はそれぞれ4.1%、4.4%と他の年齢層と比較すると有意に再排菌率が高かった(RR, 2.28:95%CI, 1.13-4.57:P<0.05)。治療開始時のX線学会病型I型は治療終了39例中6ヶ月以上経過観察されたのは28例で、28例中5例(17.9%)が再排菌していた。その他の病型と比較すると有意に高い再排菌率であり(RR, 7.68:95%CI, 3.18-18.52:P<0.0001)、また治療開始時の排菌数別にみるとG3以上の排菌例では470例中22例(4.7%)が再排菌した。その他の排菌例と比較すると3.5倍再排菌の危険が高かった(RR, 3.52:95%CI:1.64-7.58:P<0.001)。排菌持続期間と再排菌率についてみると2ヶ月以上排菌持続例は2ヶ月未満に排菌停止した例に比較すると再排菌率は高かった(RR, 3.73:95%CI, 1.56-8.93, :P<0.01)。また糖尿病合併例では非合併例に比較すると有意に再排菌率は高かった(RR, 4.40:95%CI, 2.18-8.87:P<0.0001)。また治療開始時のbody mass indexと末梢血リンパ球数と再排菌率についても検討したが相関は見られなかった。

【考案】治療終了後の再発は全例で2.7%と概ね良好な成績であった。しかし45歳～64歳までの年齢層、治療開始時のX線上広範囲空洞例、治療開始時の排菌数が多いもの、菌陰性化が遅いもの、糖尿病合併例は再発の危険因子であることが分かった。

初感染結核小児220名に対して99.5%
有効であった化学予防

○近藤信哉・伊藤真樹（都立清瀬小児病院呼吸器科）

【目的】接触者検診を受けた小児の結核治療、発病予防の効果は完全でなければならないが、過去の報告において化学予防は発病リスクを70～90%減らせるに過ぎないと報告されている。今回、家庭内で、あるいは同等に活動性肺結核患者と濃厚接触をした小児に対する当院における化学予防の成績を検討した。

【対象と方法】0-4歳児212名(0歳児、74名)、5-14歳児143名、計355名が無症状で接触者検診に来院し、最低2年間経過した。初診直後にツ反、胸部単純X線検査、特に0歳児において胃液結核菌、CT検査が行われた。発病、あるいはCT検査で縦隔・肺門リンパ節腫脹を欠くが肺野に異常所見が認められて発病が疑われたのは0-4歳児80名(0歳児36名)、5-14歳児18名、計98名(28%)であった。感染しなかったと考えられたのは0-4歳児21名(0歳児1名)、5-14歳児16名、計37名(10%)であった。これらの児を除いた初感染結核と考えられた0-4歳児111名(0歳児37名)、5-14歳児109名、計220名(62%)を対象として、主にINH(10mg/kg/日)を用いて6ヶ月間予防内服を行った。肝機能検査は服薬開始後約1ヶ月の時点で行われた。

【結果】予防内服を行った220名のうち受診中断は4名(2%)に怠薬を伴い、12名(5%)に内服終了後生じた。発病は0歳児1名(0.5%)に服薬開始後10日目に認めた。肝機能検査において、SGOT、SGPTが100U/mlを超える服薬児を認めなかった。

【考察と結論】演者は胸部単純X線写真判読において正常範囲内とした乳児例の約30%にCT検査上異常を認めた(1997年)。今回の検討において0歳児は細胞性免疫が未熟であるとみなし、発病と初感染結核とをCT検査等によって明確に区別し、発病が疑われる児に対して治療を選択した。今回の結果は偽薬コントロール群との比較を欠かざるをえず、観察期間も最低2年間と短かったが、小児、特に乳児において発病を見落とさなければ初感染結核におけるほぼ完全な発病予防効果はINH単独6ヶ月間投与によって得られることを示唆する。

肺*Mycobacterium-avium-complex* (MAC) 症に対する
RE (S) + CAM療法の治療成績

○藤兼俊明・藤内 智 (国立療養所道北病院臨床研究部)
山崎泰宏・武田昭範・藤田結花・清水哲雄 (同呼吸器科)

【目的】肺MAC症に対するRE (S) + CAM療法の治療成績と予後に与える各種因子を検討した。

【対象】1997年から2001年に当院で診断した肺MAC症150例のうち、RE (S) + CAM療法を行い6ヵ月以上観察した101例 (男性33例、女性68例、37才から87才、平均年齢67.0才)。

【方法】臨床背景を検討するとともに、性別、年齢、発見動機 (自覚症状の有無)、呼吸器基礎疾患の有無、危険因子の有無、BMI 18以上 vs 未満)、血清Alb濃度 (3.5g/dl以上 vs 未満)、病変の所在 (片側 vs 両側)、範囲 (学会分類1 vs 2以上)、空洞の有無、細菌学的所見 (気管支洗浄による診断 vs その他の診断)、SM/KM使用の有無、CAMの投与量 (400mg vs 600mg)、治療期間 (12ヵ月以上 vs 未満) と予後との関係を検討した。原疾患による死亡・持続排菌・再排菌・再治療施行を予後不良とした。統計解析は、単変量解析として分割表分析 (Fisherの直接法)、多変量解析としてステップワイズ回帰分析を行い、 $P < 0.05$ を有意とした。

【結果】101例中SM/KM使用例は61例、CAM 400mg投与例は25例、600mg投与例は76例。再排菌は11例 (10.9%) にみられたが、再治療後を含む累積排菌停止率は1年後84.2%、2年後91.5%、予後不良は20例 (19.8%) であった。単変量解析では病変の範囲 (学会分類1) が、多変量解析では病変の範囲とSM/KMの使用なしが有意な予後良好因子であった。

【考察】RE (S) + CAM療法の短期的な菌消失効果は良好であったが、長期的な予後因子の確率には至らなかった。SM/KMの併用効果は群間で背景の偏りがあり、検出できなかった。

【結語】肺MAC症治療におけるRE (S) + CAM療法の有効性が示唆されたが、標準治療法として確立するためにはさらなる検証が必要と思われる。

ステロイドにより発症した肺MAC症の臨床的検討

○小橋吉博・宮下修行・二木芳人・松島敏春 (川崎医科大学呼吸器内科) 沖本二郎 (川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科) 原 義人 (旭ヶ丘病院内科)

【目的】ステロイド薬は肺結核の危険因子として知られているが、肺*Mycobacterium avium complex* (MAC) 症にはどの程度関与するか臨床的に検討した。

【対象と方法】過去7年間で、当大学病院関連施設において、少なくとも1ヵ月以上ステロイド薬を20mg/日以上投与し続けていた438例の入院患者の中から、肺MAC症と診断しえた10例 (2.3%) を対象とし、背景因子、検査所見、画像所見、治療、予後に関して検討した。

【結果】対象10例 (男性3例、女性7例) の平均年齢は62.2歳、基礎疾患は呼吸器疾患5例、非呼吸器疾患5例で、膠原病に伴う症例が5例みられた。ステロイド薬は、5ヵ月から5年間投与されており、総投与量は1.78gから43.20gに達していた。肺MAC症はステロイド投与中に自覚症状の出現で7例が診断され、残り3例は定期的にとった胸部X線で発見された。またツベルクリン反応は、施行できた9例中6例が陰性であった。画像所見では、結核類似型で空洞を有する症例に比して、右中葉、左舌区もしくは両側下葉に気管支拡張を伴わない浸潤影を呈する症例が多くみられた。細菌学的検査では塗抹陽性が4例、菌種は*M. intracellulare* 5例、*M. avium* 5例であった。治療法は、1998年以降の4例でガイドラインに沿ったRFP, EB, SM, CAMの併用療法が施行されていた。このうち3例では菌陰性化がえられたが、2例で再排菌がみられ、陰影の改善は1例のみで他は不変もしくは悪化していた。他の6例中4例はCAMを含む治療が行われ、菌陰性化は1例しかみられず、陰影の改善は1例もなかった。

【考察】ステロイド投与中の患者に肺MAC症が発症する頻度は2.3%と肺結核の発症頻度とほぼ同率であった。画像的には、空洞や気管支拡張を伴わない非典型的な所見を呈していても、自覚症状や定期的な胸部X線のチェックから肺MAC症の診断はえられていた。しかし、治療面でガイドラインに沿ったCAMを含む多剤併用療法が行われても効果はえられず、緩徐に進行する症例が大半であった。

糖尿病コントロールとMAC症臨床経過との関連

○塚口勝彦・岡村英生・松澤邦明・奥山 晃・宮崎隆治・田村猛夏（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）

【背景、目的】糖尿病患者の易感染性については好中球機能との関連で報告されてきたが、細胞内寄生細菌である結核菌の易感染発症性についても周知の事実である。MAC菌をはじめとする非定型抗酸菌は結核菌よりさらに弱毒菌で、一般にその発症は日和見的であり結核以上に宿主の状態、免疫機能に影響される。今回我々は宿主の免疫機能を低下させ、その頻度も高い糖尿病に注目し、糖尿病コントロールとMAC症の臨床経過との関連をレントゲン所見および排菌状況で検討した。

【方法】対象は糖尿病を合併しているMAC症患者6例で空腹時血糖(FBS)、HbA1cの経過と排菌状況、さらに3例でレントゲン所見の変化も合わせて検討した。検討期間中、MAC症に対する治療薬剤に変更はなく、他の重大な合併症も認めなかった。

【結果】症例1は一回目入院中はHbA1c 5.8で糖尿病のコントロールは良好で排菌も微量でレントゲン所見も安定していた。退院後糖尿病、MAC症ともにコントロール不良となり(FBS 318mg/dl、HbA1c 7.8、排菌量G7号、レントゲン所見も著明に悪化)再入院した。入院後糖尿病のコントロール改善とともに(FBS 97mg/dl、HbA1c 6.1)排菌量がG2号に減少、レントゲン所見も改善した。症例2、3も糖尿病のコントロールと排菌量、レントゲン所見が相関した。症例4～6は糖尿病のコントロールと排菌量との関連が推測された。

【考察】糖尿病患者の易結核発症進展性は、マクロファージ系細胞機能の低下、サイトカイン産生能の低下の関与が推測される。今回の結果は結核治療時のように抗結核薬の変更などの臨床経過に重大な影響を与える要素を考慮する必要がなかったため、MAC症の臨床経過と糖尿病という免疫機能低下をもたらす状態との関連が明確になった。これらの結果はこの疾患がより日和見的な要素をもち、その発症進展は高度に宿主の免疫状態に依存していることを示唆している。

katsuka@wnara.hosp.go.jp

鉄粉塵暴露は肺非定型抗酸菌症発症のリスクファクター

○水橋啓一・渡邊洋宇(労働福祉事業団富山労災病院勤労者呼吸器病センター)辻 博(黒部市民病院呼吸器科)中積泰人(金沢市立病院呼吸器科)山森千裕(国立療養所金沢若松病院呼吸器内科)白崎浩樹(福井済生会病院内科)雨宮徳直(聖隷沼津病院呼吸器科)安井正英・藤村政樹(金沢大学細胞移植学呼吸器内科)

【背景】弱毒性の環境存在菌である非定型抗酸菌(以下AM)による肺感染症発症のリスクファクターは、全身性免疫不全や解剖学的荒廃に起因する局所免疫不全以外は不明である。演者らは、ごく軽症の溶接工肺に発症した肺AM症の2症例を報告した。しかし、珪肺(約130症例)では結核は散見されるが、肺AM症は未だ経験していない。以上の診療経験に基づき、珪肺とは異なり、鉄粉塵暴露を受けた溶接工に肺AM症発症の頻度が高い可能性を指摘した(日内会誌91巻4号257頁)。一方、戦歴明示のある肺AM症の報告例では、鉄工所勤務、溶接作業および鋳物製造などの鉄粉塵暴露歴をもつ症例が多い。また動物実験の報告(Gomes MS, et al Immunology 95: 165-168, 1998.)によると、鉄を負荷されたマウスでは、マクロファージ内で増殖可能なM.aviumの感染が増強される。

【目的】仮説「鉄粉塵暴露は肺AM症発症のリスクファクターの一つである」の真偽を検証する。もし、肺結核より肺AM症の症例群でより鉄粉塵暴露を持つ患者が高率ならばその仮説の傍証となり得る。

【方法】当院および金沢大学の関連協力病院で肺AM症または肺結核と診断された症例に関して、鉄粉塵暴露の有無をカルテ記録および患者への職歴再聴取により調査した。肺AM症例はATSの診断基準致症例、肺結核症例は細菌学的確定診断が得られている症例を対象とした。

【結果】鉄粉塵暴露歴を有する症例は、肺結核では男性51例中5例(9.8%)、女性25例中1例(4.0%)であり、肺AM症では男性37例中12例(32.4%)、女性51例中4例(7.8%)だった。比率の差の検定の結果、全体では有意差を認めなかったが、男性症例に限ると有意に肺AM症例に鉄粉塵暴露歴を持つ症例が多かった(p=0.017)。

【結論】以上の成績は、仮説「鉄粉塵暴露は肺AM症発症のリスクファクターの一つである」を男性に関して支持する。尚、暴露歴の有無を聴取するには単に職歴のみならず、作業内容に踏み込んだ詳細な問診が必須である。

非結核性抗酸菌症の発症における
シェーグレン症候群の関与について

○田口 修・藤本 源・畑地 治 (三重大学医学部第三内科)

基礎疾患のない非結核性抗酸菌症、とくに *Mycobacterium avium complex* (以下MAC症) においては中年以降の女性に好発することが知られ、その原因は不明である。一方、シェーグレン症候群は中年以降の女性に後発し、気管支腺の萎縮に伴い、二次的に細い気道の感染症を起こす可能性が指摘されている。

【目的】MAC症患者におけるシェーグレン症候群の関与を検討する。

【対象と方法】当院呼吸器科に通院中のMAC症患者31人(男性6, 女性25)で、平均年齢61.6±10.8歳。検索方法としては、口腔及び眼の乾燥感 は自覚症状として、血清検査としてはリウマチ因子、抗核抗体、SS-A、SS-Bを検索した。眼科受診にてシルマーテストや角膜乾燥を調べ、可能な症例に対し耳鼻科にて口唇生検を行った。

【結果】口腔乾燥感は83.9%、眼乾燥感は51.6%の患者で自覚症状として有することがわかった。一方、喘息、COPDなどの他の呼吸器疾患患者125例への調査では16.9%であった。更に125例の中の女性60例に限っても3.3%の有症状率であった。リウマチ因子、抗核抗体、SS-A、SS-Bの陽性率(%)はそれぞれ、29.0、61.3、12.9、6.5であり、いずれか一つの陽性率は74.2%であった。シルマーテストは56.3%で陽性、口唇生検は25例の内、4例が陽性であったが、診断基準に至らないがリンパ球浸潤が種々の程度に認められた。リンパ球浸潤の程度と唾液分泌をしめすSaxon testの間には弱い逆相関が認められた。

【結論】Preliminary criteria (Arthritis Rheum 36: 340-347, 1993) による診断では一次性シェーグレン症候群の確実例5例、疑い例5例で、膠原病を有さないMAC症の30.4%に一次性シェーグレン症候群が、また二次性のうち確実例4例、疑い例2例で、膠原病を有するMAC症の50%に二次性シェーグレン症候群が関与していることが示唆された。

24時間風呂との関係が
示唆された肺非定型抗酸菌症の1例

○高原誠 (国立療養所西甲府病院内科)・切替照雄 (国立国際医療センター研究所感染・熱帯病研究部)

【目的】今回肺非定型抗酸菌症で、24時間風呂を自宅で使用している症例を発見したので、両者の関係を精査することを目的とした。

【症例】平成14年11月現在68歳の女性で、夫と二人暮らしで電気店を営んでいる。すべての経過は外来治療で追った。既往歴としては21歳時副鼻腔炎の手術。60歳より高血圧、高脂血症にて内服治療。現病歴は平成11年10月、当院内科外来に肺結核として紹介された。主訴は咳、痰、倦怠感で、胸部X線は日本結核病学会分類でbIII2の陰影を認め、近医の痰結核菌検査では塗抹陰性だったが、培養では抗酸菌が30コロニー陽性であった。但し、コロニーに対するナイアシンテストとPCR検査はなされていなかった。当院の痰の検査では治療中一度も菌が検出されず、他人への感染性はない、と判断して外来治療とした。6HRE/3HRの治療で自覚症状、胸部X線所見が改善し、治療終了とした。胸部X線及びCTにおいて、左下肺野に気管支拡張の所見を認めた。平成13年9月の管理検診で咳が増悪し、胸部X線は左下肺野の陰影が増強(bIII1)、痰より塗抹(2+)と判明した。同一検体のPCRでは結核菌群陰性、*M. avium* 陽性であった。さらに培養は4+、11月は11コロニー、12月は1コロニー同菌が認められ、日本結核病学会及びATSの非定型抗酸菌症の診断基準を満たす。当初の抗酸菌も *M. avium* と推定された。この時点で患者が24時間風呂を使用していることが判明し、そのお湯及びバイオカートリッジ内部のスポンジを材料として抗酸菌検査を行った。

【結果と考察】お湯よりは塗抹3+、培養3+、また、スポンジよりは塗抹3+、培養4+、いずれも *M. avium* が検出された。さらに痰より培養されたコロニーと比較したところ、IS1245、IS1311 いずれのプロープにおけるRFLP分析においても、三者のコロニーの型が完全に一致した。24時間風呂と肺病変の関係が示唆された *M. avium* 感染症報告例は、検索した範囲では本邦2例目である。

E-mail: takahara@wkoufu.hosp. go. jp

全身播種型*Mycobacterium avium*症を発症したAIDSの1例

○青木明希・黄 文禧・吉村千恵・久保嘉朗・網谷良一
（大阪赤十字病院呼吸器内科）

〔症例〕35歳男性、会社員。主訴：発熱、咳嗽、下痢。現病歴：2001年夏頃より全身倦怠感を自覚。2002年2月頃より高熱と咳嗽を繰り返し、4月末より1日3～5回の腹痛を伴う水様性下痢が頻りに出現、1年間で約10kgの体重減少を認め他院受診するが、原因特定には至らなかった。その後も症状改善せず、同年8月19日当院救急外来を受診し入院となった。現症：意識清明、BT40.1℃、BT106/76mmHg、PR138/min、SpO₂99%、眼瞼結膜に貧血黄疸（-）、心肺音清明、腹部平坦で軟、左下腹部圧痛（+）、腸蠕動音亢進、肝右季肋下2横指触知し、左頸部と左鼠径部に胡桃大以下の無痛性リンパ節腫脹を数個認めた。神経学的異常所見（-）。検査所見：WBC 5500/ μ l (Lym.2%)、Hb8.7g/dl、Plt200000/ μ l、CRP3.8mg/dl、GPT47IU/l、TPLA（+）、RPR（+）、胸部Xp上異常陰影認めず、喀痰塗抹検査では一般細菌、真菌、抗酸菌いずれも（-）。

〔入院後経過〕精査の結果、胸腹部CT上、頸部・縦隔・腹腔内リンパ節腫脹と肝脾腫を認めた。経過、所見よりHIV感染を疑い抗体検査を行ったところ陽性と判明し、CD4⁺33/ μ l、HIV-RNA1.9 \times 10⁵copy/ml。頸部リンパ節生検組織より抗酸菌検出（1視野100個）、PCR法にて*M.avium*と同定した。さらに喀痰、便、血液、骨髓からも*M.avium*を検出し全身播種型*M.avium*症を発症したAIDSと診断した。尚、当院での検査にて他の感染症は認めなかった。現在HIV、*M.avium*に対して加療継続中である。

〔考案〕本例のようにカリニ肺炎をはじめとする他の感染症を発症せず、*M.avium*症が初発の示標疾患であったAIDS症例は比較的稀であり、若干の文献的考察を加え報告する。

会員外研究協力者：

有馬靖佳・通堂満（大阪赤十字病院血液内科）

田原正夫・若山俊明・西坂泰夫（大阪赤十字病院呼吸器内科）

一次感染型肺*M.avium* complex症患者の末梢血単核球のサイトカイン産生についての検討

○江森幹子・落合早苗・加治木章・原田泰子・原田 進・北原義也・高本正祇（国立療養所大牟田病院内科）

〔目的〕近年、*M.avium* complex（以下MACと略）の持続感染が、宿主の免疫能を低下させるという報告がみられる。今回我々は、一次感染型MAC症患者において末梢血単核球のサイトカイン産生と臨床病態との関連について検討した。

〔対象および方法〕一次感染型MAC症患者53例（男性10例、女性43例、68.8 \pm 10.2歳）と対照者11例（男性2例、女性9例、63.8 \pm 6.7歳）の末梢血単核球に*M.intracellulare*由来のPPD-B抗原を加え7日間培養し、培養上清中のIFN- γ およびIL-10濃度をELISAで測定した。

〔結果〕MAC症53例のIFN- γ （M \pm SD）は81.9 \pm 93.3IU/ml、IL-10は146.5 \pm 137.5pg/mlであった。対照者のIFN- γ は75.1 \pm 87.4IU/ml、IL-10は44.1 \pm 45.9pg/mlであった。IFN- γ は有意差はなかったが、IL-10はMAC症例が有意に高値を示した（ $p < 0.001$ ）。次にMAC症例を画像所見（胸部CT）の重症度により、軽症17例、中等症21例、重症15例に分類した。IFN- γ は各々98.1 \pm 122.7、75.7 \pm 87.4、73.4 \pm 64.8IU/mlで、IL-10は、132.6 \pm 104.9、166.3 \pm 161.3、134.6 \pm 140.1pg/mlと、差はなかった。治療前後でIFN- γ とIL-10を測定できた症例は7例で、IFN- γ は前70.2 \pm 50.2で、後187.5 \pm 165.2と上昇し、IL-10は前205.7 \pm 150.3で、後37.6 \pm 21.1と有意に低下していた（ $p < 0.05$ ）。この結果は、治療によりMAC菌による肺の持続感染が抑えられ、炎症が改善した結果と考えた。次に治療期間とIL-10の関係を検討した。治療期間を1群（ \sim 1.5M）、2群（2M \sim 1Y）、3群（1Y \sim 1.5Y）、4群（1.5Y \sim 最長5.3Y）に分類した。3群までは治療期間が長期になるに従ってIL-10は低下がみられたが、4群では1群とほぼ同程度の値であった。4群は、重症および難治であるため長期の治療をしており、1群から3群の症例とは病態が異なるためと考えた。更に症例を増やし、経過を追って測定することにより治療効果との関係や、症例の予後との関連についても検討の予定である。

ochiais@oomuta.hosp.go.jp

液体培地(MGIT法)による抗酸菌検出日数の検討
抗酸菌培養MGIT法による結核菌検出日数の検討

○奥田みゆき・奥田恭久・梶野富弥・小倉 剛(結核予防会大阪病院内科) 樋口武史・田中奈加子・広岡徹久(結核予防会大阪病院臨床検査科)

【目的】当院では1999年12月より抗酸菌培養にMGIT法を採用している。多くの陽性検体が得られたので、MGIT法による菌検出日数と他の検査データの関連を調べ、MGIT法培養陽性例の臨床細菌学特徴を調べた。

【対象と方法】1999年12月から2002年4月までのMGIT法陽性となった3286検体について、検出日数、塗抹、喀痰性状との関係を調べた。

【結果】全検体でのMGIT検出日数は、平均 14.1 ± 8.9 日(2~56日)であり、26日以内に90%の検体がMGIT陽性となった。以下、入院患者の治療前の検体に限って調べると、結核菌では281例平均 12.7 ± 6.0 日(4~48日)であり、20日以内に90%が培養陽性となった。非結核性抗酸菌では62例平均 9.1 ± 6.1 日(3~36日)であった。次に結核菌陽性検体について蛍光集菌塗抹結果と培養陽性検出日数との関係を調べると、塗抹陰性検体平均 17.4 ± 5.8 日(65検体)、(±) 15.6 ± 6.0 日(26検体)、(1+) 13.8 ± 4.2 日(54検体)、(2+) 10.6 ± 3.3 日(56検体)、(3+) 8.7 ± 5.0 日(80検体)であり、菌量の多いほど統計学的に有意に($p < 0.005$)検出日数が短かった。非結核性抗酸菌陽性検体においては塗抹結果と培養陽性検出日数に有意な関連を認めなかったが、塗抹(3+)の多量排菌群では平均6.8日に培養陽性となった。喀痰の肉眼的な性状の分類であるMuller&Jones分類とMGIT培養陽性検出日数との関係をしらべたところ、統計学的に有意差はなかったが、膿性痰で培養陽性日数が短い傾向があった。

【結論】入院患者のうち、早期に適切な治療が必要となる結核菌多量排菌群で、10日以内に培養陽性結果を得ることができ、また、陽性検体の23%をしめる集菌蛍光塗抹陰性の65検体においても培養陽性結果を得ることができたのは、MGIT法の有用性を示すもので、つづいてMGIT法による薬剤感受性検査を用いて、より迅速に適切な化学療法が施行できると考えられた。そして、菌量と陽性検出日数の関係から、4週以後の培養陰性は微量排菌であり、治療効果については実用上4週間で判断してよいと考えられた。

当院における液体培地(MGIT法)の
有用性についての検討

○山本泰司・武田昭範・藤内 智・山崎泰宏・藤田結花・藤兼俊明・清水哲雄(国立療養所道北病院呼吸器科)

【目的】結核菌培養にMGIT法が導入されたことで菌発育までの時間が短縮し、早期に薬剤感受性試験の結果を知り得、また退院時期決定のための菌陰性化をより早い時期に確認し、入院期間の短縮などの利点が期待されている。今回我々は、MGIT法導入による臨床上の有用性と問題点を明らかにするために以下の検討を行った。

【方法】対象は、当院において平成14年3月15日から9月14日までの6ヶ月間に、同じ検体に対して従来の固形培地を用いた小川法とMGIT法を同時に行った4204症例で、結核菌が同定された183例についてMGIT法による菌の発育までに要した期間と、患者背景や最大Gaffky号数、小川法での菌検出までの期間やColony数との関係を検討した。菌の同定にはDDH法およびPCR法を用いた。

【結果】結核菌培養陽性例における、MGIT法と小川法の培養陽性までの期間を比較すると、MGIT法では2週目で48.1%、3週目で97.3%が培養陽性(平均日数 14.9 ± 5.6)、小川法では4週目で76.1%、6週目で98.4%が培養陽性(平均日数 23.7 ± 7.9)であった。MGIT法での菌陽性までに要した期間と小川法での菌検出までの期間との間には正の相関が認められたが($P < 0.001$)、小川法でのColony数とそれらとの間には関連が認められなかった。しかしColony数200個以下の症例について検討するとMGIT法での菌陽性までの期間との間に負の相関が認められた($P < 0.05$)。診断時の最大Gaffky号数や画像所見、その他の臨床所見とは関連を認めなかった。

【考案】MGIT法では、発育感度に起因する雑菌混入の問題や、小川法で行われるColony数測定による定量化が出来ない等の問題点が考えられたが、培養陽性確認日までの期間から検体中の菌量を予測することも可能であり、今回の検討から、さらにデータを集積することによってMGIT法のみで結核菌培養検査として十分である可能性が示唆された。

【結論】MGIT法は短期間で培養結果を半定量的に確認することが可能と考えられた。今後は小川法に代わる有用な方法と考えられる。

新規抗酸菌迅速培養システムKRD培地の評価

○齋藤 肇（広島県環境保健協会，吉島病院）佐藤紘二（国療熊本南病院）長谷川直樹（慶應義塾大学医）原田 進（国療大牟田病院）樋口武史（結核予防会大阪病院）鈴木克洋（国療近畿中央病院）

【目的】近年，諸種の新規抗酸菌迅速検出用液体培養システムが開発され，先に我々もその有用性について報告してきた。今回はKRD培地（酸化還元色素STCと吸着剤を加えたMiddlebrook 7H9液体培地）とMGITの臨床検体よりの抗酸菌検出能を比較検討する。

【方法】わが国の6病院における結核（類似）症患者の喀痰364検体をNALC-NaOH，プレソルブ-NALC-NaOH，スプータザイム-NALC-NaOHあるいはプレソルブ-CCEで処理後，KRDおよびMGIT両培地へ接種し，37℃，8週間培養，観察した。KRDは目視で管底の吸着剤上の赤色集落がみられた場合を陽性と判定した。分離菌はキャピリアTBとDDHで同定した。

【結果】(1)菌検出率：供試364検体中，KRDでは174例(47.8%)，MGITでは179例(49.2%)であった。(2)結核菌群，非結核性抗酸菌の分離：結核菌群(113例)はKRDで107例(94.7%)，MGITで108例(95.6%)が，またMAC(53例)はKRDで50例(94.3%)，MGITで53例(100%)が検出された。その他の抗酸菌は少数例であったが，両培養システム間に差はなかった。(3)塗抹陽性，陰性検体からの抗酸菌分離：塗抹陽性結核菌群(93例)ではKRDで88例(94.6%)，MGITで89例(95.7%)が，又塗抹陰性結核菌群(20例)ではKRD，MGITによりともに19例(95%)が検出された。他方，塗抹陽性MAC(40例)ではKRDで37例(92.5%)，MGITで40例(100%)が，また塗抹陰性MAC(13例)ではKRD，MGITによりともに全例が検出された。(4)菌検出平均日数：結核菌群(113例)ではKRD 18.6日，MGIT 14.5日(その著しく長かった1施設を除くとそれぞれ14.8日および13.5日となる)，またMAC(53例)ではKRD 9.2日，MGIT 7.1日であった。(5)塗抹陽性，陰性検体からの菌検出所要日数：結核菌群は塗抹陽性(93例)ではKRD 17.3日，MGIT 13.3日(上記した1施設を除くと各15.1日および11.8日)，また塗抹陰性(20例)では各22.1日および20.5日であった。MACは塗抹陽性(40例)ではKRD 8.5日，MGIT 6.0日，塗抹陰性(13例)では各7.9日および7.2日であった。

【総括的結語】KRD培地は菌検出率においてはMGITに比べてそれ程遜色はなかったが，菌検出所要日数において2～3日おそいようであった。

液体培養法による抗酸菌検出率向上のために

— 妥当な検体前処理法とは？ —

○齋藤武文・根井貴仁・松野洋輔・渡部厚一・林原賢治・牛込雅彦・根本悦夫・深井志摩夫（国立療養所晴嵐荘病院）

【目的】平成12年に発刊された新結核菌検査指針の中でNALC-NaOH法による前処理法，液体培地による分離培養法が推奨されて以来，これら方法が広く使用されるようになってきている。自施設では液体培地導入以来，培養を全検体，小川培地と併用により行なっている。精度管理上，抗酸菌培養の検出感度と前処理法との関連は常に考慮されるべきである。今回，雑菌汚染を軽減するために前処理法を強化した前後の抗酸菌検出状況について比較検討した。

【対象および方法】①前処理法変更前(平成14年1月～2月)：スプータザイムで2回溶解，遠沈し，さらに2%NaOH・NALCにより溶解，遠沈後，1mlのPBSで溶解し，小川培地へは100μl，液体培地へは500μl注入した。同前処理法は液体培養に使用したBacT ALERT3Dの標準法である。この時期の全検体は751件で，いずれかの培養法により陽性を示した検体は110検体であった。②前処理法変更後(平成14年5月～8月)：2%NaOH・NALC処理を1回から2回にし，転倒混和を丁寧に行い，2回目の2%NaOH・NALC処理後に10分間の静置を加えることにより雑菌処理を強化した。この時期の全検体は1510件で，陽性検体は255件であった。

【結果】雑菌汚染率は7.2%から5.2%へ低下し，抗酸菌培養陽性率は14.6%から16.9%へ増加した。全陽性検体に対する液体培地の検出率および小川培地の検出率はそれぞれ89.1%，82.7%から99%，67.0%へと推移した。また前処理法変更前に結核菌群に認められた液体培地陰性・小川培地陽性検体が8例(16.0%)が前処理法強化後，1検体(0.8%)へ著減した。

【結語】1. 液体培養法による分離培養の妥当な抗酸菌検出率を得るために施設毎の適切な前処理法の選択が重要である。2. 前処理法の妥当性の評価上，抗酸菌検出率，雑菌汚染率に加え，液体培地・小川培地不一致例の相対比率が有用な検討項目である。

抗酸菌分離用2相培地、マイコアシッド[®]「極東」の
培養成績について

○鈴木健之（袋井市立袋井市民病院臨床検査室微生物検査）源馬 均・佐藤雅樹（袋井市立袋井市民病院呼吸器内科）

【はじめに】抗酸菌培養の迅速性と感度の向上のために液体培地が推奨されているが、MGIT[®] (BBL)やMB/Bact[®] (BVJ)などで高コストという欠点があった。2000年8月に発売になったマイコアシッド[®]は、2%ピット培地に液体培地である変法7H9プロスを加えた2層培地と、卵培地である2%小川培地を組み合わせた構成であるため、固形培地併用を前提とすると他の液体培地に比べ経済性に優れていた。今回我々は、マイコアシッド[®]導入後1年間の培養成績を検討したので報告する。

【対象】2001年8月1日から2002年7月31日までに提出された臨床材料1361検体のうち、培養とPCRの少なくともいずれかが陽性を示した92検体を対象とした。

【方法】検出菌を結核菌群(以下MTB)と非結核菌群(以下NTM)に類別して次の検討を行った。塗抹陽性検体と塗抹陰性検体に分け、液体培地と卵培地について、検出率と検出日数の比較を行い、さらにPCRを施行した塗抹陰性検体における感度の比較を行った。

【結果】塗抹陽性例は全例とも液体培地と卵培地の両方で培養陽性であった。塗抹陽性例の培養所要平均日数はMTBでは液体培地13.7日、卵培地22.1日、NTMでは液体培地12.1日、卵培地33.0日であった。塗抹陰性例のNTMの培養検出率は液体培地82.6%、卵培地67.4%、培養所要平均日数は液体培地15.7日、卵培地35.4日であった。PCR法陰性6件を含む塗抹陰性12件は、MTB、MACともに液体培地にすべて発育し、なかでもPCR-MAC陰性4件中2件が液体培地のみ陽性であった。

【考察】マイコアシッド[®]における液体培地は卵培地に比べ迅速に検出可能であり、検出感度も高いと思われた。特にNTMの液体培養所要日数は卵培地に比べ有意に短期間であり、マイコアシッド[®]は迅速性と感度において卵培地に比べ優れていた。今後他の液体培地との対比追試が必要と思われた。

結核菌と非結核性抗酸菌を重複検出した症例の臨床像

○奥田恭久・奥田みゆき・榎野富彌・小倉 剛（結核予防会大阪府支部大阪病院内科）

【目的】肺結核治療中に非結核性抗酸菌が検出された症例、または経過中に異種非結核性抗酸菌が重複して検出された症例の臨床像を調べ、病態における検出の意義を検討した。

【方法】平成12年9月から14年8月までの2年間の、喀痰抗酸菌培養検査(MGIT)陽性の533症例の2481検体について、診療録をもとに検討を行った。抗酸菌同定にはPCR法、MTB法、DDH法を用いた。

【結果】喀痰中から2種類の抗酸菌が検出されたのは13症例で、・結核菌(MTB)と非結核性抗酸菌(NTM)が5症例、・*M.kansasii*と他のNTMが2症例、・*M.avium*と*M.intracellulare*が3症例、・その他の組み合わせが3症例であった。・群中では、治療によるMTB排菌陰性化後に*M.intracellulare*を検出した3症例があった。・群の2症例は、治療による*M.kansasii*排菌陰性化後の*M.avium*と*M.intracellulare*の検出であった。・群はMAC症例で、1症例は陈旧性肺結核に続発していた。2症例はレ線所見安定、1症例は徐々に悪化していた。・群中では、*M.avium*、*M.intracellulare*と*M.abscessus*の組合せの各1症例はレ線所見の悪化がみられた。他は*M.avium*と*M.fortuitum*の1症例であり、レ線所見は安定していた。

【考察】肺結核または*M.kansasii*症の経過中に他のNTMが検出される例がみられ、抗酸菌を同定する重要性が示唆された。NTMを検出しても、非結核性抗酸菌症の発病とはならないが、治療肺結核症は非定型抗酸菌症のリスクファクターであり、NTMの検出は将来的に発病にいたる過程とも考えられた。MAC症については、標準的治療に従って感受性薬剤で治療しても、必ずしも排菌陰性化せず、レ線所見も不定的な経過をたどる症例がある。そのような難治化の機序には、肺の局所性または全身性の要因が関与していると考えられる。今回のような*M.abscessus*の重複感染が、個々の症例における難治MAC症の病態と何らかの関わりがある可能性が考えられた。

肺非定型抗酸菌症の胸腔鏡手術の意義（病型及び再発形式をもとにした検討）

○相良勇三（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】 昨年の本学会で非定型抗酸菌症の手術は病巣の完全切除がなされれば治癒率は高く、主病巣のみの切除では再発率が高いことを報告した。また、主病巣のみの切除例であっても、残存病変に気道の破壊性病変（気管支拡張所見及び嚢胞形成）が存在しなければ治癒率は高くなることを合わせて報告した。一方、胸腔鏡下手術は低侵襲と考えられ、進行が比較的緩徐な非定型抗酸菌症にこの術式が応用可能であれば低侵襲で治癒可能となる。そのため、非定型抗酸菌症における胸腔鏡手術の意義を明らかにする目的で検討を加えた。【対象及び方法】 1997年より5年間で胸腔鏡下肺切除術を行った症例を対象として術式、手術時間、出血量、合併症、予後に関して検討を加えた。【結果】 症例は15例で平均年齢は51歳であった。手術は原則として約0.5cmの観察孔と約3cmの操作孔を2ヶ所開けて手術を行った。術式は肺葉切除10例、区域切除4例、部分切除1例であった。手術時間は204±105分、出血量は156±151ccであった。合併症は1例に後出血を認めたが保存的療法のみにて軽快した。全例に再発は認めていない。【考察】 肺非定型抗酸菌症は炎症性疾患であるが比較的胸膜の癒着は少なく、リンパ節は腫脹するものの石灰化は少ない。血管周囲のリンパ節剥離に時間を要した。手術に長時間を要した症例は初期の症例で葉間形成不全の症例であり、手術適応に問題があったものと考えられた。主病巣のみの切除の症例も存在したが残存病変は粒状影のみであり、術後クラリスロマイシンを含んだ化学療法を行い残存病変は縮小した。胸腔鏡手術は低侵襲と考えられ、比較的早期の症例に適応可能と思われる。また、両側肺に病変が存在する症例にも応用出来る可能性が存在する。【結論】 肺非定型抗酸菌症は気道の破壊性病変を残さないように胸腔鏡下に肺切除を行えば低侵襲で根治することが可能である。

非結核性抗酸菌症の外科治療成績の検討

○徳島 武（国立療養所松江病院外科）矢野修一・小林賀奈子・斉藤慎爾・加藤和宏（国立療養所松江病院内科）

【目的】 非結核性抗酸菌症の外科治療は欧米に比較し少なく、またその適応や術式など充分確立されていないのが現状である。そこで最近5年間の当院の手術成績からその臨床的意義を検討した。

【対象】 1998年から2002年10月までに当院で手術した非結核性抗酸菌症11例を対象とした。内訳は男性4例、女性7例で、年齢は24～77歳（平均57.3才）で、病型はII型8例、III型3例であった。喀痰、TBLB、CT下生検等で診断し、菌種はM.avium 7例、intercellulare 3例、fortuitum 1例であった。術前9例にCAMを含む3～4剤の化学療法を2～18ヶ月間行った。

【成績】 手術に至った理由は8例が化療にもかかわらず画像上不変ないし増悪、1例は喀血、1例は肺癌合併、1例は化療拒否である。病巣は限局型（A群）5例、比較的広汎型（B群）6例であった。術式は肺葉切除以上が5例、区域切除1例、部分切除5例で、アプローチは胸腔鏡下手術が7例、前方腋窩開胸が4例であった。A群は胸腔鏡下に部分切除し容易に摘除できたが、B群は胸膜癒着が高度で出血量も多く、A群に比し侵襲は大きかったが術後合併症は認めなかった。術後9例に化療を継続した。多発病巣を有し喀血の原因部位を切除した1例で対側肺に再発したが、残りは全例経過良好である。なお本症の2例に病巣に一致して肺癌の合併を認めた。

【考察】 本症の手術適応は(1)比較的限局した病巣、(2)排菌持続例、(3)画像上悪化例、(4)喀血等増悪例などがあげられるが、手術率は3～4%と著しく少なく、内科で化療を継続しているうちに手術の時期を逸する症例が多いと思われる。化療を6ヶ月続けても排菌が止まらねば外科療法を考慮する必要がある。術後合併症は15～30%で、手術死亡はほとんどない。術後再排菌率は10%程度で多くは病巣の遺残が原因であるので、両側例や多発病巣例については、適応を慎重に検討する必要がある。

【結論】 当院での本症の手術成績は良好であった。適応を選んで、早い時期に積極的に外科療法を考慮すべきである。また肺癌の合併を2例に経験したので、本症治療の際には充分注意を要すると思われた。

当院における非結核性肺抗酸菌症に対する外科治療成績

○田中壽一・井内敬二・松村晃秀・奥村明之進・田村光信・後藤正志・出口 寛（国立療養所近畿中央病院外科）鈴木克洋・坂谷光則（国立療養所近畿中央病院内科）

【目的】当院で行った非結核性抗酸菌症に対する外科治療成績を検討した。

【対象と方法】1980年から2002年12月までに当院で外科治療を行った非結核性抗酸菌症患者11例を対象とした。

【結果】男4例、女7例で、手術時年齢は37-66(平均55)歳であった。術前診断は、非結核性抗酸菌症7例(肺結核右上葉切除後、肺癌右中下葉切除後が各1例)、術前未診断の肺腫瘍3例、肺癌再発疑い1例であった。各々、咯血が4例、病巣限局2例、硬化空洞1例、他は術前未診断の肺腫瘍4例(肺癌術後再発疑いを含む)のため手術を行った。全例対側病巣は認めなかった。術式は、肺葉切除4例(空洞切開-開窓術後右上切1例を含む)、区域切除2例、部分切除4例、開窓術後大網+筋肉弁充填術1例を行った。肺結核右上切後のS6+S4区域切除術をおこなった1例は肺瘻からグラム陰性菌による膿胸になったが大網+筋肉弁充填術で治癒した。菌種はM.kansasii 3例、M.intracellulare 2例、M.avium 2例、M.szulgai 1例、不明3例であった。全例術後再発は認めなかった。

【結論】非結核性抗酸菌症に対する外科治療成績は概ね良好であった。

当院での非結核性抗酸菌症に対する5年間の外科的治療

○大内基史, 小松彦太郎, 山里将也, 金子文彦, 中溝裕雅, 佐藤麗子, 大谷すみれ, 川田 博, 河田兼光, 石井公道 (国立療養所南横浜病院)

〔目的〕当院での5年間の非結核性抗酸菌症(non-tuberculous mycobacterosis以下NTM)の手術成績, 術後再排菌例につき患者背景を検討した。

〔対象〕1997年11月から2002年10月までの5年間に当院にてNTMで外科的治療を受けた患者48例とその後再排菌を認めた7例を対象として, これら患者の病型, 菌種, 術式, 化学療法(以下 化療), 治療経過について検討した。

〔結果〕対象期間の48例は, 年齢21~78歳(平均56.6歳), 男性27例, 女性19例, 病型ではr II 1が最も多く, 菌種ではM.avium 42例, M.intracellulare 3例, M.kansasii 2例, M.gordonae 1例, 術式では区域切除術又は肺葉切除37例(77%), 胸腔鏡下肺部分切除術1例(2%), 胸膜肺全摘術を含む肺全摘術は10例(21%)であった。また, 何らかの形で術前後に化療が施行された例は36例(75%)であった。

術後再排菌のあった例は7例(14.6%)で, 29~71歳(平均58.4歳), 男性5例, 女性2例, 病型は一致したものがなく, 菌種では全例 M.avium, 術式では肺葉切除術2例(28.6%), 胸膜肺全摘術を含む肺全摘術は5例(71.4%), なんらかの形で術前後に化療が施行された例は4例(57.1%)であった。

再排菌後の化療は5例に行われ肺菌停止が3例で, 化療後も持続排菌は2例, 再投与できなかった2例は, 1例が呼吸不全による手術関連死, もう1例が他病死であった。

〔考察〕〔結論〕外科的治療で排菌停止した患者の率は, 手術関連の死亡が1例あるものの85.4%と良好であった。また, 再排菌後の化療の有効率は3/5例60%であり, 術後は定期的に観察し再排菌時には早期の化療を行う必要がある。再排菌後の化療の治療成績を加えると, 5年間の排菌停止の率は, 死亡例2例を除くと44/46例 95.7%であった。

再排菌の原因や因果関係は, 明らかな解明はできなかったが, 今後の種々のアプローチからの検討が必要であると考えられた。

E-mail : ooutim@syokohama.hosp.go.jp

非結核性抗酸菌症に対する肺切除術
(当院における20年間の経験)

○白石裕治・中島由槻(結核予防会複十字病院呼吸器外科) 尾形英雄(結核予防会複十字病院呼吸器科)

【目的】肺切除術は非結核性抗酸菌による肺感染症の治療において依然として重要な位置を占めている。本研究では当院における20年間の肺切除治療の経験をまとめた。

【方法】1983年1月から2002年10月までに非結核性抗酸菌症の52例(男性24例、女性28例)に対して行った54回(右41回、左13回)の肺切除術を対象とした。切除術式は肺全摘除10回、上葉切除27回、上中葉切除4回(追加区切1回)、中葉切除6回(追加区切2回)、中下葉切除2回、下葉切除4回(追加区切1回)、上大区域切除1回であった。2例で両側の上葉切除を行った。

【成績】20年間で5年毎の4期に分けて症例数を比べると、5例(1983～1987)、10例(1988～1992)、10例(1993～1997)、27例(1998～2002)と症例数の増加が近年著しい。また最近では進行例が多く、肺全摘除10回のうち7回は最近の5年間で行われている。両側上葉切除の2症例も同じく最近5年間の症例である。2000年からは気管支断端瘻の予防目的として積極的に広背筋弁で気管支断端を被覆し、14回の肺切除術で広背筋弁が使用された。最近5年間の成績を見ると、術死は認めていない。ただし27例中*M. abscessus*の2例が呼吸不全で在院死した。1例で出血により再開胸を必要とした。気管支断端瘻を伴わない膿胸が1例に発症し胸腔洗浄にて治癒した。断端瘻を伴う膿胸は1例に発症し最終的に呼吸不全で死亡した。2例では気管支断端は離開したものの広背筋弁により被覆されており気管支の再縫合で治癒した。生存者25例の中で現在までに明らかな再発は認めていない。

【結論】クラリスロマイシンが登場した後も非結核性抗酸菌症に対する肺切除術は行われておりむしろその必要性は近年増してきている。肺切除術は比較的安に行え菌陰性化率が高く、内科治療に抵抗性の場合には積極的に勧められるべきである。