

クによって担われている。結核患者の多くはリンパ球減少、T-cell減少症があると報告され、特に多剤耐性結核患者は免疫低下に陥っていることが示されている。今までに結核に対する免疫療法として、*M. vaccae*のよるもの、IFN- $\gamma$ の吸入療法、IFN- $\alpha$ による吸入療法、IL-2補充療法、感作自己リンパ球による養子免疫療法などが報告されているが、controlled double blind clinical trial は行われておらず、またその効果も排菌停止にいたった症例はなく、排菌減少、体重の増加、臨床症状の改善などが報告されているにすぎない。今回の研究は過去に化学療法がまったく無効で、左肺全切除の再挿菌し、空洞病巣が見られた糖尿病合併例に対し、丸山ワクチンを使用し、排菌停止し、化学療法も終了し、現在も健在で仕事を続けている症例の経験に触発され開始したものである。対象とした例は平均9.9年間もの長期治療を受けており、排菌量、胸部X線病型も重症例が多く、少なくとも治験開始直前の6ヶ月間持続排菌していた。残存感受性抗結核薬は平均2.5剤(レンジ1~5剤)多くはTHとEVMであった。このような患者にアンサー20を投与した25例中3例に排菌量が減少し

たことは画期的な結果であると考えられた。25例中2例は排菌停止していたが、1例は治験終了後化学療法を変更し、菌陰性化が得られていた。他の1例は研究中治療変更となったため効果判定から除外された症例であった。研究のきっかけとなった症例では完全に菌陰性化するまでに2年間かかっておたことから、治療期間が6ヶ月と短かったので、今後投与方法を週2回から週一回に減じ、投与期間を1年間、同様に二重盲験法で研究を継続している。今回はわずか25例が対象となったに過ぎないが、現在日本全国では数千人の多剤耐性結核患者がいると推計されているので、この治療法が有効と判明すればこれらの患者を救命できるのみならず、医療従事者やその他の接触者を多剤耐性結核菌感染から守ることが出来、公衆衛生上に対する効果も計り知れないものがあると考えられる。

#### F:結論

アンサー20注は多剤耐性結核の治療に有用である可能性を示した。今後対象症例を増やより長期間治療を試みるべきである。

表1 症例の性・年齢・病歴・感受性薬剤数など

症例No.	性・年齢	初発年	全治療年数	使用薬剤数	NQの使用	残存感受性薬剤
1	72/F	1964	35	9	あり	SM・KM・TH・EVM
2	62/M	1954	9	不明	あり	TH
3	77/M	1992	8	6	あり	SM・KM・TH・EVM
4	70/M	1957	7	12	あり	KM・TH・EVM
5	63/F	1961	15	9	あり	TH・EVM
6	69/F	不明	不明	不明	あり	KM・TH・EVM
7	65/M	1989	11	14	あり	SM・KM
8	50/M	1988	12	11	あり	EVM
9	53/M	1996	4	7	なし	SM・TH
10	58/M	1997	2	9	なし	EVM
11	56/M	1982	12	12	あり	EB・SM・KM・EVM

表2 治療開始後の臨床事項

症例	薬剤	排菌量 開始時	胸部X線 開始時	全身状態 経過	自覚症状 経過	排菌状況 経過	検査結果 経過	総合判定
1	A	G8/+	b II 3op	不変	不変	不変	不変	無効
2	P	G6/+	b II 3	悪化	悪化	不変	悪化	除外（死亡）
3	P	G0/100	b II 2	不変	不変	不変	不変	無効
4	A	G 3 /100	b II 3bpl	悪化	悪化	悪化	悪化	除外（死亡）
5	P	G0/400	b II 2	不変	不変	不変	不変	無効
6	P	G10/4+	b II 2	不変	不変	不変	不変	無効
7	A	G1/60	b II 2	不変	不変	不変	不変	無効
8	P	2+/++	b II 2	悪化	不変	改善	不変	有効
9	A	G0/+5	r III 1op	不変	不変	改善	不変	除外（変更）
10	A	G0/+20	b II 3	不変	不変	不変	不変	無効
11	A	G7/+	b I 2	不変	不変	不変	不変	不変

表3 カテゴリー別効果判定結果

	全身状態			自覚症状			排菌状況			検査所見			X線		
	改*	不	悪	改	不	悪	改	* 不	悪	改*	不	悪	改	不	悪
	善	変	化	善	変	化	善	変	化	善	変	化	善	変	化
A	0	4	1	0	4	1	1	4	0	0	4	1	1	3	1
P	0	3	2	0	4	1	1	2	2	2	2	1	2	2	1

\*: やや改善を含む

表4 総合判定（平成11年度）

	有効	やや有効	無効	脱落・除外
アンサー20注	0	0	4	2
プラセボ	3	1	3	1

表5 総合判定（平成10年度と11年度）

	有効	やや有効	無効	脱落・除外	合計
アンサー20注	3	1	6	3	13
プラセボ	0	3	6	3	12

表6 予後

ID	性・年齢	罹病期間	治療薬剤	治験薬	効果判定	予後
2	26/F	9	INH	A	無効	持続排菌
4	50/M*	4	INH	A	有効	排菌停止
5	57/M	4	KM・TH・CS・LVFX	A	無効	持続排菌
8	63/F	6	INH・PZA・TH・SPLX	A	有効	不明
9	58/F	不明	CS・PZA・PAS	A	無効	不明
10	37/F	0.6	SM・PAS・CS	A	やや有効	持続排菌
13	51/M	15.5	KM・PZA・PAS・CS	A	有効	不明
15	72/F	35	LVFX	A	無効	持続排菌
18	70/M	8~9	INH・TH	A	除外	5ヶ月目に呼吸不全で死亡
21	65/M	11	INH・TH・SPLX	A	除外	中断
23	53/M	4	INH・CS・SM	A	除外	排菌停止
24	58/M	2	INH・RFP・CS・EVM	A	除外	中断
25	56/M	12		A	無効	持続排菌
1	57/F	10	EVM・INH	P	無効	終了後死亡
3	52/M	7	EVM・PZA・TH	P	無効	持続排菌
6	66/M	6	INH・LVFX	P	やや有効	終了10ヶ月目に大咯血で死亡
7	60/F	29	INH・TH・SPFX	P	除外	治療中大咯血で死亡
12	45/M	5	EB・CS・TH・LVFX MINO	P	やや有効	治療中断
14	76/M	8	INH・PZA・TH・EVM・ LVFX	P	無効	持続排菌
16	62/M	9	TH・EVM・OFLX・ CAM	P	除外	2ヶ月目に呼吸不全で死亡
17	77/M	8	TH	P	やや有効	持続排菌
19	63/M	15	INH・PZA・CS・PAS	P	無効	持続排菌
20	69/F	不明	INH・SPLX	P	無効	不明
22	50/M	12	INH・PZA・PAS・TH	P	無効	不明
11	48/F	6	対象外で除外			

\*: 治療終了後からCS・CVA/AMPC・PZAへ治療変更3ヶ月目から菌陰性化

付. 各症例の詳細

症例1: 72歳女性、1964年に発病これまでに4回合計9種類の抗結核薬で35年間治療を受けた。左上葉切除術、胸郭成形術が施行された。慢性呼吸不全を合併。治験開始6ヶ月前からLVFX単剤の投与を受けていたが、排菌停止せず、塗抹検査はG6、培養1+~4+の排菌が持続していた。治療開始時の胸部X線学会病型はb II 3opであった。残存感受性抗結核薬はSM・KM・THとEVMのみであった。治療経過では全身状態、自覚症状、検査所見、胸部X線所見、排菌状況は不変で、総合判定は無効であった。この症例はアンサー20注が投与された。なおこの患者の治療終了後の経過で全身状態、自覚症状、胸部X線写真は悪化し、大量の排菌が持続している。

症例2: 62歳男性、1954年に発病その後少なくとも3回以上、すなわち9年以上抗結核薬を投与されたが、排菌停止せず、塗抹G2~培養陽性が続いていた。治験開始6ヶ月前からTH・EVM・OFLX・CAMによる多剤併用治療を行っていた。慢性呼吸不全を合併している。残存感受性抗結核薬はTHのみである。治療開始後の経過では治療開始3ヶ月後に呼吸不全で死亡したため、効果判定から除外された。

症例3: 77歳男性、1992年に発病現在まで、計2回、8年間、6種類の抗結核薬が使用された。慢性呼吸不全を合併。治験開始6ヶ月前からEB・THが使用されたが塗抹

検査でG2~G3、培養検査では100~1000コロニーの排菌が持続してみられた。残存感受性抗結核薬はSM, KM, TH, EVMであった。

治療経過では全身状態、自覚症状、排菌状況、胸部X線陰影、検査所見は不変、総合判定は無効であった。プラセボが投与されていた。治療終了後の経過では全身状態、自覚症状、胸部X線写真では不変であるが、排菌数は増大している。また検査所見、も悪化していた。

症例4: 70歳男性、1957年に発病、過去3回、8~9年間9剤の抗結核薬とニューキノロンが使用されていた。慢性呼吸不全を合併。胸部X線学会病型はb II 3bpl、残存感受性抗結核薬はKM, TH, EVMである。治験開始6ヶ月前からINH, THの2剤併用治療を受けていたが、排菌停止せず、塗抹G2からG6、培養陽性(100~300コロニー)の持続排菌。治療経過では全身状態は不変、自覚症状悪化、検査所見は悪化であったが、排菌数は不変であった。治験開始5ヶ月目に慢性呼吸不全で死亡したため、効果判定から除外された。この症例はアンサー20注が投与された。

症例5: 63歳、1961年に発病、治験まで3回、15年以上9種類の抗結核薬を使用された。慢性呼吸不全を合併。治療開始時の胸部X線学会病型はb II 2、残存感受性抗結核薬はTH, EVMであった。治験開始6ヶ月前にTH, LVFX, CSなどが使用されたが、塗抹陽性(G0~G4)、培養4+の大量排菌は持続した。治療経過で、全身状態、自覚症状、排菌状況、検査所見、胸部X線陰影は不変であった。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。

症例6: 69歳女性、発病年代、過去の抗結核薬の治療の詳細は不明であった。THのよると思われた甲状腺機能低下症が合併症。治験開始時の胸部X線学会病型はb

II2、残存感受性抗結核薬はKM,TH,EVM。治験開始6ヶ月前はINH,SPFXで治療されたが、塗抹陽性(G8~G10)、培養4+の排菌が持続した。治療経過では全身状態、検査所見、自覚症状、排菌状況、胸部X線陰影は不変であった。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。

症例7:65歳女性、1989年に発病、治験開始までに4回11年間9種類の抗結核薬と5種類のニューキノロン剤で治療された。治験開始時の胸部X線学会病型はb II2であった。合併症はない。治験開始6ヶ月前からINH,TH,SPFXで治療されたが、塗抹陽性(G1~G8)、培養陽性(1+~4+)の排菌が持続した。残存感受性抗結核薬はTHとEVMのみであった。治療開始後の経過では全身状態、自覚症状、検査所見は不変で排菌数は減少。効果判定は\*不変。アンサー20注が投与された。

症例8: 50歳女性、1988年に発病、治験開始までに12年間、9種類の抗結核薬と3種類のニューキノロン剤で治療された。糖尿病を合併しオイグルコンを内服中。治験開始時の胸部X線学会病型はb II2であった。治験開始6ヶ月前からINH,PZA,TH,PAS,PZAが使用されたが、塗抹はG0~3+、培養は陽性で持続排菌であった。残存感受性抗結核薬はEVMのみであった。治療経過では全身状態、自覚症状、検査所見、胸部X線陰影、排菌数も不変であった。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。

症例9: 53才男性、1996年に発病過去4回にわたり、4年間3種類の抗結核薬が使用された。98年12月左肺全切術を施行。糖

尿病合併。治験開始6ヶ月前はTH,EB,INH,INHが使用され次いで、INH,RFP,CSへ変更、さらにINH,CS,SMに変更となった。塗抹陰性培養5コロニーと陽性であった。治験開始時残存感受性抗結核薬はSM,TH,EVMのみであった。胸部X線学会病型はr III1lop。治療経過は全身状態、自覚症状、検査所見、胸部X線陰影は不変であったが、排菌状況は改善したが、治療変更されたため総合判定から除外された。この症例はアンサー20注が投与された。治療終了後の経過では\*

症例10: 58歳男性、1997年に発病その後継続して2年間抗結核薬9剤によって治療された。治験開始時胸部X線学会病型はb II3。糖尿病合併。治験開始6ヶ月前から、INH,RFP,CS,EVMで治療された。塗抹陽性(G0~G3)、培養20~50コロニー排菌が続いていた。治療経過は自覚症状と胸部X線陰影、全身症状、排菌状況、検査所見は不変、総合判定は無効であった。この症例はアンサー20注が使用された。

症例11: 56歳男性、1982年に発病その後12年間にわたり10種類の抗結核薬と4種類のニューキノロン剤を使用された。合併症はない。治験開始時の胸部X線学会病型はb I2、残存感受性抗結核薬はEB,SM,KM,EVMの4剤であった。治験開始6ヶ月前からINH,EB,TH,CAM,LVFXによる治療を受けていたが、喀痰塗抹陽性(G1~G7)培養陽性で持続排菌していた。治験開始後の経過では全身状態、自覚症状、排菌状況、検査所見、胸部X線陰影は不変、総合判定は無効であった。アンサー20注が投与された。

G: 発表論文

3. 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
4. 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.
5. 和田雅子・吉森浩三: 結核の集団発生。検査と技術 1999; 27: 488-490.
6. 和田雅子: 結核の標準治療。診断と治療 1999; 87: 1842-1847.
7. 和田雅子: 多剤耐性結核の発生の予防と治療。1999; 18: 1032-1040.
8. 和田雅子: 肺外結核の現状。Mebio 1999; 16: 64-68
9. 和田雅子: DOTSとは。臨床医, 2000; 26: 82-84
10. 和田雅子: 抗結核薬の副作用と対応。呼吸と循環 2000; 48: 65-70
11. 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
12. 和田雅子: ピラジナミドを加えた6ヶ月短期化学療法の有用性に関する研究—結核 2000; 75: 37-45
13. 和田雅子: ピラジナミドを含む6ヶ月短期化学療法の成績と問題点 2001; 75: 33-43
14. 和田雅子: 抗結核薬。救急医学 2000; 24: 1011-1015

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
2. 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・転医例の予後。第75回日本結核病学会総会, 大阪, 2000年4月

平成12年度厚生科学研究費補助金(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(H12-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 山槻 結核予防会複十字病院病院 副院長

研究要旨：平成12年度の本研究に当たって、平成10年度、平成11年度の研究報告、および多剤耐性結核診療のガイドライン(案)作成終了を受けて、以下の研究課題を設定した。①平成11年度に多剤耐性結核診療の広域拠点施設に指定され、平成12年度に病棟の全面的改修が終了し、その新たな運用が開始された、結核予防会複十字病院多剤耐性肺結核患者および感染性肺結核排菌患者のための隔離病棟の運営について、隔離期間の妥当性の検討、②平成11年度の実験研究における、液体培地MGITによる薬剤感受性検査の継続として、MGITによるピラジナマイドの薬剤感受性検査についての検討。

結果：研究課題①結核予防会複十字病院病院では、国からの多剤耐性結核診療の広域拠点施設の指定による病棟改修の終了後、平成12年9月末に嚴重な隔離病棟(4B病棟)に使用を開始した。開始に当たって、同施設を多剤耐性肺結核患者と、感染性排菌肺結核患者の隔離施設と位置づけ、液体培地MGITにより、INH・RFP・SM・EB全剤感受性患者においては、排菌量の低下、排菌患者の新規入院数、患者の我慢の限界などを考慮して、INH・RFP・PZA・SM or EBの強化化学療法開始後、2～3週間経過した時点で緩い隔離病棟(4A病棟)に転出させる方針とした。本研究では4A病棟転出時の喀痰結核菌排菌状況を調査し、隔離の緩和が妥当であったか否か検討した。その結果塗抹検査結果は、転出時陰性は50%前後(集菌法+を含めると70%)で、転出後1ヶ月目でようやく70%程度(同80%)であった。いっぽう培養検査結果では、陰性または10<sup>3</sup>CFU以下の微量排菌までを感染性消失例と見なすと、転出時85%、転出後1ヶ月以内で96%に感染性の消失が認められ、上記のごとき病棟運営の方針が、概ね妥当であると検証された。この結果は、今後MGITの導入により、全剤感性の感染性肺結核排菌患者の早期の隔離緩和が可能であることを示唆し、嚴重な隔離による院内感染の防止、早期の隔離緩和による患者の人権確保とストレスの解消、入院期間の短縮に寄与するものと思われる。

研究課題②：結核予防会複十字病院における入院時結核菌ピラジナマイド(PZA)耐性の頻度について検討した。その結果、全検体151例中の3.3%にPZA耐性が認められ、特にINH・RFP両剤耐性例では、その33%がPZA耐性であった。いっぽうPZA耐性例の80%は、INH・RFP・SM・EBの4剤に耐性であった。PZA耐性例は全例再治療例にのみ認められ、初回治療例には認められなかった。今回の検討結果より、液体培地MGITによるPZA耐性検査は、初回治療例でINH・RFP・SM・EB感性感例には施行する必要が無く、再治療例または多剤耐性例の場合にのみ施行すればよいことが示唆された。

## A.研究目的

本研究は、平成10年度・11年度厚生科学研究補助金(新興・再興感染症研究事業)による「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」(H10-新興-4；阿部班)における、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」の研究報告書、および多剤耐性結核診療のガイドライン(案)の完成を受けて、①平成11年度に多剤耐性結核診療の広域拠点施設に指定され、平成12年度に病棟の全面的改修が終了し、その新たな運用が開始された、結核予防会複十字病院多剤耐性肺結核患者および感染性肺結核排菌患者のための隔離病棟の運営について、隔離期間の妥当性を検討する目的で行われ、②平成11年度の手担研究における、液体培地MGITによる薬剤感受性検査の継続として、MGITによるピラジナマイドの薬剤感受性検査の検討を目的として行われた。

### 研究課題①について

## B.研究方法

### 1). 背景因子

結核予防会複十字病院では、平成11年度に国の多剤耐性結核診療の広域拠点施設に指定され、同時に国から資金援助を得て、2結核病棟のうち1病棟(4B病棟)について、50症を41症に減らすと共に、病棟入口を閉鎖し陽圧の前室を置き、ナースステーション等以外の病棟全体を陰圧とし、各病室毎にHEPAフィルター使用の空気浄化装置をつけ、処置室を新設し、さらに患者のアメニティーを確保する目的で談話室を設けた。

そして4B病棟の患者が容易に病棟外へ出ないように、病棟階のエレベーター扉、階段扉は10キーにより開制限を行った。いっぽうもう一つの結核病棟(4A病棟)は従来通りで、独立換気、ナースステーションは陽圧であるものの、病棟内は平圧で空気浄化装置はなく、肺結核患者の隔離施設としては、十分でない状況が残ることとなった。(従来はこの程度の設備の隔離病棟に、結核排菌患者、多剤耐性肺結核患者が収容されていた。)

我々は、このように嚴重な隔離病棟と、ゆるい隔離病棟の2病棟を得て、その運営について表1. 2のごとき方針を採用した。このような2病棟の運営方針の決定に際して、最も問題となったのは、多量に排菌している肺結核患者、および多剤耐性難治性排菌結核患者については、嚴重な隔離病棟に収容せざる得ないのは当然のことではあるが、全剤感性菌の肺結核患者については、強化化学療法開始後どの時点で嚴重な隔離制限を緩めて良いか、という点であった。我々の施設では、平成12年4月から液体培地MGITを導入することにより、早期にINH・RFP・SM・EBの感受性結果を得ることが可能となった。それを受けて、それら4剤に全剤感性の患者における、INH・RFP・PZA・SM or EBを使用する強化化学療法開始後の排菌量の低下率、排菌患者の新規入院数、患者の我慢の限界などを考慮して、化学療法開始後2～3週間で、4B病棟から4A病棟に転棟させる方針を打ち立てることが可能となった。液体培地MGITでは、従来の1/3の期間程度で結核菌の培養結果、およびINH,RFP,SM,EBについての感受性結



果が得られるので、早期に隔離制限を緩和し得ると考えられた。

## 2). 検討対象

結核予防会複十字病院4B病棟における、全面改修終了後平成12年9月29日の病棟再オープン日から同年12月末までの全入院患者数は120例あり、そのうちわけは肺結核患者100例、非結核性抗酸菌症13例、その他7例であった。肺結核患者100例のうち、多剤耐性肺結核患者数は15例であり、その多くが外科治療を目的に入院してきた。これら120例の入院後の転帰は表3.のごとくであり、多剤耐性結核および事情により病歴調査をし得なかった16例を除いた、4A転棟例、退院例、4B入院継続例、他病棟転棟例の84例が、排菌推移の検討対象となった。

## 3). 検討課題項目

4B病棟に入院した患者の排菌状況の推移について、強化化学療法施行開始後にゆるい隔離の4A病棟へ転棟した時点、およびその後の排菌状況を調査し、どの時点で喀痰塗抹・培養検査が陰性化したかを明らかにすると共に、我々の掲げた方針の妥当性を検討した。なお培養結果については、平成13年2月10日を最終判定日とした。

## C. 結果

まず感染性肺結核にて4B病棟へ入院後、抗結核化学療法の施行により排菌量の減少を得て、4Aまたは他病棟へ4B病棟から転出した80例の、入院時喀痰塗抹検査結果、入院時胸部X P所見学会病型を、4B病棟入院期間別に図1、2.に示す。80例のうち62例は入院時喀痰塗抹陽性であったが、18例(22.5%)は他院初診時塗抹陽性と判定されたにも

かかわらず、当院における入院時3連痰検査において塗抹陰性であった。したがって4B病棟から2週間以内の早期に転出または退院した15例は、塗抹陰性が11例、集菌法で塗抹+(ガフキー3号程度)の微量排菌例が2例と、いずれもほとんど感染性のない症例であった。なお集菌法塗抹++の、排菌量の多い2例が1週間以内に退院しているが、この2例は同期間に肺結核死していた。いっぽう塗抹陽性例の大部分は、4B病棟に2週間以上入院をしていた。さらに入院時のX P所見について検討すると、4B病棟入院が2週間以内の例では、3型非空洞型が占める割合が多く、また1型広範囲空洞型例の多くは、4週間以上の4B病棟への入院を余儀なくされていた。これらの検討では、早期に厳重な隔離制限を緩和される症例には、非空洞型塗抹陰性例、要するに肺結核の進行度からみると軽症例が多いという、予想された結果であった。

つぎに4B病棟から4A病棟、すなわち厳重な隔離病棟からゆるい隔離病棟へ転出した時期が、結核菌排菌状況からみて妥当であったか否かについて、転出時およびその後の喀痰塗抹培養結果から検討した。図3.は4A病棟へ転出時前後、転出後2週間まで、1ヶ月までに検査された喀痰結核菌塗抹検査の累積結果を示したものである。転出前後に検査された塗抹結果では、35例中18例(51%)が塗抹陰性となっていたに過ぎず、陰性と+を併せても、すなわち感染性に乏しい症例の割合も71%であった。しかし転出1カ月経過時には、塗抹陰性は73例中43例(59%)に若干増加し、陰性と+を併せて80%に増加していた。ただし全体的にみれば、全剤感性塗抹

陽性肺結核症に対し、先に述べた強化化学療法を施行したとしても、開始後2～3週間の時点はもとより2カ月程度経過してなお、塗抹検査の陽性率は依然高いものがあると評価されよう。

図4. は同じく4A病棟へ転出後、喀痰結核菌培養結果が陰性化した時点を示したものである。培養陰性から±(10<sup>3</sup>CFU以下)の微量排菌)までを感染性が消失したと判定すれば、転出前後で26例中22例(85%)、転出後2週間で9例中9例、1カ月で26中25例(96%)において感染性が消失しており、隔離制限をゆるめてから1ヶ月以内に61例中56例(92%)で感染性が消失したと評価された。なおこの図における培養陽性例には、昨年12月後半の入院例で、小川培地による最長8週間の培養判定時期に達していない症例が多く含まれており、全ての培養結果が出そろえば、先に示した感染性消失時期と消失の割合がさらに改善されると思われる。

最後に全体の入院期間を示す。図5. は4B病棟入院期間別に、4Bに入院後4A等へ転出し退院するまでの平均入院日数を示したものであるが、4B病棟に1週間以内の入院例は、入院時にほぼ感染性がないと判断され平均15日で早期退院となっている。4Bに1週間から4週間入院していた症例では、4Aへ転出後退院までは若干入院期間の延長傾向はあるが、全入院期間にはおおよそ4B病棟入院期間が反映されている。ただし4B病棟に3週間を越えて入院していた症例では、全入院期間は70日前後で、そこには4B病棟の入院期間は反映されていない。すなわち平均全入院期間が60日程度までは、厳しい隔離病棟への入院期間が全体の入院期間に影響する

が、それ以上の入院期間を要する場合は隔離の程度、期間は関係なく、全体としては平均70日前後で退院しているということになる。

#### D考案

感染性塗抹陽性排菌患者、多剤耐性肺結核患者を隔離する病棟は、結核の感染様式を考慮すれば、前室を持ち、内部の空気が病棟外へ逃げないように陰圧にし、何らかの空気浄化システムを備えるべきであることは、既に指摘されている<sup>1,2,3</sup>。しかしながら、そのような施設に長期間患者を隔離しておくことの弊害も報告されており<sup>4</sup>、通常患者の我慢の限界は3～4週間と見なされている<sup>3,4</sup>。いっぽうで薬剤感受性の結核症は、初期強化化学療法で急速に排菌量が減少するとされており、化学療法が順調に施行されていれば、全入院期間中を通して、厳しい隔離をする必要はない。もし結核病棟内に、感染性肺結核患者用の厳しい隔離部分と、感染性に乏しいゆるい隔離部分があれば、治療開始時の感染性の高い時期は厳しい隔離部分に入院させ、感染性が減少した時期にゆるい隔離部分に患者を移動させることにより、そのような結核病棟の運営が有効に行われるであろう。ではどの時期に厳しい隔離の緩和が可能であろうか。一般的に感受性肺結核症においては、強化化学療法開始2～3週間後には、菌量が著減しその感染性はほぼ消失するとされている<sup>5</sup>。したがって現在のINH・RFP・PZA・SM or EBによる強力な化学療法下にあつては、全剤感受性であれば化学療法開始2～3週間後には、厳しい隔離の緩和は可能と考えられる。ところで我が国では、

今まで結核菌薬剤感受性検査は、小川法で行われていた。これは小川固形培地を使用するため、結果が得られるまで直接耐性法でも最短約1ヶ月程度はかかり、間接耐性法では2~3ヶ月以上かかっていた。したがって従来の検査方法では、化学療法開始後感受性検査の結果を得て2~3週間で、隔離の程度をゆるめることは不可能であったが、近年本邦でも導入されつつある液体培地MGIT法では、培養検査開始から感受性結果がでるまで平均18日、96%の検体で1ヶ月以内に結果が得られると判明した<sup>4</sup>。結核予防会複十字病院では、平成12年度からMGIT法を積極的に活用し、それによりおおよそ2~3週間程度で、隔離をゆるめて良いか否かの判断が可能になった。そのことにより二つの性格の異なる結核病棟、4B・4A病棟の有効な運用が可能になったのである。

今回の調査では隔離条件を緩和した時期が妥当かどうか、緩和してからどの程度経過して、排菌が陰性化したかをみたものであるが、表1. 2.を基準として隔離を緩和したとしても、遅くともその1ヶ月以内には、培養陰性化、または微量排菌となり、感染性が消失していることが判明した。もちろん4B入院3週間以内で4Aに転出したのは、全体の37%、4週間以内でのそれが全体の56%、5週間以内のそれが74%と、約半数は4週間以上、約4分の1が5週間以上の嚴重な隔離を強いられている。しかし液体培地MGITにて全剤感受性ありと判定された症例については、X P所見の改善度、喀痰の結核菌検査の経過等を考慮して、先に示した方針によって、主治医が早期に厳しい隔離を緩和しても、感染性の点からおおよ

そ妥当であったことが、今回の調査で確認された。

従来の小川法では、一応喀痰結核菌培養陰性が確認されて、隔離病棟からの退院が許可されていた。あるいは培養の最終結果を待たなくても、少なくとも感受性検査の結果が判明した後、退院が判断されていた。しかしそれには早くても2~3ヶ月の経過を要し、事実、現在日本における感染性結核患者の平均入院期間は110日前後<sup>6</sup>と短縮はされてきているが、そのような長期入院患者の療養上のケア、精神的ケアにしばしば難渋することが、数多く報告されている。いっぽう液体培地MGITを使用した場合、このようにMGITにより確認された全剤感受性肺結核症において、治療開始直後は嚴重な隔離を行い、早期に(今回の調査結果からは、3~4週間程度か)隔離の緩和を行うことが可能で、このことは結核の感染性、患者の精神的苦痛とアメニティー、入院期間の短縮等の点から、非常に有効であると考えられる。

我が国では、高齢者の排菌陽性患者が増加するいっぽうで、医療従事者の大部分が結核未感染であることにより、現在結核の院内感染対策の充実が要求されている。そして施設の運営体制においても、より厳しい隔離が求められている。しかし患者の人権、精神的ケアの観点から、隔離期間を出来るだけ短縮する、やむおえず長期になる場合は、出来るだけ患者のアメニティーに配慮する、などの対応は極めて重要な課題であり、その意味で、今回の複十字病院の隔離の試みは、他施設にとっても大いに参考になると思われる。

なおここに示した厳しい隔離病棟(4B病棟)での治療内容や療養について、長期入院の多剤耐性肺結核患者、短期入院の薬剤感受性排菌陽性患者を対象に、患者教育用のビデオを、看護婦版、医師版の2本作成中である。

## 文献

1. Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in health-care facilities, MMWR 43(RR-13):1-132,1994
2. 中島由槻, 森亨: 結核に対する院内感染の予防と対策, 病院58:971-978,1999
3. 中島由槻: 多剤耐性結核の集学的治療体制の確立に関する研究  
[平成10年度厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)、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] 分担研究報告書,1998
4. 中島由槻: 多剤耐性結核の集学的治療体制の確立に関する研究  
[平成11年度厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)、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] 分担研究報告書,1999
5. Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for Preventing the Transmission of Tuberculosis in Health-Care Settings, with Special Focus on HIV-Related Issues, MMWR 39(RR-17):1-29,1990
6. 厚生省保健医療局結核感染症課: 結核の統計2000, 財団法人結核予防会, 2001.1.

## 研究課題②について

別紙報告書のごとく、研究協力者である尾形英雄を中心に、結核予防会複十字病院における入院時結核菌ピラジナマイド(PZA)耐性の頻度について検討した。その結果、全検体151例中の3.3%にPZA耐性が認められ、特にINH・RFP両剤耐性例では、その33%がPZA耐性であった。いっぽうPZA耐性例の80%は、INH・RFP・SM・EBの4剤に耐性であった。PZA耐性例は全例再治療例にのみ認められ、初回治療例には認められなかった。今回の検討結果より、液体培地MGITによるPZA耐性検査は、初回治療例でINH・RFP・SM・EB感性例には施行する必要が無く、再治療例または多剤耐性例の場合にのみ施行すればよいことが示唆された。

# 表1. 4B病棟の運営

- 入棟適応： 塗抹陽性肺結核患者  
多剤耐性肺結核患者で排菌の認められる患者
- 転出基準： 多剤耐性結核に関しては菌陰性化が得られた患者  
初回治療全剤感結核患者では、感染性がほぼ消失した  
(HRZSoREの化療が2～3週間以上施行されている)患者  
再治療患者や他の場合は主治医が感染性消失と判定した時
- 診療体制： 主治医は4B転出(4A転棟)後も退院まで変更しない  
4B→4Aと移動する患者に対する診療上の責任体制を明確にするため、結核診療経験の豊かな医師を責任者とする二つの診療チームを作る  
4B病棟のマネージメントは4B病棟長が行う
- 入棟決定： 外来初診医、または初診医に相談された外来結核担当医

## 表2. 複十字病院における対応－患者療養面－

- 感染性肺結核・多剤耐性肺結核隔離(4B病棟内)の徹底  
病棟内処置室、娯楽室、禁煙指導室の設置、屋上ガーデンの整備  
備他科病棟往診、簡易型聴力・肺機能検査の病棟内実施  
売店の出張販売
- 感性肺結核患者の隔離の段階的早期緩和(4B→4A病棟)  
MGIT全剤感性で、HRZSorE治療開始後2～3週間
- 患者のQOLの確保  
4A病棟(緩い隔離病棟)転出後、病棟内食堂で食事、売店での買い物、ホール電話使用可 →(2～3W)→ 庭散歩や床屋可、他科外来受診 →(2～3W)→ 外出・外泊可 → 院内フリー・退院



表3. 4B病棟入院患者120例の転帰 (2000.9.29.~2001.2.10.)

4A転棟	68例
退院	13例
在棟死亡	13例
4B入院継続	13例
呼吸器外科病棟転棟	7例
多剤耐性肺結核	3例
非結核呼吸器内科病棟転棟	4例
他病棟転棟	2例

図1. 4B病棟入院期間別の入院時痰塗抹結果(N=80)

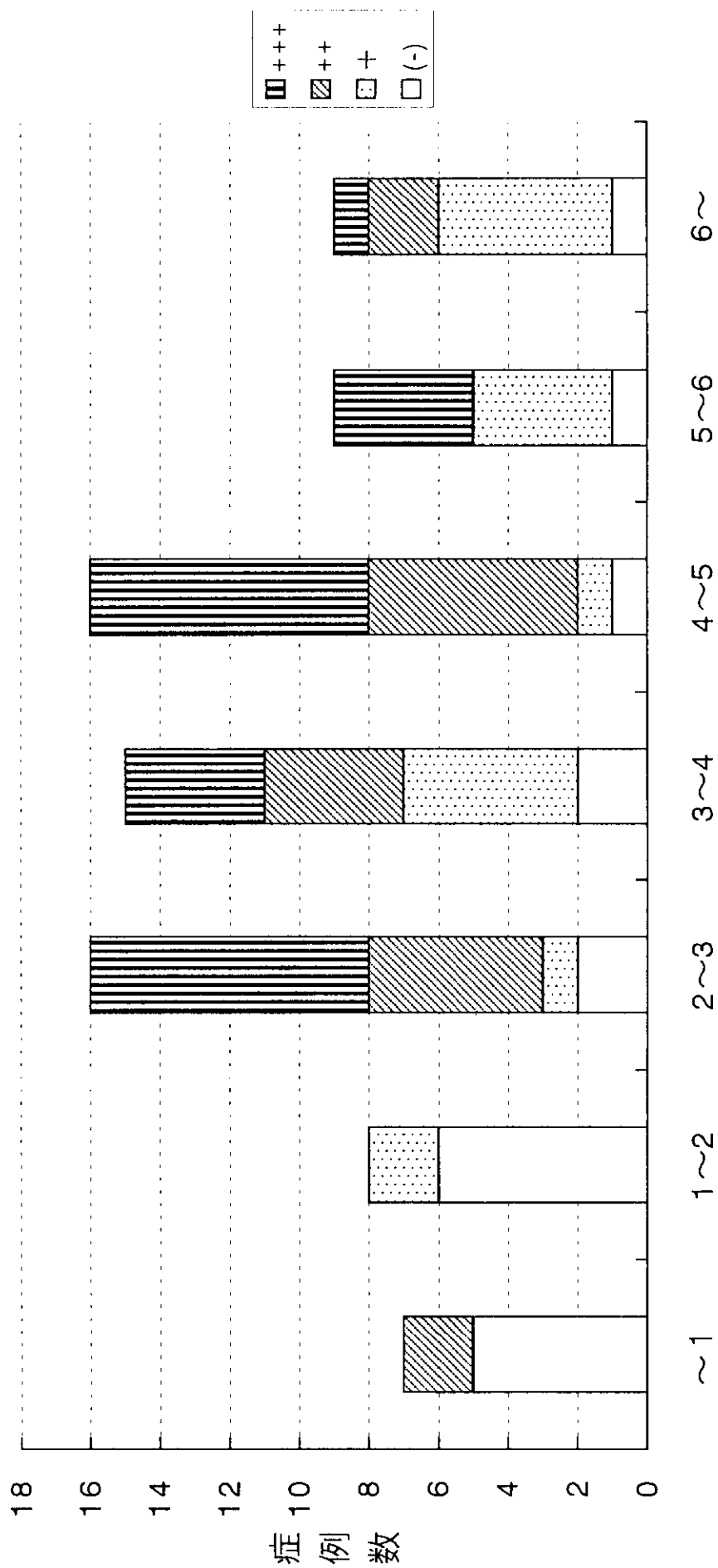


図2. 4B病棟入院期間別の入院時胸部XP学会病型結果(N=80)

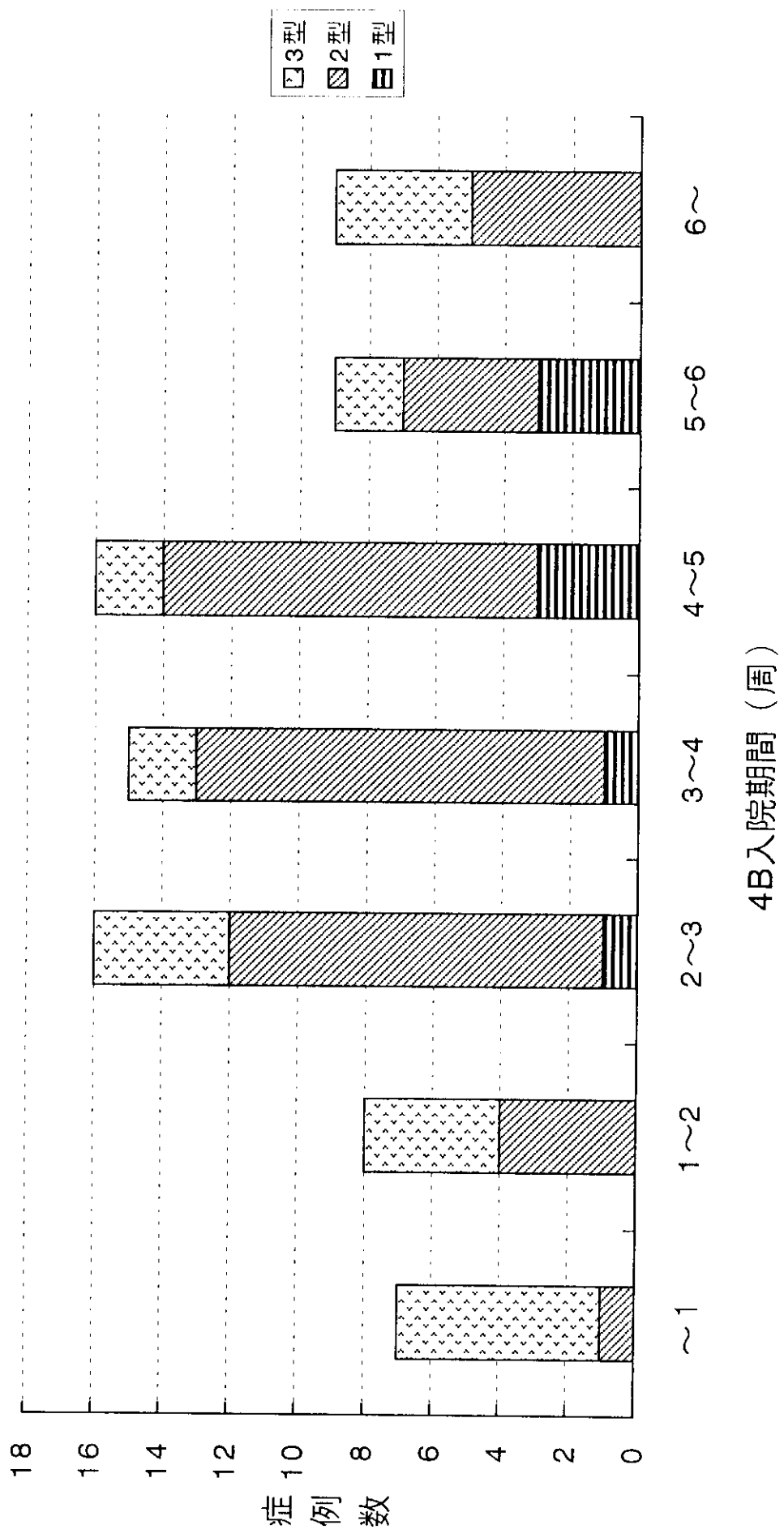


図3. 4A転出後の痰塗抹結果の推移

