

分担課題 国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した多剤耐性結核に対する標準治療方式の確立に関する研究：資料

結核の不規則治療患者早期発見のための医療機関と保健所の連携（神奈川方式）に関する研究

研究協力者 藤野忠彦 国立療養所神奈川病院

A. 研究目的

結核の治療上不規則治療や治療中断は、治癒に導くことが出来ないばかりでなく、「多剤耐性菌結核症」を発現させることになる。従って結核治療の重要性の患者教育と併せて、早期に不規則治療や治療中断例を発見するためのシステムの構築が必要である。そこで保健所と医療機関が連携し「不規則治療結核患者早期発見のための医療機関と保健所の連携（神奈川方式）」を試行した。

B. 研究方法

保健所では公費負担となっている患者リストを毎月作成し、これを医療機関に送付する。医療機関では受診状況をカルテないしレセプト請求より調べ、未受診となっている場合には保健所に速やかに報告する。保健所ではこれに基づき患者に「受診勧告」を行う。受診勧告にても受診とならない場合には「合同症例検討会」を開きその理由の分析を行い対応を検討した。

C. 研究結果

平成 11 年より平成 13 年 8 月までに受診照会のあった症例総数は 542 例あった。「未受診」となっていたものは 73 例（13.5%）であった。2 カ月以上にわたり

受診の無かったものを「治療中断」とすると、平成 11 年には 11 例（6.2%）、平成 12 年には 14 例（6.3%）、平成 13 年（1 月より 8 月まで）4 例（2.8%）であった。治療中断 26 例のうち死亡していたものは 2 例、治療中断があったが「受診勧告」により治療を再開し治療終了したもの 3 例、通院困難なために治療中断となっていることが判明し他院紹介により治療終了したもの 6 例であった。1 例は再排菌のために他院に入院していた。このほかに予防内服例 4 例あり、3 例が中断となっていた。残る 10 例は不明例で、いずれも過去に中断歴のあるもの、外国人、離婚単身者などであった。

D. まとめと考案

医療機関と保健所が連携する「神奈川方式」によれば、不規則治療患者を 1 カ月以内に発見し、受診勧告することが出来た。このシステムにより治療中断例を減少させることが出来た。我が国に可能な日本版 DOTS として広めていくことが必要である。

分担課題 国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した多剤耐性結核に対する
標準治療方式の確立に関する研究：資料

結核死亡例からみた結核患者管理の問題点

研究協力者 毛利 昌史 国立療養所東京病院長

研究要旨

1989年以來、全国国立療養所結核死亡例中、初診後1年以内の死亡例の増加が確実に認められ、その理由が不明であったが今回の研究調査により、その原因は、当初考えられた「診断の遅れ」や「治療の遅れ」によるものではなく、高齢者結核死亡例の増加にあることが明らかとなった。

A. 研究目的

国立療養所結核死亡調査(1959～1999)
に見られる高齢者結核死亡例の推移

した症例についての検討であり、倫理面
に関し問題はない。

B. 研究方法

国立療養所は1959年以來、5年毎に全国的結核死亡調査を行ってきたが、1999年度調査は第9回目にあたる。平成11年の国立療養所機能付与の見直しにより、参加施設数は前回の62施設から37施設と激減したが、症例数は732例で前回の688症例を上回った。

対象は全国国立療養所、各調査年度1月1日から12月31日まで間の結核入院死亡例で、HIV合併の有無、国籍項目の追加、など一部変更はあったが、継続性を重視し初回以來、調査項目はほぼ同じものを用いた。

本研究では過去8回の結果と今回の結果を比較し、高齢者を中心に結核入院死亡例の年齢分布と初診(発見)から死亡までの期間(月数)の推移について検討した。

倫理面への配慮：2001年現在、既に死亡

C. 研究結果

1. 年齢分布の推移

1959年以來、肺結核死症例の年齢は高齢化が著しく進み、年齢分布の中心は30～40歳台から70～79歳台に移動した。第8回(1994)と第9回(1999)の間には著明な変化はなかったが、今回は90歳台に新たな増加を認め、結核死亡例の高齢化は現在も進行中と思われた(図1, 表1)。

初診(発見)から死亡までの期間が1年以内の症例は明らかな増加傾向を示し、その増加は、1959年が5%以下であったのに対し、1998年:38%、1994年:40%、1999年:60%と顕著であった。

D. 考察

初診(発見)後1年以内の死亡例が増加した理由としては、「診断の遅れ」や「治療の遅れ」により、初診時既に重症の症例が増えたためと当初は考えたが、実際はそうではなく、結核死亡例の年齢

構成の変化、すなわち、死亡例中の高齢者の占める割合が急増（下図 図 3）したことがその理由と考えられた。

E. 結論

わが国の結核死亡例の高齢化は急速に進行しつつあり、高齢者結核死亡例では初診後短期間で死亡する症例が多い。1989年以來、結核死亡例全体で認められた1年以内の死亡例が占める割合の増加は、高齢者結核死亡例の増加がその原因と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

毛利昌史,四元秀毅,倉島篤行,町田和子,土屋俊晶,山岸文雄¹,佐々木結花,川城丈夫,坂谷光則,河原 伸,原田 進,西村一孝：国立療養所における高齢者結核の現状 結核 76 (7) : 533-543, 2001.

2. 学会発表

毛利昌史・町田和子・川辺芳子,土屋俊晶,山岸文雄,川城丈夫,坂谷光則,河原 伸,原田 進,西村一孝,山田英雄：国立療養所における高齢者結核の実態調査 第75回日本結核病学会 総会 2000.4 結核 75(3):302, 2000.

分担課題 国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した多剤耐性結核に対する
標準治療方式の確立に関する研究：資料

当院における結核菌の RFLP 分析結果

研究協力者 露口泉夫 大阪府立羽曳野病院

研究要旨

羽曳野病院受診患者の RFLP 分析のコピー数分布は、当該地域における過去の結核蔓延状況を反映していた。その中で、菌株間の類似度が 100%一致してクラスターを形成していた患者は新規登録結核患者で 7 組 16 名、多剤耐性結核患者で 8 組 20 名存在していた。これらの患者に的を絞って感染経路を調査する事は、今後の結核感染対策に有用であると思われる。

A. 研究目的

当院を受診した患者菌株の RFLP 分析を行い、その結果をデータベース化し、当該地域における結核感染経路を解明することを目的とした。

初回治療 17 名(18.9%)、再治療 72 名(80%)、治療歴不明 1 名であった。住所地は、大阪市 45 名、大阪府 36 名、他府県 9 名であった。

B. 研究方法

2001 年 1 月から 6 月に当院を受診し、結核菌培養陽性となった新規登録結核患者(以下、新規群とする)143 名と、1998 年から 2000 年までに当院を受診した多剤耐性結核患者(以下、多剤耐性群とする)90 名を対象とした。結核菌挿入断片 IS6110 をプローブとして RFLP 分析を行った。

IS6110 のコピー数は 1~21 本で、10 本から 12 本で全体の 44%を占め、10 本に鋭いピークがみられた。これは過去の結核蔓延状況を反映していると思われた。バンドパターンの類似度を表す Dendrogram や Similarity matrices は、いずれも大きなグループを形成しておらず、結核がすでに沈静化しているオランダによく似たパターンを示していた。新規群 143 名に対するバンドパターンは 134 で、1 バンドパターン当たりの患者数は 1.07 人、多剤耐性群 90 名に対するバンドパターン数は 80 で、1 バンドパターン当たりの患者数は 1.13 人になった。菌株間の類似度 100%でクラスターを形成していた患者は、新規群で 7 組(16 名)あり、住所地が一致していたものと職業に関連性が見られたもの

C. 研究結果

新規群の平均年齢は 55.4 歳、初回治療 101 名(70.6%)、再治療 36 名(25.1%)、治療歴不明 6 名であった。住所地は、大阪市 50 名、大阪市以外の大阪府 83 名、他府県 10 名であった。多剤耐性群の平均年齢は 58.4 歳、

が各1組あった。多剤耐性群では、8組(20名)がクラスターを形成し、住所地が一致していたものが1組、院内感染と思われるものが2組、夫婦が1組あったが、カルテ等による記録からだけでは、感染経路の解明は困難であった。

D. 考察

新規群も多剤耐性群も、菌株の類似度が一致するクラスターを形成しており、新規群よりも多剤耐性群の方が1ハントパターン当たりの患者数が多く、クラスター形成率が高かった。多剤耐性群90名の中には初回治療患者が17名存在し、さらに再治療患者とクラスターを形成している例が3組(9名)みられた。これらの事実は、多剤耐性結核患者の感染源としての重要性を示唆していると思われる。今後の結核対策のためには、治療困難でしかも持続排菌症例が多い多剤耐性結核患者に的を絞って、感染経路を解明することが重要な課題である。

E. 結論

当院を受診する全ての患者のRFLP分析を実施することにより、科学的に、菌株側から感染源を絞り込む事はできる。しかし病院だけでは、患者間の接触状況の調査には限界がある。地域全体の結核対策としては、感染源として特に重要な多剤耐性結核患者を中心として、RFLP分析結果をデータベース化する必要がある。さらに、行政を主体とする系統的な疫学

調査を行い、保健所と病院との連携の基に、広く情報を共有化することが重要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

未定

2.学会発表

阿野裕美、森山和郎、他：当院における結核患者のRFLP分析、結核病学会、2002年4月予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

III 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山岸文雄	肺結核	多賀須幸雄	今日の治療指針2001	医学書院	東京	2001	307-308
山岸文雄	結核の集団発生・集団感染	光山 正雄	結核	医薬ジャーナル	大阪	2001	383-392
山岸文雄	結核の院内感染対策	工藤 翔二	呼吸器疾患最新の治療	南江堂	東京	2001	24-27
山岸文雄	抗結核薬	矢崎 義雄	治療薬 Up-to-Date2000	メデイカルレビュー	大阪	2002	618-621

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
森 亨・内村和広	BCG接種の有効性と全体的効果	順天堂医学	47(3)	278-289	2001
Nakatani H, Fujii N, Mori T, Hoshino H	Epidemiological transition of tuberculosis and future agenda of control in Japan: results of the Ad-Hoc National Survey of Tuberculosis 2000	International J Tuberc Lung Dis	6(3)	198-207	2002
森 亨	結核の現状と緊急事態宣言	臨床と微生物	28(4)	355-358	2001
森 亨	「結核緊急事態宣言」の背景	日本医師会雑誌	126(5)	705-709	2001
森 亨	再興感染症としての結核	日本気管食道科学会会報	52(5)	369-376	2001
森 亨	結核の現状と対策	日本内科学会雑誌	90(9)	111-115	2001
Mori T	Problems with BCG vaccination program in current tuberculosis control	Japan Medical Association Journal	44(10)	434-440	2001
森 亨	再興感染症－結核－	日本病院薬剤師会雑誌	38(2)	143-146	2002
森 亨	結核の院内感染	日本医師会雑誌	127(3)	371-375	2002
Mori T	Current tuberculosis problem in Japan and its control	Internal Medicine	41(1)	56-57	2002
森 亨	結核集団検診	日本内科学会雑誌	91(6)	16-19	2002
森 亨	結核対策の現状と新展開	日本臨床検査自動化学会会誌	27(2)	124-126	2002
藤井紀男、中谷比呂樹、森 亨	我が国の結核医療の現状と問題点－平成12年厚生労働省「結核緊急事態調査」の分析－	日本救急医学会雑誌	13(3)	123-132	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
アミン・ルフル、鈴木定彦、高鳥毛敏雄、多田羅浩三、白倉良太	Self Ligation Mediated Polymerase Chain Reactionの開発とその有用性: 結核の分子疫学における菌株のDNA指紋の迅速識別法	結核	76(1)	9-18	2001
高鳥毛敏雄	結核対策における化学予防は有用であり、その重要性は高まってきている	公衆衛生	65(11)	842	2001
岩室紳也	結核における予防内服は有用か	公衆衛生	65(11)	843	2001
飯降聖子、藤田次郎、矢島宏泰、他	結核の集団発生事例の検討—保健面・医療面・福祉面・労働面からの連携の必要性	結核	76(11)	691—698	2001
沼田久美子、藤田利治	新宿区の結核患者における治療中断の関連要因とDOTの意義	日本公衆衛生雑誌	49(1)	58-63	2002
吉山 崇	BCG接種の利益とBCG接種により結核感染の判断が困難になる不利益の比較分析	結核	77(1)	11-22	2002
山岸文雄	結核治療の考え方	治療	83(1)	27-32	2001
山岸文雄	肺結核の治療・患者管理の論化	第8回呼吸器疾患フォーラム・1		3-17	
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(2)	77-81	2001
山岸文雄	肺結核の発病様式と発病因子	化学療法領域	17	84-88	2001
山岸文雄	これからの結核対策—実地医家の知っておくべきポイント	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(4)	379-381	2001
山岸文雄	結核を診断したときの各種処置・対処法	内科総合誌	18	668-674	2001
山岸文雄	化学予防	保健婦の結核展望	78	13-15	2001
山岸文雄	当院における多剤耐性結核症例の臨床的検討	結核	76(12)	717-721	2001
山岸文雄	血液透析患者における結核発病の現状	結核	77(2)	51-59	2002
竹村里絵、豊田誠、北村真由美、他	高知市1歳10ヶ月健診でのBCG針痕数調査	四国公衆衛生誌	47(1)	91-92	2002
Okada M, Tanaka T, Inoue Y, Yoshida S, Ohara N, Yamada T, Matsumoto M, Sakatani M and Mori T	New (DNA- Recombinant BCG- and Subunit-) Vaccination against tuberculosis and cytotoxic activity	Thirty-Sixth Tuberculosis and Leprosy Research Conference		127-133	2001
田中壽一、井内敬二、松村晃秀、末岐博文、桂浩、大倉英司、森 隆	多剤耐性再発肺結核に対するcompletion pneumonectomyの1例	日本呼吸器外科学会雑誌	15(2)	126-130	2001
坂谷光則、岸不盡弥	非定型抗酸菌症の治療指針の評価	結核	77(2)	95-98	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
毛利昌史,町田和子,川辺芳子,倉島篤行,四元秀毅,土屋俊晶,山岸文雄,佐々木結花,川城丈夫,坂谷光則,河原伸,原田進,西村一孝	国立療養所における高齢者結核の現状	結核	76(7)	533-543	2001
原田進,高本正祇,石橋凡雄,毛利昌史,佐藤紘二,山岸文雄,佐々木結花,田辺清勝,佐藤麗子,藤野忠彦,田野正夫,谷澤誠,坂谷光則,他	肺結核症,初回治療例におけるINHまたはRFPが中止された症例の臨床的検討—国療化研第33次A研究	結核	76(5)	427-436	2001
Akira M, Sakatani M	Clinical and high-resolution computed tomographic findings in five patients with pulmonary tuberculosis who developed respiratory failure following chemotherapy	Clin Radiol	56	550-555	2001
Morinaga K, Kishimoto T, Sakatani M, Akira M, Yokoyama K, Sera Y	Asbestos - related lung cancer and mesothelioma in Japan	Ind Health	39	65-74	2001
坂谷光則	非定型抗酸菌症持続排菌例に対する治療	日本医事新報	4003	142-143	2001
富田元久,木下幸保,新田忠善,竹野華,木村伸生,入江章子,山本暁,鈴木克洋,坂谷光則	Tween80の抗酸菌発育への影響	医学と薬学	45(1)	111-115	2001
坂谷光則	非定型抗酸菌症	Nikkei Medical	403	129-133	2001
坂谷光則	結核の標準的治療と管理	臨床と微生物	28(4)	393-396	2001
Ryll R, Watanabe K, Fujiwara N, Takimoto H, Hasunuma R, Kumazawa Y, Okada M, Yano I	Mycobacterial cord factor, but not sulfolipid, causes depletion of NKT cells and upregulation of CD1d1 on murine macrophages	Microbes Infect	3	611-619	2002
岡田全司,田中高生,喜多洋子	感染症発症の分子機構—宿主と病原体の分子の攻防	Molecular Medicine	39(2)	144-155	2002
岡田全司,田中高生	結核治療用DNAワクチン	Medical Technology	30(4)	388-389	2002
岡田全司,田中高生,螺良英郎	感染症における免疫とワクチン	臨床と微生物	29(2)	127-132	2002
S. Kon, Y. Yokosaki, M. Maeda, T. Segawa, Y. Horikoshi, H. Tsukagoshi, MM. Rashid, J. Morimoto, M. Inobe, N. Shijubo, AF. Chambers, T. Uede	Mapping of functional epitopes of osteopontin by monoclonal antibodies raised against defined internal sequences	J Cell Biochem	84	420-432	2002

IV 研究成果の刊行物・別冊

20010700

以降 P223-P587までは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
P219-P221「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください

卷 末：資 料

平成13年度厚生労働科学研究費補助金「新興・再興感染症研究事業」
主任研究者 森 亨「再興感染症としての結核対策確立のための研究」

分担研究

社会経済弱者における結核対策の強化に関する研究(Ⅱ)

平成13年度研究報告書

平成14年3月

大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座

研究の組織および研究協力者

<主任研究者>

森 亨

(財団法人結核予防会結核研究所・所長)

<分担研究者>

高鳥毛 敏雄

(大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座・講師)

<研究協力者> 東から西の地域順に並べた

千葉市保健所	池上 宏
新宿区保健所	河野 弘子
川崎市健康福祉局疾病対策課	多田 有希
横浜市中福祉保健センター	土田 賢一
横浜市西福祉保健センター	吉田 道彦
名古屋市健康福祉局健康部	明石 都美
名古屋市衛生研究所	稲葉 静代
和歌山市保健所	笠松 美恵
堺市北保健センター	西牧 謙吾
東大阪市西保健センター	森 國悦
大阪府結核感染症課	田村 嘉孝
大阪市保健所	撫井 賀代
大阪府立公衆衛生研究所	田丸 亜貴
大阪市立環境科学研究所	長谷 篤
尼崎市保健所	金田 治也
神戸市保健所	白井 千香
神戸市環境保健研究所	岩本 朋忠
香川医科大学	飯降 聖子

目 次

研究の組織および研究協力者	2
はじめに	5
分担研究課題	7
研究結果	
I. 社会経済弱者の結核患者の調査	
I-A. 社会経済的側面からみた結核罹患脆弱性の評価 －名古屋市－	13
I-B. 「日雇い労働者」の結核集団感染事例に対する取り組み から導いた社会経済弱者への結核対策－宇治保健所管内－	19
I-C. 千葉市の飯場労働者の結核	45
I-D. 横浜市中区の社会経済弱者に対する結核対策	49
I-E. 東大阪市の集団発生事例	57
II. 患者の発見のあり方	
II-A. 川崎市における野宿生活者の結核対策	61
II-B. 企業内発生結核に対する検診とそのあり方についての検討 －横浜市西区－	71

Ⅲ. 結核のまん延状況の解明	
Ⅲ-A. 大阪市で分離された結核菌のRFLP解析	81
Ⅲ-B. 堺市在住患者由来結核菌株のRFLP解析	85
Ⅲ-C. 結核対策における菌検査体制の意義の検討 —神戸市における検討—	93
Ⅳ. 患者の服薬支援	
Ⅳ-A. 新宿区保健所におけるDOTS事業の概要	103
Ⅴ. 地理情報システムを利用した結核発生状況の解析	
Ⅴ-A. 地理情報システムを用いた横浜市の結核発生状況の解析	117
Ⅵ. 結核対策の予防水準の評価	
Ⅵ-A. 結核高罹患地域における予防努力水準の評価	125
Ⅶ. 研究要旨	135
おわりに	145

はじめに

平成8年度から11年度にかけて行われた大都市の罹患率が著しく高い特定地域における結核患者の実態とその対策を明らかにする先行研究により、これらの特定地域の結核患者の発見、治療状況に関わる現状が明らかとなり、具体的対策が講じられている。

この地域の患者に治療の中断・脱落率が高いことについては、治療徹底対策として、患者の直接面接の徹底、DOTS等の治療支援対策の実施、コホートの患者治療評価事業がすすめられるようになった。また、特定地域の結核のまん延状況を解明するために結核菌株を用いた地域ベースの研究（RFLP分析）も一部地域ではじめられた。

ホームレス、野宿生活者の結核患者については、DOTSなど治療支援の活動がはじめられ、結核対策の対象となってきたものの、そこに至っていない不安定就労者、不安定生活者における結核対策については十分な対策が講じられているとはいえない状況にある。また、大都市の結核罹患率の改善傾向が乏しい背景には、特定地域に限らずに存在している社会経済弱者の結核対策の徹底に課題があることが示されてきた。

そこで、平成12年度からは特定地域、野宿者（屋外生活者）に限らず、社会経済弱者一般の結核対策の強化につながる研究を行うことになった。

初年度は、保健所に登録されている結核新登録者の調査から社会経済弱者の結核患者の特性と対策の課題を検討などを行った。本年度は、社会経済弱者の具体的な事例を詳細に検討することに重点をおいて実施してきた。

このような作業は研究とは言い難いものとも思われるが、社会経済弱者の結核対策を進める具体策を明らかにしていくには不可欠の作業であると考え、すすめさせていただいた。

これまでの検討の結果、建設関連の日雇い労働者が住む飯場・寮における結核対策は大きな結核対策の課題であることが明らかとなった。最終年度には、これらの対象者に対する具体的な結核対策の内容を示すところまで発展させたいと考えている。

本研究の目的を達成するためには、結核対策の主体である保健所の協力が必要であり、本研究も多くの保健所の医師、保健師のご協力のもとにすすめてきた。今後の研究の推進においても引き続き多くの関係者のご協力をお願いしたい。

関係各位のみなさまに、ご意見、ご批判を賜り、今後のご協力のお願いしたく2年度目の報告書を作成させていただき、ここに配布させていただくことにした。社会経済弱者の結核対策の推進に何らかの参考にしていただけるとすれば望外の幸せである。

大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座
分担研究者 高鳥毛 敏雄

分担研究の課題とその概要

研究課題

「社会経済弱者における結核対策の強化に関する研究」

＜研究の概要＞

標記の課題に対して、本研究で取り組んだ内容は以下の3点である。

1. 社会経済的弱者における結核対策

住所不定者だけでなく、就労者を含めた社会経済的弱者における結核対策に関する調査研究を行う。

- 目標：1) 結核登録者について調査票を用いて調査を行う。
2) 報告事例の検討から結核対策の課題を検討する。
3) 社会経済弱者の社会的属性を明らかとする。

2. 結核菌を利用した分子疫学と結核対策

地域に発生する結核の排菌患者の菌株の RFLP 分析による分子疫学的手法を用いて、結核の蔓延の構造を解明し、感染予防策を確立する。

- 目標：1) 地域の菌株を用いた地域ベースの分子疫学研究を行う。
2) 高罹患地域のまん延構造を明らかとする。
3) 法的、制度的な課題を明らかとする。

3. 治療の徹底に関わる課題の検討

地域で行われている治療コホート管理評価、DOTS などの現状を分析し、治療の徹底に関わる課題を明らかとする。

研究結果