

< 招 請 講 演 >

**Tuberculosis: The Global Timebomb**

**(New Jersey Medical School, National Tuberculosis Center) Lee B. Reichman**

座長 (結核予防会) 島尾 忠男

## 招請講演

## TUBERCULOSIS: THE GLOBAL TIMEBOMB ABSTRACT

Lee B. Reichman, M.D., M.P.H.

Internationally, TB infects 2 billion people – one third of the world's population, newly afflicts 8.6 million annually with active TB and kills 2 million, according to the World Health Organization. TB has been termed “A Global Health Emergency” by the World Health Organization. The only disease ever so designated. Although the reasons for the continued epidemic have been well described: Deterioration of infrastructure, HIV infection, foreign born individuals, neglect and inattention; there is good reason to feel that any decline in cases during the past few years is almost certainly due to the major infusion of support to TB programs and the slow march toward universal directly observed therapy short course (DOTS).

All cases of TB disease are curable and the disease becomes rapidly non-infectious well within a few days from the start of treatment. The main problem in treatment of TB patients is to make sure they take their medication properly.

We are always very effective in blaming our patients for non-compliance and have thought that the current TB epidemic is due to this factor. However, it is becoming more apparent that physician and policymaker non-adherence to good TB practices is increasingly responsible for most ongoing problems in TB control.

The reason for the continued prominence of TB is, in industrialized nations: lack of public concern, lack of attention, lack of physician education, failure of those treating TB to follow international standards, health sector reform, lack of pharmaceutical manufacturer interest and lack of government commitment.

In developing nations, besides the above, limited to almost non-existent resources, failure to adhere to international standards, availability of less efficacious, less expensive TB drugs.

With the recognition of the danger of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDRTB), an increased level of awareness, often bordering on hysteria, has been engendered in the health care worker community. Balanced, rational approaches have been few and far between.

The WHO/IUATLD DOTS strategy consists of five basic elements:

- A government commitment to a sustained national TB control program

- Laboratory diagnosis primarily using smear microscopy
- Direct observation of drug taking
- Constant drug supply
- Proper reporting and recording – record keeping

In addition, an important innovation is that the use of fixed dose combination may enhance patient adherence and may reduce the risk of inappropriate monotherapy and it may prevent the development of secondary drug resistance. Even though, intuitively, fixed dose combinations would be assumed to be advantageous in that monotherapy – the most important cause of resistance – can be eliminated, such preparations have long been ignored in the USA even though this approach has been endorsed by the World Health Organization and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.

MDRTB occurs for one of two reasons: (1) patients do not take their medication properly and/or (2) patients are not treated properly by their physicians.

In 1977 Dr. Richard Byrd of Scott Air Force Base, Illinois, published his experience with patients referred from throughout the world by non-pulmonary physicians. He found that 60% of the patients had serious errors in their care.

Sixteen years later, Mahmoudi and Iseman presented their pitfalls in care of TB patients referred to the National Jewish Hospital Center (a tertiary referral hospital in the US). They found the same errors in 80% of their patients and these errors were very common and very well recognized but still very prevalent:

- Adding only a single drug to a failing drug regimen
- Using an inadequate or excessive regimen
- Having insufficient patient follow-up

With the increasing recognition of problems in the private sector delivering proper TB care globally, increasing attention to this deficiency are being noted.

One of the most notable is PhilTIPS, Philippine Tuberculosis Initiative in the Private Sector. This is a USAID funded project that has made several inroads to improve private sector TB care in the Philippines. Some of these are: A Pharmacy DOTS Initiative; TB Care in the Workplace Initiative; Appointing and Supporting “TB Champions” in each medical school; creation of a

Model TB Center of Excellence and several other innovative activities.

We have recently been seeing many advances in TB biology, diagnostic modalities, treatments, and preventive strategies, all of which enhance our basic knowledge of how to deal with these patients and the current epidemic. We have also seen new strategies in developing new TB drugs, new TB diagnostics, and a concerted effort to find a new TB vaccine. However, there is no way the global epidemic will turn around until all the basic tenants of TB control are met and adhered to:

- Think tuberculosis!
- Early case finding
- Optimal contact follow-up

- Optimal use of appropriate treatment of latent infection where indicated.

In an era when health sector reform is rapidly becoming the operative modality in delivering health care, these tenants become more important.

Finally, the most important aspect of continuing this downward trend of TB cases is *political will* to ensure proper attention, care and resources globally.

It is all too common to see policymakers in lower TB burden countries showing little interest in global TB problems. It is most important for them to recognize that to control TB anywhere, one must control TB everywhere.

〈 特 別 講 演 〉

I . 結核 温故知新

(結核予防会) 島尾 忠男

座長 (国立病院機構東埼玉病院) 川城 丈夫

II . Discovery and application of a TB specific test to replace  
the Tuberculin Skin Test

(Department of Infectious Disease Immunology, Statens Serum Institut) Peter Andersen

座長 (結核予防会結核研究所) 森 亨



## 特別講演 I

結核 温故知新

島尾忠男 (結核予防会)

まず明治以降の結核蔓延の動向とそれに影響した要因を分析する。コッホが結核菌の発見を報告した翌年の明治16年の後半から、日本の人口動態統計に死因として肺病による死亡数が増えられ、府県、性、年齢階級別の統計がとられていることは特筆するに値する。結核死亡としての統計は明治32年以降とられている。その動向は、次のように分析される。①日本の近代化とともに結核は増加したが、工業の中心が紡績、繊維工業であったため、最も強く影響を受けたのは青年層の特に女性であった。②大正8年のインフルエンザの大流行により、多くの結核患者が死亡し、その結果結核は一時減少傾向を示した。③その後準戦時状態になり、重工業が盛んになった結果、結核は再度増加し、青年の特に男子が強い影響を受けた。④第二次大戦中に多くの青年が死亡し、結核は減少に転じた。⑤ここに治療の進歩と結核対策の強力な実施が加わり、結核は急速に減少した。⑥1970年代後半から罹患率の減少が鈍化した。これは主として人口の急速な高齢化によるものである。⑦結核の再増加、罹患率減少の鈍化をきたす要因には、高齢化のほかに、人の移動、HIV感染の蔓延などの要因もあり、日本でも今後の課題として警戒を要する。

次に日本の結核病学が世界の結核病学にどのように貢献したか、また反省すべき点について検討する。①岡、隈部、小林、千葉らによる結核の初感染発病学説は、結核が強く蔓延し、対策も不十分であった時代の結核の発病状況を明快に説明した学説であり、これに基づいて日本の結核対策が計画された。しかし、感染、発病の様相の変化に対する対応が遅れた。②日本で古賀によって開発された間接撮影法は、今村らによって集団検診として実用化され、結核対策の中軸として、戦後の結核の急速な減少に貢献した。その成果が顕著であったために、疾病対策を考える際にすぐ検診という風潮をもたらした。③BCGワクチンを凍結乾燥し大量生産する技術の開発は、ワクチンの安全試験を可能にし、コールドチェーンの不備な途上国でも有効な接種を可能にするなど、世界の結核対

策にも大きく貢献した。④昭和28年に行われ、その後5年ごとに5回繰りかえし行われた結核実態調査は、標本調査法を結核の調査に応用した世界でも初めての試みであり、その後世界各地で行われた同様な調査のモデルとなった。⑤岡、隈部らによる胸部エックス線写真の讀影法の開発は、エックス線検査を結核診断の必須の手技としたが、一方ではエックス線偏重、菌検査軽視の風潮をもたらした。

続いて結核病学と国際保健医療学との関連について検討する。国際保健医療学は、健康の水準や保健医療サービスに見られる格差を、何を指標として測定し、それがどの程度開けば受け入れがたい格差と考えるか、さらに格差の生じた要因を解明し、それを少なくする方法を研究する学問である。①結核の蔓延状況については、年鑑結核感染率という指標が客観的な指標として導入された。②年間感染率が1%を超えていれば、高度蔓延国、0.05~0.1%以下なら、低蔓延国、中間が中等度蔓延国と考えられている。③格差の生じた要因としては、経済発展の遅れ、それに伴うヘルス・インフラの弱さが主因として挙げられている。④途上国を対象に推進されているDOTS戦略は、格差解消の有力な手段として実績をあげつつあり、結核病学は国際保健医療学を理解する上でのよいモデルとなっている。

最後に、次の次代を担う世代への要望を述べる。結核病学は結核患者の願いに応えるものでなければならない。患者の願いは先ず病気が治ること、治るようになれば、できるだけ短期間で、副作用もなく治ることである。その前段階として、結核の正しい診断がある。新しい感染の診断法、活動性結核の診断法、化学療法剤の開発に対する期待は大きい。内因性再燃の機序の解明とその防止法の開発も、残された大きな課題である。隈部が光学顕微鏡で到達した成果を突破する研究が、新しい手技の応用で実現することを期待したい。結核対策は科学的な根拠に基づいて行われるべきであり、結核病学会がその責務を果たすことを確信している。

## 特別講演 II

## Discovery and application of a TB specific test to replace the Tuberculin Skin Test

Peter Andersen; Statens Serum Institut, Copenhagen

Some of the most important challenges in global tuberculosis control are the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection as well as fast and simple point of care technologies for the detection of contagious pulmonary TB. The currently used method for detection of latent tuberculosis infection, the tuberculin skin test, has low specificity. The identification of antigens specific for *Mycobacterium tuberculosis* to replace purified protein derivative has therefore been a major international research priority. We have performed a rigorous assessment of the diagnostic potential of antigens that are lacking from the *M. bovis* bacille Calmette-Guérin vaccine strains, as well as from most non-tuberculous mycobacteria. We have identified three antigens with a major diagnostic potential: ESAT6, CFP10 and TB7.7. These antigens can be used for tests that measure the production of interferon- $\gamma$  from sensitized T lymphocytes, thereby signalling ongoing infection. Recent data from using the QuantiFERON<sup>®</sup>-gold test based on these antigens to detect

infection in contacts from tuberculosis outbreaks will be summarized.

An improved serodiagnostic test would complement currently available diagnostic methods and allow a fast detection of pulmonary TB and initiation of therapy thereby reducing transmission in the population. We have performed a large antigen discovery programme to identify novel antigens for use in future serodiagnosis of TB. We cloned and expressed 75 *Mycobacterium tuberculosis* proteins as recombinant proteins in *E. coli* and analyzed their serodiagnostic potential. By a step-wise selection process we identified a panel of promising sero-diagnostic antigens. The novel antigens were tested on panels of sera obtained from smear positive and smear negative TB patients from both TB-endemic and TB non-endemic areas. Data will be presented that demonstrates that a novel serodiagnostic test for active TB with high specificity and sensitivity is a feasible goal in the near future.

< 緊 急 特 別 講 演 >

結核予防法の改正と結核対策の展望

(厚生労働省健康局結核感染症課) 牛尾 光宏

座長 (国立病院機構近畿中央胸部疾患センター) 坂谷 光則

<公 開 講 座>

医療機関における結核のリスクマネジメント

(結核予防会) 青木 正和

座長 (化学療法研究所附属病院) 毛利 昌史

## 公開講座

### 医療機関における結核のリスクマネジメント

青木正和（結核予防会）

**定義** 表題から「結核」を除いた「医療機関における危機管理」は、「医療の全過程で生じる可能性のある不測の事態、つまり医療事故、医療過誤、ヒヤリ・ハット事故を最小限に抑える方策を予め立てること」と定義される。「結核の危機管理」では、①院内感染、小規模感染を含む結核の感染、発病の防止、②誤診、見落としの防止、③副作用による事故の防止、④治療失敗や耐性出現（明らかに患者側に問題がある例を除く）の防止などが主な目的となる。これらの事故は何れも本来避けねばならぬが、①結核患者の減少、②厳格な世間の目、さらに、③結核予防法改正による厳しい規定などのため今後はますます注意が必要である。ここでは結核の危機管理として最も重要な院内感染などの感染防止を中心に述べる。

**院内感染の実情** 結核の院内感染事例は年間10～20件、小規模感染がその3～6倍、医療従事者の散発的発病はさらにその数倍に上る。感染・発病例は見られなかったが、塗抹陽性患者が発生して対応が必要となる場合はさらに数倍に上るので、対応策は重要である。多剤耐性結核感染、再感染発病などで問題はさらに難しくなっている。

**結核感染防止策** 医療施設での結核感染防止策は、米国での多剤耐性結核菌による院内感染多発の苦い経験の結果、1990年代初めにCDCなどによって作成された。しかし、このガイドラインは極めて長く、詳しく、その上厳しいので、米国内でも異論がある（例えばIsemann, MDのA Clinician's Guide to Tuberculosis, p431-448）。日本では、結核罹患率は欧米より数倍高く、結核医療の実施体制が大きく違い、病院・診療所の建築、設備も異なるのでCDCガイドラインの完全な実施は難しい。その上、BCG接種のためツ反応での感染診断不可能の問題、毎年のツ反応検査繰り返しの要否、Quantiferonの現実的使用法、ツ反応陰性の看護師などへのBCG接種の要否などがわが国特有の問題もある。わが国でもエビデンスに基づき、実施可能で有効な方策を樹立する必要がある。

#### 結核の危機管理

##### 1. 実体の把握 医療事故防止委員会または感染防止委

員会の下に「結核危機管理部会」を設け自己施設の実情を明らかにする。①過去5年以内の結核集団感染、小規模感染、および、職員の患者発生の事例の収集と分析。②過去3年以内の菌陽性結核患者の診断の遅れの実情、問題などの分析。③これらの情報の必要な部署への配布、これに基づく職員の研修。④これらに基づき、結核感染防止に必要な改善を提言など

**2. 早期診断の推進** 施設内感染防止で最も重要なことは結核患者の早期診断である。診断が遅れ易い事例については多くの報告がある。注意を呼びかけるだけでなく、全職員が協力して早期診断に努める方策を進めることが望まれる。

**3. 換気、紫外線照射** 院内の換気は最近かなり改善したが、建物の実情から対応困難な場合も少なくない。紫外線殺菌灯の有効性は米国では確立しており、費用・効果からみても現実的なので、わが国でも外来などリスクが比較的少ない所での普及が望まれる。

**4. 個人的感染防止策** N95マスクは普及したが、着脱の不適切、不完全着用など問題が多い。感染のリスクの大小、換気との関係でN95マスクの効率は大きく変わるので、必要な時に確実に着用するなどの注意が必要である。患者、とくに重症の患者への外科マスク着用には反論もある。

**5. 患者発生時の対応策の樹立** 騒ぎすぎにすぎず、しかも安全を確保し、自分の施設の実情に適合した対策の樹立が必要である。とくに同心円方式、外来など不特定多数への対応策、対策終結時期の決定など、検討すべき問題は多い。

**6. 職員の健康管理** BCG接種政策の変更で、ツ反応陰性の看護師へのBCG接種の要否は今後議論となろう。化学予防の効果は確立しているので米国式の対応は賢明だろう

**註** 最近10年余、わが国でも結核の危機管理の経験は多く蓄積してきている。これらの事実に基づき、今後ますます重要になる結核の危機管理について出来る限り現実的、具体的に述べたい。

<会 長 講 演>

結核後遺症と呼吸機能障害評価

(国立病院機構東埼玉病院) 川城 丈夫

座長 (国立病院機構茨城東病院名誉院長) 柳内 登

## 会長講演

### 結核後遺症と呼吸機能障害評価

国立病院機構 東埼玉病院 川城丈夫  
(第80回日本結核病学会総会会長)

かつてわが国において猛威をふるった肺結核症が現在のわれわれに遺したものは多い。それらのなかには、それに対する対策が、新たな結核症例の発生を抑制し結核を制圧することに劣らず、重要な課題であるものもある。これらわれわれが取り組むべき課題のなかで、呼吸器に直接に関係するものには、結核後遺症による呼吸不全、および非結核性抗酸菌あるいは真菌による二次感染症などがある。これらの肺結核後遺症例の現在減少しつつある。現在進行中の種々の結核に対する施策が功を奏し、新規発生の肺結核症例のなかから後遺症による呼吸不全例が発生しないよう強く期待している。

一方 現在症例が減少しつつあるとはいえ、いまだ多くの症例が肺結核後遺症による呼吸不全により苦しんでいることも事実である。われわれはこれらの症例の治療・予後の改善とQOL向上に努力したい。

QOL低下の大きな原因要素が呼吸困難である。この呼吸困難は必ずしも低酸素血症によるとは限らないが、体動時低酸素血症がこれに寄与していることが少なくない。

一方この体動時低酸素血症は、慢性呼吸機能障害患者の臨床経過のなかで安静時低酸素血症を呈する以前のかかなり長い期間、存在していることが少なくないと考えられている。少なくともこの期間における酸素吸入の急性効果は明らかであるので、この様な症例の呼吸障害を適切に評価し、適切な援助を行うことが望ましい。また安静時低酸素血症が体動によりさらに増悪することは日常臨床でよく遭遇することである。体動時の低酸素血症を的確に把握することは重要である。

しかし現在呼吸器疾患患者の体動時呼吸障害の評価は容易ではなく、ごく限られた専門施設においてのみ実施可能なトレッドミルあるいはエルゴメーターを用いた運動負荷試験が体動時呼吸障害の評価を行う標準的方法である。この方法は十分には普及していない。また心臓血管系に合併症を有している症例ではこれらの方法による検査を実施することが難しいという一面を有する。またトレッドミル法で得られた結果だけでは実際の日常生活がどの程度制限されているかという全体像を観察することは困難である。

身体障害者認定基準において体動時における呼吸障害の程度の測定そのものは評価指標としては取り込まれていない。

この点については医師による総合的判断に委ねられている。

6分間歩行試験が体動時呼吸障害評価の手軽な方法として普及しつつあるが、被検者の意識・意欲などが介在する点において、客観的定量的評価方法としては限界がある。

ここで生理学的に客観性・定量性があり・手軽であり・非侵襲的であって、あまねく普及する可能性がある体動時低酸素血症を検出することができる方法が期待される。

これらの問題点を解決するために加速度計を内蔵したパルスオキシメーターを用いて体動時呼吸障害を評価する方法(以下 加速度計法, 高杉知明ほか, 日本呼吸器学会雑誌 39(2):95-103, 2001)を考案した。トレッドミル法の場合は、呼気ガス分析から運動負荷時の消費エネルギーを求める方法であるが、加速度計法は加速度計を体に密着させて体動から直接的に身体活動度と同時に経皮的酸素飽和度の両者を求める方法である。この方法では、加速度計を内蔵した携帯用パルスオキシメーターを患者に装着して日常生活そのもののなかで長時間に身体活動度と酸素飽和度を連続的に測定するため、特別に負荷をかけることなしに、安全・簡便に長時間にわたる日常生活全体での呼吸障害を観察することができる。呼吸困難あるいは体幹機能障害などのためトレッドミルなどによる運動負荷試験のプロトコルを完遂できない症例でも、加速度計法を用いると体動時呼吸障害を評価することが可能である。

肺結核後遺症例における体動時酸素飽和度の安静時酸素飽和度からの低下を加速度計法とトレッドミル法とで比較検討した。同一の運動負荷量に対して加速度計法による酸素飽和度の低下がトレッドミル法によるそれに比較して小さい場合が多いことなどの知見が得られた。

以上のように加速度計法は安全・簡便に、慢性呼吸不全症例における体動時呼吸障害を定量的に評価することができる方法である。このように簡便で、かつ体動時の呼吸障害を検出できる方法が普及し、肺結核後遺症による呼吸不全症例などの呼吸障害のより適切な評価があまねく行われ、かかる患者により大きな社会的関心および援助が与えられることを切に期待する。

## 〈教育講演〉

### I. 標準治療における肝障害

(結核予防会結核研究所研究部) 和田 雅子

座長 (結核予防会大阪支部) 亀田 和彦

### II. 新興呼吸器感染症とその対策

(国立感染症研究所感染症情報センター) 岡部 信彦

座長 (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター) 露口 泉夫

### III. ツベルクリン判定—世界の常識・日本の常識—

(結核予防会結核研究所) 石川 信克

指定発言

(結核予防会結核研究所) 森 亨

座長 (千葉大学総合安全衛生管理機構) 長尾 啓一

### IV. 化学予防

(国立病院機構千葉東病院) 山岸 文雄

座長 (千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学) 栗山 喬之



## 教育講演 I

## 短期化学療法と肝障害

和田雅子（結核予防会結核研究所研究部）

現在、標準化学療法として使われている短期化学療法は1970年後半から1980年前半に開発された治療法である。結核の化学療法は、SMの臨床応用から始まり、その後PAS、INHが追加されることにより、再発してもSM耐性菌の発現を低くできることがわかり、多剤併用治療が結核治療の基本原則となった。PZAが臨床応用されたのは1952年であるが、その当時は、再発例や治療失敗例に使用されたことから、重篤な肝機能障害のためにあまり高く評価されなかった。その後Grosseらの動物実験で、治療初期に短期間、INHとRFPに追加すると、治療期間を6ヶ月に短縮しても再発率を低く抑えられることを報告された。その後全世界に短期化学療法の臨床研究が積み重ねられ、現在使用されている治療方法が確立された。最初2ヶ月間INH、RFP、PZA、EBを使用し、その後INH、RFPを4ヶ月使用するか（2HRZE/4HR）、または最初は同じ治療で、維持期間6ヶ月INH、EBを使用する方法（2HRZE/6HE）もWHOは経済的にRFPを使用することができない国では標準化学療法として使われている。この方法は感受性結核に対してはほぼ100%の菌陰性化が達成され、治療終了後の再発率も数%に抑えられることがわかった。化学療法を成功させるためにはいかに副作用に対応するか、いかにして患者のComplianceを高めるかに尽きる。短期化学療法中の肝機能障害については、多くの研究者が報告しているが、薬剤惹起性肝機能障害の定義が一定しないことから、比較は困難であるが、薬剤を中止しなければならぬ程度の肝機能障害という定義が多く使われている。これまでの研究では対象例の数3~4%と報告されている。また肝機能検査は肝炎の症状がなければする必要はないといわれてきたが、近年になり、重篤で肝移植でしか究明できないような薬剤惹起性肝炎が報告され、このような重篤な肝機能障害を避けるために、治療開始前と定期的な検査が推奨されるようになった。また薬剤惹起性肝炎のリスクファクターについても研究されており、これまでの結果で、高齢者、既往肝疾患、

アルコール中毒、HIV感染、HCV感染などが報告されている。またINHのアセチル化の遺伝子型でrapid acetylatorはslow acetylatorに比較して肝炎の頻度が高いという報告もあったが、この遺伝子型別の差異は現在あまり問題にされていない。複十字病院では1991年1月から短期化学療法を試みに行ってきた。1991年から2003年12月31日までに入院した肺結核初回治療例について肝機能障害の頻度と危険因子について分析し、重篤な肝機能障害を避け、化学療法を成功させるための方法について報告する。【対象と方法】上記期間に入院治療を行った初回治療例は2631例であった。肝機能障害を治療開始時正常で開始後ASTまたはALTが150U/L以上になった例と、100~150U/Lに上昇し、何らかの肝炎の症状を呈した例とした。また100U/L未満に上昇しかつ自覚症状を強く訴える例も含めた。入院時ASTとALTがともに50U/L以下の例ではPZAを加えた4剤治療を開始された例は1,419例で、このうち薬剤惹起性肝炎を起こした例は8.2%、PZAを加えないINHとRFPを加えた3剤以上の治療を行った667例中、薬剤惹起性肝炎を起こした例は7.2%であった。また治療開始時何らかの原因で、ASTまたはALTが50U/L以上であった例は治療開始後ASTまたはALTが悪化し肝炎の自覚症状を伴うものを薬剤惹起性肝炎とした。PZAを加えた例では14.6%、PZAなしのINH、RFPを含む3剤以上使用例では17.2%であった。以上のことから、治療開始時に患者に肝炎についての説明を行い、肝炎の症状が出現した場合には、速やかに医療従事者に訴える様に教育し、また医療従事者にも診察時には肝炎の症状がないかどうかについて問診するように指導する。治療開始時は肝機能検査を行い、最初の2ヶ月間は2週間毎に肝機能検査を行い、自覚症状があれば、全薬剤中止し肝機能が正常に近い値になるまで、1週間毎に肝機能検査を繰り返す。回復後はRFP、INHの順に開始する。またPZAを加えた治療で肝炎を起こした場合にはPZAの再投与は避けた方が無難である。

## 教育講演Ⅱ

### 新興呼吸器感染症とその対策

岡部信彦（国立感染症研究所感染症情報センター）

#### 感染症の変貌

死に至る感染症は少なくなり、「感染症（伝染病）」に対する警戒感が薄らいでしまってきたのが1970-80年代であった。しかし医療の進歩は一方では免疫機能低下者の数を増やし、耐性菌の増加をまねき、その結果として易感染状態に対する注意、管理は医療現場においてさらに重要になり、正しい感染症対策が一層求められるようになってきた。また新興感染症、再興感染症なども明らかになった。新興感染症の多くはウイルス感染症（ことにRNAウイルス）である。その発生はいわゆる発展途上国に限ったことではなく工業的先進国にも見られ、アジアに多いことも目立つ。病原体は動物由来、もしくは動物由来が疑われるものが多い。そしてヘンドラウイルス感染、トリインフルエンザのヒトでの感染、SARSなどは、呼吸器感染症である。

#### 感染症対策に必要なこと

##### -感染症に関する診療感覚の向上-

感染症対策の第1歩は、感染症の存在を知ることにある。感染症に関する診療感覚の向上が重要である。そして可能な限り微生物学的検査、病原診断を行うようにすべきである。感染症患者に接するにあたっては、その感染力、感染経路を知り、いかに感染の拡大を防止するかを常に考えておく必要がある。

##### -サーベイランスシステムの充実-

感染症の存在を知るために基本的なことは、日常の感染症の動向をまず知ることにある。日常的な疾患の状況がつかめて初めてそこから外れた異常なものの存在を速やかにつかみ取ることが出来る。サーベイランスは臨床医からの報告によって成り立つ。そして報告された情報は速やかに還元されなくてはならない。フィードバックされてこそ、臨床の現場に多くの経験が生かされることになり、受益者である患者に還元されることになる。

##### 感染の拡大予防と対策 ミ個人と集団-

感染拡大予防のために、患者には入院を求め、隔離をし、その周辺への接触調査などが必要になることがある。SARSのように公衆衛生上の問題になったときには、個人を最大限尊重し、個人を保護しつつも、私権の制限をせざるを得ないときがある。そのための法整備、そしてそれに対する社会の理解が必要である。

#### -院内感染対策-

SARSは、潜伏期あるいは無症状期における他へ感染したとの報告はない。前駆期に相当する発熱・咳嗽期の患者の感染力は弱い、警戒が必要となる。肺炎期になると感染力は次第に増加し、肺炎の極期、そして重症者ほど感染力は強くなる。したがってこれらの患者を取り扱う医療機関での院内感染対策は重要である。肺炎患者が市中を徘徊しない限り、通常市中での感染拡大の可能性はきわめて低い。感染の拡大が見られた地域の医療関係者が一様に言うことは、SARS発生初期には誰もこの病気の感染性が分からず、通常の肺炎として取り扱った結果院内感染の拡大が見られた、ということである。つまり、肺炎という呼吸器疾患患者を診るにあたって「感染予防」ということがほとんどなされていなかったことを機に、本症は院内で拡大を始めた。

院内感染予防対策の基本に「標準予防策 standard precautions の考え方の導入」と「メリハリの利いた予防対策」ということがある。すべての医療機関でこの考え方の理解と、要に応じて直ちに実施できる体制をとっておくことが必要である。そして特殊なSARSのような疾患のみを対象にするのではなく、日常的に見られる可能性のあるインフルエンザ、結核、その他の呼吸器感染症の拡大を早い段階で出来るだけ少なくし、その他の患者・医療関係者も含めた感染暴露を防ぐことを常に考えるべきである。呼吸器感染症患者に関しては早い段階で適切なトリアージ（問診票などを利用して、旅行歴などを早く知る、待ち時間を最小とし早く診察をする、場所を変えて診察をするなど）をし、肺炎の疑いのある患者に接するときは早めに外科用マスクをつけ、発熱と咳のある患者には受診の早い時期からマスクをつけておいて貰うなどの、一般外来における診察形態の変化が必要であろう。これには、医療関係者の努力だけではなく、受診を求めてこられる方々の理解と協力を得ることが必要である。重症患者に対しては、外来レベルとは異なった徹底した感染予防管理が必要と思われる。

学会においては新興感染症のうちことに呼吸器感染症を中心に、新たな問題点、対策などについてまとめる予定である。

## 教育講演Ⅲ

ツベルクリン判定—世界の常識・日本の常識—

石川信克（結核予防会結核研究所）

ツベルクリン反応（ツ反応）は過去100年に亘って、主に結核感染の診断のために用いられてきた皮膚反応の方法で、いまだに重要な検査法として広く世界で用いられている。結核菌成分の中から取り出したPPD（Purified Protein Derivative）を人の皮内に入れて、一定時間後に遅延型反応を見るという比較的簡易な検査である。BCG接種によっても同様の反応が見られるため、わが国では、BCG接種の効果ないし要否の基準にも用いられてきた。世界的には様々なPPDや違う濃度が用いられているが、国際的標準のPPD-Sに安定剤Tween80を入れたRT-23なる製品がWHOなどの調査で用いられてきた。わが国でも国際的な基準に合わせつつも、独自のPPDを開発し、独自の濃度基準に基づいた検査法が確立されてきた。方法には、皮内注射によるマンロー（Mantoux）法が最も一般的である。英国では経皮法である多針法ヒーフテストが未だ広く用いられているが、疫学調査にはマンロー法を用いる。ノールウェイでは、最近ビルケー法を止めてマンロー法硬結測定に切り替えた。

皮膚反応としては、注射部位に硬結、発赤、二重発赤（外発赤）、浮腫、水疱、壊死、（皮内）出血、リンパ管炎などが観察される。組織学的には、硬結部にマクロファージの集積やTリンパ球の浸潤など遅延型過敏症に特異的な像が見られ、硬結がツベルクリン反応の中心である。従って世界的にはツ反応検査は硬結の測定をもってしており、わが国を除いて発赤の測定をしている国は無い。世界的には一般に5ツベルクリン単位（TU）PPDの0.1ml皮内注射後48～72時間後の硬結の測定がなされ、横径をmmで表す。一方、日本では48時間後の発赤の測定がなされ、発赤の長径（二重発赤ある場合は外径）を測定、硬結、二重発赤、その他の副反応の有無が記載される。予防法施行規則、審議会答申、公衆衛生局長通知などにより、主に公的責任のためのツ反応測定基準が定められてきたが、これらは必ずしも国際的に認められた学問的議論に基づかず、より簡便な行政上の基準設定と言える。判定基準としては、国際的には、厳密には疫学調査による分布に基づき、

感染者・未感染者両群の分布曲線の交差点を持ってその地域の陰性・陽性の境とすべきとされる。簡便的には、米国ATSの基準、4mm以下を陰性、5mm以上は陽性可能群として被検者の属性により基準を変える方法が使われることが多い。即ち最近の接触者や胸部X線で異常ある人などの高危険群は5mm以上、途上国からの最近の移民や臨床リスクの高い危険群では10mm以上、結核低危険群では15mm以上とする。また再ツ反10mm以上の反応増加があれば、陽転化したと判断する。

日本では、発赤10mmを基準に陽性の判断がなされるが、付随反応も考慮され、硬結無し、硬結有り、二重発赤や水疱・壊死等を伴うかにより、それぞれ弱陽性（+）、中等度陽性（++）、強陽性（+++）とされている。BCG既接種者では、30mmを一つの基準にしているが、厳密な根拠は必ずしも無い。わが国で発赤が用いられるようになったのは、1940年前後になされた住民調査により、発赤径の方が測定が容易で、誤差が少ない等の理由にもとづく。その後も発赤と硬結の高い相関、測定の簡便性、データの一貫性などを理由に、厳密な検討はされてこなかった。

最近本学会主催により、国際基準に基づく硬結測定の講習会が行われたが、参加者の多くは、硬結判定が国際基準からずれていたこと、しかしある程度の研修を行えば技術が向上することも学んだ。より正確な硬結測定法の習得がなければいかなる比較検討も意義は薄れよう。

結核予防法の改正に伴い、従来の様々な対策手段の改変が起こされている今、ツ反応も国際的基準にすべきだという意見がある。一方発赤が硬結と相関するなら今更変えても実利がない、特にQuantiferon-TB開発が、結核感染診断法の革新的な可能性を生み出している今、ツ反応の方法のこだわるべきでないという意見もある。私は、ツ反応の持つ実用性は当分続くという判断から、国際的基準に照らし、より科学的方法を検討すべきと考える。それが結核病学会の役割であろう。

## 教育講演IV

## 化学予防

山岸文雄 (独立行政法人国立病院機構千葉東病院呼吸器科)

わが国における化学予防は、結核感染が最近あったと思われる者を対象として、INHを6ヶ月間投与する方法で行われている。その対象は年齢を29歳までとし、感染に関する基準は感染源との接触、BCG接種の既往などを考慮し、ツベルクリン反応によって定められている。2003年に全国で6000人が初感染結核として登録されているが、地域差が大きく、人口10万対率の最高は11.35、最低は1.07と、11.6倍の格差が認められている。

2000年にATSとCDCから結核の化学予防に関し、「選択的ツベルクリン反応検査と潜在結核感染症の治療」というタイトルで、公式見解が発表されているが、この中で、従来使用されていた化学予防という予防的意味合いの強い名称から、「潜在結核感染症の治療」へと、治療の名称を表面に出し、より積極的な予防対策を打ち出した。ツベルクリン反応は結核発病のリスクが高く、診断・治療により利益を受ける者を見つけるために行うとしており、結核発病のリスクの低い者に対してはツベルクリン反応検査を行わないこと、結核発病のリスクが高いと判断された者には、年齢によらず潜在結核感染症の治療を行うこととしている。発病のリスクの最も高い者としてHIV陽性者、臓器移植やその他の免疫抑制状態、胸部X線写真で治癒所見や不活動性所見のある者、最近、感染性結核患者と接触のあった者などをあげ、これらの者ではツベルクリン反応で、硬結5mm以上の者には潜在結核感染症の治療を行うこととしている。

一方、わが国では30歳以上の成人に対しては、副作用と診断の信頼性への配慮から化学予防の対象外とされてきた。しかし現在の30歳代は大多数が結核未感染者であること、中高齢者集団での集団感染も散見されることなどより、化学予防対象年齢の引き上げが議論されてきた。そして予防委員会から「新たな結核対策—2003年—」が報告された。この中で、「日本の推定結核既感染者の98%が30歳以上、また結核発病者の

約90%が30歳以上であることを考えれば、発病予防の主要な標的はこれら中高年齢にこそあるべきである。とくに既感染であることに加えて何らかの結核発病のリスク要因を持っている者を規定できれば、そうした人々に化学予防を行うことは罹患率抑制の上でも、さらに次世代への感染伝播の予防の上でも効果的であろう。これに鑑み、化学予防適応の年齢制限は廃止すべきである。」と述べられている。

近々、予防委員会から「さらに積極的な化学予防の実施について」の報告がなされるが、従来の29歳以下の者に対してと同様に、年齢制限の枠を越え結核患者と接触して感染を受けたと判定された者、胸部X線上明らかな陳旧性結核の所見を認める者、医学的な結核発病リスク要因を持った者などについて、結核発病の危険性を低減するために、INHの単独治療を6または9ヶ月間行うように勧告を行っている。この中で、医学的な結核発病リスク要因を持った者のうち、免疫抑制作用のある薬剤を使用している者に対しては、ツベルクリン反応陽性の者、あるいはその他結核感染を受けた可能性が大きい者で、医師が必用と判断した者を化学予防の対象者としている。これらの対象者に対し、化学予防が行われるよう早急に結核予防法を改正し、適正医療の対象とすべきであるとしている。最近クローン病や関節リウマチで、抗Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (以下、抗TNF- $\alpha$ ) 製剤を投与した患者からの結核発病の報告が散見される。特に関節リウマチでは、患者の年齢分布は高齢者に偏っており、しかもわが国では高齢者の結核既感染率が高いことから、適切な予防対策を講ぜずに、極めて強い抗炎症作用を持つ抗TNF- $\alpha$  製剤を投与した場合、関節リウマチ患者からの結核発病が相次ぐことが懸念されている。今回の教育講演では、化学予防の歴史と現状について解説すると同時に、抗TNF- $\alpha$  製剤投与例からの結核発病の現状、および、これらの患者からの結核発病を抑えるための対策についての報告も行いたい。

## 〈シンポジウム〉

### I. 医学教育における結核

座長（日本医科大学第四内科） 工藤 翔二

座長（国立病院機構東京病院） 四元 秀毅

### II. 非結核性抗酸菌症の治療

座長（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター） 坂谷 光則

座長（結核予防会複十字病院） 中島 由槻

### III. 抗酸菌症研究の最前線

座長（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター） 岡田 全司

座長（京都大学大学院医学研究科健康増進行動学） 白川 太郎

### IV. 結核後遺症—現時点における総括—

座長（国立病院機構東京病院） 町田 和子

座長（国立病院機構刀根山病院） 前倉 亮治

## シンポ I

## 医学教育における結核 座長の言葉

工藤翔二（日本医科大学第4内科）  
四元秀毅（NHO東京病院）

本学会の総会では「医学教育における結核」をめぐって、これまで2回のシンポジウム行われてきた。1986年総会の「シンポジウム：結核の教育は如何にあるべきか」、1997年総会の「ラウンドテーブルディスカッション：医学部と医療現場における結核の教育をめぐって」である。

3回目のシンポジウムとなる今回は、おりしも本年（2005年）4月から結核予防法の改正が施行された直後に行われる。わが国の結核は、第二次大戦後60年間に罹患率で約25分の1、死亡率で約100分の1になったにもかかわらず、世界的にはなお「中」蔓延国にとどまっており、しかもわが国は結核高度蔓延地域であるアジア諸国を背景とする。

今日、わが国の結核医療を担う人的体制をいかに確保するかはきわめて重要な課題となっており、昨年、予防法改正を審議した参議院厚生労働委員会は、「結核専門家や結核病床が減少している現状にかんがみ、呼吸器系の疾病全体に対する総合的な治療が行える体制を早急に整備すること」を含む付帯決議を行った（2004年4月22日）。言うまでもなく、結核医

療を担う人材育成は医学教育にとどまらず、医師の生涯教育としての結核教育、コメディカルの教育と養成、専門的知識と技量を持つ医師と研究者の養成など、求められている範囲は広い。医学教育の立場からみると、近年、医学教育のカリキュラムと教育手法の変革の流れが著しく、さらに卒後教育では昨年から実施された研修義務化にみられる大きな変化がある。

本年のシンポジウムでは、1) 医学部における学生の結核教育の実態（長谷川好規：名古屋大学医学部呼吸器内科）、2) 初期研修義務化における研修医の結核教育（豊田恵美子：国立国際医療センター呼吸器科）、3) 大学病院における厚生労働省モデル病室の役割（吉村明修：日本医科大学第4内科）、4) 結核教育における国立病院機構病院の役割（井上義一：NHO近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター呼吸不全難治性肺疾患研究部）、4) 厚生労働行政の立場からみた結核教育（厚生労働省結核感染症課）の5つの報告を受け、「医学教育における結核」の今日的課題を浮き彫りにしたい。

## シンポ I-1

## 医学部における学生の結核教育の実態

長谷川好規 (名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科)

かつて結核は、毎年自然に改善してゆく疾患と見なされていたが、そのような慢心による結核対策の遅延、ひいては、結核制圧への歩みの遅れが指摘されている。WHOの我が国の結核状況の位置付けは、「中まん延国、結核改善足踏み国」とされており、この状態を打破し、我が国における結核を今世紀中盤までに公衆衛生の課題から無くするという目標に向かって進んで行くためには、あらためて医学教育の重要性が問われる時代となった。とくに、患者が多い高齢化層と、結核感染率の低い環境で育った若年層の混在している我が国の現状では、患者発見の遅れ (doctor's delay) が直ちに結核の集団発生につながる危険性を含んでおり、あらゆる分野の医師が結核を念頭に置き診療を進め、速やかな診断に努める必要がある。これまで、「医学部における学生の結核教育の実態」について、1986年の総会シンポジウム「結核の教育は如何にあるべきか」と1997年の総会ラウンドテーブルディスカッション「医学部と医療現場における結核の教育をめぐって」として取り上げられている。本シンポジウムでは、1986年と1997年のアンケート調査を踏襲し、全国80の医育機関に対してアンケートを送り、結核病床の有無、内科、外科、整形外科、泌尿器科、感染症科・ICT、および公衆衛生の各部門における結核に関する臨床前教育、臨床実習、結核療養所などの大学病院以外の医療施設との連携による教育について調査を実施し、1986年と1997年の調査と比較検討を企画した。現在まで

に (2004.12.1現在)、54施設 (67.5%) からの回答を得た。病棟として結核病棟を有する施設は、5施設であった。一方、結核病室としてベッドを確保し、専用に使っている施設は3施設であり、それぞれ5床、6床、11床が確保されていた。結核病室ではないが、排菌のある結核患者が院内で発生したときに収容できる病室を有する施設は17施設であり、それぞれ1床から7床ほどのベッドを確保できる体制を有していた。1986年と1997年の調査によると、結核病床を有すると回答した施設は22施設であったが、今回の結果では、8施設と大幅に減少している。一方で、結核患者に対応できる病室を有する施設は17施設であり、何らかの方法で結核患者に対応できる設備を確保しながら結核病床を廃止した経緯が伺われると同時に、新興・再興感染症対策の一環として新たに整備を行った施設があると思われる。しかし、結核患者を常時収容している教育機関はこの7年間でさらに減少しており、施設内での結核患者に触れる機会は、学生ばかりではなく、教育する立場の医師においても減少している。今回のアンケートで大学以外の医療施設と連携して結核教育を実施していると答えた施設は20であった。今後、さらに結核治療の専門施設との連携を強化し、プログラムの共通化まで進めば理想的である。今回の調査から、現在の医療情勢と大学病院の現状をふまえ、結核教育の新たな枠組み作りと制度化への提言が必要であると考えられる。

## シンポ I-2

## 初期研修義務化における研修医の結核教育

豊田恵美子 (国立国際医療センター呼吸器科)

(背景) 本年度より医師の初期研修が義務化され、対象となる研修施設では新カリキュラムにより臨床教育がなされている。このうちにも研修医の結核研修を目的とした特別な教育計画はなくどこに取り込んでゆくかは問題である。一方で結核対策の今後を担う人材の育成は重要であるが、実際の取り組みは乏しく若い医師への一貫した教育カリキュラムはない。2005年4月より新結核予防法が公布されるが、この新法と新たな医師教育制度のもとでどのように結核を取り入れて人材育成をするかは重大な使命である。(研修医の結核教育の現状分析) 当センターでも本年度臨床研修医として46名、前年度51名がカリキュラムに従って臨床研修している。結核研修もこの内に組み込まれており、結核病棟(80床)においては入院患者の治療を担当している。結核のレクチャーに当てられた時間は総合診療科1時間と呼吸器科講義1時間で、伝達できる結核の知識は限られている。研修の焦点は(1)結核の発見、診断(2)感染防護(3)治療の実際であるが、結核の特殊性として予防法に基づき保健所と協力して行われることである。結核研修プログラムを叩き台として示したい。また研修医が結核をどのように意識しているかをアンケート調査の結果から示

す。(研修医の結核研修プログラム)日本結核病学会教育委員会「結核症基礎知識」：よい教材である。予防法が改訂されたら改訂版を期待する。ホームページなどのItem、結核予防会の出版物など学習してほしい教材は多くある。コンパクトに教える努力をしているが、短時間に必要事項を修得してもらうことは難しい。必要最小限のポイントの抜粋を試みた。(研修医の結核感染)日本人で、ツ反による結核感染の診断は実際には難しい。当センターのH10年度の内科研修医25人を対象として採用時の2段階法をもとに2年間研修後のツ反を比較した。硬結を基準として10mm以上増大した研修医は2名であった。これを研修中の感染としニューヨーク市ベルビュー病院の医師と比較非常に高い。研修医を対象とする結核感染防止対策を検討した。(失敗事例の検討)指摘された失敗事例を検討し、患者のプライバシーを尊重しつつ学習する機会を(今後への問題点)1. 早期診断、患者発見をどうするか。医師としてしなければならないこと2. 診断したら行うべきこと3. 治療開始時にすること、治療中にすること、4. 治療の目標5. 結核対策の視点、保健所との連携6. 院内感染防止対策を焦点に簡便で実践的な医学教育を提唱したい。



## シンポ I -3

## 大学病院における厚生労働省モデル病室の役割

○吉村明修、根井貴仁、工藤翔二（日本医科大学第4内科）

世界結核プログラムの“結核の制圧と医科大学”WHOワークショップが報告された。それによると、結核制圧のためには、医科大学における結核を管理できる医師の養成が最も重要であり、併せて継続した卒後トレーニングの必要性が示されている。

日本結核病学会第72回総会（1997年）において「医学部と医療現場における結核の“教育”をめぐって」をテーマとするラウンドテーブルディスカッションが企画された。その中で、佐藤滋樹助教授（名古屋市立大学第2内科）のアンケート調査結果によると、全国80医科大学および医学部のうち、結核病床を有するものはわずか22施設（28%）であったと報告されている。付属病院における結核病床の有無は、医学生あるいは研修医に対する結核病学の教育に大きな較差を生じることが容易に推測でき、また必要とされる結核を管理できる医師を養成するためには不十分といわざるを得ない。一方、付属病院における患者および医療従事者からの結核発病者数は増加していることが報告されている。

日本医科大学付属病院は、厚生労働省「結核患者収容モデル事業」の一環として、一般病棟に結核病室（2床）を設置し、

1998年4月から稼働している。モデル病室収容要件を、塗抹陽性結核患者で、とりわけ合併症が重症あるいは専門的高度医療または特殊医療を必要とする場合とした。

同付属病院の1998年度から2003年度までの結核患者総数は290名（年平均48名）であった。外来153名（年平均26名）、入院122名（年平均20名）、その他15名、結核菌検査塗抹陽性患者数105例（年平均18名）、陽性率36%であった。これらの症例の主たる担当科は第4内科（呼吸器内科）でその割合は約70%であった。1999年度から2003年度までの結核病室（2床）利用結核患者総数は75名（年平均15名）、延べ患者数2586名（年平均517名）、病床利用率は平均71%であった。主な合併症は、悪性疾患28%、糖尿病13%、糖尿病+肝疾患8%、肝疾患5%であった。また、同付属病院の1998年度から2003年度までの研修医総数は548名（年平均91名）、第4内科（呼吸器内科）の研修医総数は40名（年平均6.7名）であった。

シンポジウムでは、全国医科大学および医学部付属病院における結核病床、結核患者数などの結核診療実績等、また、日本医科大学付属病院および第4内科（呼吸器内科）における研修医の結核診療状況等について調査し報告する予定である。

## シンポ I-4

## 結核教育における国立病院機構病院の役割

井上義一（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター）

旧国立病院、国立療養所は、昭和20年に旧陸海軍病院等を引き継いで発足して以来、国民病と言われた結核の治療や地域医療の確保に大きな役割を果たし、結核の研究や教育にも大きな役割を果たしてきた。その後も、がんや循環器病、重症心身障害等の医療、国際医療協力、臨床研究などの政策医療を展開し、国民医療の確保、向上に大きな役割を果たしてきた。その後、中央省庁等改革の大きな流れの中で「高度かつ専門的な医療センターやハンセン病療養所等を除き独立行政法人化を計る事になり、旧国立病院、国立療養所は統廃合の波を乗り越えた後、2004年から独立行政法人国立病院機構病院として出発することになった。したがって、現在でも国立病院機構病院は全体で日本最大の結核病床を抱え、日本における結核医療の最前線として、診療、研究、教育の重要な要になっている。また再編成計画の中で、国が行うべき政策医療について各疾患分野で検討が重ねられ、結核については、政策医療分野「呼吸器疾患」に含まれるものとして位置付け

られ、呼吸器疾患高度専門医療施設（近畿中央胸部疾患センター）、全国を8ブロックに分け基幹施設としてそれぞれに8施設、そしてそれぞれのブロックに多くの専門医療施設が指定され、診療、臨床研究、教育研修、情報発信の全国的な政策医療呼吸器ネットワークが構築された。尚、呼吸器ネットワーク以外のネットワークに指定された病院にも多くの結核病床があり、やはり本邦の結核医療にとって重要な役割を果たしている。本シンポジウムでは(1)2004年前後の国立病院機構への変革の歴史的流れを紹介し、旧国立療養所、国立病院から国立病院機構に引き継がれた内容について、結核教育を中心に紹介、(2)高度専門医療施設や基幹施設で、定期的開催されている、医師、コメディカルを対象とした呼吸器疾患、特に結核に関する研修会の内容の紹介、(3)医学部学生やコメディカル学生の受け入れ状況と教育プログラムの報告、(4)現在の問題点と今後の課題について説明する。

## シンポ I-5

## 厚生労働行政の立場からみた結核教育

佐藤 愛 (厚生労働省健康局結核感染症課)

昨年6月に結核予防法改正案が第156回国会で成立した。これを受けて、4月から新制度のもと結核対策を進めていくこととなる。BCG早期直接接種の導入、定期健診の対象者・実施時期の見直し、結核の予防の総合的な推進を図るための国の基本指針・都道府県の予防指針の策定、DOTSの推進等が改正の柱であるが、結核教育・人材育成に関してもその重要性が明示されている。これは、具体的には法第2条国及び地方公共団体の責務として、教育活動、広報活動その他の活動を通じた結核に関する正しい知識の普及や、結核の予防に係る人材の養成及び資質の向上を図ること等、第3条国民の責務として、結核に関する正しい知識を持ち、その予防に必要な注意を払うよう努めること、第3条の2医療関係者の責務として、結核の予防に関し国及び地方公共団体が講ずる施策に協力し、その予防に寄与するよう努めるとともに、結核患者が置かれている状況を深く認識し、適正な医療を行うことがそれぞれ規定されている。さらに、第3条の3に規定する国の策定する基本指針及び第3条の4に規定する都道府県の策定する予防計画にも、結核の予防に関する人材の養成に関する事項、結核に関する啓発及び知識の普及に関する事項について規定することとされている。

結核のまん延状況がこれほどまでに改善した現在の日本において、改めて教育の重要性を強調しているのは、結核が、診断の遅れにより、患者本人の治療開始が遅れるのみならず、他者にも感染を及ぼす可能性が増えるという公衆衛生上の影響が大きい疾患であるからに他ならない。また、結核の感染が若年者に起こった場合、年余を経て高齢となったときに免疫力の低下等何らかのきっかけで発症し、未来の感染源となるなど、将来にわたって公衆衛生に影響を及ぼしうることを認識すべきである。結核が「ありふれた病気」ではなくなった現在こそ、確実な診断技術の維持・確保に、より意識して取り組まなければならない。一方で、データによれば、結核

診断の契機の8割以上が有症状時の医療機関受診である。これは、多くのケースにおいて、医療現場で医師が結核を疑い、診断する能力が、結核感染の連鎖断絶の鍵を握っていることを如実に示している。

また、結核治療については、適正な結核医療の普及のために、公費負担で治療を行う基準として医療基準が告示されているが、これは、結核が公衆衛生上極めて重要な疾患であり、適切な治療法により結核患者を確実に治療する必要があるためと、適切でない治療によって、公衆衛生上極めてコントロールが困難な多剤耐性結核の発生を防止するためである。実際に、平成12年度の結核緊急実態調査によると、日本における多剤耐性結核発生の原因のおよそ30%が、1剤ずつの薬剤の追加など医原性である。結核患者の治療に当たる医師は、適正な結核治療法に精通し、医原性多剤耐性結核を発生させないことを自身の責任と受けとめ、治療に当たることが求められている。この目的においても、結核に携わる医療関係職種の間での、結核に関する正確な知識の浸透が極めて重要である。

小児科領域においても、結核感染危険率の低下、BCGの普及などにより、乳幼児・小児結核が著しく減少し、喜ばしい半面、小児結核を診たことのある医師が少なくなることにより診断技術の確保がますます困難となっているのが現状である。さらに、この4月にBCG直接接種が導入されることに伴い、コッホ現象という日本にとっては未知の現象の発生も予想されている。今後経験を積んでいく分野であるが、コッホ現象に対する適切な対応も医師に求められている。以上のような理由から、結核のまん延状況の改善によって、結核教育の重要性が低下するということはない。日本が結核中まん延から低まん延国へと移行しつつある状況において、教育、人材育成は、結核対策における重要な要素の一つである。公衆衛生行政の視点から、結核教育について考察する。

## シンポⅡ

## 非結核性抗酸菌症の治療—座長のことば

坂谷光則 (NHO・近畿中央胸部疾患センター)  
中島由槻 (結核予防会複十字病院 外科)

非結核性抗酸菌症は単一の疾患ではなく、結核菌以外の抗酸菌群の中のどれかが原因菌となった、主として気管支・肺を冒す慢性呼吸器感染症の総称である。一方、本症と類似の病態を有する、緑膿菌を起炎菌とする多発性の気管支拡張症を肺緑膿菌症と呼ぶことはなく、これは本症の原因菌が主要伝染病のひとつである肺結核の原因菌と同属であることによるのであろうか。

このシンポジウムのテーマである、治療に関しては、本邦での発生患者数で言えば第二位菌種であるカンサシ菌、あるいは希少菌種の一つであるスルガイ菌などによる本症は、肺結核治療と同一のRFP・INH・EB3剤による化学療法で高率に排菌停止効果が得られ、症例の予後も良い。しかし、疫学上で第一菌種であるマック菌 (*M. avium* および *M. intracellulare* を併せての呼称) による本症は、欧米におけるエイズに合併した本症患者を対象とした化学療法の経験や知見が集積された結果、ニューマクロライド系抗菌剤を主薬とした多剤併用療法が有用であることなどの進歩は見られ

るものの、その有効性は未だ満足できる状況にない。その他、主として迅速発育菌群を原因菌とする例など、希少菌種による本症の治療法に関しては、世界的にも経験知見に乏しい。

本シンポジウムでは、まず小橋博士、倉島博士、鈴木博士により内科的治療の総論から各論について述べていただき、水谷院長には、第一線の診療現場からの本症の治療および管理について貴重なご経験とご意見を述べていただくこととする。本症は伝染病ではないことから、肺結核のように旧来の療養所で診療されるよりも、最近では一般内科・呼吸器科で診療されている例が多くなっているからである。

本症に対する外科的治療の役割については、肺結核に対する以上に不明確である。菊池博士、白石博士からは、この呼吸器外科的アプローチについて、最新の知見とご経験を発表していただく予定である。聴衆の皆様にとって最新の教育的内容となりますように、また、フロアーの皆様を交えての、活発なご討論を期待しております。

## シンポⅡ-1

## 肺非結核性抗酸菌(MAC)症に対する治療の現状(内科面から)

小橋吉博 (川崎医科大学呼吸器内科)

【目的】肺非結核性抗酸菌症(特に肺MAC症)に対する治療ガイドラインは、1997年にATS、1998年には日本結核病学会が提唱しており、両者ともRFP、EB、CAMにSMをはじめとしたアミノ配糖体による多剤併用療法を推奨している。第76回日本結核病学会総会ではこうしたガイドラインの適した治療法を行った症例と抗結核薬のみによる症例の治療成績の比較から、ガイドラインに沿った治療の有用性を報告した。1998年以後、中国四国抗酸菌感染症研究会に所属する施設において、肺MAC症に対してRFP、EB、CAM、SMによる治療法をprospectiveに施行している。今回私共は、内科側の立場から最近の肺MAC症に対する治療成績ならびに問題点に関して検討したので報告する。【対象と方法】対象は、1998年4月から2004年10月迄に川崎医科大学呼吸器内科および中国四国抗酸菌症研究会に所属する施設において、ATSの診断基準もしくは日本結核病学会の診断基準を満たした肺MAC症を選び出し、これらの症例に対してガイドラインに沿った治療を少なくとも12ヶ月以上施行できた130例とした。これらの症例に対して、背景因子(年齢、性別、基礎疾患)、画像所見、細菌学的所見、治療成績、予後に関して、各施設にアンケート形式で記入していただき、データの集計を行った。治療効果判定は除菌効果、再排菌の有無、自覚症状や画像所見を含めた臨床的改善度に重点をおいて、各施設の担当医による評価をもとに行った。なお、可能な限り治療終了後も追跡調査を行うようにし、途中でも治療中止の判断は担当医にゆだねることにした。【結果】対象患者130例の平均年齢は65.2歳、男性42例に対し、女性88例と女性に多くみられた。喫煙者は57例(44%)、多飲酒者は16例(12%)であった。基礎疾患は呼吸器疾患53例(陳旧性肺結核35例)、非呼吸器疾患30例でステロイド剤が6例(5%)に長期投与さ

れていた。また抗結核薬の前投与歴は29例(22%)にみられていた。治療期間は12~18ヶ月間が96例と大半を占めていたが、24ヶ月間以上施行しえた症例も15例みられた。原因菌種は、*M. avium*が65例に対し、*M. intracellulare*は54例、MAC同定不能が9例、両者が2例でみられていた。画像所見では、陰影が両側性で小葉中心性の粒状影を有する中舌区型が多く、拡がり片側肺に大半の症例がとどまっていた。ガイドラインに沿った治療により、除菌効果では78例(66%)で菌陰性化が得られていたものの、うち26例(33%)では再排菌を生じていた。臨床的改善度は、自覚症状および画像所見の改善がみられたのが44例(34%)に対し、不変は49例(38%)、悪化は33例(25%)、死亡は4例(3%)と臨床面からみると効果は不十分であった。一方、治療による副作用は29例(22%)にみられていた。CAM投与量の比較では、600mg/日が400mg/日に比して菌陰性化率、再排菌率ともに有意差をもって良好であったが、臨床的改善度には有意差はなかった。菌種別の治療成績では差は見られなかったものの、感染型別、画像上における病型別、病変の拡がり別の検討では、一次感染型、3型、病変の拡がり少ない症例ほど有用な治療成績が得られていた。【考察】近年、肺MAC症に対してはガイドラインに沿った治療が普及してきており、CAM600mg/日投与による治療では除菌率は70%以上にまで達してきているが、肺結核に対する治療成績に比較すると不十分であり、肺MAC症に対して有用な新たな抗菌薬が開発される必要性があると考えられる。

研究協力者：中国四国抗酸菌症研究会(藤田次郎、塩出昌弘、阿部聖裕、西村一孝、竹山博泰、矢野修一、倉岡敏彦、大串文隆、松島敏春)

## シンポⅡ-2

## 肺MAC症の治療－再排菌例の検討－

倉島篤行（独立行政法人国立病院機構東京病院）

今日肺MAC症は、あらゆる国々でここ10年間で数倍の増加が認められている。わが国においても肺MAC症罹患率は1980年代には人口10万対約2.0前後と推定されていたが、今日では人口10万対約6.7、毎年約8000人の新患者が発生していると考えられている。罹患率の増加とともに、肺MAC症治療が極めて困難なため、呼吸器臨床の場では診療継続症例が蓄積され慢性呼吸器疾患の中での本症の頻度を高めている。現在肺MAC症化学療法として最良のレジメンは、クラリスロマイシン(CAM)を軸としてRifamycin系、EB、Aminoglycosidを併用した多剤併用療法がエビデンスではないが、事実上の標準として国際的に認められ、わが国の多くの臨床例報告でも承認されている定見と言える。従ってほぼ評価の定まったこのレジメン自体についての更なる言及は避け、ここでは、この多剤併用療法を何時まで行うのかという課題を考究する。ATSガイドラインも肺MAC症化学療法の至適期間は確立されていないとし、専門家の見解に基づいて、CAMを含んだ多剤併用療法期間は菌陰性化後約12ヶ月が大多数の患者にとって妥当であろうと表明している。結核化学療法のように圧倒的に抗菌活性が強い場合は個々の症例の差を越えて一律標準的なレジメンが可能であるが、肺MAC症のように現有薬剤の抗菌活性が相対的に弱い場合は個別症例の差を視野に入れた菌陰性化後何ヶ月という決め方は妥当である。しかし、ATSガイドライン中の多剤併用12ヶ月間自体はエビデンスではなく、妥当な期間かどうか不明である。我々はこの課題を再排菌例の検討から試みた。再排菌

は、6ヶ月間以上の菌陰性期間後、2回以上連続して排菌を認める場合と定義した。CAMが導入された1992年以降、初診から2003年末までの自施設で連続追跡可能な肺MAC症177例中、上記条件に該当する例は51例(28.8%)であった。全薬剤一斉中止あるいは終了後再排菌をきたした例は32例(62.7%)で、再排菌時期は平均24.4ヶ月後であり、この時の直前化学療法期間は28.7ヶ月、平均菌陰性期間は26.6ヶ月であった。一部薬剤中止後に起きた再排菌例は15例(29.4%)で、平均16.3ヶ月後、この時の直前化学療法期間は29.9ヶ月であり、平均菌陰性期間は22.9ヶ月であった。この他に6例(11.8%)が化学療法継続中にもかかわらず再排菌が見られ、平均菌陰性期間は25.2ヶ月であった。化学療法継続群以外の群で、化学療法期間と再排菌までの期間、及び菌陰性期間に正の相関関係は観察されなかった。以上の検討からは、肺MAC症化学療法において、一度菌陰性化が達成されてからの再排菌は、全薬剤一斉中止または終了例に頻度が高いことが示唆された。しかし全薬剤一斉中止あるいは一部中止にかかわらず、中止前化学療法期間の長短は、再排菌までの期間や菌陰性期間そのものにも影響がないと思われた。また、中止後再排菌までの期間の分布パターンからも、再排菌自体は、肺MAC症重症度や直前化学療法の期間、強さとは無関係に起きている可能性が示唆された。従って肺MAC症化学療法の至適治療期間を検討する上で菌陰性化期間をエンドポイントとするのは妥当でないと考えられた。

## シンポⅡ-3

## 肺カンサシ症の治療

鈴木克洋（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター）

肺*M. kansasii*（カンサシ）症は、わが国の肺非結核性抗酸菌症の第2位の頻度を占める重要疾患である。近年非結核性抗酸菌症の相対的かつ絶対的増加が内外で報告されている。しかし肺カンサシ症は90年代後半以降わが国での発生頻度は横ばいで、MAC症の引き続き増加によってその相対的地位が低下している。従来肺非結核性抗酸菌症の15-20%を占めると報告されてきたが、2001年の非定型抗酸菌症研究協議会の全国調査では8.1%まで低下している。以前より肺カンサシ症の発生には地域格差が大きいことが知られている。70年代までは東京近郊のみで発生し、80年代になり近畿以西にも広がり、90年代以降は全国的な発生が報告されている。しかし現在でも、東京、大阪近郊での発生が多い疾患である。当院は全国的に見ても、肺カンサシ症の症例が最も多い病院の一つであり、90年代後半以降年間60症例以上を経験している。従来肺カンサシ症は40代以後の喫煙男性に圧倒的に多く、男女比は10:1と報告されてきた。しかし当院での最近の症例を検討すると、男女比は7:3であり、若年の非喫煙女性や高齢の女性での発

症も決して珍しくなくなっている。カンサシ症は非結核性抗酸菌症の中では毒力が強く、混入が少なく、無治療では悪化することが多いので、細菌学的診断基準が緩くかつ診断した例は治療するのが原則である。非結核性抗酸菌症の中で唯一化学療法で治せる疾患である。通常INH/RFP/EBを12-18か月投与すれば、ほとんどの症例が再発なく改善する。一般に結核菌用の薬剤感受性検査を非結核性抗酸菌に応用しても臨床的には無益であることが判明しているが、カンサシのRFP感受性だけは例外となっている。まれに存在するRFP耐性菌の場合、治療にはアミノグリコシド、CAM、ニューキノロン等も加えて治療する。ただし当院で1997-2004年までに検出したカンサシ567株中RFP耐性であったのはわずか4株にすぎない。本シンポジウムでは、当院の臨床データに内外の文献的考察も加えて、肺カンサシ症の治療の成績特にCAMやニューキノロン剤の臨床効果につき報告したい。また再発の要因、RFP耐性との関係、またINHの有効性についても考察してみたい。

## シンポⅡ-4

## 診療所における非結核性抗酸菌症の治療と管理

水谷清二（水谷内科呼吸器クリニック）

本症での入院の適応は1.手術2.発熱、血痰など有症状の場合3.副作用のある場合などがあげられ、治療のための入院は不要と考えられる。しかしながら、塗抹陽性例ではそのまま入院を継続して治療しているのが現状であろう。本症はかつては抗酸菌による感染症であるが故に結核入院施設もつ医療機関が主たる治療の場であったが、昨今の迅速診断法の開発などの貢献もあり、一般内科、診療所にも数多く患者さんの集積をみるようになった。感染性が極めて乏しい疾患であれば一般施設において他の疾患の患者さんと同じ場で治療すべきであるが、外来のみの診療施設ならではの治療と管理の悩み、問題がある。

今回はいかに円滑に診療所で本症の治療を遂行するかについてその問題点と対策を明らかにしてみたい。

## 1. 外来での喀痰検査

通院中の患者は定期的検査が必要であり、この場所を確保されなくてはならない。一般患者さんは咳の患者に敏感であり、このため患者は排痰努力を制限される。結果、検査結果の信頼性に問題が生じることとなる。当院ではこのため人目に触れない場所にHEPAフィルター付の採痰室を用意し、十分な排痰を可能ならしめている。またこのスペースは結核患者疑い例、小児感染性疾患での隔離室にも使用されている。

## 2. マイシンの使用について

本症では上記薬剤使用を必要とする例が多いが、遠方にある医療施設に週数回にわたって足を運ぶのは容易ではない。徒歩数分以内の近隣医師に紹介状を作成し、注射を代行していただくことが実的であり、患者さんの利益にかなっている。必ずしも好意的ではない医療機関もあり、確保に苦むことも多い。

## 3. EBの視神経炎対策

副作用の中で最大の注意が必要なものはEBの視神経炎である。頻度は少ないもの一旦生じると医療者、患者を苦しめることになる。このためには使用開始前にこの副作用につき

十分な説明が必要である。眼科医との協力が必要であるが、経験深い医師は少ないのが現状である。時に症状発現まで受診不要と説明する医師があるが、毎月一回の定期健診は欠かせない。発症する場合は数日のうちに進展し、視野狭窄、視力低下、色覚異常にいたる。徹底的な指導を行い、早期中止を徹底したい。

## 4. クラリスロマイシンの投薬

ATSはキードラッグであるCAMの投薬量に関し、15mg/kgを推奨しているが、本邦では健康保険の制約のもと、この勧告量の投薬は難しい。各医療機関の対応を当院での対応もふまえ検討する。

## 5. 検査への外注

診療所の検査発注先は多彩である。各検査所の抗酸菌検査の力量は一定ではなく、液体培地であるMGITの採用についても必ずしも協力的ではない。軽症例では核酸増幅法が陰性でも培養で後に陽性に出ることが経験されており、各検査所に働きかけMGITの採用を導入すべきである。検査所との間でよく経験されるトラブルにつき、対処の方法を述べる。

## 6. 気管支鏡検査

早期診断に欠かせない検査である。気管支鏡を近隣の病院に依頼することも可能であるが、結核に近似したが画像の場合は、結核対策の具備された病院が要求され、結局結核診療が可能な病院に依頼することになる。もちろん診療所での気管支鏡も人員の確保が可能であれば行いえるが、実際的ではない。演者は近隣の病院で呼吸器専門外来を維持しており、必要な場合は気管支鏡がここで行いえる利点がある。

## 7. 画像診断

呼吸器疾患診断の糸口は画像診断であり、ここに正しい診断への鍵がある。近年CT診断装置も廉価のものが現れ、診療所でも設置が可能になり、他疾患の鑑別に多大な役割をはたしている。当院では他院の画像診断の助にすべくCTを開放し、地域での抗酸菌診断、治療効果の評価に役立てている。



## シンポⅡ-指定発言

## 非結核性抗酸菌症に対する標準術式とは

白石裕治（財団法人結核予防会複十字病院呼吸器外科）

【目的】内科治療に抵抗性の肺非結核性抗酸菌症に対しては、治療効果を高める目的で肺切除療法が適応となる。この場合病巣の拡がりによって肺部分切除術から肺全摘除術までの幅広い術式が選択される。末梢の小さな病巣で有れば肺部分切除術の適応となりうる可能性があるが、当院ではそのような比較的軽度の肺非結核性抗酸菌症を見る機会が少なく、最低でも区域切除術を必要とするほど病巣が広がっている症例が殆どである。また仮に小さな病巣であっても肺部分切除術で良いかどうかは結論が出ていない。これとは対極に病巣が肺全体に多発している場合や一側肺が荒蕪肺になっている場合には肺全摘除術の対象となる。ここまで病巣が進行した症例でも肺切除療法の適応となるかどうか議論の余地がある。そこで今回は当院で行った肺非結核性抗酸菌症に対する肺全摘除術の治療成績から肺非結核性抗酸菌症に対する標準術式とは如何なるものかを検討した。【方法】1983年から2002年までの20年間に53例の肺非結核性抗酸菌症症例に対して計55回の肺切除術を行なった。そのうち肺全摘除術が施行された症例は11例であった。症例の内訳は男性3例、女性8例であり、年齢の中央値は57歳（43～69歳）であった。術側は右が5例、左が6例であり、疾患の内訳はMACが10例、M. abscessusが1例であった。外科的切除の適応は内科治療の不成功が10例、緑膿菌の混合感染が1例であり、肺全摘除術の適応は多発空洞が6例、荒蕪肺が5例であった。対側肺に軽度の病巣があったとしても、術側の病巣が主たる病巣である場合には手術適応

とした。【成績】手術時間は142～477分（中央値360分）、術中出血量の中央値は555ml（130～1245ml）であった。気管支断端は広背筋弁で被覆した例が7例、肋間筋弁で被覆した例が2例であった。術死は認めなかった。術後合併症として気管支断端瘻が3例に発症し、いずれも右側であった。2例は広背筋弁使用例で術後2週と2.3ヵ月で発症し、1例は肋間筋弁使用例で術後3ヵ月で発症した。いずれの症例も瘻孔は小さく膿胸も併発しておらず、気管支断端の再縫合を行ない3例とも治癒した。気管支断端瘻を伴わない膿胸が1例に発症し、洗浄と搔爬により治癒した。全例術後に菌が陰性化した。遠隔死亡は2例に認められた。1例は呼吸不全により術後11ヶ月で死亡した。もう一例は術後4年で呼吸不全により死亡し、この症例は術後再発した唯一の症例である。【結論】肺非結核性抗酸菌症に対する右肺全摘除術は合併症のリスクが高く特に気管支断端瘻が依然として問題である。筋弁による気管支断端被覆にもかかわらず気管支断端瘻が発生したが、筋弁で被覆することにより気管支断端瘻に付随する合併症のリスクは軽減できた。我々の結果は肺全摘除術を必要とするほど進行した肺非結核性抗酸菌症の症例であっても十分な化学療法と肺全摘除術を行なうことにより治癒可能な例が存在することを示している。肺切除療法の意味とは外科的に空洞や荒蕪肺といった菌が大量に存在する部分を切除することであり、この目的が達せられるのであれば肺全摘除術まで標準術式となる。

## シンポジウムⅢ

## 抗酸菌症研究の最前線 座長のことば

岡田全司 (国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター)  
白川太郎 (京都大学大学院医学研究科)

「抗酸菌症研究の最前線」のシンポジウムについて、座長 岡田全司 (NHO近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター結核研究部)、白川太郎 (京都大学大学院社会健康医学系専攻健康要因学講座)のもとに以下の6名の各研究分野の第一人者にシンポジウムとしてお願いした。1)「結核感染症例のSNP解析」白川太郎 (京都大学) 2)「MAC感染症例のSNP解析」慶長直人 (国立国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部) 3)「生体の抗酸菌症感受性と結核ワクチン研究」岡田全司 (NHO近畿中央胸部疾患センター結核研究部) 4)「病原微生物の病原性・薬剤耐性機構の分子遺伝子的研究」谷口初美 (産業医大微生物学) 5)「結核菌薬剤耐性に関与する遺伝子」阿部千代治 (日本ベクトン・ディッキンソン株式会社) 6)「Toll likeレセプターと結核感染」竹田 潔 (九州大学生体防御医学研究所ゲノム機能制御学)

結核菌を含む抗酸菌に対する宿主側の抵抗性は主としてT細胞免疫によって担われている。事実、HIV感染症やT細胞免疫不全 (生体の抗酸菌感受性) に伴う結核感染合併が大きな問題となっている。したがって、T細胞免疫を増強するワクチン療法や免疫療法が理論的のみでなく、実際的にも開発されつつある。

一方、自然免疫系の作動メカニズムはほとんど理解されていなかった。最近、Toll-like receptor (TLR)ファミリーが病原体の構成成分の認識に関与していることが、明らかになってきた。結核菌に対する生体防御においても、TLRファミリーによる結核菌の認識が重要な役割を果たす可能性が考えられる。本シンポジウムでは、竹田が自然免疫系による結核などの病原体の生体内への侵入を察知するメカニズムをToll-like receptor (TLR)を中心とした受容体の解析から明らかにし、結核感染における免疫系作動の分子機構を包括的に理解することを目的とし、特に、TLRを介したシグナル伝達

機構を中心に解析する。

1998年、米国CDC及びACETは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100倍以上強力な結核予防ワクチン効果を示す新しいDNAワクチン (Hsp65+IL-12 DNAワクチン) やリコンビナントBCGワクチンを開発した。したがって、さらに岡田は結核患者のT細胞免疫低下解析とT細胞免疫増強ワクチンの研究成果を中心に、新しい抗結核ワクチンの臨床応用への動きと課題について検討する。さらに、宿主側の多因子疾患の感受性遺伝子を同定する方法として、多型マーカーとの連鎖不平衡を利用し、大規模な領域を関連解析でスクリーニングする手法が広く検討されている。本研究では、多型性に富むマイクロサテライトをマーカーとして利用し、非結核性抗酸菌症と関連する一塩基多型 (SNP) を同定する研究を慶長直人が発表し、結核菌症と関連するSNP同定の研究は白川太郎が報告する。本解析により、未だ確実な方法論のない疾患感受性候補領域の絞り込みから感受性遺伝子の同定に至る戦略を確立し、それをシステム化することで、今後、抗酸菌症の疾患感受性遺伝子の同定が可能となると期待される。

一方、抗酸菌側から見た薬剤抵抗性や宿主の免疫力に対する抵抗性について、阿部千代治は抗酸菌における種々の薬剤感受性遺伝子の長年にわたる解析をクリアカットに講演してくれるものと期待する。また最近、谷口初美は結核菌のmIHFおよびその近傍遺伝子の放線菌の遺伝子との類似性に着目し、これらの遺伝子が抗酸菌の増殖やphase variationに与える影響を明らかにしつつある。これにより休眠状態への変換機序を明らかにする手掛かりを得たことより、今まで不明であった、結核菌が宿主の抵抗性をエスケープするメカニズム解明につながる研究が紹介される。

## シンポⅢ-1

## 結核感染症のSNP解析

白川太郎 (京都大学大学院医学研究科健康増進行動学, 理化学研究所遺伝子多型センター)  
赤星光輝 (理化学研究所遺伝子多型センター)

ヒトやマウスのゲノム情報の整備に伴い、これまで様々な遺伝解析手法を駆使して抗酸菌感染症の感受性遺伝子(座)の同定が試みられてきた。代表的に用いられてきたのは、3つの手法、すなわち(1)動物モデルを使った解析、(2)候補遺伝子アプローチ、(3)全ゲノム連鎖解析、である。マウスの解析から同定された例としては、*Nramp1*がよく知られており、その後の患者対照研究でも、ヒトにおける*NRAMP1*の遺伝子多型と結核との強い相関が確認されている。ノックアウトマウスの解析からも宿主の感染防御に関わる遺伝要因の研究が進められており、例えばIL-12欠損マウスはBCGや結核感染により感受性が高いことが知られている。関連解析を用いた研究からは*NRAMP1*以外の有力な候補遺伝子として、MHC class II、vitamin D receptor (VDR)、mannose binding lectin (MBL)、IL1RA/IL1B、IL12RB1などが報告されている。また全ゲノム連鎖解析によって、主として2q35 (*NRAMP1*領域)、15q11-13、Xq27の3領域が結核と連鎖のある遺伝子座として同定されている。(Bellamy et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2000; Greenwood et al. Am J Hum Genet, 2000; Alessandra et al.

Hum Mol Genet, 2002) しかし、これまでに見出されたこれらの候補遺伝子は結核感染における宿主側の全遺伝要因の一部を説明しているにすぎず今後さらなる結核感受性遺伝子同定へ向けての幅広い研究が必要である。

以上のような状況を踏まえて、結核患者において、結核感受性・抵抗性の遺伝子検索と、最近問題となっている薬剤耐性結核の原因遺伝子解析について現在解析を行なっている。薬剤耐性現象が生じる理由として

- (1) 結核菌に対する感受性あるいは耐性が異なると考える
- (2) 結核菌への感受性は同じであるが、単に薬剤への感受性が異なる

以上の2つが考えられる。この2つの仮説のどちらが正しいかを解決するには

- (1) これまでの感受性遺伝子群について解析を行なう
- (2) 薬剤感受性については、全ゲノムで解析を行なう

以上2つの作業を行なうことで解決が可能であると考えられる。

## シンポⅢ-2

## MAC感染症例の疾患感受性遺伝子解析

慶長直人 (国立国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部)

非結核性抗酸菌症 (特にMAC症) の発症に関わる遺伝因子を明らかにすることを目的に研究を実施した。初めに二施設共同研究 (国立国際医療センターとNHO東京病院) により候補遺伝子関連解析を、また、その後、NHO近畿中央胸部疾患センターを中心とした新たな多施設研究体制により、2万マイクロサテライトマーカによる疾患感受性遺伝子のゲノムワイド関連解析を施行した。

(候補遺伝子関連解析)

対象は肺MAC症患者111例、対照177例で、これまで結核などの抗酸菌感染症との関連が報告されているNRAMP1遺伝子の4カ所の多型、すなわち、5' (GT)<sub>n</sub>, INT4 469+14G/C, D543N, 3' UTR (TGTG) ins/delについて、直接シーケンス法、マイクロサテライトGeneScan, RFLPの手法を用いて、タイピングを行った。この結果、連鎖不平衡にある二つの多型、D543N, 3' UTR (TGTG) ins/delが、疾患との関連を示した。ビタミンDレセプターのFok1多型、Taq1多型は、有意な関連を示さなかった。

(ゲノムワイド関連解析)

政策医療ネットワークを中心に300症例が集積され、対照300検体との間で、100例ずつ比較する、pooled法による三段階の関連解析を行い、有意なマーカースクリーニングを行った。日本人を対象に東海大の猪子教授らにより100 kbに1個の間隔で全ゲノム上に配置された、約2万個のマイクロサテライトマーカを用いて、ゲノムワイド関連解析を行い、 $P < 0.05$

を有意水準として、第一次、二次スクリーニングを施行し、263マーカを得て、さらに第三次スクリーニングを実施中である。

症例数の限られる呼吸器系の疾患感受性遺伝子研究においては、多施設共同研究組織の確立が大規模研究の重要なポイントとなる。候補遺伝子関連解析では、111例の検体と、臨床データを用いて、症例対象研究を実施した結果、マウスの細胞内寄生細菌に対する感染抵抗性遺伝子として発見され、鉄イオンのトランスポーターとして知られるNramp1のヒト相同遺伝子であるNRAMP1が、ヒトの結核症のみならず、非結核性抗酸菌症についても、疾患関連遺伝子として機能している可能性が示唆された。また、上記、2万マイクロサテライトマーカによる全ゲノムアプローチは、疾患感受性遺伝子を大規模スクリーニングする系として、多くの疾患で試行されており、三次スクリーニングまで実施することにより、原理的に数個の疾患感受性遺伝子領域が明らかになることが期待される。本研究は、国立国際医療センター、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、同 東京病院、同 大牟田病院、同 西新潟中央病院、同 天竜病院、新潟大学医学歯学総合病院生命科学医療センター、京都大学医学研究科、理化学研究所遺伝子多型研究センター、および東海大学医学部分子生命科学との共同研究である。

## シンポIII-3

## 生体の抗酸菌症感受性と結核ワクチン研究

岡田全司 (国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター)

結核菌に対する宿主側の抵抗性は主としてT細胞免疫によって担われている。事実、HIV感染症やT細胞免疫不全(生体の抗酸菌感受性)に伴う結核感染合併が大きな問題となっている。したがって、T細胞免疫を増強するワクチン療法や免疫療法が理論的のみでなく、実際的にも開発されつつある。

1998年、米国CDC及びACETは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100倍以上強力な結核予防ワクチン効果を示す新しいDNAワクチン(Hsp65+IL-12 DNAワクチン)やリコンビナントBCGワクチンを開発した。したがって、結核患者のT細胞免疫低下解析とT細胞免疫増強ワクチンの研究成果を中心に、新しい抗結核ワクチンの臨床応用への動きと課題について検討する。

## [A] 生体の結核菌抵抗性

CD8<sup>+</sup>T細胞が結核菌で感染したMφをFas-independent、granule-dependentの機構で溶かし、最終的には結核菌を殺すことが報告されている。このキラーTの顆粒内の蛋白であるgranulysinは直接細胞外の結核菌を殺す。キラーTはさらにTIA-1等の細胞質内分子蛋白を分泌しアポトーシスを誘導することもいわれている。このTIA-1はFasLによるキラーT細胞障害活性に関与するといわれている。

我々は、多剤耐性結核患者末梢血リンパ球をPPDやPHA-Pで4日刺激して、リンパ球のgranulysin mRNAやTIA mRNAをRT-PCRにて定量した。その結果多剤耐性結核患者では健康人に比し著明な低下が認められた。また、糖尿病合併の難治性結核ではキラーT細胞低下例が認められた。現在結核患者キラーT細胞内のgranulysin蛋白の細胞内発現について解析中である。

## [B] 結核ワクチン

## [I] HVJ-liposome/Hsp65+IL-12 DNAワクチン

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、(1)Hsp65+IL-12 DNA(HVJ-liposomeベクター)のワクチンはBCGよりも100倍強力な

結核予防ワクチンであることを世界に先駆けて明らかにした。このワクチンはキラーTの分化を増強した。

[治療ワクチン] さらに、Hsp65+IL-12 DNAワクチンは治療対策ワクチン効果も示した。欧米では治療ワクチンは未開発。

## [II] リコンビナント72f BCGワクチン

Mtb39とMtb32の72f融合蛋白DNAを導入したr72f BCGワクチンはマウス及びモルモットの系でBCGよりも強力なワクチンであることを示した。

## [III] モルモット(結核菌吸入感染系)を用いたHsp65+IL-12 DNAワクチンの有効性

Hsp65+IL-12 DNAワクチンはBCGワクチンに比較して有意差をもって肺の結核肉芽腫、病理所見の改善を認めた(granuloma indexの改善効果)。すなわち、モルモットの系でもこのワクチンはBCGより有効であった。

[IV] 新しいヒト生体内抗結核免疫解析モデルSCID-PBL/hu [IL-2レセプターγ鎖ノックアウトNOD-SCIDにヒトPBLもi.p投与して作製した]を初めて開発した。これを用いてもHVJ-liposome/Hsp65 DNA+IL-12 DNAワクチン効果を解析中である。

[V] さらに、ヒト結核感染モデルに最も近いカニクイザル(Nature Med. 1996)を用い、(1)HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチン、(2)r72f BCGワクチンの強力な有効性を得た。カニクイザルにワクチン接種後ヒト結核菌を経気道投与し、1年以上経過観察した。リンパ球増殖反応・サイトカイン産生の増強及び胸部X線所見・血沈、体重の改善効果が認められた。さらに生存率改善・延命効果も認められた。

## [VI] WHO STOP TB VACCINE Meeting

2004年4月にWHO会議が開催され新しい結核ワクチンの報告がなされた。(1)Hsp65 DNA+IL-12 DNAワクチンは極めて高い評価を受けた。(2)r72f BCGワクチンとともに期待されている。(厚生労働科学研究費 岡田全司班の分担研究者、研究協力者及びDr. McMurrayとの共同研究)

## シンポ III-4

## 抗酸菌の病原性の分子遺伝学的研究

○谷口初美、小川みどり、野本摩利（産業医科大学医学部微生物学教室）

生体に侵入した多くの結核菌は生体の防御機構で排除される。この排除機構から免れて生き残った結核菌は、肺空洞内で代謝活性の落ちた休眠状態dormancyで生き続ける。この菌は生体の免疫能が低下すると、再び活性化し、結核を発症させる。日本においてはこのような再治療例の約2割が多剤耐性菌であり(1997年)、日本における結核再燃の感染源として大きな問題となっている。結核菌特有のこの休眠状態dormancy、再活性化の機構を解明すべく、多くの努力がなされている。我々はこの休眠を導入すると思われる遺伝子をMycobacterium smegmatisの系を用いて解析を行っているので紹介したい。抗酸菌は放線菌に極めて近縁の菌である。抗生物質カスガマイシンを産生するStreptomyces kasugaensisはその抗生物質産生と増殖のライフサイクルが連動している。栄養増殖期から代謝活性の低下した静止期への過渡期、ライフサイクルの変化の時に抗生物質の産生がはじまる。この増殖の調節に関与するorf3~5遺伝子の塩基配列やコードするタンパクのアミノ酸配列(1)は、放線菌(Nocardia, Streptomyces)やCorynebacterium属菌はもとより、結核菌の該当する遺伝子とも高度に相溶性が高いことが明らかとなった。結核菌の遺伝

子が抗酸菌の中でどのような役割を担っているか解明することを目的に研究に着手した。結核菌のこれらの遺伝子を我々の開発したシャトルベクターに導入し、Mycobacterium smegmatis J15CS株の形質転換体を作成した。同様にM. smegmatis mc2155株、E. coli K12KP7600株でも同様の形質転換体を分離した。これらの形質転換体をマウスマクロファージ由来のJ774細胞やヒト肺胞上皮由来のA549細胞に感染させ、細胞外の菌を抗生物質で処理して、細胞内での形質転換体の増殖、形態変化などを観察した。その結果、感染3日後にはM. smegmatis J15CS株自体は長い桿菌を呈するにもかかわらず、形質転換体のみが顕著に球桿状を示した。しかしこの菌は死ぬことなく、寒天培地上でのコロニー形成能は同じで、細胞内菌数は減少していなかった。但しコロニーサイズは小さかった。この現象はM. smegmatis mc2155やE. coli K12KP7600株では見られず、M. smegmatis J15CS株に特有であった。宿主と挿入した遺伝子の関係で休眠状態類似の状態が作られると思われる。詳細をご紹介したい。(1)Kojima, I et al. J. Bacteriology (2002) 184 (23) 6417~6423

## シンポⅢ-5

## 結核菌の薬剤耐性に関する遺伝子

○阿部千代治（日本ベクトン・ディッキンソン）  
平野和重（結核予防会結核研究所）

## 1. 薬剤耐性結核の現状

1994年に世界保健機関（WHO）は国際結核肺疾患予防連合（IUATLD）と協力し薬剤耐性結核の広がりを調べることを目的としたプロジェクトを開始した。それぞれ4年間に得られたサーベイランスの結果を含んでいる3報告がこれまでにWHO/IUATLDから出された。これらの成績は薬剤耐性は世界のいたるところで起こっていることを示している。一番新しい第3報でみるといくつかの国では治療が困難なMDR-TB（少なくともINHとRFPの両者に耐性を獲得している多剤耐性結核）の頻度が初回治療例で3%以上もあり大きな問題となっている。わが国の結核療法研究協議会は5年毎に薬剤耐性結核のサーベイランスを行っている。1997年の報告では主要4薬剤のいずれか1剤に対する耐性の頻度は10.3%であるが既治療例では42.4%と耐性頻度は4倍に上昇していた。MDR-TBについてみると初回治療例では0.9%であり世界の中央値よりわずかに低い頻度であったが既治療例では逆転していた。これらのことはわが国でも薬剤耐性結核は大きな問題であることを示している。2002年のサーベイランスの結果は間もなく報告されるものと思う。

## 2. 薬剤耐性の分子機構

INH耐性に関与する遺伝子としてKatG酵素をコードしている*katG*細胞壁ミコール酸合成に関与するNADH-dependent enoyl ACP reductaseをコードしている*inhA*alkyl hydroperoxide reductase (AhpC)をコードしている*ahpC*が知られている。INH耐性菌の約20%はここにあげた遺伝子で説明できないことから他の分子機構も考えられる。RFPは細菌のDNA-dependent RNA polymeraseに結合しmRNAの合成を妨害する。RNA polymeraseのサブユニット (RpoB) の特定領域に変異が起ることによって耐性を獲得する。RFP耐性結核菌の93%以上は*rpoB*遺伝子に変異がみられる。PZA耐性結核菌は通常ピラジ

ナミダーゼ (PZase) 活性を欠いておりPZA耐性と酵素活性の損失の間に相関がみられる。PZase陰性結核菌の95%以上はPZaseをコードしている*pncA*遺伝子に変異がみられる。SMは30Sリボソームのサブユニットと作用し、タンパク合成に影響を与える。リボソームのSM標的が変異することで耐性になる。変異の主要な部位はリボソームタンパクS12をコードしている*rpsL*遺伝子である。SM耐性の第2の機構は*rrs* (16S rRNA) の変異である。EB耐性結核菌の65%はアラビノガラクトサンの重合を仲介するarabinosyl transferaseをコードしている遺伝子*embB*に変異が認められる。

## 3. 遺伝子を用いる薬剤感受性検査

結核菌の遺伝子変異の検出法としてラインプローブ法DNAチップ法分子ビーコン法などが開発されている。一部の薬剤についてはキットによる検出も可能となった。フィノスLiPA・Rif TBはラインプローブ法を採用した結核菌*rpoB*遺伝子の変異、すなわちRFP耐性結核菌を検出する試薬である。結核菌の検出でみた感度と特異性は100%、RFP耐性菌の検出でみた感度と特異性は96.1%と99.6%である。RFP耐性菌の80%以上はINHにも耐性、すなわちMDR-TBであることから、早急にRFP耐性菌を検出する意義はある。研究試薬としてオリゴアレイが開発された。DNAチップ法により遺伝子変異を検出する方法である。

結核菌の薬剤感受性検査では結核菌集団に占める耐性菌の割合が1%以上の場合に耐性、1%未満を感受性と判定している。しかし、上記のキットでその臨界点の判定は不可能である。さらに、検出感度も臨床で用いるには十分とはいえない。このように現段階では遺伝子による感受性検査を採用したとしても同時に培養法による検査も行う必要があり、今後の研究開発の進展が望まれる。

## シンポⅢ-6

## Toll-like receptorと結核感染

竹田 潔 (九州大学生体防御医学研究所発生工学分野)

自然免疫系がToll-like receptor (TLR)ファミリーにより病原体の構成成分を特異的に認識することが明らかになった。TLR1-TLR11までの各ファミリーメンバーが、それぞれ異なる病原体構成成分を認識する。さらにTLRによる病原体の認識は、自然免疫系の活性化だけでなく、抗原特異的な獲得免疫系の誘導を促すことも明らかになった。TLRを介した細胞内シグナル伝達は、ファミリー間で保存された細胞質内のToll/IL-1 receptor (TIR)ドメインから開始される。その下流でもTIRドメインを有するアダプター群(MyD88, TIRAP, TRIF, TRAM)が重要な役割を担っていることがノックアウトマウスの解析から明らかになった。MyD88欠損マウスでは、全てのTLR刺激による炎症性サイトカインの産生が認められず、MyD88が全てのTLRを介した炎症性サイトカインの産生誘導に必須である。しかし、MyD88欠損マウスでもTLR4やTLR3刺激では、転写因子IRF-3の活性化を通じてI型IFN、IFN誘導性遺伝子の発現を誘導する。このように、TLR3やTLR4を介したシグナルでは、MyD88非依存性のシグナル伝達経路が存在する。TRIF欠損マウスでは、TLR4、TLR3刺激によるI型IFN、IFN誘導性遺伝子の発現、IRF-3の活性化が認められないことから、TRIFがTLR4、TLR3を介したMyD88非依存性のシグナルに必須であることが示された。さらに、TIRAPはTLR2、TLR4を介したMyD88依存性、TRAM

はTLR4を介したMyD88非依存性/TRIF依存性のシグナルにそれぞれ特異的に関与している。このように、TLRを介した自然免疫系の活性化機構が明らかになってきた。このような中で、TLRによる自然免疫系活性化の、生体レベルでの結核感染防御における役割について現在解析している。これまでに、MyD88欠損マウスで、結核菌やBCGの感染に対し感受性がやや高まることが報告されている。私たちは、TLRを介した自然免疫系の活性化が消失するMyD88/TRIF二重欠損マウスを用いて、結核感染における自然免疫系の関与について検討した。正常マウス、MyD88欠損マウス、TRIF欠損マウスではBCG感染による肺病変は観察されないが、MyD88/TRIF二重欠損マウスの肺では、BCG菌数の増加を伴う多数の壊死性病変が観察された。この結果は、TLRを介した自然免疫系の活性化が結核感染防御にも生体レベルで重要な役割を担っていることを示している。BCG感染においては、Th1応答が感染防御に重要な役割を担っている。MyD88欠損マウスでは、BCG感染後のTh1応答が正常と比べて3分の1程度に低下するが、MyD88/TRIF二重欠損マウスでもTh1応答の障害は同程度しか認められなかった。この結果は、TLRを介した自然免疫シグナル以外にもTh1誘導機構が存在し、さらに自然免疫系がTh1誘導以外の分子機構により結核感染を制御していることを示唆している。



## シンポIV

## 結核後遺症—現時点における総括— 座長のことば

町田和子 (独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科)

前倉亮治 (独立行政法人国立病院機構刀根山病院)

平成7年以降毎年2,000人以上の方が結核後遺症で死亡し、活動性結核による死亡はこれより300人ほど多い。戦前から昭和20年台にかけて結核症は本邦では最も恐れられた国民病であり、特に青壮年の死亡率が高かった。有効な抗結核薬の少ない昭和30年代までは治療法の主体は人工気胸や外科療法(胸郭成形術、肺切除術)であったが、1973年のRFPの登場は結核の治療を一新させた。一方では若くて元気だった人も20年以上の年月を経て息切れを訴えることが多くなった。結核症による病変は、肺実質だけでなく、気管支あるいは血管さらには胸膜に及ぶ。そのため肺結核後遺症では拘束性換気障害がめだつたが、閉塞性障害もさまざまに加わることが多い。在宅酸素療法(HOT)は慢性呼吸不全の最も有効な治療法であり、保険適応後の20年間に、COPDはHOTの基礎疾患として常に1位を保ち、さらに増加の勢いである。結核後遺症はずっと2位を保ってきたが漸減傾向である。慢性呼吸不全—その歴史的成り立ちと病態生理については、国立療養所中央共同研究呼吸不全研究会の経験をふまえて岩永知秋(NHO福岡東医療センター—呼吸器科)が担当する。慢性呼吸不全の治療は、禁煙、呼吸理学療法(運動療法と気道の浄化)、薬物療法、栄養、酸素療法などからなる。治療は包括的であり、チーム医療が必要である。また結核後遺症は高二酸化炭素血症を高頻度に合併するとされてきた。結核後遺症は非侵襲的人工換気療法(NPPV)の非常によい適応だが、適応基準についてはまだ議論

がある。さらにNPPVにはまだArtの側面があり、医療者側の習熟が必要であろう。慢性呼吸不全対策のうち包括的呼吸リハビリテーションについては、前向き研究を実施したH0刀根山病院呼吸器科 平賀 通が担当する。非侵襲的人工呼吸を含む換気不全対応策については、NPPVの基礎および臨床共に造詣の深いNHO南京都病院呼吸器科 坪井知正が担当する。また結核後遺症ではしばしば肺高血圧を合併する。低酸素血症は肺高血圧と相関するが、逆は必ずしも正しくない。むしろ夜間の睡眠呼吸障害が肺高血圧をきたす。肺循環障害と睡眠障害—その診断と治療—は、千葉大学医学部呼吸器内科 巽浩一郎が担当する。ところで結核後遺症に合併する感染症—真菌症および非結核性抗酸菌症にはしばしば難治性である。また両者共に喀血を合併し、生命の危険に遭遇することもまれではない。内科的治療のみでは限界があることもある。内科的介入については、NHO東名古屋病院呼吸器内科 小川賢二、外科的介入についてはNHO南横浜病院呼吸器外科 大内基史が担当する。在宅酸素療法の保険適応への先鞭をつけられた三輪診療所低肺相談室 三輪太郎先生には、結核後遺症の今後の展望についての発言をお願いした。

Email sayaka@tokyo.hosp.go.jp

## シンポIV-1

## 慢性呼吸不全—その歴史的成り立ちと病態生理

○岩永知秋、高田昇平、田尾義昭、宮崎正之（独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター臨床研究部・呼吸器内科）  
 岸川禮子（独立行政法人国立病院機構福岡病院アレルギー科）、池田東吾（北九州市立門司病院呼吸器科）  
 鶴谷秀人（東福岡和仁会病院呼吸器科）

## 1. 肺結核後遺症による慢性呼吸不全の歴史的成り立ち

肺結核後遺症は、肺結核に罹患し治癒した後に呼吸機能障害やそれに伴う肺循環障害、さらには肺真菌症などの合併症を生じたものであり、これに起因する慢性呼吸不全症例は、肺結核発症後約20～30年で呼吸不全に至るものとされる。現在のRFP、INHを中心とする3～4剤併用の化学療法を遅滞なく施行すれば、6～12ヶ月の治療完遂により肺結核病変は後遺症を残すことなくほぼ完治するものと考えられるが、肺結核後遺症に基づく慢性呼吸不全の大部分は、これらの有効な抗結核薬が登場する以前の肺結核治療の歴史にその源を発する。すなわち、1950年前後からSMが登場し、次いでPAS、INHなどの抗結核薬がこれに続いたのち、さらにEB、RFPが出現するにいたり、結核治療は抗結核薬による化学療法に完全に置き換わるが、それまでは外科的、内科的肺虚脱療法や肺葉切除術が結核治療の主体であった。戦前から昭和20年代にかけて肺結核は日本国内に遍く蔓延し、青壮年の死亡率も高く国民病として怖れられたことから、有効な薬剤が登場する以前においては、肺を虚脱させて病変の沈静化を図ることが重要と考えられ、やむを得ず多数の症例に対してこれらの療法が行われたのである。

## 1) 外科治療

胸郭成形術は肋骨切除により肺を虚脱させ、病巣に達する換気や血流を減少させようとするものであり、合成樹脂球充填術は胸膜あるいは骨膜外に合成樹脂球を充填することにより同様の目的を目指すものであった。1950年代になると虚脱療法に替わって肺葉切除術が盛んに行われたが、抗結核薬の登場後は次第に件数の減少をみた。このような外科手術後の肺結核後遺症は慢性呼吸不全のうち25%程度を占めるとされる。

## 2) 内科治療

人工気胸または気腹術は空気または酸素を胸腔ないし腹腔内に注入することにより、それぞれ上葉ないし下葉の空洞を虚

脱させようとするものである。いずれも間隔をあけながら反復するため、胸膜の広範な癒着を招来したり、感染を併発すると慢性膿胸の原因を作った。横膈神経捻除術も補助的に施行された。また、結核性胸膜炎の後慢性膿胸を生じたり、広範な肺病変をきたした症例では、強力な抗結核薬が登場した後も広範な癒着性治療により肺結核後遺症となるものもある。

## 3) 合併症

肺血管床減少に伴う肺高血圧症、肺性心、気道病変としての気管支拡張症、気道・肺病変としてのCOPD、アスペルギローマを中心とする肺真菌症、胸膜病変として慢性膿胸に合併した悪性リンパ腫、さらには脊椎カリエスによる後側彎症などが挙げられる。

2. 肺結核後遺症による慢性呼吸不全の病態生理 有効な抗結核薬に乏しい時代には、種々の肺虚脱療法などにより結核の活動性病変が治癒しても、肺、胸膜、胸郭などには容量減少、線維性癒着、癒着化などを様々に残した治癒であった。これらは換気障害としては拘束性障害を惹起するが、長期間の喫煙に伴うCOPD、気道感染の反復による気管支拡張症、気管支喘息の合併などにより種々の程度の閉塞性換気障害、あるいはまた睡眠呼吸障害が加わるため、呼吸機能障害も単純な拘束性障害を示すことは少なく複雑な様相を帯びてくる。慢性呼吸不全のタイプとしては2型呼吸不全（換気不全）をとることが多い。肺循環の面から見ると、肺血管床減少に伴う肺高血圧症、肺性心を惹起し、その頻度は慢性呼吸不全の中にあつてCOPDよりも多いとされる。今回、本疾患の病態生理の一端を明らかにするため、1998年7月から2001年7月まで行われた、国立病院・国立療養所共同臨床研究の呼吸不全研究を紹介する。登録症例は1998年469名、99年81名、2000年107名、01年88名の合計745名であり、性別は男性513名(70.0%)、女性231名(30.0%)、記入無し1名、平均年齢は72.6+/-8.9歳、男性73歳、女性72歳であった。

## シンポIV-2

## 慢性呼吸不全対策その1 オーダーメイド呼吸リハビリテーション

○平賀 通、北田清悟、前倉亮治 (NHO刀根山病院呼吸器科)

COPDに対する呼吸リハビリテーション(呼吸リハ)の有効性は、これまでに多くの報告はあるが、肺結核後遺症での検討は少ない。しかし近年、肺結核後遺症でもCOPDと変わらない効果が得られるとの報告もある。当院では医師、看護師、理学療法士、作業療法士、薬剤師、栄養士などからなる院内の呼吸ケアチームおよび訪問看護ステーションとの連携によるオーダーメイド呼吸リハを行っており、肺結核後遺症に対しても積極的に取り組んでいる。理学療法としてリラクゼーション、全身調整運動、呼吸指導、基本的動作訓練、歩行やエルゴメータによる下肢トレーニングを中心とした運動療法、排痰指導など、作業療法としてADLトレーニングなど応用的動作訓練を行っている。

肺結核後遺症をきたす病因は多様であり、病態を個々に評価するには肺機能検査や安静時の動脈血ガスだけでなく運動負荷心肺機能検査(CPET)が有用である。当院のCPETによる検討では肺結核後遺症群は、COPD群に比し最大運動時の呼吸数( $f$ )が有意に多く、一回換気量(VT)、分時換気量(VE)が有意に低値であり、換気障害はより強いことを認めた。また、最大運動時の $\text{PaCO}_2$ は有意に高値であり、 $\text{PaO}_2$ -Slope ( $\Delta\text{PaO}_2/\Delta\text{VO}_2$ )も有意に急峻であり、ガス交換障害もより強いことを認めた。最大運動時の $\text{O}_2$ -pulseもより低値であり、心血管障害もより強いことが示された。

肺結核後遺症患者には高齢者や慢性呼吸不全を合併するものが多く、慢性呼吸不全例では、COPDよりも肺性心の程度が強いことも報告されている。当院では、呼吸リハ実施前にCPETを施行し個々の患者の障害の内容や程度を明確にし、運動中の心電図などから安全性を確認した上で呼吸リハプログラムを作成している。過度の負荷をかけることは重要であり、安全許容範囲を設定し、パルスオキシメーターにより $\text{SpO}_2$ 、脈拍数をモニターしながら運動療法を行っている。個々の病態を的確に評価し、個々に適した呼吸リハを施行していくことが重要である。

肺結核後遺症における呼吸リハの効果を明らかにするために、入院の上4週間の標準プログラムを施行した症例とCPETにおける最高酸素摂取量( $\text{VO}_2$  peak)を一致させたCOPD症例との比較検討をした。各々46例の検討で呼吸リハにより6分間歩行試験における歩行距離は、肺結核後遺症で $235 \pm 93$  (m)から $259 \pm 84$  (m)に有意に増加し、COPDとの間にその改善に差はなかった。歩行中の $\Delta\text{SpO}_2/100\text{m}$ 、歩行終了時のBorg Scaleも有意に改善し、その程度はいずれもCOPDと差がなかった。閉塞性肺機能障害が強く横隔膜呼吸や口すばめ呼吸が有効なCOPDに比し、拘束性肺機能障害が高度である肺結核後遺症では呼吸指導による効果などは現れにくいと考えられるが、実際には呼吸リハは肺結核後遺症にもCOPDと変わらず、有用であることが示された。

また、我々はこれまでに肺結核後遺症では、CPETにおいて $\text{PaO}_2$ -Slopeが急峻な症例、 $\text{VE}/\text{VO}_2$ が大きい症例で予後が不良であることを報告してきた。そこで、 $\text{PaO}_2$ -Slopeが $-5.0\text{mmHg}/100\text{ml}/\text{min}$ より急峻な症例において、呼吸リハの予後に対する効果を当院で系統的な呼吸リハプログラムを開始する以前の症例と比較したhistorical control studyにより検討した。両群に肺機能検査や安静時 $\text{PaO}_2$ に差がないにもかかわらず生存曲線には大きな改善を認め、この改善はCOPD例より大きいことも認めた。オーダーメイド呼吸リハは、特に肺結核後遺症で予後を改善するという観点からも有用であることが明らかになった。

近年、運動療法に非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)の併用効果が報告されている。重症例で運動療法中に併用すると、運動中の呼吸困難感を軽減させ、運動耐容能を増加させることを認めている。当院でのNPPV導入前後のCPET成績の検討から運動中の $\text{VE}/\text{VO}_2$ を改善させることを認めており、特に肺結核後遺症に有用である。NPPVは肺結核後遺症のADL、QOLおよび予後を改善させることは報告されているが、呼吸リハとの併用はさらなる効果を期待させる。

## シンポIV-3

## 慢性呼吸不全対策その2—非侵襲的人工呼吸を含む換気不全対策

坪井知正（国立病院機構南京都病院呼吸器科）

肺結核後遺症における換気不全対策は、長期酸素療法と非侵襲的人工呼吸（NPPV：Noninvasive Positive Pressure Ventilation）が、その中心を担っている。長期酸素療法に関しては、「包括的呼吸リハビリテーション」で解説いただくことになっている。

肺結核後遺症の呼吸機能障害の特徴は拘束性換気障害であり、高率に閉塞性換気障害を合併するが軽度なことが多い。夜間睡眠中、特にREM睡眠期に、著しい低換気になり高二酸化炭素血症を呈するが、徐々に昼間覚醒時にも高二酸化炭素血症を生じてくる。肺結核後遺症、特に外科的治療後の呼吸不全症例は、胸郭が硬くなっているが肺実質は比較的保たれているため、NPPV等の換気補助で容易に高二酸化炭素血症が改善されることが多い。結局、肺結核後遺症の長期酸素療法の対象となる症例の、約3から4割が、長期NPPVを併用することになる。

長期NPPVの効果は、肺結核後遺症においては、あまりに明白なため、エビデンスの評価に必要な比較対照試験さえ倫理的に行えないくらいである。長期NPPVにより夜間睡眠時の低換気が補正され、昼間覚醒時の血液ガス所見でも高二酸化炭素血症が改善する（約20mmHg低下する）。それにより、起床時の頭痛や昼間の眠気等の自覚症状が改善し、日常生活活動の増

加がもたらされる。長期NPPV導入後、呼吸器系増悪による入院回数や入院日数は著減する（1から8年後まで導入前の約2割に減少する）。さらに、生命予後も改善するものと考えられている。

長期NPPVにおける換気モードにおいて、Tモードあるいはコントロールモードの優位性に関して報告する予定である。

COPDではNPPVは急性増悪時の呼吸管理方法の第一選択となっているが、肺結核後遺症における治療成績は未だ十分に検討されていない。現在、我々のグループ（京都大学・国立病院機構東京病院・国立病院機構南京都病院）の症例を検討中であるが、中間集計ではCOPDとほぼ同等の治療成績がえられている（7割以上が挿管を回避できる）。

長期NPPV中に呼吸器系増悪をきたした場合、肺結核後遺症では、8割以上の症例が利尿剤や抗生剤、ステロイド等の投与でNPPVのまま呼吸管理が可能であった。不幸にして気管切開下人工呼吸に移行した症例は2割程度しか在宅に移行できず、多くの患者がベット上かベット周囲の生活となった。どこまで呼吸管理を行うかは患者・家族にその決定を委ねるべきであり、今後、長期酸素療法や長期NPPV症例に対して、積極的にAdvanced Directive（事前指示）をとることが必要となるものと思われる。

## シンポIV-4

## 肺循環障害と睡眠呼吸障害 病態と治療

○巽浩一郎、佐久間哲也、栗山喬之（千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学）  
 佐々木結花（国立病院機構千葉東病院呼吸器内科）  
 山本 司（千葉労災病院内科）

肺結核後遺症は、拘束性／閉塞性換気障害がその主因となり、睡眠呼吸障害・肺循環障害・労作時呼吸困難を伴う疾患群である。一般的には、睡眠呼吸障害による睡眠時低酸素血症、また労作時の低酸素血症が肺循環障害の悪化要因となり、肺高血圧症は心拍出量の低下・組織低酸素症を招き、労作時の低酸素血症・呼吸困難の増悪に関与してくるといふ悪循環が考えられる。そこで、肺結核後遺症の病態的特徴を考察して、治療が可能かどうかを推測する。

肺結核後遺症を含む慢性肺疾患において、肺高血圧症を呈する症例の生命予後は悪い。肺高血圧症の進展過程を考えると、初期は機能的攣縮の関与が大きい、後期には器質的な変化が肺高血圧症の成立に関与してくることが推定される。PaO<sub>2</sub>値と平均肺動脈圧との関係は、肺結核後遺症では、COPD症例と比較して、PaO<sub>2</sub>値に対する平均肺動脈圧のばらつきが大きい。これは、肺結核後遺症は症候群的な要素が大きく、種々の病態の症例が混合しているためと考えられる。平均肺動脈圧の高い（PaO<sub>2</sub>値が低い）症例は心拍出量が低下しており、逆に平均肺動脈圧が低い（PaO<sub>2</sub>値が高い）症例は心拍出量が保たれており、PvO<sub>2</sub>値、すなわち組織への酸素供給に影響していると考えられる。

健常人では、運動負荷時に、心拍出量の増加、肺動脈抵抗の低下、肺動脈圧の増加が起こる。一方、肺結核後遺症では、肺動脈抵抗の増加が生じ、その結果、著明な肺動脈圧の上昇が生じる。運動負荷時の心拍出量と肺動脈圧の変化の関係を検討すると、肺血管抵抗の動的状態が推定可能である。COPDにおいては、運動時の心係数の変化と肺動脈圧の変化の関係は、ほぼ直線関係になる。その直線（PAP-F slope）の傾きと、最大運動時の一回拍出量係数・酸素運搬能力の関係には、逆相関関係がある。すなわち、肺循環障害の程度を表すPAP-F slopeの値が低い（肺循環障害の程度が強い）症例ほど、運動能力が低下している。肺循環障害の程度が強い症例は、呼吸機能障害も強い。

HOT開始2～5年で、肺循環指標を再検討した結果では、平均肺

動脈圧・肺小動脈抵抗の低下を認めた。これは、肺結核後遺症の肺循環障害においても、可逆的な部分が、おそらく機能的な肺血管攣縮が、一部肺循環障害の成立に関与していることを示唆している。

肺結核後遺症における肺循環障害に関して、1) 安静時・労作時の肺循環障害は、生命予後・QOLに関係するのか？→Possibly Yes、2) 治療（酸素吸入、NPPV、薬物療法）による改善は望めるのか？→Possibly Yes

COPD症例と比較して、肺結核後遺症症例では、同じ覚醒時のPaO<sub>2</sub>値に対して睡眠時の低酸素血症の程度が重度である。睡眠時低酸素血症の程度が強い群の方が、予後が悪いという報告でも、予後は疾患の重症度（FVC、FEV<sub>1.0</sub>、PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>）、年齢などの多因子により規定されている。覚醒時の低酸素血症があるレベル以下になると、睡眠時の低酸素血症の程度は予後に関係しなくなるとも考えられる。COPDと比較して、肺結核後遺症の方が、同じPaO<sub>2</sub>値に対して睡眠時低酸素血症の程度は強いが、それ自体のみで予後に影響するとはいえない。無呼吸によらない睡眠時低酸素血症には、酸素吸入が有効である。肺結核後遺症における睡眠時低酸素血症に対しても、酸素吸入は低酸素血症の程度を改善しうる。HOTは、低酸素血症を呈するCOPD症例の生命予後を改善する。ただし、夜間のみHOTのみで、生命予後が改善するかどうかは明らかではない。1日18時間以上のHOTは、睡眠時のみでなく、覚醒時の低酸素血症も改善しうる。睡眠時／覚醒時双方の低酸素血症の改善が重要である可能性はある。

肺結核後遺症における睡眠呼吸障害に関して、1) 睡眠時低酸素血症自体は、生命予後・QOLに関係するのか？→Probably No、2) 治療（酸素吸入、NPPV、薬物療法）による低酸素血症の改善は望めるのか？→Possibly Yes、3) 睡眠呼吸障害は肺循環障害の進展に関与しているのか？→Possibly Yes、4) 睡眠呼吸障害の治療は、肺循環障害の進展を抑制しうるのか？→Possibly Yes

## シンポIV-5-(1)

## 肺真菌症および非結核性抗酸菌症にたいする内科的介入

小川賢二 (独立行政法人国立病院機構東名古屋病院臨床研究部/呼吸器科)

肺結核後遺症に合併する感染症コントロールは今日でも呼吸器内科医にとって重要な課題である。第一に、感染症合併により慢性呼吸不全の急性増悪を起し、人工呼吸管理が必要になることが多い点、第二に、遺残空洞内にアスペルギルスなどの真菌感染を起こすことにより、血痰、咯血といった臨床症状が出現し、長期にわたる入院を余儀なくされたり、治療コントロールがうまく行かない時には致死的な状況になること、などが挙げられる。今回のシンポジウムでは、肺結核後遺症における二次感染のうち肺真菌症（主に非侵襲性肺アスペルギルス症）および非結核性抗酸菌症について内科的介入を検討することになった。〈肺真菌症（主に非侵襲性肺アスペルギルス症）〉 1996～2001年の6年間を対象期間とし、肺結核後遺症としての肺アスペルギルス症（非侵襲性肺アスペルギルス症）の全国の実態調査を、国立病院機構23施設（班長：倉島、筆者：共同研究者）の協力を得てアンケート調査方式で行なった。この結果、非侵襲性肺アスペルギルス症全体の推定罹患率は人口10万対0.48であり、また入院非侵襲性肺アスペルギルス症有病率は入院有空洞肺結核症の15.5%と推定された。新規入院非侵襲性肺アスペルギルス症うち先行疾患が肺結核症と確認されたのは48.7%であった。これとは別に筆者が1995～1998年の4年間当院で検討した結果では90.0%に結核既往歴を認め、自施設と全体とで乖離を認めた。最近のデータとして2001～2004年について当院で検討したところ、やはり結核既往歴有が80%以上と高率であり、本シンポジウム発表までに再度アンケート調査を施行し、肺結核後遺症との関連を明らかにしていく予定である。また、非侵襲性肺アスペルギルス症の臨床的背景および診断治療の詳細について、最近10年間の変遷を検討し、それを基に今後の内科的介入のあり方、特に治療戦略について本シンポジウムで議論したいと考えている。〈非結核性抗酸菌症〉 非結核性抗酸菌症（以下NTM）は一次型と二次型に分類され結核後遺症

の場合には二次型となる。近年、抗酸菌塗抹陽性者におけるNTMの比率は増加傾向にあるが、主に中高年女性の一次型の増加が目立つと思われる。2002～2004年の当院における非結核性抗酸菌症患者数は抗酸菌陽性患者全体の約20.0%と最近の報告と比べやや低い比率であった。臨床経験的には、結核後遺症性の二次型の方が治療反応に乏しいのではないかと考え、当院の1995～2003年におけるNTM患者の内、1年以上多剤併用治療が行われている症例を一次型と二次型に分けて比較検討した。その結果、治療開始6ヶ月目の排菌陰性化率および血沈の改善率においては、二次型の方が有意に改善率が悪かった。これは、肺既存構造の破壊部位での薬剤効果発現に時間がかかる可能性があるかと推測された。しかし、治療1年後の排菌陰性化率、画像改善率、血沈改善率には有意差はなく、当初の予想とはやや異なる結果となり、この結果から、基本的な治療戦略は一次型、二次型共に変わらないと考えられた。NTMの治療としては、RFP+EB+CAM、RFP+EB+CAM+SM、RFP+EB+CAM+LVFXなどの多剤併用療法が行われているが、当院の検討ではこの3群間で治療効果に有意差を認めなかった。また、CAM投与量12mg/kg以上と以下で2群間比較したが有意差は認めなかった。ただ、SM使用群で再排菌の少ない傾向が認められた。現在、6ヶ月以上RFP、CAMを含む多剤併用治療を継続中で治療効果が判定できる症例に対し、内服2時間後のRFP、CAM、CAM代謝産物の血中濃度を測定、また、その症例の排出した菌をプロスミックNTMでMIC測定しており、臨床的治療効果と薬物血中濃度およびMICとの関連を本シンポジウムにて発表する予定である。その他、全国規模のアンケート調査により、2001～2004年の抗酸菌肺排菌陽性患者における非結核性抗酸菌症患者数、主要3菌種（*M. avium*、*M. intracellulare*、*M. kansasii*）の比率や地域格差、一次型と結核後遺症としての二次型の比率なども明らかにしていきたいと考えている。

## シンポ IV-5-(2)

## 結核後遺症の肺真菌症及び非結核性抗酸菌症に対する外科的介入

○大内基史、根本悦夫、早川信崇、山里将也、篠澤陽子、大谷すみれ、  
川田 博、宮入 守 (独立行政法人国立病院機構南横浜病院)

1. 肺真菌症 結核後遺症に合併する肺真菌症は肺アスペルギローマ (以下、肺ア症) が形成されやすい。一般的に肺ア症の手術は癒着が強固で易出血性でもあり、手術時間が長く出血量も多い。また術後合併症も多いといわれている。そこで、当院での1998.1.1から2003.12.31まで6年間にアスペルギローマに対して施行した44手術症例の検討し、結核後遺症に併発したアスペルギローマの報告をする。平均年齢:57.2歳 (28~78歳) 男女比:男性42例 女性2例 現病歴:結核治療中9例 非結核性抗酸菌症治療中5例 気管支拡張症1例 合併症:糖尿病7例 免疫抑制剤内服中の慢性関節リウマチ2例 既往歴:肺結核症37例 術前長期の抗生剤や抗結核薬投与:18例 平均術前一秒率:70.7% (40.1~123.5%) 術式:肺葉切除術19例 肺全摘術4例 胸膜肺全摘術20例 開窓術1例 平均手術時間:242分 (163~455分) 平均出血量:794g (156~2039g) 術後合併症:間質性肺炎2例 (1例死亡) 術後膿胸6例 (6例治癒) 呼吸不全2例 (2例死亡) 乳び胸1例 これらの症例の中で結核後遺症に合併したものは約85%程度であった。2. 非結核性抗酸菌症 結核治療後に非結核性抗酸菌症を併発する症例をしばしば経験をする。当院での1998年1月1日から2003年12月31日まで非結核性抗酸菌症にたいして手術を行った56例症例について検討し、結核後遺症に併発した非結核性抗酸菌症について報告する。年齢:21から78歳まで (平均56.6歳) 男女比:男性32例 (56.3%) 女性24例

(43.7%) 菌種:M.avium 47例 (87.5%) M.intracellulare5例 M.kansasii 2例 M.gordonae 1例化学療法を施行した症例:40例 (75%) RELC 20例 2000.4月より原則として術直前よりRELC6ヶ月間投与をしている (H:INH, R:RFP, E:EB, L:LVPX, C:CAM, T:TH) 化学療法なし 16例 (25%) 術後再排菌例:7例 (14.6%) 年齢:29~71歳 (平均58.4歳) 男女比:男性5例 (71.4%) 女性2例 (28.6%) M.avium 全例全例:2000.3月以前の症例 再発例の術式 肺葉切除術 2例 肺全摘術及び胸膜肺全摘術 5例 術後再菌7例の再発後の治療内容 RELC化学療法5例 6ヶ月1例 12ヶ月2例 24ヶ月2例 予後 排菌停止 3例 持続排菌2例 化学療法未施行 2例 他病死 1例 (左肺全摘術) 術後6ヶ月目に呼吸不全死 1例 (左胸膜肺全摘術) 排菌停止3症例まとめ 術後の排菌の停止した患者の率は85.4%であった。再排菌後の化学療法の除菌率は3/5例 60%であった。6年間の排菌停止の率は、化学療法のできなかつた2例 (死亡例)を除くと46例中44例 95.7%であった。2000.4月以降の症例 (化学療法 例)は再排菌を認められないが、まだ観察期間が短いため明らかにはできないが、術後再排菌者は術直後に1例以外化学療法を受けていない。術後の排菌停止者は比較的術後早期に排菌しており、術後の定期的な検痰が必要である。また、2例に肺癌の合併が見られた。結核後遺症合併例は約65%程度であった。

## シンポIV-指定発言

## 結核後遺症の今後の展望

三輪太郎 (三輪診療所 低肺 相談室)

1. はじめに：ますます増えてくる高齢者はさらに孤老化し後退がちの行政の介入もウェイトを増すこととなろう。そもそも小生が結核治療を始めて教わった1945年～治療の中核は外科療法であり当時の虚脱療法は一定以上の好成績をあげていたが、反面多数の心肺機能障害者を作り出し現状の呼吸困難の苦しみみを創り出した元凶であった。現在70歳を大きく超えた多くの患者群は“結核よさよなら”から“息切れよ今日は”といつまでもつきまとう結核後遺症に老齢化を加えた先行の不安に泣く日が多いと云う。当時、今よりまだ多かったを結核医も行政も特に打つ手もなかったものの、決して傍観していた訳ではなく、すでに20回、62回に総会シンポジウムを持ち各方面から討論を行っている。しかし、世の形勢は滔々たる結核軽視の流れの中にあり、諸先輩の警告にもさしたる反論もないまま、ましてや酸素吸入などを導入する傾向もみられなかった。此の間、抗結核薬の進歩改良は目をみはるものがあり、治療は短期化し、菌陰性化も飛躍的に向上し、結核は過去の1疾患、もはや何の問題なしとの在宅となり後遺症も当然軽視・無視される時代が続く。

2. 患者会との出逢い：社会復帰後何年もたった今、急に悪化、何例もの死亡におびえ患者グループと呼吸管理を始めていた小生とが改造直後の呼吸集中治療室の入り口で逢ったのは今に思えばラッキーであったと云えよう。そしてそのすぐ後、1983年7月の朝、NHK TVから“急がれる結核後遺症対策”が放映され、その後から周辺事情が一変した。そして、民放各テレビ局やラジオ局もこれに続き、患者群の大きい動員力も活動して、地方議会からついに国会までエスカレートしてゆく。そして、この流れは間もなく1985年の在宅酸素HOT公費負担へと行政を巻き込んで行き以後患者団体の厚生省陳情の基本となってゆく。

3. 実情は：呼吸不全の存在が顕在化してから1年間新患とし

て外来受診し小生が診た肺機能低下者600例、うち350例が結核外科例で有り、はからずも術後30年余の超遠隔成績を見る事が出来た。菌陰性化率70%ときわめて有効であった反面、心肺機能障害出現率約60%。自覚症は年と共に加わり、日常生活の質の低下がでるようになると共に感染症を引き金としての急性悪化のケースが目立ち、特に男性患者は孤立化する傾向があり、折角認められたHOTにも、又身体障害者福祉法による内部障害者の認定を受ける機会もないままの例が多く、この面からも取り残されている。

4. 保健所での取り組み：空洞治癒・菌陰性化 しかし急性増悪の危険高く、平素のHOTもうまくゆかない、こういう人達にこそ十分な医療が届けられねばならないのに高齢者はこの危険領域と生活し、個人差も地域差もある現況の中で、保健所が拠点となり対応したのが今から20年以前に始められた呼吸教室である。昔治癒とされた結核患者の約20%が対象となった。内容は肺機能測定、胸部レントゲン、飽和度測定、医師との対話全員懇談会を3日間行い、前述の患者団体の協力が発揮される。現在国内で100を越す保健所が開催していると聞く。新たな話題として、昨秋来の学会の動きに注目。ここで呼吸器患者とCOPDを中心として“呼吸器学会患者団体連合会”が発足 今後の活動がまたれるところ。結核後遺症による該当者も忘れてはならない。

5. 最後に

- 1) 高齢患者により医療を
- 2) HOT・呼吸リハ・在宅医療が中心
- 3) 悪化時の入院・ベット確保
- 4) 身障者福祉法の活用
- 5) 患者団体と医師団の連携

以上



<ミニシンポジウム>

I. インターフェロン $\gamma$ の未来

座長（結核予防会結核研究所） 森 亨

II. 結核の外来性再感染

座長（国立病院機構西新潟中央病院） 土屋 俊晶

III. DOTS の効果・評価

座長（慶應義塾大学医学部呼吸器内科） 長谷川直樹

IV. コホート分析による治療評価—情報の精度管理—

座長（結核予防会結核研究所） 小林 典子

## ミニシンポ I

インターフェロン $\gamma$ の未来 座長のことば

森 亨 (結核予防会結核研究所)

BCG接種の影響を受けない結核感染診断技術の開発は、結核の疫学・臨床に携わるものの共通の強い願望であり、長年の夢であった。日本でも1980年頃MPB70 (永井らによるBCG由来分泌蛋白の非加熱精製物) のような特異的抗原の発見、精製が行われるなど、この方向での努力が行われてきた。そのような流れの中で、デンマークのグループによる分子遺伝学的な技術革新がまず特異抗原側の壁を突破した。一方、牛結核対策 (結核感染牛の診断) に端を発するインビトロでの結核感染診断を追究してきたオーストラリアのグループが、細胞免疫学の進歩を背景に、ELISA原理応用のインターフェロン (INF)  $\gamma$  定量の簡易キット化に成功した。まず抗原としてPPDを用いて全血を刺激し、INF  $\gamma$  を定量する技術が確立された (Quantiferon-TB<sup>®</sup>第一世代、QFT1G)。QFT1Gについてもツベルクリン反応皮膚反応とは異なる、PPDに対するインターフェロ

ン $\gamma$  応答の特異性が期待されたが、日本人で試験したところ残念ながら期待はかなえられなかった。ついで、これに結核菌特異を応用したのが第二世代 (QFT2G) である。本シンポジウムでは、この診断技術の目的指標であるINF  $\gamma$  の、結核感染・結核症の過程の上での動態についての知見を検討し、その上でそれをQFT2Gがどのように把握しうるのかについてこれまでの経験や成績に基づいた議論を行う。そしてその臨床・疫学への応用に関して知見をまとめることとした。この方法は結核感染診断の今後の有力な方法となることは間違いないが、様々な問題点もある。それらを明らかにし、克服する方途を探ること、そしてそのような制約のなかでこの技術を最大限有効に活用するための方法や考え方を整理すること、これらもこのシンポジウムの重要な課題としたい。

## ミニシンポ I-1

## QuantiFERON®TB第二世代の基礎的特性

○原田登之、樋口一恵、森 亨（結核予防会結核研究所）

結核感染診断法は従来ツベルクリン反応（ツ反）を用いていたが、ツ反に用いる精製ツベルクリン（PPD）がBCGや非結核性抗酸菌の抗原と高い類似性を持つため、BCG接種あるいは非結核性抗酸菌感染によっても陽性になる場合があり、ツ反は特異性の点で重大な欠点となっていた。これ以外にもツ反は、判定のため再受診、PPD注射および測定における施術者の誤差変動、PPD投与によるブースター効果等の弱点を持つ。これらツ反の持つ欠点を改善するには、何らかの*in vitro*における生体反応を誘導する結核菌特異抗原を用いる方法が考えられる。このような抗原の存在が、デンマーク国立血清研究所のPeter Andersenらのグループにより明らかになった。彼らは、マウス記憶T細胞からInterferon- $\gamma$ （IFN- $\gamma$ ）産生を強く誘導する結核菌抗原ESAT-6を結核菌培養濾液から精製し、その遺伝子をクローニングした。その後の解析の結果、ESAT-6の遺伝子は全てのBCG亜株と大部分の非結核性抗酸菌には存在せず、結核菌群とごく一部の非結核性抗酸菌にのみ存在することが明らかになった。さらに、ESAT-6と同様の活性を持つ抗原CFP-10が同じ遺伝子座に位置していることも判明した。これらの発見を基に、BCGには存在しないこれらの抗原を刺激抗原としてリンパ球を刺激し、誘導産生されたIFN- $\gamma$ 量を簡便に測定することにより、BCG接種の影響を受けることなく結核感染を診断する方法QuantiFERON®TB第二世代（QFT-2G）が開発されるに至った。また、QFT-2Gでは、採血した翌日にELISAによるIFN- $\gamma$ 量の測定ができ、また測定は機器によりなされるため、より迅速かつ客観的な結果が得られ、さらにツ反の様に生体にとっての異物を投与しないため、ブースター効果を考慮する必要がなく、医療施設に再受診して反応結果を測定する必要もない。すなわち、QFT-2Gは前述のツ反の持つ多くの問題点を克服する診断法である。我々はQFT-2Gの治

験を行い、その有用性を検討した。治験の成績より、スクリーニングとして診断に適切なカットオフ値0.35IU（国際単位）/mlが算出され、本カットオフ値におけるQFT-2Gの感度および特異度は、それぞれ89.0%と98.1%という極めて優れた数値であり、QFT-2Gは予想通りBCG接種の影響を受けず、結核感染を感度良く診断出来ることが明らかになった。さらに、我々は数多くの定期外健診に際してQFT-2Gを試行し、接触の度合いとQFT-2G陽性率が相関する結果を幾つか得ている。すなわちこれらの事実は、QFT-2Gが発病前の潜在性結核感染をも検出できることを示唆しており、従って今後定期外健診においても威力を発揮すると考えられる。また、多くの定期外健診において、従来のツ反による診断法では感染と診断され予防内服対象となりえる者の大部分がQFT-2G陰性であったことから、これまでは過剰な予防内服を行っていた可能性が示唆されてきた。現在定期外健診におけるQFT-2Gの対象者は、現行の化学予防基準であるツ反発赤30mm以上の者が大部分であるが、今後QFT-2Gを定期外健診に使用する際、潜在性結核感染者の見落としを防ぐために考慮すべき問題が少なくとも2点ある。第1の問題は、QFT-2Gの感度に由来する見落としであり、第2の問題は、QFT-2Gの被験者を絞り込む基準による感染者の見落としの可能性である。本ミニシンポジウムにおいては、これらの点を中心に論議を進め、同時にツベルクリン反応とESAT-6/CFP-10に対する反応の相関性、高齢者での反応等、これまで我々が得たQFT-2Gに関する知見を紹介したい。また、刺激抗原としてPPDを用いたQuantiFERON-TB第一世代から次世代のQFT、さらにQFT-2Gと同じ抗原を使用した結核感染診断法ELISPOT（製品名:T SPOT-TB）とQFT-2Gとのパフォーマンスの比較についても述べてみたい。

## ミニシンポ I-2

## QuantiFERON-TB 第二世代の臨床・疫学的応用

○鈴木公典 (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)

結核予防法の一部が改正され平成17年4月より施行となり、新しい結核対策が行われるようになった。新しい対策を効果的に行うためにも技術革新が必要で、なかでも新しい結核感染診断、すなわち感染診断のための免疫学的診断、特異抗原に対する全血IFN- $\gamma$ 応答測定法 (QuantiFERON-TB 第二世代、以下QFTと略) が有望と考えられる。患者発見対策の中でも接触者健診がより一層強化されることとなり、QFTは対象者の中からの確に感染者を発見して化学予防に導き、発病予防に有用とされ、さらに医療関係者の採用時や定期健診への活用が考えられる。今回、今までの発表例と自験例から接触者健診、定期健診等におけるQFTの臨床・疫学的応用についてまとめた。某高校の接触者健診時、化学予防者を結核定期外健康診断ガイドラインに基づいてツベルクリン反応 (以下ツ反) の結果及び接触状況から判断した場合と、追加実施したQFT検査の結果を考慮した場合とで検討した。高校は単位制のため、在籍クラスでの授業は週2回のみで、毎日のホームルームは10分程度で、同一学年の他クラス生徒と一緒に授業が多く、有症状時に授業、部活動で接した先生、生徒、親しい友人もあり、接触者健診の対象者が185名となった。2ヶ月後にツ反を行い、接触状況や過去のツ反結果を参考に検討したが、化学予防者の選定は困難であった。しかしツ反に基づく50名以上の化学予防予定者について行ったQFTの結果、陽性者は13名となった。化学予防者の選定にあたってはツ反の結果や接触状況のみの判断だけではなく、QFTの結果を参考にすることにより適切な化学予防の実施が可能と考えられる。

今までの接触者健診事例から集団で見ると濃厚接触群ほどQFTの陽性率は高く、塗抹陽性患者の発生があった学校でも学童、生徒のツ反強陽性の95%はBCGの影響と考えられた。院内感染事例では前回と今回のツ反発赤径の差が20mm以上でもQFTが陰性のこともあり、逆にツ反発赤径が20mm台のものなかにもQFT陽性者がいることもあった。さらに対象が濃厚接触群数十名、外来受診者その他接触者群数千名のように対象数が多い事例では、BCG既接種者でツ反10mm以上の濃厚接触者群に全例QFTを行うことにより、根拠を持って健診範囲を決定で

き、化学予防者の選定に有用であった。濃厚接触者群であるがQFT陰性のものでは、発病リスクがある場合に経過をみてQFTを再検査することで陽転を把握し、発病の前段階で発見できた症例もあった。

病院 (結核病床有り) の職員332名 (平均年齢41歳) にQFTを行い、陽性率は9.9% (対象者の年齢構成から推定される既感染率10.8%とほぼ一致) で、外来勤務歴が有るもの、結核病棟勤務歴が有るもの、年齢が高いものほど陽性率が高かった。しかしツ反発赤80mm以上のものでも陽性率は35%であった。また別の病院 (結核病床有り) の職員129名 (同37歳) ではQFT陽性率は5.4%、ツ反強陽性者中では10.3% (4/39) であった。二段階ツ反でベースライン37mmから60mmに増大した例があったがQFTは陰性であった。高齢者施設の職員165名 (同37歳) では陽性率は2.4%であった。さらに高齢者施設 (同85歳) の入所者167名の陽性率は18.6%、別の施設の入所者68名 (同80歳) では26.5%で、推定される既感染率よりかなり低かった。結核感染危険率が低下し、BCG接種が普及している現在の日本では、二段階ツ反を含めてツ反の大きさから感染を判断するのは困難であり、今後は医療関係者、高齢者施設の入所者の健診時にはQFTを検査し、陽性者にはX線を含めて総合的に判断して化学予防も考慮し、陰性者には翌年もQFT検査を行うことが考えられる。

その他40~69歳の一般住民1565人の陽性率は7.1%で、対象者の年齢構成から推定される既感染率30.6%に対し低いことから、一般人口の既感染率はこれまでの推定より低い可能性がある一方、古い感染ではインターフェロン応答は低下する可能性も考えなければならない。また結核の治療によって応答は低下するともいわれるが、その程度や経過についてはまだ所見は確立されていない。

QFTは採血後12時間以内に抗原刺激が必要である、感染からどの程度の期間で陽性になるのか、偽陰性を診断できるのか等の問題点もあるが、今後接触者健診、医療関係者の採用時や定期健診だけでなく、高齢者施設の入所時健診にも応用されていくと考えられる。

## ミニシンポ I-3

結核症の病態におけるインターフェロン $\gamma$ の意義

高嶋哲也 (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター結核内科)

結核は紀元前5,000年頃の先史時代の人骨にその痕跡が認められており、おそらくは太古からヒトの病原菌であったと考えられている。ヒトはこの結核菌に感染しても、大部分はT細胞を主体とする細胞性免疫が発揮する抵抗力で発病を免れ、一生を終えることができる。本シンポジウムではこの抗結核免疫の中心的サイトカインであるIFN- $\gamma$ の意義を概括する。IFN- $\gamma$ は分子量が40から70kDaの糖タンパクで、種々の刺激によってCD4+T細胞、CD8+T細胞およびNK細胞等から産生されるが、主としてCD4+T細胞が分泌する。マウスではCD4+T細胞によって抗結核免疫を移植できる。そして、この細胞がIFN- $\gamma$ を産生すること、BCGあるいは結核菌を感染させたIFN- $\gamma$ 遺伝子ノックアウトマウスでは肉芽腫形成や遅延型過敏反応は見られるが臓器での菌の増殖を制御できず早期に死亡すること、マクロファージを用いた *in vitro* の感染実験ではIFN- $\gamma$ とTNF- $\alpha$ が酸化窒素 (NO) 産生系を介して結核菌の殺菌に直接関与していることが示されている。一方ヒトでも、CD4+T細胞が結核性胸膜炎の胸水中に集積していること、HIV感染によってCD4+T細胞数が低下すると発病リスクが高くなること、末梢血CD4+T細胞数と病巣菌量が反比例することなどから、CD4+T細胞の重要性が確認されている。そして、結核性胸膜炎の胸水IFN- $\gamma$ は高値であり、PPD刺激によって胸水細胞のIFN- $\gamma$ 産生の亢進が認められる。さらに、HIV非感染者の肺結核病巣洗浄液中の細胞内IFN- $\gamma$  mRNAレベルは上昇しているがHIV感染者では低下していることなどから、ヒトにおいてもIFN- $\gamma$ の抗結核免疫への関与は明らかである。ところで、活動性肺結核患者の末梢血液でのIFN- $\gamma$ 産生に関する報告は様々であるが、一般に重症な患者ほどIFN- $\gamma$ 産生は低下しており、おそらく結核菌抗原特異的CD4+T細胞が病巣局所に集積するためと想定されている。そして、ヒトマクロファージを用いた *in vitro* の感染実験ではIFN- $\gamma$ による結核菌殺菌機序の確認は得られていないが、IFN- $\gamma$ 、IL-12あるいはこれらのサイトカ

イン受容体などのIFN- $\gamma$ シグナル伝達系の遺伝子に変異が有る個体はしばしば非結核性抗酸菌症で死亡し、抗結核免疫においてもIFN- $\gamma$ は不可欠であると考えられる。しかし、肺結核患者ならびに播種性結核患者でのIFN- $\gamma$ RIおよびSTAT-1遺伝子の変異は確認されていない。IFN- $\gamma$ の役割にはヒトとマウスでは違いが有るのかもしれないが、TNF- $\alpha$ と共に抗結核免疫の中心的サイトカインである。さて、IFN- $\gamma$ の臨床応用は既に始まっており、IFN- $\gamma$ シグナル伝達系の遺伝子異常が原因で非結核性抗酸菌症やBCG症を発症した患者にIFN- $\gamma$ 補充療法を行い、良好な臨床成績が得られている。IFN- $\gamma$ 吸入療法によって多剤耐性肺結核患者の喀痰塗抹が一時的ではあったが陰性化した。そして、最近ではINH耐性と多剤耐性の肺結核患者の化学療法にIFN- $\gamma$ の筋肉注射を併用し、全例が3ヶ月以内に喀痰塗抹培養が陰性化したと報告されている。抗結核治療の主体は化学療法であるが、IFN- $\gamma$ 補充療法によって薬剤耐性結核患者や免疫不全患者での結核の治癒率向上と治療期間短縮が期待される。診断面では、結核性胸膜炎患者の胸水IFN- $\gamma$ は非結核性胸膜炎に比べ優位に高く、胸水IFN- $\gamma$ 定量はADAや他のサイトカインよりも特異度ならびに感度の点から優れている。また、最近では結核菌特異抗原であるESAT-6とCFP-10刺激による末梢血液でのIFN- $\gamma$ 産生を指標とした結核菌特異的免疫診断法が開発され、IFN- $\gamma$ の結核感染診断への臨床応用が行われている。しかし、宿主の免疫反応を指標とする場合は、その発現は感染の時期、抗原認識に対する個人差、病気の重症度、宿主の全身状態や検体を採取する部位等によって変動があることを考慮する必要がある。結核制圧ためには、IFN- $\gamma$ などのサイトカインによる結核感染の早期診断や多剤耐性結核の治癒率向上など、免疫診断や免疫制御の観点からの取り組みは重要である。そのためには我々は結核菌に対する急性期と潜伏期の感染制御にどの免疫機能が重要であるかについてさらに研究を行なう必要がある。

## ミニシンポⅡ

## 結核の外来性再感染 座長のことは

土屋俊晶 (国立病院機構西新潟中央病院)

一度結核に感染したことのある人や発病し治癒した人が、再び初回の感染菌と異なる結核菌の外来性再感染によって結核を発病するか否かは大変興味ある問題である。少なくともわが国では「初感染発病説」が不動のものとして定着し、異なる菌株による結核の再感染はあっても稀なことと考えられ、現在でも欧米も含めその大勢は変わっていないように思われる。しかし、HIV感染者での外来性再感染はよく知られた事実であるし、特別な免疫異常のみられない人々での再感染も、病理学的検索や薬剤耐性パターンの相似性、結核感染の疫学的研究あるいは感染菌のphage typingによる鑑別や遺伝子学的同定法の導入、その他と相まって、内外で報告され始めている。特に近年開発の著しい分子遺伝学の導入により、結核菌の鑑別が必ずしも完璧ではないかも知れないがRFLPで可

能となり、これによって結核の再感染がかなりの頻度で認められるとの報告が諸外国でみられている。結核の再感染が容易に起こる普遍的な事実であるか否かは、結核の免疫や再燃・再発の実態、治療効果の判定、薬剤耐性の解析、ワクチンの開発、あるいは結核対策を考えるとき、重要な問題を提起すると言わざるを得ない。そこで、このミニシンポジウムでは1) 外因性再感染の諸外国における現況2) 国内での実態 次いで3) 自験例について述べて戴き、特別発言では4) RFLPによる調査成績をご報告戴く予定である。5) 以上は結核菌感染による場合であるが、最近増加の著しい非結核性抗酸菌感染症の場合は如何であろうか？最後にこの問題について取り上げてみたい。

## ミニシンポⅡ-1

## 多剤耐性結核の再感染

露口一成（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター）

わが国の結核医療は長年にわたってそのほとんどを隔離入院治療により行ってきたにもかかわらず、ごく近年まで結核病棟は特に他の病棟と異なる感染対策を施していたわけではない。多くは大部屋であり、感受性結核患者と耐性結核患者が同室となることも多かった。これは、結核患者が新たに他の結核菌の感染を受ける（再感染）ことはまれであろうし、さらに、耐性結核菌は変異菌であるので毒力は弱いであろうという前提があったからである。すなわち、感受性結核患者が耐性結核菌の再感染を受けることなどは想定されていなかったのである。

しかし、そのような常識を覆す多剤耐性結核の集団感染事例が報告された。当院を含む3病院が関係したこの事例については、すでに何度も発表されているが、ここで再度簡単に述べる（事例1）。感染源は56歳の男性で2000年3月初診の初回多剤耐性肺結核であり、発症以後3年間にわたって大量排菌と咳嗽が持続し、その間に接触のあった5名が多剤耐性肺結核を発症している。5名の分離菌株はRFLP分析により感染源患者の菌株と同一であると考えられた。うち3名は特に基礎疾患のない若年女性であった。他の2名は男性でそれぞれ基礎疾患として糖尿病、肺気腫を有し、感受性肺結核の治療中に感染源患者と接触し、後に多剤耐性肺結核を発症している。従って感受性結核罹患中に多剤耐性結核菌の再感染を受けたと考えられる。なお、本事例の患者は全員HIV陰性であった。

その後当院でさらに1例の多剤耐性結核菌による再感染発病事例を経験している（事例2）。患者は特に基礎疾患を持たないHIV陰性の若年男性であった。2001年1月に全剤感受性肺結核にて入院、化学療法を行い治癒に至る。2004年6月に再発しその時の分離菌は多剤耐性となっていた。本事例では初発時の感受性株も保存されておりRFLP分析を行い得たが、再発

時の株は異なったRFLPパターンを示しており再感染であることが証明された。

結核の再感染発病はHIV感染者でより高率に生じることが示されており、宿主側の因子が強く関与していることが推測される。しかし、今回示した事例では明らかに菌側の因子の関与が考えられる。問題は菌の病原性を規定しているものは何かということであるが、現在のところ不明である。欧米諸国では、集団感染や再感染発病の原因となった多剤耐性結核菌がBeijing strainであったとの報告が相次ぎ、病原性との関連が示唆されている。しかし、今回示した事例では事例2はBeijing strainであったが事例1はBeijing strainではなかった。わが国ではBeijing strainが占める割合が高いことも考えると、Beijing strainイコール強毒菌と考えることは困難である。

以上よりいえることは、多剤耐性結核菌による再感染発病は起こり得るということと、どのような菌が再感染しうるか予測することは不可能であるということであり、今後の結核感染対策はこれを踏まえてなされる必要がある。感受性結核患者と耐性結核患者を同室にしないのは当然として、初回耐性結核の存在も考えると、感受性不明の排菌陽性結核患者は全員陰圧個室収容が望ましい。CDCの結核院内感染防止ガイドラインでは、薬剤感受性パターンが同一であると判明し有効な化学療法が行われている場合に限り患者同士を同室にしてよいとしている。これは、わが国での現状ではインフラの面からもコストの面からもまず不可能である。しかし、今後結核患者が減少し在院日数も短縮されていく中で、考慮されるべき課題と考えられる。多剤耐性結核はその医療にかかる金銭的・時間的コストが膨大なものとなるため、発生防止には最善の対策が講じられるべきである。

## ミニシンポ II-2

## 結核の外來性再感染—文献的考察

尾形英雄（結核予防会複十字病院呼吸器内科）

欧米ではPrimary tuberculosis が自然治癒したあと、vulnerable region である肺尖部に発生するPost-primary tuberculosisは外來性再感染が原因と考える研究者が多かった。これに対して本邦では、結核に感染すれば強い結核特異免疫を獲得するので、再度感染しても発病には至らない、もし発病したとすれば初感染時に血行性に肺尖部に到達した菌がdormantな状態で存在して結核免疫の低下したときを狙って再燃するという内因性再燃説が強く信じられてきた。これを裏付け証拠として、剖検肺にみられた陳旧性結核病巣を調べると、石灰化病巣であっても少なからず結核菌が培養された実験結果や、再感染のチャンスの少ない高齢者に結核発病が急増し、その多くが陳旧性結核病巣をもっているという日本の疫学状況が内因性再燃を納得させる根拠の一つとなっていた。その一方、ほとんどが既感染者と思われる高齢者施設の入所者に結核集団感染が発生し、DNA分析で同一菌株だった事実は、高齢既感染者にも外來性再感染のあることを証明する事件だった。ただし老人結核が結核特異免疫の衰えをベースに発症する以上、HIV陽性者と同様に内因性再燃も外來性再感染も起こりうる特殊な病態と理解できる。結局、明らかな

免疫低下のない宿主にどの程度外來性再感染が起こりうるのか、また再感染した結核菌の毒力・菌量がどう関係するかが焦点となる。こうした外來性再感染と内因性再燃を巡る議論は、かつてはphage typingや薬剤感受性成績の違いなどを元に論じられてきたテーマだった。近年はRFLPやspoligotypingなどの結核菌のDNA分析が、容易に利用できるようになったため以前にも増して研究が盛んになってきている。結核高慢国である南アフリカから発表された治療終了後の再発結核の大半が外來性再感染だったとする報告は、その真偽はともかく内因性再燃説が有力な本邦では驚きをもって迎えられた。今回のシンポジウムでは、これまでに発表された外來性再感染についての従来からの文献的考察を整理して、Post-primary tuberculosisにおける内因性再燃と外來性再感染の占める割合がどの程度であるのか推測を試みる。そもそもlatent tuberculosis infectionにあるとき、結核菌がどのような状態で存在し内因性再燃や外來性再感染にどのような影響を与えるのかも議論のあるところなのでこの点についても言及したい。



## ミニシンポ II-3

肺 *M. avium* 症における異なる菌株による再感染、重感染

桑原克弘 (国立病院機構西新潟中央病院呼吸器科)

【背景・目的】 肺結核では外来性再感染は比較的稀であると考えられている。その理由として結核菌による再曝露の頻度が少ないことも一因と考えられる。一方でMAC (*M. avium-intracellulare* complex) は環境に常在菌として多量に存在することが知られており、結核における再曝露とは比較にならない頻度で日常的に曝露を受けていることが推測される。実際にMAC症は肺結核後遺症にしばしば続発し、活動性結核と同時にMACが検出されることもあり抗酸菌として再感染をおこしていると考えられることも可能である。また同一患者で *avium* と *intracellulare* の両者を検出することも稀ではなく非結核性抗酸菌症では再感染、重感染が結核より頻度が高いと考えられる。またMAC症では異なる菌株による重感染、再感染を受けている可能性が指摘されてきている。我々は *M. avium* の菌株同定に有用な遺伝子多型マーカーである IS1245 をプローブとした遺伝子多型解析を行い *M. avium* 症において複数のクローンが同時感染している例があることを示してきた。*M. avium* 症では複数クローンによる重感染や再感染が臨床病態と密接に関連し、治療の側面からも問題となる可能性があり検討結果を報告する。【対象と方法】 *M. avium* 症例から分離された培養検体から単一クローンになるようにいくつかのコロニーを継代培養しサブクローン化した。DNA抽出後に IS1245 をプローブとしたサザンハイブリダイゼーション法によるバンド検出と多型分析を行った。*M. avium* 症例は病歴と画像所見から肺結核類似型、肺結核後遺症に伴う気管支拡張症型、中葉舌区型に分類して検討した。【結果】 病型ごとの検討では中葉舌区型の5例中4例では同時期に複数菌株が検

出され、多クローン性感染と考えられた。特に増悪傾向の強い中葉舌区型症例を2年経過後に検討すると全く異なるクローンによる菌交代が起きていることが示された。一方、肺結核類似型や肺結核後遺症に伴う気管支拡張症型では単クローン感染がほとんどであるが一部の症例は多クローン性感染であった。また家族内発症例の検討で全く画像所見のないMAC症例家族の小児3例の胃液から *M. avium* の異なる菌株が培養され日常的に高度な曝露を受けている環境が存在することが示唆された。【考察】 日常的に菌による曝露を受けている可能性のあるMAC症ではPFGEを使った多型分析で異なる菌株による重複感染する例があることが報告されている。今回さらに多型性の高い IS1245 を用いて検討を行い臨床病型によって多クローン感染の頻度が異なり中葉舌区型では多クローンによる重感染、再感染が多いことを示した。一方で肺結核類似型や結核後遺症に伴う気管支拡張症型では単クローン性感染が多いことが示され中葉舌区型とは大きく異なることが示された。家族内発症例の検討でも一部の環境では極めて頻繁に *M. avium* の曝露、吸入がおきていることが示唆されMAC症では重感染、再感染が無視できない要因であることが示唆される。特に中葉舌区型は中高年の基礎疾患のない中高年の女性に多いといった他の病型と異なる患者背景を有しており内因的な要因で再感染を頻回にくり返している可能性が示唆される。また一時的に抗菌薬で除菌されても容易に再感染することも考えられ、重感染・再感染が治療戦略上も重要になる可能性がある。

## ミニシンポ II -指定発言

## 結核菌分子疫学解析法を用いた大阪における外来性再感染の考察

松本智成 (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)

分子疫学解析法が導入される以前は、結核再発時に薬剤感受性の変化から再燃か外来性再感染かを判断するしか方法が無く、それは多分に主観がともなうものであった。長らくの間、結核の再発は再燃が主で再感染はHIV感染症患者等の特殊な患者以外には起きないという考えが主流であった。IS6110 RFLP解析の導入により、結核の再発が、再燃か再感染かを客観的に判断する事が可能になった。

最初にIS6110 RFLP解析を用いてvan Rie等が結核の高蔓延地域である南アフリカ共和国における再感染率が75%であると報告した(3)。さらにCamirero等が中蔓延国であるスペインにて44% (4)、低蔓延国であるイタリアではBandera 等が16% (5)であると相次いで報告した。そこで大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターにおいても、再発結核患者で再燃か再感染かを検討した。1996年から2003年1月にかけて、治療記録があり培養陽性になった3685結核患者のうち、67患者に再発が認められた(再発約1.8%)。初回、再発時ともに培養陽性になったのは21患者であり、その患者由来の結核菌株をIS6110 RFLP解析を行うと、2患者(9.5%、2名/21名)の初回治療時と、再発治療時の結核菌株IS6110 RFLPバンドパターンが異なっていることが明らかになった。(ただしそのうちの1患者においては再発時1コロニーしか菌株が得られておらず、しかも胸部レントゲン上陰影の憎悪が認められない事より、なんらかのコンタミネーションの可能性がある。)当院での再発患者の9.5%(コンタミネーションとすると4.2%)が再感染であり、これは今までの上記報告に比べ低い値であった。

何故、大阪では再発患者の約90%が再燃で、再感染率が9.5%と低いかという理由は、大阪における行政、保健所の対結核活動が海外の他の地域よりも優れているからと考えている。つまり新規排菌結核患者が見つかって加療を受け、もはや感染性が無くなり病院を退院する頃には、保健所が接触者検診

を行い該当地域の他の排菌結核患者を見つけ入院させるので、患者が加療を受け排菌陰性化し退院する頃には、その加療された患者の周囲にはもはや活動性結核の人はいない。こうして退院後の患者は他の種類の結核菌の暴露、感染を受けにくい環境にあると考察している。対照的に再感染率が高い地域では、結核菌排菌陰性化し退院しても、結核排菌患者が周囲に存在し、加療終了により抗結核薬の服薬をやめるや否や新たな感染の危険にさらされる。結核に罹ると免疫力にて新たな感染を防御出来るという考え方から治療終了後すぐに再感染は起こりにくいと考えがちであるが南アフリカ共和国のデータによると抗結核薬服用終了直後でも感染するという報告がある。

逆に再燃が高い場合。その患者への治療期間、投薬量、ならびに再燃をもたらす様な合併症がないかの検索が重要になってくる。分子疫学解析を用いて個々の症例を検討する事により、結核治療の妥当性を検討する事ができる。

多剤耐性結核は不適切な治療が原因で作られるとされていて、複数の結核薬、特にINH, RFP, EB, PZAの4剤による標準化学療法が推奨されている。しかしながら多剤耐性結核は不適切な治療だけではなく、多剤耐性結核自体の感染によっても発病しうる。始めは感受性であり服薬も遵守されているにもかかわらず多剤耐性結核になった。もしくは最初の加療時は感受性結核であったが、再発時多剤耐性結核になったという話がときに聞かれる。分子疫学によりそれらの例のいくつかは多剤耐性結核の再感染であるということが証明されている。またさらなる多剤耐性結核の感染拡大を防ぐためにも分子疫学解析を用いて感染経路を明確にすべきである。

治療ならびに結核行政の正確な評価の為にも、多剤耐性結核の感染経路を監視しさらなる感染を予防する為にも、分子疫学解析によるサーベランスは必要である。

## ミニシンポⅢ

## DOTSの効果評価 座長のことば

長谷川直樹（慶應義塾大学医学部呼吸器内科）

1994年からWHO、IUATLDが提唱してきたDOTS（Directly Observed Therapy and Short-course）は現在最も効果的に結核治療を進める戦略である。我が国では平成12年に厚生労働省が発表した“21世紀型日本版DOTS戦略”、および“高齢者に対する結核予防総合事業および大都市における結核の治療率向上事業”として導入が進められ、院内DOTSを中心に導入された。その後は院内DOTSから外来DOTS、訪問DOTSへ、つまり内から外へと少しずつ守備範囲を拡大しながら我が国独自の発展を遂げてきた。厚生労働省の提言から約4年間が経過し、早くからDOTSの導入に取り組んできた機関では、その結果を評価する時期にきている。本シンポジウムでは実際にDOTSに携わってこられた医療従事者を招きして、それぞれのお立場で推進されたDOTS事業に関する創意工夫と評価および今後の展望を御報告いただくことにした。DOTSの実践には先ず経済的な支援と医療、保健のインフラを整える必要がある。その基本は医療従事者相互の理解と良好な情報交換のシステム作りにある。十分な準備の整っていない我が国では、疾患の理解と服薬指導を最も必要とする排菌陽性患者が集中し、医療従事者が良好なコミュニケーションをはかりやすい結核病棟を有する一ヶ所の医療施設内で実施する院内DOTSが導入された。大阪市立呼吸器・アレルギー医療センターでは治療中断や脱落防止のために独自の患者連絡体制を構築してきた。今回は同センター結核病棟の山崎克子師長にこのシステムを院内DOTSへと発展させていった経過、現況、今後の課題について御紹介いただく。現在我が国では結核患者が社会的弱者に偏在する傾向にある。そこで結核罹患率が高値を示す生活保護者居住地区にDOTSを導入する試みが進められた。独立行政法人国立病院機構南横浜病院の大谷すみれ医師には

国立病院、地区診療所、市行政が協力して推進された横浜市寿地区等結核対策事業についてその経過、成果を含めて御話しいただく。また本DOTS事業において外来DOTSを担当された寿町診療所の佐伯輝子医師に、外来DOTSの導入の経緯と創意工夫について御紹介をいただく。DOTSは社会的弱者への服薬支援活動にとどまらず、生活基盤、ADLのレベルに関わらず、そのライフスタイルに応じてすべての患者に供給されなければならない医療サービスである。退院後に治療終了までDOTSを継続するために服薬回数を減らし、的確な服薬指導を行うことは実用的な方策である。結核予防会結核研究所の和田雅子医師には幅広い患者に治療の開始から終了までDOTSを実践するための方略としてとして、調剤薬局を活かして維持期間に間歇療法を行うDOTの御紹介をいただく。結核緊急事態宣言が発表された当時は社会的にも結核が積極的に取り上げられたが最近関心が再び低下しているようである。今後、医療をとりまく環境は厳しさを増すが、結核医療をただ縮小するだけでは最も効果的な結核の治療法であるDOTSを普及は進まない。DOTSの普及には保健活動など様々な職種の医療従事者の確保、経済的な支援が必須であるが、その基本は様々な医療従事者相互の理解と良好な情報交換のシステム作りにある。困難も伴うが、医療の醍醐味でもある。我が国では院内DOTS、特定の対象に対するDOTS、などTargeted DOTSとも言える形で導入が進んでいるが、導入するだけでなく継続し、科学的に評価しエビデンスを積み重ねながら改良を加えなければならない。本シンポジウムを通して我が国のDOTSを振り返りながら、今後我が国においてより充実したWHOの提唱するDOTSの普及をはかる方法について考える機会になれば幸いである。

## ミニシンポⅢ-1

## 当院におけるDOTSの取り組みとその評価

山崎克子（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター看護部）

当センターは、「大阪府立羽曳野病院」の名称で大阪府内の結核医療に携わってきた。現在は「大阪府立呼吸器アレルギー医療センター」と名称を変更したが、結核病床200床（全体病床数640床）を有し、大阪府内のみならず奈良・和歌山からの紹介も少なくない。結核は、短期化学療法の普及により長期入院から短期入院へと変わり、治療の主体は通院治療になっている。当センターでは、1977年から中断脱落防止チェックのため「受診調査表」を作成し、来院しなかった患者に対しては、電話及び保健師に訪問を依頼し再受診を勧めてきた。その結果、当院外来に通院する患者の中断・脱落率は3,6%とよい成績をあげてきた。しかし、1996年～1999年に退院後転医した患者84名を調査した結果、中断・脱落率は21,1%と高かった。そこで、結核患者が継続して服薬することの大切さを理解し、入院中に確実な服薬習慣を身につけるため、院内DOTSを2001年1月から保健所と連携をとり開始した。WHOの結核対策の戦略である「DOTS」を開始するきっかけは、「大阪の結核をなんとかしなければ」という保健所の思いと「退院後の服薬支援ができれば中断・脱落者は減少する」という思いが一致し、服薬支援を見直すきっかけとなった。確実な服薬をめざすには、入院中の「院内DOTS」から退院後の「地域DOTS」へ継続した服薬支援を行うことである。地域DOTSの要は保健所である。しかし、保健所と医療機関の関係は希薄で、保健所間の壁も厚く、伝えたい情報も十分伝わらなかった。そこ

で、大阪の結核に危機感をもっていた大阪市保健所と連携を図り患者を支援する「DOTS連携マニュアル」を作成、また、退院後の患者を引き続き服薬支援するため、定期的に「院内DOTSカンファレンス（連携会議）」を開き退院が予測される患者の情報提供と服薬継続への課題を医師・保健師・看護師・ケースワーカー・薬剤師・臨床検査技師等が集まり、検討する場とした。院内DOTSは、患者全員を対象に入院から開始、退院後は自己管理できるよう進め方をマニュアル化、結核5病棟統一とした（現在は4病棟である）。院内DOTSカンファレンスは2004年3月で69回開催され、現在も月2回の定例となっている。DOTS開始当初は、看護師の目の前で服薬確認に患者から、「ちゃんと飲めるのに」「信用できへんのか」など不満の声も聞かれたが、その都度、服薬の大切さ・DOTSの意義を説明していくうち、声は聞かれなくなった。また、看護師においては、この時間は情報収集の場であり、患者指導の場ともなっている。院内DOTSに取り組んだことで、医師・看護師の連帯感も強くなり、保健師とのコミュニケーションもよくなり身近な存在となった。また、治療継続に安心感ももてるようになり、菌情報も得やすくなった、など評価が得られた。2001年の菌陽性患者の中から退院後に転医した患者の中断・脱落率は2,5%と減少していた。今回は、その取り組みと成果、今後の課題など紹介したい。

## ミニシンポⅢ-2

## 横浜市寿地区結核患者に対するDOTSの取り組み、経過と報告

大谷すみれ（独立行政法人国立病院機構南横浜病院）

DOTS (Directly Observed Treatment, Short course) は、直接服薬確認療法と訳され、WHOの結核対策の核心である。結核感染、結核死、多剤耐性結核の発生を防ぐ最も有効かつ実施可能な戦略である。それには1. 治塗抹陽性患者を最重点にする。2. 患者の服薬を確認する。3. 患者の治療成績を確認し報告する。4. 適切な化学療法剤（抗結核薬）を必要期間投与する。5. 政府はDOTS戦略を指示し責任を持つ、等がその手法として挙げられている。結核は新たな感染を起こさない事が最大の予防策であり、発見された結核患者を確実に治癒させることが重要である。当院では平成8年より一部の結核病棟で院内DOTSを開始し、その功績が評価され平成12年からの横浜市DOTS事業へと発展した。横浜市でのDOTS事業の目的は寿地区等特定地域の結核患者の入院中から退院後までの治療脱落、中断を防止し、治癒率を高め、新規結核感染を防止し、薬剤耐性結核の出現の防止を防ぐ事である。平成11年の寿地区の罹患率は横浜市における平均の40倍と高く、喀痰塗抹陽性率も58.6%であった。平成12年より、この地域の治療完了率をあげ、新規感染を防ぎ横浜市全体の結核罹患率を減少させるため、DOTS事業が開始された。推進対策として、医療保健福祉が連携した取り組みとなっている。具体的には、NHO南横浜病院、横浜市衛生局、寿診療所、中区福祉保健センター、福祉局寿福祉プラザがそれぞれの役割をもち、1. 入院から外来治療までの一貫したDOTS（南横浜病院と寿診療所）2. 支援体制として衛生局から医療ソーシャルワーカー（MSW）とカウンセラーの派遣、月2回のDOTSカンファレンス、関係機関（保健師、保護担当福祉局寿福祉プラザ職員）との情報交換を行っている。関係機関の役割は以下のようである。1. 南横浜病院：入院後の患者全員に服薬を確認する「院内DOTS」を全国で始めて取り組み、菌の早期陰性化、患者の服薬理解などに大きな効果がみられている。また医師、看護師を定期的に寿診療

所に派遣し、コンサルテーション、継続看護を行っている。2. 寿診療所：寿診療所では、南横浜病院を退院した患者に、外来DOTSと喀痰検査などの定期的な経過観察を行っている。DOTS看護師は、患者を励まし治療継続を促すとともに、来所しない患者について福祉保健センター・寿福祉プラザ等に適宜連絡し、治療を継続できるように支援を行っている。3. 区福祉保健センター（健康づくり係・保護課）：区福祉保健センター健康づくり係の保健師は、治療中断を予防するため月1回病院訪問を行い、関係機関との連絡・調整を行う。同センター保護課職員は、退院後も治療に専念できる生活環境を整えるなどの役割を果たしている。4. 福祉局寿福祉プラザ：地区住民の相談・生活支援機関として、中区福祉保健センター職員と連携し、DOTS開始時の対応や治療継続の支援を行っている。5. 衛生局：DOTS事業の円滑な実施に必要な予算や人材の確保、関係機関の調整、会議等の開催および事業評価等を行っている。横浜市DOTSを開始後、コホート分析では平成12年1月から16年1月までの治療症例数は85例、治癒42例（49.4%）、治療完了24例（28.2%）、治療失敗9例（10.6%）死亡4例（4.7%）治療脱落、中断は6例（7.1%）であった。治療完了率は、平成10年68.9%から平成15年には77.6%に上昇した。DOTS事業導入以前の治療中断率を低下させたこのことが、本事業の大きな成果である。また寿地区の結核罹患率は人口10万人当たりDOTS事業導入以前の平成10年に1700であったが平成15年には778.2と低下した。寿地区には、定住者の他に外部から同地区に移住してくる者も多く存在する。横浜市内の他の地域で結核が発見されたホームレスが治療の場として寿地区に移動する事例もあり、同地区の罹患率の減少には限界もある。今後はホームレス結核対策等の他の対策ともリンクさせた事業展開が重要であろう。結核治療の推進のためには服薬確認の位置づけはとても大きなものである。

## ミニシンポⅢ-指定発言

### 寿町診療所のDOTS治療の役割

佐伯輝子（寿町勤労者福祉協会診療所）

平成11年7月、厚生労働省より「結核緊急事態宣言」が発令された。寿町勤労者福祉協会診療所（以後、寿町診療所と記します）は開設して20年が経過していた。内科を主とした外傷、ヤケドなどの小外科の診療だったが、衛生局から結核についての相談があるということになった。結核の緊急事態宣言の件だった。日本の結核が発生が年々減少して来ているのに、減少が歩留まりになり、全国的に最高に悪いのが神奈川県で、その中で横浜市、その中で中区であることがわかった。中区を調べたら、寿町に結核が集中している。横浜市衛生局の調べでは、主に結核を扱っている国立療養所南横浜病院に入院加療している患者さんが40~50名は寿町の住人であることがわかった。（寿町とは横浜市の中央に位置し、通称ドヤ街といわれる日雇労働者の街で、ドヤと呼ばれる簡易宿泊所が約90軒、住人が約6000名の街で多くが男性の独居生活者）その寿町の人々が退院して寿町の簡易宿泊所に戻り、退院後の内服治療が不十分であるだろうということで、DOTS事業をとり入れたいとの事で、衛生局と、国立療養所南横浜病院と、寿町勤労者福祉協会診療所とが提携して実現に向けて計画が進められた。私は始め、引き受けることに躊躇した。それは、一般患者さんと、排菌してないにしても結核患者さんと同じ待合室で待たせたくないということ、が理由であった。しかし、日本としての重大な問題であるので覚悟を決めてDOTS事業に協力することにした。スタートしたのが平成12年2月1日である。国立南横浜病院で退院前に退院後、寿町診療所でのDOTS治療の練習を行う、それを院内DOTSという。退院当日寿町診療所に来所し、初診となり、DOTS治療の開始となる。患者さんの薬を一人一人の分を一週間分づつ作り、ケースに個別に収納しておく。午後2時より4時までの間に時間割

を作り夫々来所してもらう。始めに私が心配した他の患者さんとは、なるべく接触を少なくする為に、受付には立寄りせず待合室を通過してDOTS室の前まで来てもらい、室の前に座っているガードマンさん（診療所内全体の為のガードマン）の所で、DOTSの受付をする。決められた時間に来所しない人もしばしばあり、その人を未来所として記録する。街の中には横浜市の出張施設生活館があり、未来所の人を連絡し、職員さんに訪ねてもらい、部屋に不在で探してもらうこともよくある。中には酒に酔って道路上に寝ていて、他の人に診療所に連れて来られたこともある。又、部屋で倒れていて、訪問した結果、救急車で転送し、結果は、脳梗塞で命をとりとめたこともあった。看護師監視下の直接内服の治療だが、素直に薬を吞まず、ふてくされたり、いやみを云い捨てたりする患者も結構いる。そんな時は担当看護師は、おだてたり、すかしたりして吞ませている。辛抱のいる仕事である。毎週水曜日には国立南横浜病院から大谷先生と、看護師長さんが来所され、診察、指示を頂いている。毎月第2水曜は寿町診療所会議室にてDOTS中間、終了カンファレンスが、毎月第3金曜には南横浜病院会議室にてDOTS導入カンファレンスが行われる。現在の状況、終了者、新しくDOTSに入る患者さんの個々の説明会があり、連絡を密にしている。（カンファレンスに集まる人）中区一保護担当、福祉保健課関係区一保護担当、福祉保健課寿町診療所、寿生活館衛生局感染症難病対策課南横浜病院、その他 DOTs開始当初は、衛生局感染症対策課と南横浜病院の河田兼光先生、平成16年からは交代された大谷すみれ先生によるご指導と連携をとり乍ら今後も続けられる。日本初のDOTS事業を横浜で発進したこと、経過が順調であることで、結核対策に貢献していると思っている。

## ミニシンポⅢ-3

## 維持期間歇療法を用いた調剤薬局DOTの試み

○和田雅子（結核予防会結核研究所研究部）  
溝口國弘（結核予防会複十字病院）

維持期間歇療法を用いた調剤薬局DOTの試み 世界的に結核の征圧に失敗している。アフリカではHIV感染による結核の増加、先進諸国でも移民、HIV感染者による結核患者発生により1980年代後半には一時的に減少率の低下、あるいは増加を経験した。結核対策を困難としていることは、結核が慢性感染症であることと、いったん感染すると生涯発病のリスクがあること、治療には最低6ヶ月もかかることである。そこで1994年からWHO、IUATLDはDOTS（Directly Observed Therapy, Short-course）を結核対策として提唱した。DOTSで提唱されている治療法は全ての塗抹陽性結核は6～8ヶ月の短期化学療法（2HRZE/4HRまたは2HRZE/6HE）を行い、少なくとも初期強化期間（2ヶ月）はDOT下を提供するものである。2002年には210ヶ国中、180ヶ国でDOTSが導入されている。初回塗抹陽性結核の治療成績はDOTSでは82%、non-DOTSでは40%と報告されており、DOTSでの治療成績が明らかに優っている。日本では2002年喀痰塗抹陽性初回治療例中、INH、RFPが使用された例で、不明を除外した78.7%が治療成功した。治療中断1.8%、治療失敗が5.5%であった。短期化学療法の普及率は喀痰塗抹陽性初回治療例の59.5%に過ぎず、また治療成績の結果不明が20%にも及ぶ。日本の結核治療は古くからの入院隔離政策から脱却できず、現在でもなお平均4.82ヶ月の入院治療が行われている。外来DOTSが進まない理由の一つに長期入院が挙げられるであろう。長期入院による弊害は経済的な面だけではなく、患者のQOLを著しく低下させている。結核治療成績を改善するためと維持期間歇療法の有用性と安全性を調べることを目的に我々は2001年6月から2004年8月までに、複十字病院で治療を開始した肺結核患者に、維持期間歇療法を用い、調剤薬局DOTを行ったので、その成績を報告する。【対象と方法】対象は結核菌培養陽性、INH、RFP両剤感受性、PZAを加えた短期化学療法が行われた例とした。また副作用でINH、RFP、

またはPZAが中止された例、また3ヶ月未満に転医、死亡した例は対象から除外した。DOTを行う調剤薬局は患者が選択した。最初の2ヶ月間INH、RFP、PZA、EBを服用、その後INH、RFPを週2回服用した。広範囲空洞型は週3回服用した。治療期間は初期強化期間2ヶ月、維持期間は4または7ヶ月とした。糖尿病非合併例は4ヶ月、糖尿病合併例、広範囲空洞型、再治療例は7ヶ月とした。INH投与量は初期強化期間5mg/kg、維持期15mg/kgとした。RFPは全期間10mg/kg、PZA25mg/kg、EB25mg/kgとした。退院後は月1回外来受診し、薬剤はDOTSを行う調剤薬局で処方され、抗結核薬は薬局で管理した。薬剤師は服用を目の前で確認し、患者の持参したDOTS NOTEにサインし、研究所事務局へFAXした。事務局は研究所控えに記入した。問題があった場合には、主治医へ連絡、迅速に対応した。治療終了後の観察は最初の1年間は3ヶ月毎、2年目は6ヶ月毎に喀痰検査、胸部X線撮影を行った。【結果】初回治療例131例、再治療例12例が参加した。全入院初回治療例は724例中対象例に合致した例は310例であった。初回治療131例中103例（78.6%）は治療指示終了、23例（17.6%）は継続治療中、自己中断は1例（0.8%）、転医1例（0.8%）、副作用のために間歇療法中止した例2例、1例はフル症候群、1例は末梢神経障害であった。1例は穿孔性膿胸を合併したために中止した。血小板減少症が1例にみられたが終了できた。また治療終了103例中1例（1.0%）が治療終了3ヶ月後に再発した。再治療12例中10例は治療指示終了し、2例は継続治療中である。【結論】維持期間歇療法を用いた薬局DOTSは治療成功率が高く、患者からも体への負担が少なく、安心して治療ができたこと好評であった。服用日にFAXで連絡を受けたので問題がある場合には迅速に対応でき、中断を少なくできた。間歇療法は安全であり、DOTの担い手として調剤薬局は信頼できる団体である。

## ミニシンポⅣ

### コホート分析による治療評価—情報の精度管理— 座長のことは

小林典子（結核予防会結核研究所）

#### はじめに

コホート分析を用いた治療成績の評価については、1995年（平成7年）から1998年（平成10年）までの4年間にわたり、結核研究所研修部（現対策支援部）と46都道府県11市の保健所が結核対策特別促進事業のなかで取り組んだ経過がある。1994年（平成6年）にWHOが示した「コホート観察による治療成績の評価」方法を日本の治療方式に適合させた判定基準を用いて、1991年（平成3年）から1996年（平成8年）の6年間に登録された肺結核患者の治療成績を判定した。1996年（平成8年）の喀痰塗抹陽性患者の治療成功は78%に留まり、死亡12.9%、失敗5.6%、中断・脱落が3.4%を占めた。死亡、失敗、中断・脱落に関しては、その要因分析が各県市で進められ、具体的な対応策の検討が試みられた。また、保健師による患者本人への面接の有無が治療成績に影響していることが示唆されたことから、本人への初回保健指導率が年々上昇し、感染症対策専門家として保健師の資質向上の動機付けになった。1998年（平成10年）から「結核発生動向調査システム」にコホート情報の入出力機能が付加され、電算化によるコホート分析へ引き継がれることになった。

2005年（平成17年）4月1日から施行される改正結核予防法では、DOTSという言葉の記載はないが、第25条および第26条において保健所長および主治医には結核患者の治療完遂を見届ける責任があることが明確になった。また、2003年（平成15年）に厚生労働省が結核対策特別促進事業のメニューとして掲げた日本版DOTSでは、入院中の院内DOTS・退院後の地域DOTSの実施と共に正確に患者の治療成績や患者支援の成果を評価するために、コホート分析を推奨している。

昨年度、各保健所のDOTS事業の取り組みについて、125自治体（47都道府県、13指定都市、42中核市・政令市、23東京都特別区）583保健所を対象に行った調査では、地域DOTS事業を実施していると答えた施設は60保健所10%、実施に向けて計

画中は16%で、全体の26%に留まった。その中でコホート検討会を定例的に開催している保健所は僅かである。今年度のコホート検討会を含めたDOTS事業の現状については、当日報告予定である。一方、コホート検討会を実施するために、毎月の菌検査結果の確認作業に追われ、患者への服薬支援が十分に行えないという保健師の声も聞かれる。菌検査結果の問い合わせ方法については、医療機関から苦言を呈されることも少なくなく、コホート分析の必要性が医療機関と保健所間で十分協議・検討されていない状況が伺われる。

日本版DOTSでは、コホート検討会は年に2~4回程開催し、一定期間内に治療を始めた患者集団（コホート）が治療終了になった時点で、医療機関と保健所の職員がその期間の治療成績を分析・検討する場としている。個々の保健所単位の観察では患者総数が少ないため、県レベルで複数の保健所が集まり検討することが望ましく、そうすることで、保健所間で経験の共有や意見の交換が可能となり、地域の実情に応じたDOTSの方法の検討ができるとされている。

本シンポジウムでは、正確に患者の治療成績や患者支援の成果を評価するためのコホート分析による治療評価をDOTS事業の中で推進していくため、新たな知見および情報の精度管理を含めた現場に役立つ講演をしていただく予定である。まず、コホート分析の評価基準等その方法について、WHOとわが国の方式を比較・整理することから始めたい。次に、コホート検討会を定例的に開催している保健所の立場から、開催に至った経過、その実際、効果・活用についてお話いただく。さらに、患者と向き合う保健師が治療成功をめざした質の高い服薬支援看護活動を恒常的に実践するために開発したシステムを通して、コホート分析による治療評価・服薬支援の評価結果を報告いただく。最後に、特別発言として、わが国のコホート分析による治療評価のあり方、精度管理の方法についてお話いただく予定である。



## ミニシンポIV-1

## コホート検討会の効果としての地域連携、結核対策の評価

白井千香（神戸市保健所）

結核対策を評価するためには、発生動向調査による疫学的推移、統計的指標（結核管理図）、結核予防法行政事務指導監査等の資料を使って、公衆衛生活動としての予防啓発や患者管理と診断・治療がどのように関連しているかを分析し、地域の情報を加えて検討する必要がある。これにより対策の効果や課題を挙げ、さらなる改善へ目標を設定することができる。神戸市では2000～2004年度実施の「神戸市緊急5か年結核対策」の一環として定期的なコホート検討会により治療成績の判定を行い、結核対策の評価の一助としている。治療成功率は年々向上し中断失敗率も減少している。喀痰塗抹陽性肺結核患者について、3年間の推移では治療成功率は76%から82%へ向上、中断+失敗率が5%から2%へ、死亡率は20%から17%へ減少した。年齢階級別に分析すると、20～30歳代は高い治療率だがアルコール依存症や精神疾患による困難事例もあり、40歳代は中断率が最も高く、50～60歳代では糖尿病合併や住所不定者、70歳代では悪性腫瘍の合併、80歳以上の高齢者では治療中の死亡が多かった。

コホート検討会は、保健所・保健センターが主体となって、保健師を中心とした業務担当者が、Patient Oriented Approachにより一人一人のケースプレゼンテーションを行うものである。結核病院や地域の医療機関、結核診査協議会委員の参加と助言を得て、診断から入退院、外来継続、治療終了までに、中断脱落が無いよう、服薬支援(DOTS)や治療状況(服薬内容や菌所見)について情報交換を行い、患者管理に問題はないか、問題があればどう対処するか検討を行う。また、患者の家族や接触者の把握と検診の実施状況も確認する。同じ患者であっても入院中と外来での療養環境が変化すれば服薬状況も変化し、主治医が変わると治療方針も変わることが

あり、医療機関と保健所・保健センターが互いの連携の重要性を認識するようになった。また、患者の社会的背景や生活環境を知り、退院後の介護及び福祉サービスの導入や経済的支援を含む生活面での相談に対応することは治療終了に結びつけるために必要であり、医療以外の分野を包括した地域連携に視野を広げることができるようになった。これらはコホート検討会を継続して得られる効果である。シンポジウムでは実例を挙げ積極的な保健師活動が治療成績を向上させ、病院と保健所との定期連絡会やDOTSカンファレンス、生活保護や介護福祉担当者との学習会等の実施が、地域で患者を支える環境づくりにつながっていることを述べる。

情報の精度管理については、従来実施しているコホート検討会での治療成績が発生動向調査のコホート観察による治療成績と相違することが課題であったが、本人面接を重視し医療機関との情報交換を密にし、菌検査を確認して情報を更新するよう徹底したところ、2002年新登録者(喀痰塗抹陽性初回治療者)において、発生動向調査ではコホート情報入力率100% 治療成功率81% 中断失敗率5%と、コホート検討会での成績とほぼ同じ結果を得ることができた。医療機関と保健所が方針を同じくして効果的な治療を統一して提供することで、支援者は自信を持って患者に対応し、患者は安心して終了まで治療を継続することができる。そのためには正確な情報を共有することが大切である。

全国と比し依然、高罹患地区を抱える神戸市であるため、重点地区や重点対象者への対応を充実し、罹患率の低下と治療成功率85%以上の目標を達成すべく次期5か年計画を策定し対策を推進する方針である。

## ミニシンポIV-2

質の高い患者支援をめざして——服薬支援看護システムの結果から

新垣さと子（沖縄県福祉保健部健康増進課結核感染症係）

## 【はじめに】

結核研究所保健看護学科は、日本版21世紀型DOTS戦略の推進を支援するという視点で、国の結核発生动向調査システムの外付けソフトとして開発した「服薬支援看護システム」を試用しつつ、保健師活動を通して効果的な服薬支援を実践してきた。今回は本システムを用いたコホート分析による治療評価及び服薬支援の評価の結果を報告する。さらに沖縄県では、「服薬支援看護システム」を県の結核対策の中に取り入れ、試用を通して「コホート検討会」や日々の患者支援の質的向上に活用を試みてきたので、それについてもあわせて報告する。

## 【服薬支援看護システム】

「服薬支援看護システム」は、DOTS情報（個々の患者の治療経過中の、受療・服薬状況、病状、患者支援状況等の推移に関する情報）を入力し、分析するための独立システムとして平成15年に結核研究所で開発された。本システムは「結核発生动向調査システム」から一定期間の登録者コホートを取り出して、これを「観察対象者情報ファイル」とし、これに保健師が得たDOTS情報を治療経過（概ね毎月）にそって追加入力していくものである。

## 【沖縄県の取り組み】

沖縄県では、1970年代初期より、結核サーベイランスを中心とした県の結核対策に関する検討・協議の会（県庁・保健所長および県内外の結核専門家による）を年2回開催している。その中で、患者の治療成功率を高めるための体制づくりの一環として、治療終了までの支援状況をモニタリングすることにより、現状分析を行い支援の評価を行うことを検討していた。「服薬支援看護システム」は、このような経過の中で平成15年度に取り入れられ試行が始まった。また、コホート検討会を平成15年から開催し、本システムから出力印字された「コホート検討会資料」を活用している。入力のために一定の情報をもれなく収集することが励行され、またそれが評価成績となって視覚化されるため、担当者から、「本システムを活用していくことで服薬支援に対する意識が高まった」との感想が寄せられた。治療終了までの支援状況の評価を行い、患者の治療成功率を高めるための体制作りに資することとしている。

## 【結果・考察】

本システムを試行した8県市、37保健所における平成15年新登録喀痰塗抹陽性肺結核患者総数675人の、登録時の治療内容コードによる治療評価は、治癒45.6%・治療完了30.4%・その他1.8%・死亡16.1%・治療失敗3.1%・脱落中断1.0%・不明1.9%であった。その中には、副作用等で治療開始後早い時点で使用抗結核薬が変更されるケースが見られ、治療開始1ヶ月後における治療内容コードによる治療評価を確認した結果、治癒45.3%・治療完了30.5%・その他1.8%・死亡16.3%・治療失敗3.0%・脱落中断1.2%・不明1.9%であった。変更の内容に応じて、より柔軟に治療評価を行うようシステムを改善する必要がある。初回（治療開始時～1ヵ月後まで）の服薬情報について、対象・方法が「本人・面接」の割合が48%、確認が「90%以上飲めた」の割合が85.5%、DOTSタイプが最も基本的な「入院中：院内DOTS＋外来治療中：地域DOTS」の割合が76.1%であった。治療中断率は、院内DOTS実施群で約0.4%、未実施群で約1.9%であり、入院中の院内DOTSからまず進めていくことが治療中断防止に重要である。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：V「服薬支援看護システム」における治療評価について、VI「服薬支援看護システム」を活用したDOTSの普及について』、発表予定である。

## 【おわりに】

「服薬支援看護システム」を平成15年より8県市内における合計37保健所において試用した。このシステム試行中の保健所においては、概ね効果的で質の高い服薬支援看護を進めるための一つの重要な手だてとなりつつある。またさらに平成16年度は、9県市増え、現在合計17県市・約60余の保健所で試行されている。それぞれの保健所で本システムの活用の方法や程度は様々だが、患者支援の評価と向上という目的の共通認識のもとに、多くの県市において、このシステムを基礎として「コホート検討会」や医療機関との連携が生まれ、育ちつつあるようである。今後はこのシステムが「結核発生动向調査システム」に導入され、全国の保健所に適切に普及し、日本版DOTSの拡大に資することが望まれる。

## ミニシンポⅣ-3

## コホート分析による治療評価の必要性

森 亨（結核予防会結核研究所）

「コホート分析」は疫学の歴史と共に古い。しかしそれを今のような様式で結核治療の評価に応用した、というよりもDOTSという治療方式の必須要素としてそれを取込んだのは、創始者Styblo K (1922-98) の天才と、いくぶんかは、他の分野に先駆けてEBMを先導してきた結核治療学のメリットによる。科学的に標準化された治療方式の成績を客観的にしかも単純化されたアルゴリズムで判定し、これにもとづき、同じような治療を受けた患者群（コホート）について治療成績を評価する—この、いわれてみれば当たり前の方式(コロンブスの卵)が治療プログラムにしっかりとビルトインされているところがDOTS成功の重要な鍵の一つとなっている。もちろんこの方式は基本的には「集団治療」を前提としており、日本で行っている（と思われている）「個別的治療」とは相容れない部分

があるといった批判も可能であろう。しかし、DOTS以前に、日本のいくつかの病院で結核治療の成績を、治癒した患者の割合、患者脱落の頻度などを指標にして「常時」評価していただろうか。精度や妥当性に多少のきずがあったとしても、これがないのとあるのとではずいぶん仕事の推進計画が変わってくるはずである。新しい結核予防法（25条、26条）は、地域の患者の治療完遂に対する支援を行うことを保健所と主治医の責務、と規定している。この責務の果たし方はコホート分析によって評価される。もしその結果治療成績が不良であれば、より強い治療支援を両者は行わなければならない。成績に問題がなければいまのまま続けよう。そうしたプロセスの全体が「日本版DOTS」であると考ええる。いうならば、コホート分析はDOTSの入り口であり、出口でもある。

< 要 望 課 題 >

演題番号 : 1 ~ 32

	演題番号
I . DOTS による治療評価 1 ~ 2	1 ~ 7
II . MGIT による薬剤感受性検査	8 ~ 10
III . 抗結核薬による肝障害	11 ~ 14
IV . Paradoxical worsening	15 ~ 17
V . 抗酸菌症の分子疫学 1 ~ 3	18 ~ 32

## 演題1

### 当院におけるDOTSの現状

佐藤和弘（長岡赤十字病院呼吸器科）

WHOはDOTSを提唱し、直接服薬を確認し治療完遂を支援することにより治癒を確実にして、感染源を減らし、罹患率を下げ、多剤耐性菌を作らないための管理システムとしている。本邦では高齢者・単身者・ホームレス・生活保護者・零細企業者・外国人労働者等の治療中断の危険が高い塗抹陽性患者が増加している。【対象・方法】当院では2003年8月より全患者に院内DOTSを開始。患者の治療放棄危険度をA, B, C群に分類、各群に応じて退院後DOTSを計画・実施。特にA群については、医療、福祉、保健の連携目的にDOTSカンファランスを実施。対象は2003年8月から2004年7月までに当院を退院した42名の結核患者。【結果】男性31名、女性11名。平均年齢62.9歳。初回治療29名・再治療13名。喀痰塗抹2+以上25名。基礎疾患は、糖尿病・脳梗塞・アルコール依存症・痴呆。社会状況は、外国人6例、高齢者（独居・夫婦）9例、施設入所3例、生活保護2例。治療中断危険度はA群が9例。治療は25例でHRE(S)Zが実施。治療効果は3ヶ月以内に30例が排菌停止。退院後DOTSは42例中39例に実施。治療経過は完遂27例・継続中4例・死亡2例・転院不明7例。治療中断・脱落0例。退院後DOTSの担い手は、家族23例・転院先の施設7例・学校5例・保健所4例。DOTSカンファランスは42例中9例で実施。DOTS開始後の治療完遂率は現在までで88%である。4例が治療継続中であるが、治療中断・脱落例はない。【考察】DOTSは、治療放棄高危険群においても忍容性が高くかつ、治療完遂に有用と考えられた。DOTSカンファランスが不足しており、保健所・福祉施設との連携が今後の課題である。以上当院のDOTSの現状を報告する。

## 演題2

### 当院における院内DOTSの評価—特に保健所との連携を通じて—

○太田千晴、西尾昌之、國井英治、朴 将哲、前川晃範、吉川公章（大同病院呼吸器科）  
目野和子、三代智恵子（大同病院看護部）

【目的】当院では2000年より院内DOTSを行っている。院内DOTSのパッケージとして、服薬支援だけではなく、外来治療への橋渡しや保健所との連携強化も項目の一つに挙げている。その一環として2003年9月より、一部の保健所とともに「結核服薬支援連絡会議」を毎月1回開催し、入院・外来患者を問わず、現在の治療状況、問題点や今後の治療方針・DOTSの方法などについて話し合っている。今回、院内DOTS、特に保健所との連携に対する成果の評価を行ったので報告する。

【対象および方法】2003年9月から2004年11月までに結核服薬支援連絡会議で取り上げられた50名の結核患者のうち、外来のみで治療を行った7名を除いた43名を評価対象とした。当院での経過や、保健所からのデータをもとに治療成績について評価した。

【結果】43名中2名は初回治療を自己中断して再治療であった。その他は初回治療であり、これら全例に対し、院内DOTSが行われていた。H16年11月末現在治療成功（治癒＋完了）は31名、中断・脱落は0名、死亡3名であり、9名は治療中である。再治療の2名については、退院後会社の上司にも協力してもらい、服薬の支援を行うことで、治療完了へつなげることができた。

【考察】今回の調査によって保健所との連携を組み込むことの有効性が示された。入院時に院内DOTSで服薬の習慣をつけ、服薬支援連絡会議で入院中の問題点を提起し、院外DOTSの方法を含め外来での治療支援への体制を作ることにより、治療の中断・脱落を防ぐことができたと考えられる。平成17年4月施行予定の結核予防法の一部改正にあるように、薬剤の確実な服用に関して関係機関と連携し患者支援を行うことが義務づけられた。現在、結核服薬支援連絡会議は一部の保健所と施行しているのみであるが、今後他の保健所とも行っていく必要があると思われる。

### 演題3

看護連携に基づく院内DOTSと地域DOTSについての考察  
—結核患者に対する服薬に関するアンケート調査から—

○井爪多津江、広瀬美砂（京都府山城北保健所）  
木下直子（京都府保健福祉部健康・医療総括室健康対策室）  
廣畑生久世（独立行政法人国立病院機構南京都病院）

【はじめに】平成9年度から京都府南部の拠点病院である南京都病院と京都府南部3保健所との看護連携を開催し、それを基に平成14年3月から院内DOTS、同年4月から地域DOTSとDOTSカンファレンスを実施している。今回、院内・地域DOTS事業の評価を行うことを目的に、結核治療を受けた患者に対し、退院後の服薬状況や服薬に対する認識を把握するため郵送によるアンケート調査を実施したので、その結果を報告する。【調査対象】A群：平成14年度に南京都病院に入院し院内・地域DOTSを受けた喀痰塗抹陽性患者26名。B群：同期間に同病院に入院し院内DOTSを受けたが、地域DOTSを受けていない喀痰塗抹陽性患者113名。C群：同期間に同上以外の病院に入院し、院内・地域DOTSを受けていない喀痰塗抹陽性患者43名。【結果及び考察】1 抗結核薬の内服が重要であるとの認識はDOTS実施の有無に関わらずもたれていた。しかし、実際内服している薬の名前と数の理解はA群に多く、継続DOTSの効果と思われた。2 退院後確実に服薬できた人はA・B・C群間に有意差はなかったものの、A群に最も多くB・C群の順に少なく、飲み忘れの時期も、B・C群には退院後1週間と早期から飲み忘れが生じていた。また薬が飲めなかった理由に、B・C群に「薬が多すぎる」「副作用が心配」「症状がない」等、結核の治療に対する理解の不十分さから生じたと考えられるものが多かった。これらの結果から院内DOTSを前提とした地域DOTSの実施が服薬の脱落・中断を防ぎ確実な服薬継続に有用であると考えられる。3 院内DOTS・地域DOTSは双方共に大部分の患者に肯定的に受け止められていた。【まとめと課題】1 院内DOTS及び地域DOTSとDOTSカンファレンスを中心とした取り組みが「結核患者を治す」という共通認識を基に有効に機能している。2 今後、コホート分析による治療成績の評価を含むDOTS事業の評価を行っていきたい。

### 演題4

山谷に於ける結核外来治療とDOTS治療の評価

○今村昌耕、増山英則（財）結核予防会渋谷診療所）  
片山 透（元国立東京病院）

【目的】山谷DOTS 7カ年の治療成績と、それ以前1976年から23年間の外来治療成績を比較検討した。【方法】東京都の山谷の健康相談室に併置の渋谷診療所城北分室で、委託事業の週2日の専門外来での上記期間に、特別な症例に限って外来治療を実施した88名【A】1997年より東京都の特対事業として国に先駆けて上記施設で開始したDOTS患者92名【B】治療完了、中断脱落、その発生時期、支払区分など医学的、社会的関連につき分析した。【結果】【A】は30代(15.9) 40代(31.8) 50代以上(52.3) 初回治療41(46.6) 再治療47(53.4) 結核予防法の外 支払区分は生保44(50.0) 国保37(42.0) 日雇保険7(8.0) 治療完了50(56.8) 中断脱落38(36.4) 入院6(6.8) 後者2つの発生時期は1ヶ月以内63.3% 2ヶ月以内に84.2%であった。ちなみに88名は、この期間中 健相室発見患者3649人中の2.4%に相当する人数で、他は福祉の原則による入院治療該当であった。【B】は全てまず入院治療で、菌陰転後本人の外来治療選択が主である。DOTS患者は全て生活保護継続、簡易宿所(ドヤ)居住。関係の支援態勢のもと生活扶助費で自活出来た。年齢は30代(3.3) 40代(13.0) 50才以上(83.7) 完了者は80(87.9) 中断脱落7(7.7) 再入院4(4.4) 後者の2つの発生時期は1ヶ月未満が6(54.5) で入院はエイズの疑いで後 死亡。再排菌、金銭や生活管理が出来ない等この4名はDOTS治療失敗例でなく、これを除外すると完了率は92.02%になる。中断脱落は、アルコール飲酒癖、性格異常者等であった。【考察】【A】は自活しながら通院治療で、まず生きてゆく為の仕事優先が投薬期間を夫々考慮しても脱落は多かった。年齢構成は近年の高齢化傾向による。【B】はDOTS受け入れに慎重であれば、中断脱落率は減少する。近年3カ年には発生していない。このDOTS治療中は、合併症の他疾患受療が別の専門医に受診も出来、終了者の57.5%が生活保護受給を継続している。【結語】1)1976年より23年間の【A】はおそらく日本で最悪の結核外来治療であろう。2)この外来治療の態勢を利用した山谷DOTSは患者にはパラダイス的状況変化で、治療成績は著しく向上した。3)大都市のかゝる高蔓延地区にDOTSは欠かせない対策である。

## 演題5

横浜市DOTS事業の特徴および機能に関する分析

○藤原啓子（横浜市衛生局感染症・難病対策課）  
 大谷すみれ（国立病院機構南横浜病院）  
 佐伯輝子（寿町勤労者福祉協会診療所）  
 豊澤隆弘（横浜市中区福祉保健センター）

【目的】横浜市では、特定地域のホームレス等結核対策として平成11年度から横浜市DOTS事業を開始し結核対策として大きな成果を挙げている。地域DOTSを拡大実施するため、本事業のシステム上の特徴・機能を検討したのでここに報告する。

【方法】DOTS導入・中間カンファレンスおよび横浜市DOTSネットワーク会議における検討、本事業を視察した他都市・他機関職員等との討議結果から分析実施。

【分析結果】横浜市DOTS事業の特徴は保健・医療・福祉の連携であるが、次のようなシステムの特徴および関係者が果たしている機能が認められた。1)院内DOTS教育：国立病院機構南横浜病院における入院当初からの院内DOTSによるDOTSの必要性の教育および服薬継続の動機付け。2)入院中からのDOTS相談体制：横浜市派遣の本事業専任のMSW・カウンセラーによるDOTS教育・脱落防止の相談支援。3)退院後まで連続した患者支援：区保健師・福祉局寿福祉プラザ職員が毎月DOTSの全患者に病院訪問を行い、患者本人の治療支援・退院後の治療環境整備実施。4)結核専門病院のコンサルテーション：国立病院機構南横浜病院医師・看護師が毎月外来DOTS実施医療機関（寿町勤労者福祉協会診療所）に出向きDOTSおよび治療の助言・指導・支援を継続。5)外来DOTSでの人間的患者支援：DOTS看護師が毎日の服薬確認時に人間としての患者支援を実施。6)治療継続のサポート体制：福祉局寿福祉プラザ職員の日常的支援・未来所時のサポート、区保健師の面接・訪問等の患者支援・患者管理の実施、保護担当等関係機関との連携・情報共有。7)関係機関が共有した方針決定・調整：DOTS導入・中間カンファレンスで、患者情報や支援の方針・役割分担等を実務者レベルで毎回共有、患者の状況に合わせた修正・組織的調整を実施。

【考察】本事業により、特定地域のホームレス結核患者の治療完了率は大きく向上、ホームレス結核対策として大きな成果を挙げた。特定地域以外でも効果的な患者服薬支援を行うため、教育・患者サポート・連携において同様の機能を持たせた地域DOTSのシステム構築が必要である。

## 演題6

大阪市結核対策におけるDOTSの効果

○下内 昭、小西省三郎（大阪市保健所）

【はじめに】 大阪市の2003年の結核罹患率は人口10万対68.1で、全国平均の約3倍で全国で最も罹患率が高い。2001年より10年間で罹患率を半減させる目標を中心に結核対策基本指針を作成、実施している。具体的戦略として患者管理の中でDOTSの推進が新しい対策の大きな柱の一つである。今回、DOTSの評価を行った。【方法】 資料はDOTS事業実施に関する事業報告から、治療結果は結核発生動向調査システムから得た。対象 1.「あいりんDOTS」西成区のあいりん地域で登録された全結核患者、ホームレス患者が大半である。退院患者であいりん地域に居住する外来患者は社会医療センターに月から金の毎日受診する。2. 「大阪市版DOTS」市内全域の喀痰塗抹陽性患者、治療継続が困難と判断される患者、及びあいりん地域外のホームレス患者に対して、週4-1回、訪問する。【結果】 2002-3年登録「あいりんDOTS」対象者は529名であいりんDOTSは18.1%、その他に入院DOTSで治療終了した者が25.3%、合計43.5%にDOTSが実施された。2002-3年度に「あいりんDOTS」を実施した103名中、中断は1名であった。2002-3年登録「大阪市版DOTS」対象者は1261名中、DOTSあるいは実施者、入院DOTSで治療終了した者の合計は42.0%であった。2002-3年度に「大阪市版DOTS」を実施した622名中、中断は3名であった。発生動向調査システムからの治療結果は、評価された2002年喀痰塗抹陽性新登録患者（594名）中、治癒61.8%、治療完了16.5%、その他1.5%、死亡11.3%、失敗2.4%、中断2.5%であった。同じくホームレス者（58名）は治癒75.9%、治療完了10.3%、その他1.7%、死亡5.2%、失敗5.2%、中断1.7%であった。【考察】DOTS実施率はまだ対象者の半分程度であるが、DOTSを実施することにより、失敗、中断が明らかに減少しており、直接効果と間接効果がある。DOTSを実施することにより、患者管理の重要性が強く認識され、コホート検討会の開催なども通して、患者の早期面接の徹底、患者情報の早期収集がなされ、またDOTSに同意しない患者管理も強化されていると考えられる。

## 演題7

大学内における服薬支援の実施についての報告

- 山本洋美、船山和志、辻本愛子（横浜市港北福祉保健センター）  
藤原啓子（横浜市衛生局）  
森 正明（慶應義塾大学保健管理センター）

【目的】横浜市内大学での結核集団感染事例において、学内で服薬支援を実施したので報告する。【対象者】横浜市内大学に在籍する20代男性が、胸部X線学会分類IIII1、喀痰塗抹G7号にて肺結核の診断で入院した。接触者検診で胸部X線検査、ツベルクリン反応検査（39歳以下のみ）、Quantiferon-TB第2世代R（以下QFT）を実施した。その結果132名が予防内服を実施した。【方法】予防内服は学生の通院、服薬状況把握のしやすさを考え、大学保健管理センターで実施した。毎日の管理は、服薬手帳を用い、学生自身が管理する方法とした。また、服薬手帳を月1回の受診時に保健管理センター保健師が確認した。予防内服者の患者登録を、港北福祉保健センターで一括して行い、定期的に保健管理センター保健師に服薬状況を確認した。服薬状況の目安は、5日以上飲み忘れた者に、保健管理センター保健師が、飲み忘れの改善を指導した。夏休み中は、保健管理センターでの確認の他、学生の選択で港北福祉保健センターで、E-Mail等による服薬確認を実施した。【結果】予防内服者132名のうち、肝障害を認めた5名が休学したが、自己中断した者はいなかった。飲み忘れについても、1か月間に5日以上忘れた者は9名あり、そのうち10日以上忘れた者は4名であった。飲み忘れの理由は、不規則な生活により内服も不規則になった者や、受診予約日に未受診の者がいた。未受診者には、大学保健管理センター保健師が電話等で呼び出し、自己中断を防止した。その他の118名は、毎月80%以上服薬できた。【考察】予防内服の支援をする際に、事前に大学保健管理センターに服薬支援の説明と提案を行った。確認頻度や飲み忘れの回数に応じた個別指導の基準等は、大学保健管理センターと協議し決定した。大学保健管理センターと連携することにより、高い割合で服薬状況の確認、服薬支援ができた。夏休み中の服薬確認は、大学生の活動時間や活動範囲が広いと、面接以外の方法で服薬確認が必要であった。

## 演題8

バクテックMGIT 960による結核菌の薬剤感受性検査の評価—WHO/IUATLDのSRLの成績との比較—

- 小林郁夫、阿部千代治（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社学術情報部）  
御手洗聡（結核予防会結核研究所レファレンスセンター）

【目的】米国のNCCLSは、結核菌の薬剤感受性検査に使用する培地として寒天培地または液体培地を推奨している。バクテック MGIT960はMiddlebrook 7H9を基礎とした液体培地を用いる全自動抗酸菌培養装置であり、わが国で広く用いられている。今回、WHO/IUATLDで結核菌の薬剤感受性検査の精度管理に用いている菌株を使用し、結核菌の薬剤感受性検査法であるバクテックMGIT960 AST ミジットシリーズ（MGIT AST）の精度を評価した。【材料と方法】実験にはWHO/IUATLDのコーディネーターから精度管理の目的で送付された結核菌50株を用いた。検査はINH、RFP、SM、EBについてMGIT ASTの添付文書に従って行った。接種菌液はMiddlebrook 7H9培養菌から作成した。50株から無作為に選択した6株を用い、1菌株につき合計9回を3日に分けて測定、MGIT ASTの再現性を調べた。またMGIT ASTで得られた50株の成績はWHO/IUATLDのSupranational Reference Laboratory（SRL）の成績および同時に行ったMiddlebrook 7H10寒天培地の結果と比較することにより精度を評価した。【結果と考察】無作為に選択した6株を用いたMGIT ASTの再現性は95.3%であった。INHとRFPの再現性は100%であったが、SMとEBは若干低かった。次にMGIT ASTで得られた50株の結果をWHO/IUATLDのSRLの成績および7H10による比率法の結果と比較した。4薬剤における全体の一致率は94%以上であった。再現性試験と同様にSMおよびEBの一致率は幾分低く、この傾向はWHO/IUATLDのSRL間でも同様であった。MGIT ASTの結果判定までに要した平均日数は7日であり、CDCの勧告を満足させ得る検査法であることが分かった。これらの結果は、MGIT ASTは薬剤耐性結核の迅速な診断に有用であることを示している。

（会員外共同研究者：高橋 洋）

E-mail: ikuo\_kobayashi@bd.com



## 演題9

当科において診療した結核患者より検出された結核菌のPZAに対する感受性試験の検討

○本間光信、伊藤武史（市立秋田総合病院呼吸器科）

【目的】今日の結核の化学療法として推奨されているのはINH、RFP、EBまたはSMの3剤に治療開始当初の2カ月間のみPZAを併用し、基本的に全治療期間を6カ月とするものである。事実、本治療法による治療開始2カ月後の菌陰性化率は高く、再発率も低率で、優れた治療法であると考えられるが、近年PZA耐性菌の出現も報告されている。PZA耐性であっても、他の抗結核剤との併用による相乗効果や相加効果が結果的に本治療法の有用性に繋がっているとも考えられるが、このような場合には治療期間延長の必要性も否定出来ないであろう。従って、PZAに対する感受性を知ることは、適正な治療期間設定のために重要と考え、検討することにした。【対象と方法】平成15年から16年にかけて当科において診療した結核患者の一部である42例より検出された結核菌のPZAに対する感受性を検討した。PZAに関する薬剤感受性試験は本剤のMICが測定に用いる培地のpHに大きく影響されるため、これまで確立されたものはなかった。しかし、PZA耐性菌はピラジナミダーゼ活性を欠くこと、通常ピラジナミダーゼ活性の消失とPZA耐性発現の間に相関が認められることが明らかにされている。今回、Wayneによって開発されたピラジナミダーゼ活性の有無を判定する所謂ピラジナミダーゼ試験を用いてPZA感受性を調べると同時に、MGITとウエルバック培地法による感受性試験も施行し、比較検討した。【結果】ピラジナミダーゼ試験では42株全てがピラジナミダーゼを産生しており、PZA感性と考えられた。ウエルバック法では添付文書上不完全耐性であるrを感性とすると32株が感性、これを耐性と判定すると25株が感性、MGITでは39株が感性と判定された。【考案】ピラジナミダーゼ試験にも問題が残されてはいるものの、現段階ではPZA感受性試験法として推奨されており、本法との一致率はウエルバック法ではrを感性とすると76.2%、耐性とすると59.5%に低下、一方MGITとの一致率は92.9%と高率であり、ウエルバック法に比べMGITの優越性が示唆される結果が得られた。

## 演題10

MGITによる薬剤感受性検査と標準法の比較

○川辺芳子、鈴木純子、倉島篤行、益田公彦、田村厚久、永井英明、長山直弘、赤川志のぶ、町田和子、四元秀毅（独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科）

【目的】薬剤感受性に基づいた治療が結核治療成功の基本である。できるだけ早く結果を得ることが求められており、液体培地による感受性検査により可能となった。当院では2003年4月に液体培地MGITによる感受性検査を導入した。原則として初回感受性検査はMGIT培養陽性に引き続きMGIT法でSM(S)、INH(H)、RFP(R)、EB(E)の4剤で施行し、1剤以上に耐性結果が出た場合は小川培地よりウエルバック法で再検している。MGIT法による感受性検査の評価を目的として現在の基準である小川培地のウエルバック法との比較検討を行なった。【対象と方法】(1)日常検査への導入に先立って行なった61検体と導入後同時に両方法で行なった54検体の計115検体で一致率を検討した。(2)2003年4月から2004年10月までに行なわれたMGITによる感受性検査610検体のうち1剤以上に薬剤耐性を認めた76検体についてウエルバック法と比較検討した。市販されている培地であり薬剤濃度はMGIT法はS1.0 $\mu$ g/ml、H0.1 $\mu$ g/ml、R1 $\mu$ g/ml、E5 $\mu$ g/ml、ウエルバック法はS10 $\mu$ g/ml、H0.2 $\mu$ g/ml、R40 $\mu$ g/ml、E2.5 $\mu$ g/mlである。【結果】(1)2つの方法で同時に行なった115検体ではSは一致率94.8%でMGITのみ耐性6件、Hは一致率97.4%でMGITのみ耐性3件、Rは一致率100%、Eは一致率99.1%でMGITのみ耐性1件であった。いずれの薬剤もMGIT感受性ウエルバック耐性の検体はなかった。(2)日常検査でMGITで1剤以上に耐性を認めた76検体ではMGIT耐性でウエルバック感受性であったものはS10/48 (20.8%)、H15/47 (31.9%)、R1/15 (6.7%)、E4/9 (44.4%)であった。【考案および結論】MGIT法で感受性の場合には標準法でも感受性である。MGIT法で耐性の場合には標準法ではSM、INH、EBは20~40%が感受性なので、状況により安易に薬剤の中止をしないで結果を待つことが必要と考える。この差異は薬剤濃度と培地の違いによるものであるがMGIT感受性試験培地の薬剤濃度に関しては検討を要すると考える。

## 演題11

## 抗結核薬投与時の肝機能障害について

○佐々木結花、山岸文雄、八木毅典、橋本友博、杉山 玲、  
露崎淳一、山中満佳子（独立行政法人国立病院機構千  
葉東病院呼吸器科）

【はじめに】抗結核薬投与によって生じる副作用による治療の変更、特に、INH、RFPが使用できない場合治療に難渋する可能性がある。今回、抗結核薬投与時生じた肝障害について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た初回治療菌陽性肺結核症例から、外国人及び入院時以下に述べる肝障害を有していた症例を除外した183例中、標準治療開始後肝障害を生じた24例（13.7%）を対象とした。肝障害はAST、ALTのいずれかが150IU/L以上、あるいは総ビリルビン値が1.5mg/dl以上となった症例とした。アルコール多飲は日本酒換算3合以上とした。

【結果】対象24例（男/女=21/3）で、平均年齢は57.8±19.6歳であり、HBキャリア+HCV抗体陽性1例、HCV抗体陽性4例で、アルコール多飲者は5例であった。投与開始薬剤は、INH、RFP、PZAを含んだ4剤投与例19例（79.2%）、INH、RFPを含んだ3剤投与5例（20.8%）で、主要薬剤の体重当りの投与量はINH6.5±1.3mg/kg、RFP8.8±1.8 mg/kg、PZA22.7±3.2mg/kgであった。肝機能障害を生じた時期の中央値は27日で、AST、ALT上昇21例、AST、ALT上昇および総ビリルビン値上昇2例、AST、ALT軽度上昇および総ビリルビン値上昇1例であった。肝機能障害出現後、抗結核薬全剤中止13例、HRZ中止他剤継続11例、全剤継続1例であり、AST、ALTが100IU/L以下に回復するまでの期間は中央値14日（7～70日）で、全例改善した。継続投与例を除き改善後INH、RFP両者の再投与を試みた症例は21例で、両者内服可能であったのは12例にすぎず、INH投与不能5例、RFP投与不能3例、両者不能1例で、INH、RFPのいずれかの投与が不可能であった原因は、再度肝障害を生じた症例4例、他副作用が生じ再投与不可能4例、病状の進展から内服不可能2例であった。予後は、治療終了13例、死亡4例（結核死2例、癌死2例）、転院3例、中断1例、再発1例と、治療成功率は54.2%であった。

【まとめ】抗結核薬による肝障害は改善するものの、治療が中断・変更され、INH、RFP再投与不能となる症例が存在した。

## 演題12

## 高齢者結核に対する標準薬物療法の副作用調査

○鈴木真也\*（城西大学大学院薬学研究科医療薬学専攻  
臨床医学講座）  
近藤直樹、濱 敏弘（国立国際医療センター薬剤部\*）  
和泉啓司郎（独立行政法人国立病院機構本部）  
放生雅章、豊田恵美子（国立国際医療センター呼吸器科）

【目的】結核に対するHREZ(S)による標準療法(A法)は優れた治療法であるが、多剤併用療法であることなどから、副作用発現に留意が必要である。特に高齢者は老化に伴う諸臓器の機能低下が一般的に指摘されており、A法実施の際には細心の注意が必要である。そこで、高齢者結核に対する標準療法の副作用調査を実施することにより、治療上の問題点や留意点を把握するとともに、安全性確保に向けた対策を考察する。【対象】2001年6月～2004年6月にA法を実施し、薬剤管理指導を行った65歳以上の結核患者のうち、A法の薬剤に感受性があった99例。なお、65歳以上の高齢者と同様の期間及び方法により抽出された65歳未満の非高齢者426例を比較対照群とする。【結果】高齢者の副作用中止率32.1%（35/99）は非高齢者15.5%（66/426）に比べ有意に高く、両者とも副作用症候の50%が肝障害であった。高齢者肝障害中止例（19例）は非高齢者中止例（34例）に比較して自覚症状（皮膚・消化器症状等）を伴う頻度が高かった（84.2%：35.2%）。A法実施前的高齢者中止例と完遂例との間にAST値に差が認められたが、臨床問題となる値ではなかった。高齢者は体重あたりの投与量(mg/kg)が非高齢者に比較して高用量であったが、中止例と完遂例で差はなかった。副作用により中止した薬剤の内訳は、高齢者では非高齢者に比較して4剤全て又はRFP、INHを中止する例が多い傾向であったが、いずれも休薬期間を経て再開が可能であり、全ての患者が治療を完遂していた。再開した薬剤には高齢者と非高齢者との間で差異はなかった。【考察】高齢者結核患者に対して病棟薬剤師は、副作用の重篤化を回避するために、自覚症状を注意深くモニタリングすること、医師及び看護師との連携を密に行うとともに、適切な服薬指導を実施することが重要である。なお、80歳以上の高齢者に対する標準療法の安全性については、調査例数が少なく分析できなかった。

【会員外共同研究者：澤井孝夫、鈴木義彦、吉野信次（国立国際医療センター薬剤部）、田路章博（国立病院機構大阪南医療センター薬剤科）、岩崎慎一（城西大学大学院臨床医学講座）】

## 演題13

当院での抗結核薬による肝機能障害の現状について

○藤山理世、大西 尚、桜井稔泰、多田公英、富岡洋海、坂本廣子、岩崎博信（西神戸医療センター呼吸器科）  
坂梨聡子、岩元百合子、大畑佳子、長野淑恵、  
榎崎道子（西神戸医療センター10階西病棟）  
山本 剛、阪下哲司（西神戸医療センター中央検査部）

【目的】当院では2001年6月1日から院内DOTSを開始し、2003年1月より肺結核のクリニカルパスを導入し、PZAを含む標準治療を行っている。肝機能障害のため休薬するバリエーション例は約8.4%あり、その場合は肝機能の改善後慎重に抗結核薬を再投与する。1997年の治療委員会の提言に準じた減感療法を行うことも多く、その妥当性を評価する目的で抗結核薬による肝機能障害の現状を調べた。【方法】2003年1月1日から1年間に、排菌病棟に入院し、HRE, HREZ, SHRZで治療した153例について、肝機能障害の有無・程度、原因薬剤、再投与の方法等を調べた。【結果】2003年1月1日から12月31日の間にHRE 33例、HREZ 81例、SHRZ 39例あった。HRE33例は78～100歳、男22例、女11例。休薬を要しない肝障害は8例、食欲低下を伴う休薬が1例、GOT・GPT急上昇による休薬は2例。食欲低下の1例はRFP再投与時発熱し、25mgから漸増し服薬可能であった。後の2例のうち1例は1種類1錠ずつ再開し服薬可能で、1例はINH錠から投与し、2錠で肝障害出現、25mgから漸増したが再度肝障害を認め、投薬を断念した。HREZ81例は29～83歳、男58例、女23例。休薬を要しない肝障害は10例、食欲低下を伴う休薬が2例、GOT・GPTが徐々に上昇し休薬したのが4例、GOT・GPT急上昇による休薬は5例。PZA中止で改善したのが2例、25mgから再開して成功したのはINHで2例、RFPで1例、1種類1錠ずつの再開で2例服薬可能であった。3日でGPTが19から211まで上昇した例、7日でGPTが10から268に上昇し休薬3日後さらに844まで上昇した例でも1種類1錠ずつの再開で服薬可能であった。SHRZ39例は18歳～74歳、男32例、女7例。休薬を要しない肝障害は7例、GOT・GPT急上昇による休薬は3例。PZA中止が1例、1種類1錠ずつの再開が1例、標準量で再開が1例でいずれも服薬可能であった。PZA中止で改善する例、PZA以外の薬剤は再投与可能例は肝障害の原因がPZAと考えられ3例あった。INH, RFP, EBが原因と考えられたのが各1例あった。【考察】PZAは終了してもINH, RFPは再投与したいが、その際、肝障害が再出現する例、発熱や皮疹が出現する例もあり、薬は少量から再開したい印象である。今後さらに検討したい。

## 演題14

当院の結核治療に伴う肝機能障害の検討

○藤田 薫、松井 隆、中野泰克、白井正浩、早川啓史  
（独立行政法人国立病院機構天竜病院）  
須田隆文、千田金吾（浜松医科大学第二内科）

目的：抗結核薬による肝機能障害はしばしば経験される。軽度の肝障害であれば投薬を続行しても改善するが、一定以上の肝障害では肝機能が改善するまで投薬を中止する必要がある。また、結核治療の基準が改正され、INH, RFP、(EB or SM) + PZAの4剤による短期併用療法が原則となるが、投薬中止に伴う治療期間の延長を考慮に入れる必要がある。今回当院における結核治療中の肝機能障害について検討した。対象：1984年～2004年9月までに当院に入院した結核患者1,142名について治療記録、血液検査結果をもとにretrospectiveに検討した。血液検査は基本的に2週毎に定期的に行われており、肝機能障害の発症日は血液検査が行われた日とした。肝機能障害はGOT100IU/l以上、もしくはGPT100IU/l以上とした。結果：1142名の内訳は男性735名、女性407名であった。3剤治療は385例(33.7%)、4剤治療は423例(37.6%)であった。肝機能障害の発生頻度は3剤治療で42例(10.9%)、4剤治療は70例(16.5%)であった。治療開始より発症までの期間は3剤治療で21.4日、4剤治療で22.6日であった。肝機能改善までの期間は3剤治療で16.7日、4剤治療で22.4日であった。原因薬剤はPZAが15例、INHが10例、RFPが11例、EBが6例、SMが5例、不明が65例であった。結論：3剤治療に比べ4剤治療での肝障害発生率が高く、肝機能改善に要する期日も長い傾向が見られた。一方、発生までの期間には差が認められなかった。

## 演題15

発現時期の異なるparadoxical worsening

近藤信哉

(東京都多摩老人医療センター(多摩北部医療センター))

【目的】 paradoxical worseningが治療開始後間もなく生じた肺、両側頸部リンパ節結核の1名と、治療終了後に頭蓋内に生じた結核性髄膜炎の1名を経験したので報告する。

【症例1】11歳、女児。月齢10にBCG接種。9歳に家族内接触、ツ反硬結13mmであったため予防内服を開始したが、脱落した。11歳に結核を示唆する発熱、咳などの症状、画像所見があり治療のため入院した。抗結核薬HRSZを用いて治療を開始し、発熱は1週間で消失した。しかしながら、投薬開始してから約20日後に両頸部リンパ節が増大し始め、約4ヵ月後に左側リンパ節を切開、約5ヵ月後に右側リンパ節は自壊した。リンパ節の血性分泌液、壊死物質結核菌は塗抹、培養陰性、PCR陽性であった。両側切開、自壊創は2、3ヶ月後に閉鎖した。

【症例2】月齢32、男児。BCG未接種。月齢12に家族内感染による粟粒結核、結核性髄膜炎、初期変化群肺結核を発症した。入院時のツ反硬結は13mm、髄液結核菌は塗抹陰性、培養陽性であった。抗結核薬HRS、プレドニゾンで治療を開始し、18ヶ月間投薬後に右半身不完全麻痺を残して治療を終了した。治療終了約2ヵ月後から進行性の右上眼瞼下垂を生じた。頭部CT検査は橋正中から右側にかけて新たな肉芽腫が出現し、動眼神経圧迫を生じていることを示唆した。抗結核薬の再投与は行わずに、治療をプレドニゾン(20mg/日)投与で開始し、約3ヵ月後に眼瞼下垂は改善した。月齢51の頭部CT検査において、動眼神経を圧迫したと考えられた肉芽腫はほぼ消失していた。

【結語】発現時期の異なるparadoxical worsening、初期悪化1名と晩期悪化1名を経験した。症例1はBCG接種、9歳時の結核菌感染によって既に遅延型過敏性が確立しており、症例2は今回の感染、発病によって遅延型過敏性を獲得したと考えられる。これらの結果は生体の結核菌に対する遅延型過敏性反応が結核病変形成の重要な因子の一つであることを再認識させる。

謝辞：症例2について御教示、御加療をいただいた井上眼科(東京)、若倉雅登先生に深謝いたします。

## 演題16

肺結核患者に発症した帯状疱疹の検討

○田代尚樹、長山直弘、川辺芳子、大島信治、  
下之内康雄、安西史雄、田村厚久、永井英明、  
赤川志のぶ、町田和子、倉島篤行、四元秀毅  
(独立行政法人国立病院機構東京病院)

目的：帯状疱疹は水痘・帯状疱疹ウイルスの再活性化によっておこる。1年間に人口1,000人につき3~5人に発症し、悪性腫瘍患者や免疫抑制療法施行中の患者など免疫状態の悪化した患者ではより高率に発症する。われわれは当院で肺結核に対する化学療法(以後治療)中に帯状疱疹を発症した患者の臨床的特徴を検討した。

対象と方法：対象は1994年1月~2004年10月に当院で入院加療した肺結核患者(約4,000人)のうち、帯状疱疹を発症した患者で男性12名、女性10名、年齢(平均±標準偏差)は62.0±16.8歳(22~84歳)であった。これらの患者において治療開始から帯状疱疹発症までの期間、合併症の有無、入院時および帯状疱疹発症時の血液検査データ、胸部単純X線写真での学会分類、肺結核の治療経過などを検討した。

結果：対象患者は帯状疱疹の発症時期により、A：治療前~治療開始4週(9例)、B：治療開始後9~17週(10例)、C：治療開始後29週以降(3例)の3群にわけられた。A群およびC群には免疫状態に悪影響を及ぼすと思われる何らかの合併症を有する患者(それぞれ4例/9例および2例/3例)、胸部X線写真において空洞を有する患者(それぞれ8例/9例および2例/3例)が多く、C群には反対に合併症のある患者(2例/10例)、画像上空洞のある患者(4例/10例)は少なかった。A群の入院時末梢血リンパ球数は $1352 \pm 630 / \mu\text{l}$ (408~2448/ $\mu\text{l}$ )であった。一方B群の末梢血リンパ球数は入院時 $882 \pm 525 / \mu\text{l}$ (210~1800/ $\mu\text{l}$ )で、帯状疱疹発症時には $1156 \pm 554 / \mu\text{l}$ (330~2220/ $\mu\text{l}$ )と有意に増加していた( $p < 0.05$ )。考察：AおよびC群患者は合併症を有し、免疫状態が低下しているために帯状疱疹、重症肺結核ともに罹患したと考えられる。AIDS患者において抗HIV治療開始後に帯状疱疹、サイトメガロウイルス感染症などが発症しやすくなる現象が知られているが、B群の患者において同様の現象が起こっている可能性がある。

結論：肺結核治療開始後9~16週後、つまり抗結核化学療法により排菌が陰性化する頃に帯状疱疹に罹患する患者群がある。

## 演題17

抗結核薬またはHAART開始後に悪化、発症したAIDS合併結核の二例

○高久多希朗、森本耕三、渡部厚一、林原賢治、  
斎藤武文  
(独立行政法人国立病院機構茨城東病院内科)

【はじめに】AIDS症例に発症する結核の胸部画像を始めとした臨床像は通常とはかなり異なることがよく知られている。しかし、結核の治療開始後に見られる paradoxical reaction及び抗レトロウイルス治療後に免疫再構築症候群として発症する結核についてはまだ報告は少ない。今回、最近経験した2例を呈示し、抗結核免疫賦活化に伴い認められる再燃または発症の発現機序について考察を加え報告する。【症例1】46歳、男性 主訴：発熱、左頸部腫瘍 経過：生検組織・喀痰検査からAIDS合併頸部リンパ節及び播種性結核と診断し、抗結核薬を開始6カ月後、一旦、縮小したリンパ節の再腫大及び結核性髄膜炎を発症した。髄液から薬剤感受性の結核菌を検出した。抗結核治療のみで生じた paradoxical reactionと考えている。耐性菌でなかったことから抗結核免疫の活性化が何かしらの炎症性サイトカインを介し休止菌が活性化したことが示唆される。【症例2】44歳、男性 経過：カリニ肺炎軽快後、HAARTを開始1カ月後、発熱、胸水貯留が出現、胸水検査所見から結核性胸膜炎と診断した。抗結核薬投与により速やかに改善した。免疫再構築による結核潜伏感染の顕性化と考えた。本例では発症後のツ反は陰性であり、結核菌抗原によるリンパ球インターフェロン $\gamma$ 産生は認められなかった。また学童期に接種されたBCGによる発症の可能性は否定できないと考えている。【考察】結核治療開始後の抗結核免疫機能賦活化に伴う paradoxical reactionは以前より知られていた現象であり、一方、AIDS症例にHAART開始後生じる免疫再構築症候群により発症、再燃する結核は比較的最近、明らかになった病態である。いずれも安定化していた病態が免疫機能賦活化により増悪する現象であることから抗結核薬またはHAART開始後に発症、再燃する結核があることを理解し診断、治療にあたる必要がある。

## 演題18

地域の結核対策改善のために結核菌DNA分析を応用することの有用性に関する検討  
—1996年から2004年—

○大角晃弘、高橋光良、内村和広、森 亨 (結核予防会結核研究所)  
新垣さと子、仲宗根正 (沖縄県福祉保健部健康増進課)

目的 沖縄県における結核菌伝播の疫学的状況を検討し、保健所による結核患者接触者疫学調査や接触者検診等の質的向上を図るために、結核菌DNA分析を応用する事の有用性について検討する。

方法 1996年4月以降、沖縄県内で新たに登録された結核患者から分離培養された結核菌にIS6110によるRFLP分析を実施した。2人以上の患者から得られた結核菌RFLP型が一致していることが判明した場合、それらの患者が登録されている保健所で、患者間の疫学的な繋がりの有無・程度に関して分析・検討を行った。

結果 1996年4月以降2004年5月までに登録された菌陽性結核患者1,645人中、1,152人(菌収集率:0.70)から得られた結核菌についてRFLP分析を実施した。沖縄県と保健所は、RFLP分析の結果に基づいて疫学調査を実施した。RFLP型が全く一致した2株以上の菌株の群(クラスター)は計78個で、419人が何らかのクラスターに属していた(クラスター形成率:0.36)。年齢別では30歳未満のクラスター形成率が全体より高い傾向があったが、有意ではなかった。性別、結核治療既往の有無別によるクラスター形成率には明らかな差はなく、検体採取年次とも明らかな傾向は認めなかった。クラスター構成員数の分布では、構成員2人のクラスターが最も多かった(25件)。八重山における地域内感染型の結核菌が強く疑われるRFLP型では、全ての患者が八重山在住か過去に滞在していたことがある人であった。クラスターを形成した419例の内、患者間の疫学的関連が明らかとなった例は25人であった(クラスター内疫学的関連判明率:0.06)。クラスター内の疫学的関連が判明した例として、初回疫学調査で判明していた感染経路がRFLP分析結果によって強く支持された例、初回疫学調査では判明していなかった感染経路がRFLP分析結果に基づく再調査によって感染伝播経路が推定された例等があった。職場や病院内から複数の結核患者が同時期に発生したために、初回疫学調査で患者間の感染が疑われたが、RFLP分析の結果RFLP型が別であったために、患者間での感染は否定された例もあった。

## 演題19

IS6110 RFLP解析に基づく、大阪中南部地域の結核感染状況【2001～2003】

○阿野裕美、松本智成、永井崇之、団野 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）  
森山和郎（国立感染症研究所感染症情報センター）

【目的】結核の感染経路を把握し的確な疫学対策を立てるためには、従来の接触者調査と同時に分子疫学的解析が必須である。現在この分子疫学解析には、その安定性と精度の高さから主にIS6110 RFLP法が施行されている。我々は過去3年間に当院培養陽性結核患者の結核菌株を用いてIS6110 RFLP解析を行ってきた。当院医療圏は大阪中南部地域を広くカバーしており、我々の解析結果は、大阪の結核蔓延状況を把握する上で重要な情報をもたらす。

【対象と方法】2001年1月～2003年12月の間に培養陽性となった全結核患者1200名を対象とした。IS6110 RFLP法はWHO標準法に従い、類似度が90%以上の菌株をクラスターと定義した。IS6110 が5コピー以下の菌株は16多型反復配列を用いたVNTRをサブタイピング法として実施した。

【結果】(1)累積クラスター数とクラスター形成率は1年間49組30.3%、2年間87組29.7%、3年間119組28.1%となった。6名以上のクラスターは1年間1組、2年間4組、3年間7組であった。(2)治療歴別クラスター形成率は初回治療27.9%・再治療29.8%で有意差は無かった。(3)薬剤耐性別クラスター形成率は全剤感受性菌27.3%・1剤以上に耐性の菌34.5%で有意差は無かった。(4)性・年齢別クラスター形成率は60歳未満31.2%・60歳以上25.3%で若年者が有意に高かった。女性の40歳～79歳が6～8%と低く、逆に男性の40歳～69歳が20%以上の高いクラスター形成率を示した。

【考察】3年間を通じてクラスター数とクラスターサイズは増加しており、クラスター動向の概要を把握するためには少なくとも3年以上の継続調査が必要であることを示していた。3年間30%前後のクラスター形成率は1990年代後半のNew Yorkに匹敵し、結核の中等度蔓延状況を示していた。性・年齢別では中高年男性に高いクラスター形成率がみられ、近年大阪の中高年男性の間に、内因性再燃と同時に新たな結核感染が拡大している可能性が示唆された。

## 演題20

IS6110 が5コピー以下の結核菌株における、分子疫学的解析法の菌株分離能

○阿野裕美、松本智成、永井崇之、団野 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）  
西森 敬（動物衛生研究所）

【目的】結核菌遺伝子タイピングにおいて、IS6110 RFLP法はその安定性と精度の高さから世界的標準法となっているが、IS6110 が5コピー以下の菌株（Low-copy菌株）については鑑別能力が不十分であるといわれている。そこでわれわれは、low-copy菌株におけるIS6110 RFLP法のサブタイピングとして、スポリゴタイピングとVNTR法の菌株分離能を比較検討した。

【対象と方法】当院で入手した結核菌のIS6110コピー数は1本から23本で、Low-copy菌株の割合は4%（49株）であった。IS6110 RFLPはWHO標準法に準拠し、スポリゴタイピングはIsogen Bioscience社のマニュアルに従った。VNTR法は16種類のETRとMIRU領域を増幅するプライマーを用いてPCRを実施し、多型反復配列数を求めた。菌株分離能はHunter等の提唱するSimpson's Indexを用いて計算した。

【結果】各遺伝子タイピング法のクラスター数と内わけは、IS6110 RFLP法5組（21人・2人・3人・2人・2人・）、スポリゴタイピング6組（Osaka genotype 23人・4人・2人・2人・2人・2人）、VNTR法5組（18人・3人・3人・3人・3人）であった。Simpson's Indexは1に近いほど菌株分離能が高くなるが、IS6110 RFLP法0.82、スポリゴタイピング0.76、VNTR法0.86となった。比較対照群として算出したMulti-copy 410菌株のIS6110 RFLP法の菌株分離能は0.99であった。

【考察】スポリゴタイピングはLow-copy菌株におけるIS6110 RFLP法のサブタイピングとして推奨されているが、大阪の場合にはLow-copy菌株の9割を占めるOsaka genotypeのために菌株分離能が低くなった。一方16多型反復領域を用いたVNTR法の菌株分離能はIS6110 RFLP法に匹敵し、IS6110 RFLP法と組み合わせることによってLow-copy菌株の場合にも十分に鑑別能力が高いことが証明された。

## 演題21

## 結核菌検査室内交差汚染の一事例

○渡部厚一、高久多希朗、森本耕三、林原賢治、斎藤武文、西村嘉裕、深井志摩夫（独立行政法人国立病院機構茨城東病院）

【はじめに】高い検出率、培養陽性までの期間短縮化から抗酸菌培養検査に使用される培地は、小川固形培地から液体培地へ切り替わりつつある。しかし、この培養法は感度の高さに加え、処理手技の手順増加及び複雑化により検査室内の交差汚染を引き起こす可能性を内在する。今回、検査室内交差汚染をRFLP分析から証明し得た事例を経験したので考察を加え報告する。【事例】担当医からの問い合わせを契機に2003年11月5日、抗酸菌培養検査のために同時に前処理した7検体（A, B, C, D, E, F, G）中、5検体（A, B, C, D, E）から結核菌が検出され、内、汚染源となった検体（A）を除く3検体（B, C, D）が後日RFLP分析から検査室内交差汚染による偽陽性であることが判明した。スプタザイム、NALC-NaOHによる前処理はA, B, C, D, E, F, Gの順で行い、喀痰塗抹結果はA（3+）、B（2+）、C（-）、D（-）、E（1+）、F（1+）、G（-）、培養陽性検出週（液体培地/小川固形培地）はA（2.5週/3週）、B（3週/3週）、C（6週/陰性）、D（6週/7週）、E（3週/陰性）、F、Gはいずれも培養陰性、また喀痰PCR検査結果はCのみ実施し、TB、MACともに陰性であった。汚染源となったAは治療開始前の肺結核であり、偽陽性を示したBは治療開始間もない肺結核、本事例の発見契機となったCはマイコプラズマ肺炎、Dは肺結核治療後、Eは肺結核、FはM. scrofulaceum症、Gは肺結核治療中であった。【考察】処理順序（Aを第一に処理を行った）、塗抹結果からみた菌量（A：3+）、RFLPパターン（Bは共通パターンに別のパターンが加わっていた）からAが交差汚染源であった可能性が高い。交差汚染の原因として喀痰溶解液、NALC-NaOH液、緩衝液分注の際にAの検体の一部がB, C, Dへ持込まれた可能性を考えている。検査室内交差汚染による偽陽性は、小川培地陰性、液体培地6週後陽性といった極めて少量の菌量でおこることが他の報告で示されている。交差汚染による偽陽性は不必要な治療及び誤った治療変更へと繋がる可能性があることから検査室内交差汚染偽陽性が示唆される場合、偽陽性検体の以前の検査結果の検討に加え、臨床診断や経過を各担当医と照合し、最終結果を報告すべきである。

## 演題22

## 結核菌遺伝子解析による結核流行状況の分析

○築島恵理、三觜 雄、高瀬愛子（札幌市保健所）  
飛世克之（国立病院機構札幌南病院）  
岸不盡彌（北海道社会保険病院）

【目的】地域の結核患者から採取された結核菌について、制限酵素断片長(RFLP)分析による遺伝子パターンの一致状況と患者の特性とを比較検討することにより、地域での結核感染の状況を検討した。【対象】1998年11月から2003年12月までに登録された結核患者で、結核予防法による入所命令の対象となり、気道材料から結核菌が分離培養された633人の患者のうち、本研究に同意がありRFLP分析が可能であった345人（男性249人、女性96人、平均年齢60.7歳）を対象とした。【方法】RFLP分析は札幌市衛生研究所で実施された。制限酵素PvuIIを用いIS6110をプローブとした解析を行い、単一バンドを示した株については制限酵素SmaIを用いPGRSをプローブとした解析が実施された。RFLPの遺伝子パターンが一致しクラスターを形成した群（CL群）と形成しなかった群（非CL群）について、登録時の患者調査により得られた情報について、性別に比較した。【結果】分析した345人のうち、クラスターを形成したのは34種類95人（27.5%）で新規感染率は17.5%と推計された。このうち16人（8種類）は明らかな疫学的接触があった。男性でCLは72人（28.9%）、女性でCLは23人（24.0%）であった。男性ではCL群の平均年齢が57.3歳で非CL群の64.2歳に比べて有意に低かったが、女性ではCL群と非CL群の間に平均年齢の差は認められなかった。結核既往のある割合は、男女ともCL群で低い傾向がみられた。感染危険度では、男性のCL群で最重要レベルが28人（38.9%）と非CL群の43人（24.3%）と比較して有意に高率だった。女性では、両群の間に感染危険度判定割合の差は認められなかった。【考察】CL群で男性の平均年齢が低く、結核既往者が少ない傾向にあり、従来の指摘と同様に最近の感染を受けた患者が含まれると考えられた。一方、特に男性で感染危険度が最重要レベルの患者の割合が高く、周囲に感染を拡大させた者がクラスター形成に一定の役割があったことが示唆された。

## 演題23

大阪における多剤耐性結核の分子疫学解析

○松本智成、阿野裕美、永井崇之、園野 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）

結核菌のタイピング法は疫学、感染源特定等の結核の公衆衛生学に大きな恩恵を与えている。大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターでは2001年から多剤耐性結核菌株約140株を含む1300株以上の結核菌を培養で得られしだいタイピングを行っている。そこから得られた事は、今まで感染力の低いとされてきた多剤耐性結核も10人からのクラスター構成要素をもつ菌株が存在する事、大阪における多剤耐性結核菌株のクラスター形成率は、対応する感受性結核菌株とほぼ同等の27%であることがIS6110 RFLPを用いた解析で明らかになった。

またスポリゴタイピングにより、当院で得られた結核菌は75%が北京株であること、またIS6110 RFLPにて5本バンド以下の菌株においてはSpo1DBIII未公表的特徴的なスポリゴタイピングパターンを有する大阪株が存在する事を見いだした。またスポリゴタイピングは大阪の菌株の75%が北京型であり、IS6110 RFLPバンドが5本以下の菌株においても大阪型が80%を占め、期待されたほどには解像度は高くなかった。

これらの問題解決法の一つに16多型反復部位を用いたVNTRがある。16個の多型反復部位を用いると解像度にてIS6110 RFLPとほぼ同等であることが明らかになった。結核の感染、発病は年単位で起こる事が多く、十年以上たってから発病する事も報告されている。従って結核菌データベース構築する際、デジタルデータであるVNTRの方が過去の膨大なデータのスクリーニング比較という点でIS6110 RFLPよりも優れている。

上記結核菌タイピング法にて明らかになった事は、現在蔓延中の多剤耐性結核菌株の存在である。現に当院において初回多剤耐性結核菌感染患者の存在は大きな問題の一つであり、ある多剤耐性結核菌株の集団感染を確認した。今後、この菌の発病の早期発見に努めねばならない。

## 演題24

当院における多剤耐性結核菌のVNTR分析

○米丸 亮、諸井文子、塩見哲也、堀場昌英、鈴木恒雄、  
川城丈夫（国立病院機構東埼玉病院呼吸器科）  
芳賀孝之（国立病院機構東埼玉病院研究検査科）

【目的】結核菌株同定法として用いられるRestriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) 法は、手技に習熟を要し、多数の検体間での比較検討は容易ではない。近年、結核菌遺伝子内のVariable Number of Tandem Repeats (VNTR) の検出による簡便な菌株同定法が可能となった。本研究では、多剤耐性(Multiple drug resistant: MDR) 結核菌がクラスター形成をするか否かを検討する目的で、当院のMDR菌のVNTR分析を実施した。【方法】国立病院機構東埼玉病院で得られたMDR菌および一部のリファンピシン単剤耐性菌の合計29株を対象とした。結核菌DNAを抽出し、MIRU 12カ所およびETA 4カ所のVNTR当該部位16ヶ所でPCRを実施した。PCR産物の大きさよりTandem Repeatsの反復回数を求めた。MIRU番号およびETAアルファベット順に反復回数を16桁の数値として表記し、菌株パターンとした。【結果】29菌株の内、A群(4株)、B群(4株)、C群(3株)、D群(2株)、E群(2株)からなる5つのクラスターが検出された。クラスターを形成した菌株は計15株、分析した菌の約半数を占めた。A群は他の菌株パターンとの相違は大きかった。B群と他の群ではVNTRが16ヶ所中1ヶ所のみ異なっていた。3つのクラスターには初回治療症例が含まれ、2つのクラスターで初回治療例の方が多かった。家族内感染のクラスターも認められた。【考察】VNTRによる菌株分析は数値データとして蓄積されるので、データベース化し比較検討することが容易であった。本研究ではMDR菌のクラスター形成が高率に認められ、その中には初回治療例も含まれた。この成績は、MDR菌が接触者へ感染し、発症する場合があることを示唆した。また、パターンが類似している菌株が多く認められ、MDR菌相互の遺伝的連関は否定できないと思われた。



## 演題25

VNTR法を用いた結核集団発生事例の感染源調査

田丸亜貴 (大阪府立公衆衛生研究所細菌課)

【目的】 Variable number of tandem DNA repeats (VNTR) 型別法はPCRをベースとした迅速結核菌遺伝子型別法である。本法による結核集団発生事例の感染源調査への実用性を検討したので報告する。【方法】 1994~2004年に発生した結核集団発生のうち22事例、122株をVNTR型別法とRFLP分析法で遺伝子型別し、結果を比較した。RFLP分析法はIS6110をプローブとしてVanSoolingenらの方法を基に実施した。VNTR型別法はMazarsらとFrothinghamらの報告をもとに16箇所のミニサテライト挿入部位をPCRで増幅し、マイクロチップ電気泳動装置「コスモアイ」(日立化成)にて測定した増幅産物の大きさから各locusの挿入数を計算した。【成績】 集団発生22事例を事例ごとに遺伝子型別した場合、RFLP分析とVNTR型別の型別結果は一致した。すなわち、すべて同一RFLPパターンであった8事例ではVNTR型もすべて同一、すべて異なるRFLPパターンの3事例ではVNTR型も全て異なり、同一遺伝子型と異なる遺伝子型の混在する11事例では、同一RFLPパターンの群は同一VNTR型、異なるRFLPパターンの群は異なるVNTR型を示した。しかし、122株の遺伝子型をまとめて比較した場合、RFLP分析とVNTR型別では一部に不一致が見られた。RFLP分析では122株は60種のパターンに型別され、異なる集団感染事例間でRFLPパターンが一致する群は見られなかった。一方、VNTR型別では、122株は56種に型別され、異なる集団感染事例間で同一VNTR型を示した群が2組見られた。これら2組はいずれも事例間の疫学的関連は見えなかった。【結論】 個々の集団発生事例ではVNTR型別結果とRFLP分析結果は一致したことから、VNTR型別法による結核集団発生事例の感染源調査は実用可能と考えられた。しかし、複数の集団発生事例をまとめて解析する場合は、RFLP分析法による確認が必要と考えられた。

## 演題26

非結核性抗酸菌症(*M. avium*症)の治療における分子疫学解析の応用

○松本智成、阿野裕美、永井崇之、園野 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)

【はじめに】 肺非結核性抗酸菌症感染(*M. avium*症)は時に治療に難渋する。現在、RFP、EB、CAMにSMを加えた治療が推奨されており、特にCAMの感受性が治療の鍵をにぎると言われている。しかしながらCAMに感受性があっても排菌陰性化せず、排菌持続がみられ、再発する場合が散見される。

【目的と方法】 *M. avium*感染患者で、CAM感受性があり初回加療時にRFP、EB、CAM(600mg/日)で18ヶ月加療した患者が、その6ヶ月後レントゲン上増悪が認められ、再排菌が認められた。再排菌時のCAM感受性であった。このため、この再発が過去の菌の再活性化か、外来性再感染かを明らかにするために16多型反復配列を用いたVNTRにより初回時菌株、再発時喀痰菌株、再発時胃液菌株、再発後の24時間風呂のフィルターから得られた菌株より、その相違を検討した。VNTRは西森等の方法に従った。また電気泳動は日立化成社のコスモアイにておこなった。

【結果】 多型反復配列領域において多少の差はあるが、初回治療時、再発時喀痰、再発時胃液、24時間風呂のフィルターともほぼ同様のタイピング結果となり同じ種類の菌による感染が疑われたが、初回治療時と再発時のタイピングは同様ながらも明らかに異なり外来性再感染を示唆する可能性があった。

【考察】 今回、この再発が再活性化なのか再感染なのかは断定出来なかったが、屋内から似たタイピングを持つ*M. avium*が検出された事により、外来性再感染も否定出来ない。鳥型結核菌のタイピングは牛等の獣医領域で積極的に行われているがヒト感染の鳥形結核菌のタイピングの報告は血清型を除くと少ない。今後、*M. avium*症の加療の成功率等の評価には、CAMの感受性のみだけでなく、タイピングによる菌の変化の有無の評価も必要である。そうする事により再発時、再燃か再感染かの判断がつく。また再感染の場合、その居住区の菌の検索ならびに駆除が治療成功の秘訣になる。

## 演題27

*Mycobacterium avium* complex の Variable Numbers of Tandem Repeats(VNTR)型別におけるデータ解析法の検証

西森 敬 (動物衛生研究所北海道支所臨床微生物研究室)

【目的】我々は単一の方法による *M. avium* complex の分子疫学的手法として15個所のVNTRローカス (MATRローカス) を用いたVNTR型別について昨年度の本学会で報告した。この中で系統樹解析法の検証として血清型別や遺伝子挿入配列の保有等との対比を用いたが、今回系統樹で大きな枝を形成する4つのクラスターについて、代表的なPCR産物のシーケンスを解析し、系統樹解析法の検証を実施したので報告する。【方法】 *M. avium* subsp. *paratuberculosis* と *M. avium* complex の血清型参照株に検出された4つの各クラスターから2株を選び、それぞれの15個、合計120個のPCR産物をPCR Purification Kit (QUAGEN) にて精製し、コスモアイ SV1210 (カイノス) にて純度を確認した。PCRプライマーをシーケンスプライマーとして、定法に従ってABI377DNA シークエンサーを用いてシーケンスを決定した。400bp 以上の産物に関しては新たなシーケンスプライマーの利用およびシーケンス条件の変更により読み取りエラーを補正した。さらに8株では参照株の各MATRローカスのアリアルの変化をカバーできない組み合わせについてPCR産物の解析を追加した。得られたデータはGENETYX-MAC/ATSQにてアセンブリし、得られたシーケンスはGENETYX-MACにて解析した。【結果と考察】 1) 各MATRローカスごとにアライメントすることにより、Tandem Repeat領域ばかりなく、近接する共通領域において塩基置換や欠失・挿入が観察された。2) しかし、各クラスターごとにこの置換や欠失・挿入の大部分は保存されているが、株特異的なものも観察された。3) 近接する共通領域の塩基置換や欠失・挿入の情報を用いた系統樹解析において同様の4つのクラスターに別れた。以上の結果から分子疫学解析において簡便なマンハッタン距離による系統樹解析の信頼性が確認された。

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))。

E-mail: kei@affrc.go.jp

## 演題28

IS6110-RFLP と Variable Numbers of Tandem Repeats(VNTR)型別のそれぞれより推定される系統樹の比較

○西森 敬 (動物衛生研究所北海道支所臨床微生物研究室)  
松本智成、阿野裕美 (大阪府呼吸器・アレルギー医療センター)

【目的】我々は第78回本学会で結核菌群用のVNTR型別の改良について報告した。今回IS6110-RFLP (RFLP) 解析した株にVNTR型別および北京型型別を実施し、VNTR型別の解析方法とその有用性について検討したので報告する。

【方法】札幌市内の医療機関から提供された結核菌分離株92株より札幌衛生研究所にてDNAを抽出し、RFLP解析するとともに、動物衛生研究所北海道支所に既報に従ってVNTR型別実施し、さらにWarren, R. M.らおよびHelen, A.らのプライマーにて北京型型別を実施した。RFLP解析にて得られたバンドパターンをFingerprinting<sup>TM</sup>IIにて分析後、UPGMA法にて系統樹を推定した (札幌市衛研年報 28:53-57, 同30:47-52)。VNTR型別の系統樹解析は、縦列配列の繰返し数の差を累計するマンハッタン距離にて距離行列を作成し、UPGMA、近隣結合法、Fitch-Margoliash法で系統樹を推測した。さらにRFLP解析とVNTR型別の結果を2次元に配置して検討した。

【結果と考察】 1) RFLP解析の結果、92株は類似度100%の77のパターンに分かれ、類似度45%にて7つのクラスターに別れた。2) 北京型型別PCRにて64株が北京型に型別され、RFLP解析で得られた最大クラスターを形成した。北京型以外の6株からHelen, A.らのプライマーで特異な産物が得られ、RFLP解析とVNTR型別のそれぞれで独立したクラスターを形成した。3) VNTR型別においては64種類のアリアルプロファイルが得られ、最大クラスターが北京型を含んでいた。RFLPにおいて類似度100%のクラスターの株はVNTR型別では同一あるいは類似したプロファイルを示した。またRFLPにおいてバンド1本と5本の2つのクラスターはVNTR型別では一つのクラスターを形成した。他方同一のアリアルプロファイルを示すが、RFLPにおいて類似度80%以上をしめす複数のクラスターに分散する例も見られた。

以上の結果からまず簡便なVNTR型別にて解析し、詳細解析としてRFLPを加えることにより分子疫学解析の利便性が増し、さらに同時に2次元で解析することにより、解像度が増すことが示唆された。

共同研究者 (川合常明 (札幌市衛研)、田中聖, 西森知子, 内田郁夫 (動衛研・北海道))。

## 演題29

Variable Number of Tandem Repeat typingによる  
結核菌の遺伝子型別

○横山栄二、岸田一則（千葉県衛生研究所細菌研究室）  
一戸貞人（千葉県衛生研究所感染症学研究室）

千葉県では、分離された結核菌の遺伝子型別と疫学調査により感染経路を推定し、結核予防対策に利用している。従来、遺伝子型別はIS6110をプローブとしたRFLPにより実施していたが、結果が出るまでに1ヶ月以上を要することも多く、分子疫学的解析情報を迅速に提供出来ない要因となっている。近年、結核菌の新しい遺伝子型別法として、遺伝子中に存在する繰り返し配列のrepeat数を調査することで型別するVariable Numbers of Tandem Repeat (VNTR)が報告され、我が国においてもRFLPとの比較調査が報告されているが、その報告数はまだ少ない。そこで、県内で分離された結核菌のVNTRとRFLPの遺伝子型別結果の比較を行った。

DNAは、ガラスビーズ法で抽出し、RFLPを既報(第79回日本結核病学会)のとおり実施した。VNTRはCowanらの*mycobacterial interspersed repetitive units* (MIRU)、およびFrothighnamらのexact tandem repeat (ETR)の計16領域について調査した。repeat数は、PCR増幅産物をABI Genetic analyzer 310を用いて分子量サイズを計測して算出した。RFLPおよび疫学情報により共通感染源による感染と推定される10事例由来27株を含む55株を解析対象とした。

解析の結果、同一菌による感染と判断された10事例では、VNTRはそれぞれの事例内で同一であった。PCR増幅産物の分子量がrepeat数に基づく理論値の中間値となる場合があったが、そのような性状は関連する菌株間で共通して確認された。また、PCRの増幅が確認されない領域もあったが、その性状も関連する菌株間で共通していた。一方、RFLPが異なる場合であってもVNTRが一致する場合があった。

以上のことから、VNTRはRFLPのスクリーニングとして有効であるが、MIRUとETRの16領域ではRFLPより分解能が不足していることが示唆されるため、検査対象の領域を増やすことを検討する必要があると思われた。

## 演題30

結核菌の分子疫学的手法としてのMIRU-VNTR法の  
有用性

○和田崇之、長谷 篤（大阪市立環境科学研究所微生物保健課）  
前田伸司、小林和夫（大阪市立大学大学院医学研究科感染防御学分野）

【目的】結核菌の分子疫学的型別は、現在IS6110を標的とした制限酵素断片長多型 (RFLP) 法が主流となっている。しかし、同手法は菌体のゲノム抽出やプロットングなどの実験技術が煩雑であり、各検査機関同士の標準化が難しいという問題点がある。Mycobacterial interspersed repetitive unit-variable number tandem repeat (MIRU-VNTR) 法は、結核菌ゲノム内に点在する12箇所あるいは16箇所の繰り返し配列をポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) によって増幅し、VNTRのコピー数を解析して型別とする手法で、RFLP法に比べて極めて簡便である。そこで我々は、大阪市内で分離された結核菌株を用いてMIRU-VNTR法の有用性について検討した。

【方法】接触調査におけるMIRU-VNTR法の信頼性を評価するため、2003-4年において市内で発生した集団感染事例(10事例; 25株)についてRFLP法ならびにMIRU-VNTR法による分子型別を解析した。また、2001年に大阪市内患者から単離された結核菌株253株についても両手法を用いて型別解析し、比較検討を行った。

【結果】集団感染事例から分離された結核菌株についてRFLP型別を比較したところ、10事例のうち7事例において同一パターンを示すことが明らかになり、同じ感染源による感染事例であることが疑われた。これらの株でMIRU-VNTR法を用いた分子型別を行うと、RFLP法による分類結果と一致した。また、RFLP分析で異なる株と判定された3事例では、MIRU-VNTR分析でも異なる株と判定された。一方、市内より無作為に集められた253株についてMIRU-VNTR法による型別解析を行うと、57株(22.5%)が同一の型に収束した。これら57株は、RFLP分析を行うと相同性の低い複数のパターンに分類された。

【結論】MIRU-VNTR法が結核の集団感染事例における迅速さが要求される接触調査に有効であることが明らかになった。しかし、約20%を占めるMIRU-VNTRパターンが存在することから、VNTR法で疫学的解析を行う際には、このVNTRパターンの出現に留意して結果を解釈しなければならないことを示唆している。

## 演題31

結核菌VNTR解析における、キャピラリー電気泳動装置を用いたDNA鎖長測定精度の検討

○阿野裕美、松本智成、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)  
岩本朋忠 (神戸市環境保健研究所)

【目的】VNTR法は、PCRを用いた迅速性とデジタル表記ゆえのデータの互換性から、結核菌遺伝子型データベース構築で今後おおいに期待される解析法である。VNTRにおいて重要な点は、PCR産物の大きさを正確に測定し、正しい反復配列数を算出することである。コスモアイSV1210は、12サンプルを同時に6分で測定できるという利点があるが、100bpと5000bpの2点の内部標準を用いるために測定誤差が大きくなるという問題点があった。今回はこのキャピラリー電気泳動装置の測定精度について検討し、より精度の高い方法を見出したので報告する。

【方法】試料には*M. bovis* BCG tokyo株を用いた。コスモアイSV1210を使用し、i-LDNAキットの内部標準(100bpと5000bp)に、1000bpDNAを0.2ng/ $\mu$ lとなるように付け加えた。さらに100bpラダーをTEにて1/50倍希釈し、検量線作成として泳動した。

【結果】コスモアイ測定用試薬i-LDNAキット添付内部標準(100bp & 5000bp)を用いた測定値でも、1000bpDNA添加内部標準を用いた測定値でも、理論値と測定値が40~50bp異なった。このずれの傾向は500bpを超える長鎖DNAに大きかった。一方100bpラダーにて検量線を作成し測定すると、理論値と分析値の差は20bp以内に収まった。左記の再現性は良好であった。

【考察】我々が実施しているVNTR解析は、主にタンデムサイズ51bpから79bp(全長44bpから979bp)のミニサテライト領域をターゲットにしている。このため50bp以上の測定誤差は、誤った反復配列数を算出する。今回の検討で添付内部標準に100bpラダーを加えた検量線を作成する方法により、理論値に近い測定結果が得られ正確な反復配列数を算出することができた。さらに現在、臨床検体についても検討を加えている。(今回の検討内容について、日立化成の井筒浩様にご協力いただいたことを深謝します。)

## 演題32

*Mycobacterium tuberculosis* complexにおける Variable Numbers of Tandem Repeats(VNTR)型別用U500プライマーセットの作出の試み

○西森 敬(動物衛生研究所北海道支所臨床微生物研究室)、  
阿野裕美、松本智成(大阪府立呼吸器アレルギー医療センター)

【目的】我々は第78回本学会において結核菌群用のVNTR型別としてFrothinghamらとSupplyらが報告した16ヶ所の多型反復領域の利用と改良について報告した。VNTR型別は基本的にPCRとアガロースゲル電気泳動で実施可能であるが、9ヶ所の多型反復領域においてPCR産物が500bpを越すことが多く、アガロースゲル電気泳動では測定精度が落ちていた。そこで、PCR産物が500bp以内に収まるようにプライマーを改良したので報告する。

【方法】*Mycobacterium tuberculosis* H37Rv株のゲノムデータベースからTBTR-1、6、7、8、9、11、12、15、16(それぞれETR-A、-F、MIRU-2、-10、-16、-23、-39-40)の9ヶ所の多型反復領域とその前後1Kbpを含む領域の塩基配列を切出し、GENETYX-MACにてプライマー候補を設計した。PCR産物がより短くしかも既報のPCR条件に合うプライマーセットを選び、「Blast PCR primers」のwebページにて単一であることを確認した。プライマーを合成し、H37Rv株とBCG株のテンプレートにてPCR産物を得た。この産物をPCR Purification Kit(QUAGEN)、コスモアイ SV1210(カキノス)、ABI377シークエンスサー(ABI)を用いて塩基配列を調べた。

【結果と考察】94°C(-98°C)-68°C-72°Cの温度サイクルにて500bp以下の産物を増幅可能なプライマー候補は少なく、H37Rv株とBCG株のテンプレートを用いた*in vitro*の実験でシグナルの弱いものは再度プライマーの候補条件を変更して検討した。その結果、人型結核菌の大部分のアリル変化を500bp以下のPCR産物として得られることが推測される9組のプライマーセットが得られた。H37Rv株とBCG株より得られたPCR産物の塩基配列はデータベースから予想されたものとほぼ一致し、プライマーの特異性が確認された。今後、臨床分離株を用いた評価が必要である。

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))。

E-mail:kei@affrc.go.jp

〈一般演題〉

演題番号：33～185

	演題番号
免疫1～2	33～41
新たな療法の開発	42～45
病態生理1～2	46～53
疫学・管理1～7	54～84
看護・保健活動1～5	85～107
化学療法1～3	108～119
非結核性抗酸菌症1～4	120～137
細菌1～3	138～149
肺外結核・特殊な結核1～2	150～160
結核と癌・国際保健	161～164
診断1～3	165～177
結核の諸問題1～2	178～185

## 演題33

モルモット吸入感染モデルを用いた新しい抗結核DNAワクチン(HVJ-liposome/HSP65 DNA + IL-12 DNA)の開発

○田中高生、喜多洋子、井上義一、坂谷光則、岡田全司  
(国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター)

【目的】 結核予防において現行のBCGワクチンよりも強力なワクチン開発が切望されている。我々は、マウスの系でBCGワクチンよりも約100倍強力であったHSP65 DNA + IL-12 DNAワクチンを用い、Dr. McMurray (Texas A&M大) との共同研究で、ヒト肺結核の病態モデルとして有用であるモルモットの吸入感染の系によるワクチン効果の検討を行った。

【方法】 HVJ-liposome/ヒト結核菌由来HSP65 DNA + モルモットIL-12 DNA (gpIL-12 DNA) ワクチン (モルモットにはモルモット由来IL-12が作用することより) を新たに作製した。モルモット大腿筋に各 DNA 100  $\mu$ gを3週おきに3回投与した。コントロールはBCG Pasteur 10<sup>9</sup>CFUを皮下投与した。最終免疫5週後にヒト型結核菌H37Rvを吸入暴露装置 (University of Wisconsin Machine shop, Madison, WI) を用いて20-50個感染させた。結核菌感染前と感染5週後に解剖を行い、ワクチン効果を判定した。

【結果】 HVJ-liposome / HSP65 DNA + gpIL-12 DNAワクチン投与モルモットでは、結核関連肺病理像の改善が認められた。さらに客観的にこれらを計測して定量したgranuloma indexにおいて、コントロールのBCGワクチン接種モルモットの肺のgranuloma indexと比較して有意な減少を認めた。すなわち、HSP65 DNA + gpIL-12 DNAワクチンはモルモットでBCGよりも有効であることが示された。さらにキラーT細胞分化因子であるIL-6の産生増強もこのワクチン接種モルモットで認められた。

【考察】 我々が開発し、マウスでBCGよりも100倍以上有効であったHVJ-liposome/HSP65 DNA + IL-12 DNAワクチンはモルモット吸入感染の系でも有効性を示した。今後、このワクチンの臨床応用を目指す。(本研究は厚生労働科学研究費の支援による)

[会員外共同研究者：桑山さち子、村木裕美子、金丸典子、橋元里実、高井寛子、岡田知佳、福永有可里、古川いずみ、山田恭子、坂口弥生、和泉谷美和、橋本幸子 (近畿中央胸部疾患センター)、吉田栄人 (自治医大)、金田安史 (大阪大)、Christine McFarland、Shannon Sedberry Allen、David N. McMurray (Texas A&M大) ]

## 演題34

結核菌のミコール酸シクロプロパン環が宿主免疫応答に与える影響

○藤原永年、前田伸司、小林和夫 (大阪市立大学大学院医学研究科感染防御学)

【目的】 M. Glickmanらは、結核菌のミコール酸シクロプロパン合成酵素遺伝子*pcaA*をクローニングし、*pcaA*欠損株はシス型ミコール酸が欠落していること、病原性抗酸菌特有の紐状発育 (cord forming) を呈さないこと、マウス感染実験から弱毒化していることを報告した (Mol. Cell, 2000)。今回は、*pcaA*欠損株の感染初期における宿主応答と、*pcaA*欠損株由来cord factor (trehalose dimycolate, TDM) の肉芽腫炎症病変形成能をTNF- $\alpha$ との関連から検討し、ミコール酸シクロプロパン環が宿主免疫応答に及ぼす影響を考察した。【方法】 *pcaA*欠損株および野性 (Erdman) 株をエアロゾル感染させたマウス肺の生菌数を測定した。また、*in vitro*でマウス骨髄性マクロファージに感染させ、菌数およびTNF- $\alpha$ 産生量を比較した。次に菌体から単離精製したTDM (300  $\mu$ g) をマウス尾静脈より投与し、経時的な肺肉芽腫炎症病変形成を比較した。さらに、マウス骨髄性マクロファージをTDMで刺激し、TNF- $\alpha$ 産生量を比較した。【結果および考察】 マウス感染実験において*pcaA*欠損株は野性株に比べ感染初期の肺における生菌数が有意に低かった。*pcaA*欠損株と野性株をTNF- $\alpha$ マウスに感染させた場合、肺の生菌数や生存曲線に差異がなかったこと、マウス骨髄性マクロファージに*pcaA*欠損株を感染させた場合、その培養上清のTNF- $\alpha$ 産生量が野性株に比べ抑制されていたことから、ミコール酸シクロプロパン環は感染初期において宿主TNF- $\alpha$ の誘導を促進し、病原性を発揮していることが示唆された。*pcaA*欠損株由来TDMは野性株由来TDMに比べて肉芽腫炎症病変形成能が顕著に抑制されていた。また、*pcaA*欠損株由来TDMで刺激したマウス骨髄性マクロファージのTNF- $\alpha$ 産生量も菌体刺激と同様の挙動を示した。以上より、ミコール酸シクロプロパン環が細胞表層糖脂質に対する宿主免疫応答、さらに結核菌の病原性に関与していた。TNF- $\alpha$ は免疫応答関連物質として結核感染防御に重要であるが、TNF- $\alpha$ の過度の誘導が自然、獲得免疫の相互関連を増幅的に惹起し、Th1免疫応答、病変形成、細胞壊死へと導く可能性が考えられた。

(会員外共同研究者：S. Porcelli, M. Glickman, V. Rao)

## 演題35

*Mycobacterium avium-intracellulare* complexのNO耐性解析

○西内由紀子 (大阪市大医学部附属刀根山結核研究所)  
松本壮吉 (大阪市立大学大学院医学研究科感染防御学)

非結核性抗酸菌の主要病原体である *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) は、結核菌と同様にマクロファージに寄生する。マクロファージはIFN- $\gamma$ 刺激によりNOを産生し結核菌を殺傷する。しかし、MACのマクロファージ内増殖は、誘導型NO合成酵素 (NOS2) を欠損させることで逆に阻害される。そこで我々は今回、MACがNOを代謝し細胞内生存に利用している可能性について検討した。大腸菌 ( $5 \times 10^8$  cells/ml) に  $4.5 \mu\text{M}$  の NO飽和溶液を添加すると呼吸が阻害されて酸素消費反応が停止し、ATP量も減少した。一方、MAC ( $1 \times 10^9$  cells/ml) に  $\sim 45 \mu\text{M}$  の高濃度NOを添加しても呼吸阻害作用は認められず、ATP量もかわらなかった。大腸菌に対するNOの阻害作用は、低酸素環境下で強くなるが、MACのNOに対する抵抗性は酸素濃度に依存しなかった。また、反応液中のNOは自然酸化されて減少するが、MAC存在下でNOは自然消退よりも急速に減少した。NOの酸化物であるNO $_2^-$  およびNO $_3^-$  は増加しなかった。さらにMACはNOを代謝して反応液を塩基性にした。次に、マウス肺胞マクロファージにGFPを発現する *M. intracellulare* を感染し、Lysotrackerとの共存から、MAC含有phagosomeの成熟化を観察した。野生型由来肺胞マクロファージではphagosomeの成熟化が阻害されたが、NOS2KOマウス由来肺胞マクロファージでは阻害されなかった。これらの所見から、MACが有する強いNO代謝活性がphagosome内を塩基性にすることでphagosomeの成熟化を阻害する可能性を示唆している。

(会員外共同研究者: 朴雅美、平本恵一、佐藤英介、井上正康 阪市大院・医・分子病態学)

## 演題36

結核菌のヒストン様蛋白質Mycobacterial DNA-binding protein 1の抗原性におけるDNA介在の意義

○松本壮吉、小林和夫 (大阪市立大学大学院医学研究科感染防御学)  
松本 真 (大塚製薬株式会社微生物研究所)  
尾関百合子 (大阪国際大学家政学部)  
山本三郎 (国立感染症研究所細菌第二部)  
山田 毅 (長崎大学)

【背景と目的】Mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1) は、結核菌が産生する核酸およびリポソーム結合性蛋白質である。我々はMDP1が菌の転写や翻訳を抑制し潜伏感染菌の休眠を促すキー分子であることを明らかにしつつある。この蛋白質は、定常期以降の結核菌菌体蛋白質の7%以上を占めるほどに大量に産生されている。一部は、菌体表面に存在し、細胞表面のムコ多糖に結合することで接着分子としても作用する。本報告では、感染や宿主防御におけるMDP1の役割を抗原性の観点から解析した。【方法と成績】結核菌が感染したマウスにおいて抗MDP1抗体が顕著に産生される。しかし、精製したMDP1を免疫した場合は、抗体産生が低いレベルでしか生じなかった。細菌DNAのCG配列は、免疫賦活作用がある。そこで、DNAの共存が抗体産生に及ぼす役割を検討した。MDP1-DNA複合体の投与は、単独投与に比べ、抗MDP1抗体を顕著に誘導した。エピトープ解析の結果、DNAの有無で認識部位が異なり、BCG接種の場合は、DNA共存免疫のパターンを示した。これは、生体内に感染した菌体内でMDP1が実際にDNAと結合していることを示唆する。MDP1は、BCGを接種したマウス由来のリンパ球の幼弱化、およびIFN- $\gamma$ 産生を誘導した。次に、MDP1単独、もしくはMDP1-DNA複合体をマウスに免疫し、IFN- $\gamma$ 産生レベルを検討した。その結果、複合体を投与したマウス由来リンパ球は、MDP1単独投与に比べ、大量のIFN- $\gamma$ を産生した。実際にMDP1の投与で結核予防が可能であるかマウスを用いて検討した結果、MDP1単独では効果が見られないが、MDP1-DNA複合体免疫は、顕著に結核菌の肺内増殖を抑制した。【結論】結核菌感染およびBCG免疫によるMDP1の抗原性は、MDP1がDNAに結合することで増強されており、MDP1-DNA複合体は、宿主に結核防御免疫を誘導する。

## 演題37

MAC誘導免疫抑制性マクロファージのB細胞に対する  
サブレッサー活性発現メカニズム(第1報)

○清水利朗、蔡 杉杉、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】 MAC感染マウスで誘導される免疫抑制性マクロファージ(MAC-MΦ)の標的T細胞に対するサブレッサー活性は、種々の液性因子やcell-to-cell contactを介して発現されている。今回はMAC-MΦのB細胞に対するサブレッサー活性の発現メカニズムについてT細胞に対するそれとの比較検討を行った。【方法】 1) MAC-MΦ: MAC感染2週後のBALB/cマウスの脾細胞より、常法により付着性細胞画分(脾MΦ)を得た。 2) サブレッサー活性測定: MAC-MΦと脾細胞とを、2 μg/ml Con Aまたは10 μg/ml LPSを含む培地中で3日間培養し、<sup>3</sup>H-TdRの取り込みを測定した。また実験によっては各種代謝阻害剤を加えた場合のサブレッサー活性を測定した。【結果と考察】 MAC-MΦは、B細胞マイトジェネシスに対しても、強いサブレッサー活性を発現した。ところが、T細胞マイトジェネシスに対するサブレッサー活性発現の場合とは異なり、MAC-MΦのB細胞マイトジェネシスに対するサブレッサー活性は、NMMA (NOS阻害剤)やcarboxy-PTIO (NO scavenger)によっては解除されないことが明らかになった。この理由を知るために、NaNO<sub>2</sub>やDETA/NO、NOR4といったNO donorを用いての検討を行ったところ、B細胞マイトジェネシスは活性窒素酸化物 (RNI) により、強く抑制されることが分かった。次にdual chamber系での検討を行ったところ、B細胞マイトジェネシスに対するMAC-MΦのサブレッサー活性の発現は、MAC-MΦと標的B細胞間とのcell contactにはあまり強い依存性を示さなかった。そこで、RNI以外の液性因子についてのB細胞マイトジェネシス阻害作用について検討したところ、アラキドン酸には強い抑制作用が認められたが、TGF-β、PGE<sub>2</sub>、ホスファチジルセリンの抑制作用は弱いものであった。以上の成績より、MAC-MΦのB細胞マイトジェネシスに対するサブレッサー活性の発現メカニズムは、T細胞マイトジェネシスに対するそれとは若干異なっているものと考えられる。

## 演題38

制御性T細胞(CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Regulatory T細胞)の結核菌感染における役割

○尾関百合子\* (大阪国際大学短期大学部)  
松本壮吉、小林和夫 (大阪市立大学大学院医学研究科  
感染防御学\*)  
菅原 勇、宇田川忠 (結核予防会結核研究所抗酸菌レ  
ファレンスセンター)

【目的】 制御性T細胞はウイルスや原虫感染において持続感染を促すことがわかってきたが、結核菌感染においては明らかではない。われわれは、制御性T細胞が結核菌感染を左右するか否かを知るために制御性T細胞を消失させたマウスに結核菌を感染させ病態の推移を観察した。【方法】 6週齢雌DBA/2、BALB/cマウスに1mg抗CD25抗体を感染前日、感染3日および10日後に腹腔内投与し、制御性T細胞を消失させた。BCGは腹腔感染、結核菌H37Rv、臨床分離株Kuronohはエアロゾル感染させた。消失マウスと正常マウスについて感染3週後と5週後の肺、脾、肝のCFU算出および組織観察を行った。BCG感染マウスについては感染2週後、4週後の腋窩リンパ節細胞をPPDで刺激し、培養上清中のIFN-γをELISA法で測定した。【成績と結論】 抗CD25抗体投与による抹消血中の制御性T細胞消失は投与1日後から見られ、96%以上の消失が5日間持続した。脾臓中でも5日めで94%の消失が確認された。BCG感染では両群マウスで臓器CFUには全く差が見られなかったが、リンパ細胞をPPDで刺激した培養上清中のIFN-γは消失マウスで高い傾向が見られた。H37Rvエアロゾル感染3週後では顕著な菌の増殖は見られず、5週後で肺CFUの顕著な上昇が見られたが両群間で差はなく、肉芽腫形成も軽微であり、肝、脾での菌の増殖は両群ともに見られなかった。一方、Kuronoh株では感染3週後に両群とも肺、脾における顕著な菌の増殖がみられ、これらの臓器中CFUは消失マウスで有意に低く、肺肉芽腫も優位に小さかった。5週後では両群間での差は認められなかった。両群ともに肉芽腫形成細胞に差はなく(主として類上皮細胞から成る)、肉芽腫中には結核菌の存在が認められた。以上の結果より、Kuronoh株はH37Rvよりも毒性が強く、この強い病原性に制御性T細胞が関わることが明らかとなった。一部の結核菌は、株特異的な抗原により制御性T細胞を活性化し宿主防御機構から逃れている可能性がある。

会員外共同研究者:久枝一(九州大学大学院医学研究院 寄生虫学)



## 演題39

抗酸菌の肺胞上皮細胞侵入における Mycobacterial DNA-binding protein1 (MDP1)とヒアルロン酸の役割

- 平山幸雄 (大阪社会医療センター)  
 松本壮吉、小林和夫 (大阪市立大学大学院医学研究科  
 感染防御学)  
 和田崇之 (大阪市環境科学研究所)  
 尾関百合子 (大阪国際大学家政学部)  
 西内由起子 (大阪市立大学医学部附属刀根山結核研究所)  
 山本三郎 (国立感染症研究所細菌第二部)

【目的】結核気道系に最も多く存在するのは、肺胞上皮細胞である。結核菌は肺胞マクロファージ以外にも非貪食性の肺胞上皮細胞や繊維芽細胞に接着し侵入する。これらの細胞は、潜伏感染する結核菌の寄生細胞でもある。非貪食性細胞への接着の際、菌はグリコサミノグリカンを利用する。我々は抗酸菌に特異的なヒストン様蛋白質mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1)を同定し、MDP1が転写や翻訳を抑制する活性を有することから、結核菌の休眠を誘導する分子であると考え解析を続けている。昨年我々は、MDP1がグリコサミノグリカンの一種であるヒアルロン酸と結合することを示した。MDP1は、結核菌表面にも存在することから、宿主細胞表面のヒアルロン酸と結合することで菌の細胞接着/侵入を促す可能性が示唆された。本年度は、菌-宿主細胞相関におけるMDP1やヒアルロン酸の役割を更に解析し報告する。【方法と結果】BCGにpMV261-GFPを導入し、GFPを発現する組み換えBCGを作成した。A549ヒト2型肺胞上皮細胞をRPMI1640培地で培養し、 $2 \times 10^5$ 細胞/mLに調整した。BCGはA549細胞に接着/侵入した。この系にMDP1抗体やヒアルロン酸を加えることで、菌の接着/侵入は顕著に抑制された。結核菌H37Rv株でも同様の実験を行った結果、抗MDP1抗体やヒアルロン酸が菌の感染を阻害した。これらのことからMDP1が肺胞上皮細胞への接着/侵入に関わる分子であることが示唆された。実際の感染においてヒアルロン酸やMDP1の役割をマウスモデルで検討した。BCGを気道から感染させ、ヒアルロン酸の有無で感染効率に変化があるかを検討した結果、ヒアルロン酸が顕著に菌の肺内増殖を抑制することが分かった。【結論】MDP1はA549II型肺胞上皮細胞にヒアルロン酸を介して接着し、BCGおよび結核菌の細胞侵入/接着を促す活性があることが分かった。ヒアルロン酸の生体内投与が菌の肺内増殖を抑制することから、この機構を利用した新規の治療法確立の可能性がある。

## 演題40

結核未発症の高齢者におけるTh1サイトカインの検討

- 江原尚美、福島喜代康、斎藤 厚 (日本赤十字社長崎  
 原爆諫早病院)  
 大野秀明、迎 寛、河野 茂 (長崎大学医学部第二  
 内科)

【目的】近年、高齢者結核が増加している。肺結核は免疫学的にTh1細胞が関与しているとされるが、高齢者結核の発症メカニズムは十分解明されていない。今回、結核未発症の高齢者においてTh1系サイトカインであるIFN- $\gamma$ 、IL-2の末梢血産生能および血清中のIFN- $\gamma$ 濃度、IL-18濃度について検討したので報告する。【対象と方法】結核未発症70歳以上の高齢者22例 (男性6例、女性16例;平均84.3歳)を対象とした。非高齢健康者20例 (男性10例、女性10例;平均54.8歳)を対照とした。血清中IFN- $\gamma$ 濃度、IL-18濃度はサンドイッチEIA法で測定した。末梢血IL-2産生能は、末梢血単核球を $1 \times 10^6$ /mlに調整し、Con-Aで刺激してRIA二抗体法で測定した。末梢血IFN- $\gamma$ 産生能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。【結果】1)末梢血のIFN- $\gamma$ 濃度は年齢と関係なかったが、IL-18濃度は70歳代以降に低下した。2)末梢血のIL-2産生能は60歳代以降に、PPD刺激IFN- $\gamma$ 産生能は70歳代以降に低下した ( $r=-0.76$ ,  $r=-0.39$ )。3)ツベルクリン (PPD) 反応の最大径は、末梢血のIL-2産生能およびPPD刺激IFN- $\gamma$ 産生能と正の相関を示した ( $r=0.58$ ,  $r=0.65$ )。また、一般状態 (performance status: PS) の進行とともに末梢血のIL-2産生能およびPPD刺激IFN- $\gamma$ 産生能は低下した ( $r=-0.52$ ,  $r=-0.31$ )。【考察】高齢者では加齢およびPSの進行とともにTh1系サイトカインであるIFN- $\gamma$ 、IL-2の末梢血産生能が低下していた。このことが、高齢者における結核発症の免疫学的要因の一つと考えられた。【結語】高齢者結核の発症防御のためには、PSを良好に保つことがひいてはTh1細胞の機能維持・活性化につながり重要であると推察された。

会員外共同研究者: 菅原和行、上平 憲 (長崎大学附属病院臨床検査部)

## 演題41

結核化学治療時におけるQuantiFERON-2Gの経時的変化に関する研究

○阿萬久美子、奥村昌夫、横山琢磨、吉山 崇、尾形英雄（結核予防会複十字病院呼吸器内科）  
御手洗聡、原田登之、樋口一恵、田川齊之、和田雅子、森 亨（結核予防会結核研究所）

[目的] 結核の診断は主に患者検体から結核菌を検出すること、つまり抗酸菌染色・培養、もしくは核酸増幅法によってなされている。その為、結核菌排菌陰性例や微量排菌例では診断に苦慮する場合も多い。Cellectis社は二世代型 QuantiFERON (QFT-2G) キットを開発しており、これは結核菌固有の蛋白抗原に対する患者Tリンパ球のIFN- $\gamma$ 産生反応を見たもので、本邦における治験により感度89.0%、特異度98.1%という高感度・高特異性を持って、BCG接種の影響を受けることなく結核感染を診断できることが示された。さらに、QFT-2Gは潜在性結核感染をも検出できることが報告されている。しかしながら、治験の結果はいずれも患者入院時（活動性結核感染時）におけるものであり、結核の化学治療時におけるQFT-2G検査の動態は知られておらず、反応の値がどう変化するか、いつ反応が最大になるのかといった経時的変化に関するアセスメントが望まれる。今回、QFT-2G検査値の治療に伴う経時的変化について報告する。[方法] 複十字病院に入院した活動性結核患者50人について、入院時と短期化学療法施行中の6ヶ月間毎月採血を行った。治療終了後1年間は3ヶ月毎に、治療終了後2年目以降は6ヶ月毎に採血を行い、2年間の経過を観察する予定である。採取された血液（全血）は常温（22±5°C）にて結核研究所へ搬送し、全血に対し結核菌刺激抗原物質（ESAT-6、CFP-10、マイトジェンおよび無刺激）を加え、37°Cで16から24時間培養後、EIA法を用いてIFN- $\gamma$ を測定する。[結果] 現在までのところ、結核治療後3ヶ月を経過してもQFT-2Gの値が持続高値を示す例、速やかに低下をきたす例、ゆるやかに低下をきたす例など様々なパターンを認めている。これらのパターンをきたす因子については現在解析中である。

## 演題42

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(3)

○喜多洋子、田中高生、井上義一、岡田全司（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター）  
坂谷光則（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター）

[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Hsp65及びIL-12を発現するDNAワクチンはマウスの系でBCGワクチンに比較して極めて強力な著明な結核予防効果を示すことを明らかにした。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及び免疫反応の増強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] 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に対するサル末梢血リンパ球の増殖反応やIL-6、IL-2、IFN- $\gamma$ 産生の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や胸部X線改善所見が認められた。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胸部X線、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、和泉谷（近畿胸部疾患センター）、吉田栄人（自治医大）、金田安史（大阪大）、大原直也、内藤真理子、山田毅（長崎大歯学部）、S. Reed, Y. Skeiky, S. Gillis (Corixa研究所)、E. V. Tan, E. C. Dela Cruz (Leonard Wood Memorial研究所) ]

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

## 演題43

結核に対する新しいワクチン (HVJ-liposome / Hsp65+IL-12 DNA) の開発とT細胞免疫増強効果

○岡田全司、田中高生、喜多洋子、井上義一 (国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター)  
坂谷光則 (国立病院機構近畿中央胸部疾患センター)

【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、BCGよりもはるかに強力なHVJ-liposome/Hsp65+IL-12 DNAワクチンを開発し、結核菌に対するT細胞免疫を解析したので報告する。  
【方法】 IL-12 gene及びヒト結核菌由来H37Rv Hsp (heat shock protein)65 DNAをHVJ-liposomeベクターに導入した。これらをBALB/Cマウスに3回免疫した後、ヒト結核菌H37Rv  $5 \times 10^6$ /mouseをi.v投与した。肺臓・脾臓・肝臓中の結核菌数を7H11培地で培養し解析した。結核菌に対するキラー活性は $^{51}\text{Cr}$  release法を用いた。増殖反応は $^3\text{H}$ -サミジン uptakeとBrdU法を用いた。サイトカインはELISA法で測定した。

【結果】 HVJ-liposome/Hsp65 DNA+IL-12 DNAワクチンの効果はBCG Tokyo ワクチンよりも約100倍強力であった。HVJ-liposome/HSP65 DNA ワクチン 単 独 及 び HVJ-liposome/IL-12 DNAワクチン単独投与効果と比較して有意に強力な結核予防ワクチン効果 (肺・肝・脾の結核菌数の減少) が認められた。このワクチン効果と脾リンパ球の結核菌に対するキラーT活性及び増殖反応が相関した。さらに、IFN- $\gamma$ 及びIL-2産生においてHsp65 DNAワクチンとIL-12 DNAワクチンの相乗効果が認められた。

【考察】 HVJ-liposome/Hsp65+IL-12 DNAワクチンはBCG東京ワクチンよりも、はるかに切れ味のよい結核予防ワクチンであることが示された。このワクチン効果はキラーT細胞及びヘルパーT細胞によって発揮されることが示された。

〔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、和泉谷、橋本 (近畿中央胸部疾患センター)、吉田栄人 (自治医科大学) (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@kch.hosp.go.jp

## 演題44

多剤耐性結核に対する活性化T細胞輸注療法 第二報

○益田公彦、有賀晴之、永井英明、川辺芳子、倉島篤行 (独立行政法人国立病院機構東京病院)

【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みられていた。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いる。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おり、治療のない多剤耐性患者に対し、活性化T細胞輸注療法の効果が期待される。  
【方法】 活性化自己T細胞輸注療法は国立がんセンター研究所の関根らにより開発された方法で、自己血中のT細胞を固相化抗CD3抗体とIL-2の存在下で培養し細胞数を1000倍に増殖させた後、点滴静注する方法である。過去3ヶ月以上排菌持続している多剤耐性患者で、過去6ヶ月間治療のレジメンに変更がないものを対象とした。プロトコール1として $10^8$ 個の自己活性化Tリンパ球を2週間おきに計6回輸注。プロトコール2として $10^9$ 個の自己活性化Tリンパ球を4日おきに計3回輸注し2週間あけて同様の輸注を3クール行った。輸注後6ヶ月間の臨床結果と検査結果を分析した。ただしこの間は内服治療の変更を行わなかった。  
【結果】 第一報では3例のうち2症例に対しプロトコール1で塗抹培養の陰性化が確認でき効果を認めた。今回は効果のあった2症例に対しプロトコール2の追加治療を行ったが、微量排菌が続き無効であった。新しく追加報告する1例は微量排菌の続く73歳男性で、プロトコール1に従い輸注した。輸注中、輸注後とも微量排菌が続き無効であった。いずれも有害事象は見られなかった。これまでに治療した4症例のうちプロトコール1で行った2例が有効であった。その2例においては治療前後のツベルクリン反応およびESAT-6に対する末梢血のインターフェロン $\gamma$ が増強されていた。  
【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る。自己血からの分離でもあり副作用は生じなかった。これまでインターフェロン $\gamma$ 吸入療法など有効性について検討されたが、本治療法では塗抹培養とも陰性化が達成できた。従ってより有効で可能性をもつ、安全な治療法と考えている。

## 演題45

モルモットを用いたBCG細胞壁画分(CW)及び培養濾液抗原の組み合わせによる結核感染防御効果

○岡本祐子、矢野郁也（日本BCG製造株式会社・中央研究所）  
菅原 勇、宇田川忠（財団法人結核予防会結核研究所）

【目的】BCGは、結核発病予防を目的として長年世界的に広く用いられてきた唯一の抗結核ワクチンで副作用も軽度であるが、それでもなお生菌ワクチンであるために一層の改良が求められている。臨床的に安全で、強力かつ調製の容易な抗結核ワクチンを得る目的で、BCG細胞壁(CW)画分に培養濾液(CF)を組み合わせたcomponent vaccineの効果をモルモットモデルで検討した。【方法】ハートレイ系モルモット(雌300g)の脇腹部皮内に、BCG加熱死菌をフレンチプレス破碎及び超遠心分画法により調整したCW画分(染色、電顕像及び粒度分布測定により純度を検定)を接種し(0.5~1.0mg/匹)、3週間後ヒト型結核菌kurono株( $5 \times 10^5$  CFUをエアロゾル感染させ、さらに6週間後に肺及び脾臓の生菌数を測定し、効果を判定した。一方、CW投与3週及び6週間後の皮内反応によりDTHを測定し、局所リンパ節及び脾細胞の増殖反応を行って $^3\text{H}$ -チミジンの取り込みにより細胞性免疫の指標とした。【結果】BCG-CW(又はCW+CF)投与モルモットは3週及び6週間後に強いDTH反応を示し、同時にリンパ球の抗原刺激により顕著な抗原特異的増殖反応を示した。投与6週間後の肺及び脾臓の生菌数は対象として用いたBCG生菌投与モルモットに匹敵する強力な抗結核効果を示した。結核菌チャレンジ後のモルモット肺及び脾臓の病変はCW及びCW+CF投与により顕著に改善されたこと等から、本法は安全かつ強力な抗結核ワクチン候補となる可能性が示唆される。【謝辞】本研究は厚生労働省新興再興感染症「岡田班」及び文部科学省「RR2002 トランスレショナルリサーチ谷口班」の共同研究により行われたものであり、関連各位に深謝する。

非会員協同研究者：中崇、鈴木浩之、(日本BCG研究所)

## 演題46

レミケード投与中の関節リウマチ患者の結核発症とレミケード再投与

○松本智成、山口統彦、永井崇之、團野 桂、西岡克泰、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）

2003年8月より日本において待望の抗TNF- $\alpha$ 抗体(レミケード)が投与可能になったが、その問題の1つに結核発症があり、その中に今後解決していかなければならない問題を含んでいる。レミケード投与にあたっては、結核を発症しないような投与法の検討並びに、結核発症時の対応の検討が必要となる。

我々は、レミケード投与により結核発症をした患者の治療経験から以下の問題点を見いだした。

- #1. 結核感染のスクリーニングにツベルクリン反応はあまり有用でない。
- #2. INHによる予防投与は必要であり、レミケード投与期間中は出来る限り継続すべきである。
- #3. レミケード投与中の結核は典型的な肺結核像をとらず、予防内服がされていない場合には経験的な抗結核薬投与が必要になる場合がある。
- #4. 結核発症時、結核も加療出来、再燃悪化する関節リウマチにも対応出来る病院の確保が難しい。
- #5. レミケード投与患者が結核発症した場合、現状では再投与は出来ないことになっている。結核加療中、加療後を含め今後の関節リウマチの再燃を如何にコントロールするかが問題になる。また薬剤感受性結核の場合、結核発症時にレミケード投与中止は本当に必要なのか？適切な抗結核薬の投与を行えばレミケードを中止しなくても結核の管理は可能である。

上記考えから我々は、レミケード投与により結核発症した患者に対し国内初、そしておそらく世界初のレミケードの再投与をおこなった。レミケード投与開始3ヶ月間は少なくともINH、RFP投与と継続を行い、以後INH投与を出来る限り続ける予定である。

## 演題47

経過中に結核症を合併した膠原病患者の検討

○中下珠緒、来栖 博、本島新司（国立病院機構宇都宮病院呼吸器科）

【目的】膠原病患者では、経過中に種々の感染症を合併することがあるが、今回我々は、結核症を合併した膠原病患者について検討した。【方法】対象は、1996年1月から2004年10月に当科に結核症で入院した1498名のうち、膠原病を合併した28名。対象に関し、基礎疾患名および活動性、膠原病発症から結核発症までの期間、膠原病の治療薬剤、結核症の種類、結核治療薬剤、予後をretrospectiveに検討した。【結果】基礎疾患は合併例を含め関節リウマチ16例、全身性エリテマトーデス3例、全身性硬化症3例、皮膚筋炎3例、その他の膠原病4例であった。肺結核は22例に認められ、学会分類では非広範空洞型が多く、肺外結核は9例に認められ、中でも粟粒結核と脊椎カリエスが多かった。死亡は6例と多く認められ、死因としては、膠原病の活性化、結核以外の感染症、結核自体の進行であった。【結論】膠原病患者では常に結核発症を念頭におき、症例によってはINHの予防投与を検討する必要があると考える。さらに結核治療開始に伴う膠原病の状態変化や他の感染症合併などにも注意が必要である。

## 演題48

膠原病に対し免疫抑制的治療を施行中に発症した肺結核の臨床的特徴についての検討

○山口統彦、鳥羽宏和（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターアレルギー内科）  
松本智成、永井崇之、高嶋哲也（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター結核内科）

（はじめに）昨年の総会で我々は膠原病のステロイド治療中に発症した結核患者についての検討結果を報告した。この1年間でさらに12症例が追加されたため、その臨床的特徴についてもう一度検討した。（方法）過去6年間に当院で治療した結核排菌患者28例について、ステロイド内服開始から結核発症までの期間、結核発症時の画像所見や肺外結核の有無、抗結核薬投与後のステロイドの必要量などについて調べた。（結果）昨年の報告と同じくステロイド開始後早期に結核発症する例が約半数に見られた。粟粒結核4例、間質性肺炎以外に病変を認めない例も5例あった。皮膚・関節結核1例、腸結核2例を認めた。5例でRFP開始後に膠原病の悪化が見られ、2-3倍のステロイド量を要した。（考察）ステロイド開始直後は肺外結核も含めて結核発症に注意すべきである。RFP投与後は十分なステロイド増量を行う必要がある。

## 演題49

結核の免疫再構築症候群を発症したAIDS 2例の臨床的検討

○堀場昌英、塩見哲也、米丸 亮、鈴木恒雄、川城丈夫  
(国立病院機構東埼玉病院呼吸器科)  
芳賀孝之 (国立病院機構東埼玉病院研究検査科)

【背景】 HIV感染症に対して強力なhighly active antiretroviral therapy (HAART)が行われるようになり、免疫力の回復に伴って、治療中もしくは潜伏する日和見感染症が増悪する免疫再構築症候群 (immune reconstitution syndrome: IRS)が増加し問題となっている。今回、異なった状況下で結核に対するIRSを発症した2症例を経験したので報告する。【症例】 症例1は45歳男性で肺、縦隔及び腹腔内リンパ節結核を発症したAIDSで入院となった。入院時CD4:204/ $\mu$ L、HIV RNA:7.5 x10<sup>5</sup> copies/mLであった。抗結核薬治療を3カ月行った後にHAARTを開始したところ、開始後3週目から高熱が出現し、肺野の浸潤影と縦隔リンパ節の増悪を認めた。結核に対するIRSと診断し、プレドニゾン30mg/日にて治療を行い、HIV感染症の治療を中断することなく改善した。症例2は55歳男性で、不明熱の検査中にHIV抗体陽性が判明し前医へ入院となった。前医の入院時検査ではCD4:10/ $\mu$ L、HIV RNA:1.1x10<sup>6</sup> copies/mLで、頸部、縦隔及び腹腔内リンパ節腫脹を認めた。前医でのHAART開始後より頸部リンパ節腫脹の増悪を認めたために同部の生検を施行し結核性リンパ節炎と診断された。肺内には粟粒陰影と浸潤影が新たに出現した。胃液から結核菌を検出したことから結核に対するIRSと診断され、症状が強いためにHAARTは中止し当院へ転院となった。当院にて抗結核薬 (INH、RFP、EB、PZA)を開始したが発熱やリンパ節腫脹の症状が遷延した。【考察】 HIV感染症に合併した結核の場合、CD4が比較的保たれている場合にはできるだけ長く結核の治療を行った後にHAARTを開始することでIRSの危険性を減らす事が可能とされている。しかし、このような場合にもIRSを発症することはある。結核治療が十分に行われていれば、症例1のように一時的に副腎皮質ホルモンを使用して症状を抑える事が可能と思われる。症例2のように結核の治療前に発症したIRSでは、症状が重篤となってHAARTを中止せざるを得ない場合もある。したがって、HAART開始前にリンパ節病変を有する症例では抗酸菌感染症の存在について十分な検索が必要である。

## 演題50

ヌードラットを用いた結核菌感染実験

○水野 悟、菅原 勇、山田博之、青木俊明、宇田川忠  
(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)

【目的】これまで我々はラットを用いた結核菌感染実験を行い結核菌感染実験用動物としての有用性を報告してきた。昨年、糖尿病に結核が有意に合併することを報告した。また現在、ヒト結核に類似した動物モデルの確立も必要とされている。しかし、通常の免疫機能をもつラットでは壊死を欠く肉芽腫が認められる程度である。そこで今回我々は、ヒト結核に類似した病変を誘導すべく、ヌードラットを用いて、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、T細胞機能欠如ラット (F344/N jcl-rnu) ♀8週齢と対象として、F344/N jcl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 (Kurono株)を5×10<sup>6</sup>cfu/5ml暴露した。その後バイオバザード内のアイソレーター内で飼育観察。感染後1、3、6、8各週及び3ヶ月後に剖検し、各臓器の肉眼観察及び病理組織学的検索、肺及び脾臓内における生菌数の算定、肺細胞のFACSを用いて細胞動態、肺及び脾臓内での各種サイトカインのmRNAの発現を調べた。【結果】肺における肉眼所見では、感染後1週では、肉芽腫病変は認められなかったが、感染後3週では10個程度の病変が認められ、その後、徐々に拡大、増加していき、感染後8週では、肺の約半分を壊死と見られる病変を含む結節で占められていた。感染後3ヶ月まで対象群は生存したが、ヌードラットは感染後76日に最初の死亡が認められ82日までにすべてのラットが死亡した。肺における細胞動態は、ヌードラットは樹状細胞、M $\phi$ ともに対象ラットよりも多く認められた。臓器内生菌数においてもヌードラットは有意に多い菌数が認められた。mRNAの発現においてもヌードラットは対象ラットよりIFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6は強く発現していた。逆にIL-2、IL-4の発現は弱かった。長期観察では、ヌードラットにおいてヒト結核でみられるような膠原線維で囲まれた中心性壊死を伴う肉芽腫も認められた。

## 演題51

結核菌感染とディーゼル排気粒子曝露がラット肺上皮細胞に及ぼす影響に関するDNAマイクロアレイ解析

○松本亜紀\*, 弦間昭彦, 工藤翔二 (日本医科大学第四内科)  
山田博之, 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\*)

【目的】気道上皮細胞に及ぼす、結核菌感染、あるいはディーゼル排気粒子 (DEP) 曝露による外的刺激の影響を、DNAマイクロアレイ解析を用いて発現が変動する遺伝子のスクリーニングを行い、検討することを目的とする。【方法】2種類のラット肺上皮細胞株L2 (adult, 雌)、RFL6 (妊娠8日目胎児) (ATCC) を用いた。それぞれ、24ウェルのシャーレを用意し、1ウェルあたり $1 \times 10^5$ 個の細胞に、結核菌 (H37Rv) 106個または、DEP溶解液 (1mg/ml, 0.05% tween80を含む) 20 $\mu$ g を添加し、24時間培養後、PBSで洗浄、細胞を回収し、total RNA を抽出した。RNA Transcript SureLABLE™ Core Kit (TaKaRa) を用いて、mRNAの5' 末端を、Cy3または、Cy5でラベルし、IntelliGene™ Rat Toxicology CHIP (TaKaRa) のDNAスポット領域に、調整したcDNAを展開し、ハイブリダイゼーションを行った。Affymetrix 428™ Array Scanner (Affymetrix社) を用いてスキャン、ImaGene™ Ver. 5.6、GeneSight™ Ver. 4.1 (Bio Discovery社) を用いてデータ解析を行った。検出されたシグナル値が、control群に対して2倍以上発現変動した遺伝子数を算定した。【結果】結核菌感染により2倍以上発現増強した遺伝子は、L2で4個、RFL6では認めず、2倍以上発現減弱した遺伝子は、L2で53個、RFL6で113個認めた。L2では、Bone morphogenetic protein 6、Vascular endothelial growth factor A188遺伝子の発現増強がみられた。DEP群では、L2で1、RFL6で23遺伝子の発現増強し、Interferon inducible protein 10、Superoxide dimutase 2 遺伝子が認められた。発現減弱は、L2で74、RFL6で11遺伝子認めた。

## 演題52

モルモットに対する2次結核菌感染

○宇田川忠, 山田博之, 青木俊明, 水野 悟, 菅原 勇,  
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)

【目的】前回、本学会において我々は、H37Rvと黒野株を同時に吸入曝露すると、モルモット肺病変から2種の菌株が検出されることを報告した。今回、7日又は30日の間隔で、互いに異なる菌株を曝露し、外来性再感染の可能性を検討した。【方法】吸入曝露装置 (IES) により、曝露菌液濃度夫々25万cfu/5mlで1次感染後7日又は、30日で2次感染を行った。1次感染、H37Rv又は黒野株、と2次感染、黒野株又はH37Rv、1次と2次感染で互いに異なる菌株を90分間吸入曝露した。曝露菌株は国際標準株H37Rv、及び強毒結核菌、黒野株とした。2次感染後7週で剖検し、肺、肺門リンパ節、肝、脾、の各臓器から結核菌の還元培養を行った。還元培養用に各臓器から抽出された臓器片数、肺 (左5、右5)、肺門リンパ節 (左1、右1)、肝 (4)、脾臓 (2) を小川培地に接種後4週で観察されたコロニーから無作為に3個選び約菌、それぞれを4週間、ADC添加7H9培地で培養、集菌した菌からDNA抽出し、それを用いて RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) 法でパターン解析を行った。また還元培養で使用後、残った臓器を用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切片標本について、顕微鏡による病理組織学的検索を行った。またH37Rvと黒野株 (各25万cfu) を7H9で共培養し、回収した結核菌についてもRFLP法でパターン解析を行った。【結果】2次感染後7週で剖検した各臓器における肉眼観察、病理組織学的検索とも、差は認められなかった。感染間隔7日で、1次感染H37Rv、2次感染黒野株の固体から2種の菌株が同定された。逆に、1次感染黒野株、2次感染H37Rvの感染で、黒野株のみが同定された。また、共培養で黒野株のみが同定された。【考察】モルモットを用いた、今回の実験条件下において、感染間隔7日でも異なった結核菌株による、2次感染の成立が示唆された。

## 演題53

抗酸菌症治療薬とマクロファージの抗MAC殺菌メカニズムとの相互作用について

○佐野千晶、佐野啓介、佐藤勝昌、清水利朗、富岡治明  
(島根大学医学部微生物・免疫学教室)

【目的】 *M. avium* complex (MAC)は宿主Mφの殺菌メカニズムに対して強い抵抗性を有しており、このことがMACの感染部位での滞留性の主な原因となっている。MφのMACに対する殺菌メカニズムに対して、種々の抗菌薬がどのような作用を及ぼすのかについては不明な点が多い。先に我々は、リファマイシンやINHなどの一部の抗菌薬は、活性酸素(ROI)依存性殺菌系( $H_2O_2$ - $Fe^{2+}$ -NaI系)の抗MAC活性に対して、強い阻害作用を示すことを見出ししているが、今回は、こうした現象のメカニズムについて検討した。【材料と方法】 MAC N-444株およびN-260株を供試菌として(1)ROI( $H_2O_2$ - $Fe^{2+}$ -NaI)、活性酸化窒素(RNI)、遊離脂肪酸(FFA)殺菌系の抗MAC活性(2)ROI殺菌系でのHOI生成(3) $H_2O_2$ - $Fe^{2+}$ -NaI殺菌系によるハロゲン化反応、および(4)MφのROI産生能に及ぼす各種薬剤添加の影響について検討した。【結果と考察】(1)RFP、リファブチン(RBT)、INH、クロファジミン(CFZ)には $H_2O_2$ - $Fe^{2+}$ -NaI殺菌系に対する強い阻害作用が、キノロン薬には弱～中等度の阻害作用が認められたが、他方、CAM、EB、SM、KM、PZA、CSには、そのような阻害活性は認められなかった。(2)RFP、RBT、INHおよびLVFX、GFLXなどのキノロン薬は、主に $H_2O_2$ - $Fe^{2+}$ -NaI系のHOI生成反応およびハロゲン化反応に対する阻害作用(特に前者)を発揮することにより、 $H_2O_2$ - $Fe^{2+}$ -NaI殺菌系に対する阻害作用を発揮することが明らかになった。このような $H_2O_2$ - $Fe^{2+}$ -NaI殺菌系に対する阻害活性は一部の例外(PZA)を除いては、共役二重結合を有する薬剤に共通した性質であるものと考えられる。

## 演題54

当院における肺結核診療の現状

○松島秀和、竹沢信治(さいたま赤十字病院内科)

【背景】結核病棟を持たない一般病院においても、肺結核症例にしばしば遭遇するため、早期診断、早期治療をすることが患者の予後のみでなく院内感染予防の点からも重要である。

【目的】当院における肺結核診療の現状を把握すること。

【対象および方法】2003年11月より2004年10月までの1年間に当院にて診断された肺結核症28例(肺結核 25例、肺結核および結核性胸膜炎 2例、結核性胸膜炎 1例)において基礎疾患、症状、細菌学的検査結果、病型などをretrospectiveに検討した。

【結果】年齢は18歳～83歳(平均48歳)、男性15例、女性14例。基礎疾患なしが17例、ありが11例(悪性腫瘍が4例、糖尿病、ステロイド投与中が各々3例)。無症状、有症状が14例ずつであった。無症状例において、基礎疾患がなく、PCRを含めた細菌学的検査が陰性で、病変の広がり1が多いのに対し、有症状例では基礎疾患があり、細菌学的検査陽性が多く、病変の広がり2～3が多く、人工呼吸器管理を要した症例が3例もあった。また、基礎疾患のない症例は、無症状で、細菌学的検査陰性が多く、病変の広がりがほとんど1であるのに対し、基礎疾患をもつ症例は有症状で、全例がPCR陽性で、病変の広がりも2～3が多かった。

【結語】基礎疾患のある症例、有症状の症例は病変の広がりが大きく、細菌学的検査の陽性率も高かった。基礎疾患のある症例において新たな肺病変の出現時は肺結核の可能性を考慮し、PCRを含めた細菌学的検索を積極的にすすめることが必要であると思われた。また、基礎疾患のない症例、無症状の症例は細菌学的診断が難しいことが多いため、胸部CTを含めた画像診断より総合的に診断し、治療を導入することが必要であると思われた。



## 演題55

大学病院における過去10年間の肺結核症例の臨床的検討

○大野秀明、河野仁寿、柳原克紀、東山康仁、宮崎義継、  
河野 茂（長崎大学医学部第二内科）  
平瀧洋一（長崎大学医学部歯学部附属病院検査部）  
田代隆良（長崎大学医学部保健学科）

（目的）過去10年間に長崎大学医学部附属病院第二内科における肺結核症例について臨床的検討を行い、近年の第三次医療機関における結核症の動向を探ることを目的とした。（対象および方法）1993年から2002年までの間に当科で肺結核の診断で入院加療を行った142症例のうち *M. tuberculosis* 培養もしくは胸部画像の増悪を伴うPCR陽性の115症例を対象とし、診療録をもとに検討した。（結果）肺結核症患者数の推移は1996年より増加傾向にあり、1999年にピークとなり、2000年以降は再び減少傾向であった。対象の115症例のうち男性79症例、女性36症例、平均年齢61歳であった。うち60歳以上の症例は62.6%であり、30歳未満の症例は8.7%であった。学会分類では病変は両側病変が全症例の約47%、病巣の性状はIII型が約57%、病巣の広がり2が約51%と多く認めた。喀痰塗抹陽性率は約61.7%であり2000年以降増加傾向にあった。ツベルクリン反応は94.5%で陽性であったが5症例は陰性であった。おもな背景因子として糖尿病症例が18.3%、悪性腫瘍治療中の症例が16.5%に認めた。平均BMIは20.2であり、とくに若年者肺結核症例において痩せ型の割合が高かった。初回治療群は83.5%であり、1997年以降、ピラジナミド投与症例の増加を認め、キノロン系抗菌薬投与症例も散見された。多剤耐性菌は6.3%に認めた。陰性化期間は3ヶ月以内で92.8%が陰性化した。副作用は64.3%に認め、高尿酸血症、肝障害、過敏症を多く認めた。また、肝障害はピラジナミド投与症例の増加とともに増加傾向にあった。（考察）当院は長崎県内における第三次医療機関として機能している。当科において肺結核症例は以下の傾向を認めた。高齢者症例を多く認めた。痩せ症例を多く認め、とくに若年症例でその傾向が顕著であった。

## 演題56

市中病院における最近7年間の結核症例の検討

山崎 都（川崎協同病院）

（背景）川崎は、全国でも有数の結核多発地帯である。なかでも当院のある川崎区は結核罹患率が全国平均の3倍であり、日常診療で結核に遭遇することは少なくない。当院は、結核病床を持たない一般病院であるが、最近7年間で115名の結核症例を経験した。今回、これを検討したので報告する。（対象と方法）1998年～2004年に当院で結核と診断された患者様115名（男89名 女26名）について、カルテを用いて、年齢・性別・危険因子・合併症・発見契機・自覚症状・罹患部位・診断・診断に要した期間・排菌の有無・薬剤耐性菌の有無・薬剤の副作用等を検討した。（結果）危険因子では70歳以上の高齢者が約38%と最も多く、次いでアルコール多飲者、ステロイド・抗ガン剤使用者であった。合併症のないのは12名にすぎず、糖尿病・慢性心疾患・悪性腫瘍・慢性肝炎肝硬変をはじめとした慢性疾患患者が約90%を占めた。発見契機では、健診・他病で通院中偶然発見された人より、何らかの症状出現で受診し発見された人が多かった。罹患部位としては、肺結核が約60%、胸膜炎が約20%であったが、肺外結核も少なくなかった。診断は喀痰が55%、胸水が20%、気管支鏡が13%、胃液が8%であった。問題点としては、全体の約半数が喀痰塗抹陽性で、うち16名が入院患者であったこと、また7名に薬剤耐性菌が認められたこと、などがある。考察の結果、以下の結論を得た。(1) 高齢は結核の最大の危険因子であり、胸部異常陰影を認めた場合、常に結核を鑑別する必要がある。(2) 糖尿病等の慢性疾患患者・アルコール多飲者はハイリスクグループとして、積極的に健診を進め、早期に発見し、治療を開始する必要がある。(3) 非特異的的症状で発症する可能性が少なくないことを考慮し、日常診療のあらゆる場面で結核の除外診断を念頭におく必要がある。

## 演題57

当大学病院における結核患者収容モデル事業の実施状況

○佐藤長人、金沢 実 (埼玉医科大学呼吸器病センター  
呼吸器内科)

【目的】 特定機能病院である当大学病院は、結核患者収容モデル事業の実施施設に指定され、平成16年4月に新規結核病棟 (全6床) を開設した。モデル事業としての入院基準は、重篤な合併症を有する結核患者、特殊医療を必要とする結核患者、あるいは精神障害者の結核患者とされた。開設以前の大学病院内における肺結核患者の発生状況と開設後の結核患者の背景を検討し、モデル事業を適正に実施するための運営改善を図る。【対象と方法】 平成13年から平成15年までの肺結核院内発症状況を検討する。平成16年4月以降、当大学病院結核病棟へ入院した肺結核患者連続15例 (29から89歳) を対象とした。患者背景、基礎疾患、呼吸不全 ( $PaO_2 < 60$  Torr) の有無、入院期間、治療薬、転帰を検討した。【結果】 当大学病院 (一般1,248床、精神神経237床) における肺結核患者の院内発生状況は、平成13年が24例、平成14年が32例、平成15年が24例であった。精神障害者の結核発症はなかった。平成16年4月から12月の9ヶ月間に15例が結核患者収容モデル事業の対象となった。70歳以上が10例であった。院内排菌発症例は4例で、治療導入目的 (抗てんかん薬内服中、高齢者) が2例、他院からの転院が9例であった。全例に合併症を認めたが、重篤な合併症を有する症例は5例であった (大動脈弁閉鎖不全に伴う心不全、重症肺炎、類天疱瘡、肺癌、クローン病)。精神障害者は1例であった。入院時3例に呼吸不全を併発しており、1例が入院12日後に死亡した。入院期間は平均49日 (11から117日) であった。重篤な合併症を有する症例で軽快退院できた症例の平均入院期間は87日であった。HRZE4剤で治療導入した症例は1例のみで、他はHRE3剤による治療導入となった。【総括】 結核患者収容モデル事業の実施においては、院内排菌発症例に限らず、院外発症結核症例の受け入れおよび治療導入を目的とする入院も必要と考えられた。他薬剤内服中あるいは高齢であることより、標準4剤での治療導入は難しく、入院期間が長期化した。

## 演題58

全血INF- $\gamma$  応答測定法を用いて結核集団感染を否定した事例について～BCG既接種者のツ反結果と応答測定法結果との乖離について～

○吉岡明彦 (広島県東広島地域保健所)  
重藤えり子 (国立病院機構東広島医療センター)

事例) 広島県内の小学校6年生が肺結核 (喀痰塗抹陽性3+、bI12、INH耐性) と診断された。その患児は、教育委員会主催の結核対策委員会において精密検査対象であったが、自覚症状が乏しく胸部レ線を実施して始めて肺結核と診断され緊急入院となった。当保健所が小学校関係者等の接触調査を行い、全児童75名及び全教職員11名を結核定期外検診の対象者と認定した。児童75名のツ反結果は、陰性7名、陽性68名 (30mm以上の陽性者は22名) で、全員BCG接種歴があった。ツ反陽性68名と教職員11名の胸部レ線は異常を認めなかった。児童75名のツ反分布図を作成すると、30mmを境界とする二峰性の分布となった。また、厚生労働省の初感染結核の適応基準に当てはめると、22名が予防内服該当者となった。当保健所はこの事例に対して結核対策委員会を立ち上げ協議した結果、INH耐性のためRFPを予防内服しなければならず、副作用という観点からも予防内服者を少しでも減らしたいと考え、今回全血INF- $\gamma$  応答測定法を実施した。その結果は、陰性65名、疑陽性2名、陽性1名であった。陽性者のツ反は17mm、疑陽性者のツ反は35mmと15mmであった。BCG既接種者のツ反の結果と応答測定法の結果とがかなり乖離していた。この3名は全員4年生で6年生に兄弟がいるが、接触歴 (クラス、掃除班、登校班など) から考えて特定の4年生だけが感染を受けたとは思えない。その後の再調査においても接触歴は認められなかった。その結果、この3名は今回の感染ではなく、過去の感染によるものではないかと判断した。そのため、予防内服をせず定期外検診にて経過観察することにした。(考案) INF- $\gamma$  応答測定法を行わなければ22名が予防内服となった事例であり、保健所が行うツ反及び接触調査の限界を痛感させられた。小中学校における集団感染が疑われる場合にも、積極的にこの検査を行ってみる価値は十分にあると考えられる。また、小児科外来においても不必要な予防内服者を出さなくて済み、コスト面を除き保護者の理解が得やすいのではないかとと思われる。

## 演題59

結核感染例におけるRFLP解析の有用性

○高原 誠 (国立病院機構新潟病院内科)  
切替照雄 (国立国際医療センター感染・熱帯病研究部)

【目的】我々は以前、肺結核親子感染 (父→息子) が疑われた2事例において、父と息子双方の結核菌のコロニーのRFLP解析を行い、2事例共両者のバンドのパターンが一致したため、親子感染と診断した (p132-133, Jpn. J. Infect. Dis., 56, 2003)。その後も国立病院機構西甲府病院において、結核感染が疑われた3事例を経験し、両者の結核菌のコロニーのRFLP解析を行った。【対象】事例1:平成15年11月、75歳女性が肺結核にて入院したが、病型・拡がりはb23と進行しており、呼吸不全で死亡した。3ヶ月前より同居していた45歳の娘は同時期から咳を認め、平成16年2月、肺結核 (b21) と判明して入院した。事例2:平成16年1月、42歳男性 (独身) が原因不明の溶血性貧血、肝障害、胸部X線上のび慢性のスリガラス影にて某病院に入院し、パルス療法を含むステロイド大量投与を受け、病態は改善した。4月に胸部X線上空洞病変 (r21) が出現し、検痰でも結核菌が認められたため、西甲府病院に入院した。接触者検診において、同居している71歳の父も画像上空洞病変 (r21) を認め、痰からも結核菌が陽性であった。事例3:平成16年2月、統合失調症にて精神病院入院中の53歳男性が難治性肺炎のため、某病院に転院した。しかし、肺結核 (b23) と判明し、1ヶ月後に西甲府病院に入院した。同年7月、同患者が2月に入院した病院の看護師である45歳女性が肺結核と診断され、西甲府病院に入院した。彼女は53歳男性が入院していた時期、同じ病棟で勤務していた。【方法】国立国際医療センター感染・熱帯病研究部において、各事例における双方の結核菌のコロニーのRFLP解析を、IS6110等の方法で行った。【結果と考察】事例1においては母と娘でIS6110上のバンドのパターンが一致し、母→娘の結核感染と診断した。事例2では13個のバンドの内3~4箇所が異なっており、変異が疑われた。従って過去に同一の感染源から両者への結核感染があった、と推定された。事例3においては、両者のRFLPパターンは異なり、結核感染が否定された。

## 演題60

沖縄県RFLP分析をもとにした性・年齢階級・居住地別 Transmission Indexの推定

○内村和広、高橋光良、大角晃弘、森 亨 (結核予防会結核研究所)  
新垣さと子、仲宗根正 (沖縄県福祉保健部健康増進課)

【目的】沖縄県における結核菌RFLP分析のクラスター情報と疫学情報をもとに、数学モデルを用いて各患者の感染源確率を推定し、性・年齢階級・居住地別でのTransmission Index (以下TI) を求める。

【方法】1996年から2003年まで沖縄県内の新発生患者から分離培養された結核菌にRFLP分析を実施しクラスター分析を行った。また患者登録保健所において患者の疫学情報を調査し情報のリンクを行った。分析に用いた数学モデルはM. Borgdorffらによるクラスター内各患者に対し感染源確率を推定する方法で、患者が潜在的感染源として発生する罹患率とクラスター形成確率との積が感染源確率に比例するとするモデルである。これを各患者に対し推定し、クラスターサイズから感染を起こした人数を計算して背景要因別TIを算出した。また登録時期を考慮しクラスター内で最も早い登録患者から1日遅れるごとに0.77%の感染源確率の減少とした (3ヶ月で約半減)。塗抹陰性患者は陽性患者に比べ感染源確率比を0.22とした。居住地は登録保健所別で分析を行った。バンド数が5本以下のクラスターはクラスター群から除外した。

【結果】クラスター分析と疫学情報収集結果から分析対象は1,023名であった。この内クラスター形成は353名で34.5%であった。患者背景要因別TIは性別では男0.42、女0.32で男が比で1.3と高い。年齢階級別では30歳未満から10歳階級で80歳以上までがそれぞれ、0.47、0.23、0.40、0.39、0.61、0.32、0.29で、30歳未満の若年層と60歳代にピークがみられた。居住地別では北部、中部、中央、南部、宮古、八重山の各登録保健所別でそれぞれ0.15、0.40、0.42、0.48、0.14、0.55となり、人口集中地域で高い。また八重山で高い値がみられた。

【結論】推定されたTIは男が女に比して高く、また若年層と60歳代で高い値となった。居住地別では人口集中地域で高い値となった。ただしクラスター形成が必ずしも最近の感染ではないことも知られており、八重山地域でのTIの高い推定値はこの影響とも考えられる。これは本方法論の制約であり今後多面的疫学情報を取り込むモデル・方法論の開発によりさらに精度の高い推定を可能にするよう進めている。

## 演題61

都市部小地域における結核の地域集積性の検討

渡瀬博俊（東京都北区保健所）

## 【目的】

東京都区部における結核は、依然として罹患率が高い状態で推移している。結核罹患者の集積性について40歳未満の若年層と、60歳以上の高齢層に分けて都市部小地域における結核の地域集積性について検討を行った。

## 【方法】

1999年1月から2003年12月までの5年間に東京都北区において発生した肺結核患者について居住地別に分類し、retrospectiveに検討した。地域ごとの罹患率の比較は、ベイズ推定量による標準化罹患率とモンテカルロシミュレーションに基づいた推定罹患率の算出を行い、各々の条件下比較を行った。地域集積性の検定には空間スキャン統計量を用いて検討を行った。

## 【結果】

5年間の観察期間中、対象群における肺結核患者は、若年層176例（男性101例、女性75例）、高齢層273例（男性174例、女性99例）であった。結核罹患率の空間的集積は、統計学的な集積の有意差は認めなかったものの若年層、高齢層とも鉄道駅の周辺地域の罹患率が高く、駅から離れた地域では罹患率が低くなる傾向であった。

## 【結論】

結核罹患率の高い都市部小地域において結核の地理的偏在化を検討したが、居住地別に見た場合では統計的に有意な偏在化を認めなかった。しかしながら罹患率は駅から離れるにつれて低くなっていく傾向であった。この結果のみでは駅近隣部の感染危険度が高いことを直接示すものとはいえないが、年齢層に関わらずこの傾向が見られることから、不特定多数の人が利用する地域や、商業施設の集中する地域では新規の結核感染が起りやすいことを示唆している可能性がある。

## 演題62

大学での結核集団感染のQuantiFERON-TB第二世代®による解析について

○船山和志、山本洋美、辻本愛子（横浜市港北福祉保健センター）

藤原啓子（横浜市衛生局感染症難病対策課）

森 正明（慶応義塾大学保健管理センター）

西村知泰、長谷川直樹（慶応義塾大学医学部内科学教室）

森 亨（結核予防会結核研究所）

## 【目的】

結核集団感染における接触者検診では、主にツベルクリン反応検査（ツ反）が用いられている。しかし、ツ反はBCG接種の影響を受け、結核感染の正確な診断が困難である。今回、我々は大学での集団感染事例において、ツ反とともにQuantiFERON-TB第二世代®（以下QFT）を用い、接触者検診を行ったので報告する。

## 【対象と方法】

2004年2月登録の肺結核患者（大学生、喀痰塗抹G7号、有症状期間約2ヶ月）の通学する大学で、有症状期間に接触のあった学生と教職員の全員に胸部X線検査、39歳以下の者220名（濃厚接触者）にツ反とQFTを実施した。集団感染が疑われたため、さらに拡大検診として、初発患者と有症状期間に接触のないものの、学科や講義に関連性のある242名を対象（非濃厚接触者）に、ツ反及びQFTを追加実施した。QFTはIFN- $\gamma$ 0.35IU/ml以上を陽性、0.1IU/ml以上0.35IU/ml未満を擬陽性、0.1IU/ml未満を陰性とした。QFTの実施にあたっては書面による説明を行い同意を得た。

## 【結果】

胸部X線検査等から、複数の発病者が発見された。接触者検診の対象者で、ツ反とQFTを実施した濃厚接触者中QFT陽性者は32.7%、QFT擬陽性は18.6%に達した。ツ反成績は発赤長径30mm以上の者は57.7%であった。後者のうちQFT陽性者は49.6%であった。ツ反発赤が0~9mm、10~19mm、20~29mm中のQFT陽性率は6.7%、9.1%、11.1%であった。非濃厚接触者では、QFT陽性者0.8%、QFT擬陽性0.8%、またツ反発赤長径30mm以上の者は18.2%、そのうちQFT陽性は4.5%であった。

## 【考察】

集団感染における感染の診断及び、感染の広がりを確認する際に、ツ反だけでなく、QFTを実施することで、より正確な判断が可能であると考えられた。また、QFTを用いることによって、従来の予防内服の判断基準であるツ反発赤長径30mmを下回る者の中にいる既感染者をBCG接種の影響を排除して同定することが可能と考えられた。

## 演題63

路上生活者宿泊提供事業施設の入所者検診で発見された結核症例の検討

○八木毅典、山岸文雄、佐々木結花、橋本友博、杉山 玲、山中満佳子、露崎淳一（国立病院機構千葉東病院呼吸器科）  
池上 宏（千葉市保健所）

【目的・対象・方法】結核発病のハイリスクグループである路上生活者を公園などで勧誘し、生活保護を受給させて宿泊提供を行う非営利活動法人施設が増加している。路上生活者は検診の機会に恵まれないため、自覚することなく結核を発病していることがあり、施設入所後は集団生活となるので同居者への感染の危険性も高い。千葉市保健所が2002年11月から2004年8月に検診を行った市内の路上生活者宿泊提供事業施設入所者1054人中、全体の1.6%にあたる17例が活動性肺結核と診断された。これらの症例を臨床的に検討した。

【結果】17例は全例男性で初回治療であった。年齢は44歳から70歳（平均54.9±7.2歳）であった。喀痰抗酸菌検査では、塗抹陽性が4例（3例が培養陽性、1例が培養陰性）、塗抹陰性培養陽性が3例で、培養陽性の6例とも薬剤耐性は認めなかった。胸部エックス線写真病型分類は、II2が5例、III1が4例、III2+III1が8例であった。治療はHREZの4剤投与が14例、HREの3剤投与が3例で、全例で治療による画像所見の改善を認めた。合併症は、C型肝炎が3例、糖尿病が2例、胃切除の既往が2例であった。入院治療が13例、外来治療が4例で、自己退院の2例を除く11例の入院日数は146.7±88.7日であった。治療終了まで入院を継続した症例が11例中4例あった。転帰は、治癒が12例、脱落・中断が5例（自己退院後受診なし2例、外来通院中断3例）であった。脱落・中断5例のうち2例は他院で治療を再開されたことが確認された。

【結論】路上生活者宿泊提供事業施設の検診では、非常に高率に結核患者が発見された。今後も保健所と医療機関の連携のもとで、このような施設の検診を積極的に行っていく必要がある。施設が共同生活であるため、あるいは治療脱落防止のために、比較的長期ないし治療終了までの入院治療を行う傾向にあった。にもかかわらず自己退院や外来通院中断など治療脱落も多く、入院継続支援や保健所などと連携した退院後の通院・服薬支援などが必要であると思われる。

## 演題64

住所不定者の早期発見の一考察

○長嶺路子、田村裕子、山田万里、狩野千草、高藤光子、神楽岡澄、高尾良子、永井 恵（新宿区保健所予防課）

【はじめに】新宿区の特徴のひとつは住所不定者が多いことである。H14年の区の調査では、区内2代公園及び新宿駅地下道で約800人、一方NPOによる時間帯をずらした目視調査では1419人と報告されている。新宿区の結核の状況は、平成15年の罹患率は63.9、新登録患者数178名であり、そのうち住所不定者が18.5%を占めている。新宿区では従来より2大公園を会場として福祉事務所との協働およびNPOの協力により年2回路上生活者結核検診を実施しているが、平成11年から15年までの患者発見率は平均3.5%であるものの、近年その受検者数が公園の定住者と比較し、減少傾向にある。さらに福祉事務所が住所不定者と簡易宿泊施設等へ入所させる際に随時、結核検診（施設入所前検診）を行っており、その発見率も高い。【目的】H11年からH15年までの5年間に新宿区保健所に登録された住所不定者264人について、その発見方法と診断時の排菌状況の関係から、効果的な早期発見の方法を考察した。【結果】診断時、塗末0号の数は117名、G1～10号の数は147名であった。診断時塗末0号群の発見方法の内訳は、新宿区内の2大公園での路上生活者検診（32.3%）、施設入所前検診（4.4%）であり、その合計は36.7%、医療機関を受診（17.9%）と福祉へ相談（30.7%）でありその合計は48.6%、路上で倒れて搬送は5.0%であった。一方、G1号から10号群の発見方法の内訳は、路上生活者検診（6.7%）と施設入所前検診（2.6%）でその合計は9.3%、医療機関を受診（31.9%）と福祉へ相談（34.3%）でその合計は66.2%、路上で倒れて搬送20.8%であった。【考察】住所不定者で、区の提供する公園での路上生活者検診や施設入所前検診で、排菌前に見つかった割合は排菌している割合の約4倍であること、また一方、排菌者で路上で倒れて搬送された者の割合は、排菌していないで搬送された群と比べ、約4倍高値であったことから、住所不定者への検診の機会を提供することは早期発見に有効であることが示唆された。今後、支援団体、福祉事務所など関係機関とのさらなる連携体制を築き、より多くの住所不定者へ検診の機会を提供する方法を模索し、早期発見、早期治療へつなげていきたい。

## 演題65

野宿生活者に対するNPOと研究チーム  
協働した結核検診

- 西森 琢 (NPO法人釜ヶ崎支援機構)  
高鳥毛敏雄 (大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座)  
山本 繁 (尼崎市役所)  
逢坂隆子 (四天王寺国際仏教大学)  
黒田研二 (大阪府立大学社会福祉学部)

【はじめに】野宿生活者は結核罹患率が高く、検診機会に乏しく、しかも無保険で、経済的困窮しているため、有症状時受診を中心とした結核対策が困難である。そのため野宿者の結核対策には結核検診は不可欠な対策である。平成15年、16年、野宿者に対する結核検診をやり方を変えて行い、野宿生活者に対する結核検診の課題を検討した。検診は厚生科学研究費（主任研究者大阪府大黒田研二）として行った。【対象と方法】野宿生活者の中高齢者に対し、公的就労対策として特別清掃事業が行われている。この雇用者に対し、血圧、血液検査とあわせて胸部X線検査を実施した。平成15年度は検診結果を後日受診者にわたした。平成16年度は結核検診xpを即日判定し緊急ケースについては即日に医療につなげた。【結果】平成15年度は、受診者は1246人に対し、要医療者44人の者の中で医療に結びついた者は5人のみであった。これに対し、平成16年度は受診者1238人、即要医療者の23人(100%)全員を即日に医療に結びつけることができた。平成16年度の最終的な要精検者のデータは現在追跡調査中である。【考案】野宿生活者の治療成績についてはDOTSをはじめから多くの地域で一般の人々と治療成績が変わらないことが報告されている。今回の結核検診の実践経験からすると、患者中心主義の観点で検診を実施すれば精検率、医療機関受診率を100%にできる可能性があることが示唆された。平成15年度のように後日に検診結果をわたす方式では検診の目的を達成することは出来ない。病気が見つかる就労できなくなる、入院時の TENT や荷物の管理の問題、友人関係、医療機関への信頼関係の問題、病気についての相談相手がいない、無保険であり経済負担が困難、身近に患者が受診できる医療機関がない、受診時間・受診条件に制約があることなどなどの問題がある。これらの問題を、検診実施サイドからではなく患者中心主義でコーディネーションすることが何よりも重要である。平成16年度は、検診機関、生活保護行政、医療機関と十分な連携体制づくりに時間をかけ、検診時および事後の対応にNPO、大学等の関係スタッフがマンツマンでサポートを行った。

## 演題66

結核患者の発見の遅れの傾向と背景要因に関する研究

- 大森正子、森 亨、和田雅子、内村和広、石川信克、  
伊藤邦彦 (結核予防会結核研究所)  
小笹晃太郎 (京都府立医科大学)  
吉山 崇 (結核予防会複十字病院)  
青木正和 (結核予防会本部)

【目的】発見の遅れを縮小させることは、患者を軽症のうちに発見し治療させることで患者の生活の質の向上につながる。同時に社会においては結核菌の伝播の危険を低下させ、結核発病の可能性を有する既感染者の減少につながる。これまで長期間における発見の遅れの研究は十分には実施されてこなかった。今回、受診の遅れ、診断の遅れ、その計にあたる発見の遅れの年次傾向とその関係、ならびに背景要因を分析したので報告する。【資料・方法】1987年から2002年の16年間の結核発生病動向調査情報を用いた。対象は有症状塗抹陽性肺結核患者とした。その中で受診の遅れが2か月以上、診断の遅れが1か月以上、発見の遅れが3か月以上を長期遅れと定義し、その割合を性別、年齢別、職業・保険の種類別、社会的状況別に分けて年次推移を観察した。なお発見の遅れの情報には様々な制限（患者の自覚症状の記憶想起への努力、問診する側の情報把握の努力、特に初診の時期の信頼性）があることは否めない。【結果】長期受診の遅れの割合は1997年あたりまで上昇した。一方、長期診断の遅れの割合は1995年から1999年にかけて大きく低下した。長期発見の遅れは1997年まで上昇し、その後わずかに減少した。30～59歳の男性では長期受診の遅れの割合が大きく、16年間の観察期間を通して上昇傾向を示した。この長期受診の遅れの割合がもっとも大きかったのは30～59歳の日雇い労働者で、観察期間後半(1995-2002年)は46.5%だった。なお観察期間中、長期発見の遅れがもっとも拡大傾向にあったのは、教員・医師であった。【考察】長期発見の遅れは診断の遅れに比べ、受診の遅れによる影響が大きく、上昇傾向を示したが、近年の診断の遅れの短縮化傾向によって、わずかではあるが減少傾向を示している。診断の遅れの縮小は、1995年に結核診断に導入された核酸増幅法の導入時期以降に起こっており、新しい診断方法が発見の遅れに影響したことは否定できない。結果として塗抹陽性結核患者として届けられた結核患者の診断へもこの新しい技術の導入は影響していると考えられるが、その関係については今後の課題として検討していきたい。

## 演題67

国立病院機構における院内DOTSについて  
—アンケート調査から—

○佐々木結花、山岸文雄、八木毅典、橋本友博、杉山 玲、  
露崎淳一、山中満佳子（独立行政法人国立病院機構千  
葉東病院呼吸器科）

【はじめに】院内DOTSは日本版21世紀型DOTS戦略において基本的役割を担っている。国立病院機構（旧国立療養所）はわが国の結核病床の大半を有し、治療上重要な役割を担ってきた。院内DOTSは今後も結核入院治療の基本となるが、今回、国立病院機構内の院内DOTSの現状についてアンケートを行ったので報告する。

【対象と方法】国立病院機構結核拠点病院54施設に対し、院内DOTS導入時の問題、内容についてアンケートを行った。対象54施設中回答があった施設は41施設（76%）であった。

【結果】院内DOTS実施状況では、41施設全てにおいて実施されており、対象患者は、結核病棟に入院した患者全例38施設、条件を設けて実施3施設であり、喀痰塗抹陽性者のみ対象、はなかった。院内DOTS開始にあたり患者から不満を訴えられたのは18施設で、一施設平均9.2%の患者が訴えていた。しかし、院内DOTS拒否例は3施設（3症例）のみであった。院内DOTS準備としては、服薬時間を可能な限り1回にした30施設、看護部に協力を求めた25施設、服薬指導を強化した24施設、薬剤科に協力を求めた19施設、服薬を一包化した17施設、他であった。看護部の反応は、院内DOTS賛成33施設、業務が煩雑化し大変6施設、症例を選んで欲しい3施設、できるならやりたくない2施設、などであったが、院内DOTS開始後は、患者用の資料、クリニカル・パスなど工夫を開始した29施設、協力的27施設、患者教育に熱心になった19施設、など積極的に取り組んでいた。医師の院内DOTSへの認識は、治療中断を防ぐに重要な役割を占める37施設、入院中は中断がないので安心22施設、実際の効果は疑わしい1施設であった。地域との連携目的でDOTS会議を行っているのは24施設、行っていないのは17施設と、現在の病院と地域間の連携は十分とは言えなかった。

【まとめ】院内DOTSは、国立病院機構では結核医療において普遍的な服薬支援法として定着し、看護部の協力も十分である。今後は退院後の治療中断を生じないよう、地域との連携を強化し、治療完了を目指していく必要があると考えられた。

## 演題68

当院における結核患者の退院基準の見直しについて

○藤川健弥、橋本尚子、北田清悟、平賀 通、前倉亮治  
（NHO刀根山病院内科）

【はじめに】現在、当院における結核患者の退院基準は、「感受性のある抗結核薬を用いて治療を行った者で、喀痰培養検査にて2回連続して陰性が確認されること」である。この基準に従った場合の、当院における入院期間は平均約3ヶ月を要しており、長期の入院が患者の社会的および経済的に影響を及ぼすことも考えられる。

【目的】結核患者の入院期間を現在より短縮できるような退院基準を作成すること。

【対象】平成16年1月から同年8月までに当院に入院となった初回塗抹陽性肺結核患者321名。

【方法】当院では平成16年3月より、喀痰検査について、入院時3連検ののち、毎週1回実施することとしている。入院および外来カルテの喀痰検査結果を用い、塗抹検査が陰性化する時期と培養検査が陰性化する時期を調査することによって、塗抹陰性化の確認のみで退院基準を策定できるかについて検討した。

【結果】塗抹検査が3回連続で陰性化するまでの期間は、患者の病状（病巣の拡がり）や合併症の有無などにより、大きく変動していた。塗抹検査にて3回連続陰性を確認できた時点で培養検査が陰性となっていた者が多かったが、塗抹陽性が継続していても培養が陰性化していた者もみられた。【考察】喀痰塗抹検査の陰性化を一定期間確認することによって退院時期を考慮することについては、ある程度の有用性があると考えられた。しかし、塗抹陽性が連続していても、培養陰性となっている症例もあり、症例によっては塗抹検査の結果から退院可能と判断することが困難であった。

【結論】今回の結果から、直ちに退院基準を見直すことは難しいと考えられた。今後は、それぞれの患者の病状についても考慮したうえで、入院期間の短縮につながる退院基準の見直しを検討する必要がある。

## 演題69

都内4施設の結核治療の実態について一菌陰性化およびコホート検討

○町田和子、川辺芳子（独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科）  
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】大都市の結核および新しい結核菌検査法の問題点を検討するために、結核病棟を持つ都内4施設が共同して菌陰性化状況および治療コホートを中心に入院患者の追跡調査を行った。【方法】対象は、2003年5月1日現在、都内4施設（結核予防会複十字病院（施設A、81例）、都立府中病院（施設B、39例）、国立国際医療センター（施設C、73例）、NHO東京病院（施設D、138例））の結核病棟の入院患者331例。検討項目は、治療別、菌所見別、胸部X線病型別および処方別に見た菌陰性化状況、処方別にみた副作用、入院期間、治療別および処方別に見たコホート成績（2004年11月末状況）である。なお治療開始後の菌検査は施設A、Bでは小川培地で、施設C、Dでは液体培地で行った。【結果】初回治療（以下初回）263例、再治療（以下再）50例、継続治療（以下継続）17例、不明1例。喀痰塗抹陽性率は、初回、再、継続の順に81.4%、74%、76.5%、喀痰培養陽性率は90.9%、84%、88.2%、培養陰性化率は98.7%、92.9%、86.7%であった。培地法別にみた、初回治療における菌陰性化率は、1ヵ月後、2ヵ月後、3ヵ月後の順に、小川培地76例では45%、80%、93%、液体培地法160例では23%、52%、78%。初回治療塗抹陽性例では、小川培地60例では45%、71%、92%、液体培地法146例では19%、47%、76%であった。初回治療における転帰は、治癒、完了、治療中、死亡、失敗、中断脱落、転出の順に、46.9%、17.2%、0%、9.9%、0.8%、3.1%、22.1%となった。【考察および結論】液体培地法による菌陰性化は、小川法よりほぼ1ヶ月遅れた。従って治療開始後の菌検査は小川培地法が適当だと思われる。しかし液体培地で経過を追う場合には解釈の仕方が問題となる。初回治療の成功率は64%、死亡10%、転院22%で転院症例が多いので他院や保健所との連携による追跡が必要となる。中断が3%弱あり、この対策も必要で、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。

## 演題70

医療機関通院は、肺結核患者の排菌量低下につながっているか

野村悦子（大阪府八尾保健所）

高齢者の結核対策に役立てるため若年者、中年者と対比した高齢者の実態を調査し公衆衛生学会で発表してきた。高齢者群は、他の2群に比較し診断時に呼吸器症状が無い事が多く、いきなり倒れたりして発見される例が少なからずあることを明らかにしてきた。この事は、高齢者では呼吸器症状による早期発見が困難である事を示している。他方診断時の排菌量は、高齢になるに従い集菌塗抹2+以上の高排菌者の割合が低下している。呼吸器症状による早期発見が困難であるにもかかわらず、高齢者で高排菌者が少ない理由は、通院・入院中の者が多く医療に近い事が排菌量の低下に繋がっていると考えられる。今回通院・入院群と入所者を除く非通院群の排菌量を比較し通院・入院が排菌量の低下に繋がっているかを検証した。＜対象と方法＞ Y保健所に新規登録された肺結核患者のうち、なんらかの方法で結核菌が確認された20歳以上の者を対象にビジブルカードの記載を用い、発見時の通院、往診、入所又入院の有無と排菌量を調べた。40歳以下は通院者が少ないため、90歳以上は人数が少ないため除外し50歳以上90歳未満の肺結核患者について解析した。＜結果＞ 通院者は20歳代からみられ、通院割合は50歳代から増し90歳代では、逆に減少する。90歳代では、入院・往診・入所者が増加する。通院の理由は、50歳代では糖尿病が多いが、高齢になるに従って悪性新生物術後や脳血管障害後の経過観察、循環器疾患が増加する。2+以上の高排菌者の割合は、50歳代が最も高い。診断時の排菌量を通院群と非通院在宅群と比較すると通院群では高排菌者の割合は低く、塗抹排菌0が最も多くを占める。肺結核診断前1年以内の胸部レ線撮影の有無を2群で比較すると非通院群は撮影なしが半数以上を占めるのに対し、通院群では半数以上が原疾患の定期検診等病院で撮影を受けている。＜結語＞ 通院・入院が肺結核患者の排菌量の低下に繋がっていた。通院・入院者の排菌量の低下の要因として通院群で胸部レ線撮影を受ける機会が多い事が関係していると推測された。



## 演題71

大阪府結核予防計画について

○田村嘉孝、里中竜夫、土生川洋（大阪府健康福祉部健康づくり感染症課）

[はじめに]平成16年6月23日、結核予防法の一部を改正する法律が公布され、平成17年4月より施行される。平成14年にまとめられた厚生科学審議会報告書「結核対策の包括的見直しに関する提言」に基づき、国会等でも審議された結果の法改正であり、抜本的な見直しは、現行法施行から実に50年以上を経てことである。近年の都市部と高齢者に偏在化の進む結核疫学像や、施策を提供する保健所等の自治体行政組織の再編などの実情を鑑み、全国一律的な対策の提供の考え方から脱し、必要などころに効率的な対策を提供することが、法改正の大きな柱となっている。[都道府県予防計画]結核予防計画の策定は、改正結核予防法第3条の四に規定されており、第3条の三の規定に基づく国の結核予防基本指針をふまえて、地域の実情に応じて策定されるものであると明記されている。その内容については、(1)結核予防のための施策に関する事項、(2)結核患者に対する適正な医療の提供に関する事項、(3)結核に関する研究の促進、人材の養成、知識の普及及びその他の結核予防のための施策に関する事項、を記載することとなっている。[大阪府における取り組み]平成16年12月初旬現在では、その詳細な内容は定まっていないが、これらの考え方をふまえ、大阪府では大阪市を含む結核対策について、国の示す結核予防基本指針に基づき予防計画を策定する予定としている。府内の保健所の代表、医師会の代表、結核対策の専門家（学識経験者）、結核病床を有する病院の代表、市長会・町村長会、主管行政室の長などで構成される「結核対策検討委員会（案）」を組織し、大阪府版の結核予防計画を検討する方針としている。都市の健康問題として結核が施策の課題となっている大阪府において、国の方針をふまえながら、結核対策検討委員会の審議を経て策定するプロセスを紹介するとともに、策定された大阪府の予防計画の概要について報告する予定である。

TEL:06-6941-0351(内2542) FAX:06-6941-9323

E-mail:TamuraY@mbx.pref.osaka.jp

## 演題72

大阪府における学校保健法による結核健診の実施状況

○里中竜夫、田村嘉孝、土生川洋（大阪府健康福祉部健康づくり感染症課）  
高松 勇（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科）  
高鳥毛敏雄（大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座）  
増田國次（(財)結核予防会大阪府支部）

[目的]結核予防法による結核健診が廃止されたことから、小・中学校においては学校保健法に基づく問診により、児童・生徒の結核状況を把握することとなっている。平成15年度から導入されたこの制度について、2年間の結果を集約し考察することで、小児結核予防対策の改善に資する。[方法]小・中学校の健診結果について、府内43市町村（大阪市を除く）から大阪府教育委員会に報告されたものを用い、健診結果の比較を行った。また、(財)結核予防会大阪府支部にて委託実施されたものについて、各問診項目別の回答状況について分析を行った。[結果と考察]平成16年の小・中学校別の精検者数（ツ反者数）はそれぞれ、小学校：1,303人(530人), 0.36% (0.15%), 中学校：603人, 0.38%であった。平成15年の小学校：3,582人(811人), 1.00% (0.23%), 中学校：1,661人, 1.02%であり、両年とも結核患児は認めなかった。各問診項目別の結果(平成16年)では、治療歴あり0.10%, 予防内服歴あり0.41%, 家族歴あり0.95%, 高まん延国居住歴あり0.14%, 自覚症状あり2.79%, であった。このうち既往歴が2年以内の者または有症状で医療機関受診や他疾患診断がない児のみが精検の対象者と考えるとすると、治療歴あり0.01%, 予防内服歴あり0.04%, 家族歴あり0.21%, 高まん延国居住歴あり0.14%, 自覚症状あり0.65%となっていた。平成16年度は前年に比し精検者数が減少していたが、これは前年に精検を受検した児が省略されたこと、治療歴・化学予防歴・家族歴の有無を2年以内に限定するよう徹底されたことなどが要因と推察された。なお、両年で現在までに8名の結核患児が保健所に登録されているが、制度変更後の患者数の増加は認めず、本健診制度に関連した発見の遅れの事例も認めていない。

TEL:06-6941-0351(内2542) FAX:06-6941-9323

E-mail:SatonakaTa@mbx.pref.osaka.jp

## 演題73

## 学校結核健診2年目の精検率

○小海 奏子、稲部ゆみ子、植松順子、和田陽子、  
村松由味子、大川久美、中園智昭、杉田博宣  
(結核予防会第一健康相談所)

【目的】学校結核健診が改訂され2年目の精検率がどの程度減少したのか検討したのでこうこくする。

【対象】平成16年度に実施した私立、国立小学校19校、問診数10,079名、中学校38校、問診数19,918名。補問として質問1,2で「はい」と答えた方へ現在治療中か観察中か既往かを追加し、質問3で「はい」と答えた方にはツベルクリン反応検査、胸部X線を受けておられるかどうかを問うことにした。質問4で「はい」と答えた方には国名と滞在期間を追加記入してもらうことにし、質問5で「はい」と答えた方の補問の文言をより具体的にした。質問6では母子手帳で確認してくださいと追加した。質問7を新たに設け、このお子さまは、これまで小、中学校の結核健診(問診票による調査)により精密検査をうけたことがありますか?と問い「はい」と答えた方へ、いつお受けになりましたか?その結果はいかがでしたか?と問い前年の精密検査の情報を得て無駄に検査を繰り返さぬように配慮した。

【結果】小学生精検率は平成15年度0.7%から0.27%に減少し、中学生は1.0%から0.41%に減少した。

【考案】我々の設けた補問でどの程度精検を減らし得たかは不詳であるが、昨年精検異常なしの生徒が今年は精検から除外されたために精検率が半減したと思われる。昨年も今年度も健診では発病者は発見されず、昨年健診後に症状が出現し、結核と診断された中学生が1名いたことなどから有症状時受診と接触者検診の実施を徹底すれば、学校にとって煩雑なこの健診を省けるのではないかと思われる。

【結語】1.2年目の学校結核健診に補問を追加実施したがその成果は不詳であった。2.精検率は小、中学生ともに大幅に減少した。

## 演題74

## ロンドンと大阪の結核対策の比較研究

○高鳥毛敏雄(大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座)  
西森 琢(NPO釜が崎支援機構)  
山本 繁(尼崎市役所)  
逢坂隆子(四天王寺国際仏教大学)  
黒田研二(大阪府立大学社会福祉学部)

【はじめに】ロンドン、大阪(府)は人口規模、面積ともに似通っている。結核罹患率はロンドン37.2、大阪府44(府下33.8、市68.1)(平成15年)であり両都市の結核罹患率も似た水準にある。ロンドンの結核は増加傾向、大阪は減少傾向にある。このロンドンと大阪の結核対策を比較し、大阪地域の結核対策の強化策について検討を行った。【方法】平成16年6月にロンドンの結核対策の現状を視察した(結核研究所石川信克研究班活動の一環)。英国では2004年10月に英国厚生省首席医官が10の結核対策の行動指針「Stopping Tuberculosis in England: An Action Plan」を出している。この指針をもとにし、特にこの中の5の行動計画項目について、両都市の結核対策について比較検討を行った。1)Increased Awareness、2)Strong commitment and leadership、3)Well organised and co-ordinated patient services、4)Highly effective disease control at population level、5)An expert workforce。【結果】1)、2)、両国とも国、自治体レベルで近年結核対策のPolitical Commitmentがなされている。3)、ロンドンでは、結核の保健医療サービスは組織としてはTB Clinic、職種としてはTB Specialist Nurseによって一体的に提供するシステムづくりに努力してきている。ロンドンの結核患者の大多数を占める移民、ホームレスの対策としては不可欠なことであり、すべての患者に対して平等かつ同じ水準のサービスを提供できるようにすることが英国医療制度の目標になっていた。4)、結核対策に対する公衆衛生的介入策として、結核検診を積極的に位置づけられている。特にCR車を活用した検診の推進に注目をしている。5)、結核対策に関わるチームケアのために関係職種の確保と研修に力を注いでいる。【考案】英国の結核対策は、治療の徹底だけではなく、患者発見対策など結核対策全般の強化をしてきている。英国の伝統のチームケアアプローチ、人々に対する格差のないサービス提供体制の強化に努力されていた。現在、ロンドンと大阪で同レベルの結核が10年後、どう推移するか、今後の両都市の結核対策の真価が問われることになる。

## 演題75

結核対策に関する保健所機能強化に向けた課題

阿彦忠之 (山形県村山保健所)

【目的】保健所は、わが国の結核対策の中核を担う行政機関である。しかし、地方分権の推進とともに、保健所の大幅な統廃合と組織改変が進められ、このままでは結核対策に係る保健所の基本機能を維持できなくなる恐れもある。そこで、結核予防法改正に伴う業務の見直しも視野に入れて、今後の結核対策に係る保健所機能の強化策を提案するために、行政科学的な検討を行った。

【方法】平成15年度地域保健総合推進事業「保健所機能評価に関する研究」(分担事業者:岡田尚久)の研究班員として、演者が結核対策部門を担当し作成した資料を用いて、結核予防法等に基づく保健所業務を12項目(患者の登録、サーベイランス、定期外健康診断など)に分類した。各項目に関する現状の活動を評価し、不足している取り組みや今後の課題を整理した。抽出された各課題を解決するための条件を考察し、主要課題については保健所機能強化の動機付けとなるような自己評価指標を検討した。検討結果を全国の保健所関係者が参加する結核の研修会(結核予防会結核研究所主催の研修等)で資料提供し、参加者からの意見を参考に修正を重ねながら、保健所機能強化に向けた課題解決策を考察した。

【結果】保健所機能強化のための自己評価指標については、既存のサーベイランス項目に含まれない新たな指標(結核に関する当該地域の課題と改善目標を保健所の事業計画等に明記しているか否か、塗抹陽性患者に対する早期面接実施率など)も有用と思われた。今後解決すべき問題として、平成16年4月施行の改正結核予防法関連では、定期外健診(勧告・措置による健診の対象者に含めるのが難しい者への対応)、適正医療の普及(診査協議会の高い専門性と公正性を確保するための委員構成と運営方法)、患者の治療支援(地域DOTS推進のための地域資源の育成と調整、高齢者結核の増加に対応した介護保険関係者との連携強化)などの課題が抽出された。保健所機能強化の条件として、法令改正を含めた制度の見直しが必要と思われた事項としては、サーベイランスや積極的疫学調査の法定化などがあげられた。

## 演題76

結核患者の服薬支援のためのリスクアセスメント表の評価—2005年4月からの新しい結核予防法実施にあたって

○町田和子、川辺芳子、鈴木純子、益田公彦、田村厚久、永井英明、長山直弘、赤川志のぶ、倉島篤行、四元秀毅(独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科)

【目的】2005年4月からの結核予防法改正では、医師の服薬支援への積極的関与が義務づけられる。当院では2002年9月から毎月一回結核病棟新規入院患者を対象に管轄保健所と連携してDOTSカンファランスを実施し、その中で要治療支援患者をあげ支援方法を検討してきた。しかし要支援理由はかなり恣意的なものであった。そこで今回東京都の感染症対策課から提起された14項目のアセスメント表を用いて、結核病棟に勤務する医師23名を対象に担当患者の服薬要支援度実態調査を行った。さらに同様な調査を看護師にも実施した。【対象と方法】患者対象は2004年10月13日現在結核病棟入院中の結核患者126名、調査項目は年齢、性別、治療の種類、入院時菌所見および胸部XP所見、薬剤耐性、入院前居住、職業、合併症などの背景と共に、東京都の感染症対策課から提起された14項目のアセスメント表を一部変更したものとした。このアセスメント表は服薬中断リスクを点数化し、服薬中断の危険性を参考に支援頻度、支援方法を定めるものである。14項目の内容と点数は以下のとおりである。3点:再発有、アルコール問題有、治療中断歴有、精神・記憶・認知の障害有、住所不定、服薬支援に影響する経済的問題有、2点:薬剤耐性有、抗結核薬の副作用有、合併症有、服薬支援者無、通院継続に影響する問題(医療機関が遠い、職場の理解が少ない等)有、1点:登録時喀痰塗抹陽性、高齢者(80歳以上)、外国人。【結果】塗抹陽性96例、再発15例、耐性9例、中断歴7例、アルコール問題10例、住所不定7例、経済的な問題25例、認知障害25例であった。平均点数は6.2点で、中断リスクの最も高いAは23例で20例は毎日DOT必要と判定された。一方訪問要25例中リスクAは16例に過ぎなかった。【結論】服薬中断リスクアセスメント表は有用であり、リスク因子としては経済的な問題及び認知障害が重要であった。DOTS会議および保健所との退院時連絡にあたって、実際に2004年10月入院例から上記の調査票を用いており、この評価も行いたい

## 演題77

徳島大学医学科学生における過去4年間の二段階ツベルクリン反応の検討

○鶴飼桃代、西岡安彦、曾根三郎（徳島大学医学部分子制御内科学分野）

【目的】徳島大学病院では結核病棟を有しているため医学生の実習配置や結核病棟への立ち入りの考慮、また医学生が就労後に結核感染の疑いが生じた時のために基準値を得る目的で二段階ツベルクリン反応検査を実施している。今回、過去4年間のツ反の結果について検討したので報告する。

【方法】平成12年から平成16年までの合計461名の医学科5年生を対象に、脱落者及び初回強陽性者、またT1（第一回目の発赤径）40mm以上の者を除いて二段階ツ反を行った。二回判定者は382名で脱落者、未接種者は13名であった。

【結果】461名の検討では二段階接種施行率は平均88.7%であり、二段階接種施行者のT1は $19.60 \pm 14.11$ でT2（第二回目の発赤径）は $30.76 \pm 16.49$ であった。二段階接種施行終了時での陰性者の割合は平均6.2%で、ブースター効果での陽転化率は平均67%であった。以上の結果に経年的傾向は認められなかった。過去4年間のT1、T2が30mm以上の割合は各々32.5%、47.5%で、平成16年、97名の検討ではT1、T2が30mm以上の割合は各々36.1%、67.6%と過去に比べT2は高率であった。またT2 30mm以上でT1に比し10mm以上増大した学生は56%であった。また30mm以上での二段階ツ反実施者のT1は $33.25 \pm 3.11$ 、T2は $49.83 \pm 15.79$ であった。

【考察】二段階ツ反検査の実施率は88%と高率であった。採用時の医師の施行率は20%という報告もあり学生時での確実な基準値の作成が重要と考えられた。またツ反陰性者の割合は経年的な増加傾向はなかったが平均6.2%に認められ結核病棟の立ち入り、実習に注意を要すると考えられた。またT1、T2発赤径は20歳代の過去の報告と差は認めなかった。平成16年度の30mm以上の二段階ツ反実施者のT2-T1の差は16.6mmであり当大学での結果からはT1が30mm以上40mm未満の学生にも検査を勧めるべきと考えられた。医学生に対する二段階ツ反検査は結核感染の危険性が生じたときには必須であり院内感染対策にも重要であると考えられた。

## 演題78

近年の20歳代の結核蔓延状況に関する検討

○星野齊之（(財)結核予防会結核研究所対策支援部企画医学科）  
大森正子、内村和広、山内祐子（(財)結核予防会結核研究所研究部発生動向調査プロジェクト）

目的：20代の結核の罹患率停滞について疫学的に検討することを目的とする。方法と結果：在日外国人の影響を発生動向調査結果を用いて検討した。20代の外国人結核患者数は、1998年の300人（同年登録結核患者の7.6%）から、2003年には399人（同14.3%）に達した。なおその間に日本国籍は2,979人から2,109人に、国籍未入力（は649人から290人に減少した。職業別の患者実数の推移を、日本国籍と国籍未入力の患者で検討した。接客業、保健師等について1998年と2003年の患者実数の比をとると、接客業では209人から201人で0.96で停滞しており、保健師等は0.75（302対229）、であった。患者全体では0.66（3625対2399）であり、接客業と保健師等の患者実数が停滞している。実数が停滞しているのは、臨時・日雇いが0.83（192対161）、無職が0.73（390対286）であり、減少したのは家事0.38（202対77）と自営業0.53（118対63）であった。また、就業形態別罹患率を総務省の就業構造調査結果を母数に用いて検討した。無職その他が人口10万対24.5で最も高いが、人口増加（120万から139万人）して罹患率は減少している。ついで常用勤務が15.3で全体の平均14.2より若干高い。臨時雇いの実数は減少率が小さいが、臨時雇いの人口の増加（155万人から182万人）に依り、罹患率は12.4から8.8に減少した。1998年と2003年の罹患率比で見ると、常用勤務0.79と通学0.74、自営業0.73が全体0.69より高かった。考察：20歳代結核が停滞する要因として、まず在日外国人結核の増加があげられ、就業形態別では、常用勤務者、通学者の罹患率の減少速度鈍化、と接客業、臨時雇い、保健師等、学生、無職の患者実数の減少鈍化がある。社会との接触を持つ就業状態の者に減少の鈍化が生じていると考えられる。なお、臨時・日雇い層と無職その他の層は相互に出入りしていると考えられるが、罹患率には大きな差があり、職業別人口の妥当性や患者の属性が今後の検討課題である。

## 演題79

2002年度療研結核菌薬剤耐性全国調査報告(1)

御手洗聡\* (結核療法研究協議会)  
 (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\*)

[目的] 結核療法研究協議会では1957年から1997年までに2～5年ごとに過去12回入院時薬剤耐性菌に関する研究を行い、各年度の耐性菌の頻度を報告している。今回2002年度の日本における結核菌の薬剤耐性について総合的な情報を収集し、結核対策の一助とする事を目的とした。[方法] 2002年6月1日から11月30日までの期間に入院した抗酸菌症(非結核性抗酸菌症も含む)患者中、抗酸菌培養陽性(喀痰以外の検体も含む)となった全症例を対象とした。分離された結核菌について各施設での薬剤感受性試験の結果が判明次第、調査票にその成績と臨床データ等必要事項を記入する。上記の初代分離株、または感受性試験の対照培地に発育した結核菌を結核研究所に送付し、同施設で1%小川培地を用いた比率法による薬剤感受性試験を行った。薬剤感受性試験にはINH、RFP、SMおよびEBを用いた。感受性試験結果は患者の治療歴によって分類し、未治療・既治療耐性率を算出した。尚、研究の倫理性については参加した各施設において検討されている。[結果] 99施設から4,647人の患者登録があったが、最終的に結核として臨床データとともに解析可能であったのは3,122例(株)であった。未治療患者(2,705例)での耐性率(any resistance)は、INH 2.8%、RFP 1.0%、SM 7.0%、EB 1.2%であり、同様に既治療患者(417例)ではINH 18.9%、RFP 11.0%、SM 14.4%、EB 10.1%であった。多剤耐性についてみると、未治療患者で19株0.7%、既治療患者で41株9.8%が認められた。さらに脱落後再治療患者59例では、INH 20.3%、RFP 15.3%、SM 22.0%、EB 15.3%の耐性が認められた。[考察] 1997年のデータと比較すると未治療・既治療ともに全体として耐性率は低下しており、患者の確実な治療と感染のコントロールが行われつつあるものと考えられた。

## 演題80

2002年度療研結核菌薬剤耐性全国調査報告(2)

大友幸二\* (結核療法研究協議会)  
 (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\*)

[目的] 結核療法研究協議会では2002年度に結核菌の薬剤耐性等に関する情報を収集することを目的として研究を行っており、薬剤耐性サーベイランス以外に得られた情報について解析検討した。[方法] 2002年6月1日から11月30日までの期間に入院した抗酸菌症患者中、培養陽性(喀痰以外の検体含む)となった全症例を対象とした。分離された結核菌について、調査票に薬剤感受性成績や臨床データ等必要事項を記入して、菌株とともに結核研究所に送付し、同施設で1%小川培地を用いた比率法による薬剤感受性試験を行った。薬剤感受性試験にはINH、RFP、SMおよびEBを用いた。[結果] 最終的に99施設から4,647人の患者登録があった。これらのうち240例(5.1%)は対象外であり、さらに検体未着や患者重複等により273例が対象から除外された。対象のうち結核は3,125株(75.6%)であり、非結核性抗酸菌は901株(21.8%)であった。結核菌と非結核性抗酸菌の混在は26件(0.6%)で認められ、雑菌汚染が82件(2.0%)に見られた。結核についてみると、解析対象患者3,122例(情報不足により3例除外)のうち男性は2,211例(平均年齢61.1±18.6)であり、女性は911例(平均年齢61.0±22.4)であった。臨床診断としては肺結核のみの患者が2,704例(86.6%)であり、肺外結核のみの患者は93例であった。肺結核と肺外結核を併発しているものは325例であった。合併症としては糖尿病が最も多く497例(15.9%)に認められ、次いで悪性腫瘍が199例(6.4%)に見られた。使用されていた検査法(キット)はビットスペクトルSRが最も多く1,090例(34.9%)で、次いでウエルバックが1,040例(33.3%)、小川標準法が409例(13.1%)であった。各施設での薬剤感受性試験と結核研究所での試験結果の一致率は全体でINH 98.0%、RFP 99.5%と良好な結果であった。[まとめ] 各施設で行われている薬剤感受性試験について、その正確さが示された。さらにキット別の結果一致率等についても解析して報告する予定である。

## 演題81

当院における結核菌薬剤耐性率の変化 固定濃度法と比率法の比較

○塩見哲也、米丸 亮、諸井文子、堀場昌英、鈴木恒雄、川城丈夫（独立行政法人国立病院機構東埼玉病院呼吸器内科）  
芳賀孝之（独立行政法人国立病院機構東埼玉病院研究検査科）

【目的】結核菌薬剤耐性率や多剤耐性結核の増加が危惧されている。当院では1994年以降の結核菌耐性率を継続して追跡しているが、2003年より比率法を導入した。本研究では比率法導入以降の当院における入院時結核菌薬剤耐性率と、それ以前の固定濃度法による耐性率とを比較検討した。【方法】当院に1994年1月1日から2004年8月31日に入院し、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。固定濃度法を用いた2002年までと、比率法を導入した2003年以降のINH, RFP, SM, EBの薬剤耐性率およびMDR (INHかつRFPに耐性) 率を結核化学療法治療歴別に集計した。耐性基準濃度は、固定濃度法、比率法でそれぞれINH 1, 0.2, RFP 50, 40, SM 20, 10, EB 5, 2.5 ( $\mu\text{g/ml}$ )である。【結果】固定濃度法(1994-2002年)では計1628例集計され、そのうち初回治療は1444例(88.7%)、既治療は184例(11.3%)であった。耐性率は初回治療、既治療症例でそれぞれ、INH 1.9%, 9.2%, RFP 0.97%, 12.0%, SM 5.7%, 7.6%, EB 0.76%, 3.3%, MDR率 0.42%, 6.5%であった。比率法(2003-2004年9月)では計456例が集計され、そのうち初回治療は410例(89.9%)、既治療は46例(10.1%)であった。耐性率は初回治療、既治療症例でそれぞれ、INH 4.1%, 19.6%, RFP 0.49%, 13.0%, SM 7.3%, 10.9%, EB 1.7%, 13.0%, MDR率 0.49%, 6.5%であった。【考察】固定濃度法を用いた1994-2002年に比し、比率法を用いた2003-2004年8月ではINHおよびEBで、耐性率が増加していた。RFP, SM, MDRでは耐性率は同等程度であった。固定濃度法による当院での薬剤耐性率は、経年的増加傾向を認めなかったことは既に報告した。このため、今回の耐性率の変化は、薬剤感受性試験法および耐性基準濃度の変更の影響は否定できないと考えられた。比率法導入後の症例数が少なく、今後の耐性率の変動をさらに追跡する必要があると考えられた。

## 演題82

公費負担申請書からみた非結核性抗酸菌症の検討

○佐藤 研（JR仙台病院健康管理センター）  
本田芳宏（仙台厚生病院内科）  
佐藤牧人（仙台市青葉保健所）

【目的】非結核性抗酸菌症（以下NTM）は年々増加傾向にあるといわれるが、当市におけるNTM申請の現況と推移を再検討するとともに、申請数増加の一因としてPCRなど簡便な診断法の一般化が関与しているのかを検討する。また、申請書の記載事項より未治療NTMの臨床像を明らかにする。【方法】平成5年度～平成13年度に仙台市結核審査協議会に公費負担申請された症例のうち、NTMとして届け出のあった計190例（結核への転症例を除く）について年度別に申請数を調査した。また、初回申請書のデータを基に症例の性、年齢分布、病型、菌種、既往歴/合併症、および診断法等について検討した。【結果】平成5年度～平成13年度の全申請数に対するNTMの占める割合は全体で9.1%であった。NTMの申請数は年々増加しており、平成5年度は0.4%であったものが平成10年度には20%に達し、その後も10～15%で推移していた。診断にPCRを併用した症例も年々増加し、PCRのみでの診断も3分の1にのぼっていることから、NTM申請数の増加に診断法の進歩が関与していると考えられた。NTMの性比では女性が54.2%を占めており、結核（同34.4%）における性比とは相違していた。また年齢層では65.4 $\pm$ 13.8歳と結核に比較してやや若年であった。申請時のレントゲン写真にて病型を検討すると、非空洞型（小結節/気管支拡張型）は女性に（61.2%）、空洞型（結核類似型）は男性に（52.8%）多い傾向が認められた。菌種にも男女差を認めており、最も多く同定された*M. avium complex*は女性に多く（63.7%）、一方*M. kansasii*は男性にのみ見られた。既往歴および合併症では抗酸菌症の先行が32%（結核49例、非結核10例）に認められたほか、糖尿病合併が8.4%（17例）、胃潰瘍、十二指腸潰瘍による胃切術後が5.8%（11例）見られた。さらに平成14年度の申請症例を加えて発表する予定である。

## 演題83

当院結核病棟に入院した非結核症例の検討

○小林賀奈子、矢野修一、加藤和宏、池田敏和  
(独立行政法人国立病院機構松江病院呼吸器科)

＜目的＞当院は県内の結核症例の70%を診療している。結核を疑われ入院となる患者の中には他疾患も多く含まれるため、その誤診の原因について検討した。＜方法＞2003年1月から12月の間に、結核の疑いで当院結核病棟に入院となった患者のうち結核以外の疾患であったものについて、結核が疑われた理由、検査方法、最終診断、また紹介者について検討した。＜結果＞患者数は121名(69.6±20.0才)で、結核が88名(69.2±20.9才)、非定型抗酸菌症が12名(74.4±18.5才)、その他の疾患が21名(68.5±18.0才)だった。非結核症例が33名(27.3%)中、喀痰抗酸菌塗抹陽性者は15名存在し、そのうち非定型抗酸菌であったものが10名、残りは偽陽性であった。その他の疾患には肺炎12名、悪性腫瘍4名、喀血・血痰4名、胸水1名が含まれた。結核が疑われた理由としては偽陽性の他に、血痰・喀血があったため、空洞性病変があったため、また陳旧性肺結核があったため、等であった。＜考察＞結核病棟に入院した非結核症例の中では、45%が喀痰抗酸菌塗抹陽性だった。これらには非定型抗酸菌症の他、検査室レベルでの偽陽性も含まれている。他は陳旧性肺結核がある例や血痰を主訴とし肺陰影がある例などでは結核の根拠がなくとも紹介となることがあり、その場合呼吸器科がない医療機関が多かった。＜結論＞各病院での感染対策の面から塗抹陽性者の早急な転院が望まれるのはやむを得ないが、避けられる転院があると思われ、患者の負担の面からも更なる啓発をすることが必要と考えた。

## 演題84

市町村別結核統計の検討

○加藤誠也、内村和広、森 亨(財団法人結核予防会結核研究所)

【目的】今回改正された結核予防法において、市町村が定期健康診断対象・実施を決定するためことになったが、妥当性をもって決定する方法を検討する。

【方法】2003年における市町村別の結核統計を、保健所を設置していない3146市町村を中心に人口、患者数、罹患率、さらに15歳未満、15歳以上65歳未満、65歳以上の3区分による標準化罹患比を算出し、全国値と有意差検定をおこなった。なお、人口は2000年国勢調査のものを用いた。

【結果】3146市町村の総人口は7929万人余りで総人口の62.5%であった。この中で、人口5000人未満：715、5000-1万人未満：826、1-3万人：950、5万人未満：であった。これら合計の罹患率は人口10万対21.9と中核市・政令市の23.9、政令指定都市の33.7よりも低かった。年間結核患者数は0人の市町村数は644、以下1人：621、2人：449、3-5人：674、5-10人：340、11-20人：234、20人以上：176であった。標準化罹患比が有意に高いと判定されるには最低3人以上の患者が必要で、5万人以上の人口になると1.5程度すなわち、人口規模による差が小さくなった。

【考察】改正予防法により市町村は健診実施方法の決定を迫られた。保健所を設置していない市町村は人口規模が小さいところが多く、また、都市部よりも罹患が低いこともあって、年間患者数が10人以下のところほとんどである。

地域における定期健康診断にあたって、国は患者発見率を指標にすることを勧めているが、人口規模と患者罹患率から見ても、特に保健所を設置していない市町村では人口規模からも無理がある。地域の技術的拠点である保健所が例えば二次医療圏といったある程度の人口規模の経年データを集積して、技術的支援を行う必要がある。

## 演題85

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：V. 「服薬支援看護システム」における治療評価について

○山内祐子、永田容子、小林典子、山下武子、森 亨  
(結核予防会結核研究所)

## 【はじめに】

日本版21世紀型DOTS戦略の推進にむけて、平成15年より8県市内における合計37保健所において、「服薬支援看護システム」を試用し、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てきた。その中で、より明確になったコホート観察（治療評価）について提言する。

## 【方法】

(1) 治療開始1ヶ月以内に治療内容コードが変更されたケースにおいて変更理由を調査し、その治療評価結果への影響を検討する。(2) 本システムによる治療評価の「脱落者」の実態について個別に調査を行いシステムの判定について検討する。(3) 薬剤耐性の有無と治療内容コード及び治療評価との関係を検討する。

## 【結果・考察】

(1) 治療開始1ヶ月以内の治療内容コードの変更は総数の約18%で発生し、そのうちの約7%（総数の約1%）は治療評価の判断にも影響していた。変更の内容に応じて、より柔軟に治療評価を行うようシステムを改善する必要がある。(2) 脱落の要因としては、患者の医学的理由（副作用、合併症）、医師側の理由（診断的治療、標準治療の無視）などさまざまであった。また、服薬支援看護システムの運営に伴って治療中断が早期に把握され、短期間の中断で服薬が再開され、結果的には治療完了となったケースもみられた。(3) 結核菌陽性の肺結核活動性患者のうち、約6%で何らかの薬剤耐性が判明し、そのうち約29%で治療開始後すぐに治療内容コードが変更されている。薬剤耐性有無別の治療評価は、現時点では耐性例数が少ないが、今後例数が増えれば可能になるであろう。

## 【今後の課題】

治療評価のためには、最終的な治療成績のみでなく、関連する要因として菌結果のほかに薬剤耐性の有無、使用抗結核薬および副作用などの情報を把握することと、そしてそれらが治療成績の評価に反映されることが必要であると思われる。このような評価体系を広く受け入れられるものとして確立するためには臨床・疫学管理方面の関係者の綿密な検討と合意形成が必要である。また治療成績と服薬情報やDOTS型との関連を分析することも地域全体のDOTS実施計画に重要である。

## 演題86

DOTS拡大における保健師活動を支援する「発生动向調査」システムへの提言：VI. 「服薬支援看護システム」を活用したDOTSの普及について

○永田容子、山内祐子、小林典子、山下武子、森 亨  
(結核予防会結核研究所)

## 【はじめに】

平成17年4月からの結核予防法改正では、治療・患者支援活動を推進する責任が保健所にあることが明確に示された。多くの保健所でその実施の計画中であり、またどのように進めるかという相談も多い。そこでDOTSの拡大促進に関連する要因について、「服薬支援看護システム」の活用を通して分析を行った。

## 【方法】

(1) 8県市37保健所で試用の本システムから治療評価の分析およびDOTSタイプ別・治療判定期間別に治療や患者支援の成果を評価した。(2) 本システムを試用の保健所保健師に対し、患者支援に関連する要因についてアンケートを行った。(3) 平成16年度結核研究所保健看護学科研修生に対し、DOTSの理解に対するアンケートを行った。(4) 全国の保健所に対し、地域DOTSの実施状況を把握した。

## 【結果・考察】

(1) 平成14-15年の肺結核活動性喀痰塗抹陽性初回治療の治療中断率は、院内DOTS実施群で約0.2%、未実施群で約3%であった。入院中の院内DOTSからまず進めていくことが治療中断防止に重要である。(2) 「入力項目そのものが服薬支援内容の把握となり、単なる電算システムとしてだけでなく、DOTS事業そのものとして意義がある」との声が聞かれた。(3) 研修後のアンケートで約9割あまりの保健師は、DOTSを「無理・難しい」から「当たり前の支援」へと意識が変わった。院内DOTSに取り組んでいる看護師では、約8割余りがDOTSは「入院中だけの確実な服薬支援」から「退院後も引き続き治療終了まで見届ける事が重要」と意識が変化した。(4) 全国調査では「都市の一部の患者を対象」から、県市全体で取り組む事業へと変化が見られた。

## 【おわりに】

我々は、結核研究所内外の研修等で本システムを紹介し、保健所による試行を進めてきた。平成16年度は9県市増え、現在合計17県市約60あまりの保健所で試行している。治療終了までの継続した服薬支援と治療評価としてのコホート検討会の定期的開催や医療機関との円滑な連携の推進を図るため、全国共通の認識と評価のもと本システムが効果的に活用され、DOTS推進に役立つことを期待する。



## 演題87

船橋市地域DOTSの構築に向けて3  
～服薬支援看護システムを活用したコホート検討会～

○黒木美弥、廣島かおる、数間亜希子（船橋市保健所）  
永田容子、山内祐子、小林典子（結核研究所）

【はじめに】患者支援の質向上、コホート検討会の充実化の為、服薬支援看護システムを活用した。

【方法】H15年登録の活動性肺結核喀痰塗抹陽性初回治療者の内服を含む治療を行った者46名を対象とし、1) システムを活用したデータ作成、2) 評価及び考察、3) コホート検討会を行った。

【結果】システムは結核発生病動向調査のコホート画面に酷似した画面展開の為抵抗なく着手出来、必須情報は入力不要の為負担は少ない。月単位での支援状況の把握は、顕著に支援の不徹底が示された。また帳票出力機能は検討会準備を簡便にし情報の均一化による検討時間の短縮が図れた。地域DOTS個別支援計画の内訳はAタイプ17.5%、Bタイプ32.5%、Cタイプ50%であった。計画どおり90%以上服薬支援が実施出来たのは全体の62.5%であった。タイプ別ではAタイプ100%、Bタイプ84.6%、Cタイプ35.0%実施出来た。菌検査の把握は薬剤感受性試験が10.0%、同定検査が71.4%未確認であった。治療成績は治癒76.1%、治療完了6.5%、死亡13.0%、治療失敗2.2%、脱落中断2.2%で、治療成功は82.6%であった。

【考察】地域DOTSの実施率を引き下げる要因はCタイプの不徹底にあり、リスクが低い患者程、関わり意識の持続が困難だったり、処遇困難なケースに掛かるしわ寄せが影響する。ケースの処遇に左右されない患者全体を捉える体制づくりが重要であり、現在は「地域DOTS支援員派遣事業」を推進し効果を期待している。

コホート検討は治療成績のみならず地域DOTSの不徹底による再発や多剤耐性患者の増加を肝に命じ、DOTSの実施状況について併せて行うべきである。現在服薬情報はビジブル内の情報に限局され、コホート検討会開催に向けて改めて読み起こし資料を作成するなどの手間と努力が必要である。システムの活用は保健師活動をサポートしながらDOTS実施状況をデータ化することで評価・検討を容易にし、結果、質向上の一助となる。平成17年4月の結核予防法改正によりDOTSは一層確実な実施と評価が求められる。今後全国的なシステムの普及により各自治体の様々な取り組みが均一化した形で評価される日も近いと考え、当市の取り組みをより一層確実にしていきたい。

## 演題88

船橋市地域DOTSの構築に向けて4  
～地域DOTS支援員の設置及び派遣事業の実施について～

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

【はじめに】地域DOTS支援の推進を目的に地域DOTS支援員派遣事業を実施したので報告する。

【方法】

・登録患者（マル初含む）の支援計画作成・見直し、支援員育成研修会、支援員の派遣、コホート検討会等の要綱策定・実施

・中核市等の地域DOTS状況調査

【結果】

・地域DOTSカンファレンスでH16.4～10月の間13回、延118名につき評価票を用いて実施。転出等を除く109名の支援ランク（以下「ランク」）はA10名(9.2%)B110名(9.2%)B215名(13.8%)C74名(67.9%)。Aの支援は、病状悪化等により院内で治療継続されたものが殆どであったが、1件自己退院後行方不明となり支援困難を極めた。計画作成後一部は再評価を実施した。支援員事業は保健師等有資格者を対象に研修会を開催。計画に基づく服薬確認、副作用、通院状況、主治医からの指示、検査結果確認等を職務として10月から5行政区各1名ずつ、計5名の支援員を派遣。派遣開始時の地域DOTS支援対象者は90件、10月1日～31日の派遣実績は14件、延47件、ランクB15件(36%)、B26件(43%)、C3件(21%)だった。

・中核市等の地域DOTS状況を調査(H16.10.8～18)した結果、当市を除く35市中、32市から回答(回答率91.4%)を得、同様に支援員等の訪問実施1市3.1%、他1市3.1%はH17.4からの開始と回答。実施検討中は4市12.5%。政令指定都市13都市中6市が同事業を実施中。

【考察】

支援員派遣対象は高リスク者に集中した一方、別途服薬支援看護システム(結核研究所)の結果分析でもCランク支援の不徹底が明確化した。支援員活用による残薬数の確認等可能な限りの直接的確認方法の推進は、コホート評価の精度向上に貢献する。また、処遇困難事例へ支援員を投入し服薬継続がなされた事例を経験し、当事業は地域DOTSの効果的手法であると確信する。

支援員事業は、中核市の約20%、及び政令指定都市の約半数が実施・検討中であった。更に全国的に導入され地域DOTSの担い手としての期待が示唆され、保健所は支援人材の育成が課題となろう。

結核予防法改正により、保健所には地域DOTSの確実な実施、評価が求められる。今後、法第25条に基づく法令事務として支援員派遣事業を確立するため、事業評価及び予算獲得が課題である。

## 演題89

当院における外来DOTS導入についての実践と経過

○藤原江利子、藤田真佐子（市立秋田総合病院）

【目的】平成16年度より秋田市保健所が始めた地域DOTS事業に参加、協力するための当院独自の外来DOTSの方法を作成し、その効果と問題点について検討することを目的とする。【対象と方法】当院において入院治療を受け、平成16年4月1日以降に外来で治療を継続することになった結核患者を対象とした。秋田市保健所と共同で服薬手帳と服薬中断リスク判定表を作成し、平成14年度より施行している院内DOTSの経験を基に、患者個々にあった服薬支援方法を入院中に看護師間で検討。退院決定後、保健師を交えて再検討し最終的な方法を決定した。患者へは退院指導時に服薬継続の意識付けとして、外来受診時に直接監視下服薬確認を行うこと、空シート数・残薬数を確認することについて説明。また、面接評価シートを作成し、喀痰検査、体重、食欲、体調などの項目についての記載欄を設け、患者の状態を把握できるようにした。【結果・考察】平成16年12月までに、外来DOTSを行った患者は7名であった。服薬手帳の記入漏れは認められなかった。また、そのメモ欄に体調や体温、保健師が訪問した事などを記入している例もあり患者の個性が見えてくることが分かった。院内DOTSにより外来受診時の残薬・空シート持参の必要性について殆どの患者の理解が得られているという印象を受けた。しかし、外来受診時の朝に自宅で抗結核薬を内服した、残薬・空シートの持参を忘れた等があり、看護師が指導を行っている。改善がない場合は担当保健師へ連絡し服薬支援者への協力を依頼している。服薬手帳の他、残薬数・空シート数の確認をすることが、より確実な服薬自己管理の評価に有効であり、外来DOTSを行うことで看護師間の院内DOTSの修正および強化にもつながると考えられる。症例数が少ないため、今後症例を積み重ねることにより外来DOTSの方法を改善していきたいと考えている。

## 演題90

「治療」を目指して個人に合わせたDOTSによる支援経過と取り組み(第一報)～「服薬支援看護システム」の活用から～

○檜垣多希子、土屋三紀、山口鶴子（板橋区保健所予防対策課）  
永田容子、小林典子（結核研究所）

【はじめに】東京都板橋区では、平成15年より結核研究所で開発された「服薬支援看護システム」を活用し、服薬支援を区全体で取り組んでいる。同時に、本システムから出力印字した資料をもとにコホート検討会を開催し、支援方法の妥当性を検討し、5健康福祉センター間相互の情報の共有化を図ったので報告する。【方法】毎月の使用抗結核薬、日本版DOTS戦略に基づくDOTSタイプ等、各健康福祉センターの患者情報を保健所で統括し入力を行った。コホート検討会では、コホート分析による治療成績の評価および治療失敗事例、脱落中断事例、不明事例を中心に検討を行った。【結果】本システムの導入により支援方法が標準化されたことで、支援の視点が明確になり患者に合わせた方法で取り組めたとの声が聞かれた。平成14年及び15年新登録肺結核喀痰塗抹陽性患者130名のコホート観察による治療成績では、治療・完了・その他を合わせた治療成功率は81.5%、死亡は13.8%、治療失敗2.3%、脱落中断0.8%、不明1.5%であった。新登録肺結核喀痰塗抹陽性患者の初回服薬情報について平成14年と15年の比較を行った。「本人に面接」は67%から69%へ、入院中「院内DOTS」の実施は41.8%から52%と若干増加した。規定の全治療期間内を通して、服薬支援（院内DOTS+地域DOTS）が行われていた割合は、14.5%から28%と増加が見られた。コホート検討会では「服薬支援看護システム」から出力印字した資料が有効に活用され、結果的には治療中断に至らず、治療完了できた事例が報告された。【まとめ】「服薬支援看護システム」の導入により板橋区全体の服薬支援体制が整いつつある。全健康福祉センターが参加するコホート検討会で、支援方法を共有化することにより、対応策の選択肢が増え、共通の視点で患者支援が展開されている。今後は医療機関との連携においても有効に活用し、板橋区での日本版DOTS事業の展開につなげていきたい。

## 演題91

「治癒」を目指して個人に合わせたDOTSによる支援経過と  
取り組み(第2報)

○松浦宏実、渡辺順子、古田さえ子、江原さと子、  
千葉祥子(板橋健康福祉センター)  
檜垣多希子、土屋三紀(板橋区保健所予防対策課)  
永田容子、小林典子(結核研究所)

【はじめに】東京都板橋区では、平成13年より「コホート観察簿」を使用し、次いで平成15年より「服薬支援看護システム」を導入した患者服薬支援を行っている。また、年2回コホート検討会を開催し、治療成績を評価し、治療中断や失敗事例などについて服薬支援体制を見直す取り組みを行っている。今回、保健所におけるDOTSによる支援の役割についてまとめたので報告する。【対象と方法】当健康福祉センターの肺結核喀痰塗抹陽性患者で、生活保護、単身、路上生活、アルコール依存症、合併症等がある3事例に対し、コホート観察簿をもとに支援経過をまとめ、考察を加えた。【結果】A氏(53歳男性、G9号、耐性なし)は、アルコール依存症であり、入院治療開始から2カ月目の自己退院で1カ月間服薬中断。保健師、医師、生活保護ワーカーによる支援、病院スタッフとの連携により再入院となり、院内DOTSを受けた。退院後、当センターでのDOTS継続で治療完了した。B氏(56歳男性、G2号、EB耐性)は、胃潰瘍で胃切除の既往あり。通院治療開始し、当センターで週2回のDOTSを行っていたが、嘔気増悪し、治療開始から4カ月目に約2カ月弱、自己中断となった。保健師、生活保護ワーカーの連携により治療再開しDOTSを行い、服薬終了に至った。C氏(53歳男性、G10号、INH・SM耐性)は、胃潰瘍で胃切除の既往あり、住所不定者であったが、入院時より院内DOTSを受けた。退院後、民間宿泊所入所となり、現在毎日保健所でDOTSを行っている。【まとめ】2事例は最終的には治療中断に至らず、治療を終えた。対面で服薬を支援し、面接を繰り返すことで、薬を飲み続けることの辛さや本人の結核以外の疾病、生活上の問題に気づき、服薬中断のリスクを早期に発見することができた。「服薬支援看護システム」による支援方法を基本にしなが、個々に合った服薬支援策を模索、展開して、治癒に導いていくことが今後の結核対策に関する保健師の重要な役割であると感じた。

## 演題92

当院における在宅DOTSの現状

○今野昌江、鳴海智子、鎌田有珠(国立病院機構札幌南  
病院)

【目的】当院は69床の結核病床を有し、札幌二次医療圏の結核拠点病院として機能している。年間240名ほどの新入院患者があり、入院期間は約90日である。患者は退院後も3ヶ月から6ヶ月の内服を継続する必要があるが、今までは退院後の服薬は個人にまかされていた。しかし、DOTSの普及に伴い、確実な内服継続は結核治療完結のためには極めて重要である。退院後、完全に服薬ができていないのか否かは、今までは外来受診時の時のみであった。そこで、平成15年12月より結核病棟看護師と外来看護師が、服薬の確認と支援のために在宅訪問し、内服が継続されているか、副作用等の出現がないかなどを開始した。そこで、在宅DOTSの現状とその課題について報告する。

【方法】在宅訪問看護対象者の基準は、退院後当院の外来通院を継続し、自宅での服薬支援を希望された札幌圏内の患者。訪問看護内容は、内服状況の確認(残数確認)、内服薬のセット、副作用症状の確認、バイタルサイン測定日常生活状況等の観察である。【結果および考察】現在まで、訪問患者数は24名で、延訪問回数127回であった。内訳は、男性18名、女性6名で年齢は25歳~91歳(平均年齢68.9歳)、うち70歳以上は14名であった。訪問時の状況としては、多くは内服カレンダー、ケースなどを利用し自己管理ができていた。また、軽い痴呆のある方などは家族に指導を行った。副作用症状としては、発疹や痒みの皮膚症状が多かった。生活状況では、喫煙や飲酒を制限している人がほとんどであった。看護師の訪問時には「看護師さんが来ると思うので飲み忘れをしないように気をつけていた。入院の時からよく知っている看護師さんなのでとても話しやすい」等の声が聞かれ、在宅訪問する事で、服薬コンプライアンスを高めることが出来ていたと考えられた。【結論】入院時からの看護師が関わる事で、服薬支援(院内DOTS)から、スムーズに在宅服薬支援(在宅DOTS)に移る事ができ、訪問により内服の忘れ、間違いなど早期に是正することができ、継続した看護支援に結びついた。

## 演題93

当院における肺結核クリニカルパスへの取り組み

○目野和子、三代智恵子（大同病院看護部）  
太田千晴、西尾昌之、國井英治、朴 将哲、前川晃範、  
吉川公章（大同病院呼吸器科）

肺結核は標準的治療法が認知されているが、入院時の排菌の程度、全身状態、副作用の出現、耐性菌の存在など入院期間に影響を与える要因も多く、1つのクリニカルパス（CP）としては導入が困難と思われる。当院においてはCP作成にあたり、まず治療のターニングポイントの検討を行った。その結果、入院期間を前期、中期、後期の3つに分けて別々のCPを作成することとした。最初の2週間は治療導入期にあたり、入院のオリエンテーション、診断のための検査、薬の決定、結核予防法の書類申請などを組み込んだ。中期は2週間ずつ、退院可能な状態となるまで同じパスを繰り返し使うこととし、結核治療の継続と副作用の確認、定期的な採血や胸部X線検査を組み込んだ。後期は退院準備期とした。退院予定日がおおむね決定した時点で後期のCPに移行し、薬をヒートで処方し、自己管理してもらうなど、退院後も自己にて治療が継続できるよう準備をしてもらうようにした。

当院では以前より院内DOTSを施行しており、診断、治療計画策定、服薬確認、服薬指導、看護指導、保健所との連携等をパッケージで行っている。今回提示するCPはこの院内DOTSを標準化したものである。種々の職種が患者様をサポートしており、CP内では患者様を中心にして各職種が同じ目線で行うことが可能となっている。

今回CPを作成、運用することで、治療の方法、観察点、必要な検査などが再確認でき、各段階において不備を減らすことができたと思われる。患者様に対しては、今まで口頭で説明していたDOTSを書面の形にして渡すことができるようになったことで、結核治療に対する理解を深めていただき、自主的に治療に取り組んでいただけるようになった。一方現時点では、退院基準を必ずしも明確にできないこと、薬剤の副作用などで治療中断となった場合のバリエーションを多く認めることなどが検討課題となっている。

## 演題94

服薬支援環境が及ぼす服薬に対する理解と服薬行動について—結核治療を終えた患者のアンケート調査からの分析—

○神楽岡澄、山田万里、田村裕子、狩野千草、高藤光子、  
高尾良子、長嶺路子、永井 恵（新宿区新宿区保健所  
予防課）

【目的】 患者の服薬に対する理解とDOTS実施の有無が完服（服薬を欠かさず服用した）率にどのように影響しているか調べることで、より質の高い服薬支援を目指す上での一助としたい。【対象】 平成14年1月から平成15年11月までの新登録患者で、治療終了した140名（死亡、転出、住所不定、薬局DOTS実施者を除く）【方法】 無記名、自記式（一部自由記入も入れた選択回答方式）によるアンケート調査。分析内容は、(1)DOTS有無（院内、外来で「どちらもなし／院内のみあり／外来のみあり／どちらもあり」）(2)服薬に対する理解度（「理解できた／どちらともいえない／理解できなかった」）(3)完服／未完服とのクロス集計を行い、Fisherの直接確率法と残差分析で検定した。【結果】 回収数は86名（回収率61.4%）で、内84名を分析対象とした。DOTS有無による理解度について有意差は認められなかった。完服度については、DOTS有無（4分類）と完服・未完服についてFisherの直接確率法で検定したところ、1%水準で有意差が認められた。残差分析をおこなった結果、「どちらもなし」では未完服が多く、「入院のみ」「どちらもあり」で完服が多いという結果であった。さらに、「理解できた」と答えた人に限定して、DOTS有無と完服度の関係を見ると、「DOTSあり」の完服率が高い結果であった。これらはすべて統計的に見ても有意な結果といえる。【考察】 理解度は、DOTSの有無や完服度に統計的には影響するとはいえなかった。これは、データ数が集計途中であり少ないことや個人の要因、設問方法の問題が大きいと考えられる。しかし、DOTSが完服のための有効な手段であることが分かった。一方、入院中でありながら飲み忘れがあり、通院中の服薬に自信があると答えていても、実際には28%の人が完服されていなかった。服薬しなかった理由に飲み忘れが77.3%と最も多いことから、院内DOTSの必要性や中断リスクに応じた地域DOTSの推進が重要であることを再認識できた。

## 演題95

院内DOTS導入と地域DOTSとの連携による効果

○黒木和弘、新井富士子、藤田 明、樫山鉄矢（都立府中病院看護部D-3病棟）

1. はじめに「日本版21世紀型DOTS戦略」が2000年に日本で紹介されて以来、院内DOTSを導入する病院が増加している。当病棟でも2004年1月より院内DOTSを導入し約1年が経過した。導入前に当病棟看護師を対象に行ったアンケート調査では、(1)患者の自尊心を傷つけ信頼関係を損なう(2)依頼心が増し自立を妨げる(3)時間的、人的労力を要するなど、他の調査でも上がっているようなデメリットが危惧された。しかし、取り組み後の患者・薬剤師・看護師に対する調査では全く逆の結果が得られた。また導入前後での患者の平均在院日数を比較したところ著明な短縮が確認された。当病棟での院内DOTS導入の経過とその効果について報告する。

2. 経過(1)医師・看護師に対するDOTSについての学習会の実施(2)DOTS立ち上げ小委員会の設置(3)看護師に対するアンケート調査(4)院内DOTS基準・DOTS承諾書・DOTSノート・評価表等の作成(5)医師・看護師への説明会の実施(6)新入院患者から院内DOTSを実施3. 院内DOTSの内容(1)入院患者全員を対象とし、入院当日に主治医と受け持ち看護師がDOTSについて説明し承諾を得る(2)第1段階から第3段階まで段階ごとに評価基準を定め、カンファレンスで評価する(3)入院初回面接時に担当保健師と看護師が情報交換し退院後の地域DOTSの必要性を早期より検討する(4)退院前に合同カンファレンスで服薬中断リスクアセスメントを評価し地域DOTSとの連携方法を決定する4. 結果(1)確実な内服継続への支援ができるようになった(2)患者・スタッフ間の信頼関係が深まった(3)職種間の連携が向上、チームアプローチの提供が可能となった(4)早期からの地域連携により早期退院が可能となり平均在院日数が著明に短縮した

## 演題96

結核病棟と保健所との連携 第二報

○成瀬里子、林 聖子、小辻由起子、山田真弓、池田千夏、川澄たか子、奥野元保、齋藤 博（県立愛知病院3階病棟）

## 研究目的

当院では結核患者の退院後の支援を保健師が継続し、治療完了ができるように退院患者連絡票（以下、連絡票とする）を作成し使用してきた。今回、連絡票の項目を追加・修正し新たな連絡票を作成したので、それが患者情報の病院、保健所間の共有に有用であったかを検討した。

連絡票のそれぞれの項目は有効な情報になったか、提出している情報がどんな場面で活用されたか、治療継続に役立ち、治療完了することができたか知りたく、調査を行った。

## 研究方法

連絡票には治療内容、治療期間、副作用の有無とその内容、退院時の排菌状況と感受性検査結果、患者の病気に対する理解度、入院中の問題行動、退院後の治療中断の可能性、治療への家族の理解と協力、退院後のキーパーソン、退院後の受診施設、その他の指示事項を記載した。平成16年6月から10月までに退院した患者を管轄している保健所8カ所に、連絡票の情報提供の内容に有用であったかについてアンケート調査を行なった。

## 結果

回答があったのは7つの保健所（88%）であった。すべての保健所が連絡票の送付は希望した。

活用された情報としては、連絡票に看護師が記入した内服方法を退院後も継続している。また、精神的ダメージが大きいとの情報を退院後の指導に活かしたという回答もあった。それ以外のこの項目についての保健所からのコメントについては、発表時に述べる。今回のアンケートの結果で連絡票は有用であり、治療継続に必要である事がわかった。

## 演題97

地域保健所への看護連絡票の有効性を検証

○横谷法子、川口園子、石橋多佳子、藤川健弥、  
前倉亮治（独立行政法人国立病院機構刀根山病院）

〔はじめに〕 当院では退院後に患者が治療中断に至らないようにする事を目的として看護連絡票を作成し、また平成14年7月よりは在宅での服薬支援等が必要と思われる患者を対象に保健所との間で退院前にカンファレンスを実施している。治療を確実に終了させるためには保健所との連携が重要と考えている。〔目的〕退院時のカンファレンス対象患者のうち治療中断と判断された患者の看護連絡票について、服薬中断に影響を与える因子について検討を行った。〔対象と方法〕 1. 対象：H13年8月～H15年8月の期間に退院した結核患者523名 2.A カンファレンスして中断しなかった患者、Bカンファレンスしたが中断した患者、Cカンファレンスをしなかったが中断しなかった患者、Dカンファレンスをしなかったが中断した患者の4群にわけて看護連絡票の15項目の比較検討した。〔結果〕治療中断者は初回治療で入院前の食事が不規則な例であった。また、ほとんどの例が無職で飲酒歴と喫煙歴を持っていた。結核に対する理解度は半数で悪く、しかし、入院中の服薬状況は良好であった。〔考察〕入院中の服薬状況よりは、入院前及び退院後の生活を中心に評価する必要がある。特に定職があるか、食事が規則正しく取られているか等である。患者教育については、その理解度に応じた退院後の服薬支援が重要と考えた。

## 演題98

中耳結核から塵埃によって家族内感染が疑われた事例

○八木原みき、岡田文寿（埼玉県埼玉葛南福祉保健総合センター保健予防推進担当）  
小林忠章（小林内科医院）  
川城丈夫（国立病院機構東埼玉病院）

中耳結核から塵埃によって家族内感染が疑われた事例1はじめに結核感染は、一般的には飛沫核感染以外は起こりにくいといわれているが、当所管内で、中耳結核患者から塵埃感染と思われる家族内感染事例を経験したので報告する。2経過 患者A：平成〇年5月31日登録 診断：中耳結核 81歳 女性 登録時呼吸器症状(-)、喀痰塗抹(-)、培養(-) 胸部レントゲン所見は陳旧性結核(+) 中耳内検体から結核菌塗抹(+)、培養(+) 患者B：同年7月3日登録 診断：初期変化群肺結核IIIIIH 6歳 男児 (Aの孫) 同年6月から激しい咳症状あり 胃液G2号 患者C：同年9月5日登録 診断：肺結核IIII 40歳 女性 (Aの嫁、Bの母) 同年2月に胸部圧迫痛あるが、胸部レントゲン所見は異常なし 患者Bの接触者検診で7月の胸部レントゲン撮影で、所見があったが、喀痰塗抹(-)のため、治療対象にならず。8月の喀痰塗抹(-)、培養(+)のため、治療開始 菌株のRFLP分析結果：Aの中耳検体、Bの喀痰、Cの喀痰すべて一致3考察 患者Aの耳漏出現から診断治療開始までに、約1年、その間、耳漏をティッシュペーパーに取り、ビニール袋に密封することなくそのまま家庭用のふた無しゴミ箱に捨てていた。患者宅はまめに掃除することもなく、雨戸も閉め切りのことが多い。患者Aの登録時の胸部レントゲン所見は陳旧性結核と判断され、喀痰からは菌も証明されないことから、初発患者は中耳結核の患者Aで、感染は、ゴミ箱に捨てられた「結核菌に汚染されたティッシュペーパー」からの塵埃感染ではないかと考えられた。4まとめ結核の感染予防では、飛沫核感染対策として、N95マスクの着用・部屋の換気が重要視されているが、塵埃感染対策として、感染性排泄物の処理にも充分考慮した患者指導が大切と思われた。

## 演題99

院内看護師の結核に対する意識調査～本院の理念である「充実した結核医療の提供」を目指して～

○岩元百合子、大畑佳子、坂梨聡子、長野淑恵、榑崎道子、藤山理世、岩崎博信（西神戸医療センター10階西病棟）

【目的】当院は500床の総合病院で最上階(10階)に100床の結核病棟がある。本院の看護師が結核に関する正しい知識を持ち、適切な感染防止対策を実施しているか、現状認識のためアンケート調査を実施した。【対象と方法】本院の全看護師402名に結核について正しい内容の32項目からなるアンケート調査を実施(回収率90.5%、有効回答率99.4%)。対象を結核病棟勤務経験者(A群46名)と未経験者(B群318名)に分け経験年数別に検討した。アンケート内容を結核の基礎知識、一般的な感染防止の実践、本院の感染防止対策の3分野に分類し、分野別および項目別に集計を行い、両群間の有意差や経験年数との相関を検討した。【結果】結核の感染経路、症状等の知識、マスクに関連した項目はA群、B群において $\chi^2$ 検定で有意差がなく殆どの看護師が認識できていた。一方、有意差を認めた項目において知っている割合と答えた人の割合を(A群、B群)の順にみると、結核に感染してから発病するまでの期間(76%, 33%)、多剤耐性結核菌について(80%, 22%)、医療器具の消毒方法(83%, 41%)、使用後の食器やリネンの取り扱い(96%, 55%)、病室や日常の清掃方法(93%, 51%)、空調の関係上、病棟の窓の開放禁止(91%, 43%)、排菌病棟の面会者の入棟制限(85%, 32%)、他科受診時の本院の基準(72%, 30%)であった。更に分野別に比較するとB群における経験年数と、32項目中知っている割合と答えた項目数の相関係数は0.54であり、経験年数が少ないほど全分野で結核に対する認識度が低い傾向を認めた。【考察】正しい感染防止対策の知識と実践は医療従事者、患者、訪問者などを身体的側面、精神的側面の両面で守ることにつながる。当院では20代の若い看護師が65%を占めているため、早い段階からの教育が必要である。今回のアンケート結果を踏まえて、感染対策委員会等を通じ、適切な感染防止対策の周知徹底を働きかけたい。

## 演題100

結核病棟における集団患者教育の見直し

○堀江成美、山本和美、杉浦克枝、中嶋聖子、友保 香、鈴 美里、川澄たか子、奥野元保、齋藤 博（県立愛知病院3階病棟）

【目的】当病棟では2000年より結核入院患者を対象に「勉強会」という名称で集団患者教育を行なっている。今回、患者が興味を持って参加できること、結核についての知識向上および定例化を図ることを目的に集団教育の検討を行なった。【研究対象・方法】2003年6月～12月まで集団教育に参加した21～83歳の入院1ヶ月未満の患者(以下「Aグループ」)40名(男女比1:1)と入院1ヶ月以上の患者(以下「Bグループ」)51名(男女比1.4:1)にアンケート調査を行なった。集団教育の方法を講義形式にディスカッション形式を取り入れ、Aグループは、マスクの必要性、痰の検査、抗結核薬の副作用、保健所との関わり。Bグループは、外出・外泊時の注意点、退院後の注意点という教育内容のテーマを決めて集団教育の関心度と、教育内容の理解度を5段階評価を用いてアンケート調査を行なった。【結果】「勉強会には興味を持って参加されましたか」の問いではA・Bグループとも4.4の結果が得られた。次に「勉強会には進んで参加されましたか」の問いではAグループで4.1、Bグループは4.5が進んで参加できたと結果が得られた。教育内容の理解度に関しては、マスクの必要性4.8、痰の検査4.6、抗結核薬の副作用4.6、保健所の関わり4.4、外出・外泊時の注意点4.3、退院後の注意点4.4であり対象患者の年代別や性別を考慮せずの結果であるが全体的に理解力は良かった。【考察】アンケート結果より集団教育に興味を持って参加したことがわかった。集団教育を定例化したことで患者同士が勉強会へ誘い合う行動がみられた。集団教育時、患者より退院後の結核に対する周囲からの偏見への不安を他の患者に投げかける場面もあり、集団教育への継続的な参加で仲間意識が生まれ、ディスカッション形式の効果により患者しか共有できない思いを引き出すことができたと考え。現在は、患者の意向を汲んだ教育内容とし、専門性を加えることでより興味を持って参加できる集団教育を目指し、取り組んでいる。

## 演題101

コホート検討会と医療機関連携

○黒田恵美、永井尚子、二見 孝（和歌山市保健所）  
 西山秀樹、南方良章、葭川明義、光定和男  
 （和歌山市診査協議会委員）

【はじめに】和歌山市では、H14年度からコホート検討会を実施しているが、中断事例から医療側の治療期間等標準治療の不徹底が明確になった。H16年度から治療成績評価を診査協議会の機能のひとつとして位置づけ、治療終了の翌月に実施している。また検討会に主治医の出席をもとめ、検討会の評価報告を主治医に還元するなど医療機関との連携強化を図ったので報告する。

【方法】対象：H16年4月から11月まで結核治療終了し検討した60症例。検討内容は、治療成績評価、菌検査の実施・把握状況、服薬支援状況（服薬確認、服薬割合）、感受性薬剤の使用状況と期間等であり、各症例の評価結果を主治医へ還元した。

【結果】治療成績は治癒31人（51.7%）完了13人（21.7%）であり、中断7人（11.7%）死亡8人（13.3%）であった。中断7人のうち主治医側の治療期間の不徹底によるものは3人であった。菌検査の実施率は、75%（45/60）で治療後半での菌検査未実施が多く喀痰採取が困難な事例であった。また、菌検査情報の把握率は、90%（54/60）であり、薬剤感受性判明分のうち効果ある薬剤での治療であった割合は、80%（32/40）であった。一方、処方された薬の服薬割合9割以上は、73.1%（38/52）であったが、計画どおり服薬確認ができなかったのは50%（26/52）であり、その内、就学・就労者は11人、また、23人は一般の医療機関で通院治療していた。

【考察と結論】治療終了後、速やかに治療成績評価を行い、結果を主治医へ還元することで、治療内容や期間の不徹底など主治医側の問題点について、問題の共有化を図れた。また、診査会の機能の一部として実施することで、診査委員が公費負担申請の診査だけでは知り得ない治療実態を把握することができ、診査会のより効果的な運営に寄与している。さらに、就労就学等で本人に連絡困難な症例などで服薬支援を効果的に実施するには、主治医との連携がより重要であり、コホート検討会の結果還元により問題を共有でき今後の服薬支援の連携体制の強化につながるものと思われる。

今後さらに、診査協議会、保健所、医療機関の連携を深め治療成績の向上を目指したい。

E-mail:en01750@city.wakayama.wakayama.jp

## 演題102

服薬中断防止に向けて保健所との連携の効果と一考察

○伊藤菜穂子、久野弥栄、西田佳代、松浦良徳、  
 青木幸子、加納ひさみ、加藤律子（公立陶生病院50病棟）  
 樋口 貴子、加藤景介、西山 理、木村智樹、  
 近藤康博、谷口博之（公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科）  
 金森恭子（瀬戸愛知保健所）

【はじめに】当院のある瀬戸市は、全国に比べ有病率が59.1と高く、また高齢者の患者が多いのが現状である。H14年度より患者教育・院内DOTSを実施している。また、H15年度より月1回の服薬支援連携会議を行っている。保健所と連携して患者支援を行う中で得られたことを報告する。【目的】入院中より患者が結核の知識を身につけ、保健所との連携により退院後の服薬中断をなくす【研究期間】H15年8月～H16年11月【対象】服薬支援連携会議にてAランクとなった患者9名、うち内服終了者3名【方法】1. 入院時、患者にDOTSの内容、その必要性について説明2. 薬剤師より抗結核薬についての集団教育の実施、服薬指導、看護師によるDOTSの実施3. 退院決定日、日本版21世紀DOTS戦略推進体系図をもとにAランク患者選定と患者サマリー作成4. 服薬支援連携会議で患者情報の共有化を図り、退院後の患者の服薬状況やその他問題点を検討する【結果・考察】WHOは結核対策成功の鍵は、「発見した菌陽性患者の85%以上を治癒させること」という目標を掲げている。退院後も継続した確実な服薬が重要である為、日本版21世紀DOTS戦略体系図をもとにAランク患者を判断した。対象患者は高齢者が多く、入院時から服薬の重要性を患者教育・院内DOTSにて意識付けし、退院の見込みがついた時点から内服薬自己管理の練習を開始したことで退院後の服薬中断の減少に繋がった。また、入院中から看護師と保健師が服薬支援連携会議で情報交換をすることで共通の認識を持ち保健師が介入でき、患者の服薬終了に繋がった。今後はAランク患者だけではなく、B・Cランク患者に対し、外来との継続看護の実施、更に保健師と共に地域へ結核についての教育を行っていくことが今後の課題となる。



## 演題103

ATACinNaraの新しい取り組み—保健医療福祉教育の連携を考えて—

- 島山雅行 (奈良産業推進センター)  
 風 初子 (奈良市保健所)  
 田村猛夏、塚口勝彦、岡村英生、右田尊史  
 (国立病院機構奈良医療センター)

【目的】 ATAC(Anti Tuberculosis Association Conference) in Nara : 奈良に結核を広めない会カンファレンスを2001年に設立した。その活動を公開することで奈良における保健・医療と福祉と教育の連携を推進する。【対象と方法】 カンファレンス会員数 : 合計68名 (2004年5月末現在) 内訳 : 保健分野9名, 医療分野46名, 福祉分野4名, 教育分野9名 (学生8名含む) カンファレンス等開催回数 : 合計32回開催場所 : 国立療養所西奈良病院等 【結果】 1) 結核診査協議会の地域格差の解消 : 結核診査協議会第3者評価表 (ATAC in Nara Ver. 2004, H&N&青木) の作成。2) 結核診断・治療の技術向上の実施 : 結核の標準CTフィルム作成とCR・DR化および標準CTフィルムの作成 Hatakeyama&Takayama's pleural Check Sheet改良版 (PCS Ver. 2004) を作成3) 結核の教育・啓発活動・研修会の実施 : 結核研修会テキスト (ATAC in Nara Ver. 2003) を用いて以下の研修・教育を行う。医療従事者養成学校 計43回 福祉従事者と福祉関係機関計9回 住民 計1回 医療機関 計3回この研修会テキスト (ATAC in Nara Ver. 2004H&N&青木) を改良中。・結核対策システム評価表 (ATAC in Nara) を用いて医療機関 計1回・集団検診従事者 計1回 このシステム評価表 (ATAC in Nara Ver. 2004) を改良中4) 月例会の開催基礎疾患 (糖尿病・高血圧など) を持つ事例検討や結核に関する諸課題を総合的に検討することを通じて保健と医療と福祉と教育とその他分野における人と組織の交流を行う。院内DOTSを実施している病院より講師を迎えDOTSの理解を深める研修を行う。5) ATACで得た情報を積極的に学会発表等に公開する。【考察】 今後の課題は本会の活動に対する精度向上と第三者評価実施を継続していくことであると考える。

## 演題104

有効な栄養介入を目指して

- 梶田珠美、奥野加奈江、伊部玲子、志立二三子、  
 加藤律子 (公立陶生病院5C病棟)  
 加藤景介、西山 理、木村智樹、近藤康博、谷口博之  
 (公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科)

はじめに当院では、平成13年度より結核患者の低栄養に着目し、低栄養患者に対し早期から栄養介入を行ってきた。しかし、どのような患者群にどのような頻度で栄養アセスメントを行うのが課題として残った。そこで今年度より、入院時からすべての患者に対し、栄養アセスメントを行い、血清アルブミン値3.5mg/dl (以下ALBとする) 以下の低栄養患者・食欲不振のある患者に対し栄養介入を行い、定期的に栄養評価を行った結果、栄養状態の改善を認めたため報告する。I. 研究方法対象 : 新規入院患者73名 (死亡、入院期間1ヶ月未満は除く) 調査期間 : 平成16年4月1日～10月31日方法 : Harris Benedictの式を用いて全ての入院患者に栄養アセスメントし、必要エネルギーを算出し、個々にあった補助食品で不足カロリーを補っていった。また、スケジュール表を作り、栄養アセスメントを定期的に行った。II. 結果・考察 入院時の血清アルブミン値3.5mg/dl以下であった患者は75名中17名であった。入院時より食欲不振のあった患者や、不足カロリーのある患者にエンシュアリキッド、エンジョイゼリー、濃厚流動食などの補食を行った。その結果17名のうち13名に栄養改善が見られた。すべての患者は、経口摂取が可能であり、Harris Benedictの式を用いて、必要エネルギー量を算出し、必要カロリーを満たすように嗜好にあったものを、無理せず患者と共に選出した結果、個別にあった栄養介入を継続出来たのではないかと考える。早期より栄養介入を行うことは必要であり、定期的に栄養評価を行い、栄養状態の経過を観ていくことも重要である。

## 演題105

肺結核クリニカルパスの作成に対する取り組み

田口恵美（独立行政法人国立病院機構刀根山病院）

【はじめに】当院は5つの結核病棟を有し、毎年約500人の新規入院患者を受け入れている。平成13年から当院独自の肺結核治療ガイドラインが作成され、治療方針や退院基準が定められており、それに基づき治療計画が実施されていたが、主治医により指示の違いがあった。一方看護師も、それぞれの病棟で従来のしおりもとに患者教育や指導を実施していたが、個々の看護師や病棟間でも、指導の時期や指導内容に差がみられた。これらのことより、医療の効率化、均等化、業務の計画的遂行のためにも、またインフォームドコンセントの充実を含め患者サービスのためにも、院内全体での結核医療（看護）の標準化を図る必要があった。そこで、肺結核治療ガイドラインに基づき、医師・看護師その他のコメディカルと検討を重ね、肺結核クリニカルパス（以下パス）を作成したので、今回その取り組みについて報告する。【経過】平成15年12月よりパス検討会を立ち上げ、看護師を中心に、肺結核治療ガイドラインに基づき、治療・検査・退院基準・DOT・服薬指導・食事・説明と教育等の項目を設けたパスのスタイルを検討し、医師と話し合い、フォーマットを作成した。肺結核における退院基準は菌の陰性化であるが、慢性の経過をたどるため、退院時期としてはっきり明示しにくいこと、バリエーションの捉え方として変動と逸脱をどう捉えるかが難しく議論を要した。さらに退院後も服薬継続を徹底するため、保健所との連携を図りながら、保健師の意見も取り入れ、入院中及び退院後の連絡欄も設けた。平成16年2月より10ヶ月の試行期間中、医療チーム内の浸透を図り、また使用上の問題点を明確にし、検討会で話し合いを重ねた。平成16年12月より委員会で診療録としての承認をうけ、現在に至っている。パスを活用することで入院から退院までの経過が一目でわかり、退院後外来や保健所との連携にも役立っている。また看護記録の重複が軽減できたことや、検討過程における医療チームの共同意識が高まったことは何よりの成果と考えている。今後も質の高い医療の提供を目指し、現在のパスを医療サイドだけでなく患者サイドからも評価し患者満足に繋がるよう努力したい。

## 演題106

結核病棟におけるレクリエーションの活動報告

○原田美奈子、徳門理恵子、加納ひさみ、加藤律子  
（公立陶生病院5C病棟）  
加藤景介、西山 理、木村智樹、近藤康博、谷口博之  
（公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科）

【はじめに】結核患者は培養検査陰性が確認されるまで、余儀なく入院生活を送ることになる。突然の入院や隔離状況において、行動範囲が狭くなり過剰なストレスを抱く。そして、入院期間が長期化することにより、不満やストレスは増強する。患者の余暇活動の支援や、日常生活における気分転換を少しでも取ることができるようにと、レクリエーション（以下レクとする）活動を平成14年度から始めた。その内容については、前年度発表を行った。その後の活動を振り返り、今後の課題を検討し報告する。【レクの内容】平成16年度は、毎月レク終了時に患者アンケートと、毎回オリジナルの参加賞に名前を書き一人一人に手渡した。また、レク時に写真を撮り毎回掲示するようにした。長期入院患者にとって、病棟内でも季節感が持てるように、草花や飾り物等での演出や、オリジナルのクリスマスカード、年賀状も作成し配布している。【結果・考察】昨年のアンケートの結果より、参加の少なかった若年層の意見や内容を取り入れ、今年度は魚釣りゲーム、輪投げ、しりとり、職員による観世流の舞、沖縄民謡などを取り入れた。入院患者のうち約60%が参加、年代は70歳代が最も多かったが、若者の参加も積極的であった。ポスター、レク時の写真を掲示することによって、レク活動の内容が受け入れられたことも、多くの参加につながったと考える。アンケートの結果からは「気分転換ができた」「レクは続けてほしい」「次が楽しみ」といった感想があり、オリジナルの参加賞も効果的だったのではないかと考える。先行文献に『笑い』から免疫力増強とあるが、今回はタイミングを逃し、検査を実施することができなかったが次年度の課題とし、また、屋上を使用してのレク内容を考えていきたい。また、更にレク内容の充実を図るために、院内の掲示板を活用し、特技を披露する場として、レクに参加してもらえるようなアプローチをしていくことも今後考えていきたい。

## 演題107

肺結核のクリティカルパスの現状と今後の課題

○酒巻恵美子、宮崎喜美子（埼玉県立循環器・呼吸器病センター（A4病棟））

【はじめに】当病棟では、平成14年6月、医療の効率化や質の保障、インフォームドコンセントの充実を目的に、肺結核クリティカルパス（以後パス）作成に向け検討会を開催した。共通理解を図るため、勉強会を重ね、平成14年8月から試行段階を経て、平成15年7月にクリティカルパス委員会にて承認され、現在に至る。今回、パスの使用状況からバリエーションの内容と今後の課題について考察する。

【目的】パスの使用状況からバリエーションの内容を把握し、今後の課題を明らかにする。

【方法】平成15年度8月から平成16年度8月までに入院した221人のうち、パスを使用した43人の記録用紙から、パスの使用状況とバリエーションの内容を調査する。

【結果】バリエーション総数は累計で28件、バリエーション発生率は65%だった。バリエーションの内容は、糖尿病4件、肝機能障害10件、皮膚障害5件、非定型抗酸菌症5件、その他4件であった。バリエーション総数の28件（累計）中、一時結核の治療を中断するなどの影響はあったがパスを継続できたのは18件、結核以外の治療が必要になり、パスの継続ができなかったのは10件という結果になった。バリエーション発生時、発熱時、疼痛時、高血圧に対する処置、検査内容の記入漏れがあった。看護面の記録をみると目標・教育項目等のチェック漏れが全般にわたり目立った。

【考察】バリエーションの発生率が高いが、バリエーションの内容の程度によっては、パスを継続することができることがわかった。しかし、パスの使用率が19%と低いことから、今後、パスの使用の促進が重要である。看護面でも記録漏れがあり、記録を用紙に沿って記入することを徹底することが重要である。

【結論】1)パスの使用促進を図る。

2)パスの知識向上と記録の周知徹底が必要である。

3)パスの質向上のためバリエーションの分析とアウトカム評価、さらにパス使用患者の満足度調査を実施する。

## 演題108

退院時排菌陰性化確認の必要性の検討

○市木 拓（独立行政法人国立病院機構愛媛病院内科）  
阿部聖裕、加藤亜希、佐藤千賀、西村一孝（独立行政法人国立病院機構愛媛病院呼吸器科）

【目的】近年次第に肺結核症の入院期間は短縮されつつあり、当院においても従来は退院前に喀痰中の結核菌陰性化を確認していたが、ここ数年は病状の好転などのため、排菌陰性化を確認できる前に退院する症例も多い。私達はそのような症例を対象に臨床的検討を行い、退院の条件としての排菌陰性化確認の必要性について考察した。

【対象と方法】入院時の喀痰中結核菌陽性の活動性肺結核症患者のうち、1998年1月から2004年10月の間に当院を退院した症例は303例あった。このうち、退院時の排菌（主として培養結果）陰性化未確認患者は119例あり、これらの症例を対象に、入院期間、退院時の病状、退院後の経過等についてretrospectiveに検討した。また、そのうち入院期間が2ヶ月以下の症例についても検討した。

【結果】入院期間は6～183日で77例（64.7%）が3ヶ月以下の入院、また2ヶ月以下の入院は32例（26.9%）であった。これらの症例の大多数は、退院に際して、臨床症状や胸部X線写真の改善、排菌量の減少など何らかの病状の改善がみられていた。また、後日判明した培養結果を考慮すると、結果的に塗抹培養のいずれかあるいは両者が陽性のまま退院していた症例は19例であったが、治療拒否の2例、他病死1例、当初より耐性菌の感染で菌陰性化困難と考えられていた2例を除く14例については、その後速やかに菌陰性化し治療した。また、2ヶ月以下の入院期間で退院した症例についても同様であった。

【考案・結論】排菌陰性化未確認のまま退院した症例の多くは、結果的には排菌陰性化していた。また、排菌陽性症例においても、当初から排菌陰性化困難と判明している症例を除いては良好な経過をとり、排菌陰性化の確認が退院の条件に必ずしも必要とはいえ、個々の症例の事情、病状を考慮しての判断が重要と考えられた。なお、入院期間が2ヶ月以下の症例も同様であり、さらなる入院期間短縮の可能性も示唆された。

## 演題109

症状別に見た抗結核薬の副作用とDLST検査の陽性率についての検討

○山口統彦、岩堀幸太、韓 由紀、鳥羽宏和  
(大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターアレルギー内科)  
松本智成、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結核内科)

(背景と方法) 抗結核薬の投与時には、皮疹・肝機能異常・発熱他の副作用が高率に出現することはよく経験されることである。薬剤性と考えられる場合、原因薬剤の検索はチャレンジテストやパッチテスト等から判断されることが多い。DLST検査は特異度は高く有用な検査ではあるが、陽性率が低く臨床的に利用しにくい面も残る。今回我々は過去5年間のDLST検査実施患者130人について、副作用の症状別に陽性率に差があるのか検索したので報告する。(結果) 皮疹のみ、または肝機能異常のみの症状では陽性率は2割以下と低かった。皮疹と肝機能異常が同時に出現したケースでは約3分の1に陽性例が認められた。発熱を伴う例では半数以上が陽性を示し、発熱と肝機能異常が同時に出現した場合3分の2以上が陽性だった。(考察) DLST検査は発熱を伴う例での原因薬剤の同定に有用であると考えられる。

## 演題110

EthinamideによるSIADHを合併した肺結核の一例

○中下珠緒、本島新司  
(国立病院機構宇都宮病院呼吸器科)

結核症ではしばしばSIADHの合併が報告されているが、多くのは粟粒結核やARDSを生じた症例に合併したものである。今回我々はethionamide (以下、TH) が原因と考えられるSIADHを合併した症例を経験したので報告する。症例は76歳、女性。2004年4月より湿性咳嗽が出現し、近医受診。鎮咳薬等を処方されるも改善せず。やがて体重減少(3ヶ月で約3kg)も認められるようになり、7月21日胸部X線写真を撮影したところ、右上中肺野に浸潤影が認められた。喀痰検査にて塗抹1+、TB-PCR陽性より、肺結核と診断され、7月26日当院紹介入院。INH、RFP、EBで治療を開始するも、INH耐性であることが判明したため、9月22日よりINHを中止し、THに変更したところ9月25日より食欲低下、9月27日には意識レベルが低下し、血清ナトリウム値が110mEq/lまで低下した。血清/尿浸透圧、血中ADH、コルチゾール、アルドステロン値などからSIADHと診断した。THを中止しSMに変更し、飲水制限、ナトリウム負荷により改善した。結核症で低ナトリウム血症を認めた場合、副腎皮質機能不全のみならずSIADHも考慮し、またSIADHの原因として薬剤も考えることが必要と思われた。

## 演題111

リファンピシンによると思われる腎障害の3例

○植山太郎、天野慎也、坂根祥裕、藤田 明（東京都立府中病院呼吸器科）

【はじめに】リファンピシンは結核治療において最重要薬剤の一つである。肝障害、過敏症状、血球減少症など多彩な副作用を認めるが、腎障害は稀とされている。今回我々は、2004年の一年間にリファンピシンによる腎障害と考えられる3例を経験したので、報告する。

【症例1】63歳男性 前医での術後癒着性イレウスの手術時、腹膜に多数の播種性結節を認め、生検で類上皮細胞肉芽腫の診断となった。喀痰・胸水培養からも結核菌が検出され、肺結核・結核性胸膜炎・結核性腹膜炎の診断でHREZ内服が開始された。投与1週間後よりネフローゼ症候群を呈し、急性腎不全の状態となった。抗結核薬による腎障害が疑われ、薬剤中止の上HDが開始されたが、最終的に維持透析が必要となり、結核治療目的に当院に転院。RFPによる腎障害が疑われたが、腎機能の改善は見込めないため、HREZでの治療を開始した。

【症例2】71歳男性 肺炎の診断で前医に入院。喀痰培養で結核菌が検出され、肺結核の診断で当院に転院となった。HREZ内服を開始したが、投与開始約1ヵ月後に急性腎不全の状態を呈した。RFPによる急性間質性腎炎を疑い、抗結核薬を全て中止した上、PSL40mg/日の投与を開始した。患者の同意が得られず腎生検は行わなかった。腎機能は徐々に改善したが、入院2ヵ月後に突如急性呼吸不全に陥り、カリニ肺炎と診断された。各種治療は奏功せず、入院97日目に死亡した。

【症例3】57歳男性 検診で胸部異常影を指摘され、肺結核の診断で当院に入院となった。HREZ内服を開始したが、投与開始3週間後に腎機能障害を認め、PZAを中止。その後も腎障害が増悪するため、全ての抗結核薬を中止した。薬剤中止と補液により腎機能障害は改善した。RFPによる腎障害を疑い、HEZ+LVFXにて抗結核薬治療を再開した。以後順調に経過し、治療終了している。

【考察】抗結核薬治療中に腎機能障害を認めた場合には、リファンピシンによる薬剤性腎障害を疑う必要がある。薬剤の中止により腎機能の回復が期待できるため、可及的早期に発見することが重要であると考えられた。

## 演題112

抗酸菌症(結核・非結核性抗酸菌症)治療中に合併した血小板減少症と血小板表面凝集IgG (PA-IgG) の検討

○林原賢治、高久多希朗、森本耕三、渡部厚一、齋藤武文、橋詰寿律、西村嘉裕、深井志摩夫（国立病院機構茨城東病院）

【はじめに】結核、非結核抗酸菌症の治療中に経験する副作用は、主として肝機能障害、発疹、胃腸障害等であるがときに血小板減少を経験することがある。その主たる原因薬剤はrifampicin (RFP) とされている。今回、当院で抗酸菌症の治療中に血小板減少症を合併し、PA-IgGを測定された症例で検討を行った。【方法・対象】当院で'01年1月～'04年8月の間、抗酸菌症の治療を行った患者で血小板が $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下に減少し、PA-IgGが測定された10例で検討した。2例は外来治療中に、8例は入院治療中であった。結核は6例、非結核性抗酸菌症は4例であった。【結果】症例の年齢は $71.5 \pm 5.5$ 歳(43～90歳)、血小板の最低値は $5.86 \pm 2.77 \times 10^4/\mu\text{l}$ ( $2.0 \sim 9.2 \times 10^4/\mu\text{l}$ )、治療開始から血小板が減少するまでの期間は $148 \pm 112.5$ 日(7日～3年2月)であった。PA-IgGの値は $129.9 \pm 54.9 \text{ ng}/10^7 \text{ cells}$ (21～593.1ng/ $10^7 \text{ cells}$ )で1例を除き高値であった。いずれの症例もrifampicin (RFP) が投与されていた。また1例はRFP再投与症例であった。血小板輸血を行った症例は2例で、1例は硬膜下血腫を合併した。治療の変更は、結核ではRFPを含まない化学療法に変更したものは2例、継続したものは4例(ステロイドを併用した症例は2例)であった。非結核抗酸菌症で治療中止は3例、RFPの投与中止は1例であった。DLST検査が行われたのは1例で陰性であった。【考察】抗結核薬投与中に血小板数が $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下に減少する頻度はRFP投与群で13.0%と報告され、継続可能な例が多いと報告されている。しかし、今回の検討では治療薬剤の変更あるいは中止が必要であったものが6例と多く1例は硬膜下血腫を合併した。今回の検討ではPA-IgGが陰性であったものは1例のみであったことから、RFPによる血小板減少は免疫学的機序による例が多いことが示唆された。RFP投与の際は血小板減少の合併を念頭において使用する必要があると考えられた。

## 演題113

HPLCによるイソニアジドおよびその代謝物アセチルヒドラジドの同時測定

- 上野裕和 (独立行政法人国立病院機構刀根山病院薬剤科)  
 横田総一郎 (独立行政法人国立病院機構刀根山病院呼吸器内科)  
 前倉亮治 (独立行政法人国立病院機構刀根山病院)  
 西内由紀子 (大阪市立大学医学部付属刀根山結核研究所)

【目的】結核治療薬のイソニアジド (INH) の代謝にはN-アセチル転移酵素 2 (NAT-2) が関与し、その遺伝子多型には代謝の速い (rapid)・中間 (intermediate)・遅い (slow) の3タイプに分かれる。通常量の投与では slow タイプは副作用が発現し易く、rapid タイプは十分な効果が期待できない。このことより血中濃度のモニタリングが投与量設定において必要であると考えた。今回、我々は汎用型 HPLC を用い INH とその代謝物アセチルヒドラジドを同時に測定できる簡便な新しい測定法を開発したので報告する。【方法】汎用型 HPLC (SHIMADZU 10 シリーズ) に ODS C-18 カラム (250 × 4.6 mm) を用い 220 nm と 265 nm の2波長を同時測定した。試料は血漿 0.25 ml に 8 N 次亜塩素酸 0.75 ml を加え除蛋白遠心後 (13800 × g 10分)、その上清 15 μg を注入した。移動相には 30 mM リン酸 buffer /メタノール(1:1) (pH 2.5)とし、イオンペアとしてトリデカンサルホン酸ナトリウムを 5 mM に調製した。血漿からの測定時間は 30 分であった。【結果】220 nm の吸収帯では INH とアセチルヒドラジドの2峰性のピークを検出し、265 nm の吸収帯では INH のみを検出した。220 nm では 1~100 μg/ml で、265 nm では 0.5~100 μg/ml で直線性を示す検量線 (信頼係数  $R^2=0.999$ ) が作成できた。また、患者血清を用いて INH・アセチルヒドラジドの両方が測定できた。【考察】簡便な方法で INH とその代謝物アセチルヒドラジドを同時測定できたことは、患者個々にあった INH の投与量が設定でき、より副作用が少なく効果が期待できるテイラーメイド医療に繋がると考える。

会員外研究協力者: 吉田 紀子、小西 敦子、中田 智子、松村 なるみ、玉田 太志、鈴木 晴久、石正 英良、田中 巧、前川 孝史

## 演題114

マクロファージ内MAC菌に対するCAM/RFPの抗菌活性に及ぼす諸種漢方薬、キチン・キトサンの作用

- 佐藤勝昌、清水利朗、佐野千晶、山部清子、富岡治明  
 (島根大学医学部微生物・免疫学教室)

*Mycobacterium avium* complex (MAC) による感染症は難治性であり、有効な新規抗菌薬や既存の抗菌薬と免疫調節剤との併用などによる治療レジメンの開発が望まれる。先に我々はrifalazil (RLZ) によるマクロファージ(Mφ)内MAC菌の殺菌作用は麻黄附子細辛湯との併用によって有意に増強されること、また実験的マウスMAC感染症に対するRLZと麻黄附子細辛湯との併用投与によって、麻黄附子細辛湯はRLZの治療効果を有意に増強させることを報告している。今回はそのような治療レジメンの開発を企図して、葛根湯、補中益気湯、十全大補湯などの漢方薬やキチン、キトサンあるいはキトサンオリゴ糖などのimmunomodulatory agent のMφ内感染MACに対するCAM(2.3 μg/ml)/RFP(6.2 μg/ml)の抗菌活性発現に及ぼす効果について検討した。各々のimmunomodulatory agent 100 μg/mlを含有する培地中で、マウス腹腔細胞を3日間培養した後に得られた腹腔MφにMACを感染させ、その後CAM/RFP含有培地中で7日間に亘って培養し、細胞内生菌数を計測した。その結果、麻黄附子細辛湯の場合とは異なり、今回供試した何れの漢方薬においても、それら単独あるいはCAM/RFPとの併用においてもMφ内での殺菌が亢進するような傾向は認められなかった。他方、キチンあるいはキトサンで処理した場合には、それら単独ではMφ内生菌数が増加したが、CAM/RFPとの併用によってMφ内での殺菌が有意に亢進した。キトサンオリゴ糖は何らの影響も及ぼさなかった。これらは、MAC感染に対してキチンあるいはキトサンと抗菌薬との併用レジメンはある程度有効である可能性を示唆している。

## 演題115

Prednisolone・Ciclosporin使用患者におけるRFP投与の影響の検討

○松井芳憲、赤川志のぶ、川辺芳子、川島正裕、  
八戸敏史、鈴木純子、益田公彦、田村厚久、永井英明、  
長山直弘、町田和子、倉島篤行、四元秀毅  
(独立行政法人国立病院機構東京病院)

目的：Prednisolone (PSL)・Ciclosporin (CyA) 投与患者に抗結核療法を行う場合、RFPはチトクロームP450I11A酵素を誘導しPSLやCyAの代謝を促進させるので、それら薬剤の増量を要する。PSLは2倍量程度が推奨されているが、CyAについては未だ定説がない。そこで最近結核で当院に入院したPSL・CyA併用の4症例を経験したので、その治療の実際について検討した。

症例1：間質性肺炎 (IP) の78歳男。PSL20mg+CyA150mg、CyAトラフ値 (C-T)100 で治療中TB (b1112)G (7) 発症。PSL40mg+CyA250mgに増量し、HREで化療開始したが、途中RFP減感作施行。C-T測定8回、12週後PSL40mg+CyA450mgで安定。

症例2：IPの51歳男。PSL15mg+CyA200mg、C-T 100で治療中TB (b1112)G (1) 発症。PSL30mg+CyA300mgに増量し、HRE開始。C-T測定12回、27週後PSL30mg+CyA700mgで安定。

症例3：強皮症、IPの69歳女。PSL7.5mg+CyA100mg、C-T100で治療中TB (b111)G (1) 発症。PSL15mg+CyA200mgに増量し、HRE開始。C-T測定8回、7週後PSL15mg+CyA300mgで安定。

症例4：SLEの71歳女。PSL30mg+CyA100mg、C-T40で治療中TB (b1113)G (2) 発症。PSL60mg+CyA150mgに増量し、HREZ開始。C-T測定5回、6週後PSL60mg+CyA250mgで安定。

結果：PSLは全例で2倍、CyAは1.5~2倍に増量して化療開始し、PSLは量変えず、CyAは2.5~3.5 (平均3) 倍量でC-T安定し、C-T測定は5~12 (平均8.3) 回、安定までに6~27 (平均17.3) 週を要した。

まとめ：RFP投与时、CyAの投与量の決定には長期間に頻回のC-T測定を要した。CyAが3倍量前後で安定したことから、3倍量より開始すれば効率よくコントロールが得られるものと思われた。

## 演題116

臨床分離株を対象とした抗酸菌感受性検査法の比較

○日暮芳己、森屋恭爾、小池和彦 (東京大学医学部附属病院感染制御部)  
豊田耕一 (極東製薬工業 (株) 微生物学術課)  
波多宏幸 (極東製薬工業 (株) 研究開発部)

【目的】抗酸菌薬剤感受性検査は対照培地と薬剤を含有する小川培地のコロニー数を比較する比率法が提唱されている。多く施設では比率法をさらに簡易的に行うキットがルーチン検査に導入され、MGIT (日本BD) を用いた薬剤感受性検査やMICを求める方法等が市場に出ている。これらの方法はNCCLS M24-T2に相関があるとの報告があるが、それぞれのキットを横断的に評価した報告は少ない。私たちは比率法、MIC法そしてAgar proportion 法について同一菌株を用いて測定を行い、若干の知見を得たので報告する。【対象】2003年4月から12月に臨床材料より分離され、アキュプロープにて*M. tuberculosis* と同定した菌株のうち、ウエルバック培地S (日本BCG) を用いて抗結核薬に耐性と判定された11株を用いた。精度管理菌株として *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC27294) を用いた。【方法】対象菌株の感受性検査を3種の方法 (MTB-I (MIC法)、ピットスペクトルSR (SR法)：極東製薬、Agar proportion 法 (AP法)：NCCLS M24-T2) をそれぞれのprocedureに従い接種、判定を行った。なお、測定した薬剤はSM, EB, KM, INH, REPの5薬剤、測定は2回同一条件にて行った。【結果】再現性については、MIC法は良好であったものの、AP法2株 (SM)、SR法1株 (EB) に不一致があった。3種の検査法で5薬剤ともに結果が一致したものは4株であった。また、3株でAP法とSR法の結果に不一致が生じ、これらは再現性において問題のあった菌株と同一であった。MIC法の結果は比率法の試験濃度付近において判定に苦慮する株が存在した。【考察・まとめ】再現性については3種の方法ともに良好であったが、3株に不一致が生じた。また、MIC法は判定法に統一見解がなく、MIC法の結果判定に苦慮するものがあつた。MIC値の判定は、AP法との相関性から求められた判定基準の基準以外にブレイクポイントが存在せず、ルーチン検査への導入を一層困難にするものと考えられた。なお、対象菌株は東京医科歯科大学検査部より分与されたものを用いた。

## 演題117

BrothMIC NTMを用いた非結核性抗酸菌の薬剤感受性についての検討

○河田典子、高橋秀治、瀧川奈義夫、柴山卓夫、多田敦彦、高橋 清（国立病院機構南岡山医療センター呼吸器科）  
河原 伸（河原内科医院）

【目的】近年臨床の場において非結核性抗酸菌（NTM）による肺感染症の増加傾向が注目されているが、その大半は治療抵抗性であるにもかかわらず、NTMを対象とする薬剤感受性試験が未だ標準化されていないため、治療薬の選択に苦慮する例が多い。今回われわれはBrothMIC NTMを使用し、未治療患者から分離されたNTMに対する既存の抗結核薬、CAM、ニューキノロン薬の*in vitro*抗菌活性について比較検討した。【対象と方法】菌株：当院において結核症ならびにNTM感染症の治療歴のない患者から分離され、Amplior PCRにより同定された*M. avium*(MA) 24株、*M. intracellulare*(MI) 30株を用いた。薬剤感受性試験：SM、EB、KM、INH、RFP、CAM、LVFX、GFLXの8薬剤を試験薬剤として、BrothMIC NTMを用いてMICを測定した。【結果】MAに対するMIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> (μg/ml) はSM 8/32、EB 128/128、KM 16/32、INH 32/32、RFP 0.25/1、CAM 1/2、LVFX 4/4、GFLX 1/2であったのに対し、MIのそれはSM 1/4、EB 128/128、KM 4/8、INH 32/32、RFP 0.06/0.25、CAM 0.125/0.25、LVFX 1/2、GFLX 0.5/1であった。【考察】今回の検討では、MAに対してRFP、CAM、LVFX、GFLXの、MIに対してSM、KM、RFP、CAM、LVFX、GFLXのMIC<sub>50</sub>が低く、MA、MIいずれに対してもEB、INHのMIC<sub>50</sub>が高かった。また、概して今回検討した薬剤に対してMIはMAよりMICが低く、GFLXの抗菌活性はMA、MIいずれに対してもLVFXに比し優れていた。今後は臨床との相関を推定すべく、既治療患者から分離された菌株に対する*in vitro* 抗菌活ならびに治療によるその推移等を検討する必要がある。なお現在*M. kansasii*を用いて同様の検討を行っており、併せて報告する予定である。

## 演題118

維持期間歇療法の有用性と副作用

○和田雅子、御手洗聡、星野齊之、大森正子、内村和広（結核予防会結核研究所研究部）  
溝口國弘、斉藤ゆき子、奥村昌夫、阿萬加代子、吉山 崇、尾形英雄（結核予防会複十字病院）

【目的】間歇療法は、日本ではまだ医療基準に採用されていないが、患者の負担を軽減するためとDOTをより行い易くするために本研究を行った。【対象と方法】2001年6月1日から治療を開始された肺結核患者を対象とした。結核菌培養陽性、INH、RFPの両剤に感受性、かつ副作用のためにINH、RFP、またはPZAが中止された例、開始2ヶ月以内に死亡、または転医した例は対象から除外した。最初2ヶ月は毎日INH、RFP、PZA、EBを使用した。3ヶ月目から週2~3回INH、RFPを服用した。INHの投与量は毎日では5mg/kg、間歇期間では15mg/kgとした。治療期間は糖尿病合併ない初回治療では6ヶ月とした。その他は9ヶ月とした。入院中は看護師により、また外来中は調剤薬局でDOTを行った。概ね月1回の喀痰抗酸菌検査、肝機能検査、末梢血液検査を行い、必要に応じて追加した。【結果】上記期間中に143例が参加した。初回治療131例、再治療12例であった。男女比は、それぞれ2.3:1, 5:1, 平均年齢は46.5, 52.8歳であった。治療開始時の喀痰塗抹陽性は111例、9例であった。胸部X線学会病径は初回治療と再治療でそれぞれ1の3型, 2;1例, 2の3型;5, 1, 2の2型;69, 5例, 2の1型;11, 3例, 3の3;3, 0例, 3の2;19, 1例, 3の1;22, 1例であった。現在までの治療状況は、初回治療、再治療例ではそれぞれ、治療指示終了103, 10例、継続治療中23, 2例、治療自己中断は初回治療の1例のみであった。転医は初回治療で1例、副作用のために2例が間歇療法を中止した。また穿孔性膿胸を合併したため中止した例が1例あった。間歇治療を中止した2例中、フル症候群1例、他は末梢神経障害だった。治療終了後再排菌した例は初回治療例の1例であった。その例は治療終了後3ヶ月目の健診で咳痰発熱などを訴え、喀痰塗抹培養ともに陽性であった。薬剤感受性試験では全剤感受性であった。外来で再度維持期間歇療法を用いて再治療を終了した。【結論】維持期間歇療法は安全で有用な方法である。今後一層の普及が望まれる。



## 演題119

## 結核の外来治療成績

○中園智昭、川元有紀子、山中了子、大川久美、  
杉田博宣、山口智道（結核予防会第一健康相談所）  
島尾忠男（結核予防会）

【目的】昭和15年に開設された結核予防会第一健康相談所（以下当所と略す）は結核健診・外来治療の中心施設として活動してきた。今回、当所における最近の結核外来治療成績を検討したので報告する。

【方法】1998年1月～2002年5月に当所で化学療法を開始した受診者について国籍・病型・排菌状況・感受性・治療方式と治療の評価等を行った。

【成績】対象は509人、男:298(58.5%)、女:211(41.5%)人で平均年齢は36.8±15.8(男38.4±15.7、女34.6±15.8)歳。治療歴は初回:490(96.3%)、再治療:19(3.7%)人。国籍は日本:419(82.3%)、中国:39(7.7%)、韓国:22(4.3%)、その他:29(5.7%)人。病型はIII<sub>1</sub>:357(70.1%)、III<sub>2</sub>-s:57(11.2%)、II:85(16.7%)、肺外:10(2.0%)人。排菌状況は塗抹・培養(+):54(10.6%)、塗抹(+)-培養(-):10(2.0%)、塗抹(-)-培養(+):49(9.6%)、PCRのみ(+):10(2.0%)、排菌なし:379(74.4%)、その他:7(1.4%)人。耐性検査が実施できた77人の結果は全剤感性:56(72.7%)、INHのみ耐性:6(7.8%)、RFPのみ耐性:1(1.3%)、多剤耐性:4(5.2%)、その他:10(13.0%)人。化療方式はHREZ:169(33.1%)、HRE:239(47.0%)、HR:63(12.4%)、その他:38(7.5%)であったが、HRは年々減少し2002年には0、HREZは同年には60%に増加していた。副作用はなし:426(83.7%)、あり:83(16.3%)人で内容は肝障害、発疹など。合併症はなし:482(94.6%)、糖尿病:13(2.6%)、肝障害:2(0.4%)、その他:12(2.4%)人。平均治療期間は全体で7.6±2.8、初回:7.5±2.8、再治療8.8±3.0ヶ月。治療後の平均観察期間は13.3±12.7ヶ月。治療成績は治療:408(80.1%)、治療完了:41(8.1%)、脱落・中断:48(9.4%)、転医:12(2.4%)人で治療失敗例はなかった。また日本人と外国人の脱落・中断はそれぞれ34/411(8.3%)、14/86(16.3%)人で有意に外国人が多かった( $p<0.05$ ,  $\chi^2$ 検定)。

【結論】当所の患者は本邦新規登録患者に比べると女性が多く、外来診療のみのためか若い年齢層が多かった。INH耐性が13%と多く治療はHRでなく少なくとも3剤以上で開始すべきであると考えられた。また外国人に脱落・中断例が多いことから、DOTSの必要性が示唆された。

## 演題120

一般市中病院における肺*M. abscessus*症の解析

○橋本 徹、石田 直、陣内牧子  
(倉敷中央病院呼吸器内科)

【目的】非定型抗酸菌による肺感染症は近年、絶対数、抗酸菌感染症全体における比率ともに増加している。我が国での非定型抗酸菌感染症において迅速発育菌による感染症は*M. avium* complex症、*M. kansasii*症について3番目に多いとされているが、報告の大部分は*M. avium* complex症に関するものであり、迅速発育菌による肺感染症の報告は少ない。また、従来、非定型抗酸菌症については結核専門病院からの報告が多く、一般病院からの報告が少ない。迅速発育菌による抗酸菌症の中で最も頻度の多い肺*M. abscessus*症について一般病院における病態を明らかにするため当院における症例の検討を行った。【方法】1997年1月から2003年12月までの間に当院にて喀痰、気管支洗浄、胃液から*M. abscessus*が分離され胸部の画像に異常所見を認めた23症例。【成績】23例中12例において、*M. abscessus*排菌と同時もしくは別の時期に*M. avium* complex排菌を認めた。*M. avium* complex非排菌例は*M. avium* complex排菌例と比べ、咳嗽・喀痰の症状には差が無かったが、呼吸困難の頻度が高く、血痰の頻度が低い傾向を認めた。画像所見では*M. avium* complex非排菌例は*M. avium* complex排菌例と比べ、中葉の病変がやや少なく気管支拡張や空洞の頻度が低い傾向を認めた。【結論】肺*M. abscessus*症では*M. avium* complex排菌例が多く、病像が修飾されている可能性が考えられた。

## 演題121

当院における *Mycobacterium abscessus* 肺感染症

○大谷すみれ、鈴木喜久雄、石川修子、早川信崇、  
山里将也、篠澤陽子、大内基史、川田 博、根本悦夫、  
宮入 守 (独立行政法人国立病院機構南横浜病院)

(目的) *Mycobacterium abscessus* 肺感染症は他の Nontuberculous mycobacteria (NTM) 肺感染症に比べて比較的多いため、その病態治療についてはあまり詳細な報告はない。しかし、中にはこれといった免疫機能の低下がなく重篤となる患者もみられる。今回我々は、2004年1月から同年10月までの間に当院で検出された *M. abscessus* による肺感染症7例から分離された菌についてプロスミック微量液体希釈法による感受性検査をおこない、併せて本菌による重症肺感染症の1例についてふれた。(結果) 対照として試供した *M. chelonae* 6菌株 *M. kansasii* 3菌株のほとんどはクラリスロマイシン (CAM) に対して感受性 (MIC:  $\leq 0.125 \mu\text{g/ml}$ ) があったが、*M. abscessus* 7株中6株までが、耐性 (MIC:  $\geq 1 \sim 4 \mu\text{g/ml}$ ) であった。また amikacin (AMK) levofloxacin (LVFX) にも全例耐性 (MIC:  $8 \geq \mu\text{g/ml}$ ) であった。重症肺感染症の1例を提示する。58歳男性。結核薬を中心とした抗生剤投与を行ってきたが、排菌は持続し重症化している。抗結核薬及びAMK、LVFX耐性であったこと、血中アスペルギルス抗原が陽性となったことより、現在はすべての抗生剤を中止し経過観察を行っている。(考察) NTM の治療は今も暗中模索の状態である。*M. abscessus* は抗結核剤に対する感受性が他のNTMに比較して低く予後不良であるという報告が多数みられ、一般抗生剤 imipenem/cilastatin (IPM)、AMK、CAMの3剤の組み合わせがよいといわれている。今回我々の行った感受性検査からはCAMに感受性があったものは7株中1株にすぎず、AMKには全例耐性と考えられた。我々が最も注意すべきことは、効果の少ない抗生剤の多量長期投与と考えられ、それはやがては空洞部分へのアスペルギルスなどによる真菌症を併発し、予後不良の因子となるからである。今後新しい抗菌物質の開発が期待される。

## 演題122

当院における *Mycobacterium.kansasii* 症例の臨床的検討

○芳賀孝之、諸井文子、塩見哲也、堀場昌英、米丸 亮、  
鈴木恒雄、川城丈夫 (独立行政法人国立病院機構東埼玉病院)

(目的) *M. kansasii* 症 (以下MK症) は非結核性抗酸菌症 (以下NTM症) の中で *M. avium-intracellulare* complex に次いで多く、その約2割を占める。今回我々は当院におけるMK症について臨床的検討を行ったので報告する。(方法) 当院において1996年1月から2003年12月までに新たに診断されたMK症80例において疫学、臨床像、一般検査、画像検査、治療についてretrospectiveに検討を行った。(成績) 80例中男性54例 (84%)、女性13例 (16%) であった。女性の占める割合は2001年2例 (2/9, 22.2%)、2002年 (5/16, 31.3%)、2003年 (3/16, 18.9%) であった。平均年齢は  $51.0 \pm 15.0$  歳で、20歳代7例、30歳代15例、40歳代14例、50歳代21例、60歳代19例、70歳代1例、80歳代3例であった。1996年～1999年までは26例で、2000～2003年までは54例であった。臨床症状は咳嗽38例、喀痰19例、発熱15例、血痰・喀血7例、体重減少3例、寝汗3例、胸痛5例、労作時呼吸困難2例、無症状 (胸部異常影) 18例であった。排菌状況はGaffky0号22例、Gaffky1, 2号11例Gaffky3-6号21例、Gaffky7-10号22例であった。胸部X線所見は、II型54例、III型24例であった。薬剤耐性はINH ( $1 \mu\text{g/ml}$ ) に対して完全耐性2例RFP (40あるいは  $50 \mu\text{g/ml}$ ) に対して2例、EB (2.5あるいは  $5 \mu\text{g/ml}$ ) に対して4例であった。治療はHREが71例であったがRFPアレルギー、肝障害で他剤に変更が9例あった。(結論) 肺MK症は当院において増加傾向であった。年齢は若年者から老年者まで幅広い分布を示したが、50歳代、60歳代および30歳代、40歳代の順で多かった。性別は従来の報告通り男性が多かった。しかし直近の3年間は女性の占める割合が多かった。画像的には空洞病変が多かったが、空洞形成のないもの、胸水貯留を認めるものもあった。薬剤耐性はRFPに完全耐性を示すものが2例あった。治療はHREが主体であった。

## 演題123

肺外病変(膝関節炎)を合併した肺*M.kansasii*症の一例

○島田尚登、西尾和三、柳沢直志、青木洋敏、高橋正光  
(川崎市立井田病院呼吸器内科)

【症例】64歳、男性【主訴】湿性咳嗽【既往歴】52歳時に胃癌で胃の部分切除を施行。【家族歴】父親が胃癌で死亡。【嗜好歴】喫煙歴 20本/日×50年、飲酒歴 焼酎一合/日【現病歴】2003年8月に左膝関節痛で前医を受診し、左膝関節炎で滑膜切除術を施行された。病理学的に肉芽腫性滑膜炎と診断されたが、滑膜の抗酸菌染色では陰性であった。同年10月に再燃し、再手術となり、その時の関節液の抗酸菌検査にて塗抹陽性となった。同年12月の胸部単純X線写真で右上肺野に胸部異常陰影を指摘され、喀痰抗酸菌検査で塗抹陽性となり、肺結核の疑いで翌2004年1月に当院紹介入院となった。【入院後経過】当院での喀痰抗酸菌検査にて*M. kansasii*が同定され、前医での関節液の同定結果でも同じ検査成績を認めたことから、肺外病変(膝関節炎)を合併した肺*M. kansasii*症と診断した。当院入院時より開始したINH、REF、EB、PZAの4剤投与を、INH、REF、EBの3剤投与に変更し、軽快退院となった。【考察】一般に、膠原病治療のためにステロイドを全身投与され、免疫抑制状態に有る場合や関節炎治療のために局所の関節腔にステロイド注射された場合などに肺外病変(膝関節炎)を合併した肺*M. kansasii*症の報告は散見される。当院で経験した症例ではステロイドを全身投与されるような既往も、局所の関節腔にステロイド注射をされるような既往歴も認めなかった。今回のように明らかな基礎疾患を有さない患者で膝関節炎を合併した肺*M. kansasii*症は非常に珍しい症例であると考え報告した。

## 演題124

一次感染型MAC症患者の背景因子の検討

○森本耕三、高久多希朗、渡部厚一、林原賢治、  
斎藤武文、深井志摩夫(国立病院機構茨城東病院呼吸器疾患部内科)

非結核性抗酸菌症は近年増加傾向にあり、その中でも明らかな肺病変や免疫不全を認めない中年以降の女性に多いとされる一次感染型の*Mycobacterium avium* complex症(MAC症)の占める割合が陳旧性肺結核や慢性閉塞性肺疾患など基礎疾患や免疫抑制状態にある患者に発症する2次感染型を超えたことは臨床の場でも良く認識されるほどになった。しかし、一次感染型MAC症を発症する患者の背景因子については中年以降の女性であること以外はよく調べられていない。副鼻腔気管支症候群(SBS)は上気道と下気道が同一の原因から成り立つものと考えられており、びまん性汎細気管支炎はSBSを呈する代表的な疾患である。今回われわれは、副鼻腔炎が一次感染型MAC症の発症、進展に関与するのではないかと仮定し、血清、画像学的に検討した。当院通院または入院中の1次感染型MAC症患者30人に対して副鼻腔炎の有無とHLA B54を含む臨床的特徴を調べた。副鼻腔炎の有無はCTまたはMRIを用いたが、結果は14人(46%)であった。これは一般に5-15%という罹患率から見た場合明らかに高いといえる。HLA B54はDPBに関連し、また明らかな成因のないSBSにHLA B54が多いともいわれているが、今回の検討内では3人(10%)に認められた。今回の検討から副鼻腔炎が一次感染型肺MAC症の発症リスクとなりうる事が示唆された。

## 演題125

肺*M. avium*症と*M. intracellulare*症の画像所見の比較検討

○落合早苗、加治木章、若松謙太郎、永田忍彦、  
北原義也、石橋凡雄（独立行政法人国立病院機構大牟  
田病院）

【目的】*M. avium*と*M. intracellulare*は近い菌種で、生物学的、生化学的性状からの鑑別、同定は困難であったが、近年の診断技術の進歩によりその同定は容易になった。今回我々は、肺*M. avium*症と肺*M. intracellulare*症の画像所見を比較検討したので報告する。【方法】1994年から2003年の10年間に当院に入院もしくは外来を受診し、国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準に従って肺*M. avium*症または肺*M. intracellulare*症と診断された256例の検討を行なった。胸部X線およびCT画像所見から、基礎疾患のないと思われる肺に発症したと考えられるものを1次感染型、既存の肺病変に続発したと考えられるものを2次感染型に分類した。さらに、1次感染型症例を画像所見からnodular-bronchiectasis (NB)型、結核類似型、両者の特徴が認められる混合型に分類した。【成績】256例中*M. avium*症が71例（男性21例、女性50例）、平均年齢70.8歳、*M. intracellulare*症が172例（男性61例、女性111例）、平均年齢73.4歳、両者が同時に検出された症例が13例（男性1例、女性12例）、平均年齢75.9歳であった。1次感染型の割合は肺*M. avium*症が61/71例（85.9%）、肺*M. intracellulare*症は131/172例（76.2%）、両者が同時に検出された症例は12/13例（92.3%）であった。nodular-bronchiectasis (NB)型、結核類似型、混合型の割合は、肺*M. avium*症が各々59.0%、19.7%、21.3%、肺*M. intracellulare*症が74.8%、13.0%、12.2%、両者が同時に検出された症例が66.7%、8.3%、25.0%であった。【まとめ】肺*M. avium*症は肺*M. intracellulare*症より1次感染型の割合、および結核類似型、混合型の割合が高い傾向であった。

## 演題126

非結核性抗酸菌症のMICと治療効果について

○白井正浩、松井 隆、藤田 薫、中野泰克、早川啓史  
（国立病院機構天竜病院内科）  
中野 豊、土屋智義、乾 直樹（聖隷三方原病院呼吸器科）  
須田隆文、千田金吾（浜松医科大学第二内科）

【目的】 Broth MIC NTM(極東)が発売され、第79回結核病学会総会にて既治療例を中心にそのMICと排菌状況を比較検討し、必ずしもその臨床効果は反映しないことを報告した。今回新規治療例について同様の検討を行うことを目的とした。【対象と方法】対象は2003年1月から2004年10月までの間にCAMを含んだ治療が6ヶ月以上行われ、治療開始前にMICを測定できた*M. avium-intracellulare*感染症23例（*M. avium* 13 *M. intracellulare* 9、*M. avium*と*M. intracellulare*1、M:F=5:18 平均年齢 71±13歳、観察期間15±7ヶ月）であった。肺合併症として肺結核後遺症6例、気管支拡張症4例、COPD 1例であった。また全身合併症として糖尿病1例、C型肝炎2例、肝臓癌1例、高血圧4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 19例、CAM/EB 3例、CAMのみ1例であった。CAMは、平均609mg/日経口投与された。【結果】排菌は、19例（83%）にて陰性化した。CAMの投与量と排菌状況を比較したが、相関は認められなかった。MICの結果を比較したところ、CAMは、陰性群：持続群0.2 : 0.5 p<0.05と陰性群が有意に低値であった。一方、RFP・EBは、有意差を認めなかった。MICを治療中に2回測定できた症例のMICの変化を治療期間と比較したが、必ずしも悪化傾向は認めなかった。【考察】今回の検討では、CAMのMICが排菌陰性群において有意に低かったが、臨床的評価は今後の検討が必要である。

## 演題127

新規キノロン系抗菌薬，クラリスロマイシン，リネゾリド  
に対する抗酸菌の薬剤感受性の検討

○河野仁寿、大野秀明、柳原克紀、東山康仁、宮崎義継、  
河野 茂（長崎大学医学部第二内科）  
平瀧洋一（長崎大学医学部歯学部附属病院検査部）  
田代隆良（長崎大学医学部保健学科）

【目的】肺MAC感染症の治療薬の選択は現時点では限られたものである。一方、新規キノロン系抗菌薬，オキサゾリジノン系抗菌薬は抗酸菌に対する抗菌力が期待されており、今回、我々はMACの上記抗菌薬に対する薬剤感受性を測定しその有用性を検討した。（方法）対象は当院および関連施設保存臨床分離株のMAC40株，その他の非結核性抗酸菌14株，結核菌15株とし，供試薬剤は新規キノロン系抗菌薬，クラリスロマイシン，リネゾリドならびに従来の抗結核薬とした。薬剤感受性試験は微量液体希釈法によりMICの測定により評価した。また，新規キノロン系抗菌薬とクラリスロマイシン，および新規キノロン系抗菌薬とリネゾリドの組み合わせによる併用効果をチェッカーボード法を用いて評価した。（結果）MAC 40株に対して単剤ではモキシフロキサシン，ガチフロキサシン，クラリスロマイシン，リファンピシンにおいて比較的良好な抗菌力が認められた。一方，リネゾリドではMACに対する抗菌力は弱い結果であった。MAC以外の非結核性抗酸菌14株において，モキシフロキサシン，ガチフロキサシン，リネゾリドに対する感受性は，多くの迅速発育抗酸菌に対して良好な感受性を示したが，ほとんどの迅速発育抗酸菌に対して抗菌力は弱い結果であった。結核菌に対してモキシフロキサシン，ガチフロキサシンはイソニアジドやリファンピシンと同等の良好な感受性を示し，リネゾリドも比較的良好な感受性を示した。新規キノロン系抗菌薬とクラリスロマイシンおよび新規キノロン系抗菌薬とリネゾリドの組み合わせで併用効果を検討したところ，一部で拮抗を示す株が認められた。（考察）肺MAC感染症において，単剤ではモキシフロキサシン，ガチフロキサシンは有効な治療薬の一つとなりうる可能性が示唆された。一方，新規キノロン系抗菌薬とクラリスロマイシンおよびリネゾリドの組み合わせでの併用投与に際しては一部に拮抗する株が存在することを考慮すべきであると考えた。今後，in vivoの結果を含め報告する予定である。

## 演題128

*Mycobacterium avium* (MAC)におけるバイオフィーム形成の調節機序

○山崎善隆\*（信州大学医学部附属病院内視鏡診療部）  
（信州大学医学部附属病院臨床検査部\*）  
久保恵嗣（信州大学医学部第一内科）

【目的】*Mycobacterium avium* complex (MAC) は水中や土壌中に広く分布し、AIDS患者に日和見感染をおこしたり、基礎に呼吸器疾患を有する患者に肺MAC感染症をおこす。近年、MACや*M. smegmatis*がバイオフィームを形成することが明らかになり、その主成分はMACの細胞壁の最外層に存在するglycopeptidolipid (GPL) であるといわれている。そこで我々は、green fluorescent protein (GFP) プロモーター・プラスミドを作成し、MAC遺伝子におけるバイオフィームの産生調節メカニズムを特定することを目的として研究を行った。

【方法】MACのGFPプロモーター・ライブラリーを作成し、迅速発育抗酸菌である*M. smegmatis*にトランスフェクトした。これをPVCプレートに接種し、5日間バイオフィーム産生環境に静置し、GFPが2倍以上上昇したクローンをシークエンスした。BLAST検索を行い*M. tuberculosis* H37Rvゲノムに相同する遺伝子を検索した。次に、同定された遺伝子がMACで発現していることを確かめるために、MACをPVCプレート上で7日間培養してバイオフィームを形成させた後、mRNAを抽出して、リアルタイムPCRを行った。

【成績】GFPが2倍以上の上昇を呈した17クローンをシークエンスしたところ、GDP-Mannose生合成、GPL生合成、TCA回路、脂肪酸生合成などに関わる遺伝子が同定された。リアルタイムPCRを用いて検索したところ、*guaB2* (inosine-5-monophosphate dehydrogenase)、*gtf* (glycosyltransferase)などが有意に上昇していた。

【結論】GDP-Mannose生合成を含むGPL生合成がMACバイオフィーム産生に重要な役割を担う。共同研究者：LE Bermudez（オレゴン州立大学）

## 演題129

当院で経験した皮膚、滑膜非結核性抗酸菌症の2例

○比嘉 基、笠原あすか\*、並里 俊\*、仲本 敦、  
大湾勤子、宮城 茂、久場睦夫 (国立病院機構沖縄病院)  
(琉球大学医学部第一内科\*)

今回我々は肺外非結核性抗酸菌症において皮膚病変、滑膜病変を呈した2例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。症例1は35歳男性。平成16年1月自宅風呂場にて転倒。左膝蓋骨を開放骨折。近医整形外科にて整復術施行した。その後創傷治癒が遅延し次第に左鼠径部リンパ節腫脹を認めリンパ節生検施行した。リンパ節の塗末検査および左膝創部膿から抗酸菌を認め皮膚結核、リンパ節結核の診断となった。HRE開始し当院へ転院。入院後HREZの4剤とし洗浄、消毒を連日施行した。その後DDH法にて*M. fortuitum*が検出。同菌による皮膚感染症と診断した。INH、PZAを中止。CAM、MINOを追加とした。洗浄を連日施行し徐々に創は改善し三ヶ月後に治癒した。症例2は59歳男性。平成12年5月より左第5指、右手背腫脹、左手関節痛出現。RAとしてPSL開始も改善認めなかった。平成16年2月眉間、左頬部、四肢にびらん、排膿を認め抗酸菌が塗沫にて検出された。また滑膜での生検にて類上皮細胞を伴う肉芽腫を認めた。しかしTB、MACいずれのPCRも陰性であり培養もなにか行われているがいずれも陰性であった。さらに神経障害認めず抗ライ菌抗体陰性であり皮膚所見からもleprosyも否定的と考えられた。他の非結核性抗酸菌症と診断しINH、RFP、LVFXおよび創部の洗浄を施行。徐々に皮疹、滑膜炎とも改善傾向にある。現在培養方法を工夫し起因菌種の同定を行っている。難治性の創傷、皮診においては非結核性抗酸菌症も鑑別に入れる必要があると考えられた。

## 演題130

*M. xenopi* 8症例の検討

○下之内康雄、長山直弘、川辺芳子、大島信治、  
田代尚樹、安西史雄、倉島篤行、四元秀毅 (国立病院  
機構東京病院)

【目的】当院における*M. xenopi*症例の臨床的特徴について検討する。

【対象および方法】1996～2003年に当院にて*M. xenopi*症と診断された8例について、基礎疾患の有無、画像所見、薬剤感受性検査、治療、および予後をretrospectiveに検討した。

【結果】症例は男性7例、女性1例。平均年齢56.4±18.3歳(25～79歳)であった。肺結核の既往症例が5例、腓胝痛手術後症例が1例、基礎疾患を有しない症例が2例であった。8例中7例が上肺野に陰影を認め、そのうち5例は空洞性病変を有していた。薬剤感受性検査(MGIT法)ではINH(1)8/8例、RFP(40)7/8例、SM(10)8/8例、KM(20)7/8例、TH(20)8/8例、CS(30)8/8例、EVM(20)7/8例が感受性を示したが、EB(2.5)に対しては3/8例のみに感受性を認めた。LVFX(1)に対しては2/2例が感受性であった。CAMに対しては感受性検査は行われていなかった。菌種が判明するまでは肺結核としてHREまたはHREZで治療開始されている例がほとんどであり、全例とも内科的治療のみで経過している。画像所見にて改善を認めた例が2例、進行2例(死亡1例)、ほとんど変化のないものが4例であった。最終的に菌の陰性化を認めた例は1例(画像所見も改善)に過ぎず、4例は菌の陽性が続いている。診療の中断などにより菌の陰性化が不明な例が3例であった。CAMを使用した例が3例であったが、そのうち2例は画像的に改善を認め、1例は進行を認めた。

【考察】当院症例において、内科的治療のみで臨床的に改善した例は乏しく、試験管内では薬剤感受性があるにもかかわらず、大半の症例でゆっくりと進行していく傾向がうかがわれた。病変が限局しているような例では積極的に外科的治療を考慮する必要があるように思われる。

【結語】当院において経験した8例の*M. xenopi*症例について臨床的特徴を検討した。内科的治療のみで菌の陰性化を認めた例は少なく、外科的治療も含めた治療法の確立が望まれる。

## 演題131

アンブリアレイNTMを用いて喀痰提出翌日に *kansasii* と診断された1症例

- 高橋 学 (独立行政法人国立病院機構道北病院細菌検査室)  
山本泰司、武田昭範、西垣 豊、山崎泰宏、藤田結花、藤内 智、藤兼俊明、清水哲雄 (独立行政法人国立病院機構道北病院呼吸器科)

【はじめに】他院で喀痰のPCR検査により *M. avium* 症の疑いで紹介されてきた患者が、当院のアンブリアレイNTM検査により 喀痰提出翌日に、*M. kansasii* 症と診断された症例について、報告する。【事例】72歳女性。20歳ころに肺結核症の治療歴あり。平成16年6月頃より、痰・咳が多くなってきたため、同年7月に他医院を受診した。喀痰の抗酸菌塗抹で、ガフキー2号、PCRで *M. avium* が検出された。そのため *M. avium* 症の疑いで同年9月、当院に紹介、入院となった。即日、喀痰の塗抹、培養、PCRの検査をしたところ、塗抹でガフキー2号、PCRはTB、MACとも陰性であった。そこでPCRには反応しなかったためアンブリアレイNTMを実施すると同時に再度PCRを実施した。その結果 アンブリアレイNTMで *M. kansasii* を検出した。そして主治医に報告したところ、X線、CT像でも右中葉に薄壁空洞と浸潤影を認めた。またPCRの再検結果でも、TB、MACは陰性であった。さらにMGIT液体培養で18日後に陽性、2%工藤固形培養でも25日目に陽性になった。MGIT液体培養陽性検体で、再度PCRを行ったがTB、MACは陰性、アンブリアレイNTMでは *M. kansasii* であった。2%工藤固形陽性検体でDDHを行ったところ、*M. kansasii* のみ検出された。*M. avium* は検出されなかった。【考察】他院のPCRの結果については吸光度が0.5とカットオフ値に近く、エアロゾル等のコンタミが考えられた。当院では今まで *M. kansasii* などTB、MAC以外の抗酸菌同定はDDHで同定していたが、検体提出後同定まで約21~40日かかっていた。しかしアンブリアレイNTMを使用することにより、検体提出翌日には同定できた。そのため抗菌薬を迅速に選定でき臨床かなり有益だったと言える。

E-mail: massan2@pop17.odn.ne.jp

## 演題132

漢方治療が有効であった肺 *Mycobacterium fortuitum* 感染症の一例

- 野上達也、三瀧忠道 (麻生飯塚病院東洋医学センター漢方診療科)  
関矢信康 (富山医科薬科大学和漢診療学講座)  
山口哲生 (JR東京総合病院呼吸器内科)

我々は人參養榮湯、および清暑益気湯を漢方医学的診断に基づいて随証的に使用することにより、肺 *Mycobacterium fortuitum* 感染症において、排菌の減少と自覚症状の改善を得ることができた1症例を経験した。症例は70歳男性。22年前に発症した肺 *Mycobacterium fortuitum* 感染症のために慢性的に咳嗽、咯血、微熱傾向、全身倦怠感があった。抗結核剤による加療が反復されたが、症状は持続し、徐々に増悪傾向にあった。1999年7月から Clarithromycin、Ethambutol hydrochloride、Rifampicin、Kanamycin sulfate の4剤併用療法を受け、一時奏効したものの再増悪を来し、2001年6月に抗酸菌塗抹はガフキー5号となった。ニューキノロン剤などの投与も行われたが、十分な効果が得られず2001年8月当科を受診した。当科では抗結核剤を中止し、随証的に人參養榮湯にて加療を開始したところ、徐々に自覚症状は改善し、10ヵ月後には喀痰中の *Mycobacterium fortuitum* は陰性になった。その後、処方清暑益気湯に変更して漢方治療を継続しているが、排菌はガフキー1号以下を維持し、倦怠感も軽減し良好に経過している。人參養榮湯の感染症に対する有用性は、緑膿菌感染モデル、カンジダ感染モデル、リステリア感染モデルにおいて証明されている。清暑益気湯について基礎的な研究は充分には進んでいないが、漢方医学的には人參養榮湯同様に「補剤」に分類される処方である。本症例ではこれらの方剤を随証的に用いて加療に当たったが、漢方医学的な随証治療は、感染症の成立において重要な宿主の感染防御能を高めることができる可能性がある。漢方治療を本症例のような難治性感染症に応用することは、標準的な感染症治療を補完する意味で価値のある選択肢であると考えられる。

## 演題133

孤立性結節影を呈した肺 *Mycobacterium avium* complex 症の臨床的検討

○小橋吉博、福田 実、吉田耕一郎、二木芳人、  
松島敏春、岡三喜男（川崎医科大学呼吸器内科）

【目的】肺非結核性抗酸菌症のうち肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) によるものは、(1)結核類似型、(2)小結節と気管支病変を主体とする病型に大きく分類される。しかし、最近私共は肺野末梢に孤立性結節影を呈する肺MAC症を散見するようになった。今回、これらの症例を中心に過去の本邦報告例も含めて、臨床的検討を行ったので報告する。【対象と方法】孤立性結節影を呈した肺MAC症は当科で3例、過去の報告では8例、全体で11例みられた。これらの症例の背景因子、細菌学的所見、画像所見、診断法、治療法、予後などに関して検討した。【結果】対象症例11例の年齢は43～79歳（平均64.6歳）、性別は男性7例と女性4例で男性に多く、分離された非結核性抗酸菌は *M. avium* 6例、*M. intracellulare* 2例、MAC3例であった。発生部位は上葉4例、中葉、舌区3例、下葉4例と一定の傾向を認めなかった。病変の大きさは15～60mmで、診断法は4例が気管支鏡検査もしくは経皮的肺生検、他はすべて外科的切除標本で診断されていた。治療は11例中7例にCAMを含む抗結核薬の投与が行われていた。画像所見は、結節影の性状として境界の明瞭さ、内部構造の均一さに一定の傾向はみられず、大半の症例で石灰化、散布巣、空洞、気管支拡張性変化がみられなかった。一定、肺腺癌と鑑別上問題となる pleural indentation, notch, spiculation といった所見が認められる症例もあった。予後については、外科的切除をした症例は再燃しなかったが、抗結核薬で治療していた症例は再増悪していた。【考察】孤立性結節影で肺癌との鑑別で外科的切除を行い、肺結核腫と診断されている症例は多数あると思われるが、切除した組織の抗酸菌培養検査が行われている症例は少ない。非結核性抗酸菌症の中には、抗結核薬による治療が無効な症例も多いことから、特に孤立性結節影を呈する肺MAC症に対しては外科的切除を念頭におきながら、摘出した肺組織や術後の喀痰についても積極的に抗酸菌培養検査を行って原因菌を同定していくことが重要と考えられた。

## 演題134

肺野孤立結節影を呈した肺非結核性抗酸菌症(NTM)の検討

○井上祐一（健康保険諫早総合病院内科）  
大野秀明、柳原克紀、東山康仁、宮崎義継、平瀧洋一、  
田代隆良、河野 茂（長崎大学第二内科）

【目的】2003年、本学会において肺野孤立結節例に関する肺NTMの診断基準及びその見解が報告された。肺に孤立性結節影を呈する肺NTMは比較的稀であり、画像的には、肺癌などの鑑別が重要である。今回当院で経験した孤立結節影を呈した肺NTMの5症例について報告する。【対象と方法】平成5年から平成15年の11年間に当院にて経験した5例の肺野孤立結節影を呈した肺NTMについて、胸部CTなどの画像的な特徴、気管支鏡や経皮的肺生検などの有用性、菌種、治療効果、予後などについて検討した。【結果】検診例が多く、4例は *M. avium*、1例は *M. intracellulare* であった。また胸部CT上は1)胸膜下に多い、2)一定の分布傾向はない、3)多結節癒合性のものがある、4)点状石灰化のみられることもある。などの画像的特徴がみられた。気管支鏡を施行したが菌陰性で組織学的にも特徴的な肉芽腫所見を認めなかったが、全例経皮的肺吸引生検（透視下；4例、CTガイド下；1例）にて菌を証明し、その時の細胞診においても癌細胞を認めなかった。治療については、5例中1例は改善が遅く本人の希望にて手術を施行した。そのほかは化学療法が中心であったが、全て治癒した。全症例において予後はよく再発は認めていない。【考察】NTMの肺野孤立結節例は、*M. avium*が多く、気管支鏡検査での診断の推定は困難であった。喀痰などから菌が検出されなくとも、経皮的肺吸引生検では菌の検出は比較的容易で、診断に非常に有用であると思われた。肺NTMの診断は、一時的な気道への colonization もあり得るので、診断には喀痰から頻回に検出されることを確認する必要がある。また、気管支鏡下の検査では、気管支鏡汚染による抗酸菌の混入などの心配もあるが、結節に対する経皮的肺穿刺においては、非結核性抗酸菌が検出され、細胞診で異型細胞を認めなければ、ほぼ間違いなく肺NTMであり、肺癌の合併もないと考えられる。透視下経皮肺生検の診断率は高く、気管支鏡よりも確実に診断可能であり、今後早期診断に試みられても良いのではないかと考えられた。



## 演題135

*M. avium*感染と慢性肉芽腫症

○藤田昌樹、大内 洋、猪島一郎、中西洋一（九州大学  
大学院胸部疾患研究施設）

【目的】慢性肉芽腫症（CGD）はNADPHオキシダーゼ遺伝子異常のために、殺菌に必要な活性酸素産生が障害され食細胞の殺菌能が低下する疾患である。過酸化水素を産生しない細菌や真菌により致命的な感染を生じる。しかし、抗酸菌感染に対する感受性との関連は報告が少ない。我々は *Mycobacterium avium* 感染を生じた成人CGD症例を経験したのでその症例報告、および、gp91-phoxを欠損したCGDモデルマウスを用いて *M. avium* 感受性を検討したので、その実験結果の報告を行う。【症例】症例は70才、男性。左肺野の浸潤陰影の精査のため、当科を紹介受診となった。気管支洗浄液を含む抗酸菌検査により、*M. avium*が3回培養陽性となり、非結核性抗酸菌症の診断が得られた。抗結核剤を含む治療を行う前に、Doxycycline投与により改善が得られ、以降外来にて経過観察を行っている。空洞、気管支拡張症などの基礎疾患を持たず、通常非結核性抗酸菌症とは異なる分布を示し、感受性の亢進が示唆された。【成績】野生型マウス（C57Bl/6）では *M. avium* を投与しても病変は殆ど形成されなかった。CGDマウスに対して *M. avium* を気道感染させたところ、著明な病変形成および死亡率上昇が認められ感受性の亢進が示唆された。【結論】臨床および基礎実験の結果を総合的にみると、*M. avium* 感染防御においてNADPHオキシダーゼが重要な役割を果たしているものと考えられた。

学会会員外共同研究者：

九州大学大学院細菌学講座 吉田真一

九州大学大学院小児科学講座 大賀正一、原 寿郎

## 演題136

## 非結核性抗酸菌症における健診発見症例と自覚症状での発見された症例の臨床的特徴の比較

○平田 明、桶谷典弘、土屋俊晶（独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院）

【目的】非結核性抗酸菌症の大部分を占める *M. avium complex* 症（以下MAC症）は緩除ではあるが難治進行性の疾患像を呈する。疾患の発見動機には自覚症状での発見症例と健診発見された症例が存在し、結核においてはこの2群での臨床像に違いが見られるが、非結核性抗酸菌症 (*M. avium complex*) についての報告例は少ない。この2群間について比較し臨床像に違いがあるのかを検討した。【対象と方法】対象は1986年4月～2004年10月の18年間に当院で *M. avium complex* と診断された433例（自覚症状発見群254例、健診発見群179例）、他疾患治療中あるいは経過観察中に発見された症例は健診発見群に含めた。平均観察期間は21.2ヵ月。これらの症例の背景因子、検査所見、画像所見、予後等について retrospective に比較検討した。統計には Mann-WhitneyのU検定、カイ2乗検定を用い、 $P < 0.05$  以下を有意差ありと判定した。【結果】症状発見群、健診発見群の平均年齢はそれぞれ72歳、66歳で症状発見群が年齢が高い傾向がみられたが、男女比に差はみられなかった。症状発見群は健診発見群に比べると、背景因子では呼吸器疾患合併例や結核既往歴例が多くみられ、画像所見では、結核病学会分類で病巣の拡がりか3（一側の肺野面積を越える範囲）の症例の比率が多く、検査所見では、炎症所見の指標のCRP値、血沈値は有意に高く、Hgb値は低く、アルブミン値、コレステロール値など栄養状態の指標は有意に低下していた。転帰は全死亡率では差が見られないものの、原疾患に関連した死亡率では症状発見群が高い傾向がみられた。【考察】発見動機での症状発見例では、病状の進行した症例や状態の悪い症例が多い傾向がみられた。結核同様に非結核性抗酸菌症 (*M. avium complex*) についても自覚症状発見群は予後を規定する因子であると推測される。

## 演題137

当院における最近15年間の非結核性抗酸菌症による膿胸例の臨床的検討

○八戸敏史、倉島篤行、鈴木純子、田代尚樹、松井芳憲、有賀晴之、平間未知大、大島信治、益田公彦、田村厚久、永井英明、長山直弘、赤川志のぶ、川辺芳子、町田和子、相良勇三、小松彦三郎、四元秀毅（独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科）

＜目的＞非結核性抗酸菌症はほとんどが肺野病変を主体とし、膿胸を合併することは極めて稀である。我々は当院で経験した非結核性抗酸菌膿胸5例について臨床的検討を行った。＜対象＞1990年から2004年までに当院に入院した非結核性抗酸菌症による膿胸5例。＜方法＞各症例における起因菌、基礎疾患、X線所見、治療、予後について検討した。＜結果＞症例は、男性2例、女性3例。年齢は平均69.5歳（57～86歳）であった。起因菌種は *M. avium* が2例、*M. intracellulare*、*M. abscessus* 及び *M. kansasii* が各々1例であり、いずれの症例も喀痰と胸腔膿の菌種が一致していた。基礎疾患としては、肺結核後遺症が3例、肺真菌症及び多種類の非結核性抗酸菌感染症が各々1例で、糖尿病などの内科的基礎疾患は認めなかった。肺野病変は全例拡がり2以上の両側性で、空洞型が2例、非空洞型が3例であり、中葉舌区型の画像所見は認めなかった。いずれの症例も抗結核薬による治療中に肺野病変進展後、膿胸を合併し、最初の非結核性抗酸菌症診断から膿胸発症までの期間は平均2.9年（1年～10年）であった。治療は、全例抗結核薬投与に加えて胸膜剥離術及び胸郭形成術が1例、胸腔ドレナージが2例（1例は在宅で胸腔ドレナージを続行）に実施された。非結核性抗酸菌症の病期期間は平均7.6年間（1～19年間）で、4例が有癭性膿胸となり病変の進展とともに呼吸不全をきたし死亡、1例は胸膜剥離術及び胸郭形成術を行ったが転帰は不明であった。死亡の4例は膿胸発生から死亡まで平均4.75年（1～10年）であった。＜考案＞ほとんどの症例で有癭性膿胸に進展していることから、内科治療だけでは効果が期待できず、早期の外科治療が望まれた。また、化学療法が奏効し一時的な胸腔ドレナージの併用により菌の陰性化が得られた例や化学療法抵抗性だが長期胸腔ドレナージの施行にて長期生存（7年～10年）した例もあり、有癭性膿胸をきたした後も胸腔ドレナージは有効であった。＜結論＞有癭性膿胸に進展する前に外科治療が望まれた。有癭性膿胸へ進展後も持続的な胸腔ドレナージが有効であった。

## 演題138

検査室内交差汚染による結核菌偽陽性の検討  
—液体培地導入による影響—

○斎藤武文、高久多希朗、森本耕三、渡部厚一、林原賢治（国立病院機構茨城東病院呼吸器疾患部内科）  
西村嘉裕、深井志摩夫（国立病院機構茨城東病院呼吸器疾患部外科）

【はじめに】技術革新が進んだ現在でも、抗酸菌培養検査が依然、結核診断の要である。しかしながら、本検査はときに偽陽性を示すことがあり、しばしば不必要な、しかも副作用を起しかねない抗結核薬治療に繋がる可能性がある。この偽陽性は被検者のラベル張り等の検体採取に係わることから報告までのすべての過程に含まれるエラーから生じ、本検査の信頼性を維持するためには広い範囲に亘る精度管理が確保される必要がある。その中でも特に問題なのは検査室内交差汚染による偽陽性である。ここ数年、我が国において感度に優れた液体培地による培養法が普及し、同法の導入と引き換えに固形培地を全く使わなくなった施設すらあり、多くは微量菌量による検査室内交差汚染による偽陽性は液体培養法の大きな問題点と考えられる。【目的】液体培養法が及ぼす検査室内交差汚染による偽陽性への影響を明らかにすること。【対象及び方法】過去2年間に抗酸菌培養のため提出された11,241検体中、結核菌と同定された606検体（5.4%）の内、検査室内交差汚染による偽陽性の可能性がある塗抹陰性、単一回培養陽性を示した32検体を対象とし検討した。この検討による例と別に同定された例を併せ検討した。【結果】臨床経過と照らし合わせ3検体が検査室内交差汚染による偽陽性と判定された。これらに加え、DNA fingerprintingにより抗結核治療中の2検体が別に同定された（計5例—検出結核菌中の0.8%）。前3検体中、2例は液体培地のみ陽性でしかも陽性まで5～6週と培養陽性まで長期間を要していた。【考察】抗酸菌検査の多くは胸部X-P等から結核が疑われた場合や抗結核薬治療に対する効果を見るために提出されることから偽陽性をそうと正しく認識できないことがしばしばある。施設の精度にもよるが、多かれ少なかれ検査室内交差汚染による偽陽性があることを認識し診療に当たる必要がある。【結語】固形培地では検出できない微量結核菌を検出し得る液体培地は検査室内交差汚染による偽陽性を起こす可能性がある。塗抹陰性、単一回培養陽性結果（特に液体培養法による）は慎重に解釈する必要がある。

## 演題139

結核菌薬剤感受性試験プロスミックMTB-1法におけるINH判定保留域株の検討

○吉多仁子、所知都子、谷川信子、河原邦光  
 (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)  
 高嶋哲也  
 (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター結核内科)  
 露口泉夫  
 (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターセンター長)

われわれは、プロスミックMTB-1法(以下、プロスミック法)と小川比率法(以下、小川法)が高い相関性を示すことを報告した。プロスミック法は、MIC値に基づいて感性、耐性および感性と耐性の間の判定保留に判定する。プロスミック法でINHが判定保留の場合は小川比率法を実施しており、その結果を検討したので報告する。【対象】2002年8月から2004年7月の2年間に臨床検体から結核菌を検出し、プロスミック法で薬剤感受性試験を行なった890菌株を対象とした。このうち、INHの感受性が判定保留であったのは38症例あり、うち初回治療は29例、既治療は9例であった。【方法】結核菌の同定はキャピリアTBを用いた。プロスミック法は、分離菌株をマイコプロス液体培地で前培養し、McFarlandのNo. 1に調整した菌液を用いた。判定は5%CO<sub>2</sub>下で約1週間培養後に行なった。【結果】試験890菌株中プロスミック法でINHが判定保留の菌株は38例(4.3%)あり、うち小川法での感性が22例(57.9%)、耐性が16例(42.1%)であった。小川法でINHが感性の22菌株には、SMの耐性が4例(18.2%)、RFPの耐性が3例(13.6%)含まれていた。また、プロスミック法でINHが判定保留でRFPは感性であるが、小川法ではINHとRFPともに感性の1例は、初期の4剤治療で菌陰性化した。維持期のINHとRFPの2剤を使用中に再排菌が見られ、RFP耐性を獲得した。【考察】今回の検討から、プロスミック法が判定保留の場合は小川法が感性であっても、小川法の耐性基準濃度の設定が高いために一見感性と判断されるINH低濃度耐性菌株が存在すると考えられた。したがって、プロスミック法でINHが判定保留の菌株は、小川法が感性であっても耐性の可能性を考えた治療を行なう必要がある。

## 演題140

検査センターを対象とした結核菌薬剤感受性試験外部精度アセスメント

御手洗聡\* (日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会)  
 (結核予防会結核研究所レファレンスセンター細菌検査科\*)

【目的】現在日本版DOTSの拡大を受け、結核治療の信頼性を増すために薬剤感受性試験の精度を確保する事が重要となっている。日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会では抗酸菌検査の精度保証に関する研究を2001年度より実施しており、2003年度は検査センターを対象として薬剤感受性試験の外部精度アセスメントを実施した。【方法】毎月平均20件以上の薬剤感受性試験を実施している検査センター23施設についてパネルテストを実施した。今回送付した菌株はSupranational Reference Laboratory Network (SRLN; 研究実施時全世界に20施設)で1996年に実施された薬剤感受性試験外部精度アセスメントプログラムに使用された9菌株に標準菌であるH37Rvを加えた10株であり、再現性の評価のためそれぞれ2本ずつ計20株とした。各施設が通常実施している方法で薬剤感受性試験を行い、結果をSRLNでの標準判定と比較した。【結果】結果としてINHでは感度の平均が95%(29~100)、特異度の平均が100%、一致率の平均が97%(50~100)であった。またRFPでは感度の平均が95%(63~100)、特異度の平均が99%(67~100)、一致率の平均が97%(70~100)であった。SMでは感度の平均が66%(33~100)、特異度の平均が94%(64~100)、EBでは感度の平均が96%(33~100)、特異度の平均が74%(57~86)であった。SMについては感度が66%と低く、特異度が94%と高かったことから、殆どはSRLNでの耐性株を感受性と判定していると解釈された。逆にEBではSRLNでの感受性判定株を耐性と判定している場合が殆どであった。【まとめ】今回の参加施設ではINH及びRFPについて平均としてWHO/IUATLDの基準を満たしており、全体として良好な結果であったと言えるが、施設によって結果にばらつきが見られた。外部精度アセスメントの繰返しと改善活動が重要であると考えられた。

## 演題141

当センターに於ける9年間の抗酸菌培養同定検査  
—1995年～2003年—

○柳澤 勉、生方幹夫、杉田 裕 (埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科)

【はじめに】現在抗酸菌の培養法が小川固形培地から液体培地に変わりつつあるが、それぞれで分離培養された菌について検討した。対象は、当センターで過去9年間に臨床より提出された検体より培養同定された菌とした。【成績】新規抗酸菌分離数は1910件であった。主な内訳は結核菌1059件 (55.4%)、*M. avium* complex (MAC) 613件 (31.9%) で全体の87.3%を占めた。2001年4月に液体培地MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) を導入した。抗酸菌の分離率はこの導入前後で平均で結核菌が64%から42%へ減少し、MACは27%から39%へ増加した。また、2003年6月までの約2年間の抗酸菌培養検査の7632件を対象とした検討での培養陽性率は、小川法22.0%、MGIT法24.1%であった。結核菌と同定した373件中、小川法陽性279件 (74.8%) に対し、MGIT法では362件 (97.1%) 陽性と高い検出率を示した。また、MACと同定した454件では小川法陽性288件 (63.4%) に対し、MGIT法陽性439件 (96.7%) と有意に陽性率が高かった。その他の抗酸菌では、*M. gordonae* 28件 (6.7%)、*M. kansasii* 45件 (2.3%)、*M. chelonae* 20件 (1.0%)、*M. fortuitum* 6件 (0.8%) などが検出されている。MGIT導入後には *M. gordonae*、*M. fortuitum*、*M. peregrinum*、*M. nonchromogenicum*、*M. terrae* などそれまで殆ど同定されることが無かった菌が培養されるようになった。【まとめ】MGITの導入後、抗酸菌の培養陽性率が上昇し種々の菌が培養同定されるようになり、相対的に結核菌の占める割合が減少している。

## 演題142

肺疾患患者より分離された珍しい抗酸菌種

○斎藤 肇 (広島県環境保健協会)  
岩本朋忠 (神戸市環境保健研究所)  
中永和枝 (国立感染症研究所ハンセン病研究センター)  
小川賢二 (国立病院機構東名古屋病院)  
座安 清 (古川市立病院)  
重藤えり子 (国立病院機構東広島医療センター)  
前倉亮治 (国立病院機構刀根山病院)  
安斉栄子 (東京保健会病体生理研究所)

わが国の諸地域の10病院において肺疾患を有する11人の患者の喀痰から繰返して分離され、DDH マイコバクテリアで同定できなかった、1症例につき時期を異にして分離された1~4株を16S rDNA sequence分析並びに従来法により同定した。分離菌の16S rDNA sequence分析はKirschner, *et al.* の方法 (J Clin Microbiol. 1993; 31: 2882-2889) に基づいて、16S rDNAの超可変領域A(大腸菌での塩基ポジション130-210 bp)とB(塩基ポジション430-500 bp)を含む約450 bpの塩基配列を決定した。えられた塩基配列データをRIDOMで塩基配列の相同性を検索し、菌種を決定した。また一部の菌株については16S-23Sスペーサー領域(ITS)全長の塩基配列を決定し、亜分類を行った。11例中9例は各菌種のtype strain (*M. celatum*は臨床分離株N224)と99.1~100%の近似性を示して*M. triplex* (2例)、*M. celatum* (2例)、*M. shimoidei* (2例)、*M. lentiflavum* (2例)、*M. malmoense* (1例)と同定された。これらの菌の発育速度、集落・細胞性状および生化学テスト(アリルスルファターゼ・3日法、Tween 80 水解、硝酸還元、68°Cカタラーゼ、ピラジナミダーゼ、MPB 64 産生、*p*-nitrobenzoic acid 500 µg感受性、ethambutol 5 µg感受性)は各菌種の一般性状と一致した。他の2株はともに非光発色性遅発抗酸菌で、そのうちの1株は*M. shimoidei* type strain ATCC 27962の16S rDNA sequenceとの近似性が最も高かったが97.5%で、集落は平滑、硝酸還元陽性、Tween 80水解陰性、68°Cカタラーゼ陽性、*p*-nitrobenzoic acid 500 µg感受性、ethambutol 5 µg耐性であった点において*M. shimoidei*とは異なった。また他の1株は*M. celatum* type strain ATCC51131との近似性が最も高かったが97.8%、68°Cカタラーゼ陰性、塩酸hydroxylamine 500 µg耐性の点において*M. celatum*とは異なった。【結語】わが国において、*M. triplex*、*M. celatum* および*M. malmoense*をはじめで分離し、また新種の疑われる2菌株を記載した。

(非会員共同研究者：中野泰克、島谷明美、羽佐田香代、松本英伸、向田賢一)。非定型抗酸菌症研究協議会(代表世話人：坂谷光則近畿中央病院院長)のご協力を深謝する。

## 演題143

わが国で肺炎の原因菌として分離された珍しい非結核性抗酸菌のマウスにおける病原性

○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）  
 斎藤 肇（広島県環境保健協会）  
 後藤正道（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科人体がん病理学）

【目的】先にわれわれはマイクロプレートハイブリダイゼーション（DDHマイコバクテリア）で同定できなかった抗酸菌が従来法並びに16SrDNA塩基配列の相同性より *M. triplex*, *M. malmoense*, *M. celatum*, *M. shimoidei*, *M. lentiflavum* および2種の新種であることを明らかにした。今回は *M. lentiflavum* を除く6菌種のマウスに対する病原性について検討した。【方法】 *M. triplex* UN-41, *M. malmoense* UN-19, *M. celatum* UN-38, *M. shimoidei* UN-25, *M. sp.* UN-22 および *M. sp.* UN-79 の 7H9 プロス、7日培養菌（CFU:  $2.8 \times 10^7 \sim 2.0 \times 10^8$ /ml）の 0.2ml を BALB/c 系雌マウス（6週齢）へ静脈接種、24時間後、5および10週後に剖検し、肺、脾の肉眼的病変の有無の観察と 7H11 寒天平板での CFU の計測並びに病理組織学的検査を行った。【結果】(1) 体重の推移: いずれの感染群も無処置対照群と同様であった。(2) 肉眼的所見: 肺では感染24時間後および5週後にはいずれの感染群にも変化がみられなかったが、*M. celatum* では感染10週後に微小結節がみられた。脾では感染5および10週後に *M. sp.* UN-22, *M. sp.* UN-79 並びに *M. celatum* で腫大がみられ、最も著しい *M. celatum* の脾重量は感染10週後 0.44g であった。(3) 還元培養: 肺ではいずれの感染群においても感染5週後では24時間後におけるよりも減少し、その程度は *M. triplex*, *M. malmoense* および *M. shimoidei* において顕著であった。一方脾では上記3菌種で減少あるいは殆ど増加を示さなかったのに対し、*M. sp.* UN-22, *M. sp.* UN-79 および *M. celatum* では明らかに増加がみられた。(4) 病理組織学的所見: 感染24時間後では *M. celatum*, *M. sp.* UN-22 および *M. sp.* UN-79 感染群の肺にはその他の菌種におけるよりも多数の肉芽腫がみられたが、5週後では *M. celatum* を除いては消失した。なお、抗酸菌は *M. celatum*, *M. sp.* UN-79 においてのみ陽性であった。一方脾には微小な類上皮細胞肉芽腫のみられたものがあり、殆どの感染群で抗酸菌陽性であった。【考察】今回検討した抗酸菌のなかで、マウスに対する病原性が一番強いのは *M. celatum* で、未知の抗酸菌 *M. sp.* UN-22 および *M. sp.* UN-79 の病原性は、*M. celatum* に最も近いと考えられた。

## 演題144

*M. bovis* BCG 亜株間の NO 感受性と NO 産生誘導能の差異に関する研究

○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）  
 山本三郎（国立感染症研究所細菌第二部）  
 高橋光良（(財)結核予防会結核研究所細菌情報学科）

【目的】結核予防ワクチン BCG の成人結核に対する有効性は疑問視されており、より有効なワクチンの開発が望まれている。本研究では現在ワクチンとして使用されている各亜株の宿主応答を再検討すると共に、新たな免疫原物質を探索する目的で、当研究室が保有している12種の BCG 亜株について、a) 各 BCG 亜株の一酸化窒素 (NO) 及び pH に対する感受性、b) ヒト肺胞上皮細胞株 A549 に対する BCG 亜株間の NO 産生誘導能の差異、c) ミコール酸の組成について検討した。【方法】a) 各 BCG 亜株を異なる pH 下及び NO 存在下で培養し、経時的に濁度を測定して各亜株の増殖度を調べた。b) 各 BCG 亜株を A549 細胞と共培養し、培養液中に蓄積される NO 量を蛍光法で測定した。c) 各 BCG 亜株からミコール酸を抽出し、質量分析計を用いて構造解析を行った。【結果と考察】a) NO 存在下でも増殖に影響を及ぼさない株 (NO 耐性株) と、増殖が抑制される株 (NO 感受性株) があつた。NO 耐性株である Connaught 株、Montrial 株は共に RD8 を欠損していること、また NO 感受性株である Danish 株、Glaxo 株、Mexico 株は共に RD2 を欠損していることが報告されている。そこで、これらの欠損している領域に含まれる遺伝子が NO 感受性に関与している可能性が考えられた。b) BCG 亜株によって A549 細胞からの NO 産生誘導能が異なっていた。c) ミコール酸の組成が亜株間で異なっていた。BCG 中のミコール酸の組成の違いと、NO 産生誘導能の関連について、現在、検討中である。

## 演題145

中国河南省におけるエタンブトール耐性*M.tuberculosis* 遺伝子のWAVE解析

○大友幸二、御手洗聡、菅原 勇（結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター）

目的：結核の治療薬としてエタンブトールは世界的に広く用いられている。その耐性菌である多くの*M. tuberculosis*のembB遺伝子306コドンにsingle gene mutationが見ついている。今回、われわれは中国河南省においてエタンブトール耐性菌でシーケンスによりembB遺伝子306コドンに明かに変異のある菌についてWAVE解析を行った。材料と方法：中国河南省胸科医院でWHO基準の2  $\mu\text{g/ml}$ 以上のエタンブトール耐性と判定された結核菌37例を用いた。DNAの抽出はnucleonII (SCOTLAB)を用いた。PCRの試薬はAmpli Taq Gold Kit (Applied Biosystems)で、GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems)で増幅した。シーケンスの試薬はDNA Sequencing Kit (Applied Biosystems)を用い、ABI PRISM 377 DNA Sequencing System (Applied Biosystems)で解析した。WAVE解析は、WAVE遺伝子変異検出システム（米国トランスゲノミック社）で行った。結果と考察：WAVE解析法によるembB遺伝子306コドンの変異はワイルド・タイプ(ATG)から明かに鑑別が可能な波形が見られた。変異遺伝子波形のGTG：28例、ATT：4例、ATA：3例、ATC：2例もそれぞれ特徴のある波形が見られた。以上からWAVE解析法は結核菌薬剤耐性遺伝子の検索に有用と考えられた。

共同研究者：石 瑞如（中国河南省結核研究所）、  
辰巳泰我（桑和貿易株式会社）

## 演題146

PNAプローブによる選択的PCR阻害法とsingle tube nested PCR法を組み合わせたSN-PMCP法による喀痰からのリファンピシン耐性結核菌の直接検出

○岩本朋忠、園部俊明（神戸市環境保健研究所微生物部）  
阪下哲司（西神戸医療センター）

【目的】結核菌の薬剤耐性獲得は、薬剤の標的部位をコードするゲノム上の遺伝子変異によるものであり、これらの変異を検出することで薬剤耐性結核菌の迅速検出が可能となる。我々は、選択的PCR阻害を利用したPNA mediated competitive PCR clamping (PMCP) 法を開発し、結核菌臨床分離株を用いた検討より本法がリファンピシン耐性獲得に関与する*rpoB*遺伝子上の変異の検出に有効であることを報告した (Antimicrob. Agents Chemother. 2004; 48: 4023-4026)。今回、本手法の検出感度を高めるためsingle tube nested PCR法を組み合わせたSN-PMCP法を開発し、喀痰からのリファンピシン耐性結核菌の直接検出に適用したので報告する。【方法】PNAプローブは先に報告した*rpoB*の513, 516, 526, 531番目のアミノ酸を標的とした3種類のプローブを用いた。Single tube nested PCRとしては、1st PCR (熱変性94°C 30秒, アニーリング・伸長反応 67°C 45秒, 25サイクル)に引き続き2nd PCRをアニーリング温度67°Cから毎サイクル0.5°Cずつ60°Cまで減少させるtouch down PCRで行った。検体には、塗抹、培養、アンプリコアに供試したNALC処理喀痰より抽出したDNAを用いて、本手法の有用性を評価した。【結果と考察】Single tube nested PCR法により、アンプリコアとはほぼ同感度で結核菌群を特異的に検出できた。また、PNAプローブを用いるPMCP法とsingle tube nested PCR法を組み合わせることで、リファンピシン耐性結核菌の塗抹陰性喀痰からの検出が可能となった。さらに、感受性菌の中に少数存在する耐性菌の検出への有効性が示された。本手法では従来のnested PCR法とは異なり、1st PCRと2nd PCRを同一チューブ内で連続した反応系として実施しており、nested PCR法の欠点であるコンタミネーションの危険性を低くした。臨床検査の現場において、効率的にリファンピシン耐性結核菌をスクリーニングできる手法として有用である。

## 演題147

不織布核酸精製キットを用いたLAMP法による喀痰からの抗酸菌検出

○田丸亜貴 (大阪府立公衆衛生研究所細菌課)

小田直純、深澤 忠 (旭化成(株)先端材料・融合研究所)

鈴木定彦 (鳥取大学医学部基礎病態医学講座感染制御学分野)

和田恭直 (兵庫医科大学検体検査部)

【目的】 Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法はPCRに代わる安価、迅速、簡易な核酸増幅法である。今回、より高感度な喀痰からの抗酸菌検出を目的として、喀痰からの核酸抽出に不織布核酸精製キットを用いたLAMP (不織布-LAMP) 法を検討したので報告する。【方法】 1. 喀痰からの核酸抽出：NALC-NaOH処理喀痰沈査懸濁液50 $\mu$ lを熱処理後、旭化成が開発中の不織布核酸精製キットを用いて核酸を抽出精製した。2. LAMP法：16SリボソームRNA遺伝子配列のうち*M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*の各菌種に特異的な部位からPrimerを設計した。核酸増幅は64 $^{\circ}$ Cで行い、専用測定機により反応液の濁度を60分間経時的に測定した。【成績】 1. 不織布-LAMP法の検出限界：1/5段階希釈した結核菌添加喀痰を作成し、・不織布核酸精製キット、・アンプリコア用核酸抽出キット、・凍結融解処理3法にて核酸抽出を行い、それぞれLAMP法による検出限界を比較した。不織布-LAMP法では、アンプリコア用核酸抽出キットと凍結融解処理の検出限界より1/5薄い菌添加喀痰から結核菌を検出することが可能であった。2. 臨床検体での検討：凍結保存喀痰180検体を用いて不織布-LAMP法による*M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*の検出を行った。180検体のうち、従来の検査で結核菌陽性は61検体、結核菌陰性は119検体であった。結核菌陽性喀痰のうち、塗抹陽性であった29検体全てと塗抹陰性32検体中9検体から不織布-LAMP法で結核菌を検出することができた。結核菌陰性喀痰の塗抹陽性群26検体のうち8検体から*M. avium*、6検体から*M. intracellulare*を検出できた。また塗抹陰性93検体からも2検体ずつの*M. avium*と*M. intracellulare*、1検体の*M. kansasii*を検出することができた。【結論】 不織布-LAMP法は他の核酸抽出法を用いたLAMP法より高感度で、塗抹陰性検体からも抗酸菌の検出が可能であった。

## 演題148

我が国における*M. kansasii* 臨床分離株の遺伝子型別

○岩本朋忠 (神戸市環境保健研究所)

斎藤 肇 (広島県環境保健協会)

【目的】 *M. kansasii*は、種内での遺伝子多型性が認められており*hsp-65*遺伝子のPRA (PCR-restriction fragment length polymorphism, PCR産物制限酵素断片長多型解析) や16S-23S ITSの塩基配列による亜分類が提案されている。欧米におけるこれまでの報告では、*hsp-65* PRAによりI型に分類される株は主として臨床検体、II型は臨床・環境の両試料から、III-V型は環境試料から分離されている。今回、我が国の臨床分離株の遺伝子型別解析による亜型分類を行ったので報告する。【材料と方法】 供試菌：肺結核類似症患者喀痰から分離され、*M. kansasii*と同定された100株を用いた。各地域別分離株の内訳は、北海道30株、東京10株、近畿42株、岡山10株、四国3株、および九州5株である。遺伝子型別解析：Telentiらの方法 (J. Clin. Microbiol. 1993; 31:175-178) に従って、臨床分離菌株100株の*hsp-65*を行った。供試菌株のゲノムDNAを抽出し、Tb11プライマー (5' -ACC AAC GAT GGT GTG TCC AT) とTb12プライマー (CTT GTC GAA CCG CAT ACC CT) を用いて得られたPCR増幅産物を制限酵素 (*Bst* EII, *Hae* III) で処理した後、電気泳動を行い、得られた泳動パターンより亜分類した。また、90株について16S-23S ITS全長のシークエンス解析を、54株については16S rDNAの前半部分約450bpのシークエンス解析を行った。【結果】 100株中I型94株 (94%)、II型4株 (4%)、III型およびV型各1株 (1%) に分類された。地域別にみると、岡山でII, III, およびV型が各1株 (10%)、大阪でII型が1株 (3%)、北海道でII型が2株 (6.7%) 検出されたが、その他の菌株は全てI型に属した。本結果は、これまでに欧米において報告されている結果と一致しており、我が国においても臨床分離株の主要な遺伝子型はI型であることが示された。16S-23S ITS および16S rDNA塩基配列からもI型が主要な遺伝子型であることが支持された。今後、各亜型別の病原性に関するデータおよび環境分離菌のデータを蓄積することで、*M. kansasii*の疫学的・臨床的意義が明らかになるものと期待される。(共同研究者：松本英伸、安斉栄子、伏脇猛司、高嶋哲也、松島敏春、阿部聖裕、田尾義昭)

## 演題149

BCGにおける蛋白の大量発現のための強力な抗酸菌由来のプロモーターの探索

○橋本和治、橋本直樹、谷山忠義（国立感染症研究所免疫部第二室）

【目的】我々は、抗結核免疫に重要な役割を果たすサイトカインであるIFN $\gamma$ の遺伝子と、免疫原性のある分泌タンパクをコードするMpt64遺伝子とを同時にBCGへ導入し、モルトモデルにおいて対照のBCG株に比べ高い抗結核ワクチン効果を示したことを報告してきた。本研究では、BCGでの外来遺伝子の発現を高めるために常用されている抗酸菌のHSP65やHSP60プロモーターを上回る有効性をもつ、新たなプロモーターの発見を目指した。そこで、スメグマ菌の染色体DNAから、現在遺伝子組換えBCGに使用されているHSP60を上回る強力なプロモーターを探索する。本実験ではカテコール分解酵素を発現するxylE遺伝子をレポーターに用い、その上流にスメグマ菌の遺伝子断片を挿入し、カテコールが分解された際に発色する性質を指標にプロモーターの探索を行った。【方法】制限酵素で500～1500bpに切断したスメグマ菌染色体DNAをxylE遺伝子上流に挿入したライブラリーを作成した。そして、このライブラリーをスメグマ菌に導入した。これを7H10プレートで培養した後、カテコールをスプレーし、発色の濃いクローンのみを選択し、その後、クローンより回収したプラスミッドをBCG株へ導入した。また、直接BCG株への導入も行った。以上、2通りの方法で作製した新規プロモーター候補を組み込んだBCG株と、xylE遺伝子上流にHSP60を組み込んだベクターを導入したBCG株の、xylE遺伝子のカテコールアッセイをサブコロメトリー法にて測定・比較し、新規プロモーターの有効性を検証した。【結果・考察】BCG本体への直接導入により、HSP60とほぼ同程度の強力なプロモーターの特定に成功した。しかし、スメグマ菌への導入によるプロモーター探索においては、スメグマ菌では強いプロモーター活性を示すが、BCGでは強いプロモーター活性が見られなかった。今後はHSP60に代わり、この新規プロモーターを組換えBCGの作製に利用し、ワクチン効果の検証を行っていく予定である。

（会員外共同実験者：中山慶子、並木秀男）

## 演題150

難治性頸部リンパ節結核の検討

○岡村英生、田中小百合、芳野詠子、土居昭広、笠原礼子、右田尊史、塚口勝彦、田村猛夏（国立病院機構奈良医療センター内科）  
玉置伸二、吉川雅則、木村 弘（奈良県立医科大学第二内科）

【目的】肺外結核症のなかで頸部リンパ節炎など肺門部以外の「他のリンパ節結核」が報告により異なるが約15%を占め、結核性胸膜炎に次いで第2位となっている。また特徴的なことは、このリンパ節結核が男性に比し女性が2倍以上多い唯一の結核症という点である。今回、我々は難治性頸部リンパ節結核を4症例経験した。治療中に増悪、自壊した症例もあり治療期間の検討も含め報告する。【対象】平成14年4月より平成16年3月までに当院結核病棟に入院、加療した頸部リンパ節結核4例。【症例1】67歳女性。平成14年6月左頸部リンパ節腫大にて発症。HREで治療開始し経過良好であったが、治療11ヶ月目に増悪。再度生検を行い計24ヶ月の治療を行った。【症例2】67歳男性。平成15年6月他院にて肺癌との診断で放射線治療を受ける。同年7月に左頸部リンパ節腫大し放射線治療の追加を受ける。同年10月同リンパ節自壊しGaffky 11号相当のため当院紹介入院となる。HRZEにて治療開始。16年2月に2ヶ所で自壊。同年7月まで治療を行った。【症例3】55歳女性。平成15年7月右頸部リンパ節腫大にて発症。8月よりHRZEにて治療開始。10月になり自壊し平成16年11月現在治療中である。【症例4】49歳女性。平成15年10月前頸部左側のリンパ節腫大にて発症。HRZEで治療行っても計3ヶ所で自壊した。平成16年11月現在治療中である。【結果】性別は男性1例、女性3例で平均年齢は59.5歳。治療期間は女性例で12ヶ月以上となっている。自壊などの著明な局所症状を呈した場合、長期間の治療を要した。【考察】日本結核病学会治療委員会、WHOやATSなどの推奨する標準的治療期間では頸部リンパ節結核の自壊後の局所症状に対し十分とは言えない。本疾患は局所における菌量が少なく、詳細は不明であるがアレルギー性機序の関与が考えられており局所症状への影響は否定できない。現在は個々の症例で治療期間を経験的に設定しているが、進展結核の減少とともにEvidenceに基づいて治療が行われているとは言い難い。局所症状への対応も含め、今後は症例を積み重ね標準治療をどの程度延長すれば必要十分な治療となるか検討が必要と考えられた。



## 演題151

当院におけるリンパ節結核の臨床的検討

○生方幹夫、柳澤 勉、杉田 裕 (埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科)

【背景】肺外結核に分類されるリンパ節結核は呼吸器症状を伴わず、診断・治療に苦慮することが多い。【目的・方法】今回我々は当施設で経験したリンパ節結核症例について、診断、治療、予後について臨床的に検討した。【対象】2002年4月から2004年3月までリンパ節結核と診断された7例を対象とした。【結果】男/女=4/3例、平均年齢41歳(26~58歳)。内容は頸部リンパ節結核が5例、肺門リンパ節結核が2例であった。診断根拠はリンパ節から得られた検体にて結核菌を直接証明した症例；3例、喀痰にて結核菌を証明した症例；1例、結核既往歴あるいは画像所見から診断した症例3例であった。7例中2例は再発、再燃を繰り返していた。ツ反応は実施された4例全て強陽性であった。また胸部CT画像にて陳旧性と思われる結核病巣を3例、活動性結核病巣を2例に認めた。治療内容はHRE3剤で化学療法を施行した症例；6例、HREZS5剤で化学療法を実施した症例；1例であった。治療期間は1年以上の長期に及んだ症例が6例であった。予後は4例が軽快し、2例が増悪なく治療継続中、1例が治療終了後再燃し治療継続中であった。【結語】リンパ節結核は治療終了とする判断基準が明確でなく、治療期間が長期に及ぶ傾向にある。

## 演題152

当院における骨・関節結核の臨床的検討

○成田優子、上村知子、大下祐一、古賀文晴、相澤久道 (久留米大学医学部第一内科)

【背景と目的】骨・関節結核は結核症の約1%に発症するとされる。発生率が低く症状が非特異的であり、初期病変では画像所見として捉える事が困難であるため、診断の遅れが問題となってきている。今回我々は最近3年間に経験した骨・関節結核について臨床的検討を行った。【対象と方法】2002年1月より2004年12月までの3年間、当院にて治療し骨・関節結核症例14例について臨床像、背景因子、病態などについて検討した。【結果】対象14例は、男性6例、女性8例で、平均年齢は70.07±11.98歳(34~85歳)であった。骨・関節結核の内訳は、脊椎カリエス9例、膝関節結核2例、足関節結核1例、胸鎖骨関節1例、股関節結核1例であった。骨・関節結核以外の結核性病変は重複を含め、活動性肺結核5例、粟粒結核2例、脳結核腫1例であった。基礎疾患では、高血圧症4例、虚血性心疾患1例、慢性肝炎2例、糖尿病1例であった。主訴は罹患部位の疼痛であり、初診時から骨関節結核の診断までの日数は平均74.6±79.96日(2~293日)であった。治療は全例、抗結核剤化学療法に加え、外科的処置を行った。【まとめ】今回の検討において骨関節結核は高齢者に多く認められた。また、57.1%の症例に肺病変が認められ、胸部X-pの異常から骨関節結核の診断につながるケースも多いと考えられた。本症の早期診断に対する治療成績は良好なので、早期診断・早期治療が望まれる。

## 演題153

結核性胸膜炎における胸水中のタンパク分画

○大島信治、長山直弘、川辺芳子、田代尚樹、  
下之内康雄、安西史雄、田村厚久、永井英明、  
赤川志のぶ、町田和子、倉島篤行、四元秀毅  
(独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科)

【目的】結核性胸膜炎における胸水中のタンパク分画と血清中のタンパク分画がどのような関係にあるのかを調べた報告はあまりない。我々は、胸水—血清におけるタンパク分画がどのような関係にあるかを調べ、結核性胸膜炎における胸水中のタンパク分画にどのような特徴があるのかを調べたので報告する。【対象および方法】平成10～平成16年、当院に入院し、結核性胸膜炎と診断された20例を対象とした。なお、特に明記していない限り、全てのデータは、平均±SEMとして表している。男性17例、女性3例、年齢は19歳から90歳(56.35±4.85歳)であった。また、同時に測定した、胸水ADA値は34.9から158.4(77.31±7.06IU/l)であった。結核性胸膜炎の診断根拠は、胸水ADA高値(ADA値が45以上)のみ9例、喀痰結核菌培養陽性7例、胸水結核菌培養陽性1例、胸膜生検において類上皮肉芽腫を証明したもの1例、気管支鏡採痰にてPCR-TB陽性1例であった。なお、残り1例については胸水ADAは34.9であったが、結核の既往があることおよび抗結核薬にて画像的に改善したことなどから臨床的に判断した。また、それぞれの患者から血清と胸水を採取した時間が24時間以内のものは8例、48時間以内のものは6例、48時間以上のものは6例であった。これらの患者の胸水中および血清中のタンパク分画を測定し、血清中と胸水中のタンパク分画の間に、統計学的にどのような関係が認められるか調べた。【結果】Albは相関係数0.83( $p<0.01$ )、 $\alpha 1$ は相関係数0.79( $p<0.01$ )、 $\alpha 2$ は相関係数0.76( $p<0.01$ )、 $\gamma$ は相関係数0.92( $p<0.01$ )とそれぞれ強い相関があると認められた。しかし、 $\beta$ に関しては相関係数0.47( $p=0.47$ )と相関が認められなかった。【結論】胸水—血清において相関のあった、Alb、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\gamma$ は血清中の成分が血管透過性の亢進により、スムーズに胸水中へ移行していると考えられた。胸水—血清において相関の認められなかった $\beta$ に関しては、単に血管透過性の亢進による血漿成分の移行だけでなく、別のメカニズムが存在する可能性があると思われる。

## 演題154

当院における結核性腹膜炎12症例の検討

○川島正裕、川辺芳子、倉島篤行、鈴木純子、益田公彦、  
田村厚久、永井英明、長山直弘、赤川志のぶ、  
町田和子、四元秀毅(独立行政法人国立病院機構東京  
病院呼吸器科)  
蛇沢 晶(独立行政法人国立病院機構東京病院病理科)

【目的】結核性腹膜炎の診断及び治療の現状を見直し、診断上の問題点、化学療法の有効性、外科治療の必要性及び予後につき検討を行う。

【方法】1990年から2004年の間に当院で入院治療を行った結核性腹膜炎12例を対象とし、診断および治療につき診療記録より情報を集め検討した。

【結果】結核性腹膜炎患者の内訳は男性6例女性6例で、20歳代1名、30歳代4名、40歳代1名、50歳代2名、60歳代2名、80歳代2名であった。受診の契機となった症状は、腹部膨満感・腹部膨隆が50.0%、腹痛が50.0%にみられ最も多かった。結核性腹膜炎の先行・併存病変として、肺結核及び結核性胸膜炎の合併が3例、結核性胸膜炎のみが1例、粟粒結核が3例、結核性胸膜炎及び腸結核の合併が1例、肺結核及び女性性器結核の合併が3例、女性性器結核のみが1例に認められた。結核性腹膜炎の診断は、子宮筋腫に伴う水腎症・卵巣腫瘍の破裂・虫垂炎といった疾患が疑われた上での開腹時腹膜炎生検での診断が3例、腸結核によるイレウスでの開腹手術標本による診断が1例、腹水抗酸菌培養陽性が2例、腹腔鏡下腹膜炎生検が1例、臨床診断例が2例、剖検が3例であった。予後に関し、化学療法のみで改善したのは11例中6例で、化学療法及び外科的治療を必要としたのは3例であった。死亡は3例であり、うち2例は重症結核で早期に結核死し剖検で粟粒結核と判明したもの、残る1例は肝硬変、食道静脈瘤破裂で死亡し剖検で粟粒結核が判明したものであった。

【考察】結核性腹膜炎の診断確定の方法として開腹による診断が最も多かったが、開腹例は全例結核性腹膜炎を疑われていなかった。女性性器結核4例のうち、2例が腹腔内のう胞を形成し、1例は外科的治療が必要となり、1例は長期化学療法が必要であった。

【結論】結核性腹膜炎の診断には、開腹時腹膜炎生検が最も寄与していたが、術前には結核性腹膜炎が鑑別に挙げられておらず、他の臨床所見から結核性腹膜炎を疑えるか否かが重要と考えられた。結核性腹膜炎患者のうち粟粒結核例は予後不良であり、腹腔内のう胞形成例は難治と考えられた。

## 演題155

SLEの経過中に結核起因性血球貪食症候群を呈した1例

○橋本修嗣、奥山さくら、東 光久、郡 義明  
(天理よろづ相談所病院総合内科)

症例は63歳女性。57歳時にSLE、ループス腎炎を発症し、当科にて加療中であった。ループス腎炎の増悪に対しステロイド増量及びステロイドパルス療法施行した後に汎血球減少を来した。骨髓生検にて血球貪食像を認め、血球貪食症候群と診断した。ステロイドパルス及びシクロスポリンの投与を行ったが、呼吸状態悪化。胃液及び骨髓より結核菌を検出し播種性結核並びに結核起因性血球貪食症候群と診断。抗結核剤の投与を行い全身状態は一時改善傾向であったが、消化管出血を機にショック状態となり死亡した。結核起因性血球貪食症候群は免疫抑制状態にある患者で特に生じやすいとされるが、実際にはウイルス感染、リンパ腫、膠原病に比べ非常に稀で、本例はその診断に非常に苦慮した。

## 演題156

脳結核の10例

○森田 悟、土屋智義、中野 豊 (聖隷三方原病院呼吸器センター内科)  
中村美加栄 (みかえ内科クリニック)  
須田隆文、千田金吾 (浜松医科大学第二内科)

【目的】粟粒結核に合併した脳結核症例の背景因子ならびに予後についての検討【対象と方法】1997年5月から2003年6月までの間に、当院において入院治療をした粟粒結核23症例のうち頭部MRI検査を実施した19症例に対し、脳結核合併の有無、患者背景ならびに予後について検討した。【結果】脳結核合併10例(平均年齢70.4歳、男/女:3/7)、脳結核非合併9例(平均年齢71.6歳、男/女:5/4)であった。基礎疾患では、脳結核合併例に統合失調症2例、悪性腫瘍術後2例を、また脳結核非合併例ではステロイド長期投与症例2例を認めた。肺外病変に関しては脳結核合併例では10例中7例、非合併例では9例中4例に認めた。粟粒結核と確定診断されるまでの遅延は、脳結核合併例で平均2.0ヶ月、非合併例では平均1.1ヶ月と脳結核合併例に診断の遅延が大きい傾向にあった。治療は両群ともにINH、RFP、EB、PZAの4剤併用療法を標準とし実施した。脳結核合併例のうちで、治療開始後に脳結核が一時増悪するParadoxical expansionを5例(50%)に認めたが、その後の治療経過では脳結核はいずれも縮小傾向を認めた。【考察】粟粒結核における脳結核の合併に関しては、Slavinらが剖検にて19/63例(30%)、佐々木らが頭部MRIにより12/16例(75%)とそれぞれ報告している。当院では頭部MRIを用いた診断法で10/19例(53%)に認めた。また、当院の脳結核は軽症例での発見が多く、HREZの4剤による標準治療で良好な治療成績であった。【結論】当院での粟粒結核症例では脳結核が約半数に合併していた。脳結核合併例では粟粒結核の確定診断が遅延する傾向が認められた。HREZの4剤による標準治療で、脳結核病変のParadoxical expansionを半数に認めたが、結核性髄膜炎を合併した1例を除いていずれも治療成績は良好であった。粟粒結核症例に対しては、脳結核の合併の早期発見のために頭部MRI検査を積極的に実施すべきであると考えられた。

## 演題157

粟粒結核治療中に脳結核を併発した一例

○山里将也、早川信崇、篠澤陽子、大内基史、  
大谷すみれ、川田 博、根本悦夫、宮入 守  
(独立行政法人国立病院機構南横浜病院)

今回我々は粟粒結核治療中に頭痛、けいれん発作が出現し画像検査により脳結核と診断した一例を経験したので報告する。【症例】33歳女性。【経過】平成6年よりSLEの診断でステロイド剤の定期内服を行っていた。平成16年3月に発熱、右胸痛が出現し、胸膜炎の診断で近医総合病院膠原病科に入院となった。ステロイド剤の内服増量で軽快し退院後は特に問題なく経過していた。8月になり発熱、咳嗽が出現したため同総合病院を受診、粟粒結核の疑いで入院となった。胃液検査で結核菌陽性となり当院転院となった。喀痰検査、画像検査より粟粒結核と診断し前医より開始されていた抗結核薬による治療を継続した。経過中に薬疹が出現し、減感作等を行ったがその後の治療経過は良好であった。しかし9月末より頭痛、けいれん発作が出現したため脳MRI検査を施行し、φ10mm～25mmにわたるリング状に増強された多発する腫瘤性病変を認めた。経過、画像所見より脳結核と診断、脳浮腫のコントロールと抗結核薬の継続治療で症状は改善を示した。【考察】脳結核はその発症数は少ないとされ粟粒結核に伴うことが知られており、本症例もステロイド長期投与中の粟粒結核に併発を認めた。また治療中や治療後に増悪を来すことがあり、本症例でも他の症状や画像所見が改善傾向を示しているにも関わらず神経症状が出現した。本症例では明らかな後遺症は認めていないが、予後不良例や後遺症残存例の報告も多く、今後の治療経過において症状の再発、増悪等の可能性も念頭に置き注意深い経過観察と慎重な治療計画が必要であると考えられる。

## 演題158

骨粗鬆症性椎体骨折に極めて類似した脊椎カリエスの3例

○藤田正樹、新納 伸彦 (独立行政法人国立病院機構札幌南病院整形外科)

最近骨粗鬆症性椎体骨折と極めて類似した脊椎カリエスを3例経験した。これらの症例を紹介し、その特徴と診断などにつき文献的考察を加え報告する。症例1は77歳の女性で主訴は右鼠径部の瘻孔と腰痛である。現病歴は平成15年2月より腰痛があり、近医受診し通院。腰痛は軽快しなかった。同年9月鼠径部の腫脹に気づき近医を受診し切開排膿。11月初め右鼠径部の膿瘍離開。12月8日某病院整形外科に入院。鼠径部の瘻孔より結核菌が検出され、12月22日当科へ転入院。入院時歩行は困難であったが、神経学的異常所見は認めなかった。右鼠径部に2ヶ所の瘻孔があった。当科初診時のレ線写真ではT12は骨粗鬆症性椎体骨折と同様の所見を示していたが、T11/12、T12/L1椎間板腔の狭小化を認めず。16年2月CTにてT12椎体周囲軟部組織の腫脹と石灰化を認めカリエスと診断。症例2は75歳の女性で主訴は腰背部痛である。平成15年12月背部痛出現し近医を受診した。その後発熱などがあり、粟粒結核と判明し、平成16年3月25日当院に入院した。入院時のレ線ではT6T7椎体の骨折は認めるが椎間板腔の狭小化は認められなかった。CTでT6とT7椎体の骨破壊と椎体周囲軟部組織の腫脹を認め、脊椎カリエスと診断した。症例3は73歳の女性で主訴は腰痛。平成15年3月両膝関節痛出現し近医を受診。同年9月某病院内科にてリウマチ性筋炎の診断でステロイドの投与開始。平成16年1月他の病院で関節リウマチの診断でメソトレキサートの投与が開始される。同年4月腰痛出現し某病院整形外科でL2圧迫骨折の診断。同年5月他の病院に入院し、6月よりレミケードの投与を開始。11月喀痰より結核菌が検出され当院へ転院となる。入院時レ線ではL2L3の椎体骨折を認めるが、椎間板腔の狭小化は認めない。CTでL2椎体周囲軟部組織の右側の腫脹と同部の石灰化を認め、脊椎カリエスと診断した。【考察】今回報告した3例のように椎体骨折と極めて類似した脊椎カリエスが存在し、CTなどでの検索により初めて診断が可能となる。

## 演題159

皮膚抗酸菌症を合併した肺抗酸菌症の4例

○井端英憲、大本恭裕、金田正徳、坂井 隆  
 (NHO三重中央医療センター呼吸器科)  
 田口 修 (三重大学医学部呼吸器内科)  
 柏木秀雄 (済生会明和病院内科)

【目的】皮膚抗酸菌症は、抗酸菌感染症の稀な肺外病変である。今回、当院で肺抗酸菌症治療中に皮膚病変を合併した4症例を経験したので報告する。

【対象】皮膚病変の生検で病理学的に皮膚抗酸菌症と診断した4例。3例は肺結核症・1例は肺非結核性抗酸菌症。

【症例1】72歳女性。粟粒結核症で治療開始したが、内服コンプライアンス不良で難治化していた。治療開始3年後に後頸部・顔面に皮疹を認め、生検で皮膚結核症と診断した。再度抗結核剤の内服を開始し、皮膚病変を改善を認めた。

【症例2】28歳女性。健診で胸部異常陰影を指摘。画像所見で粟粒陰影を認め、気管支鏡下洗浄で*M. kansasii*を認めた。胸部陰影を指摘される1年前より、両下肢に掻痒感を伴う皮疹を認めており、生検で皮膚抗酸菌症と診断した。治療開始1年を経て、皮膚病変は改善した。

【症例3】56歳女性。多剤耐性肺結核症とリンパ節結核で入院。左前腕に潰瘍性皮疹を認め、生検で皮膚結核症と診断した。肺病変・皮膚病変は改善傾向にあるが、リンパ節病変の増悪を認めている。

【症例4】32歳男性。慢性肉芽腫症で小児期より各種感染症を繰り返していた。肺結核・頸部リンパ節結核で当院に紹介。受診時に左下腿に皮疹を認め、生検で皮膚結核症と診断した。抗結核剤投与で病変は速やかに改善した。

【考察】皮膚抗酸菌症の発症には、抗酸菌感染の全身への拡大が推定される。症例1・症例2は画像的に粟粒陰影を示す抗酸菌症であり、症例3・症例4はリンパ節結核の合併があり、4例とも抗酸菌の全身播種状態であった。また、症例4は基礎疾患に易感染性疾患があった。皮膚病変部からの結核菌の塗抹・培養は症例3のみ陽性で、真性皮膚結核症と考えたが、他の3例は肉芽腫形成のみで菌陰性であり、結核疹様反応と考えられた。

【結語】皮膚抗酸菌症は近年の肺結核症の減少に伴い、稀な疾患になりつつあるが、粟粒陰影など全身播種性病変を呈する場合や免疫低下状態などの特殊病態に伴う抗酸菌感染症では、治療抵抗性の皮膚病変を認めた場合に、常に本症を念頭におくことが重要であると考えられた。

【会員外共同研究者】

三重中央医療センター皮膚科：稲葉智子

## 演題160

HTLV-1関連疾患に肺抗酸菌感染症を合併した症例

○宮城 茂、笠原あすか、比嘉 基、並里 俊、仲本 敦、大湾勤子、久場陸夫 (国立病院機構沖縄病院)

【目的】AIDS合併肺結核の治療は、薬剤アレルギーなどの副作用の発現頻度が高く、難渋する事は良く知られている。同じCD4リンパ球をターゲットとするHTLV-1関連疾患(ATL, HAM)に肺抗酸菌感染症を合併した症例を経験したので、その臨床像を報告する。【対象】平成11年から平成16年の間に本院で入院治療した肺抗酸菌感染症を合併したHTLV-1関連疾患症例。HTLV-1 associated Myelopathy (HAM) 2例。Adult T-cell Leukemia (ATL) 3例。それらの症例の発見動機、病型、治療経過などについて検討した。【結果】HAMの2例はともに女性。年齢は57才と67才。2例ともHAM診断後、それぞれ10年、12年後に肺結核を発症。その中の1例は初回多剤耐性肺結核で、病型はbII3。治療経過中に薬疹が出現、中断を繰り返しながら治療を継続したが一度も排菌が陰性化する事なく、呼吸不全で死亡。他の1例は粟粒結核で発症し、治療中に薬剤性肝機能障害が繰り返して出現し治療を中断、最終的にはDICを併発し死亡。HAMの2例はいずれも治療中に薬剤による副作用が出現し、頻回に治療を中断せざるを得なかった。ATLの3例は男性1例、女性2例。年齢はそれぞれ61才、61才、76才。慢性型が2例、他の1例はくすぶり型。いずれも他疾患治療中に肺抗酸菌感染症を合併。くすぶり型の1例は*M. intracellulare*菌感染であり、慢性型の2例は人型菌感染。PPDは慢性型ATLの1例は陰性。くすぶり型の1例は陽性。全例発熱、咳嗽の症状を認めた。病型はbII2が1例、bIII2が2例。慢性型ATLの1例はATL診断後5年以上経過して肺結核を発症し、肺結核診断後4ヶ月目に肺炎で死亡。治療を完遂できた他の慢性型の1例は1年前にATLと診断され、VP16内服治療を受けATLが安定している状態で肺結核を発症。薬剤耐性も無く、軽快退院した。

## 演題161

活動性肺抗酸菌症と肺癌の合併：特徴と推移

○田村厚久、小松彦太郎、相良勇三、鈴木純子、  
益田公彦、永井英明、長山直弘、赤川志のぶ、  
川辺芳子、町田和子、倉島篤行、四元秀毅  
(独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科)  
蛇沢 晶 (独立行政法人国立病院機構東京病院病理)

【目的】活動性肺抗酸菌症と肺癌の合併自験例における特徴と推移について総括した。【方法】1990年～2003年の14年間の当院入院ファイルのレビューから見出した、排菌陽性の活動性肺抗酸菌症5794例(結核症(TB)4975例、非結核性抗酸菌症(NTM)819例)のうち肺癌を合併していた63例を対象に、その特徴を解析し、次いで1990～1996年の20例と1997～2003年の43例の2群における諸因子の推移を検討した。【成績】63例の内訳はTB47例、NTM16例(菌種はMAC8例、*M. kansasii*6例、*M. abscessus*2例)、肺癌合併率はTB0.9%、NTM2.0%(MAC症1.4%、*M. kansasii*症4.7%)で、発見時期は同時発見40例(TB28例、NTM12例)、肺癌先行14例(TB14例)、抗酸菌症先行9例(TB5例、NTM4例)であった。背景因子では男性58例、女性5例、平均70歳で、PS3～4の13例中11例がTB例であった。癌の組織型では扁平上皮癌がTB(22例)、NTM(6例)とも最多で、病期ではIII～IV期が46例(TB35例、NTM11例)を占め、特に肺癌先行TB例では14例中11例がIV期であった。癌と抗酸菌症の位置関係はTB例では対側肺が25例と同側肺(22例、同一葉12例)より多かったが、NTM例では同側肺(12例、同一葉8例)が多かった。TB治療では早期死亡8例を除く39例全例で菌陰性化が得られ、肺癌治療では切除はTB、NTM各5例、支持療法のみはTB20例、NTM4例と、NTM例でより積極的な治療が行われていた。推移について、合併頻度は抗酸菌症全体で0.8%から1.3%、TBで0.7%から1.1%と微増、NTMで1.4%から2.3%と増加していたが、背景因子や肺癌の状態に変化なく、I～II期例やPS0～1例の頻度もいずれも20～30%で変動していなかった。【結論】抗酸菌症と肺癌の合併においてはTB例よりもNTM例の方が条件に恵まれ、より積極的な癌治療がなされる傾向がある。当院の抗酸菌症入院例における肺癌合併率は1%前後で微増傾向にあり、特にNTMと肺癌合併例の増加は注目に値する。抗酸菌症を合併する肺癌の早期診断は今なお重要な課題である。

## 演題162

肺結核と肺癌合併症例の臨床的検討

○笠原あすか\*、比嘉 基\*、並里 俊、仲本 敦、  
大湾勤子、宮城 茂、久場睦夫  
(国立病院機構沖縄病院内科)  
並里 俊(琉球大学医学部第一内科\*)

【対象・方法】対象は1980年1月から2002年12月までの23年間に経験した肺結核患者のうち治療中もしくは治療後の管理検診中に肺癌の発見された症例、肺癌診療中肺結核を発症した症例、肺結核と肺癌が同時に発見された症例を対象とした。【結果】合併例は37例で、これは肺結核患者3728例中0.99%、肺癌患者3194例中1.16%の頻度であった。年齢は56歳～90歳(平均70.4歳)。男性35例、女性2例。両疾患の発見時期は肺結核先行19例、同時発見11例、肺癌先行7例で結核の先行例が過半数を占めていた。肺癌の発見動機は、肺結核の治療中もしくは管理検診中の陰影出現が18例と多くその他咳嗽、血痰等であった。肺結核発見時の病型はII型、III型が半数ずつであった。肺結核発見から肺癌の陰影出現までの期間は同時発見を除く18例中6カ月以内が5例、6カ月から1年以内が9例、1年から2年が5例であった。retrospectiveにみて肺癌の陰影出現から確定診断までの期間は2週以内が4例で他の15例中9例は3カ月以上遅延していた。両疾患の病巣部位は同側異肺葉が15例、同一肺葉15例、対側肺7例と同側肺内発生が30例・81%と圧倒的に多く、肺癌の組織型は扁平上皮癌21例、腺癌8例、小細胞癌7例と扁平上皮癌が多かった。喫煙は3例を除く34例が喫煙指数400以上でしかも21例が1000以上の重喫煙者であった。結核先行および同時発見30例での肺癌の病期はIA・IB期6例、IIA・IIB期4例、III・IV期24例と多くが発見時進行していた。肺癌の治療は肺癌先行例を除く30例中10例に手術が施行されたが、大多数は発見時進行期にあたり高齢等のため予後不良であった。肺結核発見時は特に重喫煙の男性の場合、肺癌の潜在あるいは肺癌発生の可能性の高い事を念頭におき、注意深く観察する事が早期発見早期治療に関連し重要と考えられた。

## 演題163

DOTS進展後の薬剤耐性の発現と対応に関する研究

○池田雄史、倉澤卓也、佐藤敦夫、坪井知正、中谷光一  
 (独立行政法人国立病院機構南京都病院呼吸器科)  
 鈴木克洋、露口一成 (独立行政法人国立病院機構近畿  
 中央胸部疾患センター内科)

目的： 途上国の直視下の結核治療 (DOTS) とプライマリヘルスケア (PHC) の相互依存、相互寄与につき比較分析を行った。DOTS先進地域である中国河南省において、DOTS進展に関して以下を検討した。1) 現地のPHC体制2) 結核医療の現状3) 結核の疫学的事項4) DOTS進展度5) 薬剤耐性頻度の推移結果；1) 現地のPHC体制：基本的に公的医療機関に依る。患者は近隣医療機関から結核防治所 (日本の結核療養所に相当) に紹介される。塗沫培養検査は都市部の防治所では可能だが地方では不可で、この場合の菌培養と全ての薬剤感受性検査は省結核研究所で実施。2) 結核医療の現状：公的保険制度は一般化しておらず医療費の個人負担は大きい。DOTS患者の薬剤費は日本政府の提供等で無償。ただ入院費は有料で平均在院日数は14日前後。二次薬は有料。3) 結核の疫学的事項：'00年から'02年の3年間で新規登録患者数は増加し塗沫陽性率は'00年37.5%、'02年45.1%と増加。4) DOTSの進展度：'00年と'02年のDOTS地域と非DOTS地域の患者数の推移は、非DOTS地域は'00年で12564例中2707例、02年で13152例中519例と減少。5) 薬剤耐性頻度とその推移：現地の薬剤耐性頻度は高い傾向にあり、1996年と'01年の初回例および再治療例における一次薬 (INH RFP EB SM) に対する薬剤耐性率、および多剤耐性率は、この間のDOTSの普及と時期を同じくして有意に減少。特に多剤耐性率は初回例で1996年で16.5%、'01年に7.8%へ、再治療例で1996年の37.1%から2001年の36.6%へと減少。考察： 現地の耐性菌の蔓延は1) 薬剤選択2) 多剤併用3) 定期的服用4) 一定期間治療継続のうち、何れかの不備が予想されたが、中国政府や国際協力によりDOTS体制の推進、薬剤無料化等、PHC体制が充実し患者発見率向上や薬剤耐性率低下に帰結したと考えた。一方で二次薬は未だ有料で多剤耐性結核対策については菌検査体制も含めさらに充実が必要と考えた。(本研究は厚労省国際協力研究委託費須知班による)

## 演題164

ベトナム・ハノイ市における結核症の疫学調査

堀江 徹\* (東京都多摩府中保健所)、  
 (前ハノイ市保健局 (JICA派遣)\*)

【背景】ベトナムでの結核患者発見方法は、長引く咳など症状がある住民の自己申告に基づいた喀痰の顕微鏡診断である。結核検診は未整備で、患者が発見された際の接触者検診は充分に実施されていない。したがって、結核感染者や発病者が地域に多く存在すると考えられる。【目的】通常業務により受動的に捉えられる患者数と、レントゲン検診により発見される患者数を比較するため有病率調査を行う。また結核患者と一般住民との社会的因子を比較するためアンケートを実施する。【方法】ベトナムの首都ハノイ市の228の最小行政単位 (コミュニティ：人口規模は1~4万人) から20コミュニティを無作為抽出し、さらに20コミュニティの全世帯名簿から5,000世帯を無作為抽出した。対象世帯の15歳以上の住民に対して、問診、診察、レントゲン撮影、アンケートを実施した。レントゲン有所見者は喀痰検査を後日実施した。アンケートは通常業務で把握される新登録結核患者に対しても実施した。【成績】2003年10月から2004年3月まで11,624名の胸部レントゲン写真を撮影した。有症状者やレントゲンで結核が疑われる者に喀痰塗沫検査・培養検査を実施した。菌陽性者は22名で、15歳以上の住民の結核有病率は10万あたり189であった。アンケートからは、結核患者では、高齢・男性・喫煙等の因子が関係することが示唆された。【結論】ベトナムで最初となる結核有病率調査を実施した。レントゲン検診を導入すると肺活動性結核患者は約3.4倍高く把握されることが確認された。潜在的な感染者は地域に多く埋もれており、確実に発掘することが大切である。また、対象者を絞り費用対効果の高い検診を行う必要がある。

## 演題165

QuantiFERON TB(第二世代)から評価した二段階ツベルクリン反応：今後の結核検診(定期・定期外)のあり方に関する検討

○猪狩英俊 (千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部)  
渡辺正治 (千葉大学医学部附属病院検査部)  
鈴木公典 (ちば県民保健予防財団)

【背景】小中学校のBCG接種が廃止され、乳幼児BCG接種が直接接種となり、ツベルクリン反応(ツ反応)検査の実施機会は、医療機関で新採用者に実施する二段階ツ反応と、結核定期外検診などに限られてくる。また、BCGの影響を排除し、結核菌特異抗原刺激によるインターフェロン(IFN- $\gamma$ )産生を客観的に定量するQuantiFERON TB(第二世代):QFTB2Gの有用性に関する報告がなされている。【目的】二段階ツ反応検査は何を評価したもので、今後、どのような位置づけになるのか検討する。【方法】医学部6年生に対し二段階ツ反応検査を実施する際に、QFTB2Gを同時に実施した。いずれもQFTB2G用の採血後、PPDを皮内注射し48時間後に判定した。二段階法の対象者は、第1回ツ反応の発赤径が40mm未満で、硬結径が15mm未満の者とした。学生は97名で、二段階法の対象となり、QFTB2Gを2回実施した34名を検討対象とした。【成績】1) QFTB2Gの第1回陽性者は4名/97名(4.1%)であったが、二段階対象者はすべて陰性であった。2) 二段階法陽性者は4名(すべて第1回目ツ反応硬結径は10mm以上)であった。3) QFTB2G(第2回)陽性者は、ESAT-6刺激でIFN- $\gamma$ は-0.06IU/mLから0.78IU/mLへと有意な上昇をみた。4) しかし、QFTB2G(第2回)陰性者の場合、ESAT-6に対してもCFP-10に対してもIFN- $\gamma$ の有意な変動はなく、硬結径のブースター現象とも相関関係はなかった。【結論】QFTB2Gの陽性率は、20歳代の結核既感染率に沿う結果になった。しかし、結核未感染者と考えられるQFTB2Gの2回目陰性者の場合、二段階法の硬結変動は結核菌特異刺激に対するIFN- $\gamma$ 産生の増加を反映したものではない。したがって、ベースライン把握目的での二段階ツ反応の意味は再検討の余地がある。定期外検診では、従来のツ反応でスクリーニング後、陽性者に対象を絞り、QFTB2Gで潜在性感染者をスクリーニングすることが実用的であると考えられる。

## 演題166

QuantiFERON TB(第二世代)を使用した結核定期外検診の検討

○猪狩英俊 (千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部)  
渡辺正治 (千葉大学医学部附属病院検査部)  
鈴木公典 (ちば県民保健予防財団)

【背景】QuantiFERON TB(第二世代)(QFTB2G)の臨床応用は、従来のツベルクリン反応(ツ反応)の問題点を解決する手段として期待されている。in vitroで末梢血を結核菌特異的蛋白で刺激後、上清のIFN- $\gamma$ 産生を測定する方法は、過去のBCG接種の影響を排除でき、定量性においても客観性を確保でき、期待される手段である。【目的】結核定期外検診で、ツ反応強反応者に対してQFTB2Gを実施した場合の効果的運用方法を検討する。【方法】千葉市保健所管内の結核定期外検診においてQFTB2Gを実施した。発端者は、咳嗽が1ヶ月持続し、胸部X線写真はbII<sub>2</sub>、喀痰塗抹はガフキー7号であった。定期外検診対象者は181名であった。QFTB2G対象者は、ツ反応が50mm以上の者から16名を選択したが、陽性者が複数いた。ツ反応発赤径が30mm以上かつ硬結径が10mm以上の者43名を追加した結果、合計59名である。【結果】1) 定期外検診の通常のツ反応分布は、発赤・硬結ともに一峰性分布を示した。2) QFTB2G陽性は7名(11.9%)であった。ツ反応別では、硬結25mm以上の場合、9名中3名(33.3%)、発赤50mm以上の場合、21名中5名(23.8%)陽性であった。3) 内、2名はNil値に比してかなり高い結果を示し、発端者との接触状況から結核感染が強く疑われる者であった。4) しかし、QFTB2GのNil値とESAT-6またはCFP-10を散布図にとった場合、Nil値に近い陽性が存在した。【考察】ツ反応分布から潜在性結核感染者を推定するには無理がある事例であった。ツ反応強反応者からQFTB2G対象者を選び、段階的に対象者を広げていく手段が有効であると考えられる。しかし、QFTB2Gに先行してツ反応を実施するため、in vitroでのブースター現象が生じる可能性がある。今後、IFN- $\gamma$ 値の0.35IU/mLというカットオフ値の設定は検討課題になると考えられる。【結語】QFTB2Gは結核定期外検診において有力な手段である。



## 演題167

結核化学療法および予防内服終了者における  
QuantiFERON®TB-2Gのパフォーマンス

○樋口一恵、原田登之、森 亨（結核予防会結核研究所）  
佐々木結花、山岸文雄（独立行政法人国立病院機構千葉東病院）

[目的]結核菌抗原ESTA-6およびCFP-10を刺激抗原として用いる新規結核感染診断法（QuantiFERON®TB-2G、以下QFT）は、BCG接種の影響を受けず、同時に高感度で結核感染を診断出来る優れた診断法である。しかしながら、結核化学療法および予防内服終了者におけるQFT検査の動態は知られておらず、今後QFTが幅広く使用される際には、これらは極めて重要な情報になると考えられる。[対象と方法]対象となった結核化学療法終了者は50名、またQFT陽性のために予防内服を指示され、内服を終了した者は現時点で26名であった。QFT検査法は既に報告したように行い、それぞれの結核菌抗原特異的に産生されたIFN- $\gamma$ 量が一方で0.35 IU/ml以上の場合、QFT陽性とした。[結果]結核化学療法終了者50名中27名がQFT陽性であった（陽性率54.0%、95%信頼区間40~68%）。先に行った、より規模の大きい結核患者の治療前の治験における年齢階級別の陽性率から予測された陽性率は90.3%であるので、治療によって36.3%が陰性になった可能性がある。また予防内服終了者26名については、内服開始前のESAT-6に対するIFN- $\gamma$ 応答の平均（幾何平均）は1.739 IU/ml、終了後は0.402 IU/ml、またCFP-10についてはそれぞれ0.259 IU/ml、0.057 IU/mlと、いずれも低下していた。QFT陽性率では終了後は20名（76.9%、同61~93%）が陽性に留まり、23.1%が陰転したことになる。[結論]結核化学療法および予防内服を終了した者におけるQFT検査の結果、IFN- $\gamma$ 量は治療によりかなり低下することが明らかになった。これには繰り返し測定による偶然変動（とくに当初高値の例を繰り返し測定することによる「母集団平均への回帰」）による部分もあると考えられるが、治療そのものの効果は否定できず、定期外健診やハイリスクグループ等におけるQFT検査結果を考察する際にはこれらの情報を得ることが重要であると考えられる。

## 演題168

特殊公衆浴場における結核集団感染事例の  
QuantiFERON®TB-2Gを用いた検討

○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]特殊公衆浴場を常宿とするハイリスク層における結核患者集団発生のため定期外健診を実施した際に、従来の検査法と平行し新規結核感染診断法（QuantiFERON®TB-2G、以下QFT）を行い、両者を比較しQFTの有用性を検討した。[対象と方法]対象となった特殊公衆浴場では、多数の中高齢者が常宿としており、平成12年より15年まで結核患者が7名発生し、さらに平成15年11月に新規患者が登録されて以来、連続して3名の患者が発生した。本事例における定期外健診の際に、ツベルクリン反応（ツ反）検査、胸部X線検査と平行して全員にQFT検査を実施し、それぞれの結果を比較分析した。[結果]対象者294名中、ツ反検査対象になる29歳以下は51名であり、この内ツ反・QFTを実施したのは36名であった。ツ反赤発30mm以上は19名（強陽性率53%）であったが、QFT検査では陽性者は1名（陽性率3%）のみであった。胸部X線検査を受けた全年齢293人中、結核性所見を持つと判定された者は42名（14.3%）いたが、そのうちQFT陽性者は13名（4.4%、有所見者の31.0%）のみであった。一方、結核性所見が無いと判定された者でQFT陽性の者は28名（9.6%、無所見者の11.2%）に達した。QFT陽性率を年齢階級別に見ると、29歳以下2.0%、30~39歳10.3%、40~49歳10.5%、50歳~19.9%となり、一般人口の推定値（それぞれ1.0%、4.4%、13.5%、61.0%）と比較すると29歳以下と30歳代が高く、それ以上は逆に推定値より低かった。[考察・結論]20歳代、30歳代の集団にみられた高いQFT陽性率はこの環境での感染曝露によるものである可能性がある。しかし、高齢になるに従い、逆に実際の感染率が推定既感染率を下回る結果は、既感染であってもQFT反応が陽性にならない場合が相当数ある可能性が考えられる。今後、高齢者における集団感染事例の参考のため、一般人口における年齢別のQFT陽性率を知る必要がある。一方、X線上陳旧性結核所見のある者にQFT陰性者が多かったことは、X線所見の信頼性の問題と同時に既感染者におけるQFT偽陰性を示していることも考えられ、QFTを化学予防の適用に利用するうえで今後の重要な研究課題を提起している。

## 演題169

活動性結核治療経過中におけるQuantiFERON-TB2G testの検討

○有賀晴之、川辺芳子、永井英明、松井芳憲、田代尚樹、鈴木純子、平間未知大、大島信治、益田公彦、田村厚久、長山直弘、赤川志のぶ、町田和子、倉島篤行、四元秀毅（独立行政法人国立病院機構東京病院 森 亨（結核予防会結核研究所）

【目的】近年、結核感染の新しい診断法としてQuantiFERON-TB2G test（以下QFT）が開発された。結核菌特異的抗原であるESAT6、CFP10により末梢血を刺激し、抗原特異的T細胞から産生されるIFN- $\gamma$ をin vitroで測定する方法であり、その有用性が報告されている。抗結核薬治療による結核活動性の減弱とともに、生体側の細胞性免疫応答も変動することが予想される。しかし、QFTが抗結核治療によりどのような動態を示すか不明である。この点を明らかにするために、活動性結核患者の治療経過中におけるQFTを解析した。【対象】2004年5月以降に当院に入院し、抗結核薬による治療を行った活動性結核患者64名（肺結核61名、結核性リンパ節炎2名、結核性胸膜炎1名）年齢20-89歳（平均59歳）。抗結核薬投与困難例、免疫抑制剤、ステロイド投与中の患者は除外した。【方法】対象者より、入院時および治療開始後経時的（1ヶ月毎）に対象患者より末梢血を採取しQFTを行った。観察期間は治療開始後1ヵ月から4ヶ月であった。判定基準：2抗原いずれかの刺激によるIFN- $\gamma$ 産生が0.35IU/ml以上：陽性、2抗原いずれかの値の大きい方が0.11IU/ml以上0.35IU/ml未満：疑陽性、2抗原刺激によるIFN- $\gamma$ 産生がともに0.11IU/ml未満：陰性【結果】活動性結核患者64名中、入院時のQFT陽性62名（96.9%）、疑陽性2名（3.1%）、陰性0名（0%）だった。以降1ヶ月目64例中陽性55名（85.9%）、疑陽性8名（12.5%）、陰性1名（1.6%）、2ヶ月目43例中陽性23名（53.5%）、疑陽性17名（39.5%）、陰性3名（7%）、3ヶ月目35例中陽性18名（51.4%）、疑陽性13名（37.1%）、陰性4名（11.4%）、4ヶ月目17例中陽性6名（35.3%）、疑陽性7名（41.2%）、陰性4名（23.5%）であった。【結論】結核治療開始後、結核の改善とともにQFTも低下する傾向が認められ、病勢を反映すると考えられた。

## 演題170

活動性結核におけるQuantiFERON-TB第2世代陰性例の検討

○川辺芳子、有賀晴之、永井英明、八戸敏史、岡田 徹、田代尚樹、川島正裕、松井芳憲、下之内康雄、八木理充、大島信治、鈴木純子、平間未知大、益田公彦、田村厚久、長山直弘、赤川志のぶ、町田和子、四元秀毅（独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科）  
森 亨（結核研究所）

【目的】結核菌に含まれる特異蛋白抗原ESAT-6とCFP-10の刺激に対する末梢血リンパ球のインターフェロン $\gamma$ （INF $\gamma$ ）産生を測定するQuantiFERON-TB第2世代（QFT）は結核感染の特異度の高い検査法として評価されている。また菌陰性結核や肺外結核の補助診断として期待されるが結核症でもQFT陰性例はある。今回確定診断された結核症の臨床背景とQFT陰性率について検討した。【方法】対象は2002年9月から2004年10月に治療開始前あるいは治療開始14日以内に検査を行なった例で、菌の証明、胸水ADA高値、病理で結核症と診断された172例である。検査は一部は結核研究所で一部は結核研究所の協力の下に当院で行なった。抗原刺激によるINF $\gamma$ 産生がESAT-6とCFP-10の値の大きいほうが0.35IU/ml以上を陽性、0.11IU/ml以上0.35IU/ml未満を疑陽性、共に0.11IU/ml未満を陰性とした。【結果】男115例女57例、20歳台22例、30歳台24例、40歳台23例、50歳台25例、60歳台20例、70歳台33例、80歳台19例、90歳台6例であった。喀痰塗抹陽性肺結核98例、喀痰塗抹陰性培養陽性肺結核29例、その他の菌陽性肺結核14例、病理診断肺結核2例、粟粒結核9例、結核性胸膜炎14例、その他の肺外結核6例であった。免疫能の低下をきたす合併症を有する34例では陽性64.7%、疑陽性23.5%、陰性11.8%であった。疾患別では（重複あり）では糖尿病16例でそれぞれ62.5%、12.5%、25%、HIV陽性8例では62.5%、25%、12.5%、ステロイド使用9例では66.7%、22.2%、11.1%、悪性腫瘍合併10例では60%、30%、10%であった。免疫低下合併症のない138例では陽性87.7%、疑陽性6.5%、陰性5.8%で、49歳以下は陽性95%、疑陽性0%、陰性5%、50～69歳ではそれぞれ80%、6.7%、13.3%、70歳以上では83.3%、14.6%、2.1%であった。【結論】結核症でQFT陰性の頻度は免疫低下合併症のない例では5.6%であったが、合併症のある例では11.8%であった。免疫低下合併症のない例では49歳以下では陽性率は95%と高く陰性率は5%、70歳以上の高齢者では陽性率は83.3%であったが陰性が多いということとはなかった。

## 演題171

AIDS合併結核におけるQuantiFERON-TB第2世代の有用性についての検討

○永井英明、有賀晴之、川辺芳子、川島正裕、鈴木純子、益田公彦、田村厚久、長山直弘、赤川志のぶ、町田和子、倉島篤行、四元秀毅（国立病院機構東京病院呼吸器科）  
森 亨（結核研究所）

【目的】 QuantiFERON-TB第2世代（QFT）は、結核菌由来の特異蛋白抗原ESAT-6とCFP-10の刺激による末梢血リンパ球のインターフェロン $\gamma$ （IFN- $\gamma$ ）産生を測定する検査法で、結核感染の診断有用性は高い。AIDSではCD4陽性Tリンパ球（CD4）数が減少しているため、結核を合併した場合のQFT陽性率が低下することが予想される。そこで、当院に入院したAIDS合併結核例においてQFTを行い検討した。【方法】 対象は結核菌を確認できたAIDS合併結核のうち、結核の治療開始直前か、治療開始後1週間以内にQFTを行なった症例である。QFT、CD4数、ツベルクリン反応（ツ反）等について検討した。QFTは結核研究所の協力の下に行われた。QFTは、2抗原刺激の結果、より高値の値が0.35IU/ml以上を陽性、0.1以上0.35IU/ml未満を疑陽性、0.1IU/ml未満を陰性とした。【結果】 条件を満たす症例は8例であった。CD4数は16～319/ $\mu$ lであったが、319/ $\mu$ lの症例以外の7例は100/ $\mu$ l未満であった。結核病変は粟粒結核5例、肺結核3例であった。QFTの結果は、陽性：8例中5例（62.5%）、疑陽性：8例中2例（25%）、陰性：8例中1例（12.5%）であった。陽性者5例のCD4数は25、48、63、81、319/ $\mu$ l、疑陽性者では27、60/ $\mu$ l、陰性者では16/ $\mu$ lであった。ツ反陽性者はQFT陽性者5例のうち3例（CD4数：48、63、319/ $\mu$ l）のみであった。CD4数とQFTの相関については、この症例数でははっきりしたことはいえなかった。1例については結核の治療経過におけるQFTの経時的変化を追うことができた。結核の治療開始前にはQFT陽性であったが、結核の治療とともにIFN- $\gamma$ 産生は低下し、4か月目には陰性化した。その間、抗HIV療法を開始し、CD4数は48から118に上昇した。【結論】 CD4数が100/ $\mu$ l未満の低値例でもQFT陽性例が見られ、予想以上にQFTは陽性を示した。経過を追えた1例では、結核の治療とともにQFTは陰性化し、CD4数が上昇してもQFTは陽転しなかった。QFTはHIV感染症においても結核の診断、治療効果の判定に有用と思われる。症例をさらに蓄積したい。

## 演題172

当施設における血清抗TBGL抗体測定結果についての検討

○猪島一郎、藤田昌樹、大内 洋、中西洋一  
（九州大学大学院医学研究院胸部疾患研究施設）

【背景】 結核隔離病床を保有しない施設においては、肺結核の迅速診断がより重要とされる。抗TBGL抗体は、結核菌の細胞膜中に存在する糖脂質抗原である tuberculous glycolipid antigenに反応する血清抗体であり、結核症の血清学的迅速診断法として応用されている。【目的】 今回我々は、当施設での血清抗TBGL抗体の測定結果について検討し、本検査の肺結核の診断における有用性について検討した。【方法】 本検査が保険適応となった平成16年4月以降に当院で測定された100症例の検査結果、最終診断をもとに、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を算出した。【結果】 2.0U/mlをカットオフ値とした場合、100例中27例がTBGL抗体陽性であった。陽性27例の最終診断の内訳は、肺結核（結核性胸膜炎を含む）4例、非結核性抗酸菌症7例、その他16例であった。また、TBGL抗体陰性症例中に、肺結核は4例、非結核性抗酸菌症8例が含まれていた。肺結核と非結核性抗酸菌症をあわせた全ての抗酸菌症に対する本検査の感度は47.8%、特異度は79.2%、陽性的中率は40.8%、陰性的中率は83.5%であった。当初から非結核性抗酸菌症を疑った症例を除外した場合、肺結核に対する感度は50.0%、特異度は80.2%、陽性的中率は20.0%、陰性的中率は94.2%であった。【考察】 喀痰塗抹陰性の肺結核症例における抗TBGL抗体検査の感度は50%前後と報告されている。今回の結核症例8例はすべて塗抹陰性であり、感度50%という結果は従来の報告と矛盾しないものである。結核症に対する陽性的中率は20.0%と低く、本検査の肺結核の迅速診断における有用性は限定的であると考えられる。今後症例をさらに加えて検討を続ける予定である。

## 演題173

## 気管支結核の臨床的検討

○倉澤卓也、佐藤敦夫、坪井知正、中谷光一、池田雄史、三木弘行、竹嶋 好（独）国立病院機構南京都病院呼吸器科

【目的】気管支結核症の臨床像の検討を通して、本症の早期診断のための要点を探る。【対象と方法】'92年6月より'04年5月までの12年間に当院に入院し、気管支鏡検査（BS）にて活動性の気管・気管支結核症と診断された15～86歳の46例（男性17例・女性29例）の臨床像をretrospectiveに検討した。【結果】年齢は若年者から超高齢者まで各世代に亘る。大部分が有症状発見で、主な自覚症状は咳嗽、喀痰、発熱などである。受診の遅れ1ヵ月超は19例、診断の遅れ1ヵ月超は22例で、特に初診時に気管支炎、気管支喘息などと診断された例に診断の遅れが目立つ。入院時の臨床検査では高い塗抹陽性率、赤沈の亢進、ツ反陽性が主な所見である。画像上、肺野病変が軽症の例も多く、肺野病変の性状や分布では空洞は少なく、下肺野結核も稀ではない、など、二次型肺結核のそれとはかなり異なる。なお、気道の観察にはCT像の詳細な読影が有用である。BSにより確認された主な病変部位は、気管13例、右主気管支8例、左主気管支16例などであり、発病から診断に長期間を要した例では、横断面的拡がりは全周性へそしてより中枢気道へと進展していた。肺結核と同様の化学療法により活動性気道病変は3ヶ月以内にはほぼ改善した（耐性菌例は稀）が、一部に病変気道の著しい狭窄や完全閉塞が遺残した（症例提示）。【考察及び結語】気管支結核は排菌陽性率が高く、病態の進展に伴い、気道病変は深く広く、より中枢気道へと進展し、加療後に狭窄などの後遺症を併発する可能性もあり、早期発見が何より重要な疾患である。早期発見の要点は患者の臨床像から何より本症の可能性を疑うことであり、そのためには、本症の病態をよく理解し、細心の画像診断を心掛け、抗酸菌検査を励行することである。なお、BSは必要に応じて実施することが望まれるが、本症が疑われる場合、十分な感染予防対策を講じた上で、実施することが不可欠である。

## 演題174

## 結節型肺抗酸菌感染症のFDG-PET画像についての検討

○出村芳樹、上坂太祐、梅田幸寛、森川美羽、門脇麻衣子、水野史朗、飴嶋慎吾、宮森 勇（福井大学医学部第3内科）  
石崎武志（福井大学医学部看護学科）

（背景）FDGを用いるPET検査は悪性腫瘍の診断に広く利用されるようになり、肺癌診療においても、その有用性は確立されている。しかし炎症細胞、肉芽組織や良性腫瘍へのFDGの集積も報告されており、我々はこれまでに肺抗酸菌感染症のFDG-PET画像について報告してきた（結核学会総会2002年）。（目的）肺抗酸菌感染症におけるFDG-PET画像のSUV値を明らかにし、悪性腫瘍（とりわけ鑑別が重要となる肺野高分化腺癌）との鑑別点について検討する。また、結核、非定型抗酸菌感染症でのSUV値の差異、病変活動性、治療による変化を検討し、治療効果判定への有用性も含めて、肺抗酸菌感染症におけるFDG-PET画像の特徴を明らかにする。（方法と対象）・当科にて肺癌との鑑別のため、FDG-PET通常撮影（1時間後）が行われた結節型肺抗酸菌感染症27例のSUVを計測し、外科的切除にて診断された高分化腺癌30例と比較検討を行った。肺抗酸菌感染症は外科的切除標本もしくは喀痰、経気管支鏡的献体材料等で培養同定されたもので、臨床経過と併せて診断を行った。（結果）肺抗酸菌感染症のFDG-PETのSUV値は平均4.74で77%が3～7に分布した。一方高分化腺癌は87%が3以下の値をとり、両者には明らかな有意差が認められた。肺抗酸菌感染症のSUV値は結核症とMAC症の間に差異を認めなかった。肺抗酸菌感染症のSUV値は、画像的活動性所見を呈するものは高値を示し非活動的所見を呈するものは低値を示した。また薬物治療経過を観察しえた9例（結核8例、MAC1例）のSUV値は十分な治療を行うことで、全例がほぼ検出不能となった。（考察）HR-CTの形態的情報および結節型肺抗酸菌感染症のFDG-PETのSUV値は多くの症例で3～7に分布した。肺抗酸菌感染症のSUV値は、疾患活動性を示しており、治療の適応や治療効果の判定に有用である可能性が示唆された。FDG-PET上、悪性腫瘍では中分化癌との鑑別が問題となるが、肺抗酸菌感染症では治療による集積低下を認め、鑑別点の一つと考えられた。

## 演題175

結核患者の胸部陰影改善の要因に関する検討

○矢野修一、小林賀奈子、加藤和宏、池田敏和  
 (国立病院機構松江病院呼吸器科)

【目的】結核入院患者において治療2ヶ月後の胸部レ線改善の要因について検討した。【方法】2003年1月から2003年12月までに当院に結核治療のため入院した88例において2ヶ月後の胸部レ線の改善を検討し改善の有無に影響を与える因子について検討した。結果はmean±SDで表し、二群間の比較は対応のないt検定で行い、副作用の群間比較では $\chi^2$ 検定を行った。【結果】2003年1月から12月に当院に入院し結核治療をした患者が88名あり、治療開始2ヶ月後に胸部レ線が改善した患者(I)が53名、改善しなかった患者(N)が35名あった。年齢はI群が66.1±21.5歳でN群の73.4±19.6歳と比較して有意に低かった。病型や拡がり、空洞の有無には差を認めず、塗抹陽性率にも差を認めなかった。また入院時の体重、ツ反発赤および硬結径、入院時アルブミン値、総ビリルビン、GOT、GPT、血糖、白血球数、%好中球、%リンパ球、血沈にも差を認めなかった。一方、LDHはI群で196.9±65.0IU/LでN群の240.7±205.4IU/Lより有意に低値で、%好酸球もI群で1.5±1.4%とN群の2.2±2.4%と比較して有意に低かった。治療中の副作用はI群が22/53(41.5%)、N群では13/35(37.1%)と差を認めず、副作用による治療中断においてもI群で14/22(63.6%)、N群10/13(76.9%)と差を認めなかった。【考案】胸部レ線の改善が遅れた群では年齢が高く病型や病変の拡がりに差がなくてもLDHが高値で%好酸球も高く入院時における病状の悪化を示唆するのかもしれない。副作用の有無や治療中断の有無により胸部レ線の改善に差を認めなかった。【結論】高齢者で入院時のLDHや好酸球が高い症例では胸部レ線の改善が遅れる可能性がある。

## 演題176

結核性胸膜炎における胸水アデノシンデアミナーゼ2(ADA2)

○稲瀬直彦、富永慎一郎、安井牧人、大河内稔、  
 三浦博太郎 (横須賀共済病院内科)

【目的】結核性胸膜炎の診断において胸水から結核菌を同定することは困難であり、PCR法を用いても検出感度は十分でない。一般に胸水アデノシンデアミナーゼ(ADA)高値により結核性胸膜炎と診断される場合も多いが、偽陰性や偽陽性例もあり診断法として限界がある。ADAのアイソザイムであるアデノシンデアミナーゼ2(ADA2)は結核性胸膜炎により特異的と報告されているが検査法として普及していない。胸水ADA2の有用性について明らかにするため、当科で経験した胸水貯留症例について検討した。【対象】対象は2003年12月から2004年11月までの1年間に当科の外来および病棟で胸水が採取された100例(男78、女22例)であり、年齢は36-91歳(平均69歳)であった。胸水の内訳は漏出液が14例、浸出液が86例であり、浸出液の原疾患は結核性胸膜炎10例、肺癌24例、胸膜中皮腫8例、肺癌および胸膜中皮腫以外の悪性腫瘍3例、良性石綿胸水3例、膿胸8例、肺炎随伴性(細菌性)8例、SLE1例、不明21例であった。【結果と考察】結核性胸膜炎における胸水ADA値は83±31U/l(平均±標準偏差)、胸水ADA2値は74±29U/lであった。既報に従いADAおよびADA2のカットオフ値をそれぞれ47U/lと40U/lに設定した場合、結核性胸膜炎において胸水ADAは検査法として感度90%・特異度89%であり、ADA2は感度90%・特異度92%であった。非結核症例において、胸水ADAが高値を示したが胸水ADA2が正常であったのは2例(いずれも膿胸)であった。ADA2の偽陽性例8例(非結核症例でADA2が高値を示した例)の内訳は膿胸4例、肺炎随伴性2例、中皮腫2例であった。胸水の性状やpHなどにより比較的診断が容易な膿胸以外の症例の鑑別が重要であり、特に中皮腫が含まれていることに注意が必要と考えられた。【結論】胸水ADA2は結核性胸膜炎に診断において有用であり、胸水ADAと比較して同様の感度と若干良好な特異度を示した。

## 演題177

血清可溶性IL-2レセプターが著明に高値を示し、診断に苦慮した結核の2例

○小谷凡子、郡 義明 (天理よろづ相談所病院総合内科)

【症例1】77歳女性。主訴は発熱と胸腹水貯留。家族歴に悪性リンパ腫と肺癌がある。平成15年6月中旬より排尿困難、残尿感を自覚。近医にて利尿剤で経過観察されたが、7月20日頃より39度台の発熱を認め、7月22日に他院を受診し、胸部レントゲン上胸水と、腹部超音波検査上腹水と水腎症を認め入院。発熱と胸腹水の精査をするも原因不明の為、9月24日に当院へ転院した。2ヶ月間で3kgの体重減少と左腋窩に径10mm大のリンパ節を触知した。血清可溶性IL-2レセプター値（以下血清sIL-2R）は7865IU/mlであった。胸腹水は滲出性で、ADAが高値を示した。ガリウムシンチでは腹腔全体に強い集積像を認めた。悪性リンパ腫の可能性が高いと思われたが、胸膜生検にて結核を疑う所見が得られ、また胃液、腹水培養より結核菌を証明した。抗結核薬を開始し症状は改善した。【症例2】89歳男性。主訴は発熱。既往歴に大動脈弁狭窄症、間質性肺炎がある。平成16年1月19日より悪寒、体熱感があり、39度の発熱を認めた。盗汗、腰痛、頻尿も自覚。1月22日他院にて感冒薬を投与されたが、発熱が続く為、1月27日当院を受診し即日入院した。腰痛と尿所見から腎盂腎炎を疑い、抗生剤の投与を開始。しかし反応はなく消耗が進んだ。経過中頸部リンパ節腫脹と画像上縦隔リンパ節の腫大を認めた。血清sIL-2R値は14320IU/mlであった。悪性リンパ腫を疑い頸部リンパ節生検を施行したが、結核と診断した。抗結核薬を開始し症状の改善をみた。【考案】今回我々は血清sIL-2Rの著明高値を示した結核の2症例を経験した。2例とも肺野には明らかな結核を疑わず病変はなかった。症例1は胸腹水、症例2はリンパ節腫脹を主病変としており血清sIL-2Rの著明高値と合わせ、悪性リンパ腫をまず考えた。明らかな結核を疑わず肺病変がなく、血清sIL-2R値が著明高値を示す場合でも結核を除外する必要があると考える。

## 演題178

当センターにおける耐性肺結核外科治療症例の検討

○宮崎正之、田尾義昭、二宮 清、岩永知秋、原 信之 (福岡東医療センター呼吸器科)

【目的】RFP導入以来肺結核の外科治療症例は減少しているが、多剤耐性結核をはじめとして現在もお内科的治療では効果が得られない症例も散見される。当センターには多剤耐性結核病棟が併設されており、近隣施設より治療困難症例を依頼されることも多い。最近2年間における当センターで外科治療を施行された薬剤耐性肺結核症例について検討したので報告する。

【症例1】53歳男性。再発症例で左荒蕪肺，右肺空洞あり。ガフキー(G)3号。INH, RFP, SM, EB, THに耐性を認める。11ヶ月内科治療後に右肺空洞は消失し，左胸膜肺全摘術施行した。術後3週でG0号となった。【症例2】60歳女性。右上葉に病変は限局している。INH, RFP, PZA, EB, CPM, SPFXに耐性あり。11年間入院を繰返していた。術前喀痰G3号。右上葉切除術直後よりG0号となった。【症例3】62歳男性。右上葉に硬壁空洞を認める。INH単剤耐性でDOTS施行しているにもかかわらず排菌は止まらず11年間入院中であった。右上葉切除術後すぐG0号になり退院となった。【症例4】50歳男性。糖尿病あり。初回多剤耐性 (INH, RFP, EB) である。左肺には巨大空洞，右上葉には硬化空洞あり。入院を繰返している。G6号。左肺全摘術施行後G0号となった。退院後微量排菌が確認されているが，全身状態は良好である。【症例5】48歳男性。再発症例である。INH, RFP, EB, SMに耐性あり。G2号。右上葉切除術施行後G0号となり退院となった。

【考察】5症例とも術後合併症などなく順調に経過し退院可能となった。喀痰塗抹検査は陰性化した。今後の再発への対応などの問題点はあるが，多剤耐性症例や硬壁空洞症例などで排菌陰性化が得られない，内科的に治療困難である症例に対しては，手術適応を評価し今後も積極的に外科治療を施行していく予定である。

## 演題179

外科的治療を行った肺結核症例の検討

○中山光男、柴 修吾、福田祐樹、堀口速史、山畑 健、  
菊池功次（埼玉医科大学総合医療センター呼吸器外科）

有効な抗結核剤の登場以来結核に対する外科治療は減少し、最近では経験する機会が少なくなりつつある。今回我々は、結核病棟のない一般病院での肺結核関連疾患の手術症例について検討した。

＜対象＞1997年4月以降に当医療センターで外科的治療を行った肺結核関連疾患は37例あり、年齢は20歳から79歳、平均59歳、性別は男性18例、女性19例であった。疾患別には肺結核腫が26例、慢性膿胸が9例、結核性気管支狭窄が2例であった。

＜治療方法＞肺結核腫には1例に肺葉切除が、残り25例に肺部分切除が行われており、肺癌との鑑別目的が24例、自然気胸手術時の同時切除が2例であった。慢性膿胸は人工気胸術後のものが多数を占めたが、合成樹脂球充填術後の症例も1例見られた。慢性膿胸では瘻孔の形成や出血などがみられた症例に手術が行われており、術式は胸膜肺全摘術が2例、肺剥皮術が1例、胸壁合併膿胸嚢切除術が2例、合成樹脂球摘出および胸郭成形術が1例、開創術後に膿胸腔内の浄化を行い、その後に胸郭成形術や筋皮弁充填術を行う二期的手術が3例であった。結核性気管支狭窄に対しては左上葉管状切除および気管支形成術が行われた。

＜治療結果＞結核腫症例はいずれも合併症なく経過し、切除後に結核菌が証明された症例には術後抗結核薬の投与を行った。慢性膿胸症例は輸血を必要としたものの術後経過は良好で、再手術や再ドレナージなどを要した症例はなかった。結核性気管支狭窄の2例では吻合部の治癒状態を含め術後経過は良好で、呼吸機能の改善が得られた。なお、慢性膿胸や気管支狭窄症例では、原則として術前に4～5ヶ月以上抗結核薬の内服を行い、術後も6～9ヶ月の間内服を継続した。

＜まとめ＞結核病棟を持たない当施設では、肺癌との鑑別を要する肺結核腫症例、症状を有する慢性膿胸症例、気管支狭窄症例などが外科的治療の対象となっていた。術後経過は順調で、良好な治療結果が得られた。

## 演題180

当院における80歳以上の高齢者結核患者の死亡要因の検討

○岡田 徹、川辺芳子、町田和子、川島正裕、松井芳典、  
田代尚樹、八木理充、有賀晴之、平間未知大、  
大島信治、鈴木純子、益田公彦、田村厚久、長山直弘、  
永井英明、赤川志のぶ、倉島篤行、四元秀毅  
（独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器内科）

【目的】2003年の結核患者統計では新登録における80歳以上の高齢者は約20%を占め、年々増加している。高齢者結核の治療阻害要因を検討した。【対象・方法】2003年1月1日～2004年8月31日まで80歳以上の当院入院結核患者106名（男58名、女48名）について基礎疾患、臨床病型、栄養状態、治療、転帰を調査した。【結果】106名の合併症は糖尿病（12%）、脳血管障害（18%）、悪性腫瘍（14%）、痴呆（14%）、高血圧（21%）等だった。自宅や病院等に軽快退院、転院は73例、死亡退院は33例、死亡率は80歳代が27%（22/82）、90歳以上は46%（11/24）だった。学会病型分類別の死亡率はII型38%、III型29%、拡がり1、2、3の死亡率は順に0%、22%、59%であり、空洞が有り、病変が広いほど高死亡率だった。栄養状態では入院時のアルブミン値が判明した96例中、2.5g/dl未満では死亡率59%（17/29）、2.5～3.5g/dlでは16%（9/55）、3.5g/dl以上では0%（0/12）と2.5g/dl未満で死亡率が高くなった。経口摂取状態で見ると経口摂取可/不可が判明した99例中、経口摂取可では死亡率18%（14/77）に対し、不可では73%（16/22）だった。治療薬としてはINH、RFP、EBの開始症例（69例）が多く、死亡率15%だった。経口摂取不可ではINH、SMの開始症例（11例）が多く、死亡率64%だった。入院期間は、軽快退院では治療が一段落する2ヶ月以上の入院73%（52/71）に対し、死亡退院（33例）では7日以内の入院12%（4例）から6ヶ月以上の入院12%（4例）までほぼ均等だった。【考察・結論】当院における80歳以上の高齢者結核患者の死亡要因を検討した。死亡の最大要因は入院時の病変の拡がりや経口摂取不可だった。これは栄養状態の低下と治療薬の内服不可に影響すると思われる。経口摂取不可の場合には治療薬が制限され、難治要因となっている。今後経口以外の投与経路での抗結核薬の開発が望まれる。

## 演題181

国立保健医療科学院における専門課程(保健所長資格要件研修)・結核対策研修が提供すべき教育要素に関する検討について

橘とも子 (国立保健医療科学院人材育成部)

[目的] Simulation Exercise (=SE) は、近年日本の公衆衛生教育分野でも応用のみられる手法であり、仮想場面設定と設問により、論理的判断方法の習得を図ると共に、受講生個々人の経験則の共有を図ることを目的とする教育手法である。国立保健医療科学院(以下「科学院」)では、保健行政幹部(候補)職員等に対する様々な分野の研修教育プログラムを提供しているが、近年、科学院における教育手法としてSE応用が試みられるようになってきた。筆者は平成15年度専門課程研修(地域保健法施行令第4条第3号に定める保健所長資格要件研修)から、SEを一部取り入れた結核対策研修講座を導入し、結核対策教育の効果的提供方法を検討している。本研究は、提供講座の受講生調査から講座に必要とされる要素を考察し、開発題材に関する要望調査を行ったので報告する。[対象および方法] 15・16年度基礎講座「日本の結核流行疫学と対策」の受講生対象質問紙調査。「受講生調査」「希望題材調査」は16年度のみ調査。[結果] (1) 受講生: 医師56.2%, 保健師31.3%, 保健行政経験歴1年未満37.5%, 1年12.5%, 結核患者管理従事年数1年未満46.9%, 1年18.8%, 結核医療従事年数0年87.5%。(2) 結核対策モデルの希望題材(複数回答): 住所不定者(路上生活者)に対する回答が最多。(3) 講座に対する意見(自由記載): 「ケースメソッド研修の継続を望む」等、SEを有用とする意見は各年度8名、6名。[考察] 多様化する地域特性に従って、管轄内の住民特性に応じた結核対策の企画および効果的実施能力が保健所に求められている。結核に関して受講生の医学的基礎知識基盤に不足はないと考えられる一方、今回対象とした講座では、知識教育に加え、行政組織管理を中心とした保健行政組織の管理的実務判断教育を重点的に提供すべきと思われる。今後、対策ガイドラインに沿ったモデル的プロセスや判断能力の教育手法を提供すべく、一層検討をすすめることとしたい。

## 演題182

感染源が特定された飼い犬の結核例

○山崎利雄、芳賀伸治(国立感染症研究所細菌第一部)  
関谷幸江、鹿住祐子、高橋光良(結核予防会結核研究所)

[はじめに] 犬は、結核菌に抵抗性と言われている。最近、飼い主が結核になり、入院治療後に、犬が結核を発病した事例に遭遇し、犬の感染源が、飼い主であると特定できたケースを経験したので報告する。[事例] 患犬は、3歳の雄のミニチュアダックスフンド。2003年12月15日1か月ほど前から咳が出るとのことで、某動物病院を受診。胸部レントゲン検査で右前胸部と心基底部の左右にそれぞれ径2.0センチと3.0センチのマス陰影を確認。12月18日麻酔下にて、前胸部マスのFNAを行ったが、腫瘍細胞は確認されなかった。飼い主の家族に結核で2003年4月に入院し、7月に退院した人がいるとの情報を得ていたので、同時に、咽頭部のぬぐい液を抗酸菌培養検査のため採取し、12月26日には、麻酔下にて気管洗浄を行った(ともに直接塗沫で抗酸菌は陰性)。その後、両検体から結核菌が発育、2004年1月23日、人への感染拡大を考慮して、オーナーの希望により安楽死の処置が施された。その犬の肺、肝、脾、リンパ節の各臓器の培養検査により、淡黄白色でR型の遅発育抗酸菌が分離された。ナイアシン試験陽性、硝酸塩還元試験陽性、キャピリアTB試験で結核菌と判定された。これらの分離菌と飼い主より分離された結核菌とのRFLPパターンが一致した。また、スポリゴタイピングも、同一パターンで、北京ファミリーの結核菌で、*M. bovis*や*M. bovis* BCGではないことも確認した。[考察] 本例では、ヒトと犬から同一の結核菌が分離されたが、ヒトから犬、犬からヒトへ伝播したか特定は出来なかった。犬の発症より先にヒトが発症していること、犬から犬への伝播は非常に稀なことから、ヒトから犬へ結核菌が感染したものと考えられた。近年、ヒトの犬との接し方が緊密になっていることから、愛犬家が結核を発症した場合、愛犬に結核菌が感染し、発病した場合には、犬→ヒトへの感染の危険性もあるので注意する必要がある。最近のペットブームにより犬を飼う家庭が多くなり、結核が、人獣共通感染症として問題となり得るであろう。

共同研究者: 宇根有実(麻布大獣医)、  
内藤晴道(愛知県開業獣医師)



## 演題183

昭和26年のBCG論争の医療史的考察

渡部幹夫（順天堂大学医療看護学部看護学科）

【目的】昭和26年の結核予防法成立施行にあたり、法による予防接種としてBCGを強制接種することについての論争が起こった。その論争の論点を検証し、その後の日本の結核医療史に及ぼした影響を検討することを目的とする。【方法】結核予防法成立前後における政治状況、厚生行政、社会状況、学術界、言論界、医学界について衆議院・参議院厚生委員会議事録、結核予防審議会、日本学会議、社会保障制度審議会等の記録、日本医事新報、全国紙縮刷版、一般雑誌論文・記事から、論点の整理とその後の経過を考察した。【結果】論争の論点を整理すると次の2点に集約された。1) BCGワクチン接種に伴う副反応の頻度が高く必ずしも無害なものといえないこと。2) 結核に対する予防効果が確立していないBCG接種を法による強制接種を行うことの是非について。この2点からBCG接種について反対の立場であったのが、社会保障制度審議会と日本学会議であり、接種推進の立場をとったのが、結核予防会及び結核予防審議会であった。個々の医学者の立場と意見は一致しない場合もあり錯綜している。当時の厚生大臣は強制接種に対して躊躇する態度にあり、GHQは推進を明言している。日本医師会の態度は不明である。この論争は政治的に衆議院厚生委員会のBCG接種推進の決議及び厚生大臣の辞任により終結している。1年にわたり、広い範囲での論争がおこなわれたこと、その終結が政治的におこなわれたことはその後の日本の結核対策に大きな影響を及ぼしている。BCG乾燥ワクチンの確実性やBCG接種の方法等に対するいくつかの問題点が明らかになり、昭和27年からBCG接種研究協議会が組織され、その後のBCG接種方法の改良に至ったと考えられる。日本のBCG接種方法は国際的には必ずしも一般的な方法ではないが、副反応の少ない方法となった。【結論】社会医学的側面の強い結核対策について、昭和26年の結核予防法成立施行時に広く興ったBCG論争について、今回の結核予防法の改正の内容と比較すると、多くの興味深い問題を含んでいたことがわかった。医学的論争を社会が共有することが必要と考え発表する。

## 演題184

既存のパネルテストスライド作製法の検証と新規人工喀痰スライドの可能性

○山田博之、御手洗聡、藤木明子

(財団法人結核予防会結核研究所)(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)(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)(結核予防会結核研究所研究部)

【背景】パネルテストは抗酸菌塗抹検査の外部精度アセスメントにおいて重要な役割を果たしており、現在までいくつかの作製方法が公表されている。今回、我々はそれらの方法にしたがってパネルテストスライドを作製し、実際の喀痰標本と比較した。また、既存法の欠点を解消すべく、新しい人工喀痰の作製を試み良好な結果を得たので報告する。

【材料と方法】(1) External Quality Assessment for AFB Smear Microscopyに記述されたNaOHとNALCを用いた既存の作製法の検証：AFB 2+以上の塗抹陽性喀痰と、抗酸菌陰性喀痰をそれぞれ約3ml用意し、これを40% formaldehydeで殺菌する。次いで1mlの4% NaOH、或いは2% NALCを加え、加温処理などを行い、遠心して上清を捨て、沈渣に0.5-1mlの蒸留水を加え、それぞれ抗酸菌陽性、陰性のストック喀痰標本とした。3+の陽性ストック標本を適切な比で陰性ストック標本を用いて希釈し、陰性(-)から3+の段階的な菌量を含むスライドを作製する。(2) 人工喀痰とそれを用いたパネルテストスライド作製の試み：2週間培養したTHP-1細胞、別個に培養したBCG菌、或いは*M. tuberculosis* H37Ra等の弱毒菌を用意する。菌を遠心により集菌し、OD=0.2を原液として10倍希釈系列を作製し、THP-1細胞ペレットに、抗酸菌液と別個に調整した合成基質を等量加え混合して塗抹標本を作製した。

【結果と展望】既存の方法による標本は、肉眼的所見、顕微鏡所見が実際の喀痰塗抹標本と大きく異なり、粘性にも乏しかった。また、何より、実際に抗酸菌陽性、及び陰性の喀痰が多量に必要であり、実践に困難がある。他方、我々の人工喀痰は、患者からの喀痰の採取が不要で、種々の点で実際の喀痰と同等であった。培養弱毒抗酸菌を用いるため菌量の設定が容易で再現性も高く、バイオハザード上の問題もなく、利用価値の高い優れたパネルテストスライド作製法と考えられる。

## 演題185

結核予防法改正前の社会福祉施設等への胸部健診の現状

○中野静男、星野 豊（結核予防会結核研究所）  
山下武子（結核予防会）

### 【目的】

平成17年4月から実施される改正予防法では、従来の画一的健診から患者発見効率の高い、特に健診の機会に恵まれない在宅や社会福祉施設等の人に力を入れていくことになる。そこで、予防法の改正を前にし、在宅や施設等への結核健診について調査し、今後の取組みについて考察する。

### 【方法】

結核予防会の全国支部、施設にアンケートを送り調査を行った。アンケート内容は 1) 在宅、障害者施設、老人保健施設等に対する胸部撮影の取組み 2) 胸部撮影の方法 3) 在宅、施設健診を行っていない理由、どのような問題や課題が解決すれば実施が可能かなどについて行った。

### 【結果】

- 1) アンケート送付51施設、回答施設50施設、回収率98%
- 2) 施設等に対する胸部撮影の取組みの現況では、現在実施している施設82%、今後積極的にすすめたい18%、実施していない8%、予防法改正を見極めて検討する4%
- 3) 施設等の胸部撮影をどんな方法で実施しているか、健常者用胸部検診車58%、身障者用検診車42%、携帯型ポータブル装置22%、回診用ポータブル装置10%
- 4) 現在実施していないが、どのような問題、課題が解決すれば実施が可能か、採算性など経済的な問題14%、自治体との強力体制8%、健診対象者の確保8%、スタッフの人員体制8%、CRなどハード面の整備8%など

### 【考察及びまとめ】

健診機関として労力の割に結果が出ない対象者に重点的に健診を行うことになることを理解していた。その一つの表れとして、結核予防会で毎年製作している検診車の形態を見ても明らかだ。喀痰塗抹検査は有症状時には必須であるが健診として勧められないことから、胸部写真の必要性が増している。しかし、良質の写真を提供するには通常の撮影システムでは困難が伴うことからCR化への希望が出ていた。その他、問題としては費用対効果、従事者の被ばくの問題など今後の課題として検討するの必要を感じた。これらのことをふまえ結核予防会としての、高齢者に対する結核健診の指針を明確にすることが急がれる。