

表5. 各クラスター構成株の居住地分布

クラスター	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
サイズ(株数)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	
epilink	b	F	E	O	E	/	F	/	/	/	/	/	/	F	b	/	/	/	/	/	f	o
茨木	2						1		1						1				1		2	
豊中																1					1	
吹田																						
枚方							1															
寝屋川																						
守口		2																				
八尾																					3	
堺			2	2														1				
泉佐野								1	2	2	2	2	2	2	1	1	2	1	1	2		
和泉						1	2															
岸和田					1	1																

クラスター	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	合計	
サイズ(株数)	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	6	7	7	8	13	14	15		
epilink	e	B	E	s	E	/	f	/	s	f,p	f	/	/	/	h	f	f	e	f,b	f,o	e	
茨木	1														1	1					11	
豊中												2						1			5	
吹田					3													1		1	5	
枚方			3											1	2		5			3	15	
寝屋川							1								2		1				4	
守口								2											3		7	
八尾	2																		1		6	
四條畷		3														2					5	
堺				2								1								1	10	
泉佐野						3	3	2	2	4	4	4	1	5	2	4	1	9	8	10	81	
和泉																			2		5	
岸和田				1												1		1			4	

epilink:接触歴 F:家庭内、O:職場内、H:病院、老人施設、S:学校、P:飲食店

B:飯場、ホームレス関連、E:その他の接触歴あり

/:不明、小文字はクラスターの一部の株のepilink

網掛け:epilinkのある株を含む年代

VNTR 解析の広域分子疫学へのアプローチ

大阪市立環境科学研究所 長谷 篤、和田崇之

はじめに

近年、結核菌の分子疫学的解析は国内でも広く実施されるようになり、自治体の結核予防施策のなかで重要な役割を果たすようになってきた。調査機関間でのデータ比較が困難であるという重大な欠点から、RFLP 法にかわる解析方法として VNTR 法が開発され、Supply らの提唱した MIRU-VNTR 法が欧米を中心にその有用性が報告されてきた。しかしながら、MIRU-VNTR 法はわが国を含むアジア諸国においては、分離結核菌の約 80%を占める北京型結核菌と呼ばれるファミリーの型別には有効でないことが明らかになり、(財)結核研究所を中心に開発された、JATA12-VNTR 解析法が国内での分離結核菌には有効であることが示されてきた。

現在、地方衛生研究所全国協議会による「結核分子疫学情報データベース構築事業」が実施され、JATA12-VNTR 解析法が全国の地方衛生研究所で広く実施され、将来的には解析結果のデータベース化を目標にして準備が進められている。しかしながら、本事業は JATA12-VNTR 解析法の全国的普及が当面の目的であり、広域分子疫学への応用については、将来的な課題と考えられる。

本研究では、JATA12-VNTR 解析法に解析ローカスを追加し、より詳細な解析データによって広域分子疫学解析を試みたので報告する。

研究方法

大阪市および神戸市で分離された結核菌について、Supply's 15、JATA12-VNTR 法および超可変 4 領域 (計 23 領域) (表 2) で解析し、全 23 領域が完全一致するクラスターの検出を試みた。

研究結果および考察

大阪市内分離菌株 (01 年一般患者由来株: 253 株、02-04 年ホームレス患者由来株: 284 株)、および神戸市内分離菌株 (02-04 年一般患者由来株: 235 株) の解析結果を表 1-2 に示した。両地域で共通して見られた全 23 領域が完全一致するクラスターは 9 種類 (A-I) あり、クラスターサイズは 3 から 13 であった。いずれのクラスターも大阪市一般患者、大阪市ホームレス患者、神戸市一般患者で形成されており、何らかの感染経路が存在するものと考えられ、それぞれの地域での患者情報の交換も含めた調査が必要と考えられる。

表1 大阪市、神戸市で見られた共通クラスター

クラスター	クラスターサイズ	菌株由来		
		大阪市一般	大阪市ホームレス	神戸市一般
A	3	1	1	1
B	4	1	2	1
C	4	2	1	1
D	4	1	2	1
E	6	1	4	1
F	6	1	2	3
G	8	2	3	3
H	9	1	7	1
I	13	1	9	3

表2 大阪市、大阪府、神戸市で見られた共通クラスターのVNTRプロファイル

CL	Supply's 15														JATA12				HV					
	M	M	M	M	M	M	E	E	Q	Q	Q	t	t	t	t	2	2	3	3	Q	Q	3	4	
	0	1	1	2	3	4	A	C	1	2	4	0	2	3	3	0	3	1	3	1	3	8	1	
	4	0	6	6	1	0			b	6	1	5	6			4	7	5	3	a	3	0	0	
A	2	1	3	7	5	3	4	4	6	8	5	4	3	4	3	7	6	4	1	2	2	5	4	7
B	2	3	2	7	4	2	4	4	5	9	4	3	4	4	3	8	3	9	8	3	4	2	14	
C	2	1	3	7	3	3	4	4	6	8	5	4	3	4	3	9	6	4	9	2	5	4	8	
D	2	3	4	7	5	3	4	4	7	2	5	3	3	4	3	8	9	2	1	4	4	5	7	
E	2	3	4	7	5	3	4	4	7	2	5	3	3	4	3	8	0	2	1	4	4	5	7	
F	2	3	3	7	5	3	4	4	6	8	3	4	4	4	3	8	4	7	1	3	4	4	8	
G	2	3	4	7	5	3	4	4	7	2	5	3	3	4	3	8	0	9	7	4	4	5	7	
H	2	3	3	7	5	3	4	4	8	8	3	4	4	4	3	8	4	4	9	3	4	4	7	
I	2	3	3	7	5	3	4	4	5	8	3	4	4	4	3	5	4	4	0	3	4	4	7	

研究要旨

神戸市での結核感染様式を世代間の感染、地理的分布という観点から、分子疫学的に考察した。世代別の感染連鎖の傾向から、高齢者の再燃による結核菌の一部が世代を超えて感染し、中年～若年世代において活発に感染拡大が引き起こされているという感染様式が示唆された。また、北京型結核菌 **modern type** が若年層で高頻度に分離されており、この遺伝系統による今後の感染拡大が危惧される。居住区別のクラスター形成株の分布は、感染伝播が複数の区にまたがって起こっており、かつ、その分布は、近接した地域に集中する傾向を示した。各区別のクラスター形成株出現頻度では、兵庫区(41.7%)、長田区(38.4%)、中央区(37.5%)の3区で、全体での31.8%に比べて高いクラスター形成率が確認され、これらの地域で特に活発に感染拡大が起こっているものと思われる。

A. 研究目的

新規結核登録患者由来分離株(2002年-2007年)の分子疫学的解析から、神戸市での結核感染様式を世代間、地理的観点から精査した。

B. 研究方法

1) 供試菌株

2002年度より、神戸市結核菌バンク事業の一環として収集した市内新規登録結核患者からの分離株909株を用いた。これらのうち、714株は北京型結核菌である。

2) 感染連鎖の検出

現在の世界標準15領域に高度変異領域4領域を加えた19領域のVNTR解析から、VNTRプロファイルの完全に一致した患者由来株をクラスターとして、最近の感染の指標とした。また、同一VNTRプロファイルに属する菌株数をクラスターサイズとし、単一クローン株による感染拡大の大きさの指標とした。

3) 北京型株の遺伝系統解析

北京型株の遺伝系統解析に有用であることが知られている10領域の一塩基多型により、遺伝系統分岐別に分類した。

4) 多変量解析

全VNTRプロファイルの多様性から、世代別類似性と居住地域別類似性を多次元尺度法を用いて算出、2次元上のマップとして描写した。

C. 研究結果と考察

1) 世代間の感染に関する検討

供試株909株のうち、クラスターサイズ5以上を示した14VNTR遺伝子型について、クラスター形成株の年代別分布をまとめた(表1)。単一クローンによる感染の広まりは、複数世代にわたっており、かつ、高年齢層では出現菌株数はほとんどの場合、単発(1株)であるのに対して、中年・若年層では、複数株からなるクラスターを形成していることが分かった。高齢者の感染プールとしての大きさ(全体の約3割を占める)とクラスター形成株出現率の低さ(16.5%)から、これらの感染拡大は、高齢者での再燃が引き金になり、より若い年齢層で活発に感染拡大が起こったものと考えられる。

多次元尺度法でみた、世代別VNTRプロファイルの類似性から(図1)、年代の近いグループ間でVNTRプロファイルの多様性は類似する傾向が示された。特に高齢者層とその他の世代でのVNTRパターンの違いは顕著であり、蔓延している菌株が世代間で異なることを示唆している。

北京型株の遺伝系統別出現頻度を世代別に検討したところ、**modern type**に属する北京株が若年

層で有意に上昇していることが分かった (data not shown)。一方、高齢者集団では、最も出現頻度の高かった ancient type の ST3 に属する遺伝系統は、若年層では最もマイナーな存在比率であった。BCG 集団接種や化学療法への導入などの近代結核対策の恩恵をほとんど受けておらず、その多くが青年時代の感染の再燃であると思われる高齢者から分離された結核菌の遺伝系統別集団構造は若年者の集団構造と大きくことなっていた。このことは、過去の結核高蔓延時代に活発に感染拡大した結核菌と現在感染拡大しているものはその遺伝系統が異なることを示唆しているものと考えられる。

以上、世代別の感染連鎖の傾向をまとめると、高齢者の再燃による結核菌の一部が世代を超えて感染し、中年～若年世代において活発に感染拡大が引き起こされるという図式が考えられる。また、modern type の北京型結核菌が若年層で高頻度に分離されることから、この遺伝系統による今後の感染拡大を注視する必要があるだろう。

2) 居住地域別感染連鎖に関する検討

クラスターサイズ 5 以上を示した 14 VNTR 遺伝子型について、居住区別のクラスター形成株の分布をまとめた (表 2)。クラスター形成株が単一の区に集中した長田区の 2 例 (C006、C008) を除いて、クラスター形成株は複数の区にまたがって出現していることが分かる。また、その分布は、近接した地域に集中する傾向がみられる。多次元尺度法を用いた、VNTR パターンの多様性からの結果も同様の傾向を示している、すなわち、近接する、須磨区、垂水区、西区、兵庫区で類似性が高い結果となった (図 2)。また、各区別のクラスター形成株出現頻度では、兵庫区 (41.7%)、長田区 (38.4%)、中央区 (37.5%) の 3 区で、全体での 31.8% に比べて高いクラスター形成率が確認された。これら 3 地域で感染拡大が活発に起こっていることを示すものである。今後、人口流動について詳細に検討することで、患者間の接点が明確になり、感染拡大の要注意地域がさらに絞り込まれるものと考えられる。

D. 結論

世代別の感染連鎖の傾向から、高齢者の再燃による結核菌の一部が世代を超えて感染し、中年～若年世代において活発に感染拡大が引き起こされているという感染様式が示唆された。また、北京型株のうち、現在世界的に蔓延傾向にある modern type が若年層で高頻度に分離されており、この遺伝系統による今後の感染拡大が危惧される。

居住区別のクラスター形成株の分布から、感染伝播は複数の区にまたがって起こっていることが分かった。また、その分布は、近接した地域に集中する傾向がみられる。各区別のクラスター形成株出現頻度では、兵庫区 (41.7%)、長田区 (38.4%)、中央区 (37.5%) の 3 区で、全体での 31.8% に比べて高いクラスター形成率が確認され、これらの地域で特に活発に感染拡大が起こっているものと考えられる。

E. 研究発表

1. 論文発表

Tomotada Iwamoto, Shiomi Yoshida, Katsuhiko Suzuki, and Takayuki Wada
Population structure analysis of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family indicates an association between certain sublineages and multidrug resistance.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 52, 3805-3809 (2008)

Takayuki Wada, Tomotada Iwamoto and Shinji Maeda
Genetic diversity of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family in East Asia revealed through refined population structure analysis.
FEMS Microbiology Letters 291, 35-43 (2009)

2. 主要な学会発表

岩本朋忠、和田崇之、吉田志緒美
結核菌北京型ファミリーのグループ内進化にともなう多剤耐性獲得能力の変化
第 81 回日本細菌学会総会、京都 (2008.3.24-26)

岩本朋忠、吉田志緒美、鈴木克洋、和田崇之
 北京型結核菌の遺伝系統別分類とサブグループ間での多剤耐性結核菌出現頻度の比較
 第 83 回日本結核病学会総会、東京 (2008.4.24-25)
 結核、第 83 巻、第 3 号、317 頁、2008 年

表1. ラージクラスター(≧size5)形成株の年齢別分布

Cluster		Age range						
ID	Size	? 75	65-74	55-64	45-54	35-44	25-34	? 25
C001	11	1	1	4	2	3	0	0
C002	11	1	1	3	1	0	3	2
C003	10	1	0	1	4	2	1	1
C004	10	0	0	3	4	3	0	0
C005	10	0	2	2	1	3	2	0
C006	9	2	2	2	3	0	0	0
C007	8	0	1	4	2	0	0	1
C008	8	0	2	1	0	4	1	0
C009	7	1	2	1	0	2	0	1
C010	7	0	0	4	0	2	1	0
C011	6	1	1	2	0	0	2	0
C012	5	0	4	1	0	0	0	0
C013	5	1	2	1	0	0	0	1
C014	5	0	2	3	0	0	0	0
Total isolates		297	211	150	83	75	61	32
Cluster rate		16.5	30.3	44	39.8	49.3	41	46.9

表2. ラージクラスター(≧size5)形成株の居住地別分布

Cluster		Ward								
ID	Size	東灘	灘	中央	兵庫	北	長田	須磨	垂水	西
C001	11	0	0	1	3	0	0	1	3	3
C002	11	0	0	0	0	0	0	1	7	3
C003	10	1	0	0	1	0	3	2	1	2
C004	10	0	0	1	5	1	2	1	0	0
C005	10	0	0	2	2	0	0	2	4	0
C006	9	0	0	0	1	0	7	1	0	0
C007	8	1	4	1	0	1	1	0	0	0
C008	8	0	0	0	0	1	7	0	0	0
C009	7	0	0	1	0	0	3	1	0	2
C010	7	0	0	0	1	0	3	2	1	0
C011	6	0	0	2	0	0	0	2	1	1
C012	5	0	0	0	3	0	0	0	1	1
C013	5	0	0	1	2	0	1	1	0	0
C014	5	0	0	2	1	1	0	0	0	1
Total isolates		46	60	88	139	76	99	105	152	142
Cluster rate		26.1	30	37.5	41.7	30.3	38.4	30.5	25	26.1

名古屋市における JATA (12) の検討

名古屋市衛生研究所 小川 保、平光 良充

目的

結核菌の分子疫学解析法は、RFLP 法に変わるものとして VNTR 法の検討が続けられてきた。最近までは、VNTR 法においても MIRU (12) + ETR (4) 分析が主流であったが、日本を含む東アジアにおいては、北京型結核菌の割合が高いため、RFLP 法に比べて識別能が低かった。そこで結核研究所によって、北京株結核菌を効率よく型別可能なローカス (JATA (12)) が報告された。

本研究では、特定の集団を選びだし、RFLP 法、MIRU (12) + ETR (4)、JATA (12) の比較検討を行った。

研究方法

今回対象とした集団

1) NGY01

名古屋市において RFLP 検査を行い、もっとも大きいクラスターを形成した集団。(37 株) この集団はある特定の地域の娯楽施設において多発している。(疫学調査によって関連の有るもの 24 株、無いもの 9 株、不明 4 株)

2) 名古屋市内の住所不定者 (ホームレス)

研究結果

1) NGY01

① MIRU (12) + ETR (4) による測定結果

NGY01 の 37 株を測定した結果、MIRU2 を除いた 15 ローカスにおいてすべてコピー数は一致した MIRU2 の測定では、コピー数 1 が 25 株、コピー数 2 が 12 株と二つに分かれた。コピー数 1 の 25 株のうち娯楽施設と関連有りが 20 株、関連なしが 3 株、不明が 2 株であった。コピー数 2 の 12 株のうち娯楽施設と関連有りが 4 株、関連なしが 6 株、不明 2 株であり、娯楽施設と関連のある株はコピー数 1 に多かった。

② JATA (12) による測定結果

NGY01 の 37 株を JATA (12) で測定した結果 VNTR4052 を除きすべてのローカスにおいて一致した。VNTR4052 では、コピー数 7 が 35 株、コピー数 6、コピー数 2 が各々 1 株であり、コピー数 6、2 とも疫学調査において娯楽施設と関連があった。VNTR4052 の h 値 (allelic diversity) は 0.812 と高く、JATA (12) の中では 2 番目に変異が高く、変異の高いローカスが 1 つ異なった場合は同じ菌株とするかどうかは、MIRU や ETR などの他のローカスの分析結果など総合的に判断するべきであろう。

また NGY01 集団をさらなる分離を行うために高分離能を持つとされるローカス、VNTR3232、3820、4120、2163 a を測定したが、VNTR3232、3820、4120、2163 a のコピー数は、それぞれ 13、5、4、15 以上と 37 株すべて同じ数値を示し NGY01 の集団においてはこれ以上の分離はできなかった。

2) 名古屋市における住所不定者 (ホームレス)

ホームレスの集団における 68 株を、RFLP 法、MIRU (12) + ETR (4)、JATA (12)、JATA (12) + HV4 の測定を行った結果、クラスター構成率を表 1 に示した。

MIRU (12) + ETR (4) 法がもっとも高いクラスター構成率を示し、RFLP 法と JATA (12) 法がほぼ同じ値を示した。JATA (12) 法に高分離能を持つ HV4 を加えると最も低い値を示した。このことから、JATA (12) 法は、RFLP 法とほぼ同等の識別能を持ち、さらに HV4 を加えることによって RFLP 法よりも高い識別能を持つと思われる。

表1 ホームレスにおけるクラスター構成率(測定ローカスによる比較)

構成数	RFLP法	MIRU12+ETR4	JATA(12)	JATA(12)+HV4
1	37	25	39	48
2	7	3	8	7
3	4	3	2	2
4				
5	1	1		
6		1		
7			1	
8		1		
9		1		
クラスター構成率(%)	45.6	63.2	42.6	29.4

XDR-TB 市中感染における分子疫学解析

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 臨床研究部 松本智成・阿野裕美

はじめに

多剤耐性結核 (Multi-Drug Resistant-Tuberculosis: MDR-TB) は治療の失敗により、感受性結核菌から薬剤耐性化していくというのが一般的な考え方である。しかしながら最近の結核菌分子疫学解析の結果から判断すると、MDR-TB 特に超多剤耐性結核 (Extensively Drug Resistant-Tuberculosis: XDR-TB) は治療の失敗により作られていくというよりも感染によって発病拡大している傾向にある。しかしながら分子疫学解析において同じ菌株と判断してもたまたま結果が一致した可能性がある。

目的

Variable Number of Tandem Repeats (VNTR) 解析にて一致した多剤耐性結核菌における INH, RFP, PZA 耐性責任遺伝子変異を検査し同一であるか否かを判定する。同一であれば同じ起源を有する結核菌から感染拡大した可能性が高くなるし、異なっていればたまたま VNTR 解析にて一致した可能性が高くなる。

また当センターで 2007 年に得られている薬剤感受性結核菌と多剤耐性菌株が一致するか否かを検討する。一致すればその株は薬剤感受性株から耐性化していった可能性が高くなるし、一致しなければ多剤耐性結核そのものが感染拡大している可能性が高くなる。

方法

当センターにて得られた Insertion Sequence (IS)6110 Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) 解析ならびに VNTR 解析にて同一クラスターと判断し、かつ入院歴のない Primary MDR-TB 株を含む XDR-TB 24 株をジェノスカラー-INH, ジェノスカラー-NTM/MDR-TB, ジェノスカラー-PZA にて遺伝子変異解析を行った。方法はマニュアルに従った。また当センターで 2007 年に得られた薬剤感受性結核菌 526 株と多剤耐性菌 207 株が一致する株があるか否かを 15 optimized-MIRU VNTR にて解析した。

結果

VNTR 解析にて同一クラスターと判断した XDR-TB 24 株はすべて同じ部位に同一変異様式を有していた。また 15 optimized-MIRU VNTR 解析にて薬剤感受性株 526 株と MDR-/XDR-TB 207 株は全く一致しなかった。

考察

上記の結果から、市中感染していると思われる結核菌株は、すべて同じ部位に同一変異様式を有していたことより、同一の結核菌株から感染により広まっていった可能性が高くなった。入院歴のない primary MDR-TB の患者がこの結核菌株に含まれていることより、大阪における多剤耐性結核の一部は市中感染により感染拡大していることが明らかになった。また 15 optimized-MIRU VNTR 解析にて薬剤感受性株 526 株と MDR-/XDR-TB 207 株は全く一致しなかったことより、各々の MDR-/XDR-TB は薬剤感受性結核菌から治療の失敗により各々作られるのではなく、MDR-/XDR-TB は感染によって広がっている可能性が高い。

結論

MDR-/XDR-TB は薬剤感受性結核菌から治療の失敗により各々作られるのみならず、大阪における MDR-/XDR-TB は感染によって広がっている可能性がさらに高くなった。特に大阪において MDR-/XDR-TB は市中感染により感染拡大している株が存在する。

罹患構造の変化に対応した結核対策の構築に関する研究

結核病床における合併症の診療に関するアンケート調査

研究分担者：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

研究要旨

結核の罹患構造の変化による合併症の増加により、現在の結核病床では対応できない合併症を持つ感染性結核患者も増加している。結核病床における種々の合併症の診療の現状について、それぞれ象徴的な合併症を選び、その診療の可否、診療できない場合の紹介先について結核病床を持つ97施設にアンケート調査を行った。それぞれ自施設で対応できる合併症は限られている場合が多く、対応できない場合の移送先には一般病床も含まれていた。特に腎透析、精神科疾患では受け入れ可能病床が不足している。必要とされる結核病床数は全体としては減少しているが、合併症に対応できる病床は地域により不足しており、今後整備が必要である。

A. 研究目的

結核の減少と罹患構造の変化に伴い、多彩で重篤な合併症を持った患者が増加している。一方、医療の進歩に伴い、多くの疾患の治療に求められる技術水準は高くなり、器機や設備も特殊なものを必要とすることも多くなっている。その結果、従来の結核病床では対応できない疾患も多い状態になっているが、合併症に対応できるモデル病床は必ずしも充足していないと考えられる。結核病床における合併症診療の現状を知り、今後の結核病床整備のあり方を検討する参考とすることを目的として調査を行った。

B. 研究方法

結核病床を有する医療機関を対象とした、郵送によるアンケート調査。国立病院機構病院(NHO)48、国立センター1、大学病院2、自治体

立の病院(公立)14、その他共済組合等の団体の病院(その他)17、私立医療法人等(私)15、計97施設に発送。

広汎な合併症に対する対応の可能性を知るため、各施設で稼動している診療科を訊いた。また、結核に合併する可能性が高い合併症として、腎透析、外科的イレウス、脊椎カリエスを、緊急に特別な対応を必要とする合併症として腎透析、肝不全、急性心筋梗塞、耳鼻科疾患(止血困難な鼻出血)、眼科疾患(緊急症として緑内障発作)、精神科領域でアルコール依存の離脱症候群を挙げた。また、通常の病棟での医療・看護が困難な徘徊が著しい認知症も加え、これらの合併症に対応可能であるか否かを訊いた。回答は、対応実績有、実績は無いが対応可能、不十分であるが何とか対応している、自施設では対応不能で他の施設に紹介している、もしくは対応不可であり経験もない、から選択

するものとした。それぞれの合併症の選択の理由は、以下のとおりである。

- ① 腎透析：透析中には結核の発症率が高くなる。特別な機器、配管等と人員を必要とする。
- ② 肝不全：肝硬変・肝癌の合併のほか、抗結核薬による薬剤性肝炎への対応が必要になることがある。
- ③ 急性心筋梗塞：通常は CCU で緊急時の対応に備える。
- ④ 外科的イレウス：感染性患者を手術できる手術室等の対応が必要。
- ⑤ 整形外科的治療を必要とするカリエス：結核の脊椎病変により麻痺をきたす場合には緊急性があり感染性低下まで待てない可能性がある。経験がある整形外科医が必要。
- ⑥ 耳鼻科：耳鼻科的緊急症として止血困難な鼻出血を挙げた。リファンピシンの副作用として血小板減少をきたし、止血困難な鼻出血を起こすことも想定できる。SM 等アミノ配糖体系薬剤使用時の副作用への対応も含む
- ⑦ 眼科：眼科的緊急症として緑内障発作等を挙げたが、エタンブールによる視神経障害の早期発見にも眼科診療が望まれる。
- ⑧ 出産：出産が迫って結核と診断された場合には、周囲への感染性への対応を厳しく考えなければならず入院の場合は非常に限られる。
- ⑨ アルコール依存症：例として入院により離脱症候群をきたし興奮が激しい状態を挙げた。精神科の専門医と保護できる病室が必要である。
- ⑩ 徘徊が著しい認知症：結核患者における高齢者の比率は高く、認知症患者も多い。閉鎖病棟でない場合、濃厚な見守り・看護体制がないと病棟外に出てゆき本人の危険と共に周囲への感染の危険がある。

倫理面への配慮

本調査は患者個人に関わるのものではなく、患者個人の情報も含まないので、不要である。

C. 研究結果

78 施設から回答があった。うち 5 施設は結核病床を廃止または休床としたと回答した。これら 5 施設は除外し、73 施設について解析した。(表 1)

1. 各施設で機能している診療科の状況(図 1-1、図 1-2)

一般外科、小児科、精神科、整形外科、脳神経外科、耳鼻科、眼科、皮膚科、泌尿器科、婦人科、産科、歯科の診療体制について、①常勤、②定期的または必要ときに診療する体制がある、③診療できる状態にないのいずれかを訊いた。大学病院と国立センターは全科が①であった。これらを除く 71 施設のうちほぼ全科について①常勤医がいる施設 6、②非常勤を含め診療可能な体制がある施設は 9 であった。科別では産科が最も少なく 14 施設であった。③診療できる状態にない施設数は、産科 56 施設、婦人科 51 施設、脳神経外科 50 施設、泌尿器科 41 施設、精神科 36 施設、眼科 36 施設、耳鼻科 33 施設、小児科 24 施設、歯科 22 施設、皮膚科 22 施設、整形外科 18 施設、外科 11 施設であった。国立病院機構病院では、全般に「③診療できる状態にない」の比率が高く、特に産科、婦人科、眼科では、その他の病院の半分以下であった。

2. 合併症の診療実績(図 2、図 3-1、図 3-2)

①腎透析から⑩徘徊認知症まで、各状況への対応を、診療実績あり(実績)、診療体制はあるがまだそのような患者の経験がない(可能)、不十分ではあるが何とか対応している(対応)、他院に紹介する(他院)、受け入れを断る(不可)に分け、NHO と公立およびその他病院の 2 群に分けて対応状況を示した(図 3)。

実績ありまたは可能である施設が少ないのは依存症(5施設)、徘徊(11)、出産(12)であった。透析は19施設が行っており、可能または緊急時には例外的に何とか対応したこともあるという施設も含めれば26施設であった。対応可能であるが実際の診療がない施設が比較的多いのは眼科緊急症、カリエスは合併症としての頻度は比較的低いものと考えられた。「不十分であるが何とか対応している」割合が高かったのは徘徊が激しい認知症(30施設)、肝不全(21)、薬物依存症(16)であった。イレウス、カリエスはそれぞれ47施設、36施設で対応可能であった。対応不能が多いのは出産(58施設)、依存症(52)、腎透析(45)が主なものであった。

NHO とその他の施設を比較すると出産、眼科疾患、腎透析に対してはNHO で可能な施設が明らかに少ないが、「何とか対応」まで含めると他の疾患では差がない。

3. 自施設で対応できない場合の紹介先(表2)(表3)

紹介先は、全体では他の結核病床を持つ施設が最も多いが、依存症と徘徊はモデル病床に移送されることが多く、腎透析、急性心筋梗塞、耳鼻科・眼科緊急症、出産は一般病院も紹介入院となっていた。紹介先は他府県になることがある30施設、移送に1時間以上かかることがある21施設であり、対象合併症として多いのは腎透析、徘徊、依存症であった。

4. 自由意見(別記)

多くの意見が寄せられたが、以下の要点にまとめられる。

- 1) 結核病床廃止、休床に関連し、紹介先の確保困難、担当医の不在が挙げられていた。
- 2) 病床維持に関して、維持のための制度上の障壁がいくつも挙げられ、今後の維持が困難であること。
- 3) 多剤耐性結核診療の集約化
- 4) 合併症、特に精神科疾患合併時の受け入れ

先確保困難の訴え

- 5) 合併症のためのみならず、「結核」であるため感染性消失後も一般病床や施設への受け入れに抵抗があること

D. 考察

今回の調査対象は結核病床全数ではなく、国立病院機構の結核病床を持つ病院および、結核療法研究協議会参加施設に加え、各地域から結核病床数が多い施設を中心にランダムに選択し、全体的な傾向を知ることを当面の目的とした。

1. 合併症への対応の現状

結核の合併症として頻度が高く代表的であるのは、糖尿病、糖尿病に関連した腎不全、HIV感染者、関節リウマチ等の免疫疾患、悪性腫瘍等である。このうち、透析が必要な腎不全には特殊な器機と人員を必要とする。また、腸結核によるイレウス、脊髄に障害がおよぶ脊椎結核などでは緊急に外科治療が必要になることもある。急性心筋梗塞や、上記のような結核が原因である者も含め全身管理が必要な外科手術後等、CCU または ICU で診療を行うことが求められる状況も合併する可能性がある。

特殊な機器や経験あるスタッフを必要とする状況として腎透析が挙げられる。透析中には結核の発症率が高くなり、また透析患者の背景として糖尿病が最も多いが、糖尿病では結核発症率が高く、結核と透析は合併しやすい疾患である。一方、通常透析施設では、隔離可能な個室等が設置されていることは少なく、透析関係者からも結核合併患者は問題視されている。全国で、結核病床で透析可能な施設は約30%あるが、自由意見から、また遠方への移送が必要であった経験が多いことから、感染性結核患者の入院透析治療が可能な施設は偏在しており、全体としては不足があると推定できる。

肝不全も血液浄化等同様の対応を必要とす

ることがある。頻度は低いが、抗結核薬による薬剤性肝炎でも救命のため必要となることもある。3割の施設が対応可能、3割が何とか対応していると答えているが、その多くは国立病院機構病院以外の施設である。

急性心筋梗塞は、糖尿病での合併率も高く、感染性肺結核に合併することもある。多くは血管造影、必要に応血管拡張術等も必要とするが、感染性結核合併の場合にはCCUへの滞在はできない。約40%の施設が対応可能と答えているが、結核病床の看護体制は薄く、緊急事態に対応できない。循環器科がありICUまたはCCUの中に感染症対応病床があることが必要である。

外科的イレウスは高齢者、腹部手術歴がある結核患者も増加しており緊急手術も必要になることがある。腸結核も可能性がある。一般外科は多くの施設で稼働しており、感染防止のため術後の管理は結核病棟で行われることが多いと推測されるが、5割が対応可能と答えた。

整形外科の治療を必要とするカリエスは、感染性の肺病変がなければ結核病棟でなくても対応可能である。また、6割の施設が対応可能と回答しており、比較的緊急性も低いことから概ね問題なく治療が行われているものと考えられた。

耳鼻科の緊急症、眼科の緊急症に対応可能と答えたのは3割弱に留まる。特に国立病院機構病院では耳鼻科、眼科常勤医いる施設は約1割であり、緊急時に他施設等に協力も求めて対応している。

出産が迫って結核と診断されることは比較的稀である。しかし、外国人の増加は注意を要する。産科常勤医がいる施設は少なく、特に国立病院機構病院では4施設のみであった。

アルコール依存症は結核発症の背景因子としても少なくない。離脱症候群は大半の施設では診療不能として、精神科専門施設に移送して

いるのが現状であるが、受け入れ可能施設が少なく遠方に移送を必要とすることが多い。精神科病床での結核診療ができる施設の配置を全国レベルで考え、それぞれの地域で前もって入院可能な病床を確保しておくことが望まれる。

徘徊が著しい認知症は、高齢者の増加と共にどのような疾患でも合併し、対応に苦慮するところであろう。過半数の施設で診療していたが、その大半が「何とか診療している」が非常に困難を感じている。特に結核患者で問題であるのは、感染防止のための適切な行動がとれないことである。状況により精神科病床での診療が適当と考えられるが、遠方への移送が必要となる場合が多くアルコール依存症と同様である。

以上の合併症について自施設で対応できない場合の紹介先は、他の結核病棟が最多であるが、その他の場合には精神科領域を除き一般病床がモデル病床を上回っていた。今回の調査では不明であるが、これには感染症病床も含むと考えられる。現在、結核病棟として認められた病床のみでは、結核の合併症の治療には対応できていないことは明らかである。

2. 合併症への対応の現状から見た結核病棟

1) 合併症への対応を優先した結核病棟の整備

結核の合併症は多彩であり、またそれぞれ一定以上の水準の医療を求められる。現在、必要に応じて、それぞれの合併症の治療が可能である施設に入院、または紹介移送しているのが現状であった。多くの合併症の診療に関しては、現在まで多くの結核患者を治療してきた国立病院機構病院とその他の病院の差が明らかであり、専門的な対応を必要とする合併症をもつ感染性結核患者の多くを、国立病院機構以外の結核病棟、またはモデル病床で診療しているものと考えられる。合併症への対応を優先すれば既に総合病院の機能を持ち、多くの合併症に対応可能な施設での結核病床の維持、モデル病床の拡大が必要である。

また、専門性や機器の整備、人員確保の問題を考えれば、腎透析は透析施設における感染症対応病床、急性循環器疾患や外科手術後の患者は ICU における感染症対応病床を整備し、結核にも対応可能とすることが良い選択肢であると考えられる。

精神科医療を必要とする患者、特に行動制限が必要な患者は別の問題である。低蔓延となった欧米での入院患者の一部は薬物中毒、精神疾患を持っており、結核と精神疾患を同時に診療する体制を整えた施設が整備されている。日本においても、現在ある施設を中心に全国レベルでの配置・整備を検討する必要がある。

2) 合併症への特殊な対応を必要としない結核患者への対応

このような患者に必要な病床は減少している。しかし、高齢者は依然として多く、入院も長期化しがちである。一方、若年者における外国人の増加、また薬剤耐性結核のため長期入院が必要である患者も存在する。このような患者は、落ち着いた療養環境が必要であり、現在の結核病床を縮小しつつも、それぞれの地域で維持してゆく必要がある。

3) 病床整備に関するその他の問題点

自由意見で多く寄せられたのが、結核病床の不採算性の問題であった。特に、心疾患から糖尿病、腎不全等に加え、介護度が高い高齢者、徘徊認知症、長期入院の慢性排菌者、外国人などきわめて多彩な背景を持った患者に対応するには多くの有能なスタッフを必要とする。また、透析が実施可能としても、患者一人に対して看護師一人が長時間必要であるなど極めて効率が低く、相対的に費用が膨大となることが多い。今後の病床の維持・整備に際して検討を避けることができない問題点である。

また、それぞれの地域において合併症への対応可能性に差があることが伺えた。今回は全数調査ではなく、またこのような調査では地域の

現状を的確につかむことは出来ない。各都道府県レベル、およびより広域での現状の把握が必要である。

E. 結論

1) 合併症に対応できる結核病床は限られており、特に産科、透析、精神科診療が出来る施設が不足している地域が多い。また、医療の高度化に伴い肝不全、急性心筋梗塞などの合併症の一部は結核病床では十分な対応が出来ないと考えられる。これには、感染症病室の条件の他に専門医、特殊な設備、医療を維持できる診療報酬も必要である。

2) 透析が必要な患者、精神疾患合併者を中心に既に県境を越えて、また一時間以上かけての移送が必要な状況にある。また、受け入れ先には通常は感染性結核患者の入院ができない一般病床も多く含まれており、合併症の対応に必要な最小限の期間は個室対応で患者の治療を行っていると考えられる。さらに、移送できる範囲に合併症へも対応できる適切な受け入れ先がない場合には「不十分ではあるが対応している」状況がある。

3) 結核医療の不採算性は既に指摘されているが、合併症を持つ患者の場合にはさらに不採算性は膨張し施設の負担になっていること、合併症を持つ結核患者の医療のみならず結核診療自体の維持が困難であることが、自由意見からも窺えた。

提言

1) 高度の医療、特殊な設備を必要とする合併症に対応するためには、透析施設、ICU,CCU等に2種感染症に対応できる病床を分散して設置することが望まれる。

2) 問題行動を伴う精神科疾患を含め種々の合併症に対応できる病床は、各地域、自治体で

検討することでは十分に用意できない。より広域の協力体制構の下での整備が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表：「結核」に投稿予定
2. 学会発表：第 85 回結核病学会にて発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

別記 自由意見

1) 全般的な意見

(1) 病床の維持に関連した意見

- ・ 担当医不在のため、現在結核の方は入院していません。(NHO 宮城病院)
- ・ 20年6月末で結核病床をなくし、今後は国のモデル事業を利用するつもりです。現在はNHOの病院で診て貰うことになっていますがNHOもベッドを減らされいつのまにか20床となり、満床で入院させてもらえない状況です。困っております。(岩手県立中央病院)
- ・ 平成20年3月31日をもって結核病床は廃止になりました。(医療法人 河崎病院)
- ・ 現在建物取り壊し再建中で入院なし(美合病院、現在はあけぼのクリニック)(今後についての記載はなし)
- ・ 現在休床中(20床)(社会保険中京病院)
- ・ 結核単科病院以外の急性期病院で、結核治療を行っている病院は結核看護体制も一元化している施設が多いので、結核病床在院日数19日以内維持には不利な要件があります。結核患者の在院日数計算は別途に行うようにしなければ、政策医療として貢献している多くの急性期病院の結核病床は閉鎖さざるを得ないことになる危険があります。
- ・ 腎透析に関しては医師の応援は得られるが、結核病棟の看護基準では負担が重い。看護基準を上げたいが、在院日数の基準で不可。(在院日数の基準変更など法令改正を希望) 高齢者・重症者が多く看護負担が課題である。看護基準アップを可とし、看護助手も増員できるよう看護補助基準アップが必要。
- ・ 最近では高齢、認知症、寝たきり、要介護の患者が70%以上ある。その上に多くの合併症、癌、糖尿病、心・腎・肝障害が認めら

れる。合併症の治療のみならば一般病棟で対応され入院点数も高いが、結核が冠すると合併症と結核の上乗せ治療を要するにもかかわらず、入院点数は低く採算が取れない。赤字である。従って、機器の確保、人員の配置も非常に困難である。不採算医療のトップであり結核病棟閉鎖も考えられる。

- ・ 補助金が無いので陰圧室はない。将来的には結核病棟を閉鎖せざるを得ない時、一般病棟の一部に陰圧病室を作りたい。
- ・ 多剤耐性結核患者の集約化をお願いしたい。結核専門病院もしくは、ある地域を一つにまとめて1施設に収容する方法などが考えられます。例えば九州では大牟田病院等への集約です。これらの討議は県をまたぐことにもなりますので、県単位の行政での会合は持ちにくい状況にあります。大所高所からの結核医療の改善をお願いしたいと思います

(2) 合併症等への対応について

- ・ 精神疾患合併の結核症に対し、入院継続が困難であり国立病院機構退院A基準で退院(保健所とは見解の相違あったようですが...)。精神科病床を有する他院での外来加療を行っていただきました。紹介先の確保は非常に困難です。
- ・ 鹿児島の場合、透析、カリエス等合併結核患者は大学病院、県立病院で対応可能。精神疾患合併の場合、大学および私立病院が対応可能です
- ・ 対応できない合併症があるとき、結核モデル病床もあるが、現実的には受け入れてもらえる可能性はほぼない。
- ・ 認知症で問題行動があるとき、受け入れ期間がなく困っている。精神科病院からの往診で対応している
- ・ 結核性膿瘍、骨結核、頸部リンパ節結核、

膿胸等々の外科的処置ができる医師が少なくなってきた。若い外科、整形外科医に肺外結核についての経験が無く対応ができない。

- ・ 熊本県では小児を受け入れ可能な施設がなく、困ったことがあります。
- ・ 結核診断と同時に急性心筋梗塞を発症した患者に、結核病棟では十分な対応ができず死亡した経験がある。ICUまたは循環器病棟であれば救命できた可能性がある。

(3) 転院先の確保困難について

- ・ 癌や関節リウマチ治療中の結核発症が増加している。治療を行い排菌停止後、癌の治療継続のため他施設へ紹介するが拒否する施設あり。
- ・ 周囲の病院が結核病床数を減らしている方向があり紹介先を見つけるのが困難になってきている。また、医師同士の連絡の段階では受け入れ可能と思われても、スタッフなど周囲の声（偏見？）で断られるケースもある。

2) 透析関連

(1) 実施施設からの意見

- ・ 基本的には病棟スタッフ、臨床工学士、主治医（グループ）で対応するが、ICUからの応援が可能であった。
- ・ 透析は落ち着いている例のみ。透析導入できる力はないので、兵庫県から滋賀県まで依頼。
- ・ 原則他院を紹介するが、緊急に必要な場合数日間なら業者に来てもらって透析する場合があります。
- ・ 専門医はいるが、病棟が高いところにあり水圧が足りず、1室（2床）しか透析できない。また臨床工学士等スタッフが足りず、院内の発症はどうか対応してもらえませんが、院外からはほとんど受け入れられない

状態。

- ・ 結核患者の透析は一般透析患者の終了後、透析室で行っている。しばしば準夜帯となる。
- ・ 専門のスタッフが行ってくれるが、個室透析になるので人員が多く必要です。
- ・ 透析室に感染患者用の個室あり
- ・ 結核病棟陰圧区画内に透析室1床を設けており、隣県からも受け入れている。必要性は高いが、対象患者がない期間もある。器機の利用率、看護師が一对一で長時間拘束される等から、採算性はきわめて低い。

(2) 実施していない施設からの意見、今後の見込みなど

- ・ 腎透析の必要な肺結核患者（特に排菌陽性）を治療できる施設が奈良県には無く、隣接の滋賀県、兵庫県等に無理を言っている状況です。行政側に何度も話はしていますが動きは非常に遅いように思われます。当院も他の病院と同様、慢性の医師不足状態であり、マンパワー的にとても透析まで手が回らない状態です。機器の確保、コストの問題もあるでしょうが、それ以前の状況です。
- ・ 定期的に透析が必要な患者は最初から受け入れない。経過中腎不全が増悪した場合は泌尿器科医の応援をうけ腹膜透析を行うことがある
- ・ 癌性腹膜炎の患者に腹水採取、再還流を数回行った。このときは機械はレンタルし、外科医が対応した。
- ・ 同一市内に透析ができる総合病院がある。しかし、結核病棟はないので、透析日に当院より通院していただいて対処したことがある。結核病床をもち透析が可能な医療機関は県内に私立の1機関あるのみ。
- ・ 同一市内に、腎透析可能な結核病床2床ある。

- ・ 透析可能な結核病床が大阪府には2床しかない。
- ・ 腎不全に対応できる施設は他にあるが満床のことあり、苦勞した事あり。
- ・ 腎透析、血漿交換等については臨床工学士（常勤1名）がいるので機器の確保はできるかもしれませんが、実績がないので医師、看護師の対応が困難と思われます。
- ・ 専門科の医師がない（泌尿器科は非常勤）ので院内では透析に対応できない。
- ・ 透析が必要なときは結核病棟スタッフで対応することになろうが、安全性がある透析が可能かどうか疑わしい。
- ・ 経験が無いので、今のところ不明、臨床工学士の指示で結核病棟スタッフで対応することになると考える。
- ・ 排菌が無くなり、一般病院に転医できるまで腹膜還流で管理する予定。

表1-1 アンケート調査回答施設

	発送数	回答数	病床閉鎖等 患者入院なし	解析対象
国立病院機構	48	40	1	39
公立病院	14	12	1	11
その他団体	17	14	1	13
私立	15	8	2	6
国立センター	1	1	0	1
大学病院	2	1	0	1
計	97	76	5	71

表1-2 回答施設の病床数と利用率

	分析対象 施設数	分析対象 病床数	1日平均 在院患者数	利用率 %
全体	72	2941*	1948	66.2
国立病院機構病院	40	1717	1127	65.6
私立病院	6	359	297	82.7
公立病院	11	435	292	66.0
共済組合等病院	12	378	191	50.6
国立センター・大学	2	62	43	69.4

*1日在院患者数について解答がなかった2施設を除く

図 1 - 1 結核病床を持つ施設の診療科稼動状況

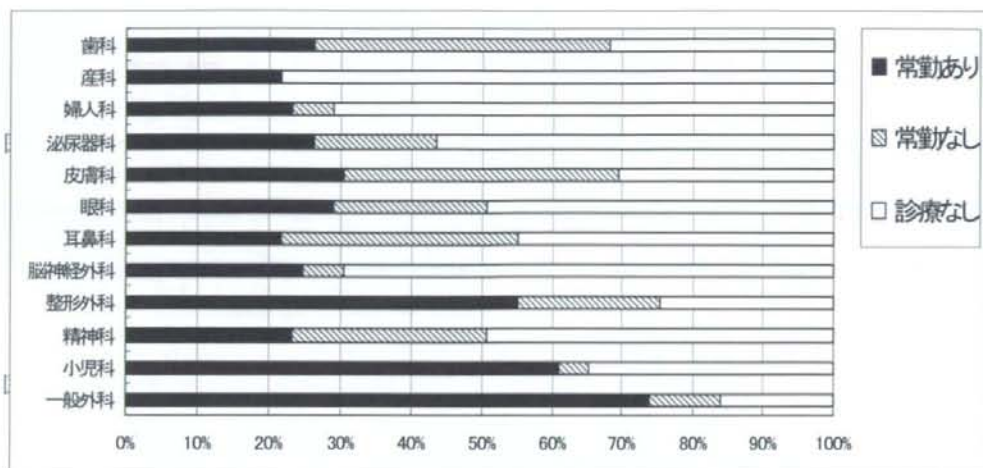


図 1 - 2 設立による稼動診療科の差

