

許可病床のうち実際に稼働していない割合は少なくないが、稼働病床の半分は陰圧室である。北海道、東北、北陸、山陰の全県で、すでに、陰圧結核病床数は必要病床数より多くなっているが、大都市圏では、結核患者を受け入れることが難しい陰圧室も含めた感染症病床等の全陰圧室を動員しても、結核患者に十分ではなく、今後とも病室確保の努力が必要である。さらに、地域によっては、患者の医療機関へのアクセスが問題となっている地域もある。医療提供の効率、質の確保とともに患者の医療へのアクセスも考慮に入れながら、感染防御を確実にできるように医療提供体制を再構築する必要がある。

#### E. 結論

これからの結核対策における最優先課題である耐性結核菌の発生子防、診断、治療法の確立を目的として、薬剤耐性の実態調査、薬剤耐性の分子疫学的研究、薬剤耐性の診断技術の開発、精度管理と定点監視体制の確立、耐性結核予防のための保健所・主治医連携システム、患者支援システムの策定、耐性結核の診療システムの確立、小児結核の予防方策及び診療システムの確立、日本の HIV 合併結核、結核病床のあり方に関する研究を行い、対策の推進に大いに役立てられる成果を挙げる事ができた。

#### <参考文献>

1) 大森正子、吉山崇、石川信克、日本の結核蔓延に関する将来予測、結核 2008;83:365-377、

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし (今後、予定)

#### 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

平成 20 年度厚生科学研究「結核菌に関する研究」  
結核病床の今後のあり方に関する研究

研究協力者 吉山 崇

<背景>

結核患者数の減少、結核入院期間の短縮により、結核患者治療のために必要な病床数は減少している。今後の結核病床のあり方について検討をするためには、現在、必要な病床数の合理的な推定、および、今後の見通しについての根拠が求められている。また、より一層の院内感染対策がこれからの結核病床には必須であり、その重要な因子である空気感染対策室（陰圧 HEPA フィルター循環室）について、その整備状況の把握が求められている。

<目的>

1. 結核治療に必要な病床数の現在数を地域別に推計し、また、今後の日本全国での必要病床数の見通しを推定する。
2. 結核病床、感染症病床、一般病床中の結核対応モデル病床事業における、許可病床数、稼働病床数、陰圧病床数の集計を行う。
3. 上記の、1、2を比較し、今後必要な病床の検討を行う。

<方法>

1. 現在の地域別結核患者数は結核の統計により、また、今後の患者数の推定は、結核研究所大森らによる推定により、患者数を設定し、患者のタイプ毎に（年齢別、喀痰塗抹検査による感染性別）必要入院日数を設定し、患者数を乗じ、患者数の変動に応じた係数を乗じることにより必要病床数を、現時点では地域別（都道府県、二次医療圏）、今後については全国の、推定を行う。

患者数の今後の変化については、大森によって、年齢別罹患率が現在までの変化率で変化すると仮定した場合、コホート効果が働き年齢別罹患率が各年齢コホートの罹患率の推移によって変化すると仮定した場合、など複数のモデル計算が行われている。そのうち、もっとも可能性が高いモデルを基本とし、患者数が多いモデル計算も行った。

必要入院日数については、現在は喀痰塗抹陽性患者の入院日数については60-80日程度とする報告が多い。一方、米国での入院日数は14日程度、ドイツは2ヶ月程度との報告もあるため、喀痰塗抹陽性患者は60日全員入院、喀痰塗抹陰性患者は施設や他疾患入院患者など一部（70歳未満で5-10%、70歳以上で30-60%）が30日入院するとの仮定で行った計算を基本とし、入院日数30日というモデル計算も行った。また、結核の診断がつくまでの非結核性抗酸菌症の混入なども加味した。

2. 全国の結核病床、感染症病床、一般病床中の結核対応モデル病床事業を実施している病院に対するアンケートにより、許可病床数、稼働病床数、陰圧病床数を把握した。

3. 1の結果はモデルにより複数の結果がえられた。また、2の結果は回収率が100%でないため、現状については一定の幅を持って推定することとなった。これらの幅のある結果を比較し、今後必要な病床数を推定したため、本推計の結果には一定の限界がある。

## <結果>

### 1. 必要病床数の計算(計算による推定)(資料 1=予測患者数の推移,2=必要病床数の推定,3=都道府県別 2005 年の患者数での必要病床数)

表 1 は、大森の推定による(大森正子、吉山崇、石川信克、日本の結核蔓延に関する将来予測、結核 2008:83:365-377、同論文では年齢別将来予測患者数の数値は載っていない)結核患者数の推移予測のうち、筆者が推定する最も可能性の高いモデル(モデル 1)での推移および患者数が多く残ると思われるモデル(モデル 2)の値である。それをもとに、表 2 に必要病床数の将来予測を示す。現在の各県の合計を求めると、入院 60 日での必要病床数は、3548 ないし 4335、入院 30 日での必要病床数は、1950 ないし 2343 となった。2020 年の入院 60 日での必要病床数は、患者数標準推定で 1982 ないし 2523、入院 30 日での必要病床数は、1036 ないし 1382 となった。患者数大目の推定では入院 60 日で 2604 から 3193、30 日で 1347 から 1717 となった。

表 3 は 2005 年の都道府県別患者数より推定する必要病床数で、病床数の計算方式は資料 2 と同じである。2005 年現在結核病床として届けられている病床数を左に示す。厚生労働省統計による許可病床数のうち実際に稼働している病床数の割合は 75%程度(後述)である。必要病床数を地域別にみると、首都圏では必要病床数は許可病床数の 41%-50%、中部と近畿でも 40%前後であったが、東北北海道、中国四国、九州では 20-25%程度であった。しかし、稼働病床の割合が 75%程度であるためそれに対する比としてみると、首都圏では 60%前後となる。2005 年の二次医療圏別に必要病床数も計算を試みたが、二次医療圏の人口の違いから、必要病床数にはかなりばらつきがあり、必要病床数ゼロとなってしまう二次医療圏も少なくないことから、推計は困難であった。なお、現在でも結核病床を持たない二次医療圏は多い(結核病床が全県一箇所となっている、山形、奈良、山口、大分などの県もある。これらの県でも感染症病床で結核対応可能、と返答している施設も見られているが、病床数は少ない)。

### 2. 現在の結核病床数のうち実際に存在している病床数と陰圧室の数(アンケート調査)(表 4=全国の結核病床数陰圧室数、表 5=都道府県別)

結核病床は、許可病床数に比して実際に稼働している病床数はかなり少ない。10791 床相当の 298 病院のうち 225 病院(8180 病床相当)より返答をえたが、うち、674 床相当の病院からは回答を得られなかったことから、7506 病床相当の病院についてのみ分析を行った。うち、稼働している結核病床は 4902 床で、64%程度に過ぎなかった。そのうち、陰圧室は 2520 病床であった。

モデル病床、感染症病床を有する病院からの返答数はモデル病床 76 病院中 62 病院、感染症病床 344 病院中 248 病院であったが、陰圧病床数はそれぞれ 143、647 病床で、うち結核患者を受け入れることが可能な病床は 123,264 病床であった。よって、結核患者を受け入れることが可能な感染症病床も加えると現時点で陰圧病床数は 2900 床程度、結核患者を受け入れることが難しい病床も含めると、3300 病床となる。陰圧個室数は、結核病床で 495 室、結核患者に対応可能なモデル病床で 81、感染症病床で 155 室が個室、結核患者対応困難な病床も含めて、モデル病床で 90 室、感染症病床で 398 室であった。

表 5 のとおり都道府県別では、2005 年の必要病床数と比較すると、北海道、東北、北陸、山陰の全県で、すでに、陰圧結核病床数は必要病床数より多くなっているが、大都市圏(南関東、愛知、京都、大阪、兵庫)では、感染症病床の全陰圧室を動員しても、結核患者を受け入れるに十分ではなく、結核が順調に全国並みのスピードで減ったとしても(2005 年の 27%減)、東京と大阪、愛知ほか一部の県では 2015 年の段階の結核患者数をまかなうのに十分ではなかった。しかし、これまでも大都市圏での結核罹患率の減少は全国平均よりも少なく、若年人口比率の高い大都市圏では今後の結核減少は全国平均よりも緩やかと考えられる。

表6に結核病床陰圧室、モデル病床のうち結核対応可能な陰圧室、感染症病床のうち結核対応可能な陰圧室をもつ病院のうち、透析、人工呼吸、脳外科、心臓外科、整形外科、消化器外科、PCI、喀痰塗抹陽性、MDR、慢性排菌に対応可能な医療機関の数を都道府県別に示す。返答がない病院があるため、0の都道府県で対応できる病院がない、とは必ずしもいえないが、医療機関の少ない都道府県では対応が困難なところも見られている。

#### <考察とまとめ>

結核必要病床数は今後も減少すると予測されるが、入院必要期間をどう置くかによる変動幅は大きい。

許可病床のうち実際に稼働していない割合は少なくない。稼働病床の半分は陰圧室である。北海道、東北、北陸、山陰の全県で、すでに、陰圧結核病床数は必要病床数より多くなっているが、大都市圏では、結核患者を受け入れることが難しい陰圧室も含めた感染症病床等の全陰圧室を動員しても、結核患者に十分ではなく、もっとも可能性の高い患者数将来予測による2015年の段階の結核患者数をまかなうのにも十分ではなかった。そのため、今後も陰圧室を確保していくことが必要であると考えられた。また、陰圧室の数が県単位では十分な地域においても、二次医療圏ごとには結核病床のないところも多く、アクセスの容易さを考慮した検討が必要である。さらに、今後は結核だけでなく、呼吸器感染症全般に対応可能な病床を見据えた検討をしていく必要があると思われる。

報告では透析ほか合併症に対する医療に対応できる医療機関がない県が見られているが、報告していない医療機関などの情報を集める必要がある。また、今回の調査では妊娠症例についての質問が抜けていたが、最近の20歳代の結核の減少は30-60歳代での結核の減少ほど著しくなく今後も課題となると思われ、別途調査を要する。

本調査中、新型インフルエンザのアウトブレイクへの対策が進んでいる。アウトブレイクとなったら陰圧室数はまったく足りないが、アウトブレイク以前の封じ込め対策段階では陰圧室は結核以外にも使用可能である。しかし、陰圧の個室の数は結核病床500床弱、感染症病床400床弱、モデル病床100床弱と少なく、また、多くの病院ではひとつの空気感染疾患をいれると他疾患に対しては対応困難と考えられる。結核病床を結核以外の二類感染症封じ込め対策にも転用することが必要となる場合への対策としては複数の医療機関での役割分担と陰圧個室の整備が必要と考える。

表 1 年齢別患者数予測

＜患者数モデル1＞ 塗抹陽性患者数

年	2005	2010	2015	2020	2025	2030
total	11318	10132	8363	6577	5186	4134
0-	1	1	0	0	0	0
5-	2	0	0	0	0	0
10-	3	2	1	1	0	0
15-	72	53	42	30	20	13
20-	274	250	207	177	142	106
25-	415	377	323	271	240	199
30-	450	390	326	270	226	200
35-	425	474	373	302	247	204
40-	408	443	457	348	280	227
45-	468	420	418	418	315	248
50-	641	466	401	392	391	294
55-	922	650	421	354	344	343
60-	846	805	514	306	249	236
65-	947	738	699	427	246	198
70-	1119	802	624	581	345	193
75-	1482	1111	749	564	524	302
80-	1435	1424	1007	658	490	455
85+	1408	1724	1801	1478	1127	915

＜患者数モデル2＞ 塗抹陽性患者数

年	2005	2010	2015	2020	2025	2030
total	11318	11440	10422	9012	7629	6383
0-	1	1	0	0	0	0
5-	2	0	0	0	0	0
10-	3	3	2	1	1	0
15-	72	53	42	31	21	14
20-	274	267	229	203	168	130
25-	415	393	345	298	270	230
30-	450	406	340	280	231	201
35-	425	474	374	301	243	196
40-	408	451	462	348	274	216
45-	468	476	469	461	341	263
50-	641	559	521	501	491	361
55-	922	734	553	507	487	478
60-	846	818	565	392	341	314
65-	947	867	780	520	356	306
70-	1119	987	851	740	486	329
75-	1482	1395	1099	919	791	512
80-	1435	1681	1461	1123	932	800
85+	1408	1875	2328	2387	2197	2032

＜患者数モデル1＞ 全患者数

年	2005	2010	2015	2020	2025	2030
total	28319	21,885	16,545	12,409	9,473	7,413
0-	56	34	20	13	9	6
5-	39	20	12	7	4	3
10-	115	69	48	33	21	13
15-	406	302	226	178	134	97
20-	862	660	510	407	331	258
25-	1247	955	739	592	485	397
30-	1362	1100	834	657	540	450
35-	1259	1070	864	657	520	430
40-	1153	1008	860	697	532	423
45-	1239	935	829	712	583	447
50-	1599	1040	774	692	602	498
55-	1920	1309	833	623	564	491
60-	2169	1531	1041	658	491	447
65-	2384	1687	1204	820	507	371
70-	2859	1904	1356	977	666	407
75-	3179	2292	1501	1085	786	532
80-	3297	2818	2152	1555	1194	910
85+	3176	3362	3224	2523	1860	1487

＜患者数モデル2＞ 全患者数

年	2005	2010	2015	2020	2025	2030
total	28319	24667	20500	16833	13777	11327
0-	56	37	23	14	9	6
5-	22	13	7	4	2	1
10-	39	20	12	6	3	2
15-	284	181	133	92	61	40
20-	895	755	597	504	405	308
25-	1408	1140	921	759	669	562
30-	1438	1111	859	676	544	468
35-	1239	1148	836	644	505	405
40-	1099	1025	969	700	537	420
45-	1121	993	904	854	615	470
50-	1498	1102	946	873	834	608
55-	2178	1494	1032	903	845	818
60-	2084	1736	1101	731	620	567
65-	2244	1868	1536	975	649	551
70-	2823	2207	1744	1441	916	612
75-	3509	2933	2120	1686	1404	895
80-	3206	3250	2595	1901	1527	1289
85+	3176	3655	4165	4069	3630	3305

表 2 患者数予測に基づく必要病床数

		2005	2010	2015	2020	2025	2030
<入院 60 日>							
患者数モデル I	少目予測	3568	3153	2608	2017	1577	1255
	大目予測	4545	3975	3290	2563	2006	1593
患者数モデル II	少目予測	3575	3544	3206	2725	2286	1908
	大目予測	4561	4454	4004	3411	2855	2374
<個室>							
患者数モデル I	少目予測	2029	1776	1471	1122	871	693
	大目予測	2814	2425	2011	1557	1213	960
患者数モデル II	少目予測	2036	1988	1788	1499	1249	1040
	大目予測	2829	2704	2409	2032	1688	1397
<入院 30 日>							
患者数モデル I	少目予測	1854	1647	1375	1053	822	656
	大目予測	2421	2136	1794	1402	1102	879
患者数モデル II	少目予測	1858	1843	1673	1407	1177	983
	大目予測	2429	2376	2150	1826	1526	1269
入院患者数トレンド延伸		8096	4834	2886	1723	1029	614

\* 計算仮定

<入院期間>

	入院 60 日	要個室	入院 30 日
塗抹陽性	60	30	30
塗抹陰性	30	30	15

<入院割合>

	少目予測	大目予測
塗抹陽性	1	1
塗抹陰 70 才未満	0.05	0.1
塗抹陰 70 才以上	0.3	0.6

<その他>

	少目予測	大目予測
変動係数(季節変動に応じた倍数)	1.6	1.8
慢性排菌減少(1-減少率)	0.95	0.85

表3 都道府県別 2005年の患者数での必要病床数

	2005年 総病床	<入院 60日>		<個室>		<入院 30日>	
		少目計算	大目計算	少目計算	大目計算	少目計算	大目計算
合計	10791	3548	4335	2122	2598	1950	2343
北海道	522	104	127	63	78	58	69
青森	112	34	43	20	26	19	23
岩手	230	29	35	18	22	17	20
宮城	140	41	50	26	31	24	29
秋田	89	21	27	12	17	11	14
山形	50	20	25	11	15	10	13
福島	191	36	44	22	28	20	24
茨城	213	68	83	43	52	40	47
栃木	184	42	51	25	30	23	28
群馬	79	35	44	21	27	19	24
埼玉	273	168	202	98	116	92	109
千葉	365	155	187	87	104	81	97
東京	1108	422	510	246	290	228	272
神奈川	386	213	259	119	143	110	133
新潟	120	50	62	31	38	28	34
富山	107	25	32	16	21	14	18
石川	142	25	31	15	20	14	17
福井	110	20	25	12	16	11	14
山梨	94	19	23	11	14	11	13
長野	134	36	44	23	29	21	25
岐阜	157	67	84	40	52	37	45
静岡	198	98	123	59	76	53	66
愛知	396	209	258	121	151	111	135
三重	80	57	69	38	45	35	41
滋賀	107	25	32	15	20	13	17
京都	351	85	104	49	60	45	54
大阪	1232	464	552	274	322	258	302
兵庫	391	194	238	117	144	108	129
奈良	100	51	61	30	37	28	33
和歌山	166	31	38	19	24	17	21
鳥取	34	12	16	7	10	6	8
島根	88	18	23	10	14	9	12
岡山	170	48	59	29	36	26	32
広島	205	68	82	39	49	37	44
山口	145	41	52	26	34	23	28
徳島	103	25	31	17	21	15	18
香川	135	24	32	14	19	12	16
愛媛	153	36	45	23	29	20	25
高知	212	23	27	15	18	14	16
福岡	526	137	169	81	101	73	89
佐賀	108	19	24	12	15	11	14
長崎	262	49	63	32	42	29	35
熊本	266	53	65	35	44	32	38
大分	170	34	44	21	28	19	24
宮崎	110	37	43	24	28	23	26
鹿児島	146	47	59	31	40	28	34
沖縄	131	33	42	19	25	17	22



表4 病院宛病床実態調査結果

	結核	モデル病床	感染症
病院数	298	76	344
返答あり病院数	225	62	248
TBOK 病院数		38	90
2005 年総病床数	10791	377	1692
返答あり病院の 2005 年総病床数	8180	317	1398
回答あり病院の 2005 年総病床数	7506		
回答あり病院の返答時稼働病床	4902	195	1061
回答あり病院返答時陰圧病床数	2520	143	647
回答あり病院返答時陰圧個室数	495	90	398
回答あり病院返答時陰圧室数	1063		528
上記のうち結核 OK と返答したもの			
稼働病床数		180	367
陰圧病床数		123	264
非陰圧病床数		99	103
陰圧個室数		81	155
陰圧部屋数			204

表5 都道府県別病床実態調査結果

	結核病床				モテル病床				感染症病床												
	a	f	g	b	返答あり病院の2005年の総病床数	返答あり病院の2005年総病床数	返答あり病院の返答時稼働病床数	返答あり病院の返答時陸圧病床数	返答あり病院の返答時陸圧個室数	返答あり病院の2005年の総病床数	返答あり病院の返答時稼働病床数	返答あり病院の返答時陸圧病床数	返答あり病院の返答時陸圧個室数	a<b?	a<b+c+d ?	a+0.73<(b+c+d)*f/g?					
全国	3548	10791	8180	4898	2520	495	1063	377	317	195	143	99	1692	1398	1061	647	398	no	no	yes	yes
北海道	104	522	384	224	108	29	52	36	20	10	10	0	82	80	66	24	18	yes	yes	yes	yes
青森	34	112	112	108	36	0	11	0	0	0	0	0	20	20	20	16	8	yes	yes	yes	yes
岩手	29	230	210	131	51	5	19	0	0	0	0	0	42	38	28	13	5	yes	yes	yes	yes
宮城	41	140	140	108	84	20	40	7	7	4	5	0	22	18	18	16	10	yes	yes	yes	yes
秋田	21	89	73	44	44	8	19	0	0	0	0	0	30	28	14	10	10	yes	yes	yes	yes
山形	20	50	50	50	50	2	20	0	0	0	0	0	18	16	12	8	4	yes	yes	yes	yes
福島	36	191	145	90	32	16	21	1	1	0	0	0	36	20	14	4	2	no	yes	yes	yes
茨城	68	213	180	73	43	5	14	2	2	0	0	0	46	43	24	11	7	no	no	yes	yes
栃木	42	184	184	100	20	0	7	2	2	0	0	0	28	22	22	20	10	no	no	yes	yes
群馬	35	79	79	79	21	4	10	3	3	3	3	0	46	46	28	16	12	no	yes	yes	yes
埼玉	168	273	221	221	36	10	15	10	6	4	4	0	44	44	44	30	32	no	no	no	yes
千葉	155	365	161	161	73	10	28	10	7	2	5	0	45	45	41	30	28	no	no	yes	yes
東京	422	1108	790	309	186	36	67	28	24	19	21	2	96	58	51	12	4	no	no	no	yes
神奈川	213	386	370	229	127	13	43	0	0	0	0	0	74	72	36	24	10	no	no	yes	yes
新潟	50	120	100	100	50	6	18	13	13	7	7	0	36	32	40	14	12	no	yes	yes	yes
富山	25	107	77	45	45	9	19	4	0	0	0	0	20	10	10	10	6	yes	yes	yes	yes
石川	25	142	142	92	66	18	31	3	3	0	0	0	18	14	10	4	0	yes	yes	yes	yes
福井	20	110	54	46	38	9	20	0	0	0	0	0	20	20	18	10	10	yes	yes	yes	yes
山梨	19	94	68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28	8	8	0	0	no	no	no	no
長野	36	134	84	84	24	8	12	6	6	4	2	0	44	24	18	10	8	no	yes	yes	yes
岐阜	67	157	157	125	105	41	60	6	0	0	0	0	28	22	24	12	12	yes	yes	yes	yes
静岡	98	198	48	42	50	6	22	2	2	2	2	0	48	42	40	40	24	no	no	yes	yes
愛知	209	396	214	118	74	16	31	22	22	14	11	3	64	54	42	42	20	no	no	no	yes

三重	57	80	60	60	50	8	19	49	49	47	19	30	26	18	14	12	8	no	yes
滋賀	25	107	97	30	34	4	14	0	0	0	0	0	26	24	16	17	17	yes	yes
京都	85	351	226	61	43	7	15	0	0	0	0	0	30	18	18	12	10	no	yes
大阪	464	1232	960	448	139	32	61	8	8	3	3	0	78	69	23	23	5	no	no
兵庫	194	391	341	203	137	23	52	17	17	8	8	0	52	44	38	14	6	no	yes
奈良	51	100	100	60	14	14	14	0	0	0	0	0	22	22	13	11	5	no	no
和歌山	31	166	166	113	20	4	8	8	0	0	0	0	20	16	16	13	13	no	yes
鳥取	12	34	34	24	24	8	16	0	0	0	0	0	12	4	4	0	0	yes	yes
島根	18	88	88	34	25	3	7	4	4	4	4	0	28	8	4	0	0	yes	yes
岡山	48	170	158	149	17	6	9	0	0	0	0	0	26	18	10	10	10	no	no
広島	68	205	59	59	0	0	0	58	58	36	15	22	24	24	6	2	2	no	yes
山口	41	145	115	50	29	5	13	0	0	0	0	0	40	32	35	34	15	no	yes
徳島	25	103	98	91	40	8	17	0	0	0	0	0	14	14	14	6	4	yes	yes
香川	24	135	130	80	7	3	5	4	4	0	0	0	18	18	12	4	4	no	no
愛媛	36	153	67	49	49	8	17	1	1	1	1	0	26	18	12	10	4	yes	yes
高知	23	212	212	160	102	18	43	0	0	0	0	0	11	11	11	9	9	yes	yes
福岡	137	526	408	189	193	32	84	18	18	0	0	0	56	56	56	29	17	yes	yes
佐賀	19	108	58	0	0	0	0	14	14	14	2	4	22	18	14	10	6	no	yes
長崎	49	262	236	100	92	14	36	0	0	0	0	0	38	30	20	12	10	yes	yes
熊本	53	266	246	156	84	15	31	10	0	0	0	0	52	40	12	13	3	yes	yes
大分	34	170	0	0	0	0	0	15	10	0	4	38	44	40	35	14	10	no	no
宮崎	37	110	37	20	5	1	3	2	2	11	11	0	30	26	22	12	12	no	yes
鹿児島	47	146	116	108	33	9	15	14	14	2	6	0	50	42	30	18	6	no	yes
沖縄	33	131	125	75	20	2	5	0	0	0	0	0	12	12	12	6	6	no	yes

表6 都道府県別各種医療への対応可能病床のある病院数

		TBOK 全種病床 (結核病床、感染症病床、モジュール病床) 陰圧室																			
		結核病床陰圧室あり																			
		透折	人工呼吸	脳外科	心臓	整形 外科	消化器	PCI	喀痰塗 抹陽性	MDR	慢性 排菌	透折	人工呼吸	脳外科	心臓	整形 外科	消化器	PCI	喀痰塗 抹陽性	MDR	慢性 排菌
全国	62	104	48	35	71	83	51	106	78	87	107	162	84	62	119	127	82	164	106	115	
北海道	4	6	3	5	5	6	5	6	5	6	5	8	4	7	8	8	7	8	7	8	8
青森	1	2	1	1	1	1	1	2	2	2	3	4	3	2	3	3	1	3	3	3	3
岩手	2	4	1	0	1	1	1	3	2	1	2	4	1	0	1	1	1	3	2	2	1
宮城	3	3	1	1	2	2	2	4	3	3	6	7	3	2	4	4	4	10	6	5	5
秋田	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	4	4	4	3	4	4	3	3	3	3	3
山形	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
福島	2	1	2	1	2	2	1	1	1	1	3	2	3	2	3	3	2	2	2	2	2
茨城	1	1	1	0	1	1	0	2	1	2	2	2	2	1	2	2	1	2	1	2	2
栃木	0	1	0	0	1	1	0	1	1	1	2	3	2	0	3	3	1	2	1	1	1
群馬	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	2	0	0	0	2	1	2	1	1	1
埼玉	1	3	2	2	1	3	2	2	2	2	3	5	4	4	3	5	4	4	4	4	4
千葉	0	2	0	0	0	0	1	0	0	2	2	4	2	2	2	2	1	3	0	0	0
東京	4	6	3	3	3	5	4	8	5	6	6	11	3	3	5	7	5	13	6	7	7
神奈川	3	4	2	2	3	3	1	4	4	3	4	5	3	3	4	4	2	4	4	3	3
新潟	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	4	2	2	2	2	2	4	2	2	1
富山	2	4	2	0	3	4	3	3	3	2	2	4	2	0	3	4	3	3	3	2	2
石川	3	3	2	0	3	3	3	3	2	3	3	3	2	0	3	3	3	3	2	3	3
福井	3	3	2	1	2	2	2	3	1	1	5	5	3	2	4	4	4	5	1	1	1
山梨	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
長野	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	4	4	1	0	4	4	0	2	2	2	2
岐阜	2	4	3	2	3	4	3	3	4	4	3	6	4	2	4	5	3	5	5	5	5
静岡	2	3	2	1	2	2	2	4	3	3	5	6	5	3	5	5	5	7	6	6	6
愛知	2	3	2	1	4	3	2	3	1	2	4	6	5	4	8	6	5	7	6	7	7
三重	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	6	4	4	4	4	3	6	2	4	4
滋賀	1	2	1	0	1	1	1	1	1	2	2	3	3	0	2	3	1	3	3	2	2
京都	3	4	2	1	3	2	2	4	0	2	4	6	3	1	5	3	3	5	0	3	3
大阪	0	2	0	1	1	2	0	3	2	2	1	3	0	1	1	2	0	5	2	2	2
兵庫	2	1	0	2	1	3	0	4	1	3	2	2	1	0	2	3	0	4	1	3	3
奈良	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	2	2	0	2	1	0	2	2	2	1
和歌山	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2	0	1	1	1	2	2	2	2	2
鳥取	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1
島根	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1
岡山	0	2	0	0	1	1	0	2	2	2	0	2	0	0	1	1	0	2	2	2	2
広島	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	1	1

山口	0	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	2	2	1	1
徳島	2	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1
香川	2	2	1	1	2	0	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	0	0
愛媛	1	1	1	1	1	0	1	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	0	2
高知	2	3	2	2	3	2	2	3	4	3	4	3	3	4	4	3	4	4	4	4	4	3	3	3
福岡	2	5	1	0	2	4	4	2	5	1	0	2	3	2	1	4	3	1	4	4	4	4	4	4
佐賀	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	
長崎	6	7	2	3	4	7	4	7	8	2	3	5	5	5	3	8	5	3	8	5	3	8	5	7
熊本	0	4	0	0	1	4	3	0	4	0	0	1	2	0	0	4	0	1	2	0	4	3	3	
大分	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
宮崎	0	1	0	0	1	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1	2	1	2	2	1	2	1	1	
鹿児島	2	3	2	1	2	3	3	2	3	2	3	2	3	2	3	2	3	2	3	2	4	4	4	
沖縄	0	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	

## Ⅱ 研究分担報告書

厚生労働科学研究補助金（新興・再興感染症研究事業）

結核菌に関する研究

薬剤耐性の実態調査

研究分担者：

山岸 文雄 独立行政法人国立病院機構千葉東病院 院長

#### 研究要旨

薬剤耐性結核菌の頻度を調べることは、結核対策の有効性を判断し必要な修正を加える上で重要である。結核療法研究協議会（療研）では1957年から2～5年おきに薬剤耐性結核菌の全国調査を行っており、前回2002年に引き続いて2007年8月1日から第14回となる耐性結核菌サーベイを開始した。

2007年8月～2008年7月までの一年間に、全国63の結核診療施設から3,647株の抗酸菌を収集し、現在までにその35.9%にあたる1,309株の結核菌について薬剤感受性検査を実施した。結果としてINH、RFP、SM及びEBに対するCombined any resistanceはそれぞれ3.2%、0.8%、6.5%及び0.8%であり、MDRについては0.5%となった。これらの耐性率はあくまで2009年2月末時点での中間データであるが、2002年に比較して低下していると思われた。

2007年に改正された感染症法において三種病原体と位置づけられた多剤耐性結核菌の輸送や保管が困難であることから、今回のサーベイでは分離されても分与されなかった株が多くあると考えられており、2007年調査が耐性について過小評価気味であることが懸念される。療研による結核菌薬剤耐性調査は日本の標準的サーベイデータとして世界的に認識されており、データ精度の維持を考慮すると、今後は新たな病原体サーベイランスシステムを構築する必要があるものと考えられる。

#### A. 研究目的

全世界では年間およそ900万人が新たに結核に罹患し、170万人が死亡している。世界保健機関および国際結核肺疾患予防連合（IUATLD）は世界規模の結核薬剤感受性調査を行い、幾つかの国での急速な薬剤耐性結核の増加が報告されている。また、最近ではExtensively Drug Resistant Tuberculosis (XDR-TB: 超多剤耐性結核)も報告され、抗結核薬の薬剤耐性の問題は世界的に拡大している。

日本では結核療法研究協議会が1957年から2002年までに2～5年ごとに過去13回入院時薬

剤耐性菌に関する研究を行い、各年度の耐性菌の頻度と30年にわたる日本での薬剤耐性の頻度の推移を報告している。国立、公立、私立を問わず全国で90以上の施設が参加しており、日本の代表的な薬剤感受性成績として認識されている。

前回の2002年の調査から5年が経過しており、この間結核予防法の一部改正とそれに続く新感染症法への統合があり、結核の取り扱いが大きく変化してきた。直接監視下短期化学療法（DOTS）の取り組みも前回と比べ広がってきている。前回の調査では既治療・未治療ともに耐

性頻度が減少したことが示されており、現在に至って減少の傾向が維持されているかどうか、興味のあるところである。液体培地を用いた感受性検査法や、検査の精度保証に関する意識も拡大しており、検査室の精度管理的意味合いも引き続き重要である。

今回、前回からの薬剤耐性状況の変化を確認し、併せて分子疫学的調査を行うことを含めて、結核菌の薬剤感受性の現状を調査する。

## B. 研究方法

### 総括的研究目的：

日本における結核菌の薬剤感受性について総合的な情報を全国レベルで収集し、結核対策の一助とする。

### 個々の研究目的：

1. 研究期間内に分離されたすべての結核菌について Isoniazid (INH)、Rifampicin (RFP)、Ethambutol (EB)、Streptomycin (SM)の薬剤感受性を明らかにする。また、多剤耐性菌など必要な場合には、二次抗結核薬 (ETH、KM、PAS、CS)、Levofloxacin (LVFX)、Pyrazinamide (PZA)の薬剤感受性検査を実施する。
2. 既治療、未治療患者における耐性菌の頻度を評価する。
3. 疫学的情報 (年齢、性別、地域、合併症) と薬剤耐性との関連を解析する。
4. 多様化している同定法や培養法、感受性検査法に鑑み、参加施設でのそれらの方法の精度評価を行う。
5. 多剤耐性結核菌について RFLP/VNTR 等の分子疫学的検査を行う。
6. 全ての抗酸菌を収集することにより、現状での非結核性抗酸菌の分離状況を明らか

にする。

### 研究参加施設・参加者：

全国の結核病床を有する施設のうち、参加の要請を諾とした施設

### 対象患者：

- 1) 全ての抗酸菌培養陽性症例
- 2) 臨床試験の実施に先立ち本人 (または代諾者) から文書による同意が得られた患者\*
- 3) 性別：不問

### \*個人情報保護のためのオプション

基本的に臨床情報は必要であるが、個人を特定する必要はない。従って、検体と臨床情報が一致していれば良く、個々の検体と個人に「背番号 (ID)」を施設毎にあたえ、患者個々の病院 ID との変換アルゴリズムについてはそれぞれの施設で考えて頂く。また、生年月日は年齢に置き換え、地域については管轄保健所名とする。このように匿名化すれば資料として個人を特定できなくなり、検体の採取も非侵襲性であることから、同意書は基本的に必要ないと考えられる。

同意書については基本的に各参加施設の内部規則に沿うこととする (同意書例を資料に添付)。

### 研究期間：

研究期間は暫定的に 2007 年 8 月 1 日から 2008 年 1 月 30 日までとする。結核菌検体の代表性を確保するため、地域ごとの目標検体数をあらかじめ算出し、結核菌が必要数に達するまで収集を継続する。



表1 2005年の菌陽性患者数に基づく必要予測数

地域	罹患 数	比率	予定 数	収集予定数 (10%増)
北海道 ・東北	856	0.08	214	235
関東 中部・ 北陸	3,937	0.35	984	1,082
近畿	1,666	0.15	416	458
中国・ 四国	2,745	0.24	686	754
九州	901	0.08	225	248
計	11,318	1	2,828	3,110

収集の対象とする菌：

- 研究期間中に新たに診断された結核患者（初回・再発）から分離された結核菌
- 研究期間中に新たに診断された非結核性抗酸菌抗酸菌症（初回・再発）から分離された非結核性抗酸菌

収集除外対象菌：

- 結核、非結核性抗酸菌症ともに、慢性排菌例から分離された抗酸菌は対象外とする。

収集方法：

上記菌株については、三種・四種病原体等の輸送基準に鑑みて、薬剤感受性検査結果が判明する以前にコーディネート施設である結核予防会結核研究所細菌検査科へ送付する。薬剤感受性検査結果が判った後であっても、多剤耐性菌でなければ、国連容器を用いて三重包装することにより、UN2814として「ゆうパック」に

て輸送することができる。国連容器（例：PATHOPAK シリーズ）については、基本的に結核研究所より供与する。

多剤耐性結核菌が同定された場合、分離施設にて保管し、結核研究所で最終的に適当な時期に多剤耐性菌の輸送計画を立て、一括して収集する。もしも多剤耐性菌を保管しない施設から同菌が分離された場合、基本的に譲渡して頂くこととし、個別に対応する。

提供患者の匿名化について：

別途文章で同意が得られた患者について、院内で匿名化し院内IDを作成し、その院内IDを菌株にラベルで添付し、研究責任者以外の共同研究者（各施設での担当者）が院内にて保存する。

検体付随臨床情報：

結核菌と判明した株については、薬剤感受性検査が終了した時点でIDが結核研究所から戻され、その後、別紙に添付した調査票に各項目を記入し、結核研究所に再送付する。なお、多剤耐性結核菌についてはRFLPあるいはVNTRによる結核菌遺伝子タイピングを実施する。非結核性抗酸菌についてはIDと菌同定結果が戻される。

薬剤感受性検査：

サーベイランスのため、INH、RFP、SM及びEBについて、1%小川培地を用いた標準比率法にて薬剤感受性検査を実施する。なお、検査は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にて実施する。

多剤耐性菌などで必要が生じた場合、二次抗結核薬とLVFXについても、1%小川培地を用いた標準比率法を実施する。PZAの感受性検査

が必要な場合、基本的に MGIT AST を用いる。  
また、判定が困難な場合など、遺伝子による感受性検査も必要に応じて実施する。

#### 菌種同定：

非結核性抗酸菌については菌種同定検査を実施する。

#### 分子疫学的検査：

多剤耐性結核菌については RFLP あるいは VNTR による遺伝子タイピングを実施する。

#### 期待される結果：

- 1) 本邦の結核菌薬剤感受性率の経時的变化が判明する。
- 2) 本邦の多剤耐性結核菌頻度およびその関連が判明する。
- 3) 本邦の非結核性抗酸菌の頻度が判明する。
- 4) 自施設の抗酸菌検査精度が判明する。
- 5) 世界的な結核疫学成績との比較が可能となる。

#### 倫理面への配慮：

基本的に臨床情報は必要であるが、個人を特定する必要はないため、結核研究所には臨床情報と検体のみを送り、患者個人を特定する変換規則は各施設で保管する。検体の採取も非侵襲性である。研究への参加を拒否する患者についてはこれを強要することはない。また、参加を拒否することによる何らの診療上の不利益を被ることもない。臨床情報調査票から得られる臨床の情報および各検体から得られる薬剤感受性検査の情報は、結核療法研究協議会委員および結核研究所内の担当者（データ管理責任者：御手洗聡）のみがこれを知りうるものとし、情報・検体については結核研究所内で当該目的

以外に使用しないものとする。

#### 研究母体：

結核療法研究協議会（山岸文雄委員長）

郵便番号 204-8533

東京都清瀬市松山 3-1-24

結核予防会結核研究所内

#### 本研究に関する事務取扱

吉山 崇 結核予防会複十字病院診療部付部長

御手洗聡 結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部細菌検査科長

#### C. 結果

研究期間は当初暫定的に 2007 年 8 月 1 日から 2008 年 1 月 30 日までとしていたが、最終的に必要数を確保するため 2008 年 7 月 31 日まで検体収集を行った。

最終的に全国から収集された検体数（3,647）を地域別にみた結果を資料 2 に示した。基本的に中部北陸を除いて全ての地域で予定数を超えて抗酸菌を収集することが可能であった。今後、この中から結核菌株だけを選択して薬剤感受性検査データを評価することになるが、前回（2002 年度）の調査における非結核性抗酸菌の割合（約 22%）を考慮すると、ほぼ予定通りの検体数（ $3647 \times 0.78 = 2844$ ）になるものと思われる。

2009 年 2 月 28 日時点で結核菌 1,309 株の感受性検査が終了しており、結果は表 2 の通りである。このデータは検体到着順に実施されたものであるため地域的な偏りもあり、現時点で未治療・既治療の分類も行っていないため、限定的なデータである。また、各薬剤に対する単剤耐性は表 3 のようになった。

表2 各薬剤に対する耐性 (Any resistant; 2008年2月28日現在 n=1,309)

Drug	S	R	Proportion (%)
INH	42	1,267	3.21
RFP	11	1,298	0.84
SM	85	1,224	6.49
EMB	10	1,299	0.76
MDR	6	1,303	0.46

S; Susceptible, R; Resistant

表2のデータは中間報告であるが、これを2002年度実施の第13回療研データと比較すると、SM以外の全ての薬剤で耐性率が有意に低下していると言う結果であった。またMDRについても2002年度の1.9%に比べて有意に低下していた。

表3 各薬剤に対する単剤耐性(2008年2月28日現在 n=1,309)

Drug	S	R	Proportion (%)
INH	22	1,287	1.68
RFP	2	1,307	0.15
SM	67	1,242	5.12
EMB	2	1,307	0.15

S; Susceptible, R; Resistant

#### D. 考察

今回第14回となる療研サーベイについて検体の収集を終了し、全体の約1/3 (35.9%)の結核菌株について感受性検査を実施した。

昨年の報告から収集菌数が増加し、2008年7月末までにおよそ目標の数値に達したが、前回第13回にサーベイを実施した際には6ヶ月間で約4,500株の抗酸菌が収集されたことを考え

ると、今回は収集にほぼ2倍の時間がかかったことになる。2002年から2007年までの5年間で結核罹患率は半分になっていないので(2002年/25.8, 2007年/19.8)、今回のサーベイでは研究参加施設数の減少が患者数の減少を上回っていると推定される。これは結核を診療する施設であっても抗酸菌検査を自施設で実施せず衛生検査所などに外注する割合が増えていることを示しており、このような体制下で従来のような病院ベースでの薬剤耐性サーベイを継続することの困難性が示されていると考えられる。また2007年に改正された感染症法において三種病原体と位置づけられた多剤耐性結核菌の輸送や保管が困難であることから、今回のサーベイでは分離されても滅菌廃棄されて分与されなかった株が多くあると考えられており、2007年調査が耐性について過小評価気味であることが懸念される。療研による結核菌薬剤耐性調査は日本の標準的サーベイデータとして世界的に認識されており、データ精度の維持を考慮すると、今後は新たな病原体サーベイランスシステムを構築する必要があるものと考えられる。

#### E. 結論

2007年8月-2008年7月までの一年間に、全国63の結核診療施設から3,647株の抗酸菌を収集し、現在までにその35.9%にあたる1,309株の結核菌について薬剤感受性検査を実施した。結果としてINH、RFP、SM及びEBに対するCombined any resistanceはそれぞれ3.2%、0.8%、6.5%及び0.8%であり、MDRについては0.5%となった。これらの耐性率はあくまで2009年2月末時点での中間データであり、MDRが輸送困難であることによるバイアスも考えられるが、2002年に比較して低下していると思

われた。

#### F. 健康危機情報

本研究においては、特に多剤耐性菌の感受性検査実施において、感染の危険があった。全ての結核菌の取り扱いには感染症法及びバイオハザード指針に従ってBSL3レベルの実験室内で安全キャビネットを用いて行った。

#### G. 研究発表

##### 学会発表

1. Mitarai S. Drug-resistant TB in Japan. Taiwan-Japan Symposium on TB and International Collaboration. Taipei, September 11-13, 2008.
2. 阿部千代治, 小林郁夫, 御手洗聡, 和田雅子, 川辺芳子, 高嶋哲也, 鈴木克洋, 尾形英雄. イソニアジド耐性結核菌の耐性に関与する遺伝子の変異. 第83回日本結核病学会総会 東京 2008年4月24, 25日
3. 御手洗聡. 結核菌検査指針改訂と耐性菌の現状(教育セミナー). 第19回日本臨床微生物学会学術集会 東京 2008年1月27日
4. 御手洗聡. 結核の感染対策(教育講演). 第23回日本環境感染学会総会 長崎 2008年2月23日
5. 御手洗聡: 日本における多剤耐性結核と超多剤耐性結核. 日本化学療法学会総会 仙台 2007年6月1日
6. 村瀬良朗, 前田伸司, 大友幸二, 山田博之, 御手洗聡: 2002年度療研多剤耐性結核菌の分子疫学. 日本結核病学会総会 大阪 2007年6月5日
7. 御手洗聡, 阿部千代治, 小林郁夫, 和田

雅子, 鈴木克洋, 高嶋哲也, 川辺芳子, 尾形英雄: バクテック MGIT 960 結核菌薬剤感受性検査用ミジットシリーズ (MGIT AST) および小川標準法によるイソニアジド低濃度薬剤感受性検査の判定不一致に関する検討. 日本結核病学会総会 大阪 2007年6月5日

8. Mitarai S, Otomo K, Yamada H, Mizuno K, Maeda S, Murase Y. Extensively Drug Resistant (XDR) tuberculosis in Japan. 38th World conference on IUATLD. Cape Town, South Africa 2007.
9. Mitarai S (RYOKEN). Drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Japan: A nationwide survey, 2002. 12th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim. Haikou, China 2007

##### 原著論文

1. 御手洗聡. 超多剤耐性結核菌の現状と対策. 感染症. 2008; 37: 224-236.
2. 前田伸司, 村瀬良朗, 御手洗聡, 菅原 勇, 加藤誠也: 国内結核菌型別のための迅速・簡便な反復配列多型 (VNTR) 分析システム —JATA (12) -VNTR 分析法の実際—. 結核. 2008; 83: 673-678.
3. Murase Y, Mitarai S, Sugawara I, Kato S, Maeda S. Promising loci of variable numbers of tandem repeats for typing Beijing family *Mycobacterium tuberculosis*. J Med Microbiol. 2008; 57: 873-880.
4. Abe C, Kobayashi I, Mitarai S, Wada M, Kawabe Y, Takashima T, Suzuki K, Sng LH, Wang S, Htay HH, Ogata H. Biological and molecular characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates with low-level