

シンポジウム I

感染症法のもとでの結核医療のあり方

座長 加藤 誠也(結核予防会結核研究所)

座長 飛世 克之(国立病院機構札幌南病院)

平成 19 年 4 月から感染症法のもとに結核対策が再スタートを切った。届出基準、入退院基準、医療基準が改訂され、医療内容については新しい考え方が取り入れられたが、それを支える医療提供に関する人的・財政的資源の確保や提供体制の再整備は残された課題になっている。

短期的には結核医療は診療報酬が低く押さえられたままになっているために著しい不採算になっており、医療機関によっては病床利用率が低いことが不採算に拍車をかけている。このために病床を廃止する医療機関が続出し、病床が不足になりつつある地域もあり、感染性の可能性がある入院の必要な患者がベット待ちを余儀なくされる事態も起こりうる状況になっている。これらは、結核患者への医療が「政策医療」として旧結核療養所・国立病院を中心に不採算を公的資金の補填によって運営されていた時には潜在化していた。しかし、それらが独立行政法人化し、それぞれの施設で診療報酬を中心とした採算性が求められるようになり、その不採算のため経営的に大きな負担として意識されるようになった。

一方、医療現場においては、結核医療制度が確立され化学療法が行われるようになった時代には結核は基本的に感染性の消失まで確実に服薬させておけば良かったが、結核患者は高齢化に伴って合併症等のために予後不良が多くなり、高い密度を必要とされる医療や看護の現場における負担は極めて大きくなっている。さらに多剤耐性といった結核医療として高度な専門性を有する患者の対応や透析や精神疾患などの専門施設を必要とする合併疾患への対応も大きな課題となっている。

中長期的には患者が減少していくことが予想される中で、医療の質を確保しながら効率的な医療提供を行うためには医療施設のある程度の集約化が考えられるが、一方で患者数が減少していく中で患者の結核医療へのアクセスを担保していくためには分散化を考える必要もある。多剤耐性結核による院内感染対策を防止するために、陰圧個室の整備も必要である。これらの解決のためには法律改正を含めた抜本的な体制の整備が求められる。

本シンポジウムでは、以上のような現状や課題を十分に認識し、短期的な問題の解決さらに中長期的な見通しを踏まえて解決への展望を考えるために、各シンポジストに以下のような講演をいただく。

「結核医療提供体制の現状と課題」では加藤が、現行の結核医療提供に関する体制的な枠組み(感染症法、医療法)及び結核医療に関係する病床及び必要病床数の現状と今後の見込みについて報告する。「欧米の結核医療の提供体制」では、高鳥毛先生に既に患者数が減少した欧米先進諸国(アメリカ、イギリス、ドイツ)において、結核医療の提供が専門性の維持と効率の観点からどのように行われているかについて

報告していただく。「経営面から見た結核医療」では飛世が不採算の原因を結核医療の歴史とともに考察しながら、国立病院機構の調査を踏まえて経営面からの現状分析と、ユニット化を含めた今後の方向について報告する。「結核医療の課題」では重藤先生に合併症のある患者、高齢者、若年者、治療継続が難しい患者の現状と長期入院患者を含めて今後のあるべき結核医療サービスの提供について、報告していただく。実際に医療計画を策定する都道府県から、地元北海道の現状と課題について、北海道健康福祉部を代表して山口先生に、都市の問題を持っている東京都の取り組みを江東区保健所稲垣先生に、それぞれご発表いただく。また、宮野専門官に厚生労働省結核感染症課として「今後の結核医療制度について」特別発言をいただく予定である。総合討論として結核医療の経営や現場の課題、医療提供体制のあり方等、今後の方向性について議論を進めたいと考えている。本シンポジウムが今後の結核医療制度の改革を進めるため、関係者が認識を新たに、解決に向けてそれぞれの立場・地域において、一丸となって取り組みを進める一助となることを願っている。

S I-1

結核医療提供体制の現状と課題

加藤 誠也(結核予防会結核研究所)

結核対策は平成19年4月より感染症法の下に実施されており、医療内容に係る制度としての届出基準、医療基準、入院退院基準は改訂されて新たな考え方が取り入れられた。しかし入院病床の確保をはじめとする結核医療提供体制については、今後の課題として残されている。以下、結核医療体制を検討する上での現状と課題を示す。

1. 医療提供に関する制度・補助:現状の大きな問題として結核医療が著しい不採算医療となっており、そのために結核病床の閉鎖にも繋がっている。都市部の一部では病床が一時的に不足になったために、感染性があるために入院が必要な患者が待機しなければならない状態も生じている。これは一義的に資料報酬の改定あるいは、公的な補助金などによって措置する必要があるが、中長期的には病床に係る制度変更が必要と考えられる。制度面から見ると、結核は感染症法上ポリオ、SARS、ジフテリアと共に二類感染症に分類されているが、入院医療提供体制については医療法第七条の規定によって精神病床、感染症病床、療養病床、一般病床と独立して結核病床となっている。なお、「モデル病床」とは一般病床の区分の中で結核患者を収容することが出来る病床である。このような結核病床を独立した区分として取り扱うのは、我が国で結核がまん延していた時代のなごりであり、既にその役割を終えていると考えられる。この区分のために、モデル病床を除いては結核患者を収容する「病棟」が単位とならざるを得ないが、「病棟」を維持するには夜勤を含めて最低17人の看護師が必要とされているために、この制度自体が不採算の原因となっている。「ユニット化」はこれに対応する考え方であるが、罹患率が低くなっている地域では、病床単位の考え方が必要になるのが迫っているおと思われる。

2. 患者推移と必要病床数:2007年の全結核患者数は25,311人その内で感染性が高く即入院の対象となる塗抹陽性患者は10,204人であった。吉山の推計によると2015年には多めの推計で全患者数は20,000余り塗抹陽性患者数9000、少なめの推計で全患者数16,000余り塗抹陽性患者数6500、2020年には多めの推計で全患者数16,800塗抹陽性患者数9000、少なめの推計で全患者数12,400塗抹陽性患者数6500であった。これらに示すように患者数は減少局面である可能性が高く、これに応じた結核医療体制の構築が必要である。実際の入院病床数は入院期間によっても違いがあり、2020年で入院期間が60日程度とすると2000-3400程度、30日程度とすると1000-1800程度と計算された。

3. 現状の結核病床と第二種感染症指定医療機関:現在、認可されている結核病床は減少しつつあるが、運用されている病床はさらに少ない。一方で第二種感染症指定医療機関は平成19年末で1635床ありその中の980床は陰圧設備がある。これらは将来的に結核病床として活用できる可能性があ

る。

4. 都道府県における患者予測と必要病床数:上述は全国的な数値を算出したものであるが実際には都道府県が医療計画を作成するためには都道府県毎の患者推移と必要病床数が必要である。

5. 院内感染対策:多剤耐性結核菌の院内感染が報告されており、先進諸国における対策を考えると、院内感染対策として陰圧個室の整備が必要となっている。

6. 医療へのアクセスの確保:既に県下に結核病床を持つ医療機関が1カ所といった県もあるが、遠距離の結核医療施設に入院を余儀なくされた高齢で認知症を持った患者が、家族の面会が難しくなったために認知症が急速に悪化する例も多い。このような問題を解決するためには地域における結核入院施設の分散化、地域の機関医療機関は少ない数であっても結核病床を有する必要があると考えられる。

7. 結核医療に関する質の確保:患者が減少する局面で医療従事者の経験も少なくなっていくことから、特に多剤耐性のように結核医療としての専門性を必要とする状態の患者に対する医療は集約化が必要である。一方で医療機関における診断の遅れが集団感染の原因になっていることを考え合わせると、少なくとも呼吸器専門医は結核の診療経験を有することができるよう特定機能病院は専門性を有する医師を持ち結核患者を収容できるようにすることも必要と考えられる

将来の結核医療提供体制の整備には以上のような様々な要因を考慮に入れながら検討を進める必要がある。

S I-2

欧米の結核医療の提供体制

高鳥毛 敏雄(大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学教室)

【はじめに】

わが国の結核医療の提供については、結核が高蔓延時代につくられたものが温存されて、結核医療は郊外に立地するもとの結核療養所であった医療施設によって担われてきており、その体制が今日まで継続してきている。結核の疫学状況や医療方式などが大きく変わってきている現在、結核だけに対応した医療体制を維持することは困難な状況となってきた。ここでは欧米諸国の結核医療提供体制の現状を紹介し、わが国の結核医療のあり方の検討の参考となる点は何かを考えながら報告させていただく。

【調査方法】

2000年から2008年にかけて米国のニューヨーク、英国のリーズ、ブラッドフォード、ロンドン、ドイツのブレーメン、ベルリンを訪問し、結核に関わる保健医療体制や制度について調査を行う機会を得ることができた。これまでの訪問調査の中で得られた情報をもとに報告させていただく。

【欧米の結核医療提供体制】

1) 米国・ニューヨーク(以下 NYC と略す)

結核対策の実施主体は州政府や市当局である。結核患者に対しては公費(税金)を使って医療システムを構築してサービスを提供している。NYC では結核対策の拠点として Chest Center を設けて対応している。2007年現在 NYC には Chest Center は 9 か所設けられている。結核の診断検査、外来診療、看護ケア、LTBI の治療、Social Work Service、HIV の相談と検査、患者教育などを担っている。全結核患者の 9% を発見し(2006)、結核患者の半数以上の人々に対する医療の提供を担っている。結核患者の入院は総合病院に陰圧空調病室が設けて収容されている。

2) 英国・ロンドン及びリーズ

本稿では England(以下英国)に限って紹介させていただく。英国の医療の提供は NHS (National Health Service) によって行われている。医療費の財源は税金である。病院は NHS によって管理されている。地域の医師は一般医と言われ人頭報酬制が基本となっている。近年保健医療制度の改革が繰り返され一般医や地域看護サービスなどのプライマリケアは PCT(Primary Care Trust)の組織によって担われている。感染症対策を立て直すために 2003 年に HPA(Health Protection Agency)という新しい専門組織がつけられ、地方に 27 か所の HPU(Health Protection Unit)が設けられた。結核患者の診断と診療には一般医(かかりつけ医)を経て、Chest Clinic の Chest Physician と TB Special Nurse が連携して担っている。結核患者の登録や管理は TB Special Nurse が担っている。TB Nurse は PCT に属している。感染症専門の公衆衛生医(CCDC)は HPA や HPU に所属している。地域の看護職は公的な身分であり、一般医が入る保健センター(Health Center)

で業務を行っている。英国の保健医療組織や専門職は機能分担がなされたなかで連携して活動を行っているのが特徴である。結核医療は、通常の医療サービスとは切り離されて、呼吸器専門医、感染症専門医、結核専門保健師などのチームワークのもとで担われている状況である。

3) 独・ブレーメン及びベルリン

保健所が存在し、結核対策を構成している保健医療施設は基本的にわが国と似ている。しかし、保健所に結核業務を担う常勤医がいる点と、患者管理、接触健診は看護職ではなくソーシャルワーカーが担っている点が異なっている。また、結核の確定診断は呼吸器専門病院でつけられているが、外来診療は呼吸器専門医がいる診療所で行われていた。結核患者が減少してきているので結核業務は拠点保健所に集約されつつあった。

【まとめと考察】

国により、結核の疫学状況、政治経済行政システム、保健医療制度などが異なるために単純に比較分析をすることはできない。しかし、欧米諸国の結核提供体制について共通している点は、結核医療はプライマリケアの場では扱うのが難しいとすることで特別な組織を設けて対応されていたことがある。その反面、結核患者だけを扱う病院や医師は存在せず、呼吸器専門病院や呼吸器科医師が呼吸器疾患の一つとして結核患者の診療を行っている状況にあったことである。わが国では、プライマリケアの中で結核対策をマネージできる組織として保健所があったが将来どう位置づけていくのか、また結核診療を一般呼吸器診療に統合していけるのか検討が必要であると考えている。

S I-3

経営面からみた結核医療

飛世 克之(国立病院機構札幌南病院)

戦前から昭和27年頃まで結核は死亡率第一位の疾患であり、戦後全国でおよそ50-60万人の結核患者を抱えていた。これは戦後復興には大きな打撃であり、昭和26年制定の結核予防法に基づき、1) 予防(健康診断と予防接種) 2) 患者管理 3) 医療を三本の柱とした結核撲滅対策が開始された。有効な抗結核薬が使用できなかった戦前から昭和40年頃までは、胸郭形成術や肺切除術などの外科療法が結核医療の第一選択であったため、患者1人1日当たりの一般医療に対する結核医療の診療報酬点数の比率は、昭和35年で85.6%、昭和40年で84.6%と少差であった。昭和38年の第三次結核医療の基準でSM, PAS, INH等の抗結核薬が、公費負担で使用できるようになり、昭和48年にはRFPも採用となった。その結果外科療法は衰退し、昭和40年台には結核患者は死亡数・罹患数とも劇的に減少した。その後、薬剤のみの化学治療が標準化し、平成10年の結核医療の診療報酬点数は、一般医療の51.5%まで低下した。これらに伴い全結核罹患率は順調に減少してきているが、塗抹陽性患者数は昭和52年から1万人前後で推移し、平成19年でも依然1万人の塗抹陽性患者が登録されている。一方、同年の全国の結核病床数は1万床と同数であり、机上で考えれば塗抹陽性患者1人に1床確保されていることとなり、仮に平均在院日数を90日とすると、病床稼働率は約25%と算出される。すなわち、病床過剰は明らかであり、採算性の低下を招いている。(季節的な変動、地域的な偏在などは、ここでは考慮していない。) 結核入院患者数が減少すれば、病床稼働率は低下し、病棟単位の経営は非効率的となり赤字を抱えることとなる。病棟を集約する必要があるが、そのスピードは医療法や都道府県単位の地域医療計画に基づき制定された結核基準病床数が足枷となり、結核病床数は常に必要数を超えていた。経営母体が国公立の結核病棟の多くは、赤字が一般会計等で全額補填されていたため、顕在化しなかった。しかし、旧国立結核療養所は平成16年から独立行政法人国立病院機構となり、個々の病院単位での独立採算を求められ、国からの赤字補填はなくなった。法人となった後も、国立病院機構には結核医療に対する国からの補助金(運営費交付金)が計上されているが少額であり、赤字を補填するまでには至っていない。1) 結核医療の歴史的变化が、結核医療に大きな影響を与え、不採算が始まった。すなわち、結核医療の軸が外科療法から診療報酬点数の低い化学療法に劇的に変化していったのにも拘わらず、日本結核病学会を始めとする様々な組織が、診療報酬点数を増加させる戦略に乏しかった。国公立の結核療養所は、国の医療政策を遵守して一般会計等から補助をうけ、結核医療の不採算性は目立つことなく、積極的に診療報酬点数の増加を図る必要はなかった。しかし、上述のように旧国立結核療養所の法人化に

伴い、個々の病院単位での独立採算を求められることとなり、不採算性が顕在化し、結核医療を担当するすべての施設で大きな問題となっている。2) 平成18年度診療報酬点数では運用病床50床で、平均入院患者数30人(病床稼働率60%)を年間通じて維持できた場合でも、1人1日当たり7,000~10,000円の赤字となる。病棟単位で運営した場合、給与等の固定費は各施設ともほぼ一定しており、今後結核入院患者が減れば、赤字幅はさらに大きくなる。赤字縮小のためには、入院患者数の増加、あるいは診療報酬点数の増加などにより収益を増やす方策を考えるしかない。しかし、結核罹患率が減少が続いている今日、これから結核入院患者は減ることがあっても増えることはないであろう。3) また、ここ数年の診療報酬点数の改定経緯を踏まえると、現在の1人1日当たり7,000~10,000円の赤字を将来解消出来る可能性は低い。医療保険以外の補助金で収入を増やすか、または固定費用が大きい病棟単位での運営方式のみに固執せず、ユニット化(一般病棟との混合化)や陰圧機能を有する病室単位での結核診療も視野に入れて考える必要がある。したがって、今まさに「感染症法のもとでの結核医療のあり方」を考えるべき時期なのである。

S I-4

結核医療の課題: 今後のあるべき結核医療サービスの提供

重藤 えり子(国立病院機構東広島医療センター)

結核患者のニーズは多様化している。高度な医療を必要とする合併症をもつ患者、施設入所が多い高齢者、増加している外国人患者、精神疾患、認知症がある患者等、多様な背景があっても感染性結核であればいずれも結核病床で診療しなければならない。また感染性であっても治療拒否や中断を繰り返す治療困難者もある。現在、結核医療の大きな部分を担っているのは、若年層が中心であった 50 年以上前から引き継がれた施設である。日本の現状と今後のあるべき医療提供体制を検討する。

〔合併症をもつ患者〕 結核病床をもつ施設(モデル病床は除く)へのアンケート調査で回答を得た 58 施設において、総合病院としての機能を持ち大概の状況に対応できる状況にあったのは国立センター、大学病院の他には 56 施設中 2 施設のみであった。腎透析は 36 施設、出産は 47 施設で対応不能であった。薬物中毒や徘徊を伴う認知症についても、対応不能もしくは無理をして何とか対応しているという施設が大半であった。合併症等のため対応不能である患者の転送先は結核病床を持つ施設、モデル病床、一般病床での個室管理がそれぞれ 38, 14, 13 施設あり、21 施設は他府県まで移送することがあり、また 16 施設は移送に 1 時間以上かかる場合もあると答えた。現在の結核病床において多様な合併症すべてに対応することはますます困難になりつつある。

〔高齢者〕 平成 19 年新規登録患者中 47.9% が 70 歳以上であった。高齢では全身状態不良のため、また退院後に施設入所を必要とするため感染性消失確認に時間がかかり、入院が長期化する傾向が強い。このような患者は、現在の医療体制の下では必要とする看護力および医療経済面から病院にとっては大きな負担となる。

〔若年者〕 これらの患者は合併症をもつことが少なく自覚症状は軽度で、入院の必要性は主として感染性からくる。外国人や社会経済的弱者が占める比率が高く、外来治療、特に通常の医療機関外来への通院においては医療費の負担、通院による仕事上の損失の可能性等から治療脱落しやすい集団と考えられる。

〔治療継続困難者〕 前出のアンケート調査において 50 床以上の 28 施設中 23 施設で退院許可なく患者が離院した経験があると回答した。このような患者は少数ではあるが、社会への感染の脅威となる可能性が高く対応する医療者の負担も大きい。また、薬剤耐性結核、特に超多剤耐性結核の出現の要因にもなっている。

〔今後の医療サービスの提供を考える〕 結核患者のニーズからも、現在の結核病床における結核医療をそのまま維持することは困難である。特殊な合併症がある患者はそれぞれの合併症への対応が可能な施設において治療できる体制を整えることが望まれる。なおこの場合には各施設における感染

防止対策と共に結核医療に関する専門家の助言が得られること等も条件であろう。高齢者、その他特に重篤な合併症がない患者については現有の結核病床で対応可能であり、地域の医療機関との連携を強めることで入院期間のさらなる短縮も可能であろう。必要病床数は減少が予想されるが、患者(とりわけ高齢で死期にある患者)の移送や家族の面会等を考えれば集約が進むことには問題がある。現在の結核病床の人的資源を活用しつつ、病床運営を効率化することが適当と考える。慢性排菌も含めて感染性であることが主な入院理由である患者には入院中の生活面での配慮(生活の自由度、アメニティー等)が必須である。入院は集中化が可能であり環境整備の観点からも効率的と考えられる。外来治療または退院後の治療継続については保健・福祉との連携が重要であり、状況により服薬支援だけでなく投薬も保健所が行う方法が提案できる。多剤耐性結核やその他の治療困難例については集中化し、専門家による外科治療も含めた高度の治療を検討することが望ましい。また、治療中断をくりかえす患者については、欧米では限定された施設で拘束下治療も行われており、日本でもその必要性を検討すべきである。

S I-5a

都道府県における結核医療提供体制 (1)地方における現状と今後の課題

山口 亮(北海道 保健福祉部 保健医療局 健康安全室 医療参事)

1 北海道における結核患者の発生状況

北海道の結核患者の発生については、平成11年の結核緊急事態宣言以降、全国的な傾向と同様に徐々に減少している。結核の新登録患者数は、平成11年の1,453人に対して、平成19年は約半分の747人となっている。また、全結核罹患率も、平成11年は人口10万対で25.5であったが、平成19年は13.4となった。平成19年の全国的全結核罹患率は19.8であり、北海道は10番目に低い数値となっている。新規登録患者のうち喀痰塗抹陽性患者は、平成11年422人に対して、平成19年は291人と、新登録患者数と同様に減少している。喀痰塗抹陽性肺結核罹患率は、全国が人口10万対で7.99に対して、北海道は5.22と、全国よりも低い数値となっている。

一方で、北海道が全国よりも高い数値を示しているのは、新登録中60歳以上の者の割合である。平成11年は全国56.3%に対して北海道64.2%、平成19年は全国62.5%に対して北海道73.4%となっている。人口に関する統計では、北海道の老年人口割合は全国とほぼ変わりがない。平成20年3月末の住民基本台帳に基づく人口によると、全国の老年人口割合(65歳以上)21.57%に対して北海道は22.96%である。結核の新登録患者の中で高齢者の割合が高いのは、北海道の特徴となっている。

なお、結核の医療提供に関係がある平均全結核治療期間、平均肺結核入院期間は、全国とほぼ同様の数値となっている。また、治療期間等が短くなってきているのも全国と同様であり、平均全結核治療期間は平成11年の13.16月から平成19年の9.94月に、平均肺結核入院期間は平成11年の5.73月から平成19年の3.94月に、それぞれ減少している。北海道(札幌市、小樽市、函館市、旭川市の4市保健所管内を除く)の結核医療費の公費負担対象となっている患者は、平成19年12月末現在で、入院勧告を必要とする結核患者(感染症法第37条公費負担)は60人、入院勧告を要しない結核患者(感染症法第37条の2公費負担)は570人であった。

2 北海道における結核医療提供体制

北海道は、面積約8万平方キロメートル(日本総面積の約2割)、180市町村、第二次医療圏は21圏域、第三次医療圏は6圏域となっている。

結核病床の基準病床数は、平成20年4月の北海道医療計画により、それまでの555床から205床としたところである。この基準病床数205床は全道一円の数であるが、北海道は広大であることから、結核患者が身近な地域で結核医療が受けられるよう、第三次医療圏域ごとの入院施設や結核指定医療機関の確保に努めている。

北海道において、結核患者が入院できる結核病床を有する医療機関は、5つの第三次医療圏に14か所あり、病床数は534床となっている。そのうち、実際に稼働している病床は、292床である。また、結核収容モデル病室は、2つの第三次医療圏に2か所あり、16床整備されている。第三次医療圏域ごとに結核病床を有する医療機関又は結核収容モデル病室を確保しているところである。

結核指定医療機関は、2,212医療機関(平成20年3月末現

在。政令指定都市・中核市の3市を除く。)となっている。結核患者に占める高齢者の割合が高い北海道は、遠方の医療機関に受診することが困難な場合も多い。一方で、結核に限らず、一般的にも地方の医療機関は医師の確保が大きな課題となっているところである。このように医療を取り巻く状況が厳しくなっている中で、結核患者が今後も引き続き身近な地域で結核医療が受けられるよう、第三次医療圏域ごとの入院施設や結核指定医療機関を確保していくことが課題となっているところである。

S I-5b

都道府県における結核医療提供体制 (2)都市部における現状と今後の課題

稲垣 智一(江東区保健所)

1. 結核予防法の下での課題

公衆衛生審議会結核予防部会は平成 10 年に「緊急に取り組むべき結核対策」を、翌年には「21世紀に向けての結核対策」を提言した。医療体制については(1)多剤耐性結核への対応、(2)高危険群(高齢者、住所不定者等)への DOTS、(3)専門家の減少と地域間連携、(4)院内感染対策、(5)結核患者収容モデル事業(精神病床への適用)、(6)患者の類型に応じた病床のあり方、(7)広域拠点型医療と総合診療機能を併せ持つ分散型医療の共存などが課題としてあげられた。現在につながる主な論点が出揃っている。

結核医療提供体制の改革としては、国立療養所を中心とした「集学的治療を行う広域圏の拠点施設と都道府県ごとの拠点施設の整備」、つまり国営結核医療の再編が行われた。都は結核救急患者のために「東京都結核緊急医療ネットワーク(緊急一時入院施設整備補助)」を実施している。

2. 感染症法が与えたインパクト

感染症法の施行(平成 11 年)に伴い、結核医療は感染症法による医療と対比され、例えば法的課題として(1)良質かつ適切な医療の提供(法律への明示)、(2)入院手続きの保障、(3)長期入院患者等に対する説明と同意などが指摘された。また、厚生科学審議会結核部会は「結核対策の包括的見直し(平成 14 年)」の中で入所命令(29 条)にはない「人権制限的な行政対応(感染症法での入院措置)」に言及するとともに、結核予防法の医療機関指定は公費負担が目的となりがちであり「結核治療の機能的、能力的な基準が明示されていない」として、今後は基準を設けた医療体制を構築するように提言した。しかし、平成 16 年の結核予防法改正では、DOTS の法制化がなされたものの、結核医療提供体制の改革は積み残された。

都道府県から見て法改正の最も大きなインパクトは「結核予防計画」を都道府県が策定すると規定されたことである。これと医療法に基づく「医療計画」を組み合わせることにより、都道府県が結核医療提供体制を主体的にデザインできる枠組みが生まれた。都は平成 17 年末に結核予防計画を策定したが、結核医療提供体制については(1)多様なニーズに対応できる医療提供体制の拡充、(2)DOTS の積極的な推進、(3)住所不定者、外国人、高齢者への積極的な療養支援を掲げた。(注:東京都結核予防計画は、現在は東京都感染症予防計画の一部の位置づけ)

3. 感染症法の下での都の取組(平成 19 年以降)

都は平成 19 年には東京都結核予防推進プラン(結核予防計画の下の行動計画)を策定した。この中で医療提供体制について(1)都のめざすグランドデザインを医療計画に反映させる、(2)呼吸器感染症に包括的に対応する病床整備の検討、(3)結核指定医療機関に関する情報提供、(4)DOTS の推進、

(5)重点対象(路上生活者、外国人等)への療養支援を推進するとした。

東京都保健医療計画(平成 20 年改訂)では、都における結核医療体制整備の考え方が提示された。具体的には、(1)入院医療では、ア. 専門医療の確保と機能分化、イ. 院内感染の防止、ウ. 病床単位の入院体制、エ. 救急医療の確保であり、(2)外来医療では、医療機関の専門性を高める研修などによって結核医療の質の向上と量の確保を図る、としている。なお、入院医療の機能分化の方向としては(1)標準的医療、(2)専門医療(多剤耐性結核、結核外科、小児結核など)、(3)合併症医療(糖尿病、精神疾患、HIV感染、血液透析、要介護高齢者・障害者)とされている。これらについては、今後順次、施策化されていくことが期待される。

なお、医療計画は民間医療機関による医療を包含した計画であるが、都立病院等の結核医療提供体制については「第二次都立病院改革実行プログラム(平成 20 年)」において、府中病院にセンター的医療機能、小児総合医療センターには重点医療として小児結核医療、松沢病院に結核合併用の精神病室を確保し、他院では対応が困難な合併症をもつ結核患者に重点を置いて診療にあたと提示された。

シンポジウムでは個別施策の具体的な取組状況を含めて報告する。

シンポジウムⅡ

結核における宿主遺伝要因研究の現状と展望

座長 慶長 直人(国立国際医療センター 研究所 呼吸器疾患研究部)
座長 山口 悦郎(愛知医科大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー内科)

ヒトの疾病を予防し、早期に診断、治療し、治癒に導くためには、鍵となる分子や分子機構を解明することが重要である。しかしながら、ヒトの疾患病変部を直接、基礎研究に用いることが難しい場合、動物モデルから得られた知見からヒトの病態を推定する以外には、従来、よいアプローチの方法がなかった。近年、ゲノム分野の急速な発展が、多くの疾患の発症素因解明に確かな貢献を果たし始めている。感染症分野もその例外ではない。

結核については、結核菌に対する宿主側の感受性、抵抗性を研究することにより、接触者の感染防御、感染者の効果的な発症阻止、薬剤抵抗性、難治性、重症結核に対する新しい治療法の糸口が見いだされるかもしれない。ところが、現在、この領域を専門とする我が国の研究者は少なく、むしろ、結核の高蔓延国を多く含むアジア各国の研究者が、自国の切実な問題として、結核における宿主遺伝要因の探索に真剣に取り組んでいることを、多くの人々は知らない。

このシンポジウムでは、この分野における我が国の現状と、東南アジアの国々の若手研究者による急速な結核ヒトゲノム研究の進展を紹介しつつ、各研究者がどのような共通理解のもとに、何を求めて研究に取り組んでいるのか、さらに、我が国のアジアへのさらなる貢献の可能性などを、参加者とともに学び、考える機会を持てればと考えている。

インドネシアから、Dr. Rika Yuliwulandari、我が国の結核ゲノム研究分野から、九州大学の楠原浩一先生、タイからDr. Surakameth Mahasirimongkol、ベトナムからDr. Nguyen Thuy Thuong Thuong に、各国を代表して、候補遺伝子アプローチ、ゲノムワイドアプローチを駆使した、国際的に見てもこの分野のトップクラスの結核研究の進捗をお話しいただく。最後に、座長が、全体を日本語で総括する時間を設けることによって、参加者の理解がより確かなものとなるよう配慮したい。

Genetic Predisposition to Tuberculosis in Asia –present approach and future directions.

Naoto Keicho, Department of Respiratory Diseases, Research Institute, International Medical Center of Japan
Etsuro Yamaguchi, Division of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Medicine, Aichi Medical University School of Medicine

Identification of key molecules or risk factors is essential for disease control. Although we had limited measures to this approach in the past, recent progress in human genome research has enabled us to specify essential genes or molecular mechanism for development of a variety of human

diseases including infectious diseases.

Tuberculosis remains a serious problem in Asian countries. Especially recent spread of drug-resistant tuberculosis is a potential threat all over the world. Under such circumstances, a few outstanding Asian investigators are now seriously and actively searching for host genes involved in tuberculosis, often in collaboration with foreign institutes, although we have little chance to know their findings and to learn their ideas directly.

In this symposium, we invited totally four distinguished guest speakers from Indonesia, Thailand, Vietnam and Japan. They are young pioneers in the field of host genetics of tuberculosis and will all make English presentations about new findings obtained through candidate gene approach or genome-wide approach in their own countries. After their presentations, a chairperson will try to summarize their findings briefly in Japanese. We will also be able to learn their current consensus about usefulness of host genetic research in tuberculosis and their ultimate goals of studies. We hope this symposium will be a chance for mutual understanding and future collaboration in a variety of areas of tuberculosis in Asia.

S II-1

A candidate gene approach for susceptibility to tuberculosis in the Indonesian population.

Rika Yuliwulandari^{1), 2)}, Koji Okamoto¹⁾, Helmia Hasan³⁾, Yulino Amrie⁴⁾, Qomariyah²⁾, Tripanjasih Susmiansih²⁾, ASM. Sofro²⁾, Katsushi Tokunaga¹⁾

(Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo¹⁾, Faculty of Medicine, Yarsi University, Jakarta Indonesia²⁾, Department of Respiratory Disease, Dr. Soetomo Hospital/Faculty of Medicine, Airlangga University, Surabaya Indonesia³⁾, Respiratory Hospital, Cisarua Indonesia⁴⁾)

Tuberculosis (TB) is still one of the major health problems in the world. Based on tuberculin skin test, it is estimated that about one third of the world population has been infected with the bacteria, however only 10–15% of them are predicted to develop clinical disease. The case detection rate of 285/100,000 per year and >200 million inhabitants of Indonesia place the country as one of highly TB-burdened countries that ranked third globally after China and India.

In addition to environmental and pathogens exposure, the outcome of mycobacterial infection is partly influenced by host genetic factors. To date, many candidate genes involved in host responses to TB have been investigated in several populations with different results, such as HLA class II, cell surface receptors genes (TLR2, TLR8, VDR, MBL, P2X7), phagosomal gene (NRAMP1) and cytokine and their receptors genes (IFNG, IL1B, IL12RB1, TNF, etc). However, the impact of environmental as well as mycobacterial exposure on the populations' immunity may differ significantly, resulting in the different genetic variants associated with TB susceptibility or resistance among different ethnic groups or populations. Therefore, the identification of genetic factor to TB in Indonesian is still promising to help understanding the host response to TB, particularly because it also may help providing new tools and targets for developing improved strategies to control TB.

Currently, an extensive sample collection for a cohort study is carried out using Javanese and Sundanese-Javanese populations in Indonesia using a case-control study design involving healthy subjects and newly diagnosed pulmonary TB patients. The candidate genes are selected based on their role in the development of innate and acquired immune responses to TB. At the first step, HLA class I and class II alleles and haplotypes were investigated in 237 ethnically matched healthy control individuals and 257 TB patients (216 new and 41 recurrent TB patients) by the high resolution PCR-Luminex method. Allele and haplotype frequencies were calculated by the expectation maximization (EM) algorithm. The most frequent HLA-A, -B and -DRB1 alleles were HLA-A*2407 (21.6%), HLA-B*1502 (11.7%) and HLA-B*1513 (11.2%) and DRB1*1202 (37.5%), respectively. The frequent 2-locus haplotypes were HLA-A*2407-B*3505 (7%) and HLA-B*1513-DRB1*1202 (9.2%), and for 3-locus haplotypes were HLA-A*3401-B*1521-DRB1*150201 (4.6%), HLA-A*2407-B*3505-DRB1*1202 (4.3%) and

HLA-A*330301-B*440302-DRB1*070101 (4.2%). Based on the allele positivity, no significant association was found between HLA alleles or haplotypes and general TB after Bonferroni correction. The similar result was also found in further analysis using recurrent TB sample. Then, some polymorphisms in several other genes (IRF1, CADM, TLR8 and CD209) either as primary study in Indonesian or replication study also has been genotyped using general/mild TB sample. So far most of the results showed no association or only slight association to TB, but further study to genotype more genes are still promising to find the genes for TB in the populations.

As further step, to broaden the coverage of TB association study in more severe group of tuberculosis patients in Indonesian, we are also conducting a study by collecting more severe subsets including recurrent TB, drug resistant TB, drug induced hepatitis and meningeal TB. The TB association study in these more severe groups hopefully could provide clearer association between the candidate genes and TB.

S II-2

Association of *IL12RB1* polymorphisms with susceptibility to and severity of tuberculosis in Japanese: a gene-based association analysis of 21 candidate genes.

楠原 浩一¹⁾、山本 健²⁾、原 寿郎¹⁾

(九州大学 大学院医学研究院 成長発達医学分野 (小児科)¹⁾、九州大学 生体防御医学研究所 ゲノム機能制御学部門 ゲノム集団遺伝学分野²⁾)

Koichi Kusuhara¹⁾, Ken Yamamoto²⁾, Toshiro Hara¹⁾

(Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan¹⁾、Division of Molecular Population Genetics, Department of Molecular Genetics, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University, Fukuoka, Japan²⁾)

Tuberculosis (TB) is the second commonest cause of death from infectious disease after HIV/AIDS worldwide. Previous association studies demonstrated the association of several genes, such as HLA, NRAMP1, VDR genes and IL-1 locus, with the susceptibility to TB. As direct association analysis using functional variants is limited by incomplete knowledge about functional variation at present, indirect association mapping using marker single nucleotide polymorphisms (SNPs) has been utilized to identify genes conferring susceptibility to common diseases such as myocardial infarction and rheumatoid arthritis. We applied this methodology to the search for TB susceptibility genes, and performed a gene-based association analysis of 21 candidate genes on Japanese TB patients and control subjects using marker SNPs. For the genes with two or more marker SNPs exhibiting significant allele association, we subsequently analysed the association between adjacent coding SNPs (cSNPs) and TB. Among a total of 118 marker SNPs, 3 of *IL1B* and 2 of *IL12RB1* showed association with TB. Non-synonymous cSNPs were not identified in *IL1B*. Association studies on four non-synonymous cSNPs of *IL12RB1* (641A/G, 1094T/C, 1132C/G, 1573G/A) in linkage disequilibrium showed that three of them (641A/G, 1094T/C, 1132C/G) were significantly associated with the development of TB. Haplotype analysis on the four cSNPs demonstrated that frequency of ATGG haplotype was significantly lower in TB patients than in controls. When TB patients were divided into two subgroups according to the severity of lung disease, advanced subgroup showed a prominent association with 641A/G, 1094T/C and 1132C/G SNPs. These data suggested that genetic variants of *IL12RB1* confer genetic susceptibility to TB, and are associated with the progression of the disease, in Japanese.

S II-3

Genome-Wide Association Analysis of Pulmonary Tuberculosis and Tuberculous Meningitis.

N.T.T. Thuong, M. Hibberd, N.T.B. Yen, G.E. Thwaites, T.T.H. Chau, N.T.N. Lan, N.T. Hieu, Y.Y. Teo, T.T. Hien, J.J. Farrar, M. Seielstad and Sarah J. Dunstan.
(Oxford University Clinical Research Unit, Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam)

Extra-pulmonary tuberculosis accounts for ~20% of all forms of active TB, of which 5% are Tuberculous meningitis (TBM). TBM is the most severe form killing 20–25% of those affected and leaving neurological sequelae in many survivors. An inadequate immune response represents one hypothesis that may partially explain the dissemination of *Mycobacteria tuberculosis* from the lung to the brain.

We performed a genome-wide association (GWA) study on patients with PTB (N=223) and TBM (N=195), and a population control group (N=204) to identify genes associated with different clinical phenotypes of TB. All TB patients were microbiologically confirmed, ≥ 15 years old, HIV negative and unrelated individuals of the ethnic Vietnamese Kinh. PTB patients had no evidence of extra-pulmonary disease. 622 subjects were genotyped using the 250K *Nspl* Chip (Affymetrix, USA) which scans 262,264 SNPs across the human genome.

Thorough data quality control was performed (DM, BRLMM, RELPAIR, cluster plots) prior to statistical analysis. STRUCTURE and Eigentstrat showed that all individuals belonged to the same population. For each individual marker, after applying filter criteria (missingness <5%, HWE P value $>10^{-5}$, SNP call rate $>93\%$) the association between SNPs and TB phenotypes was performed by the χ^2 test. From 4 phenotype comparisons (C vs. TB, C vs. PTB, C vs. TBM, PTB vs. TBM) we found 53 SNPs that were specifically associated with TBM ($P < 0.001$). 15 SNPs associated with TBM, were not associated with PTB, and were significantly associated with TBM in the PTB vs. TBM comparison. These SNPs are located almost exclusively in CDC42BPA (7 SNPs) and DOCK1 (5 SNPs) which are biologically plausible candidate genes for TBM. Validation of a selection of strongly associated SNPs, and high density SNP typing within CDC42BPA and DOCK1, is underway in a second TB sample set from Vietnam.

Funded by The Wellcome Trust UK and A*STAR Singapore

Nguyen Thuy Thuong Thuong, PhD

Oxford University Clinical Research Unit
Hospital for Tropical Diseases
190 Ben Ham Tu, District 5
Ho Chi Minh City
Vietnam
Website <http://www.oucru.org>

S II-4

GENOME-WIDE SNPs-BASED LINKAGE ANALYSIS IN THAIS.

Surakameth Mahasirimongkol^{1,2)}, Hideki Yanai^{2,3)}, Nao Nishida⁴⁾, Chutharat Ridruechai⁶⁾, Ikumi Matsushita⁵⁾, Jun Ohashi⁴⁾, Surin Summanapan⁷⁾, Norio Yamada²⁾, Saiyud Moolphate²⁾, Charoen Chuchotaworn⁸⁾, Angkana Chaiprasert⁹⁾, Weerawat Manosuthi¹⁰⁾, Pacharee Kantipong¹¹⁾, Sangkom Kanitwittaya¹²⁾, Thanyachai Sura¹³⁾, Srisin Khusmith⁶⁾, Katsushi Tokunaga⁴⁾, Pathom Sawanpanyalert¹⁾, **Naoto Keicho**^{5),*}

National Institute of Health, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Nonthaburi 11000, Thailand¹⁾

TB/HIV Research Project, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 1050 Satarnpayabarn Road, Chiang Rai 57000, Thailand²⁾

Center for Collaborative Research and Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, 1-12-4 Sakamoto, Nagasaki 852-8523, Japan³⁾

Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, University of Tokyo 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan⁴⁾

Department of Respiratory Diseases, Research Institute, International Medical Center of Japan, 1-21-1 Toyama, Shinjyuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan⁵⁾

Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, 420/6 Ratchawithi Road, Bangkok 10400, Thailand⁶⁾

Chiang Rai Provincial Health Office, Ministry of Public Health, Thoeng Road, Tambol Thasai, Chiang Rai 57000, Thailand⁷⁾

Chest Disease Institute, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Nonthaburi 10110, Thailand⁸⁾

Department of Microbiology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand⁹⁾

Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute, Ministry of Public Health, Nonthaburi 10110, Thailand¹⁰⁾

Chiang Rai Regional Hospital, Ministry of Public Health, 1039 Satarnpayabarn Road, Chiang Rai 57000, Thailand¹¹⁾

Chiang Rai Regional Medical Sciences Center, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, 148 Moo 3 Nanglae, Chiang Rai 57100, Thailand¹²⁾

Department of Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, 270 Rama VI Road, Bangkok 10400, Thailand¹³⁾

Introduction Tuberculosis remains a serious public health problem in the developing world. A majority of individuals in endemic areas are infected with the pathogen *M. tuberculosis* when they reach adulthood. In year 2005, around 5 million individuals were diagnosed as having tuberculosis according to a WHO surveillance report. From clinical and epidemiological perspective, three patterns of disease development after infection are often assumed; (1) primary tuberculosis in adolescence, (2) reactivation of disease after infection, and (3) exogenous re-infection in adulthood. Because identification of host genetic risks in high-risk group may help elucidate novel immunopathogenesis of tuberculosis, we aim to use linkage analysis to identify the genetic risks of tuberculosis in Thais population.

Methods To gain insight into host genetic factors, nonparametric linkage analysis was performed using high-throughput microarray-based SNP genotyping platform, a GeneChip array comprised of 59,860 bi-allelic markers, in 93 Thai families with multiple siblings, 195 individuals affected with tuberculosis. Non-parametric linkage analysis was carried out with MERLIN, and analysis accounting for linkage disequilibrium (LD) was also carried out to reduce the false positive from LD between near-by markers. Ordered subset analysis using minimum age at onset of tuberculosis in families was carried out with FLOSS software.

Results Nonparametric linkage analysis revealed a region on chromosome 5q showing suggestive evidence of linkage with

tuberculosis (Z(lr) statistics = 3.01, LOD score = 2.29, empirical P-Value = 0.0005). Additionally, two candidate regions on chromosome 17p and 20p were suggested by ordered subset analysis using minimum age at onset of tuberculosis as the covariate (maximum LOD score = 2.57 and 3.33, permutation p-value = 0.0187 and 0.0183, respectively).

Conclusion These results imply a new evidence of genetic risk factors for tuberculosis in the Asian population. The significance of these ordered subset results supports a clinicopathological concept that immunological impairment in the disease differs between young and old tuberculosis patients. The linkage information from a specific ethnicity may provide unique candidate regions for the identification of the susceptibility genes and further help elucidate the immunopathogenesis of tuberculosis.

Abbreviations: LOD, logarithm of odds.

Key words: Linkage analysis, tuberculosis, Thais, 5q, 17p, 20p, age at onset

シンポジウムⅢ

地域 DOTS の課題と今後の展望

座長 重藤 えり子(国立病院機構 東広島医療センター)

座長 永田 容子(結核予防会 結核研究所)

【はじめに】

DOTS とは直接服薬確認(DOT)を基本とした結核対策の包括的な戦略であり、1990年代から WHO によって提唱され、効果的な結核対策の手法として国際的にも高い評価を得ている。日本においても 2000 年度より大都市を中心に導入が進み、2003年に「日本版DOTS戦略推進体系図」が示された。2005年の結核予防法改正時にDOTSにおける医師や保健所の責務に対する法的根拠が設けられ、その概念は2007年の感染症法(法53条14項、同15項)にそのまま引き継がれている。DOTSは目的ではなく、患者を治すための手段である。しかし、DOTSが日常業務化する中で、「結核患者の確実な治癒」というDOTSの原点が見失われがちという指摘がある。

喀痰塗抹陽性患者は中断によって薬剤耐性を獲得する割合が高いことから、DOTSの優先対象としているが可能な限り治療中の全ての患者を対象とすることが望ましい。特に自覚症状がない喀痰塗抹陰性患者や潜在性結核感染症治療者は治療継続の意識が薄くなりがちであることから、リスクに応じた地域DOTSの提供が必要である。

【地域DOTSの課題】

喀痰塗抹陽性患者の多くが入院治療をする日本では、入院中の患者への「院内DOTS」の後、地域や患者の実情に応じて柔軟な服薬確認方法を取り入れる「地域DOTS」によって治療完遂を目指している。そのため、院内DOTSから地域DOTSへの継ぎ目のない連携体制の構築が成功の鍵となる。退院後紹介元の医療機関に戻る患者も少なくないことから、一貫した治療方針の下で、服薬支援にかかわる様々な職種や機関が協働して「結核患者の確実な治癒」を目指すネットワークが必要である。治療を行う医療機関と患者支援を行う保健所の連携と協働がますます重要となる。しかし退院後の地域DOTSがどのように行われているか見えないと臨床の現場からの指摘も少なくない。

本シンポジウムでは、大谷すみれ先生(国立病院機構埼玉病院(前国立病院機構南横浜病院);医師)からは、「臨床医から見た地域でのDOTSの課題と今後」、樋上香織先生(大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター;看護師)から、「外来DOTSの取り組みと今後の展望」、黒木美弥先生(船橋市保健所;保健師)からは「地域DOTSの体制づくりー薬局DOTSの成果ー」、辻佳織先生(東京都多摩立川保健所:保健対策課長;医師)からは「結核地域連携パスの実践と課題」の演題で地域DOTSの具体的な取り組みをそれぞれご報告いただき、地域DOTSの課題と今後の展望について討議を行いたい。

【おわりに】

さらに、厚生労働省結核感染症課から保健所DOTS事業

調査報告、保健看護委員会委員長阿彦忠之先生からは地域DOTSの将来展望について指定発言をお願いしている。このシンポジウムがDOTSの手法を検討する場ではなく、臨床と地域の立場からDOTSの目的と成果を共有し、質の高い地域DOTS推進を図るための課題と今後の展望について提言できる機会としたいと考える。

SⅢ-1

臨床医からみた地域でのDOTの課題と今後 結核専門病院における地域連携の試み(南横浜病院の場合)

大谷 すみれ(国立病院機構埼玉病院 統括診療部、国立病院機構京都医療センター 内分泌代謝高血圧研究部)

1) 結核治療の問題: 結核治療の完遂のためには結核教育と服薬確認(DOT)が2つの大きな柱である。国立病院機構南横浜病院(旧国立療養所南横浜病院,以下南横浜病院:2008,12,1 閉院)では結核治療専門の施設として結核医療の最先端を担ってきた。結核教育は週に一回の集団指導を医師,看護師,薬剤師,栄養士がそれぞれの専門を生かして行い,服薬中断に多剤耐性結核など治癒困難な結核となる可能性等を重点的に教育される。現在では常識とされる院内DOTSを1999年より国内では先駆けて開始した。しかしこれら結核教育と服薬確認のみでは退院後の結核治療を完遂できないケースが多々あった。2) 寿DOTS:南横浜病院では2000年より2008年まで,横浜市の支援のもと,結核高蔓延地区である横浜市中区寿地区の結核患者233人にDOT(通称寿DOTS)をおこなった。導入患者は,南横浜病院で入院加療した生活保護受給者で,服薬確認がもっとも必要とされる結核治療中断ハイリスク集団に対して寿地区にある寿町勤労者福祉協会診療所(以下寿診療所)でおこなった。月に一度対象患者についておこなったカンファレンスは,南横浜病院医師,寿診療所,看護師,中区保健福祉センター医師,保健師,医療ソーシャルワーカー,福祉支援施設職員,横浜市健康福祉局職員などが一同に会して行い,医療,福祉,保健がそれぞれの立場で支援方法について意見を述べ,情報を共有した。また寿診療所での内服服期間中も同様に,月に一度カンファレンスを行い週に一度寿診療所に南横浜より医師,結核病棟看護師が支援に行き,抗結核薬副作用等の治療に従事した。寿DOTSは1998年に1700であった寿地区結核罹患率を2007年には403と低下させ,治療完了率を68.9から90%以上と著しく改善した。寿DOTSは結核抗蔓延地区での地域でのDOTのシステムのスタンダードとなった。3) 薬局DOTS:南横浜病院では寿DOTSとは別に地域DOTカンファレンス月に2回行い,一般の患者の中で支援が必要と考えられる患者に退院後のDOTを模索したが,それぞれのケースが一樣でなく非常に困難を極めた。その中でこれからの地域でのDOT中で,重要な位置を占める薬局DOTSは非常に有用なツールであった。横浜市は調剤薬局に対して2007年4月より補助を開始し薬局DOTSの普及に勤めた。そこで我々は横浜市調剤薬局薬剤師に対して結核治療,DOT,『横浜市薬局DOTS事業』等の認識を調査した。2007年8月の1ヶ月間,横浜市内の結核治療指定医療機関薬局714施設に対し,質問紙の郵送留置により無記名で調査した。306施設より回答を得,回収率は43%だった。結核標準治療法については70%以上,DOTSについては65%が知識を持っていたが具体的な確認手段となると十分に理解されていなかった。薬局がDOTSに関わることには肯定的な意見が多数を占め,『横浜市薬局DOTS事業』については半数が知っていたが,実際の薬局来店に際しては

感染に対する理解不足からか抵抗感を持つ回答が目立ち,結核の感染機序の詳細や『薬局DOTS事業』については,その認識度は不十分な状況にあった。薬局登録数は2008,12,31現在56件実際に行った薬局数は17件に過ぎない。今後は,特に結核感染に対しての不安の除去に関する啓蒙活動を行い,支援薬局数の増加を促進することが必要であると考えられた。4) まとめ:今後の課題コンプライアンスからアドヒアランスへと内服認識が移行しても抗結核薬にDOTは必須であることに変わりない。特に結核の高蔓延地区をかかえる都市圏は居住場所が不安定な患者が多数おり,流動を止めてDOTを行うことは並大抵な努力ではない。行政を含めた多方面からのソフト&ハード支援が必須である。結核予防法が廃止され,人権を無視した隔離が減ることは喜ばしいが,南横浜病院など旧療養所が閉院となり,一般病院での結核治療が不可欠な時代となった。一般の人々(医療従事者も含む)への結核の正しい啓蒙ができなければ,いつまでたっても日本は世界の中で相変わらず結核中蔓延国であろう。専門家の責任は今後も重い。尚,この発表にあたり旧国立病院機構南横浜病院のスタッフ,横浜市,寿町診療所,その他各部署各方面の皆様様に深謝いたします。

SⅢ-2

外来 DOTS の取り組みと今後の展望

樋上 香織(府立呼吸器・アレルギー医療センター)

1. はじめに当センターでは全国に先駆け平成 13 年 1 月から院内 DOTS を開始し、地域保健所と連携を行うことで長期服薬支援を行っている。現在院内 DOTS は全国的に普及し、結核の治療成功率を確実にあげている。また、保健師などによる家庭訪問、結核患者に対する服薬確認を軸とした患者支援は地域に応じた DOTS 事業の取り組みとしてさらに成果を上げている。H16 年に結核予防法の一部改正があり、入院治療に関する医療費公費負担の対象が喀痰塗抹陽性患者に制限されることになった。その結果、入院治療を行わず外来で抗結核薬の服用を開始する患者が増加し、外来での服薬支援、確認の必要性が高まった。結核治療は、感染症としては最短でも 6 ヶ月間と治療期間が長期であり、患者の症状が軽減、消失してからも継続する必要がある。よって内服の必要性を理解していないと服薬を長期間継続することは困難である。外来における治療導入患者は検診発見例などの軽症例であるため自覚症状に乏しい場合が多く、画像診断のみによる排菌陰性例が多くを占める。このような患者は治療継続の必要性を納得されず、これまで治療中断、脱落するケースがみられた。脱落、不規則治療によって極めて治療が困難な多剤耐性結核はつくられるため、公衆衛生学的にも脱落、不規則治療をいかに防止するかが非常に大切である。そこで当センターでは院内 DOTS と同様に外来 DOTS を充実させるべく H18 年 4 月より外来にて抗結核薬を開始した患者全例に対して服薬支援活動に取り組んでおり、この度その取り組みと今後の展望について報告する。

2. 外来 DOTS の方法と手順

- 1) 目的 結核患者に抗結核薬の重要性を理解させ、外来通院中確実に服薬継続出来る様に習慣付け結核治療を完了させる。
- 2) 対象 外来で抗結核剤の服用を開始する患者全例
- 3) 方法

- (1) 外来治療導入時ビデオによる指導、面談による情報収集・リスク評価、DOTS について説明する。
- (2) アセスメントシートを用い患者のリスク評価を行い当該保健所に情報を送る。
- (3) 外来受診毎の内服薬の空シートチェック及び継続指導を行う。
- (4) 治療開始 2 カ月目に内服薬の空シートチェックの終了または継続の必要性についてアセスメントシートを使用し検討する。(服薬率 90% 以下の症例または副作用出現例は空袋シートチェックによる服薬確認期間を適時延長する。)
- (5) 喀痰培養陽性例については全例、排菌陰性例においても中断・脱落リスクが高いと判断した患者は該当地域保健所との DOTS カンファレンスにて連携をはかる。
- (6) 内服薬の空シートチェック終了から治療終了までは服薬手帳による服薬確認及び受診チェックを行う。
- (7) 全治療期間中、予約日に受診されない場合は電話連絡にて受診を促す。

3. 成果と今後の展望

平成 18 年 4 月から平成 20 年 12 月の間に外来 DOTS を行った患者は 442 例である。外来 DOTS 開始後、脱落者は 0 例であり全例治療が完遂できている。外来

DOTS 開始前の平成 17 年 4 月から平成 18 年 3 月までの外来治療導入患者は 141 例であり、内 5 例が脱落していた。外来 DOTS が脱落防止に非常に効果的であるものと考えている。更に効果的な患者指導を行う目的で、平成 20 年 11 月より地域連携バスの導入を行っている。治療開始時点で連携バスを作成することで看護師間および保健所と情報を共有し、脱落リスクの高い患者の脱落防止に努めている。今後は地域薬局も含めた社会的資源を有効に活用し服薬支援のネットワークを広げていく予定である。

SⅢ-3

地域 DOTS の体制づくり ～薬局 DOTS の効果～

黒木 美弥(船橋市保健所 保健予防課)

日本におけるDOTSは「院内」と「地域」の継ぎ目のない連携体制の構築が治療成功の鍵である。特に、地域DOTSで最も重要なことは多様な社会背景をもつ患者のライフスタイルに併せて行うこと、また利便やプライバシーに配慮することなどである。

当保健所のDOTSは「直接会うことの手応え」を大切にし、中断リスクの高低(支援タイプ)に関わらず出来る限り対面の方法を選択している。

このような地域の実情の中、質の高いサービスを提供するには多様なDOTSメニューをもつこと望まれるが、今回報告する「薬局DOTS」は、受診と同時に行う為、患者負担が少なく適応可能な者が多い。また、薬剤師が短時間で確実な服薬状況の確認や指導を行う為、それは大変効果的、効率的であり、費用対効果にも優れている。では、以下に当保健所の薬局DOTSの実際と成果について報告させて頂く。

船橋市は、人口約59万人で平成20年の結核新登録は149人、罹患率25.2であった。

コホート検討会で行うDOTS事業の評価で、「DOTS状況不明」は、「喀痰塗抹陰性」「就労者」「60歳以下」「連絡確認DOTS」という傾向をつかんだ。これらの頻回支援が不要な群には受診と同時に出来る薬局DOTSが効果的と判断し、事業計画、予算化を進め平成19年10月から開始することが出来た。

薬局DOTSの実施内容は薬剤師が1)残薬・空袋・手帳などで誤薬・怠薬の確認及び服薬指導をする。2)副作用の確認をする。3)手帳に実施者のサインやコメントの記入する。4)予定日に来局しない時や緊急時は保健所へ電話連絡をする。5)報告書の作成・送付をすることとし、謝礼は先行自治体などを参考に1件400円とした。

実績だが平成19年10月から平成20年12月までに27薬局が本事業に参加した。実施者の実人数は79人で、内訳は結核患者54人、LTBI患者25人であった。平成20年12月現在、実施回数は概ね均一化し、1ヶ月間に約30人の患者に対し薬局15～20件が稼働、50回程程度のDOTSが行われ、支出は謝礼金の約2万円、実施時間は平均5分であった。

報告内容の状況は、誤薬・怠薬10.7%、副作用13.1%、その他特記事項30.1%などであり、特記事項では手帳記載に関することや、服薬指導の具体的内容、副作用に対する処方情報や家族状況など、重要な情報が詳細に報告された。また、比較的风险が低いと評価し薬局DOTSを導入している対象者の10.7%に軽微ではあっても誤薬・怠薬が確認されたことは新たな気づきであった。しかし、タイムリーな指導により、薬局DOTSの対象者で現在までに治療中断した者はおらず、その効果について実感している。

薬局DOTSの実績は右肩上がりに増加したが、その理由は導入のしやすさと、接触者健診にQFT検査が導入されたことによるLTBI患者の増加である。

なぜ薬局DOTSは導入しやすいのか。要点をまとめると1)受診と同時にサービスを受けられるため患者負担が少ない。2)薬局(薬剤師)は支援者としての教育が容易でDOTSを本来業務と認識する薬局(薬剤師)も多い。3)薬局の所在地が問題にならず、現在までに本事業に参加した薬局の所在地は、船橋市17件(63%)、近隣市5件(19%)、都内5件(19%)である。4)確実に質が高い。5)費用対効果に優れていることなどである。また、関わりの優先順位がどうしても下がりがちなCタイプDOTSがカバーされている為、保健師がAタイプなど処遇困難事例に確実に関わることが出来、活動が安定することの意味は大きい。

薬局DOTSを導入したことにより対面によるDOTSを平成19年は活動性結核の87.5%、LTBI患者の62.5%に導入出来た。さらに、QFT検査の普及によりLTBI患者の登録が前年19人から平成20年は50人と2.6倍上昇したが、DOPTにおいても薬局DOTSを中心に全数を対象として導入が可能であった。

薬局DOTSを実際に導入すると、予想していた以上にDOTS体制基盤の強化に貢献したと実感する。今後も間欠療法の普及による確実なDOTやMDRのDOTsplus、DOPTにも柔軟に対応出来ると確信している。

最後に、日本結核病学会看護・保健委員会から「院内DOTS指針」が出されているが、同様に「薬局DOTS指針」を定め、日本版DOTSのスタンダードとして定着するような働きかけが、日本版DOTS体制強化、推進につながるのではないだろうか。

SⅢ-4

結核地域連携パスの実践と課題

辻 佳織(東京都多摩立川保健所)

わが国の DOTS は、結核病床を有する医療機関において院内 DOTS を中心に行われており、入院治療においては、臨床パスが利用され始めている。しかし、結核の治療完了のためには退院後も連続して服薬支援が可能なシステムが必要であり、先駆的な取組として結核の連携パスの開発が始まったところである。

東京都では、東京都立府中病院と東京都保健所が中心となり、平成 18 年度から 2 年間をかけ地域連携臨床パスの開発を行った。平成 20 年 4 月からはこの連携パスが東京都結核地域医療ネットワーク推進モデル事業の一部と位置付けられ、本格的な地域導入を開始した。

前回は、この連携パスの開発経緯について報告をしたところであるが、今回は平成 20 年度から開始した東京都結核地域医療ネットワーク推進モデル事業としての本格実施の報告と、そこで明らかになった課題等について考察をしてみたい。連携パスの本格実施については、これを使った患者は積極的に治療に参加するという自覚を持ち、全ての患者が治療完了しており、患者や関係者の満足度も高い。

また、事例を積み重ねて検討していく中で、当初に比べ業務の負担感も軽減された。実務者の連絡会、パス利用者のカンファレンスも実施し、相互の情報交換や共有化も図っている。しかし、事業としては、なかなか拡大が図れないのが現状である。

連携パスの対象者については、臨床パスとしての標準治療を条件としているが、事業拡大に当たってこの条件を緩和するのか否かが課題となる。

また、連携パスの対象にはならず、パスノートなどその一部のみを使う患者を、連携パス関連と位置づけるかを検討しなければならない。

地域での事業拡大については、まずは地域の中核となる結核病床を持つ病院を、どのように開拓するかが課題である。東京都の結核病床を持つ病院は地域的に偏りがあり、特別区や都の保健所管内にないことも多いため、全都的に検討する必要がある。

また、現在使用しているシステムや帳票類(パスノートを含め)は都立府中病院の協力の下に、多摩立川保健所、多摩府中保健所で、その地域で使いやすいものへと改定を繰り返しているため、他の地域で使えるように改定する必要がある。

保健所の結核治療の支援の目標は、全ての患者の治療完了である。服薬支援法としてこの連携パスを使う目的は、一義的にはその利用者の治療完了である。結核患者の服薬支援をする場合、保健所単独では支援にかけられる時間も人員も限りがあり、服薬継続困難な患者に重点的に介入し、治療完了まで手厚く支援する一方、ある程度自立して治療が可能と判断した患者に時間をかけられず、支援が十分行えない

ことがあり、時に服薬中断となる事例がある。連携パスをそのような自立した患者に使うことで、保健所以外の関係機関からも服薬支援が得られ、その患者の治療完了が果たせる。結果として、患者全体の服薬完了率の向上の効果が期待できる。また、パスノートなど連携パスの一部のみを利用する場合も、保健所と関係機関で様々なタイプの患者支援を連携して行うことも可能である。

連携パス利用の効果については、患者の治療完了と共に関係者間の連携強化がある。実際に結核の事例にかかわらない場合は、結核に対する理解や結核対策に対する積極的な協力はなかなか望めない現状があるが、この連携パスを協力して使うことで、各々の機関の連携が強化され、結核に対する理解と協力が得られることがわかった。また、完成した連携パスを使用する以前に、その開発経過の中で、関係者の連携強化が期待できることもわかった。

連携パスの評価については、これまで患者や関係者にアンケートで意見を求めているところではあるが、今後は評価の指標や数値目標など、客観的に評価できる手法を検討する必要がある。

前述のことを踏まえ、これからも連携パスを推進し、全ての結核患者の治療完了に向けて努力したい。

シンポジウムⅣ

最近の結核再発の現状と対策

座長 山岸 文雄(国立病院機構 千葉東病院 呼吸器科)

座長 豊田 誠(高知市保健所)

結核の再治療例には、治療成功例を含め十分な治療が終了した症例からの再発による再治療例、それ以外の理由、すなわち治療失敗や脱落・中断など、不十分な治療による再治療例とがある。平成19年の新登録肺結核患者19,893人のうち再治療例は7.48%であるが、治療歴が不明の場合には初回治療として取り扱われるので、実際はもう少し頻度が高い可能性がある。新登録肺結核再治療中、菌陽性の者の割合は82.24%と高く、その結果、喀痰塗抹陽性肺結核患者10,204人中の再治療例は771人、7.56%であった。新登録肺結核患者に占める再治療例は必ずしも多いとはいえないが、再治療となれば少なくとも6か月間の治療が必要となり、かつ喀痰塗抹陽性の場合には、入院加療が必要であり、患者本人のみならず社会的な影響は大きいと言わざるを得ない。なお便宜上、ここでの結核再発とは、十分な治療が終了した症例からの再燃と、不十分な治療による再治療例とを含むものとした。初回治療例に比較して再治療例では薬剤耐性を獲得している可能性が高くなり、その結果、治療困難な症例も存在するので、結核対策上重要である。そこでこのシンポジウムでは以下の6人の先生方に、再発例の現状について発表していただき、さらに、再発を防ぐためには何が最も重要であるかについて、提言していただくこととした。シンポジウムでは、行政の立場から3名、臨床の立場から2名、結核療法研究協議会の成績について1名の先生方に発表をお願いした。行政および臨床の立場からの先生方は、新登録結核患者中60歳以上の割合が70%以上と、高齢者の多い地域を代表して高知市保健所の豊田誠先生、国立病院機構西別府病院の瀧川修一先生に、60歳以上の割合が50%前後とそれほど高齢者が多くなく、30～59歳までの生産年齢の割合が約40%と高い地域を代表して東京都の長嶺路子先生、横浜市のデーターを吉田道彦先生、国立病院機構千葉東病院の佐々木結花先生をお願いした。また吉山崇先生には、結核療法研究協議会が全国規模で5年ごとに行っている薬剤感受性検査から、再発例に関する成績を発表していただくことにしている。そして、どのような理由が再発要因となったのか、治療終了後の再発までの期間はどの程度なのか、再発時の発見動機は何なのか、再発時の臨床像はどうなのか等について発表いただき、また再発時の薬剤耐性はどうかについても明らかにすると同時に、再発を防ぐための方策および耐性を獲得しないための方策についても検討していただくことにした。標準治療で終了しても、ある程度の割合で再発が認められるが、それは本当にやむを得ないものなのか、あるいは、症例を詳細に検討することにより再発要因が認められるであろうか。もし再発要因があればそれを除く事により再発の防止が可能となるであろうか。また初期強化短期化学療法で終了した症例は、治療前の薬剤感受性検査で耐性がなければ、

再発したときにも耐性は本当に無いのであろうか。等についても、是非御議論いただきたい。また今回は、高齢者の多い地域とそうでない地域を代表して、行政および臨床の先生方にご発表いただくが、地域差により何か特徴的なことが認められるかどうかについても、併せて御議論いただく予定にしている。

SV-1

高齢結核患者割合の高い地域における結核再発の現状について

豊田 誠(高知市保健所)

【目的】高齢結核患者の割合の高い地域において、結核再治療患者を発生動向調査の資料から把握し、さらに結核登録票の情報にさかのぼり分析することにより、結核患者再発の現状と要因、対策について検討する。

【方法】高知市保健所が開設された1998年4月から2008年12月までに結核患者として登録された902人を調査対象とした。この中で発生動向調査から「再治療」の可能性があった者は77人(8.5%)いた。これらの者について、発生動向調査のデータならびに結核登録票の情報により、過去の登録票情報あり、転入のため過去の登録票情報なし、古い治療歴のため過去の登録票情報なし、肺外結核、予防内服からの発病、非結核性抗酸菌症、その他に分類した。過去の登録票情報ありに分類された20人について、属性、初回治療時の空洞の有無、糖尿病の有無、治療2ヶ月時の培養陽性の有無、治療内容、治療期間、服薬状況、治療終了から再発までの期間、再発発見動機、再発時の病状、再発時の薬剤感受性試験結果等について検討した。

【結果】対象者902人の性別は、男性517人、女性385人であった。年齢階級別分布では70歳以上が430人(47.6%)をしめ、活動性分類は肺結核722人、肺外結核180人であった。この対象者の中で結核発生動向調査のデータ上「再治療」の可能性があった者は77人(8.5%)いた。これらの者について、発生動向調査のデータならびに結核登録票の情報を検討すると、最近の治療歴で過去の登録票情報あり20人、最近の治療歴だが転入のため過去の登録票情報なし1人、古い治療歴のため過去の登録票情報なし12人、肺外結核関連の再治療13人、予防内服からの発病者5人、菌検査の結果で非結核性抗酸菌と考えられたもの25人、肺アスペルギルスと考えられたもの1人に分類された。最近の治療歴で過去の登録票情報があった20人について検討したところ、性別は男性13人、女性7人、初回治療時の年齢階級別分布をみると70歳以上が6人(30%)をしめていた。初回治療時に有空洞性肺結核は9人、治療開始後2ヶ月時点で培養陽性は9人、糖尿病の合併あり3人であった。治療状況としては不規則服薬6人、医療機関側のMiss-Managementと考えられるケースは7人であった。治療終了から再発までの期間は1年未満が6人、1年～2年未満が4人、2年～3年未満が2人、3年以上が8人であり、再発時の年齢は70歳以上が10人(50%)をしめていた。再発の発見動機は有症状受診12人、医療機関フォロー中に発見4人、管理健診3人、他疾患受療の際に発見1人であった。再発時の病状は菌陽性15人、胸部X線所見の悪化のみ5人であり、薬剤感受性試験の結果が得られた11人のうち何らかの薬剤耐性を新たに認めた者は4人いた。

【考察】2007年の高知市新登録結核患者の中で70歳以上の

患者の割合は59.3%で、全国平均の47.9%を10%程度上回っており、高齢者結核患者割合の高い地域である。このような地域での約10年間の発生動向調査の資料からは77人(8.5%)が「再治療」として抽出された。しかし、発生動向調査ならびに結核登録票の情報からこのうち44人は除外でき、肺結核の再発とすべき患者は33人(3.6%)となった。また、この中には古い治療歴で再治療となったと考えられる者が12人(1.3%)おり、高齢結核患者の多い地域の特徴としてこれらの再発者が多い可能性が考えられた。過去の登録票情報があった20人について、これまで文献で報告されている再発の要因の有無を検討したところ、治療開始後2ヶ月時点で培養陽性と初回治療時の有空洞性肺結核がそれぞれ9人と最も多く、ついで医療機関側のMiss-Managementが7人、不規則服薬6人と続いていた。再発のリスク要因を持つ者に対する適正な治療ならびに服薬支援は、再発の防止のため重要と考えられた。一方、再発までの期間をみると、治療終了後3年以上の再発が8人(40%)と多く、高齢結核患者の多い地域特性を反映している可能性があった。再発の発見動機は有症状受診が12人と最も多く、管理健診発見が3人と少ないことから、治療終了時点での有症状時の早期受診指導の徹底と医療機関でのフォロー体制の充実が、再発の早期発見対策上重要と考えられた。

SV-2

肺結核再発症例の臨床的検討

瀧川 修一(国立病院機構西別府病院内科)

【はじめに】結核医療の基準では、重症例、3ヵ月目以後の培養陽性例、糖尿病や塵肺合併例、副腎皮質ホルモン・免疫抑制剤併用例、再治療例、において3ヵ月の治療期間延長ができるとしており、これらの因子は再発要因であると考えられるが、詳細については明確でない点も多い。また、当院の所在する大分県では高齢者結核が増加しており、短期化学療法以前の時代に既往や治療歴を有する患者からの再発も無視できない問題である。今回、当院で治療を行った肺結核再発症例について、再発の現状と再発要因を検討し報告する。

【対象と方法】2001年1月から2008年12月までに当院を受診した結核既往のある結核菌群陽性肺結核患者を、A群:短期化学療法以前の患者群(A-1群:既往あり治療なし、A-2群:既往あり治療不明、A-3群:既往ありRFPを含まない治療あり)と、B群:短期化学療法患者群(結核既往のある患者のうち過去にRFPを含む治療が行なわれていた症例)に分類し、再発時の状況と再発要因について検討した。統計的な比較の対象として2006年から2007年の2年間に肺結核初回治療を行い、2008年12月の時点で再発を認めない190例を対照群とした。

【結果】A群は198例、男性148例(74.5%)、女性50例(25.5%)、再発時平均年齢77.5歳、A-1群20例、A-2群95例、A-3群83例であった。再発の発見機転は、有症状受診148例、検診50例、再発時の抗酸菌検査成績は、塗抹陰性75例(37.9%)、塗抹陽性123例(62.1%)であった。薬剤耐性は、192例中28例(14.6%)に認められ、A-1群は20例中1例(5.0%)、A-2群は92例中7例(7.6%)、A-3群では80例中20例(25.0%)であり、A-3群では対照群と比較し有意に薬剤耐性が多く認められた。A-3群のINH耐性は13例(16.3%)であった。合併症は、糖尿病23例、悪性腫瘍13例、副腎皮質ホルモン使用中9例、塵肺3例、腎不全4例であった。B群は40例、初回治療状況等不明15例(治療中断2例)、初回治療状況等判明25例(治療中断3例)であった。初回治療状況等判明25例から治療中断例3例を除く22例では、男性18例、女性4例、平均年齢69.5歳であり、初回治療終了から再発までの期間は、2年未満15例、2年以上7例、再発の発見機転は、検診16例、有症状受診6例であった。初回治療時の合併症は、糖尿病2例、担癌状態4例、副腎皮質ホルモン使用中2例、塵肺1例、アルコール依存1例、初回治療時病型はII型9例、III型13例であり、いずれも対照群と有意差は認めなかった。抗酸菌検査成績は、初回治療時、塗抹陽性13例、塗抹陰性培養陽性4例、塗抹培養陰性5例、再発時、塗抹陽性10例、塗抹陰性培養陽性12例であった。初回治療内容は、標準治療A11例、標準治療B5例、標準治療逸脱6例であり、標準治療逸脱例6例中4例はRFPが治療開始後2週間から8週間の間に中止されていた。初回治療時の培

養陰性までの期間は、30日未満12例、30日以上60日未満2例、60日以上3例であった。薬剤耐性は、初回治療時培養陽性17例中INH耐性が2例のみであったが、再発時は、薬剤耐性なし13例、INH単独耐性6例、2剤耐性2例、5剤耐性1例であった。再発時新たにINH耐性となった4例中3例は標準治療を逸脱し、比較的長期にRFPが併用されずにINHが投与されていた症例であった。5剤耐性例は、ベトナム国籍で多剤耐性結核の家族歴のある症例であった。

【考察】A-3群のINH耐性率は16.3%と対照群の1.6%と比較して有意に高く、RFPを含まない治療歴を有する患者の治療にはINH耐性を十分考慮する必要があると思われる。また、A-3群83例中26例(31.3%)が80歳以上であることを考えると、80歳以上の患者にも、より積極的なPZAの投与を検討する必要があると思われる。RFPを含む短期化学療法後の再発は、40例(3.6%)に認められ、再発率は多数の報告とほぼ同程度であった。初回治療状況等が明らかであった再発症例22例において、性別は男性18例(81.8%)と男性に多い傾向を認め、再発時年齢は70歳代が11例と全体の半数を占めており、都市部より高齢である傾向が認められた。初回治療で標準治療を逸脱し、RFPが短期に中止された症例では、再発時に新たなINH耐性が3例に認められ、短期にRFPが使用できなくなった症例では、INH耐性化に十分な注意を要すると考えられる。

SV-3

東京都における最近の結核の再発例の現状について

長嶺 路子¹⁾、大森 正子²⁾、前田 秀雄³⁾、古屋 博行⁴⁾(東京都 福祉保健局 保健政策部 疾病対策課¹⁾、結核予防会 結核研究所²⁾、東京都 健康安全研究センター³⁾、東海大学 医学部 基盤診療学系 公衆衛生学⁴⁾)

我が国の結核は、この数年罹患率の低下を見せているものの、東京都の罹患率は25.9と高く高齢者はもちろん社会経済的弱者を中心としたきめの細やかな結核対策が必要となっている。路上生活者を含む生活困窮者などは当然だが、この数年若者を多く含むワーキングプアの存在が注目されている。特に2008年後半は、世界的金融危機により非正規労働者の脆弱性が、連日報道されることとなった。結核医療の分野においても、ある個人が実際、医療が必要な状況におかれても「受診の遅れ」が生じ、そのリスクを回避・軽減する能力が低下すると言った社会問題が生じている。これは、今後、行政側はこれまでとは異なるいかなるサービスを提供していくか、また個人の生きていく能力をいかに強化していくかという「人間の安全保障」の概念へと繋がる。さて結核の制圧のためには、後世への結核感染の鎖を断ち切ることが重要であるが、一方、結核医療を受けたにも関わらず、再発している現状がある。今回、東京都におけるこの数年の発生動向調査の資料から、再治療例を抽出し最近の再発例について分析を加えた。過去数年の中断例からの再発率及び中断理由、初回治療成功例からの再発率、及び再発に影響を与えたと考えられるリスク要因、また薬剤耐性の変化の有無、等である。糖尿病など合併症の有無、アルコールや生活不安定者などの環境因子との関係も検討した。次に、新宿区保健所においては、2002年9月から新宿区に新たに登録された結核患者から分離培養された結核菌について分子疫学の観点から分析を実施してきているが、VNTRの登場によって結核の再燃か再感染かという確認も可能となり始めている。そこで、保健所等でDOTS終了しているにも関わらず再治療となり、かつ、再燃による再治療が分子疫学的に確認されている事例に注目し検討した。更に、2007年から全都的に実施しているDOTSの状況と再発例との関連を分かる範囲で検討した。服薬支援に必要な要素は単純でないが、今回の結核の再発という不幸な経験の検証を通じて、DOTSを単なる服薬監視というレベルから社会復帰への契機へとレベルアップする可能性を検討したい。DOTSがこれまでの医学や医療の概念を超え、広く人間の尊厳や人権を意識し、患者の地域社会への参加、すべての保健医療の連携という側面を持つことが出来ればと考える。

SV-4

結核再治療例の検討 —横浜市で登録された症例の検討—

吉田 道彦¹⁾、豊澤 隆弘²⁾(品川区保健所¹⁾、横浜市健康福祉局健康安全部²⁾)

【はじめに】平成21年1月現在、横浜市の人口は365万人であり、政令市都市としてはわが国最大の人口を擁する。人口の2.1%は外国人であり、3大ドヤ街の一つである寿町を有する。他の政令指定都市同様、高齢者のみならず若年者や外国人・ホームレスなどの社会経済弱者にも患者が多いことが特徴である。一方、福祉・医療・保健が連携した服薬支援システムである寿DOTSを早期に導入すると共に、薬局DOTSや日本語学校での入校時健診・学校DOTSなどにも積極的に取り組んできた。この結果、新規登録患者ならびに罹患率は2004年906人(25.5)から順調に低下し、2007年は717人(19.7)と全国平均を下回っている。今回我々は2004年以降に横浜市で登録された再発例の検討を行ったので報告する。(尚、本稿では再発例が再感染か再燃のいずれであるかの検討は行えていないので、便宜上双方合わせて再発としている)

【方法】2004年1月1日から2008年11月30日までに横浜市で新規登録のあった患者のうち、過去に治療歴のあるものをサーベイランス上抽出し、新規登録例に占める割合、再発までの時間、再発に至った背景等の検討を行った。

【結果】1.新規登録患者中再発の割合 新規登録患者中の再発は年間新規登録例の3.9%~5.9%と全国平均7.1~8.4%を下回っていた。この間の再発例は152例であり、初回治療薬不明57%isoniazid(H)及びrifampicin(R)を含む薬剤での治療例43%であった。2.再発の内訳と再発までの期間 2004年1月1日から2008年11月30日までに横浜市内で152例であった。このうち、治療薬が不明は57%、HRを含む薬剤での治療例は43%であった。このうち、HRを含む薬剤で治療を行った66例は服薬完了55%、中断6%、不明39%であった。服薬完了例(n=36)は年齢 56.4 ± 19.2 (mean \pm SD 以下同様)歳、再発までの期間は 7.9 ± 8.6 年、中断者(n=4)の年齢は年齢 57.8 ± 16.7 歳、再発までの期間 7.4 ± 4.2 年であり、共に有意差はなかった。なお、5年以内の再発は既治療例の47%を占めていた。3.2004年以降に初回治療を行った再発例の検討 再発までの時間が長い場合には治療内容、治療期間を正確に遡ることができないため記録が残っている2004年1月1日以降に初回治療を行い2007年11月30日までの間に再治療を行った症例の検討を行った。個々の症例は治療終了後3年で登録除外となってしまうため最長でも3年間の観察期間となっている。2004年から2007年に治療を受け、2007年11月末までに再治療となった症例は24例であった。年間の再発は5~10例で初回治療開始年での再発率を計算すると0.6~1.3%と低蔓延国並の再発率となっている。4.患者背景の検討上記患者のうち、治療中断がなく肺結核として治療を受けていた15例の検討を行った。患者の平均年齢は 59 ± 18.6 歳(37~93歳)で全て治療中断歴がなくHREZ 12

例、HRE 2名、HRZ 1名であった。平均治療期間はHREZ 220 ± 44.6 日、HRE 361 ± 75 日、HRZ 212日、平均観察期間は 807.2 ± 319.6 (213~1426日)であった。再発までの時間はHREZ 355.8 ± 208.6 日、HRE 338.5 ± 99.7 日、HRZ 546日であった。免疫を低下させるような悪性新生物、免疫抑制剤の使用、糖尿病などの合併などはなく、特殊な労働環境下にある者も少なかった。

【結論】今回の検討では利用できる情報が限られていたが、既治療者からの再発は新規登録患者の5%程度で数十年の経過中におこるがその約半数は5年以内に治療を受けたものからの再発であった。また、約2年の観察期間では再発例の約半数が1年で発症しており年間再発率は0.6~1.3%であった。再発例への対策は再燃か再感染かによっても大きく異なる。再燃は服薬中断者に多くみられDOTの重要性はこれまで同様変わりないと思われる。また、罹患率の低下と共に再感染率も低下することが予想される。しかし、より有効な対策を構築するには再発を再燃か再感染かに分けて考え効果的な対策を行うことが求められる。このためには今後、1)菌の保存あるいは遺伝子検査等による菌の分析、2)菌検査・治療情報の確実な把握・分析、3)既治療例では登録削除後も過去の情報とリンクできるシステムの構築、4)全国で情報を共有できるシステムの構築などが必要であると思われる。

SV-5

肺結核再発例の検討

佐々木 結花(国立病院機構 千葉東病院 呼吸器科)

1 はじめに

結核の治療治験では、ある一定の割合で再発することが報告されている。現在の標準治療(A)についても海外で行われた治験において約2%程度の再発がある。厚生労働省健康局による平成19年結核登録者情報調査年報集計結果によれば、平成19年の25311人の新登録結核患者中、1685人(6.7%)が再治療者であるが、2000年代すなわち結核緊急事態宣言以降に治療を開始されたものが731人(再治療者の43.4%、前結核の2.9%)と最も多く、2000年40人(再治療者の2.4%、以下同様)、01年63人(3.7%)、02年62人(3.7%)、03年112人(6.6%)、04年113人(6.7%)、05年166人(9.9%)、06年159人(9.4%)、07年16人(0.9%)と、治療終了後比較的早期に再治療されている傾向がある。今回、再治療を再発、中断を分け、再発要因と治療との関係について検討し、報告する。

2 再発例の検討

(1) 定義 本検討では、以下の定義で患者を分類した。再発例とは、医師が定めた標準治療を終了した後再び増悪し再治療にいたった症例とし、何らかの理由で標準治療が変更された場合でもその後十分な治療を受けたと考えられる患者は再発例に含めた。治療期間、治療内容のいずれかが不十分であり再治療にいたった症例は中断例とした。

(2) 結果 2000年から2007年までの8年間に当院に入院した結核患者中、再治療例を対象とした。本邦の医療の基準の変遷から、1986年(RFP)、1997年(PZA)を二つのポイントとし、初回治療時期を、1986年以前、1987年から1996年、1997年以降の3群に分類した。なお、1986年以前の治療例については諸条件から明らかな中断でなければ再発例とした。また、初回治療の検討を行う点から、当院で初回治療なし(当院初回なし、と略)、初回治療あり(当院初回あり、と略)の2群に分類した。多剤耐性肺結核症例(MDR例と略)、当院で2回以上中断再治療を行った例(リピーター例)を別とした。

対象は148例で、日本人143例、外国人5例であった。日本人143例中、他医初回治療が58例、当院初回治療例が76例、MDR症例9例であった。外国人症例は当院初回治療なし4例、MDR症例1例であった。以後は日本人症例について報告する。他医初回治療中、初回治療が1986年まで再発例27例、1987年から1996年再発例8例・中断例2例、1997年以後再発例11例・中断例10例であった。当院初回治療中、初回治療が1986年まで再発例0例、1987年から1996年再発例5例・中断例2例、1997年以後再発例43例・中断例12例であった。当院初回治療後中断繰り返し例は12例でいずれも3回以上の治療歴があり6例が初回治療を中断していた。特に1997年以後に初回治療を当院で行い再発した43

例について検討した。再発までの期間が6ヶ月以内19例、12ヶ月以内7例、24ヶ月以内8例、25ヶ月以上が9例であった。再発までの期間が6ヶ月以内であった19例は、男性15例女性4例で、再発時65歳以上は6例であった。初回治療時、全例排菌あり、有空洞例17例で、初回治療内容は、全例HREZ開始、治療期間延長は2例であった。初回耐性はSMのみ3例であった。再発発見契機は、管理検診11例、有症状受診8例(喀血で再発2例)であったが、管理検診時半数に咳嗽、喀痰の自覚があった。再発時菌陽性15例、画像の悪化4例(空洞出現3例、病巣の拡大2例)、再発時耐性状況の変化はなかった。合併症として、糖尿病5例(コントロール不良3例)、悪性腫瘍3例、大量飲酒継続6例であった。再発時生活保護受給2例、勤務に関わる不安を有していたが4件、であった。

3 まとめ

再治療例中、中断例は治療期間が不十分であり、再度病勢が悪化することは明白である。しかし、十分な期間内服した後、再度悪化した再発例は、患者にとって大きなストレスであり社会生活を大きく変えてしまう。治療内容および期間の検討を検討し、再発に関連する要因を検討することは、本邦の罹患率を低下させる対策として重要であると考えられた。

SV-6

再発結核の薬剤耐性割合、結核療法研究協議会結果のまとめ

吉山 崇(結核予防会結核研究所)

結核療法研究協議会にて5年ごとに行ってきた結核薬剤感受性サーベイのうち、再発結核に関する成績を報告する。検定は χ^2 乗検定を行いp値が5%未満で有意差あり、p値が5-10%の場合傾向があると判断した。1. 入院患者中再治療患者割合の減少 療研の対象は、新たに入院した結核患者であるが、そのうち治療歴2週間以下の初回治療の患者割合は1977年の療研調査は61%であったが、2002年の調査では85%となった。再治療のための入院は1977年の20.9%から2002年の9.9%まで減少した。再治療ではないが、治療継続中の排菌増量や転院のための入院は、1977年の9.8%から2002年には1.9%に減少していた。再治療患者の年齢は1977年に48歳であったが2002年には66歳となり、どの年も未治療患者の平均年齢(1977年44歳、2002年61歳)に比して4-5歳年上であった。2. 薬剤感受性検査結果の傾向 再治療結核のINH耐性割合は、1977年の38.7%から減少傾向にあり2002年には15.9%であった。RFPについても1977年の24.6%から2002年の10.1%に減少していた。しかし、SMについては1977年は7.7%であったが、1982年の7.1%、1987年の13.5%を最小、最大とする範囲内で変動し2002年は11.7%であった。EBについても変動が激しく2002年には7.8%であった。3. 2002年の療研成績: 前回治療成績ごとの耐性の頻度 再治療結核308例のうち、前回治療成績が治癒又は完了であった者266例の再発時の耐性の頻度は、INHが15%、RFPが6%、SMが11%、EBが7%であった。前回治療が治療中断であった再治療例34例での耐性の頻度は、INHが21%、RFPが12%、SMが15%、EBが15%、前回治療が治療失敗であった再治療例8例での耐性の頻度は、INHが25%、RFPが25%、SMが38%、EBが13%であった。治療中断後、治療失敗後、いずれの場合も、治癒又は治療完了後の再治療の場合と比べて耐性の頻度が高い傾向にあったが、有意な差は見られなかった。治療継続中入院患者60例の耐性頻度は、INH27%、RFP20%、SM23%、EB17%で、再治療と比較し、RFP、SMでは有意差あり、INH、EBでは有意ではないが耐性が多い傾向にあった。4. 2002年の療研成績: 背景因子ごとの耐性の頻度 再治療結核でのINH耐性の頻度は、女性17%、男性16%で差は見られず、50歳未満23%、50歳以上15%と若年者でやや多いが有意差は見られず、職業では臨時雇用者で35%、その他15%と臨時雇用者で多い傾向があるがこれも有意差はなく、外国生まれで44%、日本生まれで15%と外国生まれで多い傾向があるが有意差はなく、地域による違いは明らかではなかったが南関東4都県と京阪神3府県では18%、その他は14%と、大都市圏を含む地域でINH耐性が多い傾向にあった。RFP耐性の頻度は、女性8%、男性7%で差は見られず、50歳未満21%、50歳以上5%と若年者で有意に多く、職業では臨時雇用者で29%、その他6%と臨時雇用者で有意に多く、

外国生まれで44%、日本生まれで6%と外国生まれで有意に多く、地域による違いは明らかではなかったが南関東4都県と京阪神3府県では10%、その他は5%と、大都市圏を含む地域でRFP耐性が多い傾向にあった。INHとRFPを比べてみると、RFPではINHより背景因子による違いが明らかに見られていた。SM、EBについても背景因子を検討したが、背景因子による違いが有意な差を持っていたのはSMでは臨時雇用者のみ、EBでは臨時雇用者と60歳未満のみが、それ以外よりも有意に耐性が多く見られ、INHよりは背景因子による違いが大きかったが、RFPほど背景因子による違いは見られなかった。

シンポジウムV

結核感染診断の新技術と精度管理

座長 樋口 武史(京都大学医学部付属病院検査部)

座長 御手洗 聡(結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部細菌検査科)

結核の診断には二つの方向性がある。ひとつは結核菌の感染そのものを検出する技術であり、主に感染した結核菌に対する宿主側の免疫的反応を検出する。この検査法は、結核菌が直接検出できない未発症感染者やほとんど排菌していない軽度の結核患者において有効である。これに対して、ある程度の病期の進展により結核菌の肺菌量が増加すると、直接的な細菌学的技術で結核菌を検出できるようになる。従って、現時点では、細菌学的検出技術は発病した病気としての結核感染症を診断していると考えてよい。細菌学的検査技術には、鏡検、培養、同定、薬剤感受性、遺伝子(核酸増幅)検査等がある。「定型的抗酸性」は抗酸菌群の定義にも含まれており、菌体の染色による鏡検は120年以上使用されている検査法である。最新の結核菌検査指針ではオーラミン染色による蛍光法が推奨されているが、新しい技術として発光ダイオードを利用した蛍光顕微鏡が近年開発されている。結核菌の培養技術が開発されたのは1920年代で、グリセロール加鶏卵を主体とした Petraghani 培地を始めとし、Lewenstein-Jansen 培地は1930年代、Dubos 培地や小川培地は1940年代に開発されている。現在基礎的液体培地として最も有名な Middlebrook7H9 培地は1950年代の開発である。現在では自動装置による液体培養が標準的な方法として推奨されている。菌種同定検査についても、現在ではモノクローナル抗体や遺伝子の相同性を基礎とした検査法が主流であり、ナイアシンテストをはじめとする生化学的検査法は二次的選択となっている。薬剤感受性検査としては、従来表現型としての絶対濃度法や比率法が使用されてきたが、近年遺伝子変異の検出を目的とした Line Probe Assay が実用化されている。その他にも1980年代終わりに Polymerase Chain Reaction Amplification (PCR)法が発明され、現在に至るまで様々な核酸増幅法が開発され、抗酸菌検出にも応用されている。免疫学的検査法については、1920年代の精製ツベルクリンの開発以降目立った進歩はなかったが、1990年代になって結核菌に比較的特異的な抗原が発見されたことを受け、抗原刺激による血液中のヘルパーT細胞からの Interferon-gamma (IFN- γ)の産生を検出する Interferon Gamma Releasing Assay (IGRA)が開発され、クオンティフェロン TB-2G としてすでに広く臨床応用されている。Evidence Based Medicine の観点から、結核感染症診断におけるこれらの免疫学的あるいは細菌学的技術に対する精度上の要求が高くなっている。これらの検査結果は患者管理に直接影響することから、結核の社会的意義も併せて、十分な精度保証が必要であることは疑いない。本シンポジウムでは、新技術を含む結核(感染・発病)検査法の臨床的応用における精度保証を中心として、テーマとシンポジストを決定した。結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部免疫検査科の樋口一

恵先生には、近年臨床応用が拡大し結核感染診断のスタンダードとなりつつある QuantiFERON TB-2G の精度保証についてご講演頂く予定である。生きた細胞を用いた検査である QuantiFERON TB-2G の精度を維持するには検体の採取から保存・輸送、実際の ELISA に至るまで細かな注意が必要であり、それらについて詳述頂けると考える。また同時に次世代の QuantiFERON TB-3G についてもお話し頂く予定である。結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部細菌検査科の御手洗聡(座長兼)は、日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会がこれまで実施してきた薬剤感受性検査の外部精度評価活動の内容を中心に、新たな遺伝子的感受性検査法である Line Probe Assay の精度についても講演する予定である。東北大学病院臨床技術部の長沢光章先生には、分子生物学的検査の精度保証についてご講演頂く予定である。核酸増幅法を中心とする遺伝子検査は迅速・高感度であることから最近の結核診断技術の中核であり、臨床的意義が大きい。東京大学医学部附属病院感染制御部・細菌検査部門の日暮芳己先生には、いち早く IS6110 を取得された経験から、抗酸菌培養の精度管理についてご紹介いただき、結核菌検査指針2007「第8章精度保証」を踏まえて、わが国の現状と問題点・課題についても言及して頂けるものと考え。本シンポジウムが結核菌検査における精度保証に対する意識の向上に寄与することを期待する。

SV-1

QuantiFERON TB-2/3G の精度保証

樋口 一恵(結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部免疫検査科)

【はじめに】結核菌特異抗原 ESAT-6 と CFP-10 を刺激抗原として全血を刺激後に産生されるインターフェロン- γ (IFN- γ) 量を測定し、結核感染を診断するクオンティフェロン TB-2G (QFT-2G) は、ESAT-6 と CFP-10 が全 BCG 株や殆どの非結核性抗酸菌には存在しないため、BCG 接種やほとんどの非結核性抗酸菌感染の影響を受けない特異度の高い検査法である。日本において QFT-2G は診断薬としての承認を受け、保険収載もされた。さらに、一昨年度改訂の接触者健診の新ガイドラインにおいて、QFT-2G 検査の最優先が推奨されるといったように急速に使用が広がっている。しかし、QFT-2G 検査の結果が施設間で乖離がある場合もあり、検査精度におけるバラツキが明らかになった。ここでは、我々の行った精度管理の結果、および検査精度に影響を及ぼす因子、さらには次世代の QFT 検査(仮称:QFT-3G)について述べる。【精度保証と精度管理】現在 QFT-2G は、多くの検査センターや病院の検査室で使用されているが、当然のことながら検査の技術的レベルが結果に影響する。実際、某検査センターが非濃厚接触者検診で非常に高い QFT-2G 陽性率を報告したため、同一検体を他の検査センターで再検査したところ、陽性率が低減したケースが幾つかある。こうした問題を解決するためには、中立的な施設による技術レベルの評価が必要と思われる。我々は、QFT-2G を使用している施設に対し精度管理を行った結果、検査実施を推奨出来ないと考えられる施設が精度管理に参加した全施設の約四分の一にも達することが明らかになった。2008 年には 2 回目の精度管理を行っており、初回と比較して改善されたか否かを含めて報告する。【検査精度に影響を及ぼす因子】我々の行っている精度管理は、QFT-2G 検査の第二段階で行う ELISA の手技についてであり、その他に検査精度に大きな影響を及ぼす因子として、検体の採血後の保存時間と温度が考えられる。QFT-2G 検査に使用する血液検体は、採血後時間と共に IFN- γ 産生が低下するため、採血直後に抗原刺激をすることが望ましいが、22°C の温度下で遅くとも採血後 12 時間以内に抗原刺激を行うように規定されている。この点に関し、従来 12 時間より短時間を推奨する報告がされた。我々もそれについて検討した結果、22°C で保存された検体は、12 時間以内の血液培養を行えば採血直後と比較し、結果への影響は少ないことが示された。一方、保存温度が結果に大きな影響を及ぼすことが明らかになり、検体の保存・搬送の際の温度管理を厳密に行う体制が望まれる。

SV-2

抗酸菌培養の精度管理

日暮 芳己(東京大学 医学部 附属病院 感染制御部 細菌検査室)

【はじめに】抗酸菌は、*Mycobacterium tuberculosis* (結核菌)および非結核性抗酸菌 (NTM) が存在することは周知の通りで、わが国は結核罹患率が人口 10 万対 19.8 (2007 年) で、結核中蔓延国である。結核の診断には、結核菌の検出が重要であることから、米国疾病管理センター (CDC) は「結核菌群の分離と同定結果は、21 日以内に報告する」ことを求め、液体培地の導入が必須となったことは周知の通りである。微生物の発育には至適環境が求められ、使用する培地の性能 (外観、栄養素、pH、発育性等)、検査環境 (BSL 設備の有無や機器の管理等)、検査を実施する要員の熟練度、すなわち検査技術や判断力等が検査結果に影響する可能性が潜んでいる。本シンポジウムでは、当院での ISO15189 認定施設となるまでの過程で、内部精度管理の標準作業手順書 (SOP) の作成、実施および現在までの経験から、抗酸菌培養検査の内部精度管理の問題点を提案する。【日常検査の手順】日常検査では、SAP-NALC-NaOH 処理を実施し、塗抹検査、培養検査、遺伝子検査を実施している。例として喀痰の前処理は、外観の観察による Miller&Jones 分類を記録し、スプタザイム (極東製薬) 処理を施し、NALC-NaOH 処理 (遠心条件:3000g 15 分) を実施後、工藤 PD 培地 (日本 BCG)、バクテアラート 3D (シスメックス・ビオメリュー) MP ボトルに接種し、培養検査を実施している。【当検査室の内部精度管理の概要】*M.bovis* (kk12-21, BCG/Tokyo 株)、*M.intracellulare* (ATCC13950)、*M. fortuitum* (ATCC6841) を精度管理株とした。*M.bovis* は結核菌暴露機会減少の観点から選び、*M.intracellulare* は、遺伝子検査項目の精度管理にも使用できる利便性を考え、さらに *M. fortuitum* は迅速株の分離頻度の増加を考慮し選択した。これらはマイコビーズ (極東製薬) にて増菌し、OD0.1 (530nm:Vi-spec, 極東製薬) に調整後、菌液を 500 μ L ずつ分割し、-70°C 以下で凍結保存した。これら 3 菌種を一組として、毎月、日常検査と同様に処理を行い、日常検査の項目を実施し、培養検査陽性となるまでの時間 (日数) 記録している。【問題点および課題】結核検査指針 2007 では精度管理株として検査には *M.bovis* BCG を、遺伝子検査には *M.bovis* BCG、*M.avium* と *M.intracellulare* を含むサンプルを推奨している。培養検査すなわち“発育試験のためには結核菌 (H37Ra もしくは H37Rv; JATA 11-02)、*M.kansasii* (KK 21-01) および *M. fortuitum* (JATA 61-01) 等を利用する。(使用する培地によりメーカーの指示あり)”と記載されている。当施設では、塗抹、培養、遺伝子検査に同じ種類の抗酸菌を用い、結核菌の取り扱い、安全性の問題を加味し *M.bovis* を用いている。そして、NTM は分離頻度の高い 2 菌種を使用しているが、菌種の選定や手順、データおよび頻度等不明確である。

SV-3

分子生物学的検査の精度保証

長沢 光章(東北大学病院診療技術部)

【はじめに】臨床検査における精度保証は、検査結果の臨床的有用性を技術的に保証するものであり、精度管理(内部精度管理、外部精度管理)のみでなく検査法導入時の性能評価から始まり、検体受領から測定、結果の臨床的解釈、報告に至るまでの全ての作業工程が正確で初めて成り立つものである。今回、微生物(抗酸菌)検査における分子生物学的(遺伝子)検査の精度保証の実際と問題点について述べる。

【内部精度管理】機器や機材の点検を行い、核酸増幅法における陽性および陰性コントロール、内部コントロール(PCR法)を必ず使用する。また、定期的に保存株(標準株など)を使用し精度管理を行う。PCR感染症研究会の調査では、PCR法のコントロールの使用法は33のパターンに分類され、すべてのコントロールをすべての項目で使用している施設は76施設(20.7%)に過ぎず、コントロールを全く使用しない8施設(2.2%)、陰性コントロールを使用しない10施設(2.7%)があり、精度管理の重要性の認識を高める必要がある。

【外部精度管理】現在、わが国における外部精度管理は(社)日本臨床検査技師会サーベイおよびPCR感染症研究会サーベイがある。しかし、これらは核酸増幅法のみでありDDH法などは対象としていない。PCR感染症研究会サーベイでは、陽性または陰性の定性であるため殆どの施設では正解であったが、不正解の施設では偽陰性の報告であり、陽性コントロールが低値または内部コントロールを測定していない施設であった。

【臨床検査室の認定】ISO15189(臨床検査室-質と適合能力に対する特定要求事項)に基づいた(財)日本適合性認定協会による臨床検査室の認定があるが、取得施設は平成21年1月現在でわずか43施設にとどまっている。ISO15189では、マネジメント要求事項(文書管理、是正処置、予防措置、品質及び技術上の記録、内部監査など)および技術的要求事項(人材、作業スペース及び環境条件、機器、検査手順、検査手順の品質保証、結果報告など)から成っている。結核菌群・抗酸菌遺伝子検査は、非基幹項目として要求事項が全て満たされている場合にのみ認定され、認定施設は27施設のみである。しかし、認定料の問題や認知度が低い現状がある。なお、病院機能評価は臨床検査室における分子生物学的検査の精度まで保証する内容とはなっていない。

【結核菌検査指針2007】第6章「遺伝子検査」、第8章「精度保証」の項において、施設設備、バイオハザード対策、内部・外部精度管理の実際、外部委託時の対応、遺伝子検査による結果の解釈、精度維持上の重要な因子などについて解説している。

【まとめ】分子生物学的検査の精度保証として、内部精度管理と外部精度管理の実施は必須であり、それに加えて施設認定は受けていなくともISO15189の要求事項についても遵守する必要があると考える。

SV-4

結核菌薬剤感受性検査の精度保証

御手洗 聡(結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部細菌検査科)

結核は、一部の例外を除き、結核菌が薬剤感受性である限り、標準療法にてほとんど治癒する疾患である。2002 年度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では、何らかの薬剤に耐性を持つ結核菌は初回治療患者の 8.2%に存在し、既治療患者の場合には 22.8%である。イソニアジド(INH)とリファンピシン(RFP)の両方に耐性を有する多剤耐性結核菌(Multi-Drug Resistant Tuberculosis; MDR-TB)は全体の 1.9%にのぼり、最近提唱されている Extensively Drug Resistant Tuberculosis(XDR-TB: 超多剤耐性結核菌)も 0.5%確認されている。さらに周辺国での耐性状況は悪化しつつあり、輸入感染症としての脅威もある。耐性がある場合の治療内容は薬剤感受性検査の結果により変更されるため、結核菌の薬剤感受性検査の精度は、治療に直接影響する重要な因子である。精度保証とは検査の信頼性と効率を永続的に維持改善するために、精度と再現性について監視評価することと定義される。精度保証の方法には、検査手順や試薬等についての内部管理活動である精度管理と、外部から検査の効率等を評価する外部精度評価を含めるのが一般的である。さらに外部精度評価には三つの方法があり、日常業務上一度検査した検体を別の施設で再検査する方法(クロスチェック)、結果既知の検体を検査し、標準判定と比較する方法(パネルテスト)及び検査の現場での調査・指導(立入調査)が含まれる。薬剤感受性検査の内部精度管理を実施する場合、薬剤感受性培地そのものの精度については、自施設で培地を準備している場合を除いて、基本的にはメーカーに依存せざるを得ない。しかし、製造後も製品の質は変化するため、一般的には感受性既知の「標準結核菌株」を使用して精度管理を行う。具体的には、少なくとも全ての抗結核薬に感受性をもつ結核菌(H37Rv等)を用いる。しかし実際に標準株を所持している施設は少ないので、やむなく臨床分離株を使用する場合は、然るべき施設で感受性であることを確認しておく。基本的に検査ごとに実施するが、製造ロットが変わったときにも実施する。菌株を保存する際は、長期保存中に起こる形質変異を防ぐために-70℃以下で凍結保存する。薬剤感受性検査の外部精度評価法としては、クロスチェックとパネルテストが考えられる。クロスチェックからは日常の検査精度に関する情報が得られる他、検査法による傾向等も知ることができる。しかし、感受性検査についてクロスチェックを実施するには耐性結核菌の輸送にくわえて多大な労力が必要となるため実践は困難である。事実、先の療研調査でも最終結果が出るまでに約 3 年かかっており、評価の迅速性の点で有用性はほとんどない。外部精度評価のもうひとつの方法としてパネルテストがあるが、この方法は比較的迅速に評価結果が得られる点で優れている。具体的には薬剤耐性パターン既知の結核菌株

を対象施設に送付し、各施設において薬剤感受性検査を実施後、標準判定と比較して精度を評価する。この方法は実際に日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会が 2002 年から毎年実施している。パネルテストでは最大能力の評価しかできないが、精度が極端に低い場合は検査手順に系統的な問題がある証左となる。精度低下の原因の多くは接種する菌液の調製段階にあり。適切な発育状態にある結核菌の数が少ないと、コントロールのコロニー数が少ないため過大・過小評価の可能性が高まる。また、培地が十分に乾かないうちに試験管を立てて培養したため、凝固水中に菌が残って評価に影響していた事例もある。トレーニングも精度保証上重要であり、定期的なリフレッシュトレーニングを実施することが精度の維持やバイオリスクの軽減につながる。日本はこの点が弱い点、強化の必要があると思われる。結核菌の薬剤感受性検査は、治療効果を推定するための方法である。そのため迅速性を確保すべく、世界的に Line Probe Assay による遺伝子診断が拡大しつつある。このような新しい技術についても精度の確保の上で精度保証活動が必須である。

シンポジウムⅥ (第87回 ICD 講習会)

新しい結核感染診断法の課題と展望

座長 阿彦 忠之(山形県衛生研究所)

座長 鈴木 公典(ちば県民保健予防財団)

わが国は現在、結核の中蔓延から低蔓延への過渡期にある。わが国が早期に低蔓延国の仲間入りを果たすためには、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(患者の確実な治療;DOTS 戦略)を進めるとともに、感染者からの発病を積極的に防ぐ施策を強化しなければならない。そのための施策としては、感染者を早期発見するための接触者健診の強化、および健診等により潜在性結核感染症(Latent Tuberculosis Infection; LTBI)と診断された者への積極的治療(従前の化学予防)がある。

結核感染の有無の診断方法として従来は、ツベルクリン反応検査(ツ反)が汎用された。ツ反は、検査性能としての感度(結核感染者を「陽性」と判定する確率)が高い反面、BCG 接種歴や多くの非結核性抗酸菌(例:M. avium complex)の影響を強く受けるため、特異度の低い(結核未感染なのに「陽性」と判定される確率が高い、すなわち「偽の陽性」が多い)ことが最大の難点であった。

これに対して最近、特異度が極めて高い検査法として、Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs)が注目されている。結核菌特異抗原によりリンパ球を刺激後、産生されるインターフェロンガンマ(IFN- γ)量を測定することにより結核感染の有無を診断する方法である。その代表である QuantiFERON-TB 第2世代(QFT-2G)は、接触者健診における中核的検査として全国的に普及してきたほか、院内感染対策や医療従事者の健康管理面での活用例も増えている。しかしながら、QFT-2G の普及拡大とともに、検査の適用方法や検査結果の評価などに関する様々な疑問や課題も指摘されるようになった。たとえば、(1)LTBI(未発病者)での感度は結核患者(発病者)に比べて高いのか低いのか？(2)QFT 陽性者の中でも IFN- γ 産生応答値が高い者ほど結核が発病しやすいという傾向はないのか？(3)特異度の高さを考慮すると、QFT 陽性者に対しては(発病の有無を確認するための検査として)胸部X線単純撮影のみでなくCT検査等も必要ではないか？(4)免疫不全疾患や免疫抑制剤治療等の影響は？(5)感染曝露から QFT 陽転までの期間(window period)は2ヶ月とみてよいか？(6)乳幼児の感染診断にも有用なのか？(7)結核患者や LTBI への化学療法開始後の反応は？(8)接触者健診では過去に化学予防実施歴のある者にも QFT-2G を実施すべきか？などである。また、検査の第1段階(血液に特異抗原を加えて培養開始)までの時間制限が短いという QFT-2G の欠点は、検査実施機関の増加によって克服されつつあるが、その一方で検査機関の「精度管理」に関する問題点も指摘されるようになった。

QFT-2G は、結核の院内感染対策にも変革をもたらした。QFT-2G の導入に伴い、新採用時等の「2段階ツ反」が不要

になったほか、院内感染が疑われる状況下でもツ反の対象から除外されることが多かった 40 歳以上の医療従事者にも感染の有無の検査が可能となった。しかし、新採用時等の職員健診における QFT-2G の適用(費用対効果)や陽性者への対応(人権尊重)などには課題も残されている。

本シンポジウムでは、以上のような QFT-2G を取り巻く諸課題を幅広く取り上げてみた。各演者には、それぞれの専門の立場から課題解決に向けた最近の研究成果と今後の展望についてご報告いただき、参加者からの質問も受けて討論したいと考えている。

なお、今回は ICD 講習会を兼ねているので、QFT-2G の基礎的事項の解説を含むほか、QFT-2G 以外の IGRAs として、第3世代の QFT 検査(QFT-GIT)、および ELISPOT 法を用いた診断法(T-SPOT)などについても、関連する発表の中で触れさせていただく予定である。

SVI-1 (第87回 ICD講習会)

QFT の精度管理と感度向上に関する研究成果

原田 登之(結核予防会 結核研究所 抗酸菌レファレンス部)

現在クオンティフェロン®TB-2G (QFT-2G)は、多くの検査センターや病院の検査室で使用されているが、当然のことながら検査の技術的レベルが結果に影響する。実際、接触者健診において、同一検体を2つの検査センターで検査したところ、結果が乖離していたケースもある。こうしたQFT-2G検査のバラツキを解決するためには、定期的に中立的な上位検査機関が精度管理を行い技術レベルの評価と指導を行うことが望まれる。我々は、QFT-2Gを使用している多くの検査機関に対し精度管理を行った。その結果、継続して検査を実施する事に問題があると考えられる技術者が少なくないことが明らかになった。このような技術者に対しては何らかの技術指導が必要と思われるが、現実的にはこうした検査機関への指導は非常に難しい。現在2度目の精度管理を行っており、最初の精度管理の結果と併せて報告したい。今後優良検査機関をいかに公表するか、或いは精度の低い検査機関を公表すべきか否かを慎重に議論すべきである。この問題に関しては結核病学会のような学術的なところが中心となって標準を作り、精度の高い検査を推進すべきだと思われる。一方、QFT-2G検査の感度向上についても幾つかの試みがなされている。現在日本において承認されているQFT-2Gの次世代型 QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT-GIT)が、既に日本以外の諸外国では主に使用されている。このQFT-GITの特徴は、QFT-2G検査における第一ステップである血液培養の方法が大幅に改善されている。QFT-GITでは専用の1ml用採血管が3本1組(それぞれ陰性コントロール、結核菌抗原、陽性コントロール)から構成されており、各刺激物質が予め採血管に塗布されている。また結核菌抗原は、QFT-2Gで用いているESAT-6とCFP-10に加え、やはり結核菌特異的抗原であるTB7.7が新たに添加されている。対象者より専用採血管に採血後、十分攪拌し培養器に設置すると培養が開始される。携帯用培養器を用いることにより採血する場所で直ちに培養開始が可能のため、現行のQFT-2Gの持つ制限である、採血後12時間以内の血液培養という難点が解消される。このように、QFT-GITは新たな抗原の追加と、採血から培養までの時間短縮という要素を考慮すると、QFT-2Gより高感度であることが予想される。事実、我々の臨床試験の結果は、QFT-GITはQFT-2Gより高感度であり、かつ同程度の高特異度を持つことが示されている¹⁾。今後、QFT-GITの診断試薬としての早急な承認が待たれる。また、QFT-2G検査とは異なるが、やはりESAT-6とCFP-10を刺激抗原として用い、IFN- γ 産生細胞数を計測する診断法 T-SPOT®.TBが、QFT-2G/QFT-GITより高感度であることが多くの報告で示されている。小児やHIV感染者等の免疫脆弱者において、QFT-2G/QFT-GITの感度は低下するがT-SPOT®.TBではより影響が少ないという報告もあるため、今後T-SPOT®.TBの

日本における診断薬としての承認が待たれる。一方、IFN- γ 以外のサイトカインを測定することにより感度の向上を目指す研究も行われている。最近Ruhwaldらにより、QFT-GIT検体中のモノカインであるIP-10を測定し、IFN- γ の結果と合わせ総合的に判定することにより、特異度を損なうことなく診断感度が上昇すると報告された²⁾。このように、検査精度を保つ努力をしつつ、診断感度を上昇させる方法を取り入れることにより、さらに効果的な結核対策が可能になると考えられる。1.Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, et al. Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for M. tuberculosis infection. J Infect. 2008; 56: 348-353.2.Ruhwald M, Bodmer T, Maier C, et al. Evaluating the potential of IP-10 and MCP-2 as biomarkers for the diagnosis of tuberculosis. Eur Respir J. 2008; 32: 1607-1615.

SVI-2 (第87回 ICD講習会)

小児への QFT 等の適用とその課題

徳永 修、宮野前 健(国立病院機構 南京都病院 小児科)

菌陽性例が少ない小児活動性結核症例の補助的診断や今後の結核対策として意義が大きい小児潜在性結核感染(LTBI)例の的確な診断などを目的に、小児を対象としてもIGRA(IFN γ release assay)を導入することの有用性が強く期待されている。一方で、乳幼児では抗原刺激に対するサイトカイン産生応答が不良である可能性や病型(一次結核症と成人型結核症)による結核免疫応答の相違等も懸念され、本学会の使用指針においても“小児における QFT 検査の妥当性と診断基準の設定”は今後の検討課題の一つとして挙げられている。2006年より小児結核を診療する小児科医とIGRA研究者により「小児 QFT 研究会」が組織され、小児結核感染診断におけるQFTの有用性と限界について検討を重ねてきた。小児活動性結核症例では、全症例で82.9%(29/35例)が、菌陽性例に限ると93.3%(14/15例)がQFT陽性であり、成人例を対象とした検討と同等の感度を有することが判明した。生後早期乳児を含む乳幼児例においても年長児例と同様に良好な感度を有することや病型によってIFN γ 産生応答の差異がないことも明らかとなり、QFTが菌陰性例の多い小児活動性結核の補助的診断法として非常に有用であることが示された。また、喀痰塗抹陽性感染源と同居し感染リスクが高いと評価された小児接触者健診例のQFT結果よりLTBI診断における有用性も検討した。3歳以上の各年齢群では過去の疫学データに基づく推定感染率(30~60%)に類似するQFT陽性率(3~6歳9/24例、7~12歳5/24例、13歳以上6/9例)を認めたが、0~2歳では発症が確認された例を除いてQFT陽性例は見られなかった。BCG未接種健診例のツ反・QFT結果乖離とも合わせ、乳幼児を対象としたLTBI診断におけるQFTの感度不良が示唆された。これらの検討結果を基に“小児結核感染診断におけるQFT使用指針”(案)を作成した。以下にその骨子を示す。・QFTは小児においても結核感染が疑われるケースで実施する意義のある、有用な検査法である。患者との接触歴や画像所見より発病の可能性が高いと評価されるにもかかわらず菌の証明が困難な症例で“QFT陽性”と判明した場合の診断的意義は非常に大きい。また、感染・発病リスクの高い接触者健診例でQFT陽性が明らかになった場合には発病の可能性も念頭に慎重な画像評価を行うことが必要である。・一方で、小児(特に乳幼児)を対象としたLTBI診断においてはQFTの感度はツ反に比して必ずしも高いものではなく、“QFT陰性”のみを根拠に感染を否定することは不適切である。小児を対象としたLTBI診断に際しては、その年齢や基礎疾患、BCG歴、感染源の病型と排菌の程度、接触状況、周囲の発病・感染者の出現状況などを総合的に勘案してリスク評価を行ない、乳幼児・学童に対してはツ反を優先して、中学生以上に対してはQFTを優先(必要に応じてツ反を併用)して感染判断を行う

姿勢が適当である。これまでの検討でQFTの感度不良が明らかとなった乳幼児LTBI症例の的確な診断を目的に精度の高い検査法の開発・導入が望まれる。我々は欧州を中心に繁用されており、一部文献で免疫抑制状態患者や小児を対象とした優れた感度が報告されているもう一つのIGRAであるT-SPOT[®].TBをQFTと併せて実施し、その有用性を比較検討中である。

SVI-3 (第87回 ICD講習会)

免疫抑制者における QFT の適用と課題

有賀 晴之(独立行政法人国立病院機構 東京病院)

HIV 感染症、ステロイド、抗 TNF 阻害剤等の免疫抑制剤投与患者、ADL の低い高齢者などの免疫脆弱者においては、潜在性結核感染や結核発病の早期発見と鑑別診断が重要な課題である。欧州、米国あるいは日本において Interferon-gamma release assay (IGRA) がツベルクリン反応に代わって導入され、結核感染診断に適用する意義が明らかになってきている。BCG 接種が普及している日本において QFT を用いることにより、ツ反を用いた場合に比べ、接触者の予防内服対象者数を減少させることが可能となった。接触者の prospective study において、QFT 陽性がツ反陽性に比べ、接触後の結核発病をより正確に予測することも報告されている。しかし、IGRA は細胞性免疫応答を利用した検査法であり、免疫脆弱状態では偽陰性が問題となる。当院での活動性結核患者における QFT の解析では、免疫正常例 (n=379)、何らかの免疫抑制因子を有する例 (n=376) における QFT 陽性率はそれぞれ 77.3%、64.9% であり、免疫抑制例で QFT 陽性率は有意に低い。一方、QFT と T-SPOT TB (ELISPOT 法)、ツ反を比較した Systematic review では、QFT vs T-SPOT vs ツ反で解析すると、感度、特異度はそれぞれ 78% vs 90% vs 77%、99% vs 93% vs 97% (BCG 接種なし) 59% (BCG 接種あり) と報告されており、特異度は QFT が優れているが、感度は QFT より T-SPOT の方が高いと報告されている。免疫抑制者においても、ELISA 法による QFT に比べ、ELISPOT 法を用いた IGRA がより高感度に結核感染を検出する可能性がある。そこで、当院を受診した菌陽性活動性肺結核患者 73 例 (男 69.9%、年齢 15~97 歳、平均 60.2 歳) に対し、治療開始 14 日以内に QFT と ELISPOT を同時に行い、感度について比較検討した。ここでの ELISPOT 法は、QFT-2G の抗原ペプチドを用いて末梢血から分離した単核球を刺激し、市販の ELISPOT kit を用いて assay を行い、KS ELISpot にて解析を行った。ELISPOT の判定は T-SPOT TB の基準に準拠した (抗原刺激 Spot 数 6 以上陽性)。免疫抑制因子を有する例は、結核発症前に一定期間ステロイドや免疫抑制剤を投与されていた者、HIV 感染症、低栄養状態、糖尿病を認める者とした。活動性肺結核確定 73 例 (QFT-2G 陽性率 70.6%、ELISPOT 陽性率 89.0%) のうち、上記の免疫抑制因子を有する 28 例では QFT-2G 陽性率は 57.1%、ELISPOT 陽性率は 85.7%、免疫抑制因子を有しない 45 例では QFT-2G 陽性率は 84.1%、ELISPOT 陽性率は 93.3% であった。よって、結核患者において、免疫正常者のみならず、免疫抑制者でも ELISPOT 法がより感度が高い。QFT は ELISPOT 法より検査手技において技術的に、より簡便であるが、免疫抑制状態の患者では、ELISPOT 法による IGRA が結核感染診断上、有用である可能性が示唆される。よって、結核感染が強く疑われる免疫抑制者に対しては QFT よりも T-SPOT TB などの

ELISPOT 法を適用することが望ましいと考えられる。米国では T-SPOT TB が 2008 年 9 月に承認されたが、日本では現時点で保険適応はない。また、検査可能な施設、検査機関も限られることなどが今後の課題である。

文献

1. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(10):1164-70.
2. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149(3):177-84.

SVI-4 (第87回 ICD講習会)

接触者健診における QFT の適用の限界と今後の対策

吉山 崇(結核予防会複十字病院、結核予防会結核研究所)

接触者健診において IGRA(インターフェロン γ 放出試験)を行うのは後に発病しやすい者を見つけるためである。後に発病しやすいものとは、感染後間もないものと感染後時間がたつてはいるが発病しやすい因子を持つ者とである。本題では、感染後間もないため発病しやすい者を検討する。IGRA の課題は、1. 感度(感染しているが陽性にならない)、2. 検査のタイミング(検査を行った時期が遅すぎるためにすでに発病している、あるいは、時期が早すぎるため陽性にならない)、3. 感染後間もないかどうかを知ることはできるか? である。IGRA のうち本検討では成人に対してこれまで日本でやられてきた第二世代クオンティフェロン(QFT-2G)の経験を報告する。より感度がよいクオンティフェロン イン チューブ(QFT in Tube)について、および、小児については他の報告者に委ねる。QFT-2G の感度については、70-90%とする報告が多いが、その gold standard は結核発病者である。感染後に発病した者についての報告はない。もともと、QFT-2G で陽性であったら基本的には潜在結核感染の治療を行うし、陰性であったら治療しないので、感度を計算することは不可能である。しかし、QFT-2G のインターフェロン量が発病している菌量と関係があるとする仮説があるが、その仮説が正しければ、感染未発病者での感度はより低いはずである。2003年から2005年までに結核研究所で行った接触者健診目的 QFT-2G 検査の後、2683名の陰性もしくは判定保留であった追跡者のなかから19名の発病者を確認している(陰性13、判定保留6)。19例はいずれも、接触者集団での QFT-2G 陽性率15%以上、QFT-2G 陽性者数8名以上であった集団感染事例での検査であった。感染力の高い感染源の接触者では、QFT-2G 陰性であっても発病の危険を考慮する必要があると思われる。QFT 検査を行う対象年齢のうち上限については、(検査対象以外の接触ですでに既感染者の)偽陽性、高齢のための QFT-2G 陰性化による偽陰性、潜在結核感染治療に伴う副作用による診断のメリットの減少を考慮しなければならず、若年、中年者よりその効用は低い。接触者における QFT-2G 偽陰性の情報が足りないため費用便益分析は困難である。ただし、高齢者でもベースライン情報があり陽性転化が確認できる場合の潜在結核感染治療のメリットは大きく、副作用のデメリットを上回ると思われる。検査のタイミングについては、筆者は、家族接触者で、最終的に QFT2G が陽性となった者で、陽性となったタイミングを検討し、最終接触後0ヶ月では陽性者は少なく、3ヶ月後に陽性となったものが最終で4-6ヶ月後には陽性となったものがないことを報告したが、散発的な報告では、複十字病院のとまつ3+で感染性の強い症例の妻で、症例治療開始後2ヶ月後に QFT 陰性、5ヶ月後に判定保留、6ヶ月後に陽性となった妊婦例、の経験があり、妊娠など免疫状態が通常と異なる場合についての知

見はまだ十分ではない。一方、QFT 陽性とわかった時点で単純X線では正常であってもCTを撮ることにより所見を有する例は、昨年の学会で埼玉医大から報告されており、筆者も報告している。かつて、ある集団感染事例で、感染源は INH 感受性であったが潜在結核感染治療の後に発病した者が INH 耐性となった事例の報告があり、INH 投与時既に発病していたと推定されている。QFT 陽性者の CT 検査については、少なくとも感染力の強い例では行うべきと考える。結核患者では、QFT-2G は減衰し、また、過去の結核感染では QFT-2G 陰性化している例があることが報告されている。逆にいうと、QFT-2G 陽性者では、比較的新しい感染である可能性が高く、感染者の中で発病しやすいものを拾っている可能性はある。ただし、複十字病院の結核症例で、治療開始後 QFT-2G を経時的に観察して結核治療終了後に再発した者2例は、いずれも QFT-2G が陽性から再発前に陰性化しており、再発後1例は陽性化、1例は判定保留化していた。感染後時間がたつて陰性化している場合と陽性のままである場合の発病の危険は知られておらず、今後の検討を必要とする。繊維化巣での潜在結核感染治療の効果は、未治療者ではあるが既治療者ではない報告されているが、過去に結核薬を使用したことのある、接触者で QFT-2G 陽性であった者での、発病の危険および潜在結核感染治療の効果は知られていない。

SVI-5 (第87回 ICD講習会)

院内感染対策(医療従事者の健康管理)への QFT の導入と課題

猪狩 英俊(千葉大学 医学部 附属病院 感染症管理治療部)

医療従事者の結核感染は社会的なインパクトが大きく、院内感染であればなおさらである。千葉大学医学部附属病院は、高度先進医療を提供する病院であり、抗癌剤や免疫抑制剤使用者、高齢者、糖尿病など結核発症のリスクの高い患者の診療を担当している。また、3次救急医療を通して地域医療貢献もあり、結核も含めた感染情報が不十分な患者が、救急搬送されてくる。結核患者の発生は、院内感染対策上大きな出来事であり、院内感染対策への QFT 導入に至る我々の取り組みと課題について示す。

【定期健康診断としての QFT】

千葉大学医学部6年生188名(2年にわたって実施)に QFT を実施した結果、陰性:169(90%)、判定保留:11(6%)、陽性:6(3%)、判定不可:2(1%)であった。ツベルクリン反応(TST)を併用した93名の解析では、陰性者(発赤10mm未満)は3名で、すべて QFT 陰性であった。陽性者は88名で、QFT 陽性者は5名(5%)であった。

BCG 接種率が高く、TST が繰り返し実施されてきたこともあり、TST 陽性率は高いが、QFT 陽性率は高くない。クオンティフェロン TB-2G の使用指針(日本結核病学会予防委員会)平成18年5月に記載されているように、医療従事者の結核管理には TST を廃止して QFT を行うべきと考えられる。

医療現場に就職する20から30歳の結核既感染率は、大森らの分析では1.8%から3.9%(2005年)となっている。QFT を採用時の定期健康診断に利用した場合、一定の頻度で少数の陽性者(潜在性結核感染者)ができることになる。これらの者に対しては、十分な説明を行った上、検査結果を受容し、潜在性結核感染の治療に移行できる体制が必要である。

千葉大学医学部附属病院では、感染症抗体価管理システム(HB抗体、麻疹等の抗体価等)の中に、QFT 結果も各医療従事者が自らの検査結果を確認できるようにした。プライバシーに関わる可能な体制作りも課題である。

【定期外健康診断としての QFT】

千葉大学医学部附属病院の入院・外来での抗酸菌(結核菌・非結核性抗酸菌)の分離状況を示す。病院の性格上、結核発症リスクの高い患者が多く、定期外健康診断とはある一定の頻度で向き合い、次善策を講じていくことが必要であると考える。

その結果を通して、1) QFT と従来のツベルクリン反応との比較、2) 暴露直後のベースライン QFT、特に陽性者への対応、3) 2ヶ月後の QFT について示す。

【院内感染対策への QFT の導入と課題】

QFT 検査を定期健康診断に採用した場合、1人あたり5,000円から6,000円強の費用がかかる。B型肝炎の抗体検査とワクチン接種、麻疹等の抗体検査とワクチン接種もそれ以上のコストがかかっているが、一部の病院では定着した感

がある。結核においても QFT の実施体制は、病院管理者にとっても、医療従事者にとっても有益となるはずである。病院の規模・疾患の特徴に応じて、医療従事者の基本的検査と考えることも可能であろう。

陽性者(潜在性結核感染者)・判定保留者に対する対応は、ガイドラインが示されること希望する。日本結核病学会でも、「結核院内感染対策について」の改訂作業中である。(2009年1月) 予期せぬ結核菌暴露→定期外健康診断→QFT 陽性という事実を受容し、潜在性結核感染症に対する治療に移行できるような、エビデンスを含む最新情報を提供することが必要である。