

招請講演 I

The comparison of treatment between TB, AIDS, and Malaria from public health perspective

Arata Kochi (Director, Roll Back Malaria department, WHO, Geneva, Switzerland)

招請講演Ⅱ

人獣共通感染症としての結核

吉川 泰弘（東京大学大学院農学生命科学研究科）

はじめに：人獣共通感染症は人と動物が同じ病原体により罹る疾病である。しかし齧歯類の腎症候性出血熱、ハンタウイルス肺症候群、ラッサ熱ウイルスなどでは、人には致命的であるのに自然宿主は病気になる。他方、人獣共通感染症には動物に由来するもの他に再帰感染症のように人から動物に感染し、また人が罹るものがある。サル類の細菌性赤痢、結核、ウイルス性肝炎がこの例である。この場合はヒトと類似の感受性を持つサル類が主要なリスク動物となる。

動物由来感染症としての結核：動物由来感染症としての結核で重要なものには人型及び牛型結核菌がある。人型結核菌は人以外にも多くの動物が感受性を持っている。国内外の動物園などでは類人猿、サル類以外にも、反芻類、食肉類、象、猿などの感染例が知られている。

サル類では類人猿は感受性が高く、次いで旧世界ザルが高い。新世界ザルや原猿類は比較的感受性が低い。サル類が再帰感染症の原因として問題視されるのは、ヒトと同様に排菌する可能性が高いからである。米国では実験用に輸入されたサル類での結核感染が、しばしば問題とされている。また動物園で類人猿が結核に巻き込まれた場合はヒトと同様に治療するが、その他のサル類では、特別な場合以外は殺処分することが多い。動物の国際移動（貿易）に関しては国際獣疫事務局（OIE）が責任を負っており、霊長類の人型結核に関する診断基準が記載されている。通常オールドツベルクリンを眼瞼あるいは腹部皮内に接種し、遅延型過敏反応により診断する。サル類での病巣はヒトに類似する。

牛型結核は反芻動物、野生動物（キリン、オポッサム、アナグマ、アライグマ）、食肉動物などで感染例が報告されている。海外では野生動物と家畜の間での牛型結核菌の伝播があり、制御が困難になっている。我が国では1901年から乳牛を対象にツベルクリン検査と陽性牛の淘汰（家畜伝染病予防法）が行われてきた。現在では乳牛の結核発生例はほとんどないが、家畜伝染病予防法の対象となっていない肉牛ではまれに集団感染例が報告されている。我が国では人が牛型結核菌に感染することは極めてまれである。しかし、海外では獣医や動物飼育者などのハイリスク者、及び汚染食品（特に乳製品）を介した感染が報告されている。牛型結核は世界各地に広く分布している、アジアでは韓国、台湾での発生が多い。

動物由来感染症への対応とリスク管理：感染症法の見直しで、動物由来感染症対策が強化された。翼手目とヤワゲネズミ科の動物は平成15年11月から輸入禁止。すでに輸入禁止のプレーリードッグ、ハクビシン等、及び法定検疫対象のサル類は別として、その他の動物に関しては輸入時に届出、健康証明書の添付などの対応が求められた。さらに侵入動物、国内動物に由来する感染症を防止するための法改正がなされた。主要項目は①獣医師等の責務。②感染症の類型見直し。動物由来感染症の追加（4類：レプトスピラ症、野兔病、リッサウイルス感染症、ニパウイルス感染症、サル痘、高病原性鳥インフルエンザ、E型肝炎）③獣医師の届出義務。イヌのエキノコックス症、サルの赤痢、トリのウエストナイル熱。④動物由来感染症の原因調査、アクティブサーベイランス。⑤輸入動物の届出。このように動物由来感染症の原因究明のための調査を行うことが法的に可能となった。また輸入動物届出制は、検疫に代わりリスクを回避する有効な措置と考えられた。

国内の動物由来感染症の届出としてサル類の結核が検討会では最後まで問題となった。しかし、感染症法と結核予防法の調整ができないまま、今回の対策強化の対象からははずす結果となった。他方、サル類の輸入に関してはOIEの基準に従い、結核フリーの証明書を要求することとなった。今後、国内では動物の結核に関する疫学調査等を進め、リスクが高いと判断された時には管理対応を考える必要がある。

おわりに：厚生労働省の審議会では感染症法と結核予防法の統合に関して議論が進められた。歴史的なリスク管理対応の違いを考慮すれば、人の感染症制御の点からは軽々に統合するには問題があるかもしれない。しかし、動物由来の感染症としては統一の対応がとられる必要があると考える。

〈緊急特別講演〉

結核対策の現状と課題

(厚生労働省結核感染症課長) 塚原 太郎

座長 (前・国立病院機構東埼玉病院呼吸器科) 川城 丈夫

緊急特別講演

結核対策の現状と課題

塚原 太郎（厚生労働省結核感染症課長）

〈特 別 講 演〉

I . 世界の結核、日本の結核

((財)結核予防会) 青木 正和

座長 (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター) 露口 泉夫

II . 免疫抑制宿主における結核の臨床像とその対策

(国立病院機構千葉東病院) 山岸 文雄

座長 (結核予防会結核研究所) 森 亨

特別講演 I

世界の結核 日本の結核

青木 正和 ((財)結核予防会)

1. 世界の結核まん延状況

世界211カ国の結核罹患率を見ると、最高は貧困とHIV感染に悩むサブサハラのレソト、ナミビアなどで欧米先進国の100倍に近く、社会・経済的混乱が残るロシア、ルーマニアなどの東欧諸国では結核が増加の一途を辿っている。欧米先進国の多くは罹患率が10万対10を割ったが移民・難民の増加などで減少が著しく鈍化している。結核症は、感染は空気感染、発病・進展は比較的慢性に経過するため、感染、発病・進展のどの段階にも社会・経済的、身体的因子が大きく影響している。

また、感染から長年月を経ても発病するため、まん延には過去の歴史の影響が強くなる。40～50年前までの著しいまん延の影響を強く受けている日本や東アジアの一部では、結核減少の鈍化、患者の高齢化が著しい。

こうして世界で年間880万人と推定される新発生患者の様相を地域、国別に見ると、頻度、分布、推移には目を見張るばかりの大きな較差が生じている。その上、化学療法や疫学など結核病学の発展にもかかわらず、世界の新発生患者数は毎年1.7%増え続けているのである。

2. 世界の結核対策

X線診断、療養所治療を中心とする古典的結核対策は1964年のWHO結核専門委員会報告の発表以後大きく変わり、1991年の古知新の新結核戦略の発表、1995年のDOTS戦略の採用で再び大きく進展した。2002年には世界211カ国のうち180カ国でDOTSプログラムが実施され、140万人の塗抹陽性患者がDOTSで治療を受けている。その普及は著しいが、実施には基本的下部構造の不備、予算不足などさまざまな障害がありいっそうの努力が求められている。

3. わが国の結核まん延状況

1977年以後減少が鈍化しているわが国の結核はそのまま年率3.4%という比較的遅い速度の減少を続けており、先進国では最下位グループに留まっている。欧米諸国でもほぼ同様の速度で減少している国が少なくないが、移民・難民、HIV感染者、外国人の結核などの影響が減少鈍化の主要要因で、これらの影響が比較的少ないわ

が国とは様相を異にしている。

一方、国内で見ても、身体的、社会経済的弱者への結核の偏在や地域格差など結核という病気の特徴に基づくまん延状況の変貌がより明瞭になっている。最近の小児結核の減少は著明で、小児での結核感染危険率は0.03%以下と推定される。しかし、20～39歳の感染危険率は小児に較べるとずっと高く、8倍以上と考えられる。現在のわが国の結核まん延状況は、20歳以上の人口の大都市への集中、社会生活、就業形態の変貌などさまざまな社会・経済的影響を、考えるよりずっと強く大きく受けているのである。

4. わが国の結核対策

2005年の改正結核予防法の施行、これに続く感染症法への統合への動きによって、結核対策の現場では混乱が見られている。疾病対策の法令は、あくまで疾病の疫学的まん延状況と、医学的、公衆衛生学的基本に基づいたものでなければならない。これを法的に具現化したものが対策を規定する法令のはずである。

一方、法令は制定されると、強い教育効果を生む。このためわが国では、1951年以来50年余にわたって基本とされてきた旧結核予防法の「いわば古典的結核対策」の考え方が広く残存し、これから脱却できない場合もしばしば見られる。世界的視野で見ると、わが国の対策は世界から乖離している点も少なくないのである。現在の結核疫学、進歩した結核対策に根ざした対策を強く進めるべき時が来ていると考えられる。

5. 今後の展望

発展途上国の工業化、都市化の進行、結核既感染人口の増加などを考えると、途上国の結核はまだ当分増え続けるだろう。先進工業国でも、途上国からの人口流入、都市への人口集中、HIV感染などのため結核問題の解決は簡単ではない。

わが国も例外ではない。世界の結核まん延状況、世界の結核対策の実情をよく理解し、学ぶべきは学び、先進国で最下位グループといわれる現状から1日も早く脱却し、結核が制圧されることを願っている。

特別講演Ⅱ

免疫抑制宿主における結核の臨床像とその対策

山岸 文雄 (国立病院機構千葉東病院)

結核の蔓延状況の改善された今日、わが国における結核発病は、人口の急激な高齢化に伴う高齢者結核の増加とともに、特別な弱みを持った人々、ハイリスク集団に集中する傾向がある。最近結核感染を受けた者、胸部X線写真で治癒所見を認める者、結核の治療歴のある者などの既感染者は結核発病のリスクが高い。また糖尿病、エイズ、胃切除、悪性腫瘍、腎透析、副腎皮質ステロイド剤投与例などの免疫抑制宿主、住所不定者や日雇い労働者などの社会・経済的弱者などもハイリスク集団である。以下の免疫抑制宿主からの結核発病の現状についての解説し、またその対策について述べる。

1) 糖尿病

肺結核の合併症の中で糖尿病は最も頻度が高い。当院で入院治療を行った肺結核患者における糖尿病合併頻度は、1987年から1998年までの12年間で14.1%であったが、1999年から2004年までの6年間は17.2%と、最近増加が著しい。1999年から6年間に当院で入院治療を行った肺結核症例では、50歳代男性の糖尿病合併頻度は31.1%であり、女性では50歳代から70歳代ですべて20%以上であった。糖尿病を合併している肺結核患者での結核は重症であることが多く、また治療成績は良好とはいえない。

2) エイズ

1992年～2002年にエイズ拠点病院と旧国立療養所(現国立病院機構)の結核拠点病院で診療されたエイズ合併結核患者のアンケート調査では、エイズ合併結核患者は168例(日本人116、外国籍51、不明1)で、男性148例、女性18例、不明2例、年齢は日本人では40歳代に、外国籍では30歳代にピークがあった。HIV陽性判明と結核発病が同時であった症例は113例(68%)と多く、肺結核96例、播種型結核50例、肺外結核21例であり、死亡例は29例(17%)と予後不良であった。

3) 胃切除

胃切除を受けた患者は、結核発病のハイリスク集団で

あるといわれている。1999年1月から3年間に当院を退院した初回治療排菌陽性の結核患者654例のうち、胃切除症例は55例・8.4%であった。胃切除の原因は、胃癌が31例、胃・十二指腸潰瘍が21例、その他3例であり、転帰は治癒が52例、結核死3例であった。胃切除症例はやせて栄養状態の悪い症例が多かった。

4) 悪性腫瘍

悪性腫瘍患者は結核発病のハイリスク集団である。2001年1月から2005年10月までに当院で入院加療した悪性腫瘍合併肺結核症例51例について検討した。男性38例、女性13例で、悪性腫瘍は肺癌14例、胃癌10例、大腸癌6例、肝細胞癌6例、悪性リンパ腫5例、その他10例であった。転帰は悪性腫瘍による死亡15例、肺結核死4例、多病死5例と予後不良であった。

5) 抗TNF- α 製剤投与例

最近クローン病や関節リウマチに対する治療薬として抗TNF- α 製剤が開発され、画期的な効果が得られており、更に広く使用されることが予想される。その一方で、結核を含む感染症の多発も問題となっている。特に関節リウマチでは年齢分布は高齢者に偏っており、また高齢者ほど結核既感染率が高いことより、結核発病が相次ぐことが懸念されている。抗TNF- α 製剤であるインフリキシマブ投与例からの結核発病の現状について報告する。

上記の免疫抑制宿主に対する対策として、結核発病の早期発見と化学予防があげられる。免疫抑制宿主の診療を行う医師は、これら免疫抑制宿主は結核発病のハイリスク集団であることを理解し、定期的な胸部X線検査を行うと同時に、咳・痰・発熱などの有症状時には積極的に胸部X線検査を行い、結核の早期発見に努めなければならない。免疫抑制宿主における化学予防に関しては、平成17年3月に「さらに積極的な化学予防の実施について」のタイトルで、日本結核病学会予防委員会と日本リウマチ学会から合同で報告された。ATS/CDCの公式見解と対比しながら、その解説を行いたい。

〈会 長 講 演〉

細胞内寄生菌の臨床～結核とQ熱

(東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野) 渡辺 彰

座長 (仙台逓信病院郵政健康管理センター) 本宮 雅吉

会長講演

細胞内寄生菌の臨床～結核とQ熱

渡辺 彰（東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野）

近年、細胞内寄生菌の重要性が再認識されている。筆者も作成に参加した2000年発行の日本呼吸器学会市中肺炎ガイドラインが細菌性肺炎と非定型肺炎を鑑別する姿勢を打ち出してからであるが、Q熱を含む非定型肺炎の原因病原体の多くが細胞内寄生菌である。しかしながら結核菌も代表的な細胞内寄生菌であり、同じ範疇とも考えられる。ところが、主に世代時間の大きな相違によって結核は慢性症、Q熱は典型的な急性症となって病像には大きな差異がある。以下、Q熱の臨床像を要約して理解を助けたい。

Q熱は、リケッチアやレジオネラなどに近いコクシエラ属の *Coxiella burnetii*（以下、Q熱コクシエラ）が、保菌宿主の野生動物や家畜、ペットなどからヒトの気道系へ感染・発症する人畜共通感染症である。病名は、豪州ブリスベーンの屠畜場で集団発生した原因不明（Query）の熱性疾患が「Q fever」と報告されたことに拠るが、世界中に分布している。また、菌名は疾患概念を確立した米国のCoxとオーストラリアのBurnetに由来する。

Q熱コクシエラは結核菌やリケッチア、クラミジアなどと同じ細胞内寄生菌であるが、リケッチアやクラミジアがほぼ単一の宿主に寄生するのと異なって感染宿主域が広く、熱や乾燥、消毒剤、紫外線などに強いこともあって感染力が強い。本邦でも様々な野生動物、家畜やペット、鳥類におけるコクシエラ抗体陽性率や保菌率が高いが、動物自体はほぼ無症状である。通常、動物の妊娠時に胎盤で増殖し、流産・出産時に周囲に散布される。流産の原因にもなるが、放置され乾燥した排泄物や分泌物が崩壊して生ずるエアゾルをヒトが吸入すると呼吸器感染症の形でQ熱が発症する。エアゾルは風に乗って飛散するため動物との接触がなくとも容易に感染するが、結核と異なってヒト-ヒト間の感染は稀である。

Q熱の大部分を占める急性Q熱は肺炎や気管支炎等の病型を示し、欧米では市中肺炎の第4～5位を占める。市中肺炎原因菌に関する海外の成績の多くで肺炎球菌が第1位であり、次いでインフルエンザ菌や肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジアが多いが、その後に本菌やレジオネラが数%の頻度で続く。しかるに本邦では、肺炎球

菌からレジオネラまでは同様の頻度を示すものの、Q熱の報告は殆んどない。1950年代前半に実験室内感染の報告があったものの臨床例の報告は全くなく、「本邦にQ熱は存在しない」と多くの教科書が記載してきた。本邦の自然感染第1例は海外留学より帰国した医師がQ熱を発症した1989年の例であり、これが契機となって動物およびヒトにおける疫学的な調査が始まった。近年の成績を総合すると欧米と同様に市中肺炎原因菌の4～6位に位置する可能性が強い。私どもは宮城県内で本邦初のprospectiveなサーベイランスを行ったが、市中肺炎120例中5例（4.2%）がQ熱であった。これは多くの海外の報告と同程度の頻度である。

Q熱には少数ながら予後不良な慢性型もあるので、確定診断例や疑いの強い例は積極的に治療する。確定診断はペア血清抗体価の4倍以上上昇の確認によるが、抗体価が上昇するまで数ヶ月を要する例も多い。これが問題点の第一であり、治癒後も長期間、頻回に測定する。通常は間接蛍光抗体法（IFA法）で、急性Q熱ではコクシエラII相菌に対するIgG及びIgM抗体価を測定する。しかし、海外製のキットを用いた場合、国内発症例の多くはIgM抗体価上昇が鈍いが、海外発症例ではその上昇が極めて強く、主要な流行株が内外で若干異なる可能性が考えられる。これが問題点の第二である。その他、抗体価測定に保険適応がまだない点や、国内で測定が可能な施設や検査会社が少ない点も問題である。なお、慢性Q熱では抗原性の異なるコクシエラI相菌に対する抗体価の高値が持続する。

Q熱は細胞内移行の良い薬剤で治療する。β-ラクタム系薬は細胞内移行が不良のため原則的に無効であり、第1選択薬はテトラサイクリン薬である。マクロライド薬やキノロン薬も有効であるが、他の非定型肺炎と同様に2～3週間の投与期間を考える。なお、自然治癒の傾向が強い本症では、β-ラクタム薬が投与されても見かけ上は奏効したように見える例も多い。他方、慢性Q熱の予後は不良であり、長期の経過を示して死亡率は50%を越えるとされる。抗菌薬療法の有効性も低く、可能な例では外科的切除も考慮する。

〈今村賞受賞記念講演〉

全血インターフェロン γ アッセイによる結核感染診断技術の特性

(結核予防会結核研究所) 原田 登之

座長 (東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野) 渡辺 彰

今村賞受賞記念講演

全血インターフェロン γ アッセイによる結核感染診断技術の特性

原田 登之 (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免疫検査科)

オーストラリアでは牧畜が主産業であるため、牛結核については大変神経を使っている。通常、牛の結核感染を診断する方法は人間と同じツベルクリン反応（ツ反）であるが、牛の肛門付近にPPDを投与し反応を測定するという、前近代的な方法である。そこで、オーストラリアのCSL社が、牛の全血をPPDで刺激し産生されるインターフェロン- γ (IFN- γ)を測定することにより結核感染を診断する方法を開発した。「牛で診断可能ならば人間でも可能だろう」という発想で開発されたのが、QuantiFERON[®]TB第一世代 (QFT-1G) である。我々は過去にQFT-1Gの治験を行ったが、刺激抗原がPPDであったためBCG既接種者が殆どである日本においては特異度の点から満足するものではなかった。しかし、BCG接種を行っていない米国では、QFT-1GはFDAにより診断試薬としての承認が得られている。

こうした中、我々は共同研究者であるデンマーク国立血清研究所のPeter Andersenの研究室を訪問した。その際に、彼らが同定した結核菌抗原であるESAT-6とCFP-10を刺激抗原として用いた結核感染診断法の結果を見て、「これは使える」と思い帰国後直ちにアッセイ系の確立を考えていた矢先、現在のQuantiFERON[®]TB-2G (QFT-2G)の治験の話が再び持ち込まれた。QFT-2Gは、第一世代の刺激抗原PPDをESAT-6とCFP-10に変えているため特異性の点では問題は無く、なによりも既にPeter Andersenの結果を知っているため自信を持って治験を実施することができた。治験の結果、診断に適切なIFN- γ 量のカットオフ値0.35IU (国際単位)/mlを決定し、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%となり、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を示した。さらにQFT-2Gは、採血の翌日にELISAでIFN- γ 量の測定が機器によりなされるため、ツ反より迅速かつ客観的な結果が得られる。また、ツ反と異なり生体にPPDを投与しないため、ブースター効果は考慮する必要がな

く、さらにツ反のように医療機関を再訪して反応結果を測定する必要も無い。このようにQFT-2Gはツ反の低特異性の欠点のみならず、他の全ての問題点を克服しうる結核感染診断法である。

QFT-2Gの治験において得られた感度は、活動性結核患者を対象として得られた数値であり、QFT-2Gが潜在性結核感染を検出することが可能であるか否かということはこの時点では不明であった。しかし、多くの接触者健診にQFT-2Gを試行する中、接触の度合いとQFT-2G陽性率が相関するという結果を得るようになり、QFT-2Gが潜在性結核感染をも検出可能であることが明らかになって来た。また、多くの接触者健診において、従来のツ反による診断法で感染と診断された予防内服対象となった者の大部分がQFT-2Gで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。逆にツ反30mm以下の者においても少なからずQFT-2G陽性者は存在しており、今後接触者健診に際しツ反に代わりQFT-2G検査が広く使われるようになると、過剰な予防内服を防ぎ、さらにより正確に感染者を見出すことができるため効率の良い結核対策ができると考えられる。

しかし一方では、QFT-2Gは開発されて間もないため、今後解決されるべき幾つかの疑問点を持っている。例えば、感染源への曝露の時期から反応が陽性になるまでの期間、感染後長期間における応答の消長、化学予防や化学療法の影響など、まだその診断特性について知見は十分ではない。また小児・幼児における特性についても同様である。我々はこれらの点を明らかにすべく、現在もQFT-2Gに関して精力的に研究を行っている。さらにQFT-2G以外にも、QFT-2Gより感度が高いと期待されるELISPOT法を用いたT SPOT-TBの検討等も行っており、今後得られた知見を基にQFT-2Gのより適切な使用法、あるいは他の診断法を提供することにより結核対策に貢献ができるものと考えている。

〈教 育 講 演〉

I . 結核症における感染防御機序

(京都大学大学院医学研究科微生物感染症学) 光山 正雄

座長 (京都予防医学センター) 佐藤 篤彦

II . 新しい抗結核ワクチン

(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) 岡田 全司

座長 (日本 BCG 中央研究所) 矢野 郁也

III . DOTS の成果と問題点、対策

(山形県村山保健所) 阿彦 忠之

座長 (千葉大学総合安全衛生管理機構) 長尾 啓一

IV . 大都市・特定集団の結核対策

(結核予防会結核研究所) 石川 信克

座長 (名古屋市社会福祉協議会) 青木 國雄

V . 非結核性抗酸菌症治療の展望

(国立病院機構東京病院呼吸器科) 倉島 篤行

座長 (国立病院機構近畿中央胸部疾患センター) 坂谷 光則

VI 結核を含む院内感染対策をどうするか

(東北大学大学院感染制御・検査診断学) 賀来 満夫

座長 (大分中村病院) 那須 勝

教育講演 I

結核症における感染防御機序

光山 正雄 (京都大学大学院医学研究科微生物感染症学)

宿主に侵入した結核菌はマクロファージのファゴソームに取り込まれるが、ファゴソームの成熟過程を阻害してファゴリソーム形成を妨げ、細胞内で生存増殖することができる。一方、結核菌の感染は宿主の自然免疫応答を刺激して初期防御反応を誘導するのみならず、TH1依存性の獲得防御免疫も誘導され、菌の病原性と宿主応答のバランスによって結核症としてのアウトカムが決定される。獲得免疫が成立しても最終的に結核菌の完全排除は容易ではなく、菌は長期間にわたり宿主体内で生存し続けるための巧妙なメカニズムを有している。

結核菌が宿主体内に侵入すると、マクロファージや樹状細胞など食細胞に貪食される。その細胞表面には菌の貪食あるいはその識別に関与する多様なレセプターが存在するが、Toll-like receptor 2 (TLR2)やTLR4は結核菌表面層のlipoarabinomannan, phosphatidylinositolmannoside, 19kDaリポタンパク質や、易熱性菌体抗原などの認識に関与し、マクロファージからの炎症性サイトカインやケモカイン産生を誘導する。また、結核菌を含むファゴソーム膜はその透過性が亢進しており、菌体成分が細胞質に放出されることが示されている。細胞質内に存在する異物識別に関与するNODファミリータンパク質がこれらを認識し、初期防御反応に関与する可能性も十分にあるものと考えられる。さらに、病原性の強い結核菌株は、マクロファージのアポトーシスを抑制することが報告されている。最近我々は、結核菌感染細胞ではカスパーゼ活性化を介してネクローシスの誘導が抑制されていることを見いだした。これらの結果から、マクロファージが結核菌を殺菌処理できない場合にはアポトーシスあるいはネクローシスに陥るが、結核菌はこれら細胞死を抑制し、増殖の場を確保するメカニズムを有することが考えられる。このように、結核菌とマクロファージや樹状細胞との間の相互作用は、その後の感染防御免疫を誘導するための重要な反応であるが、結核菌はこれら食細胞機能を抑制する様々なメカニズムを有している。今後、結核菌による抑制メカニズムを明らか

にしていくことが重要な課題である。

結核菌に感染したマクロファージや樹状細胞が産生する炎症性サイトカインやケモカインは、マクロファージ、NK細胞や γ δ T細胞を感染局所に動員し活性化する。また、IL-12およびIL-18はNK細胞からのIFN- γ 産生を誘導し、産生されたIFN- γ はマクロファージの殺菌能を増強するとともに、感染抵抗性TH1細胞の分化誘導因子として働く。このような機序により、初期防御反応は特異的防御免疫が成立するまでの期間、菌の増殖を最小限に抑えたと考えられる。

結核菌に対する特異的感染防御には様々なT細胞が関与することが示されている。その主体はCD4+T細胞で、抗原刺激を受けた後大量のIFN- γ を産生してマクロファージを活性化し、菌を殺菌処理する。最近、IFN- γ により活性化したマクロファージのファゴソームはオートファゴソームと融合することが示唆されており、この過程が菌を含むファゴソームとリソソームの融合を促進するために必要なのではないかと考えられる。また、IFN- γ 産生能を有するCD8+キラーT細胞が結核菌に対する防御免疫に関与することが示されている。この細胞は菌が感染した非貪食細胞や、多量の菌を貪食して殺菌能の低下したマクロファージを破壊し、新たに動員されてくる活性化マクロファージに菌を処理させるという機序で感染防御に関与するものと考えられている。また、ヒト由来CD8+キラーT細胞クローンをを用いた研究から、細胞質顆粒に含まれるgranulysinが結核菌を殺菌できることも示されている。また最近、結核に対する早期の防御免疫にはCD4+T細胞が重要であるが、感染後時間経過とともにCD8+T細胞の重要性が増加することが報告されている。結核菌は感染後その代謝系を変化させ細胞内環境に適応することが知られているが、この菌の変化が感染後期の防御免疫発現におけるCD8+キラーT細胞の必要性に関係することも示唆されている。以上の知見と中心に、結核防御免疫機構の現在の理解を俯瞰してみたい。

教育講演 II

新しい抗結核ワクチン

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)

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ワクチン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ワクチンをはるかに凌駕する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 (HVJ-liposome/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。[1] 結核ワクチンは大別して4つに分類される。(1)サブユニットワクチン(2)DNAワクチン(3)リコンビナントBCGワクチン(4)弱毒化結核ワクチン[2] マウスの結核感染系ではBCGワクチンをはるかに凌駕する新しい結核ワクチンは極めて少ない。我々は Hsp65 DNA+ IL-12 DNA (HVJ-liposomeベクター)のワクチンはBCGワクチンよりも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。このワクチンは長期にわたり、結核菌由来のHSP65蛋白抗原及び結核菌抗原に対して特異的な、CD8陽性キラーT細胞の分化を増強した。一方、BCGワクチンはキラーT細胞の分化をほとんど誘導しなかった。さらにIFN- γ 産生T細胞の分化を増強した。HSP65DNA+IL-12DNA ワクチンはHSP65DNA 単独 ワクチンやIL-12DNA単独ワクチンよりも、強力な結核菌減少効果を示したのみでなく、IFN- γ 産生細胞数やIFN- γ 産生細胞の活性化に対しては相乗的な増強効果を示した。また、T細胞の増殖増強効果も示した。〔治療ワクチン〕さらに、Hsp65+IL-12DNA ワクチンは治療結核ワクチン効果も示した。欧米では治療ワクチンは未開発。[3] モルモットを用いた 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(結核菌吸入感染系)の系でもこのワクチンはBCGより有効であった。[4] 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を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Hsp65 DNA+IL-12 DNAワクチン効果を解析中である。[5] さらに、ヒト結核感染モデルに最も近いカンクイザル (Nature Med. 1996)を用い、(1) HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチンの強力な有効性を得た。カン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 (IFN- γ 、IL-2等)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。生食投与コントロール群は4頭中4頭死亡した。一方、このDNAワクチン投与群は50%の生存率を示した。ヒトの結核感染に最も近いカンクイザルを用いた実験系で、有効な新しい結核ワクチンを我々は世界に先駆けて開発した。[6] WHO STOP TB VACCINE Meeting2004年に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。Hsp65 DNA+IL-12 DNAワクチンは極めて高い評価を受けた。成人に対して切れ味の鋭い強力な新しい結核ワクチンが切望されているが、我々はこのHSP65DNA+IL-12DNAワクチンが強力な成人ワクチンとなる可能性を示す結果を動物実験で最近得た。[7] 世界的に高い評価を受けているワクチン、又は第1相臨床試験に入っているワクチンとして、(1)我々のHsp65DNA+IL-12DNA ワクチン(2)72fサブユニットワクチン(3)リコンビナントAg85B BCG、リコンビナント72f BCG、リコンビナントListeriolysin BCG ワクチン(4)MVA Ag85A ワクチン(5)85B-ESAT6 fusion蛋白ワクチンが上げられる。(共同研究者 当臨床研究センター 喜多、井上、坂谷 各博士、金丸、橋元、高井、福永、坂口、田中、古川、和泉谷、高谷 各研究員、R.Gelber博士、B.Tan博士、中島俊洋博士、吉田栄人博士、松本博士、金田安史博士、D.McMurray博士、厚生労働科学研究費の支援による)

教育講演Ⅲ

DOTSの成果と問題点, 対策

阿彦 忠之 (山形県村山保健所)

世界保健機関 (WHO) が結核制圧のために世界規模での「DOTS戦略」に着手してから、10年を経過した。DOTS戦略の採用国は、1995年の66カ国から2003年には182カ国に増加した。WHOの2003年末推計では、世界人口の77%がDOTS戦略の採用地域 (DOTS地域) で生活している。WHOは、2005年末までに「DOTS戦略のもとで塗抹陽性結核患者の70%を発見し、その85%を治療成功に導く」という目標を掲げて推進してきた。最近の評価 (2002年コホート) では、DOTS地域全体の塗抹陽性患者の治療成功率は82%であり、目標値に近づいている。一方、DOTS患者発見率は2003年でも45%であり、2005年の目標達成は困難な情勢である。

日本は、2000年からDOTS戦略採用国と位置づけられ、WHO (Global Tuberculosis Control) の年報に治療成績等が掲載されている。最初は、横浜市等の一部の先進地域や病院の取り組みに限定されたものであったが、2000年に本学会に保健・看護委員会が発足して以来、年次総会ではDOTS関連のシンポジウム等が恒例となり、DOTSの実践に関する保健師・看護師等の発表も増加した。国内の先進的取り組み事例等を参考に、2003年2月には厚生労働省から「日本版21世紀型DOTS戦略」の推進体系が示された。服薬支援体制として3段階の服薬確認方法 (DOTSタイプ) を示した上で、医療機関と保健所の連携を基盤として、地域特性や患者の利便性、治療中断のリスク等に応じてDOTSタイプを選択して実施するという推進体系である。但し、わが国の塗抹陽性結核患者の治療は、基本的に入院治療を起点とするので、日本版DOTS戦略は「院内DOTS」の普及が前提となっている。そこで、本学会の保健・看護委員会では「院内DOTSガイドライン」を作成し、2004年10月に公表した。退院後の地域 (通院・訪問) DOTSを視野に入れ、入院中から保健所との協働を重視した内容となっており、その活用が望まれる。

さらに2005年4月施行の改正結核予防法では、保健所によるDOTS (第25条)、及び主治医によるDOTS (第26

条) に関する規定が整備された。総合戦略としての位置づけは不十分であるが、DOTSの推進に関する保健所や医師の責務が法的に明確化された意義は大きい。

しかし、わが国のDOTS戦略には今後解決すべき課題が非常に多い。例えば、DOTS戦略の柱の一つである「評価」の取り組みが遅れている。結核サーベイランス統計 (2003年新登録者の評価) をみても、全国60の都道府県・指定都市の中で、DOTSに関するコホート情報の入力率が8割未満の自治体は23 (38%) を数える。「政府の積極的関与」もDOTS戦略の重要な柱であるが、結核の入院期間短縮に伴い地域DOTSの重要性が高まる中で、これを促進するための公的支援制度は未整備である。例えば医療費については、結核予防法第35条による公費負担を入院中の期間に限定して適用するのではなく、一定の基準 (省令等で対象や方法を規定) を満たした地域DOTS事例には、退院後も35条公費負担が適用されるような制度の構築に向けて、政府の積極的な関与が望まれる。

地域によっては、院内DOTSを実施している病院の医師から、「保健所が地域DOTSの推進役になれるのか?」といった疑問の声が聞かれる。確かに2004年度の全国調査では、DOTS事業を実施している保健所は全体の4割弱に過ぎない。しかし、行政機関として地域のDOTS戦略の中核を担えるのは保健所だけであろう。保健師等が直接服薬を支援できる範囲は限られているので、保健所はDOTS推進役として、地域資源 (特に人材) の育成と連絡調整に努力すべきである。例えば治療中断のリスクが高い住民層 (ホームレスや社会経済的弱者) の結核が多い地域では、彼らの生活面を理解している福祉機関やNPOとの協働を念頭に置いた人材育成が重要である。また、高齢の結核患者が多い地域では、在宅介護の現場における服薬支援の重要性が高いので、保健所は訪問看護ステーションや介護支援事業者などの職員にも服薬支援者として活動してもらえるように、関係者の研修を進めるべきである。

教育講演IV

大都市・特定集団の結核対策

石川 信克（結核予防会結核研究所）

結核はしるし、慢性感染症で、数多量で減少し続けても住所不定者等の貧困層、外国からの移住者など一般保健サービスが及びにくい、特定集団の中で残り続ける。それらに対する特異的対策が不十分であると、そこが火種となって社会全体に波及する。これは1980年代の米国をはじめ、罹患率が10（十万人対）以下の低まらん国になった多くの西欧先進国で結核の再興・存続が起こっている要因であり、いかなる国も対策を確定期間継続し続けねばならないことが世界的に経験されてきた。私は都市部の特に特定集団に対する効果的な結核対策の開発を目指して、欧米諸国の経験の考察、社会学・疫学分析、行政分析、介入試行等による研究班活動*を行ったが、その成果を紹介するとともに今後の課題について参加者と一緒に考えてみた。

研究成果（研究班による提言より） 特定集団に対する効果的な対策には、行政（中央政府、地方自治体）、医療・福祉関係機関（その関係者）、民間組織等が、以下の基本理念を理解し、協力体制を構築する。

＜基本理念＞ 1)結核は社会と個人の安全保障・危機管理の課題で広域的な政策が必要である。2)結核の特異的複雑な性格から、専門的、福祉的総合的な対応が必要である。3)路上生活者への住居の提供等、保健・医療・福祉の強い連携を促進し、地域内の社会資源を積極的に動員する。4)国は特定集団に対する結核対策の積極的な推進、非定住者への対策費などの財源の確保、対策専門家の育成、地方自治体への技術指導、「結核対策特区」制度の設置等を行う必要がある。

＜リスク及び対策の評価＞ 住所不定者等の結核発生の現状、結核感染拡大への影響、感染の大きさの推定、都道府県および区市町村にあたる健康および財政的な負荷の大きさと将来予測など、リスクを測定・公表し、

それぞれのリスク管理の責任所在を明確にする。1)リスクの測定・評価の指標設定、2)定期的な対策評価を行う。＜患者発見＞ 特定集団における高い罹患率に対し、それらを抱える地方公共団体およびその所属する組織では、結核患者を発見するため以下の方策を強化する。1)症状受診の促進のために、福祉関係者、雇用主、NPO、支援者等、特定集団に関わる人達に対して、結核に関する啓発的研修を実施するとともに、言語バリアや医療費など受診の障壁の解消に努める。2)住所不定者やまん延国出身者での健診発見率が高いので、様々な機会を捉えて定期健康診断を実施する（入居施設、就業させている事業所、通学している学校、支援者等との連携による）。3)医療機関との協力を深める（情報の提供や診断・治療マニュアル提供や指導）。

＜治療＞ 治療継続・完了を目指した支援のために、医療・保健・福祉関係者および入居施設、事業所、学校、支援者等との連携・協力体制を構築する。1)都市部の特定集団を意識したDOTSの推進を行う、2)退院後の中断回避のため生活保障と地域DOTSの確保、3)外来DOTSの促進と地域社会資源の活用（NPO、調剤薬局、シェルター等の発掘、ガイドライン作成）、4)保健医療及び福祉関係者の合同研修など関係者スタッフ間の教育システムの構築、5)医療・保健・福祉関係者の参加による定期的治療評価会（コホート検討会）の開催。

＜試行錯誤＞ 地域の背景や特性による異なる対応や方式があり得る前提で様々な試行錯誤を継続する。*厚生労働省による新興・再興感染症対策研究（平成14年～16年度）「都市部における一般対策の及びにくい特定集団に対する効果的な感染症対策に関する研究」（略称：都市結核研究石川班）

教育講演 V

非結核性抗酸菌症治療の展望

倉島 篤行 (国立病院機構東京病院)

現在わが国での本症の罹患率は人口10万対約6、年間8000人以上の新規患者が発生していると推定され、国際的に見ても高い罹患率と考えられる。中でも中高年女性での中葉舌区を中心とした結節影、気管支拡張所見が見られる肺MAC症の増加が注目されている。結核化学療法ではINH, RFP, PZAが治療に欠かせないキードラッグであるが、非結核性抗酸菌症化学療法では大きく異なる。非結核性抗酸菌症の化学療法で留意すべきは、第1に一部の菌種を除いて現行のいかなる薬剤やその組合せでも、本菌に対して殺菌的な薬効を有するものは無いことである。第2に多剤併用時の薬剤選択に関して、現行の結核菌用薬剤感受性検査は本症治療の臨床効果とパラレルではなく、薬剤選択は菌種ごとに蓄積した臨床経験に基づくしかないということである。本症化学療法の確立は主としてAIDS合併MAC感染症治療を通じて行われてきた。AIDSの末期には高頻度に全身散布性MAC感染症が成立するが、これらに対する化学療法の効果は血液中のMAC定量培養で正確に評価可能であり、多くの無作為対照比較試験を通じてクラリスロマイシン (clarithromycin = CAM) の有用性が浮かび上がってきたのである。今日肺MAC感染症に対する化学療法ガイドラインの内容はこれらのAIDS合併MACの治療成績に基づいたものであり、肺の非結核性抗酸菌症化学療法の無作為対照比較試験は国際的にも未だ一つしかなく、その意味で十分なエビデンスはなく、ほとんどがエキスパートオピニオンである。1997年から99年にかけて、米国胸部学会(ATS)、日本結核病学会、英国胸部学会(BTS)から相次いで非結核性抗酸菌症治療ガイドラインが発表されたが、肺MAC症の場合、その内容の骨子は、CAMを主軸としてRFP, EBを併用、重症例にはaminoglycosidを加えるというものである。CAMは血中濃度よりも細胞内濃

度が概ね10倍以上という特異な薬物代謝を示す薬剤で、結核菌にはあまり有効でないがMACに対しては主軸薬剤である。一般的に副作用は比較的少ないがRFP, EBなどと併用すると白血球数が2500/mm、血小板数が15万/mm程度に低下することがしばしば見られるが、通常は服薬を継続してもこれ以下に低下することはない。EBは単独では非結核性抗酸菌に対して強い抗菌力はないが、CAMと併用した場合CAM耐性の発現を抑制することが明かであり、併用薬として有用である。副作用で比較的多いのは視力障害で、低容量で早期ならば可逆性である。EBによる末梢神経障害は非可逆性である。EBはまた意外に皮疹を来すが微量から漸増する、いわゆる減感作療法でかなり克服可能である。RFPは結核症では最も有力な薬剤の一つではあるがMACに対しては単剤では殺菌的な効果を発揮しない。併用薬として有用であるがRFPの大きな問題はP450酵素作用を介して他の薬剤の血中濃度を下げることである。しかし臨床的なRFP併用の有用性は血中濃度のみでは説明しきれない。アミノグリコシド系薬剤は注射剤で長期投与は無理であるが、重症化した場合有用な薬剤である。非結核性抗酸菌症の化学療法は既述したように一部の菌種以外には根治的な化学療法はないので化学療法を6カ月以上継続しても菌量減少や軽快が見られない場合、病変が片側一葉に局限していれば早くから外科療法適応を検討すべきである。当院での92例の肺MAC症外科摘除例の検討では残存肺に気道破壊性病変が無ければ再排菌率は低く、現段階では非結核性抗酸菌症治療は外科摘除を含んだ集学的治療が最も有効と考えられた。なお、近年MAC症よりさらに治療が困難な*M. abscessus*症も増加しており、新たな薬剤の登場が期待されている。

教育講演VI

結核を含む院内感染対策をどうするか

賀来 満夫（東北大学大学院感染制御・検査診断学）

公衆衛生の普及や優れた抗菌薬の登場などにより一見制圧できたかに見えた感染症は再び私たちの前に大きな脅威として蘇ってきた。すなわち、MRSAなどの薬剤耐性菌による感染事例や結核菌による集団感染事例、炭疽菌を利用したバイオテロの発生、さらには世界的なアウトブレイクへと発展したSARS、加えて鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染伝播事例の急増など、次々と新たな問題が出現してきており、今や感染症対策は世界中の医療関連施設における最重要課題となっている。なかでも、病院感染はさまざまな易感染性要因を有する患者に発生することが多く、感染発症が患者の原疾患に悪影響をもたらすばかりか、原因微生物が他の患者や医療従事者へ伝播し感染が拡大したり、感染の治療や予防に伴い入院日数の長期化や医療費が増大してくるなど、極めて多くの問題を抱えている。

このため、現在、多くの医療施設において感染症対策に専門的に取り組む感染対策チーム（Infection Control Team：ICT）が組織化され、活発な活動が実践されつつあるが、院内感染対策をより効果的に実践していくためには、感染症の原因となる病原微生物の特徴を十分に理解し、対処していくことが必要であり、感染源対策である標準予防策（スタンダードプレコーション）を遵守するとともに、原因微生物の感染伝播経路の遮断、さらには感受性対策を徹底していくことが重要とされている。感染症の原因微生物の感染伝播経路は「接触伝播」、「飛

沫伝播」、「空気伝播」に大別されるが、このうち、「飛沫・空気伝播」する微生物の感染症対策は感染伝播が広範囲に及ぶこと、感染伝播経路の遮断が比較的困難であることなど、感染対策上でさまざまな問題があることが指摘されている。

特に、結核は我が国で年間3万人以上の新規患者が発生すること、全人口に占める結核既感染率は15%以上と推定され、欧米と比較してもいまだ高いこと、さらに空気感染により広範囲に感染が拡大することなどから、医療関連施設における感染事例が多数報告されており、現在、感染症対策が最も難しい疾患とみなされている。結核の感染症対策のポイントとしては、施設における「レスピラトリーエチケット」の確実な実施、陰圧個室の整備やトリージ体制の確立を含めた「環境・診療体制」の整備、「抗酸菌検査」の積極的な実施と「安全な検査体制」の整備、確実かつリスクを考慮した「事後対応・トレースシステム」の構築などが挙げられる。また、加えて、薬剤耐性結核菌の地域への伝播蔓延防止や患者サーベイランスシステムを含めた「地域全体における結核感染症対策」のより一層の充実が必要となる。

このような背景をふまえ、ここでは院内感染対策の重要性についてあらためて触れるとともに、結核を含めた院内感染対策をより効果的に実践していくにはどうすべきか、最近の知見をもとに、そのポイントや実践していく上での問題点や課題などについて概説したい。

〈シンポジウム〉

I. 結核分子疫学の新展開

座長 (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター) 高嶋 哲也

座長 (神戸市環境保健研究所微生物部) 岩本 朋忠

II. 抗結核薬開発の現況と展望

座長 (島根大学医学部微生物・免疫学教室) 富岡 治明

座長 (第一製薬創薬第一研究所) 難波 憲司

III. 肺結核患者の新退院基準 実際の運用と問題点について

座長 (国立国際医療センター呼吸器科) 豊田恵美子

座長 (国立病院機構東名古屋病院臨床研究部呼吸器科) 小川 賢二

IV. 職場・事業所における結核予防対策

座長 (ちば県民保健予防財団) 鈴木 公典

座長 (JR 仙台病院健康管理センター) 佐藤 研

V. 抗酸菌検査の工夫と精度管理

座長 (国立病院機構近畿中央胸部疾患センター) 鈴木 克洋

座長 (京都大学附属病院検査部) 樋口 武史

シンポジウム I 座長のことば

結核分子疫学の新展開

座長 高嶋 哲也 (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微生物部)

はじめに

我が国では平成16年に全国で29,736人の新登録結核患者があり、そして2,328人が死亡し、依然として結核は我が国最大の感染症である。この20年間に全結核の罹患率(10万対)は48.4から23.3に半減したが、結核対策で最も重要な塗抹陽性肺結核の罹患率は11.4から9.0の約2割の低下に止まっており、我が国の結核状況が改善したとは言いがたい。

結核の感染対策が他の感染症に比べ困難な理由は、伝播経路の特定が困難な空気感染であり、感染から発病までの潜伏期間が数ヶ月から数十年と幅広く、そして感染しても発病は約10%である事などから、感染源や感染経路を特定することが難しい点にある。近年、結核菌由来の挿入配列IS6110を用いたRestriction fragment length polymorphism (RFLP) 分析、いわゆるDNA指紋検査が登場し、集団感染事例などの疫学解析の質的向上に大きく貢献してきた。そして、米国における1990年代初頭のHIV感染者とその医療従事者間で起こった多剤耐性結核の集団感染を証明し、感染経路を解明したことは記憶に新しい。さらに、検査室内交差汚染の発見や、再発例における再燃と外来性再感染との鑑別などにも利用され、今や分子疫学は結核対策や結核診療において不可欠な手段となっている。ところで、従来のDNA指紋検査は集団感染などの特定症例を対象としていたが (Targeting genotyping)、地域で検出した全菌株を対象として前向きに行えば (Universal genotyping)、面接調査等による接触者疫学調査を補足する事ができる。そして、同一の遺伝子型 (クラスター) を近年の伝播と仮定すれば、クラスター形成率の推移は結核対策プログラムの評価手段としても利用可能である。さらに、未知の集団感染事例

への早期介入や、多剤耐性結核菌株の流行監視などへの応用も可能である。

米国では1996年から全米7ヶ所の検査室をネットワークとしたIS6110DNA指紋法によるDNA指紋型情報サーベイランスを立ち上げた。我が国においても1996年から沖縄において本法を用いた接触者疫学調査と結核サーベイランスが実施されている。本シンポジウムでは結核予防会結核研究所・抗酸菌レファレンスセンター・結核菌情報科の前田伸司先生から、沖縄県で行われたRFLP分析が現場の結核対策にどのように活用されたかをご報告いただき、Universal genotypingを実践する上でのIS6110DNA指紋法の課題について検証していただく。次に、動物衛生研究所・疫学研究部・臨床疫学研究室の西森 敬先生には、IS6110DNA指紋法の欠点を補う新しい方法として期待されているVariable Numbers of Tandem Repeats (VNTR) 法の基礎と、結核菌と*M. avium*菌への応用についてのご講演をいただく。大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターの松本智成先生からは、喀痰から直接VNTR検査を行うことによって早期に薬剤耐性状況を推測できた事例や、非結核性抗酸菌症 (*M. avium*症) での再燃と再感染の病態解明など、VNTRの臨床利用についてのご発表をいただく。最後に、神戸市環境保健研究所・微生物部の岩本朋忠先生には、結核対策におけるUniversal genotypingの導入意義と分子疫学データの活用方法についてご発表をいただく予定である。

以上の基礎、臨床、行政の各分野の先生方々からのご発表を基に、結核分子疫学の利用方法を会員の皆さまと活発に議論し、本シンポジウムが我が国の分子疫学ネットワーク構築の一助となることを期待したい。

シンポ I-1

沖縄県での長期にわたるRFLP分析の成果と課題

前田 伸司（結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター結核菌情報科）

1996年4月から結核研究所では、沖縄県で行われている接触者疫学調査や結核サーベイランスの質的向上を目的として、県福祉保健部、保健所及び県内医療機関等の協力を受けて、結核菌のDNA指紋分析、つまり挿入配列(IS) 6110-プローブを用いた制限断片長多型(RFLP)分析を行い、その有用性や問題点を検討した。

【方法】沖縄県内で新たに登録された結核患者で培養陽性である患者の内、約7割の患者から得られた菌株についてIS6110-RFLP分析を行った。分析結果、2人以上の患者から得られたRFLPバンド型が一致した場合、沖縄県で一般に行われている接触者疫学調査内容を再検討し、必要なら再調査を行うこととした。また、分析した全ての結核菌RFLPバンドパターンをデータベース化し、新規の患者から分離された株が過去の例と一致するかどうか調べた。更にクラスター率を算出して沖縄県内の結核菌の分布状況を解析した。

【結果・考察】沖縄県でRFLP分析を行い得られた成果として、次のようなものが挙げられる。(1) 結核菌の分子疫学解析結果から異なった場所で同一株と疑われる菌が分離された場合、それが複数の保健所管内に渡って広がっていても、区域を越えた疫学調査や情報の交換等を行うのに十分な根拠を与えることが示された。(2) 同一患者で再び結核を発症した場合、過去の結核菌の再燃なのか別株の再感染なのか判定することが可能であった。(3) 特定の地域内流行型の結核菌が疑われる例が存在す

ることが明らかになった。特に(3)は、長期にわたって多くの分離株をRFLP分析し、データベース化を行っていたからこそ、その存在が明らかになった例で本研究プロジェクトの成果である。結核菌の分子疫学的タイピング結果で、菌の遺伝子型が同一であった場合、同じ感染源から感染した可能性が高いと考えられている。そのため、このような場合では結核患者の把握に必要な接触者疫学調査等で、より積極的な調査が必要であることを示唆している。しかし、接触者疫学調査を行っても感染場所等の推定が不可能な例が多い。RFLP分析に必要な量のDNAを得るためには、菌の培養が必要となる。培養陽性から実際に結核研究所で分析を行い、結果を病院または保健所等に返すには早くも1ヶ月、通常はそれ以上の時間がかかっている。時間の経過によって、調査対象の記憶が不鮮明となり詳細な調査が行えないということも疫学的関係を証明できない理由の一つであると考えられる。接触者疫学調査や結核サーベイランスなど結核対策の質的向上には、菌の遺伝子タイピング結果を迅速に保健所等に報告することが不可欠であると考えられる。そのために、素早い対応が可能となる体制の構築が急務である。さらに、今後の課題として、RFLP分析と同等のタイピング能を持ち、より迅速に結核菌の遺伝子タイピングが可能な方法の開発が必要であると考えられる。

シンポ I-2

VNTRの基礎とその応用

西森 敬 (動物衛生研究所疫学研究部臨床疫学研究室)

Tandem Repeat (縦列反復) 配列の反復数の多形を利用した Variable Numbers of Tandem Repeats (VNTR) 型別は基本的にPCRと電気泳動で実行可能であり、一般の検査室での実施を考えた時、有望な分子疫学的解析法である。本演題では結核菌のVNTR型別を参考にトリ型結核菌のVNTR型別を開発している経験から「VNTRの基礎とその応用」について述べたい。

IS-RFLP, SpoligotypingとVNTR : 分子生物学的手法の発展により、結核菌においてIS6110-RFLP、トリ型結核菌においてはIS1245-RFLPやヨーネ菌亜種に特化したIS900-RFLPが疫学的解析手段として確立されている。しかし、この手法は特殊な機器や熟練を要し、異なる施設間のデータ比較の問題点が指摘され、しかもIS6110を少数しか保有しない結核菌群の菌株の解析においては有効な手段となりがたい。これらの問題を解決する手段として、デジタルデータとして施設間の比較が可能なSpoligotypingが開発されているが、北京型の比率の高い地域ではその能力が十分に発揮できていない。FrothinghamらETR及びSupplyらのMIRUによるVNTR型別がそれぞれ独自に縦列反復領域の研究から開発されてきた。さらに、結核菌2株とウシ型結核菌1株の全ゲノム配列を比較することにより、新たな多形縦列反復領域が報告されている。

縦列反復と多形縦列反復 : 一定の長さの配列を一つの単位として隣り合って2個以上が存在する配列を縦列反復という。その単位が1から13bpぐらいの物をマイクロサテライト、10から100bpをミニサテライト、1メガbpぐらいの大きいものをメガサテライトと言っている。結核菌のような原核生物においては、株によってその繰返し配列数が異なる領域が多形縦列反復領域と呼ばれている。各多形縦列反復領域は独立に変化すると考えられており、変化の中が大きく、測定領域の数が多い程、識別能力が高くなる。結核菌群ではミニサテライトが主に検討されているが、トリ型結核菌ではマイクロサテライトの検討も開始されている。

多形縦列反復領域の検出 : 初期はSupplyらのMIRUやBullらのトリ型結核菌におけるMIRU類似領域はデータベースのホモロジー検索によって検出されてきた。その後、

全ゲノムシーケンス情報が利用可能になり、容易に縦列反復構造の網羅的な検索が可能なWebサービスが提供されている。同じ菌種で複数の株のゲノム情報が公開されると、株間の比較で、容易に多形縦列反復領域が特定できるようになった。しかし、この構造検索は高性能であるが、ゲノム情報の比較において変化のない領域は優位度は低く、縦列構造を形成していない領域は候補にも上がらない欠点を持っている。

反復数の増減と変則的な領域 : 各MIRU領域の縦列反復単位は互いにホモロジーが高く、構造においても2つの構成単位からなり、片方が1個多く、反復数として端数が生じる。この構成単位に注目すると直接反復となる。その他の領域では反復単位が整数値の縦列反復領域も存在する。これら縦列反復の増減のメカニズムとしては大腸菌でいくつかのslipage errorが提案されている。BCGにおける12ヶ所のMIRUの解析では30年間でMIRU-4のみに増減の変化が見られ、臨床株での検討でも1から2年間ほとんど変化はなかった。さらにBCGやH37RvにおいてはMIRU-4の領域の端にある55bpの構成単位が欠失し、1%未満の臨床分離株にこの変則的な構造が見られると言われている。また、ETR-Fは55bpと77bpの2種類の縦列反復単位が1部重複して隣接している。

データベースと系統樹解析 : 統一した基準で反復数を求め、統一した書式で記述する事により、施設間のデータの比較やデータベースとしての蓄積が容易になる事から、早期にコンセンサスを形成することが必要となってきた。トリ型結核菌のVNTR型別の数値データから距離行列を求め、距離法で推測した系統樹はPCR増幅産物のシーケンスから推測した系統樹と類似した。また、PCRにて推測した北京型の株は高い類似度を持ったクラスターを形成した。データベースと系統樹解析を組み合わせることにより、迅速な同定および詳細な疫学解析に寄与することが期待される。

このように抗酸菌の分野では結核菌群から利用が始まったが、報告のある癩菌や我々も検討しているトリ型結核菌での例の様にゲノムのシーケンス情報が利用できれば他の菌種でも応用可能である。

シンポ I-3

VNTRの臨床応用とその成果

松本 智成、阿野 裕美（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター）

IS6110 RFLPは、操作が煩雑で、施設内、施設外再現性が乏しく、さらに結果が出るまでに時間がかかる。そこで我々が着目した結核菌タイピング法はVariable Numbers of Tandem Repeats (VNTR)解析である。VNTRはIS6110 RFLPの上記問題点を解決している。また解像度の問題であるがETRおよびMIRUの16領域(2領域重複)を使用する事によりVNTR(16VNTR)の解像度はほぼIS6110 RFLPとほぼ同じぐらいの解像度になった。

今まで議論されてきた結核菌の分子疫学解析法は主に公衆衛生の問題点を解決する手段として用いられており、臨床応用はされてこなかった。臨床現場において応用可能な分子疫学解析法は、迅速性、施設内、施設間の再現性が求められる。これらを考慮し我々はVNTRを臨床場に使用できるのではないかと考えた。臨床応用例としては、

1. 院内感染の迅速検出
2. 結核再発時の内因性再燃および外来性再感染の迅速判定
3. 薬剤耐性結核菌排菌患者と接触歴がある場合に、当該薬剤耐性菌の発病か否かの迅速判断

が挙げられる。

薬剤耐性結核菌排菌患者と接触歴がある場合の、当該薬剤耐性菌の発病か否かの迅速検出。

喀痰から直接VNTRタイピングが出来れば、薬剤耐性結核菌と接触歴のあるヒトが胸に陰影があり喀痰結核菌PCR陽性時、数日以内にその薬剤耐性菌の感染発病か否かがすぐに判明する。IS6110 RFLPの結果は画像データであり、VNTRは、数値データである。VNTRデータベースを作成する事により、喀痰からの直接VNTR解析によりリアルタイムの結核菌発生のモニターが将来的に可能になる。データベースと発生したVNTR型を比較する事により毒性の強い、もしくは感染力の強い結核菌を見いだす事が出来る。VNTRデータベースと、薬剤耐性責任遺伝子SNPデータベースおよびMICデータベースを組み合わせて構築する事により、将来的にはVNTRと薬剤耐性遺伝子変異によりある程度の薬剤感受性を数日で予想する事が出来るであろう。さらに公衆衛生の道具としてVNTRと薬剤耐性遺伝子変異データを利用する

と、結核菌感染経路をより精細に解析する事が可能となる。

臨床現場における非結核性抗酸菌症(*M. avium*)への分子疫学解析の応用

非結核性抗酸菌症の加療にも分子疫学解析の結果が応用される可能性がある。*M. Avium*は、現在リファンピシン、エブトール、クラリスによる加療が推奨されている。薬剤感受性の結果は治療成績と一致しないと言われている。唯一クラリスの感受性が治療成績に影響を与えられているが、クラリス感受性株であっても排菌陰性化しない場合がある。気管支拡張症等の宿主側の因子も関与するであろうが菌側の因子も関与するはずである。また、環境菌でもある非結核性抗酸菌症の再発は、必ずしも同じタイプの菌であるとは限らず。一旦は排除出来ても外来性再感染にて再発する場合もあり得る。従って、今後、*M.avium*感染症加療時に、正しい治療評価を行う為には菌のタイピングを行い、

1. 治療成績、再発のしやすさは、*M.avium*の型と関連があるか。
2. 再発は、内因性再燃か外来性再感染か。
3. 外来性再感染の場合、感染源は何か。

を見極めなければならない。

*M.avium*のタイピングにもRFLP法が知られているが、結核菌のRFLP解析と同じ問題点を抱える。動物衛生研究所の西森敬等が*M.avium*のVNTR解析を発表しており、VNTRを用いる事によって*M.avium*の感染症式が明らかになり治療成績が向上する可能性がある。

残念ながら現時点ではVNTR解析が出来る抗酸菌は、*mycobacterium tuberculosis*と*avium*のみである。*M. intracellulare*はVNTRタイピングする事が出来ない。今後、非結核性抗酸菌の遺伝子配列の決定並びに、VNTR解析用のプライマーの開発ならびにその臨床応用が望まれる。

臨床応用のみを考えた場合、VNTRは診療ならびに院内感染対策において有用な道具となりうる。しかしながらIS6110 RFLP、スポリゴタイピング、VNTRはそれぞれ利点、欠点がある。目的に応じた使い分けが望まれる。

シンポ I-4

結核対策行政での分子疫学データの活用

岩本 朋忠（神戸市環境保健研究所微生物部）

地方自治体による結核対策は、近年の革新的科学技術を取り入れ、より効果的かつ科学的アプローチへと変貌しつつある。接触者検診の強化を感染者特定の面からサポートするQFT-2Gの導入、結核菌遺伝子タイピングによる感染伝播の科学的証明・否定および予期しなかった感染伝播の発見、さらにはDOTS事業による服薬の支援などは新たな結核対策の代表といえる。科学的技術に裏付けられた結核対策新時代においては、その中核となる保健所と科学的データ提供機関である地方衛生研究所などの分析機関との連携強化は益々重要となる。

神戸市では、平成12年度より取り組んできた「神戸市緊急5ヶ年結核対策指針」により罹患率の低減（60台から36.1）を達成した。また、平成17年度より、「第二次神戸市5ヶ年結核対策指針」が実施されている。両指針において、結核患者の発生要因を研究・調査・解析し、効果的な結核対策の推進に資することを目的とした調査研究事業は、重点施策の1つとして位置付けられており、これまでに厚生科学研究「再興感染症としての結核対策のための研究」、「有用な結核対策に関する研究」に参加してきた。

神戸市における調査・研究の中核的事業の1つとして、結核菌分子疫学的研究を段階的に導入・発展させてきたのでその経緯と今後の方向性についてまとめる。

結核菌遺伝子型別解析法の導入：

第一段階：疫学的接点からあらかじめ疑いのもたれている症例間の菌の伝播を確認・否定するためのIS6110 RFLP分析法の適用（平成12年度）

平成12、13年度の2年間に、医療機関での集団感染疑い1事例（疫学的リンクの否定）と地域における集団感染疑い2例（疫学的リンクの証明）にIS6110 RFLPを適用し、その有用性が認識された。その後も、家族内感染や検査室内汚染の証明などに適用しており、行政にとって必要不可欠な技術として定着した。

第二段階：結核蔓延状況の精査・二次感染源として重視すべきトレンド把握を目指した地域分子疫学サーベイランス開始（平成15年度）

神戸市緊急5ヶ年結核対策指針（平成12～16年度）の重点施策の一つとして、市内分離株の収集・保存・菌検査精度管理・遺伝子型別解析を目的とした結核菌バンク

事業を立ち上げ、菌株収集のためのシステムが構築された。具体的には、保健所からの菌株分与依頼文と患者リストに基づき、医療機関は分与可能菌株を保健所に分与する。得られた菌株は、遺伝子型別解析依頼文とともに保健所より環境保健研究所に搬送され、分析が実施されるというものである。現在、市内結核患者が集中する2医療機関との連携がとれている。今後、連携医療機関の拡大を目指したい。これまでに、罹患率の高い地域および若年層でクラスター形成率が高くなる傾向が認められている。また、過去の集団感染事例株や地域DOTS患者株と同一パターンの菌株によるクラスター形成を認めている。なお、多剤耐性結核菌については、蔓延を疑わせるスーパースプレッダーの出現は認められていない。

第三段階：リアルタイムモニタリングを目指した遺伝子型別解析システムの構築（検討中）

従来の地域分子疫学サーベイランスに“要監視株の迅速検知システム”を組み合わせることで、保健所—研究所間の双方向情報交換に基づくプロスペクティブなデータ解析の実現を目指すものである。要監視株として結核対策上の潜在的风险となりうる株（定期外検診事例初発患者株、地域DOTS患者株、集団感染事例株、多剤耐性結核菌株など）を常時監視することで、保健所—研究所間の連携を密に保ち、感染拡大防止のための初動をはやめるものと考えられる。また、菌株受け取りからデータ返送までの時間を短縮することで、予期されていない伝播関係の発見を促すなど、従来からの同心円方式による接触者検診の限界を補うものと期待される。

技術的進展：結核菌遺伝子型別解析の迅速化、データ管理の簡素化、解析結果の信頼性・施設間互換性の確保を目的として、MIRU-VNTR法の評価を行ってきた。255株について行った解析結果から、MIRU 12 locusではIS6110 RFLPに比べて明らかに分離能が低いものに対して、QUB 7 locusを加えた19 locusを対象とした解析では、RFLPと同程度の分離能が得られることを確認した。RFLPの抱える問題（データの曖昧さ、労力、時間）を解決する方法であり、リアルタイムモニタリング実現の可能性を技術的に示している。

シンポジウムⅡ 座長のことば

抗結核薬開発の現況と展望

座長 富岡 治明 (島根大学医学部微生物・免疫学教室)
難波 憲司 (第一製薬創薬第一研究所)

1999年のわが国での「結核緊急事態宣言」はまだ記憶に新しいが、2002年の厚労省の調査では、結核登録患者数は約8万人、年間の新登録患者数は3万人、死亡者数は2千人であり、わが国での結核根絶への道はまだまだ険しいものがある。他方、地球規模で見ると、現在、新患者数は1,000万人以上、死亡者数は約200万人と推定されており、年間1,000万人もの方が結核治療を受けているが、多剤耐性結核の増加とHIV感染者での難治性結核の増加が、結核治療をますます困難なものにしている。ところが困ったことに、今以上の治療期間の短縮と多剤耐性結核への対応に欠かせない新しい抗結核薬、特に休眠型の結核菌に有効な薬剤の開発が遅々として進まない。リファンピシンの導入されてから35年以上が経つが、その間に開発された抗結核薬はリファブチンとリファペンチンの2つに過ぎない。

WHOの調査では、製薬企業が抗結核薬の開発に消極的な理由は、(1) 開発に要する費用 (米国で1薬剤につき3~5億ドル) と時間 (米国での臨床試験で約10年)、(2) 開発研究そのものの困難さ (研究施設や動物感染モデルなどの研究手法の問題)、(3) 患者の95%以上は発展途上国で発生しているために開発費に見合うだけの収益が望めないことの3点に尽きるようである。然しながら、欧米ではTB Allianceのイニシアチブの下に新しい潮流が生まれ、結核根絶を見据えた取り組みが本格化して来ているようであり、こうしたプロジェクト活動の今後の成果が期待されている。実際に欧米では、bioinformaticsやgenomicsをベースにした抗結核薬の開発、特に休眠型結核菌を標的としてのdrug targetの探索・評価に関わる先端的な研究が始められており、かなりの成果が挙げられつつある。

このような民間、特に製薬企業を巻き込んだ産学官共同による熱心な取り組みは、わが国では未だに始動していないように見えるが、今後の動向が注目される。

こうした現状に鑑みて、本シンポジウムでは以下のような講演を行い議論を深めたいと考えている。

まず、難波博士が「新規抗酸菌症治療薬開発の現状および企業戦略との関連からの展望」と題して、現在開発中の新規抗結核薬の中で特に有望そうなものの紹介を織りまぜつつ、企業的な観点からみた抗結核薬開発の現状分析を行い、将来展望を述べる。次に、諏訪博士が「ケミカルゲノミクスによる新規創薬ターゲット検索とその抗結核病治療薬開発における可能性」と題して、ケミカルゲノミクス、バイオインフォマティクス手法をベースにした新規薬剤の開発戦略について概説し、そうした先端手法による抗結核薬開発のための新しいdrug targetの検索に関連した最近の国内外の試みについて考察する。次いで、大野博士が「抗酸菌症治療薬とdrug delivery」と題して、リポソームやミクロソフェア技術を応用した抗結核薬の新しいdrug delivery systemにより、何処まで抗結核薬の体内動態を制御出来るのか、それがどの程度実際の患者の治療効果に結びついていくのかといった問題について概説し考察を加える。最後に、清水博士が「抗酸菌感染症の免疫補助療法」と題して、難治性結核やMAC症などの抗菌化学療法に、特に安価で安全な免疫修飾剤を併用投与することにより、患者の免疫防御能・感染抵抗性を出来れば温和な形で増強させ、ひいては抗菌化学療法の効果の増強や患者の一般状態の改善に結び付けて行こうとする試みや、これに関連したin vitroおよびin vivoでの実験成績などについて紹介し考察する。

以上、本シンポジウムでは、「企業戦略」、「最先端研究手法」、「薬剤動態制御」、「免疫補助療法」の4つのキーワードから新規抗結核薬開発の将来展望について考察するが、このシンポジウムでの議論がわが国での抗結核薬開発のこれまで以上の進展のための一つの契機になることを期待したい。

シンポⅡ-1

新規抗酸菌症治療薬開発の現状および企業戦略との関連からの展望

難波 憲司 (第一製薬(株) 創薬第一研究所)

【新規抗酸菌症治療薬開発の現状】1998年に結核菌の全ゲノム配列が公表されて以降、新しい分子標的を模索しながら従来の抗結核薬とは作用機序の異なる抗結核薬の探索・開発研究に関する報告が増加している。例として、ニトロイミダゾピラン誘導体PA-824、ジアリルキノリン誘導体R-207910、ピロール誘導体LL-3858、non-fluorinated quinolone、エタンブトール誘導体SQ-109等が挙げられ、いずれも多剤耐性結核菌に対して高い抗菌力を示す。中でもPA-824は結核菌の蛋白合成や細胞壁脂質合成を阻害し、休眠期の結核菌にまで殺菌的に作用し、R-207910は結核菌のATP合成によるエネルギー産生経路を阻害する新規機序と、その作用が抗酸菌属に対して選択性が高いという特徴がそれぞれ注目される。既に結核症以外の細菌感染症に適応承認済のMoxifloxacin (MFLX) と Gatifloxacinの抗結核薬としての臨床試験も海外で開始されている。このように、世界的規模で新規抗結核薬の開発が活発になってきた背景の一つにGlobal Alliance for TB Drug Development (以下、GATB)の果たしてきた役割は大きいと言えるだろう。

GATBは2000年沖縄サミットでの調印に基づきWHOの後援(メダ製薬企業からの資金援助)で設立された非営利組織である。GATBは2010年までに結核の治療期間短縮、多剤耐性結核菌あるいは不顕性感染に対する治療法改善を可能にする新しい結核治療薬の発見と開発を促進することを目的としている。民間の製薬会社や研究団体から研究費の補助申請があれば、新規抗結核薬開発(非臨床から臨床開発を含む)のための資金援助を審査の上提供している。GATBが単独あるいは製薬企業と事業参画してきた成果としてPA-824 (Chiron)、MFLX (Bayer) およびR-207910 (Johnson&Johnson)の海外臨床試験が進行中であり、結核標準療法による6ヶ月の治療期間を例えばMFLXは3から4ヶ月間に、R-207910では

2ヶ月間に短縮できる可能性がある」と推測している。本シンポジウムでは、これらの薬剤や新規化合物に関する情報を提示し抗酸菌症治療薬としての可能性を議論したい。

【企業戦略からの展望】企業戦略というと抗結核薬の低薬価や企業の利潤面が議論される傾向にあるが、本シンポジウムでは、信頼性(質)の高い抗結核薬の臨床試験をいかに策案し、その開発コストの低減化をいかに図るのか?という視点からMFLXの臨床第II相試験計画を参考に考察してみたい。当該試験は、結核治療の標準薬であるエタンブトールやイソニアジドの一つをMFLXに置換えて治療した場合と従来の結核治療標準薬による結核治療を実施した場合の除菌に要する治療期間の比較というエンドポイントを設定している。この試験成績が、今後の新規抗結核薬の第IIおよびIII相試験計画策案の上で貴重な情報になると考えられる。また、GATBの報告によると第Iから第III相までの臨床試験(約7~10年)に必要な開発コストは約30億円、当該試験を開発途上国で実施した場合は約10億円と1/3のコスト低減が可能と試算されている。但し、開発途上国での臨床試験を企業単独で進めていくには限界があり、やはりGATBあるいはWHOの強力な支援や事業参画がきわめて有効な手段の一つとなろう。事実、MFLXの臨床第II相試験は、GATBの支援下で米国、ブラジル、カナダ、南アフリカ、スペイン、タンザニア、ウガンダおよびザンビアで計2,500人の結核患者を対象に実施される計画である。

現在、臨床試験が開始されている新規抗結核薬(候補化合物)が、海外のみならず本邦の結核症患者への福音となるためには、日本も官民間問わずもっとGATB等による国際的な抗結核薬の臨床試験に参画し、日本人患者における新規抗結核薬の有効性と安全性に関するデータの蓄積を図っていく必要があるのではなかろうか。

シンポⅡ-2

ケミカルゲノミクスによる新規創薬ターゲット検索と その結核病治療薬開発における可能性

諏訪 頼正 (株式会社リバース・プロテオミクス研究所)
鈴木 洋二 (帝人株式会社)

1990年代半ば以降、多くの動植物種についてゲノム解析が進み、2003年にはヒトの全ゲノム情報の解析が達成された。これに伴い、ゲノム情報に基づく新しい創薬研究(ゲノム創薬)が模索されてきたが、最近になって特に注目されているのが、ケミカルゲノミクスと呼ばれる研究方法である。米国では、2004年からNIHを中心としてケミカルゲノミクスプロジェクトが開始され、莫大な研究費の投入が行われており¹⁾、また、我が国でも2006年度以降の公的研究プロジェクトの主要テーマのひとつにケミカルゲノミクスが掲げられている。ケミカルゲノミクスは、やはり1990年代半ばにShreiberによって提唱されたケミカルバイオロジーから派生したものではあるが、単にそれを大規模化したものではない。Bredelらはその総説²⁾のなかで、ケミカルゲノミクス(ケモゲノミクス)を次のように定義している。すなわち、ゲノム解析によって明らかになったあるタンパク質ファミリーの、ひとつのタンパク質に対して結合する低分子化合物をまず見出し、これをリードとして合成展開することにより、それら新規合成化合物をプローブとして、同じファミリーに属する他の機能未知なタンパク質の機能を網羅的に明らかにしようというものである。ここでキーワードとなるのは、遺伝子ファミリー、低分子化合物および、相互作用の3つである。

私が所属するリバース・プロテオミクス研究所は、製薬企業を中心とする11社からの拠出金と、NEDO(新エネルギー・技術総合開発機構)からの委託研究費により、2002年初めから、上記のような世界的な動向に先駆けて、ケミカルゲノミクスを指向した研究に取り組んできた。我々の研究の特徴は、研究資源として、日本で構築されたヒト完全長cDNAライブラリーの数万におよぶクローンから発現させたタンパク質と、これまで世界で医薬品として使用されてきた2千種におよぶ低分子化合物をできる限り収集し、それらの相互作用を網羅的に解析しようとしたところにある。これまで約4年間のプロジェク

ト実施中に、約1,000種類のタンパク質と350~1,200種の医薬品の相互作用データの網羅的な取得を行った。これらのデータのなかから抽出され、再現性の確認された相互作用ポジティブペアについては、タンパク質、医薬品それぞれについての各種情報を併せた統合データベースを作成し、さらには種々のバイオインフォマティクス手法により、相互作用するタンパク質および医薬品の特徴を解析し、その結果を集約した新規創薬ターゲット探索のための知識ベース構築を目指している。

さて、周知のように結核菌についても1998年に全ゲノム配列が決定され³⁾、約4,000種の遺伝子が存在することが明らかになっている。Duncanら、およびKantardjieffらの総説^{4,5)}によれば、これまで細胞壁合成、必須アミノ酸合成、あるいはDNA代謝等に関与する約40種のタンパク質を標的とした創薬研究が行われ、さらにinhA, lysA, def等数種の遺伝子に由来するタンパク質に対しては、立体構造に基づく化合物とのドッキング解析も行われてきた。これらの多大な努力にも関わらず、新規の結核病治療薬がなかなか創出されない状況のなかで、上記のようなケミカルゲノミクスの手法による標的タンパク質探索を検討することは意義あることではないだろうか。我々が取得したデータにおいても、抗菌薬とヒトタンパク質との新規相互作用が多数見出されている。抗菌薬は本来ヒトタンパク質を標的として開発されたものではないが、これらの相互作用は、ヒトへの投与時に惹起される副作用の原因に関わるかもしれないし、さらにはヒトタンパク質のオルソログである結核菌タンパク質との結合を示唆するものかもしれない。本シンポジウムでは、以上のような観点から、新規結核病治療薬開発の可能性について考察してみたい。

1) <http://nihroadmap.nih.gov/>, 2) Nature Reviews (2004) 5, 262, 3) Nature (1998) 393, 537, 4) Current Pharm Design (2004) 10, 3185, 5) Current Pharm Design (2004) 10, 3195

シンポⅡ-3

抗酸菌症治療薬とdrug delivery

大野 秀明、河野 茂 (長崎大学医学部第二内科)

WHOの報告では、結核に対する対策を強化しない限り、全世界的に2002年から2020年までの間に、3600万人が結核死するであろうと警告している。一方、わが国における2003年度の統計では、全結核の新登録患者数は31,638人(罹患率24.8)と報告されており、結核はわが国を含め依然として重要な感染症である。その対策の一つである化学療法の進歩は残念ながらわれわれを満足させるものではない。過去30数年以上も新規の化学構造と作用機序を併せ持つ抗結核薬が1剤も開発・臨床応用されていないことはその一例である。また、抗酸菌症の化学療法をめぐっては、多剤耐性結核に対し現時点では有効な抗菌薬が存在しないこと、わが国でも患者数の増加傾向が認められる*Mycobacterium avium complex* (MAC)感染症に対し有用な抗菌薬があまりにも少なすぎるなど、多くの問題点が認められる。

このような問題点に対しどのようにアプローチすればよいのであろうか?単純に考えれば新規抗結核薬を開発することが最善の方法である。すでにその動きは世界的に見受けられ、diarylquinoline (R207910)、nitroimidazopyran (PA-824)やrifalazil (KRM-1648)などの現在開発中の抗菌薬や、すでに臨床使用可能な8-methoxyquinolone、oxazolinoneなどが新たな抗酸菌薬として期待されている。しかしながら、抗酸菌薬に求められる要件として、長期間投与による毒性が少ないこと、比較的抗酸菌のみに対し抗菌活性を持つこと、体内動態において細胞内移行性、肺内移行性に優れていること、既存の薬剤と交叉耐性がないこと、などを考慮するとこれらの薬剤も未知数な部分が多いと考えられる。一方、このような背景をもとに既存の薬剤を修飾し、薬剤輸送システム(drug delivery system: DDS)を応用して標的臓器(主に肺)に抗菌薬を効率的に作用させようとする試みも行われている。

Liposome技術は前述したDDSの中でも広く検討が行われているものの一つである。抗結核薬についても現在までliposomeを応用したDDSが多く報告され、対象となる抗結核薬もisoniazidをはじめrifampicin、アミノグリコシド系薬、さらにはキノロン系薬、マクロライド系薬など多岐にわたっている。これらの検討では各薬剤の非修飾薬の単剤投与と比較し、投与回数の減少、投与量の減量、標的臓器における生菌数の減少、毒性の軽減などが認められ、有用性が高いことを支持する報告が多く見受けられる。われわれのliposome封入したstreptomycinを用いた検討でも同様な結果が認められ、結核化学療法における抗結核活性の強化ならびに副作用の軽減という観点からこれらDDSに期待が持たれた。一方、liposome DDSの問題点を指摘する報告も散見される。すなわち体内動態の関係より、逆に非修飾薬剤より効果が劣るとする報告も認められる。また、多くの報告がliposome製剤の投与経路が経静脈的投与であることから、より一層苦痛を軽減し、さらに標的臓器への効率的な集積を狙った噴霧吸入による投与方法も検討されており、抗結核薬liposome化製剤の早期の実用化が期待される。

さらに、microsphere技術を用いたDDSについても検討が行われている。この技術の大きな利点の一つとして、1回の薬剤投与で菌に対する有効な薬剤血中濃度が長期間維持できることであり、isoniazid、rifampicinをはじめとする抗結核薬についても動物実験をはじめとする有用な成績が多く報告されている。

DDS技術は既存の薬剤の効果を十二分に引き出す技術でもあり、抗結核薬開発の現状を考慮すると、臨床的に早期応用が期待されるものであろうと考えられる。本シンポジウムでは、前述した抗結核薬のDDSについて、現在までの報告を中心に、われわれの検討も一部紹介しながらその展望、問題点について考えてみたい。

シンポII-4

抗酸菌感染症の免疫補助療法

清水 利朗、佐藤 勝昌、富岡 治明（島根大学医学部微生物・免疫学）

近年、多剤耐性結核やAIDSなどでの宿主免疫能の低下に起因する結核やMAC症の増加、難治化に対処するために、既存のものよりも強力かつ交差耐性のない新規抗結核薬、抗MAC薬の開発が急務となっている。現在、nitroimidazopyran PA-824やdiarylquinoline R207910に代表されるような多剤耐性結核菌あるいはMACに強い抗菌活性を持つ新規抗酸菌薬の開発に加えて、oxazolidinoneの抗結核薬としての適用、さらに新ketolideや抗マラリア薬であるmefloquineのMAC症への適用といった試みも進められているが、副作用の問題等を考えた場合、これらの薬剤の開発の将来展望は開かれたものとは言い難い状況に有る。また最近、特に欧米を中心にbioinformaticsやproteomicsの手法をベースにしての新しいdrug targetの探索と新規抗酸菌薬の開発が進められているが、こうした試みが結実するにはまだかなりの時間がかかるものと予想される。従って、こうした現状においては、新規抗酸菌薬の開発に期待することより、むしろ現時点で利用し得る抗酸菌薬による治療効果を何らかの補助剤を用いて増強させるようなstrategyの方が、より現実的であるように思われる。そのような取り組みの1つとして、既存の抗酸菌薬による化学療法に何らかのimmunomodulatorを併用して、宿主の抗酸菌に対する免疫能を増強させるか、あるいは組織傷害に結びつくような過度の免疫・炎症反応を抑えることにより、抗酸菌薬の治療効果を高めようとするいわゆる免疫補助療法の試みが進められている。この免疫補助療法の現状とその将来展望について、教室の取り組みを含めて紹介したい。

種々のTh1 (Th1様) およびTh1誘導サイトカイン (CK) は、抗酸菌感染宿主における感染防御免疫の成立・発現に重要な役割を演じているが、これらのCKを用いての免疫補助療法の試みが進められている。特に、IL-2, IL-12, IL-18, IFN- α , IFN- γ , GM-CSFは、結核を中心とした抗酸菌症の抗酸菌薬による化学療法の治療効果のある程度増強できることが知られている。しかし、これらのCK製剤は非常に高価であることや、しばしば重い副作用を伴うことなどの問題点が残されている。他方、CK阻害剤を用いての免疫補助療法の試みも進められており、特

に、IL-10やTGF- β などの免疫抑制性CKに対する阻害剤ならびにTNF- α やIL-1などを中心とした強い組織傷害性を有する炎症性CKに対する阻害剤の開発が進められている。前者の免疫抑制性CK阻害剤としては、TGF- β 阻害剤であるdecorinやTGF- β latency関連ペプチドが有用で、一部の結核患者で問題となるT細胞やM Φ の細胞機能の低下を解除するような作用が認められている。その他、抗IL-10受容体抗体の有用性も報告されている。また、後者の組織障害性・炎症性CKに対する阻害剤としては、corticosteroidやthalidomideが実際に臨床の場で使用され、あるいは治験が進められている。またこれらとは別に新しいタイプのimmunomodulatorの開発も進められている。特に、ATP、ピコリン酸、imidazoquinoline S28463, 1 α ,25-dihydrovitamin D₃, 麻黄附子細辛湯、結核菌HSP65/IL-12発現DNAワクチン、*M.vaccae*の加熱死菌製剤SRL72, 非ステロイド系抗炎症剤(diclofenac sodium), poloxamer CRL-1072, α -galactosylceramideなどは何れも強弱の差こそあれ、抗酸菌感染宿主のTh1細胞, NK細胞, M Φ の活性化作用、あるいはM Φ の免疫抑制CK産生能の阻害活性などを有していることから、比較的有望と思われる。

抗酸菌感染症の治療にあつては、以上のような免疫補助剤の投与は必然的に長期に及ぶものと考えられるため、なるべく安価で副作用の少ないものが望ましい。加えて、宿主免疫系の過度な活性化に起因した免疫抑制CK・免疫抑制性因子の発現が起らないような程度のマイルドな細胞性免疫系のup-regulationを可能にするような薬剤が求められる。現時点では、そうした条件をクリアー出来そうなものとしては、強いて挙げればATP (Tomioka, Sano, et al., J Immunol, 2005) とピコリン酸 (Cai, Tomioka, et al., J Antimicrob Chemother, 2005) が該当するが、実際にMAC感染マウスのclarithromycin・rifamycin併用抗酸菌薬療法に免疫補助剤として用いた場合の薬効は、今のところは特に満足のいくレベルのものではなく、さらに優れた薬効を示すimmunomodulatorや、その投与レジメンの開発が望まれる。

シンポジウムⅢ 座長のことば

肺結核患者の新退院基準—実際の運用と問題点について—

座長 豊田恵美子 (国立国際医療センター呼吸器科)
小川 賢二 (国立病院機構東名古屋病院臨床研究部/呼吸器科)

肺結核患者は周囲への感染性を有するため、一定期間の隔離入院を行い、退院の時期は排菌の陰性化が一応の基準とされてきた。しかしながら、塗抹陰性化を重視するのか、もしくは培養陰性化を必要とするのか、さらに陰性化の回数をどうするのかで判断が分かれ、主治医や病院によって入院期間の較差を生じていた。一昨年の本学会総会で退院基準に関する要望課題で討論を行い、そのまとめでは、多剤耐性菌でなく標準治療が継続されていれば、2週間に一度の菌検査で塗抹が2回連続陰性、もしくは培養陰性 (SPCNに対応) で退院可とするのが妥当であろうとの結論であった。さらにその後、本学会治療・予防・社会保険合同委員会で検討が重ねられ平成17年1月に「結核の入院と退院の基準に関する見解」が提言され、退院基準については、“感染性の消失と退院後の治療継続性”という内容になり、従来最も重視していた菌陰性化が必須事項ではなくなった。これに呼応する内容で国立病院機構の新退院基準も策定されその検証データも集積しつつある。本シンポジウムではまず、結核大規模施設として国立病院機構東京病院 (町田和子) が独自の退院基準 (菌陰性化を必須とする) を用いた場合の運用状況、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター (露口一成) からは菌陰性化を必須としない国立病院機構の退院基準を用いた多数施設での運用状況のまとめ

と問題点、国立国際医療センター (小林信之) は、培養陰性基準から塗抹陰性もしくは菌量減少に変更した際に生じる問題点など、について発表していただく。後半は結核予防会渋谷診療所 (増山英則) から欧米における結核の感染性についての考え方と患者の取り扱いについて日本との相違を明らかにしていただき、日本結核病学会 (重藤えり子) から示された感染性、人権、医療費を考慮したわが国の退院基準の提言とを比較しながら今後わが国の進むべき方向性について議論を深めていきたい。さらにまた、治療完遂のためには不可欠とされる退院後DOTSの現状を新宿保健所 (前田秀雄) から発表していただき、患者、医療機関、行政機関の連携の重要性と、行政機関の果たし得る役割について提言していただく予定である。感染性結核に対し従来の考え方である隔離が何より重要という考え方から、周囲への感染は治療以前に生じたものであるため、いかにして早く治療を開始するか、また完遂させるかを重視するという考え方へ大きく変化しており、理解力実行力のある患者および家族であれば、結核治療は入院でなく在宅で可能となり外来治療が当たり前であるという時代が近づきつつあるように思われる。今回の本シンポジウムが退院基準の具体的内容として結核医療に携わる多くの医療関係者のお役に立てることを祈願している。

シンポⅢ-1

結核大規模施設における退院基準の実際と問題点

町田 和子 (国立病院機構東京病院呼吸器科)

【目的】当院では、下記に示した菌の感受性を踏まえた退院基準を作成し2005年3月以降に適用することにした。そこで2005年3月以降結核病棟に入院した患者を対象にこの基準の妥当性と運用状況について検討する。さらに同時期前半の国立病院機構本部の調査とも比較検討する。

【対象と方法】対象は、1、2005.3.1～8.31に結核病棟に入院した結核患者及び、2、2005.3.1～5.31に入院した喀痰塗抹陽性患者である。方法は、年齢、性、入院時菌所見(塗抹、培養、同定、感受性)、菌陰性化状況、学会病型、治療の種類、合併症、治療薬剤、治療の変更の有無、副作用、退院時転帰、入院2ヶ月及び3ヶ月後状況(退院基準の充足状況、条件を満たしても退院できない理由または満たさなくても退院した理由)である。

【結果】1: 本年の入院例は、245例(以下例省略; 男192、女53)で、治療歴は、初回208、再22、継続12、不明3であった。菌陰性化を伴わない2ヶ月以内の死亡または転入院を早期死亡、早期転入院と定義すると、治療せず1、早期死亡35、早期転入院2、1群130、2群77となった。2群となった理由は、MGIT法で耐性有22、再治療22、副作用や合併症で標準治療ができず33であった。入院時喀痰の塗抹成績は陽性、陰性、不明の順に、1群は86、42、2、2群は56、20、1であった。2ヶ月後の入院状況は、退院、転入院、自己退院、入院中の順に、1群全体130では、57、5、0、68、1群塗抹陽性86では27、3、0、56、1群塗抹陰性42では、28、2、0、12となった。一方2群全体77では、18、3、1、55、2群塗抹陽性56では、7、0、1、48、2群塗抹陰性20では、10、3、0、7、となった。入院3ヶ月後状況は退院、転入院、自己退院、入院中、死亡の順に、1群全体130では79、8、0、42、1、1群塗抹陽性86では、46、5、0、34、1、1群塗抹陰性42では、31、3、0、8、0となった。一方2群全体77では、26、3、1、46、1、2群塗抹陽性56では、15、0、1、39、1、2群塗抹陰性20では、10、3、0、7、0となった。3ヶ月以上の入院理由

は、菌陰性化期間3ヶ月以上、多剤耐性、副作用、中断の可能性、認知症や誤嚥及び脳血管障害などの合併症、悪性腫瘍の順に(ダブルチェック)、1群42では14、0、9、1、6、3、2群46では16、4、20、5、3、3となった。更に要支援例数及び要支援理由-中断の可能性、多剤耐性、住所不定、合併症、高齢、独居、その他は順に、1群42では11、1、0、1、5、2、2、0、2群46では27、5、4、4、11、0、0、3となった。2: 1群-免疫不全者と同居有54、2群-同居無22、3群-多剤耐性2、死亡14例のうち、3ヶ月以上の入院理由としては、1群23では、連携無14、塗抹陽性持続が10であり、2群14では連携無9、菌所見不満足7となった。

【考察及び結論】喀痰塗抹陰性例では、この基準は有効に作用し、入院期間短縮に非常に有効である。また喀痰塗抹陽性例でも1群では3ヶ月後の入院率減少に有効である。地域保健所との連携が重要である。当院の基準の有効性を見るには更に、前年度との比較及びコホート分析が必要だと思われる。退院基準(結核病棟隔離除外基準も同じ) 1群: 標準化学療法ができ、かつ感受性菌患者の場合(1~6のすべてを満足) 1.MGIT法感受性検査を行い、PZA以外の投与薬剤全てに感受性であること、2.標準化学療法が副作用なしに実施できていること、3.咳や発熱などの症状が改善していること、4.喀痰検査で日を違えた連続2回の塗抹検査陰性、または1回の培養検査陰性であること(結核病棟以外への転棟、他の病院への転院、あるいは老人ホームなど集団的施設へ行く場合などは、連続2回の塗抹検査陰性、または連続2回の培養検査陰性とする)、5.新生児やBCG未接種の乳幼児、または免疫能低下のある人と同居しないこと、6.服薬継続が確実にできること。2群: 標準化学療法ができない患者または耐性菌患者の場合: 1.3剤以上の有効な化学療法が副作用なしに実施できていること、2.喀痰検査で、日を違えた連続2回の塗抹検査陰性、または連続2回の培養検査陰性であること; 1群の2、5、6は同じ

シンポⅢ-2

国立病院機構退院基準の実際と運用上における問題点

露口 一成、鈴木 克洋、坂谷 光則（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター）

世界的にみてもきわめて長いわが国の結核入院期間を短縮するために、さきに日本結核病学会は「結核の入院と退院の基準に関する見解」（学会基準）を出した。これを受けて国立病院機構（NHO）は、わが国の結核入院医療の中心的存在として、学会基準をより具体的でわかりやすくしたNHOとしての統一退院基準を作成した（NHO基準）。

NHO基準は、学会基準の退院条件である、1)感染性が消失したと考えられる、2)退院後の治療の継続性が確保できる、の2点を具体的に敷衍したものであり、退院後自宅で療養する場合の基準（A基準）と、別の病院や療養施設へ移る場合の基準（B基準）に分かれている。A基準は、1)標準化学療法が副作用なく2週間以上実施されている、2)臨床症状が改善している、3)多剤耐性が否定的である、4)退院後の服薬継続が保障されている、5)易感染者と新たに同居しない、の5項目であり、B基準は、1)有効な化学療法が副作用なく実施されている、2)臨床症状

が改善している、3)薬剤感受性検査で多剤耐性が否定される、4)塗抹または培養の連続2回陰性、5)退院後の服薬継続が保障されている、の5項目である。

NHO基準は、平成17年2月7日に各NHO病院に通知され、平成17年3月1日からこの基準を使用するよう伝達がなされた。この結果、全国の結核病棟を有するNHO病院での結核患者平均在院日数は、平成16年4月から8月までの間は90.8日であったが、平成17年4月から8月までの間は80.1日と短縮しており、また、52のNHO病院中39病院で短縮していた。もとより全国的に平均在院日数は短くなる傾向にあったが、新たな退院基準の寄与するところもあったと考えられる。

現在、NHO本部主導により、各病院でのNHO基準の適用状況に対する検証作業が行われている。本シンポジウムでは、この結果の解析から得られたデータ及び当院での経験をふまえて、運用にあたっての問題点を検討したい。

シンポⅢ-3

退院基準の変更とその影響

小林 信之 (国立国際医療センター呼吸器科)

わが国における結核医療は、感染性結核患者を隔離し、適正な治療を確実にを行うことを目的とした入院治療が基本となってきた。しかし、近年における化学療法への進歩とその感染性に対する効果の認識、さらに外来におけるDOTSの普及により、入院治療の意義についての認識が大きく変わりつつある。そして、長期間の入院治療は他人への感染の点から不必要であるだけでなく、医療費の増大や患者の人権やQOLの問題を引き起こしている。退院基準に関する国際的な取り決めはないが、一般的な隔離解除基準としては、1) 有効な治療の実施、2) 臨床的改善、3) 塗抹陰性3回の3項目を満たすことが挙げられている。当センター結核病棟では、培養陰性2回連続という退院基準を用いていたが、2003年1月より上記の国際的「スタンダード」に準じて退院基準を変更した。すなわち、「新退院基準」とは1) 2週間以上の有効な治療の実施、2) 臨床症状の改善、3) 細菌学的な改善としてa)連続3回塗抹陰性、またはb)塗抹陽性が持続するが(1)連続2回培養陰性、あるいは(2)塗抹菌量の減少および感受性のある薬剤で治療の各項目を満たすことである。ただし、多剤耐性結核でないこと、家庭内・職場内に小児や免疫抑制者との接触がないこと、退院後の治療が継続できることが条件である。この退院基準改訂のポイントは培養陰性化から塗抹陰性化に変えた点にあり、入院期間の短縮を目的とした。その結果として退院時期が早くなれば、治療完遂という最終目標達成のためには、その分だけ退院後の外来治療の重要性が増大すると考えられる。そこで、今回の退院基準改訂に伴い、退院後の治療を確実に実施するために地域の保健所や医療機関の協力を得て退院後のDOTSを強化した。今回の研究では、退院基準の変更が結核患者の入院期間に及ぼす影響について、また、早期退院および退院後のDOTSの強化という診療体制の改善が、治療完遂率、再発率などの治療効果に与える影響について検討した。対象は2000年1月から2002年12月に改訂前の「旧基準」(培養陰性2回連続)により退院した469名(A群)、と2003年1月から12

月までに入院し、「新退院基準」により退院した245名(B群)である。入院日数中央値はA群83日、B群70日であり、退院基準の改訂により入院期間は短縮傾向となった。しかし、両群で有意差は認めず、その理由として、B群ではA群と比べて年齢が有意に高く、排菌量が有意に多かったことが考えられる。年齢別の比較では20歳代、30歳代、70歳代で入院日数の短縮がみられたが、その他の年代では変わらなかった。入院時の排菌量別の比較では、排菌量がG6以下では入院期間の短縮がみられたが、それ以上の排菌量では差がみられなかった。新基準を適用したB群において、退院の際に用いた細菌学的基準に関しては、「塗抹陰性」が44.1%であったのに対し、「塗抹菌量減少、耐性なし」は1.2%にすぎず、さらに「培養陰性」という旧基準と同じ基準を使用したのは37.6%にも関わらず、多量排菌者では、塗抹陰性化の時期はしばしば培養陰性化よりも遅れてSPCNとなることが多いが、B群では多量排菌のために「培養陰性」という基準を使用せざるを得ない患者が多かったためと思われる。「塗抹菌量減少、耐性なし」という基準がほとんど使用されなかったのは、塗抹がまだ陽性であるという理由で保健所が退院を認めなかったのが大きな理由である。治療完遂率は、死亡例(A群30名、B群28名)を対象から除いた場合、A群で83.0%、B群で86.6%であった。脱落率については、同様に計算した場合、A群で6.3%、B群で3.9%であり、B群で減少する傾向がみられた。DOTS施行率はA群で6.1%、B群で45.0%であった。治療終了1年後における再発率はA群で2.75%、B群で2.81%であり両群に差はみられなかった。結論としては、退院基準の改訂と退院後の治療強化により、入院期間の短縮だけでなく、治療完遂率の向上、脱落率の低下する傾向が認められた。しかし、それでもなお多量排菌や社会的な理由により長期の入院を継続せざるを得ない患者の存在すること、退院基準に関する管轄保健所の考え方に差があること、さらに、治療強化にもかかわらず脱落者の存在することに問題があると思われる。

シンポⅢ-4

諸外国一特に欧米における排菌患者フォローの考え方

増山 英則 (結核予防会渋谷診療所)

【目的】、【方法】米、英、仏、独、加における排菌陽性者フォローの考え方を文献的に解析した。

【結果】英：結核は、治療を開始すれば排菌の有無、入院の有無に関わらず、2週間で感染性は消失し、外来治療となる。HIV陰性、塗沫陽性患者が感染性の理由で入院する期間は2週間。入院治療中心から、selective DOTを含めた外来中心の結核患者管理の推進。排菌患者を含めた結核患者の入院治療は、DOTを含めた外来中心の患者管理に比し経費がかかるため、結核患者の入院治療は例外的なものであり、殆どが外来治療により患者管理がなされている。公衆衛生（疾病対策）法1984の第37項及び第38項では、各地方自治体が他の人に感染させる可能性の高い結核患者を病院等に強制隔離する権限を規定しているが、患者が適切な結核治療を受ける義務に関しては規定されていない。英国における結核の診断と患者管理、HIV合併結核の患者管理、日和見抗酸菌感染症の患者管理、及び結核の予防等に関しては、英国胸部疾患協会（British Thoracic Society、BTS）が指針を出している。結核を疑い入院させる際には、外気に排気できる個室に収容し、既入院患者の免疫状態も考慮し、感染性とMDR-TBのRisk assessmentsを行う。仏：結核は、入院の有無に関わらず10から15日の治療で感染性は消失。通常の入院期間は2週間。退院の決定は解熱、臨床症状の改善、塗沫陰性化で判断。独：Richtlinie zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen und Kindesalter（成人および小児における結核治療のガイドライン）には、全般的に結核患者は外来治療するという原則がある。治療を開始してしまえば、入院、隔離は問題にしないと推測される。加：結核は外来治療が原則だが、全結核患者の25%を占める高齢者については、治療上のtoleranceや、結核以外のmedical services のため入院となる。入院の適応 1)熱等、症状の診断と治療 2)Non-adherentや、耐性またはその疑い例への治療完遂 3)ホームレスなどの社会的理由 4)HIV、呼吸不全、心不全等の合併症を伴う 5)外来治療では服薬困難と推測 6)治療に抵抗する患者への公衆衛生法の発動。米：ニュー

ヨーク市結核対策局の基準を述べる。塗沫陽性患者 Non-isolation病床転科基準 1.感性と考えられる処方による治療の実施、2.熱の消失、咳の概ね消失または消失、3.異なる連続した三日間の塗沫陰性（入院中は二週間毎塗沫検査）。塗沫陽性患者退院基準1.MDR-TBでないこと確認、2.感性と考えられる処方による治療の実施、3.患者の治療へのアドヘレンスを医療スタッフが確信できる（特に退院後DOTへのアドヘレンス）、4.住所が確定した住まいがある、5.一人住まいか、免疫が正常で患者と住むことを希望する人たちと同居、6.咳のとき、口を覆うまたはそうしようとする、7.乳幼児、小児、免疫不全の人との接触なし、または一日数時間毎の介護等社会サービスを必要としない。塗沫陽性MDR-TB患者退院基準1.異なる連続した三日間の塗沫陰性、2.適切な治療が用意され、開始した、3.DOT等、外来で継続治療とモニタリングができる体制がある。塗沫陽性患者退院とできない基準1.退院先がshelter, nursing home, jail, prison, group home, another hospital2.乳幼児、小児、免疫不全患者（HIV、癌治療中）が同居、3.本人または同居家族が一日数時間の介護等社会サービスを必要、Cf塗沫陽性培養陰性例は、退院後月に一回菌検査をして塗沫陰性を確認。感染性患者への感染防止行動教育内容（退院に向かって）1.自宅への来客、他の家への訪問をしない、2.主治医の許可なく、小児の世話、自宅外の仕事、公共交通機関使用をしない、3.咳、くしゃみの際は、口や鼻を手で覆う、4.暖かい飲み物やキャンデーで咳を防ぐ、5.家の共用部分（風呂場、台所）を長く使用しない、6.室はドアを必ず閉める、7.自室の換気を充分行なう、8.他人が使用する空間では外科用マスクを装着する。【結論】1. 結核は外来治療が大前提。2. 結核は2週間治療すれば、入院や排菌の有無に関わらず感染性は消失するというのがドグマ。3. 退院基準を重要視するのは、日米のみ、英は重要視せず、他のヨーロッパ先進国は無視に近い。4. MDR-TBについては入院期間の延長や管理基準を明記しているが、塗沫陽性を問題と認識していない。

シンポⅢ-5

退院基準に対する日本結核病学会からの提言

重藤えり子（国立病院機構東広島医療センター）

日本結核病学会では、今後の結核患者の入院および外来治療の実施に関してその基礎になる考え方を治療・予防・社会保険合同委員会において協議し、「結核の入院と退院の基準に関する見解」として平成17年1月に発表した。化学療法の進歩とその効果の認識の深まりによって、感染性結核患者の隔離を目的とした入院治療については世界的に考え方が大きく改められている。結核病床への入院は、患者本人への医療の提供だけでなく、家族、職場、その他社会への感染防止をも目的としており、患者自身に対しては入院の場の選択権や行動の自由を大きく制限するものである。感染性がなくなれば退院することは当然である。一方、医学的に治療困難な結核患者や治療を規則的に継続することが困難な患者が増加し、全般的に治療成績が悪化しつつあることが憂慮されている。このような患者では現場の判断で、適切な医療提供のために長期入院も行われてきた。このような状況を勘案し、見解をまとめるにあたってはA周囲への感染の可能性、B適切な医療の提供、特に治療完遂、の2点を重視した。

学会では、結核病床に入院が必要な状況として 1. 結核としての感染性が高い状態、2. 現時点での感染性は特に高くはないが、入院治療でなければ、近い将来感染性、とくに薬剤耐性結核となる可能性が高い場合、3. 結核治療のための適切かつ確実な医療提供が外来では困難な場合、のいずれかに該当する場合とした。退院の基準は入院の基準と表裏をなすものであり、1、2、3の条件すべてが解決されることである。

1の感染性の条件については、菌検査の結果などの固定的な条件の詳細を明示することは避け、基本的な考え方を示すに止めることとした。感染性は、喀痰検査における菌の消失が指標となるが、菌検査の精度、検査頻度などによりその意義は一定でない。また、治療開始後の家族等への感染の可能性は非常に低いとされている。感染性を考える上でも、有効な治療が開始されていることが最も重要である。病院や施設などへの移動する場合等以外は、喀痰抗酸菌塗抹陰性確認を必須の条件とはせず、有効な治療が行われ臨床的改善が見られるという総合

的判断を認めた。

2の条件は治療継続が困難である患者を想定し、治療の失敗から将来治療困難な状態に陥ることを予防しなければならないという考えに困っている。退院後の治療継続性を確保するためにはDOTSが必要であり、改正予防法でもDOTSの提供が義務付けられたが、現状では日本のすべての結核患者に必要なDOTSが提供できるとはいえない。退院の基準に沿って早期退院を促進する一方で、退院後のDOTSが十分に行われなければ、治療脱落を増やし多剤耐性結核の増加につながる危険性がある。また、服薬確認が行われ得るとしても、退院後の住環境、食生活等に問題がある場合には、問題が解決されるまで入院治療継続が望ましい。結核を確実に治癒させることを最優先課題とし、そのために最良と考えられる治療の場を提供するべきである。

3の条件については、感染性は高くはないが一般病床入院は容認できない場合、結核の専門医療が必要な場合を想定している。一般病棟、療養型病床などへの移動は、初期治療による病状改善と感染性消失が確認できれば可能であることも多いが、その時期は各地域の病床利用状況等にも左右されるであろう。感染性の消失条件を満足することで「結核病棟から退院しなければならない」のではなく、「結核病棟からは退院できる」と考えるべきである。

以上のように退院の基準において強調すべきは、感染性の消失の条件と共に、退院後の治療継続と治療成功がほぼ確信できる状態が整っていないなければならないということである。

なお、治療が長期にわたり必要であること、治療の失敗は薬剤耐性菌の増加につながり公衆衛生上も大きな問題となる可能性が高いという結核の特殊性から、全治療期間にわたる医療費の公費負担制度は堅持すべきである。さらに医学的要因以外での治療困難者の増加を考えれば、今後は感染性消失や退院のみを要件とせず、全期間において本人負担のない形での治療を確保すべきである。退院の基準が入院期間の短縮と医療費の節減を目的として利用されてはならない。

シンポⅢ-6

行政サイドからみた退院基準の考え方

前田 秀雄（新宿区保健所予防課）

シンポジウムⅣ 座長のことば

職場・事業所における結核予防対策

座長 鈴木公典（ちば県民保健予防財団）
佐藤 研（JR仙台病院健康管理センター）

明治以来、一途に工業化の道を突き進んだわが国では、その担い手の多くが若年の、とりわけ女子の労働者であった。当時の過酷な労働条件と劣悪な労働環境は「女工哀史」等に詳しいが、多くの労働者が自らの健康と引き換えに近代国家建設の礎となったのである。そして、なかでも「国民病」「亡国病」と呼ばれ最も恐れられたのが結核であった。結核は常に死亡原因の首座を占め（昭和18年には17万人強が死亡）、トップの座を脳卒中に明け渡したのはつい半世紀前でしかない。現在では年間死亡者約2,500人にまで減少しているが、その陰には医学の進歩と相まって、結核予防法（昭和26年制定）、労働基準法（昭和22年制定）、労働安全衛生法（昭和47年制定）に支えられた労働衛生思想の普及があった。

当初、労働衛生の専らの関心は、結核患者の早期発見・隔離により集団内での蔓延を防ぎ、健康な労働力を確保する「防疫」にあった。わが国の労働衛生活動は結核対策そのものから生まれたといっても過言ではない。実際、結核予防法と連動して行われる胸部健診は、現在でも事業所で行う一般健康診断のなかで重要な位置を占めており、結核発病の恐れがあると診断された労働者に対し、本人の保護と職域への感染拡大防止の観点から就業に制限を加えることができるとされている。

さて、このような管理方法は、企業の体制と労働者の企業への帰属意識がゆるぎないものであることが前提であろう。しかし、現代では労働者の価値観が多様化し、それに伴って旧来の形式にこだわらないパート、アルバイト、フリーターといった就労形態も出現している。さらに、第三次産業（夜間営業や風俗営業の業種が含まれる）の比重の上昇など、産業構造の変化にも著しいものがある。労働のあり方自体が複雑化した時代、果たして従来型の企業主導である結核管理は十分機能するのであろうか。本シンポジウム「職場・事業所における結核予防対策」は、このような背景をもとに企画された。演者には日頃より労働者の健康管理に深く関わってこら

れた諸氏をお迎えしている。

先ずシンポジウムの導入として、大森正子先生（結核研究所）に「結核サーベイランスから見た職場の結核の疫学的動向」と題して職場における結核検診の過去と現状をレビューしていただく。続いて、事業所の規模に応じた結核検診の実状を把握すべく、仲岡裕右先生（大阪鉄道病院）には「大規模職場における管理の実態と課題」と題してJR西日本における取り組みを、また中島 修先生（東京都台東保健所）には「大都市の小規模事業所における結核問題と対策の課題」と題して従業員10人以下の事業所における実態をご報告いただく。さらに、猪狩英俊先生（千葉大学医学部）には「結核患者が偏在する集団と不特定多数者と接する職場における結核管理の実態と課題」と題し、飯場や路上生活者、および救急隊員を対象とした調査をもとに、特異な環境での結核管理の抱える問題点を発表していただく。一方、安全衛生則に基づく胸部健診が結核管理以外の部分で果たす役割を考慮することは、結核検診自体の評価に欠かせない。そこで最後に、手島建夫先生（結核予防会宮城県支部）には「肺がん検診に果たす事業所検診の役割」と題して、結核検診のもう一つの側面である“肺がんのスクリーニング”に焦点を宛て、その効果を含めた現状についてお話いただくことにした。

わが国の結核罹患率は先進国のなかでは依然高く、世界保健機構（WHO）により「中蔓延国」に指定されている。また、平成11年には38年ぶりに結核新規登録患者数が前年を上回り、当時の厚生省が結核の「緊急事態宣言」を出したばかりだが、昨今は従来の結核対策が大幅に変更されつつある。平成17年には結核予防法の一部が改訂され、さらに最近になって結核予防法を感染症法へ統合する動きが具体化し始めたのもその流れであろう。本シンポジウムでは、職場・事業所健診の観点から、改めて結核管理の実態を把握するとともに、今後の結核対策のあり方についても議論したいと考えている。

シンポIV-1

結核サーベイランスから見た職場の結核の疫学的動向

大森 正子（結核予防会結核研究所研究部）

【はじめに】

かつて戦後の早い時期に結核対策の先陣を切って成果を上げたのは、大企業の結核管理で、独自に結核管理室を設置し、専門職員を雇用し、委託病棟をつくり、年2回の健康診断を行い、発見された職員の休業に対しては3年間身分を保証し、患者の治療を強力に行ったという（島尾）。結核予防法の大改正のあった1951年、まだ結核検診受診者は多くはなかったが、それでも226万人が職場健診を受診した。その後、職場健診受診者数は増え続け、1980年代からは年700～800万人の規模で今日に至っている。

【職場からの患者発生数】

1987年から全国サーベイランスシステムが稼働し、職業と発見方法に関する情報が得られるようになった。現在、2004年まで18年間の経年変化を追うことが可能である。“有職者”と考えられる職業分類には、「接客業」、「看護師等」、「教員・医師等」、これらを除く「常用勤労者」、「臨時・日雇い」、「自営・自由業」がある。“有職者”のうち、一般に“職場”と呼ばれる環境下で就労し、事業主による何らかの健康管理を受けているものは「自営・自由業」を除く者と考えられるが、この“職場”からの新規登録結核患者は、1987年の17,288人（全新登録者の30.6%）から2004年は、8,191人（全新登録患者の27.5%）と半数以下になった。いずれも、結核患者の高齢化の影響で全新登録患者に占める割合も低下している。

しかしながら、18年の中で「看護師等」だけは、新規に登録される結核患者数が増加した。1987年と2004年と比べても、490人と574人である。特に結核緊急事態宣言が発令された1999年は、前年の667人から一気に805人まで増加した。増加割合は全結核患者6.4%に対し18.9%と合わせて大きかった。

【職業と職場健診発見】

“職場”からの新規登録結核患者の発見方法は、『医療機関受診』が最も多く、次いで定期の『職場健診』であった。『職場健診』からの発見割合は18年間を通して増加傾向を示し、特に1990年代は顕著であった。2004年に最も『職場健診』発見割合が大きかったのは、「看護師等」の40.4%であり、それに「教員・医師等」35.0%、

「常用勤労者」27.5%、「接客業」13.0%、「臨時・日雇い」10.1%と続いた。『職場健診』発見割合が18年間で最も増加したのも「看護師等」で、単純に1987年に対する2004年の比（以下同様）で見れば、1.9倍の増加である。次いでこの比が大きかったのは「臨時・日雇い」の1.8倍であり、「接客業」の1.7倍、「常用勤労者」の1.5倍、「教員・医師等」の1.3倍と続く。一方、「看護師等」の『医療機関受診』発見割合は年々低下し、2004年には43.9%になった。「看護師等」の『職場健診』発見の拡大傾向がこのまま続けば、あと数年で「看護師等」の結核患者発見方法は『職場健診』がトップになるであろう。

【職業と接触者検診発見、個別健診発見】

『職場健診』に次ぐ“職場”からの結核患者の発見方法は、『接触者検診』、『個別健診』である。『接触者検診』による発見は、1990年代後半に急激な拡大を示した。特に「看護師等」で顕著な増加を示し、1990年代半ばまで1～2%であった新規登録に占める割合は、2000年以降は6～9%となった。次いでこの割合の増加が目立ったのは「臨時・日雇い」で、それまで1～2%であった割合が、2000年以降は3～5%となった。

一方、『個別健診』による発見は、18年間大きくは変わっていない。この発見割合の最も大きいのは「教員・医師等」の3～6%であるが、「教員・医師等」の『個別健診』発見割合は、『接触者検診』より大きかった。なお、「常用勤労者」も、『個別健診』発見割合は『接触者検診』よりは大きかった。

【さいごに】

“有職者”のうち、一般に“職場”と呼ばれる環境下で就労し、事業主による何らかの健康管理を受けていると考えられる新規登録結核患者の発見方法を検討した。その結果、『職場健診』発見割合が順調に拡大し、その裏返しとして『医療機関受診』発見割合が低下していた。これらの結果は、事業所の健康管理が充実してきたことを示すものと考えられる。一方、『接触者検診』発見割合は、1990年代後半から拡大したが、特に「看護師等」、「臨時・日雇い」など、感染ならびに発病リスクの高い職業で拡大したことは、結核対策における定期外健康診断が効果的に働いた結果の現れと理解される。

シンポIV-2

大規模職場における管理の実態と課題

仲岡 裕右（西日本旅客鉄道株式会社大阪鉄道病院保健管理部）

職場での業務内容の違いや職場の存在場所や地域的な広がりなどの違いにより、結核予防対策も、その特殊性に沿った対策を取らなければならないと思われる。

鉄道事業は地域的に広範囲に渡って事業所が点在している広域分散型の事業形態を取っており、その点で他の企業とは少し事業形態が違っている。すなわち路線に沿って駅が散在し、さらに一定の管理区間毎に線路や架線の補修を担当する事業所や車両を修理する工場が点在している。また列車運転士や車掌が深夜や早朝の列車運行に備え、待機宿泊する乗務員区所などの施設も存在している。

広域分散型の職場環境なので業務内容も種々に分類され、本社や支社ではデスクワークが主体になるが、駅では不特定多数の人と接する接客業務が主となり、さらに工場では体を使う労働が比較的多くなる。また列車の運行を支える保線や電気を担当する部署では夜間列車の運行が止まった時間帯に補修作業する深夜勤務がある。

このような職場環境であるので感染症の予防管理の点で種々の課題がある。しかも公共大量交通輸送機関と言う役割を担っており、不特定多数の人々が利用し、互いに接する機会が多いので、一旦感染症が発生すると感染症を拡大蔓延させる危険性もある。その意味で当社は結核を含め呼吸器感染症の予防管理に特に重点を置かなければならない状況下にある。事実、昨年はSARS患者が海外から気付かれないまま国内に入り、当社の列車に乗り、広範囲に移動された事例があり、接触者の把握と情報収集、車両の消毒等の対策のため奔走した経緯がある。

結核の感染予防、管理に対しても、このような企業の特徴が反映されており、以前から当社独自に継承されている結核管理対策がある。

以下にその具体的な対応の実態と課題について列記する。

1. 健康診断

雇入れ時健康診断、定期健康診断の際、労働安全衛生規則に基づき胸部X線撮影の実施と呼吸症状の間診の実施。健診後の事後措置として陳旧性または新発を問わず

少しでも結核の可能性が否定出来ない場合は喀痰検査を実施している。しかし最近では早期の予防治療の必要性考慮し、直営の医療機関や近在の医療機関に精査を依頼する事が多くなっている。

2. 患者発生の情報収集

社員が結核を発病した場合、職場の安全衛生管理者を通じて、主管部の支社または本社の人事厚生担当に報告されると同時に、職場の担当産業医に連絡され対策が協議される。しかし排菌がなく外来治療される結核については職場に報告されない場合もあり、結核治療者全体の実数把握が困難な課題も残されている。

3. 復職の判定

結核の治療のため休職していた社員は職場復帰に際して、治療経過が判る胸部X線と当社で決めた書式と内容に沿った治療経過書を主治医に記載してもらい職場の安全衛生管理者を通じて保健管理部に提出する事になっている。その資料を基に直轄の医療機関の呼吸器専門医、複数の産業医からなる結核判定委員会で復職の可否及び業務軽減措置の必要性などを決定する事になっている。

4. 社員に対する健康教育

結核発生頻度が高い地区にある駅や事業所では、担当産業医や保健師が衛生講話などの形で結核などの感染症について社員教育、啓蒙に努めている。しかし職場単位の教育となる事が多く多数の分散した職場まで情報が行き届かないという課題が存在している。

5. 職場環境の整備

5S活動や安全衛生委員会などを通じて駅などでは職場の自主的な衛生管理の取り組みが行われているが、所属社員が50人未満の小規模職場ではその取り組みに温度差がある。

6. 所轄保健センター・保健所との連携

社員に結核が発生した場合、所轄の保健所とその職場の担当産業医が連携し、職場での接触状況、他の社員の健康状況など調査し、保健所から指示があれば定期外健康診断に協力する手続きになっている。また対象者外でも健康に不安がある者にたいして臨時の社内での結核健診を実施している。

シンポIV-3

大都市の小規模事業所における結核問題と対策の課題

中島 修（台東区台東保健所）

【目的】この数年の間に東京都の結核罹患率は全国的にみて急速に悪化し、2003年には全国ワースト2位になった。この傾向の重要な要因として社会経済的弱者への患者発生集中が考えられる。本シンポジウムではこの問題について全国的また都内、台東区内の状況を概観し、続いて台東区内において住所不定者とならんで発生患者の多くを占める小規模事業所従業員に関して、その発病・管理に関連する要因の分析を行う。台東区内の小規模事業所（10人以下）に勤務する者で台東区に新規登録された結核患者(症例)と、同一事業所の結核に罹患していない従業員(対照)を比較し、質問票により調査を行い、関連要因としての生活環境や既往歴の意義について検討する。

【方法】H.17年度に台東区に新規登録された結核患者で、台東区内にある小規模事業所に勤務する者を調査対象とした。結核患者とは培養またはPCRで結核菌が検出された者、ないしは塗抹・培養・PCRいずれも陰性であるが結核の診査に関する協議会で結核と認定された者と定義する。小規模事業所とは業に従事する者が10人以下の事業所と定義する。

調査方法は無記名自記式を採用した。質問内容は職場環境に関するもの14項目、生活環境に関するもの18項目（以上患者、対照に共通の項目）、発病前の健康状態に関するもの16項目（患者のみの項目）とした。

【結果】「台東区卸売業実態調査および卸売企業IT化事例調査報告書」によると、H.13年度の台東区の総事業所

数に占める割合は卸・小売・飲食業が約5割と最多で、サービス業が約2割、製造業が約2割であった。従業員分布を見ると、それぞれ約5割、約3割、約1割と同様の傾向が見られた。事業所・従業員数ともに最多である卸・小売・飲食業の事業所に注目すると（n=1247）、従業員10人未満の事業所が約5割を占めた。

台東区の新規登録患者はH.11年からH.15年は210～180人で推移していたが、H.16年は142名と減少をみた。このうち、小規模事業所の多くが属すると思われる自営業・自由業・接客業に従事する患者は、H.11年からH.15年は8～14%で推移している。ちなみにH.15年の新規登録患者のうち、住所不定者の占める割合は49.2%であった。

その病状をみると、H.15年では肺結核塗抹陽性66.7%（全体54.2%）、また平均年齢は60.6歳（全体57.1歳）であった。H.15年度新規登録患者のコホート分析でみた治療成績は「治療成功」が38.1%となっていた（全体38.3%）。質問票に関してはH.17年11月1日の時点の集計で、生活環境については「主な居室の向きが北」に症例が多く、「南」に対照が多かった。「欠食がある者」は症例に多く、「欠食がない者」は対照が多かった。「飲酒・喫煙あり」に関しても症例に多く見られた。事業所内の症例・対照の比較では、「疲労の度合いが高いと訴える者」が症例に多いのに対し、「月の休日が少ない者（4日以下）」が対照に多く見られた。「定期健診受診」や「既往歴」に関しては、症例・対照間に著しい差は見られなかった。

シンポIV-4

結核患者が偏在する集団と不特定多数者と接する
職場における結核管理の実態と課題

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

【背景】平成16年結核発生動向調査年報によれば、新登録患者数は29,736人、人口10万人あたりの新登録患者数は23.3となり、5年続けて減少する結果になった。しかし、減少の程度が鈍化していること、国内地域間格差が依然大きいことが指摘されている。大阪市の結核罹患率は61.8、東京都特別区は34.7という数字に現れているように、大都市部で罹患率が高くなっている。これは、地域に結核高蔓延地域があることが一因である。

国内の結核患者は、「遍在」から「偏在」の時代になっている。特定地域の偏在は、高齢者への偏在、糖尿病等の基礎疾患による偏在と同様に、結核患者数を欧米並にもっていくためには、克服しなければならない課題である。本発表では、結核患者が偏在する集団と不特定多数者と接する機会が多い職場での結核管理について取り上げる。

【方法】1: 結核患者が偏在している集団として1) 寄宿舍(飯場)生活をおくる建築労働者、および2) 路上生活者を対象とした結核検診を行った。3) 平成5年以降、保健所に結核登録があった飯場生活者の治療状況について検討をおこなった。2: 不特定多数の人間と接触する集団として、救急隊のLTBI(Latent Tuberculosis Infection: 潜在性結核感染)を調べる目的で、クウォンティフェロンTB-2G(QFTB-2G)を実施した。また、アンケート調査を元に、結核を含む感染性疾患の取り扱い状況を調べた。

【結果】1-1) 飯場検診では、1223名(平均年齢49歳±9.7)を対象に胸部X線撮影を実施した結果、72名が要精検(内訳、結核36名、肺癌20名、他15名)となった。精検の結果、12名(10万人対981)が結核要治療対象者となった。

1-2): 路上生活者検診(定期外検診) 平成13年より、千葉県・千葉市では特定非営利活動法人(NPO)による、路上生活者の収容と社会復帰をめざす、第2種社会福祉事業・宿泊提供事業施設が増加した結果、平成14年末、施設数は21、定員は1,170人となった。平成14年度は、3施設から3名の結核患者の届出があり、結核ハイリスク者対象の検診が行われた。431名が検診対象となり、胸部X線検査を実施した結果、8名(1.9%)が結核(II型: 5名、III

型: 3名)と診断された。平均年齢は56歳、7名に飯場生活歴があった。

1-3) 結核患者として登録された飯場生活者82名の治療成績は、68名(82.9%)が成功であった。初回治療と再治療では差がなかった。年齢層で分類すると60歳以上では成功率が70%と悪かった。治療失敗例の検討では、死亡が3例、中断・脱落が11名であった。治療失敗の背景には、経済的要因と、結核に対する認識不足による医療中断があった。

2: 救急隊を対象にQFTB-2Gを実施した結果、247名中、6名(2.4%)が陽性となった。アンケート調査は、千葉県内の消防本部単位で実施した。過去5年間に救急搬送後に感染症が判明した事例は、827件あり、結核は187件であった。家族等から結核であることが知らされていた事例は77例であった。救急車内のPPE(Personal Protective Equipment)として、すべての本部でN95マスクを装備しており、定期健康診断はすべての本部で実施されている。しかし、結核研修についても、半数以上の消防本部において、実施されていた。

【結論まとめ】1: 飯場、路上生活者を対象にした、結核検診では、結核患者の発見率は高く、結核患者の偏在を強く裏付ける結果になった。このような集団を対象とした結核検診を充実させる必要がある。これらの結核患者の治療を成功させるためには、初診(検診)時の保健 福祉医療の連携、退院の際の連絡、治療開始後の指導及び外来DOTS体制の整備が必要と考えられた。学会発表時には、成功率が低くなる要因について検討した結果についても報告する。

2: 救急隊に実施したQFTB-2Gの結果、LTBIは、2.4%と比較的少ない結果になった。結核患者を搬送する機会が多いが、講習やPPEの装備によって呼吸器症状を有する患者に対する対応がなされている結果と考えられる。しかし、救急隊員は、背景の異なる不特定多数の患者と接触する機会が多く、たえず結核感染の危険にさらされた職種であり、今後も注意が必要である。

シンポIV-5

肺がん検診に果たす事業所健診の役割

手島 建夫（結核予防会宮城県支部健康相談所興生館）

はじめに

事業所の定期健康診断の胸部写真撮影に関しては労働安全衛生規則と結核予防法に基づき、就労者を対象としておこなわれてきた。他方、一般住民健診については40歳以上の受診者は老人保健法と結核予防法に基づき、それよりも若年の受診者に対しては結核予防法が適用されて平成16年度まで実施されていた。

結核の発病、死亡率が減少するに従い、現在、死因第一位の悪性新生物の約20%を占める肺がんの発見が重要な課題である。結核予防会宮城県支部では昭和57年より肺がん対策協議会とともに住民健診時の胸部写真より結核と肺がん検診を包括的にここない疫学的な調査研究に取り組んできた。一方で事業所健診に関しても同様の視点で、結核と肺がんの発見を中心に胸部検診をおこなってきたが、必ずしも精度管理の上で良好であるとは言えないのが現状である。

本講演では胸部写真による事業所健診と住民健診における肺がん発見率を対比させ、事業所健診の問題点について考察を加え、また、肺結核に関しても言及することにした。

対象および方法

事業所健診の胸部写真は宮城県、仙台市の公的機関を中心とする10事業所の出張事業所健診と結核予防会宮城県支部の施設を個別に受診する所内事業所健診に分類している。平成11年より16年度末までに出張事業所健診は総計265,620人、所内事業所健診は138,987人に実施された。

他方、一般住民を対象とした結核・肺がん検診は宮城県肺がん対策協議会の支援のもとに同じ6年間で1,861,962人が受診して集計されている。就労年齢を20歳より60歳未満と仮定して、住民健診での60歳未満の受診者、973,802人を抽出し、肺がん発見率を求めて比較をおこなった。

住民健診と比較して、出張事業所健診に関してはある程度の結果は把握できたものの、追跡調査が不十分であり、さらに所内事業所健診に至っては外来の紹介状を検索する以外に方法がなく集計は不可能であった。また、肺がんとあわせて結核検診に関しても解析をおこなうこととした。

結果

平成11年より16年度までの出張事業所健診において追跡可能であった肺がん発見数は男4人、女2人、総数6人で受診者10万対2.3人に相当する。各年度末の時点での集計で肺がん疑いと判定されたのは総数7人であり、10

万対2.6人であった。他方、精度管理が整っている住民健診においては60歳未満の肺がん発見率は10万対8.4、肺がん疑いは7.3人であった。

出張事業所健診での肺結核要医療は10万対3.0、要観察は4.5人であるのに対し、60歳未満の住民健診ではそれぞれ6.3人、10.7人であった。肺がん疑い、肺結核要観察を含めた合計で両者を比較すると、60歳未満の集団では出張事業所健診と住民健診のいずれにおいても肺がんより肺結核の発見率が高値であった。

肺がんと肺結核の発見率に関して、住民健診と比較すると出張事業所健診の発見率はいずれの項目でも劣っていた。結果を表1に要約した。

表1 出張事業所健診と住民健診における肺がんと肺結核の発見率（受診者10万対）

	平成11-16年度 総受診者(人)	肺がん			肺結核		
		肺がん	肺がん疑	合計	要医療	要観察	合計
出張事業所健診	265,620	2.3	2.6	4.9	3.0	4.5	7.5
住民健診(<60歳)	973,802	8.4	7.3	15.7	6.3	10.7	16.9
住民健診全体	1,861,962	45.3	34.9	80.2	13.1	29.7	42.8

考察

肺がん疑いの人数は集計年度末の値であり、その後に報告された確定診断の結果は集計には含まれていないが、その3-4分の1は後日に肺がんと診断されている。60歳未満の住民健診の肺がん発見率は出張事業所健診と比較して3.7倍、肺がん疑いについては2.8倍と良好な結果であるが、言い換えれば出張事業所健診の精度が低いとも見なすことができる。追跡調査が不完全なこと、要精検者が当所を経由せずに医療機関を受診してしまうこと、事業所健診では精密検査、事後指導の流れが明確でなく個人に委ねられていること、未検者が多いことなどが原因として推察される。

おわりに

事業所健診に関しては住民健診ほど精度管理の体制が確立されていず、一方で個人情報保護法の制定により、追跡調査が益々困難になってきているのも事実である。しかし、これまでの住民健診の結果より推定して、事業所健診においても予想以上の肺がん罹患者が存在するものと考えられ、胸部写真の読影には細心の注意を払う必要がある。また、肺結核が減少して結核予防法が改正された現在、住民健診の結果から推測すると、事業所においてもかなりの肺結核発病者の出現が予想され、これまで以上に肺結核の集団感染対策が重要な課題であると考えられる。

シンポジウムV 座長のことば

抗酸菌検査の工夫と精度管理

座長 鈴木克洋（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター）
樋口武史（京都大学附属病院検査部）

抗酸菌症の診断治療において、細菌検査が重要であることは論をまたない。臨床検体からの結核菌の検出は結核の確定診断となるし、薬剤感受性検査は治療薬剤決定に重要情報を提供するだけでなく、多剤耐性結核と判明した場合その後の患者の扱いにも変化が生じることになる。非結核性抗酸菌の検出も、同症診断の必要条件である。

1990年代より新しい抗酸菌検査が次々と導入された。特にPCRを筆頭とする核酸増幅法は、感度・特異度が優れていた事だけでなく、細菌検査室に分子生物学的手法を導入するという画期的な意義があった。さらに前処理にNALC-NaOH法を用いたことは、引き続き液体培地の導入などを容易にした。現在迅速検出、同定、薬剤感受性検査に分子生物学的手法が応用されている。

しかしながら、抗酸菌検査の基本が塗抹と培養であることに変化はない。結核患者の感染性の有無の判定、また検出菌の確定と分子疫学への応用などに、両検査は現在も必須である。このように新しい検査法がつつぎ導入されながら従来の方法も必須であるため、細菌検査室の

仕事量は増加の一途をたどっている。先にも述べたとおり抗酸菌検査結果は診断と治療に決定的な影響を与えるため、多忙な中での精度管理が極めて重要となる。

本シンポジウムでは、抗酸菌検査の最前線で活躍されている4人の検査技師の方に、それぞれの得意分野での創意工夫と精度管理につき御講演いただく事とした。渡辺先生には液体培地を用いた際の結核菌と非結核性抗酸菌混合感染の問題点とその解決法をご教示いただく。青野先生には、液体培地、薬剤感受性検査、核酸増幅法検査における日常的な精度管理の方法を述べていただく。富田先生には抗酸菌検査の基本である、塗抹と培養検査の感度を高め精度をよくする各種工夫につき述べていただく。樋口先生には究極の精度管理として、採痰指導の方法論と実際の経験につき講義いただく。

本シンポジウムが日常の検査業務の改善に結びつき、ひいては正しい臨床の実践につながるならば幸いである。多数の検査技師の方、また抗酸菌症に携わる医師、看護師などの参加と積極的な質疑応答を期待している。

シンポV-1

液体培養時における混合感染の問題点

渡辺 靖 (国立病院機構西新潟中央病院臨床検査科)

はじめに

抗酸菌培養検査において、本邦では小川培地を用いた方法がスタンダードな方法として広く用いられている。しかしながら、抗酸菌が陽性と確認されるには最短でも2～3週間 (Rapid Growersを除く) の期間を要する。培養陽性判定期間の短縮こそ迅速な抗酸菌症の診断、治療方針の決定、公衆衛生上の対策において必要不可欠な問題であった。近年MGIT (BD) に代表される液体培地の普及により、早ければ3日程度で培養陽性の結果を得られるに至った。液体培地の普及が先に述べた問題の解決に大きく貢献したことは事実である。しかし、液体培地はその性質上、固形培地の様にコロニーという肉眼的所見が得られないため、何菌種の抗酸菌により培養が陽性になったのかの判別が付かないという欠点がある。液体培地発育菌から菌の同定を行った場合、複数菌種の混在するケースでは菌種の確定に苦慮する場合がある。結核菌と非結核性抗酸菌の混在例で判定に苦慮した結果、結核菌を見逃すことも十分に可能性がある。このことは診断・治療・公衆衛生において非常に問題であると言わざるを得ない。今回、*Mycobacterium tuberculosis* (以下MTB) と *Mycobacterium avium complex* (以下MAC) の混在例中MGIT陽性時の同定でMACと同定された事例を示すと共に実験データを用い問題点を検証する。

MGIT陽性時MACと同定された事例の提示

当院の抗酸菌同定の手順であるが、MGIT陽性時に菌のcord形成の有無を確認後、キャピリアTB (BD) またはAccuProbe結核菌群 (極東) を実施し、陰性の際はCOBAS AMPLICOR *Mycobacterium* (Roche・以下PCR法) でMACの鑑別を行っている。また、培養でMGITを実施する際、同時に小川培地も併用している。

事例1) 喀痰MTB-PCR陽性、小川培地: MTBのみ、混在判明経緯: 検体PCRとの不一致

事例2) 喀痰MTB-PCR陽性、小川培地: MTB+MAC、混在判明経緯: 検体PCRとの不一致

事例3) 喀痰MTB-PCR陰性、小川培地: MTBのみ、混在判明経緯: MGITと小川との不一致

事例4) 喀痰MTB-PCR陰性、小川培地: MACのみ、混在判明経緯: 日別喀痰よりMTB検出 (小川培地: MTBのみ)

事例5) 喀痰MTB-PCR陰性・胃液MTB-PCR陽性、小川培地: MACのみ、混在判明経緯: 検体PCRとの不一致尚、事例3を除いて混在判明時 (MGIT陽性時点よりも更に数日経過) に再度MGITからMTBの同定を行った結果、陽性と判定された。

MTB・MAC混在例のMGIT陽性時における同定の実験的検証

MTB、*Mycobacterium avium* (以下MAV) それぞれで 10^2 および 10^5 cfu/ml相当の菌液を作成し、2菌種を両系列で9:1、7:3、5:5、3:7、1:9の割合で混合後培養した。MGIT陽性になった時点でキャピリアTBおよびPCR法を用い、MTB・MAVの同定を行った。 10^2 の系は7～8日で培養陽性となり、MTB:MAV=9:1は、キャピリアTB陽性・PCR法MTB陽性・PCR法MAV陽性となったが、それ以外の混合比ではすべてPCR法MAVのみ陽性となった。 10^5 の系では3～4日で培養陽性となり、MTB:MAV=1:9以外はキャピリアTB陽性・PCR法MTB陽性・PCR法MAV陽性となったが、MTB:MAV=1:9は、PCR法MTBが陰性となり、キャピリアTBも判定に苦慮する程度の弱い陽性であった。

結語

MGITにおいてMTBとMACが混在した場合、MGITのMTBよりもMAVの方が発育しやすいというMGITの発育特性によりMTBがMACにマスキングされてしまう。検査材料中の菌数が少ない場合 (特にMTBが菌数的に十分な割合に含まれていない場合)、容易にMTBが陰性と判定されてしまう。これはキャピリアTBのみならず遺伝子増幅を行うPCR法でも同様である。MGITの培養陽性時培養菌を同定に用いる場合、混在例を念頭に置き、喀痰等の直接核酸同定の結果やMGITと併用した固形培地の集落性状に注意する必要があると思われる。

シンポV-2

検査結果を活用した精度管理

青野 昭男 (結核予防会複十字病院臨床検査科)

当院において、細菌検査に携わるスタッフが細菌室専属だけではなく、他の部屋の業務を兼任しながら、より多くのスタッフが細菌検査の業務を行うようになった。日常業務を行っている中で“いつもと違うな”と感じた際にいち早く異常に気づけるように、また異常に気づかずに経過してしまうことを防止し検査精度が一定のレベルを保てるように、次の項目について集計しその値をスタッフ全員が把握できるようにしている。MGIT雑菌汚染率による検体処理方法のチェック、MGIT (ベクトン・ディッキンソン) 雑菌汚染率のチェックは毎週月曜日に2週間前の月曜日から土曜日までの1週間分を集計して記録している。値としては2~13%と比較的大きく変動しますが平均としては6~7%である。高い値が継続した場合には水酸化ナトリウムやリン酸bufferを作製した日付との関係を確認、また各スタッフの手技の確認を行う。MGIT薬剤感受性試験のチェック、MGIT薬剤感受性試験のチェックは各薬剤の耐性数を1ヶ月ごとに集計し記録している。1ヶ月で30~35件程度の薬剤感受性試験を実施し、各薬剤の耐性数はINHが1~4例、RFPが0~1例、SMが0~4例、EBが0~1例、PZAが0~1例である。これらの数からずれてくるようであれば薬剤を調整した日付との関係や各スタッフの手技の確認を行う。NTM (非結核性抗酸菌) が混在している場合、薬剤感受性試験の結果を誤って耐性と判定してしまう可能性がある。多くの場合NTMは薬剤感受性用MGITに白濁して均一に発育してくるため、見た目でも容易に判別することが可能である。しかし結核菌と同様に菌塊を作って発育してくるものもあり、判断に迷う場合がある。結核菌に混在するNTMについてみてみると2005年にMACが4例

(1.25%)、2004年にMACが1例 (0.33%)、2003年にMACが5例 (0.85%) と全てMACであった。MACの標準菌株と幾つかの臨床分離株、また*M.kansasii*、*M.fortuitum*、*M.abscessus*の標準菌株についてMGIT薬剤感受性を実施してみると全ての株でPZAが耐性を示していた。結核菌でPZA耐性を示す例は稀であることから、PZA耐性と判定された場合にはNTM混在の可能性も含めて判定すると共に、MNT混在による誤判定を回避する指標の一つとなり得ると思われる。PCR再検方法の検討 PCR (ロシュ・ダイアグノスティクス) を実施した際にIC (インターナル・コントロール) が低値を示した場合や結核菌、*M.avium*、*M.intracellulare*の測定結果がcut off値近辺の場合、必要に応じて再検査を実施する。再検査が必要となった場合、測定結果に応じてどのような再検方法が最も好ましいか比較検討を行った。再検方法としては1.同様に測定する、2.サンプリング量を2倍にして測定する、3.検体をスピンドウン (500G) してから測定する、4.初回測定で前処理済のものを10倍希釈して測定する、これら4通りの方法について実施した。結果はIC低値のものでは3.スピンドウンが最も効率良く反応阻害を回避することが可能であった。測定値がcut off値近辺のものでは1.同様に測定もしくは3.スピンドウンが良好であったが、スピンドウンで陰性化したものがあり注意が必要であると思われた。さらに症例数を増やして解説する予定である。以上、当院で日常検査の中から得られた検査結果を活用した精度管理、ちょっとした検査の工夫について、また検査コストにおける工夫についても解説する予定である。

シンポV-3

塗抹、培養検査の問題点に関する工夫

富田 元久 (国立病院機構近畿中央胸部疾患センター研究検査科)

1999(H11)年の結核緊急宣言発令を機に、結核検査にも新しい検査法が導入されるようになり、従来の検査法より感度、迅速性に優れた集菌塗抹検査、PCR検査、液体培養検査が主流になった。当院では、1998(H10)年10月より喀痰を濃縮した集菌塗抹検査とPCR検査、2000(H12)年10月より液体培養検査を導入した。われわれはこれらの新しい検査法を導入して、PCR検査、液体培養検査の性能を十分に活かすには技師の熟練度が必要であり、さらに、その熟練度によって結果が大きく左右される検査であることを実感した。しかし、これらの高価な検査を再検することは、検査コストだけでなく、時間と労力をも無駄に費やすことになる。そこで、われわれは抗酸菌検査の熟練度に関係なく精度の良い結果が得られる方法の改良に目的をおき、試行錯誤しながらさまざまな工夫と改良を重ねてきた。今回、われわれが行っている方法を紹介する。1. 喀痰容器の改良検体(喀痰)の前処理はPCR検査の阻害物質の影響、液体培養検査の雑菌率に深く関わる工程である。また熟練度も影響する。喀痰は口腔内常在菌を多数含み、奨液性から膿性までいろいろな性状のものがあり、喀出量も各個人不均一に提出される。そのため、15分間処理のNALC-NaOH液を喀痰すべてに十分に作用させるには、相当な熟練と技術が必要とされる。われわれの解決策は、喀痰容器の内側に突起物を付けて物理的に喀痰を潰し、セミアルカリプロテアーゼを用いて液状化することである。液状化した喀痰はNALC-NaOH処理時に喀痰全体をアルカリに暴露することができる。この効果はPCRの阻害を抑え、液体培養時の雑菌率を下げることになる。また、液状化した喀痰は容易に濃縮できるため、感度の高い集菌塗抹材料が作成できる。当細菌室は外来至急塗抹検査にも、この集菌塗抹法で対応している。2. 小川培地の改良現在、疫学調査においてRFLP検査は不可欠である。また、耐性遺伝子検査も進歩して遺伝子レベルの検査が増えてきたため、菌株保存も重要になった。菌株保存は-80度の保存と分離培養で陽性になった小川培地を冷蔵保

存している。小川培地を冷蔵保存するにはゴムキャップを密栓しないと培地が乾燥して保存ができない。当施設では、月間約140件が抗酸菌陽性になるため、1本ずつ密栓するには非常に労費を費やし、また作業時には小川培地を破損する危険性もある。その解決策として、小川培地のゴムキャップをネジ栓のスクリューキャップに変更した。また、培養期間中培地への空気を供給できるように、キャップのパッキンにV字の切れ込みを入れることで、発育を良くするのに成功した。培養期間が終了すると、スクリューキャップを閉めればそのまま冷蔵にて保存ができる。さらに、培地容器を破損しにくい形状のガラス試験管にすることで、-80度の冷凍保存も可能にした。3. 液体培地陽性時の確認(複数菌種混在の確認)液体培地における抗酸菌陽性確認は、塗抹標本作成、雑菌確認のためのチョコレート寒天培地への接種を行い、抗酸菌のみの発育の確認を行わなければならない。しかし、これらの検査では抗酸菌が複数存在した場合はその違いを確認することができず、見逃される可能性がある。特に、結核菌と非結核性抗酸菌が混在した場合は、結核菌の薬剤感受性試験結果が間違った結果報告を引き起こす。そこで、われわれはMiddlebrook7H11寒天平板培地にパラニトロ安息香酸(PNB)を約0.5mg/mlの割合に含有するように調整したPNB加7H11寒天平板培地(PNB培地)を考案、作製した。結核菌はこのPNB培地には発育せず、ほとんどの非結核性抗酸菌は発育することが知られている。MGIT陽性判定時に、チョコレート寒天培地への雑菌確認作業に加えて7H11培地とPNB培地にも画線培養し、発育の有無を判定している。結核菌では7H11培地に7日、非結核性抗酸菌では両培地に早いと3日で発育が見られ、迅速に目視観察でき、結核菌との混在例では薬剤感受性検査に移行する前にその確認ができる。当院では半年間にTBと同定された820例のうち6例の2菌種混在例を経験しており、いずれもこのPNB培地を利用したことで、結核菌の薬剤感受性試験結果を、迅速でかつ正確に報告することができた。

シンポV-4

究極の精度管理 —採痰指導—

樋口 武史（京都大学医学部附属病院検査部）

2000年4月、本学会抗酸菌検査法検討委員会より結核菌検査指針が改訂されたことを受け、われわれ検査技師は従来の方法から新しい検査法へと大きな変革を求められた。その中でも特に重視しなければならない点として、検査における精度管理が挙げられる。結核菌検査の役割とは、患者の早期発見、早期治療、治療経過、予後などに関して、その時点での患者病態を正確に反映したデータを臨床医に情報提供することである。そのためには、近年急速に進歩した検査技術を導入することは必然のことではあるが、ここで見落とされやすい重要な問題がある。それは、検体として多くは喀痰を用いているが、その特徴として不均質で再現性に乏しく、精度管理が困難な点である。結核菌検査を実施する上で、患者病態を反映した喀痰をいかにサンプリングできるかということが重要なキーポイントであることを再確認する必要がある。つまり、結核菌検査は患者の理解と協力なくしては意味をなさないということである。喀痰は患者の意思が重要な要素であるにもかかわらず、ほとんどの場合は十分な説明もなされず、患者まかせで採痰させている現状がある。そのような場合には、しばしば唾液などが提出されることがあり、実際の患者病態を反映するどころか逆に臨床側に不正確な情報を提供することになる。これでは、たとえ新しい迅速検査法を駆使しても、その検査成績が必ずしも患者病態を反映した情報とはいえない。さらに臨床医が新しい迅速検査に対する信頼性に関して疑問や誤解を生じる可能性がある。そこで結核菌

検査の精度向上を目的として、喀痰の品質管理と検査の精度管理に対する一つの試みとして採痰指導を紹介する。

【採痰指導】呼吸器疾患を疑う患者で、臨床医から喀痰細菌検査が依頼された時点で、看護師より検査室にTELで採痰指導の要請がある。その時点で、検査スタッフの中から一人が採痰ブースに患者を引率し、専用のソファに座らせて患者とコミュニケーションを取りながら説明を行う。基本的な説明内容は、1.喀痰とは何か。2.なぜ、喀痰を出さなければならないのか。3.どのようにすれば喀痰が出やすいのか。4.感染予防対策などの説明を行う。次に、実際にソファに寝かせて採痰運動を指導する。その後、採痰ブースに入室させ、必要に応じてネブライザーも併用し喀出させる。入院患者に関しては、入院時に患者ベットサイドで外来と同様に説明後、喀出させる。また、定期的に入院患者を集め、まず集団で説明を行い、数名の患者に協力を要請し、実際に採痰運動を実施させ必要に応じて指導を行う。この結果、良質の喀痰が得られ、それを検査に用いることにより高い検査精度が保持できるようになる。また、患者自身で喀出できるようになれば呼吸運動が容易になり、その影響で患者自身のQuality of life (QOL)の向上がみられ、自発的に採痰運動を継続するようになるため、採痰指導は患者自身と検査側の両面において大きな効果をもたらすことになる。当日は、データを基にその効果について解説する。

〈公開シンポジウム〉

Let's DOTS — “治したい”看護の思いをDOTSに込めて —

座長（岩手県立中央病院）武内 健一

座長（福井県立大学看護福祉学部）國分 恵子

公開シンポ 司会のことば

「Let's Dots “治したい”看護の思いをDOTSに込めて」座長の言葉

武内 健一（岩手県立中央病院）
國分 恵子（福井県立大学看護福祉学部）

DOTSがWHOで提唱されたのは1994年で、その6年後の2000年に厚生労働省から“21世紀型日本版DOTS戦略”が発表された。

2000年以降のDOTS戦略に関する本学会のシンポジウムのテーマを見ると、2000年には「結核対策における保健所と病院の連携」をテーマに、結核患者の完全治療を目標に、医療機関と保健所が双方向性に連携することの重要性が確認された。2001年には「結核患者の治療支援」をテーマに、地域で生活している結核患者の治療を地域で支援するために、保健・医療・福祉の連携が展開され、その結果として、結核患者の治療成績が向上することが確認された。2002年には「結核治療の成功のために」をテーマに、「院内DOTS」、「あいりんDOTS・ふれあいDOTS」、「コホート観察簿を使用した患者管理の評価」が紹介され、更にDOTSの推進によって費用対効果が良くなる事が確認された。2003年には「DOTS戦略の成果」をテーマに、「院内DOTSと地域DOTSの国際比較」、「調剤薬局との連携」、「治療脱落・中断に関わる因子」が紹介され、治療の質の確保の重要性が確認された。2004年には「結核の看護」と題して、入院治療、外来治療、保健所・行政のそれぞれの立場から服薬支援活動の現状と課題および服薬支援の評価方法について発表を行い、結核患者の治癒を共通目的とした質の高い服薬支援看護活動の展開の必要性が確認された。2005年には2つのミニシンポジウム「DOTSの成果・効果」、「コホート分析による治療評価」が出され、ここでは、DOTSの成果がここ数年の継続性を経て、立派な成果を上げていることが確認された。DOTS戦略は、医療機関と保健所の連携から始まって、今では、医療機関内においても地域においても多職種連携によってその成果が確認されるどころまで来た。

しかし、これが全国津々浦々、同じレベルの治療支援活動が展開されているかということ、必ずしもそうとは言

えず、この数々の成果が報告されている学会の中だけに留めずに、広く地域の実務者にもその情報を提供すべきではないかと考え、本学会では、この成果をもっと現場の実務担当者に普及させてDOTSを広めようというねらいで、公開シンポジウムを開催することとした。

このシンポジウムでは、「DOTSの必要性と具体的展開方法を理解していただく」ことを最大のねらいとして、1) DOTSが全国でどれくらい進展しているかを、全国の地域DOTSの実態調査を踏まえて、結核予防会結核研究所の小林典子保健師から報告していただく。2) DOTS戦略を都道府県レベルの結核予防計画の中でどのように推進しようとしているのか、そして、何故、宮城県でDOTSを推進させることが必要なのかということについて、宮城県健康福祉部健康対策課の松田佑子保健師に報告していただく。3) 地域DOTS推進の要とも言える保健所の立場から、DOTS推進に果たす保健所の役割と地域資源の発掘について、山形県村山保健所の近野睦子保健師に報告していただく。4) 医療機関におけるDOTSの方法については、結核病棟を持つ公立病院が実施している院内DOTSと外来DOTSの取り組みと、医療施設でDOTSを推進していく意義、そして、DOTS開始のきっかけと円滑に推進できた要因について、公立藤田総合病院の阿部智子看護師から報告していただく。さらに特別発言として、結核研究所の森所長から、国際的な見地からのDOTS戦略の現状と課題、そして日本が取るべき今後の方向性について提言をいただき、東京大学大学院医学系研究科村嶋幸代教授からは、DOTS推進の要である看護職の連携促進を如何に図るか、そして、そのための看護教育と保健師の育成について、現状や課題を提言していただく。

フロアからの活発な発言と情報交換を期待し、今後のDOTS推進のための具体策が提示できる、実り多い会となることを願っている。

公開シンポジウム I

日本版DOTSの取り組み

小林 典子（結核予防会結核研究所）

1. はじめに

「患者さんを治したい。服薬の中断をなくしたい。」結核にかかわる看護師・保健師の思いである。治療完遂を共通の目標に定め、病院と保健所が連携しながら最後まで患者を支援する日本版DOTSは、この看護の思いを集結させる事業といえる。今回、日本版DOTSの進展状況を報告する。

2. 日本版DOTSとは何か

日本版DOTSはWHOの5要素を取り入れながら、日本の特性を生かして先進国でのモデルを目標に作成された。諸外国のDOTSをそのまま日本に持ち込むのではなく、入院中は看護師等による直接服薬確認を行い、退院後は患者や地域の状況に応じた服薬支援を柔軟に実現しようというものである。しかし、当研究所保健看護学科の研修参加者から「DOTS＝直接服薬確認、と考えていた。受講して、DOTSに対する認識が変わった。」という声を聞くことも多いことから、退院後の服薬支援方法について、病院・保健所間で合意が得られない地域も少なくないのではないかと思われる。

日本版DOTSでは、退院後の地域DOTSを実施する際、DOTSカンファレンスにおいて、主治医・看護師、保健所職員、患者、場合によっては福祉等の関係者が具体的な服薬支援方法を検討協議することを勧めている。支援方法のモデルとして、診療所や保健所等に通う「外来DOTS」、保健師等が訪問する「訪問DOTS」、本人と合意した方法（面接、電話、電子メール等）で服薬状況を確認する「連絡確認DOTS」が示されている。支援頻度は、毎日確認が必要な強力なDOTSから、具体的な服薬方法や継続できなくなったときの対応等について事前に取り決め月1～2回確認するDOTSまで、患者の中断のリスクに応じて様々である。患者の生活の変化に応じて柔軟に対応することが原則とされている。そして、保健所は一人一人の患者の治療結果を集積してコホート検討会で分析し、地域にあった効果的・効率的な支援体制を整えていく最終責任を持つことになる。

3. 日本版DOTSの進展状況

全国127自治体(47都道府県、13指定都市、44中核・政令市、23特別区)の結核担当課に対し、平成16年度の地域DOTS実施状況についてアンケートを実施した。全自治体から回答をいただき、全国575保健所の地域DOTS事業の取り組みについて現状を把握することができた。

地域DOTS事業を実施中と答えた保健所は210施設37%、計画中の保健所は117施設20%、事業未実施(治療中断の恐れのある患者に対して個々に対応している保健所を含む)と答えた保健所は248施設43%であった。計画中を合わせると全国の約6割弱の保健所が地域DOTS事業に取り組んでいた。地域ブロック(B)別実施割合(指定都市を除く)では、近畿Bは6府県中全府県で地域DOTS事業が実施されていた。東北・北海道Bは7県中6県86%、東海Bは4県中3県75%、九州B8県中6県75%、関東B7都県中4都県57%、甲信越・北陸B6県中3県50%、中四国B9県中4県44%であり、いずれのBも前年度に比べ実施割合が上昇した。13指定都市の実施割合も昨年の7市54%を上回る9市70%を示した。

575保健所中、コホート検討会を開催しているのは182保健所32%であった。地域DOTS事業実施有無別にみると、事業を実施している210保健所では121保健所58%がコホート検討会を開催していた。事業計画117保健所では23保健所20%、事業未実施248保健所では38保健所15%だった。

4. まとめ

平成16年度、地域DOTS事業に取り組む保健所は前年の約3倍に増加した。「院内DOTSの勢いが地域DOTSを後押ししている」看護師と保健師が共に学ぶ研修現場で、そう感じる場面に出会うことが多い。DOTSカンファレンスの充実を図り、コホート検討会の場で患者支援の評価を行うことが質の高い患者サービスの提供へ繋がると考える。今後、DOTSが「全ての結核患者が退院後も引き続き安心して療養でき、確実に結核を治癒させる」手段となる為には、治療開始から終了までの期間に患者に関わる全ての保健看護職が患者の服薬を見守る役割を担い、具体的な支援方法を共有することが必要であろう。

公開シンポジウムⅡ

医療施設におけるDOTSの取り組み

阿部 智子（公立藤田総合病院）

1. はじめに

当院では、平成13年3月より入院中の結核患者の服薬支援を目的とした院内DOTSを開始し、平成15年10月からは病棟を退院した患者の結核治療の完遂を目指した外来DOTSを行っている。

1. 当院のDOTSへの歩み

- ・平成13年 3月 入院中の結核患者、全員を対象にした院内DOTSを開始。
- ・平成14年 3月 保健所医療機関結核対策連絡会を開催。年4回実施。
- ・平成15年 3月 一般内科外来において外来DOTSを開始。
- ・平成15年 3月 薬剤師が院内DOTSに参加
- ・平成15年10月 県北保健所とのDOTSカンファレンスを開始。月1回実施

2. 入院DOTSの方法と手順

1) 目的

対面と薬により、患者が服薬の重要性を認識でき、確実な服薬習慣を身につける。

2) 方法

- (1) 患者入院時より「入院療養計画書」の中に院内DOTSを行うことを明記し、患者の同意を得る。
- (2) 時間は、13:30より看護師と薬剤師が抗結核薬を患者のベッドサイドへ持参し、服薬確認。
- (3) 1週間に1回、DOTS評価表に沿って評価し全てクリアすれば自己管理とする。
- (4) 患者の外出泊時には、帰室時に服薬状況(空袋、服薬手帳)を確認。

当院では、平成15年10月より薬剤師が院内DOTSに参加している。薬剤師のDOTSへの参加は、患者の服薬意識を向上させ、退院後の服薬継続へと繋がっている。また抗結核薬の1包化や、飲み残しの多いPZAのアズノールの混合は、薬剤師のアイデアで、患者からは飲み易くなったと好評である。

3. 外来DOTSの方法と手順

1) 目的

退院後の患者の服薬支援を行い、結核治療を完了する。

2) 方法

- (1) 退院の決定した患者の外来カルテに、赤カードをつけ、外来へ退院が決まったことを報告。
- (2) 外来DOTS担当看護師が病室を訪問し、服薬継続アセスメント表に沿って情報を収集し、退院後の服薬支援の方法を患者と共に話し合い、同意を得る。
- (3) アセスメント結果をもとに、病棟看護師と患者に合わせた服薬支援の方法を確認する。
- (4) 患者が外来受診時は、診察前に胸部X-P、検痰、赤沈を行う。

診察室で外来DOTS看護師が服薬確認を行い、カルテに服薬状況を記入する。(服用時間、飲み忘れの有無、空袋の確認、服薬手帳、副作用の有無、生活状況等)

- (5) DOTScanファランスで患者の服薬状況を報告。問題のあった患者には服薬支援方法を変更する。
- (6) コホート検討後、治療終了の患者は外来カルテより、DOTScardを外し外来DOTScard終了となる。

4. DOTScardを円滑に推進できた要因

- 1) DOTScardを実施するにあたり、患者の同意を得たこと
- 2) 院内DOTScardへの薬剤師の参加と入院中からの抗結核薬の1包化は、患者の服薬意識を向上させ、確実な服薬習慣を身に付けることが出来た。

(1) 外来DOTScardチームスタッフが退院前の患者を訪問し、自宅での服薬支援者の協力が得られ、患者との信頼関係を作ったこと。

(2) DOTScanファランスを行うことにより、各分野の責任の所在が明確になり情報の伝達、情報の共有化が早くなり、保健所との連携が強化された。

公開シンポジウムⅢ

DOTS推進に果たす保健所の役割

近野 睦子（山形県村山保健所）

はじめに

結核予防法改正に伴いDOTSについての法的根拠が整備され、公衆衛生サービスとして治療支援を行うという保健所の責任が明確になった。保健所はこの法改正を受け、患者の人権尊重と関係機関との連携で、服薬支援体制の充実や服薬支援者の育成・拡大に向けた取り組みを行わなければならない。

1. 山形県の結核の現状

山形県は結核の低まん延地域である(平成16年の罹患率は、全国第2位)。しかし、新登録患者に占める70歳以上の割合が約6割と、高齢者への偏在が見られ、初診から登録まで1ヵ月以上かかっている者の割合が全国値より高いことなどを反映して、高齢者の重症結核が増加している。

また、治療失敗事例も毎年発生しており、結核の早期発見と診断された患者の治療完遂に向け、病院や高齢者施設、介護支援事業者等と連携した支援体制の構築が必要となっている。

2. 結核病床を有する病院(以下、結核病院)や一般病院等との連携

患者院内面接などを通じて結核病院との連携が進むにつれ、円滑な医療推進を目指した連絡会の必要性が叫ばれ、平成13年度に結核病院が県内1ヵ所になったことを機に、「山形県結核医療連絡会議」が立ち上がった。構成メンバーは、結核病院、県庁主管課、県内全保健所担当者等で、以後定期的に開催されている。平成14年度に院内DOTSが導入されてからは、病院から地域へのDOTS推進のための検討や、DOTS評価研修会等も医療連絡会議を基盤として行い、服薬継続や治療中断防止のための連携強化に努めている。

一般病院等との連携としては、定期的な情報誌の発行や医療従事者対象の研修会の開催等を通して、結核についての知識や情報の提供、患者発生時の速やかな届出、積極的疫学調査への協力等を依頼してきた。今回の法改正にあたっては、管内の地区医師会や市町村に対して説明会を開催した。また、過去5年間に結核の届出実績のある病院には保健所職員が直接出向き、院内感染対策担

当や呼吸器科医師、看護師等に対して制度改正やDOTSについての説明を直接行い理解と協力を求めた。保健所側からの積極的なアプローチの継続により、服薬支援の連携協力体制が整備されつつあり、一般病院の主治医等から、結核患者発生時の対応や服薬支援が必要な事例について相談が入るようになってきている。

3. 服薬支援者の育成・拡大

山形県では高齢患者の割合が高く、診断された患者が高齢者施設に入所していたり、在宅でホームヘルプやデイサービスなどの介護保険を利用している場合が多い。また、入院期間の短縮により、退院後地域での服薬支援期間が長くなっている。

村山保健所では、平成12年度に管内高齢者施設に対して、結核を始めとする施設内感染予防実態調査を実施した。その結果、著しい施設間格差が認められたため、(1)施設内感染対策マニュアル作成(見直し)支援、(2)結核・感染症予防出前講座、(3)施設や訪問看護Sの職員に対する研修会等を継続的に実施した。平成17年度は在宅ケアを提供している介護保険関係者に対して、患者発生時の早期対応や感染拡大防止、及び地域の服薬支援者育成のための研修を行った。

保健所は平常時から予防に重点を置いた対策支援に加え、患者が自宅や施設でDOTSを継続できるように、地域特性に応じた人材に積極的に働きかけて、服薬支援者の育成・拡大に努めるべきである。また、患者発生時は、本人に対する服薬の適切な動機づけを図ることが第一であるが、家族や関係者を含めた服薬継続のためのアセスメントを当初より行い、服薬環境の整備に努めることが重要である。

4. DOTSのさらなる推進のために

事例検討やコホート検討会を保健所業務と位置づけ、DOTSが治療成績の向上や治療中断の早期発見・早期介入に繋がっているかを評価し、効果的で質の高い服薬支援を目指したい。また、保健所は結核対策の中核的機関として、結核情報の発信拠点としての役割を果たしていくことが重要と考える。

公開シンポジウムⅣ

結核予防計画の中におけるDOTSの位置づけ

松田 祐子（宮城県保健福祉部健康対策課）

1 本県における結核の現状

本県における結核の罹患率、有病率とも全国平均より低いもののその低下率は鈍化しており、新登録患者の6割以上が60歳以上の高齢者であり、本県の老年人口が増加傾向を示していることから、この傾向は今後も続くものと予想される。また、新登録患者の約6割が喀痰塗抹陽性肺結核患者であり、毎年140人程度発生しているが、その数はこの5年間全く変化がない。また、最近感染したと思われる20歳代の結核患者数も減少していない。

2 保健所における患者支援

これまでは、新発生時の初回面接しか行っていなかったものが、訪問を継続することにより、支援の必要性があまりないと思われた方でも「飲んでいなかった」と保健師に薬の入った袋を見せたり、副作用で苦しんでいる人が多いことに驚き、薬を飲み続けることの大変さが見えてきているところである。そういった実態を反映し、本県における喀痰塗抹陽性肺結核初回治療者の治療成績は治療失敗・脱落中断の割合が多い傾向にあり、1年以上も菌が陰性化しない肺結核患者も毎年10人を超える。また、平成16年6月には結核予防法が一部改正され、医師の「処方した薬剤を確実に服用することその他厚生労働省令で定める患者の治療に必要な事項」の指示を得て、保健所長は保健師等に家庭を訪問させ「処方された薬剤を確実に服用することその他必要な指導を行わせるものとする」こととなったが、行政の責任として結核のまん延防止のみならず難治性の多剤耐性結核を防止するための服薬完遂に向けた支援を行い、治療を成功させていく責任を痛感しているところである。

3 本県における今後のDOTSへの取り組み

1) 結核病床を有する医療機関と保健所との連携について

DOTSについては少しずつではあるものの結核病床を有する医療機関や保健所がそれぞれに取り組んでいる状況にあり、医療機関と保健所との連携体制についても検討されているところもある。しかし、医療機関には保健所が「どこまで関わってくれるのかわからない」という思いがあるし、保健所には医療機関と「どのように連絡を取り合ったら良いのか分からない」という思いがあり、連携体制がシステムになっていないのが実情である。また、地域DOTSを推進するために保健所担当者で支援計画作成のアセスメントを行ったが、その際に病気に対する知識や受容状況を把握する必要があるものの、それを判断するための情報が不足しており、何を持って判断するのかという議論になった。これらのことから、医療機関の医師は元より看護師等と保健所が退院時カンファレンス等を開催し、支援については医療機関と保健所が共通認識の下に地域DOTSを推進していく必要がある。

2) 県内における統一した取り組み

DOTSへの取り組みについては、保健所がバラバラに実施するのではなく、県内で統一した対応が必要であり、県内の結核病床を有する医療機関と行政で構成する結核医療連絡会において検討をお願いしたいと考えている。

3) 支援内容を評価するためのコホート検討会の開催

結核医療連絡会等で医療機関や保健所等が支援した内容を評価するための事例検討を行い、関係者が服薬し続けることの大変さを共有し、支援方法の見直しを図っていくことが最も重要と考える。

〈要 望 課 題〉

演題番号：1～18

	演題番号
I. 高齢者結核の諸問題 1	1～3
I. 高齢者結核の諸問題 2	4～7
II. PZA投与を阻害するもの	8～10
III. HIV感染症と抗酸菌	11～12
IV. 抗酸菌症の外科治療	13～14
V. 結核の保健看護活動	15～18

1

経口摂取困難であった肺結核患者の検討

¹国立病院機構南京都病院内科²国立病院機構南京都病院呼吸器科○佐藤 敦夫¹、倉澤 卓也²、坪井 知正²
池田 雄史²

結核患者の高齢化に伴い経口摂取困難な結核患者を診療する機会が増えている。これらの患者は抗結核剤の投与も困難であり、低栄養による合併症から治療に難渋する事が少なくないが、その実態について検討した報告は乏しい。今回我々は肺結核治療時に経口摂取が困難であった患者の頻度、病態、予後について検討したので報告する。【対象】平成16年4月から平成17年3月に入院した結核患者278名のカルテを検索し、経口摂取困難例21例を対象として後ろ向きに検討した。【結果】21名の性別は男性11名女性9名。平均年齢は80.2±11.4歳であった。治療内容は初回治療4名、再治療17名であった。薬剤感受性試験ではINH、RFP両剤耐性が1名に、INH耐性が1名に認められた。Performance status (PS) は、2が1名、3が4名、4が16名であり、寝たきり状態の患者が大多数を占めた。経口摂取困難となった原因は、脳血管障害7例、認知症5例、衰弱5例でほとんどを占め、頭部外傷、結核性髄膜炎、喉頭癌、胃穿孔がそれぞれ1例に認められた。胸部Xpでの結核病巣の広がり、1が3例、2が11例、3が6例、病型はII型が6例、III型が14例と非空洞型が多く認められた。血清アルブミンは2.59 ± 0.54 g/dl、末梢血リンパ球は801 ± 473/μlと低下していた。21名中10例が入院治療中に死亡しており予後不良であった。リハビリなどにより経口摂取が可能となった症例では2例中死亡例がなく、胃瘻などによる経管栄養が可能であった8例では1例の死亡であったのに対し、中心静脈栄養のみであった9例では7例が、末梢輸液のみの2例では2例が死亡していた。【まとめ】経口摂取困難であった肺結核患者は全結核入院患者の7.5%に見られた。これらの患者は高齢で、PSが悪く、栄養状態不良であり、死亡率が48%と極めて高かった。特に末梢輸液や中心静脈栄養のみで治療された症例の死亡率が高く、栄養状態の管理方法やRFPが投与出来ていないことが予後に関与する可能性が示唆された。

2

当院における結核入院患者の死亡例に関する臨床的検討

財団法人日産厚生会佐倉厚生園

○高田 美里、遠山 正博

【はじめに】当院は、定床47床の結核病棟を有する。年間100～120名の入院があるが、これまでの多くの症例について臨床的検討を行ったことがなかった。今回、最近約5年間に入院した結核症例について若干の検討を試みたので発表する。【対象】2001年1月より2005年9月までの約5年間に肺結核で入院した446名を対象とした。【方法】入院症例、死亡症例を性別、年代別に分類し、死亡症例の基礎疾患、直接死因、入院から死亡までの期間などの患者背景の統計を取った。【結果】全入院(446名)に占める70歳以上の入院(194名)は、43.5%だった。全入院(446名)に占める全死亡(91名)は、20.4%だった。全死亡(91名)に占める70歳以上の死亡(70名)は、76.9%だった。70歳以上の入院(194名)に占める70歳以上の死亡(70名)は、36.1%だった。入院から死亡までの期間は、30日以内が約半数、31日以上が約半数で、70才以上と70才以下の症例に有意差はなかった。入院から死亡までの期間が10日以内の結核死症例は、年齢を問わず入院時血清アルブミン値(Ave.2.26g/ml)が有意に低かったが、11日～30日の症例(Ave.2.81g/ml)と31日以上の症例(Ave.2.77g/ml)とでは有意差は認めなかった。70才以上の死亡症例における直接死因は、結核が57.1%で最も多く、肺炎が17.1%、悪性腫瘍が10%、心疾患が8.6%だった。70才以上の死亡症例における基礎疾患は、悪性腫瘍が21.4%、糖尿病が17.1%、脳血管障害が17.1%、心疾患が11.4%だった。【考察】70歳以上の高齢者入院数が半数近くを占め高率だった。70歳以上の高齢結核入院患者の死亡退院率は高率で、入院後30日以上生存しても基礎疾患の増悪や結核治療に伴い返って全身状態が低下し死に至っている症例が多く、高齢結核患者に対する治療、栄養などには特別な配慮を要すると思われた。

3

当院における高齢者肺結核の死亡要因に関する臨床的検討

大垣市民病院呼吸器科

○安部 崇、堀場 通明、進藤 丈、安藤 守秀
中島 治典、長谷 哲成、仲 健浩、山下 良

【背景】最近人口の高齢化などを背景として、高齢者の肺結核患者が増加している。しかも、若年者に比べて、死亡率が高く、問題となっている。今回我々は、当院における高齢者肺結核患者について、その死亡要因を明らかにするために、結核の病態のほか合併症、発症した場所(市中/施設/院内) 栄養状態などについて臨床的に検討したので報告する。【対象】最近5年間に於いて当院結核病棟で入院加療を要した203例のうち、75歳以上の98例(48.2%)を対象とした。【結果】死亡率は74歳以下の14.3%(15/105)に対して、75-84歳では32.8%(22/67)、85歳以上では45.2%(14/31)であった。合併症では、肺癌 7例、COPD 5例、間質性肺炎3例で、いずれも死亡率が高く、その他の肺疾患は11例であった。全身性の重篤な合併症は37例で、高齢であるほど頻度が高く、予後に関連していた。施設入所中および他病での入院中の発病は、脳血管障害、痴呆、誤嚥性肺炎などの合併により、栄養状態が悪く、治療が困難な症例が多いため、予後不良であった。【考察】高齢者の結核患者では、副作用など結核治療の問題の他に、合併症や栄養状態などの全身的な問題により死亡率が高く、将来のさらなる患者増加が予測されており、臨床上重要であると思われた。また、施設入所中あるいは他病での入院中の発病が認められ、診断の遅れによる院内感染の可能性が示唆された。

4

70歳以上の結核患者での治療成績に関わる問題点

¹神戸市兵庫区保健福祉部²神戸市北区保健福祉部³神戸市保健所○白井 千香¹、千原三枝子²、藤山 理世³
河上 靖登³

【目的】神戸市では2002年から70歳以上の結核患者の割合が40%を超えている。高齢者で各種の合併症(悪性腫瘍・脳血管障害・骨折・糖尿病・認知症等)がある場合は、標準治療を適応できない例があり、治療成功率が低いことが考えられる。また、介護や家庭環境など医療以外の要因についても治療継続の阻害となりうるため、事例を通して課題を挙げ、治療完了に導く条件を考察する。【対象と方法】神戸市兵庫区において2002~2004年に登録された結核患者237人のうちコホート検討会により判定した喀痰塗抹陽性肺結核患者において治療成績を70歳以上と70歳未満の年齢層とを比較し、治療継続に苦慮した事例を提示する。【結果】3年間の肺結核患者(喀痰塗抹陽性83例)における治療成績は、70歳以上(33例)治療+完了76%、失敗+中断3%、死亡21%、70歳未満(50例)治療+完了90%、失敗+中断2%、死亡8%であった。(事例1) G1号空洞なし 74歳女性 大腸がん術後、大腿骨頸部骨折で入退院を繰り返す。排菌が確認されるも医療不信あり結核の病識に欠ける。退院後は訪問DOTSによりほぼ毎日関わり、治療完了となる。(事例2) G5号空洞あり 81歳男性 以前、培養陽性で6か月治療終了後申請なしでINH単剤1年以上服薬。再発時HRS耐性。高齢の妻と2人暮らしで排菌が止まってもヘルパー等在宅介護サービス不可とされ、結核病院に34条で入院継続していたが、治療開始から7か月後に衰弱死。(事例3) 90歳男性 再治療 G3号pl空洞なし H耐性、心筋梗塞、胃切、るいそう、認知症あり。菌陰性化後、結核病院から一般病院へ転院し1年3か月治療で治癒。【考察】高齢者では死亡率が高く、治癒率が低い。上記事例以外にも介護従事者の理解不足、入院中の包括的看護、家族の介護力に課題があり、高齢者の結核治療を成功させるためには、医療以外の要因にも配慮し環境条件を整える必要がある。特に、結核病院から一般および療養型病床群へ、医療から介護への連携が重要で、在宅療養を可能とするには、地域DOTSと介護サービスの整備が必須条件である。

5

80才以上高齢者結核患者における肝障害の検討

愛知県がんセンター愛知病院呼吸器内科
○奥野 元保、斉藤 博

【目的】 抗結核剤による多剤併用化学療法で最も問題となる毒性は肝障害であるが、高齢者は肝障害をおこしやすい、かつ重篤化しやすいといわれている。今回、当院における80才以上の高齢者結核入院患者治療中の肝障害について検討する。

【方法】 1999年1月より2005年9月まで、当院で入院治療をおこない2ヶ月以上肝機能の経過が追跡できた80才以上の結核患者について、肝障害の重症度、症状の有無、薬剤中断の有無、再投与・転帰についてRetrospectiveに検討した。

【結果】 同時期に当院で入院治療をおこなった80才以上の結核患者は153人であった。うち25人は2ヶ月以内に肝障害を発症する前に死亡され、12人は発熱、発疹等肝障害以外の毒性が原因で抗結核剤を中止された。111人(73%)が治療開始2ヶ月以上肝機能の経過が追跡可能だった。使用薬剤はHREが94人、HRSが4人、HREZが11人、HRE+LVFX、HREZ+LVFXが各1人であった。

111人中18人(16%)において肝障害を発症し、抗結核剤は全剤中止された。HRE(or S)で治療された98人では15人(15%)に肝障害を認めた。この98人のうち肝硬変・慢性肝障害合併、HCV陽性者を除いた82人に限っても10人(12%)の患者が(1)GOT/GPTが正常上限値の5倍以上か、(2)食欲不振、全身倦怠、悪心、嘔吐などの症状が出現し、GOT/GPTが正常上限値の3倍以上になるか、(3)ビリルビンが投与前値の2倍以上になり、抗結核剤の投与が全剤中止された。以前当院で検討した79才以下の患者における肝障害の頻度は3.6%で、80才以上の患者では肝障害は多い傾向にあった。10人のうち6人が有症状で、有症状の6人は全例投与開始2週間以内に発症していた。5人はGOT/GPTが200IU/ml以上に上昇した。肝障害を発症したのは、全例身の回りのことでしばしば介助を要するPS3以上の全身状態が良好でない患者で、常に介助がいり終日就床しているPS4の患者では25人中6人(24%)、寝たきりの患者では14人中5人(36%)と肝障害を高頻度に認めた。

肝障害が死因となった例はなかった。HRを含めた再投与は全例に試みられ、肝硬変合併の3人のうち1人はHREで治療終了できた。その他の15人のうち7人で再投与後投与が継続でき、再々投与を試みた6人中2人でHRE(or LVFX)で治療終了できた。

6

高齢者肺結核症例の問題点

国立病院機構千葉東病院呼吸器科

○佐々木結花、山岸 文雄、八木 毅典、橋本 友博、
別宮 玲、山中満佳子、露崎 淳一

【はじめに】2004年の本邦における満65歳以上の活動性肺結核患者の割合は全体の50%を占め、高齢者結核対策は重要と考えられる。今回、高齢者肺結核症例における発見時の問題、病状、予後について、当院に入院した日本人初回治療肺結核症例を対象とし検討したので報告する。【対象と方法】対象は、2001年5月から2003年4月までに当院に入院した初回治療菌陽性肺結核患者404例中、入院時65歳以上であった145例(35.9%、男性106例、女性39例)について、病状、発見の遅れ、治療成績について検討した。なお、65歳以上74歳以下を前期高齢者、75歳以上を後期高齢者とした。また、年齢は平均±標準偏差で表示した。【結果】対象145例中、前期高齢者は67例(男性58例、女性9例)、後期高齢者は78例(男性48例、女性30例)であった。胸部画像所見にて有空洞例は前期高齢者46例、後期高齢者37例で、喀痰塗抹陽性例は前期高齢者40例、後期高齢者63例であった。入院時Performance Status(PSと略)にて、常に介助を要し終日就床しているPS4は、前期高齢者で12例(17.9%)、後期高齢者では28例(35.9%)であり、PS0あるいは1は前期高齢者で45例(67.2%)、後期高齢者では38例(48.7%)であった。入院当初から内服不能であった症例は前期高齢者で1例(1.5%)、後期高齢者では10例(12.8%)であった。入院時合併症は、前期高齢者は、糖尿病17例、循環器疾患10例、消化器疾患9例、ウイルス性肝炎9例、悪性疾患(固形癌)7例、呼吸器疾患6例、腎疾患4例、膠原病4例、肝硬変4例、肝・胆・膵疾患3例、脳血管障害・神経難病2例、悪性疾患(血液)1例、その他5例で、後期高齢者は、悪性疾患(固形癌)19例、循環器疾患17例、脳血管障害・神経難病10例、消化器疾患9例、呼吸器疾患6例、糖尿病6例、ウイルス性肝炎6例、腎疾患4例、膠原病4例、悪性疾患(血液)2例、肝・胆・膵疾患1例、その他7例であった。入院時喀痰からMRSAの検出がなされた症例は、前期高齢者5例、後期高齢者10例であった。肺結核発見動機は、有症状受診66例(うち老人保健施設入所中発見11例)、他疾患受診中発見67例、健診12例であった。入所中例を除外した有症状受診例の受診の遅れは6.0±7.0週(中央値4週)、診断の遅れは2.5±4.7週(中央値1週)、発見の遅れは8.6±7.2週(中央値6週)であり、他疾患受診中発見例の発見の遅れは5.1±4.7週(中央値5週)であった。治療内容は、前期高齢者では、PZA・INH・RFPを含む4者にて開始44例、INH・RFPを含む3者にて開始19例、その他1例、治療不能3例で、後期高齢者はPZA・INH・RFPを含む4者にて開始23例、INH,RFPを含む3者にて開始45例、INHまたはRFPを含む治療2例、治療不能8例であった。死亡例を除外した2ヶ月治療後菌陰性化率は、前期高齢者88.1%、後期高齢者87.0%であった。当院における治療成績は、前期高齢者では、治療成功46例(68.7%)、転院11例(16.4%)、中断2例(3.0%)、死亡8例(11.9%)で、後期高齢者では、治療成功31例(39.7%)、転院21例(26.9%)、中断2例(2.6%)、死亡24例(30.8%)であった。死亡例の死因は、前期高齢者では結核死7例、非結核死1例で、後期高齢者では結核死14例、非結核死10例であった。【考察】本邦の結核患者において高齢者は半数をしめるが、加齢、合併症から、全身状態が不良となり結核を発病する症例が多数存在する。結核発病時内服不能、経口摂取不能などから抗結核薬投与に難渋し、INH,RFP,PZAを含む初期強化短期化学療法が施行された症例が高齢者ほど低率である。高齢者の結核対策として、軽症での発見、経口不能例における治療を検討する必要があると考えられた。【結語】(1)高齢者肺結核症例について検討した。(2)入院時すでにPerformance Statusが悪化していた症例が後期高齢者に多く、また、喀痰MRSA陽性例、脳血管障害・神経難病を合併した症例も後期高齢者に多く認められた。(3)発見の遅れの期間は比較的短期であった。(4)死亡例が高率であり、後期高齢者では非結核死の割合が前期高齢者より高く、全身状態の悪化が推測された。

7

地域市中病院における肺結核の予後
特に高齢者死亡例について

東京勤医会東葛病院呼吸器科

○川村 光夫

【はじめに】当院は308床（うち1床が陰圧個室）、外来一日800人の一般市中病院である。救急、一般外来にて肺結核と診断された例は年間6-10例あり、陰圧個室は喀痰塗抹陽性が判明した場合の緊急対応に利用している。今回、最近7年間の当院における肺結核患者の発症状況、特に死亡症例の背景因子について検討した。【方法】1999年9月より2005年9月まで当院において細菌学的に肺結核または結核性胸腹膜炎と診断された例は51例あり、その発症状況、予後を検討した。対象例の年齢は21-96歳（平均68.9歳）、80歳以上が18例（35%）で、性別は男31、女20であった。【成績】初診時に症状があった例は37（発熱、咳嗽27、食思不振5、他5）、症状なく胸部異常影のみが14であった。基礎疾患には脳梗塞後遺症8、糖尿病8、認知症3、癌3、腎不全3などがあった。胸部レントゲン病型は、学会分類2型18、3型27、PI 5、他1（腹水のみ）、菌検査所見は、塗抹培養共に陽性20、塗抹陰性培養のみ陽性31、検体材料は、喀痰37、胸水7、気管支鏡探痰2、胃液など2、ほか4であった。治療は、HRE 15、HREZ 8、他6、他院にて治療11、なし14であった。予後は、生存30、死亡18、転院後不明3と約1/3の例が死亡していた。死亡群の年齢は60-96歳（平均79.6）で、生存群と比べ、平均年齢が17歳高く、80歳以上の高齢者の割合、発熱、食思不振などの症状、脳卒中後遺症などの基礎疾患を有する例が有意に多かった。また死亡後 or 直前に菌陽性と判明し治療にのらなかった例が15例（全体の29%）もみられた。一方、胸部異常影にて発見され治療された14例は全例軽快した。死亡例には、当初肺炎として治療されていた往診の寝たきり高齢者や、発熱、肝機能障害で発症した粟粒結核、喀血によるDOAにて剖検時の探痰で塗抹（3+）が判明した例などがあった。【結論】高齢者で基礎疾患があり、治療が間に合わずに死亡した例が約3割もあり、地域医療の最前線における高齢者の肺結核は、予後不良な疾患であるといえる。

8

短期化学療法中の肝障害とPZA

¹結核予防会結核研究所研究部²結核予防会複十字病院○和田 雅子¹、伊藤 邦彦¹、御手洗 聡¹
吉山 崇²、奥村 昌夫²、尾形 英雄²

【目的】PZA使用を阻害する因子として肝障害の程度と頻度を明らかにする。【方法】1991年1月から2004年12月までに入院治療を受けた初回治療肺結核症患者について臨床諸事項を検討し、肝障害時のPZAの使用状態をしらべ、今後の治療に役立てる。【結果】上記期間中の入院患者数は2,832例でそのうちPZAの使用を開始された例は1,797例（63.5%）であった。そのうち肝機能障害がみられた例は158例（8.8%）であった。158例中INH、RFP両剤感受性で治療を終了させていたのは93例であった。その93例について、治療状況を詳細に検討した。男女比は3.2:1、平均年齢は50.5歳、治療開始時の胸部X線上62.4%は空洞例、37.6%は非空洞例であった。18.3%は治療開始時ASTまたはALTが50IU/L以上であった。93例中71例（76.3%）は肝機能障害出現時にPZAが一時的に中止された。PZAが中止された71例中62例がINH、RFP共に中止された。またPZAが中止されなかった22例中14例はINH、RFP共に中止されなかった。3剤中止された群（62例）と3剤ともに中止されなかった群（14例）について治療開始から異常出現までの期間、最高ASTまたはALT値の中央値、肝機能正常に戻るまでの期間はそれぞれ、15日、24.5日、222.5または318.5、107.5または158.5、37日、32日であった。PZAの再投与を試みた例は63例中10例であったが、3例は最終的に中止された。またINHは58例について再投与が試みられたが、5例は最終的に中止された。RFPでは61例で再投与が試みられたが、最終的に6例が中止された。【結論】肝機能障害出現時にPZAは76.3%で中止されていたが、そのうち10例（16.1%）で再投与が試みられていたに過ぎない。また62例中5例はINHが原因薬剤として、6例が原因薬剤としてRFPが中止されていた。肝障害時に原因薬剤を特定する努力がなされれば、PZAの中止例の頻度は減ずることが可能かもしれない。

9

初回治療においてPZAが使用できなかった要因の検討

¹国立病院機構東京病院呼吸器内科

²同院呼吸器外科

○八戸 敏史¹、川辺 芳子¹、松井 芳憲¹
 島田 昌裕¹、川島 正裕¹、有賀 晴之¹
 鈴木 純子¹、益田 公彦¹、田村 厚久¹
 永井 英明¹、長山 直弘¹、赤川志のぶ¹
 町田 和子¹、倉島 篤行¹、中島 由槻²
 四元 秀毅¹

【目的】当院での新規結核初回治療例でPZAを使用できなかった要因を検討する。【対象】2004年1月1日より同年12月31日までに当院に入院し、新規初回治療を行った結核患者343例。【方法】PZAを含んだHRZE(S)4剤による標準治療Aにて治療開始例をA群、PZAを含まないHRE(S)3剤による標準治療Bにて治療開始例をB群、標準治療で治療開始できなかった例をC群、抗結核薬を有効に投与できずに早期死亡した例をD群として年齢、性別、病型、合併症、入院時アルブミン値を検討した。また、A群で処方変更の有無、理由、転帰を検討した。【結果】A群、B群、C群、D群はそれぞれ159例(46.4%)、135例(39.4%)、22例(6.4%)、27例(7.8%)であった。平均年齢は、それぞれ45.5歳、71.2歳、81.2歳、74.6歳、男/女は121/38、91/44、14/8、18/9、入院時Alb平均値はそれぞれ3.5g/dl、3.1g/dl、2.8g/dl、2.4g/dlであった。A群で予定通り治療できたのは115例(72.3%)、処方変更を要した例は44例(27.7%)であった。処方変更理由は、副作用が38例、INH耐性5例、MDR1例であった。副作用は肝機能障害18例、皮疹10例、発熱2例、関節痛2例、他に痛風発作、白血球減少、ショックなどで、全例がPZAを含む薬剤が一時中止された。その後9例はPZAの再使用可能であった。副作用のため使用しなかったのは29例であった。耐性による処方変更例ではPZAは継続投与された。以上より、A群159例でPZA使用可能であったのは130例であった。転帰はA群で処方変更があり薬剤耐性のない38例では治療完了29例(76.3%)、脱落0例、死亡1例、転院等による不明8例で、治療完了例の平均治療期間は10.6ヶ月であった。処方変更なしの115例では治療完了100例(87.0%)、治療中1例、脱落1例、死亡1例、転院等による不明12例で、治療完了例の平均治療期間は7.2ヶ月であった。【結論】新規初回治療343例のうちPZAを含む治療を開始した例は159例(46%)で、予定通りPZAの使用ができたのは130例(82%)であった。治療開始時にPZAを使用しなかった理由は高齢、低栄養、内服不能が主であり、開始したが副作用で使用継続できなかったのは29例(18%)で、肝障害、皮疹が多かった。

10

PZA投与中断および投与されなかった初回治療肺結核症例の検討

国立病院機構千葉東病院呼吸器科

○佐々木結花、山岸 文雄、八木 毅典、橋本 友博
 別宮 玲、露崎 淳一、山中満佳子

【はじめに】結核治療においてPZAは治療期間短縮に寄与した重要な薬剤であるが、本邦では使用率が他国と比較し低率であるとされている。今回、当院で入院治療した菌陽性初回治療肺結核症例について、初期2ヶ月間にPZAが投与中止あるいは最初から投与されなかった症例について検討し、PZA投与がなされなかった原因、病状、治療成績を検討したので報告する。【対象と方法】対象は、2001年5月から2003年4月までに当院に入院し院内DOTSを施行された日本人初回治療菌陽性肺結核患者404例中、入院時8週間の初期強化期間にPZAの投与が中断された(中断群)、ないしは投与されなかった(未投与群)127例(31.4%)について検討した。なお、中断群は37例(9.2%)、未投与群90例(22.3%)であった。年齢は平均±標準偏差で示した。【結果】(1)中断群:対象は37例(男性29例、女性8例)で、年齢は男性57.7±15.5歳、女性54.5±22.6歳であった。中断理由は、肝障害例27例(うち総ビリルビン値上昇4例)、食思不振・胃部不快4例、発熱などのアレルギー症状3例、しびれ、痛風発作、腸閉塞による経口投与中止各1例で、投与中断までの期間は25.0±14.8日(14日以内11例)であった。PZA中断後再投与した症例は3例で、再投与成功例は2例であった。中断群のその後の治療は、PZA+INH+RFPと他薬剤投与2例、INH+RFPと他1剤投与25例、INH,RFPのいずれか1剤と他薬剤投与6例、他薬剤投与4例であった。治療成績は、治療完了30例、中断1例、転院3例、死亡3例であった。(2)未投与群:対象は90例(男性64例、女性26例)で、年齢は男性71.6±13.0歳、女性83.3±5.5歳で、64歳以下12例、65-74歳21例、75歳以上57例と、高齢ほど多数であった。入院時Performance Status3あるいは4の症例は47例(52.2%)で、入院時から内服治療が不可能であった症例は8例であった。合併症は、循環器疾患24例、肝・胆・膵疾患21例、悪性腫瘍(固形癌)17例、呼吸器疾患14例、糖尿病11例、認知症11例、消化器疾患7例、腎疾患6例、脳血管障害・神経難病6例、自己免疫疾患4例、貧血4例、悪性疾患(血液)3例、内分泌疾患2例であった。PZAを投与しなかった原因(重複あり)は、全身状態の悪化からPZAの投与をせず35例、高齢であったため29例、肝硬変ないしは肝硬変疑い20例、経口不能18例、食思不振・嘔気・嘔吐10例、腎障害3例、前医処方の継続2例、不明2例であった。未投与群の初期治療は、INH+RFP+他薬剤77例、INHあるいはRFPに他薬剤7例、他治療6例であった。治療成績は、治療完了26例(28.9%)、中断3例(3.3%)、転院27例(30%)、死亡34例(37.8%)であった。死亡例を除外した未投与群56例の菌陰性化までの期間は、1ヶ月以内78.6%、2ヶ月以内91.1%、3ヶ月以内100%であった。死亡例の年齢は75.3±12.1歳で(74歳以下13例)、平均在院日数は59.4±56.1日、在院30日未満で死亡した症例は16例で、入院時入院時Performance Status3あるいは4の症例は30例であった。【考察】PZAは、初期強化短期化学療法において治癒率、再発率の向上に重要な位置を占めているが、副作用として肝機能障害、尿酸値上昇等があり、投与を慎重に検討する場合がある。副作用を生じる際複数の薬剤を同時に中止せざるをえず、原因薬剤の特定は不可能である場合も多い。副作用を考慮し高齢者や重症例で投与を避ける場合があるが、海外の指針では年齢はPZAを制限する原因ではない。治療の短期化、治癒率の向上、再発率の低下を考慮し、PZAの再投与、高齢者におけるPZA投与の現状を検討すべきであると考えられた。【結語】(1)PZA投与中断群と未投与群について検討した。(2)投与中断群の中断の主たる原因は肝機能障害であった。INH、RFPの再投与は行われていたがPZAの再投与例は稀であった。(3)PZA未投与群の未投与に至った主たる原因は重症と高齢であり、これらの症例にPZA投与が真に不可能であるか検討する必要があると考えられた。

11

HIV感染者にみられた肺*Mycobacterium genavense*感染症
—本邦初の症例—¹奈良県立医科大学感染症センター²奈良県立医科大学総合医療学³結核予防会結核研究所細菌検査科○古西 満¹、善本英一郎¹、宇野 健司¹、
笠原 敬¹、前田 光一²、大友 幸二³、
御手洗 聡³、三笠 桂一¹

【はじめに】HIV感染者では、しばしば*Mycobacterium avium* complex (MAC) 以外の非結核性抗酸菌による感染症が報告されている。今回我々は、わが国で初めて診断しえたHIV感染者での肺*Mycobacterium genavense*感染症を経験したので、報告する。【症例】43歳・男性。2003年8月上旬から発熱があり、全身倦怠感・盗汗も認めた。9月1日に近医を受診し、右肺野に空洞影を認めたので、9月9日に結核専門病院に入院した。喀痰塗抹検査・PCR検査で結核菌を認めず、抗HIV抗体が陽性であったので、当科に紹介となった。外来で経過をみたが、症状・胸部画像所見の改善がなく、11月11日に入院となった。入院時、CD4陽性細胞 7/μl、HIV-RNA量 30万コピー/ml、CRP 0.7mg/dlであった。胸部CTでは、右上葉に4.5cm大の空洞と周囲の散布影を認めた。腹部エコーでは脾腫のみで、腹腔内リンパ節腫大はなかった。経気管支的に空洞壁の擦過と生検を行なった。擦過物塗抹検査でガブキ-8号を認めたが、培養は陰性であり、PCR検査も結核菌・MACとも陰性であった。生検組織では、壊死性肉芽組織像とZiehl-Neelsen染色に染まる桿菌を認めた。11月18日からINH・RFP・EBを投与したが、解熱せず、2004年1月7日からCAMを追加した。また、2月2日からd4T・3TC・ATVで抗HIV治療を開始し、2月中旬から解熱した。【抗酸菌同定】凍結保存していた擦過物を液体培地 (Middlebrook7H9) で培養し、分離した抗酸菌から遺伝子を抽出した。16SrRNA coding geneの一部を増幅してプラスミドにクローニングし、シークエンス解析したところ、*M. genavense*に99%以上のホモロジーを示した。【考察】*M. genavense*は1990年にHIV感染者から見出された新規の抗酸菌で、固形培地では培養が困難であり、診断上注意が必要である。また、HIV感染者での本菌感染症は播種型が一般的で、本例のように肺野に空洞病変を形成することはまれであり、興味深い症例と考える。

12

HIV感染結核31例の臨床的検討：治療戦略に関する考察

東京都立府中病院呼吸器科

○藤田 明、植山 太郎、坂根 祥裕、和田 暁彦
榎山 鉄矢

【はじめに】かつて結核合併AIDS患者の予後はきわめて不良であった。しかし多剤併用抗ウイルス療法の登場によってHIV感染症の治療は著しく進歩し、HIV感染症「治療の手引き」第9版 (HIV感染症治療研究会、2005年) において、治療に注意すべき患者層として「結核合併例」が初めて独立して取り上げられた。この中で、抗HIV療法未開始の患者に対しては「抗結核薬開始後4～8週後に抗HIV療法を開始することを推奨する意見が多い」とややあいまいに記載されている。今回、HIV感染結核に対する治療戦略をより明瞭化するために、当院で経験したHIV感染結核患者の臨床経過について、後ろ向き検討を行った。【対象】当院に入院した31例のHIV感染結核患者 (1993～2005年) で、年齢は23～67歳、平均43歳。CD4陽性リンパ球数は21例が50未満と高度の免疫機能低下を認め、28例は結核とHIV感染がほぼ同時期に診断された。【結果】1. 多剤耐性結核は2例で、当初は感受性があったが不十分な結核治療により耐性化した可能性が考えられた。2. 結核治療開始から抗HIV療法開始までの時期は30～214日と幅があった。3. 1997年以降は、早期死亡・帰国の一部の例を除き、抗HIV療法が開始された。抗HIV療法開始が遅れた理由としては、抗結核薬の副作用、アドヒアランスなどで、経過中ニューモシスティス肺炎やサイトメガロウイルス感染症を併発した例も少なくなかった。4. 1997年以前と以後の例の予後と比べると、前期では8例中7例が死亡した (1例は不明) のに対して、後期では23例中死亡は現在まで2例のみ (5例は帰国等で不明)。【考察】HIV感染結核に対する抗HIV療法の開始時期はしばしば議論となっており、より早期に抗HIV療法開始を勧める意見もある。早めの導入は、他の日和見合併症を防止し得るが、薬剤の副作用の増加や免疫再構築症候群が懸念され、一方遅めの導入では、他の日和見合併症のリスクが高まる。【まとめ】まず確実な結核治療が重要である。また、抗HIV療法を開始すれば開始時期が必ずしも早期でなくとも生命予後は期待出来る。

13

粟粒結核治療中に増大した結核性腸腰筋膿瘍の1手術例

結核予防会複十字病院呼吸器外科

○葛城 直哉、白石 裕治

【はじめに】結核性腸腰筋膿瘍は近年比較的まれな疾患となっている。粟粒結核の治療中に発症して化学療法に抵抗した結核性腸腰筋膿瘍に対して手術を行い治癒した症例を経験したので報告する。【症例】20才男性。1999年3月から39度の発熱を繰返すため6月に前医を受診した。胸部X線で両肺全体に粟粒結核と頭部CTで脳多発結核と腹部CTで大動脈周囲リンパ節腫大と脾臓結核を認めた。経気管支肺生検で肉芽腫と大動脈周囲リンパ節生検で壊死組織を認めたが結核菌は検出されなかった。臨床経過と画像所見から粟粒結核と診断して7月からINH+RFP+PZA+SMによる化学療法を開始した。8月からINH+RFP+EB+SMに変更して10月からINH+RFP+EBを継続した。化学療法により画像所見は軽快消失して解熱した。2000年3月のfollow-up CTで腸腰筋膿瘍を認めたため穿刺を行い抗酸菌塗抹陽性培養陰性TB-PCR陽性であったため4月からPZA+SMを追加したが腸腰筋膿瘍は消失せず、新たに左腎門と右横隔膜脚の後腹膜リンパ節が出現した。化学療法の限界と考え9月に右腸腰筋膿瘍に対して切開排膿搔爬術を施行した。膿瘍内に粘稠淡黄色の液体が貯留して内部に乾酪壊死物質が散在していた。術中術後の膿瘍内の抗酸菌塗抹培養はともに陰性。術後34日目に退院して、術後1年間INH+RFP+EBを内服した。2001年8月の腹部CTで腸腰筋膿瘍と左腎門と右横隔膜脚の後腹膜リンパ節は完全に消失していて、2003年3月の腹部CTでも病変を認めないため治癒と考え経過観察を終了した。【まとめ】化学療法に抵抗する結核性腸腰筋膿瘍に対して外科的治療は有用であった。

14

肺MAC症の集学的治療としての外科適応と予後の検討

¹国立病院機構東京病院呼吸器内科²国立病院機構東京病院呼吸器外科

○松井 芳憲¹、倉島 篤行¹、川島 正裕¹、
鈴木 純子¹、益田 公彦¹、田村 厚久¹、
永井 英明¹、長山 直弘¹、赤川志のぶ¹、
川辺 芳子¹、町田 和子¹、四元 秀毅¹、
中島 由規²

目的：肺MAC症の外科適応と予後を明らかにするために、検討を行った。

対象及び方法：最近30年間で当院で肺MAC症の治療の為に手術を行った症例の内、経過観察可能であった症例を対象とした。これらの症例に対して、病型、発症より手術までの期間、排菌状態、残存病変・気道の破壊性病変の有無、術前・術後の化学療法、再発の有無等について検討を加えた。

結果：対象は91例（男性38例、女性53例）術前3ヵ月以内の排菌が確認できたものを対象とした。平均年齢は、47歳（20～69歳）平均観察期間86.2ヶ月であった。病型は、広範空洞型1例、非広範空洞型52例、不安定非空洞型37例、安定非空洞型1例であった。術式は、肺葉切除79例、肺全摘術5例、肺区域切除3例、肺部分切除1例、胸郭成形3例であった。初診時当院における重症度分類では、軽症38例、中等症51例、重症2例であった。発症から手術が行われるまでの期間は27ヶ月（2～180ヶ月）であった。排菌陰性症例は23例、培養陽性症例は18例、塗抹陽性症例は51例であった。術前化学療法期間は、平均17ヶ月（0～180ヶ月）術後化学療法期間は、平均20ヶ月（0～180ヶ月）であった。術後再発を認めた症例は15例、再発が疑われた症例は2例、術後再発を認めなかった症例は74例（81%）であった。再発が考えられた17例（18%）の内、残存病変が存在した症例は14例あり気道の破壊性病変を伴うものは、12例（約85%）であった。術後再発したものは、気道破壊性病変が残存するもの、副作用のため十分な化学療法が行えなかったもの、CAMが使用される以前のものがほとんどであった。考察・結論：以前の当院の報告にさらに症例を重ね検討を行った。今回の検討結果より、残存気道破壊性病変が残存せず、術後CAMを用いた化学療法を十分な期間投与することにより高率に再発を防ぐことが推測された。現段階では、非結核性抗酸菌症には外科療法を含めた集学的な治療が必要と考えられた。

15

結核の新退院基準を軌道に乗せるための保健所との地域連携体制の強化—拠点病院の立場から—

国立病院機構和歌山病院

○嶽出真由美、望月知奈美、駿田 直俊

【目的】新退院基準導入により結核患者の入院日数が短縮される中で、有効な地域連携体制を確立する。【研究方法】1. 期間及び対象：平成17年3月以降に入院し、11月以前に退院した結核予防法35条の患者21名。2. 方法：1) 入院中のクリティカルパス（以下パス）の退院基準を3週目に設定、外来で継続看護ができるよう地域連携パスを運用。2) DOTSカンファレンスでコホート検討を実施。3) DOTS外来を開催、結核病棟看護師が担当。4) 県内の医療保健機関へ「結核の新しい退院基準」の啓蒙活動。以上4点を実施し評価する。【結果】連携パスの活用やDOTS外来の開催により、家庭での状況を把握し、外来での療養指導ができるようになった。入院中に実施していた療養指導や、薬剤師や栄養士の指導も外来で継続して実施できている。また、コホート検討により、治療成績の評価・DOTS事業の振り返りを保健所とともに実施できるようになった。現在、服薬中断の患者は認めていない。啓蒙活動では、研修会を各地域で開催し、270名の参加を得ている。対象患者21名中、退院基準を満たし3週目に退院した患者は9名（42.8%）であり、平均入院日数は80.5日から40日に短縮した。しかし、基準通りに退院できない患者もあり、入院日数120日以上が3名（14.3%）あった。理由として抗結核薬による副作用のため治療を一時中断した事、退院後抗結核薬の自己中断の可能性がある事、ガフキー号数が高い事があげられる。塗抹陽性患者の地域での受け入れが消極的なことによる入院の延長は、1例のみであった。【考察】入院期間が短い事で内服薬の自己管理の習慣化が困難になるという問題が予測された。しかし、入院中から退院後、治療終了までの病院と保健所の連携体制を整えた事で、継続して服薬指導や療養指導ができるようになり問題に対応できたと考える。地域での受け入れ体制を確立していくためには、更に啓蒙活動を続けていく必要がある。【結論】連携体制を整えたことで効果的な療養指導ができる。他施設や地域の受け入れには、啓蒙活動を続けていく事が必要である。

16

病院における新退院基準導入に伴う服薬支援と連携の強化—保健所の取り組み—

¹和歌山県田辺保健所

²和歌山県御坊保健所

³和歌山県福祉保健部健康対策課

○橋本 容子¹、中尾 恵里²、畠中 美文³

【はじめに】和歌山県では2002年から結核病床を有する3病院すべてにおいて院内DOTSを導入し、DOTSカンファレンスを実施している。独立行政法人国立病院機構和歌山病院（以下、和歌山病院）のDOTSカンファレンスは、県内全保健所担当者が出席し、治療終了まですべての患者に対して、院内から地域DOTSへの連携を行った。2005年3月の新退院基準導入に伴って、服薬支援計画票を用いた定期的な患者支援方法の見直しを行い、看護・医療連携の充実を図った。その効果と地域DOTSについて報告する。【方法】和歌山病院に2005年3月以降に入院し、2005年11月以前に退院した結核予防法35条の患者21人（和歌山病院を転院した患者も含む）を対象とした。月1回のDOTSカンファレンスでは、1)治療状況について、病院からは入院及び外来受診時の状況・菌検査結果を、保健所からは地域での療養状況について情報交換 2)個別患者支援計画の検討および評価 3)コホート検討会、を実施した。【結果】患者の年齢では70歳以上は15人（71.4%）、うち80歳以上は10人（47.6%）と高齢者の占める割合が大きくなっている。地域DOTSの状況として、退院時の個別患者支援計画では、ランクA0人、B5人、C15人であった。DOTSカンファレンスの平均検討回数是一人当たり入院中1.5回、退院後3.6回となっている。2005年11月現在、治療が終了した患者は治癒となっており、継続中の患者についても中断者はみられない。【考察】今回、DOTSカンファレンスの充実を図り、患者の情報交換を密に行うことで患者の問題点を早期に発見し、地域DOTSに結びつけられたと考えられる。また、治療終了まで個別患者支援計画を検討し、治療成績の評価を行ったことで保健所と医療機関が一体となった患者支援につながったと考える。しかし、新退院基準については、地域への浸透がまだ不十分で早期退院に対する不安も聞かれたため、今後とも結核についての啓蒙を行っていく必要がある。また、地域の支援体制としては、結核患者に関わるすべての人が服薬支援者となるよう関係職種と連携を深めていくことが必要だと考える。本研究は和歌山県内における全保健所との共同研究である。

17

服薬中断防止にむけての保健所との連携効果

¹公立陶生病院5C病棟

²公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

○樋口 貴子¹、西川 美紀¹、志立二三子¹、
加藤 律子¹、加藤 景介²、西山 理²、
木村 智樹²、近藤 康博²、谷口 博之²

【はじめに】平成12年7月に「日本版21世紀型DOTS戦略」が提言され、当病棟でもH14年度より患者教育・院内DOTSを実施、H15年8月より毎月1回の服薬支援連携会議を行っている。昨年度まではAランク患者に対してのみ介入対象としていたが、平成17年度4月からは全入院患者を対象としてA, B, Cランク基準、個人情報提供書を作成、それらを使用して服薬支援連携会議を実施した。今回、保健所、外来看護師との連携にて得られたことを報告する。【対象・方法】対象はH17年4月から9月までに当院結核病棟を退院した患者のうち当院外来通院となった患者59名。DOTSチームを病棟スタッフ内で結成し「日本版21世紀型DOTS戦略」を参考に治療中断リスクの高いものからA, B, Cランクに分類し、それをもとに個人情報提供書を作成、月1回の服薬支援連携会議ではそれらを活用して入院中の状況や退院患者の情報交換をした。また受診日前日には患者に電話連絡をし、受診当日には外来に受診確認とともに次回受診予定日の確認もおこなった。【結果・考察】対象患者59名のうちAランク11名、Bランク8名、Cランク40名であった。また59名中、治療終了は26名（うちAランク5名、Bランク3名、Cランク18名）、治療中断1名（Aランク）、治療継続中は32名であった。病棟看護師による受診日前日の電話連絡では、内服状況を確認すると患者から「きちんと飲んでいます。いつもありがとうございます」といった声も聞かれ、保健師の定期的な訪問と外来・病棟看護師との関わりで内服終了患者は27名中26名(96.8%)であった。治療中断となった1例は担当保健師の頻回な自宅訪問や病棟看護師の電話連絡にも応じない治療拒否例であった。「日本版21世紀DOTS戦略」でも述べられているように、「結核患者が確実に治療を完遂するためには、入院中は院内DOTS、退院後は引き続き適切な服薬支援のもと、地域DOTSを行っていく必要がある」といわれている。今回、保健所と当院の連携により高い治療完遂率が得られたと考えられるが、DOTS継続には現時点でマンパワー不足もあるとも考えられ、より効率的で有効なDOTS教育、保健所との連携を目指していきたい。

18

NHO南横浜病院における退院後転帰調査による結核治療の問題点

¹国立病院機構南横浜病院看護部

²横浜市衛生局

³国立病院機構南横浜病院診療部

○櫻井 千絵¹、水野 由紀²、大谷すみれ³、
宮入 守³

【目的】結核の治療は、結核に対する正しい知識と情報の提供が必要である。当院では平成11年より院内DOTSを、平成13年から集団指導を実施している。今回国立病院機構の退院基準の見直しにより、入院期間が短縮され在宅治療が長期化し、退院後の内服継続が重要になる。今回我々は平成12年より現在までの結核患者の転帰を調査した。【結果】この期間の当院結核退院患者は平成14～16年1273名、平成17年308名であった。このうち軽快の転帰をとり自宅に帰った患者は平成14～16年978名(77%)、平成17年233名(17.6%)であった。生活保護受給者は平成14～16年169名(17%)、平成17年47名(20%)であった。そのうち横浜市中区生活保護受給者は平成14～16年85名(50%)、平成17年28名(60%)であった。その他の内訳は中区以外の神奈川県内生活保護受給者は平成14～16年67名(40%)、平成17年19名(40%)、東京都内生活保護受給者は平成14～16年15名(8%)、平成17年0名、千葉、熱海の生活保護受給者は平成14～16年2名(1%)、平成17年0名だった。また自費入院は平成14～16年9名(0.9%)、平成17年1名(0.4%)、住所不定者は平成14～16年10名(0.1%)、平成17年1名(0.4%)であった。転院患者は平成14～16年119名(9%)、平成17年32名(10%)であった。【考察】転院患者に関しては、医療機関、施設への入所であり内服は完遂されたと考えられる。当院では平成12年より結核高蔓延地区である中区寿地区居住患者に対して地区内の寿診療所と地域機関の連携の元に院外のDOTSを行っており内服完遂している。しかし中区以外で地域DOTSを行っているのは、東京都大田区、川崎市川崎区の一部と少ない。今回の転帰調査で、在宅に帰るものが77%と最も多い割合を占めていた。今後、生活保護受給者はもちろんだが、自宅に帰る単身者、外国人、独居老人などに対する地域でのDOTSの支援が不可欠だと思われる。これには院内DOTSと患者教育で得られた患者の状況と評価を地域DOTS関係機関に適切に伝達することで、院内外のDOTSがより一貫した治療となると考えられた。

〈一般演題〉

演題番号：19～167

	演題番号		演題番号
疫学・管理 1	19～22	診断・QFT 2	97～100
疫学・管理 2	23～25	診断・QFT 3	101～104
疫学・管理 3	26～30	診断・QFT 4	105～107
疫学・管理 4	31～33	診断・VNTR 1	108～112
疫学・管理 5	34～36	診断・VNTR 2	113～116
免疫 1	37～40	非結核性抗酸菌症 1	117～120
免疫 2	41～44	非結核性抗酸菌症 2	121～124
DOTS・保健看護 4	45～49	非結核性抗酸菌症 3	125～128
DOTS・保健看護 5	50～54	非結核性抗酸菌症 4	129～132
DOTS・保健看護 1	55～58	新たな療法の開発	133～136
DOTS・保健看護 2	59～63	病態 1	137～139
DOTS・保健看護 3	64～66	病態 2	140～143
肺外結核・特殊な肺結核 1	67～69	化学療法・副作用 1	144～146
肺外結核・特殊な肺結核 2	70～73	化学療法・副作用 2	147～150
肺外結核・特殊な肺結核 3	74～77	結核の諸問題	151～153
診断 1	78～82	国際保健	154～157
診断 2	83～86	結核と癌・予後	158～160
薬剤感受性・耐性	87～91	細菌 1	161～164
診断・QFT 1	92～96	細菌 2	165～167

19

山谷の結核 都の施設での30年の動向

¹元(財)結核予防会渋谷診療所²元国立東京病院○今村 昌耕¹、片山 透²

〔目的〕 城北福祉センター 健康相談室発見患者の疫学的動向の分析。〔方法〕 1975年より専門外来を中心に症状受診者の胸部XPを同一人がダブルリーディングし記録した。3年間毎を1節に区分。〔結果〕 (1)1節の要医療者873名で、5節は470名(53.3%) 10節は136名(15.6%)に減少した。(2) 活動性肺結核症の有空洞率は70~50%程度にみられた。(3) 新発見と既往医療ありは、4節目前者122名(32.7%)後者251名(67.3%)であったが、徐々に前者が増え、10節は61.8%が新発見であった。(4)悪化は既往受診のXPの比較読影で既往医療ありを母数にした。多い時は28.1% 大概20%台みられた (5)年齢構成は、1節目40>30以下>50>60以上であったが逐次高齢化。10節目は50>60以上>40>30以下となった。〔考察〕 第62回本学会でこの調査の10年を報告した。活動性肺結核症の減少傾向は、概当年の国と、大阪の愛隣地区の西成保健所の傾向との比較では、中間の5節目は57.2%、53.8%と山谷の53.3%と略々半減、10節目は夫々28.3%、34.2%で山谷の15.6%が最も少ない。5節目に1年間に入院治療をした山谷地域の患者の動態調査を台東区より依頼され、第72回本学会に報告した。初回治療と既往医療ありは略々同数であり、有空洞率は64.4%、年齢構成は 50>40>60以上>30以下、この成績と類似、この調査で出せなかった菌所見は塗沫陽性49.4%培養陽性13.3%、計62.7%が菌陽性であった。初回治療129名中、自己退院、強制退院が70名(54.3%)が治療中断、既往医療も含めた事故退院の発生時期は1ヶ月未満12.2% 3ヶ月までに59.9%の中断が起り、従って、健相室で不完全治療者の悪化も多くみられた。一昔前は山谷の住人の労働市場が、治療を左右させた背景が考えられるが、近年は変化した。入院拒否、入院治療中の落ちこぼれの出る中で、ようやく今日程度に到達し得たのは、現場、入院施設、福祉、保健所の協力で、抗結核薬の近代化治療、DOTSの態勢の立ち上げもプラス要素である。〔結語〕 台東保健所2004年の罹患率86.4は都の2.8倍で、底上げしている住所不定者の対策の更なる強化が望まれる。

20

住所不定者の薬剤感受性

¹元(財)結核予防会渋谷診療所²元国立東京病院³洗足池病院⁴清瀬上宮病院○今村 昌耕¹、片山 透²、佐藤 春喜³、石原 啓男⁴

〔目的〕 悪い社会環境で、結核の高慢延の地域で表題の調査をした。〔方法〕 山谷地域の外来患者の菌株、及び入院先の共同研究者の協力による菌株を結核予防会複十字病院に依頼、1997年以降の療研と同一薬剤、濃度、判定方法による検査を、2001年より4年間実施した。〔結果〕 検体177の内、MAC 2、雑菌汚染3を除外した、172のうち初回治療145でINH 3 SM 13 INH,SM 5 計21症例14.5%に耐性が見られた。既往治療27のうち INH 1, RFP 1,SM 4,INH SM 1,INH RFP SM 1,計8症例29.6%が耐性であった。薬剤別では、前者はINH(5.5%) SM(12.4%) 後者はINH(11.1%) RFP(7.9%) SM(22.0%)で、MDRは既往治療に1例で入院後間もなく死亡。172の病型は空洞型が74.4%で、性別は男性のみ、年齢構成は50代83(48.3%) 60才以上58(33.7%) 40代26(15.1%) 30才以下5(2.9%) であった。〔考察〕 近い時点の2002年の療研の成績は、初回治療8.2% 既往治療22.8%でMDRは前者0.7% 後者9.8%であった。前の1997年の療研成績は初回治療10.3%、既往治療42.9%でMDRに関しては前者0.8% 後者19.7%であった。両者の比較で、2002年は初回治療で耐性率もMDRも少しずつ改善、既往治療は夫々に著しく改善している。我々の今回の成績は初回治療14.5% 既往治療29.6%で2002年の療研の成績より悪く、同一基準で比較できるものがない。以前、第73回本学会に報告したが、1975年から15年間山谷の健相室からの菌株308を当時の療研に合わせた検査を結核研究所で実施した。当時の療研1977、1982、1987年の3回の傾向との比較が参考になる。1975年より5年毎に区切ると、いずれも耐性率は療研を上回ってはいたが、療研の初回耐性の横這い傾向と、既往治療の低減傾向は全く類似していた。15年間を一まとめすると初回治療8.6%、既往治療30.6%であった。山谷の人たちは男性社会で年齢構成も特別である。山谷に流入してからは特に厳しい社会環境で、発病も再発も起りやすく、且つ治療上はComplianceに問題もあり、耐性率に違いも見られた。〔結語〕 初回耐性を作らない公衆衛生の向上と、獲得耐性を作らない治療に、万全を期すことが今後望まれる。

21

青年不安定雇用者の結核状況

(財)結核予防会結核研究所

○星野 斉之、内村 和宏、山内 祐子、大森 正子

目的 近年フリーターの増加が、社会的問題として指摘されている。フリーターの結核状況の検討を目指した。

方法 発生動向調査の結果を用いて、登録時年齢が15～34歳の不安定雇用状態（日雇い、臨時雇用または無職）の結核患者（外国人、職業不明を除く）について検討した。また、労働力調査を用いて、常雇、不安定雇用者（臨時雇い、日雇い、無職）、家事従事者の推定人口を用いて罹患率を推定した。

結果 常勤は2157名、不安定雇用は687名、家事従事は165名であった。発見方法では、男性の常勤対不安定雇用では、医療機関受診（57.4%対73.0%）、職場健診（33.5%対7.3%）だった。女性も同様であった。受診の遅れでは、医療機関受診発見例について比較すると、男性では1ヶ月未満が常勤にやや多く（56.5%対52.1%）、6ヶ月以上が不安定雇用にやや多かった（18.9%対21.2%）。女性では差はなかった。学会分類では、有空洞例が不安定雇用に多く、逆に常勤に無空洞例が多かった。保険では、男性では常勤の多く（78.9%）が社保に対し、不安定雇用者は国保（58.3%）、生保（9.2%）が多く、女性も同様の傾向だった。2003年登録患者について治療成績を検討し、治療成功率に差はなかったが、男性では不安定雇用者に死亡（1.9%対0.2%）と治療失敗（2.9%対0.9%）が多い傾向があった。罹患率を推定し、常勤の罹患率（20～34歳）は人口10万対13～16の範囲だったが、不安定雇用者では10～30で、家事従事者は5～8であった。

考察 不安定雇用者に、受診の遅れと重症化の傾向が認められ、健康診断を受ける機会の有無、雇用状況や経済的状況の受療行動への影響が考えられた。また、死亡率や治療失敗率が高い傾向があり、重症化して発見されていることが示された。罹患率の違いの要因としては、結核罹患率の高い中高年の不安定雇用者との接触、低経済状態による発病リスク、受診の遅れや重症化による周囲への感染が挙げられる。

22

日雇い労働者・野宿生活者対象の無料低額診療施設における結核検診の試み

¹大阪社会医療センター整形外科²大阪社会医療センター内科³大阪市健康福祉局○中田 信昭¹、針原 重義²、下内 昭³

[目的] 大阪市西成区のあいりんでは約2万人の日雇い労働男性が主に簡易宿泊所を生活拠点にして現場重作業に就労している。当院は生活基盤が脆弱な日雇い労働者や野宿生活者を主な対象とする無料低額診療施設である。今回、地域の結核蔓延状況の改善および院内感染防止を目的として整形外科単科外来初診患者の胸部X線撮影による結核検診を行なったので報告する。**[対象および方法]** 過去1年間にX線撮影を受けていない437例のうち、検診に同意した192例（全例男性）を対象とした。実施期間は平成17年3月31日から8月24日までとした。また同時期に内科受診し、X線撮影を行なった患者585例（男性569例、女性16例）についても分析した。**[結果]** 1. 検診192例における病型分類および要医療判定結果：日本結核病学会分類により要医療と判定された2型および3型はそれぞれ1、5例の計6例、3.1%であった。また結核有所見例は26例、13.5%であった。2. 検診期間に内科を受診し、X線撮影を行なった585例における病型分類および要医療判定果：結核有所見例は63例（10.8%）で、そのうち保健所分室において要医療と判断されたのは1、2、3ならびに4型がそれぞれ3、14、13および2例、胸膜炎型ならびにリンパ節結核がそれぞれ3、1例の計36例、6.1%と検診に比して高率であった。**[考察]** 平成15および16年度のあいりんにおける各結核検診（大阪市高齢者特別就労事業検診、あいりん（住民）検診、大阪市保健所分室検診）によれば結核要医療例の占める割合は0.8-4.3%であり、検診のそれが3.1%であったことはそれらに匹敵する結果であった。平成16年度総初診患者6664名のうち整形外科における初診患者は2146名であり、当院での要治療患者発見はあいりんにおける結核対策を推し進めていく上で重要と考えられた。また、要医療群6例のうち治療開始不能であった2例（ともに3型）はX線結果が後日判明したためであり、高鳥毛らの報告の如く、住所不定な対象の検診にさいして、当日における診断を含めた即時対応が必要であると考えられた。

23

野宿生活者に対する結核対策の強化策
—CR結核検診車導入の経験から—

¹四天王寺国際仏教大学大学院人文社会学研究科、²NPO HESO、³大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学・公衆衛生学、⁴大阪府立大学人間社会学部、⁵国立病院機構刀根山病院内科、⁶大阪府立呼吸器アレルギー疾患センター、⁷尼ヶ崎市役所、⁸大阪市保健所、⁹西淀病院竹島診療所東大阪生協病院、¹⁰黒川診療所関電病院神戸西市民病院

○逢坂 隆子^{1,2}、西森 琢²、高鳥毛敏雄^{2,3}、
黒田 研二^{2,4}、藤川 健弥⁵、田村 嘉孝⁶、
山本 繁^{2,7}、下内 昭⁸、大野 啓文⁹、
大島 民旗⁹、水島 潔⁹、黒川 渡¹⁰、
金城 永治¹⁰、金子 正博¹⁰、宮川 淳子⁸

【はじめに】今回、CR結核検診車を導入した結核検診を大阪で初めて実施し、移動型野宿生活者を含めた結核検診における課題について実践的検討をおこなった。本研究は日本学術振興会科学研究費（研究代表者 四天王寺国際仏教大学 逢坂隆子）補助を得て実施した。【対象と方法】平成17年9月～10月にかけて、大阪市内4ヶ所において、野宿生活者に対する結核検診をCR結核検診車導入によって実施した。CR結核検診車は兵庫県健康財団の協力を得た。【結果】結核検診受診者203人中、要治療者は5人（2.5%）いた。うち、治療につながったのは、3人（シェルター職員、生活保護受給者、キリスト教関係施設利用者）である。治療につながらなかった2人は移動型野宿生活者であり、入院を拒否し、通院治療には結びつけることができなかった。その他7人の喀痰検査を実施した結果トマツ陽性2人（いずれも非定型抗酸菌）であった。検診実施にあたっては、普段から野宿生活者とのつながりの深い支援グループの協力を得た。一部検診については、結核検診や健康相談の他、歯科相談、法律相談（弁護士による）を同時に実施した。【考察】CR結核検診車は検査後即結果が判定できるため、移動型野宿生活者の結核対策には極めて有効であり、受診者本人にも即結果を説明できて喜ばれた。しかし、検診車をとめる場所の確保、受診者確保（検診受診者におにぎりを準備し、医師・保健師などをふくむボランティア巡回班により受診勧奨してまわった。）の他、福祉事務所や保健所との連携、入院できない結核患者の治療開始方法（画像上要治療と判定されたら即服薬治療を開始するなど必要か）、通院治療体制の確保、要精密検査者への対応問題など多くの課題があることがわかった。【結論】移動型野宿者の場合には入院できない人が多いことを前提とした結核検診体制を準備することが必要である。その場限りの野宿生活者に対し有効な結核検診を実施するためには、野宿生活者を支援している団体の炊き出しなど日常的活動の中に溶け込むような協力関係を作り上げながら実施することが受診者確保・要医療者治療開始継続にとって重要である。

24

野宿生活者に対する結核対策の強化策
—3年連続検診の実績から—

¹大阪大学大学院医学系研究科予防環境医学専攻社会環境医学講座公衆衛生学、²NPO HESO、³国立病院機構刀根山病院内科、⁴四天王寺国際仏教大学大学院、⁵大阪府立大学人間社会学部、⁶尼ヶ崎市役所、⁷大阪府立呼吸器アレルギー疾患センター

○高鳥毛敏雄¹、西森 琢²、田村 嘉孝⁷、
藤川 健弥³、山本 繁⁶、逢坂 隆子⁴、
黒田 研二⁵

【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、健康保険がない者も多い。しかも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だけでは結核問題は解決できない。つまり、DOTSとあわせてActive-Case-Findingは重要な対策の柱であると考えられる。平成15～17年の間、野宿者に対し、結核検診を行ってきた。その実績に基づき野宿生活者に対する結核対策の強化策を検討した。本研究は厚生科学労働研究費（主任研究者 大阪府立大・黒田研二）の補助を得て実施した。【対象と方法】野宿生活者の中高年齢者に対し、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線検査を実施してきた。撮影したXp写真は即日判定し、要医療ケースはその日に医療につなげた。【結果】各年度とも要医療ケースの者は約2%いた。結核有所見者の割合が高く、平成16年度の実績では、結核有所見者34.6%、この中で今回要治療者と判定された者25人（1.6%）、要フォロー者13人（0.8%）、結核治療・登録歴者73人（4.7%）、しかも治療歴がない結核有所見者は413人（26.7%）いた。平成17年度の結核検診で、要医療と判断された者が30人いた。このうち3年連続受診者は12(2)人（A群）、2年の者8(3)人（B群）、1年（本年）のみ10(2)人（C群）であった。（ ）内の数は菌陽性者数である。最大ガフキー9号の者も連続受診のA群の者であった。【考察】本研究の対象の野宿生活者は特別清掃事業の登録者であり、この登録事業は毎年更新制であるが、連続登録者が多い集団であった。3年間連続結核検診を実施し、本年の要医療者について過去の受検歴、レントゲン写真を確認したところ、活動性結核と考えられない有所見者から多くの発症者が発生していた。このことは、わが国ではまだ一般的に行われていないが、低蔓延国の米国で行われているLTBI(latent TB infection)に対する治療を、野宿生活者の検診の際に実施することを検討していく必要があると考えられた。胸部レントゲン所見とあわせてQFT検査を使うと効果的な治療対象の選定を行う研究をすすめていくことが必要であると考えられる。

25

野宿生活者に対する結核対策の強化策—処遇困難事例を通しての地域・保健行政とPrivate Sectorとのコラボレーションワークの試み

¹HealthSupportOsaka、²大阪市保健所、³四天王寺国際仏教大学大学院人文社会学研究科、⁴大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学・公衆衛生学、⁵尼ヶ崎市役所、⁶大阪府立大学人間社会学部

○西森 琢¹、下内 昭²、船井由紀子²
逢坂 隆子^{3,4}、高鳥毛敏雄^{4,5}、山本 繁^{1,5}
黒田 研二⁶

【目的】大阪市における処遇困難事例を通して、当該の行政機関とPrivate Sector等との協力関係によって行われたDotsによる治療を、これからの大都市における住所不定者の結核対策のあり方として検討する

【方法】入院治療に該当するが諸所の事情から入院不可能なケースを、行政サイドでない民間Dots Workerが身元を引き受け、訪問型Dotsを生活の場所を確保し生活支援をしながら同時に展開する。担当するDots Workerは当事者、担当保健師、主治医の中間に位置して情報の仲介をしつつ、さらに必要に応じて福祉行政担当者とも連携をとり、当事者の治療完了までの担保となる形で、行政サイドのみからでは対応が難しい部分をカバーする。

【結果】2名のケースが存在し、そのうち1名には、アパートを見つけ直ちにそこに移り、生活してもらった。その後当初予想されていた大きなトラブルも無く、精神的にも安定、体力も回復してきたので、治療を大阪市のあいりんDotsに引継ぎ治療を終了。同様にもう1名も本人が自由に使える生活空間を用意し、生活を支援しながらDotsによる治療開始。アルコールの問題があるが、病院でない本人の自由な活動が大幅に認められた場所による治療は本人にとって最も適度で安定した治療に移行。その後場所を変えあいりんDotsにつなぎ現在も治療継続。

【考察及びまとめ】現在までの結果を見てみると、病院という場所が当事者にとって著しく自由を制限されていると感じている場合、入院治療が成立しづらく結果的に入退院をくりかえしていた。今回住所のない排菌している患者に生活の場所を与え、自由に生活できる保障を与えた上で、そこを訪問しながらのDotsは彼らにとっては望ましい治療方法の一つであると考えられる。今後もこの様な治療方法の可能性を用意しておくことは、大都市の住所不定者等の結核治療対策として有効と思われる。

26

肺結核患者の退院基準の検討

北海道社会保険病院呼吸器科

○藤野 通宏、秋山也寸史、小笠原英紀、岸 不盡彌

喀痰塗沫陽性で入院した肺結核患者の退院時期の決定法は、各施設毎に採用する菌検査法の違いや喀痰検査を行う頻度が異なるためさまざまであると思われる。当科では2週毎に喀痰を採取し、集菌法による塗沫検査、液体培地(MGIT)と小川培地による結核菌培養検査を行っている。最近の入院期間短縮の流れは結核病棟にも及んでおり、さらに当院では結核病床を46床から10床に縮小したこともあり、結核患者の排菌陰性化を迅速に判断し早期退院を目指すことが重要になっている。このような観点から平成13年から14年の入院患者について喀痰検査結果を検討したところ「喀痰塗沫検査陰性」と「液体培地の培養2週目陰性」が化学療法による排菌減少の判断に有用であった。特に前者は早期退院に有用だが、時に早すぎる退院の原因となることがあり、逆に死菌が長期間排菌されるときには入院の長期化につながる事がみられ、「液体培地の培養2週目陰性」の条件を組み合わせることでさらに正確な判断が可能になると思われた。

総会では平成15年以降の症例も追加して検討した結果を報告する予定である。

27

結核入院期間を決定する要因に関する臨床的研究

¹国立病院機構神奈川病院²聖マリアンナ医科大学予防医学教室

○藤野 忠彦¹、布施川久恵¹、西海 麻依¹、
大久保泰之¹、柿崎 徹¹、杉森 裕樹²、
吉田 勝美²

【目的】結核症の入院期間と治療の成否を決定するのは排菌停止である。排菌停止に関与する要因として、入院時喀痰の塗抹ならびに培養検査における排菌量、胸部X線像、薬剤感受性試験そして基礎疾患について検討した。

【対象と方法】1996年1月1日から2003年12月31日までに旧国立療養所神奈川病院結核病棟に入院した1,615症例より、結核症と確定診断された1,268例についてretrospectiveなカルテ調査を行った。治療は医療基準に定めるPZAを含む標準治療に従った。培養検査は小川培地により8週後判定結果を用いた。

【結果】排菌停止までの期間は入院時の塗抹並びに培養排菌量、胸部X線上の病巣の性状、とりわけ空洞病変ならびに空洞の大きさ、薬剤感受性試験結果に相関していた。塗抹排菌量がG9-10の時には平均排菌停止期間は 3.0 ± 1.6 ヶ月、培養排菌量が3+の時には 2.5 ± 1.2 ヶ月を要した。空洞病変の場合には広範空洞型の時には 2.3 ± 1.5 ヶ月であった。多剤耐性例では 3.3 ± 2.5 ヶ月であった。入院期間の長期化の要因には年齢、過去の治療歴並びに糖尿病の合併は、有意の関係はなかった。

【考察と結論】結核症の入院目的は治療と感染性の回避にあり、特に感染性の回避のためには排菌停止していることが条件となる。排菌停止までの期間は入院時排菌量、空洞病変ならびに病巣の大きさ、薬剤感受性試験で多剤耐性であることが関与している。入院期間の長期化の要因として、結核症自体の病状のほかに社会的な要因の関与が考えられる。結核の入院期間すなわち退院の決定に当たっては単に在院日数の短縮を目標とするのではなく、結核治療の本来の目的に従って排菌停止を基準とすべきである。

28

新退院基準導入後の当院における治療評価

国立病院機構刀根山病院内科

○藤川 健弥、北田 清悟、橋本 尚子、平賀 通
中川 勝、横田総一郎、前倉 亮治

【はじめに】結核患者の入院期間の短縮を目指して、平成17年3月に国立病院機構から結核患者に対する退院基準が示された。当院では、この基準を元にして策定した新退院基準を同7月より導入している。

【目的】新退院基準により退院となった結核患者の治療状況を確認し、従来の退院基準における治療状況と比較すること。

【対象】平成17年7月～9月に当院に入院となった感染性肺結核患者102名。

【方法】入院カルテ及び外来カルテを用い、入院中および退院後の治療経過（治療中の患者を含む）を調査した。退院後に他院へ通院している患者については、保健所等からの情報を元に経過を調査した。またこれらの結果をこれまでの当院での治療結果と比較した。

【結果】新退院基準導入後における肺結核患者の平均入院期間は71.5日であった。新しい退院基準に含まれる喀痰塗抹の連続陰性化時期は、治療開始後平均7.8週であった。退院後の治療状況については、調査時点では全患者が治療中であったが、すでに治療中断となっていた患者が3名みられた。中断理由としては、副作用による中断（減量を含む）が2名、自己中断が1名であった。

【考察】入院期間については従来よりも短縮傾向がみられた。また、塗抹検査の陰性化と入院期間に差が認められた。これは、当院の新退院基準では喀痰塗抹陰性化を条件としているが、入院中の副作用の出現等によって、塗抹陰性化が直ちに退院に結びついていないことが考えられる。また、退院後の転院に際し、従来の基準でのみ受け入れ可能とされる場合もあるためと考えられる。また、退院後に治療を自己中断した症例が見られたが、以前の当院での報告と比較し、特に高い状況ではなかった。しかし、今後も、治療中断や治療失敗を防ぐために、入院中における服薬を含めた療養指導や、保健所・地域医療機関との連携をよりすすめていく必要がある。

29

当院結核病棟における新退院基準導入後の変化

国立病院機構愛媛病院呼吸器内科

○阿部 聖裕、市木 拓、加藤 亜希、渡邊 彰
西村 一孝

【目的】肺結核患者の新退院基準が示され実際の運用が開始されているが、当院の医師、結核病棟の看護師をはじめ、患者・家族、および医療機関、看護・介護のサービスなど含めて不安は多い。高齢者結核患者が多い現状を考えると退院基準に合致しないもしくは合致しても早期退院が困難な症例が多く存在する。今回私たちは新退院基準導入後の当院結核病棟入院患者の現状を検討し問題点を明らかにする。【方法】平成17年4月から10月までに当院結核病棟に入院した患者および、その中で新規入院の35条適応症例（塗沫陽性）について年齢、在院日数、退院先などを検討した。また平成16年1月～12月に入院した新規入院の35条適応症例と比較検討した。【成績・考案】平成17年4月から10月まで93人が入院し、肺結核症42例、結核性胸膜炎5例、その他の肺外結核6例、非結核性抗酸菌症19例、その他の肺疾患21例であった。新規入院塗沫陽性は31例で死亡例の5例と多剤耐性の1例除いた25例（男15、女10）、年齢44～89歳（中央値76）、在院日数は20～144日（中央値65）であった。自宅退院は17例、施設・病院へは8例であった。一方、平成16年の19例では年齢40～94歳（中央値76）、在院日数41～153日（中央値90日）、自宅17例、転院2例であった。新退院基準がスタートし、在院日数は短縮しているが、依然60日を超える状況である。クリニカルパスの活用および退院前の保健師を交えたカンファレンス、退院後のDOTSについても検討・実行し、今後の更なる効果が期待されるが、高齢者・合併症を有する症例が多く、また在宅での介護者の負担や転院先・施設の受け入れの問題も残される。【結論】新退院基準の導入で在院日数は短縮したが、患者の高齢化とともに医療スタッフ、患者・家族、地域での不安は強く、これらを解決するためにも結核医療の中心的病院が啓蒙活動、情報の提供、地域全体での支援をDOTS含めてさらに勧めていく必要があると考える。

30

新しい退院基準施行前後での当院結核病棟入院患者の比較検討と問題点

国立病院機構茨城東病院

○渡部 厚一、小川 良子、林原 賢治、斎藤 武文
西村 嘉裕、深井志摩夫

【はじめに】2002年の厚生科学審議会の答申における結核対策の包括的見直しの提言に関連して、1961年に施行されて以来50年ぶりに結核予防法が改正され、2005年4月1日より適用されるに至った。また、これに関連して国立病院機構病院群が日本の結核入院医療の中心的存在であることより、合理的な退院基準と入院期間の短縮をめざし、病院間での統一性を保つために「国立病院機構における結核患者の退院基準」が打ち出された。【目的】当院における結核菌喀痰塗沫陽性入院患者の治療の現状を分析し、新しい退院基準の利点及び問題点を明らかにすること。【方法】新しい退院基準施行前に当院結核陰圧病棟に入院した患者（2004年1月～12月の1年間に入院：111名）と、施行後（2005年4月～8月入院：51名）入院患者のうち結核菌喀痰塗沫陽性患者（それぞれ51名、27名）について、入院期間、患者背景、治療経過の推移などを比較検討した。【結果】施行前後とも入院患者の約半数強が喀痰塗沫陽性患者であった。入院期間が2週間以内のものは施行前後で4例認められたが全例死亡退院患者であった。15日～60日以内の入院期間患者は施行前の5名から12名と増加しており、ほぼ治療経過は良好であった。【考察】30～60日以内の入院患者では、喀痰塗沫陽性のために長期化した要素のある患者が多く含まれていた。新基準が施行されたばかりで今後の検討も必要だが、現在のところは確実性の高い結核治療が期待される。外来治療の成功には確実なDOTSは不可欠であり、保健所との連携がより一層重要な鍵になるものと考えられる。

31

磐田市立総合病院における過去5年間の結核発生動向と感染症用陰圧個室の有用性について

¹磐田市立総合病院呼吸器科

²浜松医科大学第二内科

○内山 啓¹、妹川 史朗¹、安田 和雅¹、
須田 隆文²、千田 金吾²

【目的・方法・対象】 当院：磐田市立総合病院は静岡県西部における約17万4千人の医療圏をもつ地域の中核病院である。病床数は500床で、うち感染症法に定める2類感染症までの症例に対応すべく、陰圧個室を2床有しており、結核などの空気感染に伴う感染症を疑った際には、これらの感染症個室へ隔離し、検索を行うことにしている。今回は2001年から2005年までの5年間に当院で抗酸菌が検出された395症例につき、年次毎の発生率、結核陽性率、検体種類毎の結核陽性率等について調査すると共に、感染症個室の利用率、有用性についても検討したので報告する。【成績・結果】 年度別の抗酸菌検出者は、2001年から2005年まで順に、88,75,63,114,55例であった。結核菌は、106例26.8%で確認され、*M.avium* 140例 35.4%、*M.intracellulare* 119例 30.1%に次ぐ例数であった。抗酸菌の検出検体は、喀痰が63.5%と最も多く、胃液 16.5%、気管支鏡関連検体 11.4%の順であった。画像検査などから臨床的に抗酸菌感染の疑いで感染症個室に入室した症例は、5年間で116例であり、そのうち抗酸菌が確認された症例は72例で、喀痰や吸引痰などから抗酸菌が検出された全症例の18.9%であった。入室者のうち結核は46例39.7%であり、残りの70例中26例は何らかの非結核性抗酸菌症であったが、菌陰性の症例も46例39.7%あった。結核の46例中30例65.2%は結核専門施設へ転院となり、14例が塗抹陰性で隔離解除の上、外来加療とされていた。2名は結核以外の原疾患の増悪にて死亡していた。【考察】 当院における結核の診断数は年平均21.2人であり、静岡県全体の罹患率23.0（2004年）と比べ少ない数字であった。MAC症では当地域はちょうど日本列島のほぼ真ん中に当たるためか*M.intracellulare*と*M.avium*とがほぼ半々であった。当院で、抗酸菌が検出された症例のうち感染症個室に収容された割合は18.2%とまだまだ少なく、また実際に抗酸菌感染を疑って感染症個室に入室したにも関わらず抗酸菌が検出されなかった例も40%近くに上っており、今後更に感染症個室の利用方法と症例の見極めに、呼吸器科医師が中心となって研鑽・努力を重ねていく必要があるものと考えられた。

32

肺結核院内集団感染が疑われた精神病院の一事例

¹国立病院機構新潟病院内科

²国立国際医療センター感染症制御研究部

○高原 誠¹、切替 照雄²

【目的】 ある精神病院において結核患者が5年間に4例発生し、院内感染の有無を検索した。【対象と方法】 平成12年2月、精神病院であるA病院に躁鬱病で入院中の50歳女性（症例1）が肺結核を発病した。病識がなく自己退院しようとしたが、隔離病室にて排菌陰性化し、軽快退院した。平成13年6月には、A病院の同一病棟（計60名）に入院中の46歳女性（症例2）と78歳男性（症例3）が肺結核に罹患した。いずれも統合失調症で、症例1と症例2は、同室だった時期もあった。症例2は病気を受け入れたが、症例3は徘徊傾向を認め隔離を要した。いずれも軽快退院した。その後、平成16年2月、統合失調症にてA病院の同一病棟に入院中だった53歳男性（症例4）が難治性肺炎にて他院に転院したが、結局肺結核と判明した。症例4はA病院に38年間入院していた。結核の治療に関しては、RFPによる白血球減少を認めたため同薬剤を中止したが、排菌陰性化して軽快退院した。呼吸不全と全身衰弱が改善したため、病気は受け入れられた。以上より症例1から症例2、3、4に感染した、と推定されたが、症例1の結核菌は存在せず、残り3例の菌のRFLP解析を行った。【結果】 平成14年の時点で、IS6110法では症例2、3のパターンが一致したが、バンドは2つしか存在しなかった。平成17年には症例4もIS6110法で同一と判明したため、更に3つの菌を(CGG)5法（J.Clin. Microbiol. 42: 3538-3548, 2004）で解析したところ、バンド数が17であり、3例のパターンが一致した。【考察と結語】 期間は5年で厳密には集団感染とは言えないが、RFLP解析にて院内感染が推定された。IS6110法でバンド数が少ない場合は、(CGG)5法も考慮すべきである、と考えられた。

33

政策医療呼吸器ネットワークシステムの分析による抗酸菌症入院症例菌種の検討

¹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、²同近畿中央胸部疾患センター、³同札幌南病院、⁴同道北病院、⁵同富山病院、⁶同天竜病院、⁷同愛媛病院、⁸同和歌山病院、⁹同東徳島病院

○沖塩 協一¹、坂谷 光則²、岡田 全司¹
鎌田 有珠³、藤内 智⁴、大場 泰良⁵
中野 泰克⁶、阿部 聖裕⁷、駿田 直俊⁸
森 健一⁹、鈴木 克洋¹

【目的】政策医療呼吸器ネットワークシステムより抗酸菌症入院症例における、菌種の分布を検討する。【方法】政策医療呼吸器ネットワークシステムの統計用システムから2004年8月から2005年9月末までの抗酸菌症例統計表示機能をもちいて、症例の菌種毎の分布を表示する。全国データおよび、各施設のデータの一覧を比較検討する。【結果】全国8施設より、全症例792例を解析した。施設の内訳は、国立病院機構の札幌南病院、道北病院、富山病院、天竜病院、近畿中央胸部疾患センター、東徳島病院、愛媛病院、和歌山病院であった。菌種の内訳は全施設で、*M.tuberculosis* 587, *M.avium* 56, *M.intracellulare* 37, MAC 5, *M.kansasii* 35, *M.abscessus* 4, *M.fortuitum* 1, *M.szulgai* 1, *M.scrofulaceum* 1, *M.gordoniae* 1であった。【結論】抗酸菌入院症例のうち肺結核の占める割合は全国平均で80.7%であった。その他抗酸菌症は*M.avium*, *M.intracellulare*, *M.kansasii*の順に多かったが、中でも*M.avium*は7.7%と非結核性抗酸菌症の中でももっとも多くを占めた。今後症例を追加し、地域毎の菌種分布等の検討を加える

34

学校結核健診3年間の推移

結核予防会第一健康相談所

○稲部ゆみ子、小海 奏子、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

〔目的〕平成15年4月より学校結核健診が改訂され、3年が経過した。当所で開催された私立、国立の小、中学校での結核健診の結果の推移を検討したので若干の考察を加え報告する。

〔対象〕平成17年度に結核健診を実施した私立、国立小学校16校、問診数8,972件、中学校36校、問診数19,438件。〔方法〕二通りの問診票の流れを用いて健診を実施した。1)校医が先に検討者を選択し、その後当所で精検対象者を選定する一往復パターン。2)学校から一括して送付された問診票から当所で検討者を絞り学校へいったん返却した後、校医が診察の際に篩にかけ、再度当所に返送された中から精検対象者を選定する二往復パターン。

〔結果〕

私立、国立小学校	平成15年	16	17
校数	16	19	16
問診数	9,277	10,079	8,972
精検数	65	27	16
精検率	0.7%	0.27	0.18
私立、国立中学校	平成15年	16	17
校数	38	38	36
問診数	20,628	19,918	19,438
精検数	206	82	70
精検率	1.0%	0.41	0.36

〔考案〕平成15年度から16年度にかけての精検率の減少は健診の慣れや質問の文言をより具体的にしたり、補問を加えたことなどに因ると思われたが17年度は設問をほとんど変更しておらず、健診の慣れが主な原因ではないかと思われた。この3年間の健診では発病者は発見されておらず、有用性が乏しく、有症状時受診や接触者健診に委ねる方が妥当ではないかと思われた。

〔結語〕1) 精検率が徐々に減少している。

2) 健診から結核患者は発見されていない。

35

東京近県の年齢階級別結核罹患率の年次推移からみた結核疫学像の分析

財団法人結核予防会結核研究所

○内村 和広、加藤 誠也、山田 紀男

【目的】東京都を中心とした関東近県6都県の年齢階級別結核罹患率の年次推移を分析することで日本での結核疫学像のパターンと東京都にみられる都市化の影響を調べることを目的とした。

【方法】東京都と周辺近県の千葉県、埼玉県、神奈川県、山梨県、長野県の10歳年齢階級別罹患率を1973年から2004年までの32年間調べた。人口は総務省統計局の人口推計を用い、結核罹患数は結核の統計1974から2005を用いた。

【結果】年齢階級別罹患率推移のパターンからA：山梨県、長野県、B：埼玉県、千葉県、神奈川県、C：東京都のグループに大きく分けられた。A、Bでは50代以上の階級では罹患率減少鈍化はみられなかった。しかしAでの減少速度はBに比して大きく1973年と比較して2004年罹患率はAでは5%程度にまで減少しているがBでは10%強であった。20代以降30代、40代ではA、Bともに罹患率減少鈍化がみられるが30代、40代でAでは鈍化開始が1980年代前中盤に対しBは後半から1990年代と遅れて始まっていた。特に40代では鈍化開始時期の遅れが顕著であった。20代の罹患率減少鈍化傾向は変わらないがAでは罹患率10%程度まで下がっているがBは15%以上で推移している。Cの東京は全年齢階級で減少鈍化がみられた。70代では1970年代まではAとほぼ同じ減少を示していたがその後の減少鈍化がA、Bに比べ顕著であった。50代は早い時期から減少鈍化がみられている。20代は外国人結核の影響も加わり1980年中盤以降増加に転じている。

【結論】東京を中心とする大都市とその近隣県、さらに罹患率減少の順調な低罹患率県とで年齢階級別罹患率推移のパターンがみられた。今後結核問題の偏在化傾向に伴い都市型結核疫学像の分析が必要と考えられるが、これらのパターン間での高齢層の減少速度の差、鈍化開始の時期の差、鈍化後の罹患率推移レベルなどの差から都市結核に固有な要因を探ることが課題である。

36

我が国におけるアドボカシー戦略について

財団法人結核予防会結核研究所

○加藤 誠也、小原 尚美、森 亨

【はじめに】アドボカシーとは、政策と支出に影響を与え、社会に変化を引き起こすために鍵となる後援者の支援を得ることを目的とする啓発普及活動であるが、我が国では経験に乏しく、十分な検討は行われていない。今後、我が国における結核対策向上のための有効なアドボカシー活動のあり方を検討するために、意識調査を行った。【方法】結核研究所指導者養成研修コース修了者69名を対象に平成17年5月アドボカシー活動方法の有効性、自らの参加の可能性などに関する無記名アンケート調査を実施した。【結果】有効回答数36(53%)。回答者の背景は臨床11、行政18、予防・研究7であった。アドボカシーの活動方法の有効性(カッコ内は参加の可能性)については「ジャーナリスト(新聞、雑誌など)に接触し、記事にってもらう」97.2%、(30.6%)、「専門学会(日本結核病学会等)が声明を出す」88.9%、(41.7%)、「関係団体(医師会、患者団体、NGOなど)と連携する」83.3% (36.1%)、「政治家(国会議員など)に陳情する」75.0% (27.8%)、「新聞に投稿する。(論説、論壇など)」75.0% (19.4%)、「学会・専門団体が協力して、新聞に意見広告を出す」72.2% (27.8%)「専門誌(医学雑誌など)に投稿する」55.6% (19.4%)、「多くの一般の人に政治家に手紙を書いてもらう」36.0%(8.3%)であった。参加できない理由として、「立場上、行動が取れない」「ターゲット(マスコミや政治家)とつながりがない」「やり方がわからない」などが多かった。【考察】アドボカシーはWHOのDOTS戦略の推進に重要な役割を果たしており、米国では学会やNGOが活発な活動を行っている。我が国においても結核への関心・予算が低下し、地方への権限委譲の中でアドボカシーの重要性が大きくなるものと考えられる。今回の結果はマスコミの影響力の期待が大きかった。また、回答者が自ら参加する可能性は半数以下であり、今後、活動方法、活動に必要な技術、活動実施主体、専門家の参加のあり方、関係団体の連合など我が国の状況に適合した戦略を検討する必要がある。そのために、対策専門家意外の同様の調査も必要と考えられた。

37

抗酸菌のヒトマクロファージ様細胞(THP1)感染におけるグリコサミノグリカンの役割

¹大阪社会医療センター付属病院、²大阪市立大学大学院医学研究科感染防御学、³大阪国際大学家政学部、⁴大阪市立大学医学部付属刀根山結核研究所

○平山 幸雄¹、松本 壮吉²、仁木 誠²、
尾関百合子³、西内由紀子⁴、小林 和夫²

【目的】前回、抗酸菌の上皮細胞への接着/侵入における glycosaminoglycan(GAG)結合蛋白質である mycobacterial DNA-binding protein1(MDP1)とGAGとの結合の役割を報告した。人に感染した結核菌はマクロファージに寄生し、生存できることから今回、抗酸菌のマクロファージ様細胞(THP1)への感染におけるグリコサミノグリカンの役割について検討したので報告する。【方法】ヒトマクロファージ様細胞(THP1)をRPMI1640培地で培養し、 2×10^5 細胞/mLに調整した。BCGをTHP1に対してMOI10で感染させた。BCGをあらかじめヘパリンやヒアルロン酸と37°Cで10分間混和し、THP1と37°Cで4時間反応させた。結果はflow cytometryで評価した。【結果】BCGをTHP1と4時間反応させると7.6%の接着/侵入が見られたが、ヘパリンやヒアルロン酸を加えることにより接着/侵入の抑制がみられた。(ヘパリン50、200 μ g/wellの濃度においてTHP1に対するBCGの接着/侵入を2.6%、1.4%までに抑制、ヒアルロン酸50、200 μ g/wellの濃度でTHP1に対するBCGの接着/侵入を約2.3%、2.1%までに抑制)【考察】今回の実験結果からGAGは抗酸菌のヒトマクロファージ様細胞(THP1)への接着/侵入に関与している可能性が示された。

38

ピコリン酸によるマクロファージの抗MAC活性増強作用の発現メカニズムにおける遊離脂肪酸の役割

島根大学医学部微生物・免疫学教室

○清水 利朗、佐藤 勝昌、富岡 治明

【目的】これまでの検討で、マクロファージ(M Φ)内局在MAC菌に対するピコリン酸(PA)の抗菌活性発現には、PAのFeイオンに対するキレート作用が部分的に関与していることが明らかになっている。他方、PAはMAC感染M Φ の細胞機能にも、何らかの影響を及ぼしているものと考えられているが、MAC感染M Φ の活性酸素分子種と活性窒素酸化物といった殺菌エフェクターの産生能に対しては、PAは特に影響を及ぼさないことが確かめられている。そこで今回は、PAによるM Φ の抗MAC活性増強作用の発現メカニズムにおける遊離脂肪酸の役割について検討した。【方法】(1) 供試菌:*M. avium* N-339, N-444, N-361株。(2) M Φ : マウス腹腔M Φ 、ヒトTHP-1 M Φ (3) PAによるM Φ の抗MAC活性発現増強と各種phospholipase A₂(PLA₂)阻害剤の影響: M Φ 単層培養にMACを感染させた後、5% FBS-RPMI培地中、PA単独あるいは供試PLA₂阻害剤との併用添加の系で7日間培養した。所定日にM Φ cell lysate中のCFUを7H11 寒天平板上で計測した。【結果と考察】PAによるM Φ の抗MAC活性発現増強に対しては、何れのPLA₂阻害剤も、ブロッキング作用を示さなかった。このことから、PAによるM Φ の抗MAC活性発現増強には、遊離脂肪酸の関与は無いように思われる。他方、これとは別に、供試PLA₂阻害剤のうち、quinacrineとa-TFMKには、PAによるM Φ の抗MAC活性発現増強をさらに助長する作用があるという興味深い成績が得られた。このことについてさらに検討を行ったところ、M Φ 内局在MAC菌に対するCAM/RFPの抗菌活性発現にquinacrineとの併用効果が認められた。さらにこの系にPAを加えた場合の併用効果もみられた。そこでin vivoにおける効果についても検討してみたところ、MAC感染マウスの感染9週後の肺内生菌数がPA+quinacrine投与群で有意に減少した。以上の成績より、MAC症に対する多剤併用レジメンにPAやquinacrineが有用である可能性が示唆された。

39

Mycobacterium bovis BCG亜株間の生化学的特徴と宿主細胞内での生存率の違いについて

¹名古屋市立大学大学院薬学研究科生体防御機能学

²日本ビーシージー製造(株) 中央研究所

³国立感染症研究所細菌第二部

○瀧井 猛将¹、矢野 郁也²、山本 三郎³、
小野寄菊夫¹

【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ために、生化学的特徴と宿主細胞内での生存率の違いについて検討した。【方法】当研究室が保有しているBCG亜株について、a)硝酸塩還元試験、ナイアシン試験、カタラーゼ試験、ウレアーゼ試験などの生化学試験、b)ヒト肺胞上皮細胞株A549における宿主内生存能、c)ミコール酸の組成について検討した。【結果と考察】硝酸塩還元能について、強毒株の*Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rvと*Mycobacterium avium* 724Sは陽性であるが、病原性の無い*Mycobacterium smegmatis*も陽性であった。強毒株の*M. bovis*は陰性であった。しかし、病原性との関連は低いことから、病原性とは別の形質であることが示唆された。Phipps株は硝酸塩還元試験では*M. bovis*や他のBCG株と異なり陽性であったことから、独自の変異により獲得した形質であることが類推される。ナイアシン試験の結果では、*M. tuberculosis* H₃₇Rvと*M. bovis*が陽性、微陽性であり、Pasteurからの初期分与株(Australian, Connaught, Phipps, Russia, Tokyo)に多くこの形質が保持されていることから、ナイアシンの代謝経路は遺伝的に保持されている傾向が認められた。BCG亜株間のA549細胞内への取り込まれ方はAustralian, Connaught, Russia株で高い傾向が見られ、それ以外の株では低い傾向が見られた。宿主細胞内での生存能についてはGlaxo株で高く、Australian, Mexico, Tice株では10分の1前後までに菌数が減少していた。Pasteur, Russia, Tokyo株は60~80%の生存率であった。

40

結核菌*KasB*遺伝子欠損株のミコール酸生合成と宿主応答

¹大阪市立大学大学院医学研究科感染防御学分野

²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

○藤原 永年¹、前田 伸司²、小林 和夫¹

【目的】ミコール酸は α -側鎖を持つ天然では希な長鎖分岐脂肪酸であり、抗酸菌に多量に含まれる特徴的な細胞表面脂質成分である。近年、結核菌遺伝子解析からミコール酸の生合成に関与する2種類の脂肪酸合成経路fatty acid synthase (FAS) system (FAS I, FAS II) が明らかにされ、特にFAS IIには β -ketoacyl-acyl carrier protein synthase (KAS)である*kasA*, *kasB*遺伝子群が含まれる。本報告では脂肪酸の伸長に関与する*kasB*遺伝子群の欠損によるミコール酸分子の構造修飾、*kasB*欠損株への宿主応答を考察した。【方法】結核菌CDC1551株から*kasB*欠損株を作製し、死菌体をアルカリ水解した。ミコール酸画分を薄層クロマトグラフィー (TLC) で展開し各種ミコール酸サブクラスを検出した。精製ミコール酸をMALDI-TOF/MS、NMR分析し、構造修飾を決定した。さらに、マウス感染実験、cord factorを用いた宿主応答を検討した。【結果および考察】*kasB*欠損株および野生株由来のミコール酸画分をTLCで α -, methoxy-, keto-ミコール酸サブクラスに精製し、MALDI-TOF/MS解析した。*kasB*欠損株由来ミコール酸の炭素鎖長は α ; C76-80, methoxy; C81-85, keto; C78-82であり、keto-ミコール酸は野生株由来に比べ4-6短鎖であった。硝酸銀添加2次元TLCにおいて、*kasB*欠損株由来ミコール酸は α -, methoxy-, keto-ミコール酸に加え、Rf値の小さい未知のmethoxy-, keto-ミコール酸が確認された。これらは質量数が本来のmethoxy-, keto-ミコール酸と不変であり、シクロプロパン環が二重結合に変化したと考えられた。さらにmethoxy-, keto-ミコール酸の¹H-NMRの結果、トランス型を示す0.15, 0.45 ppmのピークが消失していた。以上より、*kasB*欠損によりミコール酸の生合成はketo-ミコール酸が4-6短鎖になること、シクロプロパン環が二重結合に一部変化すること、トランス型異性体が合成されないことが判明した。また、*kasB*欠損株の表現型として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、肉芽腫炎症病変形成実験の結果も併せて報告する。(会員外共同研究者; 中 崇, S. Porcelli, A. Bhatt, W. Jacobs)

41

Vitamine A 経口投与ラットにおける結核菌感染抵抗性

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

○山田 博之、水野 悟、青木 俊明、宇田川 忠
菅原 勇

【目的】 vitamin A (VA) は血液中のT細胞やNK細胞数に影響を与え、様々な感染症に対する抵抗性との関連が示唆されている。今回、通常飼料で飼育したラットにVAを経口投与して、結核に対する抵抗性に变化があるかどうかを検討した。

【方法】 8週齢雌Lewis ratに 1×10^7 CFU/ml のH37Rvを経気道感染した。経口投与用Vitamine Aは12mgのretinoic acid (RA)を0.12mlの純エタノールに懸濁し、これにTween80 1.2gと食用植物油(corn oil) 2.2gを加えて作製した。感染翌日から6日間100 μ g RA/100g body weightの用量で投与し、1週目以降は隔日で同量を継続投与した。対照群はRAを含まないエタノール、Tween80、植物油の混合液を同用量投与した。感染後1週、3週、5週目に3匹ずつ解剖して肺、脾、肝臓組織を採取した。肺と脾臓における生菌数計数し、各種サイトカインmRNAの発現をRT及びreal-time PCR (ABI Assay on demand)で検討するとともに、病理組織学的検討を行った。

【結果】 肺における結核菌生菌数は1週目、3週目は対照群と比較してRA群が少ない傾向があり、3週目では有意差が見られたが (4.65 ± 0.19 vs. 5.19 ± 0.13 (Log_{10} CFU/whole organ), $p < 0.005$)、5週目は差がなかった。脾臓では、RA群が肺と同様に少ない傾向を示したが、有意差は見られなかった。病理組織学的観察では、病変の大きさには差はなかったが、3週目、5週目の肺病変内のZiehl-Neelsen染色陽性の抗酸菌はRA投与群で少ない傾向が見られた。Real-time PCRによる各種サイトカイン等mRNAの発現の検討では、両群間でiNOS, Interleukin (IL) -1 β , IL-2, IL-10, IL-12 p40, Interferon- γ -inducible 10 kD protein (IP-10), TGF- β mRNAの相対発現量 (RQ) が検索したいずれかの時点で対照群より2倍以上の増加していた。特に3週目のiNOS mRNAは対照群と比較して5.5倍のRQを示した。IFN- γ とTNF- α のRQは2倍以上の差は見られなかった。

【結論】 vitamine Aはラット結核感染抵抗性を増強する働きがあることが示唆された。

【会員外共同研究者】 A. Catherine Ross (The Pennsylvania State University)

42

rBCGで免疫したモルモットの抗結核免疫長期持続性

¹国立感染症研究所細菌第二部

²テキサスA&M大学ヘルスサイエンスセンター

³長崎大学歯学部

○山本 三郎¹、山本十糸子^{1,2}、山田 毅³

【目的】 α 抗原ファミリーを過剰発現する各種rBCGで免疫したモルモットに結核菌を噴霧感染したときの結核防御能は、5週後の臓器内結核菌数を算定するとき、親株BCGで免疫した場合に比べ高く、さらにAg85A、Ag85BおよびMPB51の3種類の抗原を同時発現させたrBCG-BA51で免疫したモルモットは、それぞれ単独の抗原を発現するrBCGよりも強い結核抵抗性を示した。今回はこれらrBCGで免疫したモルモットの長期間の結核抵抗性を検討するため結核感染後の体重変化及び生存期間を比較した。【方法】 日本株BCGに α 抗原ファミリー (Ag85A、Ag85B、MPB51) 遺伝子を組み込んだ各種rBCGを1群6頭の雌ハートレー系モルモットの皮内に接種して免疫し8週後に微量の結核菌H37Rvを噴霧装置内で気道感染させた。感染後、モルモットは1ケージに1頭ずつ飼育し、96週にわたって体重変化を測定し、生存期間を比較した。【成績】 rBCG-Ag85Aで免疫したモルモットは4頭が生残しrBCG-Ag85Bで免疫したモルモットは2頭が生残した。rBCG-MPB51で免疫したモルモットは37週までに全頭死亡した。3種類の抗原遺伝子すべてを組み込んだrBCG-BA51で免疫したモルモットは35-40週に2頭が、さらに残る4頭も86週までに死亡した。pNN2-BCGで免疫したモルモットでは6頭中4頭が生残し、BCG Tokyoで免疫したモルモットでは6頭中2頭が生残した。生理食塩水のみ投与した群では6頭中5頭が35週以内に死亡し、96週までの生存はなかった。【結論】 rBCG接種によりモルモットに惹起された結核免疫の長期持続性を体重変化及び生存期間で比較する方法を検討したところ、rBCGにより種々の結核抵抗性が示された。会員外共同研究者 大原直也 (長崎大学大学院医歯薬総合研究科)、David N. McMurray (テキサスA&M大学)、Lisa Brandt、Todd Lasco、Angelo Izzo、Ian Orme (コロラド州立大学)

43

コッホ現象7例の検討

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科
○高松 勇

2005年から導入されたBCG直接接種に伴い当科にコッホ現象として紹介された症例の検討を行ったので報告する。対象は2005年4月から11月にかけて当科にコッホ現象として紹介された症例のうちコッホ現象の定義（接種後10日以内に接種局所の発赤、腫脹及び針痕部位の化膿等を来し、通常2-4週間後に消炎、癬痕化し、治癒する一連の反応）に該当した7例。居住地は大阪府下の4市。月齢は3ヵ月児1例、4ヵ月児4例、7ヵ月児と10ヵ月児が各々1例（平均5.1±2.5ヵ月）。接種から初診までの日数は平均9.6±2.7日。結核患者との接触歴は認めず。ツベルクリン反応（以下ツ反と略す）は陰性が1例、他6例は陽性。発赤径は4mmから31mmで平均19.4±9.2mm、硬結径は0mmから15mmで平均5.9±4.9mm。接種局所の反応は、発赤と化膿を認めた者が5例、さらに浸出液と痂皮形成を認めた者が2例であった。胸部レントゲンは全員異常なし。経過は、接種直後の局所反応が強く、接種1ヵ月頃に認める通常の局所反応を認めなかったか弱かった者を直後型とすると、直後型が3例。この3例は局所反応が浸出液と痂皮形成を認めた者2例と局所反応が発赤と化膿を認めたツ反が発赤31mm硬結15mmの1例であった。一方、直後の局所反応が発赤と化膿を認めた者4例では、直後の局所反応は一旦減弱しその後通常局所反応を認めており、反応は二峰性であった。対応はツ反が陽性であった6例にはINHの化学予防を実施し、ツ反が陰性であった1例では胸部レントゲンの経過観察を実施した。現在発病者は認めていない。考察：コッホ現象の発生頻度を平成13年の大阪府の出生数86,002人から概算すると（観察期間が7ヵ月/12ヵ月として）発生頻度は0.014%となる。感染危険率0.03%-0.05%から考えた数字0.018%-0.03%と類似していた。また、経過には直後型と二峰性型があり、直後型の方がより強い反応を反映していると考えられた。今後症例の予後を経過観察すると同時に、症例数を増やし検討を重ねる予定である。

44

Mycobacterial DNA-binding protein 1の機能解析

大阪市立大学大学院医学研究科感染防御学
○仁木 誠、松本 壮吉、平山 幸雄、尾関百合子
西内由起子、小林 和夫

【目的】Mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1)は抗酸菌特異的ヒストン様蛋白質であり核酸に非特異的に結合し、菌体内では50Sリボソームサブユニットにも結合している。DNA、RNAや蛋白質合成を阻害し、また、MDP1は休眠状態の結核菌体内に大量に存在することより、定常期以降の抗酸菌の増殖停止に関わる分子と推定されている。今回、抗酸菌の増殖におけるMDP1の役割や薬剤感受性におけるMDP1の関与について新たな知見を得たので報告する。【方法】*M. smegmatis*野生株、MDP1欠失株、MDP1入れ戻し株を作成し液体培地にて培養し生菌数を経時的に測定した。ビーズ粉砕法にて各菌体を破壊し得られた菌体蛋白質をサンプルとして、蛋白質二次元電気泳動を行い、MDP1の欠失による蛋白質発現の変化を解析した。野生株とMDP1欠失株の薬剤感受性を通法に従い検討した。【結果】野生株及び、入れ戻し株は定常期以降、生菌数が一定であるのに対し、MDP1欠失株では減少した。したがってMDP1は定常期以降の菌の生存に必須な分子であることが判明した。MDP1依存的な遺伝子発現の変化を観察するため、各菌株の菌体蛋白質を二次元電気泳動にて比較検討した。MDP1の欠失により発現量の異なる蛋白質スポットが多数認められた。抗菌薬感受性試験において、MDP1欠失株は野生株に比べ、一部の抗菌薬に対する感受性が増強した。【考察】MDP1は定常期以降の菌生存に必須な分子であることが判明した。このことからMDP1の発現制御下にある蛋白質群が菌の生死に直接関わる分子群と想定される。現在、各蛋白質スポットの分子同定を時間飛行型質量分析装置を用いて遂行している。また、MDP1が一部の抗菌薬に対する菌の感受性に作用することが分かった。これは、代謝抑制活性によると考えられ、MDP1が休眠期結核菌の薬剤感受性低下に関わることを示唆された。

45

当センターにおけるDOTSの長期評価と中断・脱落要因の検討

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター看護部

○岡田 知子、山崎 克子、岩田 京子、森路 芳子、古田久美子、野坂 忍

【目的】当センターでは2001年より院内DOTS及びDOTSカンファレンスを行っている。当センターの取り組みの妥当性と今後の課題を明らかにするために、DOTS開始時よりの長期評価を行うと共に中断・脱落要因に対し分析を加えた。【方法】(対象) 2001.3.1より2003.12.31にDOTSを開始した1331名(方法) 保健所よりのデータを基に転帰や詳細が不明な患者に対してはカルテより追跡調査を加えた。2005年9月の調査時点において2ヶ月以上の中断が確認できたものを「中断・脱落」とした。【結果】治療終了1072名(80.5%)、結核死亡84名(6.3%)、結核外死亡106名(8.0%)、失敗1名(0.1%)、中断・脱落12名(0.9%)、治療中25名(1.9%)、不明31名(2.3%)。「喀痰塗沫陽性患者とその他」「当センター外来通院と転院患者」で中断・脱落率に有意差はなかった。中断・脱落者の12名中6名は独居者であった。中断・脱落理由(重複あり)は「行方不明」6名、「経済困難」4名、「理解不足」3名、「副作用」3名、「飲酒」1名、「不明」1名であり、60歳以上の高齢者では「副作用」「理解不足」、30～50歳代の壮年期では「経済困難」「行方不明」が主要な要因となっていた。中断後連絡がとれた4名に関しては管理検診や近医への支援を依頼することができた。【考察・結論】今回の調査で中断・脱落率が0.9%と低かったことは、当センターでの取り組みの妥当性を示すと共に、再治療により治療を終了した患者が「治療終了」に含まれたことが要因として上げられる。一度は中断・脱落した患者でも、保健所と医療機関が連携を行い、継続的な支援を続けたことが今回の結果につながったと考える。当センターでも中断・脱落リスクを持つ患者は少なくない。しかし今回の調査から、独居などの家族背景や高齢者における理解不足が治療継続を妨げる最終的な要因になっていることが示唆された。結核予防法が改正され、入院期間の短縮が予測される中、今後は年齢や患者背景を考慮した効果的な指導の見直しや、福祉との連携強化が重要な課題である。

46

結核病患者の外来DOTS継続の試み
～病院・保健所間のサマリー連携の有用性の検討～¹国立病院機構三重中央医療センター西7階呼吸器感染症病棟²国立病院機構三重中央医療センター呼吸器科³国立病院機構三重中央医療センター呼吸器外科⁴三重大学医学部呼吸器内科○村田 裕俊¹、久保 達代¹、井端 英憲²、大本 恭裕²、坂井 隆³、田口 修⁴

【目的】当院では入院中の結核病患者は全例でDOTS施行中であるが、退院後に外来DOTSを担当する地域の保健所との連携は十分でなく、在宅での服薬コンプライアンス不良による再入院の原因のひとつになっていると考えられる。そこで今回我々は、退院時に病院から地域の保健所に入院中の患者情報を含む『保健所向けサマリー』を作成し、その有用性について検討した。

【対象・方法】対象は、当院西7階呼吸器感染症病棟に入院した肺結核病患者の内、2005年1月以降に退院し、保健所向けサマリーを地域の保健所に提出した20例。保健所向けサマリーを作成していない2004年以前の退院患者の内、20名を対象群に設定し比較検討した。方法は、肺結核病患者の退院時に担当看護師を中心に地域保健所と担当保健婦に向けたサマリーを作成し、患者の入院中のDOTSへの協力性や服薬拒否の有無、入院中の療養態度や本疾患に対する受け止め方などの情報と、退院後の家族の協力体制や1人暮らしの状況などを記載した。また、退院時に持参する抗結核剤の総数を記載し、自宅訪問した保健師による残薬確認により外来での服薬状況を確認した。更に各担当保健師による保健所向けサマリーの有用性の評価を電話等による聞き取りで調査した。

【結果】病院から地域の保健所にサマリーを提出した病院保健所連携群では、サマリーのない対象群に比較して、保健師が患者の疾患の捉え方や患者の置かれた社会的状況などを把握し、人間関係を形成することに有用であったと評価された。しかしながら、サマリーの有無による外来服薬状況は様々であり、一定の有用性は確認されなかった。【結論】入院中の結核病患者へのDOTSは病棟システムとして有効に機能しているが、その効果を外来治療に継続するには病院と保健所間の密な連携が必須であり、今回の保健所向けサマリーの作成は有用な手段のひとつであると考えられた。今後は、情報の双方向性を確保する工夫と、在宅での抗結核剤の服薬コンプライアンスを確実にするために必要なサマリーの内容について検討する必要性があると考えられた。

【会員外研究協力者】板床仁美、山口裕美子、工門順子

47

リスクアセスメントと服薬支援について

新宿区保健所予防課

○山田 万里、神楽岡 澄、田村 裕子、斉藤 礼子、
狩野 千草、高藤 光子、高尾 良子、長嶺 路子、
前田 秀雄

【目的】服薬支援を行うにあたり、担当する保健師の経験や勤に頼るのではなく、中断リスクの客観的な評価を行い、そのリスクの程度によって、服薬支援の方法や頻度などを選定することを目的として、リスクアセスメント票を作成したので、その結果を報告する。

【方法】対象は、平成17年4月1日から6月末日までに新規登録された結核患者50名中、リスクアセスメントが可能な49名。評価は、原則として服薬支援導入前と、導入後の2回実施した。リスクの経時的変化を検討するため、リスクアセスメント得点（17項目、34点満点）について、導入前（平均5.8点）と導入後（平均5.9点）とで対応のあるt検定を行ったところ、有意差はみられず（ $t = -0.398$, $p = 0.692$ ）、2時点の相関係数は $r = 0.939$ （ $p < 0.001$ ）と、高い相関がみられた。これより、リスクアセスメント得点の経時的変化は少ないことが示されたので、服薬支援導入前のリスクアセスメント得点を用いて検討を行った。

【結果と考察】リスクアセスメント得点を、リスク高（10点以上、9人）、リスク中（6～9点、15人）、リスク低（5点以下、25人）の3レベルに分類し、服薬支援の頻度、方法とでクロスさせたところ、リスク高では、頻度高（原則毎日、88.9%）、保健所DOTS（77.8%）がもっとも多く、リスク中では、頻度中（週1～2回以上、53.3%）、薬局DOTS（40.0%）、保健師定期面接（20.0%）が、リスク低では、頻度低（月1～2回以上、88.0%）、文書連絡（72.0%）などが多かった。さらに、リスクアセスメント得点との連関係数を算出したところ、支援頻度とでは $\phi = 0.98$ 、方法とでは $\phi = 1.06$ であり、リスクアセスメント得点の高い人ほど、支援頻度がより高く、保健所DOTSや薬局DOTSのような強固な方法を選定していることが示された。したがって、リスクアセスメント票という共通の指標を用いることで、保健師による服薬支援頻度や方法の偏りが少なくなる可能性があることが示唆されよう。

48

船橋市地域DOTS体制の構築に向けて 5
～DOTS未実施者の分析と考察～

船橋市保健所

○黒木 美弥

【目的】DOTS未実施者の実態分析から、確実な支援体制の確保及び新たな方策を導く。

【方法】平成16年新登録149名の内、活動性肺結核108名についてコホート分析を行い、更にDOTSが2ヶ月以上連続で未実施となった患者の実態とその支援状況について分析した。

【結果】108名の治療成績は、治癒54.6%、治療完了13.9%、その他20.4%、治療失敗0.9%、中断・脱落2.8%、死亡7.4%で治療成功は88.9%であった。内、2ヶ月以上DOTS未実施者は34名で、性別は男31名、女13名で、年齢は20～78歳（平均48.6歳）と均等に分布していた。職業別では常用勤務者23名（67.6%）、無職10名（29.4%）、学生1名（2.9%）で、登録時入院者が8名（23.5%）、通院者26名（76.5%）で、活動性分類では、喀痰塗抹陽性7名（20.5%）、その他の菌陽性10名（29.4%）、菌陰性その他17名（50.0%）であった。治療成績は治癒12名（35.3%）、治療完了7名（20.6%）、その他12名（35.3%）、治療失敗0名、中断・脱落2名（5.9%）、死亡1名（2.9%）であり、中断2名は地域DOTS開始前に行方不明になっていた。DOTSタイプではBタイプ2名（5.9%）、Cタイプ32名（94.1%）で、未実施時期は、治療開始後1・2ヶ月が45%、3・4ヶ月が42%、5ヶ月以降12%で、未実施期間は2ヶ月50%、3ヶ月17.6%、4ヶ月17.6%であった。

【結論】

- 1) DOTS未実施者は、通院治療の常用勤務者、Cタイプが多かった。
- 2) CタイプDOTSが徹底されない理由は、CタイプDOTSの実施しにくさが推察される。なぜなら、頻回な関わりが不要な群の為、患者との関係性保持が困難で、また、他の処遇困難な事例の対応に追われ関わり機会を失うこともある。当然、常用勤務者であることから保健所の通常業務内で支援しようとするれば実施出来ないことも多い。CタイプDOTSの在り方をしっかり捉えることが重要であり自治体格差の発生や最終的には実施されないことも懸念される為、実施基準を作成することが望まれる。
- 3) このような群へ支援提供を可能とするには、支援メニューの拡大や新たな仕組みづくりが必要である。患者の受診行動に併せた支援が有効と考え、外来や調剤薬局を利用したDOTSの推進に着手し始め、現在一部協力機関で、服薬手帳と残薬を持参し服薬指導をする方法で取り組み始めている。

49

船橋市地域DOTS体制の構築に向けて 6
～学校等組織間協働によるDOTSの取り組み～

船橋市保健所

○廣島かおる、黒木 美弥、数間亜希子

【要旨】小児結核患者等に対し、教育委員会、小中学校等との協働により治療完遂した事例を通し、当市の地域DOTSの体制整備について考察した。【目的】事例から学校等組織間の連携協働によるDOTSの体制基盤の確立に向け課題を明らかにする。【方法】事例を分析し、次項目によりまとめ考察を加える。1) 事例の概要、2) 調整会議開催、3) 個別支援計画策定と船橋市地域DOTS支援員の導入、4) 服薬経過と保健所の調整【結果】1) 事例:平成16年登録肺結核・喉頭結核患者(G10号、咳6ヶ月)の家族健診により、2歳児が肺結核発病(入院)、他小中学生3名が化学予防となった。家族による服薬管理は期待できず、当初より脱落中断が危惧された。2) 関係機関は、小中学校、教育委員会、保健センター、療育医療担当等と多岐に渡り、情報の共有と協働支援の要請を目的に調整会議を開催。当初、結核の知識不足や児童等のプライバシー保護の理由で校内での支援は開始されず。3) 学校等の協働を視野に入れ、地域DOTS支援員を派遣し支援を開始し、関係者への状況報告を継続。4) 服薬率は低迷し主治医から服薬延長の指示が出され、学校等との協働で学校DOTSが開始。前後して入院していた2歳児病児についても保育園内DOTSの導入が可能となった。【考察】1) 登録直後に調整会議を実施して情報共有し関係者へDOTSの協働を問いかけた。即支援にはつながらなかったが、後に教育委員会や各学校等の協力を得るに当り会議は組織連携上有効だった。2) 支援を重ねながら観察した服薬等の情報は適宜主治医へ戻し、指示確認すると同時に、患者、保護者、教育委員会、学校等へ情報還元し綿密な関わりの維持に努めた。保健所の介入・調整により、各機関のモチベーションが維持され、危機的状況の際は即保健所に情報が集約される体制が構築される結果を導いた。3) 様々な職種とかかわる中、結核について教育する機会が多々あり、潜在的支援者の発掘と育成の場となった。地域の有機的な体制構築上、重要な保健所の役割であり、更に強化が求められる。4) 同様の事例が発生時、個別支援に終始せず組織連携による協働DOTS体制を構築すべく、今後関係機関を召集しDOTS支援のシステム化について検討の機会が必要である。

50

日本版DOTS推進における「服薬支援看護システム」の活用I：保健所における本システムの活用と『医療機関服薬支援看護システム』の概要について

結核予防会結核研究所

○山内 祐子、永田 容子、小林 典子、山下 武子
森 亨

【はじめに】

日本版DOTSの推進にむけて我々が開発した「服薬支援看護システム」を用い、保健所における保健師活動を通して効果的な服薬支援に応用する試みを実践してきた。その評価について報告する。また本システムから出力した資料を用いてコホート検討会や院内DOTSカンファレンスを行っていく中で、医療機関側の視点における検討も大切であると考え、『医療機関服薬支援看護システム』を開発したので報告する。

【「服薬支援看護システム」について】

保健所において日本版DOTSに示されたDOTS情報と、保健師が得た服薬に関する情報を治療経過にそって入力し活用するための、発生动向調査システムとは独立したシステムとして開発した。医療機関をコード化して登録することで、医療機関別に資料の出力・集計が可能である。

【服薬支援の評価】

平成15年よりこの「服薬支援看護システム」を試行した8自治体、48保健所における平成14年から16年の新登録肺結核患者総数3,238人の治療評価は、「治癒」37.2%・「治療完了」28.5%・「その他」15.4%・「死亡」12.9%・「治療失敗」1.9%・「脱落中断」2.2%・「不明」2.0%であった。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50.4%、確認が「90%以上飲めた」の割合が79.8%、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69.1%であった。

【『医療機関服薬支援看護システム』について】

医療機関側のマシン上で運用されるもので、主な入力項目は、「服薬支援看護システム」の画面に準じて、治療開始時期から月毎の「菌検査結果」、「治療継続情報」、「使用抗結核薬」、「服薬情報：対象、方法、確認」および「DOTSタイプ」から成り立っている。入院治療から退院後の外来治療と継続して検討し、医療機関の治療評価及び「治療失敗」や「脱落中断」等の分析がおこなえるようになっている。

【おわりに】

よりよい服薬支援が展開されるように、病棟と外来と保健所が看護の視点で連携を保ちながら、「服薬支援看護システム」、「医療機関服薬支援看護システム」双方を活用していきたいと考える。

51

日本版DOTS推進における「服薬支援看護システム」の活用II：『医療機関服薬支援看護システム』の活用について

結核予防会結核研究所

○永田 容子、山内 祐子、小林 典子、山下 武子
森 亨

【はじめに】

あらたに我々が開発した『医療機関服薬支援看護システム（以下『本システム』と記す）』を外来結核診療機関である結核予防会渋谷診療所において試行した。そのなかで「入院・外来」における患者支援連携において、外来看護ワークショップを開催し外来看護におけるDOTSのあり方について検討したのであわせて報告する。

【『本システム』の活用】

渋谷診療所における平成14年～16年の新登録肺結核患者110人（大半が菌陰性で全経過外来治療のみ）に対して『本システム』に入力を行った。治療評価は、「治癒」79.1%・「治療完了」8.2%・「その他」0.9%・「死亡」0%・「治療失敗」0%・「脱落中断」11.8%・「不明」0%であった。「脱落中断」11.8%（13人）の内訳は「副作用による指示中止」7人（減感作により治療完了6人）、「医師側の理由（診断的治療含む）」3人であり、これらを除いた「脱落中断」は4人であった。これらの症例については出力印字した「DOTSカンファレンス資料」を用いて検討を行った。外国人、ホームレス、アルコール問題、副作用による不安などの要因が分析できた。

【外来看護ワークショップの開催】

結核診療における外来看護の充実を図るため、結核病床を持つ医療機関や専門機関診療所の看護師が一同に会し、平成17年に開催した。目的は、地域DOTSの中核をなす外来部門における服薬支援のあり方を探る、外来DOTSの現状と問題を明らかにし、外来DOTSガイドライン作成のための基礎資料とする、外来看護師の役割と責務について協議する、とした。外来DOTSの円滑な実施の要因としては、外来及び病棟看護師長の意思決定、退院前に患者は外来スタッフとの面識を深める、病棟からの応援体制、外来クリニックバスの整備、服薬手帳の活用、DOTSカンファレンスの実施などが出された。討議事項・課題では、未受診者の把握と対応方法、中断時の対応として保健所への連絡方法や役割分担などが出された。外来治療は、特に初期の副作用対策が中断防止の1要因でもあり、外来受診時のきめ細かな服薬支援が重要である。

【おわりに】

今後、専門機関の役割として他の結核予防会病院等で活用を試みたい。

52

日本版DOTS推進における「服薬支援看護システム」の活用III：県としての取り組み(1)コホート検討会開催について

¹静岡県健康福祉部疾病対策室

²結核予防会結核研究所

○土屋 厚子¹、小林 典子²、森 亨²

【はじめに】

本県では、平成15年より「服薬支援看護システム」を活用してきたのでその評価と、本システムから出力印字した用紙をコホート検討会において試用するなど、システムの有用性を評価検討したので報告する。

【概要・方法】

静岡県下9保健所のうち、3保健所（以下：モデル保健所）において平成15年より本システムを導入し試行した。このモデル保健所と平成16年度より試行を開始した6保健所（以下：その他保健所）の治療成績・服薬支援状況を比較し、分析を行った。

【結果・考察】

平成16年の新登録肺結核喀痰塗抹陽性患者総数186人（内訳：モデル保健所33人、その他保健所153人）の治療評価は、モデル保健所（カッコ内はその他保健所）では、「治癒」45.4%（32.7%）・「治療完了」27.3%（35.3%）・「その他」3%（2.6%）・「死亡」24.2%（22.2%）・「治療失敗」0%（3.3%）・「脱落中断」0%（1.3%）・「不明」0%（2.6%）であった。初回（治療開始時～1ヵ月後まで）の服薬情報について、モデル保健所（カッコ内はその他保健所）では、対象・方法が「本人・面接」の割合が57.6%（45.8%）、確認が「90%以上飲めた」の割合が87.9%（77.1%）、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81.8%（62.1%）であった。以上の通り、モデル保健所では、全ての項目において望ましい割合が高かった。

モデル保健所では、診査会後に診査会委員や専門医療機関の看護師の参加を得て、コホート検討会を開催している。本システムから出力印字したコホート検討会資料については、参加医師より「統一された紙面で見やすい」と評価され、同時に治療期間や治療内容の把握、同定検査や薬剤感受性検査を含んだ菌検査情報の必要性などの共通理解が得やすいことが感じられた。また、患者に対する保健所の支援活動の内容を医療機関へ還元するためにも有効であった。

【おわりに】

今後、県全体として、本システムを活用してコホート検討会などを実施し、静岡県結核対策実施計画の結核対策の目標値・治療成功率80%をめざしていきたい。

53

日本版DOTS推進における「服薬支援看護システム」の活用IV：県としての取り組み(2)医療機関との連携

¹石川県健康福祉部

²結核予防会結核研究所

○竹島 ゆり¹、林 正男¹、小林 典子²、
森 亨²

【はじめに】

本県では平成14年度より、「石川県における結核患者治療成功のための支援事業実施要領」を作成し、患者支援活動を行っている。また、保健所の結核担当者会議を開催し、医療機関と保健所の連携強化を図っている。平成15年度より「服薬支援看護システム」を活用し、DOTSカンファレンス等の服薬支援活動を実施しており、本事業をさらに強化するために、課題と今後のあり方について検討を行った。

【方法】

服薬支援看護システムの活用は全県下4保健所（政令市除く）において、新登録結核患者を対象としている。このシステムを活用した治療成績とDOTSの実施率について検討した。

【結果・考察】

石川県の平成14～16年の新登録結核患者396名（マル初、非定型抗酸菌陽性を除く）の治療成績は、「治癒」39.6%、「治療完了」17.4%、「その他」17.4%、「死亡」17.4%、「治療失敗」0.5%、「脱落中断」2.5%、「不明」5.1%であった。「その他」は菌検査結果未把握もしくは未入力であった。院内DOTSと地域DOTSを合わせた日本版DOTSの実施状況は平成14,15年19.3%から平成16年57.9%に増加した。石川県における中心的役割を担っている4医療機関での院内DOTSの実施状況は93.3%～51.9%と病院間の幅が見られ、退院に引き続いた地域DOTSの実施にも同様の傾向が見られた。このような状況を改善するために、今後、結核担当者会議等に結核病床を持つ医療機関の外来看護師や医師の参加を一層促し、(1)本会議やDOTSカンファレンスで形成された人的ネットワークを活用して相互啓発を強め、(2)数値目標を示してこれらの情報を保健所と医療機関に還元すること、を通して県全体の服薬支援活動の質を高めていく必要がある。

【おわりに】

高齢者も多く、広域かつ人的資源も豊富でない地域では医療機関との連携は必須である。今後も本システムを活用し、医療機関と保健所との連携強化を図ってきたい。

54

日本版DOTS推進における「服薬支援看護システム」の活用V：県としての取り組み(3)DOTS推進事業に組み込んだ本システムの活用について

¹茨城県保健福祉部

²結核予防会結核研究所

○今 明美¹、小林 典子²、森 亨²

【はじめに】

本県では、平成15年度より全県あがりの地域DOTS事業に取り組むにあたって「服薬支援看護システム」を導入し、全保健所（12保健所）での展開を試みたので報告する。

【概要・方法】

本県のDOTS事業は、(1)患者訪問面接指導 (2)DOTSカンファレンス (3)地域DOTS (4)コホート検討会を柱とし、その実施内容は「茨城県地域DOTS事業実施要領」に定めている。コホート検討会は、県内を6ブロックに分け、各保健所が事務局を順次持ち回りしながら年1回以上開催することとした。保健所は、コホート検討会の開催にあたり、(1)結核発生动向調査システムへの患者情報のデータ入力及び管理を行うと共に、本システムを導入し、(2)対象患者のDOTS情報入力及び管理、(3)コホート検討会対象者の選定、(4)コホート情報の出力及び「コホート検討会資料」の作成を行っている。また、本システムを用い、コホート分析の結果をとりまとめ、各病院へ還元する方法について検討している。

【結果・考察】

平成15年16年の新登録活動性結核患者1,185名の治療成績は、「治癒」22.6%、「完了」33.2%、「その他」28.0%、「死亡」9.0%、「失敗」1.7%、「脱落中断」2.3%、「不明」3.2%であった。保健所別の治療成功率は、90.9%から74.5%とばらつきが見られた。服薬支援状況について、平成15年16年を比較してみると、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31.0%から49.0%へ、確認が「90%以上飲めた」の割合が68.8%から77.8%へ、DOTSタイプが基本的な「入院中：院内DOTS＋外来治療中：地域DOTS」の割合が49.8%から68.2%へ増加した。本システムを活用する事で、服薬支援を意識した共通の視点での取り組みが行えつつある。

【おわりに】

本システムの導入により、患者の情報管理の必要性を認識すると共に、服薬支援の評価を客観的にとらえることで、結核対策における医療スタッフと保健所スタッフが共通した意識のもとで、具体的な検討を行うことができた。

55

肺結核患者の食生活状況と栄養状態の関連について

東京都立府中病院看護部D3病棟

○雨宮裕美子、松本結実子、新井富士子

<はじめに>過去の研究では、肺結核患者は入院前に不規則な食生活をしている人が多く、栄養不良者は結核菌が陰性化しにくいと報告されている。また、結核患者は栄養に対する知識が不足しているとの報告もある。そこで、肺結核患者の栄養状態と食生活を知り、今後の指導に生かそうと考え、実態調査を行った。<方法>対象：2003年4月～2004年3月にA病棟に入院した肺結核患者106名。調査方法：次の項目についてカルテより情報を収集し分析した。(1)基本情報(年齢・性別・家族構成・職業・生活習慣)(2)疾患の状態(排菌量・既往歴)(3)栄養状態(身長・体重・BMI・血液検査値：WBC、Hb、総リンパ球%、TP、Alb)(4)嗜好(喫煙歴・飲酒歴)<結果>1)年齢構成：19～93歳・平均年齢55.3歳・男55.4歳・女55.0歳、2)男女比：男78名(73.6%)、女28名(26.4%)3)単身者割合：23/106(21.7%)男22/78(28.0%)女1/28(3.5%)、4)生活不規則者割合：18/106(17.0%)男16/78(20.5%)女2/28(7.1%)、5)栄養状態：BMI値の平均は男18.8(13.0～26.5)・女19.2(13.2～30.1)であり、18.5以下(やせ)の割合は、男44.3%・女50.0%であった。又、血液検査値では、Hb基準値(男13.5g/dl・女11.5g/dl)以下の割合は男71.4%・女36.4%、Albが基準値(3.8g/dl)以下の割合は、男40.9%・女57.1%で栄養状態の低下している患者の割合が多かった。6)食習慣：入院前の食習慣では、欠食者の割合が、男20.0%・女7.1%、偏食者の割合は、男28.3%・女21.4%で食習慣に問題のある人の割合が多かった。7)嗜好：喫煙者は男59.4%、女1.9%、飲酒習慣のある人は、男45.3%、女13.2%であった。8)入院前の食習慣と入院時の各データ間関係についてt検定を行なった結果、「食習慣に問題あり」と「問題なし」では、Alb値とBMIに有意差を認めた。<おわりに>青壮年期肺結核患者の栄養状態と食生活の実態を知り、肺結核の治療には服薬だけではなく、個人の生活指導にも関わった看護が重要であることを再認識することができた。

56

肺結核患者のストレス症状の緩和を図る
—みんなの体操を実施して—

埼玉県立循環器・呼吸器病センター

○酒巻恵美子、柳沢 勉

【目的】肺結核患者は隔離された環境で長期の療養生活を送り、様々な行動制限を余儀なくされる。患者のストレスは大きく、身体的症状を訴える患者は多い。生活行動制限や人間関係がストレスの要因になるという報告はあるが、ストレスの緩和の具体的方法についての研究は少ない。そこで、NHKのみんなの体操を取り入れ、体操前後のストレス症状と人間関係の変化について調査したので報告する。【研究方法】1. 調査期間：2004年11月～12月 2. 調査対象：抗結核薬を1週間以上内服し、医師より体操の許可のある肺結核患者13名(男性11名 女性2名) 3. 調査方法：質問紙調査法及び聞き取り調査 4. 倫理的配慮：アンケートは対象者の自由意志で行い、この研究以外アンケートは使用しないこと、プライバシーは厳守することを対象者に通知し、承諾を得た人から回答を得た。5. 実施方法：みんなの体操のビデオを使用し、10日間実施。体操後、談話室にて看護師も一緒に患者同士の交流に参加した。体操前後に質問紙調査を実施。【結果】体操に参加した11名は運動不足を解消したい、他の患者とコミュニケーションを図りたいことが主な理由で、参加回数は平均6.2回だった。体操後、効果があったと回答した5名の参加回数の平均は8.2日だった。他の6名は効果が無く、参加回数は平均4.6回だった。効果として、体が楽になった、いい生活習慣ができた、コミュニケーションが取れた等があげられた。効果を感じない理由としては入院期間が浅いためということがあげられた。今後も体操を続けたいと答えた人は10名であった。体操前後のストレス症状を比較すると、身体的ストレス症状の9項目では、ストレス症状を持つ患者は23.2%から21.2%に減少した。精神的ストレス症状の8項目では、36.4%から30.6%に減少した。人間関係の8項目では人間関係の改善に効果があったと答えた患者は73.8%から80.6%に上昇した。【まとめ】1. 体操は肺結核患者のストレス症状の緩和につながる可能性が示唆された。2. 体操は患者同士や看護師との人間関係の改善においても効果があった。

57

ATAC in Naraの取り組み
—地域保健と産業保健の連携を考えて—

¹奈良産業保健推進センター

²国立病院機構奈良医療センター

○畠山 雅行¹、田村 猛夏²、塚口 勝彦²、
岡村 英生²、右田 尊史²

【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。その活動を公開することで奈良における地域保健・産業保健・医療・福祉・教育と文化の連携を推進する。

【対象と方法】カンファレンス会員数:合計103名(2005年10月末現在)内訳:保健分野12名、医療分野61名、福祉分野4名、教育分野26名(学生25名含む)カンファレンス等開催回数:合計47回開催場所:国立病院機構奈良医療センター・奈良産業保健推進センター等

【結果】1 結核診査協議会の地域格差の解消:結核診査協議会第三者評価表(ATAC in Nara Ver.2005.H&N&青木&山下)の作成。2 結核診断・治療の技術向上の実施:結核の標準フィルム作成と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.2005)の作成。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(Ver.2004)を用いて以下の研修・教育を行う。・医療従事者養成学校 計53回・福祉従事者・福祉関係機関 計12回・住民 計4回・医療機関 計4回この研修会テキスト(Ver.2005H&N&青木)を改良中。結核対策システム評価表を用いて医療機関 計2回集団検診従事者 計2回このシステム評価表を改良中 4 月例会の開催 基礎疾患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・医療・福祉・教育・文化と産業保健分野における人と組織の交流を行う。病院・保健所より講師を迎えDOTSの理解を深める研修を行う。義務化された卒後臨床研修中の研修医(5名)の積極的参加を受け入れる。奈良県医師会生涯研修制度認定を7月から取得。5 地域保健におけるエイズ文化フォーラムに参加し教育・啓発活動。6 ATACで得た情報を積極的に学会発表等に公開。

【考察】今後の課題は産業保健・地域保健の連携と活動に対する第三者評価実施の継続。

【結語】key point:地域保健・産業保健の連携 key person:保健師

58

結核予防啓発活動のあり方を考える
ふれあい健康祭りでの市民意識調査を通して

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター

○森路 芳子、山本 摂子、野坂 忍

【目的】当センターは、「結核予防に関する啓発活動」としてH10年から羽曳野市主催の「市民健康祭り」に参加しパンフレットの配布等を行ってきた。今回、一般市民の結核に対する意識調査を実施し今後の啓発活動の方向性を検討した。【方法】「市民健康祭り」参加者100名に結核の症状・治療・感染経路・イメージ・結核について知りたいこと・啓発活動で実施して欲しいことを質問紙法によるアンケートで実施。【結果・考察】回答者は20～30歳33人、40～50歳20人、60歳以上47人であった。症状に対する理解は「長引く咳」70%「息苦しい」46%「微熱」40%であった。どの年代も正答が多く結核の症状は比較的理解できている。治療については、「薬」77%「空気のきれいなところ」51%「長い間入院」31%で、どの年代も昔の治療イメージがあることが伺える。感染経路について「栄養状態の悪化」70%「患者の咳・痰」50%が誘因との回答であった。しかし、「家族との会話で感染」30%「輸血」「遺伝」で感染はそれぞれ16%あり誤った認識の答えもあり、年代別の有意差は少なかった。結核のイメージでは、「就職仕事に影響」がどの年代も多く72%「人に嫌われる」31%「結婚に影響」24%で高齢層の回答者が多い。「特になし」の答えは全体の10%と少なかった。結核は感染症との認識はあるが、感染経路についての理解は不十分であり、誤った感染意識が結核のマイナスイメージへと繋がっている。また、結核について知りたいことは、「感染経路」59%「症状」45%であった。実施して欲しいことは、「検診」62%「相談」23%であった。予防法の改正により検診対象が限定されたため、どの年代でも症状出現時早めの受診を自己で判断できるよう、今後も継続的な啓発活動をしていくことが必要である。【まとめ】1. 結核の症状は比較的理解できているが、感染経路については不十分で、誤った知識が結核へのマイナスイメージを強めていることが考えられる。2. 感染経路等正しい知識を理解できる具体的な説明を加えたパンフレットや相談窓口の設置等を検討する。3. 早期発見のため症状出現時は検診等をうける意識付けが必要で、保健所又は地域と連携していく効果的な方法を検討する。

59

直接監視下服薬(DOT)の一失敗事例

国立病院機構茨城東病院呼吸器疾患部

○木村 透、小川 良子、林 宏紀、渡部 厚一
林原 賢治、斎藤 武文、西村 嘉裕、深井志摩夫

統合失調症患者の肺結核症における直接監視下服薬(DOT)の失敗例を経験したので報告する。症例は53歳女性。1977年より統合失調症にて精神病院入院中に2003年肺結核を発症(喀痰塗沫陰性、培養陰性、気管支洗浄液培養陽性)。2003年3月30日より近隣の総合病院呼吸器科に通院しながら、入院中の精神病院で化学療法(HRZE)開始となった。気管支洗浄液から培養分離された結核菌は全剤感受性であった。治療開始後喀痰は出ず。治療は2HRZE7HREにて2004年12月終了したが、2005年4月下旬から発熱、喀痰あり、5月7日喀痰検査にてGaffky2号、TB-PCR陽性であった。肺結核再発として当院紹介、転入院となった。耐性菌の可能性を考えて、INH、RFP、EB、PZA、GFLX、SMの6剤で、入院・直接監視下にて化学療法開始。入院時の喀痰検査は培養3週陽性、全剤感受性であった。入院後は喀痰出ず。その後、内服は直接監視下で行っていたが、実は前回治療時、今回入院中ともに、まったく内服できていなかったことが判明した。本症例のDOT失敗につき考察する。

60

不安定就労・生活者にとってのDOTSの意味

¹東京大学大学院医学系研究科地域看護学分野²財団法人寿町勤労者福祉協会診療所³国立病院機構南横浜病院⁴横浜市中区福祉保健センター○長弘 佳恵¹、村嶋 幸代¹、佐伯 輝子²、
大谷すみれ³、豊澤 隆弘⁴

【背景・目的】2005年4月の結核予防法改正にあたり、新たにDOTS推進などが盛り込まれ、その成果が多数報告されている。今回、これらに積極的に取り組む自治体の1つである横浜市中区寿地区における不安定就労・生活者のDOTS経験を記述することで、彼らにとってのDOTSの意味を明らかにすることを目的とした。【方法】2005年6月～8月の期間、横浜市等が協同実施する寿地区DOTSに導入となった患者26名を研究協力の対象とし、半構造化面接を実施、その内容を質的に分析した。【結果】平均年齢：55.3歳、平均面接時間：39.1分。対象者らの背景として、居所や職業が無い、自他への関心に乏しく、重症の状態では保護され、入院により生活が一変するという経験をした者が多数であった。退院後は、役所や病院などからの「決まり」である地域DOTSに対し、「決まりだからしょうがない」と従い、遂行していた。その中で、DOTSスタッフ側の「病気を治す」という意向が徐々に伝わり、DOTSが一日の主要な時間帯にはめ込まれることで、それが自身の生活習慣の一部となり、継続されていた。また、生活保護という身の上から感じる「情けなさ」と、DOTS期間中は生活保護が支給されるという「生きる保障」との間に葛藤があった。一方で、療養生活への不満から生じる怒りや不安があるものの、自分のことを気にかけて応援してくれる場の「心地良さ」により鎮められるという状態を経験していた。そして、これらDOTSを継続する行動と同時に、これまでの生活を反省し、食事や飲酒面を改善しようと努力する姿が見られた。しかしながら、今後への不安や孤独感を募らせ、再び大量飲酒をしたり、生活を乱したりするという状況があった。このような一連のDOTS経験の中で、不安定就労・生活者は、常に「誰かが自分のことを心配してくれる」と感じ、次第に、「自分も自分のことを心配してあげる」べきだと考えるようになっていた。【考察】生活者自身の生活の中に組み込まれるDOTSは、結核治療完遂のみならず、不安定就労・生活状態に在る者の生活を立て直すきっかけをも与えることが示唆された。

61

結核治療におけるDOTの重要性
—国立病院機構南横浜病院と寿DOTS

¹国立病院機構南横浜病院診療部、²南横浜病院看護部、
³南横浜病院研究検査科、⁴横浜市衛生局、⁵慶應義塾大学
呼吸器科、⁶川崎社会保険病院

○大谷すみれ¹、桜井 千絵²、鈴木喜久雄³
石川 修子³、水野 由紀⁴、山里 将也¹
篠沢 陽子¹、川田 博¹、根本 悦夫¹
宮入 守¹、長谷川直樹⁵、河田 兼光⁶

(目的) 結核治療の完遂のためには以前より数々のテクニックが用いられてきた。一般的には、服薬の重要性、中断による耐性の出現など説明すれば治療完遂が可能であろうと考えられる。しかし実際には、内服中断による耐性結核の出現が見られる。内服続行が困難であろうと推察される中断ハイリスク患者には、完遂治療を目的とした治療終了までの入院治療をおこなっており、在院日数に大きな影響を与える。平成17年4月より結核予防法改正に伴う国立病院機構(NHO)の退院基準の見直しが行われ、在院日数の短縮が求められた。今回我々はNHO南横浜病院の在院日数の経過を調査し、その背景等とともに報告する。(結果) 平成10年から平成17年までの平均在院日数はそれぞれ199.8日、196.6日、195.5日、91.1日、105.6日、89.3日、68日、52.1日であった。平成14年より16年の退院患者の動向は、全結核病棟入院数1273人のうち、平成14年から16年の間は在宅978人(77%)、転院119人(9%)、寿DOT S85人(7%)である。予防法変更の17年度以降入院患者は584人で、退院患者は308人、在宅233人(76%)、転院32人(13%)、寿DOTS 28人(9%)となっている。寿DOTSとは精神疾患、アルコール依存症合併等の問題を多く持つ結核中断ハイリスクな中区寿地区生活保護受給者を対象にした院外DOTで、平成12年2月より当院、横浜市、寿診療所の医療、保健、福祉が一体となって行われ、平成17年7月までに188例、終了150例、中断16例(居所不明4例、拒否3例、死亡3例、入院中4例、歩行困難2例)、服薬中22人であった。再導入の内訳は、中断した症例の再開が4例1例は再発であった。横浜市寿地区において結核治療中断率が68.9から97.3と著しく改善し、罹患率も1700から778.2に低下させた。(結語)結核治療には入院初期の教育が重要で医師、栄養士、看護師、薬剤師の患者教育が行われ、院内DOTとともに退院後の在宅の内服続行に重要である。一方寿DOTSをはじめとする地域DOTSも治療中断ハイリスク者の多い当院においては、治療完遂のために重要である。平成17年4月より退院基準の見直しが行われ、在院日数が低下したが、結核教育、院内DOTS、更には院外でのDOTシステムの確立の貢献が高いと推測された。

62

当院結核病棟患者の現状調査

西神戸医療センター10階西病棟

○福吉 美絵、阿黒 靖枝、岩元百合子、大畑 佳子
坂梨 聡子、長野 淑恵、富岡 洋海、岩崎 博信

【はじめに】当院の結核病棟は総合病院内にあることから、様々な基礎疾患を持った患者を受け入れており、その中で肺結核の治療と看護の標準化を目的とした肺結核クリニカルパス(以下CPと称す)を導入している。CPの運用と多様な疾患の治療を並行して行う中で、CPの通りに看護の展開が困難な症例や他疾患の治療と看護を求められ、看護必要度も高くなっていることが予測される。以上のことから、当病棟における結核入院患者のCPの運用状況と年齢やCP逸脱、他疾患の関連を検討し、患者の看護必要度の現状調査を行った。【対象と方法】2005年4月～10月に入院した結核患者133名(比較対象として、2000年4月～10月に入院した結核患者76名を用いた)入院診療録より情報収集し、年齢、CP逸脱の有無、基礎疾患、看護必要度(日本看護協会で検討されている)などについて相関およびT検定を用い検討した。【結果】入院患者の構成で多い順は、70～79歳(24%)、80～89歳(18%)、60～69歳(17%)である。2000年と比較すると、年齢構成では有意差は認められないが、看護必要度の増加は有意差が得られた。CP使用患者の逸脱有りは、39%である。CPを使用している患者で他の疾患の治療を行なっている割合は48%である。基礎疾患の多い順は、悪性疾患(13%)、脳血管障害(10%)、精神疾患(8%)で、複数疾患を有する割合は17%である。CPの適応でない(除外基準に該当する)患者の看護必要度は高い。【考察】当病棟は、高齢者、悪性疾患や脳血管障害などの様々な基礎疾患を持つ患者が多く、それに必要な治療及び看護を提供していかなければ全身状態を悪化させることに繋がり、確実な結核治療を行うことが困難となる。そのため、多様な疾患に対応できる治療と看護が求められ看護必要度も高くなってきている。結核病棟は一般病棟に比べ診療報酬が少ない現状があり、多様化している結核患者に充実した医療と看護を提供するためには体制の見直しが必要と考える。

63

結核新退院基準実施後の患者状況調査～クリニカルパス使用のためのアセスメントシートを作成して～

国立病院機構東名古屋病院

○光石 淳、吉田 有希、園田 武子、大島 幹子
垂水 修、中川 拓、斉藤 裕子、山田 憲隆
須藤 幸雄、小川 賢二、田野 正夫

【目的】国立病院機構では、平成17年3月より新退院基準が導入され、入院期間が大幅に短縮されることとなった。新退院基準はA基準、B基準、A・B基準以外の3つに患者を分類する必要がある。特にA基準では入院期間が2週間～1ヶ月となり、早い段階での服薬・生活指導を短期間で行う事となる。そのため、当院ではA基準適応患者用のクリニカルパス（以下パス）を作成した。治療継続のためには、入院中はもとよりA基準退院後の療養生活も重要であり、退院基準判断に患者の生活背景は欠かせない。確実かつ迅速に退院基準にあてはめて分類するために患者の生活背景を情報源とした入院時アセスメントシートを作成することとした。【方法】入院時に患者にどの退院基準が適応されるかを分類するためのアセスメントシートを作成・使用をした。A基準適応となった患者に対してパスを使用した。A基準適応患者数・A基準不適応患者数と原因の分類をし、新退院基準実施後の結核病棟の入退院状況などを調査しアセスメントシートの評価を行った。【結果・考察】合併症・重症などの理由でA基準不適応となる患者が多く、A基準の適応数は2割程度と少なかった。また、当院では入院患者の高齢者の割合が半数以上であり全国値と比べて高い結果となった。高齢者という単独の理由で不適応となることもあった。パス適応後はバリエーションが少なかったことから、入院時のアセスメントシートの選択項目は妥当であったと考える。アセスメントシートを用いることで、入院時に迅速に退院基準を判断できるため、効果的なパスの使用開始につながったと考える。また、統一した見解でA基準のパスを使用でき、すぐに患者の問題点を把握し計画的に入院後の指導へつなげることができる。しかし、更に多くのA基準適応者がいると予測される。今後このアセスメントシートをより効果的に運用し、スタッフ間で大きく異なる判断を統一していくために、A基準の内容を周知徹底していく必要があり、各項目の判断基準をわかりやすく詳細に改善し、退院基準がより確実に判断できるようになることが課題である。

64

当院における院内DOTSの有用性の検討

国立病院機構大牟田病院

○松永 和子、永田 忍彦、岩田 安弘、古森 雅志
若松謙太郎、加治木 章、北原 義也

【目的】当院におけるDOTS導入以後と以前の従来の服薬管理を行う群において院内DOTSの有用性を評価する。【対象と方法】当院では平成12年7月から肺結核患者に院内DOTSを施行している。平成15年6月までの約4年間にDOTSを施行した133名と平成9年から平成12年のDOTS導入以前に当院で入院加療をした肺結核患者100人を対象に喀痰塗抹陰性、培養陰性までの期間、入院期間、治療期間、再発率、副作用の出現頻度について比較検討した。【結果】入院期間はDOTS群で182.9日、非DOTS群で216.4日、治療期間は前者で330.1日、後者で458.5日であった。また塗抹陰性までの期間はDOTS群、非DOTS群でそれぞれ1.84ヶ月と1.82ヶ月であり、培養陰性までの期間は1.6ヶ月と1.8ヶ月であった。再発例はDOTS群で133例中6例（4.5%）、非DOTS群では100例中3例（3.3%）に認めた。副作用の出現頻度はDOTS群では133例中47例（35.3%）、非DOTS群では100例中49例（49%）であった。PZAを含む抗結核薬4剤（HREZ/SHRZ）による治療が行われた症例数はDOTS群で57例、非DOTS群で45例であった。【結論】入院期間、治療期間についてDOTS群の方が対照群に対して短い傾向が見られたが、排菌陰性化までの期間、再発率については両者に差はみられなかった。

65

南横浜病院における院内DOTSと患者教育システムの現状
退院基準見直しによる入院期間短縮への対応

国立病院機構南横浜病院

○山崎 一美、塘 祐樹、松本キサ子、宮入 守

結核を発症した患者は、抗結核薬の服薬治療を中断することで多剤耐性になる可能性が高くなる。当院では確実な内服治療を目指し院内DOTSを実施するとともに、内服治療継続の重要性を理解していただく為の患者教育を行なっている。

国立病院機構における結核患者の退院基準見直しを受けて、A基準においては結核クリニカルパスを導入して入院期間の短縮を図ると共に、B基準、その他の患者についても、入院期間短縮を念頭においた対応をしている。実際に塗沫陽性患者でもクリニカルパス適用となれば28日で退院となっており、塗沫陰性患者に至っては、結核薬治療導入後の副作用追跡と患者教育が済めば10日前後で退院となる場合もある。このように入院期間の短縮と退院後の内服治療が長期化するなかで結核治療完遂を目指すためには、入院期間中の患者教育の充実が必要不可欠である。当院は平成11年2月より現在に至るまで約2800名に対し院内DOTSを実施している。患者教育は専門的な立場から行うことで、結核に対する正しい知識と規則的な服薬の習慣づけを目指し、医師、看護師、薬剤師、栄養士の集合教育を平成13年より順次開始するに至っている。平成15年からは2週間以内に、各専門スタッフからの患者教育が実施できるシステムを確立している。

院内DOTSによる確実な内服治療と、専門スタッフによる患者教育は、退院後の服薬継続に大きく寄与できていると確信している。今回、当院における院内DOTSと患者教育システムの現状を、今後の課題も含めて報告する。

66

結核患者の退院基準改正後における抗結核薬の服薬状況
の実態調査

国立病院機構刀根山病院

○一階加世子、爰河 幸子、大原 啓子、佐藤 幸子
藤川 健弥、前倉 亮治

【目的】新退院基準で退院した患者は在宅での自己管理による服薬期間が長期化する。そこで入院中の服薬指導方法が適切であるかを知るため、服薬状況の実態調査を行なう。

【方法】1.期間：平成17年7月～平成17年11月 2.対象：新退院基準で退院となった初回通院時の患者で調査に同意を得た患者16名 3.方法：アンケート調査

【結果・考察】薬について、「理解ができた」と答えた人は「薬の種類」15名、「薬の副作用」14名、「薬の服用方法」14名、「薬の耐性」12名であった。このことは入院中に主治医、薬剤師による服薬指導が行われているとともに、看護師もクリニカルパスを用いた説明を行っている結果といえる。退院後服薬継続の上で気になることや困ることがあると答えた中で、最も多かった理由は、1.「食事を抜いた時の飲み忘れ」3名、2.「薬の副作用」2名であった。1.「食事を抜いた時の飲み忘れ」については、実際には薬の飲み忘れはなかったが、服薬指導において副作用出現時の適切な対応や、食事が取れなかった時の内服の仕方について、具体的な説明が不足していたと考えられた。2.「薬の副作用」については副作用に不安を抱きながら、薬を服用している。次に、退院後に副作用が出現した患者は6名で、その内1名は自己判断で減量し、5名はそのまま飲み続けた。自己判断で薬を減量することやそのまま飲み続けることは、副作用の増悪につながり重篤な合併症を引き起こす可能性がある。次に、薬を飲み忘れた時の対処方法としては、1.「気付いた時に飲む」が7名、2.「忘れた分は飲まない」が3名であった。気付いた時の時間が問題であり、気付いた時間と服用方法とを関連させた説明が必要と考える。

【まとめ】1)新退院基準で退院した患者は、減量した人が1名いたが、全員中断することなく服薬できていた。2)「薬の飲み忘れ」や「副作用」が出現した時の対処方法に不安がみられ、さらに副作用出現時は間違った飲み方の認識を持っていることが解った。入院中の服薬指導に個別性を加えた指導の再検討が必要である。

67

結核乳幼児epituberculosisの再評価

¹東京都保健医療公社多摩北部医療センター小児科

²都立清瀬小児病院呼吸器科

○近藤 信哉^{1,2}、宮川 知士²

【目的】結核乳幼児におけるepituberculosisを胃液結核菌検査、画像検査、気管支ファイバースコープの結果と関連させて再検討する。【対象と方法】対象を1996～2005年にepituberculosisを生じた初期変化群肺結核の乳児（2歳未満）14名、幼児（2歳以上、6歳未満）5名、計19名とした。男女比は9：10であった。対象児においてepituberculosisの発現時期、好発肺葉（区域肺の虚脱であっても所属の肺葉とした）、持続、結核菌検査、気道内腫瘍の有無について検討した。【結果】結核診断時にepituberculosisを7名に認めたが、右上葉に生じていた1名において治療開始3ヵ月後に右中葉にも重複して生じた。治療開始後3ヵ月以内に生じたのは11名（前述1名を含む）、治療開始後6ヵ月までが2名であった。虚脱肺は3名において2葉に生じた。発現肺葉は左右上葉（左舌葉を含む）が12名、右中葉が8名、左右下葉が2名であった。持続は3ヵ月間以下が12名、4～9ヵ月間が4名、10ヵ月間以上が4名であった（2葉に生じた1名において3、5ヵ月間であったため重複がある）。胃液結核菌検査は19名中15名（79%）、乳児に限ると14名中13名（93%）において陽性であった。親権者に許可を得て16名に行われた気管支ファイバースコープでは、13名（81%）において該当気道内に突出する腫瘍を認めた。【結論】今回の結果はepituberculosisが気管支の絶対径が狭く、脆弱であり、主病巣が縦隔・肺門リンパ節となる初期変化群結核乳児に生じやすいことを追認する。そして、半数以上の児で治療開始後に生じる事はparadoxical worseningがリンパ節病巣増大に関与する可能性を示唆する。しかし、epituberculosisは必ずしも上葉肺に生じるわけではなく、短期間で消失するわけではない。また、高頻度に排菌が認められ、気道内病変が示唆されることはリンパ節病変に加えて気道内病変のepituberculosisへの関与が示唆される。

68

気道結核の実態

国立病院機構東京病院呼吸器科

○田村 厚久、斎藤 朗、八木 理充、大島 信治
川辺 芳子、長山 直弘、永井 英明、赤川志のぶ
町田 和子、倉島 篤行、四元 秀毅

【目的】結核診療への寄与を目的に、当院で経験してきた気管・気管支結核診断の実態について総括した。【方法】1993年～2004年における当院の菌陽性新規結核入院4467例のうち、気管支鏡検査で結核性気道病変が確認された103例（2.3%）を対象とし、背景因子、気管支鏡所見、臨床所見などを比較検討した。【成績】103例の内訳は男性41例、女性62例と女性が多く、年齢では40～69歳42例、39歳以下40例、70歳以上21例で、39歳以下の40例中28例、29歳以下の26例中19例が女性例であった。主な症状（重複あり）は咳嗽が70例と最も多く、他には発熱18例、嘔声13例などで、X線所見ではIII1（39例）～III2（40例）が大半を占め、81例は喀痰塗抹陽性例であった。初回気管支鏡検査時の時期は治療開始前～開始後2週以内が48例、2週～1ヶ月16例、1～3ヶ月27例などで、所見はI相（粘膜内結節）1例、II相（潰瘍）60例、III相（ポリープ）11例、IV相（瘢痕）26例ほか、病変の部位（重複あり）では左主気管支が35例と最も多く、気管29例、右主気管支25例と続いた。これらの臨床所見や気管支鏡所見に明らかな男女差はなかったが、女性例に広汎な中枢気道病変を有する例が目立った。1993～1998年の症例（50例、2.3%）と1999～2004年の症例（53例、2.3%）の2群の比較では背景因子、臨床所見に差異はなく、最近、検査時期が治療開始後2週以降に行われることが多くなっているものの、気管支鏡所見には違いがなかった。また症状の出現から当院紹介入院までの期間では1～3ヶ月が44例、3～6ヶ月が25例、6ヶ月以上が5例で、この74例中52例（1～3ヶ月25例、3～6ヶ月22例、6ヶ月以上5例）には複数の医療機関での診療歴があり、気管支炎（34例）、気管支喘息（8例）、喉頭ポリープ（5例）などの診断での治療、観察が行われていた。【結論】気道結核は気管～左主気管支を好発部位とする潰瘍病変を主体とし、女性に多くみられるとされてきたが、この特徴は今日においても変貌していない。臨床医は咳や喘鳴、嘔声の鑑別診断に気道結核を忘れることなく、doctor's delayを起さぬよう努めるべきである。

69

ABPAと肺結核の合併した2症例

埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

○柳澤 勉、生方 幹夫、斉藤 大雄、杉田 裕

【はじめに】ABPAはアスペルギールスに対する1型及び3型アレルギー反応により引き起こされる疾患でアスペルギールス抗原に対するTh2反応と考えられている。一方抗酸菌感染はTh1免疫反応を誘導する。Th1及びTh2反応は互いに他を抑制ことが知られている。今回我々はABPAの経過中に肺結核を合併した症例を経験したので報告する。【症例1】51歳男、市職員。主訴は胸部異常影の精査。数年前より気管支喘息の診断で吸入ステロイドで治療中に定期的に撮った胸部X線で右下肺野の浸潤影を指摘され紹介される。嗜好は既喫煙31歳まで20本14年間。理学的には軽い乾性ラ音聴取。胸部画像で右の中葉の粘液栓による拡張と同部の部分的無気肺を認めた。初診時検査成績ではWBC7600、Eo1.6%、IgE223IU/l、MAST3.4、Asp.Ag-、Asp.Ab (CF) <4、気管支鏡では粘調な痰がやや大量で右中葉気管支は痰で閉塞、この培養で*Asp. fumigatus, niger*極少陽性、また結核菌塗抹陰性、培養50コロニー。ABPAと結核の合併と考えフルチカゾン800 μ /日と9HREで治療をした。結核治療終了時では画像的な改善が乏しく、その後も継続したステロイド吸入で現在はほぼ消失している。【症例2】64歳女、事務員。主訴は茶色の痰の喀出。既往歴に大腸癌の手術。32歳より気管支喘息で近医でフルチカゾン200 μ /日の吸入中に茶色の喀痰、呼吸困難あり性差のため入院。入院時理学的には高調の乾性ラ音聴取。検査ではWBC7000、Eo32.4%、IgE18509、MAST41.2、Asp Ab(CF)4 \times 、胸部画像で右中肺野に浸潤影と粘液栓による気管支の拡張を認めた。気管鏡では茶色の粘調な痰を認め、BALではEo92%、TBLBではEP所見。アスペルギールスは培養でも検出されなかった。ABPAと診断しPSL30mgで治療を開始し、漸減2.5mgの維持量とICTZ100mgで治療中に浸潤影の出現あり、喀痰検査で塗抹陰性、培養2+の結核菌を認め肺結核として9HREで治療し軽快した。

70

粟粒結核症例の予後

公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

○西山 理、谷口 博之、近藤 康博、木村 智樹
加藤 景介

【目的】粟粒結核症例の予後因子を明らかにすること。【方法】当院にて平成12年8月より平成17年8月までの5年間に治療を行なった粟粒結核症例を対象に、その臨床背景および予後を調査し、治療成功例と死亡例を比較した。【成績】粟粒結核患者数は35名（男性15例、女性20例）で、治療開始時の平均年齢は71 \pm 14歳であった。主な基礎疾患は、膠原病5例、悪性疾患5例、慢性腎不全4例、珪肺3例、糖尿病2例。ステロイド使用者を5例認めた。当院にて粟粒結核と診断された症例は20例（57.1%）で、初診から診断までの期間は平均7.7 \pm 6.9日であった。治療完了までに死亡した症例は12例（34.3%）であったが、そのうち3例（8.6%）のみが結核が原因の死亡であり、他はほとんどが既存の合併症による死亡と考えられた。生存23例と全死亡例12例の治療開始時の背景因子の比較では死亡例で有意に高齢で（79.4歳 vs 67.2歳、 $p=0.01$ ）、血清Cr値が有意に高値であった（2.6 vs 0.9、 $p=0.02$ ）。生存例23例と結核死3例を比較すると、血清Cr値のみが死亡例において有意に高値であった（7.1 vs 0.9、 $p<0.001$ ）。【結論】粟粒結核全体においては、年齢および血清Cr値が有意な予後予測因子であったが、主に既存の合併症による死亡が多い。結核による死亡に関しては、血清Cr値のみが有意な予後予測因子であった。

71

肝硬変を合併した結核症例の検討

国立病院機構東京病院

○齋藤 朗、八木 理充、大島 信治、田村 厚久
永井 英明、長山 直弘、赤川志のぶ、川辺 芳子
町田 和子、倉島 篤行、四元 秀毅

【目的】肝硬変は結核発症のリスクとなりうるが、肝硬変を合併した結核患者治療についての報告は少なく、抗結核薬の選択に際しての明確な基準もない。また肝硬変患者では肝機能障害や血球減少などの抗結核薬の副作用の出現頻度が高い可能性がある。【対象と方法】(1)1991年～2005年に当院に入院した結核合併肝硬変患者44例を対象とし、年齢、性別、糖尿病の有無、肝硬変の原因、抗結核薬の副作用の種類、転帰、死亡率、死亡原因などを後ろ向きに検討した。(2)44例のうち、当院にて治療開始され3ヶ月以上化療可能であった25名の経過をより詳細に検討し、喀痰の菌陰性化や抗結核薬副作用の出現状況などについて調べた。【結果】(1)肝硬変合併結核患者は中年男性に多く(平均年齢60±13歳、男性/女性=39/5)、糖尿病の合併頻度が高かった(14/44例)。肝硬変の原因としてはHCV感染(17/44例)だけでなく、アルコール性(13/44例)、両者の併存(4/44例)の頻度も高かった。死亡率は41%(18/44例)に上り、結核死(5例)よりも肝不全死(10例)が多かった。(2)25例のうち、化学療法の内容はINH、RFP、EBを含む処方最も多く(22例)、投与量は減量されることが多かった。PZAを投与された例はなかった。25例のうち20例で何らかの副作用が観察され、白血球減少10例、血小板減少9例、ビリルビン上昇3例、AST/ALT上昇は1例であった。血球減少や肝障害などの副作用ではRFPやINHを中止してLVFXなどを代替的に投与することで治療継続が可能であり、RFPについては減感作療法で再投与可能となることも多かった(3例)。女性患者5人のうち白血球減少を示したのは4人に上った。全44例のうち薬剤起因性と思われるT. Bil値の上昇を示したのは6人で、T. Bil>3.0mg/dlとなれば抗結核薬を中止することによって可逆的に回復可能であった。【考察および結論】肝硬変合併結核患者の特徴として、死亡率や糖尿病合併率、アルコール性肝硬変の頻度の高さが挙げられる。治療にあたってはHREを含む化学療法に充分耐えうると考えられる。血球減少や肝障害などの副作用頻度が高いが、薬剤中止により回復可能であり予後に深刻な影響を与えなかった。

72

慢性腎不全に合併する結核の臨床的検討

長岡赤十字病院呼吸器科

○佐藤 和弘

【目的】慢性腎不全に合併する結核の臨床的特徴を明らかにする。【対象】1995年から2005年の間に当院に入院した慢性腎不全の経過中に合併した結核18例。【方法】入院及び外来診療録・画像(胸部X線・CT)を後ろ向きに検討した。年齢、性別、透析歴、基礎疾患、画像所見、診断までの期間、結核の病変部位、ツベルクリン反応、末梢血リンパ球数、総蛋白、アルブミン値、診断方法、治療法、副作用、転帰等について検討した。【結果】年齢：70.3±15.7歳。男女比：17対1。基礎疾患：糖尿病7例、心不全3例、脳梗塞3例、維持透析6例(透析導入後6ヶ月以内5例)。臨床症状：3週間以上持続する発熱12例。結核の病型：肺結核のみ6例、肺及び肺外結核12例(粟粒結核2例)。肺外結核の部位：胸膜6例、骨3例、リンパ節2例。肺結核病型：空洞形成7例、非空洞形成11例。検査所見：末梢血リンパ球数 767.9±601.8/ul、生化学 BUN：58.1±27.3mg/dl、Cr；4.22±2.29mg/dl、TP；6.18±0.77mg/dl、Alb；3.13±0.58mg/dl。診断方法：喀痰12例(塗抹陽性11例)、胃液3例、生検3例。ツベルクリン反応：実施8例中3例陰性。診断までの期間：4.2±4.8週間。治療：抗結核剤18例(4剤治療6例、3剤治療12例)、関節手術1例、新規透析導入2例。転帰：死亡6例(結核死4例、腎不全死1例、腫瘍死1例)。軽快12例。在院日数：112.3±62.1日。【結語】慢性腎不全に合併した結核の特徴は、1)肺外結核の頻度が高い。2)全身状態・栄養状態が不良。3)ツベルクリン反応が陽性化しにくい。4)結核の確定診断が困難かつ遅れやすい。5)予後不良例が多い。

73

当センターにおける結核性心膜炎に対するステロイド投与の検討

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

○ 釘持 広知、綿貫 祐司、篠原 岳、田川 暁大
小澤 聡子、西平 隆一、小倉 高志、高橋 宏

【背景】 結核性心膜炎はまれな疾患であるが、高率に収縮性心膜炎を続発する。また、ステロイド投与は収縮性心膜炎の発症率を低下させるという報告があるが、その有効性に関しては現在のところ議論がわかれている。【対象】 2000年から2005年の6年間に当センターで診断された結核性心膜炎7症例について検討した。【結果】 全例男性で、年齢は21-71歳であった。結核性心膜炎の診断はRooneyらの基準において、心膜生検で乾酪壊死を伴う肉芽腫を認めたのは1例、喀痰・胃液培養で結核菌陽性の肺結核症（1例は結核性胸膜炎）に心嚢水を認め、他の心外膜炎の原因となる疾患が除外されたのが6例、心嚢水の培養で結核菌が証明された症例はなかった。BNPは平均で61.2pg/mL(19.9-156)、縦隔リンパ節は全例で腫大していた。治療は抗結核剤4剤（HREZ、HRSZもしくはHRSE）の併用で開始され、最終的に全例でステロイド（プレドニゾンで30-50mg/日）の併用が行われた。抗結核剤投与開始からステロイド投与までに時間のかかった2例（37、70日）は、収縮性心膜炎を合併し外科的治療（心膜切除術）を要した。治療後、全例で改善を得た。【結論】 現在のところ、結核性心膜炎に対するステロイド投与の有効性についてのエビデンスはない。しかし、今回の検討においては、抗結核剤投与早期からのステロイド投与が収縮性心膜炎の予防に有効であると考えられた。

74

脳結核腫の4例

¹国立病院機構沖縄病院、²琉球大学医学部附属病院第一内科、³南岡山医療センター、⁴国立病院機構東京病院

○ 藤田 豪¹、比嘉 基^{1,2}、上江洲香織^{1,2}
仲本 敦¹、大湾 勤子¹、宮城 茂¹
久場 睦夫¹、平野 淳³、田村 厚久⁴

脳結核腫は比較的希である。今回、我々は最近経験した脳結核腫の4例について臨床的検討を行ったので報告する。

【症例1】44歳、男性。平成13年10月、発熱、頭痛にて発症。胸部X線にて粟粒陰影を認め、髄液検査より結核性髄膜炎と診断。MRIにて左小脳半球に15×15mmのリング状影を認めた。HRSZの化療にて臨床症状、胸部陰影は徐々に改善したが、化療2ヶ月後、小脳の結節影は増大、5ヶ月後には左前頭葉に新たな結節影も出現した。しかしその後は化療の継続にて徐々に縮小した。

【症例2】27歳、女性。平成15年1月より発熱あるも放置。5月、発熱、上腹部痛にて前医入院。低酸素血症も認め、胸部CTにて両側肺野にびまん性粒状影を認めた。他部位の検索で、胸腹水の他、頭部MRIにて左前頭部に6×5mmの結節影を認めた。粟粒結核および脳結核の診断にてHRSZ開始。各病変とも徐々に軽快。化療4ヶ月後、脳病変も消退した。

【症例3】26歳、男性。平成15年10月より発熱。胸陰影と骨髄生検等より粟粒結核と診断しHRES開始。化療4ヶ月後の定期検査時に両側大脳半球に数個のリング状～均一の結節影が認められた。化療6ヶ月後、右側頭葉の結節(28×20mm)の増大が認められ、7月には35×29mmとさらに増大した。外科的切除も考慮されたが化療継続にてその後は縮小。

【症例4】40歳、男性。平成16年5月下旬、意識レベルの低下あり。発熱を伴い前医受診。画像、髄液所見等から粟粒結核および結核性髄膜炎、脊椎カリエスの診断の下HRSZ開始。病状は徐々に改善したが12月の頭部MRIにて右中小脳脚に6×5mm大の結節を認めた。この結節はその後縮小傾向をみている。

以上、自験4症例の脳結核腫は化療にて全例縮小したが、うち2例では経過中いわゆるparadoxical expansionをみた。この現象は脳結核腫で比較的多くみられるが、増大の時点では切除か化療継続か判断に難渋する事がある。文献的考察を加えて報告する。

75

膀胱癌に対するBCG腔内注入により脊椎カリエスをきたした1例

福島県立医科大学医学部呼吸器科

○関根 聡子、石田 卓、大島 謙吾、棟方 充

症例は86歳男性。結核感染の既往はない。腰痛を主訴に当院整形外科を受診した。腰痛は以前から自覚していたが、受診時かなり痛みが強く歩行も困難であったため入院となった。本例は3年前に左尿管腫瘍、膀胱腫瘍の診断で左腎尿管全摘出術および経尿道内視鏡的膀胱腫瘍切除術を施行されていた。その後膀胱腫瘍の再発により2年前には膀胱内に乾燥BCG (Connaught株) 製剤の局所注入が行われ、さらに全身化学療法と骨盤部放射線療法を施行された。その後UFT内服を続けており、膀胱腫瘍の再発は認めていなかった。入院時、脊椎のCTおよびMRIでは第十二胸椎と第一腰椎の椎体における破壊性変化が著明であった。同部位から穿刺を施行し、膿汁を採取したところ抗酸菌塗抹が陽性、さらにナイアシンテストも陽性であったため結核菌と当初報告された。同時に採取された椎骨の組織診では壊死組織のみが確認され、肉芽腫は認められなかった。肺をはじめとする他臓器には感染巣は認めず、ツベルクリン反応は陰性であった。結核菌による脊椎カリエスと診断し、疼痛治療とともにINH, RFP, EBによる治療を開始したところ症状の軽快がみられた。その後、16S rDNA sequence分析およびmultiplex PCRを用いた診断にて局所から分離した抗酸菌がBCGであることが判明した。

BCGが諸臓器に播種する例はすでに報告されているが、今回の症例のように使用から発症までの時間が長く、重篤な局所症状をみる例は少なく文献的考察を加えて報告する。

本症例につき御教授いただいた、福島県立医科大学微生物学講座 森修一先生、大橋一孝先生、錫谷達男先生、同整形外科 五十嵐環先生、大谷晃司先生、菊地臣一先生に感謝いたします。

76

当院における骨関節結核35例の検討

国立病院機構東京病院

○八木 理充、鈴木 純子、川辺 芳子、島田 昌裕
八戸 敏史、松井 芳憲、川島 正裕、田村 厚久
永井 英明、長山 直弘、赤川志のぶ、町田 和子
倉島 篤行、四元 秀毅

【目的】骨関節結核は近年では比較的まれな疾患となっている。また症状が非特異的であるため診断の遅れが少なからずみられる。その背景と今後の対策につき検討した。【対象と方法】1981年から2005年の間に当院に入院した肋骨を除く骨関節結核35例を対象とし、患者背景、臨床像、診断までの経過と治療について検討した。【結果】男性23例、女性12例で、平均年齢は54.4才であった。罹患部位は脊椎が19例(54.3%)と最も多く、膝関節4例、足関節3例、肘関節3例、股関節2例、手関節2例、骨盤1例、下顎骨1例であった。結核の既往があるものは、11例(31.4%)、活動性肺結核合併例は27例(77.1%)、空洞有りが14例、空洞無が13例であった。粟粒結核10例(28.6%)、その他の臓器では胸膜と精巣が各3例、腎尿路と頸部リンパ節が各2例、脳と中耳が各1例であった。21例(60%)で基礎疾患を有し、糖尿病6例、高血圧5例、呼吸器疾患4例、ステロイド使用4例等であった。骨関節症状は、疼痛23例、腫脹8例、流注膿瘍5例、瘻孔形成排膿3例、神経症状が4例であった。症状出現から受診までの期間は1ヶ月以内20例(57.1%)、1~3ヶ月が1例、3~6ヶ月が2例、6~12ヶ月が4例、1年以上が7例、症状出現時期不明が1例であった。受診から診断までは、1ヶ月以内21例(60%)、1~3ヶ月が6例、3~6ヶ月が6例、6~12ヶ月が1例、1年以上が1例であった。症状出現から診断までは1ヶ月以内6例、1~3ヶ月が8例、3~6ヶ月が7例、6~12ヶ月が5例、1年以上が8例で、中央値4ヶ月であった。肺結核合併例27例中で、骨関節結核が先に診断されたのは5例であった。治療はPZAを含むもの15例、PZAを含まないもの20例であった。手術のため転院となった症例は25例であった。【結論】活動性肺結核を有する症例は27例(75%)で、粟粒結核は10例(27.8%)であった。症状の出現から診断までの期間は中央値で4ヶ月であった。特に結核の既往のある患者や肺結核患者に、関節の疼痛、腫脹、神経症状などが生じた場合は、骨関節結核を念頭におく必要があると考えられた。

77

レミケード投与により結核発症した関節リウマチ患者への世界初のレミケード再投与
その後の経過(その理論と実際)

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター

○松本 智成、永井 崇之、田村 嘉孝、山口 統彦
高嶋 哲也、露口 泉夫

本邦におけるレミケード投与には今でも種々の結核問題が未解決であり、

1. RA患者の結核感染スクリーニングが難しい!
2. レミケード投与中のINH予防内服の問題
3. 必ずしも画像上典型的な結核像をとらずレミケード投与中の結核発症診断が難しい!
4. 結核発症時のRAと結核両方を診療できる医療機関の確保が難しい!
5. 専門施設においてもレミケード投与後結核発症した場合のRAおよび結核治療が難しい! 結核治療後のRA治療をいかにするか、レミケードの再投与は可能か? という問題が挙げられる。

これらの中でも特に、レミケードで結核発症した患者へのレミケード再投与は、一度レミケード投与下の激しい結核の症状を体験した医師からは結核のコントロールがつかなくなるかもしれないので行うべきではないという考え方が主流であり、世界でも報告が無い。しかし演者は、再投与は以下の点で安全であると考えた。

1. 既に結核を発病した事がわかっている。
2. 結核菌の抗結核薬に対する感受性判明し、さらにその抗結核薬にて結核のコントロールが出来る。
3. 抗結核薬の投与時の副作用の有無が判明している。
4. レミケードの結核以外の副作用が判明している。

患者から再投与を求める希望が強く、予想される有害事象も含め十分な説明と同意を得て、感受性のある抗結核薬を投与しながら2004年11月1日からレミケードの再投与を行い昨年の結核病学会総会で発表した。2005年11月現在50週を経過したが結核の再燃を示唆する症状は出現していない。この事より感受性のある抗結核薬の元ではレミケードが結核の再燃なしに再投与が可能である事が明らかになった。

また適切な抗結核薬投与下にてレミケードを安全に投与出来た事より、結核治療中にレミケードを投与して休止期の結核菌を活性化させ抗結核薬をさらに効果的に効かせられ治療期間の短縮につなげられる可能性がある。

78

時間外受診・救急搬入を契機に発見された結核症例に関する臨床的検討

¹坂総合病院呼吸器科、²東北大学遺伝子・呼吸器内科

○高橋 洋¹、佐藤 忍¹、五味 和紀²
菊地 利明²、渡辺 彰²

結核患者が医療機関を受診して診断に至る契機としては、通常は検診発見や有症状による日中の外来受診例が多数を占めているが、一部には時間外の救急外来受診あるいは救急車搬入を契機として最終的に結核の診断に至る症例が存在する。今回私たちは、当院において結核の診断に至った症例のなかで時間外受診あるいは救急搬入がその発見契機となったケースに関して、背景疾患、受診動機、診断状況などをretrospectiveに検討した。当院における過去20年間の外来受診例、入院例のなかで、約250例の結核症例に関して評価可能な臨床情報が確認された。この250例のなかで時間外受診例および救急搬入例は全体の1割弱(23例)を占めており、病型は肺結核・結核性胸膜炎が18例、肺外結核症例が5例となっていた。受診動機に関しては、まず原病の結核に由来した愁訴による救急受診例は13例(湿性咳嗽7、咯血2、胸痛1、高度倦怠感3)見いだされたが、湿性咳嗽例のうち大部分は細菌性肺炎の併発例と考えられた。残る10例に関しては他疾患に起因する救急受診時に偶発的に結核が発見されたものと判断された。こちらの10例の原疾患としては虫垂炎、胃潰瘍穿孔、骨折、交通外傷、失神発作、喘息発作、気道異物、腎盂腎炎などが確認された。診断面に関しては、呼吸器系の症状が前面に出た症例は概ね早い段階で肺結核の診断に至っていたが、倦怠感主体の症例および他疾患に伴う偶発受診例においては診断までに時間を要するケースが目立っていた。とくに救急外来を経由して緊急的に呼吸器科以外の当該科に入院、そのまま継続管理となったような症例に関しては、入院後比較的長期間が経過してから喀痰検査がはじめて施行されて開放性肺結核と診断されるようなケースも散見され、感染管理上は十分な注意が必要と考えられる。

79

胸部CTおよび気管支鏡下観察で無ないし軽度所見であった喀痰抗酸菌塗抹陽性結核の2例、及び胸部所見から喀痰抗酸菌塗抹陽性を予想し得なかった粟粒結核の1例

国立病院機構茨城東病院

○林原 賢治、林 宏紀、小川 良子、木村 透
渡部 厚一、橋詰 寿律、斎藤 武文、西村 嘉弘
深井志摩夫

【はじめに】喀痰抗酸菌検査は、基本的には(1)胸部画像から肺結核が疑われる、(2)胸部画像が無所見ないしは軽度の所見であっても咳嗽等から気管支結核が疑われる場合適応となる。最近、胸部画像、気管支鏡検査から予想し得ない喀痰抗酸菌塗抹陽性症例を経験したことから、その3症例を呈示するとともに院内感染対策上の喀痰抗酸菌検査適応について考察した。【症例】症例1：44歳男性。主訴は発熱と左頸部腫瘍。2003年2月より主訴が出現、近医の検査でHIV抗体陽性を指摘、リンパ節生検および喀痰抗酸菌塗抹陽性（結核菌PCR陽性）で紹介され入院となった。胸部レントゲン、CTで所見なし、気管支鏡検査で可視範囲に異常所見を認めず。症例2：36歳男性。主訴は3ヶ月以上持続する咳嗽。近医を受診、胸部レントゲン上異常所見を指摘されず、喀痰抗酸菌塗抹検査で陽性となり当院を紹介された。胸部CTで右S²に小結節影および小葉中心性の粒状陰影の散布をわずかに認めた。気管支鏡検査では異常所見を認めなかった。症例3：80歳女性。主訴は発熱。発熱、食欲が低下し近医に入院、種々の抗菌剤の投与を受けたが改善しないため、膠原病による発熱と診断されステロイドを投与された。一時解熱したが再び発熱し、胸部レントゲンで陰影が出現、喀痰抗酸菌塗抹陽性と判明し当院へ紹介された。胸部レントゲンで両肺野に浸潤影を認め、胸部CTでは両肺野に気管支透亮像をともなうコンソリデーションを認めた。喀痰と尿より抗酸菌塗抹陽性となりARDS合併粟粒結核と診断した。【考察】症例1：AIDS合併結核では画像所見・気管支鏡で無所見の報告があり、無所見であっても結核除外のため喀痰抗酸菌検査を行う必要がある。症例2：気管支鏡可視範囲外の気管支結核の合併が疑われる。長期にわたる強い咳嗽を訴える患者に対する喀痰抗酸菌検査の重要性を示唆する症例と考えられた。症例3：肺に明らかな散布源のない粟粒結核の場合、喀痰抗酸菌塗抹陽性を示すことは自験例ではまれである。極度に免疫が低下した場合、AIDSと同様の機序で喀痰抗酸菌塗抹陽性を示すのではないかと考えられた。

80

結節影を呈し審査開胸により診断された抗酸菌感染症の検討

黒部市民病院呼吸器科

○辻 博、高桜 英輔

【目的】私たちは、結節影を呈し診断確定に審査開胸術を要した抗酸菌感染症につきその臨床像を検討した。【方法】対象は1993年から2005年までに、結節性病変の診断確定のために審査開胸術を受けた155例。これらは喀痰検査、気管支鏡検査、経皮的肺生検等で診断の確定に至らず、肺癌との鑑別のため審査開胸術を行った。抗酸菌感染症の診断にはZiehl-Neelsen染色あるいはAuramine染色を用いた。抗酸菌菌種の同定にはナイアシン試験、PCR法、DDH法を用いた。【成績】審査開胸術を受けた155例の病理組織診断の内訳は肺癌90例、類上皮細胞肉芽腫21例、その他44例であった。このうち類上皮細胞肉芽腫21例中抗酸菌陽性は16例であった。これら16例中結核菌は2例、*M. intracellulare*が2例、*M. chelonae*が1例で、11例は菌種不明であった。病理組織学的に類上皮細胞肉芽腫と診断した21例の臨床像について検討を加えた。病巣の分布は右上葉が11/21 (52%)と過半を占め、次いで中葉と左上葉がそれぞれ3/21 (14%)、下葉は左右それぞれ2/21 (10%)と少なかった。病巣の長径は類上皮細胞肉芽腫が16±10mmで、肺癌症例の18±10mmより僅かに小さかった。CT画像所見では石灰化が4/21 (19%)、周辺病巣が5/21 (24%)、結節辺縁のボケ像が9/21 (43%)、血管の巻込み像が4/21 (19%)、胸膜陥入像が4/21 (19%)の頻度でみられた。造影検査がなされた3例全例で増強効果が認められた。8例で3～13か月間の経過観察が行われ、うち13か月間経過観察された症例では結節の増大が認められた。【結論】審査開胸術症例の14%に類上皮細胞肉芽腫をみとめ、その76%で抗酸菌感染が確認された。一般に肺結核に特徴的とされる石灰化と周辺病巣の頻度はCT所見上20%前後の低値に留まり、逆に肺癌に特徴的とされる辺縁のボケ像や血管巻込み、胸膜陥入像は同等もしくはそれ以上の頻度で認められた。胸部結節影の診断に際しては、抗酸菌感染症を常に考慮する必要があると考えられた。

81

当院における肺*Mycobacterium avium-intracellulare complex* (MAC) 症のPET/CT施行例の検討

済生会山形済生病院呼吸器科

○鈴木 博貴、武田 博明

[背景・目的] PET/CTは主に悪性腫瘍の診断、病期診断、follow-upなどに使用されているが、最近、感染症の活動性の評価に関しても有用であること、抗酸菌感染症でFDG高集積を呈することなどが報告されてきている。一方、肺MAC症に関しては、進展の遅速や予後、治療に対する反応など未だ予測不能な点が非常に多い。今回我々は、当院での肺MAC症のPET/CT施行例の検討をおこなった。

[対象] 2004年7月から2005年12月まで当院でPET/CTを施行した肺MAC症9例。

[患者背景] 年齢中央値68歳(49歳-94歳)、男女比2:7。菌種は*M. avium*7例、*M. intracellulare*1例、両者とも検出が1例。喀痰塗抹陽性1例のみ、4例は気管支鏡のみでの検出。中葉舌区型は5例であった。

[方法] 各症例のSUVmaxの最高値を、①抗酸菌感染症を除く炎症性変化、肺癌と比較し、②臨床所見、画像所見などとの関係について検討した。

[結果] ①肺MAC症のSUVmaxの最高値の中央値は早期相6.49(2.14-18.1)、後期相9.37(3.03-21.78)で、いずれも抗酸菌感染症を除く炎症性変化(中央値はそれぞれ3.19、4.66)より有意に高値であった。また肺癌とは早期相のSUVmax(中央値11.3)に有意差をみとめなかった。②有症状4例と無症状5例でSUVmaxに有意差はなく、CRPは2.0mg/dlが1例で、他は正常範囲であったが、CRPとSUVmaxに有意な相関関係はみられなかった。各症例のSUVmaxの最高値を示した病変は7例が結節影で、2例が浸潤影であった。その病変サイズの中央値は16.93mm(10.42-21.44)で、病変サイズとSUVmaxに有意な相関関係はみられなかった。また、学会分類の病巣の広がりやSUVmaxに一定の傾向はみられなかった。

[まとめ] 肺MAC症のFDG集積は病変の活動性を何らかの形で反映していると予想されるが、高集積群と低集積群でそれがどのような差が生じてくるか、follow-upが重要であると考えられる。

82

Method for efficient storing and transport of sputum specimens for molecular testing of tuberculosis

¹東北大学大学院医学研究科内科病態学講座感染症呼吸器病態学分野

²仙台赤十字病院

○Guio Heinner¹、岡山 博²、芦野 有悟¹
齋藤 博¹、三木 誠²、中野渡 進²、Xiao Peng¹
服部 俊夫¹

Setting. PCR is a highly sensitive method for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) and available in most countries but restricted in rural areas. Objective. To amplify MTB DNA sequences of sputum spotted on FTA[®] cards and compare with the microscopic examination results among positive culture samples. Design. A total of 102 sputum specimens of TB patients in treatment were spotted on FTA[®] cards and stored at room temperature until DNA analysis. We assessed the IS6110 region of MTB. The efficacy of the PCR assay for the direct detection of MTB was evaluated and compared with two conventional cultures, Lowenstein-Jensen (LJ) and 7H9 liquid media (7H9), and smears of fresh sputum specimens. Results. We were able to detect 10 fg/ul of *Mycobacterial* DNA after 1 year in storage. PCR analysis higher sensitivity and specificity, 82 and 96%, respectively. Microscopic examination showed 41% sensitivity and 95 % specificity. Conclusion. The FTA[®] card system for the storage of bacterial DNA from sputum samples should be considered for the molecular diagnosis of tuberculosis. Samples can be easily obtained from geographically isolated populations and shipped by mail for accurate molecular diagnosis.

83

喀痰抗酸菌塗抹陽性、PCR TB偽陰性を示した肺結核の1例

国立病院機構茨城東病院呼吸器疾患部内科

○林 宏紀、小川 良子、木村 透、渡部 厚一
林原 賢治、斎藤 武文

症例は41歳、女性。1ヶ月程続く乾性咳嗽を主訴に他院受診、胸部X線で空洞を伴う陰影を認め当院紹介となった。画像上、感染性肺結核を考え結核病棟入院。3日連続喀痰検査、2日目の抗酸菌塗抹検査2+（集菌法）であったが、同検体のPCR検査では*M.tuberculosis*、*M.avium*、*M.intracellulare*のいずれも陰性であった。その為、*M.kansasii*を始めとした他の非結核性抗酸菌症を考えた。しかし、3日目の塗抹陽性検体に対しPCRを再施行した処、TB陽性となった為、改めて前検体に対し前処理をし直しPCR再検しTB陽性を得ている。PCR陰性になった理由として当検体は喀痰性状M2であり粘液を多量に含む検体であり、前処置が不十分であった可能性を考えている。当院では2000年から2005年の間、塗抹陽性PCR陰性検体が49例あり、うち6件が*M.tuberculosis*であった。PCR法は抗酸菌塗抹陽性患者の隔離と治療方針を決定する上で、感度・特異度が高く有用な検査とされているが、抗酸菌塗抹陽性の場合、PCR陰性でも臨床症状、画像所見から総合的に判断し、また状況に応じPCRを再検することも重要だと思われた。

84

ステロイド治療中に発症した肺結核の4例

¹国立病院機構沖縄病院内科²琉球大学医学部附属病院第一内科○大湾 勤子¹、藤田 豪^{1,2}、比嘉 基^{1,2}
上江洲香織^{1,2}、仲本 敦¹、宮城 茂¹
久場 睦夫¹

【目的】今回、われわれはステロイド（ス剤）治療中に発症した肺結核症例で診断が困難であった4症例についてretrospectiveに検討した。（症例1）68歳、女性。20歳時に肺結核の既往あり。間質性肺炎でス剤が投与され、ス剤開始時にINHの予防内服も併用。内服開始18ヶ月後ごろより発熱が出現するようになり、抗生剤に対する反応が乏しく、画像上明らかな病変を指摘できなかったが胃液の抗酸菌塗抹検査にて陽性と判明。PCRにて肺結核と診断。薬剤感受性検査にてINHは耐性であった。（症例2）67歳、女性。間質性肺炎に対してス剤治療を開始。治療開始後症状および画像上改善したが、内服開始3ヶ月後、ス剤減量とともに新たな陰影が出現。原疾患の増悪も疑われたが念のため施行した喀痰の抗酸菌塗抹検査にて陽性と判明。PCRにて肺結核と診断。（症例3）77歳、女性。71歳時に関節リウマチ、シェーグレン症候群の診断を受けス剤少量内服（PSL：5mg）を約6年間継続していた。心のう液、胸水貯留が出現し原疾患の増悪を考えス剤増量した。しかし約1ヵ月以上発熱が続いたため、結核も疑い気管支鏡を施行するが発熱の原因は不明であった。発熱出現から約2ヶ月目に両肺野に多発結節陰影が出現。同時に喀痰の抗酸菌塗抹検査にて陽性と判明。PCRにて肺結核と診断。皮膚結核も合併していた。（症例4）71歳、男性。好酸球性肺炎に対してス剤を開始。約3ヶ月後右上葉に粒状影をみとめる以外画像上著明な改善をみとめた。しかしス剤の減量とともに喘息用の症状が出現したため、吸入ス剤を併用し症状をコントロールした。さらに5ヶ月経過したころ右上葉の粒状影がわずかに拡大しており肺結核が疑われ検痰したところ抗酸菌塗抹が陽性となり、PCRにて肺結核と診断。【まとめ】症例1はINHの予防内服を行っていたにもかかわらず結核発症をきたしたが、培養にてINH耐性菌であった。症例2、症例4はス剤減量中に新たな陰影の出現をみとめ原疾患の増悪も疑われたため診断が困難であった。症例3は肺結核を疑ったが当初菌の証明が得られず非典型的な画像所見を呈していた。ス剤内服中の症例は常に結核を念頭において治療することが肝要であると考えられた。

85

地域医療支援病院での肺結核症例の検討

¹浦添総合病院²国立病院機構沖縄病院○兼島 洋¹、仲本 敦²、大湾 勤子²
久場 睦夫²

地域医療支援病院は紹介率が80%以上であり浦添総合病院は2001年6月よりその資格を有して今日までとなっている。当院へは地域の診療所や病院、老健施設から入院依頼を含めて呼吸器内科医や他科に紹介となる。肺結核は他の患者に感染する可能性がある疾患であり、また症状も乏しい。今回、当院で呼吸器材料から人型結核菌が培養され肺結核と診断された患者の検討を行ってみた。【方法】1999年1月から2005年10月まで喀痰、胸水等から人型結核菌が培養陽性となった症例をカルテから検討した。【結果】培養陽性となった症例は69例で、年齢は19歳から92歳で平均年齢は67.1歳。男性45例、女性24例であった。年毎の症例数は2001年の16例が最も多く5例の年もあり、年毎の傾向はなかった。肺結核の診断時場所は外来が45例、入院時が24例であった。その内Gaffky陽性は外来例15例で入院例では6例であった。診断手段は喀痰47例(69%)、気管支洗浄液18例(26%)、胸水3例(4%)、胃液1例であった。受診機会は紹介で個人診療所から22例(34%)、検診施設より12例(18%)、他病院7例(11%)、近隣の老健施設7例(11%)であった。紹介でない症例は院内経過で9例(14%)、救急外来受診8例(12%)であった。【結論】結節陰影などでの検診発見例は培養のみが陽性で診断に気管支鏡検査が有用であった。地域連携で発熱や肺炎様陰影で紹介される高齢者症例では来院時に患者背景をみて結核菌に対するチェックが院内感染対策の上からも必要と考えられた。

86

結核病床を持たない一般病院における結核診療の現状と問題点

JA愛知厚生連加茂病院呼吸器・アレルギー内科

○谷川 吉政、青山 昌広、本多 康希

【目的】結核病床を持たない当院における最近の結核診療状況について明らかにする。【対象および方法】2003年から2005年の3年間に当院にて診断した結核患者53例について後方視的に検討を行った。【結果】発生頻度は2003年度14例、2004年度20例、2005年度19例であり、男性30例、女性23例、年齢は22歳から93歳、平均61歳であった。重複を含めて、肺結核50例、粟粒結核3例、結核性胸膜炎6例、結核性髄膜炎3例、腸結核1例であった。受診動機は自覚症状によるものが39例と多く、胸部異常影指摘によるものが14例であった。初診時に結核が疑われたものは42例で、結核が考慮されず診断までに長期間を要したものが2例、死亡後培養陽性にて診断されたものが2例あった。診断時喀痰塗抹陽性例は26例で、そのうち診断当日に結核専門病院へ入院した症例は20例であり、6例で即日の転送が受け入れられなかった。特にその傾向は2005年3月以降に顕著であり、外来で感染性結核と診断しながら結核病床を持たない当院で入院せざるを得ない症例が認められた。初診から診断確定までの期間は3日以内の早期診断例が23例で、1ヶ月以上が8例であった。【考察】概ね結核を念頭に入れた診療がなされていたが、長期間正しく診断されなかった症例も認められ、肺外結核も少なからず認められた。結核患者は一般診療において減少傾向を示しておらず、感染性結核患者はその約半数を占めていた。感染性結核患者であっても結核専門病院への受け入れが難しいことがあり、排菌患者の一般病棟への入院が回避できない点は問題があると考えられた。

87

多剤耐性肺結核全国調査

¹結核予防会結核研究所研究部²大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター³国立病院機構東京病院⁴国立病院機構広島病院⁵国立病院機構東埼玉病院

○和田 雅子¹、高嶋 哲也²、町田 和子³、
重藤えり子⁴、川城 丈夫⁵、結核療法研究協議会

【目的】日本全国の多剤耐性結核患者数と患者の臨床諸事項を検討し、多剤耐性結核患者の実態を明らかにする。【方法】療研傘下施設で2004年10月1日から2005年9月30日までに診療した多剤耐性結核患者を対象として臨床諸症状と現在の治療状況などを調査した。【結果】対象となった例は136例であった。男女比は2.8:1、平均年齢は59.0歳であった。非日本人は12例(8.8%)。74例(52.2%)が何らかの合併症を有していた。そのうち36例(26.5%)は糖尿病合併例であった。85例(62.5%)は治療失敗によるもの、2例は再感染疑い、40例(29.4%)は初回多剤耐性結核であった。初回耐性は全例1990年以降に発病していたが、治療失敗による例は85例中38例(44.7%)は1980年代以前に発病していた。多剤耐性となってから肺外科手術を受けた例は30例(22.1%)であった。最終観察時の治療状況は74例(54.4%)が治療終了、23例(16.9%)は菌陰性化後治療終了し経過観察中、1例は治癒後観察終了、6例(4.4%)は治療自己中断したが、そのうち2例は経過観察中であった。3例(2.2%)は医師の指示で中止された。10例(7.4%)は転医、10例(7.4%)は死亡した。死因の内訳では、結核関連死は4例、他病死4例、不明2例であった。最終観察時の排菌状況では39例(28.7%)は持続排菌、56例(41.2%)は菌陰性化後12ヶ月以上、36例(26.5%)は菌陰性化後12ヶ月未満であった。菌陰性化後1年以上経過観察した例を治療成功とすると136例中56例(41.2%)が成功、菌陰性化後1年未満と持続排菌を治療不成功例とすると75例(55.1%)が不成功であった。最終排菌時の薬剤感受性試験の結果、治療成功群では使用した感受性二次抗結核薬の数が2剤以上の割合は治療不成功群に比較すると有意に高かった(RR2.18, 95%CI1.30-3.63, P<0.001)。【結論と考案】多剤耐性結核の29.4%が初回耐性例であった。28.7%は持続排菌していた。持続排菌例を作らないために、二次抗結核薬に耐性を獲得しないうちに治療成功させる必要があると思われる。

88

小川比率法のINH耐性菌株のMIC値分布についての検討

¹大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター臨床病理検査科²大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター結核内科○吉多 仁子¹、阿野 裕美¹、所知都子¹河原 邦光¹、高嶋 哲也²

(目的) 2000年4月より結核菌感受性試験は、小川培地を用いた小川比率法を施行してきた。2003年4月からは微量液体希釈法を用いたプロスミックMTB-1法(以下プロスミック法)を併用した。この5年間に、当センターで2489の結核菌分離した。小川比率法INH低濃度と高濃度耐性の菌株で、MIC値の分布について比較検討を行ったので報告する。(対象) 結核菌感受性試験は、小川比率法が2000年度に553件、2001年度583件、2002年4月度に524の計1634件に行われた。プロスミック法は、2003年4月度に363件、2004年4月度に493件の計856件行われた。5年間の結核菌感受性試験は、2489件に行った。このうちの、INH耐性菌株181症例を対象とした。(方法) 小川比率法は、発育対照の1/100の濃度である陰性対照に比べ、1%以上の発育を認めるものを耐性とした。プロスミック法はMIC値が、0.5 μg/ml以下を感受性、1 μg/mlを判定保留域、2 μg/ml以上を耐性と判定した。(結果) 小川法INH0.2 μg/ml耐性菌株は66症例で、INH1 μg/ml耐性菌株は115症例であった。治療歴の内訳は、INH0.2 μg/ml耐性菌株が、初回21症例、再治療40症例。INH1 μg/ml耐性菌株は、初回37症例、再治療78症例。MIC値分布、小川法0.2 μg/ml、1 μg/ml耐性菌株のMDR・nonMDRの4グループにおける結果:(1)小川法1 μg/ml耐性菌株は、MDRとnonMDRはほぼ同じ分布を示し、プロスミック法でも4 μg/ml以上の高濃度の耐性であった。(2)小川法0.2 μg/ml耐性菌株は、MDRでプロスミック法耐性77.6%であったが、nonMDRで耐性45%、判定保留域50%、感受性5%であった。(考察) 小川法0.2 μg/ml耐性菌株nonMDRの分布は1 μg/ml耐性菌株の分布とは異なり、広いMIC値分布が得られた。プロスミック法の判定保留域は、細菌学的なintermediateではないかと考えられた。われわれは、小川法0.2 μg/ml耐性菌株nonMDRのなかには、MIC値を十分超える血中濃度のINHで、臨床効果があるのではないかと考えている。プロスミック法判定保留域は、INHの低濃度耐性遺伝子inbaが約半数に認められたが、検出不能な耐性遺伝子もあり、今後も検討を続ける必要があると考えられる。

89

INH判定保留域結核菌における、薬剤耐性遺伝子変異の検討

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター

○阿野 裕美、松本 智成、吉多 仁子、永井 崇之
田村 嘉孝、河原 邦光、高嶋 哲也、露口 泉夫

【目的】 Isoniazide (INH)は、一次薬や予防内服薬として広範に使用される重要な抗結核薬である。しかし、MIC値測定法による耐性基準については明確な指標は無いのが現状である。そこで我々は、MIC値、小川比率法、OligoArrayにて検出した薬剤耐性遺伝子変異の有無を検討し、MIC値測定法に於ける耐性基準濃度の有用性について検討した。

【対象と方法】 INH耐性について判定保留域とされているMIC値1 μ g/mlの30株 (A群)、MIC値2 μ g/mlの11株 (B群)、さらにMIC値4 μ g/ml以上の耐性菌30株 (C群)を対象とした。各群を小川培地比率法にて測定し、さらに小川培地上の結核菌をガラスビーズで破碎した後フェノール・クロロホルム・エタノール沈殿法でDNAを抽出し、OligoArray (日清紡)を用いて薬剤耐性遺伝子変異を検出した。

【結果】 (1)A群：小川比率法感受性67%、耐性は33%で、*inhA1023*遺伝子変異が53%、*katG1778*遺伝子変異が10%に認められた。(2)B群：全例小川比率法耐性で、*inhA1023*遺伝子変異が55%、*katG1778*遺伝子変異が55%に認められた。(3)C群：全例小川比率法耐性で、*inhA1023*遺伝子変異が17%、*katG1778*遺伝子変異が6.7%、*katG944*が83%、*katG419*が10%に認められた。

【考察】 MIC値1 μ g/ml菌株の63%、MIC値2 μ g/ml菌株の91%に遺伝子変異が認められ、MIC値4 μ g/ml以上の耐性菌株では全例遺伝子変異が認められた。文献では*inhA*、*katG*以外にもINH耐性に関与する遺伝子変異が報告されており、上記2者以外のINH耐性遺伝子変異についても今後検討する必要がある。しかし今回、MIC値判定保留域菌株の半数以上に耐性遺伝子変異が認められた事実から、INHがMIC値判定保留域にある菌株については、小川比率法感受性であっても低濃度耐性菌を見逃している可能性がある。

90

多剤耐性結核菌の他薬剤に関する感受性

¹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

²結核療法研究協議会 (療研)

○大友 幸二^{1,2}、御手洗 聡^{1,2}

【目的】 多剤耐性結核は治療困難な疾患であり、化学療法以外に外科的処置等も考慮する必要がある。しかし、効果的な治療には化学療法が必須であり、有効な薬剤の種類は予後に直接影響する。今回2002年度に耐性結核菌全国サーベイランス (療研)により収集された多剤耐性菌について、Isoniazid (INH)・Rifampicin (RFP)以外の抗結核薬に対する耐性を調査した。【方法】 療研2002年度薬剤耐性サーベイランスにて全国より収集された3,122株のうち、多剤耐性菌と判定された60株について薬剤感受性試験を実施した。使用薬剤はINH、RIF、Streptomycin (SM)、Ethambutol (EB)、Ethionamide (ETH)、Kanamycin (KM)、Cycloserin (CS)、Para-amino salicylic acid (PAS)、Levofloxacin (LVFX)、Sparfloxacin (SPFX)、Ciprofloxacin (CPFX)である。尚、SPFXおよびCPFX以外の薬剤に関しては1%小川培地による比率法を用い、SPFXとCPFXについてはBrothMIC MTB-IIにより最小発育阻止濃度 (MIC)を測定した。MICによる耐性の判定には山根らの基準を用い、Indeterminateの場合は便宜的に耐性として頻度を計算した。【結果】 最終的に評価可能であった株は57株であった。それぞれの薬剤に対する耐性頻度は以下の様になった；INHおよびRFP: 100%、SM: 73.7%、EB: 80.7%、ETH: 56.1%、KM: 49.1%、CS: 21.1%、PAS: 98.2%、LVFX: 45.6%、SPFX: 45.6%、CPFX: 45.6%。INH 0.2 μ g/ml に対する耐性は100%であるが、1.0 μ g/mlに対する耐性は84.2%であった。また、全ての一次薬 (PZAを除く)に耐性を有する割合は61.4%であった。【まとめ】 結果として、既に他の薬剤へも耐性である頻度が高く、約60%はHRESに耐性であり、ニューキノロン薬についてもおよそ半分が耐性であった。

91

当院における結核菌薬剤耐性率の推移について

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター

○永井 崇之、田村 嘉孝、松本 智成、山口 紀彦
高嶋 哲也、露口 泉夫

【目的】当院では1994年から結核菌薬剤耐性率を年次的に追跡している。今回、過去11年間の薬剤耐性状況を調査し、その推移に関して検討したので報告する。【対象及び方法】1994年から2004年までの11年間に、当院にて菌株の得られた結核患者を対象とした。薬剤感受性試験は1994年1月から2000年3月までは小川絶対濃度法を用い、耐性基準濃度はINH0.1 γ 、RFP50 γ 、SM20 γ 、EB2.5 γ 完全耐性とした。2000年4月からは小川比率法で行い、耐性基準濃度はINH0.2 γ 、RFP40 γ 、SM10 γ 、EB2.5 γ とした。そして、2003年4月からは液体感受性試験(BrothMIC-MTB1法)を行っている。【結果】11年間に当院にて菌株の得られた結核患者の内訳は初回治療3,320例、再治療913例であった。結核患者数には他病院の結核病床の閉鎖や2003年4月からの液体培地使用等の影響は考えられ、1994以後の年次別の菌陽性患者数は、初回治療では231例、260例、273例、290例、253例、353例、312例、357例、339例、306例、346例と増加していた。これに比べ再治療は減少傾向を認めた。結核対策状況を反映すると考えられる初回治療でのINH耐性率は、8.23%、8.46%、7.69%、8.28%、7.11%、6.80%、3.53%、4.76%、3.54%、5.23%、4.62%と順調に低下していた。しかし、RFP耐性及びMDRに関してはほぼ横ばいの状況であった。一方、再治療は症例数が少なく紹介状況による変動はあるが、この数年間のINH耐性率の低下は著しく、1994年の38.6%から2004年には11.0%まで低下していた。【考察】当院では2001年1月より院内DOTSを開始し、保健所との連携による服薬支援を行っている。また、1992年からPZAを含む4剤治療を積極的に導入している。薬剤耐性率の変動には試験方法の影響も考えられるが、DOTS普及による患者管理の改善や初期強化短期化学療法の普及によってINH耐性率は良好な経過をたどっているものと考えられる。

92

病変の小さい喀痰塗抹陰性肺結核の診断における QuantiFERON-TB第2世代の評価

国立病院機構東京病院呼吸器科

○川辺 芳子、有賀 晴之、鈴木 順子、八戸 敏史
川島 正裕、松井 芳憲、八木 理充、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、町田 和子、倉島 篤行、四元 秀毅

【目的】胸部XP上軽微な所見を有す喀痰抗酸菌塗抹陰性結核におけるQuantiFERON-TB第二世代(QFT)の役割について検討する。【対象と方法】2002年8月から2005年8月の間に当院で診断治療した胸部XP拡がり1の所見を認めた免疫抑制の基礎疾患のない喀痰塗抹陰性初回治療例で、治療開始前あるいは7日以内にQFT検査を行った56例を対象とし、診断根拠とQFTについて検討した。診断根拠として、何らかの検体で結核菌培養が証明されたものを1群、塗抹陽性培養陰性・組織・胸水による診断を2群、画像と臨床経過によるものを3群とした。【結果】拡がり1の肺結核初回治療例114例中QFT検査を行ったのは79例で、そのうち喀痰塗抹陰性は56例であった。男性32例女性24例、29歳以下20例、30歳台12例、40歳台7例、50歳台4例、60歳代5例、70歳以上8例であった。胸膜炎合併は11例、頸部リンパ節結核合併は2例であった。発見動機は自覚症状による受診27例、検診25例(うち接触者検診6例)、他疾患治療中3例、手術後診断1例であった。喀痰培養が陽性となったものは21例であった。4例を除いて喀痰以外で菌検出のための検査が行われた。胃液検査は28例中塗抹陽性1例培養陽性7例、気管支鏡は37例中塗抹陽性11例培養陽性20例、胸水は培養陽性2例であった。何らかの検体で結核菌の培養が証明されたもの(1群)は36例、塗抹陽性培養陰性・組織・胸水による診断(2群)は8例であった。画像と臨床経過によるもの(3群)は12例であり、そのうち患者家族は4例、39歳以下が11例であった。QFTは、1群36例中陽性32例(89%) 判定保留2例 陰性2例で、2群8例中陽性4例(50%) 陰性4例、3群12例中陽性8例(67%) 陰性4例であった。全体では陽性78%、判定保留4%、陰性18%であった。【結論】喀痰塗抹陰性小病変肺結核の診断において、QFT検査は何らかの検体で培養陽性の証明された例では陽性率89%であったが、菌の証明されなかった例では60%であった。QFTは結核感染の診断法として特異性と迅速性に優れた検査であるが、陽性とならないことも少なくないと思われる。

93

結核診断における QuantiFERON-TB®第2世代の有用性の検討

¹慶應義塾大学医学部呼吸器内科²慶應義塾保健管理センター○西村 知泰¹、長谷川直樹¹、森 正明²
石坂 彰敏¹

背景：近年、結核菌群特異抗原ESAT-6、CFP-10刺激による末梢血単核球のインターフェロン γ 産生応答を結核菌感染の診断に応用したQuantiFERON-TB®第2世代(以下QFT)が開発された。BCG接種が広く行われているわが国において、ツベルクリン検査よりも特異性の高い診断方法として期待されている。

目的：当院での結核診断におけるQFTの有用性をprospectiveに検討した。

対象：当科を受診した複数の当科医師が結核症を鑑別診断に挙げた50例(男性30名、女性20名)

方法：ヘパリン採血後直ちに結核予防会結核研究所免疫検査部に移送し、同研究所免疫検査部にてQFTを実施した。同時にprospectiveに臨床診断を進めた。

結果：臨床的に結核症と判断された30名の内22名がQFT陽性であった。結核症が否定された20名の内19名がQFT陰性であった。感度73%、特異度95%であった。

考察：QFTはツベルクリン検査に比べ、特異性が高く、培養陰性の結核症の診断にも有用であると考えられた。

結語：今後、結核診断の有用な検査に成り得ることが示唆された。

94

活動性結核および非結核性抗酸菌症に対する QuantiFERON TB-2Gの臨床評価

川崎医科大学呼吸器内科

○小橋 吉博、福田 実、吉田耕一郎、二木 芳人
岡 三喜男

【目的】活動性結核および非結核性抗酸菌症の補助的診断として、新たに商品化されたQuantiFERON TB-2G(QFT-TB)の臨床評価をツベルクリン反応(ツ反)と対比し施行した。

【対象と方法】対象は2005年4月以降、当院で確定診断が得られた活動性結核15例および非結核性抗酸菌症30例(原因菌は*M.avium* 15例、*M.intracellulare* 13例、*M.kansasii* 1例、*M.marinum* 1例)とした。これら全例にツ反とQFT-TB(日本BCGサブライ社)を施行した。判定はツ反が最大発赤長径、QFT-TBは森らによる判定に準じて行った。

【結果】活動性結核15例の内訳は、肺結核11例、結核性胸膜炎2例、結核性腹膜炎1例、頸部リンパ節結核1例で、肺結核11例中7例は気管支洗浄液で塗抹陽性、喀痰塗抹陽性は2例、培養のみ陽性2例であった。ツ反は15例中9例(60%)が陽性であったのに対して、QFT-TBは15例中13例(87%)が陽性、残り2例は判定保留であった。一方、非結核性抗酸菌症については、ツ反が30例中18例(60%)陽性に対して、QFT-TBは*M.kansasii*および*M.marinum*による2例およびMACによる2例が陽性(結核の既往は1例あり)、4例は判定保留、他の22例は陰性であった。

【考察】QFT-TBはツ反に比べ結核と非結核性抗酸菌症を鑑別する補助的診断法として有用と考えられた。しかし、陽性の判定基準を0.35IU/ml以上とした場合、判定保留となる症例が両者ともに散見されており、今後、症例数を増やして判定基準を再検討する必要があると思われる。

95

結核性胸膜炎の新しい診断法

国立病院機構東京病院

○有賀 晴之、川辺 芳子、永井 英明、倉島 篤行
 鈴木 純子、益田 公彦、八戸 敏史、川島 正裕
 松井 芳憲、大島 信治、八木 理充、田村 厚久
 赤川志のぶ、長山 直弘、町田 和子、蛇沢 晶
 四元 秀毅

【目的】結核性胸膜炎の確定診断は、胸水または胸膜生検組織からの結核菌の同定によるが、その感度は低く、他の原因による胸水貯留疾患との鑑別が問題となる。活動性結核性胸膜炎は、胸腔内病巣において結核菌抗原に対する特異的細胞性免疫応答が成立している。そこで、結核性胸膜炎患者の胸水から得られた細胞を、*in vitro*で結核菌特異的抗原early secretory antigenic target-6 (ESAT-6)、culture filtrate protein-10 (CFP-10)により刺激し、Interferon- γ (IFN- γ)応答を測定した。非結核性胸水での応答と比較し、臨床診断的意義を検討した。【対象】胸腔穿刺または胸膜生検を施行し、確定診断が得られた胸水貯留患者45名について検討した。結核菌が胸水または胸膜生検組織から同定された活動性結核性胸膜炎15名、非結核性胸水30名。【方法】胸水細胞を、陰性、陽性コントロール、または抗原(ESAT-6、CFP-10)とともに胸水上清を用いて18時間培養後、上清中のIFN- γ をELISAにて測定した。【結果】陰性コントロールに比べESAT-6、CFP-10刺激した場合のIFN- γ は、結核性胸膜炎群において有意に上昇した($p=0.0018$)が、非結核性胸膜炎では有意な上昇は認めなかった($p=0.88$)。陰性コントロールのIFN- γ は、非結核性胸水群に比べ、結核性胸膜炎群において有意に高値を示した($p<0.0001$)。非結核性胸水の一部の症例において、陰性コントロールのIFN- γ は比較的高値を示した。このような症例では特異抗原で刺激してもIFN- γ の上昇を認めなかった。【結論】活動性結核性胸膜炎では陰性コントロールのIFN- γ が高く、抗原刺激でさらIFN- γ が上昇した。一方、非結核性胸水では陰性コントロールのIFN- γ が低くても、比較的高値であっても、陰性コントロールと比較し抗原刺激でIFN- γ は有意に上昇しなかった。このようなパターンを解析することより活動性結核性胸膜炎の特異的診断が可能になると考えられた。

96

新しい結核診断法QuantiFERON TB(第二世代)の検討

¹日本赤十字社長崎原爆諫早病院²長崎大学医学部第二内科

○江原 尚美¹、福島喜代康¹、掛屋 弘¹
 齋藤 厚¹、大野 秀明²、迎 寛²
 河野 茂²

【目的】QuantiFERON TB(第二世代)(QFT-2G)は、*in vitro*で末梢血を結核菌特異蛋白ESAT-6およびCFP-10で刺激後、上清のIFN- γ 産生を測定する方法である。これは、過去のBCG接種の影響を排除でき、従来のツベルクリン反応の問題点を解決する手段として期待されている。今回我々は、当院の結核患者について検討したので報告する。

【対象および方法】対象は活動性結核26例(肺結核22例、脊椎炎2例、胸膜炎2例)、陳旧性結核23例で、healthy volunteer (HV) 102例を対照とした。QFT-2Gキットを用いてELISA法で測定し、INF- γ 産生が ≥ 0.35 IU/ml以上を陽性、0.1 IU/ml未満を陰性とした。

【結果】活動性結核では陽性15例、疑陽性7例、陰性4例であった。陳旧性結核では陽性8例、疑陽性3例、陰性12例で、HVでは陽性14例、疑陽性5例、陰性83例であった。

【考案および結語】従来の報告では、QFT-2Gの感度89.0%、特異度98.1%とされている。今回の結果は感度57.7%(15/26例)、特異度81.4%(83/102例)であったが、今回の活動性結核には治療後1~3ヶ月の症例も含んでいたため疑陽性例が多く感度が低かったものと考えられた。また、陳旧性結核での陽性例もあり今後さらなる検討が必要である。

97

QuantiFERON-TB第二世代による結核院内感染対策の試み

¹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
²同内科

○鈴木 克洋^{1,2}、露口 一成¹、吉田志緒美¹
 林 清二²、岡田 全司¹、坂谷 光則²

結核病棟を持つ病院での結核院内感染対策において、感染早期の未発病職員を見つけて化学予防をすることが求められている。しかしBCG接種を広範に行ってきた我が国でツベルクリン反応を用いて感染者を選別することは極めて困難である。近年BCG接種に影響されず結核感染を判定できるQuantiFERON-TB第二世代(QFT2G)が発売され、その有用性に関する報告がなされている。われわれはQFT2Gを用いると感染未発病者を正確に選別可能で結核院内感染対策上有用と考え、検証のための研究を実施中である。今回その結果の一部を報告する。〈方法〉当院職員中文書で同意を得られた259人を対象とした。QFT2Gの採血後、ツベルクリン反応を実施。ツベルクリン反応が強陽性または発赤30mm以上の陽性(強反応者)以外のものは、再度ツベルクリン反応を実施する(2段階法)。1年後に再度QFT2Gとツベルクリン反応を実施予定。〈結果〉QFT2G陽性者は34人(13%)、擬陽性者24人(9.4%)であった。20代は6.1%、30代は6.6%、40代は15%、50歳以上は24%の陽性率。職種別では、医師10.3%、看護師14.1%、検査技師14.3%、事務0%、薬剤師0%の陽性率であった。現在ツベルクリン反応との比較などを実施中である。〈考案〉QFT2G陽性率は年齢と共に上昇しており、一般の2倍程度との当初の予想にほぼ合致する数字であった。検査技師、看護師、医師で陽性率が高く、一方比較的感染の機会が少ないと思われる薬剤師や事務職では陽性者がいないなど、QFT2Gが結核の感染を正確に反映している可能性が示唆された。

(当研究は厚生科研費「有用な結核対策に関する研究」(坂谷班)の一環として実施されている。学会員外共同研究者、富田睦美、北川智子、河原正明)

98

医療従事者における結核既感染率の検討—ツ反とELISPOT-TBの比較—

国立病院機構茨城東病院呼吸器疾患部

○斎藤 武文、小川 良子、渡部 厚一、林原 賢治
 西村 嘉裕、深井志摩夫

【はじめに】医療従事者の結核既感染率は、結核診療を行っていない診療所、病院を含め、一般人口より高率であることは広く知られている。しかし、この既感染率はツベルクリン反応(以下、ツ反)から算出された数値であり、BCGが広く実施されてきた我が国では必ずしも正確とは考えられていない。最近、結核菌特異抗原刺激によるインターフェロン γ 産生量から結核感染または発病の有無を評価し得るT cell-based testの臨床応用が可能となり、BCGの影響を受けない検査法として注目されている。自施設の職員を対象に同検査法の一つであるELISPOT-TBを試みに測定したので、結核病棟を有する施設の成績として報告する。【対象及び方法】看護及び介助職員34名(結核病棟)、17名(外科病棟)、12名(外来)、医師15名、医事科11名、検査科9名、放射線科7名、薬剤科5名、理学療法科3名の113名を対象に、ELISPOT法によるCLINISPOT-TB(Oxford Immunitec Ltd)、以下ELISPOT-TBの結果と二段階法によるツ反結果の関連について検討した。尚、ELISPOT-TBの判定はOxford Immunitec Ltdに依頼した。【結果】ELISPOT-TBの全体の陽性率は37/113(33%)であり、所属別の陽性率は医師67%、理学療法科67%、検査科44%、薬剤科40%、看護及び介助職員(外科病棟)29%、同(結核病棟)26%、医事科18%、外来0%であった。それに対し、ツ反から強く感染が疑われるとされるツ反30mm以上は68/96:71%であった。ELISPOT-TB陽性群は陰性群に比較して年齢はやや高く(陽性群43.3 \pm 11.4歳、陰性群39.1 \pm 9.6歳、 $p<0.05$)、ツ反30mm以上が占める割合では陽性群の間には有意差を認めなかった。(陽性群83%、陰性群65%、 $p=0.12$)またツ反陰性2例はいずれもELISPOT-TB陰性であったが、水疱あり8例中、ELISPOT-TB陽性が4例、陰性4例であり、さらに明らかな結核既往例2例はELISPOT-TB陽性1例、陰性1例であった。【結語】ELISPOT-TB陽性率は一部、所属部署により異なっていた。また陽性例は陰性例に比べ、若干、高齢であったが、ツ反結果については明確な差異は認められなかった。

99

結核化学治療時におけるQuantiFERON-TB2Gの経時的変化

¹結核予防会複十字病院呼吸器内科²結核予防会結核研究所

○青木美砂子¹、阿萬久美子¹、御手洗 聡²
 原田 登之²、樋口 一恵²、吉山 崇¹
 尾形 英雄¹、奥村 昌夫¹、和田 雅子²
 星野 齊之²、森 亨²

【目的】 QuantiFERON-TB2Gの治療に伴う経時的変化について平成16年4月より調査を開始しており、昨年の経過発表後1年を経たため、これまでの経過を報告する。【方法】 活動性結核と診断されて入院した患者50人について、最初の6ヶ月は毎月、その後1年間は3ヶ月毎、さらに1年間は6ヶ月毎に、計2年半に及び採血を行う。採血された血液（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℃で16から24時間培養後、EIA法を用いてIFN- γ を測定する。【結果】 入院時のQFT陽性率は89.6%であり、4週目90.9%までわずかに増加が認められた。以後は徐々に低下し、6ヶ月で75.6%、15ヶ月で46.2%となった。それぞれのQFT値は時間経過とともに減少する傾向が見られたが、陰性化するもの、一度陰性化した後再陽性化するもの、15ヶ月を過ぎても陽性を維持するものなど様々なパターンが見られている。治療後の累積陰転化率は6ヶ月で35.6%、12ヶ月で41.7%であった。経過中2例に再発が認められた。1例は治療終了後4ヶ月で再発したが、その1ヶ月前にはQFT値は陰性を示しており、再発2ヵ月後に再陽転化が確認された。もう1例は治療終了後11ヶ月で再発し、QFT値は約3ヶ月前まで陰性が持続しており、再発1ヵ月後に再陽転化が確認された。【結論】 活動性結核患者のQFT陽性率は入院時にほぼ9割であったが、入院後1ヶ月以内に陽性化する例も認められたため、陰性例に関しては再検も考慮される。陽性率は治療に伴い1ヵ月後より減少し始めるが、治療開始から15ヶ月を経ても陰性化する例は約半数であった。また再発例では、少なくとも再発1ヶ月前まで陽性化は確認されていない。これは、陽転化が再発のきわめて近傍でしか起こらない、あるいは再発後になることを示唆していると思われる。また再発後に陽転化する場合でも、2ヶ月以内には陽転するものと考えられた。

100

抗TNF- α 阻害剤使用による関節リウマチ患者におけるQuantiFERON-TB Goldを用いた結核感染の診断¹札幌医科大学医学部病理学第一講座²国立病院機構札幌南病院○重原 克則¹、鎌田 有珠²

【目的】 抗TNF- α 阻害剤使用により関節リウマチ(RA)患者の関節症状や所見の改善が認められるが、結核の高頻度の発症が報告されている。TNF- α の阻害による結核の潜在性感染の顕在化や再発が原因と考えられる。従来より結核感染の診断にはツベルクリン皮内反応が用いられてきたが、我が国ではBCG接種の影響等で不正確であった。最近、結核菌特異的なESAT-6とCFP-10が同定され、BCG菌には存在しないことから、患者末梢血(PB)を同蛋白で刺激し、産生されるIFN- γ を測定するシステムQuantiFERON-TB Goldが開発され、結核の(潜在性)感染診断に非常に有用である。同法を用いRA患者の(潜在性)結核感染に適応可能か検討した。【方法】 Infliximab使用中RA患者16名と正常対照者29名を対象とした。うち、Infliximab使用前に5名測定した。方法は1 mlのPBに生理食塩水、ESAT-6、CFP-10、PHAを添加し、16から24時間培養後に血漿を回収し、IFN- γ をELISAで測定した。【成績】 RA患者と正常対照者では生理食塩水(陰性コントロール)とPHA(陽性コントロール)に対するIFN- γ 産生は有意差はなかったが、PHAに対するRA患者のIFN- γ 産生は低下傾向を認めた。今回の検討で3名の陽性患者を確認した。うち2名は過去の結核罹患歴を認めた。【結果】 RA患者のPHA刺激によるIFN- γ 産生の低下傾向を認めたことより、今後カットオフ値の検討が必要である。結核患者のPBを用いた濃度依存性のinfiximab投与における、in vitroでのIFN- γ 産生能の検討が必要である。また、陽性を示したPBに関してマーカー分析により分化段階(effector memory, central memory cell等)の検討も行う予定である。

(今回の研究に際し、貴重なRA患者の検体を同意のもとに供与していただいた、札幌医科大学内科学第一講座の高橋裕樹講師と膠原病グループの諸先生に深謝します。)

101

結核発病リスクとクオンティフェロン-2G反応性の関連

結核予防会結核研究所

○樋口 一恵、原田 登之、森 亨

【目的】結核感染診断法であるクオンティフェロン-2G (QFT-2G) 検査は、結核菌抗原で全血を刺激し産生されるインターフェロン- γ (IFN- γ) 量を指標にして診断する方法であり、BCGワクチン接種の影響を受けない。結核菌に感染すると、IFN- γ 産生量が上昇するが、このIFN- γ 産生量と感染発症リスクとの関連性はこれまで知られていない。今回、接触者検診として行ったQFT-2G陽性者のうち、結核発症者のIFN- γ 産生量を解析し発症との関連性を検討した。【対象および方法】某集団感染事例に対し平成17年6月に行った接触者検診におけるQFT-2G検査対象者のうち、検査時点で発症していた者のIFN- γ 産生量の解析を行った。【結果】QFT-2G検査対象者135人の平均年齢は16.2歳(標準偏差3.9歳)であり、このうち陽性者(ESAT-6またはCFP-10への応答が0.35IU/mL以上)90人、疑陽性者(同0.1IU/mL以上で0.35IU/mL未満)10人となり疑陽性者も既感染として扱くと、全体の74.1%が感染していた。QFT-2G検査時点において、胸部X線非活動性結核ありと判定された者が19人いた。この19人は全員QFT-2G陽性であり、そのESAT-6あるいはCFP-10刺激に対するIFN- γ 産生量の平均値は、 6.53 ± 7.26 IU/mlであった。一方、QFT-2G陽性で未発症者のそれは 4.21 ± 4.81 IU/mlであり、両者間に有意差は認められなかった。しかし、陽性者を便宜的にIFN- γ 産生量5 IU/ml以上の高応答性群とそれ未満の低応答性群に分け、各群における発症率を見た結果、高応答性群では33.3%が発症していたのに対し、低応答性群では15.9%であった(差の $p=0.063$)。とくにESAT-6においては42.1%対15.5% ($p=0.012$)、CFP-10では27.3%対20.3% ($p=0.593$)であり、ESAT-6において発病リスクが強く反映されている可能性が示唆される。【考察】QFT-2G陽性者は、ESAT-6あるいはCFP-10刺激に対するIFN- γ 産生量が高いほど発病する可能性が高いことが示唆された。今後さらに同様のデータを集積し、今回得られた知見の正当性を確認したい。

102

接触者検診におけるクオンティフェロン-2G反応の推移

結核予防会結核研究所

○原田 登之、樋口 一恵、森 亨

【目的】クオンティフェロン-2G (QFT-2G) 検査は、全血を結核菌抗原により刺激し産生されるインターフェロン- γ (IFN- γ) 量を指標にして、BCG ワクチン接種の影響を受けることなく結核感染を診断する方法であり、高い特異度と感度を持つ。これまで、QFT-2G検査は多くの場合、通常の接触者検診においてツベルクリン反応(ツ反)強陽性者を対象に行っていた。すなわち、QFT-2G検査は結核患者登録2ヶ月後に行うことが多いが、この時期が適切か否かについては必ずしも明らかではない。今回、接触者検診のフォローを行いこの問題に関する興味ある知見を得たので報告する。【対象および方法】某病院における集団感染事例に対し平成17年1月に初回のQFT-2G検査を行い、一部のQFT-2G陰性者に対しQFT-2G検査を再度9月に行った。両検査におけるQFT-2G応答値の推移を調べた。【結果】平成17年1月に行った初回QFT-2G検査対象者557人のうち陽性者86人(15.4%)、疑陽性者51人(9.2%)となり疑陽性者も陽性と見なすと、全体の24.6%が感染していた。QFT-2G検査陰性者の71人について再度9月にQFT-2G検査を行った結果、2人(2.8%)の陽性者と7人(9.9%)の疑陽性者が認められた。なお、この間に当該病院において排菌する結核患者の発生は見られなかった。【考察】結核菌感染後QFT-2Gの反応が陽転するまでの期間に関しては、通常ツ反が陽転する時期にはQFT-2G反応も陽転するであろうという仮定の下に、結核患者登録2ヶ月後に行う場合が多い。今回、8ヶ月間の時間範囲で行った2度のQFT-2G検査において、初回陰性者から2人の陽性者と7人の疑陽性者が出現した。この事実は、個人によっては感染後QFT-2G反応陽転まである程度時間が掛かる場合があることを示唆していると考えられる。本事例のように初回のQFT-2G陽性率が高い場合はQFT-2G陰性者について複数回の検査をすることが望ましいと考えられる。今後、多くの集団感染事例をQFT-2Gにより追跡し、データを蓄積することが重要であろう。

103

神戸市において、結核定期外健診時に施行したQFT-2G検査について

¹神戸市保健所、²神戸市長田区保健福祉部、³神戸市兵庫区保健福祉部、⁴神戸市須磨区保健福祉部、⁵神戸市西区保健福祉部、⁶神戸市灘区保健福祉部、⁷神戸市北区保健福祉部、⁸神戸市環境保健研究所、⁹国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

○藤山 理世¹、河上 靖登¹、青山 博²
白井 千香³、樋口 純子⁴、片上 祐子⁵
平岡 恭典⁶、千原三枝子⁷、岩本 朋忠⁸
園部 俊明⁸、鈴木 克洋⁹、岡田 全司⁹
坂谷 光則⁹

【目的】BCGを接種している本邦では、ツベルクリン反応検査(ツ反)で結核感染の正確な診断は不可能で、結核菌特異蛋白を用いたQFT-2G検査の普及が望まれる。神戸市では、結核罹患率が高く、ハイリスクグループ・デインジャーグループでの定期外健診事例が多数発生する。それらグループでQFT-2G陽性率を調べ、定期外健診でのQFT-2G検査の有用性を検討する。【対象】特別養護老人ホーム入所中の83歳男性(Gaffky 2号×2ヶ月=4)の接触者で施設の従業員、56名。【方法】QFT-2G検査には、クオンティフェロンTB-2G(体外診断用医薬品、日本BCGサプライ)を用いた。定期外健診時に、同意を得た方からQFT-2G検査用血液を採取。採血後6時間以内に血液の抗原刺激を開始し、37°C・加湿条件下で約18時間培養後、血漿を回収、2~8°Cで保存、1週間以内にELISAによるINF- γ 値測定を行った。結果判定は、クオンティフェロンTB-2Gの判定基準に従った。一方、接触状況、既往歴、職業歴、BCG歴等を問診し、採血当日または3週間以内にツ反、胸部X-Pを行った。個人情報保護に配慮し、書類や検体は番号で扱った。【結果】対象56名、男8名、女48名。20代28名、30代10名、40代5名、50代12名、60代1名。ツ反結果は0~9mm9名(20代1名)、10~19mm15名(6名)、20~29mm15名(13名)、30~39mm11名(4名)、40~49mm2名(2名)、50~59mm2名(0名)、60~69mm1名(1名)。(20代1名施行中)QFT-2G結果は陽性3名、疑陽性1名、陰性51名、リンパ球不足による判定不能1名。陽性は30歳ツ反34mm結核治療歴あり、58歳ツ反54mm結核病棟勤務歴あり、28歳ツ反60mmの3名で、28歳の1名のみ、他に職業歴・家族歴等なく、胸部異常影及び症状なく、接触状況も考え、予防内服を適応した。【考察】従来の基準(ツ反30mm以上)では、29歳以下28名の予防内服適応は6名で、5名に無用な内服をさせた可能性がある。また、QFT陰性者は以降の健診も、不必要と考える。30歳以上は、今回は感染なしと考え、職場健診の徹底とした。次の排菌患者発生時に今回のQFT検査結果は有用である。さらに事例を集積し検討を加えたい。

この研究は厚生科学研究「有用な結核対策に関する研究」(坂谷班)の一環として行われた。

104

接触者検診でのQuantiFERON TB-2Gの有用性

川崎医科大学呼吸器内科

○小橋 吉博、福田 実、吉田耕一郎、二木 芳人
岡 三喜男

【目的】結核の接触者検診としてツベルクリン反応(ツ反)が頻用されてきた。これに代わる潜在性結核の診断法としてQuantiFERON TB-2G(QFT-TB)を、当院においても2005年4月から結核患者が院内で発症した場合、ツ反と並行して実施している。今回、私共は接触者検診でQFT-TBの有用性について検討したので報告する。

【対象と方法】対象は当院で入院後肺結核と判明した2例と、他施設で他の結核患者と接触した医療従事者計71名とした。すべての対象に年齢、性別、職種、自覚症状の有無、結核の既往歴、ツ反歴、接触期間、接触の程度、BCG接種歴を聴取し、接触2~3ヵ月後にツ反と同時にQFT-TBを実施した。ツ反は48時間後の発赤最大長径で判定し、QFT-TBは結核菌感染診断用INF- γ 測定試薬(日本BCGサプライ社)を用い、森らが報告した判定基準に準じて行った。

【結果】対象の年齢は22~56歳(平均30歳、男性17名、女性54名)、職種は医師26名、看護婦42名、その他3名であった。結核既往歴は1例、自覚症状は咳が2例にみられていた。BCG接種歴は有56名(79%)、無6名、9名は不明であった。ツ反歴は陰性37名、陽性18名、不明16名、陰性37名中18名が陽転化していた。QFT-TBは2名で陽性(1例は結核の既往歴あり)、5名(ツ反が陽転化した2名、元来ツ反陽性であった3名)は0.10~0.35 IU/mlの判定保留、他は全例0.10 IU/mlの陰性であった。現在、QFT陽性の2例にINH予防内服、判定保留者はQFT-TBを2ヵ月ごとに施行しながら経過観察しており、INHの予防内服なしで結核の発症は認められていない。

【考察】今回の研究から、QFT-TBがBCG接種に左右されず、ツ反に代わる潜在性結核の補助的診断法として有用であることが確かめられた。しかし、一部では判定保留の症例がみられており、これらの症例には十分な経過観察が必要と思われる。

(共同研究者：川崎医科大学保健医療部、藤井昌史)

105

接触者検診におけるクワンティフェロン-2G陽性者、陰性者からの結核発病率の検討

¹複十字病院第一診療部

²結核研究所

○吉山 崇¹、原田 登之²、樋口 一恵²
星野 齊之²、森 亨²

はじめに：クワンティフェロン-2G (QFT-2G) 検査は、結核感染を知る指標としてツ反検査よりも特異度が優れているが、QFT-2G検査結果別の発病率については報告されていない。目的：接触者検診として行ったQFT-2G検査の陽性者、陰性者からの発病率を報告する。対象：結核予防会結核研究所で2002年から2003年9月までにQFT-2G検査を接触者検診として行った者の内経過が判明している者。方法：結核研究所より、接触者検診を実施した保健所、病院に対して、発病の有無についてアンケート調査を行い、QFT-2G陽性者、陰性者からの発病率を計算した。結果：対象となったQFT-2G陽性者48名中、32名で化学予防がなされた者の内27名が平均16.0ヶ月追跡され発病者はなかった。化学予防がなされなかった16名のうち13名が平均17.9ヶ月追跡され発病者は1名であった(8%, 0.051/人年)。QFT-2G疑陽性者28名中、2名で化学予防がなされ平均19ヶ月追跡されており発病者はなかった。化学予防がなされなかった26名中22名が平均15.1ヶ月追跡され発病者は1名(4%, 0.036/人年)でこの者は発病時でのQFT-2G検査の再検査は擬陽性であった。QFT-2G陰性者373名のうち、29名の化学予防がなされた者の内17名が平均15.5ヶ月追跡され発病者はなかった。化学予防がなされなかった344名中94名が平均14.1ヶ月追跡され発病者は1名(1%, 0.009/人年)であり、この者は発病時にはQFT-2G検査陽性であった。考察：QFT-2G陽性者からの発病率は、化学予防が行われていなかった者では8%であった。化学予防者では発病者は無く予防効果があったと推定された。擬陽性者からの発病者は、発病時も擬陽性であり、擬陽性も感染の危険が高い集団では、陽性と同等に扱う必要があると考えられた。陰性者からの発病者はQFT-2G検査を行った時期が早すぎたために陰性となった可能性があるため、QFT-2G検査を行う時期について、現行の結核患者登録2ヶ月後で良いか否か検討する余地があると考えられる。

106

集団感染が懸念された結核事案におけるQFT検査の有用性について

¹兵庫県東播磨県民局県民生活部明石健康福祉事務所 (明石保健所長)

²結核予防会結核研究所

○増田 宗義¹、森 亨²、宍戸 真司²
原田 登之²

目的 結核接触者検診において結核感染診断および化学予防内服者選定の目的のために、結核特異抗原を用いた全血インターフェロンγ応答検査 (QuantiFERONTB-2G、以下QFT検査) を行いその有用性を検討した。

対象と方法 ある大学の定期健康診断で発見された最重要 (ガフキー6号、暴露期間8ヶ月) の結核事案において、集団感染が懸念されたため、従来のツベルクリン反応検査に加えQFT検査を実施し、その結果を比較分析した。大学には約2500名が在籍しているが、接触状況からQFT検査対象者は、毎日同じ教室で授業を受けている同級生105名と、同じく毎日顔を会わせている教職員12名と同居人1名の計118名とした。第2の輪として週1回のみ同じ授業を受けているクラスメート約500名を次の検診候補とした。今回は8ヶ月という長い暴露期間を考慮して、結核判明直後にQFT検査を実施し、以降初発患者が入院するまでの間の再接触者を2回目のQFT検査で調査した。

結果 従来のツベルクリン反応検査法では発赤径が30mm以上の陽性者は結核感染の可能性が高く、化学予防内服を考慮する対象となり得、今回その数は58名と集団感染事案に該当し、接触者検診の輪を拡大する必要があった。しかるに2回のQFT検査法の陽性者は5名 (ツ反30mm以上の陽性者3名、30mm未満の陽性者2名) となり、今回の感染か、既感染かは不明であるがこの5名を化学予防内服対象者とし接触者検診を終了した。なお結核発病者はいなかった。

結語 1. QFT検査を接触者検診に用いることにより、化学予防内服の対象者を58名から5名に減じる事ができ、接触者検診の輪を拡大する必要がなくなった。

2. 従来のツ反法では予防内服対象者に該当しない30mm未満者の中にもQFT陽性者が2名存在した。

以上、QFT検査は結核接触者検診における化学予防内服者選定に有用であることが示唆された。

107

結核ユニット化病棟における結核菌暴露に対するQFT-2Gの使用経験

国立病院機構長崎神経医療センター呼吸器科
○川上 健司

QuantiFERON TB-2G (QFT-2G) は、結核菌の特異蛋白をヒト全血と共に培養して、結核菌による曝露を受けたT細胞から分泌されるIFN- γ を測定する体外診断用検査キットである。結核菌感染の検出に有用で、刺激抗原 (ESAT-6、CFP-10) が、ツベルクリン反応検査で使用するPPDと比較してBCGの影響を受けないので、より正確な判定が可能であるとされている。当院は結核病棟をユニット化しており、同じ看護師が一般病棟と結核病棟の両方に勤務している。今回、肺炎で入院し一般病棟側の個室に入院していた患者が死亡退院となったあとで、入院時の喀痰抗酸菌培養検査から結核菌が検出された。入院時喀痰のガフキーは陰性であり、TB-PCR検査は施行していなかった。死亡直前に一般細菌培養に提出した吸引痰が細菌検査室に保存されており、確認したところガフキー5号であった。看護師は結核と知らずに頻回に喀痰吸引操作を行っており、濃厚な結核菌曝露が推定された。そこで、結核菌曝露後約2ヶ月で病棟勤務の30歳未満の看護師を対象としてツベルクリン反応検査を施行したところ、日頃結核病棟側でも勤務している影響があるのかINH予防投与の適応が多数となる結果であった。感染の有無をより明らかにするため、結核菌曝露後約4ヶ月で病棟の看護師全員にQFT-2Gキットを用いて検査を施行したところ、全員陰性という結果であった。QFT-2Gの検査結果の意義はまだ不明の点はあるものの、陰性であれば結核感染の可能性はかなり低いとされている。この結果からINH予防投与は施行せずに胸部レントゲン検査での検診を行ない経過観察中である。

108

VNTR法による病態別*M.avium*の分類

¹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
²東京大学医科学研究所感染症分野
³結核予防会複十字病院呼吸器科
○鹿住 祐子¹、村瀬 良朗¹、前田 伸司¹
菅原 勇¹、後藤美江子²、奥村 昌夫³

[目的] RFLP法が結核菌 (IS6110)と*M.avium*(IS1245)の分子疫学的調査に広く使われるが、特殊な技術と器材を要する。今回、我々はVNTR (Variable Numbers of Tandem Repeats) 法を用いて*M.avium*を病態別にパターンを比較した。[材料と方法] *M.avium*標準菌株 (ATCC25291)、呼吸器外来1例 (同じ患者から4株)、関節リウマチ6例 (うち1例は4株)、HIV4例 (うち1例は6株、1例は3株、1例は6株) ステロイド使用1例、喀血1例、結核1例、肺癌1例、全身性紅斑性狼そう (SLE) 1例、肺炎1例、癌切除1例、病態不明3例、結核類似空洞型*M.avium*感染症3例、結節型気管支拡張型*M.avium*感染症3例、ブタ*M.avium*感染症3例の計 31例 (49株) の検討を行った。方法は1%小川培地発育菌からISOPLANTにてDNAを抽出し、17種類のプライマーを用いてPCRを行った。そのPCR産物を2.5%寒天にて電気泳動し、バンドの位置を比較した。[結果と考察] 5名の患者から複数株*M.avium*が分離され、4名は同じパターンであったが、リウマチ患者1名から分離された4株のうちVNTRは3パターンを示した。(RFLP法では4パターンあった) リウマチ患者1例、病態不明1例、結節型気管支拡張型*M.avium*1例、ブタ1例の4株に1種類のプライマーで複数バンドを作ったものが17種類のうち数カ所見られ、この原因が*M.avium*の重感染なのか、他の抗酸菌がコロニーに混在しているのか解明中である。病態別にまとめた結果では一定の方向性がなく、更に症例数を増やして検討する予定である。[まとめ] 比較数の少ない場合、目視で判定可能であるためこの方法は非常に有用であるが、17種類のプライマーを用いるため大量のデータを分析する疫学的調査にVNTR法を用いるにはさらなる解析法の開発が望まれ、モルモットを用いた毒力評価試験では、予後の悪い患者由来の臨床株で、病変の程度が大きいので、毒力とVNTRの結果との関係を解析する必要がある。
会員外共同研究者：常松範子 (都立大塚病院)、芦野有悟 (東北大学医学部)

109

同時期に菌陽性となった*M. avium*症家族内発生例のVNTR分析

¹国立病院機構東埼玉病院呼吸器科

²同院研究検査科、³同院呼吸器外科

○米丸 亮¹、白井 哲¹、諸井 文子¹
芳賀 孝之²、堀場 昌英¹、青山 克彦³
川城 丈夫¹

【目的】*M. avium*に対してもRestriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) 法に加え、Variable Number of Tandem Repeats (VNTR)法による簡便な菌株分析が可能となった。今回我々は、同時期に排菌陽性となった家族内発生*M. avium*症症例を経験し、個々の症例より複数回のVNTR分析実施したので、その知見を報告する。【方法】当院呼吸器科に通院中であった平成15年11月初旬に夫、同月下旬に妻より*M. avium*が陽性となった。夫の*M. avium*は5株、妻の菌は7株分析した。*M. avium*のDNAを抽出し、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。反復回数をレーダーチャート上にプロットし菌株パターンとした。その他に25例から得られた*M. avium*の菌株パターンを分析した。【結果】平成15年11月の*M. avium*は夫婦間で同一のパターンを示した。夫の菌5株では菌パターンは同一もしくは類似していた。妻の菌7株では明らかに異なるパターンを示す菌が2株確認された。他の25症例からの菌株には夫婦菌株と同一パターンを示した*M. avium*が1株検出されたが、他の菌株はパターンが異なっていた。また、同一症例から複数の菌を分析すると、過半数の症例から異なる菌株パターンを検出した。【考察】1.各症例間で菌株パターンがほぼ異なる結果から、*M. avium*菌感染の多様性が示唆された。2.同一時期に発症した夫婦症例で同一パターンを示す菌株の感染から始まっており、共通の感染源がある可能性が考えられた。3.夫婦症例と同一菌株パターンを示す症例を認めたことより、ヒトに感染する*M. avium*菌がクラスターを形成する可能性が考えられた。4.RFLP分析法で*M. avium*の多クローン性感染が報告されているが、VNTR法による成績も*M. avium*症における多クローン性感染を示唆した。

110

結核分離株のVNTR法による遺伝子型別

¹神奈川県衛生研究所微生物部、²動物衛生研究所

³神奈川県立循環器呼吸器病センター

○高橋智恵子¹、西森 敬²、富岡 敏昭³
綿貫 祐司³、岡崎 則男¹

【はじめに】結核感染経路の解明には結核菌分離株の遺伝子型別が有用であり、その方法として、最近、VNTR法が注目されている。この方法は迅速・簡便なPCRをベースとしており、数値化された結果より施設間および患者間の比較が容易とされている。演者らは、再燃、検査室内交差汚染および家族内感染と推定される事例における分離株を含む50株の結核菌につきVNTR解析を実施し、その有用性を調べたので報告する。

【材料と方法】神奈川県内医療機関において分離された結核菌50株を使用した。VNTR解析法は西森ら（動物衛生研究所報告、2003）に準拠し、TBTR 1~16（MIRU領域10箇所およびETR領域6箇所）の16箇所を解析した。これらの領域では型別できなかった菌株についてはQUB領域5箇所およびMtub領域2箇所の計7箇所を解析した。また、数値化したVNTRパターンを、ユークリッド距離によるクラスター解析を行った。

【結果と考察】TBTR 1~16で解析した50株の内、クラスターを形成したのは6組15株で、41パターンに型別された。また、TBTR 16箇所の内、TBTR 7(MIRU 2)、TBTR 10(MIRU 20)、TBTR 14(MIRU 27)は多変性に乏しかった。クラスターを形成した15株の内訳は、再燃2例4株、家族内感染例2株および検査室内交差汚染例3株であり、他の3組6株についての疫学情報は不明であった。これらの菌株につきQUBおよびMtub領域の7箇所を追加解析したところ、疫学情報不明6株の内2組4株は型別ができた。このように、追加解析により新たに型別される菌株があり、型別精度の向上が認められた。しかし、残る1組2株は追加解析においても同一パターンを示したことから、何らかの疫学的関連性も考えられた。また、今回のVNTR解析により、再燃および家族内感染が確認され、さらに、検査室内交差汚染の解明から検査手技の改善にもつながった。これらの結果はTBTR法の有用性を示すものであり、多変性に乏しい解析部位に代えて新たな部位を加えることにより、結核集団感染発生時等の疫学調査においても威力を発揮するものと考えられる。

会員外共同研究者；新川隆康（神奈川県衛生研究所）

111

結核菌のVNTR型別における樹形図作成法の比較

¹千葉県衛生研究所細菌研究室²千葉県衛生研究所感染症学研究室○横山 栄二¹、岸田 一則¹、一戸 貞人²

I. はじめに: 結核菌をVNTR型別しクラスター解析することで、結核感染の潜在的リスクファクターを把握することが可能になるが、VNTR型別に基づくクラスター解析で有効な樹形図作成法については検討されていない。そこで、疫学的関連性のある株および関連性が確認出来ない株を併せてVNTR型別し、樹形図作成法について比較検討した。

II. 材料および方法: 被検菌は9感染事例由来20株を含む54株を使用した。VNTR型別は、既報(第2回結核地域分子疫学研究会)のとおり実施した。菌株間の類似性は、ユークリッドおよびマンハッタン距離による遺伝距離、およびユークリッド距離およびPearsonの積率相関係数(Pearson法)による類似度で算出した。クラスター解析は、UPGMA法およびFitch-Margoliash法を比較した。

III. 成績: 感染事例由来株は、いかなる類似性算出法および樹形図作成法を用いても高い類似性でクラスターを形成した。疫学的関連性不明株の中にも高い類似性で感染事例由来株と同一クラスターを形成する株が存在したが、そのクラスター形成は類似性算出および樹形図作成法によって違いは認められなかった。

IV. 考察: VNTR型別に基づくクラスター解析では、我々は疫学的関連性に係らず高い類似性を有する菌株群を摘発することを目的として、Pearson法により類似度を算出しUPGMA法でクラスタリングする方法を採用している。UPGMA法は進化速度が一定でない場合には樹形および枝長に誤差を生じることが知られているが、類似性の高いクラスターを形成している菌株群は同一クローン由来であることが想定されるため、当該クラスター内においては進化速度の違いによる誤差は生じないと思われる。UPGMA法は元来、類似性のみを対象として作成される樹形図である類似度関係図を作成するために開発されており、我々のVNTR型別の目的である高い類似性を有する菌株群の摘発に適していると思われる。また、今回比較のために行ったFitch-Margoliash法は進化速度が一定でない場合にUPGMA法より正確な樹形が得られるとされているが、高い類似性でクラスターを形成する菌株群の違いは認められず、我々の用いている樹形図作成法の有効性が確認された。

112

結核性髄膜炎患者6例の髄液から検出された結核菌の遺伝子型別解析について

—神戸市結核菌バンク事業の一環として—

¹神戸市保健所、²神戸市兵庫区保健福祉部、³神戸市環境保健研究所、⁴西神戸医療センター呼吸器科、⁵西神戸医療センター中央検査部○藤山 理世¹、河上 靖登¹、白井 千香²岩本 朋忠³、園部 俊明³、大西 尚⁴桜井 稔康⁴、多田 公英⁴、富岡 洋海⁴坂本 廣子⁴、岩崎 博信⁴、山本 剛⁵阪下 哲司⁵

[目的]神戸市では平成12年度より「神戸市緊急5ヵ年結核対策指針」のもと、罹患率を60台から36.1へ逡減、効果的な結核対策推進目的に調査研究事業もを行い、平成17年度からは「第二次神戸市5ヵ年結核対策指針」で菌株の収集・遺伝子型別解析等を継続している。平成17年1月～2月、西神戸医療センターに重症の結核性髄膜炎が3例入院した。接点はなかったが、髄液塗抹・培養・PCR法で結核菌を検出し、過去の髄液培養株も含め6株で、共通点有無の検討のため、遺伝子型別解析を試みた。[対象]対象は平成13年～17年に西神戸医療センターで髄液から培養された6株の結核菌。6症例に地域特性や接点は認めず。男性は1例18歳、重症粟粒結核で転院翌日死亡。女性は5例、40歳例は脊髄炎も著明で、ステロイドと髄液ドレナージ、INH髄注で一時回復も10ヶ月後死亡。51歳例は多発性硬化症でPSL内服中発症し回復も、1年後再燃、ADL低下も1年は生存。65歳例は大量ステロイド投与あり、重症粟粒結核で転院16日目死亡。67歳は2例で1例は脳幹梗塞を合併、意識不明も結核症は安定し生存、1例は意識不明も改善、後遺症なく生存。全て感受性菌。[方法]小川培地培養菌6株よりゲノムDNAを抽出し、19か所の多型反復部位(MIRU 12か所+QUB 7か所; QUB 11A, 11B, 3336, 3232, 1451, 1895, 4156)を利用したVNTR(variable number of tandem repeats)型別を行った。得られたVNTR型を神戸市内分離株VNTRデータベース(平成14-16年度新規登録肺結核患者由来株と過去の集団感染事例株をあわせた249株)と比較した。[結果]対象の6株間で遺伝子型の一致は認めなかった。また、過去のVNTR解析株ともパターンが一致するものはなかった。[考察]全例重症で、短期に3例続発し、伝播しやすく重症化しやすい菌株の存在を疑ったが、VNTR型から、6例とも異なる菌株であった。しかし、これら菌株の感染力及び重症化の可能性は追跡調査が必要でまた、同一遺伝子型株の出現については注意深いモニタリングが必要である。結核菌は多彩で、遺伝子型別解析は始動後間がない。今後、近隣都市とも連携し、疫学調査結果を臨床の場へも還元したい。

113

宮城県における結核菌遺伝子データ還元に関する試み

宮城県保健環境センター微生物部
○畠山 敬

【目的】宮城県では、保健所での疫学調査の一環として過去7年間にわたりRFLP法による結核菌遺伝子パターンの集積と還元を行っている。しかし、RFLP法は感染経路の推定や同一感染原因の特定としては有用であるが、時間的な問題から積極的に治療方針へ応用することは困難である。そこで、疫学および臨床の双方に有益な情報を提供するため、既存のRFLP法にVNTR法を併用して遺伝子を比較しその有効性を確認すること。及び、これらの結果を用いて結核菌遺伝子情報の迅速な還元方法を確立することを目的とした。

【方法】検体は過去に疫学調査のため保健所から提供された結核菌株、及び管理家族検診等で陽性となった喀痰など合計122検体を使用し、RFLP法およびVNTR法によるクラスター形成の相違を確認した。さらに、臨床応用を可能にするためVNTRに使用した20組のプライマーで得られた結果をそれぞれHGDI法により解析し、菌株の比較判別に効果的なプライマーを選別した。

【結果】122検体のうち、RFLP法とVNTR法双方で共通のパターンを示したのは43株(19組)であった。また、VNTR法ではHGDIスコアが高い12組(≥0.34)のプライマー(MIRU-10, 16, 23, 26, 31, 39, 40 ETR-A,F QUB-11a, 11b, 18)で解析すると全20組のプライマーを使用した場合と同様の結果が得られることから、これらのプライマーをfirst choiceとすることが有効であると考えられた。しかし、VNTRパターン一致株間でもRFLPパターンにマイナーな変化が認められるほか、疫学的に由来が一致しRFLPも共通する株の中にも一部のプライマーに反応せずVNTR法でのパターン化が不能となる株の存在が明らかとなった。

【考察】今回の結果、VNTR法とRFLP法での不一致など問題も提起されたが、VNTR法の迅速性と両者を併用することの正確性が示された。現在、宮城県ではVNTR法を治療にも反映させられる迅速な結核菌の遺伝子比較手段として確立するため一部の病院と共同研究を進めている。

114

東京都内で分離された結核菌を用いた遺伝子タイピング法の比較

結核予防会結核研究所
○村瀬 良朗、大角 晃弘、前田 伸司

【目的】これまで結核菌の遺伝子タイピング法としては主にIS6110-RFLPが利用されてきたが、菌の培養のため数週間を要することもあり、近年、より迅速性に優れるVNTR法が注目されている。VNTR法はゲノム中に存在する繰り返し配列数の多型を利用したタイピング法であり、スポリゴタイピングと併用することでRFLPに匹敵する分解能が得られるとの報告が欧米からなされている。我が国では関西地区を中心にVNTR法の評価がおこなわれてきたが、さらに広域での評価が必要と考えられた。そこで我々はまず東京都内で分離された結核菌を用いてVNTR法の有用性について検討した。

【方法】都内において2004年～2005年に分離された結核菌100株からDNAを抽出しIS6110-RFLP分析とスポリゴタイピングをおこなった。VNTR法はSupplyらのMIRU12領域、FrothingらのETR4領域の計16領域について解析した。

【結果と考察】(1)VNTRとスポリゴタイピングを併用した場合とRFLPを比較したところ、RFLPがより高い分解能を示した。VNTRの分解能が低い原因の一つとして、12MIRU-VNTRでは21%、16VNTRでは13%の菌株が同一クラスターに収束したことが考えられる。これらの菌株はすべて北京型であり、そのプロファイルは関西地区の北京株から高頻度で報告されるプロファイルと一致していた。これらのことから、北京株には主要なプロファイルが存在することが示唆された。今回解析した菌株の81%は北京株であったが、このように北京株が高度に蔓延している我が国においてVNTR法を実施するためには、北京株を効率よくタイピングできる領域の追加が必要と考えられる。(2)RFLP分析で同一と判断されたクラスターの中にはVNTRプロファイルが一致しない場合があった。これまでの報告によると、RFLPパターンが一致すればVNTRも一致する例がほとんどであった。しかし、今回のように両方で異なる例も存在するため、VNTR法を一次スクリーニングとして用いた際の結果の解釈には一定の注意が必要であると考えられる。今後、さらに対象地域を広げ、症例数を増やして検討したい。

115

大阪南部地域の結核地域分子疫学

大阪府立公衆衛生研究所感染症部細菌課

○田丸 亜貴

【はじめに】平成16年9月から大阪府泉佐野保健所（以下、保健所）において遺伝子型別法を用いた結核感染経路調査事業を開始した。本調査は患者調査の強化と菌分離後早期の遺伝子型別により、管内の結核感染経路を把握し結核対策の更なる充実を図ることを目的としている。今回は遺伝子型別の結果を中心に、本事業のこれまでの成果を報告する。【対象株と方法】平成17年8月までに保健所管内で登録された結核菌培養陽性患者由来69株を対象株として、IS6110-RFLP分析法とVNTR型別法により遺伝子型別を実施した。RFLP分析はVanSoolingenらの方法をもとに実施した。VNTR型別法はMazarsらの報告をもとにVNTR挿入部位20箇所をPCRで増幅し、増幅産物の大きさから各locusの挿入数を算出した。【結果】69株は、RFLP分析では51パターンに型別され、14組32株（46.4%）が同一RFLPパターンあるいはバンド1本違いのパターンを示した。VNTR型別では69株は53型に型別され、13組29株（42.0%）が同一VNTR型であった。RFLPパターンとVNTR型のいずれも同一であったクラスターは11組23株（33.3%）で、これらは保健所管内での感染に由来すると考えられた。このうち、患者間の疫学的関連が明らかになったのは6組12株であった。2組6株（8.7%）の同一遺伝子型クラスターでは、RFLPパターンでバンド2本以上の相違があったにもかかわらず、VNTR型では同一遺伝子型を示した。このうち1組は患者間に疫学的関連があった。この2組のRFLP分析とVNTR型別の不一致は、RFLPパターンの類似が高いことから、RFLPパターンとVNTR型の変化速度の相違により起こったと推察され、同一感染源由来である可能性が高いと考えられた。【まとめ】泉佐野保健所結核感染経路調査事業において、患者由来株69株をIS6110-RFLP分析とVNTR型別により遺伝子型別したところ、11組23株（33.3%）が保健所管内での感染由来と示された。RFLPパターンとVNTR型の不一致例が2組6株（8.7%）見られたが、これらは同一感染源由来の可能性が高いと考えられた。（本研究では、大阪府泉佐野保健所 岡澤昭子所長と、同保健所地域保健課の方々に、非会員共同研究者としてご協力いただきました）

116

大阪における多剤耐性結核菌のVNTR解析
ETRとMIRUの領域の他にQUB領域は必要か？¹大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター²動物衛生研究所○松本 智成¹、阿野 裕美¹、西森 敬²
永井 崇之¹、田村 嘉孝¹、河原 邦光¹
高嶋 哲也¹、露口 泉夫¹

【はじめに】IS6110 RFLPが発表されて以来、結核菌の分子疫学解析は感染経路解明のための接触者検診、疫学解析に多大な貢献をしてきた。現在、IS6110 RFLPからPCRを利用した解析法であるMIRU-VNTR、スポリゴタイピングが中心となりつつある。VNTRは、結核菌遺伝子に存在する多型反復配列を利用した解析法である。現在、ETR領域とMIRU領域を利用した解析法が行われているが、最近QUB領域やMtub領域が発表された。

【目的】QUB領域を付加することによりETR領域とMIRU領域をあわせた16VNTRの解像度が上がるか否か、実際の接触者同士の関係を反映するか否かを検討し結核菌データベース構築に有用か否かを検討した。

【方法】ETR、MIRU領域からなる16VNTRは西森等が発表した条件で行った〔動物衛生研究所報告書、109, pp25-32, 2003〕。QUB領域のVNTRは、Roring等の方法に従った〔JCM, vol. 40, No. 6, pp2126-2133, 2002〕。

【結果】QUB領域を付加する事により16VNTRよりもVNTRの解像度は上昇した。しかしながら家族内感染の場合でもQUB領域により一致しなくなる組があった。さらにQUB領域はRoring等の条件では、PCRで単一のバンドが得られない場合がありPCR産物長の解読が困難な場合があった。

【考察】QUB付加により解像度が上昇しても実際の感染経路を反映しない場合があること、およびPCR産物長の解読の難しさから付随する再現性の低さより結核菌データベース構築には現時点ではETRおよびMIRUからなる16VNTRが有用である。

117

*M.kansasii*が検出された女性例の検討

日本赤十字社医療センター呼吸器科

○神宮 浩之、生島壮一郎、坂本 徹、森本 耕三
安藤 常浩、折津 愈

【目的】 *M.kansasii*症は男性に多いとされているが、少数ながら女性例も存在する。今回、*M.kansasii*が検出された女性例における臨床像を明らかにするためにretrospectiveに調査を行った。対象と方法：当院において1998年6月から2005年10月までの過去8年間に喀痰にて1回以上抗酸菌培養が陽性となり、DNA-DNA-hybridizationにて*M.kansasii*と同定された女性15例のうち、経過不明の1例を除く14例について検討を行った。結果：平均年齢68.8歳、喫煙者3名、非喫煙者11名、基礎疾患は、肺疾患1例、消化器疾患2例、悪性腫瘍2例、慢性関節リウマチ1例、神経性食欲不振症1例であった。診断は、全例喀痰培養にて行われ、1例は胃液でも培養された。塗抹は陽性6例、陰性7例、不明1例であった。画像は、陳旧性肺結核1例、空洞性陰影1例、腫瘤影1例、びまん性陰影1例、中葉・舌区型10例であった。中葉・舌区型10例のうち経過中に*M.kansasii*以外の抗酸菌が検出された例が5例あり、*M.avium* complex(MAC)4例、*M.gordonae*1例であった。そのうち複数回*M.kansasii*と同定された例は2例であった。一方、中葉・舌区型の残り5例は*M.kansasii*のみしか検出されなかったが、そのうち2回以上培養が陽性となったのは3例で、複数回*M.kansasii*と同定された例はわずか1例のみであった。他の2例はPCRでMACは陰性であったが、同定検査が一度しか行われていなかった。結論と考察：女性における*M.kansasii*検出例の多くは非喫煙者で、中葉・舌区型を呈していたが、他の抗酸菌合併例が半数存在し、colonizationが多数と考えられた。しかし、中葉・舌区型の中には*M.kansasii*感染症と考えられる症例も存在し、今後更なる検討が必要と考えられた。

118

*M.abscessus*肺感染症例の検討

国立病院機構東京病院呼吸器科

○鈴木 純子、倉島 篤行、田村 厚久、永井 英明
赤川志のぶ、長山 直弘、川辺 芳子、町田 和子
四元 秀毅

【目的】 *M.abscessus*肺感染症の臨床像を検討する【方法】 1988年から2005年に、当院で経験した*M.abscessus*感染症例21例を対象とし、臨床背景、画像所見、治療効果等を検討した。【結果】 内訳は肺内病変20例、膿胸1例。男性9例、女性12例。平均発症年齢は男性64.1歳、女性59.9歳。基礎疾患は糖尿病7例、ステロイド内服中2例であった。肺結核の既往のある症例は5例で、2例は肺結核治療中に発症していた。またMAC治療中の*M.abscessus*への菌交代を2例で認め、3例はMACとの並存例であった。症状では無症状の1例を除き咳・痰はほぼ全例で認め、血痰を9例、発熱を5例に認めた。画像所見では、肺内病変20例中15例は両側性、5例は片側性であった。CTで散布性陰影を18例に、空洞性病変を11例に、consolidationと気管支拡張像を各々14例に認めた。治療は経過観察のみの1例を除き全例で施行されており、内服ではEM単剤1例、HREで治療2例、RE+CAMで治療5例の他は、ニューキノロン、CAM、KM、SM、カルバペネム、AMKを抗結核薬と組み合わせて使用していた。感受性検査は施行された例のほとんどですべての抗結核薬に耐性であったが、治療効果は耐性検査の結果を反映しなかった。膿胸例1例、散布源となる病変が比較的限局していた1例、内科的治療では発熱がコントロールできなかった2例の計4例は手術が施行され、膿胸例を含めた3例は症状、レントゲン、喀痰検査いずれも改善を認めたが、1例は術後5ヶ月にて原病悪化のため死亡した。外科的治療を行わなかった17例中治療効果判定可能な14例は、症状はいずれも改善認めるものの、レントゲン所見は改善3例、不変10例、悪化1例であり、検痰評価可能な12例中、菌が陰性化したのは3例のみで、9例は排菌が継続していた。【結論】 *M.abscessus*の肺病変については比較的軽く抗結核薬のみにてコントロール可能な症例から、内科的治療では病勢のコントロール困難なものまで様々であり、基礎疾患の有無や薬剤感受性検査の結果を必ずしも反映しなかった。

119

食道アカラシア・食道ヘルニアに合併した非結核性抗酸菌肺感染症の3例

¹国立病院機構沖縄病院、²琉球大学医学部第一内科
○宮城 茂¹、藤田 豪^{1,2}、上江洲香織^{1,2}
比嘉 基^{1,2}、仲本 敦¹、大湾 勤子¹
久場 睦夫¹

慢性的な逆流・嘔吐を伴う食道胃疾患は、非結核性特に迅速発育抗酸菌による肺感染症のリスクの一つとされている。今回我々の施設で経験した食道アカラシア・食道ヘルニアに非結核性迅速発育抗酸菌による肺感染症の3例を報告する。[症例1]57才男性。平成7年に食道アカラシアの手術を受けたが、その後も食道の通過障害が残存。平成17年1月初旬より咳嗽、微熱が出現。2月4日の喀痰検査にて抗酸菌塗抹陽性、肺結核の治療が開始された。しかし同検体の培養は陰性。その後3月23日に気管支鏡検査を施行。TBLBの病理所見は多核巨細胞を含む類上皮肉芽腫を認め、気管支洗浄液の塗抹も抗酸菌陽性であったが、やはり培養は陰性であった。HRの2剤で治療経過は比較的順調であった。後日保存洗浄液検体を新しい核酸増幅同定法のInvader法による同定をBMLに依頼、*M. abscessus* / *M. chelonae*と同定された。[症例2]57才女性。平成15年頃から食思低下、平成16年からは食後に嘔吐を認めるようになった。平成16年秋から咳嗽が出現、胸写にて両側性の広範囲の浸潤影を指摘された。平成17年2月、気管支鏡検査で抗酸菌塗抹陽性となり紹介となった。入院時に胸部CTで食道アカラシアの合併が判明。入院時の喀痰培養株のDDH法で*M. fortuitum*と判明。治療はINH、SMで開始されたがミノサイクリンとイミペネムに変更、その後ミノサイクリン、クラリスロマイシン、レボフロキサシン、ファロペネムで治療を継続、排菌は陰性化し、胸写所見も改善を認めた。[症例3]83才女性。平成7年に気管支拡張症、肺炎の既往がある。平成12年3月頃から胸やけで前医受診。食道ヘルニアと逆流性食道炎の診断を受ける。平成12年4月下旬発熱、咳嗽、喀痰が出現。肺炎として入院したが入院時の喀痰塗抹で抗酸菌陽性(G-2号)と判明、紹介入院となった。INH、RFP、EBで治療開始。入院時喀痰培養株の同定検査で*M. peregrinum*と判明。INH、RFP、EBで治療を継続。症状・胸写所見ともに改善した。[結語]慢性的な逆流・嘔吐を来す食道アカラシア、食道ヘルニア、胃切除後などを合併する症例の肺感染症においては、抗酸菌特に非結核性抗酸菌肺感染症も念頭において検索をする必要があると思われる。

120

*Mycobacterium ulcerans*の着色並びに非着色株のマイコラク トン産生能とマウスに対する病原性

¹国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部
²広島県環境保健協会
³神戸市環境保健研究所微生物部
⁴鹿児島大学大学院医歯学総合研究科がん病理学
○中永 和枝¹、斎藤 肇²、石井 則久¹
岩本 朋忠³、後藤 正道⁴

【目的】先にわれわれは“*Mycobacterium shinshuense*”基準株ATCC33728並びに臨床分離株753がブルーリ潰瘍の原因菌である*M. ulcerans*と同様、毒性脂質マイコラク トンを産生すること、さらに集落色調が黄色から白色へと変異した株はマイコラク トン産生遺伝子をコードするプラスミドが脱落し、マイコラク トン産生能を喪失していることを明らかにした。今回は“*M. shinshuense*”および*M. ulcerans*のマイコラク トン産生および非産生株のマウスに対する病原性を比較検討した。【方法】“*M. shinshuense*” ATCC33728のpigmented variant (ShT-P; マイコラク トン産生+) と nonpigmented variant (ShT-N; マイコラク トン産生-)、臨床分離株753 (Sh-753; マイコラク トン産生+)、*M. ulcerans* 97-107 (MU-4; アフリカ株マイコラク トン産生+)、同5143 (MU-8; メキシコ株マイコラク トン産生-)を7H9プラスでCO₂環境下30℃、8-14日間培養した。発育菌はOD₅₄₀≒0.2 (CFU: 2.2~3.4×10⁶/ml)に調整し、その25μlずつを各群6匹宛の6週齢のBALB/c系雌マウスの両後足蹠に接種後、生存率、足蹠厚の測定、並びに局所の肉眼的病変の有無を観察した。他方菌接種マウスは24時間および60日後に屠殺または死亡マウスはその都度剖検して両後足蹠および脾のCFUを計測するとともに病理組織学的検査を行った。【結果】マイコラク トン産生陽性ShT-PおよびSh-753を接種したマウス群では菌接種2週後には足蹠の発赤、腫脹が認められ、3週後には壊死・潰瘍が出現し、4週後には両後足に壊死を起こした1匹以外全例死亡。またMU-4群では4週後に足蹠の発赤、腫脹が認められ、5週後には潰瘍が出現し、7週後には全例死亡した。これに対して、マイコラク トン産生陰性のShT-NおよびMU-8を接種したマウス群では観察期間中に肉眼的病変はみられず、全例生残した。なお、培養・生化学的性状(17項目)は両variants間に差異はなかった。【考察】“*M. shinshuense*”および*M. ulcerans*のうちマイコラク トン産生株ではマウスに対する病原性が認められたが、マイコラク トン産生能を喪失することにより病原性が失われることが明らかとなった。(非会員共同研究者: Dr. P. Small, Univ. Tennessee)

121

*M. szulgai*症の臨床的検討

日本赤十字社医療センター呼吸器内科

○森本 耕三、坂本 徹、神宮 浩之、安藤 常浩
生島壮一郎、折津 愈

【目的】近年増加が指摘されている非結核性抗酸菌症は、MAC症、*M. kansasii*症について臨床的によく検討がされているが、*M. szulgai*症のような比較的稀な疾患については症例報告が散見されるのみでまとまった報告は少ない。今回、*M. szulgai*症の自験3例の報告とともに本邦報告例も含めて臨床的検討を行うこととした。【対象と方法】当院で経験した*M. szulgai*症3例及び過去の本邦の報告22例と併せ、計25例を対象に、これら症例の患者背景、画像所見、治療内容、予後などについて検討した。記載不十分なものもあったが出来る限り取り入れ検討した。【結果】年齢は15-77歳、平均55.2歳で24例が男性であった。喫煙歴は12例、非喫煙者5例(1名は粉塵暴露あり)と喫煙歴が多い傾向を認めた。飲酒歴は記述が乏しく検討できなかった。既往歴として肺結核10例、肺気腫2例、放射線肺炎1例、気胸3例と肺基礎疾患を有する者が多かった。診断は気管支鏡が3例に行われていたが、多くは喀痰より排菌を確認し診断していた。病変は上葉に14例と多く、次いで下葉に3例、うち2例はS6に認められ、結核と類似した分布であった。空洞症例を12例認めた。治療は抗結核薬3剤以上により行われている例が多く、半年以内に良好な治療反応を得た症例が大半である一方、自験例も含め4例に再排菌を認め難治化した症例を認めた。また手術を併用し奏功する症例も認めた。【結論と考察】*M. szulgai*肺感染症は中年男性で喫煙歴、肺基礎疾患を有する者に多い。分布は上葉を中心として、空洞形成例が多い。抗結核薬に治療反応性は良好であるが一部難治化例もあり、外科的切除の併用が奏功した症例も認められた。

122

*Mycobacterium szulgai*肺感染症の7例

¹国立病院機構南横浜病院診療部、²南横浜病院研究検査科、³慶應義塾大学呼吸器科、⁴広島県環境保健協会

○山里 将也¹、鈴木喜久雄²、石川 修子²
篠沢 陽子¹、大内 基史¹、大谷すみれ¹
川田 博¹、根本 悦夫¹、宮入 守¹
長谷川直樹³、斎藤 肇⁴

近年検査技術の向上により種々の抗酸菌の同定が可能となっている。このため多くの非結核性抗酸菌症が臨床の場に姿を現しているが、その治療に関しては確立されたものがなく逆に症例数が少ないことから治療法の選択に難渋する例も多い。1998年1月から2005年6月までの間に当院で抗酸菌の同定が行われた7499検体中10検体(8人)がDDH法により*Mycobacterium szulgai*と同定され、うち7症例が結核病学会基準により*M. szulgai*肺感染症と診断された。患者は男性5人、女性2人であり、25歳から83歳、平均52.7歳であった。結核症の既往歴が2例にみられたが、明らかな基礎疾患のない20~30代の症例が3例あった事は注目に値する。抗結核薬による治療は、1例が脱落、4例が12ヶ月間、1例が18ヶ月間行われた。継続治療を行っていた全例にrifampicin、ethambutolが投与されており、5例全例に排菌の陰性化を認められている。一方1例が肺アスペルギルス症を合併しており、この症例は抗結核薬による治療が行えず、呼吸不全で死亡した。*M. szulgai*の報告は諸外国のみならず我が国にも散見される希な抗酸菌症であるといえる。内服加療で排菌の陰性化が得られた報告は多く、また他種の抗酸菌との混合感染の報告や手術症例の報告もある。自験例でも継続治療を行った全例において排菌が陰性化しており、比較的治療に対する反応性がよいと考えられた。個々の症例での薬剤の選択に関してはisoniazid、rifampicin、ethambutolを中心として各菌株の薬剤感受性検査を参考に決定したが、検査の結果と臨床効果の乖離の問題もあり、今後の症例の蓄積による治療の確立が待たれる。

123

わが国における*Mycobacterium genavense*および
*Mycobacterium mageritense*によるヒト感染症第一例

¹広島県環境保健協会、²神戸市環境保健研究所微生物部、
³国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部、
⁴北海道社会保険病院呼吸器科、⁵北海道社会保険病院検査
部、⁶鹿児島大学大学院医歯学総合研究科がん病理学
○斎藤 肇¹、岩本 朋忠²、中永 和枝³
秋山也寸史⁴、松本 英伸⁵、後藤 正道⁶

【目的】北海道社会保険病院で頸部リンパ腺炎患者並びに
膿胸患者より分離された抗酸菌を同定し、その臨床的意義
について検討する。1. リンパ腺炎患者：【症例】45歳男
性、低免疫グロブリン血症。平成16年12月下旬、38℃台の
発熱があり、近医で肝腫大、肝障害、腹腔内リンパ腺の腫
大が指摘され、更に左頸部・顎下リンパ腺の腫大が認めら
れるようになり、平成17年1月28日入院。1月31日頸部リン
パ腺の生検でサルコイドーシスが疑われ、プレドニゾロン
投与をはじめたが、5月18日再度生検した頸部リンパ腺の
組織のマクロファージ内に無数の抗酸性小桿菌を認め、
RFP+EB、その後RFP+EB+SM+CAM投与で多少とも症
状の改善傾向がみられている。【分離菌の細菌学】リンパ
腺の生検組織のMGIT培養で37℃、2週間後に抗酸菌が検出
され、液体培地では継代可能であったが、数種固形培地上、
30、35および37℃培養で発育はみられなかった。分離菌は
ウレアーゼ、Tween水解、硝酸塩還元、アリルスルファター
ゼ陰性、68℃カタラーゼ、ピラジナミダーゼ陽性、16SrRNA
遺伝子の*M.genavense* Wue0268/96株との類似度は100%
であった。2. 膿胸患者：【症例】77歳女性。50年ほど前
に肺結核で右肺の人工気胸術を受け、慢性被包化膿胸をお
こした。平成17年1月6日、従来からの咳嗽、喀痰の増強、
発熱のため緊急入院。右肺は胸膜全体が石灰化して卵殻様
になり、中に壊死物質を含む貯留液がニボーを形成。喀痰
から数回に亘って抗酸菌が検出され、INH+RFP+SM投与
をはじめたが、肝障害のため中止。【分離菌の細菌学】平
成17年1月7日から3月19日の喀痰検査8回中塗抹5回、培養7
回抗酸菌陽性。分離菌はS型、白色、非光発色性の迅速発
育菌で、25、30、37、42℃で発育可能、45℃で発育不能。
PNB、HA、EB、PAS、TCH、ピクリン酸、NaCl各培地で
発育可能。PAS分解、ウレアーゼ、硝酸還元、ピラジナミ
ダーゼ陽性、Tween水解、半定量および68℃カタラーゼ陰
性。16SrRNA遺伝子の類似度は分離菌株(4株)間で100%、
分離菌と*M.mageritense*CIP104973^T間で100%であった。
【結語】上記2症例患者からの分離菌は表現型・遺伝子型性
状から*M.genavense*および*M.mageritense*と同定された。

124

浸潤陰影を呈した非結核性抗酸菌症(*Mycobacterium
mageritense*)の一症例：肉芽腫性疾患の鑑別診断の課題

¹仙台赤十字病院呼吸器科
²東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野
○三木 誠¹、清水川 稔¹、岡山 博^{1,2}
渡辺 彰²

【症例】36歳女性
【主訴】胸部異常陰影
【家族歴】長男が8月下旬にマイコプラズマ肺炎
【既往歴】26歳肺炎
【現病歴および経過】健康診断胸部X線写真で両側びまん性
の浸潤陰影を指摘され、当科受診。自覚症状は全く見られ
ず、呼吸状態、全身状態とも良好。精査目的にて気管支鏡
を施行した。擦過細胞診CLASSII。BALF：マクロファ
ージ89%、リンパ球1%、好中球10%。経気管支肺生検の病
理所見では、多核巨細胞を含む非乾酪性肉芽腫を多数認め
た。外来で行った誘発喀痰抗酸菌培養検査が陽性となった
が、DDH法では同定できず、結核研究所抗酸菌レファレン
スセンターに依頼し、16S rRNA法により*Mycobacterium
mageritense*が同定された。すべての抗結核薬に対して耐性
であったが、本症例は無治療で自然寛解し、現在も経過観
察中である。
【考察】*M. mageritense*はRunyon分類IV群(迅速発育菌)で
あるが、系統発生的には*M. smegmatis* group。(特に*M.
wolinskyi*、*M. goodii*、*M. smegmatis*に類似)に属する。本
菌による肺感染症の報告ははっきりとしたものがなく、本
症例が第一例と考えられた。非結核性抗酸菌症には不明な点
が多く、非特異的な肉芽腫症という病理所見よりサルコイ
ドーシスと(仮)診断がなされている症例の中には、*M.
mageritense*による肉芽腫症が存在する可能性が示唆され
た。

125

肺結核として当科入院した肺MAC症の検討

国立病院機構松江病院呼吸器科

○小林賀奈子、矢野 修一、加藤 和宏、池田 敏和
竹山 博泰

＜目的＞肺結核として当科に入院した肺MAC症例にどんな特徴があるのかを検討した。＜方法＞平成16年1月から平成17年9月までの間に当院結核病棟に肺結核と診断され入院し、明らかに非結核性抗酸菌症を疑う画像やcolonizationを疑われた例を除外した16名を対象とした。これらの症例について年齢、性別、菌種、病型、病変部位、空洞や気管支拡張の有無、合併症、血液検査等を、また結核と診断された原因を検討した。＜結果＞対象は16名（男性9名、女性7名）、平均年齢73.5±14.0歳であった。原因菌は*M. avium*が11名、*M. intracellulare*が5名であった。平均ガフキー号数は3.4号であった。主病変は両上葉に多く認められ、空洞病変を有するものが10名でそのうち薄壁空洞は3名あった。気管支拡張所見を認めるものが14名で、そのうち中葉舌区に存在したのは6名であった。この16名のうち薄壁空洞や中葉舌区に気管支拡張所見を呈する5名について最初から肺MAC症を疑っても良かったかもしれない。＜考案＞非結核性抗酸菌症と結核との鑑別については、性別や基礎疾患の他、画像上病変の場所が上肺野優位か中葉舌区主体か、多発性の薄壁空洞の存在や小粒状影の分布、気管支拡張病変を認めるか否か、等が参考になるといわれている。しかしながら、それらを考慮しても鑑別不可能な症例があった。それは気管支拡張所見や空洞性病変が上葉に存在したことが理由ではないかと考えた。

126

非高齢者での肺MAC症死亡例の検討

¹国立病院機構西新潟中央病院呼吸器科

²国立病院機構西新潟中央病院検査科

○桶谷 典弘¹、斎藤 泰晴¹、平田 明¹
渡辺 靖²、土屋 俊晶¹

【目的】肺MAC症は、難治性であるものの診断からの生存中央値は10年といわれ、比較的進行が緩徐である症例が多い。しかし時に急速に進行する死亡例も経験する。死亡例のリスクファクターの1つとして高齢者発症があげられているが、高齢者は、種々の合併症などで全身状態が不良なことも多く、終末期感染症の側面も持ち合わせている。今回、終末期感染の要因が少ないと思われる非高齢者発症での死亡要因を検討することを目的とした。【対象と方法】70才未満で肺MAC症と診断され、直接死因がMAC症の症例を対象とした。比較検討のため、70才未満で発症、5年以上経過観察ができ胸部画像所見が不変～改善症例を対照群とした。【結果】当科で経験した肺MAC症460例中、対象例は12例で、診断時年齢は57.1才（34～66才）、男性／女性は、5／7であった。胸部画像所見では、診断時全例両側に病変を認め、空洞も認めた。死亡までの期間は、9.8年（1.4～14年）で、治療への反応性が始めから悪く悪化する例もあったが、半数の症例では1年以内にはいったん改善するものの、2年目以後悪化をきたしていた。1例は喀血死であったが、大部分の症例は診断時、あるいは経過中出現した空洞が5cm以上と拡大し、塗抹2+以上の排菌が持続し病変が全肺野に拡がり呼吸不全で死亡した。対照群32例との比較では、年齢、男女比、クラリスロマイシンの治療歴で有意差はなかったが、両側に陰影、有空洞例は死亡例で有意に多く（共に $p < 0.002$ ）、対照群では手術を受けた例（11例、34%）が有意に多かった（ $p = 0.017$ ）。【考案】肺MAC症では、薬物療法で根治が難しく、特に菌量が多い空洞を薬物療法で治すことは極めて困難である。今回の死亡例の検討からは、いったん改善しても、残存した空洞が排菌源となり、気道散布で病変が拡がり、一方で空洞もさらに拡大して排菌量も増え、MAC症の進行がより早まる機序が推定された。対照群では、手術を受けられた例が多かったが、空洞病変に対して積極的に手術を考慮しても手術が可能な症例は限られていると思われる。【結語】空洞病変は、肺MAC症予後悪化の危険因子と考えられる。

127

MAC症におけるクラリスロマイシン耐性と治療歴・臨床像との関連

¹国立病院機構西新潟中央病院呼吸器科²国立病院機構西新潟中央病院検査科○桑原 克弘¹、土屋 俊晶¹、渡辺 靖²

【目的】MAC症の薬剤感受性は有用性が低いとされているがクラリスロマイシン (CAM) については臨床効果との関連が認められている。感受性検査でCAM耐性例を経験しているが、単剤投与例に多いこと以外は耐性化の要因ははっきりしていない。そこで治療歴・画像所見などの臨床像とCAM耐性化との関連について検討した。【対象と方法】当院で2002年から2004年にプロスミックNTM (極東) で薬剤感受性検査を行ったMAC症例について前治療、画像所見などを検討した。感受性の判定は4mg/ml以下を感性、32mg/ml以上を耐性とした。【結果】CAMを含む治療歴のある*M. avium*症例37例では14例に耐性化が認められた。CAMの単剤投与歴は24例に認められ耐性化の見られた14例はすべて単剤投与歴があった。耐性例のうち3例のみが200mgの少量投与で9例は400~800mgの治療量であった。CAM単剤投与歴のある非耐性化例10例では8例が200mgの少量投与で残る4例も400mgまでで標準治療量の例はなかった。病型で見ると耐性化例は結核後遺症型が6例、残りの8例のうち1例を除き空洞を形成する重症型で、いわゆる中葉舌区型は1例のみであった。一方非耐性化例では中葉舌区型が16例、結核後遺症型が4例であった。特にCAM単剤投与非耐性化例では10例中8例が中葉舌区型であった。*M. intracellulare*症3例では2例が耐性化して同じくCAM単剤投与歴があった。MAC症治療歴のない128例では1例を除きCAM感受性であった。【考察】RFPやEBを含む多剤併用例では耐性化を認めず、CAMの単剤投与例では耐性化が高頻度で認められた。一方で同じように長期投与しても耐性化していない例があることが示された。400mg以上の治療量の単剤投与が耐性例で多く、少量長期投与例では耐性化しにくい可能性もある。さらに単剤投与非耐性化例ではいわゆる中葉舌区型症例が多いことが注目される。我々が以前から指摘してきたように結核後遺症型や結核類似型と異なり、中葉舌区型では多クローンによる重感染・再感染をおこすことが稀ではなく、クローンの交代が耐性化をまねがれるメカニズムの一つである可能性が考えられる。

128

クラリスロマイシン耐性の*M. avium* complex症の背景因子について¹国立病院機構天竜病院、²国立病院機構東埼玉病院呼吸器科、³国立病院機構東名古屋病院呼吸器科○白井 正浩¹、早川 啓史¹、中野 泰克¹
中村祐太郎¹、藤田 薫¹、米丸 亮²
中川 拓³、小川 賢二³

【目的】クラリスロマイシン耐性のMAC症は、菌が陰性化しにくいこと、またCAM単剤では効果がないことが知られている。一方、薬剤感受性試験の有用性については、臨床試験のエビデンスがなく、積極的に推奨されていない。我々は、CAMのMICが32以上の症例は、長期の治療歴があり、画像上空洞や気管支拡張を認め、さらに排菌は持続しており予後不良であることを報告してきた。しかしながら小教例であるため、その頻度や背景因子さらに薬の投与方法は明らかにされていない。そこで今回CAMのMICが32以上の*M. avium* complex症の患者についてアンケートを行い、その頻度・治療内容や背景因子さらに結果について明らかにすることを目的とした。【対象】Brothmic NTMのMICでCAMのMICが32以上の*M. avium* complex症の患者【方法】アンケート調査【成績および結論】CAMのMICが32以上の症例は、Brothmic NTMを施行した*M. avium* complex症の患者205例中16例 (7.8%) (天竜病院 5/112、東埼玉病院5/48、東名古屋病院6/45) であった。治療内容や背景因子さらに結果について文献的考察も含め報告する。

129

M. avium complex排菌全症例のCTを中心とした胸部画像所見

倉敷中央病院呼吸器内科
○橋本 徹、石田 直

【目的】*M. avium* complex (以下MAC) による呼吸器感染症は、近年罹患率の相対的、絶対的増加が顕著である。従来の肺結核に類似した病型に代わり、基礎疾患の特になく中高年の女性に発症し、画像的にも中葉、舌区を中心に多発性の小結節や気管支拡張を示す症例が急増している。多発性の小結節や気管支拡張所見は、典型的画像所見として診断基準にも取り入れられている。以前は、診断基準を満たさないMAC排菌症例は、MAC感染症というよりは、コロナイゼーションもしくはコンタミネーションと考えられることが多かった。MAC排菌量や排菌回数が少ないため診断基準を満たさない症例で同様の画像所見を認める例があり、これらが早期のMAC感染症である可能性も考えられる。また、多発性の小結節や気管支拡張所見は病変部が小さい場合は胸部単純X線写真で検出困難で、CTでしか検出できないことが多い。早期のMAC症の臨床像を把握するためには、わずかでもMACを排菌した全症例を対象とし、CTを中心とした画像所見を含めた検討を行う必要がある。今回我々は、MAC排菌全症例を対象に、CTを中心とした画像所見を検討し、診断基準とあわせて検討を行った。【方法】2003年1月から2005年6月までの間に当院にて呼吸器検体（喀痰、気管支洗浄液、胃液）からMACを検出した全症例182例（男性54例、女性128例）を対象とし、それらの胸部画像所見をレトロスペクティブに検討した。非定型抗酸菌症の診断基準には2003年の結核病学会診断基準を用いた。【結果】検討全症例182例中、165例で胸部CTが撮影されていた。多発性の小結節もしくは気管支拡張の所見を認めた症例は、CT撮影165例中155例で、胸部単純X線写真のみ撮影された17例中8例であった。診断基準を満たさない症例は全182例中115例あり、多発性の小結節もしくは気管支拡張所見を認めた163例中では99例であった。【結語】MAC排菌症例では多発性の小結節や気管支拡張所見を呈する例が圧倒的に多く、診断基準を満たさない症例の中に早期のMAC感染症が含まれている可能性が示唆された。

130

肺*Mycobacterium avium* complex (MAC)症患者の家庭環境内におけるMACの分布

¹大阪市立大学医学部附属刀根山結核研究所
²国立病院機構刀根山病院、³大阪府立公衆衛生研究所

○西内由紀子¹、前倉 亮治²、北田 清悟²
田丸 亜貴³、平賀 通²、田栗 貴博²
伊藤 正巳²

【目的】非結核性抗酸菌は環境中に広く分布し、ヒトーヒト感染せず、環境から感染すると考えられている。なかでも肺*Mycobacterium avium* complex (MAC) 感染症は、近年増加傾向にある難治性の疾患で、しばしば再排菌することが知られている。再排菌を防ぐことは本疾患の治療において重要であるが、いまだ感染源や感染経路は解明されていない。そこで、MACの感染源および感染経路を特定することを目的として肺MAC症患者の家庭内非結核性抗酸菌の分布を検討した。【方法】肺MAC症患者（49例）と健康人（43例）の家庭から台所水道水、シャワー水、浴槽水、シャワーヘッド、エアコンのフィルターの埃、台所、洗面所や風呂の排水口の汚泥など8箇所から試料を採取し、培養法で菌を分離した。分離菌の同定は16S-23S スペーサー領域の塩基配列決定により実施した。環境分離MACと患者喀痰分離菌株の相同性は、restriction fragment length polymorphism (RFLP)、variable number tandem repeats (VNTR)、血清型同定、および薬剤感受性試験を用いて検討した。【結果と考察】非結核性抗酸菌は台所、洗面所、浴室から満遍なく分離した。*M. chelonae*、*M. fortuitum*、*M. gordonae*、*M. mucogenicum* の分離頻度が高かった。MACは、11サンプルから分離した。シャワー水、シャワーヘッド、浴槽水、浴室排水口など、患者家庭の浴室に局在し（9家庭10サンプル）、台所、洗面所、エアコンのフィルターからは検出しなかった。浴室分離株の一部は患者喀痰分離株とRFLP、VNTR、および血清型において高い相同性を示した。このことから患者家庭浴室は感染源のひとつであると考えた。

131

新規キノロン系抗菌薬、クラリスロマイシンの実験的マウスを用いた非結核性抗酸菌症に対する併用効果の検討

¹長崎大学医学部第二内科、²長崎大学医学部・歯学部附属病院検査部、³長崎大学医学部保健学科

○河野 仁寿¹、大野 秀明¹、柳原 克紀¹
東山 康仁¹、宮崎 義継¹、平潟 洋一²
田代 隆良³、河野 茂¹

【目的】非結核性抗酸菌症、とくに*Mycobacterium avium* complex (MAC) 感染症に対する化学療法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は抗酸菌に対して比較的良好な抗菌力をもつとの報告がみられる。今回、我々は新規キノロン系抗菌薬とクラリスロマイシンのMACに対する*in vitro*、ならびに実験的マウスMAC感染症モデルを用いた*in vivo*での単剤ならびに併用効果を検討した。(方法) 当院および関連施設保存のMAC臨床分離株を対象に、新規キノロン系抗菌薬、クラリスロマイシンならびに従来の抗結核薬の薬剤感受性を微量液体希釈法にて、また新規キノロン系抗菌薬とクラリスロマイシンの併用効果についてcheckerboard法を用いて検討した。次に、MAC臨床分離株を経静脈的に感染させたマウス(C57/BL6)モデルを作成し、新規キノロン系抗菌薬、クラリスロマイシンの単剤もしくは両薬剤を感染21日後より28日間連日経口投与し、治療効果について肺、肝、脾における生菌数、病理組織学的所見をもとに検討した。(結果)MAC臨床分離株に対し*in vitro*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、リファンピシンが比較的良好な抗菌力を示した。新規キノロン系抗菌薬とクラリスロマイシンの*in vitro*での併用効果の検討では、大部分は不関であったが、一部で拮抗を示す株が認められた。MAC臨床分離株のマウス感染モデルでの新規キノロン系抗菌薬とクラリスロマイシンの単剤および併用投与の検討では、拮抗株感染マウスにおいて単剤投与群と併用投与群の間に有意な生菌数の差は認めなかった。(考察)MAC感染症においては*in vitro*の併用効果が必ずしも*in vivo*と相関しない可能性が新規キノロン系抗菌薬とクラリスロマイシンの併用でも示唆された。

132

マクロファージ内局在MAC菌に対する抗菌薬の抗菌活性発現に及ぼす漢方薬あるいはキチン・キトサンの効果

島根大学医学部微生物・免疫学講座

○佐藤 勝昌、清水 利朗、佐野 千晶、山部 清子
富岡 治明

【目的】MAC感染症は、起炎菌であるMAC菌の薬剤耐性が強く極めて難治性であり、現時点では既存の抗菌薬による多剤併用化学療法に加えて、何らかの免疫修飾剤を用いての免疫補助療法を施行することが最も現実的且つ有効な手段である。今回は、MAC症の化学療法に併用する免疫補助剤としての種々の漢方薬やキチン・キトサンの有用性を検討した。【材料と方法】(1)供試菌:MAC N-444株を供試した。(2)細胞:Zymosan A, 各種漢方薬あるいはペプトン誘導マウス(BALB/c系雌)腹腔細胞あるいはマクロファージ(MΦ)を用いた。(3)薬剤:計46種の漢方薬, キチン, キトサン, clarithromycin (CAM)及 rifampicin (RFP)を用いた。(4)MΦ内局在MAC菌の細胞内増殖能:MΦにMACを感染させた後、各種薬剤を含有する培地中で7日間に亘って培養してCFU測定を行い判定した。【結果と考察】(1)ペプトン誘導腹腔細胞を計46種の漢方薬で3日間処理した後に得られたMΦにMACを感染させ、CAM/RFPのみの存在下で培養した。供試いずれの漢方薬にも抗菌薬の抗菌活性を有意に増強させる薬効は見いだせなかった。(2)麻杏甘石湯, 麻杏ヨク甘湯あるいは麻黄附子細辛湯で誘導した腹腔MΦにMACを感染させ、CAM/RFPに漢方薬を併用添加した培地中で培養した場合でも同様な成績であった。(3)麻黄附子細辛湯で2日間処理したZymosan A誘導腹腔MΦにMACを感染させ、次いで上記(2)と同様な処理を行ったところ、麻黄附子細辛湯は抗菌薬の抗菌活性を有意に増強させた。(4)キチン・キトサンについて、上記(1)と同様なプロトコールで検討したところ、キチン・キトサンにはCAM/RFPの抗菌活性を増強させる効果が認められた。以上より、漢方薬の中では、現時点では、麻黄附子細辛湯の増強作用が強いことが分かったが、そのassay系のさらなる改良の余地があることが明らかになった。また、キチン・キトサンには漢方薬よりも強い増強作用が認められることが分かった。

133

結核に対する新しいワクチン (HVJ-liposome / Hsp65 + IL-12DNA) によるキラーT細胞分化誘導作用

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
○岡田 全司

【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、結核菌に対するキラー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(H-2^d)に3回免疫した後、ヒト結核菌H37Rv 5×10^5 /mouseをi.v投与した。結核菌に対するキラー活性は⁵¹Cr release法を用いた。J774.1 Mφ cell line (H-2^d)に結核死菌(H37Ra死菌)貪食させた標準細胞、及びHsp65DNAをP815肥満細胞腫(H-2^d)に導入し、Hsp65発現標的細胞を⁵¹Crラベルとして用いた。【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。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活性が相関した。さらに、Hsp65に対するキラー活性が誘導された。このキラー活性はin vivoで最終抗原刺激より8週後にも約10%認められた。さらに、IFN- γ 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細胞を分化誘導させ、かつ長期間キラーT活性を持続させることによって発揮されることが示唆された。

[会員外共同研究者：金丸、橋元、高井、岡田、福永、坂口、古川、山田、和泉谷、高谷、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)]

134

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

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
○喜多 洋子

【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の再現性を得たので報告する。【方法】HVJ-liposome/Hsp65 DNA (ヒト結核菌由来) 及びHVJ-liposome/IL-12 DNAを作製した。カニクイザルに3回生体内投与し、最終免疫4週後にヒト結核菌Erdman株を経気道投与した。ワクチン投与前、中、感染後約3週毎に体重、体温、血沈、胸部X線、ツ反及び生存率を解析し1年以上経過観察した。今回はコントロール群としてHVJ-liposome/GFP DNAを用いた。【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4頭中3頭75%の生存率が認められた。一方コントロール群のGFP DNA投与群では、4頭中2頭50%の生存率であった。コントロール生食投与群は50%の生存率で、BCG投与群は33%の生存率であった。【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BCGワクチンやコントロールのGFP DNAよりも明確に生存率を高める新しい結核ワクチンであることを明らかにした。(厚生労働科学研究費の支援による)

[会員外共同研究者：金丸、橋元、高井、福永、坂口、古川、山田、和泉谷、高谷 (近畿胸部疾患センター)、中島俊洋 (ジェノメディア研究所)、吉田栄人 (自治医大)、金田安史 (大阪大)、E. V. Tan, R. Gelber, E. C. Dela Cruz (Leonard Wood Memorial研究所)]

135

結核に対する新しいワクチン(HVJ-liposome/Hsp65+IL-12 DNA)の開発と肺結核病理像改善作用

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
○井上 義一

【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、肺結核病理像改善作用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 5×10^5 /mouseをi.v投与した。結核菌に対する肺結核病理像はホルマリン固定した肺、肝及び脾臓の組織切片をH・E染色し、肺結核病理像を解析した。結核病変インデックスは長径×短径を面積で表示して計算した(Vaccine 2005) 【結果】HVJ-liposome/Hsp65 DNA + IL-12 DNAワクチンの効果はBCG Tokyoワクチンよりも結核菌数の抑制効果は約100倍強力であった。このワクチン効果と肺結核病理組織改善効果は相関した。HVJ-liposome/Hsp65 + IL-12 DNAワクチンでは有意差 ($P < 0.05$) をもって、非ワクチン投与群、コントロールベクター投与群やBCGワクチン投与群に比較して結核病変index (granuloma index)の改善が認められた。肝結核病理組織でもこのワクチンで改善効果が認められた。【考察】肺及び肝結核病理組織改善効果より、HVJ-liposome/Hsp65 + IL-12 DNAワクチンはBCG東京ワクチンよりも、切れ味のよい結核予防ワクチンであることが示された。

[会員外共同研究者：金丸、橋元、高井、福永、坂口、古川、山田、和泉谷、高谷、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)]

136

TNF-alpha投与による*Mycobacterium avium*感染症治療への試み

九州大学大学院胸部疾患研究施設
○藤田 昌樹、原田 英治、大内 洋、猪島 一朗
中西 洋一

【目的】肺非結核性抗酸菌感染は、多くの抗結核薬に耐性であり、緩徐ではあるが進行性の呼吸器感染症を呈する。この細胞内増殖菌に対する感染防御において、TNF-alphaが重要な役割を果たしていると考えられている。我々は、TNF-alpha投与が*Mycobacterium avium*感染症治療へ役立つか、検討したので報告する。【方法】臨床分離株の*M. avium*を 1×10^7 cfu/body気管内投与する動物モデルを用いた。Recombinant TNF-alphaを感染後d0, d7に投与したマウスおよび肺にTNF-alphaを持続的に過剰発現させたTNF-alphaトランスジェニックマウスを使用した。また、マクロファージを用いて、in vitroでの菌量についても検討した。【成績】肺組織および菌量の結果より、Recombinant TNF投与群では、TNF-alphaの感染防御効果を認めなかった。TNF-alphaトランスジェニックマウスでは、リンパ濾胞の過形成を来した。肺内菌量は野生型マウスと比較して、同等であった。In vitroの検討では、TNF-alpha添加によりday3までの菌量は抑制されるが、その後は増加に転じ、day7では無添加群と差異を認めなかった。【結論】TNF投与では*M. avium*感染症治療効果は期待しにくい事が示された。

137

結核とfralの役割

¹(財)結核研究所抗酸菌レファレンスセンター

²慶應義塾大学医学部微生物教室

○菅原 勇¹、松尾 光一²、山田 博之¹
水野 悟¹

【目的】我々は、転写因子であるfralの結核発病における役割を調べた。

【実験方法】fralトランスジェニック マウス(fral Tg)に結核菌を、inhalation exposure system(IES)を用いてエアロソール感染させ、結核病変を誘導した。野生マウスと、生存率、肺、脾内結核菌コロニー数、感染肺組織中のサイトカインmRNA発現、病理像を経時的に調べた。

【結果と考察】野生マウスに比較して、fral Tgでは、肉芽腫病変の進行が早く、最終的に進行性結核、呼吸不全で死んだ。肺、脾内結核菌コロニーは、著明に増加し、感染後3、5週で有意差が認められた。死ぬ前のfral Tgから肺組織を摘出し、サイトカインmRNAの変化を調べたところ、IFN-gamma, TNF-alpha, IL-12 mRNAの発現が、野生マウスのそれに比して、著減していた。このTgから肺胞マクロファージを採取し、結核菌を加えて培養し、食食能を調べた。いずれも有意差は認められなかった。以上の実験結果から、マクロファージにおけるfralは、結核の進展において重要な役割を果たす炎症性サイトカイン (IFN-gamma, IL-12, TNF-alpha)の産生抑制に、深く関与しており、結核菌の排除に拮抗することが示唆された。

会員外共同研究者：高田康成、丸山健太、山口徹（慶応大医学部）

138

低栄養とモルモット結核

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

○水野 悟、山田 博之、菅原 勇

【目的】低栄養状態での結核の増悪は知られているが、そのメカニズムについては良くわかっていない。そこで今回我々は、主要な栄養源の一つであるタンパク含有量の少ない飼料を与えたモルモットを用いて、結核菌感染実験を行い、その病態と生体内での反応の違いを調べたので報告する。【方法】モルモット、Hartley、3週齢、♀に、通常飼料（粗たんぱく質19.1%、粗脂肪6.1%、粗繊維8.6%、粗灰分3.3%、可溶無窒素物57.2%）とタンパク含有量が通常飼料の約1/3の低タンパク飼料（粗たんぱく質6.2%、粗脂肪6.2%、粗繊維17.0%、粗灰分3.2%、可溶無窒素物62.8%）を不断給餌与え、給餌開始後2週間目にBCG(200 μg/100 μl/匹)とコントロールとして生食(100 μl)をs.c.で投与した。BCG投与後3週目にツベルクリン反応を検査し、強毒結核菌(Kurono)を5×10⁵cfu/5ml生食にけんだくし、吸入感染系の一つであるInhalation Exposure Systemを用いて吸入感染を行い、感染後7週までバイオハザード内で経過観察し、解剖した。給餌開始直後より各週の体重、感染後7週での各臓器の病理学的検索、肺及び脾臓内の生菌数の算定、mRNAの発現の検索、FACSを用いて肺内の細胞状態を検索比較した。【結果】体重の推移は、通常飼料投与群・低タンパク飼料投与群の違いは給餌開始後1週目から現れ、低タンパク飼料投与群では平均で約1/5くらいの体重の増加しか見られなかった。また、BCG投与による体重の変化は両飼料群ともに感染後2～3週目で認められ、その後その差は徐々に拡大していった。ツベルクリン反応は通常飼料群に比べ低タンパク飼料投与群で発赤の程度は軽かった。両飼料投与群においてBCG非接種群は感染後7週までに75%の動物が死亡した。BCG非接種群間では、通常飼料投与群に比べ低タンパク飼料投与群では、IFN-γ、IL-12の発現は強く、TNF-α、iNosの発現は減弱していた。また、構成細胞の割合は、Mac、CD4陽性細胞は低く、CD8陽性細胞は多かった。

139

モルモットに対する2株結核菌感染(第3報)

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

○宇田川 忠、鹿住 祐子、山田 博之、青木 俊明
水野 悟、菅原 勇

[目的] 前回まで、本学会において我々は、H37Rvと黒野株を同時、又は7日間隔で吸入暴露すると、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、30日又は90日の間隔で、互いに異なる菌株を暴露し、外来性再感染の可能性を検討した。[方法] 吸入暴露装置 (IES) により、暴露菌液濃度夫々25万cfu/5mlで1次感染後30日又は、90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分間吸入暴露した。暴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摘出された臓器片数、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個選り菌、それぞれを4週間、ADC添加7H9倍地で培養、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、各染織を行った組織切片標本について、光顕による病理組織学的検索を行った。[結果] 感染間隔30日、2次感染後7週で剖検した各個体における各臓器の肉眼観察で1次感黒野、2次感H37Rv暴露に比べ、1次感染H37Rv、2次感染黒野を暴露した個体の肺病変は軽度であった。1次感染H37Rv、2次感染黒野株の固体の肺から黒野株のみ、他の臓器からH37Rvのみが同定された。逆に、1次感染黒野株、2次感染H37Rvの感染で、全ての臓器で黒野株のみが同定された。[考察] 感染間隔30日でも2株暴露順序に依存した外来性再感染の可能性が示唆された。

140

膠原病治療中の結核発症のリスクについて
—関節リウマチの治療に抗結核薬の予防投与は必要か否か—

¹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

²大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター結核内科

○山口 統彦¹、松本 智成²、永井 崇之²
田村 嘉孝²、高嶋 哲也²、鳥羽 宏和¹

(背景) 近年MTXや少量のステロイドで加療されていた関節リウマチ (RA) 等の自己免疫疾患 (CD) 加療中の結核排菌患者数も増加傾向にある印象を受ける。結核の“中蔓延国”とされる我が国、その中でも高蔓延地域である大阪でのRA等の治療時にどの程度結核を意識すべきか、当院で経験されたCD患者の結核発症形態・結核の治療成績について検討し、予防内服について考えてみた。(対象) 1日あたりPSL換算で10mg以上のステロイドの内服歴があるか、MTXの少量間欠投与を含む免疫抑制剤の投与歴があり、結核菌が直接証明された症例について、RAとそれ以外のCDとにわけて発症形態を比較検討した。またこれらに結核発症が先行して後にCDが判明しステロイド薬等を追加した症例を加えて免疫抑制的治療下での結核感染症の治療成績について検討した。なお多剤耐性結核は除外した。(結果) RA患者では通常の抗リウマチ薬(DMARDs)使用では空洞病変など“結核らしい”病態をとることが多く、肺外結核は大半が胸膜炎で粟粒結核はほとんどなかった。RA以外のCDでは肺外結核は半数以上にあり、粟粒結核、深部皮膚結核膿瘍、腸結核、関節結核と多彩な病態がみられた。若年者はすべてRA以外の自己免疫疾患の群に含まれ、半数が粟粒結核であった。RA以外のCDでは中年以上に限ると大半がステロイドや免疫抑制剤開始から1年以内に結核発症したが、RAでは約4割にとどまり、若年者では期間が一定しなかった。治療成績は、結核による死亡は2例あり、いずれも結核発症から長期間を経て診断され重症化したケースであった。結核以外で死亡された2例もあるが、ほぼ全例で排菌陰性化が得られ、治療終了後1年以上を経て追跡できている症例はいずれも再発を認めていない。(考察) ステロイドや免疫抑制剤使用中の結核発症は、治療開始早期のリスクの高さや肺外結核の多さなど生物学的製剤使用時と似た傾向を示した。逆に従来のDMARDs使用での結核発症形態は一般の結核と大差ない印象だった。結核の治療成績自体は良好で、十分な化学療法が施行されれば免疫抑制的治療中でもほぼ全例で排菌陰性化がみられた。

141

関節リウマチ患者で抗酸菌塗沫陽性のため入院となった肺結核21例の検討

埼玉県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科

○齊藤 大雄、杉田 裕、柳沢 勉、生方 幹夫

過去10年間に関節リウマチと診断され、抗酸菌塗沫陽性のため当院紹介となり、肺結核と診断された21例の症例背景について検討した。21例中、男性が10例、女性が11例であり、平均年齢はそれぞれ64.4才、65.2才であった。基礎疾患として2例に糖尿病が認められた。喫煙者は5例で、男性4例、女性1例であった。21例のうち、関節リウマチ治療のためにステロイド製剤の導入がなされていたのは14例。うち、DMARDと併用されていたのが1例、メトトレキサートと併用されていたのが1例、DMARD、メトトレキサートともに使用されていたのが1例であった。そのほかの7例中では、DMARDのみ使用されていたのが2例で、NSAIDのみが3例。インフリキシマブ製剤投与中が1例。未治療が1例であった。背景に関節リウマチをもつ患者で、特にステロイド製剤や免疫抑制剤を使用されている場合には、易感染性の点などから結核等の感染症がより多く発生すると思われる。今回は、内服のコンプライアンスが得られたこれらのケースにおける病型、入院期間及び治療期間、副作用などの点につき検討をおこなった。

142

塗沫陽性培養陰性(SPCN)症例の臨床的検討

¹国立病院機構神奈川病院呼吸器科²同外科、³聖マリアンナ医科大学予防医学教室○布施川久恵¹、大久保泰之¹、柿崎 徹²西海 麻依¹、藤野 忠彦²、杉森 裕樹³吉田 勝美³

【目的】肺結核の化学療法中に、培養検査が先に陰性となり塗沫検査の陽性が持続するSmear Positive Culture Negative (SPCN) 症例がみられる。SPCNは、塗沫陽性が続くため治療効果の判定に影響を及ぼしたり、退院時期が遅延する原因にもなる。そこで我々は、SPCN症例に関する要因について調べた。

【対象および方法】旧国立療養所神奈川病院結核病棟に2000年1月1日から2003年12月31日まで入院した肺結核確定診断例で化学療法を行った710例について、retrospectiveにカルテ調査を行った。SPCNは、蛍光法のG1号を除外し、G2号以上で塗沫陽性・培養陰性が2ヶ月以上続くものとした。SPCN例と年齢、性をマッチさせ1:3のMatched pair samplingをした対照例を比較して、1治療歴(初回治療、再治療)、2治療前の塗沫検査、3治療前の培養検査成績、4培養陰性となるまでの期間、5空洞の有無、6空洞の大きさ、7空洞の性質(非硬化空洞または硬化空洞)と大きさ、8薬剤感受性検査、9合併症の有無などの要因の関与についてMcNemar法により検定をおこなった。

【結果】SPCNは98例(13.8%)であった。検討した要因のうち、SPCN症例は、治療前の培養検査成績、培養陰性となるまでの期間、空洞病変の存在、非硬化壁空洞の大きさ、再治療例などの要因において、対照群と比較して有意差がみられ、Odds比もこれらの要因の順で関与が強かった。しかし、薬剤耐性や合併症などの要因の関与はみられなかった。

【考案ならびに結論】治療開始時に大量排菌例、非硬化空洞があり、培養陰性化に長時間を要する例は、SPCNとなる可能性があり治療を続けるうえで適切な判断を要するものと考えられる。

143

ARDSを呈し急変した空洞性肺結核の2例

国立病院機構茨城東病院

○小川 良子、林 宏紀、木村 透、渡部 厚一
林原 賢治、斉藤 武文、深井志摩夫

抗結核化学療法確立、全身管理の進歩にもかかわらず、結核による死亡（結核死）は1990年代以降横ばい状態が続いている。（1994年：約3000人 - 新発生結核の0.1%）1994年の結核死亡調査（結核病棟全患者対象）によると、結核死の中では95%以上が肺結核死であり、その内、急速な肺病変の進展を死因とする症例は21.1%であった。その急速進展型の大半は3ヶ月以内の早期死亡であった。最近当院で肺結核からARDSに進展した症例を2例経験したため報告すると共に急速進展型の肺結核死亡に関し、過去7年間の自験結核死亡例を検討し考察した。

症例1：68歳男性。発熱・咳嗽にて発症。発症して約1ヶ月で当院受診。左下葉に空洞を伴う結節影を中心に多発結節影を認め、喀痰塗抹にて陽性であった。抗結核化学療法をHREZで開始したが、初期にシューブを契機としARDSに進展し、急変した。薬剤感受性では全剤感受性の結核菌であった。

症例2：53歳男性。発熱・咳嗽にて発症。発症して約2ヶ月で当院受診。右上葉に空洞と伴う浸潤影を認め入院となった。入院後7病日に気管支鏡を施行し、塗抹陽性であり、肺結核と診断された。8病日よりINH+CPFX+SMの3剤で抗結核化学療法を開始したが、同日よりARDSに進展し、急変した。

粟粒結核ではなく、肺結核でありながら発症から早期に呼吸不全を呈する結核は致死率が高く、今後解決すべき結核治療の課題である。

144

Isoniazid(INH)内服中の当院入院結核患者に集団発生したヒスタミン中毒症の解析

¹仙台赤十字病院呼吸器科²坂総合病院呼吸器科・感染症科³東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野○三木 誠¹、高橋 洋²、岡山 博¹
清水川 稔¹、渡辺 彰³

【目的】INHは結核菌の脂質に特有なミコール酸の生合成を阻害するが、同時にヒスタミン分解酵素（MAOやDAO）も阻害するため、鮮度が落ちてヒスタミンを多く含有するようになった魚を摂食した場合、中毒症状の出現が懸念される。実際に当院結核患者に集団発生したヒスタミン中毒症の解析を試みた。【対象と方法】平成15年10月2日夕食後、当院結核病棟入院患者29名中8名（男性4名、女性4名、平均53.8歳）に、ヒスタミン中毒症状（顔面などの発赤や熱感(8名)、搔痒感(2名)、頭重感(3名)、動悸(3名)、喘鳴および呼吸苦(2名)、下痢(1名))が出現した。ステロイド剤と抗ヒスタミン剤投与により、全員の症状は軽快した。結核病棟以外の入院患者357名には症状を認めなかった。仙台市太白区保健所に依頼し、夕食に出された食品中の中毒物質の検査を行った。また、患者血清中のMAO濃度を測定した。【結果】食品中のヒスタミン含量を調べた結果、さんまのすり身から32mg/試料100gが検出された。食中毒で検出される可能性のある、putrescine、cadaverine、tyramineは、すべて正常値であった。患者のMAOを検査したところ、8人とも低下（0.1-0.4IU/L、平均0.225）していた。また、その他のINH内服患者でも同様に低下していたが、さんまのすり身を摂食していなかった。【考察】ヒスタミンによる食中毒は、魚介類中の遊離ヒスチジンが、魚の体表面に付着するヒスチジン脱炭酸酵素産生菌により、経時的にヒスタミンへと変化し、それを摂食することにより発生する。通常、ヒスタミン50-100mg/食品100gで中毒症状が現れるが、ヒスタミン分解酵素阻害状態のため閾値が低下していたと推測された。多くの結核患者はINHを内服しているため、少量のヒスタミン摂取でも中毒の危険性があり、食品中の含有量に注意する必要がある。

145

抗結核薬治療中に重篤な皮膚症状を認めた4症例

¹国立病院機構沖縄病院²琉球大学大学院医学研究科感染症制御学講座分子病態感染症分野

○比嘉 基¹、藤田 豪^{1,2}、上江洲香織^{1,2}
 仲本 敦¹、大湾 勤子¹、宮城 茂¹
 久場 睦夫¹

今回、我々は抗結核薬治療中に重篤な薬剤性の皮疹が出現し治療に難渋した4例を経験したので報告する。症例1は80歳男性。COPD急性増悪のため近医入院中に、結核菌陽性となり当院へ紹介入院となった。イソニアジドとリファンピシン、エタンブトールの抗結核薬での治療後2ヶ月目頃より体幹から四肢にかけて発赤皮疹出現し、休薬、抗アレルギー薬の内服とステロイドの外用で症状軽快した。再度イソニアジドとリファンピシン、エタンブトールの減感作療法を行ったが、再度全身発赤皮疹出現し、すべての抗結核薬中止し皮膚症状改善した。しかし、心不全の増悪により永眠となった。症例2は53歳男性。肺結核再発にてリファンピシン、エタンブトール、エチオナミド、ピラジナミドで治療していたが、皮疹出現し、抗結核薬中止、減感作療法などを行い最終的にリファンピシン、レボフロキサシン、ストレプトマイシン、エチオナミドにサイクロセリンを加え5剤で治療を行っていた。その二週間後に足低や手掌の角化を伴う全身の乾燥性発赤皮疹を認め、皮膚科受診し紅皮症と診断され、ステロイド療法により症状軽快した。症例3は90歳男性。肺結核に対しイソニアジドとリファンピシン、レボフロキサシンでの治療中に治療前から認めていた紅皮症の皮膚症状増悪し、抗結核薬と抗菌薬すべて中止し、抗アレルギー薬と外用ステロイド療法により症状軽快した。症例4は41歳男性。近医受診し結核性胸膜炎の診断で当院へ紹介入院となりイソニアジドとリファンピシン、エブトール、ピラジナミドでの治療中に頸部と背部に熱感を伴う軽度の発赤皮疹出現。抗アレルギー薬で経過観察していたが、体幹、四肢など全身の落屑を伴う紫紅色の湿疹も出現した。抗結核薬を休薬したが症状軽快認めなかったため皮膚科受診し紅皮症と診断されステロイドの外用を追加され症状軽快した。皮膚症状の原因薬剤は症例1と症例3では不明であったが、症例2はサイクロセリン、症例4はリファンピシンが疑われた。

146

抗結核薬の副作用としての皮疹についての検討

国立病院機構東京病院呼吸器内科

○島田 昌裕、川島 正裕、川辺 芳子、八戸 敏文
 松井 芳憲、齋藤 朗、八木 理充、有賀 晴之
 鈴木 純子、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、町田 和子
 倉島 篤行、四元 秀毅

【目的】肺結核の治療において、医療者の頭を悩ませる頻度の高い合併症として皮疹が存在する。疑わしい薬剤を再投与してよいものか、減感作すべきか、抗結核薬以外の内服薬によるものか、その他の偶発的事象によるものか、など常にいろいろなことを考えさせるが他の副作用に比べると、科学的根拠を提示できず、臨床医の経験的判断に依存することが多い。今回われわれは治療を開始したものの皮疹が出現した症例を検討した。【対象と方法】当院において2004年1月1日から12月31日までの間に発生した抗結核薬投与に伴い皮疹が出現した例のうち、抗結核薬の一時休薬を含む処方変更を要した27例についての臨床的検討を行った。【結果】年齢は34歳から89歳まで分布に偏りなく、男性22例、女性5例であった。皮疹の出現時期は投薬第1日目から33日までであった。全例にて減感作療法による再使用が行われたが、22例は投与可能、5例にて投与不能であった。投与不能例で明らかとなった原因薬剤には重複を含みRFP4例、INH2例、EBが2例、LVFX1例であった。白血球数は3500から12400/ μ l、好酸球数は0-1380/mm³であった。その中で700以上の好酸球増多を認めたものは5例であった。抗アレルギー剤はほとんど全ての症例でもちいられていた。【考察】抗結核薬における薬疹は多剤・多量にてアレルギー反応により一時的に出現する場合とある種の薬剤に対しての中毒疹の場合とが存在するといわれている。前者では減感作療法が有用であり、後者であればより重症化するため使用されるべきではない。早期にこの鑑別を行いよりよい医療を提供していくことが望ましい。現時点では明らかな傾向を見出せていないが、今後も集積を重ねて検討していく予定である。

147

当院における抗結核薬による肝障害患者の検討

国立病院機構東京病院呼吸器科

○川島 正裕、川辺 芳子、島田 昌裕、八戸 敏史
八木 理充、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
倉島 篤行、四元 秀毅

【目的】抗結核薬による肝障害は治療の障壁となり、そのマネジメントは重要である。治療中に肝障害が出現した症例の経過および肝障害出現後の薬剤使用の方法につき検討した。【対象と方法】2004年1月から2005年4月までに当院でHREを含む化学療法を開始した結核症例のうち、治療開始後トランスアミナーゼ値が施設基準上限の3倍以上、あるいはビリルビンの上昇を伴う肝障害が出現した35例を対象とし、臨床資料をもとに検討を行った。【結果】35例の平均年齢は59.8歳(21歳～84歳)であり、男性27例女性8例であった。HCV抗体陽性3例、HBs抗原陽性1例、常用飲酒者15例認めた。26例がPZAを含むレジメ、9例がPZAを含まないレジメで治療開始されていた。前者では、ASTの最高値が200U/L以上となったのは26例中10例で、治療開始から肝障害出現までは平均19.9日(7～35日)、治療前値まで回復するのに要した期間は平均43.3日(6～110日)であった。好酸球数増加(700/mm³以上)は4例に認めた。後者では、ASTの最高値が200以上となったのは9例中4例であり、治療開始から肝障害出現までは平均14日(4～30日)、回復までの期間は平均29.7日(7～157日)であった。好酸球増多は1例に認めた。原因薬剤は前者では、14例がPZA、3例がINH、1例がRFPと考えられ、原因薬剤の特定困難あるいは複数の薬剤が原因と考えられたのは8例であった。後者では、2例がINH、2例がRFPによると考えられ、原因薬剤の特定困難あるいは複数の薬剤が原因と考えられたのは5例であった。肝障害のためすべての抗結核薬が一時中止されたのは、前者では19例、後者では7例であり、前者でPZAが原因と考えられた症例ではPZAの再投与は行われず、後者において9例中5例で減感作療法等を行うことにより原因薬剤の再使用が可能となった。【結論】PZAによる肝障害は、INHあるいはRFPの肝障害に比べ遷延しやすい。INHあるいはRFPによる肝障害は、それに対する減感作療法により内服可能な場合があり試みるべきである。

148

当院の抗結核剤の薬剤性肝障害について
—DLSTの役割について—

横須賀共済病院内科

○大河内 稔、稲瀬 直彦、塚田 義一、富永慎一郎

【はじめに】結核治療において副作用が認められると治療が中断され、治療期間が延長され、患者はもとより、治療側にとっても残念な結果となる。肝障害は皮疹、発熱とともに頻度の高い副作用である。皮疹、発熱は自覚症状がはっきりしているのに対し、肝障害は自覚症状がでると重症化している可能性もある。肝障害の機序として、アレルギー性によるものだけではなく、薬剤のtoxic effectsによっても起きる可能性もあり、薬剤によるリンパ球刺激試験(DLST)での評価は困難である。今回当院での結核治療患者における肝障害発生について検討し、DLSTを行ったのでその有用性について考察した。【対象】2004年1月より2005年10月まで当院に入院し結核治療を行った96名。その内、発熱、湿疹、肝障害等の副作用を認めたのは31名(32%)。その内で肝障害を呈した8名(全体の8%、副作用者の26%)を対象とした。【結果】治療開始2週間以内に肝障害を呈したものは3名。治療開始4週目2名、6週目1名、8週目2名。いずれも肝機能障害型で、胆汁うったい型はなかった。当院のDLSTはBrdUを用いたFlowcytometryにてリンパ球芽球化反応を測定している。1薬剤について、4種類の濃度で検討している。そのいずれかで、Stimulating index 2.0以上を陽性薬剤とした。薬剤性障害が疑われる症例には全例、薬剤リンパ球刺激試験を行っている。今回陽性者は4週目 1人、8週目 1人しかいなかった。4週未満の肝障害は、薬剤のtoxic effectsによるものと考えられたが、いずれもIHMS、RFPを減感作にて使用して以後は順調に治療を終了した。4週以降については、アレルギー機序の可能性があり、陽性の薬剤に注意して使用した結果、無事に治療を終了した。また、DLSTで低反応を示した薬剤は安全と考えられ、使用を中止しないか、再投与の際に、通常量から開始しても問題はなかった。【まとめ】当院入院の結核患者の肝障害の発症は8%で、重症例はなかった。DLSTの陽性率は低いものの、当院のDLSTでは低反応の薬剤については薬剤再開時に安心して使える可能性があり今後症例を重ねて検討をする。

149

抗結核薬による肝障害及び薬疹の原因薬剤と再投与に関する検討

¹国立病院機構天竜病院²浜松医科大学第二内科

○藤田 薫¹、中村 祐太郎¹、中野 泰克¹
 白井 正浩¹、早川 啓史¹、須田 隆文²
 千田 金吾²

背景：結核治療において、薬剤による副作用は休薬、薬剤の変更、標準治療からの逸脱などにより、治療期間の延長の原因となる。特に肝障害と、薬疹はしばしば認められる。前回、当院に入院した結核患者1142名に対する薬剤性肝障害を検討し、肝障害に関しての検討を行った。原因と推測された薬剤はPZAが最も多かったが、再投与が行われていないため、肝障害の原因とは特定できなかった。目的：薬剤性肝障害及び薬疹を生じた患者に薬剤の再投与と使用薬剤のDLST検査を行い、原因薬の特定を行った。対象：2004年6月から2005年8月までに当院に入院、治療を受けた結核患者152名について検討を行った。方法：肺結核治療は基本的に標準治療のHREZ4剤で治療を行った。肝障害発症者はRFP、INH、PZAを中止し、EB、LVFX、SMの3剤治療に変更した。肝障害改善後、RFP、INH、PZAの順で、通常投与量での再投与を行い、再投与後の血液検査で肝機能の上昇が認められた場合はその薬剤を肝障害の原因薬剤と定義した。皮疹が見られた場合は抗結核薬を中止し、皮疹が改善した場合、抗結核薬による薬疹とした。皮疹の改善後、一剤ずつ再投与を行い、皮疹の再燃が生じればその薬剤を原因薬剤と定義した。原因薬剤がRFP、INHであれば他剤の投与後に減感作を行った。副作用発症時の抗結核薬についてDLSTを測定した。結果：薬剤性肝障害を生じた患者は16例、薬疹が11例であった。再投与により特定した原因薬剤は、肝障害はRFPが2例、RFP+INHが1例、EBが1例、PZAが1例であった。4例は肝障害の再燃を認めなかった。7例は一部の薬剤の再投与を行わなかったため、原因薬剤の特定はできなかった。薬疹はRFPが2例、RFP+INHが1例、EBが3例、PZAが1例であった。DLSTを行った患者は肝障害で9例、薬疹で11例であった。肝障害では2例がINH陽性、1例がREP、EB共に陽性となった。6例はすべての薬剤が陰性であった。薬疹ではINHが4例、7例はすべての薬剤が陰性であった。再投与とDLSTとで結果が一致した症例は無かった。

150

副作用による抗結核薬休薬後の減感作プロトコールの検討

¹公立陶生病院医療技術局薬剤部²公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

○太田 由衣¹、深津 昌弘¹、勝野 晋哉¹
 江尻 春樹¹、加藤 景介²、西山 理²
 木村 智樹²、近藤 康博²、谷口 博之²

【はじめに】結核の治療において、抗結核薬による発熱・発疹・肝機能障害などの副作用の発現頻度は高く、投与継続が困難となり長期にわたり内服を中止する場合がある。当院では副作用が発現した際の治療中止から再開にあたって減感作療法を行ってきたが、医師によって減感作療法の開始薬剤の選択や薬剤の増量間隔が異なること、また血液検査日の設定がわかりづらいなどの治療法が標準化されていないことが問題であるとも考えられた。【目的】再開薬剤・投与量・投与間隔・血液検査時期を標準化した減感作プロトコールを作成し、その有効性を検討する。【方法】2003年10月から2005年8月の23ヶ月間の結核病棟入院患者377例のうち、抗結核剤による肝機能障害にて治療を一時中断し減感作療法を行った30症例について減感作プロトコールの使用群と非使用群の2群に分けて比較検討した。減感作プロトコール使用群の薬剤中止及び減感作の適用基準は、症状がありAST/ALTが100IU/l以上となった場合、または症状がなくともAST/ALTが200IU/l以上で内服を中止し、AST/ALTが60IU/l以下となった時点で1剤ずつ少量より再開し、2-3日毎に増量した。【結果】30症例(男17例：女性13例)の平均年齢は71.4歳で、プロトコール使用群は15例、非使用群は13例であった。2群間において年齢、入院時肝機能などの背景因子に差は認めなかった。再開から減感作までの終了期間(32.1±5.36VS43.3±56.0,p=0.539)、減感作終了から退院までの期間(29.1±26.6VS49.9±50.9,p=0.258)、入院日数(106.1±32.1VS134.2±57.2,p=0.171)について統計学的に有意差は認めず、また減感作成功率についても有意差は認めなかった。【考察】2群間において有意差はなかったが、減感作プロトコールの使用は医療の標準化を行うことの観点から有用である可能性があり、また休薬期間、治療期間の短縮化に関しては、今後更なる検討が必要であると考えられた。また病棟の服薬指導においては患者に減感作の意義や投与スケジュールが説明しやすくなったこと、調剤業務においても誤薬の防止など医療ミスの軽減に繋がると考えられた。

151

喀痰塗抹検査結果と結核症状持続期間の関連についての検討

¹東京都江東区深川保健相談所

²東京都江東区保健所

○渡瀬 博俊¹、中西 好子²

【目的】活動性肺結核においては、病状の進行に伴い、結核による症状が出現するとともに、喀痰塗抹検査における陽性度合いが高くなることが予想される。今回喀痰塗抹検査による陽性度の程度と有症状期間の関連について、レトロスペクティブに検討を行った。【対象と方法】平成8年から16年の深川保健相談所における新登録結核患者247名（男性 176名、女性 71名）を対象とした。塗抹検査結果は初回検査時を参照し、何回か施行されている場合は最も陽性度の高かった検査結果を採用した。症状の発現時期は保健師の聞き取り調査に基づいて推定した。有症状期間の算出には、nonparametric bootstrap methodを使用した。また分析にはProportional odds modelを用い、性・年齢の各因子を従属変数に取り入れた場合と比較した。【結果】塗抹検査で0, ±, 1+, 2+, 3+の場合の診断前有症状期間は各1.4 ± 0.2, 1.0 ± 0.1, 2.1 ± 0.3, 2.5 ± 0.4, 2.7 ± 0.3月であった。本モデルにおいては年齢・性別の各変数は採用されなかった。【結論】2因子の関連の検討にあたって、誤差となる要因が多数存在しているものの、有症状持続期間と塗抹検査の陽性度合いには正の相関を認めた。また症状が出現してから早期の段階での診断でも発見時に排菌量が多い人が含まれる確率が比較的高くなっていることが示された。一般的に塗抹検査で菌量が多かった人は咳など症状の持続期間が長くなると考えられ、感染危険度指数が上昇すること、また症状持続期間が長期になることに応じて接触範囲の増大および濃厚接触者に対する感染リスクが高くなることが示された。

152

新規人工喀痰の塗抹検査の精度管理における有効性の検討

¹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

²同細菌検査科

³同研究部

○山田 博之¹、御手洗 聡²、藤木 明子³

【目的】パネルテストは抗酸菌塗抹検査の外部精度管理の一つの手法であり、既に、いくつかのパネルテストスライド (PTS)作製法が考案されている。今回、合成材料と抗酸菌、培養細胞を用いた人工喀痰で作製したPTSの有効性について検討したので報告する。

【方法】A.人工喀痰調製：新規人工喀痰は、約3週間RPMI-1640で培養したTHP-1細胞をリン酸緩衝液 (PB) で洗浄後、乾燥させ、これに7H9培地で約2週間培養し、pore size 5.0 μmのAcrodisk filter (#4650、日本ジェネティクス社)で濾過して大きな菌塊を取り除いたBCG-Pateur (B-P) 菌液とポリアクリルアミドゲル(PAM)を等量混合して作製した。B-Pの菌量は、3+塗抹スライドには 5×10^7 CFU/mlのB-Pを原液として用い、2+, 1+, ±の塗抹標本はこの原液をそれぞれPBにて10倍ずつ希釈した菌液を用いた。陰性スライドは菌を含まないPBで代用した。PAMは22.2%ポリアクリルアミドゲル、蒸留水、5×TBE、10%過硫酸アンモニウムを所定の割合で混合して作製した。B.塗抹標本のconsistency、有効性の検討：作製された人工喀痰をもとに、陰性5枚、±2枚、3+, 2+, 1+各1枚(計10枚)からなるPTSセットを作製し、各グレードの油浸100視野当たりの検出菌数の均一性を検証するとともに、日本国内および途上国のフィールドでこれらのセットと実際の喀痰で作製したPTSとの有効性を試し、比較検討を行った。

【結果】各グレード内の観察菌数のconsistencyは平均値で±: 4.5、+: 42、2+: 515、3+: >1000AFB/100視野であった。染色性、細胞成分など塗抹標本自体の特徴としては実際の喀痰標本と比較して遜色がなかった。また、検査技師トレーニングで使用した結果、scoreは実際の喀痰と同じ90以上を示した。

【結論】今回著者らが作製した人工喀痰はパネルテストおよび検査技師のトレーニングに有用であることが示された。

153

抗酸菌検査施設に対する結核菌薬剤感受性試験外部精度アセスメント

¹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

²日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会

○御手洗 聡^{1,2}

[目的] 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、2004年度は検査センターおよび一般検査室(病院等)を対象を拡大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] 結核菌薬剤感受性試験を実施している検査センター23施設および一般検査室25施設について、耐性既知の結核菌10組20株(WHO/TUATLD Supra-National Reference Laboratory Network: SRLNで標準化された菌株)を送付し、各施設が通常実施している方法で薬剤感受性試験を実施し、結果を標準判定と比較した。結果については「感度」、「特異度」、「一致率」および「再現性」を計算し評価した。[結果] 今回参加した検査センターおよび一般検査室での感受性試験のパフォーマンスは総体的・平均的には十分であった。しかしながら、検査センターではINHについて全施設で感度・特異度・一致率・再現性の全てについて100%であったのに対し、一般検査室では感受性90%以下の施設が2施設(8%)認められた。同様にRFPに関しては感度が90%を下回る施設が検査センターで1施設(4.3%)、一般検査室で3施設(12%)認められている。施設種別での差異はEBで最も大きく、検査センターでは感度・特異度ともに90%を下回る施設はなかったが、一般検査室では感度90%以下の施設が1施設(4%)、特異度90%以下の施設が3施設(12%)あり、特に再現性は6施設(24%)が90%以下であった。2003年に現地に担当者と問題点を討議した2施設については、いずれも精度の改善が認められた。[まとめ] 結果を総合すると、一般検査室間の検査結果のばらつきは検査センターに比べて大きく、さらに同じ範囲内であっても一般検査室の成績は検査センターに比べて低い傾向であった。また、アセスメントに基づく改善活動は精度の向上に有効であった。

154

Africa南部からの技術研修員にみられた後天性免疫不全症候群合併肺結核の一例

北海道社会保険病院呼吸器科

○秋山也寸史、藤野 通宏、小笠原 英紀

岸 不盡彌

症例は39歳男性。Africa南部にあるMalawi国の鉱山技師。独立行政法人国際協力機構(JICA)主催の技術研修コースに参加する目的で2005年8月3日に来日。札幌での語学研修後の健康診断で左胸部異常陰影を指摘され、紹介にて当科を8月17日初診。左上肺野に濃淡のある浸潤陰影が認められ、肺結核疑いにて翌8月18日入院となった。自覚症状は無かった。入院時の肺CTでは粒状影と浸潤影が主として左上葉に認められ、CRPは陰性。喀痰抗酸菌塗抹は連続で陰性。Amplicorでも結核菌群陰性、*M. avium*および*M. intracellulare*陰性であった。入院時スクリーニングHIV抗体検査が陽性であったため、Western blottingによる確認を行い、HIV-1抗体陽性、HIV-2抗体陰性。CD4+ lymphocyte数は362 cells/ μ lと中等度低下しており、HIV-1感染による後天性免疫不全症候群と診断した。HIV-1 RNA定量では 2.4×10^4 copies/mlであった。活動性の肺結核が疑われるためINH、RFP、PZAおよびEBにて治療を開始。喀痰培養(MGIT)は*M. tuberculosis*陽性であった。患者は抗HIV薬は開始せず、抗結核化学療法下に9月9日退院。JICAの方針に従い、9月11日帰国した。Malawi国では一般成人のHIV抗体陽性率が14.2%(2003年末)と報告されているが、本症例では日本への入国前に胸部平面写真等の健康診断を施行していなかった。

155

中国河南省における薬剤耐性成績

¹国立病院機構南京都病院呼吸器科²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○倉澤 卓也¹、佐藤 敦夫¹、坪井 知正¹池田 雄史¹、竹嶋 好¹、鈴木 克洋²露口 一成²

【目的】 発展途上国の二次薬に対する耐性に関する資料はない。結核の高度蔓延地域である中国河南省の一次薬の耐性率については既に報告したが、今回二次薬を含む抗結核薬の耐性検査を実施したので、報告する。【方法】2004年9月1日より連続して、喀痰塗抹陽性患者の喀痰を収集し、河南省結核防治研究所において感受性検査を実施した。選択された薬剤と感受性判定濃度($\mu\text{g/ml}$)は、INH 0.2, RFP 40, SM 4, EB 2, AMK 8, CPM 40, pTH 40, PAS 0.5, OFLX 2である。【結果】男性147例、女性73例を対象とした。初回治療(149例)の耐性率は、INH 17.4%, RFP 8.4%, SM 18.8%, EB 5.5%, AMK 7.4%, CPM 8.1%, pTH 6.7%, PAS 6.0%, OFLX 12.8%、再治療(71例)の耐性率はINH 22.3%, RFP 13.6%, SM 23.2%, EB 7.3%, AMK 13.6%, CPM 11.4%, pTH 9.5%, PAS 8.2%, OFLX 15.5%であった。また、非MDR(193例)とMDR(27例)における二次薬に対する耐性率は、各々、AMK 7.3%, 57.3%, CPM 7.2%, 40.7%, pTH 2.6%, 59.3%, PAS 3.1%, 44.4%, OFLX 8.2%, 66.7%であった。【考察および結論】今回の感受性検査における一次薬に対する耐性率は、2001年次の成績とほぼ一致しており、検査技術の面での問題はない、と考えられる。但し、一次薬のみならず、二次薬に対しても高い耐性率を示し、特に再治療例では多くの薬剤に対し、高頻度に耐性が認められた。中国河南省でもAMKやOFLXは一般抗菌薬として頻用されており、初回治療例においても比較的高い耐性率であったことの要因と考えられる。

156

タイ北部での結核患者登録の推移

財団法人結核予防会結核研究所

○山田 紀男、野内 英樹

【目的】 タイ北部チェンライ県では、1990年初頭のHIV流行の影響で、1990年を通じて結核登録患者の増加が観察された。今回年齢別推移等のより詳細な分析を行った。

【方法】 当研究所が協力し運営している結核サーベイランスデータベースを利用し、結核登録台帳の住所がチェンライ県のタイ人患者で、期間は1996年度より2004年度(タイ国の年度区分は10月より翌年9月)まで対象とした。HIV感染に関しては、HIV陽性例とHIV陰性または感染不明例に分けて分析した。

【成績】 以下、暫定結果を示す。新登録結核患者数は、1999年度に一度ピーク(1314例)があり2002年度まで減少傾向が見られたが2003年度から再び増加し、2004年度は1411例と1999年度よりも増加した。HIV陽性結核は1998年度のピーク後減少し同様に2003年度からはやや増加傾向にあるが、2004年度の患者数はピーク時よりも低く、2000年度以降ほぼ横ばい傾向であった。HIV陰性結核及びHIV感染不明結核の推移は全登録数と同様であるが、2003年以降の増加が大きく1999年度の684例に対し2004年度は838例であった。年齢層別に見ると、25歳から34歳の層は1998年度のピークの後減少し2003年度以降もほぼ横ばいであった。HIV陽性結核もこの推移をとっているが、HIV陰性結核は緩やかな増加を続けている。これより上の年齢層では、55-64歳を除き登録数は全体として増加していた。35-54歳の層ではHIV合併結核も増加が継続していた。

【結論】 HIV陽性結核発生は若年成人ではピークが過ぎ年齢が高い方向に移っていると考えられる。今後、抗エイズウイルス薬の影響を分析する必要がある。2003年度からの増加は1990年代のHIV合併結核の増加による結核感染危険率の増加等疫学的な要因の可能性はある。またHIV陰性または不明結核がHIV陽性結核よりもより増加していることから一般住民への結核医療へのアクセスの改善の影響を評価する必要がある。今後患者の受診行動や結核対策の変化等非疫学的影響について検討する必要がある。

157

イエメン結核対策へのJICAによる技術支援の課題と展望

¹結核予防会結核研究所²結核予防会複十字病院○大角 晃弘¹、須知 雅史¹、藤木 明子¹
鹿住 祐子¹、吉山 崇²、森 亨¹

【目的】約20年間のイエメン結核対策へのJICAによる技術支援を概観し、結核対策分野の国際協力におけるより効率的な技術支援法の確立に寄与することを目的とする。

【方法】1983年から2005年までに作成された、イエメン結核対策に関するJICAの技術支援に関する活動報告書及びイエメン保健省結核対策課年次報告書等の文献内容を検討し、JICAにより実施された技術支援について記述し、具体的な課題について概説する。

【結果】1983年から1992年頃までの時期に、イエメン政府保健省内における結核対策課の設置、全国結核対策指針の編集、結核センターの建設等、中央政府と州を中心とする結核対策の枠組みが構築された。1993年から1997年頃までのDOTS導入時期には、旧南イエメン地域に対する結核対策の基盤整備、郡より末端へのDOTSを柱とする結核対策が開始された。1998年頃以降はDOTSの地理的拡大時期で、DOTSが郡以下へ拡大した。また世界薬剤基金等による財政支援が開始されて、財政面における保障が当面確保された。DOTS導入前には、結核センターへの患者の集中とその結果としての高い治療中断率、抗結核薬の枯渇に伴う結核対策活動の障害等があり、DOTS導入・拡大時期には、内戦勃発による技術支援の中断、イエメン政府による結核対策への予算配分の不足が継続した。全期間を通して要員（医師、検査技師、放射線技師等）の訓練を重視し、同国結核対策の向上に重要な役割を果たしている。

【まとめ】予想できない緊急事態に対して臨機応変に対応すること、更にそのような機会を問題点の改善に繋げることが、JICAの技術支援において大変重要な点と考えられた。国家結核対策プログラムが構築され、人材が育成されて、DOTSという比較的単純な対策指針があれば、DOTSを自前で導入することが可能であることが示唆された。JICA専門家が日頃から保健省結核対策課職員や州結核対策担当官と会合を持ち、職員の士気を高めるように働きかけたことは、DOTSの質の維持に重要な役割を果たしたと考えられた。

158

悪性腫瘍を合併した活動性肺結核症例の検討

国立病院機構千葉東病院呼吸器科

○八木 毅典、山岸 文雄、佐々木結花、橋本 友博
別宮 玲、山中満佳子、露崎 淳一

【目的】活動性肺結核に悪性腫瘍を合併する症例は少ない。これらの症例を臨床的に検討した。

【対象・方法】2001年1月から2005年10月までに当院で入院加療した活動性結核患者で、

(A) 悪性腫瘍先行例（悪性腫瘍診断ないし治療後1年以内に結核を発病した24症例）、

(B) 同時発見例（結核と悪性腫瘍がほぼ同時に発見された15症例）、

(C) 結核先行例（結核の治療開始後に悪性腫瘍が発見された12症例）の計51例を対象とし検討した。

【結果】性別は男性38例女性13例で、年齢は45歳から98歳（平均68.3歳）であった。喀痰抗酸菌検査では、塗抹陽性が31例、塗抹陰性培養陽性が14例、塗抹培養とも陰性6例であった。病型分類は、bI3が1例、bII3が2例、II2が21例、II1が3例、III3が3例、III2が12例、III1が9例であった。合併症は、糖尿病が7例、肝硬変が4例などであった。悪性腫瘍の内訳は、肺癌が14例と最も多く、胃癌10例、大腸癌6例、肝細胞癌6例、悪性リンパ腫5例、食道癌2例、前立腺癌2例などであった。転帰は、治癒17例（うち肝細胞癌4例、大腸癌3例）、治療中2例、悪性腫瘍による死亡15例（うち肺癌5例、悪性リンパ腫3例）、肺結核による死亡4例（肺癌2例、胃癌2例）、他病死5例、治療脱落1例、転院7例であった。

(A) 悪性腫瘍先行例：先行する悪性腫瘍の治療は、手術後7例（うち胃癌4例）、化学療法中3例、化学療法後6例（うち悪性リンパ腫3例）、放射線治療後など4例、無治療で経過観察中4例であった。

(B) 同時発見例：悪性腫瘍の内訳は、胃癌4例、大腸癌3例、肝細胞癌1例、胆嚢癌1例と、消化器癌の全身検索で結核が発見される症例と、肺癌5例、悪性リンパ腫1例であった。

(C) 結核先行例：悪性腫瘍の内訳は肺癌が5例と最も多かった。12例中7例が治癒し、結核の治療経過は比較的良好であった。

【結論】悪性腫瘍患者は結核発病のハイリスクグループである。定期的に胸部X線や喀痰検査を行い、結核の発病に注意する必要がある。結核患者では、常に悪性腫瘍の合併も念頭に置き、慎重に対応していく必要があると思われる。

159

肺癌患者に合併した結核症例の検討

¹国立病院機構沖縄病院²琉球大学第一内科

○上江洲香織¹、藤田 豪^{1,2}、比嘉 基^{1,2}
 仲本 敦¹、大湾 勤子¹、宮城 茂¹
 久場 睦夫¹

【目的】過去25年余に当院における肺癌患者に合併した肺結核症例について検討を行う。【対象】1980年1月から2005年6月までの肺癌診療中の患者において、肺結核を発症した症例7症例を対象とし、レトロスペクティブに検討した。肺癌患者で外科的治療が奏効し、術後disease freeとなった症例は除外しており、担癌状態における肺結核合併例について検討した。【結果】合併例は7例であり、対象期間中の全肺癌患者3284例において0.21%の頻度であった。年齢は59～90歳(平均74.2歳)、男性5例、女性2例。肺癌罹患時から結核発症までの期間は5ヶ月～26ヶ月(平均12.5ヶ月)であった。病変部位は同側肺6例(同一葉5例)、不明1例であった。組織型は扁平上皮癌3例、腺癌2例であった。肺癌の部位は肺野型が5例、肺門型が2例であった。肺癌の病期はII B期 1例、III B期 3例、IV期 4例であった。Brinkman Index 400以上が5人であり、そのうち3例はB.I.1000以上の重度喫煙者であった。全例抗結核化学療法施行したが、菌陰性化に至ったのは4例(菌陰性化まで平均3.3ヶ月)であった。肺癌、肺結核合併後の予後は全例1年以内に死亡しており、平均4.3ヶ月であった。【結論】肺癌先行患者への肺結核の合併は従来の報告と同じく男性喫煙者に多く扁平上皮癌が多かった。肺癌と肺結核の病巣は同側部位の肺葉に多く、肺癌発見時に進行癌であることが多かった。そのため予後不良であり、半数では排菌が陰性化したものの、全例一年以内に死亡していた。肺癌の治療中は結核合併にも留意し、抗酸菌喀痰検査を繰り返すことが必要であると思われた。

160

結核患者の栄養状態が予後に及ぼす影響に関する検討

国立病院機構大牟田病院呼吸器科

○永田 忍彦、松永 和子、加治木 章、北原 義也
 若松謙太郎、古森 雅志、岩田 安弘

【背景】結核患者にはやせが多く、健常者と比べ栄養状態が低下していることや、結核入院患者で死亡する人は軽快退院する人と比べ栄養状態が悪いことが報告されているが、入院時の栄養状態が予後に及ぼす影響について検討した報告は少ない。【目的】結核入院患者の栄養状態を定量評価し、栄養状態が結核の予後に及ぼす影響および低栄養患者におけるIVHの効果について検討した。【対象・方法】平成12年から平成14年の3年間に当院に入院した全結核患者を対象に、入院時のBMI、末血リンパ球数、アルブミン、ツ反応をそれぞれ高度栄養低下0点、中等度栄養低下1点、軽度栄養低下2点、正常3点に分類しそれらの平均点をその患者の栄養指数とし、予後との関係についてレトロスペクティブに検討した。またIVHの使用についても検討した。【結果】栄養指数0～0.49(高度栄養低下群)、0.5～2.0(中等度栄養低下群)、2.1～3(軽度栄養低下～正常群)の各群の患者数、患者平均年齢、死亡退院数、死亡退院率はそれぞれ26例、78.4歳、18例、69.2%、89例、70.5歳、15例、16.9%、59例、64.6歳、0例、0%であった。中等度栄養低下群の死亡退院者15名中、13名は80歳以上であった。IVHは高度栄養低下群26例中17例に施行され14例が死亡、中等度栄養低下群89例中6例に施行され全例死亡していた。【考察】今回使用した栄養指数は結核患者の予後を推測するのに有用であり、0.49以下の高度栄養低下患者の予後はきわめて不良であり、低下した栄養状態に対し施行されたIVHの予後改善効果は見られなかった。高度栄養低下結核患者には超高齢者が多く、栄養法を含めた全身管理の方法について再検討が必要である。また栄養状態がそれ程悪くない場合でも80歳以上の高齢者には注意が必要である。

161

Mycobacterium avium - *M. intracellulare* cluster X MAIX株の分子遺伝学的系統解析による分類

¹神戸市環境保健研究所微生物部
²広島県環境保健協会
 ○岩本 朋忠¹、斎藤 肇²

【目的】 *Mycobacterium avium* complex (MAC)は、*M. avium*, *M. intracellulare*とそのいずれにも属さないnonspecific MAC (MAIX)で構成される。多様な菌株からなるMAIXは環境・臨床両材料より分離されているが、その分類については十分に整理されているとはいえない。我々は、MAIX 39株について16S rDNA, 16S-23S ITS, *hsp65* 遺伝子の塩基配列に基づき系統分類を行ったので報告する。

【材料と方法】 AccuProbe *M. avium* および*M. intracellulare* 特異的なプローブに陰性でMACプローブ陽性を示した39株を用いた。内訳は、土壌由来株 (大阪 1株, 島根 9株, 愛知 13株), ハウスダスト由来株 (愛知 3株), 臨床分離株 (オーストラリア 9株, USA 4株) である。MAIX 39株の16S rDNA前半部約450bp, 16S-23S スペーサー領域(ITS) 全長, および*hsp65*遺伝子の部分配列360bpの塩基配列を決定し、既報のMACを加えて系統樹を作製し系統解析を行った。

【結果】 MAIX 39株は*M. intracellulare* 近似グループと*M. avium*, *M. intracellulare*の両菌種の中間的位置に分類されるグループに大別された。従来、多様な菌株の一群として扱われてきたMAIXは、少なくとも2つのグループに大別するのが妥当であると思われる。前者を*M. intracellulare* complex (MIC), 後者をMX groupと提唱したい。MAIX 39株を詳細に分類すると、MICとしてMIC type Ia (愛知-土壌13株, 愛知-ハウスダスト3株, オーストラリア-臨床3株), type Ib (オーストラリア-臨床1株), type Ic (USA-臨床1株), type II (USA-臨床3株, オーストラリア-臨床1株), type III (オーストラリア-臨床1株), type IV (島根, 大阪-土壌各1株)の6タイプに、MXとしてMX type Ia (島根-土壌4株), type Ib (島根-土壌1株), type Ic (島根-土壌2株), type II (島根-土壌1株), type III (オーストラリア-臨床2株), type IV (オーストラリア-臨床1株)の6タイプに分類された。まとめると、臨床分離株の多くと愛知県分離株はMICに、一部の臨床分離株と島根県分離株の大部分はMXに分類された。MAIX全容解明のためには、今後、これらのグループ内の菌株の毒力と臨床的意義を検討する必要がある。

162

*Mycobacterium shinsuense*に関する分子遺伝学的研究

¹神戸市環境保健研究所微生物部
²国立感染症研究所ハンセン病研究センター
³広島県環境保健協会
 ○岩本 朋忠¹、中永 和枝²、石井 則久²
 斎藤 肇³

【目的】 *M. shinsuense*は、1982年に皮膚潰瘍から分離された*M. ulcerans*類似菌である。2004年に本邦2例目として皮膚潰瘍より分離された*M. shinsuense* strain 753の分子遺伝学的特徴を基準株と比較検討したので報告する。

【材料と方法】 *M. shinsuense*基準株 (ATCC33728), 同753株, および*M. ulcerans* 97-107株 (アフリカ株) を用いて、毒性脂質マイコラク톤の産生能, マイコラク톤産生遺伝子をコードするプラスミド(pMUM)上の8遺伝子の検出, ESAT-6 遺伝子 (*esxA*) とCFP-10遺伝子 (*esxB*) の検出, およびVNTR法による遺伝子型別解析を行った。なお, *M. shinsuense*基準株としては, 7H11寒天平板培地を用いた培養により得られたpigmentedとnonpigmentedの2 variantsを用いた。

【結果と考察】 *M. shinsuense*基準株のnonpigmented variantはpMUMが脱落し、マイコラク톤産生能を喪失していた。VNTRプロファイルおよび*esxA*, *esxB*遺伝子はマイコラク톤産生株であるpigmented variantと一致したことから、nonpigmented variantは、親株(pigmented)のpMUM欠落株と考えられる。*M. shinsuense* 753株は'82年に分離された基準株 (pigmented) とマイコラク톤産生能, pMUM遺伝子, *esxA* / *esxB*遺伝子が一致した。両株のVNTRパターン比較では、9 loci中1 locusで1リピートの変異を認めた。753株は、'82年に分離された基準株の遺伝学的性状をよく保持したものであるといえるが、VNTRでの変異がcold shock protein産生に関与するORF上での変異であるため、何らかの表現型の違いが示唆される。*M. ulcerans* 97-107株ではpMUM上の8遺伝子全てが検出されたが、*M. shinsuense*ではMUP011遺伝子の欠失が認められた。一方、*esxA* / *esxB* 遺伝子は、Mve-Obiangらの報告通り (Infect. Immun. 73, 3307-3312), アフリカ株である97-107株では検出されなかったが、*M. shinsuense*では*M. ulcerans* EAST-Asia株やメキシコ株などと同様に検出された。それぞれ、マイコラク톤の構造およびIFN- γ 産生リンパ球の刺激抗原 (ESAT-6, CFP-10) 産生に関与することから、両菌種間の毒力の違いが示唆される。

(非会員共同研究者 : Dr. P. Small, Univ. Tennessee)

163

当院*M.kansasii*に対する分子疫学を試み¹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²国立病院機構近畿中央胸部疾患センター内科³神戸市環境保健研究所○吉田志緒美¹、露口 一成¹、鈴木 克洋¹
岡田 全司¹、坂谷 光則²、岩本 朋忠³

[目的] *M.kansasii* は *hsp-65* 遺伝子の PRA (PCR-restriction fragment length polymorphism) 分類から、多型性が報告されているが、欧米では臨床検体からは I 型が主に分離されている。今回、当院臨床分離菌株を用いて *hsp65*-PRA の解析結果を元に、さらに巨大分子の DNA をできるだけ核内に存在していたときに近い無傷な状態で型別解析できる PFGE 電気泳動法 (Pulsed Field Gel Electrophoresis) の解析結果と 16S-23S ITS から得られた結果から詳細な遺伝子型別解析を行ったので報告する。[材料と方法] 2002年5月から2005年5月までの期間、当院に入院された患者の検体から *M.kansasii* と分離同定された菌株167株を用いた。遺伝子型別解析は Telenti らの方法 (J. C. M. 1993; 175-178) に従って *hsp65*-PRA を行った。まず *M.kansasii* 菌株からゲノム DNA を抽出し、Tb11 Primer と Tb12 Primer を用いて得られた PCR 増幅産物を2種類の制限酵素 (*Bst* EI, *Hae* III) で処理した。次にアガロース電気泳動を行い、泳動パターンから分類をした。PFGE 電気泳動法は、Imuma らの方法 (J. C. M. 1997; 596-599) に基づいて実施した。はじめに2週間かけて 7H9 液体培地で増菌した *M.kansasii* 菌株を用いて、アガロースゲル内に菌体を包埋した状態にした。この操作により、物理的な損傷無く intact な高分子 DNA を回収することが可能となる。次にゲルプラグのままリゾチーム溶菌し、タンパク分解後除タンパク、洗浄の過程を経て特定の制限酵素処理し断片化した DNA を抽出し、交互に電場を変化させる特殊な PFGE 電気泳動装置を使用して、PFGE 電気泳動を行った。得られた泳動パターンを画像解析し、デンドログラムを作成した。また、I 型の亜型分類を 16S-23S ITS シークエンス解析並びに *hsp65* シークエンス解析から行った。[結果] *hsp65*-PRA 解析では 167 株中 163 株が I 型 (97.6%) II 型 2 株 (1.2%)、IIb 株及び VI 型は各 1 株 (0.6%) だった。16S-23S ITS 及び *hsp65* シークエンス解析からも PRA type と シークエンス結果のパターンに相関が認められ I 型が主要な遺伝子型であった。また PFGE 解析の結果、*hsp65*-PRA I 型の中にも subtype が認められた。

164

検査センターにて同定不明とされた抗酸菌の遺伝子学的同定検査とモルモットに対する感受性

¹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²東京保健会病体生理研究所³東京大学医科学研究所感染分野○鹿住 祐子¹、菅原 勇¹、安齋 栄子²
後藤美江子³

[目的] 新しい検査指針では集菌法が推奨され、種々の喀痰前処理液が開発されるなど、検査技術の向上と共に抗酸菌の検出率も上昇し、中でも非結核性抗酸菌の分離が増えてきている。その同定方法は日本では多くの場合、DDH (DNA-DNA hybridization 法) が用いられるが、DDH 法では主な 18 菌種が同定されるだけで、それ以外の抗酸菌 (抗酸菌は約 100 種類ある)、あるいは *M. gordonae* のように判定困難な例があり、同定できない菌種が数多くある。そしてそれらの中には病原性が明らかになっていない菌種がある。[材料と方法] 今回、ある検査センターで 1999年9月から2004年12月までに集められた従来法・DDH によっても不明だった抗酸菌 50 株を用いて塩基配列を検索する 16SrRNA 法と *rpoB* 法 (いずれもシークエンス) にて同定を試みた。さらに主な 10 菌種を用いて生化学的性状、*rpoB*-PCR-RFLP 法、モルモットによる動物感受性と薬剤感受性試験 (MIC 測定) を行った。[結果と考察] シークエンスによって分類可能だったのは 32 株。それでも不明とされたのは 18 株であった。同定された 32 株の内訳は *M. lentiflavum* 14 株、*M. gordonae* 3 株、*M. szulgai* 2 株、*M. intermedium* 2 株、*M. terrae* 2 株、*M. engbaeckii* or *M. lactis* or *M. hiberniae* (この 3 菌種を分けることはできない) 1 株、*M. mageritense* 1 株、*M. intracellulare* 1 株、*M. avium* 1 株、*M. kansasii* Type 2-1 株、*M. kansasii* Type 3-1 株、*M. celatum* type 2-1 株、*M. xenopi* 1 株、*M. triplex* 1 株であった。不明とされた 18 株のうち *M. lentiflavum* と *M. simiae* の両方に非常に近い菌が 3 株あった。更に詳しく検査したこれらのうちの 10 菌種 (*M. intermedium*, *M. kansasii* type 2・3, *M. celatum* type 2 など) の 16SrRNA 法と *rpoB* 法の結果と *rpoB*-PCR-RFLP 法の結果は一致していた。モルモット皮下に菌を接種して 7 週後に検査したとき、肺に微小な肉芽腫が認められた。[まとめ] 以上の結果から、16SrRNA 法と *rpoB* 法だけでは同定に限界がある。今後同定には、別の工夫・方法の開発が必要である。モルモットの実験結果から、程度は小さいながらも病原性を持つと考えられこれらの抗酸菌の同定は必要である。

165

サルと人から同一結核菌が分離された症例

¹国立病院機構南横浜病院

○篠沢 陽子、鈴木喜久雄、石川 修子、山里 将也、
大谷すみれ、大内 基史、川田 博、根本 悦夫、
宮入 守

[目的] 今回、サル結核の集団発生に続き、人が肺結核と診断され、RFLP解析を行ったところ同一菌だった。人獣共通感染症と考えられる事例を経験したので、その概要と今後の課題について報告する。

[事例] 患者は、20代。職場のサルに結核の集団感染があった。接触者検診、QuantiferON TB-2Gを実施した結果、平成16年5月より、INHの予防内服を開始した。平成16年6月東南アジアへ渡航した。帰国後より、39度の発熱、7月、血液生化学検査にて、AST798IU/ μ l, ALT1307 IU/ μ l, T-Bil2.4ml/dl, 翌週にAST727IU/ μ l, ALT1456 IU/ μ l, T-Bil5.77ml/dlと最高値に達し低下した。HAAb92.5%, HAIgM(+)にて急性A型肝炎と診断。肝機能障害、黄疸の遷延化を認め、予防内服は、中断とした。肝機能正常となるも、10月より再び、AST179IU/ μ l, ALT659 IU/ μ l, まで上昇し、再発性A型肝炎の診断のもとに入院した。平成17年7月南米へ渡航し、帰国後より微熱を認め、8月下旬当院受診した。胸部X線、CTにて右肺尖部に散布巣を認め、BF施行し肺結核と診断した。尚RFLP分析の結果、サルからの分離菌と患者からの分離菌は、同一菌株であることが判明した。

[考察] 本例は、ヒトとサルから同一の結核菌が分離された。発病の時間的関連、病状の経過、RFLP分析等から、患者はサルから感染を受けたと推定されるが、感染ルートは不明である。感染から発病までの間、数回の海外渡航、やせ、A型肝炎の罹患と再発を認め、生体の防御能の低下を認め、発病リスクの増加をきたしていたと考えられる。しかしいづれにしても、結核が人獣共通感染症となりうることも念頭に入れ、健診を進めることが重要と考えた。

166

入浴施設の浴槽水における抗酸菌の検出

国立感染症研究所細菌第一部

○山崎 利雄

[はじめに] 非結核性抗酸菌は、自然界に広く分布するが、かつて、家庭用の24時間風呂の浴槽水から感染したと考えられる *M. avium* による皮膚感染症例が新聞で話題になり、家庭用の24時間風呂の浴槽水には、レジオネラ菌と共に非結核性抗酸菌の存在が先人の調査で明らかとなっている。今回、入浴施設の浴場より採取された浴槽水における抗酸菌の存在を調査する機会を得たので報告する。

[材料と方法] 平成16年6月から11月に東日本のホテル、旅館または公衆浴場44施設の浴槽水計60検体について抗酸菌の汚染状況を調査した。浴槽水100mlを9,000回転30分間遠心分離した沈渣に、1mlの滅菌水を加え再懸濁後、4% NaOHを1ml加え室温で20分間放置後、2%小川培地に0.1mlずつ2本に接種して8週間まで培養を行った。毎週観察し、検出された菌を、チール・ネルゼン染色法で抗酸菌である事を確認後、純化し増菌後、生化学検査法、DDH法、シークエンス法等により菌種の同定を行った。

[結果と考察] 浴槽水60検体中14検体から抗酸菌20株が検出された。浴槽源水別の抗酸菌の検出状況は、水道水6検体、井戸水5検体、温泉水3検体であった。抗酸菌20株の同定試験の内訳は、*M. gordonae* 6株、*M. scrofulaceum* 1株、*M. avium* 7株、*M. intracellulare* 1株、*M. nonchromogenicum* 1株、*M. fortuitum* 3株、*M. phlei* 1株であった。*M. tuberculosis*は、検出されなかった。斉藤らの家庭用の24時間風呂の報告では、浴槽水からは15.6%の培養陽性率であったが、浴場より採取された浴槽水からは、23.3%で、若干高い陽性率であった。現在、更に、平成17年5月～10月にかけて別の浴槽水64検体についても、検討中であるので、それらの成績についても合わせて報告する。

共同研究者：遠藤卓郎（国立感染症研・寄生動物部）、杉山寛治（静岡県環境衛生研究所）、黒木俊郎（神奈川県衛生研究所）

167

肺結核患者の治療開始時に結核菌と同時時期に検出された一般細菌の検討

国立病院機構刀根山病院内科

○中川 勝、横田 総一郎、前倉 亮治

【はじめに】肺結核患者においては結核病巣が気道の局所粘膜防御機構を破壊し上気道のみならず下気道においても一般細菌の定着・増殖が起こると考えられる。また逆に一般細菌の増殖がおこることにより、さらに下気道の抵抗力が低下し結核菌の侵入増殖を助けることも考えられる。そこで今回我々は、肺結核で入院治療を行った症例に関して治療開始時にどのような菌種が見られるか、それに対する抗菌治療を行ったか否かを検討した。【対象】平成16年1月より平成17年6月までの1年半の間に当院で入院治療を開始した結核患者486例中診断治療開始時の喀痰より一般細菌が検出された患者を対象とした。なお真菌類は除外した。【結果】同時期の486名の結核患者中49名の患者(10.1%)より一般細菌の検出を同時に得た。検出菌61株(重複集計)を頻度順に示すと、MRSA14株、*H.influenzae* 12株、*S.pneumoniae* 9株、MSSA 6株、*S.agalactiae* 4株、*K.pneumoniae* 4株、*M.catarrhalis* 2株、*Ps.aeruginosa* 2株、*X.maltophilia* 2株、*Enterobacter sp.* 2株、*S.marcescens* 1株、*Enterococcus sp.* 1株、C群・G群溶連菌各1株であった。複数菌感染は3菌種検出は3名、2菌種検出は6名であった。使用薬剤としては結核菌に対しても抗菌力を有するニューキノロンを使用した症例は10名、CAMを使用した症例は2名であった。抗菌力の強い注射用βラクタム剤を使用した症例は3名であったが、これらの症例は肺炎あるいは重篤な下気道感染の合併が示唆される。【考察】一般細菌の検出された症例でも一般の抗生物質を使用せず症状が改善している理由は、以前の当院の検討でも抗結核薬のRFPが一般細菌とりわけ*H.influenzae*および*S.pneumoniae*に対し良好な抗菌力を示すことが証明されており、このRFPが効いているのではないかと演者は考えている。