

日本の 1/4 である合衆国においても、0~14 歳の各年齢層の結核罹患率は本邦よりも高くなっている。ドイツ、スウェーデン、チェコでは結核の減少に伴い BCG 接種を廃止し小児結核の増加を見、フランス、イギリスなどでは BCG 接種を存続している。BCG 接種の廃止については、スウェーデンで使用されたコペンハーゲン株における骨炎などの副作用の多発が背後にあり、同様の副作用がみられたフィンランドでは、株を変更することによってそれを乗り越えた。イギリスにおいても BCG 接種廃止の議論が起こったが、HIV および外国人結核症による罹患率のロンドンなど一部地域における結核の増加に伴い BCG 接種の廃止も中止された。各国ではそれぞれの条件があり、廃止の基準は一律ではないであろう。マラウィにおける再接種無効との報告などから WHO は BCG 接種再接種に反対し 42)、初回接種については、IUATLD では廃止基準を提唱している。再接種については、フィンランドにおいても廃止後結核の増加が見られなかったと報告し、本邦においても、廃止の方向で動いているが、初回接種については、一定の見解は得られていない。IUATLD の初回接種廃止基準は、(1)塗抹陽性結核罹患率が人口 10 万あたり 5 以下であること、(2)年間感染危険率が 0.1%以下であること、(3)5 歳未満結核性髄膜炎罹患率が全人口 1000 万人に対して 1 以下であること、という 3 点のいずれかを満たすこととなっている。しかしながら、この基準は曖昧である。年間感染危険率については、今回は IUATLD の廃止基準である 0.1%として計算したが、これは、方法で述べたとおり推定値である。真の年間感染危険率は、BCG 接種が行われていること自体のために得ることはできない。一部地域で BCG 接種を廃止し何年か後にツベルクリン・サーベイを行わないと得られない。4 歳以下結核性髄膜炎は本邦ではここ 5 年以上 10 人以下が続いており全人口 1000 万人に対し 1 以下であるが、結核性髄膜炎とは BCG 接種が最も効果を有する疾患であり、BCG 接種が有効に機能するほど BCG 接種廃止に近づくというのは理論的におかしい。現在得られる唯一客観的な数値として意味があるのは喀痰塗抹陽性結核罹患率で、これは結核蔓延状況を示すもので、蔓延度が高ければ BCG 接種によって患者 1 人を予防するためにかかるコストが安くなることを考慮したためであり、蔓延度が下がれば BCG 接種の費用効果比は悪化するためこの指標はそれなりに意義はあると思われるが、現在の日本では人口 10 万あたり 10 以上で廃止基準の 2 倍以上となっている。しかし、今後、本論のごとく予防内服対象の拡大など、代替的な結核対策を講じることを条件に、BCG 接種廃止について議論することには必要性があると考えられる。

Table 1 Parameters used for Calculation

| | | |
|--|-----------|---|
| BCG vaccination | | |
| Effectiveness | | 0.80 |
| Fatality | | 0.0000001 |
| Prevalence of side effect | | 0.01 |
| Contact tracing | | |
| Proportion of infected persons among contacts, average | | 0.2 (a) |
| Proportion of contact tracing target among the newly infected | | 0.1 (b) |
| Preventive therapy (PT) | | |
| Risk of fatal hepatitis (<35 year) | | 0.00001 |
| Risk of fatal hepatitis (>35 year) | | 0.00002 |
| Risk of liver dysfunction (increase with age) | | 0.003–0.23 |
| Proportion of compliant persons | | 0.8 |
| Effectiveness | | 0.85 |
| Effectiveness among non compliant | | 0.15 |
| Proportion of those who start prev. therapy among reactors | | 0.95 |
| Proportion of INH resistance | | 0.04 |
| Tuberculosis disease | | |
| Risk of clinical breakdown (within 2 years) without preventive therapy | | 0.07 |
| Yearly risk of clinical breakdown among those who were infected more than 2 years ago without preventive therapy | | 0.0008 |
| Case fatality 20 years old | | 0.003 |
| Case fatality 30 years old | | 0.004 |
| Case fatality 40 years old | | 0.009 |
| Case fatality 50 years old | | 0.018 |
| Case fatality 60 years old | | 0.034 |
| Case fatality 70 years old | | 0.074 |
| Prevalence of infection | | |
| 20 years | | 0.02 |
| 40 years | | 0.03 |
| 60 years | | 0.04 |
| Risk of respiratory failure among patients | | 0.01–0.03 |
| Risk of side effects among patients | | 0.03–0.12 |
| Tuberculin test with BCG | | |
| Sensitivity | | 0.7–0.3 |
| Specificity | | 0.85 |
| Tuberculin test without BCG | | |
| Sensitivity | | 0.94 (0.75–0.9 among those older than 40 years) |
| Specificity | | 0.986 |
| Number of secondary cases | | |
| From adult cases | | 1.2 |
| From child cases | | 0.1 |
| DALY | | |
| Hepatitis due to PT | duration | weight |
| TB diseases | 3 m | 0.4 |
| Sequle (Respiratory failure) | 6 m | 0.2 |
| BCG side effect | life long | 0.4 |
| | 3 m | 0.1 |
| Cost | | |
| BCG vaccination | | 4,000 yen |
| Tuberculin test for contact | | 3,806 yen |
| Preventive therapy | | 17,198 yen |
| Clinical cost | | |
| Liver dysfunction | | 1,100,000 yen |
| TB diseases | | 1,600,000 yen |
| Time discount | | 0.03 |

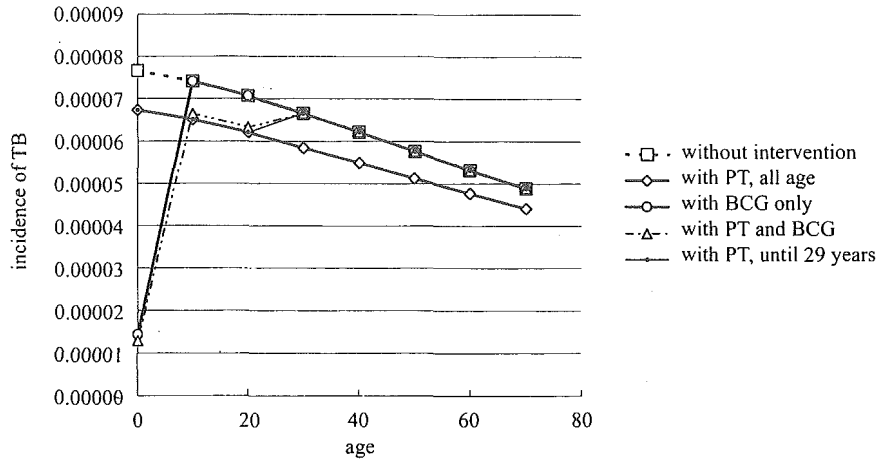


Fig. 2 Incidence of TB under various programmes

Table 2 Comparison of cost effectiveness of preventive therapy with and without BCG vaccination

| | loss due to TB | no intervention | BCG only | BCG+ prevent. therapy | Prevent. therapy <30 years | Prevent. therapy all age | PT all age (b=0.1, a=0.2) | PT all age (a=0.4, b=0.05) |
|-----------------------------|----------------|-----------------|----------|-----------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| without consider. 2ry cases | TB case | 0.002197 | 0.001683 | 0.001625 | 0.002185 | 0.002065 | 0.001966 | 0.001754 |
| | TB death | 0.000019 | 0.000017 | 0.000017 | 0.000019 | 0.000018 | 0.000018 | 0.000017 |
| | loss | 0.000745 | 0.000633 | 0.000628 | 0.000742 | 0.000713 | 0.000700 | 0.000680 |
| | DALY lost cost | 3515 | 6693 | 6728 | 3506 | 3425 | 3502 | 3979 |
| consider. 2ry cases | TB case | 0.003976 | 0.003411 | 0.003928 | 0.003956 | 0.003738 | 0.003572 | 0.003210 |
| | TB death | 0.000048 | 0.000046 | 0.000045 | 0.000048 | 0.000046 | 0.000044 | 0.000041 |
| | loss | 0.001483 | 0.001350 | 0.001322 | 0.001477 | 0.001407 | 0.001366 | 0.001284 |
| | DALY lost cost | 6288 | 9460 | 9414 | 6267 | 6034 | 6008 | 6255 |

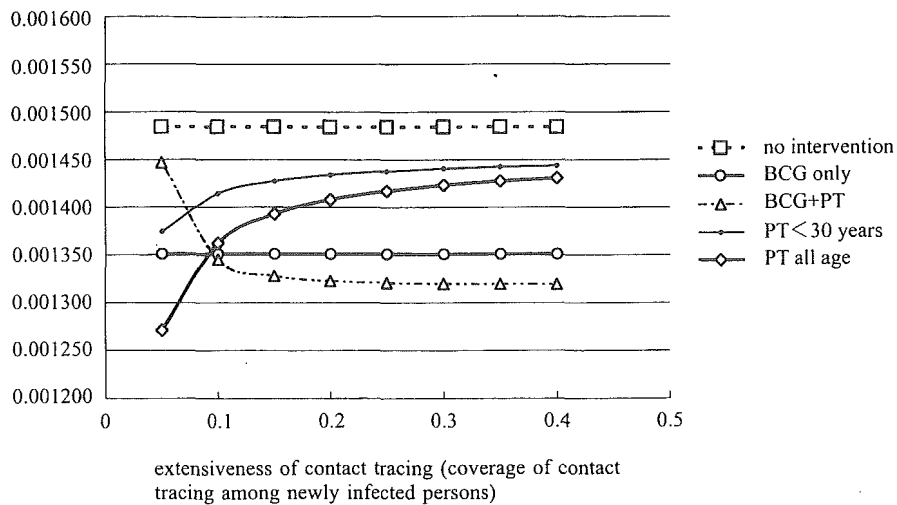


Fig. 3 Cumulative loss of DALY due to TB, considering secondary cases

分担課題 患者発見の向上に関する研究：資料
結核菌菌体成分に対する抗体による活動性結核の診断技術の評価

主任研究者 森 亨 結核予防会結核研究所
研究協力者 山岸 文雄・佐々木結花 国療千葉東病院
川辺 芳子 国療東京病院
鎌田 有珠 国療札幌南病院
中園 智昭 結核予防会複十字病院

要旨

結核診断の一つの大きな課題が塗抹陰性の結核の診断であるが、これを培養や X 線検査によらずに行うことが大きな開発の課題である。MycoDot、TBGL という 2 種類の血清診断試験を活動性結核の診断の用いることを想定して、そのパフォーマンスを感度、特異度を指標として観察し、その価値を検討した。臨床的な結核患者を Gold Standard とした場合、感度は両方とも約 60%であった。菌陰性結核では陽性率は低かった。一方、健常人を対照群として特異度を見たところ、両方ともおおよそ 90%を示した。両法の結果の一致性を kappa 指数で検討したところ、健常人では 0.1、患者では 0.4 程度で必ずしも高くはなかった。これらの方法が結核診断の向上に果たしうる有用性の評価の方法論に、とくに X 線診断との比較を想定して検討した。

目 的

細菌学的診断技術の革命的ともいえるべき革新の陰で、血清学的診断はその長い歴史にもかかわらず見るべき実用上の進歩は小さかった。一方、活動性結核として治療の対象となる患者の診断は、X 線診断を援用することによって細菌学的に陰性の者も標的としている。これは「活動性」結核、つまりそのまま放置すれば早晚排菌を起こす確率の高い状態にある者を治療の対象とするものであり、感染性結核を治療の最優先対象としている途上国は別として、治療管理の資源にゆとりがあるという条件の下では「一定の枠内」で正当化される医療とされている。ただこれを一定以上の妥当な水準で行い、診断の結果が上記の「一定の枠内」に納まるようにすることは必ずしも容易ではない。つまり現在の X 線診断（たとえ最近普及の著しい CT などを動員しても同じである）に頼る限り、その診断の信頼性には大きな問題があり、少なくとも過去 30 年間以上は一向に改善していない。最近の日本では新たに登録される肺結核患者のうち約 60%が細菌学的に証明されているが、残りは菌陰性であり、X 線診断を根拠にしているが、ある研究によるとその 30%は治療不要（不活動性結核あるいは非結核性所見、少数ながら病的所見が全くないものもある）であるという。一方 X 線診断で「活動性結核なし」とされたものの中にはそのあと結核が進行して大事に至った（集団感染のもとになったり、治療予後が不良になったり）例もありうる。

そこで、もう一つの診断の modality を応用して菌陰性の活動性結核をできるだけ正確に診断できることが望まれることになるが、血清学的診断は現在考えられる数少ないその候補手段の一つであり、本研究は日本で最近数年間比較的多く試みられている2つの方法を比較しつつ評価しその可能性について検討しようとするものである。

方 法

1. 診断技術

本研究で試行するのは次の2つの技術である。

- ① MycoDot®：抗酸菌由来の Lipoarabinomannan(LAM)を抗原としてプラスチックコームに吸着させてあり、コームを希釈した血清と反応させると、検体の血清中の存在する特異 LAM 抗体との抗原の間の結合体が生じる。この結合体と結合する着色粒子の浮遊液を添加してカラスポットが作られるので、それを肉眼で判定的に判定する。
- ② デタミナーTBGL®：結核菌から抽出・精製されたトレハロース・ダイマイコレートに高極性糖脂質を加えた糖脂質抗原 (tubercuglycolipids) を抗原として、検体血清中のこれに対する抗体をする ELISA 法で定量するものである。

2. 対象

これらの方法の診断技術としてのパフォーマンスを感度（有病者中の陽性率）及び特異度（無病者中の陰性率）の点から評価するため、有病者としては主として結核のために入院治療を受けている患者、無病者としては勤労者で健康診断を受検したものおよびボランティアである。前者としては国立療養所千葉東病院、同東京病院、同札幌南病院の患者、後者としては結核予防会複十字病院健康管理センターで健康診断を受けた某会社の従業員および本研究のために募った某企業内ボランティアである。患者及び無病者のいずれに対しても書面も用いて説明を行い、書面で同意を得た。

3. 分析

分析はことに有病者については主な関連要因（年齢、排菌状況、診断、治療開始からの時期など）別にそれぞれの検査方法による陽性率（便宜的に「感度」）を求めた。同時に2つの方法の一致性を κ 係数で評価した。

結 果

1. 無病者における陽性率

MycoDot は249人について、そのうち169人については同時にTBGLも測定が行われた。両テストの陽性率、一致性を表1示す。

表 1. 健常者における MycoDot および TBGL 陽性率および一貫性

| TBGL | MycoDot | | | 一貫率 | Kappa 指数 | 陽性率 | |
|-------|---------|-----|-----|-------|-------------|-----------------|-------|
| | (-) | (+) | 総数 | | | MycoDot | TBGL |
| (-) | 134 | 16 | 150 | 82.2% | 0.134% | 12.4% (9.6%) | 11.2% |
| (+) | 14 | 5 | 19 | | | | |
| 総数 | 148 | 21 | 169 | | | | |
| 含検査せず | 225 | 24 | 249 | | | | |

注：MycoDot 陽性率の上段は TBGL 検査と共に行われた分のみ、下段（カッコ内）は TBGL とともに行われなかったものを含む。

比較が行われた 169 検体における陽性率は MycoDot、TBGL でそれぞれ 12.4%、11.2% と大きな違いはない。個別に見た一貫率は 82.2% であるが、偶然の一致の影響を取り除いた kappa 指数で見ると 0.134 とあまり高くない。

これらを年齢の影響についてみたのが表 1 である。年齢によって規定される一定の傾向は見いだされなかった。

これらの健常者の中に胸部 X 線上陳旧性結核所見（疑い）をもった者が 5 人あり、それらの者の陽性率は MycoDot で 20%(1/5)、TBGL で 60%(3/5)であった（差は非有意）。

2. 有病者（活動性結核患者）における陽性率

3施設で治療中の入院患者 339 人について検査が行われた。全体の陽性率は MycoDot、TBGL でそれぞれ 67.3%、69.3%であった。それぞれの陽性・陰性の判定の一致状況は全体の一致率で 77.9%、kappa 指数で 0.487 であった（表 3）。

これらの患者の中から詳細な背景要因の観察の済んだ症例について、その診断内容、菌所見等別に両テストの比較を行った。表 4 は診断内容別の比較を示す。両テストともに、診断内容の間で陽性率は有意に異なり（ χ^2 はそれぞれ 30.7、14.8、自由度 3；P 値はそれぞれ 0.000、0.002）、非結核性抗酸菌症やその他の非結核性疾患の患者では陽性率は低い。ただし TBGL は非結核性抗酸菌症での陽性率が比較的高い。

表 5 は肺結核について排菌有無別に比較を行った。MycoDot、TBGL について、菌陰性、陽性患者の陽性率はそれぞれ 26.2%、73.4%；40.5%、75.0%であり、いずれも高度有意に菌陰性例でこれらテストの陽性率は低い。とくに MycoDot では菌陰性患者の陽性率が 26.2%ととりわけ低い。

表 2. 年齢階級別に見た MycoDot および TBGL 陽性率および一貫性

| 年齢 | TBGL | MycoDot | | | 一致率 | Kappa 指数 | 陽性率 | |
|---------|-------|---------|-----|-----|--------|-------------|------------------|-------|
| | | (-) | (+) | 総数 | | | MycoDot | TBGL |
| -29 歳 | (-) | 45 | 6 | 51 | 82.5% | 0.188 | 14.0% (8.7%) | 10.5% |
| | (+) | 4 | 2 | 6 | | | | |
| | 総数 | 49 | 8 | 57 | | | | |
| | 含検査せず | 94 | 9 | 103 | | | | |
| 30-39 歳 | (-) | 36 | 3 | 39 | 84.4% | 0.276 | 11.1% (10.5%) | 13.3% |
| | (+) | 4 | 2 | 6 | | | | |
| | 総数 | 40 | 5 | 45 | | | | |
| | 含検査せず | 51 | 6 | 57 | | | | |
| 40-49 歳 | (-) | 17 | 2 | 19 | 85.0% | -0.071 | 10.0% (9.1%) | 5.0% |
| | (+) | 1 | 0 | 1 | | | | |
| | 総数 | 18 | 2 | 20 | | | | |
| | 含検査せず | 30 | 3 | 33 | | | | |
| 50-59 歳 | (-) | 24 | 4 | 28 | 78.1% | 0.097 | 15.6% (12.5%) | 12.5% |
| | (+) | 3 | 1 | 4 | | | | |
| | 総数 | 27 | 5 | 32 | | | | |
| | 含検査せず | 35 | 5 | 40 | | | | |
| 60 歳+ | (-) | 9 | 1 | 10 | 75.0% | -0.125 | 8.3% (7.7%) | 16.7% |
| | (+) | 2 | 0 | 2 | | | | |
| | 総数 | 11 | 1 | 12 | | | | |
| | 含検査せず | 12 | 1 | 13 | | | | |
| 不明 | (-) | 3 | 0 | 3 | 100.0% | - | 0.0% (0.0%) | 0.0% |
| | (+) | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 総数 | 3 | 0 | 3 | | | | |
| | 含検査せず | 3 | 0 | 3 | | | | |

注：表 1 の注参照.

表 3. 入院患者における MycoDot および TBGL 陽性率および一貫性

| TBGL | MycoDot | | | 一致率 | Kappa 指数 | 陽性率 | | |
|-------|---------|-----|-----|-------|-------------|---------|-------|--------|
| | (-) | (+) | 総数 | | | MycoDot | TBGL | いずれか一方 |
| (-) | 69 | 35 | 104 | 77.9% | 0.487 | 67.8% | 69.3% | 79.6% |
| (+) | 40 | 195 | 235 | | | | | |
| Total | 109 | 230 | 339 | | | | | |

表 4. 診断別に見た MycoDot および TBGL 陽性率および一貫性

| 年齢 | TBGL | MycoDot | | | 一致率 | Kappa 指数 | 陽性率 | |
|--------------|------|---------|-----|-----|-------|-------------|---------|-------|
| | | (-) | (+) | 総数 | | | MycoDot | TBGL |
| 肺結核 | (-) | 40 | 17 | 57 | 75.3% | 0.464 | 61.8% | 66.5% |
| | (+) | 25 | 88 | 113 | | | | |
| | 総数 | 65 | 105 | 170 | | | | |
| 肺外 結核 | (-) | 2 | 2 | 4 | 69.2% | 0.278 | 69.2% | 69.2% |
| | (+) | 2 | 7 | 9 | | | | |
| | 総数 | 4 | 9 | 13 | | | | |
| 非結核 性疾患 | (-) | 20 | 1 | 21 | 73.3% | 0.216 | 10.0% | 30.0% |
| | (+) | 7 | 2 | 9 | | | | |
| | 総数 | 27 | 3 | 30 | | | | |
| 非結核性 抗酸菌症 | (-) | 12 | 1 | 13 | 72.2% | 0.469 | 41.7% | 63.9% |
| | (+) | 9 | 14 | 23 | | | | |
| | 総数 | 21 | 15 | 36 | | | | |
| 総 数 | (-) | 74 | 21 | 95 | 74.3% | 0.478 | 53.0% | 61.8% |
| | (+) | 43 | 111 | 154 | | | | |
| | 総数 | 117 | 132 | 249 | | | | |

表 5. 診断別に見た MycoDot および TBGL 陽性率および一貫性

| 菌所見 | TBGL | MycoDot | | | 一致率 | Kappa 指数 | 陽性率 | |
|-----|------|---------|-----|-----|-------|-------------|---------|-------|
| | | (-) | (+) | 総数 | | | MycoDot | TBGL |
| 陰 性 | (-) | 20 | 5 | 25 | 61.9% | 0.162 | 26.2% | 40.5% |
| | (+) | 11 | 6 | 17 | | | | |
| | 総数 | 31 | 11 | 42 | | | | |
| 陽 性 | (-) | 20 | 12 | 32 | 79.7% | 0.469 | 73.4% | 75.0% |
| | (+) | 14 | 82 | 96 | | | | |
| | 総数 | 34 | 94 | 128 | | | | |
| 総 数 | (-) | 40 | 17 | 57 | 75.3% | 0.464 | 61.8% | 66.5% |
| | (+) | 25 | 88 | 113 | | | | |
| | 総数 | 65 | 105 | 170 | | | | |

討 論

1. 活動性結核の血清診断

これまでに活動性結核（定義は菌陽性、塗抹陰性・培養陽性、菌陰性・X線陽性など、

あるいは治療経過上の「活動性」や潜在性結核感染など)の診断のために試みられた血清診断の方法や用いる抗原は数多い。Chanら(Chan ED, Heifets L, Iseman MD:

表6. 種々の血清診断技術のパフォーマンス

| 方法 | 対象疾患 | 対照 | 感度 | 特異度 | 文献 |
|------------------|----------|--------------------|-------|-----|---------------|
| Antigen60 | 菌陽・陰性肺結核 | 健常者 治癒 非結核疾患 | 81 | 88 | Chiang, 97 |
| 38kDa | | | 64 | 81 | |
| Kp90 | | | 63 | 66 | |
| Antigen60 | 小児結核 | 非結核小児 | 76 | 92 | Gupta, 97 |
| TBGL | 菌陽性結核 | 健常者 | 83 | 88 | 岸本, 99 |
| | 活動性抗酸菌症 | 他患者 | 66 | 94 | 和田, 97 |
| | 活動性結核 | 健常者 | 90 | 98 | Kawamura, 97 |
| | 活動性結核 | 看護学生 | 87 | 98 | 豊田, 96 |
| 病院職員 | | | 83 | | |
| 38kDa | 菌陽・陰性結核 | NTM | 22 | 70 | Mathur, 99 |
| | | 他疾患・健康 | | 94 | |
| | 塗抹陽性結核 | 健康 | 68-65 | 83 | Rasolofo, 00 |
| LAM (MycoDot) | 菌陽性結核 | 結核疑い | 26 | 84 | Somi, 99 |
| | 菌陽性結核 | ツ陰性 | 89 | 100 | Del Prete, 98 |
| | 活動性結核 | 他疾患・健康 | 79 | 88 | 螺良, 97 |

Immunologic diagnosis of tuberculosis: a review. *Tubercle Lung Dis* 80(3): 131-140, 2000) は最近の総説で以下のような抗原をリストしている。

Mycobacterial sonicates、Extracted glycolipids、PPD、Antigen 5 (38 kDa antigen)
A60 antigen、45/47-kDa antigen complex、Antigen Kp90、30 kDa antigen
P32 antigen、Cord factor (Trehalose dimycolate)、Lipoarabinomannan

彼らが採り上げた研究は、診断の目的も、またそれに対応した対象集団（有病者、無病者対照）の内容も様々であり、中にはその妥当性が問題になるものもある。これらの業績をもとに彼らは主として「塗抹陰性・培養陽性結核」の診断を目的とした評価を行っているが、現時点ではこれらの方法はいずれも満足できないとしている。

このような研究の中から我々は比較的最近行われたものを表6にまとめてみた（文献は省略）。本研究で採り上げた TBGL は感度 66~90%、特異度 83~98%と比較的良好的な成績を示している。これに対して MycoDot はそれぞれ 26~89%、86~100%とやや劣る。

このような観察されたパフォーマンスの差違は、同じ抗原を用いても、用いる測定技術の違いのほか、上述のような対象集団の違いが考えられ、とくに排菌量、治療の有無・期間やそれへの応答との関連などが影響すると言われている。しかしその程度や方向については各抗原についてみてもなかなか一致し難いようである。

特異度を見るための「対照」集団についてはさらに混乱が見られる。これらの抗原は潜在性結核感染はもちろん、BCG 接種や非定型抗酸菌感染に対してもいろいろな程度に反応すると考えられる。そのため特異度が常に 100%に近くない限り、対照の条件として単なる「健常者」では不十分であり、感度を見るための Gold standard との関連で厳密に定義する必要がある。たとえば、感度の Gold standard として「菌陰性を含む活動性結核」と設定した場合、望ましい特異度は「不活動性結核」を含めた集団で検討される必要がある。

2. MycoDot と TBGL のパフォーマンス

本研究で明らかにされたこれら試験の感度、特異度はそれぞれ、67.6%対 69.3%、87.6%対 88.8%であった。これまでに報告されているものよりも TBGL においてはやや劣るが、MycoDot においてはほぼ同等といえよう。

健常者における反応についてみると、年齢とは一見無関係にみえる。日本では結核感染、BCG 接種、非定型抗酸菌感染の影響が年齢によって様々に異なるので（例、年齢が高いほど結核感染は多い—20歳代で1%、50歳代で20%以上など—、ただBCG接種の影響は逆、など）、このような観察結果は理解はできる。20歳代とともに10%異常の反応が見られたということは、これらの試験は結核菌感染だけでなく、BCG接種による影響もある程度受けることを示唆している。

一方ごく少人数ではあるが結核治癒所見をもつ者における反応はともにそれ以外よりも

陽性率が高い傾向を示した。より大数での観察が必要である。

結核患者における反応についてみると、菌陰性結核では感度は MycoDot で 26.2%、TBGL で 40.5% に対して菌陽性でそれぞれ 73.4%、75.0% という成績であり、これらは従来言われたよりもさらに菌陰性例での感度の低さを示唆している。これらの試験における陽性率（感度）は治療による菌の省庁と関係するという見解もあり、一方臨床診断（X線所見）による結核診断の信頼性の問題もあるので、今後さらに詳細に分析する必要がある。

肺外結核における陽性率は両試験とも肺結核とほぼ同様の水準であり、菌陰性結核よりも明らかに高かったことは興味深い。肺外結核においては肺結核の場合よりも結核菌抗原が血流中に出やすいので、菌量のわりに抗体価が上がりやすいという説を支持するものかも知れない。

無病者、有病者のいずれに対しても両試験の成績の一致性を、カッパ指数を用いて評価した。カッパ指数は従来よく用いられた一致率（全試験件数中に占める陽性・陰性の一致件数の和の相対頻度）は対象中の有病率または交叉する特性（BCG 接種や非定型抗酸菌感染によるアレルギーなど）の拮抗によって大幅に変化するという欠点を克服するために導入された指標である。たとえば、無病者群での結果をみると、一致率は 80% 以上であるが、カッパ指数は 10% 前後となっている。これは両者の偶然の一致を除去した一致率がその程度であったということを意味する。両者の一致率は低いと言わざるを得ない。しかしながらカッパ指数も事前有病率の影響を完全には免れない（MacLure M, Willett WC: Misinterpretation and misuse of the Kappa statistic. *Am J Epidemiol* 126(2): 161-169, 1987）。とくにこのケースのように中病率が極端に低い状況で大きく影響される。患者集団についてみると、カッパ指数は 40% 前後により「かなりよい」一致性（Siegel DG et al: Acceptable values of Kappa for comparison of two groups. *Am J Epidemiol* 135(5): 571-578, 1992）となる。ただし、このことは両試験の検出対象がある程度相違していることを示唆している。このようなことから 2 種類以上の抗原を同時に用いる検査のストラテジーが提案される所以である。

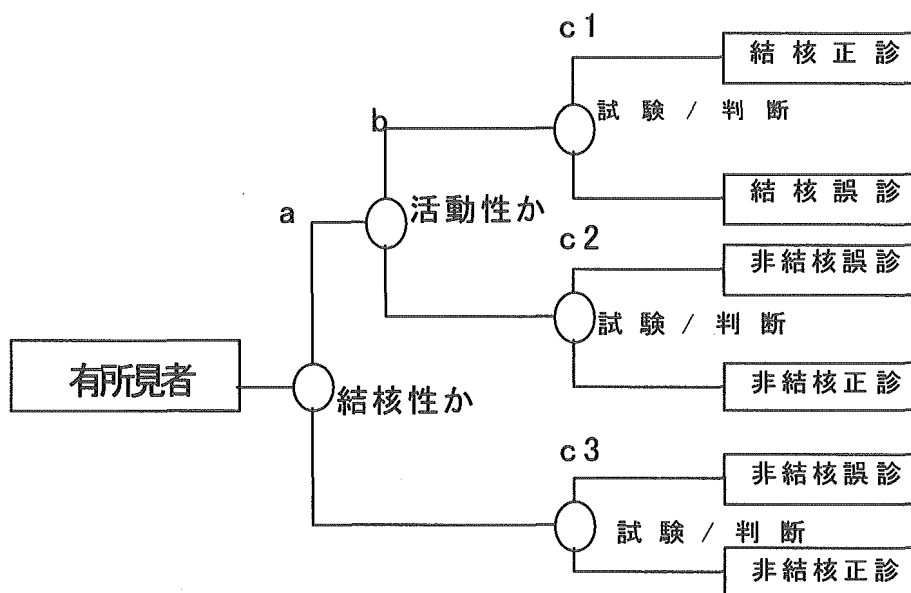
3. 活動性結核診断のための血清診断と X 線診断の有用性の比較

現実に結核診断の目的で血清診断が利用される状況を考えてみる。最も多いのは呼吸気象上があり、胸部 X 線上何らかの所見があり、それが結核性のものか否か、結核性だとすると活動性か否か、の判断が迫られる状況であろう。これは以下のような決定樹に整理することができる。この図の過程が X 線診断あるいは血清診断それぞれに進行した場合、結末がどのようになるかを比較することになる。

結末は発見患者数（結核正診件数）、DALY、またはそれらの対経費比較、などが考えられる。

ここでパラメーター a（結核性-Yes）は有所見者中の結核所見の割合でこれは年齢に大きく依存する。b（活動性-Yes）もやはり年齢依存的であるが、おそらく若い方が大きい値になるであろう。C1、C2、C3 は今回のような治験で決定されるパラメーターであり、C1

が今回の観察値（感度）に最も近いものであり、1-C2 は治癒所見を対照としたときの特異度、1-C3 は非結核性有所見者（実際的には結核感染・BCG 接種の影響を考慮に入れた一般人口）を対照としたときの特異度となる。



各診断法の評価にはパフォーマンス指標として C1、C2、C3 がそれぞれについて必要であり、同時に事前確率として a、b が仮定される必要がある。

さらに MycoDot の承認の条件となっているように、血清診断が「補助的診断」として用いることを想定するならば、X 線診断のパフォーマンスとの組み合わせを採り入れたさらに複雑な決定樹を想定する必要がある、またパフォーマンスの指標値も複雑なものを観察する必要がある（X 線上活動性結核らしさの区分別にみた血清診断の感度など）。

いずれにせよ、今後はこのような方向での検討を行って血清診断の臨床上的の価値を評価することが必要である。

結 論

1. MycoDot、TBGL という 2 種類の血清診断試験を活動性結核の診断の用いることを想定してそのパフォーマンスを感度、特異度を指標として観察した。
2. 臨床的な結核患者を Gold Standard とした場合、感度は両法とも約 60%であった。菌陰性結核では陽性率は低かった。
3. 健常人を対照群として特異度を見たところ、両法ともおよそ 90%を示した。

4. 両法の結果の一致性をカッパ指数で検討したところ、健常人では0.1、患者では0.4程度で必ずしも高くはなかった。
5. これらの方法が結核診断の向上に果たしうる有用性の評価の方法論について検討した。

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

結核治療の向上に関する研究

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

わが国の結核治療の現状について検討を行った。しかるべき3施設における、初回治療喀痰菌陽性肺結核患者に対し、PZAを含む標準治療Aを選択している率は37～74%・平均54%であった。全国で登録された再治療喀痰塗抹陽性肺結核患者の治療成績は治療成功73.5%と、初回例よりも低かった。ある結核療養所における糖尿病合併初回治療肺結核患者の治療成績は、PZAを含む標準治療Aでの治療終了後2年間の再発率は28例中1例・3.6%と低かった。糖尿病合併肺結核患者は進行例が多く有症状期間が短いことより病状の進展が早く、感染危険度指数が大きく同居家族の化学予防対象者が多いことより、周囲に感染させる危険性が高いと考えられた。

世界的には広く抗結核薬（二次薬）として用いられていながら、我が国では承認されていない薬剤について文献調査を行った。

A. 研究目的

我が国における結核治療の現状について分析・検討を加えることにより結核治療の向上に寄与できる者と考え、各種の調査検討を行った。

初回治療の喀痰菌陽性肺結核患者に対する標準方式は、イソニアジド（以下INH）・リファンピシン（以下RFP）を主軸とし、初期の2ヶ月間にピラジナミド（以下PZA）を含む4剤を用いる標準治療Aでは、6ヶ月間で治療終了する。一方、PZAを含まない標準治療Bでは、9ないし12か月間の治療となり、いずれか一方を選択する。PZAを含む標準治療Aでは、菌陰性化が早期に生じ、また治療期間が短いことより治療の中断・脱落が少なく、推奨されている。しかし現状で

は、標準治療Aが選択される頻度は必ずしも高くなく、またせっかくPZAを含む標準治療Aを選択しながら、治療期間が守られず、長期間の治療となることも少なくない。そこで、結核専門病院における初回治療例の現状について調査した。

また、肺結核再発例を取り上げ、その背景因子の検討、治療成績についての検討も行った。

医学的リスク集団では、糖尿病が最も頻度が高く、その対策は重要であると言われている。また、糖尿病合併肺結核症例の治療成績は悪く、6ヶ月間標準治療Aでは再発例が多いと言われている。そこで、糖尿病合併肺結核患者の治療成績を検討し、また糖尿病合併肺結核患者は周囲に感染しやすいかどうかを検討する

ため、接触者管理を取り上げ検討を行った。

さらに、世界的には広く抗結核薬（二次薬）として用いられていながら、我が国では承認されていない薬剤について、その効果に関して証拠を検討した。

B. 研究方法

分担研究「結核治療の向上に関する研究」では、4人の研究協力者を選び、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それぞれの研究を進めた。分担研究者は自身の研究に、これらの研究を総合して考察を行った。

研究 1. 「初回治療喀痰菌陽性者における治療延長の原因と改善について」（佐々木結花、鎌田有珠、山下武子）では、専門医が結核に治療にあたっている3施設において、平成10年1月1日から12月31日までに入院加療を行った患者のうち、初回治療喀痰菌陽性肺結核患者410例を対象として、結核治療長期化の要因、および治療観察打ち切り例についての要因を検討し、改善が図られた場合、標準治療期間がどの程度改善するかを検討した。

研究 2-1. 「肺結核喀痰塗抹陽性再治療患者の治療成績に関する研究」（山下武子）は、平成6年1月1日から8年12月31日までに全国46道府県11市（東京都・福岡市を除く）で登録された肺結核喀痰塗抹陽性再治療患者4,453例について、服薬状況、菌所見、抗結核薬種類などを治療開始から9（6）か月間の状況について調査し、その治療成績を評価した。

研究 2-2. 「肺結核再発例における背景

因子の検討」（川辺芳子、佐々木結花、鎌田有珠）は、平成10年1月1日から12月31日までに新規入院した肺結核菌陽性再治療例61例を対象として、再発にいたった背景因子についての検討を行った。

研究 3-1. 「糖尿病合併初回治療菌陽性肺結核患者の治療成績に関する検討」

（佐々木結花）では、国立療養所千葉東病院に平成9年1月1日から10年12月31日までに入院治療を行った糖尿病合併初回治療菌陽性肺結核患者76例を対象として、患者背景、病状、治療成績について検討した。

研究 3-2. 「糖尿病合併肺結核症例の重症度および感染危険度に関する研究」

（山岸文雄）では、千葉市保健所池上 宏保健予防課長の協力を得て、平成9年1月1日から11年12月31日までの3年間に、千葉市保健所に患者登録された肺結核患者のうち、喀痰検査で塗抹陽性・培養陽性、あるいは塗抹陰性・培養陽性で、糖尿病合併例47例を糖尿病群、糖尿病非合併で、糖尿病群と性・年齢を一致させた94例を対照群（非糖尿病群）とし、ガフキー号数、胸部X線分類、有症状期間、29歳以下の同居家族数および化学予防対象者数などについて検討した。

未承認薬については、これまでの知見について文献調査を行った。

C. 研究結果

初回治療喀痰菌陽性者における治療延長の原因と改善についての佐々木の検討では、PZAを含む標準治療法Aを選択している率が3つの病院間で大きな差があり、37%~74%、平均で54%であった。

標準治療 A で 6 か月、B で 9～12 か月と、適切な期間での治療終了率は全体で、59.5%と低かった。結核治療長期化の要因は施設間で差があったが、副作用や耐性が原因で長期化することが多い反面、種々の理由で不適當に延長していると考えられた症例も多く、計 29 例・7.1%に及んだ。逆に短期終了患者について検討すると、死亡者は計 33 例・8.0%であり、うち PZA を用いていたのはわずか 7 例のみで、重篤な症例には PZA を用いることが出来なかった。また、転院による短期終了者が計 39 例・9.5%であった。この不適當に延長した症例の治療期間が修正され、また転院した症例が全て標準治療で終了したと考えると、治療終了率は 76.6%に上昇した。

肺結核喀痰塗抹陽性再治療患者の治療成績に関する山下の研究では、総数 4,453 例の治療成績は、治療成功 3,271 例 (73.5%)、治療失敗 333 例 (7.5%)、脱落中断 206 例 (4.6%)、死亡 643 例 (14.4%) であった。年齢別では 70 歳以上の治療成功率は 68.7%と最も低く、逆に死亡率は 23.0%と最も高率であった。男女別では、男性の治療成功率 71.8%、死亡率 15.4%に対し、女性の治療成功率 78.3%、死亡率 11.5%であった。また、病型別の治療成績では、I 型の治療成功率 51.1%、死亡率 29.3%、II 型の治療成功率 74.1%、死亡率 13.4%、III 型の治療成功率 77.0%、死亡率 13.5%であった。

肺結核再発例における背景因子についての川辺の検討では、前回の治療が 1985 年以前の症例・30 例では、平均年齢 70.3 歳と高齢であり、脳血管障害や痴呆など、

高齢に伴う身体状況を有する症例が多かった。入院時薬剤耐性は、INH 5 例、RFP 1 例で MDR は 1 例であった。一方、前回の治療が 1986 年以降の症例・31 例では、平均年齢 55.4 歳と比較的若く、アルコール依存症を含め、アルコール多飲習慣を有する者が多かった。入院時薬剤耐性は、INH 5 例、RFP 3 例で MDR は 3 例であった。前回の治療内容が明らかで、問題なく短期化学療法を行った後に再発したのは 4 例で、2 か月間 PZA を使用した者 3 例、使用なし 1 例で、治療終了後 2 か月、9 か月、12 か月、20 か月で再発していた。

糖尿病合併初回治療肺結核患者の治療成績に関する佐々木の検討では、76 例中 64 例が男性で、50 歳代が 32 例と最も多く、入院時喀痰検査成績では塗抹陽性 59 例、塗抹陰性培養陽性 17 例であった。胸部 X 線分類では、I 型 4 例、II 型 68 例、III 型 3 例と有空洞例が多かった。治療成績は、治療成功 61 例 (80.3%)、治療失敗 1 例 (1.3%)、中断脱落 4 例 (5.3%)、転院 4 例 (5.3%)、死亡 6 例 (7.9%) であった。治療成功 61 例中、標準治療 A 28 例、標準治療 B 13 例、標準治療を越えた症例 20 例であった。治療終了後 2 年間の再発率は、標準治療 A は 28 例中 1 例のみで、再発率は 3.6%であった。標準治療 B の 13 例に再発は認められなかった。

糖尿病合併肺結核症例の重症度および感染危険度に関する山岸の検討では、糖尿病群は非糖尿病群に比較して有空洞例が多く、また拡がり 1 が少ないこと、排菌量が多いことより、対照群に比較して進行例が多いと考えられた。一方、有症

状期間の平均は糖尿病群では2.65か月であり、対照群の3.22か月と比較して短かった。感染危険度指数が10以上の最重要の割合は、糖尿病群では38.3%であり、対照群の26.6%より多かった。29歳以下の同居家族からの化学予防対象者は、糖尿病群では21.7%であり、対照群の8.5%より多い傾向であった。

ニューキノロン剤、リファマイシン誘導体を中心にいくつかの薬剤が部分的な有効性を証拠に広く世界的に用いられており、この点で日本の結核医療は世界的標準から逸脱していると言わざるを得ない。

D. 考察

WHOは「全ての患者にDOTS」をスローガンに、PZAを含む4剤を標準治療とし、治療成功率85%以上を目標に掲げている。我が国における新登録結核患者に占める高齢者の割合はますます増加傾向にあり、種々の合併症を有する患者、重症の患者が多く、高齢者の入院患者における死亡率も高い。そのため、WHOが掲げる85%の治療成功率に到達するのは容易ではなく、喀痰塗抹陽性初回治療肺結核患者の治療成績は80%にとどまっている。

一方、PZAを含む標準治療法Aを選択する率に病院間でかなり差のあることが判明した。それなりの評価がされている病院でさえ37%という低い選択率の病院があり、50%を越えているのは、3病院中2病院のみであった。また標準治療法Aを選択しながら6か月間を大幅に延長することも少なくない。今後、PZAを含

む標準治療法Aの普及および、治療期間の遵守をいかに図るかが大きな問題であろう。

初回治療以上に治療成績が悪いのが再治療例であり、治療成功率は73.5%にすぎなかった。特に70歳以上の高齢者の治療成功率は68.7%、死亡率23.0%ときわめて不良であった。

糖尿病を合併した肺結核患者は、喀痰菌所見、胸部X線所見より、重症例が多く、一方、有症状期間が短いことより肺結核の進展が早いことが明らかとなった。そして、感染危険度指数で判断すると、10以上の「最重要」の割合が多く、また同居する患者家族での化学予防対象者の数より、家族を含む周囲に結核を感染させている可能性が高い。肺結核を発病した糖尿病患者では結核の感染として重要であり、徹底した接触者検診が必要である。糖尿病合併初回治療肺結核患者の治療成績は、PZAを含む標準治療Aで、2年間の再発率28例中1例・3.6%のみであり、治療期間の延長は不要と考えられ、6か月間の初期強化短期化学療法 of 更なる推進が必要であると考えられた。

E. 結論

1)研究協力者の所属する病院で、初回治療喀痰菌陽性肺結核患者に対するPZAを含む標準治療法Aの選択は、37～74%・平均54%であった。

適切な期間での治療終了率は全体で59.5%と低かったが、不適当な要因を除去し、転院例がすべて妥当な治療期間治療終了した場合には、76.6%に上昇した。

2)肺結核喀痰塗抹陽性再治療患者の治療

成績では、治療成功率 73.5%、治療失敗率 7.5%、脱落中断率 4.6%、死亡率 14.4% であり、初回治療例に比較して低い治療成功率であった。

3)肺結核再発例の背景因子での耐性率は INH 16.4%,RFP 6.6%,MDR 6.6%であった。また前回の治療内容が明らかで、かつ短期化学療法を行った後に再発した 4 例中、PZA 使用例は 3 例で、治療終了後 2 か月、9 か月、12 か月、20 か月で再発していた。

4)糖尿病合併初回治療肺結核患者 76 例中、治療成功は 61 例・80.3%であった。治療終了後 2 年間の再発率は、標準治療 A は 28 例中 1 例・3.6%、標準治療 B は 13 例中再発なしであった。

5)糖尿病合併肺結核症例は、胸部 X 線写真・排菌量より進行例が多く、また有症状期間が短いことより非糖尿病患者より結核の進展が早く、感染危険度指数が大きく、同居家族からの化学予防対象者の率が高いことより、家族を含む周囲に結核を感染させている可能性が高い。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

山岸文雄:肺結核.今日の治療指針 2001,医学書院,307-308,2001.東京(多賀須幸雄)

山岸文雄:結核の集団発生・集団感染.結核,医薬ジャーナル 383-392,2001 大阪(光山正雄)

山岸文雄:結核の院内感染対策,呼吸器疾患最新の治療 2001-2003,南江堂,

24-27,2001 東京(工藤翔二)

山岸文雄:抗結核薬,治療薬 Up-to-Date2000,メディカルレビュー 616,2002.大阪

山岸文雄:結核治療の考え方,治療,83:27-32,2001.

山岸文雄:肺結核の治療患者管理の強化,健康管理 560:3-17,2001.

山岸文雄:結核の院内感染対策,今日の感染症 20:6-9,2001.

山岸文雄:免疫抑制宿主における結核発病防止の検討,結核 76:77-81,2001.

山岸文雄:肺結核の発病様式と発病因子,化学療法の領域 17:84-88,2001.

山岸文雄:これからの結核対策,日本医事新報 4020:13-18,2001.

山岸文雄:高齢者の結核,臨床と微生物 28:379-381,2001.

山岸文雄:結核を診断したときの各種処置対処法,Medical Practice 18:668-674,2001.

山岸文雄:化学予防.保健婦の結核展望 39:13-15,2001.

八木毅典,山岸文雄,佐々木結花,濱岡朋子,黒田文伸,日暮浩実:当院における多剤耐性結核奨励の臨床的検討.結核 76:717-721,2001.

佐々木結花,山岸文雄,森 亨:血液透析患者における結核発病.結核 77:5159,2002.

2. 学会発表

佐々木結花:第 77 回日本結核病学会総会(平成 14 年 4 月)にて発表予定

山岸文雄:第 77 回日本結核病学会総会(平成 14 年 4 月)にて発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし