

1 活動性肺結核患者における末梢血 Th1/Th2, Tc1/Tc2 バランスと炎症マーカー, QuantiFERON TB-2G (QFT) の関連

白井 敏博<sup>1)</sup>、池田 政輝<sup>1)</sup>、森田 悟<sup>1)</sup>、鈴木 研一郎<sup>1)</sup>、須田 隆文<sup>2)</sup>、千田 金吾<sup>2)</sup>

静岡県立総合病院 呼吸器科<sup>1)</sup>、浜松医科大学 呼吸器内科<sup>2)</sup>

【目的】活動性肺結核の病態解明の一助として、末梢血 T 細胞サブセットと炎症マーカー、QFT の関連について検討した。【方法】対象は 2007 年 1 月から 2008 年 2 月の 14 か月間に当院に入院した活動性肺結核患者 29 例(男性 18 例, 女性 11 例, 年齢中央値:78(21-90)歳)と健常人対照 23 例。末梢血を PMA, ionomycin で刺激培養した後, CD4<sup>+</sup>または CD8<sup>+</sup>T 細胞について細胞内の IFN- $\gamma$  と IL-4 を染色し解析した。IFN- $\gamma$  (+)IL-4(-)をタイプ 1 細胞, IFN- $\gamma$  (-)IL-4(+ )をタイプ 2 細胞とし, 入院時の炎症マーカー (ESR, CRP, SAA), 喀痰 Gaffky 号数, 学会病型分類, さらに, QFT における結核菌特異抗原 ESAT-6, CFP-10 の刺激による IFN- $\gamma$  産生との相関の有無をスピアマンの順位相関係数を用いて検定した。【結果】活動性肺結核患者は健常人対照と比較して Tc1 細胞比率の有意な高値(中央値:72.5% vs 62.4%)を示したが, その他に差はなかった。各中央値は, ESR 35 mm/hr, CRP 1.25 mg/dl, SAA 30  $\mu$ g/ml で, QFT は 17 例で陽性であった。有意な負の相関を Th1/Th2 比と CRP ( $\rho = -0.52$ ), Th1/Th2 比と SAA ( $\rho = -0.60$ ), Tc1 比率と ESR ( $\rho = -0.56$ ), Tc1/Tc2 比と ESR ( $\rho = -0.37$ )に認めたが, QFT における ESAT-6, CFP-10 の刺激による IFN- $\gamma$  産生との間には有意な相関を認めなかった。【考察】末梢血 T 細胞サブセットは活動性肺結核の病態を反映することが示唆された。

2 QFT, TBGL, LAM を用いた結核菌感染症の検討

菅野 哲平、立石 善隆、北田 清吾、前倉 亮治

国立病院機構 刀根山病院 内科

【目的】抗酸菌症の診断は近年急速に進歩し、特に核酸増幅診断法や液体培地導入によって、菌種の同定を含め迅速かつ正確にその診断が可能となった。わが国では年間約 3 万人が新たな結核患者として登録されているが、約 20%から 30%が検査材料の採取が困難か排菌陰性の症例である。これらの患者に、抗酸菌感染症としての根拠を与え適切な治療を行うことはきわめて重要である。抗酸菌症の血清診断は、排菌がありながらも抗体価の上昇していない症例の存在、活動性結核と陳旧性肺結核や非結核性肺抗酸菌症との鑑別の困難性など、抗体の測定という測定原理自体の問題もあり定着の障害になっている。今回血清診断のさらなる精度向上の観点から、TBGL、LAM および QFT を比較検討することにより、血中抗酸菌抗体の臨床的有用性を検討した。

【方法】2006 年 4 月 1 日より 2007 年 12 月 31 日の期間に結核を疑われて紹介された初診患者に、QFT、TBGL、LAM 検査を行った。肺結核症に対するこれら補助診断法の有用性を検討する目的で、抗酸菌塗抹陰性、PCR 陰性であった 123 例を対象とし、気管支鏡検査等の検査を用いて鑑別診断を行った。

【成績】123 人のうち肺結核患者は 23 人であり、そのうち QFT 陽性率は 60.9%、TBGL65.2%、LAM40%とそれぞれの感度はそれほど高くはなかったが、22 人が少なくとも一つの検査は陽性であった。非結核性抗酸菌症は、26 人であり QFT では結核症より陽性率が低いものの、TBGL、LAM では陽性率は 69.2%、60.9%と結核菌よりも高値を示していた。

【結論】TBGL、LAM、QFT 検査は、塗抹陰性、PCR 陰性肺結核症における迅速補助診断として有用な検査法であるが、様々な要因が関係しているためそれぞれ個々の陽性率は低い。陽性率改善のために、TBGL、LAM、QFT 検査の併用が有用と考えられる。

### 3 潜在結核感染症治療前後のQuantiferON TB-2G検査値の変動

古谷 絵美奈、假屋 博一、中園 智昭、杉田 博宣、高瀬 昭、山口 智道、島尾 忠男

結核予防会 第一健康相談所

#### [目的]

1. 潜在結核感染症治療前後でQuantiferON TB-2G (以下QFT) によるIFN- $\gamma$  産生値の変動の有無を検討する。
2. 元患者の感染危険度の程度に応じてIFN- $\gamma$  値が異なる傾向があるのかを検討し若干の考察を加える。

#### [対象]

平成19年2月から20年11月かけて当所でQFTを測定し潜在結核感染症と診断し治療後に再検し得た男性4名、女性12名、計16名。平均年齢は31歳(17-49歳)。

#### [結果]

1. 治療前後のESAT6, CFP10に対するIFN- $\gamma$  の平均値

	治療前	治療後
ESAT6	0.9875 $\pm$ 1.94	0.45875 $\pm$ 0.94
CFP10	1.325 $\pm$ 3.59	0.58313 $\pm$ 1.71

2. 治療前後の陽性、疑陽性の変動

治療前陽性であった8名の内、治療後陽性のままが5名、疑陽性が2名、陰性が1名に変動し、治療前疑陽性であった8名の内、治療後疑陽性のままが2名、陰性化した者が6名であった。

3. 感染源の危険度に応じたQFT反応

陽性例の元患者の病型はII型が5名、疑陽性例ではIII<sub>2</sub>が5名であった。また排菌では陽性例の元患者は塗抹++が3名、+++が2名、疑陽性者は+が5名、++が2名であった。

#### [考案]

今回用いたIFN- $\gamma$  カットオフ値が適切であるとすればツ反応より正確に診断できると考えられる。治療前後のIFN- $\gamma$  値を比較してみると治療後のIFN- $\gamma$  値の低下傾向が認められ、治療効果のモニタリングに使用できる可能性が示唆される。感染危険度の高い元患者から感染を受けたと思われる症例のIFN- $\gamma$  値が高い傾向が認められ、治療後も高いままの症例がより発病に繋がりがやすいのか経過を注視して行きたいと思う。

#### [結語]

1. 潜在結核感染症の治療後のQFTによるIFN- $\gamma$  値は低下傾向を示した。
2. 元患者の感染危険度が高いとIFN- $\gamma$  値が高値を示す傾向を認めた。

### 4 QFT-2G 検査における高陰性コントロール検体の取り扱いについて

原田 登之<sup>1)</sup>、樋口 一恵<sup>1)</sup>、森 亨<sup>2)</sup>

結核予防会結核研究所 抗酸菌レファレンス部 免疫検査科<sup>1)</sup>、結核予防会結核研究所<sup>2)</sup>

【目的】QFT-2G 検査検体において、しばしば高陰性コントロール値を示す検体が見られる。このような検体に対する判定法は、米国 CDC のガイドラインには示されているが、日本においては特にはない。しかし、ELISA 検査の性質上、値が高いほど検査値の振れが大きくなるため、異常に高い陰性コントロール値を示す検体の場合、特異抗原刺激下でのインターフェロン- $\gamma$  測定値からこの異常高値を差し引いた値を応答値とすると、偽陰性または偽陽性となるおそれがある。日本におけるこの問題の取り扱い方について、我々のこれまでの測定結果を基に検討を行った。【方法】過去、結核研究所で行われた検査結果より、どの程度米国 CDC のガイドラインに示される高陰性コントロール値(0.7 IU/ml)を示す検体があるか、またさらに CDC のガイドラインでは判定不可となる特異抗原への応答値が陰性コントロール値の50%以下のケースはどうか、について解析した。また、この CDC のガイドラインの妥当性を評価するために、高値を示す検体を複数回検査し、そのバラツキを検討した。【結果】初期の解析に用いた検査数 2,643 検体中、0.7 IU/ml 以上を示す検体の割合は、0.53%(95%信頼区間 0.32~0.89)であった。現在、さらに多くの検体について解析中であり、また高値を示す検体を複数回検査した結果も解析中である。【考察】無視できない頻度で高陰性コントロール値を示す検体が見られることから、日本においても米国 CDC のガイドラインに準ずる、高陰性コントロール値検体に対する何らかの基準の設定が必要であると考えられる。

## 5 QFT-2G における院内精度の検討

藤田 幸史郎、吉多 仁子、高嶋 哲也

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター

【目的】QuantiFERON-TB2G(以下 QFT)は、全血中において結核菌(以下 TB)特異蛋白と共培養した際に、Tリンパ球の産生する INF- $\gamma$  を測定し、TB 感染を判別できる検査である。しかし、本キットには管理検体が含まれておらず、さらに判定においても標準曲線が能書の判定基準を満たすだけでは、同時再現性にやや問題がある。今回、測定値のばらつきによる判定の相違を調べるため、QFT 既検査で陽性(検体 A)・判定保留(検体 B)・陰性(検体 C)の 3 検体を用いて検討を行った。【方法】QFT キットの能書に従い培養・測定し、血漿は、Nil(以下 N)、ESAT-6(以下 E)、CEP-10(以下 C)、Mitogen(以下 M)ごとに 80  $\mu$ l ずつ凍結保存したものを、検査毎に解凍して用いた。全て同一製造番号のキットを用いた。E-N と C-N が 0.10 未満を陰性、0.10 以上 0.35 未満を判定保留、0.35 以上を陽性と判定した。【結果】標準曲線が判定基準を満たした 8 回の測定において、N の平均値と標準偏差は、A=0.195(IU/ml)、0.287、B=0.098、0.028、C=0.043、0.024。同様に、E-N は A=0.434、0.058、B=-0.125、0.010、C=-0.003、0.007、C-N は、A=0.960、0.147、B=0.156、0.073、C=-0.004、0.005、M-N は、A=17.25、2.583、B=17.23、2.579、C=17.91、2.343 であった。【結論】検体の N、E-N、及び検体 B と検体 C の C-N における標準偏差は、0.073 未満と、同時再現性は良好といえる。検体 A は標準偏差が大きく、同時再現性は不良であったが、判定に相違はなかった。また、検体 C の判定にも相違はなかったが、既検査で判定保留の検体 B は、75%(6/8)は判定保留、25%(2/8)は陰性であり、判定の相違が認められた。これらの結果は、判定保留域付近の検体では、測定毎に判定が変化する可能性を示唆しており、再検査や他検査の結果も含めて、TB 感染を総合的に判断することが望まれる。

## 6 QFT-2G の精度管理

樋口 一恵、原田 登之

結核予防会結核研究所 抗酸菌レファレンス部 免疫検査科

【目的】QFT-2G 検査は、多くの検査センターや病院の検査室で使用されているが、検査の技術的レベルや機械の状態あるいは取扱い方法が結果に影響する。実際、同一検体に対する検査結果が複数の検査センターで大きく乖離していたケースがある。こうした QFT-2G 検査のバラツキをなくし検査精度を安定化させるための一助として、QFT-2G を使用している多くの検査機関に参加して頂き精度管理試験を行ったので報告する。【方法】既知濃度のインターフェロニン- $\gamma$  を含む標準血漿検体を調整し、QFT-2G 精度管理試験に協力する検査施設へ送り、その検査結果を解析した。解析は、T 検定法で標準血漿検体に対する偏差を計算し、検査の継続が妥当か否か評価した。【結果】初回の精度管理では、115 施設 126 人に精度管理の案内を出した。106 施設 117 人から回答があり、92 人が精度管理に参加した。そのうち 86 人から結果が送られてきた。その結果、2SD 以上の結果を含む、今後継続して検査を実施する事に問題があると考えられる技術者が全体の約 40%強にも達することが明らかになった。現在 2 回目の精度管理を行っており、その結果も合わせて報告したい。【考察】技術的に推奨できない技術者に対しては QFT-2G 検査講習会の受講或いは再受講、もしくは中立的な上位検査機関による現地での技術指導が必要と思われる。今後この問題に関しては政治的にも経済的にも中立でかつ学術的なところが中心となって精度管理の手順を立ち上げ、精度の高い検査を推進すべきだと思われる。

## 7 QFT-2G の精度に関わる因子の解析

樋口 一恵、原田 登之

結核予防会結核研究所 抗酸菌レファレンス部 免疫検査科

【目的】QFT-2G 検査の精度に影響する重要な因子として、採血後の保存温度と培養までの時間が考えられる。QFT-2G の検査検体は、採血後室温 ( $22 \pm 5^\circ\text{C}$ ) 保存し 12 時間以内に抗原刺激するように規定されている。しかし、採血から培養までの許容時間について、取扱い説明書の 12 時間より短時間を推奨する報告も提出されたため、今回 QFT-2G 検査結果に対する採血後の保存温度と時間の影響を検討した。【方法】QFT-2G 陽性者 10 名から採血を行い、採血から抗原刺激(培養)開始までの保管温度を  $22^\circ\text{C}$  を中心にして  $4^\circ\text{C}$  から  $40^\circ\text{C}$  まで変化させ、夫々の温度に対して採血直後、8 時間、12 時間に抗原刺激を開始し、その結果から温度と時間について検討した。【結果】 $22^\circ\text{C}$  で保存された血液では、抗原刺激までの時間が採血 12 時間後でもの採血直後のそれと比較し、結果への影響は少ないことが示された。一方、抗原刺激を採血後短時間で開始しても、保存温度、特に高温側での検体保存が結果に重大な影響を及ぼすことも明らかになった。【考察】QFT-2G 検査では、採血後速やかに抗原刺激を開始することが望ましいとされているが、室温保存条件下 ( $22 \pm 5^\circ\text{C}$ ) では採血後 12 時間時点における抗原刺激でも十分信頼性のある結果が得られることが明らかになった。採血後の検体保管温度を室温に保つことが非常に重要であることが判明した。

## 8 大阪における QFT-2G 精度管理の試み

森本 光俊<sup>1)</sup>、水越 京子<sup>2)</sup>、長澤 登美代<sup>3)</sup>、河原 隆二<sup>4)</sup>佐久市立国保浅間総合病院 技術部 臨床検査科<sup>1)</sup>、大阪府四條畷保健所<sup>2)</sup>、大阪府泉佐野保健所<sup>3)</sup>、大阪府立公衆衛生研究所 感染症部<sup>4)</sup>

<はじめに>QFT-2G は、健康保険が適用となり、さらに本学会で使用指針が策定されたことで、接触者検診や結核の臨床現場でツベルクリン反応に代わる重要な検査となりつつある。検体数や実施施設数が年々増えるなかで検査の質を維持するためには、IFN- $\gamma$  の標準品を用いた内部精度管理や、コントロールサーベイ等による外部精度管理等に取り組むことが必要である。しかし検査としては歴史が浅く、どのように精度管理を行うべきか、未だその方法は確立されていない。そこで今回、新たに作成した IFN- $\gamma$  の標準品(標準検体)を複数の検査施設で測定し、そのデータを解析して QFT-2G の測定精度や実際の検体に与える影響について検討したので報告する。

<対象と方法>標準検体は、作成者の血液にキット添付の陽性コントロール試薬を添加・培養した後、その上清を適宜希釈して調整した。保存は  $-80 \sim -30^\circ\text{C}$  に最長 1 年程度、一度溶解したものは使い切りとした。測定は QFT 検査を行うたびに 1 検体分(4 ウェル)を使用し、ブランクを 1 ウェルと標準検体を 3 重測定する方法とした。測定は 2007 年 8 月～2008 年 6 月の期間で合計 61 回行った。さらに、試薬ロットの変更に伴う標準検体測定値の明らかな変動が見られたため、その間に測定された臨床検体の中で判定境界域 (IFN- $\gamma$  値 =  $0.35 \text{ IU/ml}$  前後) の 28 検体について再検を行い、QFT-2G の判定に影響があるか検討を行った。

<結果と考察>標準検体の測定では、同一ロット内での測定再現性はよかったが、ロットにより測定値に差が見られた。さらに、判定境界域検体の再検でも、ロットにより 28 検体中 6 検体の判定が異なる結果となった。また、施設間で多少の測定値のばらつきが見られたが、検査手技や検査環境の不安定さによるものか、検査キットの特性上のものなのかはわからなかった。以上の結果から、検査キットのロットや検査手技等の影響により検査結果が変動しうることが明らかとなり、今回報告したように、標準品を常時測定するなどの精度管理を実施することが、本検査の信頼性を担保する上で重要であると考えられた。(会員外共同研究者; 池田英治(大阪市立北市民病院中央臨床検査部))

## 9 国立病院機構施設における職員の QFT-2G の実施率とその成績

倉澤 卓也<sup>1)</sup>、佐藤 敦夫<sup>1)</sup>、坂谷 光則<sup>2)</sup>

国立病院機構南京都病院 内科<sup>1)</sup>、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 内科<sup>2)</sup>

【目的】国立病院機構施設における職員の結核感染予防対策としての QFT-2G の使用実態及びその成績を調査し、今後の対策に資する。【方法】郵送によるアンケート方式にて、QFT-2G 検査の実施の有無、対象とする職員、検査開始時期および 2006～2007 年の検査成績を調査した。【結果】全 146 施設中、結核病床ありの 45 施設、結核病床なしの 57 施設、計 102 施設 (70.0%) から有効回答を得た。QFT-2G 検査の実施施設は、結核病床ありが 21 施設 (46.7%)、結核病床なしが 6 施設 (10.5%)、現在導入検討中の施設 (あり 6 施設、なし 5 施設) を加えてもその普及は低率である。QFT-2G 検査実施施設の対象職員は、主に新採用者と排菌陽性者との接触者、等である。2006～2007 年の検査成績は、結核病床ありでは、判定不能例を除く対象 1980 例中、陽性 136 例 (6.9%)、陰性 1734 例 (87.6%)、判定保留 110 例 (5.6%) であり、結核病床なしでは、対象 204 例中、陽性 9 例 (4.4%)、陰性 187 例 (91.7%)、判定保留 8 例 (3.9%) であり、結核病床あり群に陽性率が高い傾向にあった。【結論】本調査期間中の結核患者入院総数は、結核病床あり約 4,000 人/年、結核病床なしの約 1/3 超の施設で、159 人/年であり、職員の結核患者接触機会は決して低くはない。職員の感染予防や化学予防、発症例の早期発見などに QFT-2G 検査の普及が不可欠と考える。

## 10 結核病床を有さない市中病院におけるクオンティフェロンを用いた職員検診の結果について

内山 啓<sup>1)</sup>、安田 和雅<sup>1)</sup>、妹川 史朗<sup>1)</sup>、佐藤 潤<sup>1)</sup>、匂坂 伸也<sup>1)</sup>、上村 のり子<sup>2)</sup>、千田 金吾<sup>3)</sup>、須田 隆文<sup>3)</sup>

磐田市立総合病院 呼吸器科<sup>1)</sup>、磐田市立総合病院 臨床検査科<sup>2)</sup>、浜松医科大学 第二内科<sup>3)</sup>

磐田市立総合病院は静岡県西部・中東遠地区に在る 500 床の結核療養病床を有さない公立病院である。1998 年から新規就労職員を対象にツベルクリン反応の 2 段階法を実施し、全職員のツベルクリン反応 2 段階法の検査結果をあらかじめ把握することによって結核の院内感染に備えていたが、日本結核病学会予防委員会が 2006 年 5 月、クオンティフェロン TB-2G (以後 QFT と略す) の使用指針で、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、また 2007 年に改訂された結核の接触者検診の手引きとその解説でも、結核感染の検査法として QFT を第 1 優先の検査と位置づけしたため、当院においても 2007 年 7 月から職員検診に QFT を導入した。対象は病院職員全員とし、1070 名に対し QFT 検査を実施した。その結果、QFT 陽性率は 3.4%、判定保留は 3.3% であった。職種別ではいずれの職種においても大差なかったが、医師が陽性 6.9%、判定保留 5.9% と若干高い傾向であった。また、年齢別では 20 歳代では陽性が 0.4% であるのに対し、50 歳以上では 9.5% で、年代の上昇に伴い陽性率が増加していた。当院の QFT の陽性率は結核診療施設である NHO 東京病院および複十字病院での職員検診における QFT 陽性率 9% という既存の報告に比べ 3.4% と低値であった。これは、当院が結核病棟を持たない分、職員が結核患者と接触する機会が少ないためではないかと思われた。Kang らの報告によると QFT 陽性率は Low Risk グループでは 4%、Casual Contacts グループでは 10% とされており、結核病棟を持たない当院の陽性率は Low Risk グループの 4% とほぼ類似しており比較的妥当な数字ではないかと推察された。更に、以前のツベルクリン 2 段階法の結果との比較等の解析も加えて報告する。

## 11 職員接触者検診における QFT の有用性の評価

飯沼 由嗣<sup>1)</sup>、今井 誠一郎<sup>1,3)</sup>、長尾 美紀<sup>1)</sup>、樋口 武史<sup>1)</sup>、伊藤 穰<sup>1,3)</sup>、高倉 俊二<sup>1)</sup>、野島 崇樹<sup>2)</sup>、一山 智<sup>1)</sup>

京都大学医学部附属病院 検査部・感染制御部<sup>1)</sup>、京都大学医学部附属病院 免疫膠原病内科<sup>2)</sup>、京都大学医学部附属病院 呼吸器内科<sup>3)</sup>

【目的】QuantiFERON TB-2G(以下 QFT)は、BCG に影響を受けない新しい結核感染診断検査であり、結核曝露後の感染者の抽出に非常に有用な検査として期待されている。当院でも平成 18 年度より職員の結核曝露後検診に QFT を実施しており、その有用性について評価した。【方法】対象は、結核患者に防御なく接触した職員。QFT は、結核患者との最終接触後 2-3 ヶ月以内に実施することとし、判定は特異抗原刺激で産生される IFN- $\gamma$  の値により、0.35 以上を陽性、0.1 以上 0.35 未満を判定保留、0.1 未満を陰性とした。QFT とともに、結核の既往、最近の曝露歴とツベルクリン反応(ツ反)も調査実施した。【成績】平成 18 年 4 月～20 年 12 月までに、19(入院:外来=11:8)の曝露事例があった。曝露職員数はのべ 203 名(医師 70、看護師 128、その他 5)、平均 10.7 名(1～38 名)/事例となった。第一同心円による陽性者は 5 名(医師 2 名、看護師 3 名)であり、すべて同じ患者の曝露事例であり、この事例での QFT 陽性率は 38%(5/13)と非常に高くなった。このため、第二同心円調査として、この患者が入院していた病棟のすべての医師および看護師全員を対象に QFT を実施したところ、2 名の医師が更に QFT 陽性と判明したが、1 名は結核既往者であった。判定保留は 9 名(6 事例、医師 1、看護師 8)であり、うち 2 名は、過去に QFT 陰性歴があった。ツ反と QFT との関連では、最大発赤径が 10～39mm では QFT 陽性者はみられず、40～49mm で 2/18(11%)、50～59mm で 1/14(7%)、60mm 以上で 2/7(29%)と 40mm 以上で多くなる傾向がみられたが、ツ反発赤径 40mm 以上でも陽性率は 13%(5/39)にとどまった。逆にツ反陰性者でも 2/13(15%)に陽性者がみられた。【結論】QFT はツ反発赤径 40mm 以上の場合に陽性率が高い傾向が見られたが、逆にツ反陰性例でも QFT 陽性者が存在し、ツ反による感染者の判定は困難であると考えられた。QFT は、職員の結核曝露後検診において、少数曝露者事例における感染者の抽出や、従来感染者と見なされることが多かったツ反の強反応者中の真の感染者の抽出に非常に有力な手段であると考えられ、職員曝露の際にきわめて有用な検査であると考えられた。

## 12 70 歳以上の高齢者における QuantiFERON TB-2G の陽性率の検討

鈴木 公典<sup>1)</sup>、林 文<sup>2)</sup>

ちば県民保健予防財団<sup>1)</sup>、九十九里ホーム病院<sup>2)</sup>

【目的】QuantiFERON TB-2G(以下 QFT)は接触者健診をはじめ最近用いられる数は急増している。しかしながら 70 歳以上の高齢者における QFT の陽性率等の状況はよくわかっていない。そこで、今回 QFT を高齢者に実施しツ反との比較を含め諸項目について検討した。

【方法】平成 16 年度に高齢者施設において同意の得られた 161 例(平均年齢 85.0 歳)に QFT を実施し、ツベルクリン反応(以下ツ反)の発赤径、硬結径、年齢、X 線所見、結核治療歴、免疫抑制因子等の諸項目について QFT の陽性率を検討した。尚、ツ反は二段階法で実施し、硬結径は 5mm 以上を陽性とした。

【結果】(1)161 例の QFT の結果は陽性 30 例(18.6%)、判定保留 17 例(10.6%)、陰性 114 例(70.8%)、判定不可 0 例であった。(2)QFT の陽性率は、ツ反発赤径別では 10mm 未満 6.7%(1/15)、10mm 以上 8.4%(7/83)、20mm 以上 22.5%(9/40)、30mm 以上 56.5%(13/23)、硬結径別では 5mm 未満 5.3%(1/19)、5mm 以上 3.3%(2/61)、10mm 以上 20.9%(9/43)、15mm 以上 47.4%(18/38)、年齢別では 70 歳代 17.1%(6/35)、80 歳代 17.8%(15/84)、90 歳以上 21.4%(9/42)、X 線所見別では V 型等の陳旧性所見のもの 20.0%(6/30)、気管支拡張等他の肺所見があるもの 14.7%(5/34)、異常なし 19.6%(19/97)、結核治療歴では 0%(0/3)、副腎皮質ステロイド薬使用中では 0%(0/6)、担癌では 20%(4/20)、糖尿病では 38.5%(5/13)であった。(3)年齢別ツ反発赤径(硬結径)では 70 歳代 77.1%(80.0%)、80 歳代 92.9%(84.3%)、90 歳以上 97.9%(92.9%)が陽性であった。

【結語】(1)免疫抑制因子を有する例を含んでいたが、QFT の判定不可例は 1 例もなかった。(2)ツ反発赤径では 30mm 以上、硬結径では 15mm 以上で QFT の陽性率が 50%位と高くなった。(3)副腎皮質ステロイド薬使用中例の QFT 陽性率は 0%であった。(4)高齢につれ QFT とツ反の陽性率は高くなり、QFT の陽性の割合はツ反の約 5 分の 1 であった。

### 13 あいりん地区における潜在性結核感染の実態と関連要因

田淵 貴大<sup>1,2)</sup>、高島毛 敏雄<sup>1,2)</sup>、井戸 武實<sup>3)</sup>、平山 幸雄<sup>2)</sup>、針原 重義<sup>2)</sup>、下内 昭<sup>4)</sup>、木藤 孝<sup>5)</sup>、Jim Rothel<sup>5)</sup>、藤田 幸史郎<sup>6)</sup>、吉多 仁子<sup>6)</sup>、田村 嘉孝<sup>6)</sup>、永井 崇之<sup>6)</sup>、松本 智成<sup>6)</sup>、高嶋 哲也<sup>6)</sup>

大阪大学大学院 医学系研究科 公衆衛生学<sup>1)</sup>、大阪社会医療センター附属病院<sup>2)</sup>、NPO ヘルスサポート大阪<sup>3)</sup>、大阪市保健所<sup>4)</sup>、Cellestis<sup>5)</sup>、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター<sup>6)</sup>

【目的】潜在性結核感染者は世界人口の約3分の1と推計されている。近年、ツ反に代わる新たな結核感染診断法としてQFT検査が開発され、潜在性結核感染を適確に診断できるようになった。大阪市西成区あいりん地区の結核罹患率は極めて高く、潜在性結核感染の実態を知ることは今後の結核対策に重要である。【対象と方法】病院・コミュニティを通じて、あいりん地区に関わりのある30-74歳の者を対象に、文書で本研究への参加同意を得た。QFT-IT検査、一般血液検査、胸部X線検査、問診(既往歴、ホームレス経験、あいりん歴、結核菌暴露歴を含む)を実施した。ホームレスの定義は、野宿、ドヤ、シェルターなど、いずれかの経験があることとした。女性、結核既往歴および結核を疑う胸部X線異常所見を認める者、ならびにQFT検査が判定不可の者は解析から除外した。【結果】エントリーされた436名のうち、男性が340名であり、解析対象者は265名(ホームレス経験グループ188名、非ホームレスグループ77名)であった。QFT陽性率はホームレス経験グループが45.2%で、非ホームレスグループは23.4%であった。年齢調整したQFT陽性率はそれぞれ44.7%、21.4%であり、両群間に統計学的有意差( $p < 0.001$ )が認められた。さらにホームレス経験グループにおいては、あいりんに関わった年数に応じたQFT陽性の多変量調整オッズ比は5年以下を1.0とすると、5年から10年で4.0(1.7-9.1)、10年以上で3.9(1.7-8.7)であった。非ホームレスグループにおける同様の解析では、5年以下を1.0とすると、5年以上で1.3(0.4-4.3)であった。【考察】ホームレス経験のあるグループではあいりん地区での生活期間が長いほどQFT陽性率が高く、一方ホームレス経験がないグループではあいりん地区に関与した期間とQFT陽性率との間に関連は見られなかった。あいりん地区ではホームレス者が喫茶ルームやシェルター・病院などで密集して生活している実態があり、そういった場所で結核感染が拡大していると推測される。早期発見・早期治療のみならず感染伝播の遮断は重要であり、そのためにはシェルター検診や換気の改善など地域の実情に則した結核対策が求められる。

### 14 小児接触者健診例におけるQFT-2GとT-SPOT®. TBの比較検討

徳永 修<sup>1)</sup>、宮野前 健<sup>1)</sup>、樋口 一恵<sup>2)</sup>、原田 登之<sup>2)</sup>

国立病院機構 南京都病院 小児科<sup>1)</sup>、結核予防会 結核研究所<sup>2)</sup>

【緒言】小児QFT研究会による小児を対象としたQFT-2G(QFT)の有用性に関する検討より、乳幼児を対象とした潜在性結核感染診断における感度不良が示唆された。一方で欧州を中心に使用されているT-SPOT®. TB(T-SPOT)は、HIV感染等の免疫不全状態や乳幼児例においても良好な感度を示すことが報告されている。今回、我々は小児接触者健診例を対象にQFTとT-SPOTを同時に実施し、その反応性を比較検討したので報告する。【対象及び方法】2007年11月以降、当院で感染判断を目的にQFT、T-SPOTを同時に実施した小児接触者健診例68例(0歳19例、1~2歳15例、3~6歳20例、7~12歳8例、13歳以上6例)。一部の症例では感染源との接触判明直後より繰り返し検査を行ったが、最終接触より2ヵ月以降の検査結果を検討対象とした。BCG未接種例についてはツ反結果も併せて検討した。尚、感染の有無はIGRAs結果のみならず、ツ反や感染リスクなどを含めて総合的に判断した。【結果】発症が確認された2例(3歳・5歳)では両検査がともに陽性を呈した。0~2歳児34例にQFT陽性例は認めなかったが、5例がT-SPOT陽性を呈した。また、11例がQFT判定不能であったが、T-SPOTでは判定不能例は見られなかった。T-SPOT陽性例を含むBCG未接種乳児19例にツ反自然陽転を認めたケースはなかった。3歳以上の健診例ではT-SPOT陽性を10例で認め、うち7例はQFTも陽性を示した。これまでのところT-SPOT陽性/QFT陰性・判定不能例からの発症例は確認されていない。【考察】T-SPOTが乳幼児を対象としてQFTやツ反に優る良好な感度を有している可能性が期待される反面、特異度が劣っている可能性も懸念される。さらに検討を重ねると共に、T-SPOT陽性例からの発症の有無に関する慎重な追跡、接触歴を有しない対照乳幼児群におけるT-SPOT反応性の検討も必要と考える。

## 15 多剤耐性結核菌による集団感染事例に対する QFT-2G の使用例

原田 登之<sup>1)</sup>、樋口 一恵<sup>1)</sup>、森 亨<sup>2)</sup>、鈴木 公典<sup>3)</sup>

結核予防会結核研究所 抗酸菌レファレンス部 免疫検査科<sup>1)</sup>、結核予防会結核研究所<sup>2)</sup>、ちば県民保健予防財団<sup>3)</sup>

【目的】多剤耐性結核菌による院内感染事例に対し、QFT-2G と従来の方法による接触者検診を行った。【対象と方法】A 精神病院において1998年に肺結核患者の発生届けがあり、その後2005年までに24名の結核患者が発生した。12名の結核患者からの菌が同一起源菌と推定される多剤耐性菌であった。接触者健診の対象者は、過去2年間の入院患者、職員、退院患者、および退職者とした。健診方法としては、全員に QFT-2G 検査、ツベルクリン反応検査(ツ反)、および胸部 X 線検査を行い、潜在性結核感染と判定された者にはレボフロキサシンを6ヶ月間投与した。【結果】QFT-2G の結果と結核発病が多発した病棟との相関は見られたが、ツ反では見られなかった。また、対象者の年齢別 QFT-2G 陽性率が、一般集団のそれと比較し非常に高いことから、相当な院内感染が示唆された。【考察】従来の診断法であるツ反の結果で潜在性結核感染治療を判断すると、見落としと不必要な治療の両方が指示されていた可能性が考えられた。QFT-2G の結果を基に行われた接触者健診以降、予防内服対象者からの新たな結核患者の発生が見られなかったことより、QFT-2G を用いた接触者検診、およびレボフロキサシンによる予防内服が有効であったと考えられる。

## 16 院内感染から見た QFT の役割

大西 司、足立 満

昭和大学 医学部 呼吸器アレルギー内科

当院では、1998年の職員結核発症を契機に結核の院内感染対策を開始した。職員への意識調査、トレーニング、結核の早期診断、2段階ツ反による接触者検診職員への啓蒙を行った。これらの対策により外来での診断率は向上し、接触による、職員の発症も認めなかった。接触がありツ反により20mm以上の増加があったものにはINHの予防内服を勧めたが、実際に内服したのは6名であった。QFTの普及に伴い接触者で感染と考えられた47名に対しQFTを施行したが陽性者は1名、擬陽性者が4名であった。この結果により5名に予防内服を行った。またツ反の増加とQFTの値は相関しなかった。平成20年度より院内でQFTが測定する体制が整うに伴い、職員への接触者検診をQFTを用いて行うように変更した。測定は隔週1回とし新入職員の基礎値の測定を開始した。4月より11月の8ヶ月で144件の検査を行った。このうち新規職員は86名(研修医30、看護師54、検査技師2)、ハイリスク部署として気管支鏡を行う医師、看護師12名、接触者検診として46名であった。新規職員で6名(研修医1、看護師5)のQFTの擬陽性者を認めた。看護師1名に前職場での接触の可能性は認められたが、他の5名は明らかな接触歴はなかった。気管支鏡を担当する医師は結核菌の暴露を受けるリスクが高いと思われたが、看護師1名が擬陽性で、他の11名は陰性であった。看護師が小児期にその父親が結核を発症していた。接触者検診では1名が陽性で予防内服を行い、その他2名が擬陽性を認めたが、接触状況の問診と本人との相談により予防内服は行わず経過観察とした。この2名は3月後にQFTの再検を行うこととした。以上より接触者検診にQFTを用いる試みは、始まったばかりであり効果の評価は難しいがツ反を接触者検診に用いた時期に比し予防内服者は減少した。また感染者が減った理由には早期の診断や個室への隔離、マスクの着用など通常の感染対策が寄与していることは推察される。



## 17 髄液 QFT による結核性髄膜炎の診断

小宮 幸作、有賀 晴之、永井 英明、加志崎 史大、大島 信治、益田 公彦、松井 弘稔、田村 厚久、長山 直弘、豊田 恵美子、四元 秀毅

独立行政法人国立病院機構東京病院 呼吸器科

【目的】結核性髄膜炎の診断において、髄液中の結核菌の塗抹・PCR や培養検査の陽性率が低いことから、細菌学的確定診断を得ることが困難であることが少なくない。今回、我々は結核性髄膜炎と確定診断された患者の髄液を用いた Interferon- $\gamma$  release assay (QFT-2G) を行い、その診断における測定意義について検討した。【対象と方法】2006年9月から2008年11月に当院を受診し、髄膜炎が疑われた患者28名(男性17名;平均47.8歳、女性11名;平均54.5歳)において髄液採取を行なった。髄液中の抗酸菌塗抹および結核 PCR・培養検査とともに、髄液細胞を分離し QFT-2G 抗原にて刺激、培養し、上清中の IFN- $\gamma$  を測定した。同時に全血 QFT-2G も測定し比較を行った。【結果】髄液中の抗酸菌塗抹は全例陰性であった。髄液 PCR-TB 陽性例は2名、髄液培養陽性例は1名の結果であった。抗酸菌は検出されなかったが臨床的に結核性髄膜炎と診断した例は1名であり、確定診断例3名と併せた患者群合計4名を結核性髄膜炎とした。一方、それらに該当しない症例24名において、細胞数が僅かであるため髄液 QFT が測定できなかった例4名を除く20名を臨床的診断により非結核群とした。結核性群での、髄液 QFT の Nil 中央値は7.02 で ESAT6-Nil は2.91、CFP10-Nil は3.88、非結核群では、髄液 Nil 中央値は0.06 で ESAT6-Nil は0、CFP10-Nil は0であり、結核群では有意に高値を示した。また、結核群の中で経時的に測定した1症例に関しては、抗結核治療、症状改善に伴い髄液 QFT の Nil、ESAT6-Nil、CFP10-Nil はいずれも低下傾向を示した。なお、全血 QFT-2G においては、結核群では、陽性2例、陰性1例、判定不可1例であり、非結核群では陽性5例(25%)、陰性15例(75%)の結果であった。【結論】細菌学的確証を得にくい結核性髄膜炎の診断および治療効果判定において、全血に比べ髄腔内炎症局所の細胞を用いた髄液 QFT の測定が臨床上有用であると考えられた。

## 18 非結核性抗酸菌症に対する QuantiFERON TB-2G の評価

小橋 吉博、岡 三喜男

川崎医科大学 呼吸器内科

【目的】結核を除く非結核性抗酸菌症に対する QuantiFERON TB-2G(QFT-2G)の臨床的有用性の有無を検討した。

【対象と方法】2005年1月から2008年12月迄に当院および関連施設においてATSの診断基準を満たした非結核性抗酸菌症222例に対して、可能な限りツベルクリン反応(TST)とQFT-2Gを施行した。なお、判定基準はTSTをATSガイドライン、QFT-2GをCDCガイドラインに従って行った。

【結果】非結核性抗酸菌症のうち、原因菌の内訳は *M. avium complex*(MAC)186例、*M. kansasii*22例、*M. marinum*8例、*M. szulgai*2例、*M. chelonae*1例、*M. abscessus*1例であった。ESAT-6もしくはCFP-10抗原を有するとされる *M. kansasii* 症ではQFT-2Gは11例陽性、*M. marinum* 症は5例、*M. szulgai* 症は1例がいずれか一方の抗原のみに陽性を示しており、両抗原を有するとされる非結核性抗酸菌全体でも陽性率は53%と低率であった。一方、両抗原を有しないとされるMAC症は12例(6%)のみ陽性、*M. chelonae* 症および *M. abscessus* 症ともに1例は陰性であった。TST に関しては222例中136例(61%)が陽性を示し、MAC 症とその他の非結核性抗酸菌症の陽性率の間に差はなかった。

【考察】非結核性抗酸菌のうちESAT-6もしくはCFP-10抗原を有するとされる *M. kansasii* などに対するQFT-2G陽性率は53%と結核菌の陽性率に比して(過去の私共の報告では86%)、有意に低率であった。今後、症例数を増やし検討を重ねる予定であるが、非結核性抗酸菌症に対してはQFT-2Gの判定基準を見直す必要があるかもしれない。

(研究協力者:阿部公亮、清水大樹、杉生忠昭、大藤 貴、大植祥弘、矢木真一、毛利圭二、尾長谷靖、宮下修行)

## 19 地域的に限局されない VNTR 型別結核菌の同定と広範的分子疫学へのアプローチ

和田 崇之<sup>1)</sup>、前田 伸司<sup>2)</sup>、岩本 朋忠<sup>3)</sup>、長谷 篤<sup>1)</sup>

大阪市立環境科学研究所 微生物保健担当<sup>1)</sup>、結核研究所抗酸菌リファレンス部 結核菌情報科<sup>2)</sup>、神戸市環境保健研究所 微生物課<sup>3)</sup>

【目的】反復配列多型 (Variable number of tandem repeat, VNTR) に基づいた結核菌の分子型別は比較解析がきわめて容易であり、異なる研究・医療施設間の連携によってこれまでにない広範的分子疫学への応用が可能である。本課題では、わが国における結核分子疫学の展開を想定し、共通の VNTR 型別を示す結核菌株が複数の解析結果からどのように分離されるのかを精査することにより、結核菌株の広範的伝播を推定することを目的とした。【方法】これまで我々が報告を行ってきた 3 つの結核菌母集団 (2001 年度大阪市全域由来:253 株, 02-04 年度大阪市ホームレス患者由来:284 株, 02-04 年度神戸市由来:235 株) について, Supply's 15, JATA (12) VNTR および超可変 4 領域 (QUB-11a, QUB-3232, VNTR 3820, VNTR4120) (計 23 領域) の解析結果に関する精査を行った。全 23 領域が一致する株群を完全クラスター, 超可変領域のうち少なくとも 1 領域が異なる株群を hSLV (hypervariable Single Locus Variant) クラスターと定義し、母集団に関わらず出現するクラスターを抽出した。抽出された完全クラスターおよび hSLV クラスターについて、他地域での結核菌集団における出現状況を確認した。【結果】3 つの各母集団から少なくとも 1 株が検出された完全クラスターは 9 種類, hSLV クラスターは 12 種類であった。これらはすべて北京型ファミリーに属していることが確認された。新宿区 (04-05 年度, 141 株) および沖縄県 (06-07 年度, 116 株) で分離された結核菌株の VNTR 型別情報を確認したところ、両母集団ともに複数の完全クラスター株・hSLV クラスター株を含んでいることが認められた。【考察】日本各地において、その由来に関わらず VNTR 型別から同一株と疑われる北京型結核菌株が分離された。この結果は、1) 広範囲に及ぶ未知の結核菌伝播、2) 過去の大規模集団感染による拡散とその再燃、3) VNTR 遺伝型の特長としての型別収束、のいずれかが原因と考えられる。今後わが国において広範的な応用が期待される結核菌 VNTR 型別 (分子疫学) 解析では、これらのクラスター株の出現・拡散傾向に留意することが望まれる。

## 20 集団感染事例における VNTR 型と IS6110-RFLP パターンの比較

田丸 亜貴<sup>1)</sup>、松本 壮吉<sup>2)</sup>

大阪府立公衆衛生研究所 感染症部 細菌課<sup>1)</sup>、大阪市立大学 大学院 医学研究科 医学部 感染防御学<sup>2)</sup>

【目的】本邦由来結核菌は遺伝的類似が高く、VNTR 型別により遺伝子型別するためには多型性の高い locus を用いる必要がある。このような多型性の高い VNTR 型別による結核集団発生感染源調査の有用性を検討するため、IS6110-RFLP 分析結果と VNTR 型別結果の比較を行ったので報告する。【方法】RFLP パターンと VNTR 型の不一致の頻度を調べるため、RFLP パターンが一致し集団感染と確認された 120 事例 301 株について 26 locus-VNTR 型別を実施した。VNTR 型の各 locus の多型頻度調査には大阪府泉佐野保健所管内で分離された地域分子疫学対象株 186 株を用いた。IS6110-RFLP は標準法にて、VNTR 型別は Supply らや Murase らの提唱した VNTR 挿入 locus のセットに、さらに 5 つの locus を加えた 26 locus-VNTR 型別にて実施した。VNTR 型が不一致であった locus については、PCR から再試験を行い、挿入数の確認を実施した。【結果】RFLP パターンと VNTR 型の不一致は 15 事例 (12.5%) で認められた。VNTR 型別の対象 26 loci のうち、挿入数の不一致のみみられたのは 11 loci であった。不一致のみみられた locus は多型頻度の高い locus に偏っていた。各事例の菌株間での VNTR 型の不一致は、1 locus だけで不一致がおこっているものが 12 事例であった。2 loci 以上で不一致のみみられた 3 事例のうち 2 事例の RFLP パターンは大阪府内で高い頻度で分離されるパターンであり、患者接触についても他の事例ほど強くないことから、集団感染か否か疑わしい事例であった。【まとめ】結核集団感染における IS6110-RFLP 分析と 26 locus-VNTR 型の不一致は 13.0%、すなわち 26 locis-VNTR 型別で約 9 割の結核集団感染の検出が可能であることが判った。また、VNTR 型の不一致は識別能の高い locus のうち 1 locus のみにみられた事例がほとんどであることから、集団感染と散発事例の識別は十分可能と考えられる。以上の結果から、VNTR 型別の迅速性を考慮すると、VNTR 型別は結核感染源調査に十分有用であると言える。

21 当院で分離された *Mycobacterium avium* の分子疫学解析

阿野 裕美<sup>1)</sup>、松本 智成<sup>1)</sup>、西森 敬<sup>2)</sup>、西内 由紀子<sup>3)</sup>

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 臨床研究部<sup>1)</sup>、動物衛生研究所<sup>2)</sup>、大阪市立大学 刀根山結核研究所<sup>3)</sup>

【はじめに】非結核性抗酸菌の中でも解析が比較的進んでいるのが、*Mycobacterium avium*である。これは、家畜に病原性を示し酪農に多大な影響を与えるために獣医学を中心に発達してきた。結核菌において発展し臨床応用も可能になってきた抗酸菌の分子疫学解析は、非結核性抗酸菌症の加療においても応用できる。環境菌でもある非結核性抗酸菌症の再発は、必ずしも同じタイプの菌であるとは限らず、一旦は排除出来ても外来性再感染にて再発する場合もある。従って、今後 *M. avium* 感染症加療時に正しい治療評価を行う為には、タイピングを行うことが望まれる。

【対象と方法】2008年に *M. avium* 症患者から得られた12菌株と2004年からの慢性持続排菌症例29菌株を継時的にVNTR解析、薬剤感受性試験を行った。なおVNTRは西森等の方法と、Virginie等の方法を行った。薬剤感受性試験はBroth-MIC NTMにて行った。また各症例における代表的な菌株に対しては抗体とHPLCによる血清型別解析を行った。さらに、HPLCによるミコール酸の型別を行った。

【結果】慢性持続排菌例は、一例を除いて同一菌株の持続感染によるものであった。クラリス感受性から耐性に変化し、再び感受性に変化した株はVNTRには変化が無く、23SrRNA遺伝子に変異を来した変異体数の増減によるものであった。VNTRにてクラスター解析を行うと、基本的には各々異なっているが、居住地が異なり接触歴も無いにもかかわらずクラスター形成をしている株があり、その患者の予後は不良であった。しかしながら、これらVNTRでクラスター形成をしている菌株は、血清型およびHPLCによるミコール酸パターンは異なっていた。

【考察】居住地が異なり接触歴も無いにもかかわらずクラスター形成をしている株があり、その患者の予後は不良であったことより、何かしら病原性に関与している可能性が示唆された。

22 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<sup>1)</sup>、松本 智成<sup>1)</sup>、西森 敬<sup>2)</sup>

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 臨床研究部<sup>1)</sup>、動物衛生研究所<sup>2)</sup>

【はじめに】結核菌の遺伝子型別法は *IS6110*-RFLP に代わってVNTRが主流となり、2006年12月にSupply等が、世界標準法として24領域のoptimized-VNTRを提唱した。(P. Supply et al. JCM. 2006; 44: 4498-4510) 更に2008年10月には前田等が、Beijing genotypeが多い日本に適した標準法としてJATA12-VNTRを提唱した。(Maeda et al. kekkaku 2008; 83: 673-678) 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が、いまだに長期的な安定性に関する論文は無い。すでに我々は、本学会において、*IS6110*-RFLPの転位活性が4~5年であり、これに対してoptimizid-VNTRは最長10年以上安定である事を報告している。そこで今回は、JATA-VNTRと超過変領域を含む30領域の長期的な安定性について検討した。

【対象】10年を越す2症例を含む持続排菌27症例、再治療29症例から経時的に分離された結核菌(計126株)を対象とした。

【結果】菌株分離能(Allelic diversity: AD)が比較的低い12MIRUおよび5ETRA領域は、持続排菌・再治療症例とも完全に安定であった。一方、以下の5領域にdouble-peakが見られ、これらは全て持続排菌症例であった。  
(1)QUB4156(AD0.70): 1例(1050日間隔)、  
(2)Mtub21(AD0.74): 1例(489日間隔)、  
(3)Mtub34(AD0.35): 1例(1460日間隔)、  
(4)QUB3336(AD0.91): 1例(1855日間隔)、  
(5)VNTR3232(AD0.92): 2例(491日と1273日間隔)。

【まとめ】12MIRUおよび5ETRA領域は安定であるが、菌株分離能が高い領域にdouble-peakが出現した。現在、シーケンス解析により繰り返し数の増減を確認しているが、普遍性・簡便性・分離能に優れるVNTRも、選択する領域によっては安定性に注意を要する事が判明した。

## 23 札幌市における結核集団感染疑い事例の分子疫学解析

矢野 公一<sup>1)</sup>、三觜 雄<sup>2)</sup>、築島 恵理<sup>2)</sup>、高橋 恭子<sup>2)</sup>、秋山 也寸史<sup>3)</sup>、岸 不盡彌<sup>3)</sup>、鎌田 有珠<sup>4)</sup>、網島 優<sup>4)</sup>、飛世 克之<sup>4)</sup>

札幌市衛生研究所<sup>1)</sup>、札幌市保健所<sup>2)</sup>、北海道社会保険病院<sup>3)</sup>、国立病院機構札幌南病院<sup>4)</sup>

【はじめに】現在の結核菌型別標準法は、restriction fragment length polymorphism (RFLP)分析法である。しかし本法は、大量のDNAを要するために菌を長期間培養する必要があり、集団・院内感染疑い事例が発生した場合での迅速な検査は困難である。また、バンドの差異の判定が電気泳動等の条件により変動し、多施設間での比較が難しい。一方、近年開発された variable numbers of tandem repeats (VNTR) 分析法は、PCR法を用いて核酸を増幅するため、少量の未精製のDNAを検体として検査を行うことが可能であり、国内株分析に最適化された分析システムも樹立された。【目的】集団・院内感染疑い事例において、結核菌株をRFLP法とVNTR法の両者を用いた分析結果を比較し、VNTRの有用性を知ることとした。【対象】札幌市内の結核集団感染疑い事例のうち、1999～2007年に市内協力医療機関2施設で結核菌が分離され、患者の同意の得られた13事例(30株)を対象とした。【方法】RFLP法はIS6110プローブを用いたDNA-DNAハイブリダイゼーション法を用いた。VNTRはJATA(12)-VNTR分析法を用いた。【成績】RFLP法による解析の結果、13事例(30株)中10事例(22株)では、各事例内の菌株の類似度91～100%であり、それぞれ同一感染源からの感染事例であると判断した。VNTR法によるこれら10事例のプロファイルも、各事例内ですべて一致した。2事例(4株)では、RFLP法では、それぞれ89%と84%の類似度であったが、VNTR法では、それぞれの事例内のプロファイルはすべて一致した。一方、1事例(4株)では、RFLP法で3株が93～100%の類似度を示したのに対し、1株は類似度50%であることから、この1株は異なる感染源からの同時発生病例であると判断した。VNTR法でも、この1株のプロファイルは12ヶ所中11ヶ所で他の3株とコピー数が異なり、別株と判定した。【結論】結核集団感染疑いの13事例でのJATA(12)-VNTR分析法による解析結果はRFLP法とほぼ一致した。VNTR法は、集団感染疑い事例の迅速な解析方法として期待される。

## 24 首都圏におけるストレプトマイシン耐性結核菌M株の伝搬状況

大角 晃弘<sup>1)</sup>、村瀬 良朗<sup>2)</sup>、森 正明<sup>3)</sup>、長谷川 直樹<sup>4)</sup>、大塚 吾郎<sup>5)</sup>、長嶺 路子<sup>6)</sup>、前田 秀雄<sup>7)</sup>、内村 和広<sup>1)</sup>、大森 正子<sup>1)</sup>、山田 紀男<sup>8)</sup>、前田 伸司<sup>2)</sup>、加藤 誠也<sup>9)</sup>、森 亨<sup>9)</sup>、石川 信克<sup>9)</sup>

結核研究所 臨床研究・疫学部<sup>1)</sup>、結核研究所抗酸菌レファレンスセンター<sup>2)</sup>、慶應義塾大学保健管理センター<sup>3)</sup>、慶應義塾大学医学部呼吸器内科<sup>4)</sup>、川崎市健康福祉局<sup>5)</sup>、東京都福祉保健局<sup>6)</sup>、東京都健康安全研究センター<sup>7)</sup>、結核研究所国際協力部<sup>8)</sup>、結核研究所<sup>9)</sup>

【目的】首都圏におけるストレプトマイシン耐性結核菌株(M株)の伝搬状況について記述し、都市部における結核対策改善のために寄与する。

【方法】2002年9月以降2007年10月までに、首都圏において分離培養された結核菌の内、IS6110-RFLP分析によって同じ菌株クラスターに所属すると判定された結核菌に対して抗結核薬剤感受性検査結果を収集し、VNTR分析を行った。VNTR分析法で標的とする反復配列領域は、MazarsらによるMIRU12領域、FrothinghamらによるETR4領域、Supplyらによる7領域(QUB11b, QUB26, Mtub21, Mtub30, VNTR4156, Mtub04, Mtub39)、Muraseらによる4領域(QUB15, Mtub24, VNTR2372, VNTR3336)の計27領域とした。

【結果】709の結核菌が収集され、その内64結核菌がRFLP分析により同じ菌株クラスターに所属し、その内61結核菌がストレプトマイシン耐性であった。更に41の結核菌(5.8%)で同じか類似するVNTRプロファイルを示し、M株と判定された。41のM株の内21菌株でETR-Cの反復配列が4コピー数(M4株)、20菌株が5コピー数を示した(M5株)。M4株が検出された結核患者で、M5株が検出された結核患者よりもインターネットカフェ利用歴を有している割合が高い傾向を認めた(38.1%対10.0%, Exact  $p=0.067$ )。

【結論】結核を発病する危険の高い人口集団と不特定の一般人口集団とが、同じ空間を長時間に渡って共有するような施設での結核感染が起こり得ることを考慮して結核感染対策を強化する必要がある。

## 25 結核菌の分子疫学調査の結果、初発患者の感染源が判明した集団感染事例について

藤山 理世<sup>1)</sup>、田中 賀子<sup>1)</sup>、樋口 純子<sup>1)</sup>、白井 千香<sup>1)</sup>、片上 祐子<sup>1)</sup>、青山 博<sup>1)</sup>、千原 三枝子<sup>1)</sup>、河上 靖登<sup>1)</sup>、岩本 朋忠<sup>2)</sup>、鈴木 克洋<sup>3)</sup>、岡田 全司<sup>3)</sup>、坂谷 光則<sup>3)</sup>

神戸市保健所<sup>1)</sup>、神戸市環境保健研究所<sup>2)</sup>、独立行政法人近畿中央胸部疾患センター<sup>3)</sup>

[はじめに]神戸市では、2006年に発病者4名、潜在性結核感染症(LTBI)11名の集団感染事例を認めた。分子疫学的調査の結果、初発患者の感染源が判明したので報告する。[事例]神戸市での初発見患者は23歳男性。事業所従業員。既往歴なし。中学3年生時に接触者健診を受けたがLTBIの治療対象とはならなかった。家族歴に結核なし。2年前から神戸市在住。現病歴:2006年6月下旬より咳が出現。仕事は継続し、従業員全員で研修や食事をしていた。8月中旬はバスでキャンプに行き、他都市での友人の結婚式に出席した。咳が続くため、8月18日近医を受診、喀痰塗抹陽性で8月25日結核病棟に入院した。喀痰検査:塗抹 Gaffky9号, TB-PCR 陽性, 培養 3+(結核菌と同定), 耐性なし。[接触者健診]事業所従業員は全員濃厚接触者と考え、同居者とあわせて15名にツベルクリン反応検査(ツ反)とQFT-2G検査と胸部X-Pを実施した。同時に8月に行った他都市へ情報提供した。キャンプ参加者等についてはその次の段階とした。[結果]同居者及び従業員15名のQFT検査結果は陽性9名、判定保留1名、陰性5名であった。ツ反30mm以上は10名でQFT陽性者と判定保留者として、うち3名に胸部異常影あり、発病と判断、他のQFT陽性者7名はLTBIと判断し、集団感染として報告した。接触者健診を拡大し、68名中発病なし、LTBI4名であった。初発見患者から培養された結核菌と中学3年生時に接触した患者の菌とのRFLPパターンは同じであった。一方、神戸市の菌バンク事業において、2000年～2008年の市内約1000件の菌株をVNTR法で分析した結果との一致はみられず、中学3年生時の感染と判断した。1年後の健診で、LTBIの治療をした同居者が発病し、発病者は計4名となった。その後の発病者はない。[まとめ]結核菌の遺伝子型別分析により、感染源が確定され、90ヶ月経過して発病する例もあることが判明した。神戸市内での感染の連鎖を断ち切るよう、接触者健診・管理健診を徹底し、また、結核菌のVNTR法による分子疫学的調査・解析を遅滞なく継続し感染の広がりのないことを今後も監視していきたい。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。

## 26 遊技場での集団感染が確認された1事例

岡野 義夫<sup>1)</sup>、篠原 勉<sup>1)</sup>、元木 徳治<sup>1)</sup>、豊田 誠<sup>2)</sup>、田上 豊資<sup>3)</sup>、大串 文隆<sup>1)</sup>

独立行政法人 国立病院機構 高知病院 呼吸器科<sup>1)</sup>、高知市保健所<sup>2)</sup>、高知県中央東福祉保健所<sup>3)</sup>

症例は26歳男性、遊技場勤務。2005年10月に咳が出現したため、近医を受診し、感冒として治療を受けたが、その後も咳と喀痰が持続した。2006年5月24日に近医を再診したところ、胸部異常陰影を認め、喀痰検査で結核菌遺伝子が陽性であり、肺結核症(III2)と診断した。喀痰塗抹検査ガフキー5号、ツベルクリン反応は強陽性であった。遊技場を介して、7名の感染者または発病者を認めた。内訳は、職場の同僚、感染者3名、27歳及び30歳男性、34歳女性、発病者1名、31歳女性、職場の客、発病者3名、20代男性2名、30代男性1名であった。RFLP検査より職場の同僚1名と同地区の客の患者3名の泳動パターンが本症例患者の泳動パターンと一致し、同一菌であることが判明した。(結果)遊技場での集団感染が確認された貴重な事例であり、慢性咳を自覚していたにも関わらず、就労を継続していたことが、感染の蔓延につながったと考えられる。早期診断の重要性を再確認させられた事例である。

27 3年間の院内DOTSの評価—コホート結果からの分析—

金子 敏子、土屋 睦、酒巻 恵美子、柳沢 勉

埼玉県立循環器・呼吸器病センター

【目的】当センターは2005年10月から院内DOTSを実施し、2008年5月からは、DOTSカンファレンス(以後カンファ)で、コホート結果の報告も開始した。今回、院内DOTS開始後3年が経過するにあたり、その有効性についてコホート結果を分析し、課題を明確にする。【調査対象・内容】2005年4月～2008年4月の間に当センターに入院した患者のうち、保健所でのDOTS対象者(治療中、転出者は除く)のコホート結果【方法】1. カンファに参加している保健所へ、独自に作成したコホート結果を目的とした調査票を配布。対象者を院内DOTS実施前(以後実施前)と同実施後(以後実施後)に分け、それぞれの内服完了状況を分析。2. カルテの調査【結果】1. 対象者は164名。対象者内訳は実施前34名、実施後130名。2. 保健所調査範囲では実施前後での内服完了率は実施前76%、実施後82%。完服不明者は計8名(実施前3名、実施後は5名)。中断者は実施前にはなく、実施後3名あり。脱落者は計4名(実施前1名、実施後3名)で、中断者及び脱落者とも副作用等が要因であった。3. カルテ調査では、完服不明者の8名中7名の内服完了が判明したが、1名は定期受診しておらず。4. 病院内での内服管理方法別に見た実施後内服完了率:自己管理不能で看護師にて管理31名中18名(58%)。患者が自己管理65名中54名(89%)。それ以外の患者で、再指導やDOTS期間の延長が必要だった患者38名中34名(89%)。【まとめ】1. 内服完了率は実施後6%の上昇がみられたが、院内DOTSの有効性について統計的な有意差はなかった。2. 保健所調査によって判明した退院後のコホート追跡不明者も、カルテから内服完了が判明。定期受診していなかった患者も外来と保健所で連携して、再指導後内服完了することができた。関連部署への情報提供が重要であるとともに、カンファでのコホート結果の活用と保健所と病院間の連携体制の見直し・強化を図ることが必要。3. 内服完服には、再指導などの患者への関与機会の多いことが有効であった。さらに、入院中からの個々のセルフケア確立への援助が重要。

28 訪問記録票を用いた病院保健所連携による外来DOTS支援の検討

村田 裕俊<sup>1)</sup>、茂呂 沙耶加<sup>1)</sup>、山口 景子<sup>1)</sup>、佐々木 由紀美<sup>1)</sup>、山本 弥生<sup>1)</sup>、稲吉 隆行<sup>2)</sup>、藤本 源<sup>3)</sup>、井端 英憲<sup>3)</sup>、大本 恭裕<sup>3)</sup>、坂井 隆<sup>4)</sup>

独立行政法人 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<sup>1)</sup>、独立行政法人 国立病院機構 三重中央医療センター 薬剤科<sup>2)</sup>、独立行政法人 国立病院機構 三重中央医療センター 呼吸器科<sup>3)</sup>、独立行政法人 国立病院機構 三重中央医療センター 呼吸器外科<sup>4)</sup>

【目的】私たちは第81回本学会総会で、退院後の訪問患者指導に有用な情報を含む保健所向けサマリー作成による病院保健所連携の有効性を報告した。今回は、連携する保健所に訪問記録票を記載してもらい、訪問DOTSの現状把握と分析による入院DOTS指導法へのフィードバックと外来DOTS支援について考察したので報告する。

【対象と方法】対象は2008年1月以降に当病棟を退院し、保健所向けサマリー及び訪問記録票の記載がある結核症患者20名。方法は、当院医師・薬剤師・病棟スタッフと保健所スタッフの間で毎月開催するDOTSカンファレンスで、訪問記録票の記載から患者の退院後の内服管理に関する問題点を評価した。訪問記録票は、結核症の疾患認知度や服薬の必要性・薬の種類・飲み方等の7項目を統一観察点とし「ある・なし」の2択記入とした。

【結果】訪問記録票の分析で、退院後に発生した幾つかの問題事例が明らかとなった。事例1:服薬中断の可能性が[ある]症例では、高齢夫婦の2人暮らしで、自己管理が難しく、訪問時にRFPが余っていた。事例2:抗結核薬の種類と飲み方が言え[ない]症例では、嫁が内服管理や食事療法を全て行っており、任せっきりの状態であった。事例3:家族の理解と地域支援者の協力が[ない]症例は、高齢・独居生活で、保健所が介入しても退院後の家族のサポートが得られなかった。これらの結果から、核家族による老老介護例や後期高齢者の独居患者らでは、入院中の配薬監視下投与から、内服薬が自己管理できるように、退院後の生活環境やサポート体制を考慮した指導を構築するように検討している。今後は、患者情報から推測される訪問DOTSの問題点を加えるように保健所向けサマリーと訪問記録票を改善し、その有効性の評価を予定している。

【考察】保健所向けサマリーと訪問記録票を用いた病院保健所連携による検討で、入院中と退院後の服薬指導・管理方法の違いが明らかとなり、入院中から退院後の指導効果を考慮しやすくなった。今後は、入院当初より退院後の生活環境や地域のサポート体制を把握し、退院後支援者への指導も含む看護介入が必要と考えられる。

【会員外研究協力者】安達勝利・金田正徳

- 29 「服薬継続のためのアセスメント票」を用いてのDOTSカンファレンスの有効性 — 導入前後の患者背景・治療結果を比較して—

武田 直美、林田 裕美、吉田 ヤヨイ

国立病院機構刀根山病院

【目的】昨年度の研究で「服薬継続のためのアセスメント票」(以下アセスメント票)の活用状況を調べ、DOTSカンファレンス(以下DOTSカンファ)時における退院後服薬継続支援のための看護師と保健師の連携方法を検討しDOTSカンファが有効である事が分かったが、アセスメント票を用いたDOTSカンファの服薬継続への有効性検証に至らなかったため、今回、DOTSカンファ導入前後の患者背景・治療結果を比較し、服薬継続への有効性を明らかにする目的で本研究に取り組んだ。

【研究方法】期間:平成20年4月~12月。対象:平成18年に入院しDOTSカンファを実施していない100名(A群)と平成18年~19年に入院しDOTSカンファを実施した100名(B群)。方法:データ収集:カルテ・担当保健師から、患者背景・治療結果の情報収集。データ分析:アセスメント票の検討項目配点群(1点・2点・5点・10点)でカテゴリー化、A群・B群の検討項目該当人数と合計点を集計、患者背景・治療結果を比較。

【結果・考察】(1点カテゴリー)服薬中断のリスクが高い「合併症の有無」「副作用の出現」の該当人数はB群が多いが治療結果は良く、DOTSカンファが影響したと考える。(2点カテゴリー)「支援者がいる」「独居」はB群が多いが、DOTSカンファによる生活環境の変化は困難と考える。「経済的問題」は、問題が表面化したためB群の人数が多かったと考える。(5点カテゴリー)「生活・家庭問題」「アルコール・薬物依存」でB群が多いが、アセスメント票での情報収集で問題点が明確となり効果的な介入が出来た為と考える。(10点カテゴリー)「住所不定者」は退院後所在不明では継続服薬支援が出来ず治療中断に繋がるが、今回B群対象がなく比較検討出来なかった。患者背景合計点は、A群364点B群376点でB群の患者背景が悪いといえる。治療完遂率はB群が2%増加、治療中断率・治療中はB群が1%減少した。この事よりアセスメント票を用いてDOTSカンファを行う事は有効であると考ええる。

【結論】1. A群よりB群の患者背景が悪い。2. B群の方が治療結果が良好でアセスメント票を用いたDOTSカンファを行う事は有効であると考ええる。

- 30 北海道北部における地域DOTSの現状と課題

辻口 真希、工藤 千恵、山崎 泰宏、西垣 豊

国立病院機構 道北病院

【背景と目的】鈍化していた我が国の結核罹患率の低下は2000年以降再び1970年代の減少基調に転じ推移している。これは感染症法のもとでの結核対策が効果的に機能しているためと考えられており、とりわけ日本版21世紀型DOTS戦略で提唱されている退院後の地域DOTS実施がその一翼を担っている。地域DOTS事業の推進には患者と家族、管轄保健所、病院の一体化が欠かせないが、これらの因子はしばしば地理的に分散するため、事業を効率的に行うにあたって複数の保健所が共同でカンファレンスを行うことが少なくない。通常、隣接する自治体間等での比較的限定された地域で行われているケースが多いと考えられるが、当院に入院する結核患者の居住地域は北海道が定める第三次保健医療圏6圏域中、道北医療圏全域および道央、オホーツク医療圏域の一部を含み、その面積は九州本島に匹敵する広大な範囲に及んでいる。一方これら地域は過疎が進行する市町村が多いため人口は約120万人と人口密度は九州の10分の1に過ぎない。このような地理的・社会的背景下で実施している地域DOTS事業(道北地域結核患者連絡システム)を振り返って検討した。

【結果と考察】当システムは2009年1月現在、上記医療圏域を概ね網羅する10保健所の保健師と当院の医師、看護師、コメディカルが月一回参集し、新規結核患者情報の共有および退院後の服薬状況について検討を行っている。旭川市、上川保健所を除く8保健所の保健師が会議に参加するために移動する総距離数は東京-下関間に相当し、労力・財政的負担軽減が今後の課題と考えられた。実務面では2006年12月から患者アセスメントシートを用いて服薬中断リスクを評価し患者支援を行っている。最近2年間に検討した患者127例中、中断リスクが高いと判定された2名、服薬支援が必要な患者48名に対してそれぞれ重点的に支援が行われ、治療脱落例は認めていない。入院時点から情報を共有することで、広域に散在して居住する患者および家族に対しても継続的かつ効率的に退院後支援を行うことが可能であり、システムの有効性が示唆された。

### 31 結核患者の服薬支援のためのリスクアセスメント表の評価と4年後のコホート調査

町田 和子<sup>1,2)</sup>、川辺 芳子<sup>2,3)</sup>、豊田 恵美子<sup>2)</sup>、高坂 直樹<sup>2)</sup>、加志崎 史大<sup>2)</sup>、島田 昌裕<sup>2)</sup>、川島 正裕<sup>2)</sup>、松井 芳憲<sup>2)</sup>、有賀 晴之<sup>2)</sup>、大島 信治<sup>2)</sup>、鈴木 純子<sup>2)</sup>、益田 公彦<sup>2)</sup>、松井 弘稔<sup>2)</sup>、寺本 信嗣<sup>2)</sup>、田村 厚久<sup>2)</sup>、長山 直弘<sup>2)</sup>、永井 英明<sup>2)</sup>、赤川 志のぶ<sup>2)</sup>、庄司 俊輔<sup>2)</sup>、四元 秀毅<sup>2)</sup>

公害健康被害補償不服審査会<sup>1)</sup>、国立病院機構東京病院呼吸器科<sup>2)</sup>、川辺内科クリニック<sup>3)</sup>

【目的】2005年4月の結核予防法改正で医師の服薬支援への積極的関与が義務づけられ、2007年4月から新感染症が施行された。当院では2004年10月に、東京都の感染症対策課から提起された14項目のアセスメント表を用いて、患者の服薬要支援度実態調査を行った。その4年後にコホート調査を実施したので報告する。【方法】2004年新入院結核患者のうち、同年10月13日現在結核病棟入院中の117名を対象として、担当医師23名に対し、東京都の感染症対策課から提起された14項目の服薬支援アセスメント表を一部変更したアンケートを実施した。4年後の2008年10月のコホート調査を実施した。中断リスク評価10点以上を1群、6-9点を2群、5点以下を3群とし、総合判定は、A群(治療中断リスクが高く原則毎日DOTS)、B群(服薬支援が必要で週1-2回DOTS)、C群(A、B以外)、保健所へ要望する支援方法は、a群(訪問DOTS)、b群(外来通所DOTS)、c群(連絡確認DOTS)とした。【結果】服薬中断リスクアセスメント表によるリスク因子としては、服薬支援者無、経済的な問題、合併症、喀痰塗抹陽性、精神・記憶・認知の障害、抗結核薬の副作用の順に重要であった。中断リスク1群は23名、2群は40名、3群は54名、総合判定ではA群24名、B群33名、C群57名、不明3名、服薬支援方法は、a群26名、b群27名、c群61名、不明3名となった。コホート調査では、中断リスク1群で、治療成功率57%、死亡率13%、転出率13%、中断脱落率17%、2群で夫々78%、13%、8%、3%、3群で夫々89%、7%、4%、0%となった。総合判定では、A群で夫々58%、13%、13%、17%、B群で夫々85%、9%、3%、3%、C群で夫々84%、9%、7%、0%、服薬支援方法では、a群で夫々65%、12%、8%、15%、b群で夫々93%、0%、7%、0%、c群で夫々79%、13%、7%、2%となった。【結論】コホート調査による治療成功率、中断脱落率からみると、結核患者の服薬支援のためのリスクアセスメント評価は有用であると思われた。

### 32 診療所における外国人結核患者への外来DOTSカンファレンスの試み

大川 里美<sup>1)</sup>、新田 ともえ<sup>1)</sup>、水上 加代子<sup>1)</sup>、中園 智昭<sup>1)</sup>、杉田 博宣<sup>1)</sup>、永田 容子<sup>2)</sup>、小林 典子<sup>2)</sup>

結核予防会 第一健康相談所<sup>1)</sup>、結核予防会 結核研究所<sup>2)</sup>

#### 【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)において外国人結核患者の治療中断策の一環として保健所と診療所との看護連携会(外来DOTSカンファレンス)を実施している。外国人患者への服薬支援のあり方を検討したので報告する。

#### 【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。一健では受診時に服薬ノートの確認を行っている。1例ごとに保健所と診療所からそれぞれの関わりや服薬継続のための支援方法について検討した。結核患者をデータベース化し治療中のカンファレンス対象者をリスト化して業務の簡便化を図っている。

【結果】参加保健所は、特別区、都、近隣県市約30箇所。2006年4月から2008年1月までの治療開始した外国人患者は87名(男51名、女36名)、20代66名、30代10名であった。国籍は、中国と韓国をあわせ4割。職業は学生が約8割、病型はII型3名、他はIII型および肺外である。培養陽性11名のうちMDR2名、Hを含む耐性3名であった。87名の治療成績は、治療成功(治癒+完了)89.7%、中断6.9%、帰国1.1%、治療中2.3%であった。中断6名は早期対応にて、4名が治療を再開し終了した。

【考察】2007年4月報告の外国人患者の治療中断率は14.2%(20例/141例)であったが、外来DOTSカンファレンス開始後の中断率は6.9%(6例/87例)と改善が見られた。毎月の受診情報(菌検査含む)を保健所に還元する事でカンファレンスの時間の短縮化につながり、服薬の継続支援についての問題意識に集中した討議を行うことでお互いに取り組みや対応のヒントが生まれ、中断防止や早期対応が可能となった。言語の理解については最優先課題であり一健では結核予防会の外国人相談室の協力を得て週1回、中国語・韓国語・英語のみ外来受診者の通訳の利用ができる。医療費支払い困窮例には必要に応じおもしろい予算で対応している。

#### 【おわりに】

外国人患者は複数の治療継続を阻む要因を抱えており、併せて若年患者の治療継続の難しさと外来治療中のDOTSカンファレンスの重要性を再認識することができた。今後は外来DOTSの実施を検討したい。



## 33 ホームレス“青空 DOTS”の意義

～治療困難事例に路上における A タイプの DOTS を実施して～

斉藤 礼子<sup>1)</sup>、高尾 良子<sup>1)</sup>、小嶋 由紀<sup>2)</sup>、佐藤 和央<sup>1)</sup>、鈴木 多恵子<sup>1)</sup>、山田 万里<sup>3)</sup>、平井 美咲<sup>1)</sup>、池戸 啓子<sup>1)</sup>、吉野 文子<sup>1)</sup>、小柳 淳<sup>1)</sup>、深澤 啓治<sup>4)</sup>、福内 恵子<sup>1)</sup>

新宿区保健所 保健予防課<sup>1)</sup>、落合保健センター<sup>2)</sup>、西新宿保健センター<sup>3)</sup>、北区保健所<sup>4)</sup>

【背景・目的】新宿区の結核罹患率は2006年で42.5、ホームレスの割合は25%である。ホームレス患者の治療中断率は、積極的な取り組みと福祉部門との連携強化により大幅に減少しているが、強制又は自己退院等により中断となるケースが後を絶たない。今回治療を放棄し路上に戻った患者が青空 DOTS により治療終了したので報告し、困難な事例への結核対策のあり方を検討する。

【方法】70歳男性 (rH2、肺結核 G6、糖尿病・緑内障合併) を対象とし、治療期間の2006年11月～2008年1月に観察されたことを再構成し、治療経過ごとに質的に分析した。

【結果】患者は4回の強制/自己退院を繰り返した。被害者意識が強く集団生活が苦手で、人を警戒・威嚇し、暴言・暴行のトラブルが絶えなかったが、「病気を治したい」気持ちもあった。保健所では入院当初から頻回に訪問し、本人との関係性構築に努めた。2ヶ月半の治療中断後、2007年3月より医療機関や福祉事務所(医療単給)の協力が得られ、居所近くの公園で青空 DOTS を実施(293日間)した。保健師の代行受診による薬の確保と保健所での菌検査により、治療を継続した。路上では食糧確保が本人にとっての最優先課題であり、空腹が続くと服薬も拒否的になったが、弁当、味噌汁等のインセンティブによりその問題は解決された。毎日路上に訪問し、DOTS のみならず生活や健康問題全般に関する相談・支援を行う中で、本人も自分の気持ちを表現できるようになり、治療終了時期には、アドヒアランスも高まり将来を考えられる様になった。

【考察】青空 DOTS を通して人間関係が構築されたことがカギとなり、本人のアドヒアランスが維持された。支援者はユーモアとセンスを持ち根気よく本人の気持ちに寄り添いながら支援していくことが大切である。ホームレスは入院か宿所で生活しながらの通院治療が一般的であり、その生活に馴染めない場合は医療・福祉が中断してしまう。感染防止のため、治療完遂のための積極的かつ組織的な取り組みが重要である。治療中断者に対しては、従来の体制にとらわれない柔軟で多様な DOTS ができる医療体制、併せて衣食住の確保、また国における法的な整備等の戦略を練ることが課題と考える。

## 34 DOTS 拡大に向けて—「結核看護システム」の活用(1)

永田 容子、山内 祐子、小林 典子、加藤 誠也、山下 武子、森 亨

結核予防会 結核研究所

## 【はじめに】

結核看護を包括する「結核看護システム」を開発し、その活用を通して、医療機関と保健所における服薬支援を効果的にし、かつ相互の連携の強化を図り、DOTS 拡大を推進する。

## 【「結核看護システム」の概要】

本システムは保健所・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交換が可能なシステムである。また、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。

## 【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」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」「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。「リスク評価」には、薬剤耐性、副作用、外国人、アルコール依存症、認知症・精神障害、再発、生活就労不安定、過去の中断歴など複数選択が可能である。

## 【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・服薬情報割合別コホート観察の3種類の集計表とそれにあわせた図表が出力される。

## 【第一健康相談所における試行について】

外来通院患者を診療する第一健康相談所において、中断率が高い外国人結核患者を対象に2006年4月から2008年11月まで治療を開始した125名を入力している。毎月の受診情報(菌検査含む)を看護連携会議(外来 DOTS カンファレンス)で共有し、共通の視点で支援方法を検討している。今後は DOTS カンファレンス資料を保健所へ還元していく予定である。

## 【おわりに】

入院から外来治療に移行しても継続した服薬支援が行えるよう他の結核予防会医療機関において活用を広げていきたいと考える。さらに医療機関が限定される地域においては保健所と医療機関の共通した活用の有用性について検討を重ねていきたい。

### 35 DOTS拡大に向けて「結核看護システム」の活用(2)

山内 祐子、永田 容子、小林 典子、加藤 誠也、山下 武子、森 亨

結核予防会 結核研究所

【はじめに】「結核看護システム」の活用を通して、DOTS拡大を推進するために「コホート観察」による分析を行った。

【方法】コホート観察を3種類(1. 全登録者一律の従来の病状・治療内容による6ヶ月・9ヶ月判定、2. 治療が6ヶ月・9ヶ月の判定期間の範囲内では終了せずに長期におよぶ場合や、「1.」の結果が失敗・中断で再治療や延長して治療がなされる場合に、個々の状況に応じた新たな判定、3. 個別の理由で別の結果が妥当と思われる場合に、直接結果をリストより選択)用意し、個々の患者に対応した評価を行なった。また、コホート観察と入力項目との関係の分析を追加した。

【結果】平成19年秋から試行が開始され、現在9県市で本システムに患者情報を入力し、コホート検討会を開催している。入力の対象者は、喀痰塗抹陽性者のみ、肺結核患者のみ、肺外結核・潜在性結核感染症まですべて、また外国人患者のみを対象として入力しているなど保健所のニーズにあわせて様々であった。現在報告されている9県市26保健所1052人、そのうち平成19年肺結核患者568人の結果は、治療成功(80.8%:治癒44.9、治療完了21.8、その他14.1)、死亡(14.3%:結核6.2、結核外8.1)、治療失敗(2.5%)、脱落中断(0.5%)、不明(1.9%)であった。判定期間後継続治療をおこなったケースは、治療失敗となり継続治療をおこない治癒した2例を含めて13件で、肺結核患者568人全体でみると治療成功率は81.3%と上昇した。入力項目で見ると治療成功率が最も低いのは、職業では「無職・その他」71.2%、性別は「男」80.2%、年齢は「80歳以上」65.8%(死亡が多いため)、リスク評価は「過去の中断歴」42.9%、合併症は「腎障害」44.4%であった。DOTSタイプ「入院中:院内DOTS+外来治療中:地域DOTS」の割合について見ると、初回の服薬情報では91.7%、判定期間内の2/3以上しめている割合は68.3%であった。

【おわりに】「結核看護システム」を普及し、「コホート観察」をひとつの指標として、新たな結核看護サービスの評価・分析を検討していき、このシステムの情報処理を通して、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きたい。

### 36 EtanerceptによるTNF $\alpha$ 阻害療法中に結核(肺結核、小腸結核)を併発した関節リウマチ2症例の臨床的検討

三木 誠、清水川 稔、岡山 博

仙台赤十字病院呼吸器科

#### 【緒言】

TNF $\alpha$ 阻害薬により、関節リウマチの治療成績は向上したが、細胞性免疫低下による各種感染症が副作用として報告されている。今回、Etanercept投与後に結核を併発した2症例について臨床的に検討した。

#### 【症例1】(非典型的な胸部画像所見を呈した肺結核)

39歳女性。PSL9mgと併用にて、2005年4月Etanercept投与開始。3ヶ月後に咳嗽を認め、両下肺野に結核としては非典型的な浸潤陰影が出現。喀痰検査にて肺結核と診断し、INH+RFP+PZA+EBにて治療を開始し、排菌陰性化した。

#### 【症例2】(肺外結核)

74歳男性。PSL10mgと併用にて、2005年12月Etanercept投与開始。腹部症状出現し、1ヶ月後腸閉塞を発症。下部消化器内視鏡検査にて回腸に潰瘍性病変あり、生検にて類上皮性肉芽腫と結核菌を認めた。腸結核、結核性腹膜炎、肺結核の診断にて、INH+SM+PZFXで治療を行うも腸閉塞や全身状態が改善せず、開腹手術を施行した。腹腔内臓器と小腸との線維性癒着があり、可及的な癒着剥離・排膿と空腸狭窄部の部分切除・端端吻合を行った。経口摂取が可能となった後は、INH+SM+EB+CPFX(RFPは肝障害のため中止)にて加療し、軽快退院となった。

#### 【考察】

2症例とも、Etanercept投与前胸部X線写真では異常を指摘されなかった。また、リウマチに対する免疫抑制剤治療のため、ツ反は陰性であった。

肺結核のCT所見は浸潤影や気管支拡張像を呈していただけで、いわゆる二次結核に典型的な小葉中心性結節陰影を認めなかった。これは、活性化T細胞がTNF- $\alpha$ を放出しマクロファージを活性化して肉芽腫を形成する経路が断たれているためであり、TNF $\alpha$ 阻害療法中の結核では非典型的な胸部画像所見と肺外結核が多くなる。

Etanerceptは可溶性TNF受容体であり、作用機序の違いからInfliximabに比較し結核発症頻度は低いと予想されていたが同様のリスクを有しており、治療前検査として胸部CTは必須であり、さらに結核罹患率の高いわが国では発症のリスクが高いことを認識し、抗結核薬予防投与(INH3週間投与の後TNF $\alpha$ 阻害薬を開始)は可能な限り行うべきと考察された。

**37** 膠原病および不明熱患者におけるクオンティフェロン-TB を用いた結核症診断に関する研究

野島 崇樹<sup>1)</sup>、武田 菜穂<sup>1)</sup>、片山 昌紀<sup>1)</sup>、湯川 尚一郎<sup>1)</sup>、藤井 隆夫<sup>1)</sup>、今井 誠一郎<sup>2)</sup>、伊藤 穰<sup>2,3)</sup>、飯沼 由嗣<sup>3)</sup>、一山 智<sup>3)</sup>

京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科<sup>1)</sup>、京都大学医学部附属病院 呼吸器内科<sup>2)</sup>、京都大学医学部附属病院 検査部・感染制御部<sup>3)</sup>

【目的】クオンティフェロン-TB (QFT) は末梢血リンパ球を結核菌抗原により刺激し、IFN- $\gamma$  産生量により診断する結核感染検査法で、BCG によるツ反陽性例においても、結核菌による陽性化を見極めることが可能である。われわれは免疫異常が疾患の基盤にあり、免疫抑制療法を行うことの多い膠原病 (Connective Tissue Diseases: CTD)、および不明熱 (FUO) 患者において QFT の有用性を検討した。

【対象】CTD 271 例 (RA96、SLE62、筋炎 32、血管炎症候群 (血管炎) 26、強皮症 12、重複症候群 11、リウマチ性多発筋痛症 (PMR) 10、シェーグレン症候群 (SjS) 8、パーチェット病 6、成人発症スティル病 5、混合性結合組織病 (MCTD) 3) および不明熱 23 例【方法】CTD・不明熱患者で QFT 検査を行い、陽性例で胸部 CT、喀痰検査により結核感染の有無を確認した。さらに、QFT 陽性率を年齢で層別化して比較・検討した。【結果】CTD 271 例中 17 例が QFT 陽性 (RA 7、SLE2、強皮症 3、PMR 2、SjS 2、血管炎 1)、判定保留 6 例 (QFT 弱陽性)、陰性 225 例。判定不可が 23 例存在した。不明熱 23 例中 3 例が QFT 陽性。QFT 陽性 20 例中、5 例 (血管炎 1、強皮症 1、SjS 2、不明熱 1) で排菌を確認し活動性結核と診断。年齢別に層別化すると、QFT 陽性は 10・20 代 36 例中 0 例 (0%)、30・40 代 78 例中 2 例 (2.5%)、50・60 代 119 例中 7 例 (5.9%)、70・80 代 58 例中 11 例 (19%) であった。結核症と診断された 5 例は、血管炎 75 歳、強皮症 76 歳、SjS81 歳、SjS72 歳、不明熱 49 歳であった。【結語】結核菌が確認された 5 例は、全例 QFT 陽性だった。QFT 陽性例での活動期 TB の可能性について留意することが大切と考えられた。FUO そして高齢 CTD における QFT 検査の有用性が示された。(会員外協力者 京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科 三森経世 大村浩一郎 川端大介 井村嘉孝)

**38** HIV 感染症に合併した結核 71 例の臨床的検討

村松 崇<sup>1)</sup>、味澤 篤<sup>1)</sup>、天野 寛之<sup>2)</sup>、宮本 牧<sup>2)</sup>、村田 研吾<sup>2)</sup>、和田 曉彦<sup>2)</sup>、高森 幹雄<sup>2)</sup>、藤田 明<sup>2)</sup>

東京都立駒込病院 感染症科<sup>1)</sup>、東京都立府中病院 呼吸器科<sup>2)</sup>

【背景】HIV 感染症患者では細胞性免疫障害により結核の感染・発病のリスクが極めて高くなることが知られている。本邦の結核罹患率は高く、HIV 感染者も増加傾向にあり、両疾患の合併例が今後増加することが予想される。今回我々は HIV 感染症に合併した結核に関して臨床的検討を行った。

【対象・方法】東京都立駒込病院および府中病院において治療した HIV 感染者で 1997 年から 2007 年までに結核を発症した 71 例を対象とし、診療録を参照し集計した。

【結果】症例の内訳は男性 64 例、女性 7 例であった。結核発症時の平均年齢は 46 (24-68) 歳、CD4 陽性リンパ球数の平均は 146 (1-567) /  $\mu$ L であった。58 人 (81%) に HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) が導入されていた。51 例 (72%) は HIV 感染症と同時に結核が診断されていたが、HAART 導入後に結核を発症した症例は 20 例 (28%) に認められた。HIV 感染症以外の結核発症のリスクとなる合併疾患については、糖尿病や悪性腫瘍の合併が認められた。合併症以外の要因としては服役中の患者や外国籍の者も認められた。肺結核を呈していたものは 34 例 (47%) であり、半数以上は (38 例、53%) は肺外結核 (リンパ節、粟粒、消化管、泌尿器、中枢神経系など) として認められた。多剤耐性結核と確定された症例は認めなかった。免疫再構築症候群による発症や、アドヒアランス不良による再発例も認められた。

【考察】今回の症例では HIV 感染と結核が同時に指摘される例が多く、CD4 陽性リンパ球数の平均は低値となっている。一方で CD4 陽性リンパ球数が 200 /  $\mu$ L 以上の症例も認められている。CD4 陽性リンパ球数と結核発症の直接的な関連は乏しく、また肺外結核が多いことから早期診断が困難であると考えられる。刑務所入所者や外国籍の患者、また内服継続困難な症例など欧米で指摘されているリスク因子が今回の調査においても該当することが推定された。治療困難例や免疫再構築症候群による増悪も認められるため、治療に関しては十分な検討が必要である。(共同研究者: 東京都立駒込病院感染症科 柳澤如樹、菅沼明彦、今村顕史)

### 39 活動性 SLE に脊髄病変を伴う播種性結核を 発症した一例

片山 昌紀<sup>1)</sup>、湯川 尚一郎<sup>1)</sup>、藤井 隆夫<sup>1)</sup>、武田 菜穂<sup>1)</sup>、野島 崇樹<sup>1)</sup>、伊藤 穰<sup>2,3)</sup>、飯沼 由嗣<sup>3)</sup>

京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科<sup>1)</sup>、京都大学医学部附属病院 呼吸器内科<sup>2)</sup>、京都大学医学部附属病院 検査部・感染制御部<sup>3)</sup>

症例:38歳女性。1992年(22歳)に多関節炎、血球減少症(白血球、リンパ球)、抗核抗体陽性、抗 DNA 抗体陽性等から全身性エリテマトーデス(SLE)と診断された。副腎皮質ステロイド等で加療され、経過良好であったが、2007年(37歳)夏より微熱、関節炎、抗 DNA 抗体の上昇を認め、SLEの再燃が考えられた。家庭の事情で入院精査加療することなく、2008年3月には外来でプレドニゾロン 30mg/day まで増量された。同年3月28日、突然の下肢のしびれを自覚し、3月30日尿閉、下肢筋力低下し緊急入院となった。脊髄MRIにてTh4、Th7レベルにT2強調画像で高信号の病変を認めた。また、髄液検査にて好中球優位の細胞数増加、糖低下、蛋白増加を認めた。一般抗菌薬、ステロイドパルス療法を含むステロイド大量療法にて加療を開始した。4月8日、入院時のクオンティフェロン TB-2G(QFT)検査が陽性であることが判明し、INH、RFP、PZA、EBの4剤での結核治療を追加した。胸部画像では抗酸菌感染症を積極的に疑わせる所見は認めなかった。TB-PCR 陽性と、抗酸菌培養陽性を髄液、胃液、尿で認めた。また、骨髄クロットにて肉芽腫性病変を認めた。以上より播種性結核と診断した。検出された抗酸菌は薬剤感受性良好の TB complex であった。結核治療は奏効し、以降採取した各種培養検査では抗酸菌培養陰性となるも、発熱、抗 DNA 抗体高値は持続したため、7月よりシクロホスファミドパルス療法(IVCY)を併用した。EBを4か月間、その他3剤を12ヶ月間使用し十分な結核治療を継続した上でステロイドパルス療法を計6回施行したにもかかわらず、MRI 所見でTh4以下に脊髄壊死が進み、温痛覚、触覚は消失し弛緩性完全麻痺となり、神経病変の進行を阻止することはできなかった。考察:SLE に合併した、脊髄病変を伴う播種性結核症例を経験した。当初は中枢神経ループスと考え、入院後すぐのIVCY導入を考慮していた。しかし入院時のQFTが陽性であったため、活動性結核の存在を考慮しIVCY施行を回避した。免疫抑制状態のSLE患者では常に結核症の鑑別が必要で、QFTがその診断に有効であった。(会員外協力者:京都大学免疫・膠原病内科 三森経世、大村浩一郎、川端大介)

### 40 悪性腫瘍を合併した肺結核症の臨床像と推移

多田 公英、伊藤 明宏、桜井 稔泰、岩崎 博信

西神戸医療センター呼吸器科

【目的】昨年の本会で過去5年間の悪性腫瘍を合併した肺結核症 65例について報告したが、過去10年間114例に症例数を増やし、臨床像と推移について検討した。【対象】1998年から2007年までの10年間に当院に入院し、悪性腫瘍を合併した肺結核症114例(男性91例、女性23例)。A)悪性腫瘍先行例 担癌状態あるいは手術後1年以内に肺結核を発症した57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57例(内16例は入院後診断)。【結果】A)悪性腫瘍先行例 1)性別 男性42例、女性15例 2)年齢 18~97歳、平均71.3歳。3)腫瘍の種類 胃癌11例、肺癌8例、肝癌6例、悪性リンパ腫5例、食道癌5例、血液悪性腫瘍5例、前立腺癌5例、膀胱癌4例など。4)結核入院までの悪性腫瘍治療内容(重複あり)52例(91%)に治療歴あり。手術20例、放射線治療10例、化学療法26例、TAEorRFA5例。5)結核入院中の悪性腫瘍治療 20例(35%)に治療。手術3例、放射線治療3例、化学療法15例。5)予後 死亡13例(癌死6例、肝不全4例、呼吸不全3例)。B)同時期発症例 1)性別 男性49例、女性8例。2)年齢 39~88歳、平均65.9歳。3)腫瘍の種類 胃癌14例、肺癌12例、肝癌6例、咽頭癌5例、大腸直腸癌5例など。3)結核入院中の悪性腫瘍治療(重複あり)43例(75%)に治療。手術17例、放射線治療10例、化学療法13例、EMRorESD5例、TAE5例。4)予後 死亡8例(癌死6例、肺炎2例)。前半5年間40例と後半5年間74例の比較 年齢性別に変化なし。悪性腫瘍先行例の比率が35%(14例)から58%(43例)に増加し、先行例で化学療法歴のある例が5例(29%)から27例(62%)に増加。【まとめ】1. 肺結核発症は既存例、初回例とも胃癌、肺癌、肝細胞癌が多く、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。2. 排菌のある肺結核を合併しても、悪性腫瘍初発例では75%、既存例でも35%腫瘍治療可能であった。3. 癌化学療法の増加に伴い、化学療法歴のある例の増加が認められる。

41 結核症再登録42例における初回発症時との RFLP(restriction fragment length polymorphism)パターンと薬剤耐性状態の経時的分析

野内 英樹<sup>1,2)</sup>、山田 紀男<sup>2)</sup>、吉山 崇<sup>1,2)</sup>

結核予防会複十字病院<sup>1)</sup>、結核予防会結核研究所<sup>2)</sup>

【目的】結核症の再発・治療失敗例を、菌体側、宿主側の両面より検討する事は病態に基づく結核制御法を発見する上で有用と思われる。今回、菌体側からの要因を探るべく初回の菌体が得られる再登録例において、RFLP 分析と薬剤耐性状態のパターンの変化を検討した。

【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維持している 1996 年からの全県菌体同定システムを活用した。HIV 陰性が確定していて初回の菌体が得られる 22 例の再発例と 20 例の治療失敗例(4 例の治療脱落後再発例を含む)の IS6110 による標準的 RFLP 分析を実施した。32 例が経時的に 2 菌体、10 例が 3 菌体が得られていた。薬剤耐性検査はタイ保健省結核課のレファレンス検査室で WHO 標準方法にて同定された。

【結果】22 例の再発例と 20 例の治療失敗例では、それぞれ IS6110 が 15-20 コピーの北京株が 13 例(59.1%)と 8 例(40%)、IS6110 が 11-15 コピーのノンタブリ株が 1 例(4.5%)と 2 例(10%)、IS6110 が 6 コピー以上あり上記の 2 群でない Heterogenous 群が 3 例(13.6%)と 3 例(15%)、2-5 バンド群が 2 例(9.1%)と 3 例(15%)、1 バンド例が 3 例(13.6%)と 2 例(10%)であった。再発例では経時的に全て同一 RFLP パターンであったが、治療失敗群では 2 例(10%)で変化が認められた。北京株を持つ結核患者の年齢は再発例で 48.5、治療失敗例で 43.9 とより若年者の傾向があった。多剤耐性結核菌は治療失敗例(20 例中 8 例)に再発例(22 例中 1 例)と比して多く認められたが、北京株が 66.7%であった。経時的に薬剤耐性パターンが変化する症例が 11 例(感受性より耐性に変化が 9 例)認められたが、10 例で RFLP パターンが同一のままであった。

【考察】HIV 陰性例においては、RFLP パターンの同一性が高く保たれ、内因性再燃が外因性再感染と比して多い可能性が示唆された。治療失敗例で認められた RFLP パターンが変化した 2 例に関しては、外因性再感染の他に重複感染の可能性を検討している。今後、症例数を増加させて知見を確認し、更に宿主側の要因も検討を進める。

<本研究はタイ国マヒドン大学、タイ科学省 BIOTEC、タイ保健省結核課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。>

42 MLPA 法による多剤耐性結核菌の検出

田丸 亜貴<sup>1)</sup>、河原 隆二<sup>1)</sup>、松本 壮吉<sup>2)</sup>、鈴木 定彦<sup>3)</sup>

大阪府立公衆衛生研究所 感染症部 細菌課<sup>1)</sup>、大阪市立大学大学院 医学研究科 医学部 細菌防御学<sup>2)</sup>、北海道大学 人獣共通感染症リサーチセンター 国際疫学部門<sup>3)</sup>

【はじめに】MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)法は、PCR プライマー配列と標的配列に相補的な配列を持つ 2 種類のプローブを標的配列上でハイブリダイズ、ライゲーションした後、PCR により増幅し、PCR 産物の有無により標的配列の欠損/重複や点変異を検出するという新しく簡便な遺伝子解析法である。標的配列とプローブ全体の長さを変えることにより、1 度の PCR で最大約 50 の遺伝子構造異常を検出することができるため、結核菌耐性遺伝子検出に非常に有用な方法と期待できる。今回は、結核菌耐性検出 MLPA キットの test version (MLPA test ver.) による多剤耐性結核菌 (MDR-TB) の検出を試みた。【対象と方法】MDR-TB 41 株、感受性結核菌 3 株の精製 DNA をサンプルとして、プロトコルに従い MLPA 法を実施した。PCR 産物の検出はキャピラリー電気泳動装置コスモアイを用いた。耐性遺伝子変異の確認はダイレクトシーケンス法にて実施した。【結果】41 株の MDR-TB のうち、MLPA test ver. で MDR-TB と判定されたのは 12 株で、9 株は RFP 耐性、10 株は INH 耐性しか検出できず、10 株は感受性と判定された。41 株のうち 25 株の rpoB 遺伝子、katG 遺伝子、inhA 遺伝子の変異を調べたところ、変異がない、または MLPA test ver. 標的配列以外の部位に変異があった株が rpoB 遺伝子で 10 株、katG 遺伝子で 14 株、inhA 遺伝子では 19 株あった。MLPA test ver. 標的配列に存在する変異の検出率は 93.8%であった。【考察】MLPA test ver. による大阪府の MDR-TB 検出率は 29.3%と低かったが、これは対象株の耐性遺伝子変異が MLPA test ver. の標的配列以外の部位にあったことが原因で、標的配列に変異が存在する場合の検出率は高かった。MLPA 法では標的配列を自由に選択してプローブ設計ができるので、今後日本国内での MDR-TB 遺伝子変異分布に合わせたプローブ設計を行えば、MLPA 法により高率かつ簡便に MDR-TB の検出が可能になると考える。学会外研究協力者：東 央晋、高橋 新(ファルコバイオシステムズ 遺伝子事業部)、中島千絵(北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター 国際疫学部門)

#### 43 リネゾリド併用にて排菌陰性化した多剤耐性結核の二例

佐藤 敦夫<sup>1)</sup>、倉澤 卓也<sup>2)</sup>、角 謙介<sup>2)</sup>、辰巳 秀爾<sup>2)</sup>

国立病院機構南京都病院 内科<sup>1)</sup>、国立病院機構南京都病院呼吸器科<sup>2)</sup>

**【目的】**リネゾリドはオキサゾリジノン系合成抗菌剤で、従来の抗菌剤と交差耐性を示さないことが知られており、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌やバンコマイシン耐性腸球菌に対する有効性が報告されている。近年多剤耐性結核症に対しても Fortun、Park、von der Lippeらによってその有用性が報告された。今回我々は、リネゾリド投与により排菌陰性化を認めた2例の多剤耐性肺結核患者を経験したので報告する。

**【症例 1】**63歳男性。初回治療例。労作時呼吸困難を主訴に受診した。重喫煙者であり、HbA1c16%のコントロール不良の糖尿病を合併していた。胸部 Xp は bII2。喀痰塗抹 2+、培養 2+、PCR-Tbc 陽性。HREZにて治療を開始したが、INH、RFP 耐性が判明したため SM、EB、LVFX、PZAにて治療を継続した。その後薬疹、肝障害を生じ、SM、LVFX、EB で治療を継続していたが、EB、LVFX 耐性獲得が判明した。そのため KM、クラリスロマイシン、リネゾリド 1200mg/日にて治療を開始した。投与開始 2週間後血小板減少が認められリネゾリドを 600mg/日に減量し治療を継続したところ、治療開始 1ヶ月後より排菌陰性化した。リネゾリド投与 6ヶ月にて末梢神経障害による歩行障害が出現したためリネゾリドを中止した。現在も排菌陰性化を継続している。

**【症例 2】**59歳男性。再治療例。労作時呼吸困難を主訴に受診。重喫煙者であり COPD、大腸癌の合併を認めた。胸部 Xp は bII2。喀痰塗抹 2+、培養 2+、PCR-Tbc 陽性。HREZにて治療を開始したが、INH、RFP、SM の耐性が判明したため KM、EB、TH、LVFX、PZAにて治療を継続した。塗抹陽性ながら一端培養が陰性化した。再度培養陽性となり再入院となった。再入院時に LVFX、KM の耐性化が判明したため TH、PZA、EB に加えリネゾリド 600mg/日投与を開始した。治療開始 1ヶ月後より排菌の陰性化を認め、現在も排菌陰性化を継続している。

**【結論】**費用、副作用、他の菌種に対する薬剤耐性の誘導など、検討すべき課題が多いが、治療困難な多剤耐性結核症例に対してリネゾリド投与を検討する価値があると考えられた。

#### 44 個別性を考慮した結核病患者の入院管理フローチャートの検討

木ノ上 恵

愛媛県立新居浜病院

はじめに 当院は、愛媛県の東予地区(人口 531873 人)に位置し有一の結核病棟(陰圧病床4床を含む計 37 床)である。2005 年日本結核病学会では、入院と退院の基準に関する見解が発表された。これは、化学療法の進歩、世界と比較して長い入院期間、患者の人権への配慮などを背景に、結核の入退院について新しい考え方を示したものである。結核病棟で勤務する中で、入所命令や医療費等において患者の人権と感染性等に関して種々のジレンマを感じる事が多い。患者においても短期でも感染病棟に入院したことでのストレスは、大きいと考える。そこで、医師、看護師による一貫した医療サービスの提供と患者の不安の軽減を目的に入院時期に応じた患者自身の目標を明確にしたユニット形式による退院フローチャートを作成した結果、患者サービス内容がより明確になったので報告する。フローチャート開発の経緯当病棟は、近隣の医療施設からの紹介患者や入院時に結核確定している患者など様々である。当院の先行研究にて菌の陰性化する時期を分析し、効率的に退院を決定するための検査時期を検討したところ入院時ガフキー1-3号でかつ病変の拡がり1又は2であるものを軽症群とし、入院時ガフキー4号以上または、病変の拡がり3であるものを重症群とした。次に、塗抹陰性の患者を含め、3つに分けてチャートを作成する事とした。その時期の目標にあわせたフローチャートを作成しそれぞれをユニット形式で組み立てて使用する事とした。ユニットの形式は、当院の退院基準に添って、1. 塗抹陰性結核患者、2. 塗抹陽性軽症群患者、3. 塗抹陽性重症群患者とした。結果、考察フローチャートを作成する過程でユニットの形式設定及び目標立案等を考えていく中で患者へのサービス内容がより明確になった。

45 結核患者のクリニカルパスの効果的運用を目指して

橋本 裕明、光石 淳、齋藤 裕子、小川 賢二

国立病院機構東名古屋病院

【目的と方法】結核患者には高齢者や社会的弱者が多く、個々の背景、問題点を考慮した療養方法の選択とその指導が必要である。当院では、結核入院患者の効果的な療養指導の目的に4週間のクリニカルパス(以下パスとする)を運用していたが、平成19年9月の退院基準変更により排菌陰性確認後の退院に変わり、パスの改変が必要となった。結核入院療養を円滑に進める為により効果的なパスの運用方法を検討し、パスの使用状況について報告する。旧パスでは、副作用、合併症による休薬等のバリエーションの場合にパスの休止・再開として対応していたが、退院基準変更後症例により入院期間の差が大きくなったことから、入院から退院までの期間を入院時・入院中・退院時の3つの期間に分割した。入院から3週間で入院直後の必要な指導を標準化しつつ集中して実施するために、入院患者全てに同一のパスを使用。退院時については、退院後の療養方法によりパスの運用方法を変え、在宅療養、施設入所・他病院への転院の患者、独居等内服確認等の服薬支援が必要な患者に分けるものとし、1~2週間で実施するパスとし、その開始時期は、塗沫陰性化または培養陰性化を目安とした。【結果と考察】パス使用により療養中の最適な時期に必要な指導・支援を行うことができ、病棟スタッフが情報を共有することにより個々への対応がし易くなった。入院期間を3分割し退院時パスを始動することにより、特に退院準備がスムーズに行えるようになった。問題点としては、副作用等による治療中断の期間の対応、服薬支援計画立案の時期や保健所との連携、施設入所・転院までの期間等が挙げられた。慢性期のパスはバリエーションが多い事もあり、運用が難しいとされているが、結核の場合には標準治療、退院基準があり、治療中断など治療経過に関わるもの以外のバリエーションは対応可能であり、パスの継続が可能であった。

46 結核の早期発見を目的とした地域連携クリニカルパスの作成—高齢者長期入所施設を対象とした地域連携

久保 秀一、保田 優子

千葉県安房健康福祉センター(安房保健所)

【目的】高齢者長期療養施設入所者を対象として施設・協力病院・専門医療機関の地域連携クリニカルパスを作成することで早期段階での肺結核発見を目指した。【方法】安房医師会、亀田総合病院、安房地域医療センター、保健所の協同事業として取り組み、高齢者施設代表を含む結核対策検討委員会と医療関係者のみの医療連携委員会を立ち上げた。施設側は入所者の結核発症のリスク管理や日常の健康管理により協力病院への早期受診する連携パスを、医療側は結核を疑う基準を明確にし、協力病院と専門医療機関の連携パスを、全体として入所者の発症リスク管理、早期受診、早期診断を目的とした連携パスを作成した。本事業は2009年よりモデル事業として試行後、管内全域で本格運用を開始する予定である。【結果】管内では肺結核の6.4%の人が高齢者長期入所施設の入所者であり、発見時全て喀痰塗抹陽性であった。また、2005年には高齢者長期療養施設における集団感染事例も経験している。そこで、高齢者長期入所施設入所者を結核のハイリスク層と考え、早期に結核を疑う地域システムと診断治療の地域連携システムを構築した。結核を疑う基準としては、Controlling tuberculosis in the United States の成人結核のガイドラインを参考に、1)説明のつかない呼吸器症状が2~3週間続いている、2)市中肺炎の治療(7日間)で改善しない、3)偶然撮った胸部X線写真で結核が疑われる場合、症状は、軽微か無症状とした。施設では入所者全員の結核の発症リスクを評価し、定期的に身体チェックを行い、疑えば協力病院に紹介し、協力病院では“結核を疑う基準”に従って検査し、結核の診断がつけば結核を治療する医療機関へ、また、診断がつかない場合は専門医療機関へ紹介することとした。また、協力病院から専門医療機関へ画像診断の助言を受けられるシステムも合わせて作った。【考察】今回は長期療養施設入所者を対象としたモデル事業としたが、将来的には全ての高齢者結核、さらには成人結核を早期発見するための地域連携クリニカルパスの構築を目指し、早期に結核の診断ができるように取り組むことを考えている。

#### 47 肺結核地域連携パスを利用した外来診療におけるバリエーション発生状況の検討

和田 暁彦<sup>1)</sup>、藤田 明<sup>1)</sup>、宮本 牧<sup>1)</sup>、村田 研吾<sup>1)</sup>、高森 幹雄<sup>1)</sup>、阪下 健太郎<sup>2)</sup>、天野 寛之<sup>2)</sup>、檜山 鉄矢<sup>2)</sup>、成田 友代<sup>3)</sup>、辻 佳織<sup>4)</sup>、加藤 絢子<sup>4)</sup>

東京都立府中病院 呼吸器科<sup>1)</sup>、東京都立府中病院 救急診療科<sup>2)</sup>、東京都福祉保健局<sup>3)</sup>、東京都多摩立川保健所<sup>4)</sup>

【目的】2007年に都立府中病院と東京都保健所は結核地域連携クルニカルパス(以下パス)を開発し、6月からパスを利用した外来診療を行っている。このパスの特徴の一つは、バリエーションが発生しても直ちに逸脱とせず、手引書に従い可能な限りパスを継続出来るようバリエーション対応表を作成したことである。今回この方式について評価すると共にパス改良に向けての参考とする為、バリエーション発生状況を集計し検討した。

【対象】2007年6月～2008年12月に当院結核病棟から退院し、パスの適用を受けた患者38例(男性25例、女性13例)。平均年齢は48歳(23～81歳)。

【方法】2008年12月末の段階で、バリエーション発生時のFAX送付票、アウトカム評価、カルテ記録から医療機関におけるバリエーションの有無、項目、対応状況等を集計した。

【結果】治療継続中10例、治療完了後の経過観察26例であった。逸脱は2例で理由は転居であった。バリエーションとその例数は以下:(1)コントロール可能な副作用20例(発疹・痒み9例、軽度肝障害7例等)、(2)コントロール可能な合併症20例(糖尿病8例等)、(3)菌検査に関する項目8例(塗抹陽性4例(うち2例は培養陰性、2例は培養陽性)等)で、塗抹・培養共陽性となった2例は、塗抹陽性1回のみ、MGIT・培養陽性・小川培地陰性であった。その後は塗抹、MGIT・小川培地いずれも陰性、(4)服薬に関する項目2例(飲み忘れ1例等)、(5)パスノート関連14例(持参せず10例、記入漏れ4例)。

【まとめ】抗結核薬の副作用に対してはバリエーション対応表に基づく対応によりパスを継続出来た。また薬の飲み忘れがあった患者や合併症をもつ患者にもパス継続が可能であった。今後の課題として、(1)パスノートを忘れないような工夫、(2)転院先でもパスを継続出来るよう連携医療機関を拡大、(3)菌検査に関するバリエーション対応表の見直し等が挙げられる。例えば、一般に治療開始後の菌陰性化時期はMGITが小川培地よりも遅れるが、小川培地の最終確認まで8週を要するため、より早期にバリエーション対応を決めるためMGIT判明までの日数を考慮する方式も考えられる。

#### 48 手帳型地域連携クリティカルパス(パスポート)の取り組みーバリエーション分析結果ー

橋本 容子<sup>1)</sup>、野村 繁雄<sup>1)</sup>、和田 圭司<sup>2)</sup>、駿田 直俊<sup>3)</sup>、大谷 久美子<sup>3)</sup>

和歌山県田辺保健所<sup>1)</sup>、和歌山県福祉保健部難病・感染症対策課<sup>2)</sup>、国立病院機構和歌山病院<sup>3)</sup>

【はじめに】2006年より患者の服薬手帳に地域連携クリティカルパス(以下パス)を盛り込んだパスポートの開発を行い、2007年2月より田辺保健所管内においてすべての結核患者を対象に地域の医療機関・薬局でモデル活用してきた。今回は医療機関用の外来パスについて報告する。

【方法】対象者はパスポートを使用し2008年12月末までに治療が終了した患者18人とし、その患者の治療に必要となった外来パス107件を分析対象とした。分析方法は、すべて未記入のパスについては1つのバリエーションとし、一部でも記入のあるパスについては各項目(13項目)に対してのバリエーション分析を行った。【結果】すべて未記入のパスは33件(30.8%)で、要因は「理解不足」16件「時間不足」12件との結果であった。次に各項目のバリエーション分析結果では「喀痰検査」のバリエーションは49件であり、要因は「記入もれ」26件「指示不要」9件「痰が出ない」14件となっていた。次に「体温」51件「体重」47件のバリエーション要因はすべて「指示不要」であった。他の項目のバリエーション要因は大部分が「記入もれ」となっていた。治療成績では肺結核患者15人は「治癒」10人「治療完了」4人「死亡」1人であり、肺外3人も標準治療期間の服薬は完了している。【考察】すべて未記入のパスや記入もれのバリエーションが多く見られているのは地域の病院や診療所等多くの関係者で共有しているためだと考えられる。そのため、関係者の理解が得られ活用できるよう周知していくことが重要となる。また忙しい診療の中で記入しやすいようなパスの改良も必要である。「体温」「体重」の要因はすべて「指示不要」であったことからパスの項目としても不要であると考えられる。また治療成績を「治癒」に結びつけるためには「喀痰検査」の「痰が出ない」のバリエーションを減らすことができるよう関係機関が協力して患者指導を行うことが必要である。【まとめ】今回の分析からパスの最終目標である治療成功については達成できており、結核医療においてもパスは有用であると考えられる。今後はバリエーション分析をもとにパスの見直しを行うとともに多くの関係者でパスポートを共有できるよう取り組んでいきたい。