

- 号 : 185-194.
- 6) Braden CR, Crawford JT, Schable BA: Quality assessment of *Mycobacterium tuberculosis* genotyping in a large laboratory network. *Emerg Infect Dis.* 2002 ; 8 : 1210-1215.
- 7) 西森 敬, 内田都夫, 田中 聖, 他: VNTR (Variable Numbers of Tandem Repeats) 型別による結核菌群及び鳥型結核菌の分子疫学的解析マニュアル. 動物衛生研究所報告書. 2003 ; 109 : 25-32.
- 8) Frothingham R, Meeker-O'Connell WA: Genetic diversity in the *Mycobacterium tuberculosis* complex based on variable numbers of tandem DNA repeats. *Microbiology.* 1998 ; 144 (Pt 5) : 1189-1196.
- 9) Supply P, Mazars E, Lesjean S, et al.: Variable human minisatellite-like regions in the *Mycobacterium tuberculosis* genome. *Mol Microbiol.* 2000 ; 36 : 762-771.
- 10) Roring S, Scott A, Brittain D, et al.: Development of variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium bovis*: Comparison of results with those obtained by using existing exact tandem repeats and spoligotyping. *Journal of Clinical Microbiology.* 2002 ; 40 : 2126-2133.

————— The 80th Annual Meeting Mini-Symposium —————

EXOGENOUS RE-INFECTION IN TUBERCULOSIS

Chairperson: Toshiaki TSUCHIYA

Abstract Patients infected by tuberculosis (TB) had been thought to never experience exogenous re-infection. However, exogenous re-infection in HIV-positive patients is well known. Thanks to the introduction of histopathological examination, analysis of similarities in drug-resistance patterns and epidemiological surveys of genetic phage typing for TB infection, we have begun to understand that even people with a normal immune system can experience re-infection.

Recent advances in the techniques of restriction fragment length polymorphism (RFLP) and spoligotyping allow determination of similarities in tubercle bacilli, revealing a high ratio of exogenous re-infection.

In this mini-symposium, Dr. Kazunari Tsuyuguchi reported cases of nosocomial multidrug-resistant tuberculosis (MDRTB) infection, as exogenous re-infection, at 3 tuberculosis hospitals in the Osaka area. Although the virulence of MDRTB as a variant strain has generally been regarded as weaker than that of drug-sensitive strains, he reported even non-Beijing strain MDRTB, which displays strong virulence, could possess possible infectivity with a 42% ratio of clustering formation and 2 of 8 patients with MDRTB exhibiting exogenous re-infection, as analyzed by RFLP.

Dr. Hideo Ogata reported the actual condition of exogenous re-infection, having cited a large number of reports at home and abroad. In his report he indicated that even among hosts without serious hypoimmunity, re-infection rate is high in high-prevalence countries. Conversely, endogenous TB reactivation is high in low-prevalence countries. As Japan has become a low-prevalence country, endogenous reactivation might be seen in TB wards.

Dr. Katsuhiko Kuwabara reported on his study about exogenous re-infection of *Mycobacterium avium*, which represented resident flora in the environment, using IS1245 RFLP analysis. He demonstrated that re-infection and multiple infections were frequently observed in *M. avium* infection.

Dr. Tomoshige Matsumoto finally added that about 90% of patients with recurrence in the Osaka area exhibit endogenous reactivation, as found using molecular epidemiologic analysis of bacterial strains from initially treated and retreated patients. Compared with reports from other countries, the ratio of exogenous re-infection in Japan is lower than elsewhere. Thanks to the public health service about TB, sources of TB infection are not present, so patients with TB do not experience exogenous re-infection, he concluded. He also discussed the variable number of tandem repeats (VNTR)-typing method that has been taking the place of the IS6110 RFLP.

In this mini-symposium referring to molecular epidemiological analyses and reports from Japan and overseas, we showed that depending on factors involving hosts, parasites and the density of TB re-exposure, the possibility of universal exogenous nosocomial re-infection exists. Each presenter alerted us to the fact that as exogenous re-infection occurs mainly in TB inpatient wards, prevention of TB infection is crucial for inpatients and medical staff in Japan as a low-prevalence country.

1. Exogenous re-infection by multidrug-resistant tuberculosis: Kazunari TSUYUGUCHI, Shiomi YOSHIDA, Katsuhiko SUZUKI, Masaji OKADA, Mitsunori SAKATANI (NHO Kinki-chuo Chest Medical Center)

We describe three recurrent cases of multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB) nosocomially re-infected with MDRTB strain during treatment for drug-sensitive TB. The first and the second patients, both of whom were middle-aged heavy smoker men, were associated with the outbreak caused by non-Beijing MDRTB strain. The third patient was a immunocompetent young man and the isolated strain was Beijing MDRTB strain. All the patients were HIV-seronegative. We conclude that exogenous re-infection by

MDRTB can occur on various situations. These results underscore the importance of placing MDRTB patients separately from drug-sensitive TB patients.

2. Reviews of the exogenous re-infection in tuberculosis: Hideo OGATA (Fukujuji Hospital, JATA)

In Japan, they have thought that a tubercular relapse is based on endogenous reactivation in almost all cases. However, there are many studies which prove exogenous re-infection using tuberculin test or drug susceptibility test. The technique of developed strain typing contributed exogenous re-infection to clarifying greatly in a real proof and its frequency in recent years.

3. Multiple and repeated polyclonal infections in patients with *Mycobacterium avium* lung diseases: Katsuhiko KUWABARA (NHO Nishi-Niigata Chuo National Hospital)

The routes of transmission and environmental reservoirs of *Mycobacterium avium* infections have been unclear. IS1245 based RFLP analysis showed genetic diversity of *Mycobacterium avium* clinical isolates and the relation between clinical subtype and polyclonal infection. Our study demonstrates that polyclonal infections are common in *Mycobacterium avium* lung diseases, especially nodular bronchiectasis type. In addition, not only simultaneous polyclonal infections but also repeated polyclonal infections were observed in some patients. The knowledge of polyclonal infection will lead to

better understanding of *Mycobacterium avium* pathogenesis and epidemiology.

Special commentaries: Consideration of exogenous re-infection of tuberculosis in Osaka, Japan, by using molecular epidemiologic tools: Tomoshige MATSUMOTO (Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases)

By using IS6110 RFLP, we showed that 9.5% of TB recurrence was caused by re-infection in the middle-eastern area of Osaka Prefecture, Japan. The molecular typing tools are now being applicable not only to epidemiological but also to clinical fields by an introduction of PCR-based method, such as Variable Numbers of Tandem Repeats (VNTR) typing. We showed some examples about usefulness of the clinical application of molecular epidemiology, using VNTR.

Key words: Exogenous re-infection, Endogenous reactivation, Multidrug-resistant tuberculosis, Nosocomial infection, *Mycobacterium avium* infection, Molecular epidemiology.

Department of Respiratory Center, National Hospital Organization (NHO) Nishi-Niigata Chuo National Hospital

Correspondence to: Toshiaki Tsuchiya, NHO Nishi-Niigata Chuo National Hospital, 1-14-1, Masago, Niigata-shi, Niigata 950-2085 Japan. (E-mail: tsuchiya@masa.go.jp)

例では、DOTSシステムによる連携なしと塗抹陽性持続が主要な入院継続理由であった。

文 献

- 1) 日本結核病学会治療・予防・社会保険合同委員会：結核の入院と退院の基準に関する見解. 結核. 2005 ; 80 :

389-390.

- 2) 国立病院機構における結核患者の退院基準について. 国立病院機構発医第0207001号, 平成17年2月7日.
3) 川辺芳子：結核診断法の進歩. 呼吸と循環. 2002 ; 50 : 1095-1100.

2. 国立病院機構退院基準の実際と運用上における問題点

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 露口 一成, 鈴木 克洋, 坂谷 光則

はじめに

日本結核病学会治療・予防・社会保険合同委員会は平成17年1月に「結核の入院と退院の基準に関する見解」を発表した(学会基準)¹⁾。これを受けて、わが国の結核入院医療の中心として多くの結核病院を抱える国立病院機構(NHO)では、より入院期間を短縮しNHOとしての結核医療の標準化を図ることを目的として、学会基準を具体的にわかりやすくした統一退院基準を平成17年2月に発表した(NHO基準)²⁾。同時に、全国のNHO病院においてNHO基準に従って結核医療を行うよう通達

がなされた。

その後NHOでは、全国のNHO病院においてNHO基準が適切に実施されているかどうか、またその実施による効果を検証するための調査を行った。ここでは、この調査により得られたデータおよび当院での状況をもとに、NHO基準を適用するうえでの問題点について検討を行いたい。

NHO基準について

NHO基準は、学会基準の退院条件である、①感染性が消失したと考えられる、②退院後の治療の継続性が確

表 NHO退院基準

〔一般的な退院基準(A基準)〕

- 1) 標準化学療法が副作用なく2週間以上実施されている。
- 2) 咳や発熱等の臨床症状が改善している^{a)}。
- 3) 臨床的に多剤耐性の可能性がない^{b)}、または薬剤感受性検査で多剤耐性が否定される。
- 4) 保健所との連携がなされDOTS等のシステムで服薬継続が保障されている^{c)}。
- 5) 新生児やBCG未接種の乳幼児、または免疫不全状態にある者と新たに同居しない。
 - a) 咳嗽が軽減していることが必要。咳嗽が継続している場合喀痰塗抹陰性化を確認しておくことが望ましい。
 - b) 初回治療でありかつ多剤耐性結核患者との接触歴がないこと。但しこの場合薬剤感受性検査が判明するまで入院施設の外来で治療すること。
 - c) DOTSカンファランス、薬局DOTS、簡易DOTS、外来DOTS、外来での未受診患者の呼び出し、保健師の家庭訪問等地域の実情にあわせた何らかの方策がなされていけばよい。

〔一般病床への移動、施設への入所、新生児やBCG未接種の乳幼児または免疫不全状態にある者との新たな同居の場合、または副作用や薬剤耐性^{d)}で標準化学療法ができない場合(B基準)〕

- 1) 有効な化学療法^{e)}が副作用なく実施されている。
- 2) 咳や発熱等の臨床症状が改善している。
- 3) 薬剤感受性検査で多剤耐性が否定される。
- 4) 異なった日の検査において連続2回塗抹陰性または連続2回培養陰性^{f)}。
- 5) 保健所との連携がなされ、DOTS等のシステムで服薬継続が保障されている。
 - d) 多剤耐性例を除く。
 - e) 日本結核病学会治療委員会の報告に沿った化学療法ができていないこと。
 - f) 喀痰検査の頻度は2週ごとを基準とするが、施設の実情に応じて頻度を増加させてもよい。

保できる、の2点をより具体化することを目的に作成された。自宅療養を条件とする一般的な退院基準(A基準とする)と、一般病床や施設への移動、免疫不全状態にある者と新たに同居する場合などに適用するより厳格な退院基準(B基準とする)の2つからなる(表)。

NHOによるNHO基準の検証

〔方法〕

この検証調査は全国53の結核病床を有するNHO病院を対象施設として行われた。調査対象は、平成17年3月1日より5月31日までに入院した入院時喀痰抗酸菌塗抹陽性の結核患者である。調査票の内容は、各々の患者における入院日、入院後3カ月目および6カ月目の状態(入院中、退院後、死亡)、適用すべき基準(A基準、B基準、いずれも適用されない)、基準の5項目それぞれにつき満たしたかどうか、退院先(自宅、新たな同居者のいる自宅、老人施設、一般病床、その他)、入院中の医療費、合併症、である。退院基準の5項目を満たしているにもかかわらず入院継続した患者、逆に5項目すべてを満たさなかったにもかかわらず退院した患者については、その理由を記載してもらった。

〔結果〕

(1)入院後3カ月目、6カ月目の状態(図1)

入院後3カ月目で既に退院後であった割合は、近畿で56.7%、関東信越で52.9%と高く、東北で31.1%、中国で33.3%と低かった。また、6カ月目でも依然入院中であった割合は、四国で15.2%、東海で13.8%と高く、近畿で5.8%、関東信越で6.9%と低かった。都市部では早

期退院者が多いことが示唆された。これには、都市部では医療施設が多く退院後の受け入れ施設を見つけやすいことや、若年患者が多いこと等が関連しているものと思われる。

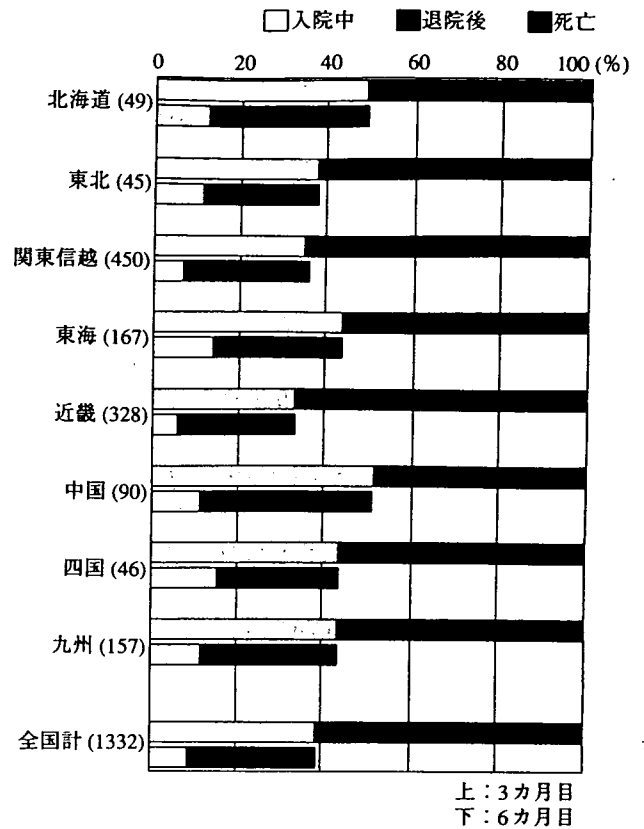
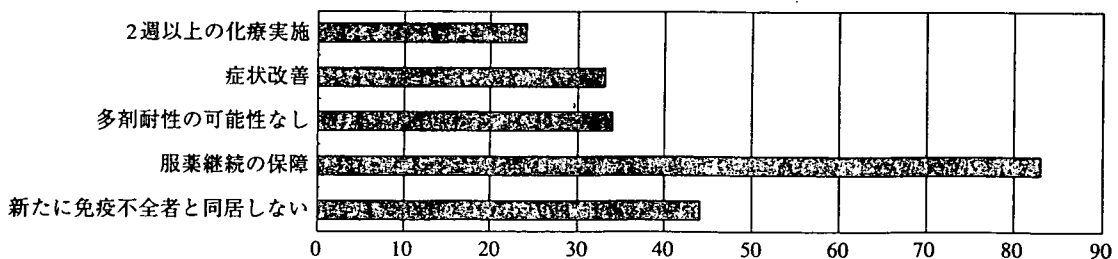


図1 入院後3カ月目、6カ月目の状態

●A基準適応退院患者804名のうち5基準とも満たしたのは678名、残りの126名につき満たさなかった基準は、



●B基準適応退院患者178名のうち5基準とも満たしたのは122名、残りの56名につき満たさなかった基準は、

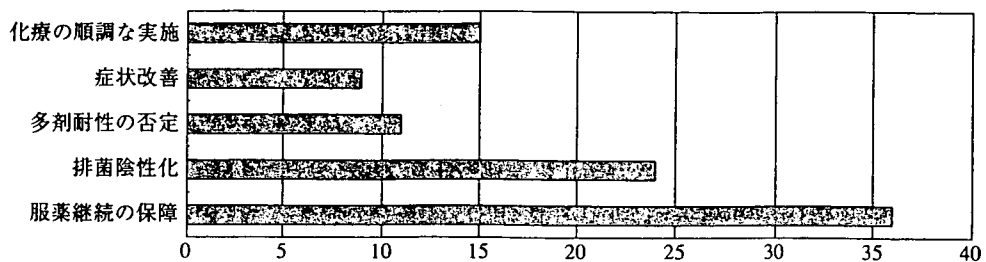


図2 6カ月目までに退院した例について

(2) 各退院基準項目の達成度について

6カ月目までに退院した例のうち、A基準を適用すべきと考えられた804人のうち、5項目すべてを満たしていないにもかかわらず退院したのは126人、同様に、B基準を適用すべきと考えられた178人のうち、5項目すべてを満たしていないにもかかわらず退院したのは56人であった。これらの患者において、満たせなかったのはどの項目だったかを示したのが図2である。いずれにおいても、満たせなかった人数が最も多かったのは、「退院後の服薬の保障」の項目であった。

すべての基準を満たさないにもかかわらず退院した理由としては、自己退院、拘禁症状が強いため自宅療養を希望、他疾患増悪のため転院、DOT未整備、などがあげられていた。

また、入院後6カ月目でもまだ入院継続中であった例

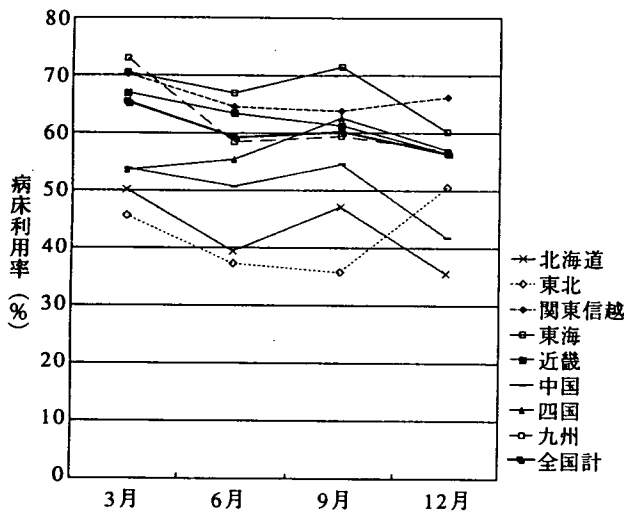


図3 病床利用率の推移

において、満たせなかった退院基準項目をみても、「服薬継続保障」の項目が最も多かった。

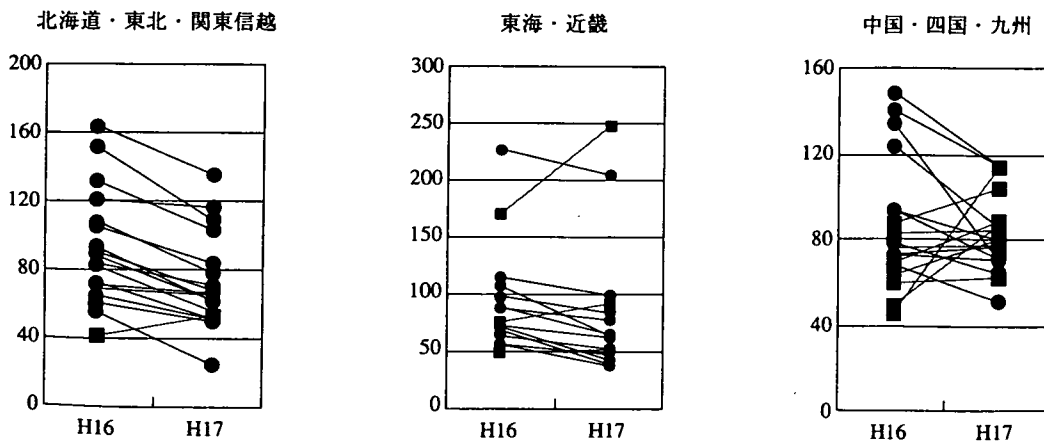
(3) 結核病床における利用率および平均在院日数の推移

平成17年3月、6月、9月、12月における各NHO病院結核病床の各地方における平均利用率推移をみたものが図3である。また、平成16年および平成17年の4月から8月までの期間における各NHO病院結核病床での平均在院日数の推移をみたものが図4である。地方により差はあるが全体的な傾向として平均在院日数が短縮傾向にあり、それと並行して病床利用率が低下してきていることがわかる。

当院でのNHO基準の運用状況について

当院においても平成17年4月よりNHO基準を導入している。その前後での当院結核病棟の平均在院日数の推移をみたものが図5である。やはり平均在院日数は短縮傾向にあり、平成18年2月現在においては54.7日となっている。

当院にてNHO基準を運用する際に問題となったのは、「2週間たてば退院できる」との条件のみが一人歩きし、退院後の服薬が十分に保障されないままに退院が決定されるケースがみられたことである。例えば、入院中に服薬コンプライアンスに不安があったにもかかわらず退院となり服薬が自己中断となってしまった例や、退院後に飲酒のため肝機能悪化をきたして服薬継続が困難となった例などである。その反省のもとにその後は、特にA基準で退院させる場合、保健師と患者間で退院後の服薬につきよく話し合い、患者が服薬の必要性につき



全国平均 90.8日 (H16年) → 80.1日 (H17年)

図4 平成16年、平成17年における各施設での4月～8月の平均在院日数

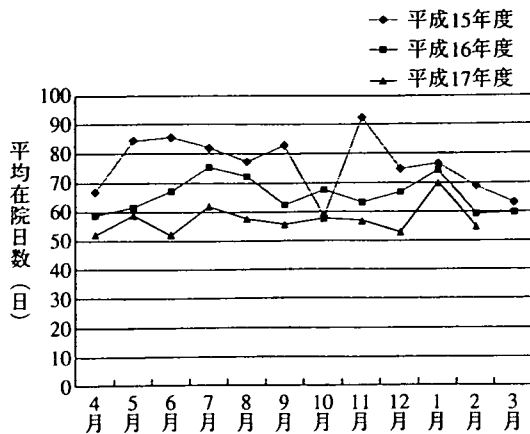


図5 当院結核病棟における平均在院日数の推移

理解でき保健師が必要な服薬援助を行える目途がついた時点で退院日を決定するようにしている。

ま と め

NHO基準は学会基準の原則を基本的に踏襲したものであるが、作成された目的は、在院日数を短縮することと、全国のNHO病院での退院基準の標準化の2点にあった。今回の調査からは、概ね全国的に平均在院日数は短縮してきておりその目的はある程度達成されていると考えられる。ただし、依然として地域差はある。地方によっては、結核病床の稼働率が低いためにやむを得ず在院日数が長期となっていることも考えられる。さらに在院日数を短縮するためには、運営の効率化のため結核病床のユニット化、あるいは多目的化も考慮に入れる必要があるだろう。

一方で、在院日数が短くなったことにより退院後の服薬継続の保障は従来に増して重要となってくる。今回の調査からも、退院にあたってその後の服薬をいかに継続

させるかにつき各施設が苦慮していることがうかがえる。DOTを行うことが望ましいが、現時点では人的・財政的な面から困難な地方も多い。必ずしもDOTにこだわらず地域の実情に応じて保健所との連携のもとに服薬確認を行っていくことが重要である。

今後必要なことは、今回の退院基準導入により結核対策が後退することがないように監視していくことである。治療成功率が低下したり、周囲への感染が増加するようなことがあってはならない。結核対策の目的は、結核罹患率の低下であり、かつそれをより低いコストで行うことであって、在院日数の短縮が一義的な目的ではない。症例によっては入院治療を継続するほうがコストが低くなる場合もあるだろうし、また逆に、塗抹陽性であっても服薬および感染対策が確実に行えれば当初より外来治療で差し支えない場合も多いだろう。結核治療でもっとも重要なのは入院・外来にかかわらず確実な服薬の保障であることが今回再確認されたといえる。今回の議論を契機として、従来入院治療に割かれていたコストを、服薬支援対策に振り向けていくことが望まれよう。

謝 辞

今回の検証作業にご協力いただいた各NHO病院、ならびに貴重なデータの使用を承諾いただいたNHO本部、NHO札幌南病院院長 飛世克之先生に深謝致します。

文 献

- 1) 日本結核病学会治療・予防・社会保険合同委員会：結核の入院と退院の基準に関する見解。結核。2005；80：389-390。
- 2) 国立病院機構における結核患者の退院基準について。国立病院機構発医第0207001号。(http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/02/dl/s0209-10d.pdf)

3. 退院基準の変更とその影響

国立国際医療センター呼吸器科 小林 信之, 森野英里子, 豊田恵美子, 工藤宏一郎

はじめに

わが国における結核医療は、感染性結核患者を隔離し、適正な治療を確実に行うことを目的とした入院治療が基本となってきた。しかし、近年における化学療法の進歩とその感染性に対する効果の認識¹⁾、さらに外来におけるDOTSの普及により、入院治療の意義についての認識が大きく変わりつつある。そして、長期間の入院治療は他人への感染の点から不必要であるだけでなく、医療費

の増大や患者の人権やQOLの問題を引き起こしている。退院基準に関する国際的な取り決めはないが、一般的な隔離解除基準としては、①有効な治療の実施、②臨床的改善、③塗抹陰性3回の3項目を満たすことがあげられている。当センター結核病棟では、培養陰性2回連続という退院基準を用いていたが、2003年1月より上記の国際的「スタンダード」に準じて退院基準を変更した。すなわち、「新退院基準」とは、①2週間以上の有効な治療の実施、②臨床症状の改善、③細菌学的な改善、i)

核の入院も感染性が高い間の必要最小限にとどめるべきである」と言うことは正しい。しかし、結核という感染症では、外来では治療が確実に提供できない場合もありえること、近い将来に再び感染性となる可能性、一部は永続的に感染性となる可能性を考え、患者を最短の期間で確実に治癒させるための現実的な方策を採らなければならぬ。当面の感染性消失だけを基準として安易に入院の短期化をはかることは、長期的には治療の失敗、薬剤耐性菌の増加から結核医療費の増大をもたらす。感染性で治療困難となれば、患者の人権は大きく制限されることになる。強制力をもってしても治療を行うことが、社会にとっても患者自身にとっても最善となる場合もあることを認識して対策を考えるべきである。

今回の退院の基準に関する検討において、退院を阻害している最大の要因は、退院後の服薬継続への不安、すなわち地域 DOTS の未整備であることが報告されており、今後さらに体制の強化が望まれる。政府の積極的な関与、財政的基盤整備も必須の要素である。また、治療が長期にわたり必要であること、治療の失敗は薬剤耐性菌の増加につながり公衆衛生上も大きな問題となる可能性が高いという結核の特殊性から、全治療期間にわたる医療費の公費負担制度は堅持すべきである。さらに医学的要因以外での治療困難者の最近の増加を考えれば、外来治療における 5% の自己負担も結核の治療を妨げる大きな要因となることが多い。今後は感染性消失や退院のみを要件とせず、全期間において本人負担のない形での治療を確保すべきであり、それがなされないことは実質

的には結核対策の後退となると考える。

退院の基準が入院期間の短縮と医療費の節減を目的として利用されてはならない。入院、外来を問わず、それぞれの患者の状況に適切な治療を提供し、いま確実に治癒させることを目的とすべきであり、それが将来にわたり社会の結核の負担を最小限にすることになるはずである。

ま と め

平成 17 年 1 月に学会合同委員会でまとめた「結核の入院と退院の基準に関する見解」は、長期化しがちであった日本の結核入院期間の短縮も視野に入れ、感染性の考え方については、早期退院が可能となるよう、有効と考えられる治療が開始されていることを重視した。一方、十分な支援がなければ結核の治療継続確保が困難な患者の割合が増加しつつある中で、DOTS を中心とした患者支援の重要性が増している。そのために、今後も DOTS 体制の強化、財政的基盤の整備、医療費の公費負担の拡充なども必要である。すべての結核患者に、それぞれ必要な支援が行われることが、最も重要な退院の条件である。

文 献

- 1) 日本結核病学会治療・予防・社会保険合同委員会：結核の入院と退院の基準に関する見解。結核。2005；80：389-390。

———— The 81th Annual Meeting Symposium ————

THE NEW CRITERIA FOR DISCHARGE FROM TUBERCULOUS WARD — Practical Use and Problem —

Chairpersons: ¹Emiko TOYOTA and ²Kenji OGAWA

Abstract Abstract of "Requirement for Discharge of Tuberculosis Patients" was published by the Japanese Tuberculosis Society in January, 2005. According to the recommendation, new guideline made by National Hospital Organization and practical use started in March, 2005. In this symposium how new criteria were applied in each hospitals were reported and the merits and problems which the change of criteria brought about were discussed.

In National Hospital Organization Tokyo National Hospital, discharge had been based on conversion of cultivation of *Mycobacterium tuberculosis*. By settled this rule, mean period of hospitalization has been 70 days a little shortened than before. It takes so long times to get the result of cultivation.

Adapting the new criteria made by National Hospital Organization which is not based on bacteriological conversion, mean hospitalized period has changed to be on 50 days. The problems are insufficiency of DOT system after discharge and defect of consensus with clinicians and medical care staffs. Patients are occasionally obliged to attend the hospital until conversion to bacteriological negative.

In case of International Medical Center of Japan, by changed criteria from conversion of serial 2 culture to conversion of smear negative or reduction of bacteria, hospitalized periods has been shortened and the rate of successful treatment has been improved due to extension of DOTS for out-patients by public health center. As one other problem, application of new

criteria has been limited by disagreement with health center about discharge of patients with still smear positive after some effective treatment.

Review of hospitalization in western countries was presented by Dr. Ito. Documents about the criteria for discharge of TB patients from the hospital in western countries were reviewed. For the most part, bacteriological conversion are necessary to release isolation in the hospitals. On the other hands, going back to the home is possible if the patients had already received for some duration and there is no compromised person or children less than 4 years old. Continuation of appropriate treatment and support as out patients are more concerned in these countries.

The points and warning of the new guideline of admission and discharge from the Japanese Society for Tuberculosis were commented. Improvement of management of patients with tuberculosis will be necessary and expected. It is attached importance to keep continuation and success of the treatment adding the reduction of infectiousness. We still emphasized the guideline should not be easily used for the purpose to shorten duration of hospitalization and reduce the cost. More support or mandatory treatment should be considered for the patients with risk of treatment failure or in compliance.

The view of administrative side on the criteria of discharge from hospital was reported. We took notice of DOTS during out-patients treatment after discharge. On performance of new criteria, DOT for outpatients should be intended and extended. But administrative system has not been ready with staffs and budget. National support is necessary for systematical change of TB control in Japan. Moreover unification to law concerning prevention of infection and medical care for patients with infection will changed the practice of managements.

1. Application of new discharge criteria for TB patients and issue in large TB hospital: Kazuko MACHIDA (National Hospital Organization Tokyo National Hospital)

New criteria for discharging patients with tuberculosis (TB) from NHO Tokyo Hospital is classified by drug resistance and continuity of standard treatment. To evaluate the criteria, patients were divided into two groups. For group I patients with sensitive TB bacilli who were treated with standard regimen, the following 6 conditions should be satisfied: 1) All drugs except PZA (that is RFP, INH, EB, SM) are sensitive in MGIT medium. 2) Standard chemotherapy is being done without adverse reaction. 3) Symptoms, such as cough and fever, improved. 4) Sputum smear-negativity on two successive and separate days, or one sputum culture-negativity is confirmed. For transfer to other ward except TB, to other hospital or to collective facilities such as residence home for aged persons, sputum smear-negativity or sputum culture-negativity on two successive and separate days is required. 5) Not to live together with new born babies, children without BCG vaccination, or immuno-suppressed persons are guaranteed. 6) Chemotherapy can be continued with certainty.

For group II patients who are not being treated with standard chemotherapy, or for patients with resistant TB bacilli, in addition to the above mentioned 3 conditions (3, 5, 6), the following two items should be satisfied. 1) Effective treatment using more than or equal to 3 sensitive drugs is being done without adverse reaction. 2) Sputum smear-negativity or sputum culture-negativity are confirmed on two successive and separate days. Two hundred thirty five TB patients admitted from March 1 to August 31 in 2005 were evaluated.

[Result] Excluding early death (34) or early discharge (8) without bacterial negative conversion, group (Gr.) I was 122 cases and Gr. II was 71 cases. The reason classified to Gr. II were drug resistance (19), retreatment (17), adverse reaction (22), complication (13). In Gr. II compared with Gr. I, older age, more severe findings on X-ray film or more sputum smear-positive rate were found. Culture negative conversion rate on sputum after 2 and 3 month treatment was delayed in Gr. II (50.9%, 74.5%), compared with Gr. I (76.1%, 92.0%). Discharge rate except death within 60 days and 90 days was less in Gr. II (19.7%, 32.4%), compared with Gr. I (47.5%, 70.5%). This tendency was marked in sputum smear-positive (S+) cases compared with smear-negative (S-) ones. Discharge rate within 60 days and 90 days was 13.2% and 26.4% (Gr. II, S+: 53 cases), 32.1% and 61.7% (Gr. I, S+: 81 cases), 38.9% and 50.0% (Gr. II, S-: 18 cases), 76.9% and 87.2% (Gr. I, S-: 39 cases) respectively. While main reason for stay beyond 90 days in Gr. I (35 cases) was delay of smear negative conversion (57.1%), complication (31.4%) and adverse reaction (14.3%), that in Gr. II (47 cases) was delay of smear negative conversion (42.6%), adverse reaction (27.7%), retreatment (23.4%), drug resistance (21.3%) and complication (14.9%).

[Discussion] Our criteria contributed to longer hospital stay especially in smear positive cases. Continued smear positivity, delayed culture negative conversion in MGIT culture compared with OGAWA culture, necessity of susceptibility to all four drugs and adverse reaction are main responsible factors for longer hospital stay. In conclusion cooperation with public health center for patients to continue therapy is very important.

2. An evaluation of discharge criteria for tuberculosis patient by NHO (National Hospital Organization): Kazunari TSUYUGUCHI, Katsuhiko SUZUKI, Mitsunori SAKATANI (NHO Kinki-chuo Chest Medical Center)

National Hospital Organization (NHO) established discharge criteria for tuberculosis patients (NHO criteria) based on formerly established discharge criteria by the Japanese Society for Tuberculosis (JST criteria). NHO criteria was made to substantiate two major points in JST criteria: 1) disappearance of infectiousness; and 2) establishment of adherence to treatment.

To evaluate NHO criteria, NHO mailed a questionnaire to all NHO hospitals. Mean duration of hospitalization of tuberculosis patients at most NHO hospitals was shortened

after adoption of NHO criteria. The most important criterion for discharge was how to improve adherence to treatment. NHO criteria was effective in shortening duration of hospitalization, although the problem of nonadherence to treatment remains to be solved.

3. Effects of change of discharge criteria on hospitalization duration and treatment outcomes of patients with tuberculosis: Nobuyuki KOBAYASHI, Eriko MORINO, Emiko TOYOTA, Koichiro KUDO (Division of Respiratory Medicine, International Medical Center of Japan)

The criteria for discharge of TB patients from our hospital have been changed from "negative conversion of culture" to "negative conversion of smear" since January 2003. The median length of hospitalization of 259 patients discharged under renewed discharge criteria (new criteria group) was 69 days, 15 days less than that of 459 patients discharged under previous criteria (old criteria group), although the TB diseases of new criteria group were more severe and more extended. In spite of reduction of hospitalization duration, the rate of treatment completion increased slightly after the change of discharge criteria. This is due to the increased ratio of DOTS in out-patient treatment period (from 6.1% to 45.0%) in cooperation with local health centers, and decreased ratio of drop-out patients in the new criteria group. For the treatment of one TB patient, about 150 thousand yen was saved by changing discharge criteria. Importantly, there was no deterioration in 1 year relapse ratio in new criteria group.

4. Concept about following patients with smear positive tuberculosis in western countries: Kunihiro ITO (Department of Research, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association)

The criteria for discharge of tuberculosis patients from hospitals in western countries were reviewed. In most countries, the criteria for discharge are not concerned with the infectivity of patients itself, unless the patient is not multi-drug resistant tuberculosis, and there is no person of high-risk for tuberculosis disease, such as HIV-positive person or children less

than 4 year-old, within home the patient come back to. But the criteria in most countries has concerned with the security of treatment, such as support system for regular drug taking or socio-economical support for homeless persons.

5. Opinion from Tuberculosis Society about requirement for discharge of tuberculosis patients: Eriko SHIGETO (National Hospital Organization Higashihiroshima Medical Center)

In the Guidelines for Admission and Discharge of Tuberculosis published on 2005, we emphasized that DOTS have to be prepared on discharge. Further, we suggest that hospital care should be approved and public subsidy for medical treatment should be extended for patients who are at risk of treatment failure and acquiring drug resistance regardless of present infectiousness. Mandatory treatment should be considered for the patients who do not obey treatment instruction.

Various changes have been carried out about medical surroundings of tuberculosis including criteria of discharge from hospital. Throughout the discussion, successes of treatment of each patients with tuberculosis are most important goal in medical care of tuberculosis. Therefore foundation of DOTS should be established with support by the government and then we can secure both human right and health. Curtailment of hospitalization and saving medical cost will be followed as a result.

Key words: Tuberculosis, Infectiousness, Criteria to release isolation, Criteria for discharge, DOT for outpatients

¹Division of Respiratory Medicine, International Medical Center of Japan, ²Respiratory Department, National Hospital Organization Higashi Nagoya National Hospital

Correspondence to: Emiko Toyota, Division of Respiratory Medicine, International Medical Center of Japan, 1-21-1, Toyama-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655 Japan.
(E-mail: etoyota@imcj.hosp.go.jp)

最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC 41 (別刷)

呼吸器 6 結核・非結核性抗酸菌症

多剤耐性結核の現況と治療

露 口 一 成

最新医学社

第5章

トピックス

多剤耐性結核の現況と治療

要旨

多剤耐性結核 (multidrug-resistant tuberculosis) とは、イソニコチン酸ヒドラジドとリファンピシンの2剤に耐性である結核と定義される。多剤耐性結核は Man-made disease であり、適切な治療や感染対策がなされているかどうかの反映である。治療にあたっては、化学療法・手術を含め全力で治癒を目指すことが必要である。最も重要なのは、新たな多剤耐性結核を作らないことである。

はじめに

抗結核治療においてイソニコチン酸ヒドラジド (INH) とリファンピシン (RFP) の果たす役割は大きく、この2剤が使用できない場合著しく支障を来す。この意味で、INH・RFP の両剤に耐性である結核を多剤耐性結核 (MDRTB) と定義している。多剤耐性結核は医療従事者・患者による Man-made disease であり、重要なのは、まず新たな多剤耐性結核を作らないこと、そして多剤耐性結核と診断したときには全力を挙げて治癒に至らしめ他者への感染を防ぐことである。かつては多剤耐性結核については漠然と病原性が弱いと考えられ軽視されていた面もあったが、近年集団感染事例や再感染事例が相次いで報告され、対策の見直しを迫られている。本稿では、多剤耐性結核の現状とその対策につき概説する。

● キーワード

多剤耐性結核
獲得耐性
初回耐性
病原性

耐性結核が生じるメカニズム

結核菌の薬剤耐性は遺伝子の突然変異により生じ、その頻度はINHで 10^6 個に1個、RFPで 10^8 個に1個程度とされている。この自然耐性菌が不適切な化学療法により選択増殖した場合に耐性結核が生じる。結核の空洞病変内にはおよそ 10^8 個から 10^9 個の結核菌が存

在するとされているので、INH および RFP の 2 剤ならば有効な治療を行えるが単剤治療を行うと容易に耐性菌が増殖することが分かる。

当初感受性であった結核患者が、不適切な治療（単剤治療，薬剤濃度の不足，服薬コンプライアンスの不良など）により耐性菌が誘導されて生じたものを，獲得耐性（既治療耐性，acquired resistance）と呼ぶ。こうして生じた耐性結核患者からの感染対策が適切になされないと，耐性結核菌による感染が生じ，それまで抗結核薬治療を受けたことがないにもかかわらず当初から薬剤耐性を示す結核患者が発生することになる。これを初回耐性（未治療耐性，primary resistance）と呼ぶ。以上から分かるように，獲得耐性率は個々の結核患者に対する治療の適切さを，初回耐性率は結核感染対策の適切さを，それぞれ反映していると考えられる。

我が国および諸外国における多剤耐性結核の現状

世界保健機関（WHO）および国際結核肺疾患予防連合（IUATLD）は，1999 年から 2002 年の間に結核菌の耐性率についてのサーベイランスを全世界で行っており，その結果を 2004 年に発表している¹⁾。未治療患者における初回多剤耐性率は，カザフスタンとイスラエルが 14.2% と最も高く，その他旧ソ連のトムスク州，エストニア，リトアニア，ラトビア，中国の遼寧省，河南省などで高かった。また，既治療患者における獲得多剤耐性率は，オマーンが 58.3%，カザフスタンが 56.4% と最も高かった。豊かな国で治療についてのプログラムが確立している国では耐性率は低く，また貧しい国で薬剤がほとんど使用できない国でも耐性率は低い。中進国で薬剤が広く使用されているが適切な治療プログラムが確立していない国で耐性率が高くなることになる²⁾。

我が国での耐性率については，結核療法研究協議会が定期的に全国的なサーベイランスを行っている。1997 年の調査によれば，初回多剤耐性率は 0.8%，獲得多剤耐性率は 19.7% であった³⁾。1992 年の調査と比較するとやや上昇傾向がみられるが，薬剤感受性試験の方法が絶対濃度法から比率法に変更されているため単純な比較はできない。

多剤耐性結核の診断

かつて我が国での結核菌の薬剤感受性試験は絶対濃度法で行われ、各薬剤に複数濃度が設定されており解釈が困難であったが、現在は世界的な標準法に近づけるべく比率法が用いられるようになった。これは、100倍希釈菌液と1万倍希釈菌液を用意し、100倍希釈菌液を薬剤含有培地に接種して1万倍希釈菌液を接種した対照培地と比較し、薬剤含有培地のコロニー数が多ければ耐性菌の割合が1%以上であり耐性であると判定するものであり、絶対濃度法に比して明確に判定できるようになった。さらに、各薬剤の濃度を1濃度として解釈に混乱を来さないようにした。ただし、INHのみ試験濃度を0.2、1.0 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)の2濃度としているが、耐性の判定には0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を用いる。1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の成績は多剤耐性例で使用可能薬剤に乏しい場合のみ参考とする。

近年 MGIT 法や最小阻止濃度 (MIC) 測定によるプロスミック MTB-I 法など、液体培地を用いた薬剤感受性試験が普及しつつあり、これらによれば1週間程度で結果を得られるので、米国疾病対策センター (CDC) の「30日以内に感受性結果を報告すること」との勧告を満たすことができる。さらに最近では、分子生物学的手法により耐性遺伝子の変異を検出する方法が確立しつつある。特に RFP 耐性はほとんどが *rpoB* 遺伝子の変異によるものであるため有用性が高い。培養された結核菌だけでなく、喀痰などの臨床検体から直接 *rpoB* 遺伝子変異を検出する方法も検討されており⁹⁾、いずれは診断・治療開始時に直ちに感受性結果を得ることが可能になるかも知れない。

多剤耐性結核の治療、治療成績

抗結核薬は、その抗菌力と安全性に基づき、First-line drugs と Second-line drugs に分けられている (表1) が、中でも INH、RFP の2剤が抜きん出て重要な薬剤であることは論を待たず、多剤耐性結核の定義が「INH、RFP の2剤に耐性である結核」であることにそれが表れている。多剤耐性結核が感受性結核に比べて治療が困難になるのは当然であり、これまでの治療成績の報告をみると、おおむね 50～85% 程度の治療成功率と報告されている⁵⁻¹⁰⁾。近年の報告

表1 成人の標準投与量と最大投与量 (文献¹⁾より引用)

薬剤名	略号	標準量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/body/日)
First-line drugs (a)			
リファンピシン	RFP	10	600
イソニコチン酸ヒドラジド	INH	5	300
ピラジナミド	PZA	25	1,500
First-line drugs (b)			
ストレプトマイシン	SM*	15	750 (1,000)
エタンブトール	EB**	15 (25)	750 (1,000)
Second-line drugs			
カナマイシン	KM*	15	750 (1,000)
エチオナミド	TH***	10	600
エンビオマイシン	EVM****	20	1,000
パラアミノサリチル酸塩	PAS	200	12 g/日
サイクロセリン	CS	10	500
レボフロキサシン	LVFX*****	8	600

*: SM, KM の投与量は毎日投与の場合の投与量である。最初の2ヵ月以内は毎日投与しても可。SM 週2回, KM 週3回の場合は1日最大投与量を1g/bodyとする。

** : EB は最初の2ヵ月間は25 mg/kg (1,000 mg/日) を投与してもよい(視力障害に注意)。ただし、3ヵ月目以後も継続投与する場合には15 mg/kg (750 mg/日) とする。

*** : TH は200 mg/日より漸増する。

**** : EVM は最初の2ヵ月間は毎日、以後は週2~3回投与する。

***** : LVFX は抗結核薬としては未承認である。RFP または INH が投与不可の場合に限り、感受性であれば感受性のある他の抗結核薬との併用も考慮する(ただし、小児や妊婦は禁忌)。

表は上から下に優先選択すべき薬剤の順に記載されている。なお、SM, KM, EVM の同時併用はできない。抗菌力や交差耐性などから、SM → KM → EVM の順に選択する。

ではやや予後が改善されているが、良好となる因子としては、ニューキノロン剤の使用、外科的手術の併用などが挙げられている。ただ、長期的な再発についての報告は乏しく、また副作用のある薬剤をより多くより長期に使用する必要があることから治療脱落率も高くなる。

多剤耐性結核の治療は、陰圧病室を備え外科的治療も可能な専門施設で行うべきである。重要なのは、これが治療に導けるラストチャンスであるという認識を持つことである。すなわち、① 使用可能な薬剤をできるだけ多く投与する、② 手術の適応を積極的に考慮する、

③ 軽微な副作用では薬剤を中止しない，④ 優先的に直接服薬確認治療（DOTS）の対象とし服薬が確実に行われるようにする，などである。この段階での不適切な治療のために，患者本人の人生にとりかえしのつかない結果を招く可能性があることを認識しなければならない。

治療にあたっては，日本結核病学会治療委員会が原則を提示している¹¹⁾。すなわち，

① 治療当初は投与可能な感受性のある薬剤の中から最低でも3剤（可能なら4～5剤）を菌陰性化後6ヵ月間投与し，その後は長期投与が困難な薬剤を除き，さらに菌陰性化後24ヵ月間治療を継続する。

② 結核菌の薬剤耐性化は遺伝子の点突然変異によるため，菌は薬剤に対し一定の確率で耐性化する。このため，感受性のある一剤のみの変更は容易にその薬剤の耐性獲得に帰結するため禁忌であり，治療薬を変更する場合は一挙に複数の有効薬剤に変更する。

③ 薬剤の選択は別表（表1）の記載順に従って行う。ただし，ストレプトマイシン（SM），カナマイシン（KM），エンビオマイシン（EVM）は同時併用はできない。抗菌力や交差耐性を考慮し，SM→KM→EVMの順に選択する。また，フルオロキノロンも同時併用はできない。抗菌力や副作用などから，レボフロキサシン→シプロフロキサシン→スパルフロキサシンの順に選択する。

④ 外科治療が可能な患者では治療当初から外科療法を積極的に考慮する。なお，外科治療の成功のためにも，幾つかの有効な抗結核薬が不可欠である。

⑤ 多剤耐性のうち，INH 0.2 μ g/ml 耐性，1 μ g/ml 感受性の場合にはINHを投与してもよいが，有効薬剤には数えない。

表1の薬剤だけでは治療困難な場合の選択薬として，WHOの耐性結核ガイドラインではクロファジミン，アモキシシリン/クラバン酸，クラリスロマイシン，リネゾリドを記載しており¹²⁾，筆者の施設でも投与を試みることもある。しかし，その有効性については定まった評価がされているわけではなく，WHOも「多剤耐性結核の通常の治療薬としては推奨しない」としている。

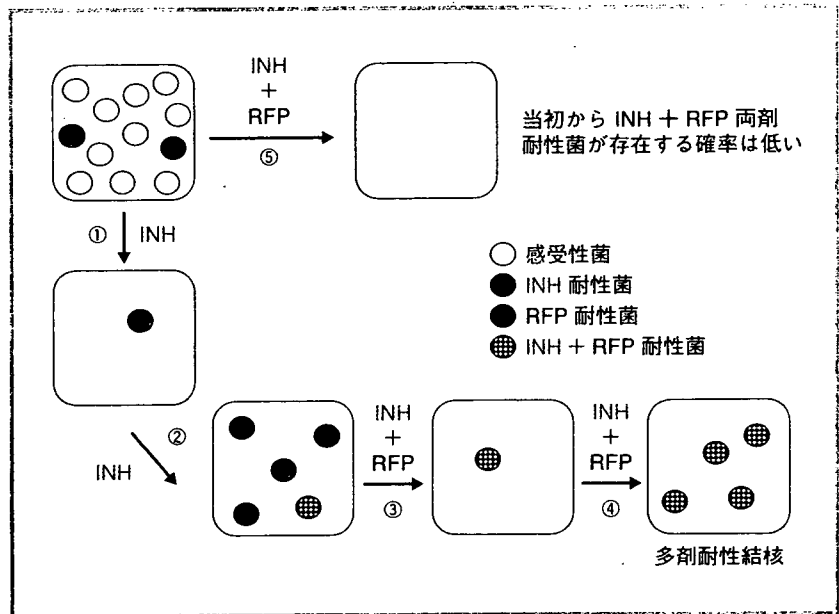
多剤耐性結核の病原性

結核菌の病原性を考えるとき、「感染させる力」と「発病させる力」に分けて考える必要がある。耐性結核菌は、野生株である感受性結核菌の突然変異により生じた菌であるため、従来はその病原性は弱いと考えられてきた。Riley らは、患者病室からの空気によるモルモットへの感染実験により、薬剤感受性結核患者では耐性結核患者に比して4倍から8倍感染性が高いことを示した¹³⁾。また Cohn らは、INH 耐性菌ではカタラーゼ活性を欠き、動物実験で感受性菌より増殖が劣ることを報告した¹⁴⁾。耐性菌は感染もしにくく、病気も作りにくいことが示唆されたわけである。

しかし、Snider らは、INH/SM 耐性菌と感受性菌で接触者に対する感染率に差がなかったことを報告した¹⁵⁾。そして、インパクトが大きかったのは、1990 年代前半にニューヨークで多くの集団感染の原因となった多剤耐性結核菌株“strain W”の報告である¹⁶⁾。この菌による結核患者の多くは HIV 感染者であったが死亡率は 80% にのぼり、多剤耐性結核菌は弱い菌であるというそれまでのドグマを一変させた。この報告の後、多剤耐性結核菌の強い病原性を示唆する報告が次々となされている。Narvskaya らは、多剤耐性結核菌による院内集団感染事例を報告しており、発病者 19 人はすべて HIV 陰性であった¹⁷⁾。筆者らは、感受性結核治療中の患者への再感染発病を含む、多剤耐性結核による院内集団感染事例を報告している¹⁸⁾。

これらの報告からは、感染にしる発病にしる、決して多剤耐性結核菌の病原性は感受性菌に比して劣らないことがうかがえる。ただし、病状の進行もほとんどみられず接触者にも感染者を見いだせない、おそらく病原性が弱いと考えられる多剤耐性結核患者がいることも明らかである。おのおの strain により病原性に差があると考えられるが、それを *in vitro* で検出する方法はない。重要なことは、病原性の強い多剤耐性結核菌が存在することを認識したうえで、結核対策を考えていくことであろう。

図1 多剤耐性結核までの経過例



多剤耐性結核をつくらないために

はじめに述べたように、耐性結核は医療従事者側の不適切な治療や、患者側のコンプライアンス不良などによる Man-made disease である。耐性結核をつくらないための原則は、① 結核の治療は多剤併用で行う、② 治療経過が思わしくないときに決して薬剤を単剤で追加しない、ことに尽きる。また、その地域での耐性率を考慮に入れておくことも必要であり、例えば INH 初回耐性率が 4.4% にものぼる我が国³⁾では、INH + RFP の 2 剤による治療は RFP の単剤治療となる可能性が高いため行うべきではない。重症度、排菌の有無にかかわらず、すべての結核に対して、可能な限りピラジナミド (PZA) を含む 4 剤による標準化学療法を行うべきである。

筆者の経験した教訓的な症例を紹介する。症例は 70 歳代の女性で、湿性咳嗽で受診、胸部 X 線で肺結核が疑われたが喀痰で排菌が証明されないため、とりあえず INH 単剤による治療が開始された。自覚症状、画像所見が改善したためそのまま治療が継続されたが、その後再び悪化傾向となり、同時に喀痰検査で結核菌を認めたため慌てて RFP が追加された。再び改善を認めたが、2 剤による治療を継続し

ていたところ再度悪化し、その際の喀痰培養菌は INH, RFP 耐性となっていた。この経過を図示すると図1のようになる。すなわち、当初は INH・RFP 両剤耐性菌は存在しないが、INH 単剤治療により一時的に菌量減少するが (①)、その後 INH 耐性菌のみが選択され増殖し、その中に RFP にも耐性を獲得した多剤耐性菌が出現する (②)。その後 RFP が追加されると再び菌量減少するが (③)、その後多剤耐性菌のみが増殖してしまう (④)。当初から多剤併用治療を行っていたら多剤耐性菌を誘導することなく治癒に至っていたわけである (⑤)。

このように「とりあえず INH のみを投与してみる」という治療が、最も行ってはならないことであり、成書でも結核疑診例にこのような単剤による診断的治療を勧めているものがあるが厳に慎むべきである。単剤治療が正当化されるのは、菌量が極めて少ないと考えられる化学予防の場合のみであるが、その場合でも活動性結核を慎重に除外診断しておくことの重要性が理解できよう。

樋口 一成

文 献

- 1) World Health Organization: Anti-tuberculosis drug resistance in the world: Third global report. Geneva, 2004.
- 2) Iseman MD: Drug-resistant tuberculosis, in A Clinician's Guide to Tuberculosis, p.323-354. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS: Philadelphia, USA, 2000.
- 3) Abe C, et al: Resistance of Mycobacterium tuberculosis to four first-line anti-tuberculosis drugs in Japan, 1997. Int J Tuberc Lung Dis 5 (1): 46-52, 2001.
- 4) 樋口武史, 他: Line Probe Assay (LiPA) によるリファンピシン耐性結核菌群の喀痰からの直接検出. 結核 79 (9): 525-530, 2004.
- 5) 吉山 崇, 他: 多剤耐性結核の治療成績. 結核 80 (11): 687-693, 2005.
- 6) Leimane V, et al: Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. Lancet 365 (9456): 318-326, 2005.
- 7) Palmero DJ, et al: Treatment and follow-up of HIV-negative multidrug-resistant tuberculosis patients in an infectious diseases reference hospital, Buenos Aires, Argentina. Int J Tuberc Lung Dis 8 (6): 778-784, 2004.
- 8) Goble M, et al: Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. N Engl J Med 328 (8): 527-532, 1993.
- 9) Chan ED, et al: Treatment and outcome

- analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 169 (10): 1103-1109, 2004.
- 10) Tahaoglu K, et al: The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med* 345 (3): 170-174, 2001.
 - 11) 日本結核病学会治療委員会: 「結核医療の基準」の見直し - 第2報 -. *結核* 78: 497-499, 2003.
 - 12) World Health Organization: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, 2006.
 - 13) Riley R, et al: Infectiousness of air from a tuberculosis ward: ultraviolet irradiation of infected air-comparative infectiousness of different patients. *Am Rev Respir Dis* 85: 511-525, 1962.
 - 14) Cohn ML, et al: Studies on isoniazid and tubercle bacilli, II: the growth requirements, catalase activities, and pathogenic properties of isoniazid-resistant mutants. *Am Rev Tuberc* 54: 641-664, 1954.
 - 15) Snider DE, et al: Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. *Am Rev Respir Dis* 132: 125-132, 1985.
 - 16) Frieden TR, et al: A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *JAMA* 276: 1229-1235, 1996.
 - 17) Narvskaya O, et al: Nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis caused by a strain of *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family in St. Petersburg, Russia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21 (8): 596-602, 2002.
 - 18) 露口一成: 外来性再感染も含む多剤耐性結核菌による院内集団感染事例について. *複十字* 293: 8-11, 2003.

リファンピシン耐性 *Mycobacterium kansasii* における *rpoB* 変異の解明

¹吉田志緒美 ¹鈴木 克洋 ¹露口 一成 ⁴岩本 朋忠
²富田 元久 ¹岡田 全司 ³坂谷 光則

要旨：〔目的〕 *M. kansasii* における RFP 耐性機序の解明。〔方法〕 2001 年 1 月 1 日から 2005 年 11 月 30 日の期間中、独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センターにて分離同定された *M. kansasii* 314 株を対象に薬剤感受性試験を実施し、RFP 耐性と判定された *M. kansasii* について *rpoB* 遺伝子解析を行った。〔結果〕 薬剤感受性試験の結果 RFP 耐性と判定された *M. kansasii* は 314 株中 3 株 (0.96%) であり、最小発育阻止濃度 (MIC 値) はすべて $1 \mu\text{g/ml}$ 以上を示した。*rpoB* 遺伝子変異のシーケンス解析において、RFP 耐性菌株すべてに *rpoB* 遺伝子領域の変異を認めた (コドン 513, 516)。〔考察〕 *M. kansasii* の *rpoB* 遺伝子変異は結核菌と同じ hot spot 領域 (69 bp) にあり、結核菌同様 RFP 耐性と強い関連性が示された。

キーワード： *Mycobacterium kansasii*, RFP 耐性, *rpoB* 遺伝子, 薬剤感受性試験

はじめに

Mycobacterium kansasii (*M. kansasii*) は非結核性抗酸菌 (NTM) の中では、*Mycobacterium avium* complex (MAC) に次いで全国的に広く症例報告されている菌種であり¹⁾、病原性も他の NTM に比べて強いとされている一方、NTM の中で最も化学療法の有効性が認められている。結核菌に準じた薬剤感受性試験は通常 NTM に対して臨床的に有効な成績が得られないが、唯一 *M. kansasii* のリファンピシン (RFP) 感受性検査結果は臨床に有益である^{2)~4)}。しかし *M. kansasii* の RFP 耐性化における遺伝子変異のメカニズムの報告は少ない⁵⁾。そこで今回われわれは *M. kansasii* の遺伝子レベルでの RFP 耐性機序を解明するため、現行の薬剤感受性試験で RFP 耐性と判定された菌株の *rpoB* 遺伝子変異解析を行った。

方 法

対 象

独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センターにて 2001 年 1 月 1 日から 2005 年 11 月 30 日の期間中に分

離同定された *M. kansasii* 314 株。すべての菌株の鑑別・同定は、アキュプローブ マイコバクテリウム カンサシ 研究用 (極東製薬) で行った。

薬剤感受性試験

小川培地を用いるニチビー抗酸菌検査用ウエルバック培地 S (日本ビーシージー) と液体培地を用いる抗酸菌薬剤感受性検査プロスミック NTM (極東製薬) で実施した。

コントロール菌液の作成

感受性コントロールとして *M. kansasii* 標準菌株 ATCC 12478 を BBL ミドルブルック 7H9 プロス 4 ml に培養した菌液を用いた (KCHK1001S)。また耐性コントロールとして使用するため、われわれは誘導 RFP 耐性 *M. kansasii* (KCHK1001R) を作成した。まず KCHK1001S 同様、同標準菌株を BBL ミドルブルック 7H9 プロス 4 ml に接種し、McFarland No. 0.5 に調整した菌液を滅菌生理食塩水で 5 倍希釈した。次にバクテック MGIT 960 結核菌薬剤感受性試験用ミジットシリーズのリファンピシンを含む MGIT チューブ (最終薬剤濃度 $1.0 \mu\text{g/ml}$) を 2 倍希釈して 128 倍までの薬剤濃度系列を作成した (リファ

独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター¹ 臨床研究センター、² 臨床検査科、³ 内科、⁴ 神戸市環境保健研究所

連絡先：吉田志緒美、独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター、〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町 1180 (E-mail: dustin@kch.hosp.go.jp)
 (Received 1 Feb. 2006/Accepted 25 Apr. 2006)