

現病歴：1988年9月頃，朝の不機嫌。1989年1月初め，背部痛，立ち上がり困難。1月9日，外来受診，X線にてL1骨破壊像を認める。1月17日入院。
 検査所見：ツベルクリン反応で小水疱形成。2月9日右第9肋骨病巣部の生検施行。S100蛋白染色陰性で好酸球性肉芽腫は否定的。リゾチーム染色，抗BCG抗体による染色で強く染色される。結核菌培養は陰性。

以上をまとめると表1のようになる。骨関連病変を有するもの16例が抽出された。この中で免疫不全を認めなかったと記載しているものは8例，不明5例，免疫不全ありが3例であった。

表1 症例報告のまとめ

文献番号	報告者	報告年度	性	接種年齢	発症年齢	免疫不全	骨病変
1992051221	藤田	1991	男	9m	3y	-	L1骨破壊像
1992175177	森本	1991					*片岡1993と同一症例
1994016498	片岡	1993	男	4m	1y3m	-	両側肋骨に嚢胞状の骨破壊像他，多発性骨破壊像
1998138570	西	1997	女	2m?	1y	?	左前腕筋膜下膿瘍
2001244514	木下	2001	男	1y5m?	2y2m	?	多発性骨透亮像
2001244514	木下	2001	女	11m?	1y8m	?	多発性骨透亮像
2001258126	佐々木	2001	男	不明	2y	+	骨髓炎
2001258126	佐々木	2001	男	不明	2y	+	骨髓炎
2001258126	佐々木	2001	女	不明	10m	+	骨髓炎
2001265225	小沼	2001	女	4m	2y	-	左脛骨の骨透亮像
2002173323	坂	2002	男	5m	2y	?	左上腕骨骨破壊像
2002269052	岡田	2002					*岡田2004と同一症例
2003074959	山下	2002	男	5m	1y8m	-	左上腕骨骨破壊像
2003173167	稲井	2003	女	4m	1y5m	-	胸骨周囲膿瘍
2005023396	岡田	2004	男	4m	1y6m	-	右距骨に骨融解像，距骨滑車の骨皮質に毛羽立ち
2005124134	太田	2003	男	5m	2y	-	左上腕近位部に軟部陰影の増強，上腕骨近位骨幹端部に骨融解像
2005124152	太田	2002					*太田2003と同一症例
2005273749	大歳	2005	男	4m	1y11m	-	上腕骨頸部骨幹端部の透亮像
2007011080	伊藤	2006	男	不明	1y1m	?	右大腿転子部骨折と骨溶解像

D. 考察

今回のレビューからは，BCG関連骨病変の頻度は不明であるが，報告数は増えて来ているという印象を得た。骨炎について1982年に松島（小児MOOK 1982;23:177-96）は，予後は悪くないが播種性病変の中では頻度の高いものとして言及し，わが国では5例の報告があると述べている。1993年に片岡ら（No. 1994016498）は，スウェーデンやフィンランドでBCGによる骨炎が多発して問題となり，新生児期のBCG接種は中止されていると述べている。調べた範囲では片岡らの症例が8例目であると述べている。

一方，2005年の大歳ら（No. 2005273749）の報告の中では，1960年の森岡の報告以降，大歳らの報告までに22例あると述べている。この22例の内1993年以前の9例は，片岡の報告にあるものと1例（藤田秀隆. 臨整外 1991;26:207-211）を除き一致している。

1993年以後の14例について本研究との一致度をみると，片岡1993年，西1997年，小沼2001年，坂2002年，岡田2002年，山下2002年，稲井2003年，大歳2004年の8例は表1に含まれるものと同一症例であると考えられた。飯島2000年，大日方2003年（2症例），上田2003年の4症例は，今回の検索で抽出された656件の中には含まれていなかった。ただし飯島は佐々木（No. 2001258126）の共著者，大日方は木下（No. 2001244514）

の共著者であり、同一症例が含まれている可能性が高い。残りの篠原、田坂については文献が明示されておらず、大歳らの情報源は不明である。まとめると14例中8例は一致、3例は一致の可能性が高く、3例は不一致であった。大歳らの検索の方法は不明であるが、ほぼ同等の結果を得られたと思われる。したがって今回採用した検索方法による文献検索の悉皆性は、かなり高いと考えられる。

ところで、表1で注目すべきはBCGの接種時期である。16例中、月齢5ヶ月未満での接種が少なくとも9例、1歳未満では11例であった。これは乳児、特に新生児期のBCG接種の副作用について、詳細なモニタリングの必要性が強く示唆される結果であると考えられる。

E. 結論

BCG接種の副作用について、医学中央雑誌Web版を用い、検索キーワードを工夫し悉皆性の高い検索を試みた。骨病変に注目したところ18文献から16例が抽出された。これは既報と一致度が高く、今回の検索の悉皆性はかなり高いと考えられた。

抽出された16例中、月齢5ヶ月未満での接種例が少なくとも9例あり、乳児、特に新生児期のBCG接種の副作用について、詳細なモニタリングの必要性が強く示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当するものなし

表2 検索結果のまとめ

No.	表題	著者	出典	関連性	要旨
2007011080	大腿骨に発症したBCG骨髄炎と考えられる1例	伊藤弘紀(愛知県心身障害者コロニ中央病院整形外科), 矢崎進, 高嶺由二, 冲高司	日本小児整形形外科学会雑誌(0917-6950)15巻2号 Page335-336(2006.08)	○	症例: 1歳1ヶ月男児。 主訴: 発熱後に下肢を引きずって這う。 検査所見: 右大腿転子部骨折および骨溶解像, WBC増加, ESR亢進, CRPO. 5, 培養陰性, 骨生検にて腫瘍性細胞認めず, ツ反強陽性。 治療: INH。 *学会抄録
2005273749	ウシ型結核菌(BCG)が原因と考えられた幼児の上腕骨結核性骨髄炎の1例	大歳憲一(福島県立医科大学整形外科科学教室), 菊地臣一, 紺野慎一, 宍戸裕章	臨床整形形外科(0557-0433)40巻6号 Page717-721(2005.06)	○	症例: 4歳男児。 主訴: 左肩関節痛。 現病歴: 生後4ヶ月 左上腕部にBCG接種。 1歳11ヶ月頃 誘因なく左肩関節痛出現。同時期に認められた左拇指化膿創が原因の上腕骨化膿性骨髄炎と診断され抗生剤投与を受ける。治療により肩関節痛の改善あり。 3歳9ヶ月 左肩関節痛再発。 検査所見: 単純X線像で骨透亮部と腋下部に石灰化陰影, MRIで腋下部の骨外病変拡大あり組織生検を兼ねた病巣掻爬術施行, 病理組織所見にて乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫を認める, 抗酸菌染色で抗酸菌様の構造物を確認, しかし培養陰性, PCR法陰性。 治療: INH, RFP, PZAの3剤を6ヶ月投与にて症状の再燃なし。 参考: 1960年~2004年のBCG骨髄炎22例がまとめられている。 *2005124134と同一症例と考えられる。
2005124152	上腕骨に発症したBCG骨髄炎の1例	太田里砂(兵庫県立こども病院整形外科)	近畿小児整形形外科(1345-1154)16巻 Page57(2004.07)	-	症例: 2歳男児。 主訴: 左肩腫瘍。 検査所見: 単純X線にて上腕骨近位に異常所見あり生検施行, 摘出した組織へのPCRにてM. bovisが起炎菌と示唆された。 *症例検討会抄録

2005124134	上腕骨に発症した BCG 骨髓炎の一症例	太田里砂(兵庫県立こども病院整形外科), 小林大介, 薩摩眞一, 三好麻里	近畿小児整形外科 (1345-1154)15 巻 Page25-28(2003.10)	◎	<p>症例：2歳男児。 主訴：左上腕部の腫瘍。 現病歴：生後5ヶ月 BCG 接種。 1年10ヶ月経過後，母親が左上腕部の腫瘍 (3×4 cm) に気付く，軽度の発赤，腫脹，圧痛あり，熱感なし，肩関節の可動域制限なし。 検査所見：ツ反 10×9 mm (硬結および二重発赤認めず)，WBC・CRP・ESR いずれも正常範囲，単純 X 線像にて腫瘍と一致する部位に軟部陰影の増強と上腕骨近位骨幹端部に骨融解像あり生検施行，病理所見に類上皮肉芽腫を認め，PCR 法陽性で起炎菌は M. bovis と証明される。 治療：3 剤併用療法 (INH, REP, PZA) 考察：幼児期に発症する炎症性疾患の中で，臨床的および血液学的に炎症所見に乏しい症例では，BCG 骨髓炎の可能性を常に考慮し，PCR 法による早期診断，早期治療が重要。</p>
2005023396	小児距骨 BCG 骨髓炎の経験	岡田文(九州大学医学部整形外科学教室), 中島康晴, 志田純一, 坂本昭夫, 岩本幸英, 窪田秀明	日本小児整形外科学会雑誌 (0917-6950)13 巻 2 号 Page159-162(2004.06)	◎	<p>症例：1歳6か月男児。 現病歴：4か月 BCG 接種。 1歳5か月，発熱，踵部腫脹，X 線骨融解像，抗生剤無効。 診断：Amplicolor-PCR 法陽性，TCH 感受性試験で M. bovis, Multiplex PCR で Tokyo 株と鑑別。 考察：症例には免疫機能障害がなく原因不明。</p>
2003240450	SLE で大量ステロイド治療中に結核性股関節炎を発生した 1 例	門馬秀介(昭和大学医学部整形外科学教室), 山村拓也, 狩谷哲, 八木貴史, 宮岡英世	日本骨・関節感染症研究会 26 回抄録集 Page69(2003.06)	×	<p>症例：23歳男性。 現病歴：SLE でステロイドパルス療法後に発熱と股関節痛。大腿部膿瘍から結核菌同定。 考察：免疫機能低下中の結核発病で BCG とは関係なし。</p>
2003173167	免疫不全を認めなかった BCG 菌による胸骨骨髓炎の一症例	稲井郁子(聖路加国際病院小児科), 森本克, 細谷亮太, 石和田稔彦, 仙田昌義, 佐々木由佳, 原寿郎	日本小児科学会雑誌 (0001-6543)107 巻 2 号 Page345(2003.02)	◎	<p>症例：1歳8か月女児。 現病歴：4か月時 BCG 接種。1歳5か月時に胸骨周囲膿瘍。 診断：PCR にて結核菌陽性。PFLP パターンで BCG 菌。 考察：免疫不全のない小児で発症。 *学会抄録</p>

2003074959	ウシ型結核菌 (BCG)による骨結核の1例	山下倫徳(大分県立病院 整形外科), 木寺健一, 井上博文, 柴田直子, 宮田倫明, 山田健治, 井上敏郎, 坂志織	整形外科と災害外科 (0037-1033)51 巻 3号 Page653-658 (2002.09)	◎	症例：2歳2か月男児。 現病歴：5か月時BCG接種，1年8か月後に発熱と右肩疼痛，リンパ節腫脹出現。 診断：TCH感受性試験，Multiplex PCR法でBCG Tokyo株に一致。 考察：免疫不全は認めず。
2002269052	右距骨に生じたBCG骨髄炎の1例	岡田文(九州大学 整形外科), 窪田秀明, 野口康男, 中島康晴, 末永英慈, 武田真幸, 坂本昭夫, 岩本幸英, 楠原浩一, 山下裕子	日本小児整形外科学会雑誌 (0917-6950)11 巻2号 Page206 (2002.06)	—	*2005023396と同一症例と考えられる。 4ヶ月 BCG接種。 1才11ヶ月，転倒し右跛行16日後に39度。その後，レントゲンで右距骨の融解像あり。手術で病巣より，M. bovis Tokyo株を検出。IHN, REP, SMで治療。術後6ヶ月で，レ線上距骨の修復像を認めた。 *学会抄録
2002173323	BCG菌(M. bovis BCG Tokyo株)による左上腕骨骨髄炎の2歳男児例	坂志織(大分県立病院), 金城唯宗, 長倉智和, 玉井友治, 岩松浩子, 井上敏郎, 木寺健一, 山田健治, 卜部省悟, 辻浩一	日本小児科学会雑誌 (0001-6543)106 巻4号 Page542 (2002.04)	◎	生後5ヶ月 BCG接種。 2才 左肩の軽い疼痛と自発運動低下出現。 1ヶ月後でその症状は軽快したが，レントゲン上左上腕骨に骨破壊像を認めた。抗生剤を投与するも破壊像は拡大。肺炎罹患時にツ反が中等度陽性。肺炎軽快後も上腕骨レントゲン像は改善せず。 手術による病巣搔爬内容物は結核菌PCR陽性，結核組織像を認めた。 培養でBCG Tokyo株であった。抗結核薬2剤を開始した。
2001265225	若年性関節リウマチとして治療されてきたBCG骨炎の疑われる1例	小沼正栄(仙台市立病院), 大竹正俊, 黒沢寛史, 新堀哲也, 柿崎周平, 奥山泉, 大沼祥子, 高柳勝, 山本克哉, 村田祐二, 中川洋, 安倍吉則, 長沼廣	仙台市立病院医学雑誌 (0388-8878)21 巻1号 Page49-53 (2001.05)	○	生後4ヶ月 BCG接種。 2才, 6月11日より発熱を伴わない左膝関節痛と跛行出現。 6月20日より立位不能。 7月15日入院。当初, 単純性関節炎, その後JRAとして治療を受けるも改善せず。 翌年3月28日骨生検と搔爬術施行。病理組織診断は慢性骨髄炎で結核性を否定できない(後の病理標本での結核菌PCR陰性。 4月5日のツ反発赤17*21mm硬結11*11mm。 結核家族歴なし。4月18日よりINH/RFP投与開始。 7月以後は赤沈が正常化, 跛行はなくなり, 単純レ線上透過像消失しつつある。 BCGによる可能性が高いと判断される症例である。

2001258126	播種性 BCG 副反応例にみられたインターフェロン (IFN)- γ 受容体 1 の遺伝子異常	佐々木由佳(九州大学 小児科), 野村明彦, 中尾太, 高田英俊, 楠原浩一, 原寿郎, 西口俊裕, 濱田恵亮, 田所里枝子, 飯島恵, 他	小児感染免疫 (0917-4931)13 巻 2 号 Page199 (2001. 07)	◎	インターフェロン γ 受容体遺伝子の変異と BCG 副作用症例との関連についての検討。 症例について詳細は不明だが。 ・ 2才男児。腋下リンパ節炎, 骨髓炎。 ・ 2才男児。多発性 BCG 骨髓炎 ・ 10M 女児。腋下リンパ節炎, 多発性皮膚膿瘍, 骨髓炎 の 3 例の副作用 これら 3 症例では IFN γ 受容体遺伝子変異があり, BCG 副反応の原因の一つであると した。 *学会抄録
2001244514	BCG 骨炎 2 例の画像所見	木下恵司(越谷市立病院), 大日方薫	日本小児放射線学会雑誌 (0918-8487)17 巻 Suppl. Page10(2001. 05)	○	BCG 骨炎の画像。 症例: 2才男児。 接種 9ヶ月より頸部痛と跛行。全身骨 Xp で右頭頂骨, 第 7 頸椎, 第 3 腰椎の椎弓, 第 4 腰椎, 左座骨, 右大腿骨遠位端, 左大腿骨遠位骨幹部, 左 5 肋骨, 右 8 肋骨の多発性骨透亮像。 症例: 1才女児。 接種 9ヶ月より発熱, 皮膚膿瘍。Xp で多発性骨透亮像。 BCG 菌分離。 LCH との像鑑別はできない。 *学会抄録
2001032063	胸骨浸潤を契機に発見された結核性骨炎の 1 乳児例	堀川洋子(広島大学病院 小児科), 加藤恭博, 藤田直人, 西村真一郎, 上田一博, 山岡裕明, 檜山英三, 横山隆, 西村裕, 下田浩子, 他	広島医学 (0367-5904)53 巻 4 号 Page362 (2000. 04)	×	症例報告 9ヶ月男児。 接種 8ヶ月後, 急速に増大した胸骨下部腫瘍。 PCR で結核性骨炎と診断。
1998138570	PCR-SSCP 法を用いて診断した BCG 骨髓炎の幼児例	西順一郎(鹿児島大学 医 小児科), 他	小児感染免疫 (0917-4931)9 巻 3~4 Page312(1997. 12)	◎	症例: 1歳女児。結核罹患者との接触なし。 現状歴: H6 年 7 月 BCG 接種。(2m?) H7 年 5 月左前腕部痛と腫脹出現。 H7 年 7 月左前腕部膜下膿瘍掻爬術。INH/RFP 開始。 H7 年 10 月骨髓搔爬術。 生検標本から PCR で M. bovis BCG 株を検出。 BCG 骨髓炎と診断。 *学会抄録

1994016498	骨炎を伴ったBCG 全身感染の1例	片岡正(日本赤十字社医療センター), 佐々木淳子, 土屋恵司, 他	小児科 (0037-4121)34 卷2 号 Page195-198(1993. 02)	◎	<p>症例：1歳3ヵ月男児。 主訴：体重減少，歩行困難。 家族歴：祖母が小児期に結核に罹患しているが完治。 現病歴：生後4ヵ月 BCG 定期接種。 7ヵ月 左腋窩リンパ節腫大に気づく。BCG 接種部に潰瘍。INH と RFP 開始するも吐くため中断。 10ヵ月 左腋窩リンパ節腫大傾向，リンパ節摘出。 12ヵ月 左足背に皮下結節。 13ヵ月 胸骨の膨隆と体重減少。 15ヵ月 つたい歩きと起立不能となり入院。 入院時検査所見：WBC 25,800，軽度の貧血，血沈亢進，CRP 高値，髄液検査異常認めず。 ツ反陽性（水疱形成あり）。 胸部 X 線で両側の肋骨に囊胞状の骨破壊像を認める。胸膜の肥厚と胸水の貯留がみられた。 左頸骨の囊胞様肥と左足背の皮下結節試験切除を行ない，感受性検査などより BCG 菌と確定した。 治療経過：生検後直ちに INH, RFP の 2 者併用を開始。発熱は約 1 週間でおさまり，白血球数も低下した。12ヵ月の化学療法を終わって経過観察中であるが再燃はない。 参考：1960～1991 年の BCG 骨炎報告 8 例がまとめられている。</p>
------------	----------------------	-----------------------------------	--	---	--

1992175177	BCG 骨炎	森本敦子(日本赤十字社医療センター), 山田尚士, 杉本清, 他	日本医事新報 (0385-9215)3530号 Page79-82(1991.12)	<p>*1994016498 と同一症例と考えられる。</p> <p>症例：1歳3ヵ月男児。 主訴：左下腿痛および体重減少。 現病歴：H2年3月 BCG 接種を受ける。 (生後4ヵ月)</p> <p>6月 接種部位の発赤，硬結と腋窩リンパ節腫脹。 11月下旬 左足背腫瘍。 12月中旬 脊椎後弯，歩かなくなる H3年2月 入院。 入院検査所見：強い炎症反応，ツベルクリン反応強陽性，細胞性免疫・液性免疫低下なし。 左下肢単純X線写真にて，脛骨中央部に多発性の骨透亮像と外方への膨隆を認める。肋骨にも透亮像が多数認められた。 左脛骨，左足背肉芽腫の生検施行，培養により菌はBCGに用いられたものと判明。</p> <p>治療経過：INH, RFP による治療で骨病変は硬化傾向がみられる。</p>
1992051221	小児多発性骨結核 (BCG 骨髄炎) の 1 例	藤田秀隆(大阪大学 整形外科), 細野昇, 米延策雄, 他	臨床整形外科 (0557-0433)26 卷 2 号 Page207-211(1991.02)	<p>症例：3歳男児 主訴：背部痛 家族歴：同居者に結核患者なし。 既往歴：生後9ヵ月 BCG 接種施行。半年後に難治性の BCG 接種後皮膚炎を生じた。 現病歴：1988年9月頃 朝の不機嫌 1989年1月初め 背部痛，立ち上がり困難 1月9日 外来受診，X線にてL1骨破壊像を認める。 1月17日 入院。</p> <p>入院時現症と検査所見： 腸腰筋位，股関節伸展で痛み，L1棘突起に叩打痛とその周囲の軽度腫脹。 白血球の軽度上昇，赤沈の亢進，CRP 陽性。 ツベルクリン反応で小水泡形成。 2月9日右第9肋骨病巣部の生検施行。SI00 蛋白染色陰性で好酸球性肉芽腫は否定的。 リゾチーム染色，抗 BCG 抗体による染色で強く染色される。結核菌培養は陰性。 2月14日よりINH, RFP, SM 開始，赤沈，CRP 等は急速に改善。 8ヵ月目のX線では椎体の修復が進んでいた。肋骨，肩甲骨の透亮像は消失。</p>

BCG との関連性 ◎：確定的 ○：可能性大 △：可能性あり ×：否定的

結核菌に関する研究

日本における HIV 合併結核に関する調査

主任研究者：

加藤誠也 結核予防会結核研究所 副所長

研究要旨

本邦においても HIV 感染者報告数が増加しており、HIV 合併結核の状況と対応について把握する必要があると考えられるため、以下の全国調査を行った。

エイズ拠点病院及び独立行政法人国立病院機構病院に HIV 陽性者の早期発見及び潜在性結核感染治療（化学予防）についてアンケート調査を行った。接触が濃厚であった場合のみに行うが 72%、次いで接触した結核患者が喀痰塗抹陽性の場合に行うが 58% で高かった。

全国入院結核患者 HIV 感染調査を実施した。サンプル数が少ないため結果の統計的解釈は困難であるが、暫定的な結果では入院結核患者中 HIV 合併は 0.5% であった。

HIV 合併抗酸菌調査症例における発病予防歴、治療の経過に重点を置いた調査を行うためのプロトコールを作成した。

全国レベルで臨床的に HIV 感染が疑われない例を含めた HIV 感染合併結核の動向を定期的に把握するシステムを構築する必要があると考えられた。

A. 研究目的

HIV 感染者報告数が増加しており、本邦においても HIV 合併結核の状況と対応について把握する必要があると考えられるため、全国調査を行う。

B. 研究方法

以下の 3 つの調査により、日本の HIV 合併結核発生規模と対策の現状について把握し問題点・課題を検討する。

(a) HIV 陽性者に対する結核早期発見及び潜在性結核治療の方針に関する調査（プロ

トコール：別添 1）

目的：本邦における、HIV 陽性者に対する潜在性結核治療の方針を調査する。

方法：エイズ拠点病院及び独立行政法人国立病院機構病院（404 施設）へ、HIV 感染者の潜在性結核感染治療（化学予防）についてアンケート調査を行う。質問内容は、施設の接触歴のある HIV 感染者への潜在性結核感染治療の実施方針、HIV 陽性判明時の結核発病リスクの評価方針についてである。

(b) 全国入院患者における HIV 合併率調査（プロトコール：別添 2）

目的：全国の入院結核患者中の HIV 陽性率を測定する。

方法：全国の結核病床を持つ施設（小児病院、矯正施設を除く）（282 施設）を対象に、6 週間の間に結核診断が行われ入院する満 20 歳以上の結核患者を対象患者として、インフォームドコンセントを得て HIV 検査を行う。既に HIV 感染が診断されている場合と、一ヶ月以内の検査で陰性結果であった場合は、検査をせずその結果をもって調査結果とする。スクリーニング検査で陽性になった例に対しては、HIV-1, HIV-2 のウエスタンブロット確認検査、HIV-1 ウイルス定量（高感度）を実施する。調査票には、HIV 検査結果以外には、性別、年齢、国籍（日本、それ以外）、結核病型、結核菌検査結果が含まれている。

(c) HIV 合併抗酸菌症調査

エイズ拠点病院及び結核病床を持つ施設を対象に、HIV 合併抗酸菌症例における発病予防歴、治療の経過に重点を置いた調査を行う。

C. 研究結果

上記 3 つの調査のプロトコールを作成したが、本年度は、調査 (a) と (b) を実施した。

(a) HIV 感染者への潜在性結核感染治療の方針

表 1-1 から表 1-4 に結果を示す。404 施設に送付し、208 施設より回答が得られた。質問 1 「喀痰菌陽性結核患者と接触があったと考えられる HIV 感染者には潜在性結核感染治療（化学予防）を行いますか？」について、何れかの方針を選択していた 191 施設からの回答を有効回答とした。喀痰菌陽

性結核患者と接触があったと考えられる HIV 感染者への潜在性結核感染治療については、複数回答で頻度の高い順に、接触が濃厚であった場合のみ行うが 133 施設、接触した結核患者が喀痰塗抹陽性の場合に行うが 107 施設、QuantiFERON（以下 QFT）が陽性の場合に行うが 62 施設、CD4 の数値をみて判断するが 47 施設、ツベルクリン反応が陽性の場合に行うが 15 施設、結核菌の薬剤感受性結果が判明していれば行うが 10 施設、原則として行わないが 7 施設であった。質問 2 「HIV 陽性判明時、結核発病のリスクを評価しますか？」については、何れかの質問を選んでいた 199 回答を有効回答とした。そのうち 193 施設が HIV 陽性半経時の結核発病のリスク評価を実施すると回答した。リスク評価方法としては（複数回答可）、頻度の高い順に、胸部単純エックス線 176 施設、問診 135 施設、胸部 CT 写真 84 施設、QFT52 施設、ツベルクリン検査 36 施設、血清検査 5 施設であった。

(b) 全国入院結核患者 HIV 感染調査

結核菌検査結果待ちの例などがあり、以下に暫定結果を示す。282 施設に協力を依頼し、47 施設より参加の返信があった（282 施設中 16.7%）。3 月 29 日時点で患者個票が返送された若しくは対象患者数がゼロである連絡があったのは、29 施設（282 施設中 10.3%）であった（表 2-1）。29 施設における対象患者 183 中、同意が得られたのが 148 例（80.9%）であった。同意が得られなかった（意思疎通不可を含む）が 31 例（183 対象者中 16.9%）であった（表 2-2）。年齢階層（70 歳未満対 70 歳以上）、性別、国籍（日本対それ以外）で、これらの情報がある 170 例において、同意の有無と年齢階層

が有意に相関していた(70歳未満では92%が同意に対して70歳以上では75%が同意。性別・国籍を入れたロジスティック回帰で修正オッズ比は、0.25)。陽性例は1例のみであった(表2-3)。サンプル数が少ないため結果の統計的解釈は困難であるが、プロトコルに従い対象者を分母とした暫定的な結果では、0.5%であった(表2-4)。東京都・神奈川県・埼玉県・千葉県の1都3県だけで集計すると1陽性例/119対象者(0.84%)であった。

D. 考察

佐々木らの調査では、HIV合併結核の168例中42例(25%)がHIV感染診断先行例であり¹⁾、実数は少ないとしても、HIV感染者への結核発病予防の是非を検討する必要があることを示唆していると考えられる。過去の実施された臨床試験ではツベルクリン陽性の場合、結核罹患率の有意な減少が示されている²⁾。今回のアンケートでは、菌陽性患者との接触があったと考えられる場合の潜在性結核感染治療の方針については、接触が濃厚であった場合のみに行うが72%次いで接触した結核患者が喀痰塗抹陽性の場合に行うが58%が高かったが、ツベルクリン陽性を潜在性結核感染治療の要件にしているという回答は8%であった。QFTについては、米国CDCの2005年のガイドライン³⁾では、免疫不全患者における本検査の性能は今後検討する必要がある旨が記載されているが、今回のアンケート調査では、「QFTが陽性の場合行う」は34%でツベルクリン陽性よりも高かった。HIV陽性判明時の結核発病のリスク評価に関する質問では、評価すると返答された施設が大部分

であった。リスク評価でのツベルクリン利用は18.7%で、QFTは26.9%と比して低いと考えられる。BCG接種率が高い日本においては、ツベルクリン反応の解釈が難しいため、ツベルクリン反応検査から対象者を選ぶことの難しさはあると考えられるが、ツベルクリン反応が陽性(陽性基準自体の議論も必要であるが)の例での潜在性結核感染治療の適応を、QFTとの比較を含めて検討する必要があると考えられる。その検討のための基本情報として、HIV感染診断が先行しているHIV合併結核について、結核診断前のツベルクリン実施率・反応分布、QFT実施率・陽性率、接触歴、潜在性結核感染治療の既往歴の把握のためにHIV合併結核症例調査(上記方法の調査c)に該当)を次年度行いたい。全国入院結核患者HIV感染合併調査は、参加施設が20%以下であったが、現時点で調査個票の報告があった施設では、対象患者から同意が得られた割合は約80%であり、またコミュニケーションが難しい場合があると考えられる高齢者を除いた70歳未満では90%であるため、このような調査は少なくとも調査参加施設においては結核患者に受け入れられていると判断される。このような参加率であれば、過去の調査からHIV感染者の大部分は70歳未満のため、参加施設でのバイアスは少ないと考えられた。HAARTが可能な時代であるので、本調査で採用したように検査結果を対象患者に伝える調査であれば、高齢者の場合のHAARTの適否は臨床的な課題としても、HIV陽性率が一般人口よりも高い結核患者にHIV全数調査を実施することは倫理的な観点からも認容されることが考えられる。しかしながら、今回の調査では施設

参加率が低く（16.7%）、HIV 検査カウンセリング実施体制状況が全数を対象とする調査への参加の有無に関与している可能性がある。実施体制と施設で結核診断治療を受ける集団における HIV 陽性率にどのような相関関係があるかは不明であるが、ランダムサンプリングによる調査を計画しても、参加の有無が系統的な要因であれば代表性は保障されないことに繋がる。そのような状況では、今回の調査参加許諾施設における Sentinel Surveillance の実施も検討すべきであると考えられる。

E. 結論

HIV 合併結核は現時点では実数は多くないと考えられるが、HIV 感染者報告数が増加を続ける状況では、全国レベルで臨床的に HIV 感染が疑われない例を含めた HIV 感染合併結核の動向を定期的に把握するシステムを構築する必要があると考えられる。今回全国調査を試みたが、参加協力が得られた施設は 16%であった。今後、代表性のある全国調査の改善を試みると共に、本調査に協力された施設を含めた Sentinel Surveillance 実施を検討する必要があると考えられた。また、結核は HIV 感染の合併症としては頻度の高いものの一つであり、HIV 感染診断が先行して結核が発症している例も過去の調査で報告されているので、HIV 感染者への結核の早期発見・潜在性結核感染治療のあり方は検討する必要あり、そのための調査・研究が必要である。

[引用文献]

1) 佐々木結花、2008.HIV 合併結核における早期発見・予防・治療の状況とその課題、

結核 Vol.83 (3)、255

2) Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD000171.

3) Guidelines for Using the QuantiFERON-TB Gold Test for Detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States. MMWR Recommendations and reports, 54(RR15);49-55

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

表1-1 喀痰菌陽性結核患者と接触があったと考えられるHIV感染者には潜在性結核感染治療（化学予防）		No	
発送数		404	
返信数		208	51.5%
	いづれの選択肢も選んでいない回答(⑨のみ選んでいるが、以下のように事実上選択無しとみなされるものは、ここに含めた)	17	8%
	回答有り(何れかの選択肢を選んでいるもの。⑧のみ選んでいて、上記に該当するものは含まず。三角をつけている場合や質問⑧で記載している場合も選択したとみなした)	191	92%
①	原則として行わない	7	4% (回答ありに占める割合)
	行うと答えた施設(原則として行わないが選択されないが選択される場合は、それ以外の選択があっても含めていない。但し一例「1ですが、3,7の結果を見て考慮します。3,7の情報により判断すべきで感染のリスクが高ければ行うべき(塗抹陰性なら行いません)」と記載してあるものは3,7を選んだものとみなした)	184	96% (回答ありに占める割合)
	以下、△をつけているものは選択したとみなした。また④で明記している以外は、質問③で記載している場合も選択したとみなした)		
②	接触が濃厚(同居者、友人、同僚など)であった場合のみ行う	133	72% (行うとした184に占める割合)
③	接触した結核患者が喀痰塗抹陽性の場合に行う	107	58% (行うとした184に占める割合)
④	結核菌の薬剤感受性検査結果が判明していれば行う。	10	5% (行うとした184に占める割合)
⑤	CD4の数値を見て判断する(質問⑤に選択がなくても⑧でCD4を見るという例は入れた)	47	26% (行うとした184に占める割合)
⑥	ツベルクリン反が陽性の場合行う(陽性の定義は下記別表)	15	8% (行うとした184に占める割合)
⑦	QuantiferONが陽性の場合行う	62	34% (行うとした184に占める割合)
⑧	その他	11	6% (行うとした184に占める割合)

表1-2	CD4基準値(質問⑤が選択されているもののみ)	施設数
	50	3
	100	2
	199	1
	200	12
	250	1
	300	4
	350	5
	400	3
	500	3
	基準値未記入	11
	Total	45

表1-3	ツベルクリン陽性の基準	施設数
	5mm	3
	5mm、硬結	1
	硬結	1
	明らかな陽性	1
	強陽性	3
	未記載	6
	Total	15

表1-4 HIV陽性判明時、結核発病のリスクを評価しますか？		施設数	%
集計返信数		208	
選択有り	総数	199	95.7% (総返信数に占める割合)
a)	評価する	193	97.0% (選択有り195例に占める割合)
どのような方法で評価を行いますか？(三角をつけているものも含む)			
①	問診	135	69.9% (189例に占める割合)
②	胸部単純エックス線写真	176	91.2% (189例に占める割合)
③	胸部CT写真	84	43.5% (189例に占める割合)
④	ツベルクリン検査	36	18.7% (189例に占める割合)
⑤	QuantiFERON	52	26.9% (189例に占める割合)
⑥	血清検査	5	2.6% (189例に占める割合)
⑦	その他(具体的にお書きください)	7	3.6% (189例に占める割合)
記載事項	喀痰、胃液検査。 喀痰塗抹～培養 CD4、各痰抗酸菌PCR CD4など 場合により喀痰検査(抗酸菌) 抗酸菌検査 CD4		
b)	評価しない	6	3.1% (選択有り195例に占める割合)

	数	%
調査参加協力		
調査対象施設(調査依頼書送付)	282	100.0%
調査参加協力施設	47	16.7%
調査個票提出済み施設(対象患者数ゼロの連絡施設を含む)	29	10.3%

結果	数	%
同意を得て検査を実施する前に検査期間終了	1	0.5%
同意を取る前に死亡又は退院された	3	1.6%
同意がされなかった(意思疎通不可を含む)	31	16.9%
同意が得られた	148	80.9%
合計	183	100.0%

要因	カテゴリー	対象患者数	同意	%	修正オッズ比	標準偏差	p-値	95%信頼区間
性別	女	46	37	80.4% (reference)				
	男	124	110	88.7%	1.59	0.79	0.35	0.60 - 4.21
年齢	70歳未満	114	105	92.1% (reference)				
	70歳以上	56	42	75.0%	0.25	0.12	0.01	0.10 - 0.66
国籍	日本	164	142	86.6% (reference)				
	その他	6	5	83.3%	0.53	0.64	0.6	0.05 - 5.54

年齢階層	対象者数	陽性者	%
20-29	19	0	
30-39	16	0	
40-49	23	1	
50-59	25	0	
60-69	32	0	
70-	59	0	
不明	9	0	
合計	183	1	0.55%

結核菌に関する研究

長期入院患者に関する研究

主任研究者：

加藤誠也 結核予防会結核研究所 副所長

研究要旨：平成 19 年 4 月施行された改正感染症法における入退院基準の改訂後の課題として残った長期入院患者の処遇を検討するために、(1) 臨床的な問題に関する検討、(2) 慢性排菌患者に関する検討、(3) 諸外国における拘束下治療の実際、(4) 諸外国における法制度の検討を行った。

臨床的には、個々の患者に即した医療提供・管理のあり方、院内感染対策、看護職を含めたスタッフのストレス等々様々な問題がある。

発生動向調査での慢性排菌患者数は近年減少しており、日本版 DOTS の普及が役立っているものと考えられ、今後とも減少を続けるものと期待される。慢性排菌患者調査では 10 年以上の登録期間になっている患者が 100 名以上となっている。これらの患者は登録時 50 代が最も多く、一般の患者より若かったが、経過とともに高齢化しつつある。経過とともに臨床症状、X 線所見、菌検査所見等はやや軽快しているようであるが、薬剤感受性検査では明らかに耐性（多剤耐性）が増加している。また、薬剤感受性検査が十分に把握されていない問題がある。生活状況では呼吸障害が特に手術を受けた患者で著しい。入院したきりになっている患者も 100 名程度おり、QOL の点から問題である。感染予防措置については、家族とも面会も避けている人がいる一方で、全く感染予防措置をとっていない患者もおり、これらの慢性排菌患者に対する人権と感染予防のバランスをとった指針を検討する必要がある。

患者の予後の検討を行ったが、超多剤耐性、多剤耐性、多剤耐性以外での生存分析で有意差はなく、薬剤感受性検査結果不明群と有意差があった。今回の対象が 2 年以上の経過を持つ者であったこと、また、対象者に何らかの理由で時間がかかっているが、治癒に向かっているものが含まれている可能性があり、慢性排菌者の定義を再検討する必要があるものと考えられた。

オランダ、ドイツでは強制隔離施設及び患者の人権にも配慮した制度及びが整備されており、感染性がある入院に従わなくて公衆衛生学的な脅威となる患者がこの制度の下に入院していた。対象となる患者はほとんどが精神疾患あるいは薬物中毒であった。しかし、ドイツではこの制度があることによって、入院を拒否する患者でも必要な場合には病院に入院するようになる。わが国においても、このような施設及び制度の整備を計る必要があるものと考えられた。

分担研究者

重藤えり子（国立病院機構東広島医療センター感染症診療部長）

磯部哲（獨協大学法学部准教授）

研究協力者

東海林文夫（東京都葛飾区保健所所長）

高橋滋（一橋大学大学院法学研究科教授）

青木節子（慶應義塾大学総合政策学部教授）

露ロ一成（国立病院機構近畿中央医療センター臨床研究センター感染症研究部長）

星野斉之（結核予防会結核研究所対策支援部主任研究員）

内村和弘（結核予防会結核研究所対策支援部副主任研究員）

実際、入院拒否をする患者に強制的に健康診断を受けさせること、あるいは、病院に連行することは極めて困難であり、仮に入院させたとしても医療機関では自己（事故）退院する患者に対応することは困難であり、「即時強制」の実効性には疑問がある。すでに、多剤耐性結核患者が入所命令に従わずに日本全国を渡り歩いた事件の報告があり、公衆への感染の危険性があることから、実効性が伴った対策が必要と考える。

本研究は治療が困難なために感染性がなくなる患者をどのように処遇すべきか及び健康診断、拘束下治療を強制的に行う必要性、実施の可能性、そ

の場合の整備の考え方について、集学的検討（医学、法学、行政学的、社会学的）を行い、基本的な考え方を整理した上で、それらに関する具体的な基準案を作成することを最終的な目的とする。

本年度は、臨床的検討、慢性排菌患者に関する研究、諸外国における拘束下治療に関する検討を行った。

A. 研究目的

平成19年4月より結核対策は感染症法統合され、入退院法手続きは、法第19条に基づく保健所長による72時間を限度としたいわゆる「応急入院」に引き続き、感染症診査協議会における診査を経て法第20条による30日間の「入院延長」が行われるようになった。これらには法律的是「即時強制」と呼ばれる強制力が付与されている。これらを運用するための入退院基準も策定された。退院基準は治療によって結核菌の排出が減少し、他者への感染性がなくなることを前提としているが、多剤耐性結核あるいは薬剤による重篤な副作用等のために治療が困難で感染性がなくなる患者をどのように処遇すべきかについては、未解決のまま残されている。

一方、感染症法では、法第17条による健康診断あるいは法第19条による「入院勧告」に従わない場合、法律的には「即時強制」と呼ばれる強制権限があるとされるが、

B. 研究方法

1. 臨床的な問題に関する検討

第1回研究会議において分担研究者である国立病院機構東広島医療センター重藤えり子医師及び研究協力者の国立病院機構近畿中央医療センター露ロ一成医師より報告を受けた。

2. 慢性排菌患者に関する検討

本調査では慢性排菌患者の定義を平成12年度緊急実態調査時に行われた際と同じく、発生動向調査上、「2年以上登録されて、1年以内に菌陽性であった患者」とした。

(1) 発生動向調査における慢性排菌者数

前回の対象者は1999年末から今回の調査までの間の慢性排菌患者数の数と年末の活動性結核患者数の動向を比較した。

(2) 平成18年末慢性排菌患者調査

発生動向調査システムから、平成18年末で上記定義に合致する患者465名を抽出した。厚生労働省結核感染症から各都道府県をとおして、対象患者の患者番号と質問票（別添資料1-1）を各保健所に送付して、結核予防会結核研究所宛郵送によって回収した。

(3) 平成12年慢性排菌患者調査対象者の予後調査

平成12年の緊急実態調査に実施された慢性排菌患者調査時に、最終的に慢性排菌患者と判定された1,234人の予後を調査した。平成18年末調査の際に合わせて、当該患者の患者番号と調査票（別添資料1-2）を厚生労働省結核感染症から各都道府県をとおして各保健所に送付して、結核予防会結核研究所宛郵送によって回収した。

平成12年の調査で収集した結核菌について、結核予防会結核研究所において多剤耐性結核菌、WHOが提唱した超多剤耐性結核（XDR）の定義（2006年10月）に合致する株がどの程度あるか平成19年に追加調査を行ったが¹⁾、この際に検査が可能であった381例のデータと今回の調査のデータを照合し、多剤耐性結核、超多剤耐性結核、それ以外の結核の予後をKaplan Meier法を用いて検討した。この際、結核以外の死亡例は分析から除外した。

3. 諸外国における拘束下治療の実際

長期入院施設及び拘束下治療の実際を調

査する目的で以下のような視察を実施した。

日程：平成20年2月23日から28日

同行者：重藤えり子（国立病院機構東広島医療センター統括診療部長）；臨床的観点からの検討。磯部哲（獨協大学法学部准教授）；法制度及びその運用に関する検討
報告者は公衆衛生学的観点からの検討を担当した。

訪問先：

(1) TBC-centre Beatrixoord, Helen

オランダ Groningen <フローニンゲン>にある結核長期入院患者施設（拘束下治療施設である）

担当医：Dr. Richard van Altena (pulmonary physician)

(2) Karl Hansen Klinik in Bad

Lippspringe ドイツにおける女性結核患者拘束下治療施設

担当医：Dr. Johaunes Ortmann;

(3) clinic in Parsberg ドイツにおける男性結核患者拘束下治療施設

担当医：Dr. Ralf Mütterlein

4. 諸外国における法制度の検討

拘束下治療に関する英文の質問票を作成し、在外公館に調査訓令を発して、調査を実施する。質問票は連邦制をとっている米国、オランダ、ドイツ用と英国、フランス用の2種類作成した。

(別添資料2)

C. 研究結果

1. 臨床的な問題に関する検討

結核医療専門施設には慢性排菌患者が治療の見込みがないまま、長期入院している。中には10年近い入院になっている患者も含まれており、院内でも感染予防のために

行動制限がある。これらの患者に対する看護職に様々な不満を訴えることから、看護職のストレスも非常に大きなものがある。

また、このような患者で入院を拒否する患者への対応は医療機関のみでは限界がある。治療あるいは感染予防に対する必要な条件が整っている場合には外来で行うことも検討が必要である。(別添資料 3, 4)

2. 慢性排菌患者に関する検討

(1) 発生動向調査における慢性排菌者数

1999年には発生動向調査での該当者は1598人であったが、徐々に減少し、2006年末には465人になった(図1)。各年末における活動性結核患者数に比較すると2002年以降は減少傾向が大きかった(図2)。

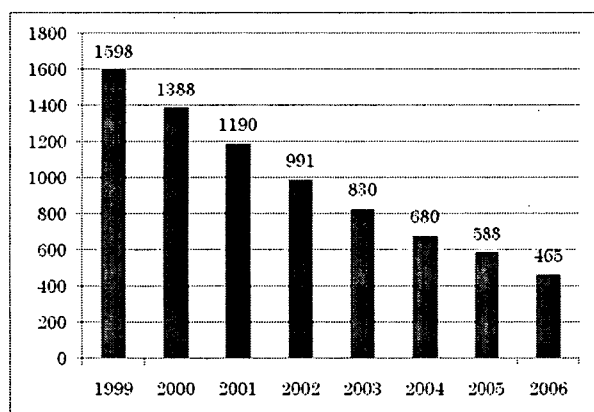


図1. 年末慢性排菌患者数の推移

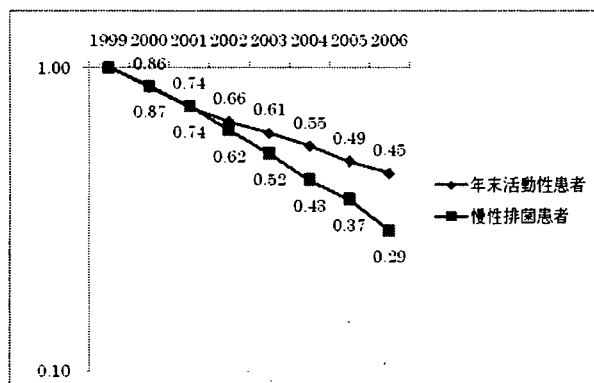


図2. 年末慢性排菌患者及び活動性患者数の減少傾向

(2) 平成18年末慢性排菌患者調査

1. 性別

男性 326 例(75%)、女性 108 例(25%)

合計：434 例であった。(別添資料 5、図 1)

2. 登録からの経過年数

2-5 年が半数以上を占めたが、21 年以上も 12%あった。(別添資料 5、図 2)

3. 登録年毎の人数及びその中での多剤耐性結核、耐性不明

2004 年から 5 年毎に遡った登録年代群における多剤耐性患者の割合は表 2 に示すとおりであった。2001 年以前の登録すなわち 5 年を超えているものが全体の 39%、10 年以上が 113 人(21%)となっている。2002 年から 2004 年に登録された患者は全体の 61%を占めるが、その半数が薬剤耐性不明となっている。

4. 年齢

登録時及び平成 18 年末の年齢階級別患者数及び、全体の中での割合は表 3 のとおりであった。2006 年末段階では 60 歳代が最も多く、登録時は 50 歳代が最も多くかった。2006 年新登録患者では 80 歳代が最多になっているのに比較して、若い年代が多い。(別添資料図 3)

表 2 登録年代と多剤耐性率

登録年代	数	MDR	不明	MDR率
-1956	2	2	0	100%
-61	9	8	1	89%
-66	4	3	1	75%
-71	4	4	0	100%
-76	11	6	5	55%
-81	7	5	0	71%
-86	18	15	2	83%
-91	24	21	2	88%
-96	34	25	7	74%
-01	76	38	21	50%
2002-04	245	24	132	10%
合計	434	151	171	35%

表 3 年齢別患者

年齢	登録時		平成 18 年末	
	n	%	n	%
10-19	7	1.6%	0	-
20-29	22	5.1%	11	2.5%
30-39	44	10.1%	14	3.2%
40-49	62	14.3%	34	7.8%
50-59	108	24.9%	78	18.0%
60-69	78	18.0%	117	27.0%
70-79	68	15.7%	95	21.9%
80-	45	10.4%	85	19.6%

3 感染源

感染源が特定された者は 18 例(4.2%)であった。内訳は、家族: 12 例(2.8%)、職場の者: 5 例(1.2%)、それ以外: 1 例(0.2%)であった。

4 感染発病リスク :

感染発病リスクが判明した者は以下に示すとおりで、ホームレス等の社会経済的弱者が最も多かった。

表 4. 感染発病リスク

要因	n	%
社会経済的弱者	53	12.2%
医療従事者	6	1.4%
高蔓延国出身者	4	0.9%
外国人との接触	3	0.7%
合計	66	15.3%

5 職業分類

登録時も平成 18 年末とも無職が最も多かったが 42.3%から 74.3%と増加した。

表 5 職業分類

	登録時		平成 18 年末	
	n	%	n	%
常勤	94	21.4%	20	4.5%
自営	59	13.4%	18	4.1%
臨時雇い	38	8.6%	11	2.5%
接客業	18	4.1%	5	1.1%
無職	186	42.3%	327	74.3%
その他	39	8.9%	53	12.0%

6 患者分類コード

患者登録におけるコードは表 6 に示すとおり、初回登録塗抹陽性が最も多かった。