

あった者は、小児結核全体の154例中6例(4%)のみであった、さらに、小中学生の結核患者64例中で6例(9%)であった。以上のように、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。このように、小児結核患者の発見動機からは、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が小児結核対策にとってより重点的比重が存在する。

⑤ 小児結核全国サーベイランス調査

大森らによる1994年-1996年の全国サーベイランス調査(対象は0-14歳の新登録患者)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%)、住民検診31例(3.9%)、その他71例(8.8%)であった。

⑥ 小児結核に関する実態調査

厚生省保健医療局エイズ結核感染症課により1989年-1990年に実施された小児結核に関する実態調査報告によると、2指定都市・11府県保健所から0-14歳の新登録患者234例が集計された。この数は、全国小児新登録結核患者の約11%であった。これらの症例の発見動機は、有症状受診46.2%、定期外検診33.8%、定期検診20.1%であった。とりわけ、定期検診発見患者の占める割合は、5-9歳で31.1%、10-14歳で14.7%であった。

D. 考察

BCG初回接種は、有効性が証明され、予防対象が重症の乳幼児結核症であり、BCG接種の中で最も重要である。一方、再接種については、有効性の証明がないこと、もし効果が

存在しても効果の影響は少ないと考えられること、再接種対象者の選択にツ反陰性者は適切でないこと等が考慮され、再接種に関して検討が必要な時期に来ている。また、再接種の比重が低下するにつれて、初回接種の重要性が高まり、初回接種の強化策が強く求められている。初回接種については、接種率と接種技術評価の検討が必要であると言われている。接種率は、通常4歳未満の接種率は集計されているが、0歳児の接種率は集計されていない。しかし、髄膜炎等の重症結核を防止するためには、生後3ヶ月からの乳児期早期接種を推進する必要がある。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・把握することが必要である。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。大阪地区でのBCG早期接種キャンペーンの経験では、行政努力で0歳児接種率を約70%から90%に20%向上させ維持することが可能であった。たとえば、市町村の0歳児接種率を90%と具体的目標値を設定することは0歳児接種率向上にとり効果的であると考えられる。BCGは適切な技術で接種されなければ効果は十分に期待できない。とりわけ経皮法接種では、強く管針で皮膚を押しえつけなければ効果は期待できない。そこで、接種後に局所反応やツ反で接種されたBCGが技術的に適切に実施されたかどうかを検討し、初回接種の技術評価を実施することが必要である。具体的には、全国的に1歳半もしくは3歳児健診でBCG針痕数調査を実施する必要がある。さらに、任意の地域においてサンプリング調査を実施し、BCG接種者に対して翌年ツ反による技術評価を実施し、ツ反成績を分析することが必要である。当科症例調査、小児結核全国サーベイランス調査、小児結核に関する実態調査からは、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が小児結核対策にとってより重要であることが分かる。医療機関診断の精度向上、接触者検診の改善が小児結核発見に重要であると考えられる。

E. 結論

先進的なBCG初回接種体制の強化への取り組みを検討した結果、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%向上させた。東京都におけるBCG針痕調査では、BCG初回接種の技術に市町村格差が存在していることが示された。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、技術評価が接種技術改善につながることを示唆された。

このように、生後3ヶ月からの乳児期の早期BCG接種の推進は可能であり、そのための指標として0歳児接種率を用いることが有用である。技術評価では、1歳半～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既接種者に翌年ツ反検査を行うことが必要である。

小学校1年での学校検診の効果について小児結核症例を分析したところ、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%にすぎない。また、全国サーベイランス調査によると、小児の肺結核患者の発見動機の内訳は、医療機関受診43.8%、家族検診26.9%、学校検診16.2%等であり、学校検診の寄与は比較的小さかった。

【参考文献】

1. 吉田留美、他：小児結核についての考察（第2報）－0歳児のBCG接種状況調査から。第51日本公衆衛生学会抄録集、948, 1992.
2. 星野齊之、前田秀雄他：乳幼児期BCG接種の接種時期とその技術的問題について。公衆衛生情報、29-321993
3. 金田治也：BCG初接種の技術評価。日本医事新報27-31. No.3787, 1996.
4. 高松 勇：小児結核の現状と治療。結核、74, 365－375, 1999
5. 大森正子、森亮：小児結核の最近の動向。小児内科、30, 583－588. 1998.
6. 厚生省エイズ結核感染症課：小児結核に関する実態調査報告。資料と展望、8, 39-56. 1994.

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

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

分担研究者 和田 雅子（財）結核予防会結核研究所第二研究部長

研究要旨

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（「適正医療」）について、とくに多剤耐性結核を含めひろく結核患者の診断・治療なども含め、その今後のあり方を検討する。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、主として文献レビューにもとづいて包括的に検討する。

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、これが真の「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・妥当性を検討した。

その結果として以下のような検査、治療が必要に応じて用いられるべきであると考えられた。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、アキュプローブ法、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。

A. 研究目的

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（第34にかかものは「適正医療」と呼ばれている）について、とくに多剤耐性結核を含めひろく結核患者の診断・治療なども含め、その今後のあり方を検討する。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も検討する。

B. 研究方法

主として内外の文献のレビューを行い、これをふまえて専門家パネルによる検討を行う。

C. 研究結果

1. 診断技術

1) 細菌学的検査¹⁾

① 酸菌塗抹検査：スクリーニングとして蛍光法、チールネールゼン法がある。蛍光法で陽性の場合には必ずチールネールゼン法で確認する。治療開始時には3日連続早朝に検査する。

② 培養法：小川法、寒天培地法、新しい培養法としてセプティチェック AFB, Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT)、MB/BacT Microbial Detection System, MB REDOX等の方法が開発されている。これらの検査法は小川法に比較すると検出感度が高く、短期間に結果が分かるなどの利点はあるが検査手技が繁雑である、費用がかさむなどの点で不利な点がある。現段階では塗抹陰性の菌量の少ない検体は液体培地を使った方法で培養し、菌量の多い検体は従来法で行うのが良い。

③ 同定法：ナイアシンテスト：結核菌群は陽性であるが一部の非結核性抗酸菌は陽性となることがあるので100%結核菌群と非結核性抗酸菌群と鑑別できない。従って現在では感受性の優れているアキュプロープ法で鑑別した方が良い。PNB培地培地増殖性：大部分の結核菌群はPNB培地には発育しない。大部分の非結核性抗酸菌は発育する。これもアキュプロープ法に代えるべき検査である。アキュプロープ法：抗酸菌のrRNA上の菌種特異的領域に相補的DNAをプローブとした抗酸菌迅速鑑別キットである。日本では*M. tuberculosis*、MACの鑑別用キットが入手出来る。DDHマイコバクテリア：全染色体を用いる方法で、DNA：DNAハイブリダイゼーションを行うことによって菌種を同定する方法。最初

からDDHマイコバクテリアを使用している施設もあるが、費用が高いため、アキュプロープで同定できない菌株のみに限定するべきである。

④ 薬剤感受性試験：接種する材料（直接法と間接法）：直接法は検体を直接薬剤感受性試験に用いる方法で、間接法は分離培養された菌から菌液を作り薬剤感受性試験を行う方法であり、検体の接種菌量が一定しない、非結核性抗酸菌の混入、前処理の影響を受けるために間接法が正確な結果が得られるので間接法で行うことが勧められる。結果の判定方法（比例方法と絶対濃度法）：比例法は薬剤含有培地に発育した菌数と薬剤非含有培地に発育した菌数の比で薬剤感受性を調べる方法で、数段階の菌数で接種を行う。絶対濃度法は対照培地で+++以上の菌が発育したときに特定濃度でのある程度以上の発育した場合には耐性と判定する方法である。使用する培地（固形培地・寒天培地・液体培地）：1997年4月結核病学会薬剤耐性検査検討委員会から提案された方法は小川培地を用いた比例法であるが、寒天培地、MGITシステムによる薬剤感受性試験の成績もBACTECや卵培地を用いた成績とよく相関することが報告されている。MGITをもちいた薬剤感受性試験のキットがBBL MGIT抗酸菌システムとして発売される予定である。薬剤の培地への吸着の問題や検査に要する日数などを考慮すると早期に寒天培地または液体培地への変換が望まれる。遺伝子の変異を検出することを利用した薬剤感受性試験：現在結核菌に種々の抗結核薬に耐性を付与している遺伝子の変異が報告されている。その変異した遺伝子を検出し薬剤耐性を調べる方法が研究されている。現在Rifampicinの耐性遺伝子を

検出する方法による薬剤感受性試験用のキットが作られ治験段階にある。将来的には臨床的に利用できる可能性もある。

- ⑤ 核酸増幅法を用いた結核菌迅速検出法²⁾: Polymerase Chain Reaction (PCR): AMPLICOR Mycobacteria は結核菌群、*M.avium*、*M.intracellulare* 検出同定のためのキットである。Mycobacteria Tuberculosis Direct Test (MTD): 結核菌のRNAを増幅し結核菌を検出する方法である。核酸増幅法を用いた結核菌の検出方法は検出感度も液体培地と同等であり、短期間に判定できるという利点もあるが、検査室内の汚染や検体間の汚染が問題となるので、検査者の技術の獲得と検査室の整備など汚染防止対策を十分にとって行うべきである。現在両キットが入手可能で健保適応となっているが、検体が喀痰の場合には塗抹陽性の場合のみ非結核性抗酸菌との鑑別が迅速にできることから臨床的に意味があると言える。また菌量が少ない肺外結核の診断には有用との報告もある。喀痰以外の検体に対する診断の有用性については今後の研究課題である。治療開始後は培養検査で陰性になった場合にも核酸増幅法で陽性となることがあるので経過観察には使用すべきでない。今後研究課題として治療に対する反応をみる、治療終了後の再発を早期に発見することが出来るかどうかが残されている。アメリカ合衆国のFDAは、塗抹陰性の検体では感度約50%、陽性的中率24~58%と低く塗抹陰性検体ではfalse positiveが高くなるので塗抹陰性例には核酸増幅法での結果より臨床的な他の所見を重視すべきであるとしており、治療開始前の塗抹陽性例にしか認めていない。しかし塗抹陰性培養陽性の半数は核酸増幅法で早

期に診断出来ると解釈出来る。偽陽性・偽陰性の問題があるので、塗抹陰性の場合核酸増幅法であっても他の臨床所見を重視し診断することが重要である。

2) X線学的検査:

胸部単純写真: 肺結核症の診断には必須。概ね月1回行う。菌陰性で他疾患の可能性もあるときは治療開始後1~2週間後に撮影すると鑑別診断に有用である。CR (Computed Radiography): X線写真の画像をComputerで処理し、データを保管できる。また条件を変化させることによって知りたい部位に焦点を合わせた画像処理が可能である。胸部断層写撮影: 肺結核症の診断特、活動性の判定、経過観察に有用。特に治療終了時に撮影しておく経過観察中の陰影の変化が起こったときに有用。しかしながら多くの医療機関では断層写真を省略し胸部CT撮影を行っている。胸部CT撮影³⁾: 解像力に優れているが、費用が高い、被ばくが大きいなどの難点があるが、鑑別診断のために有用である。経過観察には不要と考えられるが、治療開始時には有用。肺結核症では健保適応となっていないが、日常的に使用されている点を考慮し適正医療に含まれても良い検査である。MRI⁴⁾: 骨結核などの肺外結核の診断に有用。特殊な肺外結核には可。胸郭内では肺尖部、胸郭と横隔膜部に接した部位、大血管に接した部位の病変の描出には優れているのでそのような部位に異常陰性が見られた場合には診断上有用である。

3) 血清学的診断法

抗酸菌症の血清学的診断法は古くから試みられてきたが、臨床的に使用されている方法は現在まで見られていないが、1999年2月にコードファクターを主とする抗原を用いて

ELISA法による抗体の測定キットが発売された(デタミナーTBGL抗体)。未治療活動性肺結核の診断感度は約80%、塗抹陽性の活動性肺結核症では79%、塗抹陰性の肺結核症では50%の陽性率であった。非結核性抗酸菌症との鑑別は出来ないが、他疾患では6.5%が陽性であるのみであった⁵⁾。塗抹陰性肺結核の診断の有用性について今後研究されるべき課題である。その他にもLipoarabinomannanに対する抗体の検出に対する抗体の検出(MycoDot)による診断法が報告されている。成績は抗TBGL抗体の検出率と同様である。

4) 細菌学的検査に供される検体について

肺結核の場合には喀痰の検査が必須であるが、喀痰を喀出できない場合には胃液検査を行う。また気管支鏡検査は感染対策上鑑別診断が問題となった場合にのみ行う。胸膜炎の場合や併発した場合には胸腔穿刺を行い胸水も検査を行うべきである。また肺外結核の場合には経皮的穿刺による組織の生検も必要である。

5) 結核感染の診断法

結核感染を診断する唯一の方法はツベルクリン反応であるが、結核菌感染に特異的でない。つまりBCG接種や非結核性抗酸菌の感染でも陽性となる。また菌陽性の結核症でも著しい栄養障害の患者やHIV感染者、免疫抑制剤使用中の患者では陰性となる為に判断が困難な場合がある。BCG接種や非結核性抗酸菌感染と鑑別できる方法の開発が望まれる。現在QuantiFERON-TBがキットとして得られており、その有用性について検討中である。

2. 治療について

1) 入院治療

塗抹陽性で呼吸器症状を有するものについては入院治療が原則であるが、塗抹検査陰性

であっても重篤な症状のある肺外結核は入院の適応とする。結核は重症でないが精神障害、アルコール依存症、ホームレス、治療継続が困難な患者などは他に適切な医療機関がない場合には結核専門医療機関で入院加療すべきである。

2) 治療方法

治療歴の有無によって初回治療と再治療に分けられるが、初回治療は医療基準⁶⁾に示されているように①6~9HR、②6HRS (E) / 3~6HR、③2HRZS (E) / 4HR (E) から選択し使用する。再治療についてはできれば未使用の抗結核薬を3剤以上組み合わせて使用する、または治療歴から耐性がないと思われる薬剤を3剤以上組み合わせて使用する。以下にUSAで推奨されている治療法について示した。表に示したように米国では初回治療と再治療に分けないであくまでも薬剤感受性検査の結果を重視している。また治療期間についてはHIV陽性者ではHIV陰性者に比較すると長く治療することが勧められている。

3) 副腎皮質ホルモン剤の併用

結核性髄膜炎、結核性胸・腹膜炎、ARDS、治療開始後悪化等に有効と報告されて使用されているが、これらの有用性についての二重盲検法による治験は行われていない。副腎皮質ホルモン剤を併用する場合には副作用に注意し最小必要限度とすべきである。

4) 新しい抗結核薬としてのニューキノロン剤：

RFPが開発されてから30年以上強力な抗結核薬は開発されていないが近年ニューキノロン薬の抗結核菌作用がin vitroで証明され臨床応用されている。表に抗結核薬、リファマイシン、ニューキノロン薬のMIC、MBC/MICを示した。再治療例では2剤以上に耐性であることが少なくないので上記成績からも

抗結核薬としての効果も期待出来る。ニューキノロン剤の二重盲検法による臨床治験はないが、小規模の使用経験では有効性を示している。実際耐性結核症に臨床的に使用されていることとWHO、ATSなどが多剤耐性結核の治療に使用することを勧告していることから耐性結核に対すし、他の抗結核薬と組み合わせる積極的に使用すべき薬剤である。

5) リファマイシン系薬剤：

Rifabutine のMICはRifampicinよりも低い、血中CmaxとMICの比はRifampicinと同等であると報告されている。臨床治験では毎日投与方法でも間欠投与方法でもRifampicinと同様の成績であることが報告されている。またRifabutineはプロテアーゼ阻害剤との併用による抗ウイルス薬の代謝を高めることはないので併用可能であることからHIV感染者の結核治療にRifampicinの代りに使用するよう勧められている。Rifapentineは半減期が長いので間欠療法には有用であると言われているが臨床応用では維持期に週1回Isoniazidと併用した結果再発率が8.9%と高くまた最適投薬量が不明であるなど臨床応用に至るまでにまだ時間がかかりそうである。またNew rifamycinのKRM-1648のMICは0.012 μ g/mlで半減期が長いことが報告されている。臨床治験の成績はまだ発表されていない。Rifampicinに比較するとMICが低い、作用時間が長いなどの長所があるが、Rifampicin体同士には交差耐性があり、rifampicin耐性結核には無効である。

5) 合剤の使用：現在日本では単剤しか使用できないが、諸外国ではIsoniazid, Rifampicin, Pyrazinamideなどの合剤が使用されておりその生物学的活性も確かめられており、対費用効果の研究によると単剤よりも効果が優れていることが報告されているので

将来的に使用を検討すべきである。

6) 間欠治療法と直接監視下の薬剤投与方法について：合剤の使用と同様に日本ではまだ試みに行われているに過ぎないが、対費用効果の研究でもっとも対費用効果が高いことが報告されているので試みるべき方法である。直接監視下の投与と間欠療法が取り入れられると治療効果を下げることなく、入院期間を短縮できる可能性がある。

3) 治療中の薬剤の血中濃度測定：腎機能障害のある患者、肝機能障害のある患者に抗結核薬を投与する場合には副作用の発現を最小限度にするために薬剤の血中濃度測定が望ましい。またAIDS患者では薬剤の吸収不良の為に治療中に多剤耐性となった例が報告されている。また多剤耐性結核の治療においては最大限の効果を上げるために薬物濃度を測定し投与量を変更するなど工夫が必要とされる。特別な患者を治療する施設では薬剤の血中濃度を測定できることが望ましい。

6) 治療効果を判定するための検査

喀痰検査：治療開始後はおおむね月1回検査する。塗株検査、培養検査、培養陽性の場合には同定検査、薬剤感受性検査を行う。核酸増幅法による経過観察はまだ有用性は不明であるので行わない。**血沈**：現在の医療基準には治療効果判定のために血沈を検査することが進められているが、血沈は必ずしも結核の治療効果判定には有用でないで行わなくても良い検査である。**胸部X線撮影**：肺結核症の場合には陰影の改善を見るために必要であるが、組織学的修復は遅れるのでX線陰影によって治療期間を延期すべきではない。また治療中に一時的に陰影が悪化する場合もあるので真の悪化（薬剤の効果がないばあい起こる）と鑑別し、いたずらに治療薬剤を変更しないことが重要。

5) 治療中の副作用のモニタについて

治療開始前と開始後は副作用のモニタが必要である。肝機能検査：治療開始前と開始後には必要である。またHCV抗体陽性例は結核薬による肝機能障害の頻度が高いことから報告されているので、HCV抗体検査も必要である。またPyrazinamideが併用されている場合には2週に1回の肝機能検査が望まれる。末梢血液検査：RFPによる血小板減少症や好酸球増多症のチェックの為に必要。おおむね月1回程度。聴力検査：アミノグリコシド系の薬剤を使用する場合には治療開始前と開始後検査。開始後は月に1回程度。視力、視野検査：治療開始前と開始後検査。開始後はおおむね月1回程度。腎機能検査：腎機能が低下していると疑われる患者に対し腎機能障害のある薬剤の投与は避けるべきであるが、他に使用する薬剤がないような耐性結核患者では定期的に腎機能検査を行うべきである。HIV抗体検査：HIV感染の有無で治療期間が異なることと予後が異なるのでHIV感染が疑われる場合にはHIV抗体検査を行うべきである。

6) 治療終了後の経過観察：

現行では塗抹陽性の患者は治療終了後2年間、塗抹陰性は1年間再発の有無をみるために経過観察するようになっているが、治療完了した中からの再発率は3%以下と低いので治療終了後の観察は不要である。むしろ治療中断を防ぐことに重きをおくことが重要である。

7) 慢性呼吸不全の発見と管理

結核症が重症で発見された場合には慢性呼吸不全に陥ることがあるので重症肺結核症の患者は治療終了後も定期的に観察し、慢性呼吸不全の有無をチェックし、慢性呼吸不全を発症し、在宅酸素療法の適応があれば速やか

に対処すべきである。

参考文献

1. 阿部千代治：抗酸菌の検査。結核予防会、東京、1997.
2. Am J Respir Crit Care Med ; 155 : 1804-1814, 1997
3. Lee KS, Im JG : CT in adults with tuberculosis of the chest: characteristic findings and role in management. AJR 1995 ; 164 : 1361-1367
4. Gamusu G, Sostman D: Magnetic resonance imaging of thorax. Am Rev Respir Dis 1989 ; 139 : 254-274
5. 和田雅子・阿部千代治・河野弘明・他：TBGLによる肺結核症の血清診断。日本胸部疾患学会雑誌 1997 ; 35 : 43-48
6. 厚生省保健医療局エイズ結核感染症課 監修：結核医療の基準とその解説。結核予防会、東京、1996 ; 146-149
7. Iseman MD : Treatment of Multi- drug-resistant Tuberculosis. N Eng J Med 1993; 329 : 784-791
8. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT et al : Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Eng J Med 1991 ; 324 : 1644-1650.

D. 考察

日本の結核医療は公費負担制度と医療の基準にもとづく診査制度によってきわめて先進的に「証拠に基づく医療」を提供する体制が整えられているとみられていた。しかし治療も含めて必ずしもそれがその通りになっただけなことは入院期間、治療期間などからもこれまで徐々に明らかにされていたところである

が、今回の検討でそのほかの様々な面で世界的標準にもとる面のあることが知られた。

ここで述べられた医療内容の採用は一見医療費の高騰を招く様に見え、乱用されれば確かにそうであろうが、適切に運用されれば、患者 QOL の改善と共に医療費の節減にもつなげ得るものと考えられる。たとえば迅速な菌検出技術や薬剤感受性検査の利用による治療成功率の向上、これによる入院期間の短縮、治療期間の短縮などである。さらにこれによる間接的な社会的経費の節約も期待できるはずである。

E. 結論

日本の結核医療は現在の技術を十分活かしたものとは言い難い。仮名 jQOL の改善のため、またその適切な運用によって医療費や関連結核対策の経費を軽減するため、以下ののような検査、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。

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

表 1. Gen-Probe MTD と Roche AMPLICOR M. tuberculosis Test の性能

Data Reviewed by FDA			
	Overall (%)	Smear-positive (%)	Smear-negative (%)
Sensitivity	77/80	95/96	48/53
Specificity	96/99	100	96/99
PPV	57/85	100	24/58
NPV	99	86/90	99

(Am J Respir Crit Care Med; 155:1804-1814, 1997)

表 2. 米国で推奨されている治療法⁷⁾⁸⁾(New Engl J Med 1993;328:1465)

薬剤耐性の疑い				
あり		なし		
INH+RFP+PZA+EB		INH+RFP+PZA		
感受性試験の結果耐性 (以下の薬剤に耐性)				感受性試験の結果全剤感受性
少なくとも INH+RFP	INH	RFP		
感受性薬剤を少なくとも 3 剤併用	RFP+EB±PZA	INH+EB+PZA		2HRZ/4HR
治療期間				
HIV-	菌陰性化後 2 年間	12 ヶ月	18-24 ヶ月	6 ヶ月
HIV+	菌陰性化後 2 年間	18 ヶ月あるいは菌陰性化後 12 ヶ月のどちらか長い方	18-24 ヶ月あるいは菌陰性化後 12 ヶ月のどちらか長い方	9 ヶ月あるいは菌陰性化後 6 ヶ月のどちらか長い方

(Barnes et al., the Public Health Service Engl, and Davidson and Le.)

表 3. 主要薬剤の MIC、MBC/MIC

	MIC	MBC/MIC		MIC	MBC/MIC
Isoniazid	0.025-0.05	1	Rifampicin	0.12-0.25	1-4
Rifabutin	0.03-0.06	1-4	Rifampentine	0.01-0.06	1-4
Pyrazinamide*	6.2-60.0	-	Streptomycin	0.5-3.0	1-4
Amikacin	0.5-3.0	14	Kanamycin	0.5-6.0	1-4
Ethambutol	1.0-4.0	8	Ethionamide	1.2-16.0	2-4
PAS	0.6-2.5	-	Ofloxacin	0.1-2.0	2-4
Ciprofloxacin	0.1-2.0	2-4	Sparfloxacin	0.2	1-2
Levofloxacin	0.25-1.0	1-2	Clarithromycin**	8.0-32.0	?

* :pH5.6 (Heifets LB: Sem Respir Inf;9:96)

** :pH7.4

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

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

分担研究者 坂谷 光則 国立療養所近畿中央病院副院長

研究要旨

BCG接種対象者を選別するためのツベルクリン反応検査結果は、2段階法で実施すると、1回目の陰性者でもその大部分が2回目には陽性と判定され、真の陰性者の比率は、1回法の結果を根拠にして従来言われている比率（約30%）よりは低率（約10%）であることが明らかとなった。

A. 研究目的

新親採用看護婦および新入看護学生を対象とし、結核院内感染に対応するために、看護婦（および看護学生）にBCG接種を含む健康管理を行うことの効果について、無作為対照研究を行う。

B. 研究方法

研究協力病院・療養所と付属看護学校において、新規採用若年看護婦および新入看護学生を対象として、ツベルクリン反応検査を2段階法で実施する。結果が陰性の者を無作為に2群に振り分け、BCG接種群に属する者にものみBCGを管針法で接種し、全対象者の健康状態、特に結核感染発病について追跡調査することにより、両群での結核発病率に差異があるかどうかを検討する。BCG接種者・非接種者にかかわらず、対象者にはその後毎年ツベルクリン反応検査を実施し、その経過を追跡する。追跡期間は、5年間あるいは対象者が26才になるまでのどちらか長い方とし、BCG非接種者がツベルクリン反応検査結果で結核

菌感染があったものと判断された場合には発病予防内服など適切な対処をする。対象者には各施設の定期健康診断を必ず受診させると共に、異常を自覚した場合には速やかに健康管理医に届け出て、発病は早期に発見されるようにする。この研究の実施にあたっては、全ての参加施設で倫理委員会の承認を必要とし、インフォームドコンセントにより文書で承諾を得た者のみを対象者とする。

C. 研究結果

研究協力施設は、下記の25施設である。大阪大学附属病院・大阪府立羽曳野病院・結核予防会寝屋川病院・国立大阪病院・国立京都病院・国立神戸病院・国立奈良病院・国立南和歌山病院・国立姫路病院・国立舞鶴病院・国立八日市病院・国立療養所刀根山病院・国立療養所南京都病院・国立療養所宇多野病院・国立療養所比良病院・国立療養所西奈良病院・国立療養所北潟病院・国立療養所青野原病院・国立療養所兵庫中央病院・国立療養所和歌山病院・国立療養所千石荘病院・国立療

養所紫香楽病院・国立療養所福井病院・国立療養所松籟荘病院・国立療養所近畿中央病院
新規採用若年看護職員および看護学校新入生を対象とする研究であり、殆どの施設においては、研究の本実施は平成11年度であり、平成10度には各施設の状況に応じて予備的な検討を行った。

松籟荘病院においては、新採用看護職員10名を対象にツベルクリン反応検査を実施した。うち1名が1回目の結果および2回目の結果も陰性の判定であった。乱数表使用による振り分けでBCG非接種者と決定された。なお強陽性は7名(70%)である。

大阪大学附属病院では、新規採用の若年看護婦51名を対象にツベルクリン反応検査を実施した。1回目の結果は、13名(25.5%)が陰性と判定されたが、うち10名は2回目の結果が陽性であり、3名(5.9%)のみが最終的に陰性と判定された。うち2名がBCG接種の対象者と決定された。その他、強陽性は28名(54.9%)であった。

近畿中央病院では看護学生の2年生および3年生にツベルクリン反応を実施した。1回目および2回目の結果は、反応の平均値が2年生(46名)では1回目 $12.7 \pm 0.9\text{mm}$ 、2回目 $19.3 \pm 1.6\text{mm}$ 、3年生(46名)では1回目 $19.9 \pm 4.5\text{mm}$ 、2回目は $21.6 \pm 1.6\text{mm}$ で絶対値では3年生の方が反応が強く、2回の差は2年生で有意であった。1回目に陰性であった者(2年生9名、3年生6名)の大部分(2年生8名、3年生5名)は2回目には陽性となり、最終的に陰性と判定されたのは各学年で1名ずつであった。なお、強陽性は両学年ともに13名(28.3%)であった。

D. 考察

大学附属病院を含め研究協力施設が25施設

の多数にのぼった。これは本邦における医療機関での結核発病看護職員数が近年増加傾向にあること、各施設において危機意識と対策の必要性が高まってきていることの現れと考えられる。

本邦における若年者での結核発病者増加傾向には、それらの世代では抗結核菌免疫のない者の比率が過去に比べて高くなってきていることが、その理由の1つに挙げられている。新規採用看護職員あるいは看護学校新入生のツベルクリン陰性者の比率について詳しく調査された資料はないが、今国の研究協力施設においても、従来から、職員採用時あるいは看護学校入学時にツベルクリン反応検査を実施しているのは約半数の施設に過ぎない。また、実施施設においても、その方法は1回法であった。それらの施設からの報告によれば、看護学校新入生での陰性者比率は約30%とされている。例えば、国立療養所刀根山病院におけるそれは、平成5年の新入生では48名中9名(18.7%)であり、以後の各年において、14.3%、26.0%、38.0%、48.0%で平成10年度新入生では40.8%となっている。

今回実施の2回法によると、大阪大学附属病院の新採用者51名では、1回目はたしかに13名(25.5%)と相当な比率であったが、2回目実施の結果3名(5.9%)に減少した。近畿中央病院の看護学生2年生と3年生における2回法の結果では、1回目の結果で陰性者がそれぞれ9名(19.6%)および6名(13.0%)であったのが、2回目にはそれぞれ1名(2%)ずつに減っている。この2学年でツベルクリン反応の測定値を比較すると、3年生が2年生に比べて大きい傾向を認めるがこれは、3年生のみ既に病棟実習を半年間経験してきていることと無関係ではないと思われる。また、強陽性者の比率は、学生では2学年共に28.3%、

大阪大学病院の新採用者では54.9%、松籟荘病院での新採用者では70%と高率であることに注目すべきであろう。今回の研究では、若年者でツベルクリン反応陰性者が増加しており、それらの看護職員に対する結核感染発病予防措置の1つとしてのBCG接種の有効性を検定するのであるが、結核を発病するのは、これら陰性者で高率であるかどうかは未だ不明である。一方では、ツベルクリン反応陽性職員からの発病者も少なくないことは知られている。対象者での強陽性者比率が高いことから、経歴上これらの対象者、特に新規採用看護職員は既に高率に結核菌の暴露を受けており、保菌者の比率も高いことが推測される。以後の勤務の間に、過労など条件が整えば発病する場合があります、このような経過で発病する職員の方が新採用時に陰性の発病者(職員となった後に感染する)より多いかも知れない。

看護職員の結核発病予防対策は、採用時ツベルクリン反応陰性者および陽性者共に、その後の効応は異なるものの、同様に発病の危険性はあるものと考えて、対処する必要があると考えられる。

ツベルクリン反応陰性者では、職場での結核菌感染の危険性が高いため、BCG接種の対象とならなかった場合には結核患者特に多剤耐性菌結核患者との接触は避けること、毎年のツベルクリン反応を含む健康診断は必ず受診し、陽転した場合には予防内服など発病予防措置が必要となる。なお、これらの陰性者の中には低率ながらツベルクリン反応難陽転者が含まれていると考えられる。

今回の予備検討の結果、ツベルクリン反応検査は、2段階法で実施すべきことが、明らかとなった。1回目の検査で陰性者と判定された者の中には、過去のツベルクリン反応検査

から長期間経っているため、偽陰性となる者が含まれており、1回目の検査がブースター効果となって、真の結果である陽性反応が2回目の結果で明らかとなったと考えられる。従って、従来の報告による、最近の新規採用若年看護職員でのツベルクリン反応陰性者の比率が約30%程度に増加しているとする推計は、実勢より高率であると思われる、2段階法を採用すれば、約10%程度となるものと思われる。

E. 結論

- 1) 近畿地区25施設において、新規採用看護職員および看護学校新入生を対象とした、ツベルクリン反応検査の検討およびその陰性者に対するBCG接種の結核発病予防効果に関する無作為対照研究を開始した。
- 2) ツベルクリン反応検査を2段階法で実施した3施設における結果は、1回目陰性の比率がそれぞれ51名中25.5%、46名中19.6%、10名中10%であったものが2回目には5.9%、2%および10%となった。ツベルクリン反応検査結果を正確なものとするためには、2段階法で実施するのがよいと思われる。
- 3) ツベルクリン反応検査で強陽性と判定された対象者の比率は、上記3施設において、それぞれ54.9%、28.3%、70%と高率であった。

陽性者の中には、既に結核菌の感染を受けて、保菌者となっている者も相当数含まれているものと考えられるので、職員からの結核発病を予防する対策は、これら陽性者を含む全対象者に対して実施されるべきであろう。

- 4) 2段階法によるツベルクリン反応検査陰性と判定された対象者は、乱数表による無

作為振り分けを行い、該当者にはBCGワクチンを管針法によって接種した。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

看護学生での2段階法によるツベルクリン反応検査結果の解析. 坂谷光則、岡田全司.
大阪結核研究会、1990, 5月7日

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

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

下内昭, 須知雅史, 吉山崇, 石川信克: イエメンの結核対策協力における成功の要因. 結核 74: 282, 1999

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広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