

厚生労働科学研究研究費補助金
新興・再興感染症研究事業

小児結核及び多剤耐性結核の 予防、診断、治療における技術開発に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 森 亨

平成17(2005)年3月

目 次

I. 総括研究報告	
小児結核及び多剤耐性結核の予防、診断、治療における技術開発に関する研究……………	1
森 亨	
付：都道府県結核予防計画策定の手引き……………	8
II. 分担研究報告書	
1. 小児結核の実態と臨床像に関する研究……………	23
高松 勇	
2. 結核感染の診断技術の確立に関する研究……………	79
原田 登之	
3. 薬剤耐性結核の迅速診断法の開発に関する研究……………	99
切替 照雄	
4. 多剤耐性結核に対する新たな治療方式の開発に関する研究……………	108
坂谷 光則	
5. 薬剤耐性結核の治療成績とそれに影響する要因の研究……………	156
川城 丈夫	
6. 結核菌検査とくに薬剤感受性検査の信頼性に関する研究……………	167
御手洗 聡	
7. 多剤耐性結核予防のための治療支援体制の研究……………	181
小林 典子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………	195
IV. 研究成果の刊行物・別冊……………	197

I 総括研究報告

厚生労働科学研究補助金(新興・再興感染症研究事業)
総括研究報告書

小児結核及び多剤耐性結核の予防、診断、治療における技術開発に関する研究

主任研究者 森 亨 結核予防会結核研究所 所長

研究要旨

I. 研究の意義

(1) BCG 接種制度の変更による小児結核の発生動向への影響を慎重に見極める必要がある。(2)結核感染の診断を BCG 接種の影響を受けずに行うことは、小児結核の予防に重要だが、ツベルクリン反応では不可能。(3)薬剤耐性結核の蔓延状況や治療成績、関連の患者の宿主要因は未知であり、またその検査の精度は放置されている。(4) 薬剤耐性結核予防のために、結核治療における患者支援を日本版 DOTS によって強化されるべきである。

II. 研究の目的、期待される成果

(1)小児結核の実態を調べ、予防・治療上の問題点を明らかにする。(2) ツベルクリン反応検査に代わる新たな結核感染診断法を開発する。(3) 薬剤耐性結核の頻度とその治療成績を全国的に明らかにする。(4) 薬剤耐性結核菌検査の新たな方法を開発する。(5) 多剤結核患者の宿主要因を SNP s 解析により分子レベルで検討する。(6)結核菌検査の精度向上のため、検査施設の外部精度管理の方式を確立する。(7) あらたな結核患者支援方式である日本版 DOTS の実施方法を定式化、試行する。

III. 2年間の研究成果

(1)全国の小児科診療施設から小児結核症例を収集し、診断・治療・疫学的背景について明らかにした。(2)Quantiferon-TB 第二世代の知見を広範に行い、その有用性を確立した(感度 89%、特異度 98%)。さらに様々な集団・事例に応用し、その診断パフォーマンスを明らかにした。(3)全国の結核治療施設から 3000 件以上の結核菌株を収集し、薬剤感受性を中央判定した。その結果、初回治療例の多剤耐性は 0.7%、何らかの主要薬剤への耐性は INH2.8%、RFP1.0%であった。前回(1997年)の成績とあまり変わらないことが確認された。(4)結核菌 DNA の抗結核薬耐性に関与する領域すべてを一回の操作で PCR 増幅し、その塩基配列を決定する Direct Sequence 法を開発し、その有用性を確認した。(5)多数の検査所、病院検査室の薬剤感受性検査の精度を検査し、問題があることを確認した。

(6) 多剤耐性結核患者の SNP s 解析で、NRAMP1 の SNPs パターン(Asn 543 Asp)に違いが認められ、患者では菌の細胞内処理の違いが関係する可能性が示唆された。(7)治療成績評価のための情報システムを発生動向調査電算システムの外付けソフトとして開発し、その有用性を検討した。

分担研究者

高松 勇 (大阪府立呼吸器アレルギーセンター小児科医長)

原田 登之 (結核研究所抗酸菌レファレンスセンター免疫検査科)

坂谷 光則 (国立病院機構近畿中央病院院長)

切替 照雄 (国立国際医療センター研究所)

感染・熱帯病研究部部長)

川城 丈夫 (国立病院機構東埼玉病院院長)

御手洗 聡 (結核研究所抗酸菌レファレンスセンター細菌検査科科长)

高橋光良 (結核研究所抗酸菌レファレンスセンター細菌情報科科长)

小林 典子 (結核研究所対策支援部副部長)

A. 研究目的

本研究は現在進められている包括的な結核予防法の改定のあとに来るべき新しい結核対策計画の重要な焦点として、小児期の結核対策と薬剤耐性結核対策を採り上げ、それらの実態把握・予防・早期診断・治療について技術的および行政的な対応の向上を目的として行うものである。全課題を以下の7課題に分けて研究を実施した。

① 小児結核の実態と臨床像に関する研究

精度において登録情報を越えた小児結核の発生状況と関連要因を収集分析し、さらに今後の小児結核診療のあり方について提案をする。

② 結核感染の診断技術の確立に関する研究

結核の化学予防の推進、感染状況の正確な評価のために BCG 接種の影響を受けない特異度の高い結核感染診断法を確立する。

③ 薬剤耐性結核の迅速診断法の開発に関する研究

核酸増幅技術を応用した精度の高い迅速な薬剤感受性の検査技術を開発する。

④ 多剤耐性結核に対する新たな治療方式の開発に関する研究

化学療法のみならず免疫学的方法も援用した多剤耐性結核の治療方法を探る。

⑤ 薬剤耐性結核の治療成績

全国の薬剤耐性結核に頻度を確定し、またその有無別の結核治療の成績とそれに関連する要因を明らかにする。

⑥ 結核菌検査とくに薬剤感受性検査の信頼性に関する研究

全国の病院検査室および商業検査所における菌検査とくに薬剤感受性検査の実施状況を明らかにし、今後の精度管理の方法を策定する。

⑦ 多剤耐性結核予防のための治療支援体制の研究

日本版 DOTS の拡大に向けて、システムの技術的整備および病院、保健所の動員方

法のあり方について介入研究を行う。

B. 研究方法

① 小児結核の実態と臨床像に関する研究

全国の小児科医療機関から最近診療した小児結核患者の実態に関する情報を収集し分析した。また小児結核の診療に関する EBM 分析として世界の関連分析の文献調査を行った。さらに小児結核診療に関するネットワーキングについて検討会を行う。

② 結核感染の診断技術の確立に関する研究

QuantiFERON-TB 第二世代(以下 QFT、Celestis 社)の診断特性について、一般住民、医療従事者およびいくつかの集団感染事例で観察を行い分析する。

③ 薬剤耐性結核の迅速診断法の開発に関する研究

結核菌の標準株および臨床株(感受性が既知の株)について標的とする遺伝子の耐性関与領域を PCR 増幅し、ダイレクトシーケンス法を適用する。

④ 多剤耐性結核に対する新たな治療方式の開発に関する研究

国立病院・療養所政策医療呼吸器ネットワーク傘下の病院およびその他の病院の参加の下で、①結核患者とくに多剤耐性患者の SNPs 解析(理化学研究所との共同)、②糖尿病合併に伴う多剤耐性結核患者の血糖調節ホルモン・サイトカインの測定と T 細胞免疫機能解析、③種々の多剤耐性結核菌によるマクロファージ機能調節機構(SR や TLR 等の発現調節)の解明、④多剤耐性結核治療における新しい治療法(IFN- γ 吸入療法や新規化学療法剤、活性化自己 T 細胞投与など)の試行を行う。

⑤ 薬剤耐性結核の治療成績

結核療法研究協議会に参加する全国の結核専門病院で一定期間に治療を開始した患者の菌株を収集し、中央で薬剤感受性検査を行い、患者の臨床情報と結合する(2002

年からの継続作業)。この患者の一部について治療経過情報を収集し、薬剤感受性検査成績その他と照合する。

⑥ 結核菌検査とくに薬剤感受性検査の信頼性に関する研究

主要病院及び検査所に質問紙を郵送し、検査方法や精度管理の実態を調べる。一部検査施設にパネル菌株を送って薬剤感受性検査を行ってもらい、結果を標準成績と比較する。これは日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会と共同で行われた。

⑦ 多剤耐性結核予防のための治療支援体制の研究

本研究で開発した治療経過情報処理の電算システムを研究協力者の保健所で試行しその有用性を検討する。全国県市・保健所結核対策担当者の集会において日本版 DOTS 拡大について検討を行う。

C. 研究結果

① 小児結核の実態と臨床像に関する研究

小児結核患者全国実態調査では、2001～2003年の3年間に診療した小児結核患者を対象に、全国の小児科標榜の1,519医療機関に質問紙を送付し、506施設から回答を得た。小児結核患者と報告された症例は113例であった。これの分析から今後の小児結核対策の強化点として、確実な予防内服指導、早期発見のために医療機関受診や家族検診の徹底、乳児期早期のBCG接種、強調される。

大阪地区の小児結核患者症例検討では、大阪府、大阪市、堺市、東大阪市、高槻市の5保健所と6医療機関の参加で小児結核患者症例の合同の検討会を実施、小児でのX線フィルムの読影、胸部CTの適応、髄膜炎の早期診断の問題、一般小児科から結核専門病院への転院の基準、初期変化群の治療の適応、髄膜炎の治療でのステロイドの適応、治療終了時のレントゲン像の意義、外国人の小児患者一家族への支援等につい

て基準の策定や合意形成が必要なことが指摘された。

小児結核患者診療実態の検討では、小児結核の診療実績が豊富な診療機関4施設(国立療養所南福岡病院、国立成育医療センター、大阪府立羽曳野病院、国立療養所南京都病院)が集まって、小児結核患者診療の現状を交流し、診療上の課題を明らかにした。上記小児結核患者全国実態調査結果と合わせて、小児結核患者診療機関ネットワークを形成していくことが当面の緊急課題であることが確認された。

小児結核の治療に関する文献レビューでは、コクラン・ライブラリに掲載されている医学情報データベースの"Central"を用いて、tuberculosis AND children をキーワードに検索を行い、文献検討を行った。

② 結核感染の診断技術の確立に関する研究

結核患者を「結核感染」のゴールドスタンダードと見なして、このテストの感度は89%、また健常者(ほぼ全員がBCG既接種者)の陰性率から特異度は98%となった。結核患者を取り扱う機会のある医療期間の職員(大半が看護師)の検査では、年齢別に見た陽性率は一般住民における結核既感染率をあまり変わらないが、業務上の結核曝露歴のある職員では陽性率が高かった。集団感染事例では、対象者の半数が陽性になるようなケースもあり、接触程度別に本法での陽性率に明瞭な差があることなどからも、本法陽性が最近の感染(潜在感染)をよく反映することが支持される。また従来のツベルクリン反応検査による便宜的な「マル初」基準では既感染と判定される者が陰性となっており、無駄な予防内服指示の省略が大幅に可能となることが示唆された。高齢者の観察では70歳代、80歳代、90歳代になるにつれて陽性率が低下し、加齢による細胞免疫の減弱がツベルクリン反応におけると同様に見られた。一般住民で

は、年齢別に見た陽性率は推定される既感染率よりもかなり低く、また結核有所見者においても陽性率は30%程度であった。これは古い感染では反応性の減弱が進行するものと考えられ、その程度と経過については今後さらに研究する必要がある。

③ 薬剤耐性結核の迅速診断法の開発に関する研究

主要抗結核剤4剤を含む7剤の耐性遺伝子に特異的なプライマーを用いて特定領域をPCR増幅し、シークエンサーで塩基配列を決定し、変異の有無を解析した。同時に従来の薬剤感受性試験も実施した。調べた臨床分離株66株中36株は全ての薬剤に感受性であったが、これらの株全てで耐性遺伝子に変異は認められなかった。INH耐性株21株中18株(85.7%)、RFP耐性株13株中13株(100%)、PZA耐性株9株中全て(100%)、EB耐性株8株中7株(87.5%)、SM耐性株10中8株(80%)、LVFX耐性株2株中全てに耐性遺伝子に変異が認められた。なお、RFP耐性株で1つの、INH耐性株で4つの、PZA耐性株で3つの、SM耐性株で2つのこれまでに報告のない変異を同定した。現在、この遺伝子をクローニングし、薬剤耐性との詳細な関連を決定した。

④ 多剤耐性結核に対する新たな治療方式の開発に関する研究

国立病院・療養所政策医療呼吸器ネットワーク、大阪府立羽曳野病院および理化学研究所の共同により、リンパ球を用いたSNPs解析法による多剤耐性結核の宿主要因の解析を開始した(症例蓄積中)。これとは別に多剤耐性結核(MDR)患者のT細胞免疫機構を解析し、結核菌殺傷蛋白グラニューライシンの低下を明らかにした。同様に菌側の要因としては、MDR結核菌がToll-likeレセプターの免疫監視機構からエスケープする免疫機構のあることが示唆された。臨床面では、MDR結核菌臨床株のク

ラリスロマイシン、ニューキノロンへの感受性について、多数症例を集めて検討した。

⑤ 薬剤耐性結核の治療成績

全国から集められた3,000株の結核菌についてみたところ、未治療患者の耐性頻度はINH(0.2mcg/ml)で3.3%、INH(1.0mcg/ml)2.4%、RFP1.2%、SM7.5%、EB1.27%、また多剤耐性は0.9%であった。今回は1997年に引き続いて、それ以前の調査と異なる新たな方法で行われたが、その結果を比較することは現時点では不可能であるが、少なくとも明らかな増加はないものと考えられる。

患者の治療成績は1453例について調査が完了したが、前回と同様、一般に考えられがちなものよりも悪いといわなければならない。対象中「転医」を除外してみた場合、初回治療患者の治療成功は73%に留まり、残りは死亡17%、脱落4%、失敗(治療継続)5%となっていた。再治療例ではさらに不良で治療成功は61%であり、治療失敗が16%であった。

⑥ 結核菌検査とくに薬剤感受性検査の信頼性に関する研究

全国の病院検査室390施設および検査センター397施設のアンケート調査では578施設(73.4%)から回答を得た。病院検査室ではすでに何らかの検査を外注に頼っており、さらに薬剤感受性検査については実施件数がごくわずかな施設が少なくなかった。検査センターでも検査の方法が多岐にわたっており、精度管理も十分でない施設があることが判明した。比較的規模の大きい検査センターに対する薬剤感受性試験パネルテストの結果では、イソニアジドおよびリファンピシンの感受性試験結果はほぼ信頼できるが、ストレプトマイシンおよびエタンブトールについては感度・特異度において信頼性が比較的低い事が明らかとなった。

⑦ 多剤耐性結核予防のための治療支援体制の研究

現行発生動向調査の電算システムに外付けする「服薬支援看護情報システム」はDOTS 情報を入力、し活用するためのものとして開発された。本システムは、結核発生動向調査システムから一定時期の登録者を抽出して対象者情報ファイルを作成し、これに保健師が得た服薬に関する情報を治療経過にそって追加入力していくものである。本システムの入力項目は、治療開始時期から月毎の「塗抹検査結果」、「培養等検査結果」、「治療継続状況」、「使用抗結核薬」、「服薬情報：対象・方法・確認」および「DOTS タイプ」、「薬剤耐性の有無」、「結核菌同定検査」である。

研究協力者の所属する県の(3 県は県下全保健所、他は一部)合計 31 保健所(新登録者総数 1,187 名)において、このシステムを試用した。これから得られたこれらの保健所における患者支援の実態は以下のとおりであった。

治療成績 肺結核活動性総数 913 人では、「治癒」39.1%、「治療完了」28.5%、「その他」12.9%(以上で「治療成功」80.5%)、残りは「死亡」11.3%、「脱落中断」2.4%、「不明」2.8%であった。「治療中断」は、その他の結核菌陽性で 4.5%、菌陰性・その他で 3.8%であった。また、マル初 140 人では 6.4%であった。

支援の状況 治療開始当初の服薬情報の入手方法は、「本人に面接」が 50%と半数を占め、「本人以外・面接以外」(家族や服薬支援者への電話などによる方法)は 26%であった。治療開始当初(治療開始時から 1 ヶ月後まで)の服薬状況の確認は、「飲めた」78%、「飲めなかった」2%、「わからない」14%であった。治療開始当初の 1 ヶ月について、どの型の服薬確認支援が行われたか「DOTS タイプ」をみた。入院中に「院内 DOTS」を受けた 34%、入院中「その他」(院内 DOTS は行われていない)16%、外来治療中「地域 DOTS」30%、外来治療中「その他(地域 DOTS はおこなわれていない)」14%であった。入院患者の約 7 割に院内 DOTS が、外来治療患者の約 7 割に何らかの地域 DOTS がそれぞれ実施されていた。

平成 14 年から 15 年への変化 平成 14 年の登録者 673 人と、平成 15 年の登録者 501 人の「服薬情報：確認」の「飲めた」の割合を比較した。その結果、平成 14 年 24.1%から平成 15 年 37.5%と上昇していた。平成 14 年の登録者は、ビジブルに記載されている情報を入力した。平成 15 年登録者は、システム導入を説明した上で情報を入力したことにより、意識的に服薬確認はきちんとなされ、保健師間や保健所間格差の解消につながったと考えられる。

出力の利用 登録時期や登録時総合患者分類コード、医療機関コード等を指定した「コホート検討会資料(個別の患者治療経過情報一覧)」を出力し、コホート検討会で活用した。その結果、必要な情報の均一化、検討時間の短縮化が図られ、保健師間格差の軽減につながった。また、服薬支援情報が充実し、支援の視点がより明確になった。各医療機関に対する連絡文書は、登録時期や登録時総合患者分類コード、医療機関コード等を指定して、出力が可能である。病院での DOTS カンファレンスにおいて、保健師から退院後の患者の服薬情報等を提供する際の効果的な資料として活用することができた。また、保健所で把握している情報を表示することで、医療機関側から必要な情報をより得られやすく菌検査結果など患者の情報の共有化が容易となった。

D. 考察

本研究課題は、新たな結核対策の中で最も重要な焦点である、小児結核(BCG 再接種の廃止と接種方法の改編、学校検診の廃止などに対応)と多剤耐性結核(結核治療の強化の大きく具体的な標的として)の問題に、新しい技術の開発/援用を含めて効果的な開発のあり方を策定しようとするものである。

小児結核に関しては①信頼性の高い患者発生動向の把握と診療の向上、および②BCG 接種下での感染診断の技術の開発を課

題とした。小児結核（便宜的に年齢 0～14 歳）は 2002 年には全国で 155 人発生している。これが新制度の下でどのように推移するかは重大関心事であるが、その診断の信頼性には議論の余地があることが 2000 年の結核緊急実態調査からもうかがわれている。これに対して今年度は主治医の参画による全国調査によって登録情報を補強することを目論み、日常データとして得られない貴重な所見を得た。同時にさらに情報性の高い施設を中心に小児結核診療のネットワークングに向けた検討が行われた。将来的にはネットワークと症例検討による診断の精度向上、診療支援、また詳細な臨床／疫学情報の一元的入手／解析／還元が行われるようになることが期待される。感染の診断は、小児のみならず成人においてもその効果が期待される技術であるが、これまでの当研究班の研究によって QFT の実用性がほぼ確立されたといえる。もちろんその診断特性については未確認の点も少なくはない（例、感染後陽転までの時期、陽性率に対する治療の影響、古い感染での応答など）。今後はより広範な実地使用の中でこれらの問題が整理されて、使用方法が確立されていくことになるであろう。

多剤耐性結核については、これを含めてより広範に日本の結核治療の評価としての①薬剤耐性サーベイを行い、その②診断技術の開発および③治療法の開発をめざした。さらに臨床の場での問題発見の方法としての④薬剤感受性検査の精度管理の問題と、発生防止のための⑤治療支援の推進、のように分担課題を設定した。

①は 1960 年代からの我国の伝統的な事業の継承として行われるものであり、1997 年に続く定期的な調査であるが、今回は参加施設の熱意から前例のない大規模な調査となった。次回の調査はこれまでの例にならえば 2007 年に行われることになる。しかし、課題④の進展と発生動向調査システム

の拡大などによっては、すべての菌株ないしは無作為抽出による菌株ないし菌株情報の収集に基づくサーベイが可能になることも期待され、その場合には毎年これを実施することも可能になる。②核酸操作技術による薬剤感受性検査法の開発については、本研究による技術もかなり現実的なものに近づきつつあり、今後は実用化にむけたいっそうの努力が必要である。③治療法については残念ながら具体的な技術の開発は未だ遠い。当面は少数例のトライアルを重ねているほかはない。しかし SNPs による宿主要因の解明などを地道に行っていくことは将来の技術革新への大きな貢献となるはずである。より現実的には本研究でも確認されているようにニューキノロン剤などを正規に、しかも合理的に用いること、外科的治療が診療機関ネットワークによって必要な患者にできるようになること、あるいはより広く（失敗例、再発例の）化学療法についても専門性の高い施設の技術がそうでない施設に伝えられるようにする（コンサルテーション）ような診療システムの確立・診療が重要なのではないだろうか。

菌検査の精度管理④はこれまで日本の医療の中で等閑視されてきた著しい分野のひとつである。とくに近年拡大のめざましい商業検査所サービスが放置されている（正確に言えば業者の良心と自主管理に委ねられている）ことは、問題視されなければならない。幸い日本結核病学会と問題意識を共有することができたので、今後早急に具体的な精度管理の方法論を策定すべく、残留研究期間に努力を傾けたい。

最後に⑤は日本版 DOTS 拡大のための課題である。今年度は具体的な情報システムの導入を手がかりにした介入を行ったが、来年度からはより広範な縣市・保健所の巻き込みを果たしていきたい。なお、①に付随して行われた治療成績の評価研究では、成績の悪化が懸念されているが、それに関

連する要因の影響がこの情報システムの中でも明確に評価できるようにしなければならない。

E. 結論

新しい制度下での対策、とくに小児結核と多剤耐性結核について、新たな技術の開発も含めてあり方を検討した。

小児結核については BCG 接種や学校検診の廃止にともなう発生動向の変化を観察し、迅速に必要な個別の対応がとれるようにするための組織作りのための研究を行った。新たな技術としてはツベルクリン反応検査に代わる感染診断の技術を試行し、その有用性が確立されつつある。

多剤耐性結核については、結核治療にむけた菌検査の精度管理の必要性とその導入の基礎が得られた。治療法については効果が限定的ではあっても可能なものを探った。予防については日本版 DOTS の普及のための技術面、行政面の戦略を検討した。これらを含めて薬剤耐性結核問題の大規模なサーベイランスを実施した。

F. 健康危惧情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 坂野知子・大井 洋・桜山豊夫・植木隆人・森 亨：A市内の医療機関における結核予防法による定期健康診断の実施状況。公衆衛生 68(4): 324-324, 2004
- 2) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K et al. Specific Detection of Tuberculosis Infection with an Interferon-gamma Based Assay Using New Antigens. Am J Respir Crit Care Med. 170: 59-64, 2004
- 3) Mori T: Peripheral T Cell Interferon-gamma Responses and Latent

Tuberculosis. (from the Authors) . Am J Respir Crit Care Med. 170: 98, 2004

- 4) 森 亨:新たな結核対策の技術と展望。結核 79(10): 587-604, 2004
- 5) 原田登之・森 亨・宍戸眞司・樋口一恵・関谷幸恵:集団感染事例における新しい結核感染診断法 QuantiFERON® TB-2G の有効性の検討。結核 79(11): 637-643, 2004

2. 学会発表

- 1) 森 亨：結核予防技術の進歩。第 77 回日本呼吸器学会教育講演。東京。4月 1 日。2004
- 2) 森 亨:新たな結核対策の技術と展望。第 79 回日本結核病学会特別講演。4月 21 日。2004
- 3) Mori T: NTP Control Issues of an Intermediate Burden Country - A Case of Japan -. The International Conference on Global Tuberculosis Control in the Countries of Central Asia. 20-21 September, 2004 (Tashkent, Uzbekistan Republic)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

付

都道府県結核予防計画策定の手引き

平成16年度厚生科学研究補助金新興・再興感染症研究事業
小児結核及び多剤耐性結核の予防、診断、治療における技術開発に関する研究班
(主任研究者 結核研究所 森 亨)

目 次

- 第一部 計画策定のための準備
- 第二部 結核予防計画の枠組み
- 第三部 戦略と達成目標
- 第四部 都道府県結核予防計画策定支援ツール：(省略)
 - 別添1 支援ツール(データ処理用ファイル)
 - 別添2 全国市町村全結核罹患率(対全国比較)

第1部 計画策定のための準備

都道府県(以下単に県という)結核予防計画が、県行政施策の真の基礎となるためには、県民の福利に合致したものであることはもちろん、科学的論拠に基づく合理的なものであること、かつ実施可能な現実的なものであることが要求される。したがってその策定にあたっては単に技術面だけでなく、行政的・政治的な面についての配慮もなされる。その策定のため、なんらかの組織を新規に設置する必要がある。この組織は以下の機能を果たす。

- ① 問題発見・評価
- ② 目標設定
- ③ 目標達成のための計画立案
- ④ 成文化

①は技術的な過程であり、結核対策や医療の専門家・職員の関与が必要である。②、③は①の知見に基づいた政策論であり、専門家の他に関連団体・市町村(特に保健所設置市)、医師会、関連職能団体代表など、さらに市民代表(保健関連地区組織、結核予防婦人会、患者組織など)の参画が必要である。

このような目的のために、国際的によく行われているのが、「合同評価委員会」方式で、対象国の結核対策担当者と国外の専門家が一緒に資料を検討し、施設を訪問するなどして①を行い、②③につなげるものである。県のレベルでいうならば県外ないし県の関連組織

外の専門家の招聘ということになる。これにより客観的な分析や批判が期待でき、また全国的標準に対してより厳しく注意を払うことができる。

なお①のための基本となる既存資料としては以下のようなものが容易に入手できよう。

- 発生動向調査(都道府県・保健所出力、定形外の集計も可能)
- 結核の統計(厚生労働省監修、結核予防会刊)
- 結核指導監査資料
- 高額医療費調査(理由)
- 結核病床利用率

場合によってはこのために(2001年に国が結核緊急実態調査を実施したように)大小の規模の調査を実施することも意義がある。なお、市町村の罹患率の対全国比較は別添2に掲げてある。

第2部 結核予防計画の枠組み

1) 構成

計画の構成は概ね以下のようなものが一般的であろう。

- 第1章 序文：本計画の一般的な目標と本県行政上の位置づけなど。
- 第2章 現状認識：県下の結核の問題について、公衆衛生や福祉の上でどのような負担になっているかを規定する。
- 第3章 目標の宣言：5年間（より長期でもいいが、その場合でも中間目標としての5年間の達成目標は必要である）に達成すべき目標を掲げる。
- 第4章 戦略：目標達成のための個々の戦略とその達成目標を対策方策ごとに掲げる。
- 第5章 評価機構と計画推進の検討：計画の進捗状況を評価し、計画のあるべき実施方法について検討するしくみについて。

2) 内容

上記の構成の順を追って盛り込まれるべき事項を以下に列記する。個々の事項については県の実情に応じて取捨したり部分的に敷衍したりするものとする。

[第1章] 序文(略)

[第2章] 本県の結核問題

県内の結核の疫学的状況を中心に、それによる県民生活への負担について分析し、問題性を確認する。現状のみでなく、将来への傾向および県内の地域別格差の分析も含める。基礎となるべき指標としては以下のようなものがある。

- 罹患率・死亡率の水準、全国都道府県別順位、年齢調整罹患率、年齢調整罹患率比、この数年の推移
- 結核による経済的負担（医療費¹、生産性損失）
- 患者の年齢構成（高齢者割合、小児結核）
- 職業（ハイリスク、ディンジャーグループ）・社会経済的関連（ホームレス、生活保護世帯、零細企業）
- 外国人結核
- 集団感染（院内・施設内感染）

¹ 医療費のモデル計算方式：本県の平均入院期間×平均入院治療費+（治療期間－入院期間）×平均外来医療費

〔第3章〕大目標の設定

ここでは本県の保健・福祉等対策の中での結核対策の位置づけと、それへの行政的関与に関する意思表示を行い、この計画の達成（大）目標を宣言する。このような目標の例としては以下のようなものが挙げられる。

- 1990年代の日本の「半減運動」（罹患率を半減、小児結核患者発生数を2桁に）
- WHO（その後の Stop TB Partnership）の「70%発見/85%治癒」
- WHO 西大平地域事務局の「有病率半減」
- 大阪市（STOP 結核作戦）の「10年間で罹患率半減」
- 国の基本指針にある目標「2010年までに罹患率18/10万以下に」

結核流行制圧・根絶を表す適切な指標値に対する数値目標の設定が望ましいが、場合によっては上記の Stop TB Partnership のような戦略目標でも意味があると思われる。

〔第4章〕戦略と達成目標

県結核予防計画は、国の基本指針に即して、結核の予防のための施策の実施に関する計画として、次に掲げる事項について定めるものとされている。

- 1) 結核の予防のための施策に関する事項
- 2) 結核患者に対する適正な医療の提供のための施策に関する事項
- 3) 結核に関する研究の推進、人材の養成、知識の普及、その他結核予防のための施策に関する重要事項

具体的には、第3部に項を改め、それぞれの対策分野について、本県におけるその実情とそれを踏まえた改善のための方策、その目標を述べる。

〔第5章〕評価機構と計画推進の検討

この計画の進捗状況を評価し、今後の計画のあるべき実施方法について検討するしくみとしては以下のようなものが考えられる。

- 関連機関の協議の場（例. 第3部9の「結核対策推進会議」）において定期的な打ち合わせを開催して行う。
- 隔年程度に県の担当職員を中心としたグループを編成し、評価を行い、県（部・課）に報告させる。
- 隔年程度に外部専門家を中心としたグループを編成し、評価・勧告を行わせる。
- 知事のなんらかの諮問機関の中に特別部会を設置して同様に評価を行う。

第3部 戦略と達成目標

1. 予防接種

意義 小中学校での接種が廃止された現在、残された唯一の接種機会である市町村における乳幼児期の接種、とくにその接種率および接種技術の確保はますます重要になっている。さらに6ヶ月未満（おそくとも1歳未満）での接種が規定されている現在、市町村ではこれにむけてこれまで以上に接種の促進と接種もれの防止のための努力をすることが必要である。

指標

- 接種率：1年間の出生数で、当該年度に行ったBCG接種件数を除することによって推定される。被接種者の月齢分布を調べる。
- 集団接種設置回数
- 接種技術の評価：接種後の癍痕調査（地域によって実施されている）、平成14年までの小学校入学時のツベルクリン反応成績の吟味などから推定が可能である。
- 接種方式（集団・個別）別接種率

方策

- 乳児健診の時にBCG集団接種を実施する。
- 近隣市町村と集団接種を「相互乗り入れ」で行い、集団接種設置回数を増やす。
- BCG個別接種においては、接種医療機関の広域化を図る。
- 市町村、医師会、保健所が協力しあって、接種技術や副反応への対応に関して、接種医師・職員に対する研修の機会を設ける。
- 1歳半健診の歳に接種状況の調査および接種後癍痕を調査し、その結果を接種医に還元する。

目標

- 例. 2004年までの乳幼児期接種率を1歳までに達成する
- 例. 6ヶ月までに90%、1歳までに95%(国の基本指針)
- 癍痕平均個数を15個²以上にする

2. 定期健康診断

意義 患者発生が高齢者と健康管理の機会に恵まれない人々に集中している現在、これらの集団に対する重点的な健康診断の実施が必要である。新しい制度では健診対象は従来に比して大幅に限定されることとなるので、新たに規定された対象者の

² 専門機関等での標準的な接種成績による。

受診確保はこれまでになく重要である。とくに労働安全衛生法によって職場での健康管理が保証されていない勤労者住民（小規模事業場や日雇い労働者など）その他のいわゆるハイリスク住民に対する市町村の健診の実施については格段の努力が求められる。そのため、市町村に対する県の支援・指導は重要である。

評価

- 結核患者の職業分布
- 患者発見方法の分布（健診発見の割合）
- 現行のハイリスク健診の発見率（県下保健所・市町村での実績がある場合）

方策

- 市町村における選択的健診の計画・実施に県が積極的に対応する
- 長期在住施設（福祉施設や精神障害者施設など）における健診を推進する
- 特定高蔓延地域、路上生活者や建設現場労働者等の健診を実施する
- 検診技術の確保（健診団体委託基準の設定、精度管理、要精密者の管理）

目標

- 新登録患者の10%を定期健診で発見する。
- 新たな健診対象者の受診率50%(例)を確保する。(場合によっては検診実施回数、受検者数等も考えられる)

3. 定期外健診

意義 特異的な選択的健診として患者接触者の健診は結核低蔓延化に向かって重要性が増大しつつある。その効果を上げるために、同時に検診の実施が即時強制によって担保されていることに鑑みて、さらにきめ細かで適切な対象の設定を行うべきである。その結果場合によっては広範・広域にわたる健診対象が設定されることもある。このため、他保健所・他の都道府県との連携、事業所の協力等を取り付ける必要がある。とくに集団感染につながる可能性のある初発患者の発生（例、学校や病院での患者発生や同一集団からの複数患者の発生など）においては綿密で積極的な対応が欠かせない。また県衛生研究所等によるDNA指紋法のような新たな技術を援用して健診の計画を精緻化することも有効である。

評価

- 患者発見方法の分布（定期外健診発見の割合）
- 新登録患者1人あたり定期外健診実施件数

方策

- 集団感染のおそれある事例について県と保健所との連携を強める
- 患者の勤務地所轄保健所への通報の徹底
- 定期外健診ガイドラインの遵守
- 県下で発生する患者の結核菌分子疫学プロジェクトの実施

目標

- 新登録患者の7%を接触者検診で発見する
- 新登録患者1人当たりの接触者検診実施件数を4件以上

4. 医療機関における患者発見

意義 結核患者の7割以上が医療機関の受診で発見されている現在、臨床での早期で正確な診断の確保の重要性は論を待たない。このために必要なことは患者の早期受診と医師による早期の正しい診断である。前者は住民の健康意識の向上や保健行動の変容にまつほかないが、後者に関しては医療機関の結核に対する意識や知識に対する働きかけが課題となる。また診断の決め手となる結核菌検査の質の確保のためには検査センターにおける精度管理が必要である。

評価

- 発生動向調査における「受診の遅れ」、「診断の遅れ」
- 早期死亡（登録後1年以内に結核で死亡する者の割合）
- 新登録肺結核患者の菌陽性率
- 再発と診断された患者の菌陽性率

方策

- 医療機関に対して結核に関する広報活動や研修を行う
- 結核診査に関する協議会の資質を向上し、指導性を強化する
- 医療機関・菌検査センター等の菌検査の精度管理を推進する

目標

- 新登録肺結核患者の菌陽性率を70%以上にする
- 「初診から登録までの期間1ヶ月以上」の割合を20%以下にする

5. 結核医療の提供

意義 早期の発見と並んで確実な治療は患者の生命の質を確保するとともに周囲への感染の防止、ひいては結核の制圧のために本質的な意義をもっている。しかも現在治療の成績は必ずしも満足すべき状態とはいえ、このままでは今後はさらに悪化する可能性がある。これに対して国は日本版DOTSの実施を重点施策として掲げているが、本県としてもこれを本県の実情にあわせて綿密に実施していくべきである。そのなかで良質な医療の提供が実現されなければならない。

指標

- 結核医療の質（治療・入院期間、治療成功率、治療脱落・失敗率）
- 診療施設の有無（入院・外来医療施設、モデル病床事業、多剤耐性結核対応専門施設、小児結核、精神障害・腎不全合併結核患者の入院治療施設、など）
- 日本版DOTSの普及（コホート情報入力率、対病院連携のある保健所数）

- 診査等の協議会における専門医の割合

方策

- 日本版 DOTS を本県むけに再編成して実施する
- 結核患者収容モデル事業を推進する（まず県立病院で）
- いくつかの保健所の診査等の協議会を統合し、専門性を強化する
- 矯正施設等の結核医療

目標

- DOTS 実施率 100%
- 治療失敗・脱落率を全保健所で 5%以下に
- 二次医療圏ごとに最低 1 カ所結核病床保有病院が配置される

6. 発生動向調査

意義 県下の結核患者発生動向を把握し、かつ対策の実施状況を評価するための情報の収集・解析とその還元は現在結核患者登録と連結された発生動向調査事業として行われている。これの精度を高め、有効に活用することは対策の向上に深い意義がある。

指標

- 休日を除く 2 日以内の患者発生届け出の割合
- 発生動向調査における「年末現在病状不明の割合」、「菌情報把握率」
- 県結核サーベイランス委員会の開催状況

方策

- 保健所で死亡届けと登録の照合を行い結核患者の届け出状況を確認する
- 発生届けの励行を医師に呼びかける(研修会等で、また広報紙などで)
- 県結核サーベイランス委員会を定期的に開催する
- 発生動向調査のデータ処理に従事する職員の研修を行う

目標

- 2 日以内の届け出の割合を 100%に近づける
- 発生動向調査における「年末現在病状不明の割合」を 0%に、「菌情報把握率」を 100%に近づける

7. 人的資源の確保と資質の向上

意義 結核対策のあらゆる面で人的資源の質および量の確保は当面の大きな課題である。これらのなかには大学・病院等の専門家、地域の医療機関の医師・看護師等、そして県庁・保健所・衛生研究所等の職員が含まれる。とくに専門家の分布は極めて不均等で、その過疎の県においてはその溝を埋めるための行政の責任は重い。

指標

- 県内の日本結核病学会会員数
- 過去5年間の本県関係者の結核関連学会活動（日本公衆衛生学会の演題発表件数など）
- 過去5年間の本県職員の結核対策・医療に関する研修への参加状況
- 過去5年間の結核対策・医療に関する研修会の開催状況

方策

- 県内専門家の対策計画への巻き込みを図る（組織への招請、講演や寄稿依頼など）
- 近隣県からの専門家の招請
- 結核対策指導者養成研修への参加
- 本県職員の結核研究所における研修への派遣
- 本県結核対策事業の包括的なマニュアルの策定

8. 人権の尊重と普及啓発

意義 対策の推進にあたっては、結核患者（感染を受けた者）および結核の感染を受ける可能性のある者双方の人権を尊重しなければならない。具体的には、治療のための感染源隔離や接触者への健診など強制的な措置を行政としてとる場合の手続きや制度の運用が保健所等で適正に対処できるようにすることが必要である。またより広く、県民の間に結核に対する偏見や無用の恐怖が生じることのないよう、結核対策や医療のサービスを県民が効果的に利用できるよう、結核に関する知識の普及啓発を行うことも望まれる。

方策

- あらゆる保健関連地区組織活動のなかに結核に関する結核関連の要素を取込ませる
- 県レベルの結核対策関連協議組織の中に人権・普及啓発部会を設置し、保健所の結核診査等の協議会における人権関連協議事項の補完的な協議を行う。

9. 関連機関と役割

意義 県の結核対策は県庁・保健所を軸としつつ、多くの関連施設・組織・機関（パートナー）が緊密な連携のもとにそれぞれの役割を果たして初めて効果が発揮される。

方策

- 下表のようなパートナーとその役割が想定される。
- これらのパートナーを糾合して結核対策推進会議を組織し、本計画の立案、実施、評価を行う。

パートナー	役割
県保健福祉部予防課	県結核対策の本部機能(計画立案、調整、監督等の事務局)
保健所	管轄地域の対策の立案、調整、監督。市町村や学校における対策の技術支援
県立病院	日本版 DOTS による結核医療(入院・外来)の提供 県・保健所に対する技術支援
国立病院機構〇〇病院	日本版 DOTS による結核医療(入院・外来)の提供 県に対する技術支援
県衛生研究所	結核菌サーベイランス(DNA 指紋分析)の実施
教育庁・小中学校	学校結核検診の実施、市町村学校結核対策委員会の運営、評価
市町村	住民健診、予防接種の計画と実施、評価
一般医療機関	患者発生届けの励行 指定医療機関：日本版 DOTS による結核医療(入院・外来)の提供
医師会	会員医師に対する研修・啓発(発生届けや予防接種・学校検診の技術)
結核予防会〇〇県支部	各種結核健診の実施と実施成績の提供 県・保健所への技術協力
福祉事務所	保護を要する結核患者への援助 介護保険に係る結核患者への援助 上記に関する保健所との連携
福祉施設	結核予防に関するマニュアルの策定と運用 老人ホーム：健康診断の実施 老健施設：住民健診と連携した健診の実施
食品衛生協会 環境衛生同業組合 商工会等	従業員の結核に関する健康管理、とくに市町村住民健診の積極的な受診の促進
労働基準監督署	労働安全衛生法に基づく事業所における結核を含む健康管理の指導、事業所における接触者健診の実施に関する指導
結核予防婦人団体	結核に関する一般住民の普及啓発 結核対策の国際協力に関する普及啓発・募金
地域保健推進員協議会	結核に関する一般住民の普及啓発
地方厚生局	