

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

再興感染症としての結核の結核対策のあり方に関する総合的研究

主任研究者 森 亨 財団法人結核予防会結核研究所長

研究要旨

近年おもわしくない動向を見せている我が国の結核問題に対するより合理的な対策を策定するための基礎的知見を得るために本研究を行った。その研究の焦点は高齢者、免疫抑制宿主（医学的弱者）、社会経済弱者に設定した。そこで本課題は①免疫抑制宿主における結核発病の防止に関する研究、②大都市特定地域の結核問題への対応に関する研究、③特別養護老人ホームにおける施設内結核感染予防対策および発病実態に関する研究、⑤薬剤耐性・長期入院結核患者に関する研究、を分担課題として設定した。さらに対策の推進に重要な役割を果たす医療関係者の技術確保（分担課題⑥医学生・看護学生のための結核教育に関する研究）、およびあるべき対策体系（同④今後の結核対策制度のあり方に関する研究）についても検討することとした。

高齢者（とくに80歳以上）、医学的弱者（とくに糖尿病が重要）、大都市を中心とする社会経済弱者への結核発生の集中化に対して、発生防止、早期発見、確実な治療の各面からの対策の強化が今後の課題であり、そのための具体的な方策を提案した。成人ハイリスク個人に対する化学予防の導入と健康管理体制・施設内二次感染防止体制の強化、大都市生活困窮者に対するDOTSの導入・普及がその核である。結核患者の治療については、結核以外の医学的問題を持った患者に対する総合的な医療の提供が重要な課題となっている。とくに入院治療の場でこれをどのように実現するか、は近年の病床の効率的な利用への課題と併せて重要な課題である。これらの施策が円滑に実行あるものとして実施されるためには、人権の尊重のような国民に受け入れられやすい制度を確立する必要がある。

分担研究者氏名

本課題は①～⑥のように分け、それぞれを以下のように分担して研究を行った。

- ① 免疫抑制宿主における結核発病の防止に関する研究：山岸文雄 国立療養所千葉東病院副院長
- ② 大都市特定地域の結核問題への対応に関する研究：高鳥毛敏雄 大阪大学大学院医

学系研究科 助手

- ③ 特別養護老人ホームにおける施設内結核感染予防対策および発病実態に関する研究：宍戸真司 国立療養所松江病院 第一呼吸器科医長
- ④ 今後の結核対策制度のあり方に関する研究：山下武子 財団法人結核予防会結核研究所対策支援部長

- ⑤ 薬剤耐性・長期入院結核患者に関する研究：青柳昭雄 結核療法研究協議会委員長
- ⑥ 医学生・看護学生のための結核教育に関する研究：近藤有好 日本結核病学会理事長

A. 研究目的

罹患率の低下傾向の鈍化から逆転上昇に転じつつある結核へのより合理的な対策を策定するための基礎となる知見を得るために本研究を進めてきたが、その焦点は高齢者、免疫抑制宿主（医学的弱者）、社会経済弱者にある。これらの焦点の問題点を明らかにし、そこでの対策のあり方を検討することが本研究の最も重要な目的である（上記分担課題の①、②、③、⑤に対応）。これに付随して、本年度は対策の推進に重要な役割を果たす医療関係者の技術確保（分担課題⑥）、およびあるべき対策体系（同④）についても検討することとした。

B. 研究方法

- ① 免疫抑制宿主：国療千葉東病院の入院患者について、糖尿病合併結核患者中の治療成績、さらに治療終了後の再発について臨床疫学的な観察を行った。
- ② 大都市問題：東京（都、台東区、新宿区）、横浜、川崎、名古屋、大阪、神戸の保健所等の行政サービス担当者を研究協力者として主として登録患者情報を中心に分析を行った。大阪については患者菌株に対するRFLP分析による分子疫学的検討を行った。
- ③ 老人等施設：全国の施設に対する郵送式質問紙法による予防体制および入居者および職員からの結核発生に関する実態調査を行った。
- ④ 対策制度のあり方：法律学専門家を交え

て今後の結核予防制度に関する日本および米国等との比較検討を行った。

- ⑤ 長期入院患者等：結核療法研究協議会参加施設に1993年時点で1年以上入院していた患者の6年後の追跡を施設（主治医）に対する質問紙調査で行った。
- ⑥ 結核教育：結核病学会の有識者を研究協力者としてワークショップを行い、医学教育上の問題点を検討し、対応する教材を制作した。

C. 研究結果

- ① 免疫抑制宿主：一部に糖尿病合併結核患者ではPZAを含む治療は、通常の患者よりも成績が悪いとされるが、本研究の結果から見ると治療開始後2ヶ月後までの菌陰性化率、治療終了後2年間再発率のいずれからみてもそのようなことは見られなかった。さらにこれとリファンピシンやエタンブトールなどの体重と投与量の適正関係なども含め今後更に検討する必要がある。
- ② 大都市問題：「感染・発病」に関しては健康管理の機会に恵まれない職業・社会階層としての特定階層の問題が大きいこと、また「治療・患者管理」については結核病床の配置を含め医療供給体制が脆弱化していることが特定階層患者の治療中断や自己退院などの問題への対応を困難にしていることが明らかになった。研究協力者のいくつかの地域ではDOTSが導入され始めたが、DOTSは日本の都市でも可能であり、有効であることが確認された。これに基づいて「日本版21世紀型DOTS戦略」の要綱が提案された。分子疫学的検討から見ると、暫定的ながら特定地域でのクラスター形成（集団感染など最近の感染による発病を反映するとされる）は低蔓延地域と比して決し

て高くない。これから特定市域の高蔓延の原因は感染よりも発病・再発が高頻度、治療の不成功であることによる可能性が大きい。

- ③ 老人施設：全国 607 施設から質問紙への回答を得た。主な所見は、結核予防のためのマニュアル整備 28%、1 部屋以上独立空調の部屋をもっている 46%、職員採用時のツベルクリン反応の問診 12% など、予防体制は全般的にかなりないがしろであり、早急な改善が望まれる。
 - ④ 新たな対策制度：検討の結論は以下のとおり。「現行結核予防法は、結核の医療・予防のみならず福祉的な面、普及啓発までを包括するかなり整備された体系をもっているといえる。しかしすでに 50 年前に成立した法制度として結核予防の新たな理念に照らして再検討することが必要である。とくに人権への配慮や対策の実効性確保の両面から制度の確立を重点的に検討すべきである。」
 - ⑤ 長期入院患者：1 年以上入院していた患者 355 人中、24 施設 204 人 (68%) の 6 年間の状況が明らかになった。このうち 10% が入院継続、60% が死亡 (うち 78% が結核死) していた前回調査時に排菌していた者では 71% が死亡しており、予後は極めて不良である。
- ⑥ 結核教育：効果的と思われる媒体 (ビデオ) が完成した。研究課題全体を総括してみると、日本の今後の結核対策は、免疫抑制宿主に対する化学予防のよう個別的な対応、大都市の社会経済弱者に対する DOTS のような包括的な接近とより明確な行政関与がますます重要になろう。その中で医療や福祉サービス供給体制、医学教育も検討されるべきである。新しい予防制度はそのような効果的な対策実施を保証

すべきものであるべきである。

- ⑥ 結核教育：ビデオ教材「いま学ぶ結核の基礎知識」「いま学ぶ社会の中の結核」として全国の大学医部、主要看護婦養成機関に無料配布され、好意的な反響を得た。

D. 考察

- ① 免疫抑制宿主：とくに高齢者、糖尿病の発病予防に関しては、積極的な発病予防策を行う必要がある。この研究結果にもとづいて、結核対策特別促進事業の勸奨事業として、「結核発病高危険群対策」(化学予防と早期発見)の要綱の基礎として活用された。今後もさらに臨床一般に活かされると考えられる。
- ② 大都市問題：①と同様、結核対策特別促進事業の勸奨事業としての「日本版 21 世紀型 DOTS 事業」の要綱の基礎として活用された。いくつかの大都市 (新宿、川崎、横浜、神戸、大阪等) で実践されあるいは計画されている DOTS 事業はこの研究班研究協力者が主体となっており、研究成果が還元されている。RFLP 分析による感染伝播機序の解明については、所見の蓄積を待つて次年度以降に本格的な分析を行う。
- ③ 老人施設：これらの施設の結核対策とその経験は施設外の高齢者への対応にも影響すると考えられる。研究結果は平成 11 年に並行して行われた緊急研究班研究の産物として公表された「結核院内 (施設内) 集団感染予防の手引き」の重要な基礎となった。
- ④ あらたな対策制度：今年度とくに扱った「人権」にかかる問題とともに、保健所機能に関する問題が重要な検討課題として残された。
- ⑤ 長期入院患者：今後の結核病床の運営 (地理的な配置、分散型 / 集中型の使い分

け、入退院基準など)のあり方を検討する重要な基礎となる。

- ⑥ 結核教育：残された課題はこのような媒体を実際に以下に活用させるか、そのための関係者の動機付けをどのように確保し、高めるかであろう。

E. 結論

高齢者、医学的弱者、社会経済弱者への結核発生の集中化に対して、発生防止、早期発見、確実な治療のあらゆる面からの対策の強化が今後の課題であり、そのための具体的な方策の手がかりが本研究から提案された。つまり成人ハイリスク個人に対する化学予防の導入と健康管理体制と二次感染防止体制の強化、それにDOTSの導入と普及とである。患者の治療については、結核以外の問題を持った者に対する全人的なケアが重要になりつつあり、これをどのように実現するかは特に入院治療に関して重要な課題となる。これらの施策が円滑に実行あるものとして実施されるためには、人権の尊重のような国民に受け入れられやすい制度を確立する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

森 亨：日本におけるHIV感染結核の実態。

感染症 29(1): 26-34, 1999

森 亨：多剤耐性結核感染症。日本臨床(別冊)領域別症候群シリーズ 23: 192-194, 1999.

工藤翔二、森 亨、山岸文雄、成田亘啓：今、結核を考える。日本医師会雑誌 121(3): 321-335, 1999.

森 亨：日本における結核の現状。臨床科学 35(3): 275-281, 1999.

森 亨、佐々木結花、阿彦忠之：結核を巡

る臨床と公衆衛生の接点。Medico 30(4): 13257-13271, 1999.

穴戸真司・森 亨：わが国の院内感染予防対策の現状と課題。結核 74: 405-411, 1999.

森 亨：最近の結核の実態。臨床検査 435: 491-498, 1999.

吉山 崇・森 亨：抗結核薬の副作用。レスピレーション 18(5): 499-504, 1999.

森 亨：結核予防対策。臨床と微生物 26(3):291-296, 1999.

森 亨：日本におけるHIV感染抗酸菌省の実態。インフェクションコントロール 18(7): 714-718, 1999.

森 亨：結核症の現況。感染と抗菌薬 20: 123-127, 1999.

森 亨：わが国における結核の現状と対策。医学の歩み 189(11): 869-872, 1999

森 亨：結核—最近の動向から新しい治療法まで。総合臨床 48(6): 1594-1598, 1999.

森 亨：結核を予防するには。Medical Digest 48: 10-15, 1999.

森 亨：結核予防—BCG接種。予防接種。現状と将来展望。ラジオたんぱ「メディカルダイジェスト」放送内容集。1999.8.30, pp10-11, 1999.

森 亨：BCG接種と化学予防。小児看護 22(10): 1457-1461, 1999.

森 亨：結核の今日的課題。Mebio 16(11): 12-19, 1999.

森 亨：日本の結核問題と対策の課題。診断と治療 87(10): 1804-1808, 1999.

森 亨：結核逆転上昇とプライマリケア。JIM 9(10): 929-933, 1999.

中島由槻・森 亨：結核に対する院内感染の予防と対策。病院 58(10): 971-978, 1999.

森 亨：結核の再興—その原因と対策—。3(21): 19-22, 1999.

森 亨：猛威をふるう結核－現状とその背景，看護展望 24(12): 1354-1360, 1999.

吉山 崇・森 亨：結核 Medical Practice 16(11): 1827-1830, 1999.

森 亨：結核，感染症の診断・治療ガイドライン，日本医師会雑誌臨時増刊 122(10): 268-273, 1999.

森 亨：BCG再接種のあり方，小児科診療 62(12): 2046-2052, 1999.

森 亨：結核菌の速診断，小児科 40(12): 155-1552, 1999.

森 亨：結核と学校保健，学校保健研究 41(4): 284-290, 1999.

森 亨：結核－診断と治療の動向と課題，SRL宝函 23(3): 136-139, 1999

森 亨：DOTS，生活教育 44(1): 46-47, 2000.

森 亨：日本における結核症の現状と問題点，日本保険医学会誌 97: 3-14, 1999.

森 亨：結核の動向：結核緊急事態宣言，臨床医 26(1):5-8, 2000

2. 学会発表

森 亨：再興感染症としての結核，第33回日本成人病学会（東京），教育講演4，1999.

森 亨：結核スクリーニングの評価，第25回日本医学会総会（東京），シンポジウム「スクリーニング」，1999.

森 亨：我が国における結核の現状と課題，第25回日本医学会総会（東京），教育講演，1999.

森 亨：日本における結核症の現状と問題点，第96回日本保険医学定時総会（東京）特別講演，1999.

森 亨：日本の結核はなぜ減らないか，第22回プライマリーケア学会総会（筑波）教育講演，1999.

Mori, T: Future possibilities of Molecular Epidemiology in Tuberculosis (in: Symposium "Molecular methods in the epidemiology of tuberculosis) 30th IUATLD World Conference on Lung Health. Madrid, Spain, 1999.

森 亨：結核の今日的課題（教育講演），第48回感染症学会東日本治療会総会・第46回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会（東京）1999.

森 亨：－結核対策－（シンポジウム：国際保健における地域保健の推進），第48回日本公衆衛生学会総会（別府），1999.

森 亨：結核の現状と対策の課題，第100回日本結核病学会東北地方会特別講演（弘前）2000

G. 知的所有権の取得

1. 特許取得、

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ 分担研究報告書

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

免疫抑制宿主における結核発病の防止方策

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

結核を発病した免疫抑制宿主としてどのような疾患が重要であるかを調査した。また免疫抑制宿主として最も重要な糖尿病の治療がPZAを含む6か月間の治療で十分かどうかの検討を行った。

高知市の新登録菌陽性肺結核患者を対象に発見時の有傷病状況を調査したところ、糖尿病は最も合併頻度が高く、国民生活基礎調査を標準集団としたO/E比は4.48、高知市基本健診受診者を標準集団としたO/E比は7.24と、いずれも高かった。1988年-92年までの5年間、および1997年の1年間に国立療養所千葉東病院にて入院加療した初回治療肺結核患者1628名、236名における免疫抑制宿主の割合の検討では、糖尿病、悪性腫瘍、肝疾患、膠原病、脳血管障害は1988年-92年よりも1997年の方が合併頻度は増加し、特に糖尿病では著しく糖尿病の重要性が再確認された。

1996-97年に国立療養所千葉東病院にて入院加療を行った、糖尿病合併の初回治療肺結核症例のうち、PZAを含む6か月治療を行った21例と、PZAを含まずに9-12か月治療を行った7例とでの治療開始後2か月目の菌陰性化率は有意差を認めず、治療終了2年後の再排菌率では、PZAを含む6か月治療群18例中1例に再発が認められた。

A. 研究目的

近年、わが国における結核の蔓延状況は著しく改善され、それに伴い患者の年齢構成は若年者から中高年者へと移り、結核患者の高齢化が顕著となってきている。また食生活や生活様式の変化、医療水準の向上などに伴い、免疫抑制宿主からの結核発病は最近ますます増加する傾向にある。免疫抑制宿主は重篤な基礎疾患の進展と、それに伴う医原的な要因が加算されて宿主の感染抵抗性が減弱し、日和見感染を招きやすい状況となっている。免疫抑制宿主の基礎疾患としては、悪性腫瘍、糖尿病や肝不全腎不全などの代謝病、膠原病

などがあり、結核症を招きやすい直接要因としては、副腎皮質ステロイド剤、腎透析、抗腫瘍治療などがあげられる。

平成9～10年度の本研究で、免疫抑制宿主は結核対策上極めて重要であり、特に糖尿病患者は結核発病の相対危険度が高いと報告した。国立療養所化学療法研究会の報告では、1985年から88年までの4年間に肺結核で入院した症例のうち、免疫抑制宿主を検討したところ、個々の疾患の多いものから糖尿病、悪性腫瘍、肝疾患、膠原病などの順であると述べている。しかし最近、どのような免疫抑制宿主が、肺結核を発病した者のうちで多い

のかというような報告はない。

そこで今年度は、結核を発病した免疫抑制宿主としてどのような疾患が重要であるかを、高齢者の多い県である高知県からと、高齢者の少ない県である千葉県の現状を調査した。また、免疫抑制宿主として最も重要な糖尿病の治療が、PZAを含む6か月間の初期強化短期化学療法では不十分であるとの報告が最近なされているが、PZAを含む6か月間の治療で十分なのか、あるいは、さらに治療期間を延長させる必要があるのかの検討を行った。

B. 研究方法

分担研究「免疫抑制宿主における結核発病の防止方策」に関する研究では、2人の研究協力者により、以下に述べるように、それぞれの項目に応じた研究方法を設定して研究を進めた。分担研究者はこれらの研究成果を総合し、かつ過去の研究成績と対比し、考察を行った。

研究1.「免疫抑制宿主における結核発病の現状」(豊田誠)では、1994-98年の高知市の新登録菌陽性肺結核患者245名を対象に、発見時の有傷病状況を調査し、国民生活基礎調査を標準集団として標準化有病比(以下、O/E比)を計算した。また、1997年の高知市の老人保健法による基本健診受診者(総数12,848名)を標準集団とし、前述と同様の方法で糖尿病のO/E比と95%信頼区間を求めた。

研究2.「日和見感染症の結核罹患率上昇における影響」(佐々木結花)では、1988年-92年までの5年間に、国立療養所千葉東病院にて入院加療した初回治療肺結核患者1628名、および1997年の1年間に入院した初回治療肺結核患者236名における免疫抑制宿主の割合の検討を行った。なお免疫抑制宿主とし

て、糖尿病、悪性腫瘍、肝疾患、膠原病、脳血管障害、腎疾患について検討した。

研究3.「糖尿病患者のPZAを含む6か月短期化学療法の治療成績について」(佐々木結花)では、1996-97年に国立療養所千葉東病院にて入院加療を行った、糖尿病合併の初回治療肺結核症例のうち、PZAを含む6か月治療を行った21例と、PZAを含まずに9-12か月治療を行った7例とで、治療開始後2か月目の菌陰性化率および治療終了後2年の再排菌率について比較検討した。

C. 研究結果

免疫抑制宿主における結核発病の現状に関する豊田の検討では、糖尿病の合併例は32名(13.1%)であり、O/E比は4.48(95%信頼区間1.65-9.78)と有意に高かった。また、「肝炎・肝硬変」「悪性新生物」「精神疾患」「他の呼吸器疾患」のO/E比も有意に高かった。高知市の基本健診受診者を標準集団とした検討でも、糖尿病のO/E比は男性6.38、女性10.99、計7.24といずれも有意に高かった。

日和見感染症の結核罹患率上昇における影響についての佐々木の検討では、糖尿病、悪性腫瘍、肝疾患、膠原病、脳血管障害については1988年-92年までの5年間よりも1997年の症例においてその合併頻度は増加しており、特に糖尿病では、12.5%から22.0%へと著しく増加していた。

糖尿病患者のPZAを含む6か月短期化学療法の治療成績についての佐々木の検討では、治療開始後2か月目の菌陰性化率はPZAを含む6か月治療群とPZAを含まない9-12か月治療群とでは有意差を認めず、また治療終了2年後の再排菌率では、PZAを含む6か月治療群18例中18例に再発が認められた。

D. 考察

結核の蔓延状況の改善された今日、結核看
病はますますハイリスクグループに集中する
ものと考えられる。その中でも免疫抑制宿主
からの結核発病は増加が予想され、今後の結
核対策でも重要な位置を占めている。免疫抑
制宿主からの結核発病は最近ますます増加傾
向にあるが、どのような免疫抑制宿主が結核
発病のリスクファクターとして重要であるか
を、高齢者の多い地域の代表として高知市か
らと、高齢者の少ない地域の代表として国立
療養所千葉東病院からの現状を検討した。

高知市の現状では糖尿病のO/E比は有意に
高く、発病のリスクが高いことを反映し、高
齢者の内因再燃型の結核発病の多い地域でも、
結核発病における糖尿病の存在は極めて重要
であることが再確認できた。また、肝炎・肝
硬変、悪性新生物、精神疾患、他の呼吸器疾
患のO/E比も有意に高く、肝炎・肝硬変、悪
性新生物については以前から指摘されていた
ものであるが、精神疾患については、最近の
精神病院での院内感染の多発とあいまって、
O/E比が高くなったものと思われるが、今後
注意を要するものと考えられた。また国立療
養所千葉東病院からの現状では、合併した免
疫抑制宿主として多い順に糖尿病、悪性腫瘍、
肝機能障害、脳梗塞、膠原病であり、そのす
べてが1988年-92年までの5年間よりも1997
年において頻度が増加しており、肺結核発病
における免疫抑制宿主の存在が、糖尿病のみ
ならず他の免疫抑制宿主でもますます重要に
なってきていることが再確認された。

一方、1996年4月より結核医療の基準が改
定され、PZAを含む6か月間の初期強化短期
化学療法が選択肢の一つとして採用になり汎
用化されている。しかし免疫抑制宿主として
最も重要な糖尿病の治療が、PZAを含む6か

月間の初期強化短期化学療法では再発率が高
く不十分であり、治療期間を延長すべきで
あるとの報告がなされているが、それに反論す
るデータは出ていない。糖尿病の治療期間が
6か月間で十分なのか、あるいは治療期間を
延長する必要があるのかは極めて重要な事項
であり、今回症例数は少ないものの検討を
行った。その結果、治療終了2年後の再排菌
率の検討では18例中1例に再発が認められた
が、症例数が少ないため現段階では評価でき
ないが、今後は初期2か月間にPZAを含む6
か月間の初期強化短期化学療法と、同様に
PZAを含む9か月間の治療との比較が必要で
あると考えられ、今後症例を蓄積してさらなる
検討が必要であると考えられた。

E. 結論

結核を発病した免疫抑制宿主としてどのよ
うな疾患が重要であるかを、高齢者の多い県
と、高齢者の少ない県とでの現状を調査した。
また、免疫抑制宿主として最も重要な糖尿病
の治療が、PZAを含む6か月間の治療で十分
なのか、あるいは、さらに治療期間を延長さ
せる必要があるのかの検討を行った。

1. 1994-98年の高知市の新登録結核菌陽性
肺結核患者245例を対象に、発見時の有傷
病状況を調査したところ、糖尿病の合併例
は32例(13.1%)と最も合併頻度が高く、国
民生活基礎調査を標準集団としたO/E比は
4.48、高知市基本健診受診者を標準集団と
したO/E比は7.24と、いずれも高く、高齢
者の内因再燃型の結核発病が多い地域でも、
結核発症における糖尿病の存在は重要であ
ることが確認できた。

2. 1988年-92年までの5年間に、国立療
養所千葉東病院にて入院加療した初回治療
肺結核患者1628名、および1997年の1年

間に入院した初回治療肺結核患者 236 名における免疫抑制宿主の割合の検討を行ったところ、糖尿病、悪性腫瘍、肝疾患、膠原病、脳血管障害については 1988 年-92 年までの 5 年間よりも 1997 年の症例においてその合併頻度は増加しており、特に糖尿病では著しかった。

3. 1996-97 年に国立療養所千葉東病院にて入院加療を行った、糖尿病合併の初回治療肺結核症例のうち、PZA を含む 6 か万治療を行った 21 例と、PZA を含まずに 9-12 か万治療を行った 7 例とで、治療開始後 2 か月目の菌陰性化率および治療終了後 2 年の再排菌率について比較検討したところ、治療開始後 2 か月目の菌陰性化率は有意差を認めず、また治療終了 2 年後の再排菌率では PZA を含む 6 か万治療群 18 例中 1 例に再発が認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
特になし

G. 知的所有権の取得

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）
免疫抑制宿主における結核発病の防止に関する研究

免疫抑制宿主における結核発病の現状

研究協力者 豊田 誠 高知市保健所健康づくり担当主幹

研究要旨

1994-98年の高知市の新登録結核菌陽性肺結核患者245名を対象に発見時の傷病の合併状況を調査し、国民生活基礎調査を標準化有病比（以下、O/E比）を計算した。糖尿病の合併例は32名（13.1%）であり、O/E比は4.48（95%信頼区間1.65-9.78）であった。高知市基本健診受診者を標準集団とした検討でも、糖尿病のO/E比は男性6.38、女性10.99、男女計7.24いずれも有意に高かった。高齢者の内因再燃型の結核発病が多い地域でも、糖尿病は合併頻度、発病のリスク共に高く、結核発症における糖尿病の存在は極めて重要であると考えられた。

A. 研究目的

平成11年度の「免疫抑制宿主における結核発病の防止方策」の研究から、免疫抑制宿主は結核発病の相対危険度が高く、結核対策上極めて重要であり、とりわけ糖尿病の意義が極めて大きいことが明らかにされている。一方、結核患者の年齢構成は、若年者から中高年へと移り、結核発病者に占める高齢者の割合は今後ますます高まると予想される。

そこで本研究では、高齢者の内因再燃型発病が多い地域の結核患者を対象として、糖尿病の合併頻度と発病のリスクの高さについて明らかにしたいと考えた。また、糖尿病の他に、結核患者との合併頻度が高い免疫抑制疾患があるかどうかについても検討したいと考えた。

B. 研究方法

対象者は、1994-98年の5年間に高知市民

の中から新たに登録された結核菌陽性肺結核患者の245名である。（結核サーベイランスの情報を利用し、非定型抗酸菌者を除き、転出削除者、死亡削除者を含んでいる）

患者発見時の合併症の有無、並びにその傷病名については、登録時に保健婦が患者もしくは家族に面接聞き取り調査した情報と、初回公費負担申請書の情報を利用した。傷病の分類については、1995年の国民生活基礎調査の分類を用い46疾患に分類した。

解析では、国民生活基礎調査の年齢階級別の傷病有病率に、対象者の年齢階級別人数を乗じ、その総和を期待有病者数（以下、Eとする）とした。そして、結核患者で観察された傷病者数（以下、Oとする）との比を求め、これを標準化有病比（以下、O/E比とする）とした。得られた結果の統計学的有意性については、Poisson分布の片側検定を用いた有意水準0.025未満を有意とした。また、糖尿病

のO/E比の95%信頼区間については、Poisson分布を仮定した場合のHaenszelの表を用いて計算した。

また、1997年の高知市の老人保健法による基本健診受診者（総数12,848名）を標準集団とし、前述と同様の方法で糖尿病のO/E比と95%信頼区間を求めた。

C. 研究結果

対象者の性別は、男性157名（64.1%）、女性88名（35.9%）であった。年齢階級は、60歳以上が131名（53.4%）と半数以上を占めていた。結核の治療歴もしくは胸部レントゲン写真で結核の治癒陰影を指摘された物は66名（26.9%）いた。結核診断時から何らかの合併症を有していた者は133名（54.3%）で、残りの112名（45.7%）は合併症を有していなかった。

傷病別には糖尿病の合併例が32名（13.1%）と最も多く、O/E比は4.48（95%信頼区間1.65-9.78）と有意に高かった。また、肝炎・肝硬変、悪性新生物、精神疾患（分裂病・うつ病等）、他の呼吸器疾患の4疾患の合併例は、それぞれ16名（6.5%）、7名（2.9%）、5名（2.0%）、13名（5.3%）であり、O/E比が有意に高かった。

次に、高知市の基本健診受診者を標準集団としてO/E比と95%の信頼区間を計算した。糖尿病の合併例は男性23名（14.6%）、女性9名（10.2%）であり、O/E比は男性6.38（95%信頼区間1.33-39.66）、男女計7.24（95%信頼区間2.66-15.77）でいずれも有意に高かった。

D. 考察

今回の調査では、高知市の結核菌陽性新登録患者全員を対象としており、地域全体の結

核患者の有病状況を反映すると考えられる。また、対象者は60歳以上が53.4%、結核既往歴は26.9%と、高齢者の内因再燃型発病が多い結核患者の集団と捉えることができる。

糖尿病の合併例では32名（13.1%）と最も多く、かつ国民生活基礎調査を標準集団とした時のO/E比は4.48、高知市の基本健診受診者を標準集団としたO/E比は7.24で、いずれも統計学的に有意であった。糖尿病のO/E比の高さは発病のリスクを反映していると考えられ、高齢者の内因再燃型の結核発病が多い地域でも、糖尿病は合併頻度、発病のリスク共に高く、結核発症における糖尿病の存在は極めて重要であることが確認できた。

一方、その他の疾患では、肝炎・肝硬変・悪性新生物、精神疾患（分裂病・うつ病等）、他の呼吸器疾患の4疾患のO/E比が統計学的に有意を高かった。このうち悪性新生物、肝炎・肝硬変はこれまでに他の研究でも結核発病のリスク要因であることが指摘されている。また、精神疾患（分裂病・うつ病等）は、閉鎖病棟への長期入院による感染のリスクを反映すると考えられる。他の呼吸器疾患については、平成元年度の療研の報告でも合併症の頻度が高いことが報告されているが、感染もしくは発病のリスクを高めるのか、もしくは結核確定診断前の紛れ込みが含まれているのかについては、今回の調査では明らかにできなかった。

今回の調査の限界として、第1に本調査は患者への聞き取りであり、疾病の有病基準は必ずしも明確でなく、対象者と標準集団で有病の基準が異なる可能性は否定できない。第2に標準集団は入院中の者が含まれていないなど、比較的健康的な集団と考えられ、このことがO/E比を高くする方に影響している可能性がある。今回の調査結果については、この

2点を踏まえた上で、他の報告の結果も併せて総合的な判断が必要と思われる。

E. 結論

1994-98年の高知市の新登録結核陽性肺結核患者245名を対象に発見時の傷病の合併状況を調査して、以下の結果を得た。

1. 糖尿病の合併例は32名(13.1%)と傷病別に最も合併頻度が高かった。また、国民生活基礎調査を標準集団として計算したO/E比は4.48、高知市基本健診受診者を標準集団としたO/E比は7.24いずれも有意に高かった。高齢者の内因再燃型の結核発病が多い地域でも、結核発症における糖尿病の存在は重要であることが確認できた。
2. 他の傷病では、肝炎・肝硬変、悪性新生物、精神疾患、他の呼吸器疾患の4疾患O/E比が有意に高く、これらの疾患は結核の感染もしくは発病のリスクを高めると考えられた。

表1 性・年齢階級別分布

年齢	男性 人数 (%)	女性 人数 (%)	計 人数 (%)
10-19 歳	1(0.6)	0(0.0)	1(0.4)
20-29	13(8.3)	11(12.5)	24(9.8)
30-39	15(9.6)	7(8.0)	22(9.0)
40-49	23(14.6)	7(8.0)	30(12.2)
50-59	30(19.1)	7(8.0)	37(15.1)
60-69	32(20.4)	12(13.6)	44(18.0)
70-79	31(19.7)	29(33.0)	60(24.5)
80-89	11(7.0)	14(15.9)	25(10.2)
90-	1(0.6)	1(1.1)	2(0.8)
計	157(100.0)	88(100.0)	245(100.0)

表2 傷病別の標準化有病比

	観察人数(%)	期待人数	有病比	p1	p2
	O	E	O/E		
糖尿病	32 (13.1)	7.14	4.48	0.0000	0.0007
肝炎・肝硬変	16 (6.5)	2.59	6.18	0.0000	0.0020
悪性新生物	7 (2.9)	0.59	11.80	0.0000	0.0065
精神疾患	5 (2.0)	0.63	7.94	0.0001	0.0073
他の呼吸器疾患	13 (5.3)	2.22	5.86	0.0000	0.0105
気管支炎及び肺炎	8 (3.3)	1.83	4.38	0.0001	ns
喘息	7 (2.9)	2.08	3.37	0.0014	ns
胃・十二指腸潰瘍	10 (4.1)	3.95	2.53	0.0026	ns
脳卒中	10 (4.1)	4.46	2.24	0.0062	ns
他の消化器疾患	8 (3.3)	3.29	2.43	0.0068	ns

(%):対象者 245 名に対するパーセンテージ

E: (国民生活基礎調査での年齢階級別有病率×対象者の年齢階級別人数) の総和

p1:5年間の総和についての検定結果

p2:5年間の平均値 (O/5) についての検定結果

表3 糖尿病の標準化有病比と 95%信頼区間

標準集団	観察人数	期待人数	有病比	95%信頼区間
	O	E	O/E	
国民生活基礎調査	32	7.14	4.48	1.65-9.78
高知市基本健診				
男性	23	3.60	6.38	1.74-16.34
女性	9	0.82	10.99	1.33-39.66
計	32	4.42	7.24	2.66-15.77

95%信頼区間は 5年間の平均値 (O/5) をもとに算出した

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
免疫抑制宿主における結核発病の防止に関する研究

日和見感染症の結核罹患率上昇における影響

研究協力者 佐々木 結花 国立療養所千葉東病院呼吸器科医長

研究要旨

1988年から1992年までの5年間および1997年の1年間の、免疫抑制疾患合併肺結核症例について、母集団に対する率を検討し、糖尿病、悪性腫瘍、肝障害、膠原病、能血管障害にて、1997年例において増加を示し、結核罹患率に影響を与えたことが考えられた。今後、患者発見の遅れを短縮し、化学予防を行うなど、これら発病リスクの高い患者からの結核発病を減じることが罹患率を低下するために重要と考えられた。

A. 研究目的

結核罹患率は再上昇に転じ、1999年、結核緊急事態宣言が出された。本邦において再び結核患者が増加した背景に、免疫抑制宿主からの内因性再燃の増加が考えられる。肺結核患者におけるこれらの疾患の占める割合を検討し、結核発病予防について検討を行った。

B. 研究方法

昭和63年から平成4年に入院した肺結核症例（A群）、平成9年に入院した肺結核症例（B群）における合併症を入院録から検討した。免疫抑制宿主の定義は、国療化研第30次報告¹⁾において、基礎疾患としてあげられた、糖尿病、悪性腫瘍、肝疾患、膠原病、能血管障害、腎疾患とした。A群、B群の差の検定は、 χ^2 乗検定を用い、危険率0.05未満を有意とした。

C. 研究結果

母集団は、A群1628例であり、B群236例であった。表1に示すように、両群とも糖尿病が最多であり、A群12.5%、B群22.0%で

あり、B群において有意に高率であった。悪性腫瘍は、A群6.0%、B群9.7%であり、B群において有意に高率であった。癌の臓器別の合併率は、肺癌はA群0.8%、B群1.3%、胃癌A群1.7%、B群3.0%、大腸癌A群0.7%、B群1.3%であった。肝障害については、A群5.7%、B群7.2%であり、有意にB群にて上昇したが、肝硬変のみで検討した場合、A群1.9%、B群2.1%と有意差は認めなかった。関節リウマチを除いた膠原病は、A群0.8%、B群2.1%とB群にて有意に高率であり、関節リウマチではA群1.2%、B群2.1%であった。脳血管障害は、脳梗塞治療例としたが、A群3.4%、B群7.2%とB群において有意に高率であった。腎疾患は、腎不全治療例としたが、A群0.8%、B群0.4%と有意に減少したが、当院は血液透析が施行不可能であり、この結核は実態を把握しているとは考えられなかった。また、近年生じた免疫抑制宿主としてエイズ発病例が報告されるが、A群には症例が認められず、B群は0.4%であった。

D. 考察

免疫抑制宿主における結核発病は、本邦において大きな問題となっており、国療化研第30次B研究¹⁾においても、先にあげた疾患は結核発病のハイリスク集団と考えられており、これら疾患の管理は重要であると述べている。しかし、母集団自体が免疫抑制宿主であるため肺結核患者における各疾患の含まれる率を計算できないため、経年変化、および当院における現在の状況との比較検討は困難である。よって、今回、当院における肺結核患者を対象とし、検討時期を2区間設定し増加状況について比較検討した。

当院において、1988年から1992年までと1997年の免疫抑制と考えられる疾患の肺結核全体に占める率を比較した結果、腎不全以外の、糖尿病、悪性腫瘍、肝障害、膠原病、脳血管障害は1997年に有意に高率であり、免疫抑制宿主が肺結核に占める割合は増加していることが明らかであった。

日和見感染宿主の多くは継続して医療機関に管理され、治療されている。これらの疾患からの結核発病のうち、一部膠原病を除き内因性再燃による発病が大半であると考えられる。しかし、発病時期を明確にする明らかな指標はなく、結核発見の遅れが生じた報告もなされており、これら症例を管理している医師は、できるだけ早期に発見するよう注意すべきと考えられる。

今回の検討から、結核罹患率における日和見感染患者が占める割合は、増加傾向にあると考えられる。これら日和見感染症例を減少させた場合、患者罹患率の減少が生じるだけでなく、発病する可能性の高い次の免疫抑制宿主への感染が生じず、将来の発病数の減少へつながると予想される。

結核発見の遅れを0とすることは困難であり、発病した時点において短期間の接触だけであっても院内感染など集団感染事例が生じることが考えられ、今後前向きな発病予防対策を行う必要がある。1999年結核特別対策事業として、高齢者やある種の疾患に対しINHによる化学予防が推奨された²⁾。今後これらの症例を蓄積し、予防効果について検討する必要があると考えられた。

文献

- 1) 螺良英郎：Compromised Hostにおける肺結核—国療化研第30次B研究報告—。結核。1991；66：95-99
- 2) 厚生省保健医療局結核感染症課長：結核対策特別促進事業の指定地域結核発病防止対策事業（高齢者に対するINH（イソニコチン酸ヒドラジド（イソニアチド）の投与事業および大都市における結核治療率向上（DOT）事業）について。健医感発第94号。

表1 各疾患別患者数

	A群 (%)	B群 (%)	有意差
糖尿病	203 (12.5%)	52 (22.0%)	p < 0.05
悪性腫瘍	97 (6.0%)	23 (9.7%)	p < 0.05
肝機能障害	92 (5.7%)	17 (7.2%)	p < 0.05
膠原病	13 (0.8%)	2 (2.1%)	p < 0.05
関節リュウマチ	20 (1.2%)	2 (2.1%)	p < 0.05
脳梗塞	56 (3.4%)	17 (7.2%)	p < 0.05
腎不全	13 (0.8%)	1 (0.4%)	ns

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
免疫抑制宿主における結核発病の防止に関する研究

糖尿病のPZAを含む6ヶ月短期化学療法の治療成績について

研究協力者 佐々木 結花 国立療養所千葉東病院呼吸器科医長

研究要旨

日和見感染宿主にてもっとも高率である糖尿病合併肺結核患者における結核治療成績について検討した。PZA使用による6ヶ月標準治療にて治療を終了した21症例において、2ヶ月後菌陰性率は21例中14例、66.7%が陰性であり、終了2年後再発率では、18例中1例（5.6%）に再発を認めたが、高率であるとはいえず、今後、この治療の導入症例の蓄積、検討が必要であると考えられた。

A. はじめに

本邦において初回治療肺結核患者の治療について、平成7年より標準方式AとしてPZAを含んだ6ヶ月治療が行われるようになり汎用化された¹⁾。本邦は、以前より結核治療期間が長期であり²⁾、PZAを含んだ6ヶ月治療も世界的趨勢と比較し導入が遅れる結果であった。この標準治療は、治療機関が6ヶ月と短期であること、早期の菌陰性化が図られること、薬剤耐性獲得が少ないこと、再発率の低下、など患者への恩恵は多大であるあることがすでに明らかであり、今後標準治療として適応可能な症例全てに積極的な導入が望まれている。

一方、本邦において、肺結核患者の合併症において特に高率である疾患として糖尿病があげられる³⁾。山岸の検討⁴⁾によれば、糖尿病の合併率は近年増加傾向であり、糖尿病患者は結核発病のハイリスクグループであると考えられている⁵⁾。本邦においては、糖尿病合併肺結核患者に対し標準治療期間以上に結核治療を延長し、PZAを含んだ治療法であっても

6ヶ月にて治療を終了することについては危険視する報告がなされており⁶⁾、現在多くの医療機関で6ヶ月を超え長期に治療を行う傾向にあると考えられる。

今回、本邦においても各種短期化学療法の治療成績の評価もすでに定まったことを踏まえ、糖尿病合併肺結核患者における、PZAを含んだ6ヶ月治療による治療成績を検討した。またPZAを含まない治療による成績について比較したので報告する。

B. 対象と方法

平成8年、9年に、当院で入院加療を行い、糖尿病を合併した初回肺結核症例について、各主治医が選択した治療法により、A群：PZAを含む6ヶ月治療（2HRZE(S)+4HR(E)を行った症例と、B群：9HRE以上12HRE以内の治療を行った症例について、治療開始2ヶ月目の菌陰性化率、治療終了後2年の再発率について比較検討した。

対象より慢性排菌例、治療継続例、抗結核*副作用出現例、他抗結核剤投与例、薬剤耐

性例、死亡例は除外し、当院入院時喀痰塗抹培養陽性例のみ抽出した。

なお、菌陰性とは検体の8週培養まで観察し陰性であったものとした。

有意差検定は2群間の差の検定についてはMann-WhitneyのU検定を用い、2群間の比率の差についてはカイ二乗検定を用い、いずれも危険率5%未満で有意とした。

C. 結果

(1) 患者選択

平成8年入院患者287例中糖尿病ありは40例(13.9%)であり、再治療例、薬剤の副作用を生じた症例、薬剤の変更があった症例、薬剤耐性を認めた症例、治療中死亡例を除外し、対象を10名とした。平成9年入院患者236例中糖尿病ありは52例(21.8%)であり、同様に選別し、対象は18例であった。

(2) 背景

平成8年はA群5例、B群5例であり、平成9年はA群16例、B群2例であった。男女比は、A群男性20例、女性1例、B群男性5例、女性2例であり、有意差は認めなかった。年齢は、A群 54.4 ± 7.2 歳、B群 58.2 ± 6.5 歳と有意差は認めなかった。胸部画像所見では、A群はII 1 2例、II 2 17例、II 3 2例であり、B群はII 2 7例であった(表1)。喀痰塗抹検査にて対象を喀痰塗抹陽性例としたため、ガフキー3号以上の症例数についてA、B群を比較したが、A群は21例中17例、B群は7例中5例と、有意差を認めなかった(表2)。

(3) 治療成績

A、B群の治療開始2ヶ月後菌陰性化率を比較した。A群は21例中14例(66.7%)が陰

性であり、B群は7例中5例(71.4%)が陰性であり、2群間に有意差を認めなかった(表3)。

終了2年後再発率では、A群18例中1例(5.6%)に再発を認め、B群においては再発例を認めなかった(表4)。再発例は、42歳、男性であり、胸部X線写真上b II 2、入院時喀痰検査はガフキー6号で、2ヶ月間INH, RFP, EB, PZAを用い、4ヶ月間INH, RFP, EBを用いた。2ヶ月後の菌陰性化は認められず、塗抹陰性培養陽性であった。再発時は喀痰結核菌塗抹陽性であったが、薬剤耐性は認めなかった。再治療時は2ヶ月間INH, RFP, EB, PZAを用い、7ヶ月間INH, RFP, EBを用い、現在1年後の再発は認めない。

D. 考察

PZAを含む短期化学療法は、薬剤耐性の発現の予防、早期の菌陰性化、患者脱落の予防、以上の危険リスクを想定した際のコストの軽減など多数の利点を有し、世界的に明らかに有効な治療成績を示し、平成7年12月から本邦においても標準治療Aとして汎用化されている¹⁾。糖尿病合併肺結核患者は、再発率が高く、その場合薬剤耐性の発現が高率であるという報告⁷⁾から、初回短期化学療法として定められた期間以上に延長して治療を継続すべきであるという報告がなされているが⁶⁾、同様の検討を行い具体的な成績を示した報告はない。

今後、糖尿病合併肺結核患者の増加が予想されるため⁴⁾、今回、PZAを含んだ6ヶ月標準治療を糖尿病合併患者に行い、治療成績について検討し、従来施行されてきたPZAを含まない治療成績と比較した。

糖尿病患者の治療については、従来治療を長期間行う傾向であった。しかし、糖尿病合

併により治療をどの程度延長するべきか、投薬内容は同様でよいのかという点について、治療成績に基づいた明確な指針はない。また、欧米の肺結核に対する治療の勧告において糖尿病合併による治療の変更については明言されていない⁵⁾。よって、当院症例を用い、糖尿病症例におけるPZAを含んだ6ヶ月治療の有効性については検討した。

今回の検討において、対象を2年間に経験した症例としたため、患者背景として性、年齢を合致させることが困難であったが、年齢、排菌量では2群間に有意差を認めず、ほぼ同条件と考えられ、また、両治療方式とも現在標準治療として用いられている¹⁾。治療開始後2ヶ月後の菌陰性化率についてPZA群がやや不良であるが2群間に有意差はなく、治療終了2年後の再発率についてはPZA群に1例再発例を認めたが、PZAを用い治療した糖尿病を合併しない一般症例における再発率は2%前後とされており⁸⁾、対象が少数例であったことから、かならずしも高い再発率とは考えられず、PZAを含んだ標準治療方の6ヶ月投与期間が糖尿病患者においても有効であると考えられた。

PZAは、酸性環境において抗菌力が優れ、細胞浸透性が高く、分裂増殖の盛んな細胞外の菌に対してよりも代謝の阻害された細胞内の菌に滅菌的に作用する薬剤として評価されている。現在の結核治療の基本的な考え方である、結核が発病した時点すなわち盛んに分裂増殖を繰り返し結核菌が大量に病巣に存在する時期に複数の薬剤を組み合わせ早期の菌陰性化を図り、耐性菌の残存を許さない、という初期多剤併用療法に維持療法を加える方式は、再発、薬剤耐性結核の発現を防ぐもつとも有効な手段と考えられている。治療期間が短期であれば、患者の治療中断、脱落も減

少することから、積極的にこの6ヶ月治療を用い、糖尿病症例におけるPZAを含んだ6ヶ月治療の有効性を確認していく必要がある。

一方、本邦において結核を発病しやすい免疫抑制宿主として、悪性腫瘍合併例、膠原病症例、副腎皮質ステロイド剤をはじめとした免疫抑制剤投与例などがあげられる。これらの症例についても同様に治療期間を延長する傾向があると考えられる。欧米を中心として問題視されるHIV感染合併結核患者については、最近、治療期間の延長は必要なし、とする報告もあり⁹⁾、今回の糖尿病症例と同様、他の免疫抑制宿主における結核治療成績の見直しを図る必要があると考えられた。

文献

- 1) 結核医療の基準：平成7年12月厚生省告示第213号
- 2) 森亨：治療成績の評価。結核医療の基準とその解説、第一版、財団法人結核予防会、東京、1997、76-91.
- 3) 佐々木結花：結核患者における日和見感染症合併患者の影響。平成11年度厚生科学研究 再興感染症としての結核対策のありかたにおける総合的研究 分担研究課題 免疫抑制宿主における結核発病の防止策研究報告書（投稿中）。
- 4) 山岸文雄、鈴木公典、佐々木結花、他：肺結核患者における糖尿病合併頻度の検討、結核、1996；71：15-18.
- 5) American Thoracic Society Centers for Disease Control and Prevention Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children, Am J Respir Crit Care Med, 1994; 149: 1359-1374.
- 6) 和田雅子：PZAを含む短期化学療法2 -

複十字病院の経験から一、結核医療の基準とその解説、第一版、財団法人結核予防会、東京、1997、56-66.

- 7) 亀田和彦：肺結核の治療－最近の考え型一、財団法人結核予防会、第一版、東京、1995、49-60.
- 8) 亀田和彦：PZA を含む短期化学療法1、結核医療の基準とその解説、第一版、財団法人結核予防会、東京、1997、27-55.
- 9) CDC: Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: Principles of therapy and revised recommendations.

表1 対象の当院入院時胸部 X 線写真所見

	A 群	B 群
II 1	2	0
II 2	17	7
II 3	2	0
計	21	7

表2 対象の当院入院時喀痰検査所見

	A 群	B 群
塗抹陽性	21	7
ガフキー3号以上	17	5

表3 治療開始2ヶ月後菌陽性率

	A 群	B 群
患者数	14/21	5/7
%	66.7	71.4

表4 治療終了2年後再発率

	A 群	B 群
患者数	1/18	0/7
%	5.6	0