〈一　般　演　題〉

演題番号：36～208

	演題番号
疫学・管理①～⑦	36～74
細　菌①～③	75～89
免　疫①～③	90～106
診　断①～③	107～124
病　態①～③	125～140
化学療法①～②	141～148
肺外結核，特殊な肺結核①～②	149～158
非定型抗酸菌症①～④	159～179
結核と癌	180～184
国際保健・在日外国人の結核	185～189
結核症の看護・保健活動①～③	190～208

36

集団感染事例から推測するBCGの有用性

○末安禎子・力丸　徹・相澤久道（久留米大学医学部第一内科）松尾美智代・吉村皓子（福岡県久留米保健福祉環境事務所(久留米保健所)）

【目的】結核に対するBCGの有用性は明らかであるが、まだ充分解明されたとは言えない。海外における大規模な検討の結果、乳幼児における結核性髄膜炎に対するBCGの効果はほぼ確立されているが、肺結核に対するBCGの評価は一定していないのが現状である。本邦では近年BCGの再評価がなされた結果、乳幼児に対しては積極的にBCGを勧めるが、小学・中学1年時のツ反およびBCG接種は中止の方向となり、それ以降は有症状患者の早期発見・早期治療に重点を置いた対応となった。しかし医療従事者等に対してはBCG接種を推奨する考え方もあり、その評価は確立していない。今回我々は、BCGの有用性を集団感染事例より検討した。

【対象と方法】2001年3月に某高校において集団感染を経験したので結核発病予防に対するBCGの意義を検討した。また久留米地区におけるBCG接種の実体を検討した。

【結果】久留米地区における小学1年のツ反陽性率は過去8年で19.5%～31.8%、中学1年では52.7～76.9%であった。ツ反陰性者にBCGを接種することにより、次年度の陽性率は小学2年で52.9～71.3%、中学2年では55.2～81.3%となった。BCG接種によってツ反を陽転化させる程度の免疫反応が約3分の2の症例で得られた。集団感染における検討の結果、生徒に限った検討では650名中、初感染208名、発病14名に及ぶ感染事例であった。中学時にBCG接種した症例は170名(接種群)あり、その中から初感染43名、発病2名を出した。(初感染の診断基準をツ反径30mm以上かつ前回のツ反より20mm以上の増加)一方、中学時にBCGを施行していない480名(非接種群)では、初感染165名、発病12名を認めた。初感染者数は非接種群で有意に高値を示した(P=0.029)。

【考察と結論】BCG接種群で統計的に初感染が少ない傾向にあった。また発病が2名に留まったことは、BCG接種が数年間は感染予防に有効であった可能性が考慮された。

37

小樽市におけるBCG個別接種化の精度管理（第２報）

○増川　奈央・廣田　英夫（小樽市保健所）

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

[方法]①平成８年６月から３歳児健診受診時にBCG針痕数調査を開始し、集団接種と個別接種の針痕数の変化を観察した。（第１報）②市内小学校入学時ツベルクリン反応陽性率の集団接種群と個別接種群の変化を観察した。③個別接種群のＢＣＧ針痕数の年次変化を観察した。

[結果]平成５年６月～平成６年３月生れの「集団接種群」597人と平成７年４月度～平成８年３月生まれの「個別接種群」739人の比較で、針痕数の平均はそれぞれ16.1±3.4、14.7±5.0と「集団接種群」よりも「個別接種群」で少なく（p<0.005)、針痕数15個以上の割合も81.2%から69.7%へと低下していた(p<0.005)。小学校入学時のツベルクリン反応については、平成５年４月２日～平成６年４月１日生れの平成１２年度入学者＝「集団接種群」1060人の陽性率60.75%と、平成７年４月２日～平成８年４月１日生れの平成１４年度入学者＝「個別接種群」964人の陽性率61.20%との間で差はなかった。個別接種群の針痕数の年次変化について、平成８年度生まれ群と平成10年度生まれ群の２者比較で、平均針痕数はそれぞれ15.3±4.7と16.6±3.7で針痕数・バラツキとも改善がみられた。

[結語]ＢＣＧの集団接種を個別接種にしたことに伴う、小学校入学時ツベルクリン反応陽性率の差はなかったが、３歳児健診でのＢＣＧ針痕数については差を認めた。個別接種化に伴い針痕数が一時低下したが、その後は改善してきている。今後、高い針痕数を維持しながら委託医療機関の間のバラツキを小さくするよう、精度のより一層の向上が望まれる。調査結果を委託医療機関へフィードバックし、接種技術評価を行っていくことが重要である。

E-mail:hoken-sido1@city.otaru.hokkaido.jp

38

医療機関の新規採用者に実施する二段階ツベルクリン反応硬結測定の意義

○猪狩英俊[1]・田辺信宏[1]・潤間隆宏[2]・滝口裕一[1]・鈴木公典[3]・巽浩一郎[1]・長尾啓一[2]・志村昭光[3]・栗山喬之[1]
([1]千葉大学医学部呼吸器内科，[2]千葉大学保健管理センター，[3]結核予防会千葉県支部)

【背景】ツベルクリン反応(ツ反応)を、国際基準である硬結径で判定する動きがある。また、平成15年から小中学校でのBCG接種が廃止され、乳幼児期のBCG接種もダイレクト接種となる。この結果、ツ反応も、定期外検診、医療機関における新採用者に対する検査、など特殊な状況でのみ実施される検査になってくるものと考えられる。
【目的】ツ反応の発赤と硬結はパラレルな関係にあるか否かを検討する。
【方法】2000年から千葉大学医学部附属病院では新規採用職員に対してツ反応を実施している。40歳未満のツ反応受検者832名(医師479名、看護師274名、コメディカル55名、事務職24名)を検討対象とした。

二段階ツ反応は、発赤径が40mm未満で、かつ、硬結径が20mm未満の者を対象とした結果、417名が受検した。

硬結と発赤の分布、二段階ツ反応における変動を調べる。両者の分布に関する検討は、硬結をx軸、発赤をy軸にとり、共分散分析を行った。また、二段階ツ反応の変動は、硬結径を5mm階級(5mm未満、5～9mm、10～14mm、15～19mm)に分類し検討した。
【結果】1：硬結と発赤は直線回帰の結果、正の相関を示した。2：二段階ツ反応でも、硬結と発赤は正の相関を示したが、散布図における分布は、第一回目のツ反応とは異なるものであった。3：二段階ツ反応での発赤径の変化は、5mm未満 +10.4mm、5～9mm +12.5mm、10～14mm +16.0mm、15～19mm +12.9mmであった。硬結径の変化は、5mm未満 +7.1mm、5～9mm +4.6mm、10～14mm +3.4mm、15～19mm +0.3mmであった。5mm未満の分布は、二段階ツ反応後も0mmの者とブースターが強くみられる者に二極化した。
【結論】単回のツ反応でみる限り、硬結と発赤は直線一次回帰可能な分布を示した。しかし、二段階ツ反応では、硬結径が15～19mmの者は、硬結の変動はほとんどなく、発赤のブースターが強くみられた。一方、硬結径が5mm未満の者は、発赤に比して硬結のブースターが強くみられた。二段階ツ反応でみる限り、初回と二回目では異なる反応をみている可能性がある。
(研究協力者：千葉大学附属病院ICT　佐藤武幸、久保悦子、石和田稔彦)

39

TNFアルファ(腫瘍壊死因子)のプロモータ領域の遺伝子多型がツベルクリン反応および結核発症に及ぼす影響に関する検討

○猪狩英俊[1]・田辺信宏[1]・潤間隆宏[2]・滝口裕一[1]・鈴木公典[3]・巽浩一郎[1]・長尾啓一[2]・志村昭光[3]・栗山喬之[1]
([1]千葉大学医学部呼吸器内科，[2]千葉大学保健管理センター，[3]結核予防会千葉県支部)

【背景】結核免疫においてはインターフェロン-ガンマ、TNF等のサイトカインが関与していると考えられる。TNFの遺伝子多型は、慢性気管支炎、COPD等の慢性疾患の発症に関与していることが報告されている。(Sakao S, Tatsumi K, Igari, H. et al. Am J Respir Crit Care Med. 163:420, 2001.)
【目的】TNFアルファ遺伝子の-308プロモータ領域の遺伝子多型がツベルクリン反応に及ぼす影響を検討する。同時にTNFアルファ、TNFレセプタIとIIの血中濃度を測定し、ツ反応と血中TNF系との関係を検討する。
【方法】対象は、健常成人57名、結核定期外検診で化学予防対象となった者20名、肺結核患者18名である。

末梢静脈血からDNAを抽出し、TNFのプロモータ領域をPCRにて30サイクル増幅した。その後、制限酵素Nco Iで処理した後、アガロースゲルで解析した。PCRの結果345bpのDNA産物が得られ、制限酵素によって325bpと20bpに切断される。遺伝子多型が存在する場合345kbの産物が残る。

また、血漿中のTNFアルファ、TNFレセプタIとIIをELISAにて計測した。正常人はすべてBCG既接種者である。
【結果】1：健常者において57名114alleleのうち、7名8 allele(7.9%)に遺伝子多型を認めた。2：化学予防対象者においては、20名40 allele中7名7 allele(17.5%)に遺伝子多型を認めた。3：結核患者では18名36 allele中3名4 allele(9.4%)に遺伝子多型を認めた。4：健常者の内、ツ反応の硬結径が20mm以上の者に限定すると、15名30 allele中4名4 allele(13.3%)に遺伝子多型を認めた。
【結論】肺結核患者においてTNF遺伝子の-308プロモータ領域の多型頻度は、健常者に比して多いとは考えられず、肺結核の発症との関連はないと考えられた。しかし、ツ反応において強反応を示した患者ではTNF遺伝子多型の頻度が高かった。結核定期外検診で実施されるツ反応において、これら遺伝子多型を有する者が、強反応者として選択されてくる可能性が高いと考えられた。
血漿中のTNF、TNFレセプタI、IIとの関連は現在検討中である。
(研究協力者：千葉大学医学部呼吸器内科　坂尾誠一郎、橋本友博)

40

定期外健康診断における医療従事者のツベルクリン反応検査

○築島恵理・三觜　雄・高瀬愛子（札幌市保健所）

【目的】高齢結核患者が増加するにつれて，医療従事者への院内感染が憂慮される事例が増加している。本市保健所においては，喀痰塗抹陽性肺結核患者が診断直前に入院していた医療機関に対して，従事者のツベルクリン反応検査（ツ反）を2ヵ月後に実施するよう依頼している。今回，結核院内感染の判断の材料とするため，医療従事者の定期外ツ反の分布に影響する因子を検討した。

【方法】平成13年度に本市に登録された肺結核喀痰塗抹陽性患者に関して，登録直前に入院していた医療機関における定期外健康診断を実施し，本市保健所にツ反成績の報告があった29機関の従事者を対象とした。病棟業務において接触がありツ反検査を実施した415名（男性52名，女性363名）について，患者の排菌量，胸部X線病型，入院期間，要介護度，気管内挿管の実施などによって，ツ反の分布の相違を検討した。対象者全員のツ反発赤径は，平均31.6±21.1mmで0mm～100mmに分布した。

【結果】患者の喀痰塗抹結核菌検査結果による医療従事者のツ反の分布は，概ね菌量の多い患者に接触した群でツ反発赤径が大きい傾向があった。胸部X線上，両側性陰影のある患者や空洞のある患者と接触のあった群でツ反が大きい傾向がみられたが，有意とはいえなかった。入院期間による差異は認められなかった。患者が気管内挿管を受けていた場合，従事者のツ反発赤径は平均38.3mmで，実施していない群の29.0mmと比較して有意に大きく，ヒストグラムも右方に分布していた。

【考察】排菌量による検討において菌量が最も少ない「±」の群でツ反分布の右方偏位があり，この対象患者で気管内挿管や気道内吸引処置が実施されていたことから，菌量以外の医療処置等の要因が関与していると考えられた。

【結論】院内感染や化学予防の対象者の判定には，ツベルクリン反応検査による発赤径以外に排菌量や医療処置等の要素も考慮すべきである。

eri.tsukishima@city.sapporo.jp

41

当院における肺結核患者の現状
－患者年齢による差違は？－

○増田利枝、阿部聖裕、市木拓、石丸早苗、佐藤千賀、西村一孝　（国療愛媛）

【目的】肺結核治療において患者の高齢化、集団感染、多剤耐性の治療など問題点は多い。今回私達は結核患者の年齢による違いや問題点を明らかにするため結核患者を２つの年齢群に分け比較検討した。

【方法】1998年1月から2002年11月までに当院結核病棟を退院した排菌陽性または組織学的に診断された初回治療例で18歳から50歳までの57例（Ｌ群）、および75歳以上の高齢者61例（Ｈ群）をretrospectiveに検討した。項目は初発症状、受診までの期間、排菌状況、Ｘ線病期分類、基礎疾患、治療薬、治療効果、入院期間、入院時または退院時の問題点である。

【結果/考察】初発症状は咳が多く、微熱、食欲低下が続いた。Ｌ群で検診発見例、Ｈ群では他疾患治療中の発見例が比較的多かった。受診までの期間はＬ群、Ｈ群ともに平均1カ月以上で、排菌状況に差は認めず、Ｘ線分類は両群とも、Ⅲ型、Ⅱ型がそれぞれ約70%、25%であった。Ｌ群においても基礎疾患をは20%に認め、生活が不規則な例が多かった。抗結核薬はＬ群でPZAを含む4剤が、Ｈ群では従来の3剤が多かった。副作用には差がなく、菌陰性化は2カ月で両群ともほぼ90%であった。入院期間は両群とも約80日であったが、Ｈ群では11例の死亡退院と痴呆症状などの理由で他施設への転院や早い時期での帰宅をせざる得ない例が散見された。入院時や退院時の問題点として、Ｌ群では仕事や家庭と入院生活との間のジレンマが、Ｈ群においては入院中の他疾患の併発や骨折などの事故や退院時の家庭や施設などの受け皿が挙げられた。以上よりいわゆる生産年齢であるＬ群と高齢者のＨ群では結核の症状や治療効果に関しては結核死以外では大差はなかったが入院中、退院時での問題点は異なり個々への対応は今後の重要な問題である。

【結論】結核診療において症状、治療効果、副作用などは年齢による差はみられなかったが、結核の診断までの過程や入院中、退院後の問題点にはそれぞれの特徴があり、今後医療機関を中心に社会全体としての対応が必要になるものと考える。

mabe@ehime-nh.go.jp

42

若年結核入院症例の臨床像の検討

○米丸　亮，四元秀毅，鈴木克洋，川辺芳子，
佐々木結花，豊田恵美子，山岸文雄，工藤宏一郎，
倉澤卓也，伊藤正己，川城丈夫，坂谷光則，毛利昌史
（結核ネットワーク研究班）

【目的】70歳以上の結核がほぼ半数を占める時代となったが，若年者における結核罹患率の減少が遅いことも今日的問題である。そこで本研究では最近の若年結核の臨床像を検討した。【方法】2000年に新たに参加施設に入院した20歳代の結核患者の臨床像と治療経過を検討した。初回治療234例に対し再治療例は14例と少数だったため，初回例で性別，発見動機，咳嗽期間，排菌量，病変の拡がり，化学療法薬剤，菌陰性化期間，入院期間，治療期間，転帰，薬剤耐性などにつき集計した。【結果】男性129例，女性105例で男女比は5:4であった。発見動機は有症状184例(79%)，健診43例(18%)，接触者健診3例(1%)であった。入院前咳嗽期間を聴取できた111例では，4週以内が52%，5週以上48%であった。塗沫菌量(-)は37例(16%)，(±)は34例(15%)，(+)は58例(25%)，(2+)は59例(25%)，(3+)は46例(20%)であった。特発性胸膜炎7例を除き，肺病変が認められた。肺外病変は48例に認められた(胸膜炎26，リンパ節結核9，粟粒結核5，気管支結核4，脊椎カリエス1，腸結核1，中耳結核1)。肺病変の拡がり1が30%，2が61%，3が6%であった。薬剤耐性率はINH10.2%，RFP2.6%，SM5.6%，EB4.6%，MDR2.6%であった。塗沫陰性化は1M以内で54%，1-2Mに27%，2-3Mに11%の症例で認めた。入院期間は30日以内9.0%，31-60日18.5%，61-90日36.1%，91-120日21.0%であった。化学療法では，185例(79%)がHREZ，40例(17%)がHREにより治療されており，HREZ群では6Mで44%，9Mまでに72%が，HRE群では9Mで50%，12Mまでに75%が治療終了されていた。転帰は，治療成功197例(84%)，転出17例(7%)，脱落15例(6%)，失敗4例(2%)，死亡1例(0.4%)であった。【考察】若年結核では，発症数の男女差は少なく，約80%は有症状発見であり，半数で診断までに5週間以上を要した。多くはHREZ治療を受け，菌陰性化期間は短く，治療成績は良好であった。しかし薬剤耐性率がやや高く，長期の入院や治療を指示された症例もあった。

(結核ネットワーク研究班：国立療養所　東埼玉病院，東京病院，近畿中央病院，千葉東病院，南京都病院，刀根山病院，国立国際医療センター)

43

当院職員の肺結核発症例の臨床的検討

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

【目的】100床の結核病棟を有する国立療養所における職員の結核発症例の臨床的検討を行い、院内感染予防対策に資する。

【対象】1998年より2002年の5年間に当院職員で肺結核症と診断された4例の臨床経過を検討した。

【症例の概略】

症例１：21歳、女性看護師。排菌陽性患者用病棟に約1年勤務中。看護学生時に院内集団感染により6ヶ月間の化学予防。終了1年後の定期検診にて発見(rIII1)。排菌陰性であったが治療により治癒。予防内服は自己中断していた。

症例２：30歳、女性看護師。結核病棟勤務歴約4年、非排菌患者用結核病棟に勤務中。定期検診にて発見（rIII1）。喀痰塗抹陰性・培養陽性、全剤感受性菌で治療により軽快。発見時、慢性関節リュウマチにて免疫抑制剤による治療中であった。

症例３：22歳、女性検査技師。就職後結核病棟内での検査や結核菌検査業務に従事。就職9ヶ月後の定期検診にて発見（rIII1）。気管支洗浄液の培養陽性、全剤感受性菌で治療により治癒。発病時ツ反は強陽性であったが、就職時のツ反は未実施であった。

症例４：50歳、男性看護師。結核病棟勤務歴は約4年、発症時は重心病棟勤務。発熱を主訴に受診し、発見（rII1）。喀痰の塗抹陰性・培養陽性、全剤感受性菌で治療により軽快。発病4ヶ月前の定期検診時には異常を認めない。

【考察】当院の職員数は300名弱で、年2回の定期検診時に胸部X線検査を実施している（春は全員、秋は結核患者接触者と希望する職員）。最近5年間の当院職員の年平均の粗結核罹患率は人口10万対60.0で、京都府の罹患率の2倍弱である。個々の症例は各々健康管理上教訓的な内容を示唆しているが、症例４のような急速進展例も一部に見られる。病院職員の多くはhigh risk and dangerous groupであり、定期検診の確実な実施（100％受診）と共に有症状時の早期受診に関する院内職員教育の実施も不可欠で、また、重心患者のツ反の基礎値の把握も重要と考える。

E-Mail : kurasawt@skyoto.hosp.go.jp

44

自衛隊中央病院で経験した自衛官の肺結核患者の臨床的検討

○林　伸好・上部泰秀・田中博幸・杉山圭作（自衛隊中央病院呼吸器内科）

〔目的〕今回我々は、集団生活を基本とする自衛隊における結核集団感染予防施策確立のため、当院で経験した自衛官の結核患者について臨床的検討を実施した。

〔対象と方法〕平成10年9月から平成14年8月の4年間に当院にて経験した初発27例及び再発3例の自衛官30例（男性28例、女性2例、平均年齢34.8歳）を対象とした。これらの症例を感染性リスク別にA群（喀痰塗抹陽性7例）、B群（胃液・気管支鏡洗浄液の塗抹陽性5例）、C群（培養・遺伝子のみ陽性18例）の3群に分け、患者背景や発見の状況及び胸部Xp所見について検討した。

〔結果〕1．患者背景：A群は初発7例，男性6例、女性1例、平均年齢30.0歳、不規則勤務1例。B群は初発4例，再発1例，男性5例、女性1例、平均年齢33.3歳、不規則勤務1。C群は初発16例，再発2例，全例男性、平均年齢34.4歳、糖尿病1例、不規則勤務4例。2．発見の状況：検診発見はA群3例（無症状1例）、B群5例（無症状4例）、C群17例（全例無症状）であった。受診発見はA群4例、C群1例であった。3．胸部Xp所見：A群7例中空洞4例、B群5例中空洞3例及びC群18例中空洞8例であった。過去の検診フィルムの検討からA群1例、C群4例が見逃し症例と判断された。

〔結語〕今回の検討で検診発見症例は30例中23例（76.7%）と高率であり、その多くが無症状であったことから検診の重要性が判明した。しかし有症状例8例中6例が感染リスクの高いA群であり、さらなる啓蒙活動も必要と考えられた。また検診見逃し例が5例あり、読影者の教育を含めた読影体制の確立も肝要である。

45

当院での検診発見肺結核症例の検討

○大湾勤子・砂川詩子・仲本　敦・宮城　茂・久場睦夫（国立療養所沖縄病院内科）

【目的】結核は，早期に発見，診断されることにより治療はもとより感染予防にも寄与する．今回検診にて異常陰影を指摘され，当院に肺結核として紹介された症例について検討を行った．

【方法】対象症例は，2001年度当院結核病棟に入院した231例中，検診にて発見され，入院時に肺結核または肺結核疑いと診断された33例（15.9%）で，その臨床背景について検討した．

【結果】男性23例，女性10例．年齢は26～87歳（54.7±17.6歳）．検診から入院までの期間は1～219日（平均42.4±51.6日，中央値17日）．住民検診・職場検診が28例（84.8%），接触者検診が4例（12.1%），管理検診が1例（3%）であった．入院時結核関連症状の無かった者は24例（72.7%），有症状者は9例（27.3%）．症状は，湿性咳嗽6例，体重減少3例，血痰，微熱，倦怠感各1例であった．最終診断は，肺結核23例（69.7%），非定型抗酸菌症6例（18.3%），結核疑い．肺炎，肺癌，気管支炎が各1例であった．肺結核の確定診断法は，喀痰塗沫＋PCR陽性9例，喀痰塗沫＋培養陽性5例，喀痰培養のみ陽性2例，肺切除3例，気管支洗浄液塗抹＋PCR陽性4例であった．

【考察】検診受診から入院・治療までに1ヶ月以上要した症例も多く，検診後のfollowが必要であると思われた．検診発見結核23症例のうち14例（60%）は塗沫陽性で感染性を有していたと考えられ，必ずしも軽症とはいえなかった．

46

当院入院患者における結核の治療評価

○藤川健弥・北田清悟・橋本尚子・平賀　通・前倉亮治（国立療養所刀根山病院内科）

【目的】近年、結核の治療についてはPZAを含む初期強化療法が導入され、治療期間は短縮する傾向にある。しかし、入院期間中に治療が終了することはなく、退院後も一定期間の内服を必要とする。確実な治療のためには、入院中だけでなく退院後の確実な内服が不可欠である。今回は、当院において治療開始となった結核患者の一定期間経過後における治療評価を行った。

【方法】平成13年7月1日～平成13年12月31日の間に当院に入院となった初回治療の結核菌陽性（塗沫または培養）の患者を対象とした。当院から患者の退院時に保健所向けの資料として作成されている看護連絡票および外来カルテをもとに治療開始後（入院後）6ヶ月での治療評価を行った。退院後、他院で治療を受けている患者に対しては保健所からの情報提供を受けた。治療評価は保健所で行われているコホート評価で用いられる分類に従うこととした。

【結果】対象となった患者数は112名（男性79名、女性33名）であった。このうち、PZAを含む初期強化療法を導入した患者数は96名（85.7%）であった。治療開始後6ヶ月時点における治療評価が「治癒」とされた者は84名（75.0%）、「治療完了」とされた者は5名（4.5%）、「その他」とされた者は8名（7.1%）であった。また「結核外死亡」は4名（3.5%）、「中断・脱落」は8名（7.1%）であった。

【考察】菌検査で塗沫または培養で陽性となった症例についてPZAを使わない治療法を選択した理由としては年齢，基礎疾患などであった。治療評価で治療成功とされた者の割合は高率であったが、一方で中断や脱落の割合も7.1%であった。その背景としては、経済的理由等で退院後に居所不明となる、もともと居所不定というものあった。

【結論】当院では院内DOTSを行っていないが治療成功率は高率であり、入院中の適切な療養指導が有効であると考えられた。近年、日本においてもDOTS戦略の推進が求められているが、DOTSのcomponentのうち、重要とされるのは菌検査の把握をはじめとする治療経過の確認であり、服薬支援については必要性が認められる者だけに行うことが重要であると考えられた。

47

寝たきり高齢者を感染源とする家族内感染の一事例と寝たきり高齢者の状況について

○納谷太平（国立療養所道川病院呼吸器科）

【目的】高齢者層の結核罹患率は依然として著しく高いことが知られている。当院が政策医療として担当している秋田県は、高い高齢化率とともに、肺結核症発病のリスクとなりうる脳卒中などによる寝たきり者（1/3は糖尿病を合併）の発生率も高い。このたび、1）脳卒中後遺症で寝たきりの高齢者に発病した肺結核症と、その家庭での家族内感染の事例を報告する。2）また当院の主な診療圏（秋田県本荘由利地区）における高齢化率の動向や寝たきり者結核検診の実情などにつき報告する。

【方法】1）家族内感染については、患者発生直後の家族検診と、結核菌株のRFLP解析を行った。また保健師による家庭訪問も行われた。2）動向調査などは、管区保健所と協力し、事業年報そのほかの資料を収集し検討した。

【結果】1）脳梗塞後遺症（糖尿病を合併）で寝たきりの70歳男性患者（Gaffky7号）と、主に介護をしていた44歳の義娘が、活動性肺結核症を発病していた（Gaffky4号）。3人の息子（中高校生）がツ反強陽性であり初感染結核と診断された。RFLP解析では、排菌者2人の結核菌は同一の菌株由来であることが示された。家庭訪問では、家は寒冷地用の高気密の新築の家であることが報告された。2）動向調査などからは、この地区の65才以上高齢者は人口の25%以上、さらに75歳以上もすでに10%を超えており、また、自宅に寝たきり者を抱える世帯の割合も多いことが示された。しかしながら、寝たきり者結核検診として、寝たきりの高齢者に年に最低1回以上の胸部レントゲン検査を行っているのは、一町村にすぎなかった。

【考察・結論】この事例では、寝たきりの高齢者が家族内感染の感染源となったものと考えられた。また、秋田県のような寒冷地では、近年は高気密型の住宅が多くなり、家庭内感染の機会がさらに多くなっているものと想像された。この地区の動向調査などからは、全国レベルを凌ぐ高齢化率と寝たきり世帯率の増加があり、今後このような事例が増加しうるものと示唆された。

48

名古屋市4区における80歳以上の結核

○前田雅裕（名古屋市昭和保健所）加藤　浩・久保田紀子（名古屋市千種保健所）貴田真紀（名古屋市中保健所）櫻井令子（名古屋市名東保健所）

【目的】
新規結核登録患者中に占める高齢者の割合は年々増加している。塗抹陽性肺結核患者では、減少傾向にある年齢層と着実に増加を示す年齢層が、80歳を境にして分かれている。そこで、若年者への感染源として未だ減少傾向にない80歳以上の超高齢者の実態調査が、結核の世代間連鎖を絶つのに効果的な対策を考える上で重要となる。
【方法】
1999年1月から2001年12月までの3年間に名古屋市千種・昭和・瑞穂・名東の4区4保健所（総人口51万2504人、80歳以上人口1万7927人=3.5%）で登録された新規結核患者総数660名のうち80歳以上の127名（19.2%）を対象。
【結果】
(1)人口10万対罹患率：総罹患率249.0。80～84歳の男性431.6、女性185.3。85～89歳の男性386.2、女性156.6。90歳以上の男性222.1、女性175.4。(2)罹患率の推移：1999年218.8、2000年228.4、2001年295.6。(3)喀痰塗抹菌陽性者：37.8%。(4)診断名：肺結核＋結核性胸膜炎90.6%。(5)胸部X線学会分類：pl所見者37.0%。(6)ツ反把握者中の陰性者：57.1%。(7)発見時呼吸器症状のない者：35.4%。(8)合併症保有者：73.2%。(9)使用抗結核薬：INH・RFP・EBの三剤63.0%。(10)結核既往歴：問診上あり37.0%、胸部X線所見上あり40.2%。(11)家族形態：家族と同居52.8%、高齢夫婦29.1%、独居11.0%、施設入所6.3%。(12)転帰：治療終了38.6%、死亡38.6%。(13)発見方法：医療機関受診96.1%。(14)受療状況：入院64.6%。(15)発病～初診の期間：1ヶ月未満48.8%、不明40.9%。(16)初診～登録の期間：1ヶ月未満57.5%。
【考察】
80歳以上の新規結核罹患率は年々上昇している。特に80歳代前半の男性の罹患率が、名古屋市全体の罹患率41.7（2001年次）の10倍以上になっている。喀痰塗抹菌陽性者が37.8%いるが、独居か夫婦だけの家族形態をとるのが40.2%ある。患者発見の殆どが医療機関受診で、積極的な早期発見はされていない。症状に乏しく陳旧性肺病巣や合併症が多いため、治療終了者と死亡者が同数である。

49

当院における高齢者（70歳以上）菌陽性肺結核症例の検討

○駿田直俊・川邊和美・岡村城志・小野英也・藤本尚（国立療養所和歌山病院呼吸器科）東本有司・伊藤秀一（和歌山県立医科大学付属紀北分院内科）

【背景】和歌山県は、結核罹患率が平成12年までは常にワースト5に入る我が国の中での結核蔓延地域である。わが県において様々な結核対策が行われてきているが、新規結核患者の約半数が70歳以上であり、これら高齢者に対する対策が重要である。
【目的】70歳以上の高齢者菌陽性肺結核症例について入院前・入院時・入院後の状況について検討を行い、和歌山県における高齢者肺結核症例の問題点を明らかにする。
【対象と方法】平成12年、13年の2年間に国立療養所和歌山病院に結核菌陽性活動性肺結核で入院した146例の中で、70歳以上の症例69例を対象とし入院前経過、入院時菌所見・合併症、入院後治療経過について検討を行った。
【結果】入院前の居宅環境は、家族と同居している例が44例（63.7%）と圧倒的に多く、1人暮らしは4例（5.8%）、老人施設が6例8.7%であった。何らかの疾患を有しかかりつけ医をもつ例が42例（60.9%）でみられた。他院入院後の当院への転院症例が30例あり、うち前医での入院期間1週間以内が8例（26.7%）、1週間から1ヵ月が12例（40%）、1ヵ月以上が10例（33.3%）であった。初回治療例が58例（84.1%）であった。ガフキー5号以上の多量排菌例が24例（34.8%）でみられたが、同時期に入院した70歳未満における51.9%より高齢者では少なかった。なんらかの合併症を有する者が57例（82.6%）でみられた。死亡例が9例（13.0%）でみられ、70歳未満の2例（2.6%）に比べ高かった。死亡例を除きすべて菌陰性化を認め、治療開始2ヶ月時点での菌陰性化は82.7%、3ヶ月時点での菌陰性化は92.3%であり、70歳未満の菌陰性化経過と比べ違いはみられなかった。副作用は15例（21.7%）でみられ、70歳未満の35.1%より少なかった。
【結論】今回の高齢者症例の検討では、家族との同居およびかかりつけ医を有する例が多く、また他院入院後当院転院までの期間が長い例が多いことより、医療機関および地域住民に対する結核の啓蒙が重要と考えられる。死亡例は多いが、副作用出現を含めた治療経過では比較的若年層と変わりがなく、高齢者結核の早期診断の重要性が示された。

50

老健施設入所者の実態調査
－結核検診のあり方を視点に－

○大森正子・和田雅子・御手洗聡・野内英樹・山内祐子・内村和広・宍戸眞司（結核予防会結核研究所）

［目的］特に高齢者施設では、早期発見により発病者を死亡から救い周囲への感染を最小に押さえることが重要である。検診漏れ者が多く発生する現行の検診方法を検討する目的で本調査を行った。［方法］都下一老健施設入所者66名のカルテから自立度や病状等を調査し、問診可能と判断された者にプライバシーの守れる個室で口頭での同意を得、最近の症状・既往歴等簡単な問診を実施した。［結果］入所者状況：66名（平均81.8歳）の内訳は、男15名（平均75.9歳）、女51名（平均83.5歳）。障害自立度からX線は11名（16.7%）は立位で撮影可、20名（30.3%）は介助付きで立位撮影可、32名（48.5%）は車椅子なら撮影可、3名（4.5%）は車椅子でも不可と判断した。実際には車椅子（撮影用）で撮影可能なCR検診車で、64名中22名（34.4%）が立位、42名（65.6%）が車椅子で撮影した。問診状況：カルテ情報から31名を問診可能と考えたが3名は本人状況から問診不可と判断され、28名（42.4%）に問診した。問診不可のうち29名は痴呆（3名は寝たきりに近い）、9名は言語障害または高度難聴である。問診者は1名が歩行器、他はすべて車椅子で移動し、問診には入退室も含め1人平均13分を要した。X線情報：入所時の医療情報提供書に胸部X線結果が記載されていたのは59名（89.4%）で、所見は異常なし41名（69.5%）、陳旧性結核等で異常あり10名（16.9%）、心拡大等で異常あり8名（13.6%）だった。今回の検診結果は現在分析中である。発病要因：結核発病の危険要因と考えられる結核既往歴は8名（12.1%）、糖尿病は11名（16.7%）、胃切除は1名（1.5%）、痩せ（BMI）は20名（不明除く44名中45.5%）あった。結核既往歴は問診可能者で7名（25.0%）、不可能者で1名（2.6%）と大きく異なったが、糖尿病、胃切除、痩せで異なることはなかった。7名の既往者のうち5名はS21年以前に19-23歳で発病し抗結核薬による治療はなかった。［考察］高齢者施設入所者は立位だけの検診車ではX線撮影は難しく、座位可能な検診車による検診が望まれる。総会ではこれから実施する調査分と検診結果の分析も加えて高齢者における結核検診のあり方を検討し発表したい。

51

高齢者の在宅および施設における結核検診の検討

○早川輝美子・白井義修・矢部　勤・志村昭光・鈴木公典（財団法人結核予防会千葉県支部）

【目的】結核新登録患者のうち70歳以上の高齢者の占める割合は年々増加し、高齢者入所施設からの集団感染事例も報告されている。さらに高齢者のなかでも在宅療養者およびその介護者は受診機会に乏しく、長期未受診の状態で経過していることも多いと考えられる。そこで今まで実施した在宅および施設の検診から今後の検診について検討を加えた。

【方法】柏保健所管内において平成12、13年度の65歳以上の在宅療養者とその介護者の結核検診および同年度の高齢者入居施設の結核検診について、X線所見、結核患者発見率、検診方法等を検討した。

検診では携帯型X線撮影装置とイメージングプレートを用いて撮影し、CR画像読取装置でデジタル画像化し、モニター読影を行った。有症状者には菌検査を行い、特に13年度の施設検診ではX線検査時以外にも咳、痰が持続する際に菌検査を行った。

【結果】①在宅検診：療養者195名、介護者72名の計267名に行い、X線上の結核有所見率は26.5%、精検率2.9%であった。発病者は療養者1名（rⅢ1、G4号）、介護者1名（bⅡ2、G0号）の計2名で、発見率は療養者10万対512、介護者10万対1388、合わせて10万対749であった。1人10～15分で撮影は完了した。②施設検診：X線のみ520名、菌検査のみ5名、両検査78名の計603名に行い、結核有所見率は27.1%、精検率2.3%で、発病者は0名であった。検診は100名ほどを3時間以内で終了した。有症状時に菌検査を行った検診では、検体は喀痰より喉頭粘液の方が採取しやすかった。③両検診とも携帯型X線撮影装置により場所を選ばず、さらに病状、ADLなどを考慮した体位で撮影ができ、デジタル画像により精度の高い診断支援が得られた。

【結語】①携帯型X線撮影装置により寝たきり、歩行困難な人達への撮影が容易になり、デジタル画像処理により精度の高い診断支援が得られた。②在宅検診の結核患者発見率は人口10万対749と高かった。③施設検診では短時間で多人数の実施が可能であった。④有症状時の菌検査の検体としては喀痰よりも喉頭粘液の方が採取しやすかった。

52

結核対策検討委員会による継続治療患者の診査内容の検討（第1報）

○内田　史（和歌山県海南保健所）岡澤利彦・長谷孝夫（和歌山県健康対策課）黒田惠美・永井尚子（和歌山市保健所）駿田直俊（国立療養所和歌山病院）

【背景】12年度から，医療機関の結核診断精度向上と結核診査協議会（以下，診査会）の機能強化を目的として委員会を設置している。12，13年度は新登録肺結核患者の初回申請時の診査内容を検討し，診査会前の保健所での事前確認事項と県下各診査会の統一した診査基準を作成した。また，3ヶ月承認となった症例についてその後の経過及び保健所の対応を検討した。

【目的】14年度は，診査会で治療継続申請を承認された症例について，保健所における事前確認事項及び診査会での留意事項を検討したので報告する。

【方法】前年と同じ方法（結核Vol77:p181，2002）で，結核対策検討委員会を開催し，14年4～6月に診査会で治療継続とされた県内の肺結核患者全症例（59例）の調査票を作成し，主に標準治療期間を超過している症例のうち13例について，県内二地域でそれぞれ委員会を開催し検討した。

【結果】全症例のうち結核既往歴のある症例は18例（30.5%），危険要因となる合併症のある症例は30例（50.8%），INHまたはRFPを含む薬剤耐性のある症例は15例（25.4%）であった。南部地域で開催した第一回の検討委員会では6例について検討し，その内訳は再治療例が3例，多剤耐性例が2例，糖尿病等の合併症例が4例，副作用による治療困難例1例であった（重複あり）。診査会として医療機関への指導が必要とされた事項は①治療歴のある症例に対し培養検査結果，薬剤感受性結果が得られないまま再治療が開始されている②菌量の少ない症例，糖尿病やアルコール性肝障害のある症例，薬剤耐性のある症例に対しPZAの使用が消極的である③抗結核薬の副作用の対応に苦慮する症例が耐性を獲得しないよう減感作療法を検討する必要がある等であった。

【考察と結論】継続申請のうち特に再治療例，合併症例，薬剤耐性例等を診査する際，保健所が菌情報や治療歴等を十分に把握し診査会に情報提供し，また診査会は医療機関へ適切な指導をすることが必要である。なお，北部地域の検討は2002年11月に予定されており，併せて報告するつもりである。

Email:uchita_f0005@office.wakayama.go.jp

53

大阪府内の検査施設における結核菌検査の実施状況の分析

○田村嘉孝（大阪府健康福祉部感染症・難病対策課）巽　典之（大阪府医師会臨床検査精度管理委員会）

［目的］結核の医療や予防対策の上で欠かせない結核菌検査について，府内の検査施設における実施状況について調査・分析を行い，結核菌検査精度管理推進の一助とする．

［対象と方法］平成13年度大阪府医師会臨床検査精度管理委員会では，各検査施設の微生物検査実施状況の予備調査を実施している．委員会の協力を得て，予備調査の結果のうち結核菌検査項目について集計と分析を実施した．

［結果］回答施設数は388病院，41衛生検査所であり，府内の登録施設数からみたそれぞれの回答率は，67.2%，68.3%であった．衛生検査所のうち「微生物検査を実施している」と回答したものは13施設（31.7%）であり，結核菌検査の各項目別では，検鏡9施設（22.0%），培養同定9施設，小川培地培養8施設，液体培地培養1施設，遺伝子検査6施設であった．一般病院265施設における結核菌検査の実施状況を各項目別にみると，検鏡が91施設（34.3%）と最も多く，次いで小川培地培養51施設（19.2%），培養同定40施設，遺伝子検査24施設，液体培地培養8施設の順であった．また，実施率は病院の規模が大きくなるほど多くなっていたが，299床以下の病院では少なかった．療養型病院94施設，精神病院19施設ではほとんど実施されていなかった．

［考察および結論］①府内の病院と衛生検査所における結核菌検査の現状が把握できた．②結核菌検査を実施している衛生検査所は全体の4分の1程度であった．③結核菌検査を実施する衛生検査所は限られているため，より専門性が高く広域的な団体による外部精度管理の実施が望ましい．④299床以下の一般病院での検査実施状況は低かった．⑤結核菌検査の普及のためには，各病院における結核菌検鏡等の検査実施の可能性を検討し，地域的な外部精度管理の推進を図ることが肝要である．

最後に，本研究に際し快く調査結果をご提供いただきました大阪府医師会臨床検査精度管理委員会の関係者の皆様に深謝いたします．

TEL:06-6941-0351（内2542）FAX:06-6941-9323
E-mail:TamuraY@mbox.pref.osaka.jp

54

山谷地区における集団検診の評価

村主千明（台東保健所）○今村昌耕（結核予防会渋谷診療所）片山透（元国立療養所東京病院）

〔目的〕大都市の結核疫学調査で、一番問題になるのは、特定の高度まん延地区である。山谷地区の集団検診の実状を分析、評価し、且つ問題点を検討した。
〔方法〕山谷の特定の場所で月1回、及び早朝、夜間を夫々2回、直接撮影による集検を平成4年から12年まで9年間実施した。読影は演者が担当、翌日に要受診者の番号を掲示、山谷の東京都城北福祉センター健康相談室の結核専門外来を受診させた。受診による資料と、治癒所見は連名簿に詳細に記録、全受診者を登録、治癒所見者等全て、重複受診者を除外し諸々の率の正確さを期して之等を分析した。
〔結果〕9年間の総受診者数3695人、実人員は2494人で年齢構成は、30才代まで3.2%、40才代24.1%、50才代46.7%、60才代24.1%、70才以上1.9%であった。要医療者は9年間で104名、発見率は4.2%、治療につながった者75名72.1%で残りは未処理で終わった。健相室に呼び出した者のうち、81.1%は既往受診者でカルテがあった。且つ48.8%は治療歴があり、経過観察でよいとした者の50.4%は、山谷で発病、治療をしていた。治癒所見者は686名27.5%で、初期結核症の石灰化治癒所見者は72名2.9%であった。
〔考察〕検診受診者は山谷の住人だけ、且つ男性のみ、年齢構成も特徴があり特異な集団である。この中での患者発見率は4.2%と高く、治癒所見者の率も高く、初期結核症の石灰化治癒所見の見られる率等、全て一般とはかけ離れていると考えられる。結核患者発見の目的からは、発見患者の27.9%の落ち零れは、山谷の色々の面で見られる現象ではあるが、本人たちの意識を高める以外にはない。然し既往医療の多い人達が恐れる再発をしていない安堵感を与える精神的な一面もあり、又保健所も管理検診に呼び出しの不可能な対象も、相談室の報告書で情報を得られる一面もある。
〔まとめ〕(1)平成13年度から外部委託となり、間接撮影になったが、事後処理は従来通りで、集検の継続は必要である。(2) CR車の利用は、経済性の問題はあるが、落ち零れを防ぐ改善策である。(3)山谷住人は、一般とかけ離れた　既感染率の高い集団で、且つ発病のリスクの高い環境で患者が多いと予想される。

55

広島県における結核定期外健康診断の医療機関等への委託の実施経験

○重藤えり子・前田晃宏・大岩　寛・横崎恭之（国立療養所広島病院呼吸器科）・広島県保健福祉部保健医療総室保健対策室

[目的]　広島県では保健所業務の効率化と共に、住民サービスの向上をはかる観点から、平成11年度より結核予防法に基づく定期外健康診断を医療機関等に委託して実施している。その実施状況を委託前後で比較し、効果と問題点を検討する。
[実施の経緯]　委託の問題点として、健診結果（特に全体像）の把握の遅れによる保健所の対応の遅れ、感染状況について医療機関が十分な情報を得にくいこと、健診内容の不統一による無駄や質の低下等が考えられる。これらへの対策として委託実施前に、委託のシステム、委託検査項目、健診委託医療機関の選定について検討を行った。また実施前には、委託機関に説明、周知を行った。
[検討項目] 広島県内（広島市、呉市、福山市を除く）における定期外健診の医療機関等委託実施前（平成8年度から平成10年度）と委託実施後（平成11年度から平成13年度）の各3年間の、定期外健診および管理検診の受診率を比較検討した。
[結果]　定期外健診および管理検診の委託前後各3年間の対象者数と受診率は以下の通りであった：(定期外健診) 接触者健診；委託前4,172名中77.8%、委託後4,342名中89.5%、蔓延地区健診；委託前6,172名中97.5%、委託後6,393名中94.9%　(管理検診) 委託前2,491名中69.9%、委託後1,308名中82.8%
[考案]　接触者健診と管理健診の受診率は委託後向上しており、対象者が受診しやすくなったことが伺われる。健診対象者が、感染源が治療を受けている医療機関に受診する場合、感染状況の把握も十分にでき、受診者の利便性も高かった。また、治療や化学予防対象とされた場合に迅速に対応できた。問題点としては保健所、医療機関双方の事務作業の煩雑さが最大のものであった。なお集団感染が疑われる場合には、保健所が検診車による集団レ線検査、ツ反応検査等を行い、必要な場合に医療機関に紹介するシステムとしている。
E-mail:shigetohs@do3.enjoy.ne.jp

56

健診の精度管理（胸部X線写真による読影能力評価）

○星野斉之、伊藤邦彦、宍戸真司（結核研究所　対策支援部）、高瀬昭（結核予防会渋谷診療所）

[目的]今回、私共は胸部間接X線写真（以下RPと略）の教材を用いて、医師（主に保健所）の読影能力を検討したので報告する。

[方法]結核研究所では、医師対象の研修において100mmのRPの教材（正常例66例、肺癌12例、肺結核10例、その他の疾患12例を混ぜた計100枚）を用いた読影実習を行なっている。平成10年から14年末までに同教材を用いて読影実習を受けた者計225名について、読影結果を検討した。

[結果]精密検査は不要とすべき例（正常例および結核治癒所見等の例）について、要精査とした率は18.3%であった。症例別に多かったものは、着衣のプリント（69.3%）、pericardial fat（54.2%）、男性乳頭（53.8%）であった。また、異常例（肺癌、要精査とすべき肺結核（Ⅳ型以上）、その他の精検すべき胸部疾患）について精検不要とした率は、肺癌では43.9%、肺結核では34.8%、その他の疾患では38.3%であった。症例別にみると、肺癌については、精検不要とした率が高い例として、骨陰影に重なるもの（86.6%）、肺門部に位置するもの（71.1%）、肺野にあるが大きさが小さいもの（57.3%）が挙げられる。肺結核では、肺癌に比して低率であったが、症例別に見ると好発部位である右上肺野の浸潤影（rⅢ1）について71.6%が精検不要としていた。その他の疾患で精検不要とした率が高い症例は、肺嚢胞（64.9%）、気管支拡張症（61.3%）、横隔膜ヘルニア（57.8%）であった。なお、中村が提唱するR.A.Score(Reading ability score)は55.6であった。

[考察]教材が別なので単純比較はできないが、既存の70mmを用いた成績（読みすぎ率15.8%、読み落とし率21.8%）に比して、精検不要とした率が高かった。R.A.Scoreも、保健所医師について比較すると、昭和43年頃（76.4）に比して低値を示している。読影能力の向上と確保を目的とした医師に対する研修の機会や専門家に相談できる紹介体制などが確保されるべきである。

57

大学病院での接触者検診

○大西　司・足立　満（昭和大学病院第一内科）

【背景】平成10年、当院勤務3名（気管支鏡室1，外来2名）の看護師に肺結核が発症したため、病院のリスクアセスメント、職員へのアンケートを行い、ハイリスク部署を選定し、二段階法によるツベルクリン反応を開始した。また平成10年10月より肺結核患者への濃厚接触者に対する定期外検診を行ってきた。

【目的】職員濃厚接触者検診の実施状況およびその意義について評価する。

【対象】接触者検診の対象ハイリスク患者（ガフキー号数×予防措置なしでの在宅日数が10を越えるもの）に濃厚接触あるいは咳嗽を伴う処置を行ったものとした（希望者も加えた）。

【方法】二段階ツ反の基礎値のあるものは、2ヶ月後に、ないものは直後と2ヶ月後のツ反を行い、陽転者と20mm以上増加が認められたものには呼吸器内科を受診させ感染発病のリスクを説明し予防内服を奨めた。また6ヶ月後に胸部レ線を施行し、発病の有無を確かめた。それ以後は毎年の定期検診で経過観察した。

【結果】平成10年10月から平成14年3月までの肺結核患者は外来、入院合わせて70名であった。そのうちハイリスク患者と選定されたものが26名、接触者検診を285名（平成10年度141名、11年度116名、12年度91名、13年度37名）の職員で行ない16名は予防内服を奨められたが行ったのは2例であった。期間中、接触者検診を受けた看護師の中から発症者が1例認められた。ツ反および接触6ヶ月後の胸部レ線も結核の発症は認なかったが、それ2年目の定期検診で胸部小結節影を認めた。

【考察】発症者の1例は、ツ反では変化を認めず、2年目の定期検診で発見された。発生者が少なく検診の有用性の評価は現時点ではできないが、定期検診の重要性も示唆される。検診当初は結核に対する無理解と恐れから、検診受診者が殺到したが、年を重ねる毎に検診者が減って来たのは認識の高まりと、なるべく外来で診断をつける努力を行い、受診から診断までの期間が短縮したこと、また疑いの時点で個室管理を積極的に行って来たことによると思われる。今後も継続して長期の評価を行いたい。

58

横浜市のＤＯＴＳ
－事業開始２年９ヵ月の報告－

○河田兼光・山里将也・大谷すみれ・佐藤麗子
金子文彦・大内基史・小松彦太郎・石井公道
（国立療養所南横浜病院呼吸器科）藤原啓子
（横浜市衛生局感染症・難病対策課）

目的

横浜市では、国立療養所南横浜病院と連携して、平成１２年２月より、簡易宿泊所や住所不定者等が集中している「寿地区」において、ＤＯＴＳ事業を行なってきた。今回事業開始２年９ヵ月の経過を報告する。

方法

国立療養所南横浜病院に入院した寿地区の患者は院内ＤＯＴＳを受けるとともに、ＭＳＷ及びカウンセラーの支援を受け、退院後寿診療所でのＤＯＴＳへ移行する。寿診療所ではＤＯＴＳ専任の看護師のもとで治療を継続する。また寿診療所へは、南横浜病院の医師、看護師が診療支援を行ない、患者へは保健所、福祉事務所、寿生活館の関係者が支援を行なう体制が整えられた。

結果

症例は８９例で全例が男性であった。年齢分布は４０歳代19.1%、５０歳代43.8%、６０歳代29.2%、７０歳以上3.4%と５０～６０歳代が７割を占めた。治療歴は、初回治療67.5%、再治療28.0%、不明4.5%で他の入院患者に比較して再治療症例が多く見られた。治療開始時の排菌状況は、塗抹陽性65.2%、塗抹陰性培養陽性24.7%、塗抹培養陰性10.1%、であった。多剤耐性は５例に認められた。寿診療所でのＤＯＴＳ治療治療期間は１～２ヵ月１９例、３～４ヵ月３６例、５～６ヵ月１７例、７ヵ月以上８例で、約６割の症例は４ヵ月以内に治療を終了していた。平成１４年１０月末現在で治療終了７５例、治療中５例、治療中断７例、死亡２例で治療完了率は89.3% であった。

結語

「寿地区」は結核の罹患率が極端に高く、治療中断が多く、結核対策上の問題であった。入院から外来まで一貫したＤＯＴＳとサポート体制を組むことにより、高い治療完了率を得ることができた。

59

大阪市結核対策の評価

○下内　昭（大阪市健康福祉局感染症対策室）撫井賀代（大阪市保健所）甲田伸一（大阪市西淀川保健センター）

［目的］大阪市結核対策基本指針（平成13年）にそって事業および効果を評価し、基本指針の有用性を検討する。

［方法］同基本指針にそって、結核対策を実施し、結核対策に関する資料を収集、整理し、評価委員会を開催し、結果を考察した。

［結果］基本指針の目標は「10年間で大阪市の結核罹患率を半減（人口10万人対50以下）させる。」ことである。罹患率は平成11年（107.7）から2年続けて95.0，82.6とそれぞれ11.6%，12.7%と全国の10%台を上回る減少率を達成し、一般住民、野宿生活者共に、塗抹陰性肺結核が減少した。主な指標の改善は以下の通りである。なお、数値は括弧内が目標値、次に平成10年の「基準値」、平成13年の数値の順である。１．適正な治療と患者管理喀痰塗抹陽性初回治療患者の治療成功率（80%），73.7%，80.9%、(1)結核診査協議会によって医療機関を指導し適正な治療を推進した。・PZAを含む4剤治療（70%），56.2%，74.6%、・INH単独治療（6%以下），7.2%，1.1%、(2)保健所・保健センターと医療機関が連携し、また、保健師による個別患者指導および適切な患者管理を実施した。喀痰塗抹陽性者への2週間以内の面接（80%），35.5%，59.3%．喀痰塗抹陽性初回治療者の脱落・中断（5%），6.3%，3.2%、医療機関でのDOTSカンファレンス開催回数74回、(3)DOTSを推進した。・医療機関拠点型のあいりん（野宿生活者）DOTSの拡大（20%），0%，11.9%，・一般住民に対する服薬支援者による訪問型DOTSの実施（20%），0%，20.7%．２．結核治療成績の評価と分析　各保健センター（24ヶ所）でのコホート分析の定期的実施　全保健センターで平均年2回開催した。

［考察］指標から明らかなように治療の適正化および患者管理が向上し、治療中断率が低下した。このため、再発や再発による感染が減少し、結核の発病様式と他の国の経験に鑑みれば今後数年以内に塗抹陽性患者数も減少するであろう。指針にそって系統的に事業を実施し、その進捗状況を指標で把握することが対策推進のために有用であった。

60

結核患者治療支援事業
－東京病院保健所結核連携システムについて

○町田和子・川辺芳子・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】当院では、入院患者に対してDOTで確実な服薬を支援し、退院時には入院中の経過を保健所に文書で報告してきた。しかし、確実に治療完了に導くためには病院と保健所との連携を更に強化することが重要だと思われた。そこで情報交換と治療支援を目的として、東京病院保健所結核連携会議を2002年9月から毎月開催することにした。その概要について報告する。

【方法】東京都延べ11保健所（板橋区、北区、新宿区、杉並、台東、練馬区、文京、多摩小平、多摩立川、多摩東村山、府中小金井）、埼玉県延べ4保健所（朝霞、川越、狭山、所沢）を対象として、管轄保健所の全結核入院患者のリストを作り、要支援例を決める。医師は、全患者について、治療の種類と内容、排菌状況、薬剤耐性、胸部X線病型、合併症、副作用などを報告し、看護師は、要支援患者の個人票を作り情報を提供する。保健所側から、入院患者の補足情報と、要支援退院患者の退院後状況の情報提供をうける。2回目から毎月の新入院患者リストを追加する、ということにした。更に連携会議の進め方についての保健所へのアンケートを行った。

【結果】9，10、11月の3ヶ月で、対象患者数は108例、要支援患者は34例、退院患者は58例（死亡3、転入院1）、退院した要支援患者は17例となった。各保健所の対象患者は1－17例、要支援者は0－6例、退院要支援者は0－3例であった。初回治療84例（要支援28）、再治療20例（要支援6）で、薬剤耐性なし79例、あり5例（HRE1、RE1、R1、SM1）、不明25であった。要支援理由は、糖尿病11、住所不定5、DOT継続4が多かったが、外国人、再発、失業、耐性など多様であった。アンケート要望に基づき、要支援者についてはOHP活用で出席者全員討議参加可能とし、また外来師長を窓口として種々の質問をFAXで受けることとした。

【考察および結論】病院、保健所の情報交換で相互に認識を深められた。退院決定後早めに保健所に電話連絡すること、要支援者の対象基準を明確化すること、外来治療中断者をなくすために更に協力を強化することが今後の課題である。

61

一般病院における結核菌排菌陽性患者判明時の
院内感染対策の現況

○石田　直・橋本　徹・金城永治・大澤　真・西岡慶善（倉敷中央病院呼吸器内科）

【目的】結核病棟をもたない一般病院において，入院あるいは外来で結核菌排菌患者が生じたときの院内感染対策には苦慮することが多い。当院での最近の事例を通して問題点を考えてみたい。

【内容】当院では感染対策委員会の下に結核院内感染対策小委員会を組織して対応している。当委員会では，最近3年間で9件（入院6件，外来3件）の結核菌喀痰塗抹陽性例について検討を行い，保健所と協力しながら職員を中心に接触者検診を施行した。うち7例はガフキー6号以上の大量排菌患者であり，他病にて入院加療していたため発見が遅れた例，肺炎として加療されていた例，ステロイド使用後に排菌がみられた例，他院での結核治療を自己中断したまま当院外来を受診していた例が含まれた。排菌判明後は感染個室収容あるいは結核病棟を有する病院への転院を速やかに行った。現在まで接触者検診において胸部X-Pやツ反で明らかな院内感染と思われる例は認められていない。

【考察】接触者検診では，接触者の範囲をどの程度まで広げるか，重要度（接触の濃厚度）をどのように規定するか等が問題となり，職員検診におけるツ反では，2段階法によるベースラインの設定されていない例での判定は困難であることが多かった。

62

堺市在住患者由来結核菌株のRFLP分析

○田丸亜貴（大阪府立公衆衛生研究所公衆衛生部微生物課）西牧謙吾（堺市保健所保健予防課）富田元久・木下幸保（国立療養所近畿中央病院研究検査科）

［目的］堺市は結核高罹患地域である大阪湾岸にあり、結核罹患率は50を越えている。堺市での結核蔓延状況、感染経路を調査するため市内の新規登録患者由来結核菌株についてIS6110をプローブとしたRFLP分析を実施した。

［対象と方法］堺市在住結核患者のうち1999～2000年の新規登録患者由来株147株を対象とした。菌をガラスビーズで処理後、フェノール処理によりDNAを抽出し、van Soolingenらの方法に従いRFLP分析を実施し、得られたパターンをDice coefficientを用いたUPGMA clustering algorithmで解析した。

［結果および考察］対象者の年齢分布は20～80歳代で、50～60歳代が全体の45.6%を占め70～80歳代の患者数を越えていた。IS6110コピー数は1～22本に分布し、14本に全体の23.1%を含む最も大きいピークがみられた。RFLPパターンは116パターンに分かれ、2～12株、計50株(34.0%)からなる同一パターンのクラスター(同一クラスター)が16個形成された。その他の97株中65株は9個の類似パターンのクラスターを形成しており、同一パターンと類似パターンが全体の78.2%を占める高蔓延型の菌株分布を示した。RFLPパターンを患者年代別、患者住居地別に解析したところ、以下のような特徴がみられた。1)20～60歳代では同年代間での感染がみられたが異なる年代間での感染のほうが頻繁に起こっていると考えられた。2)70、80歳代では同年代間の感染がなかったことが示されたが、16個の同一クラスターのうち4個に70～80歳代が含まれており、高齢者と若年・中年層間で感染があり、高齢者の集団発生への関与や外来性再感染が起こる可能性が示唆された。3)東、南地域では地域内感染、他地域との感染ともに頻度が高いが、北、堺地域ではいずれの頻度も低いことが示された。北、堺地域では堺市外との感染が多いのではないかと考えられた。4)構成株数が5株と12株の大きな同一クラスターでは1地域への菌株の集積がみられたことから、感染の中心地の存在が示唆された。

63

一般病院での感染性結核患者に対応可能な陰圧テントの試作

○谷知　剛・飯嶋和明（三機工業株式会社技術開発本部）平岡仁志（獨協医科大学越谷病院呼吸器内科）岡村教生（苑田第一病院）

［目的］結核病棟を有しない病院で、入院患者から感染性肺結核患者が発生した時や、結核が疑われるが緊急入院を要する患者などに対し、一時的に陰圧空間に収容可能な装置を製作し、概要と性能について検討した。

［装置の概要］本装置は使い捨てのビニールテント、テントを吊る折りたたみ式フレーム、排気ユニットから構成されており、テント内を陰圧に維持する。テントは可燃性の透明ビニールを使用しており、サイズは2200W×2600L×2000Hで、内部で治療できる空間を設けている。フレーム収納時のサイズは2260W×600L×1400Hである。排気ユニットは、HEPAフィルタと紫外線ランプが内蔵されており、HEPAフィルタによりろ過した空気を排気する。使用後は紫外線ランプによりフィルタ表面の菌と排気ユニット内壁に付着した菌を殺菌する。なお、テントサイズ1600W×2200L×2000Hのタイプも用意している。

［性能試験］本装置の性能試験として、組立に要する時間、換気回数、テント内外の差圧、換気性能を測定した。換気性能試験として、空中に浮遊している細菌は粒子に付着しているものとし、清浄度の測定を行った。テント内の塵埃個数を数万個／ft^3程度(対象粒径0.5μm以上)にした後、排気ユニットの運転を行い、初期塵埃個数の99%を除去するまでの時間を測定した。測定はテント内平面9点、高さ4点の計36点について行った。

［結果］本装置の組立時間は2人作業で20分であった。換気回数は15回／hであり、CDCに準拠している。テント内圧力はテント外に対して－0.5Paで陰圧に維持されている。テント内の初期塵埃個数を99%除去するのに要した時間はすべての点において約20分であり、完全混合を仮定した場合の理論式とほぼ一致した。

［結語］CDCの「医療施設における結核菌感染対策のためのガイドライン」に準拠するよう製作した装置の概要と性能を示した。今後はフィールドテストによる菌での性能試験を行う予定である。また、本装置の排気ユニットは誘発喀痰用に応用することも考えている。

64

要保護救急搬送傷病者における結核

○高鳥毛敏雄・多田羅浩三（大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学）

【はじめに】住所不定者の受療者が大部分を占めている要保護傷病救急搬送者も結核有病率が高いことが推測される。そこで、これらの者を専門に受け入れている一つの病院について調査を行い、結核有病状況ならびに結核対策のあり方について検討を行った。

【対象と方法】住所不定の患者の多い地域における保健所、医療機関に対して次の調査を行った。N保健所に平成11年新登録患者調査(694人)、平成13年度の3か月間にA病院の救急入院患者調査(569人)、ならびにA病院の外来患者の結核転院調査である。

【結果】N保健所の新登録者の中で158人(22.8%)は救急搬送により発見されていた。これらの75%は菌陰性であった。3か月間の入院患者569人の中で入院後に結核患者として転院した者は10人(2%)であった。1年間に外来受診した者のうち結核として転院した者は196人であった。この病院の年間平均外来搬送患者数は約8,400人であり、有病率は約2%であった。この有病率をもとに大阪市の年間要保護傷病者数約2万人から推計すると、年間結核患者が約400人、塗抹陽性患者は年間約100人含まれていると計算された。これは大阪市の塗抹陽性結核患者の約1割を占めていることになる。

【考察】社会経済弱者の結核対策の推進が大きな課題となっているが、これらの者の把握、また検診や検査の実施が容易ではない。これまでに野宿者検診、臨時宿泊施設における検診が実施されているが、これに加えて住所不定者が多く搬送される救急病院における結核検診の強化ならびに結核対策からの支援が今後の課題であると考えられた。今回調査を行った病院における検査の状況は胸部レントゲン検査ほぼ100%、結核菌検査の実施率は3割であった。救急患者の場合診断は胸部レントゲンに依存せざるを得ない状況にあり、既往歴者も多いため必然的に菌陰性者の割合が高くなり、今後菌検査体制を含めた結核診断支援が課題であった。患者発見の場として位置づけるだけではなく治療、患者管理につなげるシステムの確立も課題と考えられた。

65

結核病棟入院患者のHuman immuno-deficiency virus（HIV）陽性率

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

〔目的〕後天性免疫不全症候群（Acquired immuno-deficiency syndrome：AIDS）は、近年増加の傾向が見られ、HIV感染合併結核病患者の発生率の検討が必要となってきている。当院では2001年9月20日より2002年2月20日までの間の結核菌塗抹陽性患者200例について検討し、1.47％のHIV陽性率を得た。今回我々は、結核病棟全入院患者についてより安価で院内検査可能なイムノクロマトグラフィー法を用いて、HIVスクリーニングを検討した。

〔方法〕2002年1月1日より同年10月31日までに当院に入院した結核病患者及び、非結核性抗酸菌患者全員について文書による説明と同意を得て測定を行った。抗体測定法は、ダイナボット社のダイナスクリーンHIV-1/2を使用し、イムノクロマトグラフィー法（Immunochromatography Assay）により血中HIV抗体の陽性率を検討した。

〔結果〕対象患者数は465人、内訳は結核392人、非結核性抗酸菌症30人、その他43人であった。HIV陽性患者は4例であったが、そのうち3例は、ウエスタンブロット法陰性で、疑陽性と考えられた。陽性1例は日本国籍44歳男性で、不特定異性関係は認めたが、同性間性交渉、薬物静脈投与等については確認できなかった。

〔結論〕AIDSは世界的に猛威をふるい、感染者数は累積で5000万人と推定されている。日本においても、1996年以降増加しつづけ、2001年は過去最高の621件となった。またHIV感染者報告例では、日本国籍男性が76.5％で、推定感染場所は、77.9％が国内感染であった。感染経路は、性的接触が84.9（同性間、50.6、異性間、34.3）％を占め、静脈薬物濫用、母子感染は1％以下にとどまっている。結核、非結核性抗酸菌症はAIDS診断基準の指標疾患となっている上、CD4の低下がおこる以前での肺結核発症も報告されており、現在他感染症に比較し数はまだ少ないが、入院時にHIVスクリーニングは必要であると考えられる。

E-mail：ootanis@syokohama.hosp.go.jp

66

アジア・アフリカ諸国における結核患者と一般人口のHIV感染率の相関に関する疫学的研究

○野内英樹・山田紀男（結核予防会結核研究所）小野崎郁史（JICAカンボジア結核対策プロジェクト）吉山　崇（結核予防会結核研究所）島尾忠男（結核予防会結核研究所，エイズ予防財団）石川信克（結核予防会結核研究所）

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

［方法］アセアン諸国やアフリカ諸国のデータ-を、各種文献とレポート、エイズ予防財団と結核研究所が実施している国際エイズ研修の参加者からの情報、米国国勢調査調査局の国際エイズ疫学情報などを基に、結核患者と妊産婦、献血者、売春婦、麻薬患者等に対するHIV surveillance systemなどのHIV有病率の情報をまとめたデーターベースを作成分析してた。

［結果］結核患者のHIV有病率のデーターは1990年より2000年の10年間で94ヶ国より2,302件あり、分類と比較対象となる妊産婦群の同定を進めている。現在までにマッチングを終了した738件での結果によると、妊産婦と結核患者のHIV陽性率の相関が認められ（$p<0.0001$、相関係数$R=0.85$、$R2=0.72$）、統計的には、結核患者のHIV陽性率は妊産婦のHIV陽性率が1%増す毎に2.38増すという関連が得られた（$y=2.38x+3.17$）。また、それぞれの国で入手出来る結核患者のHIV有病率と、UNAIDSによる成人（15-45歳）のHIV有病率との間にも相関が認められた（$p<0.0001$、相関係数$R=0.74$、$R2=0.56$）。相関から離れた点（Outlier）では、サンプル数の少なさ、HIV検査対象とする結核患者群がよりHIV感染率の低めに出やすいPrevalent case等の説明できる特徴があった。

［考察］結核患者のHIV感染率は妊産婦や一般人口のHIV感染率と相関していた。一般人口のHIV陽性率は容易に得られないという現状において、結核患者のHIV陽性率はより入手可能である。結核患者のHIV陽性率から一般人口のHIV陽性率を推定する一つの手がかりとなろう。TB/HIVの問題に関する疫学的研究とスクリーニングのあり方は非常に密接に関連しており標準化が望まれる。＜結核研究所研究生の、木村京子、迫香織、田村深雪氏協力に謝辞したい。＞

67

当院における多剤耐性結核症例の検討

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

目的：当院における多剤耐性結核患者の患者背景、治療法を検討し、多剤耐性結核治療における問題点を考察する。

方法：1998年1月から2002年10月までの約5年間に当院に入院した結核症患者を対象とした。薬剤耐性結果の判明している症例のうち、isoniazid（INH）、rifampicin（RFP）の両剤に耐性を示した症例に対して年齢、性別、治療法、経過等について検討を行った。

結果：当院入院結核症患者のうちINH、RFPの両剤に対して耐性を示していたのは43例であった。このうち男性34例、女性9例であり、平均年齢は53.9歳であった。明らかな初回治療例は7例であり、他の症例は何らかの先行する治療歴を有していた。11例が外科的手術による治療を行っており、内1例が持続排菌のため入院中である。手術症例をのぞき、持続排菌のまま退院をした症例が9例いた。また現在9人が入院治療中である。

考察：多剤耐性結核菌の出現は患者の病識欠如などに起因する不十分な治療や医療側の薬剤選択の誤りなどが原因となる。今回、治療経過中に耐性を獲得した症例もみられたが、耐性患者のほとんどが先行する治療を完了できていない例であった。当院でも結核内服薬の自己中断や無断離院を繰り返す症例を経験しており、耐性菌出現の大きな要因であり十分な患者教育が必要であると考えられた。治療に関しても排菌が持続する症例や外科的手術により排菌停止を認めた症例など様々な経過を取っており、他の薬剤の感受性など個々の状態に応じた薬剤の選択、治療法、また外科的治療の適応などの検討が必要である。

68

国立療養所54施設における多剤耐性結核長期生存症例の実態調査

○佐藤紘二（国立療養所熊本南病院）、毛利昌史（国立療養所東京病院）、坂谷光則（国立療養所近畿中央病院）、他国立療養所52施設

［目的］多剤耐性結核菌は、一般的に菌の毒力は弱いと言われているが、集団発生でも生じたら公衆衛生上重大な局面に立たされることになる。この様な観点から、日本全国の多剤耐性結核で５年以上長期生存症例の諸事項について実態調査を行い、日本の現状を明らかにすることを目的とした。［対象と方法］国立療養所 54 施設で多剤耐性結核になって 5 年以上長期生存している症例について調査検討した。主な調査項目は、当該症例の実数、性別、年齢、居住地域、排菌状況、入院治療か外来治療か、多剤耐性への進展年代、接触者の感染状況などである。［結果］国立療養所５４施設で過去１年間に執り扱われていた全結核患者の概数は７４６５症例、この内多剤耐性結核患者は 364 名で、更にこの中の 81 名が多剤耐性結核発症後５年以上経過している症例であった。この 81 症例について分析すると、国療結核患者の４．９％が多剤耐性結核となっており、その中の２２.3 ％が多剤耐性発症後 5 年以上を経過した長期生存者であった。それらの患者は、大都会への偏在化が著しい。年齢構成は、60 歳以上で６９.１％を占め男性が多かった。また、患者の７４．６％は常時排菌者であり、残りの患者は微量排菌か時々排菌する程度であったが、多剤耐性患者の２５．９％は外来患者であり、予防法に照らすとその対応に苦慮するところである。［考察と結論］国療の結核患者の約５％が多剤耐性結核患者となっている。しかも、多剤耐性結核患者の治療法には、現在的確な方策が無く、今後の結核行政の難題である。

69

塗抹陽性肺結核患者の検査機関による菌所見の相違と問題点

○白井千香（神戸市保健所）

［目的］検査機関による抗酸菌検査結果の相違が、確実な結核の診断の適否に関わるため、保健指導や接触者検診などの対応に困難な影響を及ぼすことがある。神戸市でのそのような事例の問題を検討した。

［対象と方法］神戸市でH13年1～12月の新登録喀痰塗抹陽性肺結核213例のうち、一般医療機関で診断され結核病棟を有する病院に転院し、菌所見が一致しないため、診断や重症度および感染危険の重要度の判断に、結核診査協議会やコホート検討会で議論、検討を重ねた事例を抽出し問題点を考察した。

［結果］喀痰塗抹陽性肺結核213例のうち、培養陰性13例（PCRやMTDのみ陽性は3例、同定未実施8例）、転院先の同定検査でPCR陰性10例、塗抹陰性27例であった。以上の状況（重複あり）から診断時と転院後で菌所見が異なり、診断や重症度、感染危険度の適切性が疑われたのは41事例であった。これらの背景には、80歳以上6例、死亡6例、悪性腫瘍5例、痴呆2例、住所不定2例が含まれていた。

［考察］診断時と転院時で菌所見が異なる主な問題点を分類すると①喀痰採取時の条件や検体が不適切23件②検査方法の違い23件③精度管理不十分26件④医師側の過剰判断17件（重複あり）が考えられた。結核の診療経験が少ない医療機関で塗抹陽性の場合は、院内感染の心配もあり微量でも隔離を勧める傾向が見られた。菌検査の重視が進みつつあるが、喀痰の採取から保存、運搬、前処理の過程でも条件は様々で、全国的に民間委託化が進む抗酸菌検査において検査施設間の精度管理の未整備が問題である。

［結論］一般医療機関から診断や治療について結核専門医へのコンサルテーションが迅速にできる病診・病病連携の体制や複数の検査機関が課題を共有できる菌情報のネットワークが精度管理への基盤になるであろう。日本でもDOTS戦略を進め「塗抹陽性肺結核患者」の治療を優先する方向であるが、診断の精度を高めることで効果的な結核対策の重点を絞ることができる。

Email chika_shirai@office.city.kobe.jp

70

当院における抗酸菌塗抹陽性患者および培養陽性患者の検討

○倉澤　聡・倉持　仁・石川　節・大河内稔・中山杜人・三浦溥太郎（横須賀共済病院内科）

＜目的＞当院は三浦半島唯一の結核病棟を有する病院であり、当地域に発生する結核菌感染症については、他院での外来治療等一部を除き、ほぼ当院を受診するものと考えられる。したがって、当院での抗酸菌塗抹陽性患者、抗酸菌培養陽性患者の現状は、三浦半島での抗酸菌感染の状況を反映しうると思われた。
＜対象と方法＞1999年4月から2002年8月までに当院で診断された抗酸菌塗抹陽性患者と抗酸菌培養陽性患者の計479例について検討した。
＜結果＞年齢は18歳から94歳（平均65.1歳）で、男性 239例、女性 240例であった。このうち塗抹陽性例は274例（男性 135例、女性 139例）で、その内訳は、塗抹陽性培養陽性が247例で、結核菌 137例（男性 87例、女性 50例）、非定型抗酸菌 110例（男性 37例、女性 73例）[M.avium complex 93例（男性 24例、女性 69例）、M.kansasii 11例（男性 7例、女性 4例）、その他 6例]であった。また塗抹陽性培養陰性が27例（G1号 12例、G2号 12例、G3号以上 3例）であった。塗抹に関係なく培養陽性例は451例（男性 227例、女性 224例）でこのうち塗抹陽性が247例（男性 124例、女性 123例）で前に述べた内訳となっている。また塗抹陰性培養陽性が204例（男性 103例、女性 101例）で、結核菌 91例（男性 56例、女性 35例）、非定型抗酸菌 113例（男性 47例、女性 66例）[M.avium complex 77例（男性 26例、女性 51例）、M.kansasii 5例（男性 3例、女性 2例）、その他 31例]であった。結核菌陽性例 228例の検体は喀痰 143例、気管支洗浄液 46例、胸水 9例、胃液 4例、その他 16例であった。
＜結論＞塗抹陽性例では結核菌 50.0%、非定型抗酸菌 40.1%（M.avium complex 33.9%、M.kansasii 4.0%）、菌陰性 9.9%であり、G2号 86例のうち12例（13.9%）が菌陰性であった。また結核菌培養陽性例の39.9%が塗抹陰性であった。結核菌感染の診断材料として気管支洗浄液が20%に達しており気管支鏡も積極的に行う意義があると思われた。

71

夜間・休日の社会活動の場を背景とする集団感染

○成田友代（練馬区保健所予防課）矢内真理子（練馬区石神井保健相談所）

【目的】今回、夜間・休日における社会活動の場で感染が拡大した患者9人に及ぶ集団感染事例を経験したので、その概要と今後の課題について報告する。
【事例】初発患者は26歳男性、週3回の屋外でのアルバイトの他、週3回の頻度で夜間・休日に行われる集会に参加していた。平成13年8月上旬より咳・痰出現、翌9月に発熱のため受診するも胸部X線検査は実施されなかった。その後も咳は増強したが放置。平成14年2月上旬に職場健診にて胸部X線異常陰影を指摘され、精査の結果、肺結核（喀痰塗抹検査G8号、bⅡ2）と診断された。初回面接時の情報から、既に集会での接触者数十人が医療機関で健診を受け、その結果、結核と診断された会員がいると知り集団感染を疑った。感染危険度指数は48（G8×6ヵ月間の咳）。家族・同僚の他、集会接触者を対象とする定期外集団検診を実施した結果、直後の健診で肺結核患者3人及び結核性胸膜炎1人、2ヵ月後の健診（ツ反を含む）で肺結核患者2人、3ヵ月後健診で肺結核患者1人、6ヵ月後健診で結核性胸膜炎1人、9ヵ月後に有症状受診で肺結核患者1人が発見された。9ヵ月までの発見患者計9人は全員集会関係者であった。培養陽性であった初発患者を含む3名のRFLPはいずれも一致した。
【考察】歌や講義を内容とする集会に毎回約100人が参加していた。本事例では、発見患者は濃厚接触者に集中したが、軽微な接触での発病例もあった。初発患者の発見の遅れに加え、防音のため窓を締め換気不全な中での集会、終了後の談話や集会以外での交流等による近接な接触が感染拡大の要因と考えられる。今回、初発患者の長期にわたる咳の持続及び直後の健診から複数の患者発見が見られたことから、早期発見を図るためツ反対象者以外の接触者に3ヵ月後の胸部X線検査を行った。今後は、状況によりガイドラインに加えた健診計画を考慮することも重要である。また、発見患者、化学予防者を1医療機関に集中させ、病院と事例検討会を開催し、治療完了、健診での要精密者への対応、化学予防者の経過観察等について検討した。集団感染事例においても病院との緊密な連携が不可欠である。

72

都市結核患者の入院日数に関する考察

○長南美穂・中田　光（国立国際医療センター研究所）豊田恵美子・小林信之・川名明彦（国立国際医療センター）濱野栄美・慶長直人（国立国際医療センター研究所）工藤宏一郎（国立国際医療センター）

［目的］我が国の結核患者の入院日数は諸外国に比べて著しく長い。これは、主として退院基準が諸外国とは異なるためであると考えられるが、患者の高齢化、合併症、栄養状態、耐性結核など様々な要因が考えられる。今回我々は、各年代別に入院日数と患者の栄養状態、入院時のガフキー号数、合併症の有無がどのように異なるかを調査した。

［方法］2000年6月から2002年1月までに国際医療センター結核病棟に入院した塗沫陽性患者217名のうち、Ⅰ群20代40名、Ⅱ群30代32名、Ⅲ群40代34名、Ⅳ群50代42名、及びⅤ群60歳以上69名の入院日数、入院時ガフキー号数、合併症の有無、再発・耐性結核の有無、血清総蛋白濃度、BMIをデーターベース化した。

［結果］Ⅰ～Ⅴ群の平均血清総蛋白濃度及びBMIともに健常者のそれらを大きく下回ったが、各群間で有意差は見られなかった。また、入院時の平均ガフキー号数も各群4～6号と差が見られなかった。再発あるいは耐性結核の割合も各群間で有意差はみられなかった。しかしながら、平均入院日数はⅠ群86.6、Ⅱ群86.1、Ⅲ群94.7、Ⅳ群107、Ⅴ群105と加齢と共に入院日数が増加する傾向が見られた。また、Ⅳ・Ⅴ群では合併症（糖尿病・肝障害・癌など）のある患者が全体の66.7%を占め、Ⅰ・Ⅱ群の26.4%を大きく上回っていた。しかしながら、Ⅳ・Ⅴ群で合併症のある患者とない患者の間に入院日数の差はみられなかった。

［考察］Ⅳ・Ⅴ群の平均入院日数が特に長期に及んだ原因として、加齢による回復の遅れが考えられた。

［結論］年代別の栄養状態、入院時ガフキー号数、再発・耐性結核の割合に有意差はみられないが、加齢にともない入院の長期化が認められた。

73

患者発見が新感染者発生に及ぼす影響のモデル分析による考察

○内村和広・森　亨（(財)結核予防会結核研究所）

［目的］：人口集団内の感染性患者の発見率が新たな既感染者の発生および発見までの遅れに及ぼす影響を、数学的疫学モデルを用いて定量的に分析を行う。

［方法］①モデル：感染性患者の病期をその進展により3期に分類した。I期はほとんど排菌のみられない菌陰性の状態、II期が中程度、III期を多量排菌者とする。各病期の患者集団に対し、患者発見（診断）率、死亡率を設定する。また、結核の自然史より自然治癒を考え、各病期から一つ前の病期への移行（軽快）率を設定する。I期からの軽快は自然治癒率となる。患者発見および治癒、死亡により感染性はすみやかに無くなるとする。以上から患者が各病期にとどまる期間（感染性期間）が計算され、また各病期別に感染の引き起こしやすさを示すパラメータを設定することで各病期の患者から発生する既感染者数が計算される。

②分析：I期の患者数1000人を初期値とし、この患者から全く患者発見のない仮定のもとで10年間に発生する感染者数を基準値とする。次に発見率や病期の進展率などをパラメータとし各設定のもとでの感染者数の減少率を指標とする。有効接触を決める諸要因（集団の既感染率や対人接触状況）などを想定して、発見率に関連する要因はもとより、その他の関連要因の影響を検討する。

［結果］各病期からのみの患者発見を比較するとII期からの患者発見が最も効果的であった。I期からの発見は発見率が高率だとII期発見と同等だが低率だと最も悪い。III期発見は発見率をあげても発見率50%以上から効果は頭打ちとなる。発見率90%で発見患者の発見までの時間の中央値を比較するとII期発見が最も短くIII発見の約1/2、I期発見の約1/3であった。集団の既感染率の減少は未感染者との接触率の上昇となりその結果既感染者の発生数は増加するが、各期の発見率が同じであれば患者発見による減少割合はほぼ変わらなかった。既感染率と発見までの期間は直線的変化を示した。

［考察］集団内での既感染者発生の効果的減少の視点から、期待される患者発見率と対象の感染性を考慮することが必要と考えられる。

74

飯場の結核患者における治療成功・不成功の要因の検討

○前原亜矢乃・西尾恵子・志村昭光・鈴木公典（財団法人結核予防会千葉県支部）池上　宏・小倉敬一（千葉市保健所）佐々木結花・山岸文雄（国療千葉東病院）猪狩英俊（千葉大学呼吸器内科）

【目的】建設作業会社の寄宿舎や寮等飯場の労働者は結核の罹患率が高いとされているが、治療成績は明らかではない。そこで治療の状況を調査し、確実な治療完了のための課題を探ることを目的とした。

【対象及び方法】平成5～13年の9年間に、千葉市保健所に登録された飯場労働者82例を対象とし、ビジブルカードと医療機関の病歴から、コホート分析を行い、治療の成功・不成功の要因について検討した。

【結果】飯場における結核患者の治療成功は82.9%(68/82)(以下治療成功を%と症例数で示す)で、初回治療・菌陽性・標準療法患者は86.7%(39/45)、その他の者は78.4%(29/37)であった。年齢別では年齢が高くなるにつれて成功率が低下していた。発見動機では、検診発見は78.1%(25/32)、有症状発見は86.0%(43/50)であった。菌検査では、塗抹陽性は88.7%(47/53)、陰性は73.7%(14/19)であった。X線所見では、Ⅰ・Ⅱ型は87.1%(54/62)、Ⅲ型は70.0%(14/20)で、拡り3・2は85.7%(54/63)、拡り1は73.7%(14/19)で、軽症例の方に成功率が低かった。保健師による面接指導では、有りは90.5%(67/74)、無しは16.7%(1/6)であった。医療の場では、専門医療機関は84.4%(65/77)、一般医療機関は60.0%(3/5)であり、全期間入院は64.7%(11/17)、入院後外来治療は96.2%(50/52)、全期間外来治療は53.8%(7/13)であった。治療不成功の14例のうち治療中断・脱落は10例で、その理由は保険の有無など経済的なもの4例、治ったと思ったもの2例であった。外来治療の6例のうち3例は面接指導が実施されていなかった。

【まとめ】①治療の成功・不成功を分ける因子としては、年齢が高い者、検診発見例、治療開始時の結核菌が陰性の者、X線所見が軽症の者、一般医療機関に入院した者、外来で治療を開始した者などで、治療の成功率が低かった。②治療不成功の背景には、経済的要因と、結核に対する認識不足による医療中断があった。③これらの対応として、初診(検診)時の保健・福祉・医療の緊密な連携と、入院から外来に移行する際の連絡と、治療開始後の面接指導の実施及び外来DOT体制の整備が必要と考えられた。

75

単一ｺﾛﾆｰに分離した結核菌の、RFLP分析ﾊﾟﾀｰﾝの変異

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

【目的】大阪府立羽曳野病院では、2001年から外来・入院を問わず、得られた結核菌すべてについてRFLP分析を行っている。このRFLP分析で得られた結核菌遺伝子多型ﾊﾞﾝﾄﾞﾊﾟﾀｰﾝは、少なくとも2～3年は保たれることが前提である。しかし、その期間本当にﾊﾞﾝﾄﾞ数が変化しないか、また、一回の喀痰中の結核菌はすべて同一のRFLPﾊﾟﾀｰﾝを示す結核菌であるかは不明である。そこで我々は、当院で経時的に冷凍保存した菌株についてRFLP分析を行い、ﾊﾞﾝﾄﾞ数に変化がないかを検討した。また、冷凍保存した菌株を、20～30ｺﾛﾆｰに分離してRFLP分析を行い、ﾊﾟﾀｰﾝに変化があるか否かを検討した。

【方法】冷凍保存菌株を、7H11寒天培地に培養し、培地上の独立ｺﾛﾆｰをﾏｲｺﾌﾞﾛｽに分離培養した。一部は、2%小川培地から直接、独立ｺﾛﾆｰをﾏｲｺﾌﾞﾛｽに分離培養した。この菌液を再び小川培地に培養して、ｶﾞﾗｽﾋﾞｰｽﾞ法によりDNAを抽出した。WHO標準法に準拠してPFLP分析を実施し、H37Ra株を補正基準とした。解析はMolecular Analyst Software(Bio-Rad社)のDouble Gel Methodを用いた。

【結果】我々は、8人の同一患者から排菌される結核菌について経時的にRFLP分析を行ったところ、ﾊﾞﾝﾄﾞ数に変化を来たしている3症例を経験した。さらに、7人の患者の同一検体から、それぞれ20～60ｺﾛﾆｰを単離してRFLP分析を行ったところ、初回治療結核患者1名と再治療結核患者1名の喀痰から、ｺﾛﾆｰごとに異なる2種類のﾊﾞﾝﾄﾞﾊﾟﾀｰﾝを得るという経験をした。

【考察】これらの事実は、IS6110配列が遺伝子上で変化を来たしやすい結核菌が存在することや、複数の結核菌の感染があり得ることを示唆しており、従来の結核菌RFLP分析法の前提からはずれる所見である。今後、さらに症例数を増やして、異なるﾊﾞﾝﾄﾞﾊﾟﾀｰﾝの出現頻度や、その臨床的意義等を検討する予定である。

76

単一コロニーに分離した結核菌の、薬剤耐性パターンの変異

○阿野裕美・松本智成・吉多仁子・石田智恵子・谷川信子・鳥羽宏和・高嶋哲也・菊井正紀・露口泉夫
(大阪府立羽曳野病院)

【目的】先に我々は、同一患者内で同じ時期にRFLPパターンがわずかに異なる結核菌株が存在することを報告した。この時対象となり、化学療法により薬剤耐性が変化した症例について、*S.aureus* で報告されているような薬剤耐性パターンの異なるヘテロ耐性菌を、*M.tuberculosis* においても検証しようと試みた。【方法】冷凍保存菌株を、7H11 寒天培地に培養し、培地上の独立コロニーをマイコブロスに分離培養した。BrothMIC-MTB1 法で薬剤感受性を検討し、加えて、INH ヘテロ耐性の 1 例は ATP 法(極東製薬)を用いて薬剤感受性を確認し、KM ヘテロ耐性の 1 例は、OligoArray 法(日清紡)によって耐性遺伝子の存在を確認した。同じ菌液で RFLP 分析を実施して、コロニー毎の IS6110 パターンの違いと薬剤耐性を比較検討した。【結果】対象患者は 5 名で、1 名につき 2 回から 4 回、平均 6.3 ヶ月の間隔で菌株を抽出した。1 株平均 10 コロニーについて BrothMIC-MTB1 法を実施し、全 15 株 161 コロニーの薬剤耐性を検討した。15 株中ヘテロ耐性を示したのは 2 株であり、残り 13 株は全て 2 管以内の変動に留まった。症例 1 は最初全剤感受性で、INH,RFP, KM,PZA 治療開始 1 年後に 15 コロニーが INH の平均 MIC 値 0.073 で感受性を示したが、その 1 ヵ月後には、平均値 0.082 で感受性を示す 6 コロニーと、平均 MIC 値 32 以上で耐性を示す 7 コロニーに別れた。この時小川比率法は INH 耐性となった。症例 2 は持続排菌患者で、INH,RFP, EB,KM 治療開始後 9 年目の菌株が KM の平均 MIC 値 3.1 を示す感受性 16 コロニーと、平均 MIC 値 128 以上を示す耐性 4 コロニーに別れ、耐性コロニーにのみ 140-1m1 遺伝子変異が存在した。この時小川比率法は KM 耐性であった。その 2 年後には全 10 コロニーとも平均 MIC 値 16 の判定保留域となり、小川比率法は KM 耐性。さらにその 2 ヵ月後には、全 10 コロニーとも平均 MIC 値3.6を示す感受性で小川比率法も KM 感受性となった。【考察】BrothMIC-MTB1 法をスクリーニング的に用いて延べ 161 コロニーを検討した結果、小川比率法で薬剤感受性が変化している症例でも、ヘテロ耐性菌が見られる時期はごく短いのではないかと推測された。複数コロニーを対象とする小川比率法では KM 耐性と判定されても中には感受性菌も存在し、KM を治療に用いないことによって、最終的には KM 感受性集団になったことが実例として証明された。また、ヘテロ耐性を示すコロニーと RFLP 分析で異なるパターンを示すコロニーとは、必ずしも一致しないことがわかった。今後はさらに詳しく治療経過を追うと共に、KM 以外のヘテロ耐性遺伝子も検討したい。

77

新しいMALD/TOF MASSによる抗酸菌高分子糖脂質抗原の構造解析と免疫活性

○藤田由希子・矢野郁也（日本BCG研究所中央研究所）

【目的】結核菌始め抗酸菌細胞壁の特徴は、ミコール酸を含む高分子糖脂質やリン脂質を多量に含み、表層の疎水性や抗酸性に寄与している点であるが、一方これらの脂質は、宿主に対する強力な免疫増強物質としても重要である。抗酸菌脂質抗原の多彩な構造活性相関を迅速に解析するため、新しいレーザーイオン化質量分析法(MALD/TOF MASS)を導入してcord factor(TDM)、trehalose 6-monomycolate(TMM)、phosphatidylinositol dimannoside(PIM_2)、同 hexamannoside(PIM_6)、phenolglycolipid(PGL)等の質量分析を検討した。

【方法】脂質は、結核菌(青山B株)、BCG(東京株)等の加熱死菌体より常法に従い溶媒抽出し、溶媒分画法とTLCを組み合わせて精製単離した。各標品の純度をTLCで確認後、各1μg又はそれ以下の量でマトリックス存在下MALD/TOF MASS(Voyager DE、Applied Biosystems社製)により擬似分子イオンを測定し、質量数を決定した。

【結果と考察】抗酸菌に最も特徴的な病原因子であり免疫強化物質であるcord factor(TDM)は、イオン化効率が低く、intact分子の質量分析が極めて困難であるが、今回m/e 2700～3000領域に$(M-H)^-$イオンが明確に検出され、$C_{76\sim89}$ミコール酸2分子の組み合わせによる多数の分子種が確認された。TMMについては、subclassの異なる1分子のミコール酸エステルを示す$(M-H)^-$イオンがm/e 1600～1800領域にさらに明瞭に検出され、分子種組成が明らかとなった。PIM_2については、triacyl型及びtetraacyl型が分離され、$(M-H)^-$イオンから各々脂肪酸が$2\times C_{16}+C_{19}$(Ac_3PIM_2)及び$2\times C_{16}+2\times C_{19}$($Ac_4PIM_2$)からなる分子種が主なものであることが判った。$PIM_2$～$PIM_6$はLAMと同レベルの肉芽腫形成能やNKT cell活性化、IFN-γやTNF-α産生能を有することから、糖鎖やアシル基の数や種類による構造活性相関を解明したい。

78

同定困難な抗酸菌のシークエンスによる評価

○鹿住祐子・高橋光良（結核予防会結核研究所基礎研究部細菌学科）

目的：抗酸菌の同定試験は従来法（形態学的観察・硝酸還元試験・Urease試験・Tween水解試験などの生物学的方法など）に加えて、核酸を用いた迅速診断法の開発により一段の進歩を遂げた。当研究所には1989年から2002年までの間に約720株の同定依頼があり、それらの抗酸菌の多くは依頼施設において菌種名を決定できなかった株である。その中でも従来法とDDH法にて同定困難とされた35株を用いrpoB gene による鑑別法を試みた。

方法：上記の従来法とDDH法（極東製薬）を行い、菌種不明と判定された35株を、これまでに当所の評価で分別能が高かった韓国ソウル大学のKOOKらが報告したrpoB geneを用いる方法で同定した。rpoB geneのPCRプライマー（P1 : 5'- CGA CCA CTT CGG CAA CCG-3', P2 : 5'-TCG ATC GGG CAC ATC CGG-3'）で増幅後、塩基配列決定はBig Dye Sequenceキットを用いて決定し、当研究所で作成した抗酸菌のATCC type strain（96菌種）のデータベースと比較分析した。

さらにこれらを一般的に菌種同定に用いられる16srRNA法にて確認した。方法はrpoB同様にPCRプライマー（264 : 5'- TGC ACA CAG GCC ACA AGG GA -3', 285 : 5' -GAG AGT TTG ATC CTG GCT CAG- 3'）で増幅後、上記のBig Dye Sequenceキットを用いた。

結果：35株中、Mycobacterium gordonae 5株，M.mucogenicum 4株，M.celatum 3株，M.lentiflavum 3株，M.triplex 3株，M.conspicuum 2株，M.mageritense 2株，M.szulgai 2株，M.neoaurum 2株，M.shimoidei 1株，M.aurum 1株，M.malmoense 1株，M.lactis/M.hiberniae 1株，M.wolinskyi 1株，M.porcinum 1株，M.paraffinicum 1株，M.smegmatis 1株，Rhodococcuc aurantiaca 1株が同定された。尚、M.celatum 3株とR.aurantiacaは16srRNA法では一致する菌種はなく、rpoB法にて同定した。

考察：従来法・DDH法などだけでは同定困難な菌種が多く存在する。

結論：抗酸菌の分類も約100種類を数えるようになり、市販試薬のさらなる改良とrpoB遺伝子法・16SrRNA法・従来法の総合的な判断が重要である。

79

抗酸菌のfatty acid transporter homolog : FadD6の解析

○八木哲也・荒川宜親（国立感染研細菌第二部）

【背景と目的】結核菌を含む抗酸菌の培養には、その増殖促進効果のためオレイン酸や水溶性エステル化合物であるTween80等が加えられている。脂肪酸は結核菌がマクロファージに貪食された環境下や、latencyの状態下では、重要な栄養源となっていると考えられており、その取込みや代謝に関与する分子は新しい抗結核剤のターゲットとなりうると考えられ、また病原性にも関与している可能性が高い。結核菌は脂肪酸取込み・代謝に関連すると考えられる***fadD***や***fadE***に代表される遺伝子群を多数持っている。これは結核菌の代謝での中で脂肪酸の占める重要性を物語るものである。そのなかで、我々はそのコードする蛋白がマウスのfatty acid transporterと相同性があり、人での相同蛋白の異常は副腎白質ジストロフィー発症に関与すると言われている***fadD6***遺伝子に注目し、その解析を試みた。

【方法】FadD6のアミノ酸配列をもとにtblastnを行い、現在ゲノムシークエンス情報の得られる抗酸菌で、この蛋白が保存されているかを検討した。クローニングはPCRにより***fadD6***遺伝子を増幅し、まずクローニングベクターに組み込んだ後、大腸菌での発現ベクター、大腸菌－mycobacteriaシャトルベクターにサブクローニングした。大腸菌FadD6発現株を用いて、[1-14C] lignoceric acid、[1-14C] oleic acidの取込みを検討した。

【結果及び考察】FadD6は、抗酸菌では広く種を越えて、***M. bovis***、***M. avium***、***M. smegmatis***で保存されていたが、***M. leprae***ではpseudogeneとなっていた。保存されている蛋白は、いずれもAMP-binding domain及びvery-long-chain fatty acid-CoA synthetaseの活性部位を持っていた。FadD6を発現した大腸菌では、[1-14C] lignoceric acid及び[1-14C] oleic acidの取込みが約2倍増加していた。今後はFadD6の精製、acyl-CoA合成酵素活性の検討、抗酸菌での発現を試みその脂肪酸代謝における役割を解析したい。

非学会員協力研究者：和知野純一（名古屋大学大学院医学系研究科）

80

*Mycobacterium tuberculosis*感染マクロファージにおける細胞質ポスポリパーゼ A_2の細胞内局在とリン酸化反応

○佐野千晶・清水利朗・佐藤勝昌・冨岡治明（島根医科大学微生物・免疫）

【目的】先に我々は*Mycobacterium tuberculosis*(MTB)に感染したマクロファージ(MΦ)からはアラキドン酸(AA)の遊離が認められ，^{3}H-AAでラベルしたMΦではファゴゾーム内に局在するMTBへの^{3}H-AAのtranslocationが起こることを見い出した．今回はAAの選択的遊離に働く細胞質ポスポリパーゼ A_2($cPLA_2$)の，MTB感染MΦにおける細胞内局在とリン酸化反応の様相について検討した．

【方法】(1)$cPLA_2$の細胞内局在：マウス腹腔MΦまたはRAW264.7MΦ(RAW-MΦ)に結核菌をMOI＝10で2時間感染させた後，抗$cPLA_2$抗体またはpyrene標識リン脂質で染色し鏡検観察を行った．(2)$cPLA_2$のリン酸化反応：MTB感染マウス腹腔MΦまたはRAW-MΦのcell lysateより$cPLA_2$を抗$cPLA_2$抗体による免疫沈降で回収し，次いで抗phosphoserine抗体を用いたWestern blotを行った．

【結果と考察】(1)蛍光染色による検討では，MTB感染マウス腹腔MΦおよびRAW-MΦいずれのMΦにおいても，非感染MΦに比較し，菌体周囲での$cPLA_2$ならびに$cPLA_2$基質の発現増強が認められた．(2)Western blot法による検討では，マウス腹腔MΦにおいて，非感染の場合に比較して感染48時間で$cPLA_2$セリンリン酸化が増強した．他方，RAW-MΦにおいてはMTB感染の有無にかかわらず，$cPLA_2$セリンリン酸化が認められた．以上より，MTB感染MΦによるAA遊離ならびにMΦ細胞膜のリン脂質画分に局在するAAのファゴゾーム内局在MTB菌体へのtranslocationといった現象には，$cPLA_2$のリン酸化による活性化と細胞膜へのtranslocationが関与しているものと考えられる．

81

LAMP法を用いた喀痰からの抗酸菌直接検出法の開発

○岩本朋忠・園部俊明（神戸市環境保健研究所）

【目的】遺伝子検査法の発展により，抗酸菌の検出および菌種の鑑別・同定は飛躍的な進歩を遂げた．しかしながら，現在用いられている手法は未だ特殊技術の域を脱せず，高価な装置を必要とする．このため，遺伝子検査の実施は，高度な設備を持つ施設に限られている．そこで我々は，特別な装置を用いることなく遺伝子を増幅し，結果が目視判定できる Loop-mediated Isothermal Amplification (LAMP)法を用いた抗酸菌迅速検出法を開発した．【方法】*gyrB* 遺伝子を標的として，*M. tuberculosis* complex, *M. avium*, *M. intracellulare* に特異的な LAMP プライマー (MTB, MAV, MIN)，16S rDNA を標的として *Mycobacterium* 属にユニバーサルな LAMP プライマー (Muniv)を設計した．プライマーの有効性を 24 種の抗酸菌（27 標準株，8 臨床分離株）を用いて評価した．LAMP 反応 (LAMP 法 DNA 増幅試薬キット，栄研化学)は，液量 12.5 ul，63℃一定温度下で 35 分（ポジティブ検出），60 分（ネガティブ確認）行った．LAMP 反応終了後，反応溶液に SyberGreen I を添加し，増幅産物の有無を目視により判定した．58 名の患者から採取した喀痰 66 検体を用いて，Amplicor (Roche)，分離培養法との比較を行った．Respiratory Specimen Preparation Kit (Roche)を用いて抽出した DNA 溶液 50 ul を Amplicor に，2.5 ul を LAMP 反応（63℃，60 分）に使用した．反応溶液には，内部陽性コントロールとしてλファージ DNA の *Hind* III 切断断片 (6557 bp)を添加した．【結果と考察】LAMP 法を用いることで、分離培養菌の菌種同定が 35 分、喀痰からの抗酸菌の検出・同定が 60 分で可能となった．検出感度は 5 copies/test (MTB, MIN), 50 copies/test (MAV, Muniv)であった．喀痰検体を用いた結果から，本法は Amplicor とほぼ同程度の検出感度・精度を持つことが示された．本法は，一定温度（63℃）で増幅反応が進行することから特別な装置が不要（ヒートブロックのみ），増幅反応は鋳型上の 6 つの領域を認識して起こるため特異性が高い，増幅効率が極めて高いため目視検出が可能という特徴を持つ．高度な設備を必要としないことから，抗酸菌検査分野での遺伝子検査の普及を促進するものと期待される．

82

「発蛍光プローブ」と一定温度核酸増幅法を組み合わせた結核菌16SrRNA測定試薬の構築

○保川　清・土屋滋夫（東ソー(株)科学計測事業部）
高倉俊二・一山　智（京都大学医学研究科臨床病態検査学）

【背景】われわれは、標的配列と相補結合することにより蛍光増感を与える「発蛍光プローブ」存在下、一定温度で核酸増幅法(TRC増幅法)を行なうことによる迅速・高感度な均一測定法(TRC法)の開発を進めている。今回、2種類の発蛍光プローブ存在下で結核菌16SrRNAと内部標準の同時増幅を行う測定試薬を構築したので報告する。

【方法】(1)標準*Pab* RNA(1537塩基)は、結核菌16SrRNAのPCR産物からインビトロ転写により調製した。(2)発蛍光プローブは、オキサゾールイエローまたはエチジウムブロマイド(内部標準検出用)をDNA鎖のリン酸ジエステル結合に修飾して調製した。(3)結核非感染者の喀痰に各種菌数(1～10^6菌／ml)の結核菌を添加し、NALC処理の後、溶菌処理により抽出物を得た。(4)一定温度(44℃)で結核菌16SrRNAと内部標準の同時増幅を行いながら、反応液の蛍光強度を専用測定機(Ex.470nm, Em.520nm & 610nm)で経時的に測定した。

【結果】(1)初期コピー数100コピーの結核菌16SrRNAから反応時間20分で蛍光強度が顕著に増加した。有意な蛍光増加が観察されるまでの時間には、初期コピー数(10^2～10^6)依存性が認められ、標準結核菌16SrRNAの検量線からの定量が可能であった。(2)内部標準は、結核菌16SrRNAのコピー数(0～10^7)に関係なく、一定の立上りを示した。(3)数菌相当の結核菌を含む喀痰を検出した。一方、結核菌非感染者の喀痰は検出せず、特異性が確認された。現在、患者検体を用いた評価を実施している。

【結論】結核菌について、反応後の分離分析操作を一切必要としない迅速・高感度な均一測定が可能になった。

83

結核菌群のVNTR型別法の改良及び鳥型結核菌VNTR型別法の開発について

○西森　敬（動物衛生研究所北海道支所）

【目的】分子生物学的手法の発展により、人型結核菌においてIS *6110*-RFLP、鳥型結核菌の亜種であるヨーネ菌においてIS *900*-RFLPが疫学的解析手段として確立されている。しかし、これらの手法は特殊な機器や熟練を要し、牛型結核菌おいてはIS *6110*を1～2コピーしか保有しないため有用な手段となりがたい。そこでPCRと電気泳動で実行可能なVNTR型別(縦列反復配列の反復数による型別)の牛型結核菌における有用性を検討するとともに、公開データーベースを検索し、鳥型結核菌のVNTR型別法の開発を検討したので報告する。

【材料と方法】使用菌株はウルグアイ獣医研究所保存牛型結核菌と国内で分離された鳥型結核菌及びヨーネ菌を用いた。PCRはアマシャムファルマシア製のReady-To-Go PCR Beadsをもちいて Frothinghamら及びSupplyらの報告した縦列配列領域を増幅するプライマーセットを検討した。縦列配列の検索はThe Institute for Genomic Research 及びThe University of Minnesotaのwebsiteで実施した。

【結果と考察】牛型結核菌のVNTR型別はPre-denature 95度5分後、94度1分－68度1分－72度1分の36サイクルの増幅により良好なアリルプロファイルが得られ、10種類のプロファイルの存在が確認され、同じ農家から分離された株はおなじプロファイルを持つ傾向が確認された。他方、屠場由来株には多様性が見られた。鳥型結核菌では19ヶ所の縦列配列領域が検索され、ヨーネ菌に対するホモロジー検索で16ヶ所が異なることが明らかになり、鳥型結核菌用VNTR型別の有用性が示唆された。会員外の共同研究者（田中聖，西森知子，内田郁夫（動衛研・北海道)、神間清恵，高橋康弘（北海道立家畜保健衛生所)、柏崎佳人（ウルグアイ獣医研究所))。

84

アクリジンオレンジ抗酸菌蛍光染色液，アクリステインの評価

○浜崎園望・平野和重（結核予防会結研基礎研究部）青野昭男（結核予防会複十字病院検査科）阿部千代治（結核予防会結研基礎研究部）

【目的】Smithwickらは室温保存可能なアクリジンオレンジ(A-O)染色液を開発し，オーラミン染色液より勝れていることを報告した。ごく最近わが国でも室温保存可能なA-O染色液「アクリステイン」が開発された。今回この染色液を入手し，その有用性を評価した。また剥離防止処理されたMASコートスライドの染色性を新結核菌検査指針で勧めているBSA添加標本と比較したので報告する。

【材料と方法】評価には複十字病院の入院および外来患者から得られた喀痰を用いた。喀痰の前処理はNALC-NaOH法で行った。標本の作製には剥離防止剤がコートされたMASコート付スライドガラスと非コートスライドガラスを用いた。チール・ネールゼン(Z-N)染色には非コートスライドを用いた。非コートスライドには0.02%BSAを剥離防止目的で用いた。Z-N法およびオーラミン・ローダミン(A-R)法による染色は検査指針の記載に従った。今回評価に用いた染色法「アクリステイン」(極東製薬)はアクリジンオレンジ染色液と脱色を兼ねたメチレンブルー染色液で構成されている。染色は能書に従って行った。培養には2%小川培地とMGIT液体培地を用いた。

【結果と考察】95例の喀痰を調べた中で，アクリステイン法で59例が陽性，34例が陰性，2例は±であった。陽性例のうち4例は培養陰性だった。この成績はA-R法で得られた成績とほぼ同等であった。一方Z-N法で陽性を示したのは47例であり，蛍光法と比べ低い検出率であった。次にMASコート付スライドの染色性を調べた。A-O染色標本について，MASコート付は比較的暗い視野に鮮やかなオレンジ色の蛍光が見られ，観察は容易であったのに対し，BSA標本では背景に黄緑色の蛍光が見られ観察し難かった。一方A-R染色について，MASコート付はゴミ状のものが染色され見難かったのに対し，BSA標本は背景の染色も問題なく観察は容易であった。即ち，染色液と用いるスライドガラスの間に相性がある事が分かった。以上のことは，室温保存が可能なアクリステイン染色液は日常検査に有用であることを示唆している。

85

キャピリアTB陰性結核菌とMPB64遺伝子の変異

○平野和重（結核予防会結研基礎研究部）青野昭男（結核予防会複十字病院検査科）浜崎園望・高橋光良・鹿住祐子・阿部千代治（結核予防会結研基礎研究部）

【目的】結核菌群に属する菌により分泌されるMPB64抗原を免疫クロマトグラフィーにより検出するキャピリアTBキットは結核菌の迅速鑑別に有用であることが証明され，多くの検査室で日常検査に用いている。一方でほんの僅かではあるがキャピリアTB陰性菌の存在も報告されている。今回キャピリアTB陰性結核菌のMPB64遺伝子の塩基配列を調べたところ，変異が存在することが分かったので報告する。

【材料と方法】キャピリアTBの感度を調べるために，複十字病院の入院および外来患者から得られた材料をBACTEC MGIT 960システムおよび2%小川培地で培養した。培養陽性のシグナルを示したチューブから100μlを採取し，キャピリアTBで試験した。分離菌の鑑別はアキュプローブ結核菌群で行った。また全国9施設で分離されたキャピリアTB陰性株のMPB64遺伝子の塩基配列を調べた。PCRには，MPB64遺伝子の変異を詳しく調べるために28種のプライマーセットを用いた。

【結果および考察】2001年9月から2002年10月の間に13,942の患者材料が抗酸菌培養に供され，784例が培養陽性であった。そのうちアキュプローブ結核菌群陽性は498例，同一患者は1例とすると384が結核菌群であった。結核菌群384例のうちキャピリアTB陽性は381例，陰性が3例(0.8%)であった。これまでに9施設で12株キャピリアTB陰性株が分離された。陰性例でMPB64タンパクが作られているのかどうかを調べるためにMPB64遺伝子の塩基配列を調べた。その結果5種類の変異が検出できた。3株は63bpの欠失，5株は175bpの欠失，1株は1bpの欠失，2株は点突然変異，1株はIS6110挿入であった。変異は196番目以降の塩基に見られ，その結果C末側のタンパクが合成されないことが分かった。キットに用いているモノクローナル抗体の抗原認識部位は明らかでないが，アミノ酸番号で65番目以降を認識しているものと考えられる。また同じ変異が複数株認められたことは，変異の起こりやすい部位があることを示している。今後陰性株の分離頻度や変異の部位をさらに調べる必要があろう。

86

ビットスペクトル-SR法，MGIT法，小川培地従来法による抗結核薬感受性試験の比較

○多田敦彦（国立療養所南岡山病院），鈴木克洋，木下幸保，富田元久（国立療養所近畿中央病院），河原　伸（河原内科医院）

【目的】2000年4月に日本結核病学会から新結核検査指針が示され，薬剤感受性試験では薬剤の設定濃度の変更と一濃度による比率法の導入が行われた．ビットスペクトル-SR（極東）（以下ビットSR）はこの指針に沿った感受性試験法であり試験管を用いた一濃度比率法とは高い相関性を有し操作が簡単であることより広く使用されている．また，BACTEC MGIT 960を用いた薬剤感受性試験（以下MGIT法）は迅速感受性試験法として注目されている．これらの試験法および小川培地による従来法（以下従来法）をお互いに比較検討しその一致率を検討した．

【方法】国立療養所南岡山病院および国立療養所近畿中央病院にて分離された結核菌臨床分離株82株において，INH，RFP，SM，EB，LVFXの各薬剤において，ビットSR，MGIT法，従来法の薬剤感受性試験を行いお互いの一致率を検討した．なお，従来法の不完全耐性は検討から除いた．

【結果】MGIT法と従来法の一致率は，RFPでは79/81 (97.5%)，SMでは78/81 (96.3%)，EBでは75/80 (93.8%)であり，お互いに有意差は認められなかった．ビットSRと従来法の一致率は，LVFXでは82/82 (100%)，RFPでは81/81 (100%)，SMでは81/81 (100%)，EBでは70/80 (87.5%)であり，EBでの一致率は他の薬剤に比し各々有意に低値であった．EBにおける不一致の10株はすべてビットSR耐性従来法感受性であった．ビットSRとMGIT法の一致率は，INHでは36/36 (100%)，RFPでは80/82 (97.6%)，SMでは78/82 (95.1%)，EBでは70/82 (85.4%)であり，EBでの一致率は他の薬剤に比し各々有意に低値であった．EBにおける不一致の12株のうち11株はビットSR耐性MGIT法感受性であった．

【結論】ビットSR，MGIT法，従来法はお互いに高い相関性を有するが，ビットSRによるEBの感受性試験はMGIT法や従来法よりも耐性に判定されやすいことが示唆された．

87

MGITからBrothMIC-MTB1法を行った場合と、小川培養から小川比率法を行った場合との、薬剤感受性結果報告日数の比較検討

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

【目的】CDC勧告に従い結核菌の検出・同定結果を15日以内に、感受性試験結果を28日以内に報告することを目的として、当院では、2002年7月より新規入院患者に限り、液体培養（MGIT用手法）を日常業務化した。さらに、液体培養と液体感受性試(BrothMIC-MTB1法)を組み合わせることにより、感受性試験結果が、従来の小川培養から小川比率法を実施した場合に比べてどの程度早くなるかを検討したので、その結果を報告する．

【対象と方法】2002年7月・8月の2ヶ月間に新規入院し、塗沫陽性であった検体をMGITに接種した。MGIT陽性検体からﾏｲｸﾛﾌﾞﾛｽで増菌培養を行い、McFarland no.1に達したものから順次BrothMIC-MTB1法で感受性試験を行った。一方従来から新規入院患者については、小川培養陽性検体から小川比率法実施していたので、今回は、この2法を同時に実施した32例を対象とした。

【結果】MGIによる培養陽性平均日数は8.0日で、集菌法による小川培養の培養陽性平均日数は25.1日であった。MGITからBrothMIC-MTB1法を行った場合の感受性結果報告は12日から27日で、平均19.7日であった。小川培養から小川比率法を実施した場合の感受性結果報告は33日から57日の間で、平均42.2日であった。BrothMIC-MTB1法と小川比率法の薬剤感受性結果は良く相関していた。このことから、MGITからBrothMIC-MTB1法を行った場合には、従来法より感受性試験結果の報告が平均22.5日有意に早くなることがわかった($P<0.001$)。さらに、MGITからBrothMIC-MTB1法を行った場合には、小川法の培養結果より早く、薬剤感受性試験の結果を報告することができた。

【結語】新規入院・塗沫陽性検体については、液体培養法・液体感受性試験による報告は、CDCの勧告を100%満たす結果であった。また、CDC勧告を念頭に置き検査を行うためには、液体培養・液体感受性試験が不可欠であることがわかった。

88

Modified SFA(single fibroblast cell based assay)法のPZA薬剤感受性試験への応用

○瀧井猛将（名古屋市立大学大学院 薬学研究科 生体防御機能学）浜崎園望・平野和重・阿部千代治（(財)結核予防会 結核研究所 基礎研究部 細菌学科）

［目的］ヒト肺由来線維芽細胞株に対する結核菌の生菌の細胞傷害活性を利用して、抗結核薬の抗菌活性を短期間（３～４日）で測定できる系を開発した（SFA(single fibroblast cell based assay)法）(Antimicrob. Agents Chemoter., 2002)。本研究では、SFA法を改良したmodified SFA法の臨床分離株のピラジナミド(PZA)薬剤感受性試験への応用を検討した。

［方法］45株のPZA感受性はPZase活性、BACTEC MIGT 960 PZA培地、極東PZA培地を用いた試験法で定法に従って行った。Modified SFA法によるPZA感受性試験は、臨床分離株を線維芽細胞株（宿主細胞）に感染させPZA（0～100 μg/ml）を含む培地で3日間培養後、PZAが結核菌の細胞傷害活性を阻害する濃度を測定することで行った。また、宿主細胞内の菌数を7H11 agar コロニーアッセイで測定した。

［結果・考察］Modified SFA法以外の試験でPZA感受性（21株）、もしくは、耐性（24株）であった臨床分離株をもちいて、これらの株のPZA感受性試験をmodified SFA法で行った。Modified SFA法では上記の感受性21株のうち20株が感受性、1株が耐性であった。Modified SFA法の他の方法との一致率は95.2%であった。耐性菌については、modified SFAの結果は他の方法での判定結果とすべて一致した。Modified SFA法の結果で、感受性菌のMICは3.13～12.5μg/mlであり、耐性菌のMICは100μg/ml以上であった。PZA添加により感受性菌株の宿主細胞内の菌数は減少していた。本法は従来法に比べて、4日間で結果が得られる、宿主細胞内の菌の感受性試験ができる、PZAのMICを算出できる等の長所を持つ手法である。

E-mail: ttakii@phar.nagoya-cu.ac.jp

89

生物発光を用いた結核菌の多剤併用薬剤感受性試験法の検討

○山崎利雄[1]、芳賀伸治[1]、佐藤直樹[2]、山下研也[2]、岡沢 豊[2]、三輪 昭成[2]、田村俊秀[3]（[1]国立感染研・細菌、[2]極東製薬工業、[3]兵庫医大細菌）

【目的】現行の薬剤感受性試験法は、いずれの方法も一剤毎について検査され、被検菌が、ある薬剤に耐性であると判定されると、別の薬剤に代えて治療が続けられる。ところが、結核の治療は、抗結核薬を2から3剤を組み合わせる多剤併用療法が行われている。結核菌は、多剤併用すると一剤に耐性であっても、他の薬剤に感性であれば死滅させられ、治療は成功する。そこで実際の治療に則した新しい薬剤感受性試験法の確立を最終目的とし、昨年は、結核菌ATCC標準株を用いて主要4薬剤とRFP、INH、EBとの併用効果を調べ報告した。今回は、多剤併用した場合の薬剤感受性試験に適した濃度について検討した。

【方法】薬剤併用濃度の検討には、主要5薬剤が分注され乾燥・固着されているブロスミックMTB-1（極東製薬）プレートの各ウエルに、RFP 0.008μg/ml、INH 0.125μg/ml、EB 1.0μg/ml、SM 2.0μg/mlのいずれかの薬剤の0.1mlを、該当薬剤が分注されている列には変法ブロスを0.1mlづつ分注した。各薬剤に耐性をもつATCC標準菌6株と臨床分離結核菌株をMiddlebrook 7H9 brothにて前培養した新鮮な培養菌浮遊菌液をMcFarland # 0.5濁度に調整し、100倍に希釈した菌懸濁液の0.1mlづつを接種し、最小発育阻止濃度（MIC）を測定し、単剤使用時のMICと比較した。ATP操作方法：37℃通常大気で薬剤含有7H9 brothにて5日間培養し、それぞれ100μl を採取し、既に報告した方法でATPを抽出後、発光量（RLU）を測定しRLU ratioを算出し、0.5以下を感性と判定した。

【結果と考察】方法に記載した濃度のRFP、INH、EB、SMと主要4薬剤の併用効果をブロスミックMTB-1プレートを用いて調べた。単剤ならば耐性と判定される菌株であっても、併用効果によりすべて感性と判定される濃度までMICの低下が見られた。しかし、RFP、INH、EB、SMの全てに耐性を持つ菌株のMICの低下は見られなかった。現行法にて各薬剤に耐性と判定された臨床分離結核菌について多剤併用効果を調べているのでこれらについても合わせて報告する。

Email:toshiyam@nih.go.jp

90

遺伝子ノックアウト結核菌の病原性とワクチン効果の検討

○谷山忠義[1]・中山慶子[1]・菅原勇[2]（[1]国立感染症研究所免疫部、[2]結核研究所分子病理科）

[目的] 結核菌は、最近その全塩基配列が決定されたが、それらの機能については解明されていない。我々は、病原性遺伝子の特定および欠失結核菌の抗結核ワクチンへの応用について検討している。すでに、マクロファージ内で発現する結核菌遺伝子の同定し,同定した遺伝子機能を欠失させた結核菌を作成について報告してきた。本年度は、マウスおよびモルモットにおける遺伝子ノックアウト結核菌の病原性やワクチン効果について検討した。

[方法および結果] 結核菌の染色体ＤＮＡをＰＣＲ法によりクローニングを行う。クローニングした遺伝子内にカナマイシン遺伝子のカセットを挿入する。そのノックアウト用の遺伝子断片をノックアウト用ベクターに挿入する。エレクトロポレーションにより結核菌に挿入する。得られたクローンより染色体ＤＮＡを抽出し、ＰＣＲ法によりノックアウトを確認した。さらに該当の遺伝子がノックアウトされていることをサザンブロッテッィング法により確定した。我々は、現在までに、erp を含め７種の遺伝子ノックアウト結核菌を作成できた。次に、マウスおよびモルモットにエアロゾール法および皮下注射にて感染させ、感染後、７週目に肺中の菌数を定法により測定した。その結果、pks4 遺伝子のノックアウトの病原性が一番減弱していた。次にこれらの菌をあらかじめモルモットの皮下に免疫し、次いで結核菌 Kurono 株のエアロゾール法による感染に対する防御効果をみたところ、現在までは erp 遺伝子のノックアウトが強い防御効果を示した。のこりについては現在検討中である。

[考察] 我々は上記の方法で、７種類の遺伝子ノックアウト結核菌株を作製することができた。これらのノックアウト株の病原性についてマウスおよびモルモットを用いて検討した結果、erp 遺伝子を含めて複数の遺伝子が病原性に関与していることが明らかになった。また、これらのノックアウト株について、抗結核ワクチンが認められた事から新規抗結核ワクチンの可能性が考えられる。

（会員外共同研究者：田島貴司、大井俊明、成田雅、並木秀男、C.Guiholt）

91

新しい結核ワクチンの開発とELISPOT assay（自動解析）を用いたT細胞活性化によるワクチン効果の解析

○田中高生・喜多洋子・井上義一・坂谷光則・岡田全司（国立療養所近畿中央病院臨床研究センター）

【目的】結核予防において現行のBCGワクチンよりも強力なワクチン開発が切望されている。我々は、これまでにBCGよりも強力なリコンビナントBCG（rBCG）ワクチンやアデノウイルスベクター及びplasmidを用いたDNAワクチンによる新しい種々の結核ワクチンを開発してきた。今回極めて感度の高いELISPOT Assayを用いこれらのワクチン効果と抗原特異的Ｔ細胞活性との相関を示唆する結果を得たので報告する。

【方法と結果】マウスでBCGよりも著明なワクチン効果を示したヒト結核菌由来HSP65遺伝子をHVJ-liposomeに組み込んだ。又、BCGに組み込みrBCGを作製した。ELISA法より200倍高感度で客観的に評価しうるKS ELISPOT自動解析systemを用いて、抗原特異的T細胞免疫を解析した。結核菌に対するキラーT細胞活性は、マウス脾細胞をeffector細胞とし、結核菌貪食J774.1マクロファージ細胞に対するγ-IFNの産生系で測定した。結核菌感染マウスの肺、肝臓、脾臓の結核菌数を算出した。rBCGワクチン投与マウスではAntigen 85A- + 85B- + MPB51-DNAを組み込んだBA51 rBCGワクチンでBCG Tokyoよりも有効な効果を示しキラーT細胞活性との相関を認めた。さらにELISPOT Assayを用いHVJ-liposome / HSP65DNA又は、rBCGワクチン投与マウスでは、抗原特異的なγ-IFN産生T細胞の増強を認めた。ワクチンによるT細胞免疫増強と結核菌数の減少、キラーT細胞の活性化を認めた。

【考察】ELISPOT Assayを用いることによりワクチン効果とキラーT活性の増強による相関が明らかになった。最も強力なワクチンを開発する上でELISPOT Assayは良い指標となることが示唆された。（本研究は厚生労働科学研究費の支援による）[会員外共同研究者：桑山さち子、村木裕美子、稲永由紀子、金丸典子、橋元里実、高井寛子、渡邊悠子、岡田知佳、森珠里、石崎邦子、松本久美、岡美穂、黒川恵理（近畿中央病院）、吉田栄人（自治医大）、金田安史（大阪大）、大原直也、内藤真理子、山田毅（長崎大歯学部）、松本壮吉（大阪市大）、Steven Reed、Yasir Skeiky、Steven Gillis（Corixa研究所）]

E-mail:okm@kch.hosp.go.jp

92

ヒト結核感染モデルに最も近いカニクイザルを用いた結核に対する新しいDNAワクチン開発：Hsp65 DNA + IL-12 DNAワクチン

○喜多洋子・田中高生・井上義一・坂谷光則・岡田全司（国立療養所近畿中央病院臨床研究センター）

【目的】成人結核の予防に有効な新しい結核ワクチンの開発が必要である。我々はDNAワクチン等による新しい結核ワクチンの開発を行ってきた。Hsp65及びIL-12を発現するDNAワクチンはマウスの系で著明な抗結核効果を示した。さらに、HVJ-liposomeに組み込んだワクチンを用い、ヒトの結核感染モデルに最も近い折り紙つきのカニクイザル(Nature Med 1996)の結核感染モデルを用いたワクチン効果の経過を報告する。

【方法】HVJ-liposome/Hsp65DNA(ヒト結核菌由来)及びHVJ-liposome/IL-12 DNAを作製した。カニクイザルに3回生体内投与し、最終免疫4週後にヒト結核菌Erdman株を経気道投与した。ワクチン投与前、中、感染後約3週毎に体重、体温、血沈、胸部X線、ツ反及び生存率を解析し経過観察した。末梢血液中の単核球(PBMC)を用いて抗原特異的なリンパ球増殖反応を解析した。

【結果】Hsp65 DNA+IL-12 DNAワクチン(plasmid)をgene gunを用いて投与することにより、マウス肺、肝、脾の結核菌数の減少を認めた。このワクチン効果はBCGワクチンよりも約100倍強力であった。このワクチン効果とキラーT活性が相関した。さらに、カニクイザルの系でHVJ-liposome/Hsp65DNA+ヒトIL-12 DNAワクチンを投与した。この群ではHsp65に対する免疫応答の増強が認められた。また血沈の改善効果が認められた。

【考察】マウスの系でBCGワクチンよりもはるかに切れ味のよいワクチン効果を示したHsp65 DNAとIL-12 DNAワクチンを用い、最もヒトの結核感染症モデルに近いカニクイザルの系において抗原特異的免疫増強が認められワクチン効果が示唆された。（厚生労働科学研究費の支援による）［会員外共同研究者：桑山、村木、稲永、金丸、橋元、高井、渡邊、岡田、森、石崎、松本、岡、黒川（近畿中央病院）、吉田栄人（自治医大）、金田安史（大阪大）、大原直也、内藤真理子、山田毅（長崎大歯学部）、S. Reed、Y. Skeiky、S. Gillis（Corixa研究所）、E. V. Tan、E. C. Dela Cruz（Leonard Wood Memorial研究所）］

E-mail:okm@kch.hosp.go.jp

93

遺伝子組換えBCG(rBCG)を用いた新規抗結核ワクチンの開発

○中山慶子[1]、菅原勇[2]、谷山忠義[1]（[1]国立感染症研究所免疫部、[2]結核研究所分子病理科）

[目的] 結核は、BCG ワクチンが開発された今でも全世界で 3 百万人の命を奪っている感染症である。また、日本でも依然として最も死亡者の多い感染症であり、毎年約 3 千人が死亡している。現在使用されている BCG にかわるより有効な抗結核ワクチンが求められている。そこで BCG を遺伝子組換えにより改良し、そのワクチン効果をあげることを目的とした研究を行っている。我々はこれまでに、結核菌Ｍｐｔ６４抗原を遺伝的に欠いたパスツール株を用いて、結核菌Ｍｐｔ６４抗原とマウス IFN-γを大量に発現する rBCG 株を樹立し、対照の BCG 株に比べ、高いワクチン効果を示したことを報告してきた。本年度は、この系をヒトへ応用するための前段階として、ヒト結核症のよいモデルと考えられているモルモットでの検証を目指した。

[方法]マウスモデルと同様に、抗結核免疫に重要な役割を果たしているモルモット IFNγを大量に発現する rＢＣＧ株の樹立を試みている。まず、モルモット IFNγのクローニングを行った。ConA で刺激したモルモット脾臓細胞よりＲＮＡを抽出し、ＲＴ－ＰＣＲにてクローニングを行い、最終的に塩基配列を確認した。次に、大腸菌ｐＥＴ発現システムを用いてモルモット IFNγ遺伝子を発現させ、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ及びウエスタンブロッティング法にてその発現を確認した。ウサギ抗モルモット IFNγペプチド抗体も作成した。

[結果・考察]ConA で刺激したモルモット脾臓細胞よりＲＴ－ＰＣＲによりモルモット IFNγをクローニングした。それを２９３Ｔ細胞やショウジョウバエの細胞で発現させ、ウサギ抗モルモット IFNγペプチド抗体によりブロットでモルモット IFNγであること確認した。次に、大腸菌でもモルモット IFNγ遺伝子の発現を確認した。現在、大腸菌－抗酸菌シャトルベクター内にこのモルモット IFNγ遺伝子を組み込み、電気穿孔法にてＢＣＧパスツール株内に導入し、モルモット IFNγの発現を試みている。今後、モルモット IFNγと結核菌Ｍｐｔ６４抗原を大量に発現する rBCG を樹立し、モルモットにおけるワクチン効果を検討し、さらに、ヒト IFNγ遺伝子と結核菌Ｍｐｔ６４抗原を組み込んだｒＢＣＧを作成し、ヒトへの応用を目指したい。

（会員外共同実験者：田島貴司、大井俊明、岩倉洋一郎、並木秀男）

94

結核に対するリコンビナントBCGワクチン投与マウスの病理形態学的検討

○井上義一・田中高生・喜多洋子・坂谷光則・岡田全司（国立療養所近畿中央病院臨床研究センター）

【目的】現行のBCG投与法は改定されつつあり、BCGを越える結核ワクチンの開発が期待されている。我々はBCGを超える新しい結核ワクチンの開発を行い比較検討を行っている。今回リコンビナントBCG（rBCG）BA51，及び結核ワクチンとして有望なリコンビナントフュージョン蛋白BCGを用いたマウスの結核感染実験を行い病理像を中心に比較検討した。

【方法】BALB/cマウスにrBCG BA51、及びリコンビナントフュージョン蛋白BCG（1×10^6CFU）を2回皮下投与しその後M.tuberculosis H37Rv株を5×10^5CFUを尾静脈投与した。マウスはH37Rv株投与後、10週、20週で検討（各群n=5）。肺、肝臓、脾臓を湿重量測定後10%PBSホルマリンで固定。組織中の肉芽腫の量、単核球浸潤を以下の方法で顕微鏡下に半定量した。各臓器中結核菌のコロニー数とも比較検討した。

【結果】コントロールに比べ他の全ての群で脾臓重量が減少。10週、20週で肺組織中肉芽腫の量はrBCG BA51、リコンビナントフュージョン蛋白BCG、BCG Tokyo投与群でControlに比べ有意に減少した。20週の肺組織中への単核球浸潤の程度はrBCG BA51、リコンビナントフュージョン蛋白BCG、BCG Tokyoで減少していた。肺の肉芽腫の量と結核菌のコロニー数は有意な相関を認めた（r=0.64，P<0.001）。

【結論】BALB/cマウスにrBCG BA51、リコンビナントフュージョン蛋白BCGを投与し、結核病巣形成に対する悪化予防効果を病理形態学的に認めた｛会員外共同研究者：吉田栄人（自治医科大学医動物）、岡美穂、松本久美、金丸典子、稲永由紀子、村木裕美子、桑山さち子、高井寛子、石崎邦子、森珠里、黒川恵理、岡田知佳、渡邊悠子（国療近畿中央病院）、山田毅、大原直也、内藤真理子（長崎大学歯学部）。Steven Reed、Yasir Skeiky、Steven Gillis。厚生労働省厚生科学研究費（新興再興感染症研究事業）によった。｝

95

ガンマー線照射BCGによる免疫誘導に関する研究

○持田恵子・荒川宜親（国立感染研細菌第二部）

［目的］免疫不全宿主にも応用可能な不活化結核ワクチン開発を目的に、ガンマー線照射したBCGの免疫誘導能をBCG生菌および加熱処理BCGと比較検討したので報告する。

［方法］市販のワクチン（BCG Japan）株を^{60}Co照射装置にて40万ラド照射した菌を「ガンマー線照射不活化BCG（γ-BCG）」として使用した。対照として80℃で3時間加熱したBCG死菌（H-BCG）およびBCG生菌（L-BCG）を用いた。ハートレイ系モルモットの皮下にこれらBCG菌を湿菌重量で400μgを免疫し、8週および12週間目にPPDに対する皮内反応を、10週および14週間目に肺胞洗浄細胞および脾細胞の*in vitro*感染実験（結核菌H37RvおよびBCG）を行った。感染後2～7日目のTNFα産生、IFN-γに対するmRNA発現、殺菌活性をそれぞれL929細胞に対する細胞傷害活性、半定量的RT-PCR、還元培養法にて測定した。

［結果］PPDに対する遅延型過敏症誘導能はすべての免疫群で認められ、群間での有意差は認められなかった。免疫後8週目に比べ12週目での皮内反応はL-BCG免疫群でのみ有意な低下が認められたが（p<0.05）、他群では有意差はなかった。*in vitro*感染によるTNFα産生は、L-BCGおよびγ-BCG免疫群では10週目に比し、14週目で顕著な産生低下が認められ、H-BCG免疫群では産生能は低下しなかった。この傾向はIFN-γに対するmRNA発現でも同様であった。一方、L-BCGおよびγ-BCG免疫群は10週目で示した殺菌活性が14週目ではほとんど認められず、H-BCG免疫群はこれとは逆に14週目でのみ認められた。

［考察］γ-BCGによる抗結核免疫誘導効果はL-BCG免疫に非常に近く、H-BCGとは異なることが示された。また、遅延型過敏症で示される免疫応答と感染実験で得られた抗菌活性との間には食い違いが認められ、たとえ遅延型過敏症で免疫の低下が認められなくても、殺菌活性およびサイトカイン産生能が顕著に低下することが今回の実験で示唆され、今後ワクチンの免疫誘導効果を判定する際に注意すべきことと思われる。

96

CD4+T細胞とγδT細胞の培養糖濃度による増殖能とIFN-γ産生能の変化(糖尿病患者血糖値との関連)

○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】我々は以前から糖尿病患者の易結核発症進展性とサイトカイン産生能との関連を検討してきた。昨年の総会では、結核が治癒し糖尿病コントロール改善した患者ではIFN-γ，M-CSF産生能は正常値まで回復し、一方、血糖コントロール不良例ではサイトカイン産生能は持続的低値であった。血糖値とサイトカイン産生、結核免疫との関連が示唆された。しかし、他の要素、脂質系代謝等も糖尿病コントロール高度不良例では悪化しており、これらの影響も無視できないと推測される。今回、実際に糖尿病患者の血糖値だけがT細胞に影響を与えるのかどうかを調べるために*in vitro*で他の培養条件を同一にしてブドウ糖濃度を様々に変化させT細胞の増殖能とIFN-γ産生能を検討した。

【方法】PBMCをBCGで刺激、増殖したT細胞をビーズ法でCD4+T細胞とγδT細胞に純化した。培養液の糖濃度(糖)を100～600mg/dlの範囲で調整して細胞を培養、3、7、14、21日後の細胞の増殖数、IFN-γ産生能を測定した。

【結果】PBMCのBCG刺激時ではγδT細胞は糖が200、400mg/dlのいずれでも著明に増殖した。細胞純化後の実験ではCD4+T細胞では、糖が200mg/dl、14日後最も細胞数が増加した。糖100、400mg/dlでは細胞数が低下傾向にあったが有意差なく、糖600mg/dlでは細胞数が有意に低下した。γδT細胞では各糖濃度のいずれでも細胞数は培養経過とともに低下したが、CD4+T細胞と同様に糖600mg/dlで有意に低下した。IFN-γ産生能はCD4+T細胞、γδT細胞ともに糖200mg/dlでは正常範囲、糖600mg/dlで有意に低下した。

【考察】非生理的ともいえる非常に高濃度のブドウ糖濃度では細胞機能低下が認められるが、今回の結果からは正常ヒト血糖値よりもかなり高値の条件でも細胞は有意の機能を保持しており、糖尿病患者の易結核発症性は血糖以外の要素の関与も大きいことが示唆された。

katsuka@wnara.hosp.go.jp

97

IL-12p40/IL-18遺伝子欠損マウスにおけるIFN-γ産生と結核感染防御

○宮城一也・川上和義・上江洲香織・屋良さとみ・金城武士・齋藤　厚（琉球大学医学部）

［目的］結核菌に対する感染防御は細胞性免疫によって担われ、IFN-γがエフェクターサイトカインとして重要な役割を果たしている。これまでにIFN-γ産生を誘導するサイトカインとしてIL-12、IL-18、IL-23、IL-27が知られている。最近我々は、IL-12p40(IL-12及びIL-23)、IL-18遺伝子を共に欠損した(DKO)マウスと、IFN-γ遺伝子を欠損した(GKO)マウスとの比較研究によって、DKOマウスにおいても明らかな結核感染防御機構の存在することを見出した。今回は、このIL-12/IL-18/IL-23欠損状態における結核感染防御のメカニズムを明らかにするために解析を実施した。

［方法］IL-12p40/IL-18 double KO(DKO)、IFN-γ KO(GKO)及びC57Bl/6マウスを用いた。これらのマウスに経静脈的にヒト型結核菌H37Rv(約1～3×10^5 CFU)を接種し、生存日数、臓器内菌数及びサイトカインの産生量を測定した。DKOマウスに各種抗体を投与し、生存率、臓器内菌数及びサイトカイン産生に対する影響について検討した。サイトカインやiNOSの産生発現はRT-PCR法を用いてmRNAレベルでも測定した。

［結果・考察］GKOマウスでは生存期間がDKOマウスと比較して有意に短く、臓器内生菌数が多く認められた。血清中のIFN-gはGKO、DKOマウス共に検出されなかったが、DKOマウスでは肺及び肝臓で明らかなIFN-γ産生が認められた。その産生は、抗体投与によってNK、NKT、γδT細胞、そして樹状細胞を除去することでは影響を受けなかったが、抗TNF-α抗体投与によって部分的に抑制された。一方、抗IFN-γ又はTNF-α抗体を投与してコントロールIgG投与群と比較したところ、生存日数は共に有意に短縮した。また、DKOマウスでも結核感染後明らかなiNOS mRNAの発現が認められた。以上の結果より、DKOマウスではIL-12/IL-23、IL-18に依存しないIFN-γ産生及び感染防御機構が存在し、その一部はTNF-αによって担われている可能性が示唆された。今後は、IL-27の関与についても検討する必要があると考えられた。

会員外研究協力者：竹田　潔、審良静男（阪大微研・癌抑制遺伝子)、岩倉洋一郎（東大医科研・ヒト疾患）

98

肺結核における血中オステオポンチン、IL-18およびIFN-γ産生能の臨床的検討

○江原尚美・福島喜代康・奥野一裕（長崎県立成人病センター多良見病院）宮崎義継・迎　寛・河野　茂（長崎大学第二内科）川上和義・斉藤　厚（琉球大学第一内科）

【目的】肺結核は免疫学的にTh1細胞が関与しているとされている。肺結核患者において、IL-12誘導性サイトカインのオステオポンチン、IFN-γ誘導性サイトカインのIL-18およびTh1系サイトカインのIFN-γの産生能について、臨床的に検討した。

【対象および方法】対象は肺結核の診断で入院した39症例（男性24例、女性15例；平均71.9歳）。健常者20例（男性10例、女性10例；平均57.6歳）を対照とした。血中オステオポンチン（OPN）は、血漿中のOPNをEIA法で測定した。IFN-γ産生能（IFNγ）は、ヘパリン加末梢血全血を用いPHAで刺激した培養上清中のIFN-γをEIA法で測定した。血中IL-18（IL18）は、サンドイッチEIA法で測定した。

【結果】OPNはツベルクリン反応の発赤最大径（ツ反径）と負の相関がみられた。IFNγは、ツ反径、血清アルブミン値（Alb）と正の相関がみられた。IFNγは、健常者では平均1312pg/mlで拡がり軽度、中等度、高度で各々平均973、689、224pg/mlと陰影の拡がりの進展とともに低下していた。一方、OPNは、健常者は平均157ng/mlで拡がり軽度、中等度、高度で各々平均239、391、1034ng/mlと陰影の拡がりの進展とともに増加していた。IL18も拡がり中等度、高度で増加していた。また、OPNとIFNγは負の相関傾向がみられた。

【考察・結語】肺結核では、OPNとIFNγはツ反径や陰影の拡がり（進展）と関連していた。OPNは陰影の拡がりとともに増加していたが、IFNγは低下していた。結核菌に対してTh1細胞が生体防御として働いているとされているが、高度に進展した肺結核ではIFN-γの産生能が著しく低下しており、血中OPN、IL18は増加していた。肺結核の発症、進展の防御のためには、Th1細胞の機能維持・活性化が重要であると推察される。

会員外共同研究者：菅原和行、上平　憲（長崎大学中央検査部）、今重之、上出利光（北海道大学・遺伝子病制御研究所・分子免疫分野）

99

結核のTh1依存性病態形成におけるOsteopontinの役割

○金城武士・川上和義・上江洲香織・宮城一也（琉球大学医学部）福島喜代康（長崎多良見病院）仲本　敦・大湾勤子・久場睦夫（国立療養所沖縄病院）齋藤　厚（琉球大学医学部）

【目的】Osteopontin（OPN）は、非コラーゲン性マトリックス蛋白として骨代謝との関連で研究がなされてきた。近年マウスの系で、OPNがTh1反応におけるIL-12誘導性サイトカインとして作用することが報告され，注目を集めている（Science 287, 860, 2000）。我々は、ヒトにおいても真菌感染の系で同様のことを観察し報告してきた（Infect. Immun. 70, 1042, 2002）。結核感染においては、OPNは肉芽腫内でマクロファージ及びTリンパ球によって産生されることが証明され、病態との関連が推測されている（PNAS 94, 6414, 1997）。最近我々は、結核患者において健常人より血漿中OPN濃度が高価を示すことを見出した。今回の研究では、結核の発症病態におけるOPNとTh1サイトカインの役割を明らかにするために、臨床的、基礎的解析を行った。

【方法】肺結核患者から十分なインフォームドコンセントのもと採血し、血漿中OPN、IL-12、IFN-γ濃度を測定し比較検討した。健常人から採取した末梢血単核球（PBMC）とM.bovis BCGを供培養し，0、12、24、48時間後の培養上清中の各種サイトカイン濃度を測定した。抗OPN抗体を用いて同様な実験を行った。

【結果及び考察】結核患者において、血漿中OPNとIL-12、IL-12とIFN-γ、そしてOPNとIFN-γレベルは互いに高い正の相関関係がみられた。また、In vitroでは、M.bovis BCG刺激PBMCからOPNがIL-12及びIFN-γより先行して産生された。また抗OPN抗体によって、IL-12及びIFN-γ産生は優位に減少した。これらの結果より、ヒト結核感染においても、OPNがIL-12産生誘導系の上流に位置し、さらにIFN-γ産生を介してTh1依存性の病態形成に関わっている可能性が推察された。

会員外研究協力者：今　重之、上出利光（北大・遺伝子病制御・分子免疫）

100

ELISA及びELISPOTによる モルモット・インターフェロンガンマ検出法の確立

○山崎　剛（国立感染症研究所細菌一部，東海大学総合科学技術研究所）山本三郎（国立感染症研究所細菌二部）芳賀伸治（国立感染症研究所細菌一部）

（目的）Th1タイプのCD4+ T細胞から産生されるインターフェロン-ガンマは、細胞内に結核菌を取り込んだマクロファージを活性化し、NOなどを誘導して結核菌を殺すのに重要な役割を演じている。モルモットは結核菌に対して感受性が高く、肺に菌が感染した場合に生じる結節の病理組織像もヒトのそれと類似している。また、ヒトと同様な皮膚遅延型アレルギー反応が認められることから結核ワクチンの開発などにモデル動物として利用されている。今回、我々はモルモット・インターフェロン-ガンマ(Guinea Pig IFN-γ)のELISAアッセイ法及びELISPOTアッセイ法を確立することを試みた。

（方法）Guinea Pig IFN-γ cDNAをクローニング後、バキュロウイルスの系を用いてRecombinant Guinea Pig IFN-γを得て、その生物活性を確認した。同タンパク質に対するペプチド抗体を作成して、抗原と強く結合する2種類の抗体を得た。これらの抗体を用いてELISA法及びELISPOT法を開発した。

（結果）精製したRecombinant Guinea Pig IFN-γをSDS-PAGEにより解析したところ、18kDaと19kDaの2本のバンドが得られた。この精製標品はモルモット104C1細胞でのECMウイルスの複製を阻害した。さらに、0.1mgの抗GG-5抗体を吸着させたELISAプレート上でRecombinant Guinea Pig IFN-γを結合させた後、洗浄し、ビオチン化抗GG-2抗体を用いて上清中のGuinea Pig IFN-γを検出した。またConAで20時間刺激したモルモット末梢血細胞または脾細胞からELISPOT法で細胞の濃度依存的にGuinea Pig IFN-γのスポットを検出した。また、BCG Tokyo株(0.5mg)で免疫したモルモット末梢血細胞または脾細胞についてもPPD抗原特異的なGuinea Pig IFN-γのスポットが得られた。T細胞亜群についても検討にした。

（考察）我々はGuinea Pig IFN-γのELISA及びELISPOTアッセイ法を確立した。BCG特異的CD4およびCD8陽性T細胞の同定とその頻度をあきらかにしたい。さらにその意義について考察する。この方法を用いたワクチン評価の可能性についても検討する。会員外共同研究者：本多三男（国立感染研・エイズ研究センター）

101

サルコイドーシスにおける気管支肺胞洗浄液中の肥満細胞

○徳留美智子・森下宗彦・加藤晴通・沖良生・三治宏司・鎌沢隆一・鉄香織・宮良肇・渡部和近・櫻井英一（愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科）塩野裕之・岡田忠（愛知医科大学第一生理学）

【目的】肥満細胞はⅠ型アレルギーのみでなく、慢性繊維化性の病変にも関与することが知られている。我々はこれまでに様々な呼吸器疾患で気管支肺胞洗浄液中の肥満細胞を検討してきたが、今回はサルコイドーシスでの変動と不均一性について検討したので、報告する。

【対象】愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科で気管支肺胞洗浄を行ったサルコイドーシス13例である。全例が組織学的に類上皮細胞肉芽腫を認めて診断した。stage別ではstage１が５例、stage２が７例、stage３が１例であった。

【方法】気管支肺胞洗浄は厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班のガイドラインに準じて、右中葉枝または左舌区枝に加温した生理食塩水５０ml を注入し、吸引し、これを４回繰り返し施行した。洗浄液の細胞を塗抹し、トルイジンブルー染色とトリプターゼの免疫染色を行い、それぞれの陽性細胞を肥満細胞とした。有核細胞2000個を数え、その中の陽性細胞を百分率で表した。

【結果】トルイジンブルー陽性細胞はサルコイドーシスでは0.189±0.053%で、対照（0.022±0.012%）に比して有意（P<0.022)に増加していた。stage別にみると、stage１では0.210±0.122%、stage２では0.179±0.061%、stage３では０%であった。

トリプターゼ陽性細胞はサルコイドーシスでは0.532±0.136%で、対照（0.039±0.020%）に比して有意（P<0.0090)に増加していた。stage別にみると、stage１では0.620±0.202%、stage２では0.307±0.093%、stage３では0.350%であった。

【考察】サルコイドーシスではトルイジンブルー陽性細胞、トリプターゼ陽性細胞共に対照に比して有意に増加していた。トリプターゼ染色はすべての肥満細胞を検出するが、トルイジンブルー染色は肥満細胞の特異顆粒を染色するので、成熟した肥満細胞のみを検出する。

【結論】サルコイドーシスでは特異顆粒の乏しい未熟な細胞や活性化した細胞が増加しているものと推測された。

102

モルモット肺結核モデルにおけるTNF-α産生の調節

山本十糸子[1,2]、○山本三郎[2] ([1] Texas A&M University System Health Science Center、[2]国立感染研細菌二)

[目的]　モルモットは結核菌に対する感受性が非常に高いこと、また少量の結核菌を肺に感染させることによってヒト肺結核の病態モデルが得られる。一般に結核菌感染の初期には、IFN-γと TNF-αが結核に対する生体防御因子として作用する。したがって、抗結核ワクチンが誘導する抵抗性を解明するうえで、モルモット免疫細胞が産生するIFN-γやTNF-αの動態は重要な手がかりを与える。そこで、未処置モルモット群、BCG 免疫群-非感染群、非免疫-結核菌感染群、BCG 免疫-結核菌感染群のそれぞれから採取した免疫細胞を抗原特異的に刺激したときのTNF-α産生を検討した。[方法]　ハートレーモルモットに1000CFUのBCGを皮下接種し、8週後噴霧装置内でモルモットあたり 5－10 個の Mycobacterium tuberculoisis　H37Rv を感染させた。BCG 接種 8 週後または感染5週後に動物を解剖し、肺洗浄液(BAL)細胞、腹腔細胞(PC)、脾細胞(SPC)を得た。上記 4 群のモルモットから3種類の細胞を採取しPPDで一定時間刺激した後、培養上清を集めた。上清中のTNF-α活性はL929細胞に対する細胞障害活性を測定した。またそれぞれの脾臓および肺組織中の結核菌数を 7H10 寒天培地上のコロニーとして計測した。[結果]　非感染-BCG 免疫ではBAL細胞、PC、SPC が PPD と反応して非常に高い TNF 量を産生した。刺激なしで産生はほとんどなかった。5 週後に結核菌を感染させたとき、非免疫では、非常に高いレベルの TNF を産生した。一方、BCG 免疫は、非感染と同レベルの産生量であった。　BCG 免疫動物と非免疫動物に結核菌を噴霧感染させた後、回収された菌数(log10)は、肺：4.59±0.39、5.96±0.44、脾臓：2.85±0.72、5.50±0.83 であった。[考察]　BCG による免疫は、菌の増殖を抑制すること、また TNF の過剰産生を調節することが示唆された。(会員外共同研究者　David N. McMurray)　E-mail:saburo@nih.go.jp

103

STAT4KO，STAT6KOマウスを用いた結核菌吸入感染実験

○山田博之・青木俊明・宇田川忠・大友幸二・水野　悟・菅原　勇（財団法人結核予防会結核研究所分子病理学科）

【目的】サイトカインによるシグナル伝達に重要な役割を果たすSTAT familyのうち、STAT4とSTAT6遺伝子をノックアウトしたマウスを用いて結核菌の吸入感染実験を行い、wildマウスの病態と比較検討した。

【材料と方法】《マウス》BALB/c wild（日本エスエルシー），STAT4KO（以下4KO）及びSTAT6KO（以下6KO）（Jackson Laboratory）マウスを用いた。

《使用菌株及び感染実験》*M. tuberculosis* Kurono株1×10^6 CFUを5mlの生食水に懸濁し、Glas-Col社 099C A4212を用いて吸入暴露感染を行った。暴露終了後、アイソラック内で飼育した。感染後経時的に解剖し、臓器重量の測定、病理組織学的検討、肺と脾臓組織内の結核菌の還元培養、RT-PCRによる各種サイトカインなどのmRNA発現の検討を行った。感染後，生菌の存在が予想される実験行程はすべてP3バイオハザード領域内で行った。

【結果】Wildマウスは感染後最長13週まで経過観察し，6KOマウスも12週まで生存した。しかし，4KOマウスは最長で10週までしか生存できなかった．臓器内生菌数はwild，6KOマウスでは，3週目以降はほぼ横這いであったが，4KOマウスでは肺，脾臓ともに5週以降も増加を続け，7週目でlog10CFUが約6.8，10週まで生存したマウスでは約8.6に達し，wildマウスとの比較で有意差が見られた．病理組織像でも、4KOマウスで3週目の肺組織に境界明瞭な結節が認められ，Ziel-Neelsen染色では内部に多数の抗酸菌が観察された．脾臓でも白脾髄に結核菌を取り込んだ類上皮細胞の集塊が認められた．肺、脾臓組織のRT-PCRでは、4KOマウスではIFN-γ，TNF-α，iNOSなどのmRNA発現が感染初期で低下しており，特に，IFN-γは感染後5週で漸くwildマウスと同レベルに到達した．6KOマウスでもいくつかのサイトカインに関してwildマウスよりも発現の時期が遅れたものが観察されたが，4KOマウスで見られたような菌の増殖を助長するには至らなかった．

【結論】STAT4は，IL-12刺激によるIFN-γ産生を促すシグナル伝達に深く関与していることが明らかにされており，今回の実験結果は現時点までの知見と一致する実証データを提供するものである．

104

ディーゼル排気ガス(DE)暴露マウスに対する結核菌の影響について

○平松久弥子（日本医科大学第四内科）菅原　勇・宇田川忠（結核予防会結核研究所分子病理学科）榊原桂太郎・斉藤好信・吾妻安良太・工藤翔二（日本医科大学第四内科）

【目的】ディーゼル排気ガス(DE)曝露マウスに及ぼす結核菌の影響について検討する。

【方法】BALB/c雌10週齢マウスを使用した。DE曝露は、結核研究所内のDE曝露装置にてディーゼル排気微粒子(DEP)濃度3mg/m^{3}の条件下で、1日7時間、週5日間で1ヶ月間または6ヶ月間曝露した。その間、対照群はクリーンルーム内で飼育した。曝露終了後、Glas-Col社製吸入曝露装置(IES)を用い、対照群、DE曝露群にそれぞれ結核菌Kurono株1×10^{6}CFUを吸入感染させ、7週後に解剖して肺組織中の結節病変数、肺組織中の結核菌生菌数、肺組織像(H-E染色、Azan染色、Ziehl-Neelsen染色)、および肺組織サイトカイン遺伝子発現(RT-PCR)につき比較検討した。

【結果】1ヶ月DE曝露群では、対照群に比し肺内の結核病変数及び結核菌生菌数が有意に少なく、炎症性サイトカイン(TNF-α，IL-1β，IL-12p40，IFN-γ)の遺伝子発現の減弱が認められた。それに対し6ヶ月DE曝露群では、対照群に比し肺内の結核病変数および結核菌生菌数が有意に多く、炎症性サイトカイン遺伝子発現の増強が認められた。肺組織所見上は、いずれの群でも肉芽腫が認められ、一つ一つの肉芽腫の重症度には差はみられなかった。

【結語】DEの持続的な吸入により，低濃度であっても肺組織のサイトカイン発現レベルは変化し、高濃度では肺組織所見で気管支関連リンパ組織(bronchus-associated lymphoid tissue；BALT)の増生が認められ、炎症性サイトカインの発現レベルは増強する。これらより、長期間のDE曝露により生体の免疫反応、感染防御能にも何らかの変化が生じてくる可能性が考えられる。今回の実験では、1ヶ月DE曝露ではマウスの結核感染抵抗性が高まっており、6ヶ月DE曝露では逆に感染の増悪が認められたが、今後さらに曝露期間や感染させる結核菌数などをかえて、結核感染に及ぼすDE曝露の影響について検討していくことが必要と考えられた。

105

糖尿病モデルマウスの作製と高血糖状態下における結核感染防御能の検討

○上江洲香織・川上和義・宮城一也・金城武士・齋藤厚（琉球大学医学部第一内科）

【目的】糖尿病患者では感染抵抗力が低下し，結核発症の重要な危険因子となっていることはよく知られた事実である。しかしながら，そのメカニズムについては未だほとんど明らかにされていない。露口らは，ストレプトゾトシンの投与によって糖尿病マウスモデルを作製し，結核菌に対する遅延型過敏反応及び感染防御能が低下することを報告しているが(Saiki O, et al.: Infect. Immun. 28(1):127-131, 1980)，その詳細な機序についての解析はなされていない。今回の研究では同様な方法を用いて糖尿病マウスを作製し，このマウスを用いて高血糖状態下における結核感染防御能について解析を実施した。

【方法】8～12週齢のB57Bl/6またはICRマウスにストレプトゾトシンを腹腔内投与し糖尿病モデルマウスを作製した。これらのマウスに経静脈的にヒト型結核菌H37Rv 1-5×10$_5$CFU/マウスを投与し，1. 感染後の肺，肝臓及び脾臓中のサイトカイン産生量を測定した。2. 感染後の肺，肝臓及び脾臓内生菌数を調べた。3. 血清中サイトカインを調べた。

【結果及び考察】C57Bl/6マウスでは，50%程度の糖尿病発症率にとどまり，血糖上昇にも個体差がみられた。一方，ICRマウスでは，ほぼ100%の発症率であり，個体差も少なかった。C57Bl/6マウスでは，500mg/dl以上の高血糖群でコントロール群と比較して結核菌に対する感染防御能の減弱が認められた。感染後11日の臓器内サイトカインの検討では，肺，肝臓，脾臓のいずれにおいても糖尿病群で有意にIFN-γ産生が低下していた。血清中のIFN-γについても同様の傾向を示した。またTh1型サイトカインであるIL-12p40についても同様の結果であった。これらの結果から，糖尿病マウスでは結核感染によるTh1サイトカイン産生が障害され、そのために結核感染防御能が低下している可能性が示唆された。現在、より優れたモデルと考えられるICRマウスを用いて解析を進めているところである。

106

結核菌感染A-549ヒトII型肺胞上皮細胞株による T細胞の増殖性応答に及ぼす作用

○佐藤勝昌（島根医科大学微生物・免疫学教室）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・佐野千晶・冨岡治明（島根医科大学微生物・免疫学教室）

【目的】我々は、生体内で結核菌はII型肺胞上皮細胞内へ侵入すること、またin vitroにおいて結核菌感染II型肺胞上皮細胞はマクロファージ（Mφ）の抗菌活性を増強させることを明らかにしている。今回はII型肺胞上皮細胞が結核菌感染宿主でのT細胞依存性免疫にどのような役割を演ずるのかについて検討した。

【材料と方法】1）供試菌株：結核菌H37Ra株を用いた。2）細胞：A-549ヒトII型肺胞上皮細胞株（A-549細胞）とツベルクリン反応が陽性の健常者から採取した抹消血単核球（PBMC）を供試した。3）細胞内CFU：細胞をSDSで溶解した後に7H11寒天平板上で計測した。4）T細胞の増殖性応答能：A-549細胞に結核菌を感染させた後、非感染菌を洗浄除去し、その上にPBMCを重層してCon AあるいはPPD（各10μg/ml）の存在下でそれぞれ3日および6日間培養した。場合によっては、dual chamber systemも使用した。最終培養日に^{3}H-TdRで8時間標識した後に放射活性を測定した。

【結果と考察】結核菌H37Ra株はA-549細胞内で旺盛に増殖した。A-549細胞の存在下でのCon AあるいはPPD刺激によるPBMCの増殖性応答は、A-549細胞の結核菌感染の有無にかかわらず、PBMC単独時に比べて大きく阻害された。この現象は培地の半量を毎日交換した場合にも認められたことから、PBMCの増殖のための栄養の枯渇に起因したものではなく、A-549細胞の遊離するT細胞機能抑制因子あるいはcell to cell contactなどによる抑制作用に起因したものではないかと考えられた。そこで、dual chamber system（上側chamberにPBMC、下側chamberにA-549細胞:両者間は0.4μmの透過性膜で隔てられている）を用いてさらに同様な検討を行ったところ、上述の阻害現象は何らかの可溶性因子によってmediateされたものである可能性が示唆された。以上、II型肺胞上皮細胞はMφの抗菌活性を増強させる機能に加えて、T細胞機能に対する調節作用をも有しており、生体内において免疫調節細胞としての役割を演じているものと考えられる。

107

間質性肺炎、BOOPと考えられてステロイド治療された抗酸菌症の3例

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

【症例1】70歳男性。63歳時に胃癌にて胃全摘術施行。3ヶ月前より発熱があり近医で肺炎を指摘された。βDグルカン異常高値から一般抗生剤に加え抗真菌剤も使用されたが無効、下葉優位のびまん性陰影を呈しておりBOOPと考えられてPSL30mgが開始され一時改善するも減量中陰影悪化した。検痰で塗抹陽性（G7号）となり肺結核と診断され抗結核薬が開始された。著しい耐糖能障害を伴っていた。

【症例2】81歳男性。前立腺肥大に加え3年前より肺気腫を指摘され加療を受けていた。5ヶ月前より呼吸困難が増強し上肺野優位の間質性肺炎と診断されPSL10mgが開始された。5ヶ月後のCTで上肺野に空洞性変化が出現し、喀痰PCRで結核菌陽性のため当院紹介入院となった。

【症例3】68歳男性。22、30歳時に肺結核としてINH, SM, PASの治療歴あり、その他、52歳時胃潰瘍手術、C型肝硬変、右腎摘出術の既往あり。1年半前より前医にて気管支鏡BAL所見などからBOOPと診断されPSL20mgが開始され、減量中再増悪し増量されていた。2週間ほど前より発熱、食欲不振、喀痰増量などの症状が出現、胸部CTで空洞が出現し喀痰塗抹陽性のため当院紹介入院した。PCR法でM.avium陽性で非定型抗酸菌症と診断されRFP, EB, LVFX, CAMが開始された。

【考察】bⅢ2型といえる本症例が間質性肺炎やBOOPと診断された背景には、広範空洞型であるⅠ型やⅡ型に比べ抗酸菌検出が困難であったこと、一部には従来より診断困難とされる糖尿病合併の下肺野型結核、結核既治療歴など特殊型が含まれたことが考えられる。加えて浸出性機転が強く作用した結果と思われるbⅢ型にステロイドの反応が良好であった可能性も示唆される。合併症のあるびまん性肺炎でステロイド治療中の増悪や空洞形成を認めた場合、結核を鑑別に入れて精査する必要がある。

108

当院肺結核症例の発見の遅れに関する検討

○仲本　敦・砂川詩子・大湾勤子・宮城　茂・久場睦夫（国療沖縄病院内科）

【目的】有症状受診にて発見された肺結核症例の受診の遅れ，診断の遅れの要因と臨床経過への影響について検討する．

【対象】2001年1月から12月の1年間の当院結核病棟入院症例中，有症状医療機関受診にて発見された肺結核症例(粟粒結核と結核性胸膜炎を含む)83例を対象とした．症状出現から医療機関受診までの期間を受診の遅れ，医療機関受診から結核の診断までを発見の遅れとして求めた．発見の遅れが7日以内であった早期診断群と8日以上を要した診断遅れ有り群に分けて両群の臨床背景や経過に違いがあるかについて検討した．

【結果】対象83例全体では受診の遅れは，0から214日に渡り，平均37日であった．診断の遅れは0から173日に渡り，平均23日であった．受診の遅れが長期に渡る症例では受診時に結核の病勢が進行している例が多いこともあり，診断の遅れはより短い傾向にあった．診断の遅れに関しては，全83例中，7日以内の早期診断群が41例，49.4%を占め，一方8日以上の診断の遅れ有り群は43例，51.8%であった．診断の遅れ有り群をさらに細かく分けると，受診時の画像所見や経過より，結核も鑑別にあげられ喀痰の抗酸菌検査も行われていたが初期には塗沫陰性のため診断が遅れた考えられる症例が43例中10例，23.3%で，残り32例では初期には結核以外の疾患が疑われ検査や治療が行われていた．その内訳としては肺炎疑い例が21例と大多数を占め，次いで上気道炎，COPD感染増悪疑い例などであった．診断の遅れ有り群は早期診断群に比べ女性の頻度がやや高く，平均年齢も高い傾向にあった．また胸写上有空洞症例の頻度が低く，排菌量も少ない症例が多かった．予後に関しては診断の遅れ有り群で結核死，他病死の頻度が高かった．

【考察】これまでの報告でも指摘されているように，診断の遅れの要因として喀痰塗沫陰性で胸写所見も典型までは至っていない結核初期症例の診断の難しさ，胸写撮影の遅れ，胸写や臨床経過よりで充分結核を疑うべき症例における誤診などが考えらた．

109

検査室での結核菌のCross-contaminationの発生と臨床経過

○川辺芳子・鈴木純子・田村厚久・永井英明・長山直弘・赤川志のぶ・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】当院で経験した検査室内での抗酸菌培養検査のCross-contaminationの経過と臨床的な影響を報告する。

【対象と方法】2001年12月27日に提出された検体で臨床的にCross-contaminationを疑い、培養陽性22検体(21例)についてRFLP分析をおこない、臨床経過を検討した。

【結果】同日の抗酸菌培養陽性検体は検査室での連続33検体のうちの27検体(25例)であった。培地の溶解、MACなどを除く22検体(21例)でRFLP分析を行なった。21例の内訳は結核入院時4例、結核治療中7例(入院中2、菌陰性化後外来通院中5例)、肺結核後遺症通院中2例、その他8例(肺癌疑2例、肺炎2例、間質性肺炎1例、異常陰影精査1例、気管支拡張症1例、血痰精査1例)であった。結核病棟6例、非結核病棟6例、外来9例であった。検体は痰15例、痰および尿1例、気管支鏡洗浄液4例、便1例であった。RFLPの結果、15例でパターンが一致した。そのほかの6例はそれぞれが異なるパターンでありいずれも臨床的に肺結核であった。パターンの一致した15例のうち塗抹陽性は1例のみであり、検査室での連続33検体の最初の検体であった。Contaminationと考えられた14例の培養陽性結果を得たときの状況は、5例は結核治療中の例であり経過中の再排菌をうたがった。肺炎治癒後2例、肺癌術後2例、経過観察4例で抗結核薬は投与されなかった。慢性肝炎に対するインターフェロン治療中に間質性肺炎を発症しステロイドパルス療法を行なっていた1例は痰と尿からの培養陽性のため粟粒結核と診断して抗結核薬の治療を開始した。

【考察および結論】検査室での連続検体で最初の検体の次からcontaminationがはじまっており、安全キャビネット内での操作中のcontaminationと考えられた。液体培地の使用により感度が向上し、臨床的に予期せぬ培養陽性の結果を得ることにしばしば遭遇するが、検査段階でのcontaminationの可能性も含め総合的に判断することが重要である。

110

肺炎の治療を受けた肺結核症例の検討

○栗原武幸・沖本二郎・浅岡直子・藤田和恵・大場秀夫・中村淳一（川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科）

【目的】肺結核の診断は、しばしば市中肺炎と紛らわしく、肺炎の診断で一般病院での入院加療を受ける症例もあり、診断の遅れは感染拡大防止の観点からも重要な問題である。今回我々は、肺炎の診断で川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科に入院となり、その後肺結核と診断された症例の特徴と結果について検討し、報告する。

【対象と方法】2000年1月から2002年9月にかけて川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科に肺炎の診断で入院し、後に肺結核と診断された12症例について、理学所見、検査所見、画像所見と肺結核の治療が開始されるまでの期間についてretrospectiveに検討した。

【結果】年齢分布は23～86歳（平均年齢54.3歳）、男性7例、女性5例であった。当院に入院した後、肺結核の治療を開始するまでに要した平均日数は4.3日であったが、難治性の肺炎として他院にて2ヶ月の入院治療後、当院に転院し、肺結核と診断された症例もみられた。胸部レントゲンでは空洞病変を伴った症例は12症例中、2症例であったが、明らかな石灰化、萎縮、硬化病変を認める症例はなかった。

【考察】今回、我々が経験した各症例において、臨床像は様々であり、特に基礎疾患を有する症例は、臨床像だけで肺結核か否かを判断するのは困難だと思われる。早期診断にあたり肝心なのは、肺結核について常に念頭に置き、確定診断を進めることと思われる。

111

集菌法を用いた抗酸菌塗抹検査において治療経過中に塗抹陽性、培養陰性となる要因についての検討

○伊藤祐子・山田憲隆・後藤邦彦・安藤隆之・小川賢二・田野正夫（国立療養所東名古屋病院呼吸器科）

【目的】当院では2000年4月より液体培地Mycobacteria Growth Indicator Tube（MGIT）法の導入に伴い、集菌法にて抗酸菌塗抹検査を行っている。従来までの直接塗抹法と比較し検出感度に優れているため、結核治療経過中に結核菌塗抹検査陽性（以下 塗抹（＋））にもかかわらず培養陰性（以下 培養（－））となる症例が比較的多く認められる。そこで今回我々は、塗抹（＋）・培養（－）症例の発生する要因の検討をおこなった。

【対象と方法】2001年1月1日から同年12月31日までの1年間に当院結核病棟にて入院治療を行った新規肺結核患者231例のうち、入院時に塗抹（＋）であった191例中、肺結核治療開始から3ヶ月未満の死亡18例、他院転院3例、自己退院1例、多剤耐性3例（重複1例あり）を除外した167例を対象とした。

胸部X線の学会病型分類を｛（Ⅰ＋Ⅱ3）、（Ⅱ1＋Ⅱ2）、（Ⅲ3）、（Ⅲ1＋Ⅲ2）｝に分類し、塗抹（＋）・培養（－）症例における傾向を検討した。

【結果】入院時塗抹（＋）の167例は男性116例、女性51例。男：女=2.3：1。平均年齢63.3歳。病型分類は、（Ⅰ＋Ⅱ3）16例（10%）、（Ⅱ1＋Ⅱ2）64例（38%）、（Ⅲ3）15例（9%）、（Ⅲ1＋Ⅲ2）70例（42%）であった。治療経過中に塗抹（＋）培養（－）となった症例は167例中69例（35%）。男性53例、女性15例。男：女=3.5：1。平均年齢は59.3歳。病型分類は、（Ⅰ＋Ⅱ3）9例（13%）、（Ⅱ1＋Ⅱ2）34例（50%）、（Ⅲ3）5例（7%）、（Ⅲ1＋Ⅲ2）21例（30%）であった。

【考察】塗抹（＋）・培養（－）症例は男性が多く、平均年齢が低く、画像上空洞を有する症例が多い傾向にあった。

【結論】空洞を有する場合、死菌の排出が持続し塗抹（＋）培養（－）の状態が生じると推測され、集菌法を用いた高感度な塗抹検査の場合、塗抹（＋）の判断を慎重に行う必要があると考えられた。今後、入院時の排菌状況、合併症などとの関連を検討し報告する。

112

一般病院入院患者における結核診断の経緯についての検討

○橋本　徹・石田　直・金城永治・大澤　真・西岡慶善（倉敷中央病院呼吸器内科）

【目的】当院は結核病床を持たない一般病院であり、結核のため入院加療が必要な患者は原則として結核専門病院へ転院している。外来で結核が疑われる場合には、喀痰抗酸菌塗沫染色などを行い入院前に診断に至るよう努めているが、入院後に結核と診断される症例が少なくない。また、結核以外の疾患のために入院となった患者において結核の合併が発見されることもあり、診断にいたるまでに長期間要することも多い。今回我々は当院入院患者を対象に一般病院における結核診断に至る経緯を検討し、結核診療のdoctor's delayの要因を明らかにしようと試みた。

【方法】1999年から2001年の当院入院患者中、結核と診断された37例を対象とした。入院日から治療開始の日までをdoctor's delay、入院日から最初に抗酸菌分離培養検査を行った日までをsuspicion delay、最初の抗酸菌分離培養検査を行った日から治療開始の日までをtreatment delayとした。

【結果】37例の内訳は肺結核19例、結核性胸膜炎7例、リンパ節結核3例、結核性腹膜炎3例、腸結核2例、粟粒結核2例、尿路結核1例であった。肺結核2例、結核性胸膜炎1例とリンパ節結核の1例では化学療法は施行されておらず、治療例は37例中33例であった。37例におけるsuspicion delayは4.6日、33例におけるtreatment delayは14.4日、doctor's delayは18.8日であった。入院にいたった理由別の集計では結核による入院例ではsuspicion delayが3.1日、treatment delay 11.1日、他疾患による入院例ではsuspicion delayが7.5日、treatment delayが20.1日であった。

【考察】結核以外の疾患による入院では抗酸菌検査の開始および治療開始が遅れる傾向が認められた。

【結論】結核以外の疾患のために入院となった患者においても結核の可能性があり注意が必要である。

113

胸部単純X写真の精度（一般病院の現情と適否に影響する被検者側の因子）

○下出久雄・草島健二（立川相互病院呼吸器内科）
中野静男（結核予防会結核研究所）

[目的]肺病変の早期発見のためには医師のX線写真読影能力の向上とともに良質なX線写真が撮映されることが求められる。しかし質の評価方法は客観的評価が困難なため殆んどが行われていない。演者は長期的精度管理を行ってきた結核予防会の検診X線写真の評価方法に倣って一般病院の検診X線写真の評価を行った。

[方法] 東京の拠点病院10ヶ所とその衛星的診療所7ヶ所の2000年度職員検診から20～39歳の男女各2名と成人検診から60歳以上の男女2名の異常所見のない写真を評価対象とした。評価方法は結核予防会のフィルム評価方法に準じ、演者が単独で行い、一部を結核予防会研究所担当者の評価と比較し部位別濃度や総合評価成績の施設間差：被検者の性、年齢、BMIが与える影響などを検討した。

[成績と結論] (1)部位別濃度の施設間差：適濃度範囲の施設数は1)肺野では病院で70%、診療所で57.1%。2肺周辺部では病院で40%、診療所で28.6%。3)縦隔では病院で40%、診療所では57.1%。4)心陰影部では病院で20%、診療所で14.3%ともに極めて低率(2)部位別濃度への被検者の年齢の影響:肺野、肺周辺部では60歳以上が20～39歳より高値、縦隔、心陰影部では60歳以上が20～39歳により低値。(3)部位別濃度へのBMIの影響：BMIの増加（とくに≧25）とともに低濃度例が増加する。(4)濃度、コントラスト評価の判定者による差：一致率は60～80%だが差はすべて一段落。(5)再評価による変動：初回評価より再評価は高くなる。(6)濃度と評価との関係：略。(7)総合評価と被検車の年齢：20～39歳は60歳以上に比し高評価がはるかに多い。(8)総合評価とBMI：BMI≧25では高評価(A)はない。(9)総合評価の初回と再との差：略。(10)姿勢の評価：良は53.9%で低率。60歳以上は若年より低率。肩甲骨の重なり63.8%、斜位31.9%、肺尖狭少27%、吸気不足15.3%、(11)総合評価の施設間差：診療所に評価不良が多いが、最高評価施設は診療所であった。

114

当院結核患者における抗抗酸菌（Lipoarabinomannan）抗体検出試薬キット「マイコドット」についての臨床的検討

○後藤邦彦・山田憲隆・伊藤祐子・安藤隆之・小川賢二・田野正夫（国立療養所東名古屋病院呼吸器科）

［目的］今回我々は当院結核患者における血中抗抗酸菌（Lipoarabinomannan）抗体検出試薬キット「マイコドット」の結果と臨床像について検討した。

［対象と方法］対象は平成14年6月から10月に喀痰もしくは胸水の結核菌塗抹もしくは培養陽性で当院に入院し、「マイコドット」が調べられた46例。男性25例、女性21例。平均年齢は61.8歳。「マイコドット」陽性例数は（±）（＋）例数を合計したものとした。

［結果］「マイコドット」陽性例数は46例中27例（59%）であった。年齢別の「マイコドット」陽性率は、30歳以下63%（5/8）、31～50歳33%（1/3）、51～70歳79%（11/14）、71歳以上48%（10/21）であった。結核菌排菌状況別の「マイコドット」陽性率は、塗抹（－）で50%（3/6）、塗抹（1＋）で44%（4/9）、塗抹（2＋）で46%（5/11）、塗抹（3＋）で75%（15/20）であった。レントゲン重症度別「マイコドット」陽性率は、（Ⅲ1＋Ⅲ2）で46%（11/24）、（Ⅲ3）で0%（0/2）、（Ⅱ1＋Ⅱ2）で75%（9/12）、（Ⅰ＋Ⅱ3）で100%（6/6）であった。発症後の期間別では、発症後2ヶ月未満の「マイコドット」陽性率は59%（16/27）、一方2ヶ月以上では80%（8/10）であった。

［考察］年齢別の「マイコドット」陽性率には一定の傾向はみられなかった。結核菌排菌状況別およびレントゲン重症度別「マイコドット」陽性率は、重症例で陽性率が高かった。発症後の期間別では、発症後2ヶ月未満で陽性率が低くなった。当院における、喀痰もしくは胸水の結核菌塗抹もしくは培養陽性結核患者での「マイコドット」陽性率は59%と少し低いように思われた。発症後の期間が短い症例や軽症のものが比較的多いことが一因と考えられた。

［結論］今回の検討では、早期の症例や軽症の結核で「マイコドット」陽性率が低くなる可能性が示唆された。今後症例を追加しさらなる検討を行う。

115

結核性胸膜炎における胸水中Lipoarabinomannan抗体検出の検討

○横山俊伸・佐藤留美・大下祐一・末安禎子・本田順一・力丸　徹・相澤久道（久留米大学第一内科）

結核性胸膜炎の診断は胸水中からの結核菌の証明あるいは胸膜生検での乾酪性肉芽腫の証明がgolden standardである。しかし、胸水中からの結核菌の分離率は非常に低く、これはPCRによる胸水からの結核菌DNAの検出においても同様である。また胸膜生検についても生検の時期が遅れタイミングを逸すると線維素成分の形成が強まり乾酪性肉芽腫の証明が難しいこともしばしば経験する。胸水中ADA値の測定は結核性胸膜炎の診断に有用であるが結核性胸膜炎以外の様々な疾患で高値をとることがあり、また結核性胸膜炎でも必ずしも高値をとらない症例もある。今回、われわれは抗抗酸菌抗体検査であるLipoarabinomannan抗体検出検査を胸水において行い、結核性胸膜炎の補助診断の可能性について検討を試みた。Lipoarabinomannan抗体の検出はMycoDot（和光純薬工業）を用い、血清の代わりに胸水を用いた以外はその説明書に従って検査を行った。現時点で検査した症例（臨床検体）は、結核性胸水5症例、非結核性胸水13症例、漏出液に結核性成分の混性ありかと考えられた2症例である。結核性胸水におけるLipoarabinomannan抗体検出陽性症例（陽性検体/検査症例）は2/5例で、非結核性胸水では1（細菌性膿胸）/13例、漏出液と結核性の混性かと考えられた症例0/2例であった。その後の症例を追加して検討し考察・報告する予定である。

116

脂質及び抗酸菌培養濾液を用いた多重抗原ELISA法による活動性結核の診断

○鈴木浩之・藤田由希子・本田育郎・矢野郁也（日本BCG研究所）尾形英雄（結核予防会複十字病院）佐藤紘二（国立療養所熊本南病院）

【目的】結核の診断は本来菌検出を目的として塗抹検査と培養法に基づいて行われるが、前者は排菌量が少ないときに検出感度が低く、後者は判定に時間を要することから、最近では核酸増幅法が導入され迅速化が図られている。しかし、PCRによる診断は排菌陰性例では感度が低く、コスト面の改善の必要もある。血清診断法については特異抗原が用いられ、複数の単離成分を組み合わせることにより感度・特異性の両面で精度向上が目指されてきたが、これについても今日なお十分なものが得られていない。今回我々は、従来の脂質抗原のみによる血清診断に***M.bovis*** BCGには欠損している***M.tuberculosis***の遺伝子領域の存在が報告され、非病原性で取扱いやすい***M.smegmatis***の培養濾液を蛋白抗原の一つとして組合わせる、という新たな試みを行った。

【方法】脂質抗原：***M.tuberculosis***, ***M.avium*** complex及び***M.bovis*** BCGより抽出したPL-2, TDM-T, TMM-T, TMM-I, GPL coreの5種。蛋白抗原：PPD及び***M.smegmatis***(SN-1)培養濾液の2種。

上記7種の抗原を各々プレートに固相化し、常法によるELISAで結核専門病院2施設(A, B)の活動性結核患者血清における抗体価を測定した。

【結果】脂質及び蛋白抗原7種のうち1種以上に陽性反応を示した率は、A施設：全患者で90.0%(27/30)，塗抹陰性患者で77.8%(7/9)，塗抹陽性患者で95.2%(20/21)、B施設：全患者で88.0%(44/50)，塗抹陰性患者で80.0%(20/25)，塗抹陽性患者で96.0%(24/25)であり、脂質抗原または蛋白抗原の各々のみに対する陽性率(50～70%)と比べて高かった。

【考察】試験数が少ないが、異なる2施設において各陽性率が同程度の値を示したことにより信頼性はあると考えられる。また、脂質抗原陽性・蛋白抗原陰性、脂質抗原陰性・蛋白抗原陽性という検体が存在したこと、及び、***M.smegmatis***培養濾液とPPDとを比較したところ前者の示す陽性率が後者と同等またはそれ以上の値を示したことが興味深い。脂質抗原と蛋白抗原に対する反応性の違いはそれぞれに対する患者の免疫応答のメカニズムの違いによるものと推察されるが、今後検討を要する。

117

抗酸菌抗体測定キット(DIGFA)の抗酸菌症診断の有用性

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

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

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

【結果】2001年7月から2002年9月までに193例について検討した。疾患の内訳は肺結核症146例、非結核性抗酸菌症27例、その他の肺感染症8例、肺ガン1例、非感染性肺疾患3例、その他8例であった。結核および非結核性抗酸菌症173例中115例(66.5%)が陽性であった。これに対しコントロールでは20例中2例(10.0%)が陽性であり、抗酸菌症ではコントロールと比較すると統計学的に有意に高い陽性率であった($P<0.001$)。肺結核症146例中治療開始前は95例、治療中35例、経過観察中は14例であった。それぞれの抗体陽性率は58.9%，80.0%，64.3%であった。治療開始前95例で性比は4:1、平均年齢54.4歳、性、年齢別に抗体陽性率を検討したが、これらの要因と陽性率との間には関連はみられなかった。X線学会病型別に分析した結果、空洞例47例中34例(72.3%)が陽性であり、非空洞例の48例中22例(45.8%)に比較すると統計学的に有意に陽性率は高かった($P<0.01$)。

排菌状況別に陽性率をみると塗抹陽性培養陽性72例、塗抹陰性培養陽性14例、塗抹培養ともに陰性9例ではそれぞれ61.1%，64.3%、33.3%であった。塗抹陰性23例中12例(52.2%)が陽性であった。

【考案】本キットの診断感度は67.1%、特異度は90.0%であった。塗抹陰性の52.2%が陽性であったことから塗抹陰性例に本キットで抗体化をはかることにより診断の遅れを少なくできる可能性があり、有用であると思われた。

最後に診断キットを寄贈してくださったShanghai Upper Bio-tech Pharma Co. 徐建新氏に感謝致します。

118

新規結核感染診断キットの評価

○原田登之・樋口一恵・関谷幸江・御手洗聡・森　亨（結核予防会結核研究所）川辺芳子(国療東京病院)山岸文雄・佐々木結花（国療千葉東病院）高嶋哲也・露口泉夫（大阪府立羽曳野病院）重藤えり子（国療広島病院）長尾啓一(千葉大学)鈴木公典（結核予防会千葉県支部）鈴木周雄(茅ヶ崎保健所)木藤　孝（株式会社ニチレイ）Jim Rothel (Cellestis Limited)

【目的】現在結核感染を判定している唯一の方法はツベルクリン反応（ツ反）であるが、ツ反に用いるPPDはBCGや非結核性抗酸菌の持つ抗原と相同性が高い抗原を多数含んでいるため特異性が低く、BCG接種や非結核性抗酸菌感染によっても陽性となる。この難点は結核菌特異抗原を使用することで克服出来る。その抗原として、結核菌にのみ存在し全てのBCG株で欠失しているRD1遺伝子座に在る抗原が挙げられる。現在、この抗原を用いた結核感染診断キットが開発されており、今回我々は本キットを用いて感染診断に対する特異性と感受性を評価し、有効性の高い結果を得たので報告する。【対象と方法】被験者群として、グループ1：健常者群−157名、グループ2：結核患者群−101名、グループ3：ツ反強陽性学童−37名を設定した。対象者よりヘパリン採血後、24wellプレートに全血1mlを分注しそれぞれ生理食塩水、結核菌特異抗原（ESAT-6およびCFP-10）、マイトージェンを添加した。37℃で一晩培養後、血清中に産生されたインターフェロン-ガンマをELISAにより測定した。【結果】グループ1の大部分の被験者はBCGを接種されていたが、ESAT-6あるいはCFP-10に対して反応を示さなかった。一方、グループ2においては多くの被験者が高い反応を示した。両グループのデータを基にROC曲線を作製し、最適なカットオフ値を決定した。これらのカットオフ値により判定した結果、特異度は97.5%、感度は87.1%となった。このカットオフ値をグループ3に適応すると、37名中34名が陰性と判定された。【考察】本法は感度，特異度共にこれまでの結核感染診断法を上回る成績であり、臨床に使用できる数値であると考えられる。特にツ反強陽性学童において90%以上が陰性であったことは、本法はBCG接種の影響を受けることなく結核感染を判定出来ることを示唆している。現在実用化に向けての検討事項として、患者群において発病からの期間や病態との関係を解析中である。

E-mail: harada@jata.or.jp

119

Use of TB-specific antigens with the QuantiFERON test in TB outbreaks

Jim S Rothel (Cellestis Limited)

OBJECTIVE: A number of clinical trials have been conducted worldwide, evaluating the performance of a new, highly sensitive, QuantiFERON test for tuberculosis, which employs TB-specific proteins present in *M. tuberculosis* but absent from BCG. Our objective was to compare the performance of this new test with the PPD-based QuantiFERON-TB test and the TST in a number of TB outbreak situations.

METHOD: Contacts of individuals with active TB disease were screened for TB infection using some or all of the tests outlined above. Approximately 200 contacts from three different TB outbreak situations were tested. The TB outbreaks occurred in Italy, Denmark and the UK.

RESULTS: At the time of writing, data from all three TB outbreaks were still undergoing detailed analysis. However, preliminary examination of the data has revealed a strong association between extent of exposure to the TB source cases and positivity in the new QuantiFERON test and the PPD-based QuantiFERON-TB test. Association between exposure and TST positivity was weak. For both the TST and the PPD-based QuantiFERON-TB test there was some correlation between a positive result and prior BCG vaccination. As was expected, positivity in the new QuantiFERON test, employing TB-specific antigens, was not associated with prior BCG. A detailed analysis of the data will be presented, but preliminary analysis suggests that the new QuantiFERON test will be both sensitive and specific for the identification of people recently infected from a TB outbreak situation, independent of their BCG vaccination status.

E-mail: jim_rothel@cellestis.com

120

QF2G(ESAT-6, CFP10)を用いた、新しい結核診断法の開発、及びESAT-6 peptide投与SCID-PBL/huによる生体内免疫応答の解析

○岡田全司[1]・田中高生[1]・鈴木克洋[1]・井上義一[1]・露口一成[1]・喜多洋子[1]・木藤　孝[2]・JimRothel[3]・露口泉夫[4]・森　享[5]・坂谷光則[1]
([1]国立療養所近畿中央病院臨床研究センター，[2]ニチレイ，[3]Cellestis Limited，[4]大阪府立羽曳野病院，[5](財)結核予防会結核研究所)

〔目的〕結核感染の指標としてツ反が従来より行われているが、BCG接種の影響を避けることは困難である。したがって、より結核感染特異的な新しい診断法を開発することを目的とした。結核菌に存在し、BCG菌に存在しないESAT-6及びCFP10抗原でヒト末梢血単核球(PBMC)細胞を刺激し、γ-IFNの産生を測定するin vitro系、QF2Gを用いた。さらに、ヒト生体内結核特異的免疫調節機構を解明しうるSCID-PBL/huをESAT-6生体内投与で初めて開発したので、合わせて報告する。
〔方法〕看護学生63名と結核患者グループ51名を対象とした。これらのPBMCのESAT-6、CFP-10、PPDに対するγ-IFN産生能を、迅速かつ簡便な(Quantiferon:QF)を用い、測定した。一方、ESAT-6ペプチドに対する生体内ヒトT細胞免疫応答は、ヒトPBLをSCIDマウスに生体内投与、ESAT-6ペプチドとIL-6関連遺伝子を生体内投与し、キラーT活性を測定した。
〔結果〕(1)結核患者においては、そのPBMCをESAT-6で刺激すると特異的にγ-IFNの産生増強が認められた。さらに、CFP10刺激においても、結核患者PBMCでは特異的にγ-IFN産生の増強が認められた。一方、健常人PBMCではESAT-6やCFP-10抗原刺激に対し、γ-IFNの産生はほとんど認められなかった。(2)一方、SCID-PBL/huを用い、世界に先駆けて結核菌蛋白抗原ペプチド(ESAT-6)に対する生体内ヒト・キラーT細胞を生体内で誘導した。
〔考察〕QF2G(ESAT-6、CFP10)は新しい結核感染特異的診断法(in vitro)となることが示唆された。さらにESAT-6に特異的なin vivo免疫応答も解明されることが示唆された。〔会員外共同研究者：桑山さち子、村木裕美子、稲永由紀子、金丸典子、橋元里実、高井寛子、岡田知佳、渡邊悠子、森珠里、石崎邦子、松本久美、岡美穂、黒川恵理（近畿中央病院）　厚生労働科学研究費：新興・再興感染症研究事業の支援〕

121

抗酸菌核酸増幅同定法の検出率の検討
－液体培養法との比較－

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

【目的】米国CDCは結核対策の一環として、1カ月以内に薬剤感受性結果までの検査成績を臨床側に報告するよう推奨している。このような時代の要請の基、迅速診断法、特に遺伝子学的なアプローチが革新的な進歩を遂げ、結核臨床に供され、大いに有用性を発揮している。しかし、その反面、非結核専門医の中には核酸増幅同定法は1菌体でもあれば陽性になるといった誤解があり、培養結果を待たず肺結核を否定してしまい、後に困った事態になったという問題も指摘されている。どんな検査法も感度、特異度および陽性または陰性予測正診率といった特質を知っておくべきである。今回、コバスアンプリコアによる抗酸菌核酸同定法(以下、PCR)の検出率について液体培養法との比較から検討した。
【対象および方法】平成14年5月から9月までに得られた液体培養陽性でM.tuberculosis complex(M.tb)、M.avium(M.av)、M.intracellulare(M.in)のいずれかに同定されて68検体を対象に塗抹陰性陽性別にPCRの検出率を検討した。尚、液体培養はBactT ALERT3Dにより行なった。検体の前処理法は雑菌汚染軽減のため標準法をやや強化した変法を用いた。
【結果】検体はすべて喀痰であった。均一化後、集菌塗抹(以下、集菌塗抹)陽性41検体はすべてPCRにより検出された。集菌塗抹陰性27検体ではM.tb::8/14(57.1%)、M.av:9/11(81.8%)、M.in:2/2(100%)であった。
【考察】従来、核酸増幅同定法の感度は小川培養法よりは優れ、液体培養法とはほぼ同等とする報告が多かったが、今回の結果では集菌塗抹陰性検体では結核菌群においてPCRの検出率はやや低い傾向にあることが示された。集菌塗抹陽性検体ではこれら菌がPCRにより示されなければ、それ以外の抗酸菌か抗酸菌染色に染まるその他細菌や物質であるといってよい。
【結語】PCRの結核菌検出率は集菌塗抹陰性検体では液体培養法より低く、その解釈には注意する必要がある。

122

マルチプレックスPCR法を用いた臨床分離株でのBCG同定法の検討

○関　昌明・本田育郎・佐藤明正・矢野郁也・小山　明・戸井田一郎（日本BCG研究所）

［目的］BCG接種者で副作用が生じ抗酸菌が分離された場合は、それがBCGかどうかの確認を行う必要がある。しかし、一般的な検査方法では*M. bovis*と同定できてもBCGの鑑別は行えない。最近、Bedwellらはマルチプレックス PCR法を用いたBCGワクチンの同定法を報告した。そこで、我々はこの方法が臨床分離株のBCGの同定に有用であるかどうかの検討を行った。

［方法］マルチプレックスPCR法は、BCG亜株に特徴的な5つの欠損領域（RD1、RD2、RD14、RD15、RD16）と、*senX3-regX3*遺伝子間領域に特異的なプライマーを用いBedwellらの方法に準じて行った。BCG亜株は、Connaught、Brazil、Birkhaug、Pasteur、Japan、Russia、Glaxo、Danish 1331等をATCC他より入手し、BCG Tokyo172（製品）は日本ビーシージー製造（株）のものを用いた。臨床分離株は、BCGワクチン接種者とBCGを治療に用いた膀胱癌患者より得られ*M. bovis*と同定された計17株を外部より入手して用いた。また、比較のため*M. bovis*牛10、*M. tuberculosis*青山Bも用いた。

［結果］用いたBCG亜株は6つの異なるパターンに分類でき、BCG Japan（ATCC）およびTokyo172のみに同様な特異的バンドが認められた。臨床分離株計17株は、全てBCG Tokyo172と同様なパターンを示した。また、そのパターンは*M. bovis*牛10および*M. tuberculosis*のパターンとは異なったが、RD16プライマーを除いたほうがその違いが明瞭となった。

［考察および結論］本法を用いることによりBCG臨床分離株の同定が行えると考える。また、BCGは野生型の*M. bovis*あるいは*M. tuberculosis*とは明らかに異なったパターンを示したので、これらとの迅速な判別法としても有用であることが示唆される。

E-mail:jbcglab@din.or.jp

123

結核菌特異抗原に対するヒトリンパ球の反応性

○樋口一恵・原田登之・関谷幸江・御手洗聡（結核予防会結核研究所）山岸文雄・佐々木結花（国立療養所千葉東病院）川辺芳子（国立療養所東京病院）高嶋哲也・露口泉夫（大阪府立羽曳野病院）森　亨（結核予防会結核研究所）

【目的】結核菌感染は、90%以上のヒトで細胞性免疫を誘導し菌の増殖を抑制する。この細胞性免疫を司るサイトカインのインターフェロン-ガンマ（IFN-γ）は、結核菌抗原を認識したTh1細胞により産生される。この原理に基づき、in vitroで血液をPPDで刺激後、産生されたIFN-γを測定することにより結核感染を診断する方法が開発されているが、本法は刺激抗原としてBCGと交差性を持つ結核菌PPDを使用しているため、BCG接種をしたヒトではその特異性が低下する。現在我々は刺激抗原として結核菌にのみ存在するが、全てのBCG株で欠失しているRD1遺伝子座中のIFN-γ産生誘導能を持つESAT-6、およびそのファミリーであるCFP-10を用いた新たな方法を検討している。今回これらの抗原刺激に対する反応を解析した結果、興味ある知見を得たので報告する。

【対象と方法】結核患者群よりヘパリン採血後、24wellプレートに全血1mlを分注した。個々のウエルに生理食塩水、ESAT-6、CFP-10、ESAT-6とCFP-10の混合抗原、およびマイトージェンを添加し一晩37℃で培養後、血清中に産生されたIFN-γをELISAにより測定した。

【結果】結核患者の殆どがESAT-6あるいはCFP-10に対して高い反応を示した。しかし、ESAT-6に反応が高いグループは比較的CFP-10に対する反応性は低い傾向が見られ、また逆にCFP-10に反応が高いグループはESAT-6に対して低反応性の傾向が見られた。両抗原混合刺激においては、個々の抗原刺激により産生されるIFN-γ量を加算した量が産生された。

【考察】ESAT-6とCFP-10は強固に結合し存在していることが報告されており、両者とも同程度に抗原提示されると思われるが、ヒトの集団においてはESAT-6に高反応性グループとCFP-10に高反応性グループが存在することが示唆された。この結果より、結核診断には両者の反応を見る必要性があると思われた。現在、反応性の相違と結核病態との関連性を解析中である。

124

中国河南省における*M.tuberculosis*のエタンブトール耐性遺伝子解析

○大友幸二・平野和重・阿部千代治・菅原　勇（(財)結核予防会結核研究所）

目的：エタンブトール(EMB)は結核の治療薬として世界的に広く用いられている。その耐性菌である*M.tuberculosis*遺伝子のembBコドン306にsingle gene mutationが知られている。アメリカでは68%、スイスでは47-65%、韓国では57%、ロシア48.3%などの報告がある。われわれは中国河南省のエタンブトール耐性菌を入手することができ、embBコドン306のDNAシークエンスを試みた。

材料と方法：*M.tuberculosis*耐性菌は中国河南省胸科医院でWHO基準の2μg/ml以上のエタンブトールに耐性と判定したもの対象としたもの80例、感受性34例、内部コントロールとして16例の計130例について検索した。

DNAの抽出はnucleon II (SCOTLAB社)を用い、PCRはAmpli Taq Gold K(PE Applied Biosystems)で増幅し、PCR産物のはSephaglas bandPrepKit(Amersham Pharmacia Biotech)精製抽出た。シークエンスはDNA Sequencing Kit (AB Applied Biosystems)試薬を用い、ABIPRISMTM 377 DNA Sequencing Systemで行なった。

結果：コドン306のmutationはエタンブトール耐性菌で50%(40/80)で、ATG(M)がGTG(V)への変異が63%(25/40)と最も多く、次いでATA(I):18%，ATT(I):13%，ATC(I):5%，CTG(L):3%であり、コドン319にも1例の変異が見られた。また、感受性菌でも0.9%(3/34)の変異が認め、耐性試験の確認をしている。

考察：今回検索した中国河南省のエタンブトール耐性菌でコドン306のmutationは50%で韓国(57%)，ロシア(48.3%)に近いものであった。

共同研究者として御協力頂いたZhang Shulin先生，Wang Guobin先生，Du Changmei先生(中国河南省結核防治研究所)に深謝致します。

125

当院における高齢者抗酸菌感染の現状

○平松順一・西井研治（岡山県健康づくり財団附属病院）

結核は近年その再興が注目され1999年7月には厚生省から結核緊急事態宣言が出された。今回我々は当院結核病棟に入院された患者の解析を通して、その動向を考察した。平成9年10月より5年間に、当院結核病棟に258名が入院したが、その内訳は全体では男性158名、女性100名、70才以上が152名、70才未満が106名であった。年齢分布は、結核、非結核疾患とも、70歳代、80歳代にピークを認め、高齢者に多い傾向が認められた。しかし、結核では20歳代、30歳代にも分布が認められた。平均入院日数は70才以上88.2日、70才未満75.7日と有為な差はなかった。各年齢層において結核患者の方が非結核患者より有為に入院日数が延長していた。($p<0.05$)しかし、結核のみで比較してみると70才未満では入院時の喀痰の塗抹検査でガフキー4号以上の大量排菌者と4号以下のもので排菌量が多いほど入院期間が長期化する傾向が見られたが、70才以上では排菌量によっての入院期間差は有意ではなかった。結核の内、塗抹陽性が70才以上で61例、70才未満で60例。塗抹が陽性であれば培養陽性率は両者で80%以上と高値であったが、塗抹陰性の場合は70才以上で13%、70才未満で30%と低値だった。同定された非結核性抗酸菌の中で最も多いのは70才以上、70才未満両者においてM. avium complexで両者とも40%を越えた。また、非結核性抗酸菌の分離頻度を見ると70才以上で半数を超えており、70才以上の抗酸菌感染の場合は非結核性抗酸菌を疑うことが必要と思われた。抗結核薬に対する耐性化率は、70才以上がINH 3.4%、RFPが6.9%と、RFPにおいてやや高値だったが、INHについては1997年のサーベイランス4.4%とほぼ同じであった。また、70才未満と比較してもあまり差はなかった。

以上より、高齢者の抗酸菌感染症は若年者より非結核性抗酸菌が多く、また、肺結核に関しては入院期間、抗結核薬の耐性化率は若年者と差がなく、入院時の排菌量が病勢を反映していないと思われた。

126

高齢者肺結核の臨床免疫学的検討

○玉置伸二・福岡篤彦・竹中英昭・吉川雅則・木村弘（奈良県立医科大学第二内科）岡村英生・塚口勝彦・田村猛夏（国立療養所西奈良病院内科）成田亘啓（奈良厚生会病院内科）

【目的】近年高齢者の肺結核は増加傾向にある。今回我々は高齢者結核の特徴を明らかにするために各年齢層における臨床免疫学検討を行った。

【対象と方法】1994年から2001年までに当科入院となり、排菌陽性を確認した活動性肺結核患者220名の中から以下の年齢群を抜粋し、臨床的諸因子について検討をおこなった。A群：35歳以下（若年者群）43名、B群：45歳以上55歳以下（中年者群）28名、C群：75歳以上（高齢者群）41名　計112名

【結果】病型では A群およびC群で学会分類III型が最も多く、B群ではII型が多い傾向あった。病巣の拡がりでは各群とも2型が最も多かった。またA群 、B群に比べC群では喀痰、咳嗽および発熱などの特徴的臨床症状に乏しい傾向にあった。栄養状態の指標では%IBW、ChE、総蛋白、アルブミンすべてC群で有意に低下していた。炎症反応では白血球数、リンパ球数はC群で有意に低下していた。赤沈およびCRPはA群に比しC群で有意に高値であった。免疫能では、PPD反応はC群で陰性および弱陽性が有意に多く、DNCB反応ではC群で有意に減弱していた。PHA、ConAは有意な傾向を示さず、CD4/CD8比はA群およびC群に比し、IgEはC群に比しB群で有意に高値であった。サイトカイン産生能ではIL-12およびIFN-γはA群、B群に比しC群で低い傾向にあり、TNF-αはC群で有意に低下していた。合併症としてはC群で糖尿病や循環器疾患などを多く認めた。治療法ではC群でHRE(S)Zが選択される症例が少ない傾向にあったが、薬剤耐性の頻度、排菌陰性化間での期間に有意差を認めなかった。予後ではC群で死亡例を認め、不良な傾向を示した。

【考案】高齢者肺結核では特徴的症状を認めない事が多く、また胸部レントゲンでは空洞を伴わない例が多い。また栄養障害や細胞性免疫能の低下が、高齢者肺結核の病態に密接に関与している可能性が示唆された。

127

後期高齢者結核患者の臨床的検討

○ 高橋秀治、多田敦彦、坂口　基、河田典子、柴山卓夫、木村五郎、吉永泰彦、竹内　誠、岡田千春、三島康男、宗田　良、高橋　清（国立療養所南岡山病院、内科）

【目的】75歳以上の後期高齢者結核の臨床的特徴を74歳以下の患者を対照として比較し検討した。

【対象と方法】2001年1月から12月までの1年間に当院に入院した結核患者183例のうち、75歳以上の後期高齢者（以下高齢者群）70例、平均年齢81歳（75~93歳）男性48例女性22例を74歳以下の患者113例、平均年齢53歳（15~74歳）男性82例女性31例を対照群として入院時の病態、治療経過、転帰などについてretrospectiveに臨床的検討を行った。

【結果】高齢者群と対照群では結核治療歴は各々17%、23%であり有意差は認められなかった。粟粒結核は各群2例、肺外結核のみは2例、4例であった。胸部レントゲン撮影は高齢者群ではI型1.4%、II型27.1%、III型65.7%、対照群ではI型1.7%、II型52.2%、III型42.5%であり、高齢者群ではIII型が多く対照群ではII型が多い傾向であった。病変の広がり1、2、3は高齢者群では17.1%、48.6%、30.0%、対照群では25.6%、66.4%、5.3%であり、高齢者群では病変は広い傾向であった。抗酸菌塗抹陽性者のGaffky号数の平均値は各々2.4、2.5であり有意差は認められなかった。少なくとも1剤に薬剤耐性であったものは19%、32%と対照群が高率であったが有意差は認められなかった。平均値でCRPは4.7mg/dl、3.9mg/dl、血沈は71mm/hr、56mm/hrであり有意に高齢者群が高値であった。Hgbは10.9g/dl、12.4g/dl、CHEは167IU/l、238IU/l、アルブミンは2.7g/dl、3.3g/dlでいずれも有意に高齢者群が低値であった。BMIは20.1、20.0、T-Choは154.1mg/dl、156.5mg/dlで有意差は認められなかった。PS3・4の割合は46.4%、13.6%であり高齢者群で有意に高率であった。排菌患者における培養停止までの月数は2.0月、2.1月、入院期間は14.1週、14.6週、軽快退院症例に限って検討しても16.6週、15.0週であり有意差は認められなかった。死亡率は70例中17例（24%）、113例中4例（3.5%）であり高齢者群が有意に高かった。

【考察】後期高齢者結核は、III型が多い、病巣が広範囲、炎症反応の高値、栄養状態の低下、PSの低下、予後不良であることが示唆された。

128

高齢者群と非高齢者群における粟粒結核の臨床的比較と意義

○團野　桂・永井崇之・松本智成・韓　由紀・高嶋哲也・露口泉夫（大阪府立羽曳野病院）

【目的】粟粒結核61症例を高齢者群（65歳以上）・非高齢者群（65歳未満）に分け、それぞれの臨床的特徴について比較検討した。

【対象と方法】対象は、昭和63年5月から平成14年8月までの間に当院で入院した粟粒結核の61例で、ここから0～14歳10人を除外して、両群の排菌状況／治療歴／基礎疾患の有無／予後について比較検討した。

【結果】高齢者群（65歳以上）と非高齢者群（15～65歳未満）の人数はそれぞれ25人（49%）vs 26人（51%）。うち再治療例は2人（8%）vs 2人（6%）。喀痰排菌陽性者（塗抹・培養）は、16例（64%）vs 20人（77%）。基礎疾患が認められたのは、14人（56%）vs 5人（14%）。高齢者群では、悪性疾患 4人／糖尿病 3人／自己免疫疾患（RA・SLE）（ステロイド使用）3人／肝疾患（HCC・LZ）3人／血液疾患 2人／胃潰瘍 2人であった。非高齢者群では、AIDS 2人／肝細胞癌 1人／SLE（ステロイド使用）1人／胃潰瘍 2人であった。予後は、高齢者群では、軽快 12人（52%）・死亡 11人（48%）。非高齢者群では、軽快 21人（84%）・死亡 4人（16%）。高齢者群の死因は、呼吸不全 6人・DIC 2人・肝不全 1人・心不全 1人だった。非高齢者群の死因は、呼吸不全2人・肝不全1人・MOF 1人だった。

【考察】粟粒結核は、発症様式から早期蔓延型・晩期蔓延型に分けられる。近年粟粒結核患者のうち、高齢者の粟粒結核、つまり晩期蔓延型が増加していることが問題になっている。当院では高齢者群・非高齢者群はほぼ同数だった。高齢者の再治療例数は少なかった。これは自然感染した割合が高い高齢者に、加齢による免疫力低下・基礎疾患による易感染性によって、再燃が起きたと考えられる。また、死亡率は高齢者群で著明に高かった。これは、医療受診の遅れによって重症化してから加療開始されたこと／基礎疾患が増悪したこと／呼吸不全やDICを併発したことが原因と考えられる。従って、今後ますます高齢者に対する、粟粒結核の早期診断・早期治療への取り組みが必要である。

129

胃切除術と結核

○佐藤留美・横山俊伸・大下祐一・末安禎子・力丸　徹・相澤久道（久留米大学第一内科）

胃切除術は結核発症のrisk factorと考えられており、文献的にも胃所切除の有無による結核発症の差が報告されている。しかしながら、胃切除後に発症する結核症の特徴について検討した報告は少ない。最近の症例から胃切除術の既往がある結核症例の臨床的検討を行った。症例は平成13年10月から平成14年10月までに当科で経験した胃切除術の既往のある活動性結核症例14例である。症例の内訳は男性13例、女性1例で、平均年齢72.5歳（55～83歳）であった。結核の診断については14例中6例（43%）は若年時に結核を発病した既往が明らかか、肺・胸膜に既に石灰化があるなど再発・再燃例と考えられる症例であった。14例中6例（43%）に糖尿病が認められたが、入院時血糖値や尿糖、またHbA1cは正常値内であったものの血糖daily profileまで検査した症例では、食後血糖値が200mg/dlを超える例が複数例認められ、実際には耐糖能異常を有している症例はより多く存在すると考えられた。若年時に結核を経験した結核世代においてはPPIやH2 blockerがある現在とは異なり、胃潰瘍でもかなり胃切除術が行われたことや、高齢化に伴い胃癌などにて胃切除術をうける機会が多くあり、いわば胃切後結核として再燃した症例が近年増加しているのではないかと考えられた。また胃切除術後の症例はPZAの投与による薬剤性肝障害が出現しやすいとも報告されており、耐糖能異常以外にも結核診療上の問題があると考えられる。以上より胸部X線上、結核の既往がありかつ、胃切除術の既往のある患者では結核の再燃に十分留意して対応しておくことが必要かと考えられた。

130

肺結核患者における喀痰培養陽性期間とNK細胞活性の関係

○座安　清（国立療養所宮城病院呼吸器科）

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

［方法］平成12年4月から平成14年10月までの間に当院に入院もしくは外来受診した肺結核の患者42人（男27人、女15人）の末梢血中NK細胞活性と血清中インターフェロン-γを測定した。その結果を喀痰結核菌培陽期間別に解析した。

［結果］結核菌培陽陽性期間1ヶ月のグループ（A）と結核菌培養陽性期間2ヶ月以上、粟粒結核、死亡例のグループ（B）の2グループに分けた。グループA：男/女；14/8、平均61.6歳、NK細胞活性53.0（3.3）%［mean（SE）］、グループ（B）：男/女；13/7、平均65.0歳、NK細胞活性23.2（3.2）%とグループAにおいて有意にNK細胞活性が高値であった。インターフェロン-γに関しては特に有意差はなかった。

［考察］NK細胞活性を上げれば肺結核の治癒までの期間を短縮できると考えられる。NK細胞活性が低下すると重症となる傾向があり、NK細胞活性を常に高く保つようにできればたとえ多剤耐性結核や非定型抗酸菌であっても治癒できるのではないかと考えられる。治癒まで至らなくても共存共栄の関係に持ち込み、寿命を延ばせると考えられる。

［結論］結核においてNK細胞が重要な役割を果たしていると考えられる。

131

結核患者におけるmatrix metalloproteinase 1（MMP-1）遺伝子のsingle nucleotide polymorphism（SNP）の検討

○二宮茂光・新美　岳・佐藤滋樹・阿知和宏行・秋田憲志・前田浩義・上田龍三（名古屋市立大学大学院医学研究科臨床分子内科学）

［目的］matrix metalloproteinase（MMP）は細胞外マトリックスを分解する酵素であり、25を超える種類が知られており、MMPファミリーを形成している。MMPは炎症や細胞外マトリックスのリモデリングに関与しており、冠動脈疾患、肺癌、大腸癌、卵巣癌、悪性黒色腫、関節リウマチ、喫煙による肺機能の悪化など多様な疾患との関連が報告されている。過去の報告において結核菌感染によりマクロファージからのMMPの産生が増加するとの報告がある。また、結核性胸膜炎において、胸水中のMMPが増加しているとの報告もある。最近MMPファミリーの中でMMP-1遺伝子のプロモーター領域にguanine insertion/deletionのsingle nucleotide polymorphism（SNP）が存在し、2G alleleにより転写活性が上昇することが報告されている。現在まで結核とMMP-1遺伝子のpolymorphismに関して報告はなく、今回我々は結核患者におけるMMP-1遺伝子のgenotypeの検討を行った。

［方法］末梢血よりDNAを取り出し、genotypeをPCR-RFLP法で決定した。すなわち多型を含む領域をPCRで増幅後、制限酵素Bgl IIで切断される1G allele、切断されない2G alleleを認定した。

［結果］現在までに判明している結核患者63例のgenotypeは1G/1G 7例、1G/2G 31例、2G/2G 47例で、正常対照者との分布には差を認めていなかった。胸部X線所見とgenotypeの分布の検討では1G/1G typeに空洞を持つ傾向を認めている。

［考察］MMP-1遺伝子のgenotypeが結核の病態に関連する可能性があり、さらに症例を追加し、検討した結果を発表する。

132

結核重症度とmatrix metalloproteinase-9（MMP-9）

○北島孝男・大下祐一・上村知子・嶋田亜希子・横山俊伸・古賀丈晴・力丸　徹・相澤久道（久留米大学医学部第一内科）

［背景と目的］Matrix metalloproteinase-9（MMP-9）は組織の障害を引き起こす重要なプロテアーゼと考えられている。近年、種々の肺疾患とMMP-9の関係について様々な研究が行われている。今回、我々は、結核の重症度に関与するMMP-9の役割について検討した。

［対象］2001年1月より2002年9月まで、当院に入院した結核患者57症例。

［方法］入院時の血清MMP-9活性及びtissue inhibitor of metalloproteinase-1（TIMP-1）をELISA法により測定し、日本結核病学会病型分類に基づき、重症度につき、以下の項目につき比較検討した。

1．病型：空洞型（I&II群）vs 非空洞型（III群）
2．広がり：広範囲（2&3群）vs 狭範囲（1群）
3．患側：両側病変（b群）vs 片側病変（r or l群）

［結果］：MMP-9活性に関しては、広範囲病変の2&3群で有意に高値を認め（$p<0.05$）、両側病変のb群でも高値を示す傾向（$p=0.054$）が認められた。一方、TIMP-1に関しては、上記の項目についての検討では差がみられなかった。

［結語］画像的に広範囲の病変を認める結核症例は血清MMP-9活性が有意に高く、結核の重症化にMMP-9が関与する可能性が考えられた。

133

結核菌感染・発病におけるMyD88の役割

○菅原　勇（結核研究所分子病理）

結核菌が感染・発病すると宿主の細胞と相互作用を及ぼす。結核菌成分、マクロファージにより産生されるIL-1，IL-18，TNF-alphaがそれぞれの受容体と結合して、シグナルを形成し、ある種の転写因子（NF-kappaB，AP-1）を活性化する。これら転写因子は、サイトカイン産生を調節し、結果として、炎症反応を制御する。MyD88は、アダプター分子として、IL-1受容体，IL-18受容体，TLRに結合している。今回、MyD88の結核における役割を調べることを目的とした。

「実験と方法」MyD88を欠損したマウスに、結核菌をエアロソル感染させた。週ごとに、病態を追跡した。感染肺、脾中の結核菌数（CFU）を求め、感染肺組織の形態変化を調べた。また感染肺組織中のサイトカインmRNA，iNOSmRNAの発現レベルをRT-PCRで検討した。感染肺組織のNF-kappaB活性も測定した。

「結果」経時的に、肺内結核菌数を調べたところ、野生マウス由来感染肺組織中の結核菌よりわずかに多いが、有意差は認められなかった。MyD88欠損肺組織に典型的な肉芽腫が認められたが、大きさ、個数とも野生株のと有意差は見られなかった。TNF-alpha，IFN-gamma mRNAレベルは、両群で有意差が見られなかった。NF-kappaB活性も、両群で差がなかった。

「議論」我々の仮説では、MyD88は、きわめて重要なアダプター分子なので、結核菌感染で、マウスは致死的だろうと予想した。ところが、これら欠損マウスは結核死で死なず、生存した。実験の解釈としては、2つ考えられる。1つは、結核の防御でTNF-alphaが重要な働きをしているが、このTNF-alpha発現が、MyD88欠損マウスで正常に保たれている。2つ目の考え方として、IL-1，IL-18，TLR媒介シグナル伝達にMyD88が、深く関与しているが、MyD88非依存性シグナル伝達経路の存在である。NF-kappaB活性が、MyD88欠損マウス、野生マウス感染肺組織で有意差がないことからも予想される。今後、MyD88非依存性IL-1/IL-18媒介経路、TLRを見つけたい。

共同研究者：竹田潔、審良静男（阪大微研）
出崎真志（東大呼吸器内科）
山田博之、水野悟（結核研究所）

134

ラットを用いた結核菌感染実験

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

【目的】昨年までに我々は様々なマウスを用いて結核菌感染における病態の変化を報告してきた。しかし、マウスでは採取できる細胞数が少ないため、詳細な細胞学的研究に制約がある。そこで今回我々はラットを用いて、強毒結核菌（Kurono）の吸入感染を行い、その病態変化と細胞動態を検索した。

【材料・方法】使用動物はLewisラット、♀、8週齢を使用した。吸入感染系の1つであるIES（Inhalation Exposure System Model 099C-noA4212 Glas-Col Inc., Terre Haute, USA）を用い、Preheat 15分、Nebulizing 100分、Cloud Decay 30分、Decontamination 5分の行程で強毒結核菌（Kurono株）を5×10^6cfu/5ml暴露した。その後バイオバザード内のアイソレーター内で飼育観察。感染後1, 3, 5, 7各週及び3ヶ月後に剖検し、各臓器の肉眼観察及び病理組織学的検索、肺及び脾臓内における生菌数の算定、肺細胞のFACSを用いて細胞動態、肺及び脾臓内での各種サイトカインのmRNAの発現を調べた。

【結果】肺における肉眼所見では、感染後1週では肉芽腫病変は認められなかったが、感染後3週では30個以上の病変が認められ、その後、徐々に拡大、増加していった。対応する鏡顕像は、感染後1週では肺で肺胞壁の肥厚を伴う慢性の炎症像が肺の随所で見とめられたが肉芽腫の形成は認められなかった。しかし感染後3週では肺でリンパ球と菌を貪食しているMφとで形成された肉芽腫が随所で認められた。また脾臓においてもリンパ濾胞の肥大と微小の肉芽腫の形成が認められた。感染後6週以降では、肺ではいくつかの肉芽腫が融合し、さらに大きな肉芽腫となっている像が認められたが、感染後7週までにおいては壊死は認められなかった。肝臓では感染後6週以降にグリソン鞘に軽度の浸潤が認められた。細胞動態は、CD4陽性細胞及びOX62陽性細胞では、感染後3週で急激な増加が認められ、感染後5週をピークに感染後7週では若干減少した。CD8陽性細胞では、CD4陽性細胞と同様に感染後5週をピークとしたが感染後7週でもほぼ同等な量を示した。ED1陽性細胞は感染後3～7週においてほぼ同等な値を示した。

135

シリカ投与によるラット結核感染に及ぼす影響

○宇田川忠・青木俊明・山田博之・大友幸二・水野　悟・菅原　勇（財団法人結核研究所基礎研究部分子病理学科）

目的：結核菌が肺内に吸入されると、主に肺胞マクロファージに貪食され、其の細胞内で増殖する。そこで今回我々は、肺胞マクロファージ機能を選択的に阻害する事で、ラットの結核感染に及ぼす影響について観察した。

方法：動物はF344ラット、（♀、8週令）、を用い、エーテル麻酔下、径口気管内挿管したテフロンチューブを通じて、Kac-2（シリカ）を径気道的に肺内投与した。Kac-2（シリカ）投与量を10mg/300μl、1回、Kac-2（シリカ）投与2匹、結核感染のみの対象2匹「Kac-2（シリカ）1回投与実験群」、及び5mg/300μl、1回/週×3回、合計15mgのKac-2（シリカ）投与、Kac-2（シリカ）投与5匹、結核感染のみの対象5匹「Kac-2（シリカ）3回投与実験群」とした。最終Kac-2（シリカ）投与後3日で、吸入暴露装置IESにより、結核菌をラットに暴露した。結核菌は強毒黒野株用い、暴露条件を1×106cfu/5ml、90分間とした。結核菌暴露後、7週で剖検し、肺、及び脾臓に於る結核菌の定量培養、及び肺、肝、腎、脾、各臓器を肉眼観察、及び組織切片標本を作成し、光顕による病理組織学的検索を行い、更に、電顕により肺病変を観察した。

結果：「Kac-2（シリカ）1回投与実験群」に於は、シリカ投与後感染、感染のみ、いずれの群でも肉眼観察で肺に結節が認められた。シリカ投与したラット肺に於る光顕観察では、シリカを伴う、泡沫状マクロファージを優勢とする限局性炎症象を認めたが、抗酸菌染色標本の観察で、結核菌は認められなかった。又、同一標本内に多数の結核菌を伴う類上皮細胞性肉芽腫も認められたが、この病巣内にシリカは認められなかった。対照群に比べ、シリカ投与群で低値の肺内生菌数を示した。「Kac-2（シリカ）3回投与実験群」で、肉眼観察による結節数は対照群に比べ、シリカ投与群で低値を示した。

考察：今回の実験条件下で、肺胞マクロファージの機能を阻害することにより、感染抵抗性の増強が示唆された。

136

マウス、モルモットを用いた、各種BCG株における病原性の比較

○青木俊明・宇田川忠・山田博之・大友幸二・水野　悟・菅原　勇（財団法人結核予防会結核研究所基礎研究部分子病理学科）

目的

近年、BCG株は膀胱癌の治療に応用され、BCGを病変内に注入するので肉芽腫形成等、副反応が問題となっており、より病原性の低い、治療に有効なBCG株が求められる。しかしながら、動物実験によるBCG株の毒力を比較した報告はほとんど見られない。そこで今回、我々はマウス、モルモットを用い、各種BCG株間の毒力について比較検討を行った。

方法

DBA／2マウス、（♂、12週令）、及びハートレー系モルモット、（♀、7週令）を用い、BCGConnaught，BCG Tokyo，BCGPasteur株をマウス、モルモットに皮下投与（各株、マウスに3mg、モルモットに10mg）し、その後7週で剖検し、各臓器の肉眼観察及び光顕による組織切片標本の観察を行ない、又、マウスについては、肺、及び脾臓におけるBCGの定量培養を行い、その生菌数を算定した。更に、吸入暴露装置IESを用い、モルモットに対して低濃度及び高濃度菌液（各々、10μg/5ml、1mg/5ml）で各種BCG株を吸入暴露し、同様の検索を行った。

結果

（1）マウスへの各BCG菌株の皮下投与実験では、Connaught株で肺に肉芽腫様病変が僅かに認められたが、Tokyo、Pasteur株では認められなかった。

（2）マウスにおける、BCGの定量培養で、皮下投与実験で脾臓内でのみ各菌株の発育を認めた。

（3）モルモットへのBCG株の皮下、及び吸入暴露実験で、高濃度菌液暴露のいずれの菌株によっても、光顕レベルで、肺に肉芽腫が形成され、その病変部に多数の好酸球浸潤が認められた。

（4）モルモットへの低濃度菌液に依る、各BCG株の吸入暴露実験で、BCGTokyo、BCGConnaught、にくらべBCGPasteurで、依り強い肺病変を認めた。

考察

今回の実験条件下では、低濃度菌液による吸入暴露実験で、BCGConnaught，BCGTokyoに比べ、BCGPasteur株のより強い毒性が示唆された。

137

明らかな結核性病変が認められなかった気管支結核の1切除例

○田村光信・井内敬二・松村晃秀・奥村明之進・田中壽一・出口　寛・後藤正志（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）

気管支結核は肺内の結核性病変の有無に関わらず，区域気管支より中枢側の気管支に認められる結核性病変をさしている．我々は高度な気管支狭窄により閉塞性肺炎を繰り返す気管支結核に対して左肺全切術を施行したが，組織学的に明らかな結核性病変が認められなかった一例を経験したので報告する．

〔症例〕62歳．女性．

［既往歴］61歳．左第7，8肋間領域の帯状疱疹．

［現病歴］平成13年11月喘鳴出現し近医で喘息として加療された．平成14年2月喘鳴増強と発熱，倦怠感，労作時呼吸困難出現．検痰で結核菌（ガフキー2号）が検出され2月28日前医入院．HREZ＋SM（2/W）で化療開始．入院時の胸部X線写真で左下肺野に浸潤影を認めた．4月9日気管支鏡で左主気管支狭窄を認め気管支結核と診断された．5月1日完全無気肺となった．5月24日の検痰で塗抹・培養は菌陰性化したが，6月から38℃台の発熱を繰り返すため，手術目的で8月23日当院転院となった．

［入院後経過］転院時の微熱から8月26日以降連日38℃台の高熱が出現するようになった．検痰では結核菌塗抹陰性であり閉塞性肺炎～肺膿瘍を考え．9月2日からIPM/CS，CLDM 2剤で化療施行した．解熱と炎症所見の低下が得られ，9月6日，気管支鏡検査では左主気管支入口部の僅かなピンホール状の開存が確認されたが膿の流出はなかった．10月1日左肺全切術施行した．左主気管支は著明な萎縮と軟化がみられ索状を呈した主気管支周囲のリンパ節は腫大し，肺は灰黄白色の壊死液で充満していた．組織学的には左主気管支は全周性に高度線維化と著明な軟骨の変性，融解像がみられたが，気管支壁および周囲リンパ節には結核性病巣は無く，肺においても結核性病巣はみられず著明な膿瘍形成が認められた．術中胸水，気管支周囲リンパ節，肺内膿瘍から結核菌は検出されず，肺内膿瘍から黄色ブドウ球菌が検出された．術後胸水でも菌は検出されなかった．本例は術前喀痰から結核菌が検出されたにもかかわらず，切除肺と気管支に結核性病変が観察されなかった希な症例であった．

138

肺抗酸菌症とクラミジアシッタシー及び肺炎球菌との同時感染と考えられた2例

○大場秀夫・沖本二郎・浅岡直子・藤田和恵・栗原武幸・中村淳一（川崎医科大学附属川崎病院内科）

肺結核とクラミジアシッタシーまた肺非定型抗酸菌症と肺炎球菌の同時感染と考えられた症例をそれぞれ経験したので報告する。

肺結核とクラミジアの合併感染と考えられた症例は、26歳女性。職業は、介護福祉士、既往歴は特記事項なし。微熱と乾性咳嗽あるため近医を受診し、肺炎を指摘されたため当院入院となる。理学所見では特記事項なく、胸部x線にて、右上肺野に広範な浸潤影がみられ白血球5200CRP0.26と上昇なくマイコプラズマ肺炎を疑い、ミノマイシン投与するも陰影の改善みられなかった。経気管支肺生検で抗酸菌が散見され、肺結核と診断した。その後、オーム病CF抗体が32倍と上昇しており4倍の上昇がみられたためオーム病感染の合併と考えられた。

肺炎球菌と肺非定型抗酸菌症の合併と考えられた症例は、65歳女性。平成14年5月11日より発熱有り、近医にて胸部異常陰影を指摘され、当院紹介入院となる。入院時、胸部X線上、右中～下肺野に浸潤陰影がみられた。白血球は上昇みられなかったが、CRPは、4.64と上昇していた。また、尿中肺炎球菌抗原が陽性のため肺炎球菌による肺炎を考えレボフロキサシンを投与したが、7日目には白血球4600，CRP 0.18と改善したものの陰影の改善がみられなかった。喀痰一般培養では常在菌のみであった。そのため気管支検査を施行し経気管支肺生検にてAcid-fast染色で抗酸菌がみられ、肺抗酸菌症と診断した。その後、気管支鏡時の吸引痰より4週後に5コロニーBAL，ブラッシングの検体よりそれぞれ1コロニー培養され核酸同定検査の結果***M.intracellulare***と同定された。自験例は、肺炎様陰影を呈した肺非定型抗酸菌症の一例と考えられ、尿中肺炎球菌抗原陽性の場合にも肺炎球菌による肺炎以外の疾患の合併を考慮する必要もあると考えられた。

139

肺および胸腔アスペルギルス症の手術例に関する研究

○中島由槻（結核予防会複十字病院呼吸器外科，結核療法研究協議会外科科会）井内敬二・大塚十九郎・小林紘一・小松彦太郎・相良勇三・友安　浩・丹羽　宏・深井志摩夫・安光　勉・山本　弘（結核療法研究協議会外科科会）

［目的］療研外科科会において、肺および胸腔真菌症、特にアスペルギルス症（ア症）の外科治療成績について検討したので報告する。

［対象と方法］平成12～13年度、療研外科科会参加施設に「肺および胸腔真菌症の手術例に関する研究」の調査票を送り、平成7年～12年における肺および胸腔内真菌症の手術例について、アンケート調査をした。その結果21施設からア症145例、クリプトコッカス症17例、ムコール症1例の計163例の外科治療例の集積が得られた。このうちア症145例について、背景因子、菌種、病巣部位、診断方法、術式、術後合併症、手術成績を検討した。

［結果］男性118例（25～78歳、平均58歳）、女性27例（21～72歳、平均57歳）。判明菌種ではA.fumigatusが93%。基礎疾患では結核性空洞が54%、肺嚢胞14%、膿胸9%。肺、胸郭手術の既往ありが43例あり、うち術後膿胸例が12例。術前の画像所見では、62%が菌塊を、64%が空洞壁肥厚を呈していた。診断方法としては、28%で痰菌陽性となり、60%でX線診断が、51%で血清診断が可能であった。病巣の存在部位は主として上葉が77%、胸腔内が10%。外科治療の術式は、肺全切除16例（右5，左9）、肺葉切除54例（右38，左16）、区部切11例（右6，左5）、肺非切除根治術として空切（瘻閉）18例、空切瘻閉筋充（胸成）19例、その他の根治術13例、また開窓14例であった。術中死を含めた手術関連死亡が肺切除で5例（6%）、非切除根治術で1例（2%）あり、さらに開窓後の死亡が3例あった。術中死を除いた肺切除80例の術後合併症は、膿胸18%、難治性気瘻14%。手術成績は、肺全切除82.5%、肺葉切除以下90.8%、肺非切除根治術86%の成功率であった。

［結論］肺および胸腔ア症の外科治療は、肺切除術、および非切除根治術のどちらも85～90%の成功率が得られるが、肺切除術では合併症が多く、今後さらに術式の検討を要する。（この研究にご参加いただいた諸先生方に深謝いたします。）

／ 0

広空洞型を呈した肺結核症例の臨床的検討

○小 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】日本結核病学会による胸部X線病型分類で，I型：広汎空洞型，空洞面積の合計が拡がり1を越し，肺病巣の拡がりの合計が一側肺に達するものと定義されている。こうしたI型の症例は予後不良と考えられ，今回私共はこれらの症例に臨床的検討を行った。

【対象と方法】過去10年間で，当大学関連施設において経験した活動性肺結核521例の中から病型分類I型の基準を満たした15例（2.9%）を対象とし，背景因子，検査所見，治療および予後に関して検討した。

【結果】対象15例は平均年齢が60.0歳，男性12例に対し，女性3例であった。社会的背景として，職業は無職が8例を占めており，生活保護を6例が受けていた。全身状態は保たれていたが，全例定期検診を受けていなかった。基礎疾患は7例にみられ，内訳では消化器疾患3例，精神神経疾患2例，糖尿病2例の順に多く，結核の治療歴は2例にみられていた。また，結核の発見動機は全例有症状受診で，栄養状態は入院時の検査成績で全例低アルブミン血症を認め，不良であった。細菌学的検査では，全例抗酸菌塗抹陽性であったが，抗結核薬に対する耐性検査では1例がRFP不完全耐性にとどまっていた。治療は，8例にPZAを含む4者，残り7例に3者での抗結核療法が開始できたが，うち3例は副作用のため中止せざるをえなかった。入院期間中に死亡した症例は6例で，入院から死亡までの期間は平均12.3日と短期間であり，いずれも死因は結核死であった。症状出現から受診までの期間は，平均3.5カ月と長期間であったのに対し，受診から診断までの期間は平均4.5日と短期間であった。

【考察】日本結核病学会による胸部X線病型分類でI型（広汎空洞型）を呈していた症例は，社会的弱者に多く，受診の遅れから重症化し，結核死を招いていたことが判明し，これらの対象に対して，定期検診を含めた十分な予防対策が重要と考えられた。

／ 141

結核再治療例における背景因子の検討

○ 川辺芳子、町田和子（国立療養所東京病院呼吸器科） 鎌田有珠（国立療養所札幌南病院呼吸器科）佐々木結花、山岸文雄（国立療養所千葉東病院呼吸器科） 森 亨（結核研究所）

【目的】結核再治療例での再発時の身体・生活背景、薬剤耐性、前回の治療状況について複数施設での調査の結果を報告する。

【対象と方法】国立療養所3施設（東京、千葉東、札幌南）に1998年に入院した喀痰培養陽性再治療例71例を対象に調査票に基づいて検討した。

【結果】前回の治療時期により1986年以前をI群、1986年以降をII群として検討した。I群は男28例女9例、平均年令69才（35～87才）、II群は男28例女6例、平均年令53才（24～86才）であった。背景因子の主なものはI群では悪性腫瘍3例、脳血管障害3例、他の呼吸器疾患4例で、II群ではアルコール依存5例、糖尿病は2例であった。発見経緯はI群は症状受診30例、他疾患治療中4例で、II群は症状受診24例、治療後の経過観察中7例であった。薬剤耐性はI群ではINH9例（24%）RFP3例（8%）、MDRは3例（8%）で、II群ではINH6例（18%）RFP1例（3%）、MDRは1例（3%）であった。前回の治療状況はI群では不明が多く、II群は標準治療終了は6例で、治療中断10例、不規則治療2例、不適切な治療4例、薬剤耐性1例、不明11例であった。II群の再発までの期間は前回の治療中断10例では1年以内が5例で、他の5例は3年～6年であった。前回標準治療が終了した6例では1年以内が5例（2～12ヶ月）で1例は20ヶ月であった。PZA使用ありが4例、なしが2例であった。5例がガフキー5号以上でSPCNが続いた例が2例あった。

【考察および結論】 ①再治療例全体でINH耐性は21%、RFP耐性は5.6%、MDRは5.6%であった。②前回治療が1985年以前の例では過去の治療内容は不明が多く再発の背景は高齢に関連する身体状況が主であった。③前回の治療が1986年以降の例では前回の治療状況は治療中断が最も多かった。④標準治療終了後の再発例は大量排菌やSPCNが続いた例が多かった。以上より再発要因としては初回治療の中断・不規則治療・不適切治療が多いが、菌陰性化遅延例では標準治療の期間延長検討の必要があると思われる。1999年の症例を加えて報告する。

142

PZA誘導体に対する抗菌効果の評価

○関谷幸江・樋口一恵・原田登之（結核予防会結核研究所）

【目的】PZAは主要な抗結核薬の1つであり、その薬理活性は酸性域にあり、マクロファージのファゴソーム内にある菌やレイタントに対して効果的であると考えられている。しかし、PZAは肝障害や高尿酸血症などの副作用があり、MACのような非定型抗酸菌に対しての抗菌活性が低いなどの難点がある。今回我々は以前戸井田らにより報告されたPZA誘導体のうち4種類を試験薬剤とし、in virtoでの抗菌活性の検討を行なった。

【方法】試験薬剤：A)Pyrazinoic acid pivaloyloxymethyl ester、B)Pyrazinoic acid n-octyl ester、C)Pyrazine thiocarboxamide、D)N-hydroxymethyl pyrazine thiocarboxamideを用い、対照としてPZAを使用した。菌株：***M.tuberculosis*** H37Rv, ***M.avium***, ***M.intracellulare***の3株を使用した。7H9液体培地で培養した第二継代目の菌のODを0.132に調製して使用した。試験1：各薬剤はpH6.0に調製した7H9液体培地5mlに、最終濃度200μg/mlになるように調製した。菌を100μl添加し37℃で培養後、経時的にODを測定した。試験2：各薬剤を200μg/mlから段階希釈した7H9液体培地(pH6.0)を用意し、そこに菌を100μl添加しODを測定した。試験3：ヒトとマウスの株化マクロファージを用いた薬剤評価を行なった。同時に細胞株に無害な溶媒を検討した。

【結果】試験1：対照としたPZAはH37Rvに対し抗菌効果は低く、また***M.avium***や***M.intracellulare***に対しては全く効果を示さなかったが、各PZA誘導体はH37Rvと***M.intracellulare***に対して高い抗菌効果を認めた。また、***M.avium***でもA，B，Dにおいて明らかな抗菌効果を認めた。試験2：A，B，Dの3薬剤共に50μg/ml以上でH37Rvに対し抗菌効果を認めた。試験3：溶媒はTHFが細胞の生存率、増殖率共に影響がなかった。細胞内の菌に対する効果は培地中の菌に対するそれと比べて若干差はあるが、AがH37Rvには効果を示した。

【考察】今回検討した4薬剤のうちA，B，Dの3薬剤は3菌株に対してPZAと比較してかなり高い抗菌効果を認めたことより、現在これら3薬剤に絞り、ヒトとマウスの株化マクロファージを用いたin vitroでのアッセイ系で更に検討中である。

143

多剤耐性肺結核に対するニューキノロン薬の検討

○多田敦彦，高橋秀治，坂口　基，河田典子，柴山卓夫，木村五郎，吉永泰彦，竹内　誠，岡田千春，三島康男，宗田　良，高橋　清（国立療養所南岡山病院，内科）

【目的】多剤耐性肺結核に対するニューキノロン薬の有用性を検討するために，多剤耐性肺結核患者におけるニューキノロン薬の薬剤感受性試験結果と治療経過をretrospectiveに検討した．

【対象と方法】平成元年1月から平成12年12月までに国立療養所南岡山病院においてINH 0.1μg/mℓとRFP 50μg/mℓの両者に完全耐性である多剤耐性結核菌株が新規に検出された肺結核患者は46例であった．男性33例，女性13例，平均年齢60.6歳(32～87歳)，初回治療例6例，再発例20例，持続排菌例20例であった．ニューキノロン薬前治療は，なし29例，あり12例，不明5例であった．平成6年までの24例ではOFLX，平成7年以降の22例ではLVFXの薬剤感受性試験を施行した．治療経過は診断直後に転院した1例を除いた45例で検討した．

【結果】薬剤感受性試験では，OFLX 2.5μg/mℓあるいはLVFX 1.25μg/mℓにおいて菌の発育が認められたものは，初回治療例6例中0例，再発例20例中2例(10%)，持続排菌例20例中7例(35%)，ニューキノロン薬前治療なし29例中2例(7%)，あり12例中5例(42%)，不明5例中2例(40%)であった．OFLXあるいはLVFXによるニューキノロン薬治療は45例中34例で行われたが，32例はニューキノロン薬感受性でありそのうち28例に排菌停止が認められたが4例では排菌は持続した．ニューキノロン薬への耐性化は3.3月，3.9月，7.0月，14.7月で認められた．ニューキノロン薬耐性の2例では排菌停止は得られなかった．ニューキノロン薬を用いられなかった11例中7例はニューキノロン薬耐性であったが2例が排菌停止した．4例はニューキノロン薬感受性であったが他剤にて排菌停止が得られた．検討症例45例中34例(76%)が排菌停止したが，そのうち8例に再排菌が認められた．14例(31%)が死亡し11例が結核死であった．50%生存期間は90.8月であった．

【結論】多剤耐性肺結核に対してはOFLX，LVFXなどのニューキノロン薬は有用であると考えられた．

144

結核患者が確実に服薬を続けるためにＤＯＴを導入して

国立三重中央病院　西７階病棟看護師
○杉山清香、佐久本味木子、伊藤千秋、吉永さち子
鏡由紀子、桑名清子
国立三重中央病院　呼吸器科医師
井端英憲

【目的】結核治療は長期間を要することが多く、何種類もの抗結核薬の服用を余儀なくされるが、入院隔離のストレスや副作用への不安から自己中断する患者もいた。その事が、多剤耐性の原因となる為、規則正しい服薬への働きかけとして直接監視下療法（ＤＯＴ）の導入を試みた。
【対象】入院中の歩行可能な肺結核患者２４名
【方法】患者に「結核について」の講義をし、ＤＯＴ導入について説明後に開始した。服薬は食堂で指定時間に集合してもらい看護師の立ち会いのもと実施し内服状況をチェックした。ＤＯＴ導入に対する意識の変化を、導入前後で比較検討するためアンケート調査を施行し、その結果を入院期間、内服状況のチェック結果と合わせ分析して、ＤＯＴ導入の効果を判定した。
【結果・考察】前後のアンケートを解析すると、「自分が信用されていない様でいい気がしない」が減少し、「自分は大切にされている」「治療の効果が期待できる」が増加した。さらに内服状況チェックからは、「食堂へ時間通りに来た」「自発的に来た」が週を追う毎に増加した。これらのことから、ＤＯＴに対する抵抗感が減少し、導入後確実に患者に受け入れられ定着したと判断した。医師からの講義や薬剤師による服薬指導、服薬時毎の看護師の確認という一連の関わりが規則正しい服薬への意識を高めた。さらに集団で服薬を実施することにより、患者間に相互作用が生じたことが効果を上げたと考えられる。
【結論】ＤＯＴ導入により、看護師が服薬時に全員と関わりを持つことができ、また患者間の相互作用で服薬に対する意識が高まり確実に服薬できるようになった。
Ｅ－mail：http://www.hosp.go.jp/~nmch

145

治療歴と薬剤耐性パターンに基づいた治療法式の検討

○高嶋哲也、韓 由紀、松本智成、永井宗之、團野　桂
露口泉夫（大阪府立羽曳野病院）

【目的】薬剤耐性率が高い既治療例に対しては、薬剤感受性試験の結果が判明するまでの暫定的治療法式を提案する必要がある。そこで、治療歴ならびに地域の薬剤耐性パターンに基づいた再治療法式を検討した。
【対象と方法】2001年の菌陽性肺結核患者445例中、１ヶ月以上の抗結核化学療法歴がある85例を対象に、治療歴と前回の薬剤感受性成績および治療成績を調査した。INH、RFP、SMおよびEBの薬剤感受性試験は小川比率法を、PZAは「極東　結核菌感受性PZA液体培地」を用いた。
【結果】１）INHとRFPの薬剤耐性パターンは、INH耐性はINH単独耐性８例とINH・SM耐性２例の10例（11.8％）であった。RFP耐性はRFP単独耐性１例、RFP・EB耐性１例およびRFP・SM耐性１例の３例（3.5％）であった。INH・RFP両剤耐性（MDR）は14例（16.5％）で、他の薬剤耐性率はEB；64.3％、PZA；46.2％、SM；42.9％、LVFX；36.4％、TH；30.8％、KM；30.8％、PAS；15.4％、EVM；7.7％、CS；0％の順であった。PZA耐性６例は全てMDRであった。２）再発までの平均期間は、INH・RFP両剤感性 23.1年、INH耐性24.4年、RFP耐性 2.3年、MDR 2.9年であった。３）再発までの平均治療回数は、INH・RFP両剤感性1.2回、INH耐性1.3回、RFP耐性1.0回、MDR 2.3回であった。4）前回の治療成績別にみた再発時の薬剤耐性は、治癒15例は前回もMDRが３例、INH耐性１例、RFP耐性１例、耐性なし10例であった。完了27例はMDR １例、INH耐性６例、耐性なし20例であった。治療中断・脱落12例は不規則治療を繰り返した１例がMDR、残り11例は全剤感受性であった。治療失敗14例はMDR ９例、INH耐性３例、RFP耐性１例、耐性なし１例であった。
【まとめ】今回の検討から、治療歴２回以上、短期間での再発ならびに前回治療失敗はMDRのリスクが高いことが判明した。薬剤耐性パターンからは、MDR以外の耐性例にはINH、RFP、PZA、EBの４剤治療は有効である。しかし、MDRが懸念される場合は、EVM、PZAおよびLVFXの３剤にTH、CSあるいはPASからの２～３剤を追加した暫定的治療法式が推奨される。

146

一定温度RNA増幅法の結核菌薬剤感受性試験への応用

○高倉俊二（京都大学医学研究科臨床病態検査学）土屋滋夫・保川　清（東ソー(株)科学計測事業部）一山　智（京都大学医学研究科臨床病態検査学）

【背景】我々は、標的核酸と相補結合することにより蛍光増感を与える「発蛍光プローブ」存在下、一定温度(44℃)で核酸増幅反応(TRC反応)を行うことによる迅速・高感度な定量的核酸増幅測定法(TRC法)の開発を進めている。今回、結核菌群特異的蛋白質***Pab***遺伝子mRNAの測定試薬を開発し、結核菌薬剤感受性試験への応用を検討した。

【方法】1)7H9培地で培養したBCG菌由来株を10^4cfu/mLとなるように希釈し、一種類の抗結核薬存在下および非存在下で培養した。抗結核薬の濃度はrifampicin(RFP) 40μg/mL、isoniazide(INH) 1μg/mL、ethambutol(EB) 2.5μg/mL、streptomycin(SM) 10μg/mLとした。培養開始から0，6，24，48，72，144時間後に培養液を1mLずつ分取し、核酸抽出を行った。***Pab***遺伝子mRNAの測定試薬を用い、TRC法にて抽出物中の***Pab*** mRNAのコピー数を定量測定した。2)耐性株を含む結核菌患者分離株をMGITで培養し、陽性2日後に各抗結核薬入り、および薬剤なしの培地に添加して培養した。48時間後に培養液1mLから核酸抽出を行い、同様にTRC法にて***Pab*** mRNAのコピー数を測定した。

【結果】1)BCG菌の***Pab*** mRNAのコピー数は、RFP，SM存在下で培養した場合は6時間で、INH，EB存在下では24時間で、薬剤非含有コントロールの10～20%に減少し、さらに144時間後まで低値のまま推移した。2)患者分離株の***Pab*** mRNAのコピー数減少は、MGITおよび小川培地を用いた感受性検査結果とよい相関が見られ、現在、評価継続中である。

【結論】TRC法による薬剤感受性試験への応用の可能性を示した。BCG菌での薬剤間での***Pab*** mRNA減少時間の差は、薬剤の作用機構の違いを示していると推察された。本法では試験開始2日後に判定が可能となり、迅速な薬剤感受性検査として臨床への応用が期待される。

147

当院におけるLST陽性結核患者の特徴

○矢野修一・小林賀奈子・加藤和宏
斉藤慎爾・*宍戸真司
（国療松江病院呼吸器科、*結核予防会結核研究所）

［目的］副作用が発生した当院結核治療患者のうち、リンパ球刺激試験（以下、LST）施行し陽性であった患者についてその特徴を検討した。

［方法］1999年1月から2002年7月までに当院で抗結核薬投与中に副作用が発生し、その際施行されたLSTが陽性であった患者11名を対象とし、その特徴およびLST陰性者31名との比較を行った。LSTの測定には大塚アッセイ研究所のDLSTを用い、SI%180%以上をLST陽性と判定した。結果はmean±SDで表し、二群間の比較は対応のないt検定で行った。肝炎の既往やHCV抗体およびHBs抗原陽性者は除外した。

［結果］1999年1月から2002年7月までに当院で結核治療された患者が398名あり、抗結核薬投与により副作用が発生した患者が102名あった。副作用のため治療中断にまで至った患者が75名あり、このうち原因薬剤決定のためLSTが施行された患者が42名あった。LST施行患者42名のうちLST陽性患者が11名あり、LST陽性率は26.2%であった。LST陽性患者における原因薬剤はINH7例、RFP3例、EB1例であった。副作用発生までの期間は13日から130日まで（58.2±41.4日）であり、薬剤中止の主原因となった副作用は肝機能障害が6例、湿疹が3例、その他が3例であった。LSTのSI%は223.5±403%でLST陽性時のWBCは4870±1500でリンパ球は22.9±12.8%、好酸球は7.7±5.5%であった。治療中断から治療量投与までの期間は50.5±50.6日であった。治療前の肝機能障害やリンパ球および好酸球の増加は認めなかった。またLST陰性者と比較して上記の検査結果において明らかな差は認めなかった。

［考案］抗結核薬を中止するような副作用が発生した場合のLST陽性率は低く原因薬剤決定にはLSTだけでは不十分であると思われる。また治療前の検査データから副作用を予測することは困難であった。［結論］抗結核薬を中止するような副作用が発生した場合のLST陽性率は高くなく原因薬剤決定にはLSTだけでは不十分であると思われる。

yano@matsue.hosp.go.jp

148

当院の抗結核薬投与における肝機能障害の検討

○小林賀奈子・矢野修一・斉藤慎爾・加藤和宏
（国療松江病院呼吸器科）

［目的］当院で化学療法を施行した入院結核患者における肝機能障害について検討し今後の対策を考える。
［方法］1999年1月～2002年7月までに入院し初回治療された結核患者のうち 抗結核薬による副作用を調査し、特に肝機能障害の出現した45名における出現時期、対処法について検討した。
［結果］1999年1月～2002年 7月までの当院結核入院患者348名のうち何らかの副作用が出現した患者は95名であった。最も多かった副作用は肝機能障害で45名、次いで発熱の29名、湿疹が5名であった。肝機能障害を認めた患者45名の平均年齢は59±20歳（23～88歳、男性30名、女性15名）であった。治療はHREZが34名、HREが11名だった。肝機能障害の発現時期は治療開始後、平均24.5±17.3日であった。化療開始前のGOT、GPTは正常範囲であった。化療の中断、変更を必要とした患者は45名中33名だった。33名のうち治療薬の一時中止やPZAの中止のみで軽快し、化療再開した患者が7名みられた(21%)。減感作療法を施行した患者は18名あった。このうち結核病学会治療委員会の試案に沿ってINH・RFPのうち原因と考えられた1剤を減感作した患者が7名(21%)あり、INH・RFP同時に減感作を行った患者は5名(15%)、EBの減感作のみを行った患者が1名、減感作に加えてステロイドを使用した患者が5名(15%)だった。減感作することなく他の薬剤へ変更した患者が5名(15%)あった。それぞれ治療失敗例はなかった。
［考案］抗結核薬の副作用出現後の化療の再開において、結核病学会治療委員会の試案通りの減感作、INH・RFP同時減感作、薬剤の変更のどれでも治療失敗例はなかった。減感作で治療不可の場合のステロイドの併用は有効であったが再発率については今後も観察が必要であると思われる。
［結論］対処法よって治療成績は変わらなかった。減感作療法は有効であり、またステロイドの併用も一つの方法であると考えられた。

149

肺外結核の臨床的検討　－とくに診断面に関して－

○村田研吾・石井晴之・藤田　明（東京都立府中病院呼吸器科）

〔目的〕近年，肺外結核は診察機会の減少に伴い，その診断が困難になってきたと言われている．胸部X線上の異常を認めない場合，とくに診断の遅れも懸念される．今回はとくに診断面に関して当院の肺外結核症例について検討を行った．
〔対象と方法〕1996年12月～2002年8月の期間中に当院または紹介元で細菌学的，あるいは病理学的，臨床的所見，経過に基づき結核と診断され，該当臓器病変を認めた症例を対象とした．粟粒結核では胸部X線上粟粒影を呈するが臨床的に複数臓器病変が確認されていない例，結核性胸膜炎は除外し，診療記録が追跡可能であった41例をretrospectiveに検討した．なお，HIV感染結核については，肺外結核合併例が多く，臨床像も特異であることが知られているため，今回の検討から除外した．
〔結果〕対象症例41名中，男性14名，女性27名であり，平均年齢は50歳（24～91歳）であった．罹患臓器別ではリンパ節19例，腹膜炎5例，髄膜炎5例，腸結核4例，骨関節結核4例，子宮結核3例，筋膿瘍3例，脳結核腫2例，陰嚢・副睾丸結核2例，皮膚結核2例，上咽頭鼻腔結核1例，膀胱結核1例，結核性中耳炎1例であった（重複あり）．臓器病変の数は，1カ所17例，2カ所18例，3カ所5例，4カ所2例であった．胸部X線所見では，粟粒影5例，それ以外の活動性肺病変（学会分類I～III型）が10例，不活動性肺病変（同IV型）が3例，肺野には病変を指摘できないもの（同V型，胸膜病変他）が21例であった．最初に医療機関を受診してから治療開始に至るまでの日数は平均で85日（1日～2年8ヶ月）であった．
〔まとめ〕肺以外の臓器病変の側からみると，肺結核合併例や粟粒影を呈する肺外結核症例はむしろ少なかった．また，肺外結核ではdoctor's delayによる診断の遅れが平均約3ヶ月と長く，悪性腫瘍などを意識して検査はされたものの，早い時点では結核菌検査が実施されていない例も少なくなかった．

150

当科で経験した粟粒結核の臨床的検討

○玉置伸二・福岡篤彦・竹中英昭・吉川雅則・木村弘（奈良県立医科大学第二内科）岡村英生・塚口勝彦・田村猛夏（国立療養所西奈良病院内科）

【目的】近年高齢者を中心に基礎疾患や合併症を伴う粟粒結核を多く経験する。今回当科にて経験した粟粒結核について、その臨床的特徴を明らかにするために検討を行った。

【対象と方法】1994年から2002年までに当科で粟粒結核と診断された17例（男性8例、女性9例）について検討した。

【結果】平均年齢は53.1±20.8歳で、同時期に経験した活動性肺結核220例の平均年齢56.1±19.9歳と有意差を認めなかった。基礎疾患を有する症例は13例（76%）で、4例に陳旧性肺結核を認め、他に膠原病3例、糖尿病2例、心疾患4例、消化器疾患4例などの合併を認めた。ステロイド全身投与中の症例は3例であった。初診より診断までに要した日数は53.4±30.0日で、14例に発熱を認め、解熱までに28.8±17.6日を要した。診断法としては、喀痰塗抹陽性が10例（59%）と最も多く、喀痰PCR陽性3例、胃液塗抹陽性3例、関節穿刺液塗抹陽性2例、尿塗抹陽性1例で、骨髄生検で3例に結核性病変を認めた。気管支鏡は7例に施行され、3例に生検で結核性病変を認め、2例で擦過診にて抗酸菌陽性であった。胸部レントゲンでは全例にびまん性粟粒影を認めたが、2例で入院時無所見であった。肺以外の罹患臓器としては腎臓2例、胸膜3例、脊椎4例、膝関節1例、大腿骨1例、中枢神経1例などで、脾臓や中耳、頚部リンパ節に病変を伴う症例も認めた。予後としては軽快11例、入院中3例で、死亡例を3例認め、いずれも高齢者であった。ARDSを合併し、呼吸不全の進行により死亡した1剖検例を経験したが、肺内および多臓器に多彩な病変を認めた。

【考案】当科で経験した粟粒結核は、合併症を有する例が多く、ステロイド投与中の症例も多く認めた。また多彩な病変を呈し、高齢者に死亡例を認めた。粟粒結核は当初呼吸器症状を認めず、高齢者の不明熱として扱われる症例もあり、早期診断、早期治療が必要である。

151

当院における高齢者の粟粒結核症17例の臨床的検討

○大西隆行・波平浩吉
（国立療養所高松病院呼吸器科）

【目的】高齢者（65歳以上）の粟粒結核症17例について臨床的検討を行った。

【対象と方法】対象は1997年1月から2002年8月までに当院に入院した結核患者のうち粟粒結核症と診断された19例のうち、65歳以上の高齢者17例について、基礎疾患、症状、診断方法、画像所見、治療、予後などを検討した。

【結果】男性10例。女性7例。年齢は68歳から103歳(平均80.5歳)。うち80歳以上が10人(59%)。基礎疾患を持つ症例が15例で、うち糖尿病3例，脳梗塞2例，胃潰瘍2例，悪性リンパ腫2例，慢性腎不全2例，慢性関節リウマチ1例等であった。またステロイド内服中は2例だった。主要症状は、体重減少を17例全例に認め、発熱15例、全身倦怠感10例、咳嗽4例などであった。診断方法は、喀痰塗抹陽性6例／17例，PCR陽性11例／17例、TBLB 4例／7例、骨髄穿刺5例／11例、肝生検1例／1例等であった。画像所見では、初診時の胸部CT上、粒状影は17例全例，結節影は4例(24%)，浸潤影は4例(24%)に認めた。初診から診断確定までの期間は1日～68日(平均24.6日)。初期治療は3例でHREZ，1例でHRSZ，10例でHRE，1例でHRS，1例でREK，1例でHSが使用された。治療として6例にステロイドを併用。経過中、副作用，内服困難等で治療を中断，変更した症例が10例あった。転帰は、10例が改善、7例が死亡し、死亡率は41％だった。7例のうち5例（71%）が80歳以上であった。

【結語】近年、粟粒結核症における高齢者の占める割合が増加しつつあるが、当院においては19例中17例が65歳以上の高齢者が占めた。これら高齢者の粟粒結核症患者のほとんどが基礎疾患を有し、症状としては体重減少，発熱が特徴的だった。画像所見はびまん性の粒状影以外に多彩な所見を呈した。診断方法では喀痰のPCR，骨髄穿刺，TBLB等が有用であった。転帰は死亡率41％と予後不良であった。

152

当センターで経験された粟粒結核56例の臨床的検討

○高崎　仁・吉澤篤人・豊田恵美子・小林信之・工藤宏一郎（国立国際医療センター呼吸器科）

【目的】当センターで経験された粟粒結核患者の背景と検査結果を検討した。また、患者の転帰・予後と肺癌診療で頻用されているECOGのPerformance Status（PS）との関係についても検討した。

【対象】1993年12月から2001年12月までの8年1ヶ月間に当センターで粟粒結核と診断された56例を対象として、カルテ調査をおこなった。

【結果】平均年齢は56.2歳（19～87歳）、男女比は1.4：1.0で外国籍は3例（インド、韓国、米国）であった。基礎疾患の内訳は、糖尿病13例（23.2%）、慢性肝炎6例（10.7%）、悪性腫瘍4例（7.1%）、HIV感染者3例（5.3%）、ステロイド常用者3例（5.3%）などであった。全例に発熱、全身倦怠感、体重減少などの臨床症状が認められた。入院時の検査所見では、低alb血症（50.9%）と低Na血症（50.0%）が高頻度に認められた。AST、ALTが正常上限の2倍以上を示した例は各々24.0%で、36.0%が両者のいずれかが高値であった。一方、γGTP・ALPが各々単独で正常上限の2倍以上高値を示した例は42.2%、38.7%あり、トランスアミラーゼが上昇した例よりもむしろ頻度が高かった。死亡例は6例（死亡率10.8%）で4例（66.7%）が女性であった。また、5例（83.3%）は入院時のPSが4であった。結核治療開始後、なんらかの理由により自宅療養が困難で他の療養型医療施設に転院となったのは9例（16.0%）であった。このうち5例（55.5%）の入院時のPSは4であった。

【結論】粟粒結核患者の半数に低alb血症・低Na血症が認められた。またトランスアミナーゼ以外の肝胆道系酵素の上昇も高頻度に認められた。粟粒結核の予後不良因子は男性、意識障害、不十分な治療などとされているが、当センターで死亡ないし転院となった症例に性差はなく、入院時のPSが4の症例が多かった。肺癌の予後因子として重要なPSは粟粒結核患者の予後と転帰の予測においても重要な因子であると考えられた。

153

抗結核療法5ヶ月後にHAARTを開始したところ免疫再構築により著しい症状増悪を認めたHIV合併結核性心外膜炎の一症例

○小河原光正（国立療養所近畿中央病院呼吸器科）鈴木克洋（国立療養所近畿中央病院臨床研究センター）坂谷光則（国立療養所近畿中央病院内科）

HAARTの導入により，HIV感染者での日和見感染症は減少し，予後も改善された．しかし，HAARTの結果，CD4陽性リンパ球が増加することによって炎症反応が増強されて一時改善したあるいは治癒したと思われた日和見感染症が増悪・再燃する現象が免疫再構築として知られている．今回，結核合併HIVにおけるHAART開始後の免疫再構築により生命を脅かす症状増悪を来し治療に難渋した症例を経験したので報告する．

症例は，48才男性．2000年の夏頃から徐々に体重減少が出現し，2001年3月頃より発熱，動悸も出現したため救急病院を受診し入院．胸部レントゲン上，心拡大を認め，心嚢液のPCRにてM.tuberculosis陽性と判明し，結核性心外膜炎と診断された．INH，RFPの2剤で治療開始．胃カメラで食道カンジダ症を認め，リンパ球数が少ない（CD4 102/μl）ため，HIV抗体検査を勧められ，陽性と判明．結核性心外膜炎の治療の目的で当院に転入院となり，INH，RFP，SMの3剤で治療．徐々に解熱し，心嚢液も少量となった．肺結核は認めず，喀痰塗抹/培養はすべて陰性．SMは3ヶ月で終了しEBに変更した．

抗結核療法開始6ヶ月目に入り，HAART（d4T+3TC+EFV）を開始したところ（開始前CD4 54/μl），8日後から高熱が出現し持続，顔面に皮疹が出現したためHAARTを中止した．心拡大も出現し，両側胸水，顔面浮腫，呼吸困難，動悸等心不全症状も出現し，全身状態悪化．LVFX，ジゴキシンを追加．CD4増加（176/μl）を確認したため，ステロイドを投与し，症状は軽快し消失した．11ヶ月目に入り，HAARTを再チャレンジしたところ，特に大きな副作用もなく継続可能であった．CD4は130/μl前後，HIV-1 RNA量は50copy/ml未満となり，16ヶ月目に退院となった．

結核合併HIV/AIDS症例でのHAARTの開始時期，方法について明らかにする必要があると考えられた．

結核 第78巻 第3号 2003年3月

154

結核性胸膜炎に対する局麻下胸腔鏡検査の経験

○川上健司（国立療養所川棚病院呼吸器科）

【目的と方法】結核性胸膜炎の診断は一般的に胸水試験穿刺や経皮的胸膜生検で行われる。しかし、十分な確定診断を得られない場合、やむを得ず治療的診断になってしまう現状がある。当科では胸腔ドレーン挿入の適応のある症例に対して、胸水試験穿刺を施行した後、積極的に可及的速やかに局麻下胸腔鏡を施行している。今回は局麻下胸腔鏡を施行した結核性胸膜炎7例について報告する。

【結果】胸膜の胸腔鏡所見としては、多発小結節を認めたものが6例、び漫性の胸膜肥厚を認めたものが1例であった。確定診断は胸腔鏡下胸膜生検による病理診断であり、結核に特徴的な病理所見が得られた。胸水培養検査、胸水Tb-PCR検査、胸膜Tb-PCR検査、胸膜培養を施行した結果結核菌の存在を4例で証明できた。抗結核薬の投与で全症例が軽快した。局麻下胸腔鏡は結核性胸膜炎の比較的迅速な確定診断に有用であった。

155

結核性胸膜炎における局所麻酔下胸腔鏡の検討

○小川雅弘・森　智弘・加藤景介（半田市立半田病院内科）

【目的】結核性胸膜炎の診断において結核菌が検出されることは少なく、確定診断に苦慮することも多い。近年胸膜炎の診断において、局所麻酔下胸腔鏡の有用性が報告されている。今回我々は、結核性胸膜炎において、局所麻酔下胸腔鏡を施行し、その有用性を検討した。

【対象と方法】1999.4月より2002.10月までの当院にて胸水貯留例に対し、診断目的に施行された32例の内、組織学的、臨床的に結核性胸膜炎と診断した9例（年齢17～95歳。男性6例、女性3例）を対象とした。

滅菌消毒した胆道ファイバー、気管支ファイバー、細経胸腔ビデオスコープ（LTF240）を使用した。仰臥位もしくは患側を上にした側臥位にて、局所麻酔下にてトロッカー（LTF240では専用ポート）を挿入、胸水排液後、気胸の状態として胸腔内を観察、直視下にて鉗子にて胸膜生検を施行した。検査に伴う重大な合併症は経験しなかった。結核性胸膜炎と診断した9例において胸腔鏡での肉眼的所見、胸膜生検での組織所見を検討した。

【結果】胸腔鏡の肉眼的所見では、5例で結核性胸膜炎に典型的な、びまん性の白色の小隆起病変の所見が得られた。4例は非特異的の胸膜炎と思われた。癌性胸膜炎を思わせる不整な隆起病変を呈したものはなかった。胸膜生検での組織所見では、巨細胞、壊死を伴う類上皮肉芽腫の所見が得られたもの7例、巨細胞、壊死はみられないものの類上皮肉芽腫の所見が得られたもの1例で、9例中8例で結核性胸膜炎の組織所見が得られた。しかし1例では、肉眼的所見で結核性胸膜炎に典型的な、びまん性の白色の小隆起病変の所見が得られたものの胸膜生検での採取が不十分であり結核性胸膜炎の組織所見が得られず、臨床的に結核性胸膜炎と診断した。

【結論】局所麻酔下胸腔鏡は侵襲も少なく、病変部を確認し胸膜生検ができるため、結核性胸膜炎の診断においても有用性が高いと思われた。

156

興味ある経過を示した頸部リンパ節結核(LN-TB)の6例

柏木秀雄 (済生会明和病院内科)

〔目的〕頸部LN-TBの病態と治療経過を解析した。
〔対象〕肺結核+LN-TBで入院した6例(男5、女1)。21～31才、3例。50才以上3例。
〔結果〕(1)症例の経過。
No.1、31才、男。bⅡ、Ⅲ3、粟粒結核、胸壁寒性膿瘍、腋窩LN-TB(+)。両頸部LN-TB、9年間持続。排膿、治癒(1年)。
2、28才、男。1Ⅲ1、気管支、縦隔LN-TB(+)。右頸部LB-TB切除。左腫脹、治癒(6月)。
3、26才、男。bⅡ2、腸TB(+)左頸部LN-TB、穿刺排膿、治癒(3月)。
4、74才、男。1Ⅲ1、傍気管、縦隔LN-TB(+)、左頸部LN-TB(+)、左頸部LN-TB切除後再発、他部腫脹、いずれも自潰。治癒。(7月)
5、68才、女。bⅢ2。両頸部LN-TB腫脹、自潰排膿、軽快(8月)。
6、50才、男。bⅢ3。右頸部LN-TB腫脹、自潰、排膿。治癒(10月)。
(2)菌 膿塗抹(+)4例、PPD-ST弱陽性2例、末梢血リンパ球< 1000 1例、LST CD4 < 400 3例 CD4/CD8 < 1.2 3例。
〔結論〕2例は患側を切除したが他部LNが腫脹した。1例は腫脹のみで5例は自潰、排膿によりいずれも治癒した。5例は化学療法中に顕性化した。

157

当院における喉頭結核の臨床的検討

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

【目的】有効な抗結核薬の出現以降、結核患者数は減少し、喉頭結核は、比較的稀な疾患である。喉頭結核は、大量の排菌をみることが多いが、肺野病変が比較的軽微なことが多いこともあり看過され易い。今回、我々は最近5年間に経験した喉頭結核について臨床的検討を行った。
【方法】1997年11月より2002年10月までの5年間、当院にて治療した結核症例のうち喉頭結核を認めた8症例について臨床的検討を行った。
【結果】喉頭結核と診断した8症例は、初発症状は、嗄声6例、咳嗽1例、発熱1例で、経過中、全例が嗄声を自覚していた。また、全例が喀痰塗抹培養検査陽性で、ガフキー3号以上の大量排菌者であった。胸部エックス線写真において、日本結核病学会病型分類による、Ⅰ型、Ⅱ型の有空洞例が6例、広がり3が4例と、進行例が多く認められた。気管支結核合併例は2例で、粟粒結核に合併した例は1例であった。
【考察・結論】本症は、排菌率が高く、感染源となりうることが多いにもかかわらず、肺野病変が比較的軽微なことが多い。加療中に狭窄変形をきたして呼吸困難等を生じたりすることもある。治療に抵抗性の嗄声や咳嗽を認める場合、本症を念頭に置き、診断確定のために、積極的な内視鏡的観察、生検が望ましいと考えられた。

158

当院で経験した中枢神経結核の6例

○田尾義昭・原田大志・宮崎正之・二宮清・
岩永知秋・原信之（国立療養所福岡東病院）

[目的]　今回われわれは、比較的稀な中枢神経結核症例について臨床的検討をしたので報告する。
[対象と方法]　1990 年から 2002 年 9 月までに当院結核病棟に中枢神経結核で入院した 6 例について臨床像、背景因子、病態、予後などについて検討した。
[結果]　対象6例は、男性 3 例女性 3 例で、平均年齢は 50.3±22.3（22 歳～81 歳）であった。検討期間中に粟粒結核症例は 21 例あった。中枢神経結核はすべて粟粒結核症例であった。脳結核腫は 3 例、結核性髄膜炎は2例、脳結核腫+結核性髄膜炎は1例であった。結核治療歴は 1 例に認められた。喀痰検査成績は、塗沫陽性 1 例、塗沫陰性培養陽性 3 例、塗沫培養陰性 2 例であった。背景因子はステロイド治療、子宮筋腫全摘術後、尿管結石破砕術後、仕事後に司法試験勉強で睡眠をあまりとっていなかったなどがあった。合併した肺外結核は、尿路結核2例、脊椎カリエス2例、皮下結核性膿瘍1例であった。結核菌の感受性は SM 耐性 1 例を除き、すべて感受性であった。発見の遅れは約1か月から 6 か月であた。脳結核腫3例中 2 例は Paradoxical expansion をきたしたが髄膜移行性のよい治療薬の追加投与で改善した。予後は、水頭症を併発した髄膜炎1例がねたきり状態となり、脳結核腫の1例は構音障害が残存している。
[考察・結論]　中枢神経結核を合併した粟粒結核は予後不良といわれている。6 症例中 2 例が後遺症を来した。脳結核腫は Paradoxical expansion をきたした症例があった。さらに中枢性結核を来したすべてが粟粒結核であった事より、中枢性結核を来さなかった同期間の粟粒結核症例との比較を行う予定である。

159

岡山県における*M.kansasii*症の現状

○三村公洋・吉田耕一郎・宮下修行・小橋吉博・二木芳人・松島敏春（川崎医科大学呼吸器内科）

以前は関東地区に限局するとされていた*M.kansasii*感染症であるが、岡山県でも1976年に第一例目が水島工業地帯で発見されて以来、二度の調査が行われており、同地域を中心とした同心円状の患者数の分布と増加、周辺地域への広がりを指摘されている。この度、1994年から2000年の間での7年間で岡山県内における*M.kansasii*感染症の発生状況に関して、県内の主要な医療施設32病院に対してアンケート調査を行い、症例数の推移と発生地域の分布と広がりについて検討した。岡山県における*M.kansasii*感染症は、この7年間で新たに110症例発見されており、これまでの調査と同様にやはり水島工業地帯を中心とした同心円状の分布をなしていた。これは本症が単に人口の多い地域に集中しているのではなく、発生に特別な地域性があり、今なお水島工業地帯で多発している事を示している。また以前の調査と同様に県最北部のこれまで未発生地域であった所では、今回の調査でも新患者は発見されていない。患者総数は1976年以後増加しているが、年次別に見ると1995年までは増加傾向であった年間の新患者数は、1995年をピークに増加傾向は認めていない。岡山県内でも1976年以後、増加している*M.kansasii*感染症であるが、その感染経路については未だ明らかとされていない。関東地区を中心とした都市部に限局するといった地域限局性や疫学も明らかではなくなりつつあり、土壌や水といった環境からの菌の分離や、臨床検体から分離された菌株についての共通点などについて、分子生物学的な検査も行いながら、更なる調査と検討が必要であると考える。

160

当センターの*M.Kansasii*症例の検討

○柳沢　勉・杉田　裕・松島秀和・生方幹夫・金沢　實・黒沢知徳（埼玉県立循環器・呼吸器病センター）

【はじめに】*M.kansasii*症は1970年以前は東京およびその周辺地域に限られていたがその後徐々に全国に広がっている。今回我々は埼玉県北部に位置する当センターの*M.kansasii*症の実態を把握すべく調査したので報告する。

【目的および対象】過去2年間に入院した*M.kansasii*症の患者を対象に性別、年齢、発見動機、症状、基礎疾患、既往歴、粉塵暴露、X線所見、検査成績、薬剤感受性、経過、転帰等を調査した。

【結果】全体で18人で男15人、女3人と男が83%を占めた。平均年齢は62歳で、30歳代2人、50歳代6人、60歳代4人、70歳代5人、80歳代1人と若年者が少なかった。発見動機は有症状が17人(94%)で自覚症状の内訳は咳嗽7人、咳痰4人、血痰2人、発熱1人、痰2人。また家族検診が1人だった。一次感染型9人、二次感染型は陳旧性肺結核が4人、肺気腫が3人、気管支拡張症が1人だった。その他の基礎疾患及び合併症は胃癌術後1人、胃潰瘍1人、糖尿病1人、肺癌2人だった。粉塵の暴露歴は無かった。画像所見では空洞形成が17人、非空洞型は1人だった。入院時の排菌は何れも塗抹陽性で、細菌学的、画像的、症状的にATSの基準を満たした。治療はHRE8人、HREZ5人、SHR1人、SHRZ2人、SH1人、無治療1人。菌の同定ができ次第退院している場合も多く入院期間は6から135日で平均47日だった。菌の陰性化は調べられた10人の平均2.5ヶ月で、いずれも再燃は認められていない。転帰は治癒14人、死亡4人で死亡の内訳は肺癌によるもの23人、全身衰弱2人であった。耐性検査では検査した15人中INH1で感受性12人、不完全耐性3人、RFP50はすべて感受性、EB2.5で感受性9人、不完全耐性6人、SM20で感受性9人、不完全耐性6人だった。また治療には使用していないがKM25でいずれも耐性を示した。

【まとめ】当センターの*M.Kansasii*症例は、他の報告と同様男性に多かったが、年齢的には50歳代から70歳代の高齢者が多かった。画像的には殆ど空洞形成型だった。耐性検査ではRFPに対していずれも感受性だった。合併症等による死亡例以外では治療は結核と同様な治療で行われ順調に菌は陰性化し治癒していた。

161

当院における肺 *M. kansasii* 症の臨床的検討

○井上哲郎・加藤晃史・田中栄作・櫻本　稔・前田勇司・馬庭　厚・田口善夫（天理よろづ相談所病院呼吸器内科）

【目的】肺 *M. kansasii*（以下 MK と略す）症は中年男性喫煙者に多いことが知られているが、今回我々は基礎疾患のない 18 歳女性例を経験した。その症例の報告とともに過去 10年間の当院における肺MK症の臨床的検討を行った。

【対象と方法】2001 年までの 10 年間に当院を受診し MK が同定された 49 例のなかで、肺 MK 症として国療共同研究班の診断基準を満たす症例、診断基準は満たさないが臨床的に肺 MK 症と診断し化療を行った症例、あるいは肺組織から MK が同定された症例、合計 32 例を対象とし retrospective に検討した。

【結果】1）性別：男性 26 例、女性 6 例。2）年齢：10 歳台 2 例、30 歳台 1 例、40 歳台 5 例、50 歳台 10 例、60 歳台 4 例、70 歳台 9 例、80 歳台 1 例。3）年次推移：1992 年 1 例、93 年 1 例、94 年 6 例、95 年 2 例、96 年 1 例、98 年 4 例、99 年 6 例、2000 年 7 例、01 年 4 例。4）喫煙歴：あり 20 例。5）排菌：塗抹陽性 17 例、培養陽性 32 例。*M.avium* complex が同時に 4 例に認められた。6）検出された検体：喀痰 22 例、気管支洗浄液 4 例、外科的切除による肺組織 4 例、剖検 1 例。7）発見動機：無症状 18 例、有症状 14 例。8）自覚症状：咳嗽 12 例、喀痰 8 例、発熱 6 例。9）全身性基礎疾患：糖尿病 3 例、悪性腫瘍 3 例、胃切後 3 例、なし 20 例。10）肺の基礎疾患：結核 7 例、その他 6 例、なし 19 例。11）画像：有空洞 14 例、肺結核と鑑別困難 24 例、肺癌と鑑別困難な結節影 4 例、肺炎型 4 例。12）化療：HRE 24 例、その他 6 例、なし 2 例。予後：他病死を 2 例認めたが、肺 MK 症が死因と考えられる症例はなかった。

【結論】肺 MK 症は当院において増加傾向にあった。MK の検出例のなかには感染症と判断できない症例も認められた。また従来の報告と比べると有空洞例の比率が低かった。肺癌との鑑別が内科的には困難で外科的切除を要した例や、肺炎型の画像を呈する例、若年女性例など、多様化する傾向にあった。

E-mail : tetsuinoue@tenriyorozu-hp.or.jp

162

孤立結節影を呈し興味深い病理所見を示したM.intracellulareの手術例

○小山佳子・高橋秀房（福井総合病院内科）宮下晃一・門脇麻衣子・水野史朗・飴嶋慎吾（福井医科大学第三内科）石崎武志（福井医科大学医学部看護学科）

[目的] 今回私共は，孤立結節影を呈し興味深い病理所見を示したM.intracellulareの手術例を経験したので報告する．
[症例] 症例は52歳男性．12歳で虫垂炎，40歳で糖尿病，腰椎椎間板ヘルニアの既往があった．2001年6月25日左坐骨神経痛にて入院した．入院時検査にてFBS 167，T-chol 220，TG 166，HbA1c 10.7，CEA 7.50，ツベルクリン反応弱陽性であった．胸部X線にて左上肺野に結節影を認め，胸部CTでは左S1+2に直径約2cm大の結節影を認めた．喀痰検査ではTb，MACともに陰性であったが，胃液検査にてM.intracellulareのPCRが陽性だった．肺癌の疑いがあったが，基礎疾患として糖尿病があったためMAC症を疑いCAM，EB，RFPによる治療を開始した．約一年後の胸部CTにて陰影は約2.5cm大に増大し，結節影が空洞陰影に変化していた．肺癌との鑑別が困難であったため，2002年8月19日左上葉切除術を施行した．組織学的に病変部は乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫からなり，Ziehl-Neelsen染色にて乾酪壊死内に小塊状に密集した抗酸菌を認めた．同組織部位のPCR検索からM.intracellulareであると判明した．
[考察] 本症例は孤立結節影で発見され，後に壁の厚い空洞形成を認め，肺癌との鑑別が問題となった．病理所見は乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫であり，抗酸菌感染症に特徴的だった．本症例では乾酪壊死内に抗酸菌の密集像を認めたが，文献上そのような病理像はほとんどみられず，まれな症例であると考えられた．

163

当院で経験した非結核性抗酸菌症稀少菌種（M.szulgai）の3例

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

【目的】今回，稀少菌種であるM.szulgaiによる非結核性抗酸菌症を3例経験したので報告する．
【症例】（症例1）42歳男性．合併症に糖尿病，慢性膵炎，アルコール性肝機能障害がある．全身倦怠感を主訴に来院，胸部レントゲン・CTで著明な肺気腫，左上肺野に空洞を伴う浸潤影と右気胸を認めた．ツ反は陽性，喀痰塗抹検査でGaffky8号，肺結核としてHREを開始後，陰影は改善を認めた．DNA-DNA hybridization（DDH）法による同定検査でM.szulgaiと判明した．化療をCAM，RESに変更した後も順調に陰影は改善した．（症例2）72歳男性．既往に胃潰瘍（胃部分切除），肺癌（右肺切除（詳細不明））がある．咳嗽で紹介医を受診，胸部異常陰影を指摘され，喀痰塗抹検査でGaffky5号，結核菌，M.avium，M.intracellulareそれぞれのPCRは陰性で精査目的で当院へ紹介された．胸部レントゲン・CTで右上肺野に壁の厚い空洞病変，左S4，S5に浸潤陰影を認めた．アスペルギルス沈降抗体陽性で肺アスペルギルス症と診断，itraconazoleの内服を開始した．抗酸菌はDDH法でM.szulgaiと同定されたが，現在同症に対しては化療を行わずに経過観察中である．（症例3）56歳男性．間質性肺炎の経過観察中に右上肺野に浸潤陰影が出現，精査目的で入院となった．喀痰検査で塗抹陰性，結核菌PCR陰性であったが画像所見より肺結核と診断，HREの化療を開始した．化療開始後胸部レントゲン上陰影は著明に改善した．その後，培養検査が陽性となり生化学的性状試験でM.gordonaeと同定された．しかし，DDH法で改めて同定したところM.szulgaiであることが判明した．
【考察】従来のM.szulgai症の報告と同じく，今回経験した3例とも基礎肺疾患を有する二次感染型と思われ，うち2例はRFP，EBを含む化学療法が有効であった．同症は治療反応が良好であり，予後良好と思われるが，今後，長期経過を明らかにする必要がある．

164

Mycobacterium szulgaiによる肺感染症の4例

○落合香織（自治医大大宮医療センター）金子文彦・大谷すみれ・河田兼光・小松彦太郎・石井公道（国立療養所南横浜病院内科）長谷川直樹（慶應義塾大学呼吸器科）

M.szulgaiは1972年にMarksらによって新菌種として分類され(Runyon2型)、本邦においても報告例が散見される。我々はM.szulgaiによる肺感染症4例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。
診断基準として国立療養所非定型抗酸菌症班(肺感染症)を用いた。検体はすべて喀痰でNALC-NaOH法による前処理後、培養をMGIT法および2%小川培地で行った。同定にはDDH法を用いた。M.tuberculosis complexとの混合感染例は全症例で認めなかった。
症例１）58歳男性　肺結核の既往あり・HCV陽性　咳嗽・喀痰を認め当科受診。G2号、M.szulgaiを検出した。H/R/S/E療法(H：耐性なしR：不完全耐性E：耐性なし)を行い軽快、塗沫・培養共に陰性化した。
症例２）83歳女性　肋膜炎の既往あり　1997年10月より咳嗽出現、G2号、M.szulgaiを検出した。H/R/E(H：不完全耐性 R：不完全耐性 E：耐性なし)による加療で排菌陰性化した。
症例３）62歳男性　路上生活者　肺結核の既往あり、検診で両側上葉に異常陰影を指摘された。G2号、M.szulgaiを検出した。H/R/E/CAM療法(H：耐性なし R：完全耐性E：完全耐性)を実施し改善した。
症例４）30歳女性　既往歴なし　1999年4月より微熱、咳嗽を認め近医へ通院するも軽快せず。G2号、M.szulgaiを検出した。R/E/S/CAM療法(H：完全耐性 R：不完全耐性E：不完全耐性)を行い軽快した。
本菌による肺病変は肺に基礎疾患を有する二次感染型が大部分とされているが、基礎疾患を有さない30歳の若年女性例を認めた。また非結核性抗酸菌症は一般に化学療法の効果が芳しくない場合が多いとされるがM.szulgaiは比較的化学療法への反応が良好と言われている。提示した4例もすべて加療により塗沫・培養共に陰性化した。今後は全国的に症例を重ね本症の実態や適切な治療法、治療期間についての検討を要するとことが望まれる。

165

*M. abscessus*へ菌交代現象を起こしたMAC症の3症例

○根井貴仁・松野洋輔・渡部厚一・林原賢治・齋藤武文（国立療養所晴嵐荘病院内科）橋詰寿律・根本悦夫・深井志摩夫（同外科）

肺結核治療後、***M. avium complex***症(MAC症）等の非結核性抗酸菌症(NTM症)を発症することは比較的よく経験されてきたが、肺結核の減少、NTM症の増加や結核未感染者の増加を背景に菌交替現象によるNTM症後のNTM症発症が実地臨床上の問題となることが予想される。今回、我々はMAC症の良好な治療経過中または後に***M. abscessus***症へ菌交替現象を起こし、治療難渋した3症例を報告し、今後、検討すべき問題について考察する。【症例1】66歳女性。昭和59年から気管支拡張症として治療されていたが、平成5年に喀痰抗酸菌塗抹陽性を認め***M. intracellulare***症と診断。HREK+CAMにより治療され、経過順調、平成6年12月化療を中止した。平成7年2月に再び喀痰抗酸菌塗抹再陽性となり、同検体から***M. abscessus***を検出。繰り返し排菌があり、***M. abscessus***症と診断。CAMを含む多剤併用療法施行中であるが、依然活動性は続いている。【症例2】50歳女性。昭和63年に肺炎の治療退院後に喀痰から***M. avium***が検出され平成元年当院へ紹介。RE+CAM+LVFXにより治療を開始。陰影の改善を認め比較的順調な経過であったが、平成12年喀痰から***M. abscessus***が検出され、現在、治療継続中である。【症例3】74歳女性。平成8年に他院より喀痰抗酸菌塗抹陽性から肺結核として当院へ紹介。喀痰から***M. avium***を検出しREにて治療開始するがアレルギー反応のためCAM+LVFXの投与へ変更後、平成12年に陰影の悪化及び再排菌を認め***M. abscessus***を検出。Cephem系抗生剤の併用も行うが細菌性肺炎合併し平成13年1月他界。【考察】いずれの症例もMAC症治療中または後に***M. abscessus***が検出されているが、その後にMACが検出されたことがなく、***M. abscessus***の薬剤高度耐性を考慮するとNTM間の菌交代現象が生じたと考えられる。今後、こういった症例の病態解明や診断、治療についての問題点について検討を進めていく必要がある。

166

迅速発育抗酸菌M.abscessusによる肺感染症：当院症例15名における臨床像の特徴・治療成績・診療上の問題点についての検討

○橋本健一・奥村昌夫・宮良高維・尾形英雄（結核予防会複十字病院呼吸器内科）白石裕治・中島由槻（同呼吸器外科）御手洗聡・伊藤邦彦・星野斉之・和田雅子・岩井和郎（結核予防会結核研究所）

［目的］Runyon分類IV群，迅速発育抗酸菌である非結核性抗酸菌M.abscessusは，ヒトに肺感染症を生じうる病原侵襲性を有する菌である。しかし，世界的にみてもまとまった治療成績のエビデンスに乏しくM.abscessusによる肺感染症に対して確実性のある効果的かつ現実的な治療方法は確立しているとは言い難いのが現状である。本菌による肺感染症は本邦においては最終的に結核疾患診療施設において診療されることが多いものと推察されるが，MAC症やM.kansasii感染症などの他の肺非結核性抗酸菌症に比して頻度が少なく，結核診療に携わっている Dr.においても診療及び治療経験は多くないと考えられる。当院は，本邦の施設の中では，本菌による肺感染症の症例の診療数が多いと考えられ，本研究では当院で診療されたM.abscessusによる肺感染症症例について検討を行った。

［対象と方法］平成10年1月～平成14年10月までの期間において本院を受診し喀痰検体中よりM.abscessusを分離培養して確定しアメリカ胸部疾患学会（ATS）の非結核性抗酸菌による肺感染症の診断基準を満たすと診断された患者15名について，その臨床像を検討した。また，可能なものについては，M.abscessus分離株の抗菌薬薬剤感受性試験を実施し検討した。治療を行った症例についてはその治療成績を検討した。

［結果及び考察］当院症例から本邦におけるM.abscessusによる肺感染症症例の臨床像上の特徴と治療成績，診療上の問題点について検討し考察を加えて報告する。

167

CAM、RFP、EBを含む多剤併用化学療法開始後5年以上観察した肺*M. avium* complex症の検討

○多田公英・納谷玲子・藤山理世・大西　尚・桜井稔泰・冨岡洋海・坂本廣子・岩崎博信（西神戸医療センター呼吸器科）

【目的】肺*M. avium* complex症（以下肺 MAC症）の治療について、1997年のATSの提言や、1998年の日本結核病学会の見解後CAM+RFP+EB（可能なら+SM or KM）の併用化学療法が一般的になっている。われわれは1999年本学会総会で当院での短期治療効果を検討し、12か月後の排菌陰性化率が約40%であることを報告した。今回同一例を対象に、観察期間を5年間に延長し中期的治療効果を検討した。

【対象および方法】対象は1995年から1997年までの3年間に診断基準（協議会 or 国療）をみたし、当院で1年以上化学療法を施行し追跡可能な24例。全例にCAM400mg/日、RFP450mg/日（低体重、高齢者は300mg/日）、EB500～750mg/日が投与され、10例にKM1g/日×2～3/週を2～6か月、9例にLVFX200mg/日が併用された。治療効果は6か月、12か月、24か月前後の3か月連続の喀痰からの排菌陰性で評価し、再排菌または胸部X線陰影の悪化時点で無効とした。

【結果】1）初回治療 10例（男5例、女5例）。*M. avium* 9例、結核類似型 9例、一次型 5例。6か月目の排菌陰性 5例（50%）、12か月目陰性 4例（40%）、24か月目陰性 3例（30%）。陰性化した3例は全て一次型で5年以上再発なし（内1例は手術施行）。死亡 2例（19か月目肺炎＋IPF、4年目乳癌）。

2）再治療 14例（男8例、女6例）。*M. avium* 10例、結核類似型 9例、一次型 8例。6か月目の排菌陰性 4例（29%）、12か月目陰性 5例（36%）、24か月目陰性 4例（29%）。陰性化した4例は全て一次型で、3例（21%）が5年以上再発なし。死亡 6例（呼吸不全 1例、喀血 1例、肺アスペルギルス症 2例、心腎不全 1例、胃癌 1例）。

【考察】肺MAC症に対するCAM、RFP、EBを含む多剤併用化学療法により初回再治療とも2年後の排菌陰性化率は30%程度で概ね5年以上排菌陰性化が維持された。CAMの投与量が不十分であることや、比較的進行例が多かったことが影響するものの、この治療法でも治療効果は満足できるものではなく、異なる治療戦略が必要とされる。

E-mail: kimhtada@pf6.so-net.ne.jp

168

非結核性抗酸菌症の診断における気管支鏡検査の有用性の検討

○藤本雅美・吉森浩三・齊藤好信・奥村昌夫・阿萬久美子・橋本健一・宮良高維・尾形英雄（結核予防会複十字病院呼吸器内科）中島由槻（結核予防会複十字病院呼吸器外科）工藤翔二（日本医科大学付属病院第4内科）

【背景】非結核性抗酸菌症の診断上、気管支鏡検査による組織学的診断および培養検査は有用であり、American Thoracic Societyガイドラインの非結核性抗酸菌症による呼吸器感染症の診断基準においても細菌学的基準に記載がある。一方国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準では気管支鏡検査に関する記載がなく、今回気管支鏡検査による非結核性抗酸菌症の診断について検討を行った。

【対象・方法】1999年から2001年までに当院にて非結核性抗酸菌症と診断しえた患者のうち、気管支鏡検査を施行した症例を対象とし、喀痰検査と気管支鏡検査においてその有用性および意義について検討した。

【結果】当院においては年間約550例の気管支鏡検査が施行されており、そのうち気管支鏡検査で非結核性抗酸菌症と診断された症例は約5%であった。また喀痰検査にて診断にいたらず、気管支鏡検査により診断しえた症例は、非結核性抗酸菌症と診断された全症例中の約7%であり、そのうち気管支鏡検査での塗抹陽性例は約2%であった。

【結論】非結核性抗酸菌症の診断において気管支鏡検査は他疾患との鑑別診断および早期診断において重要であると考えられた。

169

微小病変肺MAC症の進展例と非進展例の検討

○宮本　牧・倉島篤行・川辺芳子・斉藤若菜・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・町田和子・四元秀毅・毛利昌史（国立療養所東京病院呼吸器内科）

〔目的〕胸部異常陰影精査の結果、肺MAC感染症と診断された場合、病変が微小な症例では、治療を開始すべきか、経過観察を続けるべきか迷うことも多い。微小病変がどのように進行するのかについて検討する。

〔方法〕喀痰または気管支鏡検査で診断した肺MAC症のうち、原因とみられる病変が微小（胸部単純写真上、病変の面積の合計が20mm×20mm以下のもの）であった症例（約40例）について検討した。症例を3群、（1）無治療群（治療開始までに少なくとも6ヶ月以上の経過観察期間がある症例）、（2）治療群（治療を開始し、一定期間で終了後経過観察、または治療を継続している症例）、（3）間欠治療群（初回治療を終了した後、再治療されている症例）に分類し、後向きに治療経過を比較した。

〔結果〕無治療群（11例）の全経過観察期間の平均は約60ヶ月で、経過中に治療が開始された場合、治療開始までの平均観察期間は25ヶ月、治療期間は平均22ヶ月であった。治療群（16例）の全経過観察期間の平均は約70ヶ月で、治療開始までの平均観察期間は1ヶ月、治療期間は平均25ヶ月であった。間欠治療群（10例）の全経過観察期間の平均は約90ヶ月で、治療開始までの平均観察期間は2ヶ月、治療期間は平均40ヶ月であった。

今回の経過観察期間の範囲内では、無治療群と治療群は病巣が拡大せず、経過良好であったが、間欠治療群では対側肺や、空洞性病変へ移行する症例も認められ多様な経過を示した。間欠治療群、完全無治療群の詳細について引き続き検討する。

170

当院における肺MAC感染症の臨床的検討

○井端英憲（国立三重中央病院呼吸器科）金田正徳（国立三重中央病院呼吸器外科）

【目的】肺非結核性抗酸菌症、特にM.avium-intracellularle complexの呼吸器感染症（以下、肺MAC症）は、結核遺残腔への感染という形態から、気管支拡張症への重複感染へと臨床像の変化を認める。当院で新規に肺MAC症と診断した症例の臨床的背景などについて検討した。

【対象・方法】対象は1998年7月から2002年6月までの4年間に当院で新規に肺MAC症と診断した症例84例。男性21例・女性63例で平均年齢は64.3歳。肺MAC症の診断基準はATSの基準に準じたが、自覚症状の少ない症例も採用した。方法は患者の臨床的背景として、受診動機・自覚症状・基礎疾患・微生物学的検査所見・画像所見・治療薬剤・予後などについて検討した。

【結果】受診動機では検診発見例が最も多く、主な自覚症状は咳・血痰・体重減少で、約38%の症例は自覚症状を欠いた。結核治療の既往があるのは12例で、65例で気管支拡張症の合併を認めた。他の基礎疾患は肺線維症・COPD・肺癌などで、糖尿病合併例が11例・肝障害7例・腎障害が4例で合併していた。微生物学的検査では喀痰検査の検出率は低く、気管支鏡検査での診断例が多い。画像所見では中葉舌区型気管支拡張症・びまん性気管支拡張症の所見が多く、次いで微細粒状陰影・小結節陰影を認めた。治療はCAMを中心にRFP・EB・KM・LVFXの順に使用されていた。予後は自覚症状を欠く症例・気管支拡張症例では良好で、14例で排菌停止・画像所見改善で治療が終了された。多くの症例では画像的に不変であるが、1年後排菌停止症例では薬剤を減量しつつ経過観察がなされている。8例が呼吸不全で死亡したが、7例が女性で強い栄養不良状態を認めた。

【結語】従来の報告に比較して、症状の少ない検診発見例を多く認めた。臨床的背景では、中年女性・基礎疾患に気管支拡張症・画像的には微細粒状陰影＋気管支壁の肥厚・拡張を認めた。CAM導入後の症例ばかりで、短期予後は良好であるが栄養状態が不良な症例では、呼吸不全による死亡例も認めた。今後は更に中期・長期予後の評価が必要と考えられる。

171

当院における最近の肺 MAC 症の臨床疫学的検討—空洞例・非空洞例の比較検討

○奥村昌夫、阿萬久美子、橋本健一、吉森浩三、尾形英雄、(結核予防会複十字病院呼吸器内科),岩井和郎(結核予防会結核研究所)

(目的)非結核性抗酸菌症は最近の日本の統計では増加傾向を示し、平成 10 年の結核患者の 8%程度であるとされている。また、結核菌に比して弱毒の菌であり発病しても進展が遅く、特に検診異常影を契機に指摘される中高年の女性が増加しているように思われる。そこで今回我々は、1995 年からの当院初診肺 MAC 症患者を対象に男女比、空洞例(結核類似型)、非空洞例(気管支型、NB type)の比率等調査した。

(方法)1995 年から 2001 年までにおける当院を受診した新患外来患者を対象にその男女比、平均年齢、年齢分布、空洞形成例の比率等を 80 年代の調査と比較した。また CT を施行した症例については、病変の分布に相違があるのか比較した。

(結果)80 年代では男性 58.6%、女性 41.4%であったのに対し、今回の調査では、男性 24.0%、女性 76.0%と有意に女性例が増加している結果となった。また平均年齢は男性が 66.6 歳、女性が 62.6 歳であった。男性例では 60~79 歳に多くの分布が認められたのに対し、女性例では 50~69 歳に多く認められた。男性例の中で空洞形成例は 69.0%、女性は 26.5%と男女で大きな差がみられた。また、CT を施行した症例では、非空洞例ではほとんどの例に中葉、舌区に病変を形成していたのに対し、空洞例でも半数以上に病変がみられた。

(考察)今回の調査では、肺 MAC 症は近年男性よりも女性に、空洞例よりも非空洞例が増加しているのがみられた。また空洞例においても中葉、舌区は肺 MAC 症の好発部位であると思われた。今後更に最近の症例を加えて検討する。

172

当院で経験した迅速発育菌肺感染症例の臨床的検討

○砂川詩子・仲本　敦・大湾勤子・宮城　茂・久場睦夫（国立療養所沖縄病院内科）

【目的】迅速発育菌による肺非定型抗酸菌症は，我が国ではMAC症，M.kansasii症に次いで多く，一般に抗結核薬は無効で，ニューキノロン薬やマクロライド，その他の一般抗生剤に感受性のこともあるが，治療は困難であるとされる．今回当院で経験した迅速発育菌肺感染症例の臨床経過について検討した．

【対象】1990年1月から2000年12月までの10年間に，当院結核病棟に入院した，国立療養非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準を満たした肺非定型抗酸菌症例85例中，起炎菌として迅速発育菌が同定された14例．

【結果】同定された迅速菌の内訳はM.abscessus症6例，M.chelonae症3例，M.fortuitum症5例であった．男性が5例で女性は9例．非定型抗酸菌症に関し再治療例5例，初回治療例9例であった．初回治療例9例中，一次型が5例，二次型は4例であり，二次型の呼吸器基礎疾患は気管支拡張症2例，陳急性肺結核と肺気腫がそれぞれ1例であった．治療に関しては決まったレジメンはなく，まず抗結核薬が開始され，同定，薬剤感受性結果などに基づきニューキノロン薬やマクロライドが追加された．14例中9例では排菌は陰性化した．

【考察】今回の検討では，迅速発育菌症例は肺抗酸菌症例85例中，14例，16.5%とこれまでの報告よりも高い頻度であった．また本症はMAC症に類似し，二次型の肺非定型抗酸菌症として見られることが多いと言われるが，今回の検討では一時型の頻度も高く，また化学療法に対する反応性も比較的良好であった．

173

活動性肺結核治療中に非結核性抗酸菌が併せて検出された症例の検討

○川邊和美・駿田直俊・岡村城志・小野英也・藤本尚（国立療養所和歌山病院呼吸器科）東本有司・伊藤秀一（和歌山県立医科大学付属紀北分院内科）

【背景】活動性肺結核に非結核性抗酸菌が合併する例はまれとされているが、近年喀痰前処置法の進歩および液体培地の導入により抗酸菌の検出率が高くなり、活動性肺結核の治療中に非結核性抗酸菌が検出されることが当院においてもみられるようになった。

【目的】活動性肺結核治療中に非結核性抗酸菌が検出された症例について検討を行い報告する。

【対象と方法】平成12年、13年の2年間に国立療養所和歌山病院に結核菌陽性活動性肺結核で入院した146例の中で、治療経過中に喀痰中に非結核性抗酸菌が検出された症例を対象とし検討を行った。

【結果】活動性肺結核146例のうち、12例において非結核性抗酸菌の検出がみられた。M.intracellulareが7例、M.aviumが3例、M.fortuitum、M.gordonaeがそれぞれ1例であった。7例が空洞症例5例が非空洞症例であった。12例中9例が65歳以上の高齢者であり、9例で合併症を有し、3例で糖尿病の合併がみられたが慢性呼吸器疾患の合併は1例のみであった。6例で2回以上非結核性抗酸菌が検出された。12例全例で結核の治療中もしくはCAMの追加により非結核性抗酸菌の持続排菌はみられなかった。

【考察】肺結核治療経過の上で非結核性抗酸菌の検出が問題となる例はみられなかったが、結核菌陰性化の判断、また結核菌再排菌との鑑別に問題となることもあり、治療経過中も菌の同定検査を確実に行うことが重要と考えられる。

174

抗酸菌複数菌感染症例の臨床的検討

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

複数の抗酸菌が異時的に同一患者から検出されることはまれではないが，同時に検出された症例に関する報告は少ない．H13年4月以降本院で経験した2例の抗酸菌複数菌感染の症例の臨床的特徴，診断・治療における問題点について検討した．

【症例1】72歳女性，胸部異常陰影の精査目的に入院．喀痰の塗抹陰性，PCRでM.avium，M.intracellulareが陽性，右中葉の気管支洗浄液にてG2号，PCR法でM.intracellulareが陽性であったため，M.intracellulareによるNTMと診断しRFP，EB，SM，CAMを開始した．喀痰培養ではM.intracellulareが同定された．その後の喀痰の培養からM.tuberculosisが同定され肺結核の合併があると診断，INH，RFP，EBに変更した．以後検痰では塗抹，培養とも陰性が続き，安定した状態である．

【症例2】65歳女性，血痰にて他院入院，右B^3の気管支洗浄液にてG4号，DDHにてM.abscessusと同定され本院転院．CAM，AMK，IPM/CS，GFLXを開始したが，入院後の検痰にて塗抹陽性，PCRと培養でM.avium，M.intracellulareが複数回検出され，2菌による非定型抗酸菌症と診断，RFP，EB，CAM，KMに変更した．薬剤アレルギーのためEBをGFLXに変更したが，塗抹陽性が続き，現在のところ必ずしも順調な経過ではない．

2症例ともに明らかな免疫不全は認めず，また画像上は両肺びまん性に粒状影を認め病変は比較的に広範囲であり，また気管支拡張，中葉・舌区のvolume lossを伴い，びまん性の肺MAC症に合致する所見であった．結核菌とNTMの混合感染の場合，NTMのほうが結核菌より発育速度が速いことから，液体培地では結核菌が見逃される可能性があり，また固形培地であってもコロニーの観察だけから混合感染を判断することは困難であると考えられる．抗酸菌感染症における起炎菌の決定は，複数菌感染の可能性を念頭に置き，慎重に行う必要がある．

175

難治性肺MAC症に対する漢方薬の効果と薬剤感受性

○橋本尚子・藤川健弥・北田清悟・平賀　通・前倉亮治（国立療養所刀根山病院内科）

【目的】肺MAC症の治療方法に関する検討。

【方法】肺MAC症患者のうち、CAMを含む多剤化学療法でも菌陰性化を認めなかった外来患者30例（年齢41～80歳，平均65歳）を対象とした。他の化学療法を加えずに、人参養栄湯（EK-108）を平成13年11月より6～12ヶ月間投与し、prospectiveに投与前後の自覚症状や排菌量を比較した。またこれらの症例を含めた38の菌株についてプロスミック法を用いた薬剤感受性検査（MIC80で判定）を行った。

【結果】人参養栄湯本来の効果とされる食思不振や全身倦怠感の改善は認めたが、排菌量の減少などの抗菌作用については認められなかった。薬剤感受性については、Rifabutinで0.12 μg/ml以下が32株、GFLXで1.56 μg/ml以下が34株、SPFXで1.56 μg/ml以下が33株と、有効とされる低いMICを示す菌株が多かった。CAM（pH7.4）では2.0 μg/ml以下が30株と多かったが、AZMでは2.0 μg/ml以下が5株と少なかった。

【考察】人参養栄湯による肺MAC症に対する明らかな抗菌効果は認められなかった。一次抗結核薬が無効な肺MAC症の治療は困難であり，長期予後も不良である。CAMやニューキノロンを含む多剤併用のregimenが推奨されているが、実際には排菌が陰性化しない例も多い。今後は、HIV合併症例で臨床実績のあるRifabutinや、新しいニューキノロン剤の効果が*in vitro*の結果からも期待される。

176

Mycobacterium avium-intracellulare complexの新しい血清型診断法

○西内由紀子（大阪市立大学医学部刀根山結核研究所）
北田清悟・前倉亮治（国立療養所刀根山病院）

目的：Glycopeptidolipid（GPL）は*Mycobacterium avium-intracellulare* complex（MAC）の細胞壁に存在し、各血清型に共通のlipid coreと血清型特有の糖鎖で構成され、28種類の血清型が知られている。一般に血清型の同定には血清凝集反応を用いる。ところがMACは、共通構造のもつ高い抗原性が交差反応を起こすために、この方法は不適当である。従って、GPLを薄層クロマトグラフィー（TLC）で展開し、Rf値を比較するTLC法が推奨されている。TLC法は、GPLを精製するために増菌培養に約1ヶ月かかること、しばしばRf値の判定が難しい等の問題点がある。そこで、少量の菌からGPLを抽出する微量抽出法と、検出精度の高い高速液体クロマトグラフィー/質量分析（LC/MS）法を組み合わせて迅速かつ正確に血清型を同定する新しい方法の確立を試みた。
方法：MAC菌は、標準菌株と臨床分離菌株を用いた。菌を破砕し、Folch法で脂質画分を抽出・濃縮した。得られた粗脂質はアセトン沈殿後ミニカラムを用いて精製し、LC/MS試料とした。試料はHPLC/ESIMS（LCQ）を用いて分析した。
結果及び考察：微量抽出法では、0.1mgの乾燥菌からTLCで確認できるGPL（1μg以上）を抽出することができた。この課程の所要時間は約3時間である。次に各血清型標準菌から得られたGPLを用いてLC/MS分析をしたところ4分から18分に分離して溶出し、それぞれのGPLに固有の質量を示した。一部のGPLの溶出は近似していたが、得られた質量から血清型を同定できた。本方法は、従来法が約1ヶ月かかり、Rf値を比較するのに比べ、約1日で、かつ精度高く血清型を同定することができた。次に、患者分離7菌株について検討したところ、いずれも4または20型であった。
結語：本方法を用いることにより、臨床分離菌の血清型を迅速かつ正確に同定することができる。これは、MAC患者の血清型と病態との関係を臨床の場で解析できる有用な方法である。

177

マイクロダイセクション法とDNAマイクロアレイを用いた肉芽腫形成組織における抗酸菌遺伝子の検出

○福永　肇（国立療養所山陽病院，山口大学大学院医学研究科構造制御病態学）竹山博泰（国立療養所山陽病院）

【目的】肉芽腫の多くは抗酸菌（特に結核菌）により形成されるが、肉芽腫の中に菌体を証明できることは稀である。その原因として標本作成に用いられるホルマリンやキシレンによる染色物質（ミコール酸）の脱落でチールネルセン法などの抗酸菌染色では菌体を染めることが困難であることを報告してきた。この現象は結核菌に限らず抗酸菌全体にも同じ現象が起きている。今回、我々は肉芽種形成組織で抗酸菌が染色されなかった組織切片においてレーザーキャプチャー顕微鏡システム（LM200）を用いてマイクロダイセクションし、DNAマイクロアレイを用いて肉芽組織における抗酸菌の分布を調査した。
【方法】1）マイクロダイセクション：肉芽腫形成組織を蛍光抗酸菌染色し、蛍光顕微鏡で標本を観察しながらLM200により組織区分の一部をレーザーで切り取り、組織を取り出した。
2）DNAマイクロアレイ：特異プライマーを用いたPCR法で抗酸菌遺伝子を増幅させたのち、マイクロアレイ上の既知の遺伝子のオリゴーマとHybridizationさせ、反応スポットの位置で抗酸菌の菌種を同定した。
【結果・考察】抗酸染色が陰性の組織切片から抗酸菌遺伝子の検出が可能であった。マイクロダイセクション法は病巣中の組織形態が異なる部位からの遺伝子検出を可能にし、組織病理像という情報を加えて解析することができるため有用と考えられる。また、DNAマイクロアレイとの組み合わせで多くの病原微生物遺伝子の探索手法として活用できるものと思われる。

178

IS1245をプローブとしたM.avium症の臨床病型と多クローン性感染の関連についての検討

○桑原克弘、桶谷典弘、和田光一、土屋俊晶（国立療養所西新潟中央病院呼吸器科）
渡辺　靖（同検査科）

【目的】IS1245はM.aviumの菌株同定に有用な遺伝子多型マーカーであり、家族内発症例で感染菌株が異なることを報告した。また、複数のクローンが感染している例があることも示した。M.avium症には気管支拡張症を呈する群と肺結核類似の病変を作る群が知られており、気管支拡張症型では複数菌株による多クローン性感染が多いという報告もなされている。今回、M.avium症の臨床像と感染菌株のクローナリティについて多型性が高いIS1245を用いて検討した。
【対象と方法】気管支拡張症型で慢性排菌している5例と肺結核類似型で排菌している1例に対し、同時に複数菌株の感染があるか、また時期を変えると感染菌株が異なるかどうかをIS1245をプローブにして検討した。M.avium症例から分離された菌株をサブクローン化し、DNA抽出後にIS1245をプローブとしたサザンハイブリダイゼーション法によるバンド検出と多型分析を行った。
【結果】気管支拡張症型のうち4症例では同時期に複数菌株が検出され、多クローン性感染が推定された。1例は同一クローン（バンドを1本のみ有す）感染であった。この例では2年後の喀痰中にも同一菌株のみ検出され、単一クローンが持続感染していることが示され、臨床的には増悪のない症例であった。また増悪傾向の強い多クローン性感染の例を2年後に検討すると全く異なるクローンによる感染が起きていることが示された。一方、肺結核類似型でも多クローン性の感染例も認めた。
【考察】M.avium症はヒトからヒトへの感染はせず、環境からの感染であると考えられている。過去のPFGEを使った方法で、日常的に暴露される可能性のあるM.aviumでは重複感染する例があることが報告されている。今回さらに多型性の高いIS1245を用いて検討を行い気管支拡張症型では多クローン性感染が多いことを示し、経年変化もあることを示した。また病型、進行度とクローナリティの関連も示唆された。一方、肺結核類似型は検討症例が少なく今後症例数を増やし検討予定である。

179

Rifalazil(KRM-1648)の実験的マウス Buruli 潰瘍に対する治療効果

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

[目的] *Mycobacterium ulcerans* 感染による Buruli 潰瘍は熱帯、亜熱帯地域でみられるヒトの難治性皮膚疾患である。現在治療の第一選択は外科療法(病巣部の摘除と皮膚移植)とされているが、化学療法の有用性が実験的に明らかにされつつあり、先に我々もそれについて報告した。今回は鐘淵化学工業(高砂)で開発され、現在 Activbiotics(米国)で *Chlamydia* 感染症の臨床的検討がなされている rifalazil(RLZ; KRM-1648)の実験的マウス Buruli 潰瘍に対する治療効果について検討した。

[方法] *M. ulcerans* 97-107 株の 32°C、7H9 培養から調整した菌浮遊液（CFU＝1.3X10^6/ml)の 25μl あてをマウス(BALB/c、雌)の両後足蹠内に接種し、局所に明らかな発赤・腫脹がみられるようになった 33 日目から RLZ の懸濁液（2.5%アラビアゴム,0.2%Tween80 加 PBS）0.2ml あてを 1 日 1 回、週 5 回、15 週間経口投与(5 及び 10mg/kg/日)し、その投与中止後 15 週間に亘って経過を観察した。

[結果] (1) 感染局所の肉眼的所見： 感染対照群では経過と共に発赤の増強、糜爛の拡大がみられ、3 週後には全動物が死亡した。治療群では投薬開始 1~2 週後に軽度な発赤の増強と糜爛がみられたが、それ以降発赤は軽減し、糜爛は治癒・消退し、投薬中止後全経過を通して 14 例中 1 例を除き増悪はみられなかった。(2)後足蹠の厚さの計測値：感染対照群（3 週後に死亡）では経過と共に増加したが、治療群では徐々に減少し、投薬中止後 15 週まで 14 例中 1 例を除き増加することはなかった。(3) 足蹠内 CFU： 治療群では投薬 3 週後では感染対照群よりも約 4-log の低下がみられ、6~15 週後では更に低下し検出限界(1.7-log)以下の個体もみられ、また投薬中止 15 週後では 10 例中 2 例を除き検出限界以下であった。(4)病理組織学的所見：治療群では投薬開始 1 週後に菌形態が充実型から顆粒型となり、3、6、及び 9 週後では感染対照でみられた潰瘍はみられず、間質の浮腫及びフィブリンは吸収され、肉芽腫形成による病変治癒の過程が観察された。

E-mail:nakanaga@nih.go.jp
(会員外研究協力者：鹿児島大病理　後藤正道)

180

肺癌を合併した活動性肺結核患者の臨床的検討

○板倉明司・佐々木結花・八木毅典・濱岡朋子・藤川文子・久我明司・山岸文雄（国立療養所千葉東病院呼吸器科）

【目的】当院において活動性肺結核にて入院し、肺癌を合併した症例に関して臨床的検討を行ったので報告する。
（対象と方法）1997年4月から2002年3月までに当院に入院した活動性肺結核患者症例のうち、肺癌を合併した20例を対象とし、これらの症例の背景因子、検査所見、治療法等に関して検討を行った。
【結果】対象とした20例は、29歳～82歳（平均67.5歳）、男性16例、女性4例であった。肺癌の治療中に結核が診断された（肺癌先行群）は4例、肺結核の診断と同時に肺癌が診断された（同時発見群）は6例、肺結核の治療中に肺癌が診断された（結核先行群）は10例であった。肺結核の病型は、Ⅱ型が11例（同時発見群4例、結核先行群7例）、Ⅲ型が9例（肺癌先行群4例、同時発見群2例、結核先行群3例）であった。有空洞性病変は同時発見群および結核先行群に多い傾向があった。

当院入院時喀痰検査所見では、塗抹陽性13例（肺癌先行群1例、同時発見群5例、結核先行群7例）、塗抹陰性培養陽性6例（肺癌先行群3例、同時発見群1例、結核先行群2例）、塗抹培養陰性例で前医にて結核を診断し得た症例は1例（結核先行群）であった。

肺癌の診断時の病期は、肺癌先行群ではstageⅠが2例、stageⅢAが1例、stageⅢBが1例であった。同時発見群ではstageⅡが1例、stageⅢBが1例でstageⅣが4例であった。結核先行群ではstageⅠが1例、stageⅢAが2例、stageⅢBが3例でstageⅣが4例であった。特に結核先行群10例において結核診断から肺癌診断までの期間を検討した結果、平均81.8日であった。胸部画像所見のRetrospectiveな検索の結果、結核診断時すでに腫瘤影を確認し得た症例は9例であった。この9例にて結核の病変部と肺癌の病変部の位置関係を検討した結果、結核病変と肺癌病変が同一葉に発症したものが4例、同一葉には無かったものが5例であった。
【まとめ】今回の該当症例で前医を含め肺結核の診断がなされた後、肺癌の診断に難渋した症例が認められた。肺結核は中高齢者に多く、画像上も両疾患の鑑別が難しい事が多い。一度結核菌の排菌が証明された場合、肺癌との鑑別が困難であることが多い。以上より肺結核では常に肺癌の合併も考慮に入れ、観察していく必要があると考えられる。

E-mail:mitakura@h6.dion.ne.jp

181

肺癌病巣の気管支洗浄液よりMycobacterium aviumが同定された2症例

○栗林康造、山下博美、中野孝司、奥窪　琢、飯田慎一郎、外村篤志、荒金和美、三宅光富、宮田　茂、中村　仁、北田　修
(兵庫医科大学 総合内科 呼吸器・RCU 科)

（はじめに）肺癌と肺抗酸菌症の合併は経験されることがあるが、同定される多くの菌種はヒト型結核菌であり、非定型抗酸菌であることは稀である。今回、非小細胞肺癌の病巣気管支の洗浄液よりMycobacterium aviumが同定された2症例を経験したので報告する。
（症例1）53歳、男性。H.14年8月より嘔気、食欲不振を訴え近医を受診し、胸部X線上で右上肺野の腫瘤影、及び腹部CTで両側副腎の腫瘤影（右側φ5.5cm大、左側φ10cm大）の指摘を受け当院を紹介された。気管支鏡検査を施行し、brushing, 及びwashingにてlarge cell carcinomaの診断を得た。また、気管支洗浄液の液体培養法/DNA検査にてM. aviumが同定された。T2N2M1の臨床病期診断のもとに多剤併用化学療法を施行した。
（症例2）75歳、女性。H.13年5月より高血圧症、糖尿病にて当院内分泌内科外来通院加療中、胸部X線の異常を指摘され当科を紹介受診された。CEAは8.8ng/mlと高値であり、胸部CT施行にて左S10に腫瘤影と胸水が認められた。気管支鏡検査を施行し、ltB10bのTBLB/brushing/washingにてadenocarcinomaの診断を得た。また、気管支洗浄液の液体培養法/DNA検査でM. aviumが同定された。入院後の精査にて、pleuritis carcinomatosa及び骨転移が認められ、T4N2M1の臨床病期診断のもとに化学療法を施行した。

E-mail：kozo@hyo-med.ac.jp

182

肺結核(TB)、肺非定型抗酸菌症(AM)に合併した悪性腫瘍例の検討

済生会明和病院内科　○柏木秀雄
国立三重中央病院呼吸器科　井端英憲、大本恭裕

〔目的〕過去3年間に入院したTB(13)、AM(4)例のうち、悪性腫瘍を合併した17例を検討した。
〔方法〕(1)悪性腫瘍合併例17例(男14、女3。40-59才2、60-69才4、70才以上11)。入院患者中5%。
(2)各種病態と癌診断の解析。
〔結果〕(1)合併腫瘍。肺癌7例、胃癌4、大腸癌2、泌尿器癌3、乳癌1。
(2)診断方法。肺癌－生検2例、内視鏡2例、X線CT 3例。消化器癌－造影、内視鏡、生検それぞれ5例。その他の癌－CT 3例、生検、細胞診それぞれ2例。
(3)癌発見までの期間。同時期または癌先行 8例　1～3月2、4月～1年5、1年以上2。
(4)転帰。手術治療8例、化学療法4例、生存10例、癌死5例。
〔結論〕(1)70歳以上の高齢者結核では癌合併が増加傾向。
(2)肺結核治療が先行し、排菌例では癌診断が遅れる。
(3)癌早期診断のため画像、内視鏡、細胞診断を急がねばならない。

183

肺癌患者にみられる肺非定型抗酸菌症

○田村厚久(国立療養所東京病院呼吸器科)蛇沢　晶(国立療養所東京病院病理)相良勇三・宍戸雄一郎・鈴木純子・益田公彦・馬場基男・永井英明・赤川志のぶ・川辺芳子・長山直弘(国立療養所東京病院呼吸器科)町田和子(国立療養所東京病院病理)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】我々はこれまで肺癌と肺結核症の関係についての臨床病理学的検討を行ってきたが、今回は肺癌患者における肺非定型抗酸菌症について検討した。
【対象と方法】1997～2001年の当院の入院ファイルの検索から、この期間に我々が経験した、肺癌患者(経過観察中を含む)にみられた肺非定型抗酸菌症(AM症)症例13例を見い出し、臨床病理学的に解析した。
【結果】対象13例の内訳は男性9例、女性4例、年齢40～92歳、平均63歳で、癌の病期はI～II期8例、III～IV期5例、組織型は腺癌6例、扁平上皮癌5例、小細胞癌2例、AM症の菌種では***M. avium***もしくは***M. intracellulare***(MAC)が10例で、***M. kansasii***が2例、不詳1例であった。癌とAM主病巣の解剖学的関係では同側肺が9例を占め、うち7例は他葉、2例は同一葉であった。発見時期では同時発見が7例と多く、肺癌先行4例、AM症先行2例と続いた。同時発見群では肺癌はIII～IV期が5例と進行例が多く、AM症も広汎なものがみられたのに対し、癌先行群はいずれもI期肺癌術後観察中で、術側肺他葉の軽微なAM病変発見例であり、またAM症先行群の肺癌はいずれもI～II期で発見され切除術がなされていた。AM症の治療はHREZからRE＋CAMまで様々な治療が行われていたが、治療効果がみられた症例が多く、癌の治療はAM症の経過と関係なく遂行されていた。死亡例は2例、ともにIII～IV期肺癌例の癌死であり、AM症の存在は予後に影響を与えていなかった。
【考察】肺癌患者にみられるAM症はMACによるものが大半で、肺結核症の場合に比べ、癌と同側肺にみられることが多い印象がある。特に肺癌術後例で全例、術側肺にAM病変が存在したことはAM症の発症、進展に術後の換気状態の変化が影響している可能性が示唆される。AM症経過中の肺癌あるいは肺癌経過中のAM症併発の場合でも早期診断が得られれば、治療においては各々独立して対処でき、予後も良好である。

184

FDGおよびC－11コリンによる肺癌と肺結核の鑑別診断の試み

○鈴木恒雄・芳賀孝之・塩見哲也・米丸　亮・川城丈夫（国立療養所東埼玉病院呼吸器科）

目的：肺に腫瘤性陰影がある時、良性か悪性かの鑑別が必要であり、時に鑑別が困難な事がある。FDG-PETは癌細胞の糖代謝が亢進している事を反映して癌細胞に良く集積し良性か悪性かの鑑別によく利用されている。しかしFDGは癌に特異的なトレーサーではなく、肺結核やサルコイドーシスや真菌性肉芽腫などにもよく集積すると言われている。またC-11コリンは細胞膜の成分でありよく細胞分裂する細胞に集積し癌細胞に集積し良性か悪性かの鑑別に利用されている。今回我々は肺結核腫にFDGおよびC-11コリンを投与して集積の程度を評価し肺癌に対する集積と対比した。
対象：21例の肺結核患者と97例の肺癌患者を対象にした。
方法：トランスミッション撮像後370MBqのC-11コリンを投与後40分後より画像を採取した。C-11コリンは投与後5分後より画像を採取した。集積の程度はSUVにて評価した。また、腫瘤の大きさをCTより計測し、腫瘤の長径とFDGのSUV，C-11コリンのSUVを計測し、肺癌のそれと対比した。
結果：肺結核腫の長径は2.2±1.5(0.6-6.0)cmであった。FDGのSUVは3.65±2.72(0.81-10.87)でありC-11コリンのSUVは2.0±0.59(0.75-3.12)であった。長径とFDGのSUVはよく相関しFDGのSUV＝1.096×長径+1.162であり腫瘤が大きくなるとFDGのSUVも大きくなった。同様に長径とC-11コリンのSUVもよく相関しC-11コリンのSUV＝0.223×長径+1.505であり回帰直線の傾きは小さく、腫瘤の大きさに関係なくほぼSUVは2前後であった。同様の事は肺癌でも同じで肺癌が大きくなると、FDGのSUVも大きくなった。
結語：FDG、C-11コリンで肺結核腫を肺癌から鑑別する事はできなかった。

185

帰国子女結核検診

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

「目的」東京都が実施する結核対策特別促進事業の一つとして委託を受け帰国子女結核検診を実施している。平成１０－１２年度の受診者を対象に結核高蔓延国からの帰国者はより感染を受ける危険因子であるのかどうか検討したので報告する。
「方法」都内に在住または在学する児童、生徒で海外に滞在していたために結核予防法第４条に規定する定期健康診断を受けていない者、また日本国籍でなくても同様な条件にある者で、担当教諭が必要と認める者でＢＣＧ歴があり、当所を受診した合計４８５名を対象とし、ツ反応、また必要時に胸部Ｘ線写真を撮影した。罹患率１００を越える国からの帰国者を高蔓延群、１００－２５を中蔓延群、２５未満を低蔓延群とし、小、中学生別にツ反応の強さ率、予防内服及び発病者を検討した。
「結果」小学生の低、中、高蔓延群のツ反応の強さでは陰性者が２５，３０，２２％をそれぞれ占め、強陽性者が３３．１，１．７，４．４％であった。また中学生の低、中、高蔓延群のツ反応の強さは陰性者が２０．５，２６．７，７．１％をそれぞれ占め、強陽性者が２．３，６．７，１０．７％であった。小、中学生とも高蔓延国からの帰国者は、ツ反陰性者の占める比率が低く、強陽性者の占める比率が高い傾向が認められた。発病者はおらず、低蔓延群の中学生が１名予防内服の対象となった。
「考案」先進国では結核蔓延国からの移民の結核が注目されている。高蔓延国からの帰国子女がより感染を受けているのかどうか検討したところツ反応がやや強い傾向が認められた。今後ますます国際化し高蔓延国で現地の方々と接触する機会が多くなると推察され、感染危険因子として問診する必要があると思われる。
「結語」１．結核高蔓延国からの帰国子女はより感染の危険が高いことが推察された。
２．肺門リンパ節腫大で初感染結核と１名診断された。
３．肺結核発病者は認められなかった。

186

ベトナム・ハノイ市の結核対策に対するJICA専門家としての国際協力

○大石　修（東京都立衛生研究所）

【目的・経緯】1999年6月よりベトナム・ハノイ市保健局でJICA医療専門家（個別派遣）として3年間勤務し、結核対策にも取り組んだ。その経験や実績より結核対策における地方自治体の国際協力について考察する。

【ハノイ市の状況】ベトナムではDOTSが採用されており、通常2HRZS/6HEで8ヶ月間の治療がハノイ市に228カ所ある保健所で行われる。治療完了率は90%を超える高い水準である。

【実績（主要なもの）】(1)医師等保健所職員の知識向上のため、結核の基本的情報が書かれたテキストブックをすべての保健所等に配布した。(2)住民対象の結核対策パンフレットを45,000部作成配布した。東京都のパンフレット「セキ・タンが止まらない時は」の内容を基本としたベトナム語のパンフレットである。有症状者の受診勧奨に役立ったと考える。(3)ベトナムでは私立医院や薬局での不適切な治療が散見される。不適切な治療に起因する薬剤耐性結核の発生を防止するため、私立医院や薬局対象のパンフレットを15,000部作成配布した。DOTSの重要性や結核患者を発見した場合は保健所への紹介を呼びかける内容となっており、ハノイ市とベトナム結核研究所が協力し作成した。薬剤耐性結核の発生防止に寄与できたと考える。(4)結核対策機材として12台の顕微鏡（双眼、光源付）、15台のシャーカステン等を供与した。

【考察・結論】国家レベルでDOTSがシステムとして機能している場合は、次なるステップとして各地方自治体の状況に応じた取り組みが求められる。ハノイ市では保健所での治療が始まれば高い割合で治療完了が期待できるため、有症状者への受診勧奨や私立医院・薬局への働きかけは重要な対策と考える。またハノイ市の職員がパンフレットの企画立案から作成まで実際に経験したことや、専門家と多くのディスカッションを行ったことがハノイ市職員の能力向上に役立ったと考える。今回の協力にもみられるように日本の地方自治体の経験を生かした国際協力で、発展途上国におけるDOTSをさらに推進することが可能と考える。

187

カンボジア国の結核実態調査における胸部撮影部門の技術支援について（第1報）

○中野静男・星野　豊（結核予防会結核研究所）

【目的】カンボジア国では死因の多くが感染症で結核が上位を占めている。結核罹患率は人口10万対572（WHO推計）で世界最高の水準にあり、患者数は年間5%程度増加している。WHO、世界銀行、JICAの援助でカンボジア国の「結核実態調査」が計画された。今回、実態調査を前に胸部撮影部門で①携帯型X線装置の健診への応用②胸部検診車の使用について、カンボジア国立結核センター（CENAT）のスタッフに技術支援する機会を得たので報告する。

【方法】①道路事情が悪く検診車が通れない、電気、水道が供給されていない村での健診を想定し、電源確保は発電機、撮影は携帯型X線装置、現像は簡易型自動現像機、暗室は組立式を準備しCENATの中庭にて訓練をする。

②検診車関係では3カ所の出張健診を行い実地訓練をした。

【結果】①携帯型X線装置での撮影管電圧は90kVが縦隔部等の描出が良い（80kVと比較）。増感紙・フィルムの組合せはグリーン系が感度が高く（3.5倍）携帯型X線装置には有利であった。簡易暗室の暗幕の遮光能力が不足。暗室内が現像機の熱風で高温・多湿かつ現像液の臭いが充満した。

②胸部検診車で撮影された間接フィルムは専用の現像機がないため、タンクを買い求め手現像で行った。撮影条件は手現像に合った撮影管電圧を100kVとし、また、肺野部の画質を重んじ付加フィルターのCuを外した。場所柄、商用電源がとれない所では検診車の発電機を使用した。

【検診車での健診結果】3カ所の施設での結核性有所見率は30.3%から43.0%であった。（読影はCENATの医師）

【考察及びまとめ】今回、携帯型X線装置を使い胸部X線撮影について検証を行い以下の問題点を確認、これについて対処することができた。問題点1）健診日程計画で重要となる1時間当たりの撮影人数と撮影時のX線管への対応、2）携帯X線装置での適応性のある増感紙とフィルムの選択、3）現像機からの熱と臭いに対する暗室の改善、4）現地スタッフの訓練も含め実態調査前には機材の運搬や、フィールドでの試行が必要である。

188

ザンビア国刑務所における結核感染の分子疫学的解析

○御手洗聡・高橋光良・鹿住祐子（結核予防会結核研究所）大泉耕太郎（ザンビア国HIV/TB対策プロジェクト）

［目的］ザンビア国内の刑務所において結核患者が多発しており、同じ監房内に患者が集中する傾向があることが示されている。実際に囚人間の感染が発生しているか否かを分子疫学的に解析する。

［方法］2000年6月から翌年1月までに13のザンビア国内の刑務所で調査を行った。結核を疑わせる有症状の患者1090人について3連続喀痰による抗酸菌塗抹(蛍光法)・培養検査(Lewenstein-Jensen培地)を行った。培養陽性の検体について結核菌同定後、IS*6110*を用いた定型的な方法によりRFLPによる解析を施行した。

［結果］解析可能な検体／患者数は1050であった。このうち塗抹培養とも陰性の検体は791(75.3%)で、塗抹あるいは培養が陽性となった検体は24.7%であった。ただしこのうち27.8%は塗抹陽性培養陰性であり、検体の運搬等に問題があったと考えられた。喀痰塗抹検査結果について、全体として一監房内に全く陽性の患者がいない確率は28.9%であった。また、一監房内に10人以上収容されている場合、抗酸菌塗抹陽性患者が二人以上である確率は60%であり、9人以下の監房で二人以上いる確率(16.1%)に対して高値であった。また、囚人10人以上の監房では最高30.3%の確率で同一監房内に結核患者が認められており、塗抹3+である患者が多く認められている。分離された168株の結核菌のうち、当所で解析可能であった105株の結核菌についてRFLP解析を施行している。詳しいクラスター分類と監房内での収容状況との関連に関する解析は現在進行中であるが、全体にRFLPパターンに類似傾向が見られている。

［考察］ザンビア刑務所内における結核感染は一般に比べて高率であり、10万人対で1923となっている。これには所内における感染者との密接な接触と劣悪な生活環境が関与しており、相互感染の可能性があると思われた。

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

mitarai@jata.or.jp

189

ザンビア国において分離された結核菌株のinhA遺伝子変異に関する解析

○御手洗聡（結核予防会結核研究所）

［目的］ザンビア国内においても結核菌の薬剤耐性は問題であり、頻度は増加しつつある。結核の薬剤耐性には幾つかの遺伝子の関与が証明されており、その一つである***inhA***遺伝子の分離菌株における変異について解析し、将来的な耐性菌早期診断に資する事を目的とする。

［方法］1999年2月から2000年5月までにザンビア大学教育病院呼吸器疾患外来でランダムに採取された検体のうち、抗酸菌塗抹陽性の検体について培養を行い、培養陽性検体について耐性比法あるいは比率法による薬剤感受性検査を同定検査とともに行った。また、それらの株についてINH耐性株を中心に最小発育阻止濃度(MIC)の測定をmicrodilution法を用いて行い、さらに***inhA***についてPCRにて当該遺伝子を増幅後、direct sequencingによる遺伝子解析を行った。

［結果］感受性検査を行った499株のうちINH耐性株16株および感受性株9株についてMIC測定及び***inhA***の解析を行った。InhAのアミノ酸変異は99-6274株にてGlu80Aspが認められ、MICは6.25mcg/mlであった。他の耐性株および感受性株にはアミノ酸変異は認められなかった。結果として***inhA***遺伝子に変異を認めた株は1株のみで頻度としては6.25%であった。

［考察］結核菌のINH耐性には***katG***、***inhA***、***ahpC***、***kasA***、***ndh***等の関与があることが報告されているが、基本的に***inhA***の関与は全体の10%程度とされている。主にその変異は***inhA***上流のpromoter regionに認められるとされているが、***inhA***に異常を認めるとする報告もある。現在までに解析された菌株ではINH耐性株の***inhA***遺伝子の一部に変異を認め、感受性株には認めていない。さらに解析数を増やして検討する予定である。

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

mitarai@jata.or.jp

190

DOTS拡大における保健師活動を支援する「結核発生動向調査」システムへの提言：Ⅰ.コホート情報の活用

○永田容子・山内祐子・小林典子・山下武子・森　亨
（結核予防会結核研究所）

【目的】保健所保健師の結核業務は、届出・登録・保健指導・患者支援・管理検診・定期外検診・結核発生動向調査・予防接種等である。結核患者の確実な服薬に対する患者支援（DOTS）において、コホート分析は必須である。21世紀型日本版DOTSの展開の中で保健師の視点で「結核発生動向調査」の「コホート情報」から保健師活動への活用の方法を提言する。

【コホート情報の活用】現在、「コホート情報」は、肺結核標準治療適用患者の治療成績の評価とその分析に活用されている。必須入力項目ではないが、平成13年の該当する患者の情報入力率は、全国では60.6%（前年48.2%）であり「コホート情報」に対する関心は高まっている。当研究所保健師研修受講生へのアンケートでは、保健師が入力にかかわるメリットとして、入力情報の精度の向上、保健師活動の支援の時期・ポイントや治療経過情報が明確になる等であった。その他、コホート検討会議の基礎資料、地域結核対策特別促進事業資料、毎月の服薬支援・菌検査情報の把握状況確認等の活用がある。

【現状・課題】東京都板橋区保健所のコホート検討会では患者への服薬確認状況を記載したコホート観察簿と「コホート情報」の治療判定基準等を資料とし、治療成績の検討を行っている。一方、全国の多くの保健所では患者支援情報を結核患者登録票に記載している。しかし、登録票様式が県市によって独自なものになっていると同時に、患者への服薬支援自体にも地域間格差が見られていることは否定できない。治療中断を防止し患者を確実に治癒させるためには、患者と向き合った質の高い支援、保健サービスの提供、治療成績評価が不可欠である。「コホート情報」の活用と均等化、記録の簡便化、関係機関との連携、医療機関への還元方法などの構築が急がれる。

【理想的な関係モデルの提言】地域の実情に応じた患者支援活動（DOTS事業）を推進する責任が保健所にある。DOTS事業は、さまざまなタイプが考えられる。これらの患者支援情報と連動した「結核発生動向調査」システムにおける「コホート情報」の活用について提言する。

191

DOTS拡大における保健師活動を支援する「結核発生動向調査」システムへの提言：Ⅱ．保健師活動を支援するシステム作り

○山内祐子・永田容子・小林典子・山下武子・森　亨
（結核予防会結核研究所）

【目的】全国の保健所では、保健師が結核発生動向調査の入力をしているところがあり、また出力結果である統計の検討も保健師によって行われている。しかし、保健師の活動と「結核発生動向調査」システムが密着したものであるかというと、必ずしもそうではない。「結核発生動向調査」システムそのものが、保健師の活動とお互いに連動して高めあえるものになれないか、検討して提言する。

【結核発生動向調査システムの概況】昭和62年1月より開始された電算化結核サーベイランス事業は、平成4年1月より履歴情報をもつMS-DOS版のシステムとなり、平成10年1月より治療経過情報いわゆるコホート情報の入力（必須入力項目ではないにしても）も加わり、Windows版システムとなり名称も結核発生動向調査と変更され現在にいたっている。

【考察】Ⅰ）現行システムに、「コホート情報」に関する①入力の支援、②出力の利用、を主な目的とする「登録患者検索機能」を追加する。Ⅱ）現行の「履歴情報」中心のシステム設計から一歩進めて、「患者支援情報、ないしDOTS情報」を中心としたものにレベルアップする。「DOTS情報」としては、現行の観察期間の各月毎の菌情報・治療継続状況に、①保健師の患者への関わり（本人か家族かという対象や、訪問か来所面接か電話かという方法など）、②月毎の使用抗結核薬や服薬情報等を入力項目として追加し、保健所のDOTS活動をシステムのなかにより明確に位置づける。また入力された情報の活用として、コホート検討会むけの資料や医療機関への還元資料の出力ができるようにする。これらは単一の保健所だけでは例数の制限で統計として有効性がないので、県市単位などより広域コホートについて集計ができるようにすることも必要である。

【まとめ】保健所における保健師の結核に関する業務、とくにDOTS推進を支援するという視点で、「結核発生動向調査」システムを考えた。「DOTS情報」画面は、患者と向き合った保健師自らが入力し、管理し、活用することが条件となる。それがより精度の高い発生動向調査の入力へとつながり、単に国の統計としての活用だけでなく、県市の保健所や保健師の結核対策活動の支援・評価に結びついていくことと期待する。

192

当院における患者教育と院内DOTSの現状報告

○嶋生安紀子・佐野　純・山田幸子・安西由美子・近藤康博・谷口博之（公立陶生病院）

［目的］愛知県瀬戸市は平成13年度における結核罹患率は人口10万に対し65.1であり死亡率は3%と高い水準にある。結核治療の基本は抗結核薬の完全な内服であるが、患者の認識不足や医療スタッフの支援不足は、治療中断になる可能性がある。そこで、チーム医療として、患者教育プログラムの作成と実施、患者参加型の院内DOTS表を作成実施した経過の現状報告をする。

［方法と実際］患者教育は、入院時と以降2週間毎定期的に患者とキーパーソンを対象にスライドを使用し集団教育を行った。スライドの内容は、結核の病態、検査、治療、感染予防策、栄養管理、理学療法、DOTSの必要性など結核の知識と日常生活の留意点について、医師、看護師、薬剤師、栄養士、理学療法士、医療ソーシャルワーカーと相談し、高齢者にもわかりやすいよう絵を多くし文字を大きく分かりやすいよう作成した。また、結核への認識を強化するため、参加者を対象にテスト形式のアンケートを行った。更に理解の個人差をなくすために、患者とキーパーソンに対して個別教育を行った。

2002年7月から、与薬方法の統一と患者の自己管理のコンプライアンス高めるため、患者参加型の看護師と共有したDOTS表を新たに作成、実施を行った。退院後のドロップアウトを防ぐため、退院した患者には次回受診前日までに看護師が電話訪問をした。外来看護師と連携を図り、受診日にこない患者に対して病棟看護師が電話連絡するなど継続看護に努力した。電話訪問しても来院しなかった患者には保健師と協力して自宅訪問するなど院外DOTSへの努力も行ってきた。

［結果］集団教育と個別教育を重ねていくことが患者の結核へのコンプライアンスを高める動機付けとなる。患者参加型のDOTS表の導入は、抗結核剤への理解を高め、退院後の服薬自己管理の習慣化に繋がる。患者支援には、チーム医療と保健師による継続したサポートが重要である。今後、退院後の患者に対してアンケート調査を行って当院のDOTSの有効性について評価していくことが課題である

cex37730@syd.odn.ne.jp

193

DOTSカンファレンスの成果
第2報　保健所側からの評価

○山田惠子・山崎克子・辻美恵子
（大阪府立羽曳野病院看護部）

【目的】現行の DOTS カンファレンスの運営方法と治療完了に向けての支援効果を、保健所側からの評価を得て検討し、今後の課題を明らかにする。

【方法】対象はカンファレンスに参加している医師・保健師他 33 名。期間は 2002 年 10 月 1 日～ 15 日。方法は郵送によるアンケート調査。

【結果及び考察】DOTS カンファレンス開催については、間隔、曜日、時刻、連絡方法、個人カード等は、77.1%～ 88.6%が今のままでよいと答えている。しかし連絡時期では 60%が 3 日前より早い時期での連絡を希望している。参加状況では毎回及び該当患者がいる時に参加が 77.1%であり、カンファレンスに意義を見いだしていると思われる。リスク情報として重要視するのは、1 生活状況、2 結核治療の認識不足、3 経済力、4 服薬状況、5 性格であった。服薬継続には生活の基盤が不可欠であり、また性格も重要視されていることが伺われる。有効な服薬支援情報では、1 結核菌の検査結果 2 薬の副作用 3 薬剤感受性であった。服薬継続を左右するものに関心が高かった。88.6%がカンファレンスは効果があると答え、個人カード以外の情報も得ることができ、尚かつ専門医師からの治療に関する方針も聞かれ、病院・保健所間の連携がスムーズになったと評価を得た。しかし、より細かな情報提供を希望し、主治医・受持看護師のカンファレンスへの参加を要望する声も多かった。脱落傾向が見られた時の支援方法は、状況調査・面談・説得・他の社会資源の活用・キーパーソンへの依頼・病院看護師、主治医との再考等が上げられている。

【まとめ】結果からみると保健所はカンファレンスを有効活用していると判断した。より充実を目指すには、1 主治医、受持ち看護師のカンファレンスへの参加率アップ、2 外来と地域 DOTS との連携が重要であり、今後の課題と考える。

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

194

院内DOTSの評価と今後の課題

○青木厚子・久米田鶴子・辻美恵子
大阪府立羽曳野病院看護部

【目的】院内 DOTS を導入した事による看護師の受け持ち患者に対する行動の変化と、院外 DOTS 実施状況を把握し、さらに充実した服薬支援に向けて、今後の課題を明らかにする。【方法】１．結核病棟に勤務する看護師８１名に、DOTS を導入したことで受け持ち患者との関わりがどのように変化したか調査した。調査内容は、患者指導・他職種との関わり・菌情報の把握・DOTS カードの記入について等１２項目とし、５段階評価とした。２．大阪市のふれあい DOTS 事業実施状況を把握し、治療状況を知る。【結果と考察】服薬自己管理・患者指導の充実・患者とのコミュニケーションに関しては半数以上が充実してきたと回答している。受け持ち制を導入しており個別に服薬指導を実施し、患者とのコミュニケーションを持つことで、服薬支援や患者支援の充実につながっている。家族支援に関しては９０％が「変わらない」と答えており、独居や行路・家族支援の少ない患者が多く、家族と関わる時間が少ないためと考える。保健師との関わりが「増えた」と答えたのは 30 ％で、他職種との調整は看護長が主体となり実施しているため、スタッフが関わる機会が少ない事が要因である。菌情報ついては68%が積極的に情報確認をし治療経過を把握している。服薬支援が定着し院内 DOTS 実施者は９６０名で、その内３４５名が大阪市であった。大阪市のふれあい DOTS 実施者は１５３名で、治療状況は終了者８７名・実施中４５名・調整中９名・自主内服１０名・死亡１名・大阪市からの転出２名であった。【まとめ】

１．DOTS を導入したことで看護の役割と責任が明確になり服薬支援・患者支援が充実しケアの質向上に繋がっている。

２．家族支援の少ない患者の、服薬を確実に実施していくためには、他職種との連携システムの構築が不可欠である。

３．院内 DOTS を充実することで地域保健所への服薬支援の連携がスムーズにできる。

195

当院と京都府南部3保健所との連携その1-院内DOTS開始からDOTSカンファレンスの実施について

○廣畑生久世(国立療養所南京都病院看護部）、佐藤敦夫、倉澤卓也（国立療養所南京都病院呼吸器科）、木下直子（京都府健康対策課）

【目的】国立療養所南京都病院は京都府南部の結核拠点病院としての役割を担っている。平成9年度より京都府南部3保健所（宇治・木津・田辺）との看護連携を開始し継続した活動を行なってきた。その活動の結果H14年3月より院内DOTS、DOTSカンファレンス開催を開始することが出来た。院内DOTS導入の経過と、現在までの結果について報告する。

【取り組みの経過】平成13年11月、看護連携を通じ京都府健康対策課より院内DOTS、在宅DOTS事業の連携についての提案を受ける。病院医師も院内DOTS導入の必要性を感じていたため、院内DOTS準備チームを看護師、医師、菌検査技師にて結成し以下の手順で導入を行った。①健康対策課担当者・保健師・病院医師・看護師にて先進施設である大阪府立羽曳野病院での 院内DOTS、DOTSカンファレンスの実際を見学。②結核予防会主催の短期研修に府下保健師と共に病棟看護師を参加させ、DTOS戦略の意義や国内の動向を学び病棟看護師に伝達。③院内DOTS準備チームにてDOTS同意書、与薬方法、DOTSから自己管理への移行方法、DOTSカードの様式、DOTSカンファレンス開催方法を含むマニュアルを作成し必要な機材を選定。④院内DOTS準備チームと健康対策課とで服薬ノートを作成し、排菌状況の連絡方法を決定。⑤開始前にすべての排菌病棟入院患者を対象として担当医師がDOTS同意書について説明。⑥平成14年3月院内DOTS開始。

【結果と考察】院内DOTS、DOTSカンファレンスを開始後7ヶ月間に、拒食症の1名が服薬管理を拒否した以外は院内DOTSが可能であった。また在宅DOTS事業対象者は15名であり、12名に実施された。比較的短期間に院内DOTS、DOTSカンファレンスの導入が可能であった背景として、以前から地域保健所との看護連携を行っており連携がスムースに行えたこと、医師、菌検査技師を含めたDOTS準備チームの結成によりそれぞれの分野の連携がスムースに行えたことが考えられた。

196

入院中のDOTが結核治療に及ぼす効果
－DOT群と非DOT群の比較－

○豊田恵美子・小林信之・放生雅章・川名明彦・吉澤篤人・都築　閲（国立国際医療センター）田中　剛・長南美穂・中田　光・慶長直人（国立国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部）工藤宏一郎（国立国際医療センター）

（背景）1995年にWHOが提唱したDOTS戦略は世界中に拡がりその成果を上げつつある。日本では一部に採用されつつあるものの、全体としての普及率は低く、問題の多い大都市でも実際に採用してゆくことにはかなり困難がある。いわゆる入院中DOTが勧められているが、有用性のエビデンスはない。

（目的）初期2～3ヶ月を入院中に服薬する当センター結核病棟で、DOTが治療結果に及ぼす影響を検討し、その有用性を検討した。

（対象と方法）2000年6月1日から2001年8月31日までに新規入院治療開始した菌陽性の結核患者を対象として、午前9時にDOTで服薬治療した群と従来の配薬で治療した群の治療成功率を比較検討した。

（結果）対象はDOT群106人（男性85、女性21）非DOT群97人（男性73、女性24）で年令、初回/再治療、排菌量、病型、薬剤耐性、合併症等に有意差はなかった。入院中に PZAを含む標準治療が開始され2ヶ月実施され得た症例は74.5%：72.8%、2ヶ月以内に培養陰性化したものは70.8%：61.2%、副作用のため抗結核薬の一部休薬などが必要であった症例は12.3%：8.7%であった。治療完了率は93.4%：86.6%，脱落率は4.7%：12.4%でDOT群で良好であった。脱落率はDOT群で有意に低かった（$p<0.05$）。

（考察）当センターは結核2病棟を有し、1病棟は従来どおりの予薬、他の1病棟は2000年6月1日より40床のすべての結核患者にDOTを採用し抗結核薬の服薬管理を行っている。2000年6月1日より新規入院治療した菌陽性の結核患者のうち治療中の転院および死亡例を除いた203例を対象として比較検討した。2ヶ月以内の菌陰性化率、何らかの介入を必要とする副作用の出現がDOT群で高い傾向があった。これはDOT時に患者の訴えや状況をモニターする機会が増えたためと思われた。最終的に治療完了率がDOT群に高い傾向があり脱落率は有意に低かった。しかし外来通院治療でのDOTの継続は一部の少数の患者に行われたのみで、治療完了とはいえ実際には全過程で服薬が確認されているわけではなく、不規則な服用は否定できない。ターゲットを拡げてDOTは取り入れて行くべきと考える。

197

患者支援型 DOTS（保健所・医療機関連携および患者申告による服薬確認方式）による治療成績評価

○土屋三紀・小竹桃子・大井　照（東京都板橋区保健所）・永田容子・森　亨（結核予防会結核研究所）

【目的】東京都板橋区では、平成13年度より独自に開発した「コホート観察簿」を活用した患者服薬支援を行っている。そして治療成績の評価を行うために年2回の治療成績の評価会議（コホート分析検討会議）も開催してきた。今回はその現状・分析結果、そこで明らかになった支援方法の問題点について報告する。

【対象・方法】全国の多くの保健所でも様々な型のDOTS（21世紀型日本版DOTS）による服薬支援が行われているが、当区では平成10年より、菌検査結果の把握につとめ、患者本人等へ面接・訪問・電話等による方式で服薬支援を行っている。今回の分析の対象は、平成13年新登録肺結核喀痰塗抹陽性初回治療患者とし、当区で作成したコホート観察簿を活用して地域の担当保健師が毎月の菌検査結果確認・服薬支援を行う事を目標とした。上下半期ごとに治療成績評価会議を開催し、治療を妨げる要因・服薬確認状況について検討を行った。コホート観察簿と結核発生動向調査のコホート情報の治療判定基準等を資料とした。

【結果と考察】平成13年1月から6月の新登録肺結核喀痰塗抹陽性初回治療患者32名の治療成績は治癒50%、完了25%、その他12.5%、死亡12.5%、治療失敗0%、脱落中断0%であった。その他は菌検査情報未確認である。死亡4名(12.5%)の内訳は1ヵ月目3名、5ヵ月目1名であり結核死は2名であった。服薬支援を6カ月の期間でみると死亡を除く対象28名中、24名(85.7%)に対して毎月あるいは隔月で本人への面接、訪問、電話、家族・医療機関いずれかへの連絡を実施していた。平成12年の患者支援状況と比べると1,3,5,6ヵ月目の支援実施率の上昇が見られた。共通したコホート観察簿の活用、治療完了を目指した患者への服薬支援に重点をおいたこと、心の通い合った医療従事者間関係、初期に築く患者との信頼関係などの取り組みが重要であると考えられる。

【まとめ】今後は、服薬支援時期・支援方法と治療成績、客観的に服薬が確認できる方法（服薬後の空袋の確認など）等も検討し、高い患者支援としての DOTS事業の確立を目指したい。

198

新宿区保健所のDOTS（第三報）
－治療評価会－

○神楽岡澄・狩野千草・長谷川洋子・松浦美紀
木村久子・水口千寿・永井恵（新宿区保健所）
大森正子・星野斉之・石川信克（結核研究所）

[はじめに] H12年4月より外部の専門家も交えた「治療評価会」を実施し、情報の共有化と患者支援の強化を図っている。その実施方法と成果について報告する。[対象と方法]治療評価会の対象は、治療中の結核登録患者全員で、登録4ヶ月後と1年後に実施する。月1回の定例会とし、患者情報が記載された所定の用紙とビジブルカードにより担当保健師が一人一人の経過を報告する。登録4ヵ月後は、服薬や菌状況などを把握し治療の適正や療養支援について検討する。問題に対しては、早期対応することで中断を未然に防止する。登録1年後は、治療状況を把握し、コホート分析による治療成績の判定を行う。また、支援方法などを見直す。菌の把握率や治療成績、検討事項は毎回記録する。今回、治療評価会の成果について治療評価会実施前（H11年）と実施後（H13年）の①治療開始時培養検査の把握率、②治療開始3ヵ月後塗抹検査の把握率③薬剤耐性検査把握率、④治療成績を比較した。また、H13年の登録者で登録4ヶ月後評価の菌検査把握率と1年後の把握率を比較し考察した。[結果]①治療開始時培養検査の把握率は、62.0%から93.5%へ31.5上昇、②治療開始3ヵ月後塗抹検査の把握率は、71.4%から76.9%へ5.5上昇、③薬剤耐性検査把握率は、72.3%から90.6%へ18.3上昇、④治療成績は、治療成功が73.8%から81.5%へ7.7上昇、治療中断が12.9%から7.4%へ5.5低下した。また、治療評価会時の平均把握率と1年後との比較では、治療開始時培養検査が74.7%から93.5%へ18.8上昇、3ヵ月後塗抹検査が54.4%から76.9%へ22.5上昇、薬剤耐性検査が78.3%から90.6%へ12.3上昇した。[考察]治療評価会の開催は、その時点で菌状況の把握は不十分であっても、その後の積極的な医療機関や患者への働きかけが把握率の向上につながっている。また、情報の共有化により問題の発見や対応が早期に行われ治療中断の予防を可能としている。さらに、適切な治療や支援方法を学び考えていく場ともなり、重要であると考える。

199

国立療養所南京都病院と京都府南部3保健所の連携について　その2

○大槻眞美子（京都府木津保健所）井爪多津江（京都府田辺保健所）坂本倫子（京都府宇治保健所）木下直子（京都府保健福祉部健康対策課感染症係）矢島宏泰（京都府宇治保健所）廣畑生久世（国立療養所南京都病院）

＜はじめに＞

京都府下の結核新規登録者の約半数を京都府南部3保健所（宇治、田辺、木津）が占め、喀痰塗抹陽性患者のほとんどが国立療養所南京都病院へ入院している。この現状をふまえ、平成9年度より南部3保健所保健師と国立療養所南京都病院病棟看護師との組織的な看護連携が開始された。

今回、看護者レベルから始まった結核患者管理のための連携が、医師・事務担当者・検査担当者の組織レベルまでに広がり、「結核に関する連携マニュアル」の作成や、院内DOTから在宅DOTSへと活動を展開することができたので報告する。

＜取組の経過＞

平成9年度から11年度までは保健師と病棟看護師長との看護連携が中心となり、病棟での初回面接手順を作成して初回面接の定着化を図ったり、「退院時の看護サマリー」や、「保健指導用のパンフレット」、「接触者健診用パンフレット」の合同作成を行った。平成12年度から14年度は、医師・事務担当者・検査部門との連携会議を積み重ね、(1)保健所の結核患者管理についての病院職員への研修、(2)事例検討会の合同開催、(3)「結核に関する連携マニュアル」の作成、(4)タイムリーな菌検査情報の把握方法の確立、(5)病棟看護師と保健師合同でDOTSカンファレンスの先進地視察、(6)月2回の院内DOTカンファレンスへの所長、保健師の参加、(7)塗抹陽性患者の在宅DOTS（服薬支援）事業の開始などの活動を展開している。

＜まとめ＞

看護連携会議を積み重ねていく中で、保健所や病院の役割を理解し合うことができ、一定の共通認識をもつことができたのは、結核患者管理・支援を進めていく上で大きな成果であった。平成14年3月から国立療養所南京都病院で入院患者へのDOT事業が開始され、引き続き退院後も在宅で服薬終了まで支援していく在宅DOTS事業を本格的に3保健所で始めたところである。今後このようなシステム構築やDOTS事業を、京都府下の他保健所と結核有床病院でも実施できるよう検討していきたい。

200

結核病棟におけるクリティカルパスの導入
～患者満足度に焦点を当てて～

○野田恵子（結核予防会大阪病院看護部）

【目的】結核患者は療養生活が漫然としており退院の目途、結核への社会の偏見、社会復帰および入院生活の不安、隔離されていることなどストレスの大きさは測りしれない。また、自覚症状に乏しい患者が多いため、身体的苦痛より精神的苦痛が大きい。そこで、入院生活において治療経過の概要が分かり、患者自身が目標を持ち、少しでも不安を軽減できるようクリティカルパスの導入を試み、導入前後に行った患者アンケートを比較検討した。

【対象と方法】対象は当院における一結核病棟入院中の患者で、平成14年2月1日から8月31日の期間に行った。26名（男性18名、女性8名）にアンケート調査を行い、その結果を分析し、看護師のほか医師、検査技師、栄養師で専門チームを組みクリティカルパスを作成、導入した。クリティカルパス経験者21名（男性15名、女性6名）に退院時、アンケート調査を行い、アンケート結果を比較検討した。

【結果】クリティカルパスについては90%の患者が導入して良かったという回答が得られた。さらに入院の経過や検査内容が理解できた、家族への説明がうまくできた、長期入院の心構えができたなどの具体的で肯定的な意見も多く聞かれた。また、検査技師より行われる排痰指導もパス化し、定期的に施行できたことで、患者の94%が効率良く排痰する方法を理解できたと答えており、外来通院するに至ってからの検体として提出される喀痰の状態も良くなってきたことに反映されていた。栄養師による指導の効果はクリティカルパス導入前後で嫌いな物でも意識して食べるようになったとするアンケート項目が56%から72%に上昇したことに現れた。さらに患者自身の意識にも変化が現れ、普段5～6名であったビデオ教室の参加人数が15～25名にまで増加した。

【結語】クリティカルパス導入は前後のアンケート結果から患者の満足度につながる良い結果が得られた。また、それ以上の効果として医療従事者側にも良い結果をもたらした。

201

合併症を有する多量排菌肺結核症例に対する
二段階法クリティカルパスの導入と評価

○今野美貴子・菅　洋子・佐藤笑子・納谷太平（国立療養所道川病院第3病棟（呼吸器科））

【目的】クリティカルパス（パス）は、診療と看護を効率化し標準化すること、または在院日数の短縮などに有用であることが一般に示されている。しかしながら多量排菌を伴う肺結核症においては、1）合併疾患を有する症例が多くなってきており、しかもそれが肺結核症の経過に影響しうること、2）重症例では不安定で長期の経過を取る症例があること、3）またパス導入時には退院の時期（パスのエンドポイント）を示す事が困難な場合があることなどから、各臨床例にあったパスの作成は困難であった。当院では、肺結核症の基本的なパス（共通部分）に、各症例の予想される入院期間に応じての合併症の診療（個別部分）を組み合わせた二段階法のパスを新たに導入し評価したので報告する。

【方法】1）入院時重症度、合併症の有無と程度などから、重症度・合併症指数を考案し退院時期の推定を試みた。2）肺結核症パス（患者用と医療者用）と合併症パス（一例として糖尿病パス）からなる二段階法パスを導入した。3）パス導入前後アンケートなどにより、パスのアウトカム評価を行った。

【結果】1）重症度・合併症指数は、入院月数との緩やかな関連を示し（r=0.66）、パス導入時に大体（±1ヶ月）の退院時期を推定することが可能であった。2）治療開始時にパスを示すことにより、医療者にとっては予想される退院時期までの診療経過や合併症の管理指針などが明確化されるのに役立った。3）患者アンケートからは個別の合併症に配慮した二段階法パスが、入院治療に対する不安の解消と闘病意欲の増大に役立つことが示された。

【考察・結論】当院（秋田県）では、93%の肺結核症排菌症例が脳卒中後遺症や糖尿病などを合併しているため、合併症例をバリアンスとしてパスから除外することは、対象症例の大部分を除外することとなり現実的ではなかった。二段階法として、パス全体を変更することなく各合併症の管理を組み込むことにより、ほぼすべての症例でパスを入院時に示すことが可能となり、医療者側および患者側にとって有用であることが示された。

202

保健所との退院前カンファレンスの現状と課題

○ 筧爪和子・野原さち子（国立療養所刀根山病院）

〔目的〕当院では、平成14年6月より「退院後治療中断が予測される患者について、病院と保健所が相互に必要な情報を交換することにより、生活の場が地域へ移行した後も療養支援が継続される」ことを目的に、毎月1回の退院前カンファレンス(以後カンファレンスとする)を実施している。今回、これまでに対象となった29症例を通して、カンファレンスの現状と今後の課題について検討した。

〔方法〕平成14年6月から10月にカンファレンスを実施した29症例の背景・治療中断因子（保健所との話し合いのもとに決定した12項目）・退院後の療養状況を分析した。

〔結果〕男性24例、女性5例。年齢は20歳～87歳(平均年齢55.6歳)。初回治療20例、再治療9例。職業は無職が23例。治療中断因子12項目中、①「病識に欠ける」20例、②「単身で服薬支援者がいない」9例、③「収入が不安定」25例であり、④「飲酒あり」16例、⑤「喫煙あり」は19例であった。退院後の療養状況は、治療中断が3例（うち1例は女性で所在不明）で男性2例は①～⑤の因子を全て有していた。地域における支援内容は、主に患者訪問による療養支援を含めた服薬指導であった。以上のことより、1)カンファレンス対象患者29例中26例が治療中断することなく現在に至っていることが判明した。2)入院中から看護師が日常生活に関する指導を行っているにも関わらず、退院後喫煙19例、飲酒16例と多くなっていることがあり、日常生活指導の効果が現れていないことがわかった。

〔今後の課題〕①治療中断防止に向けての退院前カンファレンスは有効であるが、治療中断因子についてのさらなる検討が必要。②日常生活指導についての情報交換と指導のあり方の再検討。

203

多剤耐性結核病棟の実態と看護

○三上博子・辻美恵子
（大阪府立羽曳野病院看護部）

【目的】多剤耐性結核患者の隔離入院という制約から生じるストレスは計り知れない。今回、開棟後1年10ヶ月間の患者情報と支援内容から今後の看護の方向性を検討した。

【方法】2000年10月～2002年8月迄の入院患者97名をカルテから分析した。

【結果及び考察】性別(男性72名・女性25名)、平均年齢(61.3歳)、入院期間(平均1.5年で最長30年)、転帰(入院中25名、外来通院34名、死亡19名、転院14名、自己退院5名)。居住地は近畿全域に及んでいる。身体的特徴として、アルブミン値3.5以下が44名、抗結核薬の副作用による精神症状、全身状態の悪化による転倒等がみられる。

病棟は12階建ての9階にあり、感染対策による空調設備のため、窓の開閉は許可されていない。また検査以外は病棟を離れることはできない。患者が感じるストレスは「普通の生活が出来ない」である。例えば、外気に触れられない、土の上が歩けない、品物を見て買い物が出来ない、季節が味わえない等であり、刑務所の方がよいと言う。又病気に対しては、使用薬剤が限られるため、治療終了期間が分からない、周りの患者の死亡に落胆する一方、自己の体力低下もストレスになっている。このような状況から患者同士の些細なトラブルが発生する。これらを予測して、患者を中心とした勉強会、季節毎の行事を企画している。生活を快適にするために、自動販売機の設置、喫煙室の設置、理髪店の出張など考慮してきた。患者は治療に対する信頼感、スタッフとの人間関係を保つことにより、何とか入院生活が継続出来ている。

【まとめ】1 患者の「治りたい」気持ちを維持していく。2 確実な服薬支援。3 患者の思いを引き出すためのカウンセラーの設置。4 制約の中でも生活の質を確保できる支援体制を整えることが重要である。

204

治療中断に至った事例からの検討

o小林富士子・臼井利夫・山田敬一・丸山路代
（名古屋市中村区保健所）

［目的］DOTS事業からDOTS戦略を展開し、住所不定結核患者の療養支援をしてきたが、残念ながらどうしても治療完了まで見届けることができなかった事例を重点にその要因について検討した。
［対象と方法］Ｈ１４，８，３１までに住所不定結核患者を入院中から支援した４５例中、中断に至った６例を対象に支援内容から考察した。
［結果と考察］
事例１：67才・男・初回治療・飲酒癖なし・短気な性格・看護職との関係不良・３カ月目に強制退院
事例２：64才・男・再治療・飲酒あり・理解力低い思い込み激しい・６カ月支援後、居所なく中断
事例３：33才・男・初回治療・飲酒癖なし・真面目だが主体性なし・３カ月支援後、居所なく中断
事例４：48才・男・再４治療・飲酒あり・理解力低おとなしい性格・３カ月支援後仲間と自己退院
事例５：50才・男・再３治療・飲酒あり・ヘビースモーカー・態度横柄・３カ月目仲間と自己退院
事例６：51才・男・初回治療・パチンコ好き・病識無・糖尿病・退院後の支援開始直前に自己退院
中断のハイリスクはホームレス、日雇、アルコール嗜癖、単身、合併症有が考えられ名古屋市のDOTS事業も中断・脱落防止の支援として努力しているが、どうしても中断防止できなかった要因として①事例１のように、支援者側の目標が統一されていなかったことによる、看護連携の不十分さ。②事例２、３のように、本人に治療意欲出現していても、退院後の生活場面が確保できなかった福祉施策の問題。③事例４、５、６のように生活歴の影響、性格上の問題、理解度に問題あり。以上の３点を考察した。保健、医療、福祉連携の要は保健師であると言っても過言ではない。１つ１つの事例を通して密なる連携の具体法を提言していくことが重要である。
［結語］入院中に根気よく支援しても、退院後居所が確保できず中断に至ることは遺憾である。治療成功して当たり前の観点から、中断をいかに防ぐか創意工夫しながら、根気よく支援を継続することに力を注ぎたい。

205

結核による低栄養改善について
－アセスメント・ツールを用いた栄養評価

○伊部玲子・山田幸子・安西由美子・近藤康博・谷口博之（公立陶生病院）

［目的］平成13年度の当結核病棟での「結核患者における栄養指標の研究」で入院患者の60％がアルブミン3.5g/dl以下、平均値は3.23g/dl±0.17g/dlであり、コリンエステラーゼは73％が基準値以下であり、当病棟へ入院する患者の多くが低栄養状態であることがわかった。多くの研究でアルブミン3.5g/dl以下の場合、死亡率が高いことは明らかになっている。低栄養は結核発病のリスクが高い事や症状として改善をしていかなければならない治療である。しかし結核治療の主眼は抗結核薬に依存している部分が多いのが現状であり看護の分野から低栄養状態の改善はできないだろうかと仮説をたてた。そこで今回、当病棟では入院患者に対し
①結核よる低栄養の改善
②低栄養の予後を改善
③栄養状態を改善し治療が効果的に行える
④在院日数の減少、医療費の削減
を目的として栄養状態の改善をめざし病棟内で栄養プロジェクトチームを結成し、栄養評価のためアセスメントツールを作成した。
［方法］
①アセスメントツールを作成
②アセスメントツールにはガフキー号数、体重、BMI、アルブミン、コリンエステラーゼ、リンパ球数、Harris-Benedict式から求めた基礎代謝量、必要摂取カロリー、摂取カロリー、ADL、その他の項目をあげ、身体計測には上腕周囲長、上腕三頭筋皮脂厚を取り入れ上腕筋面積を評価項目とした。
③入院時、アセスメントツールを用いて、栄養評価を行い、過不足カロリーを求め医師と相談。
④低栄養の患者に対しては、適正エネルギーが維持できるよう栄養補助食品を用いた。
⑤栄養状態の改善を1週間から1ヶ月の単位で評価修正していった。
［結論］アセスメント・ツールを使用し栄養アセスメントをした結果、患者の栄養状態は改善していくのかを現在評価しているところである。
cex37730@syd.odn.ne.jp

206

小学校1年生におけるツベルクリン反応とBCG針痕数調査

○嶋田美和（岡山県保健福祉部健康対策課）守谷欣明（岡山県健康づくり財団）

【目的】小学校1年生におけるツ反応発赤径及びBCG針痕数の調査・分析をすることにより、乳幼児期におけるBCG接種の実態を明らかにし、BCG接種方法・技術等の改善を図ることを目的とする。

【対象と方法】岡山県下の公立小学校1年生296校（岡山市・倉敷市は除く）を対象とし、平成14年度の定期健康診断を活用して、ツ反応発赤径長径と副反応・BCG接種歴及びBCG針痕数を調査した。

【結果】回収できた学校数289校、児童数7540名であった。(1)ツ反応発赤径平均値は8.8mm、陽性率は46.4%、発赤径30mm以上は0.7%であった。ツ反応発赤径の分布は、平成10年度の沖縄県の報告に比べ低い方に偏っていた。(2)BCG接種歴のある者は77.3%、BCG接種歴のない者は5.8%、不明は16.9%であった。(3)BCG針痕数の判定ができた者は全体の74.5%(5615名)で、針痕数平均値は6.5個であった。針痕数0の割合は33.9%、針痕数12個以上の割合は26.8%であった。(4)BCG接種群は未接種群に比べ、ツ反応発赤径平均値やツ反応陽性率は高かった。しかしBCG接種群のうち半数はツ反応が陰性であった。(5)BCG針痕数とツ反応発赤径には相関関係があり、針痕数が多いほどツ反応が大きかった。(6)保健所別にみるとツ反応発赤径平均値、陽性率、BCG針痕数平均値等で地域差がみられた。またBCG針痕数0の割合が最も多い保健所は、最も少ない保健所の2倍以上であった。

【考察】ツ反応の手技等による影響も考慮しなければならないが、今回の調査結果は、岡山県内のBCG接種技術レベルが必ずしも十分でなく、地域により技術にばらつきがあることを示していた。平成15年度には結核予防法施行令の改正が行われ、BCG接種を受けられるのは乳幼児期のみとなるため、この時期のBCG接種が早期に確実に行われることが今以上に重要になってくる。今後は、医師会をはじめとした関係団体の協力を得ながら、より効果的なBCG接種を目指した取組みを進めるとともに、未接種者に対して早めの接種を勧めるなど、早期のBCG接種のための普及啓発活動等を行っていきたい。

207

IT関連事業所における結核集団発生事例 ～ＲＦＬＰ分析による考察～

○長谷川洋子・狩野千草・松浦美紀・神楽岡澄
木村久子・水口千寿・永井惠（新宿区保健所）

【初めに】若年者が多く勤務するIT関連事業所で結核集団発生事例を経験し、雇用形態の複雑化した職域での結核対策の困難さについて考察する機会を得たので報告する。【事例紹介】入社した４１名が接触したのはH11年３月末日から２週間の新人研修のみである。研修後全員異なる契約会社に派遣され、派遣先で正社員と同様の仕事をするが、給与関係・人事、検診は当区にある本社で行われていた。
派遣元（本社）は100人規模だが、産業医はおらず、検診や健康管理についての担当は決まっていなかった。H11年６月～H13年11月までに12名が居住地保健所に登録された（平均年齢24歳）。診断時の塗沫・培養陽性３名、培養のみ陽性２名、塗沫・培養共に陰性７名である。有症状受診４名、職場の定期検診で発見５名、当保健所のレントゲン再読による発見３名である。集団感染の情報を居住地保健所が把握したのは、H12年９月の７人目の登録時である。同期社員から患者が複数出ているという本人の話から、本社のある当区保健所に状況確認の連絡が入った。住所地での定期外検診は、塗沫陰性を理由に不要と判断されたり、実施していても、対象範囲は派遣先会社に限られていた。【結果】培養陽性５名中、保存されていた４検体のRFLP分析を実施。同一パターンとの結果を得た。【考察】年齢層は20代が中心で、派遣先が数十社になり１日単位で職場が変わる状況にあった。入退職のサイクルも早く、２年後には半数が退職していた。転居率も中高年と比較すると高い。定期外検診を実施する際は、雇用形態が複雑化している点と、転職や転居を念頭に、充分な聞き取りを行い対象者の範囲を決める事が重要である。
また、企業における派遣先と派遣元は利害が伴うので、両者の関係に配慮する必要がある。若年層が多い事業所では塗沫陰性でも感染源検索のため、定期外検診は必要と考える。今回、RFLP分析を行うことで集団感染と結論付けられた。培養陽性の場合には可能な限り、RFLP分析を実施すべきであろう。

E-Mail: yobo01@city.shinjuku.tokyo.jp

208

建設業従事者の結核の経験

○本村智子（川崎市多摩区役所保健所）多田有希（川崎市健康福祉局疾病対策課）

［目的］過去に異なる2名の結核患者の接触者検診対象者であった建設現場監督が、当保健所に登録された。このため、当該保健所に連絡調査したところ、合計5名の関連した患者発生のあることが分り、培養陽性であった4名についてRFLP分析を実施したところ全てに同一のパターンが認められたので報告する。

［事例］（症例１）33歳男性建設業現場監督。Ｙ市の建設会社勤務だが、全国に現場監督として派遣される。平成13年12月Ａ市に出向中、胸痛にて医療機関受診し、胸部Ｘ線検査、喀痰検査にて結核と診断。G1。

（症例２）60歳男性建設業外注社員。平成13年2月、G8。Ｏ市Ａ保健所登録。

（症例３）56歳男性建設業外注社員。平成13年11月、G8。Ｉ市Ｂ保健所登録。

（症例４）27歳男性建設業現場監督。平成13年11月、症例３の接触者検診にて予防内服となるも服用せず。H14. 1月症例１の発症を機に自ら医療機関受診し、結核の診断。菌陰性。Ｃ市Ｃ保健所登録。

Ａ及びＢ保健所と共に、Ａ及びＢ保健所と共にＹ市の会社訪問し状況を把握し、各々の菌株を結核研究所高橋先生のご協力でRFLP分析を行ったところ、3名のパターンは一致していた。この結果、Ａ保健所は接触者検診の見直し、さらなる患者発見があった。

（症例５）53歳男性建設業外注社員。平成14年4月人間ドックにて結核の診断。G6。

［考察］以下のことの重要性を確認、教訓とした。

1、徹底的な接触者検診。受診の確認とその結果の正確な把握の重要性。
2、登録患者について丁寧な聞き取りを行うことの重要性。
3、RFLP分析の有用性。感染源を明確にできることで、接触者検診範囲決定にフィードバックできる。
4、関連する産業医、定期健康診断担当医等への結核患者との接触状況の情報提供の重要性。
5、接触者への結核に関する知識普及啓発の重要性。
6、保健所間の連携の重要性。1人の患者が複数市の患者発生に関与することは、派遣職員やフリーターの増加する現代においては、増加すると考えられる。