

治療経過では全身状態、自覚症状はやや改善、排菌状況は不変、検査所見はやや改善、胸部X線陰影は不変、総合判定はやや有効であった。アンサー20注が投与された。

#### 症例13

51歳男性、1982年に発病過去18回、15.5年にわたり、13種類の抗結核薬とニューキノロン剤が使用された。右上葉切除術が施行された。慢性膵炎を合併。治験開始6ヶ月前からEB, TH, PAS, LVFX, PZA, CS, KMが使用されたが塗抹陽性(G2~G4)、培養陽性(3+)の大量排菌が続いていた。治験開始時の胸部X線学会病型はb II 2op、残存感受性抗結核薬はKM, EVM, PASで

あった。治療経過では全身状態、自覚症状、排菌状況、検査所見ともに改善、胸部X線陰影は不変であった。総合判定は有効であった。この症例はアンサー20注が投与された。

#### 症例14

76歳男性、1970年に発病、過去3回8年間にわたり8種類の抗結核薬とニューキノロン剤が使用された。治験開始時の胸部X線学会病型はb III 3、残存感受性抗結核薬はKM, TH, EVMであった。糖尿病と気管支喘息を合併。治療効果では全身状態、自覚症状、検査所見、胸部X線陰影は悪化した。排菌状況は不変であった。総合判定は無効であった。この症例はプラセボが投与された。

### G. 発表論文

1. 和田雅子・吉山 崇・尾形英雄・伊藤邦彦・水谷清二・杉田博宣:初回治療肺結核症に対する6ヶ月短期化学療法の成績—その効果、副作用と受容性について6年間の成績から—。結核 1999;74:353-360.
2. 和田雅子:PZAを含む新しい初回化学療法のガイドライン。日本医師会雑誌 1999;121:350-358.
3. 和田雅子・吉森浩三:結核の集団発生。検査と技術 1999;27:488-490.
4. 和田雅子:結核の標準治療。診断と治療 1999;87:1842-1847.
5. 和田雅子:多剤耐性結核の発生の予防と治療 1999;18:1032-1040.
6. 和田雅子:肺外結核の現状。Mebio 1999;16:64-68.
7. 和田雅子:DOTSとは。臨床医 2000;26:82-84.
8. 和田雅子:抗結核薬の副作用と対応。呼吸と循環 2000;48:65-70.
9. 和田雅子:原因微生物別肺炎の鑑別—結核。化学療法の領域 2000;16:35-41.

### H. 学会発表

1. 和田雅子・吉山 崇・尾形英雄・伊藤邦彦・水谷清二・杉田博宣:初回INH耐性結核の治療成績。第74回日本結核病学会総会, 宇都宮, 1999年4月.

厚生科学研究補助金費補助金(新興・再興感染症研究事業)  
分担研究報告書

薬剤耐性結核のサーベイランス、耐性の分子機構および  
多剤耐性結核の治療に関する研究(HI10-新興-4；阿部班)

分担研究課題：「多剤耐性結核の集学的治療体制の確立に関する研究」  
分担研究者 中島 由槻 結核予防会複十字病院 副院長

研究要旨：本研究を遂行するに際して以下の研究課題を設定した。①結核菌耐性検査の精度管理、②新薬による治療効果の検討とその供給システムの確立、③薬剤血中濃度のモニタリング、④内科的治療法、⑤外科的治療法、⑥エイズ合併多剤耐性結核患者に対する治療、⑦長期入院における患者のQOL、⑧患者隔離システムと院内感染対策。各課題の研究方法として①は液体培地(MGIT法)による精度管理、③は患者血のRFP濃度測定、②④⑤⑥は症例の全国的調査集積とその分析、⑦は結核病棟を持つ全国医療施設の実態調査とその分析、⑧は文献的検討と先行医療施設における対策の検討およびその評価を行った。結果：①MGIT法は小川法と比して、塗抹陰性例での検出率が高く、また検出までの時間も1/2以下であった。さらにMGIT法による薬剤感受性検査にても有効性が確認されている。②④の内科治療法は各施設の耐性頻度、治療成績が出され、さらに全国調査例にて52施設から55例の症例が集積された。その内26例に排菌停止が得られたが、それらは比較的若年層で耐性薬剤数が少なく、病巣が小さく排菌量も少ない傾向があった。⑤全国調査にて108例112回の外科療法肺切除例が集積され、その手術成績は、術後3ヶ月以内の排菌停止率 95.5%、再排菌率17.3%、最終成功率87%と良好であった。⑥1999年末まで我が国で登録されているエイズ合併多剤耐性結核患者は4例で、集団感染はなかった。⑦全国調査の結果がまとめられ、最大の問題点は長期入院患者の行動の制限はどこまで可能か、であった。

## A.研究目的

本研究は平成9年度の進行・再興感染症研究事業における「多剤薬剤耐性結核の予防と治療に関する緊急研究(石川班)」に引き続いて、さらに平成10年7月3日に発表された公衆衛生審議会結核予防部会提言(1)緊急に対応すべき課題①「多剤耐性結核対策」に基づいて、広域圏の拠点施設(多剤耐性結核専門医療機関)の整備とその円滑な運用に関する諸問題の解決を目的とするものである。

## B.研究方法

### 1)検討課題項目

上記目的の研究を行うため、まず以下の研究課題を設定した。

- ①結核菌耐性検査の精度管理:迅速な耐性検査法の導入とその精度管理についての研究
- ②新薬による治療効果の検討とその供給システムの確立:ニューキノロン製剤等抗結核薬として認可されていない薬剤の有効性に関するデータの調査とその供給体制についての研究。
- ③薬剤血中濃度のモニタリング:多剤耐性結核の治療において、薬剤の有効な血中濃度が得られているか否かの研究。
- ④内科的治療法:有効薬剤による化学療法のリズム、治療期間等についての研究。
- ⑤外科的治療法:外科治療の適応、時期、術式、術前後の化学療法の期間等についての研究。
- ⑥エイズ合併多剤耐性結核患者に対する治療:エイズ合併多剤耐

性結核患者の隔離方法とエイズ治療薬と結核治療薬の併用方式についての研究。

⑦長期入院における患者のQOL:長期間入院隔離を強いられる患者が可及的に快適な療養生活を送れるための、看護上の問題も含めての療養環境整備に関する研究。また結核入院患者の喫煙対策の研究。

⑧患者隔離システムと院内感染対策:結核の感染様式を考慮した施設面での感染防止対策と、院内感染対策マニュアルについての研究。

### 2)研究方法

上記各課題に対し、課題毎に以下の研究方法を採用した。

- ①結核菌耐性検査の精度管理:複十字病院における多数の臨床例に対し液体培地(MGIT法)を使用し、小川法との比較においてまずMGIT法の検出率、検出までの時間を調べた。次に上記結果を踏まえ、MGIT法で薬剤感受性検査を行い、小川法によるそれと比較検討した。
- ②新薬による治療効果の検討とその供給システムの確立:わが国で抗結核薬として認可されていないにもかかわらず結核菌に対する有効性を示すとされている薬剤について、多剤耐性肺結核の内科治療例を研究協力者の施設、および全国調査にて集積し、それらの分析によりこれらの薬剤の使用頻度およびその有効性を検討した。
- ③薬剤血中濃度のモニタリング:

RFPについて耐性と判明した時点で更に1週間服用させたのち血中濃度を測定する。感性例について同時期に血中濃度を測定し対照とする。対象は耐性例については研究協力者の所属する施設の症例とし、感性例は複十字病院、府中病院の症例とする。各症例について検体を結核研究所に郵送する。

④内科的治療法:多剤耐性肺結核の内科治療例を研究協力者の施設、および全国調査にて集積し、化学療法の治療成績を明らかにし、さらに必要な治療期間、不成功の要因等について検討した。またそれをもとに内科的治療の指針を作成した。

⑤外科的治療法:多剤耐性結核症に対する外科治療例について全国調査を行い、その成績を明らかにし、手術の適応、時期、術式、術前後の化学療法の期間等について検討した。さらにそれをもとに外科治療の指針を作成した。

⑥エイズ合併多剤耐性結核患者に対する治療:わが国におけるエイズ合併多剤耐性結核患者の治療成績を調査し、隔離方法、エイズ治療薬と結核治療薬の併用等問題点について検討し、エイズ合併多剤耐性結核患者に対する治療指針を作成した。

⑦長期入院における患者のQOL:長期間入院 隔離を強いられる患者について全国の実態調査を行うことにより、これらの患者の医療上、看護上、日常生活上の問題点を明らかにした。さらにそれらをもとに療養環境の整備について検討し、長期間入院隔離に際しての看護指針を作成した。

⑧患者隔離システムと院内感染対策:結核の感染様式に対応した感染防止対策について文献的に調査検討し、特に施設面での整備の関する指針と院内感染対策マニュアルを、内外における具体的成果を参考に作成した。

### 3)研究体制

本研究遂行のため以下の研究協力者と共同研究を行った。

研究者名	研究課題	所属施設および現在の専門	役職
分担研究者 中島山槻	分担研究の総括と 課題⑤,⑧	結核予防会複十字病院/呼吸器外科	副院長 呼吸器外科長
研究協力者 井内敬二	課題⑤	国療近畿中央病院/呼吸器外科	外科医長
大泉耕太郎	課題②,④	久留米大学医学部/第一内科	教授
尾形英雄	課題①,④	結核予防会複十字病院/呼吸器内科	外来科長
鎌田有珠	課題④	国療札幌南病院/呼吸器科	医長
久場睦夫	課題④	国療沖縄病院/呼吸器内科	医長
坂谷光則	課題②,④	国療近畿中央病院/呼吸器内科	副院長
重藤えり子	課題④	国療広島病院/第二呼吸器内科	医長
土井教生	課題③	結核予防会結核研究所/ 基礎研究部免疫学科	主任
藤田明	課題⑥	都立府中病院/呼吸器科	医長
矢野捷子	課題⑦	結核予防会複十字病院/看護婦	結核病棟婦長
森亨		結核予防会結核研究所	研究顧問 所長

### C.研究結果総括

以下平成10年度報告書提出以後に得られた研究結果と、平成11年度の研究結果について報告する。各研究報告者によるこの報告に先立って、それらの報告について分担研究者が簡単に総括する。

研究課題①:液体培地を使用したMGIT法の検討については、今までの小川培地と比較して、結核菌の検出率は特に塗抹陰性例において著しく改善し、さらに培養結果の得られる時間も平均約9日間と小川法の半分以下に短縮された。この結果臨床におけるMGIT法の有用性が確認されたので、さらにMGIT法によるINH・RFP・SM・EB4剤の感受性検査を従来の小川法と併用して臨床例に施行した。それによると極めて高い両法の一致率が得られ、いっぽう検体提出から感受性結果が得られるまでの期間は、MGIT法では平均18日、検体の98%が30日以内であった。これらの結果から、結核菌培養検査、感受性検査の精度管理の観点から、今後液体培地、特にMGIT法の導入が広く検討されるべきであると思われる。なおMGIT法の導入に当たっては、検査法自体に伴う種々の問題点に留意すべきであることは当然として、平成12年12月に改正された新しい薬剤感受性試験の方法、および新しい薬剤耐性濃度との整合性をどのように保つか、が大きな問題である。

研究課題③:研究に際し患者へのインフォームドコンセントを要し、その手続きが大幅に遅れ、研究計画を見なおさる得なかった。研究の主たる実施は平成12年度に行われる予定である。

研究課題②, ④ :平成11年秋に多剤耐性肺結核の内科治療についての全国調査が行われた。さらに症例の蓄積を要すると思われるが、それらに各研究協力者の施設における症例を追加して、全国規模における多剤耐性肺結核の(非手術的)治療と予後の実体が見えてきたと思われる。多剤耐性結核患者の治療の際に我々が確保すべき薬剤、その使用方法等の確立には、それらの症例のさらなる詳細な検討を要する。

研究課題⑤:多剤耐性肺結核外科治療については、複十字病院例、および全国調査例どちらもほぼ同等の手術成績が得られた。今回それらをまとめて報告したが、外科治療の意義は確立されたと考える。今後の課題は化学療法の過程の中で、集学的治療の一つとしての外科治療の適応を明瞭にすることであり、そのためには内科医も含めて十分な検討と要する。

研究課題⑥:我が国においてエイズ合併多剤耐性結核はいまだ4例であり、その集団感染事例は報告されていない。現在最も求められることは、エイズ合併肺結核の患者に対し、正しい抗結核療法、抗エイズ療法を施行することであろう。

研究課題⑦:広く全国調査が行われ、全国の結核治療施設における結核長期入院患者の看護のみならず、看護面での施設、患者管理、看護の実体等が明らかにされた。その結果患者は長期間の施設内での療養には耐えられず、たびたび排菌したまま外出し、その行動を制限することの困難さが指摘された。排菌のある多剤耐性肺結核患者が一般社会に入るとは、社会の中年以下の大部分が結核未感染である我が国では、耐性菌感染を広げる可能性があり容認し得ることではない。多剤耐性肺結核患者は集学的治療によって半数以上は治癒するのであるから、この場合患者に治療目標や治療期間の見通しを示してやることが重要である。しかしそれも適わない長期排菌患者には、究極の隔離施設として、人口密度の少ない場所や離島などに、結婚、娯楽その他自由に自立した生活が出来るといった療養場所を作っても良いと思われる。そして患者が希望すればそのような場所において予後を過ごしてもらおう。

研究課題⑧:概要は平成10年度の報告書に述べた通りである。その後厚生科学研究班、積極的結核疫学区調査緊急研究班から、「結核院内(施設内)感染予防の手引き」が出されたので、今後はそれに従って対処することになるが、対象が多剤耐性菌であるので、感染防止の処置はより厳格に行う必要がある。なお結核

が空気感染であるという文献的な根拠をここで述べておきたい。排菌患者の病室内の空気をダクトで別に誘導してモットに吸わせ、その肺に結核を発病させたRileyの実験、直径 $2\mu\text{m}$ 程度の1-2個の結核菌を含む微小飛沫核を吸入させた方が、結核菌をより多く含む径 $15\mu\text{m}$ 程度の17 $\mu\text{m}$ 飛沫を吸入させるより肺内の結核病巣の発生が16倍も多く、かつ太い気道壁には結核病巣の発生を認めなかったというWellsの「リザ」を使用した実験、人の結核初感染病巣の大部分が胸膜から1cm以内の呼吸細気管支～肺胞に生じ、同じく初感染時太い気道の結核病巣はリンパ節結核からの波及以外は皆無であるという多数の病理学的検索の結果、病院や職場における非接触者間での空気を介したとしか考えられない結核の感染や発病の報告の数々、水と重さが同じの微粒子の大きさによる空気中落下速度の違い、等は、結核の感染様式が空気感染であることをほぼ決定的なものとする傍証である。すなわち排菌患者の咳嗽で空気中に飛散した、長径 $1\sim 5\mu\text{m}$ の桿菌である結核菌を含む飛沫のうち、多くの直径 $10\mu\text{m}$ 以上の粒子は早やかに落下する。いっぽう一部の飛沫では水分が蒸発し、飛沫核である結核菌が長く空気中に浮遊することになる。結核はこの浮遊する1~2個程度の結核菌を肺胞バルに吸い込んで感染すると推定される。そし

て大きな飛沫を吸い込むことはあっても、物理的にそれらは太い気道壁にすぐ接触し、結核菌は気道壁の繊毛運動で増殖する前に排出される。同じ空気感染であっても、結核菌は麻疹や水痘と異なって、そのヒトへの進入門戸が呼吸細気管支から肺胞であり、そこにまで到達しうるサイズがちょうど結核菌のサイズである。もちろん喉頭結核、腸結核、創傷結核、胎児の結核、

医原性結核等の発症経路から見て、空気感染以外の感染経路がまれながらあることは間違いない。また空気中に浮遊する結核菌の出所として、塵埃に付着した結核菌の再浮遊については議論のあるところである。しかしJ.Falkinham IIIは抗酸菌の感染経路に関する文献レビューのなかで、結核菌の塵埃感染について触れておらず、文献的にもそのような報告は無いようである。

厚生科学研究費補助金(新興再興感染症研究)  
薬剤耐性結核のサーベイランス、耐性の分子機構  
及び多剤耐性結核の治療に関する研究班

平成 11 年度分担研究報告書

強力な抗 HIV 療法(HAART)時代の HIV 感染者における抗酸菌感染症の現況

分担研究者： 安岡 彰

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 医長

**研究要旨** 抗酸菌感染症を含む HIV 合併疾患の発生動向について強力な抗 HIV 療法(HAART)導入前後での比較を行った。HAART 前の 1996 年と比べ、日和見感染症の発生は半減したが、97 年以降減少傾向はみられず横這いとなっていた。内訳では高度の免疫不全になって発症するサイトメガロウイルス網膜炎や非定型抗酸菌症は減少していたが、初発疾患となるニューモシスチス・カリニ肺炎や結核は HAART の前後で発生率に変化はみられなかった。この結果、本邦の HIV 感染患者でも結核症の方が非定型抗酸菌症よりも発症する頻度が高くなっていた。今後結核は本邦でも HIV 合併疾患としてより対策が必要となる疾患であると考えられた。

A. 研究目的

世界的な結核の再流行化、耐性結核の頻度増加の一因として、HIV 感染症の蔓延があげられている<sup>1)</sup>。日本においても、HIV 感染者の数%に結核を発症しており、また非定型抗酸菌症が高頻度に認められており<sup>2)</sup>、HIV 感染症の治療を考える場合にも抗酸菌に対する対策は重要な柱の一つである。一方、1996 年頃より強力な抗 HIV 療法 ( Highly Active Anti-Retroviral Therapy: HAART) が導入されたことにより、患者の生命予後が大きく改善し<sup>3)</sup>、合併疾患の発症率も低下してきたこと<sup>4)</sup>が報告されている。本邦においても日和見感染症などの合併が HAART 導入によって減少したことを我々は厚生科学研究によって報告してきた<sup>5)</sup>。しかし、その後の動向及び抗酸菌感

染症の動向についてはこれまで明確な報告はなされていない。そこで今回、抗酸菌症を含めた HIV 合併症の発症割合の年次変化について、国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センターを受診した患者のデータを検討し報告した。

B. 研究方法

国立国際医療センターエイズ治療研究開発センターを受診した患者(1999 年未までで総計 649 名)の受診状況、入院状況及び合併症の発症を retrospective に集計した。集計はコンピュータデータベースプログラム(Microsoft Access 2000)を用いて行い、年別の発生数を集計し、1 年間に受診した患者数で除して発生割合として表示した。

集計した疾患はカンジダ症(口腔、食



道、その他)、クリプトコックス症、アスペルギルス症、単純ヘルペス感染症、水痘・帯状疱疹ウイルス感染症、サイトメガロウイルス感染症、非定型抗酸菌症(菌血症、その他)、結核(肺結核、肺外結核)、トキソプラズマ症、アメーバ感染症(肝膿瘍、大腸炎、その他)、伝染性軟属腫、クリプトスポリジウム症、進行性多巣性白質脳症、エイズ脳症、HIV ウイルス関連脳炎・髄膜炎、Wasting syndrome(slim disease)、細菌感染症(肺炎、慢性気道感染、菌血症、皮膚感染症、その他)、悪性腫瘍(悪性リンパ腫、カポジ肉腫、子宮頸癌、その他)、HIV 関連血小板減少症である。原則として再発はそれぞれ別に計数したが、口腔カンジダ症は繰り返し発症するため年1回のカウントとした。

本集計は患者情報プログラムの一環として行い、個人情報を除いて集計するため倫理上の問題は少ないと思われるが、患者情報のコンピュータへの登録に際しては患者の同意を得て行った。

### C. 研究結果

解析可能な集計データは 1996 年が 247 名、97 年 362 名、98 年 409 名、99 年 463 名であった。本邦でプロテアーゼ阻害剤を用いた HAART が開始されたのは 96 年の後半からであり、日和見感染との関係で考えた場合その効果発現までの時間を考慮し、1996 年は HAART 導入前、97 年は導入 1 年後と見なすことができる。合併疾患の発生を年間受診患者数で割って 100 をかけた 1 年間での患者 100 名あたりの発症率を図 1 に示した。96 年は 79.4 であった発症率は 97 年には 55 % と大幅に減少したが、その後は連続した減少傾向は認められず、横這いの増加傾向にあった。

年間入院患者数に対する入院中死亡患者数の割合を図 2 に示したが、これも 96 年と比較して 97、98 年は減少傾向を示したものの 99 年はやや増加していた。

主な疾患に絞った疾患別の年間発症率を図 3 に示した。96 年と比較しサイトメガロウイルス網膜炎、細菌性肺炎、

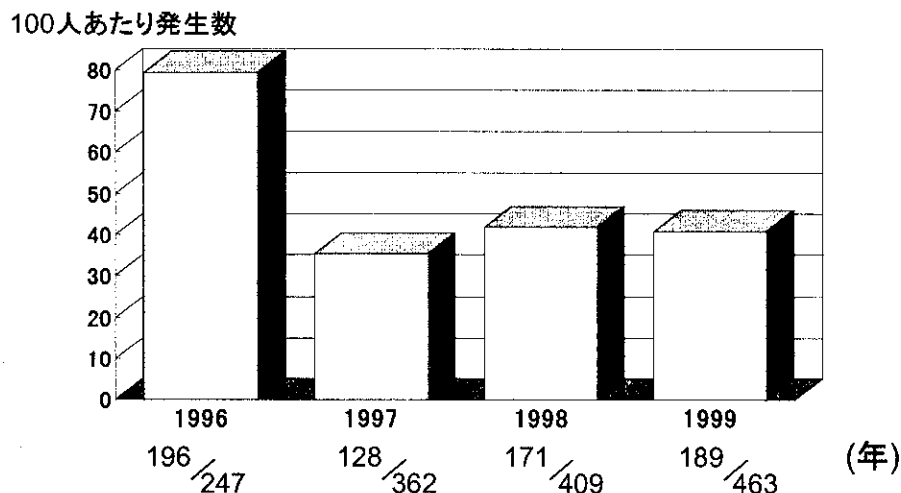


図1 日和見合併疾患の年次別発生頻度

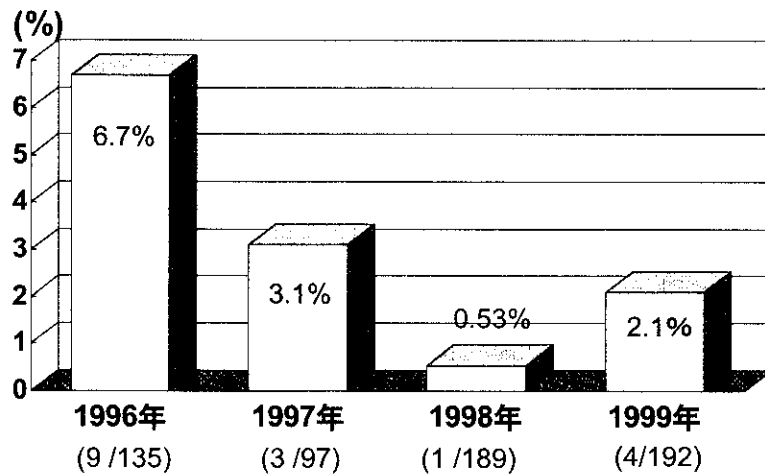


図2 入院患者が死亡した割合の年次変化

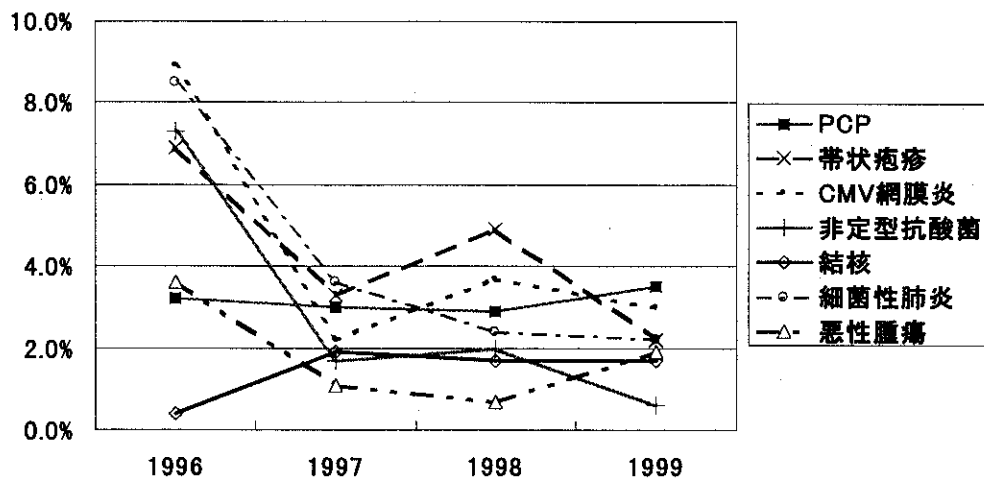


図3 主な疾患別の1年あたり発生頻度の年次推移

带状疱疹は減少傾向がみられた。非定型抗酸菌症も減少傾向が著明に認められた。この中で非定型抗酸菌症だけは年々減少しつつあるが、そのほかの疾患は96年から97年にかけて著しく減少したも

の、その後は横這いの傾向にある。一方、ニューモシスチス・カリニ肺炎はほとんど減少傾向がみられない。また結核もむしろやや増加傾向にあった。

この結果として従来日本での HIV 合

併抗酸菌症では結核より非定型抗酸菌症の発症が多かったが、97年にはほぼ同数となり、99年には結核の頻度が上回っていた。96年から99年にかけてみた場合、抗酸菌症にしめる割合は非定型抗酸菌症が43.6%(17例)に対し、肺結核が30.8%(12例)、肺外結核が25.6%(10例)と結核症の割合が過半数を占めていた。

#### D. 考察

HIV感染症の病態はHIVウイルスの感染症という側面と、惹起される免疫不全に伴って生じる結核症をはじめとした日和見感染症の2つの面を持っている。HIV感染症の病態解析や治療を行う上ではこの両方に対してバランスのとれた配慮が必要になる。近年の抗HIV療法の進歩は免疫不全の程度を大幅に減少させ<sup>3)</sup>、日和見感染症の発症頻度に大きく影響を与えたことが報告されている<sup>4)</sup>。本邦でも96年半ばから、プロテアーゼ阻害剤が臨床試験という形で使用可能となり、HAARTが施行可能となった。我々が96年と97年を比較した検討では、日和見疾患が半減したことが示された<sup>5)</sup>。しかしその時点でもニューモシスチス・カリニ肺炎と結核は減少傾向が明かでなく、その後の経過観察が重要と考えていた。

エイズ治療・研究開発センターはこれまでの来院HIV患者数が649名と日本におけるHIV感染者の8~10%が何らかの形で受診していることになる。従って当センターでの合併疾患の動向は、本邦での動向をおおむね表していると考えられる。今回98~99年の動向調査を加え、抗酸菌症を含めた日和見感染症の発生頻度の変化を報告した。世界的には日和見合併症は年々減少傾向にあったが、

我々の症例では97年以降は減少傾向は認められなかった。死亡率の変化は98年まで減少傾向を示したが99年はやや増加に転じた可能性も考えられる結果であった。

その内訳としては年々減少していく疾患と、この期間減少傾向がなく発生率が一定あるいはやや増加しつつある疾患に分けられた。減少しつつある疾患にはサイトメガロウイルス網膜炎や非定型抗酸菌症など、様々な合併症を経て高度の免疫不全に至ってから発症する疾患が多かったのに対し、変化していなかったものはニューモシスチス・カリニ肺炎や結核で、これらはHIV感染症の発見疾患となるものであった。このことは、いったん発見されたHIV感染者で定期通院している患者では高度の免疫不全に陥り合併症を発症する頻度は以前と比べ減少しているのに対し、新たにニューモシスチス・カリニ肺炎や結核を発症して、HIV感染患者であることが発見される患者が増えていることが推定される。

また、高度の免疫不全に伴って発症する疾患が減少したことは、HIV合併抗酸菌症の様相にも変化をもたらした。従来本邦でのHIV合併抗酸菌感染症は非定型抗酸菌による菌血症/播種性感染症が多かったのに対して、この数年は結核症が多くなり、比率が逆転したという点である。これは結核感染症が著しく増加しつつあることを意味するのではないが、HIV合併感染症の治療において結核治療の比重が増加しつつあることは確かである。また、上記の推定を考慮すれば、HIV感染者の発見のためには結核発症患者をモニターすることが従来にもまして重要となったと考えられる。今回の検討でも結核症では肺外結核の比率が高く、このような非HIV患者には比較的稀な病態

をみた場合には積極的な HIV 抗体検査が必要になってきていると考えられる。

#### E. 結論

HIV 合併疾患の発生動向について検討し、HAART による合併症の減少が頭打ちであること、結核症が相対的に重要性を増していることを報告した。

#### F. 参考文献

1. Fischl MA, Uttamchandani RB, Daikos GL et.al. An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 117: 117-183, 1992.

2. 安岡 彰、岡 慎一 AIDS と非定型抗酸菌症 *臨床科学* 35:318-323, 1999.

3. Spira R, Marimoutou C, Binquet C, et.al. Rapid change in the use of antiretroviral agents and improvement in a population of HIV-infected patients: France, 1995 to 1997.

*J Acquir Immune Defic Syndr.* 18:358-364, 1998.

4. Forrest DM, Seminari E, Hogg RS, et.al.

The incidence and spectrum of AIDS-defining illness in persons treated with antiretroviral drugs. *Clin Infect Dis* 27:1379-1385, 1998.

5. 安岡 彰、立川夏夫、菊池 嘉 ほか. HIV に合併する日和見感染症の動向 — HAART 導入による影響 — *厚生科学研究 HIV 感染症に関する臨床研究 平成 9 年度研究報告書* pp. 50-53, 1998.

## C.発表文献リスト

## 発表文献リスト

### A. 欧文雑誌

1. Ohtani K, Suzuki Y, Kawai T, Eda S, Kase T, Sakamoto T, Wakamiya N: High-level and effective production of human mannan-binding protein (MBP) in Chinese hamster ovary (CHO) cells. *J Immunol Methods* 1999;222:135-144.
2. Ohtani K, Suzuki Y, Eda S, Kawai T, Kase T, Yamazaki H, Shimada T, Keshi H, Sakai Y, Fukuou A, Sakamoto T, Wakamiya N: Molecular cloning of a novel human collectin from liver (CL-L1). *J Biol Chem* 1999;274:13681-13689.
3. Kase T, Suzuki Y, Kawai T, Sakamoto T, Ohtani K, Eda S, Maeda A, Okuno Y, Wakamiya N: Human mannan-binding lectin inhibits the infection of influenza A virus without complement. *Immunology* 1999;97:385-392.
4. Kurita M, Matsumoto M, Tsuji S, Wakamiya M, Suzuki Y, Hayashi H, Toyoshima K, Seya T: Antibody independent classical complement pathway activation and homologous C3 deposition in xeroderma pigmentosum cell lines. *Clin Exp Immunol* 1999;116:547-553.
5. Shida K, Nomura M, Matsumoto M, Suzuki Y, Toyoshima K, Seya T: The 3'-UT of the ubiquitous mRNA of human CD46 confers selective suppression of protein production in murine cells. *Eur J Immunol* 1999;29:3603-3608.
6. Nabeshima S, Nomoto M, Matsuzaki G, Kishihara K, Taniguchi H, Yoshida S, Nomoto K: T-cell hyporesponsiveness induced by activated macrophages through nitric oxide production in mice infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1999;67:3221-3226.
7. Taniguchi H: Streptomycin, in *Encyclopedia of Molecular Biology*, ed. by Creighton TE, John Wiley & Sons Inc. 1999, p2448-2450.
8. Taniguchi H: Kanamycin, in *Encyclopedia of Molecular Biology*, ed. by Creighton TE, John Wiley & Sons Inc. 1999, p1339-1341.
9. Taniguchi H: Rifampicin, in *Encyclopedia of Molecular Biology*, ed. by Creighton TE, John Wiley & Sons Inc. 1999, p2208-2210.
10. Ito A, Takii T, Matsumura T, Onozaki K: Augmentation of type I IL-1 receptor expression and IL-1 signaling by IL-6 and glucocorticoid in murine hepatocytes. *J Immunol* 1999;162:4260-4265.
11. Takii T, Ito A, Kawashima S, Ninomiya A, Matsumura T, Hayashi H, Onozaki K: Tyrosine kinase is essential for the constitutive expression of type I interleukin 1 receptor in human fibroblast cells. *Eur Cytokine Net* 1999;10:237-346.
12. Takii T, Hayashi M, Hiroma H, Chiba T, Kawashima S, Zhang HL, Nagatsu A,

- Sakakibara J, Onozaki K: Serotonin derivative, N-(p-coumaroyl) serotonin, isolated from safflower (*Carthamus tinctorius* L.) oil cake augments the proliferation of normal human and mouse fibroblasts in synergy with basic fibroblast growth factor (bFGF) or epidermal growth factor (EGF). *J Biochem* 1999;125:910-915.
13. Itoh S, Hattori T, Hayashi H, Mizutani Y, Todo M, Takii T, Yang D, Lee JC, Matsufuji S, Murakami Y, Chiba T, Onozaki K: Antiproliferative effect of interleukin 1 (IL-1) is mediated by p38MAP kinase in human melanoma cells A375. *J Immunol* 1999;162:7434-7440.
  14. Takii T, Honda H, Sasayama S, Kobayashi T, Ikezawa H, Uda S, Oomoto Y, Onozaki K: Human interleukin-1 receptor antagonist: large-scale expression in *Bacillus brevis* 47-5Q. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:1325-1331.
  15. Ono K, Takii T, Onozaki K, Ikawa M, Okabe M, Sawada M: Migration of exogenous immature hematopoietic cells into adult mouse brain parenchyma under GFP-expressing bone marrow chimera. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;262:610-614.
  16. Chiba T, Moriya K, Nabeshima S, Hayashi H, Kobayashi Y, Sasayama S, Onozaki K: Synthesis of glycosylated human recombinant interleukin-1  $\alpha$ , neoglyco IL-1  $\alpha$ , coupled with N-acetylneuraminic acid. *Glycoconjugates J* (in press).
  17. Moriya K, Chiba T, Nabeshima S, Hayashi H, Onozaki K: In vitro biological activities of glycosylated human recombinant interleukin-1  $\alpha$ , neoglyco IL-1  $\alpha$ , coupled with N-acetylneuraminic acid. *Glycoconjugate J* (in press).
  18. Hirano K, Abe C, Takahashi M: Mutations in the *rpoB* gene of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated mostly in Asian countries and their rapid detection by line probe assay. *J Clin Microbiol* 1999;37:2663-2666.
  19. Abe C, Hirano K, Tomiyama T: Simple and rapid identification of the *Mycobacterium tuberculosis* complex by immunochromatographic assay using anti-MPB64 monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol* 1999;37:3693-3697.
  20. Abe C, Hirano K, Wada M, Aoyagi T: Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to four first-line anti-tuberculosis drugs in Japan, 1997. (submitted to).
  21. Wada M: The guideline of new initial chemotherapy including pyrazinamide. *Asian Med J* 1999;42:450-457.
  22. Honda M, Yasuoka A, Oka S: A generalized seizure following initiation of nelfinavir in a patient with human immunodeficiency virus type 1 infection, suspected due to interaction between nelfinavir and phenytoin. *Intern Med* 1999;38:302-303.
  23. Kojima T, Tachikawa N, Yoshizawa S, Yasuoka C, Yamamoto Y, Genka I, Teruya K, Kikuchi Y, Aoki M, Yasuoka A, Oka S: Hepatitis A virus outbreak; a possible indicator of high risk sexual behavior among HIV-1 infected homosexual men. *Jap J*

- Infect Dis 1999;52:173-174.
24. Tachikawa N, Yoshizawa S, Kikuchi Y, Yasuoka A, Oka S: Saquinavir therapy in patients with the advanced HIV infection and liver cirrhosis. Jap J Infect Dis 1999;52:177-178.
  25. Gatanaga H, Aizawa S, Kikuchi Y, Tachikawa N, Genka I, Yoshizawa S, Yamamoto Y, Yasuoka A, Oka S: Anti-HIV effect of saquinavir combined with ritonavir is limited by previous long-term therapy with protease inhibitors. AIDS Res Human Retrov 1999;15:1493-1498.
  26. Tachikawa N, Yasuoka A, Oka S: Improvement of onychomycosis without antifungal therapy after initiation of highly active anti-retroviral therapy (HAART) in an HIV-infected patient. Jap J Infect Dis 1999;52:245-246.
  27. Yamamoto Y, Yasuoka A, Tachikawa N, Teruya K, Genka I, Yamaguchi M, Yasuoka C, Kikuchi Y, Aoki M, Oka S: Mitigation of hepato-cellular injury caused by HAART with glycyrrhizin compound in patients co-infected with HIV and HCV. Jap J Infect Dis 1999;52:248-249.

#### B. 和文雑誌

1. 鈴木定彦, 市原竜生, 田丸亜貴, Amin Ruhul, 勝川千尋, 牧野正直, 阿部千代治: DNAチップによる結核菌の耐性診断. バイオインダストリー (in press).
2. 鈴木定彦, 勝川千尋: 結核および非定型抗酸菌症. まこと (in press).
3. 本田咲子, 山元修, 丸田耕司, 末永義則, 旭正一, 谷口初美: 皮膚非定型抗酸菌症の2例. 西日本皮膚科 1999;61:626-629.
4. 河野公俊, 谷口初美: 多剤耐性遺伝子 - 変貌する肺結核 -. The Lung 1999;7:71-75.
5. 阿部千代治, 平野和重, 和田雅子, 螺良英郎, 山中正彰, 青柳昭雄, 大角光彦, 武田政雄, 倉島篤行, 米山彰子, 奥住捷子: 酸化還元インジケータを用いた抗酸菌迅速培養システム MB Redox の評価. 結核 1999;74:707-713.
6. 阿部千代治: 結核菌薬剤感受性測定法の問題点. 臨床と微生物 1999;26:169-174.
7. 阿部千代治: 結核の遺伝子診断. 臨床科学 1999;35:332-336.
8. 阿部千代治: 日本結核病学会から提案された新しい薬剤感受性試験法. 臨床検査 1999;43:551-553.
9. 阿部千代治: 結核菌検出法の進歩. 医学のあゆみ 1999;189:877-880.
10. 阿部千代治: 結核の現状と対策および検査の問題点. 病態生理誌 2000;34:11-16.
11. 伊藤邦彦, 高橋光良, 吉山 崇, 和田雅子, 中園智昭, 尾形英雄, 水谷清二, 杉田博宣: 病院検査室における結核培養の cross-contamination. 結核 1999;74:777-788.
12. 和田雅子, 吉山 崇, 尾形英雄, 伊藤邦彦, 水谷清二, 杉田博宣: 初回治療肺結核症に対する6ヵ月短期化学療法の成績 - その効果, 副作用と受容制について6年間の成績



- から一．結核 1999;74:353-360.
- 13.和田雅子：PZA を含む新しい初回化学療法のガイドライン．日本医師会誌 1999;121:350-358.
  - 14.和田雅子，吉森浩三：結核の集団発生．検査と技術 1999;27:488-490.
  - 15.和田雅子：結核の標準治療．診断と治療 1999;87:1842-1847.
  - 16.和田雅子：多剤耐性結核の発生の予防と治療．1999;18:1032-1040.
  - 17.和田雅子：肺外結核の現状．Mebio 1999;16:64-68.
  - 18.和田雅子：DOTS とは．臨床医 2000;26:82-84.
  - 19.和田雅子：抗結核薬の副作用と対応．呼吸と循環 2000;16:35-41.
  - 20.和田雅子：原因微生物別肺炎の鑑別－結核．化学療法の領域 2000;16:35-41.
  - 21.毛利昌史，佐藤紘二，永井英明，町田和子，倉島篤行，田村厚久：呼吸器疾患．内科 1999;84:1104-1110.
  - 22.佐藤紘二，毛利昌史：近年における結核．Bio Clinica 1999;14:1210-1214.
  - 23.安岡 彰：敗血症．今日の治療指針 2000:181-182.
  - 24.安岡 彰：ニューモシスチス・カリニ．内科学 1999:1940-1942.
  - 25.安岡 彰：多剤耐性真菌症．日本臨床 1999:202-204.
  - 26.安岡 彰：伝染性単核症．今日の治療指針 1999:156.
  - 27.安岡 彰：クリプトコッカス．内科学 1999:1929-1931.
  - 28.安岡 彰：エイズとその日和見感染症の治療．感染症と抗生物質の使い方第3版，文光堂，1999:275-280.
  - 29.相澤佐織，蜂谷敦子，井田節子，立川夏子，菊池 嘉，青木 眞，安岡 彰，岡 慎一：抗 HIV 無治療患者に対する zidovudine/lamivudine/indinavir 併用療法の2年間の治療経過．感染症誌 2000;74:128-133.
  - 30.安岡 彰：日和見感染症の診断と治療 ニューモシスチス・カリニ肺炎．診断と治療 1999;87:2176-2181.
  - 31.安岡 彰：針刺し事故と対策 －B型，C型肝炎を含めて．臨床透析 1999;15:886-896.
  - 32.安岡 彰，岡 慎一：抗菌薬の適切な使い方 抗 HIV 薬．Medicina 1999;36:82-85.
  - 33.安岡 彰，岡 慎一：AIDS と非定型抗酸菌症．臨床科学 1999;35:318-323.
  - 34.安岡 彰：ラミブジン．小児科診療 1999;62:1506-1507.

#### C.国際学会発表

- 1.Suzuki Y, Eda S, Kawai T, Ohtani K, Kase T, Sakamoto T, Makino M, Wakamiya N: High serum mannose binding lectin concentration in leprosy patients in Japan. Genaral Meeting of Asian and Oceanian Society for Immunology and Allergy, Bangkok, February 2000.
- 2.Chang B, Taniguchi H, Suzuki Y, Goto Y: Molecular analysis of kanamycin resistance

- in *Mycobacterium tuberculosis*. 34<sup>th</sup> Tuberculosis-Leprosy Research Conference, US-Japan Cooperative Medical Science Program, San Francisco, June 1999.
3. Taniguchi H: Molecular mechanisms of drug resistance in mycobacteria. 5<sup>th</sup> International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim. Chennai, India, January 2000.
  4. Hayashi H, Itoh S, Hattori T, Yamamura T, Takii T, Chiba T, Onozaki K: Anti-proliferative effect of interleukin 1 (IL-1) is mediated by p38MAP kinase in human melanoma cells A375: contribution of ERK1/2. 7<sup>th</sup> Annual Conference of International Cytokine Society, Hilton head, SC, USA, December 1999.
  5. Takii T, Honda H, Sasayama S, Kobayashi T, Ikezawa H, Udaka S, Oomoto Y, Onozaki K: Human interleukin-1 receptor antagonist: large-scale expression in *Bacillus brevis* 47-5Q. 7<sup>th</sup> Annual Conference of International Cytokine Society, Hilton head, SC, USA, December 1999.
  6. Abe C, Hirano K, Tomiyama T: Simple and rapid identification of the *Mycobacterium tuberculosis* complex by the immunochromatographic assay using anti-MPB64 monoclonal antibodies. 34<sup>th</sup> Tuberculosis-Leprosy Research Conference, US-Japan Cooperative Medical Science Program, San Francisco, June 1999.
  7. Abe C: Drug-resistant tuberculosis in the world. 5<sup>th</sup> International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim. Chennai, India, January 2000.
  8. Abe C, Hirano K, Tomiyama T: Rapid Identification of the *Mycobacterium tuberculosis* complex by the immunochromatographic assay using anti-MPB64 monoclonal antibodies. 20<sup>th</sup> Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology, Lucerne, Switzerland, July 1999.

#### C.国内学会発表

1. 鈴木定彦, 勝川千尋, 田丸垂貴, Amin Ruhul, 陵本功子, 田村俊秀: DNA チップを用いた薬剤耐性結核菌迅速鑑別法の開発. 第 52 回日本細菌学会関西支部総会, 大阪, 1999 年 11 月.
2. 鈴木定彦: 結核菌の薬剤耐性に関与する遺伝子の解析と迅速診断への応用. 第 75 回日本結核病学会総会, 大阪, 2000 年 4 月.
3. 陵本功子, 鈴木定彦, 下山孝, 田村俊秀: 結核菌青山 B 株整列クローンライブラリーの作成. 第 75 回日本結核病学会総会, 大阪, 2000 年 4 月.
4. Ruhul AM, Okamoto I, Tamura T, Tamaru A, Suzuki Y: Comparison of self-ligation mediated polymerase chain reaction and mixed-linker polymerase chain reaction in molecular epidemiology of tuberculosis. 第 75 回日本結核病学会総会, 大阪, 2000 年 4 月.

- 5.岸田一則，水口康雄：千葉県内の患者から分離された結核菌の RFLP 分析．第 48 回日本感染症学会東日本地方会総会，東京，1999 年 10 月．
- 6.水口康雄：結核菌におけるゲノム解析とその有用性．第 75 回日本結核病学会総会，大阪，2000 年 4 月．
- 7.常 彬，鈴木定彦，後藤義孝，谷口初美：カナマイシン耐性結核菌の分子解析．第 52 回日本細菌学会九州支部総会，福岡，1999 年 9 月．
- 8.野村和代，小川みどり，谷口初美，田辺忠夫，松本哲朗：ファイバースコープ自動洗浄機における抗酸菌汚染とその対策．第 15 回環境感染学会，大分，2000 年 2 月．
- 9.阿部千代治：薬剤耐性結核の現状と対策，第 14 回日本薬学会主催微生物シンポジウム，新潟，1999 年 9 月．
- 10.阿部千代治，平野和重，和田雅子，青柳昭雄：入院時薬剤耐性に関する研究．日本結核病学会総会，大阪，2000 年 4 月．
- 11.深澤 豊，鹿住祐子，平野和重，高橋光良，阿部千代治：*M. xenopi* の 16S rRNA 遺伝子配列変異菌株について．第 69 回実験結核研究会，宇都宮，1999 年 4 月．
- 12.高橋光良，森 亨，鹿住祐子，平野和重，深澤 豊，阿部千代治：RFLP 分析を用いた沖縄県における結核の感染・発病に関する研究．第 75 回日本結核病学会総会，大阪，2000 年 4 月．
- 13.高橋光良，鹿住祐子，平野和重，深澤 豊，阿部千代治：Spoligotyping 法を用いた結核菌の分子疫学の評価．第 75 回日本結核病学会総会，大阪，2000 年 4 月．
- 14.林 秀敏，服部隆之，伊藤佐生智，瀧井猛将，小野寄菊夫：ヒトメラノーマ細胞株 A375 のインターロイキン 1 (IL-1) による細胞増殖阻害作用への CHOP/gadd153 の関与．日本癌学会第 58 回総会，広島，1999 年 9 月．
- 15.西川佐紀子，廣田真寿美，伊藤佐生智，林 秀敏，小野寄菊夫：ヒトメラノーマ細胞株 A375 における悪性形質の発現．第 72 回日本生化学会大会，横浜，1999 年 10 月．
- 16.山村貴紀，服部隆之，林 秀敏，小野寄菊夫：ヒトメラノーマ細胞株 A375 における IL-1 による増殖抑制作用の解析．第 72 回日本生化学会大会，横浜，1999 年 10 月．
- 17.小野健治，瀧井猛将，小野寄菊夫，伊川正人，岡部 勝，澤田：GFP 発現骨髄キメラマウスでの脳実質中に移行する細胞の解析．第 72 回日本生化学会大会，横浜，1999 年 10 月．
- 18.千葉 拓，守屋佳世子，渡辺泰史，小林 豊，笹山 聡，松村隆之，林 秀敏，小野寄菊夫：シアル酸導入 IL-1 $\alpha$  の作製とその生物活性に関する研究．第 72 回日本生化学会大会，横浜，1999 年 10 月．
- 19.犬飼祥隆，瀧井猛将，千葉 拓，林 秀敏，永津明人，榊原仁作，小野寄菊夫：紅花中のセロトニン誘導体の炎症性サイトカイン産生阻害並びに線維芽細胞増殖促進作用．第 25 回環境トキシコロジーシンポジウム・第 3 回衛生薬学フォーラム合同大会，名古屋，1999 年 10 月．

- 20.服部隆之, 伊藤佐生智, 瀧井猛将, 千葉 拓, 林 秀敏, 小野寄菊夫: 炎症性サイトカインによるヒトメラノーマ細胞の増殖阻害機構の解析—p38MAP キナーゼの関与. 第 25 回環境トキシコロジーシンポジウム・第 3 回衛生薬学フォーラム合同大会, 名古屋, 1999 年 10 月.
- 21.Hattori T, Hayashi H, Onozaki K: Differential activation of caspase-dependent and -independent cell death pathway by tumor necrosis factor in human melanoma cell line A375. 第 29 回日本免疫学会総会, 京都, 1999 年 12 月.
- 22.和田雅子: ピラジナミド(PZA)を加えた 6 ヶ月短期化学療法の有用性に関する研究. 第 75 回日本結核病学会総会, 大阪, 2000 年 4 月.
- 23.和田雅子, 吉山 崇, 伊藤邦彦, 尾形英雄, 水谷清二, 杉田博宣: 中断・転医例の治療成績. 第 75 回日本結核病学会総会, 大阪, 2000 年 4 月.
- 24.和田雅子, 大森正子, 吉山 崇, 稲葉恵子, 内村和広, 下内 昭, 森 亨: 中高年齢者に対するイソニアジドの結核発病予防に関する研究. 第 75 回日本結核病学会総会, 大阪, 2000 年 4 月.
- 25.川辺芳子, 倉島篤行, 長山直弘, 赤川志のぶ, 町田和子, 福島 鼎, 四元秀毅, 毛利昌史: 看護婦の結核発病 看護学校卒業生の結核発病について. 第 75 回日本結核病学会総会, 大阪, 2000 年 4 月.
- 26.鈴木まゆみ, 川辺芳子, 永井英明, 倉島篤行, 四元秀毅, 毛利昌史, 浅井俊幸: MGIT 法, 小川法の結果が一致しなかった検体の臨床的検討. 第 75 回日本結核病学会総会, 大阪, 2000 年 4 月.
- 27.浅井俊幸, 蛭沢 晶, 川辺芳子, 倉島篤行, 四元秀毅, 毛利昌史: MGIT960 を使用した液体培養法と従来法との比較検討と前処理の工夫. 第 75 回日本結核病学会総会, 大阪, 2000 年 4 月.
- 28.毛利昌史, 町田和子, 川辺芳子, 土屋俊晶, 山岸文雄, 川城丈夫, 坂谷光則, 川原 伸, 原田 進, 西村一孝, 山田英雄: 国立療養所における高齢者結核の実態調査. 第 75 回日本結核病学会総会, 大阪, 2000 年 4 月.
- 29.相良勇三, 林 孝二, 福島 鼎, 川辺芳子, 倉島篤行, 四元秀毅, 毛利昌史, 蛭沢 晶: 耐性結核手術症例の検討. 第 75 回日本結核病学会総会, 大阪, 2000 年 4 月.
- 30.野田恵子, 楠森郁子, 大山明美, 尾井 豊, 山中正彰, 螺良英郎: 肺結核入院患者のアンケートから見た社会医学的要因. 第 75 回日本結核病学会総会, 大阪, 2000 年 4 月.
- 31.奥田みゆき, 奥田恭久, 石原俊樹, 西井一雅, 三宅正剛, 尾井 豊, 梶野富彌, 山中正彰, 螺良英郎, 樋口武史, 丸井洋二: 抗酸菌培養 MGIT 法の臨床的有用性. 第 75 回日本結核病学会総会, 大阪, 2000 年 4 月.
- 32.樋口武史, 伏脇猛司, 廣岡徹久, 田中奈加子, 丸井洋二, 石原俊樹, 山中正彰, 螺良英郎: 複数の抗酸菌混在時における同定の問題点—PCR 法や DDH 法における判定誤りについて. 第 75 回日本結核病学会総会, 大阪, 2000 年 4 月.