

結核菌に関する研究

多剤耐性結核予防のための治療支援体制の研究

分担研究者：

森 亨 国立感染症研究所ハンセン病研究センター・センター長

研究要旨

平成 15 年に開発した「服薬支援看護システム」の試用を通し、日本版 DOTS の核心である確実な服薬のための患者支援技術の質的向上と拡大のための方策について検討した。平成 19 年度は 15 自治体（10 都県 1 指定都市 3 中核政令市 1 特別区）53 保健所で試行し、7 ヲ所の自治体では塗抹陽性だけでなく全ての患者を対象として取り組んだ。平成 14 年 1 月 1 日から 18 年 12 月 31 日の肺結核活動性総数 6785 人の治療成績は、「治癒」38.7%、「治療完了」27.0%、「その他」14.0%、以上を合計して「治療成功」79.7%、そのほかは「死亡」13.2%、「治療失敗」2.2%、「脱落中断」2.0%、「不明」2.9%であった。「治療中断」はその他の結核菌陽性で 4.0%、「菌陰性・その他」で 2.2%であった。また、マル初では 3.6%であった。19 年度は国のサーベイランスの大規模な変更作業と重なり 3 自治体では影響が見られた。しかし、引き続き活用できた自治体においては、システムに入力する意識付けで DOTS が高まったと、ワークショップにおける検討で明らかとなり、確実な服薬のための患者支援技術の向上に寄与していると思われる。また、保健所および医療機関で独立に活用できかつ相互の情報の交換が可能な「結核看護システム」を試行し、帳票類をコホート検討会や DOTS カンファレンスなどで活用をした。さらに外来通院中の看護連携会議では、外来部門と保健所の支援体制の基盤強化が中断時の早期対応と予防につながっている。

研究協力者

小林典子（結核予防会結核研究所対策支援部長）

永田容子（結核予防会結核研究所対策支援部保健看護学科長）

山内祐子（結核予防会結核研究所研究部

策として、わが国では主治医（入院・外来機関）と保健所の連携を基礎にした患者支援方式としての日本版 DOTS を感染症法の下で進めている。平成 15 年に開発した DOTS 支援のための「服薬支援看護システム」の試用を通して、患者支援技術の量的・質的向上を図り、治療支援体制の構築を試みた。

A.研究目的

薬剤耐性結核を予防するための重要な方

B.研究方法

1)平成19年度は15自治体53保健所で「服薬支援看護システム」(以下、本システムとする)を活用した。また、本システムは旧「結核発生動向調査システム」の環境上でのみ作動するため、次期システムとして平成18年度に開発した新『結核看護システム』の試行を行った。

2)19年度第1回服薬支援看護ワークショップを19年8月31日に開催し、19自治体および4医療機関の担当者に対し、新『結核看護システム』の紹介とデモンストレーションを行った。

3)19年度第2回服薬支援看護ワークショップを20年3月8日に開催し、本システムを活用した服薬情報の18年集計結果および14年～18年までの5年間の結果を還元した。同時に、新『結核看護システム』の試行状況と今後の展開について検討した。

4)「医療機関服薬支援看護システム」を活用した看護連携会議(DOTSカンファレンス)を開催し、通院中の外国人結核患者の中断防止策について検討を試みた。

5)地域DOTSガイドライン素案の更なる検討のため、ロサンゼルス郡のDOT体制および結核看護の視察を行った。

6)参加県市および代表者(外部研究協力者)は以下のとおりであった。

加瀬林和恵(茨城県)、竹島ゆり(石川県)、渡辺芳子(板橋区)、杉原孝子(愛知県)、土屋厚子(静岡県)、和田圭司(和歌山県)、比嘉あゆみ(沖縄県)、高野智子(熊本県人吉保健所)、近野睦子(山形県)有本千佐(和歌山市)、土井やすみ(横浜市)、黒木美弥(船橋市)、田中賀子(神戸市)、阿蘇由比(東京都多摩立川保健所)、宮地千世(岡山市)、一色ミユキ(栃木県)、高橋栄美(宇都宮市)、横井敏之(群馬県)、樋口倫子(堺

市)、島村珠枝(東京大学大学院)、森由紀子(国立病院機構熊本南病院)、大谷久美子(国立病院機構和歌山病院)、亀井美幸(国立病院機構山形病院)、古川ひさみ(近畿中央胸部疾患センター)、大田屋道子(米国カリフォルニア州ロサンゼルス郡クリニック)

〔倫理面の配慮〕

結核登録者や医療機関への介入、個人情報の扱いについては、研究遂行の上で、日常業務の範囲を超える過程は発生しないが、細心の注意を払った。

C.研究成果

1)服薬支援看護システムの概要

『服薬支援看護システム』は「結核発生動向調査システム」より、一定期間の登録者を取り出して対象者報告ファイルとし、これに保健師が得た服薬に関する情報を治療経過にそって追加入力していくものである。

本システムのDOTS情報の入力項目は、治療開始時期から月毎の「塗抹検査結果」、「培養等検査結果」、「治療継続状況」、「使用抗結核薬」、「服薬情報：対象、方法、確認」および「DOTSタイプ」、「薬剤耐性の有無」、「結核菌同定検査」である。

服薬状況について、「服薬情報：対象」は、確認した対象を選択する。「服薬情報：方法」は、どのような方法で確認したかを選択する。例えば、直接対象に会って服薬状況を確認した場合、訪問・来所にかかわらず面接となる。「服薬情報：確認」は、1カ月のうち90%～100%(例えば30日のうち27日以上)飲めていたら「飲めた」とする。確実な服薬と自己中断防止を目標とし、飲み忘れの兆候を事前に把握できれば早期に対応が可能となるので、90%以上を「飲めた」

とした。

「DOTS タイプ」は、入院中の院内 DOTS による服薬支援の有無、外来治療中は日本版 DOTS に示された地域 DOTS の有無をそれぞれ入力する。地域 DOTS の内訳は、厚生労働省が示した次の 3 つのタイプである。

「外来 DOTS (Daily DOTS)」: 毎日、病院・診療所などの外来や保健所で服薬を確認する。

「訪問 DOTS(Weekly DOTS)」: 週 1~2 回以上、家庭訪問等をして服薬を確認する。「連絡確認 DOTS(Monthly DOTS)」: 月 1~2 回以上、家庭訪問や電話等で服薬状況を確認する。

2) 試行状況

平成 15 年度の開始時は 8 自治体 37 保健所 (3 県は全部、他は一部) で試行したが、年々研究協力者が増え 19 年度は 15 自治体 53 保健所で試行した。

3) 治療成績

本システムに DOTS 情報を入力した 15 自治体 53 保健所の平成 14 年 1 月 1 日~18 年 12 月 31 日の新登録者総数 8,632 人の登録時総合患者分類コード別のコホート観察結果は図 1 のとおりである。菌が陰性の場合や肺外結核、マル初、非結核性抗酸菌症の場合は、コホート観察での治療成績判定は必ずしも妥当なものが確立されているとはいえないが、ここでは明確な「治療中断」について見ることを主眼として、他は便宜的な判定を行った。その結果、肺結核活動性総数 6,785 人では、「治癒」38.7%、「治療完了」27.0%、「その他」14.0%、以上を合計して「治療成功」79.7%、そのほかは「死亡」13.2%、「治療失敗」2.2%、「脱落中断」2.0%、「不明」2.9%であった。「治療中断」

はその他の結核菌陽性で 4.0%、「菌陰性・その他」で 2.2%であった。また、マル初では 3.6%であった。

平成 14 年 1 月 1 日~18 年 12 月 31 日までの新登録で「肺結核喀痰塗抹陽性初回治療・再治療、その他の結核菌陽性」総数 5,535 人のコホート観察では、「治癒」42.3%、「治療完了」27.3%、「その他」7.8%、「死亡」15.1%、「治療失敗」2.7%、「脱落中断」2/0%、「不明」2.9%であった (図 2)。

4) 支援の状況

平成 14 年 1 月 1 日~18 年 12 月 31 日までの新登録で「肺結核喀痰塗抹陽性初回治療・再治療、その他の結核菌陽性」総数 5,535 人に関して、支援状況の 5 年間の推移をみた。

治療開始当初の初服薬情報の 5 年間の変化をみた。治療開始から 1 ヶ月の間に保健師が「本人へ面接」を実施した割合は 6,17,18 年では 6 割を占めた。初回に本人に直接対応していない「本人以外・面接以外・不明」の割合は平成 14 年 33.8%から平成 18 年 23.4%へ減少した (図 3)。服薬情報の確認の程度は、「飲めた(90~100%)」の割合が平成 14 年 74.5%から平成 18 年 84.3%へ増加し、「不明」が年々減少した (図 4)。「DOTS タイプ」においても、「入院中院内 DOTS」の割合は 14 年 34.9%から 18 年 70.2%、「外来治療中地域 DOTS」の割合は 14 年 14.1%から 18 年 15.8%と増加した。院内 DOTS が行われていないことを示す「入院中その他」の割合は、平成 14 年 26.6%から平成 18 年 3.3%に激減した。(図 5)

支援状況の望ましい指標である「本人・面接」、「飲めた」、「院内 DOTS+地域 DOTS」について、の割合の 5 年間の変化は図 6、7、8 の通りである。治療評価の判定期間であ

る6ヶ月または9ヶ月の服薬情報のうち、いずれも年々その割合は増加した。

判定期間内における、「本人・面接」、「飲めた」、「院内DOTS+地域DOTS」の割合別の治療評価（平成14～18年の5年間）をみた。望ましい割合が3分の2以上では「治療成功」は、「本人面接」が90.2%、「飲めた」・「院内DOTS+地域DOTS」ともに93%であった（図9～11）

5) 薬剤感受性所見

「喀痰塗抹陽性初回治療・再治療、その他の結核菌陽性」総数5,535人のうち、薬剤耐性が判明し入力されている者の割合は71.5%であった。内訳は「INH・RFP」0.6%、「INHのみ」3.2%、「RFPのみ」0.2%であった。不明28.5%は情報が入力されていないか、もしくは、検査されていないかであった（図12）。

薬剤耐性有無別の治療評価は、図13に示した。現時点では例数が少ないが、「治療成功」の割合では、「耐性なし」が83.5%、「INHのみ」が82.5%、「その他のみ」が82.3%、「RFPのみ」が75%、「INH・RFP」が47.1%であった。

6) 出力の活用

「コホート検討会資料（個別の患者治療経過情報一覧）」をDOTSカンファレンスにおいても使用した。医療機関及び保健所のDOTS支援状況が一覧でき、菌検査等の迅速な入手と情報の共有を図ることができた。また、本システムを試用していない県市でも同様の資料が活用できるよう、エクセルで検討会様式を作成し普及に努めた。さらに、コホート検討会開催により改善できた事項を評価するため、チェック項目を設けた。

7) 医療機関外来と保健所との外来看護連携会の試み

結核予防会第一健康相談所において、日本人患者に比べ治療中断率が高い外国人患者を対象に看護連携会を平成18年5月から奇数月に実施している。

平成19年4月までに治療を開始した49例の分析を行った。参加保健所は、特別区保健所14、都保健所2、近隣縣市保健所6であった。2006年4月から2007年4月までの外国人患者は49名であった。男29名、女20名、20代が一番多く38名、次に30代7名、10代は2名であった。国籍別では中国が18名、韓国が17名、他にミャンマー、ベトナム、ウズベキスタン、モンゴル、タイ、バングラディッシュ、イラン、台湾、スリランカ、ベトナムなどであった。職業では学生（日本語学校、専門学校、大学）が86%を占め、自覚症状もなく軽症である。49名の治療成績は、治療成功（治癒+完了）85.7%、中断12.2%、帰国2%であった。中断12.2%（6名）についてカンファレンスを通して早期対応につながり3名が治療再開し完了、1名が居住地の近くに転医となり治療が終了した。

結核治療継続を阻む要因として、生活・就労不安定、経済的な問題、言葉の問題・結核の治療の理解、転居、医療機関変更、若年・学生、一時帰国（夏休み・冬休みなど）、早期発見の場合は無症状、副作用、合併症などが抽出された。外国人患者はこれらの複数の要因を抱えており、若年患者の治療継続の難しさと併せて外来治療中の継続したカンファレンスの重要性を改めて認識することができた。

8) ロサンゼルス郡のDOT体制および結核看護の視察

「日本版地域 DOTS ガイドライン」の策定を考え、1)地域 DOTS の目的、2)推進の基本姿勢、3)医療機関と保健所の連携、4)実際、5)行政の責務・評価を検討した。ロサンゼルス結核対策の視察（平成 19 年 4 月 16 日～21 日）を通し、このガイドラインに日本オリジナルの地域連携パスの導入が示唆された。

9) 服薬支援看護ワークショップでの検討

コホート検討会はすべての自治体で開催され、また診査会の場の活用も見られた。服薬支援を評価するシステムである、入力することで DOTS 実施につながり保健師の意識が高まった、服薬支援の視点明確となり支援の質が向上したなどの声が担当者より聞かれた。集計結果については 1 年間の客観的評価に用いる等、服薬支援や保健師活動の評価などに活用しているとの声が聞かれた。医療機関との連携においては限られた結核専門病院で良好な連携が構築されている。今後においては医療機関と共通の視点で質の高い服薬支援が行えるような取り組みについて討議を行った。

10) 新「結核看護システム」の開発と試行

本システムは、旧「結核発生動向調査システム」環境上でのみ作動するため、平成 19 年からの新システムでは使用ができなくなった。そこで結核看護を包括する新「結核看護システム」を開発した。

【「結核看護システム」の概要】

このシステムは保健所・医療機関の双方がそれぞれのモードに切り替えて独立に使用でき、必要に応じて相互の情報の交換が可能なシステムである。ひとりの患者の治療経過を入院中・外来治療中を通し一画面で

一貫して捉えることができるようになっていく。

【入力（DOTS 情報入力画面）について】
治療開始時期から毎月の「菌検査情報」、「使用抗結核薬」、「副作用」、「服薬情報：対象、方法、確認」および「DOTS タイプ」を入力していく。また、関連項目として「薬剤耐性の有無」、「培養同定検査」、「核酸増幅法」、「合併症」等のほかに、新たに、「DOTS Partners」「服薬支援計画」「リスク評価」を加え、看護の視点からのサポートシステムの特性を強化した。

【出力（DOTS 関連印刷）について】
コホート検討会資料や DOTS カンファレンス資料等の個人票や、患者分類コード別・初服薬情報別・服薬情報割合別コホート観察の 3 種類の集計表とそれにあわせた図表（Excel ファイル出力）が出力される。これらは、さらに「治療開始時期」、「医療機関」、「保健所」などの対象を限定して集計・出力することができる。

【試行状況と今後の改善】

研究協力自治体中 6 県市において、新「結核看護システム」を試行した。その結果、前回の「服薬支援看護システム」同様に、システムの活用（入力、コホート検討会資料の活用、集計表による評価の検討）を通して、担当職員（看護師、保健師）や医療施設（医療機関、保健所）の双方から、共通の視点で様々な問題をもった患者の問題解決に対応できるという利点があげられた。また、今回新たに入力項目として「DOTS Partners」「服薬支援計画」「リスク評価」を加えたことにより、看護の視点での DOTS 体制が明確になったとの意見が寄せられた。システム面では、不具合や要望に対する調整とともに、国のシステムからの対象者の移行（集計表の総数としての対象者を固定

するため)を検討したい。活用の面では、「コホート観察」をひとつの指標として、新たな結核看護サービスの評価・分析の検討を行う予定である。情報処理を通して、さらに多様なニーズをもった患者支援とDOTSの質的向上を目指したい。

D. 考察

薬剤耐性発生の防止の基礎は強力な化学療法剤を定期的に完遂することである。わが国においても日本版DOTSが結核治療方式の重要な要素となっている。

本研究は、平成15年度に本システムを開発し、その試用を通して日本版DOTSの核心である確実な服薬のための患者支援技術の向上とそれを支援する治療モニタリング・評価について検討してきた。服薬支援の状況を患者分類コード別で比較してみると、「喀痰塗抹陽性初回・再治療」は「院内DOTS+地域DOTS」の判定期間内の実施割合が高く、「脱落中断」が低い傾向がみられた。逆に「その他の菌陽性」・「菌陰性・その他」・「マル初」では「院内DOTS+地域DOTS」の判定期間内の実施割合が低い傾向で「脱落中断」が多くみられた。治療終了まで継続した服薬支援は中断防止に繋がっていると思われる。保健師活動において本システムのDOTS情報入力作業を通して、患者への具体的な服薬確認の必要性を認識することができ治療終了までの効果的な服薬支援の実践につながったといえる。

E. 結論

薬剤耐性防止のための日本版DOTS推進の具体的な手段としての「服薬支援看護システム」の試行を通して、その有用性が確認された。このシステムは今後結核の地域

連携パスの重要な要素となると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 学会発表

- (1) 山内祐子、永田容子、小林典子、山下武子、森 亨：質の高い患者支援をめざして・・・「服薬支援看護システム」の展開；その1 結核 82(4):363 2007
- (2) 永田容子、山内祐子、小林典子、山下武子、森 亨：質の高い患者支援をめざして・・・「服薬支援看護システム」の展開；その2 結核 82(4):364 2007
- (3) 小林典子、山内祐子、永田容子：『結核看護』DOTS拡大にむけて-I：「服薬支援看護システム」と試行その総括 日本公衆衛生学会誌 54(10):584 2007
- (4) 永田容子、山内祐子、小林典子：『結核看護』DOTS拡大にむけて-II：「医療機関服薬支援看護システム」の活用 日本公衆衛生学会誌 54(10):584 2007
- (5) 山内祐子、永田容子、小林典子：『結核看護』DOTS拡大にむけて-III：新「結核看護システム」について 日本公衆衛生学会誌 54(10):584 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 新登録者 登録時総合患者分類別 コホート観察

平成14年1月1日~18年12月31日(総数8632人)
(肺結核活動性総数、肺外結核、マル初)

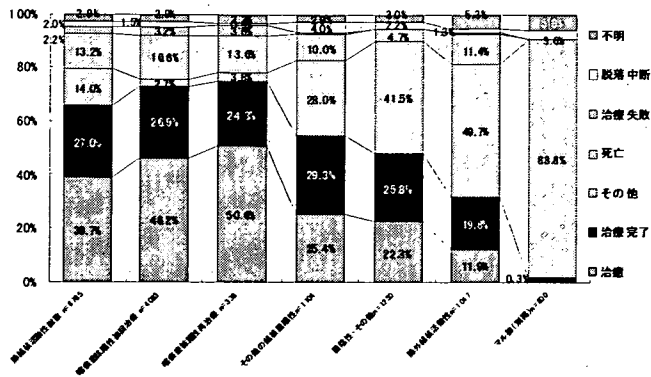


図2 新登録者 登録時総合患者分類別 コホート観察

平成14年1月1日~18年12月31日(総数5535人)

(肺結核喀痰陽性初回治療・再治療・その他の菌陽性)

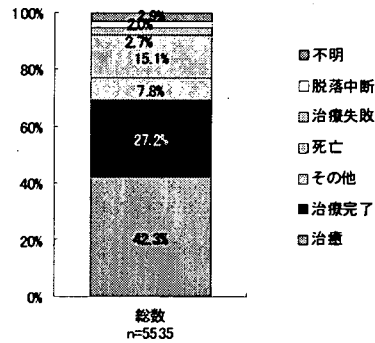


図3 初回服薬情報(治療開始時~1ヵ月後まで)

平成14年1月1日~18年12月31日 5年間; 総数5535人

(肺結核喀痰塗抹陽性初回・再、その他の菌陽性)

[対象・方法]

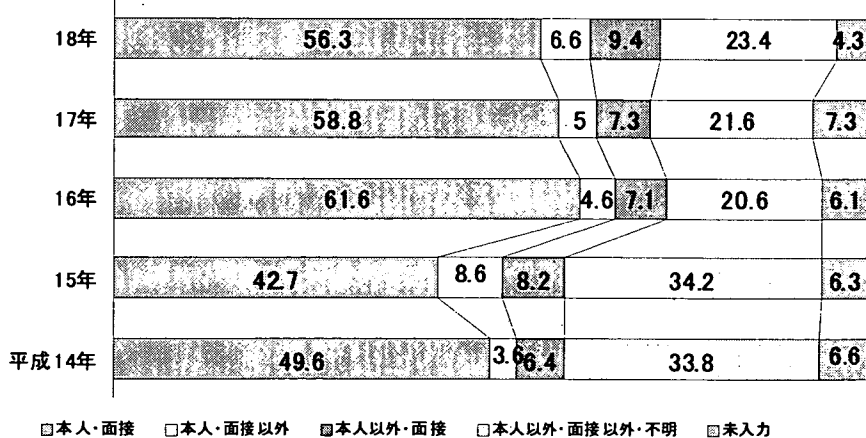


図4 初回服薬情報(治療開始時～1カ月後まで)

平成14年1月1日～18年12月31日 5年間; 総数5535人
(肺結核喀痰塗抹陽性初回・再、その他の菌陽性)

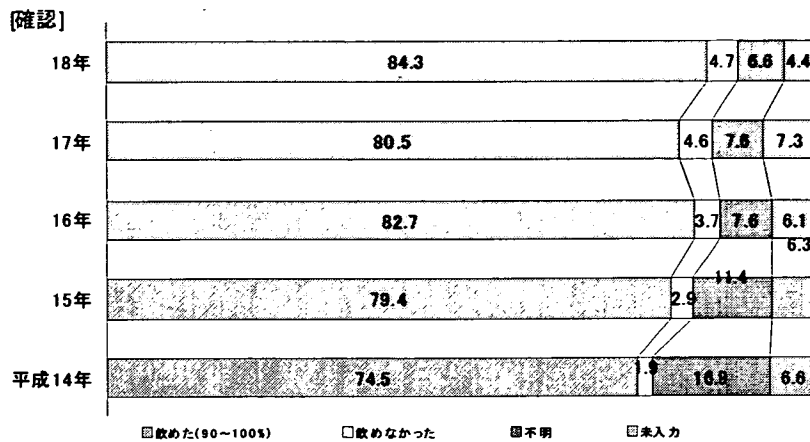


図5 初回服薬情報(治療開始時～1カ月後まで)

平成14年1月1日～18年12月31日 5年間; 総数5535人
(肺結核喀痰塗抹陽性初回・再、その他の菌陽性)

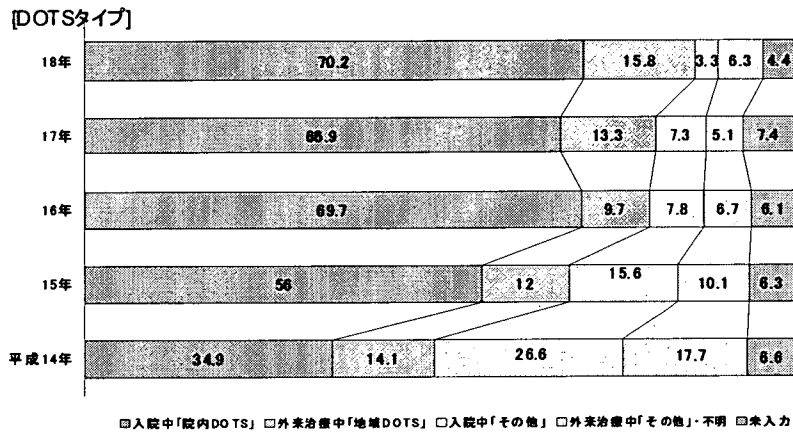


図6 判定期間内における服薬情報

平成14年1月1日～18年12月31日 5年間; 総数5535人
(肺結核喀痰塗抹陽性初回・再、その他の菌陽性)

「対象・方法」が「本人・面接」の割合

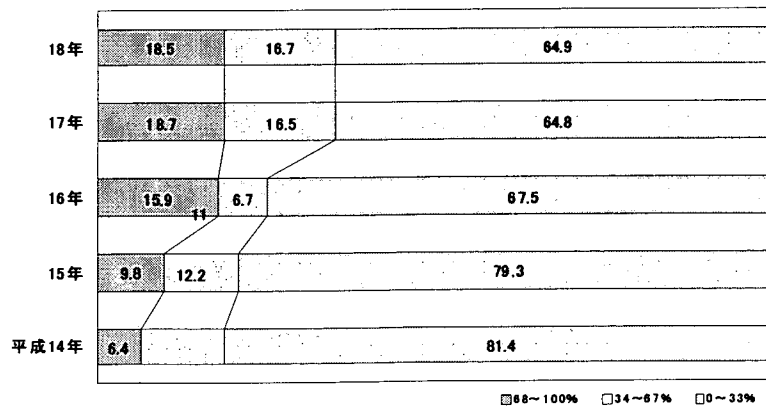


図7 判定期間内における服薬情報
 平成14年1月1日~18年12月31日 5年間; 総数5535人
 (肺結核喀痰塗抹陽性初回・再、その他の菌陽性)

「確認」が「飲めた(90%以上)」の割合

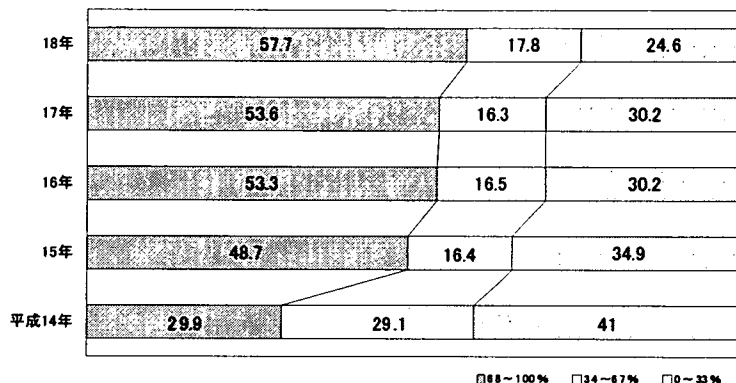


図8 判定期間内における服薬情報
 平成14年1月1日~18年12月31日 5年間; 総数5535人
 (肺結核喀痰塗抹陽性初回・再、その他の菌陽性)

「DOTSタイプ」が「院内DOTS・地域DOTS」の割合

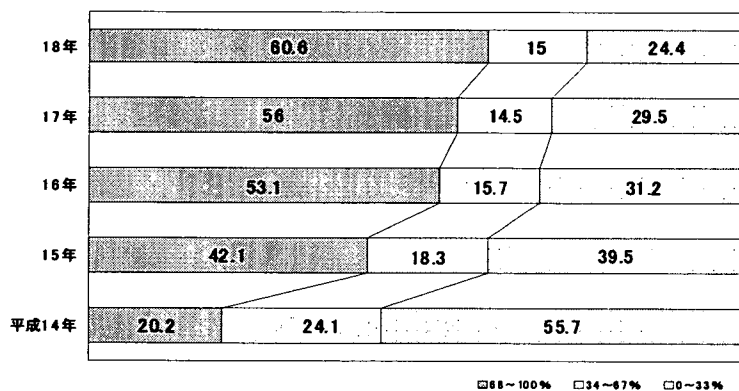
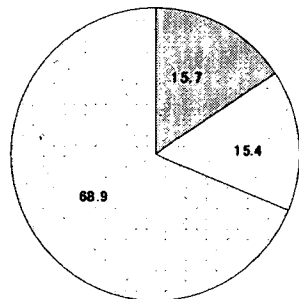


図9 「対象・方法」が「本人・面接」の割合と割合別コホート分析
 平成14年1月1日~18年12月31日(総数5535人)
 (肺結核喀痰陽性初回治療・再治療・その他の菌陽性)

判定期間からみた「本人・面接」の割合%



68~100% 34~67% 0~33%

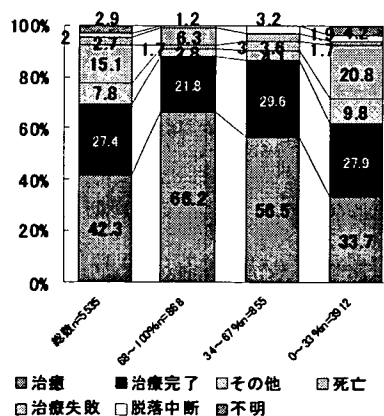


図10 「飲めた(90%以上)」の割合と割合別コホート分析
平成14年1月1日~18年12月31日(総数5535人)
(肺結核喀痰陽性初回治療・再治療・その他の菌陽性)

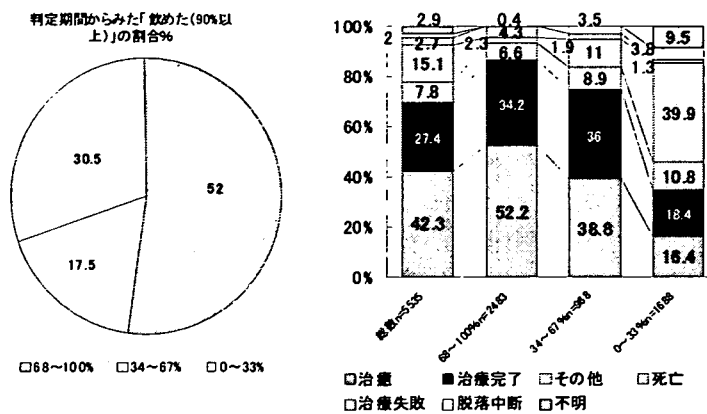


図11 「DOTSタイプ(院内DOTS+地域DOTS)」の割合と割合別コホート分析
平成14年1月1日~18年12月31日(総数5535人)
(肺結核喀痰陽性初回治療・再治療・その他の菌陽性)

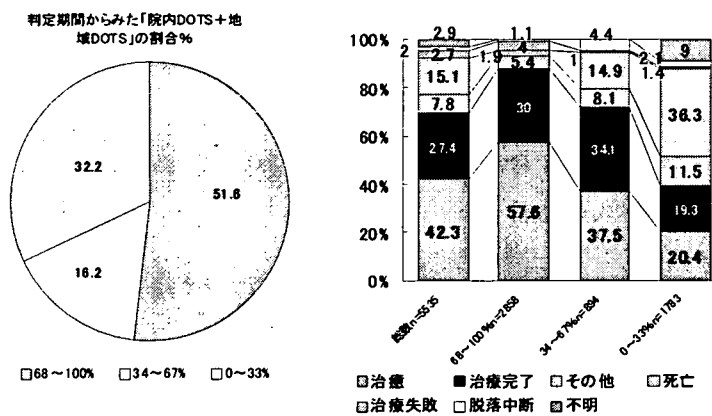


図12 新登録者 薬剤耐性別 割合
平成14年1月1日~18年12月31日(総数5535人)
(肺結核喀痰陽性初回治療・再治療・その他の菌陽性)

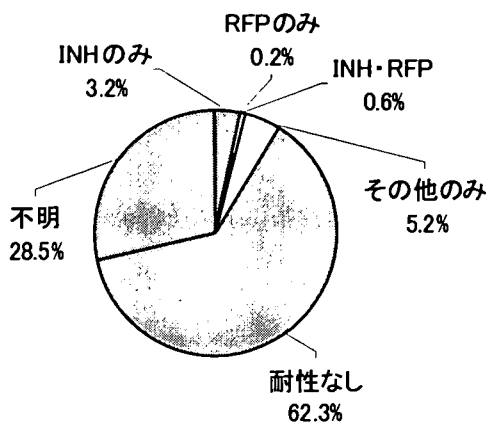
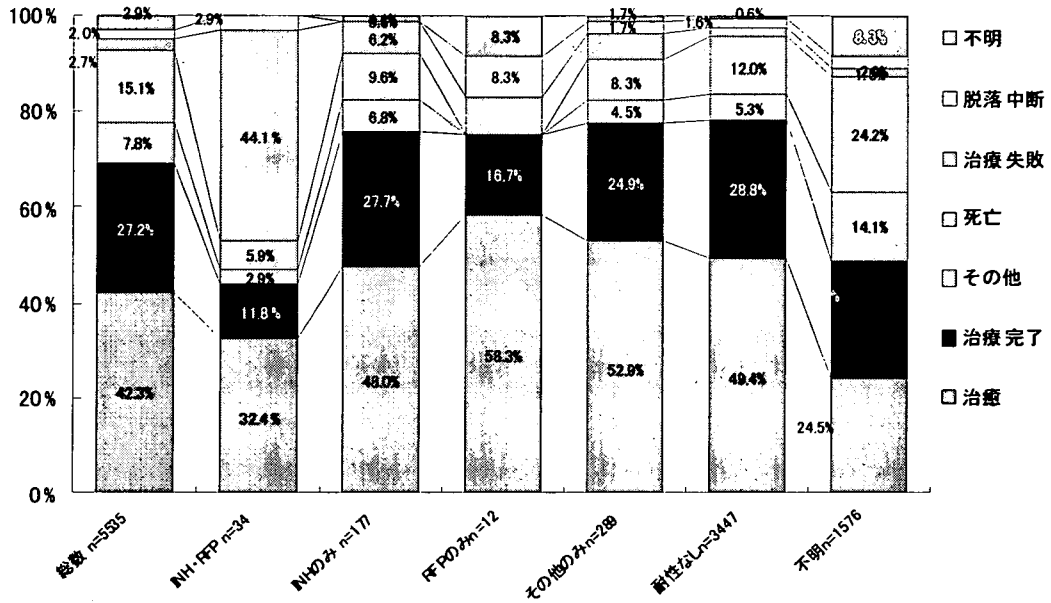


図13 新登録者 薬剤耐性別 コホート観察
 平成14年1月1日~18年12月31日(総数5535人)
 (肺結核喀痰陽性初回治療・再治療・その他の菌陽性)



結核菌に関する研究

(1) 耐性結核の診療システムの確立

(2) 多剤耐性結核に対する新しい治療方式の開発に関する研究：国立病院機構呼吸器ネットワークを利用した患者宿主要因の SNPs 解析、T 細胞免疫機能解析、とこれを利用した治療戦略の開発

分担研究者：

坂谷 光則 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 院長

研究要旨

1.) 回答は 166 施設 (61.5%) から得られた。該当する総病床数は 5091 床である。2006 年の新規入院の MDR は 85 例 (初回 ; 27 例、再・継続 ; 58 例) でそのうち XDR は 11 例 (12.9%) であった。年齢は 50 才以上に多いが、初回治療に限れば 30 才にピークがある。地域別には関東信越、近畿、東海に多く分布している。手術は 5 例に実施されており、43 例 (50.6%) が菌陰性化していた。2006 年新規入院以外の持続排菌 MDR は 97 例で XDR が 42 例 (43.3%) を占めていた。年齢はより高齢で発症後 10 年以上が 30 例 (32%)、治療状況、在宅治療をしている 19 例についても検討した。総合すると MDR 中の XDR は 29.1% となり療研の結果と同様であった。療研の薬剤感受性検査では概ね耐性は 5 年前より増加しておらず、DOTS 等を採用した結核対策の成果と考えられている。今回の調査でもトータルでは XDR は MDR の 29.1% を占めている。いずれも高齢者、罹患率の高い地域に多く死亡率も高いが、2006 年新規では 50% 以上が菌陰性化しており、手術療法や新薬も含めて治療法の進展に期待したい。

2.) 多剤耐性結核患者 (国立病院機構政策医療呼吸器ネットワークを利用した) リンパ球を用いた新しい技術 SNPs 解析法、キラー T 細胞分化解析法による多剤耐性結核の診断法を開発するとともに、新しい治療法を開発するプロジェクトを共同研究で行った。すでに国立病院機構東京病院 四元秀毅院長、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 松本智成部長、国立病院機構福岡東病院 岩永知秋副院長 (田尾義昭 医長)、国立病院機構愛媛病院 西村一孝院長、国立病院機構山陽病院 上岡博院長 (福永肇博士)、と共同研究で行った。(表 1)

3.) 施設で対応困難な場合や対応施設を探す場合に、排菌症例を受け入れる施設が場合によっては同県になく他の県に依頼することが現実に起きている。また、緊急時の受け入れができないところが多くを占めている。緊急に受け入れ可能機関の整備が必要である。

4.) 呼吸器ネットワークを利用して、四国の結核病床を有する高知病院、東徳島病院、高松東病院、および当院の 4 施設の在院日数、患者数、などの現状、問題点を検討した。4 施設の平均入院患者数は平成 16 年から 19 年までおよそ 34 人、33 人、29

人、23人と減少を示し、均在院日数も平成15年、16年、17年、18年でそれぞれ78日、71日、67日、65日と減少傾向を示した。最新の多剤耐性結核患者数は7例で、増加は認めていない。新退院基準が設けられ、4施設全体の平入院期間短縮を阻む問題点として、高齢者の問題が大きい。また新退院基準に関して、愛媛県内の医療機関の内科系医師および後方支援医療機関、サービス機関関係者にA基準、B基準で在宅に退院する不安点やB基準で転院もしくは介護支援のサービスを受けることへの不安点についてのアンケート調査を行った。医師の回答ではA基準で退院することへの不安は68%、B基準でも46%であった。不安点の主なものは早期の退院は、他者への感染、治療効果の不安、患者周囲の理解が得られ難いといったものだった。後方支援医療機関ではA基準に80%で、B基準に関しても69%が不安を感じていた。これらは医師に比べて、より強い不安が強いことが感じている。結核に関する啓蒙や、地域のDOTSを含めた支援の推進が必要があると考えられる。

5.) 15-optimized MIRU VNTRは、大阪における多剤耐性結核の分子疫学解析に十分な解像度を有しており有用な方法である。

6.) RFPは結核短期化学療法の要となる薬剤であり、結核菌がRFPに感受性か否かは治療法や予後に大きな影響を及ぼす。今回我々は通常の薬剤感受性検査ではRFPが感受性であるが、臨床経過からRFP耐性が疑われ、RFPの耐性遺伝子変異を認めた5症例を経験した。またRFPの薬剤感受性検査に変動があり、臨床的にもRFP耐性が疑われ、遺伝子変異からRFP耐性が確定できた3症例も経験した。全9例中8例はINHも耐性で、耐性遺伝子変異の検出により多剤耐性結核と判定された。またRFP耐性遺伝子を調べることで早期に多剤耐性と判定し、陰圧個室に隔離できた症例を経験した。

7.) 多剤耐性結核の感染様式を明らかにする目的で、当院で検出された多剤耐性結核菌株を対象に分子タイピングによるクラスター解析を行ったところ、感受性結核菌株と同等のクラスター形成率を示し、また、多剤耐性結核菌株の中にも大きなクラスター形成が認められた。多剤耐性結核菌株の中にも強毒株が存在することが示唆された。

8.) 国立病院機構呼吸器ネットワーク(図1)を利用した患者宿主要因のSNPs解析、T細胞免疫機能解析とこれを利用した治療戦略の開発。(a)すでに多剤耐性結核患者末梢血53例を解析し、コントロール群(健康人対照者と薬剤感受性結核)と比較し、MSMD(Mendelian susceptibility to mycobacterial disease)群の候補遺伝子の解析を行った。その結果、NRAMP1のSNPパターンに違いが認められる結果を得たが、これを症例を増やして解析中。(b)MDR-TB患者のキラーT細胞から分泌される結核菌殺傷蛋白granulysinの低下を明らかにした。granulysinに対するモノクローナル抗体を作製した。これらを用いヒト血清中のgranulysin及びTリンパ球培養上清中のgranulysinのELISA診断法を開発した。さらに、granulysin DNA治療によりマウスの系で結核菌に対する治療効果を得た。

9.) 結核予防会複十字病院呼吸器外科において1985年以降に施行された、多剤耐性肺結核83症例に対する93回の肺切除術について、背景因子、術式、術後合併症、治療成績、再排菌因子などを診療録にて後ろ向きに検討した。男66例で73回の切除(平均45

(両側空洞 18%)。一例当たりの耐性薬剤数は平均 5.4 剤(超多剤耐性 2 例を含む)。手術時排菌陽性が 60%。術式では右対左は 50:43、上葉切除±他葉部区切除が 57%、区域切除(主として左)12%、肺全切除 29%。術後合併症としては難治気腫が 20%に、膿胸が 9%に生じ、気腫・膿胸・呼吸不全の主要合併症が全体の 25%で見られたが、手術死亡は皆無。治療成績は、切除後排菌持続 2 切除(2/93)、2 ヶ月以上排菌停止後の再排菌 10 切除(再排菌率 11%(10/91))、当初不成功 12 切除のうち 5 例は再切除、2 例はその後の化学療法にて排菌停止し、最終的に治療不成功は 4 例 5 切除。その結果術後 1 年以上追跡死得た 80 例中 76 例で排菌停止、治癒となり治癒率は 95%となった。術後再排菌の関与因子のうち残存肺空洞遺残が重要と評価された。なお術前菌陰性化例の 53%で病巣内結核菌陽性。

A. 研究目的

(1) 多剤および超多剤耐性結核の全国調査

(2006 年新規入院例と持続排菌例について) 2002 年に療研で実施された結核菌の薬剤感受性試験では、多剤耐性(以下 MDR)菌は 1.9%(初回 0.7%、再治療 9.8%)でうち 30%が超多剤耐性(以下 XDR)との報告であった。日本の MDR、XDR 患者数と実状を把握する必要がある。国立病院・療養所呼吸器ネットワークによる調査およびその他の結核医療施設における予備調査を実施した。結核病床を有する 270 施設を対象として、アンケート調査を実施した。内容は 1) 2006 年に新規入院した MDR 症例とその耐性薬剤の内容、治療内容、菌陰性化の有無 および 2) 回答時に排菌が持続している症例と治療状況である。得られた情報から、MDR および XDR 件数と、年齢分布、地域分布、治療状況と予後等を検討した。

(2) 本研究は薬剤耐性結核、とくに多剤耐性結核をより効果的・効率的に予防し、診断・治療するための方法を確認し、またそれを行政サービスとして普及するための方法を検討することを目的として

いる。本研究の診療システムの確立はこれを目的とする。

(3) 具体的には、

- ① 多剤耐性結核の新規入院例の発生頻度、患者背景、治療の調査をおこなう。
- ② 持続排菌例に関して治療の場、治療、感染対策状況について調査を行う。
以上より多剤耐性結核の現状と問題点を明らかにし、今後の方策を検討する。
- ③ これらを参考にして、耐性結核の診療システムを確認する。耐性結核の外科療法の基準については、外科の専門家を研究協力者として、マニュアル等を作成する。
の研究を行う。

- (4) 主として途上国では DOTS-Plus (質の高い薬剤感受性検査と二次薬の使用を補助するプロジェクト)として普及しつつある。先進国では米国の National Tuberculosis Center 事業(全米の患者を特定施設に集中し、高度の医療を行う)がひとつのモデルとなっている。すなわち、新しい治療方式の開発が望まれる。
- (5) 多剤耐性肺結核に対する外科治療・肺切除術の治療成績の検討。

(6) 多剤耐性結核の新治療方式の開発：これまで明確な成果が上がっていない免疫療法や姑息的化学療法に一大進歩を印する可能性がある。また分担研究者の病院は呼吸器疾患の国療ネットワークの全国中核病院として、全国規模で症例にアクセスできる立場にある。したがって、□政策医療呼吸器ネットワークを利用した多種の多剤耐性結核菌の RFLP 解析等による多剤耐性結核菌院内感染・集団感染の予防・診断法の開発の解明を目的とした。②（政策医療呼吸器ネットワークを利用した）糖尿病合併に伴う多剤耐性結核患者のサイトカインの測定と T 細胞免疫機能解析（結核菌殺傷蛋白 granulysin 等）による新しい多剤耐性結核予防法及び治療法の開発 □政策医療呼吸器ネットワークを利用した、種々の多剤耐性結核菌による T 細胞・マクロファージ機能調節機構（SR や TLR 等の発現調節）の解明とこの作用機序解明による新しい診断法、治療法の開発 □多剤耐性結核患者（国立病院機構政策医療呼吸器ネットワークを利用した）リンパ球を用いた新しい技術 SNPs 解析法による多剤耐性結核の診断法を開発するとともに、新しい治療法を開発する。

B. 研究方法

(1) 結核病床を有する 270 施設を対象として、アンケート調査を実施した。内容は 1) 2006 年に新規入院した MDR 症例とその耐性薬剤の内容、治療内容、菌陰性化の有無 および 2) 回答時に排菌が持続している症例と治療状況である。得られた情報から、MDR および XDR 件数と、年齢分布、地域分布、治療状況と予後等を検討した。

(2) 現在の結核医療の問題点は、患者の高齢化、集団感染、多剤耐性結核の治療、入院期間の短縮化、結核病床運営の難しさなどが挙げられる。(1) 呼吸器ネットワークを利用して、四国の結核病床を有する高知病院、東徳島病院、高松東病院、および愛媛病院の 4 施設の現状、問題点を検討する。平成 19 年の入院状況、多剤耐性結核患者数、病床の高齢者結核患者数・その問題、各施設での在院日数・入院短縮化の取り組み、DOTS の実施状況などを検討した。(2) 新退院基準が平成 17 年に示され、それ以降の当院に置ける在院日数の変化や問題点を検討する。当院における平成 17 年 4 月から 18 年 3 月までに入院した初回治療塗抹陽性症例 30 例（多剤耐性、死亡例は除く）を平成 16 年 1 月から同年 12 月の同様の症例 36 例と比較した。(3) 新退院基準に関して地域の各医療機関はどのように理解し、不安を感じているかをアンケートにより検討する。愛媛県内の医療機関の内科系医師を中心に A 基準、B 基準で在宅に退院する不安点や B 基準で転院もしくは介護支援のサービスを受けることへの不安点についてアンケートを送り、結果を検討した。さらに後方支援医療機関、サービス機関にも同様のアンケート調査を行った。また、今回の研究に関しては患者個人の情報を特定できるものは含まれていない。

(3) VNTR タイピングを行った多剤耐性菌株でクラスター形成をしている菌株は、そのうちのひとつから他のクラスター構成患者に感染させたと仮定し、治療失敗による多剤耐性患者数と感染により発病した初回多剤耐性結核患者数の概算を求める。国立病院機構呼吸器ネットワー

- クを利用し入手した多剤耐性結核菌株にて分子疫学タイピング行ない全国規模の多剤耐性結核分子疫学データベースを構築する。
- (4) 当院で得られた多剤耐性結核菌株に対して 15/24-optimized MIRU 領域で VNTR を行い既に得られている 16VNTR ならびに IS6110 RFLP の結果と H.G.I.にて比較する。
- (5) 多剤耐性結核性菌症で、既存の肺病変の有無は問わない。原則、説明と同意の可能な症例を対象とするが、本人に説明と同意が不十分であると客観的に判断される場合、本人とともに代諾者（保護者、家族）の同意を得る。呼吸器ネットワーク関連施設等で試料提供施設を追加していくことにより、最終的に 100 例～200 例の集積を目標とした。説明文書、同意文書を用いて、インフォームド・コンセントを取得し、EDTA 採血にて 7ml 採取した。
- (6) ウエルパックと MGIT960 による薬剤感受性検査は、説明書に従い通常の方法で実施し判定した。RpoB 変異は、市販の line probe assay キット（ジェノスカラー TB）を用いて判定した。その概略は以下の通り：rpoB の変異が集中しているホットスポットに重なり合う 5 個の野生型のプローブ（S1-S5）と代表的な耐性パターン（R2-R5）を設定する。結核菌 DNA を PCR で増幅し、先述したプローブとの結合の有無を発色反応で検出するものである。全ての S プローブが発色し、R プローブが一切発色しない場合が RFP 感受性と、それ以外の場合（S の欠損または R の存在）が RFP 耐性と判定される。
- (7) 2000 年 1 月から 2005 年 12 月までに当院で加療を行った結核患者検体から検出された多剤耐性結核菌株 109 株を対象として、IS6110 による RFLP 法、Spoligotyping 法を行い、クラスター解析を行った。
- (8) 再感染を含む多剤耐性結核の院内集団感染事例の多剤耐性結核菌の RFLP 解析を行った。
- (9) 結核予防会複十字病院呼吸器外科において 1985 年以降に施行された、多剤耐性肺結核 83 症例に対する 93 回の肺切除術について、背景因子、術式、術後合併症、治療成績、再排菌因子などを診療録にて後ろ向きに検討した。
- (10) 九州の国立病院機構病院での共同研究により多剤耐性結核の疫学や予後および治療法を平成 10 年から平成 18 年にわたって検討してきた。平成 19 年度は各施設での多剤耐性結核患者の診療状況について、アンケート形式で調査をおこない問題点をさぐった。
- (11) 15k granulysin DNA をベクターに組み込みこれを 50 μ g C57BL/6 マウス及び BALB/C マウスの M.tibic anterior と大腿筋に i.m 投与して治療した。5 \times 10⁵ 人型結核菌 H37RV を i.v 投与した後、15k granulysin DNA で治療した。
- （倫理面への配慮）
- 該当症例については、氏名、生年月日その他個人情報などの調査票への記載はなく、施設の整理番号のみで取り扱っている。
- ### C. 研究成果
- (1) 2008 年 1 月時点で、回答は 166 施設（61.5%）から得られた。該当する総病床数は 5091 床である。2006 年の新規入院の MDR は 86 例（初回；28 例、再・継続；58 例）でそのうち XDR は 11 例

(12.9%)であった。年齢は50才以上に多いが、初回治療に限れば30才にピークがある。地域別には関東信越、近畿、東海に多く分布している。手術は5例に実施されており、43例(50.6%)が菌陰性化していた。2006年新規入院以外の持続排菌MDRは97例でXDRが42例(43.3%)を占めていた。年齢はより高齢で発症後10年以上が30例(32%)、治療状況、在宅治療をしている18例についても検討した。総合するとMDR中のXDRは29.1%となり療研の結果と同様であった。尚2008年3月現在、漏れた回答を収集・集計中である(豊田)。

(表1～表8、図1～図4)

- (2)多剤耐性結核の疫学・予後・治療(九州地区のすべての国立病院機構)。多剤耐性結核患者。すべて空洞。糖尿病、喘息、呼吸不全等の抵抗減弱因子あり。

MDR-TB菌のRFLP解析により、多剤耐性結核菌を多くの人に感染させるスーパープレッダー多剤耐性結核患者の存在を発見した。

九州の国立病院機構病院での共同研究により多剤耐性結核の疫学や予後および治療法を平成10年から平成18年にわたって検討してきた。平成19年度は各施設での多剤耐性結核患者の診療状況について、アンケート形式で調査をおこない問題点をさぐった。

考察/結論：上記施設で対応困難な場合や対応施設を探す場合に、排菌症例を受け入れる施設が場合によっては同県になく他の県に依頼することが現実に行き起きている。(表9)

また、緊急時の受け入れができないところが多くを占めている。緊急に受け入れ可能機関の整備が必要である。

表 1

成果
(1) 多剤耐性結核及び超薬剤耐性結核の全国調査
(2) 大阪における多剤耐性結核の分子疫学
(3) 多剤耐性結核外科療法の適応基準
(4) 四国の結核治療の状況
(5) 多剤耐性結核患者の個性例の原因遺伝子解析

表 2

成果
(1) 多剤耐性結核及び超薬剤耐性結核の全国調査 (新規入院例と持続排菌例)
国立病院機構東京病院 曾田高美子・川田芳子・四元秀泰 国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 坂谷光則
① 国立病院機構呼吸器ネットワーク及び他の結核医療施設(計270施設)アンケート調査。167施設(61.9%)より回答(該当する総病床数5152床+α)。
② 2006年の新規入院のMDRは86例(初回:28例)で、XDRは11例(12.8%)。
③ 初回治療に限れば30才がピーク。
④ 関東信越、近畿、東海に多く分布。
⑤ 2006年新規入院以外の持続排菌MDRは97例でXDRが39例(41.0%)。

表 3

(A)目的
1. 多剤耐性結核の実態の把握
2. 超多剤耐性結核の実態と背景の調査
3. 耐性薬剤と治療の検討
4. 全国レベルで調査する
(B)対象と方法
2007年4月～10月に全国の結核病種を有する病院270施設にアンケート調査を行った
1. 2006年新規入院例のMDR症例
2. 2007年時点での持続排菌症例
(C)調査項目
1. 2006年新規入院例のMDR症例 治療歴、耐性薬剤、XDR、治療内容、転帰
2. 2007年時点での持続排菌症例 MDR発症時期、耐性薬剤、在宅患者数、XDR

表 4

対象施設	
NHO	51施設 回答 37 施設
センター	1施設 回答 1 施設
結核予防会	2施設 回答 2 施設
公立病院	回答 103 施設
民間病院	回答 24 施設
回答率 167/270 (61.9%)	
回答施設の結核病床数 5152床+α(病床数回答なし2施設)	

表 5

2006年新規入院MDR86名					
	人数	初回	再治療	継続	XDR
20代	4	2	1	1	0
30代	10	8	2	0	0
40代	10	3	3	4	1
50代	16	7	7	1	3
60代	11	3	6	2	2
70代	19	2	13	4	5
80代	15	3	6	3	0
90代	1	0	0	1	0
	86	28	42	16	11

図 1

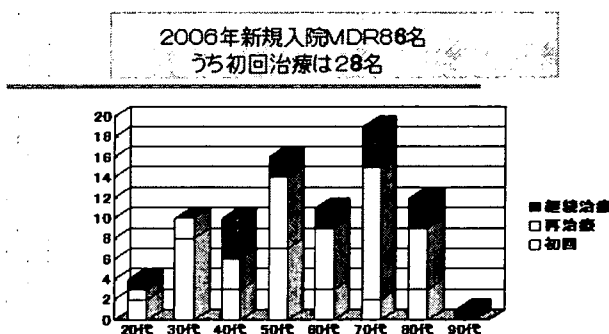


図 2

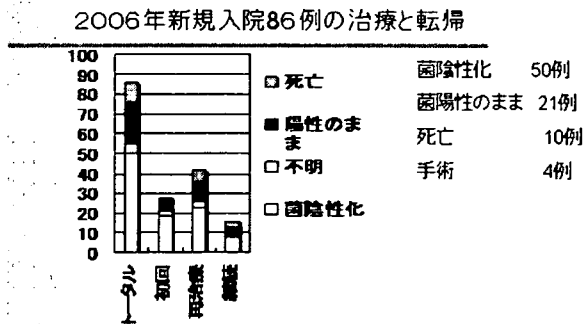


図 3

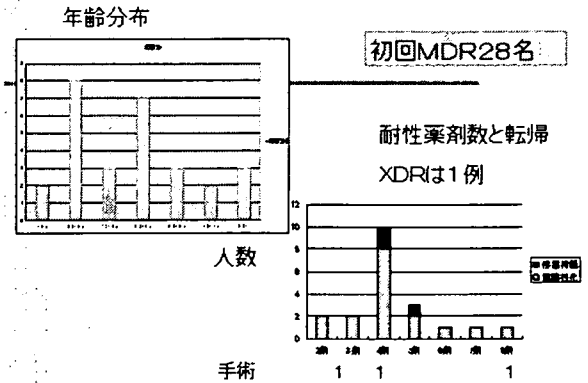


表 6

持続排菌95名 (年数は不明を除く人数)

	人数	～2年	～5年	～10年	10年～	XDR
20代	0	0	0	0	0	0
30代	1	1	0	0	0	0
40代	5	4	0	1	0	1
50代	21	5	1	7	6	8
60代	26	4	3	5	11	14
70代	22	4	4	3	8	12
80代	19	4	4	6	5	4
90代	1	0	0	0	0	0
	95	22	12	22	30	39

図 4

持続排菌95名

	年齢	外来/全体
	40代	1/5
入院 76名	50代	5/21
在宅 18名	60代	7/26
	70代	3/22
	80代	3/19

常に塗抹陽性 10名 (XDR 5)
塗抹陰性ときに培養陽性 8名 (XDR 2)

図 5

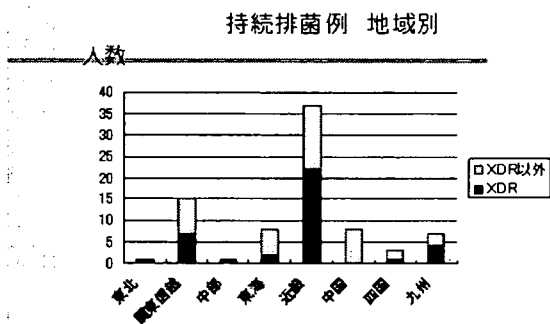


表 7

結果

- 2006年の新規入院のMDRは86例であった。
 - ・初回治療は28例で、若年者に多かった。
 - ・XDRは11例であった。初回XDRは1例であった。
 - ・現在排菌持続しているのは6例であった。
- 持続排菌断面調査は、95例であった。
 - ・2年以内の例が22例あった。
 - ・XDRは39例であった。
 - ・在宅患者は18例であった。

表 8

協力施設		
NHO盛岡病院	NHO 東京都病院	NHO 重福岡医療センター
NHO 洗足池病院	NHO 近畿中央胸部疾患センター	NHO 西別府病院
NHO 南横浜病院	NHO 和歌山病院	NHO 南九州病院
NHO 神奈川病院	NHO 刀根山病院	国立国際医療センター
NHO 千葉東病院	NHO 南岡山病院	結核予防会済十字病院
NHO 東京病院	NHO 夏広島医療センター	結核予防会大坂病院
NHO 西新潟中央病院	NHO 山陽病院	都立府中病院
NHO 天竜病院	NHO 高知病院	大坂府立呼吸器・アレルギー医療センター
NHO 真名古屋病院	NHO 愛媛病院	洗足池病院
NHO 奈良病院	NHO 宮崎東病院	
NHO 兵庫中央病院	NHO 大牟田病院	

表 9

	透析症例	精神疾患	外科的処置	乳児	排菌外来
NHO 福岡東	可能	不可能	可能(婦人科なし)	小児科医相談	いる
NHO 大牟田	不可能	不可能	科による	小児科医相談	いない
NHO 長崎神経医療	不可能	不可能	呼吸器外科いない	小児科医相談	いない
NHO 東佐賀	不可能	不可能	科による	小児科医相談	いない
NHO 西別府	不可能	不可能	呼吸器外科いない	小児科医相談	いない
NHO 熊本南	不可能	不可能	整形いない	小児科医相談	いない
NHO 宮崎東	不可能	不可能	整形いない	小児科医相談	いる
NHO 南九州	不可能	不可能	科による	小児科医相談	いない
NHO 沖縄	不可能	不可能	科による	小児科医相談	いない