

への適切な対応、3)感染診断精度や LTBI 治療効果に関する検証、4)小児結核医療提供体制の維持・整備などが挙げられた。

⑦小児症例検討会：医療機関と保健行政関係者が一同に会して、症例について検討を行うことで、接触者健診、診断・治療（内容及び支援）等に関する課題が明らかにすることができた。保健行政・医療機関の関係者が連携して対策に取り組むために、本検討会の開催は有用と考えられる。

(5)免疫脆弱集団（高齢者・小児・HIV 等）における感染診断の評価

重蛍光染色 Fluorospot 法により、今回対象とした結核感染者においては、主に effector T 細胞が存在している事が示された。実際に、今回の対象者は全て IGRA 検査において陽性反応を示していることから、結核菌がある程度活動していると考えられるため、予想される結果が得られた。すなわち、現段階で本法はある程度正確に結核感染の状況を反映する可能性はある。

(6) 結核菌の感染性・病原性の評価方法の開発

PMA 活性化 THP-1 細胞を使用して二種の結核菌を競合感染させ、一定時間後の混合比率変化を測定する毒力評価法を確立した。結核菌の毒力を推定する方法として利用可能であると考えられ、結核対策に応用可能と考えられた。MODS については、耐性既知の結核菌株を用いた評価及び臨床検体による評価を行い、1〜2 週間で少なくとも INH、RFP、SM については高精度に感受性検査を実施できることを示した。

(7) 結核菌の VNTR 標準分析法の確立と自動化を目指した分析システムの構築

マルチプレックス PCR 分析は標識プライマーさえ準備すれば、特に新たな分析機械等は必要なく、導入しやすい分析システムと考えられる。自動シークエンサーを用いたフラグメント解析では、マルチプレックス PCR で 24 ローサイを 6 本の PCR チューブで済むので、多検体を同時処理でき、非常に有用である。6 本のマルチプレックス PCR の組合せ (SET1 から SET6) を作成したことで、人口ベースの結核菌分析にも対応できる。

マイクロチップ電気泳動装置マルチナ用解析プログラムによって、PCR 産物の分子量からコピー数への換算が、迅速・正確にできるようになった。

(8) 日本版 DOTS の技術強化

コホート観察別にみた予後調査の分析結果から、ハイリスク群の発生を未然に防ぐため、初回治療時の服薬支援の重要性があらためて認識された。リスク要因の分析から使用されているリスク評価で「病気・治療の理解」にウェイトが置かれていた。服薬継続支援には患者教育は不可欠である。評価するリスク要因を 18 項目から 25 項目に増やし、3 群に分類したリスクアセスメント票を策定した。基本的リスク要因の概念化と群分け、その上でどの医療機関・保健所でも使える質問紙を標準化していく必要があると考えられた。アセスメント票および服薬支援スコアの新たな導入は、服薬支援活動の実態を反映した DOTS 支援ツールとしてさらに有用性が高まると考える。

入院患者の 3 割が退院後に医療機関を

変更し、その3分の1が呼吸器科を持たない一般医療機関であった。医療機関の変更に際しては、もとの医療機関と転医先の医療機関の緊密な地域連携がなされるよう効果的な地域連携体制の推進が望まれる。

視聴覚媒体(DVD)を用いた教育介入の有効性が示された。質の高いDOTSを行うために、基本的な教材が必須と考えられる。

(9) 結核患者に対する HIV 検査実施及び検査結果情報収集の現状についての調査

看護職での HIV 陽性結核患者の対応経験も 15.5%と少なく、HIV スクリーニングを勧めた経験も非常に少なく、医師でも自身で HIV 検査を勧めた経験があるのは半分以下であった。これらのことから、結核患者への HIV に関する啓発・検査は進んでいないことが示唆された

(10) コッホ現象報告の分析

都道府県による報告数の違いは接種時の保護者への説明、相談後の対応など人為的な要因が関与しているものと考えられた。非特異的反応は経年的に減少したのは局所反応の経過等によって非特異的反応と判断できることが普及したためと考えられる。

「真のコッホ現象」の報告は推定年間感染危険率に比して少なかった。これは、感染危険があった児は通常の BCG 接種を受けないこと、報告例の 12%の最終的結果が不明なこと、局所反応が見逃された可能性、局所反応判明後に適切な感染診断がなされなかった可能性、生後 4 ヶ月程度までの実際の感染危険は推定年間感染率より低い可能性などが考えられた。

(11) 結核病床の実態調査

一般医療に近い環境で結核患者を管理するに際して、長期入院になりがちな結核患者の人権の観点から入院施設のアメニティへの配慮も必要になる。このような状況を踏まえて「患者中心の医療提供体制」を構築が望まれる。

既に結核に対する院内感染対策として望ましい空調等の設備や結核患者の院内管理に関する資料が多数出されているが、1年間に約半数の自治体が結核の院内感染を経験など、適切な対策を進める必要がある。

今回の調査結果からは、換気システムは多様で、施設管理者にも十分に把握されていない場合がしばしばで、システムの管理は十分とは言い難い。感染防止のための患者の移動の制限や配慮も多様であり、長期入院にふさわしい室内面積やアメニティを持つ施設は極めて限られていること等々が明らかになった。施設基準設定にあたって、経過措置や予算措置の必要性を示唆している。

(12) 院内 DOTS 業務量調査

本調査に参加した医療機関は DOTS に対して積極的に取り組んできた病院が多いと考えられ、成果の指標として用いた患者の理解度・満足度は総じて高いレベルであった。

院内 DOTS の服薬確認方法は病院職員が直接確認が「全ての患者」と「一部患者」を合わせて 95%で実施されており、理解度・満足度との相関も認められた。また、患者指導の教材として DVD・ビデオの使用の有用性が示唆された。

適切な院内 DOTS 実施の要件として、

服薬確認・指導の実施のほか、退院後の治療完遂に向けた集団や個別での患者教育、退院後の服薬支援に係る保健所との連携も含めて効果的に実施されることであり、そのためには多くの職種が協力的に関与する実施体制の整備強化は必須である。

以上のように良好な「院内 DOTS 業務」は「教育指導」、「服薬支援」、「連携」に関して医師、看護師、薬剤師、MSW 等々がそれぞれの職種の特性・役割を反映する形で遂行されており、それによって患者の理解度・満足度が高くなることを示唆する結果が得られた。

結核患者においては合併症を持つ患者が多いことも合わせて、適正な診療報酬上の評価を与える根拠となりうるものと考えられる。

E. 結論

薬剤耐性全国調査ではいずれの薬剤の薬剤耐性も低く、適正な医療が実施されていると考えられた。

治療については Delamanid をはじめとする有望な薬剤による新しい化学療法が期待される。本研究班で開発した薬剤耐性遺伝子迅速診断法は臨床応用できることが証明された。

小児結核は減少傾向が持続しているが、BCG 接種の維持、リスクの高い地域・グループへの選択的な対策、診断精度・標準的治療の小児科医に対する知識の普及、結核患者の全例把握等が必要と考えられた。また、IP10 release assay は良好な感度・特異度を有する診断法となることが期待される。

抗原特異的 INF γ 及び IL-2 産生細胞を解析する二重染色 Fluorospot 法を確立した。結核感染の状態の詳細な検討が期待される

PMA 活性化 THP-1 細胞を使用した結核菌競合感染による *in vitro* 毒力評価系を確立した。これは臨床分離株のクラスターサイズと相対毒力の相関を示した。

VNTR 分析法とし、マルチプレックス PCR 分析でローカスの組合で省力化する方法、自動シーケンサーを用いるフラングエンと解析でローカスの組合せにより検出する方法で省力国際標準への対応及び識別能の向上に活用できる。

日本版 DOTS の技術強化ではリスク分析、看護サービスの評価分析、地域連携の基礎調査を行い、患者教育の重要性、失敗例で最も支援が必要なこと、綿密な地域連携の必要性が確認された。

結核病床調査は既存施設の感染防止やアメニティの対応は不十分であることが明らかになり、施設基準設定によって改善を図る必要があるが、同時に厳しい基準のために、結核病床が不足しないよう、経過措置等が必要であることを示した。

院内 DOTS 業務量調査は良好な「院内 DOTS 業務」はチーム医療によって成り立っており、患者の理解度・満足度に貢献することを示唆する結果が得られた。

以上のように、本研究班は分担研究者の3年間の成果として全体の研究目的に対する十分な成果をあげることができた。

F. 健康危険情報

特記なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 稲垣智一、加藤誠也、伊藤智朗、伊藤邦彦、重藤えり子、味澤篤、阿彦忠之. 結核医療体制の整備. 結核 2012; 87: 421-432
- 2) Mitarai S, Kato S, Ogata H, Aono A, Chikamatsu K, Mizuno K, Toyota E, Sejimo A, Suzuki K, Yoshida S, Saito T, Moriya A, Fujita A, Sato S, Matsumoto T, Ano H, Suetake T, Kondo Y, Kirikae T, Mori T. Comprehensive multicenter evaluation of a new line probe assay kit for identification of Mycobacterium species and detection of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. Journal of Clinical Microbiology, 884-890, 2012.
- 3) 伊藤邦彦、永田容子、浦川美奈子、加藤誠也. 結核病床の施設整備状況に関する全国アンケート調査. 結核 2012; 87: 51-55
- 4) Ando H, Kitao T, Miyoshi-Akiyama T, Kato S, Mori T, Kirikae T. Downregulation of katG expression is associated with isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis. Mol Microbiol, 79(6):1615-1628, 2011.
- 5) Ando H, Mitarai S, Kondo Y, Suetake T, Kato S, Mori T, Kirikae T. Evaluation of a line probe assay for the rapid detection of gyrA mutations associated with fluoroquinolone resistance in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. J Med Microbiol. 2011; 60: 184-188.
- 6) Ando H, Mitarai S, Kondo Y, Suetake T, Sekiguchi JI, Kato S, Mori T, Kirikae T. Pyrazinamide resistance in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in Japan. Clin Microbiol Infect. 2010; 16: 1164-1168.
- 7) Murase Y, Maeda S, Yamada H, Ohkado A, Chikamatsu K, Mizuno K, Kato S, Mitarai S. Clonal expansion of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, Japan. Emerg Infect Dis. 2010; 16: 948-954.
- 8) Maeda S, Wada T, Iwamoto T, Murase Y, Mitarai S, Sugawara I, Kato S. Beijing family Mycobacterium tuberculosis isolated from throughout Japan: phylogeny and genetic features. Int J Tuberc Lung Dis. 2010; 14: 1201-1204.
- 9) Ando H, Kondo Y, Suetake T, Toyota E, Kato S, Mori T, Kirikae T. Identification of katG mutations associated with high-level isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother, 54(5):1793-1799, 2010.
- 10) 加藤誠也、徳永修、吉山崇. 日本のコッホ現象報告の分析. 結核 2010; 85: 777-782

2. 学会発表

- 1) 金丸典子、喜多洋子、橋元里実、高見泰子、仲谷均、岸上知恵、西松志保、名倉香織、林清二、豊田恵美子、加藤誠也、岡田全司: 新結核化学療法剤及び外科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）の解析について 第 65 回国立病院総合医学会講演抄録集 p.406,2011 10 月 7,8 日 2011（岡山）
- 2) 小林典子、永田容子、山内祐子、加藤誠也、森 亨：『結核看護システム』のこれから・・・Ⅰ：今後の取り組み 第 70 回日本公衆衛生学会総会 2011 年 10 月 秋田
 - 3) 徳永 修、永井仁美、加藤誠也：小児結核症例実態調査に関する報告－1 その症例背景に関する検討. 第 70 回日本公衆衛生学会総会 2011 年 10 月 秋田市
 - 4) 永井仁美、徳永 修、加藤誠也：小児結核症例実態調査に関する報告－2 その診断・治療に関する検討. 第 70 回日本公衆衛生学会総会 2011 年 10 月 秋田市
 - 5) 永田容子、山内祐子、小林典子、加藤誠也、森 亨：結核看護システム；Ⅰ. リスク評価のあり方 第 86 回結核病学会 2011 年 6 月東京
 - 6) 山内祐子、永田容子、小林典子、加藤誠也、森 亨：結核看護システム；Ⅱ. 服薬支援の指標について 第 86 回結核病学会 2011 年 6 月東京
 - 7) 金丸典子、喜多洋子、林清二（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター）、豊田恵美子、加藤誠也、岡田全司：新結核化学療法剤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）の解析について. 第 86 回結核病学会総会（東京） 2011 年 6 月 2,3 日
 - 8) Ando H, Kitao T, Miyoshi-Akiyama T, Kato S, Mori T, Kirikae T. Downregulation of katG expression is associated with isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis. IUMS 2011 Congress, Poster No. P-BA28-23, Japan, September 2011.
 - 9) Ando H, Kitao T, Miyoshi-Akiyama T, Kato S, Mori T, Kirikae T. Mutations in the furA-katG intergenic region decrease katG expression and confer isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis. 4th Congress of European Microbiologists: FEMS 2011, Poster No. 67, Switzerland, June 2011.
 - 10) Shinji Maeda, Takayuki Wada, Tomotada Iwamoto, Seiya Kato : Low discrimination power of the standard optimized variable number of tandem repeats systems for genotyping of Mycobacterium tuberculosis in Japan. 4th Congress of European Microbiologists FEMS 2011. June 2011; Geneva, Switzerland
 - 11) Tomotada Iwamoto, Takayuki Wada, Shinji Maeda, Noriko Nakanishi, Qian Gao, Young-Kil Park, Jian Mei, Luz Caviedes, Robelt H Gilman, Seiya Kato : Geographical Genetic Diversity of Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype Family Strains. 4th Congress of European Microbiologists FEMS 2011. June 2011; Geneva, Switzerland
 - 12) 安藤弘樹, 加藤誠也, 森亨, 切替照雄. 結核菌の fabG1 遺伝子内サイレント変異によるイソニアジド耐性機序の解明. 第 33 回日本分子生物学会

- 年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会, ポスター番号 1P-1072, 兵庫県神戸市, 2010 年 12 月
- 13) 山内祐子、永田容子、小林典子、森亨：結核看護・・・Ⅰ：サーベイランスシステムにおける「治療成功」判定の妥当性の検討 第 69 回日本公衆衛生学会 2010 年 10 月東京
- 14) 永田容子、山内祐子、小林典子、森亨：結核看護・・・Ⅱ：「コホート検討会」の実施状況に関する調査から 第 69 回日本公衆衛生学会 2010 年 10 月東京
- 15) 山内祐子、永田容子、小林典子、加藤誠也、森亨：「結核看護システム」・・・Ⅰ：コホート観察別にみた予後について 第 85 回日本結核病学会総会 2010 年 5 月 京都
- 16) 永田容子、山内祐子、小林典子、加藤誠也、森亨：「結核看護システム」・・・Ⅱ：保健所・医療機関における活用を通して 第 85 回日本結核病学会総会 2010 年 5 月 京都
- 17) 小林典子、永田容子、山内祐子、加藤誠也、森亨：「結核看護システム」・・・Ⅲ：DOTS の質的向上をめざして 第 85 回日本結核病学会総会 2010 年 5 月 京都
- 18) 加藤誠也 コッホ現象事例報告の集計結果について 第 85 回日本結核病学会総会 2010 年 5 月 京都
- 19) 永田容子、山内祐子、小林典子、加藤誠也、森亨：結核看護の質の向上をめざして：1『結核看護システム』の試用を通して 第 68 回日本公衆衛生学会総会 2009 年 10 月奈良市
- 20) 山内祐子、永田容子、小林典子、加藤誠也、森亨：結核看護の質の向上をめざして：2「コホート観察による評価について 第 68 回日本公衆衛生学会総会 2009 年 10 月奈良市
- 21) 小林典子、永田容子、山内祐子、加藤誠也、森亨：結核看護の質の向上をめざして：3 地域 DOTS の実施状況と課題 第 68 回日本公衆衛生学会総会 2009 年 10 月奈良市 9
- 22) 安藤弘樹，加藤誠也，森亨，切替照雄. 新規イソニアジド耐性遺伝子の同定と機能解析ならびにラインプローブ法を用いた迅速遺伝子診断法の開発. 第 84 回日本結核病学会総会，演題番号 124，札幌市，2009 年 7 月.
- 23) 安藤弘樹，近藤裕司，加藤誠也，森亨，切替照雄イソニアジド耐性に関する新規遺伝子変異の同定と機能解析. 第 79 回実験結核研究会，一般演題 3，札幌市，2009 年 7 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

Ⅱ 研究分担報告書

厚生労働科学研究補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
総合研究分担報告書

薬剤耐性の実態調査

研究分担者

山岸文雄 独立行政法人国立病院機構千葉東病院院長

研究要旨

2007年から第14回となる結核療法研究協議会（療研）薬剤耐性結核菌全国調査を実施した。検体収集期間として当所6ヶ月を予定していたが、検体数が少なかったため、抗酸菌3,703株の収集に2008年7月31日まで1年間を要した。また、研究参加を表明した63施設のうち、実際に検体の提供に参加した施設数は48であった。検体収集に時間がかかるようになったことに伴って結核菌に付随する患者の臨床情報の収集にも時間がかかるようになり、その間の病院の閉鎖や担当医師の異動などにより臨床情報が収集できない例も多く認められた。結果として、収集・分離された結核菌2,915株に対して臨床情報が収集できたのは2,292例（78.6%）となり、多くの実験室内作業が無駄になったことになる。

今回の調査においては、2007年6月から施行された感染症法の特定病原体等取扱基準の影響も挙げられる。この法律により結核菌を取り扱う検査室（実験室）の設備及び管理基準が厳格化され、結果として多くの検査室が抗酸菌検査を取りやめたと考えられる。実際第14回調査開始時の参加表明63施設のうち27施設は多剤耐性結核菌（三種病原体）の不所持を明確化しており、これは調査への不参加の理由ともなっていた。さらに感染症法により特定病原体、特に三種以上の病原体の輸送が厳格化されたため、分離されても収集されないという事態が発生していたと考えられる（一部の病院では多剤耐性結核菌を分与しない方針であった）。これは耐性結核菌調査で最も重要な情報のひとつであり、最終的に多剤耐性結核菌に関して未治療耐性0.4%、既治療耐性4.1%というデータを得たものの、第14回調査では多剤耐性結核が不当に低率に評価された危険がある。

研究環境の変化も重要な因子である。結核菌の薬剤耐性調査のごとき研究は疫学研究指針に従うものと考えられ、通常の検査の結果として得られる結核菌株を二次的に利用する方法で収集情報が個人情報と連結不可能な状態であればインフォームド・コンセントは基本的に不要と考えられる。しかしながら現状では多くの医療施設で研究の実施にあたって患者からインフォームド・コンセントを取得しており、倫理的な審査も厳しい傾向にある。昨今臨床家は診療以外の雑務に忙殺される傾向が強く、多忙な日常診療中に患者の同意を取得するプロセスが厳格化される状況は、調査の円滑な実施を阻害していると考えられた。

A. 研究目的

薬剤耐性結核は結核治療の主要な阻害因子であり、その動向は適切な結核対策が実施されているかどうかを評価する上でも重要な情報である。

日本では結核療法研究協議会が1957年から2002年までに2～5年ごとに過去13回入院時薬剤耐性菌

に関する研究を行い、各年度の耐性菌の頻度と30年にわたる日本での薬剤耐性の頻度の推移を報告しており、基本的に日本の薬剤耐性の現状を示す唯一のデータと考えられている。

2002年の調査から5年が経過しており、この間結核予防法の一部改正とそれに続く新感染症法への

統合があり、結核の取り扱いが大きく変化してきた。直接監視下短期化学療法（DOTS）の取り組みも拡大している。液体培地を用いた感受性検査法や、検査の精度保証に関する意識も拡大しており、検査室の精度管理的意味も引き続き重要である。

B. 研究方法

総括的研究目的：

日本における結核菌の薬剤感受性について総合的な情報を全国レベルで収集し、結核対策の一助とする。

個々の研究目的：

1. 研究期間内に分離されたすべての結核菌について Isoniazid (INH)、Rifampicin (RFP)、Streptomycin (SM)、Ethambutol (EB)の薬剤感受性を明らかにする。また、多剤耐性菌など必要な場合には、二次抗結核薬、Levofloxacin (LVFX)、Pyrazinamide (PZA)の薬剤感受性検査を実施する。
2. 既治療、未治療患者における耐性菌の頻度を評価する。
3. 疫学的情報（年齢、性別、地域、合併症）と薬剤耐性との関連を解析する。
4. 多様化している同定法や培養法、感受性検査法に鑑み、参加施設でのそれらの方法の精度評価を行う。
5. 多剤耐性結核菌について VNTR 等の分子疫学的検査を行う。
6. 全ての抗酸菌を収集し、現状での非結核性抗酸菌の分離状況を明らかにする。

研究参加施設・参加者：

全国の結核病床を有する施設のうち、参加の要請を諾とした施設

対象患者：

- 1) 全ての抗酸菌培養陽性症例
- 2) 臨床試験の実施に先立ち本人（または代諾者）から文書による同意が得られた患者*

3) 性別：不問

*個人情報保護のためのオプション

基本的に臨床情報は必要であるが、個人を特定する必要はない。従って、検体と臨床情報が一致していれば良く、個々の検体と個人に「背番号（ID）」を施設毎にあたえ、患者個々の病院 ID との変換アルゴリズムについてはそれぞれの施設で考えて頂く。また、生年月日は年齢に置き換え、地域については管轄保健所名とする。このように匿名化すれば資料として個人を特定できなくなり、検体の採取も非侵襲性であることから、同意書は基本的に必要ないと考えられる。

同意書については基本的に各参加施設の内部規則に沿うこととする。

研究期間：

研究期間（検体収集期間）は暫定的に 2007 年 8 月 1 日から 2008 年 1 月 30 日までとする。結核菌検体の代表性を確保するため、地域ごとの目標検体数をあらかじめ算出し、結核菌が必要数に達するまで収集を継続する。

収集の対象とする菌：

- 研究期間中に新たに診断された結核患者（初回・再発）から分離された結核菌
- 研究期間中に新たに診断された非結核性抗酸菌抗酸菌症（初回・再発）から分離された非結核性抗酸菌

収集除外対象菌：

- 結核、非結核性抗酸菌症ともに、慢性排菌例から分離された抗酸菌は対象外とする。

収集方法：

上記菌株については、三種・四種病原体等の輸送基準に鑑みて、薬剤感受性検査結果が判明する以前にコーディネート施設である結核予防会結核研究所細菌検査科へ送付する。薬剤感受性検査結果が判った後であっても、多剤耐性結核菌でなければ、国連容器を用いて三重包装することにより、UN2814（カテゴリーA）として「ゆうパック」にて輸送することができる。国連容器については、基本的に結

核研究所より供与する。

多剤耐性結核菌が同定された場合、分離施設にて保管し、結核研究所で最終的に適当な時期に多剤耐性菌の輸送計画を立て、一括して収集する。もしも多剤耐性結核菌を保管しない施設から同菌が分離された場合、基本的に譲渡して頂くこととし、個別に対応する。

提供患者の匿名化について：

別途文章で同意が得られた患者について、院内で匿名化し院内 ID を作成し、その院内 ID を菌株にラベルで添付し、研究責任者以外の共同研究者（各施設での担当者）が院内にて保存する。

検体付随臨床情報：

結核菌と判明した株については、薬剤感受性検査が終了した時点で ID が結核研究所から戻され、その後、別紙に添付した調査票に各項目を記入し、結核研究所に再送付する。なお、多剤耐性結核菌については VNTR による結核菌遺伝子タイピングを実施する。非結核性抗酸菌については ID と菌同定結果が戻される。

薬剤感受性検査：

サーベイランスのため、INH、RFP、SM 及び EB について、1%小川培地を用いた標準比率法にて薬剤感受性検査を実施する。なお、検査は結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター細菌検査科にて実施する。

多剤耐性菌などで必要が生じた場合、二次抗結核薬と LVFX についても、1%小川培地を用いた標準比率法を実施する。PZA の感受性検査が必要な場合、基本的に MGIT AST を用いる。また、判定が困難な場合など、遺伝子による感受性検査も必要に応じて実施する。

菌種同定：

非結核性抗酸菌については菌種同定検査を実施する。

分子疫学的検査：

多剤耐性結核菌については RFLP あるいは VNTR による遺伝子タイピングを実施する。

倫理面への配慮：

基本的に臨床情報は必要であるが、個人を特定する必要はないため、結核研究所には臨床情報と検体のみを送り、患者個人を特定する変換規則は各施設で保管する。検体の採取も非侵襲性である。研究への参加を拒否する患者についてはこれを強要しない。また、参加を拒否することによる何らの診療上の不利益を被ることもない。臨床情報調査票から得られる臨床的情報および各検体から得られる薬剤感受性検査の情報は、結核療法研究協議会委員および結核研究所内の担当者（データ管理責任者：御手洗聡）のみがこれを知りうるものとし、情報・検体については結核研究所内で当該目的以外に使用しないものとする。

研究母体：

結核療法研究協議会（山岸文雄委員長）

郵便番号 204-8533

東京都清瀬市松山 3-1-24

結核予防会結核研究所内

C. 結果

2007 年 8 月 1 日～2008 年 7 月 31 日の間に全国から収集された 3,703 検体について解析を実施した。

2011 年 11 月 28 日時点で結核菌 2,915 株 (78.7%) の感受性検査が終了し、感受性検査は完了した。非結核性抗酸菌は 687 株 (18.6%) であり、結核研究所にて発育を認めなかったあるいは雑菌汚染していた検体は 88 検体 (2.4%) 認められた。結核菌と非結核性抗酸菌が混合していた検体は 13 検体 (0.4%) であった。最終的に治療歴を含む臨床情報が得られた 2,292 名の患者についてデータの解析を実施した。表 2 に地域別の収集菌株数を示した。2,292 名の患者の内訳は、男性 1,573 名、女性 719 名（年齢：64.8 ± 19.7, range: 1 - 100）であった。

何らかの薬剤耐性を認めた結核菌は未治療患者

(結核薬による治療歴がないかあっても 4 週未満) で 211 株 (10.1%)、既治療患者 (結核治療歴 4 週以上) で 59 株 (30.3%) 認められた。INH、RFP、SM 及び EB の各薬剤に対する耐性 (Any resistance: 当該薬剤に耐性を示しており、単剤耐性及び他の薬剤耐性を含む) は、未治療患者でそれぞれ 64 株 (3.1%)、15 株 (0.7%)、118 株 (5.6%) 及び 27 株 (1.3%) であり、既治療患者でそれぞれ 24 株 (12.3%)、13 株 (6.7%)、24 株 (12.3%) 及び 5 株 (2.6%) であった。今回の研究では無作為に抽出した 852 株について LVFX の感受性検査を実施したが、耐性率は未治療患者で 3.2% (25 株)、既治療患者で 6.1% (4 株) であった。多剤耐性結核菌 (少なくとも INH と RFP に耐性を有する: 三種病原体) は未治療患者で 9 株 (0.4%)、既治療患者で 8 株 (4.1%) 認められた。

多剤耐性結核菌は 2,915 株 (感受性検査実施総数) の結核菌のうち 28 株で認められた。二次抗結核薬に対する耐性は Kanamycin (KM) で 23.1% (6/26)、Amikacin (AM) で 19.2% (5/26)、LVFX で 34.6% (9/26)、Paraaminosalicylate (PAS) で 42.3% (11/26)、Ethionamide (TH) で 34.6% (9/26)、Cycloserine で 23.1% (6/26)、Pyrazinamide (PZA) で 51.9% (14/27) であった。さらに超多剤耐性結核菌 (XDR-TB) は 4 株であり、MDR-TB に占める割合は 15.4% となった。臨床評価対象となった 17 株だけで解析すると (資料: 表 6c)、Kanamycin (KM) で 18.8% (3/13)、Amikacin (AM) で 18.8% (3/13)、LVFX で 18.8% (3/13)、Para-aminosalicylate (PAS) で 37.5% (6/16)、Ethionamide (TH) で 31.3% (5/16)、Cycloserine で 12.5% (2/16)、Pyrazinamide (PZA) で 50.0% (8/16) であった。

D. 考察

2007~2008 年に全国から収集した結核菌 2,292 株について薬剤耐性の解析を実施した。

今回の調査では INH、RFP、SM 及び EB の各薬剤に対する耐性率は比較的 low であり、最も高率の SM でも未治療患者で 5.6%、既治療患者で 12.3% であった。この値は世界的に見て低率であり、他の薬剤についても同様であった。多剤耐性結核菌についても同様に低率であり、日本の多剤耐性結核率は未治

療・既治療ともに世界的に最も低率な地域のひとつと考えられた。

2002 年の第 13 回療研調査との比較では、INH の未治療耐性率が 2002 年の 2.8% から 3.1% にやや上昇しており、統計的有意差はないものの INH 耐性株の増加が考えられた。また既治療耐性の any resistance では、EB の耐性率が有意に減少していた ($p=0.011$)。さらに既治療多剤耐性結核菌の比率が有意に減少 ($p=0.023$) しており、なかでも INH+RFP+SM+EB の比率の減少のみが有意であった ($p=0.046$)。これは、近畿地区における既治療 MDR-TB の減少が有意 ($p=0.041$) であったことが影響したものと考えられた。

今回の耐性調査では、いくつかの実施上の問題点が経験された。第一に検体の代表性の問題がある。2002 年度・第 13 回の調査では全国の療研参加施設から 99 施設の参加があったが、2007 年度は 63 施設にとどまった。これは結核罹患率の低下に伴って結核診療施設が減少していること、さらに抗酸菌を含む微生物検査の外注化の進展に伴って自施設で抗酸菌検査を行う施設が減少していることが背景にある。そのため第 14 回の調査では目標数の検体を収集するのに 1 年を要しており、それまでの検体収集期間 (6 ヶ月) を大幅に超過した。それに伴って結核菌に付随する患者の臨床情報の収集にも時間がかかるようになり、その間の病院の閉鎖や担当医師の異動などにより臨床情報が収集できない例が多く認められた (分離された結核菌 2,915 株に対して臨床情報が収集できたのは 2,292 例: 78.6%)。多くの実験室内作業が無駄になったことになる。

第 2 に 2007 年 6 月から施行された感染症法の特定病原体等取扱基準の影響が挙げられる。この法律により結核菌を取り扱う検査室 (実験室) の設備及び管理基準が厳格化され、結果として多くの検査室が抗酸菌検査を取りやめたと考えられる。実際第 14 回調査開始時の参加表明 63 施設のうち 27 施設は多剤耐性結核菌 (三種病原体) の不所持を明確化しており、これは調査への不参加の理由ともなっていた。さらに感染症法により特定病原体、特に三種以上の病原体の輸送が厳格化されたため、分離されても収

集されないという事態が発生していたと考えられる。これは耐性結核菌調査で最も重要な情報のひとつであり、第 14 回調査では多剤耐性結核が不当に低率に評価された危険がある。

第 3 に研究環境の変化が挙げられる。耐性調査のような研究は疫学研究指針に従うものと考えられ、通常の検査の結果として得られる結核菌株を二次的に利用する方法で収集情報が個人情報と連結不可能な状態であればインフォームド・コンセントは基本的に不要と考えられる。しかしながら現状では多くの医療施設で研究の実施にあたって患者からインフォームド・コンセントを取得しており、倫理的な審査も厳しい傾向にある。昨今臨床家は診療以外の雑務に忙殺される傾向が強く、多忙な日常診療中に患者の同意を取得するプロセスが厳格化される状況は、調査の円滑な実施を阻害していると考えられる。

第 4 に薬剤感受性検査の精度の問題が挙げられる。現在、日本では医療基準に書かれていることもあって全ての臨床分離結核菌株について薬剤感受性検査を実施している。しかしながら、現在の薬剤耐性状況を考えると、未治療の結核患者については通常の薬剤感受性検査（比率法）を実施しても、その結果はほとんど適中していないことが考えられる。例えば比率法で感度・特異度を 99%としても、実際の真の耐性率が RFP で 0.7%だとすると、耐性的中率は 41.1%しかない。つまり、耐性率の低い未治療患者群（一部の国や地域では必ずしも低率ではない）では感受性検査の適中率は低く、ある程度耐性率の期待できる既治療患者群（特に治療失敗、脱落、慢性排菌例）でなければ高精度の結果は期待できないことになる。

第 5 に、現状の療研調査方法は中央で集中して検査を実施するため、処理解析に時間がかかりタイムリーな耐性情報を提供できていない。また 5 年ごとの間欠的サーベイは感受性検査精度そのものの維持にも不利である。

E. 結論

第 14 回となる結核療法研究協議会薬剤耐性結核

菌全国調査を実施した。INH、RFP、SM 及び EB の耐性率は既治療・未治療ともに低率であり、これを反映して多剤耐性結核の頻度も国際的に見て極めて低率であった。しかしながら、LVFX で INH に匹敵する耐性率が認められており、注意が必要と考えられた。

今回の調査では病院施設を中心として中央施設に全ての検体を収集して耐性調査を行う上での問題点が、新しい感染症法の施行や医療環境の変化に伴って、様々な点で明らかになった。今後はより良い調査方法について検討する必要がある。

F. 健康危惧情報

本研究においては、特に多剤耐性菌の感受性検査実施において、感染の危険があった。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安全キャビネットを用いて行った。

G. 研究発表

学会発表

1. 御手洗聡, 狩長亮二, 山田博之, 羽田野智之, 水野和重, 近松絹代, 青野昭男, 菅本鉄広. TRICORE 集菌キットを用いた結核菌前処理法の検討. 第 22 回日本臨床微生物学会学術集会 岡山 2010 年 1 月 8 日
2. 近松絹代, 水野和重, 青野昭男, 山田博之, 菅本鉄広, 御手洗聡. GenoType[®]MTBDR_{plus} 及び GenoType[®]MTBDR_{sl} による薬剤感受性検査の検討. 第 22 回日本臨床微生物学会学術集会 岡山 2010 年 1 月 8 日
3. 村瀬良朗, 御手洗聡, 前田伸司, 大角晃弘: 結核菌遺伝系統別にみた感染伝播への影響 第 85 回日本結核病学会総会 京都 2010 年 5 月 21-22 日
4. 近松絹代, 水野和重, 山田博之, 青野昭男, 御手洗聡: GenoType[®]MTBDR Plus による多剤耐性結核菌同定に関する検討 第 85 回日本結核病学会総会 京都 2010 年 5 月 21-22 日
5. 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 水野和重, 菅本

- 鉄広, 西山裕之, 御手洗聡. GenoType[®]MTBDRs/の結核菌薬剤感受性検査に関する検討. 第 86 回日本結核病学会総会 東京 2011 年 6 月 2-3 日
6. 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 鹿住祐子, 玉井清子, 柳沢英二, 御手洗聡. Capilia TB-Neo, SD TB Ag MPT64 Rapid 及び BD MGIT TBc Identification Test による結核菌群同定に関する検討. 第 23 回日本臨床微生物学会総会 横浜 2012 年 1 月 21-22 日

<研究協力者>

吉山 崇
結核予防会複十字病院診療部付部長
御手洗聡, 水野和重, 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 菅本鉄広
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

原著論文

1. Ando H, Mitarai S, Kondo Y, Suetake T, Sekiguchi JI, Kato S, Mori T, Kirikae T. Pyrazinamide resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Japan. Clin Microbiol Infect. 2010; 16: 1164-1168.
2. Murase Y, Maeda S, Yamada H, Ohkado A, Chikamatsu K, Mizuno K, Kato S, Mitarai S. Clonal expansion of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, Japan. Emerg Infect Dis. 2010; 16: 948-954.
3. Maeda S, Wada T, Iwamoto T, Murase Y, Mitarai S, Sugawara I, Kato S. Beijing family *Mycobacterium tuberculosis* isolated from throughout Japan: phylogeny and genetic features. Int J Tuberc Lung Dis. 2010; 14: 1201-1204.
4. Ando H, Mitarai S, Kondo Y, Suetake T, Kato S, Mori T, Kirikae T. Evaluation of a line probe assay for the rapid detection of *gyrA* mutations associated with fluoroquinolone resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. J Med Microbiol. 2011; 60: 184-188.
5. 近松絹代, 水野和重, 青野昭男, 山田博之, 菅本鉄広, 西山裕之, 御手洗聡. GenoType[®] MTBDRplus による多剤耐性結核菌同定に関する検討 結核 2011; 86: 697-702.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
総合研究分担報告書
結核新化学療法剤を含めた治療方法の開発・評価

研究分担者

岡田全司 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
臨床研究センター長
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. 「調査票（新しい結核治療剤使用）」を全国結核診療施設（269施設）に送付し、調査。リファブチン（RBT）はリファンピシン（RFP）耐性結核の29.4%に有効。リネゾリドは66.7%に有効。
1回目調査票による解析をしたが、その後の追加症例の報告によると、①多剤耐性結核患者にリファブチン投与は有効例が少なく、切れ味が悪いとの報告有り。②リネゾリド投与はさらに10例。リネゾリドは切れ味が良く、1-2ヶ月で排菌陰性(60%)。③メロペン+クラブラン酸治療は3例。うち1例は排菌量の減少。
2. リファブチンがリファンピシン耐性菌（MDR-TB菌）の18.6%に感受性。rpoB遺伝子解析よりコドン516が（Asp→Val）変異でRBT感受性発見。これをライン・プローブアッセイ：ジェノスカラー・Rif TBキットで迅速診断可能を発見。RFP耐性RBT感受性菌の89%でAsp516Valであり迅速診断できた。（J. Inf. Chem. 2010）
3. モキシフロキサシンのMDR-TBに対し、著効例。
4. 開発中新薬
 - ①デラマニド：MDR-TB治療効果。AIDSモデルマウスで結核治療効果。
 - ②カプラザマイシン：XDR-TB治療効果（マウス）。INH+RFP治療法と相乗的結核治療効果。
 - ③INH+新規結核治療ワクチン（HSP65+IL-12DNA）と治療相乗効果。
5. MDR-TBの外科的治療法（2010）の調査。
手術後51例中46例（90.1%）で排菌陰性。外科治療法有効。
6. granulysin及びKsp37(killer-specific secretory protein 37KDa)による細胞性免疫予後診断法（分子疫学的結核菌診断法）の開発。
多剤耐性結核や難治性結核ではCD8⁺T細胞からのgranulysin低下。granulysinはキラーT細胞分化因子としてT細胞に作用し結核免疫、結核治療効果。

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
豊田恵美子	NHO 東京病院 呼吸器科医長
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 呼吸器感染部長
西村一孝	NHO 愛媛病院 院長
村上一生	NHO 山口宇部医療センター 内科医師
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 部長
鈴木克洋	NHO 近畿中央胸部疾患センター 統括診療部長
中島由槻	NHO 東京病院 院長
松村晃秀	NHO 近畿中央胸部疾患センター 副院長

A. 研究目的

1. 「新化学療法剤を含めた治療方式の開発・評価。」このことより短期の治療、多剤耐性結核等の治療困難な患者の治療開発を目的。
2. 細胞性免疫予後診断法の開発。
3. 新化学療法剤による治療期間の短縮や、多剤耐性結核治療の進歩による患者のQOL向上と医療費節減を目的。
4. 薬剤（リファブチン）感受性検査迅速遺伝子診断法による臨床診断・治療の進歩を目的。
5. 多剤耐性結核患者の全国調査、外科治療法の調査、細胞性免疫予後診断法の開発は、多剤耐性結核の対策、標準的治療・診断の確立を目的。

B. 研究方法

1. 調査票（新しい結核治療剤使用）を返答しやすいように1ページにまとめて作成した。新しい結核治療剤として、本邦で厚生省の認可が下りている①Rifabutin、②Linezolid及び③Meropenem hydrate＋クラブラン酸を対象とした。

2. 新化学療法剤を含めた治療方式の開発・評価。（INHに代わる新薬や薬剤組み合わせ）結核患者の治療期間の短縮。

下記の新しい薬剤と一次抗結核剤（RFP、INH、SM（EB）、PZA）との組み合わせによる強力な治療効果・治療期間の短縮を解析する。

リファンピシン（RFP）耐性患者におけるリファブチン（RBT）使用の有効性と副作用の解析

・国立病院機構呼吸器疾患研究ネットワークを活用して行う。

・全国結核診療施設にRBT投与例についての調査表を送付し解析する。

・RFP耐性結核菌のRBT感受性についての迅速診断法を確立する。

3. ・当センターにて分離された結核菌のうち、薬剤感受性検査結果からRFP感受性株30株(2008年8.1~8.31)とMDR-TB株72株(2001年1.1-2008年12.31)を対象とした。

（RFPに低レベル耐性を示す株を含む）

・RFPとRBTに対するMICをプロスミックMTB-1ならびに7H9baseのMicrodilution

法を用いて測定。

・ジェノスカラー・Rif TB を用いて、*rpoB* 領域の変異を検出し、さらに RRDR (Rifampicin- resistance determining region) シークエンス解析を行った。

4. フルオロキノロン系薬剤(MFLX 等)を加えた治療期間の短縮。

(フルオロキノロン系薬剤については、薬剤耐性結核、特に多剤耐性結核の治療において国際的に必須の薬剤となっている。さらに近年モキシフロキサシン (MFLX) 等新たな薬剤の諸外国での治療成績が報告されている。しかし、結核菌に対する抗菌力はファーストライン抗結核薬並みに強いが、本邦ではまだ保険適用が認められていない。)したがって、レボフロキサシン(LVFX)、MFLX、シプロフロキサシン、スパルフロキサシンの中の一剤を加えた新しい治療法の策定を急ぐ。

臨床症状、胸部 X 線、喀痰排菌、培養等でも解析する。血液検査 (肝、腎機能) 等で副作用を解析。

5. 多剤耐性結核・持続排菌結核の外科的治療法についての調査

多剤耐性結核外科手術調査票 (2010 年) を作成し、263 施設に送付。

6. 多剤耐性及び超薬剤耐性結核の全国調査-2010 年新規入院例と持続排菌例(2006 年との比較)

2010 年新規入院多剤耐性結核調査票を作成、262 施設に送付。

7. INH High dose アジュバント療法 : INH 900mg/日を投与して多剤耐性結核患者の治療を試みた。

8. 多剤耐性結核に対する有効性の改善。
(a)多剤耐性結核菌を感染させた (ヒト生体) 結核治療モデル SCID-PBL/hu を用いて解析する。(b)結核治療効果解析モデルマウ

ス (DBA/1)を用いて解析する。XDR-TB 及び S・S 多剤耐性結核菌に対する有効性の改善

9. 細胞性免疫予後診断法 (分子学的結核菌診断法) の開発。

(a) Ksp37 (killer-specific secretory protein 37kDa) による細胞性免疫予後診断法。抗 Ksp37 抗体を用いた ELISA 測定法により結核患者血清中の Ksp37 蛋白量を測定した。

(b) 多剤耐性結核や難治性結核では CD8⁺T 細胞からの granulysin 低下の診断法。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。

(倫理面での配慮)

1. 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センターの IRB (臨床試験審査委員会) で「結核新化学療法剤を含めた治療方法の開発・評価 : 調査票 (新しい結核治療剤使用)」の倫理審査を行い、承認された後に全国結核診療施設に送付した。
2. 同様に「多剤耐性結核・持続性排菌結核の外科治療法についての調査」及び、「多剤耐性及び超薬剤耐性結核の全国調査 - 2010 年新規入院例と持続排菌例」の倫理審査を行った。承認された後に、全国結核診療施設に送付した。

C. 研究結果

1. 調査票 (新しい結核治療剤使用) を返答しやすいうように 1 ページにまとめて作成した。新しい結核治療剤として、本邦で厚生省の認可が下りている①Rifabutin、②Linezolid 及び③Meropenem hydrate + クラブラン酸を対象とした (表 1)。
メロペネム (Meropenem) + クラブラン酸は Science 2009 年にクラブラン酸の存在

下でメロペネムを用いると XDR-TB に有効 (in vitro 及びマウス) の報告がなされたことよりヒトでの臨床応用している施設がすでにあることが考えられたことより加えられた。

調査票は 12 項目よりなる。1. 性別、2. 年齢、3. 結核診断名、4. 薬剤耐性、5. 基礎疾患 (合併症)、6. 治療内容、7. 投与量・投与期間、8. 効果、9. 副作用、10. 退院・転帰 (入院の場合)、11. 転帰、12. 診療上の問題と対応。(表 1)

この調査票を全国結核診療施設 269 施設の院長宛に、調査票が①リファブチン②リネゾリド③メロペネムークラブラン酸を対象とした理由、ならびに新しい結核治療剤使用の情報がいかに必要であることを記載した文章を添付 (表 2) して依頼した。

その結果、269 施設中 126 施設 (46.8%) より回答が得られた (表 3)。

新しい結核治療剤使用症例は、①リファブチン 30 症例、②リネゾリド 6 症例、③メロペネムークラブラン酸 1 症例、合計 37 症例であった。1 年以上前から抗結核剤として認可されているリファブチンが多く認められた (表 4)。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 5)。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 6)。

一方、リネゾリド (6 症例) の効果は有効 (4 例) と 66.7% で効果が認められた (表 7)。リファブチンの副作用として、白血球減少、血小板減少、肝機能異常が認められた (表 8)。

リファンピシン (RFP) をリファブチンに変更した理由として、(1) RFP が肝障害のため使用できずリファブチンに変更、(2) INH、RFP、PZA、EB 等が副作用のため使用不可、(3) ワーファリン内服中のため、(4) 間質性肺炎でステロイド内服中で、ステロイド濃度維持のため、等であった (表 9)。

一方、リネゾリドの副作用として骨髄抑制

と末梢神経障害が高頻度で報告された (表 10)。

メロペネムークラブラン酸は、今回の調査ですでに 1 症例報告がなされた。MDR-TB で、SM 耐性、EB 耐性、PZA 耐性の 82 歳男性に投与。塗抹陽性から塗抹陰性となり、結核菌量の減少が認められ有効であった。しかし、培養で結核菌陰性化には至っていない (表 11)。

2. 1 回目調査票による解析をしたが、その後の追加症例の報告によると、①多剤耐性結核患者にリファブチン投与は有効例が少なく、切れ味が悪いとの報告有り。②リネゾリド投与はさらに 10 例。リネゾリドは切れ味が良く、1-2 ヶ月で排菌陰性 (60%)。③メロペン+クラブラン酸治療は 3 例。うち 1 例は排菌量の減少。

表 1

調査票(新しい結核治療剤使用)

施設名: _____

登録年月日 _____ 年 月 日

氏名: _____ (匿名化して下さい)

該当項目に○印をつける、又は記入。
その他の項目は記入して下さい。

1. 対象者の性別

① 男性	<input type="checkbox"/>
② 女性	<input type="checkbox"/>

2. 年齢(診断時) _____ 才

3. 結核診断名

1肺結核	<input type="checkbox"/>
2肺外結核	<input type="checkbox"/>
① 胸膜炎	<input type="checkbox"/>
② リンパ節	<input type="checkbox"/>
③ 粟粒	<input type="checkbox"/>
④ 骨関節	<input type="checkbox"/>
⑤ 中枢神経	<input type="checkbox"/>
⑥ その他	<input type="checkbox"/>

4. 薬剤耐性

① RF耐性	<input type="checkbox"/>
② INH耐性	<input type="checkbox"/>
③ SM耐性	<input type="checkbox"/>
④ EB耐性	<input type="checkbox"/>
⑤ PZA耐性	<input type="checkbox"/>
⑥ その他薬剤 ()	<input type="checkbox"/>
⑦ なし	<input type="checkbox"/>
⑧ 不明	<input type="checkbox"/>

5. 基礎疾患(合併症)

① なし	<input type="checkbox"/>
② 糖尿病	<input type="checkbox"/>
③ 空洞の有無**	<input type="checkbox"/>
④ HIV	<input type="checkbox"/>
⑤ 胃切除後	<input type="checkbox"/>
⑥ 慢性肝疾患(肝炎・肝硬変)	<input type="checkbox"/>
⑦ C型肝炎ウイルス陽性	<input type="checkbox"/>
⑧ HBSキャリアー	<input type="checkbox"/>
⑨ 膠原病	<input type="checkbox"/>
⑩ 塵肺、COPD、喘息など	<input type="checkbox"/>
⑪ その他	<input type="checkbox"/>

**保健所では、合併症は正確には把握できないのでここに入れた

6. 治療内容

① 治療(リファブチン)	<input type="checkbox"/>
② 治療(リネゾリド)	<input type="checkbox"/>
③ 治療(メロペネム-クラブラン酸)	<input type="checkbox"/>
④ 標準1. HRE(SZ)	<input type="checkbox"/>
⑤ 標準2. HRE(S)	<input type="checkbox"/>
⑥ その他	<input type="checkbox"/>

7. 投与量・投与期間

	投与量	投与期間
① リファブチン	／日	週
② リネゾリド		
③ メロペネム-クラブラン酸		

8. 効果

1 リファブチン	① 有効	<input type="checkbox"/>
	② 無効	<input type="checkbox"/>
	③ 不明	<input type="checkbox"/>
2 リネゾリド	① 有効	<input type="checkbox"/>
	② 無効	<input type="checkbox"/>
	③ 不明	<input type="checkbox"/>
3 メロペネム -クラブラン酸	① 有効	<input type="checkbox"/>
	② 無効	<input type="checkbox"/>
	③ 不明	<input type="checkbox"/>

9. 副作用

1 リファブチン	① 白血球減少症	<input type="checkbox"/>
	② 貧血	<input type="checkbox"/>
	③ 血小板・汎血球減少症	<input type="checkbox"/>
	④ 肝機能異常	<input type="checkbox"/>
	⑤ 黄疸	<input type="checkbox"/>
	⑥ 消化管出血	<input type="checkbox"/>
	⑦ 痙攣	<input type="checkbox"/>
	⑧ その他	<input type="checkbox"/>
2 リネゾリド	① 骨髄抑制	<input type="checkbox"/>
	② 視神経症	<input type="checkbox"/>
	③ ショック	<input type="checkbox"/>
	④ その他	<input type="checkbox"/>
3 メロペネム -クラブラン酸	① 急性腎不全	<input type="checkbox"/>
	② 偽膜性大腸炎	<input type="checkbox"/>
	③ その他	<input type="checkbox"/>

10. 退院・転帰(入院の場合)

退院時

① 塗抹陰性	<input type="checkbox"/>
② 培養陰性	<input type="checkbox"/>
③ 塗抹陽性	<input type="checkbox"/>
④ 培養陽性	<input type="checkbox"/>

11. 転帰

① 治療完了	<input type="checkbox"/>
② 継続中	<input type="checkbox"/>
③ 帰国	<input type="checkbox"/>
④ 治療中断・失敗	<input type="checkbox"/>

12. 診療上の問題点と対応(記載してください)

表 2

調査票（新しい抗結核剤使用）

(1) リファブチン投与症例について

結核患者（多剤耐性結核患者）にリファブチンと治療投与

(2) リネゾリド linezolid (LZD) 投与症例について

ザイボックス (Zyvox)

(3) メロペネム - クラブラン酸 投与症例について

[I] リファブチン

- ・リファブチン (RBT, rifabutin) はリファンピシン (RFP, rifampicin) と同じリファマイシン系抗生物質であるが、RFP と比べて薬剤相互作用が弱く、抗ウイルス剤を投与している HIV 感染者に対しても併用が可能です。
- ・平成 20 年 7 月、国内において RBT が抗結核薬として承認されたことから、副作用や多剤耐性結核 (MDR-TB) のために RFP が使用できない患者に対して RBT の使用が期待されます。
- ・したがって、貴施設ですでにリファブチン投与された結核症例について、その効果、副作用、投与症例について調査票で調査を致したく存じます。

[II] リネゾリド

- ・リネゾリド (LZD, linezolid) は MRSA、特にバンコマイシン耐性菌に適用がありますが、最近 MDR-TB に対しても使用され有効例が国内外の論文・学会で発表されつつあります。
- ・したがって、貴施設ですでにリネゾリド投与された結核症例について、その効果、副作用、投与症例について調査票で調査を致したく存じます。

[III] メロペネム - クラブラン酸

- ・メロペネム (MEPM, meropenem) は β - ラクタマーゼ阻害剤のクラブラン酸 (Clavulanate) を併用投与すると、MDR-TB に有効 (vitro) の報告が Science (2009) に発表されました。
- ・したがって、貴施設ですでにメロペネム - クラブラン酸投与された結核症例について、その効果、副作用、投与症例について調査票で調査を致したく存じます。

表 3

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	
調査票送付	269施設
回答	126施設
回答率	46.8%

表 4

調査票（新しい結核治療剤使用）	
1. リファブチン	30症例
2. リネゾリド	6症例
3. メロペネム クラブラン酸	1症例
<hr/> 合計	37症例