

# 日本，中国，韓国における結核分子疫学担当者会議 開催報告

前田 伸司 菅原 勇 加藤 誠也

**要旨：**日本，中国，韓国で結核菌の分子疫学的解析を行っている研究者を集めた会議を開催した。各国で作成した IS6110 RFLP データベースを持ち寄り，RFLP パターンの解析を行うと，韓国内の結核菌の約 4% を占める “K-strain” と同一パターンの株が 1 例，日本国内で分離された結核菌からも見つかった。このように，各国に特徴的な結核菌が既に周辺諸国に広まっている可能性が高い。今後は，地域的に関連がある各国同士，結核に関しても協力して調査研究していく必要がある。

**キーワード：**結核，分子疫学，タイピング，RFLP，IS6110

## 背景

日本，中国，韓国の結核研究所は，持ち回りで学術フォーラムを主催し各国の結核対策の状況，研究成果等について意見交換を行っている。昨年は，北京疾病管理センター北京結核・胸部腫瘍研究所病院長 Dr. Fu Yu が中心となり，北京で開催され，基礎研究から結核治療に関する話題まで幅広く議論された。

会議の中で，最近 3 国間の人事交流が盛んになっていることから，結核を含めた感染症が互いの国から持ち込まれ東アジア地域内で広まる可能性が指摘された。状況を調査するために，各国内で分析している結核菌株の IS6110 制限断片長多型 (RFLP) 分析結果を比較して，それぞれの国内で広まっている株が同一株由来か異なる株なのか，検討を行うことになった。

## 第 1 回分子疫学担当者会議

2007 年 2 月 6 日から 9 日の 4 日間の日程で，結核予防会結核研究所において，分子疫学分析担当者を集めた会議を開催した。出席者は，韓国結核研究所 (KIT) から Dr. Young-Kil Park および Ms. Kang Hee Yoon と，国立釜山大学医学部臨床検査学教室から Dr. Chulhun L. Chang および Ms. Eun Ju Song，中国からは北京疾病管理センター北京結核・胸部腫瘍研究所 Dr. Li Weimin，日本からは

大阪市立環境科学研究所微生物保健課の和田崇之先生と結核研究所から著者ら 6 名が参加した。

## 会議の内容

初日は，全体で各国の結核に対する分子疫学的分析法の現状と今後に関するプレゼンテーションを行い，問題点等を議論した。各国の現状は以下のようであった。

### 〔韓国〕

学校や軍隊内での集団発生例が多く，結核菌のタイピング結果をデータベースと照合し，迅速に集団発生を検出するシステムを構築し，2004 年から現在まで約 6000 例の株を分析してデータベース化している。RFLP 分析により，K-strain と名づけられた韓国に特徴的な株がある。この株は，全体の 4.1% (42/1030) 存在していた。また，RFLP 分析パターンの類似度が K-strain の 70% 以上の株は K-family として分類されており，このような株は 19.3% (199/1030) 含まれていた。結核患者の年齢構成は，10～19 歳が 12.1%，20～29 歳が 36.4%，30～39 歳が 34.0%，40～49 歳が 14.6% で，20～39 歳が全体の約 7 割を占めている。

### 〔中国〕

全国で年間 450 万人の結核患者が発生している。結核発症のリスクファクターは，高齢の男性が最も高い。北京で調べたところ 64.9% (265/408) が北京型結核菌

Table Comparison of IS6110 RFLP analyses among three countries

	No. of isolates	Mode no. of IS6110 copy	Number		Clustered isolates
			K-strain	K-family	
Korea	1030	10 (17.5)	42 (4.1)	199 (19.3)	348 (33.8)
Japan	391	14 (13.6)	1 (0.3)	40 (10.2)	106 (27.1)
China	50	10 (14) 18 (12)	0	2 (4)	4 (8)

(%)

だった。幸いなことに抗結核薬に対して感受性菌が多い。最近、新しい結核菌タイピング法として反復配列多型 (VNTR) 分析法が導入されている。

〔日本〕

NTFゲノム領域における IS6110の挿入の有無で北京型結核菌は、祖先型 (IS6110の挿入なし) と蔓延型 (挿入あり) に分類することができる。大陸株 (中国, モンゴル) と日本株においてこの祖先型と蔓延型の比率を調べたところ、大陸株では、蔓延型が70.8%を占めていたのに対して、日本株では祖先型が78.7%を占めていた。世界的に北京株の蔓延型が拡散し広がっているのに対して、日本国内では、祖先型株が約8割を占めるという特徴があった。また、東京都をフィールドとした結核菌の地域疫学分析結果が報告された。

2日目以降は、解析プログラムを使って、データベース化した韓国の RFLP 分析パターン (1030株) と日本のデータベース (391株) を結合させ、さらに中国からの株は生データを取り込んでデータベース (50株) を構築し、3カ国における結核菌 RFLP パターンの比較を行った。

### 成 果

分析した結核菌の株数が異なる (特に中国からの株は例数が少ない) ため各国の全体的な傾向・特徴を把握することはできなかったが、RFLP分析データを比較したところ、韓国内で特徴的な“K-strain”と呼ばれている IS6110 RFLP と同じパターンの結核菌が、日本国内でも1株 (約0.3%, [1/391]) 存在することがわかった (Table)。この株は、韓国人街等がある大阪や東京などの大都市ではなく、東関東の病院で分離された菌であり、疫学的関連性は不明である。韓国では、全結核菌の約4%がこの

K-strainであり、韓国内の結核菌に特徴的な RFLP パターンであると考えられている。一方、日本国内にも、韓国、中国内で分離された結核菌と異なる日本に特徴的な RFLP パターンをもつ結核菌 (いわば、J-strain) が存在することが示唆された。また、韓国、中国の研究者に新しい結核菌のタイピング法である反復配列多型 (VNTR) 法の技術講習を行った。

### 今 後

日本、韓国では、それぞれの国で特徴的な RFLP のパターンが存在することが示唆された。これらの株は、各国に固有のものか、分離した菌 (DNA) や疫学情報を共有することにより共同研究を進めていく必要がある。また、大阪市のように、大規模な韓国人街をもつ都市における結核患者では、K-strainの分離頻度が異なるのか等の研究を共同で開始する予定である。今後は、VNTR法を利用した結核菌のタイピングおよび共同解析も可能となった。近接した国との共同研究を通して、アジア地域内での結核対策に寄与できる方策等の開発を推進していきたいと考えている。

### 謝 辞

本事業は、厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業 平成18年度「結核菌に関する研究」(主任研究者 加藤誠也) の研究課題の一部として研究補助を受けた。

### 文 献

- 1) Kim SJ, Bai GH, Lee H, et al.: Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* among high school students in Korea. Int J Tuberc Lung Dis. 2001; 5: 824-830.

————— **Report and Information** —————

**REPORT OF THE MEETING FOR RESEARCHERS IN CHARGE OF TUBERCULOSIS  
MOLECULAR EPIDEMIOLOGY IN JAPAN, CHINA AND KOREA**

Shinji MAEDA, Isamu SUGAWARA, and Seiya KATO

**Abstract** The meeting for the researchers who are in charge of tuberculosis (TB) molecular epidemiology in Japan, China and Korea was held. When the databases of IS6110 RFLP in each country were analyzed, the unique K-strain, which constitutes ca. 4 % among total TB cases in Korea, was also found in the TB clinical isolates in Japan. Thus, it is very likely that the *Mycobacterium tuberculosis*, which is characteristic in each country, have already spread out into surrounding nations. It is expected that each country should facilitate the molecular epidemiological research in a concerted way.

**Key words:** Tuberculosis, Molecular epidemiology, Typing, RFLP, IS6110

Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

Correspondence to: Shinji Maeda, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan. (E-mail: maeda@jata.or.jp)

## 第82回総会特別講演

## 本邦の新しい結核対策

三宅 智

キーワード：結核対策，結核予防法，感染症法

## はじめに

まず，世界的な状況とわが国における状況を簡単に俯瞰し，次いで結核予防法と感染症法の統合の解説，ならびにそれに伴う新しい結核対策について述べることにする。

## 結核の世界的な状況

WHOの推計によると，2005年の結核新規患者数は880万人，うち740万人(84%)がアジアとサハラ以南のアフリカで発生している。死亡者数は160万人と推計される。

本邦が含まれる西太平洋地域での状況(2004年)は，人口10万人あたり236の有病率(推計患者数400万人)で，新規患者数は約200万人。その95%は，カンボジア，中国，ラオス，モンゴル，パプアニューギニア，フィリピン，ベトナムに集中し，死亡患者数は約30万人。しかし，過去5年間に有病率，死亡率ともに低下し，WHO西太平洋事務局の戦略プラン2006-2010では，罹患率・死亡率を2000年の2分の1とする目標を掲げて，患者の発見率を70%，治療成功率を85%，DOTSカバー率を100%との目標数値を設定している。

一方，欧米の先進国では一般的に低リスクだが，途上国からの移民の高感染率が問題となっており，例えば英国では10万人対の感染者比率が，本国生まれの4に対し，国外生まれでは103と25倍の高リスク(特にアフリカや東欧生まれで，多剤耐性菌感染率も高い)となっている。結核コントロールの鍵である「活動性肺結核の早期発見」という点からも，上記高リスク者は都市中心部の貧困者地域に集中し，ツベルクリン反応検査の受診率

も対象者の半分程度と，対策の困難性が目立つ。長期的視点に立てば，他の途上国での結核対策への支援が，先進国においても有効な対策となる。

## わが国の状況

これまでの結核対策は，生活水準の向上(経済，栄養，生活環境)，公衆衛生の向上(ワクチン，知識の普及，保健所活動，検診，疫学的調査，登録と公費負担)，医療水準の向上(薬の開発，治療水準の向上，フォローアップ，DOTS)を中心にして行われ，着実に成果を挙げてきた。しかし，結核罹患率は最近(2004年，10万人対23.3)でも，韓国(72.8)やシンガポール(35.5)よりは低いものの，英国(11.8)，米国(4.9)やフランス(8.3)，カナダ(4.7)よりは高いままで推移している。特徴としては，都会に多く老人階層に患者の多い伝染性感染症となっており，学校や病院，社会福祉施設における集団感染事例も後を絶たない。

すなわち，対策上の課題としては，①地域差，②都市部の問題(若年者，ホームレス，外国人)，③高齢者結核，④集団感染と院内感染，⑤受診の遅れと診断の遅れ，⑥MDR-TB，XDR-TB，HIVとの重複感染，などをあげることができるが，対策のポイントとして，①重点を絞った対策，②早期発見と早期治療，③集団感染や院内感染の防止，④患者教育とDOTSの拡充徹底，などを考えている。この目的に沿った内容をもつ事業として，都道府県と政令指定都市および特別区が実施主体となった，平成19年度結核対策特別促進事業(感染症対策特別促進事業)がある。

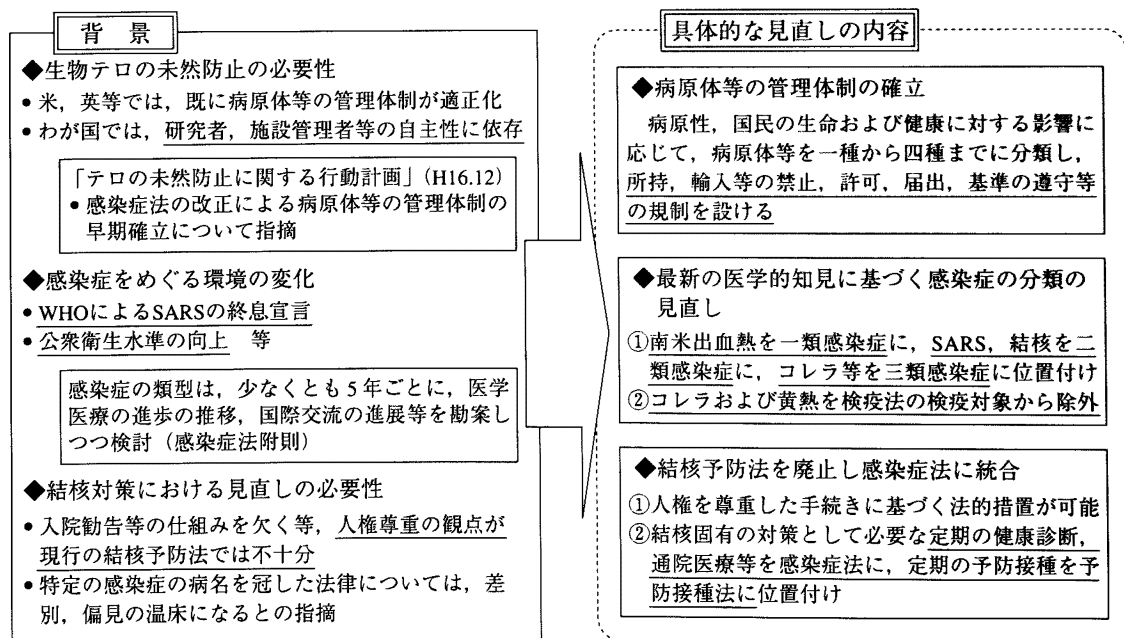
感染症法の改正—結核予防法の統合—について (図)

表記の統合に先立ち、平成16年には結核予防法が改正され、そのポイントは、①基本指針(国)と予防計画(都道府県)の策定、②定期健康診断の対象者の重点化、③定期外健康診断の強化、④BCG直接接種の導入と接種時期の見直し、⑤DOTSの導入、にあった。この結核予防法には、なお残る課題として公衆衛生上(命令入所に関する同居者要件、命令入所の強制力、診断から入所までの取り扱い、病原体等の管理体制)の、人権上(入所命令に関する手続き、ハンセン病検証会議提言への対応、国会付帯決議)の、さらには法制上(感染症法成立以降に残った特別法は結核予防法のみ)の課題が残されていた。広く感染症対策全体を見直しするに至った背景としては、生物テロの未然防止の必要性、感染症をめぐる環境の急速な変化、結核対策における上記のような見直しの必要性があり、それを踏まえての見直し内容として、病原体等の管理体制の確立、感染症の分類の見直し、結核予防法の廃止と感染症法への統合の3事項がその主たるものとして設定された。国の原案をもとにしての、厚生科学審議会での議論では、結核予防法を感染症法に統合することはやむを得ない、しかし、時期尚早、予防法による独自施策の継続は可能か、診療現場と診査会の負担増、法廃止による自治体や国民の関心低下などの心配も残る、とされ、それらを踏まえて主要な改正事項の3項目に、結核を感染症法に位置付けて総合的な対

策を実施することが盛り込まれた。

感染症法改正のポイントは、まず新しく病原体等の適正管理について詳細に定められ、その中で多剤(HR)耐性結核菌は三種病原体等に、その他の結核菌は四種病原体等に属するとされ、菌の三種病原体の所持等の届け出や輸入・運搬の規制、四種病原体での基準の遵守など、細かい管理体制が組まれたことである。感染症分類も見直しがあり、結核は、ジフテリアやSARSなどと共に、二類感染症(危険性が高く、患者および一部の疑似症患者について入院等が必要)に分類される。医療実施上で法改正に伴い変化した点は、届け出は診断後直ちに、届け出対象は確定患者と無症状病原体保有者(潜在性結核感染症：従来の初感染結核—マル初対象者—であり、疫学的関連性を有し、ツベルクリン反応やQFT検査結果で治療を要すると判断された者)、入所命令は入院勧告に代わり即時強制力が発効され、適用条件の同居者要件はなくなり、その診査は事後診査(72時間以内)でよいこととなったが、入院延長は30日(結核のみの特例)ごとの診査を要する、などである。入院診療費の公費負担制度については、これまでの入所命令が出てから同居者要件を満たす患者に限った負担、を入院時点から同居者要件なしでの負担に改められた。

現時点で、今後の検討課題として残っていることとしては、①入退院の基準(適正な入院期間、退院後の治療継続方法等)、②多剤耐性菌感染者や永続排菌患者への対応(治療方法、入院期間等)、③結核医療の基準(既存



施行期日：改正法の公布日から6カ月以内で政令で定める日(結核に関する規定等一部の規定は、平成19年4月1日)

図 感染症対策の見直しの背景および内容について

薬剤の適正な容量と投与量, 新たな適用薬剤等)などをあげることができる。

### ま と め

結核予防法の感染症法への統合による制度変化を中心にして, その背景および内容について述べ, 今後の検討課題についても言及した。しかし, 結核は手強い感染症

であり, 対策の後退は必ずわが国での結核の再興を引き起こし, 将来に禍根を残すことになると思われる。すなわち, 今回の法改正に伴って同および関係者が最も注目すべきことは, 結核対策の重要性は依然変わらないということであり, それを強く銘記すべきであろう。

(文責・第82回日本結核病学会会長 坂谷光則)

## ———— The 82nd Annual Meeting Special Lecture ————

### THE NEW MEASURES AGAINST TUBERCULOSIS IN JAPAN

Satoru MIYAKE

**Abstract** The incidence rate of TB is 236 in western pacific region in 2004, and is 23.3 in Japan. Though the rate in Japan is getting lower steadily, it is still higher than that in UK, USA or in Canada. The advent of patients is more popular among elderly and urban population. The localized outbreak of TB in medical institutions or schools is not rare yet.

The Tuberculosis Control Law was altered two years ago, to fit new policy including adoption of DOTS, direct BCG inoculation without tuberculin test, and so.

In this year, that Law was abrogated and integrated to the Law Concerning the Prevention of Infections and Medical Care for Patients of Infections. That Law provides proper management of pathogen, provides tuberculosis with the position of second grade hazardous disease, with enforced isolation for smear positive patients. It is improved to treat

patients promptly and properly, especially in light of human rights. Even new measures are carried out, control of tuberculosis is still difficult problem as before and we must keep tackling with it.

**Key words:** New measures against tuberculosis, Tuberculosis Control Law, Law Concerning the Prevention of Infections and Medical Care for Patients of Infections

Tuberculosis and Infectious Disease Control Division, Health Service Bureau, Ministry of Health Labour and Welfare, Japan

Correspondence to: Mitsunori Sakatani, NHO Kinki-chuo Chest Medical Center, 1180 Nagasone-cho, Kita-ku, Sakai-shi, Osaka 591-8555 Japan.

## 第82回総会教育講演

## II. 結核菌の分子疫学

松本 智成

**要旨：**結核菌は人類と密接に関わってきたことが知られている感染症であり、科学の発達した現在でも世界最大の感染症の一つである。また、先進国においても高度多剤耐性結核 (XDR-TB) の感染拡大等新たな問題も生じてきた。XDR-TBを含めた結核感染経路を明らかにし感染防止に役立つ方法に結核菌分子疫学解析がある。結核菌分子疫学解析は、IS6110 RFLP, spoligotyping, VNTRにて、結核感染経路の解明、再燃・再感染の問題を解決することにより広く使われるようになってきた。今後世界規模での早急な XDR-TB の分子疫学解析が望まれる。結核菌分子疫学解析は臨床現場にも応用することができる。現在、さまざまな分子疫学解析を使用することができるようになったが、おのおの方法にはそれぞれの特徴があり、目的にあわせて使用することが重要である。

**キーワード：**XDR-TB, MDR-TB, VNTR, IS6110 RFLP, 結核菌分子疫学解析

## はじめに

結核菌は人類と密接に関わってきたことが知られている細菌であり、人類最古の結核の痕跡は、紀元前7000年頃にいたハイデルベルグ原人の第4および第5胸椎に見られたり<sup>1)</sup>、エジプトのミイラに結核発病の痕が認められたり<sup>2)</sup>する。最も有名なのは黄金の棺の中から発見されたツタンカーメン王である<sup>3)</sup>。結核菌はこの間、人間との感染発病に対する免疫力との戦いにより自己の生存に最も適する状態を獲得するように変化していったと思われる。結核は医学の発達した現在においても依然として世界で最も蔓延している感染症の一つである。世界の全人口の約3分の1が結核に感染しており、毎年700万～800万人が発病し、毎年約200万人の人々が結核で亡くなり世界において成人死の一番の原因である<sup>2)～5)</sup>。しかも日本は先進国の中でも結核の罹患率が最も高い国の一つである。

今後、日本における結核罹患率は減少するであろうか。確かに1999年に出された結核非常事態宣言を受けて、3年間には大幅な減少傾向にあり、以後減少幅は緩やかになっている。このまま減少し続けるという考え方もできるが、再び上昇するという不安材料もある。それは

合衆国において1980年代半ばから1990年代初頭にみられた結核の再流行時<sup>2)6)</sup>と、結核予防法から感染症法へと結核対策が移行された現在の日本の状況が似ているからである。

- 結核コントロールの主要機関への投資の減少
- HIV/AIDSの流行
- 国際化による結核蔓延地からの日本への流入増加
- ホームレスシェルターや老人ホーム等での集団感染
- 多剤耐性結核の出現

これらの状況から考えると結核は再び増加する可能性があり、国外からの流入を含めた結核感染経路解明ならびに最近話題になりつつある高度多剤耐性結核 (eXtensively Drug-Resistance Tuberculosis: XDR-TB) の感染拡大防止の新しい手法が求められる。その一つの方法が結核菌分子疫学解析法である。

結核菌分子疫学解析は、比較したい結核菌どうしが同じか否かを判定する方法である。本来ならば、全結核菌遺伝子配列比較が最も確実な方法であるが実際は不可能である。そこで、現在行われている方法の多くは結核菌遺伝子上のいくつかの着目点と同じであるか否かで、菌が同じであるか異なるかを判別する。従って、ある解析方法で異なれば、検査上のミスがないかぎり異なる菌種

と断言できるが、同じである場合、別の解析法では異なることもありうる。つまり実際のところは全結核菌遺伝子配列の比較をしなければ同じとは言えないが、確率論上同じと見なすことができるとしていることを常に念頭におかなければならない。また同じ結核菌から由来した菌株群についても、いつの時点までを同じで、いつから異なると判断するのも難しい問題ではある。

本稿では、結核菌分子疫学解析にて代表的な IS6110 RFLP解析、スポリゴタイピング、VNTR解析について述べる。

### IS6110 RFLP解析

簡単に述べれば、IS6110 RFLPは、IS6110領域をプローブとした結核菌ゲノムのサザンブロット解析である。解像度は今回紹介する解析法の中で比較的高く、1回の電気泳動で比較できるくらいのサンプル数であれば威力を発揮する。しかしながら施設内、施設間の再現性が乏しい時があることや、バンドの解釈に熟練と経験を要することがあり結核菌の広域データベースには残念ながら不向きであるが、VNTR等である程度しぼった集団間の2ndタイピングには有用な方法である。結核菌遺伝子上にはIS6110領域という遺伝子上を移動するトランスポゾンが存在する。IS6110 RFLP解析は、結核菌を培養し、遺伝子を抽出する。そして制限酵素 *Pvu*-IIによって結核菌遺伝子を切断し、電気泳動、サザンブロットイングしPCR反応で合成したIS6110プローブでハイブリダイゼーションをすることにより行う。この方法により目的とする結核菌の遺伝子中に何個のIS6110領域が挿入されているか、およびどのように挿入されているかによってバンドパターンが変わる。つまり結核菌の遺伝子中に何個のIS6110領域がどのように挿入されているかによって結核菌をタイピングする方法がIS6110 RFLP解析である<sup>7)</sup>。

現時点ではIS6110 RFLPは結核菌の分子疫学解析において有用で中心的な解析法の一つであり、多くの結核集団発生事例、再感染・再燃の判別等、結核の研究史に残る研究はこの方法で行われてきた。IS6110 RFLPタイピングは有用であるが欠点もあり、増殖の遅い結核菌を培養する必要があること、解析に熟練と技術を要することが問題となる。使われている技術自体、初期の分子生物学の手法で目新しいものはないが、電気泳動時のアガロースゲルの大きさが比較的大きく濃度が薄いので割れやすく、しかも最後まですべてのステップを完全にやり遂げないときれいにバンドが出ないので、安定して結果を出すまでに月日を必要とする。またRFLP解析は、時に再現性が低く、他施設間とのデータの比較が難しい。実際にBradenらは、IS6110 RFLPのバンド数が増えるほ

ど、施設間での再現性が低くなると報告している<sup>8)</sup>。従って、IS6110 RFLPは広域結核菌データベース構築には不向きである。さらに、RFLP 5本バンド以下の結核菌においても、解像度が低くなり疫学解析に不向きである。

ではいったいなぜ再現性が低くなるのであろうか。われわれは以下のように考えている。個々のコロニーに分離した結核菌のIS6110 RFLP解析を行うと、おのおの少しずつ異なったRFLPパターンをもつ結核菌が存在する。そして菌株全体のIS6110 RFLPパターンは、個々のIS6110 RFLPパターンの合成像であるということ。つまり臨床菌株のIS6110 RFLPパターンは、その中に含まれる個々の結核菌のRFLPパターンの重なりである。バンドが濃い場合は、そのバンドをもつ結核菌の数が多いことを表す。実際のフィルターをよく見てみると薄いバンドが存在していることがある。このバンドが薄い場合(この場合特に low intensity band と呼ぶが)、そのバンドをもつ結核菌の全体に対する割合が少ないことを表すことが多い。従って、IS6110 RFLPパターンの再現性は、その時に解析した結核菌集団内の特定のIS6110 RFLPバンドパターンをもつ結核菌の割合の変化に依存する<sup>9)</sup>。

上述のIS6110 RFLPの問題点を解決するために、PCRを利用した方法を含めて、いくつかの新しい結核菌タイピング法が開発されている。それらの多くが、再現性が低いか、もしくは分離能が低いという問題を含んでいる。最近、よく使用される方法としてスポリゴタイピング法と Variable Numbers of Tandem Repeats (VNTR) 法がある。

### スポリゴタイピング (Spoligotyping)

スポリゴタイピングは結核菌ゲノム上の同じ配列からなるくりかえし領域 (direct repeat) を利用しその間にあるスペーサー領域の配列の仕方により解析する方法である。この方法は、北京ファミリーの検出に有用でありしばしば多用される。多種人種の入り交じるヨーロッパ、北米地方での使用の解像度は十分であると言われているが、あまり変化のない日本では解像度が劣り約75%が北京ファミリーに含まれ同一パターンになる。スポリゴタイピングは、結核菌遺伝子内にあるダイレクトリピート (Direct Repeats; DRs) 領域内にあるDRによって分けられた挿入配列 (スペーサー配列) の多型性により結核菌をタイピングする方法である<sup>10)</sup>。つまり1~43種類あるスペーサー配列はすべての結核菌がもっているのではなく、目的とする結核菌がどの組み合わせのスペーサー配列をもっているかによってタイピングする。

その方法であるが、DR領域は全く同じ塩基配列を要するので、そのDR領域内を認識するPCRプライマーを



設計することにより1種類のプライマーセットを用いて1回のPCR反応で、スパーサー配列を増幅することができる。おのおののPCR産物はスパーサー配列の塩基配列を増幅する。スポリゴタイピングメンブレンには、あらかじめ1~43のスパーサー配列の塩基配列がプロットされており、増幅されたPCR産物をプローブとしてメンブレンにハイブリダイゼーションを行う。この増幅されたPCR産物にはPCR反応によりプライマーについているピオチンが付加されることになる。ピオチンを利用してアビジン付きHorse Radish Peroxidaseを用いて発色反応を行う。するとスポリゴタイピングメンブレン上に、目的とする菌の保有するスパーサー配列に応じてパターンが描出される。

スポリゴタイピングは6本以下のIS6110 RFLPバンドをもつ結核菌のタイピングや、特に北京株(Beijing strain)の検出に有用である。われわれの解析では大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター周囲の結核菌株の約75%が北京株に属し、同じスポリゴタイピングパターンを有する。

北京株とは米国等で多剤耐性結核を含む集団感染を起こしたことで有名な株を含む菌株群で、スポリゴタイピングパターンで上述のように特徴的なパターンを示す。この菌は、他の結核菌に比べ感染性が高いと言われている。北京株は多剤耐性結核菌というイメージがあるが必ずしもそうではない。

スポリゴタイピングは6本以下のIS6110 RFLPバンドを有する結核菌のセカンドタイピングとして推奨されている。しかし6本以下のIS6110 RFLPバンドの結核菌株の場合でも日本ではスポリゴタイピングの分離能はさほど高くない<sup>11)</sup>。またわれわれの解析では、大阪における6本以下のIS6110 RFLP bandsをもつ結核菌株の80%はT3-Osakaファミリーに属する<sup>12)</sup>。従って、6本以下のIS6110 RFLPバンドを有する結核菌のセカンドタイピングとしてスポリゴタイピングが推奨されているが、T3-Osakaファミリーが大部分を占めるためスポリゴタイピングの解像度はさらに落ち、6本以下のIS6110 RFLP解析とスポリゴタイピングの解像度は他の一般的な論文で記載されているよりも高くはない。またスポリゴタイピングの欠点としてメンブレンが高価なことが挙げられる。

#### Variable Numbers of Tandems Repeats (VNTR) 解析

VNTRタイピングは結核菌遺伝子上の複数の多型反復配列領域を選び出し、その外側に領域を特異的に増幅するPCRプライマー領域を作成し、PCRにて増幅、増幅された遺伝子産物長からその中に含まれる反復配列数を

求める方法で、得られた反復配列数の組み合わせはその菌固有のものであるということからタイピングする方法である。PCRの経験があり、PCRサーマルサイクラーと電気泳動装置があれば解析でき、初心者でも比較的とりかかりやすい解析法である。また得られた結果が数値なので、保存、他施設との比較に優れる。従って広域データベース構築には有用なタイピング方法といえる。理論上VNTRタイピングの解像度は解析する領域数が多ければ多いほど高くなる。ただし、多型反復配列領域の中のいくつかはほとんど変化しないと思われる領域もあり、実際は解析領域をあげても解像度には限度があるであろうということと、解析する組み合わせによっては最小限の解析領域で最大限の解像度を得られる可能性がある。

結核菌における多型反復領域は、Frothingham<sup>13)</sup>, Goyal<sup>14)</sup>, Hermans<sup>15)</sup>, Namwat<sup>16)</sup>, Supply<sup>17)</sup>らによって発表されてきた。特に結核菌の型別解析方法としてVNTRが有名になったのは、結核菌遺伝子配列が発表された1998年にFrothinghamとO'Connellによる報告からである<sup>13)</sup>。この方法は、Exact Tandem Repeats領域をタイピング部位に使用しているため、時にETR-VNTRと呼ばれることがある。Kremerらの報告によると、このVNTRは解析領域数が6領域と少なく再現性は良好であったが、解像度ではIS6110 RFLP解析にかなり劣っていた。FrothinghamらのVNTRタイピングに引き続き、Supplyらは、他の反復領域、Mycobacterium Interspersed Repetitive Units (MIRU)を用いた、もう一つのPCRを利用したタイピング方法、MIRU-VNTRを発表した<sup>17)</sup>。基本的には、VNTRタイピングとMIRU-VNTRタイピングは、タイピング領域が異なるが基本原理は同じ方法である。12領域を解析することにより解像度はIS6110 RFLPタイピングに近くなった。2003年に、動物衛生研究所の西森敬らは、ETR領域とMIRU領域を組み合わせた16種類の多型反復領域を使ったVNTR(16VNTRタイピング)を導入した<sup>18)</sup>。またこれらの結核菌用PCRプライマーは結核菌に特異的で、*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*には反応しない。

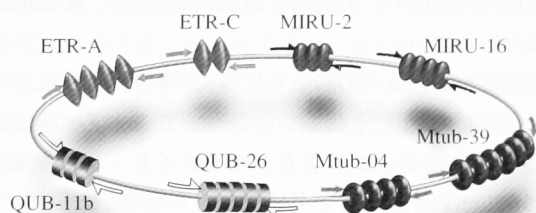
解像度を上げるためにさらに多くの研究者が新しい多型反復領域を検索発表している<sup>19)~22)</sup>。これらの領域のいくつかを選ぶことによりVNTRタイピングの解像度はIS6110 RFLPタイピング以上という報告もある<sup>23)</sup>。

どの多型反復領域を使用するかということは、今後の課題であると考えられるSupplyらがより解像度を上げるために29の多型反復領域から15領域を使ったルーチン解析用VNTR解析、さらに解像度を上げて解析したい場合用に24領域のVNTRを発表した<sup>24)</sup>。われわれは国際的にデータがそろっているという点においても16VNTR

タイピングを推奨しているが、この発表により15-/24-領域 VNTRが国際標準となり、どの多型反復領域を使用してVNTR解析するかという問題には決着がつく可能性がある。本結核病学会総会にて結核研究所の前田氏らより日本で得られた結核菌を高解像度でかつ最小の領域でタイピングする組み合わせが発表された。今後の成り行きを見守りたい。

VNTRは、解析領域の組み合わせにより解像度が高く、しかも再現性良く解析可能である。しかしながら解像度が高くなったとはいえ、H37Rv株とH37Ra株とをIS6110 RFLPタイピングでは分けることができるが、VNTRではまだできない<sup>24)</sup>。その逆の例もあるが、従って行政上大事な疫学解析の場合にはVNTR解析を行ってからIS6110 RFLPタイピングにて確認という作業が求められるであろう。

では実際のVNTRタイピングの原理を述べる(図)。個々の結核菌には、種々の多型反復配列領域があり、図ではETR-A, ETR-C, MIRU-2, MIRU-16, QUB-11b, QUB-26, Mtub-04, Mtub-39の8領域のVNTR解析を示す。それぞれの領域に対応したPCRプライマーを作成しおのおの領域でPCR反応をかける。その得られたPCR産物の大きさから中にある反復配列数を計算し、タイピングする。図では4領域でタイピングしているが、通常は、ETR-VNTRタイピングで6領域<sup>13)</sup>、MIRU-VNTRタイピングで12領域<sup>17)</sup>、われわれの行っているVNTRタイピングでは16領域にてタイピングを行う(16VNTRタイピング)<sup>18)</sup>。さらに最近ではQUB領域<sup>19)21)</sup>およびMtub領域<sup>20)</sup>が発表され、それぞれを増幅するVNTR解析も使用される場合がある。それぞれの反復領域内に含まれる反復配列数は個々の結核菌に固有であり、タイピングする領域数が増えれば増えるほど理論上は解像度が高くなる。ただし、各多型反復領域の多型性には差があること、ならびに各々独立と考えられてきた各領域に一部連動して変化する部位があることより、最



タイピングパターン：ETR-A, ETR-C, MIRU-2, MIRU-16,  
4, 2, 3, 4,  
QUB-11b, QUB-26, Mtub-04, Mtub-39  
3, 5, 4, 6

図 VNTRの原理

も多型性の高い領域を選べば少ない領域の選択で最大の多型性を得られる可能性がある<sup>16)</sup>。図からわかるようにVNTRタイピングはPCR用のサーマルサイクラーと電気泳動の装置があれば行える。少数の結核菌株どうしにおける比較のみであれば、電気泳動はアガロースでも可能である。多量の検体を迅速に測定したい場合にはキャピラリー電気泳動装置が便利であり、正確に測定したい場合にはシーケンサーを利用して塩基配列数を測定することができる。VNTRタイピングは現在利用できる結核菌タイピング法の中で最もとりかかりやすい方法である。

IS6110 RFLPタイピングの結果は画像データであるが、VNTRタイピングの結果は、数値データである。VNTRデータベースを作成することにより、略痰からの直接VNTRタイピングによりリアルタイムの結核菌発生をモニターすることが将来的に可能である。VNTRタイピングにおける問題点はランニングコストがやや割高であることである。

最近、海外において高度多剤耐性結核(XDR-TB)の感染拡大が報告されており、今後日本でも問題になる可能性がある<sup>25)~27)</sup>。多剤耐性結核は、治療の失敗のみならず新たな感染によっても拡大している。特にXDR-TBは治療に難渋することが多く、公衆衛生的に予防すべき疾患である。従って、その感染経路を解明し感染防止するためにも全国規模のVNTRデータベース構築が急務であると判断する。

### SNPsによる結核菌タイピング

結核菌の疫学解析は、上記のIS6110 RFLP, スポリゴタイピング, VNTRが有用な手段となる。しかしながら結核菌の進化を判断する時に、IS6110 RFLP, スポリゴタイピングの変化は、進化の過程を反映しない場合があるといわれており、結核菌の系統的な進化を解析するためには、上に述べたVNTRやここで述べるSNPs解析が有用であるといわれている<sup>24)28)</sup>。

上述したとおり本来ならば結核菌の全遺伝子配列を比較することによって疫学解析や進化解析を行うのが正確であるが、現実には不可能である。しかしながら結核菌どうしはかなり遺伝子的に保存されていてH37Rv株とCDC1551株の間でも1075のSNPsの違いであり<sup>29)</sup>、しかもH37Rv株と*M. bovis* AF 2122/97株でさえも2,437 SNPsの違いしかない<sup>30)28)</sup>。またSNPsは他のマーカーと比較して選択圧に依存しにくいといわれている。従って、全配列を比較するまでもなく、これらのSNPs領域のいくつかを解析することにより結核菌の進化の過程を解析することができるという。

### 結核の分子疫学の応用

今までの分子疫学解析は主に公衆衛生学的な役割が中心であった。VNTRの登場により特別な道具がなくてもPCRサーマルサイクラーと電気泳動装置があればタイピングが迅速にできるため、今後各病院においてもタイピングがされるようになり臨床応用も期待される。われわれはVNTRの迅速性をいかにするために喀痰からの直接VNTR法を開発した。喀痰TB-PCR（アンプリコア）陽性検体の前処理液の残りをDNA精製することによりPCR反応が可能になり、VNTRタイピングを行った<sup>31)</sup>。

VNTRは結核菌PCR陽性検体から直接に解析でき、解析領域を増やして解析を行うことによりIS6110 RFLPと解像度がほぼ等しくなった。既にタイピングしてある多剤耐性結核患者と接触歴がある結核患者が排菌し、結核菌PCRが陽性となった場合、多剤耐性結核菌の発病か否かが数日で判明できる。VNTRの結果は数値データなので、容易にVNTRデータベースを構築することができ、直接結核菌PCR陽性検体を解析することにより結核菌発生をリアルタイムで監視することができる。データベースと発生したVNTRタイプを比較することにより毒性の強い、もしくは感染力の強い結核菌を見いだすことができるであろう。VNTRデータベースと、OligoArray®のような低密度DNA chipにより解析した薬剤耐性遺伝子変異データベースとMICデータベースを組み合わせて構築することにより、将来的には、VNTRと薬剤耐性遺伝子変異情報によりある程度の薬剤感受性を数日で予想することができるであろう。結核感染対策ならびに公衆衛生の道具としてVNTRと薬剤耐性遺伝子変異解析を利用すると、結核菌感染経路をより精細に解析することが可能となる。

#### 分子疫学から判明する結核の動向

われわれは、2001年から大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター（旧称：大阪府立羽曳野病院）において培養陽性となった約1300の結核菌株のIS6110 RFLP解析を行った。これは大阪南部の大部分の結核菌株を占めることになる。この結果によると全結核菌1356株のクラスター形成率は27.9%であった。一方、多剤耐性結核菌株（124株）内のクラスター形成率は、24.3%であった。これらの結果により多剤耐性結核菌は感受性結核菌とほぼ同じクラスター形成率であることが明らかとなった。従来、多剤耐性結核菌株は感受性株よりも感染性が劣るという報告があるが<sup>32)</sup>、クラスター形成率が同等であることより少なくとも大阪においてはある種の多剤耐性結核菌株は感受性菌株とほぼ同等の感染力をもつであろうということが出来る。初回多剤耐性結核の新規入院数は

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターでは2001年で約5名である。ロシア、東欧、アジアの一部地域における多剤耐性結核の感染が問題になっている状況を考えると、さらに増加する可能性も考えられる。今後は不適切な治療で多剤耐性結核を作らないことに加えて、多剤耐性結核を社会的に作らないということも重要になってくると思われる。

#### 分子疫学解析による結核の再発時の再燃・再感染の判定

IS6110 RFLP解析を用いることにより、結核の再発が再燃か再感染かを明らかにすることができる。IS6110 RFLP解析にてvan Rieは結核の高蔓延地域である南アフリカ共和国における再感染率が75%であると報告した<sup>33)</sup>。さらにCamineroらが中蔓延国であるスペインにて44%<sup>34)</sup>、低蔓延国であるイタリアではBanderaらが16%<sup>35)</sup>であると相次いで報告した。そこで大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターにおいても、再発結核患者で再燃か再感染かを検討した。1996年から2007年1月にかけて、治療記録があり培養陽性になった3685結核患者のうち、67患者に再発が認められた（再発約1.8%）。初回、再発時に培養陽性になったのは21患者であり、その患者由来の結核菌株をIS6110 RFLP解析を行ってみると、2患者（9.5%、2名/21名）の初回治療時と、再発治療時の結核菌株IS6110 RFLPバンドパターンが異なっていることが明らかになった（ただしそのうちの1患者においては再発時1コロニーしか菌株が得られておらず、しかも胸部エックス線陰影の憎悪が認められないことより、なんらかのコンタミネーションの可能性はある）。当院での再発患者の9.5%が再感染であり、これは今までの上記報告に比べ低い値である。

なぜ、大阪では再発患者の約90%が再燃で、再感染率が低いのかという理由は、大阪における行政、保健所への対結核活動が優れているからと考えている。つまり新規排菌結核患者が見つかったら加療を受け、もはや感染性がなくなり病院を退院する際には、保健所が接触者検診を行い該当地域の他の排菌結核患者を見つけ入院させるので、その地域にはもはや活動性結核の人はいない。こうして退院後の患者は他の種類の結核菌の暴露、感染を受けないと考察している。

逆に言えば再感染率が高いということは、加療により菌が陰性化しても、その周囲には排菌患者がいて結核菌の新たな暴露をうけ感染するからである。いったん結核菌感染を受ければ結核に対する免疫が付き、もう二度とかかることはないと考えられていたが、van Rieらの報告によれば抗結核加療が終わるや否や再感染の危険性はあるとのことである<sup>33)</sup>。

再燃率が高い場合、その患者への治療期間、投薬量、ならびに再燃をもたらすような合併症がないかの検討が重要になってくる。分子疫学解析を用いて個々の症例を検討することにより、結核治療の妥当性を検討することができる。

#### 非結核性抗酸菌症 (*M. avium*) の分子疫学解析

非結核性抗酸菌症の加療にも分子疫学解析の結果が応用される可能性がある。*M. avium*は、現在リファンピシン、エタンブトール、クラリスによる加療が推奨されているが、クラリスの感受性が治療成績に影響を与えていると言われているクラリス感受性株であっても排菌陰性化しない場合がある。気管支拡張症等の宿主側の因子も関与するであろうが菌側の因子も関与するはずである。また、環境菌でもある非結核性抗酸菌症の再発は、必ずしも同じタイプの菌であるとは限らず、いったんは排除できて外来性再感染にて再発する場合もありうる。従って、今後、*M. avium*感染症加療時に正しい治療評価を行うためにはタイピングを行い、

①治療成績、再発のしやすさは、*M. avium*の型と関連があるか

②再発は、内因性再燃か外来性再感染か

③外来性再感染の場合、感染源は何か

を見極めることが望まれる。

*M. avium*のタイピングにもIS1245およびIS1311(状況によってはIS901)をプローブとしたRFLP法が知られているが、結核菌のRFLP解析と同じ問題点を抱える。動物衛生研究所の西森敬らが*M. avium*のVNTR解析を発表しており<sup>10)</sup>、VNTRを用いることによって*M. avium*の感染症式が明らかになり治療成績が向上する可能性がある。

残念ながらVNTR解析ができる抗酸菌は、*M. tuberculosis*と*M. avium*のみである。*M. avium*と同様にMACに含まれる*M. intracellulare*もVNTRタイピングすることができない。今後、*M. intracellulare*を含めて、*M. kansasii*等の非結核性抗酸菌の遺伝子配列の決定ならびに、VNTR解析用のプライマーの開発とその臨床応用が望まれる。

#### ま と め

結核菌分子疫学解析は、結核の疫学解析のほか世界における結核菌の分布、系統発生解析、さらには非結核性抗酸菌症も含め医療にも応用され始めている。おのこの解析法は異なる原理に基づいて開発されている。使用目的に合った解析法を選択することが大切である。

#### 文 献

- 1) 福田真人:「結核という文化 病の比較文化史」. 中公新書, 2001, 23-24.
- 2) Bloom BR, Murray CJ: Tuberculosis: commentary on a reemergent killer. *Science*. 1992; 257: 1055-1064.
- 3) Raviglione MC, Snider DE, Kochi A: Global epidemiology of tuberculosis. *Journal of the American Medical Association*. 1995; 273: 220-226.
- 4) Dye C, Scheele S, Dolin P, et al.: Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *Journal of the American Medical Association*. 1999; 282: 677-686.
- 5) Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al.: The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of Internal Medicine*. 2003; 163: 1009-1021.
- 6) Iademarco MF, Castro KG: Epidemiology of tuberculosis. *Semin Respir Infect*. 2003; 18: 225-240.
- 7) van Soolingen D: Molecular epidemiology of tuberculosis and other mycobacterial infections: main methodologies and achievements. *J Intern Med*. 2001; 249: 1-26.
- 8) Braden CR, Crawford JT, Schable BA: Quality assessment of *Mycobacterium tuberculosis* genotyping in a large laboratory network. *Emerg Infect Dis*. 2002; 8: 1210-1215.
- 9) Matsumoto T, Ano H, Nagai T, et al.: IS6110 DNA fingerprinting analysis of individually separated colonies of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis*. 2005; 85: 207-212.
- 10) Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, et al.: Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol*. 1997; 35: 907-914.
- 11) Dale JW, Al-Ghusein H, Al-Hashmi S, et al.: Evolutionary relationships among strains of *Mycobacterium tuberculosis* with few copies of IS6110. *J Bacteriol*. 2003; 185: 2555-2562.
- 12) 松本智成: 結核菌の分子疫学. 呼吸. 2006; 25: 496-507.
- 13) Frothingham R, Meeker-O'Connell WA: Genetic diversity in the *Mycobacterium tuberculosis* complex based on variable numbers of tandem DNA repeats. *Microbiology*. 1998; 144: 1189-1196.
- 14) Goyal M, Young D, Zhang Y, et al.: PCR amplification of variable sequence upstream of *katG* gene to subdivide strains of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Clin Microbiol*. 1994; 32: 3070-3071.
- 15) Hermans PWM, van Soolingen D, van Embden JDA: Characterization of a major polymorphic tandem repeat in *Mycobacterium tuberculosis* and its potential use in the epidemiology of *Mycobacterium kansasii* and *Mycobacterium goodii*. *J Bacteriol*. 1992; 174: 4157-4165.
- 16) Namwat W, Luangsook P, Palittapongarnpim P: The genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* strains in Thailand studied by amplification of DNA segments containing direct

- repetitive sequences. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998 ; 2 : 153-159.
- 17) Supply P, Mazars E, Lesjean S, et al.: Variable human minisatellite-like regions in the *Mycobacterium tuberculosis* genome. *Mol Microbiol.* 2000 ; 36 : 762-771.
  - 18) 西森 敬, 内田郁夫, 田中 聖, 他: VNTR (Variable Numbers of Tandem Repeats) 型別による結核菌群及び鳥型結核菌の分子疫学的解析マニュアル. 動物衛生研究所報告書. 2003 ; 109 : 25-32.
  - 19) Roring S, Scott A, Brittain D: Development of Variable-Number Tandem Repeat Typing of *Mycobacterium bovis*: Comparison of Results with Those Obtained by Using Existing Exact Tandem Repeats and Spoligotyping. *J Clin Microbiol.* 2002 ; 40 : 2126-2133.
  - 20) Le Fleche P, Fabre M, Denoed F, et al.: High resolution, on-line identification of strains from the *Mycobacterium tuberculosis* complex based on tandem repeat typing. *BMC Microbiol.* 2002 ; 2 : 37-48.
  - 21) Skuce RA, McCorry TP, McCarroll JF, et al.: Discrimination of *Mycobacterium tuberculosis* complex bacteria using novel VNTR-PCR targets. *Microbiology.* 2002 ; 148 : 519-528.
  - 22) Spurgiesz RS, Quitugua TN, Smith KL, et al.: Molecular typing of *Mycobacterium tuberculosis* by using nine novel variable-number tandem repeats across the Beijing family and low-copy-number IS6110 isolates. *J Clin Microbiol.* 2003 ; 41 : 4224-4230.
  - 23) Smittipat N, Billamas P, Palittapongarnpim M, et al.: Polymorphism of variable-number tandem repeats at multiple loci in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol.* 2005 ; 43 : 5034-5043.
  - 24) Supply P, Allix C, Lesjean S, et al.: Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol.* 2006 ; 44 : 4498-510. Epub 2006 Sep 27.
  - 25) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs—worldwide, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006 Mar 24 ; 55 (11) : 301-305.
  - 26) World Health Organization (WHO). Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. *Wkly Epidemiol Rec.* 2006 Nov 10 ; 81 (45) : 430-432.
  - 27) 松本智成: 多剤耐性結核の現状と今後. わが国における多剤耐性結核の現状と今後の予測 高度多剤耐性結核菌 (XDR-TB) の出現と対策. 化学療法の領域. (0913-2384). 22 : 1673-1680.
  - 28) Filliol I, Motiwala AS, Cavatore M, et al.: Global phylogeny of *Mycobacterium tuberculosis* based on single nucleotide polymorphism (SNP) analysis: insights into tuberculosis evolution, phylogenetic accuracy of other DNA fingerprinting systems, and recommendations for a minimal standard SNP set. *J Bacteriol.* 2006 ; 188 : 759-72.
  - 29) Fleischmann RD, Alland D, Eisen JA, et al.: Whole-genome comparison of *Mycobacterium tuberculosis* clinical and laboratory strains. *J Bacteriol.* 2002 ; 184 : 5479-5490.
  - 30) Garnier T, Eiglmeier K, Camus JC, et al.: The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003 ; 100 : 7877-7882.
  - 31) 松本智成: 高齢者結核・非結核性抗酸菌症の現状と問題点. 結核菌の分子疫学. 化学療法の領域. 2005 ; 21 : 185-194.
  - 32) van Soolingen D, Borgdorff MW, de Haas PE, et al.: Molecular epidemiology of tuberculosis in the Netherlands: a nationwide study from 1993 through 1997. *J Infect Dis.* 1999 ; 180 : 726-736.
  - 33) van Rie A, Warren R, Richardson M, et al.: Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med.* 1999 ; 341 : 1174-1179.
  - 34) Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero MI, et al.: Exogenous reinfection with tuberculosis on a European island with a moderate incidence of disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 ; 163 : 717-720.
  - 35) Bandera A, Gori A, Catozzi L, et al.: Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2001 ; 39 : 2213-2218.

## The 82nd Annual Meeting Educational Lecture

## MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF TUBERCULOSIS

Tomoshige MATSUMOTO

**Abstract** Tuberculosis is one of the ancient diseases with a long history of afflicting mankind. The incidence rate of tuberculosis in Japan, which is gradually decreasing, is the highest among the industrial countries. But it may be re-emerging according to the situations around Japanese tuberculosis policies. Especially, the problems of the extensively drug-resistant (XDR) strains of tuberculosis disease have appeared in wealthy countries, also in Japan. We must focus attention on how to decrease the scourge.

One of the tools to trace and prevent the development of tuberculosis, especially, the XDR strains is molecular epidemiology. Research of molecular epidemiology has expanded to study tuberculosis transmission, re-activation and re-infection based on DNA fingerprinting, such as IS6110 RFLP, spoligotyping, and VNTR. The global scale and molecular epidemiology of the XDR strains of tuberculosis require urgent assessment.

The molecular epidemiology can be applied in clinical practice. We showed some examples about usefulness of the clinical application of molecular epidemiology, especially

using VNTR.

Now, we can use a various kinds of DNA fingerprinting. Each method has its own respective merits and demerits. So, it is important to select molecular epidemiology method according to the purpose.

**Key words:** XDR-TB, MDR-TB, VNTR, IS6110 RFLP, Molecular epidemiology of tuberculosis

Department of Clinical Research and Development, Osaka Prefectural Hospital Organization Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases

Correspondence to: Tomoshige Matsumoto, Department of Clinical Research and Development, Osaka Prefectural Hospital Organization Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases, 3-7-1, Habikino, Habikino-shi, Osaka 583-8588 Japan.

(E-mail: tom\_matsumoto@sutv.zaq.ne.jp)

## 第82回総会シンポジウム

## I. 新しい結核対策の実践

座長<sup>1</sup>阿彦 忠之<sup>2</sup> 小林 典子

キーワード：結核対策，潜在性結核感染症，接触者健診，DOTS，クリティカルパス

シンポジスト：

1. 結核における地域連携クリティカルパスの取り組み  
望月知奈美，駿田直俊（国立病院機構和歌山病院）
2. 入院治療の新たな展開（法改正を視野に入れて）  
豊田恵美子（国立病院機構東京病院）
3. 感染・発病者の早期発見（接触者健診等の見直し）  
豊田 誠（高知市保健所）
4. 積極的な発病予防策（潜在的結核感染症の治療）  
佐々木結花（国立病院機構千葉東病院）
5. 新たな結核対策の体制づくり（低蔓延国に学ぶ）  
加藤誠也（結核予防会結核研究所）

わが国の結核問題は、1951年制定の結核予防法に基づく諸対策や医療技術の進歩等により、この半世紀の間に大きく改善した。しかしながら、結核罹患率（人口10万対）は直近の統計でも22.2（2005年）であり、米国や西欧諸国のいわゆる「結核低蔓延国」（罹患率<10）の2倍以上であるため、わが国は依然として「結核中蔓延国」に分類されている。

このような状況を打破するため、結核予防法が半世紀ぶりに大幅改正され、2005年度から施行された。この改正は、厚生科学審議会の専門部会が2003年にまとめた「結核対策の包括的見直しに関する提言」を受けたもので、関連する政省令もこの提言等を参考に改正された。しかし、法令改正にあたっては、定期健康診断の対象年齢の大幅引き上げやツベルクリン反応検査を省略しての直接BCG接種の導入など、対策の効率化に関する提言部分が優先的に利用される格好になった。結核感染の連鎖を効果的に断ち切る施策（DOTSの推進）あるいは罹患率を積極的に下げるための施策（例：発病予防策

の強化）の提言については、理念的に法令改正に反映された事項（DOTSに関する医師と保健所の役割など）もあるが、これらの施策を公的関与（財政的措置を含む）のもとで強力に推進しようという新たな制度の創設には至らなかった。

さらに、患者の人権尊重の観点から入院手続きを見直す必要があったことなどを背景として、結核予防法は改正・施行後2年足らずで廃止され、感染症対策に関する一般法である「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（以下、感染症法）に統合された。つまり、2007年度からの結核対策は、統合後の感染症法に基づいて実施されることとなった。

このような状況のなか、わが国では過去の高蔓延時代の名残として高齢者への結核の偏在が目立つ一方で、最近では若い年齢層（20～30歳代）で結核罹患率の上昇傾向がみられる。これは、国内で新たな結核感染の機会とそれに続く発病が増えていることを示唆しており、将来に向けた大きな懸念材料といえる。日本が早期に結核低蔓延国の仲間入りをするためには、新たな結核感染・発病者を確実に減らす必要がある。そのためには、結核感染の連鎖を断ち切る施策、および感染者の発病を積極的に防ぐ施策を強化しなければならない。本シンポジウムでは、結核予防法の感染症法への統合のメリットを模索しながら、これらの施策の新たな展開を求めて、5名の演者から、最近の研究成果や先駆的取り組みに基づく提言等をいただき討論を行った。

結核感染の連鎖を断ち切るための施策としては、「患者の確実な治療が、結核の最大の予防策」といわれていることから、DOTS戦略の推進が中核となる。この点については、感染症法のもとで結核患者の入院期間のさら

<sup>1</sup>山形県衛生研究所，<sup>2</sup>結核予防会結核研究所連絡先：阿彦忠之，山形県衛生研究所，〒990-0031 山形県山形市十日町1-6-6 (E-mail: ahikot@pref.yamagata.jp)  
(Received 7 Sep. 2007)

なる短縮が図られるなかで、入院中の院内DOTSと退院後の地域DOTSの継ぎ目ない連携を促進するための取り組み（地域連携クリティカルパスの実践）に関する現状と課題が報告され、これを踏まえて今後の推進方策に関する提案があった。

また、結核の発病を積極的に防止するための施策としては、新たな感染者を早期発見するための接触者健診（接触者の把握と健康診断）、および結核感染が疑われる者に対する「化学予防」が重要となる。前者については、最近の集団感染事例に基づく接触者健診の課題、および全血インターフェロンγ応答測定法（QFT検査）の導入等を契機に内容が大幅刷新された新しい健診ガイドラインの概要が報告された。また、旧ガイドラインと比較した場合の変更点の解説、および結核予防法が感染症法に統合されたメリットを生かした接触者健診の効果的

な実施方法に関する提案があった。一方、化学予防については、予防というよりも「潜在的結核感染症（Latent Tuberculosis Infection；LTBI）の治療」という概念でとらえ、従来よりも対象範囲を拡大して適用することが推奨されているので、その対象年齢の拡大および免疫抑制状態等の発病危険因子を合併するLTBIの治療の実際などについて有意義な提言があった。

さらに、わが国に先立って中蔓延状態を脱却し低蔓延国となった米国と英国の結核対策の視察・検証結果をもとに、わが国でも結核対策強化に向けた国（中央政府）の関与を高める必要があることが強調された。また、結核対策に関する技術的適正性の維持、病原体サーベイランス（特に遺伝子タイピング）の実施体制の確立、および全国レベルでの専門家ネットワークの構築などが、今後のわが国の重要課題として提言された。

## 1. 結核における地域連携クリティカルパスの取り組み

国立病院機構和歌山病院看護部 望月知奈美  
同呼吸器内科 駿田 直俊

### はじめに

平成15年2月に「日本版21世紀型DOTS戦略推進体系図」が提示され、国立病院機構での院内DOTS実施率は94%（厚労省、平成16年度調査）に上った。平成17年3月、機構病院に「新退院基準」が導入され、院内DOTSの期間は短縮されることになった。その結果、退院患者の服薬を担保する地域DOTSが重要となったが、院内DOTSから地域DOTSへ継続移行できているのは約半数の47%であるとの報告<sup>1)</sup>が出されている。一方、結核病床を有する医療機関と保健所の連携だけでは十分な地域DOTSにはならず、診療所や調剤薬局、訪問看護ステーションなど、患者の支援に関わるあらゆる業種間の連携が必要であることは当然と考えられる。これら業種間の橋渡しとして地域連携クリティカルパス（以下パス）の重要性が認識されつつある<sup>2)</sup>。さらにパスの運用は、標準治療の指針として結核診療の地域間格差の是正にも有効と考えられる。またパス運用に際してのバリエーション〔予定した診療行為から外れたもの、予想されるアウトカム（成果）が達成されなかったもの〕の分析から、その妥当性の検証を行い、見直しを繰り返すことにより医療の向上が得られると考えられる。当院では平成15年より院内でのパス運用を開始し、さらに改訂を重ねている。以下に当院における地域連携パス運用への取り組みを述べる。

### 院内パス運用開始（平成15年4月）

初期のパスは基準退院の日時を第12週目に設定し、週めくり型とし、1週間ごとに検査や指導項目、安静度等を計画した。しかし、検査や指導、バリエーション評価の実施者、実施日などが不明確であり、施行の漏れが見られた。またわずかなバリエーション発生においても厳密な判定からその使用を中止してしまうケースが続出した。

### 院内パス改訂（平成16年10月）

①日めくり型とし何日目に検査や指導を実施すべきかを明確にした。②準夜勤務者がバリエーションを評価することとした。③「変動」「逸脱」「脱落」のバリエーション判断基準を新たに設定し、「脱落」以外は修正してパスを継続することとした。その結果、対象者全員にパスが運用されバリエーション評価が可能となった。しかし、「新退院基準」が導入され、再度改訂が必要となった。

### 新退院基準導入（平成17年3月）

①基準退院の日時を3週目にし、服薬自己管理や療養指導のスケジュールを早めた。②外来での継続した療養指導ができる外来パスを作成した。③外来パスを共有して保健所との連携をシステム化した。

その結果、病棟・外来・保健所が一連の連携パスでつながることになった。そしてパスに沿った医療を提供することで、新退院基準を混乱することなく導入できた。



平成17年3月から平成18年11月までの21カ月間における菌陽性初回治療59例、うちA基準対象の51例（80歳以上が33.3%を占める）の平均入院日数は35.5日とそれまでよりも約50日間の短縮が見られた。現在治療中の患者も含め服薬自己中断の患者は認めていない。しかし、治療完遂患者の約6割が治療終了まで当院での治療を続け、通院に1時間以上かかる患者もいた。また、残り4割の患者が転院を契機にパスが中断され、継続した医療が提供できなかった。

当院では平成17年より、地域の医療や福祉関係者に対し、新退院基準への理解と連携強化を目的とした結核研修会を県下各地に出向いて開催している。これまでの“結核患者の治療は専門病床を有する病院で”の流れは、徐々にではあるが変化し、患者の受け入れに前向きな医療機関も増えてきた。そして、診療方針の統一や医療の

継続のための勉強会、意見交換などがいまだ十分とはいえない中で、転院先からも連携パスの運用を希望する意見が出てきた。自己完結型医療から地域完結型医療への移行に伴い、地域連携パスをツールとした地域DOTSの強化が課題であることが明らかになった。

#### 地域連携パス作成（平成18年11月）

地域連携パスは、当院で医療を受ける患者だけではなく、他医療機関で治療を行う患者も含め、県下の全患者への運用を目指した。また調剤薬局や訪問看護ステーションなど地域DOTSを担う全業種の連携ツールとした。従ってすべての患者を把握している保健所の役割が重要になる。パスに沿った医療が提供できているか、アウトカム達成状況やバリエーション評価の結果を把握した指導が求められる。そこで、県・保健所の担当者との協議

到達目標	患者さんが不安がなく治療を継続でき、脱落なく結核治療が終了できる。	
経過	入院中	退院後治療終了まで
治療	結核医療基準に従い、初回治療および多剤耐性の可能性が低い場合はINH, RFP, EB（もしくはSM）、PZAの4剤にて治療を行う。 治療期間についても結核医療基準に従う。（通常で6～9カ月間、何らかの事情で標準治療ができない場合はさらに延長が必要） 副作用の出現には十分注意する。それぞれの副作用に対する対応は必要であるが、むやみに軽度の副作用で治療の中断・中止がないような対応も必要である。 アレルギーによる副作用と考えられる場合、必要に応じ日本結核病学会推奨の減感作療法を考慮する。	結核医療基準に従い、初回治療および多剤耐性の可能性が低い場合はINH, RFP, EB（もしくはSM）、PZAの4剤にて治療を行う。 治療期間についても結核医療基準に従う。（通常で6～9カ月間、何らかの事情で標準治療ができない場合はさらに延長が必要） 副作用の出現には十分注意する。それぞれの副作用に対する対応は必要であるが、むやみに軽度の副作用で治療の中断・中止がないような対応も必要である。 アレルギーによる副作用と考えられる場合、必要に応じ日本結核病学会推奨の減感作療法を考慮する。
検査	治療開始時は、喀痰抗酸菌塗抹・培養検査を3回行う。開始時には同定検査および薬剤感受性検査は必ず行う。 治療開始後2カ月は2週間に1度肝機能検査・血算検査を行う。特に副作用の問題なければ月1度治療終了まで行う。 治療開始後2カ月は2週間に1度喀痰抗酸菌検査を行い、以後月1度に治療終了まで行う。 治療開始後、月1度胸部xp検査を治療終了まで行う。	治療開始時は、喀痰抗酸菌塗抹・培養検査を3回行う。開始時には同定検査および薬剤感受性検査は必ず行う。 治療開始後2カ月は2週間に1度肝機能検査・血算検査を行う。特に副作用の問題なければ月1度治療終了まで行う。 治療開始後、月1度胸部xp検査を治療終了まで行う。
症状経過・副作用	治療終了まで、症状、特に咳の状態・体温・食欲・食事摂取量の変化・かゆみ・皮疹などの出現・変化に注意する。	
服薬支援	院内DOTS 病院スタッフ・保健所スタッフとの共同により退院時服薬支援計画を行い、患者さんに応じた服薬支援を行う。	地域DOTS
生活指導	入院中、特に治療開始2週間は感染性を考慮し自室中心での生活となる。 退院基準を確認のうえ退院となる。  飲酒は、薬剤との相互作用も問題があり服薬終了までは控えるように指導する。 喫煙に関しては、咳を増強させることにより症状改善の妨げとなることなどから、なるべく禁煙させることが望ましい。妊娠可能な女性については、服薬中はなるべく妊娠を控えるように指導する。	通常の生活は可能であるが、仕事復帰については、個別の判断が必要である。 （たとえば、医療関係者や教師などデインジャラスグループの場合、塗抹もしくは培養の2回陰性化の確認が必要）
届出・書類など	結核と診断時には、速やかにもよりの保健所へ届け出る。 入院時には入院届、退院時には退院届の提出が必要。 結核予防法公費申請を行う。	結核予防法公費申請については、必要に応じ継続申請を行う。 治療終了時には治療終了届を提出する。
評価・その他	入院中は、患者さん個々の病状の評価、治療開始後の副作用のチェックをクリティカルパスに従い行う。	医療機関では、原則的に月1度の外来受診を治療終了まで行う。 保健所は服薬支援計画に従い、服薬支援を訪問その他の方法で行う。 医療機関受診時、または在宅服薬支援において問題があれば早急にお互い連絡をとりその解決を行う。 月1回のDOTSカンファレンスにより、服薬状況・問題点などにつき全体討論を行う。 DOTSカンファレンスにおいて治療終了時のコホート検討を行う。 治療終了後の定期検診については特に必要はないが、2週間以上続く咳出現や何らかの体調不良の場合は医療機関を受診するように指導する。

図1 医療者用のパス（オーバービューパス）

会を立ち上げ、地域連携バスの目的と内容・運用方法を決定した。①目標：「脱着なく結核治療が終了できる」とした。②名前：「パスポート」とした。治療成功までのパスポートとなるという願いを込め、「バス」を掛け合わせたネーミングにした。③医療者用パス（図1）：オーバービューパス（入院・退院・転院・治療終了までのおおまかな診療過程を提示し、最終ゴールまでの一貫した診療計画）により、共有すべき重要事項を統一した。④患者用パス（図2）：時間軸を入院時・入院中・退院前・外来と4段階にした。治療終了までのおおまかなケア項目を提示し、異なる医療機関でも使用しやすいようにした。また入院しない患者は、外来のところだけを使用するようにした。⑤様式・形態の工夫（図3）：服薬手帳に組み込み、患者が携帯することで服薬支援に関わる全員が状況を把握し、支援できるようにした。

運用にあたっては、当院が主催する結核研修会にて、地域連携バスについても説明をし、意見交換をするようにした。また、薬剤師会の勉強会にも医師が講師として出向き、地域連携バスについての理解と協力を求めた。その結果、地域の医師・薬剤師と意見交換でき、使用に

についても積極的な意見を頂くことができた。

地域連携バス運用（平成19年1月）

使用状況は7月現在、退院後外来での使用は10名、患者の年齢は40代4名、50代2名、60代2名、70代1名、80代1名である。平均入院期間は17日であった。また入院中の患者2名、入院せず外来治療が開始となった患者1名が使用している。

連携先の意見を聞いた結果、転医先の医療機関より「具体的な検査事項や診療項目が示されているため、標準化された医療を提供できる」。保健所からは、「家庭訪問を実施し、服薬状況・治療状況・投薬状況および薬局での指導事項を確認する中で、患者に対する各機関の検査結果や指導状況が把握できるため継続した指導が可能となる。検査データもタイムリーに把握できるため具体的な指導ができる」。薬局からは、「薬の処方、服薬指導をする中で、必要な患者情報が得られ、具体的な服薬指導ができる」という意見であった。今後も患者および患者を取り巻く地域DOTS支援者の意見を聴きながら、また一定の使用数が集まればバリエーション分析をしながら、

経過	入院時	入院中	退院前	外来		
目標	<ul style="list-style-type: none"> <li>入院の必要性を理解し、安静を守りましょう</li> <li>マスクを着用しましょう</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>病気について理解しましょう</li> <li>薬の飲み方について知りましょう</li> <li>薬を飲み忘れることなく飲みましょう</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>定期受診の必要性について理解しましょう</li> <li>服薬の必要性について理解しましょう</li> <li>退院前の生活について理解しましょう</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗結核薬を飲み忘れないようにしましょう</li> <li>外来受診を忘れないようにしましょう</li> </ul>		
検査	<input type="checkbox"/> 痰の検査（3日間連続） <input type="checkbox"/> 血液検査 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> レントゲン <input type="checkbox"/> 心電図 <input type="checkbox"/> 胸部CT撮影 <input type="checkbox"/> 身長・ <input type="checkbox"/> 体重測定を行います <input type="checkbox"/> 視力・ <input type="checkbox"/> 色覚検査を行います	<ul style="list-style-type: none"> <li>痰の検査があります（2週間毎）</li> <li>血液検査があります（2週間毎）</li> </ul>		<input type="checkbox"/> 痰 <input type="checkbox"/> 血液 <input type="checkbox"/> レントゲンの検査があります <input type="checkbox"/> 体温・体重を測ります		
治療	結核の病状・今後の治療について説明し、内服が始まります					
DOTS	<input type="checkbox"/> DOTS（治療が終了するまでの病院・保健所・薬局が連携した服薬支援）について説明します <input type="checkbox"/> パスポートをお渡しし、使い方について説明します	服薬確認をします *①→②→③の順番で進んでいきます ①看護師が薬を持って伺い、服薬しているところを見守ります ②薬は患者様管理とし、薬の空袋で確認します ③薬の残数とパスポートで確認します		<ul style="list-style-type: none"> <li>副作用症状はありませんか？下記のような症状が出たり、いつもと違うと思ったらすぐに受診してください</li> </ul>		
食事	<ul style="list-style-type: none"> <li>食事については、制限はありません</li> <li>あなたの食事は、（ ）食で、（ ）キロカロリーです</li> <li>牛乳で下痢をしたり、食物アレルギーがある方は申し出てください</li> </ul>					
安静度	検査等必要な場合を除き、病棟内安静です	安静度の変更があればお知らせします				
清潔	清潔が保持できるように援助します	清潔が保持できるように援助します 適宜、看護師が体を拭きます 状態が安定すれば、入浴が許可されます				
説明	医師が説明を行います <input type="checkbox"/> 今回の入院 <input type="checkbox"/> 今後の治療および入院期間 <input type="checkbox"/> 服薬方法・DOTS・副作用 <input type="checkbox"/> 入院時の検査結果	看護師が説明を行います <input type="checkbox"/> 入院生活 <input type="checkbox"/> 病棟の日課 <input type="checkbox"/> 安静度 <input type="checkbox"/> マスクの着用 <input type="checkbox"/> DOTS	看護師が説明を行います <input type="checkbox"/> 痰の検査結果の見方 <input type="checkbox"/> 痰の検査結果 <input type="checkbox"/> 抗結核薬の種類と服薬方法 <input type="checkbox"/> 保健師が病室を訪問します <input type="checkbox"/> 薬剤師が薬について説明を行います <input type="checkbox"/> 栄養士が栄養指導を行います	医師が説明を行います <input type="checkbox"/> 今後の治療と外来 <input type="checkbox"/> 日常生活の注意について <input type="checkbox"/> 社会復帰について	看護師が説明を行います <input type="checkbox"/> 退院後の生活 <input type="checkbox"/> 禁煙・禁酒 <input type="checkbox"/> マスクの着用 <input type="checkbox"/> 定期受診 <input type="checkbox"/> 地域DOTS	<医師が説明を行います> <input type="checkbox"/> 検査結果 <input type="checkbox"/> 今後の受診 <input type="checkbox"/> 薬の感受性 <看護師が説明を行います> <input type="checkbox"/> 次回検査 <input type="checkbox"/> パスポートの活用
その他	<input type="checkbox"/> 公費負担申請について説明します					

図2 患者用のパス

月	曜日							外来クリティカルパスウェイ																									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31			
服薬が終了すれば、シールを貼っていく							外来受診日 [ / ]			達成目標 抗結核薬の飲み忘れがない 外来受診を忘れない			薬局コメント																				
○ ○ ○							検査 <input type="checkbox"/> 喀痰抗酸菌 <input type="checkbox"/> 一般検血 <input type="checkbox"/> 白血球・赤血球・Hb・Ht・PLT <input type="checkbox"/> GOT・GPT・UA・Alb・BUN・Cr <input type="checkbox"/> 胸部XP																										
治療薬 INH・RFP・EB・PZA ( )							指導説明 <input type="checkbox"/> 検査結果について <input type="checkbox"/> 次回受診日について ( / ) <input type="checkbox"/> 一包化について <input type="checkbox"/> 次回検査について <input type="checkbox"/> 自宅療養生活について <input type="checkbox"/> 禁酒 ○ × <input type="checkbox"/> 禁煙 ○ × <input type="checkbox"/> 服薬指導 <input type="checkbox"/> 栄養指導			保健所コメント																							
服薬状況 <input type="checkbox"/> 服薬確認 <input type="checkbox"/> 空袋							副作用 食欲不振 有 有 無 嘔気 有 有 無 皮疹 有 有 無 関節痛 有 有 無 視力障害 有 有 無 肝機能障害 有 有 無																										
体温 ( )℃							体重 ( )kg			医療機関コメント																							
サイン ( )							外来は、月1回の通院を基本とし、患者の1カ月間の状況を、患者・家族・支援する医療福祉関係者が記載する																										

メモ

患者様・ご家族が記載

図3 外来通院における医療者用パス

地域連携パスを支援の有効なツールとして活用できるようにしていく必要がある。

まとめ

1. パスは当初、手術や処置を含む急性期疾患での運用が多く、結核のような慢性疾患での運用は少なかったが、パスへの取り組みを振り返ると、結核は、標準治療も整備されており、保健所という結核対策の拠点もあり、パスの運用に適している。
2. 感染症法が改正（結核予防法廃止）され入院期間は短縮、地域の医療機関でも同じレベルの医療が受けられる医療の標準化を図ることが重要である。そのツールとなりうるものが連携パスになる。
3. 患者を取り巻くすべての関係機関で連携パスを活用することが、地域 DOTS の強化につながる。
4. 保健所は DOTS 全体をコーディネートしていく役割が重要となる。

おわりに

今後の医療は、自己完結型医療から地域完結型医療へ移行していく。スムーズな移行のツールとなるのが連携パスであり、様々な疾患で発展していくと思われる。結核においても地域連携は必要不可欠であり普及を望む。連携パスを作成したから連携ができるというものではないが、運用するための取り組みにより連携が強化すると考える。

文献

- 1) 高岡道雄：2005年度地域保健総合推進事業「結核予防法改正をふまえた結核管理システムの強化事業」報告書、尼崎市保健所、兵庫県、2006。
- 2) 宮崎久義：地域連携クリティカルパスの意義と今後の展開、中外製薬、東京、2006。

## 2. 入院治療の新たな展開（法改正を視野に入れて）

国立病院機構東京病院呼吸器内科 豊田恵美子

### はじめに

20世紀末より医療は大きな変革期を迎えている。結核医療の場が入院から外来へ移行するなか、結核入院治療は短縮、縮小され危機にあるといえる。感染症法により、より適正な隔離期間、人権の擁護が実践されることは望ましいことであり、入院病床やスタッフの減少は当然の成り行きかもしれない。一方で長期を要する重症結核や合併症を有する結核、高齢者結核は減らず、これらへの適切な治療体制は確保むしろ積極的に施策しなければならぬ。

### 目 的

2007年4月より結核予防法から感染症法へ移行し、結核入院治療はこの体制下で実施されている。結核病床やスタッフの減少は結核患者の減少を上回り、感染性が減少すれば医療費の自己負担が生じたり、入院受け入れ施設の確保が困難な地域もあるなど結核入院治療はすでに危機的である。

このような状況のなか、医療改革に有用なツールとして提唱され、わが国でも拡がりつつあるクリティカルパス（本稿では「クリニカルパス」<sup>1)</sup>という）を結核入院治療に適用できるかを検討した。

### 対象と方法

①結核入院治療がクリニカルパス適用項目に適しているかの検討。

②結核入院患者の現状調査として2006年1月から12月の国立国際医療センター結核病棟（40床）および国立病院機構東京病院結核病棟（100床）の新規入院結核患者558症例を対象として分析し、クリニカルパスが適用できる対象の割合を検討した。

### 結 果

2006年1月から12月の1年間に結核病棟入院患者総数は674例であった。そのうち結核疑いで結核病棟へ入院となった非結核患者は102例で15.1%を占めており、非結核性抗酸菌症42例・肺炎15例・非活動性結核10例・肺癌6例などであった。いずれも入院精査または治療には結核との鑑別を要した症例であり、そのための病床は今後も必要であろう。また外来で結核治療を開始し通院中に副作用や合併症の悪化のために入院となった18例

の入院先は、結核病棟が選択されていた。

新規結核入院患者は558例でその入院時状況と治療経過をTable 1に示した。入院結核患者の年齢分布は、70歳代をピークとする高齢者と20代・30代の若年者の二峰性であるが、80歳以上の患者が全体の20%を占めていた（Fig.）。治療を要する重大な合併症は207例・37%に認め、糖尿病、悪性疾患、肝硬変、腎不全、膠原病等多多彩であり（Table 2）、専門治療を要するものが多かった。多くはもともとコンプロマイズドホストであり、介護度の高い患者である。

結核の重症度として排菌量と病型でみると、喀痰塗抹3+以上の高度排菌は187例（34%）に、重症の病型としてIの巨大空洞型とbⅡ3の有空洞で片肺面積を超える拡がりのものおよび粟粒結核や重症肺外結核を有するものとする101例（18%）であった。

入院中の治療は、ピラジナミドを含む4剤治療329例（59%）および含まない3剤治療（24%）で、全体の83%に標準治療が行われていた。肝機能障害、皮疹、消化管障害、血液障害、腎障害、その他の副作用のため治療が中断、変更されたのは91例（16%）であった。

2施設ともに、塗抹陰性化または培養陰性化を退院の基準としているが、平均入院日数は75日、68日、中央値59.5および62日で2カ月程度であった。退院時の転帰では死亡が66例（12%）と高かった。

### 考 察

1999年の結核緊急事態宣言以降、法改正をはじめ結核医療は急速に変化している。日本でも入院治療から外来治療へと治療の重心が移行しており、結核病床は2000年から2004年の5年間で22,835床から13,293床に直線的に減少している<sup>2)</sup>。国立病院機構ネットワークの調査では関東・信越の国立病院機構10施設の結核病床数は2004年から2007年の5年間で1,162床から600床へとさらに減少の一途である。

2007年4月より結核予防法が廃止され感染症法<sup>3)</sup>へ統合された。これにより結核病棟または病床への「入院勧告」は行政による人権制限的措置とみなされ、この期間は可能なかぎり短縮すべきとされた。しかし退院後の結核治療は法的に規定されておらず、3～33日間で解決できない医療上あるいは社会的問題のある患者をどう解決するか、および減少する結核病床や専門スタッフの確保などは今後の課題である。

**Table 1** Characteristics and course of patients admitted in TB words

	Tokyo Hospital n=373	IMCJ n=185	Total n=558
Age	63.0±19.6 (Median 66)	55.3±20.0 (Median 59)	60.4±20.1 (Median 62)
≥ 65	194 (52.0%)	61 (33.0%)	255 (45.7%)
≥ 80	92 (24.7%)	23 (12.4%)	115 (20.6%)
Male/female	276/97	143/42	419/139
Initial/re-treatment	324/49	180/5	504/54
Serious complication	164	43	207 (37.1%)
Foreign born	8	12	20 (3.6%)
Bacteriological exam			
Smear -	100	22	122 (21.9%)
1+	106	40	146 (26.2%)
2+	51	52	103 (18.5%)
3+	116	71	187 (33.5%)
Radiological classification*			
I	4	3	7 (1.3%)
II	187	87	274 (49.1%)
2	189	85	274 (49.1%)
3	73	17	90 (16.1%)
Multidrug-resistant TB	4	1	5 (0.9%)
Regimen			
HRE (S) Z	207	122	329 (59.0%)
HRE (S)	92	43	135 (24.2%)
Other	74	20	94 (16.8%)
Adverse reaction	65	26	91 (16.3%)
Admission periods	75.0±57.4 (Median 59)	68±42.7 (Median 62)	ND
Death during admission	50	16	66 (11.8%)

IMCJ: International Medical Center of Japan

\* I : large cavitary lesions II : small cavitary lesions

2 : widely spread lesion 1/3 ~ 1 lung on CXP

3 : widely spreaded lesion more than 1 lung on CXP

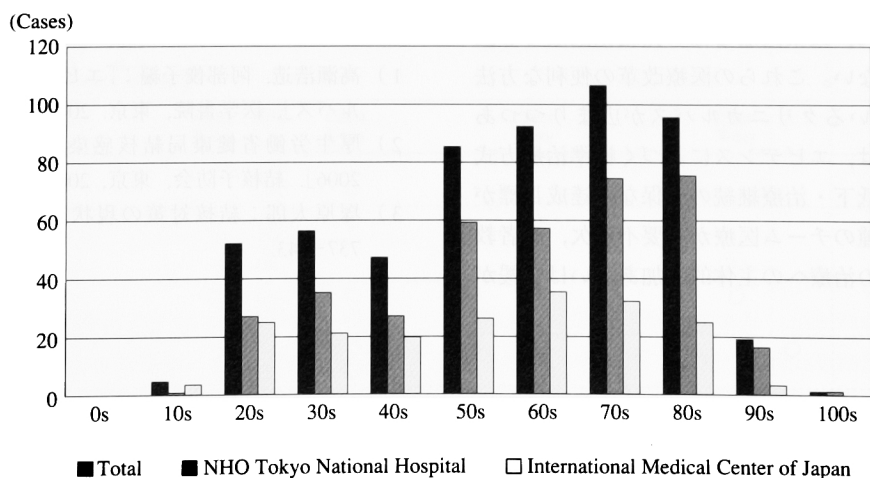
**Fig.** Age distribution

Table 2 207 patients (37%) had remarkable basal diseases or complications

Basal disease	Case	Basal disease	Case
Diabetes mellitus	76	Dementia	7
Malignant disease	14	Ileus, Panperitonitis (not tuberculous)	4
Liver cirrhosis	13	Acute myocardial infarction, Cardiac failure, Arrhythmia	4
Renal failure	12	Alcoholism	4
Collagen disease	11	Aspiration pneumonia	3
Cerebroneurological disease (not tuberculous)	8	Interstitial pneumonia	3
HIV	7	Thigh bone fracture	2

東京都にある国立国際医療センターと国立病院機構東京病院の結核病棟における2006年1月から12月の入院患者を対象として、入院結核治療の状況を検討した。2施設でこの間に入院した患者総数は674例であったが、そのうち102例(15%)は結核が否定された症例であるがこの鑑別診断のための病床数は今後も必要である。結核が少なくなるにつれて診断は難しくなることがいわれており、結核が疑われる症例を感染防止対策下に迅速に鑑別診断するためには、そのための対応病床を確保しておく必要がある。

新規結核入院患者558例の分析より、①高齢者が多く、とくに80歳以上の症例が20%を占めていた、②重大かつ多彩な合併症を37%に認めた、③重症型結核が18%あり、④要服薬支援者(東京都リスク評価票による)が31%、⑤入院中の死亡率は12%と高いことが言える。

20世紀末より医学・医療は大きな変換期を迎え、エビデンスに基づく治療の標準化、患者の意識向上によりインフォームドコンセントやセカンドオピニオン、情報開示など、医療サービスへの要求が高まり、主治医制からチーム連携医療へと医療改革が進んでいる。目標達成・医療経済的管理、診断群別定額支払い法、ケアの効率化などが実施され、政策医療とはいえ結核医療でも医療経済は無視できない。これらの医療改革の便利な方法として提唱されているクリニカルパスが広まりつつある。結核入院治療は、エビデンスに基づく標準治療方式であり、感染性の低下・治療継続の確保など達成目標が明確であり、諸職種チーム医療が必要不可欠、患者教育などによる患者の治療への主体的参加あるいは支援が

重要であることから、これらを基本条件として展開するクリニカルパスは結核治療に適している方法と言える。また同様な理由でクリニカルパスを使うメリットがあると思われる。しかし実際に使われた経験からバリエーションが多いことも言われている。

今回の結核入院患者の分析結果では、高齢者、合併症、重症結核、多剤耐性結核、再治療、標準治療ができない、副作用の出現、服薬アドヒアランス不良のリスク、入院中の死亡、の項目のうちのいずれかを有する症例は全体の75%に及ぶが、逆に25%はクリニカルパスの運用に適していると考えられた。今後よりよいクリニカルパスの作成、展開に期待したい。

#### ま と め

近年の医療改革、結核対策、法改正の進展のなかで、結核病床数は加速的に減少し、入院治療の方法も合理化、進化を求められている。現状においてクリニカルパスには適用上の課題が多いものの、クリニカルパスを採用し進化させることは一つの解決の糸口になると思われる。

#### 文 献

- 1) 高瀬浩造, 阿部俊子編:「エビデンスに基づくクリニカルパス」, 医学書院, 東京, 2000.
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課監修:「結核の統計2006」, 結核予防会, 東京, 2006, 33-34.
- 3) 塚原太郎:結核対策の現状と課題. 結核. 2006; 81: 737-743.

### 3. 感染・発病者の早期発見（接触者健診等の見直し）

高知市保健所地域保健課 豊田 誠

#### はじめに

結核の感染・発病者の早期発見を目的とする結核定期外（接触者）健康診断（以下、接触者健診）については、平成11年度に作成された「保健所における結核対策強化の手引き」<sup>1)</sup>（以下、「旧手引き」）がガイドラインに相当する役割を担ってきた。高知市保健所では平成11年に中学校で発生した大規模な結核集団感染を経験し、この「旧手引き」に則って接触者健診を実施した。その課題と成果について報告する。

一方、結核予防法の廃止と感染症法への統合、QFT検査をはじめとする診断技術の進歩、2005年にCDCが米国のガイドラインを公表したことなど、接触者健診を取り巻く状況は変化している。このような状況を受けて国内でも新たに「結核の接触者健康診断の手引き」<sup>2)</sup>（以下、「2007年版手引き」）が作成されたので、その概要についても報告する。

#### 高知市中学校結核集団感染事例

高知市中学校結核集団感染の初発患者は中学3年の女子生徒でbII2、喀痰塗抹G6号、咳の期間2カ月間（感染危険度指数12）で発見された。接触者718人に健診を行い、3年後まで定期外健康診断としてフォローした。

接触者の中で化学予防は155人、フォロー期間中の発病者は31人であり、うち28人は定期外健診を契機に発見されていた<sup>3)</sup>。フォロー期間が終了した後、初発患者登録後37カ月後、39カ月後、51カ月後、74カ月後、90カ月後、101カ月後に接触者から6人の患者が発見され、発病者は37人となった（Fig.）。36人目の発病者は、初発患者の登録2カ月後のツベルクリン反応検査で発赤26mmのため化学予防を指示されず経過観察となっていたが、90カ月後に有症状期間2カ月間、喀痰塗抹陽性G9号で発見された。得られた菌株のRFLPパターンは初発患者と一致し、新たな集団感染のIndex caseとなっていた。

接触状況別の感染率、発病率をTableに示した。初発患者と接触が濃厚なグループほど、感染率、発病率が高い傾向が認められた。化学予防対象者から5人の発病があったが、うち3人は服薬が不十分な者等からの発病であった。発病者の中には、ツベルクリン反応発赤径が30mmを超えていたが年齢が30歳代であったため化学予防を行わず経過観察とし、フォロー期間中に発病した5人の教諭が含まれていた。

この事例を接触者健診の視点から検討すると、以下の4点が課題や成果として指摘できた。

①ツベルクリン反応検査だけでは潜在性結核感染症の

date	Sep '98	Nov	Jan '99	Mar	May	Jul	Sep	Nov	Jan '00	Mar	May	Jul	Mar '02	May '03	Mar '05	Aug '06	Jul '07
Source case																	
Symptom	fever	chest pain	cough onset	hemoptysis													
Consultation	△	△	△△	○													
Infectious period	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+					
Contact examination				Chest X-ray	TST	Chest X-ray			Chest X-ray			Chest X-ray					
Exposure group*																	
Group 1					○	○											
Group 2				○	○	○			○								○
Group 3				○	○	○		○	○			○					
Group 4						○			○		○		○				◎
Group 5					○	○			○				○	○	○		

△ Visited clinic ○ Diagnosis made ◎ Diagnosis made as new index case of outbreak TST, Tuberculin skin test  
 \*Definition of exposure groups: Group 1, household; Group 2, homeroom classmates; Group 3, classmates, club teammates, private schoolmates, or teaching staff who taught source case; Group 4, other 3rd grade students, or teaching staff who didn't teach source case; Group 5, 1st and 2nd grade students, or contacts out of junior high school.

Fig. Source case history and diagnosis of outbreak-related cases

Table Rate of suffering infections and cases by exposure group

Exposure group*	No. of tested a	No. of chemo- prophylaxis b	No. of cases c	Rate of infections (b+c)/a	Rate of cases c/a
Group 1	3	0	3	100.0%	100.0%
Group 2	30	20	10 (3)**	90.0	33.3
Group 3	97	49	10	60.8	10.3
Group 4	140	47	8 (1)	38.6	5.7
Group 5	448	39	6 (1)	9.8	1.3
Total	718	155	37 (5)	26.0	5.2

\*Definition of exposure groups: Group 1, household; Group 2, homeroom classmates; Group 3, classmates, club teammates, private schoolmates, or teaching staff who taught source case; Group 4, other 3rd grade students, or teaching staff who didn't teach source case; Group 5, 1st and 2nd grade students, or contacts out of junior high school.

\*\*(): number of cases who were diagnosed as tuberculosis during or after chemoprophylaxis.

発見が十分ではなく、クオンティフェロン®TB-2G (以下 QFT) の積極的活用が必要と考えられた。

②30歳以上の接触者で潜在性結核感染症が疑われた事例についても積極的な化学予防が必要であった。

③感染後の発病までの期間は、4～18カ月後にピークがあるが、その後も発病リスクは0にならないため、接触後半年間隔2年間の胸部X線検査と有症状受診の指導が重要であった。

④接触者健診の優先度を考えて「同心円状」に対象者を拡大する方法は有効であった。

#### 結核の接触者健康診断の手引き

厚生労働科学研究・石川班では、平成11年度に作成された「旧手引き」をベースに、CDCのガイドライン<sup>4)</sup>等を参考にし、専門家の意見を集約する形で「2007年版手引き」を作成した。

主要な点は以下のとおりである。

##### (1) 初発患者の感染性の評価

「旧手引き」では、初発患者の喀痰塗抹検査の「ガフキー号数」と「咳の持続期間(月数)」の積を「感染危険度指数」と定義していたが、「2007年版手引き」では菌所見の情報を基本に呼吸器症状や胸部X線写真等の因子も考慮し、感染性の有無を判断し、感染性ありの場合はさらに「高感染性」「低感染性」の評価をする方法を提案した。

##### (2) 初発患者の感染性期間

感染性の始期については、基本的には従来どおり咳等の自覚症状の出現時期を始期とするが、以前から慢性的咳があるなどの事例では、診断日の3カ月前を始期とする。過去のX線所見等から排菌開始時期が症状出現より前と推定される場合は、その時期を始期とする。感染性があり、症状がない患者の場合は、診断日の1カ月前を始期とする。

##### (3) 接触者の評価

接触度については、「濃厚接触者」と「非濃厚接触者」の2区分に簡略化するとともに、感染を受けた場合に結核発病のリスクの高い「ハイリスク接触者」の評価を行うことを導入した。

「濃厚接触者」とは、初発患者の感染性期間に濃密な、高頻度の、または長期間の接触があった者であり、患者の同居家族、患者と同じ車に週に数回以上同乗していた者、結核菌飛沫核を吸引しやすい医療行為に従事した者等が該当する。

「ハイリスク接触者」とは、感染した場合に発病リスクが高い、または重症型結核が発症しやすい接触者であり、BCG接触歴のない乳幼児、免疫不全(HIV感染など)、治療管理不良の糖尿病患者、免疫抑制剤や副腎皮質ホルモン等の結核発病のリスクを高める薬剤治療を受けている者、臓器移植例、人工透析患者などが該当する。

##### (4) 接触者健診の優先度

「初発患者の感染性の高さ」と「接触者の感染・発病リスク」の2つを組み合わせることで健診の優先度を決定し、優先度の高い順に「同心円状」に接触者健診を計画する。「旧手引き」では、初発患者の感染性の高さ(感染危険度)の評価を最も重視した形で健診の優先度が提示されていたが、「2007年版手引き」では、接触者側の感染・発病リスクの評価も同じくらい重視し、両方のリスクを組み合わせることで健診の優先度を決定することを提案している。

##### (5) 感染の有無に関する検査

結核感染の有無の検査法としてはQFTを第一優先とし、ツ反はQFTが実施できない場合の検査、または集団感染対策でQFTを効率的に実施するための補助的検査とする。ただし、小児(特に乳幼児)のQFT検査については、現在のところ妥当な判定基準が確立していないので、当面はツ反を併用する方針を提案した。QFT陽性者で発病が否定された者には、無症状病原体保有者と診



断し、潜在性結核感染症の治療を行う。QFT検査については、日本結核病学会の予防委員会が平成18年5月に作成した「クオンティフェロン®TB-2Gの使用指針」<sup>5)</sup>によったが、今後の研究の進展に伴い、変更される可能性がある。

#### (6) 発病の有無に関する検査

QFT等で感染が否定された場合は、その後の経過観察目的の健診は原則不要とする。ただし、QFTの「敏感度」は90%程度の可能性があるため、自主的な健診や有症状時の早期医療機関受診を指導しておくことは必要である。

感染の可能性がありながら潜在性結核感染症としての治療を実施しない接触者には、2年間概ね半年間隔で胸部X線検査による経過観察をする。

#### (7) 接触者健診の運用について

接触者健診は、健康診断（医学的検査）だけでなく、接触者の把握や感染源探求のための調査および接触者の発病予防の支援までを包括した対策である。初発患者の感染源の探求や接触者の把握等を目的とした、いわゆる積極的疫学調査に関する法的根拠（感染症法第15条）が明確になったメリットをいかし、積極的かつ、迅速な初動調査が望まれる。

また、改正感染症法の規定に基づき、保健所間の連携や適正な外部委託にも努めることが必要である。

#### (8) 感染源の追求について

小児の結核患者や潜在性結核感染症、および若年者の一次結核症患者が発見された場合には、これまでと同様に感染源の追求を目的として、積極的疫学調査と接触者健診を実施する。

#### (9) 結核集団感染対策について

接触者健診の拡大あるいは結核集団感染対策を考慮すべき事案についての対応の手順は、「旧手引き」と同様である。また、感染の有無の検査（QFT検査、ツ反検査）

および発病の有無の検査（胸部X線検査、喀痰検査）に関する基本的考え方は、通常の接触者健診の場合と同様である。ただし、対象者数が多い場合の感染の有無の検査においては、ツ反検査を先に実施して、QFT検査の対象者を絞り込むという2段階の実施方法を考慮する。

### ま と め

結核の制圧（elimination）に向けた戦略のなかで接触者健診は、患者の確実な治療に次いで優先度の高い重要な対策である。

高知市の中学校集団感染でも、接触者健診の有用性やQFT等の新たな技術を接触者健診に組み込むことの重要性が確認できた。

「2007年版手引き」では、「旧手引き」と大きく異なる方法の提案が多いので、保健所関係者の研修会等を通じて手引きの周知を図り、質の高い接触者健診が全国的に展開されることを期待したい。

### 文 献

- 1) 森 亨（編）：「保健所における結核対策強化の手引きとその解説」．結核予防会，東京，2000，16-53.
- 2) 阿彦忠之，森 亨，石川信克：「改正感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引きとその解説」．結核予防会，東京，2007.
- 3) 豊田 誠，森岡茂治：高知市中学校における結核集団感染—感染要因と化学予防の効果に関する検討— 結核．2001；76：625-634.
- 4) CDC：Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis；recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC，United States．MMWR 54（RR-15），2005.
- 5) 日本結核病学会予防委員会：クオンティフェロン®TB-2Gの使用指針．結核．2006；81：393-397.

## 4. 積極的な発病予防策（潜在性結核感染症の治療）

国立病院機構千葉東病院呼吸器科 佐々木結花

### はじめに

結核は、空気感染にて周囲に拡大し、ひとたび喀痰陽性の病状に至った患者が社会に生じた場合、周囲へ感染を拡大する可能性が生じ、患者・感染者の精神的・経済的損失および社会経済的損失は大きい。本邦は、結核罹患率減少速度が再び鈍化し、経済的先進諸国においては「中蔓延」状態であるが、この状況を改善するために

は、①発病者の確実な治療、②周囲で感染を受けた可能性がある者を確実に把握し発病する前に確実に治療する、ということを実行することに尽きる。過去、本邦では、接触者への事後処置と既感染者の発病予防を「化学予防」と称してきた。しかし、欧米で報告されたように<sup>1)</sup>結核感染成立後1年以内にその10～20%が結核症として顕在化し、場合によっては喀痰塗抹陽性として新たな感染源に至る疾患であり、予防ではなく、「潜在性結

核感染症；Latent Tuberculosis Infection」の治療と考える必要がある。

今回は、積極的な発病予防策について呼吸器内科臨床医の立場から報告する。

## 結 果

### (1) 最近の感染者における問題

2001年から2004年までに当院に入院した肺結核患者において、最近の接触歴がカルテに記載されていた21例の年齢分布および感染源となった患者の関係を検討したところ、21例中30歳以上の症例は10例で、同僚、配偶者、子供がその感染源であり、10例全例が菌陽性として発見され、新たな感染源となっていた。29歳以下のみを対象とする従前の「化学予防」のみでは、発病者を減少しきれない可能性と考えられた。

### (2) 免疫抑制宿主における問題

免疫抑制宿主において結核発病は疾患を有さないものと比較し高率である。2001年から2004年までに当院に入院した初回治療菌陽性日本人肺結核患者519例の合併症を検討した結果、免疫が抑制され結核を発病する危険性が高いとされる疾患（糖尿病、膠原病、ステロイド投与例、慢性腎不全、HIV感染）を有する例はのべ140例で、糖尿病合併例が最も高率であった（Fig.）。

本邦の糖尿病罹患状況は、2002年では、糖尿病が強く疑われる人は740万人、可能性を否定できない人を含

めると1620万人<sup>2)</sup>と推定されたが、糖尿病総患者数は247万人<sup>3)</sup>と、医療機関受診率は低く、また健診指摘後医療機関受診率は67.6%にすぎず、継続受療率42.3%、医療中断率54.7%と、未受療患者が多かった。

当院における糖尿病患者に対する発病予防の可能性について検討した。2001年から2004年に入院時糖尿病合併していた初回肺結核103例の肺結核発病時糖尿病管理状況は、糖尿病にて受診中は39例のみで、初回糖尿病指摘45例、指摘後放置12例、自主的コントロール7例で、糖尿病受療なし症例は64例（62.1%）と、結核予防治療可能率は37.9%にすぎなかった。

HIV陽性ないしはAIDS（HIV/AIDS）患者における結核感染治療可能率について検討した。1992年から2002年までの本邦におけるエイズ合併結核患者に対する調査<sup>4)</sup>では、発見動機において同時発見が67.7%を占めており、両疾患の治療を行わざるをえない。HIV/AIDS管理中からの発病は27.5%で、これらの症例は予防可能であったと考えられた。

抗TNF- $\alpha$ 薬投与者における結核発病対策については、すでに報告されている<sup>5)</sup>が、本邦ではインフリキシマブ投与5000例までは全例、登録がなされ、登録番号1000番までの初期では9例の結核発病を見たが、番号が遅くなるごとに発病者は減じ、同時に、インフリキシマブ投与例の潜在性結核症治療率が高くなっていった。抗TNF- $\alpha$ 剤については、治療前に発病リスクを評価し、投与例を限定し、発病率を減じられたモデルケースと考えられた。

### (3) 多剤耐性結核菌による潜在性結核感染症の治療

多剤耐性結核菌曝露後の発病例について本邦政令都市にアンケートを行った<sup>6)</sup>。回答があった5年間の多剤耐性結核患者は304例で、接触者健診対象者は2,147例、化学予防が行われた症例は51例（2.4%）、多剤耐性結核患者に接触後発病したと判断された症例は20例であった。16例が定期外健診で発見され、うち12例は感染源が発病した後に発見されていた。発病者の問題を各保健所に検討していただいたが、「感染源となった多剤耐性結核症例自体の接触を制限できなかった」が4例、「患者発見が遅れた」が3例、「接触者健診上問題があった」が12例という回答であった。実際には定期外健診が十分行われた後の発病が多く、対象者の年齢制限や治療レジメンが未決定であるという現状がこれらの患者を生んだと考えられた。

## 考 察

2004年に、本学会は日本リウマチ学会と共に、さらなる化学予防の実施について、という勧告を示した<sup>7)</sup>。主として、最近の接触者、胸部画像所見で線維化巣など

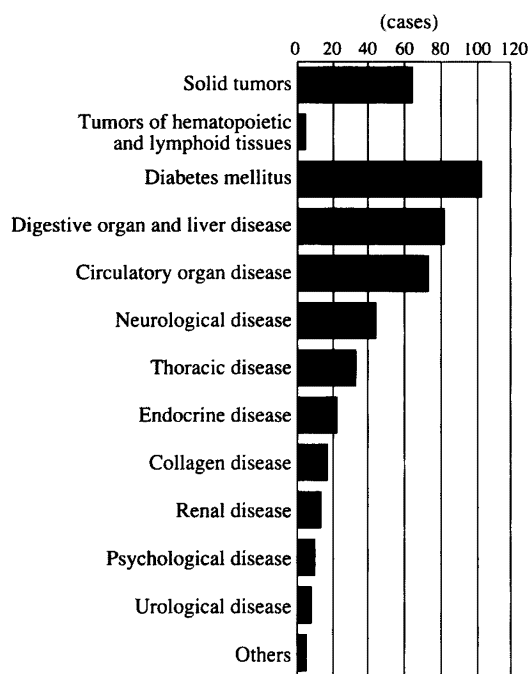


Fig. Complications of initial culture-positive pulmonary tuberculosis in-patients in NHO Chiba Higashi Hospital from 2001 to 2004

を示す結核既感染者、結核既感染で医原的に発病が促進される可能性がある患者へ、どのように治療を行っていくかを示しており、潜在性結核感染症治療の基本となる勧告である。

本報告では、この勧告をふまえ、従前の接触者健診における問題点を検討した。これまでの接触者健診の事後処置において公費負担医療適用の化学予防は29歳以下に限定されていた。しかし、現在、30歳以上の喀痰塗抹陽性者は患者全体の90%以上を占めており<sup>9)</sup>、年齢層に合致した生活背景・交友をもつことが多いため、30歳以上の患者からの感染は30歳以上の世代に拡大していくことが想定され、健診対象に年齢の上限を設定せず、健診および事後処置を行う必要があると考えられた。

免疫抑制宿主における結核発病リスクの偏在化については多くの報告がある。今回の報告では、糖尿病、HIV/AIDS症例における潜在性結核感染症治療の実施可能率について検討したが、糖尿病では37.9%、HIV/AIDS症例において27.5%であった。あらかじめ結核発病リスクが高いことが推測され、治療薬として用いられる前に専門家によって十分な対策が練られた抗TNF- $\alpha$ 薬は、対策に見合った発病予防効果が確認されているが、ハイリスクであっても患者自身が医療の管理下になれば発病の時点から対策を始めるしかできず、この状況に対しては、国民全体の健康への関心の底上げ、医療従事者への啓発がまず基本となると考えられた。

多剤耐性結核菌による潜在性結核感染症への対応は、いまだ定まてはいない。本学会の勧告ではリファンピシンおよびイソニアジド双方に耐性の結核菌による感染の場合には「治療の要否を含めて別途考慮する<sup>7)</sup>」とあり、本学会で紹介された改正接触者ガイドライン<sup>8)</sup>では慎重な経過観察を行うと述べている。米国の勧告<sup>1)</sup>では、「曝露例を慎重に決定し発病のリスクが高ければピラジナミド+エタンブトールあるいはピラジナミド+ニューキノロン剤投与、健常時は経過観察を行う」とある。多剤耐性菌による潜在性結核感染症に対する治療は、明確な方式、治療成績が得られず、副作用も多く、現状では安心した治療には至れない。やはり多剤耐性結核症例を増やさず周囲への感染を防ぐことが基本であるが、発病に不安を抱いたまま生活する曝露者のことを考えると、新薬の開発などの研究が急務である。

## ま と め

1. 最近の接触者については接触者健診を積極的にを行い、

30歳以上であっても最近の感染が疑われるのであれば、状態に応じて潜在性結核感染症治療の実施を考慮すべきである。

2. 免疫抑制宿主の潜在性結核感染症治療のうち、糖尿病、HIV/AIDS症例では、潜在性結核感染状態の診断自体が困難で実施可能率は高くなかった。しかし、抗TNF- $\alpha$ 薬のように結核発病リスクが明確で対策が行われた場合、対策は著効を呈しており、潜在性結核感染症治療の有効性が示された。
3. 多剤耐性結核菌による潜在性結核感染症に対する治療については、現在結論が出ていない。しかし、潜在性結核感染者の把握、健康教育、長期間の健康管理は今後の結核対策において重要である。
4. 肺結核発病後は周囲へ感染させる危険が生じる。診断技術の進歩を背景に、積極的な潜在性結核感染症治療が可能であれば施行し、今後の結核感染のリンクを断ち切っていく必要がある。

## 文 献

- 1) American Thoracic Society: Targeted Tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(Suppl): s221-s247.
- 2) 厚生労働省健康局: 平成14年度糖尿病実態調査報告 [www.mhlw.go.jp/shingi/2004/03/s0318-15.html](http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/03/s0318-15.html) (最終確認日2007年7月26日)
- 3) 厚生労働省大臣官房統計情報部: 平成17年患者調査の概況 [www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/05/index.html](http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/05/index.html) (最終確認日2007年7月26日)
- 4) 佐々木結花: エイズ患者に合併する抗酸菌感染症の実態調査「平成14年度厚生労働省エイズ医療共同研究報告集2002」. 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター、東京、2004、149-150.
- 5) 山岸文雄: 免疫抑制宿主における結核の臨床像とその対策. *結核.* 2006; 81: 631-638.
- 6) 佐々木結花, 山岸文雄, 八木毅典: 本邦政令指定都市における多剤耐性結核菌曝露例に対する接触者健診および化学予防の現状. *結核.* 2005; 80: 637-642.
- 7) 日本結核病学会予防委員会, 有限責任中間法人日本リウマチ学会: さらに積極的な化学予防の実施について. *結核.* 2004; 79: 747-748.
- 8) 厚生労働省健康局結核感染症課監修: 「結核の統計2006」. 結核予防会, 東京, 2004.
- 9) 阿彦忠之, 森 亨, 石川信克: 改正感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引きとその解説. 結核予防会, 東京, 2007.

## 5. 新たな結核対策の体制づくり（低蔓延国に学ぶ）

結核予防会結核研究所 加藤 誠也

### はじめに

わが国の結核罹患率が人口10万対10以下の低蔓延状況になるには、少なくとも10年以上かかると推定されるが、わが国でも罹患率が低い一部の地域では間近に迫った状況になっている。低蔓延状況下における結核対策の課題とあり方を検討するため、結核予防会結核研究所では、2004年はロンドン、2005年は英国のリーズ、2006年はサンフランシスコおよびCDCの現地視察を行い、結核対策の実施体制、中央と地方の役割、技術的適正性の確保、医療提供などに関する情報を収集した。本稿ではその成果に基づき、わが国における今後の結核対策の体制づくりについて考察する。

### 低蔓延状況における課題

英国・米国に共通した疫学的状況として、①1980年代以降に罹患率の上昇を経験している、②大きな地域差があり、大都市における罹患率が高い、③他国出身者（移民・難民等）が結核患者の半数以上を占めている、④ホームレス、薬物中毒、HIV感染者などの社会経済的弱者がハイリスクグループになっている、などが挙げられる。

低蔓延状況下における対策実施に関する課題として、①患者の減少に伴って、国民および政策決定者の結核対策への関心が低下し、人員・予算の確保に問題が生ずる可能性があること、②対策や医療従事者が少なくなるために、技術的適正性の維持が困難になること、③患者数の減少によって現行の医療供給体制の維持が困難になること、が考えられる。

### 英国および米国における対策

英国および米国におけるこれらの課題に対する対応は以下のとおりであった。

#### （1）対策実施体制

英国では2002年に国レベルでの感染症、放射性物質、化学物質による健康危機管理体制の確立のため Health Protection Agency（以下HPA；健康保全局）が設立され、結核対策は感染症による健康危機管理の中で位置づけられ、対策の技術的な責任をもつようになった。HPAの出先機関である Health Protection Unit（以下HPU）が全国34カ所あり、国の組織が直接、現場における対策の技術的支援を行っている。結核対策組織は、保健省、

HPA、その配下で菌検査に関わっている地域リファレンスセンターおよび全国9カ所のHPA地域事務所、その下の全国34カ所のHPU、国営健康事業（NHS）および地域における政策および予算配分をする Primary Care Trust（PCT）、PCTの管理を行っている Strategic Health Authority（SHA）、国立病院（NHS病院）までが国の組織である。

英国の医療は National Health Service（NHS）すなわち、税金によって賄われる国営事業であり、各地域のPCTを通して予算が配分され、国民に提供されている。結核対策実施のための予算も同様 NHS から PCT に分配され、地域の状況に応じた対策に使われている。

従来、結核臨床・対策については British Thoracic Society（BTS；英国胸部疾患学会）のガイドラインに頼ってきたが、2006年に国の機関である National Institute of Clinical Excellence（NICE）が、他の疾患と同様に、結核についてもガイドラインを策定した。以上のように、英国では結核対策への中央政府の関与は大きくなっている。

米国では連邦政府機関である CDC が政策の決定、ガイドラインの策定、技術的支援、研究など結核対策のあらゆる面に関与して大きな力を発揮している。CDC は地方政府（州や大都市）との協力合意に基づいて、全米50州、10都市（大都市）と米国統治領に結核対策予算を配分している。2006年のCDCの予算は約170億円、その70%以上が協力合意に基づく地方への配分で、一部の地域ではこの配分予算が結核対策予算の全額になっている。連邦制をとっている米国は、日本以上に地方分権が明確になっており、結核対策の法律的な枠組みも州法によって規定されているが、予算上は、中央政府が大きな役割をもっている。

人材確保の面でも CDC は州や大都市27地域に46人の公衆衛生専門家や10地域に10人の専門医を派遣しているほか、研修・教育などに大きな役割をもっている。対策に関する疫学・戦略・臨床研究、結核登録の維持、リファレンスセンター、移民と難民の国外における健診施設に対する技術レベルの確保も CDC の役割となっている。

#### （2）専門性・技術的適正性の確保

英国では技術的適正性の確保に関して、専門の資格制度が大きな役割を果たしている。公衆衛生の資格に付加して与えられる Consultant for Communicable Disease Control

(CCDC；感染症対策専門医)はHPAまたはHPUに所属して、技術的な支援を行っている。また、TB Specialist Nurse (結核専門保健師)は1993年、結核対策の強化の必要性が生じたが、医師の確保が困難であったために制度化されたものである。結核臨床や対策の実務経験を経た後、専門研修を受講することによって取得できる資格制度として確立している。通常、NHS病院のTB Clinicに勤務しており、紹介患者が受診した時に結核専門医への振り分けを行うトリアージ・クリニックを自ら担当しているほか、2回目以降の抗結核薬処方(初回は医師が処方することになっている)、患者支援(DOTS)、患者登録、接触者健診、新入国者健診、健康教育など結核対策に関するすべての業務を専門的に実施している<sup>2)</sup>。

米国ではCDCが専門性・技術的適正性の確保のために大きな役割を担っている。CDCの情報・教育・行動科学研究部門は対策の技術支援が主な機能で、インターネットWebサイトでの広報、研修教材の開発と頒布、結核教育・研修ネットワーク、Regional Training and Medical Consultation Centers(以下RTMCC；地域研修・医療相談センター)の指導と支援、行動科学の指導と支援、TB NotesとTB Weeklyの更新、教育研修人材Web Siteの運営、結核担当課長研修コースの実施、World TB Dayの活動と資料作成など、広範な活動を行っている。

接触者健診の際にはCDCは必要に応じて、技術的支援や地方政府からの要請に基づいて、専門家の派遣を行っている。すなわち、疫学情報業務担当官に率いられたCDCチームが、データの収集・入力・分析の支援や報告書の作成をすることになっている。

全国4カ所(カリフォルニア、テキサス、ニュージャージー、フロリダ)のRTMCCはCDCの下に管轄地域の研修や技術的支援のセンターとして運営されており、医療従事者に対する24時間ホットラインが提供されている。

### (3) 医療提供体制

英国では結核の医療は外来が中心で、主にNHS病院の結核クリニックで提供されている。ロンドンでは塗抹陽性患者で入院期間は2週間程度、リーズでは塗抹陽性であっても患者の状態が不良の場合および多剤耐性でないかぎり外来で治療されるとのことであった。リーズでの入院医療は感染症病棟の陰圧個室で提供されていた。

米国サンフランシスコ市では結核クリニック、ジョージア州では郡の保健センターが医療提供の中心になっていた。いずれも公的な専門機関であり、医療費は無料で提供されている。また、医療提供のみならず接触者健診や予防事業も同時に行っている。

### (4) 病原体サーベイランス

英国では病院での菌検査で検出された分離株はHPAの配下にある全国7カ所の抗酸菌リファレンスラボに集められて同定や薬剤感受性検査が行われ、その結果はロンドンにあるHPAのセンターに集められる。病原体サーベイランス情報はTBナースに提供され、菌が検出されたが受診しない患者(初期脱落者)の受診勧奨が行われる。また、抗酸菌リファレンスラボでの遺伝子タイピング実施体制が構築されつつある。米国では、2004年1月から全米からの結核菌株をカリフォルニアとミシガンの2つの検査室に集めてSpoligotypeとMIRU genotypeを用いた遺伝子タイピングを行っている。2006年の段階で11,000の分離株の約65%について遺伝子タイピングを行っており、これによって州の管轄地域を越えて遺伝子タイピングのパターンを共有可能となっている。

### (5) ネットワーク化

英国ロンドンでは、対策関係者の非公式なネットワークであったTB NetworkがPCTの予算で運営されていた。米国では州の対策官のネットワークであるTB Controllers Associationが毎年CDCの予算で開催されている。対策関係者のネットワーク化は実施体制を支える重要な要素となっている。

### 低蔓延状況に向けての検討事項

以上のことから、今後のわが国の体制づくりに関して、以下のようなことを検討する必要がある。

1. 現在日本では地方分権が政策の中心課題になっているが、結核は低蔓延状況になると地方のみでは、適正な政策の実施が困難になることから、健康危機管理の一環として国の関与を高める必要がある。
2. 技術的適正性を保つために、専門性の確保が必要である。英国・米国とも中央からの技術的支援が積極的に行われており、わが国においては結核専門の研究・対策支援機関である結核研究所の役割は大きくなるものと考えられる。平成4年から厚生労働省事業として、結核研究所が受託して実施している結核対策指導者養成研修修了者をより積極的に活用することを検討する。
3. 医療提供体制の再構築が必要であり、複雑な治療を要する患者に対する専門性の高い医療を確保するための集約化とともに、患者のアクセスに問題が生じない程度の地域単位での整備が望ましい。また、一般医療の中で、結核患者の管理を適正に行うために、医療従事者のための相談体制整備も今後の課題と考えられる。入院医療施設については、結核病床枠を越えて、空気感染を起こす疾患を管理する病床として整備の検討が必要と考えられる。

4. 病原体サーベイランス, 特に遺伝子タイピングは接触者健診における感染源追求のための有力な手段であり, わが国でも全国的な規模の実施が可能な患者数になりつつあることから, 体制の確立を検討する必要がある。
5. 地域におけるネットワークと共に, 全国レベルでも専門家のネットワーク構築が望まれる。臨床的な研究ネットワークについては結核療法研究会があるが, 対策については結核対策指導者養成研修修了者を中心としたネットワーク化が検討課題と考えられる。

本研究は厚生労働科学研究新興・再興感染症研究事業「効果的な結核対策（定期健診やBCGに関する費用対効果分析等）に関する研究」によって実施された。

## 文 献

- 1) 加藤誠也：ロンドンスタディツアー報告. 保健師・看護師の結核展望. 2004; 84: 157-160.
- 2) 加藤誠也, 小林典子, 永田容子：結核対策における保健師・看護師の役割—ロンドンのTBナースの活動から—。公衆衛生. 2005, 69; 199-202.

### ———— The 82nd Annual Meeting Symposium ————

## EFFECTIVE MEASURES FOR PROMOTING THE NEW TUBERCULOSIS CONTROL PROGRAM OF JAPAN

Chairpersons: <sup>1</sup>Tadayuki AHIKO and <sup>2</sup>Noriko KOBAYASHI

**Abstract** Although the incidence of tuberculosis has markedly decreased over the last half-century, Japan is still classified by WHO as an “intermediate burden” country. In April 2007, the Tuberculosis Control Law was integrated into the Infectious Diseases Control Law. The integration of these laws and technical innovations in diagnosis of tuberculosis such as QuantiFERON will be helpful to improvement in the quality of tuberculosis control programs.

Effective measures promoted under the new law are the contact investigation and the treatment of persons with latent tuberculosis infection (LTBI) to prevent the development of active disease. Furthermore, practical measures are needed to improve tuberculosis case detection and cure rates.

In this symposium, we discussed how to implement the above-mentioned measures effectively aiming at the elimination of tuberculosis in Japan.

1. Development and application of a regional cooperation critical pathway for tuberculosis: Chinami MOCHIZUKI, \*Tadatoshi SURUDA (Division of Nursing, and \*Respiratory Medicine, NHO Wakayama National Hospital)

After introducing the new criteria for discharge of tuberculosis patients, the mean period of hospitalization has been shortened in Wakayama National Hospital. The next problems are insufficiency of DOTS system after discharge and defect of consensus with clinicians and other medical care staffs. One of the solutions may be an application of a regional cooperation critical pathway for tuberculosis, in which a support of executive agency, including public health center, is indispensable. The role of pharmacy is also very important.

In order to develop a liaison critical pathway for tuberculosis in all areas of Wakayama Prefecture, a conference group was established with aid of executive agency, pharmacy, medical

care staffs and others. A concrete critical pathway was applied in some patients and some problems to be solved were discussed.

2. Turning point of treatment of hospitalized patients with tuberculosis— under the Infectious Diseases Control Law — : Emiko TOYOTA (Division of Respiratory Medicine, NHO Tokyo National Hospital)

In the process of innovation, number of beds for management of patients with infectious tuberculosis has decreased every year. The Tuberculosis Control Law integrated into the Infectious Diseases Control Law in April 2007 and more rapid management will be required.

To recognize the actual state of hospitalized patients with tuberculosis, I studied 674 cases who admitted to the TB wards in International Medical Center of Japan and National Hospital Organization Tokyo National Hospital. 558 cases were active tuberculosis and other 102 cases (15%) were suspected but finally diagnosed other disease.

Although patients with multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) were 0.9% and patients with HIV-TB dual infection were 1.3%, 20% of 558 cases were elder over 80 years old, and 37% had various severe complications. 18% were classified severe tuberculosis with large numerous cavities, extensive lesions more than one lung field or disseminated to other organs. 12% died during hospitalization and 31% predicted non-adherence after discharge. Finally 75% cases had more than one of these considerable factors to adapt fundamental clinical (critical) pathway.

Clinical pathway is supposed to be available for treatment of tuberculosis at least 25% of hospitalized patients with tuberculosis.

3. Investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis: Makoto TOYOTA (Kochi City Health Center)

In 2007, a new guideline for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis was published in Japan. Index patients with positive acid-fast bacillus sputum-smear results have the highest priority for investigation. When exposure is related to households, or cough-inducing medical procedures, contacts are designed as high priority. Contacts aged <5 years and immunocompromised persons are also designed as high priority. QuantiFERON-TB Gold test is recommended for evaluation of LTBI. Treatment for LTBI should be offered to all contacts that have a positive QFT result, after active tuberculosis is excluded.

4. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Yuka SASAKI (NHO Chiba-East National Hospital)

[Purpose] To evaluate the problem of treatment of LTBI.

[Result] 1) In Japan, the treatment of persons with LTBI was not recommended to those over 30 years old. In our hospital, 10 cases of 21 cases having the history of recent infection were over 30 years old. So recent contacts with LTBI should be treated regardless of age.

2) Immunocompromised persons infected tuberculosis previously have high incidence of tuberculosis. Many of diabetes mellitus or HIV infected patients do not visit hospitals for treatment, so many of them cannot receive the treatment for LTBI.

3) In Japan, the investigation of contacts of persons with

MDR-TB is always carried out, but the effective treatment protocol for latent MDR-TB infection has not been established.

5. Framework of tuberculosis control in low incidence situation: Seiya KATO (Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association)

The framework for tuberculosis control in low incidence situation was discussed based on the experience of UK and US. The challenges of tuberculosis control in the low incidence situation are to secure human and financial resources and to maintain technical expertise. Future TB control in Japan needs to consider the following; (1) strengthened commitment of the central government, (2) securing technical expertise by utilization of experts and technical support from central level, (3) restructuring of medical service, (4) establishment of bacteriological surveillance, especially genotyping, (5) network of experts.

**Key words:** Tuberculosis control, Latent tuberculosis infection, Contact investigation, DOTS, Critical pathway

<sup>1</sup>Yamagata Prefectural Institute of Public Health, <sup>2</sup>Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Tadayuki Ahiko, Yamagata Prefectural Institute of Public Health, 1-6-6, Tokamachi, Yamagata-shi, Yamagata 990-0031 Japan.  
(E-mail: ahikot@pref.yamagata.jp)