

結核菌に関する研究

主任研究者 加藤誠也 結核予防会結核研究所 副所長

研究要旨

これからの結核対策における最優先課題である耐性結核菌の発生予防、診断、治療法の確立を目的として以下の研究を行った。

- (1) 薬剤耐性の実態調査：①2002年に実施された全国薬剤耐性結核調査で収集された多剤耐性(MDR)菌55株の二次抗結核薬に対する薬剤感受性検査を実施、超多剤耐性結核菌(XDR)が約30%を占めていた。②薬剤耐性の発生状況を把握するため5年ごとに実施している全国薬剤耐性調査を実施中である。参加施設数は前回の約3分の2の63施設と少なかったが、検体収集期間を延長して予定していた検体数を確保した。2009年2月までに結果が得られた中間データでは薬剤耐性率は減少している。
- (2) 薬剤耐性の分子疫学的研究：北京型が多い我が国において適用できるVNTR法としてJATA(12)を開発した。JATA(12)はSupply(15)よりも識別能が高く、集団感染事件が疑われる事例での確認には問題がなかったが、地域における全数解析を行うには、識別能がRFLP法には及ばないため、検討を行った結果、1-2か所の高頻度変化部位を含めた15-16か所のlociによってRFLPを同様の識別能が得られることが明らかになった。
- (3) 薬剤耐性の診断技術の開発：①ダイレクトシーケンス法による主要抗結核薬の耐性に関わる薬剤耐性結核診断法を開発した。②ピラジナミド耐性菌迅速検出ラインプローブ法を開発し、評価試験を実施中である。③抗酸菌同定及びINH・RFP耐性遺伝子迅速検出ラインプローブ法を開発し、臨床試験を実施している。④INH耐性遺伝子ラインプローブ法開発のために新たな領域の解析を行い22種類の変異を見出した。今後はこれらの変異部位の機能解析を行い、有用な部位を取り入れたラインプローブの作成を進める。
- (4) 精度管理と定点監視体制の確立：①我が国における外部精度管理システム確立を目的に外部精度評価を試行した。INHとRFPの感度・特異度は平均95%を超えており、また一致率も全ての薬剤で平均90%を超えていたことから、総合的には十分な精度と考えられたが、今後制度化に向けて認定制度や著しく精度が低い施設への対処を検討する必要がある。②ポリアクリルアミドあるいはゲノムDNAを基質とする塗抹あるいは培養検査上のパネルテストとして利用可能な人工痰を作製した。人工痰は陽性度を任意にコントロールできるため、精度の高いパネルテストが実施できるものと考えられた。③定点観測医療機関のデータと2007年療研調査との比較では、主要4剤の耐性率が定点観測データで高かった。これは、定点観測対象となっている医療機関に耐性患者が集積するバイアスと2007年療研調査では感染症法の規定上MDR菌の輸送が困難になっているから、医療機関で分離されても送付されなかったため過少評価となっている可能性がある。

- (5) 耐性結核予防のための保健所・主治医連携システム、患者支援システムの策定：①「日本版 DOTS」の実践・普及によって治療の質は改善しつつある。②患者支援技術の向上を目的に、新「服薬支援看護システム」の活用を通じた検討を行った。本システムを活用によって共通の視点・内容で効果的な支援が可能になり、DOTS の評価やコホート検討会に有用性を発揮した。本システム自体は治療情報処理のための一つのツールに過ぎないが、DOTS という服薬支援活動に対する意識や知識を深める重要な機会を提供したと考えられる
- (6) 耐性結核の診療システムの確立：①全国の医療機関を対象に MDR 及び XDR の全国調査を実施した。2006 年の新規入院以外の持続排菌 MDR は 97 例で XDR が 43.3% を占めていた。年齢は 30-50 歳台に多く、関東及び近畿に多く分布していた。②結核医療機関での診療調査を基に外来及び入院診療に対応する「多剤耐性肺結核診療ガイドライン」を策定した③MDR に対する外科療法の治療成績に文献的考察を加えて「外科療法ガイドライン」を策定した。④ウェルパック法及び MGIT 法で耐性がないにも関わらず臨床的改善が見られない症例で RFP 耐性遺伝子変異を認める 5 症例を報告した。⑤分子疫学的検討によって、MDR-TB ならびに XDR-TB は治療の失敗のみならず、感染により発病拡大していることが推測された。MDR の感染発病は予想以上に多く、九州、関東地方に 16VNTR にて同一由来株が存在する。⑥分子タイピングによるクラスター解析によって、MDR 株は感受性結核菌株と同等のクラスター形成率を示し、また、大きなクラスター形成が認められ、強毒株が存在することが示唆された。⑦MDR 患者で結核菌殺傷蛋白である gralnulysin の発現低下が示唆されることを元に、マウスで 15k gralnulysinDNA による抗結核効果を明らかにした。SNIP 解析において MDR 患者では NRAMP1 の SNPs パターンに違いが認められ、菌の細胞内処理の違いが関係する可能性が示唆された。
- (7) 小児結核の予防方策及び診療システムの確立：①小児活動性結核症例における QuantiFERON TB-2G (QFT) の陽性率は菌陰性例でも高く、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。②小児の潜在性結核診断における QFT の感度は特に乳児例で低い可能性が示唆された。小児における QFT と T-SPOT の反応性を検討し、T-SPOT は感度が高いである半面、特異度は低い可能性が示唆された。③コッホ現象を疑われる皮膚変化は「直後型」「非直後型」「コッホ現象もどき」に類型され、前 2 者はコッホ現象として精査を行う必要がある。④小児結核症例の検討より、感染源の受診の遅れ・診断の遅れ、LTBI 治療適応の問題、医療機関の結核に対する認識の問題、重症例の受け入れ医療機関の問題等の多くの課題が明らかになった。④日本の BCG 皮膚炎、骨炎症例の文献調査及び背景、臨床経過、病像のアンケート調査を行った。皮膚炎、骨炎とも増加傾向の可能性がある。骨炎の多くが生後 4 ヶ月までに接種された例であり、2005 年以降生後 3~6 ヶ月の短い期間に接種時期が凝縮されたことの影響が強く疑われた。
- (8) HIV 合併結核：日本における HIV 感染者への LTBI 診断・治療、結核入院患者の HIV 合併率、HIV 合併抗酸菌症例のエイズ ART 治療併用状況、予後・副作用発生に関するアンケート調査を行った。①HIV 感染者の潜在性結核感染診断と菌陽性患者と接触した時に実施が多かったが、より積極的な診断・予防の検討が必要と考えられる。②入院結核患者を対象に前年データも加味した HIV 感染合併率は粗率は 0.62%、調査期間を補正後は 0.37% であった。③HIV/AIDS 合併抗酸菌症に関するアンケート調査では、HIV 診断が先行した例は約 36%であったが、潜在性結核感染症治療を受けていた例はなかった。結核症例の約 13%が死亡していた。

(9) 長期入院患者調査：①発生動向調査での慢性排菌者は年度末活動性結核患者数に比較して早い速度で減少している。②オランダ、ドイツでは強制隔離施設及び患者の人権にも配慮した制度及びが整備されており、感染性があつて入院に従わなくて公衆衛生的な脅威となる患者がこの制度の下に入院していた。③薬剤耐性患者の強制隔離・長期入院等に関する法的仕組みについては、患者の人身の自由が、実体的にも手続的にも十分に尊重されることが重要であり、そのうえで、感染のリスク・公共への深刻な脅威を判定するにあたっては、科学的合理性と社会的合理性という視点を踏まえつつ、正確性と迅速性とを担保できる基準を設定し運用されるよう、公正で慎重な手続のあり方を今後も検討することなどが必要である。

(10) 結核病床調査：①我が国の結核患者将来予測に基づき、必要病床数の将来推計を行った。必要病床数は患者予測及び、入院日数の設定で大きく変動する。都道府県の必要病床数で1病棟の病床数(45と仮定)以下となっているのは半数程度になっている②全国の結核病床、感染症病床、モデル病床事業を実施している病院に対しアンケート調査を行った。実稼働病床数は許可病床数に比して64%とかなり少なかった。

分担研究者

山岸文雄（独立行政法人国立病院機構
千葉東病院 院長）

前田伸司（結核予防会結核研究所抗酸
菌リファレンス部細菌情報科科长）

切替照雄（国立国際医療センター研究
所感染症制御研究部長）

御手洗聡（結核予防会結核研究所抗酸
菌リファレンス部細菌検査科科长）

森 亨（国立感染症研究所ハンセン氏
病研究センター センター長）

坂谷光則（独立行政法人国立病院機構
近畿中央胸部疾患センター 院長）

高松 勇（高松クリニック院長、前地方
独立行政法人大阪府立呼吸器・アレルギー
医療センター 小児科部長）

徳永 修（国立病院機構南京都病院
小児科医長）

重藤えり子（国立病院機構東広島医療セ
ンター 感染症診療部長）

磯部哲（獨協大学法学部 准教授）

研究協力者

東海林文夫（東京都葛飾区保健所所長）

高橋滋（一橋大学大学院法学研究科教
授）

青木節子（慶應義塾大学総合政策学部教
授）

露口一成（国立病院機構近畿中央医療セ
ンター臨床研究センター感染症研究部
長）

Dr. Sungweon Ryoo, Ms. Kang Hee Yoon
（韓国結核研究所）

Dr. Chulhun L. Chang, Ms. Eun Ju Song
（釜山国立大学医学部臨床検査教室）

Dr. Li Weim（北京結核・胸部腫瘍研究所
松本智成（大阪府立呼吸器・アレルギー
医療センター）

和田崇之（大阪市立環境科学研究所微生
物保健課）

岩本朋忠（神戸市環境保健研究所）

藤田 明（都立府中病院呼吸器科部長）

永井英明（独立行政法人国立病院機構東京病院 呼吸器科医長）

佐々木結花（独立行政法人国立病院機構千葉東病院 第三診療部長）

堀場昌英（独立行政法人国立病院機構東埼玉病院 呼吸器科医長）

吉山 崇（結核予防会複十字病院第一診療部 部付部長）

山田紀夫（結核予防会結核研究所国際協力部部長）

大角晃弘（結核予防会結核研究所臨床疫学部主任研究員）

星野斉之（結核予防会結核研究所対策支援部主任研究員）内村和弘（結核予防会結核研究所臨床疫学部主任研究員）

村上邦子（結核予防会結核研究所国際協力部）

A. 研究目的

近年、結核患者の発生は高齢者や糖尿病合併をはじめとする医学的リスク要因保持者、あるいは社会経済的弱者などに集中しており、これらのいずれにおいても治療成績は不良である。特に社会経済的弱者においては脱落中断が多いことが知られており、再発時には、薬剤耐性とくに MDR が発生すること、さらにそれによる新たな感染に伴う初回耐性患者の発生は今後の結核対策における脅威となりうる。

最近の成績によれば、発生する未治療患者における MDR は1%弱に見られる程度に留まっているものの、既治療患者では約10%に達している。しかもその治療には長期の隔離と巨額の医療費を必要とし、しかも成績は不良である。WHO は Extensively

Drug Resistant (XDR) Tuberculosis（超多剤耐性結核；以下 XDR）という概念を提唱して、その発生予防、サーベイランス、治療のための新薬開発、院内感染の防止などの必要性を訴えている。

このため、今後の結核対策において耐性結核の発生予防のための確実な治療、MDR 患者に対する迅速かつ的確な診断、積極的かつ適切な治療、それによって長期にわたって感染性が消失しない患者の医療提供・感染予防のあり方は優先課題の一つである。

初回耐性結核は若年者に多いが、これと関連して小児結核の予防、診療の質的確保も重要な課題である。MDR のリスクともなる HIV 合併結核については、我が国で増加傾向にあると考えられているが、全国的な実態は不明な部分があり、解明の必要がある。

平成19年4月より施行された改正感染症法では感染させる可能性がある患者の入院に関して法的強制力が付与されたことから、治療が困難なために感染性が消失しない患者に対する処遇の検討が必要になった。一方、入院を拒否する者を実際に強制的に入院させ、入院を継続させることは困難であることから、それを可能にする制度・施設の検討が必要となった。

以上のような状況を踏まえて、本研究は薬剤耐性結核、とくに MDR 発生状況の把握、より効果的・効率的な予防、診断・治療、さらに長期にわたって感染性が消失しない患者の適切な管理の方法を確立し、またそれを行政サービスとして普及するための方法の検討を目的としている。

各課題の目的は以下のとおりである

(1) 薬剤耐性の調査：

- (a) 日本における XDR の実態を明らかにする。
- (b) 結核療法研究協議会（以下、療研）が主体になって 5 年ごとに行われてきた全国調査を実施し、MDR 対策の評価とする。
- (2) 分子疫学的研究：
 - 北京株の比率が多いわが国において、RFLP にと同様の分別能を持つ VNTR 法を開発することを目的とする。
- (3) 診断技術：
 - 結核症の治療において、薬剤感受性の同定は重要で重要かつ必須であるが、結果を得るまでに数週間から数ヶ月間を要し、これに代わる迅速診断法の開発と臨床応用が急務になっている。本研究の目的は、薬剤感受性試験の代替となる迅速診断技術を開発することである。
- (4) 抗酸菌検査の精度管理と定点監視体制の確立：
 - (a) 結核菌検査の外部精度評価による精度保証方式を確立し、検査精度認定システムを構築し、精度の維持・向上に資する。合わせてパネルテストに用いる人口痰を開発する。
 - (b) 結核患者の診療を行っている主要な医療施設の結核菌の耐性状況を定点観測的に集約することによりサーベイランス情報とすることが可能かどうか検証する。
- (5) 保健所・主治医連絡システム、患者支援システム：
 - DOTS 日本版の普及・向上を評価し、DOTS 支援のためのツールを開発し、現場で試用を行い、治療支援体制向上への提案を行うことを目的とする。
- (6) 薬剤耐性結核の診療システムの確立
 - (a) 薬剤耐性結核患者調査：我が国では結核療法研究協議会の薬剤感受性調査が 5 年毎に実施されているが、これが臨床ベースの実態と合致するものであるかを確認することを目的とする、
 - (b) 多剤耐性結核診療システムガイドライン：MDR 患者の発生の抑制、また二次感染予防のために、外来および入院治療管理の標準化を目的とする。
 - (c) 多剤耐性肺結核に対する外科療法ガイドライン：MDR 患者の外科治療は有用であることが確認されていることから、これを普及することを目的とする
 - (d) 迅速 RFP 耐性遺伝子検査の活用：生物学的検査法との比較及び迅速性を活用した院内感染防止対策への応用を検討する。
 - (e) MDR 患者の遺伝子タイピング：MDR の全国的な遺伝子タイピングデータベースを構築する。
 - (f) 結核患者の宿主要因の解析：リンパ球を用いた新しい技術 SNPs 解析法による MDR の診断法を開発するとともに、新しい治療法を開発する。
- (7) 小児結核の予防方策及び診療システムの確立
 - (a) 小児を対象とした結核感染診断における QuantiFERON TB-2G (QFT) 反応性を検討する。また、QFT-2G と T-SPOT の反応性を比較検討する
 - (b) 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策定する
 - (c) 小児結核の症例検討を行い、発症予防の可能性、診断・治療開始に至る過程での問題点、院内感染対策の課題、治

療支援の必要性等を明らかにする。

(d)大都市部における小児結核発生動向を振り返り、その課題や必要な対策について討議・検討する。

(e)BCG 副反応の検討：BCG による皮膚炎及び骨炎の症例の頻度、背景や臨床像、を明らかにすると共に、増加傾向の要因を検討する。

(f)小児結核に関する文献レビュー：小児結核治療、BCG 乳児接種副作用、BCG 骨炎に関して研究動向を調査する。

(8) HIV 合併結核

(a) HIV 陽性者に対する結核早期発見及び潜在性結核治療の方針を調査する。

(b)全国入院結核患者 HIV 感染合併調査：HIV 合併結核症の状況を把握するため、前向き調査を実施する。

(c)全国 HIV 感染合併抗酸菌症アンケート調査：日本における HIV 合併結核の結核病型、HIV 治療状況、予後等の実態を把握する。

(9) 長期入院患者

平成19年4月より施行された改正感染症法では感染させる可能性がある患者の入院に関して法的強制力が付与されたことから、治療が困難なために感染性が消失しない患者に対する処遇の検討が必要になった。一方、入院を拒否する者を実際に強制的に入院させ、入院を継続させることは困難であることから、それを可能にする制度・施設の検討が必要となった。法的観点からは、薬剤耐性患者等を強制的に隔離し、あるいは長期入院等させる際の法的仕組みのあり方について、法制度及び行政実務上の取扱いに関する海外事例の調査を踏まえつつ、実体的・手続的な諸問題を行政法学の視点

から検討する

(10) 結核病床の今後のあり方

近年、結核患者の減少、入院期間の短縮等のために、必要病床数は減少している。一方、MDR が問題としてクローズアップされる中で、院内感染対策の適正化のために、空気感染対策室の整備状況を把握する必要がある。このために、

(a) 今後の日本全国での必要病床数を推定する。

(b) 結核病床、感染症病床、一般病床中の結核対応モデル病床事業における、許可病床数、稼働病床数、陰圧病床数の集計を行う

本研究は、厚生労働省結核感染症課の要請によって厚生科学審議会感染症分科会結核部会等での議論の基礎資料とするために実施された。

B. 研究方法

(1) 薬剤耐性の調査

(a) 超多剤耐性結核菌調査

療研 2002 年度薬剤耐性サーベイランスにて全国より収集された 3,127 株のうち、MDR 菌と判定された 60 株について二次抗結核に関する薬剤感受性試験を実施した。SPFX および CPFX 以外の薬剤に関しては1%小川培地による比率法を用い、SPFX と CPFX については BrothMIC MTB-I により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

(b) 全国薬剤耐性調査

対象:全国の結核病床を有する施設で本調査に参加を受諾した施設において、研究対象期間中に新たに診断された結核患者(初回・再発)で抗酸菌培養陽性になった全症例、ただし、慢性排菌例から分離された抗酸菌は対象外とする。

研究期間：2007年8月1日から2008年1月31日を想定していたが、必要検体数を確保するために2008年7月31日まで期間を延長して検体収集を行った。

薬剤感受性検査：INH, RFP, EB, SMについては1%小川培地を用いた標準比率法を用いた。MDR菌の場合にはLVFXについては1%小川培地を用いた標準比率法、PZAについてはMGIT ASTを用いた。

遺伝子タイピング：MDR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した。

(2) 分子疫学的研究：

検討に用いた菌株：平成16年から19年に東京都内で分離された146株及び沖縄県で分離された216株、合計362株。

分子疫学的解析：IS6110 RFLP, Supply(15), JATA(12), JATA(12)+ α のVNTR分析で識別能の比較を行った。

識別能の評価：クラスター率を利用して、型別能力の比較を行った。

(3) 診断技術：

(a) ダイレクトシーケンス法による薬剤耐性結核診断法の開発：

結核菌のゲノムDNAを抽出しこれを鋳型とし、解析対象に特異的な8組のプライマーセットを用いて同一条件でPCR増幅した。解析対象領域はリファンピシン耐性遺伝子(*rpoB*)、イソニアジド耐性遺伝子(*katG*, *inhA*のプロモーター領域)、エタンプトール耐性遺伝子(*embB*)、ピラジナミド耐性遺伝子(*pncA*)、ストレプトマイシン耐性遺伝子(*rpsL*, *rrs*)、キノロン耐性遺伝子(*gyrA*)。アプライドバイオシス

テムズ社の推奨方法に従い、塩基配列の決定し、ジェネティクスソフトウェアを用い塩基配列の解析及び編集を行った。H37Rv株の塩基配列をリファレンスとし、変異の有無を調べた。INHについては、カタラーゼ・ペルオキシダーゼ(イソニアジドを酸化する酵素)をコードする遺伝子(*katG*)をクローニングして*E. coli* D*katG*内で発現させ、INHに対する酸化活性を測定、PZAについては、PZaseをコードする*pncA*遺伝子内に変異を有する株のPZase活性を測定して、変異と薬剤耐性の関連を検証した。

(b) ピラジナミド耐性菌迅速検出ラインプローブ法の開発：既知および上述のダイレクトシーケンス法によって同定した新規*pncA*変異を検出できるラインプローブを設計・固相化した。

(c) ピラジナミド耐性菌迅速検出ラインプローブ法の評価試験：臨床分離株102株に対して、ピラジナミド耐性菌迅速検出ラインプローブ法を実施した。

(d) 抗酸菌同定および薬剤耐性菌迅速検出ラインプローブ法の開発：

抗酸菌種の同定には、*rpoB*遺伝子内にみられる抗酸菌種間可変領域、RFP耐性検出には、*rpoB*遺伝子内変異の中でも特に検出率の高い4変異、INH耐性検出には、*inhA*遺伝子のプロモーター領域内変異と*katG*遺伝子内変異の中でも特に検出率の高い14変異を選択し、ラインプローブとしてストリップ上に固相化した。

(e) 抗酸菌同定および薬剤耐性菌迅速検出ラインプローブ法の評価試験：

臨床検体150、臨床分離株600株を用いて薬剤感受性試験の結果との比較検討を実施中である。

(f) イソニアジド耐性遺伝子ラインプローブ法の開発

既知の INH 耐性領域に加えて furA-katG オペロンとそのプロモーター領域、fabG1-inhA オペロンとそのプロモーター領域、ndh とそのプロモーター領域、ahpC とそのプロモーター領域、計 4 領域・7,157bp を解析対象に設定した。ゲノム DNA の抽出し、解析領域の増幅は 4 領域の両端に特異的に結合するプライマーを設計し、PCR によって増幅した。増幅した DNA フラグメントからプライマーを除去し、4 領域の全塩基配列を決定するために 18 種類のプライマーを設計した。サイクルシーケンス反応からダイターミネーター法による塩基配列を決定した。M. tuberculosis H37Rv 株の塩基配列をリファレンスとし、変異の有無を調べた。

(4) 精度管理と定点監視体制の確立：

(a) 抗結核薬薬剤感受性検査外部精度評価

結核菌薬剤感受性検査を実施している病院検査室あるいは検査センターを対象に、Supra-national Reference Laboratory Network (SRLN) で毎年実施されている薬剤感受性検査外部精度保証プログラムに使用された菌株を用いてパネルテストの検体数の変更を含めた評価方法の検討等をした。データについては「感度」、「特異度」、「耐性的中率」、「感受性的中率」および「一致率」を計算し評価した。

(b) 人口痰の開発：平成 18 年度には先に試作したポリアクリルアミドゲルを基質とする人工痰の長期保存性や、検体精度について検討した。平成 19 年度にはゲノム DNA によって粘性付与した、NALC-NaOH にて

消化可能な人工痰を開発し、精度評価を行った。

(c) 薬剤耐性状況定点観測：全国を 7 ブロックに分け、それぞれのブロックにおける主要な結核診療施設において実施された結核菌感受性検査結果に関するアンケート調査を行い、2002 年及び 2007 年の結核療法研究会による全国調査薬剤耐性調査結果と比較検討した。

(5) 保健所・主治医連絡システム、患者支援システム：

(a) 日本版 DOTS：

結核発生動向調査年報データベースおよびその出力を用いて、DOTS 日本版関連指標の全国及び都道府県政令指定都市別の値の動向を観察した。

(b) 「結核看護システム」

結核看護システム（以下、本システムとする）を開発し、全国の保健所で試用し、服薬支援看護ワークショップにおいて効果を検討した。

(c) 治療終了後の追跡調査

18 都道府県市 75 保健所の平成 14～18 年 1 に本システムの先行システムである「服薬支援システム」に登録された 2964 人の治療終了後の状況を追跡した。

(d) 外国人患者支援：

外来診療機関において本システムを活用した「DOTS カンファレンス」を行い、服薬支援の問題を検討した。

(e) DOTS に関わる職員の意識調査：

対象は平成 17 年から 19 年度の結核研究所研修を受講した 983 名（看護師 319 名、保健師 664 名）。研修前と研修後の DOTS に対する意識の変化について、自記入式ア

ンケート調査を実施した。

(6) 薬剤耐性結核の診療システムの確立：

(a) MDR 及び超薬剤耐性結核の全国調査
結核病床を有する医療施設（270 施設）
に対して、2007 年 7 月調査票を送付し、2007
年 12 月までに回収した。調査の内容は、1)
2006 年 1 月から 12 月に入院し、MDR と診断
された症例の年齢、性別、過去の結核治療
歴、薬剤感受性結果、治療内容、転帰等、2)、
2007 年 7 月時点で概ね 3 ヶ月 1 回以上培養
陽性の症例について 1) と同様な調査項目
に加え、発症からの期間、入院治療か外来
治療か等について調査票を集計し、解析し
た。持続排菌症例 103 例のうち外来治療
中の 19 例についてはその背景や事情につ
いて追加調査を行った。

(b) 多剤耐性結核診療システムガイドライ
ンの作成

19 年度に高知病院、東徳島病院、高松東
病院、および愛媛病院の 4 施設の結核医療
の現状、問題点を検討した結果を基に、20
年には「多剤耐性結核診療システムガイド
ライン」を作成した。

(c) 多剤耐性結核外科療法の検討・ガイド
ラインの作成

結核予防会複十字病院呼吸器外科におい
て 1985 年以降に施行された MDR 肺結核 83
症例に対する 93 回の肺切除術について、背
景因子、術式、術後合併症、治療成績、再
排菌因子などを診療録にて後ろ向きに検
討・分析し、その結果を基に「多剤耐性結
核に対する外科療法ガイドライン」を作成
した。

(d) 迅速 RFP 耐性遺伝子検査の活用：

ウェルパック法及び MGIT960 システム
による薬剤感受性検査の結果と line probe

assay キット（ジェノスカラー TB）の結果
の比較を行った。

(e) 遺伝子タイピング：国立病院機構呼吸
器ネットワークを利用し入手した
MDR 菌株の分子疫学タイピングを行
なった。また、院内集団感染事例の再
感染を含む MDR 菌の RFLP 解析を行っ
た。

(f) MDR 患者の個体側の原因遺伝子解析
(SNPs 解析法)

MDR 患者末梢血の MSMD (Mendelian
susceptibility to mycobacterial disease) 群の候
補遺伝子の解析をおこなった。説明文書、
同意文書を用いて、インフォームド・コン
セントを取得し、EDTA 採血にて 7ml 採取し
た。

(g) MDR 患者の新治療法の開発

5k granulysin DNA をベクターに組み込みこ
れを 50µg C57BL/6 マウス及び BALB/C マウス
の M.tibic anterior と大腿筋に i.m 投与して治療
した。5×10⁵ 人型結核菌 H37RV を i.v 投与した
後、15k granulysin DNA で治療した。さらに、
リコンビナント 15K Granulysin 蛋白を 4ug/
マウス (20g) に i. p 投与し、結核治療ワクチ
ン効果を解析した。

(7) 小児結核の予防方策及び診療システム
の確立：

(a) 小児活動性結核における QuantiFERON
-2G (QFT) 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。

(b) 小児における結核感染の診断における QFT の有用性の検討

2005 年 4 月より 2008 年 2 月までに大阪府立呼吸器・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、国立病院機構東京都病院小児科、国立病院機構福岡病院小児科で接触者検診を実施した症例 82 例を対象に①推定結核感染率と QFT 陽性頻度との比較、②BCG 未接種例におけるツ反/QFT 結果の比較（両検査結果の乖離）、などより小児潜在性結核感染診断における QFT の有用性と限界について検討した。また、2007 年 11 月～2008 年に国立病院機構東京都病院における小児接触者健診例 68 例（生後 3 ヶ月～16 歳）を対象に QFT 及び T-SPOT を同時に実施しその判定の結果を比較検討した。

(c) コッホ現象対応指針作成

コッホ現象を疑われ紹介された症例の検討会を開催し発生状況・経過等进行分析した。皮膚所見の grade 化を試み、これを用いて経過を分析し、「直後型」「二峰性型」「コッホもどき」に類型化した。これを元にコッホ現象対応指針を作成した。

(d) 小児結核症例検討会の開催：

大阪府ならびに近畿府県で平成 20 年に登録された小児活動性結核症例 5 症例を対象に、医療機関における診断や治療上の問題点等と保健所における健診や予防上の問題点、医療機関との連携上の課題等について検討した。

(e) 大都市部（近畿圏；大阪府・大阪市・堺市・神戸市・京都市、首都圏；横浜市）の自治体行政・保健所結核対策担当医が一

同に会し、「第 5 回小児結核サーベイランス委員会」を開催した。それぞれの自治体にける患者数の推移、地域分布、小児結核事例の概要、成人結核罹患状況について検討した。

(f) BCG 副反応症例の検討

1998 年以降に骨炎として報告された文献 17 件を調査の対象とし、2008 年 11 月、著者、演者に対して報告例の症例プロフィールに関するアンケート票を送付・回収し、結果の集計・検討を加えた。

(g) 小児結核に関する文献調査：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

(8) HIV 合併結核：

(a) HIV 陽性者に対する結核早期発見及び潜在性結核治療の方針に関する調査：

エイズ拠点病院及び独立行政法人国立病院機構病院（404 施設）へ、HIV 感染者の潜在性結核感染治療について質問票による調査を行った。内容は、施設の接触歴のある HIV 感染者への潜在性結核感染治療の実施方針、HIV 陽性判明時の結核発病リスクの評価方針についてであった。

(b) 全国入院患者における HIV 合併率調査

全国の結核病床を持つ施設（小児病院、矯正施設を除く）（278 施設）を将来的に定点観測を想定される施設（グループ 1）とその他の施設（グループ 2）の 2 群に分けて、グループ 1 の施設中においては、実施機関の判断で 2008 年 9 月～2009 年 1 月末までの期間中の可能な限り長い期間、グループ 2 では 2008 年 9 月～2009 年 1 月末までの期間中任意の 6 週間に、診断され入院した 20 歳以上の結核患者を対象として、インフォー

ムドコンセントを得て HIV 検査を実施した。

(c) HIV 合併抗酸菌症調査

エイズ拠点病院及び結核病床を持つ施設のうち小児専門病院を除いた全国 555 施設を対象に、HIV 合併抗酸菌症例における発病予防歴、治療の経過に重点を置いた調査を行う。

(9) 長期入院患者調査

(a) 平成 18 年末慢性排菌者調査

慢性排菌患者の定義を「2 年以上登録されて、1 年以内に菌陽性であった患者」として、結核患者発生動向調査システムから抽出した患者コードおよび質問票を、都道府県を通じて保健所に送付し、回収した。

(b) 平成 12 年調査の予後調査

平成 12 年度に実施した同様の調査時の患者コードと質問票を、同じく都道府県を通じて保健所に送付し、回収した。

(c) オランダ・ドイツ長期入院施設、拘束下治療施設の視察、法的検討

平成 20 年 2 月 23 日から 28 日に、オランダのフローニンゲンにある結核長期入院患者施設（拘束下治療施設）TBC-centre Beatrixoord, Helen、ドイツにおける女性結核患者拘束下治療施設 Karl Hansen Klinik in Bad Lippspringe、ドイツにおける男性結核患者拘束下治療施設 clinic in Parsberg を視察した。

視察及び理論的整理を踏まえた上で制度上の変更があったドイツ「自由剥奪手続法」に関する内容、射程等を調査した。

(10) 結核病床の今後のあり方

(a) 必要病床数の推定

先に結核研究所が実施した患者数将来推

定りに基づいて患者数を設定し、患者のタイプ毎に（年齢別、喀痰塗抹検査による感染性別）必要入院日数を設定し、患者数を乗じ、患者数の変動に応じた係数を乗じることにより必要病床数を算出した。入院日数は現状及び諸外国の状況を勘案して 60 日及び 30 日の仮定で計算した。

(b) 全国病床数調査

全国の結核病床、感染症病床、一般病床中の結核対応モデル病床事業を実施している病院に対するアンケートを送付して、許可病床数、稼働病床数、陰圧病床数を把握した

C. 研究結果

(1) 薬剤耐性の調査

(a) 超多剤耐性結核菌調査

発育不良株 5 株を除いた 55 株について検討した。MDR-TB については、全ての一次抗結核薬（INH, RFP, SM, EB, PZA）に対して耐性を持つ株が 45.5%、XDR は 30.9% (17/55)であった。

(b) 全国薬剤耐性結核調査：

2009 年 2 月 28 日現在で、参加施設より合計 3,647 株の抗酸菌が結核研究所へ送付された。これは予定検体数予定数を 29%越える数で、また、非結核性抗酸菌が前回 2002 年には約 22%であったことを考え合わせても、ほぼ予定数になったものと考えられる。

2009 年 2 月末に 1309 例（全体の約 3 分の 1）の検査が終了した段階で、前回(2002 年)に比較して SM 以外の全ての薬剤耐性が有意に低下していた。

(2) 分子疫学的研究：

東京都内で分離された 146 株を用いた検討では、IS6110 RFLP, Supply(15), と

JATA(12)のクラスター形成率は 34.7%, 48.3%, 46.9% と JATA(12) の識別能は Supply(15)より高かったが、IS6110 RFLP には及ばなかった。このため、安定部位に高頻度変化部位（以下で下線を付した部位）も加えて検討した結果、IS6110 RFLPと同程度のクラスター率（34.7%）となる loci の組み合わせは JATA(12) + ETR-A + VNTR2163a + VNTR1982 の 15 箇所(36.3%)、または JATA(12) + ETR-A + VNTR2163a + VNTR1982 + VNTR3820 (33.6%) or VNTR 4120 (29.5%) の 16 か所であった。

(3) 診断技術：

(a) ダイレクトシーケンス法による薬剤耐性結核診断法の開発：

主要抗結核薬の耐性に関わる 8 遺伝子・領域を同一条件で PCR 増幅し、DNA ダイレクトシーケンス法によって変異を同定する方法を開発した。PCR から塩基配列の解析までを 6.5 時間内に完了させることができた

(b) ピラジナミド耐性菌迅速検出ラインプローブ法の開発：

既知変異情報と合わせ、*pncA* 遺伝子全長をカバーできるラインプローブを設計し、キット化した。

(c) ピラジナミド耐性菌迅速検出ラインプローブ法の評価試験：

収集した 102 株に対してピラジナミド耐性遺伝子ラインプローブ法を実施した結果、全株がピラジナミド感受性であった。

(d) 抗酸菌同定及び INH・RFP 耐性遺伝子迅速検出ラインプローブ法の開発：

抗酸菌種 (*M. tuberculosis*, *M. avium*, *M.*

intracellulare, *M. kansasii*) の同定および薬剤耐性 (リファンピシン, イソニアジド) を同時に検出できるキットを作製した。

(e) 抗酸菌同定及び INH・RFP 耐性遺伝子迅速検出ラインプローブ法の臨床試験

臨床検体 150 例、臨床分離株 600 株を対象にした臨床試験を開始した。平成 21 年 12 月末日までに完了予定である。

(f) イソニアジド耐性菌迅速検出ラインプローブ法の開発：

イソニアジドに耐性を持つ 159 株の臨床分離株について解析対象の全塩基配列を決定し、変異の有無を確認した結果、新規変異を 22 種類見出した。新規変異だけを持つイソニアジド耐性菌は 35 株(33%)だった。また、新規変異の中で特に出現頻度の高いものが 2 種類あり、それぞれ 18 株 (17%)、20 株 (19%) で見出された。

(4) 精度管理と定点監視体制の確立：

(a) 抗結核薬薬剤感受性検査外部精度評価

各施設における結果を標準結果と比較すると、INH、RFP、EB については全ての菌株で 80%以上の一致率を示したが、1 株について SM での一致率が 48.8%であり、80%を下回ったことから、この株については評価の対象外とした。全ての薬剤について一致率が 90%以上であった施設の数は 64 施設 (76.2%) であった。EB に関する一致率が 90%を下回る施設が病院検査室で 22.8%、検査センターで 13.0%認められたが、地方衛生研究所では 90%未満の施設は認められなかった。

(b) 人口痰の開発

ポリアクリルアミドを基礎とする人工痰の長期保存について室温保存、凍結保存について検討した結果、少なくとも 6 ヶ月保

存しても鏡検所見に変化がないことを確認した。NALC-NaOHにて均質化可能な第二世代人工痰を開発した。検鏡では第一世代人工痰と同等であり、生菌保持、核酸増幅法による抗酸菌検出も可能であった。

(c) 薬剤耐性状況定点観測

23施設（回収率51.1%）から回答を得た結果は療研2002年データとの比較では全ての薬剤で有意差がなかった。2007年療研調査との比較では、主要4剤の耐性率が定点観測データで高く、INHとEB及びMDRの耐性率について統計的有意差があった。

またRFPについても有意差はないものの、大きな差が認められた。また2007年の中間暫定データではあるが、2002年療研データと比較すると、耐性率はSMを除く他の抗結核薬は有意に低下していた。

(5) 保健所・主治医連絡システム、患者支援システム：

(a) 日本版DOTS：

日本の人口中のDOTS保健所管内在住の割合は2000年の35.3%から始まって2005年の83.4%へ、及び単純に全国の中コホート情報の把握されている者の割合も同様に38.4%から85.6%へとともに漸次上昇した。初回治療で、細菌学的陽性が証明された例は1998年54.7%から2005年の72.1%へ、PZA資料例は48.7%から63.3%へと上昇した。DOTSタイプ「入院中：院内DOTS+外来治療中：地域DOTS」の割合について見ると、初回の服薬情報では91.7%、判定期間内の2/3以上しめている割合は68.3%であった。

(b)「服薬支援看護システム」：医療機関・保健所の双方で使用し、情報交換を可能とす

るシステムであり、入出力の項目を工夫するなど使いやすいうよう改良した。6県市の保健所で本システムに患者情報を入力し、コホート検討会を開催している。システムを活用することによって、共通の視点・内容で効果的な支援が可能になった。平成19年コホート肺結核患者568人の結果は、治療成功（80.8%：治癒44.9、治療完了21.8、その他14.1）、死亡（14.3%：結核6.2、結核外8.1）、治療失敗（2.5%）、脱落中断（0.5%）、不明（1.9%）であった。

(c) 治療終了後の追跡調査：

現在集計解析の途上であるが、概況で見ると、治療成績で「治癒」、「治療完了」とされた者のその後の再発はそれぞれ0.9%、0.8%に見られ、「治療失敗」の者の再発は1.8%と明らかに高かった。

(d) 外国人患者支援：

平成18年4月から平成19年6月までに治療を開始していた外国人結核患者66例の治療成績は、治療成功（治癒+完了）59例（89.4%）、中断6例（9.1%）、帰国1例（1.5%）であった。DOTSカンファレンス実施前と比較してみると、開始後中断率は5%減少し改善が見られた。

(e) DOTsに関わる医療職員の意識調査：

研修後DOTsに対する意識が変わったと答えたのは、看護師78.7%、保健師87.2%であった。研修前には日常業務として実施するうちに「結核患者の確実な治癒」というDOTsの原点が忘れられがちである状況が見受けられた。

(f)「日本版地域DOTsガイドライン」の策定：1)地域DOTsの目的、2)推進の基本姿勢、3)医療機関と保健所の連携、4)実際、5)行政の責務・評価を検討した。ロサンゼ

スの結核対策の視察（平成 19 年 4 月 16 日～21 日）を通し、このガイドラインに日本オリジナルの地域連携パスの導入が示唆された。

(6) 薬剤耐性結核の診療システムの確立：

(a) MDR 及び超薬剤耐性結核の全国調査

① 2006 年に入院となった MDR 症例は 93 例

（男性 71、女性 22）、このうち 12 例が XDR であった。新たに MDR と診断された 76 例のうち 31 例が初回治療、45 例が再治療で、治療開始約 1 年後の時点で、MDR では菌陰性化 64%、死亡率 7.2%だが、XDR では菌陰性化率も死亡率も 43%であった。

② 持続排菌がみとめられている 103 例では 43%が XDR、77%が発症 2 年以上の慢性排菌者である。これらの持続排菌者のうちの 19 症例が外来治療をしており、約半数は菌量が少ない症例であるが、半数は入院拒否している患者であり、感染コントロールの上で問題が大きい。

③ MDR の初回治療に限れば 30 才にピークがあり、一般の患者より若い年代が多い。地域別には関東と近畿に多く分布している。

(b) 多剤耐性結核診療システムガイドラインの作成：

② 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。

③ 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。

(c) 多剤耐性結核外科療法ガイドラインの作成

昨年報告した以下の検討結果及び文献的考察から、男 66 例で 73 回の切除(平均 45 歳)、女 17 例 20 回切除(平均 38 歳)。画像上両側肺結核病巣ありが 69%、有空洞例が 94%(両側空洞 18%)。一例当たりの耐性薬剤数は平均 5.4 剤(XDR 2 例を含む)。手術時排菌陽性が 60%。術式では右対左は 50:43、上葉切除±他葉部区切除が 57%、区域切除(主として左) 12%、肺全切除 29%。術後合併症としては難治気腫が 20%に、膿胸が 9%に生じ、気腫・膿胸・呼吸不全の主要合併症が全体の 25%で見られたが、手術死亡は皆無。治療成績は、切除後排菌持続 2 切除(2/93)、2 ヶ月以上排菌停止後の再排菌 10 切除(再排菌率 11%(10/91))、当初不成功 12 切除のうち 5 例は再切除、2 例はその後の化学療法にて排菌停止し、最終的に治療不成功は 4 例 5 切除。その結果術後 1 年以上追跡死得た 80 例中 76 例で排菌停止、治癒となり治癒率は 95%となった。術後再排菌の関与因子のうち残存肺空洞遺残が重要と評価された。

(d) 迅速 RFP 耐性遺伝子検査の活用

ウェルパック法、MGIT 法で感受性の結果であるにも関わらず臨床的に改善が見られない3症例は RFLP で同一パターンを示し居住地も同じ市内で同一感染源と推定される例であったが、ジェノスカラーで S4 欠損の RFP 耐性であった。同様の経過を示した他症例は S1 欠損、S2 欠損であった。

(e) MDR 菌の分子疫学：

MDR 菌で RFLP 法、Spoligotyping 法でクラスターを形成する強毒株が存在することを見いだした。九州地区、四国地区、関東地区の MDR 菌株が遺伝子タイピングで一致し、また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った。

(f) MDR 患者の個体側の原因遺伝子解析

MDR 患者末梢血 80 例を解析し、コントロール群（健常人対照者と薬剤感受性結核）と比較し NRAMP1 の SNP パターンに違いが認められる結果を得た。

(g) MDR 患者の新治療法の開発

MDR 患者では granulysin 蛋白発現の低下が示唆された。さらにこれらの Tg マウスを作製した。その結果生体内結核菌数の低下が認められた。

(7) 小児結核の予防方策及び診療システムの確立：

(a) 小児活動性結核における QuantiFERON TB-2G (QFT) 使用成績の検討

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た。

(b) 小児を対象とした結核感染診断における QFT 反応性の検討：

0 歳、1~2 歳群では結核発症が確認された例を除いて QFT 陽性例を認めなかった。一方、3 歳以上の QFT 陽性率は推定感染率とほぼ同等の陽性率を認め、特に 13 歳以上の健診例では 60% を超える例が陽性を呈した。これらの結果より、

①乳幼児を対象とした LTBI 診断における QFT の感度は低いことが示唆された。

②中学生以上については成人例と同様に QFT に基づく感染診断が妥当であると考えられた。

QFT と T-SPOT の比較は、QFT では 0、1、2 歳の各群で陽性例は見られなかったのに対して T-SPOT では 1 歳群を除いて各年齢群で 20%~40% の陽性例が認められた。

(c) コッホ現象対応指針作成

考案した Grade を利用してコッホ現象を疑われた症例の局所所見の経過を検証した。

「直後型」：BCG 接種 1 週間以内の反応が grade3 以上であり、経過中軽減することなく、本来出現する局所反応は出現しないか、出現しても直後の反応が強い。「非直後型」：BCG 接種直後より接種 12 日以後に出現する本来の反応の方が強い。「非特異的型」：直後の局所反応が強く出現しても数日で改善し、本来の反応の方が強く見られる正常あるいはコッホもどきと考えられる、の 3 パターンがあるように考えられた。そのうち、「直後型」「非直後型」を示すものがコッホ現象と考えられる。

これら疑い例への対応指針を作成しパンフレット“コッホ現象への対応”にまとめ、

大都市部保健所に配布した。

(d) 大阪小児結核症例検討会:

小児結核の事例検討より、感染源の受診の遅れ、感染源患者に関する情報収集の遅れ、乳児の特殊性を考慮しない不適切な接触者健診実施時期の設定、BCG ワクチン接種に伴う副反応事例（その可能性を疑った精査の必要性）、養育姿勢に課題を抱えた家族への服薬援助、有症状例に対する診断の遅れ、接触者健診でLTBIと判断された例に対する治療適応判断、医療機関における結核に対する認識の低さ、重症新生児結核症例受け入れ可能な医療機関選定の難しさ、等の多くの課題・問題点が明らかとなった。

(e) 大都市部における小児結核発生状況に関する検討:自治体において2000年以降順調に減少する傾向を示している。一方で、①成人感染源症例の“受診の遅れ”や“診断の遅れ”に伴う小児の感染・発症、②中学生を中心として有症状受診例では診断が遅れ、③結核高蔓延地域からの外国人のケース等の課題も指摘された。

(f) BCG 皮膚炎・骨炎症例に関する調査:

予防接種副反応報告による症例の推移では、平成11年には皮膚病変は4例だったが、その後不規則ながらも増勢を示し、平成14年以後は急速に増加した。平成15～17年度の報告件数は年平均で13.3件であり、これはそれ以前の年平均2.0件の6倍強に相当する。また平成15～17年度の報告が平成14～16年度の接種から発生したとすると、発生率は100万対9.3、0～3歳に限定すると11.7となる。なお、この間腋窩リンパ節腫大も平成15～17年報告の年平均は53.0件で、それ以前の45.8件よりもやや増加したが、その幅は皮膚病変ほどではない。

皮膚病変の接種時年齢は全58例中、50例(86%)が0歳であるが、1歳5例、2歳1例、4歳を超える者も2例あった。接種後病変発生までの時期を見ると、全体の28%が1カ月以内に、また85%(累計)が2カ月以内に発生している。残りの15%がその後半年間に発生していた

骨炎は接種年度が1996年～2006年であった報告例は12施設20症例について返信され検討が可能であった。毎年度1～4例のBCG骨炎症例が報告されており、これはこれまで推測されてきた発症頻度(接種10万例対0.1例未満)に比して高かった。接種時期は生後3カ月が2例、生後4カ月が14例と乳児早期での接種例がほとんどであった。接種後、骨炎症状出現までの期間、罹患部位、初診時症状・所見などは1980年代にBCG骨炎が多発したスウェーデンやフィンランドから報告された内容とほぼ合致していた。

(g) 文献調査:医学情報データベースの検討では、テーマはDOTSの方法、予防投薬の検討、併用薬剤の検討、リンパ節結核の治療、結核性髄膜炎の治療であった。DOTSの成績は良好であったが有害事象は多い傾向にあった。

(8) HIV 合併結核:

(a) HIV 感染者への潜在性結核感染の診断と治療の方針

HIV感染者への潜在性結核感染治療は「接触が濃厚であった場合のみ行う」が133施設、「接触した結核患者が喀痰塗抹陽性の場合に行う」が107施設、「QFTが陽性の場合に行う」が62施設であった。

結核発病リスクの評価は頻度の高い順に、胸部単純エックス線176施設、問診135施

設、胸部 CT 写真 84 施設、QFT52 施設、ツベルクリン検査 36 施設、血清検査 5 施設であった。

(b) 全国入院患者における HIV 合併率調査：

全 278 施設中グループ 1 から 7 施設、グループ 2 から 48 施設が参加し、全体としての参加可否の回答率 26.6%、調査への参加率 19.4%、最終結果報告率は 72.2%であった。

2007 年と 2008 年の結果を合計した研究に同意して参加した症例は 517 例で、対象施設における調査期間で補正した結核患者中の HIV 陽性率は 0.37%、同じく首都圏の病院では 0.65%であった

(c) 全国 HIV 感染合併抗酸菌症アンケート調査：

調査の参加依頼を送った 555 施設中、参加可否の回答率 47.7%、調査への参加率 34.2%、結果報告は 17.4%であった。

2003 年 1 月-2006 年 12 月の期間に抗酸菌症の治療を受けた HIV 感染合併抗酸菌症例は、2009 年 3 月 16 日の時点で全国 33 施設、合計 132 症例の報告があり、結核症は 105 例 (79.5%)、非定型抗酸菌症は 27 例 (20.5%)であった。

結核症 105 例全体中、出生国が日本であった症例が 74 例 (70.5%)、日本以外であった症例が 31 例 (29.5%)であった。

HIV 診断が先行したのが結核症例全体で 36.2%であり、依然 HIV 診断が遅れている現状が示唆された。

結核症で何らかの抗結核薬剤耐性が認められたのが 15.5%でそのうち 4 例 (3.1%)が MDR であった。結核症発症前に何らかの潜在性結核感染症治療が行われた例は全く認められなかった。

(9) 長期入院患者調査：

発生動向調査での慢性排菌者は年度末活動性結核患者数に比較して早い速度で減少している。

慢性排菌患者調査では 10 年以上の登録期間になっている患者が 100 名以上となっている。これらの患者は登録時 50 代が最も多く一般の患者より若かったが、経過とともに高齢化しつつある。経過とともに臨床症状、X 線所見、菌検査所見等はやや軽快しているようであるが、薬剤感受性検査では明らかに耐性 (MDR) が増加している。また、薬剤感受性検査が十分に把握されていない問題がある。生活状況では特に手術を受けた患者で呼吸障害が著しい。

オランダにおける公衆衛生上の脅威になる患者は、呼吸器科医→市町村の公衆衛生医→公衆衛生部長→市長と伝達され、市長が隔離命令を発出し、警察が患者を追跡して決められた病院に連行する。一方で市長は検察官に知らせるとともに、患者に弁護士を付ける。検察官から判事に通知され判事が弁護士と呼吸器科医の同席の下で患者に面会し、裁判所命令を決定する。解除は呼吸器科医の助言に引き続き、公衆衛生医が市 (町村) 長に強制隔離の解除を知らせる。

オランダ・ドイツとも法に基づく強制的隔離の対象となる患者は精神疾患、薬物依存症が主であった。

ドイツでは 2008 年 12 月 17 日、「家族事件及び非訟事件における手続の改革のための法律」(家族・非訟事件改革法)¹という

¹ Gesetz zur Reform des Verfahrens in Familiensachen und in den Angelegenheiten der freiwilligen Gerichtsbarkeit vom 17.12.2008, BGBl. I, S.2586 (FGG-Reformgesetz – FGG-RG)

整備法が制定されたのに伴い、感染症予防法第30条第2項第4文の改正が行われた。これによって、法形式的な位置付け及び法技術的な文言の変更等は見られるものの、法的な大枠ないし法的手続の大まかな流れ自体には、実質的な意味での大きな変更は施されなかった。

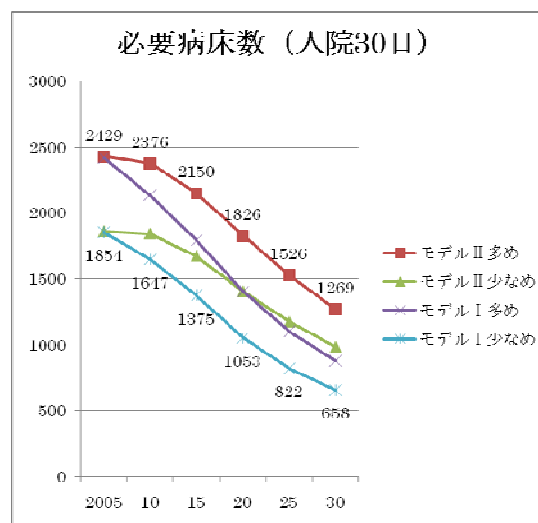
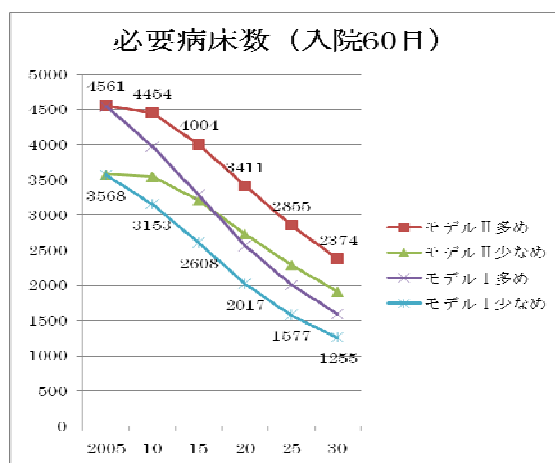
(10)結核病床の今後のあり方(別添吉山報告参照)

(a) 必要病床数の推計

結核患者数の推移予測¹⁾のうち最も可能性の高いモデル(モデル1)での推移および患者数が多く残ると思われるモデル(モデル2)の値をもとに、入院期間60日及び30日に仮定した場合の必要病床数の多め、少なめの将来予測を以下のとおりである。

必要病床数は患者推移の予測数及び入院日数によって大きく変動する。

2005年の都道府県毎の必要病床数は入院期間を60日として、一病棟の病床数を45とした場合、それを下回る府県が半数程度となっている。



(b)病床数調査

回答が得られた病院の許可病床数7506床に対して稼動している結核病床は4902床(64%)とかなり少ない。そのうち、陰圧室は概ね半数の2520病床であった。感染症病床、モデル病床を加えると結核患者を受け入れ可能な陰圧病床は2900床程度であった。この陰圧病床数は北海道東北、北陸、山陰の全県で、すでに、陰圧結核病床数は必要病床数より多くなっているが、大都市圏(南関東、愛知、京都、大阪、兵庫)では、感染症病床の全陰圧室を動員しても、結核患者を受け入れるに十分ではなかった。

D. 考察

(1) 薬剤耐性の調査:

日本におけるXDRは本研究班において豊田らが2006年に国立病院機構のネットワークを介して実施した調査においては新規入院MDR93例中12例(12.9%)占めており、同じく、持続排菌103例中31例(43%)がXDRであった。日本のMDRの率は諸外国と比較して高くないが、MDRにおけるXDRの率は高いようである。この理由は、感染制御、何らかの耐性を持った患者の治

療など種々考えられるが、さらに調査・検討が必要である。

全国薬剤耐性結核調査については検体収集期間を延長した結果、予定していた収集検体数を達成したが、参加施設数は前回の約3分の2と少ない。改正感染症法における病原体管理強化によって保管のための施設基準が設定されたため、分離された菌を即滅菌する施設もあり、MDR 菌の輸送コストが極めて高額であるため、実質上困難になっていることから、全国薬剤感受性検査として不十分なものになった。欧米先進国で構築されているような病原体サーベイランスシステムが必要になっていると考えられる。

2009年2月末に全体の約3分の1にあたる1309例の検査が終了した段階で薬剤耐性はSMを除き有意に減少していた結果は、日本版DOTSの普及等によって薬剤耐性の発生が減少している可能性があるが、検体の輸送の問題等のために過小評価している可能性も考えられる。

(2) 分子疫学的研究：

欧米における結核菌遺伝子タイピングはRFLP法からMIRU(12)あるいはSupply(15)を用いたVNTR法に移行しつつあるが、我が国あるいはアジアに多い北京株での判別性が低いため、我が国に適したlocusの選定が課題であった。

JATA(12)の識別能は集団感染が疑われる事例で同一由来菌であるか否かの判断のためにはほとんど問題がないことが経験的にわかっているが、地域での全数分析にはRFLPと同様の識別能が望まれる。Locusの選定の検討を種々行った結果、安定部位のみでは十分な識別能が得られないこ

とから、高頻度変化部位4-5か所を加えた改良法を用いるとRFLPに同等あるいはそれ以上の識別能が得られることが判明した。東京及び沖縄から得られた菌株で同様の結果であったが、さらにいくつかの地域で検討を行い確認した上で、全国的な展開を図りたい。

(3) 診断技術：

結核菌のDNAを抽出し、特定の領域内の変異の有無によって、抗酸菌種や薬剤耐性を判断することは迅速で精度の高い方法であり、特にリファンピシン耐性に対する*rpoB*変異やピラジナミド耐性に対する*pncA*変異は、限定された一遺伝子内変異に耐性化の大部分が起因するため、非常に有用である。

ダイレクトシーケンス法によって、PCRから塩基配列の解析までを6.5時間内に完了で、精度も高く、薬剤感受性検出法として有用と考えられるが、高価なシーケンサーと試薬が必要である。そこで、これらの問題点を克服するためにPCRによる増幅とラインプローブ法を組み合わせ、より安価でより迅速な遺伝子診断法を開発した。

また抗酸菌種同定法とリファンピシン、イソニアジドといった頻用される薬剤に対する感受性を判断することは、治療効率をあげる上で非常に重要である。しかし、既知のイソニアジド耐性に関わる*katG*、*inhA*、*inhA*のプロモーター領域における遺伝子変異はイソニアジド耐性株60%程度とされていることから、新たな領域を設定して解析を行った。その結果、22種類の新規変異を見出し、既知変異あるいは新規変異を持つイソニアジド耐性菌は97%に達した。この

結果がイソニアジド耐性結核菌の検出率の向上に直結するとは限らず、それぞれの変異の機能を解析する必要があり、有用な変異を取り込んだラインプローブ作成を行っていく。

(4) 精度管理と定点監視体制の確立：

(a) 薬剤感受性検査の外部精度評価

INH と RFP の感度・特異度は平均 95% を超えており、また一致率も全ての薬剤で平均 90% を超えていたことから、総合的には十分な精度と考えられたが、施設によって精度が不十分な場合があり、パネルテストの結果による改善活動が行われることが期待された。外部精度評価の結果を受けて実施した改善活動は精度が高い施設においては行われていた。

今後、外部精度管理制度として定着させるためには、参加するメリットとして認定制度や精度の著しく低い施設に対する何らかの対処法を検討する必要がある。

(b) 人工痰

患者喀痰を利用して検体を作製する場合と異なり、完全な陰性を保証できること、検体間の差異が殆どないこと、あるいは必要に応じていつでも準備することができる点などで優れていることから、今後の精度管理事業への応用が期待される。

(c) 薬剤耐性状況定点観測

定点観測医療機関のデータは 2007 年療研調査と比較すると、主要 4 剤の耐性率が高かった。これは、定点観測対象の医療機関がそれぞれの地域における主要な結核診療施設であるため、紹介等によって耐性患者が集積するバイアスが考えられる。さらに 2007 年療研調査では感染症法の規定上 MDR 菌（三種病原体）の輸送が困難になっ

ており、それぞれの医療機関で分離されても送付されなかった菌株があると想定され、過少評価となっている可能性がある。

(5) 日本版 DOTS：

MDR は重要な対策課題となっている現在、質の高い DOTS の実践を通してこの課題に対応しなければならない

20 年度は先行システムを改訂し、その試用を通して日本版 DOTS の核心である確実な服薬のための患者支援技術の向上とそれを支援する治療モニタリング・評価について検討した。本システム自体は治療情報処理のための一つのツールに過ぎないが、これは具体的な媒体として試用する現場の職員に対して DOTS という服薬支援活動に対する意識や知識を深める重要な機会を提供したと考えられる。

また治療成績の向上という DOTS 事業の目的を考えると、MDR 治療プログラムへの強力な対応が避けて通れない。

これには医療施設のネットワーク化、コンサルテーションシステムの確立、薬剤感受性検査の精度管理の導入等の課題がある。

(6) 薬剤耐性結核の診療システムの確立：

(a) MDR 及び超薬剤耐性結核の全国調査

今回の調査で MDR は高齢者、罹患率の高い地域に多く死亡率も高かったが、2006 年新規では 50% 以上が菌陰性化しており、手術療法も併用されている。

XDR は MDR 全体の 29.1%、持続排菌している MDR では、その 43.3% が XDR という結果であった。宅治療している排菌例 18 例は、患者側の入院拒否が最大の理由で、自宅隔離を指導・管理している。

(b) MDR 菌株の分子疫学的検討ではクラスター形成率は感受性結核菌株と有意差を認めず、また、3 つの大きなクラスターを含

んでおり、MDR 菌にも伝搬しやすい蔓延株が存在することが示唆された。

(c) MDR 肺結核症の外科療法の検討

MDR 肺結核症に対する肺切除術の治療成績はその合併症も含めて極めて良好で、肺切除術は、より積極的に検討されかつ施行されるべきである。今回の検討の結果、切除の対象は主として空洞性結核病巣であり、小散布性病巣は遺残させても構わないこと、可能であれば耐性薬剤数が増えないうちに切除を行うこと、術前3ヶ月以上の有効な化学療法で菌量の減量を図っておくこと、術後断端瘻、膿胸等の防止目的に気管支断端は筋弁等で被覆しておくこと、術前に喀痰の排菌が停止しても安易に治癒を期待せず、その時こそ切除の良いタイミングであると考えべき事などが示唆された。

(e) MDR 菌株のクラスター形成率は同時期に行った MDR でない結核菌株のクラスター形成率とほぼ同等であった。MDR 菌にも流行株が存在することが示唆された。MD のスーパープレッダー (super-spreader) の発見は結核病床の個室化の必要性を改めて示すものであった。

(f) MDR 患者では NRAMP1 の SNPs パターン(Asn 543 Asp)に違いが認められ、MDR-TB 患者では菌の細胞内処理の違いが関係する可能性が示唆された。

(g) MDR 患者では granulysin 蛋白発現の低下が示唆された。さらにこれらの Tg マウスを作製した。その結果生体内結核菌数の低下が認められた。

(7) 小児結核の予防方策及び診療システムの確立:

(a) 小児を対象とした QFT 反応性の検討:

小児においては QFT 陽性を結核発症の可能性を強く示唆する所見として評価する必要があるが、QFT 陽性を呈さなかった菌陽性例も見られることから、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。

(b) 小児例の感染判断では QFT 検査の反応特性を考慮に入れることが重要である。すなわち、年齢や基礎疾患、BCG 接種歴、感染源の病型と排菌の程度、接触状況、周囲の発病・感染者の出現状況などを総合的に勘案してリスク評価を行ない、①乳幼児・学童に対してはツ反を優先して、②中学生以上に対しては QFT を優先(必要に応じてツ反を併用)して感染判断を行う姿勢が適当である。さらに発症の可能性も念頭に胸部画像所見を慎重に検討する必要がある。

上記の検討結果を基に“小児結核感染診断における QFT-2G 使用指針” 試案を作成した。

2種の IGRAs (T-SPOT と QFT) の反応性を比較では、T-SPOT が QFT やツ反に優る良好な感度を有することを期待させる反面、特異度が低い可能性も憂慮される。今後、検討対象例を増やすと共に、T-SPOT 陽性例からの発症の有無の追跡や感染源との接触歴を有しない乳幼児群における T-SPOT 反応性の検討も必要である。

(c) BCG 接種後1週間以内の局所反応が grade3 以上であり、かつ経過中に反応が减弱しない場合にはコッホ現象の可能性が考えられるため、BCG 接種後遅くとも2週間

以内にツベルクリン検査を実施すべきであると考えられる。

(d) 小児結核症例検討会

症例検討会の定期開催により、①小児結核症例共通の問題点を明らかにできた、②小児結核発症例をアピールする機会となった、③小児 LTBI の適切な診断と治療完遂の重要性を伝える機会となった、④自治体や医療機関を超えた小児結核に携わる医療・保健関係者の横のつながりを構築することができた、等の成果を上げている。これらの成果は、(e)小児結核発生状況に関する検討と合せて直接的、間接的に小児結核患者数減少につながっているものとする。

(f) BCG 皮膚炎・骨炎症例

BCG 骨炎症例のアンケート調査によって骨炎症状出現までの期間、罹患部位、初診時症状・所見などは1980年代にBCG骨炎が多発したスウェーデンやフィンランドから報告された内容とほぼ合致していた。また、増加傾向は未熟な乳児早期での接種例が急増したことの影響が強く疑われた。骨炎は長期の抗結核剤服用と外科的治療を要する重篤なワクチン接種後副反応であり、正確な発生頻度評価と増加要因の解明が強く望まれる。

(8) HIV 合併結核：

今回の調査では、菌陽性患者との接触があったと考えられる場合の潜在性結核感染治療の方針については、接触が濃厚であった場合のみに行うが72%、次いで接触した結核患者が喀痰塗抹陽性の場合に行うが58%で高かったが、佐々木らの調査では、HIV合併結核の168例中42例(25%)がHIV感染診断先行例であり¹⁾、HIV感染者への結核

発病予防の是非を検討する必要があることを示唆している

全国入院結核患者 HIV 感染合併調査では、首都圏に属する施設では比較的高い回答率・参加率が得られたものの、全国平均参加率は20%に届かず、効率性から考えると今回の調査に参加した施設を定点調査を行う方が望ましいと思われる。

対象施設における調査期間で補正した結核患者中の HIV 陽性率は0.37%であった。2007年から開始された登録患者情報システムにおける HIV 合併率は0.2%とされているが、これは不明の数も分母に含められていることを考慮すると本調査の合併率はこれと整合する範囲と考えられる。

全国 HIV 感染合併抗酸菌症アンケート調査では、参加との回答率が47.7%あったが、実際に症例として報告を頂いたのは33施設に限られており、症例が集中していた施設があることが認められた。

エイズ診断が先行して次いで結核菌症が診断される割合は出生国日本群で37.8%、出生国が外国群で32.3%と、まだ高いことが示唆された。結核菌症の診断の契機としては「有症状受診」が80%を占め、いわゆる「いきなりエイズ」症例が多いことが推察された。

HIV 診断が先行した早期発見例で潜在性結核感染症治療 (INH 予防投与) が行われた症例は認められなかった。国際的に WHO が提唱する Three I's (Intensive case finding, INH preventive therapy, Infection control) が推進されていることから、潜在性結核感染症の診断・治療は重要検討課題と思われる。

(9) 長期入院患者調査：

発生動向調査での慢性排菌患者数は近年減少しており、日本版 DOTS の普及が役立っているものと考えられ、今後とも減少を続けるものと期待される。入院したきりになっている患者も 100 名程度おり、QOL の点から問題である。感染予防措置については、家族とも面会も避けている人がいる一方で、全く感染予防措置をとっていない患者もあり、これらの慢性排菌患者に対する人権と感染予防のバランスをとった指針を検討する必要がある。

オランダ、ドイツでは強制隔離施設及び患者の人権にも配慮した制度及びが整備されており、感染性があつて入院に従わなくて公衆衛生学的な脅威となる患者がこの制度の下に入院していた。対象となる患者はほとんどが精神疾患あるいは薬物中毒であった。しかし、ドイツではこの制度があることによって、入院を拒否する患者でも必要な場合には病院に入院するようになる。わが国においても、このような施設及び制度の整備を計る必要があるものと考えられた。

薬剤耐性患者に対する強制隔離等の措置の必要性は、(a)前提として、立法上も制度運用上も、人身の自由や医療の場面における自己決定権は非常に強く尊重されるべき権利であるという認識がある。その上で、(b)公衆の安全・健康を守る必要性が高いという観点もまた重視されるべきであり、(c)その結果、一部の患者が自由を制約されることはやむを得ないと解されるとしても、かかる強制措置は、それが必要最小限度にとどまること等、厳しい規律の下でのみ正当化されるものであるし、当該措置の前後においては、裁判手続を含む慎重な手続保

障が必要不可欠であると解されていた。

わが国における制度設計及び運用を構想する際にも、これら(a)~(c)は非常に参考になる視点である。

ハンセン病問題に関して、国の誤った感染症対策によって著しい人権侵害が存在したことは忘れられてはならない。一方、公共安全という観点から、感染性のリスクを、誰がどのような手続を経て、いかなるレベルで判断・認定するかという問題がある。感染まん延のおそれや退院の遅延などの深刻なデメリットにつながるおそれがあり、科学的合理性と社会的合理性とをいかに調和できるか、という視点からの議論が必要となってくる。

わが国にも、一定の法律関係に関する事項につき裁判所が通常の訴訟手続にはよらず、簡易な手続で処理をして公権的な判断をする事件類型が存するが、このような事件は多様化しており、最近、同法の改正に向けた議論が始まったところでもある

患者の手続的な権利保障のあり方をめぐっては、今後も海外の事例等も参考にしつつ、多様な観点から議論をする必要があると思われる。

(10) 結核病床の今後のあり方

病床予測では今後とも必要結核病床数は減少を続ける見込みであるが、患者予測数とともに入院期間によって大きく変動する。患者の人権、QOL、医療費の観点から、入院期間は科学的な根拠に基づいて感染防御が確実に行われる範囲で可能な限り短くすることが望ましいが、今後の病床数を決める観点から、新技術・知見に基づく入退院基準を早急に検討する必要がある。

2005年の都道府県の必要病床予測からは、

通常1病棟単位の病床数45以下となっているのは半数程度になっており、病棟のユニット化あるいは病床単位で結核病床を設置・運営可能な方向で制度改正を行っていく必要がある。

許可病床のうち実際に稼動していない割合は少なくないが、稼働病床の半分は陰圧室である。北海道、東北、北陸、山陰の全県で、すでに、陰圧結核病床数は必要病床数より多くなっているが、大都市圏では、結核患者を受け入れることが難しい陰圧室も含めた感染症病床等の全陰圧室を動員しても、結核患者に十分ではなく、今後とも病室確保の努力が必要である。さらに、地域によっては、患者の医療機関へのアクセスが問題となっている地域もある。医療提供の効率、質の確保とともに患者の医療へのアクセスも考慮に入れながら、感染防御を確実に行えるように医療提供体制を再構築する必要がある。

E. 結論

これからの結核対策における最優先課題である耐性結核菌の発生予防、診断、治療法の確立を目的として、薬剤耐性の実態調査、薬剤耐性の分子疫学的研究、薬剤耐性の診断技術の開発、精度管理と定点監視体制の確立、耐性結核予防のための保健所・主治医連携システム、患者支援システムの策定、耐性結核の診療システムの確立、小児結核の予防方策及び診療システムの確立、日本の HIV 合併結核、結核病床のあり方に関する研究を行い、対策の推進に大いに役立てられる成果を挙げる事ができた。

<参考文献>

1) 大森正子、吉山崇、石川信克、日本の結

核蔓延に関する将来予測, 結核
2008;83:365-377、

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし (今後、予定)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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