

厚生科学研究研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

結核の予防・診断・治療に関する新たな  
技術確立のための緊急研究

平成10年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 石川 信 克

平成 11 (1999) 年 3 月

## 目 次

I. 総括研究報告書	
結核の予防・診断・治療に関する新たな技術確立のための緊急研究 .....	1
石川 信克	
II. 分担研究報告書	
1. 地域の実情の応じたDOTSの実施方法の検討と評価 .....	7
石川 信克	
2. 結核発病ハイリスク高齢者への効果的な化学予防の実施方法 .....	10
山岸 文雄	
3. 乳幼児へのBCG接種の効果的実施方法 .....	15
高松 勇	
4. 今後の結核適正医療に必要な結核医療技術についての検討 .....	19
和田 雅子	
5. 院内感染予防としての看護婦へのBCG接種の効果評価に関する研究 .....	27
坂谷 光則	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	31

# I 総括研究報告書

厚生科学研究補助金（新興・再興感染症研究事業）  
総括研究報告書

結核の予防・診断・治療に関する新たな技術確立のための  
緊急研究

主任研究者 石川 信克（財）結核予防会結核研究所副所長

**研究要旨**

結核患者発生の逆転上昇のなか、当面問題とされているいくつかの予防・治療上の問題について緊急的な検討を行った。

日本の患者発生の8割を占める中高年齢層の結核発生防止については、その高危険群に対する化学予防について検討し、県市における試行に向けて実施要綱案を策定した。規則的服薬のための指導や副作用への対応が今後の問題とされる。大都市特定地域の結核患者の治療成績は非常に不良であることが知られ、その改善のためには直接監視下服薬指導を核とする強力な治療管理体制（DOTS）が有効と考えられた。実施のための環境条件がさまざまに異なる各都市において参考とされるよう、一般的な実施要綱案を作製し、提案した。

BCG接種については乳幼児期の早期の実施、技術水準の点で全国的にばらつきが大きいことが確認され、その向上のための具体的な体制の整備の必要性について検討した。この問題は続く小学校入学時のBCG接種、ツベルクリン反応検査にも連動しており、現在学童年齢患者の9%を発見している小中学校入学時の検診の意義、その代替策についても検討した。

現在健康保険と給付内容が乖離している適正医療（結核予防法34条による）については、いくつかの検査・治療方法が、適正な条件のもとで使用されることが望ましいと考えられた（例：結核菌検出のための核酸増幅法、副作用監視のための肝機能検査・聴力検査等、耐性菌結核治療のためのニューキノロン剤等）。

増加する院内感染への対策の一つとして、看護婦等のBCG接種による免疫付与があるが、その効果については世界的に見ても有効性の証拠がない。そこでそのための無作為対照試験を計画し実施に入った。

分担研究者

山岸 文雄 国立療養所千葉東病院 副院長  
高松 勇 大阪府立羽曳野病院 小児科医長  
和田 雅子 財団法人結核予防会結核研究所 第二研究部長  
坂谷 光則 国立療養所近畿中央病院 副院長

## A. 研究目的

結核発生の逆転上昇が明らかになった現在、それへの緊急的な対応としていくつかの方策が提言されている（公衆衛生審議会結核予防部会等）。本課題では以下のような方策を取り上げ、個々についてその実施に向けての問題点を明らかにすることを目的とする。

化学予防：結核発病予防のため現在は30歳未満の者に対して予防投薬が制度化されているが、結核発病者の約9割を占める30歳以上の者に対してはなにも行われていない。これに関して中高齢のハイリスク者に対する予防投薬が提言されているが、これを具体的に事業化するため、その対象者選定基準、投薬の管理・運営の方法、予防効果と副作用の評価方法などを含む要綱を策定する。これによりこの事業の拡大が実現すれば、結核罹患率の早期の低減につながるであろう。

BCG 接種：小学校入学時のBCG再接種については公衛審結核予防部会で検討されているが、その廃止には乳幼児期のBCG接種の評価や入学時の結核検診のあり方がからむ。廃止が決定された際に、これらに対してどのように対応すべきか、およびさらに広く小中学校生徒に対する今後の結核対策のあり方について検討する。これにより、これまで比較的順調な経過をとってきた小児結核の状況を維持し、さらに合理的なものにすることができる。

直接監視下短期化学療法：同様に審議会緊急提言に盛り込まれている「指定地区でのDOTS事業における対象者選定基準、投薬の管理・運営、予防効果の評価などの方法を策定する。米国での経験をみても、今後我が国でも増加する可能性のある社会経済弱者の結核対策の根本的な方策となるもの

と期待される。

適正適正医療：結核予防法で規定されている現在の結核医療の診療内容について、多剤耐性結核を含めひろく結核患者の診断・治療（「適正医療」）について、その新しいあり方を検討する。とくに薬剤耐性となった患者に必要な薬剤が用いられているか、必要な検査が行われるようになっているか等、従来「医療の基準」で扱われていない点について包括的に検討する。

看護婦へのBCG接種：医療施設内での結核感染対策として看護婦等にBCG接種を行うことが結核病学会の声明でも勧告されているが、その有効性についてはこれまで我が国でも明確な証明はされていない。この課題ではこの問題について前向き観察によって検討するものである。

## B. 研究方法

各分担課題ごとに以下のような方法で実施する。

化学予防：既に先進的に中高齢者の予防投薬を実践している欧米の治験ならびに実地の成績を収集して日本に適用する際の問題点について検討を行う。イソニアジドの副作用については結核化学療法に関する研究報告から発生頻度、臨床経過、対応について検討する。さらに同様の研究を実施している研究者の協力を得て「一見健康者」における投薬にかかるインフォームドコンセントをはじめ臨床例とは異なる独自の問題に関して広い角度から検討を行う。

BCG 接種：①現行の乳幼児BCG接種の実施状況（対象年齢等）について全国のいくつかの市町村において調査を行う。②その接種技術の評価について、他の予防接種における経験を検討し、BCG接種に対して類似

の方法が適用できるか否か検討し、一部試行を行う。③全国いくつかの府県の協力の下に、小学生（低学年）で結核を発病した者について、発見方法と学校検診との関連を検討し、現行方式の検診が果たしている役割について検討を行う。④小学生のBCG接種を廃止した場合に起こりうる事態についての追跡調査の方法論を策定する。

**直接監視下短期化学療法：**全国大都市において結核対策担当者の協力の下に、特定地域の患者の治療成績を調査し、その中でDOTSの適応となる患者の数、背景要因を明らかにする。一方DOTSを実施する医療施設についてもその利用可能性、要件等について検討する。さらにDOTS体制を運営する関連機関・職員の組織化や訓練についてもガイドラインを策定する。また必ずしも特定地域の住民に限らず一般的にもDOTSが有効な場合も多々あることから、将来一般病院で行われる可能性のあるDOTSについてもその方法について一部パイロットテストを含めて検討する。

**結核適正医療：**①現在行われている初回治療以外の患者（特に薬剤耐性結核患者）の治療内容についていくつかの都道府県および医療機関の協力の下に実態調査を行う。とくにいわゆる二次薬や未だ抗結核薬として認定されていない薬剤の使用の状況などについて明らかにし、さらに今後の需要などについて検討する。②結核予防法34条による公費負担の対象となる診療の内容については、化学療法のほかはX線撮影や結核菌塗抹・培養検査、血沈検査など昭和30年代とほとんど変わっていない。いまや迅速菌検査技術、CTスキャン、一連の副作用検査法などは、ほぼルチンに用いられ、それが望ましいと考えられるに関わらず「適正医

療」に含まれておらず、これが適正医療の障害となっている可能性もある。また結核菌薬剤感受性検査のように検査の基準が国際的にも孤立しているものもある。このような観点からいま用いられている個々の結核診療行為について、専門家のパネルを形成し、その利用状況を点検し、適正医療としての必要性・妥当性を検討する。

**看護婦へのBCG接種：**①参加施設における過去5年間の職員の結核発病者について、BCG接種歴、過去のツベルクリン反応検査成績、職務上の感染曝露の可能性などについて調査を行う。②参加施設の看護婦・看護学生に参加を求めてツベルクリン反応検査を行い、陰性者を接種・非接種の2群に無作為割り付けし、両群を数年間にわたり追跡し、結核発病の頻度を比較する。

## C. 研究結果

各個の研究結果の要旨は以下のとおりである。

**化学予防：**頻度から見て糖尿病で治療歴のない胸部に陳旧性結核所見のある者が最優先の化学予防対象例である。腎透析については必要性は低そうである。副腎皮質ホルモン剤治療を受けている者は1日投与量が10mg以上であれば化学予防が適応となるであろう。規則的な服薬のための指導と副作用としての肝機能障害の発生頻度と程度については十分検討する必要が残されている。このような知見等に基づき、プロジェクト的に試行するための要綱案を作製した。

**BCG接種：**接種技術に関しては、接種後瘢痕数、ツベルクリン反応からみて、接種担当者によるばらつきが大きく、これらを指標とする技術評価を行い、その結果が接種担当者に還元されるような制度の導入が必要

である。また大阪府の経験では市町村と住民に対する強力な働きかけによって0歳児への接種を従来の70%から90%にまで向上させることができることが知られた。学校でのツベルクリン反応検査を糸口とする健康診断は学齢期の結核患者の9%を発見していることが知られ、これを代替するためには家族・接触者検診の強化が必要である。

直接監視下短期化学療法：東京（台東区、新宿区）、横浜、大阪、神戸等における特定地域の結核患者の治療成功率はいずれも40～60%で、全国の80%にほど遠い状況である。DOT導入のための環境は地域によって異なるが、実施のための一般的な要綱案を作製した。

結核適正医療：以下のような検査、治療が必要に応じて用いられるべきである。①結核菌検出：核酸増幅法、②結核菌同定：ナイアシンテスト、アキュプロープ法、DDHマイコバクテリア法、③画像診断：CT（鑑別診断）、④血清診断（TBGL、マイコドット）、⑤抗結核薬：ニューキノロン剤、⑥治療・副作用の管理：肝機能検査、末梢血検査（血小板数、好中球数）、聴力検査、視力・視野検査、腎機能検査、HIV抗体検査。

看護婦へのBCG接種：合計25の施設の協力を得て予備的な実施に入った。これまでに3施設153人にツベルクリン反応検査を実施し、5人がツベルクリン反応陰性で接種／非接種に無作為に割り当てられた。あわせて看護学生の2段階ツベルクリン反応検査の知見を集積することができた。

#### D. 考察

化学予防：この方策が本格的に実施されるためには、この医療の健康保険適用と結核予

防法への取り込み、そしてそれに基づく一般診療の中での普及が必要である。そのためにはいくつかの障壁が予想されるが、数十年前からこれが実践されている米国などを参考に前進すべきであろう。

各縣市での試行の過程で副作用についての観察が進めば、現在の健康者に対する29歳以下の化学予防の年齢枠を廃止することも可能性としてはでてこよう。なお、ハイリスク者決定のための診断技術としてツベルクリン反応検査を越えるものの開発が今後強く望まれる。

BCG接種：各種予防接種の個別接種体制移行という流れの中でBCG接種は接種技術水準の確保という独自の課題をもっている。従来乳幼児期の接種については実際的な理由からその後術評価は行われていなかった。しかし小学校入学時のBCG接種のあり方に関して議論する際に乳幼児期の接種技術は重大な関連要因である。同時に、接種技術と裏腹の関係を示すことが多い副反応の発生についての実測データは必ずしも十分ではない。この研究はそうした接種の精度管理に関する今後の研究へ道を開こうとするものである。

直接監視下短期化学療法：医療制度の違いから日本ではニューヨークでのような成果をすぐに期待することは難しいとしても、それなりの成功は見込まれている。いくつかの日本での経験から見て、成功の鍵は第一にWHOのいうように強い自治体の関与であり、それに支えられた福祉、保健それと医療施設の連携であろう。また問題患者は集中していない地域では問題が見えにくいですが、このような地域、施設においても、DOTそのものではないにせよ、結核診療施設と保健所の連携によって規則的な治療継続の

確保のために努力する余地は大きい。

**結核適正医療:**公費負担で医療の質を維持し、同時に患者情報を入手するという画期的な結核治療・管理の体制の核は適正医療にあると考えられる。これを最高のものに保つことは結核対策の上でも大きな意義がある。またこれを追求することは合理的な結核臨床に対する研究の刺激となろう。

**看護婦へのBCG接種:**初期の目標のように単純な無作為対照試験として十分な規模の観察を完了するまでにはかなりの時間を要するであろう。その間できるだけ多くの施設がこのプロジェクトに参加することを期待したい。またこの流れの中でベースラインのツベルクリン反応の既知の者からの結核発病が今後みられるようになると思われ、接種後ツベルクリン反応と感染・発病のリスクの関連が明らかになることも期待できる。

## E. 結論

結核患者発生の逆転上昇のなか、当面問題とされているいくつかの予防・治療上の問題について緊急的な検討を行った。その結果、成人高危険群に対する化学予防、大都市特定階層患者の直接監視下服薬指導については県市における試験的実施に向けて実施要綱案を作製し、提案した。BCG接種については乳幼児期の早期の実施、技術水準向上のための具体的な体制整備の必要性を確認した。適正医療については、いくつかの新たな検査・治療方法が、適正な条件のもとで使用されることが望ましい。看護婦等の職業上の感染曝露については本研究に基づいてBCG再接種の効果に関する無作為対照試験が開始された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

石川信克：結核の諸問題. 世界における日本の現状. 感染症学雑誌 73 (臨増) : 58-59, 1999

石川信克：新興・再興感染症 結核の再興. 東京女子医科大学雑誌 68 : 194-199, 1998  
和田雅子, 吉山崇, 伊藤邦彦ほか：初回INH耐性結核の治療成績. 結核 74 : 273, 1999

杉田博宣, 伊藤邦彦, 和田雅子ほか：多剤耐性結核の集学的治療. 結核 74 : 275, 1999  
佐々木結花, 山岸文雄, 森 亨ほか：透析患者における結核発症の実態調査. 全国透析施設アンケートから. 日本呼吸器学会雑誌 37 : 299, 1999

山岸文雄：結核症の現状. 千葉医学雑誌 75 : 9-15, 1999

佐々木結花, 山岸文雄, 水谷文雄ほか：肺癌合併肺結核症例の肺結核発見時の問題について. 結核 74 : 318, 1999

山岸文雄, 水谷文雄, 佐々木結花ほか：糖尿病合併肺結核患者の肺結核診断前の管理状況. 結核 74 : 307, 1999

佐々木結花, 山岸文雄, 水谷文雄ほか：友人関係を中心に感染が拡がった肺結核集団感染の一事例. 結核 74 : 269, 1999

山岸文雄：結核臨床の立場から. 肺結核患者を発見したら直ちに行うこと. 日本呼吸器学会雑誌 37 : 104, 1999

山岸文雄：結核の諸問題. 医療従事者への院内感染対策. 感染症学雑誌 73 : 59-60, 1999

佐々木結花, 山岸文雄, 水谷文雄 ほか：IDS合併抗酸菌症症例の検討. 医療 52 : 375, 1998

佐々木結花, 山岸文雄, 水谷文雄 ほか：接触者検診後に発症し死亡した粟粒結核の予



防可能例. 結核 73 : 355-359, 1998

2. 学会発表

なし

**G. 知的所有権の取得状況**

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## Ⅱ 分担研究報告書

厚生科学研究補助金（新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

地域の実情の応じたDOTSの実施方法の検討と評価

分担研究者 石川 信克（財）結核予防会結核研究所副所長

**研究要旨**

全国大都市において結核対策担当者の協力の下に、特定地域の患者の治療成績を調査し、その中でDOTS（面前服薬指導を核とする強力な治療管理体制）の適応となる患者の数、背景要因を調査した。一方DOTSを実施する医療施設についてもその利用可能性、要件等について検討した。さらにDOTS体制を運営する関連機関・職員の組織化や訓練についても検討した。

東京（台東区、新宿区）、横浜、大阪、神戸等における特定地域の従来の結核患者の治療成功率はいずれも40～60%で、全国の80%にほど遠い状況であることが知られた。またDOTS体制導入に当たって地域の関連資源はきわめて多様であり、その方法は地域の実情に十分即応したものでなければならないことが知られた。このような検討に基づいて実施のための一般的な要綱案を作製した。

**A. 研究目的**

同様に審議会緊急提言に盛り込まれている「指定地区でのDOTS事業における対象者選定基準、投薬の管理・運営、予防効果の評価などの方法を策定する。米国での経験をも、今後我が国でも増加する可能性のある社会経済弱者の結核対策の根本的な方策となるものと期待される。

**B. 研究方法**

全国大都市において結核対策担当者の協力の下に、特定地域の患者の治療成績を調査し、その中でDOTSの適応となる患者の数、背景要因を明らかにする。一方DOTSを実施する医療施設についてもその利用可能性、要件等について検討する。さらにDOTS体制を運営する関連機関・職員の組織化や訓練について

もガイドラインを策定する。また必ずしも特定地域の住民に限らず一般的にもDOTSが有効な場合も多々あることから、将来一般病院で行われる可能性のあるDOTSについてもその方法について一部パイロットテストを含めて検討する。

**C. 研究結果**

東京（台東区、新宿区）、横浜、大阪、神戸等における特定地域の結核患者の治療成功率はいずれも40～60%で、全国の80%にほど遠い状況である。DOT導入のための環境は地域により異なるが、実施のための一般的な要綱案を作製した。その大筋を以下に示す。

1. 事業の必要性

わが国ではとくに大都市の特定地域を中心

に結核の罹患率・治癒率が悪化の兆しをみせており、このためこのような地域における対策の強化、新しい方策の開発が必要とされている。

## 2. 目的

大都市特定地域における結核患者の治癒率向上に対して有効な患者管理方式の開発を行う。

## 3. 対象

大都市で新たに治療を始める結核患者で、①特定地域に居住する者（生活保護法等による施設宿泊者、不安定住居居住者）、②路上生活者とみなされた者。

## 4. 実施企画

当該地区において、結核治癒率向上のために必要な新しい試みを企画・実施する。内容は、以下の項目を含むものとする。

- ① PZAを含む短期化学療法を用いる。
- ② 直接監視下投薬（DOT）を行う。初期2ヶ月間は完全DOTの実施、その後は毎日投薬が可能でなければ、できるだけ頻回の投薬を行い、かつ服薬監督者を設定する。継続治療を可能にする手段として、支援者（監督者）の採用、患者に対する様々な便宜、何らかの報償（奨励）品などを試みても良い。
- ③ 治療評価（コホート分析）報告様式を定め、定期的（四半期毎）に評価会を行う。事業の企画に当たっては、結核対策専門家を顧問として、その助言のもとで事業内容および年間計画を企画する。

## 5. 評価・報告会

事業を実施する中で、担当者、関係者による年2回程度の評価報告会を開催し、外部助

言者を交えて事業の進行状況や内容の検討、企画の見直し等を行う。

## 6. 連絡協議会

同様の事業を展開する全国自治体担当者間の連絡協議会に参加し、活動や成果の共有をする。

## D. 考察

DOTSは元来RFPを含む短期化学療法が経済的に支弁不可能であった途上国において、この薬剤方式を無駄なく提供することを目指して、毎日の直接服薬確認（DOT, Directly Observed Therapy）の条件下でこれを用いて優れた成績が得られたことから、これを広く普及させるためにWHOやIUATLDによって練り上げられた戦略のパッケージである。つまり短期化学療法をDOTで効果的に用いるための条件を以下の5個と規定して、これをパッケージとしてDOTS（Directly Observed Treatment, Short course）と名付けたのである。①政府の強い関与、②来診する有症状者から塗抹陽性患者を発見、③すべての塗抹陽性患者に短期化学療法をDOTSで、④規則的な薬剤の供給体制、⑤合理的な治療のモニタリング（コホート分析）。これを先進国向けに翻訳して成功したのがニューヨークなど米国のいくつかの都市であった。これらの経験は先の5条件は以下のように解釈されよう。①政府の明確な意思のもとでの関与、②精度の高い結核診断、③確実な服薬指導、④患者に便利な受診体制、⑤コホート分析による治療評価。

日本ではかろうじて結核患者の治療に入院が広く用いられていることから治療成績は途上国ほど不良ではないとはいえ、社会経済弱者が患者に増加しつつあるなかで、今後は保

証されない。ゆえにDOTSのような強力な患者管理が必須である。

もっぱら私的医療体制下で結核治療が行われている日本では、7割の患者が公衆衛生期間で治療を受けている米国などとはちがって、DOTSの成果をすぐに期待することは難しいとしても、それなりの成功は見込まれている。日本のいくつかの地域における小規模な試行の経験から見て、成功の鍵は第一にWHOのいうように強い自治体の関与であり、それに支えられた福祉、公衆衛生それと医療施設の連携であろう。これがあれば、実際のやり方は現に見られているように、きわめて様々で柔軟なバリエーションが可能である。

その次の、より手強い問題は問題患者が集中していない地域、ホームレス的患者よりも多少恵まれた患者の治療の確保である。ここでは問題が見えにくいのが、このような地域、施設においても、DOTそのものではないにせよ、結核診療施設と保健所の連携によって規則的な治療継続の確保のために努力する余地は大きい。これに政府・行政の強い意思の下で取り組むことが日本のDOTS戦略の課題ということになる。

## E. 結論

全国大都市の特定地域で発生する結核患者では治療成功率はいずれも40～60%と不良である。このような地域の結核対策担当者の参加を得て、DOTS（面前服薬指導を核とする強力な治療管理体制）の利用可能性、要件等について検討した。そしてこのような検討に基づいて実施のための一般的な要綱案を製作した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

石川信克：結核の諸問題. 世界における日本の現状. 感染症学雑誌73 (臨増) : 58-59, 1999

石川信克：新興・再興感染症 結核の再興. 東京女子医科大学雑誌68 : 194-199, 1998

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生科学研究補助金（新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

免疫抑制宿主における結核発病防止のための化学予防の基準

分担研究者 山岸 文雄 国立療養所千葉東病院副院長

**研究要旨**

免疫抑制宿主のうち、どの疾患にどのような基準で結核発病防止のための化学予防を行うべきかについて検討を行った。結核発病防止対策は発病のリスクが最も高い集団から始められるべきであり、免疫抑制宿主のうち糖尿病は頻度が最も高く、糖尿病に対する対策が最も重要であり、糖尿病症例は結核発病の防止のための化学予防を行うべきであると考えられた。その対象としては、結核治療歴がないにもかかわらず胸部X線写真で治癒所見が認められた場合とする。

**A. 研究目的**

結核患者の発生が社会経済弱者と並んで医学的な免疫抑制状態にある者に集中している現在、これらの人々からの結核の発生を抑制することは現在の結核予防にもっとも効果的な方策となるはずである。そのためには化学予防を行うことが実際的であると思われるが、本研究はそのためのガイドライン作成の基礎として、免疫抑制宿主における結核のリスクとよそ憂くされる効果について検討することを目的とする。

**B. 研究方法**

結核を発病する免疫抑制宿主の代表としては、国立療養所化学療法研究会の報告では、糖尿病・悪性疾患・肝疾患・膠原病等をあげている<sup>2)</sup>。今回、これら免疫抑制宿主のうち、糖尿病、腎透析、膠原病、肺癌を取り上げ、化学予防を行うことの是非、および化学予防を行う場合、対象者設定基準、予防効果と副作用の評価方法などについて検討を行った。

**C. 研究結果**

1) 糖尿病

① 結核患者における糖尿病合併頻度

国立療養所化学療法研究会報告<sup>2)</sup>によると、結核患者における合併症として最も頻度の高いものは糖尿病である。最近の糖尿病合併頻度は国立療養所千葉東病院の入院症例からみると<sup>3)</sup>、1987年から98年までの12年間に肺結核患者4169名中、糖尿病合併例は588名(14.1%)であった。4年ごとの合併頻度では、1987年から90年は11.8%、91年から94年は14.5%、95年から98年は15.6%と、最近は合併頻度は増加傾向にあった。また男女別の糖尿病合併頻度は、男性では16.0%、女性では8.3%と、男性の糖尿病合併頻度は女性の約2倍であり、95年から98年では、男性では17.4%、女性では9.7%と最近は更に増加している。

② 糖尿病の結核発病に対する相対危険率

JR東日本中央健康管理所の報告では<sup>4)</sup>、職員約32,000人の事業所で糖尿病患者からの結

核発病率は0.24%、糖尿病でない職員からの結核発病率は0.03%であり、糖尿病の結核発病に対する相対危険率は5.7倍と高かった。同様に、結核予防会千葉県支部からの報告では<sup>5)</sup>、職員約9,000人の事業所で糖尿病患者からの結核発病率は0.13%、糖尿病でない職員からの結核発病率は0.02%であり、糖尿病の結核発病に対する相対危険率は5.6倍と高かった。

### ③ 糖尿病合併肺結核症例の過去の胸部X線所見

国立療養所千葉東病院の最近の入院症例からみると<sup>6)</sup>、78名の糖尿病合併肺結核症例のうち、初回治療例は71例、再治療例は7例であった。初回治療例の71例中、過去に撮影した胸部X線写真の入手が可能であった21名で検討を行ったところ、病変なし6名、治癒所見あり8名、活動性病変あり7名であった。治癒所見を認めた8名の症例は男性6名、女性2名で、53歳～76歳、平均62歳であった。活動性病変ありを除くと、治療歴がないにもかかわらず、14名中8名(57.1%)に治癒所見を認めており、これら8名は糖尿病を指摘されてから平均15年で肺結核を発病していた、したがってこれら8名の糖尿病患者は、糖尿病が発見された時に治癒所見が認められ、化学予防を行っていれば、結核発病を防止できた可能性が考えられた。

### ④ 糖尿病患者に対して化学予防を行うことの是非

肺結核患者における高頻度の糖尿病合併率、および糖尿病の結核発病に対する高い相対危険率から、糖尿病患者は、結核を発病するハイリスクグループのうち、最たるものであり、結核発病を防止するために化学予防を行う事は必要であると考えられた。

### ⑤ 化学予防を行う対象者

糖尿病患者は結核発病のハイリスクグルー

プではあるが、すべての糖尿病患者に化学予防を行うのでは対象が大きすぎ、現実にはそぐわない。また既治療例に対して化学予防を行っても無意味であり、結核の治療歴のない糖尿病患者に絞り込むべきである。そこで、糖尿病患者に行う化学予防の対象者は、前述の「糖尿病合併肺結核症例の過去の胸部X線所見」の検討より、結核治療歴がないにもかかわらず治癒所見が認められた場合に限る必要がある。

### ⑥ 化学予防の方法

糖尿病患者に対する化学予防は、初感染結核に対する通常の化学予防とは異なり、胸部X線写真で自然治癒した病変を有するものに対して再発防止のために行うものである。化学予防とはいっても、予防的意味合いよりも治療的な意味合いの方が強い。患者に対しても「再発防止のための治療を行う」との説明により、インフォームドコンセントを得るようにする。当面は、結核対策特別促進事業により行うが、その後この事業が軌道に乗れば将来的には、「糖尿病患者で結核の治療歴がなく胸部X線写真で治癒所見を認める場合には、INHによる6か月治療を公費負担により認める」ように結核予防法第34条に盛り込む必要があると思われる。なおINHの投与量は300mgとする。

### ⑦ 予防効果と副作用の評価方法

化学予防による効果の評価は、短期間では判断不可能なため、少なくとも10年間、可能であれば更に長期間の観察が必要である。そして「糖尿病患者で結核の治療歴がなく、胸部X線写真で治癒所見を認める者」を対象として無作為で化学予防を行う群と行わない群との2群に分け、毎年の結核発病者の調査を行う。なお発病した者に対しては、心ず排菌状況の調査を行う。

INHの副作用として問題になるのは末梢神経炎と肝機能障害である。糖尿病患者はもともと原疾患による末梢神経障害が生じやすいので、必ずビタミンB6の投与を行う。また、肝機能障害対策として、INH投与後、月一回、肝機能検査を行い、肝機能障害の出現頻度、およびその程度について調査を行う。なお、INHは結核症に対して保健適応になっており、もし副作用が出現した場合には、医薬品副作用救済制度により対応するものとする。

## 2) 腎透析

透析患者からどの程度結核患者が発生しているかを知るために、佐々木は<sup>7)</sup>全国の腎透析施設2,893施設にアンケート調査を行い、1,210施設(40.6%)から回答を得た。平成8年の透析患者163,960名中、71,411名を捕捉しており、220名の結核患者が発生していた。更にこの220名についてアンケートを行い、79名について回答を得た。この症例の年齢性別割合から直接法により標準化を行い、人口10万人あたりの罹患率を計算したところ、男性では88.4(同年全結核罹患率44.8)、女性では43.2(同23.2)とそれぞれ1.97倍、1.86倍であり、過去の報告に比較して低率であった。また肺結核罹患率については、男性52.2(同年全国肺結核罹患率39.0)、女性19.3%(同18.5)と、それぞれ1.34倍、1.04倍とさらに低率であった。この肺結核罹患率より、透析患者に対し、結核発病防止のための化学予防は不要と考えられた。

また腎透析患者全体に対する糖尿病性腎症の割合は21.6%であるのに対し、肺結核を発病した腎透析患者に対する糖尿病性腎症の割合は34.9%と、腎透析患者における結核発症における糖尿病の関与は大きかった。糖尿病性腎症の患者については、糖尿病の化学予防

の基準と同様に、陳旧性肺結核病変を認める症例に対し、結核発病防止のための化学予防を行うべきであると考えられる。

## 4) 膠原病

ステロイド剤の投与量と肺結核発病の間にはdose-dependentな関係があるとされており、プレドニゾロン換算で1日10mg以上で結核発症のリスクが増す<sup>8)</sup>といわれている。ステロイド剤を投与する代表的な疾患として膠原病を取り上げた。国立療養所千葉東病院に結核で入院した症例のうち、昭和63年からの10年間に慢性関節リウマチを除く膠原病症例は17例であった。このうち、ステロイド剤の投与された15例について、ステロイド剤投与からの期間、投与量などについて検討した<sup>9)</sup>ところ、ステロイド剤投与から1~5年に10例が結核を発病しており、結核発病時、12例がプレドニゾロン1日10mg以上であった。また15例中SLEは7例であり、5例の粟粒結核のうち4例はSLEであった。なお、INHの予防投与のなされていた症例は1例もなかった。

高林ら<sup>10)</sup>は、プレドニゾロン1日30mg以上の投与を行った自己免疫疾患患者のうち、INHの投与を行わなかった193例中6例(3.1%)に肺結核を認めたのに対し、予防投与を行った65例では肺結核は1例も認めなかったと報告している。以上より慢性関節リウマチを除く膠原病ではステロイド剤の投与を行う症例ではINHの投与が望ましいと考えられるが、膠原病患者における結核罹患率も判明しておらず、どのような基準を設けるべきかの決定は現段階では困難である。しかしプレドニゾロン換算で1日10mg以上で結核発症のリスクが増すとの報告があり、プレドニゾロン1日10mg以上の投与を長期間行う場合に



はINHの投与が望ましいと考えられた。

#### 5) 肺癌

担癌症例は肺結核発症のハイリスクグループである。このうち、特に肺癌について取り上げた。国立療養所千葉東病院の入院症例のうち、昭和63年からの10年間の肺癌合併肺結核症例は24例であった。このうち、肺結核の発症が予防可能かどうかを検討するため、肺癌治療が肺結核発症より先行した12例について検討を行った<sup>9)</sup>。

陳旧性肺結核の病変を認めるものは4例で、3例に肺結核の治療歴があった。このうち3例に対し、ステロイド剤の投与がなされていた。また放射線肺臓炎や脳転移に対して長期間のステロイド剤の投与がなされた症例は、この3例を含め6例であり、初期投与量はプレドニゾロンで30～60mgであった。肺癌先行例12例中6例にステロイド剤の長期投与がなされており、陳旧性肺結核病巣を肺癌治療前に認める症例はもちろん、認めない症例でも、ステロイド投与を長期間行う症例ではINHの投与が望ましいと考えられた。なお今回の症例はすべてプレドニゾロン換算で30mg以上であったが、膠原病症例と同様に、プレドニゾロン換算で10mg以上を長期間投与する場合には、INHの投与が望ましいと考えられた。

#### D. 考察

わが国の結核は、戦後の1950年頃から順調に減少を続けていたが、1980年頃より罹患率の減少速度が鈍化し、対前年比11%から3%の減少にとどまるようになった。また感染源として重要な塗抹陽性肺結核の罹患率はこの約10年、微増傾向にある。このような状況の中で、1997年には38年ぶりに新登録結核患者数は増加し、また43年ぶりに結核罹患率も

上昇した。結核は減少速度の鈍化どころか、増加に転じたのである。

一方、最近は人口の高齢化、医療技術や治療法の進歩、あるいは食生活・社会生活などの変化などにより、免疫抑制宿主は増えつつあると考えられている。それに伴い、肺結核患者に占める免疫抑制宿主の割合も増加が予想されている。

そして、最近の結核発病はハイリスクグループに集中する傾向があり<sup>1)</sup>身体的要因としては、免疫抑制宿主が重要であるとされている。最近の低蔓延化時代における罹患率減少速度の低迷した状況において、この結核発病のハイリスクグループとしての免疫抑制宿主に対し、なんらかの方策が求められている。すなわち、既感染者のなかで結核を発病しやすい者を選択し、対象を絞り込んだ化学予防が望まれている。そこで、本研究ではこれら免疫抑制宿主のうち、最近の日本においてどの疾患にどのような基準で結核発病防止のための化学予防を行うべきかについて検討を行ったものである。

#### E. 結論

免疫抑制宿主のうち、糖尿病・腎透析・膠原病・肺癌について、主に「再興感染症としての結核対策のあり方に関する総合的研究」(班長 森 亨)の研究班の成績から、結核発病の防止のための化学予防の適応について検討を行った。

- ① 免疫抑制宿主のうち糖尿病は頻度が最も高く、糖尿病に対する対策が最も重要であると考えられた。結核治療歴がないにもかかわらず胸部X線写真で治癒所見が認められた場合、糖尿病症例は結核発病の防止のための化学予防を行うべきであると考えられた。

- ② 全国のアンケート調査より、腎透析患者の肺結核罹患率は高率ではなく、腎透析患者における結核発病防止のための化学予防は必要ないと考えられた。
- ③ ステロイド剤の長期投与を行う、慢性関節リウマチを除く膠原病症例では、プレドニゾロン換算で10mg以上を投与中は、化学予防が望ましいと考えられた。
- ④ 肺癌の治療に際しステロイド剤の長期行う症例では、プレドニゾロン換算で10mg以上を投与中は、化学予防が望ましいと考えられた。

#### 文献

- 1) 山岸文雄：ハイリスクからの結核。結核、1990；65：667-669.
- 2) 螺良英郎：Compromised hostにおける肺結核－国療化研第30次B研究－。結核、1991；66：95-99.
- 3) 山岸文雄：肺結核患者における糖尿病合併頻度の検討。「再興感染症としての結核対策のあり方に関する総合的研究」(班長 森 亨)平成10年度報告書、印刷中。
- 4) 内山寛子：職域における糖尿病合併結核症の検討。「再興感染症としての結核対策のあり方に関する総合的研究」(班長 森 亨)平成9年度報告書、印刷中。
- 5) 鈴木公典、角南祐子：事業所における糖尿病合併結核症例の研究。「再興感染症としての結核対策のあり方に関する総合的研究」(班長 森 亨)平成9年度報告書、印刷中
- 6) 山岸文雄：糖尿病合併肺結核患者の肺結核診断前の管理状況。「再興感染症としての結核対策のあり方に関する総合的研究」(班長 森 亨)平成10年度報告書、印刷中。
- 7) 佐々木結花：透析患者からの結核発症－全国調査の結果から－。「再興感染症として

- の結核対策のあり方に関する総合的研究」(班長 森 亨)平成9年度報告書、印刷中
- 8) Millar JW et al: Tuberculosis in immunosuppressed patients, Lancet.1979; 2: 1176 - 1178.
- 9) 佐々木結花：免疫抑制宿主の肺結核発症の現状。「再興感染症としての結核対策のあり方に関する総合的研究」(班長 森 亨)平成10年度報告書、印刷中。
- 10) 高林克日巳、他：自己免疫疾患患者にみられる肺日和見感染の検討。日内会誌、1989；78：1293-1298.

#### F. 研究発表

- 1. 論文発表  
なし
- 2. 学会発表  
なし

#### G. 知的所有権の取得状況

- 1. 特許取得  
なし
- 2. 実用新案登録  
なし
- 3. その他  
なし

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

乳幼児へのBCG接種の効果の実施方法

分担研究者 高松 勇 大阪府立羽曳野病院小児科医長

**研究要旨**

今までに行われた先進的なBCG初回接種の取り組みを検討し、初回接種のあり方を分析した結果、大阪府の早期接種キャンペーンでは行政努力で0歳児接種率を約70%から90%に20%向上させることが可能であった。また、東京都におけるBCG針痕調査では、市町村別にみた針痕数の平均値は3個-16個に大きくばらつき、BCG初回接種の技術に市町村格差が存在していることを示した。さらに、尼崎市における初回接種のツベルクリン反応による技術評価では、技術評価の分析が接種体制の検討から接種技術改善に繋がることが示唆された。以上から、BCG初回接種のあり方では、生後3ヶ月からの乳児期早期接種を推進することが可能であり、そのための指標として0歳児接種率を算定し全国的に集計・把握すること、また、市町村の0歳児接種率の具体的目標値を設定することが必要である。初回接種の技術評価では、全国的に1歳半もしくは3歳児健診でBCG針痕数調査を実施し、さらに、任意の地域においてサンプリング調査として、BCG接種者に対して翌年ツ反による技術評価を実施することが必要である。

小児結核の特徴分析から小学校1年での学校検診の影響を検討した結果、当科症例の検討では、学校検診だけが小児結核の発見理由となる者の割合は、全症例の中で4%、小中学生年齢の患者の中で9%と小さかった。また、小児結核全国サーベイランス調査によると、肺結核患者804例の発見動機は、医療機関受診352例（43.8%）、家族検診216例（26.9%）、学校検診（16.2%）等であった。さらに、厚生省保健医療局エイズ結核感染症課による小児結核に関する実態調査報告によると、発見動機は、有症状受診46.2%、定期外検診33.8%、定期検診20.1%であった。総じて、小児結核の発見動機では学校検診の比重は少なく、有症状受診時の医療機関や家族検診等の接触者検診での発見の比重が大きかった。小児結核対策にとって、有症状受診時の医療機関診断精度の向上や家族検診等の接触者検診の徹底が効果的対策にとってより重要である。

**A. 研究目的**

BCG再接種に対する再評価の動きの中で、小学生のBCG再接種については公衆衛生審議会結核予防部会で検討されているが、小学

校でのBCG接種廃止には乳幼児期のBCG接種の評価や小学校入学時の結核検診のあり方が関係している。そこで、小学1年のBCG接種の廃止を検討するに当たり、押さえておか

なければならない初回 BCG 接種のあり方や小学校での学校検診が小児結核対策の中で占める影響などについて、当科症例や国内文献の分析から検討することを目的とした。

## B. 研究方法

1) 今までに行われた先進的な BCG 初回接種の取り組みを検討し、初回接種のあり方を分析した。

- ① 大阪府における初回 BCG の早期接種キャンペーン
  - ② 東京都における BCG 針痕調査
  - ③ 尼崎市における初回接種のツベルクリン反応による技術評価
- 2) 小児結核の特徴分析から、小学校1年での学校検診の影響を検討した。
- ④ 当科症例の検討
  - ⑤ 小児結核全国サーベイランス調査
  - ⑥ 小児結核に関する実態調査

## C. 研究結果

① 大阪府における初回 BCG の早期接種キャンペーン

このキャンペーンは、大阪において90年代に入り結核性髄膜炎が後を絶たず、また、乳幼児の死亡例が複数報告されており、小児結核低減化対策として大阪府、大阪市、堺市、東大阪市、大阪府医師会の5者が共同で1995年から取り組んだものである。大阪府下の新生児を扱う3000余の医療機関に啓発ポスターとチラシを配布したものである。実施前後における大阪府下のBCG 0歳児接種率は、1992年70.6%、1995年78.3%、1995年89.8%であった。キャンペーン開始2年で接種率は約20%上昇した。今回の大阪地区でのBCG早期接種キャンペーンの経験からは、行政努

力で0歳児接種率を約70%から90%に20%向上させることが可能であることを示した。

### ② 東京都における BCG 針痕調査

1991年、星野、前田らは、東京都内19保健所において、3歳児における東京都区市町村別にみた針痕数の平均値を検討したが、結果は2.7個-16.1個に大きくばらついた。これは、BCG初回接種の技術に市町村較差が存在していることを示した。

### ③ 尼崎市における初回接種のツベルクリン反応による技術評価

1988年、金田らは、兵庫県尼崎市内の4保健所2支所におけるBCG初回接種の技術評価を1歳半検診受診児を対象に直接ツベルクリン反応を用いて実施した。検診受診のために来所した児の中の316例(31.8%)が調査可能であった。結果は、平均発赤径 $10.7 \pm 5.9$  mm、平均針痕数 $9.3 \pm 5.2$  個であった。平均針痕数と平均発赤径、陽性率の間には強い相関関係を認めた。針痕数、発赤径の優れた保健所では技術の優れたスタッフが従事し、針痕数、発赤径の少ない保健所では接種体制やスタッフの技術に問題が存在したと報告しており、技術評価の分析が接種体制の検討から接種技術改善に繋がることが示唆された。

④ 当科症例の検討当科での発見動機の検討(対象は1985年-1998年の14年間、154例)では、発見動機は、有症状受診74例(48%)、家族検診51例(33%)、住民検診-自然陽転16例(10%)、学校検診10例(7%)、医療機関発見3例(2%)であった。さらに、学校検診が発見動機であった10例の詳細な検討では、うち4例は家族検診の漏れや化学予防の中断例であった、学校検診だけが発見動機で