

結核集団接触者健診におけるツベルクリン反応と QFT を用いた感染のリスクの検討

大阪市保健所 辰巳朋美、神谷教子、有馬和代、松本健二、甲田伸一、
廣田 理、團野 桂、加藤仁一、吉田英樹
結核予防会結核研究所 下内 昭

【はじめに】

大阪市では、2002 年より、市内 24 区にある保健福祉センターあるいは市外の保健所から接触者健診検討依頼のあった者に対して、大阪市保健所集団健診検討会にて健診の必要性を検討してきた。QFT の導入により感染診断の精度が向上したため、今回 QFT とツベルクリン反応を感染の指標とし、濃厚接触者の二次感染に関するリスクを検討した。

【方法】

2008 年 3 月～2009 年 2 月までに接触者健診検討依頼のあった 457 集団中、大阪市保健所集団健診検討会で健診が必要と判断し、ツ反あるいは QFT-2G で感染診断を行った 92 集団（接触者 620 名）を対象とした。感染診断は原則として 50 歳未満の者にツ反を行い、発赤径 30mm 以上の者に QFT を行った。QFT 陽性者があった場合には、発赤径 30mm 未満の者に、順次 QFT を行った。

「感染あり」としたのは、QFT 陽性、QFT 判定保留の場合は、同一集団で同様の接触度合の者の QFT 結果を参考に感染の有無を判断した。また、ツ反の副反応で水疱があった場合も「感染あり」とした。

【結果】

（1）感染の有無の内訳

「感染あり」は、QFT 陽性 56 例（66.7%）判定保留 17 例（20.2%）ツ反水疱あり 11 例（13.1%）の計 84 例で、「感染なし」は、QFT 判定保留 18 例（3.5%）QFT 陰性（62.7%）ツ反 30mm 未満で QFT なしの 174 例（33.8%）の 515 例であった。既感染が判明した 16 例と QFT 判定不可の 5 例は除外した。

（2）ツ反値と QFT 結果の比較

ツ反 30mm 以上は、30mm 未満に比べて、また、QFT のみ実施したものに比べて QFT 陽性率が有意に高かった。

（3）初発患者と感染の有無との関連要因

感染の有無には感染源の性別による有意差はなかった。感染源の年齢では 65 歳以上は 65 歳未満に比べて「感染あり」が有意に少なかった。喀痰塗抹では、「感染あり」は 1+ が 3.3% と低く、2+ が 10.2%、3+ が 18.7% と排菌量が増すほど二次感染が有意に多かった。咳の期間は、2 か月以上続いたもので、「感染あり」が有意に多く、結核の発見の遅れが二次感染に関連していることが分かった。胸部エックス線の病型では、病変が両側にあるもの、空洞ありのもの、拡がりは 2、3 が有意に「感染あり」が多かった。

（4）接触状況と感染の有無

接触時間では 100 時間以上、空間床面積では 100 m² 未満で「感染あり」が有意に多かった。

（5）感染の有無と関連要因の分析

感染に関する要因での多重ロジスティック回帰分析の結果では、接触時間と空間床面積で有意差を認めた ($p < 0.01$)

【考察】

接触者健診の必要性においては、初発患者の病型、喀痰塗抹量、咳の期間が重要であり、接触状況では、接触時間や空間床面積で有意に関連があったため、これらを総合的に判断する必要がある。

要因		オッズ比	95%信頼区間
集団区分	医療機関以外	3.6	1.1-11.8*
	医療機関		
年齢	-64	3.0	0.9-9.8
	65-		
喀痰塗抹量	3+	1.7	1.0-3.1
	1+or2+		
咳の期間	2か月以上	1.4	0.7-2.6
	2か月未満		
胸部XP部位	両側	1.7	0.8-3.4
	片側		
胸部XP空洞	あり	1.2	0.6-2.3
	なし		
胸部XP拡がり	2or3	3.6	0.7-17.7
	1		
接触時間	100時間以上	2.1	1.2-3.8*
	100時間未満		
空間面積	100m ² 未満	3.1	1.7-5.9**
	100m ² 以上		

多重ロジスティック回帰分析、*P<0.05 **P<0.01

拡がり：日本結核病学会分類

大阪府における多発性広域感染株について

大阪府立公衆衛生研究所 感染症部細菌課 田丸亜貴

近年、比較の容易な結核菌遺伝子型別法が発達し、地域分子疫学調査において遺伝子型の一致する群（同一遺伝子型群）の確認による感染ルートの推測が可能となった。同一遺伝子型群のなかには、患者間の接触は確認できないが長期にわたり広い地域で確認される遺伝子型群が存在する。このような遺伝子型の結核菌株は、大角らが報告したM株のように広い地域で感染を拡げている公衆衛生上問題となる菌株である可能性が高い。これらの株を多発性広域感染株とし、大阪府におけるその存在について報告する。

大阪府および近隣府県から結核菌感染源調査および地域分子疫学調査として当所に搬入された結核菌1201株についてVNTR型別による遺伝子型を実施し、5株以上からなる同一遺伝子型群を対象とした。このうち、群内の患者接触歴が70%以上確認された群を集団感染群、それ以外の群を多発性広域感染群として比較した。有意差検定はWilcoxonの順位和検定によって実施した。

遺伝子型別を実施した1201株のうち集団感染群は76株(6.3%)から10群、多発性広域感染群は220株(18.3%)から23群形成された。多発性広域群のなかには、M株と同一の群(15株1.2%)があり、さらに大阪市と神戸市にも共通して存在する遺伝子型群が4群あった。

多発性広域群がVNTR型別の挿入数のピークの反映であるか否かを調べるため、VNTR対象26lociの各VNTR挿入数ピークからなるVNTR型の存在を調べたところ、1201株のなかにそのVNTR型は存在しなかった。

集団感染群と多発性広域群を比較すると、患者住居地分布と患者発見年の分布は多発性広域群が有意に広かつたが、群の大きさと患者年齢分布については両群に有意差はみられなかった。

(まとめ) 被検株のうち18.3%が長期にわたり多地域で発生した多発性広域感染株であり、そのうち5群は大阪府外にも存在する群であることが判った。多発性広域群の存在は、患者行動の反映なのか、菌側の要因によるものかは、現状では判別できないが、地域分子疫学により地域内で長期にわたり広い範囲で分離される同一遺伝子群については、近隣地域との比較を実施し、感染ルートの解明を実施すべきである。

Kobe VNTR Database の分子疫学への活用

神戸市環境保健研究所 微生物部 岩本 朋忠

研究要旨

2002年からデータを蓄積してきた Kobe VNTR Database より、神戸市での外国人由来結核菌の蔓延状況を、東アジア諸国出身者と東アジア以外の国出身者に分けて考察した。東アジア諸国出身者から分離された結核菌は全て北京型株であった。北京型株をさらに詳細に系統分類したところ、これらの患者から分離された結核菌は、出身国に優占する遺伝系統であることが分かった。一方、東アジア諸国以外（インド、ベトナム、タイ、ドイツ、インドネシア）から来日した外国人由来株のほとんどは非北京型株であり、約8割が北京型株に属するという神戸市の結核菌の背景とは明らかに異なる分布状況であった。VNTR プロファイルによるクラスター形成は、データベース登録済みの全外国人結核事例のうち1事例のみで認められた。この事例については、疫学的状況と分離株遺伝系統別分類から、わが国での感染・発病が強く疑われた。

以上のことから、神戸市在住の外国人結核のほとんどは、本国で感染し、日本で発病したものと考えられる。また、それらの株はクラスターを形成していないことから、神戸においては現在までのところ海外流入株の地域内感染拡大は起こっていないものと推察される。

A.研究目的

神戸市における外国人結核患者由来株を、東アジア出身者とそれ以外の国に分け、その伝播状況を分子疫学的に考察する。

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 1277 株を用いた。

2) 感染連鎖の検出

結核研究所より提唱された日本標準 12 領域 (JATA-12) に高度変異領域 4 領域 (4-HV) を加えた 16 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、单一クローン株による感染拡大の大きさの指標とした。

3) 遺伝系統解析

ゲノム上の大規模領域欠失 (Region of difference, RD) に基づいて、遺伝系統別に分類した。北京型株に関しては、さらに一塩基多型解析により、亜分類した。

C.研究結果と考察

1) 神戸市分離結核菌の遺伝系統別分布状況

RD 領域の欠失の有無によって、神戸市分離結核菌の遺伝系統別分布状況を調べた。韓国、中国などの東アジアに位置する国々と同様、北京型株 (Beijing type) が主要な遺伝系統である。詳細な内訳は、次のとおりである。Indo-Oceanic type (1.5%)、Beijing type (78.5%)、East Asia not Beijing type (2.3%)、East African Indian (0.1%)、Euro-American (17.6%)。

2) 外国人由来株のクラスター形成状況（東アジア以外）

データベースに登録されている 6カ国（インド、ベトナム、タイ、ドイツ、インドネシア）から来日した計 9名について、分離結核菌の遺伝系統別分類と VNTR プロファイルによるクラスター形成の有無を表 1 にまとめた。9名中 7名は北京型株以外の遺伝系統であり、約8割が北京型株に属するという神戸市の結核菌の背景とは明らかに異なる分布状況である。また、北京型以外の各遺伝系統は、出身国にお

ける主要遺伝子型であった。これらの株は VNTR でもクラスター形成が認められなかった。以上のことから、北京型株以外の遺伝系統株を検出した 7 名に関しては、出身国で感染、神戸で発病したものと推察される。一方北京型株を検出した 2 名のうちの 1 名で、13 名からなるクラスター形成を認めた。この患者の北京型株は祖先型であり、患者の本国であるベトナムでは稀な遺伝系統である。また、13 名からなるクラスターに属する菌株は 2002 年から 2009 年まで毎年検出されており、この患者が居住する区に患者が集中していた。患者が本国滞在年数 10 年を超すベトナム出身者であり 2007 年の患者登録である点を考えると、わが国での感染・発病が強く疑われる。

表1. 外国人由来株のクラスター形成状況（東アジア以外）

ID	分離年	年齢	居住区	性	出身国	来日年数	遺伝系統	Cluster size by:	
								JATA-12	KCT
1239	2009	32	中央	M	インド	?	E. African Indian	0	0
1192	2009	29	兵庫	M	インド	?	E. Asia not BJ	0	0
1128	2008	52	長田	M	ベトナム	10 年以上	Indo-Oceanic	0	0
1068	2008	26	中央	M	ベトナム	6 か月未満	Indo-Oceanic	0	0
930	2007	34	須磨	F	タイ	3~5 年	Indo-Oceanic	0	0
870	2007	40	東灘	F	インド	3~5 年	Euro-American	2	2
818	2007	46	長田	F	ベトナム	10 年以上	Beijing-Ancient	22	13
512	2004	52	東灘	F	ドイツ ?	?	Euro-American	0	0
359	2005	27	兵庫	F	インドネシア	?	Beijing-Modern	2	0

3) 外国人由来株のクラスター形成状況（東アジア諸国）

東アジア諸国からの移住者 9 名から分離された結核菌は全て北京型株であった。そこで、さらに詳細な遺伝系統分類として、1 塩基多型に基づく分類を行ったところ、神戸市分離結核菌の北京型株の約 6 割を占める 3 つの遺伝系統、ST3 (B1)、STK (B3)、ST19-B2 は、東アジア諸国出身者 9 名からは検出されなかった。一方、中国・台湾での主要な遺伝系統は北京型株の新興タイプであり、韓国では祖先タイプの RD181(+)型であることが分かっている。今回の 9 名については、神戸市に蔓延している北京型株よりも出身国で優占する遺伝系統に属する北京型株が主に検出された。遺伝系統別に認められた結果と VNTR でのクラスター形成が認められなかったことから、これら東アジア諸国から移住してきた外国人も、本国での感染、日本での発病が主な感染様式であろうと推察された。

表 2. 外国人由来株のクラスター形成（東アジア）

ID	分離年	年齢	居住区	性	出身国	来日年数	遺伝系統	Cluster size by:	
								JATA-12	KCT
1285	2010	20	灘	M	中国	9か月	BJ-M	0	0
808	2007	36	北	F	韓国・北朝鮮	6~9年	BJ-A (RD+)	0	0
787	2006	46	須磨	F	韓国・北朝鮮	10年以上	BJ-A (ST19)	4	0
705	2006	84	中央	M	台湾	10年以上	BJ-M (ST22)	3	0
458	2005	29	東灘	F	?	?	BJ-M (ST10)	23	0
419	2005	29	垂水	M	?	?	BJ-M (ST10)	2	0
384	2005	78	長田	F	?	?	BJ-A (ST19)	2	0
814	2007	81	中央	F	中国	10年以上	BJ-M (ST10)	2	0
862	2007	76	長田	M	韓国・北朝鮮	10年以上	BJ-A (RD+)	0	0

BJ-A, 北京型株（祖先タイプ）；BJ-M, 北京型株（新興タイプ）

D. 結論

神戸市在住の外国人結核のほとんどは、本国で感染し、日本で発病したものと考えられる。また、それらの株はクラスターを形成していないことから、神戸においては現在までのところ海外流入株の地域内感染拡大は起こっていないものと推察される。

E. 研究発表

1. 論文発表

Tomotada Iwamoto, Riyo Fujiyama, Shiomi Yoshida, Takayuki Wada, Chika Shirai, and Yasuto Kawakami
Population structure dynamics od Mycobacterium tuberculosis Beijing strains during past decades in Japan.
Journal of Clinical Microbiology 47, 3340-3343 (2009)

2. 主要な学会発表

神戸市結核菌バンク株の分子疫学解析による世代間の感染と地理的分布についての検討. 岩本朋忠, 藤山理世, 白井千香, 河上靖登. 第 68 回日本公衆衛生学会総会 2009 年 10 月 奈良

大阪市のホームレス結核患者由来株における VNTR サーベイランス

大阪市立環境科学研究所 和田崇之 長谷 篤

【はじめに】

大阪市は日本国内で最悪の結核蔓延地域であり、結核罹患率は全国平均のおよそ 3 倍にあたる。ホームレス人口が密集するあいりん地区（西成区）ではその 20 倍もの高罹患率を示すことが知られており、大阪市における蔓延状況の一因と考えられている。

日本国内で分離される結核菌株は、国内での用途に最適化された反復配列数多型（VNTR）解析法である JATA-VNTR が普及しつつあり、全国的な分子疫学体制の構築が期待されている。また、一部の研究施設では超可変（HV）領域による VNTR マッチング解析手法が確立し、高精度な遺伝型別比較が可能となってきた。結核分子疫学の進展に伴って、あいりん地区における結核菌 VNTR サーベイランスは、ホームレス患者間の結核菌伝播・蔓延を監視する上で示唆に富むデータとなることが期待される。

VNTR 解析技術の向上による最大の恩恵は、各地方衛生研究所などの研究施設間でのデータ比較が容易になったことである。複数の研究機関・医療施設において結核菌 VNTR 型別データが多数蓄積された結果、日本国内には遺伝的に極めて近似した結核菌株が地域に関わらず一定の割合で分離されることが判明した。このような菌株は「多発性大規模感染株」と定義され、その疫学情報を把握することによって分布規模や伝播ルートが検証されつつある。人口の集中する大都市地域、とりわけ罹患率が高く、かつ人口流動が激しいあいりん地区においてそのような菌株の出現傾向を把握することは、その伝播・拡散傾向を知る上できわめて重要な情報となりうる。

【目的】

本研究の目的は、大阪市ホームレス結核患者由来株について詳細な遺伝型別を行い、未知の結核菌伝播を推定することである。直近の伝播を推定するためには、分解能が高く、型別一致によって同一株であることを強く示唆する解析が必須である。そのため、国際的にはあまり使用されない HV4 領域（QUB-11a, QUB-3232, VNTR 3820, VNTR4120）を採用し、より精度の高いクラスター解析を可能とした。

当研究所では、過去に報告された菌株母集団の解析結果や分離傾向を元に、9 種類の VNTR 型を多発性大規模感染株の候補としてリストアップし、継続的に監視している。今回新たに解析されたホームレス患者由来株についてもこれらの型の有無について確認し、その出現傾向を把握することを目的とした。

【方法】

2006年から2008年の3年間において大阪市ホームレス新規登録患者から分離された結核菌株のうち、当研究所に集められた190株についてJATA-VNTRおよびHV-VNTR(計16領域)解析を行った。全領域が完全一致した株群をクラスターとして定義し、過去のあいりん地区VNTR型別データ(2002年から2004年の3年間、278株)との比較を行なった。これらの菌株は、本邦における結核菌分離状況に照らし、非北京株、北京株(祖先型)、および北京株(蔓延型)の3グループに系統分類した。また、全190株について多発性大規模感染株のVNTR型(9パターン)とのマッチング解析を行なった。

【結果および考察】

- (1) クラスター解析に関する結果。2006-08年におけるクラスター形成株は72株(37.9%)で、2004-06年(41.6%)からの明瞭な減衰は認められなかつた。日本は東アジアに位置し、周辺国と同様「北京型結核菌」と呼ばれる系統の菌株が全体のおよそ7割を占めることが知られている。ホームレス結核患者でも同等の傾向を示し、中でも海外で優勢を占める「新興型北京株」のクラスター形成がサイズ・比率ともに高く、同グループの結核菌が他のグループ(非北京株、祖先型北京株)よりも直近の伝播に起因する発症ケースが多いことが示唆された。一方、今回新たに解析された190株のうち、最大クラスターは非北京型結核菌株による14名の結核患者由来株であった。このような現象はこれまで行なわれてきた国内結核分子型別解析では例が無く、何らかの接触歴を背景に持つ集団感染であることが強く示唆される。現在これらの排菌患者について詳細な疫学的調査を行なっている。同地区における結核公衆衛生の向上のための感染ルート推定に寄与することが期待される。
- (2) 多発性大規模感染株の有無に関する結果。9パターンの監視対象VNTR型のうち、7パターンが全190株の中から検出された。このうち4パターンは2002年から継続的に検出されており、あいりん地区においてこれらの株が恒常的に伝播していることが示唆された。菌株数は19で、結核患者全体のおよそ10%が多発性大規模感染に起因することが明らかとなった。この傾向は一般患者における過去データと近似しており、必ずしもホームレス集団内でのみ蔓延しているということではないが、これらの菌株による結核患者が本邦において広く定着していることを裏付ける結果であると考えられる。

「東京と大阪の結核菌株の比較」に関する研究

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 松本智成

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ピ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）、から得られた菌株に対して、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、個人情報を扱わない。

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、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

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。

F. 研究発表

論文発表

原著論文

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.

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 卷 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 化学療法の領域 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 卷 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 卷第 11 号 Page63-71(2008.11)

厚生労働科学研究補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

低まん延、地域格差状況下における対策の質の確保

分担研究者
下内 昭 (財) 結核予防会結核研究所 副所長

研究要旨

大阪市の結核対策成功事例と米国 CDC の結核対策評価ワークショップに参加し、CDC の全国の目標および指標の重要性について検討した。その結果、我が国で既に使用している指標、大阪市のみで使用した指標、まだ使用していない指標に分類し、検討した。そのうえで、次の提言を行った。「わが国の結核予防指針における目標および指標設定に関する提言」：過去 10 年の結核対策の強調点は、PZA 使用を含む標準治療と DOTS 導入による適正な患者管理の推進が中心であった。今後は、これらに加えて、さらに接触者健診の強化および潜在性結核感染症治療の推進、多剤耐性結核の患者管理、予防がより重要になってくることが考えられる。また、地域ごとに特定のハイリスクグループ、たとえば、ホームレスや外国人などのへの特別対策に関する目標、指標も必要になるであろう。さらに米国やオランダで実施されているように低まん延状況だからこそ、菌遺伝子分析による感染経路解明が重要になってくるであろう。最後に当然ながら、指標として利用する限りは高い報告率(入力率：米国 CDC は 99%-100%)を目標とすべきであろう。このように結核対策が強化されれば、10 年間で全結核罹患率の半減(人口 10 万対 10 以下)により、低まん延にいたる。同時に小児結核も 0.2 まで減少し、制圧も近くなるであろう。

A. 研究目的

現状

我が国の結核罹患率が人口 10 万対 20 未満になったのは 2007 年で、40 未満になった 1992 年から半減するのに 15 年かかった。今後さらに半減するには同様に 10-15 年、あるいは 20 年かかるという予測がある。しかし、結核は感染症であり、効果的対策によって感染の連鎖を断ち切ることにより罹患率減少速度を促進できることは国際的にもよく理解されている。特に我が国では小児結核(14 歳以下)の罹患率が人口 10 万対 0.55 と非常に低く、さらに減少させ得る可能性がある。従って、今後とも、各地域において疫学分析および対策の評価に基づいて対策を推進することが重要である。

目的

大阪市の結核対策を中心に地方自治の立場で本研究に協力してきたが、その経験を全国的な視野で展開し、国や地方がいかに関係してゆくべきかを研究する。

B. 研究方法

1. 大阪市での基本指針による罹患率半減の成功事例から考察をする。
2. 米国政府が毎年開催している太平洋諸国の結核担当官ワークショップに参加し、米国全体の 20 項目以上にのぼる事業目標を例として、各国がそれぞれ討議し、同様の目標を自ら毎年設定し、評価する討議に参加した。上記の 2 点を踏まえて、大阪市の経験と CDC の目標及び指標を比較考察し、今後の我が国の結核対策に必要な目標指標を考察した。なお、本研究には個人が特定される情

報は含まれていないため、倫理委員会に諮ることは不要と考えた。

C. 研究結果

1. 大阪市における成功事例の要因

1980-90 年代、大阪市の罹患率は人口 10 万対 100 を超えていたが、2001 年から「大阪市結核対策基本指針 — 「STOP 結核」作戦—10 年計画を開始した。2008 年には 50.6 と減少し、大目標である「結核罹患率半減」をほぼ達成し、副次目標である「乳幼児（4 歳以下）結核の発生ゼロ」はここ数年はゼロか 1 名で推移している。ただし、塗抹陽性患者罹患率半減はまだ達成していない。この成功要因は、基本指針で効果目標（outcome）：（例：罹患率）を明確に宣言し、それを達成するために、各事業について、事業実施目標(input（例：培養検査把握率）,throughput（例：DOTS 実施率）、output（例：治療成功率）)を定め、その経過を指標として入力し、常に評価し、進捗状況を確認し、必要に応じて、事業方針を修正、強化したことによる。

（添付資料 2）従って、客観的指標を定めただけでなく、保健活動等で指標を把握し、コンピューターに入力するという作業が必須の活動となる。また、指標等の評価も定期的に実施されるコホート検討会、毎月開催される解析評価委員会（発生動向調査委員会）、そして年 1 回開催される外部委員よりなる結核対策評価委員会で方針等の助言を得ることが重要であった（添付資料 1,2）。

2. 米国 CDC の結核対策指標

米国は 2008 年すでに結核罹患率は人口 10 万対 4.2、米国生まれの患者は 2.0 と低まん延の段階である。しかし、かつて、患者数減少により予算、人員を削減し結核対策が弱くなった 1980 年代半ばから、エイズ、移民、多剤耐性菌による院内感染などの関連で患者数が増加し、罹患率が 1990 年はじめまで急増した。そのため、米国 CDC はもう一度、結核対策を強化した。筆者は米国 CDC 主催の 7th Pacific Island TB Controller Association Workshop に参加することにより、米国における国レベルから各州の結核担当官に対する研修に参加

した。米国では、全国各地域で毎年、結核担当者会議を開催し、結核対策の CDC の 15 項目の全国目標(添付資料 3)をもとに、各州も同様の目標を議論し、対策の評価を実施している。

筆者は 7th Pacific Island TB Controller Association Workshop(グアム、2009 年 10 月)に出席した。各指標は以下のとおりである。

CDC の目標指標および我が国に適用する場合の検討事項

すでに我が国で使用されている目標・指標

1. 治療完了率 新規登録患者について 12 カ月以内に治療が完了する率を 93% にする。
我が国では高齢者が多いために糖尿病や抗結核薬の副作用による中断などで、12 カ月以上治療がかかっている率が高いため、12 カ月以上経過した者についても治療結果を分類する必要がある。
2. 罹患率 米国生まれ、外国生まれ、及び 4 歳以下の小児の各グループ別の罹患率減少の目標を掲げている。米国生まれ人口における年間罹患率減少率を 11% とし、外国生まれの人口における年間罹患率減少率を 4% としている。
我が国においては今後、大阪市で経験したように、患者管理と接触者健診を徹底することにより、2020 年には全体の罹患率は人口 10 万対 10 以下に半減させることと、小児結核(0-14 歳)については、すでに 2008 年で人口 10 万対 0.55 であり、0.2 まで減少させることは可能であろう。ただし、外国人の占める割合はまだ 3% 程度で小さいため、当面指標を検討する必要はないであろう。
3. PZA を含む 4 剤での治療開始率 93.4%
大阪市では、80 歳未満に限っても 80% であった。
4. 接触者健診 健診実施率を 93% とし、健診で診断された潜在性結核感染(LTBI)者の治療開始率を 88%、治療完了率を 79% としている。
我が国では、LTBI 治療開始率、完了率はまだ

指標とされていないが、今後、発病予防に重点が以降していくため、このような指標が必要である。

大阪市で、すでに評価していた指標

5. 12歳以上の肺結核患者の培養検査実施率

95.7%

6. 結核対策の定期的活動評価

我が国で、今後検討すべき指標

7. 早期治療開始率 塗抹陽性患者の治療を診断後7日以内に開始した割合をn%とする。

8. 早期検査実施率 肺結核の診断がされてから、菌検査結果がn日以内に得られた割合をn%とする。

9. 感受性検査実施率 培養陽性検体の感受性検査実施率を100%とする。

10. 塗抹陽性患者の培養早期陰転率 塗抹陽性患者の60日以内の培養陰転率を61.5%とする。

11. 培養陽性例の結核菌遺伝子解析率 94%

12. 結核患者全員に対するHIV検査実施率

88.7%

13. 移民および難民に関する指標

14. 活動指標入力率

上記 workshop でこのように自ら適切と判断して設定した目標を達成したかどうかを関係者で議論することが、新たに事業計画を見直すことにもなり、効果的な公衆衛生対策の実施が可能となると考えられた。

D. 考察

大阪市の指標にも含まれていなかった項目は、接触者健診における潜在性結核感染症治療開始率と完了率、感受性把握率、菌遺伝子分析率、外国人に関する指標等である。しかし、全国レベルで比較する際に、入力率が低いために例えば感受性

検査結果もまだ十分信頼性が得られていないが、今後、まず入力率が例えば90%以上になることが重要である。

高まん延である大阪市で対策が成功したのは、明確な目標を定めて、各事業の目標を達成したことが要因であった。しかし、今後、我が国全体は低まん延に向かっていくが、低まん延になれば罹患率減少率も鈍化するからこそ、目標、指標を定めて結核対策を厳密に行うという米国の方針に倣うべきである。

E. 結論・提言

過去10年の結核対策の強調点は、PZA使用を含む標準治療とDOTS導入による適正な患者管理の推進が中心であった。今後は、これらに加えて、さらに接触者健診の強化および潜在性結核感染症治療の推進、多剤耐性結核の患者管理、予防がより重要になってくると考えられる。また、地域ごとに特定のハイリスクグループ、たとえば、ホームレスや外国人などのへの特別対策に関する目標、指標も必要になるであろう。さらに米国やオランダで実施されているように低まん延状況だからこそ、菌遺伝子分析による感染経路解明が重要になってくるであろう。最後に当然ながら、指標として利用する限りは高い報告率(入力率:米国CDCは99%-100%)を目標とすべきであろう。このように結核対策が強化されれば、10年間で全結核罹患率の半減(人口10万対10以下)により、低まん延にいたる。同時に小児結核も0.2まで減少し、制圧も近くなるであろう(添付資料4)。

F. 研究発表

第16回厚生科学審議会感染症分科会結核部会(平成22年3月12日、厚生労働省)において、下内 昭が参考人として本報告書の要旨・提言を発表した。

添付資料1 大阪市結核対策基本指針の指標の推移

分 野	10年 基準値	短期目標	中期目標	20年	長期目標
-----	------------	------	------	-----	------

1. 適正な治療と患者管理

太字ゴシックは
目標達成値

喀痰塗抹陽性初回治療患者の 治療成功率の向上	71.3%	80%	85%	67.0%	85～95%
---------------------------	-------	-----	-----	-------	--------

(1) 適正な治療の推進

PZAを含む4剤標準治療の推奨 (喀痰塗抹陽性初回治療患者)	56.2%	70%	80%	73.9%	85%
INH単独治療 (年末登録肺結核患者)	7.2%	6%	0.5%	0%	0.3%

(2) 適正な患者管理の実施

新登録喀痰塗抹陽性患者への 2週間以内の面接状況	35.5% (11年)	80%	100%	95.6%	100%
治療開始時の喀痰塗抹検査	95.3%	100%	100%	98.9%	100%
菌培養検査結果の確実な把握	41.7%	70%	80%	98.2%	100%
喀痰塗抹陽性初回治療者の脱落中止	6.3%	5%	3%	3.2%	1%
医療機関との連絡会を定期的開催	府・市 と実施	国公立病 院と実施	府下・市内の 病院と実施	11病院 と実施	府下・市内の 病院と実施

(3) DOTSの推進

あいりんDOTSの拡大 (対象約500人)	試行実施	20～60%	80%	61.0% *	80%
大阪市版DOTSの実施 (対象約1000人)		20～60%	80%	68.1% **	80%

* あいりん結核患者 187人のうち、114人（院内DOTS等 75人を含む） 実

** 喀痰塗抹陽性患者・脱落中断のおそれ・行旅患者
(あいりん除く) 473人のうち、322人（院内DOTS等 42人を含む） 実施

2. 早期患者発見

(1) 接触者健診の徹底

喀痰塗抹陽性患者登録直後の 接触者健診	個別84%	100%	100%	97.2%	100%
	集団91%	100%	100%	97.1%	100%
接触者健診での患者発見	2.1%	5%	7%	1.9%	10%

(2) 届出の徹底と診断の遅れの改善

届出の徹底(2日以内の届出)	46%	～100%	～100%	73.6%	100%
医師の診断の遅れの改善 (初診から登録まで1ヶ月以内)	55.5%	65%	70%	83.3%	75%

3. 予防及び普及啓発

(1) 乳幼児期のBCG接種率(1歳未満)

	92.6%	～100%	～100%	97.0%	～100%
--	-------	-------	-------	-------	-------

(2) 普及啓発事業の充実・強化

市民の受診の遅れ対策 (発病から初診まで1ヶ月以内)	57.1%	65%	70%	56.6%	80%
-------------------------------	-------	-----	-----	-------	-----

添付資料2 大阪市結核対策基本指針の目標達成進捗状況（平成21年11月）

大阪市結核対策基本指針進捗状況（平成21年11月）

基本指針【目標値】											行動				
④結核患者収容モデル事業の導入の要請 ・モデル事業（国）【2】			平成12 平成13 平成14 平成15 平成16 平成17 平成18 平成19 平成20												
2. 早期患者発見	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	白鷺病院、十三市民病院で導入	・接触者検診を医療機関に一部委託。			
①接触者（定期外）健康診断の徹底 ・喀痰塗抹陽性患者登録直後の接触者検診 【100%】	95.9%	95.9%	93.3%	96.6%	93.7%	96.5%	95.8%	95.3%	97.2%						
集団個別	94.2%	95.2%	95.4%	95.6%	96.4%	96.8%	98.5%	98.1%	97.1%						
2.1%	4.1%	4.0%	4.0%	4.2%	2.1%	2.0%	1.8%	1.8%	1.9%						
・接触者（定期外）検診での患者発見率【10%】											・平成4年度～集団事例等について歯の過伝子分析				
・歯の過伝子分析による検学調査 【集団事例・湾岸都市事例】											*薬耐性菌・遺伝子分析による疫学調査				
平成14年度厚生労働科学研究															
②定期健診診断の徹底 ・受診会の拡大【700回】	51,256	52,227	57,256	58,332	57,818	55,711	57,086	52,583	10,413		・平成12年4月～小規模事業所への勧奨				
あいりん地域を除く市民健診受診者数(人)	8人	12人	6人	8人	15人	5人	13人	14人	11						
〃 患者発見率	0.016%	0.023%	0.010%	0.014%	0.026%	0.009%	0.023%	0.026%	0.106%						
③あいりん、野宿生活者の対策強化 ・あいりん検診の強化【継続強化】	1,832	2,108	1,875	1,579	1,775	1,325	3,237	2,735	3,037		・検診の広報活動の強化				
受診者数(人)	28	35	27	14	17	16	46	37	53		*あいりん実態調査				
要医療者数(人)	34	19	36	16	21	12	17	9	475						
患者登録率	3.3%	1.9%	3.2%	1.1%	1.8%	1.5%	3.8%	2.2%	0.8%		※平成18年4月よりその場で医師の診断が行える				
月1回から月3回（平成18年度から）											デジタルエックス機画像装置搭載の検診車による健診を実施				
・野宿者対策【継続強化】															
南港臨時宿泊所入所者 (越年時結核検診)	993	1,141	1,394	1,136	779	446	409	409	475						
受診者数(人)	1,403	1,9	19	16	21	12	17	9	475						
要医療者数(人)	34	19	36	16	21	12	17	9	475						
患者登録率	3.3%	1.9%	3.2%	1.1%	1.8%	1.5%	3.8%	2.2%	0.8%						
あいりん臨時夜間緊急 避難所入所者	228	414	269	150	132	96	—	—	—						
受診者数(人)	4	7	3	0	3	2	—	—	—						
要医療者数(人)	1.8%	1.7%	1.1%	0.0%	2.3%	2.1%	—	—	—						
患者登録率															
高齢者特別清掃事業登録時健診															
受診者数(人)	—	—	—	—	—	—	—	—	—						
要医療者数(人)	—	—	—	—	—	—	—	—	—						
患者登録率	—	—	—	—	—	—	—	—	—						
長居公園 仮設一時避難所入所者	197	113	—	—	—	—	—	—	—		1,007 942				
受診者数(人)	3	0	—	—	—	—	—	—	—		16 8				
要医療者数(人)	1.5%	0.0%	—	—	—	—	—	—	—		1.6% 0.8%				
患者登録率															

大阪市結核対策基本指針進歩状況（平成21年11月）

基本指針【目標値】		平成12	平成13	平成14	平成15	平成16	平成17	平成18	平成19	平成20	行動
西成公園 仮設一時避難所入所者	受診者数(人)	—	19	40	29	—	—	—	—	—	—
	要医療者数(人) 患者発見率	— 0.0%	0 2.5%	1 3.4%	—	—	—	—	—	—	—
大阪城公園 仮設一時避難所入所者	受診者数(人)	—	—	122	72	48	—	—	—	—	—
	要医療者数(人) 患者発見率	— 4.1%	— 0.0%	5 0.0%	0 0.0%	—	—	—	—	—	—
④届出の徹底と診断の遅れの改善		42.8% 69.7%	44.0% 75.6%	42.4% 73.7%	39.6% 74.8%	37.9% 71.2%	37.0% 72.2%	56.3% 72.8%	51.8% 80.4%	73.6% 83.3%	
・届出の徹底（2日以内の届け出）【～100%】											
・診断の遅れの改善【75%】											
(初診から登録まで1カ月以内)											
3. 予防及び普及啓発											
①乳幼児期のBCG接種率（1歳未満）【～100%】		92.5%	94.9%	92.8%	94.3%	95.4%	97.5%	95.3%	97.7%	97.0%	・平成13年11月～12月 平成13年度厚生科学研究（高松班）
②高齢者に対する発病予防対策の試行実施				—	—						・平成13年度～ 在宅高齢者に対する啓発及び啓発塗抹検査調査
・既感染で治療歴のない65歳以上の者へのIHN投与											
③普及啓発事業の充実・強化											
・市民の受診の遅れ対策【80%】											
発病から初診まで1カ月以内											
④情報の収集、調査、分析、評価、還元											
②結核治癒成績の評価と分析											
・各保健福祉センターでのコホート分析検討の											
定期的な実施【全保健福祉センター実施】											
③結核対策に係る評価、還元											
・評価委員会を設置し、定期的に分析・評価											
保健福祉センターへ還元【定期開催】											
・DOTSに対する評価【全体の評価定期開催】											
保健福祉センターDOTS委員会（リーフレット）		4	11	12	12	12	12	12	12	12	12
・平成11年9月～ありんDOTS認定委員会											
・平成14年8月～ふれあいDOTS委員会（リーフレット）											

National TB Program Objectives and Performance Targets for 2015

Objective Categories		Objectives and Performance Targets
1	Completion of Treatment	For patients with newly diagnosed TB for whom 12 months or less of treatment is indicated, increase the proportion of patients who complete treatment within 12 months to 93.0%.
2	TB Case Rates	<p>1. Decrease the TB case rate in U.S.-born persons to less than 0.7 cases per 100,000. * Increase the average yearly decline in TB case rate in U.S.-born persons to at least 11%.</p> <p>2. Decrease the TB case rate for foreign-born persons to less than 14.0 cases per 100,000. * Increase the average yearly decline in TB case rate in foreign-born persons to at least 4%.</p> <p>3. Decrease the TB rate in U.S.-born non-Hispanic blacks to less than 1.3 cases per 100,000.</p> <p>4. Decrease the TB case rate for children younger than 5 years of age to less than 0.4 cases per 100,000.</p>
3	Contact Investigation	<p>1. Increase the proportion of TB patients with positive acid-fast bacillus (AFB) sputum-smear results who have contacts elicited to 100.0%.</p> <p>2. Increase the proportion of contacts to sputum AFB smear-positive TB cases who are evaluated for infection and disease to 93.0%.</p> <p>3. Increase the proportion of contacts to sputum AFB smear-positive TB cases with newly diagnosed latent TB infection (LTBI) who started treatment to 88.0%.</p> <p>4. For contacts to sputum AFB smear-positive TB cases who have started treatment for the newly diagnosed LTBI, increase the proportion who completed treatment to 79.0%.</p>
4	Laboratory Reporting • Turn-Around Time • Drug Susceptibility Result	<p>1. Increase the proportion of culture-positive or nucleic acid amplification (NAA) test-positive TB cases with a pleural or respiratory site of disease that have the identification of <i>M. tuberculosis</i> complex reported by laboratory within N days from the date the initial diagnostic pleural or respiratory specimen was collected to n%.</p> <p>2. Increase the proportion of culture-positive TB cases with initial drug-susceptibility results reported to 100.0%.</p>
5	Treatment Initiation	Increase the proportion of TB patients with positive AFB sputum-smear results who initiated treatment within 7 days of specimen collection to n%.
6	Sputum Culture Conversion	Increase the proportion of TB patients with positive sputum culture results who have documented conversion to sputum culture negative within 60 days of treatment initiation to 61.5%.

Objective Categories		Objectives and Performance Targets
7	Data Reporting: <ul style="list-style-type: none">• RVCT• ARPEs• EDN	<p>Increase the completeness of each core Report of Verified Case of Tuberculosis (RVCT) data item reported to CDC, as described in Cooperative Agreements, to 99.2%.</p> <p>Increase the completeness of each core Aggregated Reports of Program Evaluation (ARPEs) data items reported to CDC, to 100.0%.</p> <p>Increase the completeness of each core Electronic Disease Notification (EDN) system data item reported to CDC, as described in Cooperative Agreements, to n%.</p>
8	Recommended Initial Therapy	Increase the proportion of patients who are started on the recommended initial 4-drug regimen when suspected of having TB disease to 93.4%.
9	Universal Genotyping	Increase the proportion of culture-confirmed TB cases with a genotyping result reported to 94.0%.
10	Known HIV Status	Increase the proportion of TB cases with positive or negative HIV test result reported to 88.7%.
11	Evaluation of Immigrants and Refugees	<ol style="list-style-type: none"> 1. For immigrants and refugees with abnormal chest x-rays read overseas as consistent with TB, increase the proportion who initiate medical evaluation within 30 days of arrival to n%. 2. For immigrants and refugees with abnormal chest x-rays read overseas as consistent with TB, increase the proportion who complete medical evaluation within 90 days of arrival to n%. 3. For immigrants and refugees with abnormal chest x-rays read overseas as consistent with TB and who are diagnosed with latent TB infection (LTBI) during evaluation in the US, increase the proportion who start treatment to n%. 4. For immigrants and refugees with abnormal chest x-rays read overseas as consistent with TB, increase the proportion who complete LTBI treatment to n%.
12	Sputum-Culture Reported	Increase the proportion of TB cases with a pleural or respiratory site of disease in patients ages 12 years or older that have a sputum-culture result reported to 95.7%.
13	Program Evaluation	Increase program evaluation activities by monitoring program progress and tracking evaluation status of Cooperative Agreement recipients.
14	Human Resource Development Plan	<ol style="list-style-type: none"> 1. Increase the percent of Cooperative Agreement recipients who submit a program-specific human resource development plan (HRD), as outlined in the CDC Cooperative Agreement, to 100%. 2. Increase the percent of Cooperative Agreement recipients who submit a yearly update of progress-to-date on HRD activities to 100.0%.
15	Training Focal Point	Increase the percent of Cooperative Agreement recipients that have a TB training focal point.

Notes:

1. Performance targets for completion of treatment, case rates, and contact investigation are established based on top performing states in 2002.
2. Performance targets for Sputum Culture Conversion, Recommended Initial Therapy, Known HIV Status, and Sputum Culture Reported objectives are established based on 2006 data.

3. Performance targets will not be established for Laboratory Reporting: Turn-Around Time and Treatment Initiation objectives due to lack of data until the implementation of revised RVCT in 2009.
4. Performance targets will not be established for Data Reporting: EDN and Evaluation of Immigrants and Refugees objectives until the data collection in EDN has been enhanced.
5. The average change in the case rates for U.S.-born and foreign-born populations will be monitored at the national level only.

Variable Map