

行し全例耐性はなかった。また、患者血清の HIV1 抗体検査を行っておいた。研究 1 群の結果、ciprofloxacin 単独投与による 7 日間の毎日の喀痰中の結核菌平均コロニー数の減少は、 $0.20 \log_{10} \text{ cfu/ml/day}$ 、isoniazid は  $0.25 \log_{10} \text{ cfu/ml/day}$  であった。研究 2 群の結果、HRZE 処方治療による 2 ヶ月目の培養陰性は 100%であったが、HRC 処方治療による 2 ヶ月目の培養陰性は 67%であった。この両者の処方による差は、HIV1 抗体陽性患者間で最も著明であった。以上の結果、ciprofloxacin の抗結核剤との組み合わせによる薬理作用は、滅菌作用よりも殺菌作用としての役割を果たしているとは結論付けされた。

#### 43. 東村道雄・他：ofloxacin の肺結核初回治療への適応. 結核 61: 15-17, 1986

ofloxacin(OX)が、結核に対して臨床的に効果があることが、東村ほかによって報告された。そこで、将来、ofloxacin を SM または EB に代えて初回治療に使用する手がかりとして、少数例ながら初回治療に ofloxacin を使用して、次の三つの組み合わせで比較検討した。なお、()内数字は検討症例数を示す。1)OX+RFP+INH (17)、2) SM+RFP+INH (74)、3) EB+RFP+INH (32)。培養陰性化は、いずれの方法でも平均 1.8 ヶ月で起こり、3 組の化学療法的方式の間に差はなかった。ofloxacin の副作用は全く認められなかった。

#### 44. 中江一郎・他：難治性結核症例に対する ofloxacin の臨床効果ならびに獲得耐性について. 結核 166: 299-307, 1991

近畿地区国療胸部疾患研究会参加の 8 施設に入院している難治肺結核に対する ofloxacin(OFLX)の臨床効果並びに耐性獲得について検討した。難治性肺結核の症例とは、過去に抗結核剤を多剤使用され、主要薬剤に耐性であったり、副作用のために主要薬剤を使用できなかつたり、合併症を有しているなどのために難治持続排菌患者となっている症例である。OFLX の投与量は 1 日 300mg~600mg までであり、投与期間は性・年齢・体重に関係なく、各主治医の判断によるものとした。難治肺結核の症例に OFLX を投与した 118 例中 23 例に菌陰性化を認めた (菌陰性化率 19.5%)。2 例に副作用を認め投薬を中止したが、他は長期投与が可能であった。OFLX は副作用の少ない薬剤であり、難治持続排菌患者に OFLX を使用する試みは有意義であると思われた。また、OFLX 投与後の分離菌株では耐性獲得を認めた。

#### 45. 恒川博 他. 多剤耐性結核に対する Ofloxacin の臨床効果について. 結核 62: 435-439, 1987

硬化壁空洞を有し、INH, RFP に対して全例耐性を獲得しその他の抗結核剤にも耐性を呈していた多剤耐性肺結核 14 名を対象とした。Ofloxacin(OFLX)はすべて初回投与で、1 日投与量は 300mg、投与期間は 11 ヶ月から 26 ヶ月で、全例現在も OFLX 継続投与中である。併用薬剤として比較的使用頻度が少なく耐性の得られていない抗結核剤 TH, EVM, PZA などを用いてその臨床効果を研究した。14 名中、7 名に菌培養陰性化が認められたと考えられた。副作用として OFLX に起因すると思われる症例は出現せず、全例継続投与可能であつ

た。

46. 井上裕史・他：難治性結核及び非定型抗酸菌に対するシプロフロキサシン(CPFX)の使用経験. 基礎と臨床 24: 229-235, 1990

難治性肺結核 10 例、M. avium complex 症 8 例を対象とした。投与方法は、シプロフロキサシン 1 日 200mg を少なくとも 6 ヶ月以上投与し、原則として使用中の抗結核剤をそのまま併用投与した。効果判定は、シプロフロキサシン投与開始後 3 ヶ月以内に排菌停止し、その後 6 ヶ月以上排菌停止が持続した症例を菌陰性化とし、有効と判定した。難治性肺結核では 10 例中 6 例が有効であった。M.avium complex 症では 8 例中 4 例が有効であった。副作用は軽度の胃腸障害以外、重篤な副作用は認めず、長期投与においても安全であった。難治性肺結核や M.avium complex 症に対してシプロフロキサシンは有用であり、投与を試みることは有意義であると思われる。

47. O'Brien RJ et al: Ciprofloxacin is not a components of first-line TB. Chest 106: 1312, 1994  
(Ciprofloxacin は一次抗結核剤の構成要素ではない)

我々は、Mohanty & Dhamgaye の 1993 年 10 月 Chest 掲載論文 Controlled Trial of Ciprofloxacin in Short-term Chemotherapy for Pulmonary Tuberculosis (以下 Mohanty 論文) の内容について当惑している。この研究結果を誤解して、不適切な治療が行われかねないことを懸念する。第一に動物実験で、ciprofloxacin やその他の fluoroquinolone が isoniazid や rifampicin と同等の活性を示すという基礎的研究報告はまだない。Mohanty 論文では、ciprofloxacin を含む一次抗結核薬との組み合わせによる再発率は 17%と高率である。第二に Mohanty 論文は菌の培養や薬剤感受性試験の情報なしで行われた結果であり、ciprofloxacin が抗結核剤との併用で効果があるという結論を出すということは困難である。我々は誤った結論による論文から、あたかも ciprofloxacin が結核の治療に rifampicin と同等の有効性があるというように誤解されて解釈され、特に発展途上国にて広く使用されたりすることを危惧する。

48. Jarvis B et al: Rifapentine. Drugs 56: 607-616, 1998 (リファペンチン)

抗抗酸菌活性を有するリファマイシン系抗生物質 rifapentine の特性について、in vitro の成績や、西欧、中国、香港での臨床成績を引用して総説した。Rifapentine は細胞内作用を主体とし、rifampicin よりも抗結核作用が強いが両者に交叉耐性を生じる。rifapentine 週 1 回+INH+EB、rifampicin 週 2 回+INH+EB 投与 6 ヶ月後の菌陰性化率は rifampicin に比べ rifapentine の方が良かったが、再発率は高かった。Mycobacterium avium complex に対する抗菌活性は、refabutun の方が rifapentine よりも強い。

49. Dickinson JM et al: In Vitro Observation on the Suitability of New Rifamycins for the

Intermittent Chemotherapy of Tuberculosis. Tubercle 68: 183-193, 1987 (肺結核の間歇的化学療法に対する新 rifamycin 適合への in vitro 観察)

新 rifamycin 誘導体 6 種類 (rifabutin(RBU)、FCE22250(F22)、rifapentine(RPE)、CGP29861(C29)、CGP7040(C70) および CGP27557(C27) と rifampicin(RMP)) の殺菌活性を log 期に対してと、滅菌活性のより良好な試験法として結核菌 H37Rv の安定期培養に対して計算による実験を行った。Rifamycin 1.0 と 0.2mg/l における log 期培養に対する活性順位は、RMP>RPE&C27>RBU&C29>C70 であった。Rifamycin の安定性に相当する 1.0 と 0.4mg/l の安定期培養における活性順位は、F22&RMP>RBU>RPE>C27&C29>C70 であった。C29 と RMP に対して 6, 24 および 96 時間目に結核菌 H37Rv をパルス暴露して経時的に生存能力がある菌数を数えた。その計算曲線グラフは両者が類似していたが、C29 の方がやや殺菌能が低く現れておりその回復までに 1~2 日間長くかかっていた。以上の結果、F22 が安定期の菌に対して高い殺菌活性を示していたことと長い半減期を有していたことより、F22 は新 rifamycin の中で最も効果的な殺菌活性があると考えられた。

50. Schwander S et al: A pilot study of antituberculosis combinations comparing rifabutin with rifampicin in the treatment of HIV-1 associated tuberculosis: a single-blind randomized evaluation in Uganda patients with HIV-1 infection and pulmonary tuberculosis. Tuberc Lung Dis, 76: 210-218, 1995 (HIV-1 関連結核治療における rifabutin と rifampicin の組み合わせ抗結核剤の比較試験研究: HIV-1 感染と肺結核を伴うウガンダの患者の単純盲検無作為評価)

この研究の目的の一つは、肺結核の短期化学療法に rifabutin(RFB)が rifampicin(RMP)に代用できる薬剤となるかということにある。ウガンダにおいて、喀痰塗抹、培養陽性の新規肺結核で HIV-1 感染患者 50 人を対象として表題について検討した。薬剤処方 of 組み合わせ、投与期間、体重別 1 日量 (<50kg or 50kg $\geq$ ) を次の 2 群に任意に分けた。RFB 処方群: isoniazid (300 mg/d)、ethambutol (800 or 1200 mg/d)、pyrazinamide (1500 or 2000 mg/d)に rifabutin (150 or 300 mg/d)を 2 ヶ月、その後 isoniazid (300 mg/d)と rifabutin (150 or 300 mg/d)を 4 ヶ月投与。RMP 処方群: rifabutin の代わりに rifampicin(150 or 300 mg/d)を投与。この治療処方内容は WHO の結核治療指針に従って行った。その結果、41/50(82%)が治療完了して改善した。3/50(6%) がプロトコール違反で脱落、6/50(12%)が治療中 AIDS にて死亡した。RFB 処方群、RMP 処方群ともに菌陰性化について明らかな効果を呈したが、2 ヶ月目の培養検査で RFB 処方群がより迅速であり (p<0.05)、全体にわたる期間でも菌陰性化までの期間が早かった (p<0.05)。なお、菌陰性化までの期間については空胞の存在が強く関連しており、空胞ありの方が陰性化までの期間が長かった。副作用は若干生じたが、そのために薬剤中断することもなく体重増減による薬剤量の変更等による悪影響もみられなかった。末梢血平均 CD4 リンパ球数は全ての症例で 0~12 週の間で 28%まで上昇した (334-427/ $\mu$ l)。以上の結論として、rifabutin あるいは rifampicin を含む組み合わせによる化学療法は、いずれも HIV-1 感染肺結核の治療として安全で有効であったが、rifampicin に比べて

rifabutinの方が菌陰性化までの期間が早かった。

51. Tam C.M., et al. Rifapentine and Isoniazid in the Continuation Phase of Treating Pulmonary Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1726-1733, 1998 (肺結核継続治療期における rifapentine と isoniazid)

動物実験において rifapentine は rifampin に比べて発育最小阻止濃度(MIC)が低くかつ半減期は長いこともあり、週一回投与にて rifampin 毎日投与と同等の効果があるという報告がある。結核患者の治療効果を上げるために DOTS は良い方法ではあるが、実際には特に田舎において毎日投与における DOTS 運用面での問題があったりあるいは経済的に高くつくこともある。そこで、rifampin と rifapentine の間歇投与による治療効果の比較を行った。香港在住中国人の新規肺結核患者(疑いを含む) 672 人を選び、培養にて菌を同定し培養陰性や非結核を除外し、その他研究評価に妨げになる諸要因を除いた残りの 592 人を対象として投与方法により任意に 3 群に分けた。3 群ともに最初の 2 ヶ月間は isoniazid、streptomycin、pyrazinamide を併用し、その後 4 ヶ月間を isoniazid、rifampin を週 3 回 (HR3 群)、isoniazid、rifapentine を週 1 回 (HRP1 群)、isoniazid、rifapentine を 3 週間に 2 回投与 (HRP1 2/3 群)とした。isoniazid と pyrazinamide の 1 回投与量は体重別に増減し、isoniazid は 43kg 未満 600mg、43~57kg 800mg、57kg 以上 1000mg、pyrazinamide はそれぞれ 2g、2.5g、3g とした。streptomycin は一律 1 回 1g、rifampin は 600mg を投与した。rifapentine は中国産を使用し、最初の約 2/3 の患者には 600mg を投与した(Phase 1)が、血中濃度を西洋産並みの rifapentine に合わせるために残りの 1/3 の患者には 750mg に増量して投与した(Phase 2)。比較治療評価ができた 592 例のうち 45 例が治療に逆反応を呈し、そのうちわけは HR 3 群: 7/190、HRP1 群: 17/199、HRP1 2/3 群: 21/203 例で、このうち 42 例は治療後菌陽性あるいはレントゲン上の悪化によるものであった(HR 3 群対 HRP1 群、 $p=0.04$ ; HR3 群対 HRP1 2/3 群、 $p=0.01$ )。治療前に isoniazid あるいは streptomycin に耐性例は 49 例あったが、感性例と耐性例の間で再発率の差はみられなかった。HRP1 群に高い再発があったことより、rifapentine の量は増量すべきであると考えられた。HRP1 群と HRP1 2/3 群の治療後の再発率がそれぞれ 8.9%、10.4%と類似していたことは rifapentine や isoniazid の服用が十分に実行されていなかったことも考えられた。rifapentine 服用による副作用はほとんどなく、HR3 群よりも少なかった。

厚生科学研究補助金（新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

結核医療の向上に関する研究（2）

分担研究者 青木 正和 結核予防会

研究要旨

我が国の結核医療における患者支援のあり方は、厚生労働省が先に「21世紀型日本版DOTS戦略」として公表されているが、その入り口にある入院患者に対する院内DOTSに関して全国の結核施設に関して実態や関連要因の調査を行った。アンケート調査に回答を寄せた全国の施設では、その86%で院内DOTSを実施しているとしており、この考え方が思いがけず普及していることが知られる。内容的には地域保健との連携何度の点も問題もあるが、今後地域保健からの積極的な働きかけがあれば、望ましい方向での拡大と改善が十分期待される。これは野宿生活者へのDOTSから出発して患者支援への取り組みが全市的規模に普及した川崎市の事例からも頷ける。

発生動向調査の向上に関して、韓国における結核菌検査精度管理について検討を行った。このような制度は行政の明確な関与のもとに、日本の検査が行われている条件に適合したものとして開発されなければならないことが感じられた。

A. 研究目的

DOTS（院内・外来）の導入・普及あるいはその関連要因に関する調査検討を行う。発生動向調査の精度向上のための諸外国の方策を調査した（登録基準、検査所からの届け出の義務化など）。病原体サーベイランス情報の向上のため、民間検査所での検査信頼性を調査し、その品質管理制度の導入を検討する。

B. 研究方法

全国の結核病床をもつ病院を対象に院内DOTS実施状況および関連要因に関して調査を行った。地域DOTSについては先進的に実施している地域（川崎市、和歌山県）

について事例を検討した。さらにDOTSを核とする患者支援について全国各都道府県市の結核対策担当者の集まり（全国結核対策推進会議）を企画・開催し、参加者の経験について検討した。

サーベイランス（発生動向調査）に関しては韓国の菌検査精度管理システムについて情報を収集して検討した。

C. 研究結果

結核病床を有する全国の病院のうち、回答を寄せた174病院のうち院内DOTSは86%で実施されていた。退院後の患者の指導について保健所と連絡を取っているのは36%であった。回答から見て、病院関係

者はこの事業に一般的に関心が強く、行政の働きかけがあれば今後いっそうの普及と内容の改善が期待できそうである。

川崎市では特定地域の野宿生活者に対する服薬指導を保健所が中心になって開始し、同時に彼らの受け入れ病院での院内DOTSが開始された。この患者支援活動は同じ病院の一般患者への院内DOTSへと拡大し、さらに地域においても全市保健所で病院の参加を含むコホート検討会議の導入などが行われるようになった。これらはある地域のホームレス対策をテコとして病院と保健所の連携を進め、これがモデルとなり一般の階層の患者・地域へのDOTS拡大を促進したと考えられる。

和歌山県では地域DOTS導入の準備として適正医療・行政と医療の対話の推進を試みた。具体的には外部からの専門家を含む県結核対策検討委員会を設立し、保健所における結核診査の質的向上、とくに県内保健所診査協議会間の診査基準の統一を図った。

韓国の結核菌検査の精度管理は確立された階層構造とその技術的な頑健さによってよく機能しているものと考えられた。

#### D. 考察

スラムやホームレスのような極端に条件の悪い患者に対する治療支援としてのDOTSを離れて、より一般の患者、一般の条件下での治療支援体制としての21世紀型日本版DOTS戦略の入り口に位置する「院内DOTS」は幸いにして、かつ意外にも病院側の関心が高いことが今回の調査で明らかにされた。ただし院内DOTSが患者の全治療過程にわたる治療支援となる

ためには院内DOTSの中に地域DOTSの要素が取り込まれていることが望ましいが、それはまだ十分に果たされていない。これは病院というよりも主として保健所側からの働きかけの問題と考えなければならぬ。今後行政の側のイニシアチブによる保健所・病院の連携を推進することが、病院側の関心を真に活かすためにも重要な意義を持つことになろう。そのことは川崎市の事例からも頷かれることである。

またこのような看護師を中心とした病院の活動のなかから治療レジメンや方式の標準化になど医師の責任にわたる事項に対する関心も生まれ、結核医療全般にわたる改善のきっかけとなりうることも示唆されている。例えば抗結核薬を3分服している病院も少なくなく、服薬指導の実施上問題となって、その不当さに医師の反省がうながされるといったことである。入院期間や治療期間についてもおそらく同様のことが期待される。

その反面医師や管理者の無理解や反発ゆえに看護師たちの意欲がそがれている施設のあることも同時に見える。そのような場合にも行政からの働きかけ、とくにインセンティブを伴った提携が有効なことと期待されるのである。

#### E. 結論

適切な行政側からの働きかけがあれば、入院DOTSの拡大と質的改善がさらに可能である。これは地域DOTSの導入・拡大と並行して効果的に推進されうることである。

結核菌検査の精度管理については、行政の明確な関与のもとで実施すべき、日本の条件にあった方式を開発する必要がある。

**F. 健康意見情報**

なし

**G. 研究発表**

なし

**H. 知的所有権の取得**

なし

分担課題 結核治療の向上に関する研究(2)  
肺結核患者治療・管理コホート分析  
1997年度耐性菌サーベイランスに参加症例の追跡調査：資料

研究協力者 和田 雅子 結核予防会結核研究所

【目的】

結核療法研究協議会は昭和35年から2~5年ごとに傘下の施設で入院治療を行った患者から分離された結核菌の薬剤感受性試験を行い、日本における抗結核薬の耐性菌の頻度を報告してきた。その結果近年、耐性菌の頻度は増加してきたことが報告され、治療成績をまとめ問題点を明らかにし今後の結核対策に資することは重要なことである。平成12年度行なった1997年度耐性菌サーベイランスの参加症例について治療成績をまとめ報告した。今年度は更に追跡調査を行ったので、成績を報告する。

【方法】

平成12年度の調査に参加した施設に調査票を送り回収し分析した。治療終了例については治療終了後の再排菌の頻度と治療中断例のその後の受診状況を調査した。また治療継続例についてはその後の治療状況について調査した。また再排菌例について再排菌時の菌株の送付を依頼した。治療成績は以下の基準で判定した。「治療成功」は治療開始後4ヶ月以内に菌陰性化が得られ治療終了した例、「転医例」は転医のため治療結果が不明の例、「治療中断」は治療中に1ヶ月以上の服用の中断があった例、「治療失敗例」は菌陰性化に治療開始5ヶ月以上かかった例、治療継続中例に分類して示した。

【結果】

昨年のコホート分析に参加した症例は1,225例で本年は51施設から766例(62.5%)について調査票が回収された。そのうちわけは初回治療640例、再治療126例であった。

1.初回治療(n=640)

1)全体像

男女比は2.5:1、平均年齢はそれぞれ53.5歳、48.7歳であった。X線学会病型ではIまたはII 3型は78例(12.2%)、その他のII型334例(52.2%)、III型205例(32.0%)、その他16例(2.5%)、不明が7例(1.1%)であった。薬剤感受性試験の結果では、いずれか1剤に耐性があった例は61例(9.5%)、多剤耐性結核は5例(0.8%)であった。この耐性頻度は1997年度の成績とほぼ同様であったことから、母集団を代表していると思われた。開始された治療方法については、324例(50.6%)はINH,RFP,PZAを加えた治療、291例(45.5%)はINH,RFPを加えた3剤以上、



15例(2.3%)はINH,RFP2剤、10例(1.6%)はその他の治療であった。平成12年度調査時点での治療状況は治療終了が573例(89.5%)、転医1例(0.2%)、中断56例(8.8%)、継続治療中2例(0.3%)、治療失敗8例(1.3%)であった。

## 2)治療成績(表1)

薬剤感受性別治療成績を表1に示した。全640例では575例(89.8%)が治療成功、52例(8.1%)が治療自己中断していた。継続治療中が3例(0.5%)、治療失敗が9例(1.4%)にみられた。薬剤感受性別ではINH,RFP感受性614例中554例(90.2%)、全剤感受性524例中474例(90.5%)、INH耐性RFP感受性19例中17例(89.5%)、INH・RFP耐性5例中3例(60.0%)が治療成功していた。

## 2)治療失敗例(表2)

9例(1.4%)が治療失敗した。症例の詳細は表2に示した。治療失敗例中4例は薬剤耐性例、4例は副作用あり、4例は糖尿病合併例であった。

## 3)再治療開始された例(表3)

再治療開始された例は23例(3.6%)あった。23例中11例は塗抹培養ともに陽性、9例は塗抹のみ陽性でそのうち7例はX線悪化も伴った。塗抹培養とも陰性であったが、自覚症状出現のために再治療された例が1例、他の2例は前回の治療が不十分、胸水出現が各1例あった。培養陽性11例中5例は治療中断後の再排菌であった。

## 4)再治療開始された例中再排菌がみられた例(表4)

再治療開始された23例中11例に再排菌がみられた。11例中5例は自己中断後の再排菌であった。4例は新たな薬剤に耐性を獲得していた。

## 5)治療中断例の受診状況(表5)

治療中断例は57例あり、そのうち41例は中断後受診しなかった。受診あり14例中1例のみが治療終了したが、1例は転医、11例は再び中断していた。残りの一例は治療中であった。

## 6)治療中2例の治療状況

第1例は51歳男性、I型、全剤感受性、HREで治療開始、副作用でEB中止、合併症なし、78日後菌陰性化、再排菌がみられ、患者の不規則治療のためINH,RFP,LVFXに耐性獲得、転医した。

第2例は54歳女性、糖尿病合併その他のII型、INHとSMに耐性、HRZEで治療開始、RFP中止(理由不明)、224日後に菌陰性化、40.7ヶ月治療後終了し、その後4.2ヶ月経過観察を受けていた。

## 2.再治療例

### 1)全体像

再治療126例の性比は2.3:1、平均年齢はそれぞれ58.8歳、56.3歳であった。X線学会病型はIまたはII3型、14(11.1%)、その他のII型、58例(46.0%)、III型48例(38.1%)、その他4例(3.2%)、不明2(1.6%)であった。耐性菌の頻度はいずれか一剤に耐性が60例(47.6%)、多剤耐性例22例(17.5%)であった。糖尿病の合併が22例(17.5%)に、その他の既往合併症

は51例(40.5%)にみられた。開始時の使用薬剤は47例(37.3%)がINH,RFP,PZAを加えた治療、42例(33.3%)がINH,RFPを加えた3剤以上、8例(6.3%)がINH,RFPの2剤治療、29例(23.0%)がその他の治療法で治療開始されていた。

## 2) 治療成績 (表6)

薬剤感受性別治療成績を表6に示した。全例では126例中89(70.6%)が治療成功していた。全剤感受性66例では55例(83.3%)、INHとRFPの両剤に感受性78例では64例(82.1%)、INH耐性RFP感受性24例では14例(58.3%)、INH・RFP両剤耐性22例では10例(45.5%)しか治療成功していなかった。また治療自己中断はそれぞれ15.1%、13.6%、14.1%、16.7%、18.2%にみられた。

## 3) 治療失敗例 (表7)

治療失敗例について、1例以外耐性例であった。耐性の内容はINH耐性3例、RFP耐性1例、INH・SM・EB耐性が1例、INH・RFP・EB耐性が一例であった。何れの症例も菌陰性化が遅れたが菌陰性化し治療終了していた。

## 4) 再治療開始例 (表8)

再々治療が開始された症例は5例であった。全剤感受性2例中1例は肝硬変を合併し、84ヶ月の治療後に中断し、他の1例は12ヶ月の治療後に再排菌しINHに耐性を獲得していた。INH耐性1例とINH・SM・EB耐性1例はともにRFPに耐性を獲得していた。またINH・RFP・EB耐性例は持続排菌となっていた。

## 5) 治療中断例の受診状況

中断19例中17例は全く受診していなかった。受診した2例中1例は多剤耐性の持続排菌であったが、再治療はされていなかった。他の1例は全剤感受性で副作用の為にINH,RFP,PZAを中止され治療開始3ヶ月後に菌陰性化が得られていた。2年間の治療後の中断であった。受診後は治療再開されていなかった。

## 6) 治療継続例の治療状況 (表9-10)

治療継続15例中5例は治療終了されていたが、8例は未だに治療中であった。1例は結核死、1例は転医した。継続治療中例の詳細は表10に示した。1例を除く7例は耐性例であった。耐性7例中5例は多剤耐性例であった。菌陰性化が得られたのはINH・RFP・EB耐性の2症例のみであった。全剤感受性で持続排菌となった1例は現地での薬剤感受性検査ではINH,RFP耐性であった。

INH,EB,EVMで治療されている。

## 【考案】

初回治療640例中11例(1.7%)が、再治療126例中5例(4.0%)が再排菌していた。初回治療の再排菌11例中4例が新たな薬剤に耐性を獲得していた。また再治療で再排菌した5例中3例は新たな薬剤に耐性を獲得していた。治療中断例についてみると初回治療57例中受診し

たのは16例（28%）のみであり、治療完了させたのはわずか3例（5.3%）のみであった。再治療例の中断中19例2例しか受診していなかった。1例は多剤耐性の持続排菌がみられたが、再治療開始されていなかった。治療継続例では初回治療の2例中1例は多剤耐性となって転医した。他の1例は菌陰性化し治療終了した。再治療15例中8例は未だに治療中であった。今後は治療失敗例や中断例について治療成功させるような方策が緊急に必要となっている。

表1. 薬剤感受性別治療成績（初回治療n=640）（死亡例・転医例は除外）

|        | 全例          | 全剤感受性例      | INH・RFP感受性  | INH耐性・RFP感受性 | INH・RFP耐性例 |
|--------|-------------|-------------|-------------|--------------|------------|
| 症例数    | 640 (100%)  | 579 (100%)  | 614 (100%)  | 19 (100%)    | 5 (100%)   |
| 治療成功   | 575 (89.8%) | 524 (90.5%) | 554 (90.2%) | 17 (89.5%)   | 3 (60.0%)  |
| 転医     | 1 (0.2%)    | 1 (0.2%)    | 1 (0.2%)    | 0            | 0          |
| 治療自己中断 | 52 (8.1%)   | 46 (7.9%)   | 51 (8.3%)   | 0            | 0          |
| 結核死    | 0           | 0           | 0           | 0            | 0          |
| 治療継続中  | 3 (0.5%)    | 3 (0.5%)    | 3 (0.5%)    | 0            | 0          |
| 治療失敗   | 9 (1.4%)    | 5 (0.9%)    | 5 (0.8%)    | 2 (10.5%)    | 2 (40.0%)  |

表2. 初回治療失敗例の詳細(n=9)

| ID  | 性年齢        | 合併症 | X線病型       | 薬剤感受性<br>(月) | 開始した<br>治療法 | 菌陰性<br>化期間<br>(月) | 副作用 | 治療変更 | 治療期間<br>(月) | 終了後の<br>観察期間<br>(月) |
|-----|------------|-----|------------|--------------|-------------|-------------------|-----|------|-------------|---------------------|
| K・Y | 22歳<br>男性  | なし  | Ⅲ型         | 全剤<br>感受性    | HRZS        | 13.0              | なし  | なし   | 19.3        | 22.3                |
| K・T | 55歳<br>歳男性 | なし  | その他の*<br>Ⅱ | HRS<br>耐性    | HRZ         | 11.7              | あり  | あり   | 14.9        | 24.4                |
| N・T | 61歳<br>男性  | なし  | その他の<br>Ⅱ  | 全<br>感受性     | HRZE        | 5.6               | あり  | あり   | 12.0        | 4.1                 |
| H・J | 63歳<br>男性  | なし  | その他の<br>Ⅱ  | H耐性          | HRE         | 5.6               | あり  | あり   | 21.2        | 35.1                |
| Y・K | 77歳<br>男性  | 糖尿病 | その他の<br>Ⅱ  | 全剤<br>感受性    | HRS         | 6.8               | なし  | なし   | 15.2        | 0                   |
| K・I | 72歳<br>男性  | 糖尿病 | その他の<br>Ⅱ  | HR<br>耐性     | HRS         | 9.3               | なし  | あり   | 28.3        | 15.2                |
| K・E | 50歳<br>男性  | なし  | その他の<br>Ⅱ  | 全剤<br>感受性    | HRZE        | 5.7               | なし  | なし   | 25.3        | 0                   |
| K・K | 54歳<br>女性  | 糖尿病 | その他の<br>Ⅱ  | H,S<br>耐性    | HRZS        | 7.5               | なし  | あり   | 40.2        | 6.1                 |
| S・H | 52歳<br>男性  | 糖尿病 | その他の<br>Ⅱ  | 全剤<br>感受性    | HRZS        | 5.6               | あり  | あり   | 12.0        | 22.4                |

※：X線学会病型その他のⅡはⅡ<sub>2</sub>とⅡ<sub>1</sub>

表3. 再治療開始例の開始理由(n=23)

| 再治療の理由           | 症例数      | 備考             |
|------------------|----------|----------------|
| 塗抹培養ともに陽性        | 11       | 5例は前回の治療自己中断例  |
| 塗抹のみ陽性<br>(X線悪化) | 9<br>(7) | 1例は自覚症状の出現     |
| 塗抹培養ともに陰性        | 1        | 自覚症状の出現        |
| その他              | 2        | 前回の治療不十分, 胸水出現 |

表4. 再排菌例の背景(n=11)

| ID  | 性年齢       | 合併症           | X線病型      | 薬剤感受性 | 開始した治療法 | 菌陰性化期間(日) | 副作用    | 治療変更      | 治療期間(月)      | 治療終了から再排菌までの期間(月) | 耐性獲得の有無  |
|-----|-----------|---------------|-----------|-------|---------|-----------|--------|-----------|--------------|-------------------|----------|
| M・H | 49歳<br>男性 | なし            | その他のII    | 全剤感受性 | HRZE    | 36        | なし     | なし        | 6.2          | 2.5               | なし       |
| Y・K | 89歳<br>女性 | 高血圧症          | III       | 全剤感受性 | HRE     | 9         | あり     | HRE<br>中止 | 3.2<br>(中断)  | 18.0              | NTMと同時排菌 |
| T・R | 50歳<br>男性 | HBSAg<br>キャリア | その他のII    | 全剤感受性 | HRZE    | 22        | あり     | PZA<br>中止 | 4.0<br>(中断)  | 7.0               | なし       |
| S・T | 47<br>男性  | なし            | その他のII    | 全剤感受性 | HRZE    | 6         | なし     | なし        | 12.0         | 4.0               | なし       |
| K・Y | 50歳<br>男性 | 糖尿病           | I or II 3 | 全剤感受性 | HRE     | 34        | あり     | HRE<br>中止 | 10.9<br>(中断) | 6.0               | EBとPAS耐性 |
| Y・S | 53歳<br>男性 | なし            | I or II 3 | 全剤感受性 | HRE     | 69        | あり     | HR<br>中止  | 7.2<br>(中断)  | 6.0               | なし       |
| S・K | 64歳<br>男性 | なし            | III       | 全剤感受性 | HRZE    | 16        | アレルギー  | なし        | 6.8          | 4.5               | INHに耐性獲得 |
| O・S | 67歳<br>男性 | DMUD          | その他のII    | 全剤感受性 | HRE     | 41        | 白血球減少症 | HR<br>中止  | 4.4          | 3.0               | なし       |
| H・J | 63歳<br>男性 | 直腸ガン術後        | その他のII    | H耐性   | HRE     | 564       | 末梢神経障害 | HRE<br>中止 | 21.2         | 1.0               | SRに耐性獲得  |
| T・Y | 64歳<br>男性 | HCV<br>キャリア   | III       | 全剤感受性 | HRZE    | 53        | なし     | なし        | 5.5<br>(中断)  | 11.5              | なし       |
| Y・T | 39歳<br>男性 | なし            | III       | 全剤感受性 | HRZE    | 53        | なし     | なし        | 5.5          | 9                 | INHに耐性獲得 |

表5. 治療自己中断例の受診状況と治療成績

| 中断後の受診 | 症例数  |
|--------|------|
| なし     | 41   |
| あり     | 16   |
| (治療終了) | (3)  |
| (転医)   | (1)  |
| (中断)   | (11) |
| (治療中)  | (1)  |

表6. 薬剤感受性別治療成績 (再治療n=126) (死亡例・転医例は除外)

|        | 全例         | 全剤感受性例     | INH・RFP感受性 | INH耐性・RFP感受性 | INH・RFP耐性例 |
|--------|------------|------------|------------|--------------|------------|
| 症例数    | 126 (100%) | 66 (100%)  | 78 (100%)  | 24 (100%)    | 22 (100%)  |
| 治療成功   | 88 (69.8%) | 55 (83.3%) | 64 (82.1%) | 14 (58.3%)   | 10 (45.5%) |
| 転医     | 2 (1.6%)   | 1 (1.5%)   | 1 (1.3%)   | 0            | 0          |
| 治療自己中断 | 19 (15.1%) | 8 (12.1%)  | 11 (14.1%) | 4 (16.7%)    | 4 (18.2%)  |
| 結核死    | 1 (0.8%)   | 0          | 0          | 0            | 0          |
| 治療継続中  | 9 (7.1%)   | 1 (1.5%)   | 1 (1.3%)   | 2 (8.3%)     | 7 (31.8%)  |
| 治療失敗   | 7 (5.6%)   | 1 (1.5%)   | 1 (1.3%)   | 4 (16.7%)    | 1 (4.5%)   |

表7. 治療失敗例 (再治療例n=7)

| ID  | 性年齢      | 合併症       | X線病型         | 薬剤感受性<br>(月) | 開始した<br>治療法 | 菌陰性<br>化期間<br>(日) | 副作用 | 治療変更 | 治療期間<br>(月) | 終了後の<br>観察期間<br>(月) |
|-----|----------|-----------|--------------|--------------|-------------|-------------------|-----|------|-------------|---------------------|
| F・S | 59歳<br>F | なし        | その他の<br>II   | H耐性          | HRE         | 773               | なし  | なし   | 37.0        | 17.6                |
| K・Y | 64歳<br>M | なし        | その他の<br>II   | H耐性          | その他の<br>治療法 | 165               | なし  | あり   | 36.3        | 12.3                |
| K・Y | 72歳<br>M | あり        | III          | 全剤<br>感受性    | HRE         | 568               | あり  | なし   | 27.3        | 25.3                |
| O・M | 34歳<br>M | あり        | I or<br>II 3 | H耐性          | その他の<br>治療  | 225               | なし  | なし   | 26.5        | 23.5                |
| M・K | 34歳<br>M | なし        | その他の<br>II   | R耐性          | HRZE        | 454               | なし  | なし   | 28.8        | 22.3                |
| O・H | 34歳<br>F | なし        | その他の<br>II   | HSE<br>耐性    | HRZE        | 198               | あり  | あり   | 40.8        | 8.9                 |
| N・K | 66歳<br>M | 糖尿病<br>耐性 | III          | HRE          | その他         | 674               | なし  | なし   | 43.3        | 14.7                |

表 8. 再治療で再々治療開始例(n=5)

| ID       | 性年齢 | 合併症    | X線病型     | 薬剤感受性 | 開始した治療法    | 菌陰性化期間(日) | 副作用 | 治療変更 | 治療期間(月)    | 治療終了から再排菌までの期間(月) | 耐性獲得の有無           |
|----------|-----|--------|----------|-------|------------|-----------|-----|------|------------|-------------------|-------------------|
| F・S<br>F | 59歳 | 多発性肝嚢胞 | その他のII   | H耐性   | HRE        | 773       | なし  | なし   | 37.0       | 不明                | Rに耐性獲得            |
| K・A<br>M | 76歳 | なし     | その他のII   | 全剤感受性 | HRZE       | 26        | なし  | なし   | 12.0       | 不明                | Hに耐性獲得            |
| I・I<br>M | 69歳 | 肝硬変    | III      | 全剤感受性 | R, S, SPFX | 42        | なし  | なし   | 84<br>(中断) | 21.0              | なし                |
| E・M<br>M | 72歳 | なし     | その他のII耐性 | HSE   | HRZE       | 399       | あり  | あり   | 治療中        | 不明                | RFP, PAS, THに耐性獲得 |
| M・H<br>F | 74歳 | 肝硬変    | その他のII   | HRE耐性 | HRE        | 持続排菌      | あり  | あり   | 治療中        | 不明                | 不明                |

表 9. 治療継続例の治療状況(n=15)

| 治療状況   | 症例数 |
|--------|-----|
| 治療指示終了 | 5   |
| 転医     | 1   |
| 自己中断   | 0   |
| 結核死    | 1   |
| 継続治療中  | 8   |

表10. 継続治療中例の詳細

| ID  | 性年齢       | 合併症         | X線病型   | 薬剤感受性      | 開始した治療法           | 排菌状況 | 副作用 | 治療変更 | 耐性獲得の有無             |
|-----|-----------|-------------|--------|------------|-------------------|------|-----|------|---------------------|
| N・S | 59歳<br>F  | 呼吸不全        | I      | HREに耐性     | TH・PAS・CS・LVFX    | 持続排菌 | あり  | あり   | なし                  |
| E・M | 72歳<br>M  | なし          | その他のII | H, S, Eに耐性 | HRZE              | 菌陰性化 | あり  | あり   | RFP, EB, PAS, THに獲得 |
| H・S | 72歳<br>男性 | なし          | その他のII | HR耐性       | SM・EB・TH・PZA・LVFX | 持続排菌 | あり  | あり   | なし                  |
| I・M | 56歳<br>F  | なし          | その他のII | H, S, E耐性  | HRE               | 菌陰性化 | あり  | あり   | なし                  |
| N・S | 63歳<br>M  | 糖尿病<br>呼吸不全 | III    | HRE耐性      | HRZE              | 持続排菌 | なし  | あり   | なし                  |
| H・A | 68歳<br>M  | なし          | その他のII | 全剤感受性      | HR                | 持続排菌 | あり  | あり   | なし                  |
| M・H | 74歳<br>F  | 肝硬変         | その他のII | HRE耐性      | HRE               | 持続排菌 | あり  | あり   | なし                  |
| H・A | 70歳<br>M  | なし          | その他のII | HRSE耐性     | RSE               | 持続排菌 | なし  | なし   | E, S, THに耐性獲得       |



分担課題 結核治療の向上に関する研究(2)  
肺および胸腔真菌症の手術例に関する研究：資料

研究協力者 中島 由槻 結核予防会複十字病院

【目的】

平成 12 年度に引き続いて、平成 13 年度も肺および胸腔真菌症の手術例に関する研究を行った。前年度では、療研参加施設から 102 例の手術例が集計され、特にアスペルギルス症について、その背景因子、病巣の部位、診断方法、手術術式、術後合併症と外科治療成績などの分析を行った。今年度は手術術式のさらなる工夫が報告され、その成績に新しい傾向が見られたので、アスペルギルス症についての術式、手術成績、合併症などについて再び報告する。

【対象と方法】

療研参加諸施設に、従来から使用されている「肺および胸腔真菌症の手術例に関する研究」の調査票を送り、平成 12 年における肺および胸腔内真菌症の手術例について、アンケート調査をした。21 施設から回答があり、手術例はそのうちの 14 施設から 57 例が集積された。本研究では当該調査票に基づいて、肺および胸腔アスペルギルス症に対する手術術式、治療成績などを検討した。

【結果および考察】

1. 全菌種別症例数

集積された 57 例の菌種別症例数の内訳は、肺および胸腔アスペルギルス症が 50 例、肺クリプトコッカス症が 7 例であった。アスペルギルス症 50 例の性、年齢は、男性は 42 例(25～78 歳、平均 58.5±12.9 歳)、女性は 8 例(46～72 歳、平均 61.3±8.6 歳)となっている。

2. 肺および胸腔アスペルギルス症の手術術式(表 1)

手術術式のうち肺切除術は 28 例(全体の 56%)あり、その比率は昨年度の集計報告と変わりはない。しかしながら上葉を中心とした切除術の占める割合は若干減少し、肺全切除術が増加していた。次に非肺切除術のうち、今回の集計では空洞切開単独手術症例が多数報告された。それらは 2 施設からの報告であるが、肺および胸腔アスペルギルス症に対する外科療法の新たな展開として、注目されるものであった。

3. 術後合併症と外科治療成績(表 2)

術式別の術後合併症、手術関連死および外科治療成功率を表 2 に示した。肺葉切除・区域

切除、肺全切除の成功率は、どちらもほぼ 86%であり、前者は昨年度の報告とほぼ同じであるが、肺全切除については手術成績が昨年度の報告より若干良好であった。すなわち肺および胸腔アスペルギルス症に対する肺切除術の成功率は、85～90 %前後と評価される。しかしながら今回の調査では肺葉切除術においてさえも、手術死、手術・または原病関連死が 3 例、14.3%に認められ、アスペルギルス症に対する肺切除術は、決して安易に行いうる手術でないことも示された。

いっぽう非肺切除術の手術成績は、症例が少ないながら昨年度の報告よりは良好であった。特に空洞切開術、すなわち空洞開窓術とは異なり、空洞を切開し菌塊を可及的に搔爬した後、空洞を残したままで閉創する術式の報告が 8 例あり、最長でも 2 年未満の追跡期間ながら全例合併症もなく成功が得られていた。この結果は、低侵襲の有効な外科療法としての当該術式の可能性を示唆するものであるが、今後術後のより長期間の追跡による再発の有無、その適応、胸腔鏡など内視鏡的アプローチの可能性、抗真菌薬空洞内注入法との違いなどについて、検討を要すると思われた。

最後に症例数は少ないながら、開窓術 4 例中 2 例の術後原病関連死が報告された。2 例とも開窓後の咯血死または、創部出血死であった。開窓術は本来空洞内、または膿胸腔内血膿汁の緊急的ドレナージを目的に行われる低侵襲手術であるが、それでもアスペルギルスの血管侵襲をくい止め得なかったことになり、局所的な病態とはいえ、肺および胸腔アスペルギルス症においては、アスペルギルスが周囲臓器に高度に浸潤する前に、早期に対処すべきであると言えよう。

#### 【結語】

平成 12 年に施行された、療研参加 14 施設の肺および胸腔アスペルギルス症に対する手術例 50 例の治療成績について検討した。アスペルギルス症に対する手術術式では、昨年度の療研調査報告に比して、非肺切除術の増加傾向が認められた。肺切除術の成績は、成功率 85～90%前後と評価された。非肺切除術のうち、空洞切開・菌塊除去・閉創術の良好な成績が報告された。肺および胸腔アスペルギルス症に対する外科療法については、特に非肺切除術のヴァリエーションが増えており、今後も適宜療研で手術成績の追跡を要すると思われた。

(中島由槻)

#### 【研究協力施設】

大阪府立羽曳野病院 安光勉, 慶応大学医学部付属病院 小林絃一,

国立療養所大牟田病院 堀内雅彦，国立療養所近畿中央病院 井内敬二，  
国立療養所晴嵐荘病院 深井志摩夫，国立療養所千葉東病院 山川久美，  
国立療養所中部病院 平松義規，国立療養所療東京病院 相良勇三，  
国立療養所刀根山病院 前田元，国立療養所西群馬病院 川島修，  
国立療養所南横浜病院 小松彦太郎，聖隷三方原病院 丹羽宏，  
都立府中病院 大塚十九郎，結核予防会複十字病院 中島由槻，  
国立国際医療センター 森田敬知，埼玉県立循環器・呼吸器病センター 星永進  
京都大学医学部付属病院 和田洋巳，国立療養所神奈川病院 橋詰寿律，  
国立療養所富山病院 大橋泰良，国立療養所東埼玉病院 川城丈夫  
済生会明和病院 柏木秀雄，

**【担当幹事】**

中島由槻、荒井他嘉司、稲垣敬三、大塚十九郎、大森一光  
菊池功次、小林紘一、小松彦太郎、相良勇三、丹羽宏、  
深井志摩夫、森田敬知、山本弘、

表 1. 手術術式 (N = 50 例)

|                    | 右 | 左 | 計  |             |
|--------------------|---|---|----|-------------|
| 上切                 | 9 | 4 | 13 | 28<br>(56%) |
| 上切 + 他葉・S6 区部切     | 2 | 0 | 2  |             |
| 下切                 | 1 | 2 | 3  |             |
| 中下切除               | 1 | 0 | 1  |             |
| 全切                 | 2 | 5 | 7  |             |
| 区切                 | 1 | 1 | 2  |             |
| 空切 (瘻閉)            | 6 | 2 | 8  | 17<br>(34%) |
| 瘻閉・筋充・胸成           | 3 | 1 | 4  |             |
| 筋充                 | 1 | 0 | 1  |             |
| エアープロンベシ・<br>瘻閉・筋充 | 1 | 1 | 2  |             |
| 大網充填               | 1 | 0 | 1  |             |
| VATS 菌塊除去          | 1 | 0 | 1  |             |
| 開窓                 | 4 | 0 | 4  |             |
| 不明                 | 1 | 0 | 1  |             |

肺葉切除後の補正胸成 2 例  
肺全切除後の胸成 1 例

表 2. 術後合併症と手術成績

| 術式                    | 合併症  | 手術死<br>関連死 | 成功           |
|-----------------------|--|------------|--------------|
| 肺葉切除・区域切除<br>(N = 21) | 脳梗塞 1 → 術死<br>気管支瘻・膿胸 1 → 関連死<br>膿胸 1 → 関連死<br>乳び胸 1       | 1<br>2     | 18<br>(86%)  |
| 全切除<br>(N = 7)        | 気管支瘻・膿胸 1 → 開窓<br>膿胸 1 → 開窓 → 筋弁充填<br>対側自然気胸 1             | 0          | 6<br>(85.7%) |
| 空切 (瘻閉)<br>(N = 8)    |  | 0          | 8<br>(100%)  |
| 瘻閉・筋充・胸成<br>(N = 4)   | 気管支瘻 1 → 瘻閉・胸成<br>気管支瘻・膿胸 1 → 筋充・胸成                        | 0          | 4<br>(100%)  |
| 筋充<br>(N = 2)         |  | 0          | 2<br>(100%)  |
| 開窓<br>(N = 4)         | 右鎖骨下動脈破裂 → 関連死<br>両側胸水 → 関連死 (咯血)<br>右房内血栓<br>慢性呼吸不全 → HOT | 0<br>2     | 1<br>(25%)   |
| その他<br>(N = 4)        | 気管支瘻・膿胸 1 (エアープロンベシ)<br>→ 瘻閉・筋充・胸成                         | 1          | 3<br>(75%)   |