

にはQFT検査を毎年行うことが考えられるし、一般病院等の勤務者でリスクがそれほどない者には毎年行う必要はない。

リスクがある場合にはQFTのベースライン値が陰性の者にQFTを実施し、再び陰性であれば翌年の定期健診時に行うこととする。陽性であればX線陰影の有無に応じて措置するが、これは多くは前回のQFT検査から今回の検査の間に感染したと考えられる。

ハイリスク者

ハイリスク者の化学予防においてもQFTが応用できる。日本結核病学会予防委員会、有限責任中間法人日本リウマチ学会の「さらに積極的な化学予防の実施について」¹⁰⁾の中で、例えば副腎皮質ステロイド薬(1日に10mg以上のプレドニゾンと同等量)の投与を1カ月以上予定している場合、慢性関節リウマチ等でTNF α 阻害剤を用いる予定の者、糖尿病患者で陳旧性陰影のある者ではツ反応検査の代わりにQFTを用い、陽性者には化学予防が考えられる。ただし、既に細胞免疫が抑制されている場合には、既感染であっても陰性となることがあるので注意すべきである。また古い結核感染の場合にも陰性に出ると考えられるので、化学予防の適応とされる線維化巣をもつ者がQFT陰性のこともある。

有用性と問題点

QFTの有用性は、BCG接種の影響を受けずに感染を診断でき、1回の採血(受診)で結果が翌日わかり、繰り返し行えることである。これらのことにより対象者の中から容易に感染者を診断し、化学予防へ導くことが可能になったといえる。問題点は、採血後12時間以内に抗原刺激が必要で、感染から陽性になるまでの期間や偽陰性、見落としの点である。また小児では採血量等を含めた問題や、高齢者では陽性率がツ反応により推定される既感染率に比べかなり低い点がある。さらにこの検査が普及していくには、價格的に求めやすく、身近なところで検査できることが必要である。

ま と め

QFTはいくつかの解決すべき問題点もあるが、結核感染診断において有用性がある。今後接触者健診、医療従事者の雇入れ時や定期健診、ハイリスク者の化学予防に用いられ、さらに乳幼児や小学校の定期健診、高齢者施設の入所時や定期健診にも応用される可能性があると考えられる。

文 献

- 1) 大場有功, 金田美恵, 大橋里恵子, 他:クオンティフェロンTB検査を利用した結核定期外健診(集団)について. 第43回千葉県公衆衛生学会演題抄録集. 2005. 55.
- 2) 原田登之, 森 亨, 宍戸真司, 他: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. 2004; 79: 637-643.
- 3) 原田登之, 樋口一恵, 関谷幸江, 他:新規結核感染診断法による学校における結核集団感染の解析. 結核. 2004; 79: 198.
- 4) 福永 肇, 江田良輔, 竹山博泰, 他:病院内接触者検診における新規結核感染診断法による解析. 結核. 2004; 79: 199.
- 5) 宮下裕文, 原田登之, 樋口一恵, 他:接触者検診におけるQFT-2Gの応用可能性について. 結核. 2004; 79: 200.
- 6) 森 亨編:「保健所における結核対策強化の手引きとその解説」, 結核予防会, 東京, 2000, 31.
- 7) 中島由槻, 原田登之, 樋口一恵, 他:結核診療施設職員における結核感染の状況—QuantiFERON-Goldによる感染診断の試み—. 結核. 2004; 79: 197.
- 8) 小川賢二, 多賀 収, 山田憲隆, 他:当院職員におけるQFT-2G(ESAT6, CFP10)とツベルクリン反応の比較. 結核. 2004; 79: 198.
- 9) 鈴木公典, 小野崎郁史, 志村昭光, 他:高齢者におけるQuantiFERON-TB第二世代の検討. 結核. 2004; 79: 200.
- 10) 日本結核病学会予防委員会, 有限責任中間法人日本リウマチ学会:さらに積極的な化学予防の実施について. 結核. 2004; 79: 747-748.

第80回総会ミニシンポジウム

IV. コホート分析による治療評価の必要性

座長 小林 典子

キーワード：DOTS, 治療成績, コホート分析, 服薬支援

シンポジスト：

1. コホート検討会の効果としての地域連携, 結核対策の評価
白井千香(神戸市保健所)
2. 質の高い患者支援をめざして一服薬支援看護システムの結果から
新垣さと子(沖縄県福祉保健部健康増進課結核感染症係)
3. コホート分析による治療評価の必要性
森 亨(結核予防会結核研究所)

2000年に厚生労働省から「日本版DOTS戦略」が発表されて以来, 各地で治療完遂に向けての服薬支援が試みられてきた。特に, 入院中の患者へのDOTSについては看護師を中心に積極的に導入が図られ, その勢いは保健所のDOTS事業立ち上げの推進力となっている。結核対策特別促進事業のメニューとして掲げた日本版DOTSでは, 入院中の院内DOTS・退院後の地域DOTSの実施と共に, 患者の治療成績や患者支援の成果を評価するために, コホート分析を推奨している。

2004年の調査では, 全国の約6割の保健所がDOTS事業に取り組んでおり, 前年に比べ約2倍に急増した。しかし, DOTS事業を実施している保健所の中で, コホート検討会(DOTS事業評価会議)を開催していると答えたのは約6割にとどまっている。保健所のDOTS事業において, 患者への直接確認を含めた服薬支援は普及してきたが, 評価部分への取り組みはこれからという現状である。そこで, 本シンポジウムでは, 今後, コホート分析による治療評価が保健所のDOTS事業に導入さ

れ, 患者への服薬支援と治療評価を両輪とした日本版DOTSが展開されることを目指して企画された。

神戸市では, 対策の評価方法として位置づけたコホート検討会が2000年から実施されている。白井千香先生からは, 数値目標を定めた定例的なコホート検討会の開催が服薬状況および菌所見の把握を向上させ, その結果治療中断が減少したとの報告がなされた。新垣さと子先生は, 8自治体37保健所の「服薬支援看護システム」の試行を通じた患者支援の評価および治療成績状況を報告した。治療終了までの支援状況のモニタリングを標準化することによって, 正確な情報の入手および質の高い服薬支援が可能となり情報の精度管理につながると述べられた。当日, このシンポジウムを進めるにあたって, 結核研究所の加藤誠也先生にWHOとわが国のコホート分析の評価基準について, 比較・整理をお願いした。国際比較の観点から, 治療期間延長を含む治療変更および服薬の中断への対応が明らかでないこと, 治療終了後の患者登録が異なることが問題点としてあげられた。森亨先生は, 治療成績の悪化が懸念される医学的・社会的リスク要因をもった患者の増加や入院の短期化など, 昨今の情勢の変化から, 今後, コホート分析による治療評価は必須であると指摘された。

今回のシンポジウムで, 地域の実情に応じた服薬支援体制を構築するためには, 治療成績を医療機関に還元する必要性が示された。これを契機に, 保健所が主体となって各地で医療機関と合同のコホート検討会が開催され, 両者の連携を基盤とした日本版DOTSが推進されることを期待したい。

1. コホート検討会の効果としての地域連携、結核対策の評価

神戸市兵庫区保健福祉部（前神戸市保健所） 白井 千香

はじめに

WHOの勧めるDOTS戦略は5つの要素から成り、コホート検討会はその一要素として重要で治療成績の確認と報告を行うものである¹⁾。塗抹陽性肺結核患者の優先、標準治療、服薬の確認と励ましによる患者支援(DOT)、コホート検討会による評価、を政府や自治体は支持、推進しなければならない。結核対策の評価は発生動向調査による疫学的推移、統計的指標(結核管理図)等の資料を使って、予防活動や患者管理と診断・治療の関連を分析して検討する必要がある。コホート検討会はそれらを地域単位で検討するうえで効果的である。

神戸市の結核対策

神戸市は人口151万の政令指定都市で、結核罹患率は人口10万対35.9(2003年)と全国の約1.5倍である。2000年度から2004年度までの5年間は「神戸市緊急5カ年結核対策指針」に沿って31事業について数値目標を掲げ、対策を強化してきた。組織編制の特殊性から結核対策の実施体制は、他都市とは比較し難いが、保健所(1カ所)と各区保健福祉部(9区保健センター)で役割分担している。全市的事业の企画や対策の目標設定、評価は保健所で、各種健診や患者管理は各区保健福祉部(保健センター)で対応する。例として、DOTS事業とコホート検討会の企画は保健所だが、事業実施は各区(保健センター)単位である。

コホート検討会の目的と方法

神戸市のコホート検討会の目的は2つで、治療成績の向上と中断失敗をなくすことである。治療終了者(治療開始から6~9カ月以上経過)を対象とした場合は、治療成績を評価する。治療中(治療開始から3~6カ月まで)を対象とした場合は、菌情報や本人面接からの服薬状況、接触者健診の実施状況により、中断がないかを判断し、そのおそれがあれば対処方法を検討する。コホート検討会は各区保健福祉部(保健センター)で3~6カ月ごとに、神戸市内では年間計23~24回、保健師によるプレゼンテーション(標準治療期間における治療薬と服薬状況、菌所見、接触者健診の実施状況の報告)を1ケースあたり2~3分で行う。本人との面接時期(初回2週間以内と退院時、退院後1カ月以内)が適切かどうかの検討も行う。コホート検討会の参加者は、保健所・

区保健福祉部(保健センター)・医療機関のそれぞれのスタッフで、ケースによって、また日程調整が可能であれば、結核診査協議会委員やDOTS看護師、福祉関係者も参加する。

目標は「神戸市緊急5カ年結核対策指針」により、治療成功率85%以上、中断失敗率5%未満である。対策の強化により全市の罹患率は減少し、治療成功率、中断・失敗率が改善した。菌検査の把握は培養、同定結果とも向上した。接触者健診については実施困難な事例もあり、まだ課題が多い。

神戸市DOTS事業とその評価

神戸市のDOTS事業は、いわゆる日本版DOTSのAとBにあたる方法で委託看護師の協力を得て行っている。緊急5カ年対策の当初、コホート検討会から得た治療成功率が85%を切っていたため、平成13年7月から罹患率の高い区から優先的にDOTS事業を開始した。この方法による治療成績は成功率100%を維持している。ただし、この数字には保健師による日常の連絡確認DOTS(日本版DOTSのC)は含まれていない。連絡確認DOTSを含めた、全市の最近の治療成績(2003年コホート、塗抹陽性肺結核)については、罹患率の高い区で目標の治療成功率85%以上を達成した。先行したDOTS事業の波及効果もあるが、結核対策の業務優先や保健師活動の質が向上したためである。むしろ罹患率が低い区でも対応困難な中断事例があることもわかった。

コホート成績と保健師活動

市内で罹患率が最高の兵庫区では、コホート検討会を始めた当初(1997年コホート:塗抹陽性肺結核、標準治療32人)は治療成功率が50%程度だったが、徐々に改善し、2003年コホート(塗抹陽性肺結核、標準治療31人)では治療成功率は87%に達し中断失敗はなかった(Fig. 1)。患者支援、保健活動(本人面接率)の評価でも罹患率の高い兵庫区が高かった。全市レベルでは地域保健事業報告における保健師の結核対策業務から延べ訪問回数を、年末現在活動性結核患者数で割り、患者1人当たりの訪問回数を出した。これを治療成功率と結核罹患率と並べてみると、保健師活動(面接・訪問)の向上によって、治療成功率が上がり罹患率が改善したという構図を示し、保健師を元気づけるための資料となった(Fig. 2)。しかし、2003年度は組織が変わり結核対策に関わる保

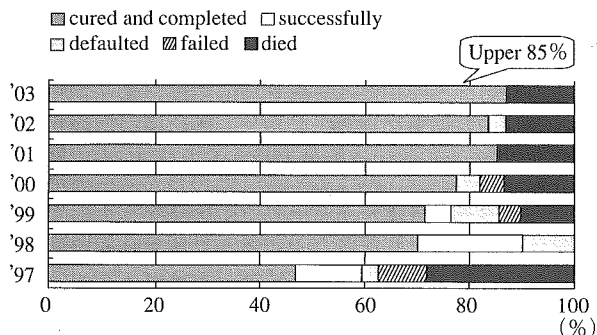


Fig. 1 Treatment outcome by cohort analysis (Hyogo-ku, Kobe city)

健師数が減り 1 人当たりの訪問回数が減っている。今後の治療成績への影響が気になる。

コホート検討会の効果

1 人の患者について、コホート検討会までの流れを示す。患者発生届と公費負担申請があるとサーベイランスシステムに入力される。結核診査協議会と治療開始は同時進行で、入院中から院内 DOTS を行い、退院後は地域での訪問または来所 DOTS につなげる。医療機関との情報共有は、入院先での担当保健師の患者訪問、病院との定期連絡会、検査室やナースステーションへ随時足を運び、菌検査結果を確認する。この過程でコホート検討会を行い、治療中の患者一人一人の中断を防ぎ、治療終了後には治療成績を判定して、集団として結核対策全般の評価を行う。

コホート検討会では担当者以外にスタッフ全員で事例や問題を共有するため、解決へのヒントも 1 人で悩むより多く得られ、支援技術の向上や集団として地域の評価が可能となり、結核対策の見直しにつながる²⁾。コホート検討会の効果を挙げる (Fig. 3)。①治療中の患者の服薬状況を常時把握する必要があるので不用意な医療中断は減る。②治療開始時から菌陰性化までを把握するために正確な菌所見を得る。③本人面接は治療継続の動機づけと人間関係づくりのために効果的に行う。④結核対策全般への職員の意欲が意識的に向上する。⑤医療機関へ足を運ぶことが増え、担当者同士の顔の分かる連携が可能となる。⑥取り組むべき課題が明確になり、対策の焦点を絞ることができる。このようにコホート検討会の場の共有により、「結核」に興味湧いてくると業務が活性化し、保健指導・患者管理は強化される²⁾。結核対策は数字で示せることも多いため目に見えた効果を実感することもできる。

地域における医療機関との連携

コホート検討会を実施し、DOTS 戦略を進めるには多

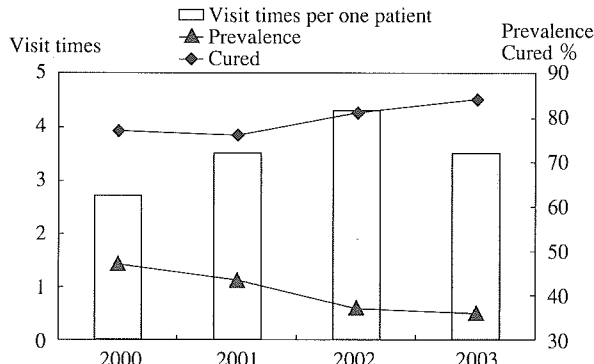


Fig. 2 Supportive PHN activities and Improvement of TB policies

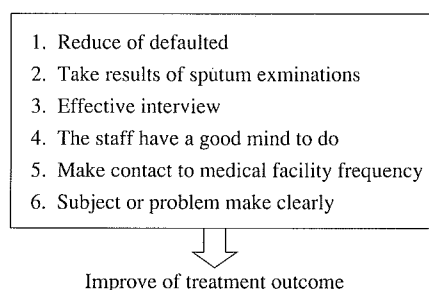


Fig. 3 Effect of cohort meeting

くの関係機関の関与がより重要である。標準治療の普及は結核診査協議会の役目であり、コホート検討会の成績を診査会に還元し、主治医も含めて地域の医療機関から検討会に参加し、結核対策を理解してもらうことで、日常の医師連絡が円滑になる。入院から外来に移ると療養環境や病状の変化によって、服薬の徹底が難しくなることもあるが、環境や主治医が変わっても治療方針を変えずに服薬を支援する体制整備が必要である。神戸市結核診査協議会からは、菌検査情報の照会と治療期間に関する意見が多く出され、薬剤の選択や他疾患を含めた診断の是非や治療内容についても助言を行っている³⁾。コホート検討会に医療機関が参加することによって、主治医の処方や指示と患者の生活背景を踏まえた保健師の支援が結びつき、「ひとりひとりの患者の治療成功」という同じ目的を確認することができる。また外来移行後の治療について、結核の診療経験の少ない医療機関には結核診査協議会にコホート検討会の情報を伝達し、治療内容についての助言を行い、実際の治療を通じて標準治療を行う主治医を増やすことができる。その結果、公衆衛生活動の評価のひとつとして、地域の結核対策の明確な指標 (成功・中断・脱落・失敗・死亡の治療成績) を臨床の場にも還元することができる。

情報の精度管理

コホート検討会を進めていく過程では「記録が面倒」「時間的に負担」という課題もあった。コホート検討会の記録様式は既に実施している各自治体ではそれぞれ工夫されているが、その方法については「服薬支援看護システム（現在、研究試行段階）」が普及すると全国的に標準化、統一化が図れるのではないだろうか。発生動向調査と菌検査情報などを共有し結果を印字できる「服薬支援看護システム」に今後、期待がかかる⁴⁾。現在のサーベイランスシステムによる発生動向調査の「コホート観察」は、菌検査把握の時期や入力内容によって、システム上の理由もあり、コホート検討会と判定結果が異なる場合もある。ただし、情報が得られたら適時、正確に入力し、判定不明患者数がないよう、コホート全体の入力率をあげることで整合性はほぼ保たれる。神戸市では2004年のコホート入力率を100%とすることで発生動向調査のコホート観察とコホート検討会の結果がほぼ一致した。入力率を確保し正確な情報を入力するためには、担当職員が発生動向調査に当たる業務を優先できることや適切に入力できるよう技術的な研修も必要である。

まとめ—対策の評価

神戸市の過去15年の推移をみると、阪神淡路大震災

後2年間は全国の傾向に反して結核発生がやや増えたが、緊急5カ年結核対策実施後は減少傾向に勢いがつき、大阪市の罹患率減少とともに、全国の罹患率を低下させる原動力にもなった。しかし、既に横ばいの兆しもあり、この後の対策で真価が問われることになる。コホート検討会は日本版DOTS戦略には欠かせないルーチンワークで、当たり前のことが徹底できているか自治体の成果として自分達で見ていくことが重要である。結核対策の評価を都道府県結核予防計画(Plan)に含め、コホート検討会等で日常業務(Do)を評価し(Check)、そこから課題解決を積み上げ効果的に対応する(Action)、それが対策の改革への道筋になるはずである。

文 献

- 1) WHO. Global Tuberculosis Control: Monitoring the detection and treatment of TB cases, Methods, WHO Report. 2004. 11-14.
- 2) 撫井賀代, 山田 尚, 下内 昭, 他: コホート検討会による結核患者管理の評価検討会. 日本公衆衛生雑誌. 2002; 49: 759-765.
- 3) 白井千香: 結核診査協議会統合により得られた助言と診査不合格の分析. 結核. 2002; 77: 555-561.
- 4) 山内祐子: 「服薬支援看護システム」の紹介. 保健師・看護師の結核展望. 2004; 83: 86-94.

2. 質の高い患者支援をめざして—服薬支援看護システムの結果から

沖縄県福祉保健部健康増進課結核感染症係 新垣さと子

はじめに

結核研究所保健看護学科は、日本版21世紀型DOTS戦略¹⁾を支援するという視点で開発した「服薬支援看護システム」を試行しつつ、保健師活動を通して効果的な服薬支援を実践してきた。今回は本システムを用いたコホート分析による治療評価および服薬支援の評価の結果を報告する。さらに沖縄県では、「服薬支援看護システム」を県の結核対策の中に取り入れ、試行を通して「コホート検討会」や日々の患者支援の質的向上に活用を試みてきたので、それについてもあわせて報告する。

服薬支援看護システム

DOTS情報を入力し活用するための独立システムとして結核研究所保健看護学科が中心になり平成15年に開発した²⁾本システムは、外付けソフトとして「結核発生動向調査システム」より、一定時期の登録者を抽出して

対象者情報ファイルとし、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。これを用いるとコホート検討会向けの資料や医療機関への還元資料の出力ができる。

本システムの入力画面をFig. 1に示す。観察期間の各月毎の菌情報・治療継続状況に、①保健師の患者への関わり、面接の区分としては本人にできたか家族に行ったか、接触方法としては訪問か、電話かなど、②服薬状況としては月毎の使用抗結核薬の内容、それらを実際のめたかどうかなどの確認について、③日本版DOTS戦略推進体系図に基づくDOTSタイプ、入院DOTS、地域DOTSなど、がこれまでの発生動向調査システムで扱っていなかった入力項目として追加され、一貫した服薬支援看護活動がシステムのなかに、より明確に位置づけられるようにしたものである。

和歌山県、東京都板橋区、沖縄県、静岡県、茨城県、石川県、愛知県、熊本県、8自治体の合計37保健所に

The screenshot shows a complex data entry form for a nursing support system. It is divided into several sections:

- 患者情報の入力 (Patient Information Input):** Includes fields for patient ID (000002), name (佐藤 花子), sex (女), birth date (昭和35年10月12日), address (神奈川県横浜市), and registration date (平成15年4月).
- DOTS情報 (DOTS Information):** A grid for recording treatment status from January to October. Columns include '治療開始月' (Treatment start month), '治療終了月' (Treatment end month), and 'DOTSタイプ' (DOTS type). Rows track '成績検査結果' (Performance test results), '治療継続状況' (Treatment continuation status), '使用抗結核薬' (Used anti-tubercular drugs), and 'DOTSタイプ' (DOTS type).
- 登録情報 (Registration Information):** Includes hospital name (聖十字病院), registration date (平成15年7月), and registration time (8月).

Fig. 1 Input screen of nursing support system

		Registration time				Classification of the case						
		2002	2003			Active pulmonary cases				Extra-pulmonary	Chemopro-phyllaxis	Non-tuberculous mycobacteriosis
		From Jan. To Dec.	From Jan. to Mar.	From Apr. to May	From Jun.	New smear (+)	Retreat-ment smear (+)	Other bacterio-logical (+)	Bacterio-logical (-) Others			
Wakayama	Kainan											
	Iwade											
	Kouyaguchi											
	Yuasa											
	Gobou											
	Tanabe											
	Koza											
Tokyo	Shingu											
	Itabashi											
Okinawa	Chubu											
	Chuo											
	Nanbu											
	Miyako											
	Hokubu											
Shizuoka	Izu											
	Hokuen											
	Seibu											
Ibaraki	Hitachinaka											
	Omiya											
	Hitachi											
	Hokota											
	Tsuchiura											
	Tsukuba											
	Shimodate											
Ishikawa	Minamikaga											
	Ishikawachuo											
	Notochuo											
Aichi	Ichinomiya											
	Chita											
	Toyokawa											
Kumamoto	Uki											

Fig. 2 Targets for trial of the system in respective health centers

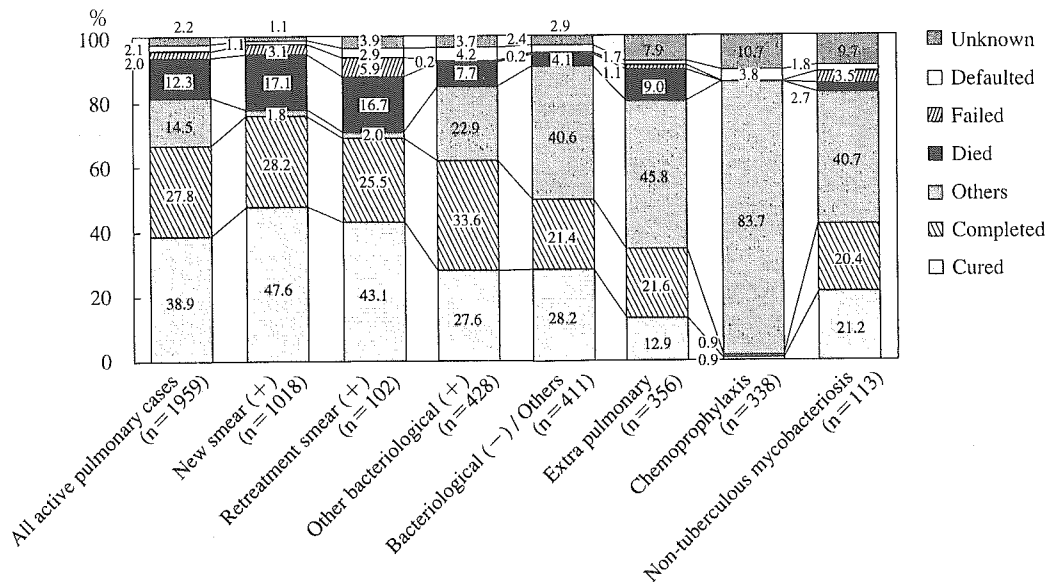


Fig. 3 Treatment outcome of all newly registered cases by classification (A total of 2766)

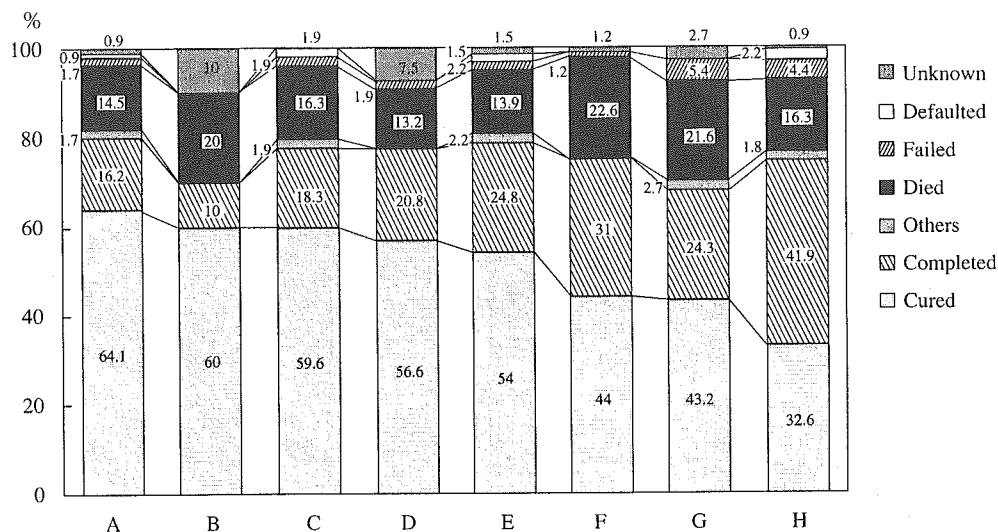


Fig. 4 Treatment outcome of newly registered smear (+) pulmonary cases (new and retreatment) in 8 prefectures and cities, 2003 (A total of 799 cases)

において、「服薬支援看護システム」を試行し、その操作性や有用性について、実際にこのシステムの各出力資料を「コホート検討会」や「DOTSカンファレンス」で活用してみた結果を話し合い、また服薬情報の集計・評価方法について分析を行った。入力の対象（登録時期・登録時総合患者分類コード）は、県、保健所により様々である（Fig. 2）。

結果・考察

治療評価の設定

コホート分析による治療評価は、山下³⁾により試みられ、WHOの基準を参考にした日本の基準で「結核発生動向調査システム」に導入された。この「結核発生動向

調査システム」と同様の定義で治療評価を行った。異なる点は、本システムでは研究として、薬剤耐性に関する治療評価、および肺結核以外の患者に対する治療評価の検討を加えた。「結核発生動向調査システム」ではINHおよびRFPを含む標準治療を行った患者を対象としているが、本システムでは標準治療を行っていない患者にも治療評価を行った。

菌が陰性の場合や肺外結核、マル初、非結核性抗酸菌症の場合は、コホート観察での治療成績判定は必ずしも妥当なものが確立されているとはいえないが、ここでは明確な「治療中断」について見ることを主眼として、他は便宜的な判定を行った。「服薬支援看護システム」にDOTS情報を入力した37保健所の新登録者総数2,766人

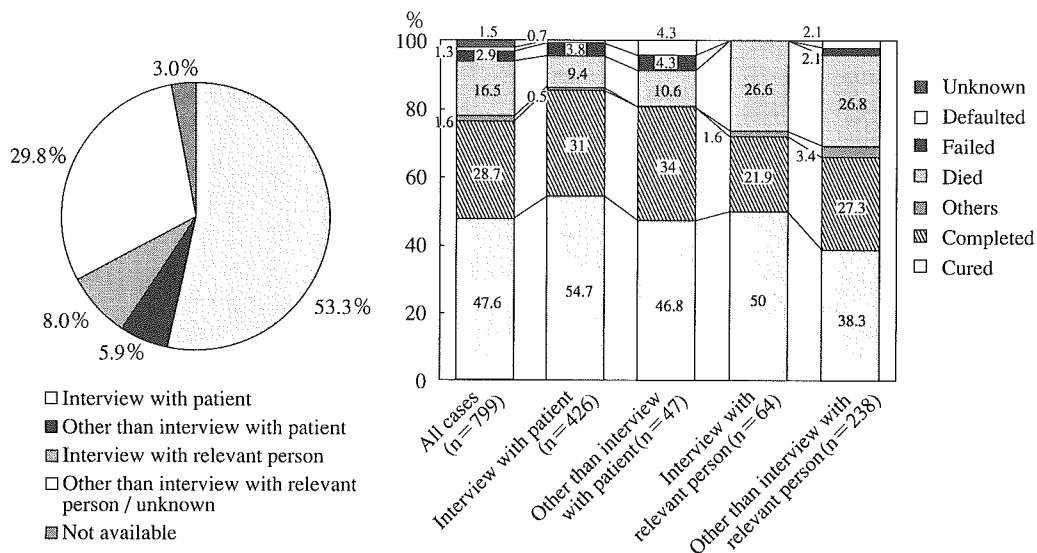


Fig. 5 Procedures to collect patient's information during the first month and treatment outcome for newly registered smear (+) pulmonary cases (new and retreatment) in 2003 (A total of 799 cases)

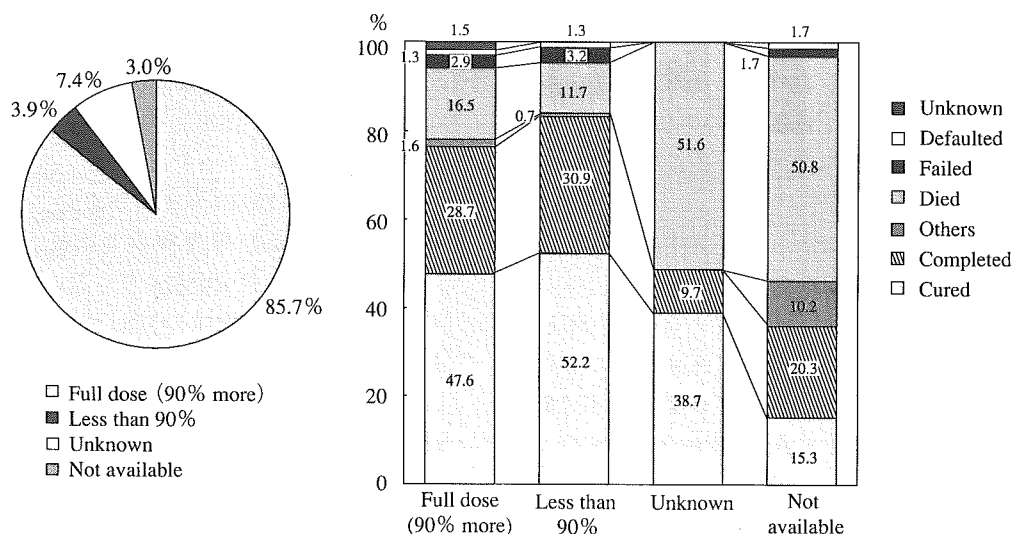


Fig. 6 Drug administration during first month of treatment in newly registered pulmonary smear (+) cases (new and retreatment) and their treatment outcome in 2003

に対して、登録時総合患者分類コード別のコホート観察を示す (Fig. 3)。その結果、肺結核活動性総数 1959 人では、「治癒」38.9%、「治療完了」27.8%、「その他」14.5%、以上を合計して「治療成功」81.2%、そのほかは「死亡」12.3%、「治療失敗」2.0%、「脱落中断」2.1%、「不明」2.2%であった。「治療中断」はその他の結核菌陽性で 4.2%、マル初で 3.8%と比較的によく見られた。

平成 15 年新登録 (肺結核喀痰塗抹陽性初回治療・再治療) の分析

本システムを試行している 8 自治体の治療評価である。本システムを試行する以前から、DOTS を導入し、

「コホート検討会」を開催していた保健所から、本システム導入とともに取り組みを開始した保健所など様々であった (Fig. 4)。治療開始当初の服薬情報の入手方法についてみると、「本人への面接」で 53.3%と半数を占めていた。つづいて多かったのが「本人以外・面接以外」で、実際には家族や服薬支援者への電話などによる方法であるが、29.8%を占めていた。初服薬情報「対象・方法」別に治療評価をみてみると、初回の対象が本人以外では、死亡が多く、本人に面接ができない割合が多いことがわかった (Fig. 5)。

治療開始当初の服薬情報の確認程度は、「のめた」が

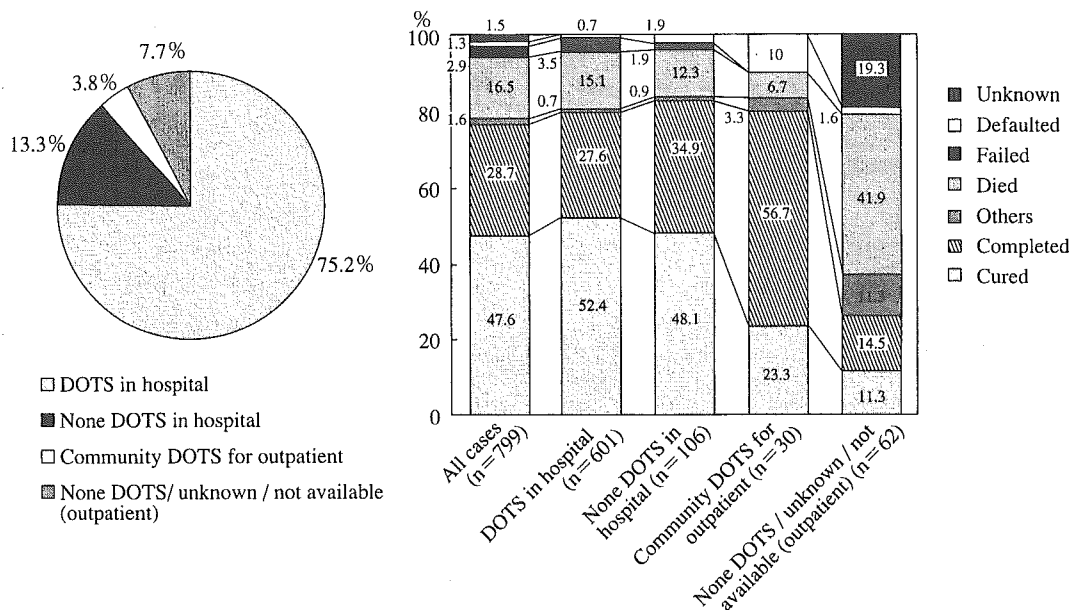


Fig. 7 Patient support during the first month of treatment and the treatment outcome in newly registered pulmonary smear (+) cases (new and retreatment) in 2003 (A total of 799 cases)

85.7%, 「のめなかった」が3.9%であった。初回服薬情報「確認」別に、治療評価をみると「のめなかった」、「わからない」の50%以上が早期の死亡によるものであった。(Fig. 6)。

治療開始当初の1カ月について、「DOTSタイプ」についてみた。入院中「院内DOTS」が75.2%、入院中「その他」、つまり「院内DOTSは行われていない」が13.3%、外来治療中「地域DOTS」が3.8%、外来治療中「その他」、つまり「地域DOTSは行われていない」が7.7%であった。入院患者については84.9%で院内DOTSが、これらの試行地域ではそれぞれ実践されていることになる。初回服薬情報「DOTSタイプ」別に治療評価をみると、治療中断率は、院内DOTS実施群で0.7%、未実施群で1.9%であり、入院中の院内DOTSからまず始めていくことが治療中断防止に重要であると思われる(Fig. 7)。

規定の全治療期間内をとおして服薬支援や情報入手がどのように行われたかについてみた。治療評価の判定期間である6カ月または9カ月のうち「本人・面接」の割合を、平成14年登録者と平成15年登録者と比較すると8.7%から15.8%と望ましい割合が増えていた。判定期間内における、「本人・面接」の割合別に治療評価をみると「本人・面接」の割合が3分の1以下においては死亡による要因が大きかった。

同様に「のめた」の割合を、平成14年登録者と平成15年登録者と比較してみると41.1%から58.6%と望ましい割合が増えていた。判定期間内における、「のめた」の

割合別に治療評価をみると「のめた」の割合が3分の2以上では「治療」・「治療完了」・「その他」を合計した「治療成功」は93.3%であった。

同様に「院内DOTS+地域DOTS」の割合を、平成14年登録者と平成15年登録者と比較すると26.8%から51.9%と望ましい割合が増えていた。判定期間内における、「院内DOTS+地域DOTS」の割合別に治療評価をみると「院内DOTS+地域DOTS」の割合が3分の2以上では「治療成功」は92.7%であった。

沖縄県の取り組み

沖縄県では、1970年代初期より、結核サーベイランスを中心とした県の結核対策に関する検討・協議の会(県庁・保健所長および県内外の結核専門家による)を年2回開催している。その中で、患者の治療成功率を高めるための体制づくりの一環として、治療終了までの支援状況をモニタリングすることにより、現状分析を行い支援の評価を行うことを検討した。「服薬支援看護システム」は、このような経過の中で平成15年度に取り入れられ試行が始まった。また、コホート検討会を平成15年から開催し、本システムから出力印字された「コホート検討会資料」を活用している。

沖縄県における肺結核活動性喀痰塗抹陽性者に対する、保健所別のコホート観察から治療の割合でみると、保健所間に差がみられたが、総数が少ないため、これだけでは比較はできないと思われる。県全体で検討していく必要がある。

本システムを導入することにより、入力のために一定

の情報をもれなく収集することが励行され、またそれが評価成績となって視覚化されるため、担当者から、「本システムを活用していくことで服薬支援に対する意識が高まった」との感想が寄せられた。治療終了までの支援状況の評価を行い、患者の治療成功率を高めるための体制作り資することとしている。

おわりに

「服薬支援看護システム」を平成15年より8自治体における合計37保健所において試行した。これらの保健所においては、概ね効果的で質の高い服薬支援看護を進めるための一つの重要な手だてとなりつつある。またさらに平成16年度は、9自治体増え、現在合計17自治体・約60余の保健所で試行されている。それぞれの保健所で本システムの活用の方法や程度は様々だが、患者支援

の評価と向上という目的の共通認識のもとに、多くの自治体において、このシステムを基礎として「コホート検討会」や医療機関との連携が生まれ、育ちつつあるようである。今後はこのシステムが「結核発生動向調査システム」に導入され、全国の保健所に適切に普及し、日本版DOTSの拡大に資することが望まれる。

文 献

- 1) 小林典子, 野原 勝: 日本版21世紀型DOTS戦略の推進・強化. 保健師・看護師の結核展望. 2003; 81: 2-10.
- 2) 山内祐子: 「服薬支援看護システム」の紹介. 保健師・看護師の結核展望. 2004; 83: 86-94.
- 3) 山下武子: 「コホート観察調査」— 4年のまとめ. 保健師の結核展望. 2000; 75: 51-60.

3. コホート分析による治療評価の必要性

結核予防会結核研究所 森 亨

もともと理論疫学で古くから使われてきた「コホート」概念を結核治療、広く結核対策の分野に今のような様式で応用したのは、創始者 Styblo K (1922-98) の慧眼と、1990年代初めにWHO結核対策課長だった古知の卓越した政治的才覚のたまものである。もちろんその背景には、他の医療分野に先駆けてEvidence-Based Medicine (EBM) を先導してきた結核治療学のメリットおよび集団の治療という途上国の結核治療の条件があったことは否めない。

1980年代中頃、いくつかのとくに困難な途上国の結核対策の指導をしていたStybloは、それまでのWHOの方針を否定して途上国の結核対策に短期化学療法を導入し、同時にその効果を合理的な基準で評価することを重視した。そのため、彼はまず患者を結核治療歴の有無と再治療の原因によって区分し(①初回治療, ②再発, ③治療失敗による再治療, ④脱落後の再治療, ⑤慢性排菌例), それぞれに対して治療方式を対応させた。そしてその治療成績を治療経過中の菌所見の合理的な解釈によって区分した(①治癒, ②治療完了, ③失敗, ④脱落, ⑤死亡, ⑥転出)。この考え方は必然的に同時期に治療に就き、同様の管理を受けてきた人々、すなわち「コホート」を対象とするこのような評価方式は、特別の研究や治験などでは行われていたものの、ルチンのものとしてなされたことはほとんどない。わずかに「治療終了率」「脱落率」などが計算されたにすぎない。

古知はこの方式を、①塗抹陽性患者に対する短期化学

療法の服薬確認(DOT)を核とし、②コホート分析などによる治療のモニタリング、③塗抹検査による確実な患者発見、④抗結核薬の確実な供給、そして⑤これらを確保する強い行政の関与、のパッケージを「DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course)」と命名し、これをそれぞれの国や地域の実情にあわせて実施することが重要だとし、WHOの重点施策として強力に推進したり²⁾。彼は世界銀行やさまざまなドナー(政府機関や民間援助団体)にも働きかけ、途上国にこれが受け入れられるような環境の整備に力を発揮した。軌を一にした方策が、折から(1980年代後半から90年代前半)逆転上昇をみた米国での結核対策まき直しにおいても採用され、大きな成功を収めたことから³⁾、DOTSは途上国、先進国を問わず結核対策の代名詞ともなったのである。

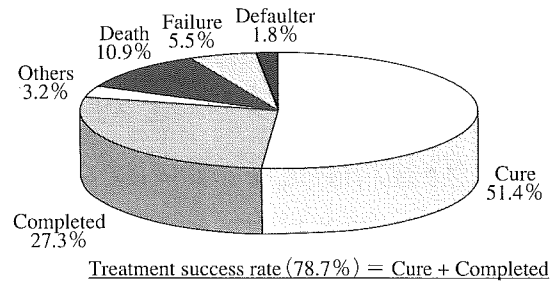
コホート分析による結核治療の評価は、方法論としては基本的には「集団治療」を前提としているが、米国などでも採用されているもので、「個別的治療」とは相容れないものではない。むしろDOTS以前には治療や患者管理の評価は手探りでしか行われていなかった(わずかに「年末現在治療法弛緩者の割合」程度の指標によって治療成績を推し量っていた)ことを考えれば、精度や妥当性に多少の瑕疵があったとしても、その有効性は問題なく大きいと考えられる。

かつて米国が経験したように、日本でも結核治療の成績を悪化させる要因が顕在化し、患者支援の必要性が高まっている。患者に高齢者や医学的リスク要因をもった

ものが増加し、副作用や合併症の管理が治療上の大きな課題になっている。同時に社会的リスク集団が増加し、治療脱落・入院不適応、あるいはアルコール依存などの問題も多い。同時にこれらの問題に対して医療機関や社会全般の無関心が広がっている。さらに化学療法の有効性の認識から入院が確実に短期化し(結核病床の平均在院日数は1967年416日から2000年の96日へと変化)⁴⁾、外来治療の比重が大きくなっている。このような変化は必然的に治療成績の悪化が懸念されるのである。

このようなことから結核研究所は、コホート分析による治療の評価を全国の先進的な保健所・都道府県に推奨し、また厚生労働省も発生動向調査の電算システムにおいてこのための情報の入出力ができるようにしてきた。このシステムで塗抹陽性・初回治療肺結核患者について治療経過情報が管理されている者の割合は、全国では1999年の42%から2003年の80%まで順調に伸びてきている⁴⁾。都道府県ごとにみたこの情報の入力率のメジアンは88%となっている⁴⁾。このように日本でもこのいわばDOTS情報管理活動は保健所では比較的よく受け入れられているといえるが、その質(とくに医療機関からの菌検査、受療状況に関する情報の滞りない入手と入力)および、その結果(出力)の吟味と還元についてはまだ課題が大きい。とくに後者を組織的に行うのが「コホート検討会」であり、その成績の如何によって服薬支援体制(毎日服薬指導、訪問指導、電話や主治医を介した確認など)を検討することが必要である。

発生動向調査事業で、2002年に登録された初回治療塗抹陽性肺結核患者でこの治療経過情報が知られた患者について治療成績を分析した結果はFig.のとおりであった⁴⁾。「治療成功」としては菌所見の経過から「治癒」と判断される者と、菌所見の経過が一部不明だが治療の経過から治療は順調と判断される者を含むが、これはこのコホートでは79%であった。反対に死亡が11%、脱落・失敗が7%もあることは問題としなければならないが、しかもこれが今後さらに悪化する気配があることは上に述べたとおりである。しかもこれは情報の入手しやすい、ど



(Ministry of Health, Labour & Welfare; TB Surveillance Data, 2004)

Fig. Treatment outcome of TB patients (2002 Cohort, Smear-positive new pulmonary patients, n = 7,665)

ちらかといえれば順調に経過した患者に偏っている可能性があり、さらに警戒がいる。さらに、都道府県別に見ると治療成功率は最低64%あり⁴⁾、またより小地域で見ればばらつきはさらに大きいであろう。そのような地域へのより具体的な措置が、コホート検討会、そしてそれに先立つDOTS会議(症例検討を主とした患者支援関係者の検討会)などで検討され、実施される必要がある。

新しい結核予防法(25条、26条)は、地域の患者の治療完遂に対する支援を行うことを保健所と主治医の責務、と規定し、この数年間の医療機関や保健所が努力してめざしてきたところを制度化した。しかしこの制度を実効あるものにするためにはこれまで同様の努力は欠かせない。

文 献

- 1) Framework for effective tuberculosis control. WHO Tuberculosis Programme, 1994. WHO/TB/94. 179
- 2) Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes. World Health Organization, Geneva, 2003
- 3) Fujiwara PI: A decade of successful tuberculosis control in New York City—The Role of DOT vs DOTS. Kekkaku. 2002; 77: 29-35.
- 4) 厚生労働省健康局結核感染症課監修:「結核の統計2004年」. 結核予防会, 東京, 2004.

検査センターを対象とした結核菌薬剤感受性試験 外部精度アセスメント

御手洗 聡

※日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会

要旨：〔目的〕当委員会では抗酸菌検査の精度管理に関する研究を2001年度より実施しており、2003年度は検査センターを対象として薬剤感受性試験の外部精度アセスメントを実施した。〔方法〕月平均20件以上の薬剤感受性試験を実施している23施設について耐性既知の結核菌10組20株を送付し、各施設が通常実施する方法で薬剤感受性試験を行い、結果を標準判定と比較した。〔結果〕INHでは感度の平均が95% (29～100)、特異度の平均が100%、一致率の平均が97% (50～100)であった。またRFPでは感度の平均が95% (63～100)、特異度の平均が99% (67～100)、一致率の平均が97% (70～100)であった。SMでは感度の平均が66% (33～100)、特異度の平均が94% (64～100)、EBでは感度の平均が96% (33～100)、特異度の平均が74% (57～86)であった。〔考察〕今回の参加施設ではINHおよびRFPについて平均としてWHO/IUATLDの基準を満たしており、良好な結果であったが、施設によって結果にばらつきがみられた。外部精度アセスメントの繰返しと改善活動が重要である。
キーワード：結核、薬剤感受性試験、精度管理、検査センター、外部精度アセスメント

はじめに

現在の医療では Evidence based medicine が基本概念であり、結核の領域でも当然適応されることは論をまたない。結核の治療は基本的に「定型化された標準療法」であり、途上国では基本的に抗酸菌塗抹検査（および培養検査）のみで経過を観察するにすぎず、サーベイランス以外の目的で個々の症例に薬剤感受性試験を実施して evidence based のケアをすることはほとんどない。しかしながら、治療成功をより確実にするためには、日本結核病学会治療委員会の標準療法見直しの前文にもあるように「感受性のある薬剤を3剤以上」投与することがきわめて重要である。ここで薬剤感受性試験の信頼性が重要な問題となるが、日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会による市販薬剤感受性試験培地の精度に関する研究等の例を除けば、これまで日本では一般施設に対する結核菌の薬剤感受性試験に関する外部精度アセスメントは実施されていなかった。治療の信頼性を増すため、薬剤

感受性試験の精度を確保することが重要となっている。

世界的にみても、結核菌の薬剤感受性試験の精度管理については未だ確立した方法はない。世界保健機関 (World Health Organization: WHO) と国際結核肺疾患予防連合 (International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases: IUATLD) は1994年から世界の薬剤耐性結核サーベイランスを実施しているが、これに先立って世界中の抗酸菌検査施設から20数カ所を Supra-National Reference Laboratory (SRL) として指定し、WHO/IUATLD のセンターから菌株を配付し、各施設の薬剤感受性試験の結果を比較して精度を評価している¹⁾²⁾。この菌株は地域の精度管理にも用いられ、大多数の SRL での一致した結果をもって各株の耐性あるいは感受性の標準判定としている。この方法に問題がないわけではないが、現在実施し得る最も有効な方法であると思われる。

日本における結核菌の薬剤感受性試験は、その多くが衛生検査所（検査センター）にて実施されている³⁾。これらの施設に対して外部精度アセスメントを実施すること

結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター細菌検査科

連絡先：御手洗聡，結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター細菌検査科，〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: mitarai@jata.or.jp)

(Received 22 Dec. 2004/Accepted 26 Jan. 2005)

は、多くの患者の試験結果の信頼性を高めるのに有効と思われる。今回、SRLで実施しているのと同様の方法を用い、薬剤感受性試験の外部精度アセスメントを通じて検査精度を向上させることを目的として研究を実施した。

対象と方法

(1) 参加施設

月平均20検体以上の結核菌薬剤感受性試験を実施している検査センターを対象とした。基本的には参加は任意であり、日本結核病学会理事長および抗酸菌検査法検討委員会委員長の連名による本調査への参加依頼を送付し、諾とした施設のみに試験用の検体を送付した。最終的に24施設がパネルテストに参加した。

(2) 被験結核菌株

被験結核菌株を2%小川培地上に発育した状態で送付した。今回送付した菌株はSRL Network (SRLN; 研究実施時全世界に20施設)で1996年に実施された薬剤感受性試験外部精度アセスメントプログラムに使用された9菌株に標準菌であるH37Rvを加えた10株であり、再現性の評価のためそれぞれ2本ずつ計20株とした。これらの株については、既にSRLNにて耐性/感受性の評価が定まっており、その最終的な評価を基準として感受性・耐性を判定した。それぞれの施設に配付された検体には、一検体ずつ無作為に異なる番号が割り振られており、すべての結果はこの番号によって分類した。当然ながら菌株の中には多剤耐性を含む薬剤耐性株が含まれているため、取り扱いについては十分なる注意を喚起した。

(3) 試験薬剤

試験薬剤についてはSRLNの方式にならってIsoniazid (INH), Rifampicin (RFP), Streptomycin (SM) および Ethambutol (EB) の主要4薬剤とした。

(4) 薬剤感受性試験方法

基本的に各施設で日常実施している方法で感受性試験を行うこととした。菌株と同時に調査用紙を配付し、接種菌の調整法について調査した。それぞれの菌株の薬剤感受性試験の結果は2000年の結核菌検査指針に基づき1%をcritical proportionとして「耐性」あるいは「感受性」のいずれかとして判定した。報告用紙に記入する際は、感受性にはS、耐性にはRを用いて表記した。

(5) 結果の解析

WHO/IUATLDの外部精度アセスメントにて70%以上のSRLで一致した成績をその菌の示す耐性・感受性の標準判定とした。今回使用した菌株の中にペアの一方の株でSMに関してSRLNでの一致が70%を下回るものがあったが、もう一方では70%以上であったことからそのまま評価した。各施設から送付された結果については

「感度」「特異度」「耐性的中率」「感受性的中率」「一致率」および「再現性」を計算し評価した。感度とは、SRLNで耐性と判定した株を正しく耐性と判定する割合であり、特異度とは同様にSRLNで感受性とした株を正しく感受性と判定する割合である。耐性的中率とはある菌株を「耐性」と判定した時、その判定が正解である確率であり、同様に感受性的中率とはある菌株を「感受性」とした時の正解率である。一致率はSRLNとの判定の一致の割合であり、再現性は各菌株ペアにおける判定結果の一致率を示す。解析結果についてはそれぞれの施設に通知するが、当該施設以外の施設名は匿名化し、個々の施設が特定されないよう配慮した。

結果

薬剤感受性試験パネルテストを実施した24施設のうち23施設について、所定の書式に従った検査結果を得た。なお、送付した菌株のうち1施設で1株のみ発育しなかったため、この株については対象から外し、他の菌株についてのみ評価した。最終1施設は結果返送不可のことにてリタイアとし、今回対象から除外し、最終的に23施設の結果について評価した。

(1) 検査法および菌液調整法

検査法および菌液調整法についてみると、今回パネルテストを実施した施設では全施設で比率法が採用されていた。接種菌液の調整法では、23施設中17施設が液体培地にて増菌を行い、目視あるいは比濁計による吸光度測定にて濃度調整を行ってから希釈菌液の調整を行っていた。他の6施設については固体培地から取った菌を分散チューブ等でホモジナイズした後、希釈液を作製していた。検査に使用された培地についてみると、23施設中17施設がビットスペクトル-SRを、5施設がウエルバックSを、2施設が1%小川培地を使用していた。なお、1施設についてはウエルバックSとビットスペクトル-SRの両方を使用していた。検査の安全性に関して、全施設で安全キャビネットが使用されていた。

(2) INH感受性試験

結果について薬剤別にみると、Table 1に示すとおりINHでは感度の平均が95% (29~100)、特異度の平均が100%、耐性的中率の平均が100%、感受性的中率の平均が90% (38~100)、一致率の平均が97% (50~100)であった。感度・特異度ともに100%の施設が18施設 (78.3%)であり、判定の不一致についてみると、SRLNで耐性とされた菌株を感受性として判定した場合が5施設で13株について認められたが、感受性株を耐性と判定した例はなかった。この13株のうち6株はII-57あるいはII-84のペア株に集中しており、この菌株はSRLNでも19施設中5施設が感受性と判定したやや一貫性の低い菌で

Table 1 The results of drug susceptibility testing to INH

Strain	Laboratory																			R total						
	JUD ^a	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		19	20	21	22	23	
II-1	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	22
II-18	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	22
II-3	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0
II-8	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0
II-10	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	22
II-21	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	22
II-19	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	22
II-56	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	22
II-24	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	22
II-91	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	23
II-32	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	23
II-47	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	23
H37Rv	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0
H37Rv	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0
II-48	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0
II-94	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0
II-57	R	S	R	R	R	R	R	S	R	S	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	NG ^b	R	R	R	R	19
II-84	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	20
II-67	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	22
II-89	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	22
True Resistant	W ^c	B&W	B ^d	B	B	B	B	B	B	B	W	B	O ^e	O	B	B	B	B	B	W	W	B	B	B	B	Total
False Resistant	13	14	14	14	14	14	14	4	14	14	12	13	14	14	14	14	14	14	14	14	12	14	14	14	14	306
True Susceptible	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
False Susceptible	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	138
Average	1	0	0	0	0	0	0	10	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	15
Sensitivity (%)	93	100	100	100	100	100	100	29	100	100	86	93	100	100	100	100	100	100	100	100	92	100	100	100	100	95
Specificity (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Efficiency (%)	95	100	100	100	100	100	100	50	100	100	90	95	100	100	100	100	100	100	100	100	95	100	100	100	100	97
Reproducibility (%)	90	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	90	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99

^aJUD : Judicial diagnosis ^bNG : No growth ^cW : Welpack-S ^dB : Bitspectre-SR ^eO : 1% Ogawa

あった。

(3) RFP感受性試験

RFPの感受性試験結果を Table 2 に示した。RFPでは感度の平均が95% (63~100), 特異度の平均が99% (67~100), 耐性的中率の平均が98% (60~100), 感受性的中率の平均が97% (80~100), 一致率の平均が97% (70~100) であった。感度・特異度ともに100%の施設は17施設 (73.9%) あり, 不一致例をみると6施設で14株について認められた。このうち SRLNで耐性と判定された株を感受性と判定した場合 (false-susceptible) が9株であり, その反対に SRLN感受性株を耐性とした場合 (false-resistant) が4株であった。

(4) SM感受性試験

SMでの結果を Table 3 に示した。SMでは感度の平均が66% (33~100), 特異度の平均が94% (64~100), 耐性的中率の平均が83% (44~100), 感受性的中率の平均が87% (78~100), 一致率の平均が86% (65~100) であった。感度・特異度ともに100%で SRLNと完全に一致した施設は5施設 (21.7%) で, INH/RFPに比較すると少なかった。不一致例は18施設で66株に認められた。False-resistantは20株に認められているが, このうち18株はII-10 (II-21と同一), II-19 (II-56と同一) およびII-67 (II-89と同一) に集中していた。これらの株は SRLNにおいても完全な一致が認められておらず, II-10, II-21, II-19, II-56, II-67 およびII-89のそれぞれについて78.9%, 84.2%, 63.2%, 73.7%, 94.7% および84.2%の一致率である。また false-susceptibleが46株に認められているが, これもII-32 (II-47と同一) およびII-57 (II-84と同一) 株に集中しており, 45株 (97.8%) を占めていた。

(5) EB感受性試験

Table 4 に EBの結果を示す。EBでは感度の平均が96% (33~100), 特異度の平均が74% (57~86), 耐性的中率の平均が61% (33~75), 感受性的中率の平均が98% (71~100), 一致率の平均が81% (60~90) であった。不一致は89株において認められ, 83株は false-resistant であった。特にII-1 (II-18と同一) およびII-19 (II-56と同一) に全体の91.6%にあたる76株が集中していた。

(6) 菌株ごとの判定一致率

個々の菌株について SRLNでの判定結果と, 今回参加施設との判定の差違を Table 5 に一致率で示した。今回はII-57 (II-84と同一株) について被験施設で SM感受性と判定されることが多く, 23施設中15施設が SM感受性と判定していた。またII-1 (II-18と同一), II-19 (II-56と同一) について EB耐性と判断されている場合が多く, 特にII-1については全施設で EB耐性と判定していた。その他の株については概ね SRLN判定との一致率は

高かった。

(7) 薬剤ごとの耐性・感受性的中率

耐性的中率および感受性的中率について, 今回のパネルテストに用いた菌株の薬剤ごとの耐性菌の頻度とともに Table 6 に示した。

考 察

抗結核薬の感受性試験情報は効果的な結核診療の上できわめて重要である。特に薬剤感受性試験の多くが病院検査室ではなく, 外部検査として検査センターで実施されていることを考慮すると, これらの施設に対する外部精度アセスメント活動は必須であると考えられる。今回参加した23施設はいずれも毎月20件以上薬剤感受性試験を実施しており, 年に数千件実施している施設もあった。このような大規模施設に対して外部精度アセスメントを実施したことは検査精度の向上に有用であったと考える。

WHO/IUATLDでは基本的に INH および RFP に対して感度, 特異度, 再現性を95%以上に保つことを基本とし, 主要4剤について一致率90%以上を目標としている。今回の参加施設の平均では INH および RFP についてこれらの基準を満たしており, 平均的には良好な結果であったと言える。しかしながら, INH については5施設で感度95%以下であり, 一致率が50%という施設もみられた。特に感度29%となった施設では4組8株で耐性菌を感受性と判定しており, 他の施設を含めて判定の不一致がみられた12株すべてについて耐性株を感受性と判定していた。RFPについても6施設で感度が95%を下回っており, 一致率でも2施設が90%未満であった。RFPにおける判定の齟齬についてみると, SRLNにて耐性とされた株を感受性とした場合がほとんどであり, 感受性菌を誤って耐性と判定している例は1施設で4株みられたのみであった。このうちII-67 (II-89) については, この株を感受性と判定した4施設のうち3施設でペア株のうちどちらか一方を耐性と判定していることから, 検査手技上の問題ではないかと考えられた。

そこで INH および RFP について結果に齟齬がみられた施設についてインタビューを行ったところ, 1つの原因として菌液調製の段階での問題が考えられた。これはすべての菌株の発育速度が同一でないため, 全菌株について同一の培養時間では十分に増殖していない菌株があり, 濁度が不十分であったにもかかわらずこれがそのまま接種されて判定されていたもので, 100倍希釈コントロールに十分な発育がみられないというものであった。薬剤感受性試験では菌の発育状態をそろえることと共に接種菌の濃度も重要であり, 菌株により培養期間を調整して一定の濁度を得るようにすることが重要である。ま

Table 2 The results of drug susceptibility testing to RFP

Strain	JUD ^a	Laboratory																				R total			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		21	22	23
II-1	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	23
II-18	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	23
II-3	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0
II-8	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0
II-10	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	23
II-21	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	23
II-19	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0
II-56	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0
II-24	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	1
II-91	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	1
II-32	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	1
II-47	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	1
H37Rv	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0
H37Rv	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0
II-48	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0
II-94	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0
II-57	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	20
II-84	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	20
II-67	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	20
II-89	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	21
W ^c		B&W	B ^d	B	B	B	B	B	B	W	B	O ^e	O	B	B	B	B	B	B	W	W	B	B	B	Total
True Resistant	8	8	8	7	8	8	8	6	8	7	8	5	8	8	8	8	8	8	6	7	7	8	8	8	173
False Resistant	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
True Susceptible	12	12	12	12	12	12	12	8	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	272
False Susceptible	0	0	0	1	0	0	0	2	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	10
Sensitivity (%)		100	100	100	88	100	100	75	100	88	100	63	100	100	100	100	100	100	75	100	88	100	100	100	Average
Specificity (%)		100	100	100	100	100	100	67	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	95
Efficiency (%)		100	100	100	95	100	100	70	100	95	100	85	100	100	100	100	100	100	90	100	95	100	100	100	99
Reproducibility (%)		100	100	100	90	100	100	100	100	90	100	90	100	100	100	100	100	100	100	90	100	90	100	100	97
Reproducibility (%)		100	100	100	90	100	100	100	100	90	100	90	100	100	100	100	100	100	100	90	100	90	100	100	98

^aJUD : Judicial diagnosis ^bNG : No growth ^cW : Welpack-S ^dB : Bitspectre-SR ^eO : 1% Ogawa

Table 3 The results of drug susceptibility testing to SM

Strain	JUD ^a	Laboratory																							R total
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
II-1	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
II-18	S	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
II-3	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
II-8	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
II-10	S	R	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
II-21	S	R	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	
II-19	S	R	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	
II-56	S	R	S	S	S	S	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	R	R	R	S	S	S	S	
II-24	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
II-91	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
II-32	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
II-47	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
H37Rv	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
H37Rv	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
II-48	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
II-94	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
II-57	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	NG ^b	S	S	R	R	
II-84	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
II-67	S	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
II-89	S	R	S	R	S	S	S	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
True Resistant	W ^c	B&W	B ^d	B	B	B	B	B	B	W	B	B	O	B	B	B	B	B	W	W	B	B	B	B	
False Resistant	6	4	4	3	2	2	2	4	4	4	6	3	6	2	4	6	2	6	4	4	3	2	6	6	
True Susceptible	5	0	0	1	0	0	0	5	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	
False Susceptible	9	14	14	13	14	14	14	9	14	9	14	14	14	14	14	14	14	14	12	12	14	14	14	14	
Sensitivity (%)	0	2	2	3	4	4	4	2	2	2	0	3	0	4	2	0	4	0	1	3	4	4	0	0	
Specificity (%)	100	67	67	50	33	33	33	67	67	67	100	50	100	33	67	100	33	100	80	80	50	33	100	100	
Efficiency (%)	64	100	100	93	100	100	100	64	100	64	100	100	100	100	100	100	100	86	86	86	100	100	100	100	
Reproducibility (%)	75	90	90	80	80	80	80	65	90	65	100	85	100	80	90	100	80	90	84	84	85	80	100	100	
Average	90	100	100	80	100	100	100	90	100	90	100	90	100	100	100	100	100	80	80	100	90	100	100	100	

^aJUD : Judicial diagnosis ^bNG : No growth ^cW : Welpack-S ^dB : Bitespectre-SR ^eO : 1% Ogawa

Table 4 The results of drug susceptibility testing to EB

Strain	Laboratory																				R total					
	JUD ^a	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19		20	21	22	23	
II-1	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	23
II-18	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	22
II-3	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	2
II-8	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	2
II-10	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	1
II-21	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	1
II-19	S	R	R	R	S	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	16
II-56	S	R	S	R	S	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	15
II-24	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	22
II-91	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	21
II-32	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0
II-47	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0
H37Rv	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	1
H37Rv	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0
II-48	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0
II-94	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0
II-57	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	22
II-84	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	22
II-67	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	22
II-89	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	22
True Resistant	W ^c	B&W	B ^d	B	B	B	B	B	B	B	W	B	O ^e	O	B	B	B	B	B	W	W	B	B	B	B	Total
False Resistant	6	6	6	6	6	6	6	2	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	131
True Susceptible	4	3	4	2	2	2	5	4	5	3	4	2	6	2	4	4	4	5	4	4	4	4	4	4	2	83
False Susceptible	10	11	10	12	12	12	9	10	9	11	10	12	8	12	10	10	10	9	10	10	10	10	10	10	12	239
Sensitivity (%)	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Average
Specificity (%)	100	100	100	100	100	100	100	33	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	96
Efficiency (%)	71	79	71	86	86	86	64	71	64	79	71	86	57	86	71	71	71	64	71	71	71	71	71	71	86	74
Reproducibility (%)	80	85	80	90	90	90	75	60	75	85	80	90	70	90	80	80	80	75	80	79	70	80	80	80	90	81
Reproducibility (%)	100	90	100	100	100	100	90	100	90	90	100	100	100	80	100	100	100	90	100	100	100	100	100	100	100	96

^aJUD : Judicial diagnosis ^bNG : No growth ^cW : Weipack-S ^dB : Bitspectre-SR ^eO : 1% Ogawa

Table 5 Concordant rate of each strain tested

Strain	INH		RFP		SM		EB	
	JUD ^a	Concordance	JUD	Concordance	JUD	Concordance	JUD	Concordance
II -1	R	96	R	100	S	96	S	0
II -18	R	96	R	100	S	96	S	4
II -3	S	100	S	100	S	100	S	91
II -8	S	100	S	100	S	100	S	91
II -10	R	96	R	100	S	91	S	96
II -21	R	96	R	100	S	87	S	96
II -19	R	96	S	100	S	87	S	30
II -56	R	96	S	100	S	78	S	35
II -24	R	96	S	96	R	100	R	96
II -91	R	100	S	96	R	96	R	91
II -32	R	100	S	96	R	61	S	100
II -47	R	100	S	96	R	70	S	100
H37Rv	S	100	S	100	S	100	S	96
H37Rv	S	100	S	100	S	100	S	100
II -48	S	100	S	100	S	100	S	100
II -94	S	100	S	100	S	100	S	100
II -57	R	83	R	87	R	35	R	96
II -84	R	87	R	87	R	35	R	96
II -67	R	96	R	87	S	96	R	96
II -89	R	96	R	91	S	83	R	96

^aJUD : Judicial diagnosis

Table 6 Predictive values of resistance and susceptibility

	INH	RFP	SM	EB
Proportion of R	0.7	0.4	0.3	0.3
Sensitivity	0.95	0.95	0.66	0.96
Specificity	1	0.99	0.94	0.74
Predictive value R	100%	98%	83%	61%
Predictive value S	90%	97%	87%	98%

R : resistance S : susceptibility

た、試験に用いた培地の一部で使用期間が過ぎていた可能性もあった。使用期間を過ぎた培地が使用された経緯には菌株の発送が遅れたことも影響していた。

また、菌液接種後の培養条件についてみると、培養スペースが狭小なため斜面台上での培養は1日以下ですぐに試験管立てに立てて培養する施設があり、凝固水が多く残っていることが観察された。管底に菌が固まってしまいコロニー数がカウントできない場合も考えられ、斜面台上での培養を十分に長くすることも重要と思われた。

SMについては感度が66%と低く、特異度が94%と高かったことから、ほとんどはSRLNでの耐性株を感受性と判定していると解釈された。これは主にII-32 (II-47と同一) およびII-57 (II-84と同一) 株にみられたが、II-57株ではSRLN 19施設中5施設が感受性と判定しており、一方II-32株についてはSRLN 19施設のうち18施設で一致している。II-32株については、感受性と判定した9施設のうち2施設がベア株の一方で耐性と判定しており、手技的な問題がある可能性を示唆している。使

用されている試験培地についてみても、II-32株のみみるとある特定の培地に判定不一致が偏在しているように思われたが、II-57株についてみると、いずれの培地でもほぼ同様に不一致がみられた。この事象は2002年の市販薬剤感受性試験培地の精度管理においても認められており、その時点では判定結果の不一致が薬剤濃度の差異によるものではないとしているが、今回の結果をみるかぎりにおいてはLöwenstein-Jensen (L-J) 培地で用いられている4.0 µg/mlの濃度に対して、日本では10.0 µg/mlが採用されていることが影響している可能性も無視できないのではないかと思われた⁴⁾⁵⁾。

EBについては、もとより静菌的な薬剤であることから結果の安定性に問題がいられているが、今回の結果では感度96%、再現性96%と良好な結果であった。しかしながら、特異度は74%と低く、SRLNでの感受性判定株を耐性と判定している場合がほとんどであった。この結果はII-1 (II-18と同一) およびII-19 (II-56と同一) 株に集中しており、SMの場合と同様に使用している培地や手技的な問題ではないと思われた。この試験結果については、SM同様基礎培地の違いと設定薬剤濃度 (L-Jでは2.0 µg/ml、1%小川では2.5 µg/ml) が関連していることも考えられた。L-J培地での2.0 µg/mlは1%小川培地では5.0 µg/ml程度に相当するとする報告もある⁶⁾。今回のEBの結果について、SRLNで定めるように参加施設全体の一致率が70%以上の判定結果を「標準判定」として考えれば、II-1については感受性、II-19については判

定対象外となり、その場合の感度、特異度、一致率はそれぞれ96%, 97%, 97%となり、基準を十分に満たしているともいえる。

それぞれの薬剤について一致率 (Efficiency) をみると、INH, RFP, SM, EBのそれぞれについて、97%, 97%, 86%, 81%であり、SMおよびEBについては結果として不十分と思われた。

今回このような比較的規模の大きい外部精度アセスメントを実施したが、外部精度アセスメント自体が現状では十分な理解を得られていないように思われる。もともと外部精度アセスメントとは、当該検査室の能力 (パフォーマンス) を他の上位の検査室と比較することによって評価することとされており、この方策として Panel Testing/Proficiency Testing (技術評価試験), Cross re-checking (再検査試験) および On-site evaluation/Inspection (検査室立ち入り評価) の3つの要素がある⁷⁾。注意すべきは、これらは検査室の総合的な効率性を評価するものであって、個々の診断や個々の技術者の評価を行うものではないということである。途上国では塗抹検査の外部精度アセスメントに Cross re-checking を実施するのが一般的であるが、これをそのまま薬剤感受性試験に応用するのは検査すべき検体数から考えてルーチンに行うには困難が多い。今回実施したパネルテストについては、中央の作業量が比較的少なく、結果も早期に得られるという利点はあるものの、“テスト”であることがわかっているため基本的には“持っている技術の最高レベル”を評価しており、日常の作業を反映していない可能性があるという欠点もある。このような欠点を考慮してもパネルテストを行う意義は、多くの対象施設の中から問題のある施設を見つけ出し、早期に改善対策を施すことにある⁸⁾。検査の精度保証とは、外部精度アセスメント、改善活動、再アセスメントの繰返しによって検査精度を永続的に維持改善させるシステムであり、外部精度アセスメント単体では意味がない。今回の結果が内部精度管理に反映されることを期待しつつ、積極的な改善活動も実践されるべきである。

謝 辞

この研究は平成15年度厚生労働科学研究補助金・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」から一部研究費の補助を受けて実施された。

*日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会

委員長：高嶋哲也 副委員長：小栗豊子 委員：一山 智，小川賢二，鎌田有珠，古賀宏延，塩谷隆信，竹山博泰，御手洗聡，和田光一，斎藤 肇，富岡治明，土井教生，長沢光章，樋口武史 協力：阿部千代治

文 献

- 1) World Health Organization : Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis surveillance. Geneva, Switzerland, 1997, WHO/TB/97, 229.
- 2) Laszlo A, Rahman M, Espinal M, et al.; WHO/IUATLD Network of Supranational Reference Laboratories : Quality assurance programme for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/IUATLD Supranational Reference Laboratory Network : five rounds of proficiency testing, 1994-1998. Int J Tuberc Lung Dis. 2002 ; 6 : 748-756.
- 3) 御手洗聡：結核菌とくに薬剤感受性検査の精度管理に関する研究。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15年度総括・分担研究報告書。2004 : 164-185.
- 4) 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会：抗酸菌検査の精度管理 (2) 市販薬剤感受性試験培地の精度について。結核。2003 ; 78 : 563-568.
- 5) 日本結核病学会薬剤耐性検査検討委員会：結核菌の薬剤感受性試験，特に試験濃度改変と比率法導入への提案。結核。1997 ; 72 : 597-598.
- 6) Tanoue S, Mitarai S, Shishido H : Comparative study on the use of solid media: Löwenstein-Jensen and Ogawa in the determination of anti-tuberculosis drug susceptibility. Tuberculosis. 2002 ; 82 : 63-67.
- 7) Association of Public Health Laboratories : External Quality Assessment for AFB Smear Microscopy. Washington, 2002.
- 8) 平野和重，和田雅子，阿部千代治，他：入院時薬剤耐性に関する研究：1997年度の各施設と結研の成績の比較。結核。2001 ; 76 : 461-471.