

今村賞1

結核病床を持たない一般病院環境における職員の結核菌曝露リスク
—インターフェロン γ 遊離試験陽性率を用いた検証—

阿部 達也 (東北医科薬科大学病院呼吸器内科)

【要旨】全職員(870人)を対象としたインターフェロンガンマ遊離試験(IGRA)の結果を解析し、結核病床を持たない一般病院においても職場環境への曝露がその期間にかかわらず結核感染の潜在的なリスクとなっている可能性を示唆した。【背景と目的】近年、結核診療の多くの部分が専門施設から一般市中病院へ移行しつつあるとされる。このことは一般市中病院の医療従事者の結核感染リスクが増大している可能性を示唆する。医療従事者の結核罹患率や発病率のこれまでの報告は結核病床を有する病院での抽出調査が主であり、対照は院内での他職種や一般人口とされていた。当院では患者から医療従事者への院内感染を契機に、院内感染対策の一環として病院職員全員のベースラインのIGRAを実施した。その結果につき、病院環境に曝露していないとみなされる新入職者群(非曝露群)の集団を対照群と設定し、それ以外の職員(曝露群)のIGRA陽性率を後方視的に検討した。【方法】解析の対象は2010年12月から2012年4月の間に全職員を対象として実施したIGRAの結果とした。対象者の内訳は雇入れ時健診での実施が161人(新入職者群)、ベースライン測定での実施が582人(ベースライン群)、接触者健診での実施が127人(接触者健診群)だった。解析は新入職者群を非曝露群とし、ベースライン群と接触者健診群をあわせて曝露群として行った。主要評価項目は「曝露群のIGRAが陽性となる調整オッズ比(OR)」とした。この際、調整因子として「喫煙歴」「飲酒歴」「性別」および「勤続年数(1年増加ごと)」を採用した。副次的評価項目は、(a)職種別のIGRA陽性OR、および(b)曝露群を勤続年数によって均等3分割した場合の各年数群のIGRA陽性ORとした。調整ORはロジスティック回帰分析で求めた。統計解析にはJMP10.0.0(SAS Institute Inc., USA)を使用し、P値0.05未満を統計学的な有意とした。【成績】<主要評価項目に対する結論>病院環境に曝露していないとみなされる非曝露群のIGRA陽性率が1.9%だったのに対

し、曝露群では7.8%と有意に高値を示した(P=0.005)。さらに非曝露群を対照として曝露群でIGRAが陽性となるオッズ比(OR)を性別、勤続年数、喫煙歴、および飲酒歴で調整したロジスティック回帰分析で求めたところ、4.1(信頼区間:1.4-17.6)(P=0.007)であった。上記調整因子のうち曝露群でIGRAが陽性となるORに有意に関連するものはなかった。すなわち、職場としての病院環境への曝露がその期間などにかかわらず結核感染の潜在的なリスクとなっている可能性を示唆した。<副次的評価項目に対する結論>(a)3職種(臨床検査技師、医師、および看護師)の感染リスクが高いこと、および(b)結核感染リスクに勤続年数による差がないことだった。【考察】本研究の特徴は以下の諸点にある。(1)結核病床を持たない500床程度の一般市中病院での調査解析であること(2)一定の期間での職員全員を対象とした全例調査であること(抽出調査でない)(3)上記(1)と(2)の理由により、医療従事者の結核感染に関するこれまでの報告に比べ、調査対象者数が多いこと(870人)(4)対照群(非曝露群)を内部の集団(新入職者群)としていること(5)勤務年数の影響を検討していること【結論】本研究では職場としての病院環境にまだ曝露していない対照群を設定した。これにより、曝露群のリスクが過小評価されることを避けたうえで、全例調査により結核病床のない一般市中病院職員の結核感染リスクを示唆したといえる。同時にこのリスクが勤務年数にかかわらないことも示された。後方視的な解析とはいえ、調査対象集団中の適切な対照群の設定と解析対象数(一定期間の全例調査)により、これまでいくつかの検討で推測されていた一般病院での病院職員の結核感染のリスクについて、より確実性の高い解析結果を追加したといえる。この結果は院内感染対策のみならず病院職員の労働衛生の管理の観点からも重要であり、今後の前向きな研究計画の根拠ともなりうる。

今村賞2

三種病原体等に相当する結核菌（超多剤耐性結核菌）の同定検査に関する外部精度評価

御手洗 聡（結核予防会結核研究所抗酸菌部）

結核の治療は化学療法を基本としている。平成28年に一部改正された結核治療基準にも患者の結核菌が感受性を有するものを3剤あるいは4剤併用して投与することが原則として明確に謳われている。結核菌の薬剤感受性を決定するには、ある一定の手順に基づく感受性試験を実施し、それを正確に評価することが必要となるが、結核の薬剤感受性試験は2000年以降比率法（Proportion method）を標準としており、この方法がもつ定性的な側面や結核菌の細菌学的特性のため、薬剤によって検査精度が異なる上、代謝の活発な結核菌を適正な濃度で接種するなど、精度の維持に熟練を要する検査法となっている。薬剤感受性試験結果は治療方法の選択に直接影響するほか、薬剤耐性パターンによる患者管理の違いなど、臨床や行政への影響が直接的であるため、その試験結果には高い精度が要求される。

日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会は2002年から薬剤感受性試験の外部精度評価を実施しており、抗酸菌検査精度保証の一環としての有用性を明らかとしてきた。2015年には2004年から2010年までの外部精度評価の結果を解析した原著論文「日本における結核菌薬剤感受性試験外部精度評価の評価基準に関する解析」を公表し、精度評価基準としてIsoniazid (INH)とRifampicin (RFP)については感度・特異度ともに95%以上、Streptomycin (SM)とEthambutol (EB)に対する一致率90%以上を満たすことが必要であることを明確化し、日本における結核菌薬剤感受性試験外部精度評価の実施・評価基準を作った。

上記の基準を受けて、我々は2015年に本研究を実施した。同年には世界保健機関の提唱するExtensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (XDR-TB)の定義に準じて感染症法上の三種病原体等相当結核菌の定義が変更されたことも背景として存在する。方

法として、耐性既知の結核菌10株を使用し、前述の抗酸菌検査法検討委員会の論文の方法と同様に外部精度評価を実施した。対象薬剤はINH, RFP, SM, EB, levofloxacin (LVFX)およびkanamycin (KM)とした。研究参加各施設の通常の試験方法によって薬剤感受性試験を実施し、結果を基準判定と比較し、薬剤ごとの感度、特異度、判定一致率、kappa指数を算出した。また multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB)およびXDR-TBの同定精度を評価した。結果として病院検査室67、検査センター16、地方衛生研究所5の計88施設で評価を行った。INH, RFP及びLVFXでの基準判定との一致率は全株で95%を越えていたが、SM, EB及びKMで2株ずつ一致率95%未満の株が認められた。特にSMでは株1と株2で一致率がそれぞれ72.2%と71.1%であり、この現象は特定の試験キットに集中していた。INH及びRFPの感度と特異度が95%以上であることを条件とした場合のMDR-TB同定精度は92.2% (83/90)であったが、LVFXとKMに同じ基準を適用した場合、XDR-TBの同定精度は79.7% (63/79)であった。

感染症法における三種病原体等相当結核菌の定義変更を考慮し、同定に必要な薬剤を含む薬剤感受性試験外部精度評価を実施した。MDR-TBの同定精度が92.2%であったのに対し、INH, RFP, LVFXおよびKMの全ての薬剤に関する施設としての同定精度が79.7%であったことは三種病原体等相当結核菌の同定精度上の問題と考えられた。これは法律上定義されている特定病原体の同定精度としては必ずしも高いとは言えず、2016年4月から施行されている外部精度評価に関する法律との関連から考慮すれば、国は適正な精度保証活動を実施して特定病原体管理の実効性を担保すべきであると考えられた。