

MIRU を会わせた 16 領域の VNTR(16VNTR)が多剤耐性結核の分子疫学解析に有用であると発表しているが、近年 Supply 等により 15/24-optimized MIRU VNTR が発表された。

Table. VNTR の歴史

1992	Hermans: Polymorphic tandem repeats の存在
1994	Goyal: KatG 遺伝子上流の繰り返し配列での型別
1998	Frothingham: ETR 6 領域による VNTR
2000	Supply: 12MIRU 領域による VNTR
2002	Roring: QUB 領域(1451c,1895,3232,3336,4156c)
2002	Le Fleche:Mtub 領域
2002	Skuce: QUB 領域(5,11a,11b,15,18,23,26)+ETR VNTR
2003	西森敬: 16(ETR+MIRU) VNTR
2006	Supply: 15/24 MIRU-VNTR

(1). CDC. MMWR. 2006 Mar 24;55(11):301-5.

(2). WHO. Wkly Epidemiol Rec. 2006 Nov 10;81(45):430-2.

- (1) 大阪において感染による多剤耐性結核菌発病の概算
- (2) 全国規模の多剤耐性結核菌データベースを作成するにあたって、九州地区、四国地区、関東地区のそれぞれ一施設の多剤耐性結核菌株を入手し当院における大阪多剤耐性結核菌株群との比較。

B. 研究方法

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。

C. 研究結果

#1 大阪において感染による多剤耐性結核菌発病の概算
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。

#2 全国規模の多剤耐性結核菌データベースを作成するにあたって、九州地区、四国地区、関東地区のそれぞれ一施設の多剤耐性結核菌株を入手し当院における大阪多剤耐性結核菌株群との比較。

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。多剤耐性結核対策として、単剤加療や、加療中断による新たな耐性獲得を作らないことが重要であるが、今後は多剤耐性結核、特に高度多剤耐性結核(XDR-TB)を感染・蔓延させない対策も非常に重要になる。MDR-TB、特にXDR-TBは、感受性結核とは別の強化された対策が必要である。

D. 考察

石川班坂谷分科会にて薬剤感受性結核菌の分子疫学解析を行っている。同時に、多剤耐性結核菌の遺伝子もしくは死菌を輸送してもらい分子疫学解析を行う。

MDR-TB/XDR-TB 接触者ハイリスク群である多剤耐性結核病棟勤務者のQFT解析を行うとともに現在の安全基準が感染を予防できるか否かを検証する。

行政施策への貢献の可能性:

今回、我々の研究にて大阪におけるMDR-TB/XDR-TB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り全国規模でのMDR-TB/XDR-TBの分子疫学解析を含めた監視・感染防止体制が必要である。

多剤耐性肺結核、特にXDR-TBは、感受性結核菌に比べ適切な治療法が無いばかりではなく、現時点では治療法よりもいかに感染を防ぐかという公衆衛生学的手法に依存することの大きい疾患である。分子疫学解析を用いる事により新たな感染拡大を防ぐ事が望まれるが、今回15-optimized MIRU VNTRはより少ない解析領域にて高い解像度が得られた事により有用であると判断する。

結核の感染、発病は年単位で起こる事が多く、十年以上たってから発病する事も報告されている。なるほどIS6110 RFLPには、過去の膨大なデータの蓄積がある。しかしながら再現性の低さならびにそれから派生する解像度の高さを考慮するとIS6110 RFLPでは、過去のデータの中から目的とする菌株を抽出出来ない可能性がある。従って結核菌データベース構築の際、デジタルデータであるVNTRの方が過去の膨大なデータからのスクリーニング比較という点でIS6110 RFLPよりも優れていると考えられる。また、全国規模の結核菌データベース構築もIS6110 RFLPから16VNTRへ切り替えを考えなければならぬ時が来ていると思われる。

多剤耐性肺結核は、感受性結核菌に比べ適切な治療法が無いばかりではなく治療費が高く、さらに入院日数も長い。また、治療終了後も社会復帰が難しく、患者本人だけではなく社会的にも経済的損失が大きい。従って、現時点では治療法よりもいかに感染を防ぐかという公衆衛生学的手法に依存することの大きい疾患である。多剤耐性結核は不適切な治療にて作らない事が大前提の一つであるが、四剤による標準化学療法¹の提唱ならびに啓蒙にて新たな耐性化は減少している。それよりも今後は多剤耐性結核そのものの感染による初回多剤耐性結核が問題になってくると予想される。不適切な加療による多剤耐性結核菌は耐性度も低い事が多く、まだ加療が成功する可能性があるが、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と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

る(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) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。

分担研究者：

西村 一孝 NHO愛媛病院 院長

阿部 聖裕 NHO愛媛病院 統括診療部長兼呼吸器科医長

研究要旨：

- (1) 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。
- (2) 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であると考える。

A. 研究目的：

結核医療の問題点は、高齢化、多剤耐性結核の予防・治療、副作用の問題、入院期間の長期化などが挙げられる。当院での現状や四国の結核病床を有する国立病院機構施設の現状・問題点を明らかにすることは、日本全体の結核医療の問題点を考える一助になるとと思われる。この研究では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、②四国の結核病床を有する国立病院機構施設の現状・問題点を検討する。

B. 研究方法：

- (1) ①当院での平成16年4月から19年10月までに結核病棟に入院した結核患者のうち標準治療法を行った223例について副作用の頻度、問題点、在院日数への影響などを検討した。また平成18年、19年における高齢者結核患者の当院での現状を検討した。
- ②呼吸器ネットワークを利用して、高知・東徳島病院・高松東病院・愛媛病院の施設の現状、問題点を検討した。また新退院基準以降の当院に置く在院日数の変化や問題点を検討する。
- (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。

C. 研究結果：

- (1) ①PZAを含む4剤治療(A群)は107例(平均年齢62.7歳)、PZAを含まない3剤治療(B群)は116例(平均年齢79.4歳)で、A群での副作用は22%、B群23%であった。薬を中止または変更した51例のうち、標準治療法に戻せなかったものは23例であった。副作用のあった症例の平均在院日数は84日であり、無い群(57日)に比べ長かった。また、当院での平成18年—19年の2年間の新規肺結核患者の70歳以上が約70%であった。

他疾患治療中に肺結核と診断された例が半数見られた。高齢者になるほど入院期間の延長が認められた。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ことが挙げられた。

②4施設での平成20年12月現在、多剤耐性結核患者数は2例であった。4施設の合計平均患者数は結核患者の減少、病床数の減少に伴い平成15年、17年、19年でそれぞれ136、117、85であった。また4施設の平均在院日数は平成15年、17年、19年でそれぞれ78日、67日、59日であり減少傾向を示した。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。

- (2) (1)平成19年12月現在で、活動性肺結核病床数は192床、その中の多剤耐性結核病床数は73床である。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人と減少を示している。4施設全体で多剤耐性結核患者数は7例であり、増加は認めていない。新退院基準が設けられ、4施設全体の平均在院日数は平成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。入院期間短縮を阻む問題点として、高齢者の問題が挙げられた。4施設で70歳以上の高齢者は約80%であり、介護の問題があり退院後の受け入れ先がみつからないことに各施設とも苦労している。病院・結核病棟の取り組みとして、クリニカルパスの使用、外の医療機関・施設への啓蒙など工夫が見られている。四国呼吸器ネットワークを通して、私達は結核患者の診断・治療・管理・病棟運営などの現状や問題点に対して、新しい対応の必要性が求められていることを認識させられた。
- (2) 平均在院日数は平成16年が88±30日(中央値87)で、一方平成17年度は68±35日(中央値65)で短縮していた。患者背景には大きな変化はなく、在院日数の短縮は新退院基準の効果であることが示唆

された。また退院の妨げる因子として、年齢、排菌量、病型があり、また家族や転院先の施設・医療機関の受け入れの問題は残された。

(3) 愛媛県内の医療機関の内科系医師を中心に90人にアンケートを送り、66人から回答を得た(73.3%)。アンケートの内容は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であった。A基準で退院することへの不安は68%と強く、B基準でも46%であった。B基準での転院や介護サービスの受け入れに関しては60%が不安であると回答した。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。また同様のアンケートを後方支援医療機関、サービス機関にも行った。愛媛県内の後方支援医療機関、サービス機関の80施設から回答を得た(59.7%)。A基準で在宅に退院に関しては、不安を感じるという解答は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られた。不安な項目は医師と同様であった。これらを解決するためには結核医療の中心的病院による啓蒙や、地域全体でのDOTSを含めた支援の推進とともに、新退院基準の有効性を検証していく必要があると考える。

D. 考察：

結核医療の現状や問題点を日本全体で考えることは重要であるが、地域による患者背景や社会的要因の差が認められることより、地方行政単位での個別な分析も必要である。そのためにもネットワークを利用した詳細な分析・検討は重要であると思われる。また新感染症後の患者対応や施設での在院日数の影響などの変化も新退院基準の検証も踏まえて検討する必要があると考える。

E. 結論：

結核治療において、高齢者問題、副作用対策は重要な課題である。また結核患者の減少、結核患者数の減少により病棟運営や病院経営など多方面にわたる問題がある。今後も地域でのネットワークを通じて情報や問題を共有し解決にあたることが大切である。日本全体および地域別の結核医療の現状を明らかにすることはより有効な行政の対応を可能にする可能性があると考えられる。

感染防御細胞内での多剤耐性結核菌遺伝子検出に関する研究

研究協力者：

江田良輔 山口宇部医療センター 診療統括部長
福永 肇 山口宇部医療センター 研究員

研究要旨：生体の感染防御は液性免疫や獲得免疫で行なわれるが、病原菌を最初に認識するメカニズムとして自然免疫の役割が重要である。食細胞といわれる白血球やマクロファージを喀痰や病理組織標本から取り出し、その細胞内の細菌遺伝子や薬剤耐性遺伝子を検出する方法を開発した。これを用いて肉芽腫に封じ込められた結核菌が多剤耐性結核菌に変異する発生メカニズムを解明する方法を確立した。

A. 研究目的

再興感染症としての結核は、多剤耐性結核菌の蔓延や院内感染としての発生などの要因で注目されている。なかでも多剤耐性菌である場合には、適切な治療がなく早期に隔離することが必要である。しかし、多剤耐性結核菌の発生にはいくつかの不明な点が存在している。一つには、水平感染するような多剤耐性結核菌排菌患者が周囲に存在しないにも関わらず、ある日突然、多剤耐性菌に変化すること。二つ目は、糖尿病などの基礎疾患に結核を併発した患者から検出されることが多く認められることである。このことは、多剤耐性結核菌は、水平感染だけではなく内因性に起因したメカニズムによって発生する可能性を有しているものと考えられる。我々は、肉芽腫中に閉じ込められた結核菌がMIC以下の抗結核薬に長期間接することにより耐性化することを試験管モデルで証明してきた。この現象が肉芽腫に取り囲まれた組織や生体マクロファージ内で起こりうるかを検証するため、1つの貪食細胞を採取することができるマイクロダイセクション法と遺伝子変異の定量検出が可能なマイクロアレイ法を開発した。

B. 研究方法

グラム染色標本で確認される白血球およびマクロファージをマイクロダイセクション装置 (Nippon) のレーザーで切り取り、ガラスビーズ等の物理的破砕とアルカリ SDS による溶菌試薬を加え 65°C、45 分反応させ、

緩衝液で中和させ核酸抽出を行った。更に微量な遺伝子をランダム・プライマーと Phi29 DNA ポリメラーゼで増加させた。これに肺炎原因菌 9 種および MRSA 薬剤耐性遺伝子 (mecA) を検出するプライマーセットを用いた定量的 Multiplex PCR を行い、定量増幅した PCR 産物をマイクロアレイで検出した。マイクロアレイ検出はピオチンラベル d-Utp を cy 3 標識ストレプトアビジンで行い、マイクロアレイスキャナーで画像をコンピューターに取り込み遺伝子解析を行った。

(倫理面への配慮)

研究対象として患者喀痰からの病原細菌の薬剤耐性遺伝子であるため、直接的な倫理面の問題は生じてこないと思われる。しかし、患者情報の守秘義務の励行に努めた。

C. 研究結果

マイクロダイセクションでは1個の白血球、1個の細菌さえも取り出せることが可能であった。また、核酸抽出に関しては微小なダイセクション・サンプルを用いるため、抽出効率が優れていて、洗浄操作により核酸が脱落しない方法を採用することにより 48% の抽出効率を実現することができた。ランダム・プライマーを用いた遺伝子増加法はヒト培養細胞である HeLa 細胞の GAPDH 遺伝子や細菌の 16S RNA を同等 (100 倍前後) に増加させることが判明した。定量的 Multiplex PCR はサンプルに含まれている 10 種の遺伝子を同時に定量的に増加させることが可能であった。

D. 考察

感染症は生体と病原微生物が織り成す免疫反応であるが、薬剤耐性菌の出現は治療に起因した医原的な問題である。薬剤耐性菌の解決手段として今までは新たに開発された薬により問題を解決してきたが、世界中で蔓延している多剤耐性菌による感染症の解決には的確な診断法と治療法の確立が求められている。我々の研究で多剤耐性結核菌の発生

場所として生体の最終的な免疫反応である肉芽腫に封じ込められた結核菌が耐性化するのではないかと想定しているが、今までは測定手段が存在しないため証明することが困難であった。今回、開発したマイクロダイセクション法と定量的マイクロアレイを用いることにより新たな知見が見出されることが期待される。

多剤耐性結核診療システムの確立

1. 研究の意義：

毎年結核発症者の約 1 % が多剤耐性である。過去の不確実な服薬や中断による耐性獲得であったが、外来性再感染や初回感染発病例が増加してきている。

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が、入院すら同意しない患者もいる。

そのような患者の治療管理については外来管理ガイドラインなどが必要と考えられる。

2. 研究の目的

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. 研究成果：

MDR 治療、予防法：

治療は、結核菌に有効とされるフルオロキノロン薬を含めた感受性のある抗結核薬を 4 剤（できれば 5 剤）以上併用して治療することが望まれる。

早期発見、早期治療に努める。入院管理においては、感受性検査が判明するまでは個室管理を行い院内感染を予防する。

RFP 耐性菌の迅速診断：

MDR-TB 接触者、結核治療歴、外国人入国者などリスクがあると思われる対象者は、液体培地による感受性検査や結核菌 *rpo* 遺伝子の変異検出を早期に行い、MDR-TB としての処置が遅れないことが望まれる。

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。

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、保健所などとも協力し、観察していくことが大切である。

4. 新たな課題：

長期入院の可能な病室，病棟設計等、患者の環境整備が不可欠である。

種々の合併症のある患者においてはそれに対応できる医療施設が非常に限られている。

5. 行政施策への貢献の可能性：

耐性結核診療システムにおける耐性結核患者外来および入院ガイドラインは耐性結核患者の診療をスムーズに行う指標となる。

多剤耐性肺結核に対する
外科療法のガイドライン

耐性肺結核(特に多剤耐性肺結核)に対する外科療法の評価

1. 作製者(中島由槻)の前任施設結核予防会複十字病院における外科治療成績

① 多剤耐性肺結核

1) 1985年～2005年3月の多剤耐性肺結核83症例に対する93回の肺切除について検討。

1. 症例の背景因子

- ・ 男 73回切除(66例)、平均45歳(22～66歳)
女 20回切除(17例)、平均38歳(23～59歳)
- ・ 術前画像所見(N=93)
学会病型1～2型 94%、 3型 6%
両側空洞 18%、
両側結核病巣 69%、 片側病巣 31%
- ・ 耐性薬剤数(N=92) 平均5.4剤(2～11薬剤)
- ・ 手術時喀痰内結核菌陽性(N=73) 陽性 63%
- ・ 術前合併症
糖尿病 38%、 肝障害 13%

2. 切除術式(N=93)

- 右 50回、 左 43回
- 上葉切除±S6区部切除 57%
中葉または下葉切除 2%
区域切除 12%
全切除 29%

3. 術後合併症

- 手術死亡 無し
- 術後遷延気腫 20%(うち気管支断端瘻 2%)
- 術後膿胸 9%
- 術後急性呼吸不全 2%
- 術後多量出血 2%
- ・乳び胸 3% ・術後肝障害 3%

4. 切除成績

- 術後排菌継続 83例 93回切除のうち2例2回切除後
術後1ヶ月以内排菌陰性 81例 91回の切除後
- 排菌陰性 81例 91切除後の再排菌 9例 10切除後
肺切除後再排菌率 11.0%(10/91)
- 最終的治癒率
肺切除後排菌継続 2例 2回切除+切除後再排菌 9例 10切除、合わせて 11例 12切除後のうち、再切除 5例と他の薬剤追加 2例で最終的に排菌が停止。排菌停止が得られなかったのは 4例 5切除後。切除後1年以上追跡可能な 80例中 76例で最終的に排菌が停止し、最終的治癒率は 95%(76/80)。

5. 肺切除後再排菌に関与した因子の検討(χ^2 検定)

術前排菌継続($p<0.01$)、術後膿胸合併($p<0.01$)、

耐性薬剤 6剤以上($p<0.05$)、残存肺空洞性病変遺残($p<0.05$)、術後気腫遷延($p<0.05$)

肺内遺残病巣については、肺切除後少なくとも最大径 1 cm以下の被包化病巣からの再燃は、最長 10年以上の追跡例を含め全く経験していない。いっぽう径 2 cm以上の被包結核結節遺残例では、2症例で結節の洞化を認め、そのうちの1例は明ら

かに洞化により再排菌が生じた。また肺葉切除、肺区域切除に際し、遷延性気腫と肺実質切断面結核病巣露出が原因と考えられる膿胸→再排菌例も経験した。

6. 切除病巣内結核菌の検索結果

術前喀痰結核菌塗抹および培養陰性 32 例中切除空洞性病巣内結核菌塗抹または培養陽性 17 例(53%)。喀痰塗抹または培養陽性 53 例中病巣内塗抹または培養陽性 43 例(81%)

7. 両側肺切除例

両側肺葉切除 1 例、肺葉切除・区域切除 4 例。5 例中 4 例で治癒。

2) その他の外科療法

1. 胸郭成形術

肺切除を施行し得なかった 7 例の胸郭成形術施行例中 6 例で治癒。これら症例では術前の抗結核化学療法で菌量の減少が大幅にみられ、かつ胸郭成形により十分な空洞の虚脱が得られていた。

2. 空洞切開術

空洞切開術施行 5 例中 3 例で術後 3 ヶ月以内に喀痰塗抹が陰性化。

② 多剤耐性結核性膿胸

多剤耐性結核性膿胸、特に慢性膿胸のみの外科療法に関するまとまった報告はない。筆者は肺結核症例と膿胸症例の外科療法は分けて検討すべきだと考えている。その理由は、病巣が肺胸膜に包まれた状況では、肺胸膜（癒着している壁側胸膜も含まれるが）を目標に切除することで切除後の死腔の汚染を極力回避することが出来るが、膿胸（胸腔内感染）では壁側胸膜から胸膜外結合織を目標にしても膿胸嚢を損傷することなく完全に摘出することが困難な場合が多く、摘出後の死腔汚染は免れないからである。

1) 1985 年～2005 年 3 月の多剤耐性慢性結核性原発性膿胸 12 例の検討

術式と治療成績のみ検討した。

1. 術式

膿胸腔開窓術後間質性肺炎の悪化で4ヶ月後に死亡し、何らかの根治手術を為しえなかった1例を除いた11例では、6例で根治手術前に菌量の減少や感染状態の改善、対側吸引の防止等の理由で膿胸腔開窓術が施行され、2例でドレーン留置洗浄が施行された。上記11例の根治術式は、胸膜肺全切除5例、胸膜下葉切除または中下葉切除に剥皮・筋肉充填

・胸郭成形等を組み合わせたのが4例、開窓後結核菌が消失しかつ膿胸腔が縮小したため、気管支瘻閉鎖+有茎広背筋弁充填+胸郭成形を施行したのが1例であった。

治療成績

おそらく術中食道筋層の損傷に気付かず、術後早期の摂食で食道破裂が生じた胸膜肺全切除1例を術後29日目に失った。その他の10例では最終的には結核性膿胸の根治が得られている。しかしこれら11例の術後合併症について根治手術前の処置によって検討すると、何らかの菌量減少処置をしなかった3例では全例術後に創感染、食道破裂・膿胸、胸腔内出血等の重大な合併症が見られており、胸腔ドレーン留置の2例では1例に一過性の呼吸不全と化膿菌による膿胸が合併した。これに対し根治手術前処置として開窓をした6例では、根治術後1例に気管支断端瘻・膿胸、1例に胸膜皮膚瘻が生じたがそれぞれ再手術にて治癒し、その他の4例は特に大きな合併症もなく順調に経過した。すなわち少数例の検討ながら多剤耐性慢性結核性膿胸症例でも、まず開窓術、少なくともドレーン誘導術にて膿胸腔内菌量の減少（と対側吸引の防止）を図ることで、胸膜肺切除術、膿胸嚢摘出・肺剥皮術、気管支瘻閉鎖・筋肉大網充填・胸郭成形術等の複合術式による根治手術等侵襲の大きな手術でも、術後良好な経過が得られることが示唆された。

2. 文献的検討

多剤耐性肺結核症に対する外科療法、肺切除術の有効性について、厳密に内科化学療法

との比較検討した報告はない。しかしながらいままで報告されている外科療法の報告(表1)は、対象が化学療法の難治例ばかりでかつ治癒率も79%以上と、化学療法の治癒率50%前後に比して極めて良好であり、外科療法が有効であることはほぼ間違いない^{1~15)}。それらをまとめると、肺全切除、肺葉切除および肺区域切除が大部分で、全切除は1/4~1/2を占めている。その治癒率は79%~98%、手術死亡率も0~4.3%と外科療法としては十分受け入れられる治療成績である。その他に胸郭成形術^{13),16)}、充填球の短期間充填による肺虚脱療法¹⁷⁾、既に放棄された治療法の復活である人工気胸¹⁸⁾、空洞切開後結核菌消失を待って空洞内筋肉弁充填を行う方法¹⁹⁾、などの外科療法の有効性が報告されている。

ただし肺切除以外の外科療法については、胸郭成形術の一部に長期的にも有効であったとの報告はあるが¹³⁾、その他では長期的 follow up は為されておらず、あくまで病巣は局所にあるが機能的に肺切除が困難な症例における参考程度のものであろう。

3. 多剤耐性肺結核に対する外科療法のまとめ (ガイドライン)

上記複十字病院外科療法例の検討や文献報告から見ても、多剤耐性肺結核に対する外科療法・肺切除術は極めて有効であり、今後外科療法の再評価が世界的な規模で行われて良い。以下外科療法の対象、適応、手術術式、手術時期、術前後の化学療法について述べる。

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2 cm以上の結核結節も切除をした方がよい。

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1 cm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。

手術術式

肺切除術：術式は肺結核に対しては空洞性病巣をターゲットとした肺切除術である。結核の経気道的な広がりを考慮すれば、切除は病巣を含めた区域、肺葉単位で切除すべきであり、肺全切除、肺葉切除、区域切除が選択される。なお切除に際しては、胸腔内汚染を防止すべく術中空洞損傷を極力避ける切離線を選択し、肺実質切断に際しては小結節であっても結核性病巣が露出しないような肺実質切断面を選び、かつ残存肺切断面からの遷延性気嚢を避けるため切断にはステープラーを使用すべきである。

胸郭成形術：胸郭成形術に際しては、空洞の虚脱が十分得られるよう肋骨の切除範囲を決める。

膿胸根治術：膿胸の根治術式としては膿胸の大きさ、膿胸側残存肺の状況等で胸膜肺切除(肺全切除・肺葉切除)術、膿胸嚢摘出・肺剥皮術、気嚢閉鎖±筋肉・大網充填±胸郭成形術などの複合術式による腔縮小術等が根治術式として選択される。ただし根治手術前に膿胸腔開窓術を行い、結核菌量が十分減少してから根治手術を行った方が、高い成功率が得られると考えている。

手術の時期

手術の時期に関して明快な指針はない。ただし自件例の検討、Goble²⁰⁾、永井²¹⁾、Mohsen¹⁰⁾の報告では、化学療法のみで多剤耐性肺結核が治癒する場合は、新しい有効薬剤によるレジメに変更後、多くが4ヶ月以内に排菌が停止している。従って新レジメ開始後少なくとも4ヶ月を超えて排菌停止が得られないような場合、積極的に外科療法を検討すべきであろう。

術前術後の抗結核化学療法

対象が感染症病巣である以上、術前後の化学療法の役割は重要である。ただしそれぞれの期間に関する明確な指針はない。先に述べたように3～4ヶ月の化学療法による排菌量の推

移を外科療法の目安と考えると、術前少なくとも3～4ヶ月程度の化学療法は施行されることになる。感染症手術の原則からすれば、根治手術前に可及的に菌量の減少を図ることは重要で、その意味でも術前の化療期間は少なくとも3～4ヶ月間が望ましいと考える。

術後の化療期間に関しては、根治術後再排菌の大部分は半年以内でかつ化学療法継続中であり、術後化療期間と再排菌の関連は不明である。非切除例については排菌停止後2年間の化学療法が推奨されているが^{21, 22)}、排菌源を除去した後の化療期間の短縮は可能であろう。筆者は少なくとも術後1年以上、1年～1年半の化療期間で良いのではないかと考えている。

終わりに

多剤耐性肺結核に対する外科療法について概説した。多剤耐性結核菌による膿胸は病態が異なるので、別なアプローチが必要である。

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

総合研究報告書

小児結核の予防方策及び診療システムの確立

研究分担者：

平成 18, 19 年度 高松 勇 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 小児科部長

平成 20 年度 徳永 修 国立病院機構南京都病院 小児科医長

研究要旨

研究テーマ「小児結核の予防方策及び診療システムの確立」に関連して、以下の 6 つの課題を対象に研究を行った。

1. 小児における結核感染の診断にインターフェロングamma 応答試験 (IGRAs; QuantiFERON TB-2G 及び T-SPOT[®] TB) の有用性に関する検討
2. コッホ現象スペクトラムと対応指針作成の試み—コッホ現象に対する Grade 化評価による経過分析—
3. 小児結核患者症例検討会；小児結核に対する効果的対策を目的とした医療機関と保健所による合同症例検討会の定期開催
4. 小児結核発生動向に関する検討（小児結核サーベイランス委員会の定期開催）
5. BCG 副反応症例の検討；特に皮膚病変及び骨関節病変に注目した検討
6. 小児結核に関する文献レビュー

・小児結核診療においてもその有用性が期待される IGRAs の反応性に関する検討を行い、発病例診断及び潜在性結核症例診断における有用性と限界を明らかにした。さらに、これらの検討結果を基に小児結核感染診断における QFT-2G 使用指針を作成した。また、その限界が明らかとなった乳幼児を対象とした潜在性結核感染の感度向上を目的にもう一つの IGRAs である T-SPOT[®] TB の有用性に関する検討も行った。

・2005 年からのツ反を省略した BCG 直接接種導入に際してその対応が問題となったコッホ現象疑い例に対する適切な評価と対応を目的にコッホ現象報告例を対象として、その局所所見やその推移、さらに感染診断検査の結果等について検討を行った。この結果をもとに局所所見の Grade 分類 (1~6)、さらにその所見の推移を類型化 (直後型、非直後型、非特異型) し、現象対応時の評価指標とした。さらにこれらの所見に基づいてコッホ疑い例への対応方法をまとめ、パンフレット“コッホ現象への対応”を作成した。

・小児結核に対する効果的対策を目的に医療機関と保健所による合同症例検討会を年 1 回の頻度で定期的に開催した (平成 20 年度で第 6 回を数えた)。毎年 3~5 例の症例について保健所及び医療機関の視点から症例呈示を行い、その後、それぞれの症例が発症に至っ

た要因や健診・診断の問題点、治療支援上の課題等について参加者間で意見交換を行った。当初は大阪府下に限られた取り組みであったが、年々その参加範囲は拡大し現在は兵庫、京都、奈良など近畿一円の症例を対象とした検討会へと発展した。今後はこのような取り組みを近畿のみならず、他の大都市圏に拡大することにより、さらなる大きな成果を上げる可能性が期待される。

・大都市圏の保健所・行政担当医師が一同に会し、各地域における小児結核発生動向に関する検討を行い、その課題や今後取り組むことが必要な方策について協議した。また、近年の結核疫学データに基づいてわが国の小児結核発生動態について概観し、それに基づいて①診断・治療の精度保証、②サーベイランス情報の精緻化、③サーベイランス情報の解析結果の還元、等に関する提言を行った。

・近年その報告例の増加傾向が指摘されている BCG ワクチン接種後副反応（特に皮膚病変及び骨関節病変）について、予防接種副反応報告や論文・学会口演報告例の検索、さらに報告例に対するアンケート調査などによる検討を行った。皮膚病変は平成 14 年以降増加する傾向が顕著になっているが、そのほとんどが無治療での経過観察により軽快していた。骨炎症例も近年学会報告例が増加しており、文献・口演報告例を対象にアンケート調査を行った。その結果、1996 年以降 2006 年まで、毎年 1~4 例の報告例が確認され、これまで想定されていた BCG 骨炎発症頻度に対して高い発生頻度が明らかとなった。またその約 8 割が生後 4 ヶ月までの乳児早期にワクチン接種を受けており、2005 年以降の生後 3~6 ヶ月の短い期間での直接接種導入が何らかの影響を及ぼしている可能性が懸念された。

・小児結核治療、BCG 乳児接種副作用、BCG 骨炎に関して種々のデータベースを用いて文献レビューを行った。

研究協力者

宮野前 健（国立病院機構南京都病院 小児科）

土居 悟（大阪府立呼吸・アレルギー医療センター小児科）

宮川 知士（東京都立清瀬小児病院 呼吸器科）

岡田 賢司（国立病院機構福岡病院 小児科）

吉河 道人（国立病院機構道北病院 小児科）

鈴木美智子（大阪市立北市民病院 小児科）

原田 登之（結核予防会結核研究所抗酸菌レファランス部）

樋口 一恵（結核予防会結核研究所抗酸菌レファランス部）

藤井 史敏（堺市保健所医療対策課）

永井 仁美（大阪府茨木保健所地域保健課）

下内 昭（大阪市保健所）

藤山理世（神戸市保健所）

井上ひろみ（京都市保健福祉局保健衛生推進室）

豊澤隆弘（横浜市健康福祉局健康安全部）
柳 元和（帝塚山大学）
森 亨（国立感染症研究所ハンセン病研
究センター）

以下に各研究課題について概括する。

1. 小児における結核感染の診断にインターフェロングamma応答試験（IGRAs；**QuantiFERON® TB-2G** 及び **T-SPOT® TB**）の有用性の検討（高松、徳永、宮野前、宮川、岡田、原田ら）

IGRAs（；IFN gamma release assays）を小児に対して適用するに際しては、細胞性免疫能が未成熟である、成人型症例に比して体内の菌量も少なく結核菌免疫応答が弱い可能性がある、等の問題点があり、成人症例と同様に良好なパフォーマンス（高い感度と特異度）を示すかは不明である。これまで小児例を対象としたQFT反応性に関する検討報告例も乏しく、種々のガイドラインやIFN-gamma release assays（IGRAs）に関する綜説においても小児における本検査の妥当性や診断基準の設定は今後の検討課題とされてきた。本研究では小児結核を診療する小児科医、IGRAs研究者、さらに保健所医師などにより小児QFT研究会が組織され、2006年夏から年2回の頻度で開催された定期的な会合において、小児結核診療におけるIGRAsのパフォーマンスやその有用性と限界に関して検討を行った。

その主な検討内容は

- ① 小児活動性結核症例における QFT-2G 使用成績の検討（徳永、高松、宮川、岡田、宮野前）
- ② 小児潜在性結核診断における QFT-2G

の有用性に関する検討（徳永、宮野前、高松）

- ③ 小児結核感染診断における QFT-2G 使用指針の作成（高松）
- ④ 小児における2種のIGRAs比較検討（徳永、宮野前、原田）などであった。

① 小児活動性結核症例における QFT-2G 使用成績の検討

4 小児科医療施設（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科、東京都立清瀬小児病院呼吸器科、国立病院機構南京都病院小児科、国立病院機構福岡病院小児科）で経験した小児活動性結核症例 38 例（うち菌陽性例 17 例）を対象に本検査を実施し、小児結核症例における QFT の反応性について検討した。治療開始前に QFT を実施した 35 例中 29 例（82.9%）、菌陽性例に限ると 15 例中 14 例（93.3%）が陽性を示した。乳児期早期発症例を含む初期変化群症例においても陽性率は高く、菌陰性例の多い小児活動性結核症例の補助的診断方法として非常に有用であることが示唆された。一方で QFT 陽性を呈さなかった菌陽性例も見られ、QFT のみではなく、良質な検体による細菌学的検査、慎重な画像的検索、さらに問診やツ反結果を併せた総合的な評価に基づく診断が重要である。

② 小児潜在性結核診断における QFT-2G の有用性に関する検討

2005年4月～08年2月の間に大阪府立呼吸器アレルギー医療センター小児科及び国立病院機構南京都病院小児科で結核接触者健診を実施した小児例を対象に感染源及び接触者の感染・発病リスクと QFT 検査結果の関連性について検討を行い、小児潜在性結