

その他 15%であった。平均在院日数は全ての施設で 3 ヶ月以内を達成できていたが、いくつかの問題点が挙げられた。入院期間短縮を阻む問題点として、やはり高齢者の問題が挙げられた。治療において副作用により入院での治療期間が延びることもあったが、むしろ入院中の寝たきりの状態、痴呆、さらに結核は良くなっているが退院後の受け入れ先がみつからないことに各施設とも苦勞していた。ま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。しかし、塗抹陽性・培養陰性患者の取り扱いに問題が残された。また長期入院患者の患者管理上の問題点として、高齢者では、面会が少なく家族から見放された状況が生じたり、若年者では喫煙の問題がある。病院・結核病棟の取り組みとして、結核患者の散歩コースを設定したり、その他の院内行事を設けたり、結核教室の立ち上げを始めたり工夫が見られている。

D. 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 施設に入院していた活動性結核患者は増加傾向なく、むしろ各施設で減少傾向が指摘されている。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もこの数年ほぼ横ばいである。また、病床占拠率は昨年同時期とほぼ同様の 70%であり高いものではなかった。このことは結核罹患率はあまり低下していないが、最近の各施設の入院期間短縮のための努力がなされたことも大きな要因と考えられた。結核診断治療技術に関しては各施設が標準化しているものと思われたが、DOTS の実施状況においては内容に温度差が認められた。最後に今回の会議での重要な問題点はやはり高齢者結核患者の入院中そして退院後の対応であり今後さらにこの問題は地域の病診連携も含めて考えていかなければならない。

## E. 結論

第 3 回四国呼吸器ネットワーク会議を通して、私達は結核患者の診断・治療・管理・病棟運営などの現状や問題点に対して、共通の認識とより新しい対応の必要性が求められていることを認識させられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

小橋吉博、沖本二郎、松島敏春、重藤えり子、倉岡敏彦、竹山博泰、江田良輔、矢野修一、小林賀奈子、大西隆行、森健一、上田暢男、森高智典、西村一孝、阿部聖裕：ガイドラインに沿った肺 *Mycobacterium avium complex* 症の治療成績。結核 77: 435-441, 2002

阿部聖裕、西村一孝：呼吸リハビリテーションと地域連携について。Blanche 28: 6-7, 2002

### 2. 学会発表

市木拓、石丸早苗、門脇徹、阿部聖裕、西村一孝：排菌陰性化未確認のまま退院した肺結核症例の検討. 第42回日本呼吸器学会総会(仙台). 平成14年3月

阿部聖裕、西村一孝、市木拓、石丸早苗、門脇徹、森健一、杉本友則、大西隆行、元木徳治、大串文隆：四国における肺結核治療の現状－第二回四国呼吸器ネットワーク会議より－. 第77回日本結核病学会総会（東京）. 平成14年3月

阿部聖裕、石丸早苗、佐藤千賀、増田利枝、市木拓、西村一孝、門脇徹：当院におけるNIPPVの導入状況についての検討. 第57回国立病院療養所総合医学会（福岡）. 平成14年10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

### 13) 多剤耐性結核に対するニューキノロン治療薬の検討

研究協力者 多田敦彦 国立療養所南岡山病院 第二内科医長

#### 研究要旨

多剤耐性肺結核患者 46 例においてニューキノロン薬の薬剤感受性試験を施行し、45 例の治療経過を検討した。薬剤感受性試験では、OFLX 2.5  $\mu$ g/ml あるいは LVFX 1.25  $\mu$ g/ml において菌の発育が認められたものは、初回治療例 0%、再発例 10%、持続排菌例 35%、ニューキノロン薬前治療なし 7%、あり 42%、不明 40%であった。OFLX あるいは LVFX によるニューキノロン薬治療は 45 例中 34 例で行われ 28 例に排菌停止が認められた。検討症例 45 例中 34 例が排菌停止したが、そのうち 8 例に再排菌が認められた。14 例が死亡し 11 例が結核死であった。50%生存期間は 90.8 月であった。

#### A. 研究目的

多剤耐性肺結核に対するニューキノロン薬の有用性を検討するために、多剤耐性肺結核患者におけるニューキノロン薬の薬剤感受性試験結果と治療経過を retrospective に検討した。

#### B. 研究方法

平成元年 1 月から平成 12 年 12 月までに国立療養所南岡山病院において INH 0.1  $\mu$ g/ml と RFP 50  $\mu$ g/ml の両者に完全耐性である多剤耐性結核菌株が新規に検出された肺結核患者は 46 例であった。男性 33 例、女性 13 例、平均年齢 60.6 歳(32~87 歳)、初回治療例 6 例、再発例 20 例、持続排菌例 20 例であった。ニューキノロン薬前治療は、なし 29 例、あり 12 例、不明 5 例であった。平成 6 年までの 24 例では OFLX、平成 7 年以降の 22 例では LVFX の薬剤感受性試験を施行した。治療経過は診断直後に転院した 1 例を除いた 45 例で検討した。

(倫理面への配慮)

プライバシーは保護されており、倫理的問題はないと判断した。

#### C. 研究結果

薬剤感受性試験では、OFLX 2.5  $\mu$ g/ml あるいは LVFX 1.25  $\mu$ g/ml において菌の発育が認められたものは、初回治療例では 6 例中 0 例、再発例では 20 例中 2 例 (10%)、持続排菌例 20 例中では 7 例 (35%)であり、持続排菌例において OFLX・LVFX 耐性菌の率が高

いという結果であった。ニューキノロン薬による前治療の有無別に検討したところ、OFLX 2.5  $\mu$ g/ml あるいは LVFX 1.25  $\mu$ g/ml において菌の発育が認められたものは、ニューキノロン薬前治療のない例では 29 例中 2 例 (7%)、ニューキノロン薬前治療のある例では 12 例中 5 例 (42%)、前治療不明では 5 例中 2 例 (40%) であり、ニューキノロン薬前治療のある例では OFLX・LVFX 耐性菌の率が高いという結果であった。

次に多剤耐性肺結核症例の治療経過を検討した。OFLX あるいは LVFX によるニューキノロン薬治療は 45 例中 34 例で行われたが、32 例はニューキノロン薬感受性でありそのうち 28 例に排菌停止が認められた。4 例ではニューキノロン薬感受性でありニューキノロン薬治療が行われたにもかかわらず排菌は持続した。この 4 例において経時的に薬剤感受性試験を行ったところ、ニューキノロン薬への耐性化は各々 3.3 月、3.9 月、7.0 月、14.7 月の時点で認められた。

ニューキノロン薬治療が行われた 34 例中 2 例はニューキノロン薬耐性であった。基準濃度で菌の発育が認められたがそのコロニー数は少数であったためニューキノロン薬治療が行われたのであるが、この 2 例では排菌停止は得られなかった。

ニューキノロン薬を用いられなかった多剤耐性肺結核症例は 45 例中 11 例あった。この 11 例中 7 例はニューキノロン薬耐性であったが 2 例がニューキノロン薬以外の抗結核薬治療により排菌停止したが、5 例では排菌は持続した。4 例はニューキノロン薬感受性であったが他の抗結核薬にて排菌停止が得られた。

以上の治療結果をまとめると、検討症例 45 例中 34 例 (76%) に排菌停止しが認められたという結果であった。その後の経過では、排菌が一旦は停止した 34 例のうち 8 例に再排菌が認められた。これまでの経過観察では 14 例 (31%) が死亡し 11 例が結核死であった。50%生存期間は 90.8 月であった。

#### D. 考察

ニューキノロン薬感受性試験の結果からは、INH 0.1  $\mu$ g/ml と RFP 50  $\mu$ g/ml の両者に完全耐性である多剤耐性結核菌であっても、初回治療例、あるいは OFLX や LVFX による前治療のない症例では、OFLX および LVFX は高率に効果が期待できると考えられた。しかし、再発例、持続排菌例、OFLX あるいは LVFX による前治療がある症例ではニューキノロン耐性率が高いという結果であった。

治療経過の検討では、ニューキノロン薬に感受性でありニューキノロン薬治療が行われた症例では排菌停止率が高いという結果であり、ニューキノロン薬薬剤感受性試験は有用であることが示唆された。治療前はニューキノロン薬感受性でありニューキノロン薬治療が行われたにもかかわらず排菌は持続した 4 例においてニューキノロン薬耐性化が観察され、うち 2 例は 4 ヶ月以内という短期間に耐性化が認められた。このことによりニューキノロン薬に感受性がある初期にニューキノロン薬を中心とした多剤併用療法により強力に治療するが重要であると考えられた。

#### E. 結論

多剤耐性肺結核に対しては OFLX, LVFX などのニューキノロン薬は有用であると考えられた。

## 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

### 14) 多剤耐性結核に対する標準治療方式の確立

研究協力者 原 信之 国立療養所福岡東病院 病院長

研究参加施設および共同研究者

国立療養所福岡東病院 田尾義昭・国立療養所大牟田病院 北原義也・  
国立療養所南福岡病院 古藤 洋・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 佐藤紘二・  
国立療養所再春荘病院 本田 泉・国立療養所西別府病院 大津達也・  
国立療養所宮崎東病院 伊井敏彦・国立療養所宮崎病院 森 孝志・  
国立療養所南九州病院 岩見 文行・国立療養所沖縄病院 宮城 茂

#### 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

平成 14 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。平成 14 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。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、CPFX、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）

診療録にもとづく調査であり、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。

#### D. 研究結果

平成 14 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	平成 14 年
国立療養所福岡東病院	3
国立療養所大牟田病院	0
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	1
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
国立療養所宮崎病院	1
国立療養所南九州病院	0
国立療養所沖 縄病院	0
計	9

対象症例の性別は男性 5 例、女性 4 例であった。生年は明治生まれが 1 名、大正生まれが 2 名、昭和生まれが 5 名（6 年生、11 年生、25 年生、38 年生、42 年生、53 年生が 1 名ずつ）であった。

対象症例の病態は 9 例すべてが肺結核であった。肺結核の病型は 8 例がⅡ型であり、1 例がⅢ型であった。広がりには 2 が 6 例、3 が 3 例であった。排菌量はガフキー 1 号が 1 例、ガフキー 5 号が 3 例、6 号が 1 例であった。合併症は合併症なしが 5 例、合併症ありが 2 例で、2 例とも糖尿病合併例であった。うち 1 例は多発性筋炎および肝硬変もあり免疫抑制剤やステロイドも行われていた。基礎疾患では、脳性麻痺が 1 例（接触者検診の定期外検診で発見）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 例あり、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 5 例あり、不明は 2 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 2 例で、INH・RFP・SM・KM の 4 剤耐性 1 例、INH・RFP・EB・KM・PAS の 5 剤耐性 1 例、INH・RFP・SM・KM・EVM・PAS の 6 剤耐性 1 例、INH・RFP・PZA・EB・SM・KM・TH、INH・RFP・EB・PZA・SM・TH・PAS および INH・RFP・EB・SM・KM・TH・PAS の 7 剤耐性例が 1 例ずつあった。さらに INH・RFP・EB・PZA・SM・KM・EVM・TH の 8 剤耐性が 1 例あった。ニューキノロン剤に対する薬剤感受性試験は本年度はどの症例も施行されていなかった。

治療内容では、手術例で投薬なし例が 1 例あった。初期使用薬剤が 2 剤は 1 例、3 剤は

2 例、4 剤は 4 例、5 剤は 1 例であり、経過中ニューキノロン剤は 9 例中 5 例に使用されていた、また CAM の使用例はなかった。 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、感受性薬剤なし例が 1 例あったが、肺葉切除後排菌無しの状態であった。単剤の治療となっているのが 2 例で、うち 1 例は肝硬変が合併しており、感受性の結核薬が使用できなく、MGIT 陽性、小川培地陰性の微量排菌例であるが、小川培地陰性が継続している。他の 1 例は不完全耐性薬およびニューキノロン剤の治療となっている。2 剤治療となっているのは 1 例で EB+PZA であった。3 剤治療となっているのは 2 例で KM+CS+LVFX および EB+TH+CS であった。4 剤治療となっているのは EVM+CS+PAS+OFLX および EB+PZA+EVM+LVFX が 1 例ずつであった。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 6 例にみられた。うち 2 例は感受性検査上、有効な薬剤が 4 剤で治療されていた症例であった。2 例は有効薬剤 3 剤であった。1 例は有効な薬剤が 2 剤であったが、培養のみ陽性例であった。他 2 例は手術切除例であった)。有効な薬剤が 3 剤の 2 例のうち 1 例は 3 か月目において排菌の減少がみられた。他の 1 例は 2 か月目より排菌停止が得られている。残りの 1 例は、MGIT の培養成績が無いために効果判定不能であった。1 例は接触者検診発見例で治療前排菌なく、2 剤の治療中 4 か月目の喀痰検査で耐性菌が培養で検出された例で、治療期間が短く判定不能であった。

#### D. 考察

九州管内の国立療養所で平成 14 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 5：4 で男性が多く、30 歳代から 90 歳代まで各年代にわたってみられた。再発例を含め過去に結核の治療歴例を有す例が 9 例中 6 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事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多発性筋炎を有しており、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 2 例で、その他は 4 剤耐性 1 例、5 剤耐性 1 例、6 剤耐性が 1 例、7 剤耐性 3 例、8 剤耐性 1 例であり、多剤耐性の治療の難渋さが推測された。短中期間の排菌の停止が得られているのは微量排菌症例で、多量排菌例では有効な薬剤が 4 剤以上投与や手術症例などであった。

治療内容の問題点として第 1 は感受性検査の結果、既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った、問題点の第 2 は単剤治療が 1 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事により、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 13 年末までに治療を開始した多剤耐性結核 34 症例の症例検討を行ってきた。平成 14 年は、登録症例は 9 例であった。

対象症例は男性がやや多く、30 歳代から 90 歳代まで各年代でみられた。合併症も糖尿病、肝硬変および多発性筋炎で免疫抑制剤投与など抵抗減弱因子を有する例がみられた。耐性症例の病態のすべてが肺結核であり、結核病学会分類のⅡ型が大部分で、塗沫陽性症例は 9 例中 5 例であった。INH・RFP のみに耐性がみられたのは 2 例のみであった。短中期的に排菌の停止が得られたのは微量排菌症例で、多量排菌例では有効な薬剤が 4 剤以上投与や手術症例などであった。

厚生労働科学研究補助金（新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

結核菌の薬剤耐性全国サーベイ

分担研究者 川城丈夫 国立療養所東埼玉病院院長

研究要旨

結核療法研究協議会(療研)は1960年代からほぼ5年おきに全国の主要結核診療施設の患者について薬剤耐性の実態を調査してきた。これは世界的に見ても非常にまれな貴重さな業である。今回は1997年に始まる新たな基準濃度、検査方法を用いた第2次の調査として計画された。また今回は従来は任意の参加にもとづく調査として標本の代表性に批判があったことに対して、標本患者を発生動向調査による全国の登録患者と照合し、地理的分布の代表性を調整して、偏りのない全国推定値を得られるようにしたこと、また国際的にも問題になっている「獲得耐性」について、その客体の「再治療」を厳密に「過去の治療例からの再発」と「治療脱落・失敗後の継続治療例」などを分けて耐性頻度を観察することなど、より厳密な方法論を採用した。さらに非結核性抗酸菌分離の実態についても細菌学的な観察を行うこととした。

この調査形核に賛同して参加した施設は90あり、そこから約4,000件の患者情報及び分離菌株が結核研究所に集約された。現在中央判定が進行中であり、最終的な結果が判明するのは次年度以降になる。歴史的な大規模調査となり、その結果は今後の日本の結核治療方式の改編や患者管理体制の立案に重要な根拠を与えられられる。

なお、同じ療研の付帯的な活動として、上記しゅだいは別個に、結核・非結核性抗酸菌症の外科的治療に関する研究を実施した。

A. 研究目的

日本における結核菌の薬剤感受性の頻度及びその関連要因について全国的に観察し、結核対策、とくに結核治療の向上に資する。個別的には以下のような目的を設定する。

1. 規定の期間内に参加施設で分離されたすべての結核菌についてINH, RFP, EB, SMの薬剤感受性検査を行う。
2. 既治療、未治療患者における耐性菌の頻度を評価する。
3. 施設間で多様化している同定法や培養法の実態を明らかにする。
4. 標本の代表性を確認するために、標本患者と発生動向調査から見た登録患者との照合を行・検討をお行う。
5. 感受性試験結果を各検査室に還元し、薬剤感受性検査の精度管理に資する。
6. すべての抗酸菌を収集することにより、現状での非結核抗酸菌の分離状況を明らかにする。
7. 耐性菌株について同定を行い、各施設

の判定との比較を行う。

## B. 研究方法

期間および対象：2002年6月1日から11月30日までの期間に参加施設に入院した抗酸菌症（非結核性抗酸菌症も含む）患者中、抗酸菌培養陽性（喀痰以外の検体も含む）となった全症例を対象とする。

患者については初回治療患者（以前に2週間以上の化学療法を受けたことがない例）と再治療患者を区分するが、従来問題の多かった後者を「再発」（治療歴があり、いったん治癒となつてから再度要医療の状態になつた例）と「治療脱落・失敗例の再治療」を厳密に区別して各区分事に耐性頻度を観察することとした。

調査個人票：上記対象患者から分離された結核菌について薬剤感受性試験の結果が判明次第、個人調査票にその成績と臨床データ等必要事項を記入する。上記の初代分離株、または感受性試験の対照培地に発育した結核菌を結核研究所での検査のために送付する。非結核抗酸菌について薬剤感受性検査は不要であるが、分離同定された時点で結核研究所での検査のために送付する。非結核性抗酸菌はその概数を知ることと同定検査が誤っている場合があつたので本研究では非結核性抗酸菌も含める事とする。

菌株と調査票の送付：上記の菌株（1本）と調査個人票を一組にして結核研究所宛てに送付する。菌株は培養期間が短いことが望ましいので、概ね1ヶ月分をまとめて送付する。

標本患者と登録者の照合：登録患者には患者の居住地と性・生年月日をキーとして、

発生動向調査の月報の登録者とのリンケージを行う（厚生労働省から同月報ファイルの目的外使用許可を取得済み）。

## C. 研究結果(経過)

平成15年2月24日現在で全国90施設から3,813例の症例の提供があつた。これは前回（1997年調査）の3倍超の標本サイズであり、療研による過去40年にわたる薬剤耐性全国調査の最高記録となる。その基本的な背景は以下のとおり。

男性67%、女性33%、平均年齢63.5±19.0歳、調査票による結核菌群82%、非結核性抗酸菌群18%。

現在もなお症例の追加中、送付された菌株は結核研究所において継代培養、同定および薬剤感受性検査を実施を実施している。

## D. 考察

日本でも現在までに4剤併用短期化学療法を用いたDOTS療法が拡大しつつあり、今回は前回よりも耐性菌の分離頻度が減少していることが期待される。そのなかで1997年に始まる新たな基準濃度、検査方法による第2次の調査として、薬剤耐性頻度の増減の傾向が初めて明らかにされることで、その結果に期待されるところが大きい。さらに全国的に分離培養における液体培地が普及したことによって非結核抗酸菌の分離率が上昇することも予想される。

## E. 結語

1997年に次ぐ、結核療法研究協議会による歴史的な薬剤耐性サーベイランスとして、全国90の結核専門医療施設の参加を

得て、約 4,000 件の患者検体と臨床情報が収集された。現在中央で菌株の同定と薬剤感受性検査が行われている。最終結果の判明・解析は次年度以降になるが、その所見は今後の日本の結核治療方式の改編や患者管理体制の立案に重要な根拠を与えると考えられる。

**F. 健康情報**

とくになし。

**G. 研究発表**

なし

**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 結核菌の薬剤耐性全国サーベイ 資料

### 1. 入院時薬剤耐性に関する研究

研究協力者 和田 雅子 結核研究所疫学研究部部長

研究協力者 御手洗 聡 結核研究所疫学研究部臨床学科

#### 【研究参加施設・参加者】

全国の結核病床を有する施設のうち、参加の要請を諾とした施設

#### 【研究母体】

結核療法研究協議会（川城丈夫委員長）

#### 【本研究に関する事務取り扱い】

和田 雅子 結核研究所疫学研究部部長

御手洗 聡 結核研究所疫学研究部臨床学科

#### 【背景】

全世界では年間およそ 800 万人が新たに結核に罹患し、200 万人が死亡している。世界保健機関および国際結核肺疾患予防連合は世界規模の結核薬剤感受性調査を行い、幾つかの国での急速な薬剤耐性結核の増加が報告されている。

日本では結核療法研究協議会が 1957 年から 1997 年までに 2～5 年ごとに過去 12 回入院時薬剤耐性菌に関する研究を行い、各年度の耐性菌の頻度と 30 年にわたる日本での薬剤耐性の頻度の推移を報告している。国立、公立、私立を問わず全国で 50 以上の施設が参加しており、日本の代表的な薬剤感受性成績として認識されている。

前回の調査から 5 年が経過しており、この間日本の結核患者の増加や耐性菌の頻度が高くなったことが報告されており、全国的に結核への関心が高まっている。また少数であるがホームレス等を対象とした Directly Observed Treatment, Short course (DOTS)がなされており、薬剤耐性菌の頻度に変化が生じたかどうか興味のあるところである。さらにこの間に液体培地が導入され、薬剤感受性検査法が比率法へ変化し、技術的にも過渡期にあると考えられ、検査室の精度管理的意味合いもあると思われる。

### 【総括的目的】

日本における結核菌の薬剤感受性について総合的な情報を全国レベルで収集し、以て結核対策の一助とする。

### 【個々の目的】

1. 研究期間内に分離されたすべての結核菌について INH, RFP, EB, SM の薬剤感受性検査を行う。
2. 既治療、未治療患者における耐性菌の頻度を評価する。
3. 多様化している同定法や培養法に鑑み、それらの評価を行う。
4. より代表性のあるデータを得る為に居住地域あるいは登録保健所の情報より、患者（耐性菌）の地理的分布を考察する。
5. 感受性試験結果を各検査室にフィードバックすることにより、薬剤感受性検査の精度管理を行う。
6. すべての抗酸菌を収集することにより、現状での非結核抗酸菌の分離状況を明らかにする。
7. 耐性菌株について同定を行い、各検査室での判定との比較を行う。

### 【方法】

期間および対象 2002年6月1日から11月30日までの期間に入院した抗酸菌症（非結核性抗酸菌症も含む）患者中、抗酸菌培養陽性（喀痰以外の検体も含む）となった全症例を対象とする。

調査個人票 上記対象患者から分離された結核菌について薬剤感受性試験の結果が判明次第、個人調査票にその成績と臨床データ等必要事項を記入する。上記の初代分離株、または感受性試験の対照培地に発育した結核菌を結核研究所での検査のために送付する。非結核抗酸菌について薬剤感受性検査は不要であるが、分離同定された時点で結核研究所での検査のために送付する。非結核性抗酸菌はその概数を知ることと同定検査が誤っている場合があったので本研究では非結核性抗酸菌も含める事とする。

菌株と調査票の送付 上記の菌株（1本）と調査個人票を一組にして結核研究所宛てに送付する。菌株は培養期間が短いことが望ましいので、概ね1ヶ月分をまとめて送付する。

### 【倫理面への配慮】

参加を拒否する患者についてはこれを強要することはない。また、参加を拒否することによる何らの診療上の不利益を被ることもないよう参加施設には十分な注意を払うよう要請する。個人調査票から得られる個人情報および各検体から得られる薬剤感受性検査の情報は結核療法研究協議会および結核研究所内の担当者のみがこれを知りうるものとし、情報・検体については結核研究所内で当該目的以外に使用しないものとする。データの発表に際しては個人を特定出来ない様に細心の注意を払うものとする。

#### 【期待される結果】

日本でも現在までに 4 剤併用短期化学療法を用いた DOTS 療法が拡大しつつあり、今回は前回よりも耐性菌の分離頻度が減少している事が期待される。また、特に液体培地の導入により非結核抗酸菌の分離率が上昇していることも予想される。

平成 15 年 4 月 3 日現在の症例数

都道府県	施設名	例数	都道府県	施設名	例数
北海道	国立療養所札幌南病院	79	富山県	国立療養所富山病院	6
	国立函館病院	16	石川県	金沢市立病院	12
	国立療養所道北病院	53	福井県		
	砂川市立病院	9	山梨県	国立療養所西甲府病院	31
	労働福祉事業団岩見沢労災病院	51	長野県	健康保険岡谷塩嶺病院	7
	北海道社会保険病院	92	岐阜県	土岐市立総合病院呼吸器内科	19
青森県	青森県立中央病院	17	静岡県	聖隷三方原病院	22
岩手県	岩手県立中央病院	16		静岡県立総合病院	69
秋田県	平鹿総合病院	14		国立療養所天竜病院	52
	市立秋田総合病院	24	愛知県	公立陶生病院呼吸器・アレルギー-内科	19
宮城県	国立療養所宮城病院	12		県立愛知病院	46
山形県	国立療養所山形病院呼吸器科	62		愛北病院	7
福島県	太田総合病院附属太田西ノ内病院	6		国立療養所東名古屋病院	158
	福島県立医科大医学部附属病院	12		中部労災病院	18
茨城県	国立療養所晴嵐荘病院	4		大同病院	11
	鹿島病院	15	三重県	国立療養所鈴鹿病院	6
栃木県	足利赤十字病院	5		済生会明和病院	39
群馬県	国立療養所西群馬病院	23	滋賀県		
埼玉県	国立療養所東埼玉病院	157	京都府	市立福知山市民病院	13
千葉県	国立療養所千葉東病院	119	大阪府	大阪府立羽曳野病院	234
東京都	東京都立清瀬小児病院	3		結核予防会大阪病院	36
	結核予防会新山手病院	10		国立療養所近畿中央病院	76
	結核予防会複十字病院	147		京阪奈病院	38
	国立療養所東京病院	181	兵庫県	西神戸医療センター	105
	東京都立府中病院	67		国立療養所兵庫中央病院	4
	織本病院	1	奈良県	国立療養所西奈良病院	49
	清瀬上宮病院	16	和歌山県	国立療養所和歌山病院	39
	東京慈恵会医科大学附属第三病院	37		国民健康保険野上厚生総合病院	6
	国立国際医療センター	123	鳥取県	国立療養所西鳥取病院	20



	国立療養所神奈川病院	91	島根県	国立療養所松江病院	37
神奈川県	国立療養所南横浜病院	142	岡山県	国立療養所南岡山病院	75
	神奈川県立循環器呼吸器病センター	68		川崎医科大学附属病院	12
	横須賀共済病院	30	広島県	国立療養所広島病院	69
新潟県	国立療養所西新潟中央病院	95		呉共済病院	22
都道府県	施設名	例数	都道府県	施設名	例数
山口県			佐賀県	国立療養所東佐賀病院	34
徳島県	国立療養所東徳島病院	46	長崎県	長崎市立病院成人病センター	38
香川県	国立療養所高松病院	46		国立療養所川棚病院	9
愛媛県	国立療養所愛媛病院	15	熊本県	国立療養所再春荘病院	18
	愛媛県立新居浜病院	8		国立療養所熊本南病院	21
	愛媛県立中央病院	12		国民健康保険八代市立病院	1
高知県	高知県立安芸病院	5	大分県	国立療養所西別府病院	105
福岡県	国立療養所大牟田病院	67	宮崎県		
	国立療養所南福岡病院	32	鹿児島県	聖心会高岡病院	19
	福岡県立遠賀病院	22		国立療養所南九州病院	25
	北九州市立門司病院	63		鹿児島県立薩南病院	16
	医療法人西福岡病院	22	沖縄県	*	
	久留米大学病院	7			
	九州大学医学部附属病院	1		<b>総数</b>	<b>3813</b>
	福岡県立嘉穂病院	27		<b>参加施設数</b>	<b>90</b>

- 沖縄県については、県と結核研究所が共同で行っている地域分子疫学プロジェクトで結核研究所に収集された菌株を用いる。

平成 15 年 2 月 24 日現在の症例背景

総数 2,467 (男性 1,647 女性 820)	平均年齢 63.5±19.0
調査票による結核菌および非結核菌性抗酸菌数 (未確定)	
結核菌群 2,036 (82.5%)	非結核菌性抗酸菌群 431 (17.5%)

2002年度療研「入院時薬剤感受性に関する研究」 新入院患者調査個人票

① 施設名	② 施設内患者番号	③ 委員名	④ 担当医
⑤ 患者氏名	⑥ 性別 1. 男性 2. 女性	⑦ 生年月日 M T S H 年 月 日	
⑧ 居住地域 市・区・郡 町・村 (住所不定の場合 登録保健所 保健所)		⑨ 入院・治療開始年月日 入院日 2002年 月 日 治療開始 2002年 月 日	
⑩ 職業	1.常備勤務 2.臨時雇傭 3.自営 4.家事従事 5.無職 6.その他 ( )		
⑪ 国籍	1. 日本 2. 在日外国人 (5年以上 5年未満 不明) (国籍地域: アジア・中南米・アフリカ・欧米)		
⑫ 診断(複数可)	1. 肺結核 2. 結核性胸膜炎 3. 肺外結核 ( ) 4. 非結核抗酸菌症		
⑬ X線病型	1. I+II3 2. II1+II2 3. III3 4. III1+III2 5. その他		
⑭ 入院前の (前医)化療	1. あり (約 週: この情報は必須です) 2. なし		
⑮ 今回の治療	1. 初回治療 (既往に結核治療がなく、初めて化学療法を受ける) 2. 再発再治療 (以前の化学療法を主治医指示で終了) 3. 脱落后再治療 (以前の治療を自己中断)		
⑯ 過去の治療 エピソード (治療既往がある場合のみ)	1. 治癒 (少なくとも喀痰塗抹陰性を以て予定期間を終了) 2. 終了 (最終的な排菌停止が未確認ながら予定治療終了) 3. 中断 (治療開始後2ヶ月以上の治療中断があるもの) 4. 失敗 (排菌が停止しないまま治療中断あるいは終了)		
⑰ 合併症 (複数可)	1. なし 2. 糖尿病 3. 悪性腫瘍 4. ステロイド使用 5. 胃潰瘍 6. HIV感染 7. 塵肺 8. 腎透析 9. 肝炎 10. アルコール依存 11. その他 ( )		
⑱ 検体	1. 喀痰 2. 胃液 3. 気管支洗浄液 4. 胸水 5. その他 ( )		
⑲ 入院時 菌検査	検査時期	2002年 月 日 (検体採取月日)	
	塗抹方法	1. 蛍光法 2. チール・ネールゼン法	
	塗抹結果	1. 陽性 (判定結果: ) 2. 陰性	
	培地	1. 小川 2. MGIT 3. MB/BacT 4. MB/Redox 5. その他 ( )	
⑳ 同定検査	試験方法 (複数可)	1. 培養生化学的試験 2. アキュプローブ 3. キャピリア TB 4. DDH 5. アンプリコア 6. MTD 7. ナイアシン 8. その他 ( )	
	同定結果	1. <i>M. tuberculosis</i> (complex) 2. <i>M. avium</i> complex 3. その他 ( )	

感受性 検査	区分	1. 自施設実施 2. 外注 (外注先 )						
	方法	1. 普通法 2. ウエルバック 3. ビット培地 3. その他 ( )						
	自施設判定 (1. 比率法 2. 絶対濃度法)			結核研究所判定 (太枠内記入不要)				
	薬剤濃度	対照培地		判定	対照	10 <sup>-2</sup>		
		10 <sup>-2</sup> *	10 <sup>-4</sup> #			10 <sup>-4</sup>		
	INH	0.2		1. S 2. R	薬剤 含有 培地	INH	0.2	1. S 2. R
		1.0		1. S 2. R		INH	1.0	1. S 2. R
	RFP	40		1. S 2. R		RFP	40	1. S 2. R
	SM	10		1. S 2. R		SM	10	1. S 2. R
	EB	2.5		1. S 2. R		EB	2.5	1. S 2. R
			1. S 2. R				1. S 2. R	

\*10<sup>-2</sup>については(+~+++ )で、#10<sup>-4</sup>についてはコロニー数を明記して下さい。

## 新入院患者調査個人票の書き方

今回の調査の対象とするのは平成14年6月1日から11月30日の間に抗酸菌症として治療を開始した患者で、治療開始時に分離された抗酸菌（未同定分を含む）すべてを検体とします。これにより治療開始後の患者の臨床経過にかかわらず（治療早期の死亡例も含みます）、該当する調査期間中の総ての症例について菌株をお送りください。別に連名簿をお送りいたしますのでご記入をお願いします。

①施設名②施設内患者番号（ID）③委員名④担当医名はデータの特定に必要ですので必ず記入してください。また、⑤患者名（各施設内での規約等により患者氏名を表記できない場合はイニシャル等でも結構です）⑥性別⑦生年月日⑧患者居住地域⑨入院および治療開始年月日はデータの解析上特に重要ですので忘れずに記入願います。

⑩国籍に関しては、外国人の場合地域についても該当するものを○で囲ってください。

⑫は該当する診断総てに○をつけてください。

⑭入院前に紹介医等ですでに化学療法が開始されていた症例については、その治療期間を必ず記入して下さい。この情報は⑮の情報と併せて耐性のカテゴリー区分に極めて重要ですので、必ずご記入願います。

⑯以降の検査室データについては可能な限り検査室の検査担当者に記入して頂く様おねがいします。

⑰の抗酸菌塗抹検査結果の判定結果については新結核菌検査指針による方法（0～3+までの5段階）あるいは従来のがフキー号数（G 0～10）で記載してください。液体培地を使用した場合は、その種類についても○を付けて下さい。

⑱の同定検査に関して、いずれかの試験方法に○を付けて下さい。

感受性検査結果については、自施設での方法が比率法であるか絶対濃度法であるかをチェック・記入して下さい。記入用紙は比率法用に作られていますが、絶対濃度法であっても耐性か感受性かの結果のみ判定欄を使用して記入してください。10<sup>-2</sup> および 10<sup>-4</sup> の対照培地での発育状況については脚注の記入法にご注意下さい。

なお、結核研究所判定欄（太枠内）は空欄として下さい。

療研平成 14 年度研究課題「入院時薬剤感受性に関する研究」対象者連名簿

平成 14 年 6 月 1 日～11 月 30 日までに入院した全ての抗酸菌症

(肺結核症および非結核抗酸菌症) 全患者名簿

施設名

入院 年月日	病棟名	患者番号	患者氏名	担当医名	施設名	
					入院時 塗抹	入院時 培養
					+	-
					+	-
					+	-
					+	-
					+	-
					+	-
					+	-
					+	-
					+	-
					+	-
					+	-
					+	-
					+	-
					+	-
					+	-
					+	-
					+	-
					+	-
					+	-
					+	-
					+	-
					+	-
					+	-
					+	-

不足の場合はコピーしてご使用下さい。