

地方衛生研究所のサーベイランス上の有用性について兵庫県立健康環境科学センターにて検討を行った。2007年度から2008年度の期間に、兵庫県内の健康福祉事務所において、接触者等から分離された62株、及び2008年度に結核菌病原体サーベイランスによって収集された60株の計122株を試験の対象にした。そのうち、2008年度に結核菌病原体サーベイランスによって収集された41株について、薬剤感受性検査を実施した。使用薬剤はINH、RFP、SM、EB、Kanamycin (KM)、Levofloxacin (LVFX)、Sparfloxacin (SPFX)、Ciprofloxacin (CPFX)であり、BrothMIC MTB-I (極東製薬工業)により、最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

薬剤耐性遺伝子の解析として、2006年度に県内で分離された薬剤耐性5株(INH、RFP、SM、EBの4剤耐性2株、INH耐性1株、SM耐性2株)について、同年度内に分離された薬剤感受性23株を対照として、合計28株について、耐性に関与する遺伝子の変異を調べた。遺伝子解析はRFP耐性については*rpoB*を、INH耐性は*katG*、*inhA*、*ahpC*を、SM耐性は*rpsL*、*rrs*をEMB耐性は*embB*を対象にして、ダイレクトシーケンス法で行った。

薬剤感受性検査の結果を表7に示した。MIC幅($\mu\text{g/ml}$)は、INH; 0.06~>32、RFP; 0.03>32、SM; 0.5~>128、EB; 0.25~4、KM; 0.5~8、LVFX; 0.06~2、SPFX; 0.125~1、CPFX; 0.25~2の範囲であった。また、いずれの薬剤もMIC₅₀とMIC₉₀の差は1管(薬剤の2倍濃度)以内であった。MIC値によって耐性と判定された株はINH、SMに対してそれぞれ7.3%およびRFP、Fluoroquinolone (LVFX, SPFX, CPFX)に対してそれぞれ2.4%であった。なお、MIC判定カテゴリーのI (Intermediate)の株については、標準法(1%小川培地比率法)により耐性を検討中である。

薬剤耐性遺伝子の解析結果を表8に示した。RFP耐性に関する*rpoB*遺伝子変異は、RFP、INH、SMおよびEBに耐性を有する多剤耐性2

株は、いずれもS531L(TCG→TTG)であった。INH耐性については、INH単剤耐性株は*katG*遺伝子のS315T(AGC→ACC)変異であったが、多剤耐性2株は、いずれも*katG*遺伝子に変異はなく、*inhA*にC-T変異がみられた。また、多剤耐性株のうち、1株は*ahpC*遺伝子に-48G-Aの変異があり、他の1株には*ahpC*遺伝子の変異はみられなかった。SM耐性に関与する遺伝子について、多剤耐性2株は*rpsL*のK43R(AAG→AGG)変異であり、SM単剤耐性株は1株がK43Rの変異で、他の1株はK88Rの変異であった。また、いずれの株も*rrs*遺伝子には変異はみられなかった。EB耐性に関しては多剤耐性1株が*embB*遺伝子のM306L(ATG→CTG)変異であり、他の1株はM306I(ATG→ATA)変異であった。耐性株で認められたこれらの耐性に関与する遺伝子の変異は、対照とした薬剤感受性株23株にはみられなかった。なお、*katG*遺伝子においてA463L(CGG→CTG)の変異は、INHに対する耐性、感受性に関わらず、解析した28株のうち24株(86%)の株にみられ、この変異はINH耐性に関与していなかった。

D. 考察

病原体サーベイランスを実施する上では、病原体を効率的に輸送するシステムと、関連する臨床情報の収集が必須である。今回の研究期間中に結核菌検査・保管施設に集められた抗酸菌(非MDR結核菌、多剤耐性結核菌及び非結核性抗酸菌)は基本的にゆうパック(四種病原体)と専門運搬業者による輸送(三種病原体)により輸送されている。万国郵便条約では感染性微生物を郵便で送ることはできないが、ゆうパックは特殊な国内約款に基づいて運用されている。国連容器の大きさにもよるが、一般的には1個あたり600~1,200円で輸送可能である。これに対して今回の研究でも明らかなように大量の多剤耐性結核菌(三種病原体)をまとめて送付する場合を除いて、一般の病院検査室で分離される株数(1年間に10株以下)では、1

株の輸送コストは41,000～310,000円程度となり、実践上の現実性が乏しい。また、輸送発注から実施までおよそ1ヶ月の時間を要するうえ、専門業者が1社（日本通運航空部）しかないため、同時に2件以上の輸送を実施することは困難（私信）である。

オランダでは国内法によって結核菌（感受性・耐性は問わない）であってもUN3373として郵便で送付可能であり、イギリスでは自治体と民間の運搬会社との年間契約によって、感染性微生物であっても運搬可能である。このような効率的な病原体運搬システムが日本国内でも検討されるべきである。

全国から検査を受託する検査センターで実施された検査データを元に薬剤耐性等の解析を実施する方法は、最初の輸送が臨床検体であることから、感染症法の規制を受けない。分離された抗酸菌（結核菌）は一旦検査センターに集約されることから、MDRを含めて輸送コストも節約可能である。しかしながら、今回のデータからも明らかな様に検体の地理的代表的性の確保に困難がある。新登録患者数から地域ごとの割合を推定し、今回検査センターから収集した菌株の総数から要求される地域ごとの検体数を算出すると、表9のようになる。

表9 地域ごとの推定必要検体数

地域	検体数	必要数	検体数-必要数
北海道東北	49	72	-23
関東	474	297	177
中部北陸	173	145	28
近畿	115	200	-85
中国四国	16	71	-55
九州	79	108	-29

必要数=検体数×（各地域の新登録患者数÷新登録患者総数）

表9から考えると、今回の検体は関東に偏りが大きく、これを補うため今後北海道東北及び

近畿～九州地域にある検査センターから情報を補足することが可能性として考えられる。また、基本的にこれらのデータは日常の受託検査を基礎とするため、年齢・性別などの臨床データが必ずしも揃っていない点に問題がある。これは、検査を依頼する際、医療施設でデータを完全に記載しないためであり、これを強制することは殆ど不可能である。また今回は分離地域を依頼医療機関の所在地から推定しているが、患者が必ずしもその地域にいるとは限らない点も問題である。

感染症法の規制を受けずにサーベイランスを実施しようとする場合、臨床検体を収集する方法がある。臨床検体であれば現行法でも基本的にバイオハザード上の要求だけでUN3373扱いあるいは除外品として輸送可能であり（航空輸送を除く）、比較的安価と言える。しかしながら、少なくとも2つの点で問題がある。ひとつは今回の検査センターのデータからも明らかなように、培養陽性率が10%以下しかないことである。これは同じ結核菌株数を得るために10倍の検体を取り扱う必要を意味しており、培養にかかるコスト（約1,000円）が影響するため、かえって割高になる可能性がある。もう一つの理由は、日常診療で既に診断がついている患者から検体を追加採取することの困難である。「研究」を名目として実施する場合、近年医療機関では患者の同意を得ることが多いため、手続きが煩雑になり、臨床家からは敬遠される。これらの点を考慮すると、今回のように診断やケースマネジメントを目的として採取された検体から分離された菌株を収集の方が効率的と思われる。

地方衛生研究所を主体として病原体サーベイランスを実施する場合のモデルとして、兵庫県立健康環境科学研究所にて研究を行った。2008年度から2009年度の期間に、兵庫県内の健康福祉事務所において、接触者等から分離された62株、及び2009年度に結核菌病原体サーベイランスによって60株の計122株を収集することが可能であった。薬剤耐性遺伝子

の解析として、2006年度に県内で分離された薬剤耐性5株（INH、RFP、SM、EBの4剤耐性2株、INH耐性1株、SM耐性2株）について、同年度内に分離された薬剤感受性23株を対照として、合計28株について、耐性に関する遺伝子の変異を調べており、病原体サーベイランス上有用性が示唆された。

今回衛生研究所が研究の実施に当たって行政との打ち合わせを行った経緯から、薬剤感受性検査の一翼を担うというシステムの構築には、①薬剤感受性試験は結核診断および治療の一環として病院あるいは検査機関で実施されており、薬剤感受性検査を行わずに菌株が廃棄される例は少なく、検査対象とする件数が少ない。②保険適用上の問題がある、といった問題点が明確である。

以上のように、病原体サーベイランスを実施する上では、研究という形態では、医療機関から菌株や情報を確保するのは困難を伴うことから、行政主導型のシステムの構築が必要と思われる。そのために、行政や検査機関などの役割を明確にし、また、通知などの整備によって、サーベイランスを行う根拠を確立することがシステムの構築上、必要と思われる。また、感染性微生物を経済的・効率的に輸送するシステムの整備がなければ病原体サーベイランスシステムは成立しない。少なくとも病原体輸送コストを大幅に押し上げている多剤耐性結核菌の三種病原体等への指定は変更されるべきである。

結核菌検査・保管施設は本年より運用開始している。サーベイランス以外の病原体保管の意義として研究開発が挙げられるが、事実として過去の療研サーベイで収集された結核菌を用いることにより、分子疫学的手法の開発や新たな薬剤耐性診断キットの開発・評価が実施されている。新たな抗結核薬の評価にも利用されており、様々な病原体を集約管理する意義は大きいと考えられる。

E. 結論

結核菌を集約管理する方法と意義について検討した。様々な起源をもつ結核菌を集約することによって臨床的に有用な研究開発が可能であることは明白である。病原体サーベイランスシステム構築上最も重要なのは結核菌株の運搬と臨床情報収集であり、検査センターから菌株と情報を収集する方法はひとつの有効な可能性と考えられた。この方法を効率化するためには、臨床情報を行政調査として収集するべきであり、結核菌の輸送についても海外を参考にした効率的なシステムを確立するべきである。

F. 健康危機情報

多剤耐性菌を含む結核菌の取扱に関してバイオハザード上の危険があるが、GMTを基礎とした適切な実験・検査施設（BSL3）を用いて研究を実施しており、危険は最小限と考えられる。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

<研究協力者>

- 玉井清子、柳沢英二：株式会社ミロクメディカルラボラトリー
- 辻 英高、近平雅嗣：兵庫県立健康環境科学研究所感染症部
- 水野和重、近松絹代、山田博之：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3 衛生検査所データ全国集計 (n=907; Male 469, Female 217, Unknown 221)

Category	Result	INH 0.2	INH 1.0	RFP	SM	EB	MDR
Combined	Resistant	55	24	13	59	5	8
	Susceptible	852	883	894	848	902	899
	Proportion	0.061	0.026	0.014	0.065	0.006	0.009

表4 衛生検査所データ性別集計 (n=907; Male 469, Female 217, Unknown 221)

Sex	Result	INH 0.2	INH 1.0	RFP	SM	EB	MDR
Male (n=469)	Resistant	33	13	6	30	3	5
	Susceptible	436	456	463	439	466	464
	Proportion	0.070	0.028	0.013	0.064	0.006	0.011
Female (n=217)	Resistant	15	8	2	11	2	2
	Susceptible	202	209	215	206	215	215
	Proportion	0.069	0.037	0.009	0.051	0.009	0.009
Unknown (n=221)	Resistant	7	3	5	18	0	1
	Susceptible	214	218	216	203	221	220
	Proportion	0.032	0.014	0.023	0.081	0.000	0.005

表5 衛生検査所データ地域別集計 (Combined data; n=906; Male 466, Female 214, Unknown 250)

Block	Size	Result	INH 0.2	INH 1.0	RFP	SM	EB	MDR
北海道 東北	49	Resistant	3	1	0	2	0	0
		Susceptible	46	48	49	47	49	49
		Proportion	0.061	0.020	0.000	0.041	0.000	0.000
関東	474	Resistant	30	10	5	31	0	2
		Susceptible	444	464	469	443	474	472
		Proportion	0.063	0.021	0.011	0.065	0.000	0.004
中部 北陸	173	Resistant	10	7	2	9	1	2
		Susceptible	163	166	171	164	172	171
		Proportion	0.058	0.040	0.012	0.052	0.006	0.012
近畿	115	Resistant	11	6	6	13	5	4
		Susceptible	104	109	109	102	110	111
		Proportion	0.096	0.052	0.052	0.113	0.043	0.035
中国 四国	16	Resistant	1	1	1	0	0	1
		Susceptible	15	15	15	16	16	15
		Proportion	0.063	0.063	0.063	0.000	0.000	0.063
九州	79	Resistant	2	1	1	4	1	1
		Susceptible	77	78	78	75	78	78
		Proportion	0.025	0.013	0.013	0.051	0.013	0.013
全地域	906	Resistant	57	26	15	59	7	10
		Susceptible	849	880	891	847	899	896
		Proportion	0.063	0.029	0.017	0.065	0.008	0.011

表6 衛生検査所データ年齢階級別集計 (Combined data; n=677; Male 463, Female 223, Unknown 85)

Age	Samples	Result	INH 0.2	INH 1.0	RFP	SM	EB	MDR
<19	7	Resistant	1	1	1	0	0	1
		Susceptible	6	6	6	7	7	6
		Proportion	0.143	0.143	0.143	0.000	0.000	0.143
20-29	51	Resistant	4	3	1	3	0	1
		Susceptible	47	48	50	48	51	50
		Proportion	0.078	0.059	0.020	0.059	0.000	0.020
30-39	58	Resistant	5	2	1	4	1	1
		Susceptible	53	56	57	54	57	57
		Proportion	0.086	0.034	0.017	0.069	0.017	0.017
40-49	55	Resistant	6	0	1	3	0	1
		Susceptible	49	55	54	52	55	54
		Proportion	0.109	0.000	0.018	0.055	0.000	0.018
50-59	59	Resistant	5	1	0	5	0	0
		Susceptible	54	58	59	54	59	59
		Proportion	0.085	0.017	0.000	0.085	0.000	0.000
60-69	87	Resistant	4	2	0	5	0	0
		Susceptible	83	85	87	82	87	87
		Proportion	0.046	0.023	0.000	0.057	0.000	0.000
70-79	145	Resistant	7	4	1	8	1	1
		Susceptible	138	141	144	137	144	144
		Proportion	0.048	0.028	0.007	0.055	0.007	0.007
80-89	174	Resistant	7	5	1	4	1	0
		Susceptible	167	169	173	170	173	174
		Proportion	0.040	0.029	0.006	0.023	0.006	0.000
90<	41	Resistant	2	1	1	2	1	1
		Susceptible	39	40	40	39	40	40
		Proportion	0.049	0.024	0.024	0.049	0.024	0.024
All	677	Resistant	41	19	7	34	4	6
		Susceptible	636	658	670	643	673	671
		Proportion	0.061	0.028	0.010	0.050	0.006	0.009

表7 抗結核薬に対するMIC分布

薬剤	MIC 分布幅 (μg/ml)	MIC ₅₀ (μg/ml)	MIC ₉₀ (μg/ml)	耐性株頻度* (%)
Isoniazid	0.06~>32	0.25	0.5	7.3
Rifampicin	≥0.03~>32	≥0.03	0.06	2.4
Streptomycin	0.5~>128	1	2	7.3
Ethambutol	0.25~4	2	4	0
Kanamycin	0.5~8	2	4	0
Levofloxacin	0.06~2	0.25	0.5	2.4
Sparfloxacin	0.125~1	0.25	0.25	2.4
Ciprofloxacin	0.25~2	0.5	0.5	2.4

* I (Intermediate)は除く

表8 薬剤耐性遺伝子の解析

No. of strains	Drug Susceptibility				Mutations in specific resistant gene							
	RFP	INH	S M	E B	<i>rpoB</i>	<i>katG</i>	<i>inh</i> <i>A</i>	<i>ahpC</i>	<i>rpsL</i>	<i>rrs</i>	<i>embB</i>	
1	R	R	R	R	TCG531TT G	wt	C-T	-48G- A	AAG43AG G	wt	ATG306ATA	
1	R	R	R	R	TCG531TT G	wt	C-T	wt	AAG43AG G	wt	ATG306CT G	
1	S	R	S	S	wt [□]	AGC315AC C	wt	wt	wt	wt	wt	
1	S	S	R	S	wt	wt	wt	wt	AAG43AG G	wt	wt	
1	S	S	R	S	wt	wt	wt	wt	AAG43AG G	wt	wt	
23	S	S	S	S	wt	wt	wt	wt	wt	wt	wt	

*耐性株でみられた遺伝子の変異はなし。

厚生労働科学研究補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

罹患構造の変化に対応した結核対策の構築に関する研究

「医療機関からの病原体サーベイランス」及び
「薬剤感受性結核の分子遺伝学的解析」に関する研究

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. 結核入院治療において日本の 40%以上の結核患者を診療している国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク施設（中核の近畿中央胸部疾患センター、東京病院、福岡東病院、愛媛病院、山口宇部医療センター）で当院にサンプルを送付してもらい大阪府立呼吸器アレルギーセンターと共同で結核菌遺伝子タイピングを行った。
2. 近畿中央胸部疾患センター110株、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター295株、東京病院100株、山口宇部医療センター10株、愛媛病院21株、合計532株の薬剤感受性結核菌をすでに当院に集めた。これを遺伝子タイピング解析中である。
3. 大阪の薬剤感受性295株に対して、Supply等の15 optimized MIRU-VNTRを行った。48例がクラスターを形成し、クラスター系成率は16.3%。2名のクラスターは9組、3名からなるクラスターは3組、4名からなるクラスターは2組、5名からなるクラスターは1組、8名からなるクラスターは1組であった。各々の居住地等の接点はなかった。
4. 国立病院機構近畿中央胸部疾患センターの薬剤感受性結核菌株18株、東京病院35株、山口宇部医療センター10株、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター277株のVNTR解析を行った。デンドログラム解析を行い、クラスター形成は大阪株が多いことが示され、大阪株の感染力が示唆された。

A. 研究目的

- (1) 病原体サーベイランスについて医療機関のネットワーク（国立病院機構呼吸器ネットワーク等）を活用した有用性の検討を行うことを目的。
- (2) 全国の国立病院機構施設及び結核病床を有する公立病院等の薬剤感受性結核菌の分子遺伝学的解析（VNTR、RFLP、スポリゴタイピング等）の研究を行うことを目的。

B. 研究方法

- (1) 近畿中央胸部疾患センター110株、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター295株、東京

病院100株、山口宇部医療センター10株、愛媛病院21株、合計532株の薬剤感受性結核菌をすでに当院に集めた。これを遺伝子タイピング解析中である。

- (2) Supply等が提唱した15 optimized MIRU-VNTRを行った。

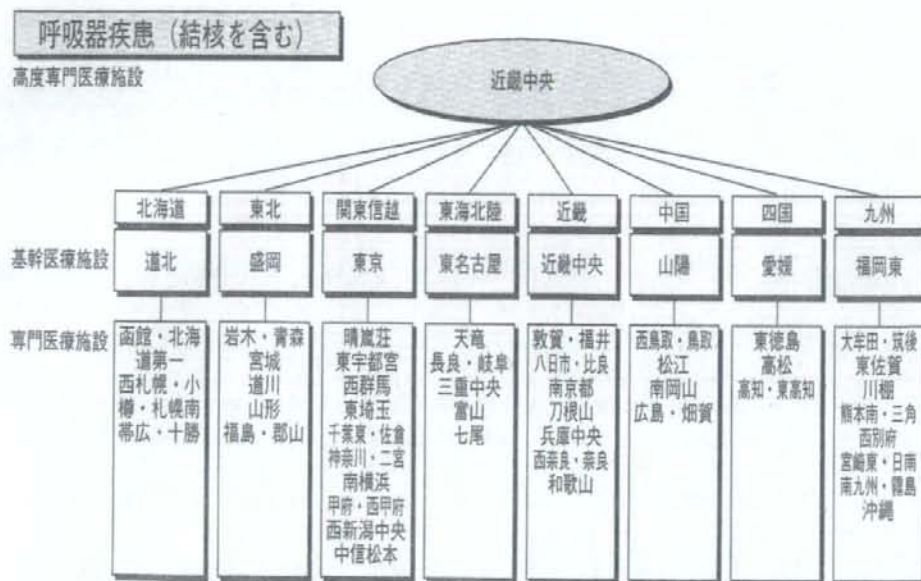
（倫理面への配慮）

現在は、結核患者と結核菌が連結不可能であるための匿名化を行っているが、将来連結して結核の病態像と結核菌の分子遺伝パターンを解析する時にはIRB（臨床試験審査委員会、倫理委員会）の許可が必要となる可能性が考えられる。したがって、当国立病院機構近畿

中央胸部疾患センターでは臨床試験審査委員

会に申請書を提出し、承認を得た。

図 1



C. 研究成果

- (1) 国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク 54 施設 (図 1) を束ねている当近畿中央胸部疾患センターに薬剤感受性結核菌株を送付してもらい、集積した。
- (2) 結核入院治療において日本の 40%以上の結核患者を診療している国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク施設 (中核の近畿中央胸部疾患センター、東京病院、福岡東病院、愛媛病院、山口宇部医療センター) で当院にサンプルを送付してもらい大阪府立呼吸器アレルギーセンターと共同で結核菌遺伝子タイピングを行った。(図 2)
- (3) 近畿中央胸部疾患センター110 株、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター295 株、東京病院 100 株、山口宇部医療センター10 株、

愛媛病院 21 株、合計 532 株の薬剤感受性結核菌をすでに当院に集めた。これを遺伝子タイピング解析中である。(図 2) (図 3) (図 4)

- (4) 大阪の薬剤感受性 295 株に対して、Supply 等の 15 optimized MIRU-VNTR を行った。48 例がクラスターを形成し、クラスター系成率は 16.3%。2 名のクラスターは 9 組、3 名からなるクラスターは 3 組、4 名からなるクラスターは 2 組、5 名からなるクラスターは 1 組、8 名からなるクラスターは 1 組であった。各々の居住地等の接点はなかった。
- (5) 国立病院機構近畿中央胸部疾患センターの薬剤感受性結核菌株 18 株、東京病院 35 株、山口宇部医療センター10 株、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター277 株の VNTR

解析を行った。デンドログラム解析を行い、クラスター形成は大阪株が多いことが示され、大阪株の感染力が示唆された。(図 5)

(図 6)

- (6) 国立病院機構東京病院検査科細菌検査室では、スタッフ 3 人で一般細菌、抗酸菌検査を行っている。日々多くの検体が提出され、種々の項目をこなすと手一杯で、とても研究目的の菌株を分株し送付する作業をすることは困難である。スタッフと検討した結果、MGIT で培養陽性となり MDR ではなかった培養残りチューブ（一定期間保存して殺菌後廃棄することになっている）から、

アシストチューブへ 1ml ずつ分注して、一挙に 100 例分を結核菌送付用ボックスに詰めて送付した。

- (7) 現在は、結核患者と結核菌が連結不可能であるための匿名化を行っているが、将来連結して結核の病態像と結核菌の分子遺伝パターンを解析する時には IRB（臨床試験審査委員会、倫理委員会）の許可が必要となる可能性が考えられる。したがって、当国立病院機構近畿中央胸部疾患センターでは臨床試験審査委員会に申請書を提出し、承認を得た。

図 2

近畿中央胸部疾患センター(n=18)															
No.	E-A	E-C	E-D	E-E	M10	M16	M26	M40	Q11	Q29	Q4150	M4	M21	M30	M59
1	2	2	3	4	5	5	5	1	4	1	7	2	1	2	5
2	2	2	3	5	5	5	5	7	7	10	5	3	5	4	3
3	4	4	5	5	5	5	4	2	3	8	1	3	5	3	1
4	4	4	5	5	1	5	7	5	6	4	9	4	3	4	3
5	4	2	5	5	3	4	7	5	7	2	6	4	3	4	5
7	4	2	5	5	1	5	7	7	7	9	9	4	3	4	5
9	4	4	3	5	1	5	5	5	5	5	5	3	4	7	5
9	4	4	3	5	1	5	7	5	5	5	5	3	4	7	5
10	4	1	5	5	3	5	7	5	5	9	9	5	3	7	5
11	4	4	5	5	3	5	7	5	5	9	9	5	3	7	5
12	4	4	7	5	3	5	8	5	9	4	7	5	4	4	3
13	2	4	5	5	3	2	4	4	5	7	1	1	2	3	5
14	2	4	3	2	3	2	5	2	4	7	7	2	2	2	3
15	3	4	2	3	5	1	1	2	2	1	5	3	2	4	5
16	4	4	3	5	5	1	5	5	3	5	7	5	4	4	5
17	4	4	3	5	5	5	4	7	5	7	2	5	3	4	5
18	4	4	3	5	5	4	7	5	7	2	5	3	4	4	5

図 3

宇部医療センター															
No.	E-A	E-C	E-D	E-E	M10	M16	M26	M40	Q11	Q29	Q4150	M4	M21	M30	M59
1	3	2	4	4	10	2	5	4	3	6	8	4	2	2	3
2	4	4	4	7	8	3	7	3	3	9	5	4	3	2	5
3	3	4	3	2	2	2	5	2	3	8	7	2	2	2	3
4	4	4	3	5	3	3	7	3	8	8	9	4	3	4	3
5	4	4	3	5	3	3	9	3	8	8	8	4	3	2	3
6	4	4	3	5	1	3	7	3	6	8	n	4	3	4	3
7	4	4	3	5	3	2	8	3	3	3	8	4	3	2	3
8	4	4	3	5	3	3	7	3	5	8	9	2	1	4	3
9	2	4	3	5	3	3	7	3	3	7	n	2	3	2	3
10	4	4	3	5	3	3	7	3	6	6	7	4	4	4	7

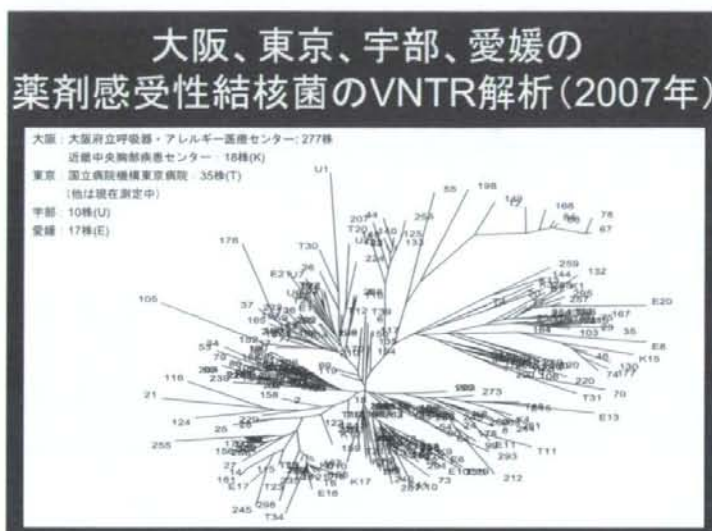
図 4

VNTR		
(検体)薬剤感受性結核菌		(薬剤感受性 結核菌株集積数)
K: 近畿中央胸部疾患センター	18例	(110株)
E: 愛媛病院	17例	(17株)
U: 山口宇部医療センター	10例	(10株)
T: 東京病院	35例	(100株)
大阪府立呼吸器アレルギー医療センター	277例	(295株)
		合計 (532株)

☒ 5

Name	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
U9	2	4	3	5	3	3	7	3	3	7	9	2	3	2	3
K13	2	4	3	3	3	2	4	4	5	5	7	1	1	2	3
K14	2	4	3	2	2	2	8	2	2	7	7	2	2	2	3
E1	2	4	3	5	3	3	7	3	3	7	8	4	3	2	3
E8	2	4	3	3	2	1	3	1	1	3	7	4	2	1	2
T31	2	4	3	2	3	3	4	7	2	8	7	2	2	1	2
U1	3	2	4	4	10	2	5	4	3	6	3	4	2	2	3
U3	3	4	3	2	2	2	5	2	3	8	7	2	2	2	3
K1	3	4	3	4	3	3	5	1	4	1	7	2	1	2	5
K15	3	4	2	3	5	1	1	2	2	3	6	3	2	4	3
E6	3	4	3	5	3	3	7	4	2	6	9	4	3	4	3
E7	3	4	3	3	6	3	5	1	4	5	6	2	2	2	4
E9	3	4	3	3	3	3	3	1	4	5	7	2	1	3	5
E19	3	4	4	6	3	3	7	4	2	8	9	4	3	4	3
T7	3	4	3	4	3	3	7	1	4	4	7	2	1	2	5
T36	3	4	3	3	2	4	5	1	4	4	7	2	1	2	5
E20	3	8	3	3	3	3	5	1	4	5	7	2	1	2	9
E21	3	8	4	5	3	3	7	3	3	7	8	4	3	2	3
T35	3	8	3	5	1	4	7	3	7	8	9	4	3	4	3
T30	4	2	3	4	4	4	6	3	2	8	9	5	2	2	3
T15	4	3	3	5	3	4	7	3	7	2	9	3	3	4	3
U2	4	4	4	7	6	3	7	3	3	9	5	4	3	2	5
U4	4	4	3	5	3	3	7	3	8	8	9	4	3	4	3
U5	4	4	3	5	3	3	9	3	8	8	8	4	3	2	3
U6	4	4	3	5	1	3	7	3	6	8	9	4	3	4	3
U7	4	4	3	5	3	2	8	3	3	3	8	4	3	2	3
U8	4	4	3	5	3	3	7	3	5	8	9	2	1	4	3
U10	4	4	3	5	3	3	7	3	6	6	7	4	4	4	7
K2	4	4	3	5	3	3	7	3	7	10	9	4	5	4	3
K3	4	4	5	3	2	3	4	2	5	8	7	5	0	2	1
K4	4	4	3	5	3	3	3	2	2	7	6	2	3	4	3
K5	4	4	3	5	1	3	7	3	6	8	9	4	3	4	3
K6	4	4	3	5	3	4	7	3	7	2	9	4	3	4	3
K7	4	4	3	5	1	3	7	3	7	8	9	4	3	4	3
K8	4	4	3	5	1	3	5	3	6	8	9	3	3	4	3
K9	4	4	3	5	1	3	7	3	3	8	9	5	3	4	3
K10	4	4	3	5	3	3	7	3	7	10	9	4	5	7	3
K11	4	4	3	5	3	3	7	3	7	8	9	3	3	7	5
K12	4	4	3	5	3	3	6	3	5	8	7	5	4	4	3
K16	4	4	3	5	3	3	6	3	3	8	7	4	6	4	3
K17	4	4	3	5	3	4	7	3	10	2	9	3	3	4	3
K18	4	4	3	5	3	4	7	3	7	2	9	3	3	4	3
E3	4	4	3	5	1	3	7	3	7	8	9	4	3	4	3
E5	4	4	3	5	3	3	7	3	7	7	9	4	3	4	3
E10	4	4	3	5	1	3	7	3	9	5	9	4	3	4	3
E11	4	4	3	5	3	3	3	3	7	8	9	1	3	4	3
E13	4	4	3	7	7	3	2	3	2	8	8	4	3	4	3
E15	4	4	3	5	3	3	2	3	3	7	8	2	3	4	3
E16	4	4	3	5	3	4	7	3	7	2	9	2	3	4	5
E17	4	4	3	5	3	3	2	3	5	2	7	4	4	4	3
E18	4	4	3	5	1	3	7	3	7	10	9	4	3	4	3
T1	4	4	3	5	3	3	7	3	6	6	7	4	4	4	3
T2	4	4	3	5	1	3	9	3	6	6	9	4	3	4	3
T3	4	4	3	5	1	3	7	3	6	8	9	4	3	4	3
T4	4	4	3	5	3	3	5	4	5	7	7	3	0	2	3
T5	4	4	3	5	3	3	7	3	6	8	7	4	4	4	3
T6	4	4	3	5	3	4	7	3	7	2	9	1	3	4	3
T8	4	4	3	5	3	3	7	3	7	2	9	3	3	4	3
T9	4	4	3	5	3	3	7	3	3	8	8	1	3	2	3
T10	4	4	3	5	3	3	7	3	6	8	7	4	4	4	3
T11	4	4	3	5	3	3	3	3	7	3	9	1	3	4	3
T12	4	4	3	5	3	3	7	3	3	8	8	4	3	2	5
T13	4	4	3	4	3	3	7	2	5	8	8	3	4	4	3
T14	4	4	3	6	2	3	7	3	3	8	4	4	3	2	3
T16	4	4	3	5	1	3	7	3	7	8	9	4	3	4	3
T17	4	4	3	5	3	4	8	3	7	2	9	3	3	4	3
T18	4	4	3	4	3	3	3	3	3	8	8	4	3	2	3
T19	4	4	3	5	3	3	7	3	7	2	9	3	3	4	3
T21	4	4	3	5	2	3	9	3	6	6	7	4	4	4	3
T23	4	4	3	3	3	4	7	3	5	2	9	3	3	4	3
T26	4	4	3	5	3	4	8	3	7	2	9	3	3	4	3
T27	4	4	3	2	3	3	7	3	3	8	8	4	2	1	3
T28	4	4	5	5	3	3	6	3	3	7	8	4	3	2	3
T29	4	4	3	5	3	3	7	3	7	8	9	4	2	4	3
T37	4	4	3	5	1	3	9	3	6	8	9	4	3	4	3
T39	4	4	3	5	4	3	6	5	5	7	7	4	2	4	3
T33	4	6	3	5	3	4	5	3	6	8	7	4	4	4	3
T34	4	8	3	5	3	4	5	3	6	2	9	3	3	4	3
T20	5	4	3	4	8	2	7	3	8	6	6	6	3	2	1

図 6



D. 考察

- (1) 大阪の薬剤感受性結核株は VNTR でクラスターを形成することが示され、感染力が強いことが示唆されたことにより、より多くの検体を全国の国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク施設より集める。
- (2) 国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク施設の中核の近畿中央胸部疾患センター、東京病院、福岡東病院、愛媛病院、山口宇部医療センターに追加して結核患者の多い施設（兵庫中央病院、京都南病院）や地域の異なる道北病院等、全国レベルで多数の国立病院機構病院施設に協力してもらい、また大阪府立呼吸器アレルギー医療センターから主たる研究協力をしてもらい、より多くの薬剤感受性結核菌（目標 1000 株）を多くの地域より集め、解析する。
- (3) 上記のサンプルに対して VNTR 解析のみでなく、RFLP 解析及びスポリゴタイピングの分子遺伝学的解析を行う。
- (4) VNTR 解析について、結研の 12VNTR と

Supply の 15VNTR の比較研究を行う。

- (5) 現在郵政省のゆうパックで薬剤感受性結核菌の発送が可能であるが、将来において、これはずっと使えるか等の発送方法について省庁レベルでの応援が必要である。
- (6) 国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク 54 施設に、薬剤感受性結核等について(1)自施設で行っているか(2)SRL、ミロク等の検査会社に依頼しているか(3)結核菌体（薬剤感受性）を当近畿中央胸部疾患センターに送付可能か、等のアンケートを行う。

E. 結論

- (1) 結核入院治療において日本の 40%以上の結核患者を診療している国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク施設（中核の近畿中央胸部疾患センター、東京病院、福岡東病院、愛媛病院、山口宇部医療センター）で当院にサンプルを送付してもらい大阪府立呼吸器アレルギーセンターと共同で結核菌遺伝子タイピングを行った。

- (2) 近畿中央胸部疾患センター110株、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター295株、東京病院 100株、山口宇部医療センター10株、愛媛病院 21株、合計 532株の薬剤感受性結核菌をすでに当院に集めた。これを遺伝子タイピング解析中である。
- (3) 大阪の薬剤感受性 295株に対して、Supply等の15 optimized MIRU-VNTRを行った。48例がクラスターを形成し、クラスター系成率は16.3%。2名のクラスターは9組、3名からなるクラスターは3組、4名からなるクラスターは2組、5名からなるクラスターは1組、8名からなるクラスターは1組であった。各々の居住地等の接点はなかった。
- (4) 国立病院機構近畿中央胸部疾患センターの薬剤感受性結核菌株 18株、東京病院 35株、山口宇部医療センター10株、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター277株のVNTR解析を行った。デンドログラム解析を行い、クラスター形成は大阪株が多いことが示され、大阪株の感染力が示唆された。

F. 健康危機状況

G. 研究発表

(1) 論文発表

- Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Inoue Y, Matsumoto M, McMurray D.N, Dela Cruz E.C, Tan E.V, Abalos R.M, Burgos J.A, Saunderson P, Sakatani M. :Novel prophylactic and therapeutic vaccine against Tuberculosis. Vaccine. (in press)
- Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Sakatani M., Okada M. :The study of Novel Vaccination using Granulysin transgenic mice. Vaccine. (in press)
- Shojima J, Tanaka G, Keicho N, Tamiya G, Ando S, Oka A, Inoue Y, Suzuki K, Sakatani M., Okada M, Kobayashi N, Toyota E, Kudo K, Kajiki A, Nagai H, Kurashima A, Oketani N, Hayakawa H, Takemura T, Nakata K, Ito H, Morita T, Matsushita I, Hijikata M, Sakurada S, Sasazuki T, Inoko H.: Identification of MICA as a susceptibility gene for pulmonary Mycobacterium avium complex infection. J.Infect. Dis. (in press).
- Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Tomita M, Okada M, Sakatani M.: Evaluation of the discrepant Mycobacterium tuberculosis strains between any ordinary susceptibility testing and rpoB gene analysis by the line probe assay. Kekkaku. 83:577-583.2008
- Minamoto S, Tsuyuguchi K, Suzuki K, Okada M, Sakatani M.: An adolescent case of pulmonary MAC infection, found 3 years later from bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome. Kekkaku. 2008;83(8):585-90.
- 吉田志緒美, 鈴木克洋, 露口一成, 岩本朋忠, 富田元久, 岡田全司, 坂谷光則: 遺伝子を用いた抗酸菌鑑別同定試薬 INNO-LiPA MYCOBACTERIA v2の有用性の検討. 結核. 84(1):15-21.2009
- Seigo Kitada, Kazuo Kobayashi, Satoshi Ichiyama, Shunji Takakura, Mitsunori Sakatani, Katsuhiko Suzuki, Tetsuya Takashima, Takayuki Nagai, Ikunosuke Sakurabayashi, Masami Ito, and Ryoji Maekura for the MAC Serodiagnosis Study Group. Serodiagnosis of Mycobacterium avium-Complex Pulmonary Disease Using an Enzyme Immunoassay Kit Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 177: 793-797.
- 富田元久, 竹野華, 吉田志緒美, 鈴木克洋, 坂谷光則: MGITの前処理液 BBL マイコプレップと 2%NaOH 処理との比較. 結核 83 (6) : 471-473, 2008
- 露口一成, 鈴木克洋, 坂谷光則: 非結核性抗酸菌症. Mebio 25(1):68-77, 2008
- 鈴木克洋, 露口一成, 吉田志緒美, 坂谷光則: クオンティフェロン TB-2G 検査の意義. 臨床検査 52 (10) : 1139-1143, 2008

(2) 学会発表

- 藤山理世, 田中賀子, 榎林成之, 樋口純子, 渋谷雄平, 青山博, 白井千香, 片上祐子, 千原三枝子, 吉岡伸子, 伴貞彦, 河上靖登, 鈴木克洋, 岡田全司, 坂谷光則: 接触度を用いた、結核接触者健康診断時に行った QFT-2G 検査の有用性の検討(会議録). 日本公衆衛生学会総会抄録 67 回.

- 582.2008
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.; 院内服薬用飲料水汚染に起因する *Mycobacterium chelonae* 感染の疑似アウトブレイク(会議録). 結核. 83(9):658. 2008
 3. 竹原由紀子, 三室由紀子, 西尾郁子, 宅見久子, 山形久美子, 伴貞彦, 田中賀子, 藤山理世, 河上靖登, 岩本朋忠, 園部俊明, 鈴木克洋, 岡田全司, 坂谷光則.; 若年多国籍集団における, QFT 検査を併用した, 接触者健康診断の 1 事例(会議録). 結核. 83(9): 65. 2008
 4. 田中賀子, 藤山理世, 樋口純子, 河上靖登, 岩本朋忠, 園部俊明, 鈴木克洋, 岡田全司, 坂谷光則.; 結核菌の遺伝子型別解析を行い, QFT 検査も併用した教育機関での接触者健康診断の 1 事例(会議録). 結核. 83(9): 65. 2008
 5. 藤山理世, 田中賀子, 樋口純子, 河上靖登, 白井千香, 千原美枝子, 青山博, 片上祐子, 岩本朋忠, 園部俊明, 鈴木克洋, 岡田全司, 坂谷光則.; 神戸市で QFT 検査を併用した結核患者家族の接触者健康診断事例について(会議録). 結核. 83(9): 658. 2008
 6. 露口一成, 吉田志緒美, 鈴木克洋, 岡田全司, 井上康, 林清二, 坂谷光則.; 透析を要する腎不全に合併した多剤耐性結核症例の検討(会議録). 結核. 83(9): 657. 2008
 7. 喜多洋子, 金丸典子, 橋元里実, 西田泰子, 仲谷均, 高尾京子, 栖原里佳, 岸上知恵, 吉田栄人, 中島俊洋, 坂谷光則., 金田安史, Tan E.V., Dera Cruz D.L.C., 岡田全司.; ヒト結核感染モデルに最も近いカニクイザルを用いた新しい結核ワクチン開発 HSP 65 DNA+IL-12 DNA ワクチン(会議録). 日本呼吸器学会雑誌. 46: 239. 2008
 8. 藤山理世, 田中賀子, 河上靖登, 白井千香, 青山博, 岩本朋忠, 園部俊明, 鈴木克洋, 岡田全司, 坂谷光則.; 神戸市での QFT を併用した特別養護老人ホームでの結核接触者健康診断 3 事例について(会議録). 結核. 83(4): 401-402. 2008
 9. 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., 岩本朋忠; Line Probe Assay を用いた抗酸菌同定キットの有効性の検討(2)(会議録). 結核. 83(4): 401. 2008
 10. 岡田全司, 喜多洋子, 金丸典子, 井上義一, 坂谷光則.; 新しい結核治療ワクチン (HVJ-エンベロープ/Hsp65+IL-12 DNA) の開発. 日本結核病学会. 4月 24・25 日
 11. 喜多洋子・金丸典子・井上義一・坂谷光則・岡田全司. ヒト結核感染モデルに最も近いカニクイザルを用いた結核に対する新しい治療ワクチン開発: HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチン. 日本結核病学会. 4月 24・25 日
 12. 岡田全司, 喜多洋子, 金丸典子, 橋元里実, 西田泰子, 仲谷均, 高尾京子, 栖原里佳, 岸上知恵, 井上義一, 吉田栄人, 中島俊洋, 坂谷光則.; 結核に対する新しいワクチン (Hsp65+IL-12 DNA) の効果と CD8 陽性 T 細胞の重要性. 日本呼吸器学会. 6月 15~17 日
 13. 喜多洋子, 金丸典子, 橋元里実, 西田泰子, 仲谷均, 高尾京子, 栖原里佳, 岸上知恵, 吉田栄人, 中島俊洋, 坂谷光則., 金田安史, E. V. Tan, D.L.C. DelaCruz, 岡田全司. ヒト結核感染モデルに最も近いカニクイザルを用いた新しい結核ワクチン開発: HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチン. 日本呼吸器学会. 6月 15~17 日
 14. Masaji Okada, Yoko Kita, Noriko Kanamaru, Satomi Hashimoto, Yasuko Nishida, Hitoshi Nakatani, Kyoko Takao, Ritsuko Asai, Rika Suhara, Chie Kishigami, Yoshikazu Inoue, Toshihiro Nakajima, Tetsuji Nagasawa, Yasuhumi Kaneda, Shigeto Yoshida, ⁵Makoto Matsumoto, Robert Gelber, ⁶Esterlina V.Tan, E.C.Dela Cruz, David McMurray, Mitsunori Sakatani.; Evaluation of a novel vaccine (HVJ-liposome/HSP65 DNA+ IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model of TB. TBV (TB vaccines for the world, TBV 2008) . 4/19~21 (Atlanta, USA)
 15. Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Sakatani M, Okada M. :The study of Novel Vaccination using Granulysin transgenic mice. ICWO. 9/23~25. 6th ICWO (Italia, Milan)

16. Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Inoue Y, Matsumoto M, McMurray D.N, Dela Cruz E.C, Tan E.V, Abalos R.M, Burgos J.A, Saunderson P, Sakatani M.: A novel PROPHYLATIC AND THERAPEUTIC vaccine HVJ-envelope/HSP65 DNA+ IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model. ICWO. 9/23~25, 6th ICWO (Italia, Milan)

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
3. その他

<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 臨床研究部長
- 田尾義昭：NHO 福岡東医療センター 医長
- 西村一孝：NHO 愛媛病院 院長
- 江田良輔：NHO 山口宇部医療センター 医長
- 露口一成：NHO 近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター 室長
- 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

関東地方の薬剤感受性結核の分子遺伝学的解析

研究協力者:

四元秀毅 国立病院機構 東京病院 院長
豊田恵美子 国立病院機構 東京病院 医長

研究要旨

今後の日本の結核対策上、その病原菌である結核菌把握は重要である。しかし臨床株の収集は必ずしも簡単ではない。その一つとして医療機関のマンスターの欠如から分株して送付する手間がネックとなり、思うように収集が困難な事情がある。今回 VNTR データ収集の目的で菌株提供に対する施設内細菌検査室スタッフの工夫を試みたので報告した。

A. 研究目的

出来るだけ多くの菌株を、研究施設に収集送付するための病院検査現場の工夫。

B. 研究方法

国立病院機構東京病院検査科細菌検査室では、スタッフ3人で一般細菌、抗酸菌検査を行っている。日々多くの検体が提出され、種々の項目をこなすと手一杯で、とても研究目的の菌株を分株し送付する作業をすることは困難である。スタッフと検討した結果、MGIT で培養陽性となり MDR ではなかった培養残りチューブ（一定期間保存して殺菌後廃棄することになっている）から、アシストチューブへ 1ml ずつ分注して、一挙に 100 例分を結核菌送付用ボックスに詰めて送付した。

（倫理面への配慮）

C. 研究結果

この方法で、目的とする研究が可能であったか、送付先でより手間がかかったかは、知りたいところであるが不明である。この方法で問題がなければ、当施設では結核菌送付は割合簡便で可能である。

D. 考察

結核菌株の収集送付は、多忙な細菌検査室では負担が多く、現に特殊な場合を除くとほとんど不可能である。スタッフの負担を少なくする方法を現場で検討した。今回実施した方法は、検査済みで廃棄される MGIT 陽性培養液（今回は MDR と判定されたものは除いた）1ml をアシストチューブに分注して、送付に供した。この方法はさほど手間、時間の負担が少なく可能との現場のスタッフのアイディアで、試行したものである。当然ながら安全キャビネットでの作業であるが、かなり短時間で終了できた。

この菌株送付で、先方の作業手順に従来の方法に比しいかなる負担が生じたかについては、当方では検討していない。また研究結果に影響があったかについても知りたいところである。

当然ではあるが、作業は固形培地よりも感染リスクが大きいため十分に注意して実施する必要がある。

E. 結論

耐性菌を含めて、臨床株の収集は必要である。一方、臨床検査現場ではこの手間をさくことが困難な状況である。菌株収集のための可能な方法として、MGIT 陽性の廃棄残液を利用しアシストチューブに採取して凍結しておき送付してみた。当初凍結保存する予定であったが、一挙に 100 例となったため、今回は凍結せずに送付した（MGIT チューブのまま送付することも可能?）。スタッフはこの方法であれば、菌株送付に応じられると考えている。送付先での不都合を検討してほしい。

四国地方における薬剤感受性結核

研究協力者:

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

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年の34人から19年には23人と減少し、平均在院日数も平成16年の71日から19年には59日と減少した。しかし入院期間短縮を阻む問題点として、高齢者の問題があった。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。医師ではA基準で退院する不安は68%、B基準でも46%であった。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%であった。不安点の主なものは、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。最後に平成16年6月～平成20年11月までの54ヶ月間に当院での培養検査にて分離された結核菌(256症例)の抗結核薬に対する薬剤感受性試験の結果を検討した。主な薬剤単独の耐性率は3～8%であり、何らかの耐性を有する結核患者は全体の18%であった。初回例の多剤耐性は1.4%であった。治療や病棟管理体制には注意が必要である。

A. 研究目的

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。また当院における新退院基準による在院日数などの変化も検討する。(2)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。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)54ヶ月間の間に結核菌の薬剤感受性検査の検討を行い46症例(18%)に何らかの耐性を認めた。その46症例について、年齢、性別、耐性薬剤を検討する。

B. 研究方法

(1)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。また当院において新退院基準が平成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。(2)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。(3)最近の当院で分離された結核菌の耐性状況を検討する。

C. 研究結果 & D. 考察

- (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。多剤耐性結核患者数は 2～7 例の状況であり、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、19 年でそれぞれ 78 日、71 日、67 日、65 日、59 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。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。
また当院では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。
- (2) 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。
- (3) 当院では家族内発症の 4 例を除けば多剤耐性症例は少数で、近年の発症例はない。主な薬剤単独の耐性率は 3～8%である。何らかの耐性を有する結核患者は全体の 18%で、多剤耐性患者は約 3.5%（家族内発症を 1 症例とすると 2.3%）である。初回例の多剤耐性は 1.4%（家族内を 1 例と考えると 0.7%）であった。多剤耐性患者の多くは再治療例であり、治療や病棟管理体制には注意が必要である。

E. 結論

四国の結核医療状況は患者数の減少とともに在院日数の短縮してきている。また多剤耐性結核の増加は認めていない。結核の病態そのものや、患者の高齢化、合併症、在宅での介護者の負担や転院・施設の受け入れ、さらに病棟運営や病院経営など多方面にわたる問題がある。当院でも同じ状況である。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、よりよい解決にあたりたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 間質性肺炎を経過観察中に診断した myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)関連血管炎の 1 例。日本内科学会雑誌 第 97 巻 第 4 号 105-108、2008 年。愛媛大学大学院病態情報内科学：戸井孝行、伊東亮治、濱田泰伸、酒井希美子、濱口直彦、門脇徹、三好誠吾、檜垣實男。国立病院機構愛媛病院呼吸器科：阿部聖裕

- 2) Significance of Serum Uric Acid in Patients with Chronic Respiratory Failure Treated with Non-invasive Positive Pressure ventilation. Toru Kadowaki, Hironobu Hamada, Akihito Yokoyama, **Masahiro Abe**, **Kazutaka Nishimura**, Nobuoki Kohno, Junya Inata, Toshihiko Kuraoka, Chie Moritani and Jitsuo Higaki. Internal Medicine 46.6120(p691-697), 2007
- 3) Docetaxel and Cisplatin as Second-Line Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Hironobu Hamada, Kazunori Irifune, Ryoji Ito, Kimiko Sakai, Toru Kadowaki, Hitoshi Katayama, **Masahiro Abe**, Masahiro Shiode, **Kazutaka Nishimura** and Jitsuo Higaki. Jpn J Cancer Chemother 34(8):1235-1239, August,2007

2. 学会発表

第 83 回日本結核病学会総会 (東京: 4 月 24-25 日)

- 1) 肺非結核性抗酸菌床を疑う画像所見を呈する症例での菌検出に関する検討. 国立病院機構愛媛病院臨床研究部・呼吸器科: 市木拓、**阿部聖裕**、渡邊彰、佐藤千賀、植田聖也、**西村一孝**
- 2) 結核標準治療における副作用と在院日数に与える影響. 国立病院機構愛媛病院臨床研究部・呼吸器科: 渡邊彰、**阿部聖裕**、佐藤千賀、植田聖也、市木拓、**西村一孝**

第 48 回日本呼吸器学会総会 (神戸: 6 月 15-17 日)

- 1) 当院での結核診療におけるクオオンティフェロン第二世代の有用性. 国立病院機構愛媛病院臨床研究部・呼吸器科: 佐藤千賀、渡邊彰、植田聖也、市木拓、**阿部聖裕**、**西村一孝**
- 2) 慢性呼吸器疾患における病診連携の現状と問題点—NHO 共同研究 政策医療ネットワーク・呼吸不全研究—. NHO 愛媛病院呼吸器内科 **阿部聖裕**、NHO 東京病院呼吸器科 町田和子、NHO 近畿中央胸部疾患センター 坂谷光則、井上義一
- 3) 国立病院機構における呼吸リハビリテーションの現状と課題. 国立病院機構南岡山医療センター内科・呼吸器科 多田敦彦、国立病院機構共同研究. 政策医療ネットワーク呼吸不全分科会 町田和子、大平徹郎、坪井知正、**阿部聖裕**
- 4) 肺非結核性抗酸菌症と診断基準を満たさない非結核性抗酸菌検出例に関する検討. 国立病院機構愛媛病院臨床研究部・呼吸器科: 市木拓、**阿部聖裕**、国立病院機構愛媛病院呼吸器科: 渡邊彰、佐藤千賀、植田聖也、**西村一孝**
- 5) 慢性閉塞性肺疾患患者に対するチオトロピウム長期投与の検討. 愛媛大学病態情報内科学: 三好誠吾、濱田泰伸、辻希美子、伊東亮治、檜垣實男、愛媛 COPD を考える会: 洲脇俊充、山本昭彦、入船和典、相原泰、**阿部聖裕**、**西村一孝**、上田暢男

第 43 回日本呼吸器学会地方会 (高知: 7 月 18-19 日)

- 1) 肺 Mycobacterium chelonae 症の経過中に肺結核を合併した 1 例. NHO 愛媛病院 呼吸器科・臨床研究部 **阿部聖裕**、渡邊彰、植田聖也、市木拓、**西村一孝**

第 47 回肺癌学会地方会 (高知: 7 月 18-19 日)

- 1) 中縦隔原発未分化癌の 1 例. NHO 愛媛病院 臨床研究部・呼吸器科 渡邊彰、植田聖也、市木拓、**阿部聖裕**、**西村一孝**、臨床研究部・呼吸器外科 **中村憲二**

日本結核病学会中国四国地方会 (香川: 平成 21 年 2 月 22 日)

- 1) 急性呼吸促進症候群を呈したステロイドとシベルスタットの投与が奏効した肺結核の 1 例. NHO 愛媛病院 渡邊彰、植田聖也、市木拓、**阿部聖裕**、**西村一孝**
- 2) 当院における結核病棟入院患者の在院日数の状況. NHO 愛媛病院 呼吸器科・臨床研究部 **阿部聖裕**、渡邊彰、植田聖也、市木拓、**西村一孝**

日本呼吸器内視鏡学会中国四国支部会 (香川: 平成 21 年 2 月 22 日)

- 1) Erlotinib 内服中に急性肺障害を認めた非小細胞肺癌の 1 症例. NHO 愛媛病院 呼吸器科 植田

聖也、渡邊彰、市木拓、阿部聖裕、西村一孝

3. 書籍

- 1) 阿部聖裕、西村一孝
肺循環の異常 「片側性肺水腫」 呼吸器症候群第2版II 日本臨床 221-224、2009年
- 2) 阿部聖裕、西村一孝
「肺結核」 ガイドライン 2009 外来診療 泉孝英 編集 日経メディカル社 in press

4. その他

- 1) 教育入院を含めた呼吸リハビリに取り組む
阿部聖裕、濱田麻紀子 Home Oxygen Therapy vol 35、p20、2007
- 2) 地域医療連携室の設置で地域の医療機関との連携がスムーズに
阿部聖裕、西宮由美子 新医療 2007年9月号、196-197