

I 総括研究報告

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

研究代表者： 石川 信克 財団法人結核予防会結核研究所 所長

研究要旨

我が国の結核医療は、近年結核患者数の漸減とともに、結核病棟の維持が経営的に困難化し、一方、結核臨床経験の減少による結核医療の質低下が危惧されている。またこれと同時に結核罹患構造も変化しつつあり、近年では結核患者は高齢者・社会的弱者・外国人・特殊な合併症をもつ者などの特定集団へ偏在する傾向を見せている。これら低まん延化への移行や罹患構造の変化への対応と、これらに即応した新たな疫学及び病原体サーベイランスの開発は、今後本邦の結核対策運用上中心的重要性をもつ。本研究は、低まん延化や罹患構造の変化に対応した効果的な結核対策の構築と実施の方法を明らかにし、諸方策の根拠を提供する目的で行われた。具体的には、①菌バンク機能の活用及び病原体サーベイランスの構築、②医療機関からの病原体サーベイランス、③低まん延地域における患者発見・予防方策、④低まん延状況にける適正医療の確保、⑤罹患構造の変化に対応した医療のあり方、⑥罹患構造の変化に対応した疫学的サーベイランスの運用、⑦対策評価の方法とその活用、⑧罹患構造の変化に対応した対策実施体制整備、⑨リスク集団への効果的な対策のあり方をテーマにした。研究方法は、文献的考察、先進諸外国とのシステム比較や現地視察、発生動向調査データの分析、算定モデル作成による理論的な解析、アンケート調査、登録患者の再調査、結核菌の分子疫学的解析、ワークショップ、現地視察、などによった。研究は全体的に順調に行われ貴重な諸知見を得ることができた。

「菌バンク・病原体サーベイランス研究」では、臨床分離株と付随情報を収集し、衛生研究所を基にした地域レファレンス機能の結核への応用について検討を行い、兵庫県の分離結核菌について結核病原体サーベイランスを開始した。「医療機関病原体サーベイランス研究」では、国立病院ネットワークでの臨床分離株の遺伝子タイピングを施行分析し、大阪の臨床分離薬剤感受性株の分子疫学的分析を行い、外来性結核菌侵入早期検出を目指した研究を行った。「患者発見・予防対策の研究」では『接触者健康診断の手引き』を改訂し質疑応答集を作成した。また山形県の結核患者を分析し早期診断と院内感染対策への提案を行い、集団感染事例分析により低まん延移行期での「院内感染対策ガイドライン」の作成準備作業を行った。「適正医療確保の研究」では、治療中断者とモデル病床に関する全国調査結果を分析し、結核医療の Quality indicator の試案を作成した。「医療のあり方研究」では、結核病床を持つ病院の医療体制と合併症対応について全国調査を実施し、地域医療連携のための条件の検討をした。また結核医療の基準に関する見解をまとめ解説やガイドラインの作成準備を行った。「サーベイランス研究」では、2020年頃低まん延状態に達することを予測した。結核菌遺伝子分析から住所不定者の結核感染リスクが一般よりも高いことを示した。また対策を強化による患者数・耐性結核の減少の結核対策成功事例を示した。「対策評価研究」では以前の外部対策レビュー試行結果について分析しこれを基に対策レビューを改訂実施し自治体へのフィードバック方法を検討した。「対策実施体制研究」ではノルウェーを視察し低まん延下での国家の結核対策についての知見を得た。「リスク集団対策研究」では、大阪市のホームレスに対する総合的対策のための健診やDOTSの効果を治療結果・罹患率・耐性率の動向で評価し、発病要因および結核菌遺伝子タイピングによる疫学分析を行った。また在留外国人結核の現状も分析した。

<研究分担者>

御手洗 聡

結核予防会結核研究所レファレンス部
副部長(兼)細菌検査科長

坂谷 光則

国立病院機構近畿中央胸部疾患センタ
ー院長

阿彦 忠之

山形県健康福祉部次長(兼)衛生研究所長

伊藤 邦彦

結核予防会結核研究所臨床・疫学部長

重藤えり子

独立行政法人国立病院機構東広島医療
センター感染症診療部長

大森 正子

結核予防会結核研究所臨床・疫学部副部
長(兼)疫学情報センター長

吉山 崇

結核予防会複十字病院第一診療部部长

加藤 誠也

結核予防会結核研究所副所長

下内 昭

大阪市健康保健福祉局医務監(兼)大阪市
保健所保健主幹

A. 研究目的

我が国の結核発生状況は未だ中まん延状態にあるとは言え、近年緩やかな結核罹患率減少を見ている。結核患者数全体の減少は、結核病棟制度の維持を徐々に困難なものとしており、一方では一般臨床医間での結核臨床経験の減少による結核医療の質低下が危惧されている。また患者数減少と同時に結核罹患構造も変化しつつあり、近年では結核患者は高齢者・社会的弱者・外国人・特殊な合併症をもつ者などの特定集団へ偏在する傾向を見せている。これら低まん延化への移行や罹患構造の変化への対応と、これらに即応した病原体サーベイランスを含む新たなサーベイランス手法の開発は、今後本邦の結核対策を効果的に運用していく上で中心的重要性をもつと考えられる。

本研究は、将来的な低まん延化や罹患構造

の変化に対応した効果的な結核対策の構築と実施の方法を明らかにし、諸方策の根拠を提供する目的で行われた。そのために以下の課題を追求した。

1. 「菌バンク機能の活用及び病原体サーベイランスの構築」については、結核菌に関する病原体サーベイランスシステムを構築することを目的として、衛生検査所と地方衛生研究所のシステム構成上の可能性を検討し、併せてこれを集約する施設としての結核研究所結核菌検査・保管施設の有用性等を検討する。

2. 「医療機関からの病原体サーベイランス」については、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）を活用した病原体サーベイランスの有用性について検討し、また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を行う。

3. 「低まん延地域における患者発見・予防対策」については、山形県（2007年罹患率=11.9）を対象とした、結核患者の発見の遅れなどの実態を解明し、低まん延状況での患者発見方策（接触者健診を含む）や予防対策の見直しに関する提案づくりを目的とした調査研究を行なう。

4. 「低まん延状況にける適正医療の確保」では、医療の質の実態と測定に関する調査研究・医療の質確保の観点から見た治療中断要因と治療上の強制力に関する研究・結核病床ユニット化の問題点に関する調査を行う。また低まん延下において一層の推進が必要とされる予防内服診療の質向上に寄与する調査研究を行う。

5. 「罹患構造の変化に対応した医療のあり方」では、合併症を持つ結核患者の診療を調査し今後の結核病床整備のあり方を検討し、また一貫した標準的な医療の提供を目的として地域連携パスの作成を目指す。

6.「罹患構造の変化に対応したサーベイランスの運用」では、新結核患者登録者システムによる罹患構造の解明を行い、罹患構造の変化に対応した結核対策の評価方法とその際のサーベイランスの運用活用方法について検討する。また大都市保健所と共同で結核対策を推進しその事業結果を評価する。さらにこれらを踏まえ世界の結核対策評価方法も検討し、サーベイランスを活用した結核対策評価法について検討する。

7.「対策評価とその活用」では、既に試作されている自治体結核対策のレビュー方法試案をこれまでの経験に基づき改変し、実地で試行する。

8.「罹患構造の変化に対応した対策実施体制整備」では、低まん延下における効果的な対策実施のための具体的な方法を示し、欧米先進国のような低蔓延状況下における問題を想定しながら我が国に即した対策を導き出すための知見を収集する。また結核研究所における専門家研修終了者を対象として、結核専門家のネットワーク構築を最終目的とした研修や調査を行う。

9.「リスク集団への効果的な対策のあり方」では、大阪市等の大都市におけるホームレスや在留外国人等のリスク集団での結核患者の早期発見および治療支援を効果的に実施する方法を検討する。また VNTR による感染経路の分子疫学的解析および接触者健診での利用について検討する。

上記以外にも、いくつかの課題に対し、補完的な協力研究を行う。

B. 研究方法

1.菌バンク病原体サーベイランス構築

1)結核菌検査・保管施設の活用

結核研究所の結核菌検査・保管施設（通称：菌バンク）運用による有用性や効率的運用等を検証する。

2) 病原体サーベイランスシステム

全国から結核菌検査を受託している民間

衛生検査所（株式会社ミロクメディカルラボラトリー）における薬剤感受性検査データを収集し遺伝子タイピング等の情報を集約するシステムを検討する。

また地方衛生研究所のネットワークを基盤とした病原体サーベイランスの地域レファレンス機能の結核への応用について検討する。具体的にはモデル地域を設定（兵庫県立健康環境科学研究センター）し、薬剤感受性検査や遺伝子タイピング有用性の検討を行う。同時に同県内の新登録患者から分離される結核菌について、薬剤耐性株の頻度や抗結核薬に対する濃度分布を調査し、さらに、薬剤耐性株の遺伝子変異との関連性を調べる。

2.医療機関病原体サーベイランス

1) 病原体サーベイランス

既に収集した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収集し、遺伝子タイピング解析を行う。

2) 薬剤感受性結核菌の分子遺伝学的解析

Supply 等が提唱した 15 optimized MIRU-VNTR を行う。

3.患者発見・予防対策

1) 山形県の新登録結核患者の調査

2005～2007年の3年間の菌陽性肺結核新登録患者全員を対象に、背景因子・発見方法・発見の遅れの要因を調査する。さらに結核鑑別診断の際に参考となる「結核発病の背景因子」について、1988～1989年の2年間の新登録患者と、2002～2004年の3年間の新登録患者とを比較することにより、最近の背景因子の動向を分析する

2) 接触者健診の技術的事項

本研究分担者等による先行研究の成果として既に発表されている「改正感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き」を山形県衛生研究所のホームページ上で公開して質問を募集し、これを基に質疑応答集

(Q&A)を作成する。

4.適正医療の確保

1) 医療の質の実態・測定・改善

結核医療の質（Q療の質の実態調査する。また医療の質をOCC: Quality of clinical care）を測定/モニタリングするためのQI（Quality indicator）を開発し、これにより保健所を通じて結核医改善させる上での結核診査会機能を調査する。またノルウェーの結核対策状況視察による低まん延下での結核医療確保策を検討する。

2)治療中断要因と治療上の強制力

保健所を対象とした治療中断者全国調査し、特に医療の質確保の観点から分析する。また治療に協力的でない患者に対する法的強制力の必要性やその具体的内容要件について、文献調査を行う。

3)結核病床ユニット化の問題点

厚生労働省事業によるモデル病床の全国実態アンケート調査し、一般病院における結核診療の可能性と問題点について、特に医療の質確保の観点から分析する。また米国における結核医療の一般病床への移行過程について文献的調査を行う。

4)質の高い予防内服診療

20歳以上の成人に対するINH単独および3HRの安全性を前向きおよび後ろ向きに評価し、副作用出現時の対処法を明確にしガイドライン案を提示することを最終目標とする。

5.医療のあり方

1) 合併症を持つ結核患者の診療

結核病床を有する医療機関を対象とした、郵送によるアンケートを行い、広汎な合併症に対する対応の可能性を調査する。

2) 地域連携パスの作成

地域連携パス標準化モデルの開発ステップ（厚労省ホームページ参照）に従い、共通認識の形成・サービス提供の現状確認や課題の明確化・アウトカムの想定（パス活用による効果や評価指標）・関連資源の体系化等につ

いて検討し、パス試案作成する。最終的には、使用者の意見聴取等により試行・結果評価・試案調整を行う。

6.サーベイランス

1) サーベイランス情報の分析

サーベイランス情報を用いて罹患構造の変化を把握分析する。2007年からの新システムから初めて明らかになるリスク要因や薬剤感受性検査結果について、情報の信頼性や妥当性を検討し、薬剤耐性率を明らかにする。また新システムでのコホート法分類による治療成績を提示するとともに判定の妥当性と成績の解釈上の留意点について検討する。

2) 対策評価

2.1) 都市部DOTS事業の推進と成果

新宿区において、ハイリスク者結核検診の検証を行い、DOTS拡大による治療成績・再治療率・薬剤耐性率の推移を検討し、DOTS事業を客観的に評価する。

2.2) サーベイランスによる結核対策評価

文献調査、事例研究、アンケートに加え、WHOと大阪市の対策評価のあり方を比較検討する。サーベイランス情報を用いた結核対策活動評価図の、全国版・都道府県・政令指定都市版を作成し、学会で配布するとともにホームページに日本語版・英語版を掲載する。また全体的な対策評価のあり方をスキーマで示す。

7.対策評価

自治体の結核対策評価について、国の結核対策レビュー（WHO）等の文献を精査し日本での適応妥当性や内容について検討する。担当研究者がこれまで行った大阪市に、その影響について尋ねる。また、新たな検討を江東区で行い、その問題点を検討する。

8.対策実施体制整備

1) ノルウェースタディーツアー

これまでの欧米へのスタディーツアーの成果を踏まえて、ノルウェーの結核対策に関する情報を収集分析する。

2) 結核専門家のネットワーク構築

研修修了者の研修とワークショップを行い、評価及びアンケート調査を実施する。

9. リスク集団への対策

1) リスク集団での結核早期発見治療支援

大阪市あいりん地域を中心にリスク集団での検診の充実や様々な治療支援を行い、その効果を分析する。また 2007～2008 年の患者登録記録から大阪市在留外国人結核の動向や種々の特性について調査し、名古屋市ホームレス外国人結核の動向について、2001～2006 年の結核発生動向調査の結果を分析した。

2) VNTR による分子疫学的解析

大阪府の日雇い土木作業事業所における集団感染事例で VNTR 分析を行う。また大阪府、大阪市、神戸市、名古屋市において核感染の分子疫学分析を行う。

その他各分担研究者がカバーできない課題については、協力研究という形で補完した。

C. 研究結果

1. 菌バンク病原体サーベイランス構築

1) 結核菌検査・保管施設の活用

病原体輸送このコストの計算結果では、療研サーベイ(医療機関で分離された抗酸菌を一定期間保管した後結核研究所まで運搬)では多剤耐性(MDR)以外では 1 検体あたり約 139 円であったが、MDR (三種病原体)では 1 株あたり約 41,610 円であった。ミロクメディカルラボラトリーから非 MDR 結核菌では、専門業者を依頼した場合 1 株あたり約 104 円だが、MDR を輸送する場合は 1 株あたり 14,661 円となった。他の例では、MDR 株の場合に 311,540 円の輸送費用を計上したのもあった。

今回新設された結核菌検査・保管施設としての研究実績は未だないものの、これまで収集した結核菌株を用いることにより、日本国内での標準的 VNTR 法の開発や日本国内 MDR での二次抗結核薬や Rifabutin の効果の

評価、*M. bovis* 感染頻度、Solid Phase Line Probe assay キットの精度評価などを実施している。今後異なる結核菌株間の毒性比較も実施する予定である。

2) 病原体サーベイランスシステム

2008 年 4 月～11 月の 8 ヶ月間に抗酸菌培養としてミロクメディカルラボラトリーで 43,911 件の検査が実施されている。培養陽性率を 9.5%と推定した場合年間約 6,257 件の抗酸菌が培養され、うち約 2,400 株が結核菌と推定されるが、そのうち約 1,400 株は依頼元から薬剤感受性検査の依頼がない。これらの株について重複を除外し、275 件について追加の感受性検査を実施した。検査結果が既に報告された検体は 907 件であった。既治療・未治療を全て含めた未区分データであるが当該期間において INH 耐性 55 株(6.1%)、RFP 耐性 13 株(1.4%)、SM 耐性 59 株(6.5%)及び EB 耐性 5 株(0.6%)が分離されていた。これらの比率を 2002 年に結核療法研究協議会(療研)が実施した全国薬剤耐性調査の結果と比較した場合、INH、RFP、SM については有意な差はなかったが、EB について検査センターデータが有意に低かった($p=0.008$)。また、MDR についても同様($p=0.046$)であった。また地域別・薬剤別の耐性頻度では、EB ($p=0.0031$)以外に地域間での耐性率の差はなかった。

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を例に検討を行った。2007～2008 年度の期間に、兵庫県内の健康福祉事務所で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、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、ま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。

2. 医療機関病原体サーベイランス

1) 病原体サーベイランス

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）で当近畿中央胸部疾患センターに薬剤感受性結核菌株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。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、遺伝子タイピング解析を行っている。

2) 薬剤感受性結核菌の分子遺伝学的解析

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。

また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。

3. 患者発見・予防対策

1) 山形県の新登録結核患者の調査

2005～2007 年までの 3 年間の菌陽性肺結核新登録患者のうち 70 歳以上が 65.5%、80 歳以上の超高齢患者が 42.4%であった。

患者発見方法では、高齢者ほど健診発見例が少なく(80 歳以上で 1 割未満)、60 歳以上では「その他」の発見方法（結核以外の傷病で受診中等）が 2 割以上を占めた。健診発見割合は 40～59 歳で 39%、39 歳以下で 45%

であった。有症状受診発見例では各種健診発見例よりも喀痰塗抹陽性が多かった(62.2% vs.37.0%)。

有症状受診での「受診の遅れ」は 59 歳以下で大きく、「診断の遅れ」2 ヶ月以上の割合は 70 歳代でやや高い。結核発病の高危険因子の認識不足が示唆される例が散見された。医療機関を 3 ヶ所以上受診後に診断された者は 8%であった。

39 歳以下の結核患者について、分子疫学を含む疫学調査記録を分析した。高まん延国からの移住や塗抹陽性結核患者との接触歴等、最近の結核感染を疑う者は全体の約半数であった。RFLP 分析により集団感染事例の一部と判明した例もあった。一方感染源不明の者も約半数いたが、医療福祉分野の従事者など、施設内感染を疑い得る事例があった。

診断前に病院や介護保険施設などに入所中の者は、菌陽性肺結核患者全体の 23.7% (80 歳以上で約 30%)、介護保険サービスを利用中は約 2 割 (80 歳以上では 35.2%) であった。

結核発病の危険因子状況では、59 歳以下の患者でも 3 割以上、70 歳代では 65%が何らかの高危険因子を有していた。2005～07 年と比較した場合高危険因子保持者の割合は増加傾向にあった(43.7%→49.1%)。寝たきり等が長期化して明らかな低栄養状態のもとで結核が発病したと推定される例も増加傾向を認めた。

80 歳以上では、診断後 1 ヶ月未満の死亡が 21%、3 ヶ月未満の死亡が 31%であったが、死亡には結核以外の疾患を死因とする場合を含んでいた(1 ヶ月以内死亡例 30 人中結核死亡は 57%、他は他疾患や事故等)。

2) 接触者健診の技術的事項

改訂第 2 版『接触者健診の手引き』への質問等が数多く寄せられたため、質問を分類・整理し、回答内容を検討した結果を質疑応答集 (Q&A) にまとめた。

4. 適正医療の確保

1) 医療の質の実態・測定・改善

QI に関する試案を作成した。ターゲットを process index に絞って試案作成し、臨床医らと議論を行った(ノルウェーの結核対策状況視察に関しては分担研究者加藤誠也報告書を参照)。

2) 治療中断要因と治療上の強制力

収集されていたデータを分析し論文にて発表を行った。一番頻繁に中断要因として挙げられるものは副作用以外の診断治療に対する不信感や思い込みであった(51.8%)で、他に副作用に関連した要因も 20%に見られ合計で「副作用を含む診断治療に対する不信感や思い込み」は約 2/3 に見られた。他方で行方不明者も多く、なんらかの法的強制力は必要と思われたため、これに従い医学および英米法学の予備的分調査を行った。

3) 結核病床ユニット化の問題点

既に収集されていたデータをさらに分析し、論文にて発表を行った。また米国における結核医療の一般病床への移行過程について文献資料を調査収集した。

4) 質の高い予防内服診療

研究プロトコルを作成した。

5. 医療のあり方

1) 合併症を持つ結核患者の診療

有効回答 73 施設について解析した。他の専門診療科の存在を必要とする合併症(出産・腎透析・心筋梗塞。徘徊認知症等)を持つ結核患者への対応では、多くの施設が合併症によっては対応不能であり、実際に対応している施設でも万全な対応とは言えないと認識している施設が多かった。自施設で対応できない場合の紹介先では、全体的には他の結核病床を持つ施設が多いが、依存症と徘徊はモデル病床に移送されることが多く、腎透析、急性心筋梗塞、耳鼻科・眼科緊急症、出産は一般病院も紹介入院となっていた。紹介先は他府県になることがある施設や、移送に 1 時間以上かかることがある施設も多かった。他に様々な自由意見が寄せられた。

2) 地域連携パスの作成

モデル地区として尾道市を選定し、広島県結核地域連携研究会を立ち上げ、結核の治療に関するパスを中心に、患者家族への説明文書も含めた、以下の連携パスを作成した；①結核診療：疑いから診断、診断時の届け出と入院依頼先等、②治療選択パス：自施設で治療を行う場合の regimen の選択基準を記載、③治療パス：標準治療 A、標準治療 B、その他の治療について開始から終了までの治療と検査、届け出等の手続きを含むスケジュール及び経過表、④入院時説明：入院を勧めるときの患者および患者家族用説明文書、⑤外来治療開始時説明：外来治療を開始する場合の患者向け説明文書、⑥結核の感染防止とその後の対策について：主として家族向けの説明文書、⑦治療終了時説明：治療終了に際して、その後の注意点等を記載。

6. サーベイランス

1) サーベイランス情報の分析

これまでのサーベイランス情報を用いて罹患構造の変化を分析し、また新システムでの新たなサーベイランス内容について検討した。その結果様々なことが明らかになった；

ホームレスが集中する地区を持つ地域では、高齢者よりも 55-59 歳男性結核数が極端に多い。潜在性結核感染症治療者数は 0-4 歳で最も多く、20 歳未満では新登録結核患者数より潜在性結核感染症治療者数の方が多かった。65 歳以上の高齢者結核罹患は 2007 年で全結核患者数の 55.7%で、罹患率の減少は若年者で速く高齢者で遅い傾向にあった。80 歳以上では、罹患数は横ばい状態であった。外国人の割合は拡大を続けてきたが、2007 年は 3.5%で前年の 3.8%より 0.3 低下し、新項目である出身国国名で最も多いのは中国次いでフィリピンであった。大都市では 20~30 歳代を中心とした外国人や、50 歳代を中心とした特に男性の生活困窮者の問題が大きい。大都市の中でも、過去に結核まん延度が高く現在経済的困窮者や結核高まん延国出身の外国人が多い都市では罹患率は高かった。2007 年から医療職の区分が「看

護師・保健師」、「医師」、「その他医療職」の3区分となったが、その結果特に若い年齢の看護職からの結核発症数が多く、20-54歳女性の結核患者の5~8人に1人が医療職であった。

2007年は、新システムから核酸増幅法のみ陽性も菌陽性としたが、この結果肺結核中菌陽性の割合は73.4%から81.3%に拡大した。

2007年にHIV感染が報告された数は男性51名、女性7名であった。35-39歳が16名で最も多く、次いで40-44歳の15名であった。糖尿病合併は男性60-64歳で25.1%、女性では70-74歳で16.0%と最も大きかった。

2007年から薬剤感受性検査結果の情報を収集しているが、全国的に培養結果(や感受性検査結果の把握が悪い(それぞれ65%以下、40~50%程度)の把握は不良でデータ精度に問題を残していた。

1987年から2007年にかけて、80歳未満全結核でのPZAを加えた4剤処方割合は30.3%から77.0%と大きく拡大し、特に菌陰性者への使用が拡大した。80-84歳でも20%強使用されており、患者の状況に応じて使用可能な者には使用しているようであった。

2007年の年報での新コホート判定では、様々な理由で判定不能とされた者は、喀痰塗抹陽性初回治療者で23.7%、喀痰塗抹陽性再治療者で29.2%であった。判定不明を除いた治療成功率は、初回治療53%、再治療54%と変わらなかったが、初回治療で死亡が多く、再治療で失敗が多いという結果であった。

2) 対策評価

2.1) 都市部DOTS事業の推進と成果

新宿区の日本語学校とホームレス検診での患者発見率はともに有意に低下し、治療脱落率はDOTS実施前17.9%が実施後6.5%に、再治療率は23.0%から7.8%へ、多剤耐性率は1.6%から0.2%へ、その他の耐性率は12.0%から9.7%へそれぞれ低下した。

2.2) サーベイランスによる結核対策評価

結核対策活動について、結核サーベイランス情報から評価することが可能な部分も多

い。大阪市の対策計画ならびに評価の大きな特徴は、評価指標を極力数値化し、出発時点と到達時点の目標値を明確に示したことにあると思われた。活動評価のための指標には結核サーベイランス情報が活用された。その結果サーベイランス情報の精度向上に繋がった。

7.対策評価

前年度までに自治体対策評価の方法を実地に試行した結果、外部方法について若干の変更を行った。また江東区における対策評価の試行結果では都と区の関係について検討が必要であることが示された。

8.対策実施体制整備

1) ノルウェースタディーツアー

低まん延国であるノルウェーの結核対策を、保健医療システム・行政組織・研究機関検査機関とその組織化・サーベイランスシステム・分子疫学や病原体サーベイランスの結核対策への還元・大学病院を含む結核患者を診療する病院・TB Coordinatorの役割・接触者検診の現状などに重点を置いて多角的に視察検討した。強固なサーベイランス・ハイリスク集団への重点的な患者発見方策・強力な治療支援など結核対策の基本従いながら低まん延状態で良好に機能する結核対策が構築されており、わが国の今後の結核対策においても示唆に富む知見が得られた。

2) 結核専門家のネットワーク構築

指導者養成研修修了者ワークショップには修了者98人中32人が参加し、講義は専門家向けの最新の知見が含まれるように配慮し、グループワークではハイリスクグループ・地域における結核対策・医療提供体制・結核分子疫学の将来展望の4グループで検討を行った。アンケート調査では講義内容については概ね良好な評価が得られた。

9.リスク集団への対策

1) リスク集団での結核早期発見治療支援

大阪市あいりん地域の健診では2008年1-12月の健診受診者総数はのべ4633名で結

核患者発見率は1%以上であった。大阪社会医療センターにおける健診では1,221人にレントゲンを行い、その結果結核入院治療17人(全検診者の1.4%)、結核通院治療1人(全検診者の0.1%)であった。

大阪市内におけるホームレス結核患者の集団施設利用では、過去2年間の利用施設で最も割合が高かったのはパチンコ(15%)、ついで映画館(14%)であった。感染リスク高群のうち、約20%が診断日前夜にシェルターに宿泊していた。

患者支援では、あいりん地域の2007年新規登録196名中入院中死亡と転出を除いた136名中、82.4%にDOTSを実施した。従来、若年で早期に職場復帰を希望する者に対する対応が不十分で自己退院の一因ともなっていたため、外来治療を支援する自立支援型のDOTSが活用されることにより多様な患者の要望に応え、中断がさらに減少させることができると思われた。2008年はあいりん地域で発見された結核患者は184名で前年より6.1%減少し、全体の減少率4.0%(1399名から1343名へ減少)よりは大きく、1998年の580名と比べると10年間で68%減少した。

2007-2008年に登録された在留外国人(外国生まれ)結核患者は64名(市登録者全体の2.1%)で、来日後5年以内発病割合は72.1%で全国より高く、6ヶ月未満12.5%、6ヶ月以上1年未満10.9%、2年以内50.8%と来日直後に発病する者が多い。発見方法は医療機関受診67.2%が最も多く、次に定期健診・個別健診29.7%であった。結核菌の疫学遺伝子分析として、11例のVNTR分析で、大阪市の他の患者との一致例はなかった。

他の地域の例として名古屋市の状況も合わせて分析した。

2) VNTRによる分子疫学的解析

大阪府の日雇い土木作業事業所における集団感染事例でVNTRを用いた分子疫学的解析を行い感染経路の把握に有用であった。

また大阪府、大阪市、神戸市、名古屋市における結核感染の分子疫学分析を行った。大阪府ではクラスターを形成率45.0%であった。分析から高齢者の結核発症は最近の感染でなく再燃性が多いが、壮年・若年層ではクラスター形成率が高く大阪府内で最近感染を受けて発症している割合が高いと考えられた。同一住居地域患者を複数含むクラスターは全クラスター中82.9%で、患者住居地域内で結核感染がおこる頻度が非常に高いと考えられた。

大阪市と神戸市の分子疫学分析ではいずれのクラスターも大阪市一般患者、大阪市ホームレス患者、神戸市一般患者で形成されており、何らかの感染経路が存在するものと考えられ、それぞれの地域での患者情報の交換も含めた調査が必要と思われた。

神戸市の分析では、高齢者の感染プールとしての大きさとクラスター形成株出現率の低さ(16.5%)から、感染拡大は高齢者での再燃が引き金になりより若い年齢層で活発に感染拡大が起こったものと考えられた。多次元尺度法でみた、世代別VNTRプロファイルの類似性から、年代の近いグループ間でVNTRプロファイルの多様性は類似する傾向が示され、蔓延している菌株が世代間で異なり、また近接する地域で類似性が高い結果となった。

名古屋市における住所不定者での分子疫学分析では、RFLP法、MIRU(12)+ETR(4)、JATA(12)、JATA(12)+HV4の測定を行った結果、MIRU(12)+ETR(4)法がもっとも高いクラスター構成率を示し、RFLP法とJATA(12)法がほぼ同じ値を示した。JATA(12)法に高分離能を持つHV4を加えると最も低い値を示した。このことから、JATA(12)法は、RFLP法とほぼ同等の識別能を持ち、さらにHV4を加えることによってRFLP法よりも高い識別能を持つと思われた。

大阪の超多剤耐性株のVNTR解析で同一クラスターと判断したXDR-TB 24株はすべ

て同じ部位に同一変異様式を有していた。また 15 optimized-MIRU VNTR 解析にて薬剤感受性株 526 株と MDR-/XDR-TB 207 株は全く一致しなかった。

D. 考察

1. 菌バンク病原体サーベイランス構築

病原体サーベイランスを実施する上で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。今回の研究で明らかになった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く、待機時間や処理能力の点でも困難であることが明らかになった。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では、検体の地理的代表性の確保に困難がある。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い、病原体サーベイランス上有用性が示唆されたが、多くの問題点も明らかになった。

以上のように、病原体サーベイランスを実施する上では、行政主導型のシステムの構築が必要と思われる。また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が、研究・開発・評価の点で様々な病原体を集約管理する意義は大きいと考えられた。

2. 医療機関病原体サーベイランス

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。分析をさらに進めるため今後より多くの検体(目標1000株)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解析する予定である。また今後、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い、VNTR 解析については結研の12VNTR と Supply の15VNTR の比較研究を行う予定である。

3. 患者発見・予防対策

わが国の結核が低まん延に移行する過程で、高齢者への偏在化は重要な課題である。本研究では高齢者結核の様々な特徴が明らかになった。これらの特徴から心配されるのは、高齢者結核の「診断の遅れ」に伴う、結核の院内・施設内感染の拡大である。今後は、高齢者結核の「診断の遅れ」をいかに防ぐかが重要であり、結核の「院内・施設内感染対策マニュアル」の項目に追加して、具体的な防止策を盛り込む必要があると思われる。また診断の遅れを回避するためには、結核発病の高危険因子に関する情報を医療従事者や介護保険サービス従事者に対して繰り返し周知することが重要である。

高齢者の結核の発見方法としては、健診でもなく有症状受診でもない「その他」の発見方法の割合が比較的高かったことから、この視点からの発見方法の更なる拡大を期待したい。

低まん延国への仲間入りを早期に達成するためには、潜在性結核感染症の早期発見とその治療の徹底が必要だが、本研究では、若年層の結核患者のうち推定感染地域や最近の感染歴(が明らかになった例は意外に少なかった。分子疫学的手法を使用しても推定感染地域や最近の感染歴の明らかな結核患者は約半数に留まっていた点は今後の課題と考えられた。

4. 適正医療の確保

QI の試作を process index にターゲットを絞ったが、それでも QI の作成と実地運用にはかなりの困難を伴うことが予想された。今後も QI に限定せず医療の質の指標を検討していく予定である。

治療中断者全国実態調査においては、治療中断を防ぐ上でも、治療前の患者への十分な説明

情報提供や副作用に対する適切な対処が非常に重要であることが明らかになった。また行方不明者に対する法的強制力に関する予備的分調査では、法的強制力を発揮するためには、現状では多くの例で患者への支援(住宅・経済的支援を含む)が不足している可能性が考えられ、この点からも「結核医療の質」を向上させる必要性が伺えた。

結核モデル病床全国調査では、多くのモデル病床では、自己申告によれば呼吸器科医がいれば臨床上の決定で困ることはあまり無いという調査結果であったが、その質の実態に関してはやはり調査が必要ではないかと思われた。

予防内服診療の質向上に関する研究については計画のみに留まった。

5.医療のあり方

合併症として、透析・肝不全・急性心筋梗塞・耳鼻科的緊急症・眼科的緊急症出産アルコール依存症・徘徊が著しい認知症等については自施設で対応できない結核病棟が多く、紹介する場合でもかなり遠距離ままで搬送せざるを得ない事が多い現状が明らかになった。本調査から、結核病床として認められた病床のみでは結核の合併症の治療には対応できていないことは明らかで、今後はモデル病床の拡大等を含めた施策が必要と思われる。

また医療連携パスの試作と試行から今後連携パスを改善し医療の質を向上させるのに有益な知見が得られた。

6.サーベイランス

サーベイランス情報の分析では、新システムの活用によって従来では得られなかった様々な情報が得られたが、一方で情報の質を改善する必要も明らかであった。また新たなコホート判定の区分では判定不能例が多く、これらについても今後検討を行う必要性がある。

またサーベイランスを用いた結核対策評価では、目標指標の明確な設定が有用である可能性が示唆された。

7.対策評価

自治体結核対策レビュー外部評価については、その生かし方が問題である。東京都23区については都と区の関係について検討を要するものと思われた

8.対策実施体制整備

ノルウェーの結核対策の検討では低まん延下であっても、分子疫学分析を含む強力なサーベイランス体制とリスク集団への集中的対策および徹底な治療支援という結核対策の基本に忠実であることで、効果的な結核対策が可能であることが明らかであった。

指導者養成研修ワークショップでは、専門家であっても研修に対するニーズは高いこと、専門家の視点で現場における問題が地域によって状況が異なっていることも明らかになった。また指導者養成研修修了者のネットワークを用いることによって対策評価など寄与しうることが明らかになった。

9.リスク集団への対策

ホームレスや外国人を中心としたリスク集団での早期患者発見と患者の治療支援の検討では、これらの集団での健診が患者発見に有効であり、DOTSの施行により患者数や耐性率が改善したことが明らかになった。またこれらの集団を中心とする大都市圏での分子疫学的検討では、高齢者の再燃による結核菌の一部が世代を超えて感染し中年～若年世代において活発に感染拡大が引き起こされているという感染様式が示唆された。また近隣地域内で活発に感染連鎖が起きている可能性が示唆された。

E. 結論

本研究は低まん延化とリスク集団への遍在という今後の日本の結核疫学状況に対処しやや大きなテーマで今後の対策の様々な課題に迫ったが、1年目の成果として、幅広い実際的な多くの知見が得られた。

病原体サーベイランス構築と菌バンク活用に関する検討では、今後の実際運用に向けた有用な知見が得られ実際的提言がなされ

た。医療機関ベースの病原体サーベイランスの有用性についても知見が蓄積された。患者発見・予防対策の研究では今後の対策強化に寄与する有用な知見が得られたが、反面従来の手法以外の新たな手法を必要としている状況も明らかになった。医療の質確保に関する研究では、様々な点で医療の質の重要性が明らかになり、今後実際の質の測定と改善方法の検討が必要とされている。医療のあり方の検討では、結核病床として認められた病床のみでは結核の合併症の治療には対応できておらず今後はモデル病床の拡大等を含めた検討が必要であることが判明した。サーベイランスの研究では様々な情報が明らかになりこれを対策評価に用いて検討が行われその有用性が示唆された。対策評価では自治体の結核対策評価は試案を作成し試行したが、その今後への影響力確保のための方法を検討する必要がある。対策実施体制整備の研究では低まん延下における効果的な結核対策のあり方に関して重要な知見が得られた。リスク集団への対策に関する研究では、ハイリスク者での健診や DOTS 施行が有効であること、また分子疫学的検討から大都市圏での感染経路の一半が推測された。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

上記いずれも各分担研究者・研究協力者の報告を参照。