

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得（出願中）

整理番号 PC 出願

2002-045865

感染症治療剤

- ① 15K グラニューライシンを有効成分とする、感染症治療剤。
- ② 15K グラニューライシンが組換え蛋白質である、請求項1記載の感染症治療剤。
- ③ 15K グラニューライシンをコードする遺伝子が組み込まれた、15K グラニューライシンの体内発現ベクターを有効成分とする、感染症治療剤。

## 分担研究課題 多剤耐性結核に対する新しい治療方式の開発に関する研究

### 資料 4.

#### 多種の多剤耐性結核菌の RFLP 解析等による多剤耐性結核菌院内感染・集団感染の予防・診断法の開発

(研究協力者) 鈴木 克洋 国立療養所近畿中央病院臨床研究センター  
薬剤耐性結核・感染症研究部長

#### A. 研究目的

結核治療の要である INH と RFP に耐性の多剤耐性結核は基本的に難治でありその治療と管理には難渋することが多いため、これ以上患者を増加させないことが重要である。そのためには患者の大部分を占める再治療例中に、新たに多剤耐性菌に再感染した事例がどの位含まれているかを検討する事が必要である。

従来再治療例は、治療の失敗により耐性菌が誘導された獲得耐性であると判断されてきた。しかし最近我々は結核治療中に多剤耐性菌が院内で再感染し発病した事例を経験した。再治療例の中に未使用薬まで耐性化している症例を少なからず経験しており、再感染により多剤耐性結核を発病している症例が想像以上に多い可能性がある。呼吸器ネットワークに所属し結核病棟を持つ各施設で多剤耐性結核菌株を保存しておき、当施設で集中的に RFLP 法による分子疫学を実施する。従来獲得耐性と思われていた再治療例の中に、各地域での流行株による再感染事例がどの程度存在するか判定する。

#### C. 研究成果・考察

まず当院で経験した再感染を含む多剤耐性結核の院内集団感染事例の概要を述べる。初発患者は 56 歳男性の初回多剤耐性肺結核で、INH と RFP 以外に多くの薬剤に耐性を示している。巨大空洞があり、咳も強いため多量排菌が続いていた。この患者から 2 つの病院で、患者家族 1 名、担当した看護師 2 名、接触のあった全剤感受性結核で治療中であった入院患者 2 名に後に多剤耐性結核が発症した。全員から検出した結核菌の薬剤感受性パターンと RFLP パターンが一致し、初発患者から感染・発病した可能性が高いと考えられる。治療中の結核患者に重感染したという点で、従来の多剤耐性結核に対する認識を覆し、今後の患者管理に大きな影響を与える事例と考えられる。

従来の予想に反して多剤耐性結核の一部に感染性の高い株があることが予想されたので、予備的検討として当院に保存している多剤耐性結核菌 109 株の RFLP による分析を実施した。109 株中 48 株が 12 のクラスターを形成した。クラスターの最大のもの 11 株が所属しており、次いで 7 株所属が 2 クラスター存在した。これら株の由来患者の詳細な疫学的検討は今後の検討課題であるが、少なくともある地域で大きなクラスターを作る流行株が数株存在する可能性が強く示唆された。

RFLP 法、spoligotyping 法、MIRU VNTR 法等を結核菌株に応用した研究は海外では盛んに行われており、それぞれの地域の結核感染の特徴の分析が多数発表されている。当研究は多剤耐性結核に絞り、我が国の地域ごとの感染・蔓延の特徴を探求しようとする点の特徴である。結核が先進国の中では比較的蔓延しており、また治療が入院を中心に行われる等の我が国の特徴があり、諸外国とは異なる我が国での感染の特徴が明らかになることが期待される。

平成 16 年度は多剤耐性結核の中で、一部感染性の強い株が地域で蔓延している可能性につき引き続き検討していく。さらに spoligotyping 法等を併用し分離度を上昇させる。疫学データの分析も加えて感染経路に迫ることを研究目的とする。したがって、平成 16 年度研究計画は、呼吸器ネットワークを利用し多剤耐性結核菌株を全国から集めて、各地域毎にクラスターの有無を検討し、蔓延株の存在を明らかにする。さらに spoligotyping や MIRU VNTR 法等を駆使し、検出段階で蔓延株かどうかの迅速判定ができる体制を構築する。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Akio Niimi, Hisako Matsumoto, Tetsuya Ueda, Masaya Takemura, Katsuhiro Suzuki, Eisaku Tanaka, Kazuo Chin, Michiaki Mishima, Ryoichi Amitani: Impaired cough reflex in patients with recurrent pneumonia Thorax 58(2):152-153, 2003
- 2) 四元秀毅、米丸亮、鈴木克洋、川辺芳子、佐々木結花、豊田恵美子、山岸文夫、工藤宏一郎、倉沢卓也、伊藤正己、川城文夫、坂谷光則、毛利昌史：若年者結核の臨床的検討—2000 年の関東・近畿地域の入院症例の分析—。結核 78 (8) : 525-531, 2003

## 分担研究課題 多剤耐性結核に対する新しい治療方式の開発に関する研究

### 資料5.

#### 16 locus を用いた VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) 解析による 結核菌の喀痰からの直接迅速 genotyping

—近畿圏、全国的データベース構築と集団発生の実タイムモニタリングをめざして—

研究協力者 露口 泉夫 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 院長

#### 研究要旨

結核菌遺伝子内の 16 多型反復領域を用いた Variable Number of Tandem Repeats (VNTR)による結核菌のタイピングは、現在の標準結核菌タイピング法である IS6110 RFLP 解析とほぼ同等かそれ以上の解像度を有し、今まで IS6110 RFLP 解析の欠点といわれている迅速性および再現性の問題を解消し、しかもデジタルデータなので近畿圏、ならびに全国規模のデータベース構築が可能となることがわかった。

またデータベースを構築することにより蔓延結核菌感染の実タイムモニタリングが可能となる。それにより VNTR パターンの判明している患者と接触した者が排菌したときに迅速にタイピングすることにより、関連性があるか否かを数日以内に判断する事が出来る。

さらに我々の今回の VNTR の研究により大阪府内において同一の SM・INH 同時耐性菌の複数感染が起こっており、しかもその中の3名が治療の失敗により多剤耐性化していることが判明した。

IS6110 RFLP 解析ならびに VNTR 解析においても多剤耐性結核菌のクラスター形成が認められる。この事は、実際に多剤耐性結核菌感染が起こっているという事を示している。我々の提唱している VNTR による近畿圏ならびに全国的なデータベース構築ならびに多剤耐性菌感染の実タイムモニターを実施し多剤耐性菌感染の早期検出ならびに早期対応を行うことが望まれる。

#### A. 研究目的

多剤耐性結核は耐性薬剤数が増えるほど難治性となる。しかも感受性結核菌と比較して長期慢性持続排菌になりやすく、強力な感染源となり得る。また今後日本における HIV 感染が増加するにつれ欧米で問題になっている HIV 陽性多剤耐性結核患者の感染対策が必要になる。実際の臨床現場において多剤耐性結核患者に接触歴のある患者が排菌した時、多剤耐性菌による感染発病か、過去の他の感受性菌による発病かが問題になる。迅速に判別し新規感染防止することが公衆衛生上急務である。また交通網の発達した現代において結核感染の問題は一つの保健所管轄内にとどまらず、近隣の県をも含む広域での問題になってきている。この問題に対応するために広域結核菌タイピングデータベースの構築が望ま

れる。

結核菌タイピングは IS6110 RFLP 解析が 1990 年代からの標準法であり、我々は 2001 年以降、喀痰結核菌培養陽性患者全てにおいて約 1,200 株の IS6110 RFLP 解析を行って来た。そこから学んだことは、IS6110 RFLP 解析は狭い地域での集団感染の検出には有用であるが、施設間のデータの比較が難しく、さらにデータを得るまでに時間を要するという点である。このことはある機関で行ったデータは他の機関では利用出来にくいことを示している。

1998 年結核菌全遺伝子配列が発表されると結核菌タイピングの分野にも種々の新規タイピング法が導入されたが解像度が低いという問題があった。これらの問題点を解決しうる新規結核菌タイピング方法として VNTR がある。VNTR は結核菌遺伝子内にある 42 個の多型反復配列内の一部の領域を用い、その領域内に反復配列数にてタイピングする方法である。おのおのの領域に含まれる反復配列数はその結核菌固有のものである。この方法は、PCR 反応を用いて反復配列数を求めるので迅速かつ、再現性も 95%以上を誇る。1998 年当時は、6 種類の多型反復部位が使われていたため解像度が低かったのが問題であった。この問題点を克服するため 2003 年動物衛生研究所北海道支所の西森は、16 多型反復部位を用いてタイピングを行った。このことにより理論的解像度は RFLP を超え、我々、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターでの試験的な大阪地区の結核菌のタイピングにおいても使用に耐え得るものであった。

そこで我々は多剤耐性結核接触者排菌時の結核菌株を迅速判別ならびに蔓延結核菌を迅速検出するため、結核菌内多型反復配列である ETR (Exact Tandem Repeat) と MIRU (Mycobacterium Interspersed Repeat Unit) の計 16 多型反復配列部位を用いた高解像度の VNTR 解析を行い genotyping の解像度ならびにクラスター検出能を IS6110 RFLP と比較した。さらに迅速化するため喀痰結核菌 PCR 陽性喀痰検体から直接解析を試みた。

IS6110 RFLP と比較して VNTR はデジタルデータなので広域データベース構築が可能となる。従って近畿圏さらには全国規模の VNTR データベースを構築し多剤耐性結核菌ならびに蔓延結核菌の早期検出、並びに我々が開発した喀痰からの直接 VNTR タイピングを用いて蔓延結核菌のリアルタイムモニタリングを行う。

## B. 研究方法

### VNTR の結核菌クラスター検出能の IS6110 RFLP との比較検討

16 多型反復配列部位を用いた VNTR は、IS6110 RFLP で検出したクラスター形成結核菌を検出出来るか否か検討を行うため平成 15 年度は、まず当院にて得られている多剤耐性結核菌菌株の解析を中心に進め、多剤耐性結核菌において IS6110 RFLP にてクラスター形成している菌ならびに、感受性菌においてクラスター形成をしている菌を中心に VNTR 解析を行った。

2001 年から当センターで得られた結核菌株 1200 株に対し IS6110 RFLP をおこなった。結核菌遺伝子の抽出はビーズ法を用いてフェノールクロロホルム法にて行い、Van Soolingen の方法に基づいて IS6110 RFLP 解析を行った。クラスター解析は UPGMA 法を用いて行っ

た。スポリゴタイピングは Isogen Bioscience B.V.のスポリゴタイピングメンブレン®を用いて行った。VNTR は、ETR プライマーならびに MIRU プライマーの計 16 プライマーを用いて PCR 反応を行った。PCR 生成物は 2%アガロースゲルにて電気泳動を行い検出したバンド長から反復配列を決定した。得られた配列数をもとに最短距離法にて距離行列を求め樹形図を作成した。

#### 結核菌排菌患者喀痰から直接 VNTR 解析法の開発

今までの主なる解析は、菌株からの解析であった。さらに VNTR の迅速性をいかにするため、喀痰からの直接 VNTR 解析法の開発を行った。具体的には当院にて得られた喀痰結核菌 PCR 陽性検体から DNA 精製を行い VNTR 解析した。また実際に集団発生もしくは家庭内発症している症例について、接触歴のある者が実際に排菌した場合、喀痰から直接 VNTR 解析を行い、VNTR が感染経路を予想出来るか否か、また薬剤感受性を予想出来るか否かを検討した。

#### (倫理面への配慮)

当センターにて得られた結核菌の保存ないし疫学調査のためのその DNA 使用は、患者に文章で説明し、文章にて許可ならびに同意を得ている。また家族内発症の症例については当事者に文章にて説明し文章にて同意を得ている。得られた同意文章はおのおのの診療録内に保存している。

### C. 研究結果

#### VNTR のクラスター形成検出能の IS6110 RFLP と比較検討

我々は、2001 年から当センターで得られた結核菌 1200 株全て IS6110 RFLP 解析を行った。その中でクラスター形成を行っている菌株を 16 多型反復配列部位での VNTR 解析を行った。VNTR にて IS6110 RFLP にて検出した多剤耐性結核菌を含むクラスター形成菌株を全て検出出来た。IS6110 RFLP と比較して、クラスター検出能はほぼ同じであった。

#### 結核菌排菌患者喀痰から直接 VNTR 解析法の開発

通常の臨床場面において Roche 社のアンプリコア®による結核菌 PCR が行われているので、作業の重複をさけるため、喀痰結核菌 PCR 陽性検体の PCR 前処理後の検体の残りを使用した。アンプリコア®による結核菌 PCR 前処理法、PCR 反応は特許の関係もあり、使用試薬が不明であったが、その PCR 前処理後のサンプルを Qiagen 社のカラムにて精製を行うことにより VNTR 解析を行うことが可能となった。同様に日清紡社の OligoArray®も解析することが出来た。

家族内発症の症例 患者は 17 歳の男児 (図の矢印)。父、母、叔母が結核の加療歴有り。接触者検診として保健所にて定期健診が行われていた。平成 15 年 11 月胸部レントゲン上両肺尖に異常陰影出現し当大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター紹介になった。当センターの過去の IS6110 RFLP の結果より父、母を含めてその他 4 名のクラスター形成をしていることが判明した (叔母は排菌していなかった) (図)。父親、母親、その他一名が間接法にて SM 耐性、INH 0.2 $\gamma$  耐性、液体感受性にて SM 耐性、INH 中間もしくは耐性結核であっ

た。他の3名は、INH, RFP, SM 耐性を含む多剤耐性結核であった。

男児の喀痰塗抹3回連続陰性であったが胃液から塗抹1<sup>+</sup>。結核菌 PCR 陽性であったためその PCR 前処理検体から VNTR を行った。VNTR も IS6110 RFLP 同様この6名からなるクラスター集団を分離出来、この男児は同じクラスター内に含まれた。しかし IS6110 RFLP では再現性の問題があり、客観的にこの6種類のバンドを同一と見なす事は難しかった。このクラスターには、INH 耐性 SM 耐性菌株 (HS 耐性菌株) と多剤耐性結核菌株の2種類存在していたが VNTR ならびに IS6110 RFLP とともに HS 耐性群と多剤耐性群とを分離することは出来なかった。これに対して OligoArray®にて遺伝子変異の検出を試みた。これらのすべての菌は OligoArray®上 INH A 遺伝子と SM 遺伝子に同一箇所の同一変異があり、多剤耐性菌株にはさらに rpoB 遺伝子に変異がみられた。この男児も液体感受性では SM 耐性、INH(I)であることが判明し、OligoArray®にて INH, SM 耐性遺伝子に同一箇所の同一変異があり INH, RFP, EB, PZA を含む標準療法にて現在慎重に加療中である。LVFX は成長期であり使用していない。

上記のように結核菌 PCR 陽性検体から直接 VNTR 解析をすることが可能であった。また、接触歴を利用してこの検体の薬剤感受性を予想することが出来た。

#### D. 考察

今回の我々の検討より、16 多型反復配列部位を用いた VNTR は IS6110 RFLP とほぼ同程度の解像度を得られることがわかり、しかも喀痰から直接タイピングすることができた。このことにより喀痰結核菌 PCR 陽性と判明した時点で、翌日にはタイピング結果が得られることが可能となった。またこのデータはデジタルデータなのでデータベース化することにより大阪・近畿圏、日本全国のデータを参照比較することが可能となる。

多剤耐性結核菌排菌患者や HS 耐性患者と接触歴のある患者に胸部レントゲン上肺結核を疑わせる影が出現し喀痰結核菌 PCR 陽性となった場合に、我々の用いた喀痰検体からの直接タイピングを用いることにより、感染源と推定される多剤耐性結核菌や INH-SM 耐性患者とタイピングパターンが同じであれば同じ結核菌による感染が疑われる。判定は数日以内 (設備によってはその日) に可能であり迅速な公衆衛生学的な対応が可能である。タイピングパターンが過去の多剤耐性菌と同一であれば多剤耐性菌であるとは断定は出来ないが、接触歴が有る場合その可能性が高くなる。また得られた喀痰検体を OligoArray®にて薬剤耐性化責任遺伝子に同じ部位に変異があるか否か判定することにより、その株がデータベースに記録されている耐性株と同一株であるか判断出来る。特異性が低いという欠点があり MGIT-Broth MIC MTB1®法の出現により利点の薄れた OligoArray®も VNTR 法と組み合わせることにより利用の価値が出てきた。しかしながら OligoArray®には再現性が低い問題、得られたスポットの濃度が薄く判別出来ない場合があるので今後のさらなる改良が必要である。

今後、得られた全ての結核菌をデータベース化することにより、集団感染のリアルタイム検出が可能になる。また接触者検診は接触後の期間が短ければ短い程、実際の接触歴が判明しやすいので公衆衛生学的に特に VNTR は有用である。また、VNTR と OligoArray®に

よる遺伝子変異ならびに液体感受性をデータベース化することにより、過去の VNTR, OligoArray®パターンならびに該当する液体感受性の結果より早期におおよその薬剤感受性を推測することが出来る。また遺伝子上の変異データと MIC 値データを積み重ねることにより変異部位パターンにより MIC を予想できる可能性がある。今後我々は大阪府下の結核菌の IS6110 RFLP 解析と VNTR 解析を行いデータベース構築する予定である。このことは、一般的に INH, RFP, EB, PZA の 4 剤を含む標準加療が行いにくい高齢者、合併症を有し 4 剤標準化学療法加療が難しい患者、乳幼児の結核治療には特に重要で、あらかじめ VNTR により感染していると思われる結核菌株と同じ菌株か否かを知ることにより、ならびに OligoArray®により薬剤感受性遺伝子の変異があることを知ることにより薬剤選択の失敗によるさらなる薬剤耐性化を防ぐことが出来る。

また VNTR 法は必ずしも増殖能のある生菌を必要としないので増殖の遅い多剤耐性結核菌のタイピングには特に有用である。保存菌株で菌が立ち上がらなくて IS6110 RFLP タイピングが出来ない場合があるが、立ち上がらなかった検体からも解析が出来る可能である。将来的には病理検体、死体からの結核菌タイピングも可能になるとと思われる。

## E. 結論

16 多型反復配列部位を用いた VNTR は解像度も IS6110 RFLP にならび、数日で結果が判明し、再現性もよくしかもデジタルデータなので近畿圏、全国規模のデータベース構築が可能である。

我々の開発した喀痰結核菌 PCR 陽性検体からの直接 VNTR タイピングより蔓延結核菌のリアルタイム検出ならびに接触歴の判明している患者が排菌したときの早期薬剤感受性予想に有用である。

## F. 健康危険情報

我々の検討した範囲内において HS 耐性結核菌が蔓延していることが判明した。この菌は不注意な治療や治療の失敗により容易に多剤耐性化しやすい菌なので、今後さらに VNTR を用いてリアルタイムモニタリングを行いこの菌種に対して啓蒙を行うことが望まれる。

IS6110 RFLP 解析ならびに VNTR 解析においても多剤耐性結核菌のクラスター形成が認められる。この事は、多剤耐性結核菌感染が起こっているという事を示しており、我々の提唱している VNTR によるデータベース構築ならびに多剤耐性菌感染のリアルタイムモニターが必要であることを示している。

## G. 研究報告

### 1. 論文発表

- 1) 阿野裕美、松本智成、吉多仁子、石田智恵子、谷川信子、河原邦光、鳥羽宏和、高嶋哲也、露口泉夫：結核治療中患者から経時的に得られた結核菌株での、薬剤耐性菌と感受性菌の割合の変化、「結核」Vol. 78, No 12:739-746, 2003



## 2. 学会発表

- 1) 阿野裕美、森山和郎、松本智成、谷川信子、鳥羽宏和、高嶋哲也、菊井正紀、露口泉夫：当院における、新規登録結核患者の RFLP 分析 第一報、結核病学会総会
- 2) 阿野裕美、森山和郎、松本智成、鳥羽宏和、高嶋哲也、菊井正紀、露口泉夫：当院における、新規登録結核患者の RFLP 分析 -新規登録結核患者と多剤耐性結核患者の比較検討-
- 3) 松本智成、阿野裕美、永井宗之、鳥羽宏和、高嶋哲也、菊井正紀、露口泉夫：単一コロニーに分離した結核菌の RFLP 分析、第 49 回 日本臨床検査医学会総会
- 4) 松本智成、阿野裕美、永井崇之、團野桂、鳥羽宏和、高嶋哲也、露口泉夫：単一コロニーに分離した結核菌の RFLP 解析 第 78 回日本結核病学会総会

## 分担研究課題 多剤耐性結核に対する新しい治療方式の開発に関する研究

### 資料6. 肉芽腫形成組織切片に存在する結核菌多剤耐性遺伝子に関する研究

研究協力者 中田 太志 国立療養所山陽病院 病院長  
(共同研究者 竹山 博泰 国立療養所山陽病院 副院長)  
(共同研究者 福永 肇 国立療養所山陽病院)

#### 研究要旨

肉芽腫組織切片中に結核菌遺伝子を real time PCR で検出し、同じ切片中に結核菌薬剤耐性遺伝子の検出を DNA マイクロアレイで試みた。また、分離培養された結核菌の薬剤耐性遺伝子データと比較検討を行い、肉芽腫組織切片中の薬剤耐性遺伝子検索の意義を考察した。その結果、多剤耐性結核菌は、水平感染だけではなく内因性に起因したメカニズムによって発生する可能性を有しているものと考えられた。

#### A. 研究目的

再興感染症としての結核は、多剤耐性結核菌の蔓延や院内感染としての発生などの要因で注目されている。なかでも多剤耐性菌である場合には、適切な治療がなく早期に隔離することが必要である。しかし、多剤耐性結核菌の発生にはいくつかの不明な点が存在している。一つには、感受性データが徐々に耐性側にシフトするのではなく、ある日突然、多剤耐性菌に変化すること。二つ目は、糖尿病などの基礎疾患に結核を併発した患者から検出されることが多く認められることである。このことは、多剤耐性結核菌は、水平感染だけではなく内因性に起因したメカニズムによって発生する可能性を有しているものと考えられる。我々は、肉芽腫組織切片中に結核菌遺伝子を real time PCR で検出し、同じ切片中に結核菌薬剤耐性遺伝子の検出を DNA マイクロアレイで試みた。また、分離培養された結核菌の薬剤耐性遺伝子データと比較検討を行い、肉芽腫組織切片中の薬剤耐性遺伝子検索の意義を考察した。

#### B. 研究方法

H.E.染色標本において肉芽腫形成等により抗酸菌症と診断され、尚且つ培養検査より結核菌が分離された8症例の薄切標本の肉芽腫組織中から DNA 抽出し、real time PCR で結核菌 (16S ribosomal RNA cording gene) の存在を確認した。また、同じ DNA 抽出サンプルを用いて抗結核薬4剤 (REF、INH、SM、KM) のそれぞれの薬剤耐性遺伝子 primer で遺伝子増幅を行った。増幅した遺伝子の変異を検出するため結核菌薬剤耐性遺伝子 DNA チップ (オリゴ・アレイ) 上で Hybridization させ、標識 HRP を TMB で発色させた。得られた DNA チップの画像を OA スキャナーでコンピューターに取り込み遺伝子解析を行った。

(倫理面への配慮)

研究対象としてホルマリン固定パラフィン・ブロック標本の結核菌遺伝子であるため、直接

的な倫理面の問題は生じてこないと思われる。しかし、患者情報の守秘義務の励行に努めた。

#### C. 研究結果

結核菌遺伝子が検出される組織切片においては、いくつかの結核菌薬剤耐性遺伝子も検出されることが判明した。一剤のみの耐性遺伝子が検出されたもの5例、二剤の耐性遺伝子を検出されたもの2例、全く検出されなかったものが1例あった。しかし、陰性対象では全く耐性遺伝子は検出されなかった。ただし、INHの耐性遺伝子は全く増幅されなかった。一方、分離菌の薬剤感受性データ及び薬剤耐性遺伝子データより培養分離された結核菌は、すべての薬剤にたいして耐性でないことが判明した。

#### D. 考察

組織と培養菌の薬剤耐性遺伝子の検出の相違はいかなる理由で生じているかは、いくつかの仮設が考えられる。ひとつは培養菌として検出される結核菌はもともと組織では様々な薬剤耐性遺伝子を含んだ複合体であるが、人工培地での発育速度の違いから感受性菌のみが優勢に発育し選択されてしまう説。二つ目は肉芽腫の中の結核菌は死菌であり、培養では発育してこない。このため排菌している病巣と肉芽腫を形成している病巣では結核菌の構成が異なるという説が考えられ、*in vitro* おいて、結核菌は10の8乗個に1個の頻度で耐性菌を生じるといわれている。このことは一定の耐性菌が発生することを想定して開発された薬剤感受性法である *proportional method* に反映させられている。このようなことから肉芽腫の中に閉じ込められた結核菌が、ある程度耐性化したとしても不思議ではないと思われる。また治療の経過中に薬剤の浸透がある程度想定されるため耐性化の頻度が高くなることも想定される。問題は肉芽腫のなかで結核菌は生きているのか、死んでいるのか、もし生きているのであれば、耐性菌を検出することの多い糖尿病患者は菌を封じ込める肉芽腫形成能の何が不足しているのかを解明していかなければならないと思われる。

## 分担研究課題 多剤耐性結核に対する新しい治療方式の開発に関する研究

### 資料7.

#### 政策医療呼吸器ネットワークを利用した多剤耐性結核治療における新しい治療薬やクラリスロマイシン、ニューキノロン薬の併用の治療効果の解析

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、二宮清、岩永知秋、宮崎正之、高田昇平、岡林寛、国立療養所大牟田病院 北原義也、永田忍彦、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 東賢次、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 上徳亮輔、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平成10年から平成14年にわたって検討してきた。今回は、平成15年の多剤耐性結核症例の臨床的検討を行った。

#### B. 研究方法

(1) 平成15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15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,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 15 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 15 年
国立療養所福岡東病院	1
国立療養所大牟田病院	0
国立療養所南福岡病院	0
国立療養所東佐賀病院	0
国立療養所川 棚病院	3
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	0
国立療養所宮崎東病院	
国立療養所宮崎病院	0
国立療養所南九州病院	2
国立療養所沖 縄病院	0
計	7

対象症例の性別は 7 例すべて男性であった。生年は大正生まれが 1 名、昭和生まれが 6 名 (25 年生が 2 名、ほか 2 年生、9 年生、32 年生、35 年生が 1 名ずつ) であった。

対象症例の病態は 6 例が肺結核、1 例が皮下膿瘍、肋骨カリエスであった。

肺結核の病型は 1 例が I 型、3 例が II 型であり、2 例が III 型であった。広がりは 2 が 5 例、3 が 1 例であった。排菌量は培養のみ陽性 2 例、ガフキー 2 号 1 例、ガフキー 5 号、6 号、7 号、8 号が 1 例ずつであった。合併症は合併症なしが 2 例、合併症ありが 5 例で、3 例が糖尿病合併例で、ほか慢性心不全、慢性 C 型肝炎、腎不全、統合失調症であった。

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 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不明の 1 例を除いて、INH・RFP の 2 剤の

み耐性を示したのではなく、INH・RFP・PASの3剤耐性1例、INH・RFP・EB・SM・TH、INH・RFP・EB・SM・KMの5剤耐性2例、INH・RFP・EB・PZA・SM・KM、INH・RFP・EB・SM・KM・CSの6剤耐性2例、さらにINH・RFP・EB・PZA・SM・KM・TH・PAS・CSの9剤耐性が1例あった。液体培地によるニューキノロン剤に対する薬剤感受性試験は1症例のみ施行されていた。

治療内容では、手術例が3例。初期使用薬剤は全身状態が悪いため1剤使用が1例、副作用が強いため2剤使用が1例、4剤使用は4例、5剤使用は1例であり、経過中ニューキノロン剤は7例中6例に使用されていた、CAMは1例に併用されていた。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、感受性薬剤なし例が全身状態のよくない1例、1剤のみ感受性有りの治療となっているのは副作用の強い1例だった。2剤治療となっているのはEVM+CS、PZA+LVFX、PAS+LVFXの2例で、1例はCAMの併用であった。3剤治療となっているのはEB+TH+LVFXの1例であった。4剤治療となっているのはPZA+CS+TH+LVFXが1例であった。

最低3ヵ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、右下葉切除術および左肺全摘術をされた2例にみられた。不変が2例で、他3例は悪化してきている。

#### D. 考察

九州管内の国立療養所で平成15年に治療開始された多剤耐性例を調査したが、今回症例すべて男性で、40歳代から80歳代までにわたってみられた。再発例を含め過去に結核の治療歴を有す例が7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5例において易感染をきたす合併症である糖尿病、腎不全や肝炎を有しており、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3剤耐性1例、5剤耐性2例、6剤耐性2例、9剤耐性が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手術症例のみであった。

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1施設のみの採用で、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 14 年末までに治療を開始した多剤耐性結核 43 症例の症例検討を行ってきた。平成 15 年は、登録症例は 7 例であった。

対象症例はすべて男性、40 歳代から 80 歳代までみられた。合併症も糖尿病、腎不全および肝炎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 6 例が肺結核であり、結核病学会分類の I および II 型の空洞例が 4 例で、喀痰塗沫陽性症例は 5 例であった。INH・RFP のみに耐性がみられたのはなく、多数の耐性を獲得していた。短中期的に排菌の停止が得られたのは手術症例のみであった。

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

薬剤耐性結核の治療成績とそれに影響する要因の研究

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に参加する全国の結核専門施設で治療を受ける結核患者の菌についてその薬剤耐性の頻度を明らかにし、またその治療成績について薬剤感受性をはじめ患者背景との関連を明らかにし、薬剤感受性の発現防止とその対策について検討することを目的として本研究を行った。本年度は2002年度に全国から収集した菌株について、薬剤感受性の中央施設での判定を継続し、一方、その患者について治療成績を薬剤耐性との関連で観察する。調査対象(標本)が予想外に大きくなったため、最終成績の判明はとも到来年度になる予定である。

全国100の結核治療施設において2002年6月1日から同年11月30日までに入院した患者で結核菌が培養陽性となった患者を対象として、①その患者から分離された菌株について同定、薬剤感受性検査を行い、耐性菌の頻度を明らかにし、②さらに、彼らの治療経過を追跡し、耐性の有無が治療成績に及ぼす影響、またそれを修飾する要因について分析した。

暫定的な所見は以下のとおり。

- ① 3,000株の結核菌についてみたところ、未治療患者の耐性頻度はINH(0.2mcg/ml)で3.3%、INH(1.0mcg/ml)2.4%、RFP1.2%、SM7.5%、EB1.27%、また多剤耐性は0.9%であった。今回は1997年に引き続いて、それ以前の調査と異なる新たな方法で行われたが、その結果を比較することは現時点では不可能であるが、少なくとも明らかな増加はないものと考えられる。
- ② 患者の治療成績は1453例について調査が完了したが、前回と同様、一般に考えられがちなものよりも悪いといわなければならない。対象中「転医」を除外してみた場合、初回治療患者の治療成功は73%に留まり、残りは死亡17%、脱落4%、失敗(治療継続)5%となっていた。再治療例ではさらに不良で治療成功は61%であり、治療失敗が16%であった。

日本の結核治療の成績が一般に考えられるよりも不良であり、おそらく1997年の調査よりもさらに悪化している可能性がある。それには高齢患者、基礎疾患をもつ患者の増加、そして発見遅れ患者の増加などによって治療開始後の死亡例が多いことが最大の要因である。その一方で薬剤耐性結核が明らかに増加していないらしいことは(暫定的ではあるが)、結核の化学療法や患者支援の面からは評価できる。ただし、治療失敗や自己中断例も前回同様認められることから、また今後進行すると考えられる入院期間の短縮から不規則治療も増大すると予想されることから、日本版DOTSの拡大をいっそう推進しなければならないと考えられる。

- A. 研究目的 患者の菌についてその薬剤耐性の頻度を明らかにし、またその治療成績について薬剤耐性の頻度を明らかにし、またその治療成績について薬剤



感受性をはじめ患者背景との関連を明らかにし、薬剤感受性の発現防止とその対策について検討する。

本年度は 2002 年度に全国から収集した菌株について、薬剤感受性の中央施設での判定を継続し、一方、その患者の治療成績を観察する。最終成績の判明はともに来年度になる予定である。

## B. 研究方法

### 1) 対象

本研究に参加の意思を表明した全国の結核治療施設において 2002 年 6 月 1 日から同年 11 月 30 日までに入院した患者で抗酸菌が培養陽性となった患者。

### 2) 薬剤耐性結核サーベイ

対象患者の治療開始時の分離培養株と同時に患者の関連情報を調査票でそれぞれ収集する。収集された菌株は結核研究所で同定、薬剤感受性検査を行う。そして検査結果と患者情報の照合、解析を行う。さらに対象患者が全国の患者を代表していることを確認すべく、患者の居住地、性・年齢を全国の登録患者と比較する。

### 3) 治療成績関連要因に関する調査

上記サーベイと同じ施設・患者の治療経過について調査票を用いて調査した。最終観察時点は 2003 年 9 月とした。

#### [倫理面の配慮]

対象となる患者はすべて匿名とし、また成績はすべて集合的所見であり、個別の所見は公表しない。登録情報と対象患者の照合については、発生動向調査資料の目的外使用について監督官庁の許可を得た。

<研究協力者> 本分担課題研究の実施においては、全国の共同研究参加施設（施設名簿は本分担課題資料 1 に掲げた）とその担当者が患者検体の採取と送付、患者情報に関する質問紙の記載等を行った。調査票の取扱い、菌株の処理・同定・増菌・薬剤感

受性検査菌検査、データの処理と解析などは和田雅子・御手洗聡・大友幸二・平野和重・中田信子・さん小松順子・さん磯角和枝さん・澁谷加代子（以上結核予防会結核研究所）が行ったさんにより多大な協力をいただいた。

## C. 研究結果

全国 100 施設から 4,568 人の患者が対象として登録された。

### 1) 薬剤耐性サーベイ

2004 年 3 月末日時点で 4,533 株が送付された。このうち 3,379 株 (74.5%) が結核菌群 *Mycobacterium tuberculosis complex*、697 株 (15.4%) が *M. avium complex* であった。残りは混合感染、その他の非結核性抗酸菌、未同定である。

暫定的分析によれば対象患者(標本)は登録から見た全国の患者に比して男が多いが、平均年齢は似ていた(標本 62.3 歳、全国 61.8 歳)。

同定、薬剤感受性検査が完了し、患者背景情報との結合がなされた 2,884 株について耐性の頻度を概観すると以下ようになっていた。また多剤耐性は未治療例で 0.9%、既治療例で 9.9%であった。

	INH <sub>0.2</sub>	INH <sub>1.0</sub>	RFP	SM	EB
何らかの耐性 (%)					
未治療	3.3	2.4	1.2	7.5	1.2
既治療	19.2	12.7	10.9	15.1	8.8
単剤耐性 (%)					
未治療	1.2	0.8	0.2	5.4	0.1
既治療	6.2	3.4	0.3	4.9	0.3

既治療例は再発例 (288 例)、脱落・失敗後治療再開例 (55 例) に分けられるが、それぞれについて何らかの耐性の頻度を見ると以下のとおりであった。

	INH <sub>0.2</sub>	INH <sub>1.0</sub>	RFP	SM	EB

再発	21.8	12.7	16.4	23.6	14.5
脱落	5.5	3.6	0	7.3	0

[注：略号で示した薬剤名はカッコ内のとおり。  
INH (イソニアジド)、RFP (リファンピシン)、SM (ストレプトマイシン)、EB (エタンブトール)、INH は結核菌検査指針で示されている基準濃度 0.1mcg/mL と 0.2mcg/mL の 2 水準で行った。]

この成績はあくまでも暫定的なものであり、現時点では重要な施設の患者の所見が含まれていないことを忘れてはならない。

### 3) 治療成績関連要因に関する調査

調査票送付時点で菌株が結核菌であることが確認されていた 3,379 人の患者について調査を行った。そのうち治療の管理コホート調査が完了したのは 1,453 例であった。

以下治療成績を①初回治療例：今回治療歴が 2 週間以下の者、②もの再治療例：過去に前回の治療ある例で、今回再治療と初回治療で 2 週間以上の治療歴のある例、に対比しつつ記述する。

#### 1-① 性・年齢 (表 1)

初回治療では初回治療例では、男女比は 917:418 (2.2:1)、再治療例では 93:25 (3.7:1) で、再治療例では初回治療例に比較すると男性の割合が高かった。平均年齢は初回治療で男性、女性それぞれ 62.0 歳、61.0 歳；再治療で 62.5 歳、60.1 歳で著差はみられない。

#### ② 入院時胸部 X 線学会病型 (表 2)

初回治療例では I 型と II<sub>3</sub> は 10.6%、その他の空洞型は 43.5%、III<sub>3</sub> は 9.7%、III<sub>2</sub> と III<sub>1</sub> は 9.7%であった。再治療例でもほぼ同様の分布であった。

表 2. 治療開始時胸部 X 線学会病型

	初回治療(n=1335)	再治療(n=118)
I + II <sub>3</sub>	141(10.6%)	15(12.7%)
II <sub>2</sub> + II <sub>1</sub>	581(43.5%)	54(45.8%)
III <sub>2</sub> + III <sub>1</sub>	462(34.6%)	32(27.1%)
III <sub>3</sub>	130(9.7%)	14(11.9%)

その他	20(1.5%)	3(2.5%)
不明	1(0.1%)	0

### 3-③ 開始された治療法 (表 3)

初回治療例では PZA を加えた短期化学療法は 54.1%にしか導入されていなかった。また治療できずに死亡した例が 10 例 (0.7%) に見られた。再治療例でも PZA が開始されたのは 56.8%と、初回治療例とほぼ同様であった。

#### 4-① 治療成績 (表 4-a)

初回治療例で治癒 (治療を指示で終了) 成功したのは 782 例 (58.6%)、死亡例は 171 例 (14.2%)、継続治療中が 57 例 (4.3%) であった。また 263 例 (19.7%) は転医して状況不明であった。推定治療指示終了成功率は、転医した例がすべて治療失敗と仮定した場合 58.6% (最低推定値)、転医した例がすべて治療指示終了成功と仮定した場合 78.3% (最高推定値) である。転医例を対象から除外した場合には治療指示終了率は 72.9% (中位推定値) となる。

再治療例では、治療指示終了成功率は初回治療例に比較して低く、45.8%が菌陰性化して治療指示終了となって終了させていた。

表 4-a. 治療成績(全例)

区分	初回治療 (n=1335)	再治療 (n=118)
治療指示終了	782(58.6%)	54(45.8%)
転医	263(19.7%)	30(25.4%)
自己中断	39(2.9%)	7(5.9%)
死亡	183(13.7%)	11(9.3%)
継続治療中	57(4.3%)	14(11.9%)
副作用で中止	1(0.1)	0
不明	10(0.7%)	2(1.7%)

#### 5-⑤ 感受性結果別治療成績 (表 4-b,c)

初回治療例では INH、RFP、SM、EB 全剤に感受性例は 1,202 例あり、そのうち 59.2%が治療成功指示終了、INH 耐性 RFP

感受性例は 34 例あり、そのうち 18 例 (52.9%) は治療指示終了成功した。INH 感受性、RFP 耐性例は 5 例のみであるが、治療指示終了成功したのはそのうちわずか 1 例であった。多剤耐性結核は 13 例あり、そのうち 5 例は治療成功指示終了、2 例は観察時点で治療継続中であった。

表 4-b 感受性別治療成績 (初回治療例)

区分	全剤感	HR	H 耐	H 感	MDR
		感	R 感	R 耐	
症例数	1202(100)	1278	34	5	13
指示終了	712(59.2)	755	18	1	5
転医	230(19.1)	250	7	0	4
自己中断	32(2.7)	37	1	1	0
死亡	171(14.2)	176	4	1	2
継続治療中	46(3.8)	49	4	2	2
副作用中止	1(0.1)	1	0	0	0
不明	10(0.8)	10	0	0	0

再治療例では 92 例が 4 剤感受性で、治療指示終了できたのは 48.9%であった。そのうち INH、RFP 感受性例は 100 例あり、50 例が治療終了できていた。

表 4-c 感受性別治療成績 (再治療)

区分	全剤感	HR 感	H 耐	H 感	MDR
			R 感	R 耐	
症例数	92(100)	100	5	3	9
指示終了	45(48.9)	50	2	1	1
転医	23(25.0)	26	1	0	2
自己中断	5(5.4)	5	1	1	0
死亡	11(12.0)	11	0	0	0
継続治療中	6(6.5)	6	1	1	6
副作用中止	0	0	0	0	0
不明	2(2.2)	2	0	0	0

#### 6-(7) 治療終了者時の観察時の受療状況

初回治療終了 782 例中 671 例 (85.8%) は経過観察中であった。42 例 (5.4%) は経過観

察中断、29 例 (3.7%) は転医経過観察中断した。再治療例では治療終了した 27 例 (20.0%) がその後も経過観察されていた。

#### 7-(7) 治療終了後の再治療

初回治療例で治療終了した 782 例のうち 10 例について再治療が行われていた。5 例は排菌が確認されていたが、1 例は喀痰塗抹のみ陽性、2 例は胸部 X 線陰影増加のために再治療されていた。2 例は再治療の根拠不明であった。再治療例での再々治療はみられなかった。

表 5. 治療終了例の観察時の状況

カテゴリー	初回治療 (n=782)	再治療(n=54)
終了後経過観察中	671(85.8%)	27(50.0%)
経過観察中断	42(5.4%)	3(5.6%)
転医も不明	29(3.7%)	2(3.7%)
結核死	0	0
非結核死亡	5(0.6%)	1(1.9%)
不明	35(4.5%)	21(38.9%)

#### 8-(8) 副作用 (初回治療例)

副作用は表 8 に示すとおりである。肝機能障害について初回治療で最高 GOT 値または GPT 値別に分析した結果、PZA を加えた短期化学療法を行った例では、150IU/L 以上となった例が 814 例中 60 例 (7.4%)、100~150IU/L は 21 例 (2.6%)、50~100 となった例は 21 例 (2.6%) であった。

表 8. 副作用

副作用	初回治療 (n=1335)	再治療 (n=118)
なし	912(68.3%)	76(67.4%)
アレルギー症状	137(10.3%)	14(11.9%)
肝機能障害	188(14.1%)	16(13.6%)
第 VIII 脳神経障害	8(3.4%)*	2(1.7%)
腎機能障害	11(0.8%)	0
視力障害	31(2.3%)	0

胃腸障害	31 (2.3%)	3 (2.5%)
末梢神経障害	14 (1.0%)	1 (0.8%)
その他	1 (0.1%)	3 (2.5%)

一方 PZA なく INH+RFP を含む 3 剤以上使用例 473 例中 GOT 値または GPT 値が 150IU/L 以上となった例は 30 例 (6.3%)、100~150IU/L となった例は 24 例 (5.1%)、50~100IU/L となった例は 14 例 (3.0%) であった。

薬剤惹起性肝炎を GOT 値または GPT 値が正常値の 5 倍以上上昇、またはそれ以下であっても自覚症状が出現した者ものと定義すると、その発生頻度は PZA 使用例では 814 例中 65 例 (8.0%)、PZA なく INH+RFP を含む 3 剤以上使用例では 473 例中 43 例 (9.1%) であった。

#### 9-⑨ DOTS-実施率 (初回治療例)

治療開始 1~2 ヶ月目では 1,335 例中 882 例 (66.1%) が毎日 DOTS-を行い、「時々行う」が 115 例 (8.6%)、「まったくやっていない」が 255 例 (19.1%) であった。毎日行っている症例は治療開始後の時間の経過と共に徐々に少なくなっていく。

#### D. 考察

米国においては 1970 年代までの順調な改善傾向から一転して 1980 年代中頃からの横ばいから 90 年代には逆転上昇を見せた。とくにニューヨーク市のような大都会ではその傾向も程度も著しかった。その中で治療成績の悪化と薬剤耐性の増加がクローズアップされ、深刻な社会問題となった。日本の罹患率水準は未だに米国の 1960 年代のそれに近いが、問題の都市・社会経済弱者集中などは米国の軌跡を確実にたどっており、そのなかでの薬剤耐性の問題の推移も大いに懸念されるところである。

結核療法研究協議会は 1960 年代からこの問題について定期的にサーベイを行って

きており、世界的な業績となっているが、方法論 (主として基準濃度) が最近の世界の大勢に適合しないので、1997 年調査から調査法を変更した。そのため耐性の頻度の傾向は 1997 年からの変化として今回初めて明らかにされるのである。今回の暫定所見では、明らかに前回と比して状況が悪化していることはなさそうなことは喜ばしい。しかし今回分析時点でまだまだかなり大きい施設で重要な患者を抱えた病院の症例の検査が完了していないので、これ以上の議論は控えたい。これを含め、さらに必要に応じて全国登録患者に即して調整を施すなどして偏りのない正確な水準を求めることとしたい。

治療成績については、治療成績の不良なことが明らかにされ、同時に前回の同様の調査と比して悪化、とくに死亡の増加がうかがわれる。これについても今回は観察が未了であるが、考えられる原因としては、患者の高齢化、基礎疾患や免疫抑制宿主の増加、社会経済弱者の増加などがあり、それに発見の遅れが絡んでいると考えられる。死亡については結核死亡、非結核死亡についてより詳細に臨床疫学的分析が必要である。とくに「発見の遅れ」を中心とした深い事例分析が行われる必要がある。さらに、今回のような結核医療施設に到達する以前に結核で死亡している症例が少なくないことも予想され、そのような状況を考慮にいれた問題の検討も課題となる。

治療失敗・脱落については日本版 DOTS の観点からの検討が必要である。院内での DOT が治療開始後 2 ヶ月目まで行われている施設に入院している患者が 66% であった。これが 100% に近づくこと、保健所との連携で行われること (DOTS カンファランス、保健所との治療経過情報の共有など) が必要である。そしてさらに退院後の地域 DOTS に引き継がれることが日本版 DOTS であるが、この研究はこの戦略の今後の進