

核の臨床的検討 結核 2002, 77(10):700

坂谷光則: 結核診療の最前線 医療従事者の結核 問題点と対策 日本呼吸器学会雑誌 2002, 40:61

吉田亮, 安光恵一, 新井徹, 井上義一, 鈴木克洋, 坂谷光則: 当院における初回治療例の結核菌薬剤感受性検査の推移について 結核 2002, 77(3):317

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

分担研究課題 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 資料

1) 北海道における結核データベースの構築

研究協力者 清水哲雄 国立療養所道北病院 病院長
(共同研究者 藤兼俊明 国立療養所道北病院)

A. 研究目的

今後予想される呼吸器ネットワークとしての全国的な共同研究（例として臨床評価指標など）に対応できる基盤を整備する必要がある。また、北海道の結核診療における国立医療機関の占める役割が大きい（新規登録肺結核活動性患者の 52.9%、喀痰塗抹陽性初回治療患者の 84.2%を占める。2001 年）。従って、国立医療機関において結核に対する良質の医療を提供し、地域に拡大していくことが重要である。そこで、今年度は、北海道における結核診療の実態を、実際に診療する視点から明らかにすることを目的として、結核診療データベースの構築を試みた。併せて、肺結核の標準治療 A 法の効果と実施上の問題点を明らかにするとともに、A 法実施率の向上を目的とした。

B. 研究方法

2002 年 1 月以降に道内 4 国立医療機関（国療札幌南、国立函館、国療帯広、国療道北）で新たに結核と診断した患者情報を、診断時、退院時、治療終了時に調査する。各時期の調査票をリアルタイムに収集し、情報を適宜に報告する。

なお、倫理面への配慮として、調査票は匿名で記載し、統計的な数値以外は公表しないこととした。

C. 結果

2002 年 12 月末現在、道内 3 病院より 184 名（道北；88 名、札幌南；74 名、函館；22 名）が登録された。平均年齢は 62.2 才で男性が 60.9%を占め、施設間に差はなかった。発見動機では、自覚症状、他疾患診療中、一般検診、接触者検診の順であるが、検診発見の比率には施設間で差がみられた。

種々の危険因子を有する症例が 26.2%を占め、糖尿病、癌などが挙げられた。

治療は、PZA を含む 4 剤治療である A 法が 37.5%（3 病院間の分布；32.4-40.9%、以下同）で、施設間で差を認めず、3 剤治療である B 法が 56.5%（45.5-60.8%）と半数以上を占めた。A 法を実施しなかった理由としては、年齢が最も多く、病状軽微、全身状態不良、肝機能障害、の順に挙げられた。80 才未満、喀痰塗抹陽性患者 82 例に限って調べると、A 法実施率は 53.7%（47.1-65.5%）であり、施設間での差が広がった。これらの群で A

法を実施しなかった理由を調べると、なお年齢が多く挙げられ、以下、肝機能障害、全身状態の不良、病状軽微が挙げられた。

年齢別に A 法実施率をみると、全例では、60 才台で 61.1%、70 才台で 18.8%、80 才台で 0.0%と低いことに加え、20 才台でも 35.0%と低かった。20 才台で低い理由として、検診（一般・接触者）で発見された喀痰塗抹陰性患者の多くで B 法が実施されていた。しかし、喀痰塗抹陽性患者に限っても、20 才台で 75.0%、50 才台で 76.5%、60 才台で 54.5%、70 才台で 23.3%と低かった。

該当患者の全例が登録された道北病院における排菌陽性患者の入院期間を Kaplan-Meier 法で計算すると、50%退院期間は 97 日、90 日における退院率は 39.9%であった。また、A 法実施患者の 50%退院期間（68 日）は他法実施患者（92 日）と比較して有意に短かった。菌陰性化率は、30、60、90 日における陰性化率がそれぞれ A 法実施患者で(24.0%、68.0%、88.0%)、他法実施患者で（39.8%、58.0%、74.3%）であり、A 法実施患者の早期の陰性化率は低かったが、60 日以降には高い傾向を示した。

D. 考察

今回の結果から、北海道の結核治療における標準治療 A 法の実施率が低かった。平成 12 年度結核緊急実態調査の結果と比較すると、60、70 才台の実施率が低いことがひとつの要因と考えられた。種々の合併症や肝機能障害を併発している場合において注意は必要であるが、A 法が第一選択の治療法であることを浸透する必要がある。さらに、20 才台のおもに検診発見の喀痰塗抹陰性患者において B 法が実施される例が多かった。また、A 法を実施しなかった理由として約 30%が病状軽微を挙げられた。結核は慢性感染症であり、将来にわたり再燃を注意すべき疾患である。そのためにも、現時点での病状のみにとらわれず、最強力の治療を行うことが重要である、との意識改革が必要である。

データベース構築上の問題点として、リアルタイムの情報収集が困難であった。現時点での登録患者数は 2001 年の 3 病院の新規結核患者数と比較して 64.8%に留まり、患者数が減少しつつあるとはいえ、低率であった。理由としては、ある程度データがそろってから記載する、種々のフォーマットに記載する代わり既存の退院時要約を代用する、等により登録、調査票の送付が遅れていることが考えられた。北海道における A 法実施率が低いことから、データベースに蓄積しつつある各施設の実施率を報告していくことで、A 法実施率の向上を目指した。しかし、情報の還元が遅れ、効果は不十分と考えられた。

また、各施設の対象患者全例を把握しているかどうかデータの情報信頼性にとって重要である。とくに、各種の臨床評価指標は分母となる対象者数の正確を期する必要がある。さらに、転院治療の場合に治療終了時の情報把握が困難であることが予想される。治療の完遂率、再発率などの調査には保健所との連携が重要であるが、医療機関同士の直接の情報交換も必要であり、その確保が今後の課題と思われる。

E. 結論

北海道の結核治療において標準治療 A 法の実施率は低く、なお改善の余地が大きい。リアルタイムでの情報収集が困難であり、全例の把握ができていないかの点を含め、臨床評価指標においても注意すべきである。

G. 研究発表

藤兼俊明、他：道内国立病院ネットワークにおける結核データベース構築の試み、第 53 回日本結核病学会北海道支部総会、2003 年 2 月。

分担研究課題 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 資料

2) オステオポンチンの結核症および耐性結核症における臨床的意義

研究協力者 上出利光 北海道大学遺伝子病制御研究所 教授

研究要旨

オステオポンチン(OPN)はサイトカイン様作用を有し、Th1-cytokine 誘導に重要な役割を果たすことが動物実験で報告されている。感受性結核と耐性結核症で血中 OPN の臨床的意義を検討した。OPN, IFN- γ , IL-18 は感受性結核患者で有意に高値であり、また病変の広がりが広いほどより増加していた。感受性結核患者で IFN- γ , IL-12, IL-18, OPN の間には正の相関が認められた。また感受性結核患者では治療が奏功し病勢が改善するに伴い血中 OPN は低下した。症例数が少なく統計学的検討はできないが、5例の耐性結核患者は広がり2および3でも OPN は低値であった。血中 OPN, IFN- γ , IL-18 は病変の広がりと相関しており、その増加の程度は病勢を反映している可能性が示唆された。

A. 研究目的

ヒトオステオポンチン (OPN) は RGD 認識部位を有する磷酸蛋白であり、サイトカイン様作用を有している。OPN は Th1 cytokine 誘導に重要な役割を果たすことが、OPN 欠損マウスを用いた実験で証明され、特に IL-12 誘導への関与が重要視されている。また、断片化された OPN 自体も機能を有する可能性が報告されている。本研究では人における各種 OPN(断片化分子)に対する特異抗体の作成と ELISA 系を確立するとともに、結核における OPN の役割を検討するとともに、耐性結核患者において OPN がどのように変動しているかを含めて、その臨床的意義を検討した。

B. 研究方法

未治療の結核患者 54 例 (感受性結核患者)、耐性結核患者 5 例と健常者 25 例を対象とした。血中の IFN- γ , IL-12, IL-18, OPN を、特異抗体を用いた ELISA によって測定した。結核患者 19 例に関しては治療前後の血中 OPN を測定しその変動を検討した。患者および健常者に研究目的を十分説明し、informed consent を得てから研究を行っている。

C. 研究結果

感受性結核患者で OPN, IFN- γ , IL-18 は感受性結核患者で有意に高値であり、また病変の広がりが広いほどより増加していた。IFN- γ , IL-12, IL-18, OPN の間には正の相関が認められた。また感受性結核患者では治療が奏功し、病勢が改善するに伴い血中 OPN

は低下した。症例数が少なく統計学的検討はできないが、5例の耐性結核患者では拡がり2および3でもOPNは低値であった。

D. 考察

感受性結核患者に関しては血中OPN、IFN- γ 、IL-18は病変の拡がりと同様であり、その増加の程度は病勢を反映している可能性が示唆された。耐性結核患者において、病変の拡がりの程度が強い症例でも低値であり、OPNをはじめとするTh1 cytokineの産生低下が存在する可能性も示唆される。また、健常日本人を対象とし、OPN遺伝子多型を検討した結果T-443CとT-616Gのpromoter領域のOPN遺伝子多型をallele specific PCRで検出する系を確立することができており、今後、OPN遺伝子多型と結核発症および耐性結核との関連を検討していく予定である。北海道地区で問題とされるロシア人のビザなし渡航による耐性結核の蔓延に関する検討に関しては、北海道においてロシア人の結核症の登録はなく、残念ながら検討できなかった。

E. 結論

結核症にOPNは病変の拡がりと同様であり、その増加の程度は病勢を反映するマーカーとして期待される。また、耐性結核については、OPNの免疫学的意義に関して遺伝子多型も含めて今後さらに検討する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Uchio E, Matsuura N, Kadonosono K, Ohno S, Uede T.: Tear osteopontin levels in patients with allergic conjunctival diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*240:924-928.2002.

Ohshima S, Yamaguchi N, Nishioka K, Mima T, Ishii T, Umeshita-Sasai M, Kobayashi H, Shimizu M, Katada Y, Wakitani S, Murata N, Nomura S, Matsuno H, Katayama R, Kon S, Inobe M, Uede T, Kawase I, Saeki Y.: Enhanced local production of osteopontin in rheumatoid joints. *J Rheumatol.* 29:2061-2067.2002.

Chiba S, Okamoto H, Kon S, Kimura C, Murakami M, Inobe M, Matsui Y, Sugawara T, Shimizu T, Uede T, Kitabatake A.: Development of atherosclerosis in osteopontin transgenic mice. *Heart Vessels.* 16:111-117.2002.

Ohshima S, Kobayashi H, Yamaguchi N, Nishioka K, Umeshita-Sasai M, Mima T,

Nomura S, Kon S, Inobe M, Uede T, Saeki Y.: Expression of osteopontin at sites of bone erosion in a murine experimental arthritis model of collagen-induced arthritis: possible involvement of osteopontin in bone destruction in arthritis. *Arthritis Rheum.* 46: 1094-1101.2002.

Yumoto K, Ishijima M, Rittling SR, Tsuji K, Tsuchiya Y, Kon S, Nifuji A, Uede T, Denhardt DT, Noda M.: Osteopontin deficiency protects joints against destruction in anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.*99:4556-4561.2002.

Kim JH, Skates SJ, Uede T, Wong Kk KK, Schorge JO, Feltmate CM, Berkowitz RS, Cramer DW, Mok SC.: Osteopontin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer.*JAMA.* 287: 1671-1679.2002.

Koguchi Y, Kawakami K, Kon S, Segawa T, Maeda M, Uede T, Saito A.: *Penicillium marneffe* causes osteopontin-mediated production of interleukin-12 by peripheral blood mononuclear cells. *Infect Immun.*70: 1042-1048.2002.

Kon S, Yokosaki Y, Maeda M, Segawa T, Horikoshi Y, Tsukagoshi H, Rashid MM, Morimoto J, Inobe M, Shijubo N, Chambers AF, Uede T.: Mapping of functional epitopes of osteopontin by monoclonal antibodies raised against defined internal sequences. *J Cell Biochem.* 84: 420-432. 2002.

2. 学会発表

猪股慎一郎、上出利光他：結核患者におけるヒトオステオポンチン(OPN)の臨床的意義の検討。第42回日本呼吸器学会総会。仙台、4月4日-6日

市村志保、上出利光他：サルコイドーシスにおけるオステオポンチンの検討。第42回日本呼吸器学会総会。仙台、4月4日～6日

猪股慎一郎、上出利光他：結核患者における血中オステオポンチン(OPN)の臨床的意義の検討。第43回日本呼吸器学会総会。福岡、3月13日～15日

分担研究課題 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 資料

3) 呼吸器ネットワークを用いた放浪する多剤耐性結核患者に関する研究

研究協力者 黒田清司 国立療養所盛岡病院 病院長
(共同研究者 木村律三 国立療養所盛岡病院 呼吸器科医長)

研究要旨

最近当院で経験した放浪する多剤耐性患者をもとに、治療上および法的問題点について検討を行った。全国 12 都道府県の 50～60 ヶ所の病院を転々として入退院を繰り返した多剤耐性患者につき、治療及び対応についての問題点を検証した。当院での入退院は計 7 回、入院期間は延べ 64 日に及び(6/5～9/22)、その間の入院経過から、結核予防法 29 条に基づく隔離治療拒否患者について呼吸器ネットワークを用いての情報交換の有用性や治療上および法的問題点が明らかになった。

A. 研究目的

結核予防法に基づく隔離治療拒否患者についての対応は各病院で異なり、各々で独自に行っているため、明らかな問題点が不明であった。今回、我々は治療拒否をする多剤耐性患者への組織的な対応の困難さと治療面・法的問題点を検討した。また、呼吸器ネットワークを用いての情報収集に関しても考察した。

B. 研究方法

当院に入院した放浪する多剤耐性結核患者について生じた種々の問題点を解析、検討した。また、地域の医師会の対応や、救急体制、保険所へ与えた影響なども検討し、派生した事態より現行結核予防法の矛盾点も検討した。また、本患者の治療に適した病院の検索などに呼吸器ネットワークを活用し、その結果を述べる。
(倫理面への配慮) 個人の特定は出来ないよう配慮された。

C. 研究成果

患者の概要は以下のとおり。

- 1) 主訴；労作後の呼吸苦、息切れ。
- 2) 現病歴；49 歳、男性。住所不定。平成 10 年 7 月、東京都台東保健所で肺結核(bⅢ1)を指摘された。その後、全国 12 都道府県の 50～60 ヶ所の病院を転々とし入退院を繰り返した。平成 14 年 4 月に国立療養所南岡山病院で、INH, RFP および SM, PZA への多剤耐性が確認された。平成 14 年 6 月 5 日、盛岡市の繁華街交差点で倒れ、救急車

にて当院に搬送入院した。

- 3) 家族歴・家族環境；父死亡。妹以外の5人の異母兄弟は消息不明。離婚した妻と子供が岩手県南に居住。
- 4) 入院後の経過；入院後、数回自己退院を繰り返した。途中で岩手県の県立病院や東北管内の国立療養所に入院したが、やはり自己退院した。当院での入退院は計7回、入院期間は延べ64日に及んだ(6/5～9/22)。
- 5) 入院時検査結果(主たるものを示す)：末梢血；WBC10700、生化学；K 5.2, UA 9.2, CRP2.2, 血液ガス；PH7.427, P02 88.8mmHg, PC02 41.3mmHg, SP02、96.9%、痰細菌(-)、尿一般および便一般、正常、ECG 正常、胸部XP；左肺に膿胸、右肺に慢性の浸潤影を認めた。喀痰抗酸菌検査；G8～10号、液体培地で培養(+).結核菌群PCR(+).ATMP(PCR-)、感受性試験；INH、RFP、及びSM、CPFXに完全耐性
- 6) 診断：①多量排菌の多剤耐性肺結核(bⅢ3pl)、及び左結核性膿胸、②鉄欠乏性貧血、③高尿酸血症④そけいヘルニア
- 7) 結核診査協議会の見解(盛岡、二戸)：病状が重症で他者への感染の危険性があり、入所命令が承認された。
- 8) 治療：入院時TH、EB、PZA、KM、CSを投与し、その後INH、RFP、KM、PZA投与。

D. 考察

当院での問題点とその対策

- 1) 患者側；①多剤耐性結核；INH、RFPに耐性を有する多剤耐性結核で他人に感染、発病すれば難治性結核となる可能性が高い。患者はINH、RFR、SM、CPFXに完全耐性でEBに不完全耐性を有している。②大量排菌；患者はG8～10号を常時排菌しており、感染危険度が極めて高い。③左膿胸で、治療継続しても治癒する可能性は低く、持続排菌していくものと考えられた。極めて重症の状態にある。④中学生時、特別学級に属しており、精神遅滞の状態で言葉による説得ができない。逸脱行為が目立ち、治療を拒否し、自己退院を繰り返す。放浪癖もあり、一般社会人に感染する可能性がある。⑤人格に著明な偏りがあり、反社会的である。
- 2) 病院側その他①現行の29条には、法的拘束力がなく、多剤耐性患者でも治療を拒否し、希望すれば退院できる。その為、継続的な隔離治療ができない。②部屋の鍵は一ヶ所は開けておかなければならない(パニック防止、人権面から)。③日中のみならず夜間も現在の看護体制では常時の看視・管理はできないため何時でも外出できる。④他病棟に抜け出し、一般病棟の患者や職員に感染する可能性がある。⑤国、県(感染症課)、他の病院、警察、消防署の協力が得られても、29条の拘束力のなさから、入退院の繰り返しに終始する。
- 3) 対策：現行法下では、院内対策チームを組織し、国、県(感染症課)、県内・東北地区の結核病床を有する病院が連携して、密に連絡と協議を行う。警察、救急隊の協力を得

て対応した。

公的機関の見解(抜粋)

- 1) 厚生労働省結核感染症課(平成 14 年 9 月 18 日)現行の結核予防法に基づく入所命令に強制力はない。しかし、今回の本事例は 1 つの重要な課題として捉えており、今後法改正についても検討したい。
- 2) (財)結核予防会結核研究所対策支援部①他者への感染性；感染の危険性はあるが、結核予防法に強制力がないことから、患者が自己退院すれば、説得して入院させる方法しかない。②参考となる同様の事例：自己退院する患者は大勢いるが、地域の保健所が家庭訪問を行って対応している。
- 3) 岩手県保健福祉部；①多量排菌のため感染危険度が増加し、多剤耐性結核の二次感染者のリスクが上昇する。②当該患者は重症例で進行すれば生命の危険があり保護が必要である。③医療の継続には入院の継続が必要(患者の健康維持)である。④移動(徘徊)するため感染症が蔓延する恐れがあるが、治療の継続が困難である。

当該患者の対応についての緊急会議

盛岡市医師会、岩手県保険福祉課、岩手医科大学、岩手県立病院、当院により行われた。

- 1) 他者への感染防止の立場から保護措置が必要。しかし、結核予防法では患者の身柄の拘束ができない。他者への感染防止を重点にし、患者の行動制限を含めた保護措置の実施。
- 2) 精神科医師による診察の実施。上記結核・精神併設施設への転院の検討。などが話し合われた。それらの提案に基づき、ネットワークを用いて治療継続が可能な転院先として精神科と結核病棟を併せ持つ病院の情報を収集し、依頼等をスムーズに行うことが可能であった。

以上より問題点と今後への提案を述べる。

- 1) 結核予防法は治療に応ずる患者の法律であり、治療拒否患者にはその効力がない。
- 2) 治療を拒否し、精神障害を有する患者に対しては併設施設への入院を検討すべきである。
- 3) しかし、治療拒否患者の大部分は精神障害がなく対応困難として放置されており、これらの患者には保護措置が必要である。
- 4) 精神保健福祉法に基づく強制入院には措置入院と保護入院がある。強制力の強い措置入院は人権上成立し難い状況にある。
- 5) 他者への感染や事件性の危険が極めて高いため入院施設における感染面、治療面の適性管理が必要である。これらのことから以上の対策が必要になる。

E. 結論

多剤耐性結核では治療する意志がなく感染を広める危険性のある患者に対して、地域ぐるみの対策と人権を考慮しながらの法的な特例が必要と考えられた。

F. 健康危険情報：このような放浪する多剤耐性結核患者は都市部には多数存在する。

G. 研究発表

1. 論文発表

木村律三:第3回国立療養所盛岡病院結核医療研修会総括、掲載予定

黒田清司：Front Essay; 変化する医療制度、Brain Nursing 18(12): 1,2002

2. 学会発表

木村律三、黒田清司：放浪を続ける多剤耐性肺結核患者の問題点、平成14年度東北地区国立療養所胸部疾患共同研究会2002,10、福島

木村律三、杉江琢美、佐藤正男、水城まさみ、黒田清司、水野和久:放浪する多剤耐性結核患者の問題点、発表、第3回国立療養所盛岡病院結核医療研修会、2002,11,30(盛岡市)

木村律三、杉江琢美、佐藤正男、水城まさみ、黒田清司、水野和久:放浪する多量排菌、多剤耐性肺結核患者の問題点、発表、第76回日本呼吸器学会東北地方会、第106回日本結核病学会東北地方会、2002,2,15(盛岡市)

木村律三：多剤耐性結核と非定型抗酸菌症の治療、岩手肺疾患研究会、2002,3、盛岡

木村律三：多剤耐性結核の症例についての検討、東北地区国立療養所胸部疾患研究会、2002,10、山形

木村律三：肺結核治療困難例とその対策、第1回国立療養所盛岡病院結核医療研修会、2002,11、盛岡

分担研究課題 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 資料

4) 多剤耐性結核に対する標準治療の作成に関する研究

研究協力者 深井志摩夫 国立療養所晴嵐荘病院 病院長

A. 研究目的

多剤耐性結核の治療上、菌そのものが増殖力が低下しているとされる生菌を培養することが重要である。平成 12 年に発刊された新結核菌検査指針の中で NALC・NaOH 法による前処理法、液体培地による分離培養法が推奨されて以来、これら方法が広く使用されるようになり、耐性菌の培養上でも注目されている。自施設では液体培地導入以来、培養を全検体、小川培地と併用により行なっているが、今回、雑菌汚染を軽減するために前処理法を強化した前後の抗酸菌検出状況について液体培地、小川培地別に比較検討した。

B. 研究方法

- ① 前処理法変更前（平成 14 年 1 月～2 月）：スプタザイムで 2 回溶解、遠沈し、さらに 2%NaOH・NALC により溶解、遠沈後、1ml の PBS で溶解し、小川培地へは 100 μ l、液体培地へは 500 μ l 注入した。同前処理法は液体培養に使用した MB/BacT ALERT3D の標準法である。この時期の全検体は 751 件で、いずれかの培養法により陽性を示した検体は 110 検体（結核菌群 50 検体、非結核抗酸菌 60 検体）であった。
- ② 前処理法変更後（平成 14 年 5 月～8 月）：2%NaOH・NALC 処理を 1 回から 2 回にし、転倒混和を丁寧に行い、2 回目の 2%NaOH・NALC 処理後に 10 分間の静置を加えることにより雑菌処理を強化した。この時期の全検体は 1510 件で、陽性検体は 255 件（11 月 25 日現在、結核菌群 53 検体、非結核抗酸菌 61 検体、同定検査未施行及び結果未着 141 検体）であった。

C. 研究結果

雑菌汚染率は 7.2%から 5.2%へ低下し、抗酸菌培養陽性率は 14.6%から 16.9%へ増加した。全陽性検体に対する液体培地の検出率および小川培地の検出率はそれぞれ 89.1%、82.7%から 99%、67.0%へと推移した。また前処理法変更前に結核菌群に認められた液体培地陰性・小川培地陽性検体が 8 例（16.0%）が前処理法強化後、1 検体（0.8%）へ著減した。

D. 考察

抗酸菌症診断上、迅速診断法としての抗酸菌核酸増幅同定法の有用性は認められるが、同法が死をも検出してしまふことや菌薬剤感受性の判定、治療効果の評価等から培養法にとって代わるものではない。しかし、そうはいつても小川培地による培養では検出感度、陽性までに要する日数の点から不十分であることが明らかにされ、多くの施設において液体培地による培養が導入されている。私達が採用している MB/BacT ALERT3D は 1996 年米国 FDA に認可された自動抗酸菌培養システムで少ない人員で多量の検体を取り扱うことができる。

本研究では検出感度に焦点を当て、小川培地との比較から検討したが、当初の結果、液体培地による培養は非結核性抗酸菌の検出には優れていたが、結核菌群に対しては必ずしも良好ではなく、我々を失望させる結果であった。この原因として前回の本研究会で指摘された雑菌汚染による影響を考え、検討した。つまり液体培地は雑菌汚染が起きやすく、その際、抗酸菌の検出は不能になるのに対し小川培地では雑菌汚染があつたとしても培地面の一部に抗酸菌のコロニーを認めることがあり、検出可能になる（小川培地陽性・液体培地陰性）。尚、非結核性抗酸菌検出例は比較的多くの incidental isolation、colonization を含むことから膿性度の強い喀痰はあまりなく、この問題は大きくはなかつたと考えている。こういったことから検体前処理法を強化したところ、液体培地の検出感度が向上し、満足できる結果を得た。検体の前処理による雑菌除去をどの程度にするかは扱う検体の性状に左右され、雑菌処理を強めたため抗酸菌検出率が低下する可能性も当然ある。いずれにしてもメーカーが勧める標準法がその施設の良い方法ではないことに留意すべきであり、常に得られた結果をフィード・バックし、精度管理に心がける必要がある。その際、抗酸菌検出率、雑菌汚染率に加え、液体培地・小川培地不一致例の相対比率が有用な指標と考えられる。

E. 結論

1. 分離培養による妥当な抗酸菌検出率を得るために施設毎の適切な前処理法の選択が重要である。
2. 前処理法の妥当性の評価上、抗酸菌検出率、雑菌汚染率に加え、液体培地・小川培地不一致例の相対比率が有用な項目である。

F. 健康危険情報

特に認められなかつた。

分担研究課題 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 資料

5) 国立療養所東埼玉病院における入院時結核菌薬剤感受性の検討 ——1994年から2001年までの集計——

研究協力者 川城丈夫 国立療養所東埼玉病院 病院長
(共同研究者米丸 亮 国立療養所東埼玉病院)

研究要旨

長年減少してきた結核罹患率が近年増加し、結核菌薬剤耐性率は倍増したと報告された。しかし、耐性率の増加を報告した調査では、結核菌薬剤感受性検査には比率法の採用と基準濃度の変更がなされていた。本研究では1994年～2001年に国立療養所東埼玉病院に入院した患者から得られた結核菌の薬剤感受性結果を集計し、当院において薬剤耐性率が増加しているか否かを検討した。初回治療例における完全耐性率はINH 1.8%, RFP 0.96%, SM 5.2%, EB 0.80%, MDR 0.32%であり、再治療例での完全耐性率はINH 11.2%, RFP 11.8%, SM 7.1%, EB 2.4%, MDR 7.1%であった。これらの耐性率に経年的な増加を認めず、1994年～1997年と1998年～2001年での耐性率にも統計学的に有意な増加を認めなかった。わが国における従来の報告との比較では、初回治療例で薬剤耐性率の増加を認めず、再治療例の割合およびその薬剤耐性率は低値であった。今日HRS(E)を主軸とした多剤併用療法が標準化されているが、今回の結果から多剤併用療法は結核菌の耐性獲得を誘導しにくいと考えられた。

A. 研究目的

我が国において長らく減少してきた結核罹患率は近年明らかな増加傾向を認め、結核制圧への取り組みをさらに強化するために1999年7月結核緊急事態宣言が提起された。結核増加の要因には、人口構成の高年齢化と診断における patient's delay, doctor's delay があると想定される。

また、結核療法研究協議会(療研)では長年にわたり結核菌の薬剤耐性率を追跡してきたが、その1997年調査では結核菌薬剤耐性率が倍増していた(1)。これを受けて緊急事態宣言にも多剤耐性(Multiple drug resistance : MDR)結核の増加に対する危惧が表明された。

しかし、1997年療研調査における結核菌薬剤感受性検査は測定法と耐性基準濃度に変更されており、これが薬剤耐性率に影響を与えた可能性がある。そこで、本研究では国立療養所東埼玉病院における最近8年間の結核菌薬剤感受性結果を集計し、本院において薬剤

耐性率が増加傾向にあるか否かを検討した。

B. 研究方法

1994年1月1日から2001年12月31日までの8年間に当院結核病棟に入院した肺結核患者で薬剤感受性検査を実施した1424症例を対象とした。

結核菌薬剤感受性検査は1994年1月1日より1998年3月31日までは抗結核剤含有小川試験管培地（日本ビーシージー社）における絶対濃度法によった。1998年4月1日以後はウェルパック A, B（日本ビーシージー社）による絶対濃度法に変更した。変更時に比較した両検査法の結核菌薬剤感受性結果は高い精度で一致していた。

調査した薬剤とその耐性基準濃度は、イソニアジド(INH) 1 μ g/ml, リファンピシン(RFP) 50 μ g/ml, ストレプトマイシン(SM) 20 μ g/ml, エタンブトール(EB) 5 μ g/ml とした。多剤耐性 (MDR) 結核菌は INH 1 μ g/ml と RFP50 μ g/ml に同時に耐性である菌と定義した。また、他調査との比較のため INH 0.1 μ g/ml に対する感受性結果も調査した。

抗結核化学療法における初回治療、再治療は問診および病歴記録より弁別した。過去の結核治療に化学療法が含まれていない場合は、初回治療に分類した。

本研究では結核検査室における耐性判定結果報告から、完全耐性、不完全耐性、およびその合計の耐性を集計した。すなわち、抗結核薬含有培地において、対照培地の結核菌増殖の3/4を越える発育を認めた結核菌を完全耐性菌、それ以下の発育を認めた菌を不完全耐性菌、発育を認めなかった菌を感受性菌とした。

なお、統計学的検討にはカイ二乗検定を用いた。

C. 研究結果

表1は、1994年～2001年までの8年間の各薬剤に対する耐性結果である。初回治療1254例(88.1%)、再治療170例(11.9%)と、再治療例の比率は低かった。初回治療例における完全耐性率はINH 1.8%, RFP 0.96%, SM 5.2%, EB 0.80%, MDR 0.32%であった。再治療例では、全ての薬剤において完全耐性、不完全耐性ととも耐性率が、初回治療例よりも高値であった。MDR結核菌では初回治療例完全耐性率は0.32%と低値であった。

1994年～2001年の初回治療例の完全耐性率を折れ線グラフにて示した(図1)。INH 0.1 μ g/mlでは各年ごとの変動が大きかったが、INH 1 μ g/ml, RFP 50 μ g/ml, EB 5 μ g/mlにおける完全耐性率と同様に経年的な増加傾向は認められなかった。SM 20 μ g/mlでは2001年で耐性率が高値となったが、8年間を通じると耐性率はほぼ不変であった。不完全耐性率および合計の耐性率もいずれの薬剤においても増加傾向を認めなかった。

各年ごとの症例数は少なかったため、1994年～1997年の前半4年間の成績、1998年～2001年の後半4年間の成績をまとめ、統計学的有意差を検定した(表2)。前半期間と後半期間の間で、初回治療例と再治療例の比率に有意差はなかった。初回治療例においては、

SM を除いて、完全耐性、不完全耐性およびその合計の耐性率に有意差を認めなかった。SM では、初回治療例の不完全耐性率と、完全耐性・不完全耐性の合計の耐性率が後半期間で有意に低下していた。再治療例では、すべての薬剤で耐性率に有意差を認めなかった。

D. 考察

初回治療例の耐性率

結核療法研究協議会（療研）の耐性率調査との比較

結核療法研究協議会（療研）では 1957 年から 1997 年まで 2 年あるいは 5 年毎に結核菌薬剤感受性を調査してきた。調査年によっては、菌を提供した医療機関での薬剤感受性結果（現地判定）と、提供された菌を結核研究所に集約し薬剤感受性を再検査する中央判定に分けて報告されている。

療研現地判定との比較

本研究の成績は療研調査の現地判定に対応するので、現地判定成績の詳細が報告されている 1982 年療研成績と今回の集計を比較する。1982 年療研の現地判定には、INH では 1 μ g/ml 完全耐性もしくは 1 μ g/ml 不完全かつ 5 μ g/ml 不完全耐性、SM では 20 μ g/ml 完全耐性もしくは 20 μ g/ml 不完全かつ 200 μ g/ml 不完全耐性という旧耐性基準が用いられている。この基準を用いると本調査の耐性率は INH 4.1%, SM 5.7% となり、1982 年療研の INH 4.2%, SM 8.8% と比較して不変もしくはやや低値であった。また本調査における RFP 0.96%, EB 0.80% という耐性率も、1982 年療研の RFP 1.3%, EB 1.1% より低かった。

今回の集計は当院のみの結核患者を対象にしており、他地域における耐性率の変動は反映されていない。しかしながら、少なくとも今回の調査と 1982 年療研成績の比較からは、結核菌耐性率に有意な増加を検出できなかった。また、療研成績でも 1982 年の時点においては INH, SM, PAS の耐性率は経年的増加傾向を認めないと報告していた。

療研中央判定結果との比較

療研により 1982 年～1992 年に実施された薬剤耐性中央判定は、標準的な小川培地を用いた絶対濃度法にて実施されていた。この間の中央判定の成績は INH 1.4%～2.6%, RFP 0.4%～0.8%, SM 3.8%～4.7%, EB 0%～0.3% であった。これらの中央判定結果と比較すると、今回の成績は INH, RFP でほぼ同等、SM, EB でやや高値であった。しかし、療研調査における中央判定の耐性率は現地判定の半分以下の低率であることを考慮すると、今回の調査結果が結核菌耐性率の増加を示唆するとは言い難い。

1997 年療研調査では、1987 年、1992 年に比較して全ての薬剤で耐性率が増加した。1997 年調査では、中央判定法に結核新検査指針にある比率法が採用され、さらに耐性基準濃度も変更されていた。我々の調査と比較しても、この 1997 年成績はすべての薬剤で耐性率が高かった。しかしながら、本調査のような「現地判定」では、療研の「中央判定」より耐性率は高くなるのが一般的である。したがって、1997 年療研中央判定の耐性率が高くな

った要因として、比率法の導入と耐性基準濃度の変更は無視できないであろう。

米国サーベイランス成績との比較

Moore らは、米国結核サーベイランスに 1993 年～1996 年に登録された結核菌の薬剤感受性を集計した。その結果は、初回治療の耐性率で INH 7.9%, RFP 2.7%, EB 2.0%, SM 6.1%, MDR 1.9%であった。彼らは不完全耐性以上を耐性としたが、本調査の完全・不完全耐性の合計の耐性率は初回治療例で INH 7.0%, RFP 2.2%, EB 2.2%, SM 9.5%, MDR 1.2%であった。本調査結果は Moore らの成績とほぼ同等の耐性率であると考えられた。

MDR 率に関する比較

MDR 結核の治療成功率は極めて低く、MDR 率は結核治療における重要な指標である。今回調査では初回治療例における完全耐性の MDR 率は 0.32%であり、1992 年療研の中央判定 0.14%と比較すると高率であった。前述したが、現地判定は中央判定の耐性率より約 2 倍ほど高率なので、今回の MDR 率は 1992 年療研の成績と有意差がない可能性がある。一方、1997 年療研の MDR 率は 0.7%であり本調査より高値であった。1997 年療研では比率法が採用され基準濃度は INH 0.2 $\mu\text{g/ml}$ と RFP 40 $\mu\text{g/ml}$ に変更されていた。本調査でも INH 0.1 $\mu\text{g/ml}$ で集計すると MDR 率は 0.72%となり 1997 年療研成績と同等であった。また、本調査の前半期間と後半期間の MDR 率は変化していなかった (表 2)。これらより、近年の MDR 率は変化していない可能性があると考えられる。さらに、Moore らは 91 年、92 年に比べ 1993 年～1996 年では MDR 率は有意に減少したと報告した。

再治療例の耐性率

1982 年～1997 年の 5 年毎の療研調査では、再治療例の比率はそれぞれ 34.6%, 24%, 22.4%, 16.1%であり、経年的に低下してきた。本集計における再治療例の比率は 11.9%であり、これらの成績よりさらに低値であった。この傾向は、強力な多剤併用療法により結核治療失敗例が減少してきたためと解釈できる。

1982 年療研の現地判定では、再発症例の耐性率は INH 30.0% (旧基準), RFP 19.1%, SM 20.8% (旧基準), EB 6.6%であった。本調査では INH 11.2% (旧基準: 15.9%), RFP 11.8%, SM 7.1% (旧基準: 12.4%), EB 2.4%であり、4 薬剤ともに耐性率は大幅に低下していた。この成績は 1982 年～1992 年療研の中央判定と比較しても、EB を除き耐性率が低下している。再治療例の比率が少ないほど、再治療例の薬剤耐性率が低いと推論される。

INH, RFP, SM, EB は現在多用されている抗結核薬であり、使用法が不適切であれば薬剤耐性が増加する可能性がある。しかし、1982 年療研の現地判定と比較して初回治療例も含めて本調査の耐性率が低いという結果は、これらの薬剤による多剤併用療法は結核菌の耐性獲得を促進しないことを示唆する。しかし、統計学的有意差はないものの、本調査において RFP および MDR の耐性率は前半期間よりも後半期間で高値になっていた。最も新しい抗結核薬である RFP の耐性率の変化には今後も注意を払う必要がある。

米国 Moore らの成績では、再治療例の耐性率は INH 17.0%, RFP 8.6%, SM 8.7%, EB

4.5%, MDR 6.9%であった。これに対し、本調査の再治療例における完全耐性・不完全耐性の合計の耐性率 (Moore らは不完全耐性以上を耐性と定義) は, INH 22.9%, RFP 18.8%, SM 16.5%, EB 11.8%, MDR 13.5%と高率であった。再治療例の比率は Moore らでは 5.6%, 本調査では 11.9%であった。これも再治療例の比率が少ないほど, 再治療例の薬剤耐性率が低いことを裏付けていよう。加えて, 米国では DOT にて多剤併用療法を実施することにより, 再発率および薬剤耐性率が低下したと報告されている。

G. 研究発表

1. 論文発表

米丸亮, 豊田丈夫, 白井哲, 芳賀孝之, 塩見哲也, 川城丈夫: 臨床検査への MGIT 法導入による抗酸菌培養陽性率及び培養陽性者数の増加. 日本呼吸器学会雑誌(1343-3490)40 巻増刊 Page138

2. 学会発表

米丸亮, 加藤康子, 豊田丈夫, 芳賀孝之, 須谷顕尚, 猶木克彦, 川城丈夫, 山口佳寿博: 臨床検査への MGIT 法導入による抗酸菌培養陽性率及び培養陽性者数の増加. 日本呼吸器学会雑誌 40: 1343-3490, 2002

木村琢磨, 尾藤誠司, 松村真司, 米丸亮, 川城丈夫, 青木誠: わが国の一般診療所・病院における結核診療の諸問題. 日本総合診療医学会会誌 7: 65, 2002

木村琢磨, 米丸亮, 川城丈夫, 青木誠: 市中肺炎を疑う症例がニューキノロン系抗菌薬で軽快しても結核を鑑別する. IM 12: 550-552, 2002

米丸亮, 佐々木結花, 斉藤武文, 倉島篤行, 山岸文雄, 川城丈夫: 国立療養所 4 施設における 1999 年結核菌薬剤耐性率の検討. 結核 77: 317, 2002

米丸亮, 白井哲, 芳賀孝之, 塩見哲也, 川城丈夫, 石井公道, 石古博明: pncA 遺伝子の核酸変異出現頻度 薬剤耐性結核菌を用いた検討. 結核 77: 266, 2002

Table 1. Drug-resistant tuberculosis during 1994.1.1-2001.12.31

		No. of Patients	
No prior treatment		1231 (88.2%)	
Prior treatment		165 (11.8%)	
Total		1396 (100%)	
Type	Complete Resistance	Incomplete Resistance	Total
INH (0.1 µg/ml)			
Primary	74 (6.0%)	138 (11.2%)	212 (17.2%)
Acquired	28 (17.0%)	27 (16.4%)	55 (33.3%)
Total	102 (7.3%)	165 (11.8%)	267 (19.1%)
INH (1 µg/ml)			
Primary	23 (1.9%)	62 (5.0%)	85 (6.9%)
Acquired	16 (9.7%)	20 (12.1%)	36 (21.8%)
Total	39 (2.8%)	82 (5.9%)	121 (8.7%)
RFP (50 µg/ml)			
Primary	10 (0.81%)	14 (1.1%)	24 (1.9%)
Acquired	19 (11.5%)	10 (6.1%)	29 (17.6%)
Total	29 (2.1%)	24 (1.7%)	53 (3.8%)
SM (20 µg/ml)			
Primary	63 (5.1%)	48 (3.9%)	111 (9.0%)
Acquired	12 (7.3%)	15 (9.1%)	27 (16.4%)
Total	75 (5.4%)	63 (4.4%)	138 (9.9%)
EB (5 µg/ml)			
Primary	10 (0.81%)	17 (1.4%)	27 (2.2%)
Acquired	4 (2.4%)	14 (8.5%)	18 (10.9%)
Total	14 (1.0%)	31 (2.2%)	45 (3.2%)
MDR (INH1 µg/ml and RFP50 µg/ml)			
Primary	4 (0.32%)	8 (0.65%)	12 (0.97%)
Acquired	10 (6.1%)	11 (6.7%)	21 (12.7%)
Total	14 (1.0%)	19 (1.4%)	33 (2.4%)

Percentage is described in the parenthesis.

Table 2. Comparison of drug-resistant tuberculosis between 1994-1997 and 1998-2001

Period	1994 .1.1~1997.12.31			1998 .1.1~2001.12.31		
No prior treatment	448 (87.6%)			783 (88.5%)		
Prior treatment	63 (12.3%)			102 (11.5%)		
Total	511 (100%)			885 (100%)		
Type	Complete	Incomplete	Total	Complete	Incomplete	Total
INH (0.1 µg/ml)						
Primary	23 (5.1%)	54 (12.1%)	77 (17.2%)	51 (6.5%)	84 (10.7%)	135 (17.2%)
Acquired	12 (19.0%)	10 (15.9%)	22 (34.9%)	16 (15.9%)	17 (16.7%)	33 (32.4%)
Total	35 (6.8%)	64 (12.5%)	99 (19.4%)	67 (7.6%)	101 (11.4%)	168 (19.0%)
INH (1 µg/ml)						
Primary	9 (2.0%)	22 (4.9%)	31 (6.9%)	14 (1.8%)	40 (5.1%)	54 (6.9%)
Acquired	7 (11.1%)	8 (12.7%)	15 (23.8%)	9 (8.8%)	12 (11.8%)	21 (20.6%)
Total	16 (3.1%)	30 (5.9%)	46 (9.0%)	23 (2.6%)	52 (5.9%)	75 (8.5%)
RFP (50 µg/ml)						
Primary	4 (0.89%)	7 (1.6%)	11 (2.5%)	6 (0.76%)	7 (0.89%)	13 (1.7%)
Acquired	5 (7.9%)	5 (7.9%)	10 (15.9%)	14 (13.7%)	5 (4.9%)	19 (18.6%)
Total	9 (1.8%)	12 (2.3%)	21 (4.1%)	20 (2.3%)	12 (1.4%)	32 (3.6%)
SM (20 µg/ml)						
Primary	23 (5.1%)	27 (6.0%)	50 (11.2%)	40 (5.1%)	21 (2.7%)**	61 (7.8%)*
Acquired	6 (9.5%)	8 (12.7%)	14 (22.2%)	6 (5.8%)	7 (6.9%)	13 (12.7%)
Total	29 (5.7%)	35 (6.8%)	64 (12.5%)	46 (5.2%)	28 (3.2%)	74 (8.4%)
EB (5 µg/ml)						
Primary	5 (1.1%)	6 (1.3%)	11 (2.4%)	5 (0.64%)	11 (1.4%)	16 (2.0%)
Acquired	2 (3.2%)	7 (11.1%)	9 (14.5%)	2 (2.0%)	7 (6.7%)	9 (8.8%)
Total	7 (1.4%)	13 (2.5%)	20 (3.9%)	7 (0.79%)	18 (2.0%)	25 (2.8%)
MDR (INH1 µg/ml and RFP50 µg/ml)						
Primary	2 (0.45%)	4 (0.89%)	6 (1.3%)	2 (0.26%)	4 (0.51%)	6 (0.77%)
Acquired	3 (4.8%)	3 (4.8%)	6 (9.7%)	7 (6.9%)	8 (7.8%)	15 (14.7%)
Total	5 (0.98%)	7 (1.4%)	12 (2.3%)	9 (1.0%)	12 (1.4%)	21 (2.4%)

Percentage is described in the parenthesis

*p<0.05, **p<0.01 Chi square test