

表 10

研究テーマ
 「多剤耐性結核に対する新たな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 胞免疫機能解析、マクロファージ機能解析とこれを利用した治療戦略の開発」

「耐性結核診療システムの確立」

分担研究者	所属
坂谷光則	NHO近畿中央胸部疾患センター 病院長
研究協力者	
岡田全司	NHO近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター センター長
四元秀毅	NHO東京病院 病院長
松本智成	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
田尾義昭	NHO福岡東医療センター
西村一孝	NHO愛媛病院 病院長
福永 生	NHO山陽病院
鈴木克洋	NHO近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター 部長

図 6

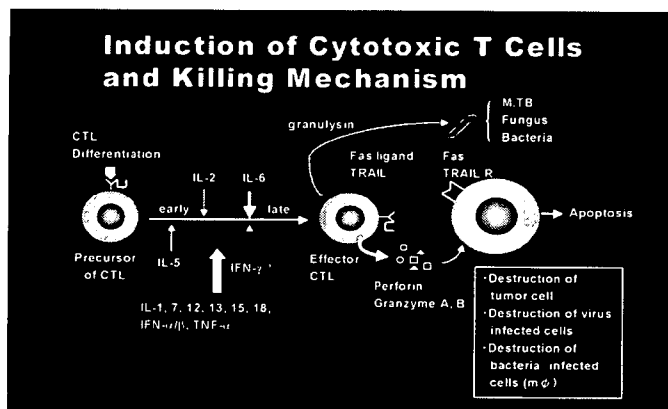


図 7

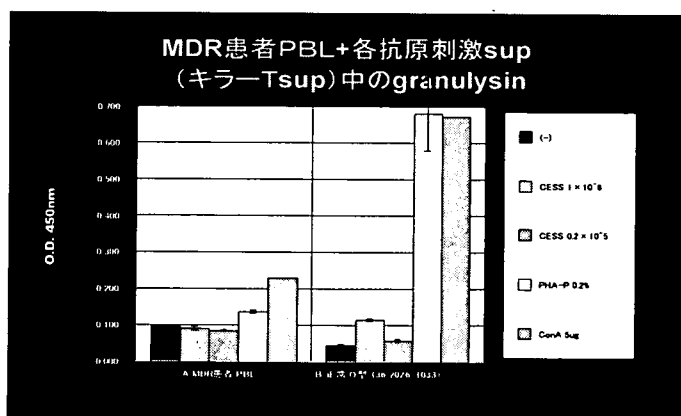


表11

15K Granulysin DNA による結核治療効果

マウス	15K Granulysin DNA 治療	H37RV 投与	結核菌数減少(肺・肝・脾)
15K Granulysin DNA 投与群	+	+	++
コントロール群	-	+	-

(3) 地域の結核医療の現状を以下の3つについて検討した。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。

- (4) 多剤耐性結核患者(国立病院・療養所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プロジェクトを共同研究で行った。(図5、表10)
- (5) 発端となった3症例はほぼ同時期に当院に入院となった結核症例で全員が男性で大阪南部の同一市の居住者であった。INHを含む複数薬剤に耐性を示したが、RFPを含む複数の薬剤に感受性があり、入院DOTS下に有効薬による多剤併用療法を実施したにも関わらず、排菌が続き画像上の改善もないためRFP耐性が疑われた。RFP感受性はウエルパック、MGIT両法で複数回確認した。ジェノスカラーTBでは、全例S4欠損パターンでRFP耐性が証明された。住所が同じ市であったため、IS6110によるRFLPを実施したところ同一パターンを示し同一菌株であった。その後RFP感受性でありながら排菌

が停止しない2症例で、やはり *rpoB* の変異を認めた（一例は S1 欠損、一例は S2 欠損）。これら2症例由来結核菌の RFLP は前3症例ともまた互いにも異なるものであった。次いでウエルパックと MGIT による薬剤感受性結果に変動がある3症例の異なる時期にとられた複数菌株に対してジェノスカラーTB を実施したところ、全菌株で RFP 耐性が証明された（それぞれ S1、S3、S4 欠損）。さらに平成19年9月より同法をルーチンに応用し、ガフキー陽性結核患者から7日以内に多剤耐性結核患者を発見し、早期隔離に成功した。

- (6) 主として、昨年度の実験データを本年度は解析した。

結果

1 候補遺伝子解析

結核感受性遺伝子群では、IL-10, IL-1RA, NRAMP1, IL-8, IL-12, IL-12RB1, MBL, SP, VDR, IFNG, P2X7, 11 遺伝子における18 SNPs について解析を行なった(表4)。NRAMP1 の Asn543Asp の変異パターンに違いが見られた(odds ratio 1.32, CI 1.02-4.32, p=0.03)。その他の遺伝子におけるSNP頻度の差異を認めていない。

- (7) すでに、結核菌殺傷タンパク *granulysin* の定量的アッセイの系を確立した。

その結果、多剤耐性結核患者では *granulysin* 蛋白発現の低下が示唆された。さらにこれらの Tg マウスを作製した。その結果生体内結核菌数の低下が認められた。

C57BL/6 マウスに H37RV 結核菌を投与した後、15K *granulysin* DNA を投与した群においては、*granulysin* に対する強力な抗体産生が血清中に認められることを明らかにした。

さらに *granulysin* DNA で治療後4~8週後のマウスにおいて、肺臓・肝臓・脾臓中の結核菌数が非投与群に比較して著明に減少した。(表11)

- (8) 大阪府立呼吸器アレルギー医療センター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.にて比較した。

研究結果

H.G.I.

12MIRU-VNTR	0.940
16VNTR	0.965
15-optimized MIRU VNTR	0.986
24-optimized MIRU VNTR	0.986
IS6110 RFLP	0.997

- (9) optimized MIRU VNTR は、15および24領域とも、16VNTR よりも優れている。また、15と24領域ではMDR-/XDR-TBの解析において差が無かった。(表12~表15)

- (10) 多剤耐性結核菌の中にも強毒株が存在することをRFLP法、Spoligotyping法で行い、三つのクラスター(クラスターa、クラスターb、クラスターc)株を見出し、明らかにした。クラスターa,bはBeijing株だが、クラスターcはBeijing株ではなかった。以上より、多剤耐性結核菌にも流行株が存在することが示唆された。

- (11) 通常の薬剤感受性結果ではRFP感受性でありながら、臨床経過からRFP耐性が疑われた5症例由来の5菌株には全てRFP耐性遺伝子の変異が認められた。通常の薬剤感受性結果より、遺伝子変異の有無の検討の方が、臨床的な経過とよ

く相関していた。

- (12) 男 66 例で 73 回の切除(平均 45 歳)、女 17 例 20 回切除(平均 38 歳)。画像上両側肺結核病巣ありが 69%、有空洞例が 94%(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。

- (13) (表 16～表 20)

D. 考察

- (1) 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(回答率 61.5%)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、手術療法も併用されている。持続排菌している MDR では、その 43.3%が XDR という結果である。在宅治療している排菌例 18 例は、患者側の入院拒否が最大の理由で、ホームアイソレーションを指導・管理している。回答率が 61.5%では目的を達成できないことを省み、再度調査協力を依頼して回答の追加が得られつつある。多くは実動病床が 0 であったり、該当症例 0 である病院である。

表 12

VNTR領域での組み合わせ
• VNTR (ETR 領域)
• MIRU (MIRU 領域12領域)
• MIRU + Spoligotyping
• 16VNTR (ETR + MIRU 16領域)
• QUB (ETR + QUB)
• Optimized MIRU (14 / 25 – 領域)
• 結核研究所(前田先生) VNTR (12領域)

表 13

結果		
クラスター形成率		
		H.G.I
12MIRU-VNTR	55.2%	0.940
16VNTR	49.1%	0.965
15-optimized VNTR	26.5%	0.986
24-optimized VNTR	26.0%	0.986
IS6110 RFLP	20.3%	0.997

表 14

MDR-TBの新しい迅速診断法
16型型配列型を用いたVNTR
迅速genotyping
① 本邦にもける結核菌解折に必要十分なクローニング抽出能を持つことを明らかにした。
② 本邦内府庁において同一のクローニング同時期性菌の複製感染が起ころうと見られる中、日本各地の発症による多剤耐性化。
③ 16型VNTR解折にて感染物の種別(三種類)を同時に同一菌株のクローニング反応が確認された。
④ 本邦内府庁結核菌のRFLP、 spoligotyping、 VNTRを行い、クローニング成功率が同等である事が、MDR-TB菌が接触者感染し、発症する可能性があることを初めて示した。

表 15

考 察
クラスター形成率で比較すると、 optimized MIRU VNTR は、 16VNTR を凌ぐが、 IS6110 RFLP よりは低い。さらなる評価は今後の疫学解析との比較を要する。また結核研究所の前田等が日本各地から採取した結核菌から、日本の菌株を最大限の解像度を有する最小限の多型反復領域の組み合わせ JATA12 を発表した。この JATA12 の有効性を検証していかなければならない。

表 16

成 果
(3) 多剤耐性結核外科療法の適応基準
研究協力者 中島由槻
① 多剤耐性肺結核83症例に対する93回の肺切除術を検討。
② 術式での治療成績は、切除後も排菌持続が2例除(2/93)、2ヶ月以上排菌停止後の再排菌が10例除(再排菌率11%(10/91))。このうち最終的には4例5切除のみが治療不成功となった。
③ 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、治療が得られ、治療率は95%であった。
④ 術後再排菌に関する因子のうち重要な因子は残存肺空洞遺残と評価された。
⑤ すなわち、多剤耐性肺結核症に対する肺切除術の治療成績は極めて良好で、積極的に施行されるべきである。その際空洞性結核病巣を遺残させないことが重要である。

表 17

[研究目的]
1. 少なくともINH、RFP両剤耐性の多剤耐性結核症では抗結核化学療法による治療成績が悪く、近年その肺結核症に対する外科治療の有効性が内外において再評価されつつある。
2. 本研究では多剤耐性肺結核症に対する外科治療肺切除術について、患者背景因子、術式、術後合併症、治療成績等を後ろ向きに調査し、外科治療の不成功因子や適応について検討した。

表 18

[研究方法]

[対象]

筆者の前任施設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回の肺切除術を検討の対象とした。

表 19

[結果]

1. 男66例で73回の切除(21~66歳、平均45歳)、女17例20回切除(23~59歳、平均38歳)。画像上両側肺結核病巣ありが69%、有空洞例が94%(両側空洞18%)。
2. 一症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)。
3. 手術時排菌陽性が60%、糖尿病合併が38%。
4. 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%。
5. 術後合併症としては難治気腫が20%に、臆胸が9%に生じ、気腫・臆胸・呼吸不全の主要合併症が全体の25%で見られたが、手術死亡は皆無であった。

表 20

[治療成績]

1. 切除後も排菌持続が2切除(2/93)、2ヶ月以上排菌停止後の再排菌が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が得られ、最終的には4例5切除のみが治療不成功となった。
2. 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、治療が得られ、治療率は95%であった。
3. 術後再排菌に関与する5因子のうち重要な因子は残存肺空洞遺残と評価された。
4. また術前菌陰性化例の53%で病巣内結核菌陽性であった。

表 21

[考察と結論]

多剤耐性肺結核症に対する肺切除術の治療成績は極めて良好で、積極的に施行されるべきである。その際空洞性結核病巣を遺残させないことが重要である。

(2) 今後、患者の病院への交通手段や生活上の注意など保健所と連絡を密に取り合っ、指導していかなければならない。多剤耐性結核菌は感染性が長期にわたって続き、感染発症した場合に治療が難渋し、経済的、社会的にも多大な損益をこうむる可能性がある。耐性結核診療システムの確立をおこなひ、治療管理を円滑に行なう事が求められている。今後は、九州の国立病院機構病院のみならず、全国54施設の国立病院機構呼吸器ネットワークを活用して、多剤耐性結核患者の外来診療システムについてアンケート形式

で調査をおこなう。各地域での、患者状態や診療形態などあらゆる問題点について検討を行なう予定である

(3) 日本の結核医療を考える際に、地域の現状を踏まえて検討することは重要である。結核患者の高齢化、病床運営の難しさ、在院日数の短縮化への行政、介護サービスや他の医療機関との協力や理解を得る活動など、さまざまな課題が明らかになった。

(4) すでに、結核菌殺傷タンパク granulyisin の定量的アッセイの系を確立した。その結果、多剤耐性結核患者では granulyisin 蛋白発現の低下

- が示唆された。さらにこれらのTgマウスを作製した。その結果生体内結核菌数の低下が認められた。
- (5) 15k granulysin DNA 治療により生体内で抗結核作用が認められることより、granulysin は将来的に治療ワクチンとして強力な武器を提供するであろう。
- (6) ①SNPs 解析
及び②T 細胞免疫機能解析 (特に granulysin) ;
良い治療法がない MDR-TB に対し明確な成果が上がっていない免疫療法や新しい治療法の開発に画期的な進歩・貢献を寄与する。すなわち行政施策への活用・貢献が大である。これらの情報や測定法・治療法は本邦のみでなく世界に提供する用意がある。
- (7) 多剤耐性結核(MDR-TB)患者では NRAMP1 の SNPs パターン(Asn 543 Asp)に違いが認められ、MDR-TB 患者では菌の細胞内処理の違いが関係する可能性が示唆された。
- (8) すでに、結核菌殺傷タンパク granulysin の定量的アッセイの系を ELISA 法を用いて確立した。その結果、多剤耐性結核患者では granulysin 蛋白発現の低下が示唆された。さらにこれらのTgマウスを作製した。その結果生体内結核菌数の低下が認められた。
- (9) MDR-TB 患者の TB リンパ球の結核菌殺傷蛋白 granulysin の発現測定については、我々が granulysin に対する種々のモノクローナル抗体をすでに作製し、FACS 解析で鋭敏に客観的に測定する方法を開発した。その結果多剤耐性結核患者 CD8⁺T リンパ球の granulysin 発現の著明な低下が認められた。したがってこのアッセイ系を用いた、新しい多剤耐性結核発症の宿主側の促進要因が解明される可能性がある。
- (10) 多剤耐性結核菌株のクラスター形成率は 44.0%であり、これは同時期に行った多剤耐性でない結核菌株のクラスター形成率 41.0%とほぼ同等であった。多剤耐性結核菌にも流行株が存在することが示唆された。また、クラスター形成株は、必ずしも米国で流行株として有名な Beijing 株とは限らなかった。
- (11) MDR-TB のスーパープレッダー (super-spreader) の発見は多剤耐性結核患者の個室化等の行政施設に貢献している。VNTR 解析は極めて迅速な診断法となり早急に MDR-TB 患者を識別できる方法となる。これらの成果も行政施策への活用・貢献が大である。したがって、これらも本邦のみでなく全世界に提供する用意がある。
- (12) 初回多剤耐性菌は、多剤耐性結核と判明した時点で耐性度が高く使用出来る薬剤がほとんどない場合が多い。さらに中国、ロシア、東ヨーロッパ、東南アジアにおける多剤耐性結核の広がりや国際化を考慮すると多剤耐性結核菌の外国株の国内流入も予想され、今後ますます増えてくると判断する。今後多剤耐性結核感染ならびにその発病サーベランスが今までに増して要求されると考える。しかも近年では、世界的に見て高度耐性多剤耐性結核菌 (eXtensively

Drug-Resistance tuberculosis: XDR-TB)が問題となってきた(CDC, 2006)。XDR-TBの場合、有効な治療薬が無く事実上、早期発見による外科的切除しか現時点では治療の可能性はない。今後 XDR-TB も増える可能性がある。国外からの流入を含めた結核感染経路解明ならびに感染拡大防止の新しい手法が求められる。一つの候補として分子疫学解析法があげられる。

E. 結論

- (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。不安点の主なものとは早期の退院は、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た。

- (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 of 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

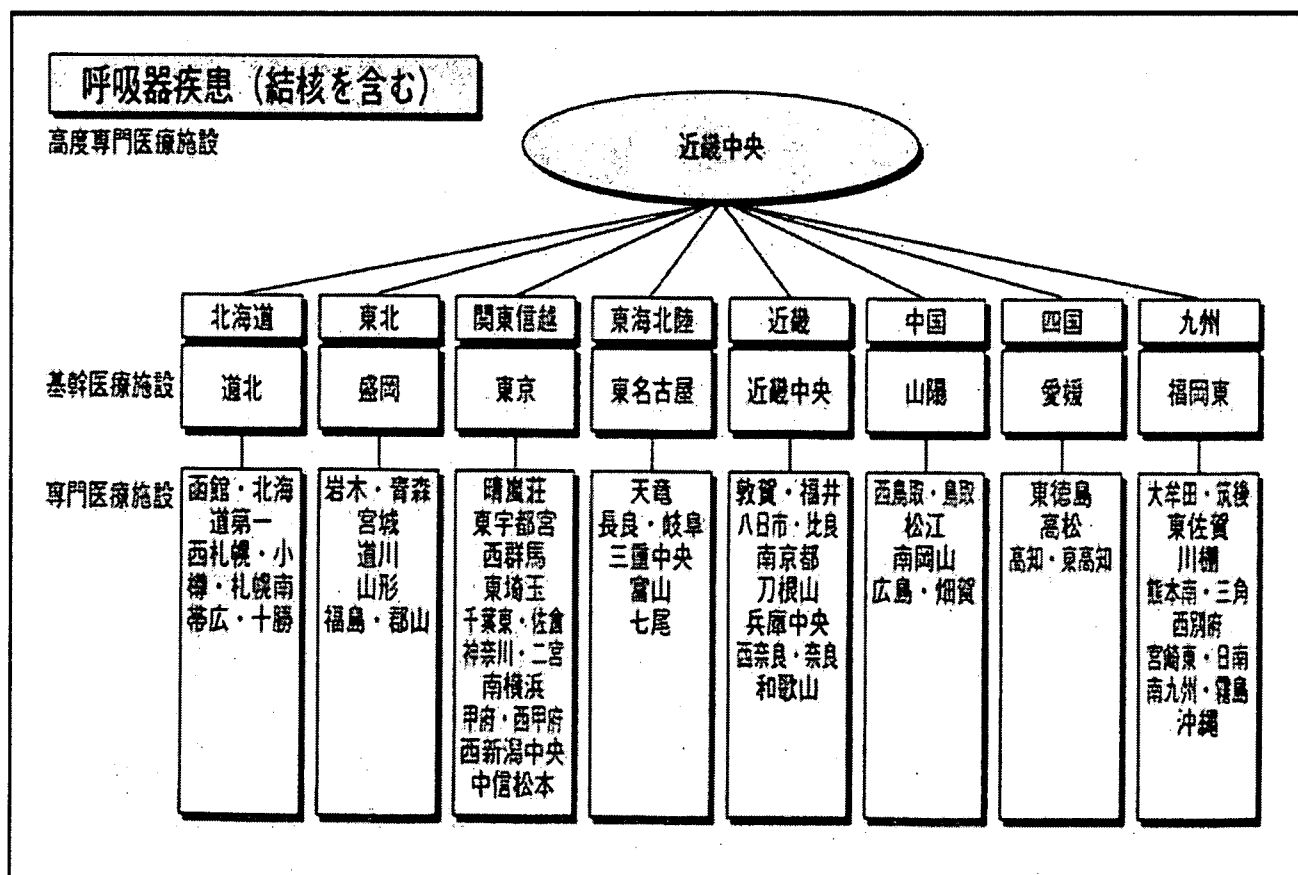
性結核菌株と同等のクラスター形成率を示し、また、多剤耐性結核菌株の中にも大きなクラスター形成が認められた。多剤耐性結核菌株の中にも強毒株が存在することが示唆された。

- (8) 国立病院機構呼吸器ネットワーク (図 8) 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 歳)、女 17 例 20 回切除(平均 38 歳)。画像上両側肺結核病巣ありが 69%、有空洞例が 94%(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。

図 8



G. 研究発表

(1) 論文発表

- 1 Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Okada M, Sakatani M.: Molecular Epidemiology of Mycobacterium tuberculosis-Comparison between Multidrug-Resistant Strains and Pan-Sensitive Strains. Kekkaku. 2007;82(6):531-8.
- 2 Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Iwamoto T, Okada M, Sakatani M.:Molecular epidemiological analysis of Mycobacterium kansasii isolates. Kekkaku. 2007;82(2):103-10.

(2) 学会発表

- 1 露口一成, 吉田志緒美, 源誠二郎, 鈴木克洋, 岡田全司, 洪泰浩, 林清二, 坂谷光則 INHの予防内服によりINH耐性が誘導されたと考えられた結核の1症例 結核 82 10 : p.801, 2007
- 2 吉田志緒美, 鈴木克洋, 露口一成, 岡田全司, 富田元久, 坂谷光則 Line Probe Assayを用いた抗酸菌同定キットの有用性の検討 結核 82 10 : p.801, 2007
- 3 吉田志緒美, 鈴木克洋, 露口一成, 岡田全司, 富田元久, 坂谷光則 薬剤感受性試験でRFP感受性、耐性遺伝子検査でRFP耐性となる結核菌の検討 結核 82巻6号 : p.551, 2007
- 4 吉田志緒美, 鈴木克洋, 露口一成, 岡田全司, 坂谷光則 結核菌の分子疫学的解析 多剤耐性結核菌と全剤感受性結核菌との比較 結核 82巻6号 : p.531-538, 2007
- 5 露口一成, 吉田志緒美, 鈴木克洋, 岡田全司, 坂谷光則 血液透析を必要とする腎不全に合併した結核患者の臨床的検討

結核 82巻4号 : p.442, 2007

- 6 吉田志緒美, 鈴木克洋, 露口一成, 岡田全司, 富田元久, 坂谷光則, 末竹寿紀
ピラジナミド耐性遺伝子検出キットの有用性の検討 結核 82巻4号 : p.416, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 (出願中)
2. 実用新案登録

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)

研究協力者：

四元秀毅 国立病院機構 東京病院 院長

川辺芳子 国立病院機構 東京病院 医長

豊田恵美子 国立病院機構 東京病院

研究要旨

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。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。

A. 研究目的

2002年に療研で日本全国から収集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)であったと報告された。その裏付けとして臨床現場における日本のMDR、XDR患者数と実状を把握することも必要である。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実態調査を実施した。

B. 研究方法

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。

(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. 研究結果

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。

D. 考察

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 (回答率 61.5%) 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、手術療法も併用されている。持続排菌している MDR では、その 43.3% が XDR という結果である。在宅治療している排菌例 18 例は、患者側の入院拒否が最大の

理由で、ホームアイソレーションを指導・管理している。

回答率が 61.5% では目的を達成できないことを省み、再度調査協力を依頼して回答の追加が得られつつある。多くは実動病床が 0 であったり、該当症例 0 である病院である。

E. 結論

今回の調査では新規入院の結核患者数は年々減少している。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。

G. 研究発表

第 83 回日本結核病学会総会にて派
票予定 (2008.4.24)

多剤耐性肺結核に対する外科治療成績の検討

研究協力者：

中島由槻 国立病院機構 東京病院 副院長

研究要旨

[目的]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。[対象と方法]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。[結果]男66例で73回の切除(平均45歳)、女17例20回切除(平均38歳)。画像上両側肺結核病巣ありが69%、有空洞例が94%(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。[考察と結論]多剤耐性肺結核症に対する肺切除術の治療成績は極めて良好で、積極的に施行されるべきである。その際空洞性結核病巣を遺残させないことが重要である。

A. 研究目的

少なくともINH、RFP両剤耐性の多剤耐性結核症では抗結核化学療法による治療成績が悪く、近年その肺結核症に対する外科治療の有効性が内外において再評価されつつある。筆者は過去にその治療成績について報告しているが^{1,2)}、本研究では多剤耐性肺結核症に対する外科治療肺切除術の治療成績について、改めて詳細に検討した。

B. 対象と方法

対象は筆者の前任施設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回の肺切除術である。これらの手術症例についてその患者背景因子、術式、術後合併症、治療成績等を診療録にて後ろ向きに調査し、外科治療の不成功因子や適応について検討した。症例の追跡期間は1年以内の死亡例以外12ヶ月から113ヶ月、平均40.4±23.6ヶ月であり、少なくとも術後1年以上再排菌無しが追跡確認され、なおかつ調査時に再燃再排菌の情報がない場合を外科治療成功例と評価した。多剤耐性結核の定義は少なくともINHおよびRFP両剤に耐性があり、耐性の濃度基準は、わが国で新

結核菌検査指針が出た 2000 年以前では小川培地で INH0.1 μ g/ml、RFP50 μ g/ml、以後は INH0.2 μ g/ml、RFP40 μ g/ml とし、2000 年以前の症例では不完全耐性も結局耐性菌が生き残る事を考慮して対象に含めた。また統計処理は χ^2 検定を行った。なお多剤耐性結核性膿胸の外科治療については、外科治療の戦略が基本的に異なるので検討の対象から除いた。

C. 研究結果

背景因子：83 症例 93 回の肺切除のうち、男性 66 例で 73 回の切除(21~66 歳、平均 45.2 \pm 13.2 歳)、女性 17 例 20 回切除(23~59 歳、平均 37.5 \pm 10.3 歳)。術前の画像所見では両側肺結核病巣ありが 69%、片側 31%、有空洞例が 94%(両側空洞 18%)。一症例当たりの耐性薬剤数は 2~11 剤で平均 5.4 剤(超多剤耐性 2 例を含む)。手術時塗抹または培養で排菌陽性が 60%、糖尿病合併が 38%、肝障害合併が 13%。

術式：表 1 に示す如く手術側は右 50 回左 43 回、上葉切除 \pm 他葉部区切除が 57%、区域切除(主として左) 12%、肺全切除 29%であった。

術後合併症：難治気腫が 20%に、膿胸が 9%に、呼吸不全が 2%に生じ、気腫・膿胸・呼吸不全の主要合併症のいずれかが全体の 25%で見られたが、手術死亡は皆無であった(表 2)。

治療成績：治療成績を切除後も排菌持続例、2ヶ月以上排菌停止後の再排菌例、最終的に排菌が停止した成功(治癒)例について検討した。排菌持続は 2 切除(2/93)、排菌停止後の再排菌が 10 切除(再排菌率 11%(10/91))であり、再排菌例のうち 1 切除例(17

ヶ月後)を除いて他は全て術後 1 年以内(1例は 11 ヶ月後に対側遺残空洞から、残り 8 例は術後半年以内)に再排菌が認められた。これらの当初不成功 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が得られ、最終的には 4 例 5 切除のみが治療不成功となった。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、治癒が得られ、成功率(治癒率)は 95%であった。

術後再排菌に関与する因子：検討の結果表 3 に示す 5 因子が再排菌に有意に関与することが判明した。このうち手術適応に直接関与する重要な因子は残存肺空洞遺残と評価された。なお術後の追跡において画像上径 2cm 以上の遺残結節性病巣が洞化して再排菌を来した例が数例認められたが、径 1~1.5cm 程度までの結核病巣の再燃再悪化は皆無であった。

切除病巣内結核菌：大多数の切除肺空洞病巣の細菌学的検査を施行した。その結果(表 4)術前菌陰性化例の 53%で病巣内結核菌が塗抹または培養で陽性であった。

D. 考察

近年の報告において多剤耐性肺結核症に対する肺切除術の治療成績はその合併症も含めて極めて良好で(表 5)、今回の自験例の検討においてもその結果は支持された。したがって難治性である多剤耐性肺結核症例に対する肺切除術は、より積極的に検討されかつ施行されるべきである。しかしながらその背景因子を含めた適応について、具体的に十分な検討がされているとは言い難い。今回の検討の結果、切除の対象は主として空洞性結核病巣であり、小散布性病巣

は遺残させても構わないこと、可能であれば耐性薬剤数が増えないうちに切除を行うこと、術前3ヶ月以上の有効な化学療法で菌量の減量を図っておくこと、術後断端瘻、膿胸等の防止目的に気管支断端は筋弁等で被覆しておくこと、術前に喀痰の排菌が停止しても安易に治癒を期待せず、その時こそ切除の良いタイミングであると考えべき事などが示唆された。なお今回の検討において再排菌は全て術後の抗結核化学療法中に認められており、ゆえに化学療法の期間の術後再排菌への関与はないと思われる。また化学療法のレジメの関与についてはレジメ内容が多岐にわたり検討できなかった。したがって術後抗結核化学療法の内容および期間については明らかな結論が得られず、現在筆者は経験的に術後化療期間を1年～1年半としている。

E. 結論

多剤耐性肺結核症に対する外科治療、肺切除術により95%の成功率(治癒率)が得られることが判明した。したがってその適応を充分考慮した上で、同症に対する外科治療はより積極的に行われるべきであると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中島由槻:耐性肺結核の外科治療. 結核. 1997; 72: 25-34.
- 2) 中島由槻:多剤耐性結核の治療. 結核. 2002; 77: 805-813.

- 3) Leuven MF, Groot MD, Shean KP, et al: Pulmonary Resection as an Adjunct in the Treatment of Multiple Drug-Resistant Tuberculosis. Ann Thrac Surg 1997;63:1368-1373.
- 4) Kir A, Tahaoglu K, Hatipoglu T: Role of Surgery in Multi-drug-Resistant Tuberculosis: Result of 27 Cases. European J Cardio-thorac Surg 12:531-534, 1997
- 5) Sung SW, et al: Surgery Increased the Chance of Cure in Multi-drug Resistant Pulmonary Tuberculosis. European J Cardio-thorac Surg 16:187-193, 1999.
- 6) Pomerantz B, Cleveland J, Olson H, et al: Pulmonary Resection for Multi-drug Resistant Tuberculosis. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121: 448-453
- 7) Chiang CY, Yu MC, Bai KJ, et al: Pulmonary Resection in the Treatment of Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis in Taiwan. Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:272-277
- 8) Tahaoglu K, Torun T, Sevim T, et al: The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. N Engl J Med. 2001;345:170-174.
- 9) Mohsen T, Zeid AA, Haj-Yahia S: Lobectomy or pneumonectomy for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis can be performed with acceptable morbidity and mortality. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;134: 194-198

2. 学会発表

学会発表:本研究の要旨は第18回アジア胸部外科学会で発表した(2007.11.26.インドネシア、バリ島)

表1. 93肺切除術の切除部位と術式

切除術式	右	左	計	
上葉切除	18	8	26	53 (57.0%)
上葉切除 + S ⁰ 区・部切	14	9	23	
上 & 中葉切除 ± S ⁰ 区・部切	2	0	2	
上葉切除 + 他葉部切	2	0	2	
中 & 下葉切除	1	0	1	2
下葉切除	1	0	1	
区域切除	1	10	11 (11.8%)	
全切除	11	16	27 (29.1%)	
計	50	43	93	

NHO Tokyo National Hospital, Japan

表2. 93肺切除における術後合併症

手術死亡	無し
遷延性気管支・肺癆 (気管支断端瘻 2)	19 (20.3%)
膿胸	8 (8.6%)
急性呼吸不全	2 (2.2%)
術後出血	2
乳び胸	3
肝障害	3
その他	5

(創感染, 気管支結核による気管支壁穿孔, .
MRSA 肺炎, アスピレーション, 十二指腸潰瘍)

NHO Tokyo National Hospital, Japan

表3. 肺切除後再排菌に関与した因子 (単変量解析)

・ 耐性薬剤数 ≥ 6	$p < 0.05$
・ 術前痰結核菌陽性	$p < 0.01$
・ 残存肺内空洞性病巣遺残	$p < 0.05$
・ 術後膿胸発生	$p < 0.01$
・ 術後遷延性気管支・肺癆合併	$p < 0.05$

NHO Tokyo National Hospital, Japan

表4. 術前痰結核菌排菌状況と切除病巣内結核菌検出状況

術前痰内結核菌	症例数	切除病巣内結核菌	症例数
塗抹(-) 及び 培養(-)	32	塗抹(-) 及び 培養(-)	15
		塗抹(+) 又は 培養(+)	17 (53%)
塗抹(+) 又は 培養(+)	53	塗抹(-) 及び 培養(-)	10
		塗抹(+) 又は 培養(+)	43 (81%)

NHO Tokyo National Hospital, Japan

表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報告

報告者	症例数	術式			成功率	手術死
Pomerantz(2001,US A) ⁶⁾	180	全	葉 93	区 5	98%	3.3%
Leuven(1997, South Africa) ³⁾	62	全	葉 26	区 1	80%	1.4%
Kir(1997, Turkey) ⁴⁾	27	全	葉 7		96%	0%
(Tahaoglu(2001, Turkey) ⁸⁾	36				89%)
Sung(1999, Korea) ⁵⁾	27	全	葉 16	区 2	96%	0%
Chiang(2001, Taiwan) ⁷⁾	27	全	葉 13	区 4*	89%	4%
Mohsen(2007, Egypt) ⁹⁾	23	全	葉 12		91%	4.3%
中島由槻* (1996. 複十字病院症例)	37	全	葉 22	区 1	89%	0%
中島由槻* (2000. 全国調査)	112	全	葉 71	区 9	87%	0%

全:肺全切除, 葉:肺葉切除, 区:肺区域切除 * :肺部分切除を含む

NHO Tokyo National Hospital, Japan

耐性結核診療システムの確立

研究協力者：

田尾義昭（岩永知秋） 国立病院機構 福岡東病院 医長（副院長）

研究要旨

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。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。

A. 研究目的

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。

B. 研究成果

	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

C. 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。

D. 研究発表