

登録時病名および学会分類

肺結核が最も多く 42 例 (55.3%)、続いて肺門リンパ節結核 15 例 (19.7%)、髄膜炎は 4 例 (5.3%) あった。学会分類では片側Ⅲ型が 31 例で肺結核の 73.8% を占める。Ⅱ型が 7 例あった。

BCG 接種歴とツベルクリン反応

BCG 接種歴のあるものは 36 例 (48%) ないものは 20 例 (26%) 不明 20 例 (26%) であった。ツベルクリン反応の発赤長径が判明したものは 61 例で、そのうち 36 例 (59%) が 30mm 以上であった。9mm 以下は 2 例であった。

感染源の推定

同居・別居をあわせて 43 例 (56.6%) に感染源が予想されており、そのうち父親が 21 例 (48.8%) を占める。ついで母親と祖父がそれぞれ 6 例 (14.0%) となっており父親あるいは母親を感染源とするものは 27 例 (62.8%) にのぼる。また、中には親の友人・知人からの感染が推定されるケースもあった。

発見動機

最も多いのは家族検診 32 例 (42.1%) でそのうち 25 例が保健所で発見されている。有症状のため医療機関受診をして発見されたのは 28 例 (36.8%) であった。定期検診での発見が 12 例 (自然陽転 5 例・学校検診 7 例) であった。0 歳～5 歳の乳幼児の肺結核では家族検診・定期外検診をあわせていわゆる接触者検診が 14 例 (77.8%) と多いことがわかる。同じ肺結核でも 6 歳以上になると、有症状医療機関受診が 8 例 (32%) と多かった。

症状

何らかの症状を有したものは 43 例 (57%) であり、そのうち呼吸器症状は 25 例、呼吸器以外の症状があったものは 18 例であった。全く症状がなかったのは 32 例 (42%)。症状のうち咳が最もおおく 22 例、続いて発熱 18 例であった。

発見の遅れ

症状出現すぐに、あるいは 1～2 週間以内に受診したものが最も多く有症状患者の 58% を占めた。また、医師による診断の遅れと思われる (1 ヶ月より長いもの) 症例は 8 例 (10.5%) あった。初診から診断に至るまでの期間が 3 ヶ月を超えるものは 5 例あったが、いずれも肺外結核であった。

治療

PZA を含む 3 剤以上で治療されたのは 35 例 (46%) で最も多く、H・R2 剤治療が 29 例 (38%) と続く。中には H 単独治療が 3 例あった。治療期間の判明している 70 例の平均治療期間は 7.7 ヶ月で、最短治療期間は 5 ヶ月、最長治療期間は肺結核 (Ⅲ1) に対する 18 ヶ月であった。

背景

76 例の中には帰国子女などの外国人の症例が 4 例 (中国 2 例、フィリピン 1 例、ブラジル 1 例) みられた。また、一親族の中で発病者 10 名 (うち乳幼児 2 名が髄膜炎にて死亡)・予防内服 5 名・排菌しているが入院拒否といった多問題をかかえたケースや、検診に再三勧奨しても受診に応じないケース、夜間検診を保健所が行うことにより何とか受診したケースなど様々な問題のあるケースがみられた。

D. 考察

感染源が57%に推定され身近な親族等からの感染が存在した。発見動機では家族検診が42%、有症状医療機関受診が37%、自然陽転が7%、学校検診が9%であった。このことは小児結核の患者発見においては家族検診をはじめ接触者検診が極めて重要であることを示している。小児結核は成人の感染源から感染を受け比較的早期に発症し少なからず重症化するものであり、今後発病予防策を強化していく上で接触者検診の徹底が一層重要である。一方、学校検診の占める比率は小さかった。医師の診断の遅れが考えられた症例が11%存在し、肺外結核の診断の遅れが課題である。

また、外国人の症例排菌しているが入院拒否といった多問題をかかえたケース等小児結核患者を取り巻く家庭環境には、両親の離婚例など社会的・経済的問題が存在する可能性があることも考慮しなければならない。そのような状況の中、ケースに対して最も近い存在になりうる保健所の役割が、いかに重要であるか改めて認識された。受診に難色を示す家族に対しての勧奨の徹底、治療中の内服・受診の支援体制など今後の具体的対策の検討がさらに必要である。

E. 結論

小児結核患者76例の検討をおこなった。発見動機は家族検診が最も多く、新登録患者があった場合、同居家族はもちろん、親の交友関係を含め家族以外であっても、接触をした小児に対しての検診・フォローの重要性が再確認された。

また、診断の遅れの改善が急務である。

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

国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した多剤耐性結核に対する
標準治療方式の確立に関する研究

分担研究者 森 隆 国立療養所近畿中央病院長

研究要旨

これまでの研究により、国立病院・療養所呼吸器ネットワークに所属する全国 54 施設には、相当数の多剤耐性結核（MDR）患者が受療していることが判明している。本年度は、平成 13 年 1 月以後に新たに MDR であると判明した症例について調査し、特に発病時点から MDR である症例と過去に治療歴があり経過中に MDR に進展した症例について比較し、その予後が異なること、すなわち、既治療歴のある症例の排菌停止率の低いことを明らかにした。また、そのような症例（経過中に MDR に進展する症例）を発生させないためには、感受性菌結核症例に対する初回治療の完遂が大切であるが、その重要な一手段として位置付けられる DOTS 治療の現状についても調査した。呼吸器ネットワーク所属施設群では、既にその 70%で何等かの様式にて院内 DOTS が開始されており、その 27%強の施設では全入院患者に実施されており、選別した症例のみに実施している施設を併せると、国立の結核治療施設では既に 87%の施設において、全結核病棟で DOTS を実施している現状にあることが明らかとなった。

A. 研究目的

政策医療呼吸器ネットワークは、全国の国立病院・療養所の 54 施設で構成された、結核を含む呼吸器疾患診療・臨床研究を主目的とする施設群であり、特に多剤耐性結核（MDR）患者診療はその主たる業務内容の一つである。従って、全国の MDR 患者では、このネットワーク所属施設で診療されている例数の比率が高い。耐性薬剤のない、全剤感受性菌の感染による結核治療には標準治療が存在する。しかし、少なくとも RFP と INH に耐性を示す MDR 症例に対しては、感受性菌結核に対する標準治療のような画一的な治療レジメは本来存在しない。本研究は、多数の MDR 症例の治療内容およ

び経過を分析することにより、耐性パターン別の有用な治療内容を明確にし、その予後についても治療開始時点に推測が可能かどうかを明らかとしたい。

B. 研究方法

全国に分布する、政策医療呼吸器ネットワークに所属する国立病院・療養所の 54 施設の結核診療担当医師に対し、アンケート用紙配布による調査を実施した。内容は平成 13 年 1 月以後に新しく診療を開始した MDR 症例についての症例調査、並びに各施設における DOTS 実施状況調査である。

夫々の調査のポイントは、
MDR 症例調査では、

- ①耐性菌感染による発病か治療経過中の耐性化か、
 - ②治療内容、
 - ③予後（排菌が停止したかどうか）、
- である。

DOTS 実施状況調査では、

- ①結核病棟で実施しているかどうか、
 - ②全例実施か部分実施（病棟単位、あるいは症例を選んで等）か、
 - ③外来での実施状況はどうか、
- である。

C. 研究結果

全 54 施設中 35 施設（65%）から回答を得られた。

1. 多剤耐性結核（MDR）症例調査結果

平成 13 年に入院治療を開始した結核患者全数は 3,500 症例である。

平成 13 年に治療を開始した MDR 症例は 25 症例（0.7%）である。この 25 症例中で、初回治療例（MDR 菌感染と思われる）と判明した症例は 13 例、感受性菌結核としての治療歴のある（治療経過中に MDR に移行したと思われる）症例が 12 例である。

MDR としての治療開始後に排菌停止した症例は、MDR 菌感染例で 9 例（69%）、MDR 移行例で 2 例（17%）であり、排菌持続例はそれぞれの群で 2 例（15%）と 8 例（67%）である。

予後不明（治療中断）例もそれぞれの群で 2 例ずつ存在する。

治療処方別の予後については、多岐にわたり、解析を継続している。

2. DOTS 実施状況調査結果

35 施設中で結核病棟をもたない（廃

止）病院が 2 施設あった。

33 施設中で DOTS を実施しているのは 23 施設（70%）であり、残る 10 施設では DOTS を実施していない。全結核病棟で実施しているのは 20 施設（87%）、一部の病棟で実施しているのは 3 施設（13%）である。実施病棟で全患者に実施しているのは、前者 20 施設中 9 施設、後者 3 施設中 2 施設である。治療困難者など患者を選んで実施しているのは、前者 11 施設、後者 1 施設である。外来通院患者に DOTS を実施している施設はない。

D. 考察

政策医療呼吸器ネットワークに所属して結核診療をしている国立病院・療養所群 35 施設で、平成 13 年に入院治療を開始した結核患者 3,500 例中の多剤耐性結核（MDR）症例の比率は 0.7%程度であり、特に国立の医療機関で多いということはないと考えられた。

これらの MDR 患者には、MDR 菌の感染を受けて発病したと考えられる症例と、元来は感受性菌結核症例であるが既治療の不十分さなどが原因したと考えられる MDR への進展移行例が含まれており、今回の調査では前者が 13 例、後者と考えられる症例が 12 例とほぼ半数づつを占めていた。何等かの原因により初回治療の失敗が原因して MDR に移行する症例の比率が低いものではなく、また一方では、MDR 菌の伝染を受けて発病する症例も少なくないことがわかる。RFP と INH 以外の薬剤に対する耐性パターンは症例毎に様々であり、その治療処方内容も様々である。しかし、上記の発病原因

別にその予後を見ると、治療により排菌停止に至った症例の比率は、MDR 菌感染発病による症例の 13 例中 9 例（69%、うち 1 例は切除手術施行例）であったのに比して、治療経過中に MDR に進展移行した症例では 12 例中 2 例（17%）と後者で著しく低い。この比率からも後者での治療困難者の比率が高いことが推測され、感受性菌結核の状態での初回治療完遂の重要性、MDR 菌誘導の防止の重要性を改めて強調したい。また、MDR 菌感染発病による症例の治療効果も決して高率なものではなく、伝染による新たな MDR 症例の発生も更に少なくして行かねばならない。

上記のように、感受性菌結核患者の初回治療完遂の重要性から見て、入院治療における DOTS は治療完遂率を高める良い方法と考えられるのであるが、その実施状況について、政策医療呼吸器ネットワークに所属する国立病院・療養所群で調査を行った。33 施設中 23 施設（70%）では、何等かのかたちで入院治療を DOTS で開始しており、うち 20 施設では全結核病棟で実施、3 施設では一部の病棟での実施であった。なお、全入院患者に実施しているのは実施 23 施設中 9 施設（39%）である。他の施設では、服薬や薬剤自己管理が不自由な患者のみに限ったの実施や、治療開始後 2 週間に限定しての実施である。国立病院・療養所では入院 DOTS の実施が急速に進んでいると言える。未実施の施設では、看護部での業務負担増加がその理由となっていたり、直視下ではないが他の方法で服薬は確認している、とのことであった。外来 DOTS

治療を実施している施設はなかったが、入院 DOTS による患者教育が、自院外来通院に移行した後も、治療完遂のために良い影響をもたらしていると推定される。

E. 結論

多剤耐性結核（MDR）患者は、政策医療呼吸器ネットワーク施設群への結核新入院例の 0.7% を占めている。

MDR 菌感染による初回発病者と、感受性菌結核治療歴のある再発・継続治療者が、それぞれ約半数ずつ存在する。MDR 初回治療例での排菌停止効果は、再発・継続治療例に比較して高い。MDR 菌伝染防止が重要であると共に、感受性菌患者での初回治療の完遂率をさらに高めて行かなければならない。

国立病院・療養所では約 70% の施設で、入院 DOTS を実施しており、その 39% では全結核患者に対して実施されている。感受性菌患者初回治療の不十分さに基因する MDR 症例誘導の防止策として有用と考えられる。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

分担課題 国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した多剤耐性結核に対する
標準治療方式の確立に関する研究：資料

肺抗酸菌症診断における喀痰抗酸菌検査の基礎的検討
—多剤耐性菌肺結核症例を念頭にいれて—

研究協力者 深井志摩夫 国立療養所晴嵐荘病院長

A. 研究目的

1.肺結核症例、特に耐性菌肺結核例における感染危険力の評価は感染対策上、必須であり、その際に必要な菌量の指標として喀痰抗酸菌直接塗抹は今後とも頻用される有用な検査法と考えられる。一般的に同検査法陽性を示した場合、肺結核、肺 *M.avium complex* 症（以下、肺 MAC 症）とともに大量排菌病巣の局在の検討が必要であるが、両者の胸部画像病型の差異、特に空洞の有無については必ずしも報告は多くない。両者における胸部画像所見および3日連続検痰の直接塗抹陽性頻度の差異について明らかにすることを目的とした。

2.肺結核を始めとして肺抗酸菌症診断のために抗酸菌を検出することが最も重要なことであり、そのためには菌を含む可能性が高い良質喀痰の採取が必要である。液体培地における良質喀痰の性状を明らかにすることが本研究の目的である。

B. 研究方法

1.平成11年、12年に当院へ入院した喀痰抗酸菌培養陽性例の内、肺結核102例、肺MAC症17例を対象に、胸部X-Pによる有無別の喀痰抗酸菌直接塗抹陽性陰性比率および3日連続検痰の塗抹陽性頻

度について検討した。

2.臨床的に肺抗酸菌症と診断された抗酸菌液体培地培養陽性連続66喀痰を対象に、肉眼的性状と抗酸菌直接塗抹、集菌塗抹、小川培地培養の結果との関連について検討した。

C. 研究結果

1.喀痰抗酸菌直接塗抹陽性を示した肺結核の84.1%は有空洞性であったのに対し、同検査陽性肺MAC症の58.3%は非空洞であった。3日連続検痰の直接塗抹陽性頻度は肺MAC症でやや少ない傾向にあり、また両者とも有空洞例が非空洞例に比し、高い傾向にあった。

2.喀痰抗酸菌直接塗抹、集菌塗抹陽性率および小川培地陽性率は粘性痰より膿性痰において高かったが、液体培地は小川培地では菌の検出力が低下する粘性痰であっても約3倍の検出力を有していた。

D. 結論

1.肺結核における大量排菌源の多くは空洞であるのに対し、肺MAC症では必ずしも空洞ではない。

2.粘性痰より膿性痰に菌量が多いことが示されたが、菌検出上、液体培地では粘性痰であっても許容されることが示され

た。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1.論文発表

斎藤武文、牛込雅彦、石川 淳、坂本
修：喀痰採取法 新・図解日常診療手
技ガイド 文光堂、東京、2001;426-428.

2.学会発表

1.147 回日本呼吸器学会地方

前橋、11月、2001年

2.第25回結核・非定型抗酸菌症治療研

究会、東京、6月、東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担課題 国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した多剤耐性結核に対する
標準治療方式の確立に関する研究：資料
特に多剤耐性結核の疫学・予後調査および治療法の検討

研究協力者 中野昌弘 国立療養所福岡東病院

研究参加施設および共同研究者：国立療養所福岡東病院 二宮清、国立療養所大牟田病院 加治木章、国立療養所南福岡病院 犬塚悟、国立療養所東佐賀病院 小江俊行、国立療養所川棚病院 川上健司、国立療養所熊本南病院 島津和泰、国立療養所再春荘病院 本田泉、国立療養所西別府病院 瀧川修一、国立療養所宮崎東病院 伊井敏彦、国立療養所南九州病院 岩見文行、国立療養所沖縄病院 久場睦夫

A. 研究目的

本邦における結核の統計において、これまで減少していた新規結核登録患者数および罹患率が増加に転じたなかで、高齢者や免疫低下患者に伴う結核の発病、集団感染や院内感染の増加など、緊急的に対応をはからなければならない課題が出現し、厚生省は平成11年6月「結核緊急事態宣言」を宣言することに至った。宣言の中で重点的課題の一つに多剤耐性結核対策の充実が掲げられており、これに基づき九州管内の国立療養所での共同研究により多剤耐性結核の疫学や予後および治療法を検討することにした。

B. 研究方法

1.平成13年に多剤耐性例として入院治療

を開始した結核患者の中で、再発例について前治療薬の結核剤の投与期間、服薬コンプライアンス、当時の薬剤感受性検査、合併症の有無と今回の入院時での薬剤感受性の変化について調べる。

2.平成13年に治療を開始した多剤耐性例の治療経過と予後について調べる。

3.通常の抗結核剤に薬剤耐性を示す排菌症例については、分離菌株のニューキノロン剤を含む抗結核剤（INH, RFP, EB, SM, PZA, LVFX, CFPX, SPFX）に対する薬剤感受性濃度の測定を行い治療に反映させる。

（倫理面への配慮）

診療録に基づく調査であり、患者本人が一般に特定されないように調査票には、性別と生年および施設内認識番号しか表示しないように配慮した。

C. 研究結果

平成13年、各施設で治療を開始された新規の多剤耐性結核症例を以下の表に表す。

施設名

国立療養所福岡東病院	0
国立療養所大牟田病院	1
国立療養所南福岡病院	1
国立療養所東佐賀病院	0
国立療養所川棚病院	0
国立療養所熊本南病院	0

国立療養所再春荘病院	0
国立療養所西別府病院	2
国立療養所宮崎東病院	1
国立療養所南九州病院	0
国立療養所沖縄病院	0
計	5

対象症例の性別は男性4例、女性1例であった。生年は大正生まれが1名、昭和生まれが4名（1～10年生2名、11～20年生2名）であった。

対象症例の病態は肺結核が4例、結核性膿胸が1例であった。肺結核の病型は4例ともⅡ型であり、広がり1が1例、2が2例、3が1例であった。排菌量はガフキー1～3号が3例、4～6号が2例であった。合併症は合併症なしが3例、合併症ありが2例で、糖尿病合併例と慢性関節リウマチおよび老人性痴呆症合併例が1名であった。これらの症例の多剤耐性化の原因として、発病時からINHとRFP耐性は1例有り、この例は治療歴のない症例であった。その他不完全な断続的治療でINHとRFP耐性となった例は3例あり、不明は1例であった。

症例から分離された結核菌の感受性検査においてINH・RFPの2剤のみ耐性を示したのは1例で、INH・RFP・EBの3剤のみに耐性を示したのは1例で、INH・RFP・SM・PASの4剤耐性例が1例、INH・RFP・EB・SM・KM・THおよびINH・RFP・EB・SM・PZA・THの6剤耐性例が1例ずつあった。ニューキノロン剤に対する薬剤感受性試験は本年度ほどの症例も施行されていなかった。

治療内容では、使用薬剤が2剤は1例、4

剤が3例、5剤が1例であり、ニューキノロン剤は5例中3例使用されていた。またCAMが1例に使用されていた。これらの中にはすでに耐性となっている薬剤も含まれているので、耐性化している薬剤を除くと、単剤の治療となっているのが2例でSPFXかCAMの治療となっていた。2剤治療となっているのは1例でEB+THであった。（この症例は治療3ヶ月目に排菌の停止が得られたが、心不全を併発し4ヶ月目に死亡された）

5剤治療となっているのは2例で、SM+TH+PZA+PAS+LVFXおよびEB+SM+PZA+PAS+LVFXであった。

最低3ヶ月以上治療された症例での治療効果を調べた。（排菌停止例は3例にみられた。うち2例は感受性検査上、有効な薬剤が5剤で治療されていた症例であった。そのうち1例は過去の不完全な治療により耐性化した症例、もう1例は初回耐性例であった）。

残りの1例は有効な薬剤なEB+THの2剤であり、3ヶ月目には排菌が停止していたが心不全により4ヶ月目に死亡した。

「比較的早期に死亡したため、中長期の評価が困難であった。」

排菌量の不変が2例で、有効治療薬剤がSPFXとCAMの単剤治療となっている症例であった。

D. 考察

九州管内の国立療養所で平成13年に治療開始された多剤耐性例を調査したが症例

の男：女は4：1で男性が多く、すべて60歳以上であった。再発例を含め過去に

結核の治療歴例を有す例が5例中4例あることは多剤耐性結核の成立に、過去の治療が結果的に不適切であったことが密接に関連していると推測された。また2例において易感染をきたす合併症である糖尿病や慢性関節リウマチを有しており、耐性の成立に合併症の関与が推測された。症例から分離された菌の感受性結果はINH・RFPの2剤のみ耐性は1例でINH・RFP・EBの耐性が1例、あとは4剤耐性が1例と6剤耐性が2例であり、多剤耐性の治療の難渋さが推測された。実際、中長期に排菌の停止が得られているのは、薬剤耐性数の少なく、有効な薬剤が5剤投与されている2例であった。治療内容の問題点として第1は感受性検査の結果、すでに耐性と判明している薬剤が併用療法に組み込まれている症例があり、これらを除く感受性のある薬剤を5剤を使用された2症例のみ中長期に排菌の停止状態の確認ができていない。問題点の第2は単剤治療が2例あり、数少ない感受性薬の耐性化が懸念された。第3点は、ニューキノロン薬の感受性検査が本年度の症例提出施設では採用されてな

く、ニューキノロン薬の適性使用を確率するためにも、すべての施設で行えるようにすることが今後必要である。

E. 結論

「結核緊急事態宣言」の中で多剤耐性結核対策の充実が重点的課題の一つに取り上げられていることにより、九州地区において結核病棟を有する国立療養所11施設において平成10年より12年末までに治療を開始した多剤耐性結核29症例の症例検討を行ってきた。平成13年は、登録症例5例であった。対象症例は男性が多く、すべて60歳以上であった。合併症も糖尿病、慢性関節リウマチなど抵抗減弱因子を有する例が見られた。耐性症例の病態の大多数が肺結核であり、肺結核は全例、結核病学会分類のⅡ型で、全て塗沫陽性症例であった。INH・RFPのみに耐性がみられたのは1例のみで、他の4例では3剤以上に耐性が見られた。中長期に排菌の停止が得られたのは、有効薬剤を5剤使用できた症例であった。

分担課題 国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した多剤耐性結核に対する
標準治療方式の確立に関する研究：資料

最近当院で経験した結核集団感染例に関する研究

研究協力者 力丸 暘 国立療養所盛岡病院長

研究要旨

最近当院で経験した結核集団感染例をもとに、その特徴について検討を行った。感染症例は岩手県、宮城県および千葉県に跨がる広域集団感染で、感染者数（発病者 5 人、感染者 20 人）は 50 人に及んだ。その内の発病者 3 例と感染源症例との RFLP パターンは完全に一致していた。高速交通網の整備により結核集団感染の広域化は避けられず、その広域化を最小限に食い止めるためには、結核の早期診断と接触者の徹底した管理が不可欠である。

A. 研究目的

結核集団感染に関しては、今まで多くの研究が成されてきているが、今回、我々はその臨床像の変化の有無をみる目的で、最近当院で経験した結核集団感染例を検討した。

B. 研究方法

平成 13 年当院で治療を行った肺結核 3 例（感染源 1 例、感染発病者 2 例）を中心にそれらの臨床像を検討した。遠隔地（宮城県および千葉県）の症例に関しては、電話による問い合わせを行った。また、千葉市保健所に依頼し、発病者 3 例から得られた菌株と感染源症例から得られた菌株との RFLP 分析を行った。

C. 研究結果

1. 症例 S.D. 19 才 男性(大学生)

主 訴：発熱、咳嗽

家族歴：特記すべき事なし。

既往歴：特記すべき事なし。

生活歴：17 才から煙草 1 日 20 本、18 才から飲酒歴があり時間に不規則な生活

を送っていた。

現病歴：H12 年 12 月から感冒症状が出現し、千葉県の医療機関で診療を受けていたが症状の改善がみられず、H13 年 2 月下旬岩手県に帰郷した。同年 3 月 3 日近医を受診し、胸部 X 線写真で肺炎と診断され 3 月 5 日当科紹介入院となった。

入院時現症：身長 182 cm、体重 70 kg、
血圧 98/66mmHg、脈拍 67/分・整、体温 39.9℃。長髪色白の好青年で、貧血および黄疸なく、表在リンパ節も触知されなかった。聴診上、肺ラ音・心雑音ともになく、その他の理学的所見にも特記事項を認めなかった。

入院時検査：末梢血白血球 7400/ μ l
(Ne.60.1%、Ly.26.7%、Mo.11.0%、
Eo.1.9%、Ba.0.3%)、赤沈 56 mm/h・90 mm
/2h、CRP8.0 mg/dl。その他の生化学、血清および尿検査で異常を認めなかった。喀痰から抗酸菌（PCR 法にて結核菌群、抗結核薬に耐性なし）が検出(ガフキー-10 号)されたため、ツベルクリン反応検査を行わなかった。

入院時の胸部 X 線写真は b II 2 で、図 1

のような経過を辿り H13 年 9 月に退院となった。

2.症例 S.Y. 43 才 男性(公務員)

主 訴：家族検診

家 族 歴：長男が肺結核の化学療法中

既 往 歴：特記すべき事なし。

生 活 歴：20 才から煙草 1 日 30 本
およびビール大瓶 1 日 1 本

現 病 歴：結核の接触者検診のため、H13 年 3 月 22 日当科を初診。長男の症状発現時頃からの接触歴は、H12 年 11 月下旬、H12 年年末から H13 年 1 月中旬まで、および H13 年 2 月 27 日から同年 3 月 5 日の長男入院までである。

初診時現症：身長 174 cm、体重 68 kg、
血圧 119/76mmHg、脈拍 72/分・整、体温 36.3℃。理学的に特記すべき所見を認めなかった。

初診時検査：赤沈 2 mm/h・7 mm/2h、末梢血一般検査は異常を認めず、喀痰の抗酸菌検査は塗抹陰性(PCR 法は未施行)で、ツベルクリン反応検査は発赤(68 mm X44 mm)硬結(19 mm X16 mm)であった。

入院時の胸部 X 線写真は O 型であったが、図 2 のように予防内服中に喀痰の結核菌培養が陽性となり、H13 年 5 月 21 日から INH・RMP・EMB による化学療法に変更した。尚、H13 年 5 月 22 日に撮像した胸部 CT では、右上肺野に軽い結核病巣が認められた。

3.症例 S.T. 17 才 男性(学生)

主 訴：家族検診

家 族 歴：兄が肺結核の化学療法中

既 往 歴：特記すべき事なし。

生 活 歴： 同上

現 病 歴：結核の接触者検診のため、H13 年 3 月 27 日当科を初診。兄の症状発現時頃からの接触歴は、H12 年 11 月下旬、H12 年年末から H13 年 1 月中旬まで、および H13 年 2 月 27 日から同年 3 月 5 日の兄入院までである。

初診時現症：身長 174 cm、体重 67 kg、
血圧は正常、脈拍 60/分・整、体温は平熱。理学的に特記すべき所見を認めなかった。

初診時検査：赤沈 8 mm/h・20 mm/2h、末梢血一般検査は異常を認めず、喀痰の抗酸菌検査は塗抹陰性(PCR 法も陰性)で、ツベルクリン反応検査は、二重発赤の外径(45 mm X30 mm)内径(29 mm X20 mm)で、硬結(15 mm X13 mm)であった。

入院時の胸部 X 線写真は O 型であったが、予防内服中の H13 年 4 月 17 日に撮像した胸部 CT で両中肺野に軽い結核病巣を認めたため、図 3 のように、同日から INH・RMP による化学療法に変更した。また、H13 年 5 月の喀痰培養検査で結核菌が陽性となった。

4.上記 3 症例が同一家族であったため、症例 S.D.を感染源とする家族内感染と考え、保健所を介して調査したところ図 4 のような結果が得られた。接触歴のある方の定期外検診および定期検診から発病者 5 名と感染者 20 名とが確認された。その内、発病者 3 例から得られた菌株と感染源症例から得られた菌株との RFLP 分析を千葉市保健所に依頼して行ったところ、それらの RFLP パターンは完全に一致した。

D. 考察

症例 S.D.、症例 S.Y.および症例 S.T.は同一家族なので接触の機会が多く家族内感染が生じたのも頷けるが、図4に示したような多くの感染者を出した原因を考えてみると、症例 S.D.が大学生で同級生と飲み食いする機会が多かったこと。また、郷里を離れて千葉県の大学に通うためアパート生活を余儀なくされていたこと。宮城県の発病者に関しては、症例 S.D.の高校時代の同級生で、H12 年年末から H13 年の正月までの期間夜遅くまで飲食を共にする機会が多かったこと。症例 S.D.の確定診断が、doctor's delay のためかなり進行してから付き、それまでに多くの人との接触があったこと。それから、東北新幹線を利用して頻回にしかも容易く千葉県と岩手県の間を行き来できて、両県で接触の機会が増えたことなどが考えられる。

尚、図4の感染者数は結核集団感染の規定（同一の感染源が、2 家族以上にまたがり、20 人以上に結核を感染させた場合をいう。ただし、発病者1人は6人が感染したものとして感染者数を計算する。）により計算した。

高速交通網の整備により、今後ますます本研究症例のような事例の増加が予測されるとともに、結核集団感染の広域化は避けられず、その対策が急務であると考え。そのためには、doctor's delay を最小限に抑えるための一般医家に対する結核の啓蒙とともに、一般人に対しても結核の現況を知らしめる必要があると考える。

そのようにして結核の早期診断に努めるとともに、一旦発見された結核患者の接触者に対する接触者検診を含めた徹底した管理が、広域結核集団感染の抑制に不可欠であると考え。

E. 結論

最近当院で経験した結核集団感染例をもとに、その特徴について検討を行ったところ、感染症例は岩手県、宮城県および千葉県に跨がる広域集団感染で、感染者数（発病者5人、感染者20人）は50人に及んだ。高速交通網の整備により結核集団感染の広域化は避けられず、その広域化を最小限に食い止めるためには、結核の早期診断と接触者の徹底した管理が不可欠である。

F. 研究発表

1.論文発表

1.力丸 暘:盛岡地区のリウマチ医療の分析、介護保険の状況. 平成12年度厚生科学研究費補助金(感覚器障害及び免疫・アレルギー疾患研究事業:免疫・アレルギー部門) 研究報告書、74-78、2001.

2.田村則男、宇月美和、松本不二夫、力丸 暘、国分正一、澤井高志:急速破壊型股関節症(RDC)の骨破壊部位における Urokinase Type Plasminogen Activator(uPA)および uPA Receptor(uPAR)の発現と骨破壊の関連. リウマチ 41(5): 851-857、2001.

3.力丸 暘:国立病院・国立療養所ネットワークを利用した東北ブロック

の研究（肺癌治療に対する）統括。
平成 12 年度厚生科学研究費補助金
（がん克服戦略研究事業）研究報告
書、2001.

4.力丸 暘、佐藤正男：東北地区にお

ける結核病床及び多剤耐性結核の現
状。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）研
究報告書、2001.

分担課題 国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した多剤耐性結核に対する
標準治療方式の確立に関する研究：資料

多剤耐性結核患者の治療の実態と問題点

研究協力者 阿久津 弘 国立療養所愛媛病院長

研究要旨

肺結核、および結核病棟の問題点を明らかにするために、四国の国立病院、療養所の 4 施設の現状を検討した。活動性肺結核の患者の病床占拠率は約 70%で、多剤耐性結核患者は 5~10%であった。入院患者の在院日数は約 3 ヶ月であった。退院時期の判定に関しては施設間の差が多少みられたが、喀痰陰性・培養陰性を確認する施設が多かった。また抗酸菌同定に関しては液体培地と固形培地併用している施設が多かったが、液体培地を使つての退院の判定に問題が残された。治療に関しては入院管理により適切に行われていたと考えられたが、より共通の認識が必要である。

A. 研究目的

再興感染症として肺結核が近年注目されているが、患者の高齢化、集団感染、多剤耐性結核の治療、入院期間、液体培地の使用の問題、病床運営の悩みなど問題点は多い。今回私達は、呼吸器ネットワークを利用して、四国の国立病院、療養所の 4 施設の現状、問題点を明らかにした。

B. 研究方法

四国呼吸器ネットワークに属する国立高知病院、国立療養所東徳島病院、国立療養所高松病院、および国立療養所愛媛病院の 4 施設の現状をまとめた。ただしこれは平成 13 年 10 月の時点でのまとめである。

C. 結果

結核病棟病床数は合わせて 290 床で、うち活動性肺結核病床数は 192 床であった。さらに多剤耐性結核病床数は 79 床であった。平成 13 年 9 月 1 日現在の活動性肺結核の病床に入院していた患者は 134 人で病床占拠率は約 70%であった。その中で多剤耐性結核患者は 10 人入院患者の在院日数に関しては施設間で差が認められたが、それぞれ 2~3 ヶ月、3~4 ヶ月がピークであった。一方 6 ヶ月以上の入院は 16%であった。退院時期の判定に関しては施設間の差が多少みられたが、喀痰陰性 1 回・培養陰性 1 回で行われる施設が多かった。また抗酸菌同定に関しては、液体培地の普及に伴い液体培地と固形培地併用している施設が多かったが、液体培地を使つての退院の判定に苦慮する問題があった。

D. 考察

結核の緊急事態宣言がだされ、患者数減少の頭打ちが指摘されているが、四国 4 施設の結核病床での患者に占める割合は、異なった調査時期をみても 50 から 80% 程度で、増加傾向はなかった。これは東京や大阪など大都市との違いであり、多剤耐性結核患者数にも表れている。また、病床占拠率の減少は最近の入院期間の短縮による要因も挙げられる。治療に関しては近年 DOTS の考え方も取り入れ、入院管理により適切に行われていると考えられた。

E. 結論

私達は結核患者の診断・治療・管理・病棟運営などに関して、共通の認識やより新しい対応が求められてくるものと思われる。

F. 研究発表

論文発表

1. 国立療養所における高齢者結核の現状
毛利昌史、町田和子、西村一孝ら結核
76; 533-543, 2001
2. Jiro Fujita, Yuji Ohtsuki, Kazutaka Nishimura, et al.: Immunohistochemical Distribution of Epithelioid Cell, Myofibroblast, and Transforming Growth Factor- β 1 in the Granuloma Caused by Mycobacterium avium intracellulare Complex Pulmonary Infection Microbiol. Immunol., 46, 67-74, 2002

分担課題 国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した多剤耐性結核に対する
標準治療方式の確立に関する研究：資料

キラーT細胞活性による多剤耐性結核・難治性結核の予後診断法の確立

研究協力者 岡田全司 国立療養所近畿中央病院 臨床研究センター

研究要旨

新しい予後診断法（キラーT細胞活性）：

多剤耐性結核患者及び糖尿病合併難治性結核患者 PBL では結核菌感染マクロファージに対するキラーT活性の分化・誘導低下が認められた。この一因としてこれらの患者のヘルパーTリンパ球からのキラーT細胞分化因子（IL-2,IL-6, γ -IFN）産生の低下が明らかとなった。さらに、約30例の結核患者及び多剤耐性結核患者のPBLを用い、抗15K granulyisin抗体を用いたFACS解析より granulyisin 蛋白のキラーTリンパ球上の発現が低下していることを初めて明らかにした。これらのごとより多剤耐性結核患者では結核菌に対するキラーT蛋白として granulyisin が極めて重要であることを明らかにしたとともに、逆にこれを測定することにより結核患者の予後診断法が確立されることを示した。

A. 研究目的

38年ぶりに結核罹患率の増加、集団感染が頻発、AIDSや糖尿病患者等の免疫不全疾患に高頻度に合併、薬剤耐性結核が増え、いわゆる難治性結核の対策が早急に望まれていることにより、我々の新しい予防・診断・治療の研究が必須である。

キラーT細胞の結核免疫に対する重要性が最近急に示唆されはじめたが、そのメカニズムや本当の重要性に関する研究は不明である。したがって、キラーT細胞活性と結核発病を分子・遺伝子レベルで解明する。

B. 研究方法

多剤耐性結核患者 PBL および、糖尿病合併難治性結核患者 PBL を PPD 刺激や

マイトゲン刺激した場合、結核菌感染マクロファージに対するキラーT活性の誘導を測定した。granulyisin 蛋白の15K蛋白（活性が最も強い）の部分の primer を作製した。

RT-PCR法を用い granulyisin mRNA, TRAIL mRNA の著明な低下を示した。さらに、perforin, granzymeB, FasL mRNA を測定した。

さらに、結核菌感染細胞の排除における、キラー細胞のエフェクター機構について解析することを目的として、次の実験を行いつつある。

BML 研究所永田 Dr の作製した抗 granulyisin 抗体を用いて多剤耐性結核患者 PBL を解析した。抗15K granulyisin 抗体を用いたFACS解析を行った。キラーT活性は in vitro で PBL を PPD 又は結核

死菌で刺激し、5日後の effector 細胞用い PPD パルス標的細胞のキラー活性を測定した。

すなわち、Th1 細胞機能低下のみでなく、キラー T 細胞分化因子活性低下 (IL-6, IL-2, γ -IFN は最も重要なキラー T 細胞分化因子) によるキラー T 細胞誘導を解析した。

C. 研究結果

多剤耐性結核患者 PBL および、糖尿病合併難治性結核患者 PBL を PPD 刺激やマイトゲン刺激した場合、結核菌感染マクロファージに対するキラー T 活性の誘導は極めて低いことを明らかにした。この一因としてこれらの患者のヘルパー T リンパ球からのキラー T 細胞分化因子 (IL-2, IL-6, γ -IFN) 産生の低下が明らかとなった。

さらに、結核菌感染細胞の排除における、キラー細胞のエフェクター機構について解析することを目的として、次の実験を行いつつある。BML 研究所永田 Dr の作製した抗 granulysin 抗体を用いて多剤耐性結核患者 PBL を解析した。抗 granulysin 抗体を用いた FACS 解析を行った。その結果、多剤耐性結核患者 PBL の非刺激状態及び PHA 刺激状態とも健常人に比し著明に granulysin 蛋白の実現低下が認められた。さらに多剤耐性結核患者では通常の結核患者に比し CD8 陽性キラー T と NK 細胞の granulysin 発現の著明な低下が認められた。

D. 考察

多剤耐性結核患者や糖尿病合併難治性

PBL の granulysin の発現低下が結核予後診断となりうることを明らかにした。従ってこの方法を全国の国立病院・療養所呼吸器ネットワーク (54 施設) を利用して、多剤耐性結核とキラー T 免疫の本質にせまる計画をたてている。森享班の森隆班員に参加している国立病院・療養所研究協力者の合意をすでに得た。特に国立療養所東京病院毛利院長及び東埼玉病院米丸先生の協力を得た。

E. 結論

多剤耐性結核患者及び糖尿病合併難治性結核患者 PBL では結核菌感染マクロファージに対するキラー T 活性の分化・誘導低下が認められた。この一因としてこれらの患者のヘルパー T リンパ球からのキラー T 細胞分化因子 (IL-2, IL-6, γ -IFN) 産生の低下が明らかとなった。抗 granulysin 抗体を用いた FACS 解析より granulysin 蛋白のリンパ球上の発現が低下していることを初めて明らかにした。これらのことにより通常の結核患者、特に多剤耐性結核患者では結核菌に対するキラー蛋白として granulysin が極めて重要であることを明らかにしたとともに、逆にこれを測定することにより結核患者の予後診断法が確立されることを示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

R. Ryll, K. Watanabe, N. Fujiwara, R. Hasunuma, Y. Kumazawa, M. Okada and I. Yano: Mycobacterial cord factor, but not sulfo lipid, causes depletion of NKT cells

and upregulation of CD1d1 on murine macrophages. *Microbes Infect* 2001, 3: 611-619

R. Ryll, M. Hirai, M. Okada, N. Fujiwara, I. Tomiyasu, Y. Kumazawa and I. Yano: Inhibition of TDM-induced TNF- α release by sulfo lipid: a potential new virulence mechanism of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiol. Pathogenesis* (in press)

Okada M, Tanaka T, Inoue Y, Yoshida S, Ohara N, Yamada T, Matsumoto M, Sakatani M and Mori T: New (DNA-Recombinant BCG- and Subunit-) Vaccination against tuberculosis and cytotoxic activity. Thirty-Sixth Tuberculosis and Leprosy Research Conference. 2001, p.127-133

M. Okada, Tanaka T, Inoue Y., Katayama Y., Yoshida S., Ohara N., Yamada T., Kayagaki N., Yagita H., Okumura K. Sakatani M. and Mori T.: DNA and recombinant BCG vaccination against tuberculosis and cytotoxic activity in the patients with multi-drug resistant tuberculosis. Thirty-Fifth research conference on tuberculosis and leprosy 2000 p.197-201

Okada M, Yoshida S, Ohara N, Yamada T, Kaneda Y, Tanaka T, Kita Y, Kuwayama S, Muraki Y, Kanamaru N, Fukuda N, Inoue Y, Matsumoto M, Sakatani M, Mori T: Novel DNA and Recombinant BCG Vaccinations against Tuberculosis by the Augmentation of Cytotoxic Activity. The Awaji International Forum on Infection and Immunity. 2001, P-049

Okada M, Yoshida S, Ohara N, Yamada T, Inoue Y, Minamoto S, Sakatani M, Mori T: DNA and recombinant BCG vaccination against tuberculosis by the augmentation of cytotoxic activity. *Faseb Journal* 2001, A1008

Ryll R, Watanabe K., Fujiwara N., Hasunuma R., Kumazawa Y., Okada M. and Yano I.: *Mycobacterial cord factor*, but not sulfolipid causes depletion of NKT cells and upregulation of CD1d1 on murine macrophages. *Microbes Infect* Vol3 No.8 611-619,2001

M. Okada, Y. Katayama, Y. Inoue, M. Yotsumoto, K. Yasumitsu, S. Hosoe, S. Yoshida, N. Ohara, T. Yamada, M. Sakatani and T. Mori: Analysis of CTL activity in the patients with multi-drug resistant tuberculosis and development of new vaccination by the induction of CTL using murine model. *Faseb Journal*. 2000, A 1061

岡田全司 : 結核感染「感染症発症の分子機構—宿主と病原体の分子の攻防」2001 *Molecular Medicine*, 投稿中.

岡田全司 : 結核治療用 DNA ワクチン. *Medical Technology*2001, 投稿中

2. 学会発表

岡田全司、田中高生、喜多洋子、井上義二 : 結核に対する新しい DNA ワクチンの開発 日本細菌学会関東支部会 シンポジウム、2001 (in press)

岡田全司 : 新しい抗結核ワクチン開発の現状 シンポジウム「結核免疫学の動向と課題」第 77 回日本結核病学会総会、2002 (in press)

岡田全司、Steven Gillis：抗結核キラーTリンパ球とリコンビナント BCG-DNA-ワクチンの開発による新しい予防・診断・治療法；新しい診断法の開発に関する研究。ヒューマンサイエンス振興財団 外国の研究機関等への委託事業 2001, 全 12 ページ, 印刷中

岡田全司、田中高生、源誠二郎、井上義一、細江重人、坂谷光則、森隆：結核に対する新しい DNA ワクチン開発 Hsp65DNA- , IL-12DNA- , 及び γ -IFN DNA-ワクチン。結核 2001, 76 : 645
田中高生、井上義一、源誠二郎、細江重人、坂谷光則、森隆、岡田全司：結核に対するリコンビナント BCG ワクチンの開発。結核 2001, 76 : 345

岡田全司、田中高生、吉田栄人、山田毅、大原直也、井上義一、源誠二郎、細江重人、坂谷光則、森隆：結核に対する新しい DNA ワクチン及びリコンビナント BCG ワクチンの開発。実験結核研究会 2001, 71 : 28-29

岡田全司：抗結核キラーTリンパ球とリコンビナント BCG-DNA-ワクチンの開発による新しい予防・診断・治療法。平成 12 年度 日米医学協力計画 結核・ハンセン病専門部会年次報告書 (ANNUAL REPORT 2000 U.S.-JAPAN COOPERATIVE MEDICAL SCIENCE PROGRAM TUBERCULOSIS AND LEPROSY PANEL) 2001, p.42-51, 日米医学協力計画 結核・ハンセン病専門部会 U.S.-JAPAN COOPERATIVE MEDICAL SCIENCE PROGRAM TUBERCULOSIS AND LEPROSY PANEL

岡田全司、螺良英郎：結核ワクチン「感染症における免疫とワクチン」臨床と微生物 2001, 出版中

Okada M, Tanaka T, Yoshida S, Ohara N, Yamada T, Matsumoto M, Inoue Y, Minamoto S, Sakatani M and Mori T: DNA and Recombinant BCG Vaccination against Tuberculosis by the Augmentation of Cytotoxic Activity. 11th International Congress of Immunology. 2001, Stockholm, SWEDEN

Okada M: New (DNA-, Recombinant BCG- and Subunit-) Vaccination against tuberculosis and cytotoxic activity. US-JAPAN Cooperative Medical Science Program (Thirty-sixth research conference on tuberculosis and leprosy) 2001, New Orleans, U.S.A.

Okada M., et al., Synergistic anti-tumor effect of the IL-6 gene, IL-6 receptor gene and gp130 gene therapy on murine and human cancer, 92nd American Association for Cancer Research, 42:874, 2001.

結核に対する新しい DNA ワクチン、リコンビナント BCG ワクチンの治療効果
田中高生、井上義一、源誠二郎、細江重人、坂谷光則、森隆、岡田全司 日本薬学会 121 年会 札幌 2001 年 03 月 28 日 -30 日

結核に対する新しい DNA ワクチン及びリコンビナント BCG ワクチンの開発。
岡田全司、田中高生、吉田栄人、山田毅、大原直也、井上義一、源誠二郎、細江重人、坂谷光則、森隆：第 71 回実験結核研究会 沖縄 平成 13 年 4 月 19 日