

更なる検討が望まれる。

4. 結核菌送付について、呼吸器疾患研究ネットワークグループにアンケート調査を行った。33 施設中 28 施設より回答があった。薬剤感受性結核菌を他の国立病院機構施設に送付（共同研究として）は 93% 可の答えを得た。自分の施設で薬剤感受性検査実施 86%。将来自分の施設で行う 85%、検査会社に委託 15% を得た。以上の調査より薬剤感受性結核菌の移送に協力的で、感受性検査は自施設で今後行う施設が多いことが判明した。

## G. 研究発表

### (1) 論文発表

1. Masaji Okada, Yoko Kita, Noriko Kanamaru, Satomi Hashimoto, Yasuko Nishida, Hitoshi Nakatani, Kyoko Takao, Chie Kishigami, Shiho Nishimatsu, Yoshikazu Inoue, Toshihiro Nakajima, Tetsuji Nagasawa, Yasuhumi Kaneda, Shigeto Yoshida, Makoto Matsumoto, Paul Saunderson, Esterlina V.Tan, E.C.Dela Cruz, David McMurray, Mitsunori Sakatani. A Novel Therapeutic and Prophylactic Vaccine (HVJ-Envelope/Hsp65 DNA+IL-12 DNA) against Tuberculosis Using The Cynomolgus Monkey Model  
Procedia in Vaccinology Vol.2. 2010 (in press)
2. Masaji Okada, Yoko Kita.(Special Focus on Tuberculosis Prevention and Immunotherapy) Tuberculosis Vaccine Development :The development of novel (preclinical) DNA vaccine. Human Vaccines (in press)
3. Shojima J, Tanaka G, Keicho N, Tamiya G, Ando S, Oka A, Inoue Y, Suzuki K, Sakatani M, Okada M, Kobayashi N, Toyota E, Kudo K, Kajiki A, Nagai H, Kurashima A, Oketani N, Hayakawa H, Takemura T, Nakata K, Ito H, Morita T, Matsushita I, Hijikata M, Sakurada S, Sasazuki T, Inoko H. Identification of MICA as a susceptibility gene for pulmonary Mycobacterium avium complex infection. J Infect Dis. 2009 Jun 1;199(11):1707-15.
4. Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Inoue Y, Matsumoto M, McMurray DN, Dela Cruz EC, Tan EV, Abalos RM, Burgos JA, Saunderson P, Sakatani M.  
Novel prophylactic and therapeutic vaccine against tuberculosis. Vaccine. 2009 May 26;27(25-26):3267-70.
5. Masaji Okada, Yoko Kita, Noriko Kanamaru, Satomi Hashimoto, Yasuko Nishida, Hitoshi Nakatani, Kyoko Takao, Chie Kishigami, Shiho Nishimatsu, Yoshikazu Inoue, Toshihiro Nakajima, Tetsuji Nagasawa, Yasuhumi Kaneda, Shigeto Yoshida, Makoto Matsumoto, Paul Saunderson, Esterlina V.Tan, E.C.Dela Cruz, David McMurray, Mitsunori Sakatani  
A novel therapeutic and prophylactic vaccine against tuberculosis. 44th Tuberculosis and Leprosy Research Conference. 2009. 154-158.
6. Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Iwamoto T, Tomita M, Okada M, Sakatani M.: Evaluation of the Inno-Lipa Mycobacteria v2 for Mycobacterial identification, Kekkaku. 2009. 84:15-21.
7. 岡田全司  
わが国の結核対策の現状と課題 結核予防ワクチンの開発状況とその応用の可能性. 日本公衆衛生雑誌 56 巻 4 号 (2009.04) Page266-270
8. 岡田全司、喜多洋子：キラーT細胞、granulysin 結核免疫とワクチン（HSP65 + IL-12 DNA ワクチン等）開発。結核（出版中）
9. 岡田全司：結核免疫（序論）。結核（出版中）

### (2) 学会発表

1. Masaji Okada, Yoko Kita, Noriko Kanamaru, Satomi Hashimoto, Yasuko Nishida, Hitoshi Nakatani, Kyoko Takao, Chie Kishigami, Shiho Nishimatsu, Yoshikazu Inoue, Toshihiro Nakajima, Tetsuji Nagasawa, Yasuhumi Kaneda, Shigeto Yoshida, Makoto Matsumoto, Paul Saunderson, Esterlina V.Tan, E.C.Dela Cruz, David McMurray, Mitsunori Sakatani. A Novel Therapeutic and Prophylactic Vaccine (HVJ-Envelope/Hsp65 DNA+ IL-12 DNA) against Tuberculosis Using The Cynomolgus Monkey Model. 3rd World Vaccine Meeting Oct.4-7 Singapole
2. M Okada, Y Kita, N Kanamaru, S Hashimoto, Y Nishida, H Nakatani, K Takao, C Kishigami, S Nishimatsu, Y Sekine, T Nakajima, Y Kaneda, P Saunderson, E V.Tan, D McMurray, M Sakatani. A novel therapeutic vaccine (HVJ-Envelope/HSP65 DNA+IL-12 DNA) against Tuberculosis using the Cynomolgus monkey model. 49th ICCAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy). Sep 12~15 San Francisco

3. Masaji Okada, Yoko Kita, Noriko Kanamaru, Satomi Hashimoto, Yasuko Nishida, Hitoshi Nakatani, Kyoko Takao, Chie Kishigami, Shiho Nishimatsu, Yuki Sekine, Toshihiro Nakajima. Activation of CD8 positive cytotoxic T-cells by a novel vaccine (HSP65 DNA+ IL-12 DNA) against tuberculosis in vivo. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会 2009 年 12 月 4 日(金)
4. Masaji Okada, Yoko Kita, Toshihiro Nakajima, Noriko Kanamaru, Satomi Hashimoto, Tetsuji Nagasawa, Yasufumi Kaneda, Shigeto Yoshida, Yasuko Nishida, Hitoshi Nakatani, Kyoko Takao, Chie Kishigami, Shiho Nishimatsu, Makoto Matsumoto, E.V. Tan, Paul Saunderson, Mitsunori Sakatani. Novel therapeutic and prophylactic vaccine (HVJ-Envelope /Hsp65DNA+IL-12DNA) against tuberculosis using cynomolgus monkey. 第 15 回遺伝子治療学会 2009.7.9 大阪
5. 岡田全司、喜多洋子、金丸典子、井上義一、坂谷光則. 新しい結核治療ワクチン (HVJ-エンベロープ /Hsp65+IL-12 DNA) の開発. 第 84 回結核病学会総会 2009 年 7 月 2, 3 日 北海道. 結核(2009.05)84 巻 5 号 Page403
6. 喜多洋子・金丸典子・井上義一・坂谷光則・岡田全司. ヒト結核感染モデルに最も近いカニクイザルを用いた結核に対する新しい治療ワクチン開発 : HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチン. 第 84 回結核病学会総会 2009 年 7 月 2, 3 日 北海道. 結核(2009.05)84 巻 5 号 Page403
7. 吉田志緒美、鈴木克洋、露口一成、岡田全司、富田元久、和田崇之、岩本朋忠、坂谷光則. リファンピシンとリファブチンの抗抗酸菌活性ならびに rpoB 遺伝子変異の関係. 第 84 回結核病学会総会 2009 年 7 月 2, 3 日 北海道
8. 喜多洋子、金丸典子、橋元里実、西田泰子、仲谷均、高尾京子、岸上知恵、西松志保、井上義一、坂谷光則、岡田全司. 新しい結核治療ワクチン (HVJ-エンベロープ/Hsp65+IL-12 DNA) の開発 (カニクイザル感染系を用いて). 第 79 回実験結核研究会総会 2009 年 7 月 1 日 北海道
9. 岡田全司、喜多洋子、金丸典子、橋元里実、西田泰子、仲谷均、高尾京子、岸上知恵、井上義一、吉田栄人、中島俊洋、金田安史、坂谷光則. 結核に対する新しい治療ワクチン (Hsp65+IL-12 DNA) の開発. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会 2009 年 6 月 12 日-14 日 東京. 日本呼吸器学会雑誌 (2009.05)47 巻増刊 Page291
10. 喜多洋子、金丸典子、橋元里実、西田泰子、仲谷均、高尾京子、岸上知恵、吉田栄人、中島俊洋、坂谷光則、金田安史、E. V. Tan, D.L.C. Paul Saunderson, , 岡田全司  
ヒト結核感染モデルに最も近いカニクイザルを用いた新しい結核治療ワクチン開発 : HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチン  
第 49 回日本呼吸器学会学術講演会 2009 年 6 月 12 日-14 日 東京  
日本呼吸器学会雑誌(1343-3490)47 巻増刊(2009.05) Page291
11. 岡田全司、喜多洋子、金丸典子、橋元里実、西田泰子、仲谷均、高尾京子、岸上知恵、西松志保、井上義一、吉田栄人、中島俊洋、金田安史、坂谷光則. 超薬剤耐性結核に対する新しい結核治療ワクチン (HVJ-エンベロープ/ HSP65DNA+IL-12DNA ワクチン) 開発. 第 63 回国立病院総合医学会 2009 年 10 月 23 日~24 日 仙台
12. 喜多洋子、金丸典子、橋元里実、西田泰子、仲谷均、高尾京子、岸上知恵、西松志保、井上義一、吉田栄人、中島俊洋、坂谷光則、金田安史、E.V.Tan, E.L.C.DelaCruz 5)、Paul Saunderson、岡田全司. ヒト結核感染に最も近いカニクイザルを用いた、新しい結核治療ワクチン (HSP65 DNA + IL-12 DNA) 開発研究. 第 63 回国立病院総合医学会 2009 年 10 月 23 日~24 日 仙台
13. Masaji Okada, Yoko Kita, Noriko Kanamaru, Satomi Hashimoto, Tatsuji Nomura. Induction of CTL and anti-tumor effect by recombinant granulysin and granulysin DNA  
第 68 回日本癌学会学術総会 2009 年 10 月 1 日~10 月 3 日 横浜
14. Masaji Okada, Yoko Kita, Noriko Kanamaru, Satomi Hashimoto, Yasuko Nishida, Hitoshi Nakatani, Kyoko Takao, Chie Kishigami, Shiho Nishimatsu, Yoshikazu Inoue, Toshihiro Nakajima, Tetsuji Nagasawa, Yasuhumi Kaneda, Shigeto Yoshida, Makoto Matsumoto, Paul Saunderson, Esterlina V.Tan, E.C.Dela Cruz, David McMurray, Mitsunori Sakatani. A novel therapeutic and prophylactic vaccine (HVJ-Envelope/HSP65 DNA+IL-12 DNA) against Tuberculosis using the Cynomolgus monkey model. 第 44 回日米合同会議 2009 年 7 月 29, 30 日 福岡

## 「四国地方における薬剤感受性結核」

研究協力者

西村 一孝 NHO 愛媛病院 院長

阿部 聖裕 NHO 愛媛病院 統括診療部長兼呼吸器科医長

研究要旨：①当院における高齢者結核の現状：65歳以上の高齢者は全入院患者の73.6%で75歳以上の後期高齢者は54%であった。80%以上で、認知症、心疾患、呼吸器疾患、脳血管障害、悪性疾患、胃切除後などの合併を有していた。高齢者は排菌陽性例が多く、70%以上で陽性であった。画像所見では空洞を認めるものは20%程度で非典型例が多かった。死亡は約14%で非結核死の割合も多かった。平均在院日数は60日で64歳以下の46日に比べて延長していた。入院中に発生した合併症は誤嚥性肺炎を含む肺炎や転倒骨折、脳梗塞、心不全、副作用、廃用症候群などが認められた。これら的高齢者の現状や問題点は今後も拡大することが予想され、病棟の管理をふくめ注意が必要である。

②死亡退院した肺結核症例の臨床的検討：2005年1月から2009年8月に当院で入院した肺結核症例のうち死亡退院した41例について検討した。合併症を有し、全身状態の悪い高齢者が多く、非結核死が半数以上を占めた。入院から死亡までの日数は1か月以内が最も多かったが3ヶ月以上で死亡する割合も高かった。高齢者結核の早期発見とともに、合併症の病状コントロールを含めた入院後の病床管理が重要であると思われた。

③四国の結核病床を有する国立病院機構施設の現状・問題点：四国4施設での多剤耐性結核患者数は2例と少数であった。合計平均患者数、平均在院に数はそれぞれ減少した。入院期間短縮を阻む問題点では高齢者で、排菌量、病型、家族や転院先の施設・医療機関の受け入れなどがある。

### A. 研究目的

結核医療の問題点は、高齢化、多剤耐性結核の予防・治療、副作用の問題、入院期間の長期化などが挙げられる。当院での現状や四国の結核病床を有する国立病院機構施設の現状・問題点を明らかにすることは、日本全体の結核医療の問題点を考える一助になると思われる。この研究では①高齢者結核の現状および問題、②当院で死亡退院となった肺結核症例の現状と問題点、③四国の結核病床を有する国立病院機構施設の現状・問題点を検討する。

### B. 研究方法

①当平成16年1月から20年12月の5年間に当院に入院した結核患者で多剤耐性結核症例を除く初回治療例の276例を対象とする。②2005年1月から2009年8月に当院で入院加療した肺結核症例のうち死亡退院した41例を対象とし、患者背景、死因、合併症などについてretrospectiveに検討した。③呼吸器ネットワークを利用して、高知・東徳島病院・高松東病院・愛媛病院の施設の現状、問題点を検討した。

### C. 研究結果

①5年間での65歳以上の高齢者は全入院患者の73.6%で75歳以上の後期高齢者は54%であった。基礎疾患ありが80%以上で、認知症、心疾患、呼吸器疾患、脳血管障害、悪性疾患、胃切除後などの合併が多かった。高齢者は排菌陽性例が多く、70%以上であった。画像所見では空洞を認めるものは20%程度であった。入院中の死亡は約14%で非結核死の割合も多かった。結核死は入院から比較的早期に多かったが非結核死は入院日数が多い例にも認められた。平均在院日数は60日で64歳以下の日に比べて延

長していた。入院中に発生した合併症は誤嚥性肺炎を含む肺炎や転倒骨折、脳梗塞、心不全、副作用、廃用症候群などが認められた。②患者は男性 28 例、女性 13 例、入院時年齢は平均 79.8±10.2 歳。年齢による内訳は 64 歳以下が 7.3%、65～74 歳が 14.6%、75～84 歳が 43.9%、85 歳以上が 34.1%であった。結核死が 19 人(46%)、非結核死が 22 人(54%)であった。非結核死では肺炎、心不全、腎不全、DIC、癌死の順に多く、高齢になるにつれ心不全、腎不全による死亡が増えた。入院時に何らかの合併症を有していた症例は 37 例(88%)で、心不全、糖尿病、肺炎、認知症、腎不全、脳血管障害、悪性疾患の順に多く、高齢になるほど入院時合併症が多かった。発見動機としては他疾患治療中発見 19 例(46%)、有症状受診 16 例(39%)、老人福祉施設入所中発見 3 例(7%)であった。入院時の全身状態は PS2 が 6 例、PS3 が 9 例、PS4 が 26 例であり、結核死例の 74%、非結核死例の 55%が PS4 であった。入院から死亡までの日数は 1 か月以内が 15 人と最も多く (37%)、1～2 か月以内 9 人、2～3 か月以内 9 人、3 か月以上が 8 人であった。③4 施設での平成 20 年 12 月現在、多剤耐性結核患者数は 2 例であった。4 施設の合計平均患者数は結核患者の減少、病床数の減少に伴い平成 15 年、17 年、19 年でそれぞれ 136、117、85 であった。また 4 施設の平均在院日数は平成 15 年、17 年、19 年でそれぞれ 78 日、67 日、59 日であり減少傾向を示した。しかしながら結核予防法が感染症法組み込まれて以降入院期間が延長してきている。入院期間短縮を阻む問題点では高齢者で、排菌量、病型、家族や転院先の施設・医療機関の受け入れなどがある。

#### D. 考察

結核医療の現状や問題点を日本全体で考えることは重要であるが、地域による患者背景や社会的要因の差が認められることより、地方行政単位での個別な分析も必要である。従ってネットワークを利用した地域での分析・検討は重要意味を持つてくるものと思われる。特に高齢者結核の問題は地方においてより顕著である。高齢化を反映して、死亡例に関しても非結核死症例が多く、入院時の基礎疾患や入院後の合併症の存在が治療完遂を妨げている。死亡症例に関しては、早期発見とともに合併症の病状コントロールを含めた入院後の病床管理が重要であると思われた。また新感染症後の患者対応や施設での在院日数の影響などの変化も新退院基準の検証も踏まえて検討する必要があると考える。日本全体および地域別の結核医療の現状を明らかにすることはより有効な行政の対応を可能にする可能性があると考えられる。

#### E. 結論

当院および四国 4 県では高齢者結核患者の比率が大都市に比べて高い。高齢者結核の特徴として、画像の非定型例、多くのトマツ陽性例、基礎疾患や合併症を有すること、入院期間が長く、死亡例が多いことが挙げられる。また退院に苦慮する例も多い。今後も地域社会や医療ネットワークを通じて情報や問題を共有し解決にあたることが大切である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

1. A 3-month Evaluation of Once Daily Inhaled Tiotropium for Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. ; Hironobu Hamada, Kimiko Tsuji, Seigo Miyoshi, Kazunori Irifune, Toshimitsu Suwaki, Yasushi Aibara, Akihiko Yamamoto, Takeru Hirayama, Masahiro Abe, Kazutaka Nishimura, Nobuo Ueda, Naohiko Hamaguchi, Ryoji Ito, Jitsuo Higaki. Therapeutic Research 30, 1483-1490, 2009
2. 高齢者肺炎に対する biapenem の有効性と安全性の検討 (愛媛呼吸器感染症研究会) 濱田泰伸、阿部聖裕、山本昭彦、片山均、平山猛、相原泰、久保克仁、中西徳彦、上田暢男、西村一孝、新薬と臨床、J. New Rem. & Clin. Vol.58 No. 11, p55-62, 2009

##### 2. 学会発表

1. 第 49 回日本呼吸器学会総会 (東京：平成 21 年 6 月 12—14 日)

- ①診断基準を満たさなかった非結核性抗酸菌検出例の検討 国立病院機構愛媛病院臨床研究部・呼吸器科：市木拓、渡邊彰、植田聖也、阿部聖裕、西村一孝
- ②当院で在宅酸素療法を行った患者の予後の検討 国立病院機構愛媛病院臨床研究部・呼吸器科：渡邊彰、植田聖也、市木拓、阿部聖裕、西村一孝
- ③COPD診療の現状と問題点—アンケート調査結果からの解析— 愛媛大学情報内科学<sup>1</sup>、愛媛COPDを考える会<sup>2</sup>、濱田泰伸<sup>1,2</sup>、相原泰<sup>2</sup>、阿部聖裕<sup>2</sup>、入船和典<sup>2</sup>、片山均<sup>2</sup>、塩出昌弘<sup>2</sup>、州脇俊充<sup>2</sup>、中西徳彦<sup>2</sup>、平山猛<sup>2</sup>、山本昭彦<sup>2</sup>、上田暢男<sup>2</sup>、西村一孝<sup>2</sup>
2. 第84回日本結核病学会総会（札幌：平成21年7月2・3日）
- ①抗酸菌検出症例における非結核性抗酸菌の絞める割合に関する検討 国立病院機構愛媛病院臨床研究部・呼吸器科：市木拓、渡邊彰、植田聖也、阿部聖裕、西村一孝
3. 日本アレルギー学会総会（秋田：平成21年10月29日—31日）
- ①気管支喘息に対するICSとLABAの併用からSFCへの切り替え効果について 市立宇和島病院<sup>1</sup>、愛媛喘息研究会、渡森一光、片山均、濱田泰伸、入船和典、州脇俊充、中西徳彦、阿部聖裕、城内謙治、山本昭彦
4. 第44回日本呼吸器学会地方会（島根：平成21年7月17・18日） 外科的治療を行った肺MAC症の1例 NHO 愛媛病院 呼吸器科・臨床研究部 阿部聖裕、藤原愛、渡邊彰、植田聖也、佐藤千賀、市木拓、西村一孝、回生病院外科 中村憲二
5. 第3回日本結核病学会中国四国支部研究会（岡山：平成21年9月19日） シンポジウム「感染症法に変わって結核は遠くになっていないか」  
座長：有田健一（広島赤十字・原爆病院呼吸器科）  
演者：原田智也（松江赤十字病院呼吸器科）、石丸敏之（下関市立中央病院呼吸器科）、杉村悟（岡山共立病院内科）  
コメンテーター：村上功（東広島医療センター呼吸器科）、阿部聖裕（国立病院機構愛媛病院内科）、島山暢生（国立病院機構高知病院内科）
6. 第60回日本結核病学会中国四国地方会（山口：平成22年2月6日） 死亡退院した肺結核症例の臨床的検討 NHO 愛媛病院 藤原愛、佐藤千賀、渡邊彰、植田聖也、市木拓、阿部聖裕、西村一孝

#### 書籍

- ① 外来診療ハンディガイド（泉孝英 編集）：呼吸器疾患「肺結核」阿部聖裕、西村一孝、日経メディカル開発出版、2009年9月
- ② ガイドライン2009 外来診療（泉孝英 編集） 「肺結核」 阿部聖裕、西村一孝 日経メディカル社
- ③ まんがで読み解く呼吸器症例100（河野修興 監修）：「運動負荷試験」、「6分間歩行試験」阿部聖裕、2009年11月、メディカルレビュー

## 「東京における活動性結核患者の薬剤感受性」

研究協力者

豊田 恵美子 国立病院機構東京病院 医長

### 研究要旨

国立病院機構東京病院における活動性結核患者の薬剤感受性検査結果について検討した。

#### A. 研究目的

多剤耐性結核菌はINH耐性菌の延長上に起こる可能性が考えられる。多剤耐性のみならず、何らかの薬剤耐性を示す結核についてその状況を検討した。

#### B. 研究方法

2008年に当院に活動性結核にて新規に入院治療した414例中、何らかの検体で培養陽性であった372例についてその薬剤感受性結果を検討した。ただし当院の診療システムでは、当初にMGIT法による5薬剤感受性(SM,INH,RFP,EB,PZA)検査でいずれかが耐性である場合のみ、固形培地(ウエルパック法)で二次薬を含む感受性検査を実施している(結核診療ガイドラインP.48参照)。各症例についての臨床情報は、整理番号のみで取り扱い集計解析した。

#### C. 研究結果

菌陽性結核373例中、MGITから増菌ができず固形培地での検査ができなかった2例、NTM混在のため結果が得られなかった3例を除いて368例の薬剤感受性結果は以下の通りである。5剤(HRESZ)感受性317例(うち9例はMGITで何らかの耐性をしめしたが、ウエルパック法で感受性であった)、何らかの耐性を示したものは53例であった。表1に53例を耐性薬剤別に示す。表2にHRまたは2剤以上の耐性例を示す。多剤耐性結核は6例で、初回耐性5例、獲得耐性1例であった。ただし二次薬とLVFXについてはMGITで一次薬耐性をチェックされたものみの検査となっており全例を反映していない。

#### D. 考察

2008年薬剤感受性結果の得られた368例(初回治療324例、継続治療中3例、再治療36例、不明5例)のうち、何らかの薬剤耐性をしめしたものは53例であった。2008年全国の新発生結核患者24760人中、再治療患者は1836人で7.4%であるが、当母集団では9.8%であった。ここでは全例検査対象である一次薬INH,RFP,PZA,EB,SMについて耐性頻度を検討した。耐性率はそれぞれ5.7%、1.9%、2.2%、1.4%、8.2%で、歴史に合致してSM,INHが高かった。RFPについてはINH感受性、RFP耐性は2例で、他は多剤耐性であった。初回多剤耐性率は1.2%で、2002年療研全国調査の0.7%に比し高いが、再治療例では2.3倍に留まっていた。全国調査では薬剤耐性は若年層に多く認めているが、当母集団では年齢差は明らかでなかった。より大きな母数での検討が必要と思われた。当院の過去6年間のデータを解析中である。

2008年に当院で新規入院治療した多剤耐性結核は5例であった。年令は20.30.40.50.60才代1名ずつで、帰国1例、外来治療中2例、入院治療中1例、死亡1例である。多剤耐性以外の耐性結核でも副作用により治療に難渋している症例が数例認められた。

SM耐性はさておき、INH耐性例(21例中19例初回耐性)の行方が気になるところであるが、治療失敗の経験はあるが、予後を追跡された研究の有無は不明である。

薬剤耐性検査結果は治療を左右するため、正確性が要求される一方、その精度管理は難しい。耐性菌株、とくに多剤耐性菌株を中央収集して検査、研究を進めることは非常に重要である。現在の取り扱い規制はこの大きな妨げとなっている。

全入院結核患者中菌陽性は89.9%で、薬剤感受性結果が得られたのは全体の88.9%、菌陽性中の98.7%であった。結核治療の11%は薬剤感受性の根拠なく、エンピリカルに行われているので服薬管理と治療中および治療後の経過追跡は必要である。

E. 結論

2008年に活動性結核で当院新規入院し、薬剤感受性検査結果のえられた368例中、何らかの耐性を示したものは53例（14.4%）でうち多剤耐性結核は5例（1.4%）に認めた。多剤耐性のうち4例は初回耐性であった。INH耐性結核治療後の再発率や多剤耐性化率は気にかかるところである。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 耐性薬剤

	SM	INH	RFP	EB	PZA	KM*	PAS*	TH*	LVFX*
初回 n=324	28 (8.6%)	19 (5.9%)	5 (1.5%)	3 (0.9%)	7 (2.2%)	2	2	7	0
再治療 および 継続治療 n=36	2 (5.6%)	2 (5.6%)	2 (5.6%)	2 (5.6%)	1 (2.8%)	0	2	1	1
全 n=368	30 (8.2%)	21 (5.7%)	7 (1.9%)	5 (1.4%)	8 (2.2%)	2	4	8	1

表2. 多剤耐性および複数耐性

	HR 耐性	HR+any	その他の2剤以上
初回 n=324	4 (1.2%)	HRE, HRST	HST3例、SH、SZT、SK、HZ、SP
再治療および 継続治療 n=36	1 (2.8%)	HRETL	HP、RE、SP
全体 n=368	5 (1.4%)	3	11

## 薬剤感受性結核菌の VNTR に関する研究

### 研究協力者

松本 智成 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 臨床研究部長  
阿野 裕美 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター

#### 研究要旨

本研究では、結核蔓延防止を目的とし、国立病院機構呼吸器ネットワークを利用し入手した薬剤感受性結核菌株にて分子疫学タイプング行ない全国規模の結核分子疫学解析に関する研究を行い、少なくとも東京、大阪間を含む広域地域において同一の結核菌の感染拡大が認められるとの成果を得た。その結果、国立病院機構呼吸器ネットワークを利用した薬剤感受性菌株について解析の有用性について明らかとする事ができ、日本国内の結核菌の分子疫学的特長を見出すとともに外来性結核菌進入を早期に検出するための基礎作りに貢献する事が期待される。

#### A. 研究目的

日本において結核は減少しているが、世界的に見ると再び増加してきていて日本でも再び増加する可能性がある。それは合衆国において 1980 年代なからばから 1990 年代初頭にみられた下記の結核の再流行時の状況と現在の日本の状況が似ているからである。

1. 結核コントロールの主要機関への投資の減少。
2. HIV/AIDS の流行
3. 結核蔓延地から合衆国への移民の増加
4. ホームレスシェルターや老人ホーム等での集団感染
5. 多剤耐性結核の出現

さらに昨年より不況がまして、満足に医療にかかれない国民が増え、結核の罹患率も今年は昨年に比べ減少率が低下し、しかも死者数においては前年度を上回るようになった。結核が再上昇する社会的素地はできている。したがって、上記不安材料に対して結核の蔓延を防ぐためには、分子疫学解析を行い結核の感染経路を解明し、その結果に基づき効率のよい結核感染対策を行わなければならない。

上記目的を遂行するために国立病院機構呼吸器ネットワークを利用し入手した薬剤感受性結核菌株にて分子疫学タイプング行ない全国規模の結核分子疫学解析を行う。検体採取地域の集団感染並びに、広域な結核感染の分布を評価する。

#### B. 研究方法

大阪（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター、近畿中央胸部疾患センター）、東京（東京病院）、愛媛（愛媛医療センター）、宇部（山陽病院）、福岡（福岡東病院）から得られた菌株 521 株に対して、Supply 等が提唱した 15-optimized MIRU-VNTR を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、菌株のみを扱い、個人情報扱わない。

#### C. 研究結果

東京、大阪を含む複数地域にまたがる 18 株からなるクラスター、2 組の 11 株からなるクラスター、8 株からなるクラスター、7 株からなるクラスターが認められ、少なくとも東京、大阪間で結核菌の感染拡大が認められた。東京にて大規模集団感染をおこし日本各地で報告されつつある M 株は、今回の調査では 3 株であった。

#### D. 考察

国立病院機構呼吸器ネットワークを利用した薬剤感受性菌株について解析を進めることにより、少なくとも東京、大阪間を含む広域地域において同一の結核菌の感染拡大が認められる。これらの菌の感染力が強いのか、公衆衛生的な要因で菌が感染しているのかは不明であるが今後の更なる検討が望まれる。



## E. 結論

我々の結果より、東京、大阪を含む複数地域にまたがる 18 株からなるクラスター、2 組の 11 株からなるクラスター、8 株からなるクラスター、7 株からなるクラスターが認められ、少なくとも東京、大阪間を含む広域地域において同一の結核菌の感染拡大が認められる。

我々の研究により国立病院機構呼吸器ネットワークを利用した薬剤感受性菌株について解析の有用性について明らかとする事ができ、日本国内の結核菌の分子疫学的特長を見出すとともに外来性結核菌進入を早期に検出するための基礎作りに貢献する事が期待される。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 原著論文

1. Ano H, Matsumoto T, Suetake T, Nagai T, Tamura Y, Takamatsu I, Iwasaki T, Matsuoka H, Sasada S, Tetsumoto S, Tsuyuguchi I, Kusunoki Y, Takashima T Relationship between the isoniazid-resistant mutation katGS315T and the prevalence of MDR-/XDR-TB in Osaka , Japan Int J Tuberc Lung Dis 2008 12(11):1300-5.
2. Yoshida Y, Kameda M, Nishikido T, Takamatsu I, Matsumoto T, Doi S, Very Short Gastroesophageal Acid Reflux during the Upright Position Could Be Associated with Asthma in Children, Allergology International. 2009;58: 395-401.
3. 吉多仁子、松本智成 結核菌のPolymerase Chain Reaction法を用いたコバス TaqManMTB法とコバスアンプリコア法の比較検討 臨床微生物学会雑誌 2008 18(4): 252-258

#### 総説

1. 松本智成 透析患者の結核 Q&A 大阪透析研究会会誌第 27 巻 2 号 page225-230
2. 松本智成 抗 TNF 製剤と結核「感染・炎症・免疫(Summer)2009 Vol.39-2 page77-79
3. 松本智成 結核と非結核性抗酸菌症診療の新展開 結核菌の分子疫学解析 化学療法領域 Voi.25 No.4 page97-104
4. 松本智成 【変貌する感染症 人類の備えは十分か?】 多剤耐性結核(Multi-drug resistant Tuberculosis:MDR-TB と eXtensively Drug-Resistant Tuberculosis:XDR-TB) 総合臨床 97 巻 11 号 Page2695-2703
5. 松本智成、院内感染：診断と治療の進歩 結核菌、内科学会雑誌第 97 巻第 11 号 Page63-71(2008.11)

### 2. 学会発表

1. 松本智成、第 84 回日本結核病学会総会ミニシンポジウム (抗酸菌分子疫学の展望：結核菌分子疫学解析の臨床応用)、札幌コンベンションセンター・札幌 (2009.7.2)
2. 田淵貴大、高鳥毛敏雄、井戸武實、平山幸雄、針原重義、下内昭、木藤孝、jim Rothel 藤田幸史郎、吉多仁子、田村嘉孝、永井崇之、松本智成、高嶋哲也、あいりん地区における潜在性結核感染の実態と関連要因、第 84 回日本結核病学会総会 札幌コンベンションセンター・札幌 (2009.7.2)

## 福岡医療センターにおける薬剤感受性結核

研究協力者

田尾 義昭 国立病院機構福岡医療センター 医長

### 研究要旨

結核入院治療において日本の 40%以上の結核患者を診療している国立病院機構呼吸器ネットワーク施設の中で、福岡医療センターに入院の薬剤感受性結核菌の菌株を近畿中央胸部疾患センターに送付し、大阪府立呼吸器アレルギーセンターとの共同で結核菌遺伝子タイピングを行い、サーベイランスシステムとしての有用性を評価する。

### A. 研究目的

我が国の結核罹患率は減少し、10年程度で低まん延状態になるものと予測されるが都市化や医学的ハイリスク者、社会経済弱者、外国人等の罹患リスクの高いグループの問題が大きくなっている。新たな対策や対策の構築が必要である。全国的な結核菌の遺伝子タイピングを行い、サーベイランス体制を確立することを目的とする。

### C. 研究結果

結核入院治療において日本の 40%以上の結核患者を診療している国立病院機構呼吸器ネットワーク施設の中で、当院入院の薬剤感受性結核菌の菌株を近畿中央胸部疾患センターに送付し、大阪府立呼吸器アレルギーセンターとの共同で結核菌遺伝子タイピングを行い、サーベイランスシステムとしての有用性を評価する。

### D. 考察/結論：

結核菌の遺伝子タイピングの結果を受けて、サーベイランスシステムとしての有用性を評価していただく。

### G. 研究発表

#### 1.論文発表

雑誌：月刊糖尿病ライフ 平成21年さかえ9月号 P10-13.

特集：感染症と糖尿病；おもな感染症：まだ過去の病気ではない肺結核

#### 2.学会発表

H21年第84回に本結核病学会総会発表

7/3「九州地区における結核死亡例の臨床的検討」

罹患構造の変化に対応した結核の患者発見・予防対策の提案

分担研究者

阿彦 忠之 山形県衛生研究所 所長

研究要旨

将来の結核低蔓延状況を想定した効果的な患者発見方策等の予防対策の提案をめざして、国内の低蔓延地域（山形県）をモデルとして、菌陽性肺結核患者の詳細な分析を行った。低蔓延地域では、高齢者及び結核発病の高危険因子を有する者へ結核の偏在化が顕著であり、慢性疾患等で受療中の高齢者については、かかりつけ医療機関での定期的及び有症時の胸部 X 線検査（必要に応じて過去の X 線写真との比較読影）が、より効果的な患者発見方策となりうる。入院・入所中または介護保険サービス利用中の結核発病例の増加を踏まえ、病院・高齢者施設及び介護サービスの現場向けの「対策指針」を示すとともに、結核患者の入院治療を結核病床以外でも可能とするような関係法令の見直しが必要である。結核低蔓延に向けて質の向上が期待される接触者健康診断については、技術指針（第 3 版）の再改訂に向けた検討を行った。

A. 研究目的

わが国の 2008 年の結核罹患率（人口 10 万対）は 19.4 まで低下した。依然として結核の中蔓延国の水準にあるものの、2 年連続で罹患率が 20 を下回り、低蔓延国（罹患率 < 10）への移行期に入ったといつてよい。

その一方で、患者数の減少に伴って結核に対する国民（特に医療従事者）の関心は低下しており、患者発見の遅れを原因とする結核の集団感染や院内・施設内感染等の増加が懸念されている。このように罹患構造が変化する過渡期は非常に難しい時期であり、将来の低蔓延状況下における対策面の課題を予測し、その後の根絶（elimination）をも視野に入れた効果的な対策を提案し準備する必要がある。

しかしながら、わが国の結核が低蔓延状況となった場合の疫学的特徴等の推定に関する研究成果は乏しい。そこで本研究では、国内で既に低蔓延国の水準に近似する罹患率となった山形県（2008 年罹患率=11.9）をモデル地域として、低蔓延状況下での結核の疫学的特徴や患者の発見方法等に関する課題を明らかにすること、及び今後の効果的な対策を具体的に提案することを目的として調査を実施した。

また、結核の低蔓延化が進めば進むほど、定

期健康診断（特定の人口集団等に広く実施）の患者発見効率は低下するが、結核発病の最も身近なハイリスク者である「患者の接触者」の健康診断（以下、接触者健診）の意義はますます高まると推定される。そこで本研究では、接触者健診の技術指針として全国的に活用されている「感染症法に基づく接触者健康診断の手引き（2008 年 6 月：改訂第 3 版）」<sup>1)</sup> について、最近の研究成果や全国の保健所等からの意見等を踏まえて再改訂するための検討を行った。

B. 研究方法

1. 山形県の新登録結核患者の調査

本研究は、山形県における 2005 年から 2008 年までの 4 年間の菌陽性肺結核新登録患者全員を対象とした。ただし、「菌陽性肺結核」とは、次のア、イの両方を満たす場合とした。

ア. 診断名が「肺結核」の者。この場合、肺結核と肺外結核の合併例も含めた。厚生労働省の結核登録者情報調査（結核サーベイランス）では、粟粒結核は肺病変を伴う場合でも肺外結核のみに分類されているが、本研究では、明らかな肺病変（喀痰等から結核菌検出）を伴う粟粒結核については「肺結核」に含めることとした。

イ. 患者の喀痰、胃液、気管支洗浄液、その他

の検体の検査によって結核菌群陽性であることが確認された者

調査項目は、対象患者の発病の背景因子（結核発病の高危険因子の有無、感染経路等を含む）、発見方法（診断までの経緯）、及び発見の遅れの要因などである。これらの中には、国の結核登録者情報調査では把握されていない項目が数多く含まれており、県内4保健所の全面的な協力を得て実施した。

ただし、本研究では患者情報を用いたため、山形県個人情報保護条例に基づく利用制限の適用除外規定に該当し、かつ、「疫学研究に関する倫理指針」の対象外となる方法で実施する必要があるため、山形県庁の結核対策主管課（健康福祉部保健業務課）と協議し、以下の方法で調査した。

- 1) 法律（感染症法第53条の12）に基づき各保健所が作成した結核患者の「登録票」の情報を利用した。
- 2) 解析のためのデータベースの作成にあたっては、登録票情報の中から患者の個人識別情報（氏名、住所等）を削除したうえで電子化した。
- 3) 本研究は、感染症法第3条で地方公共団体の責務として規定された「感染症に関する情報の収集、整理、分析及び提供」に関連する研究と位置づけた。また、感染症法第10条に基づく予防計画の一つである「山形県結核予防計画」の中に、県は「保健所と連携を図りつつ、計画的に調査及び研究の推進に取り組む」と明記されていることを受けて、各保健所の協力のもとに本研究分担者が県の結核担当職員を代表して調査研究を実施するという形態をとった。

さらに、「結核発病の背景因子」については、本研究分担者が山形県の2002年から2004年までの3年間の新登録患者を対象に実施した同様の調査結果との比較を行った。

なお、研究対象とした4年間のうち、2005年から2007年までの新登録患者のデータについては、2007年度と2008年度の研究<sup>2)</sup><sup>3)</sup>で把握した情報に新たに結核菌分子疫学調査（RFLP分析、又はVNTR分析）の情報を加え、さらに2008年の新登録患者の調査結果を連結させた形で4年間の患者データベースを構築し解析を行った。

## 2. 接触者健診の技術的事項に関する検討

接触者健診の手引き（改訂第3版）の内容に関する質問や修正意見を収集するために、2009年11月26日から同年12月25日までの1ヶ月間、各都道府県・政令市・特別区の感染症担当課、及び全国の保健所（全国保健所長会の協力による）から意見募集を行った。

全国の保健所等から寄せられた修正意見等の情報をもとに、研究分担者及び結核対策に精通する研究者、臨床医並びに公衆衛生医師等の研究協力者を構成員としてワークショップを開催し、手引きの改訂版（第4版）の内容を検討した。

## C. 結果

### 1. 山形県の新登録結核患者の調査

#### (1) 患者の基本属性（性・年齢・菌所見）

分析対象とした2005年から2008年までの4年間の菌陽性肺結核新登録患者は、県全体で433人であった（表1）。4年間の後半2年（2007-08年）は、前半2年（2005-06年）よりも患者数が17%減少していた。

対象者の菌所見をみると（表2）、「喀痰塗抹陽性」が6割弱を占め、3割が「喀痰塗抹陰性・培養陽性」、残り1割強が「その他菌陽性（気管支鏡検査検体等から結核菌群を検出）」であった。

分析対象となった菌陽性肺結核患者の年齢構成をみると（表3：後段の別紙参照、以下の図表も同様）、70歳以上の高齢患者の割合が66.5%（男66.4%、女66.7%）を占めていた。その中でも、80歳以上の患者が全年齢患者数の41.6%（男45.4%、女39.7%）に達していた。

表1 年次別・性別対象者数

性別	2005-06年	2007-08年	4年間 (合計)
男	163 (69.1)	129 (65.5)	292 (67.4)
女	73 (30.9)	68 (34.5)	141 (32.6)
全体	236 (100%)	197 (100%)	433 (100%)

表2 年次別・菌所見別対象者数

	2005-06年	2007-08年	4年間 (合計)
喀痰塗抹(+)	130 (55.1%)	117 (59.4%)	247 (57.0%)
喀痰塗抹(-) 培養(+)	77 (32.6%)	57 (28.9%)	134 (30.9%)
その他菌陽性	29 (12.3%)	23 (11.7%)	52 (12.0%)
全 体	236 (100%)	197 (100%)	433 (100%)

## (2) 発見方法及び発見の遅れ

結核患者の発見方法（発見契機）をみると、全体では有症状医療機関受診が 58.7%、各種健診（定期、接触者、個別）が 19.6%であった（表 4）。年齢階級別には大きな違いがあり（図 1）、80 歳以上では、健診発見例が 7.2%に過ぎず、有症状受診が 63.3%を占めていた。また、60 歳以上では「その他」の発見方法（結核以外の傷病で受診時の検査等を契機に発見）が 25%以上を占めている点が注目された。一方、59 歳以下では、各種健診で要精査と判定されたことを契機として発見された者の割合が意外に高く、40～59 歳では 20 人（37.0%）、39 歳以下では 24 人（47.1%）が各種健診による発見例であった。

各種健診による発見例（計 85 人）の健診の内訳は、定期健診（市町村）が 22（26%）、定期健診（職場）が 24（28%）、定期健診（施設等）が 4（5%）、個別健康診断が 11（19%）、接触者健診が 19（22%）であった。これを年齢別にみると、健診発見割合の高い 39 歳以下では、定期健診（職場）による発見が最も多く（健診発見例 24 人中 15 人）、接触者健診による発見は 6 人であった。

発見方法別の菌所見をみると（図 2）、有症状受診発見例では喀痰塗抹陽性が 63.0%を占めたのに対して、各種健診発見例では喀痰塗抹陽性（34.1%）よりも塗抹陰性・培養陽性（40.0%）の方が多く、有症状受診発見例に比べて塗抹陽性例の割合が明らかに低かった。

有症状受診を契機に結核が発見された者について、患者発見の遅れを分析した結果、いわゆる“Total Delay”（症状出現から結核診断までの期間）は若い年齢層で遅れが大きい傾向がみられ（図 3）、59 歳以下では「3 ヶ月以上」が 36.2%に及んでいた。これを「受診の遅れ」（症状出現から医療機関初診までの期間）及び「診

断の遅れ」（初診から結核診断までの期間）に分けて解析すると、59 歳以下では「受診の遅れ」の大きいことが“Total delay”を大きくしている要因と推定された（図 4）。これに対して「診断の遅れ」が 1 ヶ月以上の割合は、60 歳以上が 59 歳以下よりも高い傾向を認めた（図 5）。高齢者で結核の診断が大幅に遅れた者の中には、主治医に結核発病の高危険因子（悪性腫瘍、糖尿病、副腎皮質ホルモン剤服用など）についての認識があれば、結核の早期診断だけでなく発病そのものを防止できたと推定される事例が含まれていた。

「診断の遅れ」に関連しては、有症状受診で発見された結核患者が「症状出現後、結核と診断されるまでに医療機関を何ヶ所受診していたか？」についても、保健師の訪問面接記録（登録票に記載）をもとに分析した。その結果、咳等の症状出現後「1 ヶ所目」の医療機関で結核と診断された者は、全体の 46.1%にとどまっていた（図 6）。医療機関を 3 ヶ所以上受診して初めて結核と診断された者の割合は 5.5%であった。

結核の発見方法が「その他」、すなわち各種健診でも有症状医療機関受診でもない事例は、全体の 21.7%を占めていた（図 1）。これらは、咳、喀痰、発熱等の症状を主訴に医療機関受診して結核が発見されたのではなく、他の基礎疾患や合併症の診療（通院、入院）の経過の中で、肺結核が（一部は偶然に）発見された事例である。

## (3) 病院・施設に入院・入所中又は介護保険サービス利用中の結核診断例

また、結核の院内・施設内感染対策や介護保険サービス現場での結核対策の重要性を検討する観点から、各患者が結核と診断される前の入院・入所状況や介護保険サービスの利用状況について分析した。その結果（表 6）、結核を疑って検査を実施する前から病院や介護保険施設（例：介護老人福祉施設、介護老人保健施設）などに入院・入所中だった者が、4 年間（2005～08 年）の菌陽性肺結核患者全体の 24.5%を占めていた。この割合が、59 歳以下では 1 割未満であったが、80 歳以上の患者では 3 割を超えていた。この 4 年間で前半と後半に分けて比較すると、80 歳以上の患者では、後半の 2 年（2007

～2008年)に入院・入所中の結核発病・診断例が明らかに増加していた。

介護保険サービス(例:訪問介護、ショートステイ、デイサービス)を利用中に結核が発症し診断された者は計93人で、全体の21.5%を占めていた(表7)。この割合は高齢者ほど高く、80歳以上の患者の37.8%は介護保険サービス利用中の結核診断例であった。4年間の前半と後半を分けて比較してみても、この傾向に変化はなかった。

介護保険施設の中でも医師が常勤し、医療法上の医療提供施設として規定されている「介護老人保健施設」では、入所中に咳や発熱等の症状が出現し、施設内で医師が診察・治療を行った経過があり、症状悪化等を理由に病院に紹介あるいは救急入院して結核と診断された事例が、2008年だけでも5例認められた。この5例の結核診断までの経緯について「表8」に整理した。

また、2008年の菌陽性肺結核患者のうち、他疾患等で病院(結核病床は無し)に入院中に結核が発見された事例の中から8例を抜粋し、「表9」に各患者の結核診断までの経緯を整理した。

#### (4) 高危険因子の合併状況

結核発病の高危険因子(ハイリスク因子)の合併状況については、年齢階級別の分析(表10)のほか、高危険因子の内訳について、過去の調査結果を含めて年次推移の分析(表11)を行った。ただし、結核発病の高危険因子の合併状況を分析するにあたって、今回は肺内の「未治療硬化巣」所見の存在を高危険因子に含めずに集計した。未治療硬化巣(特に硬化性の線維化病巣)については、先行研究で結核発病の高危険因子とされているが、その判定基準が明確でないために信頼性の高い情報が得られにくいこと、及び患者の登録年次や管轄保健所によって硬化巣所見の把握及び記録状況に違いがある可能性があったことなどを理由に、今回の集計では高危険因子に含めなかったものである。その結果、4年間の菌陽性肺結核患者全体では、結核発病の高危険因子の合併率がどの年齢層でも4割以上を示していた(表10)。特に70歳台では、未治療硬化巣を含めなくても、6割以上の患者が何らかの高危険因子を有しているという結果であった。

結核発病の高危険因子の合併状況に関する年次推移をみると、何らかの高危険因子を一つ以上合併していた者の割合は、2002～04年が36.9%、2005～06年が45.3%、2007～08年が48.2%と、年次が進むにつれて高くなる傾向を認めた(表11)。高危険因子の内訳をみると、合併割合が高く、かつ、過去に比べて増加傾向がみられる因子としては、糖尿病(インスリンまたは内服薬による治療中、または治療歴あるが中断していた者)、悪性腫瘍(治療中の者、末期がんで手術や化学療法等を行わない者、結核との同時発見例を含む)、及び副腎皮質ホルモン剤による治療であった。このほか、2007～08年は、山形県内で地域活動や職場での接触を介した大規模な集団感染事例があった影響で、「最近(2年以内)の明らかな感染歴あり」という患者が21人もいたことが注目された。

#### (5) 結核診断後の予後

「最近の結核患者には重症例が多い」という現場の声を客観的に確認するため、肺結核症と診断後9ヶ月間の観察期間中に死亡した者の割合を分析した(図7)。その結果、4年間の肺結核患者全体では、診断後9ヶ月以内に死亡した者の割合が25.9%であったが、前半に比べて後半の2年はやや低下していた。また、診断後1ヶ月未満の早期死亡の割合は4年間全体で12.0%と高かった。中でも80歳以上の患者では、診断後1ヶ月未満の死亡が41人(22.8%、3ヶ月未満の死亡が58人(32.2%))に及んでいた。ただし、死亡には結核以外の疾患を死因とする場合を含んでおり、80歳以上の1ヶ月以内死亡例41人の死因内訳は、結核死が22人(54%)、他疾患等が17人(悪性腫瘍8、誤嚥性等の肺炎4、慢性心不全3、敗血症1、交通事故1)、情報不足で詳細不明が2人であった。

#### (6) 感染源・感染経路の推定

今年度の研究では新たな試みとして、患者の背景因子に関する情報に基づき、各患者の感染源・感染経路の推定を行い、年齢階級別に特徴等を分析した。その結果、40歳未満では(表12)、患者51人のうち34人(66.7%)は、感染源又は感染経路の推定が可能であった。このうち10人は、同一患者を感染源とする集団感染例であり、RFLP分析(結核予防会結核研究所に委託)の結果をもとに保健所で実地疫学調査をやり直

した結果、感染源との接触歴が新たに判明した事例も含まれていた。その他の推定感染経路としては、家族や恋人等からの感染7人、病院・施設関連の感染8人、中国での感染（来日後1年以内の発病）6人、国内の高罹患率地域での感染（帰郷後6ヶ月以内の発病）が3人であった。但し、高罹患率地域の登録患者から検出された結核菌株との関連性に関する分子疫学調査を未実施のため、詳細な感染経路は不明であった。

40～69歳の患者（表13）、及び70歳以上の患者（表14）の感染源・感染経路については、不明の割合が高かった。特に70歳以上の患者では、過去に結核治療歴や治療中断歴がある者、又は未治療硬化巣を認める者が目立ち、過去の古い感染の再燃と推定される事例が多かった。しかしながら、70歳以上であっても、結核菌分子疫学調査と実地疫学調査を組み合わせることにより、同一患者を感染源とする集団発生関連の感染であることが確実と思われた事例が4例あり、高齢者でも「外来性再感染」による発病が珍しくないことを示唆する結果であった。

## 2. 接触者健診の手引きの改訂等

接触者健診の手引き（第3版）の内容に関する質問や修正意見等の募集に対して、全国の保健所等20ヶ所余りから数多くの意見等が寄せられた。質問・意見の中で最も多かったのは、QFT検査に関するものであった。

手引きの改訂案の検討に関するワークショップでは、上記の修正意見の取り扱いや質問に対する回答について検討したが、本報告書には別紙のとおり、改訂第4版（案）の作成に向けた検討結果の概要を添付する。

（改訂第4版の全文、及び質疑応答集については、インターネット上で結核予防会結核研究所ホームページや全国保健所長会ホームページ等を通じて別途公開する。）

## D. 考察

本研究の対象地域となった山形県は、国内で結核罹患率が最も低い地域の一つであり、かつ、新登録結核患者全体に占める高齢患者の割合が非常に高い地域でもある。わが国が結核の中蔓延国から低蔓延国への過渡期にあるなかで、全国の多くの地方都市や地域では近い将来、山形

県と同様の疫学的状況を迎えると推定される。その意味では、山形県をモデル地域として、低蔓延状況下での結核の疫学的特徴や患者の背景因子、及び患者の発見方法等に関する課題を明らかにすることは、将来のわが国の諸課題を先取りしたうえでの効果的な結核対策の企画（見直し策の検討）に役立つものと考えられる。

本研究は、特定の病院等の患者を対象とした調査（医療機関ベースの調査）ではなく、山形県の保健所に登録された菌陽性肺結核患者全員を対象とした悉皆調査という点で、低蔓延地域での課題を偏りなく把握できる方法と考える。しかし、人口120万人規模の低蔓延地域であり、1年間の対象症例が100人程度と少ないため、本研究では2005年から2008年までの4年間の新登録患者をプールする形で集計解析を行った。その結果として、様々な項目で年齢階級別の特徴や課題等を明らかにでき、その解決策の検討が可能であった。以下に、低蔓延地域での主な課題とその解決に向けた提案を述べる。

### (1) 結核の患者発見に関する課題 及び早期発見方策等の提案

結核患者の発見方法（発見契機）については、年齢階級別に大きな特徴がみられた。ここで意外だったのは、39歳以下の患者では他の年齢層に比べて各種健診による発見割合が高く、中でも「職場の定期健診」を契機とした発見例が最も多かった点である。平成22年度から、労働安全衛生法に基づく職場の（事業者を実施主体とする）定期健診における胸部X線検査の対象者が見直しされ、40歳以上は全員を対象とするが、（医療従事者や教職員等のデインジャー集団の職場、じん肺法対象職場などを除く一般の事業所では）39歳以下は節目年齢（20歳、25歳、30歳及び35歳）の者などに限定されることとなった。節目以外の年齢であっても、呼吸器症状等を有する者には医師の判断で胸部X線検査を実施することとされている。しかし、健診発見例では、診断時の菌所見が喀痰塗抹陰性で呼吸器症状もない早期発見例が多かったという実態を踏まえると、医師の判断で対象者が増える場合は少ないと推定されるため、不安の大きい船出といえる。39歳以下の結核の早期発見方策としては、定期健診が間引かれた分を患者発生時の接触者健診で補充する必要があり、その質

の向上がますます重要になったといえる。

一方、60歳以上の結核患者では、健診でもなく有症状受診でもない「その他」の発見方法の割合が高かった。これは、悪性腫瘍等の疾病で手術等のために入院した際の入院時の胸部X線検査で異常を指摘された、あるいは、交通事故で肩や胸を打ち病院で胸部X線検査をしたら、結核を疑う陰影を指摘されたなど、他の傷病で受診したことを契機に結核が発見されたものである。60歳以上になると様々な慢性疾患等の有病率が高まり、医療機関を定期的に受療する者の割合が高くなるので、これを結核の早期診断のチャンスと捉えた政策提案も可能と考える。

これに関連した課題として、高齢者では、結核発病の高危険因子に該当する慢性疾患等で治療・管理中であったにもかかわらず、結核の診断が大幅に遅れた事例が依然として目立った。人口の高齢化や医療技術の進歩に伴い、結核発病の高危険因子を有する者への結核の偏在化は近年になって更に顕著となっている。「予防可能例」の視点で山形県の結核患者情報を収集・分析した過去（対象：1988～89年新登録患者）の研究結果<sup>4)</sup>と比較しても、何らかの高危険因子を有する者への偏在化の進行は明らかである。つまり1988～89年当時は、胸部X線写真上の「未治療硬化巣」所見を高危険因子に含めて集計しても、何らかの高危険因子を合併する結核患者は全体の3割に満たない状況だったのに対して、最近では4割以上の患者が高危険因子（未治療硬化巣はこれに含めず）を合併していた。

そこで、国内で結核罹患率が低く、かつ、高齢化が進んだ地域における結核の早期発見方策について提案したい。具体的には、慢性疾患（特に結核発病の高危険因子）を合併し定期的に医療機関を受療中の高齢者が今後も増加すると推定されるので、「かかりつけ医」が結核発病の高危険因子を念頭に置いて、受療中の高齢患者に定期的に胸部X線検査（必要に応じて過去のX線写真と比較読影）を実施する方法が効果的と思われる。最近の80歳以上の結核患者では、健診発見例の割合が非常に低くなっていること、及び呼吸器症状等が出てから医療機関受診により発見された患者が多く、その「診断の遅れ」が目立つという実態を踏まえると、高齢者結核の早期発見（早期診断）のためには、「かかりつけ医」のもとで定期的及び有症時等の胸部X

線検査を実施する方法のほうが、市町村長による定期健診よりも発見効率が高いと推定される。また、かかりつけ医が結核発病の高危険因子を念頭に置いて高齢患者に定期的な胸部X線検査を実施する姿勢が、「結核に対する関心の保持」という副次的効果を生み、結核の「診断の遅れ」の防止に寄与するであろう。

## (2) 病院・施設に入院・入所中又は介護保険サービス利用中の結核診断例の増加

最近の大きな課題として、国内で結核罹患率が低く、高齢化の進んだ地域では、病院や介護保険施設等に入院・入所中の結核発病・診断例が相対的に多くなっていた。これらの診断が遅れたために、接触者健診を含めた院内・施設内感染対策に多大な労力を要する事例が最近多くなっている。このため、結核の「診断の遅れ」を防止し、院内・施設内感染を防止するための研修会（対象：医療従事者や介護保険サービス従事者等）を保健所単位で定期的（継続的）に開催する必要がある。

入院・入所中の結核発病・診断例の増加に関連して、結核診断後の医療体制面の課題も明らかになった。たとえば、悪性腫瘍等の合併症の治療を要する患者や認知症等で要介護状態の患者では、結核と診断された後の対応として、結核病床を有する病院へ転院するよりも診断時の病院・施設等で治療したほうがよいと考えられる事例が増えている。特に80歳以上の高齢者の場合、結核の診断後1ヶ月以内の死亡が2割を超えるという結果であったが、その内訳をみると、基礎疾患等により衰弱が相当進んだ「終末期」に結核が内因性再燃したと推定される事例が目立った。介護保険施設で終末期を迎え、そこで結核と診断され、結核病床を有する病院へ転院後まもなく（転院の翌日～数日以内に）死亡する患者も少なくなかった。県内の保健所からは、「排菌陽性」を理由に結核病床を有する病院に入院したことを契機として、認知症や要介護度が悪化する事例が目立つという報告も受けている。結核病床を有する病院に移送・転院するよりも当該施設で看取った方が良かった（患者や家族も転院を希望しない）、あるいは結核病床よりも介護やリハビリ機能等の手厚い医療施設（介護老人保健施設や療養型病床）に転院して治療したほうが良かったと思われる事



例が増えているのが実情である。

このような医療体制面の課題を解決するための方策としては、感染性（菌陽性）結核患者の入院先を医療法による「結核病床」に限定せず、感染症法による第1種又は第2種感染症指定医療機関の感染症病床、あるいは呼吸器専門医のいる病院の陰圧病室等でも結核患者の入院治療を行えるようにすることが望ましい。そのためには、医療法上の「結核病床」区分の早期廃止を強く要望したいところである。

また、介護保険サービス利用中、あるいは介護保険施設入所中に結核と診断される高齢患者（特に80歳以上）の増加に関連した課題を解決するための方策としては、各2次医療圏に結核を含めた感染症の治療体制を整えた介護老人保健施設（結核の診療可能な医師が常勤することなどを条件）を整備することを提案したい。この場合、結核拠点病院等からの治療支援の仕組みづくり、および施設内で結核患者の治療を行うにあたってのインセンティブ（例えば、療養費の加算）などの検討が必要である。

### (3) 感染源・感染経路の推定

今年度は新たな分析として、各患者について「感染源・感染経路」の推定を行った。その結果、40歳未満の患者の3分の2は、感染源又は感染経路の推定が可能であった。この推定に際しては、結核菌分子疫学調査が非常に有用であり、RFLP パターンの一致を踏まえて保健所で実地疫学調査をやり直した結果、感染源との接触歴が新たに判明した事例もあった。一方、国内の高罹患率地域での感染が強く疑われた者が数名いたが、詳細な感染経路は不明であった。低蔓延地域における結核の感染経路の究明率を高めるためには、都道府県域を超えた広域的な結核菌分子疫学調査が必須である。山形県では2009年から、原則として菌陽性結核患者全例のVNTR分析（実施機関は山形県衛生研究所）を行っているが、今後は他地域の研究機関と連携した広域的疫学調査も実施したいと考えている。

### (4) 接触者健診の手引きの再改訂

最後に、結核の接触者健診の手引き（現行は第3版）については、全国の保健所等の現場で手引きを活用している担当者の方々から、再改訂に向けた建設的な意見や要望、及び質問を数

多く収集することができた。修正意見等を踏まえた検討結果（別紙）を整理したうえで、2010年度の早い時期に「改訂第4版」を公開する予定である。ただし、結核感染診断法として接触者健診の基本項目となったQFT検査については、新たにQFT-3G（クウォンティフェロン<sup>(R)</sup> TBゴールド）が導入されたことで更に普及が進むと推定されるが、その適用（特に小児への適用に関する考え方）及び事後管理の方法を含め、現在も研究途上にある事項を含む手引きなので、今後も全国の保健所等の現場の意見を収集しながら定期的に改訂を行うべきと考える。

### E. 結論

結核低蔓延状況を想定した効果的な患者発見方策等の予防対策の提案をめざして、低蔓延国の水準に近似する罹患率となった山形県をモデル地域に設定し、同県における2005年から2008年までの菌陽性肺結核新登録患者の詳細な調査を行った。

その結果、80歳以上の患者が全体の4割以上を占めるなど、超高齢者への結核の偏在とともに、結核発病の高危険因子（糖尿病、悪性腫瘍、免疫抑制剤治療など）を有する者への偏在化が顕著であった。結核患者の発見方法を年齢別にみると、各種健診による発見割合は高齢になるほど低率であった。60歳以上では、健診でも有症状医療機関受診でもない「その他」の発見方法（結核以外の傷病でかかりつけ医等を受診した際の検査等を契機とした発見）が全体の25%以上を占めていた。高齢者では、病院や介護保険施設等に入院・入所中あるいは介護保険サービス利用中の結核発病・診断例が増加していた。この中には、結核とともに悪性腫瘍等の合併症の治療を要する患者や認知症等で要介護状態の患者も含まれるなど、結核の診断後、結核病床を有する病院へ転院するよりも診断時の病院・施設等で治療したほうがよいと考えられる事例が目立った。この問題の解決には、結核患者の入院治療を医療法による「結核病床」以外でも可能とするような関係法令の見直しが必要である。

低蔓延地域における結核の感染経路の究明には、結核菌分子疫学調査と保健所による実地疫学調査の組合せが非常に有用であった。この究明率を高めるためには、都道府県域を超えた広

域的な結核菌分子疫学調査が必須と考えられた。

結核低蔓延に向けて質の向上が期待される接触者健診については、その技術指針として活用されている「接触者健診の手引き（第3版）」の再改訂に向けた検討を行った。（全国の保健所等からの修正意見等を踏まえ 2010 年度の早い時期に「改訂4版」として公表の予定である。）

#### F. 健康危機情報

特になし

#### G. 研究発表

（学会等発表）

- ・阿彦忠之：潜在性結核感染対策～疫学、診断、治療など、衛生微生物技術協議会第30回研究会；シンポジウム「結核」、堺市、2009年7月

（著書・論文）

- ・阿彦忠之、森亨、石川信克：感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引きとその解説（平成21年改訂版）、結核予防会、東京、2009

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

#### 研究協力者：

- ・ 山形県の菌陽性肺結核患者調査関係  
山形県健康福祉部保健薬務課感染症対策担当職員各位、山形県の保健所（村山、最上、置賜、庄内）の所長及び感染症対策担当職員各位

#### 参考文献

- 1) 阿彦忠之・森亨（編集）、石川信克（監修）：感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引きとその解説（平成21年改訂版）、結核予防会、東京、2009
- 2) 阿彦忠之：効果的な患者発見に関する研究、厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）「効果的な結核対策（定期健診やBCGに関する費用対効果分析等）に関する研究」（主任研究者：石川信克）平成19年度総括・分担研究報告書、15-26、2008
- 3) 阿彦忠之：低まん延状況における結核の患者発見・予防対策、厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）「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」（主任研究者：石川信克）平成20年度総括・分担研究報告書、192-207、2009

- 4) 阿彦忠之：予防可能例の実態からみた日本の結核対策、結核、66(9)、577-587、1991

（※次頁以降に、別紙として図表等を掲載）

(別紙)

表3 菌陽性肺結核患者の年齢分布  
(山形県: 2005~2007年)

年齢階級	2005-06年	2007-08年	4年間 (合計)
29歳以下	10 (4.2)	19 (9.6)	29 (6.7)
30~39歳	11 (4.7)	11 (5.6)	22 (5.1)
40~49歳	12 (5.1)	10 (5.1)	22 (5.1)
50~59歳	17 (7.2)	15 (7.6)	32 (7.4)
60~69歳	25 (10.6)	15 (7.6)	40 (9.2)
70~79歳	57 (24.2)	51 (25.9)	108 (24.9)
80歳以上	104 (44.1)	76 (38.6)	180 (41.6)
全 体	236 (100%)	197 (100%)	433 (100%)

表4 菌陽性肺結核患者の発見方法(発見契機)  
(山形県: 2005~2008年)

発見契機	2005-06年	2007-08年	4年間 (合計)
各種健診	50 (21.2%)	35 (17.8%)	85 (19.6%)
有症状 医療機関受診	142 (60.2%)	112 (56.9%)	254 (58.7%)
その他	44 (18.6%)	50 (25.4%)	94 (21.7%)
合 計	236 (100%)	197 (100%)	433 (100%)

表5 各種健診による発見例の健診種類(内訳)  
(山形県: 2005~2008年)

	2005-06年	2007-08年	4年間 (合計)
定期(市町村)	11	11	22
定期(事業所)	14	10	24
定期(施設等)	4	—	4
個別健診	11	5	16
接触者健診	10	9	19
合 計	50	35	85

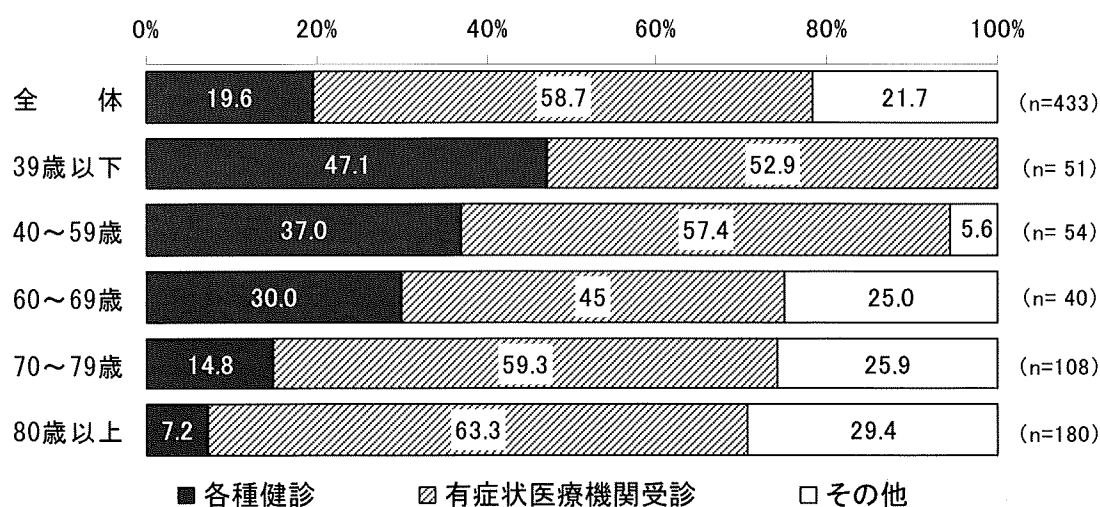


図1 年齢階級別にみた結核患者の発見方法(発見契機)  
(山形県: 2005~2008年)

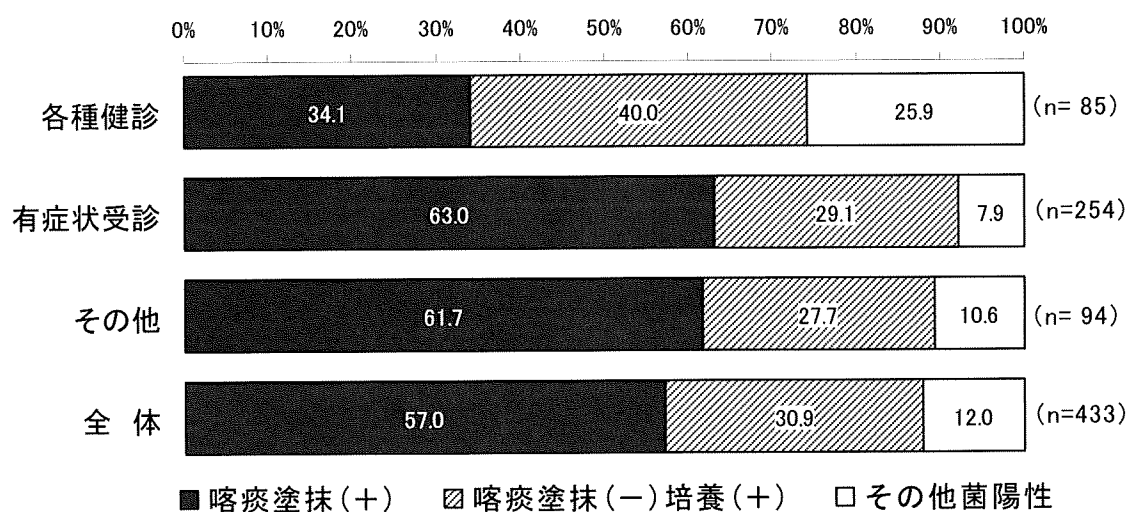


図2 発見方法別にみた結核患者の菌所見（山形県：2005～2008年）

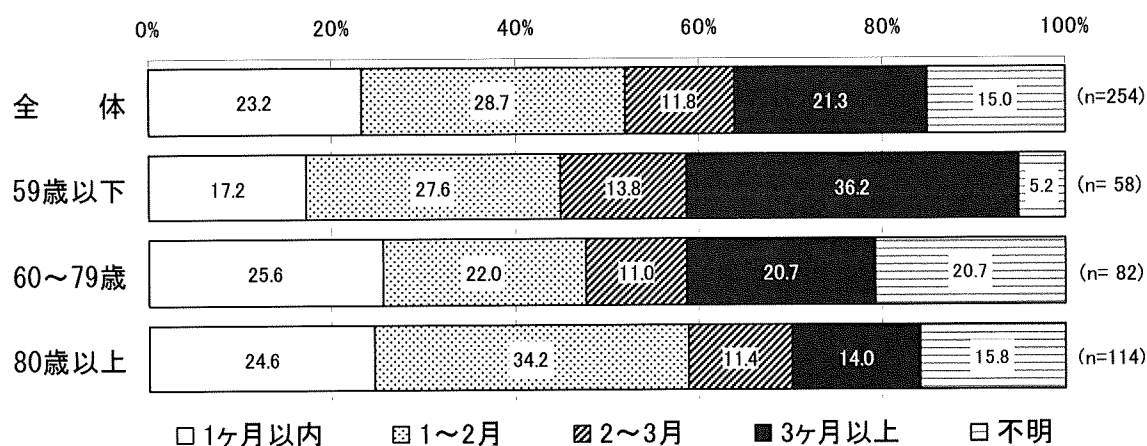


図3 結核患者の「発見の遅れ」（年齢階級別の Total Delay）  
（分析対象＝有症状医療機関受診により発見された患者：山形県 2005-08年）

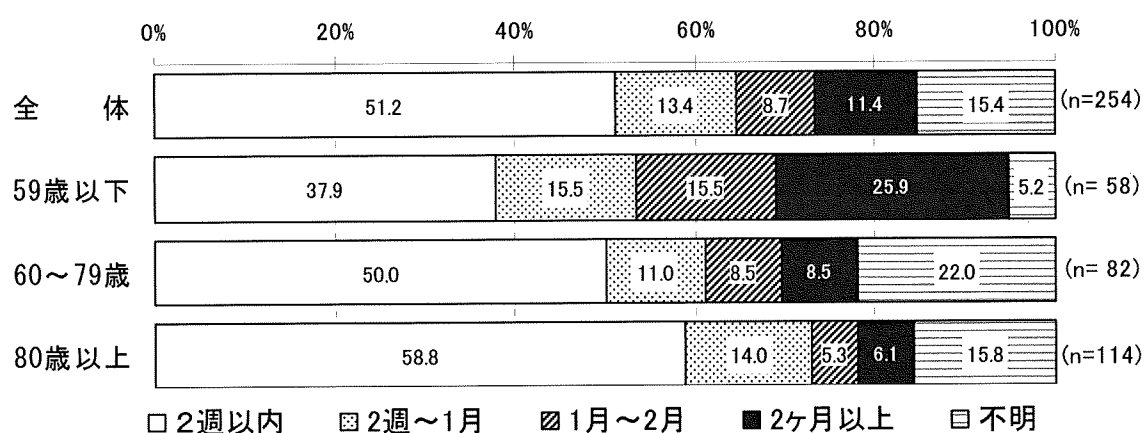


図4 結核患者の「受診の遅れ」（年齢階級別の Patient's Delay）  
（分析対象＝有症状医療機関受診により発見された患者：山形県 2005-08年）