

果を受けて実施した改善活動に関するアンケート調査では、回答数が少なく、さらに精度の高い施設に限定されていたものの、外部精度評価結果が菌液調製、内部精度管理、検査法の改善・変更、あるいは結果判定法の改善等に利用されていることが明らかとなった。

今後の問題点として、薬剤感受性検査を含む結核菌検査の外部精度評価を効果的に継続実施するため、特に精度の低い施設に対する何らかの対処法を明確にする必要があると思われる。具体的には、米国の様に一定の合格基準を満たさない場合は報酬を減額するなどの行政的な対応を考えることも一案である。この点は2005年度に厚生労働科学研究・結核菌検査とくに薬剤感受性検査の信頼性に関する研究で米国の外部精度評価システムを調査したときにも強調したが、外部精度評価活動の価値を最大限にするため、保険とリンクした認証システムについて再考する必要があると思われる。

【薬剤耐性状況定点観測】

薬剤耐性サーベイランスシステムとしての機能を評価する目的で、外部精度保証活動の結果を元にした病院検査室を基礎とする定点観測調査の有用性を評価した。

2007年療研調査との比較では、主要4剤の耐性率が定点観測データで高く、一部に統計的有意差が認められた。これは、

定点観測対象となっている病院が主要な結核診療施設であるため、耐性結核患者が集約している可能性があることと、療研調査ではそれ以外の施設が多く含まれることによるものと考えられた。結果として、主要な結核診療施設を対象として定点観測を実施すると、実際よりも耐性を過大評価する可能性が考えられた。さらに感染症法の規定上多剤耐性結核菌（三種病原体）の輸送が困難であることから、直接病原体を収集する療研調査では、分離されても分与されなかった株があると思われ、療研の2007年調査が過小評価気味であることも懸念される。

これらの状況を考慮して、現在入手可能な結核菌耐性調査データをまとめて図1に示した。定点観測2007は先に示したデータであり、療研2007も同様である。豊田報告2006は、国立病院機構東京病院の豊田らが全国218施設からアンケート調査を行った結果から推定したMDRの耐性率を示したものである（豊田恵美子ほか、結核2008; 83: 773-777.）。検査センターのデータは株式会社ミロクメディカルラボラトリーから提供された2008年4～11月までの耐性結核データである。

図1 複数の耐性調査結果の相互比較

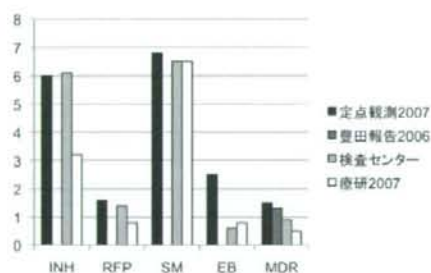


図1をみると、全体として定点観測2007に示される耐性が最も高率であり、豊田報告2006(MDRのみ)、検査センター、療研2007と順次低下する傾向にある。療研2002年のデータではCombined any resistanceはINHで5.0%、RFPで2.4%、SMで7.9%、EBで1.9%、MDRで1.9%となっており、上記4つのデータと比較して基本的に高いと思われる。従って、現在の結核菌の耐性率が2002年に比較して低下しているであろうことは推察可能であるが、具体的に正確な耐性率を評価することは困難である。最終的な評価は、ある程度地域的な代表性を確保している療研調査の結果が出るのを待つ必要があると思われる。

E. 結論

抗酸菌検査の精度管理を目的として薬剤感受性検査外部精度評価を実施し、これらの精度データを元にした薬剤耐性定点監視システムの評価を行った。

外部精度評価の結果は、平均としては暫定的な合格基準を満たすものであった

が、施設の合格率は76.2%であり、特に精度の低い施設に対する改善活動を効率的に進めるための行政的な関与が必要と考えられた。

薬剤耐性サーベイランスとしての定点観測システムは、検査精度が先に保証されている点では有利であるが、利用可能な他の耐性データと比較しても高率な傾向があることが明らかとなった。最終的な評価は療研による2007年の調査結果を待つ必要があるものの、現状を正確に反映していない可能性が示唆された。

いずれの結核菌耐性調査についても、データの正確性を損なう主要な原因は、これらが研究を基礎とする任意調査であるため検体の代表性が確保されない点にある。正確なサーベイランスデータを確保するためには、行政調査として実施することが望ましいと思われる。

F. 健康危機情報

本研究においては、薬剤感受性パネルテスト用の結核菌を準備する段階において、特に耐性菌を含む感染の危険がある。全ての結核菌の取り扱いには感染症法及びバイオハザード指針に従ってBSL3レベルの実験室内でClass IIBの安全キャビネットを用いて実施した。

G. 研究発表

学会発表

1. 御手洗聡：日本における多剤耐性結

- 核と超多剤耐性結核. 日本化学療法学会総会 仙台 2007年6月1日
2. 御手洗聡: わが国における抗酸菌検査の現状と精度保証 ワークショップ II 抗酸菌検査法. 日本結核病学会総会 大阪 2007年6月5日
 3. 大角晃弘, 高橋智恵子, 御手洗聡: 抗酸菌情報の流れと抗酸菌検査、保存、輸送の状況に関する日本とイングラウンドの比較検討. 日本結核病学会総会 大阪 2007年6月5日
 4. 山田博之, 御手洗聡, 松本宏子, 藤木明子: ポリアクリルアミド、培養細胞、培養抗酸菌を用いた人工痰の長期安定性. 日本結核病学会総会 大阪 2007年6月5日
 5. 御手洗聡, 阿部千代治, 小林郁夫, 和田雅子, 鈴木克洋, 高嶋哲也, 川辺芳子, 尾形英雄: バクテック MGIT 960 結核菌薬剤感受性検査用ミジットシリーズ (MGIT AST) および小川標準法によるイソニアジド低濃度薬剤感受性検査の判定不一致に関する検討. 日本結核病学会総会 大阪 2007年6月5日
 6. 阿部千代治, 小林郁夫, 御手洗聡, 和田雅子, 鈴木克洋, 高嶋哲也, 川辺芳子, 尾形英雄: BACTEC MGIT 960 AST でイソニアジド耐性・小川法で感受性結核菌の性状. 日本結核病学会総会 大阪 2007年6月5日
 7. 御手洗聡, 大友幸二, 山田博之: 結核菌薬剤感受性検査外部精度評価; 2003-2005年での実施経験について. 日本結核病学会総会 大阪 2007年6月5日
 8. 御手洗聡. 日本における薬剤耐性結核の現状と課題. 第28回衛生微生物技術協議会研究会 岡山 2007年7月6日
 9. Mitarai S, Otomo K, Yamada H, Mizuno K, Maeda S, Murase Y. Extensively Drug Resistant (XDR) tuberculosis in Japan. 38th World conference on IUATLD. Cape Town, South Africa 2007.
 10. Mitarai S. Minimum required quality assurance in TB culture; Issues involved in culture implementation. 38th World conference on IUATLD. Cape Town, South Africa 2007.
 11. Mitarai S (RYOKEN). Drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Japan: A nationwide survey, 2002. 12th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim. Haikou, China 2007.
 12. 御手洗聡: 結核菌サーベイランス体制の構築 低蔓延に向けた結核対策のあり方 (シンポジウム). 第83回日本結核病学会総会 東京 2008年4月24, 25日
 13. 御手洗聡. 抗酸菌検査精度保証の面から見たシステム構築. 第29回衛生

微生物技術協議会 東京 2008年6月24, 25日

14. Mitarai S. Drug-resistant TB in Japan. Taiwan-Japan Symposium on TB and International Collaboration. Taipei, September 11-13, 2008.
15. 御手洗聡. 抗酸菌感染症の効率的診断. 第55回日本臨床検査医学会学術集会 名古屋 2008年11月29, 30日

論文発表

1. 大友幸二, 水野和重, 御手洗聡, 和田雅子 (結核療法研究協議会): 結核療法研究協議会 2002年度入院時結核菌薬剤感受性に関する研究: 検査精度の検討 結核 2007. 82: 155-164.
2. 御手洗聡, 小林郁夫, 阿部千代治, 和田雅子, 鈴木克洋, 高嶋哲也, 川辺芳子, 町田和子, 田野正夫, 瀧川修一, 鎌田有珠, 重藤えり子, 藤井俊司, 森 健一, 須山尚史, 矢野修一, 川城丈夫, 尾形英雄: バクテック MGIT 960 結核菌薬剤感受性検査用ミジットシリーズ (MGIT AST) および小川標準法によるイソニアジド低濃度薬剤感受性検査の判定不一致に関する検討. 結核 2007; 82: 449-454.
3. Tuberculosis Research Committee (RYOKEN). Drug resistant

Mycobacterium tuberculosis in Japan: A nationwide surveillance in 2002. Int J Tuber Lung Dis 2007; 11: 1129-1135.

4. Shishido Y, Mitarai S, Otomo K, Seki M, Sato A, Yano I, Koyama A and Hattori T. Anti-tuberculosis drug susceptibility testing of *Mycobacterium bovis* BCG Tokyo strain. Int J Tuber Lung Dis 2007; 11: 1334-1338.
5. 山田博之, 松本宏子, 御手洗聡, 藤木明子. ポリアクリルアミドを用いた人工痰の長期保存性と塗抹鏡検所見の再現性. 結核 2008; 83: 65-71.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

<研究協力者>

山田博之・水野和重・近松絹代
結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部細菌検査科

資料

表2 被験菌株に関する薬剤ごとの判定一致施設率

Strain	ID	INH			RIF			STR			EMB		
		JUD	agreement	JUD	agreement	JUD	agreement	JUD	agreement	JUD	agreement	JUD	agreement
IV-30	1	R	0.988	S	0.988	S	1.000	S	1.000	S	0.988	S	0.988
VII-4268	2	R	0.988	S	1.000	R	0.988	R	0.988	S	0.988	S	0.988
IX-3775	3	R	1.000	S	0.988	S	0.988	S	0.988	R	1.000	R	1.000
IX-5328	4	S	1.000	S	0.988	R	0.488	R	0.488	R	0.869	R	0.869
IX-7406	5	R	1.000	S	1.000	R	0.988	R	0.988	R	0.869	R	0.869
XI-44	6	S	1.000	R	1.000	S	1.000	S	1.000	S	0.988	S	0.988
XI-119	7	S	1.000	R	1.000	S	1.000	S	1.000	S	0.929	S	0.929
XI-148	8	S	0.988	R	1.000	S	1.000	S	1.000	S	0.857	S	0.857
XI-1451	9	S	0.988	R	1.000	R	1.000	R	1.000	S	0.952	S	0.952
XI-1859	10	R	1.000	S	0.988	R	1.000	R	1.000	R	0.976	R	0.976

JUD: Judicial Judgement (SRLNでの標準判定)

表3 参加施設全体での薬剤別検査精度

	INH			RFP			SM			EB		
	平均値	最大値	最小値	平均値	最大値	最小値	平均値	最大値	最小値	平均値	最大値	最小値
感度	0.998	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	0.895	1.000	0.600	0.929	1.000	0.250
特異度	0.995	1.000	0.600	1.000	1.000	0.667	0.998	1.000	0.800	0.950	1.000	0.167
耐性的中率	0.997	1.000	0.714	1.000	1.000	0.667	0.998	1.000	0.800	0.953	1.000	0.444
感受性的中率	0.998	1.000	0.833	1.000	1.000	1.000	0.912	1.000	0.714	0.964	1.000	0.667
一致率	0.996	1.000	0.800	1.000	1.000	0.800	0.946	1.000	0.800	0.942	1.000	0.500
κ 指数	0.993			0.990			0.893			0.878		

表 4 検査方法及び薬剤別検査精度

指標	方法別成績(平均値・最小値・最大値)												総計					
	ヒトスペクトルSR (n=35)			ウエルバックス (n=26)			MGIT AST (n=12)			BrothMIC MTB-I (n=8)					1% Ogawa (n=3)			
	Mean	最大値	最小値	Mean	最大値	最小値	Mean	最大値	最小値	Mean	最大値	最小値	Mean	最大値	最小値	Mean	最大値	最小値
INH																		
感度	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
特異度	0.989	1.000	0.600	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.800
耐性的中率	0.992	1.000	0.714	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.600
感受性的中率	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.833	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.714
一致率	0.994	1.000	0.800	1.000	1.000	0.900	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.833
κ 指数	0.989			0.992			1.000			1.000			1.000			0.996		0.800
RFP																		
感度	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
特異度	0.995	1.000	0.833	0.987	1.000	0.667	0.986	1.000	0.833	1.000	1.000	0.833	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.667
耐性的中率	0.994	1.000	0.800	0.987	1.000	0.667	0.983	1.000	0.800	1.000	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.667
感受性的中率	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
一致率	0.997	1.000	0.900	0.992	1.000	0.800	0.992	1.000	0.900	1.000	1.000	0.900	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.800
κ 指数	0.994			0.984			0.983			1.000			1.000			0.995		0.800
SM																		
感度	0.846	1.000	0.800	0.969	1.000	0.750	0.883	1.000	0.800	0.900	1.000	0.800	0.900	1.000	0.800	0.867	1.000	0.600
特異度	1.000	1.000	1.000	0.992	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.800
耐性的中率	1.000	1.000	1.000	0.992	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.800
感受性的中率	0.871	1.000	0.833	0.972	1.000	0.800	0.903	1.000	0.833	0.917	1.000	0.833	0.917	1.000	0.714	0.905	1.000	0.714
一致率	0.923	1.000	0.900	0.981	1.000	0.800	0.942	1.000	0.900	0.950	1.000	0.900	0.950	1.000	0.800	0.933	1.000	0.800
κ 指数	0.846			0.961			0.883			0.900			0.900			0.867		0.800
EB																		
感度	0.979	1.000	0.500	1.000	1.000	1.000	0.563	1.000	0.250	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.250
特異度	0.895	1.000	0.167	0.994	1.000	0.833	1.000	1.000	1.000	0.958	1.000	0.667	0.958	1.000	0.667	1.000	1.000	0.167
耐性的中率	0.901	1.000	0.444	0.992	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	0.958	1.000	0.667	0.958	1.000	0.667	1.000	1.000	0.444
感受性的中率	0.989	1.000	0.750	1.000	1.000	1.000	0.782	1.000	0.667	1.000	1.000	0.667	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.667
一致率	0.929	1.000	0.500	0.996	1.000	0.900	0.825	1.000	0.700	0.975	1.000	0.800	0.975	1.000	0.800	1.000	1.000	0.500
κ 指数	0.854			0.992			0.607			0.948			0.948			1.000		0.878

表5 施設・薬剤及び評価因子別精度評価

指標	施設別薬剤感受性検査精度													
	病院検査室 (n=57)				検査センター (n=23)				地方衛生研究所 (n=4)				総計 (n=84)	
	0.9未満 施設数	0.95未満 精度	0.9未満 施設数	0.95未満 精度	0.9未満 施設数	0.95未満 精度	0.9未満 施設数	0.95未満 精度	0.9未満 施設数	0.95未満 精度	0.9未満 施設数	0.95未満 精度	0.9未満 施設数	0.95未満 精度
INH														
感度	1	0.018	1	0.018	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	1	0.012
特異度	0	0.000	0	0.000	1	0.043	1	0.043	0	0.000	0	0.000	1	0.012
耐性の中率	0	0.000	0	0.000	1	0.043	1	0.043	0	0.000	0	0.000	1	0.012
感受性的中率	1	0.018	1	0.018	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	1	0.012
一致率	0	0.000	1	0.018	1	0.043	1	0.043	0	0.000	0	0.000	1	0.012
K指数	1	0.018	1	0.018	1	0.043	1	0.043	0	0.000	0	0.000	2	0.024
RFP														
感度	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000
特異度	1	0.018	1	0.018	2	0.087	2	0.087	0	0.000	0	0.000	3	0.036
耐性の中率	1	0.018	1	0.018	2	0.087	2	0.087	0	0.000	0	0.000	3	0.036
感受性的中率	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000
一致率	0	0.000	1	0.018	1	0.043	2	0.087	0	0.000	0	0.000	1	0.012
K指数	1	0.018	1	0.018	2	0.087	2	0.087	0	0.000	0	0.000	3	0.036
SM														
感度	34	0.596	34	0.596	8	0.348	8	0.348	1	0.250	1	0.250	43	0.512
特異度	1	0.018	1	0.018	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	1	0.012
耐性の中率	1	0.018	1	0.018	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	1	0.012
感受性的中率	34	0.596	34	0.596	8	0.348	8	0.348	1	0.250	1	0.250	43	0.512
一致率	2	0.035	34	0.596	0	0.000	8	0.348	1	0.250	1	0.250	3	0.036
K指数	34	0.596	34	0.596	8	0.348	8	0.348	1	0.250	1	0.250	43	0.512
EB														
感度	12	0.211	12	0.211	1	0.043	1	0.043	0	0.000	0	0.000	13	0.155
特異度	7	0.123	7	0.123	7	0.304	7	0.304	0	0.000	0	0.000	14	0.167
耐性の中率	7	0.123	7	0.123	7	0.304	7	0.304	0	0.000	0	0.000	14	0.167
感受性的中率	12	0.211	12	0.211	1	0.043	1	0.043	0	0.000	0	0.000	13	0.155
一致率	13	0.228	19	0.333	3	0.130	8	0.348	0	0.000	0	0.000	16	0.190
K指数	19	0.333	19	0.333	8	0.348	8	0.348	0	0.000	0	0.000	27	0.321

表6 全体での耐性状況（既治療・未治療合計 23施設/any resistance）

地域	施設数	株数	INH	RFP	SM	EB	MDR
北海道	1	24	0.042	0	0	0	0
東北	3	76	0.026	0.013	0.053	0.026	0.013
関東	5	734	0.065	0.012	0.067	0.025	0.01
中部北陸	3	211	0.052	0.019	0.09	0.024	0.019
近畿	2	191	0.084	0.037	0.084	0.026	0.031
中国四国	5	188	0.043	0.016	0.064	0.027	0.021
九州	4	219	0.055	0.014	0.05	0.027	0.014
総計	23	1643	0.06	0.016	0.068	0.025	0.015

表7 定点観測薬剤耐性データと療研データ（2002及び2007暫定中間）の比較

Any	定点観測 (n=1643)			療研 2007 (n=1,309)	療研 2002 (n=3,122)	有意差検定(χ^2 二乗検定)		
	耐性	感受性	耐性率 (%)	耐性率 (%)	耐性率 (%)	定点 vs 療研 2007	定点 vs 療研 2002	療研 2007 vs 2002
INH	98	1,545	6.0	3.2	5.0	P<0.01	P=0.16	P<0.01
RFP	27	1,616	1.6	0.8	2.4	P=0.05	P=0.10	P<0.01
SM	111	1,532	6.8	6.5	7.9	P=0.78	P=0.14	P=0.10
EB	41	1,602	2.5	0.8	1.9	P<0.01	P=0.14	P<0.01
MDR	25	1,598	1.5	0.5	1.9	P<0.01	P=0.35	P<0.01

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

結核菌に関する研究

耐性結核予防のための保健所・主治医連絡システム、患者支援システムの策定

研究分担者：

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

結核治療の成績を向上させ、これを通して薬剤耐性結核の発生を防止し、多剤耐性への進展を予防することを目的として、研究協力者が以前に開発した「服薬支援システム」を昨年度から導入された結核登録者情報システムに適合し内容的にもより充実したものに抜本的に改編、全国9自治体26保健所で試行し、修正を重ねた。20年度は以下の2点に関して開発、介入および分析を行った。1点目は、結核治療における患者看護のための電算支援システムを開発し、これを現場（保健所）で試行した。この「結核看護システム」は医療機関と保健所間で相互に情報交換が可能であり、出力（活動評価のための集計表、コホート検討会のための帳票類など）も充実してより有用なものとなった。特に、コホート情報処理機能は、日本版DOTSの核心である患者指導を支援する治療モニタリング・評価を推進する具体的な道具立てとなると考えられる。2点目は、上記システムを外国人結核患者診療の場で応用することである。看護上問題の多い外国人患者が通院する外来診療機関で保健所との合同カンファレンスを立ち上げ、同システムを活用した。その結果、未受診者の早期把握、治療の中断予防においてその有用性が確認された。

さらにこのシステムの開発・試行にあわせて関連の調査（従事者の意識、登録者の治療終了後の予後など）を行った。

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総括主任）

る。そのために感染症法では保健所と主治医の連携による患者支援（指導や指示）を行政サービスとして規定しており、これは「日本版DOTS」として定式化されている。平成18年に我々が開発したDOTS支援のためのツールとしての「結核看護システム」の導入・試用を行いつつ、このサービスの評価を行い、更にそれに基づく治療支援体制向上への提案を行った。

A.研究目的

結核治療は、結核患者のQOLの確保とその患者からの結核感染の防止、そして同時に薬剤耐性結核を予防が重要な目的であ

B.研究方法

1)平成20年度は8自治体53保健所で「結

核看護システム」(以下、本システムとする)を活用した。試用は平成19年1月以降の新登録コホートに対して行った。

2) 18都道府県市75保健所の平成14~18年登録コホートについて治療終了後の再発の予後について主として再発(再登録)の頻度を観察した。

3) 外来診療機関において本システムを活用した「外国人DOTSカンファレンス」を設置し、本システムを試行しながら服薬支援の問題を検討した。

4) 日本版DOTSに関わる医療職員の意識調査を実施した。日本版DOTSは患者の服薬支援を強化する具体的な方策として取り組み、規則的な治療の確保のための支援方法の開発、技術の向上などに成果をあげてきたが、2005年の結核予防法改正時に法令で規定され、徐々に普及の速度を増した。現在、見直しが進んでいる「結核医療の基準」において、外来での対面式服薬確認を前提とした間欠療法の導入が検討されている。そこで、直接患者と向き合い服薬確認を担う看護師・保健師のDOTSに対する意識について明らかにした。

5) 平成20年度服薬支援看護ワークショップを2回にわたり開催し、本システムを活用した服薬情報の上記のような研究活動の成果について検討した。

上記外部研究協力者として1)~6)の活動に参加した都道府県市およびその担当者は以下の通りである。

高野智子(熊本県)、加瀬林和恵(茨城県)、松村幸代(石川県)、安守亜樹(板橋区)、杉原孝子(愛知県)、梅藤薫(静岡県)、朝倉陽子(同)、和田圭司(和歌山県)、比嘉あゆみ(沖縄県)、御子柴朋子(横浜市)、

黒木美弥(船橋市)、田中賀子(神戸市)、堤理江(岡山市)、浦野真紀子(東京都多摩立川保健所)、高橋栄美(宇都宮市)、一色ミユキ(栃木県)、高橋恵子(同)、横井敏之(群馬県)、桜井昇幸(同)、永沢愛(山形県)、樋口倫子(堺市)、石栗理絵(東京都台東保健所)、阿部貴子(岩手県)、石田賀聖(同)、高橋愛(同)、吉田陽子(大分県)、古島大資(埼玉県)、小林智春(東京都足立区)

〔倫理面の配慮〕

結核登録者や医療機関への介入、個人情報扱いについては、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、万全を期して細心の注意を払った。

C. 研究成果

1) 「結核看護システム」の概要

本システムは保健所・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る。

【入力】治療開始時期から月毎の「菌検査情報」、「使用抗結核薬」、「副作用」、「服薬確認情報」および「DOTSタイプ」を入力していく。【出力】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・初回服薬情報別・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が出力される。【コホート観察】1. 全登録者一律の従来の病状・治療内容による6ヶ月・9ヶ月判定、2. 治療が6ヶ月・9ヶ月の判定期間の範囲内で

は終了せずに長期におよぶ場合や、「1」の結果が失敗・中断で再治療や延長して治療がなされる場合に、個々の状況に応じた新たな判定、3. 個別の理由で別の結果が妥当と思われる場合に、直接結果をリストより選択して入力する、以上必要に応じて3種類用意されている。

【保健所・医療機関のデータ移行について】保健所から医療機関へのデータ移行の場合は、まず保健所において医療機関の情報ファイルを作成し、その上で医療機関において、その退避したファイルを使用して、治療開始時期・患者分類コード・患者番号等を選択し必要な対象者を選び、データ移行が可能である。保健所においても、医療機関においても、管轄内の対象者の情報しかみることができないようになっている

2) 試行状況

平成19年秋から試行が開始され、3月時点では、6 県市の保健所で本システムに患者情報を入力し、コホート検討会を開催している。その結果、1. 入力項目が必要最小項目で使いやすい、2. システムの活用を通して、担当職員や医療機関、保健所のちがいがなく、様々な問題をもった患者に同じように効果的な患者支援が行いやすい、3. 問題を共通の視点で判断できるという利点があげられた。4. 入力項目に、服薬支援の対象・方法・確認と内容を明示することにより、何が大切かをはっきりと示し、普及することにつながってきたと思われる。また、5. 今回新たに入力項目 H に加わった「DOTS Partners」「服薬支援計画」「リスク評価」によって、今後必要な看護の視点の広がりが明確になったとの意見も寄せられた。

3) 治療成績

本システムに DOTS 情報を入力した 9 都道府県 26 保健所において本システムに患者情報を入力し、コホート検討会を開催している。入力の対象者は、喀痰塗抹陽性者のみ、肺結核患者のみ、肺外結核・潜在性結核感染症まですべて、また外国人患者のみを対象として入力しているなど保健所のニーズにあわせて様々であった。現在報告されている登録者のうち平成19年コホート肺結核患者 568 人の結果は、治療成功 (80.8% : 治癒 44.9、治療完了 21.8、その他 14.1)、死亡 (14.3% : 結核 6.2、結核外 8.1)、治療失敗 (2.5%)、脱落中断 (0.5%)、不明 (1.9%) であった。判定期間後継続治療をおこなったケースは、治療失敗となり継続治療をおこない治癒した 2 例を含めて 13 件で、肺結核患者 568 人全体でみると治療成功率は 81.3% と上昇した。入力項目で見ると治療成功率が最も低いのは、職業では「無職・その他」71.2%、性別は「男」80.2%、年齢は「80 歳以上」65.8% (死亡が多いため)、リスク評価は「過去の中断歴」42.9%、合併症は「腎障害」44.4% であった。DOTS タイプ「入院中 : 院内 DOTS + 外来治療中 : 地域 DOTS」の割合について見ると、初回の服薬情報では 91.7%、判定期間内の 2/3 以上しめている割合は 68.3% であった。

4) 治療終了者の予後

本システムの先行システムである「服薬支援システム」に平成 14~18 年 (県市によって多少差異がある) の間に搭載された患者合計 2964 人の治療終了後の状況を追跡した。現在集計解析の途上であるが、概況で見ると、治療成績で「治癒」、「治療完了」とされた者のその後の再発はそれぞれ

0.9%、0.8%に見られ、「治療失敗」の者の再発は1.8%と、明らかに高かった。

5) 医療機関外来と保健所との外来看護連携会の試み

平成18年(2006年)4月から平成19年(2007年)6月までに治療を開始していた外国人結核患者66例の治療成績は、治療成功(治癒+完了)59例(89.4%)、中断6例(9.1%)、帰国1例(1.5%)であった。中断の理由は「治療が長い(2ヵ月目、4ヵ月目)」、「妊娠」、「住居が転々とかわる」「3ヵ月後蕁麻疹」などであり、1例は全く連絡がつかなかった。4例はカンファレンスで対応方法を検討した結果、治療を再開し終了できた。

病型はⅡ型が3名、他全員がⅢ型、標準治療で開始している。発見方法は学校健診・職場健診・接触者健診がほとんどを占めており、自覚症状もなく軽症である。性別は男39例・女27例、年齢は20代が76.6%を占めていた。国籍別では中国と韓国をあわせて63.6%、他にミャンマー、ベトナム、モンゴル、タイ、スリランカ、台湾などアジアの国々が97%、職業では学生(日本語学校、専門学校、大学)が86.4%であった。参加保健所は、東京都および特別区、神奈川県、千葉県、群馬県、埼玉県などの近隣県市保健所であった。

DOTSカンファレンス開始前の治療成績によると外国人患者の治療中断率は14.2%(20例/141例)であり、その後のフォローで治療終了できたのは15%(3例/20例)であった。中断率を比較してみると、DOTSカンファレンス開始後は5%減少し改善が見られた。生活や就労が不安定な場合、未受診後の経過期間が長いほど患者への連絡が困難となる。特にDOTSカンファレンス

で「住居を転々とし電話番号の変更で連絡が取れない」「飲み忘れ」「受診が遅れた」など様々な事例を参加者全員で共有することが対応策のヒントにつながっている。参加者で、服薬が継続されていても治療継続を阻む何らかの要因を把握した段階で早期の対応が必要であることを再認識した。

外来DOTSカンファレンスの試行を通し、保健所・診療所双方で服薬支援や治療に関する情報を共有することによって、保健所間の外国人結核患者の対応の差が是正され、中断防止や早期対応につながった。課題をまとめると、治療継続を阻む要因が複数あることへの理解、薬局や日本語学校など関係機関との連携、外来DOTSカンファレンスの必要性、言語理解に対する早期対応、軽症・非感染性患者への支援の必要性などである。入院を要しない外来患者に対して地域DOTSでの患者支援は関係機関と保健所とのお互いの協働が今後ますます重要である。中断防止の観点から、対象を外国人患者だけでなく、日本人の若年患者を中心としたすべての患者へ拡大していく必要があると考える。

6) 服薬支援者の意識調査

日本版DOTSは患者の服薬支援を強化する具体的な方策として取り組み、規則的な治療の確保のための支援方法の開発、技術の向上などに成果をあげてきた。2005年の結核予防法改正時に規定され、徐々に普及の速度を増した。現在、見直しが進んでいる「結核医療の基準」において、外来での対面式服薬確認を前提とした間欠療法の導入が検討されている。そこで、直接患者と向き合い服薬確認を担う看護師・保健師

のDOTSに対する意識について明らかにした。

対象は平成17年から19年度の結核研究所研修を受講した983名（看護師319名、保健師664名）。看護師と保健師の結核業務年数は5年未満21.4%・22.8%、5～9年18.6%・28.0%、10～14年11.9%・12.5%、15年～19年12.4%・14.4%、20年以上28.6%・19.1%。方法：研修では結核の基礎知識と共に、DOTS事業の実際や事例演習、グループ討議を取り入れ、最終日に研修前と研修後のDOTSに対する意識の変化について、自記入式アンケート調査を実施した。【結果】研修後DOTSに対する意識が変わったと答えたのは、看護師78.7%、保健師87.2%であった。研修前と研修後のDOTSのイメージは次の通りである。

〔研修前〕看護師：「ただ薬を飲んでもらう、ただ目の前で飲ませることで終わっていた」「服薬確認の方法だけにとらわれていた」「地域DOTSにつなげるという視点がなかった」保健師：「飲んでいるか飲んでいないかということばかり白がいていた」「たぶん大丈夫という気持ちがあった」「きっと飲んでいるだろうと思い込んでしまっていた」「何度も確認するのは患者を信頼していないようで嫌だった」〔研修後〕「治療完遂までの支援であることを考え直す機会になった」「必要だから、もっと工夫してやってみようという考えが変わった」「患者が主体だということに気付かされた」。患者の服薬支援に当たる看護師や保健師の研修を通してDOTSに対する意識が変わったと答えた割合は、例年ほぼ同じであった。DOTSによる服薬確認が常業務化し、スタッフが交代する中で、「結核患者の確実な治癒」と

いうDOTSの原点が忘れられている状況が自由記載の意見の中に伺われた。動機付けすべきは治療提供者側であることから、恒常的なスタッフ教育の必要性が示唆された。アドボカシーとして、引き続きDOTS拡大に向けた当研修の強化に努めたい。

7)「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。この基本構想の下に、策定作業は結核病学会保健看護委員会に引きつがれている。8)「結核看護システム」の定着とよりよい活用を広い確度から図るため、システム利用者の相互研鑽と情報交換を目的としたフォーラム(メーリングリスト)を結成した。

D. 考察

世界的に多剤耐性薬剤耐性、さらには長多剤耐性結核が重要な対策課題となっている現在、日本においても質の高いDOTSの実践を通してこの課題に対応しなければならぬ。折から、法的な体制も整ったこと（とくにDOTSのために患者については感染症法第53条14、15）、民間側でも「ストップ結核パートナーシップ日本」が結成され（2007年11月）たことなど、DOTS推進を軸とする結核対策強化には好条件となっている。しかし一方で「医療崩壊」「格差社会の進行」など結核問題や対策を悪化させる要因も深刻化している。

この時期にあたり日本版DOTSの拡大は結核対策上の重大な使命であり、本分担課題はそれを具体的に進めるための戦略であると考えられる。

今年度は平成15年度に開発した本シス

テムの先行システムを改訂し、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た。

本システム自体は治療情報処理のための一つのツールに過ぎないが、これは具体的な媒体として試用する現場の職員に対してDOTSという服薬支援活動に対する意識や知識を深める重要な機会を提供したと考えられる。

E. 結論

「結核看護システム」を普及し、「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・分析を検討していき、このシステムの情報処理を通して、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ていきたい。

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、加藤誠也、森 亨：質の高い患者支援をめざして(その2)・・・「結核看護システム」の活用 結核 83(3) :

94 2008

- (2) 山内祐子、永田容子、小林典子、加藤誠也、森 亨：『結核看護』DOTS拡大にむけて-IV：「結核看護システム」の活用を通して 日本公衆衛生学会誌 55 (10) : 583 2008
- (3) 永田容子、山内祐子、小林典子、加藤誠也、森 亨：『結核看護』DOTS拡大にむけて-V：「結核看護システム」を医療機関で試行して 日本公衆衛生学会誌 55(10) : 584 2008
- (4) 永田容子、山内祐子、小林典子、山下武子、加藤誠也、森 亨：質の高い患者支援をめざして(その1)・・・「服薬支援看護システム」5年間のまとめ 結核 83(3) : 324 2008
- (5) 成田友代・小林典子：地域DOTSの展開. 第83回総会シンポジウムV. 題84回日本結核病学会. 東京、2008

2. 論文発表

- (1) Mori T, Kobayashi N: Tuberculosis treatment in Japan: problems and perspectives - How to expand the Japanese version of DOTS. JMA (accepted)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
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

研究分担者：

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. 2006年に発症した年間多剤耐性結核患者数と調査時点での多剤耐性菌持続排菌患者数を全国結核施設にアンケート調査した。前者は93例、後者は103例で、2002年療研の薬剤感受性検査から推定された数値（約100例および200例）と概ね一致していた。多剤耐性中の超多剤耐性結核患者数は12例および44例で、全体的には療研の割合（30%）と同等であった。
 - ① 218施設のうち15施設はすでに無床となっており、全結核病床は6022床であった。
 - ② 2006年に新規入院となった多剤耐性結核症例は93例（男性71、女性22）、このうち12例がXDRであった。新規に多剤耐性と診断された76例のうち31例が初回治療、45例が再治療で、治療開始約1年後の時点で、MDRでは菌陰性化64%、死亡率7.2%だが、XDRでは菌陰性化率も死亡率も43%と治療は困難である。
 - ③ 調査時点で持続排菌がみとめられている103例では43%がXDR、77%が発症2年以上の慢性排菌者である。これらの持続排菌者のうちの19症例が外来治療をしており、約半数は菌量が少ない症例であるが、半数は入院拒否している患者であり、感染コントロールの上で問題が大きい。
 - ④ 年間の多剤耐性結核発症者数は93人、持続排菌している多剤耐性結核患者数は103例で、トータル196例中XDRは56例で28.6%となった。
 - ⑤ これらの患者は近畿地方、関東地方に多く分布しており、66%は国立病院、28%は公立病院、11%は民間病院で治療されていた。
2. 多剤耐性結核診療システムガイドラインを作成した。
 - ① 外来診療体制；
排菌患者は入院治療が原則であるが、入院を拒否している患者に対しての外来治療は一般患者と別の時間帯や場所を確保しなければならない。患者にはマスク着用、排菌患者用陰圧室で診察を行い、レントゲンなどは排菌専用の検査室が望ましい。保健所とも協議し、入院指導を行い、自宅生活での他人への感染予防の確認、指導など行う。また外来までの交通手段は自家用車などを使い、公共交通機関は避けなければならない。
 - ② 入院診療体制；
MDR-TB患者は感染防止のための設備を備え、かつ長期の生活に適した設備をもった個室を備え、DOTを実施し、適応があれば外科治療も可能な専門医療機関で治療すべきである。医療チームは、副作用の発現に細心の注意を払うとともに、治療期間が長期に及ぶこと、治療の成功率が必ずしも高くないこと、副作用の早期発見方法、

排菌の推移、治療効果など患者やその家族に繰り返し説明し、治療が完了できるように、保健所なども協力し、観察していくことが大切である。

3. 多剤耐性肺結核に対する外科療法のガイドラインを作成した。
 - ① 外科療法の対象
外科療法の対象は空洞性病巣である。また可能ならば径 2cm 以上の結核結節も切除をした方がよい。
 - ② 外科療法の適応
適応は以下の 3 項目を満たす場合と考える。①空洞性病巣が切除可能範囲内に限局している。②心肺機能上耐術である。③使用可能抗結核薬が多く残っている。さらに補足的事項として、1)排菌源病巣を含む一側荒蕪肺は全切すべきである、2)径 1cm 以下程度の散布性結核病巣を遺残させても空洞病巣を切除すれば排菌を停止させることは十分可能、3)両側空洞例に対しても肺機能上耐術であれば 2 期的に両側手術を考慮して良い、4)低肺機能で肺切除におけるリスクが高い肺尖部空洞性病巣に対しては胸郭成形術を検討する、5)大量排菌例では空洞切開により排菌量を減少させることも選択枝の一つである、の諸点を挙げておきたい。
4. 結核診療における迅速 RFP 耐性遺伝子検査の有用性を明らかにした。
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 1 週間以内に多剤耐性結核を疑い、陰圧個室に隔離する体制の構築を行った。
5. ①高齢者結核の現状および結核標準治療の副作用と在院日数に与える影響を検討した。
PZA を含む 4 剤治療群と含まない 3 剤治療群の副作用に差はなかった。しかし両群で薬を中止または変更した約 40%は標準治療法に戻せなかった。また副作用のあった症例の平均在院日数は 84 日と延長した。次に当院での平成 18 年-19 年の 2 年間の新規肺結核患者の 70 歳以上の割合が 70%と高い。高齢者ほど、また副作用や、介護・受け入れ先などの理由で入院期間が延長する。②四国の結核病床を有する国立病院機構施設の現状・問題点を検討した。四国 4 施設での多剤耐性結核患者数は 2 例と少数であった。合計平均患者数、平均在院に数はそれぞれ減少した。入院期間短縮を阻む問題点では高齢者で、排菌量、病型、家族や転院先の施設・医療機関の受け入れなどがある。
6. 当院受診患者 167 名において、16 組の患者がクラスター形成をしていた。他はクラスター形成していない。クラスター形成していない多剤耐性結核患者は治療失敗による多剤耐性結核と仮定。おのおののクラスターにおいて治療失敗例で多剤耐性結核化 (secondary MDR) が 1 名存在、他は感染により多剤耐性結核発病 (primary MDR) と仮定する (実際は全てが Primary MDR の例もある) と治療失敗による多剤耐性結核患者は 95 名 (実際はもっと少ない)、感染による初回多剤耐性結核患者は 72 名となった。
福岡東医療センター 8 株、埼玉東病院から提供を受けた 31 株中それぞれ 1 株ずつが当院保有の菌株と一致した。また愛媛病院からの家族内発生した菌株は、当院のクラスター形成菌株と 16 領域のうち 1 領域のみ異なる類縁菌株であることが判った。
上記結果より、MDR-TB ならびに XDR-TB は、治療の失敗により個々に作られるのみならず、感染により発病拡大していることが推測され早急な感染防止対策が望まれること

が判明した。今回、我々の研究にて多剤耐性結核の感染発病が予想以上に多く、しかも九州、関東地方に16VNTRにて同一株が存在する事がわかった。

7. 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80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。

さらにリコンビナント15K Granulysinをマウス生体内i.p投与により強力な結核治療効果を得た。またin vitroのキラーT細胞誘導の系で15K GranulysinはIL-6やIL-2と相乗的にキラーT細胞の分化を誘導した。granulysinは結核菌を直接殺傷する効果以外に、キラーTの分化誘導を介して抗結核作用を発揮することが示された。

A. 研究目的

1. 2000年以降、多剤耐性菌に加えさらに広範な薬剤に耐性を示す超多剤耐性結核が注目されるようになった。2002年療研による全国結核菌株薬剤感受性検査では3122株のうち60株が多剤耐性(MDR)、そのうち17株が超多剤耐性(XDR)であった。多剤耐性菌の割合1.9%は諸外国に比較すると中等度であるが、そのうちのXDRの割合28.3%は非常に高値で、しかも半数が初回耐性であったという。これは全国から収集した結核菌ベースの薬剤感受性調査に基づくものであるが、大きな危惧を抱かざるを得ない結果である。臨床ベースの実態と合致するものであるかを確認するため、全国結核医療施設の情報を収集し検討した。
2. 多剤耐性結核患者の新たな発生の抑制、また二次感染予防のために、外来および入院治療管理についての耐性結核診療システムのガイドライン作りは必要である。
3. 結核が克服されたのは強力な化学療法が発達したため、薬剤耐性菌の存在はその状況を脅かす事態である。特に現在

の短期化学療法の要であるINHとRFP両剤耐性(多剤耐性結核)は現在でも難治であり、その対策は急務となっている。結核菌の薬剤感受性は薬剤含有培地上での培養状況により決定する方法が従来から用いられている。現在世界的に標準となっているのは、卵培地上でのコロニー数を比較する比率法である。他に液体培地を用い迅速に薬剤感受性を判定する方法もある。しかし培養法を用いる薬剤感受性検査は生物学的アッセイ系であるため、過大評価(本当は感受性なのに耐性と判定する)と過小評価(本当は耐性なのに感受性と判定する)が避けられない。我々は小川比率法(ウエルバック)と液体培地法(MGIT960)ではRFP感受性であるが、臨床経過からRFP耐性が疑われた症例、ウエルバックやMGIT960の結果が動揺する例のRFP感受性を確定するため、RFP耐性遺伝子(rpoB)の変異の有無を検討した。また院内感染対策の一環として、ガフキー陽性かつPCR TB陽性例に同法を応用し、多剤耐性結核を疑い、早期に陰圧個室に隔離する制度を構築した。

4. 既に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を行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。

5. 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。
6. 多剤耐性結核に対する外科治療は有効であり、全国の病院に普及させる。多剤耐性結核外科治療ガイドライン作成が必要である。
7. 多剤耐性結核の新治療方式の開発：これまで明確な成果の上が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際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。（図 3）したがって、①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③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 ④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。（表 5）

B. 研究方法

1. 昨年度、全国に結核病床を有する医療施設（270 施設）に対して、2007 年 7 月調査票 1）及び 2）を送付し、2007 年 12 月までに回収した。調査の内容は、1）、2006 年 1 月から 12 月に新規に入院し、多剤耐性結核と診断された症例数と各症例について年令、性別、過去の結核治療歴、薬剤感受性結果、治療内容、転帰等、2）、1）の該当症例以外に調査時点 2007 年 7 月時点で、排菌が止まらない症例（概ね 3 ヶ月 1 回以上培養陽性となるものとした）数と各症例について 1）と同様な調査項目に加え、発症からの期間、入院治療か外来治療か等についてであった。上記の調査票は 218 施設から得られた（回収率 80.7%）。今年度は得られた調査票を集計し、解析した。持続排菌症例 103 例のうち 19 例が外来治療していたので、この 19 例についてはその背景や事情について追加調査を行った。

調査票の個別症例は施設と報告者の整理番号で取扱い、個人情報には可及的に回避するよう工夫した。

また年令、性別、薬剤感受性パターン等を照合して登録の重複を避けた。

2. ウエルバックと 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の 4 プローブ (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。
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を行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. 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。
 5. 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。
 6. 5k 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. tuberculosis* 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。
 7. リコンビナント 15K Granulysin 蛋白を *in vitro* のキラー T 細胞分化誘導後、(1) マウス spleen cells (BALB/c)+EL-4_{mur} にリコンビナント 15K Granulysin を溶かし 5 日間培養し、⁵¹Cr 法でキラー T 活性を測定した。キラー T 活性増強効果でキラー T 分化活性を測定した。(2) ヒト PBL (末梢血リンパ球)+CESS (アロ腫瘍細胞)_{mur} の系にリコンビナント 15K Granulysin を添加し 5 日間培養し、⁵¹Cr 法でキラー T 活性を測定した。
- C. 研究結果
1. ①218 施設のうち 15 施設はすでに無床となっており、全結核病床は 6022 床であった。
②2006 年に新規入院となった多剤耐性結核症例は 93 例 (男性 71、女性 22)、このうち 12 例が XDR であった。新規に多剤耐性と診断された 76 例のうち 31 例が初回治療、45 例が再治療で、治療開始約 1 年後の時点で、MDR では菌陰性化 64%、死亡率 7.2%だが、XDR では菌陰性化率も死亡率も 43%と治療は困難である。(表 1) (表 2) (図 1)
③調査時点で持続排菌がみとめられている 103 例では 43%が XDR、77%が発症 2 年以上の慢性排菌者である。これらの持続排菌者のうちの 19 症例が外来治療をしており、約半数は菌量が少ない症例であるが、半数は入院拒否している患者であり、感染コントロールの上で問題が大きい。(表 3)
④年間の多剤耐性結核発症者数は 93 人、持続排菌している多剤耐性結核患者数は 103 例で、トータル 196 例中 XDR は 56 例で 28.6%となった。
⑤これらの患者は近畿地方、関東地方に多く分布しており、66%は国立病院、28%は公立病院、11%は民間病院で治療されていた。(図 2) (表 4)

表1 Newly admitted cases with MDR-TB in 2006

	New case N=31	Previously treated with TB N=45	Previously treated with MDR-TB N=16	Unknown N=1
N=93				
MDR-TB (XDR-TB)	31 (1)	45 (6)	16 (4)	1 (1)
With operation	3	1	1	0
Outcome				
Conversion to negative	21	26	7	0
Still positive	7	13	6	0
Unknown	3	6	3	1
Died	2	6	4	1

In 2006, 93 patients with MDR were newly admitted to hospitals and 12 cases of them were XDR-TB. Outcome on filling out the questionnaire (almost 12 months after admission) were 56.9% with conversion to negative, 28.0% with still positive and 14.0% with died. 12.9% of patients with MDR-TB had XDR-TB.

图1 Distribution of newly admitted patients with MDR-TB

New cases with MDR-TB were mainly found in younger population but previously treated cases in elder population.

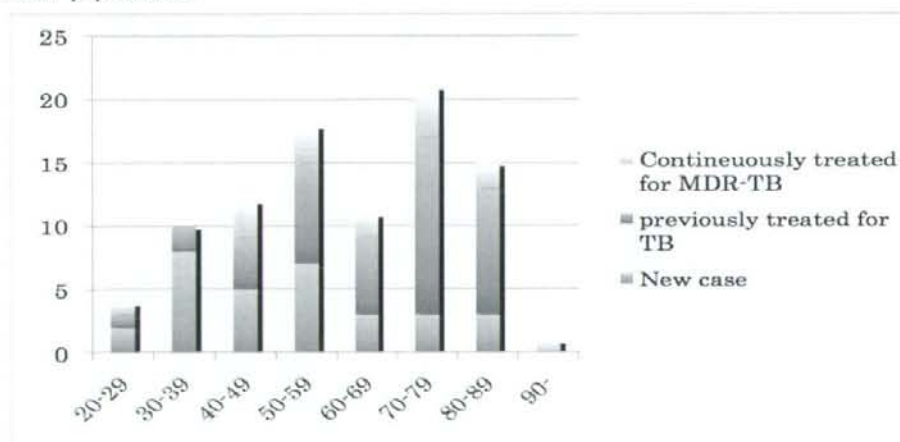


表2 Outcome of 76 newly diagnosed MDR-TB cases

Cases with XDR were difficult to have conversion to negative and in higher rate to die.

	New case N=31	Previously treated with TB N=45	XDR-TB N=7	Other MDR-TB N=69
Conversion to negative	21 (67.7%)	26 (57.8%)	3 (42.9%)	44 (63.8%)
Still positive	7	13	3	17
Unknown	3	6	1	8
With operation	3	1	1	3
Died*	2 (6.5%)	6 (13.3%)	3 (42.9%)	5 (7.2%)

*Cause of death was not only Tuberculosis.