

教育講演 I

わが国の結核/HIV 二重感染

永井英明(国立病院機構東京病院呼吸器科)

細胞性免疫機能が著しく低下するHIV感染症では、結核を合併するリスクは極めて高い。結核の罹患率が人口 10 万対 19.8(2007 年)のわが国は、結核の中まん延国である。また、HIV 感染症の報告例数は年々増加しており、2007 年には年間 1500 人となった。このような現状では、HIV 感染症合併結核は増加するものと予想される。

結核は CD4 数が比較的高値(400/ μ l 前後)の時期から HIV 感染症に合併しやすいといわれているが、進行が速い例もあり、早期診断が重要である。

胸部X線写真では、免疫能が比較的保たれている時期(CD4 数 350/ μ l 以上)では、肺尖部に空洞形成を伴う典型的な像を呈する。しかし、免疫能が低下した時期(CD4 数 50/ μ l 以下)では、下葉の病変、非空洞形成、肺門・縦隔のリンパ節腫脹、粟粒影など非典型像を認めるようになる。また、肺外結核の合併頻度も高い。

HIV 感染症合併結核の治療法としては、INH、RFP、PZA、EB(あるいは SM)の 4 剤を 2 カ月間投与し、その後 INH、RFP を 4 カ月継続して、全治療期間を 6 カ月とする、いわゆる短期標準療法でよいとされている。しかし、臨床的に効果の遅い症例や 3 カ月以上結核菌の喀痰培養が陽性の症例では治療期間を延長すべきである。最近、結核の治療期間が長いほうが再発率が低いという報告があり、結核の治療期間については議論がある。多剤耐性結核菌の場合はきわめて予後不良である。

HIV 感染症合併結核の治療を行う場合、以下の 3 点に注意すべきである。

1. HIV 感染症では薬剤の副反応が起こりやすい。

2. 抗 HIV 薬のプロテアーゼ阻害薬(PI)と非核酸系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)は、一部を除いて RFP との併用は禁忌である。RFP は肝臓の cytochrome P-450(CYP)を強力に誘導し併用薬剤の代謝を亢進させ、その血中濃度を著しく低下させるからである。Rifabutin は CYP の誘導が弱いので、PI と NNRTI との併用は可能である。

3. 結核治療早期に強力な抗 HIV 薬による治療(HAART)を開始した場合、結核の一時的悪化をみることがある。この反応は回復した細胞性免疫機能により引き起こされると考えられ、免疫再構築症候群といわれている。

結核の治療と HAART を同時に行う場合、key drug として、RFP による結核の治療中であれば efavirenz を用い、rifabutin による結核治療中であればプロテアーゼ阻害薬を用いる方法が主流である。Rifabutin はわが国でも承認され、使用可能となった。

結核診断時に HAART を行っていない症例については、結核の治療を最優先する。結核の治療開始後に HAART を開始する時期については、エビデンスの明らかな推奨時期は

ない。HAART を開始するにあたり、上記の 3 点についての配慮が必要である。

HAART の開始時期は CD4 数により以下の 3 つに分けられる。

1. CD4 数が極めて少ないため日和見感染症合併のリスクが高いので、できるだけ早急に HAART を開始する。
2. CD4 数に余裕があり、2 カ月間結核の治療を行い、その後 HAART を開始する。2 カ月後では PZA が終了し薬剤数が減り、さらに免疫再構築症候群が起こりにくくなるからである。
3. CD4 数が多いので結核の治療が終了してから HAART を開始する。

この 3 パターンを分ける CD4 数の基準が、種々のガイドラインで異なり、HAART の開始時期に苦慮する。2008 年 1 月、DHHS は、「専門家の意見」としてできるだけ早く HAART を開始する方向を示した。すなわち、CD4 数が 0~100/ μ l では 2 週間後、100~200/ μ l では 8 週間後、200~350/ μ l では 8 週間後で医師が判断、>350/ μ l では 8~24 週間または抗結核治療終了後という基準である。しかし、抗結核薬の副作用や同時に合併している日和見感染症の治療のためにガイドライン通り HAART を開始できず、HAART の開始を遅らざるを得ない症例が多いのが実情である。当院の 64 例の症例では、抗結核薬による副反応を 34.4%に認めており、HAART 開始は平均 12 週間であった。症例毎の配慮が必要であると考えている。

hnagai-in@tokyo-hosp.jp

教育講演Ⅱ

連携パスによる地域 DOTS の展開

重藤 えり子(国立病院機構東広島医療センター)

〔地域連携パス〕種々の疾患について連携パスが作成されるようになった。大腿骨頸部骨折と脳卒中については診療報酬上も管理料、指導料が認められている。これら連携パスは急性期医療から慢性期への速やかで円滑な移行を可能にし、入院の短期化だけでなく在宅医療、かかりつけ医の機能強化、また診療ガイドラインの普及にも役立っている。また、患者にとってはガイドラインに沿った一定水準以上の医療を受けられること、治療当初からその後の医療に関する見通しが立つこと、一貫した治療による医療への信頼向上にもつながっている。

〔結核医療の地域連携〕結核医療は結核医療機関(結核病床および指定医療機関)と保健所がかかわるが、その連携は10年前には弱いものであった。また、入院中も個々の医師により治療や入院期間に差があった。しかし、DOTSの普及やクリティカルパスの拡大の中で、結核においても院内DOTSを包含したパスが作られるようになった。また、DOTSカンファレンス等における情報の共有が進み、保健所と結核病床との連携は徐々に構築されている。しかし、両者の連携の程度は地域により医療機関により様々であろう。また、専門医療機関から地域の医療機関に紹介後に、治療期間の長期化や標準治療からの逸脱、患者への説明の不一致、保健師との連携不十分などもあると思われる。地域DOTSの更なる展開のためには、結核についても治療開始から終了までの一貫した医療が継続できるよう連携パスの作成、実践が役立つと考えられる。

〔結核の連携パス—これまでの取り組み〕地域連携に際しての結核の特殊性は保健所の役割が非常に大きいことであろう。先駆的な取り組みとして、和歌山県、立川市の例が報告されている。いずれも、保健所と結核専門医療機関が中心となり、地域医療機関にも働きかけてパスを開発している。立川保健所と都立府中病院の例では医師会、薬剤師会、地域包括支援センター等、および患者の協力も得て、パスを開発、試行し、地域DOTSの強化に取り組んでいる。この中で、連携パスは支援機関別連携パス(医療機関用パス、保健所用パス、介護保険・生活用パス)と患者本人用パスで構成され、それぞれのアウトカム(期待される成果・達成すべき目標)とタスク(目標達成のための業務)を設定している。またアンケート調査や、バリエーション分析を行い改善につなげている。広島県においては、ようやく2006年より県保健所と東広島医療センターのDOTSカンファレンスも行われるようになったが、その中で退院・転医後の患者についての保健所からの情報から、結核医療機関から紹介先への情報提供が十分ではないことも明らかとなってきた。そのため、東広島医療センターから紹介・転医する患者が最も多い地区である尾道市の医師会の協力のもとに連携パスの作成・試行を始めたところである。

〔地域連携パスの作成と地域連携の構築〕連携パスの必要条件は以下のように言われている:1)疾患に関する勉強会や研究会を立ち上げる(専門医と、開業医、コメディカルスタッフがお互いに顔見知りになって一緒に疾患について学び、診療ガイドラインなどの共有化を図る)2)役割分担と決め、患者の流れのフローチャートを描いて最も大きな流れを選んでパスを作る3)IT化による情報共有4)臨床指標による評価(在院日数、合併症率、場合により医療費)。また、前記2疾患の診療報酬上の条件の一つに「地域連携診療計画には、退院基準、転院基準及び退院時日常生活機能評価を明記すること」が挙げられている。結核には標準治療があり、退院基準も作成されている。保健所と結核専門医療機関の連携もかなり出来つつある。今後は地域医療機関だけでなく薬局の取り込み、介護への引継ぎも積極的に行うことで患者支援を強化してゆく必要がある。IT化は今後の課題である。パスの作成、実施に際してどこがイニシアチブを取るかは地域の実情によるであろうが、結核の場合には診断時から治療終了後まで一貫して患者に関わる保健所の役割が非常に大きい。なお、連携パスはある程度の完成された雛形を利用することもよいが、その作成、調整過程でできる共通認識と人のつながりが最も大きな成果であろう。

教育講演Ⅲ

低蔓延化に向けた結核対策における分子疫学研究の必要性

前田 秀雄(東京都健康安全研究センター)

現在、日本における結核の疫学的状況は、全体的には中蔓延から低蔓延に移行しつつある。結核患者の約6割は60歳以上であり、その多くは過去の感染による内因的再燃と推定される。こうした状況においては、疫学的対応は感染性患者の早期発見に伴う徹底した接触者の把握と、感染の有無の正確な診断に重点化される。

しかしながら、大都市部においては、20歳代の罹患率が前後の年代より突出するなど、青壮年における新規感染による発症が決して少なくない。また、社会的活動が多様であり、また不特定多数との接触機会も多いため、従来の実地疫学的手法による接触者からの感染者の把握、感染源の特定は必ずしも容易ではない。さらに、感染の背景には複雑な現代的社会経済的リスクが存在し、それにより、特定の集団・地域に偏在した局地的な高蔓延状態を呈する事もある。そして、こうした社会的リスクは社会状況に伴い次々と変化し、多彩である。このため、今後低蔓延を越え結核を根絶させるために必須であるこうしたリスクの解明は、現状の対策手法では困難なことが多い。

一方で、罹患率の低下と共に、実地疫学対策を実施する保健所では結核対策に充てられる予算及び人員は減少しており、各自治体はより効率的でかつ効果的な結核対策への転換が求められている。

こうした状況において、結核菌遺伝子の分子疫学研究は、新たな結核対策の強力な技術として大きく期待されている。すなわち、結核分子疫学研究により、結核菌遺伝子の近似性を分析することにより、感染伝播状況や患者間の関係性を幅広く解明することが可能となる。従来よりRFLP法が集団感染の同定等に活用されてきたが、検査結果のデジタル情報化が可能なVNTR法は、経年的なデータ蓄積、各検査機関間の情報交換、等による、より高度な分析が可能となる。分析より得られる効用は集団発生事例の確認、接触者検診の効率化に留まらず、感染の地域集積性、広域的発生事例において共通する社会経済的リスク等の分析が可能となる。将来的には、薬剤耐性、感染性等の分析による臨床治療への効用も期待されている。その一方で、VNTR法はPCR検査の応用技術であるため、機器整備、技術定着、採算性の確保が比較的容易であり、RFLP法に比して省力的に実務的検査体制を確立できる。すでに、イギリス、オランダ等の既に低蔓延化した諸国においては全国的な結核菌情報システムが整備され、全ての菌情報が収集され包括的に疫学的状況を解析する体制が構築されている。

しかしながら、体制整備に当たってはいくつかの課題がある。

まず、研究推進のためには検査基盤の確立が急務である。現在は、結核研究所及び一部の専門医療機関、地方衛生研究所等において検査が実施されているが、全国での技術の

平準化及び保健所における結核対策との一体的実施のためには、地方衛生研究所における検査体制の強化が必要となる。このため、地方衛生研究所全国協議会では、検査基盤を確立するための結核分子疫学情報データベース構築事業を開始している。

次に、保健所の実地疫学対策においても、分子疫学解析結果を十分に活用するために、従来の接触者調査業務からの進化が求められる。患者の社会行動、特性等を系統的に分析する新たな疫学調査技法の開発と疫学分析の組織的な実施体制の確立が必要である。

更に、医療機関・保健所・検査機関の有機的な連携による菌リファレンス体制の確立が必要である。そのため、今後の事業の推進にあたっては、必ずしも直近の患者治療や発生直後の感染予防に即効性のない分子疫学研究に、長期的な結核対策の視点からの意義について、関係機関間の共通理解を醸成する努力が不可欠である。

そして、最終的には、新たな疫学調査体制の政策化が必要となる。現在、すべての菌陽性検体を確保し、分子疫学的解析を政策的に実施している自治体はまだ数県市にすぎない。分子疫学と実地疫学が包括的かつ継続的に分析され、結核対策に着実に活用されるためには、行政施策として確立することが必須である。

今後、日本の結核の根絶を果たすためには、分子疫学を中心とした新技術とその応用により対策全体をパラダイムシフトする事が必要であり、対策に関わる様々な分野の人々がその認識を共有化することが求められる。

教育講演Ⅳ

結核医療の経済学—結核病棟の今後—

四元 秀毅(国立病院機構東京病院)

わが国の結核対策の転換点は1951(昭和26)年の結核予防法の改定であったが、その数年後の1955年の年間結核医療費は654億円で当時の総医療費(2,388億円)の27%をも占めている(図)。その後、結核医療費は増加しつづけ20年後の1975年には約4倍の2,355億円にものぼった。一方、国民皆保険制度が整備されるなかで結核医療費の総医療費における割合は低下し、かつ、対策の宜しきを得て結核罹患率が低下して1980年以降結核医療費は減少し2005年には505億円と50年前を下回るレベルにまでになった。この間の患者数の減少と貨幣価値の低下や医療内容の高度化を全体的に勘案して現在の結核医療費の妥当性を判定するのは容易でないが、医療現場で結核は不採算医療の典型であり、病棟閉鎖や病床数縮小が相次いでいる。結核医療の経済学を現場からみるとどうなるであろうか。

わが国の結核医療では、その妥当性は別として、入院加療の占めるウェイトが大きい。その1日あたりの診療点数は現在のところ高く約2,000点(20,000円)で、他の診療分野に比べてかなり低額に抑えられている。適正診療点数がどの程度かの判断は難しいが、医療スタッフの確保が困難な昨今、少なくとも1日あたり3,000点というのが大方の現場の要望であろう。現状と比較してその差額は10,000円であり、新規発生の喀痰結核菌塗抹検査陽性の肺結核症例数を年間10,000人とすると1日額で1億円を要し、かりに在院日数が平均50日なら年間50億円程度の上乗せが必要ということになる。これは最近の結核医療費の減額ペースからみると十分に実現可能なレベルであるが、医療費削減の大合唱のなかで一律な診療点数増加を要求しても実現の可能性は低い。そもそも、一方には現在の入院偏重の結核医療が妥当か否かという疑問が存在するのである。

わが国ではかつて患者が多かったので結核病床が多く、その削減が必ずしも順調にいかなかったことから病棟維持のために在院期間が長くなるといった本末転倒の事実があった。欧米先進国では住宅環境などが異なるとしても平均入院期間は2週間程度で、国によっては入院治療が例外的なところさえあるのと比べて大きな違いである。このような情勢のなかで診療点数増加を要求しても在院期間を短縮すべしという要求になってはね帰ってくる。先般、基本加算額として14日以内で4,000円、15日～30日で3,000円、31日～90日で1,000円が示されたが、これは入院期間をできれば14日程度にという政策誘導にほかならない。現在でも国内に名目上の結核病床数は年間の新規発生排菌陽性の肺結核患者数と同程度の10,000床以上もあるが、これほどの病床が必要なのはではないのである。平均在院期間を1ヶ月としてほぼ年間平均的に患者発生があるとすると1床の年間入院患者数は10を超え病床数は要入院患者数の1/10の1,000床+ α 程

度あればよいことになるのである。

今後、結核診療においては入院治療を短縮・濃密化し、そこで節減した財源をDOTなどの外来診療に振り向けるべきであろう。一方、結核病棟は飛沫・飛沫核感染症患者の受け入れ場所としてより普遍化して利用すべきではないだろうか。