

表 18

Frequency of mutations in RFP-resistant *M. tuberculosis* isolates from different geographic regions

Geographic region (No. of countries/No. of isolates)	Frequency (%) of mutated codons					
	Ser-531-Leu	His-526-Asp	His-526-Tyr	Asp-516-Val	Other mutations	No mutation within hot-spot region
	R5	R4b	R4a	R2		
United States(61)	34.4	8.2	27.9	4.9	16.4	8.2
New York(51)	33.3	3.9	39.2	3.9	9.9	9.8
Brazil(82)	50	1.2	11	6.2	28	3.6
Australia(24)	48.5	12.1	12.1	6.1	18.2	3
Africa(3 countries/80)	46.2	6.3	6.3	7.5	18.7	1.5
Europe+Africa(14 countries/197)	43.7	10.6	9.6	7.6	26.5	2
Hungary(29)	31	6.9	0	37.9	13.9	10.3
Greece(17)	41.2	17.6	0	11.8	23.5	5.9
Italy(37)	56.7	24.3	2.7	2.7	13.6	0
Turkey(41)	46.3	2.4	4.9	2.4	41.5	2.4
India(44)	54.5	2.3	4.5	0	36.4	2.3
Taiwan(48)	47.9	0	2.1	8.3	31.3	10.4
Asia(11 countries/89)	51.7	4.5	9	13.5	14.6	6.7
Japan(96)	52.4	2.9	4.9	9.7	26.2	3.9
Our data(MDR:92)	47.8	3.7	5.4	18.5	21.3	3.3

Includes frequency of mutations only at a single codon.

RFP 耐性結核菌における *rpoB* 変異頻度に地域特異性が存在する

図 2

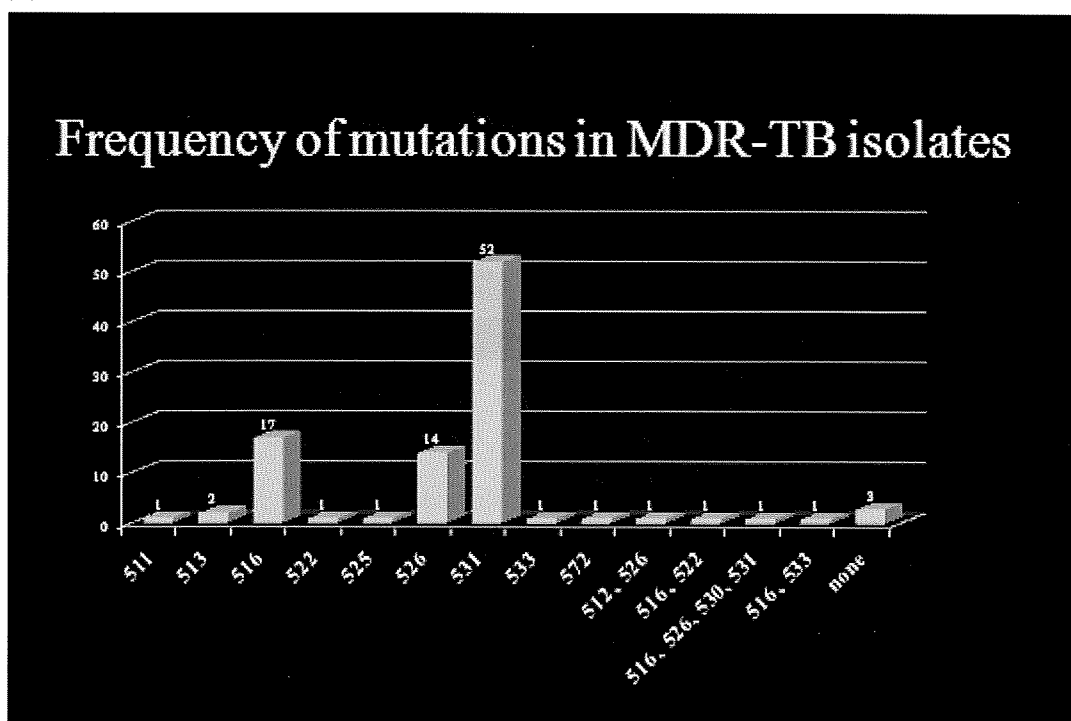


图 3

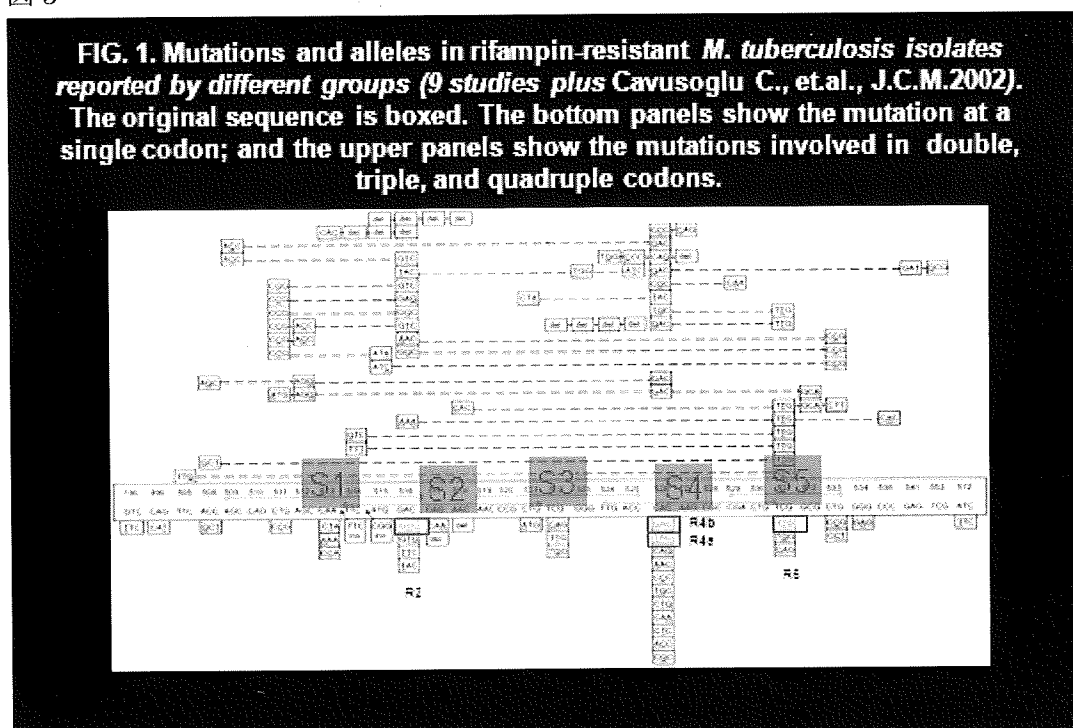


表 19

Comparison of studies about cross-resistance between rifampicin and rifabutin

rifampicin-resistance(n)	cross-resistance between rifampicin and rifabutin	cross-resistance rate (%)	critical concentration	Methods
8	4	50	MIC>40µg/ml	Ogawa medium
92	Not shown	88	MIC>0.5µg/ml	7H12 broth
23	20	87	MIC≥2.5µg/ml	7H11 agar
25	22	88	MIC>8µg/ml	BACTEC 460
52	38	73	MIC>1µg/ml	Not shown
29	21	72	MIC>2µg/ml	BACTEC 12B
30	24	80	MIC>2µg/ml	E-test
21	17	81	MIC>1µg/ml	BACTEC 460
41	35	85	MIC>1µg/ml	7H10 agar
102	83	81	MIC>0.25µg/ml??	7H9 broth

3. 細胞免疫予後診断法（分子学的結核菌診断法）の開発

(a) 多剤耐性結核耐性結核や難治性結核では CD8⁺T 細胞からの granulysin 低下。多剤耐性結核の宿主要因（予後）の SNP 解析（100 例の多剤耐性結核で解析中）。多剤耐性結核菌、XDR-TB 菌、スーパー・スプレッダー結核菌の VNTR 解析より感染力を解析中。SNP 解析ではすでに多剤耐性結核患者宿主要因（NRAMP1）を明らかにしたが、症例数を増やし、また薬剤感受性結核患者とも比較して解析を進展させた。

MDR-TB ではキラーT リンパ球中の granulysin の有意な低下を薬剤感受性結核患者に比較して発見した（Human Vaccine 岡田、喜多 2010）。MDR-TB 患者の T 細胞からの granulysin 産生（in vitro で PPD や結核死菌抗原刺激で 40 時間培養上清中）低下が健常人に比較して認められた。（図 4、図 5）

一方、granulysin は結核菌を直接殺傷する機能のみでなく、キラーT 前駆細胞からエフェクターキラーT 細胞へ分化する強力なキラーT 分子因子活性を有することを発見した（Human Vaccine 2010）。（図 6、図 7）

(b) さらに、キラーT 細胞から産生される Ksp37 蛋白（killer cell secretory protein37）が結核患者の血清中に有意に低下していることを発見した。これを用いた新しい細胞免疫診断法の確立を行いつつある。

4. OPC-67683、CPZEN-45 や INH、RFP と新しい結核ワクチン等を使用して、結

核多剤耐性結核の治療期間短縮効果をマウスで解析予定である。

5. 新しい結核治療法剤の臨床応用研究情報調査研究を行った（表 20）。

岡田は WHO STOP TB Partnership の WGND メンバーであり（表 21、表 22）に示した如く、dialylquinoline や Nitroimidazo-oxazone の現在の phase IIb trial や 2~3 年後の臨床応用に向けての開発が注目されている。

図 4

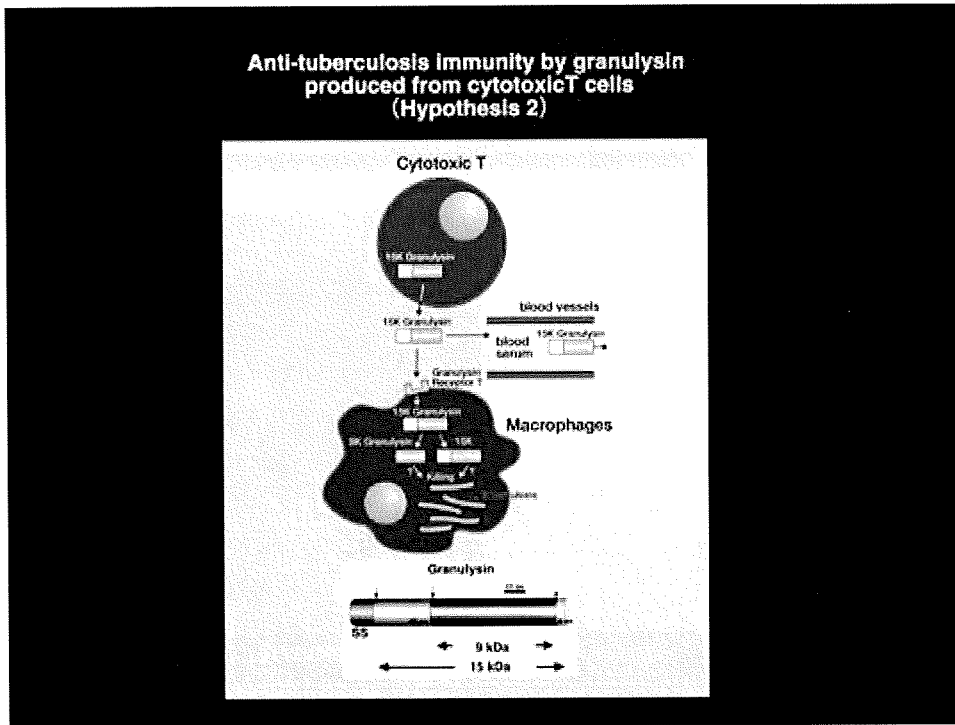


図 5

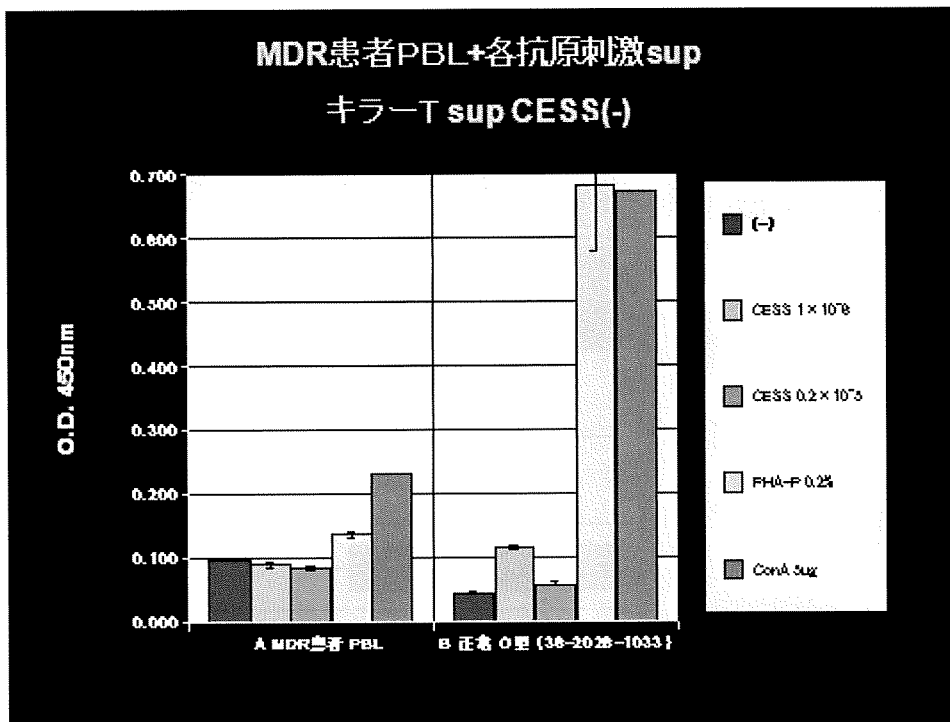


图 6

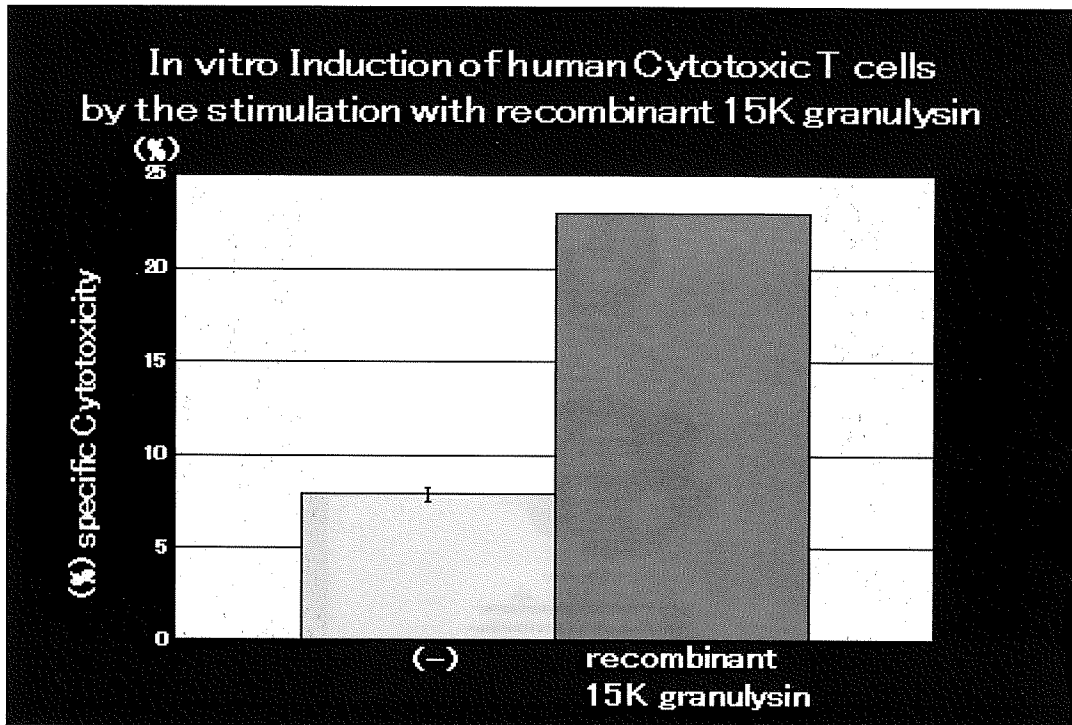


图 7

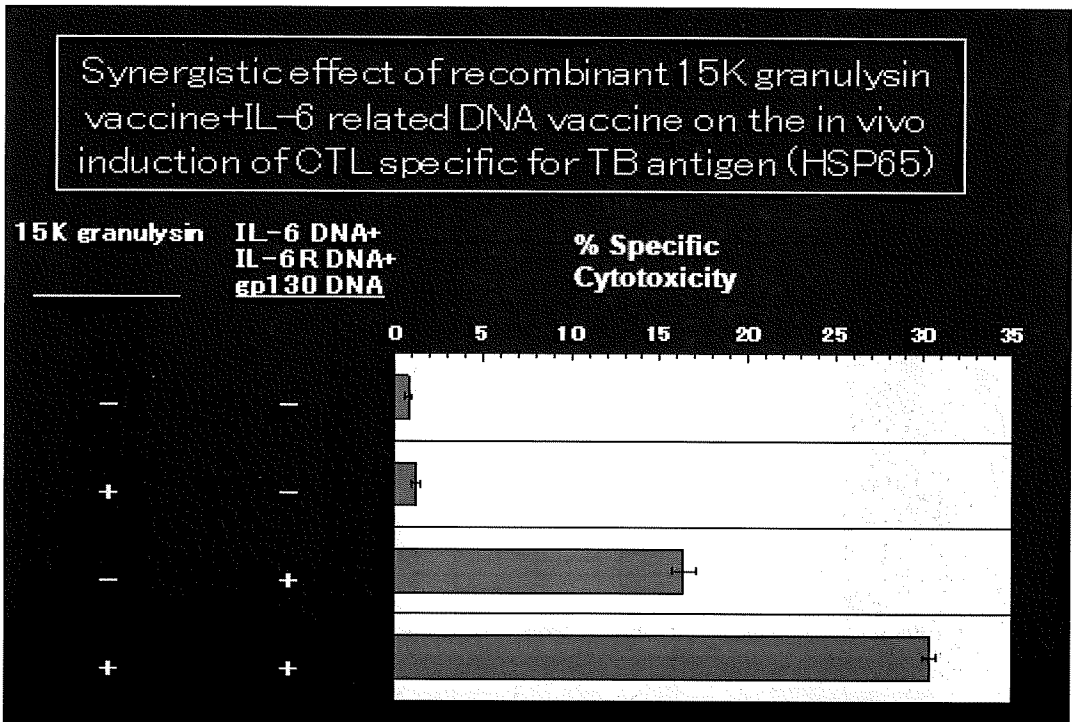


表 20

新しい結核化学療法剤の臨床応用研究 情報調査研究
1. Gordon Research Conference on Tuberculosis Drug Development. Oxford, UK, Aug 16-21, 2009.
2. 2nd International Workshop on Clinical Pharmacology of Tuberculosis Drug. San Francisco, USA, Sep. 11, 2009.
3. 49th ICAAC Meeting San Francisco, USA, Sep. 12-15, 2009.
4. WGND (Working Group on New TB Drugs) in WHO STOP TB Partnership Cancun, Mexico, Dec. 3-7, 2009

表 21

WHO WGND Global Plan Framework 2010-2015
Vision/Goal/Objectives/Activities
Goal (2015): To develop shorter TB regimens that will cure all forms of TB, be compatible with ART, suitable for children, effective against LTBI, affordable and easily managed in the field
Objective 1: Substantially expand the pipeline of new drug candidates
Objective 2: Build and maintain trial site capacity necessary to support trials for drug-susceptible TB, DR-TB and LBTI

表 22

Objective 4: To develop a safer, higher-efficacy and shorter regimen for DR-TB, compatible with HIV treatment
TMC 207, phase IIb
OPC 67683, Phase IIb
Linezolid (phase II)
PNU 100480, Phase I and II (? Check)
Aztrazenica (Phase 1 and II) ((? Check)
Two phase II trials for 12 drugs (including SQ109....)
Two phase III trials for shorter combined regimen for DRTB patients well underway
Two phase III trials in early stages for shorter combined regimen

D. 考察

「結核新化学療法を含めた治療方式の開発・評価：調査票（新しい結核治療剤使用）」全国結核診療施設（269 施設）にすでに送付し、多くの施設 40.8%にあたる 126 施設により回答を得た。リファブチンの有効性は全症例 53.3%に有効で、また RFP 耐性結核の 29.4%に有効で副作用は白血球減少症。リネズリドは 66.7%に有効で副作用は末梢神経障害と骨髄抑制であった。

リファブチン 30 症例のうち、有効例は 16 例（53.3%）で、無効例 5 例（16.7%）であった。有効例、無効例の定義を当方が規定せず調査票を送ったためか不明 9 例（30.0%）であった（表 10）。

MDR-TB 17 症例に対するリファブチンの効果は有効 5 例（29.4%）、無効 5 例（29.4%）であった（表 11）。

今後のアンケートは有効例の規定を添付し

て送る予定である。

一方、リネズリド（6 症例）の効果は有効（4 例）と 66.7%で効果が認められた（表 12）。

リゾネリドに代わり、より結核感染治療に特異的なしかも副作用（末梢神経障害等）の少ない薬剤（PNU-100480）が同じ製薬会社より phase I trial され、2010 年度には phase II trial に入るとの情報を得た。

E. 結論

1. 「結核新化学療法を含めた治療方式の開発・評価：調査票（新しい結核治療剤使用）」全国結核診療施設（269 施設）にすでに送付し、多くの施設 40.8%にあたる 126 施設により回答を得た。リファブチンの有効性は全症例 53.3%に有効で、また RFP 耐性結核の 29.4%に

有効で副作用は白血球減少症。リネゾリドは66.7%に有効で副作用は末梢神経障害と骨髄抑制であった。

2. リファブチン (RBT) がリファンピシン (RFP) で耐性菌の何%に感受性があるか解析した。さらにその迅速診断法を開発した。
102例のMDR-TB菌中19例(18.6%)にRBT感受性。rpoB genotypeの解析よりコドン516が(Asp→Val)変異でRFB感受性発見。これをLine probe assay: ジェノスカラー・Rif TB キット(保険点数あり)で迅速診断できることを発見。上記RFP耐性RBT感受性菌19例中17例(89%)でAsp516Valであり迅速診断できた。
3. 細胞性免疫予後診断法(分子学的結核菌診断法)の開発。
多剤耐性結核耐性結核や難治性結核ではCD8⁺T細胞からのgranulysin低下。多剤耐性結核の宿主要因(予後)のSNP解析(100例の多剤耐性結核で解析中)。多剤耐性結核菌、XDR-TB菌、スーパー・スプレッダー結核菌のVNTR解析より感染力を解析中。

G.研究発表

1.論文発表

- (1) Yoshida S, Suzuki K, Iwamoto T, Tsuyuguchi K, Tomita M, Okada M, Sakatani M
Comparison of rifabutin susceptibility and rpoB mutations in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains by DNA sequencing and the line probe assay. Journal of Infection and Chemotherapy (in press)
- (2) Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Iwamoto T, Tomita M, Okada M, Sakatani M
Evaluation of the Innno-Lipa Mycobacteria v2 for Mycobacterial identification
Kekkaku 2009 ; 84 : 15-21
- (3) Masaji Okada, Yoko Kita
(Special Focus on Tuberculosis Prevention and Immunotherapy) Tuberculosis Vaccine Development :The development of novel (preclinical) DNA vaccine.
Human Vaccines (in press)
- (4) 岡田全司、喜多洋子：キラーT細胞、granulysin 結核免疫とワクチン(HSP65 + IL-12 DNA ワクチン等)開発。結核(出版中)
- (5) 岡田全司：結核免疫(序論)。結核(出版中)

2.学会発表

- (1)吉田志緒美、鈴木克洋、露口一成、岡田全司、岩本朋忠、富田元久、和田崇久、坂谷光則：リファンピシンとリファブチンの抗抗酸菌活性ならびに rpoB 遺伝子の変異の関係；結核 2009：84,492

RFP 耐性遺伝子変異検出による RFP 感受性迅速診断法の検討

研究協力者 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

研究要旨

331 例のうち、培養陰性であった 8 例を除く 323 例で比較検討を行った。ジェノスカラー Rif-TB で RFP 感受性と判定されたのは 308 例であり、307 例は通常の薬剤感受性検査でも RFP 感受性であったが、1 例は MGIT 法では感受性であったが小川比率法では耐性であった。この例は臨床的には排菌陽性が遷延しており RFP 耐性と考えられた。また、ジェノスカラー Rif-TB で RFP 耐性と判定された 15 例中、14 例は MGIT 法・小川比率法いずれも RFP 耐性であったが、1 例は MGIT 法で感受性であった。RFP 耐性の 14 例中 11 例は INH にも耐性を示す多剤耐性菌であった。以上より、本法の感度は 93.3%、特異度は 99.7%と優れた結果が得られた。

A. 研究目的

結核診療を行う上で薬剤感受性検査は欠くことのできないものであるが、実施に時間を要することが問題であり、検体を採取してから結果が判明するまでに、かつての小川固形培地を用いる方法では 2, 3 ヶ月、液体培地を用いる方法でも 3, 4 週は必要とする。このため、耐性結核であった場合に、この間に不適切な治療が行われ、周囲への感染が起こりうることを考えると、迅速な薬剤感受性検査法の開発が望まれる。今回我々は、RFP 耐性遺伝子変異の検出による RFP 感受性迅速診断法の臨床的有用性につき検討した。

B. 研究方法

RFP 耐性遺伝子である *rpoB* 遺伝子の一部を PCR で増幅し、ラインプローブアッセイにより変異の有無を検出するキットであるジェノスカラー Rif-TB を用いた。2007 年 11 月から 2008 年 11 月の間に近畿中央胸

部疾患センターにおいて結核を疑われた患者から採取した喀痰に対してアンプリコアマイコバクテリウムによる PCR 検査を行い結核菌群陽性と判定された 331 例を対象とした。対象患者の喀痰からジェノスカラー Rif-TB により *rpoB* 変異の有無を検出して RFP 耐性との判定を行った。平行して、喀痰から培養された結核菌に対して MGIT 及びウエルパックによる小川比率法を用いた通常の薬剤感受性検査を行い、結果を比較検討した。

C. 研究結果

331 例のうち、培養陰性であった 8 例を除く 323 例で比較検討を行った。ジェノスカラー Rif-TB で RFP 感受性と判定されたのは 308 例であり、307 例は通常の薬剤感受性検査でも RFP 感受性であったが、1 例は MGIT 法では感受性であったが小川比率法では耐性であった。この例は臨床的には排菌陽性が遷延しており RFP 耐性と考え

られた。また、ジェノスカラーRif-TB で RFP 耐性と判定された 15 例中、14 例は MGIT 法・小川比率法いずれも RFP 耐性であったが、1 例は MGIT 法で感受性であった。RFP 耐性の 14 例中 11 例は INH にも耐性を示す多剤耐性菌であった。以上より、本法の感度は 93.3%、特異度は 99.7%と優れた結果が得られた。

D. 考察

ジェノスカラーRif-TB は検体提出から 24 時間以内に結果が判明し、従来の薬剤感受性検査に比してきわめて迅速性に優れている。同時に、今回の検討により、従来法を gold standard とした場合に優れた感度・特異度を有していることが示された。また、RFP 耐性菌の多くは INH に耐性でもある多剤耐性菌であることが知られており、本法は多剤耐性結核のスクリーニング法としても有用であると考えられる。

E. 結論

ジェノスカラーRif-TB は迅速薬剤感受性検査としてきわめて有用な検査法であり、多剤耐性結核を迅速に見出して対処を行う上でも有用である。

G. 研究発表

1. 論文発表

露口一成：第 84 回総会シンポジウム V. 日本における多剤耐性結核 1.多剤耐性結核の疫学、診断 結核. 2010; 85(2): 126-128

2. 学会発表

- ・ 露口一成：1.多剤耐性結核の疫学、診断. 第 84 回日本結核病学会総会ミニシンポジウム V. 日本における多剤耐性結核.

札幌、2009 年 7 月 3 日

- ・ 松村 晃秀, 桂 浩, 阪口 全宏, 伊藤 則正, 北原 直人, 中村 幸生, 大瀬 尚子, 鈴木 克洋, 露口 一成：1.当院における肺非結核性抗酸菌症の外科治療成績. 第 84 回日本結核病学会総会ミニシンポジウム VI. 肺非結核性抗酸菌症の外科治療. 札幌、2009 年 7 月 3 日
- ・ 佐々木由美子, 林清二, 坂谷光則, 露口 一成, 吉田志緒美, 鈴木克洋, 岡田全司, 富田元久：過去 10 年間の当院における M. szulgai 症 13 例. 第 84 回日本結核病学会総会、札幌、2009 年 7 月 2 日
- ・ 吉田志緒美, 鈴木克洋, 露口一成, 岡田全司, 富田元久, 和田崇之, 岩本朋忠, 坂谷光則：リファンピシンとリファブチンの抗抗酸菌活性ならびに *rpoB* 遺伝子変異の関係. 第 84 回日本結核病学会総会、札幌、2009 年 7 月 2 日

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

研究要旨

日本の結核の特徴の一つである高齢者結核の治療成績は不良である。入院時体重が低いこともあり、当院では多少低めに抗結核薬の用量を設定し、2/3 ドースと称して治療を開始することが多い。大まかにみると2/3 ドーズで治療開始すると順調に継続されることが多い。しかしこの治療法の評価はされていないため、検討を試みた。

A. 研究目的

当院で、入院時より Performance status 不良、低体重、低栄養などが存在している80才以上の高齢者について、薬用量をやや少なめに設定した治療方式(2/3 ドーズ治療)で治療を行った場合の、副作用や治療中断、治療成績について、後ろ向きに検討した。

B. 研究方法

2008年に活動性結核で当院で入院治療した80才以上の症例114例について、その治療と転帰について検討した。うち「2/3 ドーズ」(体重30kg以下の人ではINHは150mgに減じたものを含む)で治療開始した症例(2/3 ドーズ群)、および標準治療INH300mg、RFP450mg、EB750mg以上で治療開始した症例(標準治療群)、およびその他の治療(その他群)の3群に分けて、副作用の出現、治療の中断、転帰、治療成績について比較した。なおEBに替えてSMまたはフルオロキノロンを用いている場合も2/3あるいは標準治療の群の対象とした。統計解析には χ^2 検定を用いた。

C. 研究結果

標準治療を開始した症例は25例、2/3 ドーズのレジメンを開始した症例は45例、その他の治療または14日以上治療が出来なかったものは44例であった。各群の臨床的特徴を表1に示した。2/3 ドーズ群と標準治療群間では低体重、2/3 ドーズ群とその他の治療群間で低アルブミン血症で有意差を認めた。有意差な認めなかったが、空洞病変、PSについては標準治療、2/3 ドーズおよびその他の治療群の順で入院時の全身

状態がプアである傾向がみとめられた。核治療を開始した結果、副作用の出現、抗結核薬の中止には差がなかったが、14日以内の死亡、死亡退院、全治療期間の死亡は、その他の治療群で有意に多かった。

D. 考察

80才以上の結核患者では、入院時のPSが悪く低体重、低栄養の症例が多く、治療においても抗結核薬を減量して投与することが多い。全身状態を立ち上げることは必ずしも容易ではないが、薬用量を体重に合わせて計算しやや低めに設定した2/3 ドーズにて治療を開始すると、副作用の出現や中断することが回避されて治療が継続できるように思われたので、今回後ろ向きに検討した。

結核診療ガイドラインでは、抗結核薬の投与量は/体重で計算することになっている。しかし実際には錠剤やカプセルとして供給されるため、必ずしも計算量ではなく四捨五入される。高齢者では減量を考慮することが記載されている。表1に標準の用量と2/3 ドーズを並記した。RFPの量がやや少なめである。最近RFP量を/kg計算で3カプセルでも継続が可能な症例も多く経験され、/kg計算を超えなければ安全であると考えている。

2/3 ドーズで治療された群では標準治療群よりも低体重が有意に多かった。80才以上の結核患者では入院時に体重測定さえできないことが多く、その多くは低体重であると考えられるが、比較からは除外した。またその他の治療群はさらに低栄養が有意に多く、標準治療は享受できないと思われた症

例群であり、14日以内の死亡が有意に多かった。3群間の副作用の出現、抗結核薬の中断では3群間に差はなく、入院医療の結果としては死亡退院がその他の治療群で有意に多いほかは、標準治療群、2/3ドーズ群のあいだに死亡退院、全治療期間中の死亡率は大差なく、治療完了率は2/3ドーズ群がやや高い傾向であった。

E. 結論

2008年に当院新規入院した80才以上の高齢者結核114例の治療について、2/3ドーズ治療は、入院時低体重の症例では副作

用や中断が少なく、継続しやすいが、治療成績としては死亡率、治療完了率は標準治療群と大差なかった。さらに症例数を増やして検討したい。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. standard dose と [2/3dose] の比較

Body Weight	standard	2/3 dose
30kg	H 150 R 300 E (S) 450 Z 750	150mg 300mg 500mg -
40kg	H 200 R 400 E(S) 600 Z 1000	200mg 300mg 500mg -
50kg	H 250 R 500 E(S) 750 Z 1250	200mg 300mg 500mg -
60kg	H 300 R 600 E(S) 900 Z 1500	200mg 300mg 500mg -

Standard dose:

- INH : 5mg/kg (最大 300mg/day) ,
- RFP : 10 mg/kg (最大 600mg/day)
- PZA : 25 mg/kg (最大 1500mg/day)
- EB : 15 mg/kg (最大 750mg/day)
- SM : 15 mg/kg (最大 750mg/day)
- LVFX : 8 mg/kg (最大 600mg/day)

表 2.3 群の入院時の特徴

	A群：標準治療 N=25	B群：2/3 ドース治療 N=45	C群：その他の治療 N=44
年齢 (中央値)	84.2±3.99 (83y.o.)	88.2±4.95 (88y.o.)	86.8±5.25 (86y.o.)
男女比 (女性%)	20/5 (20%)	20/25 (55.6%)	18/16 (47.1%)
初回/再治療/不明 (再治療%)	23/2/0 (8.0%)	32/10/2 (22.2%)	37/6/1 (13.6%)
塗抹陽性	21 (84.0%)	35 (77.8%)	33 (75.0%)
空洞病変	9 (36.0%)	11 (24.4%)	6 (13.6%)
合併症あり	19 (76.0%)	38 (84.4%)	36 (81.8%)
Performance status 3+4	10 (40.0%)	25 (55.6%)	32 (72.7%)
低アルブミン血症 (3.0mg/dl 以下)	10 (40.0%)	20 (44.4%)	31 (70.5%)
体重			
30kg 未満	0	3	0
30～40kg 未満	1	8	10
40～50kg 未満	4	5	3
50kg 以上	7	8	2
測定なし	13	20	30

表 3.治療と治療成績

	A群：標準治療 N=25	B群：2/3 ドース治療 N=45	C群：その他の治療 N=44
副作用の出現	6 (24.0%)	10 (22.2%)	10 (22.7%)
抗結核薬中断	5 (20.0%)	8 (17.8%)	7 (15.9%)
死亡退院	5 (20.0%)	10 (22.2%)	30 (68.2%)
入院 14 日以内の死亡	2 (8.0%)	2 (4.4%)	14 (31.8%)
退院時他院へ転院入院	5 (20.0%)	12 (26.7%)	11 (25.0%)
治療完了	6 (24.0%)	9 (36.0%)	5 (11.4%)
治療中の死亡	7 (28.0%)	14 (31.1%)	30 (68.2%)

多剤耐性結核蔓延防止に関する研究

研究協力者	松本 智成	(大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)
研究協力者	阿野 裕美	(大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)
研究協力者	永井 崇之	(大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)
研究協力者	田村 嘉孝	(大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)

研究要旨

本研究では、多剤耐性結核蔓延防止を目的とし、結核病棟勤務看護師における QuantiFERON 2G(QFT-2G)に関する研究を行い、結核病棟以外の看護婦の QFT-2G 結果との比較を行う事により、結核病棟勤務看護師の QFT-2G 陰性率が有為に低いとの成果を得た。その結果、空調の整備、N95 マスクを行えば QFT-2G 陽性化を防止出来る可能性がある事を明らかとする事ができ、結核病棟勤務における結核蔓延防止に貢献する事が期待される。

A. 研究目的

多剤耐性結核の感染は、主に院内で発生しているという報告がある。

•露口一恵：外来性再感染も含む多剤耐性結核菌による院内集団感染事例について. 複十字 2003 ; 293 : 8-11.

•樋口一恵、原田登之、森 亨：精神病院における結核集団感染の QuantiFERON-TB 第二世代による解析.第 147 回日本結核病学会関東支部会、第 164 回日本呼吸器学会関東地方会合同学会 2005 年 5 月 / 東京したがって、多剤耐性結核菌暴露の危険性が高い結核病棟勤務看護師における QuantiFERON 2G(QFT-2G)検査を行い、結核病棟内外勤務における看護師の結核感染危険性を評価した。

B. 研究方法

当センター勤務歴の無い看護師 139 名、結核病棟勤務歴のある 20 歳代看護師 60 名に対して QFT-2G 検査を行った。

なお、結核病棟勤務時は、

- N95 マスク着用
- 病棟換気は、12 回/hr(一部 7-9 回/hr)の条件下にて勤務を行った。

倫理面への配慮

採血にあたり文章での同意をとった。個人情報をも特定出来る情報は公表していない。

C. 研究結果

当センター勤務歴の無い看護師 139 名に対する QFT-2G 検査陽性率は、20 歳代看護師が 7%、30 歳代看護師が 10%、40 歳代看護師が 30%と年齢依存的に QFT-2G が陽性になった。また、20 歳代看護師の QFT-2G 検査では、結核病棟勤務歴のない看護師が QFT-2G 6.4%陽性であったが、結核病棟勤務歴を有する看護師の QFT-2G は、結核病棟勤務歴の長さに関わらず(最長 4 年)陰性であった。

D. 考察

当センター勤務歴の無い看護師 139 名に対する QFT-2G 検査陽性率は、20 歳代看護師が 7%、30 歳代看護師が 10%、40 歳代看護師が 30%と年齢依存的に QFT-2G が陽性になったことより結核病棟以外の病棟における結核暴露がある可能性がある事が確認できた。また、結核病棟勤務歴を有する看護師の QFT-2G は、結核病棟勤務歴の長さに関わらず（最長 4 年）陰性であったことより、結核病棟勤務時において N95 マスク着用と適切な換気条件下にて勤務を行えば結核感染が防げる可能性が示唆された。

E. 結論

結核病棟勤務時において N95 マスク着用と適切な換気条件下にて勤務を行えば結核感染が防げる可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

原著論文

1. Ano H, Matsumoto T, Suetake T, Nagai T, Tamura Y, Takamatsu I, Iwasaki T, Matsuoka H, Sasada S, Tetsumoto S, Tsuyuguchi I, Kusunoki Y, Takashima T
Relationship between the isoniazid-resistant mutation katGS315T and the prevalence of MDR-/XDR-TB in Osaka , Japan
Int J Tuberc Lung Dis 2008 12(11):1300-5.
2. Yoshida Y, Kameda M, Nishikido T, Takamatsu I, Matsumoto T, Doi S,
Very Short Gastroesophageal Acid Reflux during the Upright Position

Could Be Associated with Asthma in Children, Allergology International 2009;58: 395-401.

3. 吉多仁子、松本智成 結核菌の Polymerase Chain Reaction法を用いたコバス TaqManMTB法とコバスアンプリコア法の比較検討 臨床微生物学会雑誌 2008 18(4): 252-258

総説

1. 松本智成 透析患者の結核 Q&A 大阪透析研究会会誌第 27 巻 2 号 page225-230
 2. 松本智成 抗 TNF 製剤と結核「感染・炎症・免疫」(Summer)2009 Vol.39-2 page77-79
 3. 松本智成 結核と非結核性抗酸菌症診療の新展開 結核菌の分子疫学解析 化学療法領域 Voi.25 No.4 page97-104
 4. 松本智成 【変貌する感染症 人類の備えは十分か?】 多剤耐性結核(Multi-drug resistant Tuberculosis:MDR-TB と eXtensively Drug-Resistant Tuberculosis:XDR-TB) 総合臨床 97 巻 11 号 Page2695-2703
 5. 松本智成、院内感染：診断と治療の進歩 結核菌、内科学会雑誌 第 97 巻第 11 号 Page63-71(2008.11)
2. 学会発表
 1. 松本智成、第 84 回日本結核病学会総会ミニシンポジウム（抗酸菌分子疫学の展望：結核菌分子疫学解析の臨床応用）、札幌コンベンションセンター・札幌（2009.7.2）
 2. 田淵貴大、高鳥毛敏雄、井戸武

實、平山幸雄、針原重義、下内昭、木藤孝、jim Rothel 藤田幸史郎、吉多仁子、田村嘉孝、永井崇之、松本智成、高嶋哲也、
あいりん地区における潜在性結核感染の実態と関連要因、第 84 回日本結核病学会総会 札幌コンベンションセンター・札幌
(2009.7.2)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

研究協力者 田尾 義昭（国立病院機構 福岡東医療センター）

研究要旨

H19年に行われた20代-40代結核病棟勤務看護師15名は全員QFT2G検査は陰性であった。50代看護師1名が陽性であった。医師6名中陽性者は50代が1名、20-40代5名は陰性であった。陽性者はいずれも勤務歴は20年以上であった。

H21年に行われたQFT検査において、新たに陽性化した医師および看護師はいなかった。

N95マスク装着による、結核患者からの感染防止が有効に行われていると思われる結果であった。マスクのフィットチェック、フィットテストなど定期的に今後も検討していくことが望まれる。病棟や病室の空気の流れのチェック、特に耐性結核患者の入院環境（アメニティー）の改善のために、行動範囲（食堂、廊下、風呂など）拡大の検討なども必要と思われる。

A. 研究目的

結核病棟において、看護師をはじめとする医療従事者の結核菌曝露からの感染予防は重要な問題である。当院の結核病棟勤務者がN95マスクを装着し治療看護に当たる現場に置いて、結核菌感染が新たに生じていないかを検証することは結核対策上必要である。

B. 研究方法

結核病棟勤務者のQuantiferon-TB第2世代（QFT2G）検査を行い、新たな感染者が生じていないかを検討した。

C. 研究結果

H19年に行われた20代-40代結核病棟勤務看護師15名は全員QFT2G検査は陰性であった。50代看護師1名が陽性であった。医師6名中陽性者は50代が1名、20-40代5名は陰性であった。陽性者はいずれも勤務歴は20年以上であった。

H21年に行われたQFT検査において、新たに陽性化した医師および看護師はいなかった。

N95マスク装着による、結核患者からの感染防止が有効に行われていると思われる結果であった。マスクのフィットチェック、フィットテストなど定期的に今後も検討していくことが望まれる。病棟や病室の空気の流れのチェック、特に耐性結核患者さんの入院環境（アメニティー）の改善のために、行動範囲（食堂、廊下、風呂など）拡大の検討なども必要と思われる。

D. 考察

病室や病棟における患者さんの環境（アメニティー）の改善が必要と思われる。長期入院が必要な耐性結核排菌患者さんの生活環境改善を行い、行動範囲拡大の検討なども必要と思われる。

E. 結論

耐性結核排菌患者さんの入院環境改善とともに、院内感染対策の観点から、行動範囲の検討なども行い、結核病棟，外来とも円滑な診療体制を整える。そのことにより安心して患者が治療継続が行える環境づくりが必要と思われる。

G. 研究発表

1.論文発表

雑誌：月刊糖尿病ライフ 平成21年さかえ9月号 P10-13.

特集：感染症と糖尿病；おもな感染症：まだ過去の病気ではない肺結核

2.学会発表

H21年第84回に本結核病学会総会発表

7/3「九州地区における結核死亡例の臨床的検討」

四国の多剤耐性結核に対する治療方式の開発・評価

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

①当院での抗結核薬に対する薬剤耐性の状況：最近5年間に当院で分離された結核菌の抗結核薬に対する薬剤感受性試験の結果を検討した。280症例の結核菌の薬剤感受性検査の検討を行い52症例（18.6%）に何らかの耐性を認めた。主な薬剤の耐性はINH/RFP/EB/PZAそれぞれ5%/3.2%/3.9%/7.6%であった。多剤耐性患者は2.1%で、初回例の多剤耐性は0.6%であった。

②死亡退院した肺結核症例の臨床的検討：2005年1月から2009年8月に当院で入院した肺結核症例のうち死亡退院した41例について検討した。合併症を有し、全身状態の悪い高齢者が多く、非結核死が半数以上を占めた。入院から死亡までの日数は1か月以内が最も多かったが3ヶ月以上で死亡する割合も高かった。高齢者結核の早期発見とともに、合併症の病状コントロールを含めた入院後の病床管理が重要であると思われた。

③結核標準治療の副作用と在院日数に与える影響：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。

A.研究目的

結核医療の問題点として、患者の高齢化、薬剤耐性の問題、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思われる。この研究では①当院で分離された結核菌の抗結核薬に対する薬剤感受性試験の結果を検討する。

②当院で死亡退院となった肺結核症例の現状と問題点を検討する。

③結核標準治療の副作用と在院日数に与える影響を検討する。

B.研究方法

①平成16年6月～平成21年7月までの62ヶ月間に当院で分離された結核菌の280検体の薬剤感受性検査を行った。

②2005年1月から2009年8月に当院で入院加療した肺結核症例のうち死亡退院した41例を対象とし、患者背景、死因、合併症などについてretrospectiveに検討した。

③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。

C.研究結果

①280症例の結核菌の薬剤感受性検査の検討を行い52症例（18.6%）に

何らかの耐性を認めた。主な薬剤の耐性は INH/RFP/EB/PZA それぞれ 5%/3.2%/3.9%/7.6%であった。多剤耐性患者は 2.1%で、初回例の多剤耐性は 0.6%であった。

②患者は男性 28 例、女性 13 例、入院時年齢は平均 79.8±10.2 歳 (55~97 歳)。年齢による内訳は 64 歳以下が 7.3%、65~74 歳が 14.6%、75~84 歳が 43.9%、85 歳以上が 34.1%であった。結核死が 19 人(46%)、非結核死が 22 人(54%)であった。非結核死では肺炎、心不全、腎不全、DIC、癌死の順に多く、高齢になるにつれ心不全、腎不全による死亡が増えた。入院時に何らかの合併症を有していた症例は 37 例(88%)で、心不全、糖尿病、肺炎、認知症、腎不全、脳血管障害、悪性疾患の順に多く、高齢になるほど入院時合併症が多かった。発見動機としては他疾患治療中発見 19 例(46%)、有症状受診 16 例(39%)、老人福祉施設入所中発見 3 例(7%)であった。入院時の全身状態は PS2 が 6 例、PS3 が 9 例、PS4 が 26 例であり、結核死例の 74%、非結核死例の 55%が PS4 であった。入院から死亡までの日数は 1 か月以内が 15 人と最も多く (37%)、1~2 か月以内 9 人、2~3 か月以内 9 人、3 か月以上が 8 人であった。

③PZA 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。

D. 考察

当院での抗結核薬の薬剤耐性の割合は過去の報告と比べ大きな隔たりはなかった。しかしながらある一定の耐性化は認められ、再治療患者の耐性化率が高い。初回治療を成功させることと、耐性菌保有患者から他者への感染防止のための病床管理を含めた医療体制は重要である。また結核死症例に関しては、早期発見とともに合併症の病状コントロールを含めた入院後の病床管理が重要であると思われた。現在の高齢化社会の現状を顕著に反映しており、しばらくは特に注意が必要であろう。

E. 結論

当院における抗結核薬に対する薬剤耐性の状況、死亡退院した肺結核症例検討、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。これらは現在の結核医療の多くの問題点を含んでおり、結果を踏まえ医療機関や地域を含めた更なる対策が必要と思われる。

G. 研究発表

1. 論文

A 3-month Evaluation of Once Daily Inhaled Tiotropium for Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Hironobu Hamada, Kimiko Tsuji, Seigo Miyoshi, Kazunori Irifune, Toshimitsu Suwaki, Yasushi Aibara, Akihiko Yamamoto, Takeru Hirayama, Masahiro Abe, Kazutaka Nishimura, Nobuo Ueda, Naohiko Hamaguchi, Ryoji Ito, Jitsuo Higaki. Therapeutic Research 30, 1483-1490, 2009

高齢者肺炎に対する biapenem の有効性と安全性の検討 (愛媛呼吸器感染症研究会)