

1. 小児結核治療の文献レビュー

抽出された17件のうち、関連性があると認められたのは7件で、少し関連ありと認められたのは4件、関連が無いもの6件であった。

関連性のある臨床試験が取り上げていたテーマは、a) DOTSの方法、b) 予防投薬の検討、c) 併用薬剤の検討、d) リンパ節結核の治療、e) 結核性髄膜炎の治療、f) その他であった。以下はその要約である。

a) DOTS について

00504264 タンザニア都市圏における地域での直接監視投薬の効果：RCT

治療成功率は地域内、施設内それぞれ 85%、83%(OR 1.17, 95%CI 0.75-1.83)であった。小児の成功率は明示されていないので詳細不明。ただし、Fig.2 より治療困難例の平均年齢が低いと思われる。

00522685 小児呼吸器結核への短期化学療法：5年成績

抗結核薬の2つの処方 9HR(INH6 mg/kg(最大 150 mg)と RMP12 mg/kg(最大 300 mg)を毎日、9ヶ月間)と 2HRZ3/4RH2 [INH15 mg/kg(最大 300 mg)と RMP12 mg/kg(最大 300 mg)と PZA45 mg/kg(最大 1g)を週3回、2ヶ月間投与の後、INHとRMPのみを週2回、4ヶ月間投与]の比較試験。両処方はい通った治療率を示し、再発率や死亡率も低かった。5年追跡された134患児の内、86%はX線フィルム上正常像であったが、9HR群により多くの後遺症を認めた(15%対1.5%, $P < 0.01$)。1名が再発し、1名が事故死していた。ただし9HR群で1名、2HRZ3/4RH2群で2名治療中に死亡している。

00457745 発達した国の都市環境で結核治療に対する家族による直接監視効果についてのRCT

患者173人中、87人が家族によるDOT(FDOT)、86人が標準治療(ST)に分けられた。FDOTグループの58%だけがFDOTを受けることが出来た。その主な理由は一人暮らしとか、治療を監視する家族を持っていないことであった。ノン-コンプライアンス率は24%(41/173)で、FDOT(22/87)とST(19/86)の間には有意な差は無かった。結論：工業化した国の都市環境でのFDOTの利益を実証出来なかった。

00468326 結核の直接監視治療：地域保健従事者対家族のRCT

地域保健従事者(CHWs)と家族によるDOTの間には治癒と治療完了率での有意な差異は無かった。[2%差(95%CI -3% to 7%), exact $P = 0.52$] 直接監視は毎日の家族またはCHWによる監督でもって効果的に着手され得る。治療支援者の選択は、アクセス、患者の好みやCHWという方策の有用性に基づくべきである。

b) 予防投薬の検討

00481947 ロサンジェルス外国生まれ青年の不顕性結核の治療がどこまで完了できるかの予測

外国籍の青年は、US 籍の青年より治療を完了する率が高く、82%だった。年齢でコントロールした回帰分析では、「服薬態度」(OR 1.26, 95%CI 1.15-1.39, 態度が良いほど完了し易い), 「両親との同居」(OR 1.74, 95%CI 1.02-2.97, 同居していると完了し易い), 「性交」(OR 0.66, 95%CI 0.36-1.19, 経験があると完了し難い), 「両親との会話はほとんど英語だけだと完了し難い」(OR 0.39, 95%CI 0.15-1.03)は、治療完了と独立した関連が認められた。結論：外国籍青年のスクリーニングと治療完了の手助けをするために、個々人に応じた介入計画を発展させるべきである。

00512684 HIV 非感染者における潜在性結核感染治療にピラジナミド、リファンピシンの併用は安全か？

2RZ 群に予想以上の肝毒性が出たため研究を中断した。結論：RZ 併用療法は、他の療法が不適切な時のみにすべきで、嚴重な肝機能の監視を要する。(対象者中、1-19 歳 61 名。肝毒性以外の理由で 5 名脱落。小児 56 人中、肝毒性 0 人。)

c) 併用薬剤の検討

00374396 慢性肝疾患を基礎に持つ患者に対する結核治療のためのオフロキサシンを基本とした抗結核処方薬の安全性：予備的報告

慢性的な肝臓病を持っている結核患者は、(i) リファンピシンなしのオフロキサシンを基礎とした処方が、リファンピシンを基礎とした処方と同じ程度に効果があり、(ii) リファンピシンとイソニアジドの組み合わせはオフロキサシンとピラジナミドの組み合わせより肝毒性が強い。(対象者中の小児の割合不明)

00397392 リファベンチンとイソニアジドの 6 ヶ月間の処方計画。5 年後の最終レポート：様々な測定値の予後評価能

2 種のリファベンチン処方薬は、有害事象が高頻度であるため、不満足であった。いっそうの研究が必要である。

d) リンパ節結核の治療

00531596 リンパ節結核の治療 —2 つの 6 ヶ月処方の RCT

リンパ節結核に対する現在の推奨治療法は 6 ヶ月間リファンピシンとイソニアジドを投与するものであるが、週 2 回の DOT6 ヶ月間の効果と比較した。自己毎日服薬と完全直接監視下週 2 回投与はともにリンパ節結核の患者の治療に大きな効能を示し、推奨治療法の代替案として考慮され得る。ただし有害反応は毎日群 1 名に比し DOT 群 16 名であった。この

内の小児の割合は不明。

e) 結核性髄膜炎の治療

00489634 小児結核性髄膜炎に対する補助的サリドマイド治療；ランダム化試験の結果
すべての副反応か死亡がサリドマイド群に集中したため、研究は早期に中止となった。
結核性髄膜炎の補助療法としてサリドマイド大量療法はお勧めできない。

f) その他

00490261 結核性の緊縮性心膜炎と心膜腔液貯留の管理：10年間経過観察後の結果
ステロイドの効果を観察した研究。ステロイド投与群の予後が良かったと報告している
が、対象者の年齢中央値は緊縮性で48才(5-75)、滲出性で50才(6-78)であり、小児との
関連性が低い。

2. BCG 乳児接種副作用の文献レビュー

6文献中5件は症例報告または症例のまとめであった。残り1件は枯草熱の発症リスクと
の関連を調べていた。DTP に関して、12ヶ月以降接種完了群(4.2%)はベース群よりリスク
が減少していた(OR=0.60, 95%CI 0.45-0.76)。2才以降にMMRを完了すると、ベース群に比
し枯草熱のリスクは減少していた(OR=0.62, 95%CI 0.48-0.80)。BCGを2才までに接種され
た群(2.4%)はオッズ比が1.28(95%CI 0.96-1.70)であった。したがってBCGおよびDTP, MMR
が枯草熱のリスクを上昇させる可能性を示唆していた。

D. 考察

今回のレビューからは、小児のDOTSの成績は良好であり、他の投与方法と同等との報告が
複数認められた。ただし有害事象は多い傾向にある。重篤な肝毒性の増加については明ら
かな報告が認められなかった。胃腸症状の増加は明らかなようなので、この中に黄疸を伴
わない肝障害が含まれている可能性は否定できない。

ピラジナミドとリファンピシンによる予防投薬は肝毒性の多発で中止されていた。治療
中断後、肝機能は正常化している。結論としてRZ併用療法は、他の両方が不適切な時にの
みに限定すべきで、嚴重な肝機能の監視を要すると報告されている。

リファベンチンの併用は有害事象を有意に増加させていた。米国ではリファベンチンが
臨床使用されているが小児への投与を認めていないようである。

リンパ節結核の週2回DOTSによる治療は有効のようである。再発率にも有意差を認めて
いない。ところが毎日投与に比し有害事象が有意に多かった(P = 0.001)。ただし小児で
の有害事象の割合は不明である。

サリドマイドはTNF α の阻害剤で、パイロット研究では結核性髄膜炎に有効であった。し
かし補助療法としてサリドマイドを加える二重目隠しランダム化試験では、副反応と死亡

がサリドマイド群に集中したため、研究は早期に中止となってしまった。

予防接種と枯草熱のリスク上昇の関係については極めて興味深い点であり、今後さらなる検討が期待される。

以上まとめた諸点は、必ずしも小児だけの研究に基づいて導き出されているのではないので注意が必要である。特に DOTS については正確な有害事象の頻度が不明で、実施に当たっては今後とも慎重な副作用モニタリングが必要と考えられた。

E. 結論

今回、コクラン・ライブラリを再検索し、小児結核治療の概括を行う上で有用な情報を整理・検討した。その結果、DOTS の成績は良好であったが有害事象は多い傾向にあった。ピラジナミドとリファンピシンによる予防投薬は肝毒性が多く推奨できない。リファペンチンの併用は有害事象を有意に増加させており推奨できない。リンパ節結核の週 2 回 DOTS による治療は毎日投与に比し有害事象が多くなることに留意すべきである。結核性髄膜炎へのサリドマイドの投与は予後を悪化させるので行うべきでない。また BCG は枯草熱のリスクを上昇させる可能性が示唆される。

以上、地域社会に結核コントロールプログラムを提供していく際に留意すべき重要な示唆が得られた。

表 1. コクラン・ライブラリの再検索結果

C N o.	Title	Authors	Source	関 連 性	タ イ ト ル 和 訳	要 旨 と 注 釈
0 3 9 7 3 9 2	Rifapentine and isoniazid in the continuation phase of a 6-month regimen. Final report at 5 years: prognostic value of various measures	Tam CM, Chan SL, Kam KM, Goodall RL, Mitchison DA	The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.2002;6(1):3-10	あり	リファペンチンとイソニアジドの6ヶ月間の処方計画。5年後の最終レポート：様々な測定値の予後評価能	<p>要旨：香港で新規に診断がついた肺結核672名の臨床試験。</p> <p>週3回のストレプトマイシン、アイナナー、リファペンチンとピラジナミドの4剤(SHRZ)強化の期間のあと、ランダム割り付けがなされた。600mgのリファペンチン+15 mg/kgのイソニアジドを週1回(HRp1), 同処方方を3週間に2度(HRp1. 2/3), または週3回のイソニアジドとリファペンチン(HR3) (これが香港での標準的な治療である。)の3コース。</p> <p>目的：最終的には5年間の有害事象(46の再発と1名の治療の失敗)とさまざまな予後に影響する要因を報告する。</p> <p>方法：有害事象のカプランマイヤー分析と、予後要因のコックス比例ハザード分析。</p> <p>結果：534名が追跡可能だった。2種のリファペンチンの処方, HRp1 と HRp1. 2/3 は, 有害事象の似たような最終頻度, それぞれ10.8%と11.7%であり, HR3 処方 は 4.2%であった(それぞれ$p=0.02$ と 0.009)。最初の univariate proportional hazards 分析では, 有害事象は年齢, 性, 治療前のレントゲンの病気の広がりと空洞, そして2ヶ月時点での痰の培養と, 有意に相関した。</p> <p>最終的な有意でない要因を step-wise で排除した多変量解析では, 有害事象は処方と, 患者の性, 治療前のレントゲンの病気の広がりとだけに関連していた。高齢の男性患者は病気が重症であればあるほど, より有害事象の危険性が高くなった。5年後での有害事象は生命表分析で感受性のある菌株の患者では9.0%, 最初にアイナナー抵抗性の菌をもつ患者では8.9%の頻度で生じた。</p> <p>結論：2種のリファペンチン処方は, 有害事象が高頻度であるため, 不満足であった。アイナナーは再発予防に寄与しない。リファペンチンの処方量を増やしたというその研究が必要である。</p>
0 4 8	Predicting completion of treatment among foreign-born	Coly A, Morisky D	The international journal of tuberculosis and lung disease : the official	あり	ロシアの外国生まれ青年の不顕性結	<p>背景：ロシアの健康クリニック。</p> <p>目的：不顕性結核感染を治療した外国生まれの青年が, 治療を完了する因子を明らかにする。</p> <p>計画：610名の外国生まれを含む, 計766名の低所得青年(候補者の79%)。</p>

1	adolescents treated for latent tuberculosis infection in Los Angeles.	Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.2004;8(6):70 3-10		核の治療がどこまで完了できるかの予測	前方視野的に対面のインタビュをおこない、社会人口学的や生活様式の特徴、心理社会的要因とクリニック関連の変数についてのデータが集められた。クリニック予約の確保と治療の完了についての医療記録が抽出された。治療完了に関する因子を同定するのに、単変量、多変量回帰分析を用いた。 結果：外国籍の青年は、US 籍の青年より治療を完了する率が高く、82%だった。年齢でコントロールした回帰分析では、「服薬態度」(OR 1.26, 95%CI 1.15-1.39, 態度が良いほど完了し易い),「両親との同居」(OR 1.74, 95%CI 1.02-2.97, 同居していると完了し易い),「性交」(OR 0.66, 95%CI 0.36-1.19, 経験があると完了し難い),「両親との会話はほとんど英語だけだと完了し難い」(OR 0.39, 95%CI 0.15-1.03)は、治療完了と独立した関連が認められた。 結論：これらの見解は、ある青年は治療を完了し、ある青年はそうでないという事を説明する因子についての我々の理解の一助となる。外国籍青年のスクリーニングと治療完了の手助けをするために、個人々に応じた介入計画を発展させるべきであるということが重要。	
0	Adjunctive thalidomide therapy for childhood tuberculous meningitis: results of a randomized study.	Schoeman JF, Springer P, van Rensburg AJ, Swanevel der S, Hanekom WA, Haslett PA, Kaplan G	Journal of child neurology.2004;19(4): 250-7	あり	小児結核性髄膜炎に対する補助的サリドマイド治療；ランダム化試験の結果	小児の結核性髄膜炎は後遺症がひどい。脳障害はサイトカインに誘導された炎症反応の結果起こる血管炎と閉塞性水頭症によって起こる。サリドマイドは TNF α の阻害剤で、パイロット研究では小児結核性髄膜炎に有効であった。本研究は結核性髄膜炎に対する、抗結核薬と糖質コルチコイドの標準治療に、補助療法としてサリドマイドを加えた場合の効果を目的とした。ステージ 2-3 の結核性髄膜炎に、二重目隠しランダム割付法で1ヶ月間サリドマイドかプラセボを投与した。すべての副反応か死亡がサリドマイド群に集中したため、研究は早期に中止となった。47 名中 30 名がサリドマイド群にはいり、6 例(20%)に発疹、8 例(26%)に肝炎、2 例(6%)に好中球減少症か血小板減少がみられた。そもそも神経学的に非常に重症だった 4 例(13%)が死亡。そのうち 2 例は発疹を伴っていた。入院時サリドマイド群の方が神経学的に重篤だったが、6 ヶ月後の両群の運動機能は変わらなかった。平均 IQ も差はなかった。 結核性髄膜炎の補助療法としてサリドマイド大量療法はお勧めできない。
0	Effectiveness of community-based directly observed treatment for	Wandwalo E, Kapalata N,	The international journal of tuberculosis and lung disease : the official	あり	タンザニア都市圏における地域での直接監視	背景:結核件数の高い Dar es Salaam 市の都会地域 目的:結核の管理中および既感染患者で、地域での DOT を病院での DOT と比較して評価する。 計画:非目隠し RCT を 5 ヶ所で行った。ランダム化したこと以外の投薬法に

4	tuberculosis in an urban setting in Tanzania: a randomised controlled trial.	Egwaga S, Morkve O	journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.2004;8(10):1248-54		効果の効 果：RCT	変更はない。主なアウトカムは治療の成功。解析はITTとする。 所見:587名が登録、内260名は地域内で、327名は施設内。両者とも同様の結果で、治療成功率は地域内、施設内それぞれ85%、83%(OR 1.17, 95%CI 0.75-1.83)であった。 結論:結核対策のよく機能している国においても、地域内のDOTは施設内と同様の効果を上げ、良好な治療結果を達成した。
0	Is the combination of pyrazinamide plus rifampicin safe for treating latent tuberculosis infection in persons not infected by the human immunodeficiency virus?	Tortajada C, Martinez-Lacasa J, Sanchez F, Jimenez-Fuentes A, De Souza ML, Garcia JF, Martinez JA, Cayla JA,	The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.2005;9(3):276-81	あり	HIV 非感染者における潜在性結核感染治療にピラジナミド、リファンプリンの併用は安全か？	対象者中 5-24才 58名 (22.3%) 81名 (24.8%) 小児の成功率は明示されていないので詳細不明。ただし、Fig.2より治療困難例の平均年齢が低いと思われる。 背景:スペイン4都市の9保健センター 目的: 潜在性結核感染に対し2ヶ月間の10mg/kg/日(最大600mg/日)リファンピリン、25mg/kg/日(最大2000mg/日)ピラジナミド併用療法(2RZ)を6ヶ月間の5mg/kg/日(最大600mg/日)イソニアジド療法(6H)と比較し、効果と安全性を評価する。 計画:肺結核患者に接触したHIV陰性患者での前方視的多施設ランダム化比較試験。 結果:352名のうち6Hが199名、2RZは153名。6Hの73%、2RZの71%が治療完了(p=0.73)。肝毒性(ALT/AST > 5倍以上)による中断は2RZで10%、6Hでは2.5% (p=0.007)であった。2RZに予想以上の肝毒性が出たため研究を中断。致死的な肝障害はなかった。2RZに予想以上の肝毒性が出たため研究を中断。致死的な肝障害はなかった。治療中断後、肝機能は正常化した。結論として、RZ併用療法は、他の療法が不適切な時のみにすべきで、厳重な肝機能の監視を要する。
0	Short-course chemotherapy for paediatric respiratory tuberculosis: 5 year report.	Swaminathan S, Raghavan A, Duraipandian M, Kripasankar AS, Ramachan	The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.2005;9(6):69	あり	小児呼吸器結核への短期化学療法:5年成績	対象者中 1-19才 35名 (18%) 26名 (17.4%) 肝毒性以外の理由で5名脱落。小児56名中、肝毒性0名。 本報は呼吸器結核小児137名でのRCT。抗結核薬の2つの処方9HR [INH6 mg/kg(最大150 mg)とRMP12 mg/kg(最大300 mg)を毎日、週1回の直接監視、9ヶ月間]と2HRZ ₃ /4RH ₂ [INH15 mg/kg(最大300 mg)とRMP12 mg/kg(最大300 mg)とPZA45 mg/kg(最大1g)を週3回、2ヶ月間投与の後、INHとRMPのみを週2回、全て直接監視下、4ヶ月間投与]の比較試験の5年成績である。両処方は似通った治療率を示し、再発率や死亡率も低かった。5年追跡された134患児の内、86%はX線フィルム上正常像であったが、9HR群により多くの後遺症を認めた(15%対1.5%, P<0.01)。1名が再発し、1名が事故死していた。小児における短期化学療法は安全かつ有効で耐容性も

0	Treatment of lymph node tuberculosis--a randomized clinical trial of two 6-month regimens.	Jawahar MS, Rajaram K, Sivasubramanian S, Paramasivan CN, Chandrasekar K, Kamaludeen MN, Thirithuvathas AJ, Ananthalakshmi V, Prabhakar R	3-6	Tropical medicine & international health : TM & IH.2005;10(11):1090-8	あり	リンパ節結核の治療—2つの6ヶ月処方 RCT	<p>良く、長期成績もすばらしいもので、少数の患児にレントゲン上の後遺症を残すにすぎない。</p> <p style="text-align: center;">X線上の所見</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">処方</th> <th style="width: 20%;">正常%</th> <th style="width: 20%;">石灰化%</th> <th style="width: 30%;">後遺症</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">9HR</td> </tr> <tr> <td>終了直後</td> <td>61</td> <td>0</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>60ヶ月後</td> <td>82</td> <td>3</td> <td>15 *</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">2HRZ₀/4RH₂</td> </tr> <tr> <td>終了直後</td> <td>48</td> <td>1</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td>60ヶ月後</td> <td>89.5</td> <td>7.5</td> <td>1.5*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*P<0.01</p> <p>考察：この違いはPZAによるものか、直接監視によるものか不明である。また11名が脱落しており、9HR群で1名、2HRZ3/4RH2群で2名死亡している。</p>	処方	正常%	石灰化%	後遺症	9HR				終了直後	61	0	39	60ヶ月後	82	3	15 *	2HRZ ₀ /4RH ₂				終了直後	48	1	49	60ヶ月後	89.5	7.5	1.5*
処方	正常%	石灰化%	後遺症																																
9HR																																			
終了直後	61	0	39																																
60ヶ月後	82	3	15 *																																
2HRZ ₀ /4RH ₂																																			
終了直後	48	1	49																																
60ヶ月後	89.5	7.5	1.5*																																
0 5 3 1 5 9 6						<p><u>目的</u>：リンパ節結核に対する現在の推奨治療法は6ヶ月間リファンプシジンとisoniazidを投与するもので、最初の2ヶ月間はピラジナミドを併用する。投与間隔は毎日もしくは週3回である。本研究の目的は6ヶ月間週2回投与法と毎日投与法の効能を評価することである。</p> <p><u>方法</u>：南インドMaduraiで表在性リンパ節結核であると生検で確認された患者を、リファンプシジンとisoniazidの毎日自己服薬6ヶ月群か、リファンプシジンとisoniazidの週2回直接監視下6ヶ月（最初の2ヶ月はピラジナミドを併用）群に割り付けた。患者は治療終了後36ヶ月追跡された。</p> <p><u>結果</u>：277名の登録患者の内データが利用できたのは268名だった。治療終了時、両群とも134名が臨床的に改善を示した。(87%;95%CI 81-93%)；改善せず毎日群、週2回群それぞれ14名(3%;95%CI 6-16%)、17名(13%;95%CI 7-19%)で、悪化がそれぞれ4名(3%;95%CI 0-6%)と、1名(1%;95%CI 0-2%)だった。治療終了後36ヶ月に、260名中5名の患者〔毎日群、週2回群それぞれ2名(2%;95%CI 1-3%)、3名(2%;95%CI 1-3%)〕がリンパ節結核を再発した。抗結核薬投与に伴うと考えられる有害反応は、毎日群で1%、週2回群で11%生じた(p<0.001)。治療終了後36ヶ月の時点で毎日群、週2回群それぞれ126/134(94%;95%CI 90-98%)、129/134(96%;95%CI 94-98%)の治療成功であった。</p> <p><u>結論</u>：自己毎日服薬と完全直接監視下週2回投与はともにリンパ節結核の</p>																													

						<p>結果：抗結核薬の反応は治療を完了したすべての患者で得られた。処方 A の 4 名の患者が肝毒性 (20-54 歳) を示し、処方 B の患者はどれも肝毒性を示さなかった ($p=0.043$)。肝障害が続いたため、これらの患者は全て処方 A と同じ抗結核薬を使つての再開はできなかった。</p> <p>結論：慢性的な肝臓病を持っている結核患者は、(i) リファンピシンなしのオフロキサシンを基礎とした処方、(ii) リファンピシンとイソニアジドの組み合わせはオフロキサシンとピラジナミドの組み合わせより肝毒性が強い。</p>
0	A randomised controlled clinical trial of the efficacy of family-based direct observation of anti-tuberculosis treatment in an urban, developed-country setting.	MacIntyre CR, Goebel K, Brown GV, Skull S, Starr M, Fullinfaw RO	The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.2003; 7:9(848-54)	少し	<p>発達した国の都市環境で結核治療に対する家族による直接監視効果について RCT</p>	<p>背景：結核の家族による直接監視治療 (DOT) 計画の効果についての RCT</p> <p>方法：オーストラリア・ビクトリアで発見された結核患者が、家族によって直接監視される FDOT, または標準の監督はされるが監視されない治療 (ST) にランダムに振り分けられた。予後測定はコンプライアンスで、それは尿中イソニアジドの目隠し検査で測定された。ITT 分析が用いられた。</p> <p>結果：患者 173 名中、87 名が FDOT, 86 名が ST に分けられた。FDOT グループの 58% だけが FDOT を受けることが出来た。その主な理由は一人暮らしとか、治療を監視する家族を持つていないことであつた。ノン-コンプライアンス率は 24%(41/173) で、FDOT (22/87) と ST (19/86) の間には有意な差は無かつた。</p> <p>結論：我々は、工業化した国の都市環境での FDOT の利益を実証出来なかつた。FDOT は発展途上国ではより適切かもしれない。ここでは、家族による広範囲な支援がしばしば役立てられ、TB による負担はより大きい。この研究で示された、コンプライアンスが低い事およびノン-コンプライアンスを予測することが困難である事は全ての TB 患者への DOT の必要性を目立たせている。</p>
0	Direct observation of treatment for tuberculosis: a randomized controlled trial of community health workers versus family members.	Wright J, Walley J, Philip A, Pushpanathan S, Dlamini E, Newell J, Dlamini S	Tropical medicine & international health: TM & IH.2004;9(5):559-65	少し	<p>結核の直接監視治療：地域保健従事者対家族の RCT</p>	<p>我々は、地域での短期直接監視治療 (DOTS) を施行した。それにはスワジランドの一地域で実施可能な条件のもとで、地域保健従事者 (CHWs) または家族による直接監視の RCT を含む。その地域では HIV の高度な発症率のため、15% の高い死亡率であつた。CHWs と家族による DOT の間には治療と治療完了率での有意な差異は無かつた。[2% 差 (95%CI-3% to 7%), exact P=0.52] 予後の前後比較により、地域での DOTS 施行に引き続いて、治療と治療完了率が 27-67% のベースライン値から改善したことが実証された。我々は、地域での結核 DOTS は成功裏に治療予後を改善できると結論した。しかし、直接監視は毎日の家族または CHW による監督でもって効果的に着手され得る。治療支援者の選択は、アクセス、患者の好みや CHW という方策の有用性に基づくべきである。</p>

0	Management of tuberculous constrictive pericarditis and tuberculous pericardial effusion in Transkei: results at 10 years follow-up.	Strang JI, Nunn AJ, Johnson DA, Casbard A, Gibson DG, Girling DJ	QJM : monthly journal of the Association of Physicians.2004;97(8):525-35	少し	結核性の緊縮性心膜炎と心膜腔液貯留の管理:10年間経過観察の結果	ステロイドの効果を観察した研究。ステロイド投与群の予後が良かったと報告しているが、対象者の年齢中央値は緊縮性で 48 才 (5-75), 滲出性で 50 才 (6-78) であり, 関連性が低い。
0	Early bactericidal activity of amoxicillin in combination with clavulanic acid in patients with sputum smear-positive pulmonary tuberculosis.	Donald PR, Sirgel FA, Venter A, Parkin DP, Van de Wal BW, Barendse A, Smit E, Carman D, Talent J, Maritz J	Scandinavian journal of infectious diseases.2001;33(6):466-9	なし	塗抹陽性肺結核患者でのクララブラム酸とアモキシシリン合剤の初期殺菌作用	対象者平均年齢 34 歳 (18-60 歳) で関係無し。

0	Design of the Brazilian BCG-REVAC trial against tuberculosis: a large, simple randomized community trial to evaluate the impact on tuberculosis of BCG revaccination at school age	Barreto ML, Rodrigues LC, Cunha SS, Pereira S, Hijjar MA, Ichihara MY, de Brito SC, Dourado I	Controlled clinical trials.2002;23(5):540-53	なし	ブラジルの結核に対する BCG-REVAC 試験のデザイン: 学童期 BCG 再接種の結核に対する影響の評価のための大規模単純ランダム化コミュニティ試験	表題にあるようにこの研究は BCG の結核予防効果をみたもので、治療について研究したものではありません。
0	Effect of zinc on the tuberculin response of children exposed to adults with smear-positive tuberculosis.	Cuevas LE, Almeida LM, Mazunder P, Paixao AC, Silva AM, Maciel L, Hart CA, Coulter JB	Annals of tropical paediatrics.2002;22(4):313-9	なし	成人塗抹陽性結核に暴露された子どもでのツベルクリン反応に対する亜鉛の効果	治療とは関係無し。
0	Practice based education to improve delivery systems for prevention in primary care: randomised trial.	Margolis PA, Lannon CM, Stuart JM, Fried BJ, Keyes-Elstein L, Moore DE	BMJ (Clinical research ed.)2004;328(7436):388	なし	初期診療における予防関連の医療システムを改善するための実践に基づく教育: ランダム化試験	この論文の初期診療における予防的介入とは予防接種、貧血や結核、鉛のスクリーニングなどのこと。こういった予防的介入の効果や意味、効率化などを研究する分野があり、この論文はそういったたぐいの論文。結核との関連を言えば、皮膚反応テストや 24 ヶ月でのリスク評価という予防的介入が、ある教育システムによってどれだけ受け入れられるようになったかというもの。我々の研究とは趣旨の異なる論文。

0	Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial.	Rodrigues LC, Pereira SM, Cunha SS, Genser B, Ichihara MY, de Brito SC, Hijjar MA, Dourado I, Cruz AA, Sant'Anna C, Bierrenbach AL, Barreto ML	Lancet.2005;366(9493):1290-5	なし	ブラジル学童におけるBCG再接種の結核発生への効果： BCG-REVACクラスタランダム化試験	背景：多数の国で、結核予防のためBCG再接種が行われているが、再接種が防御を増強するかどうかのエビデンスはほとんどない。BCG再接種はブラジルでは通常業務として行われているが、再接種の手順は州によりまちまちである。我々はブラジルの結核罹患率を代表する2つの都市で再接種の効能を検討した。 方法：新生児期にBCG接種を1回受けた学童でBCG再接種の結核防衛に関するクラスタランダム化試験を実施した。ブラジルの Salvador 市と Manaus 市にある767の学校が参加した；学校がランダム化の単位であった。本研究はプラセボ無しのオープンラベルで実施した。結核の症例は結核コントロールプログラムとの情報リンクで確認した。再接種の状態はリンク期間中、症例の確認中は遮閉(マスク)された。結核の発生を1次アウトカムとした。治療意図の解析 (ITT) を行なった。 所見：386校(176,846名の児童)がBCG再接種に割付けられ、367校(171,293名の児童)がなしに割付けられた。接種群の42,053児童とコントロール群の47,006児童が訪問日に欠席しており除外された。各群それぞれ31,163名と27,146名がBCG痕が無い、2つ以上の痕がある、または明瞭でないため除外された。結核粗発生率は介入群で10万人年中29.3、対象群で10万人年中30.2 (粗発生率比0.97;95%CI 0.76-1.28) であった。BCG再接種の効能は9% (-16~29%) であった。 解釈：本情況下で7-14才の小児に行われた再接種は実際的な追加防御を提供せず、推奨すべきでない。追跡は続行中であり、再接種の効能に影響する他の因子に評価が必要である；接種からの経過時間、接種時年齢、環境中のマイコバクテリアの流行率など。
---	---	--	------------------------------	----	--	---

0	Neonatal BCG protection against tuberculosis lasts for 20 years in Brazil.	Barreto ML, Cunha SS, Pereira SM, Genser B, Hijjar MA, Yury Ichihara M, de Brito SC, Dourado I, Cruz A, Santa'Ana C, Rodrigues LC	The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.2005;9(10):1171-3	なし	新生児 BCG による結核に対する防御力は20年後も続いている	肺疾患に対する BCG の効能は大変バラツキがある；最近まで10年後の防御力に関するエビデンスは無かった。ブラジル学童に対する再接種の効能をみる試験でコントロール群において我々は接種15-20年後において新生児期 BCG の全結核に対する相応な防御力(39%;95%CI 9-58)を認めた。これは以前考えられていたよりずっと長いものである。これは以前の臨床試験から得られた最近の知見と一致するものであり、新しい結核ワクチンの試験デザインや新生児 BCG 防御力が次第に失われていくことを想定した政策上の決定過程で考慮されるべきである。
新生児 BCG の効能						
年齢(才)		2 市	Salvador 市	Manaus 市		
		(n=183 症例) %(95%CI)	(n=118 症例) %(95%CI)	(n=65 症例) %(95%CI)		
7-14		34(-22-64)	40(-34-27)	23(-106-71)		
≥15		39(9-58)	52(24-69)	-15(-161-49)		
注：Salvador 市と Manaus 市の値が全然違うのに合成して良いのか？						

表 2. BCG 副作用の再検索結果

No.	Title	Author(s)	Source	関連性	訳タイトル	要旨
# R 202	Timing of routine immunisations and subsequent hay fever risk	Bremner S.A., Carey I.M., DeWilde S., Richards N., Maier W.C., Hilton S.R., Strachan D.P., Cook D.G.	Arch. Dis. Child. 2005 90:6 (567-573)	あり	ルーチンの予防接種時期と続発する枯草熱のリスク	<p>背景：予防接種がアレルギー性疾患のリスクに影響するという示唆は積極的(百日咳)または消極的(BCG)のどちらにしてもワクチン行政の大きな関心事である。</p> <p>目的：DTP、MMR、BCGの乳児期接種が枯草熱のリスクに影響するかどうか検証すること。</p> <p>方法：7,098例の枯草熱とその対照症例を二つのブライマリアデータベースから抽出した症例対照研究である。1症例につき1対照例を医療(内容)、年齢、性でマッチングした。オッズ比(OR)を条件付きロジスティック回帰分析で算出した。</p> <p>結果：5ヶ月までに完了している群(ベース群)(39.3%)と比較すると、DTPを接種されていない小児(4.3%)は同等の枯草熱リスクを有していた(OR=0.94, 95%CI 0.73-1.23)。しかしながら12ヶ月以降接種完了群(4.2%)とはベース群よりリスクが減少していた(OR=0.60, 95%CI 0.45-0.76)。14ヶ月にワクチン接種を受けた群(ベース群)(29.5%)と比較すると、MMRを接種されていない小児(2.3%)のORは0.79(95%CI 0.58-1.08)であった。2才以降にMMRを完了すると、ベース群に比し枯草熱のリスクは減少していた(OR=0.62, 95%CI 0.48-0.80)。DTPとMMRの接種を遅らせる効果は独立していた。BCGを2才までに接種された群(2.4%)はオッズ比が1.28(95%CI 0.96-1.70)であった。受診行動、社会的因子、および兄弟姉妹の数を調整してもこれらの関連に変化を認めなかった。</p> <p>結論：DTPとMMRのワクチン接種は枯草熱のリスクを増加させない。BCGワクチン接種の下方信頼限界値は保護的効果を持つとする仮説に反するものである。ワクチン接種時期を遅らせた小児に枯草熱のリスクが減少することは併発する発熱性疾患など第3の因子がワクチン接種の遅延と同時にリスクの減少を生じることによって説明されるかもしれない。</p> <p>(参考：データベース名は the General Practice Research Database (GPRD) と the Doctors' Independent Network (DIN) である。GPRD は 1989 年 - 1993 年の 76,310 児より、DIN は 1989 年 - 1997 年の 40,183 児より抽出された。2才未満での BCG 接種者は GPRD で 2.4%、DIN で 2.5% だった。その 83% は 3ヶ月までに実施されていた。調整前のプールされた計算では OR=1.34, 95%CI 1.05-1.73 (P=0.02) だった。)</p>
# R 205	Cutaneous adverse reactions following anti-infective vaccinations	Nikkels A.F., Nikkels-Tassoudji N.,	Am. J. Clin. Dermatol. 2005 6:2	なし	感染予防ワクチン接種後の皮膚有害反応	<p>7つの症例報告とそれに関する文献レビュー。第4症例がBCGによるものであるが、23才であり、本レビューの対象外。Table 1がBCGによる皮膚副作用報告一欄となっている。</p>

		Pierard G.E.	(79-87)			
# R 2 0 7	BCG vaccine-associate d suppurative lymphadenitis	Teo S.S.S., Smeulders N., Shingadia D.V.	Vaccine 2005 23:20 (2676-26 79)	余 り な し	BCG ワクチン 併 合 性 リンパ節 炎	BCG ワクチンによる化膿性リンパ節炎 (経皮の Evans ワクチンではいままでも BCG-ASLD を経験した事がなかったが、Statens Serum Institute (SSI) のワクチンでは、10 名 (31/10000) であった。国際的な頻度調査では < 4/10000 であるので、これはやはり多い、としている。ただ、これは年齢による比較でないもので何とも言えない。引用文献で、年齢などを検討すべき。 References 1) Lotte A et al. Estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. Adv Tuberc Res 1984;21:107-93 2) Lotte A et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. Bull Int Union Tuverc Lung Dis 1988;63:47-59 *2) 平成 17 年度の表 1 の #R74 に同じ
# R 2 0 8	Fine needle aspiration biopsy of postvaccination disseminated mycobacterium bovis infection presenting as a solitary cutaneous papule	Peart L.K., Schneider J.W., Jordaan H.F., Wright C.A.	Acta Cytol. 2005 49:2 (230-231)	余 り な し	ワクチン 接種 後 播 種 性 M. bou' s 感染による 孤立性丘疹 の針吸引生 検結果	針生検により予防接種後の牛結核菌感染と診断した 6 例のうち、播種性のも 1 例に接種部位から離れて弧発した皮膚病変が存在した。患者は重症複合型免疫不全 (SCID) の 6 ヶ月の男児で、生後 BCG を接種、接種部位に重症の反応をみた。
# R 2 0 9	Skin complications of Bacillus Calmette-Guerin immunization	Bellet J.S., Prose N.S.	Curr. Opin. Infect. Dis. 2005 18:2 (97-100)	余 り な し	BCG 予 防 接 種 に よ る 皮 膚 併 合 症	主として症例報告のまとめであり、合併症の種類に重点があり頻度について直接的な記載はない。正常免疫者症例 7 件、免疫不全者症例 5 件の他、再接種例、前腕への事故的接種について報告を紹介している。
# R 2 1 1	Peripheral blood marrow findings in disseminated bacille	Kumar P.V., Monabati A., Kadivar	J. Pediatr. Hematol . Oncol. 2005	余 り な し	播 種 性 BCG 感 染 に お け る 末 梢 血 と 骨 髄 の 所 見	著者らは 3 ヶ月女児で播種性 BCG 感染を呈した稀な症例を記述した。この症例は巨大な肝脾腫、発熱と汎血球減少症を呈した。臨床的にはカラアザール (黒熱病) あるいはリンパ腫/白血病が疑われた。しかし、徹底した臨床的および副臨床的調査の後、播種性 BCG 感染と診断された。抗結核治療開始 2 週後に死亡した。剖検で肝、脾、腸間膜リンパ節でびまん性組織球浸潤が認められ、組織球には抗酸性菌が含まれていた。この症例には

Calmette-Guerin infection	R., Soleimanpour H.	27:2 (97-99)	<p>3点の興味深い所見が認められた。末梢血で循環している単球には ghost のような抗酸菌が含まれていた；骨髓塗抹標本には結核菌陰性像を持つ多くの Gaucher 細胞に似た大食細胞が明らかであった；そして広範囲の骨髓壊死が認められた。これらの所見はこれまでの文献では報告されていない。</p> <p>注：この女児は immunocompromised patient で、出生時に BCG 接種を受けていた。2週間間の発熱と嘔吐で入院した。著者らは、この患者には播種性 BCG を考えていなかったが、骨髓像に抗酸菌が認められ診断がついた。</p> <p>(参考文献には、BCG 合併症について書かれた報告が列記されています。)</p>
---------------------------	---------------------	--------------	--

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujiwara N., Nakata N., Maeda S., Naka T., Doe M., Yano I., Kobayashi K.	Structural characterization of a specific glycopeptidolipid containing a novel N-acyl-deoxy sugar from <i>Mycobacterium intracellulare</i> serotype 7 and genetic analysis of its glycosylation pathway.	J Bacteriol.	189	1099-1108.	2007
鹿住祐子、前田伸司、菅原勇	<i>rpoB</i> 遺伝子と 16S rRNA 解析による抗酸菌同定の試み	結核	81	511-518.	2006
前田伸司	沖縄県での長期にわたる RFLP 分析の成果と課題. 第 81 回総会シンポジウム I. 結核分子疫学の新展開	結核	81	694-696.	2006
Sekiguchi J, Miyoshi-Akiyama T, Augustynowicz-Kopeć E, et al	Detection of Multidrug Resistance in <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	J Clin Microbiol	45	179-192	2007
Qing Huang, Peter J. Tonge, Richard A. Slayden, Teruo Kirikae and Iwao Ojima	FtsZ: A Novel Target for Tuberculosis Drug Discovery	Current Topics in Medical Chemistry	7	527-543	2007
森 亨	新感染症学—新時代の基礎・臨床研究— II 感染症分類—発症・病態・診断・治療—抗酸菌感染症 結核	日本臨床	65	443-448	2007
森 亨	新しい結核対策	感染症学雑誌	80	345-352	2006
森 亨	Let's DOTS—"治したい"看護の思いを DOTS に込めて—(指定発言 2)	結核	82	47-49	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
坂谷光則	Chemotherapy for pulmonary M.kansasii disease.	Kekkaku.	81	80-81	2006
坂谷光則	Exogenous re-infection by multidrug-resistant tuberculosis.	Kekkaku.	81	41-43	2006
坂谷光則	多剤耐性結核菌の院内感染の現状と対策.	化学療法の領域	22	1691-1695	2006
坂谷光則	培養陰性,非結核性抗酸菌混在時における結核菌薬剤耐性遺伝子検査キットの有用性.	臨床検査	50(8)	934-939	2006
坂谷光則	リファンピシン耐性 Mycobacterium kansasii における rpoB 変異の解明.	結核	81(7)	475-479	2006
坂谷光則	Inhalational Talc Pneumoconiosis: Radiographic and CT Findings in 14 Patients	American Journal of Roentgenology	188	326-333	2007
坂谷光則	Mycobacterium kansasii 株における分子疫学的解明	Kekkaku	82	100-110	2007