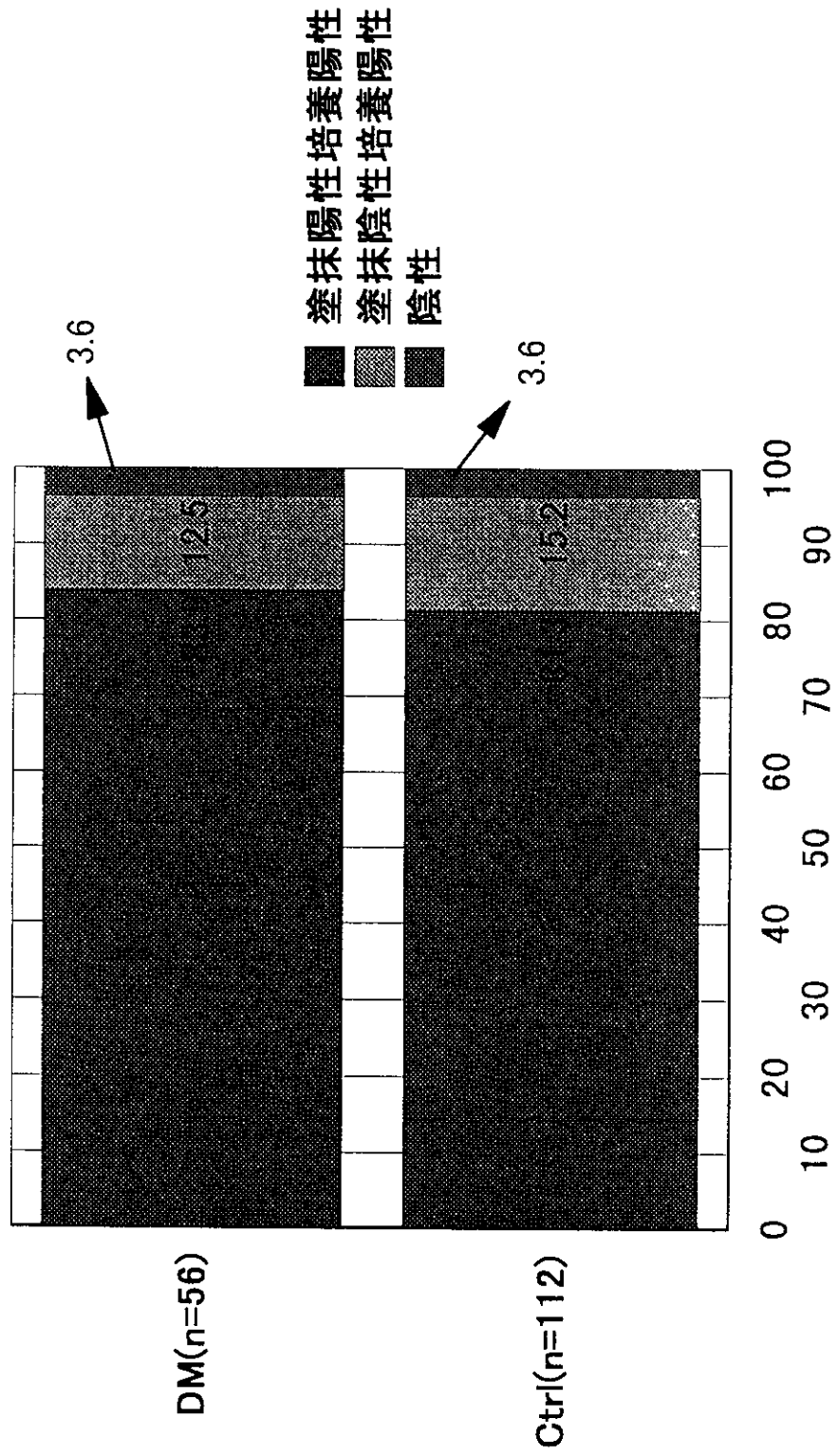


排菌量 (治療開始時)

図8



菌陰性化率 (菌陽性·HR感受性例)

図9

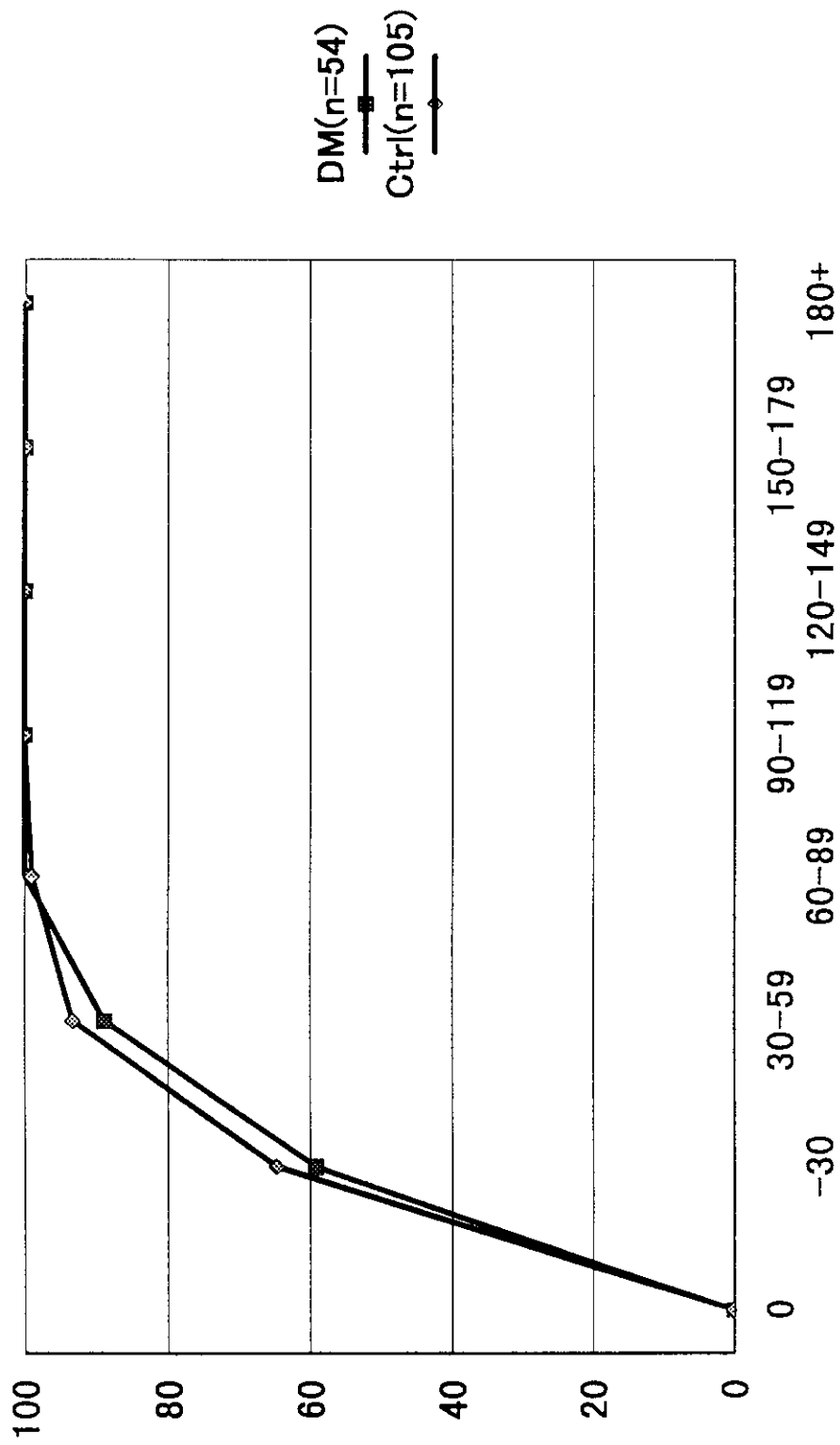


表1

副作用の種類と頻度

副作用の種類	DM(N=56)	非DM(N=112)
アレルギー	3(5.4%)	3(2.7%)
肝機能障害	1(1.8%)	4(3.6%)
第八脳神経障害	0	1(0.9%)
腎機能障害	0	1(0.9%)
胃腸障害	0	1(0.9%)
末梢神経障害	1(1.8%)	0
その他	0	1(0.9%)
なし	51(91.1%)	101(90.2%)

表2

治療成績

	DM (n=56)	非DM (n=112)
	陰性化	陰性化
	再排菌	再排菌
指示終了	53	109
再治療中	3	2
再排菌率	10.7%	1.8%

1. Singapore Tuberculosis Service/ British Medical Research Council: Clinical trial of six-month and four month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119(4):579-85
2. British Thoracic Society: A controlled trials of 6 months chemotherapy in pulmonary tuberculosis Final report Results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. *Br J Dis Chest.*, 1984;78:330:336
3. Hong Kong Chest service / British Medical Research Council: Controlled trials of 6-month and 8-month regimens in the treatment, of pulmonary tuberculosis. First report. *Am Rev Respir Dis*, 1978;118(2): 219-28
4. 厚生省保険医療局エイズ結核感染症課監修：「結核医療の基準とその解説」結核予防会、東京、1996,153-4
5. 和田雅子・吉山 崇・尾形 英雄・他：初回治療肺結核症に対する 6 ヶ月短期化学療法の結果—その効果、副作用と受容性について 6 年間の経験から—。結核, 1999;74(4):353-360
6. Sentochnik DE., Eliopoulos GM.: Infection and Diabetes Mellitus. In *Joslin's Diabetes Mellitus*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1994, 881-2
7. CDC: Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high risk populations, Recommendation of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *M.MER*; 44(RR-11):19-34, 1995
8. 亀田和彦・河幡誠一：糖尿病合併肺結核に対する化学療法。結核, 1986;61(8):413-423
9. 桜井 宏・渡辺善正・山中正彰・他：糖尿病合併肺結核の治療成績。結核, 1985;60(7):381-388
10. American Thoracic Society/CDC: Treatment of tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis*, 1986;134:355-63

2)入院結核患者における HIV 陽性率の検討

研究協力者:水谷清二

A.研究目的

HIV の感染は結核発症のリスクファクターであることは既に良く知られている。しかし本邦での結核患者の HIV 陽性率を組織的に検討した成績はいまだ報告されておらず、HIV と結核の重感染者に対する対策指針を検討する上に障害となっている。そこで1996年と1997年の2年間、当院入院結核患者の HIV 陽性率を外国人と日本人に分けて検討した成績を報告する。

B.研究方法

1996年と1997年の入院患者で結核の診断を得た537例のうち了解を得た上で HIV 抗体を検索し得た265(49.3%)例を対象に HIV 陽性率を検討した。基本的には全例を対象としたが高齢などを理由に一部の症例で主治医の判断で検索対象より除外されたものもあった。HIV 保有者である診断は ELISA 法によるスクリーニングを行い陽性者にはウエスタンブロット法で確認する方法とした。今回の陽性者は全例が両方で陽性であった。

C.研究結果

当院では1992年より HIV 抗体の検索を開始した。年度別抗体検索の推移を図1に示す。1998年度は8月までの成績である。次に検

索率の推移を図2に示す。1996年、1997年と上昇し各々49.6%、49.1%と当該年度の約半数の症例で検索がなされている。外国人の検索率を図3に示す。アジア、アフリカを母国とする方が多く、リスクの高い国と考えられ高い検索率がしめされている。1996年と1997年の年代別検索率を図4に示す。高齢に移行するにつれ検索率が減少している。日本人と外国人の検索率を図5に示す。日本人症例の年代別検索数と男女の比率を図6に示す。男性の比率が各年代とも高く55%から85%を占めていた。外国人の年代別検索数と男女の比率を図7に示す。1997年と1998年に入院した外国人43例の出身地域を図8に示す。ミャンマー人が最も多く25%を占めアジア地域で90%を占めていた。これらの症例のうち日本人1名(1.1%)、外国人3名(12.5%)が HIV 抗体陽性と判明した。

D.考案

日本においては今だ HIV 合併結核の症例報告数は少なく、日本の結核患者数を底上げしているとは思われない。しかしながら HIV 感染を起こしやすい若年者の結核の既感染率が低下している現在蔓延地域への渡航も盛んになり、HIV、結核どちらの感染も受けかねず、今後 HIV 感染合併結核の増加が懸

念される。今回の調査では日本人の抗体陽性率は 1.1%と低かったが今後も検索を続け、推移を見守る必要があると思われる。

E.結語

1. 日本人の場合、40 才未満 144 例のうち 95 例(66%)が抗体の検索を受け 1 例(1.1%)が陽性であった。
2. 外国人の場合、40 才未満 35 例のうち 24 例(68.6%)が抗体の検索を受け 3 例(12.5%)が陽性であった。
3. 結核を扱う施設では、HIV の陽性率を配慮した抗体検索などの対策が不可欠である。

F.研究発表

1.論文発表

未発表

2.学会発表

当院における結核患者 HIV 抗体陽性率

水谷清二他

日本結核病、呼吸器学会地方会

1998 年、横浜

図 1 HIV検索の変遷

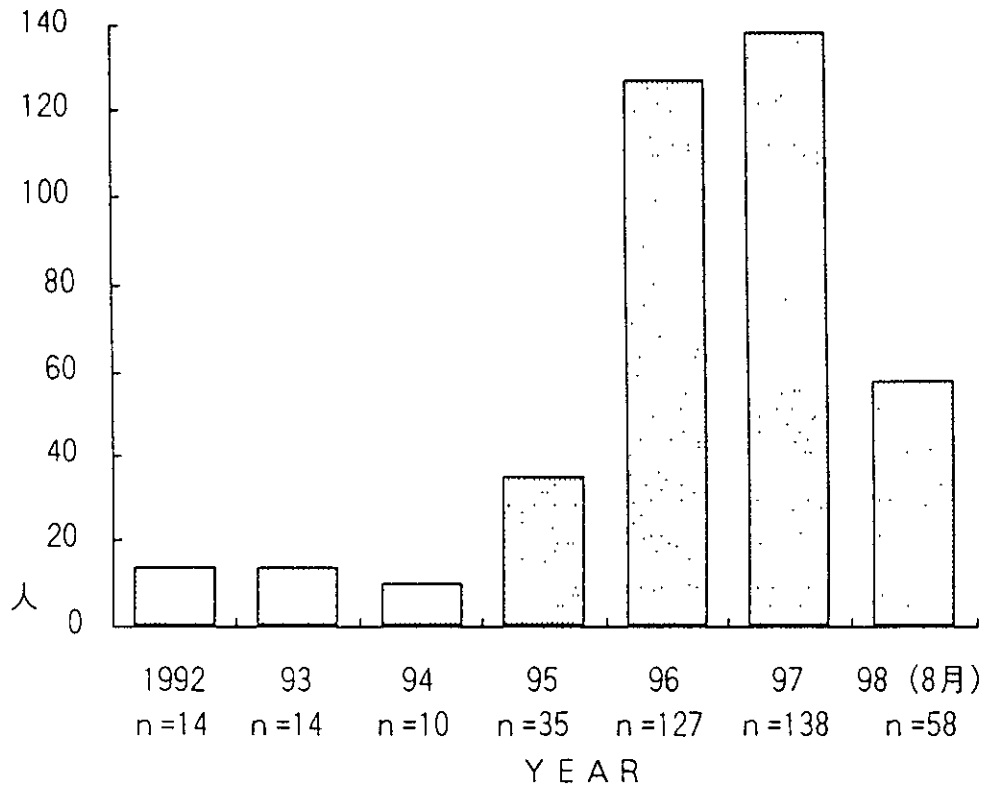


図 2 HIV検索率の推移

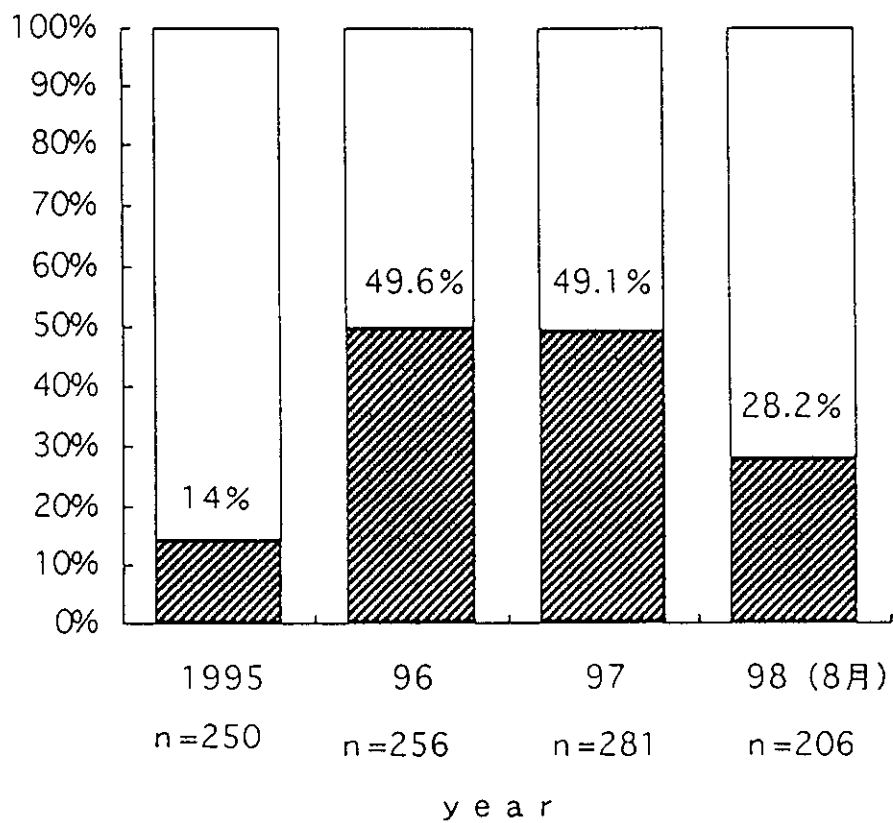


図 3 HIV検索率の変遷
-外国人-

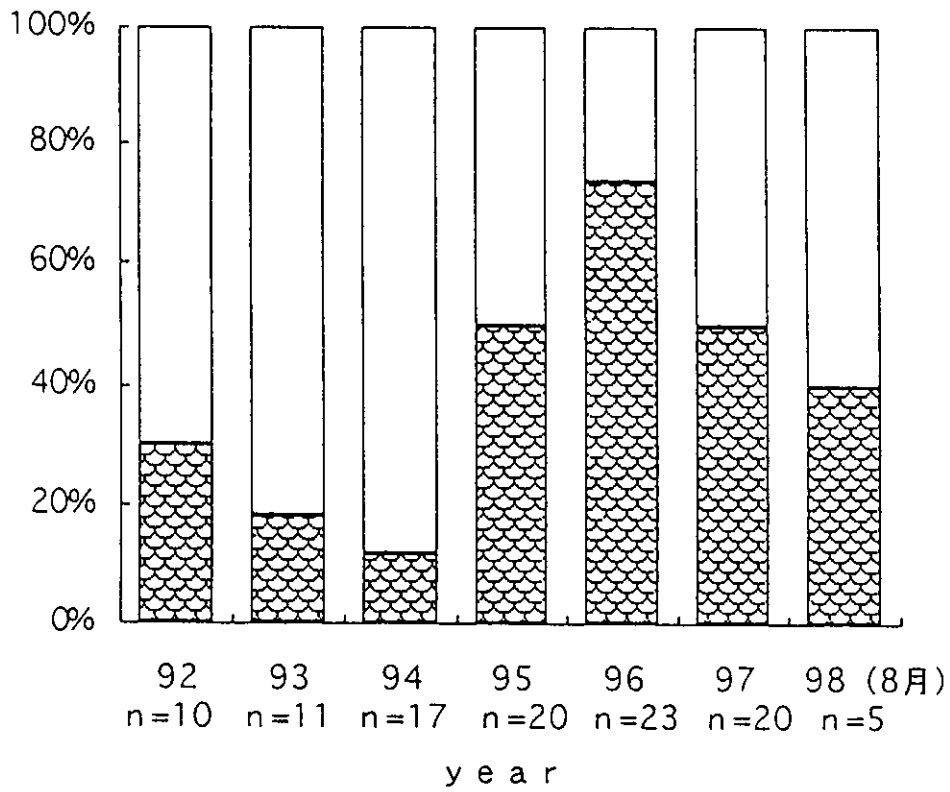
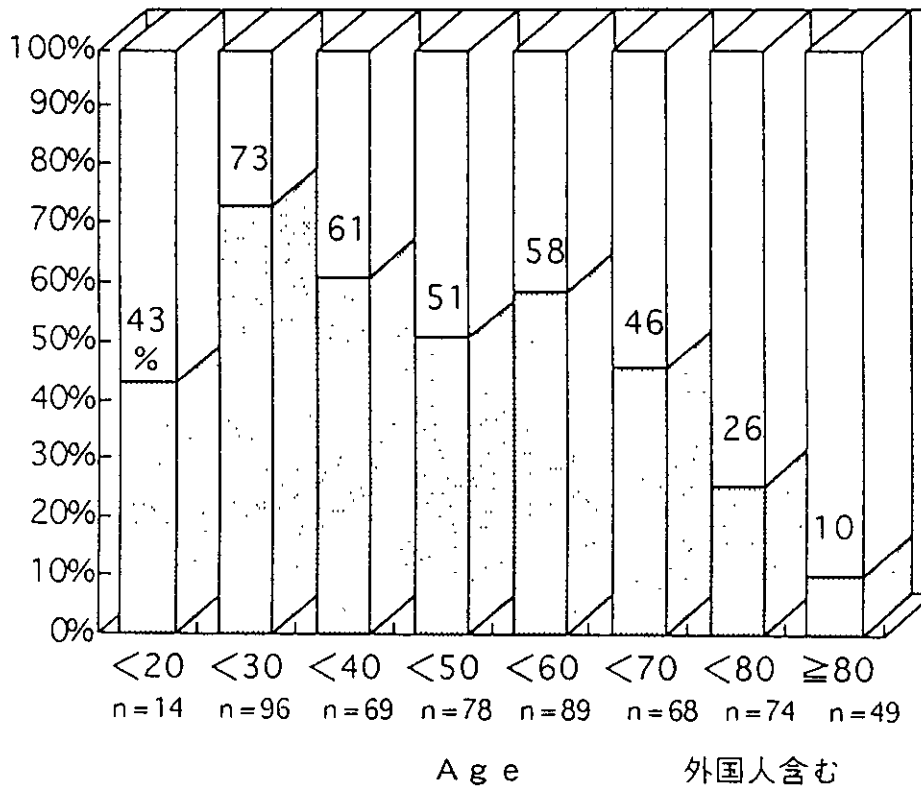
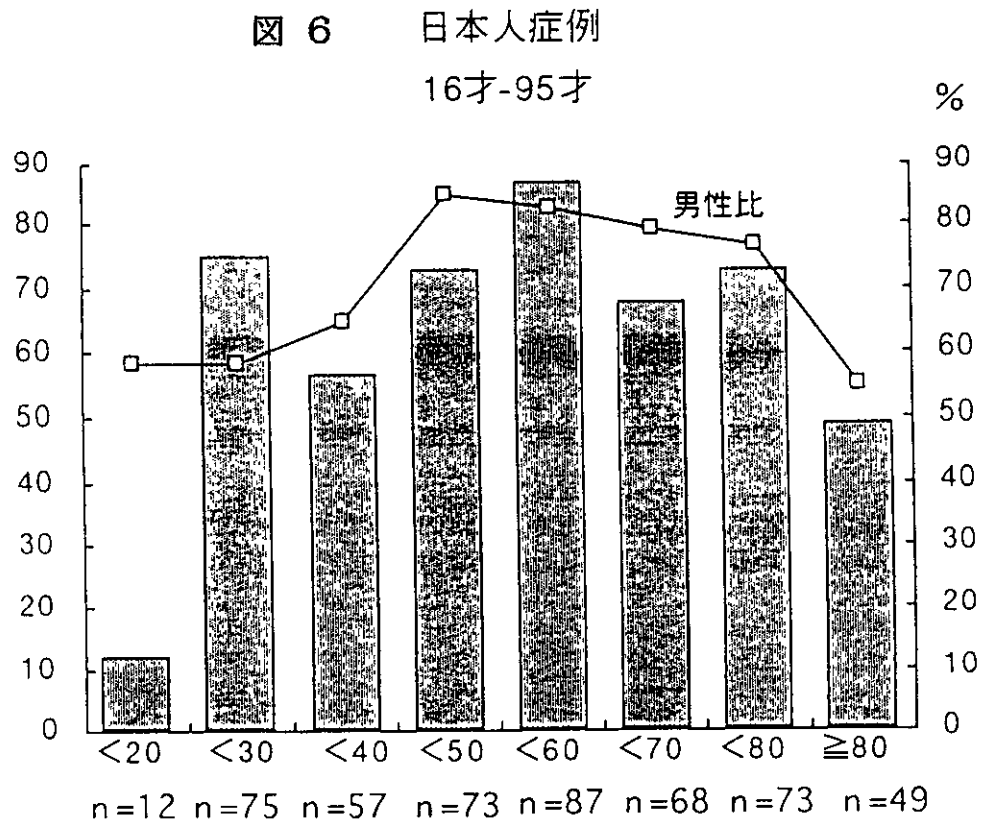
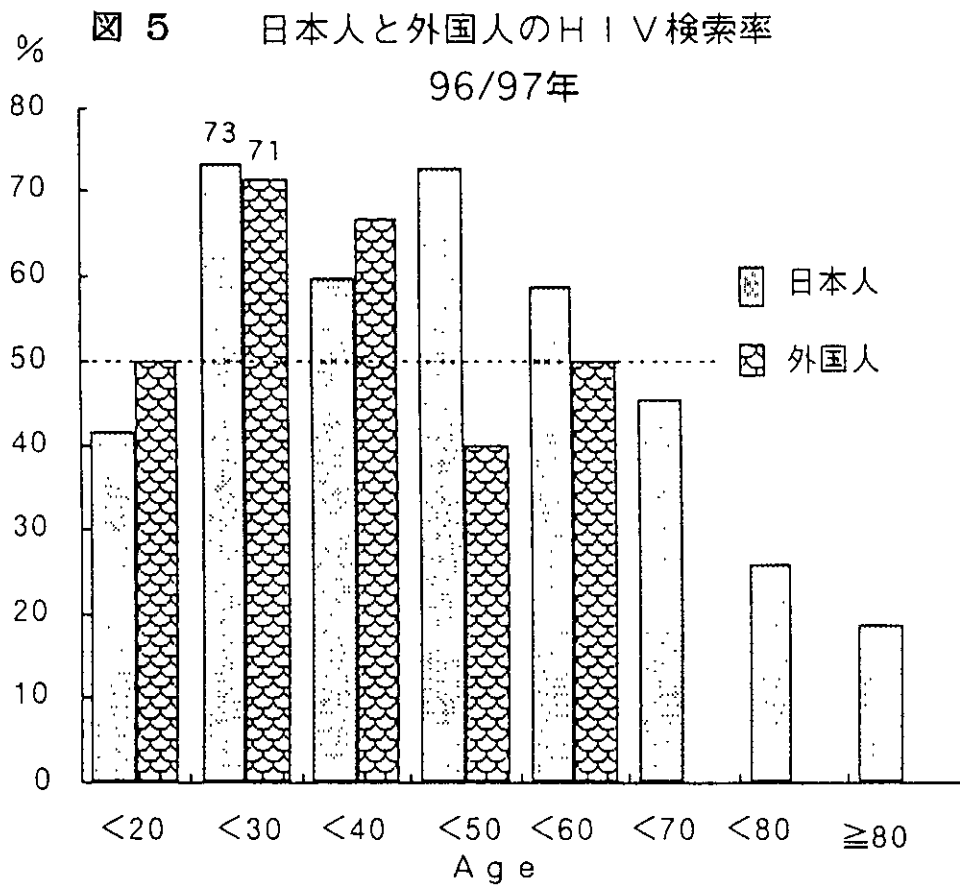
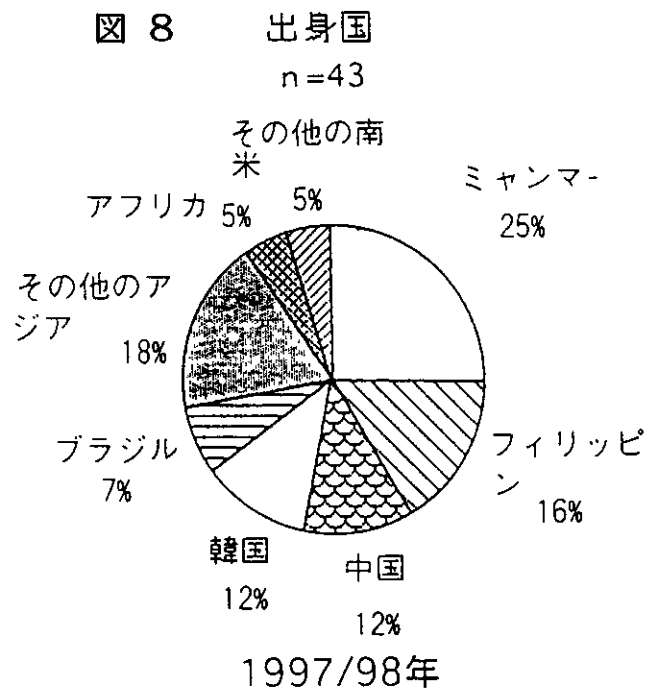
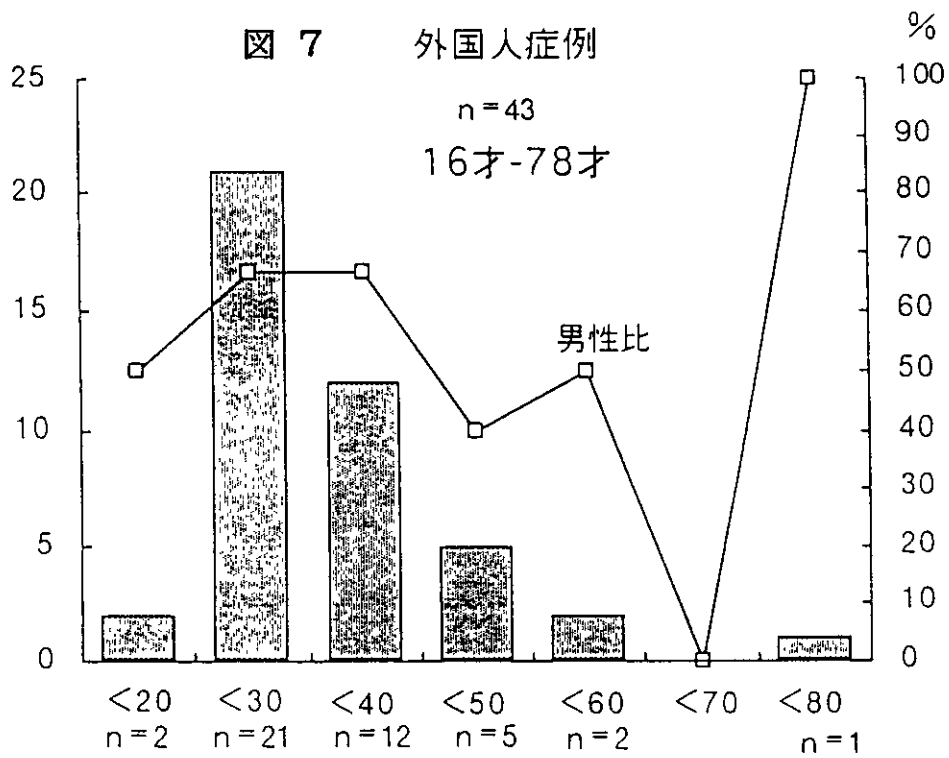


図 4 HIV検索率 (96/97)
-年齢別-
n=537







多剤耐性結核の集学的治療

杉田 博宣 結核予防会複十字病院

はじめに

1980年代に入って米国で多剤耐性菌感染による結核院内集団発生事例の報告が相継ぎ、社会問題化し対応策が求められている。わが国においては、多剤耐性結核の頻度は低く、1992年の療研の中央判定によれば、初回治療例708例中1例(0.1%)、既治療例208例中21例(10%)にすぎず、臨床の場で時に治療に難渋する程度で集団発生例は無いとされてきた。ところが1997年に当院で集団発生事例を経験し、また某院の院内集団発生死亡例の報告があり、既感染率の低下している現在、その感染、発病を予防し、適切に治療することが火急の問題となった。当院における内科、外科を含めた治療を振り返り問題点をまとめ、若干の考察を加えた。

集学的治療

当院に1994年1月1日から1997年8月31日までに肺結核で入院した1,115例中、INH 0.1mcg, RFP 50mcgに完全耐性を示す多剤耐性肺結核患者が20例存在した。男性14例、女性6例でその平均年齢は45才である。

年齢構成	10代	1例	50代	4例
	20	4	60	3
	30	4	70	2
	40	2		

初回治療 7例 30代までの若年者が5例、 3例が家族、一族内感染

再治療 13例

耐性になったと思われる理由

治療中断	2例	その1例は飲酒による。
不規則治療	1	副作用のため。
不適切な治療	3	1剤ずつ薬剤を変更。 治療期間不足。 INH, RFPの耐性にきずかなかつた。
糖尿病の合併	3	

内科治療

初回治療 7 例全例、再治療 13 例中 6 例が内科治療のみを受けている。

治療成績	初回治療	再治療
排菌停止し経過良好例	5 例	3 例
排菌継続	1	
死亡		3
不明	1	

多剤耐性結核であっても初回治療例は、7 例中 5 例が排菌を停止し経過良好である。これに対し再治療例では、6 例中 3 例が重症例で（b13 2 例、b11 1 例）外科的治療が行えぬままに咯血や肺繊維症、誤嚥性肺炎などの他疾患の合併で死亡している。

事例一本那で RFLP 法で確認され初めて経験されたと思われる多剤耐性肺結核集団発生例

患者： 29 才 男性 理学療法士（図 1 の症例 3）

主訴： 咽頭の違和感

現病歴： 1995 年 3 月 検診にて胸部レ線異常陰影を指摘された。

結核として 6 か月間 INH、RFP を内服した。

1996 年 7 月 新しい異常陰影が出現し当院に紹介された。

理学的所見： 特記すべきことなし。

家族歴： 伯父が多剤耐性結核のため 1995 年 5 月に死亡。

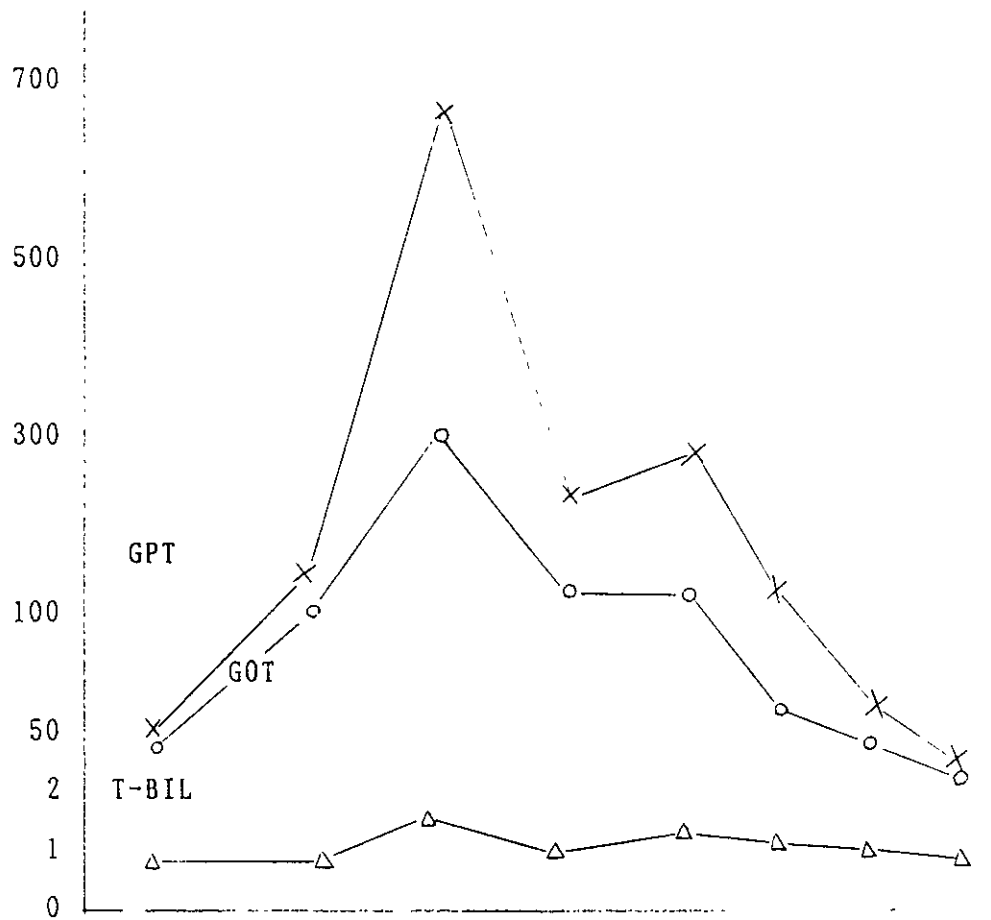
家内工業で同宿し接触歴あり。（図 1）

検査成績： 血算、生化学など異常なし。

喀痰 塗抹 陰性、培養 8 週 +、INH、RFP に耐性。

臨床経過:

		'96.10.3	11.7		
TH	0.5	//////////			
PZA	1.2	*****			
OFLX	0.6	+++++			
KM	1.0	#####			
CS	0.5				"""
PAS	10.0				\$\$\$
		10.3	11.7	11.29	12.10
				1.7	1.14
				1.21	2.4



肝機能障害のため一時治療が中断したが、治療一ヶ月後には排菌が停止し経過は順調である。予防内服は接触者検診時多剤耐性菌感染が疑われておらず、INHで行なっている。

外科治療

再治療13例中7例に外科治療が行なわれている。

性	年齢	病型	硬化性空洞	術式
1) M	44	b112	有り 一側	右空洞切開術、右上切右中下部切 + 右胸成
2) M	63	r111		
		左膿胸	無し	左膿胸くう開窓術、左肺癭閉鎖 + 左胸成
3) F	24	l111	有り 一側	左上大区切
4) M	40	b13	有り 両側	右開窓術、左上葉切除
5) M	36	b13	有り 一側	左胸成、二次左胸成
6) M	66	b13		
		右膿胸	有り 一側	右開窓、右開窓拡大、右全切
7) M	59	b112	有り 一側	右肺全切、再開胸、 気管支断端切除し肋間筋で被覆 胸くう鏡下気管支断端癭閉鎖術 右横隔膜神経捻除術

硬化性空洞または膿胸に対し手術が行なわれている。一回の手術のみで済んでいる症例は一例のみで、菌量を減らす目的で開窓術や空洞切開術を行い、その後切除術や肺機能の低下例には胸成術が加えられている。両側の手術が行なわれた例は一例のみである。現時点での予後は両側手術を施行した症例4)が術後の日が浅いため評価しえないことと、症例7)が呼吸不全に陥り夜間のみ在宅酸素療法を施行している以外は良好である。

考案

本邦の結核患者の半数は60才以上であるが、今回検討した当院の多剤耐性結核症例の平均年齢は45才と若く、初回治療例の7例中5例が30才代までと若年者であった。30才の既感染率は数%と推定されており、病院内での患者間や医療従事者の多剤耐性結核菌による感染、発病が懸念される。結核病学会が本年2月に提唱した院内感染防止策をもとにして各医療機関が感染対策委員会を設置し、管理、病院の構造の改修、個人的予防などの対応策をこうじる必要がある。

再治療になると多剤耐性の頻度が高くなるので、初回治療を確実にを行い、再発しないようにすることが肝要である。特に糖尿病合併例はPZA使用前の当院の再発例45例中21例、47%に多剤耐性を示した。これに反し、PZA使用後の糖尿病合併再発例6例はいずれも耐性を獲得していない。また治療終了後4-6か月以内に再発している。この事は糖尿病合併例にはPZAを含む化療方式が望ましく、治療期間を3-6か月延長することで多剤耐性出現の防止となるとおもわれる。多剤耐性出現の原因となる不規則治療や脱落しやすいアルコール依存者や社会的経済的弱者に対しては受診を強く勧奨し、できうればDOTSを適応する。副作用のために減感作を行なう際には、全剤をいったん中止し、一剤ずつ増量するが、その際耐性が出現することがあるので副作用と関わりの無い薬剤をかぶせて減感作を行なう。予防内服に多剤耐性と判明していなかったためにINHをもちいているが、多剤耐性菌による感染のばあいには、注意深い観察にとどめるのかINH, Rifabutin, PZA+OFLX, PZA+CPLXなどの薬剤を何カ月間使用するのが最適か今後の検討が待たれる。

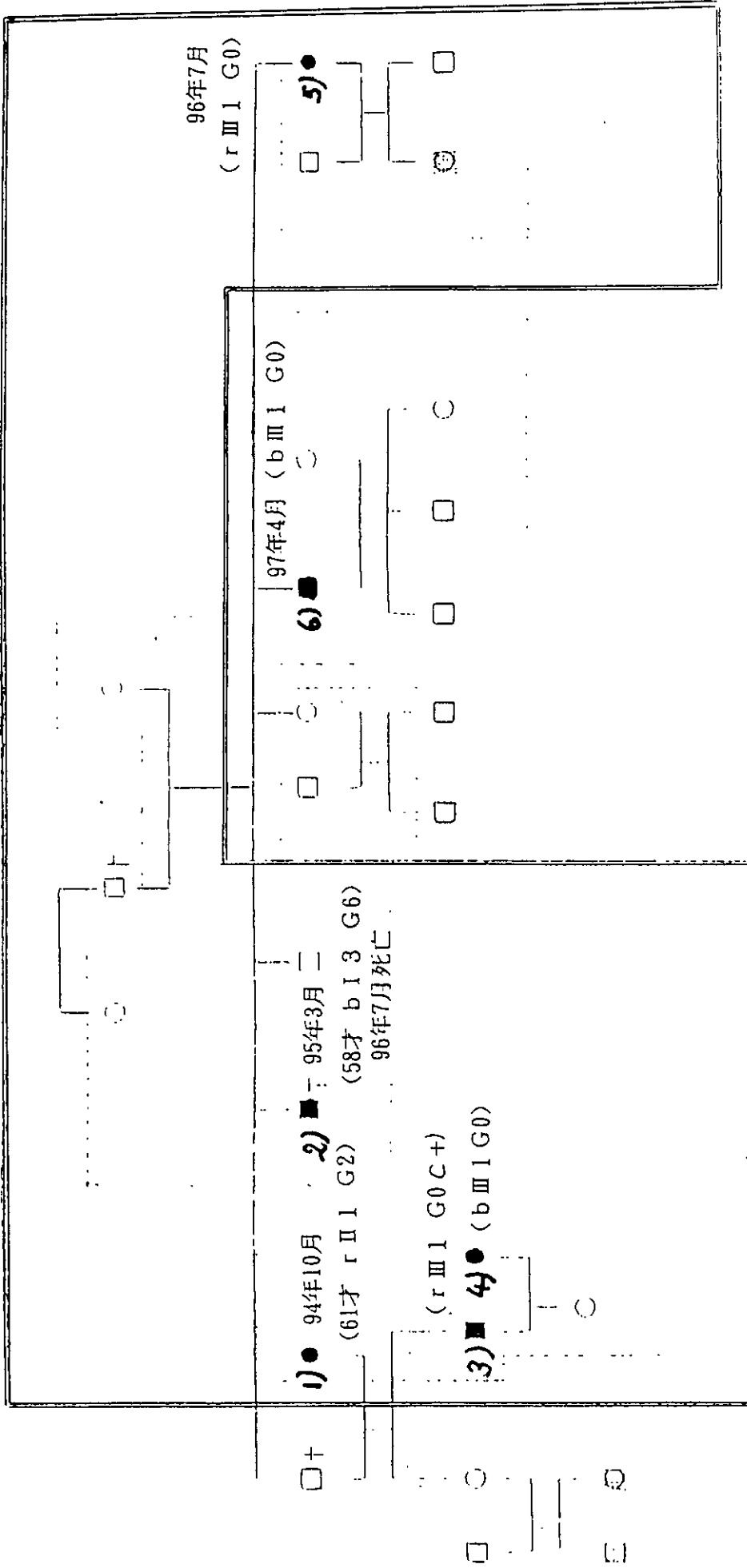
多剤耐性結核に罹患しても初回治療例であれば7例中5例は内科治療で排菌が停止し、経過良好であるが、昨年CPMの製造が中止され使用抗結核薬が減少していることや結核に有効な新キノロン剤が抗結核薬として認められておらず、今後治療がやりにくくなると思われる。また、より副作用の出やすい薬剤の組合せで治療をしなければならず、とりわけPZAを使用時には注意を要する。当院での以前のPZA使用による肝機能障害の検討では、発生頻度はPZAを含まない化療と差がないが、ひとたび肝機能障害を起こすと重篤になりやすく、食欲の低下に目を向け二週間毎の肝機能検査が必要である。これに対し再治療例で内科治療を行なった6例中3例が重症例で外科的治療が行えず、咯血や他疾患の合併で死亡している。早期診断早期治療が大切であることは言うを待たない。中島の報告によれば当院の1983-94年の間にINH, RFPの2剤に不完全耐性以上を示した多剤耐性肺結核症例46例に52回の外科治療を施行し、対側に空洞が出現する前に手術をする事、気管支断端が菌陽性とならぬよう菌量を術前の化療でへらすことが大切であると指摘している。外科治療が行えた症例の予後は良く、その時期を失しないようにする事が肝要である。

まとめ

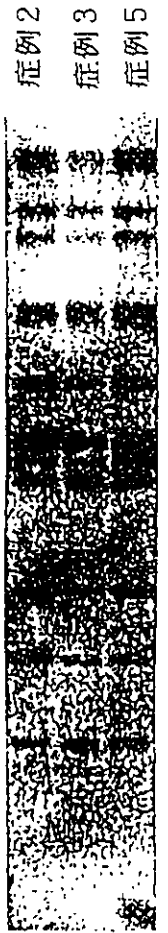
1994. 1. 1 - 97. 8. 31までに当院に入院した多剤耐性肺結核20症例をもとに若干の考察を加え、対応策を検討した。

1. 初回治療例は、重症に陥らないうちに発見され、重篤な合併症がなければ、副作用に注意し適切な化療を行なうことで、内科治療のみでほぼ治癒する。
2. 再治療例には、医療従事者側の不適切な対応のために耐性を獲得させてしまった症例があり、適切な治療をし耐性を作らないことが最も大切である。
また、対側に空洞が形成されないうちに適切な時期に外科治療を加えることが肝要である。
3. 集学的治療を行えば、多剤耐性結核の予後の改善を計る事が可能である。

家系図



RFLP法で同一菌と判明



■ ● 発病者
 ○ 予防接種

図 1

厚生科学研究費補助金（新興・再興研究事業）

（分担）研究報告書

免疫抑制宿主における結核の病理像に関する研究

分担研究者 菅原 勇 結核予防会結核研究所 科長

研究要旨

920の剖検例で65歳以上かつ生前み診断例が4例存在した。これらの例は、いずれも主要臨床診断は大腸癌、膵臓癌、肺癌が存在し生前結核と診断されていなかった。組織像を見てみると後腹膜の膿瘍、結核性脳髄膜炎、肺に非定型的肉芽腫が存在した。典型的な肉芽腫性病変は認められなかった。エイズ剖検例43例について抗酸菌感染の有無を調べたところ、17例がMAC陽性だった。これは抗酸菌染色とPCRの両方で一致した。1例のM. tuberculosis感染も存在しなかった。これらMAC感染陽性例のCD4数は50/uI以下だった。日和見感染は全例に認められた。悪性リンパ腫は14例で、カポシ肉腫は6例で見つかった。これらのデータは治療困難な結核の診断と治療に対して基礎的データを提供するであろう。

A. 研究目的

日本の結核は各種のハイリスク集団に集中発生しているが、その中で免疫抑制宿主の存在は、重要な位置を占め、同時に治療を困難にしている。これらの対応を適切に行うことにより、結核治療の成績をさらに向上させることが可能になる。私の分担として2つの研究を行った。1) 埼玉医科大学総合医療センターと複十字病院での剖検例から老人性結核の頻度と病態を調べる。2) エイズ患者剖検例のうちでの結核感染の頻度と病態を調べる。

B. 研究方法

過去6年間の埼玉医科大学総合医療センターと複十字病院での剖検例から65歳以上の結核症例

の頻度と病理像を調べた。各病院の剖検台帳を直接当たって調べた。東京大学医科学研究所付属病院でのエイズ患者剖検例を調べた。全部で43例だった。結核感染の有無を抗酸菌染色、結核菌遺伝子特異的プライマを用いたPCRを施行して調べた。同時に患者のカルテを調べて患者の臨床病態、他の二次感染の有無を調べた。

C. 研究結果

1) 920の剖検例のうち65歳以上でかつ生前み診断例が4例

存在した。2) 大腸癌、膵臓癌、肺癌が主病変で生前結核と診断されていなかった。3) 結核病変の組織像は後腹膜の膿瘍、結核性脳髄膜炎、肺の非定型肉芽腫であった。4) いわゆる境界明瞭な肉芽腫は認められなかった。5) 43例のエイズ剖検例を調べたところ、17例がMAC陽性だった。6) 抗酸菌染色とPCRの両方で頻度が一致した。7) *M. tuberculosis* 感染は1例も存在しなかった。8) MAC感染陽性例のCD4 countは50/ulだった。9) 日和見感染は全例で認められた。10) 悪性リンパ腫は14例、カポシ肉腫は6例で見つかった。

考察

老人癌患者剖検例で活動性結核が認められ、しかも生前結核の診断がついていなかった。これは癌の治療に追われまた結核感染の可能性に思い及ばなかったためと思われる。興味あることに、典型的な境界明瞭な結核肉芽腫が認められなかったことである。以前、活動性結核患者血清中でのインターフェロンガンマ値が低かったので、細胞性免疫とりわけTh1の機能に異常がある可能性がある(T. Jitsukawa et al.: Characterization of murine monoclonal antibodies to human interferon-gamma and their application for sandwich ELISA. *Microbiol. Immunol.* 31, 809-820, 1987)。細胞性免疫を強化する免疫療法が必要かもしれない。また、日本全国での老人患者剖検例に占める結核感染の比率を調べることで老人性結核対策に有用なデータを与えるだろう。私は日本で初めてエイズ患者剖検例での抗酸菌感染症の頻度を調べ、

IUATLD総会で発表した。これは日本でのImmunocompromized hostsにおける治療困難な結核の基礎データを提供してくれる。早急に、エイズ患者で結核感染の有無を調べ、異常な免疫を是正してから結核治療する事が望まれる。

E. 結論

今回の研究で老人の結核は若い人の結核に比べて非特異的であった。エイズ患者で抗酸菌感染の頻度が約40%と高いので早く見つけて効果的な治療を施すことが望ましい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) I. Sugawara, H. Yamada, Y. Kazumi, N. Doi, K. Otomo, T. Aoki, S. Mizuno, T. Udagawa, Y. Tagawa and Y. Iwakura: Granulomas in IFN-gamma gene-disrupted mice are inducible by avirulent mycobacterium, but not by virulent mycobacterium. *J. Med. Microbiol.* 47, 871-877, 1998.
- 2) H. Kaneko, H. Yamada, S. Mizuno, T. Udagawa, Y. Kazumi, K. Sekikawa and I. Sugawara: The role of TNF-alpha in formation in TNF-alpha-deficient mice. *Lab. Invest.* 79, 1999 (in press).
- 3) I. Sugawara, H. Yamada, H. Kaneko, S. Mizuno, K. Takeda and S. Akira: Role of IL-18 in mycobacterial infection in IL-18-gene-disrupted mice. *Infection and Immunity*, 67, 1999 (in press).