

招請講演 I

Findings and ongoing research in the molecular epidemiology of tuberculosis

Dick van Soolingen and Kristin Kremer (National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), The Netherlands)

While in The Netherlands the organization of tuberculosis (TB) control in the era of elimination is being discussed, worldwide TB is still a major problem.

Objectives: To highlight findings and ongoing research in the molecular epidemiology of tuberculosis.

Findings: In the past decade, many studies have pointed out the significance of the Beijing strains in the worldwide tuberculosis epidemic. In South-East Asia, as well as the former USSR Republics, the Baltic States and South Africa, Beijing strains are emerging and associated with (multi-drug) resistance.

Recent research in China has pointed out that the average proportion of Beijing genotype strains in 10 provinces amounts 73%, but varies significantly by region. The highest density was observed in the Beijing region: 93%. Currently, research is focused on the evolutionary development of Beijing strains. Two evolutionary lineages were distinguished and the 'modern' lineage seems associated with spread, despite BCG vaccination in Vietnam. A project of the European Union with 11 international partners is trying to disclose the evolutionary adaptation of *M. tuberculosis* in response to vaccination and exposure to anti-tuberculosis drugs.

Also in Europe the interest in the Beijing genotype has recently been strongly awakened. While 6–7% of the susceptible isolates are of this genotype, 85% of the MDR-TB transmission in Europe can be attributed to the spread of Beijing strains. Moreover, one cluster of 174 MDR-TB cases has been detected and this re-emphasizes that particular genotypes are capable of gaining poly-resistance without losing fitness.

It seems, therefore, important to have more studies on the dynamics in the population structure of *M. tuberculosis* worldwide. In the presentation examples of such studies will be discussed.

Since 1993, IS6110 restriction fragment length polymorphism typing has gained recognition as the gold standard in the molecular epidemiology of tuberculosis.

However, although the application of this method has brought significant new insights into the transmission of tuberculosis, it remains technically demanding and time consuming. Therefore, recently a new standard typing method, the variable number of tandem repeat (VNTR) typing, has been proposed in a publication in the *J. Clin. Microbiol.* In the Netherlands, a large part of the collection of nearly 15,000 *M. tuberculosis* isolates are currently being retyped with VNTR typing. This is not only meant to evaluate the utility of the new 24 loci VNTR typing, but also to conserve the epidemiological trace of tuberculosis transmission in the past. The first results will be discussed.

The role of non-tuberculous mycobacteria (NTM) in the diagnosis and treatment of tuberculosis-like diseases becomes increasingly important in the era of the HIV/AIDS pandemic. In Zambia it was recently shown that only in 50% of the cases diagnosed by Ziehl-Neelsen microscopy and X-ray, *M. tuberculosis* was isolated in a liquid culture system. In the other cases often only NTM can be cultured. In The Netherlands, particular NTM like *M. avium*, frequently cause lymphadenitis in children. This infection is normally indicated as 'bird tuberculosis'. However, with IS1245 RFLP typing it was pointed out that the *M. avium* isolates from lymphadenitis cases do not represent the bird type *M. avium* strains, but the *M. avium* strains typically found in humans and slaughter pigs.

招請講演Ⅱ

Global perspectives of new tuberculosis vaccine developmentG

Gerald C. Sadoff (Aeras Global TB Vaccine Foundation, USA)

Aeras Global TB Vaccine Foundation, an international non-profit Product Development Partnership funded by the Bill and Melinda Gates Foundation and several government sources, works with many partners in industry, academia, government and international organizations to develop new TB vaccines that will help control the global TB epidemic. The scientific approach taken by Aeras is to develop improvements in BCG vaccines used for initial immunization of newborn infants, which is recommended by WHO, and to develop several different candidates for subsequent boosting to strengthen and prolong protection against TB. These candidates will be used in heterologous prime-boost combinations to provide better protection than provided by current BCGs.

The first new TB vaccine improvement aims to replace current BCG vaccines with a recombinant modified BCG (rBCG) which over-expresses selected *Mtb* antigens and escapes the intracellular endosome to improve immunogenicity. Aeras has initially selected classical *Mtb* antigens for incorporation into its rBCG vaccine candidates. Further selection used a bioinformatics approach starting with antigens identified in the Gates Foundation Grand Challenge projects working on correlates of vaccine protection and vaccines against latent TB infection. Aeras then proceeded to look at all the proteins expressed by the 3989 open reading frames (ORFs) in the *Mtb* genome. These two approaches identified over 40 antigens that looked most promising, based on a multi-criteria scoring system, for incorporation in rBCGs and in vaccine candidates intended for boosting.

For boosting, Aeras with Crucell NV in the Netherlands is developing a replication-limited adenovirus (Ad35) vaccine candidate that expresses several selected TB antigens and has particularly strong immunogenicity for CD8 + cytolytic T cells. This vaccine candidate, AERAS-402, entered Phase I clinical development in healthy adults in the US in 2006 and in South Africa in 2007. In these initial trials there were satisfactory safety profiles and promising immunogenicity results associated with the investigational vaccine. Additional Phase I trials are scheduled for 2008.

Aeras is working with Oxford University scientists in the United Kingdom who have conducted several Phase I trials in the UK, The Gambia and South Africa of another promising viral-vectored candidate that uses modified vaccinia Ankara (MVA85A) to express

Ag85A, one of the classical *Mtb* antigens. This vaccine also has a good safety profile and induces strong CD4 + T cell immune responses.

Aeras is currently supporting clinical development of two recombinant fusion proteins in adjuvant vaccine candidates for boosting TB immune responses: one has been developed by Glaxo-Smith-Kline in Belgium and the other has been developed by the Statens Serum Institute in Denmark and Intercell AG in Vienna. These vaccine candidates entered Phase I clinical development in healthy adults in 2005 and 2007, respectively. To date, their safety and immunogenicity performance characteristics are encouraging. Aeras is also developing a double-stranded RNA capsid based TB vaccine vector which has potential for oral administration. This candidate is in preclinical development for initial clinical testing in 2008.

To prepare for the large clinical field trials that will be required to test these vaccine candidates, Aeras is sponsoring epidemiologic cohort studies in South Africa and India to learn about epidemiology of tuberculosis in neonates and adolescents in these communities and to build capacity to conduct clinical trials suitable for submission to regulatory authorities. Several years ago Aeras supported a large clinical trial in South Africa comparing intradermal and cutaneous routes of BCG administration. The Japan BCG Laboratory contributed the Tokyo BCG strain for this study. This trial provided extremely valuable information on the organization and performance of a large TB vaccine field trial. Aeras is also supporting site development jointly with the European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) in Kenya and Uganda and anticipates developing another site in Southeast Asia (Cambodia). The epidemiologic studies are essential to determine the incidence of expected TB events in site populations in order to estimate the sample size for large field trials of vaccine efficacy. Aeras plans to initiate Phase IIB small, proof-of-concept efficacy trials at field sites in 2009, with candidate selection based on a number of preclinical and early clinical performance criteria as well as practical manufacturing and affordability criteria that will ensure that any successful vaccines can be supplied to the developing world where the need for better TB vaccines is urgent.

〈会 長 講 演〉

社会的弱者の結核－人間の安全保障の視点から－

(結核予防会結核研究所)石 川 信 克

会長講演

社会的弱者の結核 - 人間の安全保障の視点から -

石川 信克 (結核予防会結核研究所)

わが国の結核は、この数年間、数、率ともに減少しつつあるが、地理的には都市部に、社会経済的には、路上生活者を含む生活困窮者、外国人、独居高齢者などの社会的弱者、生理的には高齢者、免疫低下をきたす諸疾患有病者、労働環境的には看護師や都市部のワーキング・プアなどのハイリスク群に集中する傾向が見られてきている。社会の様々な制度や疾病像に対応する保健・福祉制度の大きな転換の中で、効果的な結核対策には、きめの細かい分析や対応が必要であるが、「社会的弱者」という視点が重要になってきている。

先進諸国の殆んどでも、罹患率が10万対10前後になってから、減少鈍化や逆転上昇が観察されているが、その大きな要因は、外国人やホームレス等生活困窮者などの社会的弱者への対応不足による。

路上生活者・生活困窮者の結核の実態

東京都が最近行なった路上生活者に住居を提供する生活移行支援事業では、1200人の健診で60人余の結核疑い、12人の結核患者が発見されている(有病率:10万対1000)。また都内のある保健所での路上生活者への宿所入所時の健診でも、受診者77人中、異常所見者6人、結核患者1人であった(有病率10万対1300)。類似の情報は、大阪市や川崎市などでも見られており、これらから推測すると、都市部の路上生活の結核有病率は著しく高いこと、健診の機会があれば高率で発見されることが判る。これらの患者は治療の継続・完了が困難で、特別な対応が必要である。また彼等から地域一般住民への感染が少なからずあることも、分子疫学的に判明している。

人間の安全保障の概念とストップ結核新戦略

一方最近の人間の安全保障の概念は、国という枠組みから、人間に焦点が移行してきている。また最低限のことを確保するだけでなく、その確保したことが将来失われないようにすること、自らのためだけでなく、他の人々のために行動する力も重視する。その視点では、社会的弱者を、単に「リスク・グループ」という静的なものでなく、「脆弱性(vulnerability)」という動的な概念で捉えなおそうとする。即ち、ある個人が「リスクに晒されており」、「そのリスクを回避・軽減する能力が低い」という状態と捉え、その改善をサービス

の提供とともに解決能力向上を企図する動的な視点である。

その達成のために、国連ミレニアム開発目標(MDGs 2000)が採択され、これに沿って、世界的な連携組織「ストップ結核パートナーシップ」の結成(2001年)、「ストップ結核世界新戦略2006-2015」が打ち出された。その新戦略の目指す中身は、従来の医学や医療の概念を超え、広く人間の尊厳や人権を意識し、患者や地域社会の参加、すべての保健医療の連携、これからの市民社会のあり方に迫るものである。要約すれば、質の高いサービスの提供と、人間社会の中で人々自身の生きる力を強化しようとするものといえる。

結核対策は患者や地域のエンパワメントに寄与しているか

結核医療特にDOTSの患者へのプラスのインパクトは、ヒトのきずなによる人間性の回復である。ホームレスのひとが結核治療の中で、DOTSにより社会的復帰のキッカケができています。DOTSは単に服薬監視ではなく、人間社会のエンパワメントに寄与している。ホームレスの人たちの顔が、服薬支援の中で、生き生きしていく。従来必ずしも重視されていなかった社会的弱者当事者の視点の重要性も指摘されるようになった。一方世界的に見れば、結核患者の9割以上が途上国で発生しており、結核は基本的には貧困に根ざしているといえるが、DOTSの推進が行なわれる中で、患者を始め、保健ワーカーやボランティアのエンパワメントが観察されている。筆者が関与したバングラデシュの農村の貧しい保健ボランティア達が、DOTS事業を通して村会議員に選ばれるようにさえなっている。

社会的弱者の結核の課題は、静的なハイリスク集団に留まらず、結核という不幸への取り組みを通して、患者や社会のエンパワメントを起こし、近代的な市民社会のあり方に迫る動的な可能性を示していると考えられる。

〈特別講演〉

世界の結核戦略と日本への期待

(WHO 東地中海地域事務局) 清田明宏

特別講演

世界の結核戦略と日本への期待

清田 明宏 (WHO 東地中海地域事務局)

世界の結核対策は今、大きな変換を遂げようとしている。超多剤耐性結核菌をめぐる世界的な騒動もあり、結核に対する注目が増した。結核対策に従事する様々な機関・団体が増加し、WHO 本部に事務所をおくストップ結核パートナーシップには500を超える機関・団体が所属している。結核対策への資金援助も増加し、世界エイズ・結核・マラリア対策基金からはすでに2500億米ドルを超える資金が結核対策に向けられている。

戦略的にも、2006年に形成されたストップ結核戦略が多くで実行されている。この戦略は DOTS を元に、様々な問題を包括的に対処しようとして作成され、高品質の DOTS、エイズと結核及び多剤耐性結核、保健システム改善への寄与、医療従事者の取り込み、患者・社会の取り込み、研究の6点から成っている。同戦略を基に世界活動計画も作成され、結核に関連するミレニアム開発目標を2015年までに達成するための活動および資金が規定されている。

各国の結核対策も改善を見せている。患者治癒率は目標の85%にはほぼ達している。患者発見率も6割に達し、目標の7割に近づいた。パートナー間の協力も進んでおり、WHO の協力のもとで迅速に行われた超多剤耐性菌への対応がよい例である。WHO 東地中海地域でも対策は改善を続けている。課題であった低い患者発見率も5割を越し、地域内の患者の半数を占めるパキスタンでは7割の発見率を達成したと報告されている。

もちろん、課題はまだ多い。結核は依然世界的な流行にあり、毎年160万人の命を奪っている。エイズまん延国、特にサハラ以南のアフリカの諸国では、結核罹患率が急増している。多剤耐性結核の増加も心配される。現在世界では推定42万人の多剤耐性結核患者がいるが、二次薬による適正な治療を受けられる患者はまだ少ない。これら患者が超多剤耐性結核になった場合、特にそれがエイズ高まん延国であれば、集団感染がおこる可能性もある。

DOTS の品質も課題である。DOTS は多くの国で広く実行されているが、その質、特に結核菌検査の精度は必ずしも高くない。検査の外部精度管理が充実している国は少ない。また、私的医療機関が世界各国で増加しているが、DOTS を実施している例はまだ少ない。

治安・政情が不安定な国での DOTS 実施も課題である。WHO 東地中海地域でもアフガニスタン、イラク、スーダン、ソマリア等の紛争地域が多くある。

保健システムと結核対策との関連も重要な課題となっている。結核対策拡充上の障害は、その根本を保健システムの不備にあることが多い。結核対策の拡充と保健システムの改善をいかに結びつけ、実効するかは大きな課題である。

日本が果たすべき役割は大きい。日本には長年培われた結核対策の歴史がある。第2次大戦後の日本では結核罹患率が人口10万対500で、今の殆どの途上国よりはるかに高く、日本が結核を「国民病」として対処した歴史には学ぶ点がある。日本はまた結核対策の国際協力に長く寄与してきた。結核研究所では45年に渡り国際研修が行われ、世界各国から2000人以上が参加している。国際協力機構 (JICA) が支援した結核対策プロジェクトも多い。日本が築き上げた人的・技術的資源及びネットワークは、世界の結核対策の大きな財産である。

日本がその財産を強化していくには以下の点が重要と思われる。一つは更なる人材の育成である。現在、WHO のエイズ・結核・マラリア対策部長である中谷先生をはじめ世界の結核対策で働く日本人はいるが、絶対数は少ない。世界第二の援助国である日本への期待も強い。日本の世界エイズ・結核・マラリア対策基金への拠出金は全体として663億米ドルと巨額である。しかしそれは、2000億ドルを超える米国や1000億ドルを超えるフランスと比べると依然少ない。国際協力は人材と資金がその国の活動の効果や影響を左右する。ストップ結核日本の寄与も期待される。

日本の科学技術への期待もある。結核対策用の診断技術及び薬剤はどれも数十年以上古いものである。多剤及び超多剤耐性結核が世界的な焦点となった現在、新しい診断治療技術が必要である。

〈平成19年度学会賞〉
今村賞受賞記念講演

多剤耐性結核（MDR-TB）、特に超多剤耐性結核（XDR-TB）のまん延防止をめざした
VNTR 分子疫学データベースの構築と臨床応用

（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、阿 野 裕 美

今村賞受賞記念講演

多剤耐性結核 (MDR-TB)、特に超多剤耐性結核 (XDR-TB) のまん延防止をめざした VNTR 分子疫学データベースの構築と臨床応用

松本 智成、阿野 裕美 (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター臨床研究部)
 座長 石川 信克 (結核予防会結核研究所)

結核菌分子疫学解析は、比較対象の結核菌が同じ菌株か否かを判別する方法である。IS6110RFLP は結核菌の分子疫学解析において有用で中心的な解析法の一つであり、結核集団発生事例の解析や外来性再感染と内因性再燃の判別ならびに感染状況の調査等に本手法が用いられてきた。松本と阿野は大阪府南東部を中心とした結核菌の分子疫学解析を IS6110RFLP により行ってきた [Ano H, Matsumoto T, et al. 結核. 2002Dec; 77(12): 783-8. Ano H, Matsumoto T, et al. 結核. 2006Apr; 81(4): 321-8.]。この IS6110RFLP タイピングは解像度が極めて高く、分子疫学的解析手法として有用である。しかし、本法には増殖の遅い結核菌を培養する必要があること、解析に設備と熟練を要すること、その上に再現性が低く施設間のデータの比較が難しいといった欠点がある。実際に Braden 等は、IS6110RFLP のバンド数が増える程、施設間での再現性が低くなると報告している。我々は IS6110RFLP は広域結核菌データベース構築には不向きであることを第79回日本結核病学会総会 (名古屋) におけるシンポジウムならびに一般演題にて発表した。

臨床菌株を個々のコロニーに分離して IS6110RFLP 解析を行うと、少しずつ異なった RFLP パターンをもつ結核菌が存在しており、菌株全体の IS6110RFLP パターンは個々の IS6110RFLP パターンの合成像であることが判明した。言い換えれば臨床菌株の IS6110RFLP パターンは、その中に含まれる個々の結核菌の RFLP パターンの重なりである。従って、IS6110RFLP パターンの再現性は、その時に解析した結核菌株内の幾種類かの IS6110RFLP バンドパターンを持つ菌の割合の変化に依存する [Matsumoto T, Ano H, et al. Tuberculosis 2005Jul; 85(4): 207-12.]。この理由により結核菌広域データベース構築には IS6110RFLP は不向きである。

VNTR 解析は RFLP 解析と同等の解像度があり、本法は再現性も良く、広域データベース構築に有用である。しかも、迅速性を利用して臨床応用が可能であることが判明し、第79回日本結核病学会総会 (名古屋) にてシンポジウムならびに一般演題にて発表した。また同総会にて当院で得られた結核菌は、スポリゴタイピングでは75%が北京株であること、また IS6110RFLP にて5本バンド以下の菌株には特徴的なスポリゴタイピングパターンを有する大阪株 (T3-Osaka (ST627)) が存在する事を発表した。この T3-Osaka 株は、SpolDB 4 に掲載された [Brudey K. et al. BMC Microbiol. 2006Mar 6; 6: 23.]。また、スポリゴタイピングの解像度は大阪の菌株の75%

が北京型であること、ならびに IS6110RFLP バンドが5本以下の菌株においても大阪型が80%を占めるなど、期待ほどには IS6110RFLP に比べ解像度は高くないことも第79回日本結核病学会総会 (名古屋) にてシンポジウムならびに一般演題にて発表した。

さらに上記結核菌タイピング法を進めていく上で明らかになった事は、多剤耐性結核菌のまん延株の存在である。多剤耐性結核は治療の失敗だけではなく伝染していることが判明した。今回の VNTR 解析にて、3種類の系統的に近い菌株で10人以上のクラスター形成が確認された。これは、多剤耐性菌の感染性とそのまん延を示している。当院にてタイピングした多剤耐性結核菌167株は、16のクラスターを形成していた。仮に一つのクラスターの中の一人がクラスター内の他の患者の感染源とし残りが初回多剤耐性結核と仮定すると、再治療多剤耐性結核の95名に対して、初回多剤耐性結核は72名となる。ちなみに、2001-2004年における高度多剤耐性結核 (XDR-TB) 29名中、20名 (69%) がクラスターを形成していた。これらより多剤耐性結核のまん延は無視出来ない問題であることを、第82回日本結核病学会総会 (大阪) にて教育講演ならびに一般演題にて発表した。また我々は VNTR を用いた喀痰からの迅速 VNTR を発表し耐性結核菌患者と接触歴があり VNTR パターンが等しければ同じ感受性である可能性が高く、迅速感受性予想にも有用であると第79回日本結核病学会総会 (名古屋) にて発表した。

多剤耐性肺結核は、感受性結核菌に比べ適切な治療法が無ければならず治療費が高く、さらに入院日数も長い。また、治療終了後も社会復帰が難しく、患者本人だけではなく社会的にも経済的損失が大きい。従って、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大切さが明らかになった。

これら一連の発表により日本の結核菌分子疫学解析法の主流が IS6110RFLP 法から VNTR 法に変えるべきである事、さらに多剤耐性結核、特に XDR-TB が治療の失敗で作られるのみならず伝染により拡大している事が明らかになった。迅速タイピングが出来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、その隔離が容易になり多剤耐性結核のさらなる感染拡大を防ぐ事ができる。

〈教 育 講 演〉

I. 疫学の課題

(国立感染症研究所ハンセン病研究センター) 森 亨

II. 結核サーベイランスを用いた対策評価

(結核予防会結核研究所) 大 森 正 子

III. 次世代の抗酸菌化学療法の見通し

(結核予防会結核研究所) 土 井 教 生

IV. 医学教育の場における結核

(千葉大学総合安全衛生管理機構) 長 尾 啓 一

教育講演 I

疫学の課題

森 亨 (国立感染症研究所ハンセン病研究センター)

一つの定義によれば、疫学とは「人間集団の中の病気の姿を分析・記述する科学」とされる。数学モデルはそのための最も重要な手段の一つである。本講演では結核の疫学像を数学モデルで記述しながら、以下のような観点から最近の結核問題と対策の課題を探ることとする。

1. 線形回帰モデルによる傾向の解析と将来推計
2. 伝播モデルの構築とその精緻化
 - 1) 自然史の記述 (感染、発病、予後およびその関連要因)
 - 2) 対策の記述 (患者発見、治療、隔離、予防接種、潜在性結核感染治療、HIV/AIDS、薬剤耐性、社会経済要因)

教育講演Ⅱ

結核サーベイランスを用いた対策評価

大森 正子（結核予防会結核研究所）

【はじめに】

サーベイランスという言葉を文字どおりに訳せば監視となるが、公衆衛生の分野では情報の収集から分析、結果の還元までを含む広い意味での監視システムをさす。感染症サーベイランスは週報単位で疾病の発生を報告しており、流行の監視システムとしての機能が低い。これに対し、同じ感染症ではあるが、結核の場合は感染から発病までの期間が長い者が多く、流行を監視するというより登録システムとしての機能が低い。実際、2007年から開始された結核サーベイランスシステムは、結核発生動向調査システムに替わり「結核登録者情報システム」と呼ばれている。

【結核サーベイランス】

1961年から結核患者を保健所で登録し管理する制度が始まり、1962年からは「結核登録者に関する定期報告」が毎年保健所から報告されるようになった。そして、その分析結果は「資料と展望」や「結核の統計」を通して還元されてきた。従って、わが国のサーベイランスシステムは、定期的な情報収集が始まったという点で、1962年から開始されたと言ってもいいだろう。この全国的な登録制度・報告制度を基に、わが国では1987年、世界に先駆けて、保健所に電算化結核サーベイランスシステムが導入された。その後、1992年に履歴情報の追加、1998年に活動性分類の変更に伴う総合患者分類の導入とコホート情報が加わった。2007年からは日本版DOTSへも対応可能となり、オプションではあるが接触者健診システムも取り込んだ包括的なサーベイランスシステムになっている。

【対策評価】

結核対策事業に限らずすべての事業では、多かれ少なかれPlan-Do-See（計画、実行、評価）が実施されている。しかし、一般にPlanは素晴らしく、Doも行われるが、Seeはあまり重要視されていないのではないだろうか。立てっぱなしの計画、やりっぱなしの事業は税金の無駄遣いであるが、結核対策ではPlan-Do次第で後世に残す結核菌の量が大きく異なってしまう。そのためSeeにあたる結核対策評価はなににもまして重要である。しかし、簡単に評価と言っても評価ほど難しいものはない。評価法もまた評価されなければならない

し、そのため多くの分野で、評価法の確立は大きな課題となっている。

結核対策を評価する場合、まず評価に用いる評価指標の選択をする必要がある。評価指標には数値化できるものと数値化できないものがあるが、数値化できないものに重要なものが含まれていることが多い。例えば、結核対策システムの組織力・挑戦力・柔軟性・協働性や職員の資質・熱意は結果に大きく影響する。しかし、これらは時に情報ネットを常に張り、有益な情報を得ようとするリーダーの存在と、リーダーのチャレンジ性と安定性に大きく影響される。これらを実地する方法があれば、評価の内容はさらに向上するであろう。地域の結核対策評価の実際では、数値化できない項目でも数値化可能なように加工し評価することが、評価の鍵となる。残念ながら、現行の結核サーベイランスシステムでは、予算や人員配分など数値化できるものでも、情報として保有していないものが多い。総会では結核対策評価のあり方・方法についても議論するが、サーベイランスを通して蓄積されてきた膨大な情報を活用し、サーベイランスの大きな3つの要素「定期的な情報収集・分析・還元」のうち、分析・還元に重きを置いて報告する。まず、精度管理はいかにあるべきかに始まり、どの情報をいかに効果的に使うか、その結果、国レベル・県レベル・保健所レベルの結核対策をどのように評価することができるか、評価結果を次の施策にどのように反映できるか、等を議論したい。これには、結核研究所で古くから作成されてきた結核管理図、2001年から姉妹編として作成されている結核対策活動評価図からも検討する。

【おわりに】

2007年から始まった登録者情報システムと呼ぶサーベイランスシステムは、罹患率の精緻化等さらに統計の信頼性を高めるシステムになっている。残念ながら、新しいシステムによる統計の分析は感染症法対応システムへの変更があり、そこから計上される統計による対策評価は総会には間に合わないが、新しいシステムの紹介とそこから期待される対策評価についても報告予定である。

教育講演Ⅲ

次世代の抗酸菌化学療法の展望

土井 教生 (結核予防会結核研究所)

〔世界の動向〕

新抗結核薬開発の領域では、米国 Bill and Melinda Gates 財団 (BMGF と略) と Rockefeller 財団その他の資金援助と CDC (Centers for Disease Control and Prevention) の支援を背景に2000年に設立された“Global Alliance for TB Drug Development (GATB または TB-Alliance と略)” という国際組織が指導的役割を果たしてきた。現在、世界各国37の研究機関・大学・企業が TB-Alliance の活動を支えており、日本からは「結核研究所」が唯一の協力研究機関として参画し支援活動を続けている。他方、本年7月には MDR-TB に対する対策と医療体制確立を主旨に新組織“Lilly”が発足している。Lilly は新薬の探索・研究開発プロジェクトの推進と米国 NIH (National Institute of Health; 米国) の組織力を背景とする臨床試験の支援を公約している。また、次世代の3~4ヶ月間結核標準化学療法の新時代の到来を前提に、治療経過の診断および治療終了後の再発監視の診断ツールとして Biomarker 研究プロジェクトも同時に進行している。Biomarker プロジェクトはこれまで GlaxoSmithKline (GSK) が主導し展開してきた経緯があるが、近年 BMGF の経済支援と Prof. Kaufmann の提唱に基づき、ヨーロッパ・アフリカ諸国と米国の研究機関が連携して大規模な Biomarker 研究 (特異抗原と各種サイトカインの組み合わせによる有望な Biomarker 探索スクリーニング) の Consortium を組織し、徐々に成果を上げつつある。

〔開発中の新抗結核薬〕

Stop TB Partnership / Working Group on New TB Drugs (WHO) は、2007年10月現在、世界では新薬開発の基礎研究プロジェクト: 9、新規化合物探索プロジェクト: 32、前臨床試験段階にある新規候補化合物プロジェクト: 8、臨床試験段階を継続中の新抗結核薬プロジェクト: 13がそれぞれ進展中であることを示している。なかでも注目を集めているのは臨床試験 phase-I~III 段階に達している7種類の候補化合物: nitroimidazopyran (PA-824; Novartis 社)、nitroimidazo-oxazole (OPC-67683; 大塚製薬)、diarylquinoline (TMC-207; Johnson &

Johnson 社)、moxifloxacin (MFLX; Bayer 社)、gatifloxacin (GFLX; WHO/杏林製薬)、diamine SQ-109 (EB 耐性菌に有効な新 ethambutol 誘導体; Sequella 社)、pyrrole LL-3858 (Lupin 社) である。Capreomycin (CPM) と translocase I inhibitor (Sequella / Sankyo) の噴霧吸入薬開発プロジェクトはそれぞれ臨床試験第 I 相と前臨床試験段階にある。また、肺移行性と初期殺菌能に優れ、キノロン耐性結核菌に有効な新世代レスピラトリーキノロン DC-159a (Daiichi-Sankyo 社) とニューキノロン KRQ-10018 (韓国 KRICT / TB-Alliance / TAAFCF) も有望視されており、さらには riminophenazine 誘導体の開発プロジェクト (中国・北京 Institute of Materia Medica IMM / TB-Alliance) も始動している。2007年9月の47th ICAAC (新規抗生物質と化学療法の国際学会; ASM、米国) では、特異な活性を示す hybrid-antibiotic CBR-2092化合物 (rifamycin と fluoroquinolone の組み合わせ) が抗菌薬の新たな可能性を示して注目を浴びている。

〔非結核性抗酸菌症の治療薬〕

TMC-207は結核菌のみならず *M. avium* complex (MAC) を含む幅広い非結核性抗酸菌 (NTM) に対し強力な殺菌活性を示す有望な候補化合物である。他に EDP-420化合物 (S-013420; Bridged Bicyclic Ketolide) も MAC に有効な候補化合物として報告がある。しかし、現時点で抗 MAC 薬として臨床試験段階に達した薬剤はない。

〔結び〕

新抗結核薬の研究開発は近年7~8年の間に長足の進展を遂げた。結果、世界的な克服課題として憂慮されてきた M(X)DR-TB は5~7年以内に確実に治療可能な射程距離圏内に捉えることができるに至った。TB-Alliance、Stop TB Partnership は「2剤以上の新薬の同時臨床導入」を基本に、2015年までに結核の標準治療期間を3~4ヶ月に短縮するための戦略プログラムを提起している。治療期間の大幅短縮、M(X)DR-TB と TB/HIV の治療、「次世代の結核標準併用化学療法レジメンの定式化」を目指して世界の組織は着実に歩みを進めている。

教育講演Ⅳ

医学教育の場における結核

長尾 啓一（千葉大学総合安全衛生管理機構）

結核病学会では、過去およそ10年の間にラウンドテーブルディスカッションおよびシンポジウムのテーマとして「医学教育の中での結核」が計4回取り上げられた。最初のそれは1997年のラウンドテーブルディスカッションであったが、それまで減少を続けていた結核罹患率が偶然にもその年に上昇に転じ、さらに翌年1998年にも上昇を示した。かような状況を受け、結核病学会は翌年1999年の総会で結核教育に関するシンポジウムを組み、厚生省は厚生大臣名で結核緊急事態宣言を発出した。この当時、結核病床を有する大学・医科大学の附属病院はおよそ3割であり、内科臨床講義、さらには各論で取り上げられる機会が減ったことが大きく危惧されていた。そのさらに10年前の1986年のシンポジウム時の調査に比し、外科、整形外科、泌尿器科等でも講義回数は明らかに減ったという。しかし、一方で一般病棟内に結核患者を収容できるような結核モデル病室事業も試みられており努力はなされていた。

結核緊急事態宣言のインパクトは大きく、一般国民、医療関係者、そして医学教育界も結核予防対策への認識を新たにした。この目的の1つは結核診療での Total delay (Patient's delay + Doctor's delay) を改善することにある。宣言文には「関係学会にても、結核の診断、治療等に関する研究と研修のより一層の推進を図る」よう強い要望が記載され、2002年には結核病学会により3回目のシンポジウムが持たれた。医師を養成する医学部附属病院では結核病床または感染症病床を設け、適切な結核医療の知識を有する医師を育てるべきであるとの意見が出された。そしてさらに医学教育のコアカリキュラムに結核の教育と実習を取り入れるべきであるとも謳われ、医師国家試験には必ず結核に関する問題が出されるようになった。この頃から医学教育は大きく変わり始め、ユニット講義（系統講義、各論）の他にチュートリアル教育が重視され、臨床実習前には客観的臨床能力試験（OSCE）が科されるようになった。

行政面では2005年4月に結核予防法の一部が改正され、結核教育に関連して第二条に教育活動・人材育成の重要性が明記された。また、厚生労働省からの告示「結核の予防の総合的な推進を図るための基本的な指針」

の中にも、大学医学部等における結核教育の推進が記載されている。2005年の結核病学会総会では4回目の医学教育に関するシンポジウムがもたれた。結核病棟という概念の結核病床を有する大学病院はさらに減少したが、高度医療における結核合併患者を診るための病室を先のモデル事業の中で設置する施設も徐々に増え始めた。臨床実習ではベッドサイドティーチングの他、クリニカルクラークシップが導入され、大学病院に結核病床がなくとも学生が結核診療の実際を知る機会が大いに増した。

一方、年齢的に医学部学生の結核既感染率は1%内外であることから、幼児期にBCGが接種されているとはいえ臨床実習にて結核菌に曝されると感染発病のリスクが高い。その対策として、実習前の二段階ツベルクリン反応検査と曝露後のツ反比較、そして感染が疑われた場合の化学予防という方策をとってきた。ツ反検査についてはその確実性に難があると指摘されてきたが、クウォンティフェロンTB-2Gが登場して普及するに至り、学会の予防委員会から「医学生に対しても結核感染有無の指標としてクウォンティフェロンの利用を勧める」と読み取れる提言が出された。2005年の結核予防法改正で法的に大学生の胸部X線検査は1年生だけが対象になったが、リスクに応じた予防措置として医療関係学部学生は毎年胸部X線検査を受けている。

医学生への結核教育は整ってきはしたが、2007年4月に結核予防法が廃止され感染症法に統合された。結核は、現在でも世界・日本で最大の感染症であること、日本はまだ中まん延国であること、感染症としては特異なものであることなど、医学教育の中で結核は今後も一定の位置を占め続けねばならない。さらに結核教育の現状を調査し、教育委員会としてそのあり方についての指針発出を検討すべきである。

〈シンポジウム〉

I. 低まん延に向けた結核対策のあり方

座長(大阪大学大学院医学系研究科健康政策学)高鳥毛 敏 雄
座長(結核予防会結核研究所)加 藤 誠 也

II. 結核感染の実態に迫る

座長(高知市保健所)豊 田 誠
座長(結核予防会複十字病院)吉 山 崇

III. 臨床抗酸菌学の最前線

座長(慶應義塾大学医学部呼吸器内科)長谷川 直 樹
座長(結核予防会結核研究所)御手洗 聡

IV. 分子疫学研究の進歩と対策への応用

座長(大阪市立環境科学研究所)長 谷 篤
座長(東京都健康安全研究センター)前 田 秀 雄

V. 地域 DOTS の展開

座長(東京都多摩立川保健所)成 田 友 代
座長(結核予防会結核研究所)小 林 典 子

シンポジウム I

低まん延に向けた結核対策のあり方

座長 高鳥毛 敏雄¹⁾、加藤 誠也²⁾ (大阪大学大学院医学系研究科健康政策学¹⁾、結核予防会結核研究所²⁾)

わが国の結核罹患率は1980年以後低下速度が鈍化し、一時期増加に転じ、厚生省、日本医師会、結核予防会が合同で1999年に結核緊急事態宣言が発令されたが、その後は順調に減少してきている。一部の都道府県ではすでに罹患率は11台にまで低下している(2006年)。今後、10以下になる地域が多くなり、概ね10年先にはわが国も低まん延国の仲間入りするものと推測されている。

ところで、わが国より先に低まん延状況になった欧米諸国はいずれも結核の再興に見舞われている。それは結核に対する関心が急速に低下し、保健、医療組織も弱体化してきたためである。米国ニューヨーク市、英国ロンドン市で再興したことは有名なことである。そのため両国とも結核対策の再構築を行い、制圧に努力してきている。結核対策は、公衆衛生、保健医療制度の土台の上に成り立っているものであり、その再構築のかたちは異なっているように見える。しかし各国に共通している点も多い。まず基盤となる保健組織、医療組織を再構築していることである。また、結核菌検査体制やサーベイランス体制など感染症としての結核対策を強化していた。そしてDOTSの強化であった。ニューヨークやロンドンでは、ホームレス者や移民における結核問題が大きな課題となっていた。そのためこれらのハイリスク者に対する健診を重視していた。また接触者健診にも力が注がれていた。ロンドンにおいてはオランダからCR車を借りた結核の早期発見対策にも力を注いでいた。

本シンポジウムではこれまで英国(ロンドン、リーズ)、米国(ニューヨーク、サンフランシスコ)、ドイツ(ベルリン)における結核対策の現状を視察し、分析してこられた方々から、低まん延国における結核対策の現状についてご報告いただき、低まん延下に向かってきているわが国の結核対策の方向性についてお示しいただきたいと考えている。具体的には、座長の結核研究所の加藤誠也から「低まん延状況下における課題」について、また同じく座長の大阪大学の高鳥毛敏雄から「低まん延国における結核対策の保健医療組織」について基調報告させていただくことから始めたい。その後、結核研究所の田中慶司先生から健康危機管理して

の結核対策の意味合いについて、結核研究所の伊藤邦彦先生には低まん延下における医療の技術レベルの維持などに関わる問題をご報告いただく。さらに東京都立川保健所の成田知代先生からは結核ハイリスク者に対する対策の現状について、結核研究所の御手洗聡先生には結核菌サーベイランス体制の構築の現状についてお話ししていただくことを予定している。その後にフロアの皆様との活発な討論をしたい。

わが国の課題として考えられる点としては、結核対策の技術レベルをどう維持していけるのか、また現在保健所が接触者健診や患者管理を行っているが専門性の維持ができるのか、さらに、わが国では結核の医療は元結核療養所で担われてきているが、将来、結核医療はどこが担うのかなど、考えていかなければならない課題は多くある。

S I-1

低まん延状況下の課題

加藤 誠也 (結核予防会結核研究所)

低まん延状況になっている欧米先進国では罹患状況やそれぞれの保健医療制度に応じた新たな対策を講じている。これらとわが国の現状を対比しながら、低まん延下に向けた今後の対策の課題を検討した。

【罹患構造の変化】欧米の多くの先進国において、ホームレス、HIV感染者、薬物やアルコール依存者がハイリスク集団で、外国人（高まん延国からの入国者）は結核患者の半分以上を占めており、これらが罹患率を大きく左右する要因になっている。わが国では高齢者が圧倒的に多く、都市部ではホームレス、日雇い労働者などの社会経済的弱者が問題になっている。外国人結核患者はまだ結核患者の3%程度と少ないが漸増傾向にあり、今後少子高齢化が進み、外国人労働者の受け入れが必要になると大きな問題となる可能性がある。

【政府の関与】政府の関与 (governmental commitment) はWHOのDOTS戦略の要素の一つであり、具体的には政策を策定し、予算・人員を確保して実行していくことを示す。これは低まん延状況下において根絶をめざした対策を進めるために重要な要素と考えられる。80年代に結核の再興を経験した米国では、連邦政府機関であるCDCが大きな予算を配分されており、その約7割は全米各州の結核対策に使われている。CDCは結核対策のガイドライン等の策定にあたって中心的な役割を担っている。英国では元来保健医療はNational Health Serviceとして政府の事業であり、2002年感染症、化学物質、放射性物質による健康危機管理を担うHealth Protection Agencyが設立され、結核対策においても技術的な中心になっている。また、2006年には国の機関であるNational Institute of Clinical Excellence (NICE) が結核対策のガイドラインを策定した。

わが国では地方分権の推進の流れの中で、結核予防法が感染症法に統合され、政府の関与が後退する懸念があったが、平成19年度の結核対策特別推進事業予算は前年より5000万円増額となった。また、平成19年11月官民一体となって結核対策の推進を後押しするために、Stop TB Partnership Japanが設立された。

【技術的な適正性の確保】罹患の減少とともに結核対策・医療に関する専門性や経験の減少による技術的適正性の確保が問題になる。英国では上述のようにHealth

Protection Agency及びその出先機関であるHealth Protection Unit (HPU) が技術的な中心になっており、そこで業務を担っているConsultant for Communicable Disease Control (CCDC) と呼ばれる感染症対策専門家及びTB Specialist Nurse、結核専門看護師が、専門制度として技術的なレベルの確保に役立っている。米国ではCDCがWeb siteに様々な情報や研修材料を提供しているほか、研修のための人材確保、全国4カ所の地域医療相談センターの運営、さらに大規模な集団感染事件には地方へ専門家の派遣を行っている。ドイツのベルリン市では8カ所の保健所の中で結核を扱う保健所を3カ所に集約することによって、専門性を維持している。

【医療提供】英国やドイツでは入院治療を行う結核患者は呼吸器病棟あるいは感染症病棟で治療されている。米国、オランダでは多剤耐性結核などの高度な治療を必要とする患者は専門医療機関に集約されている。いずれの国においても必要に応じて拘束下の治療を行う制度及び施設を有している。わが国では病棟患者数の減少及び入院期間の短縮のために、必要病床数が減少、合併症を持った患者のために総合的な医療を必要とする患者の割合の増加などから、医療提供体制を再編する必要があるものと考えられる。また、拘束下治療については、人権的な観点についても十分検討の上、制度及び施設整備を行う必要がある。

【病原体サーベイランス】英国、オランダ、ドイツでは結核患者のサーベイランスとは独立した病原体サーベイランスを持って、薬剤耐性あるいは遺伝子解析を行う体制になっている。米国では、全米の結核菌の遺伝子解析を行う体制を整備中である。現在、わが国には結核菌サーベイランスという考え方はなかったが、改正感染症法によって病原体管理が強化され、菌バンクが結核研究所に設置され、検討が始まった。

S I -2

低まん延国における結核対策の保健医療組織
- 米国、英国、独 -

高島毛 敏雄 (大阪大学大学院医学系研究科健康政策学)

<はじめに> わが国では保健組織として行政組織として厚生労働省、都道府県、保健組織として保健所、民間団体として結核予防会が設けられている。医療組織としては全国に療養所が整備され、多数の結核病床が設けられてきた。国民皆保険制度が成立する前に公費負担制度が導入され、国民皆保険制度も達成し、保険優先の体制になっている。現在の結核対策の基本的なフレームワークは高まん延時代につくられたものである。近年このフレームワークの維持が難しくなりつつある。低まん延時代に対応した保健医療組織のあり方を検討しなければならない状況になっている。そこで、すでに低まん延状況にある国における結核対策の保健医療組織の現状を調査し、わが国の今後の結核対策に関わる保健医療組織のあり方のめざすべき方向性について検討し報告する。

<調査方法> 平成12年米国・ニューヨーク、平成15年ドイツ・ブレーメン、平成16年英国・ロンドン、平成17年英国・リーズ、平成19年ドイツ・ベルリンの結核対策に関わる保健・医療・行政組織を訪問し、結核対策の保健医療組織の現状を把握した。この調査研究は結核研究所森亨前所長、および石川信克現所長の研究事業の一環として行った。

<米国、英国、ドイツの結核対策に関わる保健医療組織> 1. 米国・ニューヨーク： 連邦政府レベルではCDCが専門的、技術的中核であった。現実の結核対策の主体は州政府にあった。ニューヨーク市などの大都市は州政府と同等の権限を有し、独自のプログラムで結核対策を進めていた。ニューヨーク市における結核対策の中心となる保健組織はTBクリニックであった。その財源は公費で、業務として検診、患者登録、患者管理、診療を行っていた。またアウトリーチワーカーを配置して、DOT事業を行っていた。入院が必要な患者には総合病院に陰圧病室が設けて対応していた。すでに単科の結核療養所はなくなっていた。米国の結核対策に関わる保健医療組織の特長はその可塑性にある。多剤耐性結核流行により予算が10倍に増やされ、劇的な組織の構築がなされた。その反面、このような組織がどこまで継続されるのかについては不安定な状況であった。2. 英国・ロンドンおよびリーズ： 英国ではブレア政権下で「公」と「民」の利点を取り入れた Primary Care Trust (PCT) と称する保健医療組織が新たに設けられて基本的保健医療サービスが提供されていた。結核患者に対する保健医療サービスもこの中で行われていた。一方、近年感染症対策を強化するために Health Protection Agent

(HPA)と称する組織が設けられ、感染症としての結核問題に対応していた。結核医療を担当しているのは National Health Service (NHS) 病院の一角にある胸部疾患診療所 (Chest Clinic) であった。また同じく NHS 病院の中に TB オフィスが設けられていた。TB オフィスには TB ナースが配置され、患者登録、患者管理、接触者検診を行っていた。TB ナースは Chest Clinic の医師と連携して業務を行っていた。TB ナースの専門性はわが国と比べて高く、継続処方も業務として行うことが認められていた。新たに設置された HPA には感染症専門の公衆衛生医師が配置されていた。HPA は結核菌のサーベイランスを行ったり専門技術的な指導を行っていた。今日の英国の大きな結核問題は移民の結核となっていた。国内の結核対策のために世界の結核対策の制圧が重要な課題とされていた。3. ドイツ・ブレーメンおよびベルリン： ドイツにおいては結核対策などの保健施策に関する権限は連邦政府ではなく、州政府がすべて担っていた。ブレーメン、ベルリンは都市州であるために結核対策のほとんどを州独自ですすめていた。ドイツの結核対策の統一性を保つために結核対策に関わる専門組織としてドイツ中央結核センター (ZDK) が設立されて、医療機関や州政府の結核対策を支援していた。ドイツの結核対策の保健医療組織の中核に「保健所」を据えていた。患者発見、診断は地域の開業医と呼吸器専門病院の連携体制の中で行われていた。確定診断は病院の重要な業務であり、結核治療の主体は開業医が担っていた。わが国とは医療保険制度、保健所制度と表面上の制度の共通点が多いが、実際には保健医療組織の業務分担、機能分担の状況はわが国と比べて整然と分けられ、異なった体制にあるようにもみえた。

<おわりに> 各国の結核対策の組織を理解するためには、その国の保健医療制度や社会体制の違いを理解しておく必要がある。これは医療者には容易な作業ではない。国と地方との関係、病院と診療所との関係、保健所の有無、保険体制の違いなど、各国の状況は異なっている。しかし、共通している点もあった。地域レベルに保健医療の専門組織を設け、専門職の自律的な活動を中核に据えていること、国外移民の結核問題の比重が高まっていることなどである。わが国は、ドイツに見られた保健所、開業医と専門病院との関係をベースに、保健師職を有する英国の保健医療組織のあり方を組み合わせた独自の将来像を描くことが現実的な方向性ではないかと思われた。

S I -3

低まん延下の医療について

伊藤 邦彦（結核予防会結核研究所研究部）

低まん延状態であれ高まん延状態であれ、結核対策において最も基本的かつ重要な対策コンポーネントは結核患者を耐性化させずに確実に治癒せしめることである。したがって結核対策上、特に治療を主軸とする結核医療において一定水準の質を確保することは、結核対策の有効性が発動するための絶対的前提条件である。結核の治療においては“*No treatment is better than bad treatment*”と言われる所以であり、この条件の絶対性は世界的規模でのMDR/XDR-TB問題の深刻さからも明らかである。

結核医療はそれほど長期の経験を要するものではないが、それでも一定水準の質を維持するためにはやはりある程度の臨床経験を要する。医療体制が不変である限り低まん延状態では、「結核患者数」を「結核を診療するかもしれない臨床医の数」で除した指数は低下するだろう。また結核が稀な疾患になれば、結核を疑う閾値も当然上昇する。したがって診断治療の両面において平均的臨床経験は減少し、それ故なんらかの介入がない限り結核医療の質の低下が観察されるのはむしろ自然の事態であり、1980年以前の米国でも実際に見られた事実でもあろう。2006年の結核罹患率が人口10万あたり20を切る直前まで減少した現在、本邦においても結核対策の有効性を維持するためには、医療の質を確保するためのなんらかの介入を必要とするであろう。

欧米の例を見てみると、例えばアメリカにおいては多くの場合保健行政組織が他の病院組織等と連携し接触者検診や他の対策のみならず結核医療そのものを担う態勢が、必然的にその地域における結核患者診療を集約化し、それによって結核診療経験と結核医療水準が維持されている。ドイツ（ベルリン州）では開業医にいたるまで専門性が保持されており加えて結核が日本に比してより専門性の高い疾患とされていることから、結核の診断と肺外結核を含めた結核化学療法のひとつを呼吸器科専門医が行っていることにより、一定の質が確保されている。

わが国での今後の低まん延時代を見据えた結核医療の質確保のための介入を考察する際、これを診断と治療に分けて考えることができる。

肺結核の初期診療における結核医療の質確保とは診断の遅れを可及的に回避することに他ならない。臨床医のawareness向上のためには、今後より低まん延状況に合致した「結核を疑う指針」を考えるべきであろう。

治療における医療の質確保のための介入には、治療の質をコントロールする方向、と、治療の場を集約化する方向、とを考えることができる。しかし医療の質をコントロールする場合にはそのコントロールの質自体が問題になり、結局は他の多少の「治療の場の集約化」の一部として機能せざるを得ないものと思われる。治療の場を集約化する場合、第一に何処へ集約化するかが問題である。また集約化の結果患者の結核医療機関へのアクセスが悪化する可能性も考慮しなければならない。加えて集約化の場合、現状の日本のように基本的に患者の医療へのフリーアクセスが保証された医師に自由裁量権が認められている状況下では、集約化への圧力を何処に求めるかという問題もある。

ヒト間感染症である結核の診療は同時にもっとも重要な結核対策の要素でもある。今後の低まん延状態下においても有効な結核対策を維持するために、結核医療の質確保を確実にしなければならない。その意味で結核診療能力は医師個人の技量の問題というよりは一種の公共財として捉えられるべきものであり、また皆でその質を維持し共有していかなければならないものである。そしてそのためには多かれ少なかれ結核医療を集約化していく必要性は避けて通れないものと思われる。

S I -4

結核ハイリスク者への対策

○成田 友代¹⁾、吉田 道彦²⁾ (東京都多摩立川保健所¹⁾、横浜市健康福祉局健康安全部健康安全課²⁾)

【はじめに】厚生科学研究(新興・再興感染症事業)「効果的な結核対策に関する研究」の一環として、アメリカ・カリフォルニア州サンフランシスコ市(以下、SFC)における結核対策の現状を視察する機会に恵まれた。SFCは人口約75万、国内第2位の密集都市であり、人口の37%は海外からの移民である。新規登録結核患者は132人、罹患率は16.6(2005年)であり、患者は外国人(高まん延国からの移民難民)、薬物中毒やHIV等のリスクを有する米国出身者に集中している。ヘルスケアワーカーや刑務所職員などからの患者発生は見られるものの、接触歴のない通常の集団からの患者発生はほとんどない。低まん延状態下においてはハイリスク集団から発生する結核をいかに早く発見するかが鍵であり、SFCでは積極的な健診・潜在性結核感染症の治療が行われている。今回、接触者・入国者健診を中心にハイリスク者対策について報告する。

【接触者健診】SFCの結核対策は公衆衛生と結核医療の両方を所管するTBクリニック(サンフランシスコ市公衆衛生局結核対策課)という機関1か所に集中化されていて、そこは結核治療も行う結核対策に特化した保健所のような組織である。接触者健診はDCI(Disease Control Investigator)と呼ばれる接触者健診担当の職員が専任し、カリフォルニア州のガイドラインに沿って、肺結核・喉頭結核と診断された(疑い含む)患者の接触者の把握、検査、医学的評価、潜在性結核感染症の治療、最終評価までの全過程が徹底して行われていた。感染の有無の診断はQFT検査が主体であり、結核感染のリスクのあるすべての人を最大限特定し、QFT検査の結果に基づき潜在性結核感染症の治療が奨励されている。発生届から結核患者への初回面接までの平均期間は1日であり、喀痰塗抹陽性結核患者1人当たり把握される平均接触者数は12人である(2005)。TBクリニックでの保健医療サービスは通院交通費も含めてすべて無料で提供される。

【入国者健診】外国人が患者の約75%を占め、中国からの移民が過半数を占めており、16.2%が入国1年以内の発症である。入国者はクラス分類(A/B notification)され永住を希望する入国者の情報は国際空港、CDCより州を経由あるいは直接、SFCのTBクリニックに連絡が入る。同様の入国者情報はCDCにも送付される。この情報をもとにTBクリニックは対象者へ手紙・電話による結核健診の受診勧告を行う。原則入国後1か月以内にTST/QFT検査が実施され結果はCDCにも報告される。2005年の統計では塗抹及び培養陰性非活動性結核疑いに相当するClass Bに分類されたものは247例あった。健診までの期間は平均11日で87%は14日以内、92%は30日以内に評価が終了している。このうち潜在性結核感染症と診断された移民は128名であった。

【まとめ】SFCでは、徹底したサーベイランスによる現状分析、分析結果に基づく目標設定と対策、評価という一連の流れで対策が進められ、また、着実な対策の実施を支える詳細なガイドラインが整備されており戦略的・組織的な結核対策が展開されている。また、専門性維持のため、結核対策実施機関は1か所に集中され、DOTSはアウトリーチワーカー、接触者対策はDCIと各分野において専任者が設置され完全分業化がなされていた。我が国においても、今後、結核患者のハイリスク者への偏在化が予想され、サーベイランスの強化、医療費・通院及びDOTSのための交通費等経済的支援、高まん延国からの入国者への健診、多言語対応、福祉と連動した結核対策の他、我々対策者の専門性の確保等抜本的な対策が必要となってくるであろう。ハイリスク者対策では、ハイリスク者へのアプローチ、健診、結核・潜在性結核感染症の治療が円滑に進められるような法的整備も含めた実効性のある体制構築が重要である。

S I -5

結核菌サーベイランス体制の構築

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)

日本における結核の罹患率は2006年に20.6まで低下しているが、全体としてはいまだに中まん延状態である。また地域によっても罹患状況が異なり、特に都市部の社会的弱者に集中している。耐性結核の問題もあり、特に社会的活動性の高い20-40歳代に耐性が多く認められる傾向があることや、多剤/超多剤耐性結核菌の初感染患者からの分離など、治療および感染対策上の問題も指摘されている。これらの情報は中まん延-低まん延状態における結核対策上重要と思われるが、日本には体系的に結核菌情報を収集、解析、利用するシステムが存在しない。もちろん結核発生動向調査において一部の結核菌検査情報を得ることはできるが、薬剤耐性やタイピングの情報は含まれていない。結核菌薬剤耐性に関しては結核療法研究協議会がほぼ5年に一度全国サーベイを実施しているものの、以前から検体収集の方法(任意参加施設からの一定期間全収集)の代表性について問題が指摘されている。結核菌サーベイランス体制にはいくつかの利点がある。第一に薬剤耐性の動向を全国あるいは地域レベルで定期的に把握することが可能となる。また、階層構造的に検査室のネットワークを作ることにより、各施設での抗酸菌検査の実施内容を把握することが可能となり、検査精度保証活動の実施が容易になる。さらに集団感染事例や多剤耐性結核などで分離された菌株を集積し、分子疫学的情報(RFLP, VNTR, SNPs等)を付与して臨床情報との関連を解析することにより、感染ルートの解明や耐性の早期診断につながる可能性がある。さらに蓄えられた臨床分離菌のコレクションは将来的な細菌学的研究にも利用可能である。例えば英国では抗酸菌検査情報に関するサーベイランスである Mycob-Net (Mycobacterial Surveillance Network 1994年開始)が、全国の抗酸菌レファレンス検査機関から収集された抗酸菌に関する情報を蓄積し、収集した抗酸菌の同定検査結果、結核菌の薬剤感受性結果、VNTR法による結核菌 DNA fingerprinting等の情報を収集解析しており、HPA 本部に全国の情報が収集解析され、1年に1回抗酸菌情報としてまとめられている。インターネットで情報を閲覧することも可能である。では日本の現状どのような体制が可能であろうか。日本では少な

くとも病院検査室、検査センター、衛生研究所、保健所などを含めておよそ500程度の施設が何らかの抗酸菌検査を実施していると推定される。しかし菌種同定・薬剤感受性検査までを実施する施設は病院でも100施設、検査センターでは50施設程度と思われる。また衛生研究所と保健所に対して2006年に実施したアンケート調査では、回答のあった73衛生研究所のうちの28施設(38.4%)、138保健所のうちの55施設(39.9%)が結核菌を取り扱ってはいなかった。また施設の整備状況にも問題が指摘されている。疫学調査としてのサーベイランス体制には、疫学調査倫理指針や個人情報保護の問題も関連する。システムを効率的に運用するには、少なくとも国あるいは自治体の保健行政活動として実施する必要がある。さらには結核予防法の廃止と感染症法への統合により、結核菌が四種あるいは三種(多剤耐性菌のみ)病原体に分類されて取り扱いの基準が変更されたため、結核菌の検査や保持を中止した施設もあり、疫学的調査研究に与える影響も危惧されている。特に細菌学的情報が必要な多剤耐性結核菌の保管、輸送について簡便・安全な輸送体制を確立することも重要である。これらの要素を勘案してサーベイランス体制を構築する場合、病院/検査センターを一次抗酸菌分離施設として、一部の高度な抗酸菌検査実施可能な結核診療ユニット(病院)と衛生研究所を二次施設とし、さらに三次レファレンス施設を設定して、現状を再組織するのが現実的と考えられる。検査精度保証や施設整備は必要と思われるが、将来の低まん延状況を見据えた検査ネットワーク整備が重要である。

シンポジウムⅡ

結核感染の実態に迫る

座長 豊田 誠¹⁾、吉山 崇^{2,3)} (高知市保健所¹⁾、結核予防会結核研究所²⁾、結核予防会複十字病院³⁾)

結核の発病者は、新たに感染しその後おおむね2年以内に発病する新感染発病者と、前にすでに感染しておりその中から発病する内因性再燃と二通りに分かれます。今回のシンポジウムは、新たな感染発病者の原因となる、新たな感染の発生について議論するものです。まず、日本全体ではどの程度の頻度で感染が起こっているか、感染危険率(未感染の人が1年間に何パーセント感染するか)の推定を行いました。産業革命期、多くの国での感染危険率は、毎年数パーセント、あるいは、それ以上でした。結核に弱い人の淘汰、住環境の改善、その後は隔離やここ60年ほどは結核薬の使用により、年間感染危険率は減少を続けてきました。感染は、今後の発病を規定すると同時に、現在菌を排出している者の数によって規定されます。よって、結核の感染危険率が減少するといっても、急速に減少することはなく、徐々に、年率数パーセントずつ減少してきています。現在の日本の年間感染危険率は、かつての結核のまん延状況とそれに対する対策の結果ともいえます。結核の根絶の定義は、年間感染危険率0.01%ですが、0.05%程度の日本からはまだ程遠いといえましょう。日本人の8割は結核に感染していませんので、感染していない人の0.05%、つまり、毎年約5万人の新たな結核感染者が発生していることとなります。それらの感染はどのようなところで起こっているのでしょうか。地域格差は大きく見られます。大都市部では外国人を除いても若年者の結核発病の頻度は高くなっています。若年者の多くは、内因性再燃ではなく新たな感染に伴う発病ですから、大都市部では現在の結核の感染の危険が高い、ということとなり、将来、結核に感染しているものの割合が高くなるでしょう。すると、先々の内因性再燃も多く見られることとなります。もう少しミクロ的に見ましょう。結核の感染は結核患者からおこりますから、結核患者と接触がある人が結核を発病した場合、その接触に伴う感染の可能性が高いと考えられます。しかし、接触があっても、実は別の感染源とも同時に接触があり両者ともその別の感染源から感染を受けた、という場合もあります。接触がある場合、その感染被感染の関係を検討し、感染源となる患者はどのような属性の者が多いか、年齢、画像所

見、菌検査所見より議論いたします。また、これまで集団感染は、学校、職場、病院など長時間の接触がありかつ対象者を同定できる者で判明されてきました。しかし、結核の感染は、濃厚な接触の場のみで起こるわけではありません。一回一回の時間は長くなくても、あるいは、誰と接触しているかわからないような接触でも結核の感染は起こります。そのような感染の場を同定するためには、RFLPやVNTRなど指紋法による菌の比較が有効です。培養陽性でなければ菌の比較ができないという一面はありますが、これまで感染の場としてわからなかった場所が菌の比較で可能となりました。菌の比較によって得られた、感染の場についての知見を議論いたします。日本ではBCGのため新たな感染をツベルクリン反応で知ることは困難でした。クウォンティフェロン検査はBCGの影響を受けず新たな感染を知る手法として確立しました。しかし、古い感染の影響を除いてあらたな感染の頻度を知るためには、2回のクウォンティフェロン検査の比較で陰性から陽性となった割合を計算しなければなりません。結核患者の接触者では以前の情報はほとんどないため、2回の比較の情報がえられている病院職員に対する検討により、結核感染ハイリスクである者での感染の頻度について議論を行います。また、感染について検討する場合、感染の起こる場所など環境要因の検討が必要です。これまでも結核感染に、狭い部屋が感染の拡大に関与しているなどの報告もあり、部屋の状況と、換気が感染に及ぼす影響について議論いたします。最後に、このような感染の頻度、感染源、感染の場、環境要因などをまとめて、コメントおよび議論を行います。

S II-1

日本における結核感染の頻度

吉山 崇 (結核予防会複十字病院, 結核予防会結核研究所)

結核感染の頻度については、未感染者100人中何人が1年間に感染するかという数値で年間感染危険率という定義があります。感染の有無を知る検査方法としては、クォンティフェロン検査とBCGが行われていない地域でのツベルクリン反応検査があります。1968年、沖縄県でツベルクリン反応による結核感染実態調査が行われ、その年齢別既感染率データがえられ、その値をもとに森は年間感染危険率の推移を推測し1969年の時点における年間感染危険率を0.36%と推定しています。第二世代クォンティフェロン検査による結核感染実態調査も森が2003年に群馬県で行っています。一度感染した人は未感染の状態には戻らないので、沖縄県と群馬県での感染の頻度が同じと仮定した場合、1968年の沖縄県の沖縄の年齢別既感染率で35年年齢をずらした値よりも群馬県の年齢別既感染率が高くなるはずですが、群馬県の年齢別感染率はその値よりも低くなっています。罹患率から推定される地域差を勘案してもQFT結果による年齢別既感染率は低くなっています。ツベルクリン反応検査でも年齢があがると陽性率が下がっており50歳以上は分析から除外しているのと同様、第二世代クォンティフェロン検査でも古い感染では必ずしも陽性を示していないようです。よって、第二世代クォンティフェロン検査によって、既感染率から毎年の感染の危険を推定することは困難です。一方、新たな感染を毎年調査することについては、年間感染危険率0.1%と仮定し、95%信頼区間を0.1%の1/4の誤差範囲で収めようとすると6万以上の被験者が必要となり、現実的ではありません。よって1968年までの年間感染危険率の推定値をベースに結核患者発見状況の変化から変化率を推定し、年間感染危険率を推定することとします。成人の結核発病には、新たな感染に伴う発病と既感染者の中での内因性再燃、再感染発病がありますが、今日における発病者の中に占める頻度の小ささから、再感染発病は無視して議論を進めます。1960年代と70年代は、年齢別人口当たり結核発見数はほぼ同じ比率で減少しています。よって、1980年までの年間感染危険率の推移は1960年代と同じであったと推定してよいと思います。1980年の年間感染危険率が0.1%となります。1980年代以降の20歳代、1990年代以降の30

歳代はほとんど新たな感染による発病とされますので年齢別人口当たり結核発見数の推移は、感染危険率の推移と平行していると推定できます。1980年以降の患者発見変化率を全結核と塗抹陽性結核の二者について、それぞれ外国人を無視した場合とすべて除外した場合をもとに計算すると、20歳代では人口当たり結核患者数の累積減少率は59%、36%で、年間減少率は3.5%、1.8%となります。30歳代で1990年以降の数で計算すると、年間減少率は3.2%、2.7%となります。1980年以降3.5%あるいは1.8%で年間感染危険率減少してきたと推定すると、2006年の年間感染危険率は0.05%、0.07%と推定されます。1980年に外国人がいなかったと仮定し、2005年の外国人結核患者を除外して、人口10万当たり結核患者の減少の年間減少率を計算すると、1980年からの20歳代で、全結核3.7%、塗抹陽性2.6%、1990年からの30歳代で、全結核3.2%、塗抹陽性3.3%となります。いずれにしても、2005年の全国の年間感染危険率は、0.05-0.07%程度と推定されます。感染危険率の地域格差について、年齢別の人口当たり患者発見数の違いより、感染の危険の差を推定すると、20-29才の人口10万あたり患者発見率は2005年に15.4ですが、外国人を除くと12.9となりますが、都道府県のうち少ないほうから10パーセントの県で人口10万あたり4.5、中央値が8.8、90パーセントで13.9、20を越えるのは大阪25.9と東京23.2となりますが、平均値の2倍です。よって、大都市で結核感染の危険が高く、東京や大阪などの感染危険率は、日本の平均の2倍程度と推定されます。

S II-2

いかなる人が感染源となるか（地域結核登録をベースとした研究より）

井上 武夫（愛知県師勝保健所）

有効な結核対策には感染の実態解明が不可欠である。結核発病者は全て二次患者だが新たな感染源となることは稀であり、解析に必要なサンプル数は膨大となる。1989年からの15年間に愛知県西部30市町村で新登録された患者10,088名を対象に、互いに接触機会のある結核患者2名以上が10年以内に登録された場合をクラスターと捉え、その初発患者を感染源と見なして特徴を解析した。

肺結核患者8,629名のうち、喀痰塗抹陽性（塗抹陽性と略す）は3,332名、喀痰塗抹陰性・その他菌陽性（他陽性と略す）は2,139名、菌陰性は3,158名で、それぞれの初発患者は239名、44名、38名であり、初発患者割合は7.2%、2.1%、1.2%であった。また、肺外結核患者1,459名の初発患者は16名で、初発患者割合は1.1%であった。初発患者割合は、塗抹陽性は他陽性より極めて高く（ $p < 0.001$ ）、他陽性は菌陰性および肺外結核より高かった（それぞれ $p < 0.05$ ）。

塗抹陽性患者を10歳ごとに分けた感染源率は、10歳未満100%、10代11.1%、20代14.6%、30代13.4%、40代14.7%、50代7.4%、60代5.2%、70代4.5%、80代3.6%、90代1.8%であり、40代と50代との間に有意差を認めた（ $p < 0.001$ ）。3名以上クラスターの感染源率（3+感染源率と略す）は、10歳未満0%、10代11.1%、20代4.6%、30代3.7%、40代4.7%、50代2.1%、60代0.6%、70代0.6%、80代0.4%、90代0%であり、40代と50代との間に、および50代と60代との間に有意差を認めた（それぞれ $p < 0.05$ ）。60歳未満と60歳以上の感染源率は11.7%と4.4%、3+感染源率は3.7%と0.5%であった（ $p < 0.001$ ）。

60歳未満空洞型、同非空洞型、60歳以上空洞型、同非空洞型の感染源率は、14.1%、5.2%、5.7%、2.9%、3+感染源率はそれぞれ4.7%、0.9%、0.8%、0.2%であり、60歳未満空洞型は他の3群より高かった（ $p < 0.001$ ）。

ガフキー4号以下の60歳未満空洞型、同非空洞型、60歳以上空洞型、同非空洞型の感染源率は、9.0%、3.9%、4.3%、2.5%、3+感染源率はそれぞれ2.5%、0.4%、0.4%、0.3%であり、ガフキー5号以上の60歳未満空洞型、同非空洞型、60歳以上空洞型、同非空洞型の感染

源率は、18.6%、8.4%、6.9%、4.0%、3+感染源率はそれぞれ6.5%、2.1%、1.2%、0%であり、60歳未満空洞型の感染源率は他の3群より高かった（ $p < 0.05 \sim p < 0.001$ ）。

<結論>

60歳未満の塗抹陽性肺結核患者のうち、ガフキー5号以上の空洞型および非空洞型、ガフキー4号以下の空洞型の3群は、感染源率が8%以上、3+感染源率は2%以上と高く、定期外健診を最も厳重に行うべきである。

<追加>

平成15年～17年に厚労省へ報告された集団感染109事例の初発患者について開示があり、全国集計の患者数に占める初発患者割合を解析し、発表の予定です。

S II-3

分子疫学手法による新たな感染の分析：
結核菌 DNA 指紋分析調査から見た沖縄県と首都圏における結核菌の伝播状況

大角 晃弘（結核予防会結核研究所）

沖縄県では1996年4月以降、結核菌 DNA 指紋分析法を用いた結核対策改善事業を実施している。期間中に菌陽性患者として登録された患者の内、約6割の患者から得られた結核菌株を結核研究所に送付して IS6110-RFLP を実施した。クラスターと同一とされた結核患者の集団は合計134個（514人）あり、クラスター形成率は43.5%（514/1183）であった。「各クラスターの1名がそのクラスター内の他の構成員に対する直接・間接の感染源になった」と仮定した場合、 $(514-134)/1,183=32.1\%$ の結核登録患者が最近の感染によって発病した（二次感染発病者発生率）ことになる。性別や結核治療既往歴の有無によるクラスター形成率には、明らかな差は無かった。年齢階級別によるクラスター形成率では、年齢階級が上がる毎にクラスター形成率が下がる傾向が認められた（ $p=0.004$ ）。保健所別では、中央保健所（39.7%）と北部保健所（41.8%）及び宮古保健所（40.7%）とが低い傾向があり、南部保健所（47.4%）、八重山保健所（46.9%）とが比較的高い傾向があるが、統計的な有意には達しなかった（ $p=0.535$ ）。罹患率モデルによる結核菌伝播指数（Transmission Index: TI）を性別、年齢階級別、登録保健所別に推定したところ、性別では大きな差は無く、30歳から64歳までの年齢階級に所属する層が二次発生患者を生じる危険性が、65歳以上の高齢者層の危険性よりも約2倍高かった。保健所管轄地域別では中部（TI=0.55）、中央（同0.48）、南部（同0.65）、八重山（同0.61）が比較的高くなっていった。新宿区では、2002年9月以降区内で登録される全ての菌陽性結核患者から分離培養された結核菌を対象として、IS6110-RFLP 分析を実施している。2006年8月までの4年間に菌陽性結核患者として登録された445人の内388人（107人の住所不定者含む）から分離培養された結核菌を分析対象とした（RFLP 分析実施率：87.2%）。152人を構成員（62人の住所不定者を含む）とする45個のクラスターが同一とされ、クラスター形成率は39.2%（152/388）、二次感染発病者発生率は27.6%（ $(152-45)/388$ ）であった。一般住民におけるクラスター形成率は32.0%（90/281）、住所不定者におけるそれは57.9%（62/107）で住所不定者のクラスター形成率が有意に高かった（ $p=0.000$ ）。45個の

クラスターの内、35人の構成員から成る12個のクラスターが一般住民のみ、15人の構成員から成る7個のクラスターが住所不定者のみ、残りの102人の構成員から成る26個のクラスターが一般住民と住所不定者の両方で構成されており、この中の7人の構成員からなる1つのクラスターには生後8ヶ月の乳児が含まれていた。2004年1月から2006年3月までに、結核研究所等においてストレプトマイシン耐性結核菌（M株）と同一とされた結核菌情報と、その患者情報とを関連保健所及び医療機関等の協力を得て情報を収集し、患者間の疫学的関連の有無について検討した。M株の定義は、1）IS6110-RFLP 分析により類似する14本のバンド型を示す、2）ストレプトマイシン耐性、3）12MIRU4ETR VNTR 分析で2233-2517-3533-4243または2233-2517-3533-4253の型を示す結核菌株とした。のべ41人からM株と同一とされた菌株が分離培養され、明らかな疫学的関連が認められたのは、大学内の集団感染事例を含む21人であった。家庭での接触、教室内での接触、学生寮内での接触、友人関係、若年層が多く集まる場所等での接触例を認めた。また明らかな接触歴は認められなかったが接触の可能性が疑われたのは12人であった。複合カフェ等首都圏の若年層が多く集まる場所で、勤務又は利用・宿泊していた者が8人いたことが判明し、首都圏におけるストレプトマイシン耐性結核菌の特殊株が複雑かつ広範囲に伝播していることが示唆された。

S II-4

感染の頻繁に起こる場の状況、結核病床のある病院
 - 職員健診における QFT-2G 検査の適用について -

川辺 芳子^{1,2)} (国立病院機構東京病院¹⁾、川辺内科クリニック²⁾)

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」(2006年5月)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おり、2007年に発行された「結核の接触者健康診断の手引きとその解説」では結核感染の検査法として QFT を第一優先の検査と位置づけている。当院では2004年に QFT-2G 検査(QFT)を導入し、職員については適時検査を行ってきたが、2005年4月より、職員健診に QFT を導入した。ベースラインとしての検査は(1)2005年6月断面で日常的に結核患者との接触のある職員全員、(2)新規採用者および他施設からの異動者全員、(3)結核病棟への院内配置換え時を対象とした。follow up は(4)結核患者あるいは結核菌との接触のある職場では6ヶ月~1年ごと、(5)非結核病棟で塗抹陽性結核患者発生時の接触者検診、という5つの状況で職員検診として QFT 検査を行っている。今回は2005年以降にベースライン値がありその後 follow up を行った職員について QFT 検査より感染の状況を検討した。(1)、(2)、(3)ではツベルクリン反応を同時におこなった。(4)は原則として結核病棟勤務者、結核患者と接触する医師、検査技師、放射線技師、リハビリ、薬剤師、栄養士を対象とした。2005年以降に2回以上 QFT 検査を行ったのは201名であった。ベースラインは陰性が171名、判定保留18名、陽性12名であった。検査回数は2回が111名、3回43名、4回22名、5回25名で、平均観察期間は14.8ヶ月であった。ベースラインと follow 中の判定が変わらなかったのは、ベースライン陰性群は95%、判定保留群は22%、陽性群は58%で、最初に判定保留だった者が follow up 中に判定保留のまま推移する例は少なく、陽性化が17%、陰性化が61%であった。新たな感染の検討はベースライン判定陰性者171名を対象とした。判定陰性から陽性になった者を确实、陰性から判定保留になった者を疑いとして分析した。ベースライン陰性者171人のうち陽性になったのは2名(結核病棟看護助手、放射線技師)、判定保留になったのは6名(結核病棟看護師2名、非結核病棟看護師1名、外来看護師1名、検査技師1名、リハビリ1名)であった。観察期間は14.3ヶ月であり、年間感染危険率は0.98%、疑いを含めると3.9%という

高率であった。2005年以降、結核発病は20歳代の結核病棟看護師1名で、QFT のベースラインがなく、ツ反の増大をみとめ発病時の QFT は陽性であった。潜在性結核感染治療は5名で、QFT の follow up 中に陰性から陽性になった50歳代結核病棟看護助手1名、QFT のベースラインがなくツ反の増大と健診時 QFT 陽性であった30歳代結核病棟看護師1名、非結核病棟での接触者健診で QFT が判定保留から陽性になった20歳代看護師1名、新規採用時に QFT 陽性だった30歳代看護師1名、20歳代医師1名であった。なお、QFT のベースラインのない2名については今回の感染危険率は QFT のベースライン値のあるものを検討対象としたため含まれていない。結論 ・感染危険職場である医療機関においては、ベースラインの QFT 検査を行っておくことが望ましい。・年間感染危険率は0.98%、疑いを含めると3.9%と高率であった。・QFT 判定保留者は慎重に経過観察を要す。

シンポジウムⅢ

臨床抗酸菌学の最前線

座長 長谷川 直樹¹⁾、御手洗 聡²⁾(慶応義塾大学病院呼吸器内科¹⁾、結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター細菌検査科²⁾)

本邦における結核感染症は、平成12年の結核非常事態宣言前後の一時期を除いて着実に減少している。しかしながら、その減少速度は低下傾向にあり、2006年の罹患率20.6(10万対)は、我が国が世界的にはいまだ結核中まん延の状態にあることを示している。これとは対照的に非結核性抗酸菌感染症は増加していると思われ、地域による差はあるものの、抗酸菌感染症全体に占める割合はおよそ30%程度と考えられる。近年では検査方法の改善もあり、これまで検出されたことのない希少な非結核性抗酸菌の分離報告も相次いでいる。本邦における抗酸菌感染症学は、基本的に結核病学を中心に発展を遂げてきたが、特に社会構造の変化に伴うハイリスクグループ(高齢者や社会的弱者)の増加や、HIV/AIDS患者、免疫抑制剤の使用、悪性疾患の合併等の宿主側の感染や発病に関与する要因も変化しており、抗酸菌感染症の実情は日々変化している。また最近では耐性結核菌の問題もクローズアップされており、特に多剤耐性/超多剤耐性結核菌の拡大に関しては世界保健機関も重点的な対策をもとめており、その診断・治療にはこれまでの「集団」的な結核治療対策に加えて、オーダーメイド的医療が求められている。そのためには個々の症例を「個別」に理解することが必要になる。そのような視点は一般細菌の多剤耐性対策にも求められているが、多剤耐性結核菌でも感染制御の意味からますます重要となりつつある。

そこで、本シンポジウムでは、一般細菌による感染症学的な観点から抗酸菌(結核)感染症を見直す機会にしたいと考え、テーマとシンポジストを決定した。

京都大学大学院医学研究科微生物感染症学教室の河村伊久雄先生には、結核菌の病原性について最新の知見をご報告頂く。特に抗酸菌の細胞内寄生戦略を中心にお話しいただき、潜在感染を含む抗酸菌の感染や発病のメカニズムを臨床的な観点を含めて、感染症の本質である細菌側の因子と宿主側の免疫防御機構の相互関係から理解したいと考える。岐阜大学大学院医学系研究科病原体制御学分野の大楠清文先生には、近年特に発展の著しい遺伝子検査による抗酸菌感染症の迅速診断についてご報告頂く。希少菌種も含めた非結核性抗酸菌の分離が増加している今日、同教室の豊富な

細菌学的コレクションを背景とした系統的な遺伝子診断技術とその臨床的応用の現状・将来に関して解説して頂く。琉球大学医学部附属病院検査部の仲宗根勇先生には、感染症治療にとって最も重要な薬剤の選択におけるキーポイントの一つである、非結核性抗酸菌を含めた抗酸菌の感受性検査の現状について、臨床的な意味を重視した発表をお願いし、問題点や今後の感受性検査のあるべき方向についてもご意見を頂く予定である。明治薬科大学薬剤学教室の花田和彦先生には、結核治療とTherapeutic Drug Monitoring(TDM)について解説して頂く。オーダーメイド医療や治療精度の保証の観点からTDMの概念は重要であり、すでに一般細菌感染症分野ではPharmacokinetics/Pharmacodynamics(PK/PD)の概念に基づく抗菌薬の使用法がより効率的な治療を可能にしつつある。抗酸菌に対する化学療法にこのような臨床薬理学的な視点を適用する意義と課題についてお話し頂く予定である。日本BCG研究所の関昌明先生には、BCGワクチンの分子特性と今後の課題として、これまでに解明されているM. bovis BCGの遺伝的詳細やBCGの分子特性解明の必要性、BCG亜株間/内での遺伝的な違いが明らかになってきたことを踏まえて、今後のBCGの課題についてお話を頂く予定である。各々のテーマは基本的に独立しているものの、臨床細菌学的には相互に密接に関連しており、対感染症(患者)戦略を考える上では重要な内容と考える。本シンポジウムが臨床家にとって抗酸菌学のさらなる理解の助けになることを期待したい。

S III-1

結核治療と TDM

○花田 和彦、緒方 宏泰（明治薬科大学薬剤学教室）

薬物治療において、使用される薬物の投与量や投与方法と効果・副作用の関係を密接に関連づけて合理的な治療を行うことが望まれる。薬物治療モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring: TDM) は、薬物治療を適正に遂行するための方法の一つであり、血中薬物濃度をモニタリングして現在の投与設計の妥当性の確認やその後の投与設計を変更する上での情報として使用されている。

結核治療の目標は、耐性菌の発現を最小限にとどめ、標準治療を完了させ、再発・再感染を抑制することにあると考える。そのためには、その結核菌に感受性のある薬剤を適正な投与量で投与し、服薬を完全に行い、副作用を最小限に抑え、服薬の中断なしに治療を完了させることが必要である。

治療の成功を担保するために、患者の adherence を向上させる DOT による介入が行われはじめ、抗結核薬の服薬率を向上させる試みが全国的に行われており、さらに尿中の薬物濃度を測定することで服薬の確認を行う試みもなされてきている。このように服薬率の向上を確立した上で治療率や再発率の問題に対してその患者にあった薬剤の投与量設定を考えていく必要がある。

結核治療は多剤併用療法が原則であり、耐性菌発現抑制のため、投与されている全ての薬剤が十分な抗菌活性を示すことが必要である。そのため、ひとつの薬剤でも抗菌活性を示す体内濃度が維持できていない場合には耐性菌の発現などが懸念される。これを克服するため諸外国で種々の検討がなされ始めている。ルーチンに DOT が行われているが、効果の反応が遅い患者に対して、TDM を実施し、これらの患者において rifampicin の血中濃度が治療域以下であることを示し、投与量を増量することで治療のアウトカムが改善されている (Chest, 120:1520, 2001)。USPHS study22 の週 1 回投与の治療群において、治療失敗・再発に疾患の重症度とともに isoniazid (INH) の低濃度がリスク因子となることが示されている (Am J Respir Crit Care Med, 167:1341, 2003)。日本とは投与方法が異なるため、これらの結果を直接適用することはできないが、標準治療において治療中に反応性が不良の患者を早期

に見いだし、血中薬物濃度モニタリングにより確認することは意義があると考えられる。

さらに多剤耐性結核菌患者に対して、セカンドラインの薬剤について TDM を施行している報告では、副作用が疑われる場合、投与量が低すぎる理由で治療が失敗したと考えられる場合、推奨濃度域に到達させるための情報として使用する場合に有用であることが示唆されている (Chest, 26:1770, 2004)。多剤耐性結核菌に対しては、再治療の選択肢がほとんどないため、さらなる耐性菌を発生させることは治療の失敗を意味することから、モニタリングの有用性を検証するための前向き試験が必要とされる。

副作用による服薬の中断も適切な治療を遂行する上で障害となる問題である。INH を代謝する酵素である arylamine N-acetyltransferase 2 (NAT2) の遺伝子多型が肝障害の予測因子の一つとして報告され、特に代謝活性の低い slow acetylator (SA) において肝障害の頻度が高いことが示されている (Int J Tuberc Lung Dis, 4:256, 2000)。他の報告では acetylhydrazin を更に代謝する cytochrome P450 分子種のひとつである CYP2E1 の遺伝子多型が関与するという報告 (Eur J Clin Pharmacol, 62:423, 2006) もみられ、遺伝子多型を投与前に判断し、個人における投与量の設定を行うところまでは到達していないのが現状である。遺伝子多型に関しては確かに大きな代謝能の分類はできるが、同じ群内においても個体差がみられるため、原因としての血中薬物濃度を確認することは有用と考える。

以上、結核治療においても血中薬物濃度をモニタリングする意義はある状況の下で必要と考えられるが、その介入の有用性をシステマティックに評価する研究が必要であり、今後の課題と思われる。またモニタリングをする場合においても、採血時間により、その血中濃度の意味するものが異なる場合があり解釈に注意する必要があるため、それに関しても考察を加えたい。

S III-2

遺伝子検査による抗酸菌感染症の迅速診断

大楠 清文（岐阜大学大学院医学系研究科病原体制御学分野）

感染症の原因微生物検索における遺伝子学的診断法には、①臨床材料から直接、病原体に特徴的な遺伝子領域や病原因子に関わる遺伝子を検出する、②培養にて分離された菌株の菌種同定もしくは病原因子や耐性遺伝子を検索する、の2つに大別される。本発表では狭義の遺伝子診断としての前者、臨床検体から分離培養を経ることなく感染症の病原体を検出する系を中心に、現状の遺伝子解析技術を整理しながら、その適応について実際に経験した臨床検体の解析事例をもとに概説してみたい。

【broad-range PCR 法とシークエンス解析】

通常のPCR法が菌種あるいは病原因子の特異的な塩基配列領域を増幅するのに対して、broad-range PCRでは細菌に共通な16S rRNAを増幅する。1組のプライマーで多種類の細菌をユニバーサルに検出できることが最大の利点である。増幅された16S rRNAには特定の細菌において特徴的な可変領域DNAを含むため、塩基配列を決定し（シークエンス）、その配列をGenBankなどのデータベースと比較することによって菌種を特定できる。高速な自動DNAシーケンサーの普及に伴い、DNA塩基配列解析による微生物の同定が数時間で実施可能である。抗酸菌の検出・同定では、16S rRNAのみならず *rpoB* や *hsp65* 遺伝子を増幅するPCRも行い、増幅産物のシークエンス解析によって起炎菌を特定する。broad-range PCRは培養が困難あるいは培養できない病原体の検出、新菌種の検出・同定においてもきわめて重要な役割を果たしている。

【臨床検体の解析症例】

演者らは、全国の病院から培養法や抗原検出法ほかの日常検査法で診断できなかった症例の検体解析を依頼されている。2007年11月末までに、約200症例の臨床検体を遺伝子解析法にて精査してきた。これらの症例の多くは起炎微生物が特定された。15症例が抗酸菌感染症の診断に結びついており、以下にその数症例を簡単に紹介したい。

1) 化膿性リンパ節炎：皮膚組織および頸部リンパ節の病理組織学的検査にて抗酸菌が観察されたが、抗酸菌用液体培地で2週間培養するも検出できないとのことで凍結していた組織の精査を依頼された。抗酸菌の16S rRNA、*rpoB* および *hsp65* 遺伝子領域を増幅するPCRとそのシークエンス解析を実施した。その結果、*Mycobacterium*

haemophilum であることが判明。本菌種は至適発育温度が30℃前後で、さらにヘミン（鉄）要求性の抗酸菌であるため汎用されている抗酸菌用液体培地や小川培地には発育しない。血液寒天培地やX因子添加の抗酸菌培地を用いて培養した結果、本菌が分離された。

2) 皮膚潰瘍：右耳介部の結節から採取された膿汁の抗酸染色で菌体が観察され、7H11培地、小川培地、血液寒天培地を用いて培養を開始。2週間経過後も集落形成を認めなかったため、膿汁の遺伝子解析依頼があった。膿汁から直接抗酸菌DNAの検出と同定を試みたところ“*M. ulcerans* subsp. *shinshuense*”であることが判明。培養の温度を27℃に変更してもらい再度培養を開始。9週目に数コロニーが得られた。分離菌の遺伝子解析でも本菌種と同定された。

以上の2症例は検体の遺伝子解析結果が分離培養条件の変更をも示唆する有益な情報を提供し、さらには生化学的検査や薬剤感受性試験のための生菌そのものを得ることに結びついた貴重な事例である。

3) 尋常性狼瘡：皮膚組織の病理組織学的検査にて抗酸菌が観察されたが外注検査所に依頼した抗酸菌検出のPCRが陰性であったとのことで、皮膚組織の精査を依頼された。上述の症例と同じ解析手法にて *M. tuberculosis* の遺伝子を検出できた。

4) 腸結核：剖検の回盲部組織の病理組織学的検査にて抗酸菌が観察されたが、培養のための組織自体は保存されていなかった。そこで、パラフィン切片を入手してキシレンで溶解した後、DNAを回収。PCR法にて抗酸菌の検出を試みた結果、*M. tuberculosis* 遺伝子の同定に成功した。

5) 骨髄炎：小児の3症例において、骨髄あるいは腫瘍部膿汁から直接抗酸菌の遺伝子を検出し、*M. tuberculosis* ではなく *M. bovis* BCG株であることを証明した。

以上、実際に経験した臨床検体の解析症例を紹介しながら抗酸菌感染症診断における遺伝子解析技術の適応について述べた。塗抹、培養検査、抗原検出法を主体とした日常検査の結果を中心として診断を行いながら、遺伝検査を活用するのはどのような症例もしくは臨床経過であるかを適切に判断したうえで、外注ラボやしかるべき研究室を利用すれば診断率の向上につながるであろう。

S III-3

抗酸菌の感受性検査

仲宗根 勇 (琉球大学医学部附属病院検査部, 同臨床検査医学分野)

【はじめに】我が国における抗酸菌の薬剤感受性試験方法の標準法として「新結核菌検査指針2000」が2007年に改訂され「結核菌検査指針2007」が発行された。「結核菌検査指針2007」で大きな変更点は迅速性に優れた液体培地を用いた試験法を推奨するとしたことである。しかし「結核菌検査指針2007」では1%小川培地による比率法が標準法と記載され、日常検査に推奨している方法や米国における抗酸菌感受性試験方法の標準法である National Committee for Clinical Laboratory Standards M27-T (NCCLS, : 現 CLSI) の測定条件とは異なる方法が記載されている。このことは感受性試験を測定する検査室での混乱原因ともなっている。また、結核菌以外の抗酸菌については試験方法が記載されておらず、更に追加、改訂が必要と考える。抗酸菌感受性試験の目的は1) 初回の化学療法剤の選択ガイド, 2) 患者の化学治療に対する反応, それによる薬剤の変更と耐性出現の確認, 3) 地域での耐性パターンの把握である。このことから標準法は諸外国の方法と一致させる必要がある。【抗酸菌検査の問題点と今後の課題】 抗酸菌感受性試験には諸外国と異なる測定方法自体の問題もあるが、重要な細菌学的な問題も残されている。「結核菌検査指針2007」または CLSI 法の測定条件は異なるものの、いずれも液体培地または固形培地で培養検出された菌集落を使用して感受性試験を実施する。特に結核菌培養陽性の場合には感受性試験に必要な菌濃度を確保する目的で複数の集落や菌濃縮の操作が実施されているのが現状である。結核菌感染症では、結核菌単一クローンにより感染が成立するとされ、治療後の患者では新たな結核菌 (他の結核クローン) による再感染はないものと考えられていた。しかし近年、異なる結核菌クローンに再感染した事例や複数のクローンで感染した事例の報告がある。このことは結核感染症が単一クローンにより感染が成立し、培養菌株は単一であるとの考えに基づいた結核菌の感受性試験や遺伝学的タイピングなどの疫学解析に重要な問題を提起している。我々は結核患者の検体に含まれる結核菌細胞は、感受性試験, IS6110RFLP 解析, 薬剤耐性に関与する遺伝子変異および spoligotyping において多様な細胞集団から構成されていることを

確認している。表現形と遺伝子型との間には必ずしも普遍性をもって相関は認めなかったが、感受性試験において不均一な検体では遺伝子型においても多様な結核菌細胞から構成されていることが確認された。もう一つの問題は薬剤耐性菌の検出方法が確立されていないことである。臨床検査における耐性菌の検出は治療と疫学的解析に直結する問題であるが、抗酸菌検査においては菌の特性から初代培養に用いる培地に制限があり、菌検出に重きがおかれ培養検査による耐性菌を検出する方法が確立されていないことも問題である。また、自動機器による培養ボトルでは培養陽性と判定された後は延長培養されないため、迅速に発育する菌種のみ検査対象となり、一般的に遅発育とされる耐性菌株は見落とされる可能性がある。今後、抗酸菌検査においても一般細菌検査と同様に Strain の考え方を取り入れる検査法の確立が必要と考える。

S III-4

結核菌の病原性機序
- 細胞内寄生戦略 -

河村 伊久雄 (京都大学大学院医学研究科微生物感染症学)

結核菌は感染後、主にマクロファージに貪食される。しかし、この菌はマクロファージの殺菌機構に抵抗して、細胞内で生存し続けることができる。マクロファージに侵入した菌はファゴソーム内で生存増殖する。通常、ファゴソームの成熟が進むと、ファゴソームはリソソームと融合してファゴリソソームが形成される。このファゴリソソーム内の環境は結核菌にとって殺菌的である。しかし、結核菌はファゴリソソーム融合を阻害することで、細胞内寄生を可能にしている。最近、この機序に、結核菌細胞壁に豊富に存在するリポ多糖体成分である lipoarabinomannan (LAM) や lipid phosphatase である SapM、あるいはプロテインキナーゼ G (PknG) が関与することが明らかにされている。また、マクロファージに存在する coronin 1 が結核菌を含むファゴソームに集積し、 calcineurin を活性化することで、ファゴリソソーム融合が阻害されることも示されている。さらに、結核菌の分泌装置である ESX-1 を介して分泌される因子がファゴリソソーム融合阻害に関与することも示唆されている。このように、結核菌はファゴリソソーム融合を様々なメカニズムで阻害し、マクロファージ内での生存を可能にするものと考えられる。

マクロファージに結核菌弱毒株を感染させるとアポトーシスが誘導されるが、このアポトーシスの誘導を阻害すると菌の細胞内増殖が改善される。また、結核菌由来19kDa リポタンパク質の Toll-like receptor 2 (TLR 2) を介した認識が感染細胞のアポトーシスを誘導することから、感染後に誘導されるアポトーシスは結核菌に対するひとつの初期防御反応と捉えることができる。しかし、結核菌強毒株は抗アポトーシス因子である Mcl 1 の発現を誘導することで感染細胞のアポトーシスを抑制することができる。一方、結核菌の活発な増殖が認められる組織では、ネクローシスに陥った細胞が多数認められる。このネクローシス誘導には結核菌ゲノム上の RD 1 領域が重要な役割を果たしており、この領域に存在する遺伝子産物がミトコンドリア膜障害に関与し、その結果として細胞がネクローシスに陥ることが示されている。また、結核菌感染初期には増殖に必要な細胞内環境を維持するため、菌はカスパーゼ9の活性化を誘導してネクローシスを抑制すること

が示唆されている。これら結核菌による細胞死制御機序は、菌にとって増殖の場を確保するという意味で重要であり、細胞内寄生を可能にするために必須であると考えられる。また最近、結核菌の排除にオートファジーが関与することが示されている。しかし、結核菌感染細胞にオートファジーを誘導するためには IFN- γ 刺激が必要になることから、結核菌はオートファジーの誘導を抑制する能力があり、この抑制機序を解除するために IFN- γ による刺激が必要となることが示唆される。TLR による異物識別機構は初期防御反応だけでなく、結核菌に対する獲得免疫の誘導においても重要である。しかし最近、結核菌の ESAT-6 が TLR 2 を介して Akt キナーゼを活性化し、TLR からのシグナルを抑制することが示されており、結核菌は TLR 経路を修飾する能力があることが明らかとなってきた。また、結核菌由来熱ショックタンパク質 hsp70 が樹状細胞 (DC) の分化を阻害するとともに、IL-10 産生を亢進させることも報告されている。このように、結核菌はマクロファージや DC の機能を修飾することで宿主防御反応に抵抗する機序を有するものと考えられる。以上のように、結核菌は宿主感染防御反応を抑制する強い活性を有しており、その機序を解明することが結核の撲滅に必要となることを認識しなければならない。

S III-5

BCG ワクチンの分子特性と今後の課題

○関 昌明¹⁾、本田 育郎¹⁾、藤田 勲¹⁾、矢野 郁也¹⁾、山本 三郎²⁾、小山 明¹⁾
 (日本 BCG 研究所¹⁾、テキサス A&M 大学ヘルスサイエンスセンター医学部²⁾)

BCG は結核予防の唯一のワクチンとして用いられてきた。乳児や小児に対する結核予防効果は、これまで数多く行われてきた臨床試験の結果から証明されているが、成人結核に対する効果は一定ではない。このため、成人結核に対しても効果のある新規結核ワクチンの開発が必要とされ、いくつかの先進的な研究が行われつつあるが、その評価・検証には長期間を要する。

WHO は現在用いられている BCG ワクチンの果たす役割は今後も大きいことに鑑み、“WHO Consultation on the characterization of BCG vaccines” と題する会議を 2003 年と 2004 年に開催した。この会議では、BCG 亜株の種類や製造所の数に関する調査、これまでに行われてきた臨床試験のまとめ、最近の分子生物学的な知見、現行の BCG ワクチン製造法や品質管理法に関する見直しの必要性、BCG ワクチンの分子特性の更なる解明、生菌数算定のための迅速法 (ATP 法) を評価するための共同研究および国際参照品の再選定を行うことが議論された。2005 年には、BCG ワクチンの分子特性として亜株間での VNTRs、RD 領域のパターン、IS6110 のコピー数の違い、BCG 亜株間で異なって存在する tandem duplication の継代数による変動について報告され、この変動がワクチンに与える影響が討議された。

BCG 亜株間にはコロニーの形態的な差異があることが以前から知られていたが、パスツール研究所から早期 (1924 年から 1926 年) に分与を受けたものと後期 (1931 年以降) に分与を受けたものでは、IS6110 のコピー数や抗原性のある MPB70 と MPB83 タンパク質の発現量等に違いがあることは分っていた。更に、*M. tuberculosis* の全ゲノム配列が解読されたことと、DNA マイクロアレイ法が開発されたことにより、ゲノムレベルでの研究が可能となり、BCG 亜株間に遺伝的な違いが多く存在することが明らかになってきている。BCG 亜株間での違いに加えて、BCG 亜株内にも、tandem duplication と呼ばれる変異があり、Pasteur 株および Danish 株には、この変異が 2 重のものと 3 重のものが存在している。また、Japanese 株には *Rv3405c* の一部 (22 bp) が欠損しているもの (I 型) と欠損していないもの (II 型) が存在している。即ち、BCG ワクチンは、BCG 亜株間で遺伝的な違いがあるが、同一の亜株内でも遺

伝子が異なるサブポピュレーションが存在することが明らかになってきた。このような事実から、BCG 亜株の違いを明確に区別する方法の確立とワクチン製造過程での遺伝的な変異を検査する簡便な方法の開発、これらの変異がワクチンの品質に与える可能性の検討が課題となっている。また、新規結核ワクチンの効果を調べる際には、どの BCG 亜株を対照とすべきか、即ち、BCG の国際標準品を選定することも今後の重要な課題の一つである。

2007 年にパスツール研究所の Brosch ら (PNAS, 104 (13), 5596-5601, 2007) は、“BCG ワクチンの適応性とワクチン効果に与えるインパクト” と題する論文を発表し、パスツール研究所から早期に分与された株 (Japanese 株、Russia 株および Moreau 株) の方が、後期に分与された株 (Pasteur 株、Danish 株等) よりも、ワクチンとしての効果は高いのではないかと推察し、早期に分与された株では後期に分与された株よりも遺伝的な変異が少ないことをその理由に挙げている。この仮説を証明するためにはさらに詳細な解析が必要であろう。

シンポジウムⅣ

分子疫学研究の進歩と対策への応用

座長 長谷 篤¹⁾、前田 秀雄²⁾ (大阪市環境科学研究所¹⁾、東京都健康安全研究センター²⁾)

日本における結核の疫学的状況は、全体的には中まん延から低まん延に移行しつつあり、結核対策自体も新たな展開が必要となっている。一方で、大都市部では以前として、特定集団・地域において高まん延状態を呈し、より積極的な対応が求められている。しかしながら、罹患率の低下と共に健康政策全体における結核対策のプライオリティも低下し、対策を実施する保健所・地方衛生研究所ではその予算及び業務量も減少している。また、行財政改革の中で、各自治体はより効率的効果的な結核対策への転換が求められている。

こうした状況にあつて、近年、結核対策の強化に促進し、疫学的状況の改善に資する様々な新技術が開発されている。中でも RFLP 法、VNTR 法等の結核菌の分子疫学的解析は、これまで、実地疫学のみ頼らざるを得なかった患者接触状況等に対する積極的疫学調査において、実証的な分析を進めることが可能となった。そして、試験研究機関においては、その技術の精査及び標準化が図られ、また、保健所においても実務的に結核対策に実用され疫学的状況の改善のために実用化されつつある。これによって、接触者健診等の実務を効率化が可能となると共に、各自治体が連携して取り組むことにより広域的な疫学状況の解明する効果も期待できる。しかしながら、こうした新たな技術を基盤に、対策全体をパラダイムシフトするためには、対策に関わる様々な分野の人々が新技術とその応用による対策の推進についての理解と認識を一致させ、共同して新たなシステムの構築に取り組むことが必要となる。本シンポジウムでは、結核菌の分子疫学解析を基盤に結核対策のリニューアルを果たすことを目標に、研究の進歩の状況とその対策への応用の可能性について基本的理解を深め、更に、結核対策の政策的推進に資するための具体的戦略を検討したい。

S N-1

分子疫学先進国の状況
—オランダの結核菌情報システムを中心に—

内村 和広 (結核予防会結核研究所)

【はじめに】結核菌分子疫学研究は制限酵素断片長多型 (RFLP) 分析から反復配列多型 (VNTR) 分析へと遺伝子型別分析法研究の進歩によりさらに発展がみられている分野である。しかし、広域住民規模の分子疫学調査をルーチンとして実施している国はまだ多くなく、分子疫学手法を実際の結核対策へと応用するためのシステム構築には各国に固有の課題が多くあることも事実である。現在これらの研究・事業を実行している「分子疫学先進国」としてはアメリカ、イギリスなどの国があげられるが、その中で最も歴史を持ち、国家結核対策から地域保健行政をも含む分子疫学システムを構築しているのがオランダである。ここではオランダの結核菌情報システムを紹介する。

【オランダの結核疫学状況】オランダは国土面積約4万平方キロメートル、人口約1,600万人の国で、結核の状況は2004年の新登録患者数は1,344名(人口10万対8.3)となっている。また登録患者の66%は移民などの外国出生者、7%が移民第二世代、そして27%がオランダ人となっている。

【オランダの結核登録システム】オランダでは感染症法に基づき、結核患者を診断した医師は24時間以内に自治体の保健センターに届け出なくてはならない。さらに各保健センターからオランダ結核予防財団 (KNCV) に患者の登録時および約1年後に治療成績等を含めた追跡報告が行われ、KNCVはその報告を国の結核患者登録データベースとして管理および分析を行い定期的に報告を行なっている。

【オランダ国の結核菌情報システム】オランダには約45の結核菌分離培養を行う検査施設があり年間の平均検査検体数の施設平均は約1,700である(100未満から10,000近い施設まで)。1993年から、これらの各施設で培養陽性となった全ての検体はオランダ国立環境公衆衛生研究所 (RIVM) にある抗酸菌レファレンスラボに送られ、同定検査、薬剤耐性検査の後 IS6110-RFLP 分析が行われている。各地方の検査施設は塗抹検査および分離培養までである。RIVMではRFLP分析でのクラスタ分析結果を結核菌データベースとして運用している。RIVMの結核菌データベースには一切の患者個人情報は含まれない。またRIVMのデータベースを

中央サーバとしてヨーロッパ各国のレファレンスラボとの結核菌データベース共有が進められており、特に多剤耐性菌を中心としたデータベースおよびクラスタ番号付けが進んでいる。分離培養菌の到着からクラスタ分析結果のデータベース化までの期間は平均約1か月である。

【結核菌 DNA フィンガープリンティングサーベイランスプロジェクト】1995年より国家結核対策の一環としてRFLPサーベイランスプロジェクトが始まった。目的は同一菌株による感染患者群の同定結果の各地域保健センター現場へのフィードバックとその評価である。専任のRFLPプロジェクトナースがKNCVの結核患者登録データとRIVMの結核菌情報(クラスタ情報)を照合し(照合できるのはプロジェクトナースのみ)、判明した全ての患者クラスタ情報を各保健センターの保健師にフィードバックを行い、これを基に接触者健診が行われる。健診に際しては調査票が整備されておりこれをもとに行なわれる。調査票はオランダの結核疫学状況を反映し外国人、薬物中毒者などのハイリスク者を想定した項目も多い。さらに年に4回専任RFLPプロジェクトナースを中心としてRFLPプロジェクトのミーティングが行われ情報の共有、接触者健診、プロジェクトの評価、調査票の改訂が行われる。

【まとめ】オランダと日本との間では人口規模、結核患者数、保健行政組織などでの相違も多く、現時点で日本にオランダの分子疫学と結核菌情報システムをそのまま導入することはできない。しかし、オランダのシステムを支えているのは各地方保健センターを中心とした保健行政と国立環境公衆衛生研究所および結核予防財団との間の効率的に役割分担された組織作りであり、またこれらの組織を有機的につなげていくコーディネーターおよびその人的ネットワークであるといえる。これは日本におけるシステム構築においても変わらないものと考えられる。

SN-2

共通化した反復配列多型 (VNTR) 分析法による結核菌の型別

○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)

昨年の総会において、日本国内で集めた結核菌を使い35箇所の反復配列多型 (VNTR) 分析を行い、12箇所の分析で制限酵素断片長多型 (RFLP) 分析や Supply らが提唱している15-locus VNTR よりも分解能が高い、12-locus (JATA) VNTR 分析システムについて報告した。時間と手間が必要で、分析結果が画像 (アナログ) データとして得られる RFLP 分析では、多施設間での結果比較が難しい。しかし、型別結果がデジタルデータとして得られる VNTR システムでは容易に比較可能となる。そのため、この VNTR 法を利用し共通の方法で結核菌の型別を行うと、型別結果を全国的なデータベースとして蓄積することができる。この結果、保健所の所管区域を越えた病原性の高い結核菌の広がりや地域内にまん延した株などの広域サーベイランスが可能となる。

型別結果を共通化するために、実際の手法や判断基準など以下の点について検討した。すなわち、(1) 分析のためのプライマーの設定、(2) 結核菌 H37Rv 株を鋳型として得た PCR 産物の分子量とゲノムデータベースの塩基配列から各ローカスにおけるコピー数を定義、(3) PCR 産物の分子量からコピー数へ変換するための換算表の作成、(4) 神戸市環境保健研究所の岩本先生のご協力を頂き、VNTR 分析精度管理用のコントロール結核菌を設定、(5) 実際に臨床分離株を分析する際の DNA 調製法、等である。

(1) から (3) までについては、何人かの先生方の意見を参考として、1つの案として今回、提案したいと考えている。(4) については、結核菌型別に VNTR 法を取り入れ、実際に分析を行っている施設に協力を頂き、精度管理用株 (4株) のいくつかのローカスについて実際に分析してもらい、比較を行った。複数の論文で、VNTR (QUB) 3232は、北京型結核菌を型別する能力が高い、つまり反復配列のコピー数の分布が広いことが報告されている。国内株325株を解析した結果では、PCR 産物の分子量が1 kbp を超える15コピー以上の株が86株 (26.5%) 含まれていた。高分子の PCR 産物では、分析技術上の問題から1コピーの反復配列 (56bp) の違いを判別することは難しい。実際に精度管理株を使った VNTR3232の分析では、分析に慣れた施

設においても4株中3株で、不一致例がみられた。他方、その他のローカスについては、参加した施設間で不一致例は無かった。

効率良く結核菌を型別するためには、型別能力の高いローカスの選択が必要となる。しかし、施設間での不一致例が多くなる可能性が高く、その結果に基づいてデータベースを構築した場合、信頼度が低くなる危険性がある。VNTR3232は、Supply らの15-locus VNTR や12-locus (JATA) VNTR で除かれたローカスであり、問題は生じなかった。しかし、今後の分析データの蓄積によって、12-locus (JATA) VNTR システムで選択されているローカスであっても入れ換えや追加などの修正をはかっていく必要がある。

S M-3

大阪府の結核対策における結核菌分子疫学の有用性

田丸 亜貴 (大阪府立公衆衛生研究所)

【大阪府での結核対策への結核菌遺伝子型別の導入】大阪府は全国で最も早く結核対策に結核菌遺伝子型別を導入した自治体の一つであり、1995年からIS6110-RFLP分析による集団発生感染源調査を実施してきた。これにより、単一の集団感染と思われた事例に複数の感染源が存在したケースや、散発と思われていた患者発生が病院を介した大きな集団感染であった事例など、従来の疫学調査では判別できなかった集団感染の範囲を的確に把握できるようになった。このような事例を重ねることで遺伝子型別の有用性が認識されるとともに依頼件数が増加し、2006年には82件に達している。また、初発患者発生から数年後に当時の接触者が発症するような事例での感染源調査の必要性から、塗抹陽性患者由来菌株の保存も積極的に依頼されるようになった。【地域分子疫学の導入】新規登録結核患者のうち感染源が明らかになる事例はごく一部である。結核感染経路を調査するためには、地域内の全結核菌株を遺伝子型別し、地域分子疫学を実施する必要がある。当所では1996年から和歌山県御坊市、1999年から堺市内、2005年から泉佐野保健所管内の地域分子疫学を実施してきた。特に泉佐野保健所管内では、患者聞き取り調査には従来のビジブルカードの項目に加え、通勤経路・利用施設等も調査する行動調査票を追加し、疫学調査の強化も実施した。これらの地域分子疫学の結果、○発生当時は患者の疫学的関連が不明であった事例の感染の場の特定、○全ての対象地域に共通して存在し大きなクラスターを形成する結核菌株（地域まん延株）が3種類存在することの発見、などの成果が得られている。【VNTR型別法の導入】IS6110-RFLP分析は結核感染源調査に非常に有用なツールであるが、分析に長期間を要し、結果の比較が困難などの欠点があることは知られているとおりである。当所でもIS6110-RFLP分析を用いるうえで、○地域分子疫学で遺伝子型の一致する菌株を発見しても、患者への再聞き取り調査が不能で、接触歴を確認できないケースが多い、○他施設間の比較が不能、○被検株が多量になった場合は解析が困難なうえ、結果に齟齬をきたす場合がある、などの実用上の限界を感じていた。そこで、これらの欠点を補う迅速遺伝子型別法として Variable number of

tandem repeats (VNTR) 型別を導入した。現在、当所では、Supply ら、前田らの提唱する VNTR 挿入部位の組合せに他の挿入部位を加えた24箇所の VNTR 挿入部位を用いた VNTR 型別を実施している。本法により、IS6110-RFLP 分析で感染源が同一と同定された結核集団感染81事例218株の型別を実施したところ、95%の事例で VNTR 型別でも同一感染源由来と同定できた。また、IS6110-RFLP 分析では同一遺伝子型を示した地域まん延株は、VNTR 型別でいくつかのサブグループに分けることができた。【大阪府での VNTR 型別の活用】VNTR 型別は PCR 法を用いた型別法であるので、塗抹陽性喀痰や液体培地に発育した少量の結核菌株からの型別も可能で、検体搬入から1日で型別が終了する。現在、当所では感染源調査依頼の検体は搬入後速やかに VNTR 型別を実施し、結果を保健所に通知している。保健所ではその結果を接触者健診実施の是非や健診範囲決定の材料としている。また、初発患者が INH 耐性株であった場合、続発患者由来株との VNTR 型別結果を潜在性結核感染症の治療薬の選択材料にしている。このような感染源調査結果の利用は従来の遺伝子型では実施できなかった。すなわち、VNTR 型別による感染源調査は、単に感染源の確認だけにとどまらず、感染拡大の防止に有効な情報を保健所に提供しうるのである。地域分子疫学調査にも VNTR 型別を導入した結果、迅速な結果報告による患者聞き取りの強化や、異なる保健所管轄由来株の迅速かつ容易な比較が可能となった。大阪府では2007年度から新規登録患者由来株全株の保管を目指している。これらの菌株を VNTR 型別で解析し、年齢・住居地域や薬剤感受性などの患者情報と併せてサーベイランス体制を整えることで、遺伝子型別がこれまで以上に府内の結核減少に寄与するものと期待している。

S N-4

低まん延地域の結核対策における分子疫学的解析

横山 栄二 (千葉県衛生研究所)

結核の低まん延地域というと、欧米先進諸国のような罹患率が10以下の状態が思い起こされるが、我が国でそれを達成している自治体はない。千葉県は、2006年の罹患率は全国で26番目の高さである。そのことから考えると決して低まん延地域とは言えないが、他の低まん延の自治体と同様に特定の高まん延地域を有しないことから、千葉県における結核対策が低まん延推進の参考になれば幸いである。

千葉県の結核対策は、他の自治体に比べて罹患率の減少ペースが落ちている、という問題を抱えている。1999年には全国で45位であった罹患率は、この8年間で26位と上昇した。一方、有病率は2006年で37位と比較的低く、登録患者の治療がある程度上手く行われていることが示唆される。千葉県では2001年にDOTSを主体とした「結核対策千葉方式」を策定したが、それに基づく結核対策がある程度機能していると思われる。その一方、現在の結核対策だけでは今後の減少ペースの上昇は期待出来ないことが予想される。そこで、分子疫学的解析を結核対策の推進に有効利用することが求められる。

千葉県では1998年からRFLPを使用した分子疫学的解析に取り組んできた。しかしその利用は、結核感染発生時の患者間の感染の裏付けに限られていた。その理由としては、RFLPが結果判明までに長時間を要する、といったRFLP解析固有の問題にあった。その後、結核の分子疫学はVNTRの登場によって大きく進展し、現在ではSupplyらによってoptimized miruによるglobal standardが提唱され、我が国でも結核研究所がJATA12という共通法を提案している。これらの方法によって、自治体間で分子疫学データを早い時期に比較することが可能となり、結核対策に有用な情報が提供される条件が整いつつある。VNTRのメリットを生かすためには、衛生研究所、保健所、医療機関の連携が必要であるが、医療機関は直接のメリットがないため、協力を得るためには努力が必要な場合があるかもしれない。

結核感染は社会生活と非常に密接な関係があるが、千葉県では東京都との関連性が重要な要因である。千葉県の新規登録患者における30～59歳の割合は2006年で全

国3位である。しかも、5位の大阪市以外は上位10位以内を首都圏の自治体が占めている。首都圏の自治体は東京都のベッドタウンとして発展しており、30～59歳の働き盛りの住民は東京都に通勤している割合が圧倒的に多い。千葉県北西部地域は東京都の通勤圏であり、限定的な菌株の解析であるが、この地域ではクラスター率が高い傾向にある。このことは、東京都における社会活動に伴い新たな感染が発生していることを示唆している。また、疫学的関連性が不明な患者のクラスターの出現が認められる。これは、ベッドタウンでは人間関係が希薄であることから接触者調査が十分に行えないことが影響していると思われる。東京通勤圏では今後も東京都との関連性が強いことが予想されるため、千葉県の分子疫学データを東京都と比較することで、潜在的感染を発見することが可能になると思われる。また、この地域の結核対策は千葉県単独では十分な効果が上がらないと予想されることから、周辺自治体と連携した結核対策を調整する場が必要となるが、八都県市感染症対策連絡会議の充実を望みたい。一方、東京の通勤圏外の地域では、クラスター率が低い傾向にある。この地域では高齢化が進んでおり、高齢者の再燃中心の発生であることが示唆される。さらに今後、団塊の世代のリタイア層の流入や老人施設の建設によって高齢化が進展することが予想される。従って、高齢者の結核対策を重点的に行うことが必要であり、その科学的裏付けとして分子疫学データが役立つことが期待される。

千葉県では、平成20年度から県内の全結核菌株の収集とVNTRによる情報提供を行う予定である。調査するVNTR領域としては、JATA12の他にglobal standardであるoptimized miruを併せて調査し、海外との分子疫学データの比較が必要な事態に備える予定である。今後の課題としては、VNTRの比較を行うためには施設間での精度管理が必要であり、首都圏の自治体間で精度管理を行わなければならない。

S M-5

結核菌の反復配列多型 (VNTR) 解析におけるローカライジングと国際標準化

和田 崇之 (大阪市立環境科学研究所微生物保健)

反復配列多型 (Variable Numbers of Tandem Repeat, VNTR) は結核菌のゲノム上に多数存在し、遺伝型別のターゲットとして精力的な解析が行われてきた。VNTR 解析は PCR を基礎としているため、遺伝型別の標準法として使用されている制限酵素断片長多型 (Restricted Fragments Length Polymorphism, RFLP) 解析と比べて簡便かつ迅速であり、データの互換性が高いといった利点から、今後発展が望まれる広域的分子疫学調査や国際的比較研究への適用が期待される。

日本は東アジアに位置し、臨床分離結核菌のおよそ8割が「北京型ファミリー」と呼ばれる特定のグループに属することがわかっている。このような結核菌の地域的偏在性は、わが国における結核対策、とりわけ菌の型別同定において重要な意味を持つ。すなわち、北京型ファミリーの遺伝的特徴を十分に把握して適切な解析法を選択あるいは構築しなくてはならない。具体的な例を挙げると、2001年に報告された *Mycobacterium Interspersed Repetitive Units* (MIRU) (12)-VNTR 法は世界的には分解能が高く、米国疾病予防管理センター (CDC) などにおいて標準型別法として採用されているが、日本の臨床分離株では多くの場合において同一パターンを呈し、実用に耐えない。これは MIRU (12)-VNTR で解析部位として選択された多型領域が、北京型結核菌では十分な多型を与えない (変化に乏しい) ことと対応している。

それでは、わが国ではどのようにして VNTR 型別法を適用すればよいのだろうか? 結核菌の分子疫学的解析に求められることは、「異なる菌株を異なる型別として可能な限り正確に識別しうる分解能を持つ型別法を用いる」ことであるから、最も妥当な解決法は「北京型ファミリーにおいて多型性の高い領域を型別法に選択する」ことである。多数の臨床分離株によるこれまでの解析から、Queen's University Belfast (QUB) や Mtub と呼ばれる VNTR 領域群などに高い多型性が確認されている。これらを解析部位として選択することで、VNTR 法は RFLP 法に匹敵する分解能を持った型別手法として北京株にも適用可能となることが明らかとなってきた。昨年の第82回総会において報告された JATA (12)-VNTR は各都道府県から分離された臨床

分離株による分析結果に基づいて選択された領域セットであり、国内での分子疫学的用途において十分な分解能を保障する。このような VNTR 法のローカライジングは、日本に限らず様々な疫学的背景を持つ国々においても有効であると考えられる。

他方では、結核菌のグローバルな伝播・定着様式の解明を目的として、VNTR 法の国際標準化も進んでいる。国際標準法としては、2006年に Supply らによって提案された15 (24) 領域からなる VNTR 型別法が現在最も有望視されている。同手法は MIRU (12)-VNTR と同様に、必ずしも北京株の分離に主眼を置いた領域セットではなく、全世界的な汎用性を目指したものである。したがって、地域的には上述したようなローカライジング化された型別法が合理的である一方で、国際的には標準法に基づいたデータの蓄積が求められるという状況に陥っている。

このような事態を整理することを目的とし、本シンポジウムでは特に日本で問題となる北京型結核菌にスポットを当て、国内外で分離される結核菌の遺伝的特徴について解説する。詳細な系統分類比較から、わが国において分離される北京株は他国と異なる遺伝的背景を持つことがわかってきており、独特な VNTR 型別の多型パターンが浮かび上がっている。国際的比較によってこそ見出されてきた日本の臨床分離株における特異性と、その特異性ゆえに求められる型別法のローカライジングは、今後の我が国における結核分子疫学を俯瞰する上で重要な意味を持つものであると言えるだろう。

S N-6

新宿区住民における結核菌分子疫学分析を用いた結核感染モニタリングと接触者健診への活用

○長嶺 路子¹⁾、深澤 啓治¹⁾、永井 恵²⁾、前田 秀雄³⁾、神楽岡 澄⁴⁾、大森 正子⁵⁾、大角 晃弘⁵⁾、村瀬 良朗⁵⁾、
和田 雅子⁵⁾、内村 和広⁵⁾、山田 紀男⁵⁾、前田 伸司⁵⁾、石川 信克⁵⁾
(新宿区保健所¹⁾、豊島区池袋保健所²⁾、東京都健康安全研究センター³⁾、西新宿保健センター⁴⁾、結核予防会結核研究所⁵⁾)

[目的]RFLP分析結果から結核菌の感染状況を推定し、より効率的な接触者健診への有効活用の可能性について検討する。[方法]2002年9月から2006年8月に、新宿区に新たに登録された結核患者から分離培養された結核菌402人分389株についてRFLP分析を実施した。[結果]形成されたクラスター数は46、患者は155人(1クラスター平均3.4人)であった(クラスター形成率:38.6%)。患者を一般、住所不定者、外国籍に分けると、一般患者のクラスター形成率34.5%に対し、住所不定者のクラスター形成は57.8%と高かった(オッズ比:2.6, 95%CI:1.6-4.1, $p<0.001$)。一方、外国籍のクラスター形成率は19.4%と低かった(オッズ比:0.5, 95%CI:0.2-1.2, $p=0.090$)。46クラスターのうち28クラスター(60.9%)は一般、住所不定者、外国籍のいずれかが混在していた。RFLP分析により患者調査からは分からなかった感染経路が判明し、接触者健診拡大に繋がった例もあった。[考察]接触者健診の対象の選定は、「改正感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き」に基づく、届出患者の発生届情報と患者調査に基づく疫学情報から評価した「初発患者の感染性の高さ」及び「接触者の感染・発病リスク」の組み合わせで必要性和優先度を判断し実施しているが、大都市の複雑な感染状況の下では限界がある。例えば、近年の集団事例の特徴として、不特定多数の人々が集まる場所例えばネットカフェやサウナなどでの感染事例、限られた地域あるいは広い地域で感染が生じた事例が報告されている。近年、不安定な雇用が増えたことにより、住所不定者の低年齢化も見受けられる。RFLP分析の導入は、感染源や感染経路等の究明に有効であり、接触者疫学調査の質的向上につながると言われている。即ち、患者調査だけでは分からなかった感染経路を見出し、感染状況の疫学的解明に資することから、接触者健診の対象の拡大が出来る等、結果として結核の感染連鎖を絶つ一端になる。また、学生や就労者では居住地と日中の所在地が別の場合も多いと考えられるので、広域的なデータの蓄積が感染の状況を正確に把握するためには重要である。今後の課題として、①分析結果の迅速化、②広域的な実施とその為の経費・マンパワー・菌株分与に関する保健所と結核指定医療

機関等との連携等、③接触者健診における関係保健所間での情報の交換・共有システムの強化、④広域的なデータを集積・分析する機関の存在、などがあげられる。このような課題が克服できれば、結核罹患率の変化と同時に分子疫学によるクラスター形成率の経年変化が結核対策を評価する指標の一つとなり得るかもしれない。【まとめ】1.クラスター形成率は全体では39.8%であったが、属性別では一般の患者では34.5%、住所不定者は57.8%、外国籍は19.4%であった。一般に比べ住所不定者では有意に高く、外国籍では有意に低かった。2.一般住民と住所不定者の混在するクラスターにおいて、必ずしも初発患者が住所不定者というわけではないことが分かった。結核感染は地域で継続的に起こっており、クラスター形成が必ずしも最近の感染だけとは限らないと考えられた。3.RFLP分析により、患者調査だけでは分からなかった感染経路を見出し接触者健診の対象を選定できる。結果として結核の感染連鎖を絶つことに貢献できる。

S N-7

自治体の結核対策における分子疫学研究の位置づけ

○白井 千香¹⁾、岩本 朋忠²⁾、藤山 理世³⁾ (神戸市兵庫区保健福祉部¹⁾、神戸市環境保健研究所²⁾、神戸市保健所³⁾)

[はじめに]

神戸市では「神戸市緊急5ヵ年結核対策指針」(2000年策定)に基づく研究・調査事業として、2003年よりRFLP分析の導入を行った。2005年度からの「第2次5ヵ年結核対策指針」では、菌バンク事業として主に神戸市内の患者からの結核菌分離株を収集し、RFLP分析とともにMIRU-VNTR分析を進めている。このVNTR分析を用いて、結核菌の遺伝子型別データベースを構築することで、新規患者の発生に際しその分離株が過去にも検出されている菌かどうかの検索が可能となる。現在、2006年までに得られた730株について、概要をまとめている。データベースの情報は神戸市における結核対策の推進に役立つものとして、いわゆる施策に位置づけられている。

[対策の企画と立案の経緯]

結核菌の情報は、感染症対策として診断、治療経過、患者管理に必須であるが、必ずしも日常業務において確実な情報を得ていなかった。医療機関での菌検査の取り扱いも多様で、委託検査機関の違いもあり精度が保たれているとはいいがたかった。地域における菌情報を確実にするため、菌株の収集を計画した。神戸市の結核患者に対して、治療機関は集中していたので、医療機関の了解を得るための話し合いを繰り返した。同時に院内DOTSと地域DOTSの推進も交渉した。自治体内では、検査機器の予算確保や研究員の技術確保や業務の維持に努めた。保健所の統合によって、危機管理の視点で環境保健研究所(衛研)と保健所との間で円滑な疫学情報管理に努め、全市の結核事情の問題意識に注目が集まったことも総合的な5ヵ年対策指針を得た促進要因と考える。

[神戸市のVNTR分析]

2002年から2006年までに、神戸市で届出、登録された菌陽性患者について、同意を得た患者および接触者健診で関係し収集した730株について、MIRU-VNTR(KOBE VNTR DATABASEによる新国際標準15-loci+Hyper variable 5-loci)で遺伝子型を解析した。なお、研究に提供する菌情報の提供に関する同意方法については治療機関における倫理委員会等で了承を得ている。分析の結果、730株のうち260株で70のクラスター形成が見

られた。明らかな家族内感染や集団感染以外に、同じ簡易宿泊所からの患者や近隣の生活圏内の患者に共通するものを認めた。また、数年においてクラスターサイズが拡大している菌株 Expanding cluster が、215株で53クラスター形成されていた。繰り返し感染が起きていると思われる地域も想定される。

[結核対策における分子疫学の意義]

RFLP分析によって、二次感染の証明が可能となり、さらにVNTR分析はRFLP分析より簡便な方法でデジタル化した情報が記録される。再現性や互換性があるため、過去や遠隔地との菌情報の比較も可能である。この疫学的方法論を利用して、個に留まらない公衆衛生の実践ができると考えている。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数や規模の変化によっては未知感染ルートの検出や感染の連鎖が地域のまん延状況と関連するかなど、考察が可能となる。

[今後の方向性]

神戸市は2006年現在においても罹患率32.3と全国(20.6)に比し高い。VNTRは感染様式を探るため有用であり、患者調査の際には「積極的疫学調査」の視点で強化し、発病前の行動範囲をより掘り下げて情報収集すべきである。また、結核病棟を有さない病院や民間検査機関からの菌株も収集し、菌情報のデータベースをより確立するよう、病院、検査機関(衛生研究所等を含む)、保健所の連携を進める。地域の医療機関へ菌バンク事業への理解を求めるとともに、分析結果について適時、還元していく。研究所には、疫学情報の解析について、これからよりマクロな視点でのデータ活用を介して、行政に貢献してゆく姿勢を望む。

シンポジウムV

地域 DOTS の展開

座長 成田 友代¹⁾、小林 典子²⁾ (東京都多摩立川保健所¹⁾、結核予防会結核研究所²⁾)

日本版 DOTS は、医療機関と保健所の綿密な連携のもとで、入院中は看護師等による直接観察下の服薬確認(院内 DOTS)を行い、退院後は患者や地域の実情に応じた服薬の確認方法(地域 DOTS)を取り入れ治療完遂をめざそうというものである。2000年に「日本版 DOTS 戦略」が提示されて以後、各地で院内 DOTS が積極的に導入され、その勢いは地域 DOTS を大いに促進する結果となった。

2004年、厚生労働省は全国の自治体を通して、DOTS 体制の実態を調査した。その結果、国立病院機構の94%が院内 DOTS を導入し、79%の保健所が地域 DOTS を実施していた。しかし、2005年の保健所長会による調査では、43%の保健所が「院内 DOTS を実施していた患者を地域 DOTS につなげることができていない」と回答した。入院期間の短縮化に伴い、地域での服薬期間が延長される中、外来・地域での日本版 DOTS はいよいよその真価を問われることになる。

その様な中で、退院後も引き続き外来通院する患者の服薬支援「外来 DOTS」に取り組み、看護師・保健師の双方から継続的に支援し中断を予防する試みが始まった。また、退院後地元の医療機関に転院した患者では、外来での服薬確認を依頼しても断られる場合が多いため地域連携パスを作成し、医療の継続を図っている地域もある。

これまで、「日本版 DOTS」は患者の服薬支援を強化する具体的な方策として取り込まれ、規則的な治療の確保のための支援方法の開発、技術の向上などに成果をあげてきた。日本版 DOTS を今後さらに拡大し、質的向上を目指すためには、日本版 DOTS 戦略パッケージの要素(①強い行政の関与、②確実な活動性結核の診断、③規則的な治療の確保、④薬剤・病床の確保、⑤コホート分析と DOTS 会議の体系的な実施)に基づいた総合的な結核対策として位置づけることが必要となる。

地域 DOTS の効果的な展開のためには、関わる者および組織が目的を共有し、各々が役割を担うことが重要である。そこで、立ち上げたにもかかわらず、形骸化し機能していない地域も少なくないことから、日本版 DOTS の重要な鍵となる「DOTS カンファレンス」

と「コホート検討会」に先駆的に取り組みました2施設から報告をいただくこととした。さらに、日本版 DOTS のゴールとして注目される地域連携パスを協働して開発された病院と保健所それぞれの立場から、その試行状況についてお話いただく。最後に、今後地域 DOTS を推進する上で重要な診療所との連携について、外国人患者を対象とした外来 DOTS カンファレンスの試みを通して紹介いただく。臨床的に対応困難な患者に対する技術的にレベルの高い DOTS (DOTS-Plus) について考える機会とし、本シンポジウムが地域 DOTS の新たな展開に寄与することを期待する。

S V-1

DOTSカンファレンスの取り組み、成果と課題

齊藤 ゆき子（結核予防会複十字病院）

複十字病院では、平成12年11月から院内DOTSを開始し入院から退院まで全員DOTSを行っている。入院中はDOTSで確実な内服ができていたが、DOTS導入初期に退院後、外来治療中脱落の症例があった。保健所との連携の重要性を痛感し、平成14年5月に「DOTSカンファレンス」を開始した。月1回開催し12～18カ所の保健所と病院スタッフが症例検討を行っている。目的は①複十字病院と関係保健所との連携に関わる課題を討議し、保健所との連携を強化。②入院患者の情報交換と中断リスク要因の評価、退院後の服薬支援（地域DOTS）の検討である。検討症例は、入院1ヶ月（カンファレンス開催月の1ヶ月前の月に入院した患者）・3ヶ月・7ヶ月の症例を行い、入院1ヶ月の症例では平成16年1月よりタイプ別（日本版21世紀型DOTS戦略推進体系図A-B-C）支援検討を開始し保健所と支援の共有をしている。地域DOTS支援をどうするかは、退院予定時期に、必要時個別にカンファレンスを設定し担当保健師と患者が同席し服薬支援の検討をしている。入院3ヶ月目の症例では、外来看護師が退院後の通院状況・次回受診日を報告、保健所側は退院後の支援と服薬状況を報告。退院後の支援状況が病院側に伝わることで退院後の服薬状況が分かり、お互いの役割を理解し中断を防ぐ意識が高められ刺激になっている。入院7ヶ月の症例では、外来看護師が服薬終了か治療継続中であるかを報告。近年の入院1ヶ月の症例報告数（参加保健所のみ）は、平成17年178例・平成18年213例・平成19年11月迄178例である。症例数が増えているのは、保健所の参加数が増しDOTSカンファレンスが浸透した成果といえる。タイプ別では平成17年Cタイプ（服薬確認：月1～2回）40%（71例）・Bタイプ（服薬確認：週1～2回）30%（53例）であるが、平成18年にはCタイプ31%（67例）・Bタイプ42%（89例）であり独居高齢者・介護を要する在宅高齢者が増え逆転している。高齢者の退院時は課題も多くカンファレンス時の情報を元に社会資源を活用し保健所と共に服薬終了に向け、退院後の援助計画が立てられる。計画実行にあたり保健所からの働きかけは重要かつ有効である。介護施設は結核への理解不足があるのか拒否的傾向が見られる時もあり、地域への結核教育を広める

ことが今後の課題であろう。平成18年3月からコホート検討を開始し、平成17年2月～平成18年10月迄のコホート分析数は290例で、治癒134例（46%）、治療完了66例（23%）、死亡54例（19%）、中断5例（2%）、治療中22例（7%）、転出9例（3%）であった。当院での平成18年の中断率は3%であった。コホート報告時に思いもよらぬ患者が中断し、驚きであり残念でならなかった。入院中には問題もないケース（Cタイプ）でも飲酒により肝障害・化療中止、再開するが長期になり脱落や転居により不明での脱落もあった。未受診時の対応マニュアルはチェックが漏れることもあり改善の必要がある。中断の一人は再燃し現在入院治療中である。DOTSカンファレンスは結核を治癒に導くことが目標である。それには医療・保健・福祉の連携はもちろん、DOTSカンファレンスの中で中断ケースの問題を洗い直し検討する事、各地域で起こりうる症例の把握と受け止め検討をすることが今後の複十字病院における課題である。「院内DOTS」と「DOTSカンファレンス」を充実する事で患者支援が完成されていく。「継続は力なり」です。

SV-2

神戸市結核対策におけるコホート検討会の成果と課題

田中 賀子 (神戸市保健所)

[はじめに]

神戸市における結核対策は、政令指定都市ワースト2という状況から脱するために、平成17年「第二次神戸市5か年結核対策指針」に基づき、基本目標を「5年後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、指針に計画した24事業について、目標値を定め推進している。平成15年に国が通知した「日本版21世紀型DOTS戦略推進体系図」を受け、本市においても、平成17年度に「神戸市版DOTS事業体系」を構築した。患者支援の評価・見直しを行い、地域DOTSの推進を図る目的で実施しているコホート検討会について、成果をまとめたので報告する。

[開催回数と経過]

コホート検討会は、神戸市保健所が実施主体となり、平成10年度から4区において合同検討会として開始した。平成11年度は、3区で区別に実施、平成12年度は8区13回、平成13年度は全9区16回、平成14年度からは全9区23回、平成18年度も23回実施した。各区で、年間2～4回(3～6か月毎)、1回につき2～3時間、20～30件程度を定期的に開催し、治療成績の評価を行う。

[対象者]

新登録喀痰塗抹陽性肺結核のうち標準治療者

[参加者]

保健所予防衛生課(医師、保健師)、区保健福祉部職員(医師、保健師、結核事務担当)DOTS看護師、医療機関(医師、看護師)、結核診査会委員等

[検討内容]

患者本人の状況として、菌検査確認状況・服薬状況・本人面接時期・治療継続支援の状況等と接触者健診実施状況、医療機関との連携状況、その他本人への支援に関すること等と問題点について検討する。

[実施方法]

区毎に結核サーベイランスシステムから対象者名簿を抽出し、各患者について、担当保健師が検討内容記載のコホート観察票を作成する。当日は、1ケースにつき2～3分程度で担当保健師が患者の状況を説明し、ケース毎に内容を検討する。治療成績の評価を参加者

全員で行い問題点を確認する。合併症・副作用等により治療期間が延長した例については、治療終了時に成績を判定する。

[検討会の成果]

平成14年度から平成17年度に全区で標準治療を行った者(H14.157例、H15.170例、H16.171例、H17.158例)について評価した。

治療成績(全市平均)について、平成14年と平成17年のコホート成績を示す。平成14年治療成功(治癒+完了)83%、平成17年86%、中断+失敗については、平成14年2%、平成17年1%、死亡については、平成14年15%、平成17年13%であった。4年間の推移は治療成功率、中断+失敗率、死亡率ともに改善し、目標値を達成した。

[考察]

コホート検討会を実施することで、結核対策における保健師活動の認識が高まるとともに、治療完遂に向けた包括的患者支援の充実につながり、患者のかかえる問題の早期解決や服薬中断を防ぐ効果が得られている。さらに、医療機関関係者の参加を得ることで、患者支援における役割分担の確認や、治療評価の結果を還元することが可能となり、治療成績の向上や、地域連携の強化につながっている。

[おわりに]

DOTS事業の推進をさらに効率的・効果的に実施するため、結核対策を担う行政の柔軟性や地域、患者の特性に適合した事業の展開が課題になる。患者の治療完遂に向け、関係機関の連携・協力を得て、罹患率低下の目標を達成していきたい。

E-mail noriko_tanaka@office.city.kobe.jp

S V-3

地域連携クリニカルパスの開発（保健所の立場から）

○阿蘇 由比、成田 友代（東京都多摩立川保健所）

【はじめに】肺結核に対するクリニカルパス（以下、パス）は、主に結核入院治療の場で活用がなされてきた。しかし、退院後も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、都立府中病院・東京都保健所が中心となり、地域 DOTS に参画している関係機関の協力を得て、患者自身の主体的な治療参加を主眼に、入院中の院内 DOTS から退院後の地域 DOTS へとより一層円滑に進めるためのツールとして地域連携パス（以下、連携パス）を開発した。開発は2年計画とし、平成18年度に試案作成、試行計画の立案、平成19年度に関係機関への周知、試行及び評価・改訂を経て、連携パスを完成させ、平成20年度以降の本格的な地域導入を目指している。現在、都立府中病院での入院患者を対象に連携パス試行段階中であり、今回、保健所の役割を含めその開発過程について報告する。

【連携パスの開発】平成18年度は立川市医師会・薬剤師会・在宅看護関係者、都立府中病院、保健所から構成される検討会（事務局：保健所）を設置した。DOTS 経験のある患者の意見を求めながら連携パスの対象及び方向性、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に適応となる喀痰塗抹陽性患者とし、開発にあたっては、①患者の自主管理促進、②地域特性を生かす、③バリエーション（パスで想定された標準的な経過からの逸脱）発生時の対応を明確化、④逸脱しても戻りやすいパスを基本概念とした。また、連携パスは、「服薬パスノート（患者本人用パス）」、「結核地域連携パス（各支援機関別）」、「地域連携パス概要版（各支援機関別パスを一覧表にしたもの）」の三部構成とし、まずは支援機関ごとにパスを試案し、保健所はその内容をとりまとめ概要版、バリエーション対応表を作成した。検討会の場では、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）・バリエーションの妥当性、バリエーション発生時の介入方法、個人情報の保護等を中心に協議し、試行段階での連携パスが完成した。

【周知及び試行】平成19年6月、都立府中病院において地域の医療機関、薬局、在宅看護関係機関等を対象に説明会を開催し、連携パスへの参加を呼びかけた。以降、地域での様々な機会を利用して周知を図ると共に定期的にパス通信を発行し関係機関に情報提供を行っている。また、同時期から都立府中病院入院中の東京都保健所管内在住者を対象に試行を開始し、患者本人が持参する服薬パスノート、バリエーション発生時の電話連絡、支援機関からの定期的な FAX 連絡など連携パスを通じて確実な情報共有がなされるようになった。保健所は連携パスの進行管理を担当し、患者・支援機関の全情報を集約した FAX 送信票による定期的な情報発信を行っている。

【まとめ】開発過程を通して関係機関相互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。具体的には、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こと、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、情報共有、バリエーション発生時の具体的な行動の明確化、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必要であることなどである。また、連携パスが円滑に運営されるためには、全体調整・進行管理の役割を保健所が担うことも重要である。連携パスは、退院に向けた患者本人及び支援機関との詳細な調整、定期的な電話や FAX による情報共有が求められ、各機関の業務量の増大は認めない。しかし、連携パスの人と人をつなぐツールとしての意義は大きく、自己管理の促進、確実な菌情報等の把握、服薬支援に関する情報共有、副作用・服薬中断・未受診等リスクの早期発見などそのメリットも大きい。また、地域の医療機関でも活用でき、結核治療の標準化にもつながる。多くの保健所、病院での導入を期待すると共に、最終的には大腿骨頸部骨折、脳卒中（平成20年度予定）に次いで診療報酬化を目指してまいりたい。

S V-4

地域連携クリニカルパスの開発（病院の立場から）

藤田 明（東京都立府中病院呼吸器科）

【はじめに】近年、各種疾患の入院患者に対してクリニカルパスを用いた診療・看護が普及している。さらに、退院後の病診連携を促進する意図から、大腿骨頸部骨折に対する地域連携パスが健康保険適応となり、他の疾患にも適応が拡大する方向にある。結核患者の入院期間短縮化と入院 DOTS の普及を背景に、退院後も円滑に外来治療に移行し DOTS により確実に治療完了させるため、複数の関係機関にまたがる共通の服薬支援ツールの開発が必要となった。今回、都立府中病院と東京都保健所が中心となり作成した結核地域連携クリニカルパス（連携パス）について、病院の立場から開発の経緯および試行状況について報告する。【パス開発の経緯】 2005年度の開発段階から府中病院側では医師、結核病棟看護師、外来看護師の3者が参加した。連携パス対象は HREZ による標準的治療の適応例とし、パスは原則として 2 HREZ + 4 HR (E) による治療の期間と経過観察期間から構成されている。医療機関におけるパスのアウトカムとして、①定期的に外来受診ができる、②副作用がない（あってもコントロールできる）③喀痰塗抹陽性・培養陰性が継続する、④抗結核薬を確実に内服する、等を設定した。タスクは、①自覚症状および副作用の確認、②服薬確認、③検査（採血、胸部 X 線撮影、喀痰検査）、④処方せん発行、等である。バリエーション対応については具体的に例示し、連携パスは結核治療完了を目的としていることから、例えば薬剤の変更を要さないような軽微なバリエーションはパスから逸脱させないようにした。なお、タスクやバリエーション対応については、ガイドラインや勧告等を参照し、出来るだけエビデンスに基づき標準化した。例えば、胸部 X 線撮影は毎月必須とせずに、喀痰検査を重視した。【入院パスとの関係】当院結核病棟ではすでに結核入院患者に対して、病棟 DOTS の第1段階から第3段階に連動した6週間の肺結核入院パスを、電子カルテを用いて運用している。また患者には院内 DOTS ノートを渡している。入院パスの適応基準は、① HREZ による標準化学療法例、②治療に影響を与えるような合併症がない例、であるが、合併症をもつ入院患者が多いことから適用率は30%（2007年6月から8月）で、適用患者の平均在院日数は40日であった。連携パスは、

合併症があってもコントロール不能な場合以外は適応となるので、入院パス使用の有無を問わず連携パスの適用は可能である。【連携パスの試行状況】患者には入院時に保健師が連携パスの概要をあらかじめ説明して、病棟カンファレンスでの医師による適応決定を経て、病棟看護師が保健師に連絡する。患者同意を得て退院前に保健師と看護師が説明を行い、退院時に病棟から外来に連絡、そして正式に連携パス開始となる手順により試行を始めている。当院では外来専用の電子パス機能はないため、電子カルテのカルテセット展開機能を利用した。受診時には、服薬パスノート（患者用パスに相当）を確認、担当医はサインし、診察後にアウトカム入力シートと FAX 送信票にチェックする。FAX 送信票については、一部の例において試験的に東京都健康危機管理情報ネットワークシステムのネット掲示板上で保健所にファイルを送信している。2007年11月現在、12例が連携パスに登録された。院内の運用手順は試行期間を経て確定していく予定であり、院内 DOTS ノートと服薬パスノートの使用方法についても統合も含めて検討中である。【まとめ】連携パスの医療機関におけるメリットとして以下があげられる。①服薬パスノートを使用することで医療従事者による患者説明や情報提供が標準化し、より確実性が増す。②要介入項目発生時の電話連絡や進行管理票により各機関で情報を共有できる。③患者の薬剤自己管理の促進や服薬状況を確認することで治療成功率向上を期待できる。④副作用チェックを標準化できる。⑤バリエーション対応を標準化できる。⑥不要な検査を省略することで、医療費削減と患者負担軽減ができる。⑦今回、地域の診療所と連携例が1例あったが、地域の他医療機関でも同一の診療ができることを目指す。

S V-5

外来 DOTS カンファレンスの試み

永田 容子¹⁾、滝沢 幸江²⁾、水上加代子²⁾、大川 里美²⁾、深水 理子²⁾
 (結核予防会結核研究所¹⁾、結核予防会第一健康相談所²⁾)

【はじめに】

外来通院患者を診療する結核予防会第一健康相談所(以下、一健)においては、外国人結核患者の治療中断率が(2005年4月中園らの報告：外国人16.3%、日本人8.3%)高い状況であり DOTS の必要性が示唆された。また保健所側からも外国人治療中断患者の対応について検討したいと要望が出されたことから、保健所と診療所との看護連携会(外来 DOTS カンファレンス)を試行することとなった。一健での試みを通して、今後地域 DOTS を推進する上で貴重な鍵となる外来 DOTS カンファレンスのあり方について検討した。

【試行対象・方法】

対象は、2006(平成18)年4月以降の外来に通院する外国人結核患者全員とした。同年5月から奇数月に開催している。参加者は、一健呼吸器科外来看護師3名と保健所保健師、県担当者などであった。開催場所は、一健会議室、診療が終わった午後3時以降に行っている。1例ごとに保健所と診療所からそれぞれの関わりを提示し、服薬継続のための支援方法について検討した。

【結果】

参加保健所は、特別区保健所14、都保健所2、近隣区市保健所6であった。2006年4月から2007年4月までの外国人患者は49名であった。男29名、女20名、20代が一番多く38名、次に30代7名、10代は2名であった。国籍別では中国が18名、韓国が17名、他にミャンマー、ベトナム、モンゴル、タイ、スリランカ、台湾などのアジアの国々がほとんどであった。職業では学生(日本語学校、専門学校、大学)が86%を占め、自覚症状もなく軽症である。49名の治療成績は、治療成功(治療+完了)85.7%、中断12.2%、帰国2%であった。中断した6名はカンファレンスを通して早期に対応し、4名が治療を再開し終了した。中断後連絡がつかなかった2名はカンファレンス開始当初から中断となっていた。

【考察】

2007年4月新田らの報告によると一健の外国人患者の治療中断率は14.2%であり、その後の支援方法の変更やフォローで治療終了できたのはその内の15%であっ

た。看護連携会開始前後の治療成績を比較してみると、中断率が14.2%から12.2%と若干減少した。今回見直した具体的な対応策は、①日本語学校の教員や大学の保健室看護師との連携、②未受診時にすぐに本人へ連絡+保健所へも連絡、③薬局との調整、④外国人相談室との連携、⑤自費の場合と保険診療の場合の実際に支払う医療費の説明、⑥外国語版パンフレットの整備、⑦保健所等で作成された DOTS 手帳を外来受診時に出示してもらい日付と印を押すなどである。

6ヵ月治療の事例では当カンファレンスで3回(初期・中期・後期)の検討を行い、中断の早期発見と早期対応が鍵となった。初期(1~2ヵ月)には結核の診断・治療の理解の必要性・副作用対応、中期(3~4ヵ月)には副作用対応・飲み忘れや中断の早期対応、後期(5~6ヵ月)にはいつまで飲み続けるのかを説明し、治療終了確認の機会とした。結核治療継続を阻むものとして、生活・就労不安定、経済的な問題、言葉の問題・結核の治療の理解、転居、医療機関変更、若年・学生、一時帰国、早期発見の場合は無症状、副作用、合併症などが抽出された。外国人患者はこれらの複数の要因を抱えており、若年患者の治療継続の難しさと併せて外来治療中のカンファレンスの重要性を改めて認識することができた。

【おわりに】

平成12年の「大都市における(DOTS)治療率向上事業(厚生省課長通知)」を契機として入院患者への院内DOTSが促進され、現在では外来患者への支援へ広がっている。しかし最初から外来に通う塗抹陰性患者の服薬支援にまで至っているとは言いきれない。一健の試行を通し、保健所・診療所双方で服薬支援や治療に関する情報を共有することによって、保健所間の対応の差が是正され、中断防止や早期対応につながった。地域DOTSでの服薬支援は関係機関と保健所が互いに協働して行うものであり、様々な方法が考えられる。併せて各地域の実情に応じた外来DOTSカンファレンスも整備していく必要がある。

〈ミニシンポジウム〉

I. ワクチン研究の現在と将来－座長の言葉

座長(国立感染症研究所免疫部) 小林 和 夫
座長(結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター) 菅 原 勇

II. 新しい感染診断法を使った研究の展開

座長(国立病院機構東京病院) 有 賀 晴 之
座長(結核予防会結核研究所) 原 田 登 之

III. TB/HIV（結核／HIV の二重感染）の現在と将来

座長(国立病院機構東京病院) 永 井 英 明
座長(結核予防会結核研究所) 山 田 紀 男

IV. 肺外結核の診断と治療

—表在性リンパ節炎と胸膜結核の診療ガイドライン提案に向けて—

座長(結核予防会結核研究所研究部) 伊 藤 邦 彦

V. 潜在性結核感染症治療のあり方

座長(ちば県民保健予防財団) 鈴木 公 典

ミニシンポジウムI

ワクチン研究の現在と将来－座長の言葉

座長 小林 和夫¹⁾、菅原 勇²⁾ (国立感染症研究所免疫部¹⁾、結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター²⁾)

全世界で約20億人(全人口の1/3)が結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)に既感染、すなわち、無症候性潜伏感染し、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年間に、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。

日本(2006年)では年間2.6万人(罹患率人口10万対:20.6)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、国内外を問わず、結核は人類に甚大な健康被害を提供し続けている。

結核対策における世界的課題として、1)薬剤耐性結核菌の出現やまん延および2)HIV-結核菌の重複感染が極めて重要である。これらの課題を克服する科学的戦略は「安全で有効な結核ワクチン」である。現行BCGは乳幼児結核に有効であるが、潜在性結核菌感染を基盤とした多くの成人肺結核や内因性再燃結核に対するBCG接種の有効性は疑問視されている。

世界保健機関(WHO)は2015年までに現行BCGを凌駕する新規結核ワクチンの開発を目指している。新規結核ワクチンの開発戦略は「感染・治療:感染曝露前や感染曝露後(治療的)ワクチン」、「ワクチン製剤:改良型BCG、弱毒結核菌、成分ワクチンやDNAなど遺伝子ワクチン」、「接種方法:PrimeやPrime-boostワクチン」などの視点から進捗しており、前臨床試験、さらに、第1相など臨床試験で評価され、有望なワクチン候補が開発されつつある。

第83回日本結核病学会総会(石川 信克 会長)において、「ミニシンポジウム:ワクチン研究の現在と将来」を企画し、世界の第一線で活躍されている気鋭の結核ワクチン研究者に結核ワクチン開発の現況や将来展望を発表して戴く予定である。

「ミニシンポジウム:ワクチン研究の現在と将来」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祈念している。

MS I - 1

新しい結核 DNA ワクチン

岡田 全司 (国立病院機構近畿中央胸部疾患センター)

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。結核ワクチンは、DNA ワクチン、リコンビナント BCG ワクチン、サブユニットワクチンに大別される。DNA ワクチンは予防ワクチン効果の切れ味ではほかより優れていることが多く、安定性・経済的にも優れている。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-12DNA 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、Hsp65DNA+IL-12DNA (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 細胞及び FN- 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。さらに生体内において、CD8 陽性 T 細胞と CD4 陽性 T 細胞の両者がこの結核予防ワクチンに必要であることを明らかにした。[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 (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]を用いても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、HSP65DNA+IL-12DNA 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はほぼ全員に実施されていることより 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 でこのワクチンは極めて高い評価を受けた。さらに、このワクチンを鼻粘膜又は気道内ワクチンとして投与を試みつつある。さらに、カニクイザルの系で治療ワクチン効果及びプライムとブースターの期間を長期間とって、プライム-ブースター法を研究中である。(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、仲谷、高尾、栖原、岸上 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)

MS I – 2

BCG Vaccine Trials in South Africa

Gregory Hussey, South African Tuberculosis Vaccine Initiative, University of Cape Town, South Africa.

The South African Tuberculosis Vaccine Initiative, located within the University of Cape Town, has been involved in a number of BCG vaccine trials over the last few years and in this presentation I will highlight results from some of our studies.

A randomized trial comparing the efficacy of percutaneous versus intradermal BCG in the prevention of tuberculosis disease in infants and young children

Intradermal BCG vaccine is currently recommended by the World Health Organization. Prior to this study, no randomized trial comparing the relative incidence of tuberculosis following intradermal as opposed to percutaneous BCG vaccination had been conducted. 11680 South African newborns were randomized to receive Tokyo172BCG vaccine via either the percutaneous (n = 5775) or the intradermal (n = 5905) route within 24 hours of birth and then followed up for 2 years to document and investigate adverse events and suspected tuberculosis (TB) disease. The cumulative incidence of tuberculosis over two years of follow up was 6.13% [95.5% CI : 5.52% – 6.79%] in the intradermal group and 6.49% [5.86% – 7.18%] in the percutaneous group. No significant differences were found between the routes in the cumulative incidence of adverse events. Our results suggest that the WHO should consider revising its policy of preferential intradermal vaccination to allow national immunization programs to choose percutaneous vaccination if that is more practical.

Determining BCG-induced immune correlates of protection against childhood tuberculosis disease.

This study aims to determine what we can measure in the blood of a BCG-vaccinated baby to tell us whether that infant has either been protected, or not protected, against future tuberculosis disease. Defining these "immune correlates" is critical for studies of new tuberculosis vaccines. 5,675 infants, routinely vaccinated with BCG at birth were enrolled. Blood was collected, processed and cryopreserved at 10 weeks of age, and the infants were followed for at least 2 years. 45 infants developed culture-positive lung tuberculosis over this period (i.e. not protected by BCG). 91 infants did not

develop tuberculosis disease despite exposure to adults with tuberculosis in the households (i.e. protected by BCG). We are now in the process of retrieving blood products stored at 10 weeks of age, to compare BCG-induced immunity in the 2 groups. Our comprehensive approach to analysis includes: determining cytokine levels in plasma, evaluating cytokine expression and the memory phenotype of specific T cells, determining specific T cell proliferative and cytokine-producing capacity, assessing the pattern of mRNA expression, and determining whether BCG-induced antibody production patterns may correlate with protection. Results will be presented.

The effect of BCG strain and route of administration on the immune responses caused by the vaccine in infants.

At present, we do not know whether BCG strain or route of administration determine efficacy. We evaluated antigen-specific immunity after percutaneous or intradermal administration of Japanese BCG or intradermal administration of Danish BCG. Ten weeks after vaccination of neonates, percutaneous Japanese BCG had induced significantly higher frequencies of BCG-specific IFN- γ -producing CD4⁺ and CD8⁺ T cells in BCG-stimulated whole blood; significantly greater secretion of the T helper 1-type cytokines IFN- γ , TNF- α , and IL-2; and significantly lower secretion of the T helper 2-type cytokine IL-4; and greater CD4⁺ and CD8⁺ T cell proliferation than did intradermal Danish BCG. Thus, BCG strain and route of vaccination confer different levels of immune activation, which may affect the efficacy of the vaccine.

Immune Response to BCG Vaccination in HIV-infected newborns.

We have evaluated the risks and benefits of BCG vaccination in HIV-infected infants. However, we do not know whether BCG does protect HIV-infected children against the disease; rather BCG may itself cause disease in this population. Sequential BCG-induced immune responses were determined in 22 HIV-positive infants compared with that in 25 healthy infants born to mothers not infected with HIV and in 25 HIV-negative infants born to HIV-positive mothers. Results will be presented.

MS I - 3

Present and future of TB Vaccine development research

Peter Andersen (Statens Serum Institut, Denmark)

Tuberculosis (TB) kills 2 - 3 million people every year. The current tuberculosis (TB) vaccine *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin (BCG) is the most widely used vaccine worldwide, but it does not prevent the establishment of latent TB or reactivation of pulmonary disease in adults. The development of subunit vaccines has now reached the point where single antigens as well as poly-protein fusion molecules have been evaluated in animal models and found to provide efficient protection against tuberculosis. The most advanced of these vaccines such as the fusion between ESAT 6 / TB10. 4 and Ag85B are now in clinical trials. Currently the focus is on evaluating the influence of different adjuvants, live delivery systems, routes and prime-boost regimes for optimal expression of immunity in the lung, boosting of BCG and maintenance of immunological memory. Subunit vaccines can be used to boost BCG immunity either administered together (Tandem administration), shortly after BCG (early boost) or in adolescence when BCG immunity starts to wane (Late boost). A late BCG boost would frequently be administered post-exposure to latently infected individuals and ongoing efforts are focused on understanding the impact this would have on existing vaccines and for the design of efficient booster vaccines.

ミニシンポジウムI

新しい感染診断法を使った研究の展開

座長 有賀 晴之¹⁾、原田 登之²⁾ (国立病院機構東京病院¹⁾、結核予防会結核研究所²⁾)

結核の感染診断法ツベルクリン反応は、結核菌を発見した Robert Koch 博士の調整した Old tuberculin から始まり、途中、より精製された PPD に変更されたものの、過去100年近くにわたり全世界で行われてきた。しかし、ツベルクリン反応に使用する PPD は、結核菌の培養ろ液を部分精製したものであり、多数の結核菌抗原が混在している。これらのほとんどのものは、BCG や非結核性抗酸菌の持つ抗原と高い類似性を有するため、ツベルクリン反応は BCG 接種や非結核性抗酸菌感染によっても陽性反応を示すことは周知の事実である。日本においては BCG 接種が広範に実施されており、従ってツベルクリン反応に基づいた結核感染の判定は困難であった。このような状況の中、長年ツベルクリン反応より特異度の高い結核感染診断法の開発が望まれていた。1995年にデンマーク国立血清研究所の Andersen 博士らのグループにより発表された結核菌特異抗原 ESAT-6 と、その後に発見された CFP-10 を刺激抗原として全血を刺激・培養後、産生されるインターフェロン- γ (IFN- γ) を定量し、その産生量から結核菌感染を診断する方法クオンティフェロン[®]TB-2G (QFT-2G) が開発された。ESAT-6 と CFP-10 は、全ての BCG 亜株と大多数の非結核性抗酸菌には存在しないため、BCG 接種やほとんどの非結核性抗酸菌感染の影響を受けない診断法である。QFT-2G は日本においていち早く臨床試験が行われ、その診断法としての高い性能が証明された。その結果、QFT-2G は診断試薬として認可され、さらに保険収載されるに至った。このように QFT-2G は、ツベルクリン反応に代わる優れた診断法として認識され、昨年の接触者健診の新ガイドラインにも取り入れられ、現在では特に接触者健診において無くてはならない検査法となりつつある。また、英国では ELISPOT 法を基盤にした、ESAT-6 と CFP-10 をやはり刺激抗原に用いる結核感染診断法 T-SPOT. TB が開発されている。本診断法は、ESAT-6 あるいは CFP-10 刺激により IFN- γ を産生する T 細胞の個数を測定する方法であり、日本には未だ導入されていないが、感度が QFT-2G より高いこと、さらに HIV 感染者や乳幼児のような免疫的に脆弱な集団においても高感度を維持していることが報告されている。

これらの検査法は、総じて IGRA (Interferon-Gamma Release Assay) と呼ばれており、臨床的研究が現在も精力的に行われており、多数の論文が発表されている。しかし一方では IGRA 検査の歴史が浅いため、今後改善すべきいくつかの問題点も見えてきているのも事実である。本シンポジウムでは、Andersen 博士を含め3人の先生方に、このような IGRA 検査の問題点と新たな展開についてご発表して頂くこととした。本シンポジウムを通して現行の QFT-2G の弱点、ならびにより充実した検査法の確立について考える機会になれば幸いである。

MS II - 1

結核感染免疫診断法が有するいくつかの問題点

樋口 一恵 (結核予防会結核研究所)

結核菌特異抗原 ESAT-6 と CFP-10 を用いた結核感染診断法クオンティフェロン[®]TB-2G (QFT-2G) は、BCG 接種やほとんどの非結核性抗酸菌感染の影響を受けないため、従来のツベルクリン反応 (ツ反) より正確な感染診断が可能である。QFT-2G は平成17年4月に診断薬としての認可を受け、また平成18年1月に保険収載されている。さらに、昨年度に改訂された接触者健診の新ガイドラインにおいて、QFT-2G 検査の使用を最優先させることが推奨されるに至った。しかし、本法が確立されてから6年の間に幾つかの問題点が明らかになった。例えば、接触者健診新ガイドラインでは QFT-2G は年齢により適応範囲が規定されており、特に5歳以下には推奨されていない。これは乳幼児では免疫系が未熟なため、QFT-2G 検査の反応が低いことが予想されるためであるが、実際0歳児における潜在性結核感染についての診断感度は低い傾向が見られている。さらに、新生児では必要血液量が4ml という多さも問題である。また、HIV 感染等のため免疫能が脆弱になっている集団についても、QFT-2G の感度は低下することが報告されている。従って、このような集団の接触者健診においては、T-SPOT[®] TB のようなより感度の高い検査法の導入が望まれる。また最近、QFT-2G に対する PPD 投与のブースター効果の報告や、あるいは血液採取から培養までの時間についてもより短時間を推奨する報告もされている。採取された血液は、搬送から培養までの間は室温と規定されているが、この点もより厳密に行われるような体制が望まれる。これらの問題点は、検査精度に関わる重大なものであり早急に検討する必要があると思われる。QFT-2G の陽性の意味は、現在体内に免疫系に提示されうる結核菌数、あるいは少なくとも抗原提示可能な ESAT-6 と CFP-10 の抗原量が存在していることを示していると考えられるが、これが最近の感染によるものか、あるいは過去の感染によるものか、また感染者が活動性結核に移行するか等についての判断は出来ない。これらの点が判断出来れば、よりきめ細かい対策が可能になるであろう。また、結核菌はほとんど活動をしない休眠状態になることがあると考えられており、この状態では抗原産生もほとんど無くな

るため QFT-2G は陰性化する可能性があるが、休眠状態から活動期に入ると QFT-2G 反応は陽転すると予想される。このような潜在性感染における QFT-2G 反応の変動推移については、今後長期的な観察が必要であろう。一方、予防内服、あるいは化学治療に伴う QFT-2G 反応の低下を観察することによる治療効果モニターの可能性を示唆する報告が幾つかされているが、我々の研究においては治療終了後においても陰性化率は高くはなかった。これは先に述べた内容とも関連するが、治療終了後も結核菌が体内に残存している可能性を示唆している。今後このような集団からの発病率を観察していくことは、効果的な結核対策を考える上で非常に重要であろう。また、結核感染から QFT-2G 反応が陽性になるまでの時間については、最終接触後約2ヶ月でほとんどの接触者が陽転していることから、接触者健診の新ガイドラインで提唱されているように、最終接触後約2ヶ月での QFT-2G 検査は妥当だと思われる。しかし判定保留の扱いについて、現時点では2~3ヶ月後に再度 QFT 検査を行うことを勧めているが、これが適当な方法であるか否かの結論は出ていない。QFT-2G 検査の大きな問題点は、先に述べた採血から血液培養 (抗原刺激) までの温度と時間制限があり、更に検査の自動化が困難なところにあると思われる。これに対して、次世代の QFT では血液培養までの時間制限と検査自動化の問題点において格段の進歩が見られ、さらに感度も上昇していることが示されている。QFT-2G は改良されるべきいくつかの問題点を有するが、従来のツ反では観察できなかった様々なことが、QFT-2G 検査により明らかになりつつあるため、今後日本における結核対策を効果的に推進するためには、これらの問題を早急に改善する必要があると考えられる。

MS II - 2

結核菌抗原特異的細胞性免疫応答
～末梢血と炎症局所

有賀 晴之 (国立病院機構東京病院)

ヒトが結核菌に感染すると、まず自然免疫系の抗原提示細胞に認識され貪食される。貪食された結核菌の蛋白抗原は細胞内でペプチドに分解され、MHC class IIと共に細胞表面に提示される。特異的なT細胞受容体を持つ未分化T細胞がこれを認識し、活性化する。これらの活性化T細胞はInterleukin-12等のTh1誘導サイトカインの存在下で、Th1細胞へ分化し、Interferon- γ (IFN- γ)などのサイトカインを分泌し、結核菌に対する殺菌作用を増強する。近年、BCGおよび大多数の非結核性抗酸菌 genomeには存在しない結核菌特異的分泌蛋白抗原 early secretory antigenic target 6 (ESAT-6)、culture filtrate protein-10 (CFP-10)を用いて *in vitro* で末梢血を刺激し、結核菌抗原特異的Th1細胞から放出されるIFN- γ を測定し、結核感染を特異的に診断する方法が開発され、ツベルクリン皮内反応に代わる結核感染検査法として広まりつつある。一方、胸膜炎や心膜炎、腹膜炎などの活動性結核性漿膜炎の確定診断は、体腔液または漿膜生検組織からの結核菌の同定によるが、その感度は低い。また体腔液の抗酸菌培養が陽性となるまで長期間を要し、確定診断を得ることなく臨床的診断により抗結核薬による治療を開始せざるをえない場合がある。日本では体腔液上清中の adenosine deaminase (ADA)の測定が日常臨床上用いられているが、非結核の胸膜疾患でも上昇することがあり、不必要な抗結核治療が開始されてしまう可能性もある。胸腔鏡検査は結核性胸膜炎の診断に有用であるが、侵襲的なため高齢者などには不向きであり、また可能な施設も限られる。活動性結核性胸膜炎は、胸腔内炎症局所において結核菌抗原に対する特異的細胞性獲得免疫応答が成立し、抗原特異的T細胞が集積している。この抗原特異的T細胞の炎症局所での存在証明が胸膜炎の特異的診断となる可能性がある。そこで、結核性漿膜炎患者の体腔液から得られた細胞をESAT-6、CFP-10により、*in vitro*で刺激した場合、末梢血と同等かそれ以上にIFN- γ 産生応答が増強するとの仮説をたて、assay系の確立を試みた。東京病院において体腔穿刺または胸腔鏡を施行し、確定診断が得られた体腔液貯留患者75名を対象とした。結核菌が体腔液または漿膜組織から同定され

た活動性結核性胸膜炎、結核性腹膜炎、結核性心膜炎、計28名(平均年齢60.5歳)、非結核性胸水計47名(平均年齢72.1歳)。体腔液中の細胞を、陰性、陽性コントロール、抗原とともに本人の体腔液上清を用いて $1-5 \times 10^6/ml$ に調整し18時間培養後、上清中のIFN- γ を測定した。結果、陰性バックグラウンドに比べ抗原刺激した場合のIFN- γ は、結核性胸膜炎群において統計学的に有意に上昇していたが($p < 0.001$)、非結核性胸膜炎では有意な上昇は認めなかった($p = 0.07$)。対象患者に対し全血QFT、ADAを同時に測定し、体腔液抗原応答(抗原刺激値-陰性バックグラウンド)とROC曲線のAUCを比較したところ、体腔液抗原応答が最も大きく、また診断能において最も優れていた。陰性バックグラウンドのIFN- γ は、非結核群と比較し、結核性漿膜炎群において有意に高値を示していたが、陰性バックグラウンドと体腔液抗原応答の多変量解析による比較では、体腔液抗原応答が診断上有意であった($p < 0.005$, OR=1.21, 95%CI=1.03-1.42)。本法は炎症局所の検体を用い、特異的かつ非侵襲的、迅速に診断することが可能であり、結核性漿膜炎が臨床的に疑われるが、細菌学的確証が得られない症例における補助的診断法として、日常実地臨床に有用であると考えられる。

MS II – 3

Evolution of IGRA research

Peter Andersen (Statens Serum Institut, Denmark)

One of the most important challenges in global tuberculosis control is the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. The currently used method for detection of latent tuberculosis infection, the tuberculin skin test, has low specificity. The identification of antigens specific for *Mycobacterium tuberculosis* to replace purified protein derivative has therefore been a major international re-search priority. We have performed a rigorous assessment of the diagnostic potential of antigens that are lacking from the *M. bovis* bacille Calmette–Guérin vaccine strains, as well as from most non-tuberculous mycobacteria. We have identified three antigens with a major diagnostic potential: ESAT 6, CFP10 and TB7.7. These antigens are currently used in IGRA tests such as the QuantiFERON–TB Gold that measure the production of interferon–gamma from sensitized T lymphocytes, thereby signalling ongoing infection. In the EU, US and Japan, where these tests have entered the market, the value of this approach in contact tracing has rapidly become apparent. I will suggest that such tests can be modified to identify the individuals among the latently–infected, at most risk of developing active contagious TB. Targeted treatment of this part of the population offers the possibility of pre–venting TB before it becomes infectious, which would greatly contribute to the eventual control of this global epidemic.

ミニシンポジウムⅡ

TB/HIV（結核/HIVの二重感染）の現在と将来

座長 永井 英明¹⁾、山田 紀男²⁾（国立病院機構東京病院¹⁾、結核予防会結核研究所²⁾）

世界全体で見ると2005年の新発症結核患者中7.1%がHIV感染を合併しており、特にアフリカ地域ではHIV合併率は約20%と推定されており（WHO, 2007）、TB/HIVは重要な問題となっている。日本は「結核中まん延国（intermediate-burden countries）」と位置づけられているが、日本を含むアジアの中まん延国の結核疫学状況は、「結核減少足踏み状態（Stagnation of TB）」として特徴付けられ、減少速度が低いことが憂慮されていることはご周知の通りである。一方、HIV感染の状況は、依然低まん延ではあるがHIV感染者・AIDS患者報告数が増加している。このように結核減少足踏み状態で、依然低まん延とはいえ結核のリスクであるHIV感染が増加していることから、本邦においてもTB/HIVは無視できないと考えられ、本ミニシンポジウム「TB/HIV（結核/HIVの二重感染）の現在と将来」が企画された。

TB/HIVは、結核症におけるHIV合併、HIV感染症における結核の合併という2つの側面をもっている。結核症におけるHIV合併状況については、首都圏に限られた5施設であるが日本国籍の塗抹陽性入院患者中でHIV陽性が判明している割合は0.9%（外国籍患者を含めると1%）であったという報告がある。よって、数の問題として捉えるとまだ大きな問題では無いといえる。しかし、HIV合併結核は、免疫能が低下した時期では非典型例（肺結核での非典型像や肺外結核の頻度の増加）の増加、強力な抗HIV薬治療（HAART）施行時の副作用、免疫再構築症候群の発生等、HIV非合併例よりも臨床的に留意すべき点を伴うため、結核治療において無視できない問題である。

HIV感染症における合併症としての結核というHIV感染症の側から結核を見ると、結核は他の日和見感染症を引き起こす病原体の中では強毒性のため、どの時期にでも起こりうる合併症であり頻度の高い初発疾患のひとつであることから、HAART時代においても無視のできない合併感染症であると考えられる。よって、HIV感染症に合併する結核という観点からは、どのように結核を早期発見すべきか、結核既感染者にたいして発病予防の方針はどうすべきかを検討する必要がある。さらに以上のようなTB/HIVの推移・対策の必要

性・対策の効果を評価するためには、TB/HIV発生状況を定期的に把握するシステムを構築していくことが必要となる。以上のようなTB/HIVの臨床的課題と対策・疫学課題との両面を考慮して、本ミニシンポジウムでは今後必要な方策の討議に有用と思われる以下の内容で構成することになった。

1. HIV合併感染症の動向と抗酸菌症の位置づけ
2. HIV感染症合併結核の臨床像
3. HIV合併結核における早期発見・予防・治療の状況とその課題
4. TB/HIVの疫学状況の推定とその課題

本シンポジウムが、日本におけるTB/HIVに関する臨床的・対策的課題の認識と、今後の対策討議への一助になれば幸いと考える。

MS III-1

HIV 合併感染症の動向と抗酸菌症の位置づけ

安岡 彰（長崎大学医学部・歯学部附属病院感染制御教育センター）

日本においては HIV 感染症は増加の一途にあり、さらに問題は AIDS を発症する患者、すなわち合併感染症を生じる患者も増加している点にある。これらの患者は HIV 感染者であることが判明していない場合が多く、一般医療施設を受診し診断治療を受ける場合が多い。このため以前と比べて HIV 合併感染症は市中病院に拡散して診療されてきており、必ずしも HIV 診療に精通していない医療者による診療が行われる点も考慮しなければならなくなった。初発の疾患としてはニューモシスチス肺炎が最も多いが、結核症は3番目の頻度でありまた非結核抗酸菌症が5番目に多い疾患であり、重要な疾患群である。特に非結核抗酸菌症は HIV 診断からしばらくして発症している傾向があり、特に免疫不全が進行した患者で本症への対応をどうするかは重要な課題である。また、HIV 薬による治療(Highly Active Anti-Retroviray Therapy; HAART)開始後に免疫が回復することで起こる日和見病原体に対する過剰な免疫応答である免疫再構築症候群 (Immuno-Reconstitution Inflammatory Syndrome; IRIS) を起こしやすい疾患として結核や非結核抗酸菌症などの肉芽腫形成性疾患があげられ、集計データでもそれが類推される。抗酸菌症治療では HIV 治療との関連も重要となってきた。本報告では厚生労働科学研究による日本の HIV 合併感染症の動向を報告し、その中で抗酸菌症がどのような位置づけにあるのかについて、全国 HIV 診療拠点病院の協力による12年にのぼるデータの集積結果をもとに述べていきたい。

MS II - 2

HIV 合併結核における早期発見・予防・治療の状況とその課題

佐々木 結花 (国立病院機構千葉東病院呼吸器科)

[はじめに] 本邦ではヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency virus, HIV) 感染者数、後天性免疫不全症候群 (Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 患者数は増加が続いている。エイズ動向委員会発表による2007年9月30日までの報告として、本邦の累積 HIV 感染者は9,115名、累積 AIDS 患者は4,355例である。同委員会の「サーベイランスのための HIV 感染症・AIDS 診断基準」における指標疾患のうち、HIV 感染の有無を問わず感染が拡大する疾患は活動性結核のみである。安岡らによる本邦における AIDS 指標疾患の動向によれば1995年から2005年までの11年間の AIDS 指標疾患の頻度において活動性結核は9.5%を占め、4番目に高率であるが、調査対象が全国 HIV 拠点病院であり、旧国立療養所を中心とした結核専門施設における患者数を加えるとさらに多数である可能性がある。本邦における HIV 合併活動性結核の現状を報告する。

[AIDS 患者における結核感染症の実態] 1992年から2002年の11年間に、本邦のエイズ拠点病院および国立療養所 (現: 国立病院機構) にて経験された AIDS 合併結核症例について各施設にアンケートを行った。AIDS 合併結核症例は168例で、日本人116例、外国人 51例、不明1例で、不明1例は他情報に乏しく、167例を母集団とした。HIV・結核同時診断例は日本人66例、外国籍47例の計113例、HIV 感染診断先行例は日本人41例、外国籍1例の計42例 (25.1%)、結核診断先行例は日本人4例、外国籍1例の計5例、不明7例であった。結核発症時の CD4 値 (測定143例) 100/ μ L 未満の症例は99例、結核発症時 HIV RNA copy 数 (測定117例) にて105copy 以上は100例と進行例が多数であった。結核の治療は、PZA を含んだ4剤治療ないしは INH, RFP を含んだ3剤治療という標準治療が137例 (82.0%) で開始されていた。抗 HIV 治療は、日本人で75例 (64.7%)、外国籍の患者では、20例 (39.2%) で施行されていた。アンケート回答時予後では、日本人は生存54%、転院14%、死亡22%、不明4%で、外国籍患者は、生存33%、転院14%、帰国37%、死亡6%、不明10%であった。[潜在性結核感染治療 (化学予防)] エイズ拠点病院および全国国立療養所結核拠点病院に対し、HIV 感染判

明時の結核感染についての評価についてアンケートを行った (回答施設は180施設)。喀痰菌陽性結核患者と接触があったと考えられる AIDS 症例への潜在性結核感染治療については、「接触が濃厚 (同居者、友人、同僚など) であった場合行う」130施設、「接触した結核患者が喀痰塗抹陽性の場合行う」98施設、「結核の耐性検査が判明していれば行う」13施設、「CD4 が200以下の AIDS 患者であれば行う」52施設、「いかなる場合にも行わない」4施設であった。HIV 陽性判明時の結核発病のリスク評価実施については174施設が評価し、その評価方法としては (複数回答可)、問診134施設、胸部単純 X 線撮影161施設、胸部 CT 撮影78施設、ツベルクリン検査66施設、血清検査24施設であった。

[まとめ] 活動性結核発病者は免疫抑制宿主に偏在し発病する傾向があり、世界規模でこの2疾患は人類に多大な損失をもたらしている。本邦は HIV/AIDS 患者数が増加傾向にあり、結核罹患率は未だ低くない状況から、HIV/AIDS 患者における結核発病が今後問題となることが予想される。活動性結核患者における HIV/AIDS 症例の早期発見、HIV/AIDS 患者における結核発病予防対策の実践が重要と考えられることから、HIV 合併結核対策を本学会において継続していく必要があると考えられた。

MS III-3

HIV 感染症合併結核の臨床像

永井 英明 (国立病院機構東京病院)

HIV 感染症では、結核は CD4 数が比較的高値 (400/ μ l 前後) の時期から合併しやすいといわれているが、結核菌は HIV 感染症に合併する日和見感染症を引き起こす病原体の中では強毒性のため、どの時期にでも起こりうることを忘れてはならない。症状は、発熱、倦怠感、体重減少、盗汗、咳嗽、喀痰などで、非 HIV 感染者の結核と同様であるが、これらは他の日和見感染症にもみられる症状であり、結核の合併を念頭に置かないと診断が遅れる場合があるので注意が必要である。進行が速い例もあり、早期診断が重要である。胸部 X 線写真では、免疫能が比較的高保たれている時期 (CD4 数 350/ μ l 以上) では、肺尖部に空洞形成を伴う典型的な像を呈する。しかし、免疫能が低下した時期 (CD4 数 50/ μ l 以下) では、下葉の病変、非空洞形成、肺門・縦隔のリンパ節腫脹、粟粒影など非典型像を認めるようになる。また、肺外結核の合併頻度も高い。当院では 2006 年末までに 61 例の両者合併例を経験したが、CD4 数が 200/ μ l 以下の症例が 82% を占め、粟粒結核などの重症例が多く、肺門・縦隔のリンパ節腫脹を高率に認めた。HIV 感染症合併結核は感受性菌であれば、非 HIV 感染者における結核と同様に抗結核薬によく反応する。治療法としては、INH、RFP、PZA、EB (あるいは SM) の 4 剤を 2 ヶ月間投与し、その後 INH、RFP を 4 カ月継続して、全治療期間を 6 カ月とする、いわゆる短期標準療法でよいとされている。しかし、臨床的に効果の遅い症例や 3 カ月以上結核菌の喀痰培養が陽性の症例では治療期間を延長すべきである。最近、結核の治療期間が長いほうが再発率が低いという報告があり、結核の治療期間については議論がある。多剤耐性結核菌の場合はきわめて予後不良である。当院の症例では、結核の治療効果を判定できた 51 例中 44 例 (86.2%) が治癒、7 例が死亡であった。細胞性免疫機能が著しく低下する HIV 感染症では、新しい結核感染診断法である QFT-2G の判定不可例の増加、感度の低下等が予想される。しかし、当院の HIV 感染症合併結核例 13 例では、QFT-2G の感度は 76.9% であり、ツ反応の感度：発熱 38.5% (硬結 15.4%) に比べ有意に高かった。CD4 数が 16/ μ l の症例では判定不可であった。QFT-2G は CD4 数の著減例では判定不

可となる可能性があるが、HIV 感染症合併結核においても感度は高く、十分有用であると考えられた。HIV 感染症合併結核の治療を行う場合、以下の 3 点に注意すべきである。1. HIV 感染症では薬剤の副反応が起こりやすい。抗結核薬と抗 HIV 薬を同時に内服し副反応が起こった場合、原因薬剤の同定が難しいだけでなく、すべての治療を中断せざるを得ない状況に追い込まれることがある。2. 抗 HIV 薬のプロテアーゼ阻害薬 (PI) と非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) は、一部を除いて RFP との併用は禁忌である。RFP は肝臓の cytochrome P-450 (CYP) を強力に誘導し併用薬剤の代謝を亢進させ、その血中濃度を著しく低下させるからである。RFP と同じ rifamycin 系薬剤である rifabutin は RFP に比較し、CYP の誘導が弱いので、PI あるいは NNRTI との併用が可能である。3. 結核治療早期に強力な抗 HIV 薬による治療 (HAART) を開始した場合、結核の一時的悪化をみることがある。この反応は細胞性免疫機能が回復し、生体側の反応が強くなったために引き起こされるといわれ、免疫再構築症候群 (IRS) といわれている。IRS に対しては、症状が強い場合には抗炎症剤や副腎皮質ステロイドの投与、重症例では抗 HIV 薬の中止が必要になることがある。結核の治療開始後、HAART をいつから始めるかという点については evidence のある指針はない。上記のようなことがあるため、結核と HIV 感染症の治療を同時に始めることは困難である。筆者はできるだけ HAART を遅らせるという方針をとっている。WHO の基準である CD4 数が 200/ μ l 以下であれば 4~8 週後、200~350/ μ l では 2 カ月以後で症例毎に考慮、350/ μ l 以上であれば結核の治療終了後、としている。ところが、抗結核薬の副作用やその他の合併症のために、予定通り HAART を開始できない例が多いのが実情であり、症例毎の配慮が必要である。HAART により、HIV 感染症の予後は著明に改善しており、結核合併例の予後も改善している。しかし、結核の適切な治療期間および HAART の開始時期については議論があり、今後の研究成果を待ちたい。hnagai-in@tokyo-hosp.jp

MS III-4

TB/HIV の疫学状況の推定とその課題

山田 紀男 (結核予防会結核研究所)

HIV 感染は結核発病率を増加させ、予後にも影響をきたすため、HIV 合併結核の動向を把握し推定することは、結核対策において重要である。しかしながら、現在のところ TB/HIV 合併例の全国的な状況を把握する情報は無い。本ミニシンポジウムでは、HIV/TB について現在得られる情報と、結核対策に有用な疫学状況把握・将来予測に必要な情報とそれを得るために必要な調査について検討を行いたい。HIV 流行と自然史から HIV 合併結核の発症を推測するためには、理論的には対象となる集団 (例えば日本在住者) での HIV 既感染者をコホートとして、その数、その集団での結核感染率、発病率から推定できる。しかし、前者 2 つは正確な情報を得ることが困難だけでなく経時的に変化し、発病率も免疫不全の進行、他のリスクファクターの存在の有無、発病率を下げる医療の有無が関与するため複雑である。例えば結核に感染からの発病率は免疫不全が進行するに従い上昇するため、HIV 流行の結核罹患率への影響は HIV の流行から数年の遅れをもって顕著になっていくことが世界各地で観察されている。以上のように、疫学的推定には困難な点が多いが、基本的な問題の動向の把握には、TB/HIV 合併例の経時的推移のモニタリングを行うべきであると考えられる。TB/HIV 合併例推移のモニタリングには、日常的な疾患発生報告システムに基づくものと、積極的な調査によるものがある。前者に関しては、結核患者からの報告については、2007 年より結核発生動向調査に HIV 感染状況が含まれることになった。後者は、HIV 診断時期にかかわらず HIV 合併結核患者数の動向を把握できるという長所がある。しかしながら、結核患者への HIV 検査が日常的な検査でなく臨床的に疑われた例にのみ行われた場合は、特に HIV 流行の初期の場合は過小評価される度合いが大きいと考えられる。このため、臨床症状の有無にかかわらず HIV 検査を実施する調査を実施する必要がある。また、正確な HIV 感染合併率データは日常診療で基本的に全例行うべきかどうかの判断材料にもなるため有用と考えられる。調査方法としては、医療機関を固定した定点観測と結核患者を代表するようなサンプリングに基づく全国調査を一定間隔で実施する方法が考えられる。HIV 合併割合が低い

段階では、調査の効率という点では劣るが、国全体の状況を把握するためには代表性をもったサンプルによる後者が優れている。WHO の TB/HIV 対策連携のガイドラインは、主として途上国を対象としたものであるが、HIV が低まん延状況の場合は、結核患者を対象とした HIV 陽性率調査を定期的実施することを推奨している。一方、代表性のあるサンプリングを行っても、調査への参加が特定の医療施設や結核症例に限られる場合は、やはり偏りのある結果になる可能性があるため正確なデータが必ず得られるとは限らない。得られたデータの分析だけでなく調査実施方法・状況の検討も重要な課題と考えられる。現在全国の結核入院患者を対象とした HIV 感染率調査を計画中で、調査実施上の課題を含めて調査実施状況について触れる予定である。

ミニシンポジウム

肺外結核の診断と治療
- 表在性リンパ節炎と胸膜結核の診療ガイドライン提案に向けて -

座長 伊藤 邦彦 (結核予防会結核研究所研究部)

肺結核と比して肺外結核では診断治療両面での臨床データは比較的限られており、それ故各施設各医師でそれぞれ診断治療の方針はかなりの差異があるものと推測される。広く認められた一般的指針が存在しないため、あまり経験のない施設で診療方針に迷う場合や、保健所等における結核に関する診査会などで判断に迷うケースも多いものと推測される。事実財団法人結核研究所への相談事項として肺外結核に関する問い合わせは比較的多いのが現状である。よってある程度の診療指針があれば、肺外結核の診療にとっても保健所にとっても有益なものと思われる。

本ミニシンポジウムは、肺外結核の中で頻度の高い表在性リンパ節炎と胸膜結核に的を絞り、今後の診療ガイドライン提案に向けた議論の第一歩とすることを目的とする。

本ミニシンポジウムはけして日本結核病学会治療委員会等の活動と連動するものではなく、また短い時間でこうしたガイドラインの提案を行なうことは不適切との見方も一部にあるかもしれないが、本ミニシンポジウムが目指すのはガイドラインの提案そのものにあるのではなく、あくまでもガイドライン提案に向けた議論のたたき台を提供することであり、けして本ミニシンポジウムの提案を皆に強要するものではない。しかし、本ミニシンポジウムがきっかけとなり議論が開始されることにより、将来的に例えば日本結核病学会治療委員会等による正式な診療ガイドライン提案に結びつくことを希望するものである。

シンポジウム当日にはフロアーからも積極的な提案や意見をお願いしたい。

MS IV-1

表在性リンパ節結核診断ガイドラインの提案

永井 崇之 (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)

リンパ節結核は肺外結核のなかでは胸膜炎、膿胸についで多く、2005年度の報告は全国で1151例、肺外結核の14.3%を占めている。肺結核の男女比はおよそ2:1であるがリンパ節結核では1:2と女性の比率が高くなっている。90%は頸部に出現し、悪性腫瘍の転移やリンパ腫との鑑別が困難な場合も少なくない。多くの症例は慢性の経過をたどり、局所の疼痛、熱感、発熱などは稀である。リンパ節腫脹は片側性のことも両側性のこともあり、内頸静脈リンパ節鎖に加え後頸三角で認められることが多い。初期の段階では弾性硬の腫瘤で癒着はなく、単純性リンパ節炎と区別しにくい。進行すると周囲炎が著明になり、リンパ節相互あるいは周囲組織と癒着をおこす。さらに進行すると中心部の壊死がみられ、節内外に膿瘍を形成して急激に増大する。やがて自壊して瘻孔や皮下膿瘍も形成される。さらに慢性期になると線維化や石灰化が起る。CT所見は初期には均一な濃度および増強効果を示すことが多い。最もよく見られる画像所見は周囲にリング状の造影効果を伴い中心部の造影効果をもたない乾酪または融解壊死からなるリンパ節である。線維化し石灰化したリンパ節は結核治療を受けた患者によくみられる。診断の最終的な決め手になるのは結核菌の証明であり、感受性検査の為にも抗酸菌の培養検査はするものの、実際の臨床においては容易に原因菌が検出されるわけではない。まずは穿刺吸引検体による細胞診、塗抹、TB-PCRの検査を行い、診断が困難である場合は確定診断のためのリンパ節生検あるいはリンパ節摘出術を考慮すべきと考える。ツベルクリン反応あるいは結核感染特異的免疫診断キット(QuantiFERON-TB II-G)は肺結核同様、補助診断としては有用であろう。生検や穿刺後に難治性の瘻孔を作り、軽快するまでに数カ月から数年も自壊した状態になる場合もあるため注意が必要である。これを考慮し、肺結核合併例などの結核性リンパ節炎が非常に疑わしいケースでは抗結核薬に対する反応を見ることも診断の一助となる。しかしながらリンパ腫は経過の中で一時的に縮小する例もあり注意が必要である。病理学的には乾酪壊死巣を伴う類上皮肉芽腫とランゲハンス巨細胞が認められることが特徴である。Ziehl-Neelsen染色による結核菌の確認

も有用な診断法であるが感度は比較的低い。非定型抗酸菌性頸部リンパ節炎は小児に多く報告がされているが、成人では肺病変を伴わない例は極めてまれである。非定型抗酸菌性頸部リンパ節炎との病理学的な鑑別はできないものの現時点では成人で上記病理所見を認めれば結核性リンパ節炎と考えて差し支えないと考える。また初期悪化(paradoxical response)の症状として肺結核等治療中に一時的なリンパ節腫脹を経験することもある。現状では表在リンパ節結核の確定診断はリンパ節の病理組織学的診断でなされている場合が多い。当院では平成18年1月より現時点で36例の表在性リンパ節結核を経験している。これらにつき検討し、本総会にて報告する予定である。

MS IV-2

頸部リンパ節結核の外科治療

○葛城 直哉、白石 裕治、喜多 秀文（結核予防会複十字病院呼吸器外科）

【はじめに】抗結核薬の進歩で日本の結核病患者数は減り、2006年の活動性結核の新登録患者数は26,384人であった。肺外結核患者5,528人のうちリンパ節結核患者は1,270人で新登録患者数全体の約4.8%と少ない。リンパ節結核の多くが頸部リンパ節結核とされるが、症例数が少ないため、臨床現場では診断治療に苦慮することがある。

【目的】頸部リンパ節結核に対する外科治療の臨床像を検討する。

【方法】1997年1月から2007年9月までに頸部リンパ節結核と診断され、当科で外科治療を行った27症例を検討の対象とした。このなかには診断目的でリンパ節生検を行った頸部リンパ節結核の症例は含まなかった。

【結果】男性11例、女性16例。年齢は22から67才で平均38才。頸部リンパ節結核の既往が10例。他部位に結核病変を合併していたのは18例（肺結核17例、縦隔リンパ節3例、肺門リンパ節2例、気管支1例、胸膜炎1例、脳1例；重複あり）。基礎疾患を3例（高血圧、糖尿病、アルコール性肝障害、それぞれ1例）に認めた。自覚症状は頸部腫瘍を全例に認め、発熱を3例に認めた。発症時期は抗結核薬治療歴のない初発が9例、抗結核薬治療中が7例、抗結核薬治療後が11例。病変部位は左13例、右13例、両側1例、正中2例。リンパ節内容物で結核菌PCR検査をした15例（発症時期は初発6例、治療中2例、治療後7例）のうち11例（発症時期は初発6例、治療中1例、治療後4例）が陽性。リンパ節内容物で抗酸菌塗抹培養検査の結果が判明している22例のうち、塗抹陽性培養陽性が2例（発症時期は初発2例）、塗抹陽性培養陰性が5例（発症時期は初発3例、治療中1例、治療後1例）、塗抹陰性培養陽性が4例（発症時期は初発2例、治療中1例、治療後1例）、塗抹陰性培養陰性が11例（発症時期は初発2例、治療中3例、治療後6例）であった。痰またはリンパ節内容物で薬剤感受性試験が判明している12例のうち10例は全剤感受性で、INHとSM耐性がそれぞれ1例。局所所見は自壊排膿または皮膚瘻が15例、発赤して自壊寸前が9例。麻酔の方法は全身麻酔22例、静脈麻酔2例、局所麻酔8例。術式は切開排膿搔爬22例、リンパ節摘出郭清10例で、27症例に合計32回（搔爬＋郭清

が2例、搔爬2回＋郭清が1例、郭清＋搔爬が1例）の手術を行った。全例、手術の前後に肺結核に準じた化学療法を行っていた。経過観察期間（2から106ヵ月）の中央値は41ヵ月ではほぼ全例が治癒した。切開排膿搔爬した症例では1から3ヵ月で創が閉鎖して治癒した。明らかな再発症例は、リンパ節郭清3年後に同一部位が腫大して搔爬した1例のみであった。

【結論】頸部リンパ節結核は肺結核に準じた化学療法を行い、もしリンパ節が軟化融解腫大したり難治性皮膚瘻が形成されたら、切開排膿搔爬やリンパ節摘出郭清など外科治療を追加すれば治癒すると思われた。

MS IV-3

胸膜結核診断ガイドラインの提案

三木 誠 (仙台赤十字病院)

結核性胸膜炎は、登録肺外結核患者の54.0% (4338人/7822人)を占めており、最も頻度が高い(2005年統計)。しかし、明確な基準が提示されていないため、診断・治療の方針には各施設各医師の間で差異が生じてしまっているのが現状である。

結核性胸膜炎で認められる胸水貯留は、片側性が多く、両側性は約5~10%程度である。また、胸水量はさまざまで、1/3未満が34%、1/3以上2/3未満が47%、2/3以上が18%との報告がある。肺内病変に関しては、胸部X線では約20~50%の症例に認め、胸部CTでは約39~80%に認める。これは、① post-primary infection pleuritis (結核菌感染に引き続き初期変化群の初感染原発巣から菌あるいは炎症がリンパ行性もしくは連続性に波及して発症する特発性(原発性)胸膜炎)、② reactivation pleuritis (二次結核症による随伴性(続発性)胸膜炎)、③ hematogenous dissemination pleuritis (結核菌が血行性に散布して両側胸膜、心膜などをおかす多漿膜炎の一部としての胸膜炎)の三種類の病態が存在し、①では肺内病変を認めることが少ないことが理由として考えられる。

胸水の性状は、淡黄色で、滲出性(Lightの基準)である。白血球分画は、初期(約2週間)は好中球が優位であるが、その後はリンパ球が優位となり、ADAも高値(cut off値にもよるが8割以上の患者で陽性となり感度は高い)を示し、診断の目安となる。保険適応はないが胸水中IFN γ も有用な補助的検査である。

結核性胸膜炎の診断を確定するには、胸膜炎の存在と炎症が結核菌によって生じていることを証明するのが必要条件であり、抗酸菌塗抹検査、抗酸菌培養検査(および同定検査)、結核菌核酸増幅検査(PCR法、LCR法、MTD法)によって行われる。しかし、胸水を用いたこれらの検査で陽性に出ないことも少なくない。これは、胸膜炎発生メカニズムに、caseous granulomaが胸膜に存在して生じる場合と、hypersensitivityによって生じている場合があり、後者では結核菌が胸腔内に存在していなくとも炎症を生じることを示唆している。実際、胸水抗酸菌塗抹検査はnon-HIV患者ではほとんど(9割以上)陰性であり、抗酸菌培養検査の感度は約2~4割程度で、結核菌PCR検査も約2~9割と報

告されている。胸水検査だけは診断確定に至らない症例に対して(経皮的)胸膜生検を行うが、胸膜抗酸菌培養の感度は(生検個数により)約5割~8割程度であり、診断能の限界がある。前記の胸水検査と組みあわせても診断が確定しない場合には(特に専門病院では)、積極的に胸腔鏡検査を適応すべきである。

胸腔鏡を適応できない症例に関しては、①胸水が滲出性で、白血球分画が単核球優位で、ADAが50IU/L以上、②喀痰または胃液を用いた抗酸菌塗抹・培養、結核菌核酸増幅検査のいずれかが陽性、③(経皮的)胸膜生検検体で病理学的に肉芽腫を認め、その他の肉芽腫性疾患(真菌症、非結核性抗酸菌症、サルコイドーシスなど)が否定的、のいずれかが陽性であり、胸膜炎を惹起するその他の原因(悪性疾患、感染症、うっ血性心不全、膠原病、外傷など)を否定できる場合には結核を強く疑い、治療的診断を試みるべきであろう。

シンポジウムでは、各検査法の感度、特異度の文献的考察を示し、ガイドライン案を提案したい。

MS IV-4

胸膜結核治療ガイドラインの提案

益田 公彦（国立病院機構東京病院呼吸器科）

結核性胸膜炎は従来わが国の疫学分類では肺結核中に含まれていたが、1997年より国際的な分類に一致する肺外結核に含まれるようになった。結核性胸膜炎は肺外結核のなかでは最も頻度が高く2005年の登録数は4338名で全結核の約15%であった。

抗結核薬登場以前の結核性胸膜炎自然治癒例観察では、5～6年以内に約半数が肺結核発病をきたしたとされる。したがって排菌が確認されない結核性胸膜炎であっても化学療法は必須であり、肺結核治療に準ずると考えてよい。すなわち2 HREZ/4 HRE ないし9 HRE である。免疫能低下例などではさらに3ヶ月の化学療法延長が必要である。ここで重要な点は旧「結核医療の基準」にあったHR2薬剤での3～9ヶ月治療は2004年7月1日以降廃止されたことであり、結核はどのように軽症であっても3薬剤～4薬剤併用治療が原則になったという点である。

ところで結核性胸膜炎は大きく分けて、胸水貯留で発症する「胸膜炎のみ」群と、「随伴性胸膜炎」群に分類される。「胸膜炎のみ」群は、胸膜直下に形成された結核初感染病巣、または肺内微小病変が、臓側胸膜に破綻することにより生ずると考えられる。この群の胸水は炎症の単純な波及ではなく、結核の遅延型過敏反応が胸膜腔に起きることにより急速に大量の胸水が貯留すると考えられている。この病態が若年者にみられる結核初感染に引き続くものか、内因性再燃によるものなのか区別は難しい。当科で経験した局所麻酔下における胸腔鏡検査では、「胸膜炎のみ」群と「随伴性胸膜炎」群では胸腔の所見が異なることが指摘できる。「胸膜炎のみ」群は壁側胸膜に微細粒状の隆起を多数び慢性にみとめ、病理組織学的にはすべてが類上皮細胞性肉芽腫であった。一方「随伴性胸膜炎」群は臓側および壁側胸膜の強度な線維性癒着を呈していることが多く、び慢性の粒状隆起を確認することは少なく、壁側の線維性肥厚に埋もれた類上皮細胞性肉芽腫を見ることが少なくなかった。この二つの胸腔内の所見はそれぞれの異なった病態をあらわしていると推察できる。

結核性胸膜炎治療の大きな問題点は治療後の胸膜肥厚性癒着の存否であり、厚壁の全周性胸膜癒着は拘束性換気障害の原因となる。結核性胸膜炎発症時におい

て将来の胸膜肥厚を予測することは困難であるが、初期炎症反応が強い群に胸膜肥厚を来たしやすいとの報告が見られる。胸水ドレナージが胸膜癒着を減少させるという結果は得られていないが、臨床家としては初回のみ胸水全排除を行う心理になるところである。当科過去5年での結核性胸膜炎180例を検討すると、「胸膜炎のみ」群の多くは中等量～多量胸水貯留で発見され、胸腔鏡検査による診断の有用性を考慮して、初期治療においてほとんどがドレナージされ、結果として胸膜癒着は残していなか軽度であった。一方、「随伴性胸膜炎」群は中等量～少量胸水貯留であった。中等量であればドレナージを行うことで隔壁形成を減少させ、結果として厚壁の胸膜肥厚に至ることを防いでいる印象であった。積極的にドレナージが行われない少量貯留の場合は胸膜肥厚を残している傾向にあった。この180症例をさらに検討しガイドライン提案の一助としていきたい。

ミニシンポジウムV

潜在性結核感染症治療のあり方

座長 鈴木 公典 (ちば県民保健予防財団)

はじめに

日本における2006年の結核罹患率は人口10万対20.6と前年より7.2%の減少で、やや減少のスピードが速くなったといえる。しかし世界のなかでは依然中まん延国であり、患者の年齢はますます高齢に偏り、若年層(20~30歳代)の罹患率の上昇程度はほぼ変わらず、ほとんどは最近の感染によるものと考えられている。結核根絶には、新たな結核感染・発病者を確実に減らす対策が極めて重要である。結核感染の疑われる者に対する潜在性結核感染症の治療は結核の発病を積極的に防止するものであり、また接触者健診の活用は新たな感染者を早期に発見し潜在性結核感染症の治療に繋げていく。

この潜在性結核感染症の治療については、2000年にATS/CDCにより「選択的ツベルクリン反応検査と潜在結核感染症の治療」(Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection)の勧告が出され、「いつか病気になるかもしれない人への予防策」という意味であった化学予防から「潜在的な病気である結核感染状態を治療する」という、より積極的な姿勢で活動性結核の予防に臨んでいる。

一方、我が国においても2005年に本学会予防委員会・有限責任中間法人日本リウマチ学会により「さらに積極的な化学予防の実施について」の共同声明が行われ、従来の初感染結核のみならず、結核感染発病のリスクに応じた対象の拡大を勧告している。

また最近結核感染の新しい診断技術である全血インターフェロン- γ 測定法(QFT検査)が導入されて診断精度が高くなり、潜在性結核感染の発病予防をより効率的に実施できるようになった。

このような状況のなか2007年4月の改正感染症法の施行後、結核の届出基準が一部改正されて同年6月より適用された。治療が必要な潜在性結核感染症は年齢にかかわらず、無症状病原体保有者として届け出ることになり、従来は初感染結核に対しては化学予防を行ってきたが、今後は潜在性結核感染症という疾患の治療との認識である。我々はより早期の低まん延国への仲間入りを目指し、この潜在性結核感染症の治療を徹底して実施していくことになる。

しかし、特にこの数年の急激な結核対策の変化のなかで、はたして今後潜在性結核感染症治療が広く実施されていくことができるのであろうか。そこで本ミニシンポジウムではまず化学予防の歴史、潜在性結核感染症の意義について導入とし、続いて3人の演者からそれぞれの現場における潜在性結核感染症の現状および課題を報告していただく。佐々木結花先生には各分野のそれぞれ結核対策の熟知度も異なる医師へのアンケート調査を通して我が国における本治療の現状について、徳永 修先生には本治療を行うより前に診断そのものに悩む場合も多い、特に小児について、白井千香先生には改正された「結核の接触者健康診断の手引き」の活用を通して行政の立場から診断、治療、服薬支援の状況についてお話いただく。

各演者からの現状、課題をまとめ、さらにその解決策について討論し、潜在性結核感染症治療のさらなる前進を図っていきたい。

MS V-1

潜在性結核感染症治療の今日的意義

鈴木 公典 (ちば県民保健予防財団)

潜在性結核感染に対する予防的治療は世界に先駆け日本において1951年からPASを用いて開始された。同じ頃米国ではINHを発病予防に使用する可能性が提案され、50～60年代には米国で患者家族などを対象としたINHによる大規模な比較対照実験が相次いだ。欧州でも国際結核連合などが比較対照実験を行い、これらの研究により化学予防の効果は確立された。

しかし、INHによる肝障害の発生が問題となり、その後INHの副作用に関する研究および化学予防の適応について議論が長く行われた。その検討の結果、ATS/CDCが2000年に新たな勧告「選択的ツベルクリン反応検査と潜在結核感染症の治療」(Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection)を発表し、新たに感染を受けた人および既感染で発病リスクが特に高い人からの発病の予防を、結核の治療とならんで結核予防の優先施策とし、その対象発見のためのツベルクリン検査とともに具体的なあり方を記述した。「潜在的な病気である結核感染状態を治療する」という、より積極的な姿勢で活動性結核の予防に臨んでいる。

一方、日本では57年から乳幼児に対する本治療の公費負担が適用になり、75年から小中学生、89年からは29歳以下の成人まで拡大された。2005年に日本結核病学会予防委員会・有限責任中間法人日本リウマチ学会は「さらに積極的な化学予防の実施について」の共同声明を行い、結核の発病者が中・高年者に偏在していること、過去に感染を受けた中・高年者に対する化学予防効果は広く認められていること、近年中・高年者の結核発病は糖尿病をはじめいくつかの免疫抑制要因を持った者に集中する傾向があることを受けて、従来の29歳以下の者のみならず、結核感染発病のリスクに応じて対象の拡大を勧告した。

初感染結核(マル初)の届出は、2005年4月の改正結核予防法の施行後、活動性分類から削除され、届出の対象でないとされた。2007年4月の改正感染症法の施行後、届出に関し一部の地域に考えに相違がみられ、感染症法の取扱いを明確にする必要があり、結核の届出基準が一部改正され同年6月15日より適用された。それは治療が必要な潜在性結核感染症は年齢にかかわらず、無症状病原体保有者として届け出る。この潜在

性結核感染症(Latent tuberculosis infection)は、明らかな臨床的症状も細菌学的陽性所見も画像上の結核を示唆する所見もないが、結核に感染している疾患という概念である。従来の初感染結核のみならず、広く発病リスクの大きい既感染者を治療の対象とするもので、従来は初感染結核に対しては発病を予防するために化学予防を行ってきたが、今後は潜在性結核感染症という疾患の治療との認識である。

この治療を必要とする潜在性結核感染症を届出の対象とする理由は、以下があげられている。①乳幼児や若年の潜在性結核感染症の患者は新たに結核に感染した可能性が高く、周囲に感染源となった排菌患者がいる可能性があることから、感染源探索のための接触者健診を行う必要がある。②潜在性結核感染症の治療は脱落が多いので、可能であれば服薬支援DOPTの対象とすべきである。③潜在性結核感染症に対する治療を行っても発病する可能性があり、対象者に対して有症状時の早期受診をすすめるなど、適切な健康教育等が必要である。クオンティフェロンTB第二世代の普及により潜在性結核感染症の診断精度が高くなったため、治療対象者からの発病は従来よりも増加するものと推定される。④潜在性結核感染症の治療は、今後の結核の根絶に向けての重要な戦略である。

MS V-2

潜在性結核感染 (Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection) 治療の現状

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

昨年本学会において、結核予防法廃止・感染症法統合後の、潜在性結核感染対策における問題点を報告した。2007年度の結核対策において「結核の新たな接触者健康診断の手引き」が示され、現場で活用され始めたこと、他者への感染の危険を考慮した入院・退院基準の明確化、が大きな話題となり、実施されている。しかし、一般臨床の現場では、それら結核対策の変化を実感できず、本学会予防委員会が有限責任中間法人日本リウマチ学会とともに2005年2月に「さらに積極的な化学予防の実施について」という勧告を出したにもかかわらず、活用の現状は不明である。今回、潜在的結核感染症 (Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection, LTBI) に対する発病予防策の現状について検討したので報告する。

2 政策医療腎ネットワーク協議会アンケート

政策医療腎ネットワーク協議会参加施設31施設にアンケート調査を行った。回答施設は17施設(回収率54.8%)であった。血液透析(以下HDと略)前に結核感染有無の評価(以下LTBI評価と略)を行う施設は17施設中2施設であった。HD導入前胸部画像検査検索を行うかについては、行うが16施設で、16施設中胸部単純エックス線撮影のみの検索が15例、胸部CT撮影による検索が1例であった。HD導入前にLTBIが疑われる患者に対するINHによるLTBI治療の有無は、回答があった11施設中7施設で投与を行わず、投与を行う4施設の投与時期は、HD導入の可能性が生じた時点2施設、HD導入時1施設、HD導入後病状安定してから1施設であった。

3 政策医療呼吸器ネットワークアンケート

政策医療呼吸器ネットワーク参加施設52施設にアンケート調査を行った。回答施設は29施設(回収率55.8%)であった。本学会予防委員会勧告におけるLTBI治療の実施について回答をいただいた。勧告の対象2(陳旧性病変を有しツベルクリン反応が陽性で治療歴がないもの)に実施するは10.3%、実施しないは89.7%であった。勧告の対象3-1のHIV感染者については、実施するは34.5%、実施しないは17.2%、対象なしは48.3%であった。勧告の対象3-2の免疫抑制剤を使用中の

患者については、実施するは72.4%、実施しないは13.8%、対象なしは13.8%であった。勧告の対象3-3の結核発病リスクの高い患者については、実施するは20.7%、実施しないは62.1%、対象なしは17.2%であった。免疫抑制宿主ないしは免疫抑制を生じる治療の際LTBI評価を全例行う施設は69.0%、対象を選んで行う施設は24.1%、行わない施設は6.9%であった。LTBI評価の方法としては胸部単純エックス線撮影を行い異常があればCTを追加する施設が55.2%、胸部単純エックス線撮影とCT撮影を両者行う施設が44.8%であった。LTBI治療の年齢制限については、29歳以下までが10.3%、濃厚接触者であれば30歳以上でも治療するが48.3%、免疫抑制者で濃厚接触であれば30歳以上でも行うが6.9%、上限なし27.6%、その他6.9%であった。多剤耐性結核菌曝露時LTBIへの治療については、感受性薬剤が判明しているなら施行するが13.8%、感受性が判明している場合免疫抑制者に行い健常者には行わないが37.9%、経過観察が27.6%、その他が20.7%であった。

4 LTBI治療の課題

LTBIから周囲に感染を生じる危険性を有する肺結核に進展しないためにLTBIの確実な診断、治療を行うことは重要であり、結核患者数を減少させるために最も強力な対策である。しかし、日々診療を行っている現場のさまざまな分野の医師に、啓発を行ない実施していただかなければ対策として功を奏しない。この勧告自体を知らないという臨床医が非常に多数であること、またアンケートの結果、結核対策を熟知されている専門医の意見も一致していない部分があった。今後これらの問題を本学会で検討し、LTBI治療の問題点を明らかにしていく必要があると考えられた。

MS V-3

小児潜在性結核感染の診断と治療：現状と課題

○徳永 修、宮野前 健（国立病院機構南京都病院小児科）

はじめに小児結核罹患率は近年順調に低下を続け、2006年には年間新登録小児結核患者数は85例まで減少した。一方でその親の年代にあたる20～30歳代の罹患数減少傾向は緩やかであり未だ油断できる状況にはない。感染源となり得る活動性結核患者と接触歴を有した小児や発病に至るハイリスク因子を有する小児に対する的確な感染診断と潜在感染例への予防的治療実施は感染成立後、活動性結核症例へと進展する頻度が高い小児結核症例の制圧のために非常に重要であり、また、将来にわたって期待される発病予防効果は成人例を含む結核感染対策としても意義が大きいと考える。小児潜在性結核感染の診断・治療の現状とその課題について報告する。1) 小児潜在性結核感染例の診断1. 健診対象とその課題以下に挙げる潜在性結核感染が疑われるリスクファクターを持った小児を対象として選択的な健診が実施されている。①周囲に感染源となりうる結核患者が発生し接触歴を有した小児、②学校結核健診問診内容に基づく要精検例（結核高まん延地域での最近の居住歴や家族内の結核既往歴）、③基礎疾患や治療の影響により潜在性結核感染から発病に至るリスクが高くなる小児（抗TNF- α 療法や大量ステロイド治療の対象例等）近年、大都市部を中心に結核高まん延地域から転入した小児が活動性結核を発症するケースが増えている。現在は年1回の学校結核健診問診票によってのみ対象例が選定されており、また学齢未満の乳幼児については有効な健診システムが存在しない。今後は転入した時点で速やかにもれなく健診が実施される体制の構築が必要と考える。2. 感染診断の現状とその課題以下の項目に関して評価・検査し感染の判断を行う。①感染成立を疑わせるリスクファクターの評価（接触のあった感染源の状況や接触頻度、対象児のBCG歴や基礎疾患・治療内容等）、②ツベルクリン反応、③QFT、④発病例を除外する為の画像検査（胸部単純写真、CT）ツ反結果の解釈については本学会“今後のツベルクリン反応検査の暫定的技術的基準”に従って判断するが、同基準に“小児とくに乳幼児においてはこれよりも小さい値を基準として用いることが有用である”と記述されており小児例での判定基準が不明瞭である。QFTについても本学会“クオンティフェロン[®]TB

- 2Gの使用指針”で接触者健診や結核発病リスク者に対する化学予防適応決定への使用が推奨される一方で、“小児におけるQFT検査の妥当性や診断基準の設定は今後の課題”とされている。高松らを中心とした小児結核感染例におけるQFTのパフォーマンスに関する検討で発病を前提とした感染診断では小児例でも有用であることが明らかになったが、乳幼児の潜在性感染例診断ではその感度が低い可能性が示唆された。小児に対する潜在性結核感染の診断においてはQFT結果のみならず、従来から行われてきた総合的評価、即ち感染源の状況や接触頻度、ツ反結果、周囲の発病者・感染者の出現状況などを勘案して感染状況を推定、対象小児の発病リスクも総合的に評価して判断することが重要である。また、小児期発病例スクリーニングにおける胸部単純写真の限界も指摘されており、年齢や発病リスクに応じて造影検査を含む胸部CTによる精査実施が望まれる。2) 小児潜在性結核感染例の治療我が国ではINH（10～15mg/kg/日）6ヵ月間治療が一般的であり、接触のあった感染源の耐性等でINHが使用できない例ではRFP（10～20mg/kg/日）6ヵ月間治療が実施されている。成人例に比して肝機能障害の発現頻度は非常に低いとされている。服薬コンプライアンスや副作用症状、活動性症例への進展を確認するため概ね1ヵ月毎の受診が必要である。まとめ以上に挙げた種々の課題を検討・整理した上で、小児の特殊性に配慮した潜在性結核感染診断・治療に関するガイドラインの作成が望まれる。

MS V-4

改正接触者健診ガイドラインの活用と課題
～潜在性結核感染症への対応～

白井 千香（神戸市兵庫区保健福祉部）

[はじめに]

平成19年4月より改正感染症法が施行され、感染症法に統合された結核対策はその枠組みの変化に直面している。改正当初は各自治体では新たな体制づくりを急ぐとともに、様々な対応への困惑も生じていた。潜在性結核感染症の取り扱いにおいては、法改正後（平成19年6月、8月）に厚生労働省結核感染症課長より通知された。医療の必要がある潜在性結核感染症を「無症状病原体保有者」として届出（法第12条第1項）の対象とし、予防内服の公費負担の年齢制限（29歳以下）が廃止され、対象者からの申請（法第37条の2）によって、化学予防が必要な場合（法第24条）は年齢を限定せず公費負担の規定が適用となったのである。

[接触者健康診断の手引き]

結核の接触者健診については、積極的疫学調査（法第15条）として法的根拠が確実となったことも新しい。接触者健診の技術指針として活用されてきた「保健所における結核対策強化の手引き」（平成11年作成：森亨編）に変わるものとして、『結核の接触者健康診断の手引き』が厚生労働科学研究による「効果的な患者発見方策に関する研究（分担研究者：阿彦忠之）」から初版を経て改訂2版が作成され、現在の指針（いわゆる改訂接触者健診ガイドライン）として活用されている。この手引きによれば、結核患者の「感染性の高さ」を評価し、接触者の発病リスクや接触の程度と年齢等を考慮し、接触者の優先度に応じて検査の時期と内容を定める。ツベルクリン反応検査と胸部XP検査のみならず、むしろQFT検査を優先した接触者健診が行われるので、潜在性感染の根拠はより明確になり、過剰な化学予防を避けることが可能となった。効率かつ質の高い接触者健診の普及が期待される。

[潜在性結核感染症の治療]

接触者健診の事後措置として潜在性結核感染症の治療が行われるが、健診により潜在性結核感染症と診断された者の治療支援は、法第53条の家庭訪問指導の対象になっており、確定例の患者に対するDOTSに準じた服薬支援が重要である。

[改正接触者健診ガイドラインの活用について]

神戸市では、法改正後（平成19年4～11月末現在）に

35件が潜在性結核感染症として届出があり、そのうち30歳以上の化学予防について公費負担適用者は5人であった。改正前は、30歳以上の年齢に化学予防の必要性を認めてもサーベイランスの情報には入らなかった。過去の実態は把握しがたいが、接触者においては2年間の経過観察の中で、公費負担以外の化学予防対象者の服薬状況を確認することが可能であったが、医学的ハイリスクのある患者は申請なし治療や、場合によってはH単独療法として結核患者に含めた対応がとられていたことも考えられる。

[課題]

潜在性結核感染症について医療の必要性は「感染症の診査に関する協議会」に諮られるが、診断を行うのは医療機関である。化学予防を十分に行ったにもかかわらず発病したり、発病時にINH耐性であったりする症例報告をみると、診断時に必要十分な検査が行われていたかどうかの議論もある。また、年齢が高い対象者では副作用等で、必ずしも化学予防を完遂することにはならないことも考慮すべきである。今後、潜在性結核感染の登録と公費負担の状況を分析することで、接触者健診によって把握された感染者への化学予防なのか、医学的ハイリスクに対する予防的治療なのか、目的別に分類することができるであろう。いずれの目的にせよ確実な診断と適切な予防薬の選択、服薬の支援、日常生活上の諸相談を丁寧に行うことで確実な発病予防を行う必要がある。医療機関、薬局、保健所等の連携で本人および家族の支援にお互いが協力することを望む。

潜在性結核感染症の治療状況について、自治体単位や全国レベルでの事例を継続して積み上げ、検討を重ねることにより、効果的な発病予防につながるか評価が必要である。

〈公開シンポジウム〉

今 結核対策がおもしろい：世界への日本の貢献

座長(WHO/東地中地域海事務所)清 田 明 宏

座長(WHO 本部)小野崎 郁 史

1. ザンビア：TB/HIV，専門家として・生活者として

(前ザンビア JICA 専門家)座 間 智 子

2. カンボジア：復興期からの包括的なプログラム支援

(カンボジア結核対策・JATA)杉 山 達 朗

3. ミャンマー：結核実態調査，疫学者の立場から

(結核予防会結核研究所)山 田 紀 男

4. 国内の外国人結核も含めて NGO の立場から

(SHARE 国際協力市民の会)澤 田 貴 志

5. ヘルスシステム・母子保健の経験から

(WHO パキスタン・国立国際医療センター)江 上 由 里 子

6. WHO 地域アドバイザーの経験

(WHO/東地中海地域事務所)清 田 明 宏

7. 指定発言

(結核予防会結核研究所)石 川 信 克

公開シンポジウム

今 結核対策がおもしろい：世界への日本の貢献

座長 清田 明宏¹⁾、小野崎郁史²⁾ (WHO/東地中海地域海事務所¹⁾、WHO 本部²⁾)

世界の結核対策は、DOTSの質の向上・拡大に加え、多剤耐性結核・エイズ合併結核・小児結核への対応や、新薬・新診断法の開発や有病率調査などの調査・研究の促進など急速に動いています。結核の分野では多くの専門家を抱える日本が、その経験を活かしてさまざまな分野で世界の結核対策に貢献する機会が広がっているばかりでなく、国際保健や社会学・開発に興味を持つ若い世代の活躍できるチャンスも多くできています。また、JICA 専門家を経て、国レベルから地域オフィス、ジュネーブ本部など世界保健機関のスタッフとして働いているスタッフも多く、開発途上国に貢献しながら経験を積み場としても、国際機関への登竜門としても結核対策は注目される場です。結核研究所での45年の歴史を持つ国際研修に参加した2000人以上の卒業生のネットワークにより多くの国に協力の素地があることも利点になっています。2007年11月には、STOP TB Partnership Japan も発足し、学会後にはアフリカ開発会議、洞爺湖サミットの日本開催も控え、日本の国際協力への期待は高まっています。本シンポジウムでは、さまざまな結核対策の国際協力の現場で活躍する6人の日本人専門家にその経験をお話いただき、世界の結核対策への日本の貢献について皆さんと考えてみたいと思います。今回は、公開シンポジウムとしての開催ですので、国際協力・開発をキャリアとして考えている学生や若手の皆さん、またこれから世界的な貢献をとお考えられるスペシャリストの方にも多く参加していただきたいと思います。

シンポジウムでは、カンボジアから杉山達朗氏に包括的な国家結核対策プログラム支援について、ザンビアで JICA の専門家として結核・エイズ対策に関わった座間智子氏には、現地で子育てもされた在住者としての視点も含めて、エイズによって大打撃を受けたアフリカの報告をいただきます。また NGO の視点からシェアの澤田貴志氏には、海外での活動だけでなく国内の外国人結核患者さんへの支援も含めたお話をお願いしました。また国立医療センターからパキスタン WHO 事務所の結核対策担当医務官として出向されている江上由里子氏には、バングラデシュなどで母子保健やヘルスシステムの向上など他の分野でも活躍された経験

からみた結核対策を語っていただきます。国内に拠点を置く専門家を代表して結核研究所の山田紀男氏には、疫学研究者として関わった結核実態調査などの経験をとくに人権抑圧や国際援助の低下が問題となっているミャンマーでの結核の増加について最近の調査結果も含めてお話いただく予定です。また、本シンポジウムのハイライトとして WHO 地中海中東地域の結核対策アドバイザーの清田明宏氏にアフガン・イラク・スーダンなどを抱える地域での10年以上の経験を特別講演としてお話いただきます。

この後、お話いただいた皆さんに登壇いただき、結核対策の面白さ、また今後の日本の貢献への期待についてパネルディスカッションを行います。バングラデシュで長年活躍された石川信克学会長には追加発言をお願いする予定ですが、多くの皆さんのフロアからの積極的な参加も期待しています。

地域的にも分野的にもより広い展開が期待されている結核対策の国際協力の現場を知っていただくとともに、日本・日本人のこの分野での国際貢献が、より多くの皆さんの参加により強化されるきっかけとなるようなシンポジウムにしていきたいと思います。

〈要 望 課 題〉

演題番号：1～11

	演題番号
I. 潜在性結核感染の治療	(1～3)
II. 発病に係る宿主、菌の要因	(4～6)
III. 在日外国人結核、国際	(7～11)

1

接触者と結核医療従事者の結核感染者に対する胸部 CT を活用した対策

○平間 崇¹⁾、長谷川直樹²⁾、前崎繁文²⁾、金沢 実¹⁾

埼玉医科大学病院呼吸器内科¹⁾、慶應義塾大学病院呼吸器内科²⁾、埼玉医科大学病院感染制御科³⁾

改正感染症新法に基づく結核の接触者健診の手引きが改定され(2007年7月)、感染の有無に関する検査としてクオンティフェロン TB-2G 検査 (以下 QFT) が導入された。しかし健診の事後措置で、発病の有無については未だ胸部 X 線による判断が主流であると思われる。また INH を用いた予防投与が施行されているが、予防投与をした QFT 判定保留/陽性者から結核発病者が発生する報告も少なくない。また QFT 陰性者からも発病者が発生する問題もある。この状況を踏まえ当院において接触者と結核医療従事者への接触者健診では、まず QFT を施行し、判定保留/陽性者には全例胸部 CT を施行することとした。胸部 X 線に代わり胸部 CT を用いて潜在性/顕性結核の判別をするようにして、予防投与群と治療導入群とに振り分けをした。また QFT 陰性者に対しても、未発病者への QFT の感度はエビデンスが不十分であることから、2年間は胸部 X 線を用いた経過観察する方針を打ち立てた。2006年からこの健診を開始し、同年12月に結核医療従事者に健診を実施した。また以降も院内で塗抹陽性患者発生を4件認め、その都度接触者健診を実施した。総対象者は297名であり、このうち QFT 判定保留/陽性者25名であった。判定保留/陽性者全例に胸部 CT を実施したところ、3名では胸部レントゲンでは指摘が困難な肺結核所見を認め治療導入をした。胸部 CT で異常所見を認めなかった潜在性結核感染者には INH 予防投与を実施した。治療終了後1年まで経過観察し、現時点で治療または予防投与された者から結核発病者は認めず、また QFT 陰性者から発病者を認めていない。QFT と CT を活用して潜在性/顕性肺結核を判別し予防投与群と治療導入群とに振り分けるこの新たな試みは、これまで胸部 X 線では指摘が困難であった活動性肺結核の早期発見に寄与するだけでなく、健診における QFT の利点を向上させることができると考えられる。また QFT 陰性者への経過観察は院内感染の観点からみた重要な二次予防対策となりえる。

2

潜在性結核感染の治療後に発症した結核症例の検討

○霧口一成¹⁾、吉田志緒美¹⁾、鈴木克洋¹⁾、井上義一¹⁾、岡田全司¹⁾、林 清二²⁾、坂谷光則²⁾

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター¹⁾、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター内科²⁾

【目的】潜在性結核感染 (LTI) に対して治療を行う際に懸念されるのは、INH の単剤投与により INH 耐性が誘導されないかということである。最近我々は、全剤感受性結核患者との接触時に INH による6ヶ月の化学予防を行い、2年後に INH 耐性肺結核を発症し、二人の菌株の RFLP パターンの一致を確認しえた例を経験した。そこで、当院で LTI 治療後に発症した結核症例について臨床的に検討した。【方法】2004年1月から2007年10月までの間で、以前結核患者との接触があり INH による LTI 治療を受け、その後に活動性結核を発症した患者は9人いた。この9人について、薬剤感受性、INH の服薬コンプライアンス、LTI 治療から活動性結核発症までの期間等につき調べた。【結果】INH 服用から活動性結核発症までの期間は、1年-2年: 6人、2年以上: 3人であった。INH 感受性については、MGIT 感受性: 6人、MGIT 耐性だが小川0.2 γ 感受性: 2人、MGIT・小川0.2 γ いずれも耐性: 1人、であった。INH の服薬状況については、6人は良好であったが、1人は肝機能障害、1人は自己中断でいずれも3ヶ月で中断となっていた。元患者の菌株と患者本人の菌株との RFLP については小川0.2 γ での INH 耐性が誘導された例、全剤感受性であった例について施行しいずれも一致した。【考察】INH による LTI 治療は結核対策として重要であるが、INH 耐性誘導のリスクは存在する。投薬前に CT も含めて画像診断を行い、発病していないことを確認することが重要である。また、LTI 治療後に発症した結核では、INH 耐性の可能性も念頭に置きながら治療を行うことが必要である。

3

QuantiFERON®TB-2Gを用いた潜在性結核感染の診断と治療の経験

○福島喜代康¹⁾、江原尚美¹⁾、掛屋 弘¹⁾、大野秀明²⁾、
迎 寛²⁾、斎藤 厚²⁾、河野 茂¹⁾

日赤長崎原爆諫早病院¹⁾、長崎大学第二内科²⁾

【目的】 QuantiFERON®TB-2G (以下QFT) は、in vitro で末梢血を結核菌特異的蛋白のESAT-6、CFP-10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方法である。今回、結核接触者検診でQFT検査を施行し、潜在性結核感染の診断と治療の経験したので報告する。

【対象および方法】 発端者は気管支喘息にて2006年7月1日より近医に通院治療中の72歳男性で保育園経営者。同年10月12日喀痰塗抹検査でガフキー9号検出し当院へ紹介され入院した。接触があった職員31人を対象に長崎県央保健所の協力にてQFT検査を施行した。

【結果】 QFT陽性は4人(13%)で濃厚接触者であった。4人ともツ反発赤最大径は50mm以上で強陽性。うち1人は胸部CT上、左S6に小結節の集簇があり、画像的に結核発病と診断し抗結核薬3剤(HRE)で治療を行ない陰影は改善した。残りの3例中1例に胸部CTにて微小結節を認めたが3例とも潜在性結核としてINH予防投与し、微小結節影も消失した。発端者は気管支結核を合併しており、QFT陽性者は濃厚接触歴があった。

【考案・結語】 結核の接触者検診においてQFTは潜在性結核感染者の早期発見に有用であった。

4

感染増悪を契機に複数の結核病巣が再燃した肺結核後遺症の1例

○松山政史、林 宏紀、守屋 任、林原賢治、斉藤武文

国立病院機構茨城東病院

症例：82歳、男性。28歳時に左肺結核と診断され、SM、INH、PASが投与され、30歳時に左胸郭成形術を施行された。80歳時(2005年)に肺結核が再燃し、6HRE+3HR施行された。服薬支援はされていないが、最終外来受診時の喀痰培養は陰性であった(薬剤感受性は全薬剤感受性であった)。

2007年3月ごろから37℃の微熱、咳、痰、食欲不振が出現し、喀痰抗酸菌集菌塗抹は2+、TB-PCR陽性から肺結核の再燃の可能性があり2007年5月入院となった。入院当初の抗酸菌塗抹は陽性であったが、複数回培養陰性が確認され、死菌と考えた。発熱、咳、痰は、一般細菌の感染増悪によると考え、抗菌剤により加療したが、誤嚥性肺炎の合併もあり、徐々に呼吸状態は悪化していった。胃瘻造設し経管栄養を開始後、ミニトラックを挿入した上で、NPPVを開始したが、呼吸状態の改善なく第104病日に永眠された。

状態悪化後の第41病日の喀痰培養(液体培地：37週で陽性、小川培地：陰性)及びGaシンチの集積を認め、後腹膜膿瘍穿刺液は結核菌陽性(液体培地：陰性、小川培地：10週で陽性、5コロニー)を示し、結核の再燃と考えたが、死因ではないと判断した。

考察：宿主に潜在感染し冬眠状態となっている結核菌が、再燃するメカニズムは明らかにされていないが、一般的には菌因子と宿主因子の2つによると考えられている。入院当初、排出されていた菌は、培養陰性ではあったが冬眠状態にあった結核菌であった可能性がある。その結核菌が途中から活性化した原因としては、高齢による臓器機能低下を背景に合併した感染、及びそのためによる栄養状態の悪化が考えられた。院内感染対策上、本例のような終末期感染症としての肺結核の再燃に注意する必要がある。

5

海外フィールドでの結核の遺伝疫学研究

○野内英樹^{1,2)}、慶長直人³⁾、山田紀男²⁾、石川信克²⁾長崎大学国際連携研究戦略本部¹⁾、結核予防会結核研究所²⁾、国立国際医療センター³⁾

目的：結核症の「感染して発病する10%と、発病しない90%を決めている要因」で考えられている結核症の感受性遺伝子の探索を進めるべく、遺伝疫学研究を実施した。方法：疫学研究に適したタイ国最北端のチェンライ県で、県保健局の監視下で緊密な協力をして、1987年からの2万人以上の結核患者登録を活用し、遺伝疫学研究に重要な家族を同定するシステムを作成した。まず、連鎖解析法により探索的に感受性遺伝子座を同定するべく、ASP: affected sib-pair と ARP: affected relative pair 検体を収集した。同時に、候補遺伝子研究の TDT (transmission/disequilibrium test) 解析の為に Trio, in-complete Trio 検体も収集した。

結果：家庭訪問等のフィールド活動により、ASP を113家族、ARP を168家族、Trio を378家族、Incomplete Trio を201家族同定し、採血を完了した。HIV は結核の危険因子として遺伝因子よりも強いと考えられるので、結核患者とその家族に対してインフォームド・コンセントにもとづく自発的 HIV カウンセリングと検査を実施した。結核患者に関して HIV 検査率は663人中634人(95.6%)と高率であった。HIV 陰性(一部不明)の ASP は103家族が同定された。同一家族での2人例が73家族、3人例が13家族、4人例が5家族、5人以上が2家族あり、同一家族で10人の結核患者が発生(うち5人が兄弟)している家族内多発事例も認められた。倫理面で、血液検体の国際的な移動が問題とならない事を検討し、Material Transfer Agreement (MTA) を2003年8月に結んだ。更に、知的財産権に関して細かく記載した Memorandum of Agreement を研究者間で結んだ。Biosafety、出入国上の正規の手続きを踏むよう検討し日本への検体移動した。ASP を活用して、ノン・パラメトリックな全ゲノム連鎖解析を実施した。

考察：ASP で同定された感受性遺伝子座は、研究チームが HIV 陰性 Trio215家族、Incomplete Trio115家族を活用して、候補遺伝子を TDT 解析にて検索するのに活用されて、結核の感受性遺伝子の同定が期待される。＜本研究はタイ NIH、東京大学人類遺伝学教室等の非結核病学会員が主研究者の国際共同研究の成果である。＞

6

入院期間中に薬剤感受性が変化した肺結核症の1症例における分子遺伝学的検討

○吉田志緒美¹⁾、鈴木克洋¹⁾、岩本朋忠²⁾、和田崇之³⁾、露口一成¹⁾、岡田全司¹⁾、坂谷光則⁴⁾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¹⁾、神戸市環境保健研究所²⁾、大阪市立環境科学研究所³⁾、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター内科⁴⁾

[要旨]肺結核症の入院治療中に薬剤感受性試験結果が全剤感受性から SM,INH 耐性に変化した1症例を経験した。今回分離された菌株に対し分子遺伝学的に検討を行った結果を報告する。[方法]患者は67歳男性、過去に呼吸器疾患の既往がない初発例であり、今回痰、熱発の自覚症状から入院された。入院時1日目に提出された検体からは *M. tuberculosis* が分離され全剤感受性であった。同時に HREZ の標準治療を行い44日目に排菌陰性となった。しかし排菌停止から76日後、SM,INH に耐性の菌が再分離された。そこで提出された検体25検体(全て喀痰)のうち培養できた7株について薬剤感受性試験と MIC 測定を実施し、さらに Spoligo-type, NTF 解析、RFLP, VNTR (15loci-VNTR, 11a, 3336, 3232, 1451, 1895, 3820, 4120)の遺伝子型についてタイピングを実施した。genotype には分離培養によってシングルコロニー化した21菌株から抽出したゲノム DNA を用いた。[結果]薬剤感受性試験結果において入院時3連痰からの3株と28日後に分離された1株は全剤感受性であった。再排菌時の菌株の INH は32 μ g/ml, SM は128 μ g/ml と MIC 値が上昇、耐性に変化した。その後分離された2株の INH は16と4 μ g/ml, SM は32と16 μ g/ml と変動を示し、それ以降は排菌停止した。全ての株は北京型(Ancient type)と判定され、RFLP, VNTR においてもパターンの変化は認められなかった。[考察]適切な服薬を中断することなく遂行されたにもかかわらず短期的に薬剤感受性が変化した珍しい症例ではあるが、薬剤耐性を引き起こす要因の解明につながる可能性があると思われる。変異誘導試験、薬剤耐性遺伝子についても現在解析中である。

7

アフガニスタン・カンダハールの地方クリニックにおけるDOTSの現状とBCG接種の活動実態

○レシャードカレット

NGO カレーズの会

目的：抗結核の短期科学療法としてDOTSは標準療法となっている。しかし、紛争後の不安な状況の中で患者への定期フォローおよび的確なサービス提供は容易なことではない。今回アフガニスタン・カンダハール州において医療と教育活動を行っているカレーズの会のクリニックにおける抗結核の治療としてDOTsを開始し、約1年間の問題点を中心に実態を検討し報告する。また、過去約1年間にクリニック内および家庭訪問によって実施されたBCG等の予防接種も合わせて報告する。

対象・方法：過去約1年間に当クリニックで結核と診断された患者とBCG接種年齢の小児が対象であった。肺結核の疑われた対象患者は41名であり、クリニック内BCG接種者992名、家庭訪問による接種者690名であった。

成績：過去1年間にBCGをクリニック内で行った患者は1歳未満905名、1歳以上2歳未満87名、男子528名、女子464名であった。一方、家庭訪問による接種は1歳未満474名、1歳以上2歳未満216名で男子331名、女子359名であった。

結核の治療センターとして活動を開始した昨年9月以降、肺結核の疑われた患者は41名で、喀痰陽性患者は5名で、男性2名、女性3名で年齢分布は10歳代から50歳代までに及んだ。四半期別の治療成績を中心に報告する。しかし、治安の悪化や貧困がまん延している地域での活動において地域活動には制限があり、時には患者の通院も命がけであることもある。このような地域での活動の限界と可能性を中心に報告する。

結論：紛争地域での結核対策活動は様々に制限を受け、標準的な家庭訪問および定期的な通院は不可能なときも稀ではない。このような地域で医療関係者以外のスタッフの活用も重要であり、安定した受診体制構築が結核対策を成功させるために必須の条件となる。

8

当院における外国人の結核症患者について

○草ヶ谷英樹¹⁾、横村光司¹⁾、大山吉幸¹⁾、松井 隆¹⁾、中野 豊¹⁾、須田隆文²⁾、千田金吾²⁾

聖隷三方原病院呼吸器センター内科¹⁾、浜松医科大学呼吸器内科²⁾

【背景・目的】

日本における結核の罹患率は減少傾向を呈している一方で、外国人の結核症患者は近年増加傾向を呈している。かねてより浜松市では外国人居住者が多く、当院でも外国人の結核症患者と接する頻度が多い。今回我々は当院における外国人の結核患者の臨床的傾向を検討した。

【対象・方法】

2000年から2007年の間に当院にて結核症と診断した外国人42症例の国籍、年齢、職業、受診の契機、検査所見などを過去のカルテから集計し、レトロスペクティブに検討を行った。

【結果】

外国人結核症は42症例であった。内訳はブラジル人15人、フィリピン人9人、ベトナム人7人、インドネシア人4人、中国人2人、その他5人であった。男性は30人、女性は12人、平均年齢は34歳(20歳～56歳)であった。職業は工場勤務者が多数を占めた。

受診の契機として有症状での受診は27人、検診での発見は12人、その他は3人であり、有症状の患者のうち排菌陽性患者は15人、検診発見の患者のうち排菌陽性は2人であった。

【結論】

当院で診断した外国人の結核患者は若年で労働者が多く、また有症状患者のうち、排菌している患者が多数認められたため、他への感染性が高い患者が多いと思われた。患者の早期発見、早期の治療介入が極めて重要であると考えられた。

当センターにおける在日外国人の多剤耐性結核

○鈴木 学¹⁾、小林信之¹⁾、森野英里子²⁾、高崎 仁¹⁾、
吉澤篤人¹⁾、放生雅章¹⁾、杉山温人¹⁾、豊田恵美子³⁾、
工藤宏一郎¹⁾

国際医療センター呼吸器科¹⁾、自治医科大学付属病院²⁾、
国立病院機構東京病院³⁾

【目的】近年、わが国における在日外国人結核は増加しており、結核対策を進めるにあたり重要な課題と思われる。とくに、コミュニケーション不足などを要因とした治療完遂率の低下、その結果としての薬剤耐性菌の出現、さらに、外国からのわが国への耐性結核菌（とくに多剤耐性菌）の持ち込みは新たな脅威として認識されている。今回、我々は当センターで経験した在日外国人結核のなかでも、とくに多剤耐性結核の症例について検討し、解決すべき問題点について考察した。【方法と対象】2000年以降に当センターにて入院加療を行った外国人結核患者のうち、多剤耐性結核の3例について報告する。【結果】多剤耐性結核は外国人結核108例中3例で2.8%であった。獲得耐性は症例1、初回耐性は症例2と3であった。症例1）：30歳、女性、中国出身。3年前に学生として来日したが、その後は不法滞在。飲食店でアルバイト。bⅢ2、Gaffky10号。入院後よりHREZにより治療開始したが、治療7日目に逃亡。金銭及び言語の問題、不法滞在ということから逃亡したものと考えられた。後日、多剤耐性と判明。5年前に肺結核で中国にて1年間の内服治療あり。症例2）：37歳、男性、ミャンマー出身。7年前に来日、不法入国。新宿区の飲食店でアルバイト生活。HIV陽性患者。2003年9月から2004年1月まで結核治療歴あり。その際INH、SM完全耐性のためRFP、EB、LVFX、PZAにて治療。排菌陰性化後はHIV治療目的に転院するも途中で逃亡。その間は自国（ミャンマー）よりINH/RFP合剤を自己服用。逃亡より約3ヵ月後に全身状態の悪化から当院救急搬送となりGaffky8号検出され再排菌を認め入院加療。HREZ2ヶ月使用後に多剤耐性と判明し、その後EB、LVFX、PZA、AMKにより治療。2ヵ月半の加療後、菌陰性化後に自国へ強制送還。症例3）：25歳、女性、中国出身。3年前に来日。美術学校の学生。ⅠⅢ2、Gaffky2号、結核性ブドウ膜炎、気管支結核（喘鳴あり）の合併あり。HREZによる加療を行ったが治療開始2ヵ月後に多剤耐性が判明し、EB、PZA、SM、TH、LVFXに変更。初回多剤耐性例。12ヶ月の治療で治療完了。治療開始後3ヵ月で菌陰性化を得ている。【考察】薬剤耐性の獲得は、感染を受けた国・地域、過去の治療歴などが影響し、外国からの多剤耐性菌の国内への持ち込みはわが国の結核医療において重要な問題である。在日外国人結核の診療では、早期発見とDOTSによる治療完遂がとくに重要であり、その実現のために有効な対策を構築する必要がある。

在日外国人が抱える結核医療の問題

～結核予防会外国人結核相談室14年の経験より

○須小みどり¹⁾、石川典子¹⁾、長澤誠司¹⁾、星野齊之²⁾、
山下武子³⁾

結核予防会¹⁾、結核予防会結核研究所²⁾、結核予防会本部³⁾

【背景】当相談室は平成6年より在日外国人を対象とした結核に関する電話相談を実施してきた。相談日は週1回でスタッフの構成は医師、保健師、ソーシャルワーカー、通訳（中国語・ハングル）である。相談件数は平成18年末で1132件となった。

【目的】相談事例の分析により、外国人や外国人結核患者、関わる保健医療従事者が抱える問題を明らかにし、当相談室が担ってきた役割を整理するとともに、今後の課題を探る。

【方法】これまでの相談事例記録について相談者の内訳や対象者の国籍、特に相談内容を中心に、その推移も含め分析する。

【結果】相談者の内訳は対象者本人や家族が67%を占め、保健所、医療機関と続く。対象者の国籍は中国と韓国が大半である。相談内容として保健所、医療機関等からは資料の要望や、電話通訳の依頼等、患者とのコミュニケーション不足を補おうというものが多い。対象者本人からは自覚症状の訴えや検診の希望が多いが、近年、電話相談に加え、同会第一健康相談所を受診する外国人の通訳・診療補助を行う機会も増えている。

【考察】わが国の新登録結核患者に占める外国人の割合は増加傾向にある。その中で当相談室が主に担っている役割は、外国人への結核や結核医療に関する情報提供、診断された外国人結核患者と保健医療従事者との橋渡しをすることと考えられる。当相談室では、第一健康相談所を受診した患者には、通訳と、保健師またはソーシャルワーカーの2名で対応することになっている。それにより、患者が困っていることや心配していることを詳しく聞き、医師や看護師、場合によっては保健所等の関係機関に伝えることができる。また、健康診断等で精密検査が必要になった外国人や治療を開始した患者の不安を解消する目的で、平成16年にパンフレット「ひょっとして結核?!」を作成した。

当院における最近の外国人結核の傾向

○天野寛之、宮本 牧、村田研吾、和田暁彦、高森幹雄、
藤田 明

東京都立府中病院

背景：近年、発展途上国を中心とした外国からの就労者数の増加に伴い、在日外国人が結核を発病するケースは増加している。特にその傾向は大都市で顕著であり、在日外国人に対する結核対策は重要な課題になっている。目的：在日外国人の結核の特徴を知る目的で臨床的検討を行った。方法：2003年から2006年までの4年間に当院を受診もしくは入院した外国人結核33例(男性14例、女性19例、平均年齢33.3歳)を対象に、患者背景、臨床所見、画像所見、治療経過について検討した。結果：国籍は中国人8例(24%)、フィリピン人7例(21%)、タイ人3例(9%)の順に多く、基礎疾患としてはHIV感染症を3例(9%)、糖尿病を3例(9%)に認めた。画像所見は学会分類で病変の拡がりか²以上と考えられた症例が15例(45%)、II型を12例(36%)に認めた。薬剤感受性は多剤耐性結核が3例(9%)。肺外結核は6例(18%)に認めた。治療経過については治癒・完了14例(42%)、帰国5例(15%)、治療中断4例(12%)、転院5例(13%)であった。結論：今回の結果はHIV感染の流行、多剤耐性結核の増加など発展途上国での結核の現状を反映したものと考えられた。また、社会的背景から治療継続困難となる症例も少なくないことから支援対策の強化が必要であると思われる。

〈一般演題〉

演題番号：12～148

	演題番号
診断1 - 1～3	(12～24)
非結核性抗酸菌症 - 1	(25～28)
BCG、ワクチン - 1～2	(29～36)
院内感染 - 1～2	(37～42)
患者発見	(43～45)
耐性結核	(46～50)
非結核性抗酸菌症 - 2～3	(51～60)
患者管理、DOTS - 1～2	(61～68)
診断1 - 4	(69～72)
分子疫学 - 1～3	(73～84)
新薬	(85～88)
患者管理、DOTS - 3～4	(89～97)
結核の臨床（化学療法以外） - 1～2	(98～105)
免疫抑制宿主	(106～109)
疫学、教育	(110～113)
肺外、特殊な結核 - 1～2	(114～122)
細菌 - 1～2	(123～131)
バイオセイフティ	(132～136)
免疫	(137～139)
診断2	(140～144)
化学療法、副作用	(145～148)

小児における QFT 検査使用指針作成の試み

○高松 勇

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科

徳永の報告によると、府立呼吸器・アレルギー医療センター、清瀬小児病院、南京都病院の3施設において活動性結核と診断し治療開始時に QFT を実施した28例のうち22例(79%)が陽性であった。このことは、わが国においても小児を対象とした発病を前提とした結核感染診断において QFT 検査は有用な検査法であることを意味している。一方、結核患者との接触者においては、とりわけ乳幼児において成績はばらつき、感度は低い可能性が示唆されている。具体的には、感染危険度の高い症例、塗抹陽性患者との同居者：ハイリスク群では、1) 陽性率が26%–36%、2) 陽性者から発病者が25%–40%に確認、3) 7歳以上の年齢群で陽性率が高く、4) 乳児では全例が陰性、とりわけ、ツ反陽転 BCG 未接種児、ツ反強陽性 BCG 既接種者を含んでいた。5) 幼児では陽性率が、陽性0%から40%とばらついた。そこで、(1)乳幼児について、a. 発病を前提として結核感染を診断する場合は、QFT 陽性であれば対象者の発病リスクが高いと評価し、発病チェック、特に慎重な画像評価が求められる。b. 化学予防適応判断については QFT 陽性のみに頼らず、従来から行われてきた総合的評価法、すなわち感染源の排菌の強さ、感染源からの暴露の強さ–接触度、ツベルクリン反応の大きさ、周囲の発病者、感染者の出現状況等を勘案して感染状況を推定し、個体の発病リスク(年齢や BCG 接種状況、免疫状態等)を総合的に評価して化学予防の適応(潜在性結核感染診断)を行うことが重要である。(2)中学生では、BCG 既接種が多数を占め、ツベルクリン反応陽性の感染的中率が低く、QFT 陽性が化学予防適応例の判断に役に立つ可能性が考えられる。いずれにおいても、小児では QFT とツベルクリン反応の両検査の特徴を理解し、相補的に診断に利用していくことが重要と考えられる。また、当日は、米国や英国での小児の QFT 検査の位置づけも報告予定である。

カンボジア小児接触者におけるツベルクリン反応とインターフェロン γ 誘導試験の比較検討○岡田耕輔¹⁾、森 亨²⁾、吉山 崇¹⁾、御手洗聡¹⁾、小野崎郁史¹⁾、原田登之¹⁾、山田紀男¹⁾結核予防会結核研究所¹⁾、国立感染症研究所ハンセン病研究センター²⁾

【目的】5歳以下の接触小児における QuantiFERON TB-2G(QFT)の結果をツベルクリン反応検査(TST)と比較し、その有用性を検討する。【方法】2005年9月～11月にかけてカンボジアの2地区で登録された肺結核患者との接触小児(5歳以下)を対象に、2006年1月に接触者検診を実施した。その際、保護者同意の得られた児から QFT 用に5mlを採血し、資料に供した。【結果】TST と QFT 両方の検査結果が得られた児195名では、結果の一致率は0.89、 κ 係数は0.63であった。全体の TST 陽性率24%(硬結10mm以上)は QFT 陽性率(0.35IU/ml以上)17%に比べて有意に高かった。患者の排菌量に応じて共に陽性率は漸増したが、いずれの塗抹グレードでも TST 陽性率が QFT を上回っていた。ロジスティックモデルでは、BCG 療痕有のオッズ比は、TST1.05(95%CI:0.33–3.30)、QFT1.18(0.30–4.68)であった。結核患者登録から検診までの期間(検査のウィンドウ期)の検討では、9–11週に対する16–20週のオッズ比は、TST0.67(0.25–1.83)、QFT3.23(0.80–12.96)であった。【考察】5歳以下の小児に対する大規模な QFT 研究は少ないが、本研究ではその有用性が示された。小児の TST は BCG 接種とその後の非結核性抗酸菌の感染によって影響を受けるので、TST の陽性率が QFT よりも高かった理由には、TST がその両者の影響をより強く受けていることが考えられる。カンボジアのように新生児期に一回のみ BCG が接種されているところでは、TST も接触小児では比較的有用と思われる。QFT のウィンドウ期は一般には TST と同程度と考えられているが、より慎重な判断が必要であるかもしれない。

ヘパリン採血管がQFT検査に影響を及ぼした集団健診事例

○矢野公一¹⁾、高橋恭子²⁾、築島恵理²⁾

札幌市衛生研究所¹⁾、札幌市保健所²⁾

【はじめに】QuantIFERON TB-2G(以下QFT)は、全血を結核菌特異抗原で刺激後にIFN- γ を測定することにより、結核菌感染の有無を判定する体外診断薬である。今回、ヘパリン採血管がQFT検査に影響を及ぼした集団健診事例を経験した。

【症例】18歳女性。高校3年生。2006年7月から時々咳、発熱あり。同年12月初めに咳、38℃台の発熱で近医受診時に胸部X線で空洞病変認め入院。病型bII3、喀痰G10号、PCR-TB(+)。感染危険度区分：最重要。

【集団健診】同級生および授業を一緒に受けた生徒、授業を行った教職員を濃厚接触者とし、1回目(直後)健診として、29歳以下のツ反、QFT(Y社製ヘパリン採血管を使用)、胸部X線撮影を行った。160人に施行したツ反のヒストグラムでは右方偏移はみられず、QFTも陽性1名、判定保留2名で、集団感染は無いと判断した。ところが、2回目(2ヶ月後)健診で159名に施行したQFT(X社製ヘパリン採血管を使用)で陽性16名、判定保留31名であった。なお、陽性者16名中14名のNil値が0.7IU/mlを上回っていた。陽性・判定保留が47名(29.5%)と増加したことから、非濃厚接触者である学内の同一階の生徒(162名)と教職員全員(71名)に健診を拡大した。拡大健診でのツ反ヒストグラムの右方偏移は無かったが、X社製ヘパリン採血管を使用したQFTで78名中陽性20名(26%)、判定保留15名(19%)であり、78名中29名(37%)のNil値が0.7IU/mlを上回っていた。このことから、X社製ヘパリン採血管に問題があるために陽性・判定保留が多くなっている可能性を考え、78名でY社製ヘパリン採血管を使用して再採血を行った。その結果、陽性5名(6%)、判定保留6名(8%)で、Nil値が0.7IU/mlを上回っていたのは3名(4%)のみであった。拡大対象者にY社製ヘパリン採血管を用いたQFTの最終的な結果は、生徒162名中陽性6名(3.7%)、判定保留8名(4.9%)であり、非濃厚接触者での集団感染は無いと判断した。2007年11月現在、新たな発病者は出ていない。

【考察】X社製ヘパリン採血管にエンドトキシン様物質が混入したために、非特異的にIFN- γ がTリンパ球から放出され、Nil値、ESAT-6値、CFP-10値が上昇し、偽陽性・判定保留となったと推定される事例を経験した。わが国のQFTの結果判定基準に、CDCと同様にNil値も加えるべきである。また、QFT検査に適合した採血管をQFT製造販売業者は選定すべきである。

小児期活動性結核症例におけるクオンティフェロンTB-2G反応性の検討

○徳永 修¹⁾、宮野前健¹⁾、高松 勇²⁾、宮川知士³⁾、樋口一恵⁴⁾、原田登之⁴⁾

国立病院機構南京都病院小児科¹⁾、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科²⁾、東京都立清瀬小児病院呼吸器科³⁾、結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター⁴⁾

新たに導入された結核感染診断法クオンティフェロンTB-2G(QFT)は成人例において高い感度と特異度が示され、接触者検診等への使用が推奨されている。一方で小児を対象とした検討例は乏しく、小児への本検査適応の妥当性は今後の検討課題とされている。今回、小児期活動性結核症例を対象にQFTを実施しその反応性について検討した。【対象】2005年4月～07年7月に府立呼吸器・アレルギー医療センター、清瀬小児病院、南京都病院で活動性結核症例と診断し治療を開始した小児例31例(3ヵ月～16才)。診断根拠により①菌陽性例15例、②感染源・ツ反・画像所見・治療への反応より診断(臨床診断例)12例、③発症が否定できず治療開始(疑い例)4例に分類した。【結果】治療開始時にQFTを実施した28例のうち乳児例や肺外結核例を含む22例(79%)が陽性、疑い例4例を含む5例が陰性。菌陽性例、臨床診断例に限ると24例中22例(92%)が陽性。一方で診断時ツ反アネルギーを呈し広範な気道内散在性病巣を認めた塗沫陽性2症例は陰性～判定保留であった。初期変化群症例とⅡ・Ⅲ型肺結核症例との間で反応性の差異は認めなかった。繰り返しQFTを実施した症例では治療継続に伴う反応性減弱を認めた。【考察】小児期活動性結核症例におけるQFTの感度は成人例と同様に良好であり、菌陰性例の多い小児症例診断にも有用と考える。一方で重症例における感度不良も示唆された。

結核患者における QuantiFERON TB-2G の刺激抗原別免疫応答の差異に関する検討

○本間光信、伊藤武史

市立秋田総合病院呼吸器科

【目的】QuantiFERON TB-2G (以下 QFT) は、新結核感染診断法として浸透してきたが、その結果の解釈には未だ問題が残されている。我々はこれまで (1) 治療前結核患者の QFT 陽性率が高値を示し、発病の補助診断法として有用であるが、免疫抑制・低下状態にある例等では陽性を示さない場合があること、(2) 治療終了後の患者でも半数近くが陽性となり、かつ経時的に陽性率と、刺激抗原別の陽性率、IFN- γ 産生量の上昇を認め、この現象が残存結核菌の時間経過に伴う再増殖を示唆する所見と推測したこと、(3) 同一症例での治療前と終了直後の比較では陽性率の低下は同様であるが、刺激抗原別にみた個々の症例の IFN- γ 産生量は殆どの例で明らかに減少し、治療効果判定の指標になり得ると考えたこと (4) ESAT-6 と CFP-10 に対する IFN- γ 産生応答に差異があることを報告した。今回は本検査法の刺激抗原別の免疫応答の差異に注目し、症例を追加して検討した。【対象と方法】対象は当科において診療した治療前患者105例、治療終了後患者133例で、結核菌特異抗原 ESAT-6、CFP-10を用い、QFT 陽性率並びに刺激抗原別の陽性率と IFN- γ 産生量の治療前後および治療終了後の経時変化について検討した。また同一患者24例の治療前・終了直後の比較を行った。【結果】治療終了後患者の刺激抗原別陽性率と IFN- γ 産生量は治療前患者に比べ低下し、いずれも ESAT-6 がより顕著であった。また治療終了後の QFT 陽性率は3年以上経過群で上昇傾向を示し、ESAT-6 ではそれ以前より経時的に陽性率と IFN- γ 産生量の上昇を認めた。同一症例の治療前・直後の比較では QFT 陽性率の低下の程度は同様で、刺激抗原別の陽性率の低下は ESAT-6 が CFP-10 より大きく、IFN- γ 産生量はいずれも殆どの例で低下した。【考察】結核患者の ESAT-6、CFP-10 に対する免疫応答には差異があり、ESAT-6 がより鋭敏に病勢を反映する印象を受けた。

QuantiFERON TB-2G の治療前後における追跡調査

○小橋吉博、岡三喜男

川崎医科大学呼吸器内科

【目的】活動性結核に対する補助的診断法として有用な結核感染診断法 (QuantiFERON TB-2G; QFT-2G) が結核の治療前後において治癒や再燃の指標として有用か検討した。【対象と方法】対象は2005年1月以降、当施設および関連施設で結核の確定診断が得られたため、抗結核薬による治療開始後、QFT-2G を少なくとも1年以上経過しえた36例とした。これらの症例に可能な限り、治療開始前、開始3ヵ月後、6ヵ月後、12ヵ月後に QFT-2G を施行し、治療効果との関連性の有無、さらに治療終了後の長期にわたり経時的推移についても検討した。なお、QFT-2G は CDC のガイドラインに従って行った。【結果】対象36例の平均年齢は61.2歳(男性26例、女性10例)、疾患は肺結核25例、結核性胸膜炎6例、リンパ節結核4例、結核性腹膜炎1例であった。治療開始前には QFT-2G は29例(81%)が陽性、4例が判定保留、3例が陰性であった。治療開始3ヵ月の時点では QFT-2G は83%が陽性を示しており、6ヵ月後でも60%、12ヵ月後においても42%が陽性反応を示していた。治療終了後も36例中16例について QFT-2G の追跡調査を可能な限り行っているが、3ヵ月から2年の期間内に6例が終了後もなお低下していたのに対して、残り10例は軽度ではあるが再上昇をきたしてきていた。しかしながら、現時点で結核性疾患が再燃した症例は1例もみられていない。【考察】QFT-TB は結核に対する治療終了後も陽性を持続している症例も多いことから、結核の治療効果判定には有用性は乏しいと思われる。また、治療終了後の再燃の指標としては、現時点では数値の再上昇がみられる症例も多いことから、慎重な経過観察が必要と思われる。(共同研究者: 杉生忠昭、清水大樹、大藤 貴、大植祥弘、矢木真一、毛利圭二、尾長谷靖、宮下修行)

QFT-2G と次世代の QFT の性能比較

○原田登之¹⁾、樋口一恵¹⁾、御手洗聡¹⁾、石川信克¹⁾、吉山 崇²⁾、尾形英雄²⁾、川辺芳子³⁾、有賀晴之³⁾、倉島篤行³⁾、藤田 明⁴⁾、和田暁彦⁴⁾、高森幹雄⁵⁾、佐々木結花⁵⁾、山岸文雄⁵⁾、堀場昌英⁶⁾、米丸 亮⁷⁾、鈴木公典⁸⁾、森 亨⁹⁾ 結核予防会結核研究所¹⁾、結核予防会複十字病院²⁾、国立病院機構東京病院³⁾、都立府中病院⁴⁾、国立病院機構千葉東病院⁵⁾、国立病院機構東埼玉病院⁶⁾、伊勢原協同病院⁷⁾、ちば県民保健予防財団⁸⁾、国立感染症研究所ハンセン病研究センター⁹⁾

【目的】現状のクオンティフェロン®TB-2G (QFT-2G)検査は採血から抗原刺激開始までの時間と温度が規定されており、検体搬送面で改善が望まれている。製造元では既にこの点を解決するべく次世代のシステム（以下 QFT-3G）を開発し、欧州では主に QFT-3G が使用されている。今後日本においても導入されると考えられるが、QFT-2G と QFT-3G の性能を比較した研究は数少なく日本においては皆無である。今回我々は、結核患者と健常者を対象とし両者の性能を比較したので報告する。【対象および方法】各施設で培養、あるいは PCR により確定された100名の結核患者、および168名の健常者を登録し、各対象者について QFT-2G と QFT-3G 検査を実施し検査結果の比較検討を行った。【結果】結核患者におけるそれぞれの感度は、QFT-2G が81.4% (95%CI: 72.6%-87.9%)、QFT-3G が92.6% (95%CI: 86.4%-96.3%)であり、有意に QFT-3G が高かった (z test; $p=0.023$)。一方、特異度は、共に98.8% (95%CI: 95.1-99.8%) と一致していた。両検査において有効であった結核患者の結果の比較では、中等度の一致 (83/94, 88.3%, $k=0.466$ (95%CI: 0.286-0.648)) であった。【考察】QFT-3G は1mlの採血管の予め抗原がコートされており、また抗原も ESAT-6 と CFP-10 に加え新たに TB7.7 が追加されている。QFT-3G では採血後直ちに抗原刺激が可能になることや、新たな抗原の追加により感度が上昇したと考えられる。このように、QFT-3G を用いることにより採血から培養までの過程が大幅に改善され、さらに高特異度に加え感度が上昇していることから、今後 QFT-3G への切り替えが待たれる。

QFT-2G と T-SPOT®. TB の性能比較

○樋口一恵¹⁾、原田登之¹⁾、御手洗聡¹⁾、川辺芳子²⁾、吉山 崇³⁾、森 亨⁴⁾

結核予防会結核研究所¹⁾、国立病院機構東京病院²⁾、結核予防会複十字病院³⁾、国立感染症研究所ハンセン病研究センター⁴⁾

【目的】クオンティフェロン®TB-2G (QFT-2G) 検査は、HIV 感染等による免疫不全状態や小児においては感度が低い可能性が報告されている。一方、欧州では QFT-2G と同じ刺激抗原を用いる結核診断法 T-SPOT®. TB (T-SPOT) が使用されており、感度は QFT-2G より高く、さらに免疫不全状態においても高感度は保たれると報告されている。今回我々は、結核患者と健常者を対象として両者の性能を比較したので報告する。【対象および方法】登録基準を満たした各施設における41人の結核患者、および77人の明らかな結核患者との接触がない健常者について QFT-2G と T-SPOT 検査を実施し、結果の比較検討を行った。【結果】結核患者での両検査の感度は、QFT-2G が87.8% (95%CI: 74.5-94.7%)、T-SPOT が100% (95%CI: 93.0-100%) であり、T-SPOT が高かった。一方、特異度はそれぞれ、QFT-2G が98.7% (95%CI: 93.0-99.8%)、T-SPOT が81.8% (95%CI: 71.8-88.8%) であり、QFT-2G の方が有意に高かった ($p=0.0006$)。両者の一致率は、 $k=0.652$ (95%CI: 0.481-0.824) であった。【考察】T-SPOT の感度は QFT-2G より高いことが報告されており、我々の結果も同様であった。一方、T-SPOT の特異度は多くの報告では90%以上とされているが、今回の検討では QFT-2G より低いという結果であった。この相違の原因としては、T-SPOT の感度が高いため QFT-2G の偽陰性者を検出しているのか、あるいは両者において異なった細胞の反応性を見ているのかという2つの可能性が考えられる。この点を明らかにすることは、これら診断法を評価する上で重要な情報を提供するであろう。

小児におけるクオンティフェロン®TB-2G(QFT-2G) 検査の反応値に及ぼす予防内服の影響

○樋口一恵¹⁾、原田登之¹⁾、岡田賢司²⁾、森 亨³⁾

結核予防会結核研究所¹⁾、国立病院機構福岡病院²⁾、国立感染症研究所ハンセン病研究センター³⁾

【目的】クオンティフェロン®TB-2G (QFT-2G) 検査反応値に及ぼす予防内服の影響を検討した。【方法】中学校での接触者健診に QFT-2G 検査を行い、QFT-2G 陽性者および判定保留者に予防内服を指示し、予防内服終了約1カ月後に再度 QFT-2G 検査を実施した。さらに一部の内服終了者に対し終了約8から11カ月後に QFT-2G 検査を実施し、各時点の QFT-2G 検査反応値を比較した。【結果】QFT-2G 陽性28人・判定保留15人の計43人に予防内服が指示され、このうち41人が6カ月間の内服を終了した。これら全員が内服終了約1カ月後に再度 QFT-2G を受け、内服前に陽性であった28人中、内服直後には陽性19人、判定保留6人、陰性3人となった。内服前判定保留の13人中、内服直後には陽性1人、判定保留5人、陰性7人となった。反応値は予防内服前後で有意の低下傾向が見られた(幾何平均：内服前 ESAT-60.302IU/ml、CFP-100.092IU/ml、内服終了後 ESAT-60.184IU/ml、CFP-100.053IU/ml；対応のある比較のt検定：ESAT-6 $p=0.020$ 、CFP-10 $p=0.005$)。さらに、約8から11カ月後に無作為に行った30人の QFT-2G 検査では、終了直後陽性であった19人中、陽性14人、判定保留4人、陰性1人となり、終了直後判定保留の8人中、陽性4人、判定保留3人、陰性1人となり、全体的な反応値の低下傾向は見られなかった。また、終了直後に陰性であった3人は、陰性のままであった。【考察】予防内服に伴い QFT-2G 反応値は開始時と内服終了の間では低下が認められたが、その後の陰性化率は低いことが示された。今後、予防内服終了後における QFT-2G 陽性者への対応策を考慮することが必要であろう。

膠原病患者における QFT-2G の有用性の検討

○飯沼由嗣¹⁾、高倉俊二¹⁾、一山 智¹⁾、伊藤 稜^{1,2)}、樋口武史³⁾、野島崇樹⁴⁾

京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部¹⁾、同呼吸器内科²⁾、京都大学医学部附属病院検査部³⁾、京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科⁴⁾

【背景および目的】膠原病患者の多くはステロイドをはじめとする免疫抑制剤の投与を受けている。さらに最近ではリウマチ治療薬として開発された TNF- α 阻害剤のように結核発病リスクを高める薬剤も使用されるようになっており、従来にもまして膠原病患者における結核の早期診断は重要になってきている。quantiferon TB-2G (QFT-2G) は、結核感染診断の新しい検査キットであり、感度特異度ともに優れていると報告されているが、免疫抑制患者における評価は十分ではない。本研究では、膠原病患者における QFT-2G の有用性を評価したので報告する。【方法】対象は、京都大学病院通院中の膠原病患者のうち、結核感染のスクリーニング目的で QFT-2G を実施された患者。年齢、性、免疫抑制剤使用状況、等の基本状況の他、ツベルクリン反応(TST)、リンパ球数などの検査も実施した。QFT-2G は、採血後2時間以内に特異抗原との反応を開始し、規定時間 incubation 後上清の IFN- γ の測定を行った。【結果】慢性関節リウマチ患者 ($n=48$ ；年齢21~82才、中央値62才)では、7例(14.6%)が QFT-2G 陽性となり、1例(2.1%)が判定不可となった。6名の患者で TNF- α 阻害剤が使用されていたが、判定不能はいなかった。SLE 患者 ($n=21$ ；年齢19~81才、中央値41才)では、2例が(9.5%)が QFT-2G 陽性となり、7例(33.3%)が判定不能となった。判定不能例は1例がステロイドパルス直後以外はプレドニン50mg/日以下であり、免疫抑制剤が用いられていない患者も2名いた。また、活動性が高い患者が多かった。その他の膠原病患者 ($n=42$)では5例(11.9%)が QFT-2G 陽性となり、1例(2.3%)が判定不可となった。結核患者は3名発見されたがすべて QFT-2G 陽性であった。【結論】QFT-2G は、免疫抑制剤を用いている膠原病患者においても、結核感染の診断において有力な検査法と考えられる。ただし、SLE 患者においては免疫抑制剤に依存しない免疫機構の異常により判定不能となる例が多く、注意が必要である。(会員外協力者：京都大学免疫・膠原病内科 三森経世、武田菜穂)

Immunocompromised host における QFT の有用性

○鈴木純一¹⁾、有賀晴之¹⁾、永井英明¹⁾、垂井 愛¹⁾、飯塚泰子¹⁾、大島信治¹⁾、
益田公彦¹⁾、松井弘稔¹⁾、田村厚久¹⁾、長山直弘¹⁾、赤川志のぶ¹⁾、
川辺芳子¹⁾、豊田恵美子¹⁾、町田和子¹⁾、倉島篤行¹⁾、蛇沢 晶²⁾、四元秀毅²⁾

国立病院機構東京病院呼吸器科¹⁾、国立病院機構東京病院臨床検査科²⁾

【目的】結核感染の診断における QFT の有用性については近年多数報告されている。しかし我々は経験的に immunocompromised host における感度が低い印象を抱いていた。そこで当院での immunocompromised host における QFT の有用性を検討した。【対象と方法】対象は2004年から2007年8月まで当院で QFT を施行した5170例のうち、免疫能低下状態と考えられ、細菌学的に活動性結核感染を証明し得た症例における QFT の感度を検討した。【結果】活動性結核は118例、男性81例、女性37例で、平均年齢は67.0歳(うち男性65.2歳、女性70.9歳)であった。118例全体では陽性率54.1%、判定保留25.7%、陰性率16.5%、判定不可3.7%であり、免疫能低下状態の内容別にステロイド・免疫抑制剤投与下37例(陽性率51.5%、判定保留30.3%、陰性率15.2%、判定不可3.0%)、糖尿病罹患39例(59.5%、24.3%、15.5%、2.7%)、担癌状態7例(42.9%、42.9%、14.2%、0%)、高齢者(75歳以上)・寝たきり・全身衰弱状態36例(52.9%、23.5%、17.6%、5.9%)、HIV感染者13例(76.9%、15.4%、7.7%、0%)であった。【結論】免疫能低下状態にある症例では陽性率は約60%弱と、これまで免疫正常例で報告されている陽性率(89%)に比し低値であった。immunocompromised host ではリンパ球の減少・機能的低下が推測され、結核菌特異抗原による刺激を受けても IFN- γ 産生が減弱すると推測される。判定基準は通常免疫状態の症例 data を基に構成されたものであり、免疫能低下状態では数値は全体的に下方偏移することが考えられる。よって本検討では陽性率が低下し、判定保留率が上昇したものと予測される。今後更に data を集積し、immunocompromised host における至適判定基準の構築が検証される事が期待され、またそれを基にして QFT の有用性が高まるものであると思われる。

QuantiFERON TB-2G 東京病院における6029件の解析

○飯塚泰子¹⁾、有賀晴之¹⁾、鈴木純一¹⁾、島田昌裕¹⁾、松井芳憲¹⁾、川島正裕¹⁾、
鈴木純子¹⁾、田村厚久¹⁾、永井英明¹⁾、赤川志のぶ¹⁾、長山直弘¹⁾、
川辺芳子¹⁾、豊田恵美子¹⁾、町田和子¹⁾、倉島篤行¹⁾、蛇沢 晶²⁾、四元秀毅²⁾

国立病院機構東京病院呼吸器科¹⁾、国立病院機構東京病院臨床検査科²⁾

【目的】QuantiFERON-TB 2G (以下 QFT) は BCG 接種歴に関わらず結核菌感染を評価できることから、本邦で広く用いられつつある。当院では保険収載される以前より QFT を測定しており、QFT 診断能についての再評価を目的に、当院で施行した QFT 症例につき解析した。【対象・方法】対象は2004年03月～2007年11月の3年8ヶ月に当院で QFT を測定した6029件の内、他院からの紹介・フォローアップ例を除く初回 QFT 測定者1726例。未治療及び結核治療開始2週間以内の結核症例553例、非結核症例676例、明確な暴露歴のない初回職員497例を検討した。【結果】細菌学的に結核と確定した症例、非結核症例、初回職員で各々、男女比(男性比率)は73%/60%/26.8%、平均年齢(歳)59.1(15-100)/65.1(16-97)/33.1(19-62)。非結核症例の内訳は肺非結核性抗酸菌症22.5%、肺癌15%、肺炎11.6%、間質性肺炎5%、肺アスペルギルス症5%だった。QFT は各群で陽性率(%)が73.2/19.4/4.4、判定保留率(%)14.2/11.1/5.4、陰性率(%)9.2/67.2/89.7、判定不可率(%)3.0/2.4/0.4。結核症例で QFT 陽性を示さなかった者は145例(26.2%)。QFT 陰性を示さなかった非結核症例は222例(32.8%)、初回職員例で79例(10.2%)だった。【結論】非結核例での QFT 陰性率は、これまで報告された QFT 特異度や当院職員群での陰性率に比し有意に低かった。当院は結核病棟100床を有し、受診者の中の感染既往者が多いために特異度が低い可能性が考えられた。本邦は結核感染既往者が多いことから、その診断と治療開始の判断には注意が必要であり、QFT を用いる際には患者背景の考慮を要する。QFT の今後の課題として、既感染や潜在性感染と活動性結核との鑑別が挙げられる。

当院における活動性結核患者の QuantiFERON-TB 2G の臨床的検討

○伊藤明広、櫻井稔泰、多田公英、坂本廣子、岩崎博信

西神戸医療センター

〔目的〕 近年、QuantiFERON-TB 2G (QFT) が臨床現場で広く使用されるようになり、様々な臨床データが蓄積されその有用性と限界が明らかにされてきた。今後の課題として、免疫抑制宿主における QFT 応答の関係や結核治療による QFT 応答の影響などは不明な点も多い。今回、我々は当院における活動性結核患者の背景と QFT 応答の関係を中心に解析を行った。〔方法〕

2006年7月以降に当科で活動性結核と診断され、QFT を施行した症例について検討した。〔結果〕 患者は64名で男性44人、女性20人。年齢は14歳～92歳で平均年齢は63.0歳。肺結核：58人、気管支結核：2人、結核性胸膜炎：2人、粟粒結核：3人。(重複あり) 基礎疾患として、糖尿病：14人、悪性腫瘍：10人、ステロイド内服：3人、慢性腎不全：2人(いずれも血液透析施行中)、AIDS：1人。(重複あり) 全患者のQFT陽性率は、47/64=73.4%であった(陽性：47人、判定保留：10人、陰性：6人、判定不可：1人)。判定保留あるいは陰性のうち、11人(11/16=68.8%)に何らかの免疫抑制状態を認めた(糖尿病：4人、悪性腫瘍：5人、ステロイド内服：1人、AIDS：1人)。基礎疾患別のQFT陽性率は、糖尿病：10/14=71.4%、悪性腫瘍：5/10=50%、ステロイド内服：2/3=66.7%、慢性腎不全：2/2=100%、AIDS：0/1=0%であった。〔考察〕 Moriらの報告によるとQFT陽性率は89.0%となっているが、活動性結核を対象とした臨床研究ではQFT陽性率は80～90%といわれており、それと比較し我々の結果は若干陽性率が低い。その影響として免疫抑制状態の患者が29人含まれていたことも関係すると考えられる。今回の結果より、何らかの免疫抑制状態にある患者はQFT陽性率が低い傾向にあり、これまでの報告と一致すると考えられる。しかし、症例数が少ないため今後さらに症例の蓄積を行い検討を加える予定である。

肺 *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症患者の家庭浴室に常在する MAC と喀痰分離株の多型解析

○西内由紀子¹⁾、田丸亜貴²⁾、北田清悟³⁾、田栗貴博³⁾、松本壮吉⁴⁾、立石善隆³⁾、前倉亮治³⁾

大阪市立大学医学部附属刀根山結核研究所¹⁾、大阪府立公衆衛生研究所感染症部細菌課²⁾、国立病院機構刀根山病院³⁾、大阪市立大学院感染防御学⁴⁾

近年増加している肺 *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症の感染源や感染経路の解明は重要課題のひとつである。我々は、患者家庭浴室に MAC が局在していることを示してきた。しかし、分離頻度が低かったこと、患者から浴室に移行した可能性があるため、感染源として特定できなかった。今回、試料採取箇所を増やして検討したところ、高頻度に多クローン性の MAC を検出し、一部は患者喀痰分離株と同一性を示したので報告する。〔方法〕 肺 MAC 症患者 (29例) の家庭浴室の6箇所(シャワー水、浴槽水、シャワーヘッドの表面および内側、浴槽内注水口、浴室排水口) から試料を採取し、菌を分離培養し、PCR法で同定した。浴室と喀痰から分離した MAC について遺伝子型および表現型を比較解析した。遺伝子型は、variable number tandem repeats (VNTR) および pulsed field gel electrophoresis (PFGE) を行い、表現型は LC/MS 法で血清型を分析した。〔結果と考察〕 29例中15家庭の浴室の各箇所から MAC を分離した。そのうち14家庭の浴槽内注水口から MAC を分離し、半数の7例では分離培養で100コロニー以上検出した。浴槽内注水口に菌は常在していると思われる。菌は自然循環型(2穴)の風呂釜を使用している家庭、浴槽水を翌日までためている家庭で多く検出した。また、10家庭の浴室では複数の試料採取箇所から MAC を検出し、VNTR 及び PFGE で多クローン性の菌が常在している浴室があった。15例中7例の浴室分離株は喀痰分離株と遺伝子型および表現型が一致した。これらのことから、MAC は肺 MAC 症患者の家庭浴室に常在し、肺 MAC 感染と深く関わっていることが示唆された。

肺非結核性抗酸菌症を疑う画像所見を呈する症例での菌検出に関する検討

○市木 拓¹⁾、阿部聖裕¹⁾、渡邊 彰²⁾、佐藤千賀²⁾、植田聖也²⁾、西村一孝²⁾

国立病院機構愛媛病院臨床研究部・呼吸器科¹⁾、国立病院機構愛媛病院呼吸器科²⁾

【目的】肺非結核性抗酸菌症のうち、小結節、気管支拡張などの画像所見を呈する病型は、日常臨床で遭遇の機会が多いが、その所見は疾患特異的ではないために、非結核性抗酸菌と無関係な症例も含まれている。このような画像所見を呈す症例での非結核性抗酸菌が検出される割合とその病状について検討した。

【対象と方法】2002年5月から2007年7月までの間に当院を受診した症例のうち、胸部CTで小結節、気管支拡張型の所見を呈し、放射線科医、呼吸器科医によって肺非結核性抗酸菌症が鑑別診断としてあげられた102例を対象とし、その検査結果について retrospective に検討した。

【結果】結核病学会基準を満たす症例は19例にすぎなかったが、これらの症例を含めて非結核性抗酸菌が1回以上検出された症例は、102例中61例(59.8%)で、平均年齢68.1歳、男性9例、女性52例であった。発見動機としては、検診や他疾患観察中に偶然発見されたものが32例、症状発見は29例で、症状に乏しい症例が多かったため、菌検査回数が1回のみで22例あった。それらでは非結核性抗酸菌の検出率は27.2%と低かったが、2回以上菌検査されている症例では68.8%であった。菌種はMACが48例と多数を占め、*M. kansasii*は検出されなかった。中葉舌区に病変を認めた症例は、61症例中56症例(91.8%)であった。

【考察】小結節、気管支拡張型のCT所見を示す症例ではその60%近くで非結核性抗酸菌を検出し、そのうち2回以上の菌検査がなされている症例では、68.8%の検出率であった。菌種としてはMACの検出が多かった。これらの多くは学会基準を満たしてはいないが、MAC症の特徴とされる中高年女性での中葉舌区の病変を高率に認めた。

小結節・気管支拡張型および結核類似型MAC症起炎菌の細胞内動態の検討

○安元 剛、清水利朗、多田納豊、富岡治明

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症が増加してきている。しかし、このタイプの肺MAC症における感染菌側の発症要因・危険因子は未解明である。今回は、このNB型MAC症と結核類似型(TBL型)MAC症の起炎菌間での異差の有無を調べる目的で、両型MAC症起炎菌に対し、マクロファージ(MΦ)、肺胞上皮細胞、ヒト気管支上皮細胞内での増殖能、MAC感染MΦのROIならびにRNI産生誘導能、薬剤感受性の比較検討を行った。

【方法】細胞内増殖能の検討は、供試細胞株(THP-1, Mono Mac-6 (MM6), U-937ヒトMΦ細胞株, A-549ヒトII型肺胞上皮細胞株, NL20ヒト気管支上皮細胞)にNB型あるいはTBL型MAC菌各5株を2時間感染後、細胞外菌体を洗浄除去し、所定の日に細胞内CFUを7H11寒天平板上で計測した。

【結果と考察】NB型とTBL型MAC菌の宿主MΦ内における増殖能は、僅かにNB型MAC菌の方が高かった。肺および気管支上皮細胞内における増殖能についても同様に、NB型MAC菌が高い傾向が認められた。MAC感染MΦのROI, RNI産生誘導能および薬剤感受性では、各菌株間での差は認められたものの、NB型とTBL型MAC菌間での差は認められなかった。今回の成績からは、NB型とTBL型MAC症の起炎菌間での性質に大きな差はないと考えられる。

肺 MAC 症において細菌学的基準を満たさない例の検討

○桶谷典弘、斎藤泰晴、渡辺 靖、土屋俊晶

国立病院機構西新潟中央病院

目的：近年、肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の増加は顕著で、基礎疾患のない中高年の女性での、中葉・舌区を中心に多発性の小結節や気管支拡張を示す症例の増加、HRCT や気管支鏡の普及および菌の分離・同定法の進歩などを背景に「肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解-2003」が提案され、現在、診断基準に用いられている。しかし、臨床的、画像的に非結核性抗酸菌症と考えられても、喀痰の喀出困難や喀痰、気管支鏡検査で十分な菌量が検出されず、診断基準を満たさない例も経験する。今回、排菌を認め肺 MAC 症と考えられたが、細菌学的基準を満たさない例（以下疑い例）の検討を行った。

対象、方法：2002年から2006年6月まで新たに排菌を認めた例から「肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解-2003」に基づき、疑い例を検討、また細菌学的基準を満たす例と比較を行った。非結核性抗酸菌症の診断における胃液検査の意義については検討されておらず、診断基準にも記載されていないため、胃液からの菌検出例は除外した。統計解析には χ^2 検定を使用した。

結果：疑い例は、107例。検出検体の内訳は、喀痰88例、気管支鏡17例、喀痰と気管支鏡2例、菌検出回数は、1回79例、培養陽性のみ2回28例。細菌学的基準を満たす例（167例）との比較では、肺結核症のX-P分類による病変の拡がり1（疑い例/満たす例）：58.9%/24.8%、空洞なし：80.4%/50.9%、診断後の治療あり：46.7%/68.9%（全て $p<0.001$ ）で、疑い例では、病変が軽微な例、空洞なし例、経過観察例が多かった。考案、結論：2007年のATS オフィシャル・ステイトメントでは、気管支・肺胞洗浄液で1回、MACが検出されれば診断してよいと記載されており、これに基づく今回の疑い例でも一部、肺 MAC 症と診断される。病変が軽微な例、空洞なし例では、喀痰喀出困難、菌が検出されにくいなどで、細菌学的基準を満たさない例が多かった。

アカゲサルに対する組み換え BCG ワクチンの感染予防効果

○菅原 勇¹⁾、宇田川忠¹⁾、水野 悟¹⁾、谷山忠義²⁾結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター¹⁾、国立感染症研究所²⁾

「目的」組み換え BCG ワクチン (Ag85A) のアカゲサルに対する感染予防効果を調べるため 「材料と方法」雄アカゲサルを3群に分け、1群組み換え BCG ワクチン皮内投与、2群 BCG ワクチン皮内投与、3群 PBS 皮内投与に分けた。50万 CFU を投与した。8週後、3,000CFU の H37Rv 結核菌を気管内投与した。その後一ヶ月ごとに、old tuberculin test, 血清診断、血沈、胸部 X 線写真を行い、6ヶ月経過観察した。死亡した場合には、速やかに凍結保存した。6ヶ月後、生存しているアカゲサル、凍結保存アカゲサルを解剖し、肺内、脾内結核菌数を還元培養により求めた。肉眼解剖、組織標本を作って、病変の程度を評価した。「結果」1群、2群では、結核病変が乏しいのに対し、3群では、肺炎様病変を呈した。1, 2群の肺内結核菌数は、3群より有意に減少しており、1群は2群よりわずかに減少していた。胸部 X 線写真では、1, 2群で肺炎様病変が、わずかであったが、3群で顕著であった。「議論」昨年、カニクイサルを用いた感染予防実験を行い、組み換え BCG (Ag85A) が、予防効果があったことを報告した。今回、アカゲサルを用いても、同様な感染予防効果が認められた。カニクイサルでは、ワクチン非投与群で、肺に粟粒結核が認められたが、アカゲサルでは、肺炎様症状が見られ、組織像が異なっていた。どうも旧世界サルでも、種が違くと病像が異なるらしい。会員外共同研究者：中国武漢大学 Sun Lihua 教授

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：HSP65DNA+IL-12DNAワクチン(5)

○喜多洋子、金丸典子、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。Hsp65DNA+IL-12DNA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結核予防効果を示した。さらに、ヒトの結核感染モデルに最も近い折り紙つきのカニクイザル(Nature Med 1996)の結核感染モデルを用い、このワクチンには100%の生存率効果を得、このワクチンの血沈や免疫能について解析した。

【方法】HVJ-liposome/Hsp65DNA(ヒト結核菌由来)+IL-12DNAを作製した。カニクイザルにプライムブスター法を用い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/Hsp65DNA+ヒトIL-12DNAワクチン(ブスター)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。このDNAワクチン投与群では末梢血T細胞の増殖増強反応、血沈改善効果、体重増加、サイトカイン産生増強が認められた。

【考察】Hsp65DNA+IL-12DNAワクチンは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もBCGワクチンよりも生存率を高め、又免疫能増強や血沈改善効果を示す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、仲谷、高尾、(近畿胸部疾患センター)、中島俊洋(ジェノメディア研究所)、吉田栄人(自治医大)、金田安史(大阪大)、E. V. Tan、R. Gelber、E. C. Dela Cruz (Leonard Wood Memorial 研究所)] E-mail: okm@kch. hosp. go. jp

新しい結核ワクチン(HVJ-エンベロープ/Hsp65+IL-12DNA)の開発とCD8陽性T細胞分化誘導作用

○金丸典子、喜多洋子、井上義一、坂谷光則、岡田全司

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター

【目的】結核予防において、現行のBCGワクチンよりも強力なワクチンの開発が切望されている。我々は、BCG東京ワクチンよりもはるかに強力なHVJ-エンベロープ/Hsp65+IL-12DNAワクチンを開発し、結核菌に対するCD8陽性T細胞免疫をin vivo及びin vitroで解析したので報告する。

【方法】IL-12gene及びヒト結核菌由来H37Rv Hsp(heat shock protein)65DNAをHVJ-エンベロープベクターに導入した。これらをBALB/Cマウスに3回免疫した後、ヒト結核菌H37Rv 5×10^5 /mouseをiv投与した。結核菌に対するT細胞免疫はElispotアッセイ法、 ^{51}Cr -遊離法を用いた。

【結果】プライム・ブスター法によるHVJ-エンベロープ/Hsp65DNA+IL-12DNA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。in vivoで抗CD8抗体及び抗CD4抗体をワクチン投与マウスにすると予防ワクチン効果は著明に抑制された。さらに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ワクチンブスター群はElispot法で、IFN-g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。またこのワクチン投与群では生体内の結核菌抗原特異的キラーT細胞の分化誘導が認められた。

【考察】このワクチンはBCGよりも強力な結核予防ワクチンであり、このワクチン効果は生体内CD8陽性T細胞とCD4陽性T細胞より発揮された。さらにCD8陽性キラーTとIFN-g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、仲谷、高尾、(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(ジェノメディア)、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

BCGTokyo172株のシードロット、20代継代、製品BCGによる有毒結核菌感染に対する防御能比較試験

○宇田川忠¹⁾、青木俊明¹⁾、水野 悟¹⁾、菅原 勇¹⁾、
関 昌明²⁾、矢野郁也²⁾、藤田 勲²⁾

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¹⁾、日本BCG研究所²⁾

目的：BCGは継代を重ねると変異が生じ、ワクチン効果が低下することが懸念されている。我々は、継代を20代重ねてもワクチン効果が低下しないかどうか検討した。方法：モルモット(SPF、ハートレー、♀、3週令)を購入し、4週令でBCGTokyo172株のシードロットBCG投与群、20代継代BCG投与群、製品BCG投与群(各群5頭)に各ワクチン約1万cfuをモルモット背側部皮内に投与した。ワクチン接種後8週で、有毒結核菌H37Rv、200万cfuをモルモットに吸入暴露した。ワクチン接種後7週、感染後4週で其々ツベルクリンによる皮内反応試験を行った。感染後7週で剖検し、肉眼観察、組織切片標本の光顕による観察を行い、更に肺、脾臓から結核菌の還元培養を行うことで、シードロット、20代継代、製品BCGによる有毒結核菌感染に対する防御能を比較した。結果：ツベルクリンによる皮内反応試験について、ワクチンを投与しない対照群は全て陰性、ワクチン投与群は、ワクチン接種後7週(対照群、ワクチン接種群共に、感染前1週)で全て陽転した。又、結核菌暴露後4週の時点で、対照群も陽転した。ワクチンを投与しない感染のみの対照群に比べワクチン投与群では、肉眼観察、及び光顕による病理組織学的観察で結核病巣が著減した。又、肺及び脾臓内生菌数(cfu対数表示)、(対照群：肺5.4、脾臓3.9)、(シードロットBCG投与群：肺3.9、脾臓2.3)、(20代継代BCG投与群：肺3.7、脾臓2.8)、(製品BCG投与群：肺3.9、脾臓2.7)についてもワクチン投与群で有意に減少した。以上の結果から、シードロット、20代継代、製品BCG各々の抗結核予防ワクチン効果に差が無く、有効であった。通常のワクチン製造では、シードロットから継代数は10代を超えないことになっており、今回の20代での防御効果に差が無かったことは、通常行っている継代数に問題がないことを証明したと考える。

BCG 亜株の脂質生化学的比較研究

○藤原永年¹⁾、瀧井猛将²⁾、藤田由希子³⁾、矢野郁也³⁾、
前田伸司⁴⁾、松本壮吉¹⁾、山本三郎⁵⁾

大阪市大院・医・感染防御学¹⁾、名古屋市大院・薬・生体防御機能²⁾、日本BCG研究所³⁾、結核研究所レファレンスセンター⁴⁾、テキサスA&M大学HSC⁵⁾

【目的】唯一の結核ワクチン株であるBCG株は多数の亜株(娘株)が存在する。亜株によりワクチンの有効性が異なると考えられ、WHOはRussian, Japanese, Danish株を標準株として提案している。抗酸菌に特徴的なミコール酸分子は*mma3*遺伝子の脱落により一部BCG亜株でのメトキシミコール酸の欠損があり、また、ミコール酸の構造修飾が宿主免疫応答の制御因子として重要であることが報告されている。本研究では、BCG亜株のミコール酸の構造や含量を系統的に比較し、脂質生化学的に検討した。

【方法】13種類のBCG亜株とその親株B10株およびRavenel株の菌体をアルカリ水分解してヘキササンでミコール酸画分を抽出し、ジアゾメタンでメチルエステル誘導体とした。薄層クロマトグラフィーを行い、その移動度からミコール酸サブクラスを同定し、MALDI/TOF-MSで質量分析して分子種を確定した。さらにデンストメーターでサブクラスの組成比を検討した。

【結果および考察】ミコール酸組成は、B10株、Ravenel株、亜株4株(Russian, Brazilian, Japanese, Swedish株)が α 、メトキシ、ケトミコール酸を産生し、亜株9株(Mexican, Glaxo, Danish, Tice, Montreal, Connaught, Phipps, Australian, Pasteur株)が α 、ケトミコール酸を産生した。メトキシ、ケトミコール酸はそれぞれC85:1, 87:1, C84:1, 86:1, 87:1を中心としたクラスターを形成し、菌株間で大差がなかった。 α ミコール酸はC78:2, 80:2とC85:1, 87:1, 88:1を中心とする2種類のクラスターが確認され、菌種により偏りがあった。後者のクラスターはメトキシ、ケトミコール酸合成の中間体ではないかと考えられた。サブクラスの組成比は、結核菌が多量の α ミコール酸を産生し、 α >メトキシ>>ケトであるのに対し、BCG亜株は α ≒メトキシ<<ケトとなった。結核菌と組成比が全く異なり、BCG亜株間でも偏りがあった。以上より、ミコール酸はBCG亜株間で構成サブクラス、組成比に偏在性があり、宿主免疫応答と直接的に関連する可能性が高く、BCG株の系統分類、ワクチン効果・免疫原性との関連が興味深い。

Mycobacterium bovis BCG 亜株間の生化学的、物理化学的性質と生物学的活性の比較研究

○瀧井猛将¹⁾、藤原永年²⁾、矢野郁也³⁾、山本三郎⁴⁾

名古屋市立大学・院・薬・生体防御¹⁾、大阪市立大学・院・医・感染防御²⁾、日本ビーシージー製造³⁾、テキサス A&M 大学ヘルスサイエンスセンター⁴⁾

【目的】世界各国で継代培養されている BCG の株間に、遺伝子欠損・変異があることが報告されているが、各亜株間で細菌学的性質や免疫学的性質に差異について詳細に比較した研究はまだない。世界保健機構は世界標準株を選定することを決め、科学的にワクチン株の性質を実証することを求めている。本研究では各亜株の細菌学的、生物学的な性質について比較を行った。【方法】生化学的性質として硝酸塩還元、ナイアシン、ウレアーゼ、カタラーゼ、耐熱カタラーゼの試験を行った。菌体の大きさについては粒度計を用いて測定した。細胞壁に含まれるミコール酸をヘキサソールで抽出し、薄層クロマトグラフィーにて解析した。菌とヒト培養細胞株との共培養上清中に含まれる NO、及び、サイトカインについて、グリース法、ELISA 法により測定を行った。【結果および考察】ウレアーゼはすべて陽性、硝酸塩還元、耐熱カタラーゼ試験はすべて陰性であった。BCG-Russia, -Toyo 株のカタラーゼ試験では 10mm 以上であった。ナイアシン試験では亜株間で差が見られた。菌体の粒度については、Pasteur 研究所からの分与時期の早い BCG-Russia, -Tokyo 株が小さい粒度であるのに対し、後期分与株である BCG-Connaught は倍近い大きさであった。宿主細胞からの NO 産生誘導、サイトカイン誘導活性についても、BCG-Russia, -Tokyo 株の方が、後期分与株より高い傾向が見られた。細胞壁成分の重要な構成要素であるミコール酸のサブクラスを調べたところ、初期分与株では 3 つのサブクラス (α 、メトキシ、ケト) が存在したが、後期分与株では 2 つのサブクラス (α 、ケト) しかなく、これらをビーズにコートし培養細胞を刺激したところ、3 つのサブクラスを持つミコール酸に高い NO 誘導活性が認められた。このように、Pasteur 研究所より分与時期の早い株の方が高い生物活性を有していることが示された。本研究は藤田由希子氏 (日本ビーシージー製造)、小野寄菊夫博士、林大介氏、堀田康弘氏 (名古屋市立大学) との共同研究である。

Koch 現象が発見動機になった肺門リンパ節結核の 5 ヶ月乳児例

○高松 勇¹⁾、亀田 誠¹⁾、樋口一恵²⁾、原田登之²⁾

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科¹⁾、結核予防会結核研究所²⁾

今回、Koch 現象が母の肺結核と乳児の肺門リンパ節結核の発見動機になった症例を経験した。Koch 現象を医療者、ならびに BCG 接種を受ける保護者に周知していく上で示唆に富む問題を含んでおり報告する。症例は 5 ヶ月・女児。児は生後 5 ヶ月で BCG を直接接種された。接種当日、接種数時間後に、BCG 接種部位が全体として発赤、腫脹した。母は接種前に市町村から配布された資料で Koch 現象に関しては知識があった。翌日、局所はさらに強く発赤、腫脹した。接種後 8 日目に近医を受診し Koch 現象と言われ、すぐに A 病院を紹介された。A 病院では「心配ない」と言われ放置。その後、近医でツベルクリン反応を受け 20×19/36×34 (中等度陽性・接種後 10 日目) であった。次に B 病院を受診し「Koch 現象」と診断され当科に紹介された。同時に、出産時から咳が持続していた母 (34 歳) が胸部 XP で肺結核が判明した (非広範空洞型・喀痰抗酸菌塗抹 3+)。当科に転院紹介時 (接種後 15 日目)、児は胸部 XP では、既に肺門リンパ節結核を発病していた (左肺門リンパ節腫大)。髄液検査は異常なし。QFT 検査は陽性 (Nil-0.09, E-N-18.58, C-N-11.7, M-N-20.17) であった。【考察】1) BCG が直接接種に移行後、Koch 現象を示した乳児の結核発病例が現実に確認された。2) 本症例においては、Koch 現象が無症状の乳児の肺門リンパ節結核、ならびに未発見の感染源であった母の肺結核の発見動機になっていた。このことは、Koch 現象が、従来のツベルクリン反応の自然陽転と同様に、乳児結核、ならびに未発見の成人結核の有効な発見動機になりえることを示している。3) BCG 直接接種を受ける保護者への Koch 現象の周知の重要性と、一方で、現場医療機関への周知徹底は十分でない面が確認された。一層の啓発・徹底が必要である。

BCG 接種後に骨関節結核を発症した4幼児例

○高松 勇¹⁾、亀田 誠¹⁾、御手洗聡²⁾大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科¹⁾、結核予防会結核研究所²⁾

我々は、BCG 接種後5ヵ月-17ヵ月に骨関節結核を発症した4例の1歳児を経験した。うち3例は生検材料から抗酸菌が培養され、*M. bovis*, BCGTokyo と同定され BCG 骨炎と診断された。残りの1例は培養陰性であるが、経過から BCG 骨炎が疑われた。2007年に2例経験しており考察を含め報告する。症例1は1歳女児(1997年)、生後6ヵ月で接種、その5ヵ月後に右上腕骨遠位端に骨髓炎を認め、生検病理所見は乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫で Ziehl-Neelsen 染色(+)。症例2は1歳女児(2003年)、生後4ヵ月で接種、その13ヵ月後に左下肢爬行、左大腿骨遠位端の骨髓炎、内側広筋内に膿瘍。膝関節穿刺液の TB-PCR 陽性、病理所見は類上皮細胞肉芽腫、Z-N 染色(-)。症例3は1歳男児(2007年)、生後3ヵ月で直接接種、その10ヵ月後に左足部の腫脹・局所熱感、発熱を認め左足立方骨・左足底部膿瘍。左立方骨生検の病理所見は類上皮細胞肉芽腫で、Z-N 染色(-)。症例4は1歳男児(2007年)、生後3ヵ月で直接接種、その17ヵ月後に右前腕骨(尺骨)骨髓炎、生検で乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫で Z-N 染色(-)。症例1から症例3は、後日抗酸菌培養が陽性で *M. bovis*, BCGTokyo と同定された。4症例はいずれも胸部 XP 所見は異常なく、身近に感染源となる結核患者を認めていない。また、HRZ/HR 加療にて軽快している。【考察】小児の骨関節結核はまれであるが、BCG 接種後2年以内に発症し、胸部 XP 所見に異常がなく、家族周辺に結核患者が発見されない症例では BCG 骨炎を積極的に考える必要がある。発表に際し、元結核予防会結核研究所・阿部千代治先生、ならびに非会員共同研究者である大阪府立母子保健総合医療センター整形外科・川端秀彦先生、田村大誠先生、星ヶ丘厚生年金病院整形外科・中瀬尚長先生に感謝いたします。

透析病院で発生した多剤耐性結核について

○小池梨花¹⁾、渡瀬博俊²⁾、井口ちよ³⁾、星野斉之⁴⁾東京都江東区城東保健相談所¹⁾、東京都江東区深川保健相談所²⁾、東京都江東区保健所³⁾、結核予防会結核研究所対策支援部⁴⁾

[はじめに]腎透析病院に定期的に通院している患者に、多剤耐性結核が発症した。透析患者という免疫の低下したハイリスク者の集団内で、多剤耐性結核が発生した際の対応について、報告する。

[症例]42歳男性。単身の会社員。週に3回、透析を続けていた。平成18年11月に咳と熱で発症し、12月に喀痰検査を行ったところ、IⅢ2、TB-PCR 陽性、G(9)の肺結核と診断され、培養検査により INH、RFP、EB、SM に耐性をもつ多剤耐性結核と判明した。

[保健所の対応]病院内で患者と接触があった者は、職員84名と透析患者42名の計126名であった。接触者検診対象者を、患者と接触時間が濃厚な職員62名と透析患者36名に絞り、QFT は、うち40歳未満の職員22名と透析患者11名の計33名に行った。多剤耐性のため QFT 陽性者に予防内服は行わず、経過観察は、発病リスクの高い透析患者は病院で実施している毎月撮影の写真、QFT 陽性者は3ヶ月に1回、陰性者は半年に1回のレントゲン撮影の読影を行うことにした。また、有症状受診を徹底することと病院に助言した。

[結果]QFT の結果は看護師が陽性1名、判定保留1名であった。その2名を含めて接触者全員の胸部レントゲン撮影で、接触後約1年間を経過した現段階において結核を疑わせる所見はなかった。

[考察]多剤耐性のため感染が疑われても予防内服が難しいため、嚴重な経過観察と有症状時の早期の医療機関受診により、早期診断と早期治療を行うことを主な対策とした。ツ反の分布から透析患者の QFT 陰性率が高い可能性もあるが、対象群の陽性率は一般集団と同じ程度であり、多剤耐性結核の透析施設内大規模感染は否定的と考えられた。しかし、多剤耐性結核に接触したハイリスク集団であることから、今後最低2年間は胸部レントゲンを毎月行い、厳密に管理していく予定である。

当院におけるクオンティフェロンTB-2Gとツベルクリン反応の比較検討

○河野仁寿、大野秀明、河野 茂

長崎大学医学部・歯学部附属病院呼吸器内科（二内）

2006年1月27日から2007年5月29日の間に実施したクオンティフェロンTB-2G(QFT)の結果を示す。対象は結核感染症が疑われた患者70名、医療従事者37名(研修医5名、呼吸器科医師24名、結核病棟看護師8名)であった。患者症例においてQFT陽性者は17名、疑陽性者は11名、陰性者42名であった。医療従事者では陽性者は2名(呼吸器医師1名、看護師1名)、疑陽性者は2名(研修医1名、呼吸器医師1名)、陰性者33名であった。対象者のツベルクリン反応(ツ反)とQFT検査の結果を比較検討した。患者症例のうちQFT陰性者では平均ツ反長径は、平均年齢はそれぞれ13.5mm、58.7歳、QFT疑陽性者では20.6mm、65.5歳、QFT陽性者では25.1mm、69.2歳であった。また、医療従事者では36.3mm、平均年齢35.2歳であった。これらのことからQFT陽性者では陰性者よりツ反は強反応を示す傾向があり、高齢である傾向があった。しかし、医療従事者では若年であるにもかかわらず、ツ反はQFT陰性者でも強反応を示す傾向があったが、QFT陽性率は必ずしも高くなかった。これらのことから医療従事者では結核に感染していてもQFT陽性までならないのか、もしくはツ反を陽転化させる結核以外の抗酸菌に感染している可能性が示唆された。また、患者症例の疾患背景や医療従事者の実働期間を含め報告する。

当院結核病棟に勤務歴を有する看護師における QuantiFERON®TB-2G の検討

○小林賀奈子、矢野修一、池田敏和、徳田佳之、若林規良、石川成範、竹山博泰

国立病院機構松江病院

[目的]当院の結核ハイリスク医療従事者における QuantiFERON®TB-2G(QFT)を施行した結果、結核感染予防対策要綱(感染防止マニュアル)施行後に採用された職員では全員QFT陰性であった。そこで今回、過去に当院の結核病棟に勤務歴があり現在も在職中の看護師に対しQFTを施行し、その結果から当院の感染防止マニュアル施行前後の結核病棟勤務看護師における結核感染状況を検討した。[方法]過去に当院の結核病棟に勤務歴を有し、現在も当院在職中の看護師50名に対しQFTを施行した。感染防止マニュアル施行前に勤務歴のある看護師(前群)と施行後から勤務歴のある看護師(後群)におけるQFTからみた結核感染状況について検討した。また二段階ツ反径や結核病棟勤務月数との関連をあわせて検討した。[結果]全対象看護師におけるQFT陽性率は3/50(6.0%)、判定保留を含む感染率は6/50(12.0%)と高率であった。特に前群の感染率は17.6%と高率であったが、後群では感染率は0%であった。QFT値と二段階ツ反の発赤径・硬結径、また結核病棟勤務月数との間には相関関係は認めなかった。[考案]結核感染率は前群においては高率であったが、後群では0%であり、当院の感染防止マニュアルの施行が結核感染防止に有用であったと考えられた。

高齢者結核の早期発見・感染予防のためのアンケート調査結果より

○保田優子

千葉県安房健康福祉センター

【目的】高齢人口30%という高齢化地域で、多くの高齢者が喀痰塗抹陽性で発見されるため高齢者結核の早期発見・感染予防のためその対策の検討を目的とする。
【方法】保健所管内の高齢者入所施設（特別養護老人ホーム・養護老人ホーム・介護老人保健施設）20施設および介護保険事業所（居宅介護支援事業所・居宅訪問介護事業所）63事業所に対して聞き取りまたは郵送で結核の早期発見や感染管理等に関するアンケート調査を実施し、その結果から対策の方向性を検討した。

【結果】

1、全体的に結核対策に関する研修体制は不十分で、特に介護保険事業所では結核に関する初任者研修を受けてから高齢者に対応している事業所は46%だった。また施設・事業所共に結核の定期的研修の未実施が多かった。

2、高齢者入所施設で感染症対策委員会の未設置施設があり、既設置でも委員会の開催回数にばらつきが大きく、多くの施設では予算を持たずに活動していた。

3、介護保険事業所では日常的な感染管理の責任者が未設置の事業所が多かった。

4、N95マスクの設置や咳エチケットの周知徹底、介護老人保健施設における長期入所者の定期健診実施など予防措置についてもいくつかの問題を有していた。

5、保健所に期待することは研修会の開催、施設内マニュアルの作成、関係機関との連絡体制の確立等があげられた。

【考察】この結果から今後保健所としては関係者が参加しやすい形での研修会や講習会の開催に加えて、感染対策委員会の機能強化に関しても支援が必要である。また介護老人保健施設の長期入所者には定期健診の実施を勧奨することが求められる。最後に高齢者結核を早期発見するためには老人介護担当部門と医療機関・保健所など関係機関の連携がタイムリーかつ効果的に実施されることが重要である。このため安房地域における早期発見のための地域連携クリティカルパスを検討することが必要と思われる。

結核ハイリスク医療従事者における QuantiferonTB-2G の経時的变化による当院の結核感染対策の現状

○森野英里子^{1,2)}

国立国際医療センター¹⁾、現自治医科大学²⁾

【目的】当院における結核ハイリスク医療従事者の潜在性結核の現状と結核感染予防策の評価・検討を行う。
【方法】当院の結核病棟および呼吸器外来に従事する医療従事者73名（医師29名、看護師43名、助手や清掃担当者などその他の職種3名）を対象に QuantiferonTB-2G（以下 QFT）を施行した。そのうち同意が得られた者に10ヵ月後の再検査を行い、QFT の経時的变化を検討した。同時に、アンケート形式で N95マスクのフィットテストの経験の有無と、もっとも使いやすい N95マスクの種類を質問した。**【結果】**初回 QFT 施行者のうち、陽性者は医師3名（10.3%）、看護師7名（16.2%）、その他2名（66.6%）で、医師・看護師に比べてその他の職種で陽性率が高かった。再検査を受けたのは医師22名、看護師35名、その他1名で、10ヶ月の経過で新たに陽性となった者はいなかった。初回時に判定保留であった3名のうち2名は再検査で陰性となり、1名は判定保留のままであった。初回陽性であった11名のうち、再検査で判定保留となった者が4名、陰性となった者が3名いた。アンケートは73名中70名（95.6%）から回答され、フィットテストの有経験者は、医師28名中14名（50.0%）、看護師41名中37名（90.2%）、その他の職種では3名中0名（0%）であった。使いやすいマスクに一定の傾向はなかった。**【考案】**観察期間内における新たな感染者はおらず、有効な感染対策が実施されていることを支持する結果であった。QFT 値がカットオフ値に近い症例では、経過観察中に陰性化することもあった。医師・看護師以外の職種では、QFT 陽性率が高くフィットテスト施行率が低いことから、感染対策に対する意識と対応の再評価が必要と考えられた。また客観的なフィット検査の評価が必要と考えられた。**【結論】**医療従事者の新たな感染は認めなかったが、結核病棟に関わる職種すべてに、感染対策方法の再確認が必要である。

開発途上国の医療施設における結核感染対策の実態

○猪狩英俊¹⁾、渡辺 哲¹⁾、杉山達朗²⁾、剣 陽子²⁾、
岡田耕輔³⁾、小野崎郁史³⁾

千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部¹⁾、CENAT/JICA 結核対策プロジェクト²⁾、結核研究所国際協力部³⁾

【背景】開発途上国においても、DOTS 拡充による結核医療と HIV/AIDS の抗ウイルス療法の普及と、両者のコラボレーションが推進されている。このような状況下、多剤耐性結核菌の出現によっては、結核院内感染対策の重要性が増してきた。WHO からは医療資源の限られた国における結核院内感染対策ガイドラインが作成されている。【目的】カンボジアの医療機関における感染対策を、WHO ガイドライン要件(管理体制、環境整備、個人防御)に沿って調べる。【方法】カンボジア国内の Referral Hospital (47施設)とある地区の Health Center (12施設)に働く医療従事者へのアンケート調査【結果】Referral Hospital においては、咳症状のある患者の隔離、咳エチケットの指導などは概ねできていた。しかし、隔離のスペースや採痰場所は、屋外であるのが実情であった。系統だった感染制御に関する講習を受けた者は少なかった。環境においては、オープンスペースの医療機関が大多数であり、診察室・X線検査室・細菌検査室・患者待合室は自然換気となっていた。Health Center でも同様の結果であった。Health Center においては12施設中3施設において、医療従事者からの結核発症があった。【考察】管理体制は、概ね良好であるが、感染制御教育の拡充による理論的裏付けが必要と考える。環境整備はカンボジアの気候や標準的住居環境が幸いしている部分がポジティブに寄与していた。しかし、医療従事者数限られ、相対的に患者が増えた状況下においても、継続的に実施され保証はなく、HIV/AIDS の診療拠点がヘルスセンターレベルにおいてきた場合、結核診療と接点が増えてくることが予想される。医療従事者は重要な人的資源であることも考慮し、個人防御のあり方について検討が必要である。

簡易宿泊所における結核検診

○渡瀬博俊¹⁾、小池梨花²⁾、井口ちよ³⁾

東京都江東区深川保健相談所¹⁾、東京都江東区城東保健相談所²⁾、東京都江東区保健所³⁾

【目的】簡易宿泊所に対する結核検診を通じ、生活環境が結核罹患リスクに与えている影響について検討した。【対象と方法】1997年から2007年まで、年1回行った胸部レントゲン検査による簡易宿泊所の結核検診受診者を対象とした。受診者には宿泊所の常在者と従業員が含まれる。11年間の受診者実数は208名(男性160名、女性48名)で、受診者の年齢分布は23~88歳であった。各々の胸部レントゲン検査の結果について、陳旧性を含む結核性陰影の有無、合併症について性、年齢別に調査した。【結果】結核性陰影を有する者の割合は、年齢とともに上昇し、同年齢の住民検診受診者と比較した場合、有所見者の占める割合は男女とも高くなっていた。この傾向は宿泊者のほか、宿泊所従業員においても認められた。また合併症として、肝疾患を有する男性が高率に認められた。【まとめ】本地域の簡易宿泊所宿泊者の検診の結果から、感染リスクの高いハイリスク群を形成していると考えられた。その理由として、これまでに結核発病者との接触の機会が多かった可能性があり、既感染者の占める割合が高く、さらに高齢化の進展や合併症などの医学的リスクが高いものが集積し、内因性再燃の危険性が増加している可能性が考えられた。また従業員における結核性陰影の有所見率も高くなっていたことから、生活環境として日照や通風が限られている中、人口が密集していることで感染をきたしやすい環境が形成されている可能性などが考えられた。

新入生と新入生以外の活動性肺結核患者の発生状況から見た、学校保健法施行規則改定の問題点について

○藤平和弘^{1,2)}、木村純子¹⁾、馬場久光^{1,2)}

神戸大学保健管理センター¹⁾、神戸大学大学院医学系研究科病態情報学²⁾

【目的と方法】2007（平成19）年4月に「結核予防法」が「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」に統合された。これに先立つ結核予防法の改正等を踏まえた2005（平成17）年4月の「学校保健法施行規則」の改定により、学生定期健康診断における結核の検査（胸部X線検査）の実施学年が、従来の「大学の全学年」から「大学の第一学年」に変更された。これにより、活動性肺結核患者の多くが早期発見の機会を逸することになるのではないかと懸念され、全国の国立大学法人87校における活動性肺結核患者の発生状況について調査した。【結果】調査への協力が得られた85大学（調査票回収率99.7%）において、平成14～17年度の4年間に183名の活動性肺結核患者の発生があった。この内、116名（63.4%）は定期健康診断で発見され、新入生はその内42名のみ〔学部生14名、大学院生17名、研究生11名；留学生（内数）20名；排菌者（内数）7名〕で、他の74名は新入生以外であった。また、定期健康診断以外で発見された67名（36.6%）についても、新入生は23名のみ〔学部生7名、大学院生10名、研究生6名；留学生（内数）12名；排菌者（内数）13名〕で、他の44名は新入生以外であった。また、患者は関東・甲信越（学生10万対12.00人）や近畿（9.93人）地区に多く、東北（1.95人）、四国（1.66人）、北海道（1.48人）地区では少なかった。【考察】大学生の活動性肺結核患者の約2/3が定期健康診断において発見され、新入生よりも新入生以外の患者の方がむしろ多いことから、結核の検査（胸部X線撮影検査）を「大学の第一学年」のみとすると、早期発見の機会を逸して排菌まで至る患者や、大学における集団感染の機会が激増することになるものと考えられ、少なくとも全国一律に「大学の第一学年」のみとすることには問題があると考えられた。我が国における将来に渡る結核対策に禍根を残さないためにも、地域性や、学部生に比して発生頻度の高い大学院生・研究生・留学生の多寡などにも配慮した慎重な対応が望まれる。

山谷地域にて結核健康相談を実施して
～結核患者の早期発見・早期治療のために～

○武笠亜企子

特定非営利活動法人 訪問看護ステーションコスモス

【目的】山谷地域周辺（台東区・荒川区・墨田区）の結核発病率は国内でも高率と言われている。特に路上生活者の結核発病者は重症化して発見される事が多く、死に至ることも稀ではない。山谷地域に居住する労働者への統括機関である、財団法人城北労働・福祉センターと協力し、健康相談を実施し、結核罹患者の早期発見・早期治療につなげる働きかけを行ったので報告する。【方法】2005年4月より2007年9月まで、城北労働・福祉センター1階よせば部分を使用し、健康相談を実施した。また、山谷地域一帯178件の簡易宿所に巡回健康相談を実施した。そこで、結核の症状を疑う人は、城北労働・福祉センター2階健康相談室に依頼し、レントゲン撮影を実施し罹患者は病院につなげる働きかけを実施した。【結果】簡易宿所での巡回健康相談は、相談のべ数1815件内結核罹患者は0人であった。よせば健康相談は、相談のべ数3347件すべて男性であり、平均年齢は59.6歳、大部分の相談者は路上生活者であった。3347件の相談の内、結核疑いのある29人は、城北労働・福祉センター2階健康相談室にて、レントゲン検査を実施した。5人が結核陽性と診断され入院治療につながった。5人中2人は入院後1週間程で自己退院しており、その足で、よせば健康相談に再来所したため説得し、再入院へつなげた。【結論】今回の活動の中で、結核発病者を5人発見した。路上生活者にとって、入院生活は、制限を受ける事が多く、かなりの抵抗を感じている人が多い。そこで、健康相談という活動を通して人間関係を構築し、治療の必要性を説明できることは、入院生活の支えになる事を実感した。城北労働・福祉センターと協力し、結核疑いのある人をレントゲン検査できる環境があるため、今後も健康相談を通じ、結核発病者の早期発見、早期治療に結びつける事ができる。今後も健康相談等の活動を継続し、結核患者の発見・治療への取り組みを強化していきたい。

当院における多剤耐性結核患者の状況

○藤川健弥、前倉亮治

国立病院機構刀根山病院

【はじめに】感染性結核患者の退院基準については、人権上の観点から、入院期間を短縮する方向での検討がなされている。しかし、菌の陰性化がきわめて困難とされる多剤耐性結核患者については、入院期間の短縮化や外来での治療は困難である。

【目的】多剤耐性結核患者の現状を明らかにし、その問題点や対策等を検討すること。

【対象】平成16年から平成18年の間に当院に入院していた多剤耐性結核患者。

【方法】カルテを参照し、以下の情報を収集した。性別、既往歴、治療期間、合併症、耐性薬剤、菌陰性化の有無、転帰。

【結果】対象者数は44名で、男性31名、女性13名であった。以前に治療歴のある者は28名(64%)、治療期間は、10年以上が10名(23%)であった。合併症では、糖尿病が10名(23%)、悪性腫瘍が4名(9%)であった。薬剤耐性については、INH、RFP以外ではSM、EB、KM、THに多く認められたが、全耐性の者も5名(11%)みられた。菌の陰性化については、11名(25%)でみられた。転帰は、死亡が16名(36%)、入院中10名(23%)、治療終了1名であった。

【考察】過去に治療歴がある患者が結核を再発し、多剤耐性となっている者が多くみられた。また、治療期間が長期化している患者には、治療中断歴を持つ者や、過去の治療が不十分であったと思われる者もみられた。複数の2次抗結核薬に耐性を示し、菌の陰性化を含めた治療がきわめて困難である患者も多くみられた。また、治療期間が長期にわたった患者では、高齢化や病状が徐々に悪化し、死亡する者も多くみられた。一方で、治療が奏効し、菌の陰性化や治療終了となった患者もみられた。

【まとめ】感染性のある多剤耐性結核患者は、きわめて長期間の入院を強いられていた。感染性結核患者の退院については、感染性の消失が条件となっているが、感染性の消失が困難な多剤耐性結核患者に対する入院以外の療養方法についても検討する必要があると思われる。

大阪市における多剤耐性結核の患者管理の現状と課題

○下内 昭¹⁾、甲田伸一²⁾、廣田 理³⁾大阪市保健所¹⁾、西区保健福祉センター²⁾、淀川区保健福祉センター³⁾

はじめに大阪市においては結核対策基本指針に沿って2001年より直接監視下治療法(DOTS)などを導入し、患者管理を強化した結果、結核患者の耐性率は年々減少している。しかし、なお、多剤耐性患者は最近では年平均7名程度新規に診断されており、また、改正感染症法では多剤耐性結核を重視しているため、患者管理の現状を調査した。方法2007年7月現在、市内24区の保健福祉センターで管理している多剤耐性患者の中で、治療中の者および治療中断の者について、患者管理票(ビジブルカード)を調査した。結果対象患者は21名であった。特性として男性20名、女性1名、年齢は40代3名、50代6名、60代7名、70代4名、80代1名であり、治療歴は初回治療5名、再治療16名であった。登録年は1980年代2名、1990年代4名、2001-04年2名、2005年3名、2006年7名、2007年半年で3名であった。ホームレスは3名であった。排菌状況は塗抹陽性6名、塗抹陰性培養陽性3名、培養陰性9名であった。特に2006年7名のうち、塗抹陰性培養陽性2名、培養陰性5名であった。治療状況は入院中7名、外来DOTS実施中5名、DOTSではないが外来に定期的受診中4名、外来受診中であるが不定期である1名、治療拒否・未受診が3名、治療中断後、菌が陰性化しているため管理健診だけが1名であった。外来治療は結核専門病院受診者が20名であった。考察2006年登録7名のうち5名(71.4%)が培養も陰性化し、他の2名も塗抹陰性培養陽性であることは、多剤耐性患者の治療および管理が成功していると判断できる。即ち、標準治療の拡大、病院と保健行政の連携、入院中から外来でのDOTSの実施の効果があつた。しかし、個別的には10年以上の長期治療例や、治療拒否や未受診例があり、またホームレスの割合が特に高いわけではない。患者が治療に熱心でない場合は、法的には治療継続の強制力はないため、健康教育や福祉との連携だけでは解決できない問題が残されている。

当院におけるINH耐性結核患者頻度の推移とその臨床的検討

○村上一生、江田良輔、前田忠士、青江啓介、近森研一、
上岡 博

国立病院機構山陽病院

【目的】結核症の化学療法は素晴らしい成果を挙げてきたが、一方で薬剤耐性菌の出現が問題となってきた。そうした中で、結核まん延予防の観点から薬剤耐性の頻度を知ることは重要である。特にINH耐性結核が多剤耐性化する危険が高いとされており、INH耐性結核の適切な治療は、多剤耐性結核の予防のために重要であるとされている。そこで、われわれは当院に入院した結核患者について、INH耐性患者数の年次の推移とその臨床経過を調査した。【対象および方法】1999年、2002年、2006年に当院に入院した結核患者について薬剤耐性率の推移とINH耐性患者の臨床的検討を行った。薬剤感受性試験は1999年、2002年は微量液体希釈法（プロスミックMTB-1）を、2006年はBACTEC MIGHT 960結核菌薬剤感受性検査用ミジットシリーズ（MGIT AST）を用いた。【結果】当院に入院した結核患者はそれぞれ1999年：総数119名（男性81名、女性38名、平均年齢 67 ± 16.2 歳）、2002年：総数129名（男性86名、女性43名、平均年齢 66 ± 19.2 歳）、2006年：総数130名（男性88名、女性42名、平均年齢 72 ± 15.7 歳）であった。1999年、2002年、2006年に当院に入院した結核患者のうちINH耐性率はそれぞれ、7.6%、7.0%、6.2%であった。また、RFP耐性率は、0%、3.1%、0%であった。【考察】薬剤感受性試験方法が異なっている影響もあると思われるがINH耐性率は順調に減少している。当院では2001年1月より院内DOTSを開始し、また2006年から行政との連携による退院後の服薬支援を行っている。今回の結果はDOTSの普及による患者管理の改善も関係していると考えられるが、個々のINH耐性患者の臨床経過も含め報告する。

イエメンにおける薬剤耐性結核菌の発生状況：
2004年全国抗結核薬剤耐性結核菌実態調査結果から

○大角晃弘¹⁾、藤木明子¹⁾、御手洗聡¹⁾、山田紀男¹⁾、
山田博之¹⁾、森 亨²⁾

結核予防会結核研究所¹⁾、国立感染症研究所ハンセン病
研究センター²⁾

【目的】イエメンにおける主要抗結核薬4剤（INH, RIF, STR, EMB）に関する薬剤耐性結核菌の発生状況について記述し、同国における結核対策に関する評価を行う。【方法】保健センターを標本単位として確率比例標本抽出法によるクラスター標本抽出を行った。結核菌収集対象者は、2004年に登録された喀痰塗抹陽性結核患者とした。主要抗結核薬4剤についての薬剤感受性試験を小川培地による比率法で、イエメンのSupra-national Reference Laboratoryである結核研究所で実施した。【結果】イエメン国立結核研究所において、計790人から分離培養されて結核菌と同定された菌株が結核研究所に送付された。内227株が汚染又は非結核性抗酸菌と判明したため、計563人の結核患者から分離培養された結核菌を分析対象とした。内510人は新結核患者で残りの53人が治療歴を有する患者であった。主要抗結核薬4剤中のいずれかに耐性を示した結核菌が検出された割合は、新結核患者で9.8%（95%CI7.0% - 12.5%）、治療歴を有する患者で17.4%（95%CI12.0% - 33.5%）であった。INHとRIFとの両方に耐性を示した結核菌（多剤耐性結核菌）が検出された割合は、新結核患者で3.0%（95%CI1.5% - 4.5%）、治療歴を有する患者で9.4%（95%CI0.2% - 18.7%）であった。【まとめ】イエメンにおける今回の調査によって、新結核患者における薬剤耐性結核菌発生頻度は比較的だったが、多剤耐性結核菌の発生頻度は比較的高い傾向があることが判明した。（本研究は、イエメン公衆衛生人口省 Adnan AL-Akhali と Amin Noman AL-Absi、愛知県衛生研究所増井恒夫、WHO 東地中海地域事務局清田明宏諸先生方との共同研究で実施した。）

多剤および超多剤耐性結核の全国調査
-新規入院例と持続排菌例-

○豊田恵美子¹⁾、川辺芳子^{1,2)}、四元秀毅¹⁾、小川賢二³⁾、
吉山 崇⁴⁾、高嶋哲也⁵⁾、前倉亮二⁶⁾、坂谷光則⁷⁾

国立病院機構東京病院¹⁾、川辺内科クリニック²⁾、国立病院機構名古屋病院³⁾、結核予防会複十字病院⁴⁾、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター⁵⁾、
国立病院機構刀根山病院⁶⁾、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター⁷⁾

(背景)2002年療研で実施された薬剤感受性試験では、多剤耐性(MDR)菌は1.9%(初回0.7%、再治療9.8%)であったが、そのうち30%が超多剤耐性(XDR)との報告であった。(目的)MDR、XDR患者の実数の把握(対象と方法)結核病床を有する270施設を対象として、アンケート調査を実施した。内容は1)2006年に新規入院したMDR症例とその耐性薬剤の内容、治療内容、菌陰性化の有無 および2)回答時に排菌が持続している症例と治療状況である。得られた情報から、MDRおよびXDR件数と、年齢分布、地域分布、治療状況と予後等を検討した。(結果)回答は166施設(61.5%)から得られた。該当する総病床数は5091床である。2006年の新規入院のMDRは85例(初回:27例、再・継続:58例)でそのうちXDRは11例(12.9%)であった。年齢は50才以上に多いが、初回治療に限れば30才にピークがある。地域別には関東信越、近畿、東海に多く分布している。手術は5例に実施されており、43例(50.6%)が菌陰性化していた。2006年新規入院以外の持続排菌MDRは97例でXDRが42例(43.3%)を占めていた。年齢はより高齢で発症後10年以上が30例(32%)、治療状況、在宅治療をしている19例についても検討した。総合するとMDR中のXDRは29.1%となり療研の結果と同様であった。(考察)療研の薬剤感受性検査では概ね耐性は5年前より増加しておらず、DOTSを採用した結核対策の効果と考えられている。今回の調査でもトータルではXDRはMDRの29.1%を占めていた。いずれも高齢者、罹患率の高い地域に多く死亡率も高いが、50%以上が菌陰性化しており、手術療法や新薬も含めて治療法の進展に期待したい。調査票の回収を促進して正確を計りたい。

肺疾患患者より分離された *Mycobacterium triplex* の細菌学的検討

○斎藤 肇¹⁾、岩本朋忠²⁾、中永和枝³⁾、重藤えり子⁴⁾、
児玉朱美⁵⁾、安齋栄子⁶⁾

広島県環境保健協会健康クリニック¹⁾、神戸市環境保健研究所微生物部²⁾、国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部³⁾、国立病院機構東広島医療センター呼吸器科⁴⁾、
国立病院機構東広島医療センター研究検査部⁵⁾、東京保健会病態生理研究所細菌室⁶⁾

Mycobacterium triplex は米国内の臨床検体より分離され、Floydら(1966年)により初めて記載された1抗酸菌種である。今回われわれは、*M. triplex* 肺感染症の2例を経験し、以下に主としてその細菌学的方面について報告する。【症例1】平成15年65歳、男性。塵肺に合併した肺炎から、同定不能抗酸菌が分離された。化学療法は行われなかったが、19ヶ月後には病状の改善がみられた。【症例2】平成2年63歳、女性。肺結核の既往歴あり。平成16年8月に肺MAC症と診断され、RFP、EB、CAMの投与により病状はやや改善し、排菌もとまったが、平成18年3月から同定不能抗酸菌の排菌がはじまった。【細菌学】1.喀痰検査:症例1は全検痰(4回)で塗抹陰性、小川培養陽性(1+)。症例2は検痰10回(平成16年8月~同17年12月)中、塗抹3回陽性(2+~1+)、小川培養7回陽性(1+~2+)でMACと同定されたが、その後の検痰10回(平成18年3月~同12月)中、塗抹4回陽性(1+~2+)、小川培養9回陽性(1+)で、分離菌は同定不能であった。2.同定検査:供試した症例1の4菌株、症例2の3菌株はいずれも25、30、37℃で発育し、集落はS型、類円形、非光発色性、遅発育性で、PNB(500μg/ml)、TCH(1、10μg/ml)およびEB(5μg/ml)各含有小川培地には発育し、NaCl(5%)培地には発育しない。鉄取込み陰性。ウレアーゼ、半定量カタラーゼ、68℃カタラーゼ、硝酸塩還元、ピラジナミダーゼ陽性、Tween80水解(5、10日)、アリルスルファターゼ(3日法)、キャピリアTB陰性。ミコール酸のHPLCパターンは*M. simiae*に近似。供試全菌株の16S rDNA配列(positions54-510)の相同性は*M. triplex* ATCC700071^Tと100%一致。如上の諸性状より分離菌は*M. triplex*と同定された。平成18年5月18日分離菌はSM(10μg/ml)、INH(0.2、1.0μg/ml)、RFP(40μg/ml)、EB(2.5μg/ml)、KM(20μg/ml)、EVM(20μg/ml)、TH(20μg/ml)、PAS(0.5μg/ml)、LVFX(1μg/ml)に耐性、CS(30μg/ml)感受性であった。

Mycobacterium marinum による肺感染症○齋藤 肇¹⁾、中永和枝²⁾、岩本朋忠³⁾、石井則久⁴⁾

広島県環境保健協会健康クリニック¹⁾、国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部²⁾、神戸市環境保健研究所微生物部³⁾

Mycobacterium marinum は swimming pool granuloma あるいは fish tank granuloma とよばれるヒトの皮膚感染症の原因菌で、わが国における第一症例は演者の1人齋藤ら(1970年)によって報告された。従来、本菌はヒトの肺感染症はおこさないとされてきたが、2005年明らかに本症と思われる第一例が Lai C-Cら(台湾)によってはじめて報告された。最近新沼・中田(市立函館病院)により更なる1例が報告された。演者らは本症例原因菌の細菌学的諸性状について詳細な検討を行った。【症例】平成18年46歳、女性。平成14年来、ストレスによる神経性食思不振症で栄養失調症となり、平成18年4月25日市立函館病院精神科へ入院した。入院時発熱があり、胸部X線検査で両上肺野に空洞を伴う浸潤影を認めた。INH, RFP, EBの3剤併用療法6ヶ月で肺病変は消失した。【喀痰検査】4月26～5月7日の採取4喀痰の塗抹は2+(3喀痰)、±(1喀痰)、培養(37℃)は1喀痰(1コロニー)陽性であった。【細菌学的検査】分離抗酸菌は30℃で発育し、37℃では微弱発育。集落はS型、光発色性、遅発育性で、TCH(1, 10μg/ml)培地には豊富に発育し、PNB培地、EB培地、NaCl培地には発育しない。鉄取込み陰性。ウレアーゼ、Tween80水解、アリルスルファターゼ、68℃カタラーゼ、ピラジナミダーゼ陽性、半定量カタラーゼ、硝酸塩還元陰性。キャピリアTBは疑陽性。DDHテストは*M. marinum* 陽性。分離菌の16S rDNA塩基配列(positions54～510)は*M. marinum* ATCC927^Tと100%、またDDHテストで*M. marinum* 陽性の慢性皮膚潰瘍原因菌“*M. ulcerans* subsp. *shinshuense*” ATCC33728とは99.7%の相同性を示した。更に分離菌のpositions492, 1247, および1288は*M. marinum* ATCC927^Tと同様Aであったのに対して、“*M. ulcerans* subsp. *shinshuense*” ATCC33728ではG、また分離菌のpositions1449～1451は“*M. ulcerans* subsp. *shinshuense*”と同様(C---TTT)で、*M. marinum* ATCC927^T(---TTT)よりもCがひとつ多かった。如上の諸成績より本症例分離菌は*M. marinum* と同定された。(会員外共同研究者：新沼ゆかり、中田尚志)

肺疾患患者より分離された新抗酸菌(続)新たに分離された6菌株の細菌学的性状

○齋藤 肇¹⁾、岩本朋忠²⁾、中永和枝³⁾、秋山也寸志⁴⁾、原田敬之⁴⁾、松本英伸⁴⁾、早川啓史⁵⁾、鹿住裕子⁶⁾、前田伸司⁶⁾、長野 誠⁷⁾

広島県環境保健協会¹⁾、神戸市環境保健研究所²⁾、国立感染症研究所ハンセン病研究センター³⁾、北海道社会保険病院⁴⁾、国立病院機構天竜病院⁵⁾、結核予防会結核研究所⁶⁾、(株)ビー・エム・エル⁷⁾

【目的】先の本学会総会(大阪)において、北海道から九州に亘る6病院における肺疾患患者6名の喀痰またはBALFより分離され、表現型並びに分子遺伝学的性状において、これ迄記載をみない一群の抗酸菌について報告した。その後、新たに上記分離菌に近似した集落性状を有し、DDHテスト陰性の抗酸菌6株を6病院より入手しえたので、それらの同定を行った。【方法】培養・生化学的並びに分子遺伝学性状を検討する。【症例】(1)75歳女性(東京都)、(2)69歳女性(静岡県)、(3)不明、(4)91歳女性(北海道)、(5)34歳男性(北海道)、(6)不明(京都府)。【同定】供試6全菌株が以下のような同一性状を示した。集落は37℃、2～3週培養で初発し、S型(1株はR型)、非光発色性である。30および37℃で発育し、25、42および45℃で発育しない。TCH(1, 10μg/ml)培地に発育し、PNB(500μg/ml)、EB(5μg/ml)およびNaCl(5%)各培地に発育しない。鉄取込みは陰性。Tween80水解(5, 10日)、68℃カタラーゼ、硝酸塩還元およびピラジナミダーゼは陽性、ウレアーゼ、アリルスルファターゼ(3日法)および半定量カタラーゼは陰性。キャピリアTB陰性。DDHテスト陰性。全供試菌株間の16S rDNA、16S-23S ITS、*hsp65* 遺伝子および*rpoB* 遺伝子各配列の相同性は100%で、次に最も高い相同性を示したのは、それぞれ*M. tuberculosis* NCTC7416^T(99.1%)、*M. goodii* DSM 44160^T(87.5%)、*M. kansasii* CIP104589^T(95.0%)および*M. kansasii* CIP104589^T(91.8%)であった。これら6株中3株(うち1株は既報告株)のBroth MIC NTM(極東製薬工業)による薬剤のMIC値はRFP並びにCAMで最も低く、ともに0.03μg/mlであった。上記の諸性状から今回入手した6菌株は先に報告したと同一の新抗酸菌群に属するものと思われた。なお、前回報告した6株中4株はマウス接種実験において、接種動物の一般状態、剖検時の肺、脾の肉眼所見、還元CFU、病理組織学的所見から極めて弱毒であると思われた。(会員外共同研究者：岐阜大学院医学部：江崎孝行、大楠清文)

先天性 IL-12受容体欠損症患者から長期にわたって分離された *Mycobacterium porcinum* の細菌学的検査

○鹿住祐子¹⁾、宇田川忠¹⁾、前田伸司¹⁾、菅原 勇¹⁾、
長野 誠²⁾

結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター¹⁾、
(株) ビー・エム・エル臨床ゲノム部²⁾

【目的】非結核性抗酸菌は自然界にも多く分布し、中でも *M. fortuitum* は病院検査室などで分離される頻度の高い抗酸菌である。*M. fortuitum* には多くの近似の抗酸菌があり、そのひとつである *M. porcinum* は、1973年に東村らが *M. fortuitum* とは異なる迅速菌として、結核のようなリンパ節炎を引き起こしたブタから分離した。この *M. porcinum* が1996年から2007年にかけて7回、IL-12受容体欠損症患者から分離され、現在も各種抗菌剤にて治療中である。

【結果】これら7株は16S rRNA 法によって同率で *M. porcinum* / *M. neworleansense* と同定された。Invader 法では *M. porcinum* / *M. boenickei* / *M. neworleansense*、*rpoB* 遺伝子解析法では99.7% *M. porcinum* と同定され、*M. neworleansense* 97.4%、*M. fortuitum* 94.2%の一致で別種と判定された。*M. boenickei* は分析中である。被検株の DDH 法の結果は *M. fortuitum* と *M. peregrinum* 両方に発色し、判定不能であった。この被検7株は *rpoB* 遺伝子解析法によってそれぞれが100%同じ塩基配列であった。対照として別の病院の内視鏡から分離された *M. porcinum* 2株と比較した結果は1塩基違いであった。これら9株の従来法による性状と薬剤感受性試験については検査中である。

対照2株と被検株のうち96年株と07年株、ATCC33776 (*M. porcinum*)、ATCC6841 (*M. fortuitum*) を用いてモルモットの感染実験を行った。これらに差はなかったものの、全ての株で肺に小さな腫瘍を作った。

【考察】*M. porcinum* は病原性の考えにくい菌であるが、同定困難であり、注意が必要である。

検体を供与して頂いた国立病院機構三重病院の神谷齊先生に感謝致します。

肺 MAC 症の菌交替現象として発症した肺ノカルジア症の一例

○林原賢治¹⁾、松山政史¹⁾、林 宏紀¹⁾、斎藤武文¹⁾、
守屋 任²⁾

国立病院機構茨城東病院呼吸器疾患部内科¹⁾、
国立病院機構茨城東病院研究検査科²⁾

【はじめに】肺ノカルジア症は血清診断法が確立しておらず、早期診断が困難な疾患の一つである。今回、当院で気管支拡張症を伴う MAC 症の治療経過中に喀痰グラム染色により診断できた肺ノカルジア症の一例を経験したので報告する。【症例・経過】70歳女性。2002年7月血痰を主訴に来院。胸部 CT で中葉舌区の粒状陰影、気管支拡張像を認め、喀痰より複数回 MAC が証明され MAC 症と診断した。化学療法により MAC は検出されなくなったが、2005年7月から *M. abscessus* が培養で認められ、その後比較的早い発育の *M. abscessus* に類似した抗酸性を示す菌種が検出されていた。2006年6月頃より微熱・湿性咳嗽が続き同年7月入院となった。体温は37.8度で両肺野に湿性ラ音を聴取した。検査所見は WBC8200 μ /l、CRP4.0mg/dl、ESR47mm/h であった。画像で以前より存在していた左舌区の陰影の悪化所見が認められた。BIPM と GM 投与したが、喀痰のグラム染色で分枝を有する菌糸状のグラム陽性球菌を認め、千葉大学真菌医学センターで *Nocardia farcinica* と同定された。この結果より今回の増悪は本菌が原因と考え、ST 合剤の内服を開始した。ST 合剤の投与後、症状、画像所見、検査所見が改善し退院となった。【考察】肺ノカルジア症は免疫低下を来す疾患や免疫抑制剤使用症例での報告が多いが、近年 COPD、気管支拡張症などの慢性肺疾患を基礎疾患とする報告例が増加しつつある。また、*Nocardia* はグラム陽性で繊維状の構造を作るが、容易に断裂しやすく桿状菌や球状菌の構造を呈し、抗酸菌染色には弱陽性から陽性となる。培養検査では小川培地で発育し迅速発育群の抗酸菌との鑑別を要する。今回の症例はグラム染色の所見より *Nocardia* を疑い、早期に診断と治療が可能であった。

最近経験した、稀な非結核性抗酸菌症

○林 宏紀^{1,2)}、松山政史¹⁾、林原賢治¹⁾、齋藤武文¹⁾

国立病院機構茨城東病院呼吸器疾患部内科¹⁾、
日本医科大学呼吸器内科²⁾

【はじめに】：本邦では、非結核性抗酸菌症のうち MAC 症が80%以上を占めるとされる。一方でその他の菌種は数多く報告されているが、実際に肺病変を来す症例は少なく、その標準治療も確立されていない。今回我々は、当院で最近経験した稀な非結核性抗酸菌症を3例提示しその治療と経過について述べる。【症例】1. 68歳男性。高脂血症、慢性心不全で近医通院中、検診で右肺尖部の異常陰影指摘され当院紹介。症状として明け方の咳嗽があった。喀痰ならびに気管支洗浄液の培養で抗酸菌を認めた。各 PCR 陰性であった。結核予防研究所にて *M. shimoidei* と同定された。外科的に切除も考慮されたが、ご本人の希望もあり無加療で経過観察中である。2. 61歳男性。検診異常で当院受診され、胸部 CT で右肺尖部に空洞性病変を認め入院となった。喀痰抗酸菌塗抹陽性も各 PCR 陰性。気管支洗浄液でも抗酸菌塗抹陽性を確認し、最終的に DDH 法で *M. xenopi* と診断に至った。限局した病変であり外科的切除も検討したが、ご本人の希望もあり化学療法を先行する事となった。RFP, EB, CAM にて治療を開始。2年服用し

現在喀痰での抗酸菌塗抹・培養陰性を得ている。3. 76歳女性。血痰を契機に前医受診され、胸部 X 線で空洞性病変を指摘。気管支鏡洗浄液ならびにその後の喀痰検査で抗酸菌塗抹陽性を認めた。各 PCR は陰性。*M. kansasii* が疑われた、HRE を開始としたが後日 DDH 法にて *M. scrofulaceum* と判明。HRE を継続内服とし1年間治療を行い終了としている。

非結核性抗酸菌症、特に MAC 症に対する GFLX の有効性と安全性の検討

○藤田昌樹^{1,2)}、田尾義昭³⁾、加治木章⁴⁾、猪島一朗²⁾、
大内 洋²⁾、渡辺憲太郎¹⁾、中西洋一²⁾

福岡大学医学部呼吸器内科¹⁾、九州大学大学院胸部疾患研究施設²⁾、国立病院機構福岡東医療センター³⁾、国立病院機構大牟田病院⁴⁾

背景：*Mycobacterium avium* complex (MAC) 症には、クラリスロマイシン (以下 CAM) を含む加療が導入されているが、満足すべき成績は得られていない。ガチフロキサシン (以下 GFLX) は、MIC から判断すると MAC 症への効果が期待できる。しかし、系統的な臨床成績は報告されていない。本研究では、MAC 症に対する GFLX の有効性と安全性の検討を目的に、多施設臨床研究を行った。方法：ATS の基準を満たす MAC 症成人患者で、前治療の既往がなく、かつ糖尿病の既往がない症例を対象とした。同意書取得後、リファンピシン (RFP) + エサンブトール (EB) に加えて、CAM もしくは GFLX を1年間投与した。喀痰所見、画像所見、臨床症状改善度についてそれぞれ検討を行った。成績：3施設より、29例が登録され、CAM を含むレジメ (CAM 群) により15例、GFLX を含むレジメ (GFLX 群) により14例が治療された。明らかな有害事象は CAM 群に不整脈1例、GFLX 群に高血糖1例を認め、投与を中止した。喀痰所見では CAM 群10例 (71.4%)、GFLX 群11例 (84.6%) が改善した。画像所見では CAM 群11例 (78.6%)、GFLX 群11例 (84.6%) が改善した。臨床症状では CAM 群12例 (85.7%)、GFLX 群12例 (92.3%) が改善した。MAC 症治療に関しては、CAM 群と比較し GFLX 群の成績も良好と考えられた。結論：前治療がなく、糖尿病を基礎疾患に持たない MAC 症患者では、CAM + RFP + EB 療法のみならず、GFLX + RFP + EB 療法も選択肢として有効である事が証明された。

クラリスロマイシンに耐性化した肺 MAC 症例の治療・予後に関する検討

○桑原克弘、渡辺 靖、大平徹郎、土屋俊晶

国立病院機構西新潟中央病院

【目的】私たちは *M. avium-intracellulare* (MAC) 症の key drug であるクラリスロマイシン (CAM) の耐性化の要因を報告してきた。CAM 耐性化で治療が困難になると報告されているが、本邦では感受性が普及してから5年程度しか経過しておらず予後は明らかではない。そこでCAM耐性化がMAC症例の治療や予後に与える影響について検討した。【対象と方法】当院で2002年から2007年にCAM感受性32 μ g/ml以上の耐性化症例25例(*M. avium* 20例, *M. intracellulare* 5例)の臨床背景、耐性化後の治療と反応性、予後について検討した。【結果】MAC症診断時の画像では12例が nodular/bronchiectatic 型、13例が fibro-cavitary 型であったが最終観察時には空洞や高度な気管支拡張などの破壊性病変を20例が有していた。また3例を除きCAM単剤投与がなされていた。MAC症での死亡は9例であったが耐性判明後に多剤併用ができた例は4例のみと少なく治療効果は認められなかった。経過のわかっている11例の治療例はすべて持続排菌で積極的治療が7例に行われているが改善もしくは不変は2例のみで他症例は進行していた。アミノグリコシドやニューキノロンの併用の効果も明確ではなかった。重篤な合併症としてはアスペルギルス症が7例に認められた。【考察】死亡例では全経過平均8.5年で高齢者が多く積極的治療が行われた3例を除き、自然経過と考えられた。治療例でも1年程度のアミノグリコシドやニューキノロン併用は無効であった。生存例の耐性判明後の治療期間は0.5から4年であるがアミノグリコシドを含む多剤併用を行っている7例でも改善、不変は2例のみで治療効果は乏しい。20才代と50才代の2例については若年者であるにもかかわらずアスペルギルス症の合併などでQOLが低く、適切な手術を含む初期治療がなされていれば増悪しなかった可能性が高い。耐性化させないための手術を含む治療戦略のガイドライン化と耐性化後の治療法の開発が望まれる。

当院における難治性肺 MAC 症の検討

○森本耕三、石川理恵、守屋敦子、新井愛子、神宮浩之、安藤常弘、生島壮一郎、折津 愈

日本赤十字社医療センター

背景：肺 MAC 症は治療に難渋することが多い。化学療法により一時排菌陰性化を得られても効果不十分となり、再排菌を繰り返し肺病変の進展により呼吸不全に至る症例をしばしば経験する。初期治療による治療反応評価は検討されているが、治療難渋例の臨床像とCAM感受性試験の意義を明らかとするデータは少ない。方法：2006/1～2007/2まで培養陽性となった当院肺MAC症例のうち治療難渋例を2回以上の化学療法を施行している症例もしくは1回目の化学療法で陰性化を得られず長期に及んでいる症例：中葉舌区型(NB)15例、結核類似型(FC)9例として、レトロスペクティブに検討し、CAM感受性検査の意義についても考察した。結果：症例数NB：15(*M. avium* / 12 : *M. intracellulare* / 3)、FC：9(8 : 1)、観察期間NB：8.2年、FC：5年。平均年齢NB57歳、FC64歳。体重は観察期間中にNB3.0kg、FC6.1kg減っていた。血液データ上は血沈がNB群で時間経過とともに上昇していた(33→60)。いっぽうFCでは当初より高値でFCに比して上昇は少なかった(61→71)。化学療法はNB：32、FC：11回施行されていた。FC群は1回目の治療反応が不十分で長期に及んでいるものが殆どであった。副作用で1剤を中止、または化学療法を予期せず中止したのはNB：12、FC：4例あった。耐性菌はNB1例、FC2例に認められた。病変の進行は化学療法施行中で感受性があれば、陰性化は困難であるが病変の進行は緩やかであった。一方FC群は感受性があっても排菌は持続し破壊性に進行している症例認められた。結論：多剤併用が副作用などで充分に行えていない状況が明らかとなった。難渋症例は体重減少が明らかであり、治療戦略に影響を与える可能性が示唆された。FC群の治療難渋例では感受性があってもNB群と比較して早く進行する症例が多かった。

ガイドラインに沿った治療が行われた肺 MAC (*Mycobacterium avium* complex) 症の長期追跡調査

○小橋吉博、岡三喜男

川崎医科大学呼吸器内科

【目的】肺 MAC 症に対する治療としては、ガイドラインで提唱された RFP、EB、CAM にアミノ配糖体を加えた併用療法を原則として行うようにしている。今回我々は、ガイドラインに沿った治療開始後長期にわたり経過観察をしえた肺 MAC 症の症例をまとめ、治療の終了のタイミングについても検討したので報告する。

【対象と方法】対象は、1998年4月以降、当施設および関連4施設において1年以上のガイドラインに沿った治療ができて、治療終了後も少なくとも1年以上は経過観察しえた90例とした。これらの症例の背景因子、治療成績、治療終了後の長期にわたる経過観察所見に関して検討した。【結果】対象90例（男性34例、女性56例）の平均年齢は63歳であった。原因菌は、*M. avium* 47例、*M. intracellulare* 43例であった。治療成績は、菌陰性化が54例（60%）にみられていたが、臨床的改善は35例（39%）にとどまっていた。菌陰性化がみられた54例のうち30例は一旦治療を中止して経過観察をしていたが、うち18例（60%）はその後再排菌を認めたのに対して、同じ治療を1～4.8年間継続していた24例では9例（38%）の再排菌にとどまっていた。再排菌をきたした症例の大半は男性で空洞を有した結核類似型であった。一方、臨床的に改善がみられた35例中18例は一旦治療を中止して経過観察をしていたが、このうち10例（56%）はその後再悪化を認めたのに対して、同じ治療を1～4.8年間継続していた17例では悪化は6例（35%）にとどまり、女性の中葉舌区型において再悪化がみられにくい傾向があった。【考察】今回の検討からは、肺 MAC 症に対する治療をいつ中止するかについて、たとえ菌陰性化が得られても、中止後再排菌をきたす比率の方が高いことから、長期にわたりガイドラインに沿った治療は継続した方が良いと思われた。（共同研究者：杉生忠昭、清水大樹、大藤 貴、大植祥弘、矢木真一、毛利圭二、尾長谷靖、宮下修行）

結核入院治療患者の推移

○豊田恵美子¹⁾、森野英里子²⁾、吉澤篤人³⁾、小林信之³⁾、
工藤宏一郎³⁾

国立病院機構東京病院¹⁾、自治医科大学²⁾、国立国際医療センター³⁾

緊急事態宣言以降、結核医療体制の変動する中で、結核病床数、入院日数の減少が顕著である。関係分野の尽力の成果として年間新規結核発生数も7%ずつ減少しているが、結核入院患者の状況に変化がみられるかを検討した。（目的）結核対策による結核入院患者の質の変化の検討（対象と方法）国立国際医療センター結核病棟入院患者のデータベースを用いて、2001年、2004年、2006年の結核入院患者の特徴、結核の重症度、治療内容、入院期間等を比較した。対象は新規活動性結核患者202人（2001年）、259人（2004年）および185人（2006年）計646人で、既存のデータベースを用いて検討した。（結果）国立国際医療センター結核病棟では2003年より退院基準が変更、2006年より病床数が80から40床に減少している。患者数/病床数は、2.5→3.2→4.6と上昇し、平均入院日数は89.8日→77.5日→68.0日と有意に短縮した。患者の平均年齢は51.4才→53.2才→55.3才と有意に高齢になっていた。入院患者の特徴として男女比、再治療、重大な合併症、外国人、大量排菌、重症結核、多剤耐性、PZAを含む標準治療、副作用の出現頻度、入院中の死亡を3群で比較したが、有意差は認めなかった。（考察）結核予防法の改正につづき、感染症法への移行とともに結核治療の場が入院から外来へと移行しつつある。過去5年間に全国的に結核病床が減り、入院日数が短縮する中で、入院する患者の状況はより高齢となったが、重症度や副作用の出現などに大きな差は見られなかった。現時点では感染防止、潜在性結核治療、早期発見の効果が反映されているとはいえない。このまま結核病床やスタッフがさらに減少の一途をたどるなら、結核医療の成り行きが懸念される。（結論）全国の結核患者数、結核病床の減少、入院日数の減少が見られる。しかし塗抹陽性結核患者数、重症結核、副作用や耐性などにより順調な治療ができない症例、死亡例などは減少していない。

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（第2報）

○中坪直樹、成田友代、加藤絢子、池永 泉、
佐藤麻理子、阿蘇由比

東京都多摩立川保健所

【目的】昨年に引き続き、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・QFT検査・DOTSなど）を行った。

【方法】対象は平成19年9月1日時点で管内の結核医療指定医療機関に登録されている110の病院・診療所であり、郵送により9月21日にアンケート用紙と地域連携パス説明資料を配布し、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】110医療機関のうち回答数は91、回答率は83%であった。治療が必要な潜在性結核感染症は患者の年齢によらず届出の対象となったことを知っていたのは45医療機関(49%)、患者の年齢によらず公費負担の対象も対象となったことを知っていたのは27医療機関(30%)であった。QFT検査を知っているのは57医療機関(63%)と昨年度(35%)より増えていた。服薬支援については、DOTSという言葉を知っていたのが54医療機関(59%)と昨年度(44%)より増えていた。現在当保健所では服薬パスノートを活用した地域連携パスの普及に力を入れており、服薬パスノートを「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」と回答した数は計65医療機関(71%)であった。今後も結核に関する最新情報等についての普及を進めると共に、医療機関と連携を取り、地域に戻った結核患者の入院・退院・地域へと連続性一貫性のある服薬支援体制をより充実させていきたい。

最近3年間の新結核入院患者の治療コホート分析と、中断例の検討

○町田和子¹⁾、川辺芳子¹⁾、豊田恵美子¹⁾、島田昌裕¹⁾、松井芳徳¹⁾、有賀晴之¹⁾、大島信治¹⁾、鈴木純子¹⁾、益田公彦²⁾、川島正裕²⁾、松井弘徳²⁾、田村厚久²⁾、永井英明²⁾、長山直弘²⁾、赤川志のぶ²⁾、倉島篤行²⁾、四元秀敏²⁾、水田洋子²⁾、波田野なみ子²⁾、加藤久美子²⁾、高木美香²⁾、菅原美保子²⁾、遠藤卓²⁾
国立病院機構東京病院呼吸器科¹⁾、同 看護部²⁾、同 医療福祉相談室³⁾

【目的】2004-2006年の3年間の治療コホートと治療中断例についての検討を行った。【対象と方法】対象は2004-2006年に結核病棟に入院した新規結核患者。方法は外来カルテ(オーダーリングも参照)、主治医およびMSW問い合わせ、転院症例については、管轄(含連携)保健所への協力依頼によりコホート転帰を調査した。入院症例の検討項目は、性、年齢、要支援の有無、排菌状況、病型、治療の種類、今回の治療内容、入院時転帰、合併症、副作用などであった。【結果】症例数は、2004年、2005年、2006年の順に、415(男:女 297:118)、416(303:113)、368(272:96)であった。年齢分布では、全体としては、70代、30代にピークがあり、男では70代、50代、30代の3峰性、女では80代、20代の2峰性であった。初回治療は、296例、348例、275例、再治療は、39例、40例、47例となった。治療成功率は68%、65%、57%、死亡率は17%、23%、23%であった。転出例は37例、18例、21例、治療中は10例、29例、42例となった。初回治療の成功率は、75%、70%、63%、死亡率は14%、22%、21%であった。外来中断例(含む転院例)は、10例、1例、8例で、自己退院後不明例は5例、1例、1例であった。自施設の外来中断例は、8例、1例、3例で、自己退院を含む中断率は2.9%、0.5%、1.0%となる。外来中断例は、男11例、女1例で、治療は初回治療9例、再治療3例で、中断の時期は退院後早期に多かった。中断後まもなく治療を再開したのは1例であった。【考察および結論】中断脱落を防ぐには、予約による受診のチェックと、非受診時のその場での追跡と受診うながしが必要である。これには、医師、病棟および外来看護師、保健所との連携が不可欠である。

結核患者の禁煙支援を考える
～禁煙教室のあり方について～

○横山邦子、小島美佐子、福島直美、藤原由子、
西川百合子

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

[研究目的] 退院後に再喫煙の問題解決に向け、再喫煙に至るきっかけや環境要因を明らかにする事を目的とし、今後の禁煙支援の援助内容について考察する。[研究方法] 半構成的インタビューによる探索的記述研究である。禁煙活動として敷地内禁煙・禁煙外来・禁煙教室を行っている一病院において通院中の患者より退院後の禁煙・喫煙状況を聞いた。対象は禁煙教室受講後、退院した6名の結核患者である。[倫理的配慮] 研究参加者に研究の主旨及びプライバシー保護、データの匿名化について説明し文書で同意を得る。[結果・考察] ①ニコチン依存：生活の一部として「口寂しい」「手持ちぶさた」「起床時に吸いたくなる」「スーとして安心する」等の心理的・身体的な欲求を満たす言葉として表現された。②健康管理の指標：「咳・血痰」「体調の良いときはたばこがおいしい」という健康バロメーターとして用いていた。③時間の経過：「日にちが経つと色々あって吸いたくなかった」「仕事や日課があれば吸わないと思う」時間の経過と共に気のゆるみが生ずる。④意志の弱さ：「周囲の人が吸っているのを見てほしくなった」「タバコ道具は捨ててなかった」等の言葉で表出している。④健康意識の高まり：「禁煙し身体が軽くなった」「規則的な生活になった」等禁煙のメリットを身体で体験している。以上のように再喫煙に至ったきっかけ・環境要因を抽出することができた。結核患者だからこそ病気の経過とともに肺の状態をより感知し易く、いっそうの健康意識の高まりに効果的であり、身体で体験する、体得する事を援助していくという方向性が望ましい。

新感染症法の結核入院に及ぼす影響に関する検討

○町田和子¹⁾、川辺芳子¹⁾、豊田恵美子¹⁾、松井弘穂¹⁾、田村厚久¹⁾、永井英明¹⁾、長山直弘¹⁾、赤川志のぶ¹⁾、倉島篤行¹⁾、四元秀毅¹⁾、水田洋子²⁾、波田野なみ子²⁾、加藤久美子²⁾、高木美香³⁾、菅原美保子³⁾、遠藤卓³⁾

国立病院機構東京病院呼吸器科¹⁾、国立病院機構東京病院看護部²⁾、国立病院機構東京病院呼吸器科医療福祉相談室³⁾

【目的】新感染症法の施行に伴い、結核入院治療は新段階を迎えた。当院では、2002年からDOTS事業の一環として、毎月東京病院保健所結核連携会議（DOTS会議）を開催し、保健所との連携を進めてきた。2002年8月～2006年12月入院患者までは、患者数の多い20保健所を対象に前々月入院患者の情報交換を行い、2007年1月から全入院患者の管轄保健所を対象とし、新感染症法の施行された4月から前月入院患者を連携会議の対象とした。今回は、新感染症法の影響をみるために、1)2006年と2007年の新入院患者の入院期間を中心とした比較検討、2)同時期の入院医療費の比較検討、3)保健所のDOTS会議参加状況の検討を行った。なお当院では、菌情報、治療状況についての質問には随時MSW室宛FAXで対応している。【対象と方法】対象は、1)2006年および2007年の4月～9月新入院患者それぞれ186名、201名と、その検討を行うDOTS会議2)レセプト内容の追跡できた2006年および2007年の8～9月の新入院患者であった。検討項目は、年齢、性別、治療の種類、排菌状況、要支援度、入院期間、入院医療費の内容、連携保健所のDOTS会議への参加状況とした。【結果】2006年および2007年の要支援患者は、それぞれ、87名(男65:女22)、95名(男76女19)であり、塗抹陽性患者は132名、143名で、初回治療患者は143名、162名となった。DOTS会議への平均出席保健所数はそれぞれ11.8で、13.7で、入院患者の54%、60%をカバーした。【考察および結論】2007年9月7日の新入退院基準の影響を考えると、入院期間の比較は4月～7月新入院患者とする方が妥当かもしれない。新感染症法の影響を評価するにはコホートを含めた解析が必要である。

当院における初回治療肺結核症例の菌検査経過
—「退院の取扱い」の検討—

○駿田直俊、小野英也

国立病院機構和歌山病院

【目的】平成19年9月に厚生労働省健康局感染症課長より「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における結核患者の入退院及び就業制限の取扱いについて」の通知がされた。国立病院機構における平成17年からの退院基準に比べると厳格であり、特に入院期間が延びること・就業制限期間がのびることより、患者本人だけではなく、家族・病院・行政それぞれに大きな影響がでることが予想される。そこで当院における初回治療肺結核治療患者について結核菌塗抹・培養の経過につき検討を行った。(結果)平成18年4月より治療を開始し、治療終了まで当院外来にてフォローを行った(死亡例は除く)菌陽性初回治療肺結核患者30例を対象とした。男性21例、女性9例、平均年齢61.8歳、塗抹陽性18例、培養のみ陽性12例、H耐性2例で他28例は全剤感受性であった。塗抹陽性例における平均入院期間は、42.7日(15-166日)であった。喀痰菌検査については、入院時は2週間毎に退院後は4週間毎の外来受診時に定期的に行った。塗抹陽性例での、初回塗抹陰性化までの平均期間は37.8日(14-97日)であり、14日まで5.6%、21日まで33.3%、28日まで44.4%、42日まで72.2%、56日まで88.9%であった。初回培養陰性化までの平均期間は42.6日(8-99)で、14日まで10%、21日まで26.7%、28日33.3%まで、42日まで56.7%、56日まで73.3%であった。塗抹が1度陰性化した次の検査で陽性となった例が4例22.4%で、それらのうち培養が陰性であるものは1例であった。2回陰性の後、次の検査で陽性となる例は1例もみられなかった。培養が1度陰性化した次の検査で陽性となる例は1例もなかった。(考察)塗抹の3回連続陰性化を基準とした新しい「退院の取扱い」に準じ、従来の検査間隔で行うと明らかに入院期間が延長となる。早期の連続した陰性化確認のためには、より短い間隔で、より頻回の検査が必要となる。入院期間の延長を含め検査の増加など医療費負担も増えること、また入院期間延長および就業制限期間延長により患者本人の経済的負担も増えることが予想される。退院基準としての結核感染の危険性・危険度の評価およびこの通知の正当性についての議論は別に必要ではあるが、当院での検討では初回治療患者および多剤耐性でない症例については、塗抹は2回続けて陰性、培養は1回陰性であれば引き続きの陰性の確認は必要ないと考えられる。

結核とDOTSに関する調剤薬局薬剤師の認識調査

○藤本和利、水野由紀、大谷すみれ、川田 博、宮入 守

国立病院機構南横浜病院

【目的】これからの結核治療が目指す地域DOT、薬局DOTSへの課題を探るため、横浜市内の調剤薬局薬剤師の結核治療及びDOTに対する認識状況を評価した。【方法】横浜市内の「結核治療指定医療機関薬局」に対し質問紙の郵送留置によるアンケート調査を行い、結核治療に対する知識DOTの意味、横浜市薬局DOTS事業への認識と参加意思等、を調査した。【結果】対象714施設の内306施設より回答を得た。回収率は43%だった。標準治療法については、8割が知識を持っていたが感染の恐れがなくなる時期については理解不足が目立った。DOTSについては、65%が知識を持っていたが具体的な確認手段となると十分に理解されていなかった。薬局がDOTSに関わることは肯定的な意見が多数を占めたが、実際の来店に際しては抵抗感を持つ回答が目立ち、知識を持っていることと現実の行動や心理的受け止めには乖離があった。横浜市薬局DOTS事業については半数が知っていたが、実際の登録はこのうち3割に過ぎなかった。その理由としては知識不足や経験不足が半数を占めた。今後の登録意思については、登録数の増加が示唆された。事業への要望としては、説明を希望する旨の要望が多く、啓蒙活動の必要性を再確認する結果となった。【考察】調剤薬局薬剤師は、結核治療についての知識を十分に持っており、服薬確認の必要性を認識していた。しかし、結核の感染機序の詳細や薬局DOTS事業については、その認識度は不十分な状況にあり、この事が参加意欲の低下原因になっていると思われる。今後は、幅広い啓蒙活動を通して支援薬局数の増加を促進することが必要であると考えられた。しかし、一人薬剤師のため対応が物理的に難しい薬局も見られ、その対策が今後の課題として残された。

結核指定薬局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

○加藤絢子、成田友代、中坪直樹、池永 泉、
佐藤麻理子、阿蘇由比

東京都多摩立川保健所

【目的】平成19年結核予防週間の機会を利用し、結核指定医療機関である薬局（以下、指定薬局）に登録されている多摩立川保健所管内の全ての薬局の管理者（薬剤師）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、管内における薬局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（潜在性結核感染症の治療、DOTS などについて）を行った。

【方法】対象は平成19年9月1日時点で保健所の結核指定医療機関に登録されている133の指定薬局であり、郵送により9月21日にアンケート用紙と地域連携パス説明資料を配布し、記入を依頼した。調査内容はFAXにより薬局から回収し、回収期日を1週間過ぎて回答がない場合には、1回のみ提出依頼を行った。

【結果・考察】133薬局のうち回答数は122薬局、回答率は92%であった。法改正に伴い、結核が感染症法に位置づけられたことは、73薬局（60%）が「知っている」と回答。潜在性結核感染症の治療が、年齢に関わらず公費負担の対象になっていることを「知っていた」のは31薬局（25%）であった。服薬支援について、「DOTSという言葉を知っている」が70薬局（57%）、薬局での服薬支援の可否については「すでに行なっている」と「今後行ないたい」が計75薬局（62%）であった。現在、当保健所では服薬パスノートを活用した地域連携パスの普及に力を入れており、服薬パスノートを「活用できる」と回答したのは102薬局（84%）であった。今後も結核に関する最新情報等についての普及を進めるとともに、薬局との連携を図り、入院・退院・地域へと、連続性一貫性のある結核患者への服薬支援体制をより充実させていきたい。

QFT-TB 2G の有用性の検討 - 細菌学的検査等との比較 -

○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

【目的】結核症の診断は結核菌の証明が gold standard であるが、日常臨床においてはしばしば困難なことがある。これまで、菌が証明できない場合、臨床症状や画像所見に加えて、ツベルクリン反応検査や胸水中のリンパ球比率や ADA 値などが参考所見として利用されている。QFT-TB 2G 検査が最近臨床応用されてきたが、その有用性をこれらの項目と比較し検討した。【対象】2007年1月から10月までに、当センターに入院または外来通院した肺結核（疑いを含む）患者及び胸水のある患者を対象とした。【方法】入院または初診時に行った3連続検痰の塗抹培養検査による「塗抹または培養検査での結核菌の証明」と QFT-TB 2G 検査の診断一致率。「治療的診断が有効」と QFT-TB 2G 検査の診断一致率。胸水のある患者で結核の根拠とした「胸水中の菌の証明」、「QFT-TB 2G 検査陽性」、「胸水中の ADA 高値 (>50)」の有用性を結核の治療が有効だった患者で比較検討した。【結果】対象者は48人。「塗抹または培養検査での結核菌の証明」を gold standard として QFT-TB 2G の感度は78%、特異度は86%だった。「治療的診断が有効(菌の証明ありを含む)」を gold standard として QFT-TB 2G の感度は79%、特異度は86%だった。結核性胸膜炎疑いで結核の治療を開始し、有効だった患者で喀痰塗抹培養陰性症例では、胸水中の結核菌培養陽性は5/9、QFT-TB 2G 陽性は6/8、ADA 高値は4/5でいずれも高い陽性率を示した。【まとめ】QFT-TB 2G は感度、特異度とも高く十分臨床で利用できると思われる。結核性胸膜炎の患者でも QFT-TB 2G は診断の根拠として使用できる可能性が示唆された。更に症例を重ねて検討したい。

神戸市で平成17年から結核接触者健康診断時に実施したQFT-2G検査と接触度について

○藤山理世¹⁾、田中賀子¹⁾、樋口純子¹⁾、白井千香¹⁾、片上祐子¹⁾、青山博¹⁾、千原三枝子¹⁾、河上靖登¹⁾、岩本朋忠²⁾、園部俊明²⁾、鈴木克洋³⁾、岡田全司³⁾、坂谷光則³⁾ 神戸市保健所¹⁾、神戸市環境保健研究所²⁾、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター³⁾

【目的】神戸市では、平成17年11月より接触者健診にQFT-2G検査を適宜併用し、これまでに23事例、計687名に実施した。事例ごとに背景が異なり比較は困難であるため、接触度を考慮に入れてQFT-2G検査の有用性を検討した。【対象】平成18年度までは主にディンジャーグループで小学生以上29歳以下の集団を対象とし、15事例517名に実施。平成19年度は改定された接触者健診の手引きを考慮し、接触度の高い発病者の家族も対象に加え、年齢は制限せず10月末までに8事例170名に実施した。計23事例のうち6事例については既感染者が多いと考えられ除外し、17事例522名を対象とした。【方法】QFT-2G検査は、接触者健診時に、同意の得られた者から血液5mlを採取し、6時間以内に神戸市環境保健研究所でクオンティフェロンTB-2G(日本BCGサブライ)を用いて測定した。既往歴、職業歴、BCG歴等を問診し、また接触状況のスコア化を試み(接触度)、検査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、換気良好であれば×0.5と設定した。17事例522名について接触度と、QFTの陽性率及びツ反30mm以上者の率とを比較した。【結果】QFT陽性は28名、ツ反30mm以上の者は115名。接触度は4~4368に分布した。1~100：242名(QFT陽性7、ツ反30mm以上80)、101~200：113名(3、24)、201~300：88名(5、27)、301~400：27名(4、0)401~500：7名(4、4)、601~700：3名(3、3)、1001~2000：31名(4、8)、2001~3000：10名(1、3)、4001~5000：1名(1、1)。接触度が400境界に、QFT陽性率の高低差がみられた。またツ反30mm以上では、接触度400以下で予防内服の対象者を過剰に選定している可能性が示唆された。2年経過した事例でQFT陰性者からの発病はない。【考察】事例ごとに背景が異なり、比較が困難であるため、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、接触度が低いと思われる例にも陽性者がみられた。罹患率の高い地域であるため既感染者も含まれ、評価は困難であるが、接触者健診の検討の際に接触度を考慮に入れることは有用であると考えられた。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。

活動性肺結核患者におけるESR、CRP、SAA測定の意義

○古橋一樹¹⁾、須田隆文¹⁾、千田金吾¹⁾、池田政輝²⁾、鈴木研一郎²⁾、白井敏博²⁾

浜松医科大学呼吸器内科¹⁾、静岡県立総合病院呼吸科²⁾

【目的】赤血球沈降速度(ESR)、C反応性蛋白(CRP)や血清アミロイドA蛋白(SAA)は日常汎用されるが、各種炎症性疾患における使い分けに関しては十分理解されていない。今回、活動性肺結核における各パラメーターの測定意義について検討を加えた。【方法】対象は2005年4月から2006年3月の1年間に静岡県立総合病院呼吸器科に入院した活動性肺結核患者106例(男性63例、女性43例、平均年齢68(19-95)歳)。入院時および退院時のESR、CRP、SAAと喀痰Gaffky号数、結核病学会病型分類との関連について検討した。【結果】ESR、CRP、SAAの各パラメータ間には有意な正の相関を認め、特にCRPとSAAの間に強い相関を示した。いずれも胸膜病変と有意な相関を示したが、CRPとSAAはGaffky号数に、またCRPは病変の拡がりにも有意な相関を認めた。CRP、SAAの退院時陽性率はそれぞれ51.9%、53.8%であり、ESRの80.2%と比較し低率であった。【考察】活動性肺結核患者においてCRP、SAAは急性期や入院時の病勢を反映し、ESRは退院後の経過観察に適していることが示唆された。

肺結核における全血 QuantiFERON®TB-2G と喀痰 PCR の比較検討

○江原尚美¹⁾、福島喜代康¹⁾、掛屋 弘¹⁾、大野秀明²⁾、
迎 寛²⁾、斎藤 厚²⁾、河野 茂¹⁾

日赤長崎原爆諫早病院¹⁾、長崎大学第二内科²⁾

【目的】近年、高齢者結核が増加している。QuantiFERON®TB-2G (QFT-2G) は、invitro で末梢血を結核菌特異的蛋白 ESAT-6 および CFP-10 で刺激後、上清の IFN- γ 産生を測定し、結核を診断する免疫学的診断法である。今回、未治療結核患者での全血 QFT-2G と喀痰 PCR について比較検討した。【対象・方法】対象は2005年8月から2007年9月までに培養にて診断された未治療活動性肺結核患者54例（男性30例、女性24例、平均66.6歳）である。QFT キットを用いて ELISA 法で測定し、ESAT-6 および CFP-10 の2抗原いずれかの刺激による IFN- γ 産生が0.35IU/ml 以上を陽性、2抗原刺激による IIFN- γ 産生がともに0.1IU/ml 未満を陰性とした。喀痰 PCR は抗酸菌核酸キット（コバシアンプリコア®マイコバクテリウム）を用いて行なった。【結果】未治療の活動性肺結核患者54例では45例が QFT 陽性で感度は83.3%であった。一方、喀痰採取不能であった2例を除いて喀痰 PCR 陽性は52例中38例であり、感度は73.1%であった。全血 QFT-2G と喀痰 PCR を併用すると、54例中53例（98.1%）であり、低アルブミン血症の1例のみが QFT-2G が0.173IU/ml と判定保留で喀痰 PCR も陰性（喀痰 G2号）であった。【考案・結語】全血 QFT-2G と喀痰 PCR は共に98%の高い特異性が報告されている。QFT-2G は喀痰採取不能な場合でも検査可能であるが、全身状態不良例、免疫抑制状態や超高齢者で感度が低下する可能性がある。しかし、全血 QFT-2G は喀痰 PCR より高い感度を有しており、活動性肺結核の診断において両者の併用は有用であると考えられた。

当所における多剤耐性結核菌の分子疫学

○田丸亜貴

大阪府立公衆衛生研究所感染症部細菌課

【目的】大阪府を含む大阪湾岸地域は本邦で最も結核まん延率の高い地域である。この地域での多剤耐性結核菌（MDR-TB）の感染経路の一端を調査するため、大阪府立公衆衛生研究所に搬入された MDR-TB の分子疫学調査を実施した。【対象と方法】2000年から2007年11月までに、種々の検査依頼のために大阪府内と近隣市町村から当所に搬入された多剤耐性結核菌29株を対象とした。対象株は Suplly らの15-loci と JATA(12)-VNTR および QUB3232 と QUB4120 を組み合わせて変更を加えた24-loci の VNTR 型別（24loci-VNTR）で解析し、遺伝子型を比較した。MDR-TB と当所で実施している地域分子疫学対象株の VNTR 型も比較した。【結果】24loci-VNTR の結果、MDR-TB 間で遺伝子型の一致した株が13株、4クラスター発見された。4クラスターの内訳は2株のクラスターが2個（クラスター A、B）、3株のクラスターが1個（クラスター C）、6株のクラスターが1個（クラスター D）であった。クラスター A、B では2株のクラスター形成株はいずれも初発患者由来で、患者住居地域が一致した。クラスター A、C、D の遺伝子型は地域分子疫学対象株には見られなかったが、クラスター B の遺伝子型は地域分子疫学株で感受性の株とも一致した。クラスターを形成しなかった MDR-TB16株のうち、4株は地域分子疫学株とクラスターを形成した。これら4株のうち1株は持続排菌患者由来株、3株は再発患者由来株であった。残る12株と遺伝子型が一致する株は今回の被験株のなかではみられなかった。【まとめ】MDR-TB 株で4クラスターが形成され、そのうちの2クラスターは初発患者由来株からなり、各々の患者住居地が一致していた。これら MDR-TB 株の感染経路について更に詳しい調査が必要である。

74

北京型結核菌のサブグループにおける遺伝的特徴：
VNTR 多型解析を中心として

○和田崇之¹⁾、岩本朋忠²⁾、吉田志緒美³⁾、長谷 篤¹⁾

大阪市立環境科学研究所微生物保健¹⁾、神戸市環境保健
研究所微生物部²⁾、国立病院機構近畿中央胸部疾患セン
ター³⁾

【目的】結核菌の遺伝型グループの1つである北京型ファミリーは、東アジア地域を中心に世界的にまん延しており、その高病原性が懸念されている。第82回本総会において報告したように、これまでに我々は縦列反復配列多型 (Variable numbers of tandem repeat, VNTR) 解析に基づく分子系統樹構築、SNP 解析およびゲノム欠失領域の同定により、北京型ファミリーにおけるグループ内進化の過程を推察しえた。本年度は同ファミリー内に確認された6つのサブグループに着目し、各々の遺伝的特徴の抽出分析に着手した。とりわけ VNTR 多型に関して各サブグループに特異的な型別傾向を把握し、分子疫学的应用を目的とした領域定義を行なった。

【方法】2001-04年において大阪市・神戸市で分離された北京型結核菌355株をモデル集団とし、Supply's15領域による VNTR 型別に基づく分子系統樹を構築した。ソフトウェア Bionumerics によって提供される分子系統樹アルゴリズム Minimum Spanning Tree から、これらの株群は6つの遺伝学的サブグループに分類される。各々のサブグループに属する株ごとに VNTR 型別を再分析し、特徴的な遺伝的挙動を示す領域を抽出した。

【結果と考察】各サブグループには、Supply's15領域のうち1-2領域について特異的な繰り返し数を示す VNTR 型別が存在していた。逆に、サブグループ分類とは関連を認めない反復数変化を示す領域の存在も認められた。このような多型領域における VNTR 型別変異の挙動の差は菌株間の遺伝的連関を推定する上で重要な情報となり、結核の分子疫学において伝播ルートを推察する手がかりとなり得るものである。現在、わが国における標準法として提案されている JATA (12) -VNTR や他の遺伝的特徴についても同様の分析を続けており、本発表ではそれらを合わせた結果を発表予定である。

75

大阪市内の接触者調査における北京型結核菌サブグループ分布状況

○長谷 篤¹⁾、和田崇之¹⁾、下内 昭²⁾

大阪市立環境科学研究所微生物保健¹⁾、大阪市保健所²⁾

【目的】我が国で分離される結核菌は北京型ファミリー株が約70-80%を占め、集団感染事例における分子疫学的解析では、これらの正確な型別分離が必須である。我々は、北京型結核菌が VNTR 型別に基づく遺伝的関連性により、6つのサブグループに分類可能であることに着目している。このような分類が結核の接触者調査に寄与しうることを確認するため、大阪市内で実施している結核菌遺伝型別の結果について詳細な分析を行なった。

【方法】05年7月から07年9月において保健所から本研究所に型別解析依頼された事例は42事例 (95株)であった。RFLP 型別解析による検査結果は一致例：21事例 (63株) および不一致例：21事例 (32株)であった。これらすべての菌株について北京型/非北京型分類を行い、JATA (12) -VNTR 型別解析を実施した。さらに、北京型結核菌については VNTR 型別に基づくサブグループ分類を行い、事例ごとにおける各サブグループの分布状況を確認した。

【結果】一致例では、16事例 (76.2%) が北京型結核菌による集団感染が疑われる事例であった。これらの事例では6サブグループがすべて確認された。このうち特定のサブグループにおいて、JATA (12) -VNTR 型別が完全に一致し (14株)、未知の経路による伝播が懸念された。一方、不一致例では20事例 (95.2%) において北京型結核菌が含まれていた。北京株のみから構成された解析事例は16事例 (76.2%) であったが、サブグループ分類まで同一であった事例は1事例のみであった。

【考察】北京型結核菌のサブグループ分類は VNTR 型別の特徴により容易に判定され、特に型別不一致事例における分子疫学的解析において、明確に「不一致」を判定する上で重要な指標となりうるものと考えられた。また、JATA (12) -VNTR 型別が完全に一致した事例について追加疫学調査を実施し感染機会を検討する必要がある。

12VNTR (JATA) を用いた同一感染源疑い事例の解析

○村瀬良朗¹⁾、大角晃弘²⁾、内村和広²⁾、前田伸司¹⁾結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター¹⁾、
結核予防会結核研究所研究部²⁾

【目的】

接触者検診を迅速に実施するために迅速な遺伝子型別法の導入が望まれている。従来の VNTR 法 (12MIRU, 4 ETR) の識別力は IS6110-RFLP と比較して劣っており、その代替法として導入する際の問題点の一つであった。昨年度、我々は日本全国から収集された臨床分離株を用いて 35locus の評価をおこない、locus の組合せを最適化して識別力を向上させた 12VNTR (JATA) を報告した。本年度は、12VNTR (JATA) を実際の同一感染源疑い事例の識別に用いる有用性について検討した。

【対象と方法】

1999年～2007年の結核登録患者のうち、菌培養陽性で、保健所等より同一感染源を識別する目的で遺伝子型別解析依頼のなされた 44事例、119株を用いた。遺伝子型別法として、IS6110-RFLP 法および 12VNTR (JATA) を用いた。また、比較対象として、Classical 16VNTR (12MIRU, 4 ETR) と 15VNTR (Supply) (JCM. 4498-4510. (2006)) を用いた。

【結果】

44事例について RFLP 分析を実施したところ、そのうちの 33事例は同一感染源事例であり、残りの 11事例は同時多発事例であると判断された。同様に 12VNTR (JATA) および、Classical 16VNTR、15VNTR (Supply) を用いて解析したところ、その識別結果はすべての事例において RFLP の結果と一致していた。

【考察】

VNTR 法の識別力を RFLP 分析以上に高めることにより、例えば職場内感染事例などを異なる株による同時多発事例と判断する可能性が高まる。今回の解析では、12VNTR (JATA) および 15VNTR (Supply)、Classical 16VNTR を用いた同一感染源疑い事例の識別結果は RFLP の結果とよく相関しており、これらの VNTR 法が RFLP 法の代替法として適切であることを示唆していた。しかしながら、解析数が未だ限られているため、今後も継続して識別結果を蓄積していくことが必要であると考えられる。

同一患者から経時的に分離した結核菌株による、VNTR の安定性

○阿野裕美¹⁾、松本智成¹⁾、西森 敬²⁾、高嶋哲也¹⁾大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター¹⁾、動物衛生研究所²⁾

【はじめに】結核の疫学は、遺伝子型別法の導入によって目覚ましい発展を遂げ、現在では IS6110-RFLP 法に代わり VNTR 法が世界の主流となった。VNTR を用いる場合、菌株分離能の高さと同時に、各領域の安定性は重大な要素である。すでに我々は、IS6110-RFLP の生存分析に基づく転位活性が持続排菌症例 5年、再治療症例 4年であり、これに対して ETR と MIRU の 16 VNTR は最長 9年まで安定である事を報告している。昨年末に Supply 等が 24領域の optimized-VNTR を提唱した。(P. Supply et al. JCM. 2006 ; 44 : 4498-4510) しかし、この中で安定性は検討しているが、期間に関する検討は無い。そこで今回は、optimized-VNTR を加えた各領域の長期的な安定性について報告する。

【対象】持続排菌患者 28名、再治療患者 33名から経時的に分離された結核菌 (計 138株) を対象とした。

【結果】(1) 持続排菌患者：分離間隔が 10年を超す 2名を含む 27名が全領域一致し、平均分離間隔は 1450日であった。この内 4名が 4領域に double-peak を示した。外来性再感染と考えられる 1名は、6領域異なっていた。(2) 再治療患者：30名が全領域一致し、平均分離間隔は 770日であった。1名が 2領域に double-peak を示した。外来性再感染と考えられる 3名は、8領域以上異なっていた。

【考察】結核症では感染から発病まで数十年を要する場合もある事を考慮すると、同一感染源から感染した集団を把握する前提条件として、進化速度が十年程度の適切な領域を用いる必要がある。我々の検討により、16 VNTR, optimized-VNTR 共に最長 10年以上安定である事が判明した。

IS6110RFLP-low copy M. tuberculosis における VNTR 法の菌株分離能

○阿野裕美¹⁾、松本智成¹⁾、西森 敬²⁾、高嶋哲也¹⁾

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター¹⁾、動物衛生研究所²⁾

【目的】IS6110-RFLP は、IS6110が5 copy 以下の結核菌 (Low-copy TB) の菌株分離能が不十分である。それを補う為に spoligotyping が IS6110-RFLP のサブタイピングとして推奨されているが、大阪の場合には T3-Osaka の割合が高く (H. Ano et al. Kekkaku. 2005; 80: 256), spoligotyping の分離能は IS6110-RFLP よりさらに低くなってしまふ。2006年末に Supply 等が 24領域の optimized-VNTR を世界標準法として提唱したので (P. Supply et al. JCM. 2006; 44: 4498-4510), 今回我々は、菌株分離能を基に、大阪の Low-copy TB に最も適した方法を検討した。

【対象】当院で得られた Low-copy TB: 51株を対象とした。その spoligotyping lineage は、T3-Osaka: 25株 (49.0%), T3-Osaka variant: 21株 (41.2%), その他: 5株 (LAM01: 1株, EAI: 1株, T1: 1株, undesignated: 2株) (9.8%) であった。

【結果】菌株分離能 (HGDI) は、IS6110-RFLP: 0.8118, spoligotyping: 0.7568, IS6110-RFLP + spoligotyping: 0.9168, 12MIRU: 0.7890, 12MIRU + spoligotyping: 0.9388, 16VNTR: 0.8415, 15optimized-VNTR: 0.9882, 24optimized-VNTR: 0.9890 であった。

【考察】今回の検討により、15optimized-VNTR と 24optimized-VNTR の菌株分離能は IS6110-RFLP + spoligotyping より高く、日本の Low-copy TB にも適用できる事が証明された。

大阪における多剤耐性結核の分子疫学解析

ETR- and MIRU-VNTR と optimized MIRU VNTR とのクラスター形成率での比較

○松本智成¹⁾、阿野裕美¹⁾、永井崇之²⁾、田村嘉孝²⁾、鉄本訓史²⁾、久原華子²⁾、山口 徹²⁾、高嶋哲也²⁾、西森 敬³⁾

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター臨床研究部¹⁾、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター²⁾、動物衛生研究所³⁾

近年、高度多剤耐性結核 (extensively Drug Resistance-Tuberculosis: XDR-TB) が報告され世界的に問題になっている。結核菌分子疫学解析は、多剤耐性結核菌まん延防止の為にサーベイランスに重要な道具の一つである。我々は ETR および MIRU を合わせた 16領域の VNTR (16VNTR) が多剤耐性結核の分子疫学解析に有用であると発表しているが、近年 Supply 等により 15/24-optimized MIRU VNTR が発表された。近年、高度多剤耐性結核 (extensively Drug Resistance-Tuberculosis: XDR-TB) が報告され世界的に問題になっている。結核菌分子疫学解析は、多剤耐性結核菌まん延防止の為にサーベイランスに重要な道具の一つである。我々は ETR および MIRU を合わせた 16領域の VNTR (16VNTR) が多剤耐性結核の分子疫学解析に有用であると発表しているが、近年 Supply 等により 15/24-optimized MIRU VNTR が発表された。

【目的】optimized MIRU VNTR の解像度を ETR- and MIRU-VNTR (16VNTR)、IS6110RFLP と比較する。

【方法】当院で得られた多剤耐性結核菌株に対して 15/24-optimized MIRU 領域で VNTR を行い既に得られている 16VNTR ならびに IS6110RFLP の結果とクラスター形成率にて比較する。

【結果】12MIRU-VNTR 55.2%, 16VNTR 49.1%, IS6110 20.33%, 15-optimized VNTR 26.5%, 24-optimized VNTR 26.0% であった。

【考察】クラスター形成率で比較すると、optimized MIRU VNTR は、16VNTR を凌ぎ、IS6110RFLP に近づいて来た。しかしながらどの程度の解像度が実際に必要かは不明で、さらなる評価は今後の疫学解析との比較を要する。多剤耐性肺結核は、薬剤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治療費が高く、さらに入院日数も長い。また、治療終了後も社会復帰が難しく、患者本人だけではなく社会的にも経済的損失が大きい。従って、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。多剤耐性結核は不適切な治療にて作らない事が大前提の一つであるが、四剤による標準化学療法法の提唱ならびに啓蒙にて新たな耐性化は減少している。それよりも今後は多剤耐性結核そのものの感染による初回多剤耐性結核が問題になってくると予想される。不適切な加療による多剤耐性結核菌は耐性度も低い事が多く、まだ加療が成功する可能性があるが、初回多剤耐性金は、多剤耐性結核と判明した時点で耐性度が高く使用出来る薬剤がほとんどない場合が多い。さらに中国、ロシア、東ヨーロッパ、東南アジアにおける多剤耐性結核の広がりや国際化を考慮すると多剤耐性結核菌の外国株の国内流入も予想され、今後ますます増えてくると判断する。今後多剤耐性結核感染ならびにその発病サーベイランスが今までに増して要求されると考える。

Mycobacterium avium subsp. *paratuberculosis* の型別におけるミニサテライトとマイクロサテライトの比較

○西森 敬

動物衛生研究所ヨーネ病研究チーム

【目的】*Mycobacterium avium* は分類学的には人の非結核性抗酸菌症の原因菌のみならず、鳥類の結核病、豚の非結核性抗酸菌症、および反芻家畜の法定伝染病であるヨーネ病の原因菌を含んでいる。われわれはヨーネ病の原因菌である *M. avium* subsp. *paratuberculosis* (ヨーネ菌) を型別するミニサテライト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。他方 Amonsin らはマイクロサテライトの中で、ヨーネ菌において11ヶ所の多型を示す1から3bpの反復 (SSR) 領域を用いた MLSSR 型別を報告している。今回、*in silico* 検索と新たなプライマーセットの開発に加えて、野外発生事例由来株を検討し、両型別法の有用性について検討したので報告する。

【方法】*in silico* 解析はヨーネ菌 K10株および *M. avium*104株のそれぞれのゲノムデータベース、GPMS (Genomes, Polymorphism and Minisatellites) webpage の各ツールおよび Genetyx-Mac を利用した。ヨーネ病が発生した4農家由来のヨーネ菌株6株から BioRad 社の InstaGene™Matrix にてテンプレート DNA を調整し、MATR-0 から16までの17種類のプライマーセットでミニサテライト、SSR の11種類のプライマーセットでマイクロサテライトを検討した。PCR 産物のサイズ測定はコスモアイ SV1210 (カイノス) を用いた。SSR の PCR 産物のダイレクトシーケンシスは定法に従って AB の DNA シークエンサーを用いて決定した。

【結果と考察】1) 11ヶ所の SSR の *in silico* 解析において K10株と104株は1ヶ所を除いて異なり、3ヶ所に SNP が存在した。MLSSR 型別の解析精度を上げるために PCR 産物が150bp から350bp の11種類のプライマーセットを設計した。2) コスモアイでの解析：VNTR 型別においてヨーネ菌6株は Map-2型5株と Map-8型1株に分かれた。MLSSR 型別において2種類以上の型の存在が示唆されたが、解析誤差により明瞭な判断は出来なかった。3) 農家別に選んだ4株よりの11ヶ所 SSR の PCR 産物のシーケンシスを解析した。9ヶ所の2bp以上の繰返しで5ヶ所の相違があるが、VNTR 型別と同じであった。これに対して2ヶ所の1bpの繰返しは多型性が示唆されたが、同一株に複数の型の混在が示唆され、明確な解析が不能であり、シーケンサーに代わる方法の検討が望まれた。会員外の共同研究者 (羽生英樹 (北海道)、田中聖、西森知子、内田都夫 (動衛研))。

北京型結核菌の遺伝系統別分類とサブグループ間での多剤耐性結核菌出現頻度の比較

○岩本朋忠¹⁾、吉田志緒美²⁾、鈴木克洋²⁾、和田崇之³⁾

神戸市環境保健研究所微生物部¹⁾、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター²⁾、大阪市立環境科学研究所³⁾

【目的】結核菌北京型ファミリーはグローバルに伝播しており、なかでも、わが国を含む東アジア地域において高いまん延状態にあることが知られている。これまでに我々は、SNP 解析、ゲノム欠失解析、挿入配列検出、および縦列反復配列多型 (Variable numbers of tandem repeat, VNTR) 解析により、わが国の北京型ファミリーを複数の遺伝系統に分類するとともにその進化的関係を報告した (第82回本総会)。本研究では、各遺伝系統別での多剤耐性 (MDR) / 超多剤耐性 (XDR) 結核菌の出現頻度を薬剤感受性結核菌と比較し、北京型ファミリーのグループ内進化にともなう薬剤耐性獲得能力の変化について検証することを目的とした。【方法】近畿中央胸部疾患センターで分離された北京型結核菌285株 (感受性株188株、MDR 株97株 (内47株は XDR)) を SNP 解析 (14領域)、ゲノム欠失解析 (3領域)、挿入配列検出により5つの遺伝系統 (サブグループ1-5) に分類し、各サブグループ間での感受性株と MDR/XDR 株の出現頻度を比較した。また Supply's15領域による VNTR 解析を行い、サブグループ内での菌株伝播様式並びに遺伝子型の多様性を検討した。【結果】感受性株の各サブグループ別分離株数の分布と MDR/XDR-TB の分離株数の分布の比較から、遺伝的に古いグループ (サブグループ1, 2) と新しいグループ (サブグループ5) で高頻度に MDR/XDR-TB の出現が認められた。また、VNTR-Minimum Spanning Tree (MST) 解析から、今回認められた MDR/XDR 結核菌株の出現頻度の違いは、特定の菌株のまん延のみならず、散発的な耐性菌の出現 (複数クローンからの派生) が大きく関与していることが示された。【考察】本研究から、北京型ファミリーは、その進化過程において薬剤耐性獲得能力に違いが生じたものと思われる。サブグループ間での遺伝子変異 (蓄積) 能力の違いが推察される。

ヨーネ病(家畜法定伝染病)由来 *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* の VNTR 型別

○西森 敬

動物衛生研究所

【目的】 *Mycobacterium avium* は分類学的には人の非結核性抗酸菌症の原因菌のみならず、鳥類の結核病、豚の非結核性抗酸菌症、および反芻家畜の法定伝染病であるヨーネ病の原因菌を含んでいる。この中でヨーネ病は慢性の下痢を特徴とする *M. avium* subsp. *paratuberculosis* による感染症で近年摘発頭数が増大している。この疾病の疫学的解析をするために、我々は17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対して実施したVNTR型別を報告する。

【方法】ヨーネ病と診断された反芻家畜及び同居家畜からマイコバクチン加変法ハロルド培地を用いて分離された初代分離培養株或はそれらの継代株771株からBio-Rad社のInstaGeneTMMatrixにてテンプレートDNAを調整した。MATR-0から16までの17種類のプライマーセットでPCRを実施し、アガロース電気泳動或はコスモアイSV1210(カインス)にてPCR産物のサイズを測定した。それぞれの領域における縦列反復の数を推測し、アレルプロファイルを作成した。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) Map-1から-15と名付けた15種類のVNTR型のアレルプロファイルが検出された。17領域の縦列反復の数の差の累計において、それらは互いに最大4の範囲のクレードを形成し、他の *M. avium* の亜種とは異なる枝を形成した。2) Map-1とMap-2がそれぞれ31.6%と52.0%を締めたが、地域的な偏りおよび農家での偏りが見られた。3) その他のアレルプロファイルも農家ごとに偏っていた。以上の結果からVNTR型別が農家ごとの伝播の解析に寄与することが示唆された。

会員外の共同研究者(中岡祐司、立花智、高橋弘康、斉藤真理子、大野 治、羽生英樹(北海道)、田中 聖、

西森知子、内田郁夫(動衛研)、衛藤真理子(動検))。

沖縄県結核菌遺伝子型同定分析結果による結核菌伝播状況の分析

○内村和広¹⁾、譜久山民子²⁾、大角晃弘¹⁾、村瀬良郎¹⁾、前田伸司¹⁾、石川信克¹⁾、森 亨³⁾

結核予防会結核研究所¹⁾、沖縄県福祉保健部健康増進課²⁾、国立感染症研究所ハンセン病研究センター³⁾

【目的】結核菌遺伝子型同定分析結果より地域の結核菌伝播の大きさおよび疫学的特性を推定し、結核感染症を明らかにするための情報を提示する。

【方法】1996年から2006年まで沖縄県において登録された結核患者から分離培養された結核菌にIS6110-RFLP分析を実施し、得られたバンド型が完全一致した群を同一結核菌により感染および発病が起った群(クラスタ)と定義した。バンド数5本以下の場合はスポリゴタイピングを行ないクラスタを決定した。結核菌伝播の大きさを推定するため、クラスタ分析結果に対して伝播指数(1人の感染源より何人の患者が発生したかを示す指数)の推定をBorgdorffのincidence rate modelにより行った。また結核菌伝播の疫学的特性を調べるため感染源と二次発生患者との関係の推定を行った。

【結果】分離培養され分析が行われた菌株数は1190であった(期間中の結核菌陽性登録患者の61%)。このうち543株(46%)が138のクラスタを形成した。伝播指数を患者の性、年齢階級、居住地(登録保健所)別に推定した。結果は男0.54、女0.46、30歳未満0.27、30-49歳0.71、50-64歳0.76、65-79歳0.35、80歳以上0.38、北部0.33、中部0.55、中央0.48、南部0.65、宮古0.26、八重山0.61であった。30歳から64歳で感染を起すリスクが高齢者層に比べ約2倍であった。感染源と2次発生患者の関係では、男から男へが70%、女から男へが60%でどちらも男への感染の傾向が強かった。30歳から64歳では半数以上が同年齢層への感染であった。一方、65-79歳および80歳以上から30歳から64歳への感染はそれぞれ47%、32%であった。30歳未満でも同年齢への感染が53%を占めた。居住地では宮古、八重山では同地域内での感染が多かった。一方で北部登録者感染源のうち中央登録者への感染は30%、逆の中央から北部へは7%といったように地域間の伝播に非対称性がみられた。

【考察】結核感染症の分析には年齢階層間の感染関係の解明が必要である。沖縄県での結果は30歳から64歳までの年齢層での高い感染伝播リスクおよび同階層間での感染を示し、今後の罹患率推移に影響を与えられと考えられる。また地域間での感染伝播の非対称性は感染の場の偏在を示唆し低まん延化におけるより効率的な結核対策のための基礎的情報になると期待される。ただしこの研究では分析されたのは全県下で発生する患者の61%に止まっていること、そのなかで偏った患者が分析されている可能性があること、さらに遺伝子タイピングがRFLPのみで行われ、パターン的一致が必ずしも真の感染を意味しない可能性があること、などの制約があり、今後はこれらの問題をできるだけ克服する方法で分析を進める必要がある。

沖縄県における結核菌 DNA 指紋分析法を用いた結核対策改善事業の課題と今後の展望 - 1996年から2006年までの10年間のまとめ -

○大角晃弘¹⁾、譜久山民子²⁾、村瀬良朗¹⁾、内村和広¹⁾、山田紀男¹⁾、前田伸司¹⁾、加藤誠也¹⁾、石川信克¹⁾、森 亨³⁾

結核予防会結核研究所¹⁾、沖縄県福祉保健部健康増進課²⁾、国立感染症研究所ハンセン病研究センター³⁾

【目的】沖縄県における結核菌 DNA 指紋分析法を用いた結核対策改善事業で得られた知見と課題とを概観し、同様な事業を推進するための参考資料を提供する。【方法】1996年4月以降、新たに沖縄県内で登録された結核患者から分離培養された結核菌に対して IS6110-RFLP 分析を実施した。2人以上の患者から得られた IS6110-RFLP バンド型が一致していることが判明した場合、それらの患者が登録されている保健所で、通常実施されている接触者疫学調査内容と RFLP 分析結果が得られた後に実施した再調査内容について検討し、患者間の疫学的な繋がりの有無・程度に関して分析・検討を行った。【結果】2006年9月までに沖縄県内で登録された結核菌陽性結核患者 1,956人の内 1,183人 (60.5%) について IS6110-RFLP 分析を実施した。IS6110による RFLP バンド型が全く一致した2株以上の菌株の群は合計134個で、患者数は514人 (43.5%) であった。年齢階級別によるクラスター形成率は、年齢階級が上がる毎に下がる傾向が認められた ($p=0.004$)。保健所別でのクラスター形成率は、南部保健所 (47.4%) と八重山保健所 (46.9%) とが比較的高い傾向があった。クラスターを構成する514人の内、患者間における疫学的接触状況が判明したのは31名で、疫学的接触状況判明率は6.0%であった。患者登録時疫学調査等で同じ菌株であることが疑われ、結核菌 DNA 指紋分析の結果そのことが支持されたのは13事例、別の菌株であることが判明したのは4事例、同分析によって新たに疫学的接触状況が明らかとなったのが2事例あった。【まとめ】本事業により、保健所による患者登録時疫学調査内容の検討や、それまで明らかとされなかった疫学的接触状況を新たに確認することが出来た。一方、沖縄県のような地域における結核菌の伝播状況を記述するために必要な調査期間は4-5年で十分であることや、菌検査率を高く維持しつつ長期間に渡って本事業を実施するためには、調査期間を限定し、関係各機関で複数名の担当者を配置することが必要であることが示唆された。

新規抗結核薬候補化合物 OPC-67683と PA-824に特徴的な抗-抗酸菌活性スペクトル：第1報

○Disratthakit-Areeya、土井教生

結核予防会結核研究所

【目的】国内で分離された結核菌および非結核性抗酸菌 (NTM) を対象に、OPC-67683 (OPC: 6-Nitro-2,3-Dihydroimidazol; 大塚製薬) と PA-824 (PA: nitroimidazopyran) の抗菌活性スペクトルを、既存の第1次抗結核薬剤を対照として比較評価した。【方法】rifampicin (RFP)、isoniazid (INH)、ethambutol (EMB)、pyrazinamide (PZA)、streptomycin (SM) を対照薬剤として、OPC と PA の MICs を寒天平板希釈法で測定した。被検菌：計31株の *M. tuberculosis* および計106株の NTM の臨床分離株：薬剤感受性結核菌 (DS-TB: $n=21$)、多剤耐性結核菌 (*M* (X) DR-TB: $n=10$)、*M. kansasii* ($n=20$)、*M. avium* ($n=23$)、*M. intracellulare* ($n=17$)、*M. fortuitum* ($n=14$)、*M. chelonae* ($n=10$)、*M. abscessus* ($n=12$)。【結果】(1) 各薬剤の DS-TB と *M* (X) DR-TB に対する MIC90s 測定の結果は：OPC: 0.05; 0.05、PA: 0.39; 0.20、RFP: 0.20; >100、INH: 0.10; >100、EMB: 1.56; 6.25、PZA: >100; >100、SM: 0.78; >100mcg/ml。(2) OPC と PA の NTM に対する MIC90s は：*M. kansasii*: 0.10; 12.5、*M. avium*: >100; >100、*M. intracellulare*: >100; >100、*M. fortuitum*: >100; >100、*M. chelonae*: >100; >100、*M. abscessus*: >100; >100mcg/ml。(3) DS-TB の中で1株、OPC と PA の双方に高度 (交叉) 耐性を示す臨床分離株が認められた。この自然耐性株の各薬剤に対する MICs は：OPC: >100、PA: >100、RFP: 0.05、INH: 0.1、SM: 0.78、EB: 1.56mcg/ml だった。【結論】(1) OPC は結核菌と *M. kansasii* に対して強力な抗菌活性を示したが (2) PA は結核菌に対してのみ特異的な抗菌活性を示した。(3) OPC と PA とともに、*M. avium*、*M. intracellulare* を含む臨床上重要な NTM に対する抗菌活性は認められなかった。

新規抗結核薬候補化合物 OPC-67683と PA-824の実験的マウス結核菌感染モデルにおける *in vivo* 活性の特徴：第2報

○土井教生、Disratthakit-Areeya

結核予防会結核研究所

【目的】薬剤感受性の結核菌 (DS-TB) および超多剤耐性結核菌 (XDR-TB) のマウス感染モデルを用いて、OPC-67683(OPC; 大塚製薬)、PA-824(PA)、isoniazid (INH)、rifampicin (RFP) の各薬剤に特徴的な *in vivo* 活性パターンを検討した。【方法】(1) XDR-TB (QR-9株) 経気道感染モデルを用いた「平均生存日数 (MSD)」の比較：♀BALB/c マウス (n=10/group) に感染後8日目から10日間経口投与で治療；投薬用量は OPC (0.156, 0.313, 0.625, 1.25, 2.5, 5.0mg/kg/d)、INH (1.25, 2.5, 5.0, 10mg/kg/d)、PA と RFP (5.0, 10, 20mg/kg/d)。(2) OPC、PA、INH、RFP に特徴的な *in vivo* 活性パターンは DS-TB の Kurono 株・感染モデルを用いて (1) と同一の治療を行い、経気道感染モデルの肺 (IT-lung)、尾静脈感染モデルの肺 (IV-lung)・肝臓 (IV-liver)・脾臓 (IV-spleen) における「Reduction (減少) Log₁₀CFU/臓器」で評価した。【結果】(1) 治療後 MSDs：無治療対照群：2.8d、1) OPC：0.156mg：4.25d、0.313mg：56.1d、0.625mg：97.9d、1.25mg：>83.7d、2.5mg：>80.4d、5mg：>134.2d。2) PA：5mg：42.8、10mg：88.4d、20mg：58.6d。3) RFP：5mg：3.3d、10mg：2.9d、20mg：3.2d。4) INH：2.5mg：3.2d、5mg：3.3d、10mg：3.6d。(2) OPC：IT-lung>=IV-spleen>IV-lung>IV-liver、PA：IV-liver>IV-spleen>>IT-lung>IV-lung、RFP：IV-spleen>IT-lung>IV-liver>IV-lung、INH：IT-lung>=IV-spleen>IV-lung>>IV-liver。【結論】(1) XDR-TB 感染モデル系の生存日数の比較では、OPC と PA とともに XDR-TB に対する治療効果を示したが、OPC 治療群は他を凌駕する優れた延命効果を示した。(2) OPC と INH は相互に類似した「肺重点型の *in vivo* 活性パターン」を示したのに対し、PA は「肺よりも肝臓と脾臓重点型の *in vivo* 活性パターン」を示した。各薬剤の治療効果パターンは投薬用量に関係なく同一の傾向を示した。

新世代レスピラトリーキノロン DC-159a の *in vitro* 抗-抗酸菌活性：第1報

○Disratthakit-Areeya、土井教生

結核予防会結核研究所

【目的】わが国の多剤耐性結核菌 (MDR-TB) の大多数はキノロン耐性・多剤耐性結核菌 (QR-MDR-TB) である。今回、新世代のレスピラトリーキノロン DC-159a (第一三共 (株)) の QR-MDR-TB を含む各種抗酸菌に対する *in vitro* 抗菌活性を検討した。【方法】寒天平板希釈法により DC-159a の抗菌活性・最小発育阻止濃度 (MIC₉₀) を測定した。対照薬剤は rifampicin (RFP)、moxifloxacin (MFLX)、gatifloxacin (GFLX)、levofloxacin (LVFX)。使用菌株：国内の臨床分離株：結核菌と非結核性抗酸菌 (NTM)、計135株：薬剤感受性結核菌 (DS-TB; n=21)、QR-MDR-TB (n=12)、*M. avium* (serovar 4, 8; n=33)、*M. intracellulare* (serovar 16; n=17)、*M. kansasii* (n=22)、*M. fortuitum* (n=10)、*M. chelonae* (n=10)、*M. abscessus* (n=10)。【結果】DC-159a および対照薬剤の DS-TB と QR-MDR-TB に対する MIC₉₀s：DC-159a：0.06, 0.5, RFP：0.13, >128, MFLX：0.25, 4, GFLX：0.25, 2, LVFX：0.5, 16mcg/ml。DS-TB に対し、DC-159a は最も低い MIC₉₀ (0.06mcg/ml) を示し RFP も上回った。QR-MDR-TB に対する DC-159a の活性は LVFX より32倍優れていた。DC-159a を含むキノロン系抗菌薬の NTM 臨床分離株に対する活性は同一の傾向を示した：*M. kansasii*>*M. fortuitum*>*M. avium*>*M. intracellulare*>*M. chelonae*>*M. abscessus*；DC-159a の NTM に対する MIC₉₀s は検討したキノロン系抗菌薬の中で最も低値を示した。【結論】(1) DC-159a は DS-TB および QR-MDR-TB に対して各種キノロン系抗菌薬や RFP を凌ぐ抗菌活性を示し、(2) 検討薬剤中 DC-159a は唯一 QR-MDR-TB に有効な化合物だった。

新世代レスピラトリーキノロン DC-159a の実験的マウス XDR-TB 感染モデルに対する *in vivo* 治療効果：第2報

○土井教生、Disratthakit-Areeya

結核予防会結核研究所

【目的】DC-159a (第一三共(株))のキノロン耐性・超多剤耐性結核菌(QR-XDR-TB:QR-9株)を用いた実験的マウス XDR-TB 感染モデルに対する *in vivo* 治療効果を検証する。【方法】感染モデル：♀BALB/c マウス(日本チャールズリバー)に QR-9 株(10^4 CFU/マウス)を経気道感染させた。DC-159a, levofloxacin(LVFX), gatifloxacin(GFLX) rifampicin(RFP)、isoniazid (INH) の QR-9 株 に対する MICs は：0.25, 6.25, 1.56, >100, 3.13mcg/ml。投薬治療：感染後8日目から150mg/kg を1日1回14日間連続で経口投与。治療終了2日後にマウスを解剖し、肺内生菌単位数 CFU の還元培養を実施。同時に、同一系統・週令の非感染マウスを用いて DC-159a の体内動態(PK)を追究した。【結果】陽性対照群マウスは感染後4週後に重度の肺結核を発病；治療開始時の肺内生菌数 \log CFU = 5.6 (感染後8日目)は、治療終了時には \log CFU = 8.7 (感染後23日目)まで増加。各治療群マウス ($n = 6$) の平均体重は、治療開始時の陽性対照群21.2、治療終了時の陽性対照群14.4だったのに対し、DC-159a : 21.3、LVFX : 15.4、GFLX : 15.8grm だった。治療終了後、DC-159a (AUC : 29 μ gh/ml) 投与群では陽性対照群に比べて肺内 CFU が著明に減少していた (\log CFU = 6.2 ; $p < 0.001$)。一方、LVFX と GFLX 治療群マウス (\log CFU = 8.4) はともに治療終了時の陽性対照群と同等で治療効果は認められなかった。体内動態では、マウスの肺内 DC-159a 濃度は血清中濃度の4倍に達し、DC-159a の高速な細胞内への取り込みと効果的な肺移行性が確認された。【結論】DC-159a は一般の結核症のみならず、MDR-TB、キノロン耐性の XDR-TB の治療に際して、有効に機能しうる候補化合物である。

病棟と外来における結核連携クリニカルパスの導入

○福吉美絵、岩元百合子、大畑佳子、坂梨聡子、
多田公英、岩崎博信

西神戸医療センター

【はじめに】

神戸市は2004年に「第二次5ヵ年結核対策指針」を発表し結核対策に取り組んでおり、当院では2005年より看護サマリー・DOTS 個人票や DOTs カンファレンスを通じて、地域と医療機関との連携を図り結核対策に効果をあげている。今回、当院の病棟と外来間における結核患者の継続看護のあり方を見直し、結核患者の治療完遂を目的に結核連携クリニカルパス(以下CP)を作成し、運用を行った。その結果継続医療の充実と連携システムの確立に繋がったので報告する。

【目的】

治療中断を防ぐシステムを確立し、治療完遂に繋げる。

【経過・結果】

CPの作成・運用により、病棟・外来看護師・医師達が治療完遂という同じ目標を持ち、結核医療の充実を図るため話し合う機会となった。また、病棟・外来の連携システムの確立により、外来での医師・看護師の役割が明確となりチーム医療の推進を図ることができた。CPを使用することで継続医療が標準化され、治療の継続状況や検査所見の把握が容易となり、治療中断の予防に繋がった。また、患者を中心にCPを運用することで、病棟、外来看護師、保健師間の患者支援のシステムが確立できた。

【考察】

CPを作成・導入することで、医師、外来・病棟看護師がより結核患者について理解を深めることが出来た。また、支援体制のシステム化により、患者の治療継続の意思を支え、治療の妨げとなる生活面の問題を見出し関わることで、治療脱落や中断を早期に発見し対処でき、治療完遂に繋がったと考える。さらに地域においても同様のシステム化を図ることは必要であり、CPを用いて地域との結核患者の継続医療の理解と地域の医療機関と連携を深め、患者の支援者を広げることで、安心して治療完遂できる環境が整えられると考える。

【結語】

CPの導入は病棟・外来双方間において治療完遂に有効であると考えられる。

地域 DOTS カンファレンスの効果

○大村泰子

市立秋田総合病院

【はじめに】当院は、「DOTS 戦略」の一環として平成16年4月から外来 DOTS を開始し、平成17年4月からは地域 DOTS カンファレンス（以下地域カンファ）を定期開催している。5箇所ある入院患者管轄保健所間に患者服薬支援による取り組みに格差がある印象を受けたため、その是正が必要と考えた。今回、平成19年9月までの30回の地域カンファを振り返り、構成メンバーの参加状況、討議内容を検討し、今後の定期開催継続のための意義、問題点を見出したいと考え検討した。【方法】地域カンファの定期開催始めた平成17年4月から平成19年9月までの30回の内容の記録を検証した。【結果】参加延べ人数288名、（平均9.6名/回）で、保健師平均5.0名/回、その他医師、看護師、薬剤師が参加した。また、カンファレンス対象延べ患者数964名（平均32.2名/回）、リスク判定患者数は、54名（平均1.8名/回）であった。患者状況報告と事例検討、リスク判定が主な内容であった。【考察】院内 DOTS ガイドラインから、地域カンファは、重要不可欠であることは明らかである。平成17年からの地域カンファ定期開催は、看護師・保健師との情報交換からそれぞれの役割認識を高める機会となり、院内 DOTS、外来 DOTS、地域 DOTS 遂行のための機会となった。また、保健師間の連携も円滑となり格差是正の効果が得られた。【まとめ】地域カンファの定期開催は、患者支援継続のために重要な意義を持つ。病棟看護師が外来 DOTS を行う当院の体制は、保健師との間で、入院時からの情報を共有する一貫した治療完遂に向けた支援になり、地域カンファによる事例検討は、保健師間の共通課題を認識する機会になると考えた。また、結核病床の減少、入院患者の高齢化、退院基準に伴う入院期間の短縮化という今日のわが国の結核医療の状況に鑑み、地域カンファのメンバー検討が課題となった。

肺結核患者の服薬継続のための看護師と保健師の連携方法

-DOTS カンファレンス時の「服薬継続のためのアセスメント票」の効果-

○林田裕美、奥村千紘、吉田ヤヨイ

国立病院機構刀根山病院

【目的】DOTS カンファレンス（以下 DOTS カンファ）で使用中の「服薬継続のためのアセスメント票」（以下アセスメント票）の効果を調べ、退院後の服薬継続支援のための効果的な看護師と保健師の連携方法を検討する。

【研究方法】期間：平成19年4月から10月まで。対象者：病棟看護師11名、結核担当保健師25名、入院患者89名。方法：保健師・看護師に対する質問紙法、看護記録から DOTS カンファ後の患者の反応抽出。

【結果・考察】アセスメント票の使用は看護師、保健師共に100%。目的は両者共に患者の退院後の服薬継続支援を行う為で両者共通の目的で使用しており、患者の情報共有はしやすいと考える。使用時期は「退院決定時」が看護師100%、保健師は「面接時」28%、「退院決定時」72%で、この差は、保健師は患者と接する機会が少なく、面接時に評価する為と考える。患者の服薬継続のために重要と感じる項目で、1位に看護師は「治療中断歴の有無」、保健師は「病気の理解」であった。これは、看護師は患者の社会面に着目し退院後を見据えた関わりをしたいと考えており、保健師は身体面・精神面に着目し入院中の情報を今後に生かしたい為と考えている。全ての人に DOTS カンファは必要かで、「はい」は看護師73.3%、保健師60%。両者共 DOTS カンファが必要と判断した患者に実施したいと考えている為であり、両者に差が出たのは保健師の業務量が関連すると考える。DOTS カンファ後の患者の反応を記録から見ると、「安心」「必ず飲む」が殆どだった。患者の反応から DOTS カンファは、患者が多くの人々の支援を感じる場となり、服薬継続の意志を強くできると考える。

【結論】1、DOTS カンファは患者にとって多くの人々の支援を感じ、服薬継続の意志を強くしている。2、アセスメント票は、看護師と保健師が情報共有する客観的指標であり、この票を用いて DOTS カンファをすることが効果的であり今後も継続し連携していく必要がある。

東京病院保健所結核連携会議で討議した要支援患者の検討

○高木美香¹⁾、菅原美保子¹⁾、遠藤 卓¹⁾、水田友子²⁾、
波田野なみ子²⁾、加藤久美子²⁾、町田和子³⁾、
豊田恵美子³⁾、川辺芳子³⁾、四元秀毅³⁾

国立病院機構東京病院医療福祉相談室¹⁾、国立病院機構
東京病院看護部²⁾、国立病院機構東京病院呼吸器内科³⁾

【目的】当院では、2002年からDOTS事業の一環として、毎月東京病院保健所結核連携会議を開催し、前々月入院患者の情報交換を行ってきた。今回連携会議で討議した、治療要支援者の検討を行った。

【対象と方法】対象は、2006年4月1日～2007年3月31日の入院患者371名(男266女41)中、連携会議に出席した保健所管轄の要支援者119名(男89女30)で、検討項目は、年齢、性別、病名、職業、入院前の生活状況、リスク項目、リスク項目数であった。なお要支援度評価表は入院結核病棟で作成した。

【結果】入院患者中要支援者は181名(男140女41)で、今回の対象はその66%であった。平均年齢は男女共61歳で、年齢としては、80代30名、50代22名、30代21名の順となり、男は80代が、女は30代、80代が最多であった。職業は、無職30名、常勤19名、臨時雇用15名、家事従事8名、自営業5名などであった。入院前の状況は、家族と同居49名、独居43名、施設13名、路上生活7名などであった。リスク項目として多かったのは塗抹陽性85%、合併症有り71%、通院継続困難50%、服薬支援者無47%、経済的問題33%、高齢28%、認知理解の困難19%、再発およびアルコール問題13%、住所不定11%など。平均リスク項目は3.7で、3項目26名、4項目24名、5項目20名、2項目19名、6項目14名が多かった。

【考察および結論】入院2ヵ月後に検討した要支援患者は66%であり、より迅速より広汎な検討が必要である。80代、50代、30代が多いこと、リスク項目「支援者がいない」、「通院継続困難」が多く項目数も3～4が多いことから、治療完了ができる支援体制の確立には、当院や管轄保健所間の連携だけでなく、他の関係機関との連携も重要である。

リスクアセスメントに基づく服薬支援の有効性

○山田万里、斉藤礼子、高尾良子、小嶋由紀、佐藤和央、
高藤光子、長嶺路子、深澤啓治

新宿区保健所予防課

【目的】服薬支援を行うにあたり新宿区保健所では、独自に作成した服薬中断リスクを評価するアセスメント票(17項目、34点満点)に基づき、服薬中断のリスク評価と、実際の服薬支援の方法や頻度、治療成績の関連を分析し、有効性が示されたので報告する。

【方法】対象は、平成17年4月1日から平成18年11月30日までに新規登録された結核患者282名のうち、服薬支援を行った221名(潜在性結核感染者を含む)。

【結果と考察】服薬中断リスクをその程度によって、高リスク群(10点以上)、中リスク群(6～9点)、低リスク群(5点以下)の3群に分け、服薬支援方法、頻度についてクロス集計した。3群において多くとられていた方法は、高リスク群42名中保健所DOTS33名、中リスク群50名中薬局DOTS17名および保健師による定期面接10名、低リスク群129名中家族DOTS58名であった。服薬支援の頻度については、高リスク群では原則毎日が78.6%、中リスク群では週1回から2回以上が52.0%、低リスク群では月1回から2回以上が93.8%であった。これにより、中断リスクが高い人には服薬支援は厳密で頻度も高く、低い人には緩やかな方法や頻度をとる傾向が示された。リスクアセスメントに基づく服薬支援の有効性について検討するため、3群における治療成績をクロス集計したところ、各群の治療完遂率は、高リスク群(38名、90.5%)、中リスク群(41名、82.0%)、低リスク群(78名、60.5%)。ただし、潜在性結核感染者40名を除いた治療完遂率は89名中78名、87.6%であった。以上から、服薬中断のリスクの程度に応じた服薬支援は、限られた社会資源の活用と高い治療完遂につながることを示された。

質の高い患者支援をめざして(その1)

・・・「服薬支援看護システム」5年間のまとめ

○永田容子、山内祐子、小林典子、山下武子、加藤誠也、森 亨

結核予防会結核研究所

【はじめに】

平成15年に開発した「服薬支援看護システム」の試行を通し、患者支援技術の量的・質的向上の方策について検討した。本システムの入力またはワークショップにおける検討を通して、確実な服薬のための患者支援の5年間のまとめを行った。

【服薬支援看護システムの試行】

本システムは旧「結核発生动向調査システム」から抽出した患者コホートについて、保健師が得た情報を治療の進行にそって追加入力していくものである。初年度の平成15年度は、8自治体37保健所(3県は全部)、平成18年は18自治体(11都県市2指定都市4中核市1特別区)63保健所で試行した。この経過中に塗抹陽性患者のみでなく菌陰性患者も対象に含める保健所も7ヵ所になった。平成19年は7県が県下の全保健所で実施を試みた。

【治療成績および考察】

上記試行に参加した全保健所の平成14年～18年「肺結核喀痰塗抹陽性初回治療・再治療、その他の菌陽性」コホート患者総数5172人の治療成績は、「治療」42.3%、「治療完了」27.4%、「その他」7.6%、以上を合計して「治療成功」77.3%、他に「死亡」15.2%、「治療失敗」2.7%、「脱落中断」2.0%、「不明」2.8%であった。薬剤耐性の頻度は「INH/RFP(多剤耐性)」0.6%、「INHのみ」3.1%、「RFPのみ」0.2%、「その他のみ」5.1%、「耐性なし」62.2%、「不明」28.8%であった。「不明」の治療成績では約4分の1は死亡であった。薬剤耐性別の治療成功は、「耐性なし」83.6%、「INHのみ」81.5%、「RFPのみ」66.6%、「多剤耐性」50%であった。規定の全治療期間内をととした服薬支援「院内DOTS+地域DOTS」の実施について平成14～18年で比較すると、20.8%から55.6%と割合が増えた。本システムの入力またはワークショップにおける検討を通して、確実な服薬のための患者支援技術の向上や地域服薬支援体制の整備を進める手だてとなった。

【まとめ】

DOTS情報(患者の菌所見、服薬・受療状況に関する情報)だけでなく、保健師自らが患者に毎月おこなった服薬支援を入力しその集計結果を把握することにより、DOTS情報の精度が増し服薬支援自体の質的向上につながっている。結核入院期間の短縮化により今後ますます外来＝地域での支援の必要性が強くなっていく。本システムの試行を通して向上した服薬支援技術、医療機関と保健所の協働体制と共通認識のもとに結核看護の充実を図りたい。

質の高い患者支援をめざして(その2)

・・・「結核看護システム」の活用

○山内祐子、永田容子、小林典子、山下武子、加藤誠也、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、旧「結核発生动向調査システム」環境上でのみ作動するため、平成19年からの新システムでは使用ができなくなった。そこで結核看護を包括する新たなシステム「結核看護システム」を開発した。本研究はこれを活用し、医療機関・保健所における服薬支援を効果的にし、とくに看護の視点からその評価方法を検討し、主治医(医療機関)と保健所相互の連携の強化に資することを目的とする。

【「結核看護システム」の概要】

このシステムは保健所・医療機関の双方がそれぞれのモードに切り替えて独立に使用でき、必要に応じて相互の情報の交換が可能なシステムである。ひとりの患者の治療経過を入院中・外来治療中を通し一画面で一貫して捉えることができるようになっている。

【入力(DOTS情報入力画面)について】

治療開始時期から月毎の「菌検査情報」、「使用抗結核薬」、「副作用」、「服薬情報：対象、方法、確認」および「DOTSタイプ」を入力していく。また、関連項目として「薬剤耐性の有無」、「培養同定検査」、「核酸増幅法」、「合併症」等のほかに、新たに、「DOTS Partners」「服薬支援計画」「リスク評価」を加え、看護の視点からのサポートシステムの特性を強化した。

【出力(DOTS関連印刷)について】

コホート検討会資料やDOTSカンファレンス資料等の個人票や、患者分類コード別・初回服薬情報別・服薬情報割別コホート観察の3種類の集計表とそれに合わせた図表(Excelファイル出力)が出力される。これらは、さらに「治療開始時期」、「医療機関」、「保健所」などの対象を限定して集計・出力することができる。

【結果】

試用に関わった現場職員が集まって「結核看護ワークショップ」を開催し、「服薬支援看護システム」・「結核看護システム」の活用について検討した。その結果、システムの活用(入力、コホート検討会やDOTSカンファレンス資料の活用、集計表による評価の検討)を通して、担当職員(看護師、保健師)や医療施設(医療機関、保健所)のちがいがなく、様々な問題をもった患者に同じように効果的な患者支援が行いやすい、問題が共通の視点で判断できるという利点があげられた。

【おわりに】

昨年度まで「服薬支援看護システム(旧)」を試行し、共同して研究開発をしてきた保健所に加え、これらの保健所の連携医療機関や新たに研究に加わった保健所とともに、「結核看護システム(新)」の活用を開始した。これは、患者側・医療側の多様な要因を踏まえたうえで、それぞれが行った服薬支援の評価を「コホート観察」の自動判定を通して行うシステムである。また、必要に応じて、治療期間の延長や治療失敗・中断後の再治療のようなケースについても情報の入力や治療評価ができるようになっている。このように、このシステムは情報処理を通して、多様なニーズをもった患者支援とDOTSの質的向上を目指している。

結核病棟で行う服薬支援の充実
—患者に適した内服自己管理指導—

○川井田和紀

国立病院機構東名古屋病院西6階病棟

【はじめに】当院ではDOTSを導入して服薬管理を行っているが、退院後の服薬状況は不明のため調査を行った。その結果、当院の「内服薬自己管理チェック表」に基づいた自己管理能力テストの結果とは関係なく、各レベルの患者で服薬忘れがあること、および、飲み忘れに影響する原因がアンケートの分析から明らかになった。結果を踏まえて抗結核薬の服薬を確実にを行うために、入院中から患者の生活・社会背景などに合わせた服薬支援を病棟全体で実施し、看護師個人によって指導内容に差が出ないように統一した指導ができることを目標とし、「内服薬自己管理フローチャート」(以下フローチャートとする)の修正・追加を行い、各レベルの患者に適した服薬支援方法を実施し指導を行った。今回の取り組みに対しアンケート調査を行い、指導方法を検証することができたので報告する。【研究方法】結核病棟に入院し、改正後のフローチャートを使用した患者またはその家族に対し、退院後の服薬状況についてのアンケート調査を行った。【結果と考察】フローチャートは、アンケート結果だけではなく、入院期間内の自己管理患者の服薬ミスも分析をして修正を行った。患者の社会背景の理解や、飲み忘れ予防とその対策に重点を置いて内容を充実させたこと、また、入院期間から飲み忘れを予防する対策を取ったことで患者に合った指導ができたと考えられる。服薬支援方法は、フローチャートを改善した事で退院後を見据えた個別性を取り入れた支援計画を病棟スタッフが統一して立てることができるようになったと考える。アンケート調査結果についても併せて報告をする。【まとめ】①患者が服薬の重要性を理解できるように支援していく必要がある。②統一した指導を行うためには、個別性を取り入れたフローチャート・計画が有効である。

結核患者の退院後の服薬管理状況について—「寿DOTS(directly observed treatment short course)」服薬支援における看護サマリーの活用状況と今後の課題—

○櫻井千絵¹⁾、水野由紀¹⁾、鈴木喜久雄¹⁾、大谷すみれ^{1,2)}、佐伯輝子³⁾、宮入 守¹⁾

国立病院機構南横浜病院¹⁾、国立病院機構京都医療センター内分秘研究部²⁾、寿町勤労者福祉協会診療所³⁾

【目的】国立病院機構南横浜病院(以下、南横浜病院)は、横浜市中区寿地区居住生活保護受給者に対し、服薬支援「寿DOTS」を財団法人寿町勤労者福祉協会診療所(以下、寿診療所)と連携して行っている。今回我々は南横浜病院退院時看護サマリーの活用状況を把握し、看護サマリーを有効活用するための今後の課題について検討した。【方法】寿診療所看護師・南横浜病院MSWへ半構造化面接を行い、退院時看護サマリーの活用状況の現状を把握した。【結果】寿診療所看護師・南横浜病院MSWは、対象者の入院・治療・DOTに対する姿勢や疾患の理解度、入院生活の問題点を把握し、情報提供として看護サマリーが必要であると認識している。寿診療所内で看護師と医師サマリーは別々に保管されているため、寿診療所看護師は対象者の治療経過と入院生活の経過を一度に把握することが難しい。また、南横浜病院では看護師・医師・MSWがそれぞれ別のサマリーを記載しているため、寿診療所看護師は治療経過を把握するためにも看護サマリーに服薬内容や検査結果の記載について要望があった。【考察】南横浜病院退院時看護サマリーは、寿診療所看護師にとって必要な情報源になっているが十分ではない。このため、寿診療所看護師はカンファランスによって患者の情報を把握している。対象者への入院から継続した対応をするためにも、寿診療所との連携が必要であり、寿診療所での看護サマリーの保管方法の変更依頼などが検討される。そして、南横浜病院看護師は医師などが活用することができるような看護サマリーの充実が望まれる。【結語】「寿DOTS」服薬支援における看護サマリーの位置づけが明確になり、今後の効果的な活用が期待できた。対象者が服薬完了できるように支援者がそれぞれの立場からの働きかけを今後も継続する。

死亡退院した肺結核症例52例の検討

○川崎 剛、佐々木結花、團 理、別宮 玲、
橋本友博、玉置正勝、山岸文雄

国立病院機構千葉東病院呼吸器科

【はじめに】肺結核にて死亡退院した症例について、患者背景、病状、死因等を検討したので報告する。

【対象と方法】対象は、2005年4月から2007年3月までに、当院の結核病棟へ入院後、死亡退院した52例を対象とし、患者背景、病状、診断までの期間、治療内容および死因等について検討した。

【結果】対象52例中、男性は42例(80.8%)、女性は10例(19.2%)であった。入院時の平均年齢は72.3±10.6歳、再治療例は9例(17.3%)であった。喀痰抗酸菌検査では、塗抹陽性46例(88.4%)、塗抹陰性培養陽性3例(5.8%)、塗抹培養陰性3例(5.8%)であった。入院時有空洞例17例(32.7%)、学会分類拡がり3が23例(44.2%)であった。入院時Performance Status (PSと略)にて、常に介助を要し終日就床しているPS4は34例(65.3%)であり、PS0あるいは1の症例はなかった。入院時合併症は糖尿病10例、悪性疾患(固形癌)10例、呼吸器疾患7例、肝胆疾患(悪性疾患を除く)6例、循環器疾患5例、認知症5例、精神疾患5例、脳血管疾患4例、血液疾患3例、人工透析2例、神経変性疾患1例、膠原病1例、AIDS1例等であった。発見の遅れは、有症状受診例8.4±8.7週、他疾患受診・入院中発見例4.2±5.9週であった。開始時治療内容はINH-RFP-PZAを含む治療15例(28.8%)、INH-RFPを含む治療14例(26.9%)、その他の治療6例(30.8%)、治療不能7例(13.4%)であった。死因は結核死35例(67.3%)、非結核死17例(32.7%)であった。

【結論】死亡症例は、多くの症例において入院時すでにPSが不良で、重篤な合併症を認めた。結核治療が困難な例が多く、死因では結核死が高率であったが、合併症の増悪による死亡も認めた。

政策医療ネットワーク九州ブロック病院における若年者結核入院患者の臨床的検討

○田尾義昭¹⁾、北里裕彦¹⁾、猪島尚子¹⁾、小江俊行²⁾、
川上健司³⁾、宮城 茂⁴⁾、川畑せいじ⁵⁾、瀧川修一⁶⁾、
伊井敏彦⁷⁾

国立病院機構福岡東医療センター¹⁾、国立病院機構東佐賀病院²⁾、国立病院機構長崎神経医療センター³⁾、国立病院機構沖縄病院⁴⁾、国立病院機構南九州病院⁵⁾、国立病院機構西別府病院⁶⁾、国立病院機構宮崎東病院⁷⁾

「目的」活動性の高い若年者結核の動向をみるために、若年者結核入院患者の臨床的検討をおこなった。「対象と方法」2006年1月から12月に、九州地区の7病院に入院治療した若年者結核患者を対象とした。性、年齢、全身状態、基礎疾患、職業、症状、診断期間、排菌量、学会分類、治療、副作用、感受性検査、菌陰性化期間など検討した。「結果」患者は男性21例、女性18例、年齢は13歳から29歳、平均22±3歳であった。臨床病型は肺結核が97%で、PSは1、2が95%と良好であった。学会分類では両側性が15例(40%)、左側12例(31%)、右側11例(29%)、病型はⅢ型19例(50%)、Ⅱ型19例(50%)、拡がり1は18例(47%)、2が17例(45%)、3が3例(8%)であった。基礎疾患は肝障害と統合失調症が1例ずつであった。職業では学生9例、医療職5例が多く、来日2年以内の外国人が4例、結核接触者は6例であった。症状は、咳・痰23例(59%)、発熱15例(38%)、血痰5例(13%)、胸痛5例(13%)、症状無し9例(23%)であった。症状出現から医療機関受診までの期間は1ヶ月以内26例(67%)、受診から診断までの期間は全例1ヶ月以内であった。喀痰塗抹検査で中等量以上排菌は11例(28%)で少量排菌は18例(46%)、塗抹陰性培養陽性9例(23%)であった。治療はHREZの治療が33例(85%)で開始された。感受性検査では、耐性なしが35例(95%)、LVFX耐性が2例(5%)、SM耐性が1例(2.5%)であった。排菌培養陰性化は1ヶ月以内に25例(72%)、1-2ヶ月以内に8例(23%)であった。副作用で結核薬の変更が必要であったのは4例(10%)で肝障害であった。「結論」学生、医療職、接触者、外国人が目立った。受診遅れが15%で、中等量以上排菌は28%を占めた。薬剤耐性例は少なく、排菌陰性化は短期で、副作用による薬剤変更は10%であった。

当院における90歳以上の超高齢者結核に関する臨床的検討

○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】高齢者結核は全国的に毎年増加しており、結核対策の一つとして重要な課題である。今回、90歳以上の超高齢者を対象とし、臨床的特徴を検討した。

【対象と方法】2004年1月から2006年12月までの3年間に当院で治療を開始した90歳以上の結核菌陽性肺結核患者を対象とした。性別、年齢、一般状態、排菌量、病型、生化学的所見、治療成績、副作用、死亡症例などについて調査を行った。

【結果】対象患者は調査期間の全症例396例中21例(5.3%)、男性9例、女性12例、年齢は90～97歳(92.3±2.2歳)、一般状態はPS2が9例、3が7例、4が5例であった。排菌量はガフキー7号1例、ガフキー1～3号16例、塗抹陰性4例であり、病型はII型7例、III型14例であった。生化学的所見は総蛋白6.29±0.87g/dl、アルブミン2.99±0.42g/dl、総コレステロール159.8±33.4mg/dlであった。治療は、標準治療17例、HRZ+EVM3例、HR1例、で開始されており、PZAは16例(76.2%)に投与されていた。治療成績は、治癒12例、死亡8例、転出1例で、死亡率は38.1%であった。副作用は、肝障害が7例に認められ、原因薬剤はPZA4例、INH2例、RFP1例であったが、全例原因薬剤の中止や肝庇護剤投与により改善した。薬剤中止を要したその他の副作用はINHによる間質性肺炎と血小板減少各1例であったが致死的な副作用は認められなかった。死亡症例は、結核関連死1例、非結核死7例(肺炎5例、脳梗塞1例、心不全1例)で、PS2が1例、3が3例、4が4例であった。アルブミン値で治癒症例と死亡症例の間に有意差を認めた。

【結論】90歳以上の超高齢者結核では、非空洞例が多かったが、塗抹陽性率は高値であった。死亡症例は一般状態PS3以上、アルブミン低値の症例に多い傾向が認められた。

HRCT上明らかな肺気腫を認めた肺結核の検討

○高崎 仁¹⁾、花田豪郎¹⁾、竹田雄一郎¹⁾、鈴木 学¹⁾、
仲 剛¹⁾、平野 聡¹⁾、泉 信有¹⁾、吉澤篤人¹⁾、
放生雅章¹⁾、杉山温人¹⁾、小林信之¹⁾、工藤宏一郎^{1,2)}

国立国際医療センター呼吸器科¹⁾、国際疾病センター²⁾

【目的】肺気腫に合併した肺結核は診断に苦慮することがあり、今回の検討ではその画像および臨床像について考察した。**【方法】**2005年8月～2007年7月に当センターで入院加療を行った肺結核356例のうち、HRCT上明らかな肺気腫を認めた肺結核患者44例について、レトロスペクティブに検討した。画像による肺気腫の重症度は、Goddard分類に基づき、左右×上中下肺野の計6ヶ所のHRCT水平断における各断面に占める気腫病変の割合を、気腫病変なし(0点)から25%刻みで75%以上(4点)までの0～4点で得点化し、総和24点満点とした。結核病巣の評価に関しては、CTにて空洞(有無、気管支拡張性空洞、薄壁空洞)、浸潤影、スリガラス状陰影、気管支拡張、粒状影、肺炎胸膜肥厚、リンパ節腫脹、胸水などについて検討した。**【結果】**該当症例は全例日本人で、平均年齢66.2±10.6歳、男性42例であった。肺気腫の重症度は、軽症(8点未満)27例、中等症(8～16点未満)12例、重症(16点以上)5例であった。有空洞が36例(81.8%)、1区域以上の拡がり浸潤影を呈したものが34例、浸潤影の内部に気管支拡張、気管支拡張性空洞を認めたものがそれぞれ28例、20例であった。空洞壁の厚みが6mm未満の薄壁空洞を呈する症例が8例に認められた。粒状影は25例に指摘されたが、多くは範囲が狭く境界が不鮮明であった。スリガラス状陰影は14例に認められた。胸水貯留例が18例(右のみ7例、左のみ6例、両側5例)で、ドレナージを要した結核性胸膜炎8例、胸膜に広範に接する濃い均一な浸潤影を有する病側への少量胸水貯留が6例に認められた。**【考察】**肺気腫に合併した肺結核は、浸潤影の頻度が高く、その内部に気管支拡張・空洞化をきたしやすく、散布巣としての小葉中心性の粒状影は不鮮明で、典型像と異なる傾向が示唆された。

抗結核薬の筋肉内注射に伴う疼痛・硬結予防の取り組み ～機能的マッサージ法を導入して～

○神戸久信¹⁾、高橋祐華子¹⁾、中林沙耶加¹⁾、村田裕俊¹⁾、
佐々木由紀美¹⁾、権野さおり¹⁾、井端英憲²⁾、
大本恭裕²⁾、坂井 隆³⁾

国立病院機構三重中央医療センター西7階呼吸器感染症病棟¹⁾、国立病院機構三重中央医療センター呼吸器科²⁾、国立病院機構三重中央医療センター呼吸器外科³⁾

【背景・目的】結核症の治療目的で、ストレプトマイシン（以下SM）やカナマイシン（以下KM）の筋肉内注射を繰り返し施行する患者では、注射部位の局所疼痛や硬結形成を伴うことがあり、治療に伴う苦痛の原因のひとつになっている。今回、我々は注射後疼痛と硬結形成の予防に機能的筋肉マッサージ手技を導入し、その臨床的有用性について検討した。今回検討した深部横断マッサージ法は、機能的マッサージ手技のひとつで、筋肉の外傷などによる筋緊張亢進や疼痛緩和に対して施行される技術で、注射後部位を圧迫しながら、筋肉線維に平行に同一方向のみにマッサージを施行する方法である。

【対象・方法】対象は、当院呼吸器感染症病棟に入院したSMまたはKMを使用した肺結核症患者20名。男性12名・女性8名、平均年齢64.1歳、疼痛・硬結以外の副反応で筋肉内注射を中止した症例は除外した。研究方法は、封筒法を用いて患者を深部横断マッサージ施行群と通常療法群に分類し、マッサージ群では手順書を使用して患者自身で確実に手技が施行出来るまで指導を施行した。疼痛レベルは、安静時の注射部位の疼痛をVASスケールを用いて、最大VAS値・平均VAS値で客観的に評価した。硬結形成の評価には、硬結部位を触知し、その範囲の計測を施行した。また、患者への直接面談方式による聞き取り調査を施行し、深部横断マッサージ法に対する評価を収集・解析した。

【結果】深部横断マッサージ施行群と通常療法群との間の最大VAS値と平均VAS値の各々の比較では、両群間に明らかな疼痛レベルの差を認めなかったが、注射後部位の治療開始から疼痛出現までの期間の検討では、深部横断マッサージ群で、疼痛出現までの日数が1週間以上遅くなる傾向が認められた。今回の検討例では、両群とも硬結形成例を認めなかった。患者聞き取り調査結果では、自分自身で痛みの残りにくい処置が可能になったことが高く評価されていた。

【考察】今回検討した深部横断マッサージ法は、筋肉内注射部位の疼痛緩和に対して有効であることが確認された。今後は、更に症例数を蓄積して、今回導入したマッサージ法が、どのような症例で有効であるのか、患者背景について検討を加えていく予定である。

【会員外共同研究者】稲吉隆行（三重中央医療センター薬剤科）
横地雅和（三重中央医療センターリハビリテーション科）

結核病棟における栄養管理状況の報告

○秋本厚子、東 陽子、加藤信恵、井上恵美子、
齊藤ゆき子

結核予防会複十字病院

【目的】結核で入院している患者のNST導入後の栄養状態を把握し、栄養改善に必要な因子を検討する。【対象と方法】結核での入院患者を平成18年4月～11月までの200名（A群）と平成18年12月～19年7月までの205名（B群）に分け、NST回診前後の血清アルブミン値変化を比較した。【経過】A群は入院時血清アルブミン値2.8mg/dl未満が59名、2.8～3.5mg/dl未満が45名であった。入院時血清アルブミン値3.5mg/dl未満104名中、死亡したのは30名であり、1ヶ月後の評価可能者は71名で、内1ヶ月後に血清アルブミン値が上昇したのは49名、22名が下降した。2ヵ月後の評価可能者は42名で、33名が上昇し9名が下降していた。B群は入院時血清アルブミン値2.8mg/dl未満が45名、2.8～3.5mg/dl未満は73名であった。入院時血清アルブミン値3.5mg/dl未満の118名中死亡したのは29名で、1ヵ月後の評価可能者は81名、内上昇したのが51名、22名が下降し1名は変化がなかった。2ヵ月後の評価可能者は55名であり、40名が上昇し15名が下降していた。入院時血清アルブミン値が3.5mg/dl未満で、2ヵ月後の評価可能者の糖尿病合併が無かった患者は、A群で39名B群は42名であった。食事摂取量・輸液管理・経腸栄養の有無に分け、血清アルブミン値の変化を比較した。A群は食事摂取良好者9名中7名が血清アルブミン値3.5mg/dl以上となり、摂取量不足の11名中2名が3.5mg/dl以上になった。輸液管理を行った11名では1名が3.5mg/dl以上となり、経腸栄養者は5名中1名死亡、入院継続者4名は3.5mg/dl未満であった。B群は食事摂取良好な患者12名中7名が血清アルブミン値3.5mg/dl以上となり、摂取量不足の9名中3名が3.5mg/dl以上となった。輸液管理の9名は3.5mg/dl未満であり、経腸栄養者は12名中5名死亡、入院継続者7名は3.5mg/dl未満であった。【結論】経口摂取量が少ない、経腸栄養では開始後に下痢が続く、誤嚥による中断等のトラブルが多いため、NST回診前後での血清アルブミン値変化はみられなかった。さらに長期の視察及びプロセス評価が必要と考える。

結核病床の無い三次教育医療機関における結核診断例の検討

○宮良高維

近畿大学医学部附属病院安全管理部感染対策室

目的：結核病床の無い当大学病院における気管支内視鏡検査により結核と診断された症例を集計する。対象：当院において2000年1月より2007年9月までに当院で結核と診断された症例。結果：①検討期間中、当院では年間22例～39例(平均28.4例)の結核症例が診断された。合計229例中、56例(24.4%)が、肺外結核であった。同一期間に本邦で登録された肺外結核症例の比率が結核症例全体における19.3%であり、本邦の平均よりも肺外結核の診断比率が高かった。②受診契機が集計できた91例の肺結核症例のうち39.1%に相当する36例が無症状で検診などで胸部画像で異常を指摘されて受診していた。有症状の症例で最も多かったのは咳嗽で25例(45.5%)、次に発熱15例(27.3%)であった。一方、肺外結核症例はほとんどの症例が症状を伴い受診していた。③気管支内視鏡検査で診断された症例は、23例で、検査理由は無症状で肺野異常影を指摘された症例が10例、このうち検診発見例が3例であった。内視鏡検査施行時点で肺癌などが疑われ、結核が想定されていなかった症例は23例中10例で7年間に施行された気管支内視鏡検査例数2958例の0.338%であったが、平均して年間1例以上存在した。④また、透析症例に発生した結核性多発性漿膜炎の症例では、近隣に透析を施行可能で結核病床を有する施設に余裕が無く、当院で透析を施行しながら治療を行なった。考察：当院では肺外結核症例が多い結果であったが、三次医療教育機関では、肺外結核症例が慢性に経過する局所症状などで紹介を受ける例が多く、肺外結核の比率が高くなると考えられた。また、肺結核症例で全く無症状の例の比率が高いのも紹介例が多いことによると考えられ、三次教育医療機関の特徴と考えられた。

結核患者におけるNST介入前後の検討

○赤川志のぶ、松井芳憲、垂井 愛、松井弘稔、大島信治、益田公彦、島田昌裕、有賀晴之、川島正裕、田村厚久、永井英明、長山直弘、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

【はじめに】当院ではH18年4月より結核入院患者を対象としたNST活動を開始した。その1年間のNST介入患者についてまとめ、NST活動前のH17年度の状況との比較を試みた。

【H18年度】H18年度に結核病棟に新規入院した結核患者は389例(死亡退院61例、うち29日以上生存31例)で、NST介入候補となる中等度以上の栄養障害を100例に認めた。実際に介入したのは61例で、28日未満で死亡ないし終了した12例を除く49例(男/女30/19、32-94歳、平均77.6歳)を、介入後の転帰で生存退院したA群(31例)と死亡したB群(18例)とに分けて調査した。平均年齢はA群77.6歳、B群77.5歳、平均介入日数はA群90日、B群82日。介入前PSはA群のPS1の1例を除いて全例PS2以上で、PS4はA群77.4%、B群83.3%。介入前Alb値はA群B群とも1.6-3.1(平均2.3)g/dl。介入前の必要エネルギー量摂取率は、A群30-94(平均59)%, B群26-106(平均63)%で、介入による栄養法の変化は、胃瘻はA群1→13例(42%)、B群0→6例(33%)、栄養剤補充はA群1→10例(33%)、B群1→2例(11%)、高カロリー輸液はA群10→2例(6%)、B群9→10例(56%)。入院期間はA群55-352(平均157)日、B群42-335(平均129)日。

【H17年度】H17年度新規入院結核患者390例(死亡退院65例、うち29日以上生存31例)についてH18年度と同等の栄養評価は困難であるが、PS2-4、Alb.3.1g/dl以下がNST介入候補に近いと判断され、100例であった。うち29日以上入院していた87例(男/女67/20、25-95歳、平均74.1歳)を、生存退院したa群59例と死亡したb群30例とに分けて調査した。平均年齢はa群70.6歳、b群81.0歳、平均Alb値はa群2.4g/dl、b群とも平均2.3g/dl。胃瘻栄養はa群0→3例、b群0→4例。入院期間はa群31-424(平均145)日、b群29-182(平均79)日。

【まとめ】NST活動開始後、入院期間の延長傾向はみられるが、生存退院がやや高齢にシフトしており、NSTの介入により栄養状態不良な高齢者結核の予後改善が示唆された。

INH, EB, SM 耐性結核を罹患した関節リウマチ患者へのレミケード投与

○松本智成¹⁾、永井崇之²⁾、田村嘉孝²⁾、阿野裕美²⁾、山口統彦²⁾、鉄本訓史²⁾、久原華子²⁾、山口 徹²⁾、高嶋哲也²⁾

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター臨床研究部¹⁾、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター²⁾

レミケードで結核発症した患者へのレミケード再投与は、一度レミケード投与下の激しい結核の症状を体験した医師からは結核のコントロールがつかなくなるかもしれないので行すべきではないという考え方が主流であり、世界でも報告が無かったが、

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

上記の理由でレミケードの再投与を行った (Matsumoto, et al. *N Engl J Med.* 2006Aug17; 355(7): 740-1)。2006年11月現在3年を経過したが結核の再燃を示唆する症状は出現していない。この事より感受性のある抗結核薬の元ではレミケードが結核の再燃なしに再投与が可能である事が明らかになった。上記理由より INH, EB, SM 耐性結核罹患関節リウマチ患者に対して、RFP, PZA, LVFX 投与下でレミケード投与を行った。結核結核加療を終了して RFP, PZA, LVFX 終了して6ヶ月になるが結核の再燃は認められない。

肺癌術後患者における肺抗酸菌症

○田村厚久、垂井 愛、鈴木純一、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、長山直弘、豊田恵美子、町田和子、倉島篤行、中島由槻、四元秀毅、蛇沢 晶

国立病院機構東京病院

【目的】我々はこれまで肺癌と肺抗酸菌症の共存に関する種々の病態について研究してきたが、今回は肺癌切除後の患者にみられた肺抗酸菌症についての検討を行った。【方法】最近10年間に当院で経験した、肺癌術後に肺抗酸菌症を合併した21例を対象として、臨床資料の解析を行った。【成績】対象21例の内訳は男性16例、女性5例で、15例が70歳以上、肺結核症 (PTB) 13例、肺非結核性抗酸菌症 (PNTM) 8例 (うち7例は *M. avium complex* 症) であった。肺癌は腺癌 (13例)、I 期 (9例) が、部位では右肺 (15例)、上葉 (13例) が多く、術式では葉切が18例を占めていた。なお PTB 群の12/13例、PNTM 群の4/8例が他院での切除例であった。手術から抗酸菌症発症までの期間が5年以上の症例は7例 (PTB 群3例、PNTM 群4例) で、肺癌再発は7例 (PTB 群6例、PNTM 群1例) に認めた。PS 2以上の症例は5例 (PTB 群のみ)、基礎疾患では他臓器癌の既往6例 (PTB 群5例、PNTM 群1例)、PTB 治療歴6例 (PTB 群のみ)、糖尿病、ステロイド剤投与中各2例 (いずれも PTB 群のみ) などがみられ、PNTM 群6/8例には他の合併症を認めなかった。抗酸菌症の部位は術側肺が16例と多数を占め、特に PNTM 群は8例全例術側肺の発症であった。さらに当院で肺癌切除が行われた PNTM 群4例全例で、手術材料もしくは術前検査で術側肺に PNTM 病変の存在が確認されていた。抗酸菌症への治療は全例で行われ、大半の症例で奏効していたが、PTB 死を2例、PNTM 死も1例認めた。また PNTM 2例では後にアスペルギルス症の併発をみた。【結論】肺癌術後の肺抗酸菌症は右肺癌術後の術側肺に起こることが多い。PNTM の発症、進展には元々存在する微小病変と肺の局所環境悪化の関与が大きく、一方 PTB の発症には他臓器癌や肺癌再発、糖尿病、PS 低下などに伴う全身的な免疫力低下の影響が加わっているものと思われる。こうした状況は一般的な肺癌と肺抗酸菌症の共存の場合に相通ずるものである。

免疫抑制的治療中の結核治療成績

○山口統彦、永井崇之、田村嘉孝、松本智成、高嶋哲也、
鳥羽宏和

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター

(背景) 当院アレルギー内科は大規模な結核病床を持つ病院でのリウマチ・膠原病診療を過去に行っていた経緯から、膠原病の免疫抑制的治療中に発症した結核について多くの症例を経験してきた。それらの症例の結核発症時期や形態については過去のこの学会で報告してきたが、今回それらの症例についての結核治療成績について検討したので報告する。(結果) すべて培養陽性例を選び、INH, RFP いずれかに耐性のある症例は除外した。現在56例まで集計できている。治療失敗は4例あり。排菌陰性化せずに死亡が2例、排菌陰性化したがARDSにより死亡した例が1例、排菌陰性化したが半年後に再発した例が1例あった。それ以外はすべて排菌陰性化し隔離解除により退院し再発の報告はない。紹介もとへの再紹介は退院直後で治療中が11例、治療終了直後が16例、治療終了後6カ月から3年の経過観察後が13例あり、積極的な追跡はしていないが再受入れの陽性なく治療成功した可能性が高い群となっている。当院で経過観察中に他疾患で死亡された例が3例あるが、長期間抗結核薬なしで再発は認めず、当院で現在も加療している9例も抗結核薬なしで免疫抑制的治療を継続しながらも再発は認められていない。(考察) 唯一再発した症例はPZAを含まない6か月治療であり不十分であったと考えられ、標準治療以上の結核治療を行った場合ある程度の免疫抑制的治療を用いても抗結核薬の予防的な内服は必要ない可能性が高いと考えられた。

悪性腫瘍を合併した肺結核症の臨床的検討

○多田公英、伊藤明広、桜井稔泰、坂本廣子、岩崎博信

西神戸医療センター呼吸器科

【目的】当院は結核病床を有する総合病院のため、悪性腫瘍を合併した結核患者の治療に対する需要も多い。そこで、悪性腫瘍を合併した肺結核症例の発症要因や治療の現状について検討した。

【対象】2002年から2006年までの5年間に当院に入院し、悪性腫瘍を合併した肺結核症65例(男性52例、女性13例)。A) 悪性腫瘍先行例 担癌状態あるいは手術後1年以内の経過中に肺結核を発症した36例。B) 同時期発症例 肺結核と悪性腫瘍がほぼ同時期に診断された29例(内10例は入院後診断)。

【結果】A) 悪性腫瘍先行例 1) 性別 男性28例、女性8例。2) 年齢 18~97歳、平均70.3歳。3) 悪性腫瘍の種類 胃癌6例、悪性リンパ腫4例、肺癌4例、肝細胞癌4例、膀胱癌4例、血液悪性腫瘍4例(ALL 2例、CML、骨髄腫)、食道癌3例、前立腺癌3例など。4) 結核入院までの悪性腫瘍治療内容(重複あり) 32例(89%)に治療歴あり。手術13例、放射線治療5例、化学療法23例、TAE 4例。5) 結核入院中の悪性腫瘍治療 14例(39%)に治療。手術2例、放射線治療1例、化学療法10例。5) 予後 死亡7例(癌死3例、肝不全2例、呼吸不全2例)。死亡例以外は全例結核菌排菌停止。B) 同時期発症例 1) 性別 男性24例、女性5例。2) 年齢 39~88歳、平均67.6歳。3) 悪性腫瘍の種類 胃癌8例、肺癌6例、肝細胞癌4例、咽頭癌4例、大腸癌3例など。3) 結核入院中の悪性腫瘍治療(重複あり) 23例(79%)に治療。手術6例、EMRorESD 5例、放射線治療6例、化学療法7例、TAE 3例。4) 予後 死亡4例(癌死3例、肺炎1例)。死亡例以外は全例結核菌排菌停止。

【まとめ】1. 肺結核発症は胃癌、肺癌、肝細胞癌が多く、悪性腫瘍先行例、同時期発症例とも同程度の頻度であった。2. 血液悪性腫瘍や泌尿器癌では腫瘍の治療経過中に、咽頭癌では同時に結核発症する傾向があった。3. 排菌のある肺結核を合併しても、悪性腫瘍同時期発症例では79%、先行例でも39%腫瘍治療可能であった。3. 重症死亡例を除き、結核に対する治療は良好で全例排菌陰性に至った。

地域特異的重症化因子の解析
- 高齢化地域における結核対策

○久保秀一

千葉県安房健康福祉センター

【目的】地域の中で、どの様なリスクを持った人が喀痰塗抹陽性で発見されるのか、さらには排菌量が高い状態で発見されるのかを解析することで、地域のリスクを把握し地域の実情にあった結核対策を行えるようにすることを目指した。

【方法】2004年～2006年の当保健所管内の新規結核登録者103名のうち、肺結核86名で菌所見がある77件を対象とした。対象者全員のアルコール依存、ステロイド使用、寝たきり、独居など結核のリスク因子25を解析し、ガフキー5号以上の重症化因子については多重ロジスティック解析によりリスクを解析した。

【結果】菌所見のある肺結核は肺結核全体の84.5%であり、年齢的には60歳以上が64.9%を占めていた。とくに年齢による塗抹陽性の割合の差は認められなかった。次に結核の発病のリスク因子について調べると、発症者が全て喀痰塗抹陽性で発見された人のリスク因子として、「寝たきり(肺結核の10.6%)」、「介護保険の使用(17.1%)」が認められた。次に、排菌量が高いガフキー5号以上のケースとガフキー4号以下のケースについて、リスク因子を多重ロジスティックモデルにより明らかにした。ガフキー5号以上のリスク要因としては、寝たきり(オッズ比6.6, (95%信頼区間1.3-33) $P=0.024$)、糖尿病(3.9, (1.1-14) $P=0.034$)、独居(3.3, (0.97-11) $P=0.56$)があった。

【考察】地域で結核対策を進める上では、罹患率や診断の遅れ等を参考にしている。本調査では、地域特性をより分かりやすくするために結核発病のリスク因子を喀痰塗抹陽性、ガフキー5号以上ということで発病者との関係を解析したものである。高齢化率が30%を越している、管内では、塗抹陽性という視点では、高齢化に伴う介護との関連因子が、さらに、ガフキー5号以上ということでは、寝たきり、糖尿病という因子が上がってきた。糖尿病を合併して発病する人は60歳以下でもおり、地域での集団感染を防ぐ、あるいは発病者からの感染を防ぐためには、寝たきりなど介護に伴う高齢者対策、糖尿病を合併している人の発病の喀痰塗抹陰性の段階での発見が大きな課題となる。

看護系大学における「結核」教育プログラムに関する一考察

○船橋香緒里¹⁾、石井英子²⁾

藤田保健衛生大学衛生学部衛生看護学科¹⁾、中部大学生命健康科学部保健看護学科²⁾

【はじめに】近年看護系大学の増加に伴い、従来の看護師課程に積み上げる形の保健師教育ではなく、保健師・看護師同時にカリキュラムが進む形での保健師が多数卒業するようになった。このことは「結核」に関して時間を割く割合も減少傾向にあると考えられる。一方「結核」は登録数が減少したとはいえ、わが国においてはまだまだ保健師の活動によるところが大きい。そこで今回少ない時間数で効果的なプログラムを遂行するために検討したので報告する。

【調査対象】平成17～19年度F大学看護学科3年生「保健指導論(結核)」を受講した計138名及びF大学シラバス【調査方法】質問紙による調査。なお倫理的配慮から、授業終了後直接アンケートの趣旨を説明し同意を得て実施した。

【結果及び考察】①保健師課程及び看護師課程合わせて講義の内容は「病態生理に関すること」「患者の指導に関すること」「結核対策に関すること」の大きく3つに分けられた。②学生にとって理解しやすい項目は「抗生剤使用」「患者指導」「結核の歴史的推移」であった。③逆に理解が難しい項目は「感染と発病の違い」「集団感染及びその対策」「接触者検診」「結核対策」であった。④今後卒業後も必要な知識・技術として必要または重要と感じた項目は「院内感染対策」「症状を含む患者の既往歴の聞き取り」「継続的な服薬支援」であった。⑤事例による演習は学生にとって理解しやすい。⑥結核予防会発行の「結核マンガ」は現代の学生気質からテキストとして有効。

【まとめ】看護系大学4年間の教育カリキュラムによる保健師、看護師同時課程には実際限界が来ている。保健師活動を展開する上で「結核対策」は重要にもかかわらず、短い時間で理解することには大変厳しいものがある。今回「結核の講義演習」を通してより明確になった。また「結核」に関しては保健所実習においてもごく一部の学生しか体験することができず、さらに病院実習において「結核患者」に出会うことはほとんどない。卒業後の現任教育にも期待するところである。今後は「結核」について、短い時間でも最低限の知識・技術が身につくよう創意工夫が必要である。

112

男性青中年期の結核罹患率の地域差に関する研究

○星野齊之、内村和広、山内祐子

結核予防会結核研究所

目的：男性青中年期の結核罹患率の地域差の検討。方法：国勢調査と発生動向調査の結果を用いて、都道府県別の25-59歳男性の結核罹患率について、年齢階級間や生年コホートをを用いた罹患率の相関を検討する。また、県別の罹患率と経済的指標（失業率、生活保護率、パートタイム比率、平均県民所得）との関係を検討する。結果：1990、1995、2000、2005年の男性について、都道府県別の隣接する年齢階級別結核罹患率の相関係数の平均を算出すると、25-29歳群と30-34歳群の相関の平均は0.55であり、年齢の上昇とともに相関係数は上昇し、50-54歳群と55-59歳群の相関の平均は0.81であった。また、生年コホートとして1990年の25-29歳群と5年後(1995年)の30-34歳群の罹患率の相関係数は0.36であったが、その集団の1995-2000間の相関係数は0.39であり、2000-2005年の相関係数は0.58に上昇した。また、1990年の30-34歳群、35-39歳群、40-44歳群の5年経過ごとの罹患率との相関係数は、それぞれ、(0.68、0.81、0.66)、(0.74、0.76、0.68)、(0.72、0.81、0.81)であった。なお、経済的指標と罹患率では、有意な相関は見られなかった。考察：年齢階級間に相関が見られるので、地域差の要因の一つとして、地域内における隣接する世代間の結核の波及の可能性が示唆された。なお、青年層で比較的低い値を示す要因としては、人口の流動性の高さが考えられる。生年コホートでも同様の傾向が認められるので、1990-2005年を通じて、それ以前の結核まん延状況の地域差が、世代間の結核の波及により、現在の地域差に至っている可能性が示唆された。今後は、患者の特性などの因子の影響について検討予定である。

113

カンボジアにおける結核対策改善が家族内感染に与える影響の検討

○山田紀男、小野崎郁史、岡田耕輔

結核予防会結核研究所

目的：結核高まん延国であるカンボジアで、DOTSへのアクセスが小児への結核の家族内感染減少に貢献しているかどうかを検討する。方法：2002年に行われた有病率調査とツベルクリン調査に基づく。村からDOTS施設へのアクセス度合い(10km以内 vs 10km以上)が、小児(14歳以下)のツベルクリン陽性率と相関するか、同一住居内結核有病者の有無、年齢、性別、BCG痕有無、農村部・都市部の別を考慮した多変量解析(Stata v10を使用)を行った。ツベルクリン反応分布は明確なAntimodeを認めないため、本分析では暫定的に16mm(結核患者でのメディアン)以上を陽性と定義した。結果：以下暫定的分析結果を示す。ツベルクリン検査を受けた12,083名中(結核と診断された者を除く)、16mm以上の反応を示したものは618(5.11%)であった。上記要因を考慮したアクセスとツベルクリン反応との相関の修正ORは、同一住居内に結核患者がいる445名では0.17(95%信頼区間0.05-0.59)と相関を認め、家族内患者の無い11037名では、0.82(95%信頼区間0.49-1.37)であり有意な相関を認めなかった。考察：カンボジアではDOTS導入により結核患者の治療の遅れが改善している研究があり、本結果でも小児期の家族内感染リスク減少に関与していることが示唆された。方法論上の課題として、ツベルクリン分布が明確なカットオフを決めることが困難な分布のため陽性率は過剰又は過小評価されていることになる。今後 γ -interferonアッセイを活用した調査を検討する意義があると考えられる。まとめ：有病率調査と同時に実施したツベルクリン調査の分析から、DOTSが結核患者と同一住居内の小児の結核感染リスクを減少させている可能性が示唆された。

当院で加療した胸囲結核の3症例

○西堀武明¹⁾、佐藤和弘²⁾

長岡赤十字病院感染症科¹⁾、長岡赤十字病院呼吸器内科²⁾

【はじめに】胸壁に発症した腫瘤病変をみた場合、結核性である可能性を考える必要がある。当院で加療した胸囲結核の3症例について報告する。

【症例】症例1は、80歳代女性。陳旧性の肺結核の既往あり。胸囲膿瘍を主訴に紹介受診。膿瘍の穿刺液のPCRにて、結核菌が陽性であった。抗結核薬の内服を開始した。増大した膿瘍の表層から少量の排膿があったため、切開排膿術を施行した。その後は改善がみられた。症例2は、60歳代男性。胸膜肥厚を伴う陳旧性肺結核の既往あり。増大する胸囲膿瘍を主訴に紹介受診。膿瘍の穿刺液で抗酸菌塗沫陽性、PCRで結核菌が陽性であった。抗結核薬の内服を開始し、自壊したことによる排膿で、膿瘍自体も縮小した。症例3は、70歳代男性。陳旧性肺結核の既往あり。右背部痛のため、前医受診。肩甲骨下の膿瘍で、皮膚からの排膿もみられていた。膿の培養で結核菌が検出され、紹介入院した。抗結核薬の内服を2ヶ月行ったが、膿瘍が残存したため、呼吸器外科に依頼して、外科的搔爬術を施行し改善した。

【考察】3症例とも、陳旧性の胸膜病変を有しており、穿刺液や膿の検査で、胸囲結核の診断となった。胸膜病変のある症例に発症した胸囲膿瘍では、積極的に結核を疑う必要があると考えられた。治療は、1症例は、治療後も膿瘍が残存し外科的搔爬術まで必要となった。他の2症例は、経皮的な排膿と抗結核薬の内服で改善しており、外科的手術を施行しなくても良い場合もあると考えられた。

気管支喘息として加療されていた気管支結核の検討

○山田憲隆、鹿島香織、垂水 修、中川 拓、齋藤裕子、小川賢二、田野正夫

東名古屋病院呼吸器科

【はじめに】気管支結核は治療過程において線維性瘢痕化、狭窄を来とし、喘鳴を生じるため、気管支喘息と診断されることがある。今回入院前に気管支喘息として加療されていた気管支結核について臨床的に検討した。【対象】2001年4月～2007年9月の間に当科で入院治療を行い、気管支鏡検査で気管支結核の存在が確認された44例のうち、入院前に気管支喘息として加療されていた気管支結核7例（16%）の特徴や問題点を分析した。男性1例、女性6例、年齢21～81歳（平均年齢56.9±26.9歳）である。【結果】症状出現から受診までの期間（patient's delay）は平均16日、受診から診断までの期間（doctor's delay）は平均111日、症状出現から診断までの期間（total delay）は平均126日であった。気管支結核7例のうち6例が喘鳴を認め1例が咳、痰などの気管支炎症状、1例が嘔声を呈していた。12年前から気管支喘息で治療を受けていた患者はコントロール不良にてprednisoloneの内服をされ気管支結核を併発されたものと考えられる。またアトピー性皮膚炎の合併やIgEの高値を認めたものもあった。呼吸機能検査を行った症例では正常パターンで、気道の可逆性は見られなかったが、喘鳴のため気管支喘息と診断されていた。6例は今回初めて気管支喘息と診断されていた。治療はmethylprednisolone (mPSL)の全身投与と抗結核剤の併用療法を行った。mPSLは2～3mg/kg/dayを1週間～最大で4週間投与した。TypeIII～IVの気道狭窄はほとんど改善し、TypeVの高度瘢痕狭窄例では治療により悪化傾向は認めなかった。菌陰性化には平均59日要した。【考案】気管支結核は女性に多く喘鳴、咳嗽、嘔声などを主症状とし排菌陽性率が高い。慢性咳嗽、喘鳴を有する症例に対して気管支結核を常に念頭に入れ、胸部単純X線、スパイロ、喀痰抗酸菌検査を考慮する必要があると考えられた。

当院で経験した脳結核腫5例の臨床的検討

○金城武士、仲松裕子、藤田香織、仲本 敦、大湾勤子、
宮城 茂、久場陸夫

国立病院機構沖縄病院

【はじめに】脳結核腫は比較的稀である。今回、当院で経験した脳結核腫5例について臨床的検討を行った。
【症例呈示】症例1は44歳、男性。主訴は発熱、頭痛で胸写上、粟粒陰影を認め、髄液検査にて結核性髄膜炎と診断した。頭部MRIにて左小脳半球に15×15mmのリング状陰影を認めた。HRSZで治療を開始し、一旦は結節影の増大が見られたが、その後次第に縮小した。症例2は27歳、女性。主訴は発熱、上腹部痛。低酸素血症が認められ、胸部CTにて両肺野のびまん性粒状影を認めた。また頭部MRIにて左前頭葉に6×5mmの結節影が認められた。HRSZで治療が開始され、4ヶ月後には脳病変は消退した。症例3は26歳、男性。主訴は発熱。胸写陰影と骨髄生検等から粟粒結核と診断しHRESを開始。化療4ヶ月後の定期検査時に大脳半球に数個のリング状結節影が認められた。その後、結節影の増大が見られたが治療継続にて次第に縮小した。症例4は40歳、男性。発熱と意識レベルの低下があり、粟粒結核、結核性髄膜炎、脊椎カリエスと診断された。頭部MRIでは右中小脳脚に6×5mmの結節影が認められた。HRSZによる治療で軽快した。症例5は77歳、男性。全身倦怠感と頭重感を主訴に来院。血清Na値が116mEq/Lと低ナトリウム血症が認められ、精査の結果、結核性アジソン病と診断された。頭部MRIでは右前頭葉、左頭頂葉に数mm大の結節影が認められた。HREZで治療開始し、脳病変は消失した。
【考察】自験5症例の脳結核腫は化療にて縮小あるいは安定化しているが、うち2例では経過中にいわゆる paradoxical expansionをみた。この現象は脳結核腫で比較的多く見られるが、増大の時点では外科的切除すべきか判断に難渋することがある。文献的考察を加えて報告する。

気管支結核における virtual bronchoscopy および 3-D CT の有用性の検討

○垂井 愛、大島信治、田村厚久、鈴木純一、島田昌裕、
有賀晴之、益田公彦、松井弘稔、赤川志のぶ、永井英明、
豊田恵美子、長山直弘、町田和子、倉島篤行、四元秀毅

国立病院機構東京病院呼吸器科

【目的】気管支結核 (BrTB) 症例の診療においては気管支鏡検査 (BFS) による病変の評価が重要である。しかし未治療塗抹陽性例での BFS には院内感染対策上の問題も多く、非侵襲的な Multidetector-row CT (MDCT) の診断能向上が期待されている。今回我々は MDCT と BFS を施行した BrTB 症例について検討した。「対象と方法」2007年3月～8月の半年間に当院で入院治療を行った結核症例254例中、BFS 上 BrTB が存在し、かつ同時期に MDCT (64列、TOSHIBA) が施行された4例を対象に、BFS 所見と MDCT 所見 (virtual bronchoscopy: VB および 3-DCT) を比較、解析した。なお個々の症例における経時的な変化も解析に加えた。
【結果】4例の BFS 施行時期は入院時塗抹陰性1例陽性1例、塗抹陰性化後2例であった。症例1)24才女性。入院時 BFS では右中間幹に粘膜内結節を認めたが、MDCT では有意な所見は得られなかった。BFS でも MDCT でも、同部位に後の狭窄を認めなかった。症例2)23才女性。入院時 BFS で気管はほぼ全周性に潰瘍を認めた。VB でも同部位に一致して粘膜の陥凹、隆起を認め、3D でも気管壁の凹凸が描出されていた。本例では治療後も気管に狭窄が残存したが、狭窄の程度の把握には3-DがBFSより有用であった。症例3、4)16才女性、59才男性。ともに塗抹陰性化後 BFS にて左主幹に潰瘍・肉芽・瘢痕の混在、狭窄があり、呼気時には閉塞を認めた。VB でも BFS に一致するように粘膜の凹凸、狭窄が存在したが、潰瘍・肉芽・瘢痕の区別は困難であった。また吸気、呼気の2相撮影により呼気時の閉塞が明瞭に描出された。3-Dは特に吸気呼気時の狭窄程度相違の描出に有用であった。
【結論】VBは気管支粘膜面の凹凸や狭窄の描出には有用であるが、粘膜内結節の描出および潰瘍・肉芽・瘢痕等の区別は困難であった。3-Dは、BFSやVBで困難な狭窄度合いの全体的な把握に有用であった。VB、3-DCTの気管支粘膜に対する所見はまだ気管支鏡に及ばないが、今後、狭窄残存の予測に重要な位置を占めることが予想される。

急性腹症を呈した結核性腹膜炎症例の検討

○佐藤和弘

長岡赤十字病院

【背景・目的】結核性腹膜炎は全結核症例の0.1%の頻度で起こる稀な肺外結核である。多くの場合肺結核を有するとされるが、診断に難渋することが多いとされる。今回急性腹症で開腹術を実施して診断された結核性腹膜炎2症例を提示して検討する。【症例1】28歳、女性、会社員。高熱・全身倦怠感・下腹部痛で発症。入院時身体所見は、腹膜刺激兆候・下腹部腫瘍であった。CRP21.0mg/dl・赤沈125mm/時と著明な炎症反応の亢進及びCA125が1312U/mlが著増していた。CT上左肺上区に高濃度結節及び大量腹水・右卵巢腫瘍の所見であった。緊急手術を実施し、腹膜と癒着した大網及び大量の腹水さらに小腸の癒着も著明であった。両側卵管の腫脹も著明でこれが感染源と考えられ、切除された。腹水・切除組織・喀痰検査では、菌を検出できなかったが、切除された卵管は、乾酪壊死を伴う肉芽腫を認め、抗酸菌を検出した。中心静脈輸液と抗結核剤：HREZで軽快した。【症例2】55歳、女性、薬剤師。甲状腺機能亢進症で治療中、高熱・全身倦怠感・腹痛で発症。入院時身体所見は、腹膜刺激兆候・左下腹部腫瘍であった。検査所見は、CRP14.55mg/dl・赤沈86mm/時と炎症反応が著明でCA125が693.1U/mlと上昇。画像所見は骨盤腔左側に7cm大の腫瘍、腹水大量、腹膜播種の所見を認めた。卵巢癌・癌性腹膜炎を考えて開腹術を実施。腹水・喀痰検査では結核菌を検出できなかった。腹膜の組織検査は、左卵巢腫瘍はThecomaで腹膜は多数の乾酪壊死を伴う肉芽腫であり、抗酸菌陽性であった。術後HREZを投与して軽快した。【考案】子宮附属器炎に伴う結核性腹膜炎は、基礎疾患のない成人女性に発症しかつCA125高値が特徴である。喀痰・腹水には結核菌を検出するのが困難で組織学的検討が有用である。

当院における腸結核18症例の検討

○村木慶子、豊田恵美子、島田昌裕、松井芳憲、川島正裕、鈴木純子、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、倉島篤行、四元秀毅

国立病院機構東京病院

【目的】腸結核は以前は生命予後に大きく影響する疾患であったが、現在は結核の約0.8%にすぎないといわれている。今回我々は当院で経験した腸結核症例について臨床的検討を行った。【方法】2004年1月から2007年10月に当院で入院加療を行った腸結核患者を対象とし診断、治療、肺病変の合併、予後などについて診療録から臨床的に検討した。【結果】対象18例は男性14例、女性4例であり平均年齢は54.6歳(26~85歳)であった。主訴は腹痛11例、発熱4例、下血3例、下痢1例であった。診断方法としては、大腸内視鏡時の生検によるものが10例、手術検体によるものが3例、画像によるものが2例、CF所見によるものが1例であった。病変部位は回盲部に限局するものが最も多く7例、回腸から上行結腸に認めるものが4例、回盲部から横行結腸に広範に認めるものが1例、不明が4例であった。肺結核の合併は9例にみられ、肺外結核の合併に関しては粟粒結核2例、結核性胸膜炎2例、結核性腹膜炎1例、結核性髄膜炎1例、結核性腹壁膿瘍1例であった。手術を必要とした症例は6例であった。手術理由としてはイレウスが最も多く4例、腸管穿孔が2例であった。手術時期としては2例が手術により腸結核と診断されており、その他の4例は治療開始後約68.5日(18~110日)で手術を行った。治療としては初回治療が14例、再治療が3例、治療継続中の発症が1例であり、内容はHREZ9例、HRE4例、HRSZ3例、HREZL1例であった。転帰は軽快が14例、不変1例、転院3例であり、死亡例はなかった。【考察】化学療法の発達により腸結核による死亡は著しく減少してきている。しかし経過中手術を必要とする症例も3割と多く、治療開始後イレウスや穿孔をおこす症例も手術症例の約半数あり治療中も十分な注意が必要であるといえる。

開腹手術を要した腸結核の3例

○仲松裕子

国立病院機構沖縄病院

腸結核は、ごく軽微な消化器症状の症例から、開腹手術を要する重症な例まで多彩で診断・治療に苦慮することもある。我々が最近経験した手術を要した腸結核の3例を報告する。症例1：37歳，男性。平成15年8月に強い腹痛にて近医受診。腹部エコー検査にて腸間膜リンパ節腫大を指摘。同時に胸部単純XPにて両上肺野の粒状，線状影を認め，肺結核が強く疑われ当院紹介入院。腹部単純XPで小腸の著明なガス像と鏡面形成確認。喀痰はG4号，便はG3号相当の抗酸菌塗抹陽性。肺結核および腸閉塞と診断。抗結核薬を開始するとともに，イレウス管を留置して経過みたが改善せず，開腹手術施行。小腸には合計17カ所の狭窄部を認めた。5カ所の腸管切除と3カ所の狭窄形成術が施行され，腸結核および結核性腹膜炎の病理診断であった。術後経過は良好で腸閉塞の再発はなく，抗結核薬継続中である。症例2：37歳，男性。体重減少，咳嗽を主訴に近医受診。胸写，胸部CTにて肺結核が疑われ，当院紹介入院。胸部単純XPでは両側上肺野に小空洞を伴う浸潤影有り。喀痰検査ではG2号の抗酸菌塗抹陽性。肺結核と診断し抗結核薬開始。この時点では消化器症状無し。入院第72病日に強い腹痛を自覚，腹部筋性防御も陽性で，急性腹症の診断にて開腹手術が施行された。回腸末端部の3カ所の狭窄と1カ所の腸管穿孔が確認された。回盲部切除術が施行され，腸結核の病理診断であり，組織中に多数の抗酸菌も確認された。術後経過は良好で，抗結核薬継続中である。症例3：77歳，男性。咳痰を主訴に肺結核発症副作用にて長期治療中であった。次第に食欲低下，嘔吐が頻回出現。腹部レントゲンにて小腸ガスniveau像を認め，腹部CT，上下部内視鏡，小腸造影行っても明らかな所見認められなかった。イレウス症状増悪しイレウスチューブにて改善認めないことより開腹手術を行った。に輪状狭窄が認められ，病理学的には典型的ではなかったが腸結核が考えられた。以上の症例を含め考察を含め報告する。

上部消化管結核症例の検討

○鈴木純子¹⁾、飯塚泰子¹⁾、村木慶子¹⁾、島田昌裕¹⁾、松井芳憲¹⁾、川島正裕¹⁾、田村厚久¹⁾、永井英明¹⁾、赤川志のぶ¹⁾、長山直弘¹⁾、川辺芳子¹⁾、豊田恵美子¹⁾、町田和子¹⁾、倉島篤行¹⁾、蛇沢 晶²⁾、四元秀毅¹⁾国立病院機構東京病院呼吸器科¹⁾、国立病院機構東京病院臨床検査科²⁾

【目的】上部消化管結核は非常に稀な疾患で，その感染および発症経路については種々の説がある。その臨床像を明らかにするため上部消化管結核について検討を行った。【対象と方法】1988年から2007年までに当院に入院した結核症のうち，上部消化管結核を認めた6例について，臨床病理学的に解析した。【結果】6例は全例男性で，年齢は20代から50代まで各年代1例，70代2例。罹患臓器は食道2例，胃4例。粟粒結核2例を含む5例で肺病変を認めたが，1例は認めなかった。食道結核は，1例は縦隔腫瘍疑われ，誤嚥性肺炎を繰り返したのち病理解剖で発見され，もう1例は粟粒結核，縦隔リンパ節結核の治療中，嚥下困難をきたし胃カメラにて発見された。胃結核4例中3例は手術で発見されており，術前診断は各々慢性胃炎・十二指腸狭窄，出血性胃潰瘍，腹部腫瘍・胃潰瘍であった。胃結核の1例は腹痛をきたし胃カメラにて隆起性病変認め，同部の膿より結核菌を検出した。自覚症状は全例で病変部付近に腹痛を認めた。食道結核2例の病変部位はともに気管分岐部近傍，胃結核4例は前庭部1例，胃体部2例，噴門部1例であった。病変部から類上皮細胞性肉芽腫が確認されたのは食道結核2例，胃結核2例であった。発病経路として食道結核の2例はそれぞれ縦隔リンパ節結核と脊椎カリエス病変からの直接進展，胃結核4例中2例は腹部リンパ節結核病変からの直接進展が疑われたが，2例の発病経路は不明であった。外科的に病変が切除されなかった食道結核1例・胃結核2例はいずれも抗結核剤内服のみで改善した。【結論】上部消化管結核はリンパ節病変からの連続進展による場合が多い。肺結核例においては，食道・胃症状があり，接するリンパ節に腫脹を認める場合は上部消化管結核の可能性を考慮し，内視鏡検査，生検，培養を行うべきである。

ショック症状をきたした結核性心膜炎の一例

○河野仁寿¹⁾、朝永七枝¹⁾、北崎 健¹⁾、神田哲郎¹⁾、
大野秀明²⁾、河野 茂³⁾

長崎県離島医療圏組合五島中央病院¹⁾、長崎県総務部職員厚生課地方職員共済組合長崎県診療所²⁾、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座³⁾

73歳女性。多発性筋炎のため当科通院中であったが、平成18年11月21日、発熱、前胸部痛にて来院。心電図上V2-4にてST上昇、胸部X線上、心胸郭比拡大、胸部CT上、心嚢水、両側胸水、左舌区の浸潤影を認め、心膜炎、肺炎を疑われ入院となった。抗菌薬加療にて改善なく、第7病日には収縮期血圧低下、心嚢水増加を認め、心嚢ドレナージ術を実施。心嚢水は結核菌PCR陽性であり、抗結核薬投与にて症状は改善した。喀痰はGaffky陰性であった。抗結核薬普及後、本邦では結核性心膜炎の報告は減少しているが、致命率は3-4%とされており、早期診断、適切な治療が必要とされる。心膜炎の原因として本疾患を鑑別することは重要であると考えられた。

イソニアジド耐性結核菌の耐性に関与する遺伝子の変異

○阿部千代治、小林郁夫¹⁾、御手洗聡²⁾、和田雅子²⁾、
川辺芳子³⁾、高嶋哲也⁴⁾、鈴木克洋⁵⁾、尾形英雄⁶⁾

日本ベクトン・ディッキンソン(株)¹⁾、結核予防会結核研究所²⁾、国立病院機構東京病院³⁾、大阪府立病院機構大阪府立呼吸器・アレルギーセンター⁴⁾、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター⁵⁾、結核予防会複十字病院⁶⁾

〔目的〕BACTEC MGIT960システム(MGIT AST)を日常の薬剤感受性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ることを昨年報告した。今回はMGIT ASTでINH耐性を示した株について*katG*と*inhA*遺伝子の変異を調べ、その結果を比較したので報告する。

〔材料と方法〕2002年結核療法研究協議会薬剤耐性調査で全国から収集された結核菌1,109株の中でMGIT ASTでINH耐性を示した94株の結核菌を用いた。小川培地に発育した菌をTris-EDTA bufferに懸濁、95℃で10分間処理、PCRのターゲットとして*katG*と*inhA*遺伝子の塩基配列を調べた。

〔結果と考察〕63株(67.0%)の*katG*または*inhA*遺伝子あるいは両者に変異がみられた。38株(40.4%)は*katG*遺伝子に変異を持っていた。コドン315の変異が27株(28.7%)で最大であり、*katG*遺伝子欠失が5株に認められた。25株(26.6%)は*inhA*遺伝子のプロモーター領域に変異を持っていた。また、*inhA*遺伝子のORFコドン94の変異が4株に認められた。INH耐性菌を小川比率法0.2μg/mlの検査で感受性(SS, 28株)、0.2μg/mlで耐性・1.0μg/mlで感受性(RS, 19株)、1.0μg/mlで耐性(RR, 47株)に分けたとき、*katG*コドン315の変異はRR(24株)とRS(3株)にみられ、SSでは認められなかった。*katG*遺伝子欠失株はすべてRRであった。一方、*inhA*プロモーターの変異はSSの13株、RSの10株にみられ、RRでは2株のみであった。これらのことは*katG*コドン315の変異は高レベル耐性、*inhA*プロモーターの変異は低レベル耐性に関与していることを示唆している。

124

抗酸菌由来 DNA 抽出の自動化

○板垣信則、菅原 勇、鹿住祐子

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：抗酸菌由来 DNA を DNA ロボットが、高純度で抽出できるかを調べる。材料と方法：様々の抗酸菌を培養し、それを DNA ロボット (Abbot Labs.) を使用して DNA を抽出した。純度、終了を Isoplant (Nippon Gene) を用いた manual と比較検討した。結果：DNA ロボットを用いた方が、Isoplant 法に比べ DNA 取量が、1.5-2 倍多かった。純度も、両方で差がなく、PCR、RFLP を行うことができた。1 検体あたりのコストは、DNA ロボットの方が、1.5 倍高かった。議論：この DNA ロボットは、実用的で、日常の検査の 1 つに加えられると考える。48 検体を、2 時間強で、処理できるので、便利である。結核菌は、セ氏 95 度 10 分煮沸して用いているの安全である。

125

結核菌の ATP 測定による迅速薬剤感受性試験法—2 次抗結核薬についての検討

○山崎利雄¹⁾、山本三郎²⁾国立感染症研究所バイオセーフティ管理室¹⁾、テキサス A & M 大学ヘルスサイエンスセンター医学部²⁾

【目的】われわれは、生菌の指標として、結核菌の ATP 量の測定により、5 日間で判定可能な薬剤感受性試験法 (以下 ATP 法と略す) を主要 5 薬剤について報告してきた。今回は、二次抗結核薬である Capreomycin (CPM)、Cycloserine (CS)、Ethionamide (TH)、para-Aminosalicylic acid (PAS)、Emvimiocin (EVM) について、ATP 法と参照法の結果を比較し、ATP 法の信頼性を検討した。【方法】菌株は、結核菌参照菌 ATCC27294 株と臨床分離結核菌 109 株を用いた。1% 小川培地培養菌を Middlebrook 7H9 broth (以下 7H9 broth と略す) にて 3 から 7 日間培養し、均一な培養菌液 (McFarland No. 0.5 濁度) を作製した。ATP 法は、CPM、CS、TH、PAS、EVM をそれぞれ含有する 7H9 broth 5 ml、および、薬剤未含有の 7H9 broth 5 ml に、菌懸濁液 0.1 ml を接種し、37℃ にて 5 日間培養した。その培養液 100 μl を測定用チューブに採取し、filamentous cell treatment (FCT) 50 μl を添加、室温 30 分間放置後、抽出試薬 50 μl を加え、65℃、5 分間加熱して ATP を抽出した。室温まで冷却後、ルシフェリン・ルシフェラーゼ 100 μl を加え、直ちにルミテスターにて発光量 (Relative light units; RLU) を測定した。判定は、薬剤含有培養液の RLU 値と薬剤未含有培養液の RLU 値の比 (RLU ratio) で表し、RLU ratio が 0.5 以下を感性、それ以上を耐性とした。参照法として寒天比率法とビットスペクトル法を同時に行い、各法判定結果と ATP 法判定結果を比較した。薬剤濃度は、ATP 法は、CPM 5、CS 50、TH 5、PAS 4、EVM 5 μg/ml、寒天比率法は、CPM 10、CS 30、TH 5、PAS 2、EVM 5 μg/ml、ビットスペクトル法は、CS 30、TH 20、PAS 0.5、EVM 20 μg/ml を用いた。【結果と考察】結核菌 ATCC27294 株を用いた 3 回の再現性試験の判定結果は、完全に一致した。臨床分離菌 109 株について寒天比率法と ATP 法との一致率は、CPM 92.7%、CS 95.4%、TH 81.7%、PAS 86.2%、EVM 96.3% であり、ビットスペクトル法との一致率は、CS 92.7%、TH 78.0%、PAS 78.9%、EVM 94.5% であった。ATP 法は、二次抗結核薬についても、結核菌薬剤感受性試験法として、5 日間で判定可能な迅速な検査法であるが、TH、PAS の ATP 法の濃度についても検討中なので合わせて報告する。

リアルタイム PCR 法による結核菌遺伝子検査コバス
TaqMan MTB 法と

○吉多仁子、所知都子、高嶋哲也

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター

目的)今回、我々はリアルタイム PCR 法を用いた TaqMan MTB 法と従来法であるアンプリコア法を比較し、塗抹・培養法との感度をみためて報告する。(対象・方法)2007年4～7月の3ヶ月間で、結核と診断され治療を受け、アンプリコア法と TaqMan 法を実施した87症例、92検体。治療歴の内訳は初回69例、再16例、不明2例。92検体の内訳は喀痰76件、喀痰以外16件。TaqMan 法 Invalid の検討を行った。結果)アンプリコア法陽性58件、TaqMan 法は陽性55件、陰性1件、Invalid 2件。2法の一致率は94.8%。結核菌陽性率は塗抹41.3%(38件)、培養68.5%(63件)、アンプリコア法63.0%(58件)、TaqMan 法の60.7%(55件)。培養陽性に対する PCR 法の感度アンプリコア法90.5%、TaqMan 法87.3%。TaqMan 法は Invalid が2件(2.2%)含まれていた。当センターの2006年アンプリコア法の Invalid 率は0.3%であり、本報はやや高い結果となった。そこで Invalid の検討を行った。結果①検体のサンプリング時の攪拌、②3種類の試薬(マスターミックス、Mg²⁺、インターナル試薬)の攪拌、③試薬調製からの時間経過についてみた。①サンプリング時(24件)で攪拌ありは Invalid がなく、攪拌なしは1件が Invalid、3件が内部コントロールの明らかな減少があった。②3種類の試薬の攪拌(12件)による影響はなく Invalid がなかった。③試薬調製(12件)で2時間後までは攪拌を行えば Invalid はなく、3時間後では4件(33.3%) Invalid を認めた。(考察)TaqMan 法の試薬は、アンプリコア法に比較し粘性が高いことから、サンプリングに際し攪拌が必要であり、攪拌が不十分であると本来の阻害物質による Invalid ではなく不反応によることが考えられた。また、試薬は調整から2時間以内の使用が必要であった。2法の一致率は非常に高く、結核菌の培養陽性に対する感度にも優れ臨床検査に極めて有用であることが解った。

Line Probe Assay を用いた抗酸菌同定キットの有用性の検討

○吉田志緒美¹⁾、鈴木克洋¹⁾、露口一成¹⁾、岩本朋忠²⁾、齋藤 肇³⁾、富田元久⁴⁾、岡田全司¹⁾、坂谷光則⁵⁾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¹⁾、神戸市環境保健研究所²⁾、広島県環境保健協会³⁾、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター研究検査科⁴⁾、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター内科⁵⁾

[要旨] 抗酸菌同定の従来法は DNA 抽出に大量の菌量が必要であり、手技と判定に熟練を要する。我々は迅速かつ簡便な測定が可能な Line Probe Assay を応用した抗酸菌同定キットの有用性について検討した。[方法] 当センターで分離された抗酸菌124株を対象とした。従来法としてアンプリコア PCR 法により結核菌群と判定されたサンプルに対してキャピリア-TB を、結核菌群陰性サンプルに対してはコバス アンプリコア (*M. avium*, *M. intracellulare*) とアキュプローブマイコバクテリウムアビウムコンプレックス、同カンサシ研究用、同ゴールドネ研究用、DDH マイコバクテリア極東を用いた。Line Probe Assay として INNO-LiPA Mycobacteria v 2 (INNO-LiPA 法) を実施し比較した。hsp 65PRA 解析で判定結果の確認を行い、判定に乖離が認められた株に対してシーケンス解析(16S rRNA、ITS)を行った。さらに、昨年の本学会総会にて岩本らが報告した MAIX22株についても INNO-LiPA 法を実施した。[結果] 11株[アンプリコア法(32株)およびアキュプローブ法(27株)で結果が得られた菌株から各1株と DDH 法を実施した58株から9株]は INNO-LiPA 法との結果に乖離が認められた。シーケンス解析結果から2株はいずれの方法の判定結果とも異なり、2株はシーケンス解析結果と従来法の結果が一致、7株は INNO-LiPA 法と一致した。今回124株中120株の INNO-LiPA 法とシーケンス解析の結果が一致し(96.8%)、MAIX22株に対しても AccuProbe と同様に INNO-LiPA 法では MAC と判定できた。[考察] INNO-LiPA 法は正確性、迅速性に優れ、高い特異度をもった判定が可能であると考えられた。

急速凍結置換固定法を用いた結核菌体の透過電子顕微鏡観察

○山田博之、水野和重、角 泰人、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】結核菌の透過電顕観察は主にグルタールアルデヒドと四酸化オスmium (OsO₄) で二重固定し、脱水後、エポキシ樹脂に包埋された標本の超薄切片を電子染色して行われている。この化学固定 (CF) は固定液の浸透に時間を要するため、最終的に観察される電顕像が生存時の菌体の構造をそのまま反映していない可能性がある。今回、我々は急速凍結固定置換 (RFS) 法により、液体培地で培養した結核菌の透過電顕像を得て、従来の CF で得られた電顕像との比較を行った。

【材料と方法】ADC 添加 7H9 培地 (0.05% Tween80 含有) で結核菌 H37Rv 株を約 2 週間培養した。この菌液を 1 ml 分取し、遠心して得た沈渣 2 μl を親水化処理した 2 枚の単孔メッシュで挟み (サンドイッチ法)、液体窒素で冷却した液体プロパンのスラッシュに漬け込み急速凍結した。2 枚の単孔メッシュを剥離し、液体窒素で冷却した 2% OsO₄ アセトン溶液に投入し置換固定した。上記の工程は全て P3 実験室内の安全キャビネット内で行った。RFS した標本は -85℃ で数日放置した後、-20℃、4℃ を経て、室温にて純アセトンで洗浄後、Spurr 樹脂に包埋し、70℃ で重合した。超薄切片をウランと鉛で電子染色し、JEOL JEM1230 透過電顕で観察した。

【結果と考察】CF 標本では細胞膜直下に電子密度の高い極めて微細な網状構造があり、中心付近は低電子密度のより粗い線維状構造を呈し、直径 20-30nm の電子密度が高い顆粒と管状構造物が観察された。一方、RFS 標本では、概して菌体内の電子密度は一様で、直径約 10nm の顆粒が多数散在し、DNA の明瞭な線維状構造が凝集あるいは分散した状態で観察された。細胞膜・細胞壁の構造は CF 像より単純であった。以前に、寒天包埋した抗酸菌の RFS による電顕像が報告されているが、今回のサンドイッチ法は試料作製工程の短縮により、更に生きた菌に近い電顕像を与えることが示唆された。

(会員外共同研究者：千葉大学真菌医学研究センター 山口正視)

Mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1) による増殖と細胞壁合成の同調メカニズム

○松本壮吉¹⁾、尾関百合子^{1,2)}、西内由紀子³⁾、藤原永年¹⁾、吉村満美子¹⁾、小林和夫⁴⁾

大阪市立大学大学院医学研究科医学部感染防御学¹⁾、園田学園女子大学家政科²⁾、大阪市立大学医学部附属刀根山結核研³⁾、国立感染症研究センター免疫部⁴⁾

【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重要な役割を果たしている (J Biol Chem 279: 39798-806, 2004, J Immunol 175441-9, 2005)。昨年我々は、MDP1 に Ag85 によるミコール酸の糖転移を調節する活性があることを報告したが、今回、本調節活性の実際の抗酸菌細胞壁合成における意義を解析したので報告する。【方法】MDP1 を欠失した *Mycobacterium smegmatis* と、*M. smegmatis* 野生株および MDP1 入れ戻し株との差異を、走査型電子顕微鏡による菌体表層構造観察とアイソトープを用いたミコール酸転移量の解析により比較した。

【結果と考察】電子顕微鏡観察によって、MDP1 欠失株の表層構造は増殖期において野生株や入れ戻し株と違いは認められないが、定常期後期において顕著な凹凸が観察された。同様に定常期後期において野生株や入れ戻し株に比べ、MDP1 欠失株ではミコール酸転移の終息が生じないことが判明した。これらの結果から、定常期以降のミコール酸転移の終息、すなわち抗酸菌細胞壁の合成停止に MDP1 が関与していることが明らかとなった。潜伏感染結核菌の細胞壁合成の停止や抗酸性の消失に MDP1 のミコール酸転移調節が関与している可能性がある。(文献: J Bacteriol, 189: 8241-9, 2007) 会員外共同研究者 勝部 智也、高塚 正樹; 大阪市大院・医・感染防御学 奥山 めぐみ; 大阪大学院・医・免疫制御学内藤 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

ヒアルロン酸の結核病巣における産生と局在

○平山幸雄^{1,2)}、吉村満美子²⁾、尾関百合子³⁾、菅原 勇⁴⁾、
青木俊明⁴⁾、西内由紀子⁵⁾、小林和夫⁶⁾

大阪社会医療センター¹⁾、大阪市立大学大学院医学研究科医学部感染防御学²⁾、園田学園女子大学人間健康食物栄養³⁾、結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター⁴⁾、大阪市立大学医学部附属刀根山結核研⁵⁾、国立感染症研究センター免疫部⁶⁾

【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が重要な役割を果たすことを報告した (JBC, 279 (38) : 39798-806, 2004)。また昨年の本会にてヒアルロン酸の存在下で結核菌や BCG の増殖が増強することを報告した。ヒアルロン酸は細胞外マトリックスの主要成分であるが、結核病巣における発現や局在は明らかでないので、本研究にて検討した。【方法】マウスに結核菌 Erdman 株をエアロゾルにて経気道的に感染させ、経時的に肺の RNA を抽出した。ほ乳類には 3 種類のヒアルロン酸合成酵素 (HAS1, 2, 3) が存在する。それぞれに特異的な DNA プライマーによって RT-PCR を行い、いずれのヒアルロン酸合成酵素が産生されているのかを検討した。さらに肺におけるヒアルロン酸をビオチン標識ヒアルロン酸結合性蛋白質にて免疫染色を行い、感染前後における産生と局在を観察した。【結果と考察】今回の実験結果から、肺における主要なヒアルロン酸合成酵素は HAS1 であること、またヒアルロン酸は健常肺に存在しており、さらに結核菌感染後の病巣 (肉芽腫) には多量のヒアルロン酸が蓄積することが分かった。HAS1 によって合成されたヒアルロン酸が結核菌の増殖を増強することから、結核菌の生体内増殖にヒアルロン酸が関わる可能性がある。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

抗酸菌の薬剤感受性における MDP 1 の調節機構の解析

○仁木 誠^{1,2)}、吉村満美子²⁾、和田崇之³⁾、小林和夫⁴⁾、
松本杜吉²⁾

大阪市大附属病院中央臨床検査部¹⁾、大阪市立大学大学院医学研究科医学部感染防御学²⁾、大阪市環科研³⁾、国立感染症研究センター免疫部⁴⁾

【目的】結核菌は休眠状態で潜伏感染することが知られている。休眠時の結核菌における代謝活性は増殖期のもとは大きく異なり、代謝の変化に伴い薬剤感受性も変化することから、現行の化学療法では休眠菌への対応が困難である。我々は休眠時結核菌の代謝を調節する分子の一つであると考えられている Mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP 1) に焦点を当て、増殖期、定常期および休眠時の抗酸菌の薬剤感受性における影響をしらべた。

【方法】経時的に培養した抗酸菌 *Mycobacterium smegmatis* 野生株および MDP 1 欠損株について、マイクロアレイを用いて増殖期から定常期における遺伝子の発現変化を比較した。加えて増殖期、定常期および休眠時 (Wayne の休眠モデルによる) の薬剤感受性の変化を野生株および MDP 1 欠損株間で比較した。

【結果】これまでの研究より、MDP 1 は定常期以降から発現が増加し、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ることがわかっている。マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析では、MDP 1 欠損により定常期以降での代謝の亢進が観察された。以上から MDP 1 が菌の代謝を抑制的に調節することで休眠状態への移行を促している可能性が示唆された。薬剤感受性の変化を検討したところ、蛋白合成阻害剤であるストレプトマイシンについては、MDP 1 欠損株において顕著な薬剤感受性の増加が認められたが、クラリスロマイシンおよびエリスロマイシンについては逆に感受性が減少することが明らかになった。以上から MDP 1 の代謝調節機構の解明を行うことにより、休眠時特異的に働く代謝経路をターゲットとした新規抗結核薬の開発の可能性が示唆された。

酸性電解水（次亜塩素酸水）の殺菌力とその基盤

○堀田国元

機能水研究振興財団

【目的】希薄な食塩水や塩酸の電気分解によって生成する酸性電解水（次亜塩素酸水）の殺菌効果とその殺菌因子・機構について評価検討した。【方法】強酸性電解水（pH2.5～2.6、有効塩素濃度40ppm）および微酸性電解水（pH5.0～6.5）に、薬剤耐性菌を含む各種のグラム陽性およびグラム陰性の細菌（10⁶cfu）をいろいろな比率・条件で接触させ、経時的に殺菌率を調べた。MRSA（医療施設分離50株）などの実験はP2施設で行った。殺菌因子は、スペクトロフォトメトリー、イオンクロマトグラフィー、ESRにより解析した。【結果】栄養型細菌はすべて、0.1mlの強酸性電解水あるいは微酸性電解水に10秒間混合すると死滅したが、強アルカリ性電解水ではほとんど効果が認められなかった。内生孢子（芽胞）をもつ細菌や真菌、抗酸菌は抵抗性で、殺菌に30秒～3分を要した。機器分析により、殺菌因子として次亜塩素酸、過酸化水素、ヒドロキシラジカルの存在が認められた。【考察】酸性電解水には強い殺菌力を発揮する殺菌因子の存在が明らかとなり、それらは好中球における殺菌因子と同じであることが浮かび上がった。酸性電解水の殺菌ポテンシャルは医療施設等における衛生管理に有効と考えられたが、有機物が存在すると非特異的に反応して殺菌力が低下するので、現場において酸性電解水の有効性を発揮させるためには、有機物汚染の少ない対象か有機物汚染を取り除いてから使用することがキーポイントになると判断された。この点で、有機物除去能をもつ強アルカリ性電解水と併用するならば、手指洗浄や内視鏡洗浄における消毒効果を高めることが期待される。

強酸性電解水の抗酸菌に対する殺菌効果

—（第一報）ヒト型結核菌に対する殺菌効果の検討—

○広中伸治¹⁾、大山欣伸¹⁾、土井教生²⁾興研株式会社¹⁾、結核予防会結核研究所²⁾

【目的】強酸性電解水（SAD）は結核菌に対する殺菌効果が弱いと報告されている。そこで「SADの結核菌に対する殺菌効果」を再度検討すると共に、セラミック製のキャリアを用いた新しいキャリアテスト法を開発した。さらに殺菌に要する時間の大幅短縮を目的に「強アルカリ性電解水とSADの併用効果」についても検証したので、その結果を報告する。【方法】①被検菌株：*M. tuberculosis* H37Rv株（ATCC27294）、②被検液：SAD（pH2.5、残留塩素濃度30ppm）と強アルカリ性電解水（pH11.0）、③セラミック製キャリア（Fischer Catalog No. 07-907）、④実験系-（1）： $2.41 \times 10^6 \sim 2.41 \times 10^4$ cfu/mlに調製した結核菌懸濁液を用いて、菌液200 μ lに対して1800 μ lのSADを添加・混和し、30秒、1、2、5、15分間作用させた。⑤実験系-（2）：セラミック製のキャリアを被検菌液中に15分間浸漬後、40分間乾燥させて被検キャリア（10⁶cfu付着/キャリア）を調製。その後、被検キャリアを強アルカリ性電解水およびSADに浸漬し、所定の時間作用させた。これらの洗い出し液を7H10寒天平板培地に接種し、生菌単位数を算定・比較ことにより、殺菌効果の判定を行った。【結果】①実験系-（1）：SADは10⁶cfu/ml濃度の結核菌浮遊液を殺菌するには5分間を要したが、10⁵cfu/ml濃度の菌液では30秒で十分な殺菌効果を示した。②実験系-（2）：被検キャリアに対しSAD単独で作用させた静置条件下での殺菌は5分間を要したが、強アルカリ性電解水とSADの併用による静置条件のキャリア試験では、殺菌時間が顕著に短縮され、1分間で結核菌を殺菌できた。転倒混和条件下のキャリア試験では、SAD単独でも被検キャリアに付着させた結核菌を1分間で殺菌できた。また、強アルカリ性電解水とSADの併用による転倒混和条件下のキャリア試験では、30秒以内に結核菌を殺菌することができた。

強酸性電解水の抗酸菌に対する殺菌効果—(第二報)強アルカリ性電解水との併用効果および非結核性抗酸菌に対する殺菌効果の検討—

○広中伸治¹⁾、大山欣伸¹⁾、土井教生²⁾

興研株式会社¹⁾、結核予防会結核研究所²⁾

【目的】 第一報では強酸性電解水(SAD)の結核菌に対する殺菌効果を検証し、「SADによる殺菌効果」と「強アルカリ性電解水の洗浄効果」の併用により相乗効果が得られること、特に転倒混和の条件下では殺菌時間が大幅に短縮できることを確認した。今回、日和見感染症の起炎菌種であり、しばしば内視鏡等の医療器具から検出されて臨床診断上で問題となってきた各種の非結核性抗酸菌を対象にSADの殺菌効果を検証した。【方法】 ①被検菌株：*M. avium* (ATCC25291), *M. intracellulare* (ATCC13950), *M. kansasii* (ATCC12478), *M. fortuitum* (ATCC6481), *M. chelonae* (ATCC35752), *M. abscessus* (ATCC19977)。②被検液：SAD (pH2.5, 残留塩素濃度30ppm)と強アルカリ性電解水 (pH11.0)。③セラミック製キャリア (Fischer Catalog No. 07-907)。④実験系：被検菌で調製済みのキャリア (10⁵cfu 付着/キャリア)を強アルカリ性電解水に浸漬：接触時間30秒に固定、接触方法は静置または転倒混和。次いでキャリアをSADに浸漬：接触時間は30, 60秒、接触方法は静置または転倒混和。これらの洗い出し液を7H10寒天平板培地に接種し、生菌単位数を算定・比較することにより殺菌効果の判定を行った。【結果】 全ての実験系において、強アルカリ性電解水とSADを併用すると相乗効果が認められ、殺菌時間を短縮することができた。強アルカリ性電解水単独ではわずかな殺菌効果しか示さなかった。*M. fortuitum*, *M. chelonae*ではSADを単独で30秒間作用させただけで完全な殺菌効果が得られた。ただし、遅育抗酸菌群の*M. intracellulare*は強アルカリ性電解水とSADを併用しても1分以内では容易に殺菌することができなかった。

電解水による衛生学的手指洗浄消毒効果

○中藤誉子¹⁾、堀田国元²⁾

興研株式会社¹⁾、機能水研究振興財団²⁾

【目的】 低有効塩素濃度で高殺菌活性を示し、安全性の高いことを特徴とする強酸性電解水が、医療分野における衛生管理や機器洗浄消毒に使用され、広がりつつある。その一つが手指の洗浄消毒である。これまで手術時手洗い法(2分間)が確立されているが、本研究では効果的な衛生学的手洗い法の確立を目指し、強アルカリ性電解水と強酸性電解水の併用による方法について、異なる3施設にて検証を行った。【方法】 強アルカリ性電解水 (pH11~11.5; 強酸性電解水生成の際に陰極から生成し、有機物除去能をもつ)で15秒間流水洗浄後、強酸性電解水 (pH2.5; 有効塩素濃度40ppm)で15秒間流水洗浄するプロトコルで、一般細菌と有機物性汚れ(ATPレベル)の減少を指標として、病院、看護学校、女子大学の3施設で有効性を検証した。比較対象に速乾性擦式消毒薬(ウェルパス)と石鹼(抗菌剤無添加)を用いた。【結果】 3施設で同様な結果が得られた。すなわち、電解水による手指洗浄(流速毎分1L)では、一般細菌数およびATPレベルの顕著な減少を認めた。一方、ウェルパスでは顕著な細菌数の減少を認めたが、ATPレベルの明瞭な減少は認められなかった。石鹼洗浄では、ATPレベルの減少が顕著であったが細菌の減少は明瞭ではなかった。また、手荒れに関しては電解水洗浄と石鹼洗浄では認められなかったが、ウェルパスで認められた。【考察】 30秒間が必要とされる洗い残しのない衛生学的手洗いで、電解水による流水洗浄は細菌と汚れの除去に十分効果的であり、被験者背景に影響されないバランスのとれた衛生学的手洗い方法であることが明らかとなった。強アルカリ性および強酸性の電解水ともに幅広い抗菌・抗ウイルス効果(ノロウイルスを含む)を示すので、電解水による流水洗浄は予防的感染症対策にも有用と判断された。

136

感染防止対策用マスク (N95クラス) における立体接顔クッションの有効性

○久保公平

興研株式会社

〔目的〕CDC (米国疾病対策センター) は、結核感染の防止に「使い捨て式N95クラスの防塵マスクの着用」を勧告している。また、近年のSARSや鳥インフルエンザの発生に対して、WHO (世界保健機構) は「N95クラスまたは同等以上の性能を有するマスクの使用」を推奨している。この使い捨て式防じんマスクによる感染防御で重要な要件は「フィルタ性能」と「使用者の顔とマスクのフィットが良好で<漏れ込み>が少ないこと」である：この2つの要件で防じんマスク本来の性能が発揮できる。今回、接顔クッションの有無による<漏れ込み>やフィルタ面積の有効利用について測定を行い、フィット性について検討を行ったので報告する。

〔方法〕N95に合格している立体形状の接顔クッションを持つ「ハイラック350型」と同じフィルタ構成にした平面の接顔クッション、接顔クッションの無いマスクを試作し、国家検定規格に基づいた条件で<漏れ率>の比較試験を行った。また、フィルタ部を各部に分割し、そこに捕集した各部の粉じんをイオンクロマトグラフにより定量分析した。

〔結果〕<漏れ率>に関しては立体形状の接顔クッションの<漏れ率>が一番低く、次いで平面の接顔、接顔なしの順で<漏れ率>が増加することが確認された。また、接顔クッションはフィルタ面積を有効に利用していることも確認された。

〔考察〕立体接顔クッションは<漏れ率>を低減し、また、フィルタ面積を有効に利用できることにより、実使用における吸排気抵抗を軽減する、と考えられる。以上のことから、立体接顔クッションのマスクはフィット性を向上させるうえで有効であることが示唆された。

137

加齢モルモット結核菌感染に対する病態の変化とBCG効果について

○水野 悟、菅原 勇

結核予防会結核研究所

〔目的〕近年、高齢者結核は、増加のしており、高齢化社会を迎えた本邦で多くの問題が生じている。そこで今回我々は、その高齢者結核のメカニズムを調べるためモルモットを用いて結核菌感染実験を行い、病態の変化を観察した。〔方法〕使用動物は、モルモット、Hartleyの若齢群は3週齢、高齢群は12ヶ月齢の♀を使用した。各群にBCG (100 μ g/100 μ l/匹) もしくはコントロールとして生食 (100 μ l/匹) をi. d. で接種した。接種後4週間目に強毒結核菌 (Kurono) を 5×10^5 cfu/5ml生食にけんだくし、吸入感染系の一つであるInhalation Exposure Systemを用いて吸入感染を行い、バイオハザード内で観察、感染後4、7各週で解剖し、各時期でのツベルクリン反応、各臓器の病理学的検索、肺及び脾臓内の生菌数の算定、感染7週目はFACSを用いて肺内の細胞状態も検索比較した。〔結果〕12ヶ月齢の生食群でのみ感染後7週までの間に約60%の死亡が認められた。感染後4、7週でのツベルクリン反応は、各齢・BCG接種の有無に関係なくほぼ同様のサイズが認められた。肺の臓器内生菌数は、感染後4週でのBCG効果は両齢群間で差は認められなかった。7週後では、生食群間はわずかに3週齢の方が少ない程度であったか、BCG群間では明らかに12M齢の方が多く認められ、BCGの効果が弱い事が認められた。FACSによる肺内の細胞状態は、総リンパ球・CD4陽性細胞・CD8陽性細胞では一定の違いは認められなかったが、M ϕ がBCG接種の有無に関わらず12M齢で有意に多く認められた。病理学的検索結果は、両齢群共BCG接種により病変の数は少なくなり壊死は認められるものの小さいものだった。齢による違いは、12M齢ではリンパ球の集ぞくが認められず、壊死の進行が進んでおり広範な壊死層が認められた。

ヒト末梢血単球由来マクロファージにおける osteopontin 産生に対する BCG 感染と colony-stimulating factor の作用

○櫻田紳策¹⁾、赤川清子²⁾、山崎利雄³⁾、慶長直人¹⁾

国立国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部¹⁾、国立感染症研究所免疫部²⁾、国立感染症研究所バイオセーフティ管理室³⁾

【背景】osteopontin (OPN) は、肉芽腫性炎症性疾患を含む様々な病態との関連が指摘されている細胞外マトリクス様の構造を持つリンタンパク質であり、食細胞の運動や貪食にも関与していると考えられている。【目的】ヒト単球由来マクロファージ (Mφ) の分化と OPN 産生の関係ならびに抗酸菌殺菌活性との関係を明らかにする。【方法】ヒト単球を M-CSF と GM-CSF 存在下に7日間培養し作製した M 型 Mφ と GM 型 Mφ に BCG 生菌 (Tokyo 株) を感染させた。細胞溶解液と培養上清を用いて、RT-PCR、ELISA ならびにウエスタンブロットにより OPN 発現の検出を試みた。また Mφ の殺菌活性は CFU アッセイにて検討した。【結果】M 型及び GM 型 Mφ において OPN の mRNA とタンパク質は高発現していたが、未刺激の単球においては両者とも検出不能であった。M 型 Mφ においては OPN の発現には継続する M-CSF の存在が不可欠であり、また BCG 感染によって発現は著しく増強した。一方、GM 型 Mφ においては BCG 感染による増強は見られたが、GM-CSF 非依存的であった。M 型 Mφ は GM 型 Mφ より高い効率で BCG を殺菌していることが確認された。M 型 Mφ、GM 型 Mφ 双方に human recombinant-OPN (hr-OPN) を外部から加えても、何れの Mφ の殺菌活性には影響を与えなかった。【考察・結論】単球から Mφ への分化過程で OPN が産生されることより、OPN が Mφ の分化に何らかの役割を果たしている可能性が示唆された。M 型 Mφ と GM 型 Mφ とでは CSF に対する依存性が異なった。BCG 感染と同時に外部から hr-OPN を GM 型 Mφ に加えても、M 型 Mφ 優位の殺菌効率に変化が起きなかったことから、細胞外に比較的大量の OPN が存在することは BCG の殺菌に直接関与しないことが示唆された。

ピコリン酸および ATP によるマクロファージ抗 MAC 抗菌活性増強作用とアポトーシスの連動性

○多田納豊、清水利朗、安元 剛、富岡治明

島根大学医学部微生物・免疫学教室

【目的】我々のこれまでの検討で、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、マウス骨髄由来 Mφ の場合には、PA による Mφ の殺菌能増強作用は 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。また、Mφ の細胞内局在菌に対する殺菌能の誘導とアポトーシスとの連動性については、ATP により MAC や結核菌を感染させた Mφ を刺激した場合についても報告されているが、ATP によるシグナルの下流では分岐していると考えられる報告もあり、これらの連動性については明らかになっていない。そこで今回は、PA や ATP により誘導される Mφ の殺菌能増強作用とアポトーシスとの関係について知見を得ることを目的とした。【方法】(1) 供試菌：M. avium N-444 株 (2) Mφ: THP-1 ヒト Mφ 細胞株およびマウス腹腔 Mφ (3) PA または ATP のアポトーシス誘導能：PA または ATP の添加あるいは非添加の系で培養した MAC 感染 Mφ について Annexin V 法および DNA laddering 法により分析した。【結果と考察】(1) PA で処理した THP-1 Mφ の Annexin V 法による検討では、MAC の感染または非感染の有無にかかわらず、Annexin V 反応性の増強、すなわち inner leaflet に局在するフォスファチジルセリンの細胞表面への移行と言う早期アポトーシスに特徴的な現象が誘導されることが明らかになった。DNA laddering 法による検討では、MAC 感染または非感染の何れの場合においても、PA 処理によって中・後期アポトーシスに特徴的な DNA 分解・ヌクレオソームへの断片化が強く誘導されるような傾向は認められなかった。(2) ATP で処理した MAC 感染マウス腹腔 Mφ についての DNA laddering 法による検討では、ATP 添加後 4 時間ですでに顕著な DNA の断片化が観察された。しかしながら、1 日間 ATP 存在下で培養を行っても、MAC 感染マウス腹腔 Mφ の細胞内 MAC 菌に対する顕著な抗菌活性増強作用は認められなかった。以上の成績より、THP-1 Mφ においては、PA の Mφ の抗 MAC 抗菌活性増強作用は、PA により誘導される Mφ アポトーシスの早期プロセスに何らかの形で関係している可能性が考えられる。他方、ATP の処理により誘導されるマウス腹腔 Mφ アポトーシスと殺菌能増強作用は連動していない可能性が示唆された。

Auto-LiPA を使った結核菌 RFP 耐性遺伝子検査のルーチン導入に向けて

○富田元久¹⁾、竹野 華¹⁾、吉田志緒美²⁾、鈴木克洋²⁾、坂谷光則³⁾、末竹寿紀⁴⁾

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター研究検査科¹⁾、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター²⁾、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター内科³⁾、ニプロ株式会社総合研究所⁴⁾

[目的] 今日、微生物の多剤耐性化が広がっている中で、結核菌も多剤耐性結核菌 (MDRTB, XDRTB) が問題となっている。また、最近の事例では多剤耐性結核菌による院内感染発生が報告された。当院は、結核病棟と多剤耐性結核病棟があるが、結核菌の薬剤感受性試験結果は検体提出から 1~2 ヶ月必要である。この薬剤感受性結果を待つ間、多剤耐性結核患者が結核病棟 (多剤耐性結核患者以外) に入院することになり、多剤耐性結核菌による院内感染が危惧される。われわれは、感染管理対策として、喀痰材料から PCR を用いて *rpoB* 遺伝子中のリファンピシン耐性に関与する変異を検出するジェノスカラー・Rif TB (ニプロ: 以下 Rif TB) をルーチンに導入したので報告する。[対象・方法] 対象は結核症で入院した塗抹陽性検体を対象とした。方法は喀痰等の材料を CCE 液処理 (BCG サプライ) で前処理後、コバスアンプリコア (ロッシュ・ダイアグノスティックス) で PCR 検査をするために溶菌処理を行う。次に溶菌処理をした一部を分取り、Rif TB の別売りである増幅キットで増幅する。増幅した産物を Auto-LiPA (ニプロ) を用いて検出を行う。[結果・考察] Auto-LiPA を用いて Rif TB を実施した結果、ハイブリダイズから発色までの工程が自動でできることで、技師の熟練度に関係なくできるためルーチン導入に非常に有用であった。リファンピシン耐性遺伝子を検査する場合、喀痰等の材料から結核菌を同定する方法は、遺伝子検査法しかないため、2 度溶菌操作をしなければいけない。この操作は非常に時間と労力が必要となる。しかし、われわれが検討した方法でジェノスカラー・Rif TB を用いることができたことは有用である。

キャピリア TB に反応しない臨床分離結核菌の MPB 64 遺伝子解析

○角 泰人¹⁾、水野和重¹⁾、山田博之¹⁾、御手洗聡¹⁾、石原照夫²⁾、大島謙吾³⁾、長谷川直樹⁴⁾

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¹⁾、NTT 東日本関東病院呼吸器科・肺外科²⁾、福島県立医科大学呼吸器内科³⁾、慶応義塾大学病院呼吸器科⁴⁾

免疫薄層クロマトグラフィー法を用いたキャピリア TB は、簡便で効率の高い結核菌群同定方法と認識されており、広く一般に利用されている。しかしながら、稀にキャピリア TB にて同定できない結核菌群が存在しており、精度上の問題となっている。2004 年から 2005 年までに東京都・福島県・神奈川県で、キャピリア TB 陰性となる結核菌群が 3 株報告されており (それぞれを A・B・C 株とする)、今回これらの菌株を解析した。山口らが報告した *Mycobacterium bovis* BCG の MPB 64 コード遺伝子配列を元に、ダイレクトシーケンス法による遺伝子解析を行った。*M. bovis* BCG の転写開始点を position 1 とした場合、A 株と B 株で position 196 から 63bps の欠損が認められた。また、C 株では 266 でシトシンの欠損があり、フレームシフトを起こしていた。これらの変異はアミノ酸配列の大きな変化を起こしていることから、抗原性の変異によりキャピリア TB 陰性となると考えられた。平野らは 12 個のキャピリア TB 陰性結核菌株を報告しており、これらには 5 種類の突然変異が見られている。今回 A・B 株で見られた突然変異は平野らの報告では 3 株に見られ、C 株で見られた突然変異は平野らの報告では 1 株に見られたものであることから、これらの変異は MPB64 領域で一般的であると考えられる。今後は、それぞれの変異にも対応しうよう改良される事が望まれる。謝辞: この研究に当たり、NTT 東日本関東病院臨床検査部田澤庸子先生、福島県立医科大学附属病院微生物検査室今福裕司先生、国立病院機構神奈川病院研究検査科阿部桂子先生に大変お世話になりました。謹んでお礼申し上げます。

喀痰からキャピリア TB 陰性結核菌が検出された肺結核の1症例

○佐藤修子¹⁾、村田研吾²⁾、和田曉彦²⁾、藤田 明²⁾、御手洗聡³⁾、水野和重³⁾、山田博之³⁾

東京都立府中病院検査科¹⁾、同呼吸器科²⁾、結核研究所抗酸菌レファレンスセンター細菌検査科³⁾

【はじめに】キャピリア[®]TB は、結核菌が特異的に産生する MPB64 蛋白を免疫クロマトグラフィー法で認識するキットであり、結核菌の同定に用いられている。今回、キャピリア[®]陰性を示した結核菌を検出した症例を経験したので報告する。

【症例】23歳、韓国女性。結核治療歴なし。某年12月に来日した。2007年6月検診にて胸部異常陰影を指摘され、近医受診。喀痰抗酸菌塗抹陽性、PCR 法で結核菌群陽性にて肺結核と診断され、当院呼吸器科に紹介入院となった。

【細菌学的検査】PCR 法はコバスアンプリコア(ロシユ社)で測定し、培養法は MGIT(日本 BD 社)を用いた。抗酸菌培養陽性の菌液を用いて、キャピリア[®](日本 BD 社)を実施した。キャピリア[®]検査が陰性を示したが、結核菌群 PCR 検査は陽性であったため、MPB64 遺伝子変異の結核菌を疑い、結核研究所で MPB64 コード遺伝子配列の解析を行った。その結果、MPB64 の遺伝子領域に 63bps の欠損が認められる結核菌と確認された。

【考察】今回解析した結核菌は、MPB64 の遺伝子領域に 63bps の欠損が認められた。これと同様の変異は平野らの報告でも認められており、アミノ酸配列が大きな変化を起こしていることから、抗原性の変異によりキャピリア[®]陰性となったと考えられた。キャピリア[®]は特異度も高く、生化学的手法や遺伝子プローブ法に比し簡便、迅速である。しかし、変異型 MPB64 を有する結核菌では偽陰性となることもあることから、陰性の場合には他の方法を用いて慎重に確認する必要があると考えられた。

【会員外共同研究者】新藤純子、内田和枝、坂本芳子、水野裕之、神白和正(東京都立府中病院検査科)

塗抹標本を試料にした PCR (結核菌、MAC) の検討

○斎藤武文¹⁾、松山政史¹⁾、林 宏紀¹⁾、林原賢治¹⁾、守屋 任²⁾

国立病院機構茨城東病院呼吸器疾患部内科¹⁾、国立病院機構茨城東病院研究検査科²⁾

HIV 感染症、免疫抑制宿主に発症する結核、非結核抗酸菌症は重篤かつ進行が速いことが知られ、発症早期に結核か非結核抗酸菌、特に *M. avium*、*M. intracellulare* を同定する必要がある。迅速に抗酸菌同定が可能な核酸増幅法は塗抹強陽性検体については高い感度を示すことが知られているが、塗抹弱陽性検体については感度が低下することが知られている。前処理検体の分別時に PCR 検体に検出感度以下の抗酸菌しか含まれないための偽陰性と考えられる。この場合、塗抹陽性スライド上の塗抹材料を削り取った試料(塗抹標本試料)を PCR 検体として使用し、抗酸菌を同定できる可能性がある。本研究の目的は、*M. tuberculosis*、*M. avium*、*M. intracellulare* に対する塗抹標本試料 PCR 法の信頼性を検討することである。2005年11月から2007年7月までに提出された104呼吸器臨床検体(塗抹陽性56検体、塗抹陰性48検体)を対象に通常検体 PCR 結果と比較することから検討した。核酸増幅法は COBAS AMPLICOR (Roche Molecular Systems, Inc.) によった。この2種類の検体の PCR 結果は102例、96.1%が一致した。(内訳 *M. tuberculosis*: 27例、*M. avium*: 9例、*M. intracellulare*: 8例、陰性: 52例、PCR 阻害による判定不能: 6例) この結果は塗抹陽性検体試料の PCR 法の妥当性を示すと考えられる。この方法は塗抹弱陽性、PCR 陰性を示したときや塗抹陽性だが PCR は実施されず、前処理検体を破棄した場合に有用な方法と考えられる。

RFLP分析により異なる菌株と判明した、家族内結核感染の2例

○池田政輝¹⁾、鈴木研一郎¹⁾、白井敏博¹⁾、須田隆文²⁾、千田金吾²⁾

静岡県立総合病院呼吸器科¹⁾、浜松医科大学呼吸器内科²⁾

夫は、57歳男性。2007年3月頃より湿性咳嗽あり。4月上旬発熱・意識障害を主訴に近医緊急入院となり、肺炎球菌性髄膜炎と診断された。入院時胸部レントゲン、CTで、左上葉空洞性病変を指摘された。肺結核(ⅠⅡ1)と診断され、4月下旬加療目的で当院入院となった。妻は、43歳女性で結核加療歴のある母親がいる。自己免疫性肝炎治療のため、プレドニン4mg/日内服中であった。5月上旬より乾性咳嗽が出現し、一般抗生剤の効果がないうえに精査を行い、右上葉空洞性病変を指摘された。肺結核(rⅡ2)と診断され、5月下旬に加療目的で当院入院となった。当初、家族内発症であり、同一菌株と考えてHRZEで治療を開始したが、薬剤感受性試験の結果で、夫はSM耐性であり、妻はINH耐性であることが判明した。感受性が異っていたため、結核菌遺伝子解析(RFLP)を依頼し、夫婦の結核菌株は異なるものであることが確認された。夫はHRZEで治療を継続し、妻はRZSEへ変更した。両者とも現在外来治療中で、経過は良好である。家族内発症でありながら、異なる菌株の感染であることが判明した症例は稀であるため、若干の文献的考察を加え報告する。

抗結核薬中止は治療自己中断率を高める

○和田雅子¹⁾、伊藤邦彦¹⁾、御手洗聡¹⁾、奥村昌夫²⁾、吉山 崇²⁾、尾形英雄²⁾

結核予防会結核研究所¹⁾、結核予防会複十字病院²⁾

【目的】主要抗結核薬の中止が治療成績に与える影響を調べ、今後の治療成績の向上に役立たせる【方法】1991年1月1日から2004年12月31日まで入院し、治療を開始された初回治療肺結核症を対象とし、後ろ向きに調査した。【結果】上記期間中に入院した初回治療肺結核症は2,832例であった。開始された治療方法別患者数はINH+RFP+PZAを加えた4剤治療1,797例(63.5%)、INH+RFPを加えた3剤以上の治療827例(29.2%)、INH+RFPの2剤治療78例(2.8%)、その他の治療118例(4.2%)、治療開始できなかった例は12例(0.04%)であった。全例の治療成績は治療成功が2,073例(73.2%)、治療失敗は10例(0.4%)、治療中断は157例(5.5%)、転医は272例(9.6%)、死亡は319例(11.3%)であった。治療終了後の再排菌は42例(2.0%)にみられた。INH、RFP、PZA SM、またはEBの主要抗結核薬のいずれかが中止された例は378例であり、治療開始された2,820例中の13.4%であった。主要抗結核薬を中止された例の治療成績は、治療成功259例(68.5%)、治療失敗2例(0.5%)、治療中断32例(8.5%)、転医43例(11.4%)、死亡42例(11.1%)であり、一方、中止薬なし例2,379例の治療成績では、治療成功1,768例(74.3%)、治療失敗8例(0.3%)、治療中断122例(5.1%)、転医212例(8.9%)、死亡258例(10.8%)であった。抗結核薬中止あり例ではなし例に比較して有意に治療成功率は低く(RR, 0.92:95%CI, 0.86-0.99:P<0.05)、また治療自己中断の割合は高かった(RR, 1.65:95%CI, 1.14-2.40:P<0.01)。

当院において抗結核薬による副作用に対しステロイド併用し治療可能となった症例の検討

○若林規良、矢野修一、小林賀奈子、徳田佳之、池田敏和、石川成範、竹山博泰

国立病院機構松江病院呼吸器内科

抗結核薬使用中に薬剤性と思われる熱発、肝機能障害、皮疹などの出現によって治療に難渋することがある。減感作療法を施行することで解決することもあるが、副作用のためにINH、RFPといった重要な薬剤が使用できなくなった場合、治療期間が長期に及ばざるを得ない。アメリカ胸部疾患学会の結核治療に関する公式見解では髄膜炎や心膜炎のような肺外結核の治療にのみコルチコステロイドの付加的意義を提唱しており、副作用出現時あるいは減感作に難渋する場合の対応に関しては現在もガイドラインが存在しない。

今回、我々は1997-2007年の間に当院において経験した抗結核薬による副作用に対して、ステロイドを併用することで治療完遂可能となった9症例について報告する。症例は平均年齢66.3±19.9歳、男性6名、女性3名であった。ステロイドを併用するに至った副作用としては、肝機能障害6例、熱発3例、皮疹1例、紫斑1例であり、減感作にもかかわらず副作用の再燃をみた症例が5例あった。ステロイド併用により全例が当初の治療レジメンで治療完遂できた。開始時のステロイド用量としては10mg/dayが7例と最も多く、このうち6例でステロイドの増量なしで副作用のコントロールが可能となった。

抗結核薬使用中に熱発、肝機能障害、皮疹などの薬剤性と思われる副作用が出現した場合、減感作に難渋する症例あるいは初回減感作の際に少量のプレドニンを併用することは有効と考えられた。

結核標準治療における副作用と在院日数に与える影響

○渡邊 彰、阿部聖裕、佐藤千賀、植田聖也、市木 拓、西村一孝

国立病院機構愛媛病院臨床研究部・呼吸器科

【はじめに】平成7年に結核の標準治療法としてINH、RFP、SM(EB)+PZAの投与が推奨されるようになった。近年当院では、在院日数短縮の妨げとなる副作用を多く経験するようになったため、副作用の頻度、在院日数などを検討した。【方法】平成16年4月から19年10月までに結核病棟から退院した結核患者のうち標準治療法を行った223例についてカルテベースで調査した。【結果】年齢分布は平均71.4±15.9歳、男性が63.4%。PZAを含む4剤で治療開始されたもの(A群)は107例、平均年齢62.7±15.0歳、男性が72.9%。PZAを含まない3剤で治療開始されたもの(B群)は116例、平均年齢79.4±12.4、男性が54.7%であった。何らかの副作用は223例中75例(34.1%)に見られた。副作用では、肝障害が最も多く33例、皮疹27例、発熱13例が多く見られた。A群での副作用は107例中24例(22%)であり、B群(23%)と比較して大きな差はなかった。抗結核薬を中止あるいは変更する必要のあった51例のうち、減感作が行われたのはINH30例、RFP32例、EB4例で、最終的に3剤以上の標準治療法に戻せなかったものは23例であった。副作用のあった症例の平均在院日数は84日であり、無かった群(57日)に比べ長い傾向にあった。排菌陽性患者の平均在院日数は73日、70歳以上は68日、であることと比較すると、副作用の有無は、より長期の入院を必要とする重要な因子であると考えられた。【結論】3ないし4剤での標準治療法では35%になんらかの副作用が見られた。約23%で投薬内容の変更や減感作が必要となったが、90%は最終的に3剤以上の標準治療が行えた。PZAの有無では、副作用の発現率に差はみられなかった。抗結核薬の副作用は在院日数長期化の要因の一つと考えられた。

HIV 合併結核患者における Isoniazid 及び Rifampicin の血中動態

○水野和重¹⁾、御手洗聡¹⁾、花田和彦²⁾、山田紀男⁴⁾、
山田博之¹⁾、角 泰人¹⁾、緒方宏泰²⁾

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¹⁾、明治薬科大学薬剤学²⁾、結核予防会結核研究所国際協力部³⁾

【目的】抗結核薬は一般的に濃度依存性に作用するものが多く、Isoniazid (INH) 及び Rifampicin (RFP) はその代表的薬剤であり、抗結核化学療法の主体である。しかし、一般の細菌感染の化学療法が最小発育阻止濃度や最小殺菌濃度と薬物動態との関連で決定されるのに対し、結核は結核菌側の感受性のみで判断されている。エイズ患者では薬剤の吸収不全による抗結核薬血中濃度の低下も報告されているため、エイズ患者での INH 及び RFP の血中動態及び濃度を確認し、さらに抗 HIV 療法 (Anti-Retroviral Treatment: ART) の併用による、INH 及び RFP の血中動態に及ぼす影響を検討した。【方法】HPLC を用い、INH、Acetyl Isoniazid (Ac-INH) 及び RFP について、100 μ l の血漿からそれぞれ測定限界 0.2 μ g/ml、0.5 μ g/ml 及び 0.5 μ g/ml で測定した。血漿検体からの抽出過程でエタノールを最初に混合することによって HIV を不活化し、安全な測定を可能とした。【結果】内服 2 時間後での抗結核薬の濃度を ART 併用時と非併用時と比較すると、統計学的有意差はないものの、INH/Ac-INH において ART の併用によって血中濃度が低下する傾向があり、逆に RIF では上昇する傾向がみられた。INH、Ac-INH 及び RFP について、Nevirapine の投与量 (400mg/600mg) により群分けし、各採血時間での薬剤血中濃度を 2 群間で比較したが、どの時間でも Nevirapine 400mg 併用群と 600mg 併用群にて濃度に有意差はなかった。抗結核薬の血中濃度をモニターした 32 名のうち、少なくとも 27 名治療成功であった。【結論】抗 HIV 療法 (ART) 実施によってもこれらの抗結核薬の血中濃度は有意な影響を受けないことが示された。抗結核薬の血中濃度をモニターした 32 名のうち、少なくとも 84.4% が治療成功しており、有効な血中濃度が治療精度の事前保証にもなったものと考えられた。謝辞：この研究はタイ赤十字 HIV-NAT の協力により実施された。