

## 〈シンポジウム〉

### I. 地域における結核医療の現状と今後の対応

座長（岩手県立中央病院呼吸器科）武 内 健 一

座長（大阪市感染対策室）下 内 昭

### II. 結核基礎研究の最前線

座長（京都大学大学院医学研究科微生物感染症学）光 山 正 雄

座長（大阪市立大学大学院医学研究科感染防御学）小 林 和 夫

### III. 抗酸菌検査法の臨床への応用

座長（京都大学病院検査部感染制御部）一 山 智

座長（国療近畿中央病院臨床研究センター）鈴 木 克 洋

### IV. 多剤耐性結核の治療

座長（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター）高 嶋 哲 也

座長（国立東京病院）川 辺 芳 子

### V. 結核と人権

座長（国療東京病院呼吸器科）永 井 英 明

座長（足立区足立保健所）稲 垣 智 一

### VI. 結核の看護—質の高い服薬支援活動—

座長（国療千葉東病院）那 須 綾 子

座長（結核予防会結核研究所）小 林 典 子

## シンポジウム I

## 地域における結核医療の現状と今後の対応

座長 武内 健一 (岩手県立中央病院 呼吸器科)

座長 下内 昭 (大阪市感染対策室)

はじめに

ややもすれば、東京、大阪などの大都市における結核対策が話題にされることが多い。確かに、その問題は地方のそれとは比較にならないほどスケールが大きく、かつ難解である。関係者は限られた人、金、物の中で患者の支援に向けて立ち上がっている。国はそれこそ重点的に人、金、物を大都会に厚く配置して一気に問題を解決する、などという考えはなく、地方分権という名の元に広く浅く網を打つ。公平という名の不公平と言う他はない。しかし、地方でも多かれ少なかれいろいろな細かい問題で頭を悩ませているのも現実である。とかく、大都会のことが大きく取り上げられがちであるが、地域、地方でも歩みは遅く、成果は目に見えにくい。関係者、それこそ“勤勉な結核医療関係者”は結核対策の火を絶やさないように微力ながら励んでいる。

今回は地域における結核医療の現状と今後の対応ということで、ご発表をお願いした。本来、シンポジウムとはあるテーマに、さまざまな角度から意見を述べ合い、演者間で討論し、かつ聴衆の皆様のご意見をも入れて、ある結論めいたものを導き出すものと思われる。が今回は、あまりにも多様なため、そのような結論は出すことができない。地方の現状をご理解いただいて、示唆に富むご意見をお伺いできれば、と考えている。

まず、宮城県仙台市青葉保健所長 佐藤牧人先生には、患者発見という観点から、実際に仙台市で行われている、検診についてお話いただく。いまさら患者の掘り起こしでもあるまい、という都会の先生方のお声も聞こえてきそうですが、100万都市仙台でもそれなりに問題を抱えており、宵の口検診など新しい試みも3年目を迎えようとしている。当たり前のことを当たり前にやっているだけ、と先生はご謙遜されるが、その現状と実績についてお話いただく。

次は、患者の搬送という点に絞って、東京保健局医療サービス部感染症対策課長の前田秀雄先生から、東京という一地方における現状とその対策についてお話をいただく。昨年、東北地方で多剤耐性結核の患者さ

んが、3県を股に架けて移動し、その対応にたいへん苦慮したということがありました。その際、患者さんに対する対応あるいはその搬送など、具体的にさまざまな問題が噴出しました。先生からは、東京都の結核緊急医療ネットワークを中心に具体的なお話をいただく。

さて、大都会では保健所を整理、統合してひとつの結核診査会で多くの症例を診査している所もある。しかし、地方ではその診査会すら成立が難しい、呼吸器専門医が不在などの問題を抱えている。県によっては診査会のメンバーに必ず女性委員をいれるように、などという難問を突きつけて、さらに問題を大きくしているところもある。このような現実があることを青森県弘前保健所長の宮川隆美先生から、地方の本当の悩み、としてお話いただき、ご提案もいただく。

次に、地方で少数のベッドを持ちながら、結核対策に熱心な先生からお話をいただく。長崎県立成人病センターの福島喜代康先生は結核の治療にクリティカルパスを導入し、患者さんの治療はもちろんのこと、ご家族を含めて、定期的に勉強会を開催し、啓蒙活動にも力を入れている。患者さんの教育がきわめて大切である、という視点から繰り返しカンファレンスを開催されている。その実態をお伺いする。

最後に、このテーマの提唱者でもある名古屋大同病院呼吸器科主任部長の吉川公章先生から、結核患者さんとの急性期病院としての対応、その中における地域保健所との連携等について、具体的にお話をいただく。多くの地域で病院と保健所との連携が叫ばれているし、起動に乗っている所もある。しかし、連携がギクシャクしていることも耳にする。実際に先生が関わってきた中における問題とその解決策等についてお話をいただく。

以上、5人の先生方からお話をいただく。前述したように、何かひとつの結論めいたことは出ませんが、地域、地方にはそれなりの悩みや問題が潜んでいること、さらにはいわゆる“勤勉な結核医療従事者”ががんばっている、ということに頭に留めていただければ幸いです。

## 患者の早期発見——仙台市の新しい試み 宵の口検診

佐藤 牧人 (仙台市青葉保健所)

結核対策において患者の早期発見はいわゆる二次予防としてだけでなく一次予防としても極めて重要である。仙台市の結核罹患率は政令指定都市の中で最も低くかつ減少しつつあるものの、20歳代青年層で新たに罹患する者が多いことや、高齢者の割合が高く急激に悪化する事例が多いこと、住所不定者など都市部共通の課題を抱えている。特記すべき目新しさはないが、仙台市の患者早期発見の取り組みについて述べる。

## 1. 早期に発見するための条件

- 1) 地域住民が定期的健康診断を受診すること
- 2) 症状がある者は医療機関を早期に受診すること
- 3) 有症状者受診時、医師は早期に診断すること
- 4) 患者発生時保健所が接触者健診を適切に行うこと

## 2. 早期発見の促進因子と実際の取り組み

## 1) 検診を受けてもらうために

## (1) 市民の結核・健康管理への意識を高める

- ・ 日常の広報活動、結核予防週間、ホームページなどの活用、病院・介護保険事業者・地下鉄・バスなどへのポスター掲示
- ・ 介護職、養護教諭などを含めた研修会の開催
- ・ 事業所、医療機関へ検診報告書の提出を求める

## (2) 受診しやすい(したくなる)検診であること

- ・ 検診の機会を多くする
- ・ 受けやすい場所、時間帯を設定する
- ・ 他の健診と同時に受けられる
- ・ 未検者追加検診(個別通知)
- ・ 心理的バリアーをなくす(快適かつ受けてよかった)(男女別など)
- ・ 職場の理解がある

## (3) ハイリスク層、デインジャー層の検診機会の設定

- ・ 在宅寝たきり高齢者(喀痰塗抹検査)
- ・ ホームレス検診
- ・ 不安定就業者への検診(宵の口検診)
- ・ 外国人就学生検診(日本語教育施設)
- ・ 業者、団体別の検診(生同協検診、消防団など)
- ・ 精神病院、介護老人保健施設、その他社会福祉施設への働きかけ

・ 関連する団体、職種、支援者等との連携が重要

## 2) 医療機関を早期受診してもらうために

- (1) 結核で有症状の場合特に早期受診が肝要であることを全員の共通認識とし、市民の結核・健康管理への意識が高いこと
- (2) 有症状者が医療機関にアクセスしやすいこと
  - ・ 虚弱高齢者の移送手段の確保

## 3) 早期診断の促進

- (1) 医療機関、医師・看護師が結核を常に念頭に置く
  - ・ 医師会、看護協会、個別医療機関などへの結核に関する周知、研修への協力
- (2) 初診患者の喀痰塗抹検査の実践
- (3) 立入検査時などでの菌検査体制の充実整備要請

## 4) 接触者健診強化の方策

- (1) 保健所が適切に判断し、迅速に実行できること
  - ・ 保健所職員の実務能力の向上
  - ・ 接触者を実質的なハイリスク者とみなし、検診の輪を場合によっては大きくする
  - ・ 2年後検診実施率の向上
  - ・ エビデンスに基づく対応
  - ・ 人と時間の十分な投資
- (2) 家族、職場、周辺者などへの積極的な説明と理解、啓発
- (3) 協力義務の法的根拠が必要

患者の早期発見に王道は無い。特にハイリスク層、デインジャー層が自発的に定期検診を受け、咳や痰の症状が続く人は早めに医療機関を受診してもらいたいが、行動変容を促す方策は必ずしも容易ではない。情報と検診機会の提供、心理的バリアーの軽減などを意識しながら、今あるプログラムを一つ一つ丁寧に積み重ねていきたい。効率的な行政が求められる時代であるが、保健所が結核対策の実践に必要な人員や時間を確保することが当然の前提である。

E-mail : makito\_satou@city.sendai.jp

## I-2

## 東京都における結核緊急医療対策の現状と課題

前田秀雄（東京都健康局医療サービス部感染症対策課）

はじめに

結核罹患率の減少、入院期間の短期化、医療機関経営の近代化に伴い、結核病床数は、減少の一途をたどっている。このため、緊急に結核治療が必要な際に対応できる空床は相対的には減少している。

また、結核病院は療養所を母胎に発展したため、必ずしも救急医療を標榜していないため、緊急な患者の受入が困難な場合がある。

さらに、とりわけ都市部では、住所不定者等の医療受診の抑制された生活不安定層に結核罹患のリスクが偏在する傾向にあり、受診の遅れにより重症化して初めて緊急に医療を必要とする患者が増加している。

こうした状況から、症状の重篤化や合併症等により、緊急な診断と、診断確定後直ちに入院を要する症例への対応が大きな課題となっている。東京都では、都内医療機関と連携し、結核緊急医療ネットワークを構築し、こうした課題の解決に取り組んでいる。

東京都の対応

## 【結核緊急一時入院施設整備事業】

目的 一般救急医療機関にエアフィルター装置等の個別空調設備を有する病床を整備することにより、結核を疑う救急患者の受け入れ体制を整備する。

規模 21病院21病床

補助基準額 2,709,000円

## 【結核緊急医療ネットワーク】

目的 医療機関間の調整を行うことにより、結核が疑われる緊急患者の受け入れ、搬送及び治療を円滑かつ確実にを行う。

方法 結核緊急一時入院施設等の結核が疑われる患者を救急診察できる医療機関を整備するとともに、結

核病床を有する病院の空症状況等の情報の収集提供および医療機関間の連絡調整を行う。

事業手順 1, 結核が疑われる救急患者が発生した際、消防庁は緊急一時医療機関へ搬送する。

2, 緊急一時入院施設は、結核の確定診断を行ったときは、結核病床が確保されるまでの間、空調設備のある病床へ入院させる。

3, 東京都は、結核病棟の空症情報を提供するとともに、結核病院と調整して、患者の受け入れを確実にを行う。

平成14年度実績

取扱件数 77人（結核59人 非結核18人）

結核患者の転帰 転院34人 受入病院に入院18人、死亡2人、その他5人

課題

1, 「結核疑い」の判断は救急隊員が行うため、緊急一時入院施設への搬送基準が一定していない。このため、緊急一時入院施設で対応すべき状況でない患者が搬送されることがある。

2, 空床確保の補助制度はなく、また、緊急一時入院施設内の結核疑い患者も収容されるため、空床状況は一定でない。このため、病院の選定に時間を要し、搬送が必ずしも迅速に行われない場合がある。

3, 緊急受入後も入院治療が必要な非結核患者は、原則として引き続き緊急一時入院施設で治療されるが、高齢または生活不安定等の理由で受入の継続が困難な場合がある。

4, 結核病床を有する病院の多くは、土日、休日に入院許可権限のない非常勤医師での当直体制をとるため、結核と診断された患者の緊急一時入院施設からの転院が、休日等では困難な場合がある。

E-mail: Hideo\_Maeda@member.metro.tokyo.jp

## 地域における結核診査会の在り方と問題点

宮川 隆美 (青森県弘前保健所)

結核診査協議会（以下、診査会）の役割は結核予防法（以下、法）第48条により、法第28条および第29条による従業禁止、命令入所の要否と、法第34条による一般患者に対する医療の公費負担の適否を判定することとされている。その他に法第49条および第50条により、保健所における結核対策に関する助言等のさまざまな役割がある。診査会は1951年に設置され、わが国の結核医療の適正化と水準の向上に寄与して来たが、その後の結核をとりまく環境の変化に伴ない、近年においては様々な問題が生じて来ている。地域における診査会の現状とその問題点を述べるとともに、今後のあるべき姿を検討してみた。

## ＜診査会自体の問題点＞

地域に結核専門医が少なく、委員自体の結核に関する知識も必ずしも十分ではない。法第49条により行政職員として保健所長等保健所医師が委員となるが、必ずしも結核の研修が十分とは限らない。医師会長や大病院の院長が委員を務めることが多く、若手との交代が難しい。

また数少ない呼吸器専門医は委員としてふさわしいが、地域における結核患者の主治医である事が多く、申請した本人がその適否を判定するという矛盾が生じている。これと同様に保健所長は自分が診査会に諮問したものを、今度は委員の立場で答申するという矛盾も抱えている。その他にもマル初や小児結核対策として小児科医が、肺外結核対策として整形外科医等が委員である事が多いが、小児科医自身小児結核の経験は乏しい。そして肺外結核もさほど多くはないため、整形外科医等の発言の機会が少ない、等の問題がある。

## ＜申請とその内容に関する問題点＞

結核患者診断の届出と、公費負担申請とがほぼ同時に行なわれる事が少なくなく、届出が遅れる傾向にある。結核である事の診断根拠が不明確なものもある。特に法第34条に基づくもの。十分な検査が行なわれていない事もあり、適否の判断に苦慮する。

次に治療薬の選択と治療期間に関してであるが、特別な理由も無く標準治療が行なわれていない事が少な

くない。PZAを使っていない、6HRE後菌検査も十分に行なわれないまま長期間HRを続ける、肺外結核で排菌（-）であるとの理由で最初からHRで治療を開始し、長期間続ける等である。

申請にあたって、適否を判定するための情報提供が少ない。菌検査はもとより患者の全身状態や肝・腎等の機能、そして単純X線写真、CT等必要なものが揃っていない事がある。主治医自身が結核予防法に関する認識が不足しているように思われる。非結核性抗酸菌症に関しては、菌検査の回数等診断基準を満たしていない例が多く、またMAC等では治療期間の判断が難しい、等の問題がある。

## ＜適否の判定に関する問題点＞

内容は不適に近いものであっても、治療はすでに開始されている事が多く、不適とすれば社会的影響が少ない事がある。主治医との良好な関係を継続して行くために、主治医に軌道を修正する時間と、患者に治療方針の変更を説明する時間を与える必要がある。2～3ヶ月のみ適とし、要すれば必要なデータとともに再申請していただく等の柔軟な対応が望まれる。

## ＜診査会のその他の役割＞

法第48条、49条、50条により、必要に応じ、保健所における結核対策全般に助言することが出来る。特に保健所長が経験が浅かったり、結核の集団発生時等、その役割は大きい。

## ＜問題解決のために＞

根は結核患者数の減少に伴う結核に対する関心の低下が医師の間に存在し、結核専門医の減少と、一般医の結核に関する知識不足にある。とりあえず保健所医師に対する結核研修の強化が最優先であるが、その他にも結核病棟を持つ医療機関勤務医師等、地域医師団に対する研修の充実も必要である。また、診査会は法第48条に基づき、複数保健所合同で診査会を設置する、診査は別の地区のものを行う等の工夫をする必要がある。

E-meil:il-cane@actv.ne.jp

## 地域における結核医療—クリティカルパスの導入など

福島 喜代康 (長崎県立成人病センター多良見病院)

日本は結核の中蔓延国であり、先進諸国に後れている。1999年の結核の緊急事態宣言以降、結核に対する認識が高まっている。一方、我が国の結核予防法の改定に際し、基本理念として、1) 結核は依然として我が国最大の感染症として重点的取り組みが必要である。2) 高齢者・大都市部の問題を中心に対策を充実・強化すべきである。3) 一律的、集団的対応から最新の知見やリスク評価などに基づくきめ細かな対応へ。4) 人権を重視した「患者支援・患者中心主義」の施策へ。などが提案されている。現在、日本の非大都市部での結核医療は、高齢者が多く合併症も多いため、患者の病態が多様化、複雑化している。

長崎県立成人病センター多良見病院は長崎県の県央地区に位置し、結核病棟(50床)には、県央(多良見町、諫早市、北高来郡、大村市)、県南(島原市、南高来郡)および長崎市から入院している。当院では、結核の治療に対する患者の理解を深めて、確実な結核治療の継続のために、クリティカルパス、入院 DOT、入院患者教育を導入・実践することにより、*patient's oriented medicine* (患者志向の医療:POM) を目指している。これらについて当院の現況を報告する。

## 1) クリティカルパス

近年、工学的手法を用いた工程プランの設計理論よりクリティカルパス (CP) が考案され、医療現場で応用されている。CP は、一定の疾患を持つ患者に対して EBM (Evidence Based Medicine) に基づいた入院指導、入院時オリエンテーション、検査、食事指導、安静度、退院指導などがルーチンとしてスケジュール表にまとめているものと定義されている。すなわち、CP は医師、看護婦、コメディカルが連携するチーム医療の中で効率的な治療やケアを行うためのスケジュール表といえる。患者や家族もこのスケジュール表に基づいて説明を受けるので退院までの経過が理解しやすくなり、検査や治療に参加する意識も芽生え、満足度も向上すると考えられている。

当院の結核病棟では、結核の治療計画と継続治療のオリエンテーションツールとして平成 12 年 7 月より肺結核クリティカルパス (TB-CP) を導入し使用している。結核と診断され、不安を抱えて入院治療をうける患者側からも、治療計画がわかりやすく把握でき、適切な援助がうけ

られると評価を受けている。TB-CP を使用した肺結核の入院期間についての解析を試みた。①高齢者ほど有意に入院期間は長かった。②基礎疾患がなく、抗結核薬の副作用が出現した例では入院期間は長かった。③基礎疾患、特に糖尿病合併例では有意に長かった。④入院時の栄養状態の悪さ(血清アルブミン値の低下) および非菌期間と入院期間は有意な相関がみられた。近年、高齢者や基礎疾患を有する結核患者が増加しているため、栄養状態を含めた全身の管理・指導の徹底が重要であると考えられる。

## 2) 入院 DOT (Directly Observed Therapy : 直接監視下治療あるいは対面服薬)

WHO は結核治療のための戦略として DOTS (Directly Observed Treatment for Short Course) を推進している。肺結核は抗結核剤の適切な治療の継続により治癒可能な疾患である。しかし、抗結核薬の飲み忘れや自己中断が、結核患者の一部に見られることが指摘されている。

当院では、平成 13 年 7 月より入院 DOT を導入し実践している。実際は、従来朝食後に 1 回内服していた抗結核薬を、入院約 1 ヶ月間、昼食後に看護師の管理のもとに対面服薬で内服している。その後、退院に向けて自己管理を指導している。

## 3) 入院患者教育

患者個人指導として結核クリティカルパス、結核のしおりの配布を 2000 年 7 月より導入し、2001 年 4 月より患者集団教育として『結核フォーラム』(フォーラム) を開催している。対象は結核病棟に入院患者と家族で、毎月 1 回呼吸器内科、看護部、薬剤部、栄養科、検査科、リハビリテーション科の 6 部門から 2 部門づつ講義を行っている。フォーラム開催前に入院患者に聞きたいことや興味がある内容についてアンケートをとっている。肺結核の治療において、患者の個人指導だけでなく、集団教育を行うことにより、結核に対する正しい知識を習得し、結核治療の継続の動機付けとなる。さらに、医療スタッフや入院患者同士が交流することでチーム医療の充実および患者の闘病意欲が高まると考えられる。今後も患者の意識調査に基づいた患者集団教育を行い、POM を充実させたい。

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

## 結核治療における保健所と地域病院の連携

吉川 公章 (大同病院呼吸器科)

わが国の結核罹患率1999年には10万対34.6と上昇を認めたと2001年、2002年には罹患率は27.9、25.8と減少傾向にある。当院の位置する名古屋市、愛知県の罹患率も減少傾向にあるが、2002年はそれぞれ39.2、28.3と全国平均より高く、依然として結核対策の必要性が高い地域である。引き続き結核罹患率の減少傾向を継続していくためには結核感染の連鎖の輪を断ち切っていく必要があり、このためには現時点では結核の早期発見、確実な治療が最も重要であることはいままでもない。実際の結核医療を担当する地域病院としては、発見された結核患者を、確実な治癒に持っていくことはもっとも大切な課題と思われる。当院における結核入院患者の治療実態調査では、結核治療のすべてを自院で行うことが出来る患者は入院患者のおよそ60-50%程度にすぎず、他は退院後患者住居地域の医療機関などに逆紹介されていた。社会的に長期入院が必要な患者の場合でも、急性期病院では排菌停止後社会的長期入院は困難であり、早期に退院、転院が行われている。このような観点から結核治療の完遂のためには入院治療を担当する医療機関から外来医療を担当する医療機関へのスムーズな移行が重要と思われる。また結核治療を阻害する要因の一つに不規則な内服があげられる。1999年から2000年に名古屋市南区内で登録された結核患者153名について名古屋市南保健所が行った服薬実態調査では、56名(37%)が追跡調査不能であった。調査可能な97名(57%)中服薬をほぼ確実に行ったと回答したものは72名(47%)にすぎなかった。このことは結核治療の完遂のためには治療期間全体にわたり支援の必要性和、DOTSの重要性を示唆していると思われる。当院では1998年頃から入院中の患者全員に対しての院内DOTを行っている。しかし退院後に一医療機関が治療の全体を管理することは困難であることから、結核治療全体に関わり、支援出来る地域保健所との協力が医療機関側からみても不可欠ではないかと思われた。一方保健所も、退院後患者のサポートを行うさいに患者の菌検査所見、治療計画情報が不十分な状態で保健指導を行うと、支援が不十分になる可能性が高く、医療機関からの患者情報

をリアルタイムに共有することは必須と思われる。このような状況下で名古屋市南保健所が結核患者動向を地域で検討するカンファランスを開催し、これに参加することが出来た。互いのニーズを確認して、病院側からは患者情報の提供、特に患者個別の菌成績を一括して提供することとした。院内で患者別菌成績一覧表を作成し、リアルタイムに菌情報が提供出来るようにした。名古屋市ホームレスDOTS事業では、対象症例に対するDOTSカンファランスを患者退院前に院内で行い、該当患者にたいする外来医療への移行がスムーズに行えることとなった。一方愛知県知多保健所が開催した医療機関とのコホート会議に参加し、その後結核入院治療を担当する医療機関と個別に開催される服薬支援連携会議を持つことが出来た。これらの連携会議から結核患者の治療成功への共通認識を持つことが出来た。保健所との連携により得られた医療機関側としての利点は、①結核患者の治療経過における医療機関の役割を再認識した②結核治療に関わる医療従事者間の相互信頼が構築された③退院後の患者に対する支援が具体的かつ効果的に行えるようになった等があげられる。また連絡会議などをとおして結核治療成績がフィードバックされることから④菌検査成績の確認漏れ、検査漏れの指摘⑤医師間での検査、治療方針の不統一などの指摘がされ、病院外からの直接治療評価を受けうけることから、医療、看護の質の向上に寄与したと思われる。現在結核治療における保健所と医療機関の連携は欠くことが出来ないと思われる。相互の連携は行政主導で実施されることが望まれるが、医療機関としては地域保健所ごとの行政区分にとらわれず、スタンダードな連携形態の構築が期待される。医療機関と保健所の相互の連携が結核治療成功の鍵となると思われ、今後連携形態の標準化が必要と思われた。

[yoshi@daidohp.or.jp](mailto:yoshi@daidohp.or.jp)

## シンポジウムⅡ

## 結核基礎研究の最前線

座長 光山 正雄（京都大学大学院医学研究科・微生物感染症学）

座長 小林 和夫（大阪市立大学大学院医学研究科・感染防御学）

## はじめに

グローバルにみると結核は今なおマラリアと並んで重大な単一感染疾患単位であり、最も研究の歴史が長い対象であるにも関わらず、その病態の本質が解明されたとはいえない。結核の基礎研究は往事の医学では最重要課題であり、細菌学、免疫学、病理学、生化学などの広範な領域で多様多彩な研究が展開されたが、現在我が国ではその基礎研究者は数えるほどまでに減少している。その背景には、結核患者実数の減少、他の多くの疾患に関する新たな知見の蓄積による相対的な学問的興味の低下、研究費獲得が容易ではないこと、結核菌の世代時間が長いため実験が長期化し短時間では成果が得られにくいこと、など多くの要因があげられる。我が国も含め欧米先進国では優れた抗結核薬の開発により一時は結核撲滅も近いと考えられたが、結核に対する認識の希薄化、高齢者の増加と再発、多剤耐性結核菌の増加、結核蔓延地域からの人的移動移入などにより、再興感染として対処する必要に迫られている。

## 【結核基礎研究の必要性】

このような現状にあっても疾患として結核をとらえた場合、有効な対策の多くは公衆衛生学的アプローチであり、早期発見早期治療、伝播経路の探索、耐性パターンの検出確認などが重要である。しかし現有の抗結核薬が近い将来遭遇するかもしれない高度耐性菌の蔓延や compromised host のさらなる増加による集団としての感受性の低下などの可能性を想定すれば、結核菌の病原性とそれによる病態のメカニズムを解明することが改めて要請されていると言えよう。ここ20年程の結核基礎研究を眺めてみると、免疫応答機構、結核菌の抗原や活性リガンドの同定、薬剤耐性の分子遺伝学的機構解明などに多くの進歩がみられ、さらにゲノムプロジェクトによって人型菌 H37Rv 株の全ゲノムが解明されてきている。結核菌全ゲノム配列解明は、これまで足踏み状態にあった病原因子の分子遺伝学的解析に新たなインパクトを与えたが、我が国ではその研究は少なく、より多くの研究者の参画が期待される。我が国は先進国のなかでは最も厳格な集団検診と BCG 予防接種を実施してきた国であるが、残念ながらその膨大な field trial の蓄積がデータ

として活かされているとは言い難く、世界的に進んでいる新規抗結核ワクチンについての比較評価への今後の貢献も期待されよう。

## 【本シンポジウムのねらい】

我が国における数多くない結核基礎研究者から代表的な方々を選び、現時点で重要なテーマ別に cutting edge をお話し頂き、理解を深めるとともに、今後の研究のあり方についても議論したい。

結核菌細胞壁には他の細菌にはみられない脂質や糖脂質が存在し、結核菌の特有な性格と強い免疫刺激活性を規定しており、病態の理解と感染の診断の何れにも重要である。その構造と活性の解析における新たな進展について、矢野郁也氏（日本 BCG 研）にまとめて頂く。結核菌の遺伝子には、マクロファージ内での殺菌回避と細胞内持続感染、極めて遅い発育などを規定するものが多数存在すると思われ、それらの解明が結核における慢性持続性肉芽腫性感染像の理解には欠かせない。松本壮吉氏（大阪市立大）には新規病原因子候補遺伝子に関する研究の進展をお話し頂く。臨床家である川上和義氏（琉球大）には、各種サイトカインのうちとくに TH1 サイトカインの病態や防御における役割について、マウスでの成績から臨床での知見を含めて議論頂く。結核菌に対して誘導される強い TH1 依存型免疫応答には、結核菌リガンドに対する宿主 TLR を介した TH1 サイトカイン応答が必須と考えられるが、その責任分子について河村伊久雄氏（京都大）解析の現状をまとめて頂く。結核の防御免疫誘導には、現在の BCG よりもはるかに安全性と有効性に優れた候補ワクチンの開発が求められている我が国でも多くのリコンビナント BCG ワクチンや DNA ワクチンが開発され、一部はサルでの投与感染実験が実施されている。岡田全司氏（近畿中央病院）には我が国における多数の候補ワクチンの開発とその評価の現状をまとめて頂く予定である。

各シンポジストによる講演から、基礎研究の現状を踏まえて今後のあるべき方向性への議論ができればと考えている。

光山：mituyama@mb.med.kyoto-u.ac.jp

小林：kobayak@med.osaka-cu.ac.jp



## II-1

## 抗酸菌菌体構成高分子の構造解析と生物活性

矢野 郁也 (日本 BCG 中央研究所)

結核菌を始めとする抗酸菌の大きな特徴は、細胞壁に多量のワックス様高分子脂質を含み、これらが菌表層の疎水性や抗酸性に寄与し、宿主内外における長期間の菌自身の生存を可能にしている点である。宿主に対しては、細胞壁脂質やタンパク抗原の多くが、感染初期に自然免疫を介して生体防御機能を果たす一方で、過剰な免疫反応で肉芽腫形成や空洞化にも関わり、“双刃の剣”的な性質を示す。これらの表層成分は、一般に疎水性の強い脂質分子であるために親水性の生体反応とはなじみ難いものであり、従って長年の研究にも関わらず、構造活性相関は十分解明されていなかった。最近、新しい質量分析法やNMR等を駆使して網羅的にプロテオームやリポドーム解析が可能となり、又一方で新しい免疫学的視点から、これらの菌体成分の宿主への作用機作を明らかにし、診断薬抗原やワクチン開発を目指すことにより、結核研究の発展に“break through”を与える可能性も現れてきた。結核菌細胞壁成分を中心に、最近の知見を紹介する。

<Cord factor (trehalose dimycolate, TDM)> 結核菌病原因子として最も早くから知られた糖脂質であるが、非病原性抗酸菌にも広く分布し、単独で肉芽腫形成能があり、抗腫瘍性、Th-1 アジュバント活性がある。NK細胞活性化によるIFN- $\gamma$ やTNF- $\alpha$ 産生を示す。TDM以外にtrehalose monomycolate (TMM)、-trimycolate (TMM)等が存在し、TOF MASS分析では1600前後(TMM)から2800前後(TDM)の分子量の多数の分子種が検出される。構成ミコール酸は菌種により異なり、宿主の樹状細胞のCD1抗原提示分子により抗原として提示される。結核患者中には、ミコール酸を認識する抗TDM抗体が高頻度で検出される。

<LAM (lipoarabinomannan), LM (lipomannan) 及び PIMx (phosphatidylinositol mannosides)> LAMとLMは抗酸菌表層の両親媒性物質で、PIMはcoreに相当する。近年病原因子としての性質と構造が次第に明らかにされ、Tリンパ球の抑制、O<sub>2</sub>スカベンジャー活性、PL-fusion阻害が報告される一方、TLR-2依存的にNKT cellを活性化し、IL-8、TNF- $\alpha$ 産生、肉芽腫形成を示す。LAM (MW 15000~45000)、LM (MW 6000~8500)と

も菌種により構造が異なり、従って活性にも差がある。グラム陰性細菌内毒素と似て、LAMやLMのアンカー部分(PIM)に主要活性があり、特にMan 20 mer近辺のLMの活性が注目されている。BCG菌では、parietal LAMとcellular LAMでPIMの脂質部分の構造が異なり、免疫学的活性(IL-8とTNF- $\alpha$ 産生能)に差がある。抗LAM抗体や抗PIM抗体の検出も、結核の診断に用いられる。

<Sulfolipids (2,3,6,6'-tetraacyltrehalose 2'-sulfate, SL)> 結核菌病原因子としてTDMと協同して毒性を高める。食食を促進する一方、PL-fusionを阻害し、細胞内寄生性を高める。SL-欠損株は、弱毒菌とする報告もある。

<GPL (glycopeptidolipids)とPGL (phenolglycolipid)> GPLは*M. avium* complexに特徴的な血清型特異抗原で、lipopeptide coreと糖鎖からなる。糖鎖は血清型特異的、coreは共通抗原としてMAC症患者IgG抗体に認識され、診断抗原となる。PGLは*M. leprae*、*M. tuberculosis*の表層抗原で血清診断に有用であるが、いずれも構成糖は天然では極めてユニークなO-メチル化、N-アシル化、酸性糖を含み、構造はMS分析により解明されつつある。ヒト末梢血ではリンパ球増殖抑制がみられ、血清型により食食促進、PL-fusion阻害を示す。

<CWS (cell wall skeleton)> 抗酸菌細胞壁は、arabinogalactan mycolateを主体とする巨大分子で、PGと共有結合して安定な疎水性細胞壁を形成する。TDMやLAMと協同して、TLR-2及び-4を介して自然免疫に基づく抗腫瘍性や免疫強化活性を示す。天然では特殊なara-furanoside、gal-furanosideが存在し、末端araにミコール酸がエステル結合している。抗酸菌の病原性や免疫調節活性は、これら多彩な菌体表層構築分子(脂質とタンパク抗原)の総合的な働きによるものと考えられ、遺伝子解析後の課題として、新しい分子構造の解析法と最新の免疫学的知見に基づく“対結核新戦略”の確立が期待される。

E-mail: yano@bcg.gr.jp

## Ⅱ - 2

## 結核菌潜伏感染の分子機構と新規治療戦略

松本 壮吉 (大阪市立大学・大学院医学研究科・感染防御学)

結核は結核菌による慢性感染症であるが、菌の感染が成立し直ちに発症する一次結核は5%程度と稀で、多くは不顕性の経過を辿る。一般に、感染した菌は終生、生体から完全に排除されることはなく、代謝の低下した休眠状態で生存し続けると考えられている。宿主の抵抗性が低下すると再び増殖を始め、内因性再燃を引き起こす。これを二次結核と呼び、大部分の成人型肺結核はこの機序で発症する。現在、人類の32%に結核菌が潜伏感染しており、既感染の健康人で一生の間に約10%が発病に至る。

抗微生物化学療法薬は病原微生物の代謝を阻害する。そのため代謝が極めて低下もしくは停止した休眠菌に対しては効果が限られる。世界保健機関 (WHO) は、標準抗結核化学療法として直接監視下短期化学療法 (DOTS) により、薬剤を6ヶ月間投与することを推奨している。DOTS 戦略の遂行により抗結核化学療法は一定の成果をあげ、結核の発症数は低下傾向にあったが、この減衰傾向は昨今停滞の感があり、制圧に程遠いのが現状である。その原因は、ヒト免疫不全ウイルスとの重感染、薬剤耐性菌の出現、そして人類の32%に既に感染している潜伏感染菌の存在である。WHO は、今後20年間に、2億人が結核を発病、7千万人が死亡すると予測し対策を喚起している。潜伏休眠菌対策は極めて危急度が高い課題であるが、現在まで、菌の休眠機構は不明で、休眠菌殺傷法はない。

全ての細胞は、刺激に対して的確に反応し生存を維持している。そのため、例えば、ある転写因子を活性化して特定の遺伝子群を発現させる等、特異的な応答により恒常性を維持している。私は、結核菌の休眠機構を解明するため、あえて“特異的”な遺伝子発現調節に関与するものではなく、“非特異的”な核酸結合能を有する分子の存在に注目した。細菌や細胞を長期間保存する場合、急速に冷却し瞬時にして代謝を抑制する。非特異的に全ての遺伝子に結合し転写を抑制する

分子であれば、生理的環境下において凍結するように細胞全体の代謝を停止せしめ、しかも遺伝子であるDNAを損傷から守り得るのではないかとの考えによる。仮説に基づき私は、非特異的核酸結合性蛋白質 mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1) を同定した。そして MDP1 に関して以下の事実を明らかにしてきた。① 抗菌菌特異的蛋白質で、菌体内では核酸および 50S リボゾームサブユニットに結合し、菌体外では細胞壁にも存在する。② MDP1 特異的核酸結合モチーフを有し、グアニンとシトシンに結合する。③ 抗菌菌の MDP1 の含有量は、増殖速度と逆相関する。④ 試験管内で、複製、転写、翻訳の何れも強く阻害する。⑤ MDP1 の核酸結合性は、転写阻害活性に関わるが、翻訳阻害には関与しない。⑥ 細菌の増殖速度を減衰もしくは停止させる。

休眠の鍵となる分子が同定され、機構が解明されれば、効率よく休眠菌対策を構築できる。まず、菌の代謝を復活させれば既存の化学療法薬での休眠菌殺傷が可能となるだろう。これは、人類の32%に感染している結核菌の撲滅を可能にするかもしれない。また逆に、再燃を起こした菌に対し、再度休眠状態に移行させることで、静菌的な化学療法が成立する可能性もある。更に、鑑別診断等、臨床検査の分野でも、菌の遅発育性や休眠は弊害である。確定診断で、最も信憑性の高い方法は、現在でもやはり結核菌の培養であり、薬剤感受性試験を行なうにも生育した菌が必要である。菌の速やかな増殖を促すことで、培養検査の方法を根本から改善する可能性がある。私は休眠結核菌対策の重要性と私の作業仮説に基づき、MDP1を菌の休眠に関わる分子標的として、活性解析、宿主細胞との相互作用、および活性阻害物質の探索/同定を行なっている。本シンポジウムではその研究経過について紹介したい。

電子郵便アドレス: sohkichichi@med.osaka-cu.ac.jp

## II-3

## 結核の病態と感染防御における各種サイトカインの意義

川上 和義 (琉球大・院医・感染病態制御)

結核免疫研究の歴史は古く、Robert Koch がツベルクリンによる遅延型過敏反応、結核防御免疫誘導を観察した頃にさかのぼる。しかしながら、同現象の免疫学的基盤の解明にはT細胞や各種サイトカインの発見を待たなければならなかった。

ツベルクリン反応を代表とする結核免疫の主体が細胞性免疫であることは周知の事実である。また、Mosmann らによる Th1-Th2 パラダイムの発見以来、細胞性免疫の分子基盤が Th1 サイトカインであることもコンセンサスの得られているところである。しかしながら 10 数年前には、マウスと異なりヒトの結核防御における IFN- $\gamma$  の役割が混沌としていた時期があった。一連の研究では、ヒト末梢血単球あるいは *in vitro* で分化させたマクロファージを用いて殺菌作用に対する IFN- $\gamma$  の影響が検討され、影響ないかむしろこれを低下させるとの報告が相次いだ。しかし近年になって、IFN- $\gamma$  受容体遺伝子に変異を起こし IFN- $\gamma$  が上手く作用しない症例が見出され、この様な患者では抗酸菌感染に対する感受性が極めて亢進していることが明らかにされた。このことから IFN- $\gamma$  は、マウスのみならずヒトにおいても抗酸菌感染防御の中心的な役割を担うサイトカインであることが認識された。同様な現象は、IL-12 受容体異常症の症例でも報告されている。

最近 10 数年間に4つの IFN- $\gamma$  誘導性サイトカイン、IL-12、IL-18、IL-23、そして IL-27 が発見された。IL-12 は Th1 細胞の分化誘導において必須なサイトカインである。IL-18 はそれ自体 Th1 細胞分化を誘導しないが、IL-12 の作用を増強することで働くと考えられている。しかし、IL-18 が Th2 サイトカインの産生にも関与するとの報告もみられるようになり、その作用はもう少し複雑なようである。IL-23、IL-27 は IL-12 と同様なヘテロダイマー構造をしており、各々メモリーT細胞、

ナイーブ T 細胞に作用し IFN- $\gamma$  産生を誘導する。その生物活性にはまだ不明な点も多く、感染防御における意義については今後の解析を待ちたい。また、骨や腎臓の分野で研究されてきたオステオポンチン (OPN) が IL-12 の産生誘導能を有するとの報告がなされ注目されている。OPN 遺伝子欠損 (KO) マウスを用いた検討では BCG やリステリア感染の悪化が観察されている。

我々は遺伝子欠損マウスを用いて結核感染防御における各種 Th1 関連サイトカインの役割を解析している。IFN- $\gamma$  KO マウス、IFN- $\gamma$  誘導サイトカインの中で IL-12p40、IL-18 遺伝子を単独 (12p40KO、18KO) または同時に欠損 (DKO) したマウスを用いて結核感染に対する感受性を比較したところ、野生型 (WT) < 18KO < 12p40KO < DKO < IFN- $\gamma$  KO の順であった。このことから、IL-12 が最も重要であり、IL-18 の役割は IL-12 に比べると限定して考えざるを得ない。また、DKO マウスが IFN- $\gamma$  KO マウスよりも結核感染に抵抗性であったことから、IL-12、IL-18、IL-23 に依存しない経路の存在が推察され IL-27 の関与も考えられる。BCG 及びリステリアで報告のあった OPN-KO マウスでは、我々は今のところ結核感染の悪化を観察できていない。

糖尿病は古くから結核の増悪要因と考えられていたが、その詳細な機序については不明であった。我々は糖尿病マウスを用いてこの問題について解析を行い、結核感染に伴う Th1 反応が障害されていることを明らかにした。

本シンポジウムでは、我々の研究成果を紹介するとともに、最近の報告も併せて結核感染免疫における Th1 サイトカインの意義について考えてみたい。

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

## II - 4

## 結核菌による TH1 サイトカイン誘導の意義と責任分子

河村伊久雄 (京都大学大学院医学研究科微生物感染症学)

細胞内寄生菌である結核菌は、細胞壁成分の mannose-capped lipoarabinomannan や菌体表面に結合した捕体成分を介して、マクロファージを活性化することなくその細胞内に侵入することができる。また最近、結核菌が樹状細胞 (DC) 上の DC-SIGN 分子を介してシグナルを細胞内に伝達し、感染初期の防御反応を抑えるメカニズムを有することが明らかとなった。このように結核菌は、細胞内侵入およびその後のファゴリソソーム融合阻害のメカニズムにより、マクロファージの機能を強く抑制することができ、これらが菌の persistent infection を成立させるための重要なステップであると考えられる。

一方、旧来より結核菌にはアジュバント活性があり、TH1 型免疫応答を強く誘導することが知られている。我々も、結核菌や *M. bovis* BCG をマウスに感染させると、抗原特異的 IFN- $\gamma$  産生性 CD4<sup>+</sup> T 細胞が誘導され、この T 細胞を中心とする強い防御免疫が発現することを明らかにしている。この T 細胞の分化誘導は、DC あるいはマクロファージによる結核菌の認識および抗原提示能に強く依存することから、防御免疫誘導を抑制しようとする結核菌に対してマクロファージがどのような応答を示すのかを分子レベルで明らかにすることは、結核に対する感染防御の誘導機構を理解する上で重要な意味がある。

これまで我々は、結核菌や BCG の実験感染系を用いて、防御免疫誘導のメカニズムをサイトカイン産生のレベルで解析してきた。その結果、BCG 感染初期には防御免疫の発現に相関して IFN- $\gamma$  産生が誘導され、この IFN- $\gamma$  の活性を抗体で中和することにより、防御免疫誘導が阻害されることを見出した。また、この IFN- $\gamma$  産生は、菌の感染でマクロファージから産生された IL-12 および IL-18

により誘導されることが示されている。これらの結果は、結核菌や BCG に対する防御免疫の誘導に IFN- $\gamma$ 、IL-12 および IL-18 が必須であることを示すものである。そこで我々は、これらサイトカイン産生を指標にして、防御免疫の誘導に関与する結核菌および BCG 因子の同定を試みた。

結核菌あるいは BCG 生菌で正常マウスの腹腔滲出細胞 (PEC) を刺激した場合、IFN- $\gamma$  および IL-12 産生が誘導されたが、死菌刺激、あるいは TLR2 欠損マウスの PEC を生菌で刺激した場合には、それらサイトカイン産生は認められなかった。この結果は、TH1 サイトカイン産生誘導因子が、防御免疫を誘導できる生菌のみに存在することを示すものである。さらにこの因子について解析を進めたところ、結核菌および BCG 培養早期の上清に IL-12 産生誘導活性が認められ、TLR2 を発現した HEK293 細胞をこの培養上清で刺激すると NF- $\kappa$ B の活性化が誘導されることが示された。さらに、proteinase K 処理により培養上清中の IL-12 産生誘導活性が著しく低下したことから、結核菌や BCG が産生するタンパク性分泌因子が、この IL-12 産生誘導活性を担うものと考えられた。ハイドロキシアパタイト (HA) カラムを用いてこの因子の精製を試みたところ、いくつかの陽性画分が得られた。非吸着画分にも IL-12 産生誘導活性が認められ、この画分には  $\alpha$  抗原が存在することが確認されたが、その比活性は弱いものであった。また、最も強い活性は、HA カラムに吸着し、分子量が 100 kDa 以上の比較的大きな分子を含む画分に存在することが示された。今後さらに解析を進め、この IL-12 産生誘導因子を同定すると共に、そのサイトカイン産生誘導の分子機構を明らかにしていく予定である。

E-mail: ikuo\_kawamura@mb.med.kyoto-u.ac.jp

## II-5

## 新たな抗結核ワクチンの作製と評価

岡田全司 (国立療養所近畿中央病院臨床研究センター)

1998年、米国 CDC 及び ACET は政府・学術機関・企業が一体となって新世代の結核ワクチン開発の必要性を発表した。しかしながら、BCG に代わる結核ワクチンは欧米でも臨床応用には至っていない。我々は BCG よりも強力な新しい DNA ワクチン、サブユニットワクチンやリコンビナント BCG ワクチンの開発に成功した。我々の研究成果を中心に、新しい抗結核ワクチン作製と評価について検討する。

## [I] 結核ワクチンの種類

(1) DNA ワクチン (2) サブユニットワクチン (3) リコンビナント BCG ワクチン (弱毒化結核菌を含む) に大別される。ワクチンとして HSP65、Antigen85B、ESAT-6、種々のサイトカイン、38kd、Mtb-9.8、-9.9、-32、-39、-41 等、主にマウスの結核感染の系でなされている。マウスでは BCG ワクチンをはるかに凌駕する新しい結核ワクチンは極めて少ない。我々は HSP65 DNA + IL-12 DNA 治療にて BCG ワクチンの 100 倍強力なワクチンの開発に成功した。

## [II] DNA ワクチン

我々は ①IL-12 DNA + Hsp65 DNA のワクチン (HVJ-liposome ベクターや gene gun) は相乗効果を示し、BCG よりも 100 倍強力な結核予防ワクチンであることを明らかにした。これらの効果はキラー T 細胞の分化誘導を増強することによって発揮されることが示された。さらに今までの AAV ベクターより 1000 倍発現効率が良い AAV(2/5)型ベクターを開発し AAV(2/5)/HSP65 DNA ワクチン及び AAV(2/5) Ag85B DNA ワクチンを世界に先駆けて作製した。これらのワクチンは強力な T 細胞免疫応答を増強した。

[治療ワクチン] ②アデノウイルスベクターに導入した IL-6 関連遺伝子 (IL-6 gene + IL-6 レセプター gene + gp130 gene) は BCG よりも強力な治療ワクチン効果を示した。

## [III] サブユニットワクチン

我々は Corixa 研究所 Dr. Reed と 72f fusion 蛋白 (Mtb39 と Mtb32 の fusion 蛋白) ワクチン+BCG

Tokyo ワクチン同時接種がカニクイザルで BCG よりも強力な予防ワクチン効果を示すことを明らかにした。ヒトの多剤耐性結核患者 *in vitro* 系でも 72f 等を用いて T 細胞免疫応答が増強した。

## [IV] リコンビナント BCG ワクチン

rBA51 (Ag85A + Ag85B + MPB51) BCG 及び r72f BCG はマウス及びモルモットの結核感染の系で BCG よりも強力なワクチンであることを示した。さらに、融合タンパク 31f、88f、59f、71f、72f85B の DNA を導入した rBCG を作製した。

## [V] 新しいヒト生体内抗結核免疫解析モデル

SCID-PBL/hu (ヒト結核ワクチン解析モデル) を用いた評価：世界に先駆け、結核タンパクに特異的なヒトキラー T 誘導を示す画期的な、ヒト結核ワクチン効果評価モデルを開発した。

[VI] さらに、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、HVJ-liposome/HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチン、r72fBCG ワクチン、r72f 融合タンパク+BCG 東京ワクチンの有効性を得た。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。体重、体温、血沈、胸部 X 線、ツ反及び生存率を解析し 1 年以上経過観察した。これらの群ではワクチン抗原に対する抗原特異的な末梢血リンパ球増殖反応及びサイトカイン産生の増強が認められた。また血沈の改善効果、体重減少の阻止効果が認められた。さらに、延命効果も認められた。

[VII] 最も有力なものとして (1) 72f fusion 蛋白 ワクチン+BCG 東京 (2) HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチン (3) r72fBCG ワクチンが挙げられる。(1) は 1 年以内に臨床応用 phase I study が計画されている。(自治医大吉田博士、ハーバード大 Mulligan 教授、Lee 博士、長崎大山田、大原、内藤各博士、阪大金田教授、東大斉藤博士、Corixa 研究所 Reed 博士、Skeiky 博士、Leonard Wood 研究所 Tan 博士、Cruz 博士らとの共同研究。厚生労働科学研究費新興・再興感染症研究事業の支援)

## シンポジウムⅢ

## 抗酸菌検査法の臨床への応用

一山 智 (京都大学病院検査部感染制御部)  
鈴木克洋 (近畿中央病院臨床研究センター)

抗酸菌感染症であることの診断、さらに結核症と非結核性抗酸菌症の鑑別を正確かつ迅速に行うことは、治療法の選択と予後の推測に極めて重要である。臨床医の判断によってある程度は診断が可能であるが、最終的には起炎菌を検出し、その細菌学的な同定により診断が確定する。迅速な起炎菌の決定のために、従来からの検体の塗抹・培養・同定検査に加え、最近では遺伝子検査が応用される。また、治療薬の選択のために薬剤感受性検査が行われる。

病巣部から正しく採取された検体は、まず塗抹検査が行われるが、検出感度を高めるために、NALC-NaOH 処理後集菌塗抹する方法がわが国でも採用されるようになった。培養検査においても、最近、高感度で迅速な液体培地が用いられるようになってきている。

*M. tuberculosis* および *M. avium* complex の検出率は小川培地などの固形培地に比し優れているとともに、検出日数も 1～3 週間と迅速である。培養された菌の同定は、DNA プローブ法による迅速同定検査が広く行われている。わが国では、抗酸菌特異的リボソーム RNA 塩基配列に基づくアキュプローブ法と、菌ゲノム DNA のハイブリダイゼーションに基づく DDH マイコバクテリア法が用いられる事が多い。また最近、結核菌が産生する分泌蛋白を検出する免疫学的な方法が開発され、簡便な迅速検査法として広く普及している。

核酸増幅法もすでに検査室で用いられており、検出感度は塗抹陽性検体では約 95% であるが、塗抹陰性の検体についてみると 40～70% であり満足な値ではない。したがって、その使用は塗抹陽性検体か、塗抹陰性検体

でも臨床的に結核症が疑われた場合に限られるべきである。最近結核菌の mRNA を定量する試みがなされており、喀痰中の mRNA の推移をみることで治療経過の早期予想ができるものと期待されている。薬剤感受性検査も欧米では積極的に液体培地が用いられており、わが国でも今後普及するものと考えられる。活きた細菌の ATP 活性を測定することにより迅速に感受性検査を行うシステムや、薬剤耐性遺伝子の DNA マイクロアレイ法などが開発され、より早期に感受性結果が得られるようになった。

わが国では、検体を直接スライドグラスに塗抹染色し、同時に NaOH で処理された検体を小川培地に接種し培養を行い、発育してきたコロニーを生化学性状によって同定し、続いて小川培地上で薬剤感受性検査を行う方法が長らく用いられてきた。米国 CDC からの提言にもあるように、結核菌検査は「高感度・迅速化」が強く求められている。今後、NALC-NaOH 処理による遠心集菌法によって塗抹検査の感度を高め、さらに液体培地や遺伝子検査法の持つ高感度迅速性を応用した検査体系に移行して行くものと思われる。それに伴い、検査室の安全対策も早急に整えなければならない。

本シンポジウムでは、このような結核や非結核性抗酸菌症の検査診断の進歩を 5 人の演者に概説していただき、今後のさらなる発展の道標となるような新たな展開が示せれば、オーガナイザーとしてのこの上ない喜びである。活発な議論を期待している。

## Ⅲ-1

## 集菌塗抹法と液体培地

露口 一成(国療近畿中央病院)

近年、抗酸菌症の診断において、核酸増幅法、血清診断法などの新たな診断法が開発され、広く臨床の場で使われるようになってきている。しかし、診断の確実性、同定・薬剤感受性検査の施行などを考えると、今なお菌の塗抹・培養法が最も重要な検査法であることは論を待たない。これまでわが国では直接塗抹法と、小川培地による抗酸菌培養法が基本であったが、最近では集菌塗抹法と液体培地の導入により、感度・迅速性の向上がみられてきている。ここでは、従来法との比較を中心に概説し、これらの使い分けにつき考えてみたい。

直接塗抹法は検体をそのままスライドグラスに塗り付けて抗酸菌染色を行うものであり、その簡便さゆえに広く行われてきた。しかし、臨床検体は不均一であり採取部位により結果にばらつきが生じるため、精度向上のために NALC-NaOH 処理により検体を均一化し遠心操作を行う集菌塗抹法が用いられるようになってきた。これにより結果の再現性がよくなるとともに、より微量排菌でも検出できるようになった。当院にて、喀痰 194 検体について直接法と集菌法による塗抹検査成績を比較検討したところ、陽性率はそれぞれ 34.5%、47.4%と集菌法のほうが優れていた。また、NALC-NaOH 処理を採用することにより、加える NaOH 濃度を低くでき抗酸菌への障害作用が弱くなり、続いて行われる培養検査において検出率が高くなる利点もある。

培養法については、従来はわが国特有の卵培地である小川培地が用いられてきたが、発育に時間がかかること、検出率が低いことが問題点であった。液体培地はこれらの点で卵培地に比して優れている。現在わが国では 7H9 液体培地を用い蛍光で発育を検出する MGIT が広く普及し使われるに至っている。MGIT は小川培地に比して検出率が高く、特に塗抹陰性検体において優れている。また培養所要日数も平均 14 日前後であり、大量排菌の場合 1 週間前後で陽性となることも多い。MGIT の問題点としては、混合排菌の分離が困難であること、菌の定量ができないこと、高価であることがあげられる。また、ときに MGIT では発育せず小川培地にのみ発育する菌も存在する。以上より当院では、初期診断では両培地を併用して少しでも検出率を上げるようにし、経過観察では小川培地のみを用いている。

このように集菌塗抹法と MGIT 法を導入し、さらに、喀痰検査では検出できないときにはできる限り胃液や気管支鏡検査を行うことにより、菌の検出率を上げることができ、当院では全入院結核患者の約 8 割において排菌を証明できている。また、多くの例で、「塗抹結果は 24 時間以内、分離・同定結果は 10~14 日以内、薬剤感受性検査結果は 15~30 日以内に報告」という CDC の勧告を満たすことが可能となっている。

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

## Ⅲ-2

## 液体培地や遺伝子を用いた新しい薬剤感受性試験

御手洗 聡 (結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター細菌検査科)

結核菌に対する抗結核薬の感受性試験については、現在1%小川培地による比率法が標準検査法とされている。しかしながら、小川培地による標準検査法では分離(増菌)、接種、判定とおよそ2ヶ月の時間を必要とし、臨床応用には迅速性の点で問題であり、特に耐性が疑われる重症例等に対処する際など不満の残る方法である。米国CDCも薬剤感受性試験結果を30日以内に報告する事を勧告しており、従来の固形培地による標準法以外の迅速な薬剤感受性試験法が求められている。

近年培養法あるいは遺伝学的な技術の進歩等により、高感度検出システムを組み合わせた液体培地による感受性試験や、薬剤耐性遺伝子変異を検出する方法が臨床応用されつつある。今回の研究はこれらの新しい感受性検査法の基礎的背景や臨床的評価について検討することを目的とする。

液体培地による薬剤感受性検査法として利用可能なのはBACTEC 460、BACTEC MGIT 960 (MGIT)、MB/BacT、ブロスミック MTB-I (MIC測定)、ルシミック MTB-SR (ATP測定)等の方法があるが、日本国内で多用されているのはMGITと思われる。MGIT (Becton Dickinson) では Isoniazid (INH)、Rifampicin (RFP)、Ethambutol (EB)、Streptomycin (SM)、Pyrazinamide (PZA)の感受性検査を一週間程度で迅速に行うことができる。結核予防会複十字病院においては2000年にMGITを導入し、これまでに4剤のうちいずれかの薬剤に耐性を示した臨床株201株を得ており、これらのうち23株(23症例)のINH 0.1 $\mu$ g/mlで小川標準法との結果不一致が認められている。臨床的にみて23例の内9例にはINHを含む既往の治療があるが、標準法ではINH 0.2 $\mu$ g/ml感受性であり、死亡・転院等を除いた19例中16例は3ヶ月以内に培養陰性化している。これまで12株について測定したMICは0.125、1.0 $\mu$ g/mlに分布しており、耐性遺伝子についても *inhA*、*katG* について主要な領域を検討する。

ブロスミック MTB-1 (極東製薬) は96穴のマイクロプレートに2倍希釈系列で薬剤を含ませ、結核菌の最小発育阻止濃度を測定する方法で、SM、EB、KM、

INH、RFP、他3種類のFluoroquinoloneのMICも測定可能であるが、MICによる耐性基準が明確でなく、判定保留となる例がみられる。

ルシミック MTB-SR (極東製薬) は結核菌を抗結核薬と一定時間作用させた後、結核菌のATP量を生物発光によって測定し感受性を判定する方法であるが、培養5日間で感受性結果が得られる。NCCLS M24-T法との一致率が約97%と報告されている。

耐性遺伝子の検出による薬剤感受性試験は、基本的に既に知られている遺伝子変異を検出し、耐性を推定する方法である。既知の耐性遺伝子としてはINH耐性における *inhA*、*katG*、*ahpC*、*kasA*、*ndh* 等、RFP耐性における *rpoB*、SM/KM耐性における *rpsL*、*rrs*、EB耐性における *embB*、Fluoroquinolone耐性における *gyrA*、*gyrB* 等、PZA耐性に関する *pncA*、*fasI* などがある。それぞれの遺伝子変異が耐性に寄与する割合には差があり、一つの遺伝子でほぼ完全に耐性を検出できるのは *rpoB* だけである。現在日本国内ではRFPの耐性遺伝子同定検査としてフィノス LiPA・Rif TB (NIPRO) があり、文献的には標準法との比較において感度99.6%、特異度96.1%と報告されている。また、マイクロアレイの技術を用いて *rpoB*、*inhA*、*katG*、*rpsL*、*rrs*、*embB* の変異を同時に検出するOligoArray (NISSINBO) も発売されているが、*rpoB* 以外の遺伝子変異については70.80%の耐性寄与率であるので、臨床的には感受性結果に乖離が見られる事も報告されており、応用には注意が必要と思われる。

その他、FASTplaque TB-RIF (Biotec Laboratories) はファージによる菌検査法を感受性試験に応用したもので、RFP耐性であれば結核菌がファージを複製するので結果としてレポーターの溶菌がみられるという方法である。これは結果を2日で知ることが出来る点で有用である。

新しい検査法については標準法との一致を見ると同時に、臨床的な評価を十分に行うことが重要であり、今後も臨床的知見の集積が必要と考えられる。

E-mail: mitarai@jata.or.jp



## Ⅲ-3

## 核酸増幅法と新しい同定法

高倉 俊二 (京都大学医学研究科臨床病態検査学)

核酸増幅法による結核迅速診断の最大の臨床的貢献は周囲への感染源になる患者を迅速に同定できる点にある。初期に商品化された PCR, TMA, LCR 法の他にも、各種の遺伝子増幅法が結核の迅速診断に応用されてきた。SDA, NASBA, ICAN, LAMP, TRC 等でその有用性が示され、一部は実用化されている。検出限界は $<1-10\text{cfu}$ であり、それぞれ、臨床検体を用いた検討での良好な感度・特異度が報告されている。各方法の精度については、遺伝子増幅原理そのものの違いに加え、標的とする核酸配列の特性、核酸抽出法、増幅産物の検出アルゴリズム、比較した培養法などの違いから、単純比較は困難である。いずれの方法も塗抹陰性培養陽性検体での感度は60-90%であるが、塗抹陽性検体での感度は100%近いため、現状においても感染源として高リスクな患者は迅速診断が十分可能となっている。遺伝子増幅反応の時間は方法により $<1-3$ 時間と異なるが、前処理等を含めると朝に提出された検体の結果が午後に判明する、という点で差は少ない。その差よりも、医療従事者が結核を疑って検査するまでの遅れは数週間に及び、検査自体の感度や迅速性より、この遅れのもつインパクトが圧倒的に大きい。

ほとんどの遺伝子増幅法は原理上生菌と死菌を区別できないため、治療効果の判定に使えない、既治療結核患者での再発の診断の判定が困難である、という問題点をもつ。また、結核の確定診断の基準が培養陽性である以上、遺伝子検査陽性だが培養陰性の場合に、死菌による陽性なのか、培養検査の偽陰性か、コンタミネーションによるものか、は結局臨床的にしか判断できない。また、ある遺伝子増幅検査が培養検査をこえる感度をもつか否かを検証することは現実的に不可能である。さらに、結核患者の約半数は菌検出なく診断されており、ここに遺伝子増幅診断法の入る余地はほとんどない。

菌種の同定は DNA probe 法, DNA-DNA hybridization(DDH)法が臨床応用されて久しい。PCR 法は同定にも用いられる。DDH 法は結核菌と MAC 以外の抗酸菌をも同定可能である。従来の microwell で反応させるものに加えて DNA microarray 上で反応・検出する商品も開発中であるが、培養陽性を待たなければ検査できない。近年 PCR 増幅した属特異的な配列を DNA microarray 上で hybridization させるキットが商品化され、培養陽性を待たない同定方法として期待がもたれるが、非結核性抗酸菌では菌の検出が必ずしも発病を意味しないため解釈に慎重さが求められる。

耐性遺伝子を標的とする核酸増幅を行い、配列の変異の有無を hybridization によって検出するキット(line probe assay や DNA microarray)も発売されており、迅速に薬剤感受性が推定できる。特に rifampicin 耐性結核菌は多剤耐性結核菌である可能性が高いため、塗抹陽性患者で直接遺伝子配列から rifampicin 耐性結核菌の有無が判定できるメリットは極めて大きい。

新しい核酸増幅法のひとつである TRC 法は、標的 RNA を増幅し定量的に検出する手法である。特異的な mRNA を標的とすることで菌種特異的な検出が可能である。また、死菌との判別、生菌数の推定が可能になりえるため、治療効果や感染源としてのリスクの判定への応用が期待される。我々が薬剤感受性検査に応用した結果、rifampicin, isoniazid については培養ベースの方法とよく一致することが示された。

今後の課題は、1)感度の向上、2)定量化、3)薬剤感受性、菌の viability/activity の反映、clonality などの付加情報を与えられるか否か、であると考えられる。

stakakr@kuhp.kyoto-u.ac.jp

## Ⅲ - 4

肺 *Mycobacterium avium* complex 症の血清診断

北田 清悟 (国立療養所刀根山病院内科)

肺結核の罹患率は近年減少の傾向にあるが、非結核性抗酸菌症の罹患率は相対的、絶対的増加を認める。なかでも非結核性抗酸菌症の約 80%を占めるとされる *Mycobacterium avium* complex (MAC) は従来の肺結核に類似した病型に変わり、基礎疾患のない中高年女性に好発する小結節気管支拡張を示す病型が急増しており、専門病院のみならず一般病院でも遭遇する機会が増えている。

MAC は環境常在菌であるため、結核のように一度菌が検出されただけでは感染症かどうか明確ではなく、MAC 症の診断は診断基準に基づいて行われる。結核病学会からも 2003 年 4 月に米国胸部疾患学会(ATS)基準 (1997 年) を基に非結核性抗酸菌症診断に関する見解として「結核病学会基準」が発表された。しかしながら、これらの診断基準を用いると診断確定には長期間の観察を要することなど臨床現場で用いるには煩雑である。

そこで我々は血清診断を追加することでより簡便に肺 MAC 症の診断が可能ではないかと考えた。しかし従来の抗酸菌に対する血清診断では肺 MAC 症と肺結核や他の非結核性抗酸菌感染症との鑑別は困難である。そこで今回我々は MAC 菌の細胞壁に特異的に存在する抗原物質を用いた血清診断法を考案し、その臨床的有用性を検討した。

対象・方法

MAC 菌の細胞壁表層にある糖脂質 glycopeptidolipid (GPL) を抗原として用いた。GPL は GPL core と糖鎖部分から構成される。糖鎖部分は MAC 血清型によって特異的構造をもつが、GPL core は共通構造である。この GPL core を MAC 標準菌株から単離精製し、抗原として用いて Enzyme Immuno assay 法により患者血清中の抗 GPL core 抗体価を測定した。

対象は ATS の診断基準を満たす肺 MAC 症患者 106 例、MAC colonization 例 11 例、*M.kansasii* 肺感染症患者 30 例、肺結核患者 77 例、健常人 126 例で、いずれの対象も immunocompetent であると

考えられた。

成績

MAC 群の血清中抗 GPL core 抗体価は他の群に比較し、有意に上昇を認めた(IgG, IgA, IgM)。ROC 曲線からカットオフ値を設定し感度、特異度を計測すると、IgG;感度 72.6%、特異度 92.2%、IgA;感度 92.5%、特異度 95.1%、IgM;感度 78.3%、特異度 91.0%であった。また肺 MAC 症患者のうち治療によって排菌が陰性化した 15 名の血清抗体価を、化学療法前後で比較したところ、抗体価の有意な低下を認めた。このことから血清抗体価を測定することにより、化学療法の有効性を評価ができる可能性が示唆された。

結論

血清抗 GPL core 抗体価測定は肺 MAC 症の診断に有用であり、MAC colonization との鑑別や、結核症をはじめとする他の抗酸菌感染症との鑑別にも有用である。

血清診断を加えた肺 MAC 症の診断基準 (私案)肺 MAC 症確定

臨床症状があり、肺 MAC 症に一致した胸部異常陰影があり以下のいずれかを満たす。

- 1) 血清診断陰性でも現診断基準 (細菌学的基準) を満たす MAC 菌の検出
- 2) 現診断基準を満たさない MAC 菌の検出かつ血清診断陽性
- 3) MAC 菌陰性でも High Resolution Computed Tomography で肺 MAC 症に典型的な画像所見があらかじめ血清診断陽性

MAC colonization

臨床症状や、有意な画像所見がなく、現診断基準を満たさない MAC 菌の検出かつ血清診断陰性 (e-mail kitadas@toneyama.hosp.go.jp)

## Ⅲ-5

## RFLP 等の分子疫学

○松本智成、阿野裕美、高嶋哲也、露口泉夫（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター）

分子生物学の出現と発展は医学生物学に大きな成果を与え人類に恩恵をもたらした。しかしながら結核菌の増殖の遅さ、感染から発病までに時間を要することならびにその独特の脂質に満ちた細胞壁がその進歩を妨げ、結核菌研究への導入は1990年以降のIS6110の発見、RFLPへの応用ならびに1998年の結核菌遺伝子全配列の発表をまたねばならなかった。しかしながら一旦、分子生物学の成果が導入されると結核病診断、公衆衛生学分野に大きな変革をもたらされた。

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター（旧称 大阪府立羽曳野病院）では2001年より培養陽性となった全ての結核菌のRFLP解析を施行し、2003年11月時点で1051株の解析を行った。大阪の全結核菌のクラスター形成率は27.9%であり、そのうち多剤耐性結核菌のクラスター形成率は24.3%であった。多剤耐性結核菌も感受性結核菌並みにクラスター形成することが明らかになった。

また、RFLP解析は結核再発が再活性化であるか再感染であるかという問題にも大きな影響を与えた。IS6110 RFLPを用いて、南アフリカ共和国における結核蔓延地域における結核再発患者の再感染率が75%、スペインにおける結核菌中蔓延地域での再感染率が44%、イタリアにおける結核菌低蔓延地域での再発率が16%であると発表された。これらの結果は、治療が不十分なことによる再発と思っていた症例でも実は再感染であったということがあり得ることを示している。しかしながら我々が行った大阪での再発患者の菌株を用いたIS6110 RFLP解析ではほとんどが再活性化であった。

利点の多いIS6110 RFLPであるが、問題点は作業が煩雑であること、多量の結核菌生菌を必要とすること、解析日数が長いこと、施設間でのバンド判定が異なり

広域データベース構築が難しい点が挙げられる。また、インドや東南アジア流行株であるバンドが5本以下の菌株は分離解像度が低くなり解析出来ない。

IS6110 RFLPのこれらの問題点を解決するために、いくつかのPCR法を使用した新規方法が開発されてきたが解像度が低い問題もあり実際の臨床の場ではあまり有用でない。これらの新しい手法の中で比較的使用されている検査としてはスポリゴタイプピング、ならびにVNTR法(MIRUタイプピング)がある。スポリゴタイプピングが特に有用なのはIS6110 RFLPバンド数が5本以下の解析と北京ファミリーの検出である。大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターにおいて得られた菌株では約75%が北京株に属し同じスポリゴタイプパターンを呈していた。

結核菌全遺伝子配列が発表になった1998年にFrothingham等が新しい結核菌のタイプピングとしてVariable number of tandem repeats (VNTR)を発表し、2000年Supply等が他の多型反復配列数によりMycobacterium Interspersed Repetitive Units (MIRU)タイプピングを発表した。2003年動物衛生試験所北海道支所の西森が上記ETRならびにMIRU locusの16種類のプライマーを用いてタイプピングを行った。我々は16種類のプライマーを持ったVNTRを行う事により解像度がIS6110 RFLPと同程度になり、大阪におけるタイプピングに有用である事を示した（現在投稿準備中）。また同時に喀痰からの直接VNTRタイプピングを行い、SM耐性、INH(I)結核菌家族内感染の新規患者の薬剤感受性を液体感受性が判明する前に予想することが出来た。VNTRはデジタルデータなので広域データベース構築が可能であり、将来そのデータを利用して喀痰から直接VNTRタイプピングすることにより集団感染のリアルタイムモニタリングが可能になる。

E-mail: tom\_matsumoto@sutv.zaq.ne.jp

## シンポジウムⅣ

## 多剤耐性結核の治療

座長 高嶋哲也（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター）  
座長 川辺芳子（国立東京病院）

前回の本学会総会において緊急報告のあった多剤耐性結核菌による院内感染の事例の報告が記憶に新しい。多剤耐性結核菌は比較的感染性が低いと思われるむきもあったが、排菌患者の状況によってはその感染力・毒力は決して低くはないということが明らかとなり、多剤耐性結核患者の入院管理、再感染の問題について厳しい見直しが提起された。

結核療法研究協議会（療研）の報告では多剤耐性菌は初回治療例で1992年0.14%から1997年には0.8%に、既治療例では10.1%が19.7%に増加していた。この間に耐性基準や検査法の変更があったが、2002年の成績が今回報告される予定であり動向が注目されている。

本シンポジウムでは、新たな多剤耐性結核を作らないための治療、多剤耐性結核と判明した場合の治療、多剤耐性結核菌曝露後の対策、感染者の化学予防・発病の現状と問題提起、慢性排菌者の現状と問題点、新しい治療法の可能性について報告していただき、多剤耐性結核菌をなくしていくための方策を提起することを目的とするものである。

多剤耐性結核と判明した場合、治療のlast chanceとして総力を挙げて治療を行なうべくまず使用薬剤を決め、手術の可能性とタイミングを考慮に入れて説明する。再治療例では過去に副作用のため不適切な治療に終わっていた例も多く副作用対策も重要である。そして家族や接触者の検診と対策をどうするかということが問題となってくる。

内科治療で幸い速やかに菌陰性化した場合には必ずしも全例が手術を行なうことにはならず、また病変の広がり、年齢、全身状態により手術を選択しない場合もある。手術の絶対的な適応があると思われる例では迷わないが、現場では手術について議論が分かれる場合も少なくない。大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターの永井先生から内科治療について、国立東京病院の相良先生から外科治療について報告していただき、いかにして内科治療の成績を向上させるかということと外科治療の適応と問題点

について議論を深めたい。

多剤耐性結核患者の家族や接触者の感染、発病についてわが国では最近のまとまった報告はなく感染者に対する対応の指針もないのが現状である。今回多剤耐性結核菌曝露後の対策として接触者検診、化学予防（潜在的結核感染の治療）、接触者からの発病の現状についての国立千葉東病院的佐々木先生からの報告を受けて指針作成の提起ができればと考える。

平成12年度結核緊急実態調査によると慢性排菌者は1234名で薬剤感受性検査が確認できている例での多剤耐性菌は61.9%であった。慢性排菌にいたった要因としては不規則な服薬・自己中断が38.1%、薬剤の1剤ずつの追加が29.5%と治療側の問題が大きいことが明らかとなった。man made diseaseといわれる所以である。初回治療を成功させることが基本であるが、多剤耐性結核を作らないためにというテーマで結核研究所の和田先生に報告していただく。

多剤耐性結核菌の慢性排菌長期生存例（いわゆるGood chronics）の治療、管理について国立療養所での調査の結果を中心に国立療養所奄美和光園の佐藤先生から現状と問題提起を行なっていただく。

1966年にリファンピシンが登場したが、それ以降は、ニューキノロンの結核菌に対する有効性は認められているものの新たな抗結核薬をいまだ手にしていない。かつて結核の治療法がなく不治の病といわれた時代でもひたすら大気安静療法で治癒した人はあった。発病していたことも知らず今胸部エックス線上でその治癒痕を認める高齢者も多い。小児の難治性感染症に対して行なわれ効果の認められている自己活性化T細胞輸注療法の多剤耐性結核患者への応用が開始された。基礎的な実験での成績と臨床的な試みについて国立国際医療センターの中田先生に報告していただく。

限られた時間で盛りだくさんの内容であるが、フロアからの活発な議論もお願いしたい。

高嶋哲也：tetsuya@hbk.pref.osaka.jp

川辺芳子：kawabe@tokyo.hosp.go.jp

## IV-1

## 多剤耐性肺結核の治療成績

○永井崇之、高嶋哲也、露口泉夫（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター）

【はじめに】 近年 CDC 等のガイドラインにおいても耐性結核の治療方針が示されているが、多剤耐性結核の治療成功率は非常に低く、失敗例は慢性排菌例となり、社会的に感染源として大きな問題となっている。1997 年療研の調査によると、初回耐性頻度は INH 4.4%, RFP 1.4%, MDR 0.8%であり、WHO の成績とほぼ同等であった。また当院においてもその頻度は同等である。この度当院における近年の多剤耐性結核の治療成績を retrospective に調査し、内科的治療方針を検討するとともに、外科療法の適応についても考察したので報告する。

【対象及び方法】 1999 年 1 月 1 日から 2002 年 12 月 31 日までの間に当院にて新たに抗結核治療を開始し、2 回以上の培養陽性が確認され、ニューキノロンを含めた全ての結核薬に対し感受性試験の結果が判明しており、INH (0.2 $\gamma$ ) と RFP (40 $\gamma$ ) の両剤に完全耐性が確認された症例は 37 例であった。うち、耐性判明後 6 カ月以上の化学療法を実施し得た 32 例について、化学療法の有効性を検討した。

【結果】 初回治療患者 9 例、再治療 23 例。両群とも感受性結核と比べ、年齢分布に偏りは見られなかった。加療歴別の耐性薬剤数は、再治療群では HR+0 剤から +7 剤まで幅広く分布していた。一方初回治療群の耐性薬剤数は再治療群に比べ優位に多く、1 例を除き HR+4 剤以上の耐性が認められた。32 例全体の薬剤耐性率は PZA 46.9%, SM 71.9%, EB 75.0%, KM 53.1%, TH 25.0%, EVM 15.6%, PAS 34.4%, CS 6.3%, LVFX 53.1%であった。6 カ月後菌陰性化が得られたのは 32 例中 22 症例 (菌陰性化率 68.8%)。うち 2 例は投与薬剤数を減らした後に再燃。3 例は脱落。1 例が肺ガンで死亡し、最終的な治療成功例は 16 例、治療成功率 50%であった。一方 6 カ月後も排菌陽性であった 10 例は、3 例が慢性持続排菌となり、5 例が死亡した。残り 1 例は外科治療にて、1 例は内科治療の継続により、6 カ月以後排菌の陰性化が得られた。

入院時排菌塗抹量 (陰性~3+) が増えるほど、6 カ月後菌陰性化及び治療性効率は低い傾向であった。同様に入院時レントゲン病型分類 (Ⅲ、Ⅱ 1+2、Ⅰ+Ⅱ 3)

が重症であるほど、6 カ月後菌陰性化及び治療性効率は低い傾向であった。しかしながら、排菌量が少ない例あるいはレントゲン所見軽症例であっても、有効薬剤が少ない例に失敗・死亡例が散見された。

加療歴別の治療成績では、耐性薬剤数が多い初回治療群の 6 カ月後菌陰性化率は 44.4%であり、再治療群の 87.0%に比べ低値であった。治療成功率は、初回治療群は 44.4%、再治療群では 3 例が脱落、2 例が再燃し、52.2%であった。

耐性薬剤数別の検討では、耐性薬剤数が HR+5 剤を超えると 6 カ月後菌陰性化及び治療性効率ともに 50%以下であった。また感受性薬剤の使用数が 3 剤以下の場合も、6 カ月後菌陰性化及び治療性効率は低く、治療に導いたのは外科治療が併用されていた 4 例のみであった。PZA, LVFX およびアミノグリコシッド剤に感受性があり、これら 3 剤を使用出来た 10 例では、治療方式変更後 2 ヶ月目に 9 例 (90%) で菌陰性化が得られた。

【まとめ】 耐性薬剤数が 5 剤以上あるいは感受性薬剤使用数が 3 剤以下の場合には治療が困難であり、感受性薬剤の使用数が治療の可否を左右していた。一般に内科治療が奏効すると考えられる喀痰塗抹陰性例、レントゲン軽症例、初回治療例においても上記を満たすものは治療困難であった。多剤耐性結核治療に外科治療の併用が必要であることはほぼ意見が統一している。しかしながらその適応について明確なガイドラインは示されていない。外科治療の適応は個々に慎重な判断が必要であるものの、今回の検討では PZA, LVFX およびアミノグリコシッド剤に感受性があり、使用可能であれば、内科治療のみで有効な加療ができると考えられた。今回の検討でも、使用出来る感性薬剤数が内科治療の成否を左右することは明白であり、治療を成功のためにはさらなる耐性薬剤数を増やさないと肝要である。そのためには多剤耐性と判明した時点で専門医への紹介が望まれる。

## /IV-2

## 多剤耐性肺結核の外科治療

相良勇三（国立療養所東京病院呼吸器外科）

肺結核の治療は、種々の抗結核薬の開発により内科的治療が中心となり、手術治療が行われることは非常に少なくなった。しかし、難治性肺結核、特に多剤耐性肺結核では内科的治療で根治が期待できずに手術が行われることがある。当院（国立療養所東京病院）での、肺結核に対する手術療法は、昔は胸郭成形術が中心で1950年には、年間200例以上行われていた。その後、気管挿管による全身麻酔の発達等により肺切除術が主な手術療法となり1958年には年間400例以上の肺切除術が行われるようになったが、抗結核薬の開発により手術数が急速に減少し、最近の20年では手術数は年間数例にすぎなくなった。肺結核の手術適応としては、内科的治療で排菌が陰性化せず、病巣が限局しており手術に耐えられる肺機能を有する症例（絶対的手術適応）や薬剤に耐性であったり、薬の副作用等により十分な内科的治療が行えなかったり、糖尿病等により排菌が一旦陰性化しても再発の可能性のある症例（相対的適応）がある。その適応のほとんどが多剤耐性肺結核である。

1991年から2001年までの11年間の東京病院の新規排菌陽性の入院患者数は2848人での内、多剤耐性肺結核患者は152人（5.3%）であった。この152人の多剤耐性肺結核患者の内、手術が行われた患者は30人（19.7%）であった。

術式は胸郭成形術4例、肺切除術26例であった。

当院での耐性肺結核に対する術式は、切除術が基本である。胸郭成形術が4例行われているが、その内2例は両側性の空洞性病変を有する病変で、1例は排菌陽性の主因が合併する

有瘻性膿胸と思われた症例であった。1例は肺切除術（全摘術）の適応と考えられたが、主治医の判断で胸郭成形術を行った症例であった。両側に空洞のある2症例の内、1例が術後呼吸不全により死亡、1例は術後も排菌が持続したが内科的治療で術後2年半で排菌が陰性化している。他の2例の胸郭成形術が行われた症例は、排菌が陰性化している。

肺切除26症例の上の内訳は、上葉切除20例、下葉切除4例、上中葉切除1例、全摘1例であった。26例中排菌が陰性化した症例は21例（80%）であり、排菌持続が3例、不明が2例であった。排菌陰性化した21例の術前平均化学療法期間は21.5ヶ月（3～44ヶ月）で排菌が持続した3例では、60ヶ月（11ヶ月、81ヶ月、88ヶ月）であった。また、排菌陰性化した21例の平均4.6剤（2～9剤）に耐性であり、排菌が持続した3例は平均7.3剤（5、7、10剤）に耐性であった。術後合併症は6例（28%）に認め、2例は在院死であった。

多剤耐性肺結核の場合、病巣が限局しており、内科的治療で排菌が陰性化しない症例までできるだけ早期に手術を行った方がよいということに異論はないと考えられる。しかし、病変が限局していない場合や排菌が陰性化したか病変が限局しており特に患者が若年である場合は手術を行うべきか等、実際の臨床の間では判断の難しい場合も存在する。

具体的症例を提示し手術療法の適応と問題点に関して検討を加えたい。

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

## /N-3

多剤耐性結核を作らないために  
失敗例から学ぶ

和田 雅子 (財団法人結核予防会結核研究所)

多剤耐性結核は1994年にWHO/IUATLDが耐性菌サーベイランスを開始した時にすでに参加35カ国でみられ、世界的な問題となっている。初回治療例の多剤耐性菌の頻度は1.4%(中央値)、治療歴ある例の頻度は12%(中央値)と報告されている。耐性菌の発現は不完全な治療により、自然耐性菌が選択的に生き残り、増殖することによっておこる現象であり完全に man-made である。わが国では結核療法研究協議会が5年毎に傘下の病院に6ヶ月間に新たに入院した結核患者から分離された菌を集め、耐性菌の頻度を報告してきた。これによると1997年には初回多剤耐性結核の頻度は0.8%、治療歴のある患者では19.4%と報告されている。WHO/IUALDの報告によると多剤耐性菌の頻度が2%以上の国では短期化学療法の普及率は70%(中央値)であるが、短期化学療法の普及率が100%である国は2%未満であり、多剤耐性結核は使用されている治療方法に影響されていることを示している。また1994年には米国のATSとCDCはINHに対する初回耐性頻度が4%未満とわかっていない国、または地域ではすべての初回治療例にPZAを加えた4剤併用療法を行うように勧告している。わが国では1997年の調査ですでにINH初回耐性の頻度は4.4%と報告されている。しかしPZAの普及率は2002年登録の喀痰塗抹陽性初回肺結核症の59.0%でしかない。結核緊急実態調査で全国の2年以上登録され、1年以上排菌がみられた1,234例について持続排菌にいたった理由を調査した結果、患者本人の治療中断が38.1%、失敗した治療に新たな薬剤を追加した例が29.5%、糖尿病合併結核、副作用のために十分な治療ができなかった例がそれぞれ21.0%、19.4%と報告されている。多剤耐性結核を作らないようにするためにどのような治療を行うべきかまた行ってはいけないのかを明らかにするために複十字病院で治療を受けた初回治療肺結核症例について検討した。1991年1月1日から2002年12月31日まで、入院治療を受けた初回治療肺結核症は2,373例あった。上記期間に治療自己中断した例は142例(6.0%)であった。このうち副作用もなく自己中断した例は103例でその中断までの治療期間の中央値は5.0ヶ月、これ

に対し、副作用があった例は38例でその治療期間の中央値は10.8ヶ月であった。この中には弱い治療を長期間受けていた例が含まれるが、治療終了後の経過が不明であるので、そのうちの何例が再発し、何例が耐性を獲得しているかは不明であった。糖尿病合併も耐性化要因としてあげられている。糖尿病合併例は361例(15.2%)あり、そのうち13例(3.6%)は治療終了後再排菌した。再発例で新たな耐性を獲得した例はなかったが、初回INH高濃度耐性例でINH,RFP,EBで治療開始され、4ヶ月後に多剤耐性結核となった例が1例あった。また副作用による不十分な治療も持続排菌の要因であるが、何らかの副作用がみられた例は495例(20.9%)で、副作用のために抗結核薬を中止された例は249例(副作用あり例中50.3%)、INH,RFP,PZAのいずれかが中止された例は183例で114例はPZAが中止されていた。これはPZAで治療開始された1,454例の7.8%にあたる。他病院で治療開始され重篤な皮膚炎のために1剤つつ追加され多剤耐性結核となった例が1例みられた。その他に全剤感受性であった膿胸合併例が治療中に多剤耐性となった例が1例、また全剤感受性で治療中突然多剤耐性になった例が1例あった。この例は外因性再感染が疑われた。12年間に複十字病院で治療中に多剤耐性となった例は4例であったが、そのうち2例は不十分な治療によりのものであった。治療中断例中どのくらい再発し、多剤耐性結核となるかは不明であった。中断例の中には副作用のために治療が長期間に及び中断に至った例も少なからずあることと副作用への対応中に多剤耐性結核となった例があることから、副作用への対処法の改善が必要であると思われた。また多剤耐性結核の院内感染が報告されていることから、病院、施設内での多剤耐性結核の感染防止対策を講じる必要があると思われた。また治療中断中の再発率や多剤耐性結核の頻度を調査するためには1施設の努力では不可能であるので、全国的な調査が必要と思われた。これらの問題に回答を出せるような調査が行えれば、多剤耐性菌発現防止に対するDOTの役割もよりいっそう鮮明となるであろう。(wada@jata.or.jp)

## IV-4

## 日本全国に存在する長期生存多剤耐性結核の実態

○佐藤紘二（国立療養所奄美和光園）、毛利昌史（前国立療養所東京病院）

現在、多剤耐性結核長期生存例の頻度、医療内容、管理、感染の危険度等についての全国調査には明確なものがない。疫学上極めて重要なこれらの実態を明らかにし、治療の手助けにすることを目的に関連する種々の事項について検討した。ここでは、主に旧国立療養所化学療法研究会が続けてきたデータを基にした検討を行う。

（１）多剤耐性結核長期生存例の頻度はどの程度なのか。：当調査にご協力いただいた日本の主な結核施設 64 施設で、INH、RFP の両剤に耐性化後 5 年以上生存している症例を、便宜上多剤耐性結核長期生存例として検討対象とした。この 64 施設に登録された結核患者（いずれの施設も指定の 1 年間を限定して調査）は 8,417 症例（概数）、その内多剤耐性結核患者であった者は 392 症例（4.7%）であり、今回の目的的多剤耐性発症後 5 年以上生存者は、111 症例（多剤耐性結核患者の 28.3%）であった。

（２）多剤耐性結核長期生存例の年齢構成と性別は。：111 症例の内訳は、男性 84 名で女性は 27 名であった。年齢では、60 歳以上が 79 名と多く 60 歳未満は 32 名であった。これらの症例は、RFP の登場後間もなくして既に出現している。

（３）多剤耐性結核長期生存例の病状について。：殆どの症例に空洞があり、しかも両側性の病変を有して塗抹陽性であることが多いにもかかわらず、約 7 割の症例では良くもならず、逆に増悪することもなく長期間にわたって、病状は殆ど変わらないで、一見安定した状態を維持している。いわゆる Good chronics の症例である。しかし、一度、悪化傾向に陥

ると急激に増悪し死に至る傾向が 2~3 割の症例にみられる。

（４）多剤耐性結核長期生存例の管理について。：多剤耐性結核長期生存患者の 76%の症例は塗抹陽性患者であり、残りの 24%は塗抹陰性培養陽性患者であった。この 111 例の患者の内 27 症例は外来通院患者であった。更に、60 歳以下の症例に限れば、外来管理患者の割合が約 31%に増加し、中には大量排菌の患者もあり管理の難しいことがわかる。

（５）多剤耐性結核長期生存例の治療に関して。：結核の治療においては使用できる薬には限りがあり、今回の多剤耐性化後 5 年以上生存している患者の治療においても使用薬剤を拾い上げてみると、結局は 2 次抗結核剤の組み合わせにニューキノロン剤やニューマクロライド剤、更には、ミノサイクリン等を組み合わせたレジメとなっていた。現在、多剤耐性結核の治療法に関するガイドラインが模索されているが難題である。

（６）社会状況と多剤耐性結核長期生存患者。：平成 14 年 8 月 7 日「ホームレスの自立の支援等に関する特別措置法」が施行された。その基本方針の中に保健・医療の確保とあり、その 1 項目に「効果的な結核対策の推進」とある。生活実態調査によれば、13 年度の統計によるホームレスの数は、東京都 5,600 人、大阪市 8,660 人、名古屋市で 1,318 人等となっていて、多剤耐性結核数は、各都市のホームレス数と正相関に近い。結核が社会的要因により影響を受け、そこには治療以前の問題が存在している。

E-mail : ksato@amamiwakou.hosp.go.jp



## IV-5

## 多剤耐性結核菌曝露後の化学予防について

佐々木 結花 (国立療養所千葉東病院)

## 1 はじめに

INH, RFP両剤に耐性である多剤耐性結核菌は、本邦のみならず世界的な問題である。今回、多剤耐性結核菌曝露後の化学予防について本邦の現状を明らかにすることを目的とし、報告する。

## 2 化学予防についての文献

(1) 1992年のCDCによるManagement of Persons Exposed to Multidrug Resistant Tuberculosisにおいて、多剤耐性肺結核症例の感染性、接触密度、感性菌に感染した可能性、接触者の免疫状態などから感染発病リスクを3段階に分類し、危険度の高いものに化学予防を行うとした。

(2) 2000年4月に米国ATSおよびCDCはTarget Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infectionにおいて、多剤耐性結核菌曝露後の化学予防について、1) 前向き研究が行われていない。2) 多剤耐性結核菌に曝露された場合、管理方法に統一見解がない。と述べる一方で、多剤耐性結核菌に感染したと思われ、かつ発病リスクが高い者には有効な他薬剤の処方考慮されるべき、可能であれば、感染源の菌株で感受性試験を行い、その結果で治療処方を選択されるべきである、と述べている。

## 3 本邦の現状 (アンケート調査)

(1) 全国政令指定都市保健所に対し、多剤耐性結核菌曝露後の対策として、接触者検診、接触者の化学予防の施行状況、接触者からの発病例についてアンケートを送付した。回答いただいた保健所において1998年から2002年に登録された多剤耐性肺結核症例は179例で、それらの症例への接触者検診対象者は1750例であった。化学予防を行われた症例は51例で、化学予防薬剤はINH単剤が26例、TH単剤3例、HRE2例、EZ+TH, Z+TH, Z+LVFX, ZE, HZ, EVM+TH, R単剤, H単剤からLVFXへ一時変更、H単剤からEVM+THへ一時変更 各1例、不明11例であった。発病例は19例で、15例が定期外検診で発見され、19例中家族内発病が17例であり、化学予防施行例からの発病は

認めず、菌陽性例は5例であった。

(2) 全国国立療養所結核拠点病院54病院に、多剤耐性結核菌曝露者への化学予防のありかたについてアンケートを送付した。28施設から回答があり、28施設中、過去5年間の多剤耐性肺結核症例は129例であり、その接触者への化学予防は3施設で経験されていた。接触者に対し化学予防を行うべきではないという回答は28施設中21施設で、化学予防の成績が不明であり、さらなる耐性を招く可能性、安全性、EBMに乏しいことが理由とされた。

## 4 当院の多剤耐性結核家族内感染の経験

1998年7月に診断された多剤耐性肺結核症例 (男性50歳) の三男が、翌年4月の中学校入学時のツベルクリン反応で強陽性であったことから、家族検診が行われ、胸部エックス線撮影にて、妻bⅢ2、長男ⅠⅢ1と判明。気管支鏡検査により両者とも多剤耐性結核菌が検出され、当院に紹介となった。次男もツベルクリン反応が強陽性であったことから、次男、三男に対し、父親の感受性検査より、PZA, LVFXにて化学予防を施行し、現在発病はない。

## 5 まとめ

結核療法協議会の報告では、本邦の初回治療例の0.8%、再発および再治療例の19.7%が多剤耐性結核であった。多剤耐性結核菌は感性結核菌と比較し感染率、発病率に有意差を認めないことから、多剤耐性結核菌についても発病予防策が検討されるべきであろう。しかし、現在行われている予防内服の内容・期間が有効かつ妥当であるか評価することは不可能である。加えて、結核感染はツベルクリン反応にて判定されるが、本邦では大多数の国民にBCG接種歴があり、接触者が多剤耐性結核菌による真の感染を受けたか判断することが困難な現状にある。新薬の開発とともに精度の高い診断法の開発も、多剤耐性結核菌に対する化学予防を検討するにあたり必須であると考えられた。

(e-mail address : sasakiy@chibae.hosp.go.jp)

## IV-6

## 多剤耐性結核患者に対する活性化T細胞輸注療法の試み

○中田 光・濱野栄美 (国立国際医療センター研究所)

川辺芳子・益田公彦・永井英明・倉島篤行 (国立療養所東京病院)

森尾友宏・清水則夫 (東京医科歯科大学細胞治療センター)

多剤耐性結核を含めて難治性結核の免疫を考えるとき、結核菌と患者の生体防御系が結核菌と共存状態となり、Th1 免疫応答が抑制され、いわゆるアネルギー状態になっていることが、感染の遷延化の一因となっていると思われる。多剤耐性結核に対し、既存の抗結核剤に加えて、免疫賦活の目的で、IL-2 投与やインターフェロンの吸入が試みられてきたが、いずれも十分な成績とは言えず、さらに効果的な治療法の開発が望まれる。

末梢血単核球を分離し、固相化CD3抗体とIL-2を添加してガス透過性バックに入れて培養すると単核球のうちT細胞は2週間で1000倍以上に増える。この方法で増殖させたT細胞は活性化T細胞であり、さまざまな抗原に反応して免疫応答を高める作用が期待される。また、増やしたT細胞は凍害防止剤の存在下で何年でも凍結保存が可能である。自己活性化T細胞療法は、免疫不全症におけるEBウイルス、CMV感染症や免疫低下状態における日和見感染症に対しても効果があることがわかり、すでに12例に試みられ11例に効果を挙げている。我々は今回、喀痰から菌が慢性的に検出される多剤耐性結核患者に自己活性化T細胞輸注療法が有効であるかどうかを検討した。まず、*in vitro* で3例の多剤耐性結核患者及び2例の健常者の末梢血単核球より増殖させた活性化T細胞を予めBCG菌を感染させておいた自己単球由来マクロファージに添加し、その殺菌活性を調べた。患者と健常者ともにBCG菌の*in vitro* 殺菌活性は、 $10^5$ 個のマクロファージに対し、 $10^6$ 個の活性化T細胞を添加したところで、極大となり、T細胞添加していないものに対してマクロファージ内

の菌は1%以下となった。興味深いことに活性化CD4陽性T細胞、BCG菌特異的活性化CD4陽性T細胞の効果は、活性化T細胞に及ばなかった。

東京医科歯科大学で行われた難治性感染症に対する自己活性化T細胞輸注療法ではほとんど副作用がなく、効果が認められたことから、国立療養所東京病院において倫理委員会の審議承諾を経て2003年2月より3例の多剤耐性結核患者に活性化自己T細胞を2週間おきに $1 \times 10^9$ 個輸注した。

1例目は輸注前に喀痰培養陽性が2回連続しており、輸注開始後、培養陰性となったが、終了後再び陽性となった。2例目は、治療前に喀痰塗抹2+であったのが、輸注開始後1ヶ月目に陰性となり、その後7ヶ月を経過して排菌が見られていない。3例目は肺に大きな空洞がある輸注前喀痰塗抹2+～3+の症例であったが、この症例では輸注後も全く変化が見られず、このような患者には短期的な効果は期待できないことが示唆された。

3例のパイロットスタディーを通じて明らかとなったことは、3例ともに大量の活性化T細胞を輸注したにも関わらず、発熱や画像上の病変の悪化など副作用がみられなかったことである。また、1例目と2例目では、輸注後、ツベルクリン反応が陽性から強陽性となり(3例目は治療前より強陽性)、結核菌特異的抗原であるESAT-6に対する末梢血からのインターフェロン産生が亢進するという現象もみられた。今後、*in vitro* の活性化T細胞による殺菌実験とパイロットスタディーにより最適な投与法を勘案していきたい

## シンポジウムV

## 結核と人権

座長 永井英明 (国立療養所東京病院呼吸器科)

座長 稲垣智一 (足立保健所)

はじめに

現在でもある種の疾患に対する差別と偏見は、厳然と存在する。近年では HIV 感染者に対しての差別・偏見があり、またハンセン病患者に対する差別の歴史は長い。最近もハンセン病回復者の宿泊を拒否したホテルが非難を受けたが、ホテル側は啓発活動を十分行わなかった県側に責任があると語った。しかし、このように他力に頼るのではなく、われわれ自らが疾患を理解し、患者のことを考える姿勢を持たない限り、差別と偏見はなくなる。

結核も差別と偏見に晒されてきた疾患である。運悪く疾患を抱えてしまった患者に対する差別と偏見をなくし、彼らの人権を守ることは重要な課題である。

しかし、結核は空気感染する疾患でもある。結核では守られるべき患者の人権と、感染を受ける可能性のある周辺の人々の人権との関係について常に考えなければならない。

結核のまん延を予防するためには、患者の協力は欠かせない。多くの患者は協力的であり、トラブルなく治療を終了できるが、治療に協力的でない患者も少数ながら存在する。排菌したまま最初から治療を拒否する患者、あるいは自己退院して治療を中断したままの患者などに対しては、現状では説得以外にとる手段はない。懸命の説得とサポートを行っても協力を得ることが難しい例を経験する。結核菌の排菌患者に対しては「入所命令」という言葉で対応しているわけだが、法的な拘束力はない。結核の罹患率を下げるためには、患者の早期発見と一定期間の治療が必要である。上記のような少数ながら存在する規定通りの治療を終了できずに排菌し続ける患者に対して、われわれはなにができるのであろうか。

患者の人権は当然守らなければならないが、感染を受ける可能性のある人々の人権も守らなければならない。双方のバランスを十分に配慮した結核対策が必要である。感染を受ける側の人権はあまり意識されてこなかったが、これを守ることを目的として、「患者の人権」は何を根拠に、どの程度まで制限されるのか、という議論を避けるべきではないだろう。

豊田恵美子先生には「隔離のための科学的根拠」をお願いしている。隔離の必要性の科学的根拠について、強制的入院が必要なケースはどんな場合か、隔離期間はどの程度必要か、また結核入院治療のスタンダードについて evidence を示しながら話していただく。

川辺芳子先生には「治療継続困難事例と人権」と題して、臨床の場で、ある程度人権を制限しないと治療を

開始できない、治療を終了できない事例を話していただく。

藤原啓子先生には「保健所における結核対策と人権」と題して、保健所にて、ある程度人権の制限をしないと感染を受ける側の人権が守れないと感じた事例を含め、現場での課題をお話しいただく。

増山英則先生には「米国における結核対策と人権」と題して、すでに結核患者の拘束も行われている米国における結核対策と人権について、日本と比較しながら話していただく。米国では結核と人権については以前から議論があり、わが国でもしばしば米国流の拘束が必要であるという意見を聞くが、米国の現状を知る必要がある。

高橋滋先生には「結核予防法の法的課題と人権配慮」と題して、日本の法律上、結核対策において人権の制限をどのように位置付けるのか、法的にどう考えるのか、人権制限の際の手続きや配慮はどうか、という点などについて、法律の専門家の立場から、感染症新法とからめて話していただく。法的な裏付けの無いところでは何事も進まないにも関わらず、われわれ医療従事者は結核患者の人権配慮についての法的な知識に乏しいと言わざるを得ない。

以上の5名の先生方に、それぞれの立場で発表していただくが、このシンポジウムで何らかの結論を導きだそうと考えているわけではない。今まで公の場で議論されにくかった問題についてもスポットを当て、結核病学会として今後どのように対応していくかを検討していく足がかりになればと考えている。

全国のどの結核専門病棟・保健所でも、対応に苦慮した症例を抱えているのが現状である。いつまでも現場ごとの個別対応に任せているのではなく、議論を尽くして最善の共通の対応を模索していかなければならない。

永井：hnagai@tokyo.hosp.go.

稲垣：inagaki@city.adachi.tokyo.jp.

## 隔離のための科学的根拠

豊田 恵美子 (国立国際医療センター呼吸器科)

[目的] 結核対策と人権問題を議論するに先立ち、隔離の根拠を明確にすること。[背景] 隔離の根拠は、結核の空気感染によるヒトからヒトへの伝染性である。その感染力は、不良な条件下でも25~50%とされており非常に高いものではないが、近年の集団感染や医療従事者への感染、多剤耐性結核の増加、都市への集中など、決して野放しにはできない。隔離は感染防御の第一歩として病気から身を守るための市民の権利が感染源である人の自由に行動する権利より優先され、合法化され社会を守る適切な社会的行為として認められてきた。欧米では1970年ころより、適切な化学療法を始めて痰中に少量の菌を排菌している患者からの感染のリスクは極小であるとのエビデンスにより公衆を守る手段の中心が「物理的隔離 (Physical isolation)」から「化学的隔離 (Chemical Isolation)」に変わり、外来治療を主体とするようになった経緯がある。日本ではあらゆる結核患者が安心して治療を受けられるメリットもあり未だに長い入院治療が行われることが多い。身柄の自由を主張する結核患者への隔離入院の強要や拘束期間決定の根拠は「周囲への感染性」と「適正治療の中断・脱落の可能性」である。結核感染については幾多の研究結果はあるものの、未だ解決されていない問題点、社会通念に基づいて判断されている部分も多く、十分に科学的とはいえない。今回、人権問題を考えるにあたり結核の感染性とりわけ「治療中の感染性」の再検討を試みた。

[方法] テーマに具体性をもたせるため、以下3点について文献に基づいて、情報を集約する。

- 1) 欧米で退院基準としている連続塗抹3回陰性で感染性は否定されるのか。
- 2) 適正な治療を開始すると2週間で感染性が非常に低下するという根拠はなにか。
- 3) 周囲の人にリスクを及ぼす感染性はどのように判断するのか。

[結果] 1) 喀痰検査の信頼性の根拠としては、回数による陽性率は1回>2回>3回で有意に上昇するが、それ以上はあまり意味がないといわれている。未治療の感染性の比較では、塗抹陽性>培養のみ陽性>塗抹・培養陰性を示した文献があ

る。

2) In Vitro で抗結核薬の効果は2週間で対数的菌量の減少が得られることが示されている。咳の頻度の急速な減少を示した研究もある。臨床実験として外来治療と入院治療のRandomized studyで感染源の家族内感染の頻度に差がなかったことが示された。欧米では1970年以前よりこれが通念となっているが、エビデンスは十分ではない。しかし耐性結核は別として、2週間以上の適正治療中の患者が感染源になったという報告もない。

3) 未治療の排菌患者は言うまでもなく、適正治療や管理から脱落した患者からの感染事例は多い。感染力の判断の基準としての諸要因についての情報を提示する。

[考察] 欧米では Isolation (隔離) は Physical と Chemical Isolation の双方を組み合わせ、その遵守には警察力も辞さないところもあるが、物理的拘束は短期間である。その点、日本では医療施設への隔離入院が長期に及ぶため、問題が大きい。適正な対応が望まれる。(結核予防法28条・29条は対象を感染させるおそれの著しい者と表現しているのである。) 化学的隔離すなわち服薬管理の視点では、日本の隔離は非常に甘いといわざるを得ない。

日本の結核患者の社会的分布は未だ一般住民がその大半を占めており、DOT 下の治療ではないが治療完了率は84%程度で非常に低いというわけではない。しかし都市部や社会経済的弱者への集中傾向が始まっており、これに対応する医療従事者や福祉関係者への感染のリスクは増大する一方である。隔離されるサイドの人権と感染させられるサイドの人権も両立すべきである。今後の結核対策はすべての対象に一律に実施するのは労力や費用効率上からも困難であり、適正な権限の行使も必要であろう。[結論] 確立されたエビデンスは十分とはいえない。コンセンサスが得られないならば、問題を解決する方向で積極的にスタディーを組むことも不可能ではなかろう。

e-mail : etoyota@imcj.hosp.go.jp

## 治療継続困難例と人権

川辺芳子（国立療養所東京病院呼吸器科）

## はじめに

結核と人権を考える場合、発病患者や感染者が適切な治療を受ける権利、他者への感染防止のためにと過剰に人権の制限が行なわれない権利、不当な差別や偏見を受けない権利がある。一方では他者へ感染させないために治療をきちんと受ける義務があると考え、結核予防法では伝染防止のために、28条で接客業などにおける従業禁止、29条で入所命令の規定があるが、それは行政（都道府県知事）の義務であり、患者個人が法的に責任を問われることはこれまではほとんどなかったと思われる。医療機関は適切な医療を確実に提供する義務があることは当然であるが、患者の協力がえられなければ入院治療の継続はできない。2000年度の結核緊急実態調査では治療中断は12.1%で、「住所不定・ホームレス経験あり」では24.6%であった。また慢性排菌者の調査では原因として「不規則な服薬・自己中断」が38.1%で第1位であった。現在、地域でのDOTSを始めとする治療支援が普及し、従来中断率の高かったところでの治療支援の成果がいくつも報告されている。

## 目的

当院での入院継続が困難であった例の検討から、治療と人権問題の問題提起をする。

## 対象と方法

入院時菌陽性肺結核で1993年から2003年の退院患者のうち当院での入院生活の継続が困難な状況となり退院した例80例を対象とした。男性77例、女性3例で、20歳台7例、30歳台17例、40歳台23例、50歳台20例、60歳台7例、70歳以上6例であった。便宜上入院生活継続困難例を自己退院、強制退院、転院の3つに分けて背景を検討した。自己退院とは自分の意思で入院治療を中断した場合、強制退院とは暴行など多大な迷惑行為や不法行為があり説得にもかかわらず病院側の指示で退院とせざるを得なかった場合、転院とは当院での入院継続は困難であるが幸い転院先が確保できた場合である。

## 結果

自己退院群は無断離院や許可を得て外出したが戻らなかった例45例と、本人の希望でやむなく退院となった7例の計52例であった。強制退院群は10例でくりかえす飲

酒、暴言、暴行が主であった。転院群は18例で、そのうち精神科と結核病棟のある病院への転院は11例ですべて1998年以降であった。アルコール依存3例、薬物依存症1例、暴言暴行2例、痴呆症による徘徊3例、その他2例であった。他の転院7例は暴言暴行、などであった。全体では治療歴のあるものが28例(35%)であり、19例が過去に自己退院の経過があった。過去の治療歴のあるものの割合は自己退院群では37%、強制退院群では40%、転院群では28%であった。少なくとも1剤に耐性を認めたものが10例(12.5%)で、INH,RFP両剤耐性が5例であった。住所不定者は自己退院群では20例(38%)、強制退院群では3例(30%)、転院群では2例(11%)であった。

入院から退院までの期間は2週間以内が14/80(18%)、2週間から1ヶ月が12/80(15%)、1~2ヶ月が21/80(26%)、2~3ヶ月が12/80(15%)、3ヶ月以上が21/80(26%)であった。2ヶ月以内の退院は自己退院群では58%、強制退院群では30%、転院群では78%であった。

当院で院内DOTを開始したのは2000年11月からであり、2000年以前と2001年以降で比較した。2000年以前は自己退院4.9人/年、強制退院0.9人/年、転院1.1人/年で、2001年以降は自己退院4.3人/年、強制退院1.0人/年、転院3人/年であった。

## まとめ

入院継続困難例は「入院」という束縛に耐えられない場合と、「迷惑行為、不法行為」を繰り返す場合、その他に精神科治療対応を要するものがあり、対応は異なる。前者は入院時からの治療の見通しを明確にすることと退院後を見通した保健所との連携の強化が中心である。後2者は1つの医療機関では限界があり、行政との協力、病院間の連携が重要である。特に結核病棟をもつ精神病院で治療継続をお願いできた場合は幸いであった。病院は治外法権ではなく最終的には法的な人権の抑制が必要なこともあると思われる。

E-mail kawabe@tokyo.hosp.go.jp

## V-3

## 保健所における結核対策と人権

横浜市衛生局感染症・難病対策課

藤原啓子

保健所の結核対策において人権の問題は様々な局面に存在しているが、今回のシンポジウムの中で私に与えられた役割は、保健所における結核対策の中で日常的に発生している治療困難者・治療拒否者等の事例の中にある人権の問題の側面を提示し、結核対策の中での「人権」という難しい課題により現実的なレベルでの対応策を考えていく一助とすることであると考える。

横浜市のような大都市型の結核対策においては、不特定多数の市民に感染を拡大させる恐れのある感染性結核患者を確実に減らしていくことが重要であるが、その中でホームレスの問題は大きな課題であることは間違いない。横浜市ではDOTS事業の成果により、寿地区等のホームレス・簡易宿泊所生活者の結核治療に成果をあげてきたが、公園や駅頭のホームレスは減少しておらず、乳幼児や若い世代を含む一般住民に感染の危険が及んでいることは否定できない。

予防法改正の論議の中で「うつされる側の人権」が取り上げられているが、実状では排菌患者・排菌の疑いが濃厚な患者がそこにいて解っても、本人が治療に同意しない限り市民から患者を隔離することは不可能である。多数の市民がいる公的な空間の中に患者が存在していても、周囲の人に「結核の患者です、そばに来ないでください」と言うこともできず、本人を説得しせめて開放的空間に移動させ、感染の危険を最小にすることしかできない場合もある。

しかし同時に、治療中断者・治療困難者の中には、今まで人権を尊重されない辛い体験を持ち、今さら「自分のため」や「皆のため」に治療に取り組む動機づけが難しい人にも遭遇する。社会的弱者に多く発生する結核の問題には、根底に今までその人の「人権」がどう扱われてきたかが問われる、根の深い問題であることは忘れてはならないと思う。

治療の強制力の限界といった側面では、ホームレスに限らず本人の治療拒否や入院拒否により周囲の感染の危険を残し対応を迫られる事例も珍しくない。例えば、経済的理由のために病気を隠してあるいは治療中断して仕事を続けようとする人の例や、結核であることを認めたくない・知られたくないため入院拒否し、在宅でサービスを受けられ

ず職員に支えられ生活する高齢者の例など、様々な価値観・社会背景が生み出す多様な事例が存在する現代社会では、「本人の治療への理解・同意」を得ることを職員の「熱意の説得」に頼るのも限界があると言わざるを得ない。

関連した問題では、ホームレス等の治療困難者に関する情報共有の法的側面の課題が考えられる。管轄内・近隣の自治体・関係機関では自己退院等の治療困難事例がある場合、必要に応じ情報共有を行い統一した対応策をとるようにしている。しかし、最近はホームレス等の治療困難者も移動範囲が広域になり、横浜市を始め全国の自治体を騒がせた患者で、短期間に居住地を移動し、各地で入院・自己退院・外来からの脱走等を繰り返し対応に混乱・困難を呈した事例も発生している。このような事例に関し、自治体間・保健所間や関係機関と連絡を取りつつ対応していった経緯があるが、広域にこのような情報を共有する仕組み自体は存在せず、個人情報保護が重視される昨今では特に、いわゆる「ブラックリスト」の情報共有を行って良いと言える法的根拠は見当たらない。

であるが、現状では、迅速にそのような情報が得られないと、治療経緯や内容・病状、本人の認識や有効な対応策の情報がなく、対応する保健所が一から情報収集・手探りの対応を後追いで実施するしかなく、即時性・的確性が求められる場合非常に非効率である。

そこで、個人情報保護にも十分留意しつつ、結核対策の迅速性・的確性を確保するためにも、移動する治療困難・脱落者の情報共有ネットワークが検討できないだろうか。

近年ではホームレス対象の第2種社会福祉事業宿泊施設入所者がかなり広域で移動している事例もあり、結核治療中断者・治療困難者で情報共有が必要な事例は増加することも予想される。同時にホームレス等の「結核」詐称の事例に振り回されることも少なくない中で、そのような常習者の情報が得られれば、無用な対応を防止し本人への適切な対応を複数機関・自治体が統一して行うことが可能になると考えられる。

患者本人の確実な治療支援・周囲の感染回避のためにも、情報共有の仕組みが構築されることが対策上有効であり必要ではないかと考える。

## 米国における結核対策と人権

増山英則 (結核予防会渋谷診療所)

結核対策と人権に関する文献としては、*Tuberculosis and human rights: Int J Tuberc Lung Dis*, 7(3), 304, 2003 などがあるが、これはサウジアラビアでの耐性結核外国人患者国外退去についての Correspondence である。発展途上国では、医療を平等に享受する権利保障に重点があり、患者の人権を擁護するまでの余裕がない。つまり、結核対策と人権の問題は主として先進国の課題である。

強制的対策での人権規範として、①強制的対策を施行しない場合、公衆衛生学的脅威となる。②必要最低限の人権制限。③平等に強制的対策が実施される。の条件が満たされることが必要とされる。米国での DOT の検証では、強制的対策としての人権規範上記三条件をいずれも十分に満たしていなかった。1980年代～90年代初頭の米国での強制的対策は行政の権威のみ増強し、強制的対策の適応は公衆衛生学的脅威の視点というより、治療へのコンプライアンスで決定されていた(*J Med Ethics*, 26, 157, 2000)。ニューヨーク市では公衆衛生学的脅威は、治療を完了することによりほとんど消失するので治療完了まで拘留するとし、拘留は DOT と同様、必要最低限人権を制限する対策でないにも拘らず、正当化された。ニューヨークでの行政対応は CDC も容認し、全米結核対策の基本となった(*JAMA*, 269, 255, 1993)。しかし、最近の米国結核対策は、一例を示せば入管、CDC、地域保健担当者の連携を重視する方向になった(*MMWR*, 52, 438, 2003)。

また、結核対策と医師、医療スタッフの対応については、1996年以来毎年主要な専門誌に多数報告がみられる。その内容は、結核の診断、治療 (LTBI も含む)、サーベイランス、感染防止対策 (院内感染防止対策も含む)、レポート体制等殆どすべての分野で、CDC 等が示すガイドラインに現場の対応が充分追いついていないというものである。

Risk assessment の問題点として、結核のリスクが HIV-seropositive cases が HIV-seronegative cases より大、Timing of defaulting (treatment ceasing after months) 短いほど大、MDR-TB cases

が Sensitive TB cases より大であろうか。現実には、リスク決定を指示するエビデンスはない。結核の感染性に重点をおきすぎてドグマに陥っている。それよりも、結核は社会的影響を受け易い病気と捉えるべきである (The homeless, Immigrants, Drug abusers)。DOT の目的の一つである耐性結核発現防止についても検討し、ニューヨーク市では大部分の耐性結核患者は他の既耐性結核患者から感染発病と報告している (但し、日本では初感染発病説)。強制的対策の米国での捉え方は、個人の人権と公衆衛生学的防御とのバランスで適応を考慮し、患者の自主性 (Autonomy) を育成し、地域ケアのネットワーク構築がより重要と考えている。拘留は、“手に負えない”患者へのひとつの、しかも最後のオプションである。

日米の比較をすると、米国全体の結核治療完了率、完了期間 (CDC) は日本のそれと大差なし。カリフォルニア州での塗抹陽性初回治療成功率は 78% (1998)、日本では 80% (1998) であった。(*MMWR*, 52(11), 217, 2003), (結核, 75, 413, 2000), (*Int J Tuberc Lung Dis*, 3(4), 273, 1999)

強制的結核対策を日本で議論する際、以下の点を考慮する必要がある。①専門医制度が普及している米国でも Policy と Practitioners との大きな乖離がみられる。②ニューヨーク市での TB resurgence を克服した DOT に対しても的確な批判を今もしている。③個人の人権を最大限守る整備をした米国でも、強制的結核対策について今でも議論を深めている。④問題ある症例への強制的対策を考えるとすれば、日本としての人権と結核対策を日本の組織文化、風土も考慮に入れ十分議論を深めるべきである。

最後に、結核対策の対象は、結核症という病気ではなく、結核に感染発病し、病んでいるヒトとその周囲のヒトたちである。

E-mail address: masuyama@jatahq.org

## 結核予防法の法的課題と人権配慮

高橋 滋 (一橋大学大学院法学研究科)

①はじめに 本報告の目的は、結核予防法の現行制度を、感染症予防法に新たに盛り込まれた人権保障の視点から洗い直し、その法的課題を指摘することにある。周知のように、感染症予防法(平成10年法律第114号)は、「感染症のまん延を防止して生命・健康という中核的な国民の人権を守るとともに、感染症の患者の人権を尊重して適切な医療を提供する」という新たな感染症予防の理念を確立した。本報告においては、このような感染症予防法の理念・制度と結核予防法の理念・制度とを比較するが、時間の関係上、(1)人権保障、患者の医療に関する基本姿勢と、(2)伝染予防の法的仕組み、の2点に絞って検討を行う。

②総則規定 法の基本理念等は総則規定に盛り込まれるのが通常であり、結核予防法・感染症予防法においてもそれは同様である。結核予防法1条(目的)は適正な医療を普及する視点を明示しているものの、国又は地方公共団体の施策や責務と人権保障の理念との関連を規定する、感染症予防法2条等に相当する規定はない。また、差別の発生予防等の観点から、人権への配慮を国民に求める国民の責務規定も、結核予防法には存在していない。

他の報告が指摘するように、結核予防の分野においても強制措置(入院措置等)を設ける必要性が認められ、そのような制度改正が行われるとするならば、上記の人権保障の見地は、結核予防においても重視されねばならない。さらに、同一の領域を規律する法律相互の整合性という点に鑑み、強制措置が導入された後の結核予防法の総則には、感染症予防法に含まれる新たな視点からの諸規定を盛り込む必要がある。

③入院等の措置 結核予防法は、第28条(従

業禁止)、第29条(入所命令)、第30条(家屋等の消毒)、第31条(物件の消毒廃棄等)等において、予防の手段を設けている。ここでは、第29条の入所命令を中心に検討する。入所命令の実効性を確保するための手段としては、現行法上は、罰則による間接的強制しか存在していない(第63条第4号)。ここで、入院の措置(期間が限定されたものであることが必要であろう)を設けた場合、感染症予防法と同様に、a)書面による理由等の提示の制度を設けること b)命令に前置された勧告の制度を設けること、c)入所の必要性が存在しているか否かについて、患者から確認を求める制度を置くこと、d)判断の公正・適正を確保するために、第三者的諮問機関を設けること、e)行政上の不服申立ての機会及びその際の専門的機関への諮問が確保されること、等が必要であろう。

④規制行政の理念と人権保障 国民の生命・健康を守るために行政は様々な領域において、強制力を伴う規制を実施することを認められる。その際、これまでと異なり、行政は、国民の生命・健康という公益の判断を独占し、専断的な判断を行うことはできない。今日、行政に携わる者は、規制行政によって守られる国民の権利・視点を尊重する一方で、規制によって不利益を受ける側の国民の人権の保障に配慮しながら、相対立する国民の諸利益の間で適切なバランスをとった行政運営を心がけなければならない。平成14年3月に公表された厚生科学審議会感染症分科会結核部会報告「結核対策の包括的見直しに関する提言」の提案する改革案も、同様の見地を採用している。

E-Mail:cj00165@srv.cc.hit-u.ac.jp



## シンポジウム VI

## 結核の看護—質の高い服薬支援活動—

那須綾子（国立療養所千葉東病院）

小林典子（結核予防会結核研究所）

## はじめに

結核対策の重点が予防から治療へ転換したことにより、治療完遂への取り組みが医療機関と保健所間、看護師と保健師間で積極的に行われるようになった。

平成10年には5割に満たなかった保健師による入院患者面接割合（平成10年全国コホート観察調査）も年々上昇し、現在では一連の患者支援業務として病院訪問が定着してきた。入院患者の面接を通して、看護師と保健師の接点が増え、退院後の患者支援方法について話し合う機会も多くなった。

ある地域では、「結核患者を治す」という共通認識のもとに看護連携会議を立ち上げ、入院患者面接を行った保健師から医療機関への「患者面接連絡票」、看護師から保健所への「退院患者訪問依頼票」、退院後の患者訪問を実施した保健師から医療機関への「訪問結果連絡票」を整備し、情報の共有を図っている。医療機関と保健所の連携マニュアル作成に取り組む地域も増え、共同作業の過程でお互いの役割の理解が深まり、正確な情報交換が可能となった。

平成12年、厚生労働省は治癒率向上を目的とした日本版DOTS戦略を発表した。その結果、住所不定患者に対するDOTS事業が大都市の保健所を中心に展開され、入院中の患者への院内DOTSが普及した。平成15年には、退院後の患者のリスクに応じた服薬確認方法（DOTSタイプ）を選択して治療完遂をめざす地域服薬支援体制が、日本版DOTS戦略推進体系図として示された。

退院後の確実な服薬支援のためには、今後、地域の資源や人材の発掘と活用も必須であり、これまで以上に関係機関の理解と協力が重要となる。多剤耐性結核予防のためにも、結核患者の治癒を共通目的とした質の高い服薬支援活動が結核看護に期待されている。

そこで、本シンポジウムでは、入院治療、外来診療、保健所・行政の立場から服薬支援活動の現状と課題をお話いただき、併せて服薬支援の評価方法について考える機会としたい。国立療養所南京都病院の看護師廣畑生久世氏には、院内DOTS導入の経過と実際および課題とともに、保健所間連携の他、看護師の役割についてご報告していただく。結核予防会渋谷診療所の増山英則先生には、地域DOTSの要となる診療所の立場から、外来DOTSの可能性および拡大のための課題についてお話していただく。和歌山県田辺保健所の保健師川崎貴美子氏には、日常の結核患者支援活動から県のDOTS事業へ発展した経過を踏まえ、治療完遂のための保健所および保健師の役割、医療機関との連携の実際と課題についてご報告していただく。熊本県宇城保健所の保健師高野智子氏には、服薬支援を効果的に実施するために開発された「服薬支援看護システム」についてご報告していただく予定である。

また、医療機関と保健所の連携のもとに、結核患者の治癒を目的にした質の高い服薬支援および看護活動を展開するため、様々な立場からの追加発言と助言をお願いしている。今後の看護現場に活かされる活発な討論がなされることを期待している。

## VI-1

## 京都府における看護連携とDOTS事業の実際

廣畑 生久世（国立療養所南京都病院）

国立療養所南京都病院では、平成14年3月より院内DOTSを導入し、併せて4月より、毎月2回DOTSカンファレンスを行っている。DOTSカンファレンスは当初京都府南部3保健所（宇治・木津・田辺）と主に行っていたが、現在は、府下の保健所や京都市（政令市）とも一緒に実施するようになった。院内DOTS導入の経過と、この間のDOTSカンファレンスの現状を報告する。

1. 院内DOTSの導入経過 ①平成12年の“DOTS連絡会議in横浜”に参加。②結核病棟看護師の結核研究所の基礎研修参加。患者支援の方策としての院内DOTSの導入の必要性を学習する。③先進地の視察。京都府健康対策課と共に先進地（大阪府立羽曳野病院）のDOTSカンファレンスの視察を行う。保健所保健師・医師・看護師と共に保健所係長や京都府本庁の担当者も参加し、共通した視点で京都府での導入イメージを持つ。④院内DOTS準備チームの結成。開始時期、与薬の方法、患者説明について、菌検査情報について、マニュアルづくりなど検討。⑤DOTSカンファレンスの準備。開催回数、場所、対象患者、菌検査情報について等の保健所合同で検討。2. 院内DOTSの実際 ①対象患者は結核病棟入院のすべての患者。②与薬方法は原則1日1回昼食後（13時）。看護師がベッドサイドに行って患者と共に薬を確認し、患者が薬を飲み込むまでを見守る。③服薬を確認後、服薬手帳（京都府作成）に看護師がサインを行う。④患者の承諾については、DOTS開始までに「服薬の見守りと保健所との連携について」の書面を用いて医師より患者説明をし、患者の同意を得る。⑤薬の自己管理については、服薬1.5ヶ月後より、自己管理チェックリストで確認後移行する。3. DOTSカンファレンスについて ①カンファレンス対象患者は、塗抹陽性で、院内DOTSを実施し、退院の目途のたった患者。②カンファレンス週の月曜日までに、主治医と相談して患者名簿を作成する。③患者名簿は京都府本庁（現在は事務局の田辺保健所）にメー

ルまたはFAXで送信する。④DOTS患者カードの作成。医師・看護師が各担当部分を入力する。⑤菌検査情報は名簿を検査科に提出し、ペーパーで打ち出しを依頼。⑥開催日時は、毎月第1、3金曜日、14時から16時。⑦参加者は、病院から呼吸器科医長・看護師長・担当医師及び看護師・外来看護師長、保健所から担当保健師・保健所長が参加する。⑧DOTS患者カードは、各保健所への情報提供用紙とし、院内では外来カルテにとして、外来への情報提供用紙とした。4. DOTS導入の取り組みの成果 ①院内DOTS導入と京都府の結核対策強化との時期が一致し、先進施設の見学など協働して取り組んだことでスムーズな導入が出来た。②医師と保健師・看護師との意見交換が十分され、結核治療としてDOTSが有用であることが共通認識できた。③看護師は、患者支援が入院中のみでなく治療完了に向けて退院後も継続するという認識になり、服薬継続の指導や保健所への情報提供が意識されるようになった。④DOTSカンファレンスは、患者情報の共有が出来、保健師からの接触者状況などの情報が、患者支援に有効な情報となっている。5. 今後の課題 ①当院外来受診者への外来DOTSへの継続はまだ出来ていない。②まだまだ弱い立場の方や地域の偏見が多く、結核病床を持つ当院や保健所が、広報活動をしていく必要性を感じている。6. 今後の活動。①当院と保健所とのDOTS事業の継続発展。②京都府の拠点病院として、他の結核病床を有する病院の院内DOTS導入の支援を行う。③一般病院の医師・看護師を対象とした結核研修を行い、結核の正しい知識を広めていく。

当院は結核病棟を有し、DOTS導入も病棟全体として取り込む事ができた。また京都府とも双方向で協力でき現在に至っている。しかし結核病床を持つ施設の条件はさまざまであり、夫々に見合ったDOTSの展開が今後も工夫されていかなければならないと考えている。

## VI-2

## 外来診療の立場から

増山英則（結核予防会渋谷診療所）

院内DOTには、実施上重要なポイントがある。その一つに退院後の治療連携の確立がある。病院と保健所の連携が大切な要素となる。保健所は、退院後患者が入院していた病院以外で治療する際は、患者情報を今後患者が治療する担当保健所経由で結核指定医療機関に連絡することとする。

退院後や、入院が必要ながらやむなく外来治療を開始した例でのDOTは、それが初期強化治療期間（HRZEまたはSでの初期2ヵ月間）であれば、毎日服薬確認をすることを、またそれが維持期であれば、週1回から月1回で服薬状況を確認し、服薬指導を行うことを原則とする。初期強化治療期間に毎日服薬確認が不可能であれば、週2回投与方法も考慮する。

現在結核の外来治療を施行する施設が少なくなっているが、服薬確認の場としては、入院していた病院の外来、保健所、結核治療を専門とする外来医療機関、地域医療機関等が挙げられる。保健所でDOTをする際には、処方と副作用の検査は医療機関で施行してもらうこととなる。しかしながら、今後は患者の利便性を鑑み、確実に継続可能なDOTを施行しうる施設、場等を育成、順次拡大することが肝要である。

患者が治療中断する危険度の評価は極めて困難である。米国がセレクトティブDOTからユニバーサルDOTに移行した理由も実は中断の予測となる因子を見出し得ることが、不可能だったためである。しかし日本では、例えば住居不定者、単身若年者、希望者（DOTをよく説明し、望んだ者）、治療中断を繰り返す者等は積極的にDOTを施行した方がよいと考える。

服薬確認方法としては、定期的に患者を来所または来院させ、保健師または看護師等の前で服薬してもらいそれを確認し、直接確認できない日の服薬状況については、患者の自己申告にて確認し、服薬確認票に記載する。次回の来所または来院の予約を取り、それが無い時は、直ちに保健師、看護師等が居宅その他に訪問し、DOTの継続を勧奨する。

DOTSカンファレンス（日本ではコホート解析検討会と名称が変更されている）において、構成員は、保健所、医療機関、福祉事務所等の関係者、治療支援者等である。カンファレンスの実施については、治療成績の把握が重要な目的である。個別の症例が出るたびに開催することは実際の効率が悪いので、定期的開催の方がよい。通常の方法としては3ヵ月ごとの開催であるが、各々の事情に応じて、1ヵ月ごと、1週間ごとでも構わないと考える。

カンファレンスにおいては、定期的開催時点での

- (1) 塗抹陽性患者について、1例づつ服薬状況、排菌状況などを確認、それらの実数とその地区での罹患率
- (2) 治療開始2ヵ月目の菌陰性化率
- (3) コホート解析による治療成功率、中断率、死亡率等のデータ
- (4) 中断例や、死亡例の要因解析と今後の対応
- (5) 定期外検診結果の検討と今後の対応を討論することとする。

また、渋谷診療所DOTS事業の概要についても述べる。特に病診、診診連携等関係機関同士の連携、看護間連携、医師間連携を図ることが重要と考えられる。

E-mail address: masuyama@jatahq.org

## 和歌山県のDOTS事業による服薬支援活動

川崎 貴美子 (和歌山県田辺保健所)

【目的】和歌山県の結核罹患率は人口10万対2001年30.6、2002年30.0(全国ワースト5位)で、結核対策の強化が大きな課題となっている。これまで患者支援対策として、事例を通じた看護・医療連携を行ってきたが、更に連携を充実強化させ服薬中断をなくすために、県内に結核病床を有する全ての病院(3施設)に対してDOTS導入を行った。また、各保健所に対しては、中核市保健所を含めた結核担当者(以下、担当者)が一同に会するDOTS対策検討会を実施したので報告する。

【方法】DOTS事業の検討項目は、①院内DOTSの推進：3病院に対して研修会・先進地の病院見学と処遇困難事例の院内DOTS実施 ②DOTSカンファレンス：3病院で月例で実施し、医師・看護師・担当者が合同で全治療期間を通して、治療経過・菌検査・社会的な問題・定期外検診・退院後の服薬等について検討 ③服薬中断リスクアセスメント票の活用：「日本版21世紀型DOTS戦略推進体系図」に準じて支援方法を点数化しA(毎日確認)・B(週1～2回以上確認)・C(月1～2回以上確認)に区分 ④DOTS対策検討会：月例で実施し、登録票への服薬状況と菌情報の確実な記入・菌検査の方法別把握時期と病院別把握方法の一覧表作成・国立療養所和歌山病院(以下、療養所)との合同勉強会・服薬ノート等を検討 ⑤DOTS導入後の評価：コホート調査(2000～2002年新登録喀痰塗抹陽性者)、スタッフの意識調査(2002年)である。

【結果】①については、完全導入が療養所では2002年3月からで、残る2病院も2003年1月までに実施できた。②については、診療録の一部となっている結核症例個人票を使用し、全治療期間を通して検討していることから、医師・看護師、担当者等が必要ときに問題の共有を行うことができ、早期からの患者との信頼関係や地域DOTSへの移行がスムーズにできるようになった。③については、入院中の服薬支援が確実なものになっていく一方で、地域DOTSは担当保健師の判断にまかされていることが多かった。そこで、客観的に捉えられる支援指標として、

服薬中断リスクアセスメント票を療養所と協議して作成し、2003年4月から療養所のDOTSカンファレンスで使用している。これは、看護師が事前に記入してDOTSカンファレンスで総合的に判断して支援方法を分けるようにしている。また、これは支援方法を区分するだけでなく、服薬中断のリスクを検討することで問題点を明確にし、具体的な支援ができるようにと考え作成したのものである。④については、担当者が会して、「何が必要か」「何が出来るか」という視点に立ち取り組んでいるためDOTS事業が推進でき、回を重ねる毎に共通認識を持つようになった。⑤については、服薬中断率をみると2000年1.6%・2001年0%で、B～Cの地域DOTSでは4名・19名、治療成功率では73.6%・76.6%である。意識調査では、看護師からは「退院後の服薬状況がよく分かる。地域にバトンタッチすることで治療終了まで意識するようになった」などがあり、保健師からは「情報交換ができるため、患者との信頼関係を築くのに役立つ」「服薬支援の意識が高くなった」などがあった。

【考察】和歌山県のDOTS事業の基本は医療機関との連携にあり、患者が入院した時点から医療機関・保健所が協同で治療終了を目指していることである。このため、担当者が共通認識を持ち県内一丸となって取り組んでいることから担当者全員の質の向上になったと考える。またこれらDOTS事業を導入したことで、看護師・保健師の意識改革ができ、これが患者に伝わったため服薬意欲が強まり継続に繋がっていると考える。

結核患者の治療成功の鍵は、個々の患者に応じたオーダーメイドの患者支援であり、医療機関との連携から始まったこれらのDOTS事業は、個々の服薬支援を効果的に推進していくものと考えられる。

今後の課題として、DOTS事業を結核診査機能強化事業(2000年から実施)とリンクさせていくこと、結核病床のない病院との連携を計画していく予定である。

E-mail : kawasaki\_k0004@pref.wakayama.lg.jp

## VI-4

## 服薬支援活動の評価

○高野智子（熊本県宇城保健所） 永田容子 山内祐子（結核防会結核研究所）

## [はじめに]

日本版 21 世紀型 DOTS 戦略の推進にむけて、「服薬支援看護システム」を活用し、保健所における保健師活動を通して効果的な服薬支援を実践し、その推進を図り評価方法を検討し、今後の展開につなげる。

## [服薬支援看護システムについて]

昨年の学会発表における『DOTS 拡大における保健師活動を支援する「結核発生动向調査」システムへの提言』を受けて、DOTS 情報を入力し活用するための独立システムとして標記システムを開発した。本システムは「結核発生动向調査システム」より、一定時期の登録者（コホート）を取り出し対象コホートファイルとし、これに以下の情報項目を治療経過にそって追加入力していくものである。入力項目は保健師の患者への関わり方に関する項目（本人か家族かという対象や、面接か電話かという方法）や、月毎の使用抗結核薬や服薬確認情報（DOTS タイプ）等である。これを用いるとコホート検討会向けの資料や医療機関への還元資料の出力ができる。

## [結果]

愛知県、石川県、板橋区、茨城県、沖縄県、熊本県、静岡県、和歌山県内の合計 20 あまりの保健所において、「服薬支援看護システム」を試用し、その操作性や有用性について、実際に出力資料を「コホート検討会」や「DOTS カンファレンス」で活用してみた結果を話し合い、服薬情報の集計・評価方法についてまとめた。その結果、服薬支援関連情報の入力を通して、服薬支援の必要性とタイミングの認識が高まり、どの患者に対してもまたどの保健師が服薬支援看護を行っても共通の視点で判断できるという利点があげられた。

コホート検討会においては、出力したコホート検討会資料を活用することにより、対象者の把握がしやすく検討会そのものが円滑に進行して時間の面でも内容的にも充実した。医療機関との連携については、出力した医療機関への連絡文書を、病院での DOTS カンファレンスにおいて活用することにより、医療機関側からみても退院後の患者の服薬情報を把握する効果的な資料とすることができた。

それぞれの報告については、本総会において『DOTS 拡大における保健師活動を支援する「結核発生动向調査」システムへの提言・・・(III)「服薬支援看護システム」を活用したコホート検討会について、(IV)「服薬支援看護システム」を活用した医療機関との連携について』、発表予定である。

集計・評価として、コホート観察の結果を服薬情報、DOTS タイプ別に分析した。また薬剤耐性の有無に関しても、あわせてコホート観察の結果を比較してみることにしている。

## [終わりに]

今回「服薬支援看護ワークショップ」（厚生科学研究・新興再興感染症研究事業森班による）において、服薬支援やコホート検討会の定期的実施という面でも、結核発生动向調査システムの操作面でもすでに十分実績を積んでいる各県・保健所の保健師が集まり、いろいろと検討した。この「服薬支援看護システム」を広く全国で実施することにより、システムの利用が全国共通の認識と評価のもとに「コホート検討会」や医療機関との連携へと発展し、効果的で質の高い服薬支援看護を進めるための一つの手だてとすることができるものと期待される。

〈要 望 課 題〉

演題番号：1～32

	演題番号
I. 肺結核患者の退院基準 1～2	1～8
II. 新しい免疫学的診断法 1～2	9～18
III. 結核の再感染事例	19～22
IV. 外科療法の現状	23～26
V. 肺外結核	27～32

1

当院における肺結核患者の退院基準について

○伊藤祐子、多賀 収、山田憲隆、後藤邦彦、  
須藤幸雄、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〕結核菌排菌陽性（喀痰で塗抹陽性あるいは培養陽性）患者は、結核予防法第35条によって隔離入院が義務付けられている。一般的に入院後抗結核剤化学療法が施行され排菌が停止すれば退院が許可され外来治療に移行する。排菌停止とは、喀痰塗抹陰性化あるいは培養陰性化が確認されることと考えられるが、塗抹陰性の喀痰でも培養陽性になることもあり、また、培養が陰性化した後でも長期にわたり塗抹が陽性になるケースも少なくない。当院の退院基準は塗抹陰性化ではなく培養陰性化を必要条件としているが、その背景を考察することを目的とした。

〔考察〕当院では2000年4月より集菌法塗抹ならびにMGIT法培養を導入している。前回の本学会で報告したように、2001～2002の1年間のデータでは、多剤耐性結核を除く入院時塗抹陽性患者の39%が抗結核剤化学療法後に塗抹陽性培養陰性になっている。数ヶ月にわたりこのような検査結果のつづくケースもあり塗抹を基準にすると入院が長期化するおそれがある。そこで、当院は抗結核剤化学療法を開始継続できているケースについては多剤耐性結核を除き培養が陰性化すれば退院を許可することにしていく。培養の最終判定期間が6週間と長いため、少しでも入院期間を短縮するため検査を1カ月に一度から2週間に一度にした。これにより43%の患者で培養陰性の確認時期が早くなった。毎週検査も考慮したが、当院の場合、増加する検体に検査科が対応できないこともあり断念した。この他、塗抹陽性培養陰性で退院させる場合に問題となるのは、老健施設や高齢者専門病院など集団生活する場所では塗抹陽性に難色を示し受け入が悪い点である。これについては、結核の感染性について専門医と行政が一致した見解を持つ事が重要であると考えられた。

ogawak@toumei.hosp.go.jp

2

当院での肺結核クリニカルパスの退院基準について

○藤山理世 多田公英 納谷玲子 大西 尚 桜井稔  
泰 富岡洋海 坂本廣子 岩崎博信(西神戸医療センター 呼吸器科) 山本 剛 阪下哲司(同中央検査部)

〔目的〕当院では、治療の標準化のため2003年1月より肺結核症のクリニカルパス(CP)を導入した。CPの作成時には前年の入院患者219例のデータから、以下の退院基準とバリエーション基準とを設定した。

「退院基準」	①	②	③	④	⑤	⑥
入院時塗抹	-～±	-～3+	-～3+	-～3+	-～3+	-～3+
4週培養	-	-～4+	-～4+	-～4+	-～4+	-～4+
5週目塗抹	-	-	±～3+	-～3+	-～3+	-～3+
4週培養	5週退院	-	<10 JUI-	<10 JUI-	<10 JUI-	<10 JUI-
9週目塗抹	8週退院	-	±～+	-	+	+
4週培養	9週退院	-	-	-	<10 JUI-	-
13週目塗抹	-	-	-	12週退院	12週退院	90日退院

バリエーション基準：1)非定型抗酸菌症 2)副作用で休薬 3)H/R 耐性 4)合併症による入院延長 5)排菌停止せず。(上記基準に達せず。)6)事故退院 7)死亡退院 8)社会的入院。この基準で退院後に再排菌や治療中断などの問題が生じないかを検討した。

〔方法〕CPは原則として排菌病棟入院の肺結核患者全員に適用し、再入院、手術目的の入院は除外とした。CPを導入した2003年1月から3月に、52例にCPを適用し、退院基準の妥当性、バリエーションの発生率を調べた。〔結果〕52例中9例は非定型抗酸菌症、2例は結核症ではなかった。41例中22例はバリエーションの発生なく、①～⑥のいずれかの基準で退院した。バリエーションの2)が2例、3)が5例、4)が6例、5)が5例、8)が1例であった。退院後に3例で8週培養が陽性であったが、いずれも4コロニー未満であった。現時点で、再排菌はなく、合併症で死亡した3例を除く38例中9例で治療終了、21例で治療継続中、1例は副作用で休薬中である。〔考察〕喀痰塗抹陰性・4週培養陰性で8週培養を待たずに排菌停止と考えた退院基準の設定は妥当と考える。調査期間が短く治療完了率や再発率は今後の検討課題である。それらも改善すべく、入院中の指導に重点をおき、また退院後の治療も視野にいれた地域連携CPの作成も検討していきたい。

## 結核患者の退院基準について

○露口一成・鈴木克洋・井上義一・岡田全司・木村謙太郎（国立療養所近畿中央病院 臨床研究センター）、  
小河原光正・坂谷光則（同 内科）

【目的】我が国では結核の治療は従来から排菌陰性例を含め入院治療が中心となっている。入院期間は徐々に短くなっているとはいえ、諸外国に比べると依然長期である。今回、要望課題として「肺結核患者の退院基準」が提言されたのを機会に、当院での結核患者の入院治療状況について報告する。

【方法】当院でも初診時喀痰塗抹陽性の結核患者は基本的に全員入院治療としており、さらに塗抹陰性患者でも副作用チェック、服薬の習慣づけなどを目的に初期にはできるだけ入院治療を行うこととしている。当院では治療の標準化のために結核治療のガイドラインを作成しており、退院基準に加え、外出、外泊の基準もその中に定めている。

当院での喀痰塗抹陽性結核患者の退院基準は次のとおりである。

- a)HR 両剤感受性例：薬剤が確実に服用できること、臨床的な改善、塗抹または4週培養が2回連続陰性となること、の全ての条件が満たされること。
- b)H または R に耐性の場合：4週培養が2回連続陰性となることの確認が必要。
- c)多剤耐性の場合：6週培養が2回連続陰性化することの確認が必要。

【結果と考察】これらの基準によった結果、現在の当院での結核患者の平均在院日数は約70日となっている。入院期間を左右する要因として、排菌の陰性化以外に、薬剤の副作用による中断、再開、投薬の変更も重要であった。問題となるのが、多剤耐性による持続排菌例の退院の問題であり、患者本人の人権と公衆衛生的問題との葛藤があり対応に苦慮する例が多かった。これらの検討をもとに、今後の望ましい結核入院治療のあり方につき考えてみたい。

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

## 国立国際医療センター結核病棟の退院基準

○豊田恵美子・三上礼子・吉澤篤人・放生雅章・川名明彦・小林信之・工藤宏一郎（国立国際医療センター呼吸器科）・中田光（国立国際医療センター研究所）

【目的】結核予防法に基づき、感染性の消失を隔離解除の指標として結核菌培養陰性化を退院基準として来た。予防法 29 条および 35 条は感染防止とだれもが安心して治療を受けられる医療体制であったが、今や時代のニーズや諸外国とのシステムのギャップなど、一律の長期入院隔離治療は、総合病院の中に結核病棟を有する当施設では困難となった。周囲への「感染防止」と患者の「治療完了」の成果を損なわずに入院期間を短縮するクライテリアを検討した。

【方法】エビデンスに基づき、欧米先進国および WHO の退院基準を参考とし、退院基準を作成した。【結果】当センター結核病棟「新退院基準」は、以下の通りである。

症状が改善し、2週間以上の有効な治療が行われており、かつ以下の細菌学的条件のいずれかを満たす。

- 1) 連続3回塗抹陰性
- 2) 塗抹陽性が持続するが、
  - i) 塗抹菌量の減少；+以下となり、感受性のある薬剤による適正な2週間以上の治療
  - ii) 連続2回4週培養陰性

（結核菌検査は原則として2週間隔で行う）

但し多剤耐性でないこと、家庭内・職場内に小児や免疫抑制者との接触がないこと、退院後の治療が継続できること、一般病棟への移動は6週培養が連続2回陰性であることとする。

【考察】欧米では1970年より、治療開始後の感染性は急速に低下するとのエビデンスとコンセンサスに基づいて、短期の隔離の後に通院治療が行われている。1990年初頭の結核再興はDOTによる服薬管理を強化した対策を要した。CDCおよびWHOの退院基準に準じて結核病棟の新基準を作成した。これによる予想平均在院日数は40~70日となる見込である。【結論】入院日数の短縮分外来治療期間は長くなるため、外来でのDOTあるいは服薬管理が重要になり、保健所や地域医療との連携の強化が必要である。

E-mail: etoyota@imcj.hosp.go.jp



## 結核予防法に基づく命令入所の期間について

○山田敬一(名古屋市健康福祉局健康部), 臼井利夫・丸山路代・熊田みどり(名古屋市中村保健所)

〔目的〕結核予防法第29条による命令入所の期間は、不必要な長期の入院を避けるために、「入所を継続しうる期間は、喀痰等の検体による塗抹及び培養検査により少なくとも月一回結核菌検査を行い塗抹及び培養検査結果が連続四か月結核菌陰性であることが確認されるまでの期間を限度とする。」との通知が出されている。実際、塗抹陰性はもちろん培養でも陰性となったことを確認してから退院させることが多いため、日本の命令入所の期間は米国などに比べ長いといわれている。そこで名古屋市N区における命令入所期間の現状について調査した。〔方法〕名古屋市N区における平成14年新登録喀痰塗抹陽性患者41例のうち治療中断3例、死亡7例を除く31例について結核患者登録票から命令入所期間について検討した。〔結果〕31例の平均培養陰性時期と命令入所期間は2.2か月、3.8か月(115.6±36.1日)であった。そのうちホームレス10例は2.4か月、4.7か月(142.1±27.1日)、その他の21例は2.0か月、3.4か月(103.0±33.3日)であった。

〔考察〕結核対策の最優先策である「見つけた患者を確実に治す」ためには、服薬が重要であり、入院中はもちろん退院後の状況も考えなければならない。ホームレスの入院期間が長くなるのは菌陰性化の遅れのみならず、治療を確実にするために入院が望ましいとの配慮などからと考える。〔結論〕現在名古屋市における退院後の治療支援として、ホームレスには本人同意のもと、更生施設へ入所させて毎日DOTを行っているほか、それ以外の者についてはその状況に応じた服薬確認をしている。更生施設への入所を希望しないホームレスをはじめ退院後の服薬支援が困難な場合が多々ある。病院と保健所との連携を密にして確実に患者を治癒させることが重要であり、退院基準を検討する際、感染防止という面だけでなく、確実に安全な治療の確保という面からの検討も考慮すべきと考える。

## 肺結核患者の退院基準(ニューヨーク市結核対策局)

○増山英則(結核予防会渋谷診療所)

〔目的〕米国での塗抹陽性肺結核患者退院基準等を明らかにする「方法」ニューヨーク市結核対策局のClinical Policies and Protocols, 3rd Edition、Hospital Discharge Planning for Patients with Active TB (TB Fact Sheet 2b)を使用し、解析「解析結果」●塗抹陽性患者 Non-isolation 病床転科基準：解熱の消失。咳の概ね消失または消失。感性和考えられる処方による治療の実施。異なる連続した三日間の塗抹陰性(入院中は二週間毎塗抹検査)。

●塗抹陽性患者退院基準：MDR-TBでないこと確認。感性和考えられる処方による治療の実施。患者の治療へのアドヘレンスを医療スタッフが確信できる(特に退院後DOTへのアドヘレンス)。住所が確定した住まいがある。一人住まいか、免疫が正常で患者と住むことを希望する人たちと同居。咳のとき、口を覆うまたはそうしようとする。乳幼児、小児、免疫不全の人との接触なし、または一日数時間毎の介護等社会サービスを必要としない。

●塗抹陽性MDR-TB患者退院基準：異なる連続した三日間の塗抹陰性。適切な治療が用意され、開始した。DOT等、外来で継続治療とモニタリングができる体制がある。

●塗抹陽性患者退院とできない基準：退院先がshelter, nursing home, jail, prison, group home, another hospital。乳幼児、小児、免疫不全患者(HIV、癌治療中)が同居。本人または同居家族が一日数時間の介護等社会サービスを必要。

●感染性患者への感染防止行動教育内容(退院に向けて)：自宅への来客、他の家への訪問をしない。主治医の許可なく、小児の世話、自宅外の仕事、公共交通機関使用をしない。咳、くしゃみの際は、口や鼻を手で覆う。暖かい飲み物やキャンデーで咳を防ぐ。家の共用部分(風呂場、台所)を長く使用しない。寝室はドアを必ず閉める。自室の換気を充分行う。他人が使用する空間では外科用マスクを装着する。「考察と結論」退院の適応を明確に定義し、かつ退院患者への感染防止教育も行なわれていた。患者とその周囲の健常者への配慮が際立っていた。

E-mail address: masuyama@jatahq.org

7

肺結核塗沫陽性患者の退院基準変更が  
入院期間に及ぼす影響について

○ 三上礼子・中田 光・吉澤篤人・放生雅章・  
川名明彦・豊田恵美子・小林信之・慶長直人・  
工藤宏一郎 (国立国際医療センター呼吸器科)

[背景]都市部における塗沫陽性患者数は近年増加傾向にあり、限られた結核病床数で患者受け入れの需要を満たす必要に迫られている。また医療経済の面からも、入院療養期間を短縮し外来通院治療に移行させることは一定の医療経費節減効果をもたらすと期待される。しかし、退院基準緩和による入院期間短縮の具体的効果は未だ不明である。当センターでは従来、結核菌塗沫陽性患者の退院基準について喀痰培養2日連続陰性を必須としていたが、2003年1月よりこの基準を緩和し喀痰塗抹または培養の2日連続陰性あるいは臨床症状改善(入院日数90日以上)の非多剤耐性症例に限る)で退院可能とした。

[目的]入院期間短縮を目的とした退院基準変更による入院期間の変化の実際を検討する。

[方法]当センター結核病棟(定床80)2000年1月以降入院患者について作成したデータベースを用い、2003年1月より塗沫陽性患者退院新基準を適用された入院患者176症例(I群)および2000年1月より2002年12月までに入院した旧基準適用患者415例(II群)を対象とした入院期間の差につき検討した。

[結果]I群(男性124例、女性52例)、II群(同310、105)では、入院日数中央値(範囲)はI群64.5(2-434)、II群87.0(1-283)と、I群で有意に短縮した。性別、年齢構成、肺外結核・耐性菌の有無、排菌量では両群に有意な差は認めなかった。年齢階層別では20・30才代および70才代でのみI群で有意に入院期間の短縮がみられた。また、入院時G9・10の大量排菌例や耐性結核では入院日数短縮効果を認めなかった。なお、I群での退院基準適応率は塗抹連続陰性例が48%、培養陰性例が34%、転院・死亡・自己退院などの非適用例が15%であった。

[考察]II群において新基準を適用したと仮定した仮想入院週数を算出したところ、平均仮想入院週数は5.8週(40.6日)であり、基準適用後であるI群の実際の入院期間とは開きがある。II群の長期入院の主な理由は合併症治療や結核治療薬不耐などであったため、今後さらなる入院期間短縮のためにはこれらの要因への対策および基準適用の徹底が必要と考えられる。

8

入院時菌陽性肺結核患者の退院基準変更の医療経済効果

○吉山崇 (結核予防会結核研究所)

背景:一人一月当たりの結核治療費は、入院では1977年の18万円から2000年の57万円、外来では17万円から9.3万円と増加したが、患者一人当たり結核の医療費は、1978-1994年の平均が293万円から、1995-2000年では251万円と減少している。今後更に入院期間を短縮した場合に医療費が節約となるかどうか検討した。

方法:施設減価償却、人件費は施設により異なるため、診療報酬における入院基本料と外来治療医療費を計算した。入院基本料は施設の人的資源によって異なるが4カ月目以降の診療報酬の例として一日あたり862点、外来は再診料1回あたり70点を採用した。

結果:検査などに要する費用は、外来、入院とも同じであるため、月1回の外来であった場合、その診療報酬にかかる費用の差は、257900円となり、現在の一人当たり結核医療費の約10%に相当する。一方月1回の外来であった場合、治療中断率の増加が懸念される。月1回の外来1ヶ月の治療中断率の増加を1%と仮定し、その再発者、再発者からの感染者などを考慮すると、一人の結核患者の発生を予防するためにかかる費用としての入院費は1億円強となる。一方、その結核患者の発生を予防するために、外来でのDOTの徹底を行った場合、週二回の外来通院とした場合の診療報酬再診料は月あたり700円X9=6300円の追加費用となる。本人の交通費を1回あたり1000円としても、直接費用は15300円となる。但、検査など何も行わない再診が医療機関にとっては赤字となる可能性は高く、DOTSの再診料の増額が必要としても、再診料が2.3万円に増える程度であろう。しかし移動困難のため毎日訪問が必要となった者は、医療従事者の拘束時間は長くなるため、訪問にかかる時間が長い場合は、入院治療の方が安くなる場合もありうる。生活保護を受けている場合、外来治療中住居費がかかるが(東京都では一月5.3万円)、患者が施設に来るDOTでは、入院費用257900円に比して53000+15300=70300円(再診料を2.3万円と設定しても8.9万円)で、入院よりも安くなる。一方入院期間が短くなると患者減少に伴い病床単位の患者収容と予想されるが、陰圧室など初期費用維持費用とも増加する。結核病床は赤字のところが多く現在の医療費では、医療機関の結核診療からの退場がおり、結核病床を維持できなくなる可能性がある。

日本の一般住民集団における結核感染の実態  
— QuantiFERON-Gold による感染診断の試み —

○森 亨・原田登之・樋口一恵・関谷幸江・島尾忠男 (結核予防会結核研究所)

[目的] QuantiFERON-Gold®は、結核菌などに特異的なポリペプチドを全血に作用させ、インターフェロン $\gamma$ 放出を定量し、これにより結核感染の有無を判定する新たな結核感染診断法である。結核患者では約90%がこれに反応することが知られており、BCG接種の影響なしに潜在性結核感染の診断にも利用できると思われる。これを一般住民に用い、結核感染の状況を調べ、あわせてその診断特性について検討する。

[方法] 群馬県佐波郡東村の住民の基本検診において研究への協力を了承した40~69歳の受診者1,565人を対象としてQFT検査を施行し、これと結核罹患歴および住民検診による胸部X線間接撮影所見による結核所見との関連を検討した。

[結果] 結核感染に対する通常の判定基準(ESAT-6、CFP-10の少なくともいずれかに対する数値が0.32以上)によるQFT陽性率は全体で7.1%であった。これは対象者の年齢構成から推定される日本人の既感染率(1973年、78年の沖縄結核実態調査におけるツベルクリン反応検査成績に基づき森が推定)30.6%に比して明らかに低い。年齢階級別に見ると40~49歳3.1%(一般人の推定8.5%)、50~59歳6.0%(同22.8%)、60~69歳9.8%(同47.5%)であり、いずれの年齢においても推定よりもかなり低い。胸部X線所見を陳旧性結核確実度別に3段階に分け、QFT陽性率をみるとより確実例で陽性率が高いが、いずれの年齢階級においても陽性率は30%どまりで、かなりの偽陽性がみられた。結核治療歴有無についても同様であった。QFT陽性の判定基準を0.05まで引き下げても陽性率はたかだか14%止まりであった。[考察] QFTは陳旧性結核有所見者においては結核患者におけるとはかなり異なる反応を示すことが示唆された。したがってそのような対象に対して本法を用いる場合には判定基準等の変更なども含めた配慮が必要である。同時に一般人口の結核既感染率は森のこれまでの推定よりも低い可能性があることも考慮すべきである。

謝辞: 本研究に協力を賜った群馬県佐波郡東村保健師小川悦子様ほか関係者に深甚なる感謝を捧げます。

E-mail: tmori@jata.or.jp

結核診療施設職員における結核感染の状況  
— QuantiFERON-Gold による感染診断の試み —

○中島由槻(結核予防会複十字病院)・原田登之・樋口一恵・関谷幸江・森 亨 (結核予防会結核研究所)

[目的] 現在開発中の QuantiFERON-Gold® (または QuantiFERON 第2世代、結核菌抗原でリンパ球を刺激し分泌されるインターフェロン $\gamma$ を ELISA 原理で定量する方法、以下 QFT) を用いて、結核病床を有する病院の職員における結核感染の状況を調べ、あわせてこの診断方法の特性について検討する。[方法] 結核予防会複十字病院(病床数370, うち結核病床91)の職員332人についてQFT検査を施行し、あわせて職員のツベルクリン反応、既往歴、X線所見、勤務歴等の背景要因との関連を検討した。[結果] 結核感染に対する通常の判定基準によるQFT陽性率は全体で9.9%であった。これは被験者の平均構成に対して推定される日本人の既感染率(1973年、78年の沖縄結核実態調査におけるツベルクリン反応検査成績に基づき森が推定)10.8%にほぼ一致する。年齢階級別に見ると29歳以下2.0%(一般人の推定1.5%)、30~39歳3.7%(同3.3%)、40~49歳8.5%(同8.5%)、50~59歳20.2%(同22.8%)、60歳以上33.3%(同42%)であった。胸部X線上、不活動性結核と思われる所見のあったものでは陽性率は35%、それ以外のもものでは8%であった。関連要因に関する多重ロジスティック分析では、外来勤務歴有り(オッズ比3.5,  $p=0.033$ )、結核病棟勤務歴有り(オッズ比2.9,  $p=0.026$ )および年齢(オッズ比29歳以下を1として順次1.3、2.9、8.3、19.6,  $p=0.000$ )が独立に有意の要因であった。ツベルクリン反応との関連を見ると発赤径が80mm以上と極端に大きい者でもQFT陽性率は35%程度であり、それ以下ではツベルクリン反応の大きさとQFT陽性率の間に明確な関連は見られない。[考察] QFTと結核潜在感染や陳旧性結核の関係については直接的な観察はまだ十分行われていないが、本研究では年齢はじめ結核感染曝露要因とQFT陽性の関連が確認されており、QFTの感染診断における妥当性を裏付けている。同時に医療職員にみられる強いツベルクリン反応も大半がBCG接種によるものであることがうかがわれる。また一般人口における結核既感染率は森のこれまでの推定よりもかなり低い可能性がある。

E-mail: yutsuki@ka2.so-net.ne.jp

## 当院職員における QFT-2G (ESAT6、CFP10) と ツベルクリン反応の比較

小川賢二・多賀 収・山田憲隆・伊藤祐子  
後藤邦彦・須藤幸雄・田野正夫 (国立療養所東名古屋  
病院)、樋口一恵・原田登之・森 亨 (結核研究所)

【目的】結核感染の診断方法として QFT-2G を用い (結核菌特異抗原 (ESAT6 および CFP10) に対する反応を測定する方法が感度、特異度共に優れていると報告されている。そこで、本法とツベルクリン反応(以下ツ反)を同時に行い、その結果を比較することを目的とした。

【対象および方法】当院職員で結核菌特異抗原による結核感染診断を希望した129名(看護師、薬剤師、医師、検査技師、理学療法士)を対象とし、平成15年3月に採血を行った。ESAT6 および CFP10 に対する反応測定は結核研究所に依頼しデータを得た。また、本測定後8日以内にツ反を施行できたのは129名中98名であった。この他に背景因子として、年齢、性別、結核病棟勤務年数、BCG 歴、結核治療歴、化学予防治療歴、ステロイド治療歴について調査した。

【結果】129名中 ESAT6 もしくは CFP10 に有意な反応(以下、E6C10 陽性)を示したのは7名だった。この中で BCG 歴有は7名全員、INH 化学予防歴有は2名だった。同時に施行したツ反で強陽性だったのは39名で、その内4名が E6C10 陽性だった。日常的に結核排菌患者と接触または結核菌検査をしている者は50名おり、この中でツ反強陽性者は27名、この27名中 E6C10 陽性者は4名だった。4名中 INH 化学予防歴有は1名だった。129名中、INH 化学予防歴有は10名で、この内 E6C10 陽性者は2名だった。

【考察】ツ反強陽性者の内 E6C10 陽性者の割合は約10%に止まった。当院では、ツ反の2段階法を施行しており、これによるベースライン値を設定している。今回検討した結核病棟勤務者の中で平成14年12月のベースラインツ反値の発赤長径が37mm(中等度陽性)であったのに対し平成15年3月のツ反の発赤長径が二重発赤を伴う60mmに増大(強陽性)していたケースがあり、最近の感染を疑ったが、E6C10 は陰性であった。結核感染診断において特異度の低いツ反より E6C10 の方が望ましいと思われるが、今後同様の条件のケースを多数検討する必要があると思われる。

Mail address ogawak@toumei.hosp.go.jp

## 新規結核感染診断法による学校における結核集団感 染の解析

○原田登之・樋口一恵・関谷幸江・宍戸眞司・森 亨  
(結核予防会結核研究所)

【目的】結核の集団発生事例における定期外検診は主にツベルクリン反応(ツ反)により診断しているが、学校等比較的若年層からなる集団においてツ反は依然として BCG 接種の影響を受けるため、正確な感染診断が極めて困難である。今回 BCG 接種の影響を受けない結核感染診断法(Quantiferon®-TB 第二世代、QFT-2G)を用い、昨年複数の学校において発生した結核集団感染事例を解析したので報告する【対象と方法】学校数は現在までのところ、高校3校、中学1校および小学校2校であり、人数は高校生154名、中学生12名および小学生27名であった。対象者は従来の基準によれば予防内服対象者となるツ反発赤長径30mm以上、あるいは接触度合いにより決定した。結核感染診断法：ヘパリン採血後、全血1mlをそれぞれ生理食塩水、ESAT-6、CFP-10 およびマイトージェンで刺激し37℃で一晩培養後、血清中に産生された IFN- $\gamma$ を ELISA (Quantiferon®-CMI、ニチレイ)により測定、IFN- $\gamma$ 産生量0.35IU/ml以上を陽性とした。【結果】高校-1は対象学生29名中、陽性1名(3.4%)。高校-2は対象学生88名中、陽性4(4.5%)。高校-3は対象学生37名中、陽性2名(5.4%)。中学校の対象学生12名中、陽性1名(8.3%)。小学校-1の対象学生10名中、陽性0名(0%)。小学校-2の対象学生17名中、陽性2名(男性) (11.8%)。全体では陽性率は5.2%(10/193)であった。さらに、QFT-2Gの対象とならなかった者を仮に未感染者(=陰性者)として扱うと、陽性率は1.2%(10/869)であった。【考察】上記6事例における QFT-2G 陽性者が集団感染によるものか否かは明確ではないが、高校-3の陽性者は接触度合いの軽い群であり、また中学校の事例では患者の桿菌がG0号であったこと、いずれも続発患者は確認されていないことを考慮すると、集団感染は否定的である。しかし、QFT-2G 陽性率1.2%は、本集団の推定既感染率0.8%と比較し明らかに高いことから多少の感染暴露の影響があった可能性が大きい。同時に学童・生徒におけるツ反強陽性は95%までが BCG 接種の影響の結果であることになる。E-mail: harada@jata.or.jp

## 新規結核感染診断法による若年者集団における集団感染の解析

○樋口一恵・原田登之・関谷幸江・宍戸眞司・森 亨  
(結核予防会結核研究所)

【目的】我々は、これまで結核菌抗原 ESAT-6 および CFP-10 を用いた結核感染診断法(QuantiferON®-TB 第二世代、以下 QFT-2G)の評価を行い、QFT-2G は結核感染をツベルクリン反応(ツ反)と比較し、より確実に診断出来ることを昨年の本学会において報告した。今回、若年者の集団における結核患者発生にかかる定期外検診で QFT-2G による感染診断の有用性を検討し、興味ある知見を得たので報告する。

【対象と方法】事例：平成 14 年 12 月末、某専門学校の講師(57 歳男性)が結核と診断された(一結核菌塗抹陽性-G6 号)。患者は 2 ヶ月前より風邪様の症状があった。定期外検診のツ反は学生 236 名および職員 14 名に行われ 88%が陽性、その後学生 2 名が平成 15 年 2 月末までに結核と診断された。QFT-2G の対象者は従来の基準では予防内服対象となるツ反発赤長径 30mm 以上 77 名とした。対象者よりヘパリン採血後、全血 1ml をそれぞれ生理食塩水、ESAT-6、CFP-10 およびマイトージェンにより刺激し 37°C で一晚培養後、血清中に産生された IFN- $\gamma$  を ELISA (QuantiferON®-CMI、株式会社ニチレイ)により測定した。IFN- $\gamma$ 産生量 0.35IU/ml 以上を陽性とした。

【結果】QFT-2G による結核感染診断を行った結果、77 名中 16 名が陽性となった。さらに、患者である講師が 11 月末から 12 月初め海外に学生と共に修学旅行に行ったことが判明したため、旅行に参加したグループを濃厚接触者群、参加しなかったグループを非濃厚接触者として解析した結果、濃厚接触者群 34 名中 14 名陽性(陽性率 41.2%)、非濃厚接触者 43 名中 2 名陽性(陽性率 4.7%)と明らかに接触度合いに依存する違い( $p < 0.001$ )が認められた。

【考察】本事例において、QFT-2G による結核感染診断の結果、濃厚接触者群と非濃厚接触者の間で明らかかな接触度合いによる陽性率の相違が認められた。この結果より、QFT-2G は潜在性結核感染の診断に有効であることが示唆された。

E-mail: higuchi@jata.or.jp

## 病院内接触者検診における新規結核感染診断法による解析

○福永 肇・江田良輔・竹山博泰(国立山陽病院)  
原田登之・樋口一恵・森 亨(結核予防会結核研究所)

【目的】現在結核患者の接触者に対する検診において、感染者の発見のためにツベルクリン反応(ツ反)検査が用いられているが、その特異度の低さから診断には困難を伴う。最近開発された新規結核感染診断法(QuantiferON®-TB 第二世代、QFT-2G)は、その高い特異度と感度より、ツ反に替わりうる診断法と期待されている。今回、当病院での接触者検診において QFT-2G とツ反の有効性を比較検討したので報告する。【対象および方法】2003 年 1 月 16 日登録の結核患者(ガフキー0 号、有症状期間 1 ヶ月、年齢 38 歳、男性)の接触者検診を行った中で、接触者 44 名(男性 33 名、女性 11 名、平均年齢 45.4 歳、年齢範囲 27~60 歳)の接触状況調査、ツ反、胸部 X 線撮影、および QFT-2G を行った。QFT-2G 法：全血 1ml をそれぞれ生理食塩水、ESAT-6、CFP-10 およびマイトージェンにより刺激し 37°C で一晚培養後、産生された IFN- $\gamma$  を ELISA (QuantiferON®-CMI、株式会社ニチレイ)により測定し、0.35IU/ml 以上を陽性とした。【結果】QFT-2G による陽性者は 7 名(陽性率 15.9%)であった。この内 1 名は結核既往があった。また、ESAT-6、CFP-10 両抗原に陽性を示したのは 1 名であり、他はどちらか一方のみに陽性を示した。QFT-2G 陽性者のツ反発赤径は平均 55.1mm であり、範囲は 21mm から 95mm と広範囲に渡っていた。一方、陰性者のツ反発赤径は平均 29.6mm であり、範囲は 0mm から 65mm であった。また、前回のツ反発赤径と今回のツ反発赤径の差が、20mm 以上の者は 3 名いたが、QFT-2G は陰性であった。【考察】今回 QFT-2G で陽性となった者のツ反発赤径は、陰性者と比較すると大きい傾向が見られた。しかし、陽性者 1 名のツ反発赤径は 21mm であり、従来のツ反による診断では感染は否定的に判断され、予防内服対象から漏れる可能性があることが示唆された。QFT-2G は接触者検診の効率を高め、疑いのある接触者に CT を含めた精密検査を受診させることが可能となり、発症以前の結核感染を診断することが可能であることも示唆された。

E-mail: fukunaga@sanyou-dr.jp

## 接触者検診における QFT-2G の応用可能性について

○宮下裕文(福井県福井健康福祉センター)・原田登之・樋口一恵・森 亨(結核予防会結核研究所)

【目的】QuantiferON®-TB 第二世代(QFT-2G)(ニチレイ株式会社)の臨床応用については、特にその特異度の高さからツベルクリン反応(ツ反)検査を越える期待が持たれているが、接触者検診への応用の検討は未だ十分になされていない。今回、我々は現行の方式で定期外集団検診を行う中で、QFT-2Gを並行して実施することが出来た。本学会においてQFT-2Gの接触者検診への応用を、登録11ヵ月後迄の経過を含め報告する。【対象と方法】2003年5月に登録された患者(産科医療従事者、ガフキー7号、有症状期間6ヶ月、危険度数42)にかかる接触者検診の中で、家族、濃厚接触群(44名)の接触状況調査、ツ反検査、胸部X線撮影に加えQFT-2Gを行った。QFT-2Gは登録1ヵ月、3ヶ月、6ヵ月、11ヵ月後に行い、接触者検診の範囲の選定と化学予防の適応決定におけるQFT-2Gの有用性と課題を検討した。

【結果】家族、濃厚接触群(44名)について登録直後の検診(現行のツ反による基準)の結果、家族4名、濃厚接触群7名が化学予防対象となった。登録1ヵ月後のQFT-2Gで陽性は、濃厚接触群3名であった。さらに登録3ヵ月後に濃厚接触群および家族1名について再度QFT-2G検査を行った結果、陽性は濃厚接触群3名および家族1名の4名であった。ただし、濃厚接触群の陽性者のうち1名(INH内服中)は1ヵ月後検査時に陽性であったが3ヵ月後陰性となり、また1名(虫垂炎手術を登録2ヵ月目の7月に受けた)は1ヵ月後検査時に陰性であったが3ヵ月後陽性となった。【考察】以上の結果より、QFT-2Gは、接触者検診においてツ反により成人の化学予防適応となった者について、さらなる絞りこみ、および接触者検診範囲の決定に際して補助的に活用できる可能性が示唆された。また、QFT-2Gを接触者検診に応用するに当たって、1.感染後のIFN- $\gamma$ の時間的推移、2.INH内服はQFT-2Gの結果に変化を及ぼすのか?等の検討課題が挙げられるが、現在接触者をさらに登録6ヵ月、11ヵ月後と追跡中であり、併せて報告したい。

E-mail: h-miyashita-sd@ain.pref.fukui.jp

## 高齢者における QuantiferON-TB 第二世代の検討

○鈴木公典・小野崎郁史・志村昭光(ちば県民保健予防財団), 原田登之・森 亨(結核予防会結核研究所)

【目的】近年新登録結核患者における高齢者の割合は増加の傾向にあり、既感染率の高い高齢者からの発病を防ぐには既感染者を正確に見つけ、特に糖尿病等免疫の低下した者に化学予防を実施することも考えられる。そこで結核菌感染に高い感度と特異度を有しているといわれているQuantiferON-TB 第二世代(以下QFT)を高齢者に実施し諸要因について検討した。

【方法】平成14年度に高齢者施設において同意の得られた68例(平均年齢80.0歳)にQFT(ESAT-6とCFP-10を刺激抗原)を実施し、ツベルクリン反応(以下ツ反応)の発赤径、硬結径、年齢、X線所見、結核治療歴等についてQFTの陽性率を検討した。尚、硬結径は10mm以上を陽性とした。

【結果】①刺激抗原(68例)ではESAT-6 19.1%(13例)、CFP-10 14.7%(10例)、ESAT-6もしくはCFP-10 26.5%(18例)が陽性であった。ツ反応発赤径では10mm未満3.8%(1/26)、10mm以上17.4%(4/23)、20mm以上37.5%(3/8)、30mm以上88.9%(8/9)が陽性で、硬結径では5mm未満9.1%(3/33)、5mm以上9.1%(1/11)、10mm以上40%(4/10)、15mm以上50%(3/6)、20mm以上83.3%(5/6)が陽性であった。年齢別では60歳代35.7%(5/14)、70歳代38.9%(7/18)、80歳代20.8%(5/24)、90歳代8.3%(1/12)が陽性であった。X線所見別ではV型37.5%(6/16)、異常なし23.8%(10/42)、気管支拡張等他の肺所見があるもの11.1%(1/9)が陽性であった。結核治療歴は1例のみで、ESAT-6が20.1と今回のQFT陽性者中最高値を示した。②年齢別ツ反応発赤径(硬結径)では60歳代71.4%(64.3%)、70歳代61.1%(38.9%)、80歳代52.2%(21.7%)、90歳代63.6%(9.1%)が陽性であった。

【結語】①ツ反応発赤径では30mm以上、硬結径では20mm以上でQFTの陽性率が高かった。②70歳以上では高齢につれQFTとツ反応硬結径の陽性率は低下した。③X線上結核有所見群におけるQFTの陽性率は37.5%であった。

Email: kimi.suzuki@nifty.com

新しい結核感染診断キット QuantiFERON®-TB  
の臨床評価—とくに判定基準の検討

○川辺芳子・鈴木純子・益田公彦・斉藤若奈・原 弘道・宮本 牧・土屋香代子・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 (国立東京病院)、原田登之・樋口一恵・森 亨 (結核研究所)

【目的】ツベルクリン反応は、BCG や非結核性抗酸菌に含まれる抗原を多数含んでいるため特異度が低く結核感染診断の精度に問題がある。結核菌に存在し BCG 株にはない蛋白抗原 ESAT-6 (the early secreted antigenic target 6kDa protein) と CFP-10 (10kDa culture filtrate protein) を用いた結核感染診断キット QuantiFERON®-TB (株式会社ニチレイ、Cellestis Limited) の臨床的評価を行なった。特に陽性基準について検討した。【方法】2002 年 9 月から 2003 年 10 月の間に当院で結核症および結核症を疑って本検査を行なった 106 例のうち確定診断のついた 83 例について検討した。ヘパリン採血後 24well プレートに 1ml ずつ分注して ESAT-6、CFP-10、Mitogen、Nil (生食) を添加し 37℃で一晩培養後、血清中に産生されたインターフェロン $\gamma$  (INF $\gamma$ ) を ELISA 法により測定した。陽性判定は[抗原刺激による INF $\gamma$  産生—Nil による INF $\gamma$  産生] が ESAT-6・CFP-10 いずれかで現在使用されている 0.35IU/ml 以上、のほかに 0.2IU/ml 以上、0.1IU/ml 以上の基準を設定して検討した。検査は結核研究所に依頼した。【結果】83 例の内訳は喀痰塗抹陽性肺結核 30 例、喀痰塗抹陰性肺結核 19 例、肺外結核 13 例、非結核性抗酸菌症 6 例、結核を疑ったがその他の疾患であったものが 15 例であった。3つの基準 0.35IU/ml、0.2IU/ml、0.1IU/ml での陽性率は喀痰塗抹陽性肺結核ではそれぞれ 73%、87%、93%、喀痰塗抹陰性肺結核 63%、68%、74%、肺外結核は3つの基準いずれも 77%、非結核性抗酸菌症 17%、33%、33%、その他の疾患は 0%、0%、7% であった。結核症全体での陽性率は 71%、79%、84% であった。【考案】現在陽性判定基準として 0.35IU/ml が提案されているが 0.35IU/ml では結核症で 71%と感度がやや低かった。基準を下げることにより高い特異度を保ちつつ感度が上がり、判定基準の検討を要すると思われる。【結論】QuantiFERON®-TB テストは排菌陰性結核症における補助診断として有用であった。今後陽性判定基準については検討を要すると思われる。

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

Performance of the QuantiFERON-TB Gold  
(QuantiFERON-TB 2G) test in contact studies  
and in monitoring responses to TB therapy

Jim S Rothel (Cellestis Limited)

OBJECTIVE: QuantiFERON-TB 2G (QuantiFERON-TB Gold) is a new, highly sensitive and specific test for TB infection that has been tested extensively in Japan and elsewhere. It measures Interferon- $\gamma$  release in whole blood in response to TB specific antigens ESAT-6 and CFP-10. Previous studies had observed that Interferon- $\gamma$  release in response to these TB specific antigens decreased with the period of TB drug therapy, raising the possibility that QuantiFERON-TB 2G can be used to monitor the efficacy of drug treatment. Our objective was to further validate QuantiFERON-TB 2G in different settings, in particular various contact investigations, and to examine the response to QuantiFERON-2G in TB patients after drug therapy.

METHOD: Contacts of individuals with active TB disease were screened for TB infection. This includes contacts from studies in Australia, Denmark and the USA. Other studies were conducted in Australia, where QuantiFERON-TB 2G (Gold) is already available.

RESULTS: Contact studies show a strong correlation between QuantiFERON-TB 2G positivity and exposure to active TB. The number of QuantiFERON-TB 2G positive individuals is lower than Mantoux skin-test positive, and this discrepancy is statistically attributed to false-positive skin-tests due to BCG vaccination and possibly non-tuberculous mycobacterial sensitization. QuantiFERON-TB 2G reduces the total number of persons otherwise eligible for therapy. In monitoring active TB, a decrease in specific antigen responses is seen during the course of TB treatment. Past-treated TB cases are unlikely to be QuantiFERON-TB 2G positive. QuantiFERON-TB 2G is thus not only a tool to detect infection in individuals at-risk of TB infection but holds promise as a monitoring tool for ensuring effective TB therapy.

E-mail: jim\_rothel@cellestis.com

## RFLP 解析による結核再感染率の検討

- 阿野裕美、松本智成、谷川信子、永井崇之、團野桂、  
韓由紀、河原邦光、高嶋哲也、露口泉夫  
(大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)

【目的】1995年の老健施設における結核集団感染の報告等から、近年本邦でも、HIV 陰性の結核患者にも頻繁に外来性再感染が起り得るのではないかと考えられるようになった。今回われわれは、当院における結核再発症例を RFLP 解析し、外来性再感染率の検討をおこなったので報告する。

【方法】当院で加療し再発を起こした結核菌患者の初回、再治療時の菌株を 2%小川培地に植菌し、生育した結核菌株から DNA を抽出し、V. Soolingen 等の方法に従って RFLP 解析を行った。患者の臨床データは、当院のカルテから得た。

【結果】1994年から2003年に当院にて加療した3658名を対象とした。このうち2回以上加療した後に再排菌がみられた症例は67例であった。この内わけは、男性60名、女性7名で、平均年齢は初回治療時52.9歳、再排菌時55.8歳であった。全例 HIV 陰性であった。

67症例のうち、2003年11月現在、RFLP解析を実施できる程度に十分な菌量を得られたのは19名であった。RFLP解析の結果、全くIS6110バンドパターンの異なる例が1名にみられた。残る18名のうち、IS6110バンドパターンが100%一致したものが8名、1本バンドの増減により90%一致したものが10名であった。外来性再感染が疑われた1例のIS6110バンドパターンを、現在までにRFLP解析を終えた全症例(1071菌株)と比較したところ、初回時・再発時ともに同一パターンの菌株はなかった。また、初回時と再発時の菌株のIS6110バンドパターン一致率は40%であった。

【考察】海外の報告によると、結核の再感染率は南アフリカ等の高度蔓延地域では70%以上、スペインやインド等の中等度感染地域では30-40%、結核感染が沈静化しているヨーロッパでは15%前後といわれている。今回、当院の検討では5.3%と低い再感染率になった。一方RFLP解析によるクラスター形成率は20%前後となり、大阪中南部地域が中等度感染地域であることを示唆していた。以上のことから、大阪では結核発症後の公衆衛生対策が行き届いているので、近年一般に考えられているよりも結核の外来性再感染率は低いのではないかと推測された。

E-mail: ano@zeus.eonet.ne.jp

## 1 老健施設における結核の外来性再感染の事例

- 佐宗春美・岩井みほ・松尾正樹・岡田徹(静岡済生会総合病院呼吸器内科)、渡邊明美(静岡市保健所)

【目的】高齢者肺結核の罹患率は高いことが指摘されているが、寝たきり、痴呆などで早期診断が難しいことなどがあげられている。今回1老健施設での1年間の結核発症例を通じて問題点を検討した。

【症例1】95歳女性。平成10年3月入所。寝たきり、痴呆症。平成12年より心不全にて2回、肺炎にて1回入院。14年10月の喀痰培養で結核菌陽性とわかり、11月14日入院(b III3)しHRE投与を受けるも12月30日咯血死する。

【症例2】86歳女性。平成9年6月入所。寝たきり。症例1とは平成14年2月まで食事のときのみ30分くらい同室だった。接触者検診を行い11月27日結核塗抹陽性とわかりb III2として他院に転院。HRの治療にて軽快。

【症例3】79歳女性。平成7年3月入所。寝たきり、痴呆、糖尿病。平成13年4月誤嚥性肺炎で入院(結核菌培養陰性)。症例1とは平成14年7月より同室。接触者検診にて喀痰の結核菌培養陰性。平成15年3月2日肺炎として入院。喀痰結核菌塗抹陽性(b III2)とわかり治療を行なうにも呼吸不全の進展にて3月13日死亡。

【考察】同じ頃に診断された2症例を含めて5例RFLP分析を施行したところ、この3例は同じパターンを示した。症例2、3は症例1よりの再感染の可能性が示唆された。

1年に1度胸部X線による検診は行なっていたが、症例1については、家族から積極的な医療を望まず、死を看取るだけにして欲しいという希望があり、医療側の診断の遅れもあった。低栄養、寝たきり、痴呆などのほかに超高齢者の終末期医療の問題点が影響したと思われる。

E-mail: h126853@siz.saiseikai.or.jp



## 再感染による発病が推定される高齢者の肺結核事例

○成田友代（中央区保健所）

【目的】今回、初発患者に続き、高齢の同居の父親が肺結核と診断され、外来性再感染と考えられる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37歳男性、職業は常勤デザイナー、父と母と同居をしていた。平成13年頃より咳・痰を自覚。平成14年2月中旬に咳、咽頭痛が出現し、市販の感冒薬を内服したところ数週間で改善したが、その後も咳は続いていた。同年6月上旬、咳・痰の他、37度台の発熱があり受診したところ、肺結核（喀痰塗抹検査G10号、bⅡ3）と診断された。感染危険度指数は最重要、家族及び同僚の定期外検診を実施することとした。直後及び6ヵ月後の健診結果は、父・母共に治癒所見、同僚は1名が化学予防の適応となった。父は既往歴に喘息があり、平成15年4月に咳、痰が出現し、喘息治療としてステロイドの内服をしていた。しかし、改善が見られず、精査の結果、同年6月に肺結核（喀痰塗抹検査G7号、bⅢ2）と診断された。また、平成15年7月には、初発患者の姪が、高校での結核健診により発見された。姪は、初発患者と接触はなかったが、初発患者の父に車による塾の送迎をしてもらっていた。なお、RFLP分析の結果、初発患者、その父親、姪の3名は同一菌株であることが判明した。

【考察】父親には明らかな結核の既往歴・治療歴はないが、初発患者発見時の家族健診で実施した胸部X線検査にて炎症治癒痕が見られたこと、74歳という年齢からも既感染者であったと考えられる。さらに、息子は咳の持続期間が6ヵ月以上の大量排菌者であり、画像上もbⅡ3と進展していたこと、息子と父の発病の時間的関連、病状の経過、RFLP分析等から息子が感染源となり、父親が外来性再感染を受けたと推定される。また、今回、父親の発見が遅れ、姪の3次感染へと波及した。高齢者の接触者健診では、治癒所見と判断される事例も多い。保健所以外で健診を実施した場合も、前回の胸部X線と必ず比較読影を行い、早期発見を図ることが大切と考える。今後は、高齢の接触者に対し、外来性再感染も起こりうるということも視野に置きながら健診を進めることが重要である。

## 外来性再感染により肺結核を発病した糖尿病の1例

○藤田 明・坂根祥裕・天野慎也・樫山鉄矢  
（東京都立府中病院呼吸器科）

【はじめに】肺結核治療歴を有する糖尿病患者が結核患者と接触後、再感染による肺結核を発病した事例を提示する。

【症例】57歳男性。25歳頃に肺結核の治療歴（SM, PAS, 他）。1991年、糖尿病と診断。2001年からインシュリン治療が導入されたが、グリコ HbA1c は2002年2月8.5%から4月には10.1%、5月10.7%と、次第に上昇し、糖尿病コントロールが悪化していった。一方、2001年8月に肺結核患者X（ガフキー10号、rⅡ2）と接触。2002年4月実施の定期外検診では右上葉に陳旧性病巣のみであったが、5月から咳嗽・喀痰・寝汗が出現、6月受診時（患者Xとの接触から10ヶ月後）の胸部X線写真でrⅡ2、喀痰抗酸菌塗抹陽性と判明し入院、HREZにて化療を開始した。結核菌と同定、薬剤感受性はHRESすべて感性、7月以降は培養陰性となった。HIV抗体は陰性であった。過去に結核治療歴があったため、再燃か再感染かが問題となったが、患者Xと本症例の結核菌の restriction-fragment-length polymorphism (RFLP) 分析は一致し、患者Xから感染したことが証明された。

【考察】近年、非 HIV 感染者においても結核再感染が起こること（van Rie A., N Engl J Med 1999; 341）、高齢者施設における結核集団感染、再排菌例の一部に再感染が存在すること（和田）、などの報告があり、外来性再感染による結核発病も起こり得ることが明らかになっている。また、本症例では、糖尿病コントロールの悪化が背景にあり、画像の経過から判断すると、グリコ Hb 値が上昇した時期を経て、発病に至ったという点が注目される。結核発病自体が糖尿病コントロールを悪化させる側面もあるが、糖尿病患者が結核患者と接触した後は、グリコ Hb 値などの変動にも注意し、適切な時期に胸部X線を撮影し、結核発病の早期発見に努める必要があると思われる。

（RFLP分析は、府中小金井保健所および東京都健康安全研究センターの協力によるものである。）

E-mail: akifuji@fuchu-hp.fuchu.tokyo.jp

## 肺結核に対する外科治療の現状

○田中 壽一、松村晃秀、奥村明之進、田村光信、後藤正志、井内敬二(国立療養所近畿中央病院 外科)

【目的と対象】平成年間(1989-2003年)に当院で外科治療を行った気管支、肺結核、荒蕪肺症例(慢性結核性膿胸、結核腫を除く)を検討した。総数63例65回の手術を対象とした。男42、女21。年齢は16-72(平均46)歳。肺結核56、気管支結核5、荒蕪肺2。【結果】適応は、多剤耐性37、持続排菌11、空洞穿破6、気管支結核5、荒蕪肺2、咯血2。術式は、全摘23、葉切除14。複合切除6、区域切除10、空洞切開4、部分切除1、大網充填3。

【若年者結核】30歳以下の若年者結核(最年少16歳)は、14例(21%)で9(64%)は女性であった。適応は多剤耐性菌8、気管支結核3、空洞穿破2、持続排菌1であった。【多剤耐性結核】37例(59%)、男23女14であった。再手術例6例の初回手術は複合切除4、葉切除、区域切除共に1ずつで、5(83%)に残存肺全摘が行われた。【空洞穿破】6例中全摘3(内開窓術後全摘2)、肺瘻閉鎖3に行った。

【気管、気管支支結核】気管支結核4例は全例女性、左側で、全摘2、上区切(気管支形成)1例、下切1、気管結核1例には気管形成術を行った。65回の手術成績は、排菌陰性化61(93%)、再排菌2(3%)、持続排菌2(3%、何れも姑息的な空洞切開例)であった。術後合併症は、膿胸4(6%、断端瘻1含む)ですべて多剤耐性菌症例であった。63例の最終的な予後は、治癒57(90.5%)、治療中5(8%、膿胸2、排菌3、すべて多剤耐性菌)、死亡1(1.5%、多剤耐性結核性髄膜炎)であった。【結語】肺結核に対する外科治療成績は、概ね良好であるが、失敗例はすべて多剤耐性菌であった。

E-mail: h-tanaka@kch.hosp.go.jp

## 慢性有癭性結核性膿胸に対する開窓術の検討

○葛城直哉・白石裕治・中島由槻  
(結核予防会 複十字病院 呼吸器外科)

【目的】慢性有癭性結核性膿胸に対する、開窓術の臨床像に関して検討する。

【方法】1990年1月から2002年12月までに慢性有癭性結核性膿胸の診断で、当科で開窓術を施行した33症例を検討の対象とした。このなかには肺切除や胸郭形成の既往がある症例は含まれていない。

【結果】男性28例、女性5例。年齢の平均は70才(56から83才)。人工気胸療法の既往が11例。胸壁悪性腫瘍の合併が2例(扁平上皮癌1例、悪性リンパ腫1例)。自覚症状として咳と痰を全例に認めた。術前に発熱を認めたのが13例、発熱を認めなかったのが20例。術前または術中胸腔内培養陽性は27例(多剤耐性結核菌4例、結核菌4例、アスペルギルス6例、緑膿菌4例、MRSA4例、その他細菌5例)で培養陰性は6例。術前肺機能検査で肺活量は平均1520ml(770から2100ml)。予測肺活量は平均50%(31から74%)。1秒量は平均1100ml(630から1750ml)。予測1秒率は平均73%(45から97%)。症状出現から開窓術までの期間は平均4ヶ月(1から16ヶ月)。麻酔の方法は全身麻酔20例、全身麻酔と硬膜麻酔7例、硬膜外麻酔6例。開窓した部位は右側18例、左側15例。開窓した位置は側胸部21例、胸背部7例、前胸部5例。切除した肋骨の数の中央値は3本で(5本が5例、4本が4例、3本が23例、2本が1例)。術後経過観察期間は平均29ヶ月(1から131ヶ月)。転帰は在院死10例、遠隔期死亡5例、開窓した状態での生存10例、閉窓して生存が8例。閉窓方法は胸膜肺全摘が5例、胸郭形成-筋弁充填が3例であった。

【結論】慢性有癭性結核性膿胸で開窓術を必要とすべき症例は、高齢で低肺機能で全身衰弱していることも多く、開窓術後在院死は10例(30%)と高率であった。開窓術後全身状態が回復した8例(24%)が開窓術可能であった。

若年女性に発症した *M.xenopi* 症の一手術症例

○ 柳沢 勉、杉田 裕、生方 幹夫  
(埼玉県立循環器呼吸器病センター内科)

症例は29歳、事務職の女性。[既往歴]1年前に突発性難聴。[現病歴]平成15年2月中旬より感冒様症状、咳嗽や喀痰が持続し、更に口腔内に血液の味がするのを自覚し近医を受診。胸部レントゲンで異常を指摘され某病院を紹介されたが、そこで結核を疑われ当センターを紹介され、3月25日初診。嗜好では喫煙、飲酒無し。

[入院時理学所見]身長161cm、体重47.6kg。血圧、脈拍、体温は異常なし。[初診時検査成績]血算、生化学検査に異常は認めない。血沈7mm、CRP0.03で炎症反応も異常なし。ツベルクリン反応は発赤34×29mm、硬結15×16mmと中等度陽性。[画像所見]左肺尖部に内面に不整の強い空洞を認め、周囲に軽度の粒状影、線状影を認めた。縦郭や肺門のリンパ節腫脹はなし。[抗酸菌検査]3月26日、27日及び4月8日の胃液検査では、それぞれ塗抹1+、-、1+で培養は4、7、20コロニーでいずれも *M.xenopi* と同定され *M.xenopi* による抗酸菌症と考えた。[治療]4月4日に入院し、当初は肺結核としてINH、RFP、EB、PZAで治療を開始したが、5月17日 *M.xenopi* が培養同定されたため、RFP、EB、CAM、LVFXに変更し治療を継続した。排菌はその後確認されなかったが、画像的には改善が不十分であり、化学療法では根治がしがたいと考え、更に病巣が左肺尖に限局していることより、9月9日に左上葉部分切除術を施行。術後も化学療法を継続中である。切除標本では、空洞壁に乾酪壊死物質が附着し、一部に石灰化を伴い、内容物の抗酸菌は塗抹蛍光法2+陽性で、培養は陽性。(現在増菌中で同定は未確認。)空洞に接する胸膜は高度の繊維性肥厚を示し、胸膜陥入を伴う。空洞周囲には壊死性及び非壊死性類上皮肉芽腫がみとめられた。

[考察] *M.xenopi* は、RunyonのⅢ群に属する偏性好熱性の遅発育菌で、温水や給水施設から分離される。英国やカナダではNTBの中でMACについて多いと言われていたが日本での報告は数が少ない。ATSの推奨はマクロライド、RFP、EBを併用し更にSMを追加してもよいとなっているが日本では、標準的な治療法が確立されていない。本症例のように若年で病変が限局性で、かつ化学療法が不十分な場合、外科的切除も考慮すべきと思われた。

## 外科治療を行った頸部リンパ節結核の臨床的検討

○ 篠沢陽子、大内基史、山里将也、大谷すみれ、川田博、河田兼光、根本悦夫、宮入守(国立療養所南横浜病院)

(目的)有効な抗結核薬の出現以降、肺外結核は減少した。しかし、その中で比較的頻度の高い、頸部リンパ節結核について臨床的検討を行った。

(方法)2000年1月より2003年10月までの約4年間、当院にて外科的治療をした頸部リンパ節結核患者15例を対象とした。

(結果)対象期間の15症例は、年齢24～78歳(平均52.8歳)男性4例、女性11例、胸部レントゲンにて、日本結核学会病型分類による、無所見のO型が8例と多く認められた。広がり1が4例と肺野病変は軽度であった。病巣部位は、右下頸部が40%で最も多く、左上頸部、左下頸部がそれに次ぎ20%、右上頸部は13.3%、両側頸部は6.6%で最も少なかった。病巣の数は、1個が53.3%、2個以上が20%、塊状が26.6%を占めていた。肺結核の既往は、全体の46.6%にみられ、そのうち85.7%が学会病型Ⅲ型であった。O型における肺結核の既往は、12.5%であった。術式は、膿瘍摘出ドレナージ6.6%、切開排膿後リンパ節摘出術66.6%、リンパ節摘出術26.6%であった。化学療法は、術後、全例に行われた。

(考察・結論)本症は、局所からの結核菌の培養陽性率は、20～30%にすぎない。その発病ルートは、肺結核程、明確ではない。今回、53.3%に、肺内病変は認められなかった。これらは、初感染病巣から、肺門、縦隔リンパ節といった発病ルート以外に、咽頭部感染後、咽頭領域のリンパ行性感染の可能性もある。頸部リンパ節炎を認めた時は、特殊リンパ節炎との鑑別を行った上で、肺野病変を認めなくとも、結核の可能性を考慮する必要があると考えられ報告した。

## 肺結核とカリエスの合併例の検討

○鈴木恒雄, 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】骨結核(カリエス)は呼吸器内科が接する事はあまりなく、カリエスがあると整形外科が見る事になる。当院は肺結核病棟と整形外科病棟があり肺結核とカリエスの合併例を診療する経験があり、肺結核とカリエスの合併例について検討をおこなった。【対象】1994年からのカリエス30例を対象とした。これらの内に胸部異常陰影を伴わない例が3例ありこれらは1次結核よりすぐにカリエスを併発したものと解釈した。

【結果】排菌陽性の肺結核例は94年110例, 95年112例, 96年108例, 97年181例, 98年206例, 99年187例, 00年262例, 01年240例であった。カリエスは94年1例, 95年1例, 96年2例, 97年1例, 98年1例, 99年5例, 00年6例, 01年4例, 02年6例, 03年3例と増加の傾向が認められた。男女比は男性14例, 女性16例であった。平均年齢は66.6±12.9歳であり70才以上が14例, 80才以上が4例おり高齢の患者が多かった。カリエスの部位は胸椎10例, 腰椎11例, 足関節5例, 膝関節4例, 股関節5例, 仙腸骨関節5例, 肘関節1例, 肋骨3例であった。肺結核とカリエスの時期を見ると同時発症が23例(粟粒結核が1例あり肺結核に入れた)肺先行4例, カリエス先行が3例であった。合併症は23例に認められ心疾患7例, 糖尿病5例, 腎不全2例, 脳血管障害5例, 肝疾患3例, 血液疾患1例, 慢性関節リュウマチ2例, 骨粗鬆症1例, ステロイド使用1例であった。【結語】肺結核とカリエスの合併例は高齢者に多く, 心疾患などの血管構築の障害を起こす疾患の合併が多く認められた。

## 活動性肺結核に合併した骨関節結核症例の検討

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

【目的】骨関節結核は結核罹患率の減少とともに激減しているが、それ故に診断の遅れが問題となる場合もある。活動性肺結核に合併した骨関節結核症例について検討したので報告する。

【対象および方法】1998年4月から2003年3月までの5年間に当院で入院加療した活動性結核症例1915例中、骨関節結核を合併した27例を対象とし、臨床的に検討した。

【結果】症例は男性17例、女性10例の計27例(結核症例全体の1.4%)で、年齢は21歳から90歳(平均63.5歳)であった。初発症状は、疼痛が13例、発熱が7例で、咳嗽・喀痰は3例であった。最初に整形外科を受診した症例が11例あったが、当初骨関節結核を疑われた症例はわずか2例だけであった。受診の遅れは中央値30日、診断の遅れは中央値23日、入院日数は3日から550日、中央値155日であった。入院時の胸部画像所見は、粟粒影を呈した症例が11例(bⅢ3)、粟粒影を呈さなかった症例が16例(bⅡ3が2例、Ⅱ2が4例、bⅢ3が1例、Ⅲ2+Ⅲ1が9例)であった。喀痰抗酸菌検査は、塗抹陽性12例、塗抹陰性培養陽性5例、PCRのみ陽性6例、すべて陰性4例であった。23例が初発、4例が再発で、合併症は膠原病3例、肝硬変3例、糖尿病2例、肺癌1例であった。骨関節結核の部位は、脊椎が17例(頸椎3例、胸椎5例、胸腰椎1例、腰椎8例)、膝関節2例、大腿骨2例などであった。骨関節結核の診断は、骨生検が5例、穿刺液や膿からの結核菌検出が8例、画像所見によるものが14例であった。骨や関節から検体を採取した12例中、9例で結核菌が検出された。骨関節結核の治療は、抗結核薬と安静のみ9例、コルセットによる固定18例で、2例に手術(脊椎固定術)が行われた。転帰は、治癒13例、治療中2例、治療中断1例、死亡(他病死)5例、転院6例であった。

E-mail; yagit@bd6.so-net.ne.jp

## 最近経験した腸結核の3例

○仲本 敦・砂川詩子・新垣紀子・大湾勤子・宮城 茂・久場睦夫（国立沖縄病院）

腸結核は、ごく軽微な消化器症状の症例から、開腹手術を要する重症な例まで多彩である。我々が最近経験した腸結核の3例を報告する。

症例1：37歳，男性。平成15年8月に強い腹痛にて近医受診。腹部エコー検査にて腸間膜リンパ節腫大を指摘。同時に胸部単純XPにて両上肺野の粒状，線状影を認め，肺結核が強く疑われ当院紹介入院。腹部単純XPで小腸の著明なガス像と鏡面形成確認。喀痰はG4号，便はG3号相当の抗酸菌塗抹陽性。肺結核および腸閉塞と診断。抗結核薬を開始するとともに，イレウス管を留置して経過みたが改善せず，開腹手術施行。小腸には合計17カ所の狭窄部を認めた。5カ所の腸管切除と3カ所の狭窄形成術が施行され，腸結核および結核性腹膜炎の病理診断であった。術後経過は良好で腸閉塞の再発はなく，抗結核薬継続中である。

症例2：37歳，男性。体重減少，咳嗽を主訴に近医受診。胸写，胸部CTにて肺結核が疑われ，当院紹介入院。胸部単純XPでは両側上肺野に小空洞を伴う浸潤影有り。喀痰検査ではG2号の抗酸菌塗抹陽性。肺結核と診断し抗結核薬開始。この時点では消化器症状無し。入院第72病日に強い腹痛を自覚，腹部筋性防御も陽性で，急性腹症の診断にて開腹手術が施行された。回腸末端部の3カ所の狭窄と1カ所の腸管穿孔が確認された。回盲部切除術が施行され，腸結核の病理診断であり，組織中に多数の抗酸菌も確認された。術後経過は良好で，抗結核薬継続中である。

症例3：32歳，男性。平成11年10月よりクローン病または腸結核が疑われ，ペントサ内服にて経過みられていた。平成12年5月咳嗽を主訴に受診。胸部単純XPにて両側上葉にbIII2の陰影有り，喀痰抗酸菌塗抹陽性にて当院紹介入院。軟便が続くため大腸内視鏡を施行。回盲部を中心に多発癒痕所見有り，生検にて，粘膜下に類上皮細胞性肉芽腫を認めた。腸結核と考えペントサを中止し，抗結核薬のみにて経過を見たところ，症状，内視鏡所見の改善がみられた。

症例3の様に軽微な消化器症状のため診断が困難な腸結核症例が多いと思われるが，時に症例1，2のような重篤な症状を呈する症例があり注意を要する。

## 粟粒結核に併発した結核性髄膜炎の6例

○砂川詩子（国療沖縄病院内科，琉球大学第一内科）・新垣紀子・仲本 敦・大湾勤子・宮城 茂・久場睦夫（国療沖縄病院内科）

〔目的〕結核性髄膜炎は，化学療法の発達した現在でも重篤な疾患である事に変わりない。自験の結核性髄膜炎をまとめ，その臨床像について検討する。〔方法〕平成8年から平成13年の6年間に経験した結核性髄膜炎の6例について，症状，髄液所見，治療効果等について検討した。6例は全て粟粒結核に合併していた。

〔結果〕症例1．38歳，男性。約1ヶ月前より発熱あり。頭痛も加わり近医から紹介。来院時，傾眠傾向がみられ頸部硬直も認めた。胸写上，瀰漫性の粒状影（+）。痰，尿の結核菌培養陽性。髄液ADA 9.7IU/L。HRSZ およびプレドニン投与。特に後遺症なく軽快した。症例2．44歳男性。約1ヶ月前より発熱あり。近医受診すも解熱なく頭痛出現。当院受診時胸写上，粟粒陰影を認め，髄液のADA 14.3 IU/L，結核菌培養陽性。HRSZ およびプレドニンにて開始。後遺症なく軽快した。症例3．21歳男性。約1週間前より発熱，頭痛。胸写は粟粒陰影が認められ，髄液ADA 10.1 IU/L，結核菌培養陽性。HRSZ+プレドニンにて軽快。症例4．42歳男性。発熱にて発症。数日後の胸写で粟粒陰影（+）。髄液ADA 11.3 IU/L，結核菌培養陽性。HRSEZ+プレドニンにて軽快。症例5．34歳女性。2ヶ月前より発熱，頭痛。髄液ADA 18.0 IU/L。結核菌培養陽性。HRSZ+プレドニンにて軽快。症例6．88歳女性。約3週間前より発熱。近医受診時，CTにて粟粒陰影（+）。当院入院時，軽度混迷あり。髄液ADA 15.1 IU/L，結核菌培養陽性。HRSZ+プレドニンにて軽快。以上まとめると男女比4対2。年齢は20代から40代が多かった。全例発熱で発症。ツ反は1例を除き陰性。髄液のADAは平均13.1 IU/L，結核菌は1例を除き培養陽性。治療はHRSZ±Eにステロイド投与にて全例軽快した。〔考察および結論〕今回我々の症例は全例粟粒結核に合併したものであったが，PZAを含む4～5剤の抗結核剤とステロイド併用にて幸いほぼ全快した。文献的には近年でも死亡率30%前後，後遺症残存20%とされ，早期診断・治療が重要である。発熱患者においては，本症も念頭に対処することが肝要と考える。

## 先天性結核の診断における CT 検査

- periportal hypodensity の意義 -

- 近藤信哉、伊藤真樹（都立清瀬小児病院呼吸器科）、  
西村玄（都立清瀬小児病院放射線科）

【目的】 生命を脅かすために早期診断が望まれる先天性結核は呼吸器、消化器、そして特に肝臓に初期病変を形成する。今回、periportal hypodensity が先天性結核未発症例において補助診断法となりうるかを検討した。

【対象と方法】 対象を1996～2003年に当科で治療を行った先天性結核男児3名と、先天性結核疑いの無症状女児3名とした。先天性結核児の入院時日齢は各々38、45、23日であった。未治療の結核の母親に生れて、他の感染症が否定的であり、先天性結核が疑われた児の入院時日齢は各々5、11、18日であった。最も早い検査可能な時点で行われた胸部造影CT検査時に描出された肝臓画像より periportal hypodensity の有無を検討し、治療後の肝臓画像と比較した。また、入院時にツベルクリン反応検査、血清IgM測定が行われた。

【結果】 先天性結核児3名全員において、rim enhancement を伴わないが、抗結核薬によって改善した periportal hypodensity が認められた。ツベルクリン反応硬結は各々10、12、0mmであり、血清IgMは各々58、54、123（臍帯血正常値：6～25、1～4ヶ月児正常値：17～105）mg/dlであった。先天性結核が疑われた児3名中2名において periportal hypodensity が認められ、抗結核薬によって改善した。呼吸器に初期変化群が認められた1名において periportal hypodensity は明らかでなかった。2名において行われたツベルクリン反応硬結はともに0mmであり、血清IgMは各々21、44、40mg/dlであった。

【考案と結論】 先天性結核3名全員に periportal hypodensity が認められ、治療によって改善した。先天性結核が疑われた3名中2名に periportal hypodensity が認められ、治療によって改善した。これらの結果は未治療の結核の母親から生れた血清IgMが正常高値、高値である新生児におけるCT検査、periportal hypodensity は先天性結核未発症例の補助診断法となりうることを示唆する。

## 当院における肺外結核の検討

- 佐藤千賀、阿部聖裕、市木拓、山本利枝、  
城戸知子、西村一孝（国立療養所愛媛病院呼吸器科）

【目的】 再興感染症として肺結核は医療者、国民の関心を集めてきているが、肺外結核に関しては時に診断/治療に苦慮することも多い。今回私達は当院における肺外結核症例について臨床的検討を行った。

【対象、方法】 1998年から2003年6月までに当院に入院した肺外結核患者79例についてレトロスペクティブに検討した。

【結果】 年齢は25歳から98歳までで、40代までが13例、50代6例、60代13例、70代24例、80代以上23例であった。男性46例、女性33例であった。基礎疾患としては糖尿病6例、慢性関節リウマチ2例、腎障害2例、間質性肺炎2例であった（重複あり）。胸腹心膜炎34例、リンパ節結核11例、膿胸10例、粟粒結核7例、咽喉頭気管支結核10例、腸結核4例、尿路性器結核3例、脊椎結核2例、皮膚結核1例、大腿骨結核1例であった（重複あり）。胸膜炎は男性22例、女性9例で、リンパ節結核は男性3例、女性8例であった。その中で活動性肺結核の合併を約半数で認めた。医療機関を最初に受診してから加療開始まで時間を要する症例も散見された。加療開始時の使用薬はHERZ(S)24例、HER41例、その他の3剤10例、2剤4例であったが副作用などで最終7例が2剤での加療となった。副作用は22例で認めた。軽快は57例で、死亡は6例であった。死亡例は全て69歳以上で、胸膜炎3例、膿胸2例、粟粒結核1例であり、全例結核死であった。

【考察、まとめ】 胸膜炎、リンパ節結核、咽喉頭気管支結核、膿胸、粟粒結核の頻度が高かったが、他の肺外結核も認められた。胸膜炎は男性に多く、リンパ節結核は女性に多い傾向が認められた。また診断、治療に苦慮する例も多く、日常診療に注意が必要と考えられた。

〈一 般 演 題〉

演題番号：33～186

	演題番号
肺外結核・特殊な肺結核	33～38
診断（鑑別診断） 1～2	39～47
結核と癌	48～50
結核症の看護・保健活動 1～5	51～74
真菌症・サルコイドーシス・その他の肺肉芽腫症等	75～77
疫学・管理 1～5	78～103
化学療法 1～5	104～129
非定型抗酸菌症 1～3	130～143
細菌 1～4	144～159
免疫 1～2	160～170
国際保健・在日外国人の結核	171～177
病態 1～2	178～186

## 皮膚筋炎治療中に腹壁膿瘍から結核菌を認めた一例

○山里将也・篠沢陽子・大内基史・大谷すみれ・川田博・河田兼光・根本悦夫・宮入守（国立療養所南横浜病院）

皮膚筋炎治療中に腹壁膿瘍を併発し、膿瘍から結核菌を認めた症例を経験したので報告する。〔症例〕52歳女性。〔既往歴〕44歳：子宮筋腫、その他結核の明らかな既往はなし〔現病歴〕平成15年1月頃より両眼瞼周囲に発赤が出現。3月より両手指の発赤疹、関節痛が出現したため近医皮膚科を受診した。膠原病が疑われ経過観察されていたが4月の転居に伴い横浜労災病院受診となった。同院皮膚科およびリウマチ膠原病科の精査により、ヘリオトロープ疹、Gottron徴候の存在を認め、皮膚生検の結果より皮膚筋炎の診断がついた。6月よりプレドニゾロン、シクロスポリンの投与が開始となった。その後、7月下旬より右下腹部の疼痛が出現、次第に増悪し、発赤膨隆を認めるようになった。9月になり同部位の腹壁膿瘍を認めたため、同院外科にて切開排膿を行った。膿の抗酸菌検査にて塗抹1+、結核菌PCR陽性であり当院紹介入院となった。〔入院後経過〕胸部レントゲンおよびCTでは明らかな結核の肺病変を認めず、喀痰での抗酸菌塗抹検査は陰性であった。しかし当院でも腹壁切開創から結核菌を認めており抗結核薬内服を開始した。臀部および背側にも熱感、疼痛を伴う皮下膿瘍を認めていたが、治療開始により背側の膿瘍は消褪し改善を示した。しかし臀部膿瘍の改善がみられず、発赤、熱感および疼痛が持続したため自壊のおそれもあり、当院外科による膿瘍摘出術を行った。現在抗結核薬による治療継続中であるが経過良好である。〔考察〕膠原病等の疾患においてステロイド剤の長期投与や免疫抑制剤の投与によりその治療中に種々の感染症を併発する可能性がある。今回我々は治療開始後短期間の後に結核性膿瘍を発症した症例を経験した。前述の薬剤を使用する際には短期間でも結核等を含めた感染症を併発することを念頭に置き、注意深い経過観察が必要であると考えられた。発表では文献的考察を加えて報告する。

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

## 中耳・小脳・尿路結核を併発した肺結核患者の一例

○川口 俊・白石 訓・内本定彦・後藤 武（大阪市立北市民病院内科）、阪倉民浩（同泌尿器科）、小西一夫（同耳鼻咽喉科）

〔背景〕近年、結核発症の背景因子として HIV 感染といった免疫不全状態が悪化要因の一つとなることがあるが、糖尿病、HIV 感染のない肺・中耳・脳・尿路と多臓器にわたり結核を発症した症例を経験したためここに報告する。〔症例〕42才、男性。職業は日雇労働者。生来健康。平成14年夏ごろ2か月で60kgから47kgへと急激に減少した。寝汗もみられたが咳嗽のような呼吸器症状は認めなかった。平成15年3月頃両側精巣の腫大に気づき、4月に近医を受診、徐々に大きくなり鶏卵大となり、6月より大学病院泌尿器科に紹介された。4月には左耳からの耳漏にも気付いていたが放置していた。7月末にガフキー5号のため当院に転入院となった。入院後の検査で糖尿病の合併や HIV 感染は否定的だった。胸部 CT では右上葉を中心に不整形な小空洞を伴った consolidation を認め、両側上葉、左下葉、右中葉に小葉中心性の粒状、樹枝状影を認めた。耳漏からは結核菌が検出され、頭部は画像診断上、左耳小骨のびらん性変化、左小脳半球内および中脳水道背側に結核腫と考えられる像、頭蓋底の骨破壊像を認めた。また左小脳テントに沿って結核性髄膜炎の存在もうたがわれた。尿からも結核菌を認め尿路結核の併発と診断した。INH、RFP、EB、PZAの4剤併用抗結核化学療法を開始したところ、各病巣は緩徐に改善し、精巣の縮小傾向も認め、性器結核併発していると判断した。それぞれの病巣からの排菌も認められなくなった。〔考察〕多発結核病巣を呈する結核症の中でも本症例のように広域かつ多臓器にわたる報告は少ない。本症例はその病像形成において血行性、尿路順行性、直接浸潤といった多様な進展形式が混在していると考えられた。〔結語〕糖尿病、HIV 感染といった免疫不全の背景のない患者において、肺・中耳・脳・尿路と多臓器にわたり結核を発症した症例を経験した。抗結核化学療法により排菌は陰性化し、各病巣は徐々に改善した。

E-mail: tak-kawaguchi@misc.med.osaka-cu.ac.jp



## 過去1年間における粟粒結核5症例の検討

○伊藤 穰・五十棲理恵・大澤 真・平井豊博・三嶋理晃(京都大学呼吸器内科) 高倉俊二、木本てるみ、飯沼由嗣、一山 智(京都大学病態検査学)

【目的】当院では2003年に粟粒結核5症例を経験したが、新規登録患者に占める割合は約8%と高率であったため、その臨床的検討を行った。

【症例1】30歳男性、全肺野にびまん性粟粒影、喀痰のPCR結核菌陽性にて診断、HREZの4剤にて加療した。

【症例2】67歳男性、C型肝硬変、肝細胞癌にて生体肝移植後に発熱が持続し、各種抗菌薬投与にて改善しなかった。肝生検、骨髄穿刺にて肉芽腫を認めRSE、LVFXにて加療した。治療中に全肺野にびまん性粟粒影も出現してきたが結核菌の証明は得られなかった。

【症例3】83歳女性、強皮症にて入院、PSL23mg内服中だった。左胸水貯留あり胸部CT施行、両側肺野に多発斑状影を認めた。胃液、尿培養で結核菌陽性、骨髄穿刺にて肉芽腫を認めた。HREZの3剤にて加療した。

【症例4】75歳女性、特発性血小板減少症にてPSL16mg投与中だった。他院加療中に発熱と呼吸困難が出現、全肺野にびまん性粟粒影を認め、当院救急搬送され、人工呼吸管理となった。喀痰、尿培養で結核菌陽性。HREZの3剤にて加療し、人工呼吸器から離脱した。

【症例5】68歳女性、自己免疫性溶血性貧血にてPSL15mg、azathioprine100mg投与中、発熱と全肺野にびまん性粟粒影を認め、喀痰、尿培養で結核菌陽性、HREZの4剤にて加療した。

【結果】今回経験した5症例のうち4症例は60歳以上の高齢者で、いずれも基礎疾患を有し、ステロイド投与などの免疫抑制状態にあった。症例5以外では、予防投薬も含めた結核の治療歴はなかった。

【考察】高齢者において免疫抑制状態にあるときは結核の発症に特に注意し、結核潜在感染のある症例では積極的に予防投与を行う必要があると思われた。

## 結核性気胸3症例の治療経験

国立療養所川棚病院 呼吸器科

○川上健司

結核性気胸は難治性で、特に膿気胸となると瘻孔が閉じにくく難治性となる。

治療は胸腔ドレーンによる持続吸引や手術があるが、ドレーン留置期間が長くなり、手術適応の時期の判断も難しい。また、患者の全身状態が悪く手術は不能な症例もある。

今回3例の結核性気胸を経験したので報告する。  
症例1：61歳男性。重症の肺結核に左膿胸、左気胸を合併。基礎疾患に糖尿病、アルコール性慢性膵炎あり。局所麻酔下胸腔鏡によりドレーン挿入、瘻孔閉鎖など施行した。全身状態が悪く、手術は不可能であった。リークが続いたが、栄養改善、抗結核薬の投与で結核が軽快するとともにリークが消失した。ドレーン挿入の約4ヶ月後に抜去できた。

症例2：81歳男性。肺結核にて入院治療中に左気胸合併。基礎疾患に脳血管性痴呆、糖尿病あり。胸腔ドレーン挿入したがリークがあり、局所麻酔下胸腔鏡閉鎖を試みるも改善せず。全身状態が悪く手術は不可能であった。2本目のドレーンを挿入して持続ドレナージにて治療し、約1ヶ月後にドレーン抜去できた。その後再発し再度持続吸引ドレナージ施行し軽快した。

症例3：47歳男性。重症肺結核に右膿胸、気胸を合併。基礎疾患に糖尿病あり。胸腔ドレナージを長期施行した後、結核菌が陰性化したところで右上葉切除術+筋肉充填術を施行して軽快した。

## 当院における血液透析患者の結核治療

○若山尚士・小笠原智彦・磯部ゆうか・加藤栄志・水野晶子・鈴木雅之（名古屋第二赤十字病院呼吸器内科）

〔背景〕慢性腎不全に対する血液透析は免疫不全を生じて結核発症の基礎状態となりうるということが認識されている。一方、血液透析中の結核患者においては抗結核薬も通常容量では投与できず、治療に難渋することもしばしばである。当院は一般病床 805 床、結核病床 30 床を有する地域の基幹病院である。腎センターを併設し、血液透析中の結核患者も収容可能である。

〔方法〕当院において、1998 年 1 月から 2003 年 9 月までの間に入院して結核治療を行った血液透析患者を retrospective に検討した。

〔結果〕対象は全て男性、27 才から 84 才まで、平均年齢 68.1 才の 10 例 9 人、維持血液透析中 8 例、結核治療開始後まもなく血液透析導入になった例 2 例であった。維持血液透析中に結核を発症した 8 例の内、5 例が透析導入後 1 年半以内に結核を発症していた。肺結核 7 例、肺外結核 6 例、多臓器結核 3 例で、多くは発熱をともなう症状で発症していた。肺結核例では喀痰塗抹陽性例は 3 例であったが、培養あるいは PCR のみ陽性例も 4 例あった。培養同定された 6 例で感受性試験が実施されていたが、耐性菌は 1 例もなかった。化学療法の内容は HR1 例、HRE6 例、HRES1 例、HREZ1 例、HREZ+LVFX+CAM1 例で、外科的切除が 2 例で施行されていた。全例が軽快して退院しており、入院期間は最短 29 日から最長 215 日、平均 92.8 日であった。排菌陽性例で陰性化までにかかった期間は平均 3.4 週間であった。

〔考察〕血液透析中の慢性腎不全患者は、特に男性で、透析導入早期に、結核発症のリスクが高いものと考えられた。抗結核薬の投与は透析日との関連があり特有の設定が必要であるが、化学療法が可能であれば治療自体はそれ程困難ではないと考えられた。抗結核薬の投与方法についてはガイドラインの必要性が示唆された。

E-mail:hwaka@nagoya2.jrc.or.jp

## 血液透析を要した肺結核患者の検討

○坂根祥裕・天野慎也・樫山鉄矢・藤田 明（東京都立府中病院呼吸器科）

〔目的〕血液透析患者は細胞性免疫の低下から肺結核発症におけるハイリスクグループと考えられている。しかしながら結核を発病した場合、透析と結核治療の両方に対応出来る施設が少ないこと、種々の基礎疾患を合併していることが多いことなど課題が多い。今回は当院で入院中に血液透析治療を要した肺結核症例において臨床的検討を行った。

〔対象・方法〕当院入院期間中に血液透析治療を要した肺結核患者を対象とした。透析治療については、当初は結核病棟外の透析室で他の患者と時間をずらすことで対応していたが、その後、結核病棟内に透析治療が可能な病床を設置し施行した。症例は 7 例で男性 5 例、女性 2 例、平均年齢 71 歳（54-82 歳）であった。そのうち 5 例は慢性腎不全による透析導入例で、残りの 2 例は急性腎不全症例で入院直後に透析導入されている。

〔結果〕学会分類では II 型 3 例・III 型 4 例で、7 例中 5 例が喀痰抗酸菌塗抹陽性患者であった。合併症については糖尿病 2 例、悪性腫瘍 2 例、脳血管障害 2 例、心疾患 1 例、大動脈瘤 1 例、ステロイド大量投与 2 例（血球貪食症候群と ANCA 関連腎炎とともに急性腎不全症例）であり、全例でなんらかの合併症を有した。全例ともに標準的化療（投与量は調整）を開始したが、RFP による黄疸が生じた 1 例では治療薬を変更した。転帰については 3 例が死亡しており、その死因は結核性心外膜炎、敗血症、透析拒否による腎不全悪化で、それぞれ入院 155、86、252 日目に死亡した。残りの 4 例は経過良好で急性腎不全の 1 例は透析離脱でき、他の 3 例は近医の透析治療施設にて通院治療継続となった。しかし、排菌陰性の状態であっても外来透析治療の問題で入院期間が延長する例があった。

〔結論〕透析治療を要する肺結核患者は結核以外の治療が問題となることが多く非結核死が多いといわれているが、当院でも 7 例中 2 例は非結核死であった。また、退院可能な状態となっても透析治療の問題で入院が長期化した例があった。

## サーモグラフィによるツベルクリン反応の客観的計測

○高良武博・大湾知子(琉球大学保健学科基礎看護学), 河野伸造・吉原ゆかり・砂川洋子(同大学保健学科成人・老年看護学), 比嘉太・新里敬・健山正男・齊藤厚(同大学附属病院第一内科・感染対策室)

【目的】結核のマスクリーニングとしてのツベルクリン反応(ツ反応)は肉眼的なノギス計測法により行なわれている。本研究では精度と利便性に優れているサーモグラフィによりツ反応の自動計測化を開発することを目的として、その基礎的検討を試みた。【対象及び方法】成人25名(20~24歳)を対象とした。ツベルクリン注射施行48時間後に肉眼的にノギスで前腕注射部位の発赤を計測した。その後、一定の条件の部屋で20分馴化し、ツ反応部位中心にサーモグラフィ(アビオニクス社)を用いて、皮膚表面温度(表皮温)を測定した。なお、サーモグラフィによるツ反応の温度分布は発赤部を中心に縦軸(長径)と横軸(短径)方向に分析した。【結果】ツ反応の表皮最高温度は32℃から35.7℃であった。なお、ノギス径(長径, 短径)と表皮最高温度には、長径が0.731, 短径が0.620の相関性があった。ノギス長径と各表皮温径との相関性については、32.5℃で(0.613), 33.0℃で(0.724), 33.5℃で(0.715), 34.0℃で(0.765)で表皮温が高くなるにしたがって、相関性は高くなったが、ノギス計測面から見るとfalse negativeが多くなった。ノギス短径と各表皮絶対温との間においても、同様な相関の傾向が見られた。ノギス径(長径, 短径)と相対温差(表皮最高温とベース温間の差)における相関係数は、長径で0.364, 短径で0.370であった。【考察及び結論】サーモグラフィにより計測される範囲(径)は肉眼的に計測するノギス径より長く、非常に感度が良かった。ツ反応発赤部の肉眼的ノギス計測径は、相関係数が高かったことよりサーモグラフィで絶対温で計測した方が良い。ツ反応の自動化計測への可能性を明確にした。

E-mail:kohra@med.u-ryukyu.ac.jp

## 抗酸菌症血清診断の有用性の検討

○鈴木純子・川辺芳子・土屋香代子・益田公彦・田村厚久・永井英明・赤川志のぶ・長山直弘・町田和子・倉島篤行・四元秀毅(国立東京病院呼吸器科) 藤田由希子・矢野郁也(日本BCG研究所)

【目的】結核の血清診断として近年抗抗酸菌抗体(マイコドット)が保険適応となり、塗抹陰性結核の補助診断としての有用性が期待されている。今回我々は、当院抗酸菌症患者におけるマイコドットの感度を算出してその有用性を検討すると共に、さらに新しい血清診断法として、現在矢野らにより開発中の多重脂質抗原キットを用いた測定法について、その有用性を検討した。

【方法】2000年12月に当院結核病棟入院中にマイコドット検査を施行した199例と、当院に入院または通院中の抗酸菌感染が疑われた呼吸器疾患患者で、2001年12月から2003年1月に同検査を行った413例の計612例を対象とし、判定は+±-の3段階で行い、その臨床背景を検討した。また1994年から1996年に当院に入院中の結核患者924例と健康人85例について、6種の各々免疫学的に異なる特徴を持つ抗原を用いた多重脂質抗原ELISA法による測定を行い、その感度、特異度を算出し、検討を行った。

【結果】マイコドット施行の612例の内訳は、菌陽性肺結核299名、菌陰性肺結核21名、肺外結核20名、肺結核後遺症96名、非定型抗酸菌57名、その他の肺疾患119名。その感度は菌陽性肺結核70.6%、菌陰性肺結核61.9%、肺外結核65.0%、肺結核後遺症54.2%、非定型抗酸菌症64.9%、抗酸菌関連肺疾患全体では71.5%、特異度は80.7%であった。多重脂質抗原ELISA法による結核症の感度は91.5%、特異度は80.0%とより高い感度が得られた。

【結論】マイコドットでの判定は、弱い反応(±)を陽性と判定することにより抗酸菌関連疾患での感度は71.5%となり、補助診断としての利用価値が高くなる。一方、多重脂質抗原を用いた場合の感度は91.5%と、より高感度であった。多重脂質抗原法では、6種の抗原のうちMAC症に特異的であるglycopeptidolipid (GPL) 抗原に対する抗体の利用により、結核と非定型抗酸菌の感染を鑑別することも可能とされ、今後検討をさらに加え報告する。

### HIV 感染危険因子のない結核症例における 抗酸菌血液培養の検討

○ 齋藤武文・高久多希朗・山本祐介・森本耕三・  
松野洋輔・渡部厚一・林原賢治(晴嵐荘病院内科)、  
深井志摩夫(同外科)

【目的】一般細菌感染症では敗血症のみならず肺炎等の臓器感染症であっても血液培養陽性から原因菌を決定できることがしばしばあり、血液培養の重要性が強調されている。一方、抗酸菌による感染症では AIDS のような免疫機能低下例に合併する以外は血液培養陽性となることはあまり知られていなかった。近年、従来の卵固形培地に比べ検出力の高い液体培地が臨床導入され、HIV 非感染の結核症例において結核菌血液培養陽性の報告が散見されることから、HIV 感染危険因子のない結核症例における結核菌血液培養陽性の頻度その臨床的意義について検討した。

【対象および方法】血液以外の検体から培養または PCR により結核菌を検出した結核症の内、発熱時に抗酸菌血液培養を試みた 26 例(肺結核 21 例、粟粒結核 5 例)を対象とした。抗酸菌血液培養は全自動微生物培養検査システム MB/BacT ALERT 3D による。

【結果】3 例(12%)が結核菌血液培養陽性を示した。2 例が粟粒結核で、1 例は肺結核であった。血液培養陽性頻度を病態別に比較すると粟粒結核 40%、肺結核 5%であった。抗結核薬による副作用のため十分な抗結核治療ができなかった粟粒結核が入院 10 カ月後死亡されたが、残り 2 例は順調な改善を示した。

【考察および結語】血流感染症とよび粟粒結核において血液培養が結核菌陽性を示したことはそう驚くことではないが、一般的には一臓器限局型感染症と考えられる肺結核であっても同様の病態が起き得ることはこれまでの常識では理解できない。しかし、免疫機能低下症例がさらに増加する今後、同病態についてさらに理解を深める必要がある。

E-mail:saito@seiransou.hosp.go.jp

### 肺抗酸菌症における菌球様陰影

○田村厚久・宮本 牧・原 弘道・鈴木純子・益田公彦・馬場基男・永井英明・長山直弘・赤川志のぶ・川辺芳子・町田和子・倉島篤行・小松彦太郎・四元秀毅(国立療養所東京病院呼吸器科)・蛇沢 晶(同 病理)

【目的】菌球陰影は腐生性肺アスペルギルス症に典型的なものであるが、他の感染症や腫瘍性疾患でも菌球に類似した陰影が時にみられることが知られている。今回我々は当院で経験した、活動性肺抗酸菌症症例における菌球様陰影について臨床的検討を行った。

【対象・方法】1995~2002 年に当院で入院治療を行った活動性肺抗酸菌症症例の中から入院時に菌球様陰影を呈していた 6 例を見出し、その背景因子、X 線所見、経過などの臨床像を解析、菌球様陰影についての考察を加えた。

【結果】6 例の内訳は男性 5 例、女性 1 例、36~78 歳、平均 53 歳、疾患別では肺結核症 4 例(うち再発結核 3 例)、肺非結核性抗酸菌症 2 例(*M. avium*, *M. kansasii* 各 1 例)、病型では II<sub>2</sub>で空洞径 5 cm 以上の症例が 5 例を占めた。結核症例のうち 1 例では該当期間中の再発入院時に菌球様陰影が再出現していた。この重複 1 例を含む 7 例は全例喀痰塗抹陽性で、また陰影出現の 1 週前から当日までの間に血痰(5 例)もしくは小咯血(2 例)を経験していた。菌球様陰影は 6 例が上葉に、1 例が下葉に存在し、いずれも空洞内下面に接する楕円~類円形の均一濃度の腫瘍としてみられたが、血痰、喀血の消失とともに全例 1~3 週後に消退していた。喀痰の真菌培養は陰性であった。以上より今回の菌球様陰影の本体は空洞内凝血塊であると考えられた。

【考察】空洞内凝血塊による菌球様陰影は結核治療確立以前の文献では長い罹患経過を有する患者の大咯血時にみられることが多いと記載されている。しかし今回の陰影は大きな空洞を有する再発結核患者の血痰後に出現している場合が多数を占めていた。特徴的な画像、経過を示す空洞内凝血塊による菌球様陰影についての今日的な認識は、肺抗酸菌症の診療にあたる臨床医にとって重要であると考えられる。

tamura@tokyo.hosp.go.jp

## 非結核性抗酸菌症軽快後に発症した肺結核の2例

○渡部厚一、山本祐介、高久多希朗、森本耕三、  
松野洋輔、林原賢治、斎藤武文、  
西村嘉裕、深井志摩夫  
(国立療養所晴嵐荘病院)

【症例呈示】症例1：45歳男性。建設業。1999年の検診にて左肺尖に空洞病変を指摘され近医受診、喀痰塗抹陽性(G7号)で4月～7月入院した。喀痰PCR法ではTB,MACともに陰性でありDNA法でM.kansasiiと同定された。HREの加療が開始され排菌は停止したが、治療は約6ヶ月で自己中断となった。その後2002年5月頃より咳、痰、胸痛、息切れを生じ10Kgの体重減少を認めたため、2002.11月当院受診、胸部X線上両肺に散布影を認め、喀痰塗抹陽性(G3号)のため入院。PCR-Tb陽性で肺結核と診断し、HREZを開始して順調に塗抹陰性化した。全剤感性。症例2：54歳男性。1989年2月～90年5月当院に非定型抗酸菌症として右上葉切除後HRSで加療され退院。以後外来受診せず、2000年6月から嗄声が出現し近医に入院、胃液より抗酸菌塗抹陽性で本院に紹介された。当院喀痰塗抹陽性(G8号)、PCR法陽性で肺結核と診断されHRE開始された。全剤感性であった。【考察】従来、結核菌による外来性再感染は稀であるとされてきたが、近年比較的頻度が高く起こる可能性が遺伝子学的検討から指摘されている。同様に結核蔓延度が高かった以前ではみられなかった非定型抗酸菌症治療後の肺結核発症が示唆される症例の報告が出始めている。当院でも組織、細菌学的に確定した、非定型抗酸菌症治療軽快後に大量排菌で発症した肺結核症2例を経験したので報告した。ともに以前使用された抗結核薬には感受性菌であり治療経過は順調であった。非定型抗酸菌症軽快後に増悪を認めた場合、再発を考えると同時に、同定、薬剤感受性検査を必ず施行し、肺結核症も考慮に入れた感染対策及び治療を講じる必要がある。一方で、非結核性抗酸菌症患者の結核病棟への収容は問題を生じる可能性がある。

## 早期に診断、治療し得た幼児を含む家族内感染事例の検討

○岡村英生、塚口勝彦、笠原礼子、右田尊史、土居昭広、芳野詠子、田中小百合、田村猛夏、畠山雅行、宮崎隆治(国立療養所西奈良病院 内科) 新家興(同 小児科) 凧 初子(奈良市保健所) 玉置伸二、吉川雅則、木村 弘(奈良県立医科大学 第二内科)

【目的】小児の結核は、初感染に引き続いて起こるいわゆる一次結核症である。とくに乳幼児では感染後の発病が早いと、炎症反応に乏しく、リンパ行性、血行性に全身に播種しやすい。また診断された時点では重症化していることも多く、早期診断、治療が重要である。今回、我々は比較的早期に肺結核と診断し治療を開始し得た幼児2例を含む4症例の家族内感染を経験した。検診での初期結核の診断を中心に検討を行う。

【症例1】26歳、男性。パチンコ店勤務。平成15年7月より咳、痰、発熱、食欲低下が出現。8月11日肺炎を疑われ某病院入院。抗生剤にて治療するも改善せず、8月19日肺結核疑いにて当院へ転院となる。喀痰からGaffky VII号を認め結核菌と判明。同日から治療開始となる。本症例が今回の家族内感染の感染源となる。

【症例2】26歳、症例1の妻。無症状で8月27日家族検診を受けるも明らかな異常影を指摘されなかった。ツベルクリン反応で強陽性のため当院受診。9月5日の胸部CTの結果、肺結核と診断。9月10日から治療開始となる。

【症例3】4歳、症例1の長男。無症状。8月27日家族検診を受けるも明らかな異常影を指摘されなかった。8月29日当院小児科受診。胸部CTから肺結核と診断され9月2日から治療開始となる。

【症例4】1歳、症例1の長女。無症状。8月27日、当院小児科を受診。胸部レントゲン、CTにて異常影を認め、ツ反強陽性。BCG未接種のため肺結核と診断。9月2日から治療開始となる。

【考察】胸部CTを施行し早期に肺結核と診断、治療を開始し得た家族内感染例を経験した。胸部CTは被曝線量も多くどのような時に施行するか明確な基準はない。また小児に関しては慎重となる可能性が高い。症状、ツ反、感染源の排菌量などを参考とし臨床判断されている。可能であればヘリカルCTを用い積極的な診断が重要と考えられた。この点に関し文献的考察を加え報告する。

院内感染対策上問題となる，一般病棟入院後に肺結核と診断された症例の検討

○井上祐一，掛屋 弘（健康保険諫早総合病院内科），  
宮崎義継，河野 茂（長崎大学第2内科）

【目的】入院後に肺結核と診断された症例を検討する事は，医療従事者による院内感染の拡大を防止する上で非常に重要である。当院の院内感染事例を検討し報告する。

【方法】当院において「他疾患と誤診され，入院後に肺結核と診断された症例，または，他疾患で入院中に肺結核の合併を確認した症例で，喀痰または胃液より結核菌が検出された患者」で，平成14年1月から平成15年10月までに，2日以上一般病棟に入院していた症例を対象に検討した。

【結果】誤診例は4例あり，全例肺炎と診断されていた。入院から結核病棟に移床されるまでの期間は5～26日（平均14.3日）であった。全例細菌性肺炎と思われる浸潤影があり，1例は一部に空洞を伴っていた。

合併確認例は4例あり，3例が肺癌，1例は右第一趾糖尿病性壊死で入院した。肺癌3例のうち，2例は1ヶ月以内に化学療法を施行しており，その後発熱が見られ入院，他の1例は肺癌手術前の気管支鏡で洗浄液より結核菌が培養された。一般病棟から結核病棟に移床されるまでの期間は4～27日（平均16.3日）であった。肺癌に合併した3例は，肺癌と連続する空洞影，非常に微細な粟粒影，術前の気管支鏡で見逃された亜亜区域枝（右B<sub>1</sub>）の気管支結核などで，画像上結核の診断は困難であった。糖尿病性壊死の症例は空洞が散在し，診断可能であった。

8例全体のうち検査結果の報告遅延が4例あった。また各症例の中に，医療スタッフの感染と考えられるツベルクリン反応の変化を示すケースが2～3例みられ，INH予防投与を行った。発病は1例もなかった。

【考察】細菌性肺炎と診断されたが，抗生剤投与にて改善の遅い症例は，肺結核を疑って検査を行うべきである。検査結果の報告遅延がみられたケースが多く，検査室の対応も重要と考えられた。肺癌に合併した症例は，結核の診断に苦慮する例が多かった。

結核病床を持たない一般市中病院で最近経験した気管・気管支結核の3例

○今井直幸，阿部知司，原 徹，渡辺 篤  
（愛知県厚生連安城更生病院呼吸器科）

【目的，方法】当院は結核病床を持たない692床の急性期型の地方中核病院である。2003年に経験した気管・気管支結核の3例について，臨床経過，所見等を報告し，結核に対する認識の重要性和，診断時の対応策について検討する。

【症例1】15歳女性。2003年5月下旬より咳嗽出現，6月下旬近医受診，胸部X線写真施行するも異常なし。対症療法を続けたが症状改善しないため，7月になり別の医療機関を受診，この時点で胸部X線異常を指摘され，当院呼吸器内科紹介。左上肺野に浸潤影を認め，さらに胸部CTにて左主気管支の狭窄を認めた。喀痰よりガフキー3号検出，肺結核，気管支結核と診断し，結核療養施設へ紹介した。

【症例2】24歳女性。2003年5月，検診にて右下肺野に浸潤影を指摘され紹介。特に症状なし，胸部CTで右S<sub>9</sub>に浸潤影を認める。気管支鏡では右B<sub>9</sub>入口部に壊死物質を認め，擦過，洗浄にて抗酸菌を検出した。結核療養施設へ紹介入院。

【症例3】21歳女性。2002年10月より咳嗽，喀痰あり，12月当院受診，咽頭痛などの上気道症状が主体で，内科的には問題なしとして耳鼻咽喉科紹介。頸部リンパ節腫大あり，咽頭，声門下に発赤あり，生検にて特異所見なし，抗酸菌陰性，吸入等にて対症療法とした。しかし改善不良のため，某大学病院にて生検，肉芽腫を検出，抗酸菌陽性。結核療養施設への転院の上治療。その後気管狭窄が進み，ステントを留置された。症状あり，結核と判明するまでの通院，処置の期間が長く，所轄保健所と協力し，慎重に定期外検診を行った。

【まとめ，結論】2003年のほぼ半年間に3例の気管・気管支結核を経験した。これは当院の従来の頻度より多い。3例すべて若年の女性であった。1例は検診発見で，気管支鏡にて比較的速やかに診断できたが，他の2例は，咳嗽の症状があったにもかかわらず，胸部X線所見がなく，診断に時間を要した。若年女性の原因不明の持続する咳嗽は，稀ながら結核も鑑別しておくべきである。特に中枢気道の読影には，単純写真での注意を促すとともに，不十分な場合，さらに精細なCT（中枢気道の画像精度の向上）を十分に検討する必要がある。

## 当センターにおける気管支結核 21 症例の検討

○伊東理子、放生雅章、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】気管支結核は、画像所見に乏しいわりに激しい咳嗽を伴い排菌量も多いために、doctor's delay を来しやすく、あわせて他人への感染性が高いことから、早期かつ適切な診断が必要とされる疾患である。同時に治療完遂後も後遺症として気管・気管支狭窄を来し、時には気管支形成術などの外科的治療が必要となる症例もあることから、十分かつ効果的な治療も不可欠である。このような重篤な臨床経過を呈しうる気管支結核の臨床的な特徴および効果的な治療法を探る目的で、その病変部位、排菌量、治療方法、結核後後遺症などについて検討した。

【方法】1999年1月から2003年10月までの過去約5年間に当センター結核病棟に入院し、気管支結核と診断された21症例について診療録をretrospectiveに検討した。尚、病変部位が区域気管支より中枢にある症例を気管支結核とした。

【結果】男性4例、女性17例、発病時の平均年齢は41.8歳、病変部位としては気管9例、右気管支6例、左気管支15例（重複あり）発症時のgaffky2号から10号、治療で抗結核薬の吸入を用いた症例17例、気管・気管支狭窄を来した症例14例（抗結核薬の吸入を行った症例9例）、無気肺を来した症例7例（抗結核薬の吸入を行った症例5例）、手術を要した症例なかった。

【考察】気管支結核は18歳～75歳の女性で、咳嗽が強く、排菌量が多く、左主気管支に多い印象がある。結核後の狭窄、無気肺等の結核後後遺症については、1999年までの当センターでの経験症例と比較すると、抗結核薬の吸入を施行した症例ほど、結核後の後遺症が少ない印象がある。

【結論】結核が疑われる患者で画像所見では病変が大きくないが咳嗽が強い患者については気管支結核を疑い、喀痰の検査を行い、早期に抗結核薬の吸入を施行する必要がある。

E-mail: rikoru@d1.dion.ne.jp

当院における活動性肺結核症と  
悪性腫瘍の合併例についての検討

○玉置伸二、友田恒一、福岡篤彦、松澤邦明、  
牧之段潔、吉川雅則、木村 弘  
（奈良県立医大第二内科）

【目的】今回われわれは当科で経験した活動性肺結核症と悪性腫瘍の合併例について、発見時期や予後について臨床的検討を行ったので報告する。

【対象と方法】1998年4月から2003年3月までに当科で経験した活動性肺結核と悪性腫瘍の合併例22例を対象とし、臨床的検討を行った。

【結果】21例の平均年齢は69.8±8.4歳で、入院患者全体（56.1±19.9歳）に比べ高齢であった。また1例を除き全例が男性であった。肺結核の入院加療中の悪性腫瘍診断例は14例で、肺結核先行例は10例、同時発見例は4例であった。また手術後1年以内もしくは悪性腫瘍の治療経過中の肺結核発症（悪性腫瘍先行例）は8例であった。合併腫瘍は肺癌が7例と最も多く、胃癌6例、肝細胞癌2例、前立腺癌2例、大腸癌2例であった。その他腎癌、膀胱癌、中咽頭悪性腫瘍、顎下腺悪性腫瘍、悪性黒色腫の合併例を認めた。

肺結核先行例は空洞病変を伴う例が多く、また悪性腫瘍に対しては10例中6例に根治的手術が施行され、肝細胞癌2例に対してTAEが施行された。悪性腫瘍の進行により2例に死亡例を認めた。結核の悪化による死亡例はなかった。同時発見例4例のうち2例は肺癌の合併で、手術により同一肺葉内に病巣を認めた。悪性腫瘍先行例では肺結核の病変が広範囲となる傾向にあり、肺結核による呼吸不全で3例の死亡を認めた。肺結核先行例の1例では、結核に対する治療開始後に急速に対側肺に肺癌病巣が出現し、初期悪化との鑑別を要した。また腎癌肺転移に対しIFN+IL-2の免疫療法施行中に肺結核を発症し、抗結核治療開始後に腎癌気管支内転移の出現を認めた興味深い症例を経験した。

【考察】悪性腫瘍の存在は肺結核発症の危険因子と考えられ、病変も広範囲で重症化する傾向にあった。また免疫療法施行中であつたにもかかわらず肺結核の発症を予防し得なかつた症例を経験した。肺結核先行例では結核の治療経過は良好であつたが、肺癌病巣の併存や治療開始後に悪性腫瘍の顕在化を認める症例があり、慎重な対応が必要である。

stamaki@naramed-u.ac.jp

肺結核(TB)、非定型抗酸菌症(AM)に合併した  
悪性腫瘍例の検討 (第2報)

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

〔目的〕過去4年間に入院したTB、AMのうち悪性腫瘍を合併した18例の病態を解析した。先回は肺癌合併症例を呈示したが、今回は消化器癌合併症例を呈示する。

〔方法〕悪性腫瘍合併例18例(男15、女3)。40～59才 2、60～69才 4、70才以上 12例であり、癌発見のきっかけ、診断、治療方法、予後を解析した。

〔結果〕(1)合併腫瘍。肺癌8例、胃癌4例、大腸癌2例、泌尿器癌3例、乳癌1例。(2)癌発見のきっかけ。自覚症状出現10例、臨床検査3例、結核追跡検査4例、癌検診1例。(3)診断方法。X線・CT所見11例、内視鏡8例、生検9例、腫瘍マーカー6例。(4)診断の遅れ。9例(肺癌4、胃癌・大腸癌5)(5)治療方法(死亡)。手術8例(死亡2)、化学療法5例(死亡3)(6)手術例。①73才、男、bⅡ2pl、腹膜炎、糖尿病合併、S字結腸癌。胃液PCR(+)、痰C(2+)。PPD-ST(+)、CEA1.3。残便あり、X線S字結腸Apple core(+)。5ヶ月後手術、1年4ヶ月後生存中。②46才、男、rⅡ1。痰S(+)、胃透視ポリープ(+)、内視鏡早期癌。2ヶ月後、手術、3年後生存。

〔結論〕(1)70才以上の高齢者には、肺癌、胃大腸癌が大である。(2)ルーチンの癌検診が必要。

結核性胸膜炎として治療を受けた悪性胸膜中皮腫の4  
例の検討

○富永慎一郎・安井牧人・石川 節・倉澤 聡・  
大河内 稔・三浦博太郎 (横須賀共済病院内科)

〔方法〕当院にて結核性胸膜炎を疑われ、抗結核剤治療を受けた後に悪性胸膜中皮腫と判明された4例について検討した。

〔症例1〕69歳男性。主訴は咳嗽・呼吸困難で、左胸水貯留にて入院した。赤沈は55mm(1時間値)、CRP 4.1mg/dLと炎症所見を認めた。胸水はリンパ球優位の滲出液であり、胸水中ADA 68.5U/Lと上昇より結核性胸膜炎と診断した。胸水細胞診は陰性であった。ツベルクリン反応陰性。治療をINH RFP EBの3剤によって開始したが改善しなかった。1.5ヶ月後胸腔鏡を施行して悪性胸膜中皮腫と診断された。

〔症例2〕84歳女性。狭心症で当院循環器科通院中、左胸水を認め当科紹介。CRP 0.1mg/dL。胸水はリンパ球優位の滲出液であり、ADA 55.2U/Lと上昇、細胞診はClassII。ツベルクリン反応陽性。結核性胸膜炎として治療をINH RFP EBの3剤によって開始した。胸水は改善せず、治療5ヶ月後セルブロックにて悪性胸膜中皮腫と診断された。

〔症例3〕73歳男性。主訴は呼吸困難。近医より右大量胸水で紹介された。来院時CRP 0.3mg/dL。胸水は滲出液であり、胸水中ADA 41.4U/L、細胞診はClassIIで反応性中皮、リンパ球が目立った。胸膜生検では、反応性中皮を認めたが、悪性所見はなかった。ツベルクリン反応強陽性。結核性胸膜炎として治療をINH RFP EBの3剤によって開始した。治療4ヶ月後再度施行した胸膜生検で悪性胸膜中皮腫と診断された。

〔症例4〕63歳男性。健診異常影にて前医受診、右結核性胸膜炎としてINH RFP SMにて治療し、胸水は消失した。治療終了4ヶ月後に左胸水貯留し、当科紹介された。胸水穿刺試みたが胸膜肥厚強く穿刺できず、直視下にて胸膜生検施行、悪性胸膜中皮腫と診断された。

〔結論〕結核性胸膜炎では、胸水より結核菌が必ずしも検出されるわけではなく、胸水の性状、胸水ADA値、ツベルクリン反応などを参考に判断することが多い。診断的治療目的にて抗結核薬治療をすることもある。そのような症例の中には今回報告したように悪性胸膜中皮腫のような悪性疾患も含まれるため、治療後の経過は注意して観察しなければならない。



## 結核治療成功を意図した医療機関と

## 保健所の連携に関する一考察

○船橋香緒里・杉原孝子・北野淑恵  
小島修子(知多保健所)  
三代智恵子・吉川公章(大同病院)

## 【はじめに】

知多保健所管内は以前から愛知県・全国に比し罹患率・菌陽性罹患率が高い傾向にある。平成13年には管内の病院から結核病床が廃止された。確実な治療成功に導くためには、管内一般病院と管外結核専門病院及び保健所との連携は不可欠である。服薬支援を目的として、平成14年度には「医療機関と保健所の連携の手引き」を作成し、「コホート会議」を開催、平成15年度からは結核専門病院と「服薬支援連携会議」を開催し、成果が得られたので報告する。

## 【対象及び方法】

1)平成14年登録肺結核喀痰塗抹陽性及びその他の菌陽性患者51名を対象とし、平成10年度に実施したコホート観察調査(平成9年登録肺結核喀痰塗抹陽性及びその他の菌陽性患者53名、以下前回調査とする)結果と比較した。2)コホート会議及び服薬支援連携会議の事例検討から分析した。

## 【結果】

1)平成9年の治療成績は治療成功(治癒+完了)は62.2%であったのに対し、平成14年の治療成功は84.3%で、確実に治療成功率が向上した。同様に治療中断・脱落は前回調査では7.5%(4名)であったが、今回は1.9%(1名)と中断・脱落も減少した。

2)治療開始時の培養検査把握率は前回調査で64.2%であったが、今回は100%把握できた。

3)「医療機関と保健所の連携の手引き」作成・活用により、結核専門病院・管内一般病院・保健所各々の連携がスムーズにでき、中断・脱落を防ぐことができた。

4)平成15年度に開始した服薬支援連携会議では事例検討により、継続的な服薬支援体制が整えられた。

## 【まとめ】

コホート会議や服薬支援連携会議の開催により、病院と保健所が各々の役割を理解し、結核治療成功に対する共通認識をもつことができた。このことは結核患者の服薬支援を進める上で大きな成果であり、平成9年当時に比し、確実に治療成績が向上したことから連携が不可欠であることが示唆された。

## 結核病棟と保健所の連携

○山本江理 林聖子 成瀬里子 高比良美香子  
川澄たか子(県立愛知病院看護部) 奥野元保  
齋藤博(県立愛知病院呼吸器内科)

【目的】 昨年の統計では70歳以上の高齢者結核患者が40%を超えている。当院でも高齢者の結核患者が増え、キーパーソンの不在や単身者の割合が多くなっている。当院は看護体制にプライマリーナーシングを導入しているが、患者情報が十分に活用しきれない事があり、退院後の治療継続に不安の残ることがあった。このため情報の共有化と院外DOTSに向けて退院連絡票の作成をした。今回、退院連絡票作成前後の看護師、保健師間の関わりを検討するためアンケート調査した。

【対象及び方法】 当院の結核病棟に勤務する看護師17名と岡崎保健所の保健師10名を対象とした。方法は平成15年6月から退院連絡票を開始し、退院連絡票使用前後の看護師、保健師間の関わり、情報交換についてアンケート方式により意識調査を行った。

【結果】 退院連絡票使用前のアンケート結果は、退院時の情報提供について、看護師は29%が提供していると答えており、保健師は30%の人が情報を受けていると答えていた。退院連絡票使用後は看護師の73%が情報を提供していると答えており、保健師は75%の人が情報を受けていると答えた。また、お互いの関わりについて使用前は看護師が6%、保健師は30%が満足と答えていた。使用后については看護師が13%満足しており、保健師は25%満足と答えていた。

【考察】 退院連絡票使用后、お互いの情報交換の割合が上昇し、退院連絡票が情報の共有化に有効であることが分かった。しかしお互いの関わりについては退院連絡票使用后、若干の上昇が見られたものの、70~80%の人が満足しておらず、今後の課題となった。

## コホート観察調査による患者管理の評価

○加納 梨絵、宇田川ゆかり（小樽市保健所）

【目的】コホート観察調査を行い小樽市における患者管理の現状と課題を明らかにする。

【対象と方法】対象は平成12年～14年に新登録喀痰塗抹陽性初回治療患者計34名の登録票及びコホート観察簿よりⅠ治療開始時の菌検査把握率（塗抹、培養は3回分）Ⅱ初回面接実施状況Ⅲ治療終了時点の服薬確認状況Ⅳ標準治療実施状況Ⅴ合併症の有無Ⅵ治療開始6ヶ月又は9ヶ月後の治療成績について調査をした。

【結果】Ⅰ.治療開始時菌検査把握率：喀痰塗抹培養両方把握44.1%、同定検査61.8%、薬剤感受性検査38.2%。Ⅱ.初回面接実施状況：2週間以内の本人面接実施85.3%（29人）、家族連絡11.8%（4人）、2週間以降の面接2.9%（1人）。家族連絡の理由は痴呆、長期入院者各1人、市外の病院へ入院2人。Ⅲ.服薬確認状況：確認32.4%、未確認67.6%。Ⅳ.標準治療実施状況：標準治療実施32.4%、標準以外の治療67.6%。Ⅴ.合併症の状況：なし32.4%、あり67.6%。Ⅵ.治療成績：治療成功率82.4%（治癒32.4%、完了50.0%）結核死亡5.9%、結核外死亡11.8%。

【考察】登録時菌検査把握は、定期外検診の実施や治療成績評価においても重要な情報であり強化が必要であった。2週間以内の本人面接実施85.3%であり正確な情報が定期外検診実施上重要となるため強化が必要であった。治療成功率は82.4%、治療脱落及び中断ゼロ、結核死2人であった。しかし服薬状況を確実に把握していないため、この成功率が当市の状況と考えてよいのか疑問であり、服薬状況の確認が課題であった。治療状況は、標準治療薬を標準投薬期間より延長している者が約7割いた。その大半は合併症をもっていたが、標準治療普及のためには主治医に投薬期間延長理由を確認する必要があったと考える。

【結論】当市における患者管理の課題は、①2週間以内の本人面接実施率を100%にする②菌検査結果及び服薬確認を徹底し、治療成績評価を行う③標準治療を行わない場合はその理由を確実に把握することである。患者を治癒へ向かわせるための支援を強化していきたい。

E-mail : udagawa-yk@city.otaru.hokkaido.jp

## 結核病棟における患者の集団教育（『結核フォーラム』）の現状

○山下公子・山本啓子・鈴木ムツエ・金子幸弘・江原尚美・梶野洋・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）、河野 茂（長崎大学第二内科）

【目的】肺結核は増加傾向にある感染症で、抗結核剤の適切な治療の継続により治癒可能な疾患である。当院では、患者個人指導として結核クリティカルパス、結核のしおりの配布を2000年7月より導入し、2001年4月より患者集団教育として『結核フォーラム』（フォーラム）を開催したので報告する。

【対象および方法】対象は2001年4月から2003年3月まで結核病棟に入院した患者と家族。毎月1回（約45分）呼吸器内科、看護部、薬剤部、栄養科、検査科、リハビリテーション科の6部門から2部門づつ講義（1部門につき20～30分；3ヶ月で1クール）を行った。フォーラム開催前に聞きたい・興味がある内容についてアンケートをとり、フォーラムに参加し終了後に内容の理解などについてアンケート（無記名）を行った。

【結果】フォーラムの参加数は、2年間で延べ499名（男性300、女性199）であった。2001年度月平均21.8名、2002年度20.3名で入院中の参加可能患者の70%以上が参加していた。年齢は、20代～40代13%、50代20%、60代23%、70代29%、80代以上13%であった。希望の内容では、医師・看護師には、結核の感染力・感染経路、結核の治療、日常の運動について、家族の注意点など。薬剤師、栄養士には、抗結核薬の作用・副作用、栄養のバランスなど、検査技師・理学療法士には、喀痰検査結果の見方、結核菌の検査方法・時間、排痰方法などであった。フォーラムの内容の理解では、良くわかった26%、わかった39%、少しわかった26%、あまりわからなかった7%、わからなかった1%であった。フォーラムの時間は短い・少し短い12%、ちょうど良い78%であった。次回の参加では、是非参加したい29%、参加したい57%であった。

【考察・結語】肺結核の治療において、患者の個人指導だけでなく、集団教育を行うことにより、結核に対する正しい知識を習得でき、結核治療の継続の動機付けとなる。さらに、医療スタッフや入院患者同士が交流することでチーム医療の充実と患者の闘病意欲を高めることができたと考えられる。今後も患者の意識調査を行いながら集団教育を充実させたい。

## 当院における患者教育の現状

○西田佳代・嶋生安紀子・佐野純・西由佳里・伊藤菜緒子・志立二三子・山田幸子・中屋舘子・西山理・木村智樹・近藤康博・谷口博之（公立陶生病院）

【はじめに】 当院では結核について正しい知識を患者に教育する事、退院後の服薬中断を防ぐ目的で平成14年度より患者教育・院内DOTSを実施してきた。平成15年度からは医師・看護師・コメディカル（薬剤師・栄養士・理学療法士・ケースワーカー）の協力を得て各分野からの患者教育を行った。これらの実施内容が患者の知識を高めているかどうかの評価をし、今後の教育内容の改善のため検討を行ったので報告する。

【方法】 ①平成15年度患者教育を受けた参加人数の集計を行い患者の関心度を調査。②受講患者を対象に内容の理解度、意見、感想を記述式アンケートで実施。③患者教育を行った医師、看護師、コメディカルに対し感想や意見を記述式アンケートで実施。それらをもとに患者教育の問題点を検討し今後の課題とする。

【結果】 ①対象患者の90%以上がすべての勉強会に参加した。②検査項目、薬についての疑問が多く具体的には「培養の判定方法」、「培養結果までの日数」、「薬の副作用についてもっと詳しく知りたい」などであった。③教育を実施する側の問題点としては「時間的な余裕がない」「勉強会終了後の意見や質問がなく本当に理解してもらえたのか心配」などがあがった。

【考察】 勉強会への参加率は高く自分の病気に対して知識を得ようとする患者は多いものの、参加しない患者も少数みられた。しかし平成14年度までは実施していなかった医師、看護師、コメディカルからの教育を受けることによって専門的知識は高まったと思われる。「内容に対する疑問、質問の少なさ」は各専門家から話を聞く以前に、日常の看護場面での説明が不十分である可能性もあり、患者の受講する動機付けや理解度が高まるためには看護師の結核に対する知識の向上も必要ではないかと考えられる。参加していない患者に対しては、病識の欠如から来るものか、興味がないだけなのか、お任せコーピングによるものか不明である。参加しない患者に対してのコンプライアンスや服薬中断の可能性などの分析が急務であり参加しない患者をどのように教育していくのが今後の課題である。

E-mail [cex37730@syd.odn.ne.jp](mailto:cex37730@syd.odn.ne.jp)

## 当院における高齢者結核の現状

—入院中・退院時の問題点—

○西田加久美・山本岩枝・篠籿ゆみ・新田タエ子（国立療養所愛媛病院看護部）、阿部聖裕・西村一孝（国立療養所愛媛病院呼吸器科）

【目的】 わが国の結核患者における高齢者の占める割合は年々高くなっており、入院の長期化・服薬に対するコンプライアンスの低下・退院後の受け入れ先がないことなどの問題点が出てきた。そこで、高齢者結核患者の入院中・退院時に抱える問題点を明らかにするために現状を調査した。

【方法】 2001年1月から2003年5月までに当院結核病棟を退院した75歳以上の患者83名を、作成した調査票を基に入院期間や転帰に及ぼす要因を、退院サマリーから抽出し比較検討した。

【結果】 男45名、女38名。年齢75歳から99歳（平均82.5歳）。独居12名・夫婦世帯19名・被扶養世帯38名。入院時喀痰塗抹陽性者52名中ガフキー5号以上は41名。塗抹陰性化は36名が2ヶ月以内にみられた。75名で併存疾患があり、老人性痴呆が最も多かった。入院時のPSでは3・4の人が36名、介護内容は排泄介助が31名であったが、入院中ADLが低下した人はなかった。入院期間の平均は87日で30日以内が8名・90日以上が33名でその内17名が120日を超えており、独居12名中9名が90日以上入院であった。男女差や併存疾患の数での入院期間に差はなく、入院時の病室は、陰圧空調室への入室が必要な52名中30名は管理上の問題で個室又は観察室へ入室した。

【考察】 併存疾患が多いと入院期間が長いと考えていたが有意差は見られなかった。個室又は観察室へ入室した理由として、75歳以上の高齢者は介助や看護度の高い症例が多いため、管理上大部屋で対応できないことが原因と考える。ガフキーが陰性化したにもかかわらず退院が延長している理由として、独居のため退院後の生活に対する不安、家族や施設・病院など受け入れ先の結核に対する理解が不十分なことによるものが考えられる。

【まとめ】 1. 独居で多量排菌患者は、長期入院の要因となりやすく、入院時から地域や福祉との連携が必要である。2. 退院後の受け入れ先と、定期的に連絡をとることで、入院期間の適正化を図る必要がある。3. 高齢者結核では看護度が高いため、大部屋での対応は難しい。

## 結核患者の服薬中断を防ぐDOTSの効果

○松本弘美（国立療養所刀根山病院）

【目的】抗結核薬服薬支援としてH15年2月より、入院患者に対し、入院時1週間のDOTSを実施している。目的は、抗結核薬の服薬習慣を身につけてもらうこと、服薬の重要性を理解してもらい、薬剤アレルギーによる副作用の出現を観察する事である。しかし、DOTSを実施しても患者の服薬に対する意識付けがどの程度行えたのか不明であった。そこで、服薬忘れが減少し、服薬に対する意識の変化を明らかにするため、この研究に取り組んだ。【方法】平成15年5月～10月までの期間中、DOTS終了者28名に終了後約1ヶ月以内に記入式アンケートを実施した。対象者は男15名、女13名、平均年齢は60才であった。【結果】昨年の服薬忘れに関する研究で、飲み忘れがあったのは50名中15名であったのに対し、今回の研究では飲み忘れがあったのは28名中1名であった。抗結核薬と一般薬の判別ができる、用法・用量がわかると答えた人は74%で、副作用や内服中断のリスクに関して知っていると答えた人は63%あった。今後忘れずに飲むと答えた人は85%であった。【考察】DOTSを実施していない昨年と比べ、今回飲み忘れがあったのは1名であり、看護師の監視下で行うことで服薬中断につながり、DOTSの効果はあったと考える。また、中断によって生じる耐性菌の出現や結核の再発のリスクについての認識と危機感をもった記載内容があり、服薬の重要性が理解できたと考える。しかし、飲み忘れた1名は服薬の重要性や副作用についての理解が出来ていないため、看護師の指導の差が、患者への理解不足につながったのではないかと考える。また、40%近い患者が中断によるリスクを認識していない結果から、当院のDOTS期間が他施設に比べ一週間と短いことや、看護師の指導の差が患者の意識の変化や服薬継続に結びつかなかった一因ではないかと考える。今後、DOTSの期間や看護師の指導方法についても工夫・改善を検討する必要がある。【結論】DOTSにより、服薬の習慣性と重要性の理解が高まった。また、服薬中断につながる服薬忘れはDOTS施行前と比べ減少した。

e-mail:romihana@par.odn.ne.jp

## DOTS継続による結核の再発防止への有効性

○浅野美保子・田中澄代（国立療養所近畿中央病院）

【目的】当院では平成13年8月から院内DOTSを実施し、退院後は地域保健所と連携し在宅におけるDOTS継続を図っている。今回DOTS継続により、どの程度再発を防止できるかを明確にすると共に、その有効性を検証したので報告する。

【方法】研究期間：平成13年4月～平成15年3月

1. 方法：調査研究 2. 調査期間：平成13年8月1日～平成15年1月31日 3. 調査対象：国立療養所近畿中央病院 結核患者469名（入院から退院までDOTSを継続した者） 4. 調査内容：1) 院内におけるDOTS継続の状況と治療中断および再発の有無 2) 外来における継続の状況 3) 地域保健所との連携による治療中断および再発の有無 4) 退院後のDOTS同意率の状況

【結果および考察】1. 院内におけるDOTS継続の状況と治療中断および再発の有無について：平成13年8月1日から平成15年1月31日までの入院患者469名について院内DOTSを施行した結果、入院中においては内服拒否等のDOTS中断者はいなかった。これは院内における内服支援体制の整備が妥当であったことを示唆していると考えられる。平成13年8月以前（DOTS導入前）の過去一年間における当院での再発患者は27名である。平成13年8月以降（DOTS導入後）の当院での再発患者は0名であるが、治療中断患者は4名いた。その4名はDOTS導入初期の平成13年9月から10月の退院患者である。10月以降から平成15年3月末までの退院患者では、治療中断者はいない。2. 外来における継続の状況について：退院後外来受診予定日に来院せず連絡した患者は、DOTS導入前では月平均15人あったが、導入後は6.6人に減少した。3. 地域保健所との連携による治療中断および再発の有無について：退院後DOTSを継続している保健所と継続していない保健所の調査結果を比較すると、前者は3名、後者は1名の治療中断・脱落者があった。これらはいずれも、院内DOTS導入初期の平成13年9月から10月の退院患者であった。また、背景には職業や経済的な問題が関係しているもの2例、薬の副作用出現による医療不信が関係しているもの1例、家族関係によるもの1例だった。4) 退院後のDOTS同意率は、DOTS導入前は48.9%、導入後は97.3%に上昇している。結核の入院期間が短縮されていく中で、地域での内服継続の支援は重要であるが、それ以上に入院中の一貫した院内DOTSが、その後の治療継続に大きく影響すると考えられる。

【まとめ】今回の調査期間において、治療中断・脱落者の状況から、以下の内服支援の継続は、現時点において結核の完治に有効であるといえる。1. 院内DOTSを行うことにより、内服継続に対する意識付けができる。2. 入院中から対象の社会的背景に注目し、受診可能な方法やアプローチを行う。3. 退院後外来での定期的支援を行う。

DOTS 拡大における保健師活動を支援する「結核発生动向調査」システムへの提言：Ⅲ「服薬支援看護システム」を活用したコホート検討会について

○土屋三紀、大井 照（板橋区保健所）  
小林典子、山下武子、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年度より当区独自の「コホート観察簿」を使用し、年2回、治療成績の評価会議（コホート検討会議）を開催している。今回は試作の電算ソフト「服薬支援看護システム」からコホート検討会資料を出力して活用を試みたので、その結果を報告する。

【服薬支援看護システムについて】現行の「結核発生动向調査」システムのコホート情報から一歩すすめて、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（面接対象の区分-本人か家族か、接触方法-訪問か面接かそれ以外か-など）、②月毎の使用抗結核薬、服薬情報③日本版DOTS戦略推進体系図に基づくDOTSタイプ等が入力項目として追加され、一貫した服薬支援看護活動がシステムのなかにより明確に位置づけられるようにしたものである。

【方法】入力は従来の手書きのコホート観察簿の情報を基に患者支援を行っている5カ所の健康福祉センター分をまとめ、保健師1名で行った。

【結果】メリットとして、内容の均一化や検討に要する時間の短縮化（以前は1事例で最長30分要したが、今回の検討会資料では、どの事例も約10分に短縮）が図られ、必要な情報や服薬支援の内容がもれなく資料に出力されることで情報の偏りがなくなった。保健師の経験年数や、事例に対する思い入れの程度により生じた細かな情報量の差も、資料の項目を順に話すことで整理され、軽減できた。デメリットとして、統一された紙面で見やすい反面、文字がやや小さいこと、項目の中に患者の職業が入ると、より背景をつかみやすいことが、参加者の意見としてあった。

【まとめ】「服薬支援看護システム」から出力したコホート検討会資料を活用し、コホート検討会を実施した。必要な情報の均一化、検討時間の短縮化および保健師による個人差の軽減が図られ、服薬支援情報が充実し支援の視点がより明確になった。

DOTS拡大における保健師活動を支援する「結核発生动向調査」システムへの提言：Ⅳ「服薬支援看護システム」を活用した医療機関との連携について

○内田 史（和歌山県海南保健所）・小林典子・山下武子・森 亨（結核研究所）

【目的】和歌山県では全保健所において日本版DOTS事業に取り組んでいる。今回従来の「結核発生动向調査」に、月毎の治療内容と、服薬支援方法の情報等を加えた「服薬看護支援システム」を試用した。その出力リストを医療機関との連携に活用したので、その結果を報告する。

【方法】県内（和歌山市を除く）8保健所・支所それぞれで担当の保健師が、平成14年及び15年の新登録結核患者について入力した。

【結果】①入力に際して、喀痰塗抹陽性で入院し、退院時DOTSカンファレンスにより検討された患者についてはDOTSタイプが比較的明確であるが、それ以外の患者については担当の保健師だけで日本版DOTSにおける「DOTSタイプ」を決定することにとまどいの声がかかれた。②服薬確認の頻度について「最低月1回確認する」という認識が保健師に徹底していないことも、この試行を通して明らかになった。

③出力様式については、各医療機関に対して「医療機関への連絡文書」が作成されるので、病院でのDOTSカンファレンスにおいて保健師から退院後の患者の服薬情報等を提供する際の効果的な資料として活用することができた。

【まとめ】「服薬支援看護システム」を活用することにより、結核患者への服薬支援の保健所間格差を解消するとともに、医療機関と保健所との連携の強化につながった。また、医療機関との連携を通して、退院時のDOTSカンファレンスの重要性の認識が高まり、その際に個々の患者に対する服薬支援看護計画が、きちんと作成される必要があると考えられる。

## 船橋市在宅DOTSの構築に向けて 1 ～当市における登録患者の実態について～

○廣島かおる・黒木美弥・数間亜希子(船橋市保健所),  
鈴木公典(ちば県民保健予防財団)

### 【目的】

船橋市が中核市へ移行し6ヶ月余経過した段階において、H15.1.1からの患者発生状況等をみたところ、50歳代新規登録患者が特異的に増加している実態があった。この状況を含めた当市の患者に関する実態について報告する。

### 【方法】

結核サーベイランス情報の分析と結核患者登録票から検証した。  
尚、H15は、1.1～10.14の発生状況に基づいた予測値である。

### 【結果】

①発生状況:H15年の新規登録患者数は141.7であり昨年141との差異はない。一方、活動性結核、特に喀痰塗抹陽性患者についてはH14が41であったのがH15は58.1の発生が予測された。うち、初回治療はほぼ横ばいで45.5だが、再治療の発生12.6と予測され、H14の3の4倍以上である。これは塗抹陽性患者中21.7%を占め、H14の6.3%の3.4倍である。

②新規登録患者年齢階層:新登録患者のうち50歳代患者数40.1で、H11～14推移と比して特異的な増加を示し、新規登録患者中28.3%である。H15.10.14現在、50歳代患者34中、男性24(70.4%)、うち日雇労働等8(33.3%)、住所不定単身無職7(29.1%)で約2/3が健康管理の機会に恵まれていない。同群は糖尿病・胃潰瘍等の合併症併発が14(58.3%)であり、発見動機は医療機関受診12(50%)、各種定期健診6(25%)、定期外健診5(20.8%)であった。同群は登録時入院治療15(62.5%)と重症化後の発見で、9(37.5%)が生活保護受給者である。再治療者3(総数10中33.3%)で内2は前回治療を中断し住所不定であった。

③入院患者の現状:結核サーベイランスから無作為に時期指定検索すると、常時30名余が入院している。H15.10.10現在を抽出したところ入院患者29、うち28(96.6%)が院内DOTSを受けていた。また、同群中退院後の治療継続上何らかのリスクファクターを有する者17(住所不定10、独居老人3、高齢者のみの世帯2、精神疾患1、身障者1)が入院患者の58.6%、再治療者4(住所不定2、独居老人1、高齢者世帯1)20.7%、抗結核薬耐性3(住所不定1、高齢者1、その他1)10.3%であった。

### 【考察】

当市は、H15.4に千葉県結核対策千葉方式を継承した形で結核対策を開始した後、建設土木従業員宿舎3箇所の定期外健診、第2種社会福祉事業団体支援施設等の開設による大都市からのホームレス流入、初回治療時の患者支援失敗等が、50歳代男性患者群の増加へ影響したと考える。同群は社会経済的弱者が多く治療脱落へと陥り易いリスクファクターを有する。今後は、管理検診から治療成功にむけた支援対策へとシフトし、21世紀型日本版DOTSを同行政機関内の組織連携を強化した在宅DOTSシステムとして、当市の患者特性に沿わせて構築することが急務である。

## 船橋市地域DOTSの構築に向けて 2 ～服薬中断リスク評価票を利用した地域DOTSの展開～

○黒木美弥・数間亜希子・廣島かおる(船橋市保健所),  
小林典子(結核研究所)

### 【目的】

千葉県結核対策千葉方式を受け県内の結核専門病院では院内DOTSが100%実施されている。更に治療完了に導く為に地域DOTSの推進が望まれ、一部の明らかなハイリスク者に限って支援が始まっている。

しかし結核の治療中断はいつどの患者に起きるかわからない。服薬支援は全患者に対して行なわれるべきであり、その為には患者を適正な時期に、計画的にアセスメントし、服薬支援計画を策定することが大切である。また、計画に沿った支援を展開する為には地域DOTS体制の構築が必須である。

そこで地域DOTS体制の構築の足がかりとして服薬中断リスク評価票(以下評価票とする)を利用し患者サービスの内容を策定することを中心に地域DOTSを展開することを提案する。

### 【方法】

- 1) 評価票を作成(内容:病状、生活、心身状況などから23項目)
- 2) 調査対象を平成14年、15年登録の喀痰塗抹陽性初回治療、再治療患者とし評価票にて地域DOTS「ABCランク」を決定
- 3) 症例検討会にて、更に具体的な支援内容を検討
- 4) 上記を受けて船橋市保健所地域DOTS体制を検討

### 【結果】(調査対象人数72名)

#### 1) 評価票(30点満点)による地域DOTS「ABCランク」

A: 治療中断リスクが高い患者	4名(5.6%)
15点以上(原則毎日)	
B1: 服薬支援が必要な患者	13名(18.1%)
10～14点(週1～3回)	
B2: "	16名(22.2%)
5～9点(2週に1回)	
C: AB以外の患者	39名(54.1%)
0～4点(月1回程度)	

2) 評価票の結果と検討内容の結果は整合性が高く、客観的な指針が支援決定を容易にした。

Aランクとなった全員が住所不定、再発、治療中断歴、アルコール問題、支援者がいない等の問題を抱えていた。またリスク要因別では支援者がいない44%、経済困難35%、服薬継続の精神的不安33%、高齢独居26%などが高率であった。

### 【考察】

評価票で患者全員を平等で的確かつ客観的にアセスメントした結果、当保健所の患者実態が明らかとなり、体制の構築に向け具体的な検討が可能となった。対象者の50%は頻回、定期的な支援を必要としている。計画どおりの支援を実施する為にはマンパワーの確保が重要であり具体的にはDOTSサポーターの雇用・育成や、中核市メリットを生かした市の福祉、介護、健康増進等の関係機関や在宅支援センター等との連携も検討している。今後は地域DOTS実施要領や様式の作成を進める予定である。

e-mail ho-yobo@city.funabashi.chiba.jp

## 地域DOTSの一考察

○加藤勝子、伊藤 求（豊田市保健所）

【目的】中核市として結核対策をはじめて5年が経過し、罹患率は28.2から12.1に半減した。結核診査協議会の活性化、情報の発信、知識の普及啓発等、常に課題を見据えながら、施策の推進を図ってきた。2年前から取り組んだDOTS事業を振り返り、そのプロセスの評価から今後の課題、保健所の役割を検討する。喀痰塗抹陽性患者を完全治癒に向けるための方策には、地域に即したDOTS戦略を整備する必要性から、患者の支援評価を考察したので、報告する。

【方法】平成14年、15年の2年間に渡る地域DOTSの分析及び治療終了者へのアンケート調査から、ランク付けの検討、空き袋確認やパソコンメール等の支援方法や頻度の検討、患者支援グッズの検討、また、保健師の業務量との関連性等を検討する。評価としては、内服終了者の保健指導の効果、連絡確認DOTSの分析、治療失敗事例のプロセス評価、さらに、コホート検討会やDOTSカンファレンスを含めたDOTS戦略全体の見直しが可能である。また、地域服薬支援者は、訪問看護ステーション始め、多くの職種、機関の活用を図るが、結核の治療終了者や普及啓発を行なっている劇団「乙女座」（現在は保健師が実施）の市民劇団員も視野に入れている。互いの役割を明確にし、さらに、保健所は、チームリーダーとしての連絡・調整機能を果たさなければならない。

【考察】豊田市版DOTS戦略を整備、推進することで、適切な患者支援体制の確立だけでなく、入院患者の早期退院を促し、大きな経済効果を生み出すものと考えている。

## 地域資源（調剤薬局）を活用した服薬支援

○神楽岡澄・狩野千草・山田万里・井口 理・松浦美紀・高尾良子・長嶺路子・永井恵（新宿区保健所）

【目的】新宿区保健所では、病院・調剤薬局（以降薬局）と連携し、服薬確認を薬局の薬剤師が行う「薬局DOTS」をH15年1月から開始したので報告する。【対象】新宿区保健所に登録された結核患者で、国立国際医療センターで入院治療（院内DOTS）を受け、引き続き通院治療を受ける者で、①60才以上の者、②個別要注意者（医療機関・保健所が協議し必要と認めた者）。【方法】①病院と保健所は、薬局DOTSの対象者を選定する。②保健所は、患者及び薬局の承諾を得、退院前に通局日時や情報の共有、連携方法を確認する。また、薬局とのカンファレンスを月1回開催し、終了後に謝礼を支払う。③患者は退院後週3日薬局で服薬、他の日は自宅で服用し空袋を来局日に持参する。④薬剤師は当日の服薬と空袋の確認、チェックシートによる副作用を確認の上、DOTSノートへの確認サインと保健所への確認シートのファクシミリ送信をする。⑤主治医は、DOTSノートを活用し治療状況などの情報交換を図る。【結果】平成15年1月から10月までの薬局DOTS実施者は8名（60歳以上6名、個別要注意者2名）で、継続中6名、終了2名である。【考察】薬局DOTSの成否については、実施数が8名と少ないため現時点での評価は難しいが、終了者2名と薬局へのアンケートからは、薬局が相談相手や心強い存在となっていたことがうかがえる。また薬局は、「患者との信頼関係が深められ、かかりつけ薬局としての役割を果たすことができた」

「保健所とのカンファレンスでは、問題点が共有され、早期対応を図ることができた」「それぞれの情報交換の場となり連携を深めることができた」と答えており、おおむね良好な回答が寄せられた。一方、現在継続中の個別要注意者は、治療に対する認識が低く通局時間を守らない、多量の飲酒習慣や仕事時間が不規則で服薬を忘れる、間違えるなどの問題がある。しかし、保健所が中心的な役割となり、病院、薬局と連携し同じ方針で速やかに対応することで服薬中断が予防できている。また、保健所が患者に積極的にかかわることで薬局は安心して協力できていると考える。以上から、薬局は重要な関係機関として期待できること、普段からの密な連携の重要性を実感している。

## 中村区DOTS事業患者面接を通じて

○熊田みどり・丸山路代（名古屋市中村保健所）  
小林富士子（名古屋市長南保健所）

【目的】 当区DOTS事業は住所不定者から始まり平成13年7月から区民への取り組みを展開した。当事業を一言で表現するならば「患者に会い、治療意欲を高め、支えることで治療終了を見届ける」と言える。この2年間、入院中の医療機関や更生施設、保健所、区役所、自宅等患者に会える場所に出向き面接を重ねており、その結果を報告する。

【対象と方法】平成13年7月から平成15年2月までに新規登録された肺結核喀痰塗抹陽性患者83例中、平成15年11月現在治療終了を確認した38例。

- ① 住所不定者 入院中院内面接「1週間～1ヶ月毎」退院後治療終了まで「更生施設等で毎週面接」
- ② 区民 入院中院内面接「入院時、退院前、必要時」退院後治療終了まで「自宅等で毎月面接や電話」

## 【結果】

- ① 面接電話回数 住所不定者 23回/ケース  
区民 7回/ケース
- ② 医師看護師と支援目標について共通認識が持てた。
- ③ 住所不定者は、集団生活を苦痛と感じるなど、コミュニケーション上の問題を持つ人が多い。継続面接により患者の気持ちを支え、院内トラブルに第三者の立場で患者の話を聴くことができた。
- ④ 入院中の面接により保健師が支援者と認識され、患者の同意の下で退院後の服薬支援が可能となる。
- ⑤ 退院後転院する場合、転院先の医療機関へ上手く繋るように橋渡しができた。
- ⑥ 退院後の生活上の問題が明確になり、対処が可能。
- ⑦ 定期的支援により治療中断が1ヶ月以内に把握できるため、早めの対処が可能。

【考察】 退院後支援に苦慮したのは高齢者、若年者、独居、無保険者、精神障害の合併、治療期間が長いケースであった。服薬支援は、患者との信頼関係の上に成り立ち、困難があれば対処を一緒に考える応援者と認識してもらうことが治療中断の予防に役立つと思う。

【結論】 処遇困難ケースが多い中、「治療終了のために何ができるか」を考え悩み動いてきた。ケースを通じた連携から、病院と保健所の連携会議へと発展した。

## 高齢結核患者に対する訪問看護師の活用の一考察

○石井英子・世古留美（藤田保健衛生大学衛生学部）、  
加藤勝子（豊田市保健所）

【目的】 日本の結核罹患率の上昇には高齢者の結核発病が大きな要因といわれている。日本版DOTS戦略の拡大が望まれるなかで、高齢者結核患者の訪問DOTSのシステム化が求められている。日本版DOTS援助システムの構築には、地域保健師の機能強化がいわれている。病院と保健所の結核患者連携に加えて、保健所と訪問看護ステーションとの連携づくり、すなわち、保健師と看護師が一体になって、完全治癒にむけた指導体系を確立し、高齢者の個別性に合わせた指導内容の体系を確立していく必要がある。今回は、地域の訪問看護ステーションとのネットワーク化の要件を検討する。

【方法】 調査対象は愛知県内の訪問看護ステーション管理者に対する結核患者の訪問看護認識度アンケート調査である。調査方法は、愛知県内の50ヶ所の訪問看護ステーションにアンケート調査を個別に郵送し、自記式回収方式である。調査項目は、①訪問DOTSの認識 ②結核患者訪問の受け入れ状況 ③受け入れしない理由 ④保健師からの訪問受け入れの意向等とした。

【結果】 服薬確認方法は、現在地域DOTS事業として全国に広がりつつある中で、保健所の保健師の業務量を考慮すると、週2回から3回の定期的な訪問指導の実践が可能かどうかということが考えられる。今回は、愛知県内200箇所を越える訪問看護ステーションが服薬確認指導の参画することにより、高齢者の生活実態に合わせた服薬方式について、結核患者アセスメントの構築にも大きく貢献できると考える。地域や患者の実情に合わせた訪問看護管理者の意向調査を分析したものである。



HIVを併発している結核患者の訪問DOTSの課題—再発を繰り返して服薬自己管理が出来ない患者を通して—

○近藤重子・森野信子・久野りか（社団法人愛知県看護協会立訪問看護ステーションたかつじ）

【目的】日本版21世紀DOTS戦略がうちだされた。当訪問ステーションにおいては、開設から3か月目で、訪問DOTSによる服薬確認指導を保健所保健婦から依頼された。HIVと結核を併発し、免疫不全症に対する専門的な看護が要求された。単に結核のまん延予防の指導にとどまることなく、生命の尊重を保ちつつ、服薬支援体制をはかるために、訪問看護ステーションの果たす役割を考察したので報告する。

【経過及び結果】当事者は入院中には服薬を確実に行えるが、在宅療養になると服薬の自己管理が行えず、症状が悪化し短期間で再入院となっていた。今回退院に際し服薬がきちんとできるよう訪問看護の依頼があった。退院時本人と共に病院関係者、保健師、訪問看護師によるカンファレンスを持ち退院と同時に訪問看護を開始した。訪問看護の内容としては、訪問DOTS、日常生活指導を実施した。その事により服薬が最後まで行うことが出来在宅療養が維持できた。この事例を通し、訪問DOTSの有用性を確かめることが出来た。また、訪問DOTSは蔓延する結核への対策の一つとして有効であると考えた。

【考察】蔓延する結核を抑えるには、保健師の活動のみでは背負いきれない現状があり、訪問看護師による訪問DOTSの必要性は高い。しかし、訪問看護師による訪問DOTSを確立させるためには、以下のような課題がある。①結核の治療は結核患者を中心として、各専門職がそれぞれに責任を持って役割を担う必要がある。また、患者を取り巻く環境や社会全体としての取り組みが必要である。②保健師はチームリーダーとなり各専門職の連絡、調整を行う必要がある。③訪問看護師は訪問DOTSについての知識の向上を図る必要がある。④訪問看護師の感染予防対策に関して基準を設ける必要がある。

## 院内DOTSの評価

○山田恵子・三上博子・青木厚子・山崎克子  
森路芳子・辻美恵子・高嶋哲也  
（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター）

【目的】当院は、平成13年から院内DOTSを開始し、DOTSカンファレンスを開催して地域保健所と連携し治療率向上に努めてきた。今回は、その成果を評価するために、平成13年当院に入院した菌陽性患者の治療成績を検討した。

【方法】平成13年、当院入院菌陽性患者445名の当院での治療成績と保健所からのデータをもとに検討した。

【結果】初回治療357名中、治療219名、完了36名、死亡34名、失敗4名、中断・脱落14名、転医42名、その他8名で治療成功率は83.1%であった。再治療85名中、治療62名、完了3名、死亡6名、失敗1名、中断・脱落6名、転医4名、その他3名で治療成功率は83.3%であった。又、当院周辺地域在住患者（中・南河内地区）の治療成功率は89.0%、大阪市在住患者の治療成功率は83.1%、東大阪市在住患者の治療成功率は77.1%であった。院内DOTSを開始する動機であった退院後転医した患者47名の治療成績は治療成功率85.0%、中断・脱落率は2.1%であった。

【結論】今回の調査により、①治療成功率は83.3%で全国水準を超えており、院内DOTS開始の動機となった退院後転医患者の治療中断・脱落率が20%から2%に低下したことは、院外DOTSを含め保健所の患者管理の改善による成果である。しかし、②WHOが先進国に求めている治療成功率95%を達成するためには、治療継続困難例に対する院外DOTSの充実が不可欠である。そのためには、③維持期の間欠療法を導入し、単に服薬を口頭で確認するだけでなく、本来のDOTS実施が望まれる。

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

## 当院における DOTS 導入の検討

○田島美由樹 中島友紀 影山恵美子 原田須美礼  
犬塚裕子 川澄たか子 (県立愛知病院看護部)  
奥野元保 斎藤博 (県立愛知病院呼吸器内科)

〔目的〕これまで抗結核薬を朝食後(深夜帯)で配薬をしていたが、患者が確実に服薬していたかは確認できていない部分があった。そこで服薬を確実に確認する為に、服薬時間を変更し DOTS を開始した。しかし患者が DOTS とは何か、DOTS の目的、服薬継続の必要性をどこまで理解しているか明確ではなかった。この為、今回 DOTS 施行後の患者と看護師の DOTS の理解度(意味、目的、必要性)について検討する為にアンケート調査を行った。

〔対象〕平成 15 年 7 月から結核病棟に入院し、DOTS により抗結核薬を服薬している患者と結核病棟に勤務する看護師 17 名を対象とした。現在のところ患者 10 名、看護師 8 名にアンケートを行った。〔方法〕服薬時間を深夜帯から日勤帯 9 時へ変更し、看護師は必ず 1 対 1 で服薬確認することとした。患者には入院時に、パンフレットを用い DOTS について説明した。1 ヶ月後に看護師と患者(痴呆患者を除く)にアンケート調査を行った。〔結果〕看護師のアンケート結果から、75%の看護師は患者が DOTS の意味や、目的について 50~80%理解できていると答え、残りの 25%の看護師は患者が 80~100%理解できていると答えた。与薬ミスに関しては 100%の看護師が減少したと答えた。今後の DOTS 実施継続について 100%の看護師が賛成と答えた。患者のアンケート結果から、DOTS の意味が理解できていた患者は 70%であった。DOTS の目的が理解できていた患者は 90%であった。今後 DOTS を行うことに対し賛成と答えた患者は 80%で、20%の患者が反対と答えた。退院後の服薬継続について 100%の患者が継続し服薬できると答えた。〔考察〕アンケート結果から、DOTS の意味、目的については、大部分の患者が理解していた。DOTS の継続について看護師は 100%賛成であったが、患者は 20%が反対であった。そのため今後はその理由を検討し、DOTS を継続していくことを理解してもらえるように働きかけていく必要がある。

## 当院における結核患者への栄養介入の取り組み

○奥野加奈江・青木幸子・梶田珠美・山田幸子・中屋  
舘子・西山理・木村智樹・近藤康博・谷口博之(公  
立陶生病院)

〔目的〕当院では平成 13 年度より結核患者の低栄養に着目し、入院時の栄養状態、栄養指標を検討してきた。その結果、低栄養状態にある患者に対し早期から栄養介入することで患者の栄養状態は改善され ADL の向上に繋がるという結果を得たので報告する。

〔方法〕入院時全患者に対する栄養スクリーニングを行い、アルブミン 3.0g/dl 以下、コリンエステラーゼ 3600IU/L 以下、過去より体重減少のあったもの、現在食欲不振の患者に対し Harris Benedict の必要エネルギー算定方法により患者個々の必要エネルギーを計算し栄養介入していった。また、評価項目として体重、血清アルブミン値、リンパ球数、コリンエステラーゼ、CRP を用いた。

〔結果〕1 例は重症両側肺炎を合併した 90 歳の女性であるが経管栄養を併用すると同時に言語訓練、リハビリテーションの開始により栄養状態は改善され入院時寝たきりの状態から歩行可能となった。2 例目は腸結核を合併し初期増悪を経過した 21 歳の男性、入院時アルブミン 2.6g/dl、コリンエステラーゼ 1504IU/L、2 ヶ月間で 7 キロの体重減少のあった事例である。食欲不振もあり食事が充分でないために濃厚流動食、栄養補助食品を組み合わせ 2 ヶ月経過後アルブミン 3.9g/dl、コリンエステラーゼ 4485IU/L まで改善し ADL は臥床から軽いジョギングをするまでに至った。3 例目はガフキー 8 号の多量排菌者で一ヶ月での体重減少 11kg の patient delay 症例であった。平成 14 年度からの全介入例において ADL の向上と栄養状態の改善を図ることができたかを、現在評価している。

〔考察〕肺結核は病状発現から入院に至るまでの期間が 70.3 日と長く、その期間が長いほどエネルギー消費や低栄養がすすみ病状悪化になるケースが多い。また 70 歳以上の高齢者では低栄養が重症因子となり結核の難治化因子となりうる。そのために早期に入院時栄養スクリーニングを行って栄養不良・摂取に問題のある患者への効果的迅速な栄養介入をする必要がある。

E-mail cex37730@syd.odn.ne.jp

### 当院における糖尿病合併患者の菌陰性化状況

○外圍 和子 青木 厚子  
大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター

【目的】糖尿病（以下、DMと略す）は結核のハイリスク因子であり、DM合併結核患者は菌陰性化に時間を要するという報告もある。今後の指導方法を検討するために、DM合併患者の菌陰性化状況を調査した。【方法】1998年1月から2002年12月に入院中の排菌結核患者でDM合併している54名を対象に培養結果をもとに、菌陰性化の期間を調査した。【結果】1. DM合併患者は、男性41名76%、女性13名24%、年齢別では、40歳代～60歳代が42名で78%を占めていた。2. 平均在院日数は、DM合併群154.4日、DM合併なしTB群（以下、TB群と略す）97.2日であった。3. 菌陰性化は、TB群では16週で、91.5%だったがDM不良群では26週で92.3%、DM良好群では20週で93.3%が陰性となった。3. 排菌量の比較では、1+では、12週で55.1%、14週で65.5%が陰性となったが、2+では12週で17.3%、14週で34.8%であった。【考察】血糖コントロールが良好であると菌陰性化までの期間が短くなると考えられ、DM患者の血糖コントロールは結核治療において、重要な因子と考える。更に、排菌量が多いと菌陰性化が困難である。当院では、排菌が認められる間は、栄養士や薬剤師の指導を受けられない為、指導における看護師の役割は大きい。患者はDMと結核の関連について理解が浅く、その指導は優先的に行う必要があると考える。今回の研究結果により、菌陰性化の期間について指標を得ることができた。指導を受ける患者が、これを参考にし血糖コントロールに励む努力への動機づけとなり、更に結核の治療にも大きく影響し早期の菌陰性化を目指すことができる。【結論】1. DM群はTB群に比較すると菌陰性化を得るのに期間を要する。2. DM不良群では排菌量が多い程、菌陰性化に期間を要する。3. DM合併結核患者の血糖コントロールは重要であり、患者指導に関わる看護師の役割は大きい。今回のデータを基に、指導の時期や内容を検討しDM指導の充実をはかっていく。

### 結核病棟におけるレクリエーション活動の現状

○樋口貴子・松浦良徳・山田幸子・中屋舘子・西山理・木村智樹・近藤康博・谷口博之（公立陶生病院）

【はじめに】肺結核患者は排菌があるために培養陰性が確認されるまで入院生活が余儀なくされる。当院は18診療科ある急性期総合病院であり結核病棟は一般呼吸器内科に併設されるため病棟外へ行くことに制限がある。内服治療が中心の療養生活を送ることにより、患者からは「退屈だ。」「暇だ。」という言葉が聞かれ過剰な不満やストレスを抱えた状態であると予測される。平成14年度より「笑う」と言うことの免疫力増強と気分転換の有効性を先行文献から得ることによりレクリエーション活動を積極的に行ってきた。そこで当院における平成14年度から現在に至るレクリエーション活動の現状と今後の課題を検討したので報告する。

【レクリエーションの内容】例年、七夕、クリスマスなどの病棟内の飾りつけ、誕生日カードの作成などを行ってきた。平14年度からは朝のラジオ体操も行っている。平成15年度からは毎月の行事として定着させ患者参加型のゲーム、クイズ、カラオケ、演奏会、バザーなどを行っている。院内で催されるコンサートなどの催し物は、排菌していない患者を対象に参加を促している。また病棟内における季節感の演出については展示物や、絵手紙の掲示などを実施している。

【結果、考察】病床数44床のうち参加できない患者約10名がいるが、各催し物につき10～15名ほどの出席があり全員が楽しめたという感想を持っていた。参加者は70代以上の高齢者が多く実施されるゲームなども高齢者向けとなっているのが現状である。隔離状況下における「患者の気分変動の測定」では緊張・不安などの6つの尺度では若年者のほうに点数が高く、隔離状況下において高齢者よりも若年者から中高年にかけて拘束感、疎外感を感じているということが明らかになっている。これらのことから参加に消極的である若年、中高年にこそ気分転換が必要であり、今後のレクリエーション活動の内容の再考をしていく必要があると考えられた。今後は内容の充実化を図り、各世代に合った活動、患者主体で行えるようなゲーム類の提供、趣味のサークル活動なども考慮していきたい。

E-mail cex37730@syd.odn.ne.jp

## 結核合併妊婦の

分娩、産褥管理チェックリストを作成して

○稲葉由美・斉藤澄子・長尾貞子（大阪府立呼吸器アレルギーセンター）

【目的】結核合併妊婦の出産は感染予防の目的で分娩は産婦人科病棟で、入院は結核病棟などの一般病棟での管理となる。これまで病棟間の申し送りにメモ的なものしかなく、日々変化する産褥の継続看護に苦慮することがあった。多病棟が連携する産褥に適した継続看護が安全かつ母子関係に配慮して行っていけるようチェックリストを作成して管理したので報告する。

【方法】平成14年より平成15年に当センターで出産した結核合併妊婦を対象として結核合併妊婦用のチェックリストおよび、結核合併分娩介助、強制換気、器材管理のマニュアルを新たに作成して、看護した。両病棟にチェックリストを置き、両方にチェックしていくことで産褥の変化および指導内容を両病棟間で把握し理解を深め看護を行った。

【結果】結核の病状によって妊娠中から結核病棟に入院していた妊婦1名、分娩時に入院してきた妊婦3名であった。陣痛発来後は分娩の第一期から産婦人科病棟の強制換気のできる分娩室に収容して管理した。産褥期は産婦人科病棟の助産師が毎日産褥指導に入院病棟を訪問し、産褥期の観察及び指導を行い、チェックリストに記入して指導に漏れがないよう実施できた。新生児は産婦人科病棟のベビー室の隔離室の保育器に収容しているが、新生児の管理、BCG摂取の時期や、交換日記、インスタントカメラの預かり等、直接的ではない母子接触への援助などもチェックリストに加えた。

【考察】一般病棟の看護師の中には日々変化していく分娩産褥期の管理に苦手感を持つものも多く、毎日、必要時は夜間も訪室して相談に応じているが、これまで産褥の経過と課題についてのチェックが十分伝わらないことが多かった。今回チェックリストを作成することで現在の課題が明確になって日々の看護に役立った。結核合併といっても排菌状況や治療の経過によって対応が異なりチェックリストを含めた個々のファイルを作成して対応できた。

【結論】多病棟の関連する結核合併妊婦の看護においてチェックリストの活用は有用だと思われた。

## 出産後の結核の早期発見と対応

○松浦美紀・狩野千草・山田万里・井口理・神楽岡澄・高尾良子・長嶺路子・永井恵（新宿区保健所）

【目的】出産後の結核は、患者本人のみならず、児や発症の時期によっては入院中の他の新生児や妊産婦に与える影響が極めて大きい、その早期発見のための対策は十分に行われているとはいえない。当保健所に新規登録された産後1年未満の結核患者11名の傾向をまとめ、今後の妊産婦への結核対策について考察したのでここに報告する。【方法】H10年1月からH14年12月までの5年間に当保健所に産後1年以内に結核患者として新規登録された11名についてビジブルカードを元にまとめた。【結果】①患者の状況：国籍は、日本7名、外国人4名、職業は、専業主婦9名、看護師1名、無職（ホームレス）1名。発病前の検診歴は、2年以上受けていない者が7名（77%）。排菌状況は、塗沫陽性者3名（G5号2名、G2号1名）、塗沫陰性者8名、病型はⅡ型4名、Ⅲ型5名、脊椎結核1名、結核性胸膜炎1名。②発見の契機と時期：全員出産直後から6M以内の発見である。塗沫陽性者3名は、妊娠以前より出産先とは別の医療機関にて胸部X-Pの異常指摘があり有症状にもかかわらず放置し、出産のために入院した病院で気づかれず、産後3W目に症状の悪化で受診しG5の肺結核と診断された者1名、帝王切開時の胸部X-Pで異常あるも肺炎と診断され経過を診るうち産後2日間で急速に悪化しG5の肺結核と診断された者1名、出産後検診を受けないまま、産後5M目に医療機関の人間ドックでG2の肺結核と診断された者1名である。出産直後に排菌がわかったうちの1名は、出産先の新生児14名が予防内服にいたっている。塗沫陰性者8名のうち4名（36%）は、児の3~4ヶ月児健診時に母親に対して勧奨実施している胸部X-P撮影による発見である。【考察】出産後の結核の早期発見のためには、若い世代や検診の機会に恵まれない層に対する結核の早期発見・普及啓発を進めていく必要がある。そのためには、児の健診の機会を利用した母親の胸部X-P撮影は有効な方法の一つである。また、出産時の入院は、通常入院目的と異なるため、胸部X-P撮影が必須検査になっていない。しかし、産後は急速に病状が悪化し排菌状態に陥ることもあるので、対象（検診歴や症状等）によっては産科における妊娠後期の胸部X-P撮影の積極的実施、及び産科領域での結核に対する再認識と診断技術の向上が急務であると考えらる。

miki.matsuura@city.shinjuku.tokyo.jp

### 抗酸菌感染に関連した肺 Aspergillosis 症例の検討

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

【目的】肺 Aspergillosis の臨床背景を明らかにする。  
 【対象】1999年2月から2003年10月までの間に、当院において診断された肺 Aspergillosis 19例（男性12、女性5）のうち、肺結核症と非結核性抗酸菌症に罹患中もしくは罹患歴のある症例14例（男性11、女性3、平均年齢73.5±5.4歳、平均観察期間10.4±13.7ヶ月）を対象とした。【方法】これらの症例につき Retrospective に基礎疾患、臨床検査所見、治療法、予後の検討をおこなった。【成績】14例中13例がアスペルギロシスで、1例が慢性壊死性肺アスペルギルシス症であった。分離菌種は A.fumigatus 11例、A.niger 2例、A.terreus 1例であった。喀痰より Aspergillus を検出出来たのは10例で、4例は菌の検出に気管支鏡を必要とした。基礎疾患としては、陳旧性肺結核が7例、非結核性抗酸菌症は4例、陳旧性肺結核に非結核性抗酸菌症が合併した症例が3例であった。結核に関しては活動性のものは認めず、全例が陳旧性であり、菌陰性化の平均18.9年後に Aspergillosis を発症していた。これに対し、非結核性抗酸菌症例は全例が排菌中であった。検査所見ではβDグルカン値は測定された12例中6例で陽性。アスペルギルシス抗原は11例中3例のみが陽性であった。治療に関しては11例に Itraconazole の内服治療が行われ11例中6例(54.5%)で画像的に改善を認めた。4例に Amphotericin-B の経気管的空洞内注入療法が行われ、2例で菌球の縮小や消失を認めたが、残り2例は空洞周辺の浸潤影の増悪を認めている。経過中に14例中6例(42.9%)が死亡（呼吸不全死5例、不明1例）している。死亡例と生存例における比較では、年齢、性別、基礎疾患の種類、performance status、βDグルカン値、菌種においては、有意差は認められなかったが、発症時のCRPが高値の症例ほど予後の悪い傾向が認められた（P<0.05）。【結論】抗酸菌感染症は本疾患の基礎疾患となる頻度が高く、肺結核に関しては遠隔期においても本症の発生の可能性を考慮する必要がある。また非結核性抗酸菌感染症においては治療中も本症に留意する必要があると考えられる。本症の予後は不良であり、今後更なる治療法の改善が求められる。

### 画像的に気管支型肺 Mycobacterium avium complex 症を疑い、気管支洗浄液より Aspergillus spp. を検出した症例の検討

○塚本宏壯・佐々木信・河村哲治・中原保治・望月吉郎（国立姫路病院内科）

【目的】近年、気管支型肺 Mycobacterium avium complex (MAC) 症が増加傾向にあり、CTにて中葉舌区病変や結節性病変を認めた場合、当院では積極的に気管支鏡検査を行い菌検出に努めている。そのような症例の中に Aspergillus を検出する症例が散見される。今回われわれは、画像的に肺 MAC 症を疑い気管支洗浄液より Aspergillus を検出した11例を検討したので報告する。

【方法】2000年1月から2003年10月までの間に当院で画像的に中葉舌区病変や胸膜直下の小結節・気管支拡張像などからいわゆる気管支型肺 MAC 症を疑い気管支洗浄を行った97例のうち、Aspergillus を検出した11例について、臨床所見、画像所見などを検討した。

【結果】①97例中、Aspergillus を検出したのは11例（男性1例、女性10例、平均年齢66才）、うち MAC と Aspergillus 両方を検出したのは6例（MA群）、Aspergillus のみを検出したのは5例（A群）であった。

②基礎疾患に関して、MA群とA群で明らかな差は認めなかった。

③両群の画像所見は共通点が多く、画像上両者の明らかな相違点を指摘することは困難であった。

④11例中、3例に抗真菌剤の投与を行い、8例は無投薬で経過観察しているがいずれも増悪は認めていない。

【結論】肺 MAC 症と類似の画像所見を呈する肺アスペルギルス症が存在する可能性があると考えられる。

E-mail: e9326@hmj-net.hosp.go.jp

サルコイドーシス患者気管支肺胞洗浄液細胞における ACE 阻害剤ペリンドプリルの Th1 サイトカイン産生抑制効果に関する検討

○重原克則・片岡賢治・西村伸雄・上村友也・立野太刀雄(結核予防会北海道支部), 四十坊典晴(札幌鉄道病院呼吸器科)

[目的] ACE 阻害剤は高血圧症や心機能の保護に有用であるが、従来より抗炎症作用を持つことが知られており、Th1 型の反応を示す Experimental autoimmune encephalomyelitis (Lewis rat) の改善効果や Murine schistosomiasis の肉芽腫性反応の抑制が報告されている。今回、我々は Th1 型の肉芽腫性形成をする疾患と考えられるサルコイドーシス患者を対象に ACE 阻害剤 perindopril erbumine の Th1 反応における影響について検討した。[方法] 診断の確定した未治療の活動性サルコイドーシス患者 13 名(男性 7 名、女性 6 名)を対象とした。気管支肺胞洗浄(BAL)を施行し、得られた BAL 細胞を LPS(1 µg/ml)とペリンドプリル 0, 0.1, 1.0 µM で 48 時間培養した。培養上清を-80°C で保存し、IFN-γ, IL-12p70 および IL-18 を ELISA で測定した。また、活動性の病変が持続する症例で、informed consent の得られた別の 5 名に関して通常量のペリンドプリルを投与し、投与前後での血清 ACE 活性を検討した。[結果] 1) IL-18 はペリンドプリルによる産生低下を認め 0.1, 1.0 µM とも有意であった(p<0.05)。2) IFN-γ, IL-12p70 は減少傾向を認めるものの、有意ではなかった。3) ペリンドプリルを投与した 5 名は明らかな血清中 ACE 活性の低下を認めた。[考察] 今回の検討ではペリンドプリルによるサルコイドーシス患者における Th1 反応の抑制は明かではなかったが、IL-18 の産生減少を認めた。最近、IL-18 と PGE<sub>2</sub> は密接に関連することが報告されていて、また、PGE<sub>2</sub> は ACE 阻害剤での減少が従来より認められる。今後、両者の関連の検討が必要である。さらに、結核患者および正常人の PPD 刺激による ACE 阻害剤の影響についても検討したい。

E-mail:sigehara@za2.so-net.ne.jp

## 新しい学校結核健診の問題点

○滝沢幸江・小海奏子・稲部ゆみ子・植松順子・和田陽子・岩渕英子・中園智昭・杉田博宣(結核予防会第一健康相談所)

[目的] 平成 15 年 4 月より学校結核健診が改訂され公立学校では問診で検討者を絞り、結核対策委員会で精検者を選定し精検が実施されるながれが確立されたが私立、国立の小、中学校では結核予防会や予防医学協会などの結核健診に慣れた医療機関に運営を委託し実施する方針が定められた。当所で実施された私立、国立の小、中学校結核健診の問題点を整理し若干の考察を加え報告する。

[対象] 結核健診を実施した私立、国立小学校 16 校、問診数 9, 277 名、中学校 38 校、20, 628 名。

[結果] 小学生精検数 65 名、精検率 0.7%、中学生 206 名、精検率 1.0%。

精検者の内訳	小学生	中学生
結核罹患歴有り	0 名 (0%)	0 名 (0%)
予防内服歴有り	8 (10.4)	36 (16.1)
家族歴有り	18 (23.4)	64 (28.6)
高蔓延国居住歴	20 (26.0)	33 (14.7)
自覚症状有り	21 (27.1)	87 (38.8)
B C G 未接種	10 (13.0)	4 (1.8)

[考案] 問診票の流れは二通り有り、学校から一括して送付された問診票から当所で検討者を絞り学校へいったん返却した後に校医が健診の際に取捨選択し再度当所に送付された中から精検対象者を選定する二往復パターンと校医が先に検討者を選択しその後当所で精検対象者を選定する一往復パターンがあった。始業翌日に校医の診察日が予定されており問診が健診の後に行われるなど流れがスムーズでない学校もあった。問診票には家族歴、既往歴、居住歴などが含まれており最大限プライバシーを守るよう指摘された。問診票の設問が簡素化されており設問の意図が伝わりにくい面があった。精検者の中から発病者は発見されなかった。

[結語] 1. 質問票の設問をわかりやすくするために文言の変更をする必要がある。2. 発病者を発見できず、有症状時受診や接触者検診の徹底の方が患者発見により効果的と思われた。

### 新学校結核健診における精密検査からみた問題点

○ 荒井他嘉司・星野齊之・尾形正方・庄司郁子  
(結核予防会複十字病院健康管理センター)

[目的] 平成15年度から学校結核健診の制度が改正され、新しい方式に基づき精密検査を施行した。精密検査実施上の問題点を分析して改善点を検討した。

[方法] 新制度による精密検査施行に当たり、問診票の質問1～6について内容を再確認した。公立小中学校生の精密検査192例について、問診票に書かれた精検の理由となった項目ごとに内容を分析した。

[結果] 精検理由は質問5(自覚症状)が68例で最も多かった。うち補問5-1、-2で「はい」が8例、精検時に「いいえ」から「はい」に変更された1例があった。これら9例と非結核性症状3例を除く56例のうち、精検時に症状ありは11例、20%に過ぎなかった。質問2(本人の予防接種歴)は27例(うち13例は質問3も「はい」)、質問3(家族等の結核罹患歴)は50例であった。質問2のうちBCGリンパ腺炎、母が非定型抗酸菌の各1例と、質問3のうち感染が否定的な7例は精査から除外し得た例であった。質問6(BCG歴なし)は17例あり、うち明らかにツ反陽性のためは11例で、不明の6例中1例は母子手帳でBCG歴が確認された。質問1(本人の結核歴)は4例で、うちBCGリンパ腺炎、親の勘違いが各1例あった。質問4(海外歴)には問題点はなかった。

[考察] 質問5においては補問確認の不備が多かった。また80%において精検時には症状がなく、問診票を記載してから精査までの期間の問題とともに、症状を再度確認する制度を確立すべきである。質問2と質問3においては内容の医学的なチェック体制と保健所の活用も必要である。質問1については結核知識の啓蒙が大切であるとともに問診票のチェック体制が必要である。質問6は母子手帳の再確認が必要である。

[結論] 新学校結核健診制度に基づいた精密検査施行上の問題点を分析し、改善策を考察した。

E-mail: arait@h8.dion.ne.jp

### 当院における5年間のツベルクリン反応検査の推移

○ 小林賀奈子・矢野修一・森田正人・加藤和宏・  
龍河敏行・池田敏和  
(国療松江病院呼吸器科)

[目的] 当院では1999年に全職員に二段階ツベルクリン反応検査(ツ反)を施行した。2000年に発生した院内小規模集団感染事例を経験し、その後新たな感染者を把握するために5年間ツ反を追跡した。

[方法] 1999年に当院で二段階ツ反を施行した者の中で強陽性または発赤径30mm以上の者を除いた弱反応群11名に対し5年間ツ反を施行し、ツ反の変化を追跡した。BCG接種者は除外した。

[結果] 1999年から2003年までツ反を5年間追跡できたのは11人であった。ベースラインとなる1999年の発赤径は $11.9 \pm 6.7$  mm、硬結径は $8.8 \pm 5.7$  mmであった。2003年の発赤径は $14.0 \pm 6.2$  mm、硬結径は $6.0 \pm 4.0$  mmとなっていたが、5年間で変化を認めなかった。経過中にツ反が陽転化した者が2名いたが、明らかな結核患者との接触がなかったため、予防内服はせず経過を観察した。また発赤径が30mm以上で前回に比し10mm以上大きくなった者はいなかった。

[考察] 二段階ツ反を施行した後のフォローアップ期間については明らかな指針がない。全職員で毎年ツ反をする必要はないかもしれないが当院のような結核病棟を有する医療機関や結核感染のリスクの高い施設では弱反応群に対するツ反のフォローアップは必要と考える。

[結論] 今回、我々は5年間経過を追えた11名の弱反応群におけるツ反の変化について検討した。発赤径、硬結径ともに有意な減弱、増大は認めなかった。

yano@matsue.hosp.go.jp

## 2002年度(平14)の当院結核病棟入院患者のまとめ

○ 後藤 武、白石 訓、川口 俊、内本定彦  
(大阪市立北市民病院)

【目的】 当院退院時の結核患者は喀痰塗抹・培養とも陰性になっており、退院時には一定の治療効果は認められている。しかし退院後の最終の治療結果について調査を行っていなかった。今回、当院で入院し治療を行った結核患者の最終状況について調査し検討を行った。【対象と方法】 2002年1月から同年12月末までに退院した患者138例(男104例、女34例)について追跡調査を行った【結果】 退院状況の内訳は通常退院107例、他疾患で退院10例(非結核性抗酸菌症7例:MAC5例、Kansaii1例、Szulgai1例、肺ガン1例、肺化膿症1例、不明1例)であった。入院中の転院は5例(膿胸で手術のため1例、多剤耐性で手術のため1例、精神症状のため1例、脊椎カリエス手術のため1例、透析のため1例)であった。転院後、透析患者1例は死亡、脊椎カリエスと多剤耐性の2例は入院治療中、膿胸1例は治療終了であった。事故退院は3例(1例はDOTで外来加療中、1例は治療終了、1例は中断中)であった。死亡退院は12例、うち結核で死亡4例、他疾患で死亡8例(心筋梗塞2例、呼吸不全1例、原発性肝癌3例、悪性症候群疑い1例)であった。その他の理由で退院は1例(徘徊が強く自宅治療)で、現在治療は終了している。通常退院した107例のうち67例が引き続き当院で外来治療を行った。そのうち治療終了57例、死亡1例(結核外)、中断5例(その後の調査で結核死亡1例、治療終了1例)、転医2例(すべて治療終了)、治療中2例であった。2002年度の退院後も当院で外来治療した結核患者の治療成功率は57/67(85%)、転医例を含めると60/67(89.6%)であった。2003年11月現在の再排菌例は4例(1例は治療終了、1例は中断、2例治療中)であった。【結語】 WHOの結核治療のスローガンは『途上国85%、先進国95%の治癒率を』であり、当院での治療状況がその基準に十分達していると言えるかどうか、今後、中断例に対する対策が必要であると思われた。

Email: tgoto@hi-ho.ne.jp

## 当院における結核の臨床背景因子

○西村宗胤・大下祐一・古賀丈晴・力丸 徹  
・相澤久道(久留米大学第一内科)

【目的】 結核発症に関与する臨床背景因子を検討する。

【対象・方法】 2001年1月から2002年12月に、当院に入院した結核患者100例から、retrospectiveにその臨床背景の特徴を検討する。

【結果・考察】 性差は、男性70例(70%)、女性例30(30%)であり、平均年齢は58.8才(±21.7)であった。また、既往歴において、糖尿病が20例(20%)にみられ、既往歴に肺結核症が14例(14%)、胸部または腹部の手術が31例(31%)にみられた。生活歴においては、喫煙歴が52例(52%)にみられ、独居の症例は14例(14%)であった。

一方、臨床検査値では、WBC 6402/ $\mu$ l(±2106.2)、T.pro 6.93g/dl(±0.640)、Alb 3.51g/dl(±0.696)であり、また、ツ反中等度陽性以上の症例は、50例(50%)であった。

結核発症の危険因子には、基礎疾患や栄養状態に加え、性差や喫煙歴なども重要なファクターと考えられた。さらに症例を加えて報告する。



## 肺結核長期入院例の検討

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

〔はじめに〕肺結核患者の入院期間は、標準治療期間とともに短縮化されつつある。しかし社会背景、治療状況から長期の入院を必要とする患者も少なくない。今回、入院期間が極めて長期となった症例を検討したので報告する。

〔対象と方法〕2001年5月から2002年4月までに当院に入院し、死亡、転院例を除外した初回治療例139例中、在院日数が150日以上であった32例について、社会背景、入院時病状、治療成績、合併症等から、在院日数が長期化した原因を検討した。

〔結果〕32例の男女比は29:3で、平均年齢55.6±15.0歳であった。入院時喀痰成績では塗抹陽性23例、塗抹陰性培養陽性9例、胸部X線所見にてI+II3型5例、II2型23型、III型4例であった。長期入院要因を、①病状（重症、合併症の精査・加療、薬剤耐性、他）、②社会背景（治療中断の可能性、居宅なし、家族・施設の受け入れなし、他）、③治療（副作用、悪化、他）に分類し、各症例の該当状況を検討した。32例中、①は15例、②は39例、③は16例と、一人当たり平均2.2要因を有していた。入院延長要因として、②については、64歳以下で無職8例、生活保護受給13例、家族なし15例、大量飲酒者（一日日本酒換算3合以上）17例と、服薬中断の可能性が高い要因を有する症例が多数認められた。③については、開始時治療がHREZ投与30例、HRE投与2例と標準治療で開始された後、副作用が16例（肝機能障害6例、関節拘縮4例、腎機能障害、好酸球増多各2例、骨髄抑制、アレルギー、全身皮疹各1例）で認められ、INH、RFP両者使用不能例3例、INH、RFPどちらか一方の使用不能例3例であった。治療成績では、長期入院であったにもかかわらず、治療終了前に退院した31例中5例が中断していた。

〔まとめ〕長期入院患者は外来治療移行が困難な要因を複数有しており、入院治療を継続せざるを得なかった。在院期間短縮のためには、退院後服薬支援、生活支援、外来機能向上が必須であると考えられた。

(e-mail address : sasakiy@chibae.hosp.go.jp)

大阪市における接触者集団健診（第1報）  
実施状況

○撫井賀代・石垣千春・下内 昭・小西省三郎  
（大阪市保健所）

【目的】定期健診での患者発見率が極端に低くなっており、発見された患者周辺への積極的な健診（接触者健診）と有症状受診時の迅速な診断が早期発見体制の確立に求められている。大阪市では、接触者健診の一つである接触者集団健診（以下「集団健診」とする。）の精度向上と効率的な実施を目的として、15年4月より、各区で実施していた集団健診を大阪市保健所で集中化して実施することとした。集団健診の実態を把握し、今後の健診体制の見直しにつなげていきたい。

【方法】15年4～9月に、健診検討依頼のあった239件の集団健診について（1）集団健診の特徴（2）感染源患者の状況、健診結果が判明している92件について（3）直後・2ヵ月後健診結果を分析し、平成10・11年度の状況とも比較した。

【結果】（1）集団健診の特徴 ①15年度の集団健診検討数は推計で478件（6ヵ月間で239件）となり、10年度の276件に比べて1.7倍と増加している。②依頼元（患者居住地）は、34%が大阪市外であった。③集団としては、事業所56%・医療機関32%・高齢者施設6%であり、医療機関の占める割合が増加していた。③検討の結果、18%が健診不要と判断された。

（2）感染源患者の状況 ①感染源患者は男で40～70歳代、女で20～30歳代が多かった。（3）健診結果 ①健診対象者数（受診率98.8%）では5人までが44%と最も多く、20人までの健診が88%を占めていた。100人を超える健診（577人/153人）もあったが、中央値6人で、10年度（16人）に比べて、集団規模としては小さくなっている事が伺われる。②ツ反検査は1,158人に対して実施し、化学予防適用者95人、化学予防率（化学予防/ツ反実施者）8.2%となり、10年度14.6%、11年度11.4%に比べ低くなっている。③胸部X線検査は803人に実施し、要医療とされた者は1人（要医療率0.13%）であった。

【考察】集団健診の検討数が5年前に比べ1.7倍と増加し、また他保健所からの依頼の多い大阪市においては、健診精度の向上と効率的な実施のため、他都市との連携が重要であると考えられる。

E-mail : kayo\_m@fd6.so-net.ne.jp

大阪市における接触者集団健診(第2報)  
健診体制の現状と問題点

○ 石垣千春・撫井賀代・下内昭・小西省三郎  
(大阪市保健所)

【はじめに】大阪市では、平成13年2月大阪市結核対策基本指針「STOP結核」作戦を策定し、10年間で結核罹患率の半減を目指している。平成15年度より、大阪市保健所では接触者集団健診の効率的な実施と精度向上をめざし、各区で実施していた集団健診を大阪市保健所で集中化して実施することとした。(平成15年4月～9月検討依頼239件)その現状と問題点について報告する。

【実施方法】

- (1)初発患者調査に基づく検診依頼受理
- (2)チェックリストを用いた積極的疫学調査の実施
- (3)医師・保健師・事務職員でチームによる検討会の実施(大阪市を4ブロックに分け週3回定期的に開催)
- (4)検診の徹底・勧奨(退職や転居で他市での検診希望がある場合は他市に検診依頼)
- (5)検診の実施(各区保健福祉センターにて)
- (6)検診結果の検討(集団感染の有無の判断、化学予防適用基準に沿って予防内服者を決定・検診計画の見直し)

【現状と問題点】保健所で集中化したことにより①結核担当保健師は、疫学調査が効率的に実施でき、情報収集のレベルアップが図られている。②関係機関との連絡調整が円滑にできるようになり、早い時期に情報の共有化が可能になった。③実施内容、判断基準にばらつきのあることが明らかになった。実施方法等を見直し、マニュアルを作成するとともに化学予防適応基準を作成し、統一的な検診の実施を検討している。しかし実施に際し、ツベルクリン反応検査の実施年齢や化学予防適応者などにおいて他都市と対応が異なっている事が明らかになった。

集団における感染拡大防止対策としての接触者健診は集団の所在する保健所が、検診対象となった人に対して、確実に丁寧な健診や健康教育を実施し、かつ退職などで集団から外れた場合でもその人たちを集団の対象者として健診を最後まで確実に実施・追跡していく事が最も重要と考える。今後、他都市との調整を進めて、行政の枠にとらわれない健診の円滑な実施をすすめていきたい。

エイズ蔓延地域における結核患者家族接触者の  
HIV と結核のスクリーニングに関する研究

○野内英樹・山田紀男・吉山 崇・石川信克・森 亨  
(結核予防会結核研究所)

【目的】エイズ蔓延地域における結核患者家族接触者に対するHIVと結核の包括的スクリーニングの結果を得、あり方に関して検討したので報告する。【方法】タイ国チェンライ県にて喀痰塗末陽性結核患者とその家族内接触者を前向きに同定し、面接調査とツベルクリン検査、胸部レントゲン検査、喀痰塗末検査を含む結核スクリーニングを実施した。同意に基づくHIV検査も行った。【結果】結核患者526人(HIV陽性者221人、HIV陰性者305人)とその家族内接触者1,248人(HIV陽性結核患者の家族557人、HIV陰性結核患者の家族723人)が筆記での同意を基に研究に参加した。家族接触者のツベルクリン検査陽性率(10mm以上)を高める因子として、結核患者がHIV陰性、排菌量が多い事、家族内接触者で年齢が高い、男性、結核患者との接触が多い、BCG接種痕跡がある事、家族内接触者でHIV陽性でない事、等が多変量解析を上、それぞれ独立して関与していた。具体的には、HIV陽性結核患者は家族内感染者のツベルクリン陽性率が52.2%(256/490)とHIV陰性結核患者の65.0%(446/686)と比較して低い(Odds Ratio = 0.59, 95%信頼区間 0.45-0.77)これは、多変量ロジスティック分析をしても独立して低かった(Adjusted Odds Ratio = 0.59 95%信頼区間 0.43-0.82)。参加時に家族内接触者スクリーニングにて結核症が新たに3.8%(47/1,235)認められたが、特にHIV感染を伴った家族内接触者に多く(9.5%=7/74)認められた。HIV陰性結核患者に比して、HIV陽性結核患者の家族内接触者により高いHIV感染率が認められた(13.8%=52/376 vs. 2.5%=13/514, p<0.001) HIV陽性結核患者の配偶者で一番高いHIV感染率(9.5%=7/74)であった。【考察】この地域においては、HIV陽性結核患者の感染性はHIV陰性結核患者に比較して低かった。しかし、HIV陽性結核患者は家族内にHIV感染者を多く抱え、活動性結核が発生しやすい環境と考えられた。HIV感染蔓延地域では、結核と同時にHIV感染に関しての包括的スクリーニングが提供されるべきと考えられる。 <本研究は結核研究所とタイ保健省との国際共同研究“TB/HIV Research Project”の成果である。 > E-mail: [hyana1@jata.or.jp](mailto:hyana1@jata.or.jp)

大阪市におけるハイリスクグループとしての  
看護師の結核患者の分析

○下内 昭・撫井賀代 (大阪市保健所)

【目的】看護師の結核患者の事例を検討し、問題点を考察する。

【方法】大阪市における平成 14 年の新登録結核患者の情報から、定期的に保健所で分析・報告していたデンジャーグループの資料にもとづき、症例検討を行った。

【結果】平成 14 年の女性新登録結核患者の総数は 504 名であった。そのうち、医療従事者は 24 名で、医師が 1 名、他の 23 名は看護師であった。以降、看護師だけを検討すると、年齢は最小 22 歳、最大 45 歳であった。20 代の看護師の患者が全看護師の患者の半数(12/23)を占め、また、看護師の患者は 20 代、30 代、40 代の全女性患者のそれぞれ 17%(12/76), 13%(9/69), 6%(2/34)であった。病気の分類では肺外結核が 5 例(頸部リンパ節炎 2 例、胸膜炎 3 例、他の 14 例は肺結核であった。肺結核で喀痰塗抹陽性は 2 例、空洞が認められる者は 4 例(喀痰塗抹陽性かつ空洞例が 1 例)であった。病巣の拡がりでは、広範囲(3)はなく、中等度(2)が 6 例で、他は軽度(1)であった。感染源の検討では、勤務中の病院の入院患者と思われる者が 9 名、現在あるいは過去に結核病棟勤務が 3 名、年間に 1-2 例結核発病があった病棟勤務経験者が 1 名、腎透析室勤務が 1 名、不明が 9 名であった。明確な症状があり、受診した者は 5 名であった。【考察】看護師は一般女性に比べて、特に 20 代の感染・発病リスクが高いと思われる。看護師は感染源としてのデンジャーグループとして、事例検討を実施してきた。しかし、実際には喀痰塗抹陽性や空洞例が少なかった。これは受診しやすい立場にあることと、接触者検診や定期検診で発見されるからと考えられる。従って、感染源となる面よりも、病院に勤務しているという理由によって、診断されていない結核患者と接触することにより感染を受け、発病するというハイリスクグループとしての特質が確認された。今後は、看護師の感染リスクを低くするという観点から院内感染対策を推進することが重要である。

E-mail:ashimouchi@kcc.zaq.ne.jp

当院に入院したホームレス肺結核患者の特徴

座安 清 (国立療養所宮城病院呼吸器科)

【目的】ホームレスの中には自由気ままな人がおり、ひとたび肺結核を発症すると自主退院を繰り返して治療に難渋することがある。駅前や公園で暮らす場合が多く、不特定多数の他人と接する機会が以外と多い。そのため集団感染の感染源となることも否定できない。また長期入院治療ができて受け入れ先がなく、結局は元居たところに戻ることになる。そこで当院におけるホームレス肺結核患者の現状を調査した。

【方法】2000 年 5 月から 2002 年 12 月までに当院に入院したホームレス肺結核患者 8 例につき検討した。

【結果】全員男性、平均年齢は 55.5 歳であった。学会分類 I 2 例、II 6 例と空洞例ばかりであった。平均ガフキー号数は 7 号と排菌量が多かった。平均ヘモグロビン 9.8g/dl と貧血であった。平均総蛋白 6g/dl、平均アルブミン 2.8g/dl、総コレステロール 127mg/dl であった。NK 細胞活性 34.6%であった。多剤耐性菌例が 2 例、自主退院が 2 例あった。胸部 X 線所見や排菌量の割には臨床的に重症感がなかった。

【考察】エイズなどで T 細胞が減少した状態では空洞形成はない。ホームレスの場合はある程度免疫力は低下していると思われるが、T 細胞の機能はある程度保たれていると思われるので空洞ができるのではないかと考えられる。そのため大量排菌につながると考えられる。さらに自由気ままな性格の人が多いため治療を継続するのも困難で耐性菌の出現が高くなると考えられる。

【結論】ホームレス肺結核患者の治療は困難を極め、行政の今後の活躍が必要と考えられる。

E-mail:kokyuki@mnh.go.jp

## 住所不定結核例の検討

○柏木秀雄（済生会明和病院内科）

〔目的〕最近3年間に8例の入院結核患者例を経験した。病態と転帰、諸問題を検討した。

〔方法〕肺結核8例（男子のみ、48～57才）の入院時の病態、転帰、個人的背景因子を解析した。

〔結果〕(1)重症度、重症6例、中等度2。病型I型3例、II+III型5例、胸膜炎1例。(2)痰G 7例、8～10 6例、MDR2例。(3)受診の遅れ 6例。(4)合併症 糖尿病4例、心肺疾患 3例、胃切・肝疾患 3例。(5)受診動機 自覚症状5例、行き倒れ2例、他病受診1例。(6)転帰 治癒軽快7例、自己退院1例。うち通院中断2例。(7)配偶者 離別2例、独身6例。(8)性格問題（頑固、短気、組織になじめない）、全員に認めた。(9)就労意欲 あり5名。

〔結論〕(1)中等度以上の重症者が多い。

(2)X線病型は多彩で、大量排菌例が多い。

(3)合併症を有する例がある。

(4)転帰良好だが、通院中断例がある。

(5)問題性格を有しており、住所不定の原因になったり、治療後の生活の拠点が確保できない。

(6)治療後の生活に対する行政的、社会的な支援が必要である。

## 野宿生活者自立支援対策の推進と結核対策

○高島毛 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講座)

〔はじめに〕野宿生活者自立支援対策の推進にあたっては施設内感染などの結核問題の深刻化の可能性があり、結核対策をあわせて推進することが必要である。しかし、これまで難しかった野宿生活者に対する保健福祉行政と民間団体が力をあわせた結核対策を構築しやすい状況となっている。今回、野宿生活者に対する結核検診の実施したことにとまない現状と課題について検討した。

〔対象と方法〕大阪市ではNPO団体の発案から1994年から高齢の日雇い失業労働者に対し公的就労対策として特別清掃事業が行われている。現在事業登録者は約1800人いる。この対象者に対し健康調査研究事業の費用を用いてNPOの野宿者支援団体、研究協力者を得て血圧、胸部レントゲン検査、血液検査からなる健康診断を実施した(主任研究者 大阪府立大黒田研二)。

〔結果〕受診者総数は1246人である。年齢階層別分布は「40-54歳」0.3%、「55-59」歳41.7%、「60-64歳」46.7%、「65-69歳」9.3%、「70歳以上」2.0%であった。学会病型別では「II型」の者が9人(0.7%)、「III型」35人(2.8%)、「IV型」58人(4.7%)、「V型」326人(26.2%)、「PIs」35人(2.8%)、「その他の結核以外の有所見者」23人(1.8%)であった。

〔まとめ〕平成14年に「ホームレスの自立支援法(通称)」が成立し、野宿生活者に対する就労・生活支援対策、保健医療相談体制が進められ、シェルター、自立支援施設や第二種社会福祉施設などが開設されている。生活保護施設、冬季臨時宿泊施設、第二種社会福祉施設の入居者に結核罹患率が高いことはこれまで報告されている。野宿生活者は結核以外の高血圧、糖尿病、肝疾患などの健康課題を有している。結核については患者発見後の事後対策が特に重要である。発見患者の治療を最後まで支援していくためには、労働者の支援NPO団体の努力だけでは難しく保健所、福祉事務所の行政事業として進め、これを労働者の支援団体がサポートしていく体制が最も望ましいと思われる。

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

### 事故退院となった活動性肺結核患者の 背景因子についての検討

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

【目的】活動性肺結核の治療においては初回治療の成功が重要である。事故退院は治療中断につながり、耐性菌の出現や周囲への感染の危険からも避けなくてはならない。当院で経験した事故退院となった肺結核症例について、特にその背景因子について検討を行った。

【方法】過去8年間に当院に初回入院した活動性肺結核（粟粒結核含む）患者のうち、転院、転科、死亡となった症例を除いた896例（男/女=645/241、平均年齢：55±19歳）を対象とし、これらを軽快退院群（n=873）と事故退院群（n=23）に分け、その背景因子についてretrospectiveに検討した。

【結果】事故退院群は男性22例、女性1例、年齢16～73（平均52±14）歳で、入院期間は3～179日（中央値77日）、30日以内の事故退院が7例（30%）であった。単因子分析において軽快退院群との間で有意差が認められたものは、男性の割合（軽快退院群71%、事故退院群96%、 $p<0.01$ ）、精神疾患あり（軽快退院群2%、事故退院群9%、 $p<0.05$ ）、胃潰瘍あり（軽快退院群1.8%、事故退院群13%、 $p<0.01$ ）、大量飲酒（軽快退院群14%、事故退院群52%、 $p<0.001$ ）、過去の結核治療歴（軽快退院群20%、事故退院群43%、 $p<0.001$ ）であり、年齢、肺外結核合併の有無、糖尿病や肝硬変の有無などについて有意差はみられなかった。これらについてロジスティック回帰分析を行い、胃潰瘍（ $p<0.01$ ）、大量飲酒（ $p<0.001$ ）、過去の結核治療歴（ $p<0.05$ ）が事故退院に対して強い効果を持つことが示された。

【考察・結論】これらの背景因子（胃潰瘍、大量飲酒、過去の結核治療歴）をもって入院してきた肺結核患者を重点的に指導、教育することによって、事故退院を防ぎ、肺結核入院治療を成功させることができる可能性があると思われた。

Email: [hiromi-tomy@nmc-kobe.org](mailto:hiromi-tomy@nmc-kobe.org)

### 山谷地域路上生活者の喀痰採取を実施して —結核発病の早期発見治療システムの構築にむけて—

○山下真実子・阿部亜企子（特定非営利活動法人訪問看護ステーションコスモス）  
石川信克・平山恵（結核予防会結核研究所）

【目的】山谷地域周辺（台東区・荒川区・墨田区の一部）の路上生活者は結核の発病者が日本一多いと言われている。路上生活者の結核発病者は重症化し発見され、死にいたることも稀ではない。今まで路上生活者の結核発病早期発見には集団検診のレントゲン車が使用されていた。新たに路上生活者より喀痰を採取し結核発病の有無を調べる方法が結核発病早期発見の一手段として有効であるか検討する。

【方法】2002年12月より2003年8月まで、路上生活者が居住する場所、炊き出し場所に行った。目的を説明し対象者のデータベースを聴取し、喀痰採取を実施した。塗抹検査・培養検査（8週まで）を実施した。検査結果より結核菌陽性（PCR 同定検査後）が出た時点で対象者を探した。結核菌陽性であり治療が必要なことを説明し治療に結びつけた。

【結果】喀痰採取は132検体であり、採取の対象者は全員男性であり平均年齢は57.4歳であった。結核の既往のある人は18人であった。検査より塗抹検査での陽性者はいなかった。培養検査で3名の結核菌陽性者が判明した。1名は移動中にて住所不明。1名は治療を勧めたが拒否し、その後行方不明となった。治療に結びついた1名は痰と咳が多く症状も出現していた。治療の必要性を説得しレントゲン検査を実施した。入院を拒否した為、生活保護を受け在宅での訪問看護のDOTを実施している。

【考察】今回の喀痰採取の調査からも路上生活者の結核感染が多いことが実証された。132件の喀痰採取より3名の結核発病者を発見したが、そのうち治療に結びついたのは1名であった。発病者を治療に結びつけるには路上生活者との信頼関係が必要となる。地域のNPO、ボランティア団体、行政とも連携を深め今後の取り組みを実施してゆく必要がある。

山谷周辺地域隅田川沿いにはまだ多くの路上生活者がいる。結核発病の早期発見、治療システム構築に向け今後も地域を拡大し喀痰採取を実施してゆく必要がある。

E-mail: [s.cosmos@cronos.ocn.ne.jp](mailto:s.cosmos@cronos.ocn.ne.jp)

演題取り下げ

ベイズ推定を用いた小標本地域での結核統計の推定

○ 内村和広（結核予防会結核研究所）

〔目的〕現在の日本における結核疫学状況の特徴のひとつに結核発生患者の偏在化があげられる。これは発生患者のより高齢層へのシフトと共に、社会・経済的背景を持った感染のハイリスク・グループの顕在化といった面を持ち、またこれにより地域的にみた結核疫学状況も偏りが発生する。このような状況において疫学分析を行う際、対象単位においては結核罹患患者数、塗抹陽性患者数、結核死亡数など対象となる数が小さく、年次変化などをみると安定した推定が得られないという問題がある。今回は統計的手法のひとつであるベイズ推定を用いて、小標本地域への結核統計分析へのアプローチを試みた。

〔方法〕ベイズ推定を用いた小地域統計への応用については美添による死亡率への応用がある（「小地域における死亡率—ベイズ統計学からのアプローチ」1990、厚生行政科学研究報告書）。今回はこれをもとに結核罹患数（全結核、塗抹陽性肺結核）に関して新たな事前分布の導入による応用を行った。データは結核発生動向調査より保健所および上位自治体単位（都道府県、政令市）の罹患数を用いた。方法は対象小標本地域（保健所単位）の性・10歳年齢階級別結核罹患数に二項分布およびポアソン分布を仮定し、事前分布にはその自然共役事前分布（ベータおよびガンマ分布）を導入した。事前分布の母数推定は上位自治体のデータより行った。また、全国データによる年齢階級別発生数割合を情報として利用した。

〔結果〕上位自治体のデータを事前分布として用いることにより、その情報の寄与する割合が大きくなるほど（上位自治体との差が大きい）より安定的な推定値が得られ、極端なバラツキは減少した。

〔結論〕標本数が小さい対象地域での疫学状況の推定において、上位の地域情報を事前分布として用いることは有効と考えられる。

e-mail: uchimura@jata.or.jp

### ロンドンと大阪市における結核対策活動 の比較考察

○大角 晃弘・石川 信克（結核予防会結核研究所）  
下内 昭（大阪市健康福祉局兼大阪市保健所）

【目的】ロンドンと大阪市における結核の疫学と結核対策活動の状況を比較検討して、大阪市における結核対策改善の教訓を引き出す。【方法】両市の結核対策活動に関する過去約12年間における諸資料の検討と、両市結核対策関係者からの聞き取り調査とを実施した。得られた情報に基づいて、両市における結核疫学状況と結核対策活動に関わる組織の概略を記述し、検討した。【結果】両市とも各国内の他地域と比べて年間新結核登録率が高く、市内に於ける地域較差も認められた。ロンドンは大阪市に比較して移民や HIV 感染者が年間新結核登録に占める割合が高く、大阪市はロンドンと比較してホームレスの占める割合が高い。ロンドンにおける結核対策は、保健医療システムが行政区単位 (borough) に地方分権化した中で、複数の行政区を包含するセクター内の結核ネットワークやロンドン全体の結核ネットワークを介して、様々な保健関係者が連携を取っている。結核の診断と治療及び患者登録と患者管理は、呼吸器科専門医と結核専門保健師 (TB Nurse Specialist、患者40人に1名配置。)が配置されている各行政区内1-2カ所の呼吸器科外来で集中して実施され、治療は原則外来治療であり、薬剤感受性検査結果もオンラインで入手出来るようになっている。大阪市における結核対策は、医療機関が結核診断と治療 (菌陽性患者に対する入院治療中心) とを行い、大阪市保健所が全市24行政区の各保健福祉センターと共に医療機関における結核診断と治療内容とを確認し、患者登録と患者管理とを実施している。大阪市保健所は患者管理において中心的役割を果たしており、各保健所における結核患者治療結果分析 (コホート検討会) と、主な市中結核治療病院での DOTS カンファレンスとを推進している。大阪市に於いては、ロンドンに於ける結核専門保健師は配置されていない。保健所が登録患者の薬剤感受性検査結果を入手するためには、医師連絡票の返事を待つか、保健師が医療機関に向いて情報収集をしなければならない。【考察】ロンドンにおける結核対策活動との比較の結果、大阪市における結核対策活動に関して、(1)病院での入院による結核患者治療を重点とするものから外来を中心とした結核治療を推進すること、(2)コホート検討会や DOTS カンファレンス等に更に広範な分野の人材を取り込むこと、(3)保健福祉センターにおける結核患者管理機能強化のために、結核専門保健師を少なくとも各保健福祉センターに1名配置すること、(4)保健所及び保健福祉センター職員が登録患者の薬剤感受性検査結果を容易に入手出来るように、保健所及び保健福祉センターと市内の主な臨床検査室間の連絡を密に取れるようにすること、等の提言が考えられた。 E-mail: ohkadoa@jata.or.jp

### 結核対策検討委員会による診査困難症例の検討

○内田 史(和歌山県海南保健所)・岡澤利彦・長谷孝夫(和歌山県健康対策課)・黒田恵美・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。14年度は診査会での継続承認症例について、保健所での事前確認事項及び診査会での留意事項を検討した。

【目的】15年度は、初回継続を問わず、県内の診査会に諮問された症例のうち各診査会で特に議論・検討が必要とされた症例について委員会で検討し、治療継続、終了の診査基準を検討したので報告する。

【方法】前年と同じ方法(結核 Vol78:p259,2003)で、和歌山県と和歌山市が共催で委員会を開催し、15年4~12月に県下5診査会で諮問された症例のうち、さらに議論・検討が必要とされた症例について調査票を作成し、県内三地域で委員会を開催し検討することとした。

【結果】北・中部地域で開催した2回の委員会で、総計20例について検討した。全症例のうち継続申請は11例(55.0%)、結核既往歴のある症例は11例(55.0%)、危険要因となる合併症のある症例は6例(35.0%)、INHまたはRFPを含む薬剤耐性のある症例は4例(20.0%)であった(重複あり)。検討した症例の論点は、結核の診断根拠に関する事、再治療例の治療内容の適否、在宅治療中の多剤耐性・慢性排菌症例の対応、副作用による治療困難例の対応、ステロイド全身投与や合併症症例の対応、経口摂取が困難な高齢者の対応等であった。診査会として医療機関への指導が必要とされた事項は①INHやRFPが使用できない場合の治療期間②多剤耐性患者の治療と手術適応③再治療例の治療内容④副作用出現時の減感作療法等であった。

【考察と結論】再治療例、合併症例、副作用出現例等については各診査会で診査に苦慮することがしばしばみられるため、各症例の診査のポイントや治療ガイドラインを県で統一し、医療機関に情報提供することが必要である。なお、南部地域の検討は2004年1月に予定されており、併せて報告するつもりである。

E-mail: uchita\_f0005@pref.wakayama.lg.jp

## 山形県の高齢者結核の実態（早期発見の視点から）

阿彦 忠之（山形県村山保健所）

〔目的〕わが国の結核は、高齢者や社会・経済弱者等への偏在化が進んでいる。特に山形県では、高齢患者の割合が急増しており、新登録中 70 歳以上の割合が 1992 年の 37.7% (全国 30.0%) から 2002 年には 55.1% (同 41.5%) となった。高齢者結核の発見の遅れは、「感染の鎖」を若い世代へ引き継ぎ、結核の制圧を大幅に遅らせる要因となるので、その早期発見対策の推進は当面の重要課題といえる。そこで、高齢者結核の早期発見を促進するための提案づくりを目指して、山形県における高齢者結核の背景や発見の遅れの構造分析等に関する調査を実施した。

〔方法〕調査は、山形県 (人口 124 万) における 2002 年新登録の菌陽性肺結核患者 (結核確定例、非結核性抗酸菌陽性例は除く) 102 人全員を対象とした。各保健所の協力を得て、結核登録票等から患者発見方法や診断までの背景、及び早期発見に寄与する要因等に関する情報を抽出し高齢者の特徴を分析した。また、演者は 1988-1989 年及び 1998 年の新登録患者についても同様の調査を実施しているの、これらと今回の調査結果の比較分析を行った。

〔結果〕対象者 (男 65 人、女 37 人) の平均年齢は 69 歳で、70 歳以上が 56 人 (57%)、80 歳以上 (再掲) が 36 人 (35%) を占めていた。患者の背景としては、結核発病の高危険因子 (悪性腫瘍、糖尿病、胃切除歴、副腎皮質ホルモン服用等) を有する者が 45% を占め、この割合は高齢者でも同様であった。対象者全体の発見方法では、有症状医療機関受診が 68% を占めた。特に 70 歳以上ではこの割合が 81% と高く、診断の遅れ (初診～診断) 1 ヶ月以上の者が多かった。有症状受診以外で発見された 70 歳以上患者 (11 人) の発見方法の内訳をみると、市町村の定期健診が 4 人、個別健診 (主治医のもとで定期的に胸部 X 線検査) による発見が 1 人のほか、他傷病で入院時の胸部 X 線検査により (偶然) 発見された者が 6 人と目立った。このほか、1988-89 年及び 1998 年の調査結果との比較でも興味ある知見を得た。

E-mail: tada.ahiko@nifty.ne.jp

## 高齢入院結核患者の発見の過程に関する研究

○大森正子・和田雅子・御手洗聡・星野齊之・野内英樹・吉山崇 (結核予防会結核研究所)、尾形英雄・橋本健一・奥村昌夫・阿萬久美子・早乙女幹朗 (結核予防会複十字病院)

〔目的〕高齢者の場合、医療機関で結核と診断されたときにはすでに重症で、治療を開始しても治療の効果が現れる前に死亡に至る例が少なくない。高齢者が結核で重症化する前に発見されるためには、発見の過程を明らかにする必要がある。〔方法〕2002 年 10 月 15 日から 1 年間、複十字病院結核病棟に入院した (ほとんどが紹介入院) 65 歳以上の患者を対象とし調査票を用いて調査した。原則的に主治医が本人あるいは家族・付き添い者から同意を得て問診し、後日分析担当者がカルテ情報との照合を行い、問診にて得られなかった情報について転記した。75 例についての分析結果を示す (発表時は症例数が増える予定)。〔結果・考察〕最終的に非結核性抗酸菌症と診断された 7 例を除く結核確定は 68 例。性・年齢は、男 49 例 76.2±7.6 歳、女 23 例 81.3±8.6 歳 (年齢・ $p=0.026$ )。結核診断時 (前医での疑い含む) には、他疾患入院中 7 例 (10.3%)、肺炎あるいは診断不明で入院中 15 例 (22.1%)、他疾患通院中 24 例 (35.3%)、定期訪問診療中 1 例 (1.5%)、高齢者施設入居中 4 例 (5.9%)、入院も通院もなし 17 例 (25.0%)。症状は 63 例 (92.6%) にみられたが、初診診療科は (判っている 45 例で)、内科 30 例 (66.7%)、呼吸器科 7 例 (15.6%)、外科・整形外科・精神科・他 8 例。なお健診発見は 7 例 (10.3%) あった。症状は呼吸器症状と同程度に熱や全身症状が多く、急激な食思不振や全身状態の悪化が少なくなかった。咳・痰以外の症状だけという者が 31 例 (49.2%) あり、この割合は 75 歳未満で 32.0%、75 歳以上で 60.5% と後期高齢者で大きかった ( $p=0.027$ )。結核の診断確定前に 17 例 (25.0%) が肺炎、3 例 (4.4%) が陳旧性肺結核と診断された。遅れを中央値でみると Patient's delay は 9 日 (2 か月以上 23.3%)、Doctor's delay は 18 日 (1 か月以上 41.7%)、Total delay は 78 日 (3 か月以上 43.3%) で発見の遅れの中で診断の遅れが大きかった。〔結論〕高齢者では急に容態が悪化し呼吸器症状もないため結核菌の検査が遅れる例が多いので、担当医は胸部 X 線撮影を適宜実施し、肺炎を含み肺の異常陰影を認めた場合には必ず結核菌の検査を同時に実施することが求められる。

ohmori@jata.or.jp



結核診査協議会の機能を考える  
～治療成績評価からみた課題～

- 永井尚子・黒田恵美・二見孝・諏訪和宏  
(和歌山市保健所)  
西山秀樹・南方良章・葭川明義・光定和男  
(和歌山市結核診査協議会)

【はじめに】和歌山市では、平成12年度より県と合同で結核診査協議会の機能強化に取り組んできた。同時に市独自で、標準治療の徹底普及を目指し、平成14年度からは、治療内容・治療期間を明確にして、主治医に承認内容を示してきた。今回、平成14年の新規登録患者全員を対象とした治療成績評価を診査会委員と合同で実施したところ、標準(適正)治療を徹底する上での問題点が明らかとなったので報告する。【方法】平成14年1～6月の新規登録患者51名のうち、転出4名、転症3名を除く44名を対象とし、治療成績評価を実施した。治療成績評価においては、4剤6か月・3剤9か月を基本とし、薬剤耐性や副作用等で標準治療が困難であった症例では、診査会で適切と判断し承認した治療内容、治療期間にそって判定した。メンバーは保健所の結核担当医師・保健師と結核診査協議会委員。治療成績評価と同時に、菌情報の実施、把握、服薬確認等を評価した。【結果】喀痰塗抹陽性(初回・再)17名のうち、治癒及び完了が8名、中断1名、死亡6名、治療終了後再発1名、HE耐性で治療継続中1名であった。その他菌陽性9名では、治癒及び完了が5名、中断3名、死亡1名であった。菌陰性その他8名では、完了3名、中断3名、死亡1名、その他1名であった。肺外の10名では、治癒及び完了が5名、中断3名、死亡1名、その他1名であった。中断10名の状況は、塗抹陽性の1名は副作用でINH中止後の治療が不十分となった事例であった。その他菌陽性、菌陰性及び肺外では中断が9名33.3%と多く、うち8例はZを含まない3剤治療での治療期間の不徹底であり、とくに副作用発現後の治療の不徹底が4名であった。他の1名はZ含む4剤治療中副作用のため5か月で中断した事例である。副作用発現の影響がみられたが、患者側の要因よりも、医療者側の治療期間等の不徹底であった。これらの事例への対応が今後の課題のひとつとして浮き彫りになった。【今後に向けて】全患者の治療評価を診査会委員と合同で実施し、標準治療不徹底の現状が明確になった。今後の診査会の機能として、申請事例の診査にとどまらず、全例治療完遂に向けての取り組みを検討したい。

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の効用について

- 町田和子、川辺芳子、斉藤若菜、原弘道、宮本牧、平間未知大、堀昭作、鈴木純子、益田公彦、馬場基男、田村厚久、永井英明、長山直弘、赤川志のぶ、倉島篤行、小松彦太郎、四元秀毅(国立東京病院呼吸器科)

【目的】当院では、情報交換と治療支援を目的として、保健所との結核連携会議を2002年9月から毎月開催し、更にFAX活用により情報補足を図ってきた。その概要及び治療コホートについて報告する。【方法】東京都15保健所および埼玉県4保健所を対象として、管轄保健所の前々月に入院した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、病型、菌所見、治療内容などの医学情報を報告し、病棟看護師は、要支援患者の個人票を作り情報を提供、外来看護師は、治療中の患者の通院状況を報告する。保健所側からは、入院患者の補足情報と、退院後状況の情報を提供してもらうこととした。さらに保健所からの種々の質問を専用FAX用紙で受けることにした。【結果】2002年9月から2003年11月までの15ヶ月で、対象患者数は437例(男318、女119)、要支援患者は150例(男119、女31)となった。初回治療346例(要支援117)、再治療63例(要支援23)で、全体及び要支援者共に、男では50歳代が、女では80歳以上が最も多かった。要支援理由は、独居27、住所不定25、糖尿病24、理解力不足(含痴呆)19、生保18、高齢17、飲酒13、服薬不安11、外国人8、再発7、耐性6、中断5、の順であった。2003年3月までの入院例261(要支援93)例のコホート成績は、治療完了139(40)、治療中51(18)転院外来19(9)、転院入院25(17)、死亡22(6)、中断2(0)事故退院(他院で治療継続中)2(2)、帰国1(1)であり、要支援例に転院入院例が多かった。FAXで寄せられた対象例は102例で、情報照会97、情報提供7、その他2で、入院例46、通院例56であった。質問内容は、菌塗抹ないし培養所見45、耐性28、胸部XP所見18、通院状況15などであった。【考察及び結論】病院、保健所の情報交換で相互に認識を深められ、治療中断も1%以下に止まった。また患者層の偏在化、高齢化という都市結核の特徴が明らかとなり、治療完了のために更に両者の協力強化が必要である。

sayaka@tokyo.hosp.go.jp

都内4施設の結核入院患者の断面調査と予後の検討  
-治療支援と関連して 第一報

○町田和子、川辺芳子(国立東京病院)、尾形英雄(結核予防会複十字病院)、吉山崇、和田雅子(結核予防会結核研究所)、藤田明(都立府中病院)、豊田恵美子(国立国際医療センター)

〔目的〕大都市の結核、特に東京都の結核罹患率は依然として高く、患者層の高齢化、偏在化などの問題が集積している。そこで治療支援を念頭において、結核入院病棟を持つ都内4施設が共同して入院患者の実態調査と予後の検討を行った。〔方法〕2003年5月1日現在、都内4施設(結核予防会複十字病院(81例)、都立府中病院(39例)、国立国際医療センター(73例)、国立療養所東京病院(138例))の結核病棟の入院患者331例を対象に検討を行った。検討項目は、性、年齢、排菌状況、薬剤耐性、胸部X線病型、治療の種類と内容、合併症、副作用、治療要支援例とその理由(21世紀の日本版DOTS)、入院期間、菌陰性化期間、入院期間、治療コホート、再発の有無であった。〔結果〕男252例、女79例で、年齢は、50代66例、80歳以上56例、60代54例、70代52例の順であったが、男は50代(62例)が、女は80歳以上(21例)が最も多かった。管轄保健所は、特別区54%、都27%。肺結核319例、胸膜炎のみ4例、肺外結核のみ8例で、初回治療263例、再治療50例、継続治療17例であった。病型はⅡ型193例、Ⅲ型117例、Ⅰ型10例の順で、糖尿病合併は75例。培養陽性297例、喀痰塗抹及び培養陽性例は257例(初回治療210例)、薬剤耐性は初回治療23/243、再治療19/41、継続治療10/15にみられ、耐性薬剤数は、初回治療で1剤、再治療で4剤、継続治療で5剤以上が最も多かった。要支援例は60%を占め、要支援率は男、40代、再治療で最も高かった。要支援理由は、合併症(糖尿病等)の管理が重要66例、住所不定45例、理解力に問題あり43例、耐性結核33例、再発・再治療28例が多かった。施設による差は、年齢構成、管轄保健所、再治療及び耐性例の比率、初回治療におけるPZAの使用率、要支援率でみられた。〔考察及び結論〕中高年男性、高齢者、住所不定者への結核の偏在化、耐性結核など都市結核の問題点が明らかになった。コホート報告はこれからであるが、治療成功には更なる連携と集中的な取り組みが重要である。  
sayaka@tokyo.hosp.go.jp

神戸市コホート検討会による年代別治療成績の評価

○白井千香(神戸市保健所)

〔目的〕神戸市では定期的なコホート検討会により治療成績の評価を行っている。治療成功率は年々向上し中断失敗率も減少しているが、成功率85%以上には達成していない。合併症や高齢化により死亡率が高いと考えられるので、治療成績を年代別に分析し成功率を上げるための課題を挙げる。

〔対象と方法〕神戸市H12~14年の新登録喀痰塗抹陽性肺結核のうち標準治療対象者503例(H12.174例、H13.188例、H14.141例:20代以下38例、30代25例、40代55例、50代89例、60代100例、70代118例、80代以上78例)について、年次、年代に分け治療成績を示し、主な合併症(糖尿病・悪性腫瘍等)や治療困難に関連する社会的背景の有無を調べた。

〔結果〕3年間の喀痰塗抹陽性肺結核503例全体の治療成績は、治療成功(治癒+完了)率79.1%、中断+失敗率2.6%、死亡率18.3%(うち66%は結核外死亡)。3年間の推移では成功率76%から82%へ向上、中断+失敗率が5%から1%へ、死亡率は20%から17%へ減少した。年代別成功率は、20代以下97.4%、30代96%、40代83.6%、50代89.9%、60代78%、70代78.8%、80代以上51.3%と高齢者で成功率が伸びず死亡が多かった。40代は中断率が9.1%と他の年代より高かった。合併症は503例中、糖尿病18.3%、悪性腫瘍11.5%であった。

〔考察〕わが国は高齢者の結核患者が多く他病による死亡は免れない。結核外の死亡を除くと全体の治療成功率は90%で、60代89.7%、70代93%、80代75.5%となった。高齢者の治療困難例では治療開始に時間がかかったり、入院しても痴呆や合併症のために治療が遷延したり、退院後の福祉サービスの受け入れに抵抗があったり、生活面での支援に問題が生じていた。

〔結論〕WHOでは治療成功率85%以上、先進国では95%以上と目標設定しているが、年代別の治療成績評価からわが国の疾病構造を考慮して日本版の評価判定基準を検討してもよいのではないかと。

Email [chika\\_shirai@office.city.kobe.jp](mailto:chika_shirai@office.city.kobe.jp)

## 結核新登録患者に対するPZA使用実態調査

- 黒田恵美, 永井尚子(和歌山市保健所), 内田史(和歌山県海南保健所), 長谷孝夫(和歌山県健康対策課), 駿田直俊(国立療養所和歌山病院)

【目的】結核発生動向調査上, 県内の新登録喀痰塗抹陽性肺結核初回治療患者に対してPZAを含む4剤治療が処方されているのは58.7%で, ほぼ全国平均並である。喀痰塗抹陽性肺結核患者以外でもPZA処方により治療効果の向上が期待されることから, 結核治療におけるPZAの普及を推進するための方策を検討する。

【方法】平成14年に登録された全県下の結核患者(318人)について, 各保健所で主治医からの聞き取りや文書連絡の方法で治療内容, 治療期間, PZA使用の有無, その理由等を調査した。回答のあった288人(90.6%)に対し検討したので報告する。

【結果】PZAを処方された者は136人(47.2%)であり, そのうち, 6か月治療(予定者を含む)した者は69人(50.7%), 9か月治療の者は29人(21.3%)であった。また, 治療開始当初からPZAを処方された者は127人(93.4%), 治療開始後1か月前後からPZAを開始した者は9人そのうち4人は「結核診査会で勧められたため」であった。「他の抗結核薬による肝機能障害の有無を確認した1か月後からPZAを開始する」という回答もみられた。PZAを2か月間処方された者は107人(78.7%)であった。2か月未満の者は22人(16.2%)であり, そのうち11人は肝障害の副作用によるものであった。PZAを処方されなかった者は152人(52.8%)であり, そのうち80歳以上は58人であった。80歳未満94人のその理由は, 「排菌していないため」が32人, 「高齢のため」が18人, 「副作用が心配であるため」が12人, 「肺外結核のため」が10人, 「アルコール性以外の肝機能障害があるため」が10人, 「外来治療であるため」が9人であった(重複あり)。喀痰塗抹陽性肺結核初回治療の患者97人中PZAを処方されている者は60人(61.9%)であり, そのうち2か月間服薬できた者は49人(81.7%)であった。

【考察と結論】県内のPZA処方の実態をみると, 高齢者や菌陰性者には消極的であること, 処方された者の16%は2か月間服薬できていないこと, PZAの開始時期, 治療期間等に認識の誤りがある場合もあるということがわかった。今後医療機関に対しPZAを含む結核治療についてさらに具体的な啓発が必要である。

## 初回治療時多剤耐性結核の一家系

- 大谷すみれ・山里将也・篠沢陽子・大内基史・河田兼光・根本悦夫・宮入守(国立療養所南横浜病院)

初回治療時に多剤耐性結核を認め, その後, 妻, 娘も発症した一家系を報告する。

(症例)

(1) 発端者 59歳男性:平成13年10月頃より咳, 痰を認めていたが放置。11月に咯血し, 肺結核症のため当院紹介入院となる。両側に空洞を伴う浸潤影を認め, 塗抹3+, にて加療開始した。1ヶ月半後感受性検査にてINH完全耐性, RFP完全耐性を認め, INH0.6g, EB0.75g, PZA1.2g, SM0.75g, LVFX0.4gに変更し, 4月より更にSM中止, TH0.3g追加し, 計2年間加療し治癒した。

(2) 娘 19歳女性:平成13年12月父の接触者検診にて胸部異常影をみとめ結核予防会受診し, 12月よりHREにて加療開始されていた。平成14年5月になり, 胸部レントゲンの悪化を認め紹介となる。喀痰の培養で多剤耐性結核菌を認め, HETKZで加療し3ヶ月後, 左上大区およびS6区域切除術を施行した。その後1年内服加療し治癒した。

(3) 妻 42歳女性:平成14年11月娘の接触者検診にて胸部異常影を認め紹介となる。娘同様に喀痰より多剤耐性菌を認め, HETKZにて, 平成15年1月より加療し, 2ヶ月後左上大区切除術を施行した。1年間の予定で内服中である。

(考察)

3症例ともに, 感受性検査で同様のパターンを示し, 同じ菌株と考えられた。RFLP現在依頼中である。発端者の周囲には同様な多剤耐性結核患者は認められず, 感染経路は不明である。1997年療研調査によると, 既治療例では, いずれかの薬剤に耐性を認めるものは42.2%, 多剤耐性19.7%と高頻度に認められる。初回治療耐性頻度はINH単独4.4%, RFP単独1.4%いずれかの薬剤耐性10.2%, 多剤耐性0.8%である。そのため, 初回治療例に対しても多剤耐性菌の可能性も念頭にいれ, 治療にあたるべきである。また現在当院ではウエルパック法を用いているが, より迅速な感受性検査が初期治療に必要と考えられた。

e-mail ootanis@syokohama.hosp.go.jp

## 当院で経験した多剤耐性肺結核症例

- 宮城 茂・砂川詩子・新垣紀子・仲本 敦・  
大湾勤子・久場睦夫（国立療養所沖縄病院）

【目的】INH,RFP に耐性を示す多剤耐性肺結核の治療は、日常診療で最も苦慮するものである。現在でもその治療法には確立されたものはなく、個々の症例の病型、菌感受性検査結果、年齢、体力、社会背景などにより、その治療法が決定されている。がその治療成績はまだ満足すべきものではない。今回、われわれの施設で経験した多剤耐性肺結核患者についての臨床的特徴、治療内容、予後について検討し、報告する。

【対象】19801 年から 2003 年の間に当院結核病棟に入院し、治療した多剤耐性結核症例 9 例。男性 6 例。女性 3 例。年齢は 26-69 歳、平均 48.8 歳。

【結果】初回耐性例が 1 例、初回治療中および治療終了直後に耐性化をきたしたのが 2 例、残りの 6 例は再治療例であった。病型は 1 例が bIV1 型で、他は全て空洞病変を有していた。初回例を除く 8 例には、治療中及び以前の治療歴での中断を認めた。合併症は、糖尿病 2 例、HAM1 例、非定型躁病 1 例。治療内容は、内服薬のみが 7 例であり、その内の 3 例は排菌の陰性化がみられ、4 例は排菌が持続した。外科的処置は 2 例に行われ、1 例は左上葉部切+S6 区切。他の 1 例は左胸郭成形術である。外科的処置を受けた 2 例は手術後から現在まで排菌が陰性化している。死亡例は 3 例。転院 1 例。軽快退院したが追跡不可能で予後不明が 1 例。初回治療失敗後に再入院の上、DOT を施行し排菌の陰性化が得られ、治療が終了できたのが 1 例あった。

【考案】多剤耐性結核症例の殆どに過去の不規則服用や中断歴を認めた。新たな内服薬治療により、7 例中の 3 例に排菌の陰性化がみられ、外科的処置を受けた 2 例は排菌の陰性化が得られた。以上より、多剤耐性肺結核症例では、薬剤感受性試験結果に基づいた多剤併用による再療法により、排菌の陰性化が得られる可能性がある。その治療継続には、DOT による治療管理、患者教育による病識の向上に努める事が重要であると思われた。外科的処置を受けた 1 例は、初回の治療から約 40 年経過した症例であり、持続排菌例に対しては、常に外科的処置も考慮すべきであると思われる。

## 当院における若年者結核の薬剤耐性率

- 米丸 亮・塩見哲也・鈴木恒雄・芳賀孝之\*  
川城丈夫（国立療養所東埼玉病院内科 \*研究検査科）

【目的】近年、結核菌薬剤耐性率が増加傾向にあると危惧されており、若年者結核においては薬剤耐性率がさらに高いとの報告がなされた。本研究では当院に入院した患者の結核菌薬剤耐性率を集計し、若年者結核の耐性率を検討することを目的とした。【方法】国立療養所東埼玉病院に1994年1月1日から2002年12月31日の9年間に入院し結核菌培養陽性で薬剤感受性検査を実施した症例を対象とした。若年群(29歳以下)、壮年群(30歳~69歳)、老年群(70歳以上)に分類した。結核化学療法治療歴別、完全耐性・不完全耐性別に集計した。調査薬剤および濃度は、イソニアジド(INH) 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、リファンピシン(RFP) 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、ストレプトマイシン(SM) 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、エタンブトール(EB) 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ とし、多剤耐性結核菌(INH 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ かつRFP 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ に耐性)も集計した。【結果】調査しえた症例は合計1628例、若年群192例(初回治療183例, 95.3%, 再治療9例, 4.7%), 壮年群1035例(初回治療928例, 89.7%, 再治療107例, 10.3%), 老年群401例(初回治療333例, 83.0%, 再治療68例, 17.0%)であった。若年群, 壮年群, 老年群の順で初回治療例の比率は高かった。初回治療例におけるINHおよびEBの完全耐性は、1.6~2.1%および0.7~1.1%であり若年群, 壮年群, 老年群で同程度であった。RFPおよびSMの初回治療完全耐性はそれぞれ若年者群2.7%, 9.3%, 壮年者群0.7%, 5.6%, 老年者群0.9%, 4.2%と若年者群で高い傾向を認めた。多剤耐性結核菌(INHかつRFPに耐性)の症例数は少なかったが、若年群でその比率が高かった。不完全耐性, 再治療例での耐性における3群の順列も初回治療完全耐性のそれと類似した傾向にあった。【考察】本調査は当院のみの結核菌耐性結果を集計したものであり、既報告と比較して、全般的に耐性率は低値であった。若年群では、他2群と比較して、初回治療例のINH, EB耐性率の上昇を認めなかったが、RFP, SM耐性率やMDRは高値であり、一部には統計学的有意差を認めた。若年群は他の年代層と比較して最近に結核感染を受けているので、新たに感染する結核菌の耐性率が増加している可能性がある。特にRFPの耐性率変化には注意が必要と考えられた。

*Mycobacterium avium-intracellulare* complex 血清型別 4、8、16 型の臨床分離株に対する既存の抗結核薬とニューキノロン系抗菌薬の最小発育阻止濃度

○ 土井教生\*、水野 悟\*、井上邦雄\*\*、佐藤明正\*\*\*  
(結核予防会 結核研究所\*、微生物化学研究センター\*\*、日本 BCG 中央研究所\*\*\*)

[目的] *M. avium-intracellulare* complex (MAC) 感染症は多剤耐性結核と同様の難治性の抗酸菌症で、予後不良な MAC 感染症から高頻度に分離される菌株は血清型別で明らかな偏りを示すことが知られている。我が国で検出頻度の高い血清型 4、8、16 型の臨床分離株を用いて、MAC 血清型別の違いによる薬剤感受性の系統的な差異を、既存の抗酸菌治療薬および各種ニューキノロン系抗菌薬を対象に試験管内で検討した。

[方法] (1) MAC 臨床分離株; 血清型 4 型 (*M. avium*): 10 株、8 型 (*M. avium*): 23 株、16 型 (*M. intracellulare*): 17 株、計 50 株。(2) 7H9 液体培地による MIC 値測定: SM、EB、KM、INH、RFP、LVFX、SPFX、CPFX の MIC 測定は市販の結核菌感受性測定キット「プロミック MTB-I」(極東製薬工業) を使用して実施した。(3) 7H10 寒天平板希釈法による MIC 値測定: MFLX、GFLX、SPFX、STFX、LVFX、CPFX および CAM、RFP。

[結果] ① 7H9 broth での MIC<sub>90S</sub>: EB と RFP では 16 型の *M. intracellulare* が 4 および 8 型の *M. avium* よりも明らかに感受性が高く、逆にキノロン系抗菌薬に対しては 4 および 8 型の *M. avium* のほうが 16 型の *M. intracellulare* よりも感受性が高かった。SM、KM および INH: 16 型の MIC<sub>90S</sub> は 4 型と同等、8 型対比で  $\leq 1/2$ 。② 7H10 agar での MIC<sub>90S</sub>: 各種キノロン系抗菌薬では、4 型: SPFX < STFX < MFLX  $\leq$  GFLX < LVFX  $\leq$  CPFX、8 型: MFLX  $\approx$  SPFX  $\leq$  GFLX  $\leq$  STFX < LVFX  $\leq$  CPFX、16 型: MFLX  $\leq$  STFX < SPFX  $\approx$  GFLX < LVFX  $\leq$  CPFX。CAM と RFP では 16 型の *M. intracellulare* のほうが 4、8 型の *M. avium* よりも感受性が高く、CAM: 4 型、8 型、16 型の MIC<sub>90</sub> (MIC<sub>50</sub>) は、25 (12.5)、50 (12.5)、6.25 (3.13)  $\mu$ g/ml、RFP: 4 型、8 型、16 型の MIC<sub>90</sub> (MIC<sub>50</sub>) は、>100 (50)、100 (50)、25 (6.25)  $\mu$ g/ml。

[考察] 1) CAM、RFP と EB では血清型の違いにより薬剤感受性に明確な違いが認められた。2) EB に対する 16 型の *M. intracellulare* (MIC<sub>90</sub>: 8  $\mu$ g/ml) の MIC 分布を除き、いずれの薬剤でも同一菌種内における MIC 分布の幅が広く、MAC 感染症に対する今日の化学療法の難しさをそのまま反映する成績となった。

E-mail: ndoi@jata.or.jp, a-sato@bcg.gr.jp

非定型抗酸菌症の MIC と治療効果について

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

[目的] われわれは、治療開始時の画像上の空洞や気管支拡張が、非結核性抗酸菌症 (NTM) の菌陰性化や画像上の改善に影響を及ぼす因子として報告してきた。一方、MIC については、今まで NTM に適した方法がなく、必ずしもその臨床効果を反映しないと考えられてきた。2002 年、NCCLS より Susceptibility Testing of *Mycobacterium avium* complex が報告され、その条件を満たした Broth MIC NTM (極東) が発売された。そこで、その MIC と排菌状況を比較することを目的とした。

[対象と方法] 対象は 1983 年 1 月から 2003 年 2 月までの間に治療を開始し、6 ヶ月以上治療しえた 25 例 (*M. avium* 13 *M. intracellulare* 10、*M. avium* + *M. intracellulare* 2、M:F=7:18 平均年齢 72.4 $\pm$ 8.4y、観察期間 34.2 $\pm$ 48.3 ヶ月) であった。肺合併症は、肺結核 5 例、COPD 1 例、間質性肺炎 1 例、肺アスペルギルス症 1 例である。全身合併症として糖尿病 2 例、関節リウマチが 2 例であった。全例 CAM を含んだ治療が行われ、その内容は、CAM/RFP/EB 14 例、CAM/RFP/EB/SM 4 例、CAM/RFP 4 例、その他 3 例であった。CAM は、平均 561.9mg/日経口投与された。MIC は、治療開始後に測定された症例 14 例、治療開始前に測定できた症例が 11 例であった。

[結果] 排菌は、10 例 (40%) にて陰性化した。MIC を治療開始後に測定したのは、排菌陰性群は 2 例 (20%) に対し、排菌持続群は 12 例 (80%) であった。MIC の結果を比較したところ、CAM は、陰性群: 持続群 0.26 $\pm$ 0.29 : 4.39 $\pm$ 11.21 p<0.0001、EB は 7.13 $\pm$ 9.90 : 13.80 $\pm$ 32.66 p=0.0006 と陰性群が有意に低値であり、排菌状況と関連していることが示唆された。一方、RFP は、陰性群: 持続群 0.61 $\pm$ 0.79 : 0.15 $\pm$ 0.14 p<0.0001 と陰性群が高値であった。

[考察] 今回の検討では、CAM と EB の MIC は、排菌陰性群に有意に低く排菌状況と関連していることが示唆された。しかしながら排菌陰性群の MIC 測定時期は、既治療例が多く、結果をみているだけかも知れず、今後症例を増やし、さらなる検討が必要であると考えられた。

## 当院の結核治療における肝機能障害の検討

○ 田尾義昭・井上孝治・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】日本結核病学会治療委員会の見解では、INH,RFPの併用投与にて約10%の肝機能障害するが、大部分は一過性で、継続投与にても正常値に復することが多く、GOT,GPT $\leq$ 100の場合は、治療を継続してよいとされている。今回我々は、当院における結核治療中の肝機能障害を検討した。

【対象・方法】2002年3月～2003年9月までに当院結核病棟に入院し、結核の診断にて抗結核薬(HRE/SまたはZHRE/S)を処方され2か月以上観察された114例を対象とし肝機能障害の検討を行った。肝機能の値は治療開始2週、4週、8週後に最も近い値で検討した。

【結果】当院における3剤治療の実施率は47/122(39%)、4剤治療の実施率は67/122(55%)であった。HRE/S投与群では、2週、4週、8週後の肝機能障害発生頻度は6/47(22%)、8/47(17%)、8/47(17%)で薬剤減量または中止例は1例であった。ZHRE/S投与群では、15/67(22%)、11/67(16%)、11/67(16%)で薬剤減量または中止例は2例であった。性別比較すると、3剤投与群男性7/25(28%)、女性4/22(18%)、4剤投与群男性18/44(41%)、女性3/23(13%)であった。総蛋白の正常例と低下例で比較すると、3剤投与群正常例5/30(17%)、低下例4/17(23%)、4剤投与群正常例16/45(36%)、低下例7/22(32%)であった。

【考察・結論】PZAを含む4例の初期強化療法が推奨されているが臨床状態により当院では55%に施行されていた。肝機能障害発生頻度は約20%にみられ、HRE/S群またはZHRE/S群に差はみられなかった。さらに、肝機能障害は男性、3剤投与群では低蛋白症例に多い傾向がみられた。

E-mailaddress: taoy@fukuoka2.hosp.go.jp

## 80才以上高齢者結核患者における肝障害の検討

○奥野元保・齊藤博(県立愛知病院呼吸器内科)

【目的】抗結核剤による多剤併用化学療法で最も問題となる毒性は肝障害であるが、高齢者は肝障害をおこしやすく、かつ重篤化しやすいといわれている。今回、当院における80才以上の高齢者結核入院患者治療中の肝障害について検討する。

【方法】1999年1月より2003年8月まで、当院で入院治療をおこない2ヶ月以上肝機能の経過が追跡できた80才以上の結核患者について、肝障害の重症度、症状の有無、薬剤中断の有無、再投与・転帰についてretrospectiveに検討した。

【結果】同時期に当院で入院治療をおこなった80才以上の結核患者は全員で96人であった。うち16人(17%)は2ヶ月以内に肝障害を発症する前に死亡され、8人(8%)は発熱、発疹等肝障害以外の毒性が原因で抗結核剤を中止された。72人(75%)が治療開始2ヶ月以上の肝機能の経過が追跡可能だった。使用薬剤はHREが63人、HRSが4人、HREZが4人、HRE+LVFXが1人であった。

72人中13人(18%)において肝障害を併発し、抗結核剤が全剤中止された。慢性肝障害を認めないHCV陰性者に限ると63人のうち10人(16%)に肝障害を認めた。HCV陽性者では9人中3人に肝障害を認めた。GOT 96 IU/mlで強い食欲不振をきたした1例を除き、12例でGOTかGPTが100IU/ml以上に上昇し、このうち2例がGOTかGPTが200～300IU/mlとなり、4例がGOTかGPTが301IU/ml以上であった。9例が有症状で、2例に黄疸を認めた。肝毒性が直接死因となった例はなかったが、薬剤中止した13例中5例は再投与不可能で全身状態が悪化して死亡した。残りの8例中6例にHREの再投与を試みたところ、3例においてHREの投与が継続できた。

【考察】80才以上の結核患者における肝障害の頻度は、以前当院で検討した79才以下の患者の肝障害の頻度より多い傾向にあった。

当院におけるイソニアジド誘発肝障害におけるN-アセチルトランスフェラーゼ2遺伝子多型の関与

○浅野俊明・堀場通明・進藤 丈・安藤守秀・安部崇・白木 晶・牧野 靖・中島治典 (大垣市民病院呼吸器科)

【目的】 N-アセチルトランスフェラーゼ2 (NAT2) はイソニアジド (INH) の主要な代謝酵素であるが、NAT2 の遺伝子多型による代謝速度の違いが INH による薬剤性肝障害の発生に関与することが報告されている。この遺伝子を解析することにより肝障害の出現が予測できれば、臨床上有用と思われる。そこで、INH 投与患者に対し NAT2 の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) 解析を行い、肝障害との関連について retrospective に検討した。

【方法】 本研究は当院倫理委員会の承認の下、書面にて同意が得られた患者に対して行った。NAT2 の遺伝子型は PCR-RFLP 法により判定した。すなわち、EDTA 加末梢血 5 mL より DNA を抽出、当該遺伝子を増幅し、制限酵素で処理した後、アガロースゲル電気泳動を行い DNA fragment パターンにより遺伝子型を決定した。野生型 NAT2\*4 のホモ接合体を rapid acetylator (RA)、変異型 NAT2\*5、NAT2\*6、NAT2\*7 と野生型のヘテロ接合体を intermediate acetylator (IA)、変異型のホモ接合体を slow acetylator (SA) とした。

【結果】 肝障害群 19 例、肝機能異常を示さなかった control 群 28 例の計 47 例に対し SNP 解析を行い、19 例が RA、22 例が IA、6 例が SA であった。RA 群では肝障害例は 26.3% であったのに対し、IA では 40.9%、SA では 83.3% で有意に高頻度であった。また、AST あるいは ALT が 100 IU/L 以上となった著明な肝機能異常は、RA 群では 10.5% であったのに対し、IA では 31.8%、SA では 50.0% であった。

【考察】 SA では肝障害の発生率が高く、特に SA 患者に INH を投与する場合は薬剤の減量等の注意が必要であると考えられた。INH 投与前に NAT2 の SNP 解析を行うことは副作用の発現回避を中心とした医薬品の適正使用の点からも有用であると考えられる。

70歳以上の高齢者におけるPZA併用化学療法の薬剤中止を要する副作用発現率の検討

○佐藤敦夫・倉澤卓也・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】 結核病学会治療委員会より結核医療基準の見直しが発表され、病型、排菌のいかんにかかわらず、投与可能である限りPZAを含んだ4剤による化学療法をおこなう事が推奨されている。一方、Daphneらは60歳以上であること、アジアで生まれであることが薬剤投与中止を必要とするPZAに関連する副作用発現の危険因子であることを報告した。我が国の結核罹患患者は70歳以上の患者が約40%を占めており、70歳以上の高齢者においてPZA併用化学療法により薬剤中止を必要とする副作用発現率が上昇するかどうかについて検討した。

【方法】 2002年3月より2003年4月の1年間に排菌陽性肺結核にて入院治療を受けた99例について薬剤中止を必要とした副作用発現についてカルテを元に後ろ向きに検討した。

【結果】 男性75例、女性24例。平均年齢58.5歳であり、年齢分布は20歳代9名、30歳代10名、40歳代9名、50歳代24名、60歳代14名、70歳代17名、80歳代15名、90歳代1名と70歳以上の症例が34%を占めていた。70歳未満の症例では12例がPZAなしで治療開始されており、54例がPZA併用にて治療開始されていた。一方70歳以上の症例では21例がPZAなしで治療開始され、12例がPZA併用にて治療開始されていた。それぞれの副作用による薬剤中止率は70歳未満PZAなしの群で17%、70歳未満PZA併用の群で26%、70歳以上PZAなしの群で19%、70歳以上PZA併用の群で42%であった。また、70歳未満のPZA併用群14例では薬剤中止に至った原因は肝機能障害8例、重度の薬疹3例、重度の消化器症状1例、その他2例であったが、70歳以上では重度の消化器症状4例、肝障害1例であった。

【考察】 少ない症例数であり、有意差は見られなかったものの70歳以上の症例ではPZAを併用する4剤投与により42%という高い副作用による治療中断率が認められた。また、70歳以上の高齢者では和田らの報告と異なり重度の胃腸症状による薬剤中止例が多く認められた。70歳以上の高齢者に対してはPZA併用により治療中断率が上昇する可能性が示唆された。

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

## 結核治療中に発症した Drug-induced hypersensitivity syndrome の 1 例

○安部 崇・堀場通明・進藤 丈・安藤守秀・白木晶・牧野 靖・浅野俊明・中島治典 (大垣市民病院呼吸器科)、清島真理子・山中新也 (大垣市民病院皮膚科)

【背景】結核治療において、PZA の副作用である高尿酸血症・痛風に対してアロプリノールが投与されることがある。今回我々は、結核治療中にアロプリノールによる Drug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS)をきたした 1 例を経験したので報告する。

【症例】症例は 39 歳女性でフィリピン人。空洞を伴う Gaffky 5 号の肺結核症に対して、INH,RFP,SM,PZA+アロプリノールが他院で投与開始された。内服開始 2 週間後より皮疹が出現し、3 週間後には皮疹の増悪と肝機能障害が出現し、内服が中止された。しかし、中止後にも症状が増悪し、全身リンパ節腫脹が出現したため、当院へ転院となった。全身検索によりアロプリノールによる DIHS と診断した。PSL 50mg/day より開始したところ症状は徐々に軽快し、経過良好である。この症例では、血清中の抗 HHV-6 抗体価がベア血清での上昇を認め、DIHS に特徴的な HHV-6 の再活性化が認められた。

【考察】DIHS は重症薬疹の一種であり、原因薬剤は限られている。アロプリノールは中でも主要なもののひとつであり、結核治療においても使われる頻度が増加しているため、慎重に投与する必要があると思われる。特に結核治療中においては、抗結核薬による薬剤性の肝機能障害が生じやすいため、临床上、その原因薬剤の鑑別が重要であると思われる。

【結論】結核治療において副作用の出現時には、この症例のように DIHS を念頭におく必要があると思われる。

## 糖誘導体から出発した抗結核薬の探索

○瀧井猛将 (名古屋市立大学大学院薬学研究所生体防御機能学)、阿部千代治 ((財)結核予防会)

【目的】多剤耐性結核菌の出現により、既存の抗結核薬と作用機序の異なる医薬品が求められている。当教室が所有する糖誘導体約 400 種類のうち、210 種類について結核菌の増殖阻害活性を調べ、活性を示す 2 種類の誘導体 (No.313,359) を見出した。これらの糖誘導体をリード化合物とし、化学修飾し、より活性が高く、毒性の少ない抗結核薬を開発することを目的として研究を始めた。今回は、誘導体 No.359 について報告する。

【材料、および方法】糖誘導体：単糖から三糖までの中性糖、アミノ糖、含硫糖、デオキシ糖、ハロゲン糖など。菌株：*M. tuberculosis* H37Rv, *M. avium* 724S 方法：Middlebrook 7H9 Broth/0.05% Tween80/ 10%ADC 培地を用いて薬剤の 2 倍希釈系列を作成し、96 穴プレートに 100 $\mu$ l ずつ添加した。次に 100 $\mu$ l あたり  $1 \times 10^5$  個含む懸濁液を調製し、各 well に 100 $\mu$ l 加えて 37 $^{\circ}$ C で 2 週間培養した。薬剤の抗菌活性の評価は視認により確認した。

【結果】No.359 は多剤耐性結核を含む 46 の臨床分離株に有効であった。また、メシチリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 5 種類とその野生株 3 種についても、数  $\mu$ g/ml で有効であった。構成二糖のアリル  $\beta$ -メルビオシドのパーアセテイトは活性が無く、構成単糖のアリル  $\beta$ -D-グルコシドのパーアセテイトは活性が低かった。

【考察】今回調製した化合物 No.359 の誘導体には抗菌活性の上昇は認められず、その構成単糖のアリル  $\beta$  グルコシドの活性も低かった。No.359 の元素分析値が一致せず、合成過程での金属塩を構造特異的に取り込んであることが予想された。NMR の異核種測定でジメチル水銀を標品とする測定で水銀が測定されなかったが、裁判科学における予試験のラインシュ反応が陽性であり、銅片が銀白色になったため、水銀化合物の存在が確認された。よって、No.359 の活性は微量に混入している水銀塩によるものと考えられた。No.359 は、アグリコンをいろいろ変えると活性が消失することから、水銀塩を取り込む性質は、この化合物独特のものと思われる。本研究は名古屋市立大学大学院薬学研究所小野寄菊夫、千葉拓両博士、西村健二、山本桂史、石黒寿司、近藤真紀各氏との共同研究である。

## 【参考文献】

1. Takii T, Yamamoto Y, Chiba T, Abe C, Belisle JT, Brennan PJ, Onozaki K: Simple fibroblast-based assay for screening of new antimicrobial drugs against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 46(8):2533-9.
2. Chung T, Ishihara H, Tejima S: Synthesis of Methyl O- $\beta$ -D-glucopyranoside. *Chem Pharm Bull* 1979 27:1859-95.



Caprazamycin 誘導体の抗結核薬としての可能性  
第1報 Caprazene 誘導体の合成とその抗結核菌活性

三宅俊昭・高橋良昭・五月女洋美  
(微生物化学研究センター・日吉創薬化学研究所)  
五十嵐雅之・増田 徹 (微生物化学研究センター)  
○ 土井教生 (結核予防会 結核研究所)

〔目的〕 放線菌の培養液から得られた caprazamycin B (CPZ-B) は低毒性で、結核菌に対し抗菌力を示し、既存薬とは異なる作用機序を有するものと考えられる。しかしながら、CPZ-B は構造が類似した caprazamycin 類 (CPZs) の 1 成分であり、HPLC を用いて単離する必要がある。そこで、HPLC を用いずに CPZs の混合物から母核構造である caprazene (CPZEN) を定量的に得る手法を見出し、合成した各種誘導体化合物の抗結核薬としての可能性について検討した。

〔方法〕 CPZs を酸性条件下で処理して得られた CPZEN の 5''-amino 基を t-butoxycarbonyl (Boc) 基で保護した後、種々の alkylamine と反応させ、脱保護して CPZEN-1''-amide を得た。また、5''-N-Boc 体を種々の alcohol と反応させた後、脱保護して CPZEN-1''-ester を得た。合成した各種誘導体化合物の *M. tuberculosis* (n=21)、*M. kansasii* (n=20)、*M. avium* (n=33)、*M. intracellulare* (n=17)、*M. fortuitum* (n=10) に対する抗結核菌活性は 7H10 寒天培地を用い、また *S. aureus* 209P、*E. coli* K-12 等の一般細菌に対する抗菌力は Heart Infusion 寒天培地を用いて平板希釈法により測定した。

〔結果〕 CPZs の混合物を 80%酢酸で処理することにより、7員環部分に 2 重結合を有する母核構造 CPZEN が定量的に得られることを見出した。CPZEN は抗菌力を示さないが、その 1''-carboxyl 基に種々の alkyl 鎖を amide あるいは ester として導入したところ結核菌に対して強い抗菌力を有する化合物群が得られた。1''-hexyl amide、1''-nonadecyl amide、CPZEN および CPZ-B の結核菌に対する MIC<sub>90s</sub> (range) は、それぞれ 6.25 (1.56~12.5)、3.13 (0.78~3.13)、>100 (100~>100)、3.13 (0.78~3.13) μg/ml; 他方、*S. aureus* 209P 株に対する MIC は、それぞれ >100、6.25、>100、0.78 μg/ml だった。この結果、1''-hexyl amide は CPZ-B を上回る特異性の高い抗結核菌活性を示した。

〔結論〕 CPZs の母核構造 CPZEN は抗結核薬候補化合物の前駆体として有用である。

E-mail: miyake@bikaken.or.jp, ndoi@jata.or.jp

Caprazamycin 誘導体の抗結核薬としての可能性  
第2報 Caprazol 誘導体の合成とその抗結核菌活性

○ 高橋良昭・三宅俊昭・五月女洋美  
(微生物化学研究センター・日吉創薬化学研究所)  
五十嵐雅之・増田 徹 (微生物化学研究センター)  
土井教生 (結核予防会 結核研究所)

〔目的〕 第1報の caprazene の合成および誘導体展開と同様に、構造の類似した caprazamycin 類 (CPZs) の混合物から、母核構造である caprazol (CPZOL) を定量的に得る手法を見出した。これを原料に用いて各種の誘導体を合成し、得られた caprazol 誘導体の抗結核薬としての可能性について検討した。

〔方法〕 CPZs を塩基性条件下で処理して得られた CPZOL を第1報の CPZEN の場合と同様に種々の alkylamine と反応させて CPZOL-1''-amide を得た。また、他の水酸基を選択的に保護した後、酸塩化物を用いて CPZOL-3''-ester 体を合成した。また、1''位と 3''位の両者に側鎖が導入された化合物も合成した。合成した各種誘導体の *M. tuberculosis* (n=21) に対する抗結核菌活性は 7H10 寒天培地を用い、また *S. aureus* 209P、*E. coli* K-12 等の一般細菌に対する抗菌力は Heart Infusion 寒天培地を用いて平板希釈法により測定した。

〔結果〕 CPZs の混合物をアンモニア水で処理することにより、3''位に水酸基を有する母核構造 CPZOL が定量的に得られることを見出した。CPZOL は抗菌力を示さないが、その 1''-carboxyl 基または 3''-水酸基、あるいはその両者に種々の alkyl 鎖を amide あるいは ester として導入したところ結核菌に対し抗菌力を有する化合物群が得られた。3''-dodecanoyl ester、3''-O-dodecanoyl-1''-dodecyl amide、CPZOL および CPZ-B の結核菌に対する MIC<sub>90s</sub> (range) は、それぞれ 3.13 (0.78~3.13)、25 (6.25~50)、100 (50~100)、3.13 (0.78~3.13) μg/ml; 他方、*S. aureus* 209P 株に対する MIC は、それぞれ 0.78、12.5、>100、0.78 μg/ml だった。3''-dodecanoyl ester は CPZ-B と同等の抗結核菌活性を示したが、その 1''-methyl ester 体は抗菌活性を示さなかった。また CPZOL の 1,4-diazepinone 環の開環体に長鎖を導入した化合物も抗菌力を示した。

〔結論〕 CPZs の母核構造 CPZOL は抗結核薬候補化合物の前駆体として有用である。

E-mail: takashow@bikaken.or.jp, ndoi@jata.or.jp

## 肺結核後遺症患者における外来呼吸リハビリテーションの有効性

○小川智也(公立陶生病院 中央リハビリテーション部),谷口博之・近藤康博・木村智樹・西山理(公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科)

### [目的]

肺結核後遺症患者を対象に呼吸リハビリテーション(以下,呼吸リハ)の有効性を検討した。

### [対象と方法]

対象は当院通院中の肺結核後遺症患者 25 例(内,HOT4 例)である。背景は男性 22 例・女性 3 例,平均年齢 69.3 歳,VC 1.68L,%VC 56.0%,FEV1% 62.8%であった。

方法はトレッドミルやエアロバイクによる持久カトレーニングと上下肢筋力トレーニングや Threshold による呼吸筋トレーニングの運動療法を主軸とし,呼吸訓練・胸部可動域訓練・呼吸筋ストレッチ体操(本間ら)を併用した。以上の呼吸リハプログラムを週 2 回・10 週間の頻度で実施した。評価項目は,肺機能検査・呼吸困難(BDI),呼吸筋力(P<sub>imax</sub>, P<sub>E</sub>max),6MD・ADL(千住ら),健康関連 QOL(HRQOL)評価は木田らによる VAS スケールを用い,呼吸リハプログラム前後にて効果判定を行った。統計学的解析は Wilcoxon 検定を用い,危険率 5%未満を有意とした。

### [結果]

呼吸リハプログラム前後で,BDI: 6.6±0.3 (平均値±標準誤差)→7.5±0.3 (P=0.0012), 6MD: 396.6±18.0→452.8±15.6m (P=0.0002), P<sub>imax</sub>: 57.0±4.8→69.8±5.3cmH<sub>2</sub>O (P=0.0003), P<sub>E</sub>max: 85.7±8.3→92.9±7.5cmH<sub>2</sub>O (P=0.0347), ADL: 78.6±2.3→85.2±1.7 (P<0.0001), HRQOL: VAS(Total Score): 45.2±3.3→52.7±3.2 (P=0.0004)と各項目で有意に改善した。肺機能は有意な変化はなかった。

### [考察]

COPD 患者に対する呼吸リハプログラムの効果において運動耐容能や呼吸困難の改善は科学的根拠をもって証明されており,推奨される構成要素が提示されている。今回,肺結核後遺症患者を対象とし,COPD 患者と同一の運動療法を主軸とした呼吸リハプログラムを施行したところ,呼吸困難・運動耐容能・HRQOL の指標が改善し,ADL・呼吸筋力の改善も認めた。

### [結語]

肺結核後遺症患者に対する呼吸リハの有効性が示唆された。共同研究者:渡邊文子・有菌信一(公立陶生病院 中央リハビリテーション部)

## 多剤耐性結核に対する活性化 T 細胞輸注療法の 3 例

○益田公彦,永井英明,川辺芳子,倉島篤行(国立療養所東京病院)中田 光(国立国際医療センター)

[目的] 活性化自己 T 細胞輸注療法は T 細胞機能不全を呈する原発性免疫不全症候群の患者で試みられ,CMV 感染症や単純ヘルペス感染症などに対し効果が認められていた。結核感染に対する生体側の防御機構は T 細胞を中心とする細胞性免疫が担っており,多剤耐性結核患者では細胞性免疫機能の低下が指摘されていた。これまでに活性化 T 細胞による *in vitro* でのマクロファージ感染 BCG 菌の殺菌効果が確認され,我々は多剤耐性結核患者に対し本邦で初めての活性化 T 細胞輸注療法を行った。その 3 症例について報告する。

[方法] 活性化自己 T 細胞輸注療法は,本人の細胞を体外で活性化し,細胞数を増やして体内に点滴輸注する方法である。はじめの 2 例は治療の安全性を重視し,ADL の自立した微量排菌の続く 38 歳男性と 48 歳男性を選択した。隔週で計 6 回,活性化自己 T 細胞 10<sup>9</sup> 個を輸注した。第 3 例目は多量排菌の続く 71 歳男性を選択した。4 日間隔 3 回を 1 クールとし計 5 クール予定で,同様に輸注した。以上 3 症例について輸注後 6 ヶ月間,臨床症状と検査結果を分析した。ただしこの期間中は内服治療に変更をしないこととした。

[結果] 第 1 例目は輸注期間中,塗抹および培養陰性となったが,その後塗抹陰性で培養陽性となった。輸注前後で画像に変化はなかった。第 2 例目も第 1 例目同様に輸注期間中,塗抹および培養陰性であったが,その後塗抹陰性で培養陽性となった。第 3 例目は多量排菌は輸注後も変化が見られず無効であった。3 例とも大量の活性化 T 細胞を輸注したが,副作用や病変の悪化はみられなかった。またツベルクリン反応の増強および ESAT-6 抗原に対する末梢血からのインターフェロン γ 産生亢進がみられた。

[結論および考察] 本試験治療は結核菌に対する T 細胞防御免疫機能の強化を目的とするものであったが,自己血からの分離でもあり副作用は生じなかった。微量排菌していた 2 例は輸注期間中排菌が止まり,一時的であったが効果はあったと考えられた。結果分析から活性化 T 細胞輸注は 4 日間隔で 3 回輸注を 1 クールとし,各クール間隔を 2 週間とすることが提案された。今後も本治療の有効性について症例を重ねたい。

## 調剤薬局 DOT を用いた維持期間欠療法の試み

- 和田雅子・吉山 崇・田川齊之・御手洗聡・大森 正子・内村和広（結核予防会結核研究所）  
溝口國弘・斉藤ゆき子・林 テイ子・橋本健一  
奥村昌夫・阿萬久美子・尾形英雄（結核予防会複十字病院）

〔目的〕治療成績の向上と完全な DOT の実施〔方法〕2001年6月1日から2003年8月31日までに複十字病院に入院治療開始した肺結核症患者を対象に書面による同意を得た患者に対し維持期間欠療法を行った。対象はINH,RFP,PZA,EBで治療開始され、薬剤感受性試験の結果INH,RFPともに感受性例とした。副作用により,INH,RFP,またはPZAが中止された例は対象から除外した。治療方法は2HRZE/4H2R2,2HRZE/7H2R2,または2HRZE/7H3R3とした。初回治療で糖尿病非合併,I型以外は6ヶ月、糖尿病合併例,I型,再治療例は9ヶ月とした。ただしI型の間欠療方は週3回とした。薬剤投与量はINH5mg/kg,RFP10mg/kg,PZA25mg/kg,EB25mg/kg(最初の2ヶ月間),維持期はINH15mg/kg,RFP10mg/kgとした。間欠療法に参加希望した患者は退院前に都合のよい調剤薬局を選択し、退院前に病院で薬剤師への説明を行い実際服用する曜日と時間を決めた。退院後は患者が選択した調剤薬局でDOTを行った。〔結果〕上記研究期間に入院した肺結核症初回治療例は477例で、培養陽性例は428例、INH,RFPともに感受性例は398例、PZAを加えた治療が開始されたのは313例、このうち副作用がなく、対象症例の条件に合致する症例は262例、このうち転医または死亡した35例を除外した227例が実際に対象となった。227例中、70例30.8%が間欠療法を用いたDOTに参加した。治療成績を間欠療法の対象とならなかった例をコントロールとして比較すると、DOTS対象となった70例中54例は治療終了、16例は現在治療継続中、自己中断は見られなかった。これに対しコントロール157例では113例が治療終了、40例が治療継続中、再治療中1例、治療自己中断が3例(1.9%)に見られた。間欠療法期間中に副作用が起ったのは2例であった。1例は軽度の肝機能障害、1例はフル症候群であった2例とも間欠療法は継続できた。また治療終了した54例中1例は治療終了3ヵ月後に再発したが、薬剤感受性は保たれており、再治療を開始し、再び間欠療法も使い、9ヶ月の治療を終了した。〔結論〕維持期間欠療方は適切なDOT下に行えば、有効で安全な方法であり、治療自己中断を防ぐことができ、抗結核薬の投与量も少なく経済的である。また調剤薬局におけるDOTは既存の薬局で行うために新たな人件費を必要としないことから結核対策に有用であると思われた。

## 調剤薬局 DOT を用いた維持期間欠療法の試み

—患者アンケートから—

- 斉藤ゆき子・林 テイ子・溝口國弘・橋本健一・尾形英雄（結核予防会複十字病院）  
御手洗聡・大森正子・内村和広・和田雅子（結核予防会結核研究所）

〔目的〕治療成績の向上と完全な DOT の実施

〔方法〕2001年6月1日から2003年8月31日までに複十字病院に入院治療開始した肺結核症患者を対象に、DOTS説明会を2週間に一度開催し、その終了後アンケートを取り、DOTS参加希望を募った。参加希望した患者は退院前に都合のよい調剤薬局（自宅の近く、または勤務先の近く）を選択した。希望された調剤薬局へ電話で簡単に説明し、DOT参加をお願いした。承諾した調剤薬局薬剤師は退院前に病院訪問した。そのときに薬剤師への結核疫学、治療方法、などについて説明を行い、その後患者、調剤薬局薬剤師、病院薬剤師、主治医、担当病棟看護師長または副看護師長、および研究医師が面談し、実際服用する曜日と時間を決めた。調剤薬局薬剤師が病院訪問できない場合には、こちらから出かけて同様の説明を行った。退院後は患者が選択した調剤薬局でDOTを行った。今回、調剤薬局でのDOTに対する患者からの評価の為に、治療終了時にDOTSについてのアンケートを行ったので、集計し報告する。

〔結果〕平成15年9月8日までに55名が治療終了した。参加されて良かったですかという質問に対し、94%の患者が良かったと報告した。良かった理由として医師と薬剤師に管理されることにより、薬の飲み忘れが無かったと答え、週2回と毎日法を比較してどちらが良かったかという質問に対し、96%が週2回の方が良かったと回答した。その理由とし、服薬量が少ない、副作用が少ない、薬代が安い、安心してきて精神的に楽だったと回答した。調剤薬局の薬剤師の対応に関する質問では薬剤師の理解度が高く、親切であったと答え、98%の患者は問題がなかったと回答した。また調剤薬局DOTに参加した患者では自己中断例は1例もなかった。

〔考案〕間欠療法を用いた調剤薬局におけるDOTは、治療成績を向上させることができ、また薬代の節約ができることに加え、患者から喜ばれている治療方法と思われた。今後さらに参加施設、患者数を増やして有効性を確かめたい。発表までに症例数は増える予定である。

調剤薬局における維持期間欠DOT療法の試み  
—薬局アンケートから—

○溝口國弘・斉藤ゆき子・林 テイ子・橋本健一・奥村昌夫・阿萬久美子・尾形英雄（結核予防会複十字病院）  
和田雅子・吉山 崇・田川齊之・御手洗聡・大森正子・内山和広（結核予防会結核研究所）

〔目的〕維持期間欠療法での調剤薬局DOTシステムの確立と治療成績の向上〔方法〕2001年6月1日から2003年8月31日までに複十字病院に入院し治療を行った肺結核症患者の内、調剤薬局における維持期間欠DOTに書面にて同意した70名について調剤薬局における維持期間欠DOTを行い、終了時に患者および調剤薬局に対しアンケートを実施した。対象患者はINH, RFP, PZA, EBで治療が開始され、薬剤感受性試験の結果INH, RFPともに感受性例とし、副作用によりINH, RFPまたはPZAが中止された例は対象外とした。調剤薬局に対しては①参加した感想②困ったことがあったか③他の業務に影響があったか④事務局との服薬確認について⑤病院と研究所の対応で問題点はあったか⑥今後もこの研究に参加したいと思うか⑦研究協力は妥当であったかの7項目についてアンケートに協力いただいた。〔結果〕調剤薬局に対し当研究への協力を依頼した際すべての薬局が積極的に受け入れを快諾し、患者へのDOTに責任を持ってあたってくれた。アンケートでの回答でも当研究に参加したことについて「結核の勉強ができた」、「治療効果を実感できた」、「医療担当者としての自覚が増した」などの当本研究に肯定的な意見が98%を占めた。困ったことについては、30%の薬局があったと回答しており「患者の来局時間について」「外国人との対応」についての回答が寄せられています。薬局の他の業務への影響については13%の薬局が「他の仕事に遅れが出た」「患者宅訪問で時間を取られた」などの回答があった。服薬確認の方法については、ほとんどの薬局がFAXによる方法を選んだせいかFAXによる質問などもできたのでよかったという評価がでた。残りの質問に対しても薬局側からはよい評価をいただいた。〔考察〕維持期間欠療法のDOTを調剤薬局に任せる当研究は、薬剤師による薬の適正な管理、治療中断率の減少、副作用の早期発見などの効果も生んでおり、保健師が実施しているDOTを補完する選択肢としても充分貢献できるシステムだと思われます。しかし、維持期間欠療法を成功させるためには1. 短期化学療法のさらなる普及。2. 病棟DOTの実施。3. 患者、病院、調剤薬局を調整するDOTS事務局の設置することがポイントとなります。今後も研究を継続し当システムを全国に広めて行きたい

結核治療における Therapeutic Drug Monitoring の試み

○御手洗聡・星野齊之・和田雅子（結核予防会結核研究所）、阿萬久美子・奥村昌夫・橋本健一・尾形英雄（結核予防会複十字病院）、塩見真理・緒方宏泰（明治薬科大学薬剤学）

〔目的〕結核の治療は Isoniazid (INH)及び Rifampicin (RFP)を中心に行われるが、これらの薬剤が有効でない場合治療効果が不十分となる。十分な臨床効果を得る為に薬剤が一定の血中濃度に達している事が重要であるが、通常血中濃度のモニターは行っていない。DOTSの拡大や Evidence based Medicineの進展、さらには個々の患者に合わせたオーダーメイド医療の観点からもINH, RFPの血中濃度のモニターは重要と思われる。今回INHとRFPを同時投与した際の血中動態について検討し、いくつかの知見を得たので報告する。〔方法〕結核予防会複十字病院に入院中の患者10名を対象にして、INHおよびRFPの血中濃度を測定した。投与量はINH 5mg/kg、RFP 10mg/kgとし、一回で内服とした。5例については両薬剤を食前30分に内服させ、5例は食後30分投与とし、食事の影響を観察した。採血は内服後1、2、4、6、8時間後のポイントで行い、採取した血液は酸化防止のためアスコルビン酸30mgを添加し、血清を分離したのち遮光して測定まで-20℃に保存した。測定はHPLCを用いて標準曲線から血中濃度を算出した。〔結果〕食前・食後投与群の平均年齢はそれぞれ41.2±8.5と51.2±6.4歳、体重は48.5±4.2と53.1±7.1kgであった。INHについては食前投与群でCmax (μg/ml) 1.30±0.49、Tmax (h) 1.20±0.45であり、食後投与群ではCmax (μg/ml) 0.51±0.11、Tmax (h) 2.00±1.41であった。また、食後投与群では1例で全て定量限界以下であった。RFPでは食前投与群でCmax (μg/ml) 4.68±0.70、Tmax (h) 2.02±0.84であり、食後投与群ではCmax (μg/ml) 4.32±1.28、Tmax (h) 5.62±3.48であった。〔考察〕INH血中濃度に食事の影響が見られ、食後投与で低下する傾向があった。RFPでは血中濃度には殆ど差違がなかったものの、食後投与でTmaxがINHに3-4時間遅れる事が観察された。同時作用を期待するのであれば食前投与が有効と考えられた。今後とも症例を増やして検討する必要があるものと考えられた。

E-mail: mitarai@jata.or.jp

## 病院間共通データベースによる標準治療

## A法実施上の問題点の検討

○藤兼俊明、山本泰司、武田昭範、藤内 智、藤田結花、山崎泰宏、清水哲雄（国立療養所道北病院呼吸器科）、鎌田有珠、飛世克之（国立療養所札幌南病院呼吸器科）

【目的】結核医療の基準で標準治療法が示され、とくにPZAを加えた4剤による短期強化療法が推奨されているが、その実施率、遂行率は必ずしも高くない。本研究では北海道内の2施設で共通のデータベースを作成し、A法実施上の問題点を検討した。

【方法】2002年1月から国立療養所道北病院および同札幌南病院の肺結核患者（粟粒結核を含む）を対象に、治療開始時、退院時、治療終了時に患者情報を収集・データベース化し、定期的に情報を報告した。排菌期間、入院期間、治療期間はKaplan-Meier法で計算した。

【結果】2002年12月までに193名（男116名、女77名、平均年齢63.0才）が登録された。A法の実施率は全例36.3%、排菌陽性例36.1%、80才未満例49.3%、80才未満の塗抹陽性例54.2%で、80才以上での実施例はなかった。発見動機別では、自覚症状例47.0%、他疾患診療例18.8%、検診例43.2%であった。A法以外を選択した理由は発見動機別に、自覚症状例、他疾患診療例では高齢（56.8%、64.3%）が、検診例では病状が軽微（66.7%）であった。A法の副作用は21.4%に出現し、12.9%が中止・変更された。50%排菌期間はA法:57日、他法:42日で有意差なく（ $p=0.6478$ ）、50%入院期間もA法106日、他法117日で有意差はなかった（ $p=0.2249$ ）。A法の50%治療期間は192日であった。なお、A法実施率は2002年1-6月32.6%、7-12月39.3%、2003年1-6月45.2%と上昇している。

【考察とまとめ】A法の実施率は低く、80才未満塗抹陽性例でも約50%であった。60才台後半より高齢（および全身状態から漠然とした副作用への警戒）を理由にA法を躊躇する傾向がある。また、検診発見例（とくに若年においても）で病状が軽微であることを理由にA法を実施しない例が多いことは再発予防の観点からも問題と思われる。一方、A法実施率は上昇してきており、病院間の共通データベースは身近な臨床指標としての有用性が期待される。

## 当院における最近の結核再発例の検討

○林原賢治、山本祐介、高久多希朗、森本耕三、松野洋輔、渡部厚一、斎藤武文、西村嘉裕、深井志摩夫（国立療養所晴嵐荘病院）

【背景・目的】結核対策上、活動性結核を発見し、完治させることが重要であるが、この目標を完全に実現させることは困難である。特に最近の結核症例は治療の継続を阻害する要因を多く有する例が多く、治療完遂上の問題点である。この課題に対し、最近の自験例をもとに初回治療不成功例の要因を検討した。

【対象・方法】当院で2001年10月から2年間に治療を行った120例のうち、以前抗結核化学療法を行われた再発例12例を対象に再発の要因について検証した。

【結果】症例は男10名、女2名で平均年齢は56.8歳（22歳～84歳）であった。内服自己中断例は2例、副作用による中断例は3例、治療期間が不十分であったものが7例、薬剤耐性例が1例であった。初回治療でINH、RFPを含む標準治療例は1例のみであった。

【考察】初回治療で、INH、RFPを含む標準化学療法を適切な期間実施されたと考えられる症例は12例中1例のみであった。つまり、ほとんどの再発症例は何らかの治療阻害因子を持っていたことになる。

【結語】（1）治療阻害因子を有する肺結核の初回治療においては、各症例ごとにその評価を行い、治療期間の延長等を含めた適切な治療プログラムを考慮すべきである。（2）抗結核薬の明らかな自己中断に加えて、現状では医療者側からの把握が困難な不規則服薬により、肺結核の再発を来す可能性がある。外来での内服治療を継続するにあたり、地域DOTS（Direct Observation Treatment Short course chemotherapy）の普及が望まれる。

## 当院入院患者における結核の治療評価（第2報）

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

〔目的〕結核の確実な治療のためには、入院中だけでなく退院後も一定期間の確実な内服が不可欠である。当院では平成14年度より、退院後に服薬等に関して問題点がある患者について保健所と連絡会を実施している。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い、連絡会を実施することの効果について検討を行った。〔方法〕平成14年4月1日～平成15年3月31日の間の初回入院治療の結核菌陽性（塗抹または培養）の患者を対象とした。前回と同様に退院時サマリー、看護連絡票および外来カルテをもとに治療開始後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246名（男性171名、女性75名）であった。PZAを使用したものは193名（78.5%）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194名（78.9%）、「治療完了」とされた者は25名（10.2%）、「その他完了」とされた者は10名（4.0%）であった。また「中断・脱落」は8名（3.2%）、「失敗」は4名（1.6%）であった。〔考察〕治療評価で治療成功とされる「治癒」「治療完了」「その他完了」とされた者の割合は93.1%であり、前回の報告（84.1%）よりも高率であった。一方で中断や脱落の割合も4.8%であった。その背景としては、病識不足による服薬の不徹底、経済的理由等で退院後に居所不明となる、などであった。〔結論〕当院では入院時に1週間程度の内服確認を行っているが、その後は一部の患者を除きDOTSを行っていない。しかし、治療成功率は高率であり、入院中の適切な療養指導と中断リスクが高い患者に対して保健所と連携して治療を完了させることが重要であると考えられた。

E-mail: tabo.f@dream.com

## 膠原病患者の結核感染症における治療成績

○山口統彦・松本智成・韓由紀・鳥羽和宏・永井崇之・團野桂・高嶋哲也（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター）

〔目的〕近年関節リウマチなどの自己免疫疾患に対し副腎皮質ステロイドホルモン（以下ステロイド）や免疫抑制剤に加えて、生物学的製剤も用いられるようになった。それらの薬剤は強力な効果を示すが、結核感染症を有意に増加させることも報告されている。今回我々は各種膠原病の治療中に発症した結核排菌患者についてその治療成績をまとめたので報告する。〔方法〕過去5年間に当院に紹介された膠原病治療中の結核排菌患者16例について検討した。発症までの薬剤投与量、期間、結核の治療経過、膠原病の活動性などについて検討した。

〔結果〕16例中9例はステロイド治療開始から10ヶ月以内に結核を発症した。粟粒結核3例（うち1例はARDS合併により死亡）、腸結核1例、MDR1例が含まれていた。14例ではRFPを含む抗結核治療がなされた。RFP投与時のステロイド量は同量から2倍量とした。膠原病の活動性再燃は2例に認めた。14例中13例は標準療法または標準化学療法+3ヶ月で排菌陰性化し、再発は1年以上認めていない。〔考察〕膠原病をステロイドや免疫抑制剤により治療開始する場合、治療開始直後が結核発症のハイリスクな時期と考えられる。免疫抑制的薬剤を継続していても、標準化学療法の3ヶ月程度の延長によりほぼ全例治癒させられることが示唆された。

E-mail: fwnz4879@mb.infoweb.ne.jp

## 化学予防の機会を逃し発症した肺結核症の1例

○安井牧人・富永慎一郎・石川節・倉澤 聡・  
大河内稔・三浦博太郎（横須賀共済病院内科）

〔症例〕28歳女性（妊娠37週）。夫が2002年5月肺結核と診断され（ガフキー8号）、抗結核薬による治療が開始された。出産のため5月より実家に近い当院産婦人科に通院となり、当科には5月15日紹介初診。患者に自覚症状は認めず、胸部レントゲン上異常を認めなかった。ツベルクリン反応は陽性（24×20mm）であった。本人の希望もあり、化学予防は施行しなかった。5月30日、自然分娩出産。再度化学予防を勧めたが希望せず、経過観察となった。6月の胸部CTは異常を認めなかった。7月下旬、義父（4月まで同居）も肺結核と診断（ガフキー6号）された。9月に再度施行されたツベルクリン反応は二重発赤・水泡を認め強陽性となったが、自覚症状は無く、胸部レントゲン上異常を認めなかった。10月1日の喀痰検査ではガフキー0号、結核菌PCR陰性であった。念のため施行した11月の胸部CTにて、右中葉に散布性の淡い陰影を認めた。気管支鏡検査を行ったところ、中葉支に気管支粘膜の肉芽様盛り上がり認め、生検にて壊死性肉芽腫性変化を認めた。同部の気管支洗浄液検査ではガフキー1号、結核菌PCR陽性であった。その後培養にて2コロニーの耐性の無い結核菌が同定された。夫および義父の結核菌も耐性を認めなかった。INH、RFP、EBの3剤による治療が行われ、経過順調で9ヶ月で治療は終了した。

〔考案〕本症例は、初診時患者は妊娠中で、本人の希望もあり、化学予防を行わず慎重な経過観察をしていくという方針となったが、経過中に肺結核を発症した。RFLP法での検討はしていないが、感受性結果より夫と義父と同一菌と予想された。出産を控えており、感染危険度最重要者2人との接触歴があることを考えると、積極的にINHの予防投与について勧めるべきであったと反省させられた。一方、本症例における肺結核感染の成立および発症に関しては興味深い症例と考えられ、経過について気管支鏡・画像所見も検討し報告する。

## INHによる化学予防例の治療経過と予後について

○土屋香代子・町田和子・斉藤若菜・原弘道・宮本牧・  
堀昭作・鈴木純子・益田公彦・馬場基男・田村厚久・  
永井英明・長山直弘・赤川志のぶ・川辺芳子・倉島  
篤行・四元秀毅（国立東京病院呼吸器科）

【目的】米国では潜在性結核感染に対して9ヶ月のINH投与と共に、その治療コホート追跡が活動性結核に準じて行われている。しかし、我が国では化学予防については実態解明及び予後追跡が十分であるとはいえない。今回当院での最近の化学予防の実態を検討したので報告する。

【方法】対象は2001年4月から2002年12月までに、INHの化学予防を開始した49例。性、年齢、感染源患者とその感染危険度指数、ツ反、治療継続状況、副作用、結核発病などについて検討した。

【結果】男性29例、女性20例。年齢は0～14歳4例、15～19歳18例、20～29歳27例であった。感染源は家族13例、学校内19例、社会的活動の場5例、医療機関3例、老人福祉施設1例、友人2例、同居者2例、同僚3例、不明1例（採用時健診）であった。感染源の感染危険度指数は10以上が16例、0.1～9.9が24例、0が4例、不明5例であった。ツ反は発赤径（mm）20～29が4例、30～39が5例、40～49が13例、50～59が18例、60～が9例であった。一方硬結径（mm）10～19が28例、20～29が17例、30～39が2例、40～49が2例であった。

内服完了が35例、指示による中止5例（肝障害4例、関節痛1例）、自己中断9例であった。

副作用は、AST又はALTが施設基準3倍以上の肝障害4例であった。肝障害はINH内服後42日、53日、70日、71日目に出現した。その他の副作用は一過性食欲低下、嘔吐、心窩部痛、倦怠感、しびれと倦怠感、酔いやすくなった、両足搔痒感、関節痛が各1例であった。

2003年11月現在36例調査では発病者はいなかった。

【結論】内服完了が71.4%と低かった。副作用による中止が10.2%で、自己中断が18.4%と高率のため、今後の経過観察が重要である。今回の調査で肝障害は8.2%と比較的高率に出現し、化学予防にあたって留意すべきことと思われた。

## 結核患者の予後因子

○多田敦彦, 高橋秀治, 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】結核患者における予後に関連する因子を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】2002年1月から12月までに国立療養所南岡山病院に入院した排菌陽性結核患者は133例であり, 肺結核114例, 肺結核+肺外結核15例, 粟粒結核2例, 気管・気管支結核1例, 喉頭結核1例であった。死亡退院19例, 生存退院114例であった。死亡例と生存例の入院時の臨床所見を比較し検討を行った。

【結果】死亡例の結核は, 肺結核16例, 肺結核+肺外結核1例, 粟粒結核2例であった。死亡例では, 悪性腫瘍2例, 糖尿病4例, 脳梗塞後遺症2例など合併症が多く合併症がなかったものは2例のみであった。人工呼吸器装着1例, 酸素吸入10例。入院から死亡までの平均期間は $9.1 \pm 9.0$ 週(3日~33.6週)。死因は, 結核死12例, 二次感染症4例, 脳梗塞1例, 急性心筋梗塞1例, 出血性胃潰瘍1例であった。11例に排菌停止を認めたが8例は排菌状態で死亡した。

死亡例では生存例に比して有意に, 年齢高値, PS不良, CRP高値, Hgb低値, albumin低値, CHE低値, T-cho低値, レントゲンでの病巣の拡がりが多いという結果であった。

単変量比例ハザードモデルによる解析では, 有意な予後因子はハザード比の大きい順に, PS3, 4, 拡がり3, albumin<2.5g/dL, 年齢 $\geq 75$ 歳, CHE<150 IU/L, Hgb<10g/dL, CRP $\geq 5$ mg/dL, T-cho<130mg/dLであった。

多変量比例ハザードモデルによる解析では, Hgb<10g/dL, PS3, 4, 拡がり3, の3項目が有意な予後因子であり, そのハザード比はそれぞれ, 6.13 ( $p<0.001$ ), 6.02 ( $p<0.01$ ), 4.76 ( $p<0.01$ )であった。

【結論】Hgb 10g/dL未満の貧血, PS3, PS4の全身状態不良, および, 胸部レントゲン撮影上1側肺を越える結核病巣の広範な拡がり結核患者の予後不良因子であることが示唆された。

## 非定型抗酸菌感染防御とTNF-alpha

大内 洋, ○藤田昌樹, 中西洋一  
(九州大学大学院胸部疾患研究施設)

【目的】肺非定型抗酸菌感染は, 多くの抗結核薬に耐性を示し, 緩徐ではあるが, 難治性進行性の疾患像を呈する。この細胞内寄生菌に対する感染防御において, TNF-alphaが重要な役割を果たしていると考えられている。我々は, In vivo モデルとして, *Mycobacterium avium* をTNF遺伝子改変マウスに感染させ, TNF-alphaの感染防御に対する関与について検討したので報告する。

【方法】臨床分離株の *M. avium* を  $5 \times 10^6$  cfu/body 気管内投与して, 病理組織を検討した。動物は C57Bl/6 を background に持つ, TNF receptor (TNFR)-1, TNFR-2 ノックアウトマウス, および肺にTNF-alphaを過剰発現させたTNF トランスジェニックマウス(tg)を使用した。対象はC57Bl/6 wild type (Wt) マウスとした。

【結果および考察】Wt マウスおよびTNFR-2 ノックアウトマウスでは, *M. avium* による肺病変はごく軽微であった。一方TNFR-1 ノックアウトマウスでは重篤な肺病変を示し, 今までの報告通りに非定型抗酸菌感染防御に対するTNFR-1の関与が示された。ところがTNF-tgマウスは中間の病態を示した。慢性的にTNFを過剰発現すると逆に個体の感受性が高まることが示唆された。今後 In vitro でも実験を進めていく予定である。

E-mail: fujita@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp



*Mycobacterium avium* complex 感染 II 型肺胞上皮細胞の産生する液性因子の T 細胞の増殖性応答に及ぼす作用

○佐藤勝昌、佐野千晶、富岡治明  
(島根大学医学部微生物・免疫学)

[目的]我々の先の検討で結核菌や *M. avium* complex (MAC) は生体内において II 型肺胞上皮細胞内へ侵入し増殖すること、これらの菌に感染した A-549 II 型肺胞上皮細胞株はマクロファージ (Mφ) の抗菌活性を増強させること、さらに A-549 細胞は結核菌抗原 (PPD) 刺激に対する T 細胞増殖性応答の阻害因子を産生していることが明らかになっているが、今回は A-549 細胞に MAC を感染させた場合の上記阻害因子の産生プロファイルについて検討した。[材料と方法] (1) 菌株: MAC N-444 株。 (2) 細胞: ヒト A-549 II 型肺胞上皮細胞株とツベルクリン反応陽性の健常人よりの末梢血単核球 (PBMC)。 (3) T 細胞の増殖性応答能: A-549 細胞に MAC 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 PPD (10 μg/ml) の存在下で 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 <sup>3</sup>H-TdR で 8 時間標識した後に放射活性を測定した。[結果] A-549 細胞の存在下での PPD 刺激による PBMC の増殖性応答は、PBMC 単独時に比べて大きく阻害されたが、この阻害作用は A-549 細胞に MAC を感染させた場合も同程度に認められた。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 0.4 μm 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、同様な成績が得られた。[考察] 上述の阻害現象は A-549 細胞の遊離する可溶性の T 細胞機能抑制因子によって mediate されたものであるものと考えられる。こうした成績からして、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可能性が考えられる。

当院における肺 MAC 症の病理学的、細菌学的検討  
—空洞例・非空洞例の比較検討

○奥村昌夫、阿萬久美子、吉森浩三、尾形英雄、(結核予防会複十字病院呼吸器内科)、中島由槻(同呼吸器外科)、高橋光良、岩井和郎(結核予防会結核研究所)

(目的と方法)非結核性抗酸菌症の症例数は、国立療養所入院患者での統計では 1980 年代以降増加傾向を示し、1997 年では結核患者総数に対する割合は、18.8% になったとされる。なかでも最も多い肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症は、かつて画像上肺結核症との鑑別の難しい空洞型を伴い、内科的治療に難渋し、外科的切除の対象となる症例もみられた。しかし最近では、中高年女性に多くみられる中下肺野を主体とする小結節影の集ぞくと気管支拡張を中心とする病型 (気管支型) も多くみられるようになった。そこで今回我々は、最近 10 年間の肺 MAC 症患者の肺切除術例の病理所見について、空洞型 16 例、気管支型 4 例における気管支病変を多剤耐性肺結核症例の切除肺病理も加えて、気管支壁における細胞浸潤と肉芽腫形成の程度、上皮剥離・潰瘍形成、線維化形成等を数量化し、多剤耐性肺結核症例の切除肺病理所見も加えて、比較検討をおこなった。また保存されていた初診時の培養陽性の菌株 (空洞型 16 例、気管支型 25 例) について、IS1245 による RFLP パターンを調べ、それらの結果が MAC 病型と関連するかを検討した。

(結果)肺切除例では気管支型は空洞型、多剤耐性肺結核症、に比較して気管支壁に類上皮細胞肉芽腫の形成が強い傾向にあると思われた。また RFLP によるクラスター分析では気管支型、空洞型では差がみられなかった。

(考察)気管支型では空洞型に比べて気管支壁の特異性病変の形成が強い傾向にあると思われた。今後さらに症例を加えて比較検討する。

## DPB との鑑別を要するびまん型 MAC 症の検討

○森本耕三、山本祐介、高久多希朗、松野洋輔、  
渡部厚一、林原賢治、斎藤武文、  
西村嘉裕、深井志摩夫、  
(国立療養所晴嵐荘病院)

【目的】結核が減少を示す中、非結核性抗酸菌症、特に *M. avium complex* 症 (MAC 症) の増加が明らかであり、その臨床的重要性は増しつつある。同菌は好んで細気管支に病変を作ることが知られ、最終的に気管支拡張性変化を示す。こういった変化は時間経過とともに多葉へ広がり、最終的にびまん性汎細気管支炎 (DPB) またはびまん性気管支拡張症類似の病像を呈する。このようなびまん型 MAC 症の治療反応は必ずしも良好ではないことから今後の問題と考えている。本検討の目的はびまん型 MAC 症の臨床的特徴を明らかにし適切な診断、治療に資することである。【対象及び検討方法】全 5 葉に病変を有する MAC 症を対象に背景因子 (性、年齢、喫煙歴、罹患期間、副鼻腔病変の合併等)、細菌学的検査結果、血液検査結果、呼吸器機能、胸部画像所見、治療効果等について検討した。【結果】症例 1 : 82 歳男性。右前胸部痛を主訴に当院外来を受診した。胸部 X 線で過膨張所見とびまん性粒状影を認めた。喀痰培養は *M. intracellulare* が陽性であったため、クラリスロマイシン 600mg/日を開始し陰影、症状ともに軽快傾向にある。症例 2 : 41 歳男性。平成 15 年より労作時の呼吸苦を自覚するようになったため、当院を紹介受診となった。胸部 X 線で肺野にびまん性粒状影と拡張像を認めた。喀痰より *M. avium* 陽性であったため、現在 MAC 症として加療中である。【考察】前述 2 症例は喀痰より MAC が検出され、胸部 CT 上びまん性気管支拡張像、またはびまん性粒状影を呈し、呼吸機能検査では閉塞性障害を認めた。症状として喀痰、咳嗽や呼吸困難が当初あったが治療により、改善を得た。もし DPB として治療していたら不完全なものとなり予後を悪化させる可能性が考えられた。DPB 様陰影を示す MAC 症、DPB に合併した MAC 症どちらも呼吸細気管支領域の炎症、破壊の進行により病変が形成され、鑑別は困難である。HRCT 上、びまん性粒状影、気管支拡張像を示し、閉塞性換気障害を認める例では鑑別として MAC 症を疑い抗酸菌検索を行う必要がある。

## 非定型抗酸菌症 33 例の臨床的検討

○山根喜男 (いわき市立総合警域共立病院呼吸器科)

【目的】非定型抗酸菌症は近年増加してきているが、その治療に関しては未だ意見の一致はみられていない。いくつかある診断基準も必ずしも実用的とは言いがたい。非定型抗酸菌症と診断した 33 例につき検討したので報告する。【方法】1990 年より 2003 年までに臨床的に非定型抗酸菌症と診断し治療した患者 33 名を対象に、発見動機・病変部位・画像所見・菌の検出方法・菌の種類・耐性検査・治療方法・効果などにつき検討した。【結果】33 名の内訳は、男 9 名 (平均 69 歳)、女 24 名 (平均 64 歳) であり、1997 年以後増加していた。発見動機は、血痰 5 例、咳・痰 11 例、胸痛など 5 例、発熱 3 例、全身倦怠感 1 例、胸部異常陰影 7 例、その他 1 例であった。病変部位は、両側 25 例、右のみ 6 例、左のみ 2 例であった。病変の性状は、浸潤影 14 例、結節影 9 例、粒状影 10 例であった。菌が検出されたものは、24 例であり、9 例は画像所見で診断した。菌の検出は、喀痰培養 13 例、気管支鏡下吸引物の培養 10 例、胃液培養 1 例であった。検出された菌は、*M. avium* 17 例、その他 6 例、不明 1 例であった。治療は HRE+NQ+CAM 16 例、HRE+NQ 2 例、HRE+CAM 1 例、HRE 2 例、RE+NQ+CAM 1 例、NQ+CAM 11 例であった。治療効果は、改善 20 例、不変 7 例、悪化 7 例であり、そのうち 2 例が死亡した。治療終了後、再燃し再治療した症例が 10 例であった。【結論】過去 12 年間に治療をした非定型抗酸菌症 33 例につき、検討し以下の結果を得た。(1) 非定型抗酸菌症は近年増加してきており、血痰・咳・痰・発熱など有症状例が 8 割近くであり、病変部位は、75% が両側にあった。(2) 非定型抗酸菌が喀痰の塗抹で証明される例は少なく、喀痰の培養によるものが 4 割、気管支鏡下吸引物の培養によるものが 3 割であり、検出された菌の 7 割は、*M. avium* であった。(3) 抗結核剤とニューキノロン・クラリスロマイシンで治療をし、6 割が改善したが、2 割は悪化し、治療終了後 3 割が再燃し、2 例が数年で死亡した。

E-mail yyamane-ths@umin.ac.jp

肺に粒状影を認め喀痰より *M. fortuitum* が培養された *M. fortuitum* 皮下膿瘍の1例

○ 高野智子・佐藤信英 (大田病院呼吸器内科)

[症例] 69歳、男性、無職。[既往歴] 昭和54年慢性関節リウマチ、平成9年よりPSL15mg内服開始。平成12年右肩腱板断裂、平成13年頸髄症、頸椎椎弓形成術、糖尿病。平成14年右恥骨骨折、腰椎圧迫骨折。[現病歴] 腰椎圧迫骨折後のリハビリテーション目的にて平成14年12月24日当院整形外科入院。[入院後経過] 平成15年1月6日胸部レントゲン上両側下肺中心に小粒状陰影。聴診上 fine crackles, wheezing を聴取。喀痰培養 *Ps. aeruginosa* *Klebsiella pneumoniae* 抗酸菌塗抹培養陰性。SBT/CPZ、MINO開始、軽快傾向あり1月17日抗生剤中止。2月13日胸部レントゲン上両側粒状陰影増悪、呼吸状態悪化、NPPV開始、喀痰培養 *Ps. aeruginosa* *Klebsiella pneumoniae* 抗酸菌、塗抹ガフキー1号のため、CAZ、AMK、INH、RFP、EB開始するが、胸部レントゲン所見、炎症反応改善せず。2月27日右大転子部皮下膿瘍、右足関節外果部褥創、膿瘍穿刺液培養よりIV群 *Mycobacterium* 発育、*M. fortuitum* と同定。3月4日よりCPFX、CAM開始、胸部陰影、炎症反応、皮下膿瘍とも改善した。[考察] 喀痰培養は2月13日塗抹チールニールセンG1号培養陰性、2月17日塗抹陰性培養MGIT15日目陽性、*M. fortuitum* と同定した。皮下膿瘍穿刺液は、2月27日塗抹蛍光法2+、小川法培養3週目100コロニー、3月3日塗抹陰性培養MGIT4日目陽性。*M. fortuitum* と同定。喀痰よりの菌は、発育が悪いものの経過より、*M. fortuitum* の肺感染と皮下膿瘍と考えられた。皮下膿瘍の感染経路としては、褥創よりの経皮感染も考えられるものの、培養からは *M. fortuitum* のみ分離、一般細菌は塗抹培養とも認めないため、血行感染を強くうたがった。

*Mycobacterium simiae* による肺感染症の一例

○ 吉村 光太郎・後藤 英子・長瀬 清亮  
小牧 千人・加藤 達雄

(国立療養所岐阜病院 内科)

松本 清 (国立療養所岐阜病院 研究検査科)

(症例) 61歳女性。主訴は咳。既往歴：特記すべきことなし。海外渡航歴：インド、ネパール、スリランカ、インドネシアへの旅行歴あり。現病歴：平成10年12月より咳出現し近医受診。胸部レントゲンにて異常影を認め、喀痰抗酸菌塗抹検査にてガフキー2号検出、喀痰抗酸菌培養検査にて *Mycobacterium simiae* が繰り返し分離され非結核性抗酸菌症と診断され治療開始(INH: 400mg/day+RFP:450mg/dayにて6ヶ月、INH: 400mg/day+RFP:450mg/day+SM:1g×3/weekにて6ヶ月)されるも改善せず。患者本人の希望により平成11年11月8日当院受診となった。初診時身体所見、血液検査では特記すべき異常を認めず。喀痰抗酸菌塗抹検査にてガフキー5号検出、培養検査にて数コロニー形成。繰り返し分離された菌はDDH法にて *Mycobacterium simiae* と同定された。胸部レントゲンでは右上肺野に空洞を伴う結節影と不整形陰影を、左中肺野には空洞を伴う結節影を認めた。胸部CTでは右肺上葉に空洞形成を伴う結節影を認め、舌区には気管支拡張を伴う浸潤影と空洞形成を伴う結節影を認めた。以上より非結核性抗酸菌症の診断基準(臨床的基準、画像的基準、細菌学的基準)を満たし *Mycobacterium simiae* による肺感染症と診断した。RFP:450mg/day+EB:750mg/day+Clarithromycin:600mg/dayにて治療再開したが持続排菌しており現在も外来にて治療継続中である。

(考察) *Mycobacterium simiae* は抗酸菌の1種であり非結核性抗酸菌症の原因菌として分離されることは稀な菌である。同菌による肺感染症と診断する場合は非結核性抗酸菌症の診断基準を参考にして慎重に行う必要がある。また近年は後天性免疫不全症候群に合併した *Mycobacterium simiae* による播種性感染症も報告されている。治療法は抗結核薬の内服が有効であった報告もされているが本症例では治療後も悪化傾向にあり治療に難渋している。

(結語) *Mycobacterium simiae* による肺感染症の一例を経験したので報告する。

粉塵吸入歴を有する非喫煙者・女性の  
M.Scrofulaceum の 1 例

- 中山雅之、高久多希朗、山本祐介、森本耕三、  
松野洋輔、渡部厚一、林原賢治、齋藤武文  
(晴嵐荘病院内科)、深井志摩夫 (同外科)

(症例) 生来健康な 76 歳の女性。鉄工場経営を 45 年間行っており、粉塵吸入歴がある。平成 15 年 10 月血痰を認め当院を受診された。胸部 X 線にて右上肺野に空洞を伴う浸潤影を認めた。喀痰抗酸菌塗抹、喀痰 PCR 法は TB、PCR ともに陰性。ツベルクリン反応は陰性。血清マイコドット (+)、抗 TBGL 抗体 0.7U/ml (< 2)。胸部 CT では右 S2 領域に空洞を伴う consolidation を認め、その周囲には小結節影も散見された。気管支鏡検査を施行したところ気管支洗浄液から抗酸菌塗抹陽性であった。同検体の PCR 法で M.tuberculosis、avium、intracellulare 全て陰性であったが、DNA-DNA-hybridization で M.Scrofulaceum が検出された。現在 HRE による治療継続中である。

(考察) M.Scrofulaceum は Runyon 分類の II 群に分類され、非結核抗酸菌症の中でも頻度は 2~3% と非常に稀な菌種である。棲息環境は水、土壌、生乳、牡蠣等が知られている。菌の特徴としては、リンパ節に病巣を作ることが多い。下顎、咽頭、鎖骨下リンパ節を侵襲することがあり、小児にリンパ節炎を起こすこともある。肺に病巣を作ること稀であるが、過去に粉塵吸入歴のある方に発症することが多いと言われている。現在、確立された治療法はない。  
E-mail: mini-5150@vill.nanakai.ibaraki.jp

喀痰中に複数種の非結核性抗酸菌を認め、CD4 低値にもかかわらず空洞を形成し、化学療法 4 ヶ月後に HAART を開始したところ再増悪を認めた非結核性肺抗酸菌症合併 AIDS の一症例

- 小河原光正<sup>1</sup>、鈴木克洋<sup>2</sup>、坂谷光則<sup>3</sup> (国立療養所近畿中央病院 <sup>1</sup>呼吸器科、<sup>2</sup>臨床研究センター、<sup>3</sup>内科)

[目的] 全身性の M.avium complex 感染症の AIDS への合併はしばしば経験されているが、非結核性肺抗酸菌はこれまでのところ本邦での報告は比較的少ない。今回、CD4 低値にもかかわらず空洞を形成し、化学療法 4 ヶ月後に HAART を開始したところ再増悪を認め、喀痰に M.kansasii、M.terrae、その他の抗酸菌 III 群を認めた非結核性肺抗酸菌症合併 AIDS 症例を経験したので報告する。

[症例] 29 才男性。2003 年 3 月に交通事故のため救急入院した際に HIV 陽性と判明した。CD4 23/μl、HIV-1 RNA 1.7x10<sup>6</sup>/ml であった。体重減少、慢性下痢等 HIV 消耗性症候群を認め AIDS と診断した。胸部レントゲン上空洞と結節陰影を認めた。その後、発熱が出現し、胸部レントゲン上増悪、喀痰抗酸菌塗抹陽性 (Gaffky 7 号) となったため当院に紹介され、入院となった。喀痰の PCR で M.tuberculosis、M.avium、M.intracellulare いずれも陰性のため M.kansasii と考えられ、INH、RFP、EB の 3 剤で治療開始。レントゲン上徐々に改善し、排菌も陰性化した。前医での同定では M.kansasii であったが、当院入院時の分では M.terrae であった。当院のその後の分の同定では M.kansasii であった。抗酸菌治療開始 4 ヶ月目に入り HAART (d4T+3TC+EFV) を開始したところ (開始前 CD4 18/μl)、15 日後の胸部レントゲン上空洞影が再出現し、喀痰抗酸菌塗抹も陽性 (Gaffky 10 号) となった。CD4 増加 (84/μl) を認め、免疫再構築による非結核性肺抗酸菌症の増悪と考えられた。このときの同定ではその他の抗酸菌 III 群であった。自覚症状には著変なく、抗酸菌治療、HAART ともに継続し、その後胸部レントゲン上改善を認め、排菌も減少したため退院となった。

[考察] CD4 低値での空洞形成、喀痰からの複数の種類の非結核性抗酸菌の検出、HAART 開始後の免疫再構築症候群としての肺抗酸菌症の再増悪などについて検討が必要であると考えられた。

E-mail: m-ogawara@kch.hosp.go.jp

## 当科における非定型抗酸菌症死亡例の検討

○権田秀雄・大石尚史・竹本正興・山本景三  
 ・池ノ内紀祐  
 (豊橋市民病院 呼吸器・アレルギー内科、  
 感染症管理センター)

【目的】肺 *Mycobacterium avium complex* 症(以下、肺 MAC 症と略す)は全国的に最近増加傾向にあるが、治療にもかかわらず不幸な転帰をとる例がある。当院でも、喀痰などから MAC が検出される例は増加しており、肺 MAC 症として治療されるも、死亡例がみられる。今回我々は、喀痰および気管支鏡吸引痰から、MAC が検出されて、経過観察された後の死亡例について生存例との臨床的違いを比較検討をしたので報告する。

【対象と方法】2000年に当科で、喀痰および気管支鏡吸引痰から、MAC が検出されて、肺 MAC 症として治療、経過観察された53例を対象とした。平均年齢は  $67.1 \pm 12.8$  歳。そのなかで、2003年10月までに死亡した7例(13%)を生存例と比較した。

【結果】生存例46例の平均年齢は  $67.3 \pm 13.2$  歳、死亡例は  $66.1 \pm 9.2$  歳(2000年時)で差はなかった。結核の既往があるのが、生存例14例(14/46,30%)、死亡例3例(3/7,43%)であった。MAC 検出からの年数は生存例が  $3.0 \pm 1.7$  年、死亡例が  $5.3 \pm 4.3$  年であった。病変範囲は、肺結核の学会分類を当てはめて比較すると、生存例の平均が2.2、死亡例も2.2で差がなかった。なお、死亡時に、喀痰での塗抹も培養も陰性であった例が2例あった。死亡時に明らかな胸部レントゲン所見の悪化を5例に認めた。その内1例は、難治性気胸、膿胸を合併した。1例は全身衰弱、1例はネフローゼなど悪化で死亡した。具体例も提示する予定である。

【考察】：死亡例は少数であったため明らかな傾向は見出せなかった。肺 MAC 症自体の悪化が死因へ結びついている考えられるが、直接死因では一般的肺炎などの合併症での死亡がみられた。

## 国立三重中央病院における肺非結核性抗酸菌症の死亡例の臨床的検討

○井端英憲(国立三重中央病院 呼吸器科)  
 金田正徳、坂井 隆(同 呼吸器外科)  
 田口 修(三重大学医学部付属病院第三内科)  
 柏木秀雄(済生会明和病院内科)

【目的】肺非結核性抗酸菌症には、何年間も安定して経過する症例と、治療抵抗性で予後不良な症例が存在する。今回我々は、当院における肺非結核性抗酸菌症の死亡例について、臨床的背景を検討した。

【対象・方法】対象は1997年7月から2003年10月の間に、国立三重中央病院に入院した肺非結核性抗酸菌症の中で、原疾患に関連する病態で死亡したと推定した症例。検討方法では、死亡例の患者背景・検査所見・抗酸菌の菌種・画像所見・治療内容・直接死因などについて retrospective に検討した。

【結果】採用基準に合致する症例は11例で、平均年齢61歳(26歳~82歳)、男性3例・女性8例、既往歴で8例に肺炎・気道感染の入院歴があった。家族歴で3例に2親等内に気管支拡張症を認めた。検査所見では、Alb・Ch-E・Hb 値などの低下を認め、入院治療開始後も栄養の指標の低下傾向を認めた。抗酸菌の菌種は、*M. avium* 7例、*M. intracellulare* 4例で、MAC 以外の抗酸菌種での死亡例はなかった。画像所見では、基礎疾患に COPD 1例・肺結核後遺症 1例を認めた。また10例で気管支拡張所見を認め、うち8例はびまん性進展を呈し、気管支拡張の形態は、円柱状2例・念珠状2例・嚢胞状4例であった。治療内容では、当院受診までにCAM・キノロン剤投与例は2例のみでKM投与例は1例もなかった。直接死因は、原病変の進行による呼吸不全が6例・重複肺感染症が4例・咯血による死亡1例であった。

【結語】肺非結核性抗酸菌症の予後不良因子として、  
 1) 栄養状態が高カロリー食治療でも改善しない例  
 2) 分離菌種が、*M. avium complex* (MAC) である例  
 3) 基礎疾患または非結核性抗酸菌症の進展の結果、画像的に気管支拡張性変化が広範に進行した例  
 4) CAM・キノロン剤・KMの投与開始の遅い例  
 5) 重複肺感染症・重複気道感染症を繰り返す症例が考えられた。今後は上記の因子を有する肺非結核性抗酸菌症の症例群では、早期から栄養療法の介入と適切な薬物療法の継続が重要であると考えられた。

E-mail: ibatah@miechuo-m. hosp. go. jp

### 肺非定型抗酸菌症に対するセビメリンの治療効果について

○田口 修、藤本 源（三重大学医学部付属病院第三内科）  
畑地 治（松阪市民病院呼吸器科）

肺非定型抗酸菌症で中年女性基礎疾患のない非結核性抗酸菌 *Mycobacterium avium complex* (以下MAC症) においては中年以降の女性に好発することが知られ、その原因は不明であるが、前回総会にて病態の一部にシェーグレン症候群の関与が示唆される事を報告した。今回シェーグレン症候群の治療としてセビメリンを投与し、Mac症に対する効果を検討した。

【症例1】患者は69歳、女性。既往歴に慢性関節リウマチがあり高血圧にて通院中であったが、持続する湿性咳嗽にて呼吸器科受診。シェーグレン症候群の診断後セビメリンを投与、咳、喀痰の減少と共に午後から出現の微熱も消失、Saxon testにて唾液分微量の増加を認めると共に喀痰の培養にて *M. avium* が検出されなくなった。【症例2】64歳、女性。健診胸部X線異常陰影にて受診。数年前より湿性咳嗽が続いて、最近1年間は寝汗をしばしば経験していた。シェーグレン症候群と診断後セビメリンを投与、咳・痰の軽快と同時に寝汗の消失、喀痰検査にて続いていた培養陽性が陰性となった。胸部CTにて小結節病変の軽度の改善が認められた。

【結論】シェーグレン症候群に関連した肺非定型抗酸菌症に対して、セビメリン投与により臨床効果が得られる可能性が示唆された。同時に血痰・咯血を繰り返す重症例に対する効果や投与例全体に対する効果や副作用についても検討する。

taguchio@clin.medic.mie-u.ac.jp

### MAC症におけるクラリスロマイシン感受性と治療歴の関連についての検討

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

【目的】ATSの非結核性抗酸菌の薬剤感受性に対する見解では通常の感受性検査は治療の参考にならず、特にMAC症では有用性が低いとしている。唯一クラリスロマイシン (CAM) についてはin vitroの感受性と臨床効果の関連が認められるとして米国NCCLSはブレイクポイントMICを定めている。そこでMACに対するCAMの感受性分布とCAM治療歴との関連について推奨されるpH7.4で検討可能なプロスミックNTM (極東) を用いて検討した。

【対象と方法】当院で2002年から2003年に分離されたMAC63株の感受性をプロスミックNTMを用いて検討した。判定はNCCLSの基準に従って4μg/ml以下を感性、32μg/ml以上を耐性とした。またそのうちATSの診断基準を満たすMAC症症例の治療歴を検討しCAMを含めた治療とMICの変化について検討した。

【結果】MIC分布では *M. avium* 46株では42株が感性、4株が耐性で中間は認めなかった。 *M. intracellulare* も17株中15株が感性、2株が耐性で同じく中間はなく二峰性の分布を示しあわせて6株が耐性であった。 *M. avium* 症44例ではCAMの前治療のある例が9例あり3例が耐性を示した。 *M. intracellulare* 症15例でも1例に前治療歴があり耐性化していた。CAM耐性例6例の治療歴を検討すると無治療が2例で結核病棟入院歴があった。前治療のある4例では3例がCAM単剤治療で2年から9年の長期治療で耐性化していると考えられた。残りの1例も多剤併用治療からCAM単剤に変更後1年の検体でやはり治療が耐性化に関与していると考えられた。一方CAM治療歴のある例でも6例で耐性化が認められなかった。

【考察】CAMの薬剤感受性は日本の株においても4以下と32以上の二峰性を示すことが示された。CAMの単剤長期投与例で耐性化が認められた。一方で、多剤併用例では耐性化を認めない例が多く、単剤投与は耐性化を誘導する可能性があると考えられる。また無治療でありながら耐性例もあり結核病棟入院歴からヒト由来の菌株が直接、間接のリザーバーになっている可能性が示唆された。また長期治療でも耐性化していない例があり耐性化をさけるメカニズムの一つとして多クローン性感染を証明できた例がありあわせて報告する。

当院における非結核性抗酸菌症(NTM)治療の現状  
～RFP,EB,CAM (A)、RFP,EB,CAM,NQ (B)、  
RFP,EB,CAM,AG (C)の3群の臨床的比較～

○多賀収、山田憲隆、伊藤祐子、後藤邦彦、須藤幸雄、小川賢二、田野正夫(国立療養所東名古屋病院)

**[目的]**近年、世界的にNTMが問題となっているが、標準的治療法に関するエビデンスに乏しい。当院では数年来、NTMに関しRFP、EB、CAMのみならずニューキノロン(NQ)、アミノグリコシド(AG)を併用して治療に当たってきたが、今回、NTM患者の臨床経過に関して3群の比較検討、考察を試みた。**[方法]**1995年以降の当院でのNTM患者262名のうち、A,B,Cのいずれかによって6ヶ月以上治療された72名を対象とし、retrospectiveに検討した。なお診断基準は、2003年に発表されたNTMに関する見解に従った。

**[結果]**72例は男性30名女性42名、治療開始時平均年齢68歳、治療日数688日、BMI18.5などで22例(30.6%)は二次型、起炎菌は68例(94.4%)がMACであった。副作用にて35例(48.6%)が治療薬中断、変更を必要とした。治療はA20例(27.8%)、B38例(52.8%)、C14例(19.4%)で行われた。A,B,C3群の比較では、Aにて年齢、BMIが他の2群に比べてやや高かった以外、性別、治療日数、既往歴、治療開始時の症状、WBC、CRP、治療変更などに有意差を認めなかった。また菌陰性化率(塗抹、培養)や血沈、胸部レントゲン画像、症状の経過に関しても3群間に有意差を認めなかった。治療開始12ヵ月後における菌陰性化率は平均70%以上、画像や症状の改善率は50%~70%であった。

**[考察]**我が国や欧米ではRFP、EBに加え、CAM、NQ、AGの併用がNTM治療に有効である点が指摘されている。しかし今回の検討ではA,B,Cに臨床経過上の有意差を認めず、菌陰性化率、画像や症状の改善率はどの群も高いという結果となった、当院のCAMの使用量がほぼ12mg/kgと従来のわが国の報告と比べて多かった点を考慮すると、NQやAGの上乗せよりもむしろCAMの使用量の方がNTM治療にとって重要であることを示唆すると考えられた。今後更なる精密な検討を加えて本学会で発表する。

Mail address ogawak@toumei.go.jp

ジェノパターン法遺伝子波形解析  
装置を用いた抗酸菌分類の検討

○鹿住祐子<sup>1)</sup>、水野 悟<sup>2)</sup>、大友幸二<sup>2)</sup>、  
高橋光良<sup>1)</sup>、御手洗聡<sup>2)</sup>、菅原 勇<sup>3)</sup>

(財)結核予防会結核研究所

抗酸菌レファレンスセンター 結核菌情報科<sup>1)</sup>、  
細菌検査科<sup>2)</sup>、病理検査科<sup>3)</sup>

**[目的]**抗酸菌の分類は、一般的な細菌学的分類同定や遺伝子(核酸)による分類同定が行われている。後者の核酸による同定法には、様々な方法のキットが市販され用いられている。また近年、WAVE核酸フラグメント解析による変異や多型の検出など遺伝子を波形として解析する方法が考案され実用化されてきている。われわれは、ジェノパターン法遺伝子波形解析装置を用いて、抗酸菌の分類同定を試みたので報告する。

**[材料と方法]***M.tuberculosis*-Kurono、*M.tuberculosis* H37Rv、*M.tuberculosis* H37Ra、*M.avium*、BCG-pasteur、中国臨床株10種類、日本臨床株6(*M.tuberculosis*:3、*M.avium*:3)種類を用いた。リアルタイムPCRジェノパターンアナライザーGP1000(ヤマト科学・アドジーン(株))とOpticon™System(エムジェイジャパン(株))を用いた。各、精製DNAを300ng/5μlをジェノパターン法細菌遺伝子研究用試薬キット1と3(adgene(株))の試薬50μlに混合してリアルタイムPCRに98℃・1秒、25℃・10秒の2ステップ方で50サイクル反応後、0.2℃/秒の条件で、60-90℃まで加熱解離させて、インターカレータの蛍光減衰を計測し、ジェノパターンを解析した。**[結果と考察]**試薬3では、*M.tuberculosis*-Kurono、*M.tuberculosis* H37Rv、*M.tuberculosis* H37Ra、BCG-pasteurの株ではほぼ同様の91℃と93℃に2双性のピークがあった。中国の臨床株の10例と日本臨床株3例もほぼ同様の波形であった。*M.avium*は94℃に1本のピークが見られた。日本臨床株の3例も同様の波形であった。これらは上記の結核菌群との鑑別が可能であった。更に、臨床検体株を増やし検討し、他の抗酸菌との鑑別が可能かどうか検討して行きたいと考えている。

今回の研究にご協力頂いた、(株)アドジーンの根本 健様とヤマト科学(株)の土屋正年様に深謝致します。 E-mail:kazumi@jata.or.jp

トリ結核菌における Variable Numbers of Tandem Repeats (VNTR) のデータ処理法の検討と野外分離株の系統発生的解析

○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、多くの病原細菌ゲノムの塩基配列が決定されている。*Mycobacterium avium*においても菌株104とK-10の解析が完成しつつある。第78回本学会において、公開された未完成の*M. avium*ゲノムデータベースを検索し、PCRによる*M. avium*のVNTR型別法の検討を報告した。今回各VNTR遺伝子座の相同性と分布を検討するとともに得られるアレルプロファイル処理法の検討し、野外分離株を解析したので報告する。【方法】*M. avium* complexの血清型参照株および我が国で豚、鳥、人から分離された*M. avium*からBioRad社のInstaGene<sup>TM</sup>Matrixにて調整し、-20°Cに保存したものをテンプレートDNAとした。VNTR型別は既報に従い、17種類のプライマーセットでのPCR産物のサイズからそれぞれの領域における縦列反復の数を推測し、アレルプロファイルを作成した。詳細なサイズの測定にはコスモアイ SV1210 (日立化成)を用いた。3種類の距離計算法と4種類の系統樹推定法を検討した。

【結果と考察】菌株104に存在する16個のVNTR遺伝子座はその繰り返し単位の相同性から3つに群別された。15個のVNTR遺伝子座のアレルプロファイルからマンハッタン距離にて距離行列を求め、Fitch and Margoliash法にて推定した系統樹がもっとも安定し、既報の性状と矛盾が見られなかった。豚、鳥類、人由来株を含んだ*M. avium*は69種類のアレルプロファイルに別れ、大きく5つのクラスター(A, B, C, D, E)とその他(X)に群別された。IS900を保有する*M. avium* subsp. *paratuberculosis*とIS901を保有する*M. avium*はそれぞれ独立したクラスターAとBを形成した。その他のクラスターにおいて優位な血清型の存在が示唆された。69%の豚の抗酸菌症由来株は23種類のアレルプロファイルに別れてCクラスターに含まれ、残りはD, EクラスターとXに含まれた。鳥結核由来株は全てIS901を持つAクラスターに含まれた。人由来株はA, CとXに含まれた。以上の結果からVNTR型別の有用性が確認されるとともに同定への利用の可能性も示唆された。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), 高橋康弘 (北海道))。E-mail:kei@affrc.go.jp

VNTR法を用いた結核菌群の亜分類と疫学的解析

○高橋 光良, 鹿住 祐子, 関谷 幸江  
(財)結核予防会結核研究所

抗酸菌レファレンスセンター 結核菌情報科

【目的】国際レベルの結核の伝播を検討するためには結核菌の遺伝子型の特定が必須である。これまでの研究から、結核菌のIS6110を用いた方法は国別に類似性の高いパターンを保有することを報告した。しかし、時間の浪費や煩雑さから日常的な分析法ではない。今回我々は、PCRを基にしたVNTR法を併用させた解析から結核菌群の分別と疫学的な遺伝子型別を検討したので報告する。【材料と方法】1998年度から2002年度までに複十字病院で分離された臨床分離株および韓国、中国、モンゴル、カンボジア、フィリピン株および各種*M. bovis* BCG菌、*M. microti*、*M. africanum*および患者喀痰を用いた。遺伝子マーカーはSpoligotyping(spoIDB 3:データベースとの比較、<http://www.rivm.nl/enemti>)、VNTR法を用いた。Spoligotypingは43のDR box間のspacer領域の20merを共有結合させPCR産物とのハイブリダイズにより判定した。VNTRは結核菌精製DNAの500pgを全量50μlに調整した。PCRは98°C・10分熱変性、94°C・30秒、60°C・1分、72°C・2分で35サイクル反応後、3%agaroseにて電気泳動して解析した。

【結果と考察】日本、モンゴル、韓国、中国、カンボジアの結核菌はIS6110を用いた解析では国別のパターンを示し、Spoligotypingでは北京遺伝子型が優性であった。VNTR法ではexact tandem repeat(ETR)A~FはIS6110で同一パターンの株は同一の遺伝子タイプであった。IS6110で類似性の高い結核菌間の分析での分解能は1/2程度であったが、他法との組み合わせで分別可能であった。*M. bovis* BCG Tokyo株では、VNTRの6つの内ETR・D領域が3でIS6110との併用で他のBCG株と分別可能であった。この知見はFrothinghamらと一致していた。一方、結核菌群の菌の鑑別にも有効であった。これらの結果、VNTR法は他の型別法との組み合わせにより感染源追跡が可能であり、疫学的なスクリーニングに利用可能であると考えられた。tak@jata.or.jp



千葉県における結核患者由来菌株の RFLP 分析パターンによるデータベース構築のための実験条件検討について

○岸田一則・横山栄二・三瓶憲一・一戸貞人（千葉県衛生研究所）

【目的】現在、千葉県内で発生した結核感染事例において患者から分離された結核菌株の Restriction fragment Length polymorphism (RFLP) 分析を行い疫学調査と合わせて感染源および感染経路等を検討している。結核は感染から発症まで数年かかる例もあり、関連者の調査も長期にわたる例が多いことから、RFLP 分析パターンをデータベースとして蓄積し、新規分離株の成績と比較検討することは、迅速に患者間の感染関係を把握する上で重要である。しかし RFLP パターンのデータベース化には、ゲルの歪みやバックグラウンドの不均一によりパターンが正確に認識されず再現性が低い場合、技術的に検討が必要であった。県内の患者由来株について RFLP によるデータベースを構築し他の事例と関連性を明らかにするため実験条件を検討した。

【方法】ガラスビーズ法によって菌から DNA を抽出後 *PvuII* により切断し、IS6110 を指標としたサザンハイブリダイゼーション法 (JAN D. A van EMBDEN ら) により RFLP パターン測定した。解析とデータベース作成は Fingerprinting II (ハイトラッド) を使用した。分子量マーカーの種類、配置、数、アガロース濃度を変更して実験条件を検討した。

【結果および考察】ゲル濃度と分子量マーカーとを検討したところ、1%ゲルを使用し分子量マーカーは 21.2 から 0.12kbp の間に 13 断片を有する分子量マーカーを使用するとデータ処理が容易になった。

2003 年分離菌株の RFLP パターンについて現在解析中である。(なお本研究は結核予防千葉基金医学研究助成による。)

k.kshd2@mb.pref.chiba.jp

当院で培養陽性となった結核菌株のスポリゴタイピング解析

○阿野裕美、松本智成、谷川信子、永井崇之、團野桂、韓由紀、河原邦光、高嶋哲也、露口泉夫  
(大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)

【目的】当院では、2001年1月から培養陽性となったすべての結核菌株の RFLP 解析を実施している(計 1071 菌株)。今回われわれは、スポリゴタイピングを用いて、RFLP にて 5 本バンド以下の菌を解析するとともに、多剤耐性結核菌とその他の結核菌で RFLP 解析結果と比較検討した。さらに、感染力が強く薬剤耐性化しやすいといわれている Beijing Family 結核菌の、大阪中南部地域における感染状況を検討した。

【対象】2002年1月から4月に新たに培養陽性となった結核菌 116 株を対象とした(以下、新規群とする)。同時に、1998年から2003年までに培養陽性となった多剤耐性結核菌 132 株を対象とした(以下、MDR-TB 群とする)。

【方法】2%小川培地に生育した結核菌株から、ガラスビーズ法とフェノールクロロホルム法で DNA を抽出した。スポリゴタイピングは Isogen Bioscience B.V. の spoligotyping manual に従い、DVR 領域パターンを検出した。同時に V. Soolingen 等が提唱している方法に従って RFLP 解析を実施した。

【結果】パターン数で比較すると、RFLP 解析では新規群は 112 パターン、MDR-TB 群は 108 パターンであった。一方スポリゴタイピングでは新規群 21 パターン、MDR-TB 群 20 パターンであった。そのうち Beijing Family 結核菌株の占める割合は、新規群では 74.1%、MDR-TB 群では 75.0%であった。クラスター形成率で比較すると、RFLP 解析では新規群 10 クラスター (19.0%)、MDR-TB 群 11 クラスター (24.2%) であった。一方スポリゴタイピングでは、新規群 6 クラスター (84.5%) で、MDR-TB 群 4 クラスター (87.9%) であった。また RFLP 解析の 1 本バンド結核菌はスポリゴタイピングによって 5 種類の菌株に分けられた。

【考察】大阪府中南部地域では Beijing Family 結核菌が 74% 以上の高率を占めたため、スポリゴタイピングでは菌株分離能が低いことが判明した。Beijing Family 結核菌は、RFLP 解析では多型性が認められるが、スポリゴタイピングでは、それぞれ 1 名の 3 種類の亜型を除いてすべて同一パターンであった (98.4%)。Beijing family 以外の株は大阪ではほとんどクラスターを形成していないことが、RFLP とスポリゴタイピングの解析結果からわかった。例外としてスポリゴタイピングによって RFLP 1 本バンドの結核菌は 5 タイプに分けられたが、その中の 1 株が 12 名のクラスター形成をしていた。

E-mail: ano@zeus.eonet.ne.jp

### VNTR (Variable Number of Tandem Repeats)解析による結核菌株の喀痰からの直接迅速 genotyping

○松本智成・阿野裕美・永井崇之・團野 桂・韓 由紀・高嶋哲也・露口泉夫(大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)、西森 敬(動物衛生研究所北海道支所)

【目的】多剤耐性結核患者に接触歴のある患者が排菌した時、多剤耐性菌による感染か、感受性菌による感染かが問題になる。迅速に判別し新規感染防止することが公衆衛生上急務である。多剤耐性結核接触者排菌時の結核菌株を迅速判別するため、ETR(Exact Tandem Repeat)と MIRU(Mycobacterium Interspersed Repeat Unit)の Locus を増幅するプライマーを用いた VNTR 解析を行い genotyping の解像度を IS6110 RFLP と比較した。さらに迅速化するため喀痰結核菌 PCR 陽性喀痰検体から直接解析を試みた。

【方法】当院において菌株が得られた結核菌患者を対象として IS6110 RFLP 解析と ETR-MIRU VNTR 解析を行った。IS6110 RFLP 解析は、V. Soolingen 等が提唱している方法に則って行い、VNTR は ETR-A, B, C, F 及び MIRU-2, 4, 10, 16, 20, 23, 24, 26, 27, 31, 39, 40 に対する計 16 プライマーにて PCR を行い電気泳動にて反復配列数を求めた。また喀痰結核菌 PCR 陽性と判明した検体から VNTR 解析を試みた。

【結果】IS6110 RFLP と VNTR 解析の結果を比較すると、解像度にほとんど差がなく全体としての系統樹もほぼ同じであった。また喀痰結核菌 PCR 陽性検体からも解析することが出来た。

【考察】今回我々の報告により喀痰から直接解析出来、分別能も 16 プライマー使用すれば IS6110 RFLP ほぼ同等となることがわかった。このことより多剤耐性結核菌患者に接触歴のある者が喀痰結核菌 PCR 陽性となった場合、薬剤感受性結果が判明する前に接触歴のある多剤耐性結核菌発症か否かを数日で明らかにすることが出来る。またデジタルデータなので VNTR 解析による結核菌の全国的なデータベース化も可能になり、喀痰結核菌塗沫および PCR 陽性検体を全て VNTR 解析することによりリアルタイムの集団発生のモニタリングが可能となる。

E-mail: tom\_matsumoto@sutv.zaq.ne.jp

### 迅速・簡易な TRC 法による抗酸菌のリアルタイム検出

○土屋滋夫・保川清(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)、鈴木克洋(国立療養所近畿中央病院臨床研究センター)

【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を行う方法 (TRC 法) の開発を進めている<sup>1,2)</sup>。今回、結核菌 16SrRNA、アピウム・イントラセルラー16SrRNA、カンザシー16SrRNA について、それぞれ内部標準と同時増幅を行う試薬を構築したので報告する。

【方法】①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。②結核非感染者の喀痰の NALC 処理物に各種抗酸菌(1~10<sup>6</sup>菌/ml)をそれぞれ添加し、溶菌処理により抽出物を得た。③一定温度(43℃)で 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いずれの試薬も、対応する抗酸菌の標準 16SrRNA(初期コピー数 100 コピー)から反応時間 20 分で蛍光強度が顕著に増加した。また、一定の蛍光強度比に達するまでの時間(検出時間)は、初期コピー数に依存した。さらに、喀痰から数菌相当の対応する抗酸菌を特異的に検出した。②結核菌 rRNA 試薬は、結核患者および結核の疑いのある患者喀痰を用いたプレリミナリーな試験で、培養検査と 96% の一致率を示した。

【結論】RNA 増幅反応を同時に蛍光検知できる迅速・簡易な均一測定法である TRC 法を抗酸菌に応用した。

【引用文献】1) Ishiguro, T., Saitoh, J., Horie, R., Hayashi T., Ishizuka, T., Tsuchiya S., Yasukawa, K., Kido, T., Nakaguchi, Y., Nishibuchi M., and Ueda K., *Anal. Biochem.*, 314, 77-86 (2003). 2) 保川清、医学のあゆみ、206 巻、p479、2003 年

E-mail: s\_tutiya@tosoh.co.jp

結核喀痰前処理法—“ニチビー法”とNALC-NaOH法—  
の評価に関する共同研究

○斎藤 肇(広島県環境保健協会),大谷すみれ(国立南横浜  
病院内科),長谷川直樹(慶應義塾大学病院内科),樋口武史  
(結核予防会大阪病院診断検査),西村一孝(国立療養所愛  
媛病院内科),青野昭男(結核予防会複十字病院臨床検査)

[目的]「新結核菌検査指針 2000」に推奨されている  
結核喀痰前処理剤 NALC-NaOH を改良し、また前処理  
した喀痰中の菌を低速かつ短時間で集めるように考案さ  
れた CC-E 液と K-8 液(日本ビーシー)を組み合わせた  
喀痰前処理法、いわゆるニチビー法(N 法)と  
NALC-NaOH 法(NALC 法)の比較評価を行った。[方法]  
スプタザイムで均質化した喀痰(220 検体)を 2 等分し、N  
法と NALC 法で前処理、希釈後遠心し、えられた沈渣の  
塗抹鏡検と、MGIT(960)および 2%小川培地での培養を  
行った。[結果] ①塗抹: 220 検体中 N および NALC 両  
法における陰性・陽性成績の一致例は 206 例(93.6%)、不  
一致例は 14 例(6.4%)—うち N 法(+)-NALC 法(-)11 例;  
N 法(-)-NALC 法(+)-3 例であった。②培養: MGIT 培養  
(214 例)では陰性・陽性一致例は 208 例(97.2%)、不一致例  
は 6 例(2.8%)—N 法(+)-NALC 法(-)2 例、N 法(-)-NALC  
法(+)-4 例であった。他方、小川培養(211 例)では陰性・陽  
性一致例は 197 例(93.4%)、不一致例は 14 例(6.6%)—N  
法(+)-NALC 法(-)10 例、N 法(-)-NALC 法(+)-4 例であ  
った。③平均培養日数: MGIT 培養(145 株)では結核菌群  
(115 株)は N 法 12.4 日、NALC 法 12.0 日、*M. avium* (20  
株)は N 法 7.4 日、NALC 法 6.9 日、*M. intracellulare* (7  
株)は N 法 5.6 日、NALC 法 5.5 日、*M. kansasii* (2 株)  
は N 法 11.5 日、NALC 法 11.0 日、また *M. fortuitum* (1  
株)は N 法 3 日、NALC 法 3 日であった。他方、小川培  
養(120 株)では結核菌群(92 株)は N 法 18.0 日、NALC 法  
17.4 日、*M. avium* (18 株)は N 法 15.3 日、NALC 法 14.3  
日、*M. intracellulare* (7 株)は N 法 14.6 日、NALC 法  
14.6 日、*M. kansasii* (2 株)は N 法 20.5 日、NALC 法 20  
日、また *M. fortuitum* (1 株)は N 法 5 日、NALC 法 5 日  
であった。④培地汚染率: MGIT 培養(222 例)では N 法 5  
例(2.2%)、NALC 法 4 例(1.8%)、小川培養(222 例)では N  
法 4 例(1.8%)、NALC 法 6 例(2.7%)であった。[考察と結  
論] 新たに開発された喀痰前処理法、いわゆるニチビー  
法は、低速かつ短時間で集菌でき、その効率は現行の  
NALC-NaOH 法に優るとも劣らないものと思われ、今後  
こころみられるべき方法と思われる。

(非会員共同研究者:上遠野保裕、峪村昌男)

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

PNA プローブによる選択的 PCR 阻害を利用した迅  
速・簡便なリファンピシン耐性結核菌検出法の開発

○岩本 朋忠・園部 俊明  
(神戸市環境保健研究所)

[目的] 結核菌の薬剤耐性獲得は、ゲノム上の遺伝子変  
異によるものである。したがって、これらの変異を検  
出することにより、迅速な薬剤感受性試験が可能とな  
る。今回、ペプチド核酸(PNA)を用いた点変異検出法、  
PNA mediated multiplex PCR clamp 法、を開発し、リフ  
アンピシン耐性結核菌検出に適用したので報告する。  
[方法] 本法では、3 本のプライマーと 1 本の PNA プ  
ローブを用いる。Multiplex PCR により、*rpoB* 遺伝子の  
変異が集中するホットスポット領域を含む amplicon 1  
と含まない amplicon 2 が得られる。この時、wild type  
(感受性株)に相補的な PNA プローブを用いること  
で、感受性菌では amplicon 1 の増幅を阻害する  
PNA/DNA ハイブリッドが形成され amplicon 2 のみが  
得られる。一方、点変異を持つ耐性菌では、PNA/DNA  
が形成されず、amplicon 1 と 2 の両方が得られる。今  
回、PNA プローブとして *rpoB* の 513, 516, 526, 531 番  
目のアミノ酸を標的とした 3 本のプローブを設計した。  
手法の有効性評価には、変異株として Ser-531-Leu 11  
株、Ser-531-Trp 2 株、His-526-Arg 4 株、His-526-Tyr 2  
株、His-526-Asp 1 株、His-526-Gly 1 株、Asp-516-Tyr 1  
株、Gln-513-Arg 1 株および感受性菌 10 株を用いた。  
また、感受性菌の中に少数存在する耐性菌  
(sub-population) の検出感度を求めた。

[結果と考察] 感受性株は全ての PNA 存在下で  
amplicon 1 の増幅が阻害され amplicon 2 のみが得られ  
た。変異株では、各変異に対応した PNA 存在下にお  
いてのみ amplicon 1, 2 両方の増幅が認められ、その他  
の PNA 存在下では amplicon 2 のみが得られた。これら  
の結果は、一塩基変異により PNA/DNA ハイブリッド  
が形成されなかったことを反映したものであり、本手  
法の有効性を示すものである。また、本法を用いるこ  
とで、感受性菌の中に 2-4% の割合で存在する耐性菌  
を検出することができた。

[まとめ] 本手法は、PCR と通常のアガロースゲル電気  
泳動のみからなる。手技が極めて簡便で、なおかつ、  
sub-population を高感度に検出するものである。

kx2t-iwmt@asahi-net.or.jp

バクテック®MGIT™960 ミジットシリーズによる  
結核菌の薬剤感受性検査の基礎的検討

○富田元久・鈴木克洋・坂谷光則（国立療養所近畿中央病院）・木下幸保（国立大阪南病院）・小林郁夫（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）

【目的】結核菌の迅速薬剤感受性試験であるミジットシリーズでは分離用 MGIT が陽性になってから、1～2日後はそのまま、3～5日後は5倍希釈液を接種菌液とすることになっており、菌量が安定せず、薬剤感受性検査の結果が変動する危険性が考えられた。今回われわれは分離培養用 MGIT が陽性になってから1日後3日後、5日後の MGIT 培養液を用いて、主要5薬剤（SM、INH、RFP、EB、PZA）の感受性結果を比較した。【材料・方法】当院で結核の経過観察のために依頼された19例（うち薬剤耐性結核9例）の検体を用いた。1) 喀痰を CCE 液 (BCG サブライ) で雑菌処理し、分離用 MGIT で培養した。ミジットシリーズの能書に従って分離用 MGIT が陽性を示した日から1日後、3日後、5日後の菌液を用いた。菌液はおのおの3本の分離用 MGIT に接種した。2) 他の方法による検査は陽性になった分離用 MGIT の菌液をマイコプロス(極東製薬)でマックファーランド 0.5 に達するまでさらに培養・調整した菌液を用いた。ピラジナミダーゼ試験は「新結核検査指針 2000」に従って実施した。【結果・考察】ミジットシリーズでは5薬剤とも1日後、3日後、5日後の全ての結果が一致した。平均菌量は1日後  $3.7 \times 10^6$ 、3日後  $1.5 \times 10^6$ 、5日後  $3.1 \times 10^6$  であった。次に平均日数はミジットシリーズ SIRE(SM、INH、RFP、EB 薬剤感受性)では1日後 5.5日、3日後 6.7日、5日後 6.5日であった。ミジットシリーズ PZA(PZA 薬剤感受性)の平均日数は1日後 6.4日、3日後 7.9日、5日後 7.7日であった。次にミジットシリーズと従来使用されている小川培地による比較は SM、INH、RFP、EB において、ミジットシリーズと小川培地による比率法は 100%一致した。ミジットシリーズと極東結核菌感受性ビットスペクトル SR では SM が 93.3%、INH、RFP、EB では 100%一致した。PZA の薬剤感受性では、極東結核菌感受性 PZA 液体培地、ピラジナミダーゼ試験の結果と 100%一致した。以上の結果からミジットシリーズは従来法の結果と良く一致し、かつ迅速性に優れた有用な薬剤感受性検査法である。  
E-mail mhtomita@kch.hosp.go.jp

ブロスミック NTM 法を用いたクラリスロマイシンの  
MAC に対する感受性試験の検討

○吉多仁子・浅田薫・谷川信子・  
河原邦光・高嶋哲也・露口泉夫  
(大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)

【目的】非結核性抗酸菌症である *Mycobacterium avium complex*(MAC)症の治療には、ニューマクロライド系であるクラリスロマイシン(CAM)が使用されている。しかし、本邦では CAM 感受性試験についての検討は殆どされていない。今回我々は CAM の感受性試験を微量液体希釈法により、定量的に最小発育阻止濃度(MIC)の測定を行い、*M.avium* と *M.intracellulare* のそれぞれについて検討を行ったので報告する。

【対象・方法】2002年7月～2003年6月の期間中に臨床分離された *M.avium*188株と *M.intracellulare*74株を対称とした。ブロスミック NTM を用いて MIC 値を測定し、その判定として、 $2 \mu\text{/ml}$  を感性、 $4 \sim 16 \mu\text{/ml}$  を判定保留域、 $32 \mu\text{/ml}$  以上を耐性とした。使用菌液はマイコプロス培地を用い McFarland No.0.5 に前培養を行った。なお、*M.avium* と *M.intracellulare* の MIC 値については、Student's t-test を用いて有意差検定を行った。

【結果】*M.avium*188株の MIC 値は、 $0.03 \mu\text{g/ml} \geq$  が1株(0.5%)、 $0.06 \mu\text{/ml}$  が9株(4.8%)、 $0.125 \mu\text{/ml}$  が39株(20.7%)、 $0.25 \mu\text{/ml}$  が45株(24.0%)、 $0.5 \mu\text{/ml}$  が38株(20.2%)、 $1 \mu\text{/ml}$  が17株(9.0%)、 $2 \mu\text{/ml}$  が6株(3.2%)、 $4 \mu\text{/ml}$  が4株(2.1%)、 $8 \mu\text{/ml}$  が0株(0%)、 $16 \mu\text{/ml}$  が0株(0%)、 $32 \mu\text{/ml} \leq$  が29株(15.4%)0.5%であった。*M.intracellulare*74株の MIC 値は、 $0.03 \mu\text{g/ml} \geq$  が6株(8.1%)、 $0.06 \mu\text{/ml}$  が33株(44.6%)、 $0.125 \mu\text{/ml}$  が15株(20.3%)、 $0.25 \mu\text{/ml}$  が6株(8.1%)、 $0.5 \mu\text{/ml}$  が3株(4.1%)、 $1 \mu\text{/ml}$  が1株(1.4%)、 $2 \mu\text{/ml}$  が0株(0%)、 $4 \mu\text{/ml}$  が0株(0%)、 $8 \mu\text{/ml}$  が3株(4.1%)、 $16 \mu\text{/ml}$  が0株(0%)、 $32 \mu\text{/ml} \leq$  が7株(9.5%)であった。MIC 値の平均値は、*M.avium* が  $5.4 \mu\text{/ml}$  で、*M.intracellulare* が  $3.46 \mu\text{/ml}$  であった。MIC 値の中央値は *M.avium* が  $0.38 \mu\text{/ml}$ 、*M.intracellulare* が  $0.06 \mu\text{/ml}$  であった。統計学的検定では、2種の菌の MIC 値には有意差はなかった( $p < 0.05$ )。

ブロスミック法の判定で耐性であった *M.avium*29株と *M.intracellulare*7株には CAM の長期の投与が認められた。

【まとめ】*M.avium* と *M.intracellulare* の MIC 値の平均値と中央値を比較すると *M.avium* の方が高値ではあるが、統計学的検定においては有意な差はなかった。

プロスミック法を用いた小川比率法 INH0.2  $\mu$ /ml  
耐性株の検討

○ 吉多仁子・浅田薫・谷川信子・  
河原邦光・高嶋哲也・露口泉夫  
(大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)

【目的】結核菌感受性試験で従来法は、INH の濃度が 0.1、1、5  $\mu$ /ml であった。当院では新指針により、2000 年 4 月から小川比率法(普通)法を実施している。比率法では、濃度が 0.2、1  $\mu$ /ml に変更された。2002 年 'Kekkaku' に INH0.1  $\mu$ /ml 耐性株について、小川法とプロスミック法を併用し、両方の比較検討を行い報告した。今回我々は、INH 濃度の 0.2  $\mu$ /ml への変更が MIC の測定値に与えた影響について検討したので報告する。

【対象・方法】2002 年 9 月から 2003 年 8 月の 1 年間で小川比率法を行った結核菌群 336 株のうち INH0.2  $\mu$ /ml 耐性、INH1  $\mu$ /ml 感性であった 15 株を対象とした。15 株の治療歴は初回 3 例、再治療 12 例であった。小川比率法とプロスミック法の感受性試験には、マイコプロス培地を用いて Mc.Farland の No.1 の菌液を用いた。

【結果】小川比率法 INH0.2  $\mu$ /ml 耐性 15 株の MIC 値分布は、プロスミック法で判定保留域の 1  $\mu$ /ml が 2 株 (13.3%)、2  $\mu$ /ml が 4 株 (26.7%)、判定が耐性の 4  $\mu$ /ml が 5 株 (33.3%)、8  $\mu$ /ml が 1 株 (6.7%)、16  $\mu$ /ml が 0 株 (0%)、32  $\mu$ /ml $\leq$  が 3 株 (20.0%) であった。プロスミック法で感性になる株はなかった。しかし、判定保留域の MIC 値から 32  $\mu$ /ml $\leq$  の耐性を示す株まで幅広く分布していた。

15 株のうち INH 単剤耐性株は 3 株あり、その MIC 値は 1  $\mu$ /ml が 1 株、2  $\mu$ /ml が 1 株、4  $\mu$ /ml が 1 株であった。4  $\mu$ /ml のみ再治療で、他の 2 株は初回治療であった。12 株はすべて多剤耐性株で、2 剤耐性が 1 株、4 剤耐性が 2 株、5 剤耐性が 2 株、6 剤耐性が 1 株、7 剤耐性が 1 株、8 剤耐性が 2 株、9 剤耐性が 3 株であった。2 剤耐性の 1 株のみ初回治療であったが、残り 11 株はすべて多剤耐性株による持続排菌患者の株であった。

【考察】2002 年に報告のプロスミック法を用いた小川法 INH0.1  $\mu$ /ml 耐性の検討では、36 株中 2 株 (5.6%) がプロスミック法の MIC 値 0.5  $\mu$ /ml の感性で、判定保留域は 13 株 (36.1%)、耐性は 13 株 (36.1%) であった。INH0.1  $\mu$ /ml 耐性株では、INH 感受性株も含まれていた。小川比率法 INH0.2  $\mu$ /ml 耐性株はプロスミック法で、耐性の MIC 値には広く分布がみられたが、プロスミック法による感受性株がなくなることとなった。新指針による INH 濃度の変更は、より適切な耐性の判定基準濃度と考えられた。

結核菌の ATP 測定による多剤併用薬剤感受性試験法の検討

○山崎利雄<sup>1</sup>、芳賀伸治<sup>1</sup>、佐藤直樹<sup>2</sup>、山下研也<sup>2</sup>、  
岡沢 豊<sup>2</sup>、三輪 昭成<sup>2</sup>、田村俊秀<sup>3</sup> (1国立感染症研・  
細菌第一、<sup>2</sup>極東製薬工業、<sup>3</sup>兵庫医大細菌)

【目的】結核の治療は、抗結核薬を 2 から 3 剤を組み合わせる、多剤併用療法が行われている。ところが、現行の薬剤感受性試験法は、いずれの方法も、一剤毎について検査され、単剤での薬剤感受性試験結果が、そのまま臨床結果に反映しない場合がある。結核菌は、多剤併用すると、一剤に耐性菌であっても、他の薬剤に感性菌であれば、菌は死滅させられ、治療は成功する。そこで、実際の治療に則した新しい薬剤感受性試験法の確立を目的とした。

【方法】主要 5 薬剤が分注され、乾燥・固着されているプロスミック MTB-1 (極東製薬) プレートを用いて、併用効果のある薬剤濃度の検討を行い、RFP 0.01  $\mu$ g/ml、INH 0.10  $\mu$ g/ml、SM1.0  $\mu$ g/ml (または EB 1.0  $\mu$ g/ml) の混合薬剤液を用いた。結核菌を Middlebrook 7H9 broth (以下 7H9 broth) にて前培養した新鮮な培養菌浮遊菌液を McFarland # 0.5 濁度に調整し、混合薬剤含有 7H9 broth にて 100 倍に希釈した菌懸濁液の 0.2ml づつを、プロスミック MTB-1 プレートに接種し、最低発育阻止濃度 (MIC) を測定し、単剤使用時の MIC と比較した。ATP 法: 単剤および多剤含有 7H9 broth にて 5 日間培養し、それぞれ 100  $\mu$ l を採取し、既に報告した方法で ATP を抽出後、発光量 (RLU) を測定した。薬剤含有培地菌液の RLU 値を薬剤不含培地菌液の RLU 値で割った値 (RLU ratio) を算出し、0.5 以下を感性と判定した。

【結果と考察】各薬剤に耐性をもつ ATCC 標準菌 5 株と単剤耐性臨床分離結核菌株は、方法に記載した濃度の RFP、INH、SM (または EB) の混合薬剤液では、単剤いずれかに高濃度耐性菌であっても、MIC は劇的に低下した。また、これらの株は、ATP 法でも感性と判定された。しかし、RFP、INH、SM、EB の全てに耐性を持つ菌株の MIC の低下は見られなかった。これらの株は、ATP 法でも耐性菌と判定された。単剤の薬剤感受性試験に、RFP・INH・SM (または EB) の混合薬剤系の追加した検査は、主治医に、より正確な情報を提供する結核菌薬剤感受性試験法になると期待される。

Email:toshiyam@nih.go.jp

Reactive nitrogen intermediates (RNI)の結核菌  
遺伝子発現に及ぼす影響

○大野秀明、柳原克紀、東山康仁、宮崎義継、  
平瀧洋一、河野 茂  
(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病態解析  
制御学講座 (第二内科))

【目的】結核に対する感染防御機構の一つに、活性化マクロファージ内における nitric oxide (NO) など RNI の放出による初期免疫がヒトにおいても示唆されている。しかしながら結核菌はこの防御機構に抵抗し、生存し続けることで持続感染を成立させ、やがて宿主免疫能が低下したときに発病すると考えられる。一方、この結核菌の細胞内防御機構に対する抵抗性の機序については不明な点も多く、今回 RNI 抵抗性を焦点に結核菌の遺伝子発現の観点から検討した。

【方法】供試菌として *M. tuberculosis* Erdman 株を、NO 供与体として NOR-3、SPER/NO (Alexis) の 2 薬剤を用いた。また、各々の対照薬として DMSO、spermine tetrahydrochloride を設定した。Suaton 培地で 37°C、8 日間結核菌を培養し、遠心、洗浄後再び培地に懸濁した。その後上記 NO 供与体、対照薬を終濃度が 100 μM となるように加え、さらに 4 時間培養後結核菌 RNA を抽出した。得られた RNA より cDNA を合成し、microarray を用いたハイブリダイゼーションを行い、最終的に 2 つの NO 供与体の両者で発現が誘導ならびに抑制された遺伝子を RNI により誘導、抑制された遺伝子と同定した。

【結果】NO 暴露前ならびに暴露 4 時間後の生菌数の比較では有意な変化は認められなかった。解析可能な遺伝子のうち、RNI により誘導されたと考えられた遺伝子は計 36 遺伝子で、*fdxA*、*hspX* 遺伝子などが高い発現を示した。また、23 遺伝子についてはその機能が不明な遺伝子であった。さらに、これら誘導された遺伝子の 75% は、低酸素状態でも誘導される遺伝子であった。一方、発現が抑制されたと考えられた遺伝子は計 17 遺伝子であった。

【考案】われわれの検討から結核菌は RNI に暴露された状態と低酸素下状態に置かれた状態では、ほぼ同じ遺伝子発現を示すことが伺われた。すなわち、結核菌は RNI に暴露されると嫌気呼吸状態に代謝を変化させることで抵抗性を示すことが考えられた。

E-mail: ohno-ngs@umin.ac.jp

会員外共同研究者: G. Zhu, V. P. Mohan, D. Chu,  
W.R. Jacobs Jr, J. Chan

MALDI/TOF MASS による抗酸菌ミコール酸含有糖脂質 (TDM 及び TMM) の網羅的解析と免疫学的性質

○藤田由希子・矢野郁也 (日本 BCG 中央研究所)

【目的】コードファクター (trehalose 6,6'-dimycolate) は、結核菌表層の virulence factor として発見された高分子糖脂質であるが、非病原性抗酸菌にも広く分布し、免疫アジュバント活性分子としての一面も有する '双刃の剣' 的な性質を有する。これらの両性質の乖離が可能かどうかを明らかにする目的で、ミコール酸 subclass 及び分子種組成の異なる 14 種の mycobacteria から TDM 及び TMM を単離し、MALDI/TOF MASS 分析により詳細な構造を解析するとともに、結核患者 IgG 抗体との反応性やマウス肉芽腫形成能を比較した。

【方法】脂質は、抗酸菌加熱死菌体より溶媒抽出し、溶媒分画法と TLC を組合わせて精製単離した。純度を TLC で確認後、マトリックス存在下で MALDI/TOF MASS (Voyager DE, Applied Biosystems 製) により (擬似) 分子イオンを測定し、質量数を同定した。

【結果及び考察】14 種の mycobacteria から単離したミコール酸含有糖脂質の中、TMM (trehalose 6-monomycolate) は m/e 1500~1800 領域に明確な分子イオンを示し、ミコール酸 subclass ( $\alpha$ 、 $\alpha'$ 、メトキシ、ケト、ジエステル等) や炭素数の異なる多数の分子種からなることが明らかになった。このうち、炭素数は *M. tuberculosis* が最も多く C90 以上の分子種が存在するのが特徴で、*M. bovis* BCG とは明らかな差があった。また同じ BCG でも、BCG Tokyo 172 と BCG Connaught 株では subclass レベルで差があった。TDM は 2 分子のミコール酸からなる点、組成は更に複雑で分子イオンは m/e 2500~3000 領域にわたり、炭素数の異なる分子種が 2 峰性を示すものが多かった。患者血清 IgG 抗体との反応性及びマウス肉芽腫形成能は、各 TDM 及び各 TMM により顕著な差があった。

(非会員共同研究者: 前田美紀・岡本祐子・中崇)

実験的マウス Buruli 潰瘍に対する Rifalazil と  
Rifampicin の間欠的治療効果の比較

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

**【目的】** *Mycobacterium ulcerans* による Buruli 潰瘍は世界に広く分布しているが、近年なかんずく西アフリカで流行し、新興感染症の一つとして注目されている。先に我々は rifamycin 誘導体 rifalazil(RLZ; KRM-1648)が実験的マウス Buruli 潰瘍に対してすぐれた治療効果を有することについて報告した(ASM,2003)が、今回はその間欠的治療効果について RFP との比較検討を行った。**【方法】***M. ulcerans* U-4 の Middlebrook 7H9 ブロス中 32°C、2 週間培養液を新鮮同種ブロスで希釈して OD<sub>640</sub>=0.2 に調整した菌液(CFU=4.1×10<sup>5</sup>/ml)の 25μl あてを BALB/c 系雌マウス(5 週齢)の両後肢足蹠皮下に接種した。そして、感染局所に明らかな発赤が見られるようになった 39 日目から 14 週間、RLZ あるいは RFP 治療群では 25%アラビアゴム-0.01%Tween80 液に懸濁した各薬剤の 5mg/kg/マウスを、また感染対照群では薬剤を含まない上記懸濁液を、週 5 回、2 回および 1 回、それぞれ 10 匹宛のマウスに経口ゾンデで与えた。そして投薬開始時並びにその後毎日マウスの一般状態と生死の観察を、また週 1 回感染局所の発赤・糜爛の観察と厚さの測定を行った。なお、感染足蹠からの菌の還元培養は現在進行中である。**【結果】**①マウス死亡日数: RFP 投与群では薬剤投与回数の別なく供試動物の 50%は 20~22 日、90~100%は 22~25 日に死亡し、感染対照群各 19 日および 22 日におけると殆んど変わりはないが、RLZ 投与群では週 1 回投与の 10 匹中 2 匹の死亡マウスを除いては全動物が生存し、一般状態も良好であった。②感染局所病変: 発赤並びに糜爛は RLZ 群では治療開始後 3~4 週から投与回数依存性に軽減傾向がみられたのに対して、RFP 投与群ではむしろ増強傾向にあり、感染対照群におけると同程度の病変を呈した。一方腫脹は RFP 投与群では投与回数の別なくその増強がみられたのに対して、RLZ 投与群では投与回数依存性に日時と共に軽減し、なかでも週 5 回投与群において 2 回および 1 回投与群におけるよりも有意な軽減がみられた。**【考察と結論】**実験的マウス Buruli 潰瘍に対する RLZ の間欠的治療効果は RFP よりも明らかに優っており、なかでも週 5 回投与方法が最もすぐれていることが分かった。

(非会員共同研究者: 鹿児島大学医学部病理学 後藤正道)

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

モルモットを用いた遺伝子組換え BCG (rBCG) の抗結核防御効果の検討

○谷山忠義<sup>1</sup>、中山慶子<sup>1</sup>、菅原勇<sup>2</sup>、橋本直樹<sup>1</sup>、橋本和治<sup>1</sup> (<sup>1</sup>国立感染症研究所免疫部、<sup>2</sup>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 千人が死亡しており現在使用されている BCG にかわるより有効な抗結核ワクチンが求められている。そこで BCG を遺伝子組換えにより改良し、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、マウスモデルにおいて対照の 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を用いたワクチン効果の検証を行った。

**【方法】** 結核菌より精製した染色体 DNA から Mpt64 遺伝子のクローニングを行い、発現を確認したプラスミドよりインサートを切りだし、大腸菌—抗酸菌シャトルベクター (pHIP) 内に遺伝子を導入し、BCG パスツール株に電気穿孔法で遺伝子を導入し、この遺伝子産物を大量に発現する組換え BCG 株を樹立した。また、抗結核免疫に重要な役割を果たしているモルモット IFN-γ の遺伝子を脾臓細胞より回収した RNA をもとに RT-PCR にてクローニングし BCG パスツール株に遺伝子導入し、モルモット IFN-γ を大量に分泌する組換え BCG も作成した。さらに、Mpt64 抗原とモルモット IFN-γ の両方を発現する組換え BCG 株も作成した。そして、作成した 3 種類の組換え BCG 株と BCG パスツール株をモルモットに投与し、7~9 週後モルモットを結核菌 Kurono 株に感染させ、7~9 週後の肺と脾臓の生菌数および組織切片の解析を行い、ワクチン効果を検討した。

**【結果・考察】** マウスモデル同様、モルモットにおいても対照の BCG パスツール株に比べ、Mpt64 抗原とモルモット IFN-γ の両遺伝子組換え BCG 株が最も高い抗結核ワクチン効果を示し、非常に有用であることが示された。今後、ヒト IFN-γ 遺伝子と結核菌 Mpt64 抗原遺伝子を組み込んだ組換え BCG 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、並木秀男)

## BCG の抗結核効果に及ぼす CpG DNA の修飾作用

山本十糸子<sup>1,2</sup>・○山本三郎<sup>1</sup> (1感染研細菌二・2テキサス A&M 大)

**【目的】** 細菌 DNA や CpG DNA が感染症・癌・アレルギーに対し治療効果を有することが報告されている。CpG DNA がマクロファージ・樹状細胞・B 細胞・NK 細胞を活性化して、サイトカイン・ケモカインの産生をもたらす。これらを介した Th1 免疫応答の増強が機序と考えられる。また CpG DNA をワクチンアジュバントとして用いる試みもある。今回は BCG の結核免疫誘導効果に CpG DNA がアジュバント活性を示す可能性についてモルモットを用いて検討した。

**【方法】** 有効配列として AACGTT を含む 30 塩基 CpG DNA (オリゴ B) を BCG と経鼻投与した。免疫 8 週後に PPD を皮内接種し 24 時間後の硬結を測定した。細胞性反応として PPD で刺激した脾細胞増殖反応と培養上清中サイトカイン (TNF- $\alpha$  及び IFN- $\gamma$ ) 量を測定した。モルモットを噴霧装置内におき肺内菌数が 5-10CFU となるよう *M. tuberculosis* H37Rv を感染させた。5 週後にモルモットから肺・脾をとりだし乳化後 7H10 培地に培養しコロニー数から臓器内菌数を算出した。

**【結果と考察】** モルモットの PPD 皮内反応、脾細胞増殖反応、培養上清中の TNF- $\alpha$  量、IFN- $\gamma$  量はいずれも BCG + オリゴ B を経鼻投与した場合、BCG のみで経鼻免疫した場合に比べ、有意な反応の増大、産生の増加が認められた。結核菌噴霧感染モルモットの肺・脾の菌数は、BCG+オリゴ B を経鼻免疫した場合、BCG のみで経鼻免疫した場合に比べ、臓器内菌数の減少が認められた。

**【結論】** BCG による結核免疫誘導における CpG DNA のアジュバント効果が示唆された。

会員外共同研究者：前山順一、後藤紀久、David N.

McMurray

E-mail: saburo@nih.go.jp

## 結核に対する新しいワクチン (AAV ベクター-DNA、rBCG-ワクチン) の開発

○岡田全司、田中高生、喜多洋子、井上義一、坂谷光則、(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の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 BA51 BCG ワクチンや 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、新たに AAV ベクター-DNA ワクチンや種々の fusion 蛋白 DNA を導入したリコンビナント BCG を作製したので報告する。

**【方法】** Antigen 85B、85A、および MPB51 抗原の遺伝子を導入したリコンビナント BCG (rBA51 BCG) を作製した。さらに種々の fusion 蛋白 (5 種類) DNA を導入したリコンビナント BCG を作製した。これらを BALB/c マウスに皮下投与免疫を行った後に結核菌 H37Rv 株を尾静脈投与した。10 週後の、肺、脾、肝の結核菌数を 7H11 培地を用いて算出した。さらに脾リンパ球の増殖反応とキラー T 細胞活性を解析した。又、モルモットの結核感染系も用いた。

**【結果】** rBA51 BCG ワクチンと同様に、強力なワクチン効果及び T 細胞免疫増強効果がリコンビナント fusion 蛋白 BCG ワクチンで認められた。(マウス及びモルモットの結核感染の系で)

**【考察】** これらの結果より rBA51 BCG やリコンビナント fusion 蛋白 BCG ワクチン (特にモルモットの肺病理組織で) は結核ワクチンとして有用であることが示唆された。さらに、我々は今までのより 1000 倍発現効率が良いアデノ随伴ウイルスベクター (AAV) を開発し、この画期的な AAV ベクターやアデノウイルスベクターを用いた新しい抗結核ワクチンの作製に成功した。現在、これらのワクチンを用い priming-booster 効果について解析し、より強力な抗結核ワクチンの開発を試みている。

(会員外共同研究者：桑山、村木、金丸、橋元、高井、岡田、福永、坂口、古川、山田 (近畿中央病院)、吉田栄人 (自治医科大学)、Mulligan、Lee、Zhang 各博士 (ハーバード大学)、Reed、Skeiky 各博士 (Corixa 研究所)、Tan、Cruz 各博士 (Leonard Wood 研究所) (本研究は厚生労働科学研究費：新興・再興感染症研究事業の支援)

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



## 結核に対する新しい弱毒化リステリアワクチンの開発

○ 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の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 ワクチンやアデノウイルスベクター及び plasmid DNA 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、新たに弱毒組み換えリステリアをキャリアとした抗結核 DNA ワクチンを開発し結核に対するワクチン効果の検討を行った。

[方法]  $\alpha$  抗原である Antigen 85B およびその類縁結核蛋白抗原 85A、および MPB51 抗原の遺伝子を真核細胞発現プラスミドに導入し、それらのプラスミドを保持する弱毒組み換えリステリア (Act A 遺伝子欠損) 株を作製した。これらを BALB/c マウスに尾静脈投与による免疫を行った後に結核菌 H37Rv 株を尾静脈投与した。これらのマウスの 10 週後の、肺、脾臓、肝臓の結核菌数を 7H11 培地を用いて算出した。さらに脾臓細胞の増殖反応とキラーT細胞活性を解析した。

[結果] 弱毒化リステリアワクチンにより肺における著明な結核菌数の減少と結核死菌に特異的なキラーT細胞の活性増強が認められた。

[考察] これらの結果より弱毒化リステリアワクチンは結核ワクチンとして有用であることが示唆された。さらに、我々はアデノ随伴ウイルスベクター (AAV) やアデノウイルスベクターを用いた新しい抗結核ワクチンの作製に成功した。現在、これらと弱毒化リステリアワクチンを組み合わせて相乗的な priming-booster 効果について解析し、より強力な抗結核ワクチンの開発を試みている。

(会員外共同研究者：小出幸夫、永田 年、内嶋雅人 (浜松医科大学)、桑山さち子、村木裕美子、金丸典子、橋元里実、高井寛子、岡田知佳、福永有可里、坂口弥生、古川いづみ、山田恭子、森、松本、黒川 (近畿中央病院) 大原直也、山田毅 (長崎大学歯学部)、吉田栄人 (自治医科大学) Richard C. Mulligan, Jeng-Shin Lee, Helen Li Zhang (Harvard Gene Therapy Initiative) 本研究は厚生労働省・厚生労働科学研究費：新興・再興感染症研究事業の支援による)

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

## 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 (2)

○ 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、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、このワクチンの有効性を得たので報告する。

[方法] HVJ-liposome/Hsp65 DNA (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 1 年以上経過観察した。抗原特異的な末梢血リンパ球増殖反応及びサイトカイン産生を解析した。

[結果] Hsp65 DNA+IL-12 DNA ワクチンのワクチン効果は 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/Hsp65 DNA+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。また、結核ワクチン効果の指標の重要な一つの体重減少の阻止効果が認められた。さらに、延命効果も認められた。

[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のみでなく血沈、体重、生存率で改善が認められ、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、金丸、橋元、高井、岡田、福永、坂口、古川、山田 (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 (長崎大学歯学部)、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@kinchu.hosp.go.jp

結核菌感染ヒトマクロファージにおける NRAMP1 の発現と MAP キナーゼの活性化について

○赤川清子<sup>1</sup>、山崎利雄<sup>2</sup>、芳賀伸治<sup>2</sup>  
(国立感染症研究所、<sup>1</sup>免疫、<sup>2</sup>細菌第一)

【目的】昨年までに、ヒト単球を M-CSF により誘導した M 型 Mφ は結核菌を殺傷するが、GM-CSF により誘導した GM 型 Mφ は逆に結核菌の増殖を促すことを報告した。今回、結核菌感染に対するこれらの Mφ の感受性の相違が、NRAMP1 蛋白の発現及び MAP キナーゼの活性化と関連するか否か検討を行った。

【方法】健康人の末梢血単球より CD14 ビーズ抗体を用いた磁気分離法(MACS, LS<sup>+</sup> type; Miltenyi Biotec 社)にて単球を得た。この単球を M-CSF (森永乳業より供与)および GM-CSF (Schering-plough 社より供与)存在下に 10%FCS を含む RPMI1640 培地で 1 週間培養し、M 型 Mφ 及び GM 型 Mφ を作製した。これら Mφ に *M.tuberculosis* H37Rv を moi 1 - 2 で感染させた。NRAMP-1 及び活性化 MAP キナーゼの検出は、結核菌を経時的に感染させた Mφ をサンプルバッファーで溶解し、SDS 電気泳動後 Western blot により NRAMP-1 特異的抗体及び抗リン酸化 p38 MAPK、抗リン酸化 ERK1/2、抗リン酸化 JNK 抗体を用いて検出した。結核菌の生菌数は、OADC 添加 Middle brook 7H10 寒天平板培地に接種し CFU 数を数え測定した。

【結果と考察】結核菌感染時の Mφ 内の MAP キナーゼの活性化は、M 型 Mφ において p38MAPK、ERK1/2、JNK のいずれも活性化が強く認められたが、GM 型 Mφ ではほとんど認められなかった。ヒトの結核感染感受性と関連することが報告されている NRAMP1 の蛋白発現は、殺菌活性を示す M 型 Mφ でのみ感染後強く認められた。今後は、結核感染による、MAP キナーゼの活性化と NRAMP1 の発現、及びサイトカイン産生応答との関連を更に検討し、ヒト Mφ における結核菌の殺菌活性及び増殖刺激活性の機構を解明する。

会員外共同研究者： 金沢裕子 (感染研・免疫)  
岸 文雄 (鹿児島大学・歯学部)

糖尿病マウスにおける Th1 反応低下の分子機構：  
腹腔マクロファージの BCG 応答性の解析

○山城 信，川上和義，上江洲香織，  
金城武士，宮城一也，斎藤 厚  
(琉球大・院医・感染病態制御)

【目的】結核感染防御において IFN- $\gamma$  誘導性サイトカインである IL-12 は重要なサイトカインである。IL-12 は Th1 細胞の分化誘導にも中心的な役割を果たしている。これまでに我々は、結核感染糖尿病マウスにおいて IL-12 産生が低下し、Th1 免疫応答が減弱していることを明らかにしてきた。今回は IL-12 産生低下の機序を解明する一端として、ストレプトゾトシン誘導性糖尿病マウスを用いて、その腹腔滲出細胞の BCG に対する応答性について解析を行った。

【方法】8~12 週齢の 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腹的に BCG 5 $\times$ 10<sup>6</sup>CFU を投与し、3 日後の腹腔洗浄液及び腹腔内滲出細胞 (PEC) を採取した。得られた細胞を *in vitro* で BCG とともに刺激培養した。その際、培養液中のグルコース濃度を通常濃度 (11.1mM) の群と高濃度 (33.3mM) の群に分けて検討した。これらの検体に対して、サイトカイン (IL-12p40, TNF- $\alpha$ ) 濃度を ELISA 法にて、そして NO 産生量を Griess 試薬を用いて経時的に測定した。

【結果及び考察】腹腔洗浄液中のサイトカイン濃度は糖尿病群、コントロール群のいずれにおいても ELISA キットの検出限界以下であった。培養上清中の TNF- $\alpha$  濃度は培養開始後 12 時間がピークであり、コントロールマウスに比較して糖尿病マウスで有意に減少していた。48 時間後の培養上清中 IL-12p40 濃度も同様に糖尿病マウスで有意に低下していた。これらサイトカインの培養液中グルコース濃度による影響は明らかではなかった。一方、培養上清中の NO 濃度は経時的に増加し、全てのポイントで糖尿病マウスがコントロールマウスに比較して産生の低下が認められた。また、高グルコース濃度においては、糖尿病マウスで NO 産生が有意に低下し、コントロールマウスでは若干増加する傾向が認められた。これらの結果から、糖尿病状態ではマクロファージからの IL-12, TNF- $\alpha$  産生が減弱し、そのために Th1 反応及び NO 依存性殺菌機構の障害が惹起され結核感染防御が低下する可能性が推察された。

糖尿病モデルマウスにおける結核易感染性の機序  
について：Th1及びTh2サイトカインの検討

○上江洲香織，川上和義，金城武士，  
山城 信，宮城一也，斎藤 厚  
(琉球大・院医・感染病態制御)

【目的】糖尿病は結核発症の重要なリスクファクターである。しかし、その機序については未だ不明な点も多い。今回の研究では、昨年の本学会で報告したマウスモデルを用いて、糖尿病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ICRマウスにストレプトゾトシンを腹腔内投与し糖尿病マウスを作製した。これらのマウスに経静脈的にヒト型結核菌 H37Rv  $1.5 \times 10^5$  CFU/マウスを投与し、感染後の生存率、感染12日後の脾臓内生菌数、感染7、12日後の肺、肝、脾臓中のサイトカイン産生量を測定した。また、感染8日目の脾細胞を精製し *in vitro* にて PPD 再刺激試験を行った。その際、培養液中のグルコース濃度を通常濃度 (11.1mM) と高濃度 (33.3mM) の両群を設定し IFN- $\gamma$  産生能に及ぼすグルコース濃度の影響を比較検討した。感染7日後の各臓器における iNOS の発現を real-time PCR を用いて測定した。

【結果及び考察】糖尿病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7日の臓器内サイトカインの検討では、糖尿病群で IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-12p40 の産生が低下していた。Th2 サイトカインは両群間で顕著な差を認めなかった。各臓器における iNOS の発現も糖尿病群で低下していた。また、感染後の脾細胞再刺激試験では、糖尿病群でコントロール群と比較して有意に Th1 細胞の誘導が減弱していた。IFN- $\gamma$  産生に対するグルコース濃度の影響の検討では、糖尿病マウスにおいて高グルコース条件下で IFN- $\gamma$  の産生が有意に低下していたのに対し、逆にコントロールマウス脾細胞ではその増強が認められた。これらの結果から、糖尿病マウスでは結核感染による Th1 反応が低下し、NO を介した殺菌機構が障害されるために結核感染防御能が低下していると考えられた。さらには、長期的な糖尿病状態が持続したマウスにおいては高グルコース状態により、更に特異的な細胞性免疫の誘導が低下する可能性が示唆された。

k008731@eve.u-ryukyu.ac.jp

肺結核における末梢血 IFN- $\gamma$  産生能と血清中 IFN- $\gamma$ 、IL-18 濃度の検討

○江原尚美・福島喜代康・金子幸弘・梶野洋・奥野一裕 (長崎県立成人病センター多良見病院), 宮崎義継・迎 寛・河野 茂 (長崎大学 第二内科)

【目的】肺結核は免疫学的に Th1 細胞が関与しているとされている。肺結核患者において Th1 系サイトカインである末梢血 IFN- $\gamma$  の産生能と血清中の IFN- $\gamma$  および IL-18 (IFN- $\gamma$  誘導性サイトカイン) の関連性を検討した。

【対象および方法】対象は2000年4月から2002年5月まで肺結核の診断で入院した46症例(男性29例、女性17例;平均69.2歳)でX線学的拡がりは軽度(Min)、中等度(MA)、高度(FA)が各々14例、17例、15例。健常者19例(男性10例、女性9例;平均56.4歳)を対照とした。末梢血 IFN- $\gamma$  産生能 (IFN- $\gamma$ P) は、ヘパリン加末梢血全血を用い PPD あるいは PHA で刺激した培養上清 (Quantiferon-TB キット使用) 中の IFN- $\gamma$  を EIA 法で測定した。血清中 IFN- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) と IL-18 (IL18) は、サンドイッチ EIA 法で測定した。

【結果】健常人における末梢血 IFN- $\gamma$ P は、PPD 刺激で平均 633pg/ml、PHA 刺激では、平均 1311pg/ml であった。結核では、X線学的拡がりが Min、MA、FA と進展するとともに PPD 刺激で末梢血 IFN- $\gamma$ P は 980、740、213 pg/ml と低下した。PHA 刺激でも同様であった。血清中 IFN- $\gamma$  は、健常者は平均 0.3 pg/ml で陰影の進展とともに各々平均 0.5、1.3、12.3 pg/ml と有意に増加した。末梢血 IFN- $\gamma$ P と血清中 IFN- $\gamma$  濃度は、相関がなかった。血清中 IL18 は、健常者は平均 67pg/ml で陰影の進展とともに各々平均 233、358、1369 pg/ml と有意に増加がみられた。また、血清中 IL18 濃度と血清中 IFN- $\gamma$  濃度は有意な正の相関がみられた ( $r=0.486$ )。

【考察・結語】肺結核では、末梢血 IFN- $\gamma$ P は陰影の進展と関連し低下していた。血清中 IFN- $\gamma$  と IL18 は陰影の進展とともに増加していた。肺局所で結核菌に対して Th1 細胞が生体防御として働き増加した IFN- $\gamma$  および IL18 が肺局所の血管から滲出したと考えられる。高度に進展した肺結核では末梢血 IFN- $\gamma$ P が著しく低下しており、肺結核の発症、進展の防御のためには、Th1 細胞の機能維持・活性化が重要であると推察される。会員外共同研究者：菅原和行、上平 憲 (長崎大学中央検査部)

モルモットにおけるサイトカイン等 mRNA 検出用の  
Reverse transcription PCR primer set の設計

○山田 博之、宇田川 忠、青木 俊明、水野 悟、  
菅原 勇  
財団法人結核予防会結核研究所  
抗酸菌レファレンスセンター 病理検査科

【目的】実験動物を用いた結核の感染実験は、分子生物学的に検索可能な項目が多いため、ほとんどがマウスを用いて行われている。一方、ヒトの結核の病態との類似性に関しては齧歯類ではモルモットがより適していると考えられているが、モルモットでは、分子生物学的に検索可能な項目が極めて少ないのが現状である。そこで、モルモットを用いた実験で組織・細胞内におけるサイトカイン等の mRNA 発現を Reverse transcription PCR で検索可能にするための primer set の設計を試みた。

【方法】《mRNA 調製》当研究所の Bio Safety Level 3 領域で結核菌感染実験などに用いたモルモット(Hartley)の肺、脾臓組織を解剖時に摘出後、液体窒素内で凍結し、deep freezer 内で保存した。total RNA の抽出は TRIzol reagent (Invitrogen) を用いて行い、Oligotex™-dT30 <Super> mRNA Purification kit (Takara) を用いて total RNA から genomic DNA を除き、mRNA のみを精製した。《primer 設計》internal control の  $\beta$ -actin 用の primer は Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., vol.20, 189-198, 1999 から引用した。その他の primer は、モルモットのサイトカイン等の遺伝子情報を DDBJ 等から取得し、当検査科で用いているマウスまたはラット用の primer との類似性を利用、又は Primer3 ([http://www.genome.wi.mit.edu/cgi-bin/primer/primer3\\_www.cgi](http://www.genome.wi.mit.edu/cgi-bin/primer/primer3_www.cgi)) を用いて設計した。genomic DNA の混入が無いことは、逆転写前の mRNA を鋳型として用いた PCR で確認した。

【結果と展望】現時点までに、GAPDH、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、iNOS、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-10、TGF- $\beta$  の primer set を設計した。このうち GAPDH、iNOS、IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta$  については常に安定したシグナルが得られているが、他の primer set では、シグナルが弱いものやサンプルにより一定した結果が得られないものもあり、最適な primer の設計を試みたい。また、上記以外のサイトカイン等についても設計可能かどうか検討する予定である。

抗酸菌の肺胞上皮細胞接着/侵入における  
グリコサミノグリカンの役割

○平山 幸雄<sup>1,2</sup>、松本 壮吉<sup>2</sup>、西内 由起子<sup>3</sup>、小林 和夫<sup>2</sup> (<sup>1</sup>大阪社会医療センター、<sup>2</sup>大阪市大院・医・感染防御学、<sup>3</sup>大阪市大院・医・刀根山結核研)

【目的】肺胞上皮細胞は結核菌が最初に遭遇する宿主細胞であることから、肺胞上皮細胞応答は結核菌-宿主応答において重要である。肺胞上皮細胞表面 glycosaminoglycan (GAG) は抗酸菌の上皮細胞への接着/侵入に関与することが示唆されている。今回、GAG 結合性蛋白質である mycobacterial DNA-binding protein1 (MDP1) と GAG の結合や bacillus Calmette-Guérin (BCG) の細胞接着/侵入における GAG の役割を解析したので報告する。

【方法】ヒトII型肺胞上皮細胞 (A549) を RPMI1640 培地で培養し、 $2 \times 10^5$  細胞/mL に調整した。BCG を A549 細胞に対して MOI=10 で感染させた。MDP1 とヘパリンやヒアルロン酸の結合を調べるために MDP1 をあらかじめヘパリンやヒアルロン酸と 37°C で 10 分間混和し、A549 細胞と 37°C で 1 時間反応させた。また、BCG と A549 細胞の接着におけるヘパリンやヒアルロン酸の役割を調べるために BCG をあらかじめヘパリンやヒアルロン酸で処理し、前処理 BCG を A549 細胞と反応させた。培養上清に含まれる MDP1 や非接着 BCG を洗浄・除去後、flow cytometry で接着/侵入を評価した。

【結果】MDP1 を A549 細胞と 1 時間反応させると 42.7% の接着が見られたが、ヘパリン処理では 5、50、125  $\mu$ g/mL の濃度において約 1% に抑制した。一方、ヒアルロン酸処理は、5  $\mu$ g/mL で A549 細胞に対する MDP1 の接着を約 10% に、125  $\mu$ g/mL で約 2% に低下させた。また、BCG を A549 細胞と 4 時間反応させると 7.2% の接着/侵入が見られたが、ヘパリン処理は 250  $\mu$ g/mL で約 3.8%、500  $\mu$ g/mL で約 3.3%、1000  $\mu$ g/mL で約 2.4% にそれぞれ抑制した。一方、ヒアルロン酸処理は 250、500、1000  $\mu$ g/mL の濃度で約 1% に抑制していた。

【考察】MDP1 は肺胞上皮細胞に GAG を介して結合すると考えられる。GAG は細菌の宿主細胞接着に関与することが指摘されており、MDP1 が接着分子として作用する可能性が示された。(非会員共同研究者；和田 嵩之、大阪市環科研・微生物保健。尾関 百合子、大阪国際・家政)

イエメンにおける結核対策の形成と  
それに果たした日本の役割

○ 須知雅史 (結核予防会結核研究所)

[目的] 1970年代に入り本格的な近代化が始まったアラビア半島南西端に位置するイエメンでは、保健医療基盤の整備や結核対策の展開も他の途上国と比して遅れていた。そのイエメンにおける国家結核対策の形成過程と、1983年から開始された日本による結核対策に対する協力を概観し、今後の日本の国際協力に資する。[方法] WHOを除いて唯一イエメンの結核対策に協力してきた日本による技術協力ならびに無償資金協力に関する資料を整理し、最新の患者発見や治療の成績の解析を加えた。[結果] 1983年に日本による結核対策に対する技術協力が開始された(当時の北イエメン)。その後、首都サナア、主要地方都市のタイズ、ホデイダに結核センターが建設され、それを核として結核対策の全国展開が試みられた。しかし、Primary Health Care (PHC)の進展の遅れから地方からのセンターへの患者の集中を招き、十分な患者管理ができない状態が続いた。1990年の南北統一、1994年の内戦を経て、1996年以降DOTS戦略が全国に普及していった。その間、各センターの充実はもとより結核対策中央組織の確立、州結核担当官、さらには郡結核担当官の配置といった国家結核対策組織の拡充が行われた。2002年には、全国で11,677名の患者が発見され、その内、新・塗抹陽性肺結核患者は4,259名(人口10万対22.6、患者発見率48.1%)であり、90.9%がDOTSにより治療された。2001年の新・塗抹陽性肺結核患者の治療成功率は81.4%(DOTS)であった。

[考察] DOTS戦略は、郡レベルでは全国に普及したと言えるが、より末端のPHC Unitまで展開しているのは未だ一部であり、各州間の患者発見・治療成績もバラツキが大きい。また、過去には対策の核として活躍した結核センターも、現在では過剰な患者の集中を招きその患者管理が問題となっている。[結論] 今後は、PHCシステムとの連携の強化、中央ならびに州レベルのMonitoring能力の向上、結核センターの患者紹介システムの構築、検査精度管理の向上など、より対策の質に重点をおいた協力が必要である。<E-mail: suchi@jata.or.jp>

カトマンズ市結核対策における私的医療機関との連携の必要性の検討

○加藤仁一(結核予防会本部)、吉山崇(結核研究所)、大菅克知(結核研究所)

目的: 途上国における都市部における結核対策改善の方法論を有効性を検討する。

対象: ネパール国はDOTS戦略が公的医療機関では、国全体で行われており、すべての初期強化治療期間の患者は2ヶ月間のDOTを行っている。その結果、治療成功率は全国で89%である。農村部においては、私的医療機関の占める割合は小さい。一方、首都カトマンズにおいては、公的医療機関へのアクセスは地方よりもよいはずであるが、患者の頻繁な移動と私的医療機関の存在のためDOTSの普及が悪く、公的医療機関でもその治療成功率は84%であり、また、私的医療機関の結核治療状況はわかっていない。よって、首都カトマンズにおける私的医療機関の治療状況を訪問調査し、その重要性を検討することは意義があると考えられる。

方法: カトマンズ市内のうち、別団体が私的機関の調査と介入を行っている東北部、西北部をのぞく私的医療機関、薬局を訪問し、質問票に沿ったインタビュー調査を行った。調査期間: 2002年7月

結果: 私的医療機関199箇所、検査室117箇所、薬局387箇所が対象となった。すべてのところで返答がえられたが、私的医療機関で医師の返答を得られたのは199ヶ所のうち196ヶ所267医師であった。返答によればこれらの医療機関では517名の結核患者が過去1ヶ月に診断され、うち、290例の治療を私的医療機関で開始していた。のこりは、公的医療機関に紹介されていた。しかし、私的医療機関の記録では平均毎月115名しか治療を開始していないので、私的医療機関の返答には誤記憶があるかもしれないが、かなりの数の結核患者が私的医療機関で治療を開始していた。また、薬局の調査では1300-1400人月分の抗結核薬(INH/RFP)が販売されていた(月間200人づつ治療を開始しているのであれば6ヶ月分相当、290人であれば4-5ヵ月分相当の抗結核薬となる)。私的医療機関においては治療経過の記録がないため、治療成績を知ることはできなかった。結論: カトマンズ市においては、結核治療において私的医療機関の占める割合はに大きかった。私的医療機関の結核治療への介入による治療成績の改善が必要であり、現在私的医療機関を国のDOTSに巻き込むための活動を行っている。email: katojin@mail.com.npまたはyoshiyama@jata.or.jp

### カンボジアの結核疫学状況:カンボジア全国結核実態調査と塗抹陽性肺結核罹患率の推定(第一報)

○小野崎郁史(ちば県民保健予防財団、JICA カンボジア結核対策プロジェクト)、山田紀男(結核予防会結核研究所)

**【目的】**アジア最悪のまん延状態と推測されているカンボジアの結核の疫学状況をあきらかにする。

**【方法】**カンボジア保健省は JICA プロジェクト、結核研究所、世銀の支援により 2002 年に全国結核実態調査を実施した。42 クラスタ、3 万人を対象に、聴き取り、X 線直接撮影、喀痰結核菌検査、ツベルクリン検査などを実施した。同調査の第 1 次分析結果(確定値は後日報告予定)と、ほぼ同時期に実施した結核菌薬剤耐性全国調査、治療の遅れの調査、結核患者 HIV 抗体保有率調査などの結果を用いて、有病率 = 罹患率 × 罹病期間のモデルに基づき塗抹陽性肺結核罹患率を推定した。

**【結果】**結核有病率(10 万対:10 歳以上、全年齢換算)は、塗抹陽性 365、270、菌陽性 1223、902 で、X 線上の活動性結核は 2716(10 歳以上)であった。菌陽性者より多剤耐性菌の分離はなかった。2002 年の全国塗抹陽性結核登録率は 125 であったが、さらに 20%ほどが未登録で治療を受けていると推測された。登録塗抹陽性患者が症状自覚から治療にいたる期間の平均は 7.0 ヶ月であった。また同 7.2%が HIV 陽性であった。発病から症状自覚までの期間や治療開始後の塗抹陽性期間、治療失敗率などを考慮した結果、塗抹陽性肺結核の罹患率は 10 万対 200 前後と推定された。

**【考察】**WHO は旧来の調査などに基づき、2001 年に同有病率 548、罹患率 256 と推定した。今回得られた有病率はその半数であり、この数年の DOTS の拡大・浸透の効果であると考えられる。しかし推定罹患率の減少は 2 割程度であり、エイズに並んで、ポルボト時代に遡る感染のプールよりの発病の影響も大きいと思われ、息の長い対策の強化の必要性が示唆された。より正確な罹患率の算出には、HIV 感染者における結核の状況や最近増加も示唆されている再発例の存在もさらに考慮した疫学モデルを開発したい。

**【結論】**カンボジアは塗抹陽性肺結核の有病率 270、推定罹患率 200 という結核のまん延状況にある。昨今の DOTS の進展により改善傾向にあると考えられたが、HIV 感染の増加など憂慮すべき事態もあり今後もその疫学状況の推移に着目したい。

Email: ikushi@aol.com

### 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 2 報)

○中野静男・星野 豊(結核予防会結核研究所)

**【目的】**今回、結核実態調査のスタートとなったコンボンスプー省アオラル郡で健診の場に立ち会い、携帯型 X 線装置等を使用したシステムが支障なく遂行できるか、カンボジア国立結核センター(CENAT)の放射線部門に技術指導を行ったので報告する。

**【方法】**1) 10 歳以上の人は問診と胸部 X 線撮影、2) 結核性の有所見者と有症状者は喀痰検査、3) 電気・水道のない村での健診、電源確保は発電機を使用、4) 高床式家屋の一階に携帯型 X 線装置、簡易暗室、現像機をセット、5) 放射線漏洩線量計で散乱線線量分布を測定する。

**【結果】**前回問題となった暗室内の高温、多湿、現像液の臭いについては現像機から発生する熱部分を暗室の外に出すことで改善、暗室の暗幕の遮光能力不足は暗幕を 2 枚重ね解決、携帯型 X 線装置の 1 時間あたりの撮影処理能力は 30 枚程度と分かる。今回、健診初日、フィルム画質の劣化が早い段階で始まった。原因は現像液が指定以外のものが輸入されていたためであった。放射線防護では衝立が一枚のみであるため漏洩線量計で測定した。結果は X 線管の陰極側が陽極側より少し多く、被写体から 2m の距離で 0.2 $\mu$ Sv、従事者の被ばくの影響を考え暗室の配置を変えた。健診結果(仮集計)、健診対象者が 726 名、受診率 15 才未満 96%、15 才以上 92%、胸部写真での有所見者 10%、喀痰検査を行った人 18% (胸部有所見 + 有症状)、塗抹陽性者は 2 人何れも有症状者であった。

**【考察及びまとめ】**X 線撮影部門が大きな問題もなく運営できたことは、前回の技術指導の成果であると言える。そもそも検診車が入れないような村で発電機を廻し携帯型 X 線装置、簡易自動現像機を使い健診をしたことは、日本でも前例のない事である。実は、カンボジアでの実態調査の話が持ち上がった時、電気や水道もない村でどうやって胸部写真を撮影し現像するかと危惧したものである。ヒントは意外なところにあった。先の阪神淡路大震災を教訓に某業者が考えた「災害時緊急時現像処理セット」だった。それがこうしてカンボジアの結核実態調査の胸部撮影システムとして現実に威力を発揮するとは思っていなかった。

## マニラ市におけるDOTS実施状況

—都市における結核対策の問題点について—

- 加藤誠也・大菅克知・須知雅史・藤木明子・遠藤昌一・石川信克・森 亨(結核予防会結核研究所), 穴戸眞司・白濱智宏(JICAフィリピン結核対策向上プロジェクト)

[目的] マニラ市における結核対策の問題点を都市結核対策の観点から検討する。

[方法] 2003年6月にマニラ市にある6地区49保健所の中から各地区4カ所合計24カ所の保健所を訪問し、結核対策の記録のチェック及び職員に面接を行った結果から都市に特徴的な問題を抽出し分析した。

[結果] 調査対象地域の総人口は974,618、その36%が貧困者居住地域に属していた。(1)ほとんどの保健所に医師・保健師・臨床検査技師・助産師が配置されていたが、助産師は母子保健業務が主で結核対策には余り関わっていなかった。(2)有症状者中塗抹陽性割合は平均11%と同国他地域に較べて低く、特に9保健所では10%以下であった。全登録患者中の塗抹陽性割合は31%と非常に低く(目標60%以上)、郡部に比べて多い開業医がX線診断に頼っており、また塗抹陰性例の治療の可否を診査しているTB Diagnostic Committeeの機能が不十分なためと考えられた。(3)治癒率は平均63%(目標85%以上)と低かった。これはボランティアヘルスワーカーの数が郡部に較べて少ないことがDOTの適正な実施の障害になっており、また、地方からの出稼ぎに来た患者の脱落時の追跡が困難であることも原因となっていた。一方で貧困者居住地区の中にあっても高い治癒率を達成している保健所もあった。(4)郡部に比較すると多くのNGOが保健分野のみならず様々な分野において活動を行っていた。

[考察] 都市は郡部に比較して行政機構における人的資源に恵まれているが、結核対策をはじめとする公衆衛生活動に振り当てられないことがしばしばある。同国では、患者発見率の向上のために、public-private mixの推進が課題となっているが、同時にprivate sectorにおける喀痰塗抹検査を含めた診断精度管理が極めて重要であり、これに問題が生ずると不必要な治療が増加する懸念がある。低い治癒率はボランティアが少ないことが問題であるが、NGOの活用がその解決になる可能性がある。

[結論] マニラ市の結核対策の課題には都市に特徴的な問題が関係しており、今後、これらの問題に対する有効な対策の確立が望まれる。E-mail: kato@jata.or.jp

## 最近の在日外国人の結核の状況と対応

- 星野 齊之・石川信克(結核予防会結核研究所)、  
沢田 貴志・山村 淳平(港町診療所)

[目的] 在日外国人結核患者数は近年増加傾向にあり、特に青年層において結核患者に占める割合が大きい。在日外国人結核への保健医療の対応に関する情報収集を行い、対策策の課題を検討する。

[方法] 結核の統計(2001年)より、在日外国人結核患者の新登録者数が多い上位20カ所の保健所に対して、自記式アンケートを行い、外国人の結核対策の状況に関する情報を得て検討した。

[結果] 上位20保健所中18保健所(回答90%)より回答が得られた。以下に対策上の課題を経験した保健所数(%)を示す。患者対応上の困難については、日本語がわからない16(89%)、既往歴が把握できない16(89%)、患者本人の住所が特定できない11(61%)、接触者が特定できない15(83%)、接触者健診が十分できない11(61%)であった。医療費については、診断までの費用の課題10(56%)、外来診療7(39%)、入院中5(28%)であった。治療途中の帰国が12(71%)と多かったが、帰国後の治療機関が7保健所(41%)で判明した経験を持ち、治療成功の確認の経験を持つ保健所が3(24%)あった。治療中断の経験を持つ保健所が7(39%)あった。患者への対応方法では、全ての保健所で通訳を活用していた。内容は、患者友人14(78%)、患者所属施設の担当者10(56%)、自治体の外国人相談5(28%)、NGO4(22%)であった。服薬支援では、DOTを行えた保健所は6(33%)にとどまった。

[考察] 上記の調査から、1)言葉の問題に拠る意思疎通の難しさ、2)患者本人や接触者の流動性による、中断後の追跡や接触者健診の難しさ、3)治療途中脱落や帰国があり、治療成功の確認が難しい、4)外来診療や診断までの治療費に関する経済的な問題、5)都市部は医療機関と保健所が複数にまたがり、連携が複雑。6)DOT実施施設が少なく、服薬支援体制に改善の余地がある。などの課題が示された。なお、上記の調査結果をもとに、服薬支援の強化を目的として、外国語の服薬手帳の開発を進めており、学会総会にて報告する予定である。なお、本研究は、厚生労働科学研究(都市部における一般対策の及びにくい特定集団に対する効果的な感染症対策に関する研究)の補助の一環で実施した。hhoshino@jata.or.jp

## 新規結核感染診断法を用いた外国人就労者における結核集団感染の解析

○原田登之・樋口一恵・関谷幸江・宍戸眞司・森 亨  
(結核予防会結核研究所) 内野英幸 (新潟県小出保健所)

【目的】近年外国人、特に開発途上国からの留学生あるいは就労者の増加に伴い、結核を発病するケースも増えてきており、今後本邦における結核対策上極めて重要な課題になると考えられる。今回、外国人留学生および就労者における結核集団感染事例に対し QuantiFERON<sup>®</sup>-TB 第二世代 (QFT-2G) を用いた解析を行ったので報告する。【対象と方法】事例-1: 中国人男性、年齢 20 歳 (留学生)。患者は平成 15 年 5 月頃より咳、痰、発熱、胸痛、体重減少があり、6 月に肺結核と診断 (後に多剤耐性菌と判明)。接触者検診の対象は学校で同じクラスに居た 22 名の外国人 (中国人男性 17 名、女性 4 名、カナダ人女性 1 名)。事例-2: 中国人女性、年齢 29 歳 (製造業研修生)。接触者検診対象者を接触度により、濃厚群 (中国人 18 名、日本人 1 名)、中間群 (日本人 2 名) および軽度群 (日本人 3 名) に分けた。結核感染診断法: 全血 1ml をそれぞれ生理食塩水、ESAT-6、CFP-10 およびマイトジェンにより刺激し 37°C で一晚培養後、産生された IFN- $\gamma$  を ELISA (QuantiFERON<sup>®</sup>-CMI、ニチレイ) により測定し、0.35IU/ml 以上を陽性とした。【結果】事例-1 において QFT-2G 陽性者は、22 名中 3 名 (中国人) (13.6%) であった。22 名中 1 名が患者と同じ宿舎隣室に住んでいたが陰性であった。事例-2 の QFT-2G 陽性者は、濃厚群からのみ 7 名 (中国人) (36.8%) 検出されたが、濃厚群の中でも更に最濃厚者 4 名 (中国人 3 名、日本人 1 名) は陰性であった。【考察】事例-1 の QFT-2G 陽性者は、今回の感染によるものか否か不明であるが、最濃厚接触者が陰性でまた中国の結核感染率を考慮すると、陽性者は今回の事例による感染でない可能性が考えられた。また、事例-2 においても最濃厚者 4 名が陰性であったことより、これら陽性者も集団感染ではなく、すでに中国国内での既感染である可能性が推察された。今回の事例より、今後益々増えるであろう開発途上国からの就労者について、予め QFT-2G を行うことは結核発病の予防に繋がり、外国人結核についての対策上極めて重要な示唆を与えるものと考えられる。 E-mail: harada@jata.or.jp

## 糖尿病と実験結核

○水野 悟・宇田川 忠・山田 博之・青木 俊明・菅原 勇 (結核研究所・抗酸菌レファレンスセンター・病理検査科)

### 【目的】

近年、結核と様々な疾患との合併症が増加している。その一つに、日本人の「国民病」とまで言われる糖尿病との合併症があり、治療をより困難なものにしている。そこで今回我々は、その糖尿病の中でも、インスリン分泌の相対的な低下とインスリン抵抗性の増大を示す 2 型糖尿病における結核菌感染との合併症のメカニズムを解析するために、2 型糖尿病モデルラットである GK ラットを用いて、強毒結核菌感染実験を行ったので、報告する。

### 【材料・方法】

使用動物は、2 型糖尿病モデルラットである GK/Jcl、♂、8 週齢と対象として、その由来である、Wistar ラットを使用した。

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 (Kuronon 株) を  $5 \times 10^6$  cfu/5ml 暴露した。

その後パ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、剖検時の尿中糖濃度、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、両群共に、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、増加していき、GK ラットでは、病巣の拡大が見られた。対応する鏡頭像は、GK ラットでは、病巣の拡大、融合が強く認められた。

臓器内生菌数の算定では、肺において、Wistar ラットに比べて、GK ラットでは、有意に多い生菌数が認められた。



## 好中球増加症が結核感染抵抗性に及ぼす影響

○宇田川 忠・山田 博之  
青木 俊明・水野 悟・菅原 勇  
財団法人結核予防会結核研究所  
(抗酸菌レファレンスセンター病理検査科)

[目的] 一般的に、好中球に機能的異常が認められる個体では細菌感染を起しやすいと云われているが、結核菌感染に対して好中球の役割は不明確である。そこで、ラット肺における好中球増加症を作出し、宿主の結核菌感染抵抗性に及ぼす影響について検討を行った。[方法] ラット F344、♀、7週令を用い、A群:結核菌感染前24時間でLPS投与、B群:結核菌感染後10日でLPS投与、C群:結核菌感染のみの3群で、各群5匹とした。

LPS投与は気管内挿管により行い、1匹当たりLPS (50 $\mu$ g)を注入した。結核菌感染は吸入暴露装置(Glas-Col社製)を用い、生理食塩水で懸濁液とした強毒結核菌、黒野株 $1 \times 10^6$  cfuの菌液5mlを90分間ラットに暴露した。暴露後、7週で剖検を行い、肺、脾臓における結核菌の還元培養を行い、各臓器毎の生菌数を算定した。又、各臓器の肉眼観察及びH-E、チール・ネルゼン、ギムザ各染色を行った組織切片標本について光顕による病理組織学的検索を行った。又、これらの実験と別に同量のLPS投与後、肺胞洗浄液で回収された細胞を用い、総細胞数と細胞分画を算定した後、RT-PCR法で各サイトカインのmRNA発現を観察し、更に、結核菌と共に培養後作成した細胞標本について、光顕、及び電顕による観察を行った。[結果] LPS投与後、肺洗浄で回収された総細胞数は $2.8 \times 10^7$ 、そのうち好中球率は95%を示した。又IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-12、各サイトカインmRNAの強い発現を認めた。結核菌と共培養した細胞を電顕及び光顕で観察した結果、好中球による結核菌の貪食像を確認した。感染のみの対照群に比べ、感染後10日めにLPSを投与した群では、同程度の病変を示した。感染前LPS投与群は肉眼、光顕による観察で病変が著明に減少し、又、肺における結核菌臓器内生菌数も著減した。[考察] 以上の結果から、生体防御上、好中球は結核感染の初期に重要であり、また結核菌に対し強い殺菌力を有することが示唆された。

## モルモットに対する2種の結核菌同時感染

○菅原 勇・宇田川 忠  
水野 悟・\*高橋 光良  
財団法人結核予防会結核研究所  
(抗酸菌レファレンスセンター病理検査科)  
(\*抗酸菌レファレンスセンター結核菌情報科)

[目的] ヒト結核は単一の結核菌感染により発症すると思われてきたが、一方で、一人の結核症患者から複数の結核菌株が検出されたとする報告も少数ながら存在する。今回我々は、遺伝子配列解析により識別できる2つの結核菌株(H37Rvと黒野株)を同時に吸入暴露することにより、ポリクローナルな同時感染の可能性について動物実験を行った。

[方法] 動物はモルモット(ハートレイ系)、♀、7週令を用いた。感染方法は吸入暴露装置(IES)により強毒結核菌黒野株及び国際標準株H37Rv(各々 $5 \times 10^5$  cfu)の混合菌液5mlをモルモットに吸入暴露した。吸入暴露時間は90分とした。感染後7週で剖検し、肺、肺門リンパ節、肝、脾の各臓器から小川培地を用いて結核菌を還元培養した。還元培養に用いた各臓器は1匹当たり、肺(4箇所)、肺門リンパ節(2箇所)、肝(4箇所)、脾臓(2箇所)とした。小川培地で増殖したコロニーから3個、無作為に鈎菌し、各々をADC添加7H9液体培地で増菌した。その後、集菌した結核菌から抽出したDNAを用いてRFLP(Restriction Fragment Length Polymorphism)のパターンを解析した。また、還元培養に使用した以外の残りの各臓器(肺・肺門リンパ節・肝・腎・脾)についてヘマトキシリン・エオジン、チール・ネルゼン、各染色を行った組織標本切片を作成し、光顕による病理組織学的検索を行った。結果: 肉眼観察及び光顕による各臓器の病理組織学的検索の結果、各菌株単独感染に比べ混合感染において、腎結核も認められ、各臓器における病変の強さが認められた。RFLPパターンの解析で、検体52の内7(いずれも肺)がH37Rvで残り45は全て黒野株と同定された。考察: 以上の結果から、今回の実験条件下では、モルモットに対し、異なる結核菌株による同時感染が起こり得ることが示された。今後、感染後、更に長期観察した際、混合感染がどの様に変化するかについて検討したい。

#### 結核患者における Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) 遺伝子多型の検討

○服部典子, 新美 岳, 佐藤滋樹, 阿知和宏行, 前田浩義, 村松秀樹, 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)

[目的]：抗原提示細胞と T 細胞の免疫反応における co-stimulatory molecule の役割が注目されている。Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) は活性化 T 細胞の表面に出現し抗原提示細胞上の B 7 分子群と結合し CD28 と対照的に T 細胞活性化に抑制的に働く分子であり、T 細胞の機能の制御に重要な役割を果たしていると考えられている。結核の免疫においても T 細胞の果たす役割は重要であるが、CTLA-4 発現が結核菌に対する T 細胞の免疫反応に対して負の影響を与えることが報告されている。最近 CTLA-4 遺伝子の多型のより T 細胞の活性化に差を生じ、この多型が Graves 病、糖尿病、SLE、多発性硬化症などの疾患に影響を与えることが報告されている。今回我々は結核患者での CTLA-4 遺伝子多型の影響について検討するため本研究を行った。

[方法]：結核患者と正常対照者の末梢血より採取した DNA を PCR 増幅後ダイレクトシークエンスにて promoter 領域-318 (T/C) および exon1+49 (A/G) の多型を検討した。

[結果]：現在までの検討で、-318 (T/C) 多型は結核患者 40 例で TT0 例, TC9 例, CC31 例で正常対照者 97 例で TT2 例, TC13 例, CC82 例であった。+49 (A/G) 多型は結核患者で AA6 例, AG16 例, GG18 例で正常対照者は AA9 例, AG45 例, GG43 例であった。両多型とも結核患者と正常対照者の間に差は認めない。

[考案・結論] 現在までの検討においては CTLA-4 遺伝子多型が結核の発症に影響している結果は得られていない。今後さらに症例を追加して検討するとともに、臨床病態の指標との関連についても検討する予定である。

E-mail(新美 岳): tniimi@med.nagoya-cu.ac.jp

#### ピコリン酸のマクロファージ内局在 *Mycobacterium avium* complex に対する抗菌薬の抗菌活性発現に及ぼす作用

○佐野啓介, 清水利朗, 佐藤勝昌, 山部清子, 佐野千晶, 富岡治明(島根大学医学部微生物・免疫学)

[目的] ピコリン酸 (PA) は生体内でトリプトファンより生合成される生理活性物質で、ニコチン酸関連化合物の 1 つ (抗結核薬の INH もその 1 つである) である。これは各種のがん細胞にアポトーシスを誘導したり、マクロファージ (Mφ) に作用してアポトーシスに連動した形で *M. avium* complex (MAC) に対する殺菌能を誘導することなどが報告されている。今回、Mφ内 MAC 菌に対する抗菌薬の抗菌活性発現に及ぼす PA の作用について検討した。[材料と方法] (1) 菌株: MAC N-444 株。(2) 細胞株: ヒト THP-1 Mφ様細胞株。場合によってはヒト A-549 II 型肺胞上皮細胞株も供試した。(3) Mφ内局在 MAC 菌に対する抗菌薬と PA の作用: 細胞に MAC を感染させ、CAM/RFP (2.3, 6.2 μg/ml) あるいは PA 存在下で 5~7 日培養した後、細胞内生菌数を 7H11 寒天平板上で計測した。場合によっては 7HSF 培地を用いた無細胞系でも行った。[結果] (1) Mφ内局在 MAC に対する PA の作用: PA (0.02, 0.2, 2, 20mM) 各濃度存在下での細胞内感染菌の推移をみたところ、20mM 濃度の PA は Mφの抗菌活性を増強させたが、2mM では逆の効果を認めた。同様な現象は A-549 細胞でも認められた。さらに、無細胞系では 20mM で抗菌作用が認められたが、他の濃度では何らの影響も及ぼさなかった。このことは、PA 自体が抗菌活性も有していることを示している。(2) Mφ内局在 MAC に対する PA と抗菌薬の作用: MAC 感染 Mφに PA (2, 20mM) と CAM/RFP を併用添加して感染菌の推移を検討した。Mφの抗菌活性の増強に働いた 20mM PA のみならず、逆にそれを低下させる 2mM PA においても抗菌薬との併用添加によっては Mφ抗菌活性の相対的な増強が認められた。この増強作用は SOD+catalase では影響を受けなかったが、NMMA や quinacrine などの代謝阻害剤の添加によって却って助長された。[結論] PA はそれ自体の抗菌活性と共に Mφの何らかの細胞機能を修飾することにより、抗菌薬の抗菌活性発現を増強させる作用を有しているものと考えられる。

## 当院における超高齢結核患者の特徴

○矢野修一・小林賀奈子・森田正人・加藤和宏・  
龍河敏行・池田敏和  
(国療松江病院呼吸器科)

〔目的〕結核治療のため当院に入院した85歳以上の超高齢患者においてその特徴を検討した。

〔方法〕1996年1月から2003年5月までに当院に結核治療のため入院した85歳以上の超高齢患者を対象とし、その病態、合併症、予後等について検討した。

〔結果〕1996年1月から2003年5月までに当院に結核治療のため入院した85歳以上の超高齢結核患者が84名あった。そのうち入院時喀痰塗抹陽性が43例、塗抹陰性・培養陽性が28例、塗抹・培養ともに陰性が13例あった。胸部X線所見にての病型分類はI型3例、II型14例、III型61例で有空洞例が20%であった。入院時合併症を有する者が45例(53.6%)あり、なかでも脳血管障害が圧倒的に多く28例あった。そのうち寝たきりも17例と高率であった。また担癌状態が6例、その他が11例あった。死亡例が25例(30.0%)と高率であり、死因は心不全6例、肺炎2例、結核死2例、呼吸不全2例、腎不全が2例で、その他が7例、不明が3例であった。入院日数は $116.3 \pm 93.7$ 日であり、診断の遅れは $34.3 \pm 92.9$ 日であり、症例による格差が大きかった。

〔考案〕超高齢結核患者では脳血管障害による寝たきりが合併症として高率であり、心肺疾患に伴う死亡が高率であった。長期に診断が遅れた者もあり有空洞例も高率であった。感染対策として超高齢者結核の早期診断と早期治療が必要と考えられた。

〔結論〕超高齢者結核は死亡率が高く、感染対策の対象としても重要と考えられる。

yano@matsue.hosp.go.jp

## 肺結核死亡症例の臨床的検討

○高原誠 (国立療養所西甲府病院内科)

〔目的〕日本の肺結核の罹患率は平成12年、13年と順調に減少しているが、同期間も含めて死亡率の減少は鈍化傾向であり、結核患者の高齢化も要因の1つとして考慮される。今回の報告は、肺結核入院患者の内、死亡症例の臨床的特徴を探ることを目的とした。

〔対象と方法〕対象は平成11年1月から平成14年12月の4年間に当院結核病棟に入院した結核患者の内、不幸にして死亡退院された37例である。方法としてはそれらの症例の臨床データの内、有症期間、合併症、全身状態、肺結核の重症度、治療成績、死因という項目を後ろ向きに検討した。

〔結果〕以下、数値は平均値±標準偏差で示す。症例37例中男性は30例、女性は7例で、年齢は $76 \pm 13$ 歳と高齢であった。有症月数は $6.0 \pm 9.8$ ヶ月であり、受診及び診断の遅れを認めた。何らかの合併症は全例が有しており、個々の疾患では、肺炎20例、肝疾患15例、脳血管障害15例、腹部手術後11例、何らかの悪性腫瘍9例、糖尿病4例という順番だった。全身状態に関してはperformance status (PS)は $3.5 \pm 0.9$ 、血清アルブミンは $2.3 \pm 0.5$ g/dlと状態の悪化を認めた。肺結核の重症度という点では、有空洞例は86%、拡がり3は62%と、画像上は進行していたが、排菌量4+の症例は31%に留まった。治療方法は抗結核薬3剤による標準治療可能例は46%のみであったが、排菌陰性化は44%で認められていた。死因は結核死35%、非結核死65%であった。

〔考察及び結語〕上記の臨床結果を軽快退院例と比較検討する予定である。死因で非結核死とされた症例の原因疾患は肺炎12例、悪性腫瘍4例、脳血管障害3例、その他5例という結果であった。死因を肺炎とした中には結核菌の排菌が陰性化した後、急速にARDS様の呼吸不全を呈して永眠される症例が存在し、排菌陽性例でも同様な例が認められる。これらの病態には、肺結核の初期悪化の機序も考慮され、その点も検討したい。

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

## 健康診断で発見された肺結核症例の臨床的検討

○小橋吉博・吉田耕一郎・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】結核健診の意義は、結核患者を早期発見して患者の治癒を容易にするとともに、感染の機会を減少させることである。臨床的に肺結核が疑われた症例に対しては、半数以上の症例で結核菌の排菌が確認されなくとも、抗結核薬投与が行われているのが現状である。今回私共は、逆に結核菌が培養され肺結核の確定診断が得られた症例の中から健診において発見された症例について、retrospectiveにどのような特徴があり、診断をいかにしてえたかに重点をおいて検討した。【対象と方法】対象は、1992年4月から2002年3月迄の10年間に川崎医科大学呼吸器内科，川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科，旭ヶ丘病院内科にて肺結核と診断された521例の中から健康診断で発見された43例（8.3%）とした。これらの症例の背景因子，検査所見，画像所見，診断法，治療法，予後に関して検討した。【結果】平均年齢は54.8歳，男性22例に対し，女性21例で，職業は無職が15例と最も多かった。全例，全身状態は良好であったが，基礎疾患は18例にみられ，消化器疾患，糖尿病の順に多くみられていた。発見動機は，大半の症例が市町村もしくは事業主が行う定期健康診断で偶然に発見されていたが，7例は定期外健康診断において接触者検診で発見されていた。診断は18例で喀痰が検出されなかったため，気管支鏡検査を行い，その検体から同定していた。画像的には分布は片側性，病型分類はⅢ型，拡がりは1が最も多くみられた。治療は，PZAを含む4剤併用療法が半数以上の症例に行われ，予後は結核死は1例もなく良好で，治療効果もみられていた。【考察】結核健診が普及するにつれ，健診に要するコストは増大し，限られた医療資源の中で結核健診を継続させることが困難になってきている。今回の検討で，少なくとも有症状者には積極的に早期に医療機関を受診させ，頻回にわたる喀痰結核菌検査，さらには気管支鏡検査も考慮する必要があると考えられた。

## 他疾患にて経過観察中に発見された肺結核に関する臨床的検討

○小橋吉博・吉田耕一郎・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】他疾患で他院の外来もしくは入院経過観察中に肺結核と診断しえた症例を臨床的に検討し，過去の問題点と今後の課題を検討する。【対象】対象は，過去10年間に川崎医科大学呼吸器内科，川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科，旭ヶ丘病院内科で経験した肺結核508例の中から，他院の外来もしくは入院経過観察中に肺結核と診断し得た65例を対象とした。【結果】外来で経過観察中は43例に対し，入院中は22例であった。基礎疾患の内訳は，呼吸器疾患以外では悪性疾患が最も多く，次いで糖尿病，消化器疾患，精神神経疾患の順に多くみられた。発見動機としては，自覚症状がなく，定期的にとった胸部X線での確に診断し得た症例も21例あり，肺結核全体に比して有意に高率であった。しかし，一方では悪性疾患や精神神経疾患で他院へ入院経過観察中に結核に対する注意が欠けていたために肺結核を合併し，診断の遅れから結核菌塗抹陽性を来し，予後不良となった症例も多く含まれていた。【考察】呼吸器専門医以外の医師も肺結核の合併に注意する傾向がみられてきていたが，一部では院内感染上問題となる塗抹陽性例が悪性疾患や精神神経疾患を診療している特定病院では不十分なところもあり，今後もなお肺結核に対する教育指導が必要と考えられた。