

うになり、特に大阪（中でも近畿中央胸部疾患センターの所在する堺市およびその周辺）では東京以上の発生数を示すようになった。その後 *M. kansasii* 症は全国的に認められるようになり⁷⁾、特に横浜や千葉、岡山では東京に匹敵する発生数を示している。また、1980年代には本症患者のみられなかった札幌でも、1990年代になると毎年新発生がみられるようになった。

1980年代後半になり DNA プローブ法を用いて *M. avium* と *M. intracellulare* の鑑別同定が簡単に行えるようになった。Saito ら⁸⁾ は日本各地の臨床分離 MAC 株を同法により亜分類し、近畿以東の東・北日本では *M. avium* が多数を占めること、中国・四国地方では両者がほぼ同数であること、また九州地方で逆に *M. intracellulare* が多数を占めることを報告している。しかし、先に述べた 2001 年の非定型抗酸菌症研究協議会の検討では同様の傾向はうかがわれるものの、総じて *M. avium* の増加が著しく、九州地区でも両菌の比率がほぼ同数となっている⁹⁾。これは近年急増している結節・気管支拡張（中葉・舌区）型肺 MAC 症の多くが *M. avium* を原因とすることによると推測される（次項で詳述）。

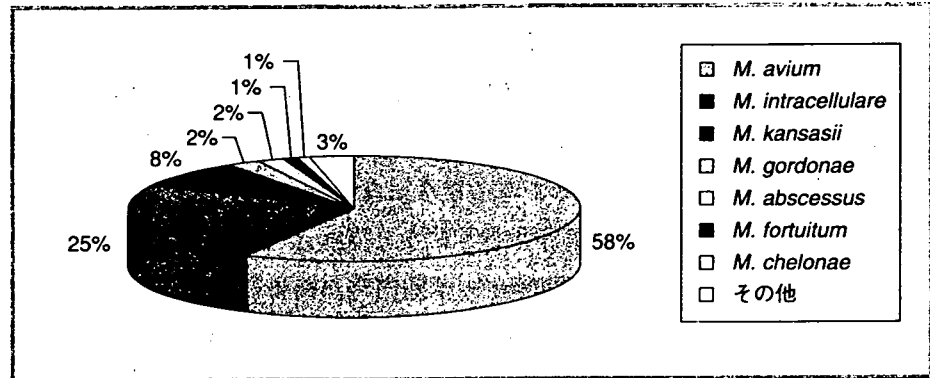
3. 菌種の多様化

従来 NTM の同定は、細菌学的・生化学的に行われていたため特殊な専門施設でのみ可能であった。しかし、1990年代になり、分子生物学を応用した検出・同定キットが普及し、MAC、*M. kansasii* 以外の NTM も含めた菌種の同定が一般病院でも可能となり、各種希少肺 NTM 症の報告が増加している。先述した非定型抗酸菌症研究協議会の調査から、原因菌の割合を図 2 に呈示する。*M. avium* が約 58%、*M. intracellulare* が 25% で、両者併せた MAC 症が全体の約 83% を占めた。*M. kansasii* 症は全体の約 8% で従来の報告より少なく、MAC 症の急増により相対的な地位が低下しているものと推測された。ほかに重要な原因菌として、*M. abscessus*、*M. fortuitum*、*M. gordonae*、*M. chelonae* などが報告されている⁹⁾。さらに、最近では市販の同定キットでは同定できない *M. lentiflavum* や *M. intermedium* などの抗酸菌による感染症も報告されるようになっている。

4. 結節・気管支拡張（中葉・舌区）型の肺 MAC 症の増加

従来肺 MAC 症は陳旧性肺結核・肺気腫などに合併するいわゆる

図2 非結核性抗酸菌原因菌種の割合—非定型抗酸菌症研究協議会による2001年の全国調査の結果（佐藤滋樹：結核・非定型抗酸菌症治療研究会資料より，一部改変）



2次型が多いと言われてきた。1980年代後半になり，特に基礎疾患のない中年以降の女性に発症する肺 MAC 症の増加が米国と我が国で指摘され始めた²⁻⁵⁾。

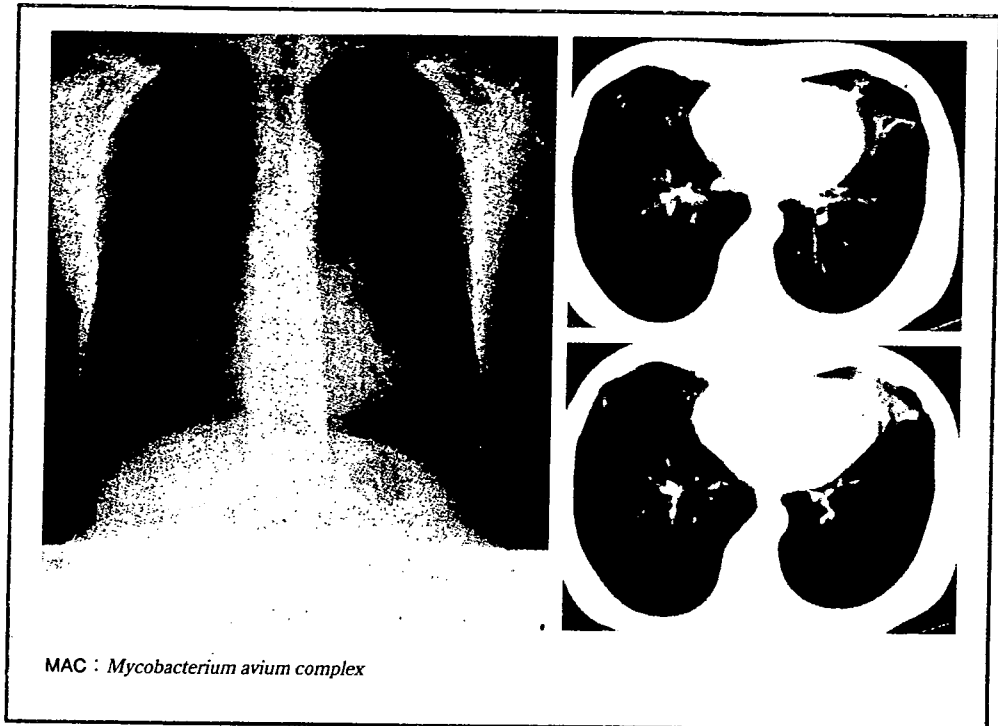
これは以前から Shimoide により，気管支炎型とか中葉・舌区型とか言われていたものに相当すると思われる⁹⁾が，特に胸部 CT により画像所見が詳細に分析され，中葉・舌区を中心とした肺野末梢の小結節と気管支拡張所見を特徴としているため，結節・気管支拡張（中葉・舌区）型と呼ばれるようになった（図3）¹⁰⁾。一方，従来からの肺 MAC 症は肺結核類似の画像所見をとることが多く，空洞・破壊型と呼ばれている¹⁰⁾。これらの点に関しては次項で詳述されている。

病態

NTM が一般臨床医に知られるようになったのは，AIDS の末期に全身感染症を引き起こすことが有名になったからである。高度な細胞性免疫の低下状態を背景に全身播種型の NTM 症が発症することは広く知られている。一方，肺 NTM 症に関しては，陳旧性結核病巣，塵肺，慢性閉塞性肺疾患（COPD）などの肺局所の感染防御力の低下が重要な発症因子と考えられてきた¹⁰⁾¹¹⁾。殊に肺 *M. kansasii* 症は中年以降の喫煙男性が多く，何らかの粉塵暴露歴を有する例も少なからず存在する¹²⁾。

しかし，1980年代後半より米国で，1990年以降我が国でも，特に基礎疾患のない中年以降の女性の肺 MAC 症の急増が報告されてい

図3 中葉・舌区型肺 MAC 症 (63 歳女性)



る²⁻⁵⁾。このような患者の画像は中葉・舌区を中心とした気管支拡張像と結節影が特徴で、結節・気管支拡張（中葉・舌区）型と呼ぶことは先に述べた（次項で詳述）。経過は比較的良好で、10～20年の間隔でゆっくりと進行する例が多い。中年以降の基礎疾患のない女性の肺 MAC 症が増加した理由はいろいろと議論されてきたが、現在のところ明確な結論は出ていない。

欧米で有力なのが、中年以降の女性はシャワーや水仕事で NTM を含む飛沫に暴露される機会が多いという説である。近年米国で循環式のジェットバス使用者に MAC を原因とする過敏性肺炎の発生が多数報告され、hot-tub lung と呼ばれている¹³⁾¹⁴⁾。短期間に多量の MAC 菌体を吸入することが、感染症ではなく過敏性肺炎を惹起する理由と推測されるが、肺 MAC 症の成立機序を考えるうえでも興味深い病態である。今後我が国でも結節・気管支拡張型肺 MAC 症患者の生活環境を詳細に検討する必要があるだろう。

中年以降の女性が多い点より、閉経による女性ホルモンの急激な低下が発症に関係していると考えている研究者もいる。我々もマウスの

気道感染モデルを用い、卵巣を除去した群でコントロール群と比べて有意に肺内生菌数が増加することを証明した¹⁵⁾。しかし、閉経前の女性や男性の発症例もあり、実際の臨床での性ホルモンの役割は明確とはなっていない。

中年以降の女性は慎み深く人前で咳や痰を出さないように我慢するため、中葉や舌区に混入した MAC の排出が特に悪くなり発症するという説を 1990 年代にカナダのグループが発表した。ロンドンの社交界の貴婦人をもじって Lady Windermere syndrome と命名したが、その後立ち消えとなった説である¹⁶⁾。

マウスでは MAC 感染の感受性・抵抗性を決定する遺伝子として *Nramp* が発見されている¹⁷⁾。一方、ヒトの相同遺伝子である *NRAMP* は、結核の発病に関連しているとの報告はあるが¹⁸⁾、MAC 発症との関連は証明されていない。肺 MAC 症の発病に関与する遺伝子の検索は重要課題で、現在我が国でも全国レベルでの臨床研究が進行中であり、その結果が待たれるところである。

鈴木 克洋

文 献

- 1) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会: 肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解 - 2003. 結核 78: 569-572, 2003.
- 2) Prince DS, et al: Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med* 321: 863-868, 1989.
- 3) Swenson SJ, et al: Computed tomographic diagnosis of *Mycobacterium avium*-intracellular complex in patients with bronchiectasis. *Chest* 105: 49-52, 1994.
- 4) Kennedy TP, et al: Nontuberculous mycobacteria. An underappreciated cause of geriatric lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 1654-1658, 1994.
- 5) Tanaka E, et al: Yield of computed tomography and bronchoscopy for the diagnosis of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 2041-2046, 1997.
- 6) 佐藤滋樹, 他: 座談会「肺非結核性抗酸菌症の診断と治療」. 呼吸 24: 106-117, 2005.
- 7) 喜多舒彦, 他: 日本における非定型抗酸菌感染症の研究 (国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班 1987 年度および 1988 年度報告). 結核 66: 651-659, 1991.
- 8) Saito H, et al: Identification and partial characterization of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* by using DNA probes. *J Clin Microbiol* 27: 994-997, 1989.
- 9) Shimoide H: A clinical study on atypical

- mycobacteriosis (report XI): on the middle lobe-lingula type, chronic bronchitis type, brochiectatic type. *Jpn J Chest Dis* 39: 866-878, 1980.
- 10) Iseman MD: Pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex. *In: Mycobacterium avium complex infection* (Korvic JA, et al ed) p45-47. Marcel Dekker, New York, 1996.
 - 11) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 156: S1-S21, 1997.
 - 12) 水谷清二: 特に *M. kansasii* 症について. *化療の領域* 15: 728-732, 1999.
 - 13) Khor A, et al: Diffuse pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria in immunocompetent people (hot tub lung). *Am J Clin Pathol* 115: 755-762, 2001.
 - 14) Marras TK, et al: Hypersensitivity pneumonitis reaction to *Mycobacterium avium* in household water. *Chest* 127: 664-670, 2005.
 - 15) Tsuyuguchi K, et al: Effect of estrogen on *Mycobacterium avium* complex pulmonary infection in mice. *Clin Exp Immunol* 123: 428-434, 2001.
 - 16) Reich JM, et al: *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presentig as an isolated lingula or middle lobe pattern. *Chest* 101: 1605-1609, 1992.
 - 17) Vidal SM, et al: Natural resistance to infection with intracellular parasites: isolation of candidate of BCG. *Cell* 73: 468-485, 1993.
 - 18) Selvaraj P, et al: *NRAMP1* gene polymorphism in pulmonary and spinal tuberculosis. *Curr Sci* 82: 451-454, 2002.

ゆえに結核病棟内での再感染が判明した事実をもとに、国内外の文献の考察も含め、宿主側の因子、菌側の因子および結核菌の再曝露程度により、外来性再感染が普遍的に起こり得ることを、分子疫学的解析により実証し

た。低蔓延国に近づいている本邦では、外来性再感染は結核入院病棟を中心に起こるので、これを意識した入院患者・職員への感染防止対策が必要であることを各演者は警告した。

1. 多剤耐性結核の再感染

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

はじめに

わが国の結核医療は、長年にわたってそのほとんどが隔離入院治療という形で行われてきた。しかし、結核病棟が特に他の一般病棟と比べて特別な感染対策が施されていたわけではなく、空気感染防止のための空調管理設備を備えた病室が整備され始めたのもごく近年のことである。結核病室の多くは大部屋であり、感受性結核患者と耐性結核患者が同室となることも多かった。これは、①結核患者が新たに他の結核菌の感染を受ける(再感染)ことは稀である、②耐性結核菌は変異菌であるので毒力は弱い、という漠然とした認識があったからと考えられる。すなわち、感受性結核患者が耐性結核菌の外来性再感染を受けることはまずあり得ないと想定されていたのである。

しかし近年分子疫学の進歩により結核の再感染発病を確実に証明することが可能となり、耐性結核菌による再感染発病が起こり得ることも報告されている。ここでは、われわれが経験した多剤耐性結核菌による再感染発病と考えられる2事例について概説し、今後の結核感染対策のあり方について考えてみたい。

事例 1

本事例は多剤耐性結核の院内集団感染事例である。初発患者 A は56歳の男性で、平成12年3月発症の初回多剤耐性結核患者である。発症時の分離結核菌の薬剤感受性検査で isoniazid (INH), rifampicin (RFP) を含む多剤に既に耐性を示しており、近医入院にて化学療法を施行されるも大量排菌持続していた。平成14年6月に他患者とのトラブルのため当院転院となる。

当院転院までの約2年間における患者 A の接触者から後に5名の多剤耐性結核患者が発生し、5名の分離菌株は RFLP 分析により患者 A の菌株と同一であると考えられた。うち3名は特に基礎疾患のない若年女性であった。他の2名は63歳男性と53歳男性であり、基礎疾患として肺気腫、糖尿病を有していた。2名とも全剤感受

性肺結核にて入院加療を受けており、入院中にのみ患者 A と接触歴があった。2名とも感受性肺結核治療後に多剤耐性肺結核を発症している。従って感受性結核罹患中に多剤耐性結核菌の再感染を受けたと考えられる。なお、2名とも感受性肺結核罹患時の分離菌は保存されておらず、RFLP 分析は行えなかった。本事例の患者は6名全員 HIV 陰性であった。

事例 2

本事例は当院で経験した多剤耐性結核菌による再感染発病事例である。患者 X は特に基礎疾患を有さない28歳男性で、平成13年1月より全剤感受性結核にて当院入院し化学療法を行った。入院中の一時期、多剤耐性肺結核に罹患していた患者 Y と同室であった。順調に排菌陰性化して退院し、化学療法にて治療に至ったが、その後、平成16年6月に再発し、そのときの検出菌の薬剤感受性検査では INH, RFP, ethambutol (EB), streptomycin (SM) を含む多剤に対して耐性を示していた。RFLP 分析を行ったところ、再発時の検出菌は初回治療時の検出菌とはパターンが異なっており、患者 Y の検出菌と同一パターンであった。すなわち、感受性結核治療中に多剤耐性結核菌の再感染を生じて、後に多剤耐性結核による再発を生じたと考えられた。なお、患者 X も HIV 陰性であった。

多剤耐性結核菌のクラスター解析

2001年から2004年までに当院で分離した多剤耐性結核菌株115株を対象に、RFLP法、spoligotyping法により解析を行った。RFLP法では48株(42%)が10群のクラスターを形成していた。5株以上からなる大きなクラスターが3群あり、クラスター a (12株)、クラスター b (11株)、クラスター c (7株)とした。事例1の株はクラスター c、事例2の株はクラスター a に属していた。spoligotyping法でクラスター a、クラスター b は Beijing strain と判定されたが、クラスター c は Beijing strain ではなかった。

多剤耐性結核は、一般にはその多くが不十分な治療による耐性の誘導が原因と考えられているので、クラスター形成率は低くなることが予想される。しかし、今回の検討ではクラスター形成率は42%であった。また、大きなクラスターを形成するクラスター a, b, c の株は、広く蔓延する強毒株であることが示唆された。

再発時に多剤耐性を示した結核における再感染の頻度

当院において、いったん結核にて化学療法を行い治癒した後、少なくとも排菌陰性期間が6カ月以上持続した後、多剤耐性結核を発症した例につき、前後の菌株が入手できた8症例に対してRFLP分析を行った。8例中6例は前後の菌株のRFLPパターンが一致し内因性再燃であると考えられたが、残り2例(事例2を含む)はパターンが異なり再感染発病であると考えられた。この2例の再発時の耐性菌はクラスター a (事例2) とクラスター c に属する大クラスター形成株であった。

考 察

近年RFLPをはじめとする分子疫学的手法の進歩により結核の再感染発病について幅広い検討がなされている。当初はHIV感染者での報告が相次ぎ、再感染発病の宿主側の危険因子としてHIV感染が注目されたが、その後HIV陰性者を含めて様々な状況下での再感染発病事例が報告された。伊藤はこれまでの報告の分析により、かつて考えられていたほど再感染発病は稀なものではなく、宿主側の因子、菌側の因子および曝露程度により普遍的に起こり得ることを指摘している⁹⁾。

今回の事例1では、2年間に基礎疾患をもたない若年女性3人が発病し、また、2人の中高年男性が再感染を受けて発病している。また、事例2では基礎疾患をもたないHIV陰性若年男性が再感染を受けて発病している。以上よりこの2事例の菌は強毒菌であったことがうかがわれる。いずれも大きなクラスターを形成する菌であったこともその裏付けとなる。

かつて動物実験でカタラーゼ活性を欠くINH耐性菌の増殖が感受性菌に比べて劣ることが示されたことから、変異株である耐性菌は感受性菌に比べて毒力が弱いと漠然と信じられてきた。しかし、今回われわれが経験したように、多剤耐性結核菌といえども再感染発病を引き起こす病原性の高い菌も存在する。それでは、病原性を規定するものは何であろうか? NiemannやNarvskayaもHIV陰性者における多剤耐性結核再感染事例を報告しており²⁾³⁾、いずれも菌はBeijing strainであった。欧米では、集団感染や再感染発病の原因となる強毒菌としてBeijing strainが関与しているとの報告が多い⁴⁾。しかし、

わが国や中国ではもともと半数以上がBeijing strainである⁵⁾。一方、事例1の菌はBeijing strainではなかった。結局、Beijing strainであることも必ずしも決め手とはならず、現時点で菌の病原性を決定するのは困難であると言わざるを得ない。あえて言えば、クラスター解析で大きなクラスターを形成する菌が強毒菌であると言えるかもしれない。

多剤耐性結核の再感染は、結核の感染対策上大きな影響を与える。多剤耐性結核菌による再感染が起こり得、しかもどの菌が再感染し得るか予測することが不可能な以上、すべての排菌陽性耐性結核患者は感受性結核患者と同室に収容すべきではない。さらに、初回耐性結核の可能性も考えると、感受性不明の排菌陽性結核患者は全員陰圧個室収容が望ましい。CDCの結核院内感染防止ガイドラインではこの点を考慮に入れ、薬剤感受性パターンが同一であると判明し有効な化学療法が行われている場合に限り患者同士を同室にしてよいとしている⁶⁾。わが国の現状では、これを守るのはインフラの面からもコストの面からもきわめて困難である。しかし、結核患者の減少、在院日数の短縮化により結核病棟の稼働率が下がっていく中で、思い切った対策の転換を考慮する必要があるのではないだろうか。多剤耐性結核は、その医療にかかる金銭的・時間的コストの膨大さ、さらに、院内感染が生じたときの社会的なインパクトの大きさなどを考慮に入れると、その発生防止に最善の対策が講じられるべきである。

文 献

- 1) 伊藤邦彦: HIV陰性者における結核の外來性再感染発病. 結核. 2005; 80: 365-379.
- 2) Niemann S, Richter E, Rüscher-Gerdes S, et al.: Double infection with a resistant and multidrug resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis*. Emerg Infect Dis. 2000; 6: 548-551.
- 3) Narvskaya O, Otten T, Limeschenko E, 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. 2002; 21: 596-602.
- 4) Glynn JR, Whiteley J, Bifani PJ, et al.: Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review. Emerg Infect Dis. 2002; 8: 843-849.
- 5) Qian L, Abe C, Lin TP, et al.: rpoB genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family isolates from East Asian countries. J Clin Microbiol. 2002; 40: 1091-1094.
- 6) CDC: Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Facilities. MMWR. 1994; 43, RR-13.

- 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, 内田郁夫, 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 hypimmunity, 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. Katsuhiro 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, Katsuhiro 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 (Fukujiji 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

<p>〔一般的な退院基準(A基準)〕</p> <p>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。</p> <p>2) 咳や発熱等の臨床症状が改善している^{a)}。</p> <p>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。</p> <p>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)}。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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ればよい。</p>
<p>〔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)〕</p> <p>1) 有効な化学療法^{e)}が副作用なく実施されている。</p> <p>2) 咳や発熱等の臨床症状が改善している。</p> <p>3) 薬剤感受性検査で多剤耐性が否定される。</p> <p>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)}。</p> <p>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。</p> <p>d) 多剤耐性例を除く。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

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。

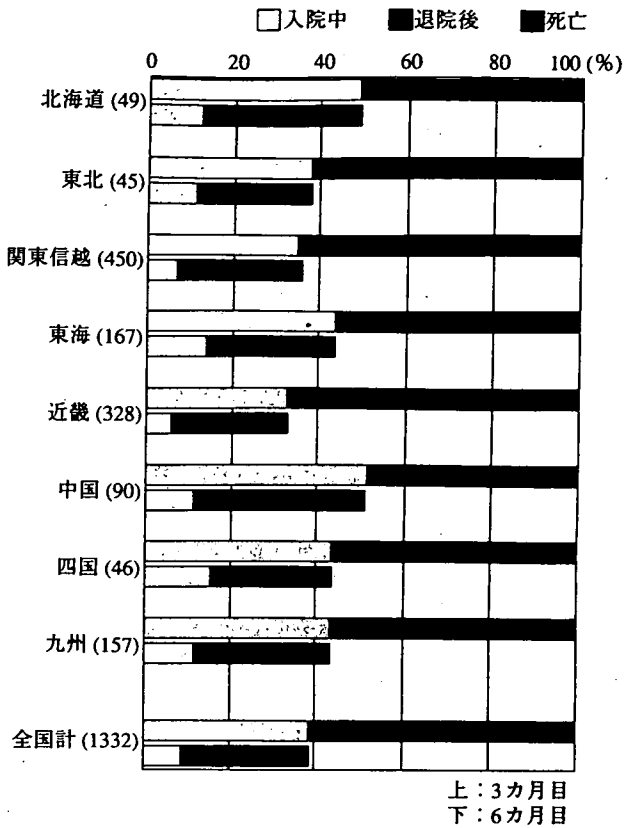
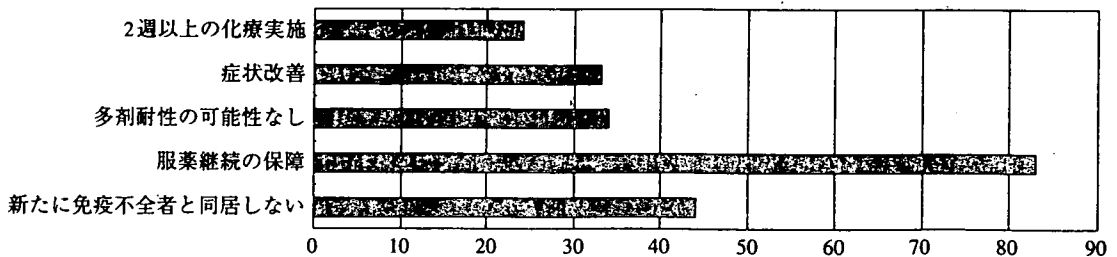


図1 入院後3カ月目、6カ月目の状態

●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、

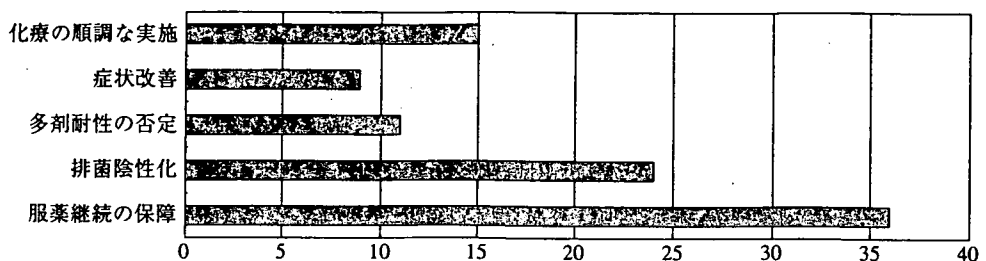


図2 6カ月目までに退院した例について

(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

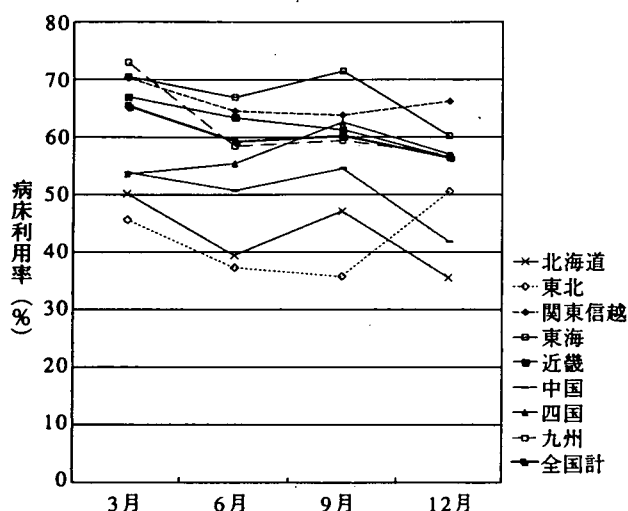


図3 病床利用率の推移

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。

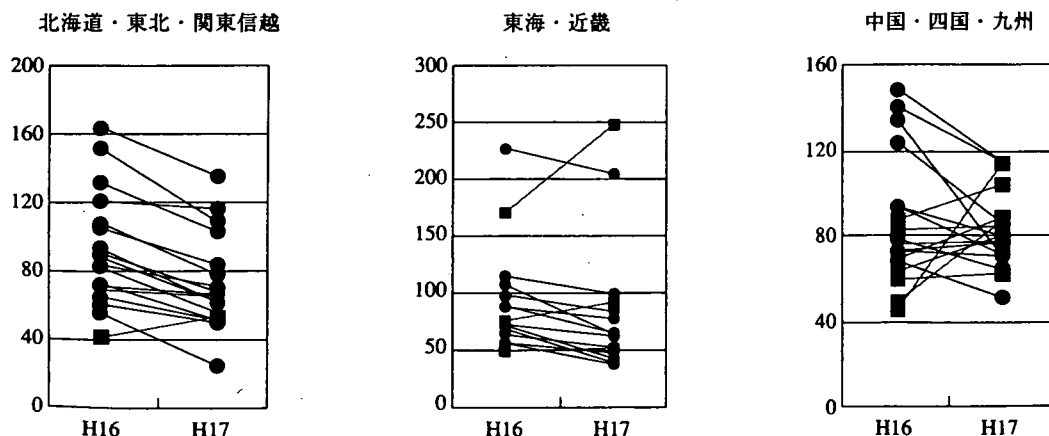
(3) 結核病床における利用率および平均在院日数の推移

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

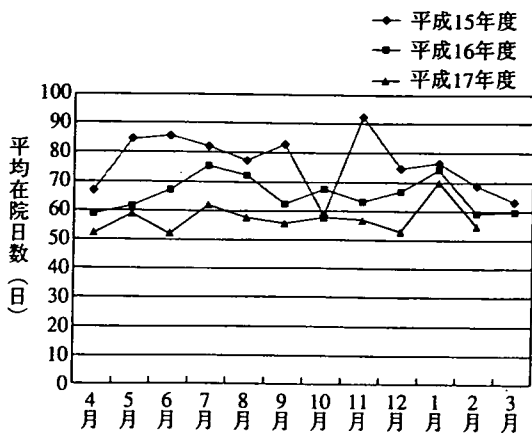


図5 当院結核病棟における平均在院日数の推移

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療させるための現実的な方策を採らなければならない。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、いま確実に治療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 incompliance.

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, Katsuhiro 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: Kunihiko 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療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療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はなく、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