招請講演 I

Challenges to the Elimination of Tuberculosis in the United States: Lessons for Low Incidence Countries

Kenneth G. Castro (Centersfor Disease Control and Prevention)

招請講演 II

The International Standards for Tuberculosis Care (ISTC): What is the importance for Japan?

Paula I. Fujiwara (Senior Technical Advisor, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris France、Supervisory Medical Officer, Division of TB Elimination, U.S. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA)

In 2005, the World Health Assembly resolved that all Member States should ensure that all persons with tuberculosis (TB) "have access to the universal standard of care based on proper diagnosis, treatment and reporting consistent with the DOTS strategy…" The purpose of the International Standards for Tuberculosis Care (ISTC) is to define the widely accepted level of care of persons either suspected of, or diagnosed with, TB by all health practitioners, especially those in the private sector, who often lack guidance and systematic evaluation of outcomes provided by government programs. Since their publication in 2006 on World TB Day, the standards have been endorsed by the major international health organizations as well as many country-level professional societies.

The intention is to complement local and national control polices consistent with those of the World Health Organization; they are not intended to replace local guidelines, but are written to accommodate local differences in practice. The ISTC comprise seventeen evidence-based standards on tuberculosis diagnosis and treatment, as well as the responsibility of the public health sector. These are based on the basic principles of TB care: prompt and accurate diagnosis, standardized treatment regimens of proven efficacy, appropriate treatment support and supervision, monitoring of response to treatment and the carrying out of essential public health responsibilities.

The relevance of the ISTC to the Japanese context will be highlighted, in terms of when persons should be suspected of TB; the appropriate diagnostic modalities, including the use of chest radiographs; the advantages of fixed dose combinations; the importance of follow-up laboratory tests to document response to treatment, the importance of record-keeping and reporting to public health authorities, the value of HIV testing of TB patients and the use of antiretrovirals for those dually infected; and the assessment of drug resistance and the appropriate treatment of multidrug-resistant tuberculosis.

〈特　別　講　演〉

Ⅰ. 自然免疫と結核

(大阪大学微生物病研究所自然免疫学研究分野)審　良　静　男

Ⅱ. 本邦の新しい結核対策

(厚生労働省健康局結核感染症課)三　宅　　智

Ⅲ. 結核症の化学療法

(結核予防会結核研究所)和　田　雅　子

特別講演 I

自然免疫と結核

審良　静男（大阪大学微生物病研究所自然免疫学研究分野）

哺乳動物には2つのタイプの免疫システムが存在する。1つが自然免疫で、下等生物から高等生物まで共通に持つ基本的な免疫機構で、マクロファージ、白血球、樹状細胞などの食細胞が担当し、体内に侵入してきた病原体を貪食し分解する役割をもつ。もうひとつは、獲得免疫で、おもにT細胞やB細胞が関与し、DNA再構成により無数の特異性をもった受容体が作られ、あらゆる抗原を認識する、脊椎動物特異的に存在する高次の免疫システムである。自然免疫は、従来まで非特異的な免疫反応と考えられ、哺乳動物においては獲得免疫の成立までの一時しのぎと考えられてきた。そのためこれまでの免疫研究は、獲得免疫に中心が置かれてきた。しかし、最近、自然免疫系の細胞も、Toll-like receptorと呼ばれる受容体を用いて病原体を特異的に認識して、炎症・免疫応答をひきおこすことが判明した。12のファミリーメンバーからなるTLRのそれぞれのノックアウトマウスもすべて作成され、それらの解析からほとんどのTLRの認識する病原体構成成分があきらかとなっている。TLR4 は、LPSシグナル伝達に関わる受容体で、TLR2は、グラム陽性菌のペプチドグリカンやリポプロティンを認識することが判明した。TLR1とTLR6は、TLR2とヘテロダイマーを形成することで異なるリポプロティンを認識する。TLR5は、鞭毛を認識する。TLR7は抗ウイルス剤imidazoquinolinesや1本鎖RNAを、TLR9は細菌やウイルス由来のDNA（CpG DNA）を、TLR3は2本RNAを認識することがあきらかとなった。このように、TLRは、細菌、真菌、原虫、ウイルス由来の成分によって活性化され、あらゆる病原体の体内への侵入を感知する受容体であることが判明した。さらに重要なことは、TLRを介しての自然免疫系の活性化が、獲得免疫の誘導に必須であることがあきらかになったことである。このため、従来の免疫理論の大幅な修正がせまられるようになり、感染症に対するワクチン、アレルギー疾患、癌免疫に対する考え方も大きく変化してきている。最近になって、さらにTLR以外にも病原体の侵入を感知する細胞質内に存在する受容体の存在もあきらかとなった。このように、生体はTLR依存的と非依存的システムを用いて、病原体の体内への侵入を感知し、それに続く炎症・免疫反応を誘導し、病原体に対処している。本講演では、自然免疫系による病原体の認識機構、さらに結核菌のTLRによる認識ついて述べてみたい。

結核 第82巻 第4号 2007年4月

特別講演Ⅱ

本邦の新しい結核対策

三宅 智（厚生労働省健康局結核感染症課）

我が国の結核を取り巻く状況をみると、昭和26年の結核予防法制定以来、官民一体となった取り組みにより、年間の新登録結核患者数は、法制定当時の約60万人から平成17年には3万人を下回る等、飛躍的に改善された。しかしながら、結核は依然として我が国における主要な感染症であるとともに、先進国の中では、罹患率が高い状況にあり、引き続き結核対策の充実強化が求められている。特に近年では、結核患者の高齢化、都市部での高い罹患率及び多剤耐性結核の出現等、新たな課題が見られるところである。

平成16年の改正に引き続き、昨年、結核予防法等の結核に関連する法令が感染症法に統合されたところであるが、厚生労働省としては、従来の結核対策の手を緩めることなく、その成果を着実に継続してゆくための取り組みを進める所存である。そのためには、言うまでもなく、国、地方自治体、保健所に加え、結核予防会や医療機関、関係団体の連携、協力が重要であると考える。

特別講演Ⅲ

結核症の化学療法

和田　雅子（結核予防会結核研究所）

近代の結核化学療法は1946年に開発されたストレプトマイシン（SM）から始まった。1948年にはSMとパラアミノサリチル酸（PAS）を併用することで、SMまたはPASへの耐性菌の発現頻度が低下することがわかった。また1952～1955年にSMとINHを併用することでINH耐性菌の発現を抑制することが出来ることが発見された。またINH単独療法では、INHの投与量を増加すると効果は改善するが、8mg/kg以上投与しても治療成績は改善しないこと、また1回投与と2回分服投与を比較した研究では1回投与の方が優れていることが示された。

INH単独療法の研究で、1回投与は2回投与より優れていること、試験管内実験で、一定濃度の抗結核薬に一定期間以上暴露された菌はある一定期間再増殖ができないことが示されたことにより、間欠療法の研究が展開された。1970年に初めて、SM+INH療法に初期にRFPまたはPZAを加えることにより、2ヶ月目の菌陰性化率も治療終了後の再発率も改善することが報告された。1972～1974年に、初期にRFP＋PZAをINH+SMに追加すると治療期間は6ヵ月に短縮できることがわかり、短期化学療法の幕開けとなった。初期強化期間は2ヵ月必要であること、維持期にPZAを加えても再発率は改善しないことが報告された。1977年から始まった全期間週3回療法の研究ではINH+RFP+SM+PZAの4剤6か月治療で2ヵ月後の菌陰性化率90%、治療終了後の再発率1%と好成績を報告された。また飲み忘れ、患者による薬剤の選択などの問題を解決するために合剤が開発された。短期化学療法の研究から1)初期強化期間には4剤、2ヵ月2)維持期間にはINH+RFP4ヵ月が最低必要であること、維持期間は週3回でも毎日でも再発率に差はみられなかったことが明らかにされた。RFPよりも半減期が長いリファペンチィン（RPT）の開発で、維持期週1回投与法が試みられたが、再発率が高いことから、維持期週1回INH+RPT治療は菌陰性の非空洞例に限って使用するように薦められている。

初期の殺菌的効果に関する研究で、初期殺菌効果がもっと高いのはINHであり、その効果はRFPをしのいでいるが、RFP、PZAを使用することで、再発率が低下することから、Mitchisonは結核病巣中には代謝の異なる菌があり、それぞれの菌の殺菌に有効な薬剤があると考えるとこの現象を合理的に解釈できると考えた。つまり治療初期には活発に分裂増殖する菌が主にINHによって殺菌され、その後菌の分裂増殖が時折起こるような菌は治療後期になりRFPにより、INHよりも急速に殺菌される。またPZAは酸性環境にある菌にのみ殺菌効果があるが、治療が進んでからは、酸性環境の菌が少なくなるために、治療後期には使用しても再発率を下げることが出来ない。また代謝してない菌に対してはいずれの薬剤も無効である。

結核化学療法の歴史は耐性菌との戦いであると同時に副作用との戦いでもあった。米国で行われたINH予防投薬の研究の結果、35歳以上の患者、毎日飲酒している患者がINHによる肝障害の危険因子であることが報告された。ヨーロッパ諸国で行われた予防投薬の研究では明らかな年齢による肝炎の頻度に違いはなかったことが報告されている。また種々の報告で、HCV抗体陽性者、HIV感染者等が薬剤惹起性肝炎の危険因子と報告されている。我々の研究では6ヵ月標準治療では7.8%が薬剤惹起性肝炎を起こした。また既往肝疾患のある者はない者に比較して有意に肝炎を起こしていた。

化学療法の進歩は必然的に結核対策を向上させた。長期間のサナトリウムでの隔離治療から、外来治療へ、毎日療法から間欠療法へ、自己服用からDOTへと変遷してきた。しかし、全世界的には多剤耐性菌とHIV感染により結核罹患率が毎年1%づつ増加してきていることが推定されている。多剤耐性結核の治療のためにDOTS plusが提唱されたが、不適切な二次抗結核薬の使用のためにより重大な耐性菌（X-DR）を発現させてしまい、さらに治癒困難な結核を作り出している。多剤耐性結核の治療と治療期間を短縮できる可能性のある薬剤の開発が進んでいる。現在PA-824、R207910、OPC-67683がもっとも有望な新薬として注目を集めている。しかし強力な新薬が開発されても、その用い方を間違えば耐性菌が発現することを阻止できない。患者側も医療従事者も化学療法の基本的な使い方を遵守することが必須である。作用機序の異なる新薬とともに、治療期間を短縮できる治療方法の開発が渇望される。

〈会　長　講　演〉

結核院内感染対策とQFT

（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター）坂　谷　光　則

会長講演

結核院内感染対策とQFT

坂谷　光則（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター）

多くの臨床医にとって結核は院内感染対策の問題である。一般病棟で喀痰塗抹陽性患者が出た場合の事後処理は大変であるし、結核病棟でも職員の結核発病は切実な問題である。結核の院内感染対策は1）制度的対策、2）衛生工学的対策、3）化学予防等の個人的対策の3層構造から成立している。BCGを広範に接種してきたわが国では、ツベルクリン反応によって医療従事者の結核感染の有無を判定することは困難であった。近年BCG免疫と交差なく結核特異的な細胞性免疫の有無を判定できるクオンチフェロンTB第二世代（QFT）が発売され、院内感染対策に応用可能となった。本講演では近畿中央胸部疾患センターで実施中のQFTとツベルクリン反応の比較試験の途中経過と、国立病院機構職員結核発症アンケート調査結果を中心に、結核の院内感染対策につき述べる。

職員定期健診で胸部レントゲンを撮影し、肺結核発病者を早期に発見することは、制度的対策の根幹である。しかし結核感染率が極度に低下し40歳未満では高々数%と推定される現在、新たな感染者を発見し発病前に化学予防するほうがより優れていることは説明の要しないことであろう。最近QFTによりそれが可能となった。一昨年より近畿中央胸部疾患センター職員約260名が参加したツベルクリン反応とQFTの有用性の比較試験が進行中である。その途中経過の概要を述べる。ツベルクリン反応では、強陽性者が36%、強反応者（発赤30mm以上と強陽性）が56%に達した。一方QFT陽性率は12%であり、一般的な医療従事者の結核罹患率より推定した感染率10-20%により近い数字であった。またツベルクリン反応が30-40代をピークに減弱傾向を示すのに対して、QFTは年代が高くなるに従い陽性率が上昇した。結核の化学予防歴や治療歴のある職員でQFTは有意に陽性率が高かったが、ツベルクリン反応の強さには有意差がなかった。結核病棟のある病院での勤務年数を5年以上と5年未満に分けると、QFTは以上群で有意に陽性率が高かったが、ツベルクリン反応の強さには有意差がなかった。看護職に限り、結核病棟勤務年数で同様の検討を行うと、やはりQFT陽性率は有意差があるが、ツベルクリン反応の強さには有意差がなかった。以上途中経過ながらQFTがツベルクリン反応と比べてより正しく結核感染を判定している可能性が高いと考えられる。今後はツベルクリン反応に代わりQFTを毎年定期的に実施し、40歳未満の新たな陽性者には発病を充分除外した後、化学予防を勧奨する事が必要となるであろう。

結核病棟の有無によらず、医療従事者の結核罹患率が一般人に比べて高いことは周知の事実である。昨年、全国の国立病院機構病院にアンケート調査を行い、結核病床の有無・職員の検診体制・職種と結核発症との関連を調べたのでその概略を述べる。結核病床のある42病院と結核病床のない46病院から回答が得られた。03-05年の3年間で総計39人の結核発症があり、罹患率は対10万対45.7となった。年齢も勘案すると一般人の2-3倍の罹患率と推定される。結核病棟があり年に2回検診をしている施設が最も罹患率が高かった。職種では特に検査技師の罹患率の高さが目立った。感受性が判明している14例中3例が多剤耐性結核であったのは今後の感染対策を考える上で大切な点である。

〈教　育　講　演〉

Ⅰ. 結核の予防·治療と人権

(一橋大学法学部)高　橋　　滋

Ⅱ. 結核菌の分子疫学

(大阪府立呼吸器·アレルギー医療センター臨床研究部)松　本　智　成

Ⅲ. HIV合併抗酸菌症

(国立病院機構大阪医療センター)白　阪　琢　磨

Ⅳ. 非結核性抗酸菌症

(琉球大学医学部感染病態制御学講座(第一内科))藤　田　次　郎

Ⅴ. 多剤耐性結核

(国立病院機構近畿中央胸部疾患センター)鈴　木　克　洋

教育講演 I

結核の予防・治療と人権

高橋　滋（一橋大学法学部）

Ⅰ　はじめに　感染症予防法改正法の成立

2006（平成18）年12月、テロ未然防止のための諸施策を盛り込むとともに、患者の人権を尊重し医療の質をさらに高める目的をもって感染症予防法を改正し、併せて、結核予防法の諸規定を改正した上で感染症予防法に統合する、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（案）」が可決され、成立した（平成18年12月 8日法律第106号）。

本講演では、患者をはじめとして関係者の人権を尊重しつつ、どのようにして結核の予防・治療を進めていくべきかについて、法律に盛り込まれた新たな規定を踏まえながら、検討していくことにしたい。

Ⅱ　成立までの経緯と法律の概要

①　成立までの経緯

2005（平成17）年　第22回厚生科学審議会感染症分科会（8月）　改正方針の表明
第23回分科会（10月）、第24回分科会（同月）、第25回分科会（11月）

2006（平成18）年　改正法律案提出（3月）、参議院予備審査議案受理（3月）、
衆議院議案受理（6月・厚生労働）、解散後閉会中審査
衆議院付託（9月・厚生労働）、衆議院可決後、参議院にて可決・成立

②　法律の概要（感染症・結核対策と人権にかかわる部分に限る）

1.「人権への配慮」から「人権の尊重」（2条、9条等）
2. 健康診断、就業制限、入院等における「必要な最小限度」の原則（22条の2・46条）
3. 各種の手続保障の強化
- 感染症審査協議会の関与の強化（18条、19条）
- 説明義務の強化（19条・46条）、
- 意見提出機会の付与（19条・46条）、苦情の申出の制度（24条・46条）

4. 結核の特例（公費負担、定期健康診断等は除く）
- 結核患者に係る入院の特例（26条の2）

Ⅲ　近時の人権保障の理念と今回の改正

①　近時の人権保障の理念

- 近時の人権保障の理念とは、『3面関係（被規制者 - 行政 - 規制の受益者）におけるバランスのとれた行政活動が展開される必要がある』というものである。
- らい予防法・エイズ予防法の反省や、医療の現場・周囲における差別の問題に敏感となる必要性がある→「必要最小限度の原則」もその側面をとらえたものと理解すべきであろう。
- 規制を受ける側の手続保障の強化の観点は、その意味からも評価することができる。

②　必要な対策実施の観点

- 他方において、感染症のまん延予防のためには、必要な規制は決断力をもって行なわれるという視点も大切である。
- 結核分野における、入院勧告、入院措置の整備は、その脈絡からは重要な改正である。
- さらにいえば、相手方に対する手続保障の強化も、必要な手続、慎重な判断の担保がされれば、国民の人権予防に必要な措置は迅速・確実に行ないえることを明確にしたものである、と理解すべきである。
- じん肺訴訟、水俣病関西訴訟では、規制権限の不行使が最高裁により違法とされた。

③　今後の結核予防・治療への期待

- 感染症審査協議会に法律家が加わる。そのほかにも各種手続の場において法律家が登場する機会は増加することが予想される。適切な対話が展開されることが期待される。

教育講演Ⅱ

結核菌の分子疫学

松本 智成（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター臨床研究部）

結核菌分子疫学解析は、比較したい結核菌どうしが同じか否かを判定する方法である。本来ならば、全結核菌遺伝子配列比較がもっとも確実な方法であるが実際は不可能である。そこで、現在行われている方法の多くは結核菌遺伝子上のいくつかの着目点が同じであるか否かで、菌が同じであるか異なるかで判別する。従って、ある解析方法で異なれば、検査上のミスがなければ異なる菌種と断言出来るが、同じ場合、別の解析法では異なる事もあり得る。つまり実際のところは全結核菌遺伝子配列の比較をしなければ同じとは言えないが、確率論上同じと見なす事が出来るとしていることを常に念頭におかなければならない。また同じ結核菌から由来した菌株群についても、いつの時点までを同じで、いつから異なると判断するのも難しい問題ではある。

IS*6110* RFLPは、IS*6110*領域をプローブとした結核菌ゲノムのサザンブロット解析である。解像度は今回紹介する解析法の中で比較的高く、一回の電気泳動で比較出来る位のサンプル数であれば威力を発揮する。しかしながら施設内、施設間の再現性が乏しい時があることや、バンドの解読に熟練と経験を要する事があり結核菌の広域データベースには残念ながら不向きであるが、VNTR等である程度しぼった集団間の2ndタイピングには有用な方法である。

スポリゴタイピングは結核菌ゲノム上の同じ配列からなるくりかえし領域（direct repeat）を利用しその間にあるスペーサー領域の配列の仕方により解析する方法である。この方法は、北京ファミリーの検出に有用でありしばしば多用される。多種人種の入り交じるヨーロッパ、北米地方での使用の解像度は充分であるが、あまり変化の無い日本では解像度が劣り約75%が北京ファミリーに含まれ同一パターンになる。

VNTRタイピングは結核菌遺伝子上の複数の多型反復配列領域を選び出し、その外側に領域を特異的に増幅するPCRプライマー領域を作成し、PCRにて増幅、増幅された遺伝子産物長からその中に含まれる反復配列数を求める方法で、得られた反復配列数の組み合わせはその菌固有のものであるということからタイピングする方法である。PCRの経験があり、PCRサーマルサイクラーと電気泳動装置があれば解析出来、初心者でも比較的とりかかりやすい解析法である。また得られた結果が数値なので、保存、他施設との比較に優れる。従って広域データベース構築には有用なタイピング方法といえる。理論上VNTRタイピングの解像度は解析する領域数が多ければ多いほど高くなる。

最近、海外において高度多剤耐性結核（eXtensively Drug Resistant tuberculosis: XDR-TB）の感染拡大が報告されており今後日本でも問題になる可能性がある。多剤耐性結核は、治療の失敗のみならず新たな感染によっても拡大している。特にXDR-TBは治療に難渋する事が多く、公衆衛生学的に予防すべき疾患である。従って、その感染経路を解明し感染防止する為にも全国規模のVNTRデータベース構築が急務であると判断する。

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*のタイピングにもIS*1245*およびIS*1311*（状況によってはIS*901*）RFLPタイピングが知られているが、結核菌のRFLPタイピングと同じ問題点を抱える。*M.avium*におけるVNTRタイピングも数施設から発表されており、VNTRを用いる事によって*M.avium*の感染様式、病態が明らかになり治療成績が向上する可能性がある。今後、*M.avium*感染症加療時に、正しい治療評価を行う為にはタイピングを行い、

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．治療抵抗性の慢性持続排菌症例は、実は繰り返す再感染発病か。

3．再発は、内因性再燃か外来性再感染か。

4．外来性再感染の場合、感染源は何か。

を見極めることが望まれる。

結核菌分子疫学解析は、結核の疫学解析の他に世界における結核菌の分布、系統発生解析、さらには非結核性抗酸菌症も含め医療にも応用され始めている。おのおのの解析法は異なる原理に基づいて開発されている。使用目的に会った解析法を選択する事が大切である。

連絡先：tom_matsumoto@sutv.zaq.ne.jp

教育講演Ⅲ

HIV合併抗酸菌症

白阪　琢磨（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター）

AIDSの最初の報告から25年が経過しHIV感染症は世界に拡がった。HIV感染症の本態はHIVによる進行性の細胞性免疫不全である。治療をしなければHIVに感染後、5年から10年の潜伏期間を経てAIDSを発症し、1ないし2年で死亡する。平成8年頃に抗HIV薬の多剤併用療法が登場してHIV感染症の予後は著しく改善し、現在ではHIV感染症は慢性疾患と捉えられるまでになった。厚生労働省のエイズ動向委員会の報告によれば、HIV感染者、AIDS患者数は共に増加を続け、わが国も深刻な状況になりつつある。23のAIDS指標疾患の中には活動性結核と非定型抗酸菌症が含まれている。平成17年までにエイズ動向委員会に報告されたAIDS指標疾患は3644件あり、活動性結核が324件、非定型抗酸菌症が59件であった。以下、HIV合併の抗酸菌症につき概説する。

1）活動性結核　HIV感染者では活動性結核の発症リスクが100倍高くなり、3分の1は初感染（一次）肺結核症であるという。結核症の病像は結核菌と宿主の免疫反応によって形成されるので、HIV感染症に伴う結核症の病像は宿主の免疫能によって大きな差異がある。免疫能が保たれている無症候性キャリア期（CD4値＞350/μL）では、HIV非感染者と同様に典型的な肺結核像（肺尖部に散布性浸潤影を伴う有空洞性病変）が多いが、進行したAIDS期（CD4値＜50/μL）では肺外病変（胸膜炎、心嚢膜炎、髄膜炎、播種性病変、リンパ節結核）や、肺病変でも空洞を伴わない下葉や中葉の浸潤影、粟粒結核など非典型的である。診断には喀痰検査、胃液検査などの通常の結核菌検査が有用である。HIV感染合併MAC症は血行性播種が多く、喀痰からの証明は少ないので、喀痰の抗酸菌染色で陽性の場合は結核菌であることが多い。粟粒結核では血液培養を加える。AIDS患者では細胞性免疫能が低下しているためツベルクリン反応が陰性でも感染を否定できず、結核菌感染の補助診断とならない。活動性結核症の治療はHIV非感染者と同様である。HIV非感染者の結核治療と同様にリファマイシン系薬剤（リファンピシン:RFP，リファブチン:RBT）を含まない治療では，効果・予後とも劣るため，耐性や副作用で使用できない場合を除いてリファマイシン系薬剤を必ず含むことが必要である．結核発症HIV感染者に対して抗結核療法と抗HIV療法の同時施行は弊害（薬剤の副作用、薬剤の相互作用、服薬遵守、免疫再構築症候群など）が大きいため、結核の治療を先行する。CD4値が200/μL未満では抗結核療法の2～8週間後に抗HIV療法の開始が勧められている。HIV非感染者でも抗結核療法中に一過性の奇異増悪（paradoxical response）が知られているが、抗HIV療法の開始後に有効な抗結核療法にも関わらず結核症が増悪することがしばしば観察され、免疫再構築症候群と呼ばれる。以前、HIV感染者間で多剤耐性結核菌の集団発生が報告された事があるが続報は見られない。なお、AIDS患者では肺野病変が明らかでなくとも塗抹陽性の場合があるので注意を要する。

2）非定型抗酸菌症　非定型抗酸菌は環境に分布する菌であり、多くの菌種から成る。AIDS患者における非定型抗酸菌として*M. kansasii*などの報告もあるが、大半はMAC（*M. avium-intracellulare* complex）である。以下、MACについて述べる。MACの病原性は結核菌より弱く、HIV非感染者では陳旧性肺結核、塵肺、気管支拡張症などの病変があり、局所免疫能の低下に伴い発症する事が多いとされている。AIDS患者では菌血症として発症する事が多く、経気道よりも消化管経由の感染が多いと考えられる。腸管粘膜に生着したMACが腸管から局所リンパ節に拡がり、さらに後腹膜リンパ節炎から菌血症を経て全身の網内系臓器に散布すると推定される。CD4値が50/μL未満のAIDS患者では播種性MAC症が20～40%に出現し、主症状は発熱、盗汗、体重減少、下痢である。診断は血液培養が有用であるが治療的診断も少なくない。喀痰や便の培養は診断的価値が少ない。治療はクラリスロマイシン内服（500mgを1日2回）とEB（15mg/kg/日）を併用する。CD4値が50/μL未満ではリファブチン300mg/日を第三剤目として併用を考慮する。抗HIV療法は同時あるいは1～2週間以内の開始が勧められる。CD4値が50/μL未満では一次予防としてアジスロマイシン1200 mg 週1回あるいはクラリスロマイシン500mg　2回/日が有効である。

結核罹病率が依然として高い我が国においてHIVと結核の合併者が低率に留まっているのは幸いと言えよう。今後はHIV感染の蔓延に伴い合併例の増加が危惧される。

教育講演IV

非結核性抗酸菌症

藤田 次郎（琉球大学医学部感染病態制御学講座（第一内科））

近年、呼吸器疾患の臨床現場において非結核性抗酸菌症（特に*Mycobacterium avium* complex、以下MAC症）の重要性が高まりつつある。本講演ではまずMAC症の肺病変の病型について概説したい。ただし留意しておくべきことは、MACによる肉芽腫形成は、MACの病原性と深く関連するのみならず、生体の防御反応を反映している現象であるとも位置づけることのできる点である。なお肺MAC症の病型として、i)fibrocavitary disease、ii)fibronodular disease、およびiii)hypersensitivity diseaseの3つの型がある。これらに加えてAIDSに合併するMAC症は全く異なる病像を呈する。

Fibrocavitary diseaseは主として上肺野を主体に空洞形成を示すもので、高齢者、喫煙者、あるいは既存の肺疾患を有するものに多い。我々も塵肺に合併した肺MAC症においてこのような所見を呈することを経験している。またこの病型においては肺結核との鑑別が困難である。従来、肺MAC症は、この病型が主体であったが、最近ではこの病型は減少しつつある。

Fibronodular diseaseは、近年増加している肺MAC症の病型である。Princeらは1989年に、何ら基礎疾患のない患者に発症したMAC症21症例を集積し、これらの患者の平均年齢は66歳であること、21症例中17症例が女性であること、臨床症状として慢性の咳、および膿性痰を認めること、進行はきわめて緩徐であること、画像所見は結節性陰影が主体であり空洞形成はまれであること、および21症例中4症例が死亡したこと、を報告した。これらの症例は、エイズ患者に発症した34症例のMAC症（平均年齢38歳、男性が94%）、および慢性肺疾患、免疫抑制剤を使用中の患者などに発症したMAC症64症例（男性が50%）と明らかに異なる臨床像を示していた。このPrinceらの報告により、中年女性における多発結節型のMAC症の存在がクローズアップされはじめることになる。

1993年にMoore は40症例（うちMAC症は34症例）の非結核性抗酸菌症の胸部CT所見に関する詳細な報告を行った。Mooreは非結核性抗酸菌症に特徴的な画像所見として、bronchiectasisは80%に、air-space diseaseは73%に、nodulesは70%に、およびcavitiesは20%に認められたと報告し、さらに画像所見の経過を追うことにより、bronchiectasisは非結核性抗酸菌症感染の結果である可能性を示唆した。ついで1994年Swensenらは胸部CTにて気管支拡張を呈する100症例において、小結節性陰影を認める24症例においては、92%が女性であり、MACを検出する頻度の高いことを示している。これらの報告により、中年女性における中葉、および舌区を病変の場とするfibronodular diseaseの臨床像が確立された。

手術材料を用いた解析により、Fujitaらは、気管支拡張および小結節性陰影に対応する病理所見として、細気管支から細葉まで連続して気管支粘膜下のリンパ球浸潤、および類上皮細胞浸潤が広汎に認められることを報告した。また肺MAC症に伴って気管支拡張の生じる要因としては、広汎な肉芽腫形成により、気管支軟骨の破壊、および気管支平滑筋の断裂など、気管支の内腔を維持するための構造が破壊されることによる。

前述した病型とは異なり、AIDS患者に合併するMAC症は全身播種を示し、肺病変を形成することは稀である。この病型と同様な変化はブタのMAC症に観察される。MAC症は人獣共通感染症であり、ブタとヒトの関係が指摘されてきた。しかし、両者の関係やヒトとの疾病特性、病理特性に関しての相違は十分に明らかでない。ブタMAC感染症では、経口感染し、リンパ節病巣の形成、リンパ行性、血行性に全身播種し、組織学的には若齢で石灰沈着を伴う増殖性病変を多く認める。このことは呼吸器感染で肺に非乾酪性肉芽腫を形成し、リンパ節病巣形成を認めないことが多いヒト肺MAC症とは明らかに異なる所見である。ヒトMAC症の発症機序に関しては、まだ課題が残されており、その意味でもブタMAC症の病理機序解明は我々に解決のヒントを与えてくれるかもしれない。

教育講演V

多剤耐性結核

鈴木　克洋（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター）

結核の克服においてイソニアジド（INH）とリファンピシン（RFP）の果たした役割は極めて大きい。従って両者に耐性以上の結核を多剤耐性結核（MDRTB）と呼ぶ。MDRTBが治療しがたいことは説明するまでもない。本来自然界には耐性結核菌は存在せず、単剤治療が行われて初めて出現する。多剤耐性結核は治療の失敗により生じる訳である。1990年代に主要な抗結核薬に対する耐性遺伝子が相次いで発見された。耐性結核菌はゲノムDNAの突然変異により生じる。幸い各薬剤の耐性遺伝子は独立しているので、いきなり多剤耐性結核になることはない。INHは10^6回分裂に1回、RFPは10^8回分裂に1回突然変異で耐性菌が生じることが知られている。また空洞のある肺結核患者の体内には約10^8-10^9の結核菌が存在している。従って常に極少量ながら耐性菌が存在する事になるが、単剤治療が行われなければ大多数の感受性菌におされて耐性菌だけが増殖する事はない。しかし例えばINHの単剤投与が行われた場合、INH耐性菌以外は急速に殺菌されるため突然変異で生じた極少量の耐性菌のみが増殖し、1-2か月のうちに耐性菌だけとなってしまう。これが単剤治療による耐性菌の誘導である。このように治療の途中で耐性になることを獲得耐性と呼ぶ。世の中に獲得耐性による耐性菌が蔓延してくると、最初から耐性結核菌の感染を受ける者が出てくる。これを初回耐性と呼ぶ。実際には初めて結核の治療を受けた際に既に耐性の場合初回耐性と、以前結核の治療歴があり再発・再治療時に耐性になっていた場合獲得耐性と判断する。しかし結核の再感染はまれではなく、再治療例の一部に再感染による初回耐性がまぎれていることが現在証明されている。

MDRTBの診断は培養された結核菌の薬剤感受性結果による。従来結果判明までに1-2か月間も要したため、治療失敗により耐性薬剤を増加させる危険性があった。INHとストレプトマイシン（SM）の初回耐性例に、INH・RFP・SMの3剤治療（実質的なRFP単剤治療）を行い、感受性結果が出るころにはRFPにも耐性が誘導されてMDRTBになっていた、という事例が時に認められた。現在液体培地を用いる事で1ヶ月以内の感受性結果判明が可能となり、また4薬剤で開始するレジメンを出来るだけ選択するため、上記のような事例は減少している。

MDRTBの治療は薬剤感受性結果で有効な薬剤を、ピラジナミド、エタンブトール、ニューキノロン、アミノグリコシド、エチオナミド、サイクロセリン、パスの順から4-5剤選択し一気に投入する。最後の治癒のチャンスと患者・主治医ともに覚悟を決め、少々の副作用では薬剤を中止しない。空洞が1肺葉に限局しているなど、外科の適応がある場合は積極的に外科治療を加える。以上を達成するには初期2-3ヶ月間の入院治療が必須である。経過が良くて外来治療になっても決して治療をゆるめず、出来る限り喀痰培養が陰性化してから2年以上化学療法を続ける必要がある。

MDRTBは感染しない、感染しにくいと従来信じられてきた。しかしMDRTBの集団感染事例の報告も珍しくなく、特に病院内で全剤感受性結核治療中の患者にMDRTBが重感染した事例が報告された現在、MDRTBの院内感染対策の手抜きは許されない。MDRTB患者は空気管理された個室に収容するのを原則とする。薬剤感受性結果が一致した患者以外は決して同室にしてはならない。MDRTBを中途半端な治療で作らない事はもちろん、MDRTBを院内でうつさない配慮が現在重要な課題となっている。

〈シンポジウム〉

Ⅰ. 新しい結核対策の実践

座長(山形県衛生研究所)阿　彦　忠　之

座長(結核予防会結核研究所)小　林　典　子

Ⅱ. 抗酸菌検査法

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(京都大学医学部附属病院検査部)樋　口　武　史

Ⅲ. 抗酸菌症の外科治療

座長(国立病院機構近畿中央胸部疾患センター)井　内　敬　二

座長(国立病院機構東京病院呼吸器外科)中　島　由　槻

Ⅳ. 抗酸菌研究の最前線

座長(国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター)岡　田　全　司

座長(国立感染症研究所免疫部)小　林　和　夫

Ⅴ. 肉芽腫性肺疾患と病原微生物

座長(済生会熊本病院呼吸器センター)菅　　守　隆

座長(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

シンポジウムI

新しい結核対策の実践

座長　阿彦　忠之（山形県衛生研究所）
座長　小林　典子（結核予防会結核研究所）

はじめに

世界全体でみると結核の罹患率は、依然として増加傾向を示し（WHO: TB fact sheet 2006）、“再興”感染症というよりも人類史上“最高”の流行をみせている。その中で日本は、「結核中蔓延国」に位置づけられている。しかも、公衆衛生上問題となる菌陽性肺結核の罹患率（人口10万対）は、四半世紀にわたって横這い状態（1980年14.6→2005年12.8）であることから、日本は「結核改善足踏み国」とも呼ばれている。

このような状況を打破するため、2004年に結核予防法が半世紀ぶりに大幅改正され、2005年度から施行された。この改正は、厚生科学審議会の専門部会が2003年にまとめた「結核対策の包括的見直しに関する提言」を受けたもので、関連する政省令もこの提言等を参考に改正された。しかし、法令改正にあたっては、定期健康診断の対象年齢の大幅引き上げやツベルクリン反応検査を省略しての直接BCG接種の導入など、対策の効率化に関する提言部分が優先的に利用される格好になった。結核感染の連鎖を効果的に断ち切る施策（DOTSの推進）あるいは罹患率を積極的に下げるための施策（例：発病予防策の強化）の提言については、理念的に法令改正に反映された事項（DOTSに関する医師と保健所の役割など）もあるが、これらの施策を公的関与（財政的措置を含む）のもとで強力に推進しようという新たな制度の創設には至らなかった。

さらに、患者の人権尊重の観点から入院手続きを見直す必要性があったことなどを背景として、結核予防法は改正・施行後2年足らずで廃止され、2007年度からは改正感染症法のもとで結核対策を実施することとなった。独り暮らしやホームレス等の結核患者にも公費負担による入院医療が確保され、患者の感染経路や接触者把握などの疫学調査に関する法的根拠が明確になるなど、感染症法への統合のメリットは確かにある。しかし、残念ながら、改正感染症法の中に結核罹患率の減少速度を加速させるための新たな制度や施策が盛り込まれたわけではない。

このような状況のなか、日本では若年齢層（20～30歳代）で結核罹患率の上昇傾向がみられる。これは、国内で新たな結核感染の機会とそれに続く発病が増えていることを示唆しており、将来に向けた大きな懸念材料といえる。日本が結核の改善足踏み状態あるいは中蔓延国から脱却し、早期に低蔓延国の仲間入りをするためには、新たな結核感染・発病者を確実に減らす必要がある。そのためには、結核感染の連鎖を断ち切る施策、及び感染者の発病を積極的に防ぐ施策を強化しなければならない。本シンポジウムでは、これらの施策の新たな展開を求めて、5名の演者から、最近の研究成果や先駆的取り組みに基づく提言等をいただくこととした。

結核感染の連鎖を断ち切るための施策としては、「患者の確実な治療が、結核の最大の予防策」と言われていることから、DOTS戦略の推進が中核となる。そこで今回は、改正感染症法のもとで結核患者の入院期間の更なる短縮化が図られた場合の課題と今度の対応、及び院内DOTSと退院後の地域DOTSの継ぎ目ない連携を促進するための取り組み（地域連携クリティカルパスの実践）に関する課題と今後の対策などを討論したい。

また、結核の発病を積極的に防止するための施策としては、新たな感染者を早期発見するための接触者健診（接触者の把握と健康診断）、及び結核感染が疑われる者に対する「化学予防」がある。前者については、最近の集団感染事例に基づく接触者健診の課題、及び全血インターフェロンγ応答測定法（QFT検査）の導入等を契機に内容が大幅刷新された新しい健診ガイドラインの概要を解説していただく。一方、後者の化学予防について最近は、予防というよりも「潜在的結核感染症（Latent Tuberculosis Infection；LTBI）の治療」という概念でとらえ、従来よりも対象範囲を拡大して適用することが推奨されているので、その対象年齢の拡大や発病危険因子を合併するLBTIの治療、及び多剤耐性菌感染例の発病予防策などにについて討論したい。

さらに、日本に先立って中蔓延状態を脱却し低蔓延国となった欧米諸国の結核対策の歴史や現在の取り組みなどを検証しながら、日本の結核対策の新たな展開の方向を討論したいと考えている。

／SI－1

結核における地域連携パスの取り組み

○望月　知奈美（独立行政法人国立病院機構和歌山病院看護部）
駿田　直俊（同呼吸器内科）

【はじめに】2003年2月、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、国立病院機構の院内DOTS実施率は94%（厚生労働省、2004年度）に上る。しかし、2005年3月、機構では「新退院基準」が導入され、院内DOTSの期間は短縮されることになった。そこで、地域DOTSが重要となるが、院内DOTSから地域DOTSへ継続できているのは47%（2005年、全国保健所長会結核管理に関する研究班）である。また、結核病床を有する医療機関と保健所の連携だけでは、充分な地域DOSTに結びつかない。診療所や調剤薬局等支援に関わる全ての職種間での連携が必要である。そのツールとなるものが、地域連携クリティカルパス（以下パス）であると考える。パスは、各々の医療機関・保健所の結核治療・支援の格差を是正し、標準治療の指針ともなり得る。また、パス使用後のバリアンス分析から、その妥当性の検証を行い、見直しを繰り返すことにより医療の向上が得られる。A病院ではH15年よりパスを運用し、更に改訂を重ねている。以下にA病院における地域連携パス作成に至るまでの取り組みを述べる。

【パス運用開始】退院基準を12週目に設定、週めくり型とし、1週間毎に検査や指導項目、安静度等を計画した。しかし、検査指示日や指導実施日、バリアンス評価の実施者が不明確で漏れがあった。また、バリアンス発生時は、使用を中止し退院まで使用できていなかった。

【パス改訂】1．日めくり型とし何日目に検査や指導を実施すべきかを明確にした。2．準夜勤務者がバリアンスを評価することとした。3.「変動」「逸脱」「脱落」のバリアンス判断基準を用い「脱落」以外は修正してパスを継続することとした。H16年10月以降、対象者全員にパスを使用し、バリアンス評価が可能となったが、「新退院基準」の導入で、改訂が必要となった。

【新退院基準導入】1．退院基準を3週目にし、服薬自己管理や療養指導のシステムを変更した。2．外来での継続した療養指導ができる外来パスを作成した。3．パスをツールとした保健所との連携をシステム化した。結果、病棟・外来・保健所の連携パスに繋がり、塗抹陽性患者の入院日数は平均47日と約40日短縮、80歳以上でも55%が基準通りに3週目に退院、現在まで服薬自己中断の患者は認めていない。しかし、治療完遂患者の約7割が治療終了までA病院での治療を続け、通院に1時間以上かかる患者もいる。また、患者が転院した場合は、パスが中断され継続した医療が提供できていない現状がある。患者が早期に安心して地域へ帰るには、地域の理解と連携が不可欠である。A病院では2006年度より、地域の医療福祉関係者に対し、新退院基準への理解と連携強化を目的とした結核研修会を県下各地で開催している。「結核患者は専門病床を有する病院で」が当然であったが、必然的に受け入れる医療機関も増えている。しかし、診療方針の統一や医療の継続のための勉強会や意見交換はできておらず、転院先からも連携パスの運用を希望する意見が聞かれた。今後は、自己完結型医療から地域完結型医療への移行に伴い、地域連携パスをツールとした地域DOTSの強化が課題であることが明らかになった。

【地域連携パス】地域連携パス運用にあたり、結核研修会で地域連携パスの啓発を実施した。地域連携パスは、A病院で医療を受ける患者だけではなく、他医療機関で治療開始する患者も含め、県下の全患者への使用を目指した。また調剤薬局や訪問看護等地域DOTSを担う全職種の連携ツールとした。従って全患者を把握している保健所の役割が重要になる。パスに沿った医療が提供できているか、アウトカム達成状況やバリアンス評価の結果を把握した指導が求められる。そこで、県・保健所の担当者との会議を持ち、地域連携パスの目的と内容・運用方法を決定した。1．目標：「脱落なく結核治療が終了できる。」とした。2．名前：「パスポート」とし、治療成功までのパスポートとなるという願いを込め、「パス」を掛け合わせてネーミングした。3．医療者用パス：オーバービューパスにより、共有すべき重要事項を統一した。4．形態：服薬手帳に組み込み、患者が携帯することで服薬支援に関わる全員が状況を把握し、支援できるようにした。以上を骨組みに作成し、運用を開始することとなった。この結果については、シンポジウムにて報告する。

／SI－2

入院治療の新たな展開（法改正を視野に入れて）

豊田　恵美子（国立国際医療センター呼吸器科）

【目的】今後結核は感染症法のもとに管理されることとなった。感染症法は急性感染症を主眼としているため、慢性感染症の側面が不明確である。退院後を含め結核対策の視点で適正な入院治療を検討する必要がある。

【方法】1）法改正で変わる事項の確認　2）国立国際医療センター結核病棟に2006年1月～2006年12月の1年間に入院治療した結核患者の現状分析から、感染症法下で予想される問題を抽出する。3）残された問題と入院治療における対策を検討する。

【結果】1）結核は2類感染症に分類され、結核患者は診断後直ちに届け出、72時間以内に「入院勧告」が強制力をもって可能となり、入院延長は30日ごとに更新されることとなる。退院後の治療継続については想定されておらず、適正医療への法的規定はない。多剤耐性菌については3種病原体に分類され、所持について厚生大臣に届け出が必要となる。2）170人の新規結核入院患者を対象として、現状分析を実施中である。3）結核対策の最優先事項は今も「結核患者を治癒させる」ことである。入院治療も通院治療も適正な治療が行われ治療が完了することが肝要である。単に蔓延防止のみならず、治療継続の確保が入院治療の目的と考える。法改正下で新たな展開の一歩は、行政、医療機関、国民の結核への関心を維持することである。

【考察】法改正は病原体等の管理体制を確立し、最新の医学的知見に基づく分類を見直し、結核を感染症法に統合して総合的な対策を目的としている。蔓延防止、人権尊重を念頭においた結核発生時の対応として法に従うべきであるが、結核治療、結核対策についてはその後が重大である。結核患者を治癒させることが結核対策の要であることは変わらない。ヒトへの感染性が減少すれば拘束の必要はないが、治療を完遂させることが患者の義務であり結核行政/医療の責任であることを強調したい。入院治療の適応は決して感染防止のみではない。急性感染症との違いを十分認識し、安全で適正な治療が完遂されるように患者中心の医療が行われる展開を期待する。

【結語】結核予防法が感染症法に統合され、結核医療は変化している。入院治療は感染防止や拘束のためばかりではなく、治療のバックアップのために機能したいものである。

SI－3

感染・発病者の早期発見（接触者健診等の見直し）

豊田 誠（高知市保健所）

1．はじめに

結核の感染・発病者の早期発見を目的とする結核定期外（接触者）健康診断（以下、接触者健診）については、平成11年度に作成された「保健所における結核対策強化の手引き」がガイドラインに相当する役割を担ってきた。高知市保健所では平成11年に中学校で発生した大規模な結核集団感染を経験し、ガイドラインに則って接触者健診を実施した。その課題と成果について報告する。

一方、結核予防法の廃止と感染症法への統合、QFT検査を始めとする診断技術の進歩、2005年にCDCが米国のガイドラインを公表したことなど、接触者健診を取り巻く状況は変化している。このような状況を受けて国内でも新たなガイドラインが作成されたので、その概要についても報告する。

2．高知市中学校結核集団感染事例から

高知市中学校結核集団感染の初発患者は中学3年の女子生徒でbII2、喀痰塗抹G6号、咳の期間2ヶ月間（感染危険度指数12）で発見された。接触者718人に健診を行い、3年後まで定期外健康診断としてフォローした。接触者の中で化学予防は155人、フォロー期間中の発病者は31人であった。フォロー期間後に接触者から5人の患者が発見され、発病者は36人となった。36人目の発病者は初発患者の登録90ヶ月後に喀痰塗抹陽性で発見され、新たな集団感染のIndex Caseとなった。この事例を接触者健診の視点から検討すると、以下の5点が課題や成果として指摘できた。

1）初発患者が咳を自覚した以前より接触者へ感染が起こっていた可能性があった。2）ツベルクリン反応検査だけでは潜在的結核感染症の発見が十分ではなかった。3）30歳以上の接触者で潜在的結核感染症が疑われた事例についても積極的な化学予防が必要であった。4）感染が否定できない接触者へ半年間隔で胸部X線検査による経過観察を実施することは有効であった。5）接触者健診の優先度を考えて「同心円状」に対象者を拡大する方法は有効であった。

3．結核の接触者健康診断の手引き

厚生労働科学研究・石川班では、平成11年度に作成された「保健所における結核対策強化の手引き」をベースに、CDCのガイドライン等を参考にし、専門家の意見を集約する形で「結核の接触者健康診断の手引き」を作成した。主要な点は以下の通りである。

1）初発患者の感染性の評価：菌所見の情報を基本に呼吸器症状や胸部X線写真等の因子も考慮し、感染性の有無を判断する。感染性ありの場合は、さらに「高感染性」、「低感染性」の評価をする。2）初発患者の感染性期間：感染性の始期については、初発患者の特徴により、症状出現時点もしくは診断日より一定期間遡及する。3）接触者の評価：接触者について「濃厚接触者」、「非濃厚接触者」の評価の他に、感染を受けた場合に結核発病のリスクの高い「ハイリスク接触者」の評価を行う。4）接触者健診の優先度：「初発患者の感染性の高さ」と「接触者の感染・発病リスク」の2つを組み合わせて健診の優先度を決定し、優先度の高い順に「同心円状」に接触者健診を計画する。5）感染の有無に関する検査：結核感染の有無の検査法としてはQFTを第一優先とし、ツ反はQFTが実施できない場合の検査、又は集団感染対策でQFTを効率的に実施するための補助的検査とする。ただし、5歳未満の乳幼児についてはツ反を基本とする。6）発病の有無に関する検査：QFT等で感染が否定された場合は、その後の経過観察目的の健診は原則不要とする。感染の可能性がありながら化学予防を実施しない接触者には、2年間概ね半年間隔で胸部X線検査による経過観察をする。7）接触者健診の運用について：改正感染症法の規定に基づき接触者健診を実施する。保健所間の連携や適正な外部委託にも努める。

／S I－4

積極的な発病予防策（潜在的結核感染症の治療）

佐々木　結花（国立病院機構千葉東病院呼吸器科）

1　はじめに

結核対策を推進する上で、接触者の発病予防対策は重要な位置を占める。喀痰塗抹陽性患者は全活動性肺結核患者の50%であり、喀痰塗抹陽性者発見時には接触者に十分な対策が必要となる。今回、潜在的結核感染症（Latent Mycobacterium tuberculosis Infection,LTBI）に対する積極的な発病予防策としての予防的治療について報告する。

2　LTBIへの発病予防策（予防的治療）

現在、LTBIと診断された症例に対しINH投与が世界的に行われているが、「予防」ではなく「治療」という意味づけになっている。今回の報告においても「化学予防、chemoprophyraxis」を「予防的治療,Preventive Treatment of LTBI」と定義する。この対象は、最近の接触者、LTBIに医原的要因にて内因性再燃が生じやすい感染者、線維化巣を有する未治療感染者に大別される。

1）最近の接触者に対する予防的治療

喀痰塗抹陽性肺結核患者の周囲の接触者がQuantiferon-2G（QFT-2G）ないしはツベルクリン反応（ツ反）にてLTBIと診断された場合、本邦では29歳以下の感染者に予防的治療が行われる。当院では、母親発病後ツ反施行されず播種型結核にて死亡した30歳の症例、両親発病後にツ反施行されず発病し大規模な定期外健診が行われた37歳の症例を経験し、30歳以上であってもツ反を実施、発病・副作用リスクを説明し予防的治療を行う場合がある。肝障害の発現頻度は加齢とともに高率となるが、重篤な副作用は血液検査にて予防可能と考えられ、予防的治療の対象年齢を検討する必要がある。

2）医原的要因にて内因性再燃が生じやすい感染者への予防的治療

LTBIに医原的理由（HIV感染、副腎皮質ステロイド剤・その他の免疫抑制剤投与、TNF-α阻害剤投与、塵肺、末期的腎不全および血液透析、血液悪性疾患、糖尿病、他）が加わり内因性再燃が生じやすい場合、予防的治療を行う必要がある。エイズ症例について2002年に旧国立療養所、エイズ拠点病院にアンケートを行ったが、HIV感染判明時93%の施設が患者の結核発病の評価を行っており、AIDS患者と喀痰塗抹陽性肺結核患者が接触した場合予防的治療を考慮する状況は、濃厚な接触時67.7%、単なる接触時53.6%、エイズ患者のCD4リンパ球数200/μL未満27.8%、薬剤耐性判明時7.6%、施行せず1.3%（複数回答可）と、予防的治療に前向きであった。また、TNF-α阻害剤投与時では投与前の結核感染の評価が必須であり、予防的治療導入により結核発病者は減少傾向となった（山岸文雄：結核　81，10，631-638，2006）。2005年2月、日本結核病学会予防委員会は日本リウマチ学会とともに「さらに積極的な化学予防の実施について」という勧告を示しているが、糖尿病、末期腎不全など示された全ての疾患に予防的治療は十分施行されていないのが現状である。今後、関連学会と協力し検討するとともに啓発を続ける必要がある。

3）線維化巣を有する未治療感染者

LTBIで再燃する確率が高い群として、「胸部X線上明らかな陳旧性結核の所見(胸膜癒着像や石灰化のみの者を除く)がある者で、ツベルクリン反応が強陽性を示す結核未治療者」があげられている。本邦では高齢者でこの条件に合致する頻度は高いと推測され、活動性肺結核か否かの診断が困難であり、年齢にかかわらず一様に予防的治療を行うべきか検討が必要である。

3　多剤耐性結核菌暴露後の対応について

政令指定都市における多剤耐性肺結核患者の接触者の化学予防の実態についてアンケートを行った。LTBIと診断された58例中予防的治療は41例に行われ、投与内容で感受性のない薬剤の組み合わせ20例、耐性を考慮した処方7例、感受性を考慮して変更6例、内容不明8例で、発病者はなかった。接触者からの結核発病は13例で、予防的治療は行われておらず、全接触者の0.7%、感染源である発病者の接触者の2.0%と低率ではなかった。

4　まとめ

予防的治療のためには精度の高い診断法、確実な治療の実施、効果判定が前提であり、対象者の安全が絶対条件である。次の世代に結核を残さないために今後も検討を継続する必要がある。

／SI－5

新たな結核対策の体制づくり（低蔓延国に学ぶ）

加藤 誠也（財団法人結核予防会結核研究所）

【はじめに】我が国の結核罹患率が人口10万対10以下の低まん延状況になるには、少なくとも10年以上かかると推定されるが、長野県をはじめとする地域では低まん延状況になるのも間近になっている。結核研究所では低まん延状況における対策を検討するために、厚生科学研究の一環として、英国、米国にスタディツアーを行ったので、その成果を基に、新たな結核対策の体制づくりについて考察する。

【疫学】英国・米国に共通した以下のような特徴がある。

①1980年代以降に罹患率の上昇を経験している。②大きな地域差があり、大都市における罹患率が高い。③新入国者（移民・難民等）が罹患率を上昇させる原因になっている。④ホームレス等、薬物中毒、HIV感染者などがハイリスクグループになっている

【体制】低まん延状況下では、人員・予算における政府の関与の確保及び技術的適正性の維持が大きな課題になるものと考えられる。

1）中央政府の関与：英国では医療について、National Health Service（NHS）として国営事業として提供されている。2002年に発足した国レベルでの健康危機管理体制の確立のために設置されたHealth Protection Agency（HPA）の全国34カ所の出先機関であるHealth Protection Unit（HPU）が、現場レベルの技術的適正性の確保に責任を持っている。国の機関であるNational Institute of Clinical Excellence（NICE）が、他の疾患と同様に、結核についてもガイドラインを策定した。米国では連邦政府機関であるCDCが政策の決定、ガイドラインの策定、技術的支援、研究等々結核対策のあらゆる面に関与して大きな力を発揮しており、連邦予算を確保して州の対策予算に充てている。

2）専門性・技術的適正性の確保：英国では専門資格制度であるConsultant for Communicable Disease Control（CCDC）及びTB Specialist Nurseが専門性の確保に大きな役割を果たしていた。米国では、CDCが州に公衆衛生専門家や専門医を派遣している他、接触者健診の際にも必要に応じて州への技術的支援や専門家の派遣を行っている。Webを使って研修や情報提供を積極的に行っている他、全国4カ所の地域研修・医療相談センターRegional Training and Medical Consultation Centers（RTMCC）を運営して研修や技術的支援のセンターとしている。

3）病原体サーベイランス：両国とも病原体サーベランスシステムを持っており、全国規模での結核菌遺伝子タイピング事業を開始している。

4）ネットワーク化：英国ロンドンで、元々は対策関係者の非公式なネットワークであったTB NetworkがPrimary Care Trust（PCT）の予算で運営されていた。米国では州の対策官のネットワークであるTB Controllers Associationが毎年CDCの予算で開催されている。

5）医療提供：英国ではNHS病院の結核クリニックで診療を行っている。米国では市あるいは郡の医療センターが中心になっている。いずれも公的な専門機関であり、医療提供のみならず接触者健診や予防事業も同時に行っている。外来医療が中心で、ロンドンでは塗抹陽性患者で入院期間は2週間程度であった。英国のリーズ、米国では患者の状態が不良の場合及び多剤耐性でない限りは外来治療であった。英国での入院医療は感染症病棟の陰圧管理が可能な個室で提供されていた。米国では、医療従事者に対する24時間ホットラインが提供されている他、多剤耐性結核患者は治療センターに集約して治療されている。

【提言】以上のことから、今後の我が国の体制づくりのあり方の検討にあたって、以下のようなことを検討する必要がある。

1）地方分権が政策の中心課題になっているが、結核は低まん延状況になると地方のみでは、適正な政策の実施が困難になることから、健康危機管理の一環として国の関与を高める必要がある。

2）技術的適正性を保つためには、専門性の確保が必要である。平成4年から厚生労働省事業として、結核研究所が受託して実施している結核対策指導者養成研修修了者をより積極的に活用することを検討する。また、我が国唯一の結核専門の研究・対策支援機関である結核研究所の役割は大きくなるものと考えられる

3）病原体サーベイランス、特に遺伝子タイピングの実施体制を確立する必要がある。

4）地域におけるネットワークと共に、全国レベルでも専門家のネットワーク構築が望まれる。臨床的な研究ネットワークについては結核療法研究会があるが、対策については結核対策指導者養成研修修了者を中心としてネットワーク化が検討課題と考えられる。

5）医療提供体制については専門性の確保のためのある程度の集約化とともに、医療従事者のために相談体制を検討する必要がある。入院医療施設については、結核病床を越えて、空気感染を起こす疾患を管理する病床として整備の検討が必要と考えられる。

シンポジウムII

抗酸菌検査法

座長　高嶋　哲也（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター）
座長　樋口　武史（京都大学病院検査部）

はじめに

近年、HIV/AIDS患者や免疫抑制剤の使用ならびに悪性疾患合併等よる免疫低下患者での結核発病が多くなった。これら患者の病態は非定型で病状の進行は急激であるため高感度で迅速な結核菌検査の必要性が高まり、1990年代に分子遺伝学的手法を用いた核酸増幅法、核酸の相同性を利用した鑑別・同定法、液体培地を用いた迅速培養法など、全く新しい検査法が登場した。日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会は、これら検査法が一般に利用されるようになった状況を受けて20年ぶりに結核菌検査指針を改訂し、新結核菌検査指針2000を刊行した。その後、これら検査の日常臨床での評価が固まるとともに、感度・特異度ならびに迅速性のさらなる向上を目指した新しい検査法の登場や手技の改良があり、今も抗酸菌検査は日進月歩である。そこで、本委員会は7年ぶりに結核菌検査指針の改訂を行った。結核菌検査指針2007は、塗抹検査を24時間以内に、結核菌の分離・同定を21日以内に、そして薬剤感受性結果を30日以内に報告することを求めたCDC勧告に沿った迅速検査体制の構築と抗酸菌検査の精度管理の普及に主眼を置いて執筆された。本シンポジウムは、この結核菌検査指針2007の改訂の主旨を広く知って頂くことを目的に企画された。

迅速検査体制の柱となる液体培養法や、液体培地を用いた薬剤感受性検査あるいは遺伝子検査などがどの程度まで普及しているのか。また、近年の高度な手技が要求される抗酸菌検査の精度管理がどの程度まで行われているのか。その現状を知ることは今後の抗酸菌検査の方向性を議論する上で極めて重要である。これらの点については結核予防会結核研究所の御手洗聡先生から「我が国における抗酸菌検査の現状と精度保証」と題してご講演をいただく。

阿部千代治先生からは、「今回の結核菌検査指針改訂のポイント」と題して、抗酸菌検査の意義、安全管理、検査材料、検査の回数等の臨床現場での留意点や、CDC勧告に合致する迅速検査体制など、今回の改訂ポイントを総論的にお話しいただく。

検査感度の向上のために、本指針では検体の品質管理にも力点を置いた。結核の約8割を占める肺結核の喀痰検査の感度向上は治療・診断のみならず感染対策上も重要であり、そのためには検体検査として適切な喀痰を採取することが重要である。この点に関しては臨床検査に従事し、現場の課題を熟知している京都大学医学部附属病院の樋口武史先生に「良質な検体とは－喀痰採取の方法等について」と題して、採痰指導の有用性を中心にお話をいただく。

抗酸菌検査の迅速性と感度の向上の観点から、培養は液体培地法が推奨され、同定は遺伝子検査法からより迅速・簡便な免疫クロマトグラフィー法へと移行している。広島県環境保健協会の斎藤肇先生には「抗酸菌の培養・同定に関する最新情報」と題して、培養と菌種同定に関する最新の話題をご提供いただく。

また、核酸増幅法に代表される遺伝子検査は今や結核診療において不可欠であり、培養感度に匹敵する新しい遺伝子検査も登場している。防衛医科大学校の長沢光章先生からは「遺伝子検査の現状と将来展望」と題して、最新の遺伝子検査とその留意点についてお話をいただく。

今回の迅速検査体制構築の要である薬剤感受性検査については、本指針では迅速性に優れる液体培地法を推奨した。順天堂大学医学部附属練馬病院の小栗豊子先生からは「薬剤感受性成績を30日以内に報告するためには」と題して、液体培地を用いた迅速薬剤感受性検査の有用性とその課題についてのお話いただく。

結核菌検査は早期診断・早期治療や薬剤感受性結果に基づいた適正医療の普及などの診療上だけでなく、院内感染対策や結核対策のツールとしても必須であり、その精度向上は重要である。そして、現状の入院期間短縮への方向性を鑑みると、我が国においてもCDC勧告に沿った迅速検査体制の構築は急務であり、今回の結核菌検査指針2007は時宜を得た改訂と言える。結核菌検査の精度向上と迅速性に向けての本シンポジウムでの議論は我が国の結核医療のさらなる前進に寄与すると期待する。

／SⅡ－1

わが国における抗酸菌検査の現状と精度保証

御手洗 聡（結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター細菌検査科）

【目的】結核を含む抗酸菌感染症の診断において、細菌学的検査が重要であることはよく認識されているが、その精度に関する臨床的関心は高いとは言えない。臨床的な関心の低さと実践上の困難から、抗酸菌検査の精度保証活動はほとんど実施されていない。今回、日本における抗酸菌検査と精度保証の現状について検討する。

【方法】2003年時点で結核病床を有している病院390施設及び微生物検査実施を届け出ている検査センター397施設を対象とし、抗酸菌検査実施状況や精度保証活動内容を把握するためのアンケート調査を実施した。

【結果】291（74.6%）の病院検査室と288（72.5%）の検査センターから回答を得た。病院検査室の99.7%が抗酸菌検査を実施していたが、塗抹から培養・同定・薬剤感受性検査及び核酸増幅法を全て自施設で実施していたのは27.1%であった。塗抹・培養は80%以上の施設で実施していたが、同定や薬剤感受性検査を実施していたのは半数以下であった。検査センター228施設では150施設（52.1%）で抗酸菌検査を実施していなかった。他の138の施設では1施設を除いて塗抹検査を実施しており、培養も87.0%で実施されていた。薬剤感受性検査は65施設（47.1%）のみで実施されており、核酸増幅検査については47施設（34.1%）で実施されていた。両者を合計すると、2002年の全国の検査実施数は、塗抹検査が143万件、培養が151万件、菌種同定が9.1万件、薬剤感受性検査が7.4万件、核酸増幅法が約60万件であった。　塗抹検査について、病院と検査センターでそれぞれ直接法実施が70.8%と81.0%、集菌法実施が40.3%と29.9%あり、両方実施もそれぞれ11.1%と10.9%であった。塗抹検査の結果は、病院では97.5%、検査センターでは80.3%で24時間以内に報告されていた。検体の質を何らかの方法で記録していたのは病院で60.2%、検査センターで66.7%であった。定期的な染色液のチェックは病院では33.0%、検査センターでは69.3%で行われていたが、病院では72.8%で検査時染色コントロールを実施しないと回答した。培養検査については、全施設で固型培地を利用しており、病院では43.8%、検査センターでも28.0%で液体培地も使用されていた。塗抹陽性における培養陽性率が90%以下の施設が病院で49.7%、検査センターで33.1%あり、雑菌混入率が2～5%となっていたのは約40%であった。培養陽性の結果報告までの平均2週間以内であったのは、病院で15.3%、検査センターで4.2%であった。病院の96.6%及び検査センターの72.4%で培養コントロールが実施されていなかった。薬剤感受性検査時に標準株を同時に試験していた施設は病院で31.8%、検査センターで44.6%であった。感受性検査結果の報告が1ヶ月以内と回答したのは、病院では17.3%、検査センターでは18.8%であった。核酸増幅法についてみると、陽性・陰性の反応コントロールを毎回実施しているのは病院で82.3%、検査センターで96.2%であった。外部精度評価については、病院検査室の60.0%、検査センターの46.7%が未実施と回答したが、塗抹検査では検査センターの40.9%が、核酸増幅法では病院、検査センターの34.6%と23.4%が参加経験ありと回答した。検査室環境についてみると、細菌検査室を分離・独立させている施設は病院で92.6%、検査センターで100%であった。安全キャビネットの使用率は病院で80.2%、検査センターで79.3%であったが、薬剤感受性検査を実施する際の安全キャビネット使用はそれぞれ93.9%と90.6%であった。しかしながら、検査技師の健康診断を実施していない施設が病院で13.2%、検査センターでも9.0%あった。トレーニングについても、定期的に参加しているのは病院では0%、検査センターでも3.2%であった。

【結論】2003年調査時点での抗酸菌検査実施状況について、集菌法の実施が増加しており、液体培地での培養実施も進んでいた。精度保証の実態は、内部精度管理・外部精度評価ともに不十分なものであり、特に塗抹、培養、薬剤感受性検査における精度管理用検査コントロールの実施は低率であった。外部精度評価は核酸増幅法では比較的高率に実施されていたが、他の検査については低率であった。これはパネルテスト等に関する具体的な方法が確立されていないことや、実施に必要な経費等の問題によるものと考えられる。抗酸菌検査は現在も広範に実施されており、系統的な精度保証システムが必要と考えられる。

／SⅡ－2

今回の結核菌検査指針改訂のポイント

阿部　千代治（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）

1．安全管理

結核菌検査にはエアロゾル発生頻度の高い操作が多いこともあり、濃厚な検体を毎日取り扱う検査技師の結核発病率は一般の人より数倍高い。結核菌検査はクラス2の安全キャビネットを備えたレベル2以上の設備のもとで行わなければならない。検査室内では専用のガウン、N95マスク、ディスポーザブル手袋を着用する。作業に当たってはエアロゾル発生の最も少ない方法を選ぶのは当然である。またバイオテロを防ぐために分離された結核菌は鍵のかかる部屋または保管庫の中で保存しなければならない。

2．検査の方法

(1)提出された喀痰が適切なものかどうかは検査の精度を保持する上で重要である。第2章検査材料の項に「採痰指導」が加えられた。幼児や高齢者などで喀痰の排出が困難な場合に誘導喀痰や胃液の検査をすることは有効である。また3回の塗抹検査が陰性の場合に塗抹および培養検査を行った日とは別の日に気管支鏡を用いた検査を行うことができる。(2)新結核菌検査指針での推奨もあり、塗抹検査に蛍光法を取り入れた施設が増加した。これまでのオーラミン・ロダミン染色とオーラミン染色に、新たにアクリジンオレンジ染色法が取り上げられた。オーラミンは菌体周囲の脂質を染色するのに対し、アクリジンオレンジは核酸を染色する違いがある。(3)前処理の目的は検査材料を消化・均等化し、含まれる雑菌を殺し抗酸菌のみを選択的に培養することにある。NALC-NaOH処理のみでは汚染が除去できない検体があること、1つの検体を一般細菌の培養にも使用する場合があることなどから、セミアルカリプロテアーゼによる消化を加えることが推奨されている。また遠心補助剤を使用した前処理法など新たに開発された前処理法の有効性が証明されており、この改訂書に加えられた。(4)結核菌と非結核性抗酸菌の早期の鑑別は適切な患者管理と治療の上で重要である。結核菌群特異抗原をイムノクロマトグラフィにより検出するキャピリアTBは簡便であり、液体培地と併用することにより迅速かつ簡便に結核菌と非結核性抗酸菌を鑑別でき有用である。液体培地の導入により非結核性抗酸菌の分離頻度が高まった。現在100種以上の抗酸菌種が報告されており、従来からの培養・生化学的性状や市販の遺伝子診断キットでそれらを同定することは不可能である。複数の遺伝子の塩基配列を決定し同定する方法が報告されている。検査可能な施設に同定を依頼する必要がある（第5章抗酸菌の同定を参照）。(5)初回診断時の3日間の塗抹および培養検査に加え核酸増幅法による検査を1回保険診療で行うことができる。喀痰塗抹陽性例では患者管理の上で結核か非結核性抗酸菌かを早急に鑑別する必要があり、検体入手後1～2日で結果が得られる核酸増幅法による検査は有効である。新結核菌検査指針の出版後に体外診断薬として承認、保険収載されたキットが改訂書に加えられた。(6)日本結核病学会が小川培地を用いる比率法を承認し、標準法として使っている。薬剤感受性検査は最も精度管理の難しい検査である。米国のCLSIは精度を保持するために寒天培地または液体培地の使用を勧めている。わが国でも検査精度に加え迅速性が重視され、液体培地が取り入れられつつある。この改訂書でもBACTEC MGIT 960 AST、マイクロプレートを用いるMIC測定法などが取り上げられた。(7)検査精度をチェックするために精度管理テストは必須である。日常行う内部精度管理に加え定期的に外部施設による精度管理も取り入れる必要がある。実施している施設と連絡先が記述された。

3．今求められている検査

1980年代の中期から1990年代の初期にかけて米国の結核罹患率が急増した。特にHIV感染に伴う結核は診断が難しい上病気の進行が早いこともあり、米国のCDCは検査室に迅速な結果報告を求めた。その目標は塗抹の結果を24時間以内・培養の結果を21日以内・感受性結果を30日以内に担当医に報告するというものである。現在入院期間の短縮が求められている。そのためには感受性結果をできるだけ早く報告する必要がある。検査結果は患者管理や治療に結びつくことから迅速性に加え高い精度が要求される。精度の善し悪しは新たに耐性菌を作ることにもつながる。定期的な内部精度管理が求められる。

SII－3

良質な検体とは－喀痰採取の方法等について－

樋口 武史（京都大学医学部附属病院検査部）

【はじめに】本シンポジウムでは、良質な喀痰の採取方法として採痰指導を取り上げ、その有用性について解説する。また結核菌検査指針2007の第2章 検査材料、および第3章 塗抹検査の変更点についても併せて概説する。

【採痰の原理】細気管支などの末梢付近にある喀痰を体外に排出するには、その気管支の奥（肺胞側）に空気を送り込み、空気鉄砲の要領で圧縮空気の力を利用して喀痰を気管支の方へ押し上げ体外へと排出する方法と、気管支を拡張させて肺胞まで空気を十分に送り込み、気管支内壁に付着した喀痰を剥ぎ取るように体外へと排出する方法がある。いずれの方法も、深呼吸によって肺全体の容積を拡張させ十分に空気を取り入れることがポイントである。肺のすみずみまで十分に空気が取り込まれた状態から腹筋を一気に収縮させ咳嗽させる。このとき、約200cmH_2Oに高められた気道内圧で気管に生じる気流速度は、約1,000km/hに達することが知られており、これはジェット気流に匹敵する速度である。この気流を効率よく利用することで、喀痰は気道へと押し上げられ体外に排出される。この原理に基づいた呼吸運動を行わなければ容易に痰を排出することはできない。具体的には痰を排出させる手段としてスクイージングなどの理学療法を習得することがポイントになる。

【採痰指導の有用性】2000年9月1日から2001年8月31日の1年間に呼吸器内科外来を受診した患者163人(指導無群)と2001年9月1日から2002年8月31日の1年間に同外来を受診した患者161人(指導有群)から採取した喀痰について採痰指導の有用性を評価した。その結果、M1およびP1喀痰は、指導無群では21.5%、21.5%、指導有群では8.1%と36.6%であった。M2、P2、P3喀痰は両群で大きな差を認めなかった。塗沫陽性率は、指導無群10.4%、指導有群21.1%であった。M2、P1、P2の肉眼的性状別での陽性率は、指導無群で11.1%、11.4%、30.8%で、指導有群では17.6%、28.8%、26.3%であった。これらの塗沫陽性患者(指導無群17名、指導有群34名)での空洞の有無、病巣の拡がりから判定した胸部X線所見で、指導無群は指導有群に比べて空洞型で中～高範囲の病巣を有する重症型を多く含んでいた。この結果から採痰指導有群で見られた喀痰の肉眼的性状や塗沫陽性率の向上は、患者重症度の差に由来する可能性は否定された。つまり採痰指導は、塗抹陽性率を向上させるのに有用であることが証明された。

【第2章 検査材料の変更点】検体の品質管理が重要であることを強調し、特に喀痰採取の方法として採痰指導の項目を付記した。検体および菌株の輸送に関する項目を第8章 精度保証へ移動した。

【第3章 塗抹検査の変更点】塗抹標本の剥離対策として推奨していたタンパク液に替え、MASコートやAPS（シラン）コートなどの剥離防止処理したスライドガラスの使用を推奨した。染色はオーラミンO蛍光染色法を推奨した。ただし、オーラミンOは発癌性物質であるため、試薬の安全性、安定性が優れているアクリジンオレンジ染色法を新たに追加した。塗抹結果の記載法の一部を訂正した。

【まとめ】結核の確定診断には、感染病巣から採取された検体を用いて細菌学的に結核菌を証明することが重要である。喀痰は品質管理上最も重要かつ難しい検体であり、医療従事者は患者の病態を反映した検体が採取できるように最大限努力する必要がある。したがって、採痰指導などのいろいろなアプローチを行い、積極的に喀痰採取に関与することが抗酸菌検査の精度向上に大きく関与する。

SII－4

抗酸菌の培養・同定に関する最新情報

斎藤　肇（広島県環境保健協会）

A．抗酸菌の培養

Ⅰ．分離培養法：喀痰を予めセミアルカリプロテアーゼ（SAP；スプタザイム、プレソルブ）で溶解・均質化後、NALC-NaOH処理を行うことが推奨される。集菌法としては処理喀痰に集菌剤（ニチビー法）あるいは吸着担体（セントラップMBニッスイ）を加えて、低速、短時間で集菌する方法が開発されている。

Ⅱ．分離培地：1.固形培地－卵培地（小川、L-J）と寒天培地（Middlebrook 7H10、7H11）がある。寒天培地が菌検出感度・迅速性において、卵培地よりもすぐれている。顕微鏡弱拡大でのミクロコロニーの観察は、発育の早期検出、菌種の同定、異種抗酸菌の混合発育の検出に役立つ。培地の汚染率が高く、選択培地としてPACTを加えた7H11S培地がある。2.液体培地－ (1) Middlebrook 7H9ブロス、(2)発育インジケーター付液体培地－底部に酸素感受性蛍光色素が包埋され、変法Middlebrook 7H9ブロスをいれた試験管、MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube)、にOADCとPANTAを加えたMGIT培地（MGIT用手法用；4ml）とKRD培地“ニチビー”がある。MGIT培地は菌検出感度と迅速性において小川培地よりもすぐれ、ゴールドスタンダードとされているradiometricなBACTEC 460 TBシステムにほぼ匹敵する。 KRD培地はMiddlebrook 7H9ブロスに酸化還元色素STCと吸着剤を添加した液体培地で、菌検出能はMGIT培地にほぼ匹敵する。(3)自動培養システム－BACTEC MGIT 960システムは、菌検出感度と迅速性においてMGIT用手法と有意差はない、バクテアラート3Dシステムは BACTEC 960 システムよりも菌検出迅速性が若干劣るようである。 (4) 患者診断の3連痰に用いる培地の組合せ：検査施設の事情によるが、小川培地に少なくとも一回はMGIT培地を併用することが望ましい。

B．抗酸菌の同定

抗酸菌の同定は患者の治療方針の決定、疫学面から極めて重要である。

Ⅰ．抗酸菌種：現在、120種近くにも及び、うちヒトに対する起病性のある菌種は約50種で、わが国では次のような抗酸菌が分離されている。1.主要抗酸菌－*M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*. 2.稀な抗酸菌－I群菌（*M. intermedium*）、II群菌（*M. szulgai*, *M. lentiflavum*, *M. xenopi*, *M. heckeshornense*, *M. shinshuense*, *M. gordonae*）、III群菌（*M. shimoidei*, *M. nonchromogenicum*, *M. terrae*, *M. celatum*, *M. triplex*, *M. haemophilum*, *M. genavense*, *M. malmoense*, *M. branderi*）、IV群菌（*M. peregrinum*, *M. mucogenicum*, *M. thermoresistibile*, *M. mageritense*, *M. goodii*, *M. septicum*）。

Ⅱ．同定法：1.留意点－従来、抗酸菌の同定は主として培養・生化学的性状に基づいてなされてきたが、近年では核酸の相同性、増幅法、DNA塩基配列決定法などの遺伝子診断が導入されている。これらの方法は正確かつ迅速で極めてすぐれているが、あくまでも菌同定上の一手段であり、分離菌の集落性状の観察、必要に応じて各菌種同定上有用な培養・生化学的性状検査をも併せ行い、それらの結果を総合判断して分離菌を同定することが肝要である。遺伝子検査法については別途報告されるので、それに譲るとして、1、2の留意点を挙げたい。抗酸菌の同定にひろく用いられているDDHマイコバクテリア法は、主要な18種の抗酸菌の同定キットで、本法での同定不能株は、専門施設に同定を依頼することが望ましい。また本キットでは *M. heckeshornense*は*M. xenopi*に、また*M. ulcerans*, *M. shinshuense*は*M. marinum*に誤同定される。2.培養・生化学的性状による同定－遺伝子検査で同定された菌種に特徴的な性状を選択し、検査する。3.結核菌群と非結核性抗酸菌の鑑別・同定試験－ナイアシン、PNB培地上の発育、NAP感受性、DNAプローブ（AccuProbe *M. tuberculosis* complex）、DDHマイコバクテリア、脂肪酸/ミコール酸のクロマトグラフィー、MPB-ICA（キャピリアTB）など。

C．抗酸菌検査の流れ：臨床材料→直接塗抹・抗酸性染色；溶解・均質化（SAP）→汚染除去（NALC-NaOH法）→集菌（高速遠心法、低速遠心法）→集菌塗抹・抗酸性染色；核酸増幅法；培養（用手法、自動培養システム）→分離菌抗酸性染色→同定試験（分子遺伝学・培養・生化学的法）；薬剤感受性試験。（共同研究者：岩本朋忠、中永和枝）

SII－5

遺伝子検査の現状と将来展望

長沢 光章（防衛医科大学校病院検査部）

現在、抗酸菌用の遺伝子検出試薬には対象菌種や原理の違いの他に、臨床検体直接検出用（核酸増幅法）や分離菌同定用など種々の方法がある。したがって、新結核菌検査指針2000では核酸増幅法として扱っていたが、本指針では「第6章　遺伝子検査法」として掲載することにした。遺伝子検査法には、研究レベルのものまで含めると多くの種類や方法があるが、本章ではわが国で体外診断薬として承認・市販され、診療保険点数が認められているキットについて記述した。

今回、結核菌検査指針2007における改定の概要と遺伝子検査の現状、将来展望について報告する。

【種類と用途】市販されている抗酸菌用遺伝子検出キットを一覧表で示した。なお、指針であることから詳細な原理等は文献および各キットに添付の文書を参照していただくことにした。核酸増幅法は、コバスアンプリコア マイコバクテリウム（PCR法）、コバスTaqMan MTB（リアルタイムPCR法）、DNAプローブ「FR」-MTD（TMA法）およびTRCRapid M.TB（TRC法）について記載した。また、分離菌株の同定用であるDDHマイコバクテリア '極東'（DNA-DNAハイブリダイゼーション法）、アキュプローブ結核菌群同定（HPA法）について記載した。その他に、結核菌群リファンプシン耐性遺伝子の検出が可能なフィノスLiPA/Rif TB（PCR法＋LiPA法）も記載した。

【核酸増幅法検査の依頼と検体採取・保存】現在、遺伝子検査は大規模病院を除き多くの施設が臨床検査センターへ外部委託を行っている。これら外部委託時の注意事項を含む検査の依頼、採取、保存について記載した。

【測定方法】各測定・試薬キットの添付文書を熟読し、操作マニュアル（手順書）を作成しておくことが必要である。PCR法（コバスアンプリコア）とDDH法の喀痰検体の一般的な測定法を掲載した。

【施設設備、バイオハザード対策】核酸増幅法による遺伝子検査を行う場合は、試薬調整、前処理および増幅検出区域を別々にし、使用する器材も区域専用とする。また、結核菌などを扱う場合は空気感染予防策を実行し、クラスII以上の安全キャビネット、安全装置付きの遠心器は必ず整備する必要があり、使い捨て手袋やN95マスクの装着などをして十分に熟練した臨床検査技師が行う必要がある。特に、ピペット操作時におけるエアロゾルの発生には注意する。検体や増幅産物は、0.5%次亜塩素酸に浸潤後に廃棄する。また、実験台や器具の日常清掃や汚染時にも0.5%次亜塩素酸で良く拭き取り、紫外線照射を十分に行う。

【内部・外部精度管理】内部精度管理として、機器や器材の点検や核酸増幅法における陽性および陰性コントロール、インターナルコントロール（PCR法のみ）の使用など、精度管理の重要性の認識を高める必要がある。また、外部精度管理にも積極的に参加すべきである。

【遺伝子検査による結果の解釈】核酸増幅法には、反応系を阻害する物質（ヘパリン、血液など）の存在や不適切な検体などによる偽陰性、コンタミネーションによる偽陽性などの問題がある。また、死菌やBCG株でも陽性結果になることを念頭に入れ、臨床症状、X線検査、塗抹・培養検査、ツベルクリン反応またはQuantiFERON-TB検査結果などを総合的に判断して確定診断を行うことが重要である。遺伝子検査、塗抹鏡検および培養検査の結果から考えられる解釈を表に示した。

【結語】遺伝子検査法は、感染症領域における診断・治療に大きく貢献し重要な検査法であるが、様々な課題があることも認識し、臨床側との十分な連携の下に検査を行うことが大切である。そして、塗抹・培養検査および免疫学的検査法なども含め、それぞれの施設に合った感染症検査システムを構築・運用することが必要である。

SII－6

薬剤感受性検査（案）

小栗　豊子（順天堂大学医学部附属練馬病院臨床検査科）

抗酸菌の薬剤感受性検査は長期の日数を要するため、検査結果を初期治療に役立てることは不可能であった。1994年、CDCは結核菌検査の迅速化を具体的な目標で示し、検査関連施設に改革を勧告した。薬剤感受性検査では「15～30日以内の報告」が目標とされ、これを契機に検査法の改良・開発はめざましい発展を遂げ、現在ではこの目標達成に十分対応できる検査法が開発され普及している。

一方、わが国では2000年に新結核菌検査指針が出版され、臨床検査室に大きな反響を呼び起こし、抗酸菌検査の刷新と施設間差の是正が図られた。これに続く今回の改訂で最も重点を置いたことは「迅速化」である。初期治療に役立てるためには迅速報告が不可欠である。また、検査対象の抗酸菌も広く取り上げることは見送り、アウトブレイクや多剤耐性菌の問題で最も深刻な「結核菌」に限定した。薬剤感受性測定法の標準法は以前の指針に採用された1%小川培地を用いる比率法を踏襲し、日常検査法としては迅速に成績が得られる液体培地を用いる方法を推奨することになった。そこで、薬剤感受性検査が不可欠とされる所以である耐性菌の現状に触れたのち、標準法、ならびに日常検査法として推奨される方法の特徴や注意点について述べる。

1．結核菌の薬剤耐性菌の現状

結核療法研究協議会の2002年の調査報告によると、初回あるいは治療4週以内（以下、初回治療）の患者に由来する結核菌株での主要4薬剤の耐性率はINH 2.8%, RFP 1.0%, SM 7.0%, EB 0.9%であったが、既治療の患者に由来する株ではINH 18.9%, RFP 11.0%, SM 14.4%, EB 8.4%と2～11倍の高率であった。また、初回治療例の主要4種の薬剤（INH, RFP, SM, EB）の何れかに耐性は8.2%であったが、既治療例では22.8%と約3培の高率であった。さらに、多剤耐性結核菌は、初回治療例では0.7%であったのが、既治療例では9.8%の高率であった。これらのことは結核の適切な治療には患者分離株を用いた薬剤感受性検査が不可欠であることを示しており、特に既治療例では正確かつ迅速な薬剤感受性結果の報告が要求される。

結核の初期治療、特に多剤耐性結核の初期治療では感受性検査の有用性が極めて高い。

2．薬剤感受性検査法

標準法：標準法は種々の簡易法開発の基準として用いられている。この方法の欠点は判定までに約4週間を要し、分離培地からの継代菌株を用いる場合はさらに2～3週を要することである。さらに、小川培地は鶏卵を含むため、一部の抗結核薬では薬剤の培地への吸着が起こり、薬剤の添加濃度と実際の抗菌活性を有する薬剤濃度とに差を生じるなど、小川培地に添加する鶏卵やマラカイト緑は培地品質のバラツキの原因となる。アメリカ臨床検査標準委員会（NCCLS, 現在はCLSI）の比率法では寒天培地（Middlebrook 7 H 10 agar）が用いられている。しかし、我が国での寒天培地を用いた検討は不十分であることから、現在も1%小川培地（試験管）を用いた方法が標準法である。

液体培地を用いる方法：BACTEC MGIT960結核菌薬剤感受性検査用システム（Becton Dickinson）はMiddlebrook 7 H 9地を用い、自動検出器を使用するので、検査の所要時間が著しく短縮（4～13日）される。この方法は迅速性に優れているが、判定に専用の機械を必要とし、試薬も高価である。しかし、薬剤耐性結核の場合は、治療開始後1ヶ月以内に薬剤感受性結果の報告を受けて適切な治療方式へ変更することが治療成否の要であり、その点で本法の迅速性は極めて有用である。

マイクロプレートを用いたMIC測定法はMiddlebrook 7 H 9培地を用いた微量液体希釈法によるMIC測定法であり、市販品（プロスミックMTB-Ⅰ、極東製薬）が利用できる。菌を接種後、密閉容器に入れ、7日間炭酸ガス培養を行い、判定する。本法は作業に空気感染の危険性を伴う工程があるので、取扱いには細心の注意が必要である。

結核菌群リファンピシン耐性遺伝子検査：RFP耐性株の約95%以上は1つの遺伝子上の限られた領域に変異がみられることから耐性遺伝子検査が耐性菌同定に利用可能となった。市販品にはフィノスLiPA・RifTB（ニプロ）がある。検査の所要時間は、本キットを用いる前に行われる被検菌株からのDNAの抽出、および*rpoB*遺伝子の増幅に要する時間を含めると約数時間が必要である。RFP耐性株の80%以上は複数の薬剤に耐性であることから、本キットによりこれらの耐性菌を迅速に検出し、適切な治療により治療期間の短縮や治療の成功率の上昇を図ることができる。

その他の方法：従来からの簡易法であるウエルパック培地S（日本ビーシージー）、結核菌感受性ビットスペクトル-SR（極東製薬）がある。

結核菌の薬剤感受性検査で最も重要な点は接種菌液を均一に調製する点である。また、培養は注意深く観察し、最適の時期に判定すること、耐性菌が検出された場合のチェックポイントなどにも注意が必要である。

シンポジウムIII

抗酸菌症の外科治療

座長　井内　敬二（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター）
座長　中島　由槻（国立病院機構東京病院呼吸器外科）

はじめに

抗酸菌症には大きく分けて結核症と非結核性の抗酸菌症がある。前者はその治療方法は既に大略確立しており、有効な抗結核薬による多剤併用療法が基本である。しかしながら薬剤が効かない難治性の結核（特に肺結核）、膿瘍を形成しドレナージ等の処置が必要な病態、組織を破壊するという結核症の特性により身体的な機能の維持が困難になった状況等では、外科療法が求められてくる。いっぽう後者は弱毒菌であるが一部の菌種を除いて有効な薬剤に乏しく、また症例数も少ないので明確な最良の治療手段が確立していない。にもかかわらず疾病は慢性的に進行し、最終的には生命が脅かされる状況に陥ることがしばしば認められる。この様な状況に対し、現在外科治療は治癒や進行の鈍化を求めて手探りの状態にある。本シンポジウムでは、結核症においては近年世界的にも問題となっている多剤耐性肺結核症に対する外科治療や、結核症のある特殊な病態における外科療法ついて、
非結核性抗酸菌症おいてはその外科治療について、それぞれ有効性と問題点、外科治療の適応などを豊富な経験を有する5人の演者に論じていただき、今や結核外科経験医が少なくなったわが国において、抗酸菌症外科治療の役割を再確認したい。

はじめに今村直人先生には肺結核の外科治療について御発表いただく。肺結核に対する外科治療の適応は、主として有空洞の多剤耐性結核症例でありその治療成績も比較的良好なことは、呼吸器外科だけでなく内科医においてもほぼ周知されつつある。しかしながら結核病巣はしばしば広範であり、その分肺機能上の制限も認められる。したがってどの範囲の病巣をターゲットに肺をどのように切除するのかについて、抗結核化学療法との兼ね合いで判断に苦しむことがしばしばである。さらに抄録にもあるように再発の可能性が高いと考えられた耐性結核について、切除すべきか化学療法のみで押すべきか、切除するならその時期は何時か等について、外科側からの問題提起が期待される。今井先生にはこれらの点についても論じていただきたい。

田中壽一先生には抗酸菌による膿胸の外科治療についてお願いした。近年慢性結核性膿胸症例は減少しつつあり、またその年齢層の高齢化により外科術式の選択が難しくなっている。いっぽう結核菌や非結核性抗酸菌による急逝膿胸はそれなりの頻度で発生し、その治療に難渋することがしばしばである。田中先生には病巣穿破等による急性膿胸への対処法、慢性膿胸に対する術式と成績、その問題点、多剤耐性結核性膿胸への対応、膿胸治療における開窓術の役割などについてお話いただければと思う。

渡辺真純先生にはリンパ節結核（結核性リンパ節炎）について、特に診断と治療に難渋する深在性リンパ節結核の代表である縦隔リンパ節結核の診断と治療について論じていただく。深在性リンパ節結核は表在性のものと異なって、必ずしも外科治療の積極的な適応となることは多くはない。しかしながらその分診断に難渋し、軟化融解し被膜穿破により流注膿瘍が生じた場合など治療に悩むことが多い。ここでは縦隔リンパ節結核について、縦隔鏡検査などを含めた診断と治療のポイントについてお話しいただきたい。

井澤一隆先生には骨・関節結核についてご発表いただく。骨・関節結核は現在整形外科医においても経験者が限られている。しかしながら通常の結核診療の中でも時に遭遇し、整形外科的なアプローチが求められることが多い。いっぽう多くの結核診療医は内科外科を含めて骨・関節結核の治療経験に乏しい。井澤先生には骨・関節結核の診断と治療の現状をお示しいただき、外科治療の適応、言い換えればどの時点で整形外科的治療を受けるべきかなどについて論じていただきたい。

大内基史先生に非結核性抗酸菌症、特に肺MAC症の外科治療についてご発表いただく。現在わが国で肺MAC症外科治療を多数経験している施設は僅かである。いっぽう肺MAC症は確実に増えつつあり、化学療法が有効でなく外科的切除を求められる症例も増加している。しかしながら感染症としての肺MAC症に対し、外科治療の適応、切除範囲、術式、術前術後の化学療法など統一した指針は現在まで作成されていない。この様な指針はまず結核病学会で早急に検討する必要があると思われる。ここでは大内先生に主として肺MAC症の術後成績から振り返った外科治療の適応、術式の選択、問題点等について、今後作成されるであろう指針の基礎データとしての意味も含めて論じていただきたい。

最後にこの様なシンポジウムを開催する機会を与えてくださった第82回日本結核病学会会長坂谷光則先生に深謝します。

／SⅢ－1

肺結核症の外科治療

今村　直人（西神戸医療センター呼吸器外科）

【はじめに】結核に対する種々の有効な薬剤の開発に伴い、近年では肺結核症に対する外科治療の機会は極めて少なくなった。現在では多剤耐性結核を中心とする化学療法で治癒が困難な肺結核症が外科治療の対象とされる。平成15年4月の「結核医療の基準」の見直し－第2報－においても、RFPおよびINHが投与不可の場合の治療法（多剤耐性結核症の治療）の項で、「外科治療が可能な患者では治療当初から外科療法を積極的に考慮する。」と提言されている。しかし、実際の臨床現場では、外科治療に踏み切るタイミングや、適応などについて悩む状況も少なくない。そこで、このたび当院においてこれまでに施行された肺結核症の外科治療例に関して、その臨床的な背景や経過、治療成績などについて検討を行ったので報告する。

【対象】1994年8月（当院開院時）から2006年12月までに当院で行われた肺結核症に対する外科治療症例を対象とした。なお、気胸や膿胸、肺癌などの合併症に対する外科治療症例や肺腫瘤の診断目的で手術を行い、肺結核症と判明した症例は除外した。

【結果】上記期間の肺結核症の外科治療症例は男性18例、女性8例で合計26例であった。二期的に両側手術を行った症例が1例あり、合計27回の外科治療を行った。年齢は24~66歳（平均46.7歳）であった。術前合併症は糖尿病9例、慢性肝炎（B型またはC型）6例、COPD1例であった。病側は両側（b）12例、右側（r）8例、左側（l）6例。病巣の性状はI型2例、II型21例、III型2例、IV型1例。病巣の拡がりは1：8例、2：16例、3：2例。26例中にINH、RFPともに耐性である多剤耐性結核が16例を占め、他は多剤耐性結核の疑い1例、INH耐性5例、RFP耐性3例、耐性なし1例であった。手術前化学療法期間は2～92ヶ月（平均17.5ヶ月）。27回の外科治療症例のうち、術前6ヶ月以内の喀痰検査で塗抹または培養陽性22例、塗抹培養ともに陰性5例。外科治療直前の喀痰検査では塗抹培養ともに陽性2例、塗抹陰性培養陽性2例、塗抹陽性培養陰性4例、塗抹培養ともに陰性19例であった。術式は全例が肺切除術で、胸郭成形術や空洞切開術を行った症例はなかった。肺切除術のうちわけは肺全摘除3例（遺残肺全摘1例、胸膜肺全摘1例を含む）、肺葉切除＋区域切除または部分切除6例、肺葉切除5例、区域切除または部分切除11例、両側肺の区域切除、部分切除（二期的に施行）1例であった。なお、4例が胸腔鏡補助下の手術であった。外科治療直前の喀痰検査で塗抹培養ともに陰性であった19例のうち、16例で切除肺の組織または膿汁の抗酸菌検査を行われた。このうち10例は塗抹培養とも陰性であったが、3例が塗抹陽性培養陰性、3例が塗抹培養ともに陽性であった。術後合併症は肺瘻遷延2例、術後胸腔内出血1例、胃潰瘍穿孔1例であった。手術関連死亡、在院死亡はみとめなかった。外科治療後の在院日数は22～114日（平均51.1日）であった。外科治療後に1例が喀痰塗抹陽性をみとめたが、培養陰性であり、退院時には消失した。他には排菌をみとめた症例はなかった。退院後の経過に関してはカルテ廃棄による経過不明3例、当院退院直後に他院フォローアップとなった4例、治療中2例をのぞき、17例において検討した。術後化学療法期間は6～33ヶ月（平均18.5ヶ月）であった。いずれも明らかな再排菌はみとめておらず、治癒と考えられた。

【まとめ】種々の報告においては外科治療の適応として、化学療法で菌陰性化が困難、限局性の病変、手術に耐えうる肺機能などが条件として挙げられることが多い。当院では、このような条件を満たす症例以外に、化学療法により菌陰性化がみられても、限局する遺残空洞が存在し、再発の可能性が高いと考えられた耐性結核の症例に対しても少なからず外科治療を行っていた。これらの症例の一部では、切除標本内に結核菌をみとめており、再発の原因になりうると考えられた。外科治療症例の全体の予後は良好であり、症例により積極的に外科治療を検討すべきと考えられた。

SIII－2

非結核性抗酸菌症

○大内 基史、根本 悦夫、早川 信崇、後藤 毅（国立病院機構南横浜病院呼吸器外科）
山里 将也、篠澤 陽子、大谷 すみれ、山根 章、川田 博、宮入 守（同内科）
長谷川 直樹（慶應義塾大学医学部呼吸器内科）

【はじめに】非結核性抗酸菌症（non-tuberculous mycobacterosis 以下NTMと略す）は、一般的にはいまだ治療法が確立されたものが無く、進行は比較的に緩徐ではあるが急速に進行すると呼吸不全に陥ることがあり、難治性となる。当院でも喀痰の抗酸菌培養陽性例の約30%前後に非結核性抗酸菌が見られ、症例数も増加している。

【目的】当院では9年前から化学療法に加え手術療法を取り入れてきた。手術の適応は空洞や気管支破壊性病変を切除できるものとし、その周囲や他肺葉の散布陰影は残存肺機能を考慮し残存させることもあった。そこで9年間の全手術症例の臨床的検討をした。

【方法】1997年11月～2006年10月までの9年間について、主病名がNTMで外科治療を行なった患者86例を対象に、〈I〉術後再排菌例〈II〉術後合併症についてそれぞれの病型、菌種、術式、化学療法、臨床経過について検討した。また〈III〉この期間の前半の5年間（前期）と後半の4年間（後期）について比較した。

【成績】全症例の86例の年齢21～78歳（平均56.7歳）、男性49例女性37例、学会の肺結核症X線分類では患側r：51例1：29例b：6例、一般型II：49例III：37例、病巣の広がり1：22例2：41例3：26例でrII2が最も多かった。菌種は、M.avium76例M.intracellulare4例M.kansasii2例M.gordonae1例M.abscessus3例でM.aviumがほとんどであり、術式別では、区域切除または肺葉切除術59例、胸腔鏡下肺部分切除術1例、肺全摘または胸膜肺全摘術23例、胸骨正中切開による両側同時手術3例で、化学療法が術前後を通じ施行された例は65例で治療内容は様々で期間も6～60ヶ月であった。〈I〉術後再排菌は11例に見られ年齢29～76歳（平均60.4歳）病型術式化学療法には統一されたものはなく、菌種はM.avium9例M.abscessus2例であった。再排菌後の経過は、5例に追加化学療法を12ヶ月施行し2例消失（持続排菌3例、うち明らかな残存病巣の拡がりがあるもの1例）その他追加治療中2例、未治療2例、他病死1例、術後呼吸不全での手術関連死1例、再化学療法できなかった4例を除くと除菌された症例は77例（93.9%）であった。〈II〉術後合併症は、術後間質性肺炎が5例に見られ（ステロイドミニパルス療法で軽快）呼吸不全での手術関連死1例、術後10日目に気管支断端瘻1例（当日に大網充填術施行後肺炎にて死亡）、術後膿胸4例,全創開離1例（再縫合）であった。〈III〉前期5年間の除菌率は95.7%、後期4年間では89%であった。前期に比べ後期では病巣の広がりが1より2が、術式も肺葉切除術が多い傾向にあった。

【結論】術後再排菌例、合併症のそれぞれの臨床的特徴は見られなかったがM.abscessus例では膿胸等の局所の炎症が見られた。また化学療法は個々の症例でことなり、副作用や前治療歴などのため統一した化学療法がされず比較できなかった。9年間の全除菌率は93.9%でありと手術は有効と考えられた。また、前後期で除菌率の低下が見られ、手術適応や気管支の破壊性病変、微少な空洞病変の見逃しについても検討する必要があると考えられた。当日、更なる検討と難渋した症例も報告する。

／SⅢ－3

抗酸菌性膿胸の外科治療

○田中　壽一、松村　晃秀、井内　敬二（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター呼吸器外科）

【目的】抗酸菌性膿胸の外科治療について検討した。【対象】2000年から2005年までに当院で手術を行った抗酸菌性膿胸63例（抗酸菌性急性膿胸14例、結核後遺症としての慢性膿胸例49例）を対象にした。年齢は37歳から89歳。性別は男43例、女20例であった。【方法】1）膿胸の背景因子、2）外科治療成績、予後、3）根治を目的とした初回手術の成功率を、菌の有無、菌種別、瘻孔（肺瘻、断端瘻）の有無、膿胸の広がり（全膿胸vs部分膿胸）、術式別に、また4）各因子を組み合わせて比較し治療成績に影響を与える因子について検討した。【結果】1）患者背景：年齢は37歳から89歳。性別は男43例、女20例であった。急性膿胸14例で空洞穿破等の病巣穿破によるもの10例、術後4例で、菌種は結核9例、MAC5例（1例重複）、無菌1例であった。結核後遺症としての慢性膿胸49例で原因は胸膜炎27例、外科治療12例、人工気胸10例でこの内、結核菌陽性13例（24%）、真菌7例を含むその他一般細菌22例、無菌14例であった。結核陽性は全体21例でこの内8例は多剤耐性菌であった。2）全体の外科治療成績は、治癒52例（83%）、継続4例（6%）、死亡7例（11%）で、失敗例は、全例開窓術後根治手術に至らなかった症例であった。死亡原因は、感染症4例、喀血、呼吸不全、PALが各1例であった。晩期呼吸不全3例、再発3例（内2例は出血性膿胸）であった。3）各因子別患者数と初回根治手術の成功率（%）：有菌／無菌；48例（64.5%）／15例（93%）、抗酸菌／一般細菌；26例（61.5%）／22例（68%）、有瘻／無瘻；50例（66%）／13例（92%）で菌、瘻の有無で4群に分けると、有菌有瘻／有菌無瘻／無菌有瘻／無菌無瘻；41例（61%）／7例（86%）／9例（88%）／6例（100%）であった。膿胸の広がりでは、全膿胸／部分膿胸；36例（67%）／27例（85%）で、菌、瘻の有無と広がりの組み合わせでは、有菌有瘻全膿胸／有菌有瘻部分膿胸／その他；27例（59%）／14例（79%）／22例（91%）であった。術式別では、掻爬／剥皮／筋肉充填／肺切除／開窓；11例（82%）／11例（82%）／9例（78%）／4例（75%）／28例（61%）で、開窓後の根治術の内訳は筋弁充填4例、大網充填8例、肺全摘7例で開窓継続9例で内死亡5例であった。開窓後に根治術可能であった19症例（死亡例、開窓継続例を除く）にかぎると89%で二期手術の術式別では筋弁充填50%、大網充填100%、肺全摘100%であった。4）有菌有瘻全膿胸を術式別に成功率を検討すると、掻爬／剥皮／筋肉充填／肺全摘／開窓；1例（100%）／3例（33%）／5例（60%）／2例（100%）／16例（62.5%）で開窓術後の根治術は大網充填5例、肺全摘4例、筋充1例で開窓継続生存2例、死亡4例であった。開窓をおかずに1期的に根治手術を行った11例の成功率は54%、開窓術後2期的根治術可能であった10例（死亡例、開窓継続例を除く）の成功率は100%であった。【結論】1．外科治療成績は全体では概ね良好であった。2.抗酸菌性膿胸の内、有瘻有菌の全膿胸の治療成績は、最も不良であるが、開窓術をおくことにより手術成功率を上げることが可能と考えられる。但し、開窓術後根治手術に至らない症例が39%あり、全身状態、合併疾患、呼吸機能などを加味して慎重に術式を検討する必要がある。

SⅢ－4

リンパ節結核の診断と治療 －特に肺野病変を伴わない縦隔リンパ節結核について－

○渡辺 真純、黒田 浩章、川村 雅文、小林 紘一（慶應義塾大学医学部呼吸器外科）
西村 知泰、長谷川 直樹、石坂 彰敏（同呼吸器内科）

【目的】肺野に病変を伴わないリンパ節結核、特に縦隔リンパ節結核は診断に難渋することがある。当院でのリンパ節結核例の診断・治療について検討し臨床像を明らかにすることを目的とした。

【患者背景】過去5年間に当院から結核発生届を提出した292症例中、肺野病変を伴わないリンパ節結核は22例（7.5%）、男性12例、女性10例、平均年齢は43歳であった。リンパ節腫脹部位は頚部10例、縦隔単独7例、頚部+縦隔4例、腋窩1例であり、縦隔リンパ節のみに結核が認められた7例（2.4%）について検討した。

【診断など】主訴は不明熱4、咳嗽2、頚部腫脹1、検診時縦隔異常影1、体重減少1例で基礎疾患として甲状腺癌、胃癌術後、結核性髄膜炎、肺結核既往各1例を認めた。喀痰中の結核排菌例はなく、血液データ（平均）ではWBC5600/μl、CRP1.05mg/ml、血沈24mm/hrであった。全例でツ反陽性。病変の大きさは5～35mm、平均26mmでCT所見は6例で中心部の不均一な低吸収域と辺縁部の造影効果を示した。Gaシンチでは5例中3例が陽性を示した。診断の方法は縦隔鏡生検2、胸腔鏡生検2、甲状腺癌手術時に発見1、その他症例は経過などから臨床的に診断した。

【治療】治療内容はINH+RFP+EB2例、3剤+PZA4例、3剤+SM1例で治療期間は6～18ヶ月（平均11ヶ月）で6例が軽快した。服薬コンプライアンス不良の1例でリンパ節の再腫大が生じたが再度化学療法を行い軽快した。

以下に症例を列記する。

症例1）36歳女性。主訴は不明熱。胸部CTで縦隔リンパ節腫脹を認め縦隔鏡下リンパ節生検により縦隔リンパ節結核と診断した。再化療例。

症例2）71歳女性。甲状腺癌手術中摘出した上縦隔リンパ節が偶然リンパ節結核と診断された。症状は認めなかった。

症例3）30歳男性。主訴は咳嗽。胸部CTで右肺門部リンパ節腫脹を指摘された。臨床経過・ツ反強陽性から縦隔リンパ節結核を強く疑い、抗結核療法で臨床症状は改善した。

症例4）29歳男性。不明熱・髄膜刺激症状あり。精査中のCTで上縦隔～気管分岐部にかけてリンパ節腫脹を認めた。胸腔鏡下リンパ節生検施行しリンパ節結核と診断した。髄膜炎の確定診断は得られなかったが抗結核療法で軽快した。

症例5）23歳男性。主訴は咳嗽・微熱。胸部X線で縦隔・右肺門部リンパ節腫脹を指摘された。臨床経過・ツ反強陽性から縦隔リンパ節結核を強く疑い、抗結核療法で臨床症状は改善した。

症例6）37歳女性。健康診断の胸部X線、CT上異常影を指摘された。前縦隔腫瘍疑いで胸腔鏡下腫瘍切除術施行し、縦隔リンパ節結核と診断された。

症例7）73歳男性。主訴は不明熱。胸部CT所見から上縦隔リンパ節腫脹を指摘された。縦隔鏡生検でリンパ節結核と診断した。

【まとめ】縦隔の腫瘤性病変でCT上辺縁部の造影効果と内部濃度が不均一な所見を認めた場合、ツ反などを参考に縦隔リンパ節結核を念頭におく必要がある。有症状例、画像有所見例では縦隔鏡、胸腔鏡生検が確定診断に有効であった。化学療法に反応し経過は良好であった。

SⅢ－5

骨・関節結核

井澤　一隆（NHO刀根山病院整形外科）

骨関節結核は比較的稀な疾患になりつつあり、平成16年度の結核新規登録患者29,736人中結核性脊椎炎は0.9%、他の骨関節結核は0.7%の発生率であった。治療としては化学療法を基本とした上で、補助療法としての観血的治療も適応を限って行われている。手術療法の絶対適応は：1）著明な神経脱落症状、特にそれが脊椎後彎変形による機械的圧迫で生じたもの；2）巨大膿瘍による呼吸障害；3）適切な化学療法にも関わらず増悪する神経脱落症状；4）脊椎後彎変形の経時的進行、等である。相対的適応は：1）巨大膿瘍；2）明らかな腐骨の存在；3）他の手段で生検が不可能な場合；4）長期臥床による合併症を生じる可能性が高い場合；5）椎体偽関節による疼痛；6）持続する瘻孔からの排膿；7）薬剤耐性菌治療の際の補助療法、等である。麻痺がある場合の手術適応については、他の原因による脊髄性麻痺とは異なる。結核性脊椎炎の場合化学療法と臥床安静のみで麻痺の回復が得られることも多く、手術例では麻痺が出現してから1ヶ月以上経過したものについても回復は良好である。手術の方法としては、脊椎では椎体病巣掻爬・前方固定術が最も一般的である。近年は金属固定材料による補助的な固定の併用も行われるようになっているが、その是非については意見が分かれる。また胸腔鏡視下手術も一部で行われているが、かなり難易度が高く適応は限られる。関節結核では関節病巣掻爬が一般に行われており、病巣により関節破壊が強い場合は関節固定の適応となる。化学療法が問題なく行われている限り、手術療法の成績は良好で再燃率は低い。保存療法は臥床安静であり、背部痛が主訴の場合1－2週の安静で症状は軽快する。保存療法の適応としては：1）全身状態が悪い症例；2）骨性の支持が比較的保たれており、前述の外科的治療の適応とならない症例などが挙げられる。我々の施設では病巣の拡がりが比較的広範な場合でも、骨性の支持が比較的良好である場合、特に高齢者では保存的治療を第一選択としている。脊椎の場合後彎変形の進行は程度の差はあれみられることが多いが、手術によってそれを完璧に防止することもできない。近年の問題点としては、まず高齢患者の増加が挙げられる。高齢者では若年者に比べてまず初期診断が難しいことが多く、その理由として：1）腰椎症や圧迫骨折などを既に罹患している患者が多く、それらの疾患で一般的に見られる背部痛や腰痛などの症状だけでは漫然と加療されがちである；2）上記の変性疾患の存在下では、レントゲン所見を見落としやすい；3）患者の訴えを問診しにくいことが少なくない；4）既に他の合併症により寝たきり状態になっており、脊椎の症状が顕在化していないことがある、等が挙げられる。また骨関節結核症例についての経験のない整形外科医も増えつつあり、それも診断の遅れの一因となっている。一方肺結核と同様に骨関節結核でも、多剤耐性結核が非常に稀ではあるがみられるようになっており、これも今後大きな課題となる可能性がある。

シンポジウムIV

抗酸菌研究の最前線

座長 岡田 全司（NHO近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター）
座長 小林 和夫（国立感染症研究所免疫部）

はじめに

全世界で約20億人（全人口の1/3）が結核菌（*Mycobacterium tuberculosis*）に既感染、毎年890万人が結核を発病、200万人（AIDS合併を含む）が死亡している。今後10年間、少なくとも、8,000万人が結核を発病、2,000万人が死亡することが推定されている。結核、ヒト免疫不全ウイルス感染症／後天性免疫不全症候群（HIV-AIDS）およびマラリアによる患者発生は年間3億人以上、また、死亡は600万人以上であることから、世界保健機関やG8は結核、HIV-AIDSおよびマラリアを世界三大感染症に指定し、世界が協調して、制圧に取組むことを宣言している。日本（2005年）では年間2.8万人（罹患率人口10万対：22.2）が結核を発病し、2.3千人（死亡率：1.8）が死亡し、日本においても結核対策は重要な課題である。Robert Kochが1882年に「結核菌」を発見、爾来、120年余が経過した現在でも、結核は人類に甚大な健康被害を提供し続けている。

第82回日本結核病学会総会において、「シンポジウム：抗酸菌研究の最前線」を企画し、「発生動向、病態、診断、治療、予防」の視点から、斯界で活躍している気鋭の結核研究者に研究成果や将来展望を発表して戴く予定である。

発生動向、特に、分子疫学に関し、結核研究所抗酸菌レファレンスセンター— 結核菌情報科 前田 伸司博士は「反復配列多型（variable number of tandem repeats：VNTR）を利用した結核菌の迅速遺伝子型別法の標準化」について、制限酵素によるDNA指紋法（restriction fragment length polymorphism：RFLP）との比較、さらに、感染源や経路の解明における有用性を評価、解説する。

病態に関し、大阪市立大学大学院医学研究科感染防御学 松本 壮吉 博士と国立感染症研究所免疫部 小林 和夫 博士は「結核菌病原因子による病変形成と感染防御」について、潜在性結核菌感染（休眠菌-宿主関係）も含め、分子医学から解説、さらに、将来的に治療や予防標的分子候補の可能性を言及する。

診断に関し、NHO刀根山病院 北田 清悟 博士と前倉 亮治 博士は「血清診断を用いた肺抗酸菌感染症の診断」について、*Mycobacterium avium* complex特異抗原を用いた血清診断およびキットの開発など、臨床応用を具現化している。従来の診断基準では実現不可能な迅速・簡便、斬新で先駆的研究成果および臨床における有用性を発表する。

治療、特に、抗結核化学療法薬に関し、大塚製薬微生物研究所 松本 真 博士は世界から注目、かつ、期待されている「新規抗結核薬の開発」の経緯と現状を言及する。多剤耐性結核（超多剤耐性を含む）の出現や台頭など、また、治療期間の短縮など、新規抗結核薬は喫緊の課題であり、新規抗結核薬は近未来の抗結核化学療法に重要な方向性を示唆するであろう。

予防に関し、NHO近畿中央胸部疾患センター—臨床研究センター— 岡田 全司 博士は「ワクチン開発」について、BCGワクチンよりもはるかに切れ味の良いDNAワクチン開発の進展と現状について発表する。ヒト結核感染に最も近いカニクイザルを用いた予防ワクチン効果のみならず、多剤耐性結核菌（超多剤耐性結核菌：XDR-TB）に対する治療ワクチン効果についても言及する。

「シンポジウム：抗酸菌研究の最前線」が会員諸氏に有用な情報を提供、そして、研究室から臨床に迅速・効率的に“橋渡し（Translation）”し、究極的に人類に甚大な健康被害を提供し続けている結核の制圧に寄与することを衷心から祈念している次第である。

SIV－1

反復配列多型を利用した結核菌の迅速遺伝子型別法の標準化

○前田　伸司、村瀬　良朗（結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター結核菌情報科）

【目的】1998年にColeらによって報告された結核菌H37Rv株の全ゲノム塩基配列解析からゲノム上にミニサテライトが存在することが報告された。次いで発表された臨床分離株であるCDC1551株との塩基配列の比較が行われ、幾つかのlocusでは株間で多様性が存在することが明らかになった。そして、これら多様性がある部位の反復配列多型（VNTR）分析を行うことによって、結核菌のタイピングが可能であることが報告されている。結核菌の遺伝子型別法は、制限断片長多型（RFLP）分析が“gold standard”である。しかし、この分析には、1）精製した高分子ゲノムDNA（1～2μg）が必要なので、菌を培養しなければならない、2）培養、DNA精製のため、生きた菌を分析施設に送らなければならない、3）分析結果が画像データなので、多施設間での比較が困難である、等の問題がある。一方、VNTR分析は、1)PCRでゲノムDNAを増幅するので、培養やDNAを精製する必要がない、2）オートクレーブ後の死菌体でも分析可能であり安全、3）結果がデジタルデータとして表記できるので多施設間でデータの共有及び比較が容易、という利点がある。また、2～3日で分析結果を得られるので、迅速な対応が求められる集団発生及び院内感染疑い例等では非常に有用な方法である。本研究では、国内株を分析する場合、どのlocusを何箇所分析すると、挿入配列（IS）*6110*-RFLP分析法と同程度の分解能となるか明らかにすることによって、VNTR法の標準分析法の確立を目指した。

【方法】2002年度療研研究課題「結核の入院時薬剤耐性に関する研究」のために収集された結核菌のうち、担当委員の承諾を頂いた株について各都道府県別に4～10株をランダムに選別し325株の分析を行った。これらの全ての株について、IS*6110*プローブを用いたRFLP、スポリゴタイピング及びVNTR分析を行った。VNTR分析は、Mycobacterial interspersed repetitive unit （MIRU）の12ヶ所、Exact tandem repeat（ETR）の4ヶ所、Queen's University of Belfast（QUB）の5ヶ所、Smittipatらが報告した北京型結核菌を効率良くタイピングできるVNTR 1895, 1955, 2074, 2372, 2401, 3232, 3336, 3820, 4120, 4156（10ヶ所）及び国際的なVNTR標準法としてSupplyらが提唱したVNTR 0424, 2347, 3171, 3690（4ヶ所）の合計35ヶ所の分析を行った。各分析法による結核菌のタイピング能力は、Hunter-Gaston discrimination index（HGDI）を用いて比較を行った。

【結果】325株のRFLP分析の結果、クラスター率は15.1%であった。また、スポリゴタイピング分析結果から74%が北京型ファミリーの結核菌であった。HGDIで各分析法を比較すると、スポリゴタイピングでは、0.501だったが、RFLP分析では0.998と高い値を示した（HGDIは0～1の値をとり、菌株を全く区分できない場合0、全てを区分できた場合1となる）。一方、VNTR分析では、調べるlocusによって異なるHGDIを示した。一般にVNTRプロファイルは、RFLP分析におけるバンド変化に比べて安定で変化が生じにくいと考えられていた。しかし、これらの変化の頻度は、locusに依存して異なることも明らかになった。VNTR分析でHGDIの高い（反復配列のコピー数の変異が大きい）locusを組み合わせるとRFLP分析のHGDI値を超える場合もある。RFLP分析以上に分解能が高い場合、例えば、家族内感染で同一感染源と推定される場合でも、異なる株の感染であると判定されてしまう可能性が生じる。そのため、RFLP分析と同程度の分解能を持つと同時に、疫学的データと矛盾しない適切なlocusを選定する必要がある。現在、疫学的リンクがありRFLP分析で同一パターンとなった株についても、同様にVNTR分析を行い、最適化のための検討を進めている。

SM－2

結核菌病原因子による病変形成と感染防御

○松本 壮吉（大阪市立大学大学院医学研究科感染防御学）
小林 和夫（国立感染症研究所免疫部）

結核は慢性肉芽腫性炎症を惹起するが、緩慢な病態推移の主要因は菌の遅発育性である。結核菌の倍加時間は12-15時間であり、寒天培地上で肉眼的に集落形成を確認できるようになるまで3-5週間を要する。多くの細菌が発育可能な環境下において迅速に分裂・増殖するのに対し、結核菌は分裂速度を制限して発病や病気の進行を抑制することで、宿主と菌、双方の生存を可能にする進化を遂げたといえる。 結核菌はさらに感染宿主体内で代謝を抑制し分裂することなく生存することができる。この現象は休眠（dormancy）と呼ばれる。結核菌は現在、人類の1/3に潜伏感染しているが、その多くは休眠菌である。休眠菌は長期の生存が可能で、且つ化学療法薬に対し抵抗性を示す。宿主の防御能の低下に伴い菌は再び増殖を開始し（内因性再燃）、病気が発症する。これを二次結核と呼ぶが、多くの成人型肺結核はこの機序で発症する。ヒト以外の生体や自然環境下において結核菌が生育することは難しいことから、人類の1/3に感染する潜伏感染菌を駆逐することは結核の根本的な解決に繋がる。そのためには結核病態の推移や病変形成に密接に関わる菌の増殖制御機構を明らかにする必要がある。 本シンポジウムでは、mycobacterial DNA-binding protein 1（MDP1）という抗酸菌に特異的なヒストン様蛋白質が、結核菌の増殖を制御する鍵分子で結核病変の形成と推移に密接に関わるという分子論的証拠を紹介する。MDP1は定常期以降に結核菌が最も大量に発現する蛋白質であり、菌体内外に豊富に存在し、細胞内では複製、転写、翻訳を抑制することで菌の増殖を停止させる一方、細胞壁においては糖に結合することで細胞壁合成に必須なミコール酸の糖転移反応を制御したり、宿主細胞表面の糖と結合することで結核菌の主要潜伏感染細胞の一つである肺胞上皮細胞への菌の侵入を促す。MDP1は防御免疫を惹起する抗原でもあり、MDP1を標的としたワクチン開発の試みや、特に潜伏感染菌をターゲットにした新しい抗結核療法開発の取り組みについても紹介したい。文献1. Matsumoto S, Matsumoto M, Umemori K, Ozeki Y, Furugen M, Tatsuo T, Hirayama Y, Yamamoto S, Yamada T, Kobayashi K. DNA augments antigenicity of mycobacterial DNA-binding protein 1 and confers protection against Mycobacterium tuberculosis Infection in Mice. J. Immunol. 2005;175(1):441-449.2. Aoki K, Matsumoto S, Hirayama Y, Wada T, Ozeki Y, Niki M, Domenech P, Umemori K, Yamamoto S, Mineda A, Matsumoto M, Kobayashi K. Extracellular mycobacterial DNA-binding protein 1 participates in Mycobacterium-lung epithelial cell interaction through hyaluronic acid. J. Biol. Chem. 2004;279(38):39798-39806. 電子郵便アドレス: sohkichi@med.osaka-cu.ac.jp (SM), kobayak@nih.go.jp (KK)

SIV－3

MAC特異的糖蛋白脂質抗原を用いた肺MAC症の血清診断

○北田　清悟、前倉　亮治（独立行政法人国立病院機構刀根山病院）

非結核性抗酸菌（NTM）感染症は増加傾向にある。実際、当院のような日本有数の結核病床を有する病院でさえ、今日、抗酸菌感染症外来患者の大部分はNTM患者が占めるようになってきている。本邦ではそのNTMの約70%は*Mycobacterium avium* complex（MAC）が占める。呼吸器科医がMACによる肺疾患に接する機会は増えており、その診断、治療、管理に対する関心が高まっている。しかし、MAC症の診断は煩雑である。MACは自然界に広く分布しており塵埃、土壌、水などから検出される。そのため喀痰などに時に、環境からのMACが混入することがあり、MACの検出が診断に直結しない。また、他の抗酸菌症との鑑別も、臨床症状、画像所見だけでは決定的な差異はなく、菌の証明が困難な場合、診断に難渋することがある。特に肺結核との鑑別は、感染予防措置対応の観点からも重要である。これらの課題を克服すべく、新たな診断法の追加を提案したい。我々はMAC表層に存在する糖蛋白脂質（glycopeptidolipid：GPL）抗原を用いたMAC特異的血清診断を開発してきた。本シンポジウムではMAC特異的血清診断の有用性、臨床応用について報告する。

【血清GPL core抗体】GPLはMAC血清型を決定する糖蛋白脂質であり、現時点では31種類のGPLが報告されている。GPLは各血清型共通構造であるGPL coreと血清型特異的oligosaccharideからなる。MACは血清型によってその毒性が異なり臨床経過に影響を与えている可能性が示唆されたため（Maekura et al. 2005. JCM）、当初、我々の研究はenzyme immunoassay（EIA）によって患者血清中の抗血清型特異的GPL抗体を同定することから始まった。しかし、患者血清中GPL抗体は各血清型特異的GPL抗原に対する交差反応が強く、血清型の同定は困難であった。しかし、GPL抗原に対する抗体価は、多くのMAC症患者で上昇していることが判明し、これをMAC症の血清診断の抗原として利用することとした（Kitada et al. 2002. CID）。その後GPL coreが主要抗原（epitope）であることが判明し、GPL coreを抗原としたEIA診断kitの開発を行った(Kitada et al. 2005. CDLI)。

【肺MAC症の診断、肺結核、*M. kansasii*症との鑑別】米国胸部疾患学会（ATS）診断基準を満たす肺MAC症106例、環境中からのMACの汚染と考えられたMAC colonization群11例、*M. kansasii*症30例、肺結核77例、健常人126例の血清中GPL core抗体価の測定を行った。肺MAC症患者において、血清抗体価は有意に上昇していた。血清診断によって、肺MAC症とcolonization、健常人との鑑別が可能であり診断に有用であることが確認された。また、他の主要な抗酸菌感染症である肺結核、肺*M. kansasii*症との鑑別にも有用であった。GPL core IgA抗体測定のEIA kit（タウンズ株式会社)を用いた多施設での検討においても同様の結果が得られた。

【化学療法と抗体価の相関】化学療法を行った15例の肺MAC症患者で、治療前後で抗体価の推移を検討した。化学療法によって排菌が陰性化した群では抗体価は有意に低下したが、排菌が陰性化しなかった群では抗体価に変化は認められなかった。このことから抗体価が疾患の活動性を反映する可能性が示唆された。

【画像所見と抗体価の相関】47例のMAC症患者において、CT画像と抗体価の関連を検討した。抗体価は病変の広がり、および結節陰影の大きさと正の相関性を認めた。すなわち、抗体価が高ければより広範囲に病変をみとめ、大きな結節を形成する傾向にあった。

【早期診断に対する有用性】画像的に気管支拡張像and/or小結節陰影を呈する患者で、喀痰検査で診断がつかず、気管支鏡検査を行った54例について血清抗体価とMACの検出に関する検討を行った。気管支鏡検査にてMAC検出を認めた患者において血清抗体は70%以上の患者で陽性であり、血清診断が早期のMAC症の診断に有用である可能性が示唆された。

SIV－4

新規抗結核薬であるOPC-67683の研究開発

松本 真（大塚製薬株式会社微生物研究所）

結核菌は世界の総人口の1/3に当たる約20億人の人に感染しており、近年のHIV/AIDSの増加に伴い、再燃が世界的に大きな問題となってきている。結核患者数も増加に転じており、過去のどの時代よりも多い人が結核に感染している状況となっている。また、HIVと結核の混合感染者が1200万人にも達しており、結核感染はHIV感染者の死亡の主な原因となっている。結核菌が潜伏感染している人にHIVが感染することで、発病へ致る危険性は30～50倍に増加するといわれている。更に、多剤耐性結核菌の増加が治療を難治化している。多剤耐性菌の治療には、2次抗結核薬などを使用することになり、効力が不十分であるばかりでなく、副作用も強く、長期療養が必要となる。結核は、今や過去の病気ではなく、このままの状態が続くと20年年間で十億人が新規に感染し、3600万人が死亡するであろうと考えられている。このような中、新しい治療薬の開発が切望されていることは必然なことである。新しい治療薬には、1）短期化学療法を実現できる薬剤、2）多剤耐性結核菌に有効な薬剤、3）薬物相互作用がなく抗HIV薬などと併用服薬可能な薬剤、4）潜伏感染している結核菌に有効な薬剤、などのプロファイルを有する新薬の開発が望まれている。このような背景の中、結核菌にのみ効力を示し、他の細菌には影響を及ぼさない新規抗結核薬の探索研究試みた結果、有望な化合物であるOPC-67683を見出すことに成功した。本化合物は、新規構造であるニトロイミダゾオキサゾール誘導体であり、既存の抗結核薬に耐性を示す結核菌に対しても感受性菌同様の活性を示し、その効力は既存薬との比較において最も優れた効力であり、MIC90値で0.024 μg/mLであった。作用機作の1つとしてサブクラスミコール酸の生合成を阻害することが明らかになっており、結核菌特異的に作用を示し、グラム陽性菌や陰生菌、腸内細菌には効力を示さない理由として説明できる。また、実験的マウス結核症モデルを作製し、既存薬との比較試験を実施した結果、in vitroの効力が反映され、in vivoにおいてもその効力が反映され、最も強い効力が確認された。また、同モデルを用いて標準療法と比較した結果、OPC-67683を含む新しいレジメにおいて、少なくとも2ヶ月以上の短期化が可能な結果を得ることができた。本シンポジウムではこれらの結果にういて、開発経緯を含めて紹介したい。

SM－5

新しい結核ワクチン開発

岡田　全司（独立行政法人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1万倍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-エンベロープ/Hsp65+IL-12 DNAワクチン）を開発した。

【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。我々はプライム・ブースター法を用い、Hsp65 DNA+ IL-12 DNA（HVJ-エンベロープベクター）のワクチンはBCGワクチンよりも1万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、結核菌由来のHSP65蛋白抗原特異的な、CD8陽性キラーT細胞の分化を増強し、IFN-γ産生T細胞の分化も増強した。肺の結核病理像の改善効果も示した

【治療ワクチン】さらに、このワクチンは治療結核ワクチン効果も示した。すなわち結核菌をあらかじめ投与したマウスにおいてHVJ-エンベロープ/HSP65DNA+IL-12DNAワクチンを3回治療投与すると、コントロール群に比較して有意差を持って肺・肝・脾の結核菌数の減少を認めた。多剤耐性結核菌や超薬剤耐性結核（XDR-TB）に対しても治療ワクチン効果を示した。欧米では治療ワクチンは未開発である。

【モルモット】を用いたHsp65 DNA + IL-12 DNAワクチンの有効性：Hsp65 DNA + 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。

【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投与して作成した）を初めて開発した。これを用いてもHsp65 DNA + IL-12 DNAワクチン効果を示した。

さらに、

【ヒト結核感染モデルに最も近いカニクイザル】（Nature Med. 1996）を用い、HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチンの強力な有効性を得た。カニクイザルに3回ワクチン接種後4週間後に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。DNAワクチン投与群は50%の生存率であり、コントロール群は生存率0%であった。

さらに、サルの系でプライムブースター法を用いて、より強力なワクチン開発を行った。その結果、BCGワクチン・プライム-DNAワクチン・ブースター法を用いた群は100%の生存率を示した。一方、BCGワクチン単独群は33%の生存率であった。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、BCGワクチンは乳幼児でほぼ全員に施行されていることより我々のHSP65DNA+IL-12DNAワクチンが強力な成人ワクチンとなることが示唆された。

WHO STOP TB VACCINE Meeting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。

これ以外に72f蛋白サブユニットワクチン、rAg85B BCGワクチンや、我々のリコンビナート72fBCGワクチン、MVA Ag 85A ワクチン、リコンビナントListeriolysinBCG、85B-ESAT6融合蛋白ワクチンが上げられる。さらに、我々のHVJ-エンベロープ/HSP65D

NA+IL-12DNAワクチンをi.m.投与でなく、鼻粘膜ワクチン又は気道内ワクチンとして投与して、より強力なワクチン開発を行いつつある。（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、西田、綱井、井上、深水、仲谷、山田、浅井、浅木、浪江　各研究員、R.Gelber博士、B.Tan博士、中島俊洋博士、長澤鉄二博士、吉田栄人博士、松本真博士、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）

シンポジウムV

肉芽腫性肺疾患と病原微生物

座長 管 守隆（済生会熊本病院呼吸器センター）
座長 井上 義一（NHO近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター）

はじめに

〔参加対象者〕臨床系医師研究者（内科医、放射線科医、研修医等）、基礎系医師、研究者（病理医、細菌学者等）、看護師、検査技師、公衆衛生関係者、他。

〔目的〕(1) 非感染性肉芽腫性肺疾患について、病原微生物との関連、感染症との鑑別を踏まえて代表的疾患について理解する。(2) 肉芽腫性疾患の新たな考え方について討議し、今後の診断治療戦略への一助とする。

肉芽腫とは、マクロファージ系細胞に加えて他の炎症細胞が集積して形成される慢性炎症性病巣である。肉芽腫は、何らかの抗原曝露の後、抗原呈示を経てT細胞やマクロファージ等が活性化され、類上皮細胞、巨細胞が形成され形成される。肉芽腫は一般的に、長期間分解されない異物に対して、抗原を囲い込むための生体防御機構と考えられるが、しばしば原因（異物）が確定出来ない場合も少なくない。また多臓器に多発し肉芽腫性疾患として治療に難渋し臨床的に問題となる場合もある。さらに周囲の線維化や空洞を伴い、非可逆的な構造破壊から機能障害に至り問題である。

肺に肉芽腫を生じる疾患として、抗酸菌症，真菌症、過敏性肺炎、サルコイドーシス、血管炎、ベリリウム症など多くに疾患が挙げられる。肉芽腫は、大きく感染性と非感染性に分類され、治療方針も異なる。しかしながら、非感染性、原因不明と考えられる疾患の中にも、病原微生物の病因論的関与が示唆される疾患があり、従来の感染症の概念だけでは説明困難な場合も明らかにされつつある。

本シンポジウムは、非感染性の肉芽腫性肺疾患について、病原微生物との関連を視野に入れながら、本領域の第一線の先生方に、最新の話題も交えて臨床的、基礎的なお話をいただき、肉芽腫性肺疾患について臨床、画像、病理、細菌、免疫学的に包括的な理解を深め、討議を進める。

まずは、感染症との鑑別を含めて、肉芽腫性肺疾患の画像を審良正則先生、病理像について武村民子先生にご講演していただく。そして、病原微生物の関与が示唆されている肉芽腫性肺疾患の代表としてサルコイドーシスと*Propionibacterium acnes*のお話を江石義信先生にお願いする。更に、農夫肺と放線菌を毛利孝先生、最近の話題となった、Hot Tub Lungと*M. avium*について小倉高志先生にご講演していただく。

非感染性肉芽腫性肺疾患について感染性疾患との境界を見据えた上で参加者に理解され、肉芽腫性疾患の新たな考え方が討議され、今後の診断治療戦略への一助になれば幸いと考える。

／SV－1

肉芽腫性肺疾患の画像所見（感染症との鑑別を含めて）

審良　正則（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター放射線科）

肉芽腫性肺疾患の画像診断には高分解能CT（HRCT）が有用である。HRCT所見で診断が示唆される疾患も多い。両側肺門リンパ節腫大と気管支血管束に沿う粒状影はサルコイドーシスに特徴的であるが、サルコイドーシスの画像所見は多彩である。Silicosisに似た塊状影を呈するものや、粗大結節影、浸潤影を呈するものもある。亜急性の過敏性肺炎のHRCT所見はモザイクパターンのスリガラス影と微細な小葉中心性粒状影を呈し特徴的であるが、慢性過敏性肺炎は他の間質性肺炎との鑑別が画像上難しい。上中肺野優位の線維化・蜂窩肺形成、モザイクパターン、小葉中心性粒状影の存在、多数の嚢胞形成などは慢性過敏性肺炎によくみられるが、すべて非特異的であり、IIPsとの鑑別は必ずしも容易ではない。肺結核の診断にtree-in-bud appearanceというHRCT所見は有用であり、活動性の評価にも役立つ。tree-in-bud appearanceは小葉中心性分枝状影としばしば混同されて用いられているが、これらは区別して用いられるべきである。ランゲルハンス細胞肉芽腫症は比較的壁の厚い嚢胞と小葉中心性粒状影がみられる。LAM、LIP、シェーグレン症候群などの嚢胞形成を示す疾患との鑑別が必要である。ウェゲナー肉芽腫は空洞を伴う多発性結節像を呈する。肉芽腫性肺疾患の画像所見は疾患によって特徴があるが、その画像所見に特異的なものはなく、臨床、画像、病理所見を総合して診断する必要がある。

CTは診断だけでなく疾患の程度、進行度、適切な生検部位の決定、治療効果の判定、予後の評価にも利用される。我々はサルコイドーシスの初回のHRCT所見を解析し、微細粒状影型、多発結節型は予後良好で、ほとんど消失するが、すりガラス影主体型、consolidation主体型は予後不良で、難治性の線維化病変に進行することを認めた。CTを用いた肺病変の定量法には、visual score、肺野のCT値のヒストグラムを用いた方法、フラクタル解析、adaptive multiple feature method（AMFM）などがある。胸部X線像とHRCT像を対比しながら解説する。

／SV－2

肉芽腫性肺疾患の病理所見-感染症との鑑別-

武村 民子（日本赤十字社医療センター病理部）

【はじめに】肺は肉芽腫の好発する臓器であり、肉芽腫性疾患の鑑別には難渋することが多い。肉芽腫の分類は感染性と非感染性に分類するのが妥当であるが、それらの原因はきわめて多岐にわたる。今回、両者の代表的な病理像の特徴を提示し、鑑別の要点と病変の転帰について述べたい。

【肉芽腫の種類】肉芽腫とは異物や細胞内消化のされにくい物質を貪食するマクロファージや類上皮細胞、巨細胞の集簇からなり、生体の隔絶防御反応の形態像である。肉芽腫の代表的なものは類上皮細胞肉芽腫であり、壊死性、非壊死性がある。その他、異物型巨細胞からなる肉芽腫、組織球が特徴的な柵状配列する柵状肉芽腫（palisading granuloma）、泡沫状マクロファージからなる黄色肉芽腫、ランゲルハンス細胞からなる肉芽腫などがある。

【感染性肉芽腫症】日常診療のなかで頻度の高い感染性肉芽腫性疾患の原因としては抗酸菌、その他の細菌、クリプトコッカスやヒストプラズマで代表される真菌、犬糸状虫などの寄生虫によるものがある。感染性肉芽腫には中心部膿瘍と、その周囲に類上皮化した組織球の集簇からなる化膿性肉芽腫や、抗酸菌や真菌による壊死性（乾酪性、非乾酪性）病変の周囲に組織球や類上皮細胞、多核巨細胞が集簇する肉芽腫がある。これらの肉芽腫はしばしば空洞化し、陳旧化すると被包乾酪結節や硝子化結節を形成する。ときに壊死がなく起因菌を貪食する多核巨細胞を伴う器質化肺炎像もみられる。なお、結核と非結核性抗酸菌症の肉芽腫の形態的鑑別は困難である。アレルギー性気管支・肺アスペルギルス症では気管支中心性肉芽腫症が生じ、肉芽腫中心部に好酸球の壊死や菌糸がみられ、周囲に類上皮化した組織球が集簇する。

【非感染性肉芽腫症】1）非乾酪性類上皮細胞肉芽腫：サルコイドーシス（サ症）肺では平均200μm大の非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が、主にリンパ管に沿って気管支・血管束、小葉間隔壁、胸膜などに分布し、肺動脈、肺静脈への肉芽腫侵襲は高頻度にみられる。非乾酪性肉芽腫がみられる場合には、抗酸菌症や過敏性肺炎などとの鑑別に江石らの*P. acnes*に対する特異抗体を用いた免疫染色は、今後サ症の診断に有用と考えられる。なお、サ症肉芽腫において好酸性壊死は10～30%に観察される。慢性ベリリウム症ではサ症に類似した非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が広範に肺の間質に形成される。夏型や鳥関連過敏性肺炎の肉芽腫はサ症と比べると、一般にそのサイズは小さく疎で、細気管支壁、肺胞壁ならびに肺胞腔内に形成され、リンパ球性胞隔炎、細気管支炎の程度はサ症よりも目立ち、しばしばポリープ状の腔内線維化がみられる。いっぽう、慢性過敏性肺炎では類上皮細胞肉芽腫の出現頻度は低く、小葉中心性線維化を伴うUIP 類似パターンを呈する場合がある。2） 壊死性肉芽腫：ウェゲナー肉芽腫症では好塩基性地図状の壊死を取り囲んで組織球や単核細胞、巨細胞の集簇、また中心部壊死や核片、好中球浸潤を柵状に囲む組織球や類上皮細胞からなる柵状肉芽腫、壊死性肉芽腫性血管炎がみられる。Churg-Strauss症候群ではアレルギー性血管炎と中心部の好酸性壊死を囲む組織球や多核巨細胞からなる肉芽腫がみられる。壊死性サルコイド肉芽腫症ではサ症と同様の類上皮細胞肉芽腫が肺胞領域に凝固壊死を伴ってみられ、肉芽腫性血管炎の頻度は高い。3）その他の肉芽腫：種々の異物肉芽腫（縫合糸、吸入異物等）、珪肺結節、黄色肉芽腫、硝子化肉芽腫，喫煙が深く関与するランゲルハンス細胞肉芽腫症（組織球症）などがある。

【鑑別診断方法】肉芽腫病変に対しては、肉芽腫の壊死の有無にかかわらず、起因菌ならびに原因物質の存在の確認が必須である。生の検体からの培養やPCR法による同定、病理学的にはパラフィン切片によるGram、PA

S、Grocott、Ziehl-Neelsen染色等、特異抗体を用いた免疫染色、*in situ hybridization* などによる同定が行われる。

【まとめ】肉芽腫性肺疾患では感染性か否かの判定は治療方針を決める上で重要である。肺以外の他臓器病変の有無、起因菌の同定、血清抗体価、ANCA値、抗原添加末梢血リンパ球増殖反応、環境、曝露歴の十分な把握が総合的診断に重要であることはいうまでもない。

／SV－3

サルコイドーシスとアクネ菌（*Propionibacterium acnes*）

江石　義信（東京医科歯科大学大学院人体病理学分野）

サルコイドーシスの皮膚病変がロンドンの皮膚科医ハッチンソンによって見いだされてから130年以上が経過した今日でもその原因はなお不明である。本症の病因に関しては、疾患感受性のある宿主が環境中のなんらかの抗原物質（サ症起因体）に暴露されて誘導される細胞性免疫型の過敏性免疫反応に起因するらしいことはわかっている。これまで数々の感染因子に関して検索がなされてきたが、サ症起因体がどのようなものであるか最終的には確定されていない。

病変部リンパ節の組織懸濁液をマウスに免疫することで、肉芽腫内部に存在するサ症起因体に対し単クローン抗体を作成することができる。本抗体は、結核菌や他の一般細菌類とはまったく反応せず、アクネ菌（*Propionibacterium acnes*）と特異的に反応する。サルコイドーシス病変部に反応するアクネ菌・単クローン抗体は、これまでに2種類完成している。PAB抗体はアクネ菌に特異的な抗体で、リポテイコ酸という細胞膜結合性の糖脂質抗原を認識する。他方、TIG抗体もアクネ菌に高い特異性を示し、リボゾーム結合性のシャペロン蛋白であるトリガーファクターを認識する。2つの抗体はいずれも、BCGを含むマイコバクテリアには反応せず、他の一般細菌ともまったく反応しない。サルコイドーシス肉芽腫では、その9割以上の症例にPAB抗体で陽性となる小型円形小体が観察される。結核性肉芽腫に同様の陽性所見は認められない。サルコイドーシスに特徴的とされる抗酸性の大型紡錘形小体（Hamazaki-Wesenberg小体）には、小体外周を取り巻くようにPAB抗体が陽性となり、小体内部領域にはTIG抗体がドット状に陽性となることから、本小体そのものが単一のアクネ菌体そのものであることが証明された。これらの病変部アクネ菌は、通常細菌が有する細胞壁構造を欠失しており、L型細菌に特徴的な出芽様分裂像を呈することから、細胞壁を欠失するL型アクネ菌であることが判明した。

アクネ菌特異的な抗体を用いた病変部リンパ節の組織病理学的な解析から、サルコイド肉芽腫の形成過程を推察することができる。細胞内に不顕性感染したアクネ菌は、細胞壁を欠失した休眠状態で潜伏感染している。おもに環境要因を契機として、休眠状態のアクネ菌が内因性に活性化され細胞内増殖する。この小型で円形のL型アクネ菌は、いわゆる感染型と呼ばれるもので、リンパ・血液を介して全身に拡散し、新たな細胞内感染を引き起こす。宿主要因として、本菌に対するアレルギー素因を有する個体では、L型アクネ菌の細胞内増殖を契機に、過度のTh1型免疫反応が起こり、感染型アクネ菌の拡散防止を目的とした肉芽腫形成が起こる。このようなアクネ菌の細胞内増殖現象は、肺胞洗浄液のマクロファージでも観察できる。さらに、末梢肺組織の肺胞壁に形成される肉芽腫のなかにもアクネ菌が証明される。肺でもリンパ節でも、その肉芽腫形成機構に変わりはない。アクネ菌の細胞内増殖所見は、肺やリンパ節に限らず他臓器（心、筋、脾、腎）のサルコイドーシス病変部でも高頻度に認められている。リンパ・血液を介して全身諸臓器に拡散した細胞壁欠失L型アクネ菌が、ストレスなど内因性活性化を引き起こす環境要因を誘引として、感染諸臓器の細胞内で同時多発的に異常増殖することが、全身性サルコイドーシス発症の契機となっていると考えている。

既によく知られている「帯状疱疹ウイルスのストレスによる活性化」や「結核の内因性再燃」などの現象と同様に、初期感染（不顕性感染）後に宿主の細胞内で休眠状態にあるアクネ菌が内因性に活性化することが、サルコイドーシスという全身性肉芽腫疾患の発症をトリガーしているらしい。疾病素因として本菌に対するアレルギー素因を有する個体では、内因性に本菌が活性化する度ごとに増菌局所で肉芽腫反応が生じてくるものと想定され、細胞内細菌に感受性のある抗生物質の投与は、細胞内増殖菌への抗菌作用や内因性活性化の防止効果により肉芽腫形成の抑制や予防に効果があるかもしれない。また、本症からの完全緩解を目指すためには、活性化され細胞内増殖する菌を抑制するだけではなく、代謝活性を低下させて生き残りを図る休眠状態の菌も含めて除菌する必要がある。近年では米国患者団体が中心となり、通常の感染症とは異なる除菌療法（マーシャルプロトコール）が検討されつつあり、約6割の患者でその効果が認められている。

SV－4

農夫肺と放線菌

○毛利 孝（岩手県立北上病院呼吸器科）
山内 広平、井上 洋西（岩手医科大学第三内科）
小西 一樹（盛岡繋温泉病院）

農夫肺(farmer's lung) は牧草に生えた好熱性放線菌 (*Thermoactinomyces Vulgaris* (TV),あるいは *Saccharopolyspora rectivirgula*(SR) (かつて *Micropolyspora Faeni* (MF)とよばれた。) (カビ) を吸入することにより経気道的に感作されて発症する過敏性肺炎の代表疾患である。我が国では東北、北海道に多い。悪寒、発熱、咳嗽、呼吸困難を症状とする。胸部レントゲンではびまん性粒状網状陰影を示し、低酸素血症、呼吸機能検査では拘束性障害を示す。

発症機序としては、Ⅲ型、Ⅳ型アレルギー反応が重要であると考えられる。Ⅲ型アレルギーの関与に関しては血清沈降抗体 (Ig-G 抗体) の検出されること、吸入誘発試験後3-6時間に症状が発現し同時に末梢血中の好中球増加と免疫複合体の増加が見られ、またBALFに好中球、補体の増加が認められることがあげられる。 すなわち吸入抗原が肺局所で特異抗体と抗原抗体複合体を形成し補体活性化が生じ肺への好中球の浸潤、浸出性病変が生ずると考えられる。

Ⅳ型アレルギー反応の関与としてはTリンパ球による肉芽腫形成がある。すなわち抗原刺激により活性化したマクロファージはIL-1、TNF-α を産生し、IL-1はT細胞を活性化し、活性化T細胞はIL-2を産生し、T細胞が肺局所に増殖する。TNF-αはマクロファージを活性化し肉芽腫を形成する。この仮説は吸入抗原に対する感作の成立したヒトのBAL細胞を起因抗原で刺激するとIL-2を産生すること、IL-1とTNF-αを実験動物に気管内投与することで肉芽腫形成の生ずることで確認されている。

また更に我々は過敏性肺炎の病変形成におけるセレクチン分子の役割を明らかにするため、SR抗原をC3H/Heマウスに慢性投与して作成した過敏性肺炎の動物モデルに合成されたSLXアナログを投与し、肺組織での肉芽腫形成とリンパ球浸潤に対する効果を調べた。SRを投与したマウスでは肺胞壁、肺胞腔内に多量のリンパ球とマクロファ-ジの浸潤、血管と気管支周囲に肉芽腫形成が認められた。一方、SRに加えSLXアナログを投与したマウスではTh1リンパ球とマクロファ-ジの浸潤、血管と気管支周囲に肉芽腫形成などの炎症範囲が縮小した。これはSLXアナログが肺へのリンパ球浸潤や肉芽腫形成を抑制することより、過敏性肺炎の病態においてセレクチンとSLXの結合はリンパ球浸潤に重要な役割を持つことを示唆している。病理組織はリンパ球浸潤による胞隔炎、類上皮細胞からなる壊死傾向のない肉芽腫,およびマッソン体の存在が特徴である。更に気管支肺胞洗浄(BAL)液に細胞数の増加、リンパ球の増加を認める。リンパ球のCD4/8比は0.3-12.0と一定の傾向を認めない。確定診断の得られないときは誘発テストも考慮されるが，誘発試験により劇症型を発症した例もあり注意が必要である。一方、抗体陽性の無症候者の存在、慢性型の存在も知られており、予後が注目されている。

治療に関しては、急性型、亜急性型とも起因抗原から隔離すれば通常1-2週で症状の改善を見る。呼吸困難の強いものには酸素療法の上、ステロイド剤プレドニソロン30-60mg (プレドニゾロン0.5-1.0mg/Kg) を投与する。進行の速い劇症型、プレドニソロン30-60mgに反応しない場合はステロイドパルス療法を施行する。予後に関しては、重症例でも抗原から隔離され軽快に向かえば短期的な予後は良好である。問題は同じ環境に復帰したときの再発、慢性化である。吸入抗原量が多いほど感作されやすく発症しやすいと考えられるため、環境からの抗原の除去、防塵マスク着用等による抗原吸入の予防が必要である。

その他 間質性肺疾患の血清マーカーとして KL-6, SP-A, SP-D が用いられるようになったが、農夫肺に関してはこれらの指標は病態を直接反映するものではないようである。抗体陽性の無症候者の中にもKL-6の高いものがあり、慢性型のものにもKL-6 の低い者がある。

SV−5

Hot Tub Lung とM. avium

小倉　高志（神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科）

hot tubとは、日本語では、温水浴槽と翻訳されるが、日本のお風呂（バス）と同意語ではない。水面下のマッサージ用に泡を立てたり、強力なジェット噴流を備えている24時間循環型の浴槽のことである。24時間循環型で浴槽内の水を長期間交換しないので、MACが増殖しやすい環境になっている。

Hot Tub Lung（HTL）とは、1997年にKahanaらにより最初の報告がされたhot tub 利用者に発症するびまん性肺疾患で、現在まで45例以上のHTLの報告がある。hot tubでは、強力エアージェットによりMACが煙霧化され吸入され発症することが推測されている。しかし、感染症なのか免疫反応なのかは、まだ議論のあるところである。しかし、現在、HTLは短期間に多量のMAC菌体を吸入した事による過敏性肺炎が主病態という説が有力である。

HTL は、

1 臨床症状—呼吸困難、咳嗽、発熱を主訴とする事が多い。hot tub使用と呼吸器疾患の発症との時間的関係が重要である。

2 画像—高分解能CT（HRCT）では、ほとんどの症例で、すりガラス性陰影、粒状影（小葉中心性）を認める。

3 気管支肺胞洗浄—リンパ球増多を伴い、CD4/8は高い傾向を示す。

4 病理像—過敏性肺炎で認められる肉芽腫は境界不明瞭であるが、HTLで認められる肉芽腫は境界明瞭でしっかりした形（well-formed）である。この所見が、HTLが過敏性肺炎よりも感染の病態が主であるという仮説の根拠のひとつにもなっている。

5 細菌学的検査—患者検体とhot tubの水から同定したMACが同一の株であれば確定的である。すなわち、厳密には遺伝子相同性の確認が必要である。この方法としては、Restriction fragment length polymorphism analysis やmultilocus enzyme electrophoresis 、pulsedfield gel electrophoresisがある。

6 HTLの治療と予後—治療の第1は、hot tub の使用を中止する事である。そのうえで改善ない例や劇症型の例では、ステロイドか抗酸菌に有効な化学療法を単独あるいは併用で使用する。ほとんどの症例は予後良好であり、慢性に移行したり死亡した症例はない。日本では、hot tubはほとんど使用されていないため、日本の臨床医は、厳密な意味でのHTLには遭遇する事はないと思う。しかし、日本でもこの疾患をなぜ注目すべきかについては以下の事があげられる。第1にMACは天然の水には生息しており、温度が暖かくなると増殖しやすいということを改めて認識すべき事。第2にMACが含まれたエアロゾルを吸入すると過敏性肺炎を発症する事あるので、原因が不明の過敏性肺炎を診たときには、環境にMACが生息するような水や液体がないか十分問診する必要があると念頭に置く事である。

ここでは、海外の文献を中心にHTL を紹介し、日本で報告されたHTL 類似のMAC菌体を吸入した事による過敏性肺炎の症例を、各施設の御厚意によりお借りして提示させていただく。又、金属研磨工に発症する過敏性肺炎、Lifeguard lung、浸水した建物の解体業者に発症する過敏性肺炎など、MACが含まれたエアロゾルを吸入することにより発症するHTL以外の過敏性肺炎もあることも述べたい。

〈市民公開シンポジウム〉

大都市の結核対策

座長(大阪市保健所)下　内　　昭
座長(結核予防会結核研究所)大　森　正　子

市民公開シンポジウム

大都市の結核対策

座長　下内　　昭（大阪市保健所）
座長　大森　正子（結核予防会結核研究所）

はじめに

わが国の最近の結核疫学状況の中で罹患率の低下を困難にしているのが高齢者結核と都市結核問題であろう。しかしながら、その多くが既感染発病からなる高齢者の結核はますます超高齢者に偏り、診断・治療の困難さ、院内感染問題など重要な問題は多いものの時代とともにその比重が低下していくのに対し、都市結核問題はますますその比重を拡大していくであろう。そのことは、わが国の20年、30年先を行く先進諸国の結核事情をみれば明らかである。実際、1998年から2005年にかけてわずか7年間で、大都市（東京都、横浜市、川崎市、名古屋市、京都市、大阪市、神戸市）に新規に登録される結核患者の割合は、26.2%から28.9%に拡大した。この期間、人口割合が19.0%から19.8%に変化したことを考えると、新登録結核患者の大都市への偏在化傾向が強いと言える。一方、市別にみれば大阪市の新登録患者割合が6.6%から5.5%へ、神戸市が2.0%から1.9%へやや縮小したのに対し、東京都は9.9%から13.3%へ拡大するなど大都市の中でも偏在化の様相は微妙に変化している。

シンポジウムではメインの報告として、4名の演者に報告していただく。まず1990年代後半から、都市結核問題に率先して取り組み、次々と新しい施策を展開し成果を上げてきた神戸市（藤山理世）と大阪市（下内昭）から、行政の取り組みを成果と課題という視点で報告していただく。次いで、ホームレスの結核問題の研究に基づき、民間の立場から都市のホームレスの結核対策に取り組んできたNPO（逢坂隆子）の活動を紹介していただき、今後の都市結核対策への提案をいただく。最後に、外国人結核問題は必ずしも大都市だけの問題ではないが、不法就労など結核治療の継続を困難にさせる問題はきわめて大きい。長年大都市の外国人結核対策に取り組んできた港町診療所（山村淳平）から、医療の現場を越えた視点で外国人結核の実情と問題を報告していただく。

シンポジウムではこの他に、抄録の掲載はないが4名の方に5分程の指定発言をお願いしている。結核対策の最も重要な要素は「治療」である。結核対策を企画し実施する保健所にとって、結核の治療を行う医療機関との連携は非常に重要な要素である。この点を保健師という立場で医療機関との連携強化に取り組んできた大阪市保健所（門林順子）から発言をいただく。次に、最近不特定多数の若者が長時間にわたり空間を共有する多様な遊興施設が急増している。仮眠も可能な場所であるため住所不安定の中高年者の利用も多い。このような場所で起こった集団感染事例を経験した川崎区保健所（塚本和秀）からその時の対応と課題について発言をいただく。次に、新宿区保健所では管内にホームレス・外国人が多く、必然的に結核患者も多い。保健師による服薬支援活動も保健所だけでは困難をきたすことが多く、福祉・NPOとの連携に取り組んできた。連携のあり方、課題について発言をお願いする（神楽岡澄）。最後に隅田川医療相談会（池亀卯女）では、特に結核行政との連携はないが、長年野宿生活者の医療支援に取り組んできた。その中で医療機関を紹介した方が結核と診断された例、結核の治療を中断した状態で医療相談にやって来た方に遭遇するなどの経験をしている。結核行政と直接連携のないNPO活動の現場を紹介していただくことで、都市結核対策の今後のあり方について議論できるのではないかと考える。最後に特別発言として、大都市の結核対策－今後のあり方、ということで社会的弱者の結核問題に取り組んできた石川信克（結核研究所）からまとめをいただく。

以上、本シンポジウムは結核対策という本来行政の立場の問題を、行政と民間の視点から議論したいと考えている。なぜなら都市結核対策は結核のリスクの高い社会的弱者、フリーター、若者、外国人等一律の結核対策の網から漏れやすい人々の視点に立って企画されなければ成功は期待できず、対策も行政だけで実施することには限界があるからである。本シンポジウムは、多くの英知を絞り、資源（民間の活動なども含め）を有効に活用し、協働で大都市の結核問題に対決していく契機になることを期待している。

／市民公開S－1

結核対策の動向と評価―神戸市の場合

藤山 理世（神戸市保健所）

1．神戸市の現状

神戸市は戦前より、結核罹患率が高く、昭和47年（1972年）までは大阪市以上で全国1位を呈していた。平成17年（2005年）、神戸市の罹患率は政令指定都市の中で大阪に次ぐ第2位、34.5と全国22.2の1.4倍である。感染源となる喀痰塗抹陽性患者は新登録患者（2005年527人）の約3分の1（2005年172人）である。（塗抹陽性罹患率は11.3）

また市内でも地域較差が大きく、中央3区（中央区・兵庫区・長田区）においての罹患率は60以上である（2005年中央区46.3,兵庫区66.2,長田区62.6）。

年代別では、高齢者（60歳以上）は約60%、70歳以上は約46%、80歳以上は約17%、

20代～40代は各々約7.5%でこの比率には近年変化がない。

小児の発病は0～3人／年で排菌患者はない。感染源が不明な例もある。

罹患率の高い要因としては、歴史的に港湾のあることがいわれている。国内外より仕事を求めて人口が集中し、換気の悪い船底で過酷な労働を強いられ、住居環境も劣悪であったという。

近年でも、港湾関係などの労働者は健康を過信する傾向にあり、また小規模事業所も多く、健診が実施されていない、あるいは実施されても医療に結びつかず発見が遅れ、複数の患者発生につながることがある。また都市部に特徴的な住所不定者等の結核発病、現代の不特定多数の人が集まる遊技場の多いこと、過去に結核に感染している高齢者の発病が多いこと等、が要因として挙げられる。

2．対策：「第二次神戸市5か年結核対策指針」に基づく取り組み

1999年の厚生省の「結核緊急事態宣言」を受け、神戸市は結核罹患率・死亡率ともに国内で有数の高い現状を踏まえ、「神戸市緊急5カ年結核対策指針」を2000年に策定し、市の果たすべき責務を具体的に明示し、計画的に結核対策に取り組んできた。

2005年度より「第二次神戸市5か年結核対策指針」に移行し、国の指針を盛り込み、「神戸市保健医療計画2010」「"こうべ"の市民福祉総合計画2010」の方向性に沿って、重点的効率的に事業を推進している。基本目標を「5年後（2009年）までに、神戸市の結核罹患率を20台に、肺結核喀痰塗抹陽性罹患率を10未満に低減させる」とし、1.結核二次感染の防止、2.保健所・区保健福祉部事業の強化、3.情報の精度管理を3本柱として①予防と普及啓発 ②患者の早期発見 ③適正医療 ④患者管理の充実 ⑤調査研究の継続を内容とした24項目の事業についてそれぞれ目標値を定めて結核対策を実施している。

3．評価

緊急5カ年結核対策開始から2005年度までの実績

・罹患率の低下：57.9（1999年）新規患者数858人/年→34.5（2005年）新規患者数527人/年

・重点対象者健診

中央区・兵庫区では、市立更生センターや簡易宿泊所等で毎年健診を実施。

長田区では、小規模事業所健診および高齢者福祉乗車券交付に伴い健診実施。

北区・西区では、高齢者介護福祉施設への啓発および健診を実施。

・DOTS事業の推進：2001年7月開始～2006年3月累計実施者数98人（治療完了89人、継続9人）失敗中断0人

委託看護師と保健師とまた生活保護受給者には福祉担当とも連携し、服薬確認を中心に長期療養を包括的に支援している。

・治療成功率の向上と脱落中断率の減少

喀痰塗抹陽性肺結核患者における治療成績（全市平均）

治療成功77%（2001年）→81%（2005年） 目標は治療成功率85%以上

中断失敗 7%（2001年）→1%（2005年） 目標は中断失敗率5%未満

これらの治療成績は、区毎に実施しているコホート検討会で評価する。

4．今後

2007年4月、結核予防法は感染症法に統合される。

結核は人から人へ空気感染する感染症であり、感染症法への統合はやむを得ないが、慢性に経過し長期に生活全般に影響する疾病であり、他の感染症とは異なる対応が必要である。そのため国の基本指針を参考に、地域特性や年齢特性を把握し、それに応じた神戸市独自の視点による対策を展開する。市民をはじめ医療関係者等へ結核に関する最新情報を提供し、認識を改善することにより、結核患者を早期発見し適正な医療につなげ、服薬支援を徹底し中断なく治癒に導く。また積極的疫学調査により定期外健診を強化し、結核二次感染の防止を図り、基本目標を達成したい。

市民公開S－1

結核対策の動向と評価－大阪市の場合

下内　昭（大阪市保健所）

【はじめに】1950年頃全国の結核罹患率が人口10万対約600に比べて、大阪市では2倍の1200であった。以後、その差は縮まることなく1980-90年代は全国では減少率は小さいながらも減少していた時期に大阪市では横ばいであり、全国の3倍になった。このような状況を改善するために、2001年より10年間で罹患率を半減させて、50以下とする目標を中心に結核対策基本指針を作成し新たな事業および行動を開始した。具体的戦略として適正な治療と患者管理、早期患者発見、予防及び普及啓発、情報の収集、調査、分析、評価、還元があるが、患者管理の中のDOTSの推進が最も重要な活動である。

【基本指針の進捗状況】1. 適正治療の推進PZAを含む標準治療の推進は、結核診査協議会の指導により具体的にPZA不使用例に対し、PZA使用を文書で勧めるなど適正治療を推進した。その結果PZA使用率は1999年の69.2%から2005年には79.2%に改善した。2. 患者管理の強化（1）院内DOTS 入院中からDOTSを実施するよう各結核病院に依頼し、2001年には関係する8病院ではすべて実施されるようになった。（2）DOTSカンファレンス病院退院時に処方および治療期間を決定し退院後の服薬支援方法も協議する場であり、2001年には全結核病院で実施されるようになった。(3) 地域DOTS主な対象は喀痰塗抹陽性肺結核患者であり、その他、中断リスクが高い者、また、治療支援が必要な独居高齢者などである。毎日DOTSとしては、西成区あいりん地域で発見された患者にはホームレスや従来治療を中断する患者が多かったため、社会医療センターで毎日午後に看護師が外来DOTSを実施している。その後、自立支援型DOTSやNPOによる訪問型DOTSも開始された。週1回服薬確認としては、委託看護師の自宅訪問が中心である。その他、大阪府医師会および薬剤師会と契約し、それぞれ週1回医療機関外来あるいは調剤薬局で、服薬確認を実施している。医療機関外来DOTSは、もともとかかりつけ医を持つ患者に対して勧め、薬局DOTSは週末や夜間など利用時間の幅が広いので、退院後、すぐに復職しなければならない中年・若年の患者に勧めている。(4) DOTSの拡大市全体ではDOTS は1999年から開始され、2005年にはあいりん地域の全肺結核患者の58%、あいりん地域外で喀痰塗抹陽性肺結核患者の52%にDOTSが拡大され、2006年の最新のデータではそれぞれ約6割の患者がDOTSによる服薬支援を受けている。　3. コホート検討会全24保健福祉センターにおいて4ヶ月に1回主に喀痰塗抹陽性肺結核患者の治療および患者管理を評価する。基本的には治療状況および菌検査結果を確認し、治療結果を評価し、中断例や患者管理不適切例があれば原因の分析、解決法を検討する。4. あいりん地域における早期発見あいりん地域で発見される患者およびホームレス患者は全患者の2割を占めるため、特別対策を実施することが必要である。特に罹患率が高いあいりん地域において従来月1回であった健診を2006年からCR車を導入して撮影後直ちに診断し、医療機関を紹介するようにして要医療とされた者が未受診のままに残ることがないようにしたため、受検者も顕著に増加した。

【対策の成果】DOTSの直接の効果は治療中断率を減少させることである。その結果として中断後の再発率が減少し、二次感染率が減少するために有病率、罹患率が減少することが期待される。また中断、治療再開を繰り返す症例が減少すれば耐性率も減少する。(1) 治療結果の改善全喀痰塗抹陽性肺結核患者の治療結果は、治療失敗および中断が1998年にはそれぞれ6.5%、7.2%（合計13.8%）であったのが、2004年には2.8%、2.1%（合計4.9%）に減少した。(2) 耐性率の低下2001年から2005年まで, 3644名の喀痰塗抹陽性肺結核患者が登録された。その中で3262名（89.5%）の患者について感受性分析結果が得られた。初回治療と再治療を合わせた多剤耐性率は、2001年から2005年の間に2.6%から 0.8% へ減少し、統計的に有意であった。このように、治療失敗、中断を減少させることにより、耐性率が低下する傾向が明らかである。(3) 罹患率の低下1998年の人口10万対104.2から2005年の58.8まで低下した。

【今後の課題】ホームレス、若年者、在留外国人への対策、院内感染対策、不特定多数が集まる施設での対策を今後とも強化する必要がある。

市民公開S－2

ホームレスの結核の現状と取り組み

逢坂 隆子（NPO HEALTH SUPPORT OSAKA、四天王寺国際仏教大学）

大阪市内のホームレス数は全国一多く、人口あたりも最多である。格差社会の中で最底辺での生活を余儀なくされている人々であり、我われの誰もが「明日はわが身」かもしれない。地域社会の健康問題を考えるとき、最も深刻な問題をもつ集団にも対応できうるシステムを構築することが、その社会に住む多くの人々にとってのセーフティ・ネットとなる。このような問題意識をもつ者が「ホームレスの生活と健康」に関しての実践的研究をはじめている。

(1) 大阪市のホームレス死亡調査（2000年）

大阪府監察医事務所との共同研究。野宿者または簡易宿泊施設投宿中の死亡294例（平均年齢53歳）を分析。栄養失調・餓死17例、凍死19例を含む。死因が結核である死亡19例の他、結核以外の死因で死亡時活動性結核があった死亡が10例あり、ホームレスの死亡総数の1割が結核関連死亡である。

(2) 就労の場での結核検診—大阪市高齢者特別就労事業従事者の実態調査（03～05年）より—

大阪市・府が財源を拠出してNPO等に委託して営まれている公的就労対策事業で、55歳以上のホームレスが対象。登録すれば、8～9日に一度公園・道路の掃除等の仕事が輪番で回ってくる。日当は5700円。結核検診の他、生活と健康に関する聞き取り調査、血圧測定、血液検査も実施。1日に1食も食べられない日のある人もあり、炊き出しなどの民間支援グループの支援によってやっと生きながらえている者も多く、極めて高いストレスを抱えて暮らしている。重症高血圧は一般と比較して4倍も高く、痩せて低栄養の者が多い。結核検診結果では要医療とされたものが約2%。検診結果の説明、精密検査の受診勧奨、要医療者に対する医療費の手続き、入院の手配を迅速かつ患者中心主義でおこなうよう、関係機関との間で繰り返し連絡調整した。また、結核要医療者が医療開始困難だとしてあげる問題（犬猫を飼っている。洗濯物がある。公園やロッカーに荷物がある。友達に連絡したい等）の解決をはかり入院中も支援した。その結果発見患者を100%治療に結びつけることができた。検診後も健康相談を年間通じて継続した結果、高血圧症も改善してきた。ホームレスの言葉「わしらがホンマは一番自分の体のことが心配なんやで」。学生ボランティアの言葉「お父さんや隣のおっちゃんとちっとも変わらん人ばっかりや。」（厚生労働科研・代表黒田研二による）

(3) 生活の場での結核検診—CR結核検診車導入による野宿生活者に対する結核対策の試み—

1) 05年9月20日、西成区釜ケ崎地域内三角公園横で大阪で初めてのCR結核検診車によるホームレス検診を実施。炊き出しをしている支援グループ・ふるさとの家・公園横のシェルター管理者・西成労働福祉センター・大阪市保健所・大阪市更生相談所等の他多くのボランテイアの協力を得た。受診者94人中結核要医療者は3人（3%）であり、日常から支援活動をしているグループの支援で全て医療に結びつく。

2) 05年10月30日、中ノ島公園・淀川河川敷・JR大阪駅前において、「なんでも相談会」とともに結核検診を実施。結核検診受診者109人中要医療は4人（3.7%）。医師・歯科医師・保健師・看護師・弁護士・社会保険労務士・自立支援センター・巡回相談員・研究者・学生・主婦・おにぎりや寝袋、衣類などを配って支援しているグループ等約250人が参加。参加者の言葉「日頃から自分にもなにかできないかと思っていた」（文部科研・代表逢坂隆子による）

(4) まとめ

・生活実態・意識実態にあった結核検診を提供し、患者発見から治療終了まで一貫した支援体制を準備することが必要であり、患者自身が治療終了時生活の見通しを持てることが治療を最後まで継続するための要件である。

・行政だけではなく、ホームレスを日常的に支援している民間支援グループ・団体との協働関係が受診者確保・要医療者治療開始や継続にとって必須であり、支援団体の炊き出し等の日常的活動に溶け込むような協力関係の中で実施することが重要である。

・厳しい経済的困窮・生活状態のために発病してくるものが多く、感染機会の多いシェルターなどでの宿泊を余儀なくされているためにホームレスの結核罹患率が多くなっている。

・ 健康で文化的な生活の保障を。ホームレスの結核問題は社会問題であり、人権問題である。

（本報告は高鳥毛敏雄・山本繁・西森琢・下内昭他多くの方々との共同研究によるものである。）

市民公開S－3

外国人の結核対策－医療の現場を越えて

山村　淳平（港町診療所）

港町診療所は健康保険に加入することのできない非正規滞在外国人を対象に診療しており、結核も重要課題に位置づけて取り組んできている。治療に関しては、医療費負担の軽減や継続治療の必要性を患者に十分説明したうえで、保健所や病院と連携をとりながら、治療中断をなくす努力をつみかさねてきている。また、保健所・外国人支援団体・外国人自身の団体と協力しながら、健康診断などを実施し、早期発見や予防にも力をそそいできた。その成果はある程度実りつつある。現在では治療中断はなくなり、健康診断では結核や他の疾患が早期に発見され、治療につなげられるようになり、接触者への化学予防も可能となってきた。

ところが、こうした治療や予防をはばむ動きが存在する。それは法務省や警察庁による外国人の強制収容と取り締まりである。罪を犯しているわけではないのに多くの外国人が長期間にわたり入管(法務省の入国管理局)収容施設に収容されている。しかも収容施設では病気になったとしても十分に治療は受けられない。入管収容施設では結核が時に発生しているが、その対策は何もなされていない。

また、一般の生活でも外国人はおびやかされている。取り締まりにより駅の構内や歩道で何度も長時間にわたり尋問され、しかもアパートにまで押しかけられ、在留資格がなければ捕まえられる。港町診療所ではここ数年間に把握されているだけで30名ちかくの外国人患者が拘束されている。労働災害や交通事故による外傷の患者であっても強制的に収容され、入管収容施設での治療は継続されていない。また、感染症対策の一環として港町診療所が実施している外国人健診の受診者数も減少している。病院に通院しようとしても受診できず、健康診断を受けたくても行けないのである。外国人を公共の場で何度も尋問し、身柄を拘束するのは、彼／彼女らの自由を奪うだけでなく、医療を受ける権利をも剥奪している。

このように医療へのつながりが断たれれば、通院できない患者の病気は悪化していく。悪化した段階ではじめて病院受診したとしても医療費はかえって大きくなる。ところが患者には医療費を支払える余裕はなく、最終的に病院がその負担をかかえこむ。医療費未払い患者が多くなれば、病院は診療拒否することになりかねない。そのような状況が続けば、病気は治療されないままさらに悪化していくという悪循環に陥る。

そうした中で結核予防法は感染症法に統合されることになった。それは、入院期間を短縮することになり、患者の医療費負担を増やすことにつながる。そうなれば、治療中断、耐性菌の形成、結核感染の拡大のおそれがでてくる。こうした対応は‘未治療/治療中断の悪循環’に拍車をかけることになるだろう。

法務省や警察庁による入管収容や取り締まりは、治療を優先せず、健康障害ひいては人権侵害をもたらしている。厚生労働省もまた医療を経済効率の面としかみておらず、社会福祉の視点に欠いている。医療の枠組みでは解決できない問題がこのように横たわっているのである。

それではこうした問題への‘処方箋’は何だろうか。まず最低限の医療を保障していく制度を整えなければならない。非正規滞在外国人であっても、緊急医療費を補填し、定期的な健康診断を実施し、医療情報を確実につたえていくことである。予算的にもそれほど難しいことではない。それは社会全体を病気から守っていく上で大切なことである。隣の韓国ではそれらがすでに実行に移されている。

さらに外国人の劣悪な医療環境を人権の問題としてとらえ、医療の現場を超えた行動が求められる。結核の治療と予防には自治体と医療機関と外国人支援団体との協力が不可欠である。それと同じように外国人支援団体、弁護士団体、人権団体などのＮＧＯと協力しながらよりよい環境を推し進めていくのである。具体的には、患者や被害者から得られた事実を記録に残し、マスメディアを通して広く伝え、そして国会議員に法改正を働きかけると同時に、法務省・警察庁・厚生労働省への監視や申し入れ、場合によっては司法の場にもっていくことが必要となる。国際社会に訴えていくことも重要である。それは外国人の健康を守り、ひいてはわたし達の健全な社会をはぐくむことになるだろう。

〈要　望　課　題〉

演題番号：1～58

	演題番号
Ⅰ. QFT1～3	(1～15)
Ⅱ. DOTS1～2	(16～26)
Ⅲ. 結核診療クリニカルパス	(27～31)
Ⅳ. 抗酸菌症の画像診断	(32～33)
Ⅴ. 抗酸菌の分子疫学1～4	(34～49)
Ⅵ. QFT4～5	(50～58)

1

小児の接触者検診におけるQFT-2G検査の検討

○高松勇、亀田誠（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター）、樋口一恵、原田登之（結核予防会結核研究所）

身近に結核患者が発見された際に実施された接触者検診対象小児においてQFT-2G検査を実施したので報告する。
【対象と方法】対象者は2005年4月-2006年12月に当科において実施された接触者検診小児52名でBCG未接種者8例、感染源は、喀痰塗抹陽性例が31例、培養のみ陽性例が12例、菌陰性例が8例であった。検査手順や陽性基準は上記演題と同様であった。
【結果】<1>陽性例は6例であった。陽性例6例の内訳は、(1) 1歳男児・BCG歴有り、ツ反3+発赤65mm/硬結22mm、胸部XPn.p.、感染源は母で肺結核排菌S (-) C (+)，(2) 3歳男児・BCG歴有り、ツ反3+水疱壊死、発赤42mm/硬結5mm、胸部XPn.p.、感染源は母で肺結核排菌S (2+)，(3) 11歳男児・BCG歴不明、ツ反3+発赤56mm/硬結17mm、胸部XP当初n.p.（QFT陽性結果判明後に実施した胸部CTで右上葉に小結節影、周囲に束状陰影を認め発病例と判断した)、感染源は父で肺結核排菌S (3+)，(4) 11歳女児・BCG歴有り、ツ反3+発赤54mm/硬結15mm、胸部XPn.p.、感染源は父で肺結核排菌S (3+)，(5) 13歳女児・BCG歴有り、ツ反3+発赤115mm/硬結20mm、胸部XPn.p.、感染源は父で肺結核排菌S (3+)，(6) 15歳女児・BCG歴有り、ツ反3+発赤65mm/硬結21mm、胸部XPn.p.、感染源は父で肺結核排菌S (3+)，であった。<2>疑陽性例1例、<3>陰性例43例、うち1例は乳児で感染源は母で空洞のある肺結核、濃厚接触がありツ反が陽性になったがQFTは陰性であった。<4>判定不可例は2例で、いずれも0歳の乳児であった。小児でも接触者検診でQFT検査が陽性になる者が11.5%に認められた。今後検体数を増やしさらに検討を重ねる予定である。

2

小児結核患者におけるQFT-2G検査の検討

○高松勇、亀田誠（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター）、樋口一恵、原田登之（結核予防会結核研究所）

QuantiFERON-TB second generation（QFT-2Gと略す）は、内科領域治験では、結核感染について感度(89.0%)、特異度（98.1%）を持つことが示されている。しかしながら、免疫反応系が幼若と考えられる小児に関しての反応が同等か否か不明であり、世界的に見ても小児での報告は少ない。そこで、当科において活動性結核と診断された小児においてQFT-2Gを測定したので報告する。
【対象と方法】2005年4月-2006年12月に当科において活動性結核として診療した小児7名（新規治療6例、治療中の者1例)。検査手順は、採取された血液（全血2ml）を当科において12時間以内に結核菌刺激抗原物質（ESAT-6、CFP-10、無刺激、Mitogen）を加え、37℃で16～24時間培養後、上清を400μl採取し検体を凍結保存し、その後凍結保存した検体を結核研究所・抗酸菌レファレンスセンターへ搬送し、ELISA法を用いて上清中に分泌されたIFN-γを測定した。陽性基準は成人で使用されている、IFN-γ判定値が0.35IU/ml以上を「陽性」、0.10U/ml-0.35U/mlを「擬陽性」を用いた。
【結果】(1) 陽性例は4例。1) 肺門リンパ節結核2歳男児、排菌 (-)、BCG (+)、感染源は父、2) 肺結核・8歳男児、胃液塗抹 (-) ,培養 (+)、BCG (+)、感染源は叔父、3) 肺結核・11歳男児、排菌無し、BCG (+)、感染源は父、4) 肺結核・12歳女児、排菌無し、BCG歴不明、感染源も不明。(2) 疑陽性例は1例。肺結核14歳男児（治療中)、排菌無し、BCG (+)、感染源は不明。(3) 陰性例は2例。1) 肺結核・11歳男児、排菌無し、BCG (+)、感染源は母。2) 肺結核・12歳女児、排菌喀痰塗抹 (+) 培養 (2+)、BCG (不明)、感染源は隣人、であった。
【まとめ】当科の小児結核患者7例においては4例が陽性、1例が疑陽性、2例が陰性であり、小児のおいても発病者では陽性例が約60%であったが、一方で肺野病変の拡がりが小さい例や重症例では発病者でも陰性であった。今後検体数を増やしさらに検討を重ねる予定である。

3

小児におけるQFT-2Gの使用例

○原田登之、樋口一恵（結核予防会結核研究所）
宮川知士（都立清瀬小児病院）、森亨（国立感染症研究所・ハンセン病研究センター）

【目的】昨年日本結核病学会により出されたクォンティフェロン-2G（QFT-2G）検査についてのガイドラインでは、5歳未満の小児に対する使用は推奨しないとされている。その主な理由は、小児においては免疫応答が未熟なため、QFT-2G応答が弱いと考えられることに加え、小児に対するQFT-2G使用例の報告が少ないためである。今回我々は、結核症を疑われた0歳児を含む小児接触者に対しQFT-2Gを使用したので報告する。
【対象および方法】都立清瀬小児病院において結核症疑い、あるいは接触者として受診した小児のうち、CTあるいは胸部X線検査により結核発症を疑われた9例、および予防内服終了後に胸部X線検査により異常陰影が認められた1例についてQFT-2G検査を実施した。QFT-2G検査は、各抗原刺激に血液1mlを用いる定法に基づき行われた。
【結果】10例の平均年齢は3.2歳（幅0-13）であり、男児4人、女児6人のうち0歳児が4例含まれていた。検査の結果10例中、6例がQFT-2G陽性であり、その年齢構成は0歳2人、1歳1人、2歳2人、13歳1人であった。陽性となった患者は、実際に排菌が確かめられた、あるいは排菌は証明されなかったが結核を示唆する肺病変を有し家族内に排菌者が居た例であった。陰性の4例は、接触者検診例、コッホ現象陽性例、気道異物、およびエコーで肝門部リンパ節腫脹が認められ先天結核疑いとなった例であった。
【考察】5歳未満の小児においても、結核発症例とみなして良い症例についてはQFT-2Gが陽性となることが示された。CTあるいは胸部X線検査による結核発症が認められる小児においては、結核に対する防御免疫反応が確立していると考えられるため、このような小児ではQFT-2Gが陽性になると考えられる。乳幼児においては誤飲による異常陰影も少なくないため、5歳未満の小児における結核症の確認試験としてのQFT-2G検査の有用性が今回強く示唆された。しかし現時点では症例数も少ないため、今後もさらに症例数を増やし今回認められた有用性を確実なものとしていくことが必要であると考えられる。

4

小学校における接触者健診でのQFT-2G使用例

○樋口一恵、和田雅子、原田登之（結核予防会結核研究所）、近藤修治（川崎市宮前区役所保健所福祉センター）

【目的】小学校の接触者健診におけるクォンティフェロン-2G（QFT-2G）検査の有効性について検討。
【対象および方法】初発患者は男性小学校教諭。平成17年9月上旬より喉に違和感があり、10月上旬には激しい咳が出現し、近医受診して処方薬で軽減した。11月上旬に咳が再出現したが放置、中旬には痰に血液が混入した為近医受診。胸部X線検査で陰影を認めCT検査を行い結核の疑いと診断された。同時に呼吸器専門病院に紹介されて、即日入院となった。病型はIII2で、危険度指数はG5×1．7=8．5であった。12月中旬、第1回目の接触者健診でQFT-2G検査も行った。QFT-2G検査は翌年2月下旬に第2回目、6月上旬に3回目を行なった。
【結果】第1回目対象者415人中、29歳以下326人のツ反結果は、発赤径30mm以上が21人。QFT-2G検査受診者410人のうち、陽性者は8人、疑陽性12人、判定不可5人であった。学童の陽性は6人で、中3人は初発患者が担任を持っていたクラスの最濃厚接触群からで、他の2人は接触度が低いと思われる引率バスに同乗した学童であった。2回目受診数は395人で、うち陽性4人、疑陽性33人で判定不可はいなかった。2回目検査での陽性者4人のうち、教員2人は1回目の検査で疑陽性者であった。残り2人の陽性者は学童であり、1人は最濃厚接触群であった。3回目QFT-2G検査受診者数358人で、うち陽性1人、疑陽性9人、判定不可2人であった。陽性1人は、引率バスに同乗した学童であった。これら3回に渡るQFT-2G陽性者には予防内服が指示された。
【考察】ツ反では21名が予防内服適応となるが、QFT-2G検査により13人に絞り込むことが出来た。また、QFT-2G陽性者の多くが最濃厚接触群であったことより、接触感染が有った可能性が示唆された。さらに、患者登録後1、3、7ヵ月後のどのQFT-2G検査でも小児からは陽性者が出た事から、特に小児の場合はQFT-2G検査をする時期を1点に絞り込まず、ツ反陰性の場合と同様のフォローアップが必要であることが示唆された。

5

小児結核感染診断におけるQuantiFERON®TB-2Gの有用性に関する検討

○徳永修、宮野前健（国立病院機構南京都病院小児科）、樋口一恵、原田登之（財団法人結核予防会結核研究所）

結核診断に新たに導入されたQuantiFERON®TB-2G（以下QFT）は成人例において高い感度と特異度が報告されておりその有用性が高く評価されている。しかし、小児例に関する検討報告例は乏しく、本検査の妥当性や判定基準は今後の検討課題とされている。今回我々は小児結核診療において本検査も併せて実施し、その有用性に関して検討した。【対象】2005年8月以降当科で診療した小児結核症例6例（3歳～16歳；新規発症2例、治療継続中2例、治療終了後2例）及び接触者検診例35例（2ヶ月～16歳；塗沫陽性患者と濃厚接触歴を有する23例、感染危険度が低い12例）。結核症例4例及び感染成立が強く疑われた接触者検診例12例については繰り返し測定を行った
【結果】発症例6例中5例がQFT陽性・判定保留であったが、発症時ツ反anergyであった塗沫陽性重症肺結核学童例はツ反陽転後もQFT陰性で経過した。塗沫陽性患者と濃厚接触歴を有し感染危険度の高い検診例では23例中9例（39%）がQFT陽性または判定保留であった。一方、母の塗沫陽性結核判明後ツ反陽転が確認されたBCG未接種乳児例においてQFTは陰性・判定不可で経過した。感染危険度の低い検診例は全例QFT陰性であった。また、Mitogen刺激に対するINFγ応答性は乳児例において低い傾向を認めた。
【考察】一部の発症例や接触歴、BCG接種歴・ツ反結果より感染例と判断された乳児でQFT陰性例を認めた。小児を対象にした結核診療においてはQFT結果のみならず症例背景も考慮した慎重な感染判断が望まれる。

6

職員健診におけるQFT-2G検査の適用

○川辺芳子、有賀晴之、永井英明、赤川志のぶ、町田和子、倉島篤行、中島由槻、四元秀毅（国立病院機構東京病院呼吸器科）、渡邉亜矢子、井上康子（同臨床研究部）

【目的】本学会予防委員会の「クォンティフェロン®TB-2Gの使用指針」では、医療関係者の結核管理において今後はツ反検査を廃止してQFTを行うべきであるとしている。当院では職員のQFT-2G検査（QFT）を適時行ってきたが、2005年4月より、職員健診にQFTを導入した。ツベルクリン反応（ツ反）との比較、follow up、化学予防例より有用性と課題を検討した。
【対象と方法】(1) 日常的に結核患者との接触のある職員、(2) 新規採用者,他施設からの異動者、(3) 結核病棟への配置換え、(4) 非結核病棟で塗抹陽性結核患者発生直後に行った接触者検診の4つの状況でベースラインとしてQFTと2段階ツ反をおこない比較検討した。(5) 日常的に結核患者と接触のある職員と接触者でQFTのfollow upを行った。
【結果】2005年4月～2006年11月にベースラインとして検査を行ったのは310名で、新規採用,異動214名、結核病棟への配置換え10名、日常的に結核患者と接触のある職員75名、接触者11名であった。29歳以下116名、30～39歳91名、40～49歳58名、50歳以上45名で、年代ごとのQFT陽性率は29歳以下2.6%、30～39歳5.5% 、40～49歳5.2%、50歳以上22.2%であった。ツ反発赤9mm以下15人ではQFT陽性者なし、10～29mm122人では1.6%、30～49mm127人では5.5%、50mm以上46人では26.1%がQFT陽性であった。硬結 4 mm以下25人ではQFT陽性者なし、5～9mm49人では2.0%、10～14mm98人では5.1%、15mm以上138人では10.9%がQFT陽性であった。新規採用,異動の214名中QFT陽性者は8名で、XPで陳旧性所見有が4名（2名が治療歴あり）、所見なしが4名で2名に化学予防を開始した。follow upできた116名で102名の結果は不変だったが、陰性から判定保留あるいは陽性となった者4名、判定保留から陽性2名で、2名に化学予防を行った。判定保留から陰性は4名、陽性から判定保留あるいは陰性となった者は4名であった。
【結論】職員でベースラインのQFT検査を行い、新規採用2名、follow up1名、接触者1名に化学予防をおこなった。「判定保留」は慎重なfollow upを要す。ツ反陰性者以外はQFT検査を要すと考える。

7

当センター職員のQFT検査の検討

○柳澤勉、生方幹夫、斉藤大雄、杉田裕（埼玉県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科）

【目的】ツベルクリン反応（以下ツ反）は、BCGや非結核性抗酸菌に含まれる抗原を多数含んでいるため特異度が低く結核感染の診断には問題がある。QuantiFERON（QFT－TB2G）（ニチレイ株式会社）検査が開発され、BCG接種に影響されずに結核感染の有無を診断できるようになった。結核病学会の指針でも病院職員の健康管理にはツ反に替えてQFT検査を用いることが推奨されている。今回この検査を当センター職員に施行しその結果を従来のツ反の結果と比較検討した。
【方法】平成18年10月よりQFT検査を施行し、年齢、職種、結核患者との接触暦（看護師）、過去に行ったツ反との比較及びQFT陽性者のプロフィールを検討した。QFT検査は仕様書に従い施行し判定したが、第二段階の過程は発色試薬の溶解追加以外を自動化した。また採血から培養開始までは3時間以内とした。ツ反は中等度陽性以上を陽性、弱陽性以下を陰性として扱った。
【結果】職種別の陽性（率）・判定保留（率）はそれぞれ医師21人中1人（4.8%）・1人（4.8%）、看護師52人中2（3.8）・3（5.8）、放射線技師20人中1（5.0）・0（0）、クラーク31人中1（3.2）・1（3.2）、検査技師8人中1（12.5）・0（0）で全体では132人中6（4.5）・5（3.7）であった。職種による有意差はなかった。判定不可は全体で2人（1.5）だった。年齢別の陽性率は20代1人/20人（0%）、30代1/63（1.5）、40代2/32（6.3）、50代3/13（23.1）と年齢と伴に上昇する傾向がうかがえた。ツ反が判っている98人の検討では、ツ反陰性者は全てQFT陰性であった。ツ反陽性者（83人）のうちQFT陰性が72（86.7%）、判定保留5（6.0）、陽性4（4.8）、判定不可2（2.4）であった。QFTとツ反ではかなり異なった結果となり解釈が難しいと思われた。
【結語】職員のQFT検査では全体で4.5%の陽性率であり、職種による有意差は認めなっかた。年齢と伴に陽性率が上昇する傾向があった。

8

クォンティフェロン®TB-2G（QFT）および各種結核血清診断法による職員健康管理の試み

○中川勝、横田総一郎、前倉亮治（国立病院機構刀根山病院内科）

【目的】結核病棟を有する病院の職員の結核に対する感染管理は重要である。当院でも最近まで数年に1人ずつ職員の結核発症を経験している。その対策として昨年までは新採用職員には二段階法のツベルクリン反応（ツ反）を施行していたが、結核病棟に勤務する職員に対しては反応が強すぎるため、施行が困難である。そこで今回我々はBCG接種やMAC菌の影響を受けないQFTを中心に、従来より当院で施行しているTBGL（Tuberculous Glycolipids）やLAM（Lypoarabinomannnan）を抗原とした血清診断法を職員に対して行い、健康管理の手段として測定の意義があるか否かを検討した。
【対象】平成18年4月に新採用となった職員51名に対し採用時検診でQFTとTBGLを測定し、約半年後の11月に前2項目に加えLAMも測定した。さらに結核病棟勤務者43名に対しても11月の定期健診時にQFT、TBGL、LAMを測定した。なお全員より文書による同意を得た。
【結果】新採用職員は全員ツ反陽性であったが、採用時QFTは測定50名中陰性46名で陽性者はなく、11月には測定49名中陰性46名、陽性1名であった（呼吸器外科医師）。TBGLは採用時陰性45名、陽性6名であり11月には陰性44名、陽性6名であった。陰性者より1名の陽転者を認めたがこれは結核病棟勤務の看護師であった。LAMに関しては陰性39名、陽性10名であった。なおTBGLとLAM両者とも陽性であった者は2名であり、QFT陽性者はこれらは陰性であった。既採用結核病棟勤務者ではQFTは陰性33名、陽性4名であった。TBGLは陰性34名、陽性9名であり、LAMは陰性32名、陽性11名であった。これらのうちQFTとTBGLが陽性の者は2名であったがQFTとLAMが陽性の者は存在せず、TBGLとLAMともに陽性の者は2名であった。これら陽性者は現在のところ健康であるが今後のより一層の経過観察が必要であると考えられる。
なお最後に実際のQFTを測定していただいたシオノギ バイオメディカル ラボラトリーズ社に謝意を表します。

9

当院におけるQFTによる職員検診

○池田雄史、佐藤敦夫、坪井知正、倉澤卓也（独立行政法人国立病院機構南京都病院呼吸器科）

【はじめに】：QFTは結核菌に特異的なESAT-6 CFP-10を抗原とし，これらを全血に添加して放出されるインターフェロンγを定量することで結核菌に感染したか否かを調べる新しい方法である。今回われわれは職員を対象としてクオンティフェロン（R）TB-2Gを用い、その状況を検討した。
【対象と方法】：院内職員のうち、希望者90名（結核病棟勤務者36名、非結核病棟勤務者で新規採用者14名、外来勤務者9名、放射線科8名、研究検査課職員7名、医師16名）に検査をおこなった。
【結果】：陽性9名（結核病棟勤務看護職員4名、非結核病棟勤務者で新規採用者2名、放射線科職員1名、医師2名）/ 陰性74名（結核病棟勤務者29名、非結核病棟勤務者で新規採用者12名、外来勤務者7名、放射線科6名、研究検査課職員6名、医師14名）/疑陽性7名（結核病棟勤務者3名、非結核病棟勤務者で新規採用者0名、外来勤務者2名、放射線科1名、研究検査課職員1名、医師0名）であった。【考察】：結核病棟勤務者36名は全員が採用時ツベルクリン反応が陽性で、35名はBCG接種歴があった。今回陽性となった4名のうち、3名はBCG歴があったが、1名はBCG歴が不明であった。今回の検査では32名（89%）はQFT陰性であり、ツベルクリン反応陽性はおおくがBCGによると予想された。また結核病棟勤務者36名のうち4名は新規採用者でそれ以外の32名（89%）は一年以上勤務歴があり、BCGによる感染防止効果も期待できると考えたが、一方で今回陽性者4名のうちBCG歴のあるものが3名にみられていた。非結核病棟勤務者で新規採用者14名のうち2名の陽性者がみられたがいずれも20歳代であった。このほか疑陽性7名のうち1名は過去に結核の化療歴があり治療から30年経過しており時間経過の、QFTの感度への影響が予想された。結語：QFTは現時点での結核菌感染の状況を把握するのに有用であるとともにこれまでのツベルクリン反応、およびBCG接種歴とくみあわせることで、今後起こりうる真の結核菌感染の判断に有用であると考える。

10

当院結核ハイリスク群におけるQuanti FERON®TB-2Gの検討

○小林賀奈子、矢野修一、池田敏和、徳田佳之、竹山博泰（国立病院機構松江病院呼吸器科）

【目的】結核ハイリスク群と考えられる当院職員に対しQuantiFERON®TB-2G（以下、QFT）を施行し、その結果から当院の結核感染対策を評価した。
【方法】結核ハイリスク群と考えられる当院職員40名に対しQFTを施行した。結核病棟勤務の医師（以下、D群）、結核病棟勤務看護師（以下、N群）、およびその他のハイリスク群（以下、O群）の3群に分類し、各群におけるQFTからみた結核感染率や二段階ツベルクリン反応等との関連について検討した。
【結果】対象職員における QFT陽性率は4/40 （10.0 %）で、判定保留を含む感染率は6/40 （15.0 %）と高率であった。N群での感染率は0 %であったが、D群およびO群では感染率がそれぞれ25.0 %、21.4 %と高率であった。しかし当院の感染防止マニュアル施行後に採用された全ての対象職員においてQFTは陰性であった。
【考案】当院の結核ハイリスク群におけるQFTから求めた結核感染率は高率であったが、感染防止マニュアルを施行してから以後に採用されたハイリスク群では全員QFT陰性であり感染防止マニュアルが有用であった。【結論】感染防止マニュアル施行後に採用されたハイリスク群にはQFTから判定した感染はなかったと考えられる。

11

神戸市で結核定期外健康診断時に実施したQFT-2G検査の有用性と接触度について

○藤山理世、田中賀子、樋口純子、河上靖登（神戸市保健所）、白井千香（神戸市兵庫区保健福祉部）、片上祐子（神戸市西区保健福祉部）、平岡恭典（神戸市灘区保健福祉部）、青山博（神戸市長田区保健福祉部）千原三枝子（神戸市北区保健福祉部）、岩本朋忠、園部俊明（神戸市環境保健研究所）、鈴木克洋、岡田全司、坂谷光則（独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター）

【目的】神戸市では、平成17年11月から事例により定期外健診に際しQFT-2G検査を併用し、平成18年11月までに13事例となった。事例毎に背景は異なるが、接触度を考慮に入れて定期外健診でのQFT-2G検査の有用性を検討した。
【対象】特別養護老人ホームの従事者等デインジャーグループ、小規模事業所の従業員等ハイリスクグループで、小学生以上29歳以下を多く含む集団における定期外健診の対象者、計464名。
【方法】QFT-2G検査には、クォンティフェロンTB-2G（日本BCGサプライ）を使用。定期外健診時に、同意者から血液5ccを採取し、6時間以内に神戸市環境保健研究所で抗原刺激を開始し、18時間培養後、数日以内に測定した。既往歴、職業歴、BCG歴等を問診し、接触状況をスコア化し（接触度）、測定結果との関連を検討した。接触度は［対象者のcaseとの関係］×［caseの感染性］×［暴露環境］×［暴露期間（月）］とした。［caseとの関係］は同居のパートナー:3、同居者:2、同居ではない接触者:1、［caseの感染性］は喀痰塗抹集菌法3+（G6号以上）:4、2+（G3～5号）:3、1+（G2号）:2、±（G1号）:1、喀痰塗抹陰性の肺結核:1、［暴露環境］は（部屋の接触性）×（caseといた時間/週）とし、「部屋の接触性」は室内で1m以内の接触:4、車内・飛行機等:3．5、病室・休憩室:3、一般住居の部屋:2．5、レストラン・学校・事務所 等:2、工場・会議室・映画館・ガレージ等:1．5、同じ建物の中:1、戸外:0．25、さらに閉鎖循環式空調なら×2、1時間に7回以上の換気設備があれば×0．5と設定した。
【結果】464名中QFT陽性は41名。接触度は4～4368に分布した。1～100:165名（陽性3）、101～200:69名（0）、201～300:75名（3）、301～400:10名（2）、401～500:7名（4）、501～600:10名（1）、601～700:20名（5）、701～800:55名（15）、801～900:0、901～1000:0、1001～2000:42名（6）、2001以上:11名（2）。
【考察】事例毎に背景が異なり、比較が困難で、客観的指標として、接触度を考案してQFT-2G検査の陽性率を検討した。接触度が高いほど陽性率は高い傾向にあったが、接触度が低い対象者にも陽性者はみられ、今後の検討を要す。QFT-2G検査は厚生科学研究「有用な結核対策に関する研究」（坂谷班）の一環として行った。

12

結核患者接触者検診の評価－患者診断後2ヶ月目のQFTの結果分析から－

○和田雅子、樋口一恵、原田登之（結核予防会結核研究所研究部）、中坪直樹、成田友代、佐藤麻里子、中谷江里（東京都多摩立川保健所）

【目的】接触者検診時にQFTを用いた結果から、接触者検診の評価を試みる。
【方法】2005年10月から2006年11月末までに東京都多摩立川保健所で接触者検診を受けた喀痰塗抹陽性肺結核症の接触者で同意を得た者に対し、接触状況や既往接触歴などを調査し、患者診断後2ヶ月目にQFTの検査を行った。QFTのカットオフポイントはIFN-γ 0.35IU/mlとした。診断後2ヵ月、6ヵ月、12ヵ月後に胸部X線撮影を行い、発病の有無をみた。結核感染が疑われた者に対して予防投薬を薦めた。臨床諸事項とQFT陽性率を検討し、接触者検診の評価を試みた
【結果】上記期間中研究に参加した者は247例であった。過去の治療歴ある者、治癒所見ある者、発病者30例を除外した217例中、元患者が立川保健所管内居住者であった者が155例であった。元患者数は26例であった。155例中2ヶ月目のQFT陽性例は11例であり、QFT陽性率は7.1%であった。接触者検診CDC優先順位とQFT陽性率は有意の相関がみられた。接触者検診を評価するために患者の胸部X線学会病型別に接触者数とQFT陽性率をみた。学会病型広範囲空洞型は1例で、接触者検診受診者数は3例で全例QFT陽性であった。病型広がり3の空洞型は2例でそれぞれ1例が接触者検診を受け、2例ともQFT陰性であった。広がり2の空洞例は10例あり、受診者数は1～30例であった。3例の受診例ではそのうち2例がQFT陽性、30例受診した例では6例がQFT陽性であった。広がり3の非空洞型が1例で接触者検診受診者数は1例でQFTは陰性であった。広がり2の非空洞型は8例で。受診者数は1～31例であった、全例QFTは陰性であった。広がり1の非空洞型は4例あり、受診数は1～5例であった。5例の接触者検診の内1例はQFT陽性であった。上記のQFT陽性率は20%～100%であった。
【考案】この研究で、CDCの接触者検診の優先順位が高いほど、QFTの陽性率が高いことが明らかにされたことから、QFTの陽性率で接触者検診の評価ができる可能性がある。2ヶ月目のQFT陽性率は20～100%と幅があり、接触者の選択に偏りがあることが推測された。

13

接触者健診事例に対するQuantiFERON TB-2Gの結果の解析

○河原隆二、田丸亜貴（大阪府立公衆衛生研究所細菌課）

【目的】全血インターフェロンγ（INF-γ）応答測定法であるQuantiFERON TB-2G（QFT2G）はBCG接種の影響を受けず、従来法であるツベルクリン反応よりも正確な結核感染診断が可能であり、結核接触者検診において広く用いられつつある。今回、接触者検診13事例についてのQFT2G結果をまとめて解析したので報告する。
【対象および方法】2005年から2006年の間に当所にQFT2Gの依頼があった結核接触者検診13事例について解析した。対象者は238名、年齢分布は10歳未満43名、10代55名、20代111名、30代20名、40歳以上9名であった。QFT2Gの方法及び判定は添付のマニュアルに従った。
【結果】全対象者238名中、QFT2G陽性および疑陽性者は28名（11.8%）で、このうちツ反30mm以上は13/83（15.7%）、30mm未満は8/129（6.2%）、ツ反未実施及び不明は7/26（26.9%）であった。各事例のうち初発患者の排菌状況がわかっているものについて、感染危険度指数とQFT2Gの陽性・疑陽性の結果との関連について解析した。危険度指数10以下で1/35（2.9%）、20以下で6/116（5.2%）、30以下で9/48（18.8%）となった。また接触状況別のQFT2Gの陽性・疑陽性の結果は、接触無～軽度で7/58（12.1%）、濃厚で12/148（8.1%）、最濃厚では9/32（28.1 %）となった。
【考察およびまとめ】従来から報告されているとおり、結核接触者検診においてQFT2Gはツ反より非常に効率よく感染者を絞り込むことができた。またQFT2Gの結果は菌への暴露状況ともよく相関していた。今回の結果では、ツ反のみでは、無用な化学予防が少なからず行われてしまう上、見逃しもあることが示唆された。接触者検診において効率よく的確に感染者を見つけるためには、今後、QFT2Gの活用をさらに広げていくべきと思われた。

14

接触者健診におけるQFT陰性者に対する経過観察の必要性

○築島恵理（札幌市清田区保健福祉部健康・子ども課）

【背景と目的】全血インターフェロンγ応答測定法（クォンティフェロン®TB-2G。以下「QFT」）は結核感染の補助診断法として接触者健診の一部で活用され、日本結核病学会の指針では、QFT陰性者の追跡は原則として不要で、所属集団の陽性率が高い場合等に経過観察をしてもよいとされた。今回、異なる集団でQFT陽性率による経過観察の要否検討の資料とするため、シミュレーションを実施した。
【方法と結果】過去に結核感染を受けていない集団を想定して試算した。(1) QFT陰性例中の感染者見逃し率：QFT陽性率（Px）が与えられたときの真の感染率（Pi）及び陰性者中の感染者（偽陰性）の割合（M）を2×2表から算出した。PiはPxに比例して高くなり、MはPx上昇により増加した。感度Se=89%、特異度Sp=98.1%と仮定すると、Px=30%の集団で陰性者20人あたり1人の感染者が見逃される計算となる。(2) QFT陰性者対象の胸部X線健診による患者発見率：感染者からの発病率を10%、発病者のうち直後健診で発見される割合を1/2、2年間の追跡健診での発見割合を1/4、健診以外の発見を1/4と仮定して算出した。直後健診の発見率、追跡健診の年次発見率は、ともにMに比例しPx上昇に伴い上昇する。Px=5%の集団でそれぞれ0.02%、0.01%、Px=13%では0.08%、0.04%だった。(3) 集団の大きさによる統計学的妥当性：Microsoft Excelにより二項分布確率を求め、有意水準5%でPxが5%よりも有意に低いと判断できる集団の大きさを求めた。陽性者0名で59名以上、陽性者1名で89名以上であった。
【考察】定期健診を検討する基準（発見率0.02-0.04%）との整合性を図るならば、Pxが概ね13%以上の集団ではQFT陰性で定期健診のない人に胸部X線による経過観察を積極的に検討すべきである。Pxが5%より明らかに低い集団では、陰性者への追跡健診は定期健診よりも発見率が低くなり省略する妥当性があると考えられるが、大集団以外では統計学的有意差を指摘することはできない。QFT陰性者への事後措置は、QFT陽性率を参考にしつつ、接触状況や感受性等の状況を勘案し、QFT再検、1回の胸部X線検査、胸部X線の追跡健診や有症状時受診の活用等を含めて検討すべきだろう。

15

クウォンティフェロン®TB-2Gが陽性になるまでの期間について

○吉山崇（複十字病院第一診療部）、原田登之、樋口一恵（結核研究所）

【はじめに】クウォンティフェロン®TB-2G（以下QFT-2G）検査の陽転時期の根拠を示す研究報告はない。接触者検診において感染者が最終的にQFT-2G検査で陽性となるのはどの時点であるかの検討が必要である。
【対象】結核予防会複十字病院に喀痰塗抹陽性にて入院した結核患者の15歳から45歳の同居接触者で、患者の有症状期間に8時間以上同じ部屋にいた者の内、同意が得られた者。
【方法】患者発見直後、2、3、4、6ヵ月後にQFT-2G検査を行った。
【結果】19名の対象者は男性6名、女性13名、10歳代1名、20歳代14名、30歳代2名、40歳代2名であった。感染源は祖父母3名、親9名、兄弟2名、配偶者4名、配偶関係に近い者1名であった。感染源は+++が9名、++が8名、±が2名、I型1名、II型8名、III型10名であった。QFT-2G検査では直後の検査で19名中陽性1名、判定保留1名、陰性17名、2ヵ月後の検査では直後の陽性1名をのぞく18名中陽性3名（直後はいずれも陰性）、判定保留1名（直後は判定保留）、陰性14名、3ヶ月後の検査では直後と2ヵ月後の陽性4名をのぞく15名中陽性1名（直後と2ヵ月後は判定保留）、判定保留3名、陰性11名であった。4ヵ月後、6ヵ月後の検査で新たに判定保留あるいは陽性となった者はなかった。陽性となったものは20歳代3名、30歳代2名、感染源との関係は親2名、兄弟1名、配偶者1名、感染源の病型はI型1名、II型1名、III型2名であった。なお、今回の感染以外の接触の危険については3名があり、1名は直後から陽性であった1名で看護婦、2名は今回親との接触があったが以前に祖父が塗抹陽性肺結核であり3ヵ月後に判定保留となった者2名であった。
【議論】同居者の接触者検診では、患者発見直後よりも2-3ヵ月後に陽性となるものが多く見られた。判定保留を陰性と判定すると、患者発見直後陰性であった18名中3名が2ヶ月で陽性となり1名が3ヶ月で陽性となっていた。また判定保留を陽性と判定すると、患者発見直後陰性であった17名中3名が2ヵ月後に陽性、3名が3ヵ月後に陽性となっていた。以上より、接触者検診でQFT-2Gを使用する時期として最終的には3ヵ月後が妥当であることが示唆された。

16

山谷に於けるDOTS不成功例について

○片山透、今村昌耕（東京都結核予防会城北労働・福祉センター健康相談室）

【目的】当健康相談室は、従来から山谷の労働者の有症状時受診者の診断、発見した患者の指導、治療のための福祉への情報提供を行ってきた。結核専門外来では、平成9年11月からDOTS方式による外来治療を実施しているが、DOTS治療を完了できなかった失敗例もみられる。今回はその失敗例の中断の理由、再発の原因の解析を試みた。
【対象】平成18年11月までの9年間にDOTSを行った患者は118名、延べ122症例であり、その中の中断者14名と、再発悪化の1名を対象とした。
【結果】中断者の原因別区分では、1.飲酒癖のゆえに来室しなくなったため打ち切りとなった者3名、2.金銭・生活管理のトラブルで来なくなった者2名、3.性格的破綻の故に病識が欠如し、中途で来なくなった者5名、4.胸膜炎が悪化し膿胸となり再入院した者1名、5.肺結核以外の重大な合併症のためにDOTS中断・転院した者3名（AIDS死亡、胃癌及び転移死亡、前立腺癌及び転移、夫々1名）である。そして再発悪化の1名は糖尿病合併で、引き続き他病院の糖尿病専門外来に通院していたが、自己中止、その後結核乾酪巣が空洞化し排菌、再治療で瘢痕化して治療を終了した。
【考察】この地区の患者は種々の理由により治療中断となることが多いのは周知の通りであり、加えて高齢化に伴う合併症の問題もある。1.の飲酒癖のあまりにも明らかな者は外来治療に適さず、アルコール対策と並行して治療すべきである。しかし両方の治療を行っている医療機関は少なく、また本人が断酒を拒否することが多い。2.の金銭管理が困難な者、加えて高齢の場合には外来治療に向かず、3.の性格的破綻の故に病識の欠如した者もそのDOTS受け入れには慎重であらねばならない。4.の結核あるいは合併症の悪化については他機関との連携で対処するが、2.や3.のような、家族もなく、一般と異なる社会環境下にある患者には、不可抗力的に中断者が出る可能性がある。
【結語】1）DOTS施行にあたっては受け入れの段階で慎重に考慮すべきである。2）福祉担当者も含め、関係者夫々がよく注意観察して、治療中断が起こらぬように、未然の対策を取ることが大切である。

17

結核における地域医療連携

○水野由紀、大谷すみれ*、鈴木喜久雄、山里将也、篠澤陽子、川田博、根本悦夫、宮入守（国立病院機構南横浜病院）、（国立病院機構京都医療センター内分泌系研究部*）

【目的】当院では2000年より結核高蔓延地区である横浜市中区寿地区で地域DOTSを展開してきた。これは寿地区の結核罹患率を大幅に減少させ、医療、福祉、保健の3つの柱のネットワークを充実させた。今回我々は、寿地区で構築されたネットワークを活かし、更に発展させ退院後の服薬確認を行った例を報告する。
【症例1。産業医の活用】57才男性、患者は単身でやや病識にかけ、居住地は当院より遠方にあり頻回の病院受診は困難であった。当院では入院時より薬剤師、看護師、栄養士、医師により結核教育を団体個別に行っているが、本人の内服には不安が残った。そこで会社内にある産業医へ副作用チェックのための採血とともに服薬確認を依頼した。平日は毎日同敷地内にある診療所の医師を訪問し、土日は保健師により空袋確認を月曜日に行った。
【症例2. 寿DOTS→薬局】58才、男性、患者は雀荘に住み込みで働いており退院後はアパートへ住むことを希望していたが、ギャンブル癖のためアパート居住が認められず、寿地区に住み寿診療所で服薬確認（寿DOTS）を行った。患者は毎日定刻に服薬に来院し生活態度もよかったため2ヵ月後薬局での服薬確認に変更した。
【症例3。看護師の毎日の訪問】46才、男性、単身、居住地区では保健福祉センター契約の訪問看護師により、患者宅まで毎日訪問し服薬確認をおこなった。
【考察】当院では2006年8月より月に2回地域DOTカンファアランスを行っている。出席者は医療ソーシャルワーカー、当院の結核病棟の担当医師全員と担当の保険師、生活保護の場合はケースワーカーが一同に会し1症例のプレゼンテーションとDOTの方法について討論し決定する。これらにより以前はDOTの方法が決定しないため入院が延長されていた患者も会議をおこなうことによりさまざまな方法のDOTを知り服薬がより確実な状態で退院できることとなったと考えられる。

18

当院における院内・外来DOTSの現状

○藤原江利子、大村泰子（市立秋田総合病院）

【はじめに】院内DOTSから退院後の地域・外来DOTSへ服薬継続評価を行っての現状と、今後の課題を報告する。
【方法】院内DOTS：直接内服確認（以下DOTとする）を3週間行い、退院まで抗結核薬の空シート確認を行う。退院が検討されれば地域DOTSカンファレンスにて服薬中断リスク判定し、服薬支援計画を立案する。外来DOTS：外来受診時にDOT、残薬・空シートの照合、服薬手帳の記載状況の確認を行う。全て継続的に病棟看護師が行っている。
【結果】平成16年4月1日から平成18年10月31日まで院内DOTSを行った患者107名のうち、DOTが3週間で問題なく終え、退院に臨めた患者は56名（52%）、DOTが3週間以上要し、自己管理までの道程が長かった患者は13名（12%）、入院から退院までの全期間、看護師が服薬管理をしていた患者は38名（36%）であった。年齢層は70歳以上が56%と半数を占め、脳疾患や痴呆などにより確実に自己管理できる患者の割合が少ない現状である。また基礎疾患により結核を併発する患者も増え、抗結核薬の自己管理以外の指導も多い。院内-外来DOTSの経過をみると、院内DOTSが問題なく終えた患者に服薬手帳の紛失、空シートを持参してこなくなったなどの問題が生じていた。このようなことは仕事を従事している20～50代の患者に多くみられた。高齢でリスク点数の高い患者は、訪問看護師やヘルパーなどに委託し服薬管理を行ってもらうなどの支援計画をたてているため大きな問題はみられなかった。
【課題】完全看護師管理の患者へは抗結核薬が開始した早期から退院後を予測して、退院調整と共に服薬支援計画を立案し、家族や訪問看護師などへDOTSをより深く理解してもらうことで問題なく治療終了に繋げていけるように努める必要がある。自己管理できる患者へは、リスク点数にとらわれず外来受診時に患者の問題を見出し、中間リスク判定を行い、問題を解決していく方法を検討する。また症例数を重ねることでリスク判定基準の見直しや、保健師との連携で問題への早期対応に努めるようにしたい。

19

当院における外来DOTSの現状～服薬中断を防止できた事例を通して～

○安達ひとみ（国立病院機構南京都病院5-1病棟）

【はじめに】当院は平成14年3月に院内DOTS、4月からDOTSカンファレンス・地域DOTSを開始した。しかし、地域DOTSだけではマンパワーや連絡体制の問題があり、十分な服薬支援が出来ない状況であった。そこで平成18年5月より、外来DOTSを開始した。今回、服薬中断を防止できたと考えられる事例を分析、外来DOTSの意義を検証したので報告する。
【対象】平成18年5月時点から11月までの当院外来通院患者87名。
【方法】事例分析
【実施内容】週2回病棟看護師が実施。診察前に行い、医師に記録で報告。未受診者は即日保健師に連絡し、外来受診を促すよう連携。
【結果及び考察】87名中、服薬中断者2名（治療途中行方不明）、保健所と連絡・連携した患者4名であった。この4事例について考察する。事例1：男性20代後半、未受診1回、理由は「失念」。保健師連絡以降は中断なし。事例2：男性70代前半、未受診1回。生活保護受給中の方で理由は「経済的問題」。保健所連絡以後中断なし。事例3：男性50代前半、受診7回中4回未受診。生活保護受給中「経済的問題」と「認識の希薄」「失念」などの理由。その都度保健師へ連絡し、訪問や電話連絡にて促され継続中。事例4：男性50代前半、毎回未受診。生活保護受給中、受給後すぐ賭け事等にお金を使ってしまい、「経済的問題」や「認識の希薄」が理由。保健師による訪問や電話連絡を繰り返し、生活状況や服薬状況について連携をとりながら服薬完了。4事例の未受診の理由は「失念」「認識の希薄」「経済的問題」であった。中断防止に繋がったポイントとして、1.未受診時、即日患者に対応した事、2.繰り返しその都度対応した事、3.看護師・保健師がよく話を聞き、根気よく指導した事、が考えられる。「認識の希薄」に関しては入院中の指導強化が必要であるが、病棟看護師が実施したことで生活面や社会面に関することも相談しやすくなり、その結果、精神的支援に繋がったと考える。
【結論】外来DOTSの意義として、1.中断の兆しを速やかに察知し対応する事で中断防止できる。2.看護師・保健師の双方から継続的に指導・精神的支援をする事で中断防止できる。

20

外来DOTS導入による効果

○樋上香織、葉山裕子、岩田京子（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター）

【目的】当センターは全国に先駆け院内DOTSを導入し、DOTSカンファレンスにて地域との連携、長期服薬支援を行っている。しかしこれまで外来における治療導入患者に対しては服薬支援が確立されていなかった。H17年予防法改正により外来で抗結核薬を開始する患者が増加し、外来における服薬支援・確認の必要性が高まってきた。結核治療は、感染症としては治療期間が長期であり、患者の症状が軽減.消失してからも継続される。そのため、内服の必要性を患者自身が十分に理解していないと内服継続は困難である。外来導入患者は入院患者よりも病識が薄く、脱落するケースもこれまで散見された。脱落、不規則治療により多剤耐性結核は作られるため、公衆衛生学的にも脱落、不規則治療をいかに防止するかが非常に大切である。そこで平成18年4月より外来での加療導入患者に対して外来DOTSを立ち上げ、入院患者と同様DOTSの充実を目標に日々努力している。このたびその成果について報告する。
【対象および方法】平成18年4月より外来での結核症加療導入患者に対して排菌の有無に関わらず全例で服薬確認、支援を行っている。外来DOTSの流れを以下に示す。導入時に指導（面談・ビデオ）、リスク評価を行う。外来受診毎に内服空袋の確認及び指導の継続。加療開始2ヶ月目に服薬確認継続の必要性について検討し、服薬率90%以下の症例、副作用出現例は服薬確認期間を適時延長している。培養陽性例は全例DOTSカンファレンスに提出し保健所との地域連携を図る。2ヶ月目以降から治療終了までDOTSノートの確認及び追跡調査を行っている。
【結果】H18.10月末までの間で外来にて治療導入した患者は88症例。うち非結核性抗酸菌症の診断を得た4例、転院1例を除いた83例は、現時点で全症例脱落すること無く治療が継続できている。詳細については本学会にて報告する。

21

治療完遂に向けた患者支援における「DOTS個人票」の見直し

○岩元百合子、福吉美絵、坂梨聡子、大畑佳子、多田公英、岩崎博信（西神戸医療センター10階西病棟）

【はじめに】神戸市では「DOTS戦略」の一環として、医師・保健師・看護師間の連携を図るためDOTS個人票を使用し、DOTSカンファレンスを行ってきた。その中で看護師の役割として患者の入院時から退院後の生活環境を整えることが重要と考える。今回、私たちは保健師と入院中の患者の情報をより共有したいと考え、平成18年4月より病院側が主体となって従来のDOTS個人票と退院サマリーを統合した新しいDOTS個人票を作成した。これを半年間運用した時点で、保健師・看護師という役割の違う支援者の意識と実際に患者支援に役立てているかを調査し、評価したので報告する。
【目的】治療完遂におけるDOTS個人票の改訂の有効性を明らかにする。
【方法】1.研究期間：平成18年11月～12月　2.研究対象：当院結核病棟看護師　神戸市11地域の保健所勤務保健師　3.調査方法：直筆による質問紙調査　4.倫理的配慮：質問紙は無記名とし、プライバシーの保護に努めた。
【結果】DOTS個人票の改訂における内容「家族状況」「病気に対する説明・理解」「患者の問題点」などの項目について、保健師からいずれも継続支援に必要な情報で、患者像が捉えやすくなったという意見が得られた。また、看護師からはDOTS個人票を記載することにより入院後早期から患者の退院後の服薬・療養生活を考えるようになったという意見が得られた。
【考察】DOTS個人票を改訂したことで、保健師・看護師がお互いの役割・目的を理解するひとつのきっかけとなり、患者にとって必要な情報提供が円滑に行えるようになった。また、患者の全体像が捉えやすくなり、入院中の経過から治療完遂に向けての継続支援に対するアセスメントが考えやすくなった。さらに、DOTSカンファレンスでの意見交換が活発になり、継続支援の方向性が明確になったと考えられる。
【結語】DOTS個人票の改訂により、服薬の確認だけでなく、保健師・看護師間で療養環境も含めた情報の共有が容易になり、治療完遂に向けての支援が円滑に行えるようになった。

22

質の高い患者支援をめざして･･･「服薬支援看護システム」の展開；その1

○永田容子、山内祐子、小林典子、山下武子、森亨（結核予防会結核研究所）

【はじめに】
我々は平成15年に『結核発生動向調査システム』の外付けソフト「服薬支援看護システム」を開発し、DOTS情報の改善を図ってきた。平成19年から導入される新『結核発生動向調査システム』でDOTS情報が拡充されることから、その有効活用について看護の立場から考察を行った。
【従来の「服薬支援看護システム」の概要】
『結核発生動向調査システム』より一定期間の登録者（コホート）を取り出して対象者報告ファイルとし、これに保健師が得た服薬に関する情報を治療経過にそって追加入力していくもので、平成17年度は全国65保健所で試行した。
平成14年～16年の肺結核活動性患者3,968人のDOTS情報は、治療開始当初1ヵ月間の服薬情報の入手方法が「本人への面接」では44.1%から59.9%へ、服薬の確認の程度は「飲めた」が76.3%から83%へ、DOTSタイプでは「入院中；院内DOTS+外来治療中；地域DOTS」が55.1%から77.4%とそれぞれ望ましい割合が増えていた。DOTS情報入力作業を通して、患者本人への具体的な服薬確認の必要性を認識する事ができ、治療終了までの効果的な服薬支援の実践につながった。
【新『結核発生動向調査システム』への転換】
DOTS情報入力画面では、7つの自由設定項目が設けられている。この項目の利用法に関して、過去3年間の「服薬支援看護システム」の試行を通して参加自治体保健師による定期的なワークショップの場や当研究所研修の場でDOTS情報の改善と活用について検討した。その結果、毎月の入力項目：支援1～3については、「服薬支援看護システム」のDOTS情報項目である服薬情報の<対象><方法><確認>を入力することが最適であり、支援4～7に関しては、<患者教育関連><副作用><リスク評価><服薬支援計画>が妥当と考える。
【おわりに】
「服薬支援看護システム」は、日本版DOTSの核心である確実な服薬のための患者指導技術の向上につながった。このことから更にシステムの改善を試みたい。今後、新『結核発生動向調査システム』の中で活用し、DOTS情報管理活動において服薬支援看護の質の向上に努め、地域の実情に応じた服薬支援体制の構築を図っていきたい。

23

質の高い患者支援をめざして･･･「服薬支援看護システム」の展開；その2

○山内祐子、永田容子、小林典子、山下武子、森亨（結核予防会結核研究所）

【はじめに】
「服薬支援看護システム」は、現行「結核発生動向調査システム」環境上で可動するため、平成19年からの新システムでは使用ができなくなる。そこで、その次期システムとして、結核看護を包括する新たなシステムの開発を試みたので報告する。
【旧「服薬支援看護システム」の使用経験の総括】
DOTSタイプだけではなく、保健師自身が当該患者に毎月行った服薬支援を入力することにより、服薬支援自体の質的向上につながっていった。治療失敗・脱落中断の要因を分析した結果、保健師の指導の範囲を超えた患者の医学的理由（副作用、薬剤耐性、合併症）によるものが、治療失敗の67%、脱落中断の34%を占めることも判明した。さらに、このシステムを用いて登録時期、治療評価、医療機関等の対象条件を自由に組み合わせたコホート検討会資料を印刷出力することにより、コホート検討会の開催が容易になった。平成16年は本システムを試行した38保健所のうちコホート検討会を実施したのは16保健所（42%）だったのが、17年には試行65保健所のうち45保健所（69%）で実施された。
【次期「服薬支援看護システム」（以下『結核看護システム』）にむけて】
保健所および医療機関で、独立に活用し情報交換可能な『結核看護システム』を開発した。旧「服薬支援看護システム」が持つ利点を生かし、ひとりの患者の治療経過を入院中・外来治療中を通し一貫して捉えるものとした。治療評価のためには、最終的な菌検出所見・治療成績のみでなく、関連する要因として薬剤感受性検査成績、使用抗結核薬および副作用、合併症などの情報を把握することと、それらが治療成績の判定に反映されることが必要である。また治療成績とDOTS情報との関連を分析することも考慮しつつ開発した。一方入力の簡便化についても配慮し、扱う項目は最小限度にとどめ、かわりに個人票、集計表、分析資料等出力の充実を図った。
【おわりに】
保健所においては保健師が、医療機関においては病棟・外来の看護師が、結核看護における共通の認識のもとに質の高い患者支援を進めていくための1つの手段となるように、『結核看護システム』が活用されていくことを望む。

24

結核医療指定医療機関に対する結核治療及び地域での結核服薬支援に関するアンケート調査

○中坪直樹、成田友代、谷津洋子、佐藤麻理子、中谷江里（東京都多摩立川保健所）

【目的】平成18年結核予防週間の機会を利用して、結核医療指定医療機関に登録されている多摩立川保健所管内の全ての病院・診療所の管理者（医師）に対して、結核治療及び地域での結核服薬支援に関するアンケート調査を行い、管内における医療機関の結核に対する理解状況を把握すると共に、保健所からの情報提供（標準治療の普及・定期外健診の方法・DOTSなど）を行った。
【方法】対象は平成18年9月1日時点で保健所の結核医療指定医療機関に登録されている120の結核医療指定医療機関（病院・診療所）であり、郵送により9月22日にアンケート用紙とDOTSノート見本を配布し、記入を依頼した。回収期日を1週間過ぎて、回答がない場合は1回のみ提出依頼を行った。調査内容はFAXにより医療機関から回収した。
【結果・考察】120医療機関のうち回答数は84医療機関、回答率は70%であった。「QFT検査を知っている」のは29医療機関（35%）、結核予防法第34条公費負担制度の開始時期を知っているのは56医療機関（67%）であった。服薬支援については、66医療機関（79%）が「患者様が薬を飲み忘れた経験がある」と回答しており、現在、保健所で推進しているDOTSなどの服薬支援を更に普及・啓発していく必要性があることが確認できた。「DOTSという言葉をご存知でしたか」という設問では、「知っていた」のが37医療機関（44%）であったものの、「服薬支援」を「すでに行っている」、「今後行いたいと考えている」と回答した数が計52医療機関（62%）と半数を超えていたこと、DOTSノートを「活用できる」「今後、ノートによる服薬支援が健康保険適応になれば活用できる」と回答した数が計80医療機関（95%）であったことは、保健所としても非常に心強いことである。今回、アンケートの設問の下に、その設問に関する情報を記載する調査方法を利用したが、回答者からその有用性が評価された。今後も結核に関する最新情報・法的制度についての普及を進めるとともに、医療機関と連携を取り、地域に戻った結核患者の服薬支援体制をより充実させていきたい。

25

和歌山県における新退院基準導入後の地域DOTS－保健所の役割について－

○橋本容子（和歌山県田辺保健所）、畠中美文（和歌山県福祉保健部健康対策課）

【はじめに】和歌山県内全保健所と独立行政法人国立病院機構和歌山病院は2005年3月の新退院基準導入により、病院は院内DOTS及び結核外来を、保健所は地域DOTSを連携のもと強化してきたので報告する。
【方法】新退院基準導入後の患者で2006年11月までに治療が終了した30人を対象とした。1回/月のDOTSカンファレンスでは、すべての患者の支援計画を治療終了まで検討し、治療成績を評価するコホート検討会を併せて実施するよう充実させた。また、保健所では早期から退院後の地域DOTSに向けた支援者の調整を行った。
【結果】対象者の年齢は、70歳以上が21人（70%）と高齢者の占める割合が高くなっている。退院後の地域DOTSのタイプはランクA1人、B7人、C22人である。治療成績は治癒・治療完了が28人、脱落・中断（副作用のため）2人となっており、自己中断者はいない。保健所以外の服薬支援状況は、家族の支援が14人、ヘルパー・DOTSナース等の支援が8人であった。保健所はその支援者に対しても結核やDOTSの説明を行うことで、服薬確認の声かけから直接確認に至るまでさまざまな支援が行われた。
【考察】入院期間短縮に伴い服薬の理解が不十分となることや、高齢者などでは服薬の自己管理は十分といえないことから身近な支援者が必要となってくる。また、自己管理できない者も以前に比べ早期の退院となってきている。そのため、保健所は入院当初から病院と連携を図り退院後の支援体制づくりをすることが必要である。また、副作用等さまざまな問題が退院後に出現することも考えられる。そのため、定期的な支援計画の見直しが患者の状態に合わせたよりよい支援となり治療成功に結びつくといえる。
【まとめ】保健所は、患者に合わせた地域DOTSが実施できるよう支援者のコーディネートを行うことが重要な役割となる。また、和歌山県は専門病院まで遠距離となる地域も多く、通院回数の増加とともに患者負担が大きくなる。そのため、地域の医療機関でも専門病院と同じ質の高い医療が提供できるよう地域連携パスを用いた医療のコーディネートを行っていくことも必要である。本研究は全県立保健所、和歌山市保健所との共同研究である。

26

地域資源（調剤薬局）を活用した服薬支援 第2報

○山田万里、高尾良子、小嶋由紀、高藤光子、狩野千草、斉藤礼子、長嶺路子（新宿区保健所予防課）、神楽岡澄（西新宿保健センター保健サービス係）

【目的】新宿区保健所では、平成15年1月より17年3月にかけて、研究事業として地域の調剤薬局でのDOTS（薬局DOTS）を行った。有効性が認められ、17年4月より新宿区の事業として予算化し、服薬支援の一方法として継続している。ここでは、これまでの薬局DOTSの成果について報告することを目的とする。
【方法】対象は平成15年1月からH18年12月までに薬局DOTSを実施した52名。対象は60才以上、あるいは、個別要注意者（不規則勤務や無職、高齢者、合併症のある人などで、服薬中断リスクが高いと考えられる患者）で、リスクアセスメント得点（34点満点中6点以上9点以下）、本人の薬局DOTSの了承が得られた患者である。
【結果と考察】薬局DOTS対象者は60才以上24人、個別要注意者は28人。このうち、リスクアセスメントを導入した17年4月以降の対象者は24人で、その平均得点は6.7点（最高12点、最低3点）であった。薬局DOTS以外の服薬支援を行ったものの平均入院期間が118.4日であるのに対し、薬局DOTS対象者の入院期間は77.3日であった。退院後の服薬支援体制がとれることで、入院期間が短縮される可能性が示された。また、退院後の一人あたりの服薬期間は、薬局DOTS以外の服薬支援を行ったものでは158.9日間であるのに対し、薬局DOTS対象者では平均163.1日間（最長344日、最短42日）で、週あたりの通局は2.6回（最多3回、最少1回）であった。当区では薬局DOTSをBタイプの服薬支援方法（週1回から2回以上の服薬確認）と位置づけているので、この基準を十分満たしているといえる。DOTS協力薬局は区内36店、区外2店。薬局DOTSを完遂した人は52名（うち2名服薬中）中45名である。完遂できなかった5名は、再入院（4名:いずれも再入院中に服薬終了）、再三説得するも薬局に行かない（1名:定期訪問と電話支援に変更し、終了）で、中断者は出さなかった。薬局との連携をとりながら、実施する薬局DOTSは有効な服薬支援方法といえよう。

27

地域連携クリニカルパスによる服薬支援体制の向上

○成田友代、中坪直樹、佐藤麻理子、中谷江里、谷津洋子（東京都多摩立川保健所）、藤田明（東京都立府中病院）

【目的】現在、結核入院治療を中心にクリニカルパス（以下、パス）が活用されているが、退院後、治療終了まで連続性・一貫性のある服薬支援体制を構築するためには、患者本人と患者支援に関与する全関係機関で共有できるパスの開発が重要である。そこで、地域関係機関と協働して、患者自身の主体的な治療参加を主眼に、地域連携パス（以下、連携パス）を作成したので、その概要と今後の課題について報告する。
【方法】立川市医師会・薬剤師会・在宅看護関係者、既に結核入院パスを導入している都立府中病院、保健所から構成される検討会を設置し、各機関の役割を再確認した上で、DOTS経験のある患者の意見を求めながら連携パスの対象者の選定や使用方法、評価、運営管理等について協議を行った。連携パス対象者はHRZEによる標準的化学療法の適応となる喀痰塗抹陽性患者とし、支援機関用共通パス、患者用パスの二本立てで連携パスを構成することとした。機関ごとにパスを試案、その内容を一覧表に集約させ支援機関用共通パス案を作成、検討会の場で使いやすさを追及したパスの構成、アウトカム（期待される成果・達成すべき目標）・タスク（目標達成のための業務）・バリアンス（パスで想定された標準的な経過からの逸脱）の妥当性、バリアンス発生時の介入方法、個人情報の保護等を中心に検討を重ね、連携パスを作成した。
【結果・考察】連携パス作成の過程を通して、各機関の役割を再認識すると共に連携上の課題が明らかとなった。治療成功に向けては、患者自身が自らの治療過程を把握し、自己管理を促進できるような体制が必要不可欠である。また、退院後の連携において、地域の医療機関、薬局等が安心して服薬支援に取り組むためには、患者の感染性の消失を共有すること、バリアンス発生時の具体的行動の明記と病院・保健所を中心とする実効性のある支援体制の確保が重要である。まず、府中病院に入院した患者を対象に連携パスを試行し、評価、改定を経て、本格的な地域導入を予定している。今回、先駆的に連携パス導入に取り組んだが、連携パスが地域服薬支援システム強化のための新たなツールとして確立することを目指したい。

28

南横浜病院における18日間結核クリティカルパスの導入

○山里将也、大谷すみれ、鈴木喜久雄、篠澤陽子、川田博、根本悦夫、宮入守（独立行政法人国立病院機構南横浜病院）

国立病院機構は平成17年2月、結核医療において新しい退院基準を示した。それまで喀痰塗抹陰性や培養陰性の確認を待って退院としていたが、この基準により入院期間は著明に短縮を示すこととなった。同時に各医療機関が同一の退院基準を用いることで均一で質の高い医療の提供が可能になった。しかし短期間の入院で教育や副作用、治療効果の把握のすべてを行うことは困難である。実際の医療現場において短期間で効率よく治療および教育を行うためにはクリティカルパス（以下パスと略す）は必要不可欠である。現在我々は塗抹陽性患者に対しては服薬開始後18日間のパスと塗抹陰性患者の教育を目的とした10日間パスを運用している。
当院では平成17年4月から塗抹陽性患者に対して28日間のパスの導入を行った。その後、指導内容等の見直しを行い同年9月から25日間、平成18年5月から23日間、11月から18日間のパスへと変更を行った。また塗抹陰性患者に対しては教育を目的として平成18年2月より14日間のパスを導入した。これは現在10日間に短縮したパスを運用している。平成17年の結核入院患者数は463人、平成18年（11月現在）の結核入院患者数は281人であった。このうちパス導入となったのは143人、このうち塗抹陰性パスが16人に施行された。バリアンスは計41人であり肝機能障害、発熱等の合併症や重症結核、気管支結核などの現病の悪化、無断離院等もみられた。パスの適応に関しては担当医により決定されるがバリアンス等の解析により更に統一された基準の導入が可能と考える。
当院での結核病棟における平均在院日数は平成16年が62日であり平成17年は53．3日、平成18年は43日であった。新しい退院基準とクリティカルパスの導入により在院日数は減少しており結核の治療の場が入院から外来へと移行している。このため外来での治療継続のために地域の医療機関との連携、保健センター、調剤薬局との連携が必要となっている。現在当院でも地域連携を行っているが更に範囲を広げ強化している。発表では更に症例数を追加して検討の予定である。

29

クリティカルパスのバリアンスの基準について考える

○岩佐亜希子（国立病院機構東名古屋病院看護課）

クリティカルパスのバリアンスの基準について考える
岩佐亜希子　田野正夫

【目的】当院の結核病棟では、平成16年度に国立病院機構から出された結核の新退院基準を基に、2〜4週間用のクリティカルパス（以下パスとする）を作成し導入した。しかし、2週間で抗結核薬の副作用を見極め、咳・発熱などの症状が改善することは少なく、また患者の生活背景や合併症があることから1ヶ月以上の入院期間が必要で、2〜4週間のパスに適応できる患者は少なかった。また、2〜4週間のパスでは逸脱になることが多いため平成18年度から8週間のパスに改定した。8週間のパスの使用中においても逸脱する事例があり、その原因を明確にし、バリアンスの基準を設けることができたので報告する。

【対象・方法】平成18年4月1日から平成18年7月20日の間に結核のために入院した患者105名（多剤耐性結核と重症患者を除く）を対象とした。入院時のパス適応の有無、バリアンスの有無と逸脱の有無、入院翌日以降のバリアンスの有無と逸脱の有無を調査した。パスを継続して使用するために副作用が出現してもすぐに逸脱とはしないことを使用基準とした。

【結果・考察】入院時のパス不適応は25名（23.8%）、その理由に結核の再発、糖尿病のコントロール不良があった。入院翌日以降のパス逸脱は22名（21.0%）、その理由に副作用の出現、糖尿病のコントロール不良、全身状態の悪化、看護面におけるアウトカムの未達成、理解力困難があった。また、副作用の出現により入院期間が8週間以上と長期化することから逸脱する場合もあった。医師によりバリアンスの理由が同じでも、パスを継続する場合や逸脱にする場合があった。調査期間終了後、医師・看護師間で共通認識を持つために、入院時不適応の対象とパス逸脱の対象の基準を設けた。パス導入前の結核患者の平均在院日数は76.8日であった。パス導入後の結核患者の平均在院日数は70.8日、パス継続患者の平均在院日数は37.3日であった。

【結論】1バリアンスの原因が明確になった。2バリアンスの基準を設定する必要があった。3在院日数は減少傾向にある。

30

東京病院の結核クリティカルパス使用評価

○水田友子、波田野なみ子、加藤久美子（国立病院機構東京病院看護部）、町田和子、川辺芳子（同呼吸器科）

【目的】現在迄のパス使用状況を明らかにし、今後のパス使用について検討する。

【対象と方法】2003年8月〜2006年7月までに当院の7東7西病棟に入院し、パス使用基準に該当した患者を対象とした。パス使用基準は初回治療者で、糖尿病の合併症がなく、医師が結核標準治療の適応と判断した患者である。パス使用期間は、12週を最長日として3ヶ月のパスを使用した。検討項目は性別、年齢別内訳、バリアンス発生数、バリアンス発生理由、パス使用者の反応であった。

【結果】3年間に入院した患者1369人中、パス使用者は105名、7.7%で、パスによる治療が完了患者は67名、4.9%であった。パス使用患者の内訳は、男78名（74.2%）、女27（25.7%）で、入院患者の男女比と一致した。年齢別に見ると、10代2名、20代38名、30代19名、40代11名、50代15名、60代13名、70代6名、80歳以上のパス使用者が1名であった。20〜30代の使用率は54.2%であった。バリアンス発生人数は、29名でパス使用者の27.6%であった。男女別発生率を見ると男19名（24.3%）、女10名（37%）であった。バリアンス発生理由の内訳は、副作用18名、期間延長10名、合併症発覚1名であった。副作用の内訳は、皮疹9名、肝機能障害4名、糖尿病発覚1名、発熱2名、喀血1名、薬剤耐性1名であった。皮疹50%、肝機能障害22.2%と、副作用の7割強を占めた。期間延長となりバリアンアンスが発生した10名は、喀痰塗抹陰性化が12週以内に得られなかった症例であった。その理由としては病態的に空洞の存在が大きかった。パス対象となった患者の反応は、バリアンスが発生した患者からは、療養生活の不安不満の声が聞かれ、パス完了者からの不安不満の声は1例も発生しなかった。

【結論】1.結核標準治療が順調に経過する患者は少ない。2.パス使用は、入院の経過や治療ゴールが明確にされ、長期入院を強いられる患者にとっては有用である。3.パス使用は、患者が納得できる医療を受けるためのものであり、効率的で効果的な医療の提供を目的としている。そのためには一人でも多くの患者にパスを使用していく事が重要である。4.今後合併症のある患者のパスの開発が必要である。

31

DOST外来クリティカルパスのバリアンスの結果と評価

○西尾真希、木下美香、大谷久美子、田中裕子、望月知奈美、駿田直俊（独立行政法人国立病院機構和歌山病院）

【はじめに】A病院では、結核の入院患者に対してクリティカルパス（以下パス）を使用し、チームで統一したケアが実践できている。しかし、退院患者に対しては、継続した指導・支援ができていない現状があった。またH17.3月、新退院基準が導入され、入院期間の短縮により外来での継続した指導や支援が必要となった。そこで、外来パスを作成し、結核病棟の看護師が外来を担当する「DOTS外来」をH17.4月に開設した。
【研究目的】外来パスのバリアンス結果を評価し、今後の課題を明確にする。
【方法】H17.4月～H18.12月までにDOTS外来に通院した68名（全員にパスを使用、のべ通院回数265回）のバリアンスを分析する。
【結果】バリアンス有は48名（72%）、無は20名（28%）であった。バリアンス件数は265回の通院回数の中100件発生していた。主な項目は、指導の理解不足として、喫煙16件、服薬手帳の忘れ13件、飲酒11件。副作用として、関節痛14件、発赤疹11件、嘔気・食欲不振10件であった。アウトカムは「抗結核薬の飲み忘れがない」「外来受診を忘れない」としている。飲み忘れが2件発生していたが、1回のみの飲み忘れであった。受診忘れは3件で、連絡をして受診できている。11月末現在、治療終了患者は34名、治療中34名で、服薬自己中断は認めていない。通院施設の変更は、治療終了患者34名中10名（29%）であった。再入院患者は9名（13%）で、副作用により入院加療が必要となったケースであった。
【考察】喫煙については、A病院で運用している禁煙パス等を用いた入院中からの支援が必要である。また服薬手帳の必要性についても入院中からの使用を習慣付けていく必要がある。副作用については、症状と発生時の早期受診について理解を得た上で、症状の悪化防止に努めていきたい。通院施設の変更は3割弱で、遠方より通院している患者もあり、スムーズな変更には至っていない。患者が地域の医療機関に安心して通院できる体制を整えていく必要がある。
【結論】1.禁煙・禁酒・服薬手帳の忘れに対する支援を強化する。2.副作用発生時の早期受診への意識付けを強化する。3.地域の医療機関との連携を強化する。

32

当院にて経験したM.gordonae感染症におけるCT所見の検討

○熊副洋幸（国立病院機構大牟田病院放射線科）、加治木章、若松謙太郎、松永和子、古森雅志、永田忍彦、北原義也（同呼吸器科）

【目的・対象】M.gordonae感染症は非定型抗酸菌のなかでも病原性が弱いとされ、日常診療で問題となることは少ない。しかし、近年AIDS等の免疫不全状態でのM.gordonae感染症での報告が散見されるようになってきている。そこで、当院にて2001年から2005年までの、喀痰過去5年間でM.gordonae感染症と確定診断された4症例（男性2名、女性2名）のうち、CTでの画像所見の評価が可能であった3症例に関して、そのCT所見を検討した。
【方法】CT所見を病変の分布，気管支拡張，気管支壁肥厚、気腫性変化、空洞，“Tree in bud”像，浸潤影，淡い肺野濃度上昇域，結節影，粒状影～小粒状影，胸水，リンパ節腫大の項目について検討した。
【結果】病変の分布はいずれもびまん性に認められた。全例で気管支拡張および気管支壁肥厚を認めた。気腫性変化、空洞は1例、“Tree in bud”像，浸潤影，淡い肺野濃度上昇域、粒状影～小粒状影はいずれも2例、結節影、胸水、リンパ節腫大はそれぞれ1例で認められた。
【結論】M.gordonae感染症においても、その画像所見は一般的な非定型抗酸菌感染症と同様であり、特徴的な所見はないものと思われる。ただし、今回経験した症例のうち、あたかもびまん性汎細気管支炎を疑うかのようなCT所見を呈した症例もあり、過去の症例報告においても、粒状影～小粒状影のような細気管支領域での炎症が目立った画像所見の報告がみられる。従って、通常の非定型抗酸菌感染症に比し、粒状影～小粒状影を呈する頻度が高い可能性もあるものと思われる。ただし、今回の検討は3症例のみの評価であり、M.gordonae感染症におけるより厳密なCT所見の評価には、今後の症例の蓄積が待たれるところである。

33

軽症肺結核症の胸部HRCT画像所見

○尾形英雄、窪田素子、上山雅子、田所衛司、国東博之、奥村昌夫、吉山崇（結核予防会複十字病院呼吸器内科）

【目的】肺結核症の陰影は、結核特異免疫が発動し結核菌を取り囲むように形成された乾酪性肉芽腫がその本体である。結核特異免疫が落ちた老人結核・AIDS合併結核患者では、この肉芽腫の形成の悪く典型的な画像所見にならないので診断の主体は菌所見となっている。逆に無症状検診発見されることの多い軽症肺結核症は、喀痰から結核菌が検出できないことがあるため、しばしば気管支鏡検査が行われてきた。しかし院内感染対策の観点からは、可能ならこれは避けたい検査である。軽症結核症例の画像所見の特徴を明らかにするため、臨床例のHRCT像を解析した。
【方法】2003年10月から2006年10月まで3年間に当院外来で治療を行った結核病学会分類の病型IIIかつ拡がり1の肺結核患者で喀痰塗抹検査陰性161名を対象とした。男性91名、女性70名でその年齢構成は20才代が最多で約30%を占めていた。以下30才代が24%、40才代13%と高齢者になるほど軽症肺結核は少なかった。喀痰・胃液検査・気管支鏡検査のいずれかで菌所見が得られていたのは99例61%だった。胸部CTはほぼ全例撮られていたので、まず治療前の胸部CTで病巣の主体となった区域・分布を検討した。HRCTの解析方法は、「結核の病理」で岩崎が明らかにした肺の基本的結核病変の大きさと形態の分類である（1）細葉性病巣（2）細葉性結節性病巣（3）小葉性病巣の3通りの肺病巣と気管支病変である乾酪性閉鎖性気管支炎の4種類に分類した。ついでこれを肉芽腫形成の過程を示す（A）滲出性病巣（B）繁殖性病巣（C）増殖性病巣（D）硬化性に分けた。
【結論】軽症肺結核症は。肺結核全般と比べると女性・若年者の割合が多かった。従来から云われるようにS2とS6が病巣の主体であった。細葉性結節性病巣を示す症例はほとんどなく、増殖性細葉性病巣と乾酪性閉鎖性気管支炎像がほとんどであった。若年者に限れば硬化性病巣はほとんどみられなかった。肺癌との鑑別が重要な肺野孤立性結核腫は数症例のみで、多くは散布影が随伴した。

34

同一患者から経時的に分離した結核菌株による、16VNTRとIS*6110*-RFLPの安定性の検討

○阿野裕美、松本智成、永井崇之、田村義孝、高嶋哲也（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター）、西森敬（動物衛生研究所）

【はじめに】近年、結核菌遺伝子型別法の導入により、結核の疫学は目覚しい発展を遂げた。ただし遺伝子型別法を用いるに当たって、対象とするゲノム領域は疫学的に関連の無い菌株を分離できる程度の変異速度を持ちながら、関連のある菌株を識別できる程度の安定性を保持していることが前提である。既にIS*6110*の転位活性は3～4年である事が報告されているが、VNTRについては、パスツール研究所のSavine等によるMIRU12領域が平均445日（0～2185日）安定であったとする1報のみである。そこで我々は、ETRとMIRUの合計16領域を対象とする16VNTRの安定性を評価した。
【対象】持続排菌患者28名と再治療患者33名から経時的に分離された結核菌株を用いて、IS*6110*-RFLPと16VNTRを実施した。その結果、16VNTRで2領域以上かつRFLPで5本以上異なるパターンを示した持続排菌患者1名および再治療患者3名と、16VNTRで1領域かつRFLPで4本異なるパターンを示した再治療患者2名は外来性再感染であると判断し対象から除外した。
【結果】（1）持続排菌患者27名の16VNTRは全て一致しており、RFLPは完全一致12名、1本違い11名、2本違い4名であった。これらの平均分離間隔は1307日（349～3309日）であった。（2）再治療患者28名の16VNTRは全て一致しており、RFLPは完全一致19名、1本違い6名、2本違い3名で、平均分離間隔は777日（112～2755日）であった。
【考察】一般に、IS*6110*-RFLP解析のほうがMIRU-VNTRよりも菌株分離能が高いと言われている。逆にこれは、MIRU-VNTRの安定性が高い事を示しており、今回の検討でも16VNTRは最長9年以上変化せず、RFLPよりも安定性が高い事が判明した。16VNTRは迅速・簡便で安定性が高いことから、結核菌遺伝子の広域データベース作成には16VNTRを実施し、さらに詳しい分析が必要な場合にはIS*6110*-RFLPを実施する方向が望ましい。

35

新提案VNTR setを用いたMinimum Spanning Treeとスポリゴタイピングによる結核菌伝播についての考察

○岩本朋忠、園部俊明（神戸市環境保健研究所微生物部）、和田崇之（大阪市環境科学研究所）、吉田志緒美、鈴木克洋（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター）、藤山理世、田中賀子、河上靖登（神戸市保健所）、白井千香（神戸市兵庫区保健福祉部）

【目的】我々はこれまでに12-loci MIRU-VNTRによりBeijing株にはラージクラスターを形成する2つの典型的なアリルプロファイルが存在することを見出した。また、Beijing株以外のcladeの中にも高いクローナリティを確認した。しかしながら、12-loci MIRUは、遺伝子型別識別能が低くクラスターを過大に形成する恐れがあることから、結核菌伝播の足跡を示す遺伝的関連性を詳細に検討するには限界がある。今回我々は、P. Supplyら（JCM, 4498-4510, (2006)）が提唱した15-loci/24-loci VNTRを行い、Minimum Spanning Tree（MST）から結核菌伝播について考察した。
【材料と方法】2002-2005年度に分離された415株を用いてスポリゴタイピングを行った。235株については15loci/24-loci VNTR解析を行い、得られたアリルプロファイルをcategorical dataとしてMSTを描いた。北京株181株についてはNTF領域の健全性に基づきmodern株とancient株のサブタイピングを行った。
【結果と考察】415株のスポリゴタイピング結果の内訳は、北京株（321株）、T3-Osaka（19）、LAM9（6）、EAI2-Manilla（5）、T1（11）、T2（8）、T3（2）、H3（6）、LAM1（1）、LAM3（1）、LAM4（1）、U（1）、X3（1）、NEW（32）であった。北京株以外のcladeではT3-Osaka,EAI2,LAM9およびNEWパターンの一部で各clade内に高い遺伝的関連性がMST解析より認められ、患者間での菌の伝播が示唆された。北京株181株のNTF結果はancient株（152株、84%）、modern株（29株、16%）であり、本邦ではancient株が優占しているものと思われる。MST解析から、北京株は4つのグループ（Ia, Ib, II, III）に大別された。Ia、Ib、IIはancient株、IIIはmodern株で形成された。神戸市内で分離される結核菌の約75%を占める北京株がいくつかのsub-lineageに分かれる可能性が示されたのは興味深い。今後、他地域あるいは海外分離株との比較により各sub-lineageについての理解が深まり，結核菌伝播について新たな知見が得られるものと期待される。現在、大阪市・海外分離株とのデータ比較を行っている。

36

新たに提案された国際標準15-lociと24-loci VNTR法の結核菌タイピング能力の評価と超可変loci適用の有効性の検証

○岩本朋忠、園部俊明（神戸市環境保健研究所微生物部）、吉田志緒美、鈴木克洋（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター）、藤山理世、田中賀子、河上靖登（神戸市保健所）、白井千香（神戸市兵庫区保健福祉部）

【目的】Variable-number Tandem Repeat（VNTR）タイピング法はIS*6110* RFLP法の欠点を補う方法として世界的に普及しつつある。VNTR法による遺伝子型別識別能力は使用するlocusの組み合わせに依存しており、従来の12-loci MIRUではその識別能力は不十分であることが知られている。P.Supplyら（JCM 4498-4510, (2006)）は識別能力を改善したlocusの組み合わせとして15-loci/24-loci VNTRを提案し、今後の国際標準としての利用が期待さる。今回、神戸市内分離結核菌に対する15-loci/24-loci VNTR法の識別能力を評価した。
【材料と方法】北京株（181株）を含む235株の神戸市分離結核菌を用いて、Supplyらの提案した24-lociを含む計31-lociの多型性（Polymorphic information content（PIC））を評価した。また、新たに提案された15-loci、24-lociおよび15-loci+超可変領域VNTRでの遺伝子型別識別能（Hunter-Gaston discriminatory index（HGI））をIS6110 RFLPおよび12-loci MIRUと比較した。さらに慢性排菌患者8名より継続的に分離した33株および集団感染6事例より分離された18株を用いて31-loci各領域の安定性を評価した。
【結果と考察】北京株181株および全菌株235株に対する識別能力（HGI）は12-MIRU（北京株 0.9411、全菌株0.9634）、15-loci VNTR（0.9905、0.9932）、24-loci VNTR（0.9929、0.9950）、IS*6110* RFLP（0.9978、0.9984）であり、新提案のVNTR locus setは従来の12-MIRUと比べて型別識別能が大きく向上した。IS6110 RFLPには若干劣るものの、特に15-loci VNTRは労力の点からも地域分子疫学での使用に有用であると思われる。一方、集団感染事例の発見・確認，検査室での交差汚染の証明などより高い解像度でのタイピングが求められる場合には追加locusによるサブタイピングが必要と思われる。VNTR 3232、3820、4120は北京株に対して0.8以上のPCI値を示し、超可変VNTR locusと考えられた。これら3 locusを15-loci VNTRの2nd typingとして用いることで、その識別能は（0.9980、0.9982）となりほぼRFLPと同じ値を示した。また、今回評価した31 locus全ては疫学的リンクを追跡するのに充分な安定性を持つものと思われた。

37

結核菌のVNTR解析におけるQUBおよびMtub領域の利用

○高橋智恵子、岡崎則男（神奈川県衛生研究所微生物部）、西森敬（独立法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所）、岸田一則（千葉県衛生研究所細菌研究室）、冨岡敏昭（神奈川県立循環器呼吸器病センター）

【はじめに】演者らは第81回の本学会において、ETRおよびMIRU領域の16箇所に加えてQUBおよびMtub領域の7箇所を追加解析することにより、VNTR解析精度が向上することを報告した。今回は、少数例ではあるが、この解析法の結核感染事例における実際利用を報告する。併せて、同一患者から数年間にわたって繰り返し分離された結核菌のQUBおよびMtub領域のVNTR解析結果を報告する。

【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株のMIRUおよびETR領域（TBTR領域、西森ら、2003）16箇所をVNTR解析した。同一パターンを示した15株のQUBおよびMtub領域7箇所を追加解析し、同時にIS6110-RFLP解析を行った。また、家族内感染疑い1事例および遊技場内感染疑い2事例におけるそれぞれ2名の計6名から分離された結核菌のQUBおよびMtub領域を含めたVNTR解析を実施した。更に、県内医療機関において、長期入院患者から4年間にわたり繰り返し分離された結核菌3株を継代培養後、同様にVNTR解析をした。

【結果と考察】TBTR領域の解析により、結核菌50株の内15株が6クラスターを形成した。これらの15株につきQUBおよびMtub領域7箇所の追加解析をしたところ、9株が4クラスターを形成したに止まり、6菌株は単一パターンとなった。QUBおよびMtub領域の解析結果はRFLP解析結果と一致した。結核感染事例においてVNTR解析を利用した結果、遊技場内感染疑いの1事例から分離された結核菌2株のVNTRパターンは不一致であり、他の事例からの分離株ではそれぞれ一致した。これらの結果は各事例における疫学調査の有用な情報となった。以上のことから、QUBおよびMtub領域を利用したVNTR解析は結核分子疫学調査において利用価値があるものと思われる。長期入院患者から4年間にわたり繰り返し分離された結核菌のQUBおよびMtub領域の解析をした結果、VNTRパターンは全て一致した。このように、今回は、少なくとも同一患者から繰り返し分離された菌株においては解析部位の変異が確認されなかったが、これについては今後、更に検討が必要と思われる。

38

北京型結核菌におけるSupplyらのVNTR型別の有効性

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

Ⅰ. はじめに

最近、Supplyらによってvariable numbers of tandem repeat（VNTR）型別の標準化（標準化法）が提案された。標準化法は全世界的に有効な型別法とするため、結核菌の全てのgenotypeを含む菌株に対して有効であった15領域によるVNTR型別を世界的共通法として提案している。しかし、供試菌株中に含まれる北京型結核菌の割合は少ない。北京型結核菌は他のgenotypeに比べて遺伝子の変異が起こりにくいことから、我が国のように分離される結核菌の多くが北京型であるような地域において、この標準化法が有効であるかどうか疑問が残る。そこで、標準化法に含まれるVNTR領域および過去に北京型結核菌の型別に有効であると報告されたVNTR領域の多様性を調査した。

Ⅱ. 材料および方法

被検菌は20感染事例由来53株を含む213株を使用した。北京型結核菌の同定はWarrenら（Am J Respir Crit Care ed 169:610）により行った。miru12領域、ETR4領域、Mtub7領域、QUB9領域およびVNTR4領域の計36領域におけるリピート数を、既報（第2回結核地域分子疫学研究会）のとおり調査した。さらに、リピート数からNeiのDiversity Index（DI）を算出した。

Ⅲ. 成績

被検菌のうち、170株（79.8%）が北京型結核菌であった。DI値が0.5以上であった領域は、miru26、miru31、miru40、ETR-F、Mtub4、Mtub21、Mtub24、QUB11a、QUB11b、QUB15、QUB18、QUB3232、QUB3336、QUB4156c、VNTR3820、VNTR4120の計16領域であった。これら領域のうち、標準化法と共通しているのは7領域であり、標準化法に含まれる残りの9領域のDI値は、0.131～0.469であった。

IV.考察

今回の調査で、北京型結核菌を多く含む菌株で有効であったVNTR領域の半分以上は、標準化法に含まれる領域とは異なっており、北京型結核菌が多く分離される地域での標準化法の有効性に疑問が生じる結果であった。標準化法では、増幅しない菌株が存在した領域は除外されているが、増幅しない要因であるVNTR領域周辺の変異はどのVNTR領域にも起こりうる。従って、標準化法で除外されている領域であってもVNTR型別に用いて型別能力を向上させることを検討すべきと思われる。

39

日本国内の北京型結核菌に見られる遺伝的特異性

○和田崇之、長谷篤（大阪市立環境科学研究所微生物保健課）、前田伸司、ShiRuiru、菅原勇（結核予防会結核研究所抗酸菌リファレンスセンター）、松本壮吉（大阪市立大学医学研究科感染防御学）、岩本朋忠（神戸市環境保健研究所微生物部）

【目的】北京型結核菌（北京株）は東アジア地域に広く分布し、本邦では分離される結核菌の約70%がこれに属することが確認されている。北京株は、NTF領域と呼ばれるゲノム部位にトランスポゾンIS*6110*を含まないancient株と、1コピー数以上が含まれるmodern株に分別される。これまで中国・ロシアなどで解析された北京株は大部分が後者であることから、ユーラシア大陸部ではmodern株の広範な分布が示唆されている。本研究ではわが国における北京株の遺伝型別背景を明らかにするため、大阪市内で分離された結核菌株をモデル菌株群とし、同領域の解析を行った。
【方法】供試した結核菌株は大阪市内の結核患者より分離された北京株（176株）であり、P. Supplyら（JCM, 4498-4510, (2006)）による15-loci VNTR型別解析から、113の遺伝型別（単独型：86、クラスター形成型：27）に分類されることが確認された。そこで、NTF領域におけるIS*6110*挿入部位の両端にプライマーを設計し、113型別それぞれについてPCRによりIS*6110*挿入の有無を判定した。また、大陸由来北京株との遺伝的関連性を明らかにするため、中国およびモンゴルで分離された北京株結核菌（27株）を加えてVNTR型に基づくMinimum Spanning Tree（MST）解析を行った。
【結果】大阪市由来の北京株（113型別）はancient型88（77.9%）、modern型25（22.1%）に分類され、わが国ではancient型北京株が優位に分布していることが明らかとなった。一方大陸由来株では22株（81.5%）がmodern型であり、異なるタイプの北京株の広がりが示された。MST解析では大部分の株が遺伝的関連性の高いグループIa、Ib（ancient）、グループII（ancient）、およびIII（modern）に分類されたが、これに対して大陸由来株ではグループIaおよびIIIに限局した遺伝型の分布が見られた。以上の結果は、結核菌の伝播が日本国内と大陸部において互いに非依存的であったことを示唆しており、本邦の結核菌の生物地理学的特異性ならびに土着菌株の存在が予想される。現在、大陸由来北京株の遺伝型別について、解析数を増加して詳細を検討している。

40

菌バンク事業におけるMIRU-VNTRデータベースの活用について

○白井千香（神戸市兵庫区保健福祉部）、藤山理世、田中賀子、河上靖登（神戸市保健所）、青山博（神戸市長田区保健福祉部）、岩本朋忠（神戸市環境保健研究所）

【目的】神戸市では菌バンク事業の一環で、登録されている菌陽性結核患者について、医療機関の協力を得て結核菌株を収集している。それらの分離株を使って、RFLP分析に加えMIRU-VNTRによるデータベースを構築し、分子疫学的解析を試みている。地域における感染様式の解明や接触者健診について、分子疫学的手法は従来の疫学調査を補足しうるものかどうか検討した。
【対象と方法】2000～2005年の結核新登録患者のうち結核菌陽性で、結核菌遺伝子型別解析に際して、同意を得られた患者からの結核菌分離株について、MIRU-VNTRによるクラスター分類を行った（同意方法については治療機関での倫理委員会等で了承済）。クラスターに分類された患者の背景から、結核感染の伝播に関わる共通点がないか検討した。特に神戸市内で従来高罹患率を示す、兵庫区、中央区、長田区の菌株について、重点的に検討対象とした。
【結果】市内で37クラスターが形成された。そのうち兵庫区で登録された患者の分離株が関係しているのが9クラスター、中央区は15クラスター、長田区は11クラスターで各区の重なりも見られた。その背景について、集団感染が関係するもの2件、居所が比較的近いもの（同区内など）8件、住所不定歴ありのもの1件、というまとまりが想定されたが、従来の登録内容や聞き取り調査からは菌株由来に共通点が考えられない小さいクラスターも複数存在した。
【結論】登録時の情報からは、共通点が考えられない複数の患者からのパターン一致が見られたことについて、高罹患地区においては、統計史上から蔓延が地域内で繰り返し起こっていることや、ある目的で人口が集中する場所を共有する場合（興行場・一時宿泊施設等）の構造上の問題なども推測された。菌バンクを継続することで、新たな患者がいずれかのクラスターに分類される場合は、接触者健診の経過中で対象設定の見直しに役立つことが期待できる。また、長期的にデータベースを観察することで、近隣地域のクラスター形成の数や規模の変化によっては感染の連鎖が地域の蔓延状況に関係するかどうかを想定できる。

41

結核集団発生事例および地域集積株のVNTR型別

田丸亜貴（大阪府立公衆衛生研究所感染症部細菌課）

【目的】VNTR（Variable number of tandem repeats）型別法は多型反復配列を利用した型別法であり、その迅速性・比較の容易さからIS*6110*-RFLP分析に換わる結核菌遺伝子型別法と考えられている。しかし、大阪湾岸のように臨床分離株の遺伝的類似の高い地域での有用性については明らかでない。今回は結核菌集団発生事例と複数の地域に共通して存在する同一RFLPパターンのクラスター（地域集積株）についてVNTR型別を実施し、同型別法の有用性について検討し報告する。
【方法】結核集団発生58事例166株、および1998～2006年に近畿地方の4都市での結核菌地域分子疫学で発見された地域集積株187株について、IS*6110*－RFLP分析とVNTR型別の結果を比較した。VNTR型別はMIRU 12 loci, ETR－A,F,QUB11a,11b,3120,4120の18箇所の多型反復部位を解析対象とした。
【結果】集団発生事例では58事例中55事例160株（96.4%）で両遺伝子型別結果が一致した。これらの事例には初発患者発生から3～5年後に続発患者が発生した4事例も含まれていた。両遺伝子型別結果の不一致例は3例で、いずれもRFLPパターンは一致したがVNTR型はQUB3232の挿入数のみが1～4異なっていた。RFLPパターンが異なるがVNTR型別が一致する事例は見られなかった。 地域集積株の解析では、RFLPパターンが同一で患者間の接触歴が明らかでないクラスターでは、MIRU16,23,26,27,ETR－F,QUB11a, 11b,3232,4120のうち1～4lociで挿入数1～6の相違が見られた。地域集積株のうち患者接触歴が明らかになった8組25株のうち、6組はVNTR型が完全に一致、2組はQUB3232の挿入数が1または2異なっていた。
【まとめ】今回VNTR型別に用いた多型反復部位のうち、QUB3232を除いた17lociはRFLPパターン、患者接触歴と高い相関を示し、これらの多型性反復部位を用いたVNTR型別が近畿地方での結核菌感染源調査に有用であることが示唆された。地域集積株のうち疫学的関連のないクラスターではQUB3232以外の多型性反復部位でも多型が見られたことから、IS*6110*－RFLP分析で見られる地域集積株はすべてが集団感染を示しているわけではないと考えられた。
(E-mail：tamaru@iph.pref.osaka.jp)

42

大阪市内の行旅患者から分離された結核菌の遺伝型別解析

○和田崇之、長谷篤（大阪市立環境科学研究所微生物保健課）、平山幸雄（大阪社会医療センター）、前田伸司（結核予防会結核研究所抗酸菌リファレンスセンター結核菌情報科）

【目的】大阪市内の行旅者における結核蔓延は極めて深刻な状況であり、特に西成区あいりん地区における罹患率は周辺地域の10倍以上であることから、住民間での結核菌の伝播が強く懸念される。そこで、行旅患者における結核の蔓延について疫学的背景を把握することを目的として、行旅患者から分離された結核菌を用いてそれらの遺伝型別を判定し、分子疫学的解析を行った。
【方法】2002～04年において大阪市内の行旅患者から分離された結核菌282株（02年：75株、03年：101株、04年：106株）よりゲノムDNAを抽出し、variable number tandem repeats（VNTR）法を用いて型別解析を行った。解析領域としては、既存法であるIS*6110*による制限酵素断片長多型（RFLP）法と同等の分解能を示す16領域（mycobacterial interspersed repetitive units（MIRU）12領域及びQueen's University Belfast（QUB）4領域）を用いた。
【結論】VNTR解析により、全282株は122株の独立型及び48クラスター（同一の遺伝型別を示す菌株により形成される株群）に分離された。クラスター形成率は56.7%と高く、行旅者間での結核の伝播が示唆される。一方で、最大クラスターサイズは13株であり、大阪市内の行旅患者における結核は特定の菌株による大規模蔓延ではなく、散発的な感染事例の集積であることが明らかとなった。年度別解析では、年度ごとにクラスター率が減衰していることが示された（02年：42.7%、03年：39.0%、04年：36.8%）。DOTSや定期健診などの集中的な蔓延防止対策により、結核の伝播が効果的に抑えられていると考えられる。また、クラスター率の低下は、再燃による結核発症率が高まりつつあることを意味している。行旅者は再燃性結核のハイリスク集団であることから、今後の行旅者における結核対策にはそれらの抑制が不可欠になることが予想される。

43

2002年度療研多剤耐性結核菌の分子疫学

○村瀬良朗、前田伸司、大友幸二、山田博之、御手洗聡（結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター）

【目的】2002年度結核療法研究協議会において多剤耐性結核菌として報告された菌株を用い、超耐性結核菌（Extensively Drug Resistant Tuberculosis:XDR）を含む多剤耐性結核菌（MDR）に分子疫学的解析を適用する有用性について検討する。
【方法】2002年6月1日～11月30日までの期間に入院した結核患者3,122例中、MDR-TBと判断されたのは60株であった。最終的にこのうち55菌株を対象とした。XDR TBはWHOにより多剤耐性+any fluoroquinolone+at least one injectable drugs（KM, CPM, AMKとされており、今回は日本の現状に合わせてINH+RFP+KM+LVFX耐性とした。結果としてXDR-TBは17株（17例）含まれていた。これらの菌株に対して、IS*6110-RFLP*分析をおこなった。
【結果】RFLP分析の結果、今回調べた55菌株の中に、RFLPパターン完全一致を示す6クラスタが含まれることが判明した。クラスタサイズは、4株が2例、2株が4例であり、クラスタ形成率は29%であった。これらのクラスタのうち、2クラスタは同一医療施設、4クラスタは同一県内あるいは隣県の施設からの菌株により形成されており、限られた地域内でMDRが伝播していることが考えられた。XDRは6クラスタ中5クラスタに計9株含まれており、そのうちの3クラスタはXDRのみにより構成されていた。
【考察】限られた期間内に集められた株にも関わらず、約3割の菌株がクラスタを形成したことから、XDRを含むMDR-TBが最近の感染により発生していることを示していると考えられ、MDR-TB感染拡大防止のためには感染経路の解明と遮断が重要と考えられる。MDR-TBの感染対策上、迅速な遺伝子タイピング法の適用と全国レベルでの情報集約・共有が必要と考えられる。

44

多剤耐性結核の伝播とINH耐性遺伝子変異（*katG* S315T）の関連性の検討

○阿野裕美、松本智成、永井崇之、田村義孝、吉多仁子、高嶋哲也（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター）

【目的】従来INH高度耐性菌はカタラーゼ・ペルオキシダーゼ活性が減少するために感染性が低下すると言われてきたが、結晶構造の解明から*katG* S315T変異を持つINH耐性菌はある程度の感染性を保持している事が判明した。一方で、近年多剤耐性結核の集団感染事例が国内外で報告され、当院のIS*6110*-RFLP解析でも、多剤耐性菌は感受性菌同様のクラスター形成率を示していた。そこで我々は、多剤耐性結核の伝播と*katG* S315T変異の関連性に着目し、遺伝子型別によるクラスター形成率とこの耐性遺伝子変異保有率を比較検討した。
【対象と方法】2001年1月～2004年12月にIS*6110*-RFLP解析を実施した1629株の内INH-MIC1 μg/ml以上の145株を対象とした。初めにMAS-RCR法で*katG* 315変異を検出し、次にPCR－RFLP法でSer→Thr 置換を検出した。
【結果】（1）RFLP解析によるクラスター形成率は、感受性菌（1403株）は35.5%、INH耐性菌（80株）は16.2%で感受性菌より有意に低く、多剤耐性菌（65株）は38.5%で感受性菌との間に有意差は無かった。（2）*katG* S315T 保有率は、INH耐性菌23.8%、多剤耐性菌44.6%で多剤耐性菌が有意に高かった。（3）多剤耐性菌のクラスター形成率は、*katG* S315T耐性菌55.2%、その他の耐性菌25.0%で、*katG* S315T 耐性菌が有意に高かった。（4）耐性薬剤数は*katG* S315T耐性菌は平均5剤、その他の耐性菌は2.8剤であった。さらにCDCの定義によるXDR率は*katG* S315T耐性菌43.8%、その他の耐性菌8.2%で、*katG* S315T耐性菌が有意に高かった。
【考察】*katG* S315Tを持つ菌は、耐性薬剤数が多くなる傾向が認められた。この遺伝子変異を持つ菌はある程度の感染性を保持していることから、ひとたび多剤耐性化すると難治性で、排菌期間が延長し感染の機会が増える。その結果クラスター形成率が高くなり、多剤耐性菌に占める*katG* S315Tの割合が高くなったと考えられる。

45

当院における多剤耐性結核の分子疫学的検討

○露口一成、吉田志緒美、鈴木克洋、岡田全司（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター）、坂谷光則（同内科）

【目的】多剤耐性結核菌株に対して分子タイピングによるクラスター解析を行い、多剤耐性結核菌の流行株の有無につき疫学的検討を行った。
【方法】2001年1月から2005年12月までに当院で加療を行った結核患者検体から検出された多剤耐性結核菌株109株を対象として、IS6110-RFLP法、Spoligotyping法による分子タイピングを実施しクラスター解析を行った。
【結果】109株のうち、48株（44.0%）がクラスターを形成していた。クラスターサイズは、13名（a）、12名（b）、8名（c）からなる大きなクラスターがあり、その他は3名のクラスターが4組（d-g）、2名のクラスターが6組（h-m）であった。クラスター（a）の過半数で居住地が近接していた。クラスター（c）は集団感染事例を含んでいた。クラスター（b）は明らかな疫学的関連は見出せなかった。Spoligotyping法では、109株のうち83株（76.1%）がBeijing strainであり、クラスター（a）、（b）はBeijing strain、クラスター（c）はnon-Beijing strainであった。
【考察】多剤耐性結核においても、大きなクラスターを形成する流行株の存在が示唆された。

46

当院受診歴のあるeXtensively Drug Resistant Tuberculosis（XDR-TB：高度多剤耐性結核）の状況

○松本智成、阿野裕美、永井崇之、田村嘉孝、高嶋哲也（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター臨床研究部）、西森敬（動物衛生研究所）

XDR-TBとは、当初はINH,RFP耐性以外に、主要な2次抗結核薬6グループ（aminoglycosides, polypeptides, fluoroquinolones, thioamides, cycloserine, and para-aminosalicyclic acid）のうち少なくとも3グループが耐性のMDR-TBと定義され（1）。最近になってINH, RFP耐性以外に、Fluroquinolone耐性と注射薬であるcapreomycin, kanamycin, amikacinのうち一つ耐性を満たす耐性結核菌と定義された（2）。
【目的】当院受診加療歴があり、現在菌株が残っている多剤耐性肺結核患者172名のうちのXDR-Tbの頻度を新、旧の定義で検討する。
【方法】小川法にてINHは0.2（μg/ml）以上を耐性と判断。他の薬剤はRFP 40, SM 10, EB 2.5,KM 20,EVM 20,TH 20,CS 30,PAS 0.5（μg/ml）以上を耐性とし fluoroquinolonesは、液体培地にて2（μg/ml）以上を耐性とした。さらにAminoglycosidesおよびfluoroquinolonesは、グループ内の一剤でも耐性であれば耐性とした。測定されていない薬剤は便宜上感受性とした。また薬剤感受性が経時的に変化する場合、一度でも耐性と判断されたら耐性とした。
【結果】65名が新XDR-TBの基準をみたし、172人中89名（51.7%）が旧XDR-TBの基準をみたした。
【考察】新基準にてXDR-TB数が少なくなるのは、古い菌株においてfluoroquinoloneの感受性を行っていない事も原因である。多剤耐性肺結核、特にXDR-TBは、感受性結核菌に比べ適切な治療法が無いばかりではなく、現時点では治療法よりもいかに感染を防ぐかという公衆衛生学的手法に依存することの大きい疾患である。全国規模の多剤耐性結核菌VNTRデータベースを構築し感染様式を系統的に解析把握し、感染源の検出、感染源となっている客観的な根拠を明らかにする事により、行政的に多剤耐性結核のさらなる感染拡大を防ぐ事ができる。
(1).CDC. MMWR. 2006 Mar 24;55 (11) :301-5.
(2). WHO. Wkly Epidemiol Rec. 2006 Nov 10;81 (45) :430-2.

47

豚由来*Mycobacterium avium*のVNTR型別による系統発生学的解析

西森敬（動物衛生研究所ヨーネ病研究チーム）

【目的】*Mycobacterium avium*は分類学的には鳥類の結核病、豚の非結核性抗酸菌症、牛のヨーネ病および人の非結核性抗酸菌症の原因菌を含んでいる。人獣共通感染症として正確なリスク評価をするために、16個所の多型縦列反復領域（VNTR領域）を用いたVNTR型別を開発し、その有用性を検討している。今回、実験室保存株に加えて、野外発生事例由来株についてVNTR型別を実施し、血清型と合わせて系統発生学的に解析したので報告する。
【方法】食肉検査所で摘発された同一農家から出荷された豚4頭由来の8株及びこれらの初代分離培養の小川培地上の40コロニー（各10コロニー／頭）からBioRad社のInstaGeneTMMatrixにてテンプレートDNAを調整し、MATR-1から16までの16種類のプライマーセットでPCRを実施し、コスモアイ SV1210（カイノス）にてPCR産物のサイズを測定し、それぞれの領域における縦列反復の数を推測し、アリルプロファイルを作成した。マンハッタン距離により距離行列を作成し、フィッチマーゴリアス法にての系統樹を推定した。
【結果と考察】1）豚4頭由来8株は3株の血清型9と該当無しの2種類に分かれた。VNTR型別により、血清型9型3株はそれぞれ異なったアリルプロファイルを示し、5株は2種類のアリルプロファイルに分かれた。2）コロニーから調整した40検体について、8株から得られたアリルプロファイルを識別するMATR-3,7,11のPCR反応で大別し、MATR-4にて確定する方法で型別したところ、新たな2つのアリルが検出された。3）各豚において2種類の血清型あるいは2種類から4種類のVNTR型の菌株の混合感染が示唆された。4）得られたアリルプロファイルはこれまで豚由来株から得られたアリルプロファイルと系統樹発生学的に類似性高い枝に群別された。
以上の結果からVNTR型別の系統樹解析はより詳細なリスク評価を可能にするとともに、豚の非結核性抗酸菌症においてコロニーレベルでのより詳しい混合感染の解析を可能とすることが示唆された。会員外の共同研究者（秦英司、小林秀樹、田中聖、西森知子、内田郁夫（動衛研）、市川優、佐久間淳江（栃木県））。
E-mail：kei@affrc.go.jp

48

*Mycobacterium avium*の多型縦列反復領域の反復構造のシークエンス解析

西森敬（動物衛生研究所ヨーネ病研究チーム）

【目的】*Mycobacterium avium*は分類学的には鳥類の結核病、豚の非結核性抗酸菌症、牛のヨーネ病および人の非結核性抗酸菌症の原因菌を含んでいる。我々は単一の方法による*M. avium* complexの分子疫学的手法として16個所の多型縦列反復領域（VNTR領域）を用いたVNTR型別を開発しているが、系統樹で大きな枝を形成する4つのクラスターについて、代表的なPCR産物のシークエンスを解析し、反復部分の構造を解析したので報告する。
【方法】*M.avium* subsp.*paratuberculosis*と*M.avium* complexの血清型参照株に検出された4つの各クラスターから2株を選び、MATR-10を除く、それぞれの15個、合計120個のPCR産物をPCR Purification Kit（QUAGEN）にて精製し、コスモアイ SV1210（カイノス）にて純度を確認した。PCRプライマーをシークエンスプライマーとして、定法に従ってABI377DNAシークエンサーを用いてシークエンスを決定した。400bp以上の産物に関しては新たなシークエンスプライマーの利用およびシークエンス条件の変更により読み取りエラーを補正した。さらに8株では参照株の各VNTR領域のアリールの変化をカバーできない組み合わせについてPCR産物の解析を追加した。得られたデータはGENETYX-MAC/ATSQにてアセンブリし、得られたシークエンスはGENETYX-MACにて解析した。
【結果と考察】1）大部分の領域がSlippageモデルに合致する端数を持った繰返し構造であった。2）各クラスターの代表として選んだ株は共通するTandem Repeat単位の一連の繰返しであることが示唆され、同じ系統であることが支持された。3）MAR-16の領域に変則的な変化があった。4）同じクラスターに含まれているが、類似性がより低い株（追加検討PCR産物）においては独自の塩基置換が見られ、株を増やすことにより独立したクラスターとなる可能性が示された。
以上の結果から各VNTR領域の構造が明らかになるとともに、得られる可能性のあるPCR産物のシリーズが推測され、塩基置換の頻度よりタンデム数の変化の頻度が高いことが示唆された。会員外の共同研究者（秦英司、小林秀樹、田中聖，西森知子，内田郁夫（動衛研））。
E-mail：kei@affrc.go.jp

49

M.aviumにおけるVNTR法の検討

○鹿住祐子、村瀬良朗、前田伸司、菅原勇（結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター）、後藤美江子（東京大学医科学研究所感染症部）、奥村昌夫（結核予防会複十字病院呼吸器）

【目的】*M.avium*におけるVNTR（Variable Numbers of Tandem Repeats）法を1）同一患者から複数回採取された検体の結果を比較、2）1検体の中に複数の*M.avium*が混在、あるいは別の抗酸菌が混入する可能性、3）VNTRとRFLPの結果の比較によって検討する。
【材料と方法】17例の患者から複数回採取された検体の分離株（53株）、患者31例（31株）、豚3例（3株）、風呂場1例（1株），計88株の*M.avium*を対象とした。方法は液体培地2週間培養菌からISOPLANTにてDNAを抽出し、VNTRは西森らの方法に従い、PCR産物を2.5%寒天にて電気泳動し、解析した。それぞれのプライマーセットにて複数のバンドが確認された場合、7H10寒天培地にてシングル化し、再度VNTRを行った後にRFLP（IS1245）を行った。
【結果】1）17例の患者から得られた53株のVNTRの結果、14例は同じパターン、3例からは異なったパターンが得られた。この3例のうち2例は複数の*M.avium*が混在していた。1例は*M.avium*に*M.intracellulere*が混入していた。88株のうち複数バンドのできた割合は1カ所のみが5株（5.7%）、2カ所以上では10株（10.3%）あった。51例中VNTRパターンが同じでRFLPパターンの異なったものが8株4組（15.7%）、VNTRが同じでRFLPが1本バンド違いの株が4株2組（7.8%）あった。これら6組のうち4組は施設が別の患者、2組は同じ施設内であった。
【まとめ】一人の患者から常に同じ菌が排菌されているとは限らず、1検体の中に複数の*M.avium*が混在、あるいは他の抗酸菌が混入している可能性があり、この証明にVNTRは有用であるが、RFLPの結果と相関しないことがあり、VNTRにて同じパターンであってもRFLPを行う必要がある。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）
E-mail：kazumi@jata.or.jp

50

若年者の結核接触者検診におけるツベルクリン反応とクォンティフェロンRTB-2G検査の有用性の比較

○河野仁寿、平潟洋一、宮崎義継、河野茂（長崎大学医学部第二内科）、大野秀明（地方職員共済組合長崎県診療所）、柳原克紀（長崎大学医学部・歯学部附属病院検査部）、田代隆良（長崎大学医学部保健学科）

【目的】わが国のようにBCG接種率の高い地域においては、結核接触者検診としてのツベルクリン皮内反応（以下ツ反）の判定が困難である場合も多い。2006年1月より保険適応となったクォンティフェロンTB-2G（以下QFT）検査はBCG接種には左右されず、感度、特異度ともに優れた検査として有用性が指摘されていることから、ツ反との比較を行った。
【方法】肺結核患者の接触者検診として若年者（22歳から30歳）82名を対象とした。ツ反、QFTはいずれも接触後8週をおいて測定した。ツ反は69名に施行し、接触前に施行された2段階法と比較を行った。測定はQFT検査を定期的に行っている医師によって測定した。対象集団は病歴、症状、検査所見、年1回の定期検診、定期外検診において、活動性肺結核、既感染を指摘できるものはいなかった。
【結果】QFT検査はもととなった肺結核患者のみ疑陽性（ESAT-6:0.284）であり、接触者検診の対象は全て陰性であった。ツ反は2段階法による基礎値との比較において、発赤が10mm以上拡大していたものが21名、陰性から陽転化したものが2名、発赤径30mm以上は32名（接触前15名）であった。
【考察】ツ反の判定は、施行する医師が同一であっても誤差が生じるなど、いくつかの問題がある。一方でQFT検査は、若年者集団対する接触者検診において特異度の高い優れた検査と考えられた。
【会員外共著者】永吉洋介　高見陽子　栗原慎太郎　安岡彰

51

診断困難例に対するQFTによる補助診断の有用性の検討

○桑原克弘、大平徹郎、土屋俊晶（国立病院機構西新潟中央病院呼吸器科）、渡辺靖（国同検査科）

【目的】QFT TB-2G（以下QFT）は結核症の臨床診断の補助、特に細菌学的診断が困難な例での有用性が期待される．当院で経験した初期検査で結核症の診断ができなかった疑い症例に対し、補助診断として用いたQFT検査結果の妥当性について検討した。
【方法と対象】初期検査によって細菌学的な証明がされていないが結核の疑いがある肺結核疑い34例、結核性胸膜炎疑い7例、その他の肺外結核疑い6例を対象にQFT検査を行い、その後の検査や経過より診断の妥当性について検討した。年令は0才から83才で5才以下の5例を含んでいる。
【結果】肺結核疑い34例中QFT陽性・偽陽性11例、陰性23例であった。陽性のうち10例はその後の菌検査、経過から活動性結核と診断され、1例のみ陳旧性肺結核と診断された．陰性23例のうち10例がNTM、9例が肺炎、4例がその他と診断され陰性者からの結核診断例はなかった。胸膜炎7例では4例の陽性者のうち3例が結核と診断され、83才の1例のみ陳旧性肺結核+心不全と診断された．陰性者3例は非結核と診断された。その他の肺外結核7例では陽性4例のうち3例がリンパ節結核、1例が結核性腹膜炎と診断され、陰性2例はMAC症、ウイルス性リンパ節炎と診断された。
【考察】初期検査で菌所見は陰性でも結核症を除外できない症例に対し、公衆衛生上からも早期に診断する必要に迫られることも多い．特に小児や肺外結核では細菌学的検査の検体が得られないことも多く、臨床上大きな問題となる．今回の検討ではQFTは菌所見の得られにくい胸膜炎やリンパ節結核などの肺外結核では肺結核に比べても高値で陽性になる例が多く、正確な診断がなされたと考えている。有用性が不明な5才以下の小児でも今回の5例の検討はその後の経過から妥当であったと考えられ、特に陽性例は鑑別診断上意義が極めて高いと考えられた。

52

肺結核の鑑別診断におけるQuantiFERON TB-2G（QFT-TB）の有用性

○小橋吉博、福田実、吉田耕一郎、岡三喜男（川崎医科大学呼吸器内科）

【目的】肺結核の鑑別を要する所見を有する症例に遭遇した場合、痰喀出不能もしくは喀痰抗酸菌塗抹検査が陰性のため迅速診断に苦慮する症例を日常的に経験する。こうした症例の肺結核診断におけるツベルクリン反応（TST）と、QuantiFERON（QFT-TB）の補助的診断法としての有用性を検討した。
【対象と方法】対象は2005年4月から2006年10月の間に、当院で痰喀出不能ないし喀痰抗酸菌塗抹陰性のため臨床的に肺結核と鑑別を要し、入院直後に確定診断が得られなかった60例である。これらの症例にTSTとQFT-TBを施行し陽性率の比較検討を行い、QFT-TB偽陽性、偽陰性、判定保留の症例について臨床的検討を行った。
【結果】対象患者60 例の年齢は18～89歳、男性38例、女性22例であった。最終診断は、結核性18例、非結核性42例（肺炎18例、肺非結核性抗酸菌症14例、肺化膿症3例、肺癌3例、肺クリプトコックス症2例、肺アスペルギルス症2例）であった。結核性に対するQFT-TB陽性率は78%であり、TST陽性率の56%に比して有意に高率であった。最終的に、QFT-TBの結果は陽性が17例（結核性14例）、陰性37例（結核性2例）、判定保留6例（結核性2例）であった。陰性2例の病名は、結核腫と病変が小さい肺結核症例であった。一方、判定保留6例の病名は、粟粒結核1例、超高齢者肺結核1例、重症肺炎4例、いずれも著明なリンパ球減少を伴っていた。
【考察】QFT-TBはTSTに比して、肺結核と他の肺疾患との鑑別に有用な補助的診断法である可能性が示唆された。しかし重症型や限局性病変を有する肺結核症例では、陽性を示さない症例もあり、今後、症例数を重ねて問題点を検討する。
（共同研究者：川崎医科大学呼吸器内科：大植祥弘、上野史朗、小司久志、矢木真一、毛利圭二、尾長谷靖、宮下修行）

53

当院での抗酸菌感染症の診断におけるクォンティフェロンの有効性についての検討

○西堀武明（長岡赤十字病院感染症科）、佐藤和弘（同呼吸器内科）

【目的】クォンティフェロン（以下QFT）は、全血と結核菌特異蛋白との供培養による遊離 IFN－γを測定する検査法である。新たな抗原は、BCG株にも存在しないことが示され、BCG接種を行う日本でも診断価値が向上したといわれている。接触者検診での有効性が取り上げられている一方で、活動性結核の診断補助としても有効である。今回、当院での診断においてのQFTの有効性について検討した。

【BCG感染との判別】小児外科からの紹介症例。徐々に増大する左腋窩リンパ節の腫脹あり。組織学的には乾酪壊死を伴う肉芽腫と多核巨細胞を認め、結核が疑われた。組織のPCRでも結核菌群が陽性であった。しかし、QFTが陰性であり、結核菌による感染症は否定されBCG感染症と診断した。新たな第二世代の抗原は、BCGとは反応しない点が特徴であり、日本の現状にも合う検査と考えられた。

【肺外結核の診断】整形外科からの紹介症例。徐々に進行する背部と腰部の痛みがあり、臥床状態となった。MRIで下部胸椎レベルの脊椎炎の所見あり。胸部所見は正常であり、喀痰の塗抹検査、PCR検査とも陰性であった。病変部位からの生検は困難であった。QFTが陽性であり、結核性脊椎炎と診断した。抗結核薬による治療を行い症状改善した。その他にも結核菌が証明されない腸結核症や結核性胸膜炎でもQFTは陽性となる、といった所見が得られた。

【考察】他の検査では確定診断がつかない場合にもQFTを行うことにより、診断と治療方針決定を行うことができ、この検査の有効性が示された。また、結核との鑑別が画像上難しいと考えられた非結核性抗酸菌症では陰性となるといった所見も得られている。以前から言われているように免疫不全状態の患者では陰性となる場合もある。今後さらに症例を集積して検討していく必要があるが、補助診断法としては、有効性が高いと考えられた。

54

肺抗酸菌症におけるQuantiFERON TB（第二世代）の臨床的検討

○江原尚美、福島喜代康、掛屋弘、斎藤厚（日本赤十字社長崎原爆諫早病院）、大野秀明、迎　寛、河野茂（長崎大学医学部第2内科）

QuantiFERON TB（QFT-2G）はin vitroで末梢血を結核菌特異的蛋白ESAT-6、CFP-10の2抗原で刺激後、上清のIFN-γ産生を測定し、結核を診断する新しい免疫学的診断法である。今回、肺抗酸菌症（肺結核症、M. avium complex（MAC）症）におけるQFT-2Gの特性について臨床的に検討した。

【対象および方法】対象は2005年8月～2006年12月に診断された未治療/治療1週間以内の活動性肺結核（TB）37例（男/女：17/20、平均64.8歳）、MAC23例（M. avium5例、M. intracellulare18例；男/女：14/9、平均 74.6歳）および陳旧性肺結核（OTB）80例。健常者（HV）117例を対照とした。QFTキット（ELISA法）で2抗原いずれかの刺激によるINF-γ産生が0.35IU/ml以上を陽性、2抗原刺激でともに0.1IU/ml未満を陰性とした。TBでは喀痰PCRも行い比較した。

【結果】TBでは、37例中32例がQF-2G陽性で感度は86%であった。OTBでは80例中31例（39%）陽性で、MACでは2例（9%）が陽性であった。HVでは117例中11例（9%）が陽性で特異度は91%であった。また、TB37例中結核群PCR陽性は26例（70%）であり、喀痰PCRよりもQFT-2Gの感度が高かった。

【考案および結語】QFT-2GはMAC症のごく一部で偽陽性がみられたが、BCG接種の影響を受けずに高い感度、特異度を有しており、活動性肺結核の補助診断に有用であると考えられた。

55

Immunocompromised hostに対するQuantiFERON TB-2G（QFT-TB）検査

○小橋吉博、福田実、吉田耕一郎、岡三喜男（川崎医科大学呼吸器内科）

【目的】結核発症のリスクが高いとされるImmunocompromised hostを対象としてQFT-TBの検査成績をツベルクリン反応（TST）と比較する。
【対象と方法】対象は2005年4月に本邦でQFT-TBが商品化されて以後、当施設ならびに関連4施設において、結核感染を疑ってQFT-TBおよびTSTを施行しえたImmunocompromised host 126例である。QFT-TBの判定基準はCDCガイドラインに従って、TST判定は10mm以上を陽性とした。
【結果】Immunocompromised host 126例の基礎疾患の内訳は悪性腫瘍37例、免疫抑制剤投与中36例、糖尿病26例、慢性腎不全25例、HIV陽性者2例、平均年齢は62歳、性別は男性78例、女性48例であった。BCG接種歴は76例（60%）、肺結核の既往歴は12例（10%）にみられていた。QFT-TBの検査成績は110例で判定可能であったが、16例（13%）では陽性コントロールが低く判定不可であった。最終的に18例（14%）がQFT-TB陽性で、実際に結核と診断しえたのは13例、結核を発症した16例中3例は判定不可に含まれていた。一方、TSTは全例判定可能であったが、陽性は51例（40%）で、このうち結核と診断しえたのは8例にすぎず、結核を発症した16例中8例は陰性であった。基礎疾患の内訳では、特に免疫抑制剤投与中の患者においてQFT-TB判定不可症例の比率が28%と最も多く、結核発症患者2例がこの群に多く含まれていた。
【考察】今回の検討で、Immunocompromi sed hostに対しても、QFT-TBはTSTに比して結核感染を知る有用な検査法であることを確認した。しかし、特に免疫抑制剤投与中の患者においては判定不可を示す症例が多いことから、臨床的に結核が疑われる症例に対しては、積極的に喀痰抗酸菌検査や気管支内視鏡を行う必要がある。
（共同研究者：川崎医科大学呼吸器内科：大植祥弘、上野史朗、小司久志、矢木真一、毛利圭二、尾長谷靖、宮下修行）

56

HIV 感染者の結核感染診断に対するクォンティフェロンTB-2G の有用性に関する検討－末梢血CD4陽性リンパ球数による影響－

○藤田明、植山太郎、和田暁彦（東京都立府中病院呼吸器科）、味澤篤（東京都立駒込病院感染症科）、原田登之、樋口一恵（(財）結核予防会結核研究所免疫検査科）、森亨（国立感染症研究所ハンセン病研究センター）

【はじめに】HIV感染は結核発病の高リスクであり、米国等ではツベルクリン反応（TST）の結果に基づいて結核潜在感染の治療が推奨されている。TSTよりも結核感染の診断精度が高いとされているクォンティフェロンTB-2G（以下QFT）に関して、米国CDCガイドラインおよび日本結核病学会のガイドラインでは、今後の課題として「免疫抑制宿主」をあげており、HIV感染者におけるQFTの有用性に関する検討は不十分である。
【対象と方法】都立府中病院および駒込病院に入院中または通院中のHIV感染者（結核合併例を含む）に、文書によるインフォームドコンセントをとり、QFT検査を実施した。判定には便宜的に非HIV感染者の基準を用いた（原田ら、結核. 79:725-735. 2004)。一部の例では、TSTを行い、硬結5mm以上を「陽性」と判定した。とくに、QFTの結果を末梢血CD4陽性リンパ球数（CD4+）との関係から解析した。
【結果】1. 症例数は86例（男性80例、女性6例)、平均年齢47歳（23～75歳)、CD4+は236±224（4～934）/μLであった。47例に抗HIV療法が行われており、活動性結核なし78例、活動性結核あり7例、接触者（結核潜在感染）1例であった。2. CD4+<50/μLのHIV感染者においては、22例中5例が「判定不能」で、また活動性結核2例ともQFT陰性であった。一方、CD4+>50のHIV感染者においては、活動性結核（治療開始時であれば）ではQFT陽性または疑陽性であった。「判定不能」例は無かった。3. 結核患者と接触があった1例ではQFT陽性であり、QFTは潜在結核感染の治療適応の根拠となり得るものであった。4. TST（23例で検討）は、結核発病者の6例中2例のみが「陽性」だった。
【結論】CD4+<50/μLのHIV感染者に対してはQFTを結核感染診断に適用することは不適切であるが、CD4+>50の例ではQFTは有用であることが示唆された。さらに、活動性結核の症例を増やして検討する必要がある。

57

体腔液QFTを用いた結核性漿膜炎の診断

○有賀晴之、川辺芳子、永井英明、倉島篤行、島田昌裕、久能木真喜子、金子有吾、川島正裕、大島信治、鈴木純子、益田公彦、松井弘稔、田村厚久、長山直弘、町田和子、四元秀毅、蛇沢晶、渡邊亜矢子、井上康子（国立病院機構東京病院）

【目的】結核性漿膜炎（胸膜炎、腹膜炎、心膜炎）の確定診断は、体腔液または漿膜組織からの結核菌の同定によるが、その感度は低く、また診断に時間を要する。結核性漿膜炎では病巣局所の体腔液に結核菌抗原特異的リンパ球が集積している。結核性漿膜炎患者の体腔液から得られた細胞を、in vitroで結核菌特異抗原ESAT-6、CFP-10により刺激した場合、IFN-γ産生が増強することが予想される。Cavity fluid IFN-γ assay系を確立するとともに、非結核性浸出液と比較し、臨床診断的意義を検討した。
【対象】体腔液または漿膜組織より結核菌が同定され、確定診断の得られた結核性漿膜炎28名（結核性胸膜炎、結核性腹膜炎、結核性心膜炎）（男性86%、平均60.5歳）、非結核性浸出液貯留患者47名（癌性胸膜炎、細菌性胸膜炎、石綿胸水、非定型抗酸菌による胸膜炎等）（男性85%、平均72.1歳）。
【方法】体腔液細胞を、陰性、陽性コントロール、特異抗原とともに、患者の体腔液上清を用いて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、結核性漿膜炎群において有意に上昇したが、非結核性浸出液群では有意な上昇は認めなかった。　陰性コントロールのIFN-γは、非結核性浸出液群に比べ、結核性漿膜炎群において有意に高値を示した。非結核性浸出液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が、特異抗原で刺激してもIFN-γの上昇を認めなかった。　対象患者の末梢血QFT、体腔液上清のADAと比較すると、診断上、体腔液QFTが最も有用であると考えられた。
【結論】以上の診断方法により、結核性漿膜炎の非侵襲的、迅速かつ特異的な診断が可能になると考えられた。

58

胸水貯留例におけるQuantiFERON TB（第二世代）の検討

○福島喜代康、江原尚美、掛屋弘（日本赤十字社長崎原爆諫早病院）、大野秀明、迎寛、齋藤厚、河野茂（長崎大学医学部第2内科）

【目的】結核性胸膜炎の診断には胸水や胸膜生検組織を用いて結核菌の同定（塗抹、培養やPCRなど）を行なうが、感度が低いため、臨床的に診断困難なことが多い。近年、結核を診断する新しい免疫学的診断法であるQuantiFERON TB（QFT-2G）が開発された。これはin vitroで末梢血を結核菌特異的蛋白ESAT-6、CFP-10の2抗原で刺激後、上清のIFN-γ産生を測定する方法である。今回、胸水貯留例においてQFT-2Gを用いて検討した。
【対象および方法】対象は2006年3月～2006年12月に日赤長崎原爆諫早病院を受診した胸水貯留例19例。臨床的に結核性胸膜炎（TBP）と診断した8例と非結核性胸膜炎（N-TBP）11例（心不全7例、癌性胸膜炎3例、肺炎随伴性胸膜炎1例）である。各症例の末梢血、胸水原液、胸水濃縮液についてQFT-2Gキット（ELISA法）を用いてESAT-6、CFP-10の2抗原いずれかの刺激によるINF-γ産生を測定した。
【結果】胸水濃縮液は胸水100mlを遠心して作成し、白血球数は約10倍に濃縮された。末梢血、胸水原液、胸水濃縮液のINF-γ産生はTBPでは、平均1.30IU/ml、3.06IU/ml、10.28IU/mlであった。一方、N-TBPでは、各々平均0.35 IU/ml、0.24 IU/ml、0.74 IU/mlであった。TBPでは末梢血、胸水濃縮液においてN-TBPより有意に高値であった（各々$p<0.05$, $p<0.001$）。
【考案および結語】QFT-2Gは活動性肺結核の補助診断のみならず、結核性胸膜炎の補助診断にも有用であると考えられた。

〈一　般　演　題〉

演題番号：59～184

	演題番号
疫学･管理1～6	(59～87)
国際保健･看護活動	(88～93)
免疫1～3	(94～107)
肺外結核･特殊な肺結核	(108～113)
化学療法1～2	(114～122)
診断	(123～127)
診断･その他1～2	(128～138)
細菌1～4	(139～157)
非結核性抗酸菌症1～3	(158～169)
病態1～2	(170～179)
非結核性抗酸菌症4	(180～184)

59

新生児・産婦人科病棟看護師の肺結核発症と接触者検診の経験

○池上裕美子、池田宣昭（医仁会武田総合病院呼吸器科）、池田雄史（独立行政法人国立病院機構南京都病院呼吸器科）

当院の新生児・産婦人科病棟に勤務する看護師が肺結核を発症した。臨時の感染対策委員会を組織して接触者検診を実施した。

【発症看護師の病状経過】平成18年4月から咳嗽を自覚し近隣の耳鼻咽喉科で加療を受けていた。勤務中はサージカルマスクを着用していた。8月初旬に気管支結核を合併した肺結核と診断された。喀痰中菌量はG9号。HREZで治療開始、PZAを除いて全剤感受性あり、8月末には退院した。

【接触者の内訳】4月から8月まで同病棟に入院した患者468人中、リスクが最も大きいと考えられた新生児109人、10歳以下の小児28人、新生児の母親109人、付き添い28人、職員62人、見舞い人63人、計399人を検査の対象とした。

【対応】新生児と5歳未満の小児にはツ反（BCG既接種者の判断は日本結核病学会予防委員会の基準による）、5歳以上の小児、成人、職員にはQuantiFERON（QFT）　による感染診断を8月と10月に実施した。新生児、5歳未満の小児には結核感染が否定されるまでINHを予防投与した。

【検査結果】新生児ツ反陽性 0人、BCG陽転9人、小児ツ反陽性2人（陽性者はBCG既接種、QFT陰性）、小児QFT陽性 0人、成人QFT陽性 7人、職員QFT陽性 6人。一次検診でQFT判定保留であった成人1人、職員2人が二次検診で陽性となった。

【考案】新生児・小児に結核の二次感染をきたした可能性は極めて低いと考えられた。発端者が常時マスクを着用していたこと、新生児室が陽圧換気になっていたことなどが幸いしたと考えられる。QFTの陽性率は一般成人4.4%、職員9.7%で、既報のそれと比較し高くはないが、ツ反の履歴から新規感染を否定してよいと考えられた職員を除いてINHを予防投与している。

60

アンケート調査結果からみた結核院内感染曝露のリスクアセスメント

○飯沼由嗣（京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学）、露口一成（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター）、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（財団法人ちば県民保健予防財団）

【目的】結核院内感染に関するアンケート調査結果から見た結核院内感染曝露の現状と問題点について解析する。

【方法】全国の大学病院、国立病院機構、その他院内感染対策が比較的整っている施設を対象にアンケート調査を行った。今回は院内感染曝露に関する内容について解析をおこなった。

【成績】174施設（53%）より回答をいただいた。平均病床数は564床、結核病床をもつ施設は55施設（平均病床数53）であった。感染曝露の基準は、塗抹陽性（77%）および患者との接触度（86%）が多かった。感染者の判定は、ツ反陰性者の陽転（52%）、ツ反のベースラインからの拡大（53%）およびQFT-2G（7%）の順となった。曝露事例は、施設平均7.3件/年発生しており、職員10000人あたりの感染者数は、看護師26人、医師19人、検査技師14人、薬剤師12人、放射線技師と事務は0であった。また結核病床の有無による医師および看護師の結核発病者の比較では、医師が0.37：0.11（人/年/施設、p=0.0308）、看護師が0.78：0.25（人/年/施設、p=0.0002）と有意に結核病床を持つ病院での発病者数が多い結果となった。これらの施設での感染者数については有意差はなく、感染者の過小評価がその理由と考えられた。

【結論】感染曝露のリスクは、医師と看護師が特に高く、日常的な曝露リスクの高い病院あるいは病棟や診療部門での定期的な感染フォローが必要と考えられた。

【非会員研究協力者（敬称略）】小野和代（東京医科歯科大学）、山本剛（西神戸医療センター）、長坂裕二（四日市保健所）

61

国立病院機構職員の結核発症例の臨床的検討

○倉澤卓也、佐藤敦夫（国立病院機構南京都病院呼吸器科）、坂谷光則（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター呼吸器科）

【目的】国立病院機構施設職員の結核発症の実態を把握する
【方法】アンケートにより平成15～17年の三年間における職員の結核発症の有無を調査し、発症ありの施設にケースカードを送付し、必要事項を記入のうえ回収した。
【対象】一次アンケートは全146施設中88施設より有効回答を得た（回収率60.3%）。調査期間中に職員の結核発症ありの施設は26施設、計40例で、このうち26例のケースカードが回収された（回収率65.0%）。この26例を対象に臨床的検討をおこなった。
【結果】年次別発症数はH15:：9例、H16：9例、H17：8例である。男性9例、女性17例、年齢は21～59歳（平均37.5±11.1歳）で、職種は医師1例、看護師17例、臨床検査技師6例、その他2例である。発見動機は定期検診17例、有症状受診7例、他疾患・定期外検診各1例である。前回の検診受診は3例の未受診を除き23例は受診していた。不明の2例を除き、21例は結核患者との接触歴を有し、接触歴なしは3例である。なお、胸部X線による定期検診は年1回：8例、年2回；10例、特定者のみ年2回：8例である。診断は、肺結核23例、肺結核+肺外結核1例（頸部リンパ節）、肺外結核2例（腰椎、腹膜各1例）である。肺結核の病型は、2-2：1例、2-1：2例、3-2：1例、3-1：18例（不明：2例、0型：2例）で、一部を除き軽症例が大部分を占める。なお、診断根拠は喀痰培養陽性9例、胃液培養陽性1例、気管支洗浄液培養陽性5例、組織診3例、臨床的診断8例であり、喀痰塗抹陽性は3例であった。抗結核薬に対する感受性検査は菌の得られた15例中記載なしの1例を除き、全剤感受性11例、MDR3例とMDR率が高く（21.4%）、MDRの3例には全例化学療法と共に外科的治療も併用された。
【結論】機構職員の結核発症は年間一定程度認められ、看護師・臨床検査技師に多い傾向が認められた。画像上軽症例が多い傾向ではあるが、特筆すべきはMDR率の高さ（3/14）である。今後も施設の実情を考慮した検診体制の維持・構築が望まれる。

62

救急搬送にともなう結核感染リスクと防御の検討

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

【背景】救急搬送結核患者の予後が悪いことが知られている。昨年の結核病学会シンポジウムにて、我々は飯場から救急搬送結核患者について同様の報告を行った。背景には、喀痰塗抹が2+または3+の者、X線にて空洞を有し拡がりが広範である者が相当いることが分かった。救急隊員が結核患者を搬送する場合、狭い車内で、重症患者の処置を伴うことから感染のリスクが高いと考えられる。
【目的】結核患者を救急搬送する際、救急隊の結核感染リスクと感染予防策を検討する。
【方法】千葉県内の各消防本部に依頼し、救急搬送に関連するアンケート調査を行った。
【結果】約1800件のアンケート回収があったが、集計終了をした193名について記載する。平均年齢：38.6±8.9歳（30から34歳が最頻度）。Q1:「結核患者の搬送経験がありますか」に対して、「ある」と回答した者は138名（71.9%）であった。年齢分布では、35から39歳の隊員では94%がありと回答した。Q2:「搬送患者が結核であるという情報の入手タイミングは」（複数回答）については、搬送前120件（50%）、搬送直後49件（21%）、搬送後65件（27%）と、搬送前に知り得ることは半分であり、病院間搬送がかなりを占めた。Q3:「結核感染が疑われる際の空気感染対策の実施状況は」については、73%が実施されているまたは、おおむね実施されていると回答した。しかし、「救急の現場での判断は困難」という意見が多く寄せられた。
【考察】救急隊の大部分は、結核患者を搬送した経験を有しており、結核感染の機会を多いことを再確認した。しかし、結核感染に関する情報は、搬送前に入手しにくく、現場での判断も困難である。結核患者を搬送した場合の病院と救急本部の連絡体制、結核患者を搬送時の検診システム（QFTへの期待）、結核感染を疑う症状や結核患者の頻度の高い集団に関する情報共有、講習などによって、救急隊員の健康を守ることが必要と考えられる。これらの対応は、新型インフルエンザや他の感染症も含めて、標準予防策・感染経路別予防策という視点から実施されることが効果的である。

63

自己退院例の要因分析

○藤野忠彦（国立病院機構神奈川病院呼吸器科）、布瀬川久恵、大久保泰之、西海麻依、柿崎徹（国立病院機構神奈川病院）

【目的】結核治療の成否は入院、外来治療を通して治療を完遂させることにかかっている。入院治療中に自己退院した症例について、要因を分析して、その対策について検討する。
【研究対象・方法】1996年1月1日から2003年12月31日までに国立療養所神奈川病院（現国立病院機構神奈川病院）に入院した結核症例のうち、確実診断例1260例についてretrospectiveにカルテ調査を行った。いずれの症例についても退院後2年間治療の継続、経過について観察を行った。
【結果】自己退院例は1260例中39例（3.1%）あった。年齢は44.5±14.5歳で対照群と比べ、有意に（$p<0.001$）若い年齢層であった。過去の治療歴を有する再発例は14例（35.8%）で対照群と比べ有意に多かった。入院時多剤耐性例は7例（20.6%）で対照群と比べ有意に多剤耐性例が多かった。自己退院をする時期は入院1ヶ月以内が最も多く、半数は3ヶ月以内であった。自己退院の理由は飲酒、度重なる喫煙などから注意を受けたのち、他の患者とのトラブル、検査、治療の拒否などが半数弱で、のこる症例は明瞭な理由なく無断離院し自己退院となっていた。離婚単身者、行路者は8症例、外国人は4症例あった。退院時に塗抹あるいは培養陽性例は16例で半数例は排菌のあるまま退院したことになる。他院も含めて、再受診した症例は24例で、残る15例は不明となっている。
【結論ならびに考案】自己退院例の中には飲酒、喫煙、他患者とのトラブルなどが多い。対照群の中にも同様のエピソードは見られるが、自己退院例の症例はさらに再発例で、過去にも自己退院をしている症例が多かった。病識の欠如があるが、初回時に無断外出、離院を行わないように、このような傾向が見られるときには注意を払うべきである。また初回入院時に単に入院期間の短縮にとらわれるだけではなく、再発の可能性についても考慮を払いつつ治療を進めることが重要と考えられる。

64

新退院基準に関する愛媛県アンケート調査－後方支援医療機関、サービス機関を中心に－

○阿部聖裕、渡邉彰、市木拓、西村一孝、加藤亜希（国立病院機構愛媛病院呼吸器科・臨床研究部）

【背景】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、患者・家族をはじめ周りの医療機関、介護サービスなどに不安が聞かれる。
【目的】愛媛県の後方支援医療機関、サービス機関にアンケート調査を行うことで不安や問題点を明らかにする。
【方法】愛媛県内の後方支援医療機関、サービス機関に郵送によるアンケート調査を行い、病院4施設を含む80施設から回答を得た。アンケート内容は（1）A基準で在宅に退院する不安点、（2）B基準で在宅に退院する不安点、（3）B基準で施設に転入することの不安点、（4）B基準でデイケアなどのサービスを利用することの不安点、等についてである。
【成績】不安を感じるという解答は（1）81%（2）64%（3）69%（4）75%であった。不安な点は（1）A基準に関しては「周囲への感染」が多く、（2）に関しては「周囲への感染」、「高齢者の支援体制」、（3）に関しては「院内感染」、「他の患者から理解を得難い」、（4）に関しては「他の患者から理解を得難い」という解答が多かった。
【結論】非常に多くの施設で不安を感じられており、最も不安な点は他者への感染と周囲の理解であった。これらを解決するためには結核医療の中心的病院による啓蒙や、地域全体でのDOTSを含めた支援の推進とともに、新退院基準の有効性を検証していく必要があると考える。

65

国立病院機構新退院基準A基準患者の入退院状況の検討

○駿田直俊、小野英也、大谷久美子、望月知奈美（独立行政法人国立病院機構和歌山病院）

【目的】平成17年国立病院機構の新退院基準が作成され、当院でもそれに準じて入院診療を行っている。今回、退院後自宅へ帰ることを前提としたA基準対象者につき、入院期間・基準どおりの退院を阻害する要因および退院後の経過につき検討を行った。
【結果】平成17年3月より平成18年10月まで当院結核病棟に入退院した菌陽性初回治療肺結核患者は59例であった。うちA基準対象は51例（86.4%）、51例の平均年齢は72.1歳で70歳以上が72.5%、80歳以上が33.3%を占めた。平均入院期間は35.5日（9-128日）、30日以内が32例（62.7%）、60日以内が42例（82.4%）であった。死亡例を除く48例が退院、7例（14.6%）で再入院を必要とした。うち6例（12.5%）が肝機能障害や皮疹の副作用、1例（2.1%）が耐性による薬剤変更目的の入院であった。副作用のため再入院を必要とした6例とも抗結核剤の再開が可能で早期に退院可能であった。入院期間が31日以上となった19例の要因は、肝機能障害や皮疹など副作用によるものが4例（21.1%）、入院時低栄養状態など全身状態が不良であり全身状態改善に時間を要した例が3例（15.8%）、気胸や喀血など結核に関係すると考えられる合併症および粟粒結核によるものが3例（15.8%）、退院可能も家族の受け入れ準備に時間を要したものが3例（15.8%）、治療開始後も多量排菌があり入院延長を判断されたものが3例（15.8%）、その他入院後脳梗塞合併・糖尿病コントロール不良・他県からの入院であり退院後のフォローが確立できない例が1例づつであった。今回新退院基準導入にあたり、県下保健所との協力体制を強め、退院後も患者全例について、治療終了まで月1回のカンファレンスを行い、現時点で治療脱落例は認めていない。
【考案】国立病院機構退院基準の導入により、当院では明らかに入院期間の短縮がみられ、A基準患者に限れば、平均入院期間は35.5日である。退院後に副作用の出現がみられ再入院が必要となる例も少なからずみられ、退院後も厳重なフォローが必要と考える。しかし、保健所との連携強化により、比較的早期での退院後も確実な治療終了を達成することができる。

66

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－第3報－

○林原賢治、藤田純一、林宏紀、砂田幸一、斎藤武文（国立病院機構茨城東病院呼吸器疾患部内科）、橋詰寿律、深井志摩夫（国立病院機構茨城東病院呼吸器疾患部外科）

【はじめに】2005年4月1日の結核予防法改正の関連し「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。新しい基準施行前後における結核治療の変化と問題点を明らかにするため、当院結核菌塗抹陽性入院患者の治療状況を分析し検討した。
【対象および方法】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～2006年8月入院：196名）入院患者のうち結核菌喀痰塗抹陽性患者（それぞれ51名、75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した。
【結果】平均入院日数は施行前122日に対して施行後80日と明らかに短縮し、特に若年者肺結核でその傾向がうかがえた。一方、30～60日の入院期間では耐性菌や喀痰塗抹陽性持続のため入院が長期化したものがあり、90日以上の長期入院患者についても寝たきり、統合失調症など服薬遵守不能例や、再発結核、エイズ合併など治療困難例が一定数含まれていた。また、短期入院患者の外来受診は現在のところ良好で、脱落例を認めなかった。
【考察】現在のところ新しい退院基準を用いることで確実性の高い治療が行われている。外来治療の成功には確実なDOTSは不可欠であり、保健所との連携が重要な鍵になるが、一定数存在する長期入院例については、地域連携の強化等、新たな取り組みが必要と考えられる。

67

2006年における都内4施設結核入院患者の断面調査－2003年との比較

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

【目的】大都市の結核、特に東京都の結核罹患率は依然として高く、患者層の高齢化、偏在化などの問題が集積している。一方2005年の結核予防法の一部改正前後の諸般の動きを受け、結核病床は減少し結核患者の入院期間は短縮してきた。私達は、2003年に結核入院病棟を持つ都内4施設が共同して入院患者の実態調査を行ったが、2007年4月からの新感染症法の実施を目前に、3年後の2006年に同様な調査を実施し、その実態と3年間の変動状況を検討することとした。
【方法】2006年5月1日現在、都内4施設（結核予防会複十字病院（54例）、都立府中病院（29例）、国立国際医療センター（36例）、国立療養所東京病院（75例）の結核病棟の入院患者194例を対象に検討を行った。検討項目は、性、年齢、胸部X線病型、排菌状況、薬剤耐性、治療の種類と内容、合併症、治療要支援例とその理由、入院期間であった。
【結果】男156例、女38例で、年齢は、50代42例、70代39例、80歳以上34例、60代33例の順であったが、男は50代（41例）が、女は80歳以上（11例）が最も多かった。肺結核190例、胸膜炎のみ2例、肺外結核のみ2例で、初回治療163例、再治療21例、継続治療12例であった。病型は非広汎空洞型118例、不安定非空洞型64例、広汎空洞型7例の順で、培養陽性187例、喀痰塗抹及び培養陽性例は169例（初回治療142例）、薬剤耐性は初回治療18/159、再治療5/19、継続治療7/9にみられた。要支援例は62%を占め、要支援率は70歳代及び再治療で最も高かった。要支援理由は、理解力に問題あり、通院困難（含む高齢）、住所不定が多かった。331例を対象とした2003年の調査と比べると、性別にみた最多年齢層は同じだが、70歳以上の症例がかなり増加してきた。
【考察及び結論】高齢者、中高年男性、住所不定者への結核の偏在化、耐性結核など都市結核の問題点が明らかになった。コホート報告はこれからであるが、治療成功には更なる連携と集中的な取り組みが重要である。

68

多剤耐性結核菌（MDRTB）感染患者と結核菌感染患者の特徴の比較とMDRTBの侵入経路

○西崎祐史、小野宏、蝶名林直彦（聖路加国際病院）

【背景と目的】近年の世界的な結核患者増加と、多剤耐性結核菌（以下MDRTB）の存在が問題となっているが、今回、当院におけるMDRTB感染患者と結核菌（以下non-MDRTB）感染患者の特徴の比較することで、その特徴を明らかにし、今後の診療の糧とする。
【方法】2000年9月から2005年9月の5年間において聖路加国際病院を受診し、抗酸菌培養にて結核菌が検出された104例（MDRTB9例、non-MDRTB70例）を対象に、診療録を利用した後ろ向きコホート研究を行った。性別、年齢（65歳以上、以下）、既往症（抗酸菌症治療歴、2型糖尿病、担癌、ステロイドの使用、ニューキノロン系抗菌薬かアミカシンの使用歴）、検体提出から培養同定までの期間においてMDRTB群とnon-MDRTB群の間でFisherの直接確率法ならびにt検定を用いて群間比較を行った。また、各群の侵入経路についても検討した。
【結果】検体提出から培養同定までのそれぞれの期間ではMDRTB群においてnon-MDRTB群に比べて、現行の培地に使用している液体培地を使用している場合には有意差は認められなかった。しかし、2003年11月まで使用した小川培地での結果では、MDR群で平均26.0±6.7日、non-MDR群で平均18.6±7.8日となり、t検定にてP値0.03と有意差を認めた。また、性別・年齢・既往症については明らかな有意差は認められなかった。侵入経路については、non-MDRTB群は入院中が28例（40.0%）、次いで呼吸器内科外来が23例（32.9%）と多かったのに対し、MDRTB群では呼吸器内科外来が3例（33.3%）、次いで入院中が2例（22.2%）であった。
【結論】今回の研究結果では、培養期間を除いての結果では、両群に明らかな有意差は認められなかったが、母体数を増やした研究での結果に期待する。

69

多剤耐性結核診療の現状と問題 －自験例の検討から－

○藤田純一、砂田幸一、林宏紀、林原賢治、斉藤武文（国立病院機構茨城東病院呼吸器疾患部内科）

【目的】多剤耐性結核の治療・管理は結核診療の最たる問題である一方、社会的問題も多く抱えている。今回我々は自験多剤耐性結核患者の臨床的問題に加えて、背後にある社会的問題も含め調査・検討した
【対象】当院に現時点（2006年12月）で通院・入院中の多剤耐性肺結核6例について社会的背景を含め検討をおこなった
【症例】症例1 44歳男性。2004年3月血痰にて発症し、肺結核と診断されINH RFP SM PZAによる加療が開始された。その後加療開始前の結核菌より多剤耐性であることが判明（INH RFPのみ耐性）。その後6月下旬よりTH CSを、7月上旬よりPZA TH EBを、10月よりLVFXを加えられたが改善しなかったため当院へ紹介となった。当院入院時にはINH RFPに加えてSM PAS EVM EB LVFXに耐性を示していた。入院時より手術療法を考慮していたが両側上葉に空洞が認められたため、まず抗結核薬療法（TH KM CS PZA PAS GFLX）を行い、左空洞軽快後に右上葉切除を行い排菌は認められなくなった。またPASの影響と考えられる食欲減退、CSによる中枢神経症状の出現、長期入院による拘禁反応が経過中認められた。症例2 38歳男性。2005年2月に職場健診Xpにて空洞影を指摘され、精査にて肺結核と診断された（その時点では全剤感受性）。INH RFP SM EBによる加療が開始されたが副作用のため2週間でINHは中止されRFP SM EBにて3ヶ月治療された後にRFP EBのみにて加療が継続された。2006年3月に勤務地の関係で転医し（この時点では排菌はなかったものの空洞が残存していた）、その後からINH RFP EBによる加療に変更。9月に喀痰抗酸菌塗沫陽性であったことより当院へ紹介。当院入院時にはINH RFPに耐性を示していた。また入院前までの内服は不定期であり、外来受診時の内服確認等はなされていなかったとのことであった。上記2例にその他4症例を加え、臨床的検討および患者を取り巻く社会背景について検討を行い報告する。

70

国立病院機構(NHO)呼吸器ネットワークにおける2004年結核死亡調査と死亡推移の検討

○町田和子、四元秀毅（国立病院機構東京病院呼吸器科）、岡田全司、坂谷光則（国立病院機構近畿中央呼吸器疾患センター）

【目的】1959年から2004年の間に5年毎に実施された全国国立療養所及びNHO結核死亡調査における結核死亡の推移の検討。
【対象と方法】2004年調査対象は、NHO呼吸器ネットワーク参加30施設で、2004年に活動性結核で結核病棟に入院し死亡した症例で、検討項目は、年齢、性、職業、死因、治療の種類と治療内容、発病ないし最終入院から死亡までの期間、入院時及び死亡時の、胸部XP所見及び菌所見および薬剤耐性、合併症と死亡要因である。NHO共同研究施設－道北、札幌南、盛岡、茨城東、千葉東、中信松本、宇都宮、東埼玉、南横浜、西群馬、神奈川、西新潟中央、国立国際医療センター、東京、東名古屋、天竜、和歌山、西奈良、南京都、兵庫中央、刀根山、近畿中央、南岡山、愛媛、広島、福岡東、大牟田、沖縄、南九州、西別府
【結果】2004年症例数640例（男442 / 女198）で70歳以上は74%/91%と女性は高齢者がより多く、初回治療77%、再治療11%、継続治療11%。1959年→2004年への推移は、症例数3433例→640例、胸部XP所見は、有空洞例が80%→41%、広汎空洞型が60%→5%、非結核死9%→46%、肺結核死1838例→270例、肺結核死中60歳以上の占める割合11%→91%となった。肺結核死の原因は、肺機能不全51%→16%、全身衰弱15%→52%、急速進展5%→18%、喀血死26%→3%となった。1994年→2004年の推移は、発病から死亡までの期間は、2ケ月以内32%→50%、4ヶ月以内38%→68%となった。2004年には最終入院から死亡までの期間は、1ケ月以内が46%、2ヶ月以内が66%となった。1999年と2004年の入院時→退院時菌所見を比較すると、1999年には喀痰塗抹培養共に陽性55%→32%、何らかの耐性有29%→30%、MDRTB 16%→17%であったが、2004年には同じ順に74%→47%、16%→16%、4%→4%となった。
【結論】死亡患者の高齢化とそれに伴う治療阻害要因の高率化、急速な病状悪化の状況が明らかとなった

71

結核患者の栄養実態分析　結核栄養療法の標準化を目指して

○杉山真規子（国立病院機構東京病院栄養管理室）、赤川志のぶ、益田公彦、松井弘稔、大島信治（同呼吸器内科）、中島由槻（同副院長）、四元秀毅（同院長）

【背景】H17年度の当院褥瘡対策部会のデータ解析により、褥瘡発生率は結核患者が最も高く、低栄養状態にあると判明した。これを機にH18年度より結核病棟にてNST活動を始めるに至った。
【目的】結核低栄養患者においては、治療期間が遷延する傾向にある。しかし、栄養療法に関しては症例報告が散見されるのみである。当院ではNST活動を始めたばかりであるが、今後、効果的な栄養療法の実践と結核栄養療法の標準化に繋げる目的で、基礎的研究として結核患者の栄養実態調査・分析を行った。
【方法】H18年度4月～9月までの6ヶ月間の結核病棟新規入院患者中、栄養状態等を把握し得た174名、うちNST症例として抽出・検討した60名について調査分析を行った。
【結果】174名の平均年齢は64（20～94）歳、うち75歳以上が37%、85歳以上が14%を占めた。Alb値は3.5ｇ／dl以下が66%、3.5～3.1ｇ／dlが19%、3.0～2.6ｇ／dlが21%、2.5ｇ／dl以下が27%を占め、平均Alb値は3.1ｇ／dlであった。
【考察】当院結核患者ではAlb値3.5ｇ／dl以下が約7割、栄養療法の適応とされる3.0ｇ／dl以下は約5割と、日本では入院患者の約3割が3.5ｇ／dl以下と言われる中、栄養障害が高度に進行していた。栄養障害高度な患者では、高齢・著しいやせ・寝たきりが高率で見られ、また栄養補給ルートとして静脈栄養が選択されることが多く、少ない経口摂取例では嚥下障害食が選択される傾向が見られた。以上より（1）結核患者においては、入院時に高度栄養障害者の抽出・早期栄養介入が必要。栄養療法では、静脈栄養内容の改善、経腸栄養への早期移行と継続、寝たきりに対してのリハビリテーション、嚥下・咀嚼障害の改善が必要。（2）NST症例では、化学療法による食欲不振と入院以前からの極端な偏食への対応が必要であると判明した。今後はこれらに対応し、効果ある栄養療法と標準化を目指したい。

72

結核患者におけるNST介入例の検討

○赤川志のぶ、松井弘稔、大島信治、益田公彦、久能木真喜子、島田昌裕、金子有吾、川島正裕、有賀晴之、鈴木純子、田村厚久、永井英明、長山直弘、川辺芳子、町田和子、倉島篤行、中島由槻、四元秀毅（国立病院機構東京病院呼吸器科）、杉山真規子（同栄養管理室）

【はじめに】当院では2006年4月から結核入院患者を対象にNST活動を開始したので、NST介入例について検討した。
【対象・方法】2006年4月1日～9月30日に結核病棟に新規入院した結核患者200例の内、NST介入候補者は中等度以上の栄養障害を示した60例、実際に介入したのは38例であった。内、28日未満で死亡ないし終了した9例を除く29例（男18例、32～94歳、平均78.2歳）を対象とした。介入の終了は栄養法が確立し栄養状態が確実な改善過程にあることをデータやラウンドで確認し、メンバーの合意で決定した。NST介入の転帰により（1）改善終了、（2）転院転棟（改善あるが未終了）、（3）継続中、（4）死亡の4群に分け、PS、栄養法、血清アルブミン値等について調査した。
【結果】結核病型は全体で1型2例、2型15、3型11（粟粒4）、pl型1。群別の人数、平均年齢は（1）10例、77.4歳、（2）9例、77.8歳、（3）5例、85歳、（4）5例、74歳。介入日数（平均）は(1) 29～155(52.5) 日、(2) 47～148(82.1) 日、（3）12月20日現在70～161（105）日、（4）28～81（51.2）日。介入前PS4は（1）6例（60%）、（2）7例（78%）、（3）5例（100%）、（4）3例（80%）。介入前栄養法は（1）常食2例、嚥下食5、栄養剤1、胃瘻1、TPN（高カロリー輸液）1、（2）常食3、嚥下食3、TPN3、（3）常食1、嚥下食1、胃管1、TPN1、無1、（4）常食1、栄養剤1、胃瘻1、無2。介入後に変更された栄養法（過渡的なTPNは除外）は（1）食事に栄養剤追加3例、胃瘻4、（2）栄養剤追加4、胃瘻2、TPN1、（3）栄養剤追加1、胃瘻1、胃管1、TPN3、（4）TPN5。栄養改善に必要なエネルギーの摂取率は介入前→後で平均（1）60%→92%、（2）60→82、（3）66→77、（4）58→98。介入前→後のアルブミン平均値は（1）2.3g/dl→2.8g/dl、（2）2.6→2.9、（3）2.6→2.7、（4）2.0→1.6。
【まとめ】NST介入例は高齢者が多いが、転帰に年齢差を認めなかった。死亡例はアルブミン値が低く、TPNで十分なエネルギーを投与してもさらに低下した。改善例では消化管を用いた栄養法が多かった。

73

当院における最近3年間のヒト型結核菌陽性症例の検討

○森川哲行（横浜労災病院）

背景：当院は650床ある横浜市北東部の中核病院である。結核病床や感染症用陰圧個室はないが、肺結核症例にはしばしば遭遇している。今回当院における最近3年間のヒト型結核菌陽性症例について検討した。対象と方法：2004年1月より2006年10月までの3年間（発表時には2006年12月までを予定）に当院にてヒト型結核菌が塗沫、PCR、培養いずれかにて陽性となった症例につきretrospectiveに検討した。結果：3年間でヒト型結核菌陽性検体総数は130件、90症例に及んだ（2004年22例、2005年36例、2006年32例）。男性63例、女性27例であり、年齢は24歳～90歳（中央値67歳）であった。基礎疾患がある症例は20例（22%）であった。診断場所は外来52例、入院38例であった。塗沫陽性例は44例（48%）であり、入院中塗沫陽性例で転院の適応ある中で3例は全身状態が悪く転院ができなかった。考察：当院ではヒト型結核菌陽性症例は多数存在しており、全身状態が悪い場合は感染性結核であっても結核専門施設への転院が困難な場合も認められた。現在院内感染対策の面から、外来や救急からの緊急入院については胸部X線写真上異常がある場合喀痰塗抹検査を全例至急で行っている。

74

当院における若年者結核患者の感染要因に関する臨床的検討

○安部崇、山下良、伸健浩、長谷哲成、安藤守秀、進藤丈、堀場通明（大垣市民病院呼吸器科）

【背景】我々は、昨年度の総会において当院の入院肺結核患者について、特に高齢者の死亡要因に関して臨床的に検討し報告した。そのなかで肺結核患者の性別と年齢分布について調べたところ、女性については高齢者の他に20－30歳代にもピークをもつ二峰性の分布となっていた。若年者においては死亡例がなかったが、若年者の結核感染は社会的にも影響が大きく、将来の我が国の結核対策にとっても重要な問題と思われる。そこで今回我々は、当院における若年者の結核患者において、その背景や感染経路など感染に関与する要因についてretrospectiveに検討したので報告する。
【対象】対象は、当院において2000年以降に治療した40歳未満の結核患者46例で、小児科領域といわゆる初感染結核は除外した。
【結果】男性22例、女性24例で、結核の全年齢での男女比に比べ、女性の比率が高かった。若年者では他国籍の患者が目立ち、中国5例、フィリピン4例、韓国1例の計10例（21.7%）が他国籍であった。結核感染の家族歴がある者が11例（23.9%）認められ、幼少時の感染が考えられた。職業では、看護師1例、介護士3例、医療事務員2例あり、また家族の介護により感染した主婦もいた。接客業8例、建築土木作業員8例で、職場での集団感染が確認されたのは2例であった。また、出産後の発症が2例あった。
【考察】若年女性で結核感染が多い理由として、医療介護従事者や接客業において不特定多数との接触のなかで感染が生じている可能性が示唆された。

75

当センターの一般病棟に入院した結核排菌患者に関する検討

○篠原有香、小林信之、豊田恵美子、仲剛、泉信有、吉澤篤人、放生雅章、杉山温人（国立国際医療センター呼吸器科）、川名明彦、工藤宏一郎（国際疾病センター）

【目的】結核の院内感染を防止するには、第一に結核菌の排菌患者を一般病棟に入院させないことが重要であり、そのためには入院時の結核に関するチェックが必要である。当センターでは一般病棟のほかに結核病棟を有しているが、緊急時は夜間休日でも喀痰塗抹検査が実施できるようになり、胸部CT検査も必要に応じて施行できるようになった。しかし、それでも入院前には結核と診断されず、一般病棟に入院後に排菌陽性と判明するケースもみられる。今回、我々はそのような患者の現状を把握し、その原因と今後の対策について検討した。
【方法】過去4年間に当センターの一般病棟に入院後、排菌陽性（喀痰培養陽性）の肺結核と判明した患者39例を対象に、担当の診療科、基礎疾患、入院理由、入院時診断、塗抹検査、入院前に排菌を診断できなかった理由などについて検討した。
【結果】担当診療科別の検討では、呼吸器科（呼吸器外科を含む）の患者は6例（平均年齢63.0歳）でそのうち塗抹陽性は1例のみであった。これに対し、呼吸器科以外の診療科担当の結核患者は33例（平均年齢65.7歳）と多く、しかもそのうち20例は塗抹陽性であった。入院方法については、半数以上が緊急入院であった。基礎疾患は悪性腫瘍が9例と最も多く、HIV感染者が4例、膠原病が3例であり、呼吸器疾患以外の基礎疾患を持つ例が多くみられた。入院後に肺結核と診断されるまでの期間は1～30日、平均11.2日であった。約3分の1の例では、1回目の喀痰検査では結核菌は検出されず、2回、3回と検査を繰り返すことで診断に至った。また、ほとんどの例では入院前に胸部レントゲン撮影は行っていたが、抗酸菌検査までは実施されていなかった。
【考察】当センターでは結核のインフェクションコントロールの一環として、入院時の胸部レントゲン撮影の徹底、夜間休日の緊急塗抹検査実施などの対策を強化してきたが、とくに呼吸器科以外の診療科における結核患者の見逃しがいまだに減少していないことが明らかとなった。医師の胸部レントゲン写真の読影力の向上、専門家へのコンサルテーション体制の改善が必要であると思われる。

76

九州地区の高齢者結核入院患者の臨床的検討

○田尾義昭、北里裕彦、岩永知秋、（NHO福岡東医療センター呼吸器科）、加治木章、北原義也（NHO大牟田病院）、川上健司（NHO長崎神経医療センター）、瀧川修一（NHO西別府病院）、東賢次（NHO熊本南病院）、伊井敏彦（NHO宮崎東病院）、川畑政治（NHO南九州病院）、宮城茂（NHO沖縄病院）

「目的」80歳以上の高齢者結核の臨床的検討を行った。「対象と方法」2005年1月から12月に国立病院機構九州呼吸器ネットワーに所属する病院に入院した結核患者を対象にアンケート調査をおこなった。性、年齢、全身状態、基礎疾患、症状、診断期間、排菌量、画像、血液生化学、菌陰性化期間、死因など検討した。「結果」患者は216例で、男性115例、女性101例、年齢は80歳から103歳、平均86.0±5.4歳であった。PSは3が53例、4が84例と寝たきりが多かった。呼吸器系基礎疾患は21例、非呼吸器系基礎疾患は178例であった。認知症は75例、高血圧38例、脳梗塞および後遺症33例、糖尿病25例であった。症状は発熱105例、痰53例、食欲不振39例であった。症状出現から医療機関受診までの期間は、1か月以内196例、受診から診断までは、1か月以内190例と短期間であった。喀痰結核菌検査では、塗抹陽性142例、塗抹陰性培養陽性52例。ツ反は、記録のある86例中62例（72%）が陽性であった。画像所見では両側性が122例、右側40例、左側27例で、病型は空洞なしが141例、空洞ありが47例で、拡がりは1が37例、2が113例、3が38例であった。血液生化学は、結核死亡例および生存退院例別では、アルブミン2.45±0.69 g/dlおよび 3.23±0.57 g/dl、総コレステロール120±34 mg/dlおよび 157±35.6 mg/dl、ヘモグロビン11.2±1.7 g/dlおよび11.4±1.9 g/dl、リンパ球数577±328/mm3および1,087±560/mm3 、CRP11±7.3 mg/dlおよび3.70±3.97 mg/dlであった。HREのいずれかに耐性は10例で、多剤耐性は1例あった。1か月以内に結核菌の検痰培養陰性化が得られたのは、初回培養陽性例中114例であり、3か月以内49例、3か月以上6例であった。死因に関しては、結核死10例（1か月以内に8例死亡）、非結核死46例（肺炎が主の感染症死が20例）、肺癌など癌死が7例、心不全死が5例であった。「結論」九州地区における80歳以上の高齢者結核の検討では、寝たきり状態で認知症が多かったが、薬剤耐性例は少なく、排菌陰性化も短期間であった。死亡原因は感染症が多かった。結核死症例は入院早期死亡例が多く、生存退院例に比べアルブミン低値、リンパ球数が低下していた。

77

剖検肺にて結核が認められた症例の臨床的検討

○山本輝人、土屋香代子、草島健二（立川相互病院呼吸器内科）、安西史雄（昭島相互診療所）、下出久雄（病態生理研究所）、布村眞季（立川相互病院病理科）

【目的】ステロイド治療・担癌状態やその他免疫抑制を来す病態の患者が剖検の段階で始めて活動性肺結核を指摘されることがあるが実態の調査報告は少ない。今回剖検肺で活動性肺結核と診断された例を臨床的に検討した。
【方法】当院1992年～2005年までの剖検肺で病理学的に活動性結核と診断された16例（男11、女5）について入院診療録・画像による後ろ向き調査を行った。
【成績】のべ剖検数は503例（剖検率11%）で年齢中央値は71.0歳、平均入院期間は57.9日であった。結核の既往が診療録から明らかであった例は7例で4例に内服の治療歴があった。入院時主病名では固形癌7例（内肺癌5例）が最も多かった。既往・合併症では糖尿病が最も多く4例、固形癌が3例、肺アスペルギルス症・肺繊維症および関節リウマチが2例ずつであった。入院中のステロイド投与は7例に対して行われた。抗酸菌喀痰検査は16例中11例（69%）に対して行われていた。喀痰検査の未実施例や死亡前1ヶ月間に喀痰検査されていない例も見られた一方で、活動性結核を生前に診断し得た例では全例入院時喀痰の抗酸菌検査がなされていた。病理所見では明らかな内因性再然が8例、粟粒結核が5例であった。画像所見では結核病変がconsolidationもしくはGGOを示す例が多く、分布は非好発部位に多い。主病変以外の副所見も多いため画像上retrospectiveに活動性結核を疑えた症例は半数に満たなかった。
【結論】剖検時に活動性結核を診断した例ではステロイド内服中、糖尿病・担癌患者が多く、また活動性肺結核が生前診断されていない事が多い。終末期の患者では結核の内因性再燃を考慮し適切な予防投与など検討が必要である。

78

飯場結核検診の初回受診者と経年受診者の検討

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

【背景】都市の結核対策としてホームレスの結核罹患率が高いことが指摘されている。厚生労働省の報告によれば、彼らがホームレスに至る前の職業の55%が建設労働者であった。飯場の結核については、木村らが検診結果を報告し、罹患率が高いことを報告した。
【目的】飯場検診の初回と経年受診成績について検討する。
【方法】結核予防会千葉県支部（現在、ちば県民保健予防財団へ移行）が、1999年に開始した飯場検診受診者成績をレトロスペクティブに検討。7年連続検診を実施した1飯場のデータを解析する。
【結果】1：検診受診者はのべ728名であった。（受診回数別内訳は、1回383名、2回152名、3回93名、4回53名、5回25、6回14、7回8名）。2：初回のみの成績は、383名中4名の結核患者が発見され、10万人対1044であった。3：受診回数別の要精検率（結核も含む肺疾患）は、1回11.5%、2回5.9%、3回 2.2%、4回3.8%、5から7回0.0% であった。4：経年受診者（2回以上受診した者152名）からは、結核患者が2名（2回目と4回目に各1名）みつかった。
【考察】飯場で生活者の結核罹患率が高く、初回検診にて結核患者をスクリーニングすることが重要である。経年受診者は次第に減少し、要精検率が下がっていくことから、入れ替わりが多く、呼吸器疾患のない者が長く滞在するタフさの要求される職場でもある。しかし、経年受診者から2名の結核患者がみつかっている。ホームレスシェルターの事例では、既感染者からの再燃より、シェルター内での感染拡大が指摘されている。飯場においても、潜在性結核感染の診断と治療、毎年の検診で結核患者を発見治療することで、感染の拡大を阻止することが必要である。

79

一駅周辺において結核の多発がみられた事例—都市結核の視点より

○木下節子*、塚本和秀、益子まり、藤生道子**（川崎市　川崎保健所）、（現川崎市幸保健所*）、大森正子（結核予防会結核研究所）、大塚吾郎（川崎市健康福祉局保健医療部疾病対策課）、（現川崎市健康福祉局こども事業本部**）

【はじめに】
我々は2005年2月よりの1年5ヶ月の間に、川崎保健所管轄の複合カフェ（以下カフェ）およびファストフード店で、結核の発病を9例確認した。都市生活と結核感染の密接な関連を考えさせる事例として、報告する。
【結果】カフェAケース：症例1は47歳男性、住不定。2004年初めよりカフェAで宿泊を行う様になった。2005年2月、喀痰G10号の肺結核と診断された。川崎保健所ではカフェAの接触者健診を行った。結果、発病者2例（症例2,3）、感染者5例が判明した。本事例は集団感染として、厚生労働省へ報告された。
カフェBケース：症例4は45歳男性、住不定。2005年7月よりカフェBを宿泊利用するようになった。10月喀痰G2号の肺結核と診断され、入院加療となった。
症例5は53歳男性、カフェBの経営者である。2005年12月喀痰G10号の肺結核と診断される。川崎保健所ではカフェBの接触者健診を行い、発病者2例（症例6,7）と感染者2例を確認した。
カフェAおよびカフェCケース：症例8は31歳男性、住不定。2005年11月頃よりカフェAおよびカフェCに宿泊していた。2006年1月大量喀血の為路上で倒れ、喀痰G10号の肺結核と診断された。ファストフード店ケース：症例9は16歳男子。ファストフード店でアルバイトをしていた。2006年2月喀痰G9号の肺結核と診断された。
【考察】都市部の結核対策は、わが国の結核課題のひとつである。我々は川崎保健所管轄域で結核の多発をみた。9例中3例は住不定者であったが、3例とも24時間営業施設を仮眠のために利用していた。以前より不特定多数が利用する施設における、結核感染の危険性は指摘されていた。都市にはこのような施設が多く存在し、若年者層とともに住不定等の社会的経済的弱者も利用する。結核未接触の若年者層と結核ハイリスク層とが、閉鎖された空間を長時間共有する環境は、一旦結核菌の喀出があれば、感染が容易に起こりえることを示唆する。大都市への結核偏在化に、このような社会環境の変化も影響していると考えられた。

80

結核蔓延地域医療機関の受診者に対する結核検診の意義

○圍野桂、高鳥毛敏雄、磯博康（大阪大学医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学）、中田信昭、針原重義（大阪社会医療センター付属病院）

目的　大阪市あいりん地区の結核罹患率は750であり、全国一高い。この地域における結核対策は急務の課題となっている。同地区にある大阪社会医療センター付属病院には、毎日平均約360人の不定就労者が受診している。これまでの結核検診の施行から、受診患者全体に対する結核検診の実施が課題として残されている。そこで、結核外来を設けて新たな結核検診を計画して実施することになった。同院の結核検診の課題を検討し報告する。対象と方法　2006年10月から2007年4月までの間に、同病院外来受診患者の中で胸部X線未検査者（過去1年以内）約500人を対象に結核検診を行い、そのX線写真から結核患者をスクリーニングする。結果　2006年10月～11月の2か月間に、結核検診を161人に対して施行した。高率に活動性肺結核（約3.1%）を発見し、抗結核療法を開始した。また、高率に陳旧性肺結核所見を認めたが（約14.3%）、そのうち結核既治療者は半分以下だった（約44.7%）。上記、有所見者の平均年齢は62.4歳、男性96%、単身者100%、電話不使用率72%、喫煙者85%であった。考察　大阪社会医療センター付属病院受診者に対して結核検診を行うことで、高率に活動性肺結核患者、陳旧性肺結核患者を発見することができた。今後、高齢化や他合併症の悪化から、既感染者の内因性再感染者の増加が危惧される。けれども、単身者・喫煙者が多く、住所不定の上に電話使用率も低く医療提供者と患者間での連絡手段が殆どない。従って発症時の「受診の遅れ」が拡大する危険性がある。今後、関連する地域団体・保健所の支援を得て、同院の結核検診および結核の診療体制を充実強化していくことが、この地区の結核問題解決の第一歩であると考えられる。

81

大阪市西成区における結核再治療患者の検討

○撫井賀代(大阪市西成区保健福祉センター)、下内昭(大阪市保健所)

【はじめに】平成7年・16年の医療基準の改正により、初期にPZAを加えた4剤併用による初期強化療法が行なわれるようになった。この療法により、治療期間の短縮、再発率の低下をもたらしているが、地域において再発状況を検討した研究は少ない。今回、結核高蔓延地域である大阪市西成区において、結核再治療患者の前回治療の状況と再発率について検討した。
【方法と対象】(1) 平成16年4月～18年12月に、治療開始時の結核医療費公費負担申請のあった771人のうち、開始となった治療が再治療であったものは175人(22.7%)。この中で、結核診査協議会で不合格、治療不要と判断されたものが60人、治療経過の中で培養陰性や非結核が判明したものが21人あり、これらのものを除いた94人を、今回の分析対象とした。これらのケースの前回治療内容等を結核患者登録票から把握し、検討した。(2) 平成15年に新登録された塗抹陽性患者を追跡し、「再発(いったん菌陰性化し治療終了後、再排菌もしくは胸部X線所見上悪化が認められるものと定義)」の有無について結核登録票から把握した。
【結果】(1) 1) 再治療患者の前回治療状況は、治療終了15人(16.0%)、自己中断11人(11.7%)、治療期間が短い等不十分な治療13人(13.8%)、治療内容の詳細不明55人(58.5%)。2) 前回が治療終了であった15人のうち、治療開始時の菌所見は、塗抹陽性5人、培養のみ陽性2人、菌陰性8人。3) 再治療開始までの期間は、1年まで2人、1～2年3人、5年まで5人、5年以上5人であった。(2) 15年塗抹陽性新登録患者は96人、このうち再発が認められたものは1人のみで、再発率は1.0%と計算された。再発者は院内DOTSとふれあいDOTSにて治療終了したが、1年後再発。感受性検査では耐性なしであった。
【考察】治療終了した者の再発率は1%と低く、再治療が開始されたものの多くは治療中断したものであることから、適切な薬剤を用いた治療とDOTSなどによる自己中断の防止により、治癒に導くことができると考えられる

82

大阪市のおけるホームレス結核死亡の実態

○逢坂隆子(四天王寺国際仏教大学大学院人文社会学研究科)、黒田研二(大阪府立大学人間社会学部)、高鳥毛敏雄(大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学)

【はじめに】大阪市内のホームレス結核死亡実態を報告する。
【方法】大阪府監察医事務所資料を分析。2000年のホームレス死亡294例(野宿者213例と簡易宿泊所投宿中の死亡81例を含む)のうち、死因が結核(以下結核死亡例)19例、結核以外の死因で死亡時活動性結核が確認された10例(以下活動性結核例)を分析対象とした。
【結果】基本属性　結核死亡例中1例のみ女、平均年齢53.1歳(43～73歳)、活動性結核例は全て男、平均年齢61.7歳(52～75歳)。ホームレス死亡総数平均年齢56.2歳(20～82歳)。
異常発見状況　結核死亡例中58%、活動性結核例70%は西成区で発見。異常通報者は通行人や野宿者、駅員、簡宿管理人等。異常通報後、医療機関搬送は結核死亡例中8例、活動性結核例中1例。うち搬送後病院で死亡したのは結核死亡例5例。死亡時所持金判明11例中3例は500円未満。
解剖結果　結核死亡例中13例、活動性結核例中6例は解剖実施。結核死亡例2例(野宿者)は発見時高度腐敗状態。活動性結核死亡例の死亡の種類は病死7例(心臓疾患3例・肺炎1例・気管支肺炎1例・胃潰瘍1例・栄養失調症1例)、自殺2例、不慮の外因死1例(凍死)。
野宿者(男)の標準化死亡比SMR(全国男=1)　結核SMRは44.8($p<0.01$)と極めて高い。総死因SMRは3.6($p<0.01$)
【まとめ】ホームレス死亡の1割が結核関連死亡である。死亡総数の44%は解剖無しであり、中でも結核が疑われる事例では解剖実施が少ない現状があり、ミイラ化・白骨化・高度腐敗状態などにより死因不詳も多く含まれていることから、実態はさらに多いと考えうる。生命を維持するための食や住さえ保障されない中で、必要な医療を受けられずに死亡しており、粟粒性肺結核や新鮮な出血を伴う広範囲乾酪壊死巣を有する肺結核などの解剖結果からみて恐らくは長期にわたる持続排菌後に死亡したであろうと推測される。死亡時状況からみて若年者を含む一般住民との接点を多く持っていた可能性が高く、結核対策上からみても緊急の支援策が必要である。本報告は大阪府監察医事務所監察医坂井芳夫氏・大阪大学大学院医学系研究科法医学講座的場梁次教授・黒木尚長助教授との共同研究によるものである。

83

結核発生動向調査データベースをもとにしたコホート法による結核早期死亡の分析

○内村和広（財団法人結核予防会結核研究所研究部）、森亨（国立感染症研究所ハンセン病研究センター）

【目的】日本の結核による死亡は数、率ともに戦後の減少を経て2005年には死亡数2,295名、人口10万対死亡率1.8となったが、先進国の多くは同率1未満を達成しており、日本はいまだ結核死亡が高い状況といえる。本報告は日本における近年の結核死亡の疫学を明らかにすることを目的とした。
【対象と方法】1994年から2004年まで各年の結核発生動向調査登録患者を対象とした。各年の登録者に対し登録年および登録次年の結核発生動向調査データをリンクし、登録次年の年末時までを観察期間とするコホート分析を行った（観察期間は1年以上2年未満）。結核死亡は登録除外理由が結核死亡の者とした。死亡率の分析はKaplan-Meier法を用いた。
【結果】1994年、1999年および2004年の分析対象者はそれぞれ44,366人、43,051人、29,628人であった。同対象年の登録から12ヵ月後の結核死亡（致命）率は2.4%、3.8%、5.1%、18ヶ月後の同率は2.8%、4.1%、5.3%であった。これより最近の10年間で登録患者の発病後1年、1年半以内の結核死亡率は約2倍に増加していることがわかった。上記対象年について登録から12ヶ月後の早期死亡率を患者背景別に調べた。性別では男が2.8%、4.3%、5.4%、女が1.7%、3.0%、4.4%であった。男女ともに増加傾向にあるが女では10年で2.6倍を示した。年齢階級別では0-29歳が0.2%、0.1%、0.2%、30-59歳が1.1%、1.7%、1.8%、60-69歳が2.1%、3.3%、3.1%、70-79歳が3.8%、5.0%、6.1%、80歳以上が7.5%、10.9%、13.0%であった。これより早期死亡率の増加は70歳以上での高年齢層で起こっていることがわかった。菌陰性肺結核患者では1.0%、1.4%、1.6%、肺外結核では0.8%、2.7%、3.5%、菌陽性肺結核では3.7%、6.0%、6.9%であった。肺結核患者空洞の有無別では空洞なし例が1.6%、2.8%、4.3%、空洞例が4.0%、6.0%、7.4%であった。空洞例の死亡率が高いが空洞なし例もともに増加傾向を示した。
【考察】簡易生命表による70歳、80歳の1年後期待生存率は最近10年で増加を示している。高年齢層の菌陽性割合も増加しており（80歳以上では56%から62%）死亡率増加の一要因と考えられるが、本結果は明らかに高齢層の結核死の危険増加を示していると考えられる。

84

結核検診有所見者の発病リスク評価と予防に関する研究

○高鳥毛敏雄、圖野桂、磯博康（大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学）、逢坂隆子（四天王寺国際仏教大学）、黒田研二（大阪府立大学人間社会福祉学部）

【はじめに】わが国の結核患者発生は背後には2,000万人の既感染者、結核有所見者が存在している。結核問題の克服が難しいのは、感染当初に発病する者は1割程度であり、大部分の者においては菌がdormant状態で体内に存在し続け、再燃・再発のリスクを一生持ち続けることにある。平成15年から3年間ホームレス者約1,500人を対象に結核検診を行なったところ、結核の安定病型V型の有所見者約30%を占めており、これらの者の発病リスクが高い状況にあった（「結核」Vol.82,No.
1,2007）。近年、結核感染免疫診断法、化学予防法についての知見が蓄積されてきていることから、わが国でも積極的な発症予防対策を考えていく必要がある。
【対象と方法】1）平成15年から3年間ホームレス者の結核検診の胸部X線写真について結核有所見者の状況について分析する。過去の写真のあった発病者（20人）の写真の特徴を検討する。また、結核病学会分類IV病型について、発病者3人、非発症者17人についての胸部X線写真を検討する。2）低罹患国である英国、米国などにおけるLTBI対策の概要を検討する。
【結果と考察】わが国では高齢者やホームレス者に対して結核検診を行うと、胸部Xp検査で結核の治癒所見や安定病型所見（石灰化巣、線維化陰影、安定病型、胸膜肥厚・癒着巣）を有する者が多く存在し、何らかの介入が必要と考えられる。欧米では高罹患国からの移民、HIV等のコンプロマイズドホスト、胸部X線検査の結核未治療の有所見者などに対いし、LTBIとして予防的に治療する対策がなされてきている。胸部Xp検査による結核検診とあわせてQFTなどの免疫感染診断検査が併用することで有所見者のリスク評価を行うことができないか知見が乏しい状況にある。ホームレス者などについては発病リスクの高い人をスクリーニングし、予防的介入を実施することが結核問題の解決のために必要であると考えられる。

85

結核登録者の新しい治療成績判定について－判定の精度を高める方法の検討－

○星野斉之、大森正子、吉山崇、和田雅子、山内祐子、内村和広（(財) 結核予防会結核研究所）

【目的】発生動向調査の新しいコホート判定について、具体的な事例を用いて、精度を高めるための留意点や評価方法について検討する。
【方法】複十字病院に2004年中に入院した喀痰塗抹陽性肺結核患者について、入院外来カルテより情報を入手し、新コホート判定方式を検討した。
【結果と考察】対象は計195名で、初回治療は168名で、成績は、「治癒」と「治療完了」をあわせて105名(62.5%)、「死亡」が27名（16.1%)、「失敗」が2名(1.2%)、「脱落」が10名（6.0%)、「転院」が15名(8.9%)、「12ヶ月以上の治療」が6名（3.6%)、「判定不能」が3名（1.8%）であった。再治療27名は、「治癒」または「完了」が14名、「失敗」が4名、「転院」が5名、「12ヶ月を越える治療」が2名、「判定不能」が2名だった。初回治療例についてみると、「治癒」と「治療完了」は全員治療中に退院しており、外来治療中の情報把握が精度向上に必要である。「死亡」の原因では、結核死18例に対して結核外死が9例（悪性腫瘍4例、肺炎3例、他2例）あり、50代と70歳以上の2峰に分かれた。結核治療の効果を判定するという主旨からみれば、結核外死の取り扱いが、検討課題である。「失敗」は共に多剤耐性結核であった。「脱落」は、自己中止5名、医師の指示による中止4名（末梢神経障害で8HREで終了1名、肝障害で1ヶ月のみで中止例1名、他2名)、不明1名であった。副作用による中止例の取り扱いが検討課題である。「転院」は15名あり、保健所と紹介先機関の連携の必要性が示唆された。「12ヶ月以上の治療」の6例は、HまたはRの薬剤耐性例3例、副作用による中止例３例であった。薬剤耐性結核の治療成績判定方法の開発も必要と思われる。なお、「12ヶ月以上の治療」は、コホート成績を結核治療体制に早めに還元できる点と、長期治療例個々の検討ができる点から、有益な判定区分と考えられる。「判定不能」の3名は、12ヶ月以内に治療を指示完了したが、治療途中に薬剤耐性や副作用等によりINHやRFPを中止しており、治療内容（併用薬剤や治療期間）の検討が必要と思われた。

86

集団接触者健診におけるツベルクリン反応検査の有用性

○下内昭（大阪市保健所)、廣田理（同北区保健福祉センター)、甲田伸一（同西区保健福祉センター)、撫井賀代（同西成区保健福祉センター）

【はじめに】全国的に結核罹患率が減少する一方、集団感染事例が増加する傾向にある。大阪市においても集団感染の定義にあてはまる事例の件数は少ないが、集団接触者健診を要する事例が多く、適切な対応が必要とされている。
【目的】集団接触者健診において感染の有無を判定するのにツベルクリン反応検査がどのように有用であるかを調査した。
【方法】平成15年度大阪市において集団接触者健診を実施した330件について、初発患者情報、疫学調査内容、健診結果：胸部X線検査およびツベルクリン反応検査（以後ツ反）結果および2年間追跡（前向き）調査を行い、発病の有無を確認した。大阪市では39歳以下をツ反対象として15年度は2215名に実施された。
【結果】実施集団330件中、ツ反を実施した集団は173件であった。ツ反を実施して化学予防不要、感染なしと判断された集団106件からは発病者はなかった。初発患者以外に患者が発見された集団は15件であった。ただし、1件はRFLPが不一致であったため14件と判断した。14件中8件はすでに直後健診で患者が発見された。残り6件中3件にツ反が実施されていた。ツ反が実施された集団では化学予防がされ、発病者は全員40歳以上であった。ツ反が実施されなかった集団のうち2件で39歳以下の者が発病した。ツ反が実施されなかったのは接触が少ないという判断であった。
【考察】ツ反を実施せずに後に発病した事例は二人とも初発患者とはほとんど接触がなかったと判断しており、調査の限界あるいは感染可能性の判断の限界と思われる。今後、40歳以上にQFTを実施する案もあるが、ツ反で40歳以上に実施しないのは既感染率が高いからであり、QFTでも同じ問題が起きると考える。集団接触者健診においてツ反は感染の有無の判断に有用である。大阪市では個別および集団を合わせると年間2000名以上にツ反が実施されており、QFT導入を検討する際にツ反の有用性および費用効果を分析する必要がある。

87

日本の結核まん延に関する将来予測

○大森正子、吉山崇、石川信克（結核予防会結核研究所）

【目的】結核対策の今後のあり方を検討する基礎資料として、全結核罹患率、喀痰塗抹陽性肺結核罹患率の将来予測を行った。
【資料と方法】概略：過去の性・年齢5歳階級別罹患率の傾向が今後も継続すると仮定し、将来の結核罹患数（率）を推計した。全体の罹患率は性・年齢階級別罹患数の合計を推計人口で除して求めた。喀痰塗抹陽性肺結核罹患率は、予測した性・年齢階級別罹患数に肺結核割合、喀痰塗抹陽性割合を乗じ人口で除して推計した。基本モデル：年齢階級別減少速度の計算方法により2種類のモデルを設定した。モデルAは5年前の年齢階級別罹患率を同じ年齢階級別で比較し、モデルBは5年前に5歳前（出生コホート）の年齢階級別罹患率との比較で減少速度を計算したものである。サブモデル：モデル1は1987～2005年を、モデル2は1998～2005年を観察期間とした。1987年は電算化サーベイランスの開始年で、1998年は新しい活動性分類が結核の統計に反映された年である。なお、1999年は緊急事態宣言の影響で患者数が増加したと考えられるため分析から除外した。将来の減少傾向：30歳未満については観察期間中の年平均減少速度を2010-2030年の減少速度としてそのまま外挿したが、30歳以上についてはモデルAとモデルBで求めた年平均減少速度を、2005年の推計罹患率に乗じて2010年を予測し、2010年では5歳上の年齢階級の減少速度とした上で2015年の罹患率を推計した。同様に2030年まで行った。その他、将来の統計への影響が考えられる要因については減少傾向を緩和させる等の微調整を行った。
【結果と考察】モデルA-1の2020年、2030年の全結核罹患数（10万対率）は16千人（12.5）、9.8千人（8.3）、モデルB-1では12千人（9.7）、6.7千人（5.7）、モデルA-2では12千人（9.4）、6.3千人（5.4）であった。モデルB-2は最も減少傾向が大きかったが、方法の妥当性に問題が大きいと考えられた。喀痰塗抹陽性肺結核罹患率は、モデルA-1で6.8、4.7、モデルB-1で、5.1、3.1、モデルA-2で5.1、3.0であった。先進諸国より20-30年の遅れは2030年でも同じであった。本研究は、結核予防会「結核の将来展望に関するプロジェクト」の一環として行った。

88

外国人結核の外来治療成績

○新田ともえ、佐藤眞由美、滝沢幸江、水上加代子、大川久美、中圖智昭、杉田博宣、山口智道、嶋田寛子、高瀬昭（結核予防会第一健康相談所）、島尾忠男（結核予防会）

【目的】結核予防会第一健康相談所（以下当所と略す）は結核診療を外来のみで行っている。一昨年本学会でその成績を報告し外国人の治療の中断、脱落が日本人に比し有意に多かったため、今回我々は外国人の治療成績をまとめ、中断、脱落理由の分析を試みた。
【方法】2000年12月～2004年12月に当所で化学療法を開始した外国人受診者について国籍・病型・排菌状況・耐性・治療方式と治療の評価等を行った。
【成績】対象は141人、男：71（50.4%）、女：70（49.6%）人で平均年齢は25.0歳。治療歴は初回：126（89.4%）、再治療：13（9.2%）、不明2（1.4%）人。国籍は、中国：66（46.8%）、韓国：39（27.7%）、その他：36（25.5%）人。病型III1：123（82.7%）、III2-3：9（6.4%）、II：7（5.0%）、肺外：2（1.4%）人。排菌陰性は117（83.0%）人。耐性検査を実施した19人の結果は全剤感性：16（84.2%）、INHのみ耐性：1（5.3%）、その他：2（10.5%）人。化療方式はHREZ：105（74.5%）、HRE：34（24.1%）、HR：1（0.7%）、その他：1（0.7%）人。副作用はなし：67（47.5%）、あり：74（52.5%）人で肝障害、発疹、高尿酸血症など。合併症はなし：138：（97.9%）、肝障害：3（2.1%）人。治癒+治療完了107例の平均の化療期間は6.7ヶ月、観察期間7.0ヶ月。治療成績は治癒：65（46.1%）、治療完了：43（30.5%）、脱落・中断：20（14.2%）、転医：13（9.2%）人で治療失敗例はなかった。
【考案】転医を除く中断・脱落率は15.6%で、前回の16.3%よりやや減少した。外国人の中断、脱落が多い理由は言葉の問題、住所不定で連絡困難、経済上の問題などがある.これらの問題に、予防会の外国人相談室から外来に通訳を派遣してもらい、又結核について外国語に翻訳した小冊子を活用している。近隣の保健所と連携を計り、経済問題には予防会の思いやり予算を使い中断.脱落防止に努めている.

89

当院における外国人結核症患者の傾向について

○鈴木学、森野英里子、仲剛、吉澤篤人、放生雅章、川名明彦、杉山温人、豊田恵美子、小林信之、工藤宏一郎（国立国際医療センター）

【目的】我国の結核の状況は、緊急事態宣言以降、罹患率は順調に減少傾向に向かっているにもかかわらず、外国人結核は近年増加傾向を示している。在日外国人登録数は年々増加し、2005年には200万人を超えた状況であり、今後も就業者・留学生を含む外国人の入国が増加することが予想される。今回我々は外国人結核症に注目し、過去の文献的報告を参考に現在の臨床的傾向を検討した。
【対象と方法】当院で2004年1月から2006年12月の間に結核症にて入院加療を行った46症例の国籍、入国時期、保険加入の有無、社会的背景、臨床経過、入院日数、検査データなどを過去の病歴を参考にレトロスペクティブに疫学的調査を施行した。
【結果】男性25人、女性21人、平均年齢は31.2歳で、出身国は東南アジア系が多く、中国15人、韓国13人、フィリピン3人、ネパール3人、ミャンマー2人、タイ2人など。入国時期は平均55.3ヶ月。1年以内の発症は10人。保険区分では国民保険24人、社会保険4人、自費が18人。社会背景は学生18人、就業者15人、無職7人。基礎疾患あり18人で内、過去治療歴あり2人、HIV陽性3人。治療はHREZもしくはHRSZで開始しており、ほぼ全例軽快退院。退院基準は、塗抹陰性例24人、培養陰性例12人、平均在院日数は60日。治療予後は治療完遂31人（67.4%）、現在継続治療6人、帰国患者（強制帰国も含む）6人、転院1人、逃亡・自己中断2人。薬剤耐性は、42症例中4症例（9.5%）でHIV陽性2人であった。内訳はINH,REP,SMの多剤耐性2人、INH0.2耐性1人、LVFX耐性1人。入院時検査データの平均値は、塗抹4号,ESR55.2,WBC7830, CRP4.72, Alb3.8, BMI19.5であった。
【考察】以前の文献報告に比べ、耐性率の減少を認め、WHOの啓蒙による各国の結核対策により耐性結核患者が減っている印象があった。治療完遂率の上昇は、医療費の公費負担や言語の問題を各国言語の対応など、コメディカルの努力も関与している。
【結語】今後更なる結核蔓延国からの入国が増えることが予想されるため、入国の際に外国人登録を行い、入国前スクリーニングを行うことで新規結核症を早期発見し、入国後の健康増進支援に努めることが一つの対策法として検討の余地がある。

90

タイ北部における結核分子疫学

○山田紀男、野内英樹、（結核予防会結核研究所国際協力部）

【目的】ミャンマー、ラオスと国境を接しているタイ北部県における結核疫学状況理解のためRFLP分析を実施する。
【方法】タイ国チェンライ県の一つの郡において結核サーベイランスで把握された政府保健施設で登録された新塗抹陽性患者からの分離株に対してIS6110を用いたRFLP分析を行う。
【成績】以下、暫定結果を示す。2002年から2004年の間に登録された患者105人（同地域の塗抹陽性登録患者170人の約62%）からの分離株のRLFPを分析した。RFLPパターンからBeijing株と判断されたものは全体の約36%であった。Rienthong等によりおこなわれた1997年—1998年のタイ全国薬剤耐性サーベイランスで得られた株に基づく全国調査では、新塗抹陽性患者中でBeijing株と判断されたものは約20.8%であり、それに比して本調査でこれまで観察された割合は統計的に有意に高かった。
【結論】タイ国での代表的サンプルを用いた過去の研究結果と比較すると、Beijing株と判定される株の割合が高かった。2つの調査は時期が異なりBeijing株が他の地域でも増加している傾向がある可能性があることや、2つの調査結果の比較可能性をBeijing株の定義や調査方法等から検討する必要があるが、以上得られた所見から、Beijing株の頻度が高い地域で結核に感染した外国人結核患者の存在、またさらに外国人から調査対象地域の定住住民への感染が起こっている可能性が示唆される。国境地域の結核対策では、外国人結核の大きさだけでなく、国境を介した結核感染の状況の把握は重要である。今後、Beijing株の分布やクラスター状況について治療歴の有無、性年齢、国籍等の分析を行い、さらに経時推移を観察していく必要がある。

91

ビデオを用いた結核知識の啓発活動
～チームPOTIの取り組み～

○木下美香、西尾真希、田中裕子、大谷久美子、駿田直俊、望月知奈美（独立行政法人国立病院機構和歌山病院）

【研究目的】平成17年3月、国立病院機構において結核の新退院基準が導入された。これにより、A病院塗沫陽性患者の平均入院期間はこれまでの約半分（6週）に短縮された。しかし、社会的要因により退院後地域での受け入れが困難な患者もある。そこで、地域での正しい結核知識の普及と新退院基準の理解を図る為、保健医療福祉関係者を対象に結核研修会を開催している。本研究は、ビデオを用いた研修会の成果と今後の課題を明らかにする事を目的に取り組んだ。
【方法】1.研究期間：平成17年3月～平成18年11月に実施した結核研修会　2.研究対象：結核研修会参加者計606名　3.研究方法：1）結核研修会の実施。内容は看護師が脚本・出演したビデオ「結核についてのQ&A」を上映、その根拠付けを医師が講義　2）研修参加者のアンケート結果の分析
【結果】参加者は医師89名、看護師382名、保健師13名、介護職12名、コメディカル72名、その他38名であった。ビデオを見ながら質問に対し、アンケート用紙に回答してもらうよう呼びかけた。問題は6問あり、平均正解率は80.2%（52.5%～91%）であった。アンケートの結果、結核についての理解が深まった、勉強になったという意見が多かった。今後内容を希望するものとして、「結核の基礎知識」41%、「発生時の対応」38%、「事例検討」21%であった。
【考察】研修を開催することで、地域での結核に対する認識と新退院基準の理解を深める事が出来た。また、ビデオを用い視覚的に訴えたため、理解しやすい内容となった。ゆえに、ビデオを用い研修会を実施したことは結核知識の啓発に有用であったと考える。質問に対する正解率が5割程度のものもあり、結核に対する理解を深めてもらう必要がある。今後も希望の内容を踏まえた研修を継続し、地域での結核知識の啓発活動に取り組みたい。
【結語】結核の研修会を開催する事で、地域医療連携が図れ、結果結核患者のQOL向上に繋がる。

92

奈良に結核を広めない会カンファレンス
（ATAC in NARA）の取り組み-5年間を振り返って-

○畠山雅行*（奈良産業保健推進センター）、田村猛夏、塚口勝彦、岡村英生、右田尊史（独立行政法人国立病院機構奈良医療センター）、（労働衛生コンサルタント・オフィス畠山*）

【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123名（2006年11月末現在）内訳：保健分野12名。医療分野70名。福祉分野4名．教育分野37名（学生36名含む）カンファレンス等開催回数：合計56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3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：結核の標準フイルム作成とCR・DR化および標準CTフイルムの作成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（ATAC in Nara Ver. 2005）を用いて以下の研修・教育を行う。
・医療従事者養成学校　　計59回
・福祉従事者・福祉関係機関　計15回
・住民計4回・医療機関5回この研修会テキスト（ATAC in Nara Ver. 2005. H&N&青木）を改良中。
・結核対策システム評価表（ATAC in Nara）を用いて医療機関　計3回
・集団検診従事者計3回このシステム評価表（ATAC in Nara Ver. 2005）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地域保健・産業保健・医療・福祉・教育・文化その他分野における人と組織の交流を行う。院内・地域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（6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の認定を2005年7月から取得する。産業保健推進センターで開催（定期的年2回）し産業保健担当者の参加を受け入れる。
5　ATACで得た情報を積極的に学会発表等に公開する。
【考察】
今後の課題は本会の活動に対する精度向上と第三者評価実施を継続していくことであると考える。
【結語】
Healthy Happy World　key person：保健師

93

結核病棟における内服自己管理支援
－自己管理チェックシートを導入して－

○佐藤恵理、吉田ヤヨイ（NHO刀根山病院看護部）

【はじめに】当結核病棟では、内服薬の自己管理患者に対して、直接対面式服薬確認(以下:DOTとする)のを1週間施行する。その後、空シートの確認を行っている。内服薬の誤薬件数をH17年2月～9月の期間で調査した結果、自己管理している患者の中で誤薬した経験のある患者は、45%あった。誤薬原因も調査したがDOT中や空シート確認移行時の評価基準や看護介入方法が統一されていない為、原因分析は不可能であった。そこで、誤薬を防止する為、空シート確認に移行時の評価基準や看護介入方法を統一すると共に、内服薬自己管理チェックシート(以下：チェックシート)を作成した。作成したチェックシートの有効性が確認できたので報告する。
【研究方法】期間：平成18年2月～9月。対象：チェックシート導入前の服薬自己管理患者33名（A群）チェックシート導入後の服薬自己管理患者56名（B群）方法：A群は、カルテから情報収集しチェックシートに記入。B群は、統一した看護介入を行い、DOT開始時から終了までチェックシートに看護師が記入。分析方法：A群・B群の差を比較分析した。
【結果】1、A群では誤薬患者は45%、B群は10%。2、薬の種類別誤薬発生率は、INHではA群21%、B群10%。RFPはA群15%、B群3%。EBはA群21%、B群1%。PZAはA群9%、B群0。3、薬の数での誤薬発生率は、6～8種類はA群15%、B群5%。9～12種類はA群30%、B群10%。4、年齢別の誤薬発生率は、50代A群6%、B群1%。60代A群12%、B群1%。70代A群18%、B群3%。
【考察】チェックシートの導入で誤薬は35%減少した。薬の種類別では、INHがA群B群共に多かったが、これは他の結核薬と服用方法が異なる為と考える。また薬の数では、多くなるほど誤薬も多くなっており、薬が増えるほど混乱してしまう為ではないかと考える。更に、年齢では高齢になるほど誤薬者が増える事も分かった。
【結論】A群・B群の薬の種類・数・年齢を比較すると、全ての分析においてB群は誤薬が減少し、チェックシートの導入は有効であったといえる。

94

結核菌糖脂質の合成制御におけるmycobacterial DNA-binding protein 1 （MDP1）の役割

○松本壮吉、藤原永年、吉村満美子（大阪市大院医感染防御学）、尾関百合子（園田学園家政）、西内由紀子（大阪市大医刀根山結核研）、和田崇之（大阪市環科研微生物保健）、小林和夫（感染研免疫部）

【目的】抗酸菌に特異的なヒストン様蛋白質であるmycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1)は、菌体内で遺伝子の発現制御に関わるのみならず、細胞壁にも存在して宿主との相互作用において重要な役割を果たしている(J Biol Chem 279:39798-806, 2004, J Immunol 175 441-9, 2005)。今回我々は、MDP1の細胞壁での生理活性について検討し、MDP1が細胞壁糖脂質の合成制御に関わることを明らかにしたので報告する。
【方法】MDP1に対する二種のモノクローナル抗体を作成（3A, 7C）し、結核菌細胞壁の糖脂質とMDP1の結合を酵素抗体法や免疫沈降法にて検討した。トレハロースモノマイコレート(TMM)を結核菌H37Rv株死菌より精製した。ミコール酸転移酵素（MT=Ag85 A, B, C）を結核菌H37Rv株およびBCG東京株の培養上清より精製して用いた。14C-標識トレハロースを反応させる系にMDP1を加え、MDP1のミコール酸転移反応に対する作用を薄層クロマトグラフィーにて展開後解析した。
【結果と考察】MDP1は精製したミコール酸含有糖脂質(TMM)と試験管内で結合性を示し、BCG細胞壁と抗MDP1抗体を用いた免疫沈降法によりMDP1とミコール酸含有糖脂質が実際に細胞壁で結合していることが示された。試験管内で再現したミコール酸の糖転移反応をMDP1は低濃度（MDP1：MT=1:1000）で増強しMTと同等のモル数にて逆に抑制することが分かった。上記の結果より、MDP1が結核菌の細胞壁合成に必須なミコール酸の糖転移の制御に関わることが示された。会員外共同研究者勝部　智也、奥山　めぐみ、高塚　正樹；大阪市大院・医・感染防御学内藤　真理子；長崎大院・医歯薬・口腔病原微生物鳥居　本美；愛媛大学院・医学・寄生病原体学坪井　敬文；愛媛大学無細胞生命科学工学研究センター

95

抗酸菌の蛋白質発現と薬剤抵抗性におけるMDP1の役割

○仁木誠*（大阪市大病院中検）、吉村満美子、平山幸雄**、松本壮吉（大阪市大院医感染防御学*）、和田崇之（大阪市環科研）、（大阪社会医療センター**）、小林和夫（感染研免疫部）

【目的】結核菌は代謝活性の低下した休眠状態で潜伏感染することが知られており、結核発病の多くは潜伏感染からの再燃に起因している。現行の化学療法薬は潜伏感染中の菌には無効であることから、潜伏感染時に菌が発現する薬剤耐性機構の解明が有効な結核治療法の開発につながると考えられる。mycobacterial DNA-binding protein 1（MDP1）は抗酸菌特異的ヒストン様蛋白質であり、これまでの研究により休眠期の結核菌菌体内で大量に発現することがわかっている。我々はMDP1が蛋白質の転写・翻訳抑制作用を有することに着目し、休眠期の菌の薬剤耐性機構に与える影響をしらべた。

【方法】経時的に培養した*Mycobacterium smegmatis*について、MDP1発現量の変化をウエスタンブロット法により解析した。また、*M. smegmatis*野生株およびMDP1欠損株について薬剤感受性を比較した。得られた結果から、それぞれの薬剤作用機序におけるMDP1の影響を検討した。また、二次元電気泳動法を用いて*M. smegmatis*野生株およびMDP1欠損株の蛋白発現プロファイルの比較を行った。

【成績】MDP1は定常期以降から発現し、培養日数に比例して発現が増加することが確認された。また、MDP1欠損株では定常期以降での急激な生菌数の減少が認められた。さらに二次元電気泳動による解析によりMDP1欠損によって蛋白の発現に顕著な変化が認められたことから、これらの蛋白がMDP1によって制御されることにより菌の休眠状態への移行に関与している可能性が示唆された。一方、薬剤感受性の変化を検討したところ、休眠期の菌にも有効であるリファンピシンについては株間での差は認められなかったが、休眠期の菌には無効であるストレプトマイシン（SM）については、MDP1欠損株において顕著な薬剤感受性の増加が認められた。MDP1はSMと同様リボゾーム結合性を有することから、SMの結合部位に競合的にMDP1が結合する可能性が示唆された。

96

ミコール酸分子種の異なるcord factorの宿主応答

○藤原永年、松本壮吉（大阪市大院医感染防御）、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）、矢野郁也（日本BCG研究所中央研究所）、小林和夫（国立感染症研究所免疫部）

【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層脂質成分である。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遺伝子群がクローニングされ、それら欠損株の病原性や抗酸性への影響が報告されている。本報告ではミコール酸生合成に重要な脂肪酸伸長に関与する*kasB*遺伝子群の欠損変異株における合成ミコール酸分子の構造修飾とそれらミコール酸含有糖脂質cord factorの宿主応答機序を検討し、病原性との関連について考察した。

【方法】結核菌CDC1551株の*kasB*遺伝子破壊により*ΔkasB*株を作製し、培養後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。精製ミコール酸サブクラスをMALDI/TOF/MS、NMR分析し、構造修飾基を決定した。さらに、cord factorを死菌体より抽出精製し、マウス尾静脈投与により誘導される肺肉芽腫炎症病変形成について継時的な肺組織病変およびサイトカイン産生を中心に宿主応答を検討した。

【結果および考察】*ΔkasB*株由来ミコール酸分子は、炭素鎖長がα; C76-80, methoxy; C81-85, keto; C78-82であり、野生株由来ミコール酸に比べ、炭素鎖長がα, methoxyミコール酸では2炭素分、keto-ミコール酸では4-6炭素分、短鎖となっていた。また、トランス型シクロプロパン環が検出されず、合成中間体である二重結合が蓄積されていることが判明した。*ΔkasB*株由来cord factor投与によるマウス肺肉芽腫炎症は野生型株由来cord factor投与に比べ減弱化し、毒性（体重減少）も軽減された。肺病変部において炎症性及びTh1誘導性の各種サイトカインの産生量低下が認められ、肉芽腫病変と関連していた。以上より、ミコール酸含有糖脂質分子cord factorの肉芽腫炎症誘導機序から、マウス感染実験における*ΔkasB*株の病原性低下はミコール酸の鎖長が短鎖になっていること、トランス型シクロプロパンs修飾基欠損が反映されていることが示唆された。（会員外共同研究者；S. Porcelli, A. Bhatt, W. Jacobs）

97

ヒアルロン酸の抗酸菌増殖に対する作用

○平山幸雄*、吉村満美子、仁木誠、松本壮吉（大阪市大院医感染防御学）、（大阪社会医療センター*）、尾関百合子（園田大学人間健康　食物栄養）、菅原勇、青木俊明（結核研究所レファレンスセンター）、和田崇之（大阪市環科研微生物保健）、西内由紀子（大阪市大医刀根山結核研）、小林和夫（感染研免疫）

【目的】我々は以前に、抗酸菌の上皮細胞への接着/侵入において、glycosaminoglycan（GAG）の一種であるヒアルロン酸（HA）が重要な役割を果たすことを報告した（JBC, 279（38）: 39798-806, 2004）。今回、結核肺におけるヒアルロン酸（HA）の局在やHAの抗酸菌の増殖に及ぼす作用について検討したので報告する。
【方法】エアロゾルにてマウスに結核菌（Erdman株）を感染し、感染前と感染後5週の肺におけるヒアルロン酸の局在をアルシアンブルーとHA結合性蛋白質を用いた免疫組織染色で検討した。また、ヒト2型肺胞上皮細胞（A549）やHA合成酵素（HAS1、2、3）のトランスフェクタント細胞を用いて試験管内における、BCGの増殖に対するHAの効果を検討した。
【結果】今回の実験結果からHAは健常肺に存在しており、さらに結核菌感染後は結核病巣である肉芽腫に豊富に蓄積することが分かった。またHAの存在下で、菌の増殖が著しく増強することが分かった。
【考察】以上の結果から結核の病態形成においてHAの重要性が示唆された。結核肺でのHA産生細胞の同定やHAによる菌の増殖制御の機構については、現在解析を行っている。会員外共同研究者木全　弘治；愛知医科大学・分子医科学研究所板野　直樹；信州大学大学院医学研究科加齢適応医科学

98

H37Rv感染により誘導されるモルモットの獲得免疫

○宇田川忠、鹿住祐子、青木俊明、水野悟、菅原勇（結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター病理検査科）

【目的】90日の間隔で、互いに異なる菌株を暴露し、異なる結核菌株に対する獲得免疫について検討した。
【方法】吸入暴露装置（IES）により、暴露菌液濃度夫々2万cfu/5mlで1次感染後、90日で2次感染（夫々25万cfu/5ml）を行った。1次感染，H37Rv又はクロノ株、と2次感染、クロノ株又は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。又、初回感作にBCG（2万cfu皮下投与）、H37Rv pks 4 -ko（2万、又は20万cfu/5ml-IES）を使い、同様に90日後、クロノ株を吸入暴露した。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個選び釣菌、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（RestrictionFragmentLength 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】1次感染クロノ株、2次感染H37Rv株を暴露後途中死亡した個体に比し、1次感染H37Rv株、2次感染クロノ株を暴露した個体は肺、肝、脾共に軽度の病変を示した。
【考察】クロノ株に比べH37Rv株は毒力が弱く、より毒力の強いクロノ株感染に対する獲得免疫を誘導することが示唆された。

99

c-Fos欠損マウスを用いた結核菌感染実験

○水野悟、菅原勇（財団法人結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター病理検査科）、松尾光一（慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室）

【目的】転写因子c-Fos (cellular-FBJ osteosarcoma）は、神経系、骨代謝、免疫系、さらに癌化や細胞死の制御などに働く。昨年の本学会で、c-Fosと同じファミリーに属するFra1を強制発現するトランスジェニックマウスの結核菌感染実験では対照群に比べ、病態が有意に悪化することを報告した。今回c-Fos欠損マウス（以下、KOマウス）を用いて同様の感染実験を行い、病態の変化を観察した。
【方法】KOマウスと同腹の野生型対照マウスを、吸入暴露装置を用い、強毒結核菌の一つKurono株1.5×10^7cfu/5mlに曝露した。その後バイオハザード内のアイソレーターで飼育観察し、1,3,5,7,12の各週で剖検を行い、病理組織学的検索及び肺・脾臓内の生菌数の算定、各種サイトカインのmRNAの発現を調べた。尚、KOマウスは破骨細胞を欠くため、歯の萌出が起こらないので、両群のマウスに固形飼料を滅菌水にふやかして与えた。
【成績】両群共に感染後12週までの死亡は認められなかったが、各時点での肺の肉眼所見は、KOマウスでは病変の数が有意に少なかった。病変部の病理組織的所見は、KOマウスで感染初期の好中球の浸潤が少なく、壊死層も小さかった。結核菌染色では、肉芽腫あたりの菌数は若干多かった。後期においては、対照と比してリンパ球に乏しくその分布の違う小さな肉芽腫を形成していた。しかし、その肉芽腫を結核菌染色で見てみると、対照群に比べ肉芽腫あたりの菌数が多く、凝集している像が認められた。しかし、肝臓及び脾臓においては、病態、菌数共に軽減していた。そこで、肺及び脾臓の生菌数を算定してみると、肺においてKOマウスでは、感染後3週までは有意に少なく、その後対照群とほぼ同量まで増えていった。脾臓においては、病理所見同様、終始KOマウスの菌数が下回った。KOマウスでは、LPSなどの刺激に対する炎症性サイトカインの産生が亢進することが知られているが、結核菌感染後のKOマウスでは、iNos、IFN-γで発現の遅れが認められ、TNF-αでは、終始発現が弱かった。
【結論】c-Fos欠損により結核菌排除能がある程度高まることが示唆された。

100

HSP65遺伝子導入マウス及びIL-12遺伝子導入マウスを用いた結核感染防御機構の解析モデルの開発

○深水玲子、喜多洋子、金丸典子、浅木亮子、坂谷光則、岡田全司（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター）

【目的】我々の開発したHVJエンベロープ／HSP65DNA+IL-12DNAワクチンはマウス、モルモット、及びカニクイザルの系でBCGよりも強力な結核予防ワクチン効果を示した。このワクチンの結核防御機構を詳細に解明する事を目的として、ヒト結核菌由来のHSP65蛋白とマウスIL-12蛋白を強く発現する遺伝子導入（transgenic;Tg）マウスの作製を試みた。
【方法・結果】Tgマウス作製には発現効率の高いCAGプロモーターを用いた。出生したマウスの尾を用い、PCR法にて遺伝子の発現をスクリーニングした。その結果、HSP65の遺伝子注入胚を移植したマウス群から92匹のマウスが出生し、そのうちHSP65遺伝子導入マウスが8系統（#4,#7,#37,#38,#43,#44,#68,#75）作製された。子孫への遺伝子伝達について解析した結果、F1マウスにHSP65遺伝子の伝達が確認（#38,#68,#75）されている。また、マウスIL-12(mIL-12)の遺伝子導入においては、同様の手法で32匹のマウスが出生し、うち1匹でmIL-12の遺伝子発現が認められた。これらのTgマウスを用いて、各組織の遺伝子発現（特に免疫担当細胞への発現）の解析を行う。また、結核感染及びその防御機構に関与するTgマウスの免疫調整機構の解析を計画している。
【考察】HSP65及びIL-12Tgマウスは、結核感染防御機構の解明に寄与すると考えられる。
【会員外共同研究者：橋元里実、西田泰子、網井良恵、井上ルリ子、仲谷均、山田順子、高尾京子、浅井律子、波江由美（近畿中央胸部疾患センター）：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】

101

BCG感染時におけるTh1/Th2バランスへのSTAT6の役割

○尾関百合子（園田学園女子大学人間健康学部食物栄養学科）、松本壮吉（大阪市立大学大学院医学研究科感染防御学分野）、小林和夫（国立感染症研究所免疫部）

【目的】結核菌排除にはTh1/Th2 バランスでTh1優位な状態を保つことが有効とされている。われわれは以前にC57BL/6マウスにBCGを免疫し、経時的に別株BCGを感染させ、防御能について検討してきた結果、代表的なTh1サイトカインであるIFN-gamma産生低下とともに防御能が消失することを観察した。これらのことより、結核菌排除にTh1免疫の持続が必要と考え、それを証明するために以下の実験を行った。

【方法】Th2への経路がブロックされるSTAT6ノックアウトマウス（STAT6KO）と野生マウス（WT）にBCGワクチン株（VacBCG）を腹腔内投与し、菌数の推移を観察するとともに、カナマイシン耐性BCG(KmBCG)を5週後あるいは26週後あるいは39週後に気管内投与して肺のCFUを算出し、感染防御能をSTAT6KO、WTで比較した。脾臓のCD4T細胞を採取し、PPD刺激によるサイトカイン産生能およびチミジン取り込みによるCD4T細胞の増殖能の比較も行った。

【結果と考察】VacBCG接種16週後に肝臓からはBCGが消失したが、脾臓では39週後でも50,000CFU程度が残存していた。5週後、26週後のKmBCG投与ではSTAT6KO,WT間での差は見られなかったものの、STAT6KO、WTともにVacBCG接種群は非接種群よりCFUが低く、ワクチン投与による防御効果が見られた。しかし、39週後のKmBCG投与ではSTAT6KO群、WT群ともに、このワクチン投与効果さえ見られなくなった。脾臓CD4T細胞のPPD刺激によるIFN-gammaの産生はSTAT6KOで26週後および39週後でWTよりも高く、増殖能もSTAT6で有意に高かった(39W)。IL-5は26週後のWTのみに産生がみられた。以上の結果より、STAT6はIL-4の刺激によりTh2細胞への分化を誘導する転写因子として知られており、この欠損マウスではIFN-gamma産生は高く保たれるが、BCG感染においてはSTAT6のブロックのみでは有効な防御効果が期待できないと考えられる。

102

加齢モルモットにおけるBCGワクチン再接種の結核防御効果

○山崎利雄（国立感染症研究所細菌第一部）、相澤志保子、服部真一朗（国立感染症研究所エイズ研究センター）、山本三郎（遺伝子・疾患研究所）

【目的】BCGワクチンの結核免疫効果の持続期間は10年～15年といわれている。また幼年期のBCG接種は結核防御効果があるが、壮年期、老年期のBCG再接種の効果は不明とされている。結核予防に用いられている現行のBCGワクチンの加齢にともなう有効性を検討するため、BCGを再接種した壮年期、老年期モルモットに結核菌を噴霧感染し、BCGの結核菌防御能を調べた。

【材料と方法】あらかじめBCG－Tokyo 172株0.5mgまたはPBSを下腹部皮下に注射後、5年間または1年間飼育した（それぞれ老年期または壮年期）モルモット及び新たに購入した幼年期モルモットを対照群として用いた。BCGあるいはPBSを再接種（幼年期モルモットでは初回接種）6週間後、モルモット1匹当たり10個程度の結核菌H37Rv株の単個菌を噴霧感染装置で経気道的にエアロゾール噴霧感染した。感染5週後に剖検し、肺臓、脾臓、肝臓、気管リンパ節を摘出した。それぞれの臓器をストマッカー80T型（オルガノ）を用いて均質化後、それらの滅菌精製水希釈液を1%小川培地に接種、37℃で培養し、生じたコロニー数から臓器中の結核菌数を算定し結核菌防御能を検討した。

【結果と考察】加齢に伴うBCGの結核菌に対する抑制効果を幼年期群を対照に比較したところ、解剖時の肉眼所見では、壮年期群は、BCGの再接種の有無に関係なく結核菌抑制効果が見られた。また、老年期群もBCG再接種群で効果が認められた。このことは、老年期モルモットであってもBCGの免疫効果が持続していることを示唆している。還元培養は、現在進行中なのでこれらの結果も合わせて報告する。非学会員共同研究者：宮本友司（国立感染研ハンセン病研究センター病原微生物部）

103

中国武漢大学で行われたサル結核菌感染実験

○菅原勇、宇田川忠（結核研究所抗酸菌レファレンスセンター）、谷山忠義（国立感染症研究所免疫部）

【目的】既に、モルモットで予防効果の見られたrecombinant BCG Tokyo（Ag85A）がカニクイサルでも予防効果があるかを調べる。
【方法】6－8歳の雄カニクイサルを3群に分けて実験を行った。1群：recombinant BCG Tokyo（Ag85A）を皮内接種した。2群：BCG Tokyoを皮内接種した。3群：生食を皮内投与した。8週後、M. tuberculosis H37Rv 3,000cfuを気管内投与し、6ヶ月間フォローアップした。期間中、old tuberculin, ESR, serum immunodiagnosis、胸部X線撮影、体温測定を行い検査データを得た。その後、ケタミンで安楽死させた後、解剖を行い、病理組織検査、肺および脾内cfu assayによりワクチンの予防効果を調べた。
【成績】3群では、6頭のうち4頭が6ヶ月前に死亡した。残ったサルの肺は、粟粒結核を呈した。1，2群のサルは生存した。ワクチン接種サルの肺は、明らかに結核結節が減少しており、3群と有意差が、見られた。1群のほうが、2群より、少し、病変の程度が軽かった。この病理所見は、肺X線写真とパラレルであった。cfuでも、3群と1，2群では有意差が、認められ、1群と2群間でも有意差が見られた。old tuberculin反応は、感染後1ヶ月で陽性だったのに対し、免疫血清反応は、2ヶ月から陽性になり、ワクチン投与群では、反応が減弱した。ESRは、3群で顕著で、1，2群で低かった。
【結論】我々の作製したrecombinant BCG Tokyo（Ag85A）は、BCG Tokyoより良かった。今後、アカゲサルで、投与量を減らして実験する予定である。会員外共同研究者：Sun Lihua教授（中国武漢大学ABSL3実験室）　Li Zhongmin博士（上海H&G Biotechnoly 有限公司）

104

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(4)

○喜多洋子、金丸典子、深水玲子、浅木亮子、井上義一、坂谷光則、岡田全司（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター）

【目的】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100%の生存率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。カニクイザルにプライムブースター法を用い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。
【結果】カニクイザルの系でBCGワクチン（プライム）HVJ-liposome/Hsp65 DNA+ヒトIL-12 DNAワクチン（ブースター）を投与した。この群では4頭中4頭100%の生存率が認められた。
一方コントロール群のBCGワクチン投与群では、33%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：橋元、西田、網井、井上、仲谷、山田、高尾、浅井、浪江（近畿胸部疾患センター）、中島俊洋（ジェノミディア研究所）、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）】
E-mail：okm@kch.hosp.go.jp

105

プライム・ブースター法を用いた新しいワクチン（HVJ-liposome/Hsp65+IL-12 DNA）による肺結核病理像改善作用

○井上義一、喜多洋子、深水玲子、浅木亮子、坂谷光則、岡田全司（独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター）

【目的】結核予防において、現行のBCGワクチンよりも強力なワクチン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マウスにプライム・ブースター3回免疫した後、ヒト結核菌H37Rv5×10^5/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x、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プライム・DNAワクチンブースター法を用い、BCG Tokyoワクチン単独よりも結核菌数の抑制効果は極めて強力であった。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をもって、非ワクチン投与群や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（BCG プライム・DNAワクチンブースター）はBCG東京ワクチンよりも、強力な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、西田、網井、井上、仲谷、山田、高尾、浅井、浪江（近畿中央胸部疾患センター）、中島俊洋、長澤鉄二（ジェノミディア）、金田安史（大阪大学）、松本真（大塚製薬）、吉田栄人（自治医科大学）（本研究は厚生労働科学研究費：新興・再興感染症研究事業の支援）〕
E-mail：okm@kch.hosp.go.jp

106

結核に対する新しいワクチン（HVJ-liposome/Hsp65+IL-12DNA）の開発とT細胞分化誘導作用

○金丸典子、喜多洋子、深水玲子、浅木亮子、井上義一、坂谷光則、岡田全司（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター）

【目的】結核予防において、現行のBCGワクチンよりも強力なワクチンの開発が切望されている。我々は、BCGよりもはるかに強力なHVJ-liposome/Hsp65+IL-12 DNAワクチンを開発し、結核菌に対するT細胞免疫を解析したので報告する。
【方法】IL-12 gene及びヒト結核菌由来H37Rv Hsp (heat shock protein) 65 DNAをHVJ-liposomeベクターに導入した。これらをBALB/Cマウス(H-2d)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T細胞免疫はElispotアッセC法pいた。Carl ZeissのKS ELISPOTシステムでは測定が全自動化されより正確な測定が可能となった。IFN-γ産生細胞数と産生量の2つで測定した。
【結果】プライム・ブースター法によるHVJ-liposome/Hsp65 DNA+IL-12 DNAワクチンの効果はBCG Tokyoワクチンよりも極めて強力であった。このワクチン効果と脾リンパ球の結核菌に対するT活性が相関した。すなわち、BCGワクチンプライム・DNAワクチンブースター群はElispot法で、IFN-γ産生細胞の著明な増加が、BCG単独群に比較して認められた。
【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IFN-γ産生T細胞を分化誘導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：橋元、西田、浪江、網井、井上、仲谷、山田、高尾、浅井、（近畿中央胸部疾患センター）、吉田栄人（自治医科大学）、中島俊洋、長澤鉄二（ジェノミディア）、金田安史（大阪大学）、松本真（大塚）、（本研究は厚生労働科学研究費：新興・再興感染症研究事業の支援）〕
E-mail：okm@kch.hosp.go.jp

107

気道内投与・鼻腔内投与による新規結核ワクチン効果解析（エアゾル吸入感染系を用いた）

○浅木亮子、喜多洋子、金丸典子、深水玲子、井上義一、坂谷光則、岡田全司（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター）

【目的】結核予防において、現行のBCGワクチンよりも強力なワクチン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/Hsp65+IL-12 DNAワクチン（筋注）を開発した。さらに、より強力な免疫方法を開発するために、このワクチンの気道内投与または鼻腔内投与を行い、筋肉内投与と結核予防ワクチン効果を比較解析した。
【方法】IL-12 gene及びヒト結核菌由来H37Rv Hsp (heat shock protein) 65 DNAをHVJ-liposome又はHVJ-エンベロップ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（気道内投与又は鼻腔内投与）した後、ヒト結核菌H37Rv をエアゾル感染させた。結核予防ワクチン効果は結核感染後、肺臓、肝臓、脾臓の結核菌（CFU）を7H11培地で計測した。
【結果】気道内投与方法（気管内投与方法）及び鼻腔内投与は、100μgDNA（Hsp65DNA+IL-12DNA）を50μl生食に溶かしゾンデを用いて気管内に注入した。エアゾル吸入感染はDavid N. McMurray教授が開発したMadisonエアゾルチャンバーを用いた。エアゾル吸入感染システムで結核感染後、1週、2週、3週後と結核菌の肺内での増殖が比例的に認められた。
【考察】気道内投与法を用い結核予防効果を解明することは、強力な結核ワクチン開発にとって重要な武器となることが考えられる。
〔会員外共同研究者：David N. McMurray（Texas A&M大学）、橋元、西田、綱井、井上、仲谷、山田、高尾、浅井、浪江（近畿中央胸部疾患センター）、中島俊洋、長澤鉄二（ジェノミディア）、金田安史（大阪大学）（本研究は厚生労働科学研究費：新興・再興感染症研究事業の支援）〕
E-mail：okm@kch.hosp.go.jp

108

当院における肺外結核の検討

○和田曉彦、宮本牧、植山太郎、藤田明（東京都立府中病院呼吸器科）

当科において最近約5年間に肺外結核15症例を経験した。性別では男性6例、女性9例、平均年齢は59歳（20～88歳）であった．部位別では、胸囲膿瘍6例、脊椎カリエス4例、腸腰筋膿瘍2例、腹腔内膿瘍2例、臀部膿瘍1例、鼠径部膿瘍1例、四肢膿瘍1例、尿路結核1例、仙腸関節結核1例であった。一般に肺外結核は、肺結核に比べて診断までに長期間を要すると言われている。当科に於いても同様の傾向がみられ、長いものでは発症から診断までに1年以上経過していた。これらの症例について、若干の文献的考察も交えて報告する。

109

当院における中枢神経系結核24例の検討

○川崎剛、佐々木結花、篠崎理、別宮玲、橋本友博、八木毅典、山岸文雄（国立病院機構千葉東病院呼吸器科）

【目的】中枢神経系結核を発症した症例について検討したので報告する。
【対象と方法】2000年1月から2005年12月までの間に、当院へ入院した脳結核腫または結核性髄膜炎の24例を対象とし、患者背景、臨床症状、診断までの期間および予後について検討した。
【結果】症例は男性15例（62.5%）、女性9例（37.5%）、年齢は19歳から81歳（平均49.8歳）で、全例が初回治療であった。脳結核腫は13例、結核性髄膜炎は8例、脳結核腫および結核性髄膜炎の症例は3例であった。髄液検査で結核菌を証明できた症例は7例（29.2%）であった。神経症状は、意識障害9例、頭痛4例、運動麻痺3例、悪心・嘔吐2例、感覚麻痺1例、平衡失調1例、痙攣1例であった。粟粒結核合併例は23例（95.8%）で、X線所見はbIII3が18例、bII3が5例であった。喀痰の培養あるいはPCRで結核菌が陽性の症例は17例（70.8%）であった。他臓器結核の合併は、脊椎4例、頸部リンパ節3例、咽頭2例、大腸2例、中耳1例、大腿骨1例であった。基礎疾患は9例に存在し、ステロイド使用6例、人工透析1例、糖尿病1例、悪性腫瘍1例等であった。受診の遅れは中央値4.1週、診断の遅れは中央値5.7週、症状出現から診断までの期間は中央値9.8週であった。予後は軽快10例（41.7%）、運動および感覚麻痺や知能障害などの後遺症7例（29.2%）、死亡7例（29.2%）であった。死亡7例の年齢は36歳から81歳（平均59.6歳）で、受診の遅れは中央値5.9週、診断の遅れは中央値6.1週、症状出現から診断までの期間は平均12.0週であった。死因は結核死6例、腸閉塞1例であった。
【結論】中枢神経系結核は粟粒結核を伴う頻度が高く、症状出現から診断までが長期であり、治療開始の遅れを認めた。中枢神経系の後遺症を認める頻度および死亡率が高く、予後不良であった。

110

結核性咽後膿瘍の一例

○新妻一直、斉藤美和子（福島県立会津総合病院内科）

はじめに：結核性咽後膿瘍は現在では稀な疾患であるが頚椎カリエスから波及することが多い。気道閉塞や圧迫感などを呈することがあり注意を要する。今回我々は、風邪様症状後、窒息感で来院し結核性咽後膿瘍と診断された高齢者の1例を経験したので報告する。
症例： 89歳 女性。主訴：喉のつまり感、呼吸困難感、頚部腫脹。既往歴・生活歴・家族歴：特記すべきことなし。現病歴： 2004年12月から風邪様症状が出現。2005年1月15日に外来を受診。頚部の腫脹を指摘された。1月25日喉のつまり感あり受診。頚部腫脹部の試験穿刺で抗酸菌染色G3の膿汁を認め、結核性咽後膿瘍を疑われて同日入院となった。入院時現症・検査成績：右咽頭後部から口腔内に向かって粘膜の突出あり。頚部には、右顎下部、左鎖骨上窩にピンポン玉大の軟、圧痛・熱感なしの腫瘤を触知した。ESR 67mm/h, WBC 7500/mm3, CRP 3.2 mg/dl, 喀痰塗抹検査（-），PPD中等度陽性，胸部XP:r 3 2。入院経過：膿瘍穿刺液がTB-PCR（+）と判明。結核性咽後膿瘍と診断しHRSにて治療開始したが、窒息感・呼吸困難感が増強してきたため1月31日にCTガイド下にて頚部膿瘍穿刺を施行し、100mlを排液した。経過良好にて推移するも咽喉頭部の圧迫感が強くなり、3月8日にも2回目の膿瘍穿刺を行い、80mlを排液した。その後症状は軽減し、膿瘍の再貯留はみられず、5月9日に退院となった。10月26日まで、HRの服薬管理をしながら経過観察をしたが、再発は認められていない。考察：結核性咽後膿瘍は気道閉塞や膿瘍の進展によっては致死的な経過を取ることがあるが初期には無症状のこともあり注意を要する。治療は、膿瘍の切開排膿後十分な化学療法を行うのが原則で、瘻孔形成や穿破の合併を防止することから21G穿刺針を用いた1回穿刺が有用である。早期診断と膿瘍排液が予後を左右するため稀とは言っても念頭に置くことが大切であると思われた。

111

当院で経験した結核性アジソン病の1例

○金城武士（国立病院機構沖縄病院）

【症例】77歳、男性
【主訴】全身倦怠感
【既往歴】27歳時に肺結核、脊椎カリエス【現病歴】胆摘一ヶ月後に全身倦怠感を主訴に当院外科外来受診。Na116と低ナトリウム血症を認め、精査目的でに当院入院となる。【理学所見】眼球結膜；黄染なし、眼瞼結膜；貧血なし。口唇、口腔内異常なし。頸部；特に異常なし。肺音；右呼吸音低下　心音；特に異常なし。腹部；肝脾を触れず。皮膚は明らかな異常はない。四肢；浮腫なし。手指；チアノーゼあり。
【検査所見】TP8.2、ALB4.1、GOT33、GPT28、LDH198、ALP294、T-bil 1.23、Na116、K4.9、Cl 85、Ca9.6、BUN10.6、Cre0.73、CRP1.54、血清Osm 248（276-292）、尿Osm356、TSH2.41、freeT3 2.98、freeT4 1.53、血漿コルチゾール 6.6（4.0-18.3）、ADH 5.0（0.3-3.5）、ATL抗体陽性
【画像所見】胸部CT；右胸膜肥厚、右肺尖部石灰化、索状影。陳旧性肺結核疑い。頭部MRI；頭頂葉、前頭葉に濃染する小結節。脳転移疑い。PET; 脳に二箇所、両側副腎、右肺尖部胸膜にFDGの集積あり。
【経過】以上から、肺結核再燃、脳結核に伴うSIADHの診断で治療を開始したが、その後、尿失禁、嘔気、食思低下、血圧低下、全身脱力と次第に全身状態は悪化した。副腎不全を疑い追加検査を行ったところ、ACTH 737（7.4-55.7）、アルドステロン 10以下（35.7-240）、レニン活性 15以上（0.3-2.9）であり、副腎結核による結核性アジソン病と診断した。ハイドロコルチゾンの大量投与にて次第に軽快した。

112

抗結核薬による治療で治癒した胸囲結核の2症例

○河野仁寿、平潟洋一、宮崎義継、河野茂（長崎大学医学部第二内科）、大野秀明（地方職員共済組合長崎県診療所）、田代隆良（長崎大学医学部保健学科）、柳原克紀（長崎大学医学部・歯学部附属病院検査部）、道津安正（長崎市立市民病院内科）

当院で経験した抗結核薬による治療で治癒した胸囲結核の2症例を報告する。症例1は87歳の女性、発熱、疼痛を伴う前胸部腫脹を主訴に来院した。胸部CTおよびMRIにて前胸壁胸骨前方に膿瘍形成を認め、同部穿刺液からGaffky 5号、*M. tuberculosis*培養陽性であった。イソニアジド、リファンピシン、ストレプトマイシン、エタンブトールにより治療した。症例2は61歳の女性、前胸部腫脹を主訴に来院した。胸部CTおよびMRIにて前胸壁胸骨左方第7肋間に膿瘍腔成を認め、同部穿刺液から*M. intracellurale PCR*が陽性であったためクラリスロマイシン、リファンピシン、エタンブトールにより治療を開始したが、培養にて*M. tuberculosis*陽性であったためイソニアジド、リファンピシン、エタンブトール、ピラジナミドによる治療に変更した。2症例はともに冷膿瘍が壁側胸膜外に存在したことから竹内分類のII型に分類した。抗結核薬による化学療法と病巣管理により外科的掻爬術をせずに改善を認めた。結核の減少に伴い胸囲結核は日常診療で目にすることはまれな疾患となった。しかし、日常診療にあたり胸壁腫瘤の原因として本疾患はかならず考慮されなければならない。会員外共著者　今村圭文　大井英生

113

当院における気管気管支結核症例の臨床的検討 －気管支鏡所見を中心として－

○砂田幸一、藤田純一、林宏紀、渡部厚一、林原賢治、斎藤武文（国立病院機構茨城東病院呼吸器疾患部内科）

過去5年間に経験した気管気管支結核症例を対象とし、気管支鏡所見の分析を中心とした検討を行った。2002年1月から2006年11月までに当院で施行した気管支鏡検査2953例中、臨床所見と合わせ気管気管支結核と診断した症例は22例（0.75%）であった。荒井の新しい気管支鏡所見分類に従うと発赤肥厚型が6例，粘膜内結節型が1例、潰瘍型が3例、肉芽型が5例、瘢痕型が5例、リンパ節穿孔型が3例であった。このうち、陳旧性肺結核に伴う明らかな非活動性気管支結核4例、非特異的炎症性変化の可能性のある発赤肥厚型6例、および特殊型であるリンパ節穿孔型の3例を除いた活動性気管気管支結核10例について検討すると、平均年齢は58.2歳であり、6割が女性であった。9例は咳・嗄声などの自覚症状を契機に発見され、また8例において喀痰抗酸菌塗抹検査が陽性であった。病型は粘膜内結節型+潜在性潰瘍型が1例、潜在性潰瘍型が1例、隆起性潰瘍型が1例、結節隆起性肉芽型が4例、ポリープ状肉芽型が1例、瘢痕狭窄型が2例と、肉芽型と瘢痕型の占める割合が比較的多く認められたが、結核治療後2ヶ月以上経過してから気管支鏡検査を施行した症例が多く、軽快過程を観察したためと考えられた。病変部位は気管が2例、右側気管支5例、左側気管支5例と左右差は認められなかったが、主気管支病変が多く7例を占めた。なおリンパ節穿孔型の3例については、平均年齢が77.7歳と高く、また全例が右中葉支に病変が認められるといった特徴的な病変の局在を有していた。全症例を通じて化学療法の反応は概ね良好であったが、診断の遅れから高度の気管気管支狭窄を来たした例もあり、咳嗽等の気道刺激症状を有する例や肺野病変が軽微な塗抹陽性例など、気管気管支結核が疑われる症例に対しては積極的な気管支鏡検査の必要性が示唆された。

114

結核治療におけるレボフロキサシンの使用状況と有用性の検討

○久能木真喜子、鈴木純子、川辺芳子、島田昌裕、金子有吾、川島正裕、有賀晴之、大島信治、益田公彦、松井弘稔、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（国立病院機構東京病院）

【目的】レボフロキサシン（LVFX）は抗結核薬として承認されていないがしばしば使用されている。今回LVFXの使用状況と、結核治療薬としての有用性について検討した。
【対象と方法】(1) 2005年に当院に入院した結核患者369例で、LVFXの使用状況を調べた。(2) 標準治療で開始した286例のうち経過中に治療を変更してLVFXを使用した27例について変更の時期、理由、菌陰性化時期、副作用について検討した。
【結果】(1) 2005年の結核入院は369例で、LVFXの使用は入院時からの使用が24例、標準治療で開始後に変更を要しての使用27例の計51例で、全体の13.8% であった。(2) 標準治療で開始例は286例でPZAを含む4剤が169例（45.7±17.4歳　以下PZAあり群とする）、PZAを含まない3剤が117例（75.2±13.2歳　以下PZAなし群とする）であった。標準治療開始後薬剤の変更を要したのはPZAあり群44例（26%）、PZAなし群42例（36%）、全体で86例（30%）、そのうちLVFXを使用したものは27例であった。27例は初回治療24例、再治療3例、変更理由は、副作用21例、薬剤耐性5例、両方1例、その他2例（重複あり）であった。副作用は、肝障害10例、皮疹6例、腎障害2例、その他3例であった。LVFXの使用開始時期は治療開始後1ヶ月未満13例、1~2ヶ月6例、2ヶ月以上8例で、副作用の推定原因薬剤に対する代替薬としての使用が10例、全ての薬剤を中止した後に複数の未使用薬とともに開始が11例であった。薬剤耐性はINHを含む耐性4例、RFPを含む耐性1例であったが、両剤耐性はなかった。いずれも代替としてLVFXを使用した。菌陽性例は25例で陰性化時期は1ヶ月目10例、2ヶ月目5例、3ヶ月目1例、4ヶ月目6例、5ヶ月以降2例、菌陽性のまま転院1例であった。治療終了14例、死亡2例、転院8例、帰国1例、治療中2例。LVFXの副作用のために投与中止になった例はなかった。
【結論】LVFXは当院結核入院の13.8% で使用されていた。標準治療開始後の治療変更は30%であり、そのうち31%がLVFXを使用していた。全例が継続使用でき、菌陽性のまま転院した1例を除き菌陰性化した。

115

DOTS戦略でのRFP血中濃度測定の意義

○川島正裕、川辺芳子、島田昌裕、久能木真喜子、金子有吾、有賀晴之、鈴木純子、大島信治、益田公彦、松井弘稔、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（独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科）、西村富啓（同薬剤科）

【目的】RFPは空腹時投与が推奨されていたが、臨床上の効果は食前後で差がないとの見解から、当院では午前9時よりDOT下内服を行なっている。入院DOT下内服にも関わらず排菌陰性化遅延等のためRFP血中濃度の測定を行なった肺結核症例に関して検討した。
【対象と方法】2001年1月から2002年5月までにINH,RFPを含む治療を開始した肺結核症例でRFP血中濃度を測定した22例を対象とした。HPLC法にてRFP血中濃度を内服前、内服後2、4、6時間で測定し、診療録をもとに検討を行なった。
【結果】22例の平均年齢は48.2歳で、男性20例女性2例であった。X線所見で、空洞ありは19例、空洞なしは3例であった。初回治療が19例、再治療が3例であった。感受性検査では、耐性なしが18例、INH耐性・SM耐性・多剤耐性が各1例、耐性不明が1例であった。治療内容はHREZが14例、HREが5例、HRSZ・HRES・HRELが各1例であった。RFPの吸収・代謝に関連する因子は、肝障害3例、膵頭十二指腸切除術後1例、結核性腹膜炎1例で、低アルブミン血症（<3.5g/dl）は12例にみられた。RFP投与量は平均8.47mg/kgであった。RFP血中濃度測定理由は、治療開始後2ヶ月以上の排菌持続が18例、初期悪化或いは排菌以外の臨床所見の改善不良が4例、高度るいそう或いは肥満例が各1例であった（重複を含む）。治療開始からRFP血中濃度測定までは平均79.2日であった。22例のうち11例はRFP血中濃度が5μg/ml未満であり、11例全例RFPを朝食前内服に変更し8例で血中濃度の再測定を行い、全例血中濃度は5μg/ml以上に上昇した。RFP血中濃度上昇不良例のうち1例では全測定時間を通じて測定感度以下で実質HEの2剤治療という不適切な治療、他の1例ではINH耐性かつ薬疹にてPZA投与不可で実質first-line drugが入らない不適切な治療であり、RFPの朝食前内服への変更で適切な治療が可能となった。
【結論】排菌陰性化遅延等で治療困難な肺結核22症例の半数で、食後内服ではRFPの血中濃度上昇は不良であり、朝食前内服への変更により血中濃度の上昇が得られた。治療困難例ではRFPの薬効を確保する意味でRFP血中濃度測定は有用である。

116

抗結核化学療法中の副作用の原因薬剤の特定についてDLST検査の特異度についての検討

○山口統彦、永井崇之、田村嘉孝、松本智成、高島哲也、鳥羽宏和（大阪府立独立病院機構呼吸器・アレルギー医療センター）

【はじめに】1昨年我々は抗結核薬の副作用発現時の原因薬剤の検索の手段としてのDLST検査の有用性について症状別に検討した。薬剤熱を呈する例、皮疹・肝機能障害・発熱などの複数の症状を有する例などでDLST検査の感度が高くなるということを報告したが、今回さらに日常の結核診療でこの検査を利用する際に最も関心が高いと思われる特異度の面から検討したので報告する。
【方法】結核感染症または非定型好酸菌証の化学療法中に何らかの副作用を生じDLST検査を実施された約200例について、臨床経過から化学療法の副作用であることが確実な症例（ある薬剤または薬剤群の中止で症状が消失するか、再投与で症状が再発した例、INHによる薬剤性肺炎、PZAによる発熱などもほかの原因の可能性が低く、文献的にも過去に多数報告があるケースもここに含めた）を選択し、起因薬剤であることが強く疑われるものについてDLST検査でS.I値180%以上になる真の陽性率を計算した。逆に、同じく経過から化学療法による副作用ではなくほかの原因による症状であることが証明されたケースでも（例えば発熱について薬剤熱ではなく他の感染症によるものであった例、肝障害について前後関係から対象とした抗結核薬以外に原因薬剤を特定できた例等）、S.I値が180%以上になる偽の陽性率を計算した。
【結果】現在の集計では、真の陽性が一薬剤でも認められた症例は全体の一割前後となっている。偽の要請もその半数程度認められる。感度を上げるためにS.I値の下限を150%まで下げると、真の陽性率は約2割まで増加するが、偽の陽性率もほぼ同程度まで上昇してしまい、特異度がほぼ失われる結果となった。INH,RFPについては減感作療法により長期間再投与できる割合もDLST陽性例と陰性例では有意差なかった。
【考察】DLST検査は感度が低い反面特異度はきわめて高い検査と考えられているが、抗結核薬に限定した場合陽性であっても結果的に投与継続または再投与できているケースもかなり多く、この検査だけでは当該薬剤中止の決定的な要素にはならないと考えられる。

117

慢性肝炎を伴う結核患者の化学療法による副作用の検討

○金子有吾、長山直弘、有賀晴之、大島信治、松井弘稔、益田公彦、田村厚久、町田和子、島田昌裕、久能木真喜子、川島正裕、鈴木純子、赤川志のぶ、川辺芳子、永井英明、倉島篤行、四元秀毅（国立病院機構東京病院）

【目的】B型肝炎、C型肝炎など慢性肝炎を伴う結核患者に遭遇する場合が多いが、すでに肝障害を起こしている場合、肝障害はないが、HCV抗体陽性のみ、HBs抗原陽性のみの場合など様々である。今回それらの患者においてINH、RFPを含む化学療法もしくはPZAを含む標準治療を行い、懸念される肝障害を中心に副作用を検討する。
【対象と方法】2005年に当院に入院した結核患者のHCV抗体、HBs抗原陽性患者の中で少なくともINH、RFPを含んだ化学療法ができ、2ヶ月以上のfollowができた35例を対象とし、同年に入院した結核患者の中でHBs抗原陰性、HCV抗体陰性で性別、化学療法内容が同じで、生年月日が最も近い患者を対照群とし、肝障害の有無、他の副作用の有無などをケースコントロールスタディとして行った。化学療法は基本的には同じ組み合わせだが、SM、LVFXなどを含んでる場合など様々であるため、肝障害が惹起されやすいINH、RFP、PZAに関してはそれらを共通して含む患者を対照とした。AST、ALTを中心に治療前、1ヵ月後、2ヵ月後の値を測定した。肝障害出現の定義はすでに肝障害を認めている場合、治療前値より1.5倍以上の上昇、正常値の場合当院での正常値の正常上限の1.5倍以上の上昇とした。
【結果】HBs抗原陽性、HCV抗体陽性患者は35人で平均年齢は63±15.5歳で男性32人、女性3人であった。対照群は63±15.4歳であった。慢性肝炎患者の治療はHRを含み、PZAは含まない群は24人、HRを含み、PZAも含む群は11人であった。肝障害が出現した患者は慢性肝炎群が2人、対照群が3人であった。前値では平均のAST、ALTが慢性肝炎群はAST 40.8、ALT 32.5で対照群 AST 27.6、ALT 21.8でいずれも有意差はあったが、1ヶ月後、2ヵ月後のAST、ALTは有意差がなかった。肝障害が出現した患者は慢性肝炎患者がHRE1人、HREZ1人、対照患者はHREZ1人、HRE2人だった。
【結論】現段階では慢性肝炎患者において標準治療は肝障害があったとしてもPZAも含めて投与可能と判断できる。しかし、対象患者が少ないこと、HBe抗原の有無、HBV、HCVウイルスの量、肝炎の進行度など様々な観点から考えなければならず、今後さらに対象患者を増やし、検討する予定である。

118

80歳以上の高齢者結核におけるPZAによる肝障害の検討

○瀧川修一、杉崎勝教、大津達也（国立病院機構西別府病院内科）

【目的】結核の標準治療にPZAが導入されて10年が経過するが、本邦におけるPZAの使用率は60%前後にすぎない。その要因として、PZA導入当初から80歳以上の高齢者結核にはPZAを含まない治療法Bが推奨されたこと、80歳以上の高齢者結核が漸増していることが考えられる。今回、当院における最近2年間のPZA使用状況とPZAによる肝障害の発生状況について検討した。
【対象と方法】2004年1月1日から2005年12月31日までに当院でPZAを含む治療を開始した結核菌陽性肺結核患者のうち、4週間以上経過観察が可能であった症例222例を対象とした。肝障害は、ASTまたはALTが100IU/L以上、もしくは総ビリルビン値が1.5mg/dl以上とした。原因薬剤をPZAと特定する方法は、PZAのみの中止にて改善した場合、または複数薬剤中止後PZA以外の薬剤が再開可能であった場合、としたが、PZA1剤に特定できない場合もPZAを原因薬剤と考えて検討した。
【結果】2004年1月1日から2005年12月31日までに当院で治療を開始した結核菌陽性肺結核患者は270例であり、PZAを含む治療を開始した症例は234例（86.7%）であった。そのうち12例（死亡9例、転院3例）は4週間以上観察できなかったため除外したが、いずれの症例も抗結核薬が原因と思われる肝障害は認めなかった。対象患者222例の内訳は、男性132例、女性90例、80歳以上59例（男性31例、女性28例）であった。肝障害を認めた症例は34例（15.3%）であったが、そのうちPZAが原因と考えられた症例は22例（9.9%）であった。肝障害は、原因薬剤を含む抗結核薬中止により全例改善を認めた。PZAによる肝障害を年齢階層別に分けると、10-19歳、30-39歳、40-49歳では0例、20-29歳1例（7.7%）、50-59歳4例（16.7%）、60-69歳4例（11.4%）、70-79歳4例（6.2%）、80-89歳6例（12.2%）、90歳以上3例（30%）と90歳以上で多い傾向が認められたが、各年齢階層間では肝障害出現頻度に有意差は認められなかった。
【結論】PZAによる肝障害は、50歳以上の各年齢階層でほぼ同程度に出現しており、80歳以上で特に多いという傾向は認められず、十分に注意をすれば、80歳以上であってもPZAを含む治療法Aを用いることが可能であると考えられた。

119

短期間に薬剤感受性が変化した肺結核症の一例

○高橋学（独立行政法人国立病院機構道北病院細菌検査室）、志村通子、山本泰司、武田昭範、西垣豊、山崎泰宏、藤田結花、藤内智、藤兼俊明（同呼吸器科）

【症例】88歳、女性
【主訴】胸部異常陰影
【既往歴】2型糖尿病・狭心症・高血圧症・陳旧性心筋梗塞
【現病歴】2004年5月、左肺胸部異常陰影のため入院し精査を行うが確定診断に至らず、外来経過観察となった。2005年7月、左肺陰影の増大傾向を認めたため外来で気管支鏡による再検査を行ったところ検査後の喀痰から抗酸菌塗抹2+（ガフキー4号）が検出され、PCR検査の結果肺結核症と診断。7月24日に再入院し8月3日からINH, RFP, EBによる3剤で化学療法を開始した。化学療法開始時に分離された結核菌は全ての抗結核薬剤に感受性であり、副作用なく排菌も停止したため、同年10月25日に退院し外来治療継続を行っていた。2006年3月上旬から発熱、倦怠感、呼吸困難感が出現し胸部X線写真上両肺野の浸潤影の増強を認め3月15日に再入院し臨床的に肺炎と診断し、化学療法を継続しながら各種抗菌剤の投与を行ったが炎症所見は消失せず、治療に難渋していた。5月12日の喀痰検査で再び抗酸菌塗抹が陽性1+（ガフキー2号）となり、PCR検査も結核。この際分離された結核菌はINH, SM, EB, KM, THに対し耐性であった。このため6月30日から薬剤をRFP, LVFX, CS, PZAに変更しその後さらにPASを追加し化学療法を継続したが炎症は徐々に拡大し、10月20日に呼吸不全により死亡された。
【考察】本症例では感受性の変化期間が10ヶ月間と非常に短期間であること。初期化学療法が十分に行えていることから獲得耐性の可能性は低いと考えられる。同時期の入院患者には耐性菌患者はおらず、地域の耐性菌の蔓延状況を考慮すると外来性再感染の可能性も極めて低い。以上のことから本症例においては発症時から、感受性菌と耐性菌の混合感染であった可能性が示唆された。今後保存菌株をもちいたRFLP解析を行う予定である。

120

ラインプローブ法によるピラジナミド耐性結核診断法の開発

○切替照雄（国立国際医療センター研究所感染症制御研究部）、末竹寿紀（ニプロ株式会社総合研究所第三研究開発部）、加藤誠也（結核予防会結核研究所）、森亨（国立感染症研究所ハンセン病研究センター）

従来の薬剤感受性試験に代わる迅速診断法の開発と臨床応用が急務となっている。ピラジナミド（PZA）は結核症に対する第1選択薬の1つで、感染部位の深部にまで浸透し、多剤併用療法において治療期間の短縮を可能する優れた抗結核薬である。PZA自体は薬剤前駆物質で、結核菌の*pncA*遺伝子の産物であるピラジナミダーゼによってピラジン酸に代謝され、さらに水酸化され、その効果を発揮する。PZA耐性結核菌はピラジナミダーゼ活性を欠くために耐性を示し、*pncA*遺伝子内の変異がこのピラジナミダーゼ活性消失に関与することが明らかになっている。現在、PZA耐性結核菌の分離報告が増加しつつあり、PZA耐性結核迅速診断法の開発は急務となっている。ところがPZAは菌の発育が抑制されるほどの酸性培地（pH 5.5から6.0）を用いなければ感受性試験を実施することが出来ない。このPZAの特徴が、培養法による感受性試験確立のさらなる障害となっている。我々は、これまでにダイレクトシークエンス法による薬剤耐性結核迅速診断法を開発し、臨床応用を行ってきた。本技術によって開発されたPCR法は、これまでにない理想的な結核菌の薬剤耐性遺伝子増幅法であるが、本技術に含まれる遺伝子内変異検出系に用いるシークエンサーのコストを鑑みると、直ちに検査室へ導入することが難しい。そこで、本技術のPCR法と、新たな検出系としてラインプローブ法を組み合わせることで、短時間でPZA耐性菌を検出可能な新たなキットを開発したので報告する。具体的には、PZA耐性に関与する*pncA*遺伝子全長をPCR増幅し、ラインプローブ法によって変異の有無を解析した。同時に従来の薬剤感受性試験を実施した。調べた臨床分離株255株中227株はPZAに感受性であったが、これらの株すべてで*pncA*遺伝子内に変異は認められなかった。一方、PZA耐性株28株中全て（100%）にアミノ酸置換を伴う耐性遺伝子の変異が認められた。従って、本法がPZA耐性結核菌を同定するための優れた方法であることが明らかになった。

121

ピラジナミド耐性遺伝子検出キットの有用性の検討

○吉田志緒美、鈴木克洋、露口一成、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）、冨田元久（同研究検査科）、坂谷光則（同内科）、末竹寿紀（ニプロ株式会社総合研究所第3研究開発部）

【目的】通常の薬剤感受性試験は培養菌株を用いるため、結果報告に時間がかかるという問題点がある。ピラジナミド（PZA）は結核標準療法の初期2ヶ月間のみに用いられる薬剤であるため、特に迅速な感受性結果の報告が望まれる。現在ピラジナミダーゼ試験が標準的なPZA感受性試験として推奨されているが、判定には技師の熟練度が必要である。従来繁用されている液体培地による薬剤感受性試験に加えて、近年PZAの耐性遺伝子を用いる迅速感受性試験がキット化された。そこで同キットと従来の方法との比較検討を実施した。
【対象と方法】通常の薬剤感受性試験としてMGIT-AST（PZA）とピラジナミダーゼPZA感受性試験を使用した。両方法の結果に乖離のある菌株を含む耐性25株と両方法で感受性と判定された25株を対象とし、ニプロが開発したLine Probe Assayによる*pncA*遺伝子変異検出キット（試作品）による迅速薬剤感受性検査を試みた。
【結果と考察】通常の薬剤感受性試験で感受性と判定された25株はPZA耐性遺伝子検出キットでも全株感受性と判定された。しかし薬剤感受性試験MGIT-ASTとピラジナミダーゼPZA試験との間に乖離のある菌株を含む耐性25株では、18株が耐性、7株が感受性の結果となった。本キットは迅速性に優れ、MGIT-AST（PZA）での発育不良による判定保留やピラジナミダーゼPZA試験での目視判定によるあいまいさがなく、明確な判定が可能であった。通常法で耐性かつ本キットで感受性と判定された7株に関しては現在シークエンス解析中であるが、本キットが検出する範囲外に存在する変異、もしくは別の機構による耐性化の可能性が考えられる。

122

PZA薬剤感受性試験の有用性についての臨床的検討

○本間光信、伊藤武史（市立秋田総合病院呼吸器科）

【目的】今日の結核医療の課題の一つに確実な治療完遂とそのための治療期間の短縮化がある。この問題の解決にはDOTSの徹底と治療開始当初2カ月間PZAを併用する6カ月短期化学療法の普及が必須と考える。我々はこれまでPZase試験、MGIT抗酸菌システム（以下MGIT）、ウエルパック培地法の3法のPZA薬剤感受性試験について検討し、MGITと、問題は残るものの現在推奨されているPZase試験の一致率が高率であること、また3法全てでPZA感性と判定された群と1法でも耐性を示した群の2群に分けて6カ月短期化学療法の治療成績について検討し、前者が優っていたことを報告した。今回はPZase試験とMGITによるPZA薬剤感受性試験を施行した菌株を追加し、その結果を比較するとともに、治療成績から見たPZA薬剤感受性試験の有用性について再度検討を試みた。
【対象と方法】平成13年から18年までに当科おいて診療した結核患者より検出された臨床分離株中、PZase試験とMGITの2法でPZA薬剤感受性試験を施行した106株についてその結果を比較し、また平成5年から18年までに6カ月短期化学療法を完了出来たHRE感性Z感受性不明の肺結核症例115例（A群）と、平成13年から18年までに6カ月短期化学療法を完了出来たPZase試験、MGITの2法でいずれもPZA感性と判定されたHRZE感性の肺結核症例35例（B群）の2群の治療成績について検討した。なお、2群間の重症度に大きな差異は認められなかった。
【結果】PZA薬剤感受性試験結果はPZase陽性菌が104株、MGITでのPZA感性菌が99株で、両者の一致率は91.5%であった。また、6カ月短期化学療法完了肺結核症例の治療成績は、治療開始2カ月後の培養陰性化率がA群では77.4%、B群では94.3%、培養陰性化までに要した平均期間はA群が1.8カ月、B群が1.5カ月で、ともにB群が有意に優っていた。【考案】MGITによるPZA薬剤感受性試験結果とPZase試験結果との一致率が高率であったことは、現時点でのMGITによるPZA薬剤感受性試験の臨床的有用性を示すものであり、両検査法でともに感性と判定された症例の治療成績がPZA感受性不明の症例に比べ良好であったことは、PZA耐性菌の存在、PZA薬剤感受性試験の必要性を示唆する結果と考えた。

123

Direct-Invader法による抗酸菌同定法

○長野誠、伊藤伸子（(株) ビー・エム・エル臨床ゲノム開発部）

【目的】我々は、核酸を増幅することなく一塩基配列の違いを特異的に検出できるInvader法を抗酸菌同定に応用し、16S rRNA遺伝子（16S rDNA）あるいは16S-23S rRNA internal transcribed spacer（ITS-1）領域の菌種特異的塩基配列にプローブを設定することにより抗酸菌24菌種の同定を可能にした。今回、新たな臨床分離株を用い、Invader法と従来法の同定結果を比較検討した。

【方法】2005年11月～12月のDDH法受託検体である小川培地菌株636株を対象とした。Invader法は、384-wellプレートを用いて、それぞれのSignal probe、Invader oligonucleotide、FRET probeおよびCleavase酵素と熱変性した菌株DNAを同時に混和した後、高温蛍光マイクロプレートリーダー（FluoDia T70/大塚電子）を使用し、64℃でインキュベートし15分間隔で4時間まで蛍光を計測した。DDH・アンプリコアPCR・アキュプローブはキットの添付文書に従って測定した。16S rDNAのシークエンス解析は、5'側のおよそ500塩基の配列をRIDOMあるいはBLASTで相同性検索を行い菌種を決定した。Invader法で*M. gordonae*と同定された株について、伊藤らの方法に準じ*rpoB*のタイピングを行った。

【結果】Invader法により、636株中615株（96.7%）が同定可能であった。混合感染例を除いた628例のうち543例（86.5%）でInvader法とDDH法の結果が一致した。両法の結果の不一致は、主に*M.gordonae*、*M.avium*、*M.intracellulare*あるいは*M.lentiflavum*で認められた。Invader法で*M.gordonae*と同定された68株は、DDH法で*M.gordonae*（34株）、*M.gastri*などの他の菌種（6株）あるいは同定不能（28株）であった。一方、Invader法で*M.lentiflavum*と同定された13株は、DDH法で*M.simiae*などの他の菌種（7株）あるいは同定不能（7株）であった。こららの同定不一致株については、16S rDNA解析を含めた他法の解析結果とInvader法の結果は一致していた。

【結語】我々の開発したDirect-Invader法による抗酸菌同定法は、従来法に比べ正確かつ簡便に同定を行うことが可能であると考えられた。

124

アンプリコア®マイコバクテリウムのPCR産物を利用したPCR-Invader法による抗酸菌迅速検出検査

○伊藤伸子、長野誠（(株) ビー・エム・エル臨床ゲノム開発部）

【目的】我々は、16S rRNA遺伝子（16S rDNA）および16S-23S rRNA internal transcribed sapcer（ITS-1）をターゲットとしたインベーダー法により、培養菌株を材料とした抗酸菌24菌種の同定法をまず確立した。今回、本法を喀痰からの迅速検査に応用、非結核性抗酸菌の検出法の検討を行った。

【方法】材料には、アンプリコア®マイコバクテリウム（ロシュ・ダイアグノスティックス）のPCR産物残渣を用いた。測定は、384-wellプレートを用いて、それぞれのシグナルプローブ、インベーダーオリゴ、FRETプローブおよびCleavase酵素と、0.1N塩酸で中和希釈したPCR産物を同時に混和し、高温蛍光プレートリーダー（FluoDia T70/大塚電子）で64℃・4時間インキュベートし、その間15分間隔でFAMおよびRedmond REDの蛍光を測定した。判定は、Third Wave Technologies社推奨のFOZ法を用い、抗酸菌属「Genus」プローブおよび菌種特異的プローブのFOZが2以上のものを陽性とした。

【結果】抗酸菌基準株24菌種のDNAを用いてアンプリコアキットのPCRの特異性を確認したところ、*M.simiae*および*M.lentiflavum*は増幅されなかった。また、喀痰を用いた基準株の希釈試料による最少検出感度は、10^3～10^4cfu/mLであった。結核菌群、*M.avium*あるいは*M.intracellulare*（sequevars I,V）の検出は、アンプリコアPCR法とInvader法ですべて一致した。一方、アンプリコアPCR法で陰性であった検体の中に、*M. intracellulare*変異株（sequevars II-IV）、*M. kansasii*/*M. gastri*、*M.abscessus*/*M. chelonae*あるいは*M.gordonae*を検出（*M. kansasii*と*M.gastri* および*M.abscessus*と*M. chelonae*は、16S rDNAの配列に違いがないため群での検出）した。最終的に、臨床的重要性および出現頻度を考慮し、アンプリコアPCR法で検出できない*M.intracellulare*変異株、*M.kansasii*/*M. gastri*、*M.abscessus*/*M. chelonae*、*M.gordonae*、*M.xenopi*、*M. scrofulaceum*あるいは*M.intermedium*の9菌種（7分類）の検出系を構築した。

【結語】アンプリコア®マイコバクテリウムキットのPCR産物を利用としたInvader法により、多種類の抗酸菌を迅速に検出する方法を確立した。

125

アンプリコアマイコバクテリウムのPCR産物を利用したPCR－Invader法による抗酸菌迅速検出検査の有用性について

○大島信治、川辺芳子、倉島篤行、川島正裕、島田昌裕、久能木真喜子、松井弘稔、赤川志のぶ、町田和子、田村厚久、永井英明、長山直弘、四元秀毅（国立病院機構東京病院　呼吸器科）、大嶋秀元、平澤誠、竹田信邦、瀬下明子（同臨床検査科）、長野誠、伊藤伸子（株式会社BML臨床ゲノム開発部）

【目的】核酸増幅法による抗酸菌迅速検出法であるアンプリコア®マイコバクテリウム（以下PCR法）では、結核菌群と*M.avium, M.intracellulare*の3菌種を検出できる。しかし、いずれも陰性の場合、同定検査であるDDH法、AccuProbe法は培養検体を用いるため時間がかかる。塗抹陽性例での菌種の迅速診断は治療上および院内感染対策上重要である。最近開発されたInvader法による抗酸菌検出・同定検査は、PCR産物を使用して検査が可能であり、臨床的有用性を検討した。
【対象】2005年10月～2006年11月の間に、抗酸菌塗抹陽性・PCR陰性で、PCR産物を用いたInvader法（PCR-Invader法）を行った23検体を対象とした。
【方法】抗酸菌塗抹陽性で、PCR法で結核菌群、*M.avium, M.intracellulare*陰性検体でPCR産物を凍結保存し、BML社に依頼してPCR-Invader法を行い、当院でのDDHによる同定と比較した。Invader法は米国で開発され、特徴は検体から抽出されたDNAを材料として、遺伝子増幅工程を経ずに遺伝子解析をおこなうことである。抗酸菌への応用はBMLが開発したもので抗酸菌16S rRNA遺伝子を検出対象として24菌種を検出・同定する。今回のPCR-Invader法での検出菌種は、*M.intracellulare*変異株（sequevars II-IV：PCR法陰性株）、*M.kansasii/M.gastri*、*M.abscessus/M.chelonae*、*M.gordonae*、*M.xenopi*、*M.scrofulaceum*、*M.intermedium*の7種類である。
【結果】PCR-Invader法で抗酸菌属を検出できたのは12検体で、11検体は検出できなかった。検出12検体の内訳は*M.kansasii/gastri*が6例、*M.abscessus/chelonae*が3例で、菌種不明が3例であった。培養同定結果との比較では、*M.kansasii/gastri* は6検体ともDDHで*M.kansasii*、*M.abscessus/chelonae*は1検体がDDHで*M.abscessus*、2検体は培養中に雑菌が生えて同定できなかった。依頼から結果報告までの日数は2～4日であった。
【結語】抗酸菌塗抹陽性でPCR法で結核菌群陰性*M.avium,M.intracellulare*陰性例において、PCR産物を用いたPCR-Invader法が有用であった。特に*M.kansasii*の迅速診断として有用であった。

126

TRC法を用いた結核菌群および*Mycobacterium avium* complex 検出試薬の評価

○藤川康則（大阪市立北市民病院中央臨床検査部）、寺川和彦（同院長兼呼吸器科部長）、伊澤祐一、土屋滋夫、林俊典（東ソー（株）バイオサイエンス事業部）

【目的】抗酸菌症の診断において、検体からの直接検出を目的とした核酸増幅検査法が広く利用されているが、近年、PCR法以外の迅速な核酸増幅方法が開発されている。今回我々は、一定温度下でRNAを増幅することを原理とするTRC（Transcription Reverse Transcription Concerted Reaction）法を用いた結核菌群rRNA検出試薬と*Mycobacterium avium* complex（MAC） rRNA検出試薬について、培養法およびPCR法との比較検討を行ったので報告する。
【対象および方法】2005年7月から2006年5月までに提出された結核、MAC持続排菌患者および新規の呼吸器系疾患患者の臨床検体中150検体（喀痰139件、胸水4件、BAL5件、その他2件）を対象とし、このうち喀痰はセミアルカリプロテアーゼにて前処理を行なった。さらに、TRC法およびPCR法（コバスアンプリコア。ロシュ）では、各検体をそれぞれ専用の核酸抽出（溶菌）試薬を用いて処理して測定した。培養法はMGIT（BD）または小川培地を使用した。
【結果】培養法を基準とした場合のTRC法およびPCR法による結核菌検査の感度・特異度はそれぞれ88.0%（22/25）・94.1%（95/101）および72.0%（18/25）・98.0%（99/101）であった。また、MAC検査の感度・特異度はそれぞれ93.9%（46/49）・95.0%（96/101）および95.9%（47/49）・99.0%（100/101）であった。なお、TRC法とPCR法の陽性・陰性一致率は、結核菌検査で100%（20/20）・92.5%（98/106）、MAC検査で93.8%（45/48）・94.1%（96/102）であった。
【考察】TRC法は現在ルーチンで使用しているPCR法とほぼ同等の性能を示した。TRC法は核酸抽出を含めて2～3時間で結核菌群およびMACの結果を得ることができ（14検体）、検体提出の同日に結果報告も可能と思われた。

127

パラフィン組織内抗酸菌DNA核酸増幅による検出

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

【はじめに】われわれは、臨床で抗酸菌感染が疑われ、病理組織学的に肉芽腫性病変と診断されるが、細菌学的検査が陰性で確定診断ができない症例の組織標本から、核酸を抽出し、抗酸菌のDNAの検出・同定を行った。方法：症例：1997年から2006年まで、全国からの依頼があった80件、123ブロック（標本）について検査を行ない、動物組織を除く、77件、113ブロックについて解析した。検出：組織切片7～8 μmを5～6枚を無菌的に採取した。脱パラフィンをキシロールと純アルコールにて各2回行い、95%、70%アルコールを通し、ペレットにして室温乾燥した。DNAの抽出は、nuculeonII（SCOTLAB）を改良して用いた。PCRはAmpliTaq Gold Kit（PERKIN ELMER）を、サーマルサイクラーはGeneAmp PCR System 9700（Applied Biosystems）を用いた。プライマーは結核菌（*Mycobacterium tuberculosis*）検出にTB1-2（320bp）とIS6110（541bp）。MAC（*Mycobacterium avium-intracellularecomplex*）の検出にAVI1-2（275bp）、多種類の抗酸菌を検出するためRPO3-5（360bp）を用いた。結果：113検体中、肺は42例、リンパ節は32例、皮膚は5例、その他の組織は34例であった。結核菌の陽性例は8例で、肺が2例、リンパ節3例、胸部生検1例、大網1例、腹部腫瘍1例であった。MACの陽性は6例で、肺4例、リンパ節2例であった。リンパ節の1例は縦隔リンパ節吸引細胞診標本から得られた。全体の陽性率は14/113（12.4%）であった。まとめ：古い病巣や皮膚組織では陰性が多く、陽性例の殆んどは早期の病巣で、固定時間の短い生検例に見られた。更に、陽性率を上げる検討を進めてゆきたい。

128

Gaffky1号にて当院へ入院となった症例の検討

○仲松裕子、金城武士、上江洲香織、仲本敦、大湾勤子、宮城茂、久場睦夫（独立行政法人国立病院機構沖縄病院）

結核予防法が改正され、結核予防法に基づく入所命令等に関する取り扱い基準では「喀痰結核菌塗抹陽性の所見が得られた患者」と明確に記載されており、検査の結果、非結核と診断された場合はさかのぼって入所命令が取り消されることとなった。Gaffky 1号では、非結核性抗酸菌や食物残渣をみている可能性も高く、非結核性と診断されることも少なくない。Gaffky 1号で入所した患者のうち肺結核と診断された患者と非結核（非結核性抗酸菌症含む）と診断された患者の背景についてレトロスペクティブに検討を行った。

【対象】2005年12月から2006年1月までの期間に、当院結核病床へ紹介され入院となったGaffky1号または集菌陽性の22症例。

【結果】22例中、肺結核と診断された（以下、肺結核群）のは15例（68.2%）、非結核性と診断された（以下、非結核群）のは7例（31.8%）であった。肺結核群と非結核群でそれぞれ、平均年齢は65.6歳と80.7歳、他疾患治療中に指摘された割合は53.3%（8例/15例中）と42.6%（3/7）、寝たきりの割合は20%（3/15）と14.3%（1/7）であった。糖尿病、悪性疾患の合併またはステロイド投与の既往の割合は肺結核群で20%（3/15）、非結核群で42.9%（3/7）であった。有症状の割合は80%（12/15）と57.1%（4/7）、肺結核を疑う画像所見を呈した割合は86.7%（13/15）と28.6%（2/7）であった。非結核性と診断されるまでの期間は5日間から154日間であり、平均32.7日間であった。診断は6例が喀痰中結核菌DNA-PCR陰性、1例が気管支洗浄液中結核菌DNA-PCR陰性にて確認された。非結核性のうち1例は間質性肺炎の増悪にて死亡した。肺結核群において3例（2例は結核死、1例は他病死）は入院後1ヶ月以内に死亡した。

【結論】 今回の検討ではG1号の患者のうち約3割が非結核と診断された。結核患者入院施設への入所を決める前に、喀痰中結核菌DNA-PCR検査や気管支鏡検査を行うことで不必要な入院や患者の経済的、身体的負担を減らせる可能性があると思われた。

129

活動性抗酸菌感染症に対して長期非侵襲的陽圧人工呼吸(NPPV)を導入した3症例の検討

○角謙介、坪井知正、池田雄史、倉澤卓也（国立病院機構南京都病院呼吸器科）、佐藤敦夫（同内科）

【背景】活動性の抗酸菌感染症が関与したII型呼吸不全・高炭酸ガス血症に対し非侵襲的陽圧人工呼吸（NPPV）を使用し、そのまま在宅での長期NPPVへと移行した症例を3例経験したので報告する。
【症例1】68歳男性、人工気胸術後の慢性膿胸に伴う肺結核後遺症有り。平成16年2月非結核性抗酸菌（NTM）症を契機として急性増悪し入院。$PaCO_2$ 74.7mmHgと高値にてNPPVを開始しその後徐々に改善した。NTM症に対してはほぼ無治療で経過観察としていた。同年4月退院、他院外来にて経過観察していたが、同年12月有瘻性膿胸を生じ、呼吸不全急速に悪化して再入院となるも数日後に永眠した。
【症例2】64歳男性、肺結核既往有り。平成18年4月NTM症にて入院。$PaCO_2$ 78.2mmHgと高値にてNPPVを開始し徐々に改善した。NTM症に対してはEB・CAM・GFLXにて治療し改善が見られた。同年6月在宅酸素療法（HOT）も導入し以後外来にて経過観察したが、同年9月呼吸不全悪化し再入院。平成18年12月現在も入院加療中だがNTM症と呼吸不全が更に進行し極めて予後は厳しい状態である。
【症例3】66歳女性、肺結核・胸郭形成術既往有り。平成17年1月粟粒結核・脳結核（全剤感受性）にて当科入院。$PaCO_2$ 67.0mmHgと高値にてNPPVを開始しその後速やかに改善。結核に対してはHREを開始し改善した。同年5月退院となりその後外来にて観察した。呼吸状態安定に伴い、まずHOTを中止し、その後平成18年10月にNPPVも中止した。
【まとめ】3例とも著明な高炭酸ガス血症をともなっており、急性期NPPV使用の適応であった。抗酸菌感染による呼吸不全の進展が長期NPPV導入の契機になった。NPPVによる呼吸管理は、3例とも在宅で数ヶ月の安定は得られていたが、年単位での良好なコントロールが得られたのは原疾患がコントロール良好であった症例3のみであった。活動性抗酸菌感染症が関与する病態のNPPVによる在宅での長期呼吸管理の成否は、原疾患のコントロールが最も重要であると考えられた。

130

尿検体陽性を示した肺結核症例の検討

○林宏紀、藤田純一、砂田幸一、林原賢治、斎藤武文（国立病院機構茨城東病院呼吸器疾患部内科）

【目的】肺結核の診断には喀痰抗酸菌検査が重要であるが、粟粒結核、AIDS結核、さらに喀痰喀出困難な場合など 結核菌を証明するのが困難な症例がしばしば見受けられる。過去7年間に尿検体陽性を示した結核症例について分析し、結核診断における尿検体結核菌検査の意義について検討した。
【対象】過去7年間の間に当院で診断した結核症例は604例であったが、実際に尿検体を調べた58例を対象とした。内訳は肺結核36例、結核性胸膜炎 1例、粟粒結核21例であった。
【結果】尿検体陽性を示したのは19症例であったが、内1例の液体培養陽性は検査室内交差汚染と判明し検討から除外した。肺結核は3例、粟粒結核は15例であった。抗酸菌塗抹陽性が6例、TB-PCR陽性が10例、培養陽性が13例（重複含む）であった。肺結核の感度8.3%に対し粟粒結核の感度は71.4%と高値であった。
【まとめ】非侵襲的で速やかに採取できる尿検査は、結核特に粟粒結核の診断に有用と考える。

131

軽症結核における胃液気管支鏡検査の有用性について

○上山雅子、窪田素子、田所衛司、國東博之、奥村昌夫、吉山崇、尾形英雄（結核予防会複十字病院）

目的軽症肺結核の確定診断としては、気管支鏡の有用性が知られている。今回我々は、菌所見からの診断が困難であると考えられた軽症肺結核において、ネブライザー下強制排痰法、胃液検査及び気管支鏡検査における、液体培地による結核菌検出率を検討した。方法2003年10月から2006年10月まで、当院呼吸器内科外来受診され、画像上軽症肺結核（学会分類病型III1）と判断され、喀痰塗沫陰性であった肺結核患者における、診断時の菌検査結果をretrospectiveに検討した。当院においては、ルーチンに喀痰抗酸菌検査を施行しているが、喀出不可能な場合、高張食塩水での喀痰誘発を施行している。喀痰検査施行不可能であった場合及び、同検査で塗沫PCR陰性であった例の一部で、胃液または気管支鏡検査を施行した。結果対象症例は、計161例で、男性91例、女性70例であった。年齢分布は、10代9例（5.5%）、20代48例（29%）、30代39例（24%）、40代22例（13%）、50代12例（7.4%）、60代11例（6.8%）、70代16例（9.9%）、80代4例（2.4%）であった。161例のうち21例は痰を得ることができなかった。残る140例の培養検査結果は、陽性73例、陰性65例、contamination1例、MAC合併1例（Tbであると判断できるもの）であった。喀痰培養陽性ではなかった88例中31例で胃液検査を行っており陽性16例、同じ88例中16例で気管支鏡検査を行なっており、10例が培養陽性であった。62例（38%）は、結核菌が同定されず、治療開始となっていた。考察今回の検討においても、軽症結核では若年者及び女性の比率が高かった。患者発見様式についての分析を行なう予定である。喀痰培養陰性結核における、胃液及び気管支鏡検査での培養陽性率は高かったが、検査件数はそれほど多くなかった。今後診断手続きの標準化に胃液検査などを入れることが必要となるであろう。

132

道北地区における肺結核患者死亡症例についての検討

○志村通子、山本泰司、武田昭範、西垣豊、山崎泰宏、藤田結花、藤内智、藤兼俊明（国立病院機構道北病院呼吸器科）

【目的】近年の我が国における結核発症率、死亡率には減少傾向の鈍化が見られている。これは多剤耐性結核発生による影響や社会環境の変化、地域の特殊性などによる違いも考えられる。今回我々は、北海道北部の結核医療を主に担っている当院での、結核患者の死亡要因について検討した。
【対象・方法】1997年1月より2006年12月まで肺結核（菌陽性）の診断で入院し、死亡した多剤耐性結核を除く162例について、患者背景や臨床像などと主な死因について検討した。
【結果】死亡症例のうち結核自体の増悪により死亡したもの（A群）は44例（27%）で、結核による全身状態の低下が続発病変を増悪させたと考えられるもの（B群）が42例（26%）、明らかに結核以外の病因で死亡したもの（C群）が76例（47%）であった。A群は平均年齢77.9歳、男女比31：13、 BMI=18.1で、B群の平均年齢82.3歳、男女比30：12、 BMI=16.9に比較し有意差は認めなかった。平均入院期間はA群84.4日、B群104.4日とB群で長期の傾向を認めた。死亡時の排菌量ではA群に大量・持続排菌例を多く認めたが、治療薬剤や薬剤感受性の結果には差を認めなかった。主な死因は、A群では呼吸不全や全身衰弱、結核病変進展に伴う多臓器不全などで、B群では排菌量などの経過からは結核自体は治療に奏功しているものの、細菌性肺炎や誤嚥性肺炎の重篤化や敗血症併発で致死的となった感染症などであった。さらに両群には、加齢による全身状態の低下に結核を発病し、老衰に近い病態で亡くなる症例も少なからず認められた。C群には悪性腫瘍26例、脳血管疾患11例、腎疾患8例、心疾患6例などがみられた。
【考案】結核病棟での死亡症例は、悪性腫瘍など原疾患による免疫能の低下に起因する結核の発症で入院し、最終的には原疾患で亡くなる場合や、発病前からの消耗状態と結核発症が相まって全身衰弱で死亡する症例などがみられた。しかし、薬剤感受性試験の結果が良好にも関わらず治療抵抗性で、不幸な転機となった症例については、終末期にARDS様病態やMOF・DICなどを来すことも多く、適切な化学療法と栄養管理のみならず、免疫能を調節する何らかの治療法の併用も必要と考えられた。

133

塗抹陰性・培養陽性肺結核患者の病態像

○布施川久恵、大久保泰之、西海麻依、柿崎徹、藤野忠彦（独立行政法人国立病院機構神奈川病院）

【目的】肺結核の診断において、結核菌の排菌量の少ない塗沫陰性・培養陽性肺結核患者は、培養陽性結果が得られるまでに時間を要し、しばしば診断に苦慮する。塗沫陰性・培養陽性患者の病態像を知るため、塗沫陰性・培養陽性肺結核患者の発見動機、病型、治療歴（初回治療、再治療）、薬剤感受性検査成績について調べた。
【対象】平成18年4月1日から10月31日までの間に肺結核の診断にて治療を開始した146例中、塗沫陰性・培養陽性肺結核患者14例（9.58%）を対象とした。うちわけは、男性6例（平均年齢44.8±22.7歳）、女性8例（平均年齢32.6±16.2歳）である。
【結果】治療歴は、初回治療10例（71.4%）再治療4例（28.6%）で、再治療は男性のみであった。発見動機は学校・職場検診7例（50%）、接触者検診2例（14.3%）、有症状受診3例（21.4%）、肺結核治療後の経過観察中2例（14.3%）であった。病型はII型1例（7.1%）、III型12例（85.8%）、異常なし1例（7.1%）であった。PCR法施行13例のうち、結核菌群が検出できたのは9例（69.2%）で4例（30.8%）検出できなかった。また、薬剤感受性検査結果は、初回治療10例中1例、再発4例中2例に何らかの耐性菌が検出され、1例は治療自己中断例で多剤耐性菌であった。
【まとめ】塗沫陰性・培養陽性肺結核患者は、初回治療例で検診発見が多く、病型はIII型が多かった。再発4例中2例に何らかの耐性菌が検出され、そのうちの1例は治療自己中断例で多剤耐性菌であった。

134

入院結核患者における低体重の検討

○森野英里子、豊田恵美子、仲剛、泉信有、放生雅章、竹田雄一郎、杉山温人、小林信之（国立国際医療センター呼吸器科）、工藤宏一郎（国際疾病センター）

【目的】結核治療予後不良（再発・再燃）の危険因子として1. 空洞病変、2. 治療開始2ヶ月後の培養陽性、3.診断時の低体重が挙げられ、とりわけ治療開始後2ヶ月後の体重増加が見られなかった症例で再発率が高いと言われている。結核治療の主軸は薬物療法であるが、低体重が予後不良因子であることから、体重コントロールとしての栄養療法が宿主の免疫能を高め、治療予後を向上すると考えられる。このような背景から、肺結核患者における栄養評価と治療経過の把握を行い、治療手段としての栄養補給方法について検討する。
【方法】2006年1月から2006年10月までに国立国際医療センター結核病棟に入院した肺結核患者144例うち、体重測定が可能で糖尿病等を合併症として持たない84例を対象に、BMI≦18.5kg/m2を低体重と規定し、低体重患者の頻度とその背景、治療経過における体重とAlb、リンパ球数の変化について後ろ向き検討を行った。
【成績】低体重群は36例（42.9%）、非低体重群は48例（57.1%）であった。年齢は低体重群で48.2±20.8歳、非低体重群で48.9±16.9歳で、性別、排菌量、病変の拡がり、耐性、レジメンに有意差を認めなかったが、空洞病変や治療歴のある症例は低体重群に多かった。副作用の出現頻度に有意差はなかったが、非低体重群の方が多かった。治療中の体重変化を検討可能だったのは18例で、治療開始後2ヶ月間の体重の変化は-5.5～9.9kg（平均2.0±3.4）、IBW比で-9.8～15.6%（平均3.31±5.9）であった。IBW比5%以上の増加が見られたのは7例（38.9%）にとどまり、年齢を問わず初期強化治療期間の体重増加率が乏しかった。血液学的検査でも同様の傾向が見られた。
【結論】治療開始時に低体重は36例（42.9%）であった。再発のリスクが高いとされる初期強化治療期間の体重増加率が低く、感染症治療の視点から、体重コントロールとしての栄養評価、栄養指導、栄養補給を考慮することが望まれる。

135

サーモグラフィによるツベルクリン反応自動計測法の開発

河野伸造（長野大学社会福祉学部）

【目的】結核の早期診断法には、ツベルクリン反応（ツ反応）のノギス計測法が行われているが、先の本学会において、同反応の赤外線サーモグラフィによる皮膚表面温度（表皮温）の広がりは、ノギス法による径の計測値とよく相関することを報告した。そこで、本研究ではサーモグラフィによりツ反応の広がり（範囲）を自動的に分析するシステムを作成し計測を試みた。
【対象と方法】18歳から22歳の学生（75人）を対象とし、ツベルクリン溶液を前腕内側上部に皮下注射した。被検者は注射48時間後に24～26℃の室温で馴化し、皮膚反応をノギスで計測した。その直後に同反応の表皮温をサーモグラフ（TVS-700、アビオニックス社）で撮影した。なお、皮膚反応部位とサーモグラフのレンズ間の距離は30cmに設定した状態で撮影した。ツ反応の計測は、先の報告に基づき、ツ反応の計測パロメーターとして一定の表皮温レベル（33℃）以上の径、面積、外周長さを用い行った。なお、その範囲の実測値は、サーモグラフのレンズとツ反応部間の距離補正をする自動化計測のプログラムを作成し求めた。
【成績】1）サーモグラム撮影のツ反応の表皮温画像を高速インターフェイスでPC に転送した。その熱画像の中から、National Instruments社製のソフトを用い同反応の表皮温33℃レベル以上の範囲を抽出し、そのパロメーターとしての径、面積、外周長さの画素数及び撮影距離の補正（サーモグラフのレンズ前面から30cm距離の一画素の実測値は0.43mm正方形であることに基づき）を自動的に計算するプログラムを作成した。そお全処理時間は数秒であった。2）33℃以上の範囲の各計測値は、それぞれの間で相関関係は0.95で、またノギスによる計測値との相関係数は0.7であった。
【結論】成人のツ反応をサーモグラフィで自動的に計測するシステムを作成したが、ノギス法による計測値ともよく相関することを証明した。なお、一人の計測には撮影を含め僅か数秒で行え、さらに軽便であるので臨地において有用なツ反応の計測・判定法であると考える。

136

小児ツベルクリン反応陽性基準作成の試み

○近藤信哉（東京都保健医療公社多摩北部医療センター小児科）、宮川知士（都立清瀬小児病院呼吸器科）

【背景・目的】平成17年4月に結核予防法が改定され、この中でツベルクリン反応（ツ反）判定基準が削除された。しかしながら、ツ反は依然として結核菌感染の有無を判定するグローバルで、有用な検査法である。理論的に、ツ反は遅延型過敏性に基づく硬結で表される。この検討は小児におけるツ反判定基準作成の端緒を開くために行われた。
【方法】都立清瀬小児病院を受診した結核発病小児、結核患者との接触小児の診療録を後方視的に調べ、686名（4歳未満：375名、4歳以上：311名）のツ反硬結値を得た。American Academy of Pediatricsの判定基準に準じて対象を4歳未満と4歳以上に分け、結核菌感染のカット・オフ値を得ることを試みた。
【結果と結論】4歳未満の非感染と考えられた小児の硬結は、BCG接種の有無にかかわらず79名において0mmであった。感染と考えられた小児の硬結は、214名において8～18mmに存在した。非感染と感染の硬結分布は分離できなかったが、大雑把な分布曲線の交叉点は5mmと考えられた。4歳以上の非感染と考えられた小児の硬結は、BCG接種にもかかわらず36名において0mmであった。感染と考えられた小児の硬結は、200名において11～22mmに存在した。非感染、感染の硬結分布は分離され、大雑把なカット・オフ値は5mmと考えられた。より妥当性のあるカット・オフ値を得るために症例の積み重ねが必要である。この検討の一部は平成18年度厚生労働科学研究費補助金（H18-新興-11）によって行われた。

137

非結核性抗酸菌症（NTM症）に合併した慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）の臨床的検討

○藤内智、西垣豊（国立病院機構道北病院臨床研究部）、山崎泰宏、志村通子、山本泰司、武田昭範、藤田結花、藤兼俊明（同呼吸器科）

【背景と目的】慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）は従来結核治癒後の遺残空洞に好発するとされているが、肺気腫、肺のう胞、間質性肺炎、非結核性抗酸菌症（NTM症）などの慢性呼吸器疾患に続発する報告も見られる。殊に近年のNTM症例の増加に伴って、既往にNTM症を有する症例に遭遇する機会は少なくない。そこで今回われわれはNTM症に続発したCNPA症例における臨床像を明らかにする目的で検討を行った。
【対象】1994年1月から2006年10月までの間に当院において胸部画像診断、臨床症状・経過からCNPAが疑われ、血清アスペルギルス抗原（プラテリアアスペルギルス）または抗体（補体結合反応法または沈降法）が陽性となった症例中、NTM症の既往を有する32例を対象とした。アスペルギルス抗原のカットオフ値は1.0とし、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症は除外した。
【結果】平均年齢は72.1歳で男性21例、女性11例で平均BMI は18.2 kg/m^2。32例中9例（28.1%）では気道由来検体からアスペルギルス属真菌が分離され、抗原陽性は22例（68.8%）、抗体陽性は14例（48.3%）、(1→3)-β-D-グルカンの平均値は16.2 pg/mlであった。NTM症診断から血清アスペルギルス検査陽性化までの平均期間は1114日であり、NTM菌種の内訳はAvium 23, Kansasii 5, Intracellulare 2, Abscessus 1, 同定不能1であった。先行するNTM症の病型は空洞形成型（結核類似型）が14例、中葉舌区型が18例であり、原因菌種、病型別には血清検査の陽性率に差は認めなかった。
【考察】今回の検討の結果CNPA発症NTM例ではKansasii症例が比較的多く、他の菌種によるNTM例よりCNPA発症のリスクが高いと考えられた。また先行するNTM症の病型では空洞形成型（結核類似型）が優位とする報告が散見されるが、中葉舌区型であってもCNPAを発症しうることを念頭において診療すべきと考えられた。

138

サルコイドーシスにおける結核菌の関与の検討

○重原克則（札幌鉄道病院保健管理部感染予防科）、四十坊典晴（同呼吸器科）、西村伸雄（結核予防会北海道支部）

【目的】サルコイドーシス（以下、サ症）の病因の一つに結核菌の関与が疑われ、欧米を中心に様々な検討がされてきたが、一致した見解はない。今回、我々は結核菌特異的タンパク質（ESAT-6、CFP-10）を用い、結核菌のサ症に対する関与について検討したので報告する。
【方法】1）13名の活動性サ症患者（男性6名, 女性7名）と結核感染の既往のない正常対照29名を対象とした。末梢血を採取後、1mlに各生理食塩水（陰性コントロール）、ESAT-6, CFP-10, PHA（陽性コントロール）を加え、16から24時間培養後、血漿成分を採取し、IFN-gをELISAで定量した。(QuantiFERON-TB 2G (QFT)、日本BCGサプライ社)　2）対象の1名から得られた頚部リンパ節のサルコイドーシス肉芽腫組織を用いて、Ziehl-Neelsen染色とpAbBCG（polyclonal rabbit anti-M. bovis Bacille-Calmette-Guerin serum）で潜在性結核菌を含めた菌検出を試みた。
【結果】1）サ症13名においてQFTは陰性であった。2）頚部リンパ節サルコイドーシス肉芽腫組織のいずれの切片でも染色結果は陰性であった。
【考察】今回使用したQFTのシステムは最近の結核感染を高い特異度で反映するシステムとして注目されており、特に臨床的所見に乏しい潜在感染の診断に有用である。しかし、陳旧性結核患者で一部が陽性を示す事が知られていたり、gold standardがないためBCG接種国における潜在性結核感染の精度など、結核症のどの段階のものをどの程度診断できるかは今後の課題であろう。pAbBCGについても同様である。今回13名の活動性サ症患者は本検査において陰性であり、最近の結核感染は否定できる可能性が強い。サ症の病因としての結核感染の関与は否定的であったが、今後、さらに症例を蓄積し検討を進める予定である。

139

喀痰検体の品質評価(miller&jones法)による抗酸菌培養検査MGIT法の陽性率の検討

○上田麻未、吉多仁子、阿野裕美、所知都子（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター臨床検査科）、高嶋哲也（同結核内科）

【目的】新結核指針では、喀痰検体の品質評価について、Miller&Jones法を用いた肉眼的なGrade評価が推奨されている。今回我々は、喀痰検体を出所である診療科別に結核内科と結核内科以外の診療科（(内科・呼吸器外科・小児科・産婦人科、以下他科）に分け、それぞれについてMGIT法の検体のGrade別の陽性率について検討したので報告する。(対象・方法）期間は2005年1月～12月の1年間。当センターで小川法の依頼があった喀痰は14338件、MGIT法の依頼があった喀痰は1600件であった。今回はこのMGIT法検体1600件を対象とした。これらを上のGrade別に分類し、結核内科と他科にわけ、その陽性率を検討した。なお血痰及び誘発痰はGrade無しと分類した。
【結果】(1) 結核内科と他科の提出検体数の割合は、1381件（86.3%)、219件（13.7%）であった。(2) 科別毎の提出検体に対するMGIT陽性率は、35.5%と5.5%で結核内科は他科に比較し優位であった。(3) 提出された喀痰をGrade別に検討すると、提出件数はM1＞P1＞M2＞P2＞P3＞Grade無しで結核内科と他科はほぼ同じ割合の提出状況であった。(4) 結核内科におけるGrade別のMGIT陽性率（Grade別陽性件数／Grade別喀痰提出件数）を比較すると、P2（60.21%）＞P3（44.08%）＞P1（42.09%）＞Grade無し（40.00%）＞M2（24.08%）＞M1（19.18%）の順であった。他科は陽性数が14件と少数であるため省略する。
【考察】MGIT陽性率は、結核内科が他科に比べ6.5倍高かった。またGrade別陽性率は、結核内科ではP2が圧倒的に高く、続いてP3、P1であった。以上から、結核内科では膿性痰が望ましい検体である考えられた。また、Grade無しの陽性率はM痰の2倍近くあり、P3、P1とほぼ同じであった。このことは、採痰を誘発することが陽性率の上昇につながることを示唆していた。

140

抗酸菌情報の流れと抗酸菌検査、保存、輸送の状況に関する日本とイングランドの比較検討

○大角晃弘（結核予防会結核研究所研究部)、高橋智恵子（神奈川県衛生研究所微生物部)、御手洗聡（結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター）

【目的】イングランドと日本における抗酸菌情報の流れ、抗酸菌検査、保存、輸送法等について比較検討することにより、日本における抗酸菌情報サーベイランスシステム構築のために応用可能な点について明らかにする。
【方法】2006年11月に、イングランドの3都市にある抗酸菌検査と菌株の保存等を実施している5施設（Health Protection Agency （HPA) Centre for Infections、London Mycobacterium Reference Unit、Leeds General Infirmary、HPA Regional Office for Yorkshire & The Humber、Regional Centre for Mycobacteriology HPA Newcastle Laboratory）を視察すると共に関係者から必要な情報を得た。得られた知見を日本における概況と比較検討した。
【結果】イングランドでは結核が疑われた患者は、胸部疾患専門外来に紹介された後に、検体の採取と塗抹検査及び培養検査が公的病院内の検査室で実施される。分離培養された全ての抗酸菌は、地域を担当する抗酸菌レファレンスセンターにHPAと契約した輸送会社により輸送された後、菌種同定検査、薬剤感受性検査、VNTR検査等が実施され保存される。抗酸菌情報は、イングランド、ウェールズ、北アイルランド内5つの抗酸菌レファレンスセンターからHPA本部に送付されており、分析結果が年1回報告されている。抗酸菌塗抹検査、培養検査、薬剤感受性検査等に関する外部精度評価もHPA本部を中心に定期的に実施されている。日本では、公的検査機関等が分離培養された抗酸菌を収集解析するシステムは無い。そのため抗酸菌に関する検査は主に病院内検査室か臨床検査センターで実施され、局所的に患者管理に利用されるのみである。また、抗酸菌検査に関する外部精度評価についても未確立である。
【まとめ】イングランドでは、抗酸菌検査が限定された公的検査機関で実施されており、抗酸菌情報の収集と抗酸菌検査に関する外部精度評価とが比較的容易に実施できる体制が構築されている。日本における抗酸菌情報サーベイランスシステムの構築のためには、抗酸菌検査実施機関の集約化と、公的検査機関による外部精度評価システムの確立とが必要と考えられた。

141

抗酸菌症診断法の検討

○板垣信則、菅原勇（財団法人結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター）、和田雅子（財団法人結核予防会結核研究所研究部）

【目的】アメリカで開発された抗酸菌測定キット（TB test Cassette）と中国で開発された抗酸菌測定キット（DIGFA）を用いて肺結核症および非結核性抗酸菌症の診断の有効性を検討した。
【方法】結核予防会複十字病院で治療を受けている抗酸菌症の患者とコントロールとして抗酸菌以外の肺疾患および他疾患を対象とした。中国武漢大学のサル11頭についても検討した。DIGFAは結核菌由来外膜蛋白を抗原とし患者血清を加え、さらに金標識抗ヒト免疫グロブリンを加え、発色度により判定した。TB test Cassetteは結核菌合成抗原に患者血清を加えさらに金標識コロイドプロテインGを加え、発色度により判定した。
【結果】患者141検体について検討した。疾患の内訳は肺結核症104例、非結核性抗酸菌症19例、その他の肺感染症6例、非感染性呼吸器疾患3例、その他の疾患9例であった。結核および非結核性抗酸菌症123例中DIGFA91例（74%）、TB test Cassette75例（61%）が陽性であった。これに対しコントロールではDIGFA18例中2例（11%）、TB test Cassette18例中3例（17%）が陽性であった。男性97例、平均年齢56、7歳、女性44例、平均年齢54、3歳であった。サル11頭は感染前と感染後についてしらべた。感染4週間後DIGFA、TB test Cassette共に11例陽性であった。
【結論】TB test Cassetteによる抗酸菌症の診断感度は61%でコントロールよりも有意に高い陽性率であった。DIGFAによる抗酸菌症の診断感度は74%でコントロールよりも有意に高い陽性率であった。現在のところ中国の抗酸菌診断キット（DIGFA）の方が優れている。

142

ポリアクリルアミド、培養細胞、培養抗酸菌を用いた人工痰の長期安定性

○山田博之、御手洗聡（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細菌検査科）、松本宏子（財団法人結核予防会国際部）、藤木明子（財団法人結核予防会結核研究所研究部）

【目的】我々は、結核菌塗抹検査の外部精度評価や技師のトレーニングで使用できる人工痰パネルテストスライドを開発し、その有用性について報告してきた。人工痰はポリアクリルアミド（PAM）、培養細胞（THP-1）と5×10^7CFU/ml以上のBCG-Pasteur株を材料として調製され、最終的な塗抹標本に含まれる菌の陽性度は一定の割合で希釈したBCG-Pasteurを混合することにより、再現性をもって作製される。これまでの検討では、人工痰ならびにその塗抹標本の安定性については調製後、比較的短時間で評価してきたが、より実用的な見地から、保存条件と保存期間について詳細な検討を行ったので報告する。
【方法】＜人工痰調製＞RPMI-1640培地（10%FCS, 2mM L-glutamine, 100U/ml penicillin, 100 μg/ml streptomycin含有）150mlで約3週間培養したTHP-1細胞をリン酸緩衝液（PB）で3回洗浄し、ペレットを約5分乾燥する。これに凍結保存した1×10^8CFU/mlのBCG-Pasteur株菌液をPBで50倍に希釈した菌液を200 μl加えよく攪拌した（2+陽性）。次いで、直前に調製した4%PAMゲル200 μlを加え、十分攪拌し、光が当たる実験室内に放置し、粘性を付与した。＜長期保存実験＞粘性が付与された上記人工痰を、実験室（室温）、冷蔵庫（4℃）、冷凍庫（−20℃）に保存し、3ヶ月後に人工痰の性状、塗抹標本のZiehl-Neelsen染色における抗酸菌および線維成分の染色性、陽性度の再現性を検討した。
【成績】人工痰の肉眼的性状は、凍結保存した標本において細胞成分が散在的に凝集した様相を示したが、冷蔵、室温保存では、調製直後の標本と差がなかった。また、塗抹標本については、いずれの保存方法でも染色性、陽性度の再現性に差がなかった。
【結論】PAM、培養細胞、培養抗酸菌を材料とした人工痰は、最低数ヶ月間室温保存が可能であり、遠隔地への送付などを想定した精度評価にも対応可能であることが示された。

143

バクテックMGIT 960 結核菌薬剤感受性検査用ミジットシリーズ(MGIT AST)および小川標準法によるイソニアジド低濃度薬剤感受性検査の判定不一致に関する検討

○御手洗聡（結核予防会結核研究所）、阿部千代治、小林郁夫（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社)、和田雅子（結核予防会結核研究所研究部)、鈴木克洋（独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター)、高嶋哲也（大阪府立病院機構大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)、川辺芳子（独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科)、尾形英雄（結核予防会複十字病院)

【目的】イソニアジド（INH）の薬剤感受性検査について、BACTEC MGIT 960 結核菌薬剤感受性検査用ミジットシリーズ（MGIT AST）の精度を評価した。
【方法】2002年療研薬剤耐性調査で全国から収集された結核菌の中から1,109株を選択し、MGIT AST及び1%小川培地標準法によるイソニアジドの薬剤感受性検査を実施した。MGIT ASTによる検査結果は、小川培地による結果を基準として比較した。耐性を検出する感度、感受性菌の特異度、全体の一致率、およびκ指数を計算し、精度を評価した。不一致症例については、治療経過も解析した。
【結果】小川標準法に対するMGIT ASTの感度、特異度、一致率、およびκ指数は、それぞれ100%、97.1%、97.3%、および0.798であった。MGIT ASTと小川法に違いがみられた株では、全てMGIT AST耐性・小川感受性であった。検査に不一致を認めた30症例のうち11症例を臨床的に追跡したが、治療法の変更の有無にかかわらず、再発は認められなかった。
【考察】MGIT ASTと1%小川培地比率法による、結核菌のイソニアジド薬剤感受性検査結果の不一致が報告されている。今回の研究では、日本国内で流行している結核菌株について、MGIT ASTの感度、特異度および一致率は全て95%を越えており、2.7%の不一致が観察されたものの、抗結核薬感受性検査法としては十分なものと考えられた。不一致のあった例についても、検査結果は治療予後に影響を与えていなかった。MGIT ASTは小川培地による標準法に匹敵する、信頼性のある薬剤感受性検査法であることが確認された。しかしながら、MGIT ASTが感受性検査法として主要な位置を占めるに至った場合、小川法に比べてINHの耐性が増加する可能性がある。

144

BACTEC MGIT 960 ASTでイソニアジド耐性・小川法で感受性結核菌の性状

○阿部千代治、小林郁夫（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社)、御手洗聡、和田雅子（結核予防会結核研究所)、川辺芳子（独立行政法人国立病院機構東京病院)、高嶋哲也（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)、鈴木克洋（独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター)、尾形英雄（結核予防会複十字病院)

【目的】適切な患者管理と治療のために薬剤耐性菌を早急に同定することが重要である。わが国では小川培地による比率法で薬剤感受性検査を行っており、結果の報告までに4週間を要している。近年2週間以内に結果が得られるBACTEC MGIT 960 ASTが開発された。このシステムを日常検査に導入するために小川比率法の結果と比較したところ、イソニアジド（INH）に対する検査で不一致の結果を示す株がみられた（御手洗他、投稿中)。不一致株はすべてMGIT 960 ASTで耐性、小川比率法で感受性であった。今回、不一致を示した株についていくつかの性状を調べたので報告する。
【材料と方法】2つの検査法の間で不一致を示した30株の結核菌を研究に用いた。MICはMiddlebrook 7H10寒天培地を用いて測定した。カタラーゼ試験は新結核菌検査指針の記載に従った。またINH耐性に関与する*katG*、*inhA*および*ahpC*遺伝子の変異を調べた。
【結果と考察】不一致30株についてMICを測定した。9株は0.4μg/ml、19株は0.8μg/mlのMIC値であり、28株はCLSIで標準法としている7H10寒天培地による検査でINH耐性であることが分かった。残りの2株のMICは 0.2μg/mlであり、7H10寒天培地による検査で感受性であった。産生量は少なかったが、すべての株はカタラーゼ活性を有していた。不一致株の感受性をさらに確認するためにINH耐性に関与する遺伝子の塩基配列を調べた。調べた28株中15株（53.6%）に変異がみられた。残りの13株については調べた領域に変異を検出できなかった。2株は2つの遺伝子に、13株は単一の遺伝子に変異がみられた。3株は*katG*遺伝子に変異を示したが、高度耐性に関与すると考えられているコドン315の変異あるいは*katG*遺伝子欠失株はみられなかった。28株中13株（46.4%）の*inhA*遺伝子のプロモーター領域に変異がみられた。この結果は低レベル耐性に*inhA*遺伝子が関与しているとするこれまでの報告を支持している。なおMIC値0.2μg/mlを示した2株についてはいずれの遺伝子にも変異はみられなかった。

145

BACTEC MGIT960ASTによる二次抗結核薬に対する結核菌の感受性検査

○小林郁夫、阿部千代治（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）、青野昭男、東由佳（結核予防会複十字病院検査科）、御手洗聡（結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター細菌検査科）、尾形英雄（結核予防会複十字病院呼吸器内科）

【目的】MGIT960 ASTシステム（MGIT法）では既に一次抗結核薬について、迅速性や再現性、他法との相関性について報告されている。今回我々はMGIT法による二次抗結核薬感受性検査法の確立を目的として、Ethionamide（TH）、Kanamycin（KM）、Levofloxacin（LVFX）に対する検査基準濃度を設定し、MGIT法とMiddlebrook 7H10寒天培地によるCLSI M24-A法（M24-A法）および1%小川培地による比率法（小川法）を比較した。
【方法】研究には薬剤耐性臨床分離結核菌64株を用いた。Pfyfferらの報告によるBACTEC460 TBシステムでの濃度設定を参照し、MICを測定することでMGIT法での基準薬剤濃度を決定した。同時にM24-A法と小川法で薬剤感受性検査を行い、MGIT法と比較した。
【結果】MGIT法での薬剤濃度はTH：2.5μg/mL、KM：2.5μg/mL、LVFX：1.0μg/mLとした。M24-A法との比較ではMGIT法の感度、特異度、一致率はそれぞれTH：95.2%、78.9%、84.7%、KM：100%、94.3%、96.6%、LVFX：92.6%、100%、96.7%であった。KMとLVFXの一致率は95%以上であったが、THではいく分低い値であった。小川法との比較では感度、特異度、一致率はそれぞれTH：83.3%、92.9%、87.9%、KM：75.8%、100%、86.2%、LVFX：86.2%、100%、93.3%であった。
【考察】MGIT法によるTHの感受性検査ではM24-A法と比較して特異度が低く、濃度を5.0μg/mLとしたところ感度が大幅に低下した。THの濃度は今後も更なる検討が必要と考えられた。

146

千葉県内の患者から分離された結核菌のMICによる薬剤感受性判定について

○岸田一則（千葉県衛生研究所細菌研究室）

【目的】プロスミックMTB-1法で測定した結核菌のMICによる薬剤感受性判定基準が2006年に更新されたため、その妥当性について検討した。
【方法】2002～2006年に、千葉県内の医療機関から搬入された結核菌377株についてプロスミックMTB-1法を用いて測定したMICを、新判定基準により感受性を判定した。
【成績】供試菌株のMICは、SMでは0.5～2μg/mlの範囲に346株、EBでは0.5～2μg/mlの範囲に371株、KMでは1～4μg/mlの範囲に367株、INHでは0.06～0.25μg/mlに344株、RFPでは≦0.03μg/mlに366株が分布した。新判定基準により感受性を判定したところ、SMは耐性16株、中間域8株、感受性353株と判定され、耐性16株中8株が他剤にも耐性を示した。EBでは耐性2株、中間域4株、感受性371株と判定され、耐性2株は他剤にも耐性を示した。KMでは耐性7株、感受性370株と判定され、耐性7株はすべて他剤にも耐性を示した。INHは耐性23株、中間域7株、感受性347株と判定され、耐性23株中15株が他剤にも耐性を示した。RFPは耐性10株、中間域1株、感受性366株と判定され、耐性10株はすべて他剤にも耐性を示した。
新基準で感受性に変更されたEBのMIC 2μg/mlを示す菌株、耐性に変更されたKMのMIC 32μg/ml、INHのMIC 2μg/mlを示した菌株について他剤の耐性、患者の治療歴等を調査した。EBでMIC 2μg/mlを示した63株中2株は他剤に耐性を示し、そのうち1株は治療歴有患者由来株で1株は治療歴不明患者由来株であった。他剤に耐性を示さない61株中41株は治療歴無患者由来株、20株は治療歴不明患者由来株であった。KMでMIC 32μg/mlを示した2株は他剤に耐性を示し、治療歴有患者由来株であった。INHでMIC 2μg/mlを示した7株中1株は他剤に耐性を保有し治療歴有患者由来株であった。他剤に耐性を保有しない6株中2株は治療歴無患者由来株、2株は治療歴有患者由来株、2株は治療歴不明患者由来株であった。
【結論】EB、KMは新基準による判定の妥当性が認められた。INHについては耐性遺伝子の変異等と併せて詳細な検討が必要である。

147

プロスミックMTB-1法による薬剤感受性結核菌の検討

○吉多仁子、阿野裕美、所知都子、上田麻未（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター臨床検査科）、高嶋哲也（同結核内科）

【目的】当センターで実施したプロスミックMTB-1法による結核菌感受性試験（以下感受性試験）について、治療歴別に分けMICについて検討を行った。
【対象・方法】2004年度、感受性試験を実施した439株（複数実施患者は初回をカウント）を対象とした。菌株はマイコブロス液体培地を用い前培養を行った。プロスミックMTB-1法は約1週間CO2培養を行った。SM、EB、KMは0.06～128μg/mlの12段階、INH、RFP、LVFXは0.03～32μg/mlの11段階希釈であった。それぞれのMICを求め、CLSI法に基づくカテゴリーにより感受性、判定保留域、耐性に判定した。
【結果】439株の治療歴は、初回328株（74.9%）、再98株（22.2%）、不明13株（2.9%）であった。この試験法で感受性株は、初回治療293株（89.3%）、再治療65株（66.3%）、不明11株（84.6%）であった。感受性株の治療別MICの平均値の結果は、初回治療SM=0.86μg/ml、EB=0.99μg/ml、KM=1.38μg/ml、INH=0.11μg/ml、RFP=0.03≧μg/mlで、LVFX =0.28μg/mlであった。SM=2.0μg/ml、EB=2.0μg/ml、KM=2.0μg/ml、INH=0.25μg/ml、RFP=0.03≧μg/mlで、LVFX 0.5μg/mlであった。再治療SM=0.83μg/ml、EB=1.37μg/ml、KM=1.37μg/ml、INH=0.11μg/ml、RFP=0.03≧μg/mlで、LVFX =0.30μg/mlであった。感受性の菌株MIC値は、治療歴で差はなかった。
【考察】われわれは、感受性株のMIC値を、統計学的に95.5%信頼度である平均値+2S.D.の上限で求め、感受性と耐性のブレークポイントを計算した 。プロスミック法は2倍希釈系列であるので最も近い値をブレイクポイントとした。その結果SM=2.0μg/ml、EB=2.0μg/ml、KM=2.0μg/ml、INH=0.25μg/ml、RFP=0.03≧μg/mlで、LVFX 0.5μg/mlであった。感受性株のMIC値を、CLSI法に基づくカテゴリーと比較すると、 SM、KM、INHとRFPは1管低い値であることが分かった。プロスミックMTB-1は、山根等の報告で、再現性が±1管としていて、本報とほぼ同じ結果が得られた。

148

Emergence of Ofloxacin Resistance in Mycobacterium tuberculosis Clinical Isolates from China: gyrA Mutation Analysis by Denaturing HPLC and DNA Sequencing

○石瑞如、鹿住祐子、菅原勇（財団法人結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター）

This work is to determine quinolone resistance determinging regions (QRDRs) of gyrA gene in ofloxacin-resistant isolates from China by DHPLC and sequencing methods.109 clinical isolates (87 shown to be ofloxacin-resistant and 22 susceptible by a routine proportional method) were collected from different patients with pulmonary tuberculosis. GyrA mutations were found to occur predominantly at codons 94, 90, and 91, and in 4 types of codon 94 mutation (94AspàGly, Ala, Tyr, and Asn) . The previously reported mutation involving codon 88 was not found. All of the 109 clinical isolates had codon 95 ACC natural polymorphism . However, two new findings were unexpected. One was that 49 of the 87 ofloxacin-resistant isolates (56%) carried double point mutations, and the other was that among these double-mutated isolates, 20% (10/49) harbored Ala74Ser mutation, which has not been reported previously in M.tuberculosis. Double point mutation of gyrA is relatively rare and is generally thought to be uncommon in clinical isolates. Ala74Ser mutation has been reported only in other bacteria. All these indicated the already emergence of fluoroquinolone resistance in China. DHPLC is a relatively new technique to identify mutations. In this study, by introducing M.tb H37Rv and M.tb Erdman two reference strains, the interference from codon95AGC:ACC natural polymorphism was successfully avoided, the DHPLC method devised in this study can be regarded as a useful and powerful tool for clinical analysis of gyrA mutation in tuberculosis. (ACKNOWLEDGMENTS Dr. 石 瑞如 is a recipient of The Japan-China Medical Association Fellowship sponsored by Sasagawa Memorial Foundation. We thank Jianyuan Zhang and Chuanyou Li in Beijing Tuberculosis Research Institute for a great help.)

149

Mycobacterium bovis BCG Tokyo 172株の抗結核薬に対する薬剤感受性

○宍戸雄一郎（東北大学医学部感染症呼吸器病態学分野）、御手洗聡、大友幸二、山田博之（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）、関昌明、佐藤明正、矢野郁也、小山明（日本ビーシージー製造株式会社）

【目的】Bacillus Calmette Guerin（BCG））は結核の発病予防及び進展防止に有効な弱毒生ワクチンである。しかし、まれに免疫不全患者や小児などにおいてBCGによる重篤な全身感染が発生することがあり、死亡例も報告されている。また、BCGにはPasteur研究所から親株を分与された国ごとに様々なsubstrainsが存在し、近年オランダでリンパ節炎の小児から0.5μg/ml濃度のIsoniazid（INH）に対して耐性をもつBCG Danish株が報告されている。
そこで、我が国で用いられているBCG Tokyo株の安全性について薬剤感受性の観点から評価を行った。
【方法】BCG Tokyo172株由来のシードロット及びそれを用いて製造された製剤をOADC添加Milddlebrook 7H11培地にて培養し、INH、Rifampicin（RFP）、Streptomycin（SM）及びEthambutol（EB）に対する99% Minimum Inhibitory Concentration（MIC; 最小発育阻止濃度）を測定した。
【結果】INHに対するMICは、ワクチン製剤で0.06 μg/ml、シードロットで0.125 μg/mlであった。さらにRFP、SM、EBに対する製剤のMICはそれぞれ0.25-0.5 μg/ml、0.25μg/ml、2-4μ/mlであった。
【考察】BCGについて適切な薬剤感受性検査法が確立されている訳ではないが、結核菌に対する比率法や耐性比法が有効とすれば、Danish 株やConnaught株はINH耐性である。耐性菌であっても免疫原性は同等であり、WHOはINH低濃度耐性のBCGワクチンを使用することに問題はないと表明しているが、全身感染症の治療に使用可能と思われる薬剤を確保しておくことは重要である。これまでの報告との比較や抗結核薬の血中動態を考慮すると、BCG Tokyo株のMICは治療の際の有効性を保証するものと思われる。

150

薬剤感受性画像解析装置を使用した抗酸菌MIC測定の基礎的検討

○山下研也、岡沢豊（極東製薬工業株式会社研究開発部）、鳥山武利、横山茂樹（高電工業株式会社インフォメディカル機器開発部）

【目的】
我々は96穴マイクロプレートと液体培地を用いて7日間で判定することが可能な、結核菌感受性検査であるプロスミックMTB-I法、非結核性抗酸菌感受性検査としてプロスミックNTM法を開発してきた。これら検査方法の導入で培養時間が短縮され、再現性の高い検査が可能となった。しかしながら、大量検体を扱う検査センターや大手病院検査室においてはより効率的に判定する方法が求められている。そこで今回我々は、目視判定に代わり自動画像解析装置を用いて判定することで、人差なく効率的に判定することが可能かどうかについて検討を行なった。
【材料と方法】
供試菌株は精度管理用菌株として*M.tuberculosis* ATCC27294株、*M.avium* ATCC25291株、*M.intracellulare* ATCC13950株を用いた。またそれぞれの菌種における臨床分離株を用いた。試験法はプロスミックMTB-I法、プロスミックNTM法を用いて測定を行ない、目視判定並びに自動画像解析装置（高電工業株式会社製　IAシリーズ）による測定を実施した。
【結果】
プロスミックMTB-I法、プロスミックNTM法ともに、目視判定と自動画像解析装置におけるMIC判定は一致する成績が得られた。一部、微量発育によりMIC終末点が目視判定困難な判定像においても一定の判定基準を設定することで判定することができた。
【考察】
自動画像解析装置を用いて判定することで判定時間が短縮され、判定時の人差も解消される。また、判定結果を電子データーで長期保管することも可能となり検査データーの確認・保存にも優れている。今回の検討で、自動画像解析装置を用いた抗酸菌の薬剤感受性試験法の有用性が非常に高いことが期待できた。

151

結核菌薬剤感受性検査外部精度評価；2003～2005年での実施経験について

○御手洗聡、大友幸二、山田博之（結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター細菌検査科）

【目的】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年度より開始している。一般検査室を対象とする薬剤感受性検査外部精度評価（EQA）については2003年より実施しており、2005年までに連続3年間実施した。今回、3年間での実践経験と有用性について評価した。【方法】結核菌の薬剤感受性検査を実施している病院検査室及び検査センターを対象とし、薬剤耐性既知の結核菌株10組20株を送付した。各検査室では日常実施している方法に基づいてIsoniazid（INH）、Rifampicin（RFP）、Streptomycin（SM）及びEthambutol（EB）について感受性検査を実施し、結果をコントローラーに送付した。それぞれの結果を標準判定と比較し、耐性感度、感受性特異度、一致率及び再現性を評価した。【結果】EQA参加施設は2003年（第1ラウンド）は検査センターのみ23施設であり、2004年（第2ラウンド）は病院検査室と検査センターを併せて48施設、翌2005年（第3ラウンド）は66施設で年々増加していた。INHとRFPの感度は第1ラウンドではそれぞれ平均95.0%と94.5%であり、第2ラウンドではそれぞれ平均100%と97.7%となり、第3ラウンドでも99.9%と96.8%で精度は維持されていた。また、SMとEBの精度も含めて、精度の低い施設の頻度も年々減少していた。第2ラウンドでは、検査センターに比べて、病院検査室で精度の低い施設が多い傾向があったが、第3ラウンドでは病院検査室での精度が改善し、ほぼ同等となっていた。評価上の問題点として、ほぼ毎回SMの判定に関する過大評価（耐性過剰）とEBに関する過小評価（感受性過剰）が認められていた。実践上の問題としては、検査にかかる費用を挙げる施設が多かった。【考察】パネルテストによる外部精度評価は、技術試験としての側面上精度を限定的にしか評価できないが、経年的実施により検査精度の改善と維持に有効であることが示された。

152

肘関節部にみられた*Mycobacterium shinshuense*皮膚潰瘍の一症例：主として病巣部の菌の遺伝子検査について

○中永和枝、石井則久（国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部）、斎藤肇（広島県環境保健協会）、岩本朋忠（神戸市環境保健研究所微生物部）、後藤正道（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科人体がん病理学）、児玉朱実（国立病院機構東広島医療センター）、飯沼由嗣（京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学）

【目的】皮膚病巣部の菌の遺伝子検査により*M. shinshuense*潰瘍と診断しえた一症例について報告する。【症例】20歳女性。平成17年12月28日右肘関節部に発赤、腫脹、疼痛を生じ、翌18年1月6日NHO東広島医療センターで受診。初診時、右肘関節部に発赤、硬結を伴い、痂皮を有する径約1 cmの潰瘍をみとめ、8日入院。2月10日、皮膚スタンプ標本で多数の抗酸菌をみとめ、INH, RFP, EB投与を開始したが、潰瘍は手掌大まで拡大。PCR検査で*M. ulcerans*または*M. shinshuense*と診断、4月4日広範な皮膚と皮下組織切除術、4月26日分層植皮術を施行。経過は良好で6月12日退院。【材料と方法】パラフィン包埋病巣部組織切片、病巣部皮膚組織、手術時の皮膚組織より直接、または精製菌より抽出したDNAを用い、IS2404を標的としたPCR、16S rDNA塩基配列解析、病原性プラスミドpMUM001上の遺伝子を標的としたPCRを行った。対照として、*M. shinshuense*2菌株および*M. ulcerans* 5菌株から抽出したDNAを用いた。【結果】いずれの患者材料からも、対照菌と同様、IS2404のPCR標的バンド154 bpが検出された。16S rDNA塩基配列は、*M. shinshuense* 2菌株と100%一致した。即ち、16S rDNAの超可変領域A、Bを含む約500 bpについて、RIDOM解析では、*M. shinshuense* と100%一致し、*M. ulcerans* とは1bp（*E. coli* position 492）異なっていた。さらに、*M. shinshuense*と同じく3' 末端近くのposition 1288はG（*M. ulcerans*:C）で、1449-1451ではTTTを欠いでいた。病原性プラスミドpMUM001上の遺伝子は、マーカー8種のうち7種が検出され、そのパターンは*M. shinshuense* と一致した。【考察】本症例の原因菌は詳細な遺伝子検査で*M. shinshuense*と同定された。他方、病巣部膿を接種した2%小川培地の30℃、11週培養後に約40個の黄色、R型集落がみとめられ、その培養・生化学的性状から、また16S rDNA塩基配列が研究室保存*M. shinshuense* 2菌株並びに病巣精製菌と完全に一致し、*M. shinshuense*と同定された。なお、最近分与を受けた京大株についてもふれたい。（会員外共同研究者：岡部勉、今田英明、福永政司、鈴木幸一、谷川和也、松村由美、瀧玲子、宮地良樹）

153

肺炎症性肉芽腫病巣より分離されたMycobacterium heckeshornense、特にMycobacterium xenopiとの性状の異同性について

○斎藤肇（広島県環境保健協会）、中永和枝（国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部）、岩本朋忠（神戸市環境保健研究所微生物部）

【目的】肺炎症性肉芽腫病巣より分離されたM. heckeshornenseの細菌学、特にM. xenopiとの異同性について検討する。
【症例】30歳男性、平成15年6月、健診で胸部異常陰影が指摘され、6月20日広島市立広島市民病院で受診し、CTで右上葉S1に空洞を伴う腫瘤影、近接する胸膜の肥厚、周囲に衛星病巣と思われる陰影を認め、肺結核の疑いで喀痰検査、気管支鏡検査を行うも確定診断に至らず、経過観察とされた。17年8月、再検査が行われたが、確定診断には至らなかった。11月14日当院呼吸器外科を受診、12月4日入院し、12月19日胸腔鏡下右第2区域切除が行われた。切除肺病巣は、病理組織学的には陳旧性乾酪化および非乾酪化肉芽腫病巣で、乾酪化病巣内には孤立・集簇した抗酸菌がみられた。
【方法】切除肺からの抗酸菌検出（塗抹培養）、分離菌の培養・生化学的・分子遺伝学的性状の検討とDDHテストでM. xenopiと同定された菌の再確認。
【結果】切除肺組織の塗抹では多数の中等大の抗酸性桿菌を認め、35℃、11週小川培養でS型、黄色の30コロニーを生じた。7H11寒天平板上のミクロコロニーではフィラメントの集簇像がみられた。37（微弱）、42、45℃で発育し（3週）、25、30℃では発育不能。0.5%NaCl、5μg EB、500μg PNB、10μg TCH各培地での発育、Fe取込み陰性。Tween 80水解、ウレアーゼ、硝酸塩還元、半定量カタラーゼ、アリルスルファターゼ（3日法）陰性、ピラジナミダーゼ、68℃カタラーゼ陽性。DDHテストではM. xenopiと同定、16S rDNA配列の超可変領域A、Bを含む前半500bpはデータベース上のM. xenopi（3株）に対しては24～26bpの違いがあったが、M. heckeshornense DSM44428^{T}とは100%の一致。最近わが国の2施設で、DDHテストでM. xenopiと同定された7株のうち3株はアリルスルファターゼ陰性、5μg EB培地上発育陰性、16SrDNA塩基配列がM. heckeshornense^{T}と100%一致し、M. heckeshornenseと同定された。
【考察】わが国で抗酸菌の同定に一般に用いられているDDHテストでM. xenopiと同定された場合にはM. heckeshornenseとの鑑別を要する。（会員外共同研究者：沼岡嘉子、松浦博夫）

154

Mycobacterium celatum肺感染症の3例：主としてその細菌学について

○斎藤肇（広島県環境保健協会）、岩本朋忠（神戸市環境保健研究所微生物部）、中永和枝（国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部）、吉友和夫（愛知県立尾張病院呼吸器内科）、前倉亮治（国立病院機構刀根山病院呼吸器内科）、後藤正道（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科がん病理学）、飯岡義教（沼津市立病院呼吸器内科）、佐野克典（同臨床検査科）

【目的】Butlerら（1993）により命名、記載されたMycobacterium celatumは、M. xenopi 並びにM. avium complexに近似した生化学的性状を示す抗酸菌である。16S rDNA塩基配列の違いによって1、2、3型に分類され、1および3型菌はM. tuberculosis complex同定用DNAプローブと弱い交差反応を示す。今回、われわれはM. celatumによる肺感染症の3例を経験したので、主としてその細菌学的方面について報告する。【材料と方法】MGITおよび、あるいは小川培地による喀痰からの抗酸菌の分離状況、分離菌の集落性状、培養・生化学的・分子遺伝学的性状並びにマウスに対する病原性について検討する。供試菌は愛知県立尾張病院の60歳男性患者から分離された3株、国立病院機構刀根山病院の73歳男性患者から分離された5株中3株、沼津市立病院の63歳女性患者から分離された15株中3株。【結果】供試全菌株が下記のような共通性状を有した。集落はS型、非光発色性。古くなると黄色となる株もある。25、30、37、42、45℃で発育、500μg PNB培地に発育、5%NaCl培地に発育不能。Tween80水解、ウレアーゼ、硝酸塩還元および半定量カタラーゼ陰性、耐熱性カタラーゼおよびアリルスルファターゼ（3日法）陽性。MPB64産生陰性。DDHテスト陰性、全供試菌株間の16S rDNAシークエンスの相同性は100%一致、またこれらとM. celatum N224（臨床分離株、2型菌）とは99.8%（444 bp/445 bp）、M. celatum ATCC51131^T（1型菌）とは97.3%の一致がみられ、われわれの分離菌は2型に近いものと思われる。供試2菌株の（UN-38、UN-94）の菌体のミコール酸のUV-HPLCパターンはM. celatumの“明らかに分離したダブルピーククラスターで、5分後に出現する早期クラスターに顕著なピークを有する”に一致するものと思われた。供試1菌株（UN-38）のBALB/c系雌マウスの尾静脈内接種（1.7×10^6CFU）では、脾体重比の増加、病理組織学的に肺、脾の顕著な肉芽腫病変と多数の抗酸菌がみられた。【結語】3例の肺疾患患者喀痰から繰り返し分離された抗酸菌をM. celatumと同定し、わが国にも稀ながら本菌による感染症のあることを明らかにした。（会員外共同研究者：羽佐田香代、橋本尚子）

155

4種遺伝子の連結配列による*Mycobacterium avium* – *M. intracellulare* cluster X "MAIX" 株の分子遺伝学的系統分類と血清型・生化学的性状との関連性

○岩本朋忠（神戸市環境保健研究所微生物部）、中永和枝、石井則久（国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部）、長野誠（(株) ビー・エム・エル臨床ゲノム開発部）、斎藤肇（広島県環境保健協会）

【目的】我々は昨年度の本総会において、16S rRNA遺伝子を標的とした種特異的なプローブで鑑別できないMAC（MAIX株）が分子遺伝学的系統解析により*M. avium*と*M. intracellulare*の中間的位置にあるMXグループと*M. intracellulare*に近縁なMICグループに大別できることを報告した。今回は、これら2つのグループ間での血清型別特徴ならびに生化学的性状について検討した。また、既報の3領域（16S rRNA, ITS, *hsp65*遺伝子）に*dnaJ*遺伝子塩基配列を加えた4領域の連結塩基配列による分子遺伝学的系統解析を行った。さらに、わが国で分離された臨床分離MAIX株の分子系統解析を行い各グループ別の分布についての知見を得た。【材料と方法】環境由来株26株と海外での臨床分離株13株の計39株について血清型別、生化学的性状、*dnaJ*遺伝子の部分配列決定（196bp）を行った。血清型はShaeferの方法に従い血清凝集反応により判定した。*dnaJ*遺伝子の塩基配列決定は森田ら（J. Med. Microbiol. 813-17 (2004)）の方法に従った。昨年度報告済みの16S rRNA遺伝子、ITS、*hsp65*遺伝子の塩基配列に今回得られた*dnaJ*遺伝子の塩基配列を加えた4領域の連結塩基配列から系統樹を作製した。さらに、わが国での臨床分離株17株の16S rRNA、ITS、*hsp65*遺伝子、*dnaJ*遺伝子の塩基配列を決定し系統解析を行った。【結果と考察】MXグループ11株の血清型は型別不能株5株を除いて6株全てが22型であった。一方、MICグループ28株は18型（19株）、24型（3株）、15型（1株）、型別不能（5株）であり、確グループ別の主要血清型の存在が示唆された。また、興味深いことに、両グループは半定量カタラーゼ試験で明瞭に区別された（MX：陽性、MIC：陰性）。既報の3領域に*dnaJ*遺伝子塩基配列を加わえることで供試株39株の分類は更に細分化された。特にMXグループにおいてその細分化は顕著に認められた。*dnaJ*遺伝子を加えた連結配列による系統解析はMAIX株の疫学解析に有用と思われる。わが国の臨床材料より分離されたMAIX株17株はMXグループ12株、MICグループ5株に分類され、MXグループがやや多い結果となった。（会員外共同研究者　群馬県衛生環境研究所　森田幸雄）

156

*Mycobacterium lentiflavum*の遺伝学的多型性に関する検討

○岩本朋忠（神戸市環境保健研究所微生物部）、中永和枝、石井則久（国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部）、斎藤肇（広島県環境保健協会）

【目的】*Mycobacterium lentiflavum*は1996年、Springerらによってヒトの胸椎円板炎の原因菌として分離されたII群菌である。わが国においても、主として肺疾患患者からの分離例が報告されている(Iwamoto, et. al., Clin. Microbiol. Newsl. 25: (2003))。市販の同定キットでは鑑別できず本菌の同定には16S rRNA遺伝子などの塩基配列情報が必要となる。海外における報告例から、16S rRNA遺伝子とITSの塩基配列に多型性が認められている。今回我々は。患者5名より分離された*M. lentiflavum*の細菌学的特徴について検討し、遺伝学的多型性についての知見を得たので報告する。
【材料と方法】東京、広島、大阪の医療機関にて計5名の患者より分離された*M. lentiflavum*を用いた。各菌株の16S rDNA全長（約1500bp）、16S-23S スペーサー領域（ITS）全長、hsp65遺伝子の部分配列360bp、rpoB遺伝子の部分配列306bpについて塩基配列を決定し、各領域における塩基配列の多型性を調べた。また、生化学的性状についても検討した。
【結果と考察】今回解析した5名の患者由来株の遺伝子型別をまとめると、16S rDNA（type I, 4株; type II, 1株）、ITS（type Ia, 1株; type II, 4株）、hsp65遺伝子（type I, 1株; type II, 3株; type III, 1株）、rpoB遺伝子（type I, 2株; type II, 3株）であり各領域について2から3の遺伝子型を認めた。今回の結果から、16S rDNA、ITSに加えてhsp65遺伝子、rpoB遺伝子においても異なる遺伝子型の存在が明らかとなった。5株の遺伝子型のアリルプロファイルを16S rDNA-ITS-hsp65-rpoBの順に表現するとUN-106（東京株）はI-II-II-I、UN-107（広島株）はIII-Ib-III-II、UN-127（大阪株）はI-II-II-I、MK-1（大阪株）はI-II-II-I、UN-122（東京株）はI-II-I-Iであり、3つのアリルプロファイルに分けられた。16S rRNA遺伝子とITSの塩基配列からUN-107を除く4株はフランスでエイズ患者の播種性感染の原因菌として血液から分離された*M. lentiflavum* HL1株と一致した。UN-107は喀痰より分離された*M. lentiflavum* ATCC 51988と一致した。今回の我々の検討により、わが国で分離される*M. lentiflavum*の遺伝的多型性が示された。

157

肺疾患患者より分離された1新抗酸菌種の細菌学的性状

○斎藤肇（広島県環境保健協会）、岩本朋忠（神戸市環境保健研究所微生物部）、中永和枝（国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部）、秋山也寸史（北海道社会保険病院呼吸器科）、佐藤滋樹（名古屋市立大学臨床分子内科学）、田口修（三重大学医学部付属病院呼吸器内科）、末安禎子（筑後病院呼吸器内科）、川辺芳子（国立病院機構東京病院呼吸器内科）

【目的】北海道から九州の6病院において肺疾患を有する6名の患者から分離された新種と思われる抗酸菌の諸性状について記載する。
【方法】分離菌の形態学・培養・生化学・分子遺伝学的諸性状並びにミコール酸のHPLCについて検討する。供試菌：1. 73歳女性患者の喀痰から分離の3株（北海道社会保険病院）、2. 78歳男性患者の喀痰から分離の1株（名古屋市立大学病院）、3. 64歳女性患者の気管支洗浄液から分離の1株（三重大学病院）、 4. 89歳女性患者の喀痰から分離の1株（筑後病院）、5. 57歳女性患者の喀痰から分離の1株（NHO東京病院）、6. 89歳男性患者の喀痰から分離の1株（くまもと温石病院）。1、5、6は患者に対する病原的意義ありと考えられる。
【結果】供試全菌株が下記のような共通性状を有する。即ち、7H11寒天平板上37℃、CO2ふらん器内2～3週培養で径1～2 mm大のS型、非光発色性集落を結ぶ。30、37℃で発育し、25、42、45℃で発育しない。TCH（1μg/ml）培地に発育し、PNB（500μg/ml）、EB（5μg/ml）、NaCl（50μg/ml）各含有培地に発育しない。鉄取込み陰性。Tween 80水解（5日、10日）、耐熱性カタラーゼ、ピラジナミダーゼ陽性。ウレアーゼ、硝酸塩還元、アリルスルファターゼ（3日法）、半定量カタラーゼ陰性。DDHテスト、キャピリアTBテスト陰性。全供試菌株間の16S rDNA、*hsp* 65遺伝子、*rpo* B遺伝子、16S-23S ITS各配列には100%の相同性がみられ、次いで最も高い相同性を示した菌株はそれぞれ*M. tuberculosis* ATCC27294^T（97.8%）、*M. kansasii* ATCC12478^T（94.7%）、*M. marinum* ATCC927^T（91.8%）および*M. gordonae* ATCC14470^T（81.1%）であった。上記の分離菌のうち、4病院で分離された4菌株の鹸化した小川培養菌細胞から抽出されたミコール酸のHPLC分析では、米国CDCのLibrary databaseにある既知HPLCパターンに一致するものはなかった。
【考察】上記の諸性状から、分離菌はRunyon III群所属の1新抗酸菌種と思われる。（会員外共同研究者：W. Ray Butler, U.S. PHS, CDC, Atlanta, Ga；加藤宗博、中村敦、名古屋市立大学；藤本久夫、くまもと温石病院；小林裕康、三重大学病院；長野誠、ビー。エム。エル。）

158

クラリスロマイシン耐性のM.avium complex症の治療とMICの経過

○白井正浩、早川啓史、中野泰克、藤田薫（国立病院機構天竜病院）、須田隆文、千田金吾（浜松医科大学第二内科）

【目的】クラリスロマイシン（CAM）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。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。Griffithらの報告では、肺手術を行いSMを投与できた症例は予後良好であったことを報告している。しかし実際には病変の拡がりが大きく手術でとりきれる症例は少ない。手術が適応にならない症例についてはその治療法は主治医に任かされているのが実態である。今回われわれは、当院でCAM耐性判明後、その治療法とMICの経過について検討を行ったので報告する。
【対象および成績】：4症例の年齢、菌種、治療内容、耐性判明後の治療内容、治療後の菌量および治療後のMICを示す。症例1 76歳 女性 M.intracellurale CAM中止 LVFX単独 塗抹+++ MIC＞32症例2 83歳 女性 M.avium CAM継続 EBやSM筋注施行 塗抹++ MIC＞32症例3 82歳 女性 M.intracellurale CAM中止 RFP/GFLX 塗抹+++ MIC＞32症例4 49歳 女性 M.avium CAM中止 手術施行 塗抹-培養+ MIC 0.25
【結論】CAM耐性判明後、CAMの使用状況にかかわらず、菌量やCAMのMICに変化を認めなかった。唯一手術をした症例が排菌が減少しCAMのMICも改善した。

159

若年肺*Mycobacterium avium* complex症の臨床的検討

○西村知泰、長谷川直樹、石坂彰敏（慶應義塾大学医学部呼吸器内科）

【目的】近年、肺*Mycobacterium avium* complex症（肺MAC症）の罹患率は上昇しており、特に中年以降の女性や中葉・舌区型MAC症の割合が増加している。一方、30歳未満の若年者に発症する肺MAC症も報告されている。当院で経験した若年肺MAC症に関して検討を行った。
【方法】2000年1月から2006年12月にかけて、当院で米国胸部学会の診断基準（1997年）を満たす30歳未満の成人肺MAC症患者4例に関して、病歴、検査所見、画像所見、治療とその効果を検討した。
【結果】平均年齢は25歳、男性1例、女性3例であった。4例中3例は呼吸器症状を認めず、胸部異常陰影精査目的で当科を受診した。全例明らかな免疫異常は認めず、栄養状態は良好であった。CTでは全例、上葉に病変を認めた。粒状影を主体としたが、2例に空洞を伴う結節影を認めた。気管支拡張像が明らかなものは1例であった。リファンピシン、エタンブトール、クラリスロマイシンまたはアジスロマイシンによる3剤併用化学療法が行われ、全例、排菌の陰性化、画像所見の改善を認めた。
【考察】若年肺MAC症は、既存の呼吸器疾患を認めず、画像では肺結核との鑑別が困難であり、診断における細菌学的検査の重要性が示唆された。化学療法の反応性は良好であった。

160

当院における一次感染型肺MAC症男性例の検討

○森本耕三、石川理恵、新井愛子、神宮浩之、安藤常浩、生島壮一郎、折津愈（日本赤十字社医療センター）

【目的】主に中葉舌区に小粒状陰影や気管支拡張症を呈する一次感染型MAC症は中高年の非喫煙女性に多いとされ、1990年以降多くの研究がなされてきた。しかし、一次感染型MAC症男性例について限定して研究されることは少ないため、今回その臨床像を明らかとするために検討を行った。
【対象/方法】2000年から2005年までに診断された15例についてretrospectiveに解析した。
【結果】平均年齢は63.9歳（44～80歳）でBMIは19.7（16.5 ～23.2）であった。12例（80%）がnever smokerであった。血液検査は血沈のわずかな上昇以外に明らかな所見は認めなかった。6（40%）が咳嗽を主訴としていたが、5例（53%） が無症状で検診発見されていた。殆どの症例がマクロライドを含む多剤治療が導入され、治療失敗例は数例のみであった。多剤治療が行われなかった4例のうち3例は観察期間中に明らかな進行は認めていない。
【結論/考察】一次感染型MAC症男性例は進行が緩やかで、マクロライドを含む多剤治療で充分な臨床効果が得られており、難渋する症例は認められなかった。

161

MAC症の難治化要因について—持続排菌症例の検討—

○杉崎勝教（国立病院機構西別府病院内科）、伊井敏彦（国立病院機構宮崎東病院）、小江俊行（国立病院機構東佐賀病院）、宮城茂（国立病院機構沖縄病院）、川畑政治（国立病院機構南九州病院）、杉本峯晴（国立病院機構熊本再春荘病院、川上健司（国立病院機構長崎神経医療センター）、牛島里恵（国立病院機構南福岡病院）

目的：近年増加傾向にあるMAC症のうち次第に増悪し難治化する要因について検討した。今回難治化の重要な要因である持続排菌を伴う症例について検討を加えた。方法：九州地区の国立病院機構9病院の症例を中心に、積極的な治療介入にもかかわらず2年間持続的に喀痰中に排菌を認めた43症例を集積した。これらの症例についてその臨床的な特徴を検討した。また対象として当初喀痰中の排菌が陽性であったが加療または自然経過で排菌の陰性化を認め、ここ半年間喀痰中の排菌を認めない13症例を用い、持続排菌症例との比較検討を行った。結果：1）持続排菌群では66%の症例で胸部画像が次第に増悪した。対照群では全例改善した。2） 持続排菌群ではtuberculous typeが83%と対象群の42%に比べ有意に多かった（$p<0.01$）。3）持続排菌群ではクラリスロマイシンに対して44%が耐性であったが、対照群では0%であった（$p<0.02$）。結論：持続排菌群は画像上増悪する場合が多く空洞病変を伴うことが多かった。またクラリスロマイシンに耐性化している症例が多くこれが治療を難しくしている可能性が考えられた。

162

Mycobacterium avium complex検出肺微小病変の進展例と非進展例の検討。

○倉島篤行、鈴木純子、川島正裕、島田昌裕、九能木真喜子、金子有吾、大島信治、有賀晴之、益田公彦、松井弘稔、長山直弘、田村厚久、赤川志のぶ、永井英明、川辺芳子、町田和子、中島由槻、四元秀毅（国立病院機構東京病院呼吸器内科）

【目的】わが国の肺*Mycobacterium avium* complex（MAC）症頻度は国際的にも高レベルと推定され、臨床場面では、微少な胸部異常影からMACが検出される例に多く遭遇する。これらMAC検出肺微小病変は進展するのか、しないのか、進展するならどのように進展するかを検討した。
【対象と方法】喀痰または気管支鏡検査でMACが検出され、原因と見られる肺病変が微少（胸部単純X線所見上で病変面積合計が20mm×20mm以下のもの）であった症例について検討を行った。症例を軽快群、不変群、 悪化群の3群にわけ各々について化学療法有無など各種パラメーターの検討を行った。
【結果】第78回総会にて同様の検討を57例に行い、軽快群15例、不変群28例、悪化群14例であり、悪化群では有意に複数病巣が多かったほか、高齢者、合併症ありが多く、軽快群に化療ありが多い傾向が認められた。今回例数の増加と観察期間の延長の基に、改めて微小病変の転帰を検討した。一般的に肺MAC症化学療法において病変面積が小さい方が化学療法効果は有効であるが、MAC検出肺微小病変においても一定の条件で化学療法の有用性が推測された。

163

ステロイド、免疫抑制剤中に死亡した非AIDS合併肺M. avium complex症2例の検討

○佐藤敦夫（国立病院機構南京都病院内科）、倉澤卓也、坪井知正、池田雄史、角謙介（同呼吸器科）

【はじめに】近年自己免疫性疾患に対して、ステロイドと免疫抑制剤が併用される機会が増え、非AIDS合併M. *avium* complex症（以下肺MAC症）患者にも、それらの薬剤が投与される機会があるが、その安全性については十分な知見が得られていない。今回我々は、慢性関節性リウマチや血管炎症候群に肺MAC症を合併し、ステロイドと免疫抑制剤投与中、化学療法にもかかわらず肺MAC症が悪化し死亡した2症例を経験したので報告する。
【症例】症例1は36歳男性。19歳時チャルクストラウス症候群に対してサイクロフォスマミド、経口ステロイドを投与され一端緩解したが、その後も難治性喘息のためステロイド吸入と間欠的な全身ステロイド投与を必要としていた。両上葉を中心にブラが多発し、34歳時に両側気胸を発症しブラ切除術を施行。35歳より喘息コントロールの悪化とともに血管炎症候群再発と診断されステロイドとシクロフォスファミド投与が開始された。症状コントロールが可能となり徐々にプレドニンを漸減していたが、喀痰よりM. *abscesssus*が培養される様になった。ガチフロキサシンとクラリスロマイシン投与にてM. *abscesssus*に替りM. *intracellulare*が連続して培養されるようになった。エタンブトール、ストレプトマイシンなどを併用したが、呼吸不全が進行し治療開始5ヶ月で死亡した。症例2は70歳女性。慢性関節性リウマチにて非ステロイド性消炎鎮痛薬投与中に肺MAC症を発病した。リファンピシン、クラリスロマイシン、エタンブトール、カナマイシンにて肺MAC症の治療を開始したが、慢性関節性リウマチの悪化とともに、慢性関節性リウマチによる胸膜炎を発症した。ステロイドとシクロフォスマミドの投与が開始され、胸水の消失とともに胸部陰影の改善を認め一旦退院となったが、2ヶ月後に発熱とともに肺MAC症の悪化を認め3週間で死亡した
【考案】肺結核症ではステロイド剤と免疫抑制剤を併用しても抗結核剤により治癒可能な場合が多い。肺MAC症に対してはクラリスロマイシンを含んだ多剤併用療法でも必ずしも十分な治療効果が得られるとは限らず、ステロイドと免疫抑制剤を投与する際には十分な注意が必要である。

164

高齢者における肺MAC症死亡例の検討

○桶谷典弘、斎藤泰晴、土屋俊晶（国立病院機構西新潟中央病院呼吸器科）、渡辺靖（同検査科）

【目的】肺MAC症での予後不良因子の1つとして高齢があげられているが、高齢者発症でも進行が緩やかな例も多い。高齢発症者でどのような因子が予後に関連するのかを検討することを目的とした。
【対象と方法】70才以上で肺MAC症と診断され、肺MAC症が直接死因、死因の大きな要因となった症例を対象とした。比較検討のため、70才以上で発症、5年以上経過観察ができ胸部画像所見が不変～改善症例を比較対照群とし、レトロスペクティブに検討を行った。統計解析には$\chi 2$検定、Mann-WhitneyのU検定を使用し、p値が0.05未満を有意差有りとした。
【結果】当科で経験した肺MAC症537例中、70才以上の症例は317例（58。8%）で、対象となるMAC症死あるいはMAC症関連死は20例であった。診断時年齢は80.2才（72～90才）、男性／女性は、7／13であった。死亡までの期間は1.7年（26日～12年）だったが、発症後半年以内の死亡例は11例と過半数を占めていた。対照群19例との比較では、年齢、Performance Status、栄養状態、炎症所見、画像上の病変の拡がりなどで有意差を認めた。
【考案・結論】高齢者における肺MAC症死亡例の特徴として、1.診断時に病変が広がった進行例が多い、2.肺MAC症の発症を契機にもともと不良だった全身状態がさらに悪化し死亡する終末期感染の一面がある、3.発症から死亡までの期間が短い例が多いなどがあげられると思われた。

165

肺非結核性抗酸菌症の外科治療成績の検討

○徳島武、矢野修一、池田敏和、小林賀奈子、竹山博泰（国立病院機構松江病院）

【目的】当院での肺非結核性抗酸菌症（NTM）に対する外科治療成績からその適応と意義などについて検討した。
【対象】1998年から2006年11月までに当院で手術したNTM32例を対象とした。内訳は男14例、女18例、年齢は24～80才（平均60.1才）、病型は非広汎空洞型12例、不安定非空洞型20例で、菌種はM.avium23例、intracellurare8例、fortuitum1例であった。確診検査は喀痰11例、気管支洗浄液8例、 CT下生検2例、切除標本11例であった。術前20例に多剤併用化療が平均5.2ヶ月行われた。
【成績】手術適応は内科治療の不成功：15例、診断確定（肺癌疑い）：9例、肺癌合併：3例、化療拒否：3例、喀血：2例である。病巣の拡がりや術前NTM診断の有無から症例を3群に分類した・A群：比較的広範型10例、 B-1群：限局確診型13例、B-2群：限局未確診型9例である。術式は肺葉切除以上：12例、区域切除：3例、部分切除：17例であった。アプローチはVATS：24例、開胸：8例で、最近では特にVATS例が多かった。 A群では胸膜・リンパ節の癒着が高度で、手術侵襲の比較的大きな症例が多かった。術後合併症はなく、対側肺再発（術前より対側肺に散布陰影有り）の1例を除いて、全例再発なく経過良好である。B群の多くはVATS部切が行われ、術後化療を行わなくても再発は認めていない。また32例中4例に肺癌（腺癌3例、小細胞癌1例）とNTMの同一肺葉内の合併を認めたので、化療無効例には厳重な注意が必要である。
【結語】1）NTMの外科治療は、一般に6ヶ月の化療が奏効しない病巣限局例に対して行われているが、今後は症例を選べば初回治療時に外科治療を化療に先行して行っても良いと考えられる。2）手術術式は病巣が限局していれば、胸腔鏡下の部分切除や区域切除で対応可能と思われる。ただしその際気管支拡張病変や空洞性病変を残さない事が重要である。3）手術で病巣が完全切除できれば、術後の化療は不要であると思われた。

166

肺非結核性抗酸菌症の診断における気管支鏡検査の意義

○田村厚久、島田昌裕、久能木真喜子、金子有吾、川島正裕、鈴木純子、有賀晴之、大島信治、益田公彦、松井弘稔、永井英明、赤川志のぶ、川辺芳子、長山直弘、町田和子、倉島篤行、中島由槻、四元秀毅（独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科）、蛇沢晶（同病理）

【目的】肺非結核性抗酸菌症（PNTM）の診断において菌の検出は必要不可欠である。我々はPNTMの診断における気管支鏡検査の意義について、当院での経験をretrospectiveに検討した。
【方法】1996年～2004年の間に当院に入院し、喀痰・胃液検査の抗酸菌塗抹陰性のため気管支鏡検査が行われ、最終的にPNTMと診断された84例を対象とし、気管支鏡検査のPNTMにおける診断能を中心に解析した。
【成績】PNTMの内訳は男性36例、女性48例、平均64歳で、*M.avium complex*（MAC）症64例（うち中葉舌区型14例）、*M.kansasii*症7例、その他・菌種不明13例であった。X線所見では肺結核症の分類に準じるとII1 20例、II2 6例、III1 39例、III2 19例であった。各種検体における非結核性抗酸菌陽性率は、塗抹では気管支擦過・洗浄液で40%（40/84例）、培養では気管支鏡検査前の喀痰・胃液で56%（47/84例）、気管支鏡洗浄液では92%（77/84例）に達した。TBLBでの肉芽腫検出率は50%（25/50例）であった。菌種間、病型間に陽性率の違いはなかった。MACのPCR陽性率は喀痰・胃液の24%（13/54例）に対し、気管支洗浄液では80%（44/55例）と高率であった。なお6例は気管支鏡検査直後の喀痰検査で塗抹陽性で、気管支鏡検査前の喀痰・胃液培養陰性37例中7例は検査直後の喀痰培養で陽性であった。PNTM早期診断の観点から検体検査の組み合わせによる陽性率を検討すると、MAC症において喀痰・胃液PCR+気管支擦過・洗浄液塗抹で67%（36/54例）、喀痰・胃液PCR+気管支擦過・洗浄液塗抹＋気管支擦過・洗浄液PCRで84%（42/50例）、喀痰・胃液PCR+気管支擦過・洗浄液塗抹＋気管支擦過・洗浄液PCR＋TBLBの肉芽腫で85%（23/27例）と検査項目が多くなれば陽性率が向上することが確認された。
【結論】PNTMに対する気管支鏡検査の診断能は高く、MAC症では気管支洗浄液PCRにも評価すべき有用性があるものと思われる。PNTMが疑われる症例において気管支鏡検査による多項目の検体検査は有意義である。

167

肺*Mycobacterium avium* complex（MAC）症患者の家庭浴室内におけるMACの検出

○西内由紀子（大阪市立大学医学部附属刀根山結核研究所）、田丸亜貴（大阪府立公衆衛生研究所感染症部）、北田清悟、田栗貴博、前倉亮治（国立病院機構刀根山病院）、松本壮吉（大阪市立大学大学院医学研究科感染防御学分野）、鈴木定彦（北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター）

【目的】*Mycobacterium avium* complex（MAC）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。家庭内のMAC分布を培養法で調査したところ、MACは肺MAC症の患者家庭の浴室に局在し、2例の浴室分離株は患者喀痰分離株と遺伝子型が一致した。そこで、昨年に引き続き、患者浴室のMAC分布を検討した。また、今後必要性が増大する、迅速で鋭敏な環境中MAC検出法を評価する目的で、polymerase chain reaction（PCR）法およびloop mediated isothermal amplification（LAMP）法を行い、培養法と比較した。
【方法】肺MAC症患者の家庭浴室のシャワーヘッド、浴槽風呂釜出入水口、排水口を綿棒でぬぐったもの、シャワー水、及び浴槽水を採取した。アルカリ処理後の試料を用い、一部を培養し、等量の試料をDNA抽出に用いた。プライマーは、16S rRNA領域から設定した*M.avium*または*M.intracellulare*に特異的なもので、PCR法はZhen ら、LAMP法は鈴木らの方法に従った。環境分離MACと患者喀痰分離菌株の相同性は、variable number tandem repeats（VNTR）、血清型同定を用いて検討した。
【結果と考察】18人の肺MAC症患者の家庭浴室から78試料を得てMACを検出した。培養法では7家庭12試料からMAC（*M.avium* 12株、*M.intracellulare* 1株）を検出した。このうち*M.avium* の遺伝子型をVNTR法で喀痰分離株と比較したところ、2例でほぼ一致した。現在さらに検討中である。また、浴槽の風呂釜出入水口から高い頻度でMACを検出したことから、出入水口内でバイオフィルムを形成して常在していると思われた。PCR法は、10試料、LAMP法は20試料でMACを検出し、特にLAMP法における*M. intracellulare*の検出率が高かった。LAMP法は迅速で簡易な検出法であり、有用性が高いことがわかった。

168

マクロファージ内抗MAC抗菌活性に及ぼすピコリン酸の影響

○清水利朗、多田納豊、安元剛、山部清子、冨岡治明（島根大学医学部微生物・免疫学）

【目的】 これまでにピコリン酸（PA）には、マクロファージ（MΦ）内局在*Mycobacterium avium* complex（MAC）菌に対する抗菌活性を増強する作用を有しているが、マウスの骨髄由来MΦの場合では、PAのMΦ殺菌能増強作用はMΦアポトーシス誘導作用に連動したものであることが報告されている。今回はPAがMΦのMAC殺菌機構に及ぼす作用について検討した。
【方法】(1) 供試菌：*M.avium* N-444株。 (2) MΦ：ヒトTHP-1 MΦ、およびマウス腹腔 MΦ。(3) MΦ殺菌エフェクター分子の関与：MAC感染MΦに対して、PAと同時にROI スカベンジャーとしてSOD + カタラ-ゼを、NOS阻害剤としてNMMAを処理し、7日間培養後の生残菌数を7H11 寒天平板上で計測した。(4) 無細胞殺菌系：活性酸素分子種（ROI）、 活性窒素酸化物（RNI）、または遊離脂肪酸（アラキドン酸）依存殺菌系にPAを添加し、2時間処理後の生残菌数を計測した。(5) 細胞外増殖：PA存在下における7H9培地中のCFUを経時的に計測した。
【結果と考察】(1) PAのMΦ抗MAC抗菌活性の増強作用に対しては、SOD + カタラ-ゼやNMMA添加によるブロッキング作用は認められないこと、(2) 無細胞殺菌系では、PA添加により、ROIの殺菌活性は阻害されるが、他方RNIの殺菌活性は逆に増強されること、またアラキドン酸の殺菌活性は影響を受けないこと、(3) PA添加によりMAC感染MΦの$gp91^{phox}$ mRNAの発現は抑制されること、 iNOS mRNAの発現は誘導されないことが分かった。さらに、(4) 7H9培地中におけるMAC培養時のPAの処理により、MACの増殖が抑制された。以上の成績より、少なくともTHP-1 MΦにおいては、PAによるMΦ殺菌能の増強作用にROI、RNIおよび遊離脂肪酸の関与はないように思われる。一方、PA自体にMAC増殖抑制作用が認められ、PAによるMΦ内MAC殺菌活性の増強作用には、一部はPAの直接的な抗菌作用が関わっている可能性が示唆された。

169

小結節・気管支拡張型MAC症の起炎MAC菌の性状

○多田納豊、安元剛、清水利朗、山部清子、冨岡治明
(島根大学医学部微生物・免疫学)

【目的】近年、全身・肺局所に基礎疾患を持たない中高年の女性における、一次感染型の小結節・気管支拡張型（NB型）MAC症の増加が問題になってきている。これまで、このタイプの肺MAC症の発症要因・危険因子については、シャワー浴の頻度との関係や、胸郭の変形との関係などが想定されているものの、結論は出ていない。今回は起炎MAC菌の性状について、NB型と結核類似型（TBL型）との比較を行った。
【方法】(1) *M.avium* NB型菌7株、*M.avium* TBL型菌7株を供試菌とした。(2) 供試細胞株としてTHP-1、Mono Mac-6（MM6）、U937ヒトMΦ細胞株およびA-549ヒトII型肺胞上皮細胞株。(3) 供試細胞内でのMAC菌の増殖動態は、MΦにMAC（MOI=20）を2時間感染後、またはA-549細胞に4時間感染後、細胞外菌体を洗浄除去し、7日間培養後に細胞内CFUを計測した。(4) 細胞外増殖について7HSF培地中のCFUを経時的に計測した。(5) RNIの産生は培養上清中のNO2をGriess法で、ROIの産生はChemiluminescence法で測定した。
【結果と考察】NB型とTBL型MACのMΦならびにII型肺胞上皮細胞内での増殖動態、RNI、ROIの産生誘導能について検討したところ、以下の成績が得られた。(1) THP-1 MΦ内での増殖能は、NB型菌の方がTBL型菌よりもやや強い傾向を示した。他方、MM6やU937MΦを用いた検討では、そのような差は認められなかった。(2) A-549細胞内でのNB型菌とTBL型菌の増殖動態には、ほとんど差は認められなかった。(3) 7HSF培地中での増殖能は、NB型の菌の方がTBL型菌よりも若干強い傾向が認められた。(4) MAC感染MΦのRNIおよびROI産生能には、NB型菌あるいはTBL型菌の感染による差は認められなかった。以上の成績より、NB型菌とTBL型菌の宿主MΦ内での増殖能ならびにMΦのROI、RNI産生誘導能には特に差はないように思われる。現在はMAC菌のヒト気管支上皮細胞への付着・細胞内取り込みについて検討中である。

170

副腎皮質ステロイド投与中に発症した結核症例の検討

○佐藤和弘（長岡赤十字病院呼吸器科）

【背景】近年結核は、高齢者や糖尿病・副腎皮質ステロイド（以下ス剤）投与中の免疫抑制宿主に集中する傾向がある。特にス剤投与中に発症した結核の対策は重要である。
【目的】ス剤投与中に発症した結核の臨床的特徴を明らかにする。
【対象・方法】1:2000年1月から2006年11月までに当院を退院した副腎皮質ステロイド投与中に結核を発症した12例。平均年齢は70.6歳（35-89歳）、男性9例・女性3例。診療録より12例の年齢・性別・基礎疾患・ステロイド量・臨床症状・診断方法・発見の遅れ・栄養状態・肺結核の病型・肺外結核・治療・転帰を検討した。
【結果】基礎疾患はANCA関連腎炎2例・SLE2例・関節リウマチ2例・特発性間質性肺炎2例。並存疾患は糖尿病3例。肺結核の既往を有するものは1例。ステロイドの投与開始量はプレドニン換算で一日平均26mg（5-60mg）であった。結核発症時のス剤投与量は、プレドニン換算で一日平均12.5mg（4-30mg）であった。結核発症までの期間は平均42ヶ月間（5-240ヶ月間）。また化学予防実施例はなし。臨床症状は発熱5例・食欲不振8例。結核の部位は肺結核8例・肺外結核が4例。肺結核の画像所見は空洞形成4例。確定診断の方法は、喀痰塗抹陽性9例。診断までの期間は、平均15日間（2-85日間）。血清アルブミン値は平均3.3g/dl（2.6-4.6g/dl）。転帰は12例中2例が結核死。
【結語】ス剤投与中に発症した結核は、肺外結核が多くかつ非特異的な臨床症状を呈し、診断の遅れが生じやすい。膠原病等の基礎疾患に低栄養状態が加わって治療に難渋する。化学予防を積極的に考慮する必要がある。

171

生体肝移植後に発症した結核症例の臨床的検討

○今井誠一郎、伊藤穣、平井豊博、大澤真、五十棲理恵、前川晃一、陳和夫、三嶋理晃（京都大学医学部附属病院呼吸器内科）

【目的】当院で経験した生体肝移植後に発症した結核症例の臨床像について検討を行った。【対象】1990年から2006年までに当院で生体肝移植を受けた後に結核症と診断された7例の臨床像を検討した。症例1：10ヶ月女、胆道閉鎖症、ドナーは21歳の母。術後4ヶ月の肝生検で結核菌を検出した。全剤感受性菌。INH、RFP、EB、SMで加療したが呼吸不全併発し、術後10ヶ月で死亡した。症例2：54歳男、B型劇症肝炎、ドナーは57歳の姉。術後1ヶ月に肺結核と診断。PZA耐性株。INH、RFP、EB、PZAを投与し、12ヶ月の加療で治療終了した。症例3：67歳男、C型肝硬変、ドナーは42歳の娘。術後5ヵ月の肝生検で肉芽腫、胸部X線、CTでびまん性粒状影を認めた。細菌学的証明は得られなかったが、粟粒結核としてRFP、SM、EB、LVFXで開始、解熱、陰影の改善を認めた。18ヶ月の加療で治療終了した。症例4：55歳女、C型肝硬変、ドナーは57歳の夫。術後3年9ヵ月に肺結核と診断した。全剤感受性菌。INH、RFP、EBで9ヶ月加療し、治療終了した。症例5：34歳女、アルコール性肝硬変、ドナーは63歳の母。術後8ヵ月に肺結核と診断した。全剤感受性菌。EB、SM、LVFXで開始、排菌は停止したが、肝不全のため、術後12ヶ月で死亡した。症例6：59歳男、B型肝硬変、ドナーは60歳の妻。術後4ヶ月に肺結核、結核性胸膜炎、腹膜炎と診断した。全剤感受性菌。EB、SM、LVFXで開始後、INH、RFP、EBに変更したが、治療開始7ヵ月後に肝胆道系酵素の上昇を認め、投薬を中止し、現在経過観察中。症例7：48歳男、原発性胆汁性肝硬変。ドナーは44歳の妹。レシピエントの摘出肝に肉芽腫を認めた。術後5ヶ月に右腋下リンパ節生検を行い、乾酪壊死を伴う肉芽腫とチールニールセン染色陽性の抗酸菌を認めた。リンパ節結核としてINH、RFP、EBで治療開始した。
【考察】症例1を除いた成人例はいずれも2000年以降に発症し、1999年までの罹患率が0.2%に対し2000年以降は1.2%と増加していた。これは成人肝硬変症例に対する生体肝移植が増加しているためと考えられた。

172

膠原病治療中に発症した結核感染症についての検討（続報）

○山口統彦、松本智成、永井崇之、田村嘉孝、高嶋哲也、鳥羽宏和（大阪府立病院機構独立行政法人大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター）

【背景】近年抗TNF薬等生物学的製剤の使用により結核感染症のリスクが増加することがさかんにいわれ、早期発症や肺外結核の割合が多いことが指摘されている。日本国内での同製剤の使用については当初から抗結核薬の予防内服が推奨され、結核発症数は少数にとどめられているが、逆にどこまで予防内服が必要であったかは証明できていない。今回我々は抗結核薬の予防内服を受けずに結核を発症した免疫抑制的治療中の結核発症のパターンについて検討したので報告する。
【対象】1日あたりプレドニゾロン（PSL）換算で10mg以上のステロイドの内服歴、またはMTXなどの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45例を関節リウマチ治療群（RA群）、RA群以外の膠原病治療群（CD群）に分け、RA群ではステロイド投与量で、CD群では年齢別に、さらに細分化して検討した。
【結果】中高年のCD群で1年以内の発症が16人中10人と多く、その群には結核既往歴のある患者が多く含まれていた。逆にこの群では肺外結核は13例中3例だけであった。若年者のCD群では1年以内の発症は7人中3人だけにとどまり、結核既往の有るものは1例も無かった。肺外結核は7人中5人と多かった。このでは結核既往や陳旧性陰影は一例も認められなかった。またこの群では大阪市内南部の居住者が多かった。PSL10mg以上のRA群では1年以内の発症が9人中5人と多いが、肺外結核は9人中1人だけであった。PSL10mg未満のRA群では1年以内の発症は13人中1人のみで、肺外結核は13人中3人であった。
【考察】各種文献で報告されている生物学的製剤使用時と比較すると、CD群の中高年者やPSL10mg以上投与のRA群では早期発症の割合が高く内因性再感染の関与が疑われるが、CD群の若年者では新規感染を疑われたケースが多かった。CD群の中高年者やRA群では肺外結核は多くなかった。RA群でPSL10mg未満の投与では早期発症の傾向も見られなかった。CD群の若年者は粟粒結核の割合が高く、重症化するケースもあるため、特に高蔓延地域と言われる大阪では従来の内因性再感染を標的にした予防内服では不十分である可能性も示唆された。

173

血液透析を必要とする腎不全に合併した結核患者の臨床的検討

○露口一成、吉田志緒美、鈴木克洋、岡田全司（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター）、坂谷光則（同内科）

【目的】結核発症の重要なリスクファクターの一つに腎不全がある。当院では、平成14年9月より血液透析設備を導入し、慢性透析患者に発症した肺結核患者を受け入れている。その背景と問題点につき臨床的に検討した。
【方法】平成14年9月より平成18年5月までに肺結核として当院に入院し血液透析を含む治療を行った患者を対象とし、その患者背景、転帰、治療上の問題点につき検討した。
【結果】患者は計15名（男性10名、女性5名）であり、年齢は67.1±13.5歳であった。患者の住所は、大阪府12名、奈良県1名、京都府1名、兵庫県1名であり、他府県からの紹介も少なくなかった。腎不全の原因疾患としては、慢性腎炎7例、糖尿病4例、その他4例であった。転帰は、軽快10例、死亡5例（結核死3例（うち2例は多剤耐性例）、腎不全死2例）であった。
【考察】透析患者に合併した結核症例は高齢者が多く、予後不良例が多かった。早期診断の重要性が示唆され、また、症例によっては予防内服を積極的に行うことを考えるべきと思われた

174

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レミケード再投与（その理論と実際）の経過

○松本智成、山口統彦、阿野裕美、永井崇之、田村嘉孝、高嶋哲也（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター臨床研究部）

レミケードにより結核発症した患者に結核治療後、レミケードの再投与を行い昨年の臨床リウマチ学会に報告した。2006年11月現在、再投与から2年経過するが結核の再燃を示唆する症状は出現していない。
関節リウマチの活動性もACR寛解基準を充たし、レミケードの減量、離脱を検討している（T.Matsumoto, et al. *N Engl J Med* 355;7、740-741）。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の可能性がある事が明らかになった。
また、新たに結核加療後の関節リウマチ患者2名に対してレミケードをINH存在下にて投与しているが結核の再燃徴候はない。

175

多種の免疫抑制剤中止後にparadoxical responseによる多発性皮下膿瘍を発症した結核症の一例

○窪田素子、上山雅子、田所衛司、国東博之、奥村昌夫、吉山崇、尾形英雄（結核予防会複十字病院呼吸器内科）

今回我々は、多種の免疫抑制剤によると思われるparadoxical responseの一例を経験したので報告する。
【症例】57歳男性。
【経過】他院で皮膚筋炎と診断され、合併する間質性肺炎に対してH17年6/25～6/27までセミパルス療法を施行し、後療法としてPSL40mg/dayから行なった。更に7/1、7/11、8/9、8/19とエンドキサンパルス療法を施行した。7/20から右手関節、左膝の関節症状が出現したため関節リウマチの合併と考え8/11～9/16までプログラフを施行したが症状は改善せず、8/18、9/2にインフリキシマブを併用した。しかし9/5より発熱が出現したため、喀痰検査を施行したところ喀痰塗沫3＋PCR-TB（＋）で肺結核の診断で9/17当院に転院した。胸部CT上両側上葉および舌区に以前なかった空洞性病変の出現を認め、HREZの4剤治療を開始した。その後、右手関節、左膝関節部位の腫脹が増強したため同部位を切開排膿したところ結核菌培養陽性だった。もともと関節結核があり、免疫抑制剤の使用により増悪し肺に結核菌が血行散布されて短期間に空洞性病変を形成したと考えられた。その後も抗結核剤を継続したが39.0℃の高熱が持続し、それと伴に頚部、気管、両下肢に次々と著明な腫脹が出現した。10/21のMRIでは全身の多発性皮下膿瘍を認めたが、菌所見はいずれもPCR陽性培養陰性だった。H18年1/10には喀痰培養は陰性となり6/24退院した。
【考察】AIDSのHAAT治療中に様々なparadoxical responseが発症することは周知であるが、本症例では、抗サイトカイン製剤を含めた多種の免疫抑制剤の中止によって類似のparadoxical responseが現れた。今後強力な免疫抑制剤の使用によって発症した結核症の場合、その中止に伴って様々な病態のparadoxical responseが起こることを念頭に置き注意深い経過観察が必要であると考える。

176

肺門・縦隔リンパ節関連結核の2例

○斎藤武文、藤田純一、砂田幸一、林宏紀、林原賢治（国立病院機構茨城東病院呼吸器疾患部内科）

結核が減りつつある現在、結核診断の 遅れがさらに問題化する懸念がある。最近、我々は診断に手間取った肺門・縦隔リンパ節関連の結核2例を経験したので診断上の留意点の考察を加え報告する。症例1：78歳、女性　入院目的：胸部異常影精査　家族歴：兄：肺癌、姉：膵臓癌、既往歴：65歳：うつ病、生活歴：喫煙歴：なし　現病歴：8月の住民検診で胸部異常影を指摘され、精査目的に入院となる。自覚症状は特になく、胸部X-P上、エアーブロンコグラムを伴わない右S4の無気肺を認めた。気管支洗浄液の抗酸菌培養でM.tuberculosis complex陽性となり、リンパ節結核の再燃による気管支結核と診断した。胸部X-P上の陰影は同病変による2次影と診断した。2HREZ+4HREの化学療法開始し、2ヶ月経過時点でのX-P/CTで、陰影の改善を認めた。肝機能障害などの明らかな副作用は認めなかった。潰瘍、びらん型の気管支結核は比較的知られているが、腫瘤型の本病型は中枢型肺癌と初期診断されがちである。そのため気管支鏡検体の抗酸菌培養を提出せず、診断が遅れる例もある。本例のように炭粉沈着所見が著明であることが多く、同所見は本疾患を気付くポイントであると考えられた。症例2：47歳女性　主訴：乾性咳嗽・発熱、現病歴：本年8月上旬より乾性咳嗽持続のため近医を受診。胸部異常陰影を指摘され、抗生剤治療を受けたが軽快せず。8月中旬より上下肢の関節痛が出現し当院紹介入院 し、悪性腫瘍が疑われ、胸腔鏡下生検施行し、抗酸菌症と診断され、採取組織検体の抗酸菌液体培養が33日目に陽性（M.tuberculosis complexと同定）となり確診された。術後ではあるがQuantiFERON陽性が確認された。看護師として感染源と考えられる結核患者との最近の接触があった。結核初期変化群の初感染巣ならびに肺門・縦隔リンパ節においてマクロファージの増殖を認めるため、FDG-PETの所見上、肺癌との鑑別が困難となる可能性がある。FDG-PET上、肺・縦隔リンパ節に強い取り込みを認める場合、肺癌だけでなく肺結核の鑑別を念頭に置き、胸腔鏡下生検を考慮すべきである。

177

結核性胸膜炎における局所麻酔下胸腔鏡検査の意義

○益田公彦、有賀啓之、川島正裕、鈴木純子、金子有吾、島田昌裕、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（国立病院機構東京病院呼吸器内科）、蛇沢晶（同臨床検査科）

【緒言】結核性胸膜炎が疑われる胸水貯留例では、胸水塗抹・PCR検査では陰性の場合が多く、培養結果を待ちながら結核の治療を開始することが多い。胸水塗抹・培養陽性率も一般的に20%程度と低く診断における問題点となっている。今回我々は結核性胸膜炎の診断における局所麻酔下胸腔鏡検査の意義について検証した。
【方法】2004年11月から2006年10月まで2年間に当院で施行した局所麻酔下胸腔鏡検査68例のうち、胸膜生検所見や胸水QFT値より結核性胸膜炎と判断し、抗結核療法を行った15例について検証した。
【結果】対象15例は男13例・女2例、平均49.5歳。胸水検査では塗抹陽性1例（7%）、TB-PCR陽性4例（27%）、結核菌培養陽性2例（13%）にすぎなかった。胸水中のADAは42.2～89.0U/Lで、50U/L以上は10例であった。胸水QFTは測定された13例全例でIFNγの産生が有意に上昇していた。胸腔鏡検査では15例中13例（87%）で壁側胸膜にび慢性に白色小粒状隆起がみられ、直視下で同部位を生検した13例全例で類上皮細胞性肉芽腫を認めた。生検材料のつぶし培養を行った6例中5例（83%）は培養陽性が得られ、同定感受性検査が施行できた。なお15例中6例は肺結核症を合併していた。生検結果と胸水QFT値を治療開始の根拠として、入院から抗結核療法開始までは平均6.1日であった。いずれの症例でも胸腔鏡検査は30分程度で終了し、重篤な合併症はなかった。
【結語】胸腔鏡下での壁側胸膜生検により類上皮細胞性肉芽腫を証明できれば、培養結果を待ちながら結核治療開始を支持する所見となる。また結核菌同定や薬剤感受性検査の結果は治療上きわめて重要な意味をもつので、壁側胸膜のつぶし培養は確定診断を得るために有用である。また局所麻酔下胸腔鏡検査は侵襲性も低いので、結核性胸膜炎が疑われる場合には積極的に試みるべきである。

178

入院粟粒結核例の病態解析

柏木秀雄（済生会明和病院呼吸器科）

【目的】結核の中でも重症例の多い粟粒結核の病態と治療成績を検討し、良好な予後を得る要因を解析した。
【方法】入院粟粒結核67例（男47、女20）で49歳以下：13例（19.4%）、50～69歳：18例（26.8%）、70～79歳：19例（28.4%）、80歳以上：17例（25.4%）の各種臨床検査を検討した。
【成績】1.重症度　重症52例（77.6%）うち死亡例18例（34.6%）、中等症12例（17.9%）うち死亡例1例（8.3%）、軽症3例（4.5%）。2.診断までの期間　1ヶ月以下24例（35.8%）、2～3ヶ月14例（20.9%）、4～6ヶ月10例（14.9%）、7ヶ月以上19例（28.4%）　診断遅延　医療側38.8%、患者側19.4%、なし41.8%。3.紹介先初診時診断名　肺結核30例（44.8%）うち粟粒結核4例、感冒・肺炎11例（16.4%）、間質性肺炎6例（9.0%）、肺外結核症状11例（16.4%）、他疾患9例（13.4%）。4.合併症　脳卒中・痴呆14例（20.9%）、心肺不全14例（20.9%）、悪性腫瘍9例（13.4%）、糖尿病・肝疾患各6例（9.0%）、ステロイド投与中5例（7.5%）、肺外結核51例（76.1%）。5.結核菌検出　痰56例（83.6%）、便22.8%、膿77.7%、尿7.3%、骨髄11.1%、BAL42.9%。6.結核組織　TBLB53.3%、骨髄29.6%。7.ツ反　強陽性10例（16.1%）、弱陽性24（38.7%）、うち死亡4例、陰性28例（45.2%）、うち死亡10例。8.末血リンパ球数500以下：17例（25.8%）、500～799：17例（25.8%）、800～999：11例（16.7%）、1000以上：21例（31.8%）。9.転帰　治癒38例（56.7%）、軽快8例（11.9%）、悪化2例（3.0%）、死亡19例（28.4%）。
【結論】1.70歳以上の高齢者と重症例が多い。2.診断の遅延が60%と多い。3.初診時の診断名　結核44%、肺炎・間質性肺炎25%4.菌検出率・組織診　痰、胃液、膿汁、TBLB、骨髄材料に高い。5.ツ反陰性　末血リンパ球800以下が多い。

179

結核治療中に汎発性帯状疱疹を合併した一例

○藤井真弓、谷口優子、富永慎一郎、塚田義一、大河内稔（横須賀共済病院内科）

症例は58歳男性。職業は麻雀店の店員。平成17年夏より咳嗽を自覚していた。平成18年7月より39度台の発熱を認め、全身倦怠感が著明となったため近医を受診、胸部レントゲンにて両側肺尖部に空洞を伴う浸潤影を認め、当院紹介となった。喀痰抗酸菌検査でガフキー6号、結核菌PCR陽性であり、肺結核（bI3）と診断した。INH，RFP，SM，PZAによる4剤併用療法を開始し、自覚症状はまもなく改善した。薬剤感受性試験にてSM耐性であったため、第9週よりINH、RFP、EBへと変更した。第12週の痰でガフキー2号まで減少したが、第19週目に肛門周囲の疼痛および皮疹が出現した。翌日より38度台の発熱を認め、皮疹は水疱を伴い、顔面、体幹、四肢と全身に左右差なく広がった。皮膚科にて汎発性帯状疱疹と診断され、アシクロビルの投与にて発熱、皮疹は改善したが膀胱直腸障害は残存している。本症例は結核治療を開始し19週経過後に汎発性帯状疱疹を発症した。結核治療にて菌が陰性化する時期に帯状疱疹を発症する症例や、AIDS患者における免疫再構築症候群が報告されており、若干の文献的考察をまじえ本症例を提示する。

180

喀痰よりM.gordonaeが検出された症例の検討

○森下宗彦（愛知医科大学医学部メディカルクリニック）、加藤晴通、沖良生、鎌澤隆一、徳留美智子（あさい病院）、鹿島香織（東名古屋病院）、三治宏司（豊川市民病院）

【目的】M.gordonaeは土壌、水などの環境に広く存在し、水道水からも検出されることがあるといわれるが、非結核性抗酸菌症を起こすことは比較的稀である。今回、我々は喀痰よりM.gordonaeが検出された症例について検討した。

【対象】最近、4年間に喀痰中よりM.gordo naeが検出された8例を対象とした。

【方法】喀痰中の菌の同定は、培養陽性株でPCR法で結核菌あるいはMACと同定されなかったものに、DDH法を行い、M.gordonaeと同定した。ただし、1例はDDH法でも同定できず、rRNAの検索によりM.gordonaeと同定した。これらの症例について、臨床的背景を検討した。

【結果】性別は男6例、女2例であった。年齢は54歳から83歳までで、中高年に偏っていた。非結核性抗酸菌症の診断基準に該当するものは2例であった。基礎疾患のあるものは4例で、肺癌が2例、食道癌が1例、下咽頭癌が1例、うつ病が1例、COPDが1例であった。

181

当院におけるNon-MAC, Non-kansasii非結核性抗酸菌症の検討

○藤田昌樹、池亀聡、大内洋、原田英治、猪鳥一朗、中西洋一（九州大学大学院胸部疾患研究施設）

【目的】非結核性抗酸菌症（NTM）は、緩徐ではあるが進行性の呼吸器感染症を呈する。*Mycobacterium avium-intracellulare* complex（MAC）および*M. kansasii*が大部分を占め、それ以外のNTMの状況については、病原性も含めて不明な点が多い。当院におけるNon-MAC, Non-kansasii非結核性抗酸菌症の検討を行ったので報告する。
【方法】2004年4月から2006年3月までの2年間当院中央検査部において、喀痰を材料として、Non-MAC, Non-kansasii NTMがDDH法で検出された症例について、菌種の分離頻度、臨床的背景を検討した。
【成績】検出されたNTMは*M. abscessus*が2例、*M. chelonae*が3例、*M. fortuitum*が1例、*M. gordonae*が9例、*M. marinum*が1例、*M. nonchromogenicum*が1例、*M. peregrinum*が1例、*M. scrofulaceum*が1例、*M. szulgai*が2例、*M. terrae*が2例であった。ATSの診断基準を満たした症例は、*M. chelonae*が1例、*M. gordonae*が3例、*M. szulgai*が2例であった。治療を試みた症例では、*M. chelonae*以外、いずれもある程度の反応を認めた。
【結論】菌種の分離頻度、NTM発症症例が明らかになり、臨床における検査加療方針に役立つと考えられた。今後も症例の蓄積を行い、Non-MAC, Non-kansasii非結核性抗酸菌症について、検討を行う予定である。

182

当院における肺*M.kansasii*症の臨床的検討

○宮崎泰斗、小倉高志、釼持広知、篠原岳、田川暁大、西平隆一、高橋宏（神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科）

【背景・目的】肺*M.kansasii*症は中高年の喫煙男性に多いとされるが、若年者や女性、非喫煙者の患者に遭遇する事も少なくない。本症の近年の臨床像を明らかにする事を目的とした。
【対象・方法】2002-2006の5年間に当院で経験した肺*M.kansasii*症患者39例の年齢、性別、喫煙歴、基礎疾患・合併症、診断検体、喀痰塗沫、治療、転帰を検討した。肺*M.kansasii*症の診断には2003年の結核病学会基準を用いた。
【結果】男性30例、女性9例で、男性では喫煙者が24例と多いが、女性の喫煙者は1例のみだった。年齢は40-69歳が26例（67%）と多いが、19-22歳および80歳代の症例も認めた。年齢分布は男女とも大きな差は無いものの、年齢中央値は男性56.7歳（22-82歳）、女性44.8歳（19-65歳）と女性で若年の傾向だった。基礎疾患・合併症の主なものは陳旧性肺結核8例、肺気腫8例、胃潰瘍6例、糖尿病2例、PSL内服中1例（大動脈炎症候群）で、肺MAC症合併を3例に認めた。基礎疾患の無い者は14例であった。診断検体は35例が喀痰で、うち27例は塗抹陽性だった。3例が気管支洗浄液で診断され喀痰塗抹陰性例だったが、うち2例は喀痰培養陽性（1回）であった。喀痰塗抹陰性12例のうち8例は培養陽性（2回）にて診断された。治療は37例がINH+RFP +EBを主とした投薬を受け、うち27例は約1年間の服薬で軽快し、4例は加療中だが排菌は陰性化している。1例は排菌が持続したが肺切除を行ない術後1年の服薬で軽快した。他の1例は肺切除検体から診断され術前1ヵ月+術後3ヵ月の化学療法を行ない軽快した。治療終了後の再発例や副作用で投薬中止となった症例は無かった。
【考察】当院の検討でもこれまでの報告と同様に中高年男性の喫煙者や慢性呼吸器疾患、胃潰瘍、免疫抑制状態を基礎に持つ症例が多いが、比較的若年の女性・非喫煙者や基礎疾患の無い症例も少なからず認めた。INH+ RFP+EBによる1年間の化学療法で大部分が軽快しており治療法として推奨され、病巣の限局した症例や持続排菌例では肺切除も有用と思われた。

183

当センターにおける過去3年間の*M.kansasii*症例の検討

○齊藤大雄、生方幹夫、柳沢勉、杉田裕（埼玉県立循環器呼吸器病センター）

【はじめに】今回、我々は埼玉県北部に位置する当センターにおいて平成15年1月より3年間に診断され、治療を受けた*M.kansasii*症例についてレトロスペクティブに検討したので報告する。
【目的及び対象】過去3年間に当院にて診断し、治療を行った*M.kansasii*症の患者を対象とし、その性別、年齢、発見動機、症状、基礎疾患、既往歴、治療内容、薬剤感受性、画像所見、経過、転帰等について調査した。
【結果】全体で24名の症例があり、その内訳は男性が21名、女性が3名であった。平均年齢は55.2歳で、20歳代2名、30歳代3名、40歳代3名、50歳代4名、60歳代6名、70歳代6名と高齢者の割合が高かった。発見動機は有症状者が14名で、咳、血痰を認めることが多かった。症状が無い例では検診発見例が多く認められた。19名で来院時の喀痰検査が排菌陽性であったが、胃液のみで排菌が認められたのが3名。その他の検体で排菌が認められたのが2名であった。背景肺に基礎疾患を有していたのは8名で、COPDが1名、膠原病肺が2名、陳旧性肺結核が1名、塵肺が1名、気管支拡張症が2名、肺癌が2名であった。治療はほとんどの症例がHREで継続されたが、3名は施行されなかった。未治療症例中の1名は基礎疾患の悪化により死亡しており、残りの2名は手術後検体からの検出であった。（1名は巨大ブラ、1名は肺癌で手術施行）治療終了まで経過をみることができたのは16名。その他前医で治療継続されたのが3名、途中治療を自己中断した2名が経過不明であった。治療終了まで確認できた16症例の平均治療期間は16.7ヶ月であったが、うち2名が基礎疾患の増悪や他疾患により経過中に死亡していた。初診時の胸部X線所見では15名で空洞陰影が認められた。
【まとめ】今回、3年間における当院での*M.kansasii*症例について検討した。症例の多くが男性患者であり、なかでも高齢者の割合が高かった。基礎疾患での死亡例もみられたが、治療終了まで経過をみることができた症例ではほぼすべての症例がHREで治療された結果、治癒していた。また再発例も認めなかった。

184

*M.kansasii*症における多クローン性感染の検討

○吉田志緒美、鈴木克洋、露口一成、岡田全司（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター）、坂谷光則（同内科）、岩本朋忠（神戸市環境保健研究所）

【目的】*Mycobacterium kansasii*（*M.kansasii*）はヒトに対して比較的強い病原性を持ち、結核類似の病変を引き起こす。近年の分子疫学的手法の進歩により*M. avium* complex（MAC）症の多クローン性感染が報告されているが、*M.kansasii*症での報告はまだ無い。そこで当センターにおいて臨床検体から分離された*M.kansasii*株を用いて*hsp*65-PRA、ITSシークエンス、さらにPFGEを行い、*M.kansasii*症における同時もしくは経時的な多クローン性感染の可能性を検討した。
【対象と方法】2002年6月1日から2005年8月31日の期間、当センターにおいて日本結核病学会の診断基準により肺*M.kansasii*症と診断された174症例のなかで、治療中に臨床検体から*M.kansasii*が複数回分離された10症例（すべて男性）の24株を対象として同時多クローン性感染の可能性を検討した。また治療終了後再排菌した8症例（男性6名、女性2名）由来の初回排菌時と再排菌時の24株を用いてクローン構成の時間的変化を検討した。
【結果と考察】同時多クローン性感染の検討の結果24株中19株（8患者由来）は*hsp*65-PRA、ITSシークエンスでI型を示しPFGEでバンド変化が認められなかったため単一クローン感染と考えられた。しかし残りの5株（2患者由来）は*hsp*65-PRA、ITSシークエンスではI型を示したが、PFGEで多型性が見られ、同時多クローン性感染が起こっていると考えられた。また24株におけるクローン構成の時間的変化の検討では、19株（6患者由来）が*hsp*65-PRA、ITSシークエンスの型、並びにPFGEパターンが一致し、同一クローン株による再発と思われた。しかし5株（2患者由来）はPFGEパターンの不一致を認め、新たなクローンによる再感染の可能性が示唆された。現在の分子疫学的方法では高いクローナリティーを持つI型菌の判別には限界があるため、実際にはさらに多くの例で多クローン性感染が生じている可能性が推測される。