

図 2

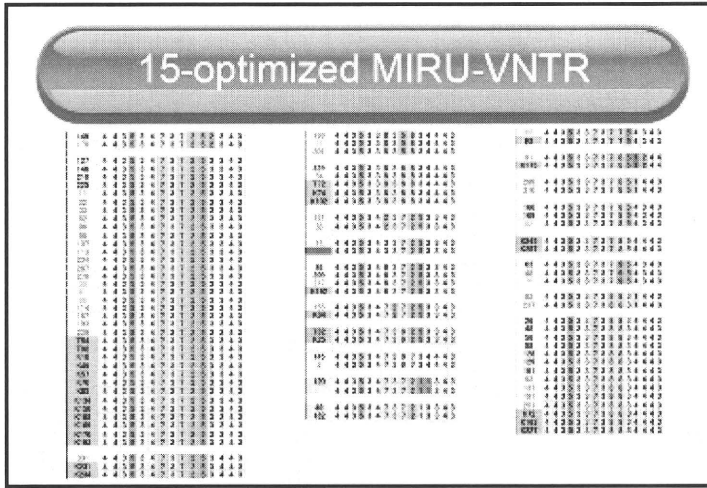


図 3

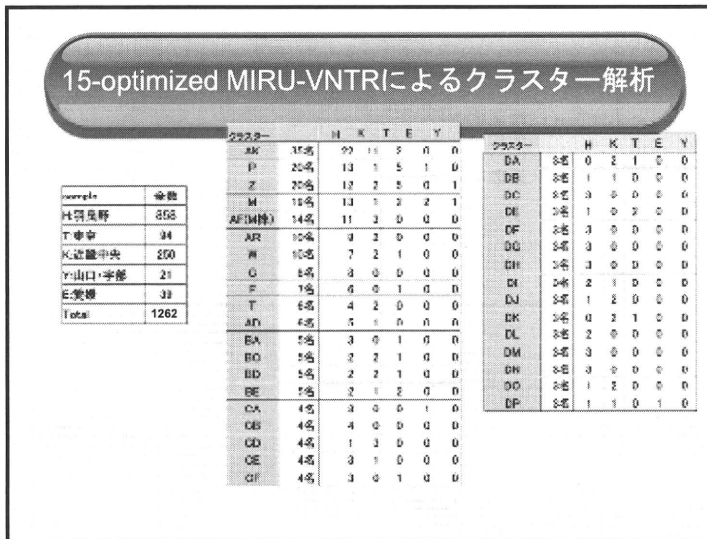


図 4

結果

[Supply等の15Optimized MIRU-VNTR法を用い]

- 396名(総数1251名中)がクラスターを形成しており、クラスター形成率は31.6%であった。
- 35名からなるクラスターは1組
20名からなるクラスターは2組
19名からなるクラスターは1組
14名からなるクラスターは1組
10名からなるクラスターは2組
8名からなるクラスターは1組
7名からなるクラスターは1組
6名からなるクラスターは2組
5名からなるクラスターは4組
4名からなるクラスターは5組
3名からなるクラスターは15組
2名からなるクラスターは78組 であった。

図 5

結 果	
[JATA12 VNTR法を用い]	
1.	247名(総数791名中)がクラスターを形成しており、クラスター形成率は31.2%であった。
2.	24名からなるクラスターは1組 14名からなるクラスターは1組 9名からなるクラスターは1組 8名からなるクラスターは2組 7名からなるクラスターは2組 6名からなるクラスターは4組 4名からなるクラスターは7組 3名からなるクラスターは12組 2名からなるクラスターは49組 であった。

図 6

結核空洞の率が高いクラスター		
	近畿中央胸部疾患 センター	東京病院
35人からなるクラスター	9/11 (81.8%)	2/2 (100%)
20人からなるクラスター(a)	4/5 (80%)	1/5 (20%)
19人からなるクラスター	1/1 (100%)	2/2 (100%)
14人からなるクラスター	3/3 (100%)	

図 7

結核空洞の率が高いクラスターの結核菌 VNTRパターン																
	クラスター 名	E-A	E-C	M-4	E-E	M10	M16	M26	M40	Q11	Q26	Q4156	M4	M21	M30	M39
35人からなる クラスター	AK	4	4	3	5	3	4	7	3	7	2	5	3	3	4	3
20人からなる クラスター(a)	P	4	4	3	5	1	3	7	3	7	8	5	4	3	4	3
19人からなる クラスター	M	4	4	3	5	1	3	7	3	6	8	5	4	3	4	3
14人からなる クラスター	AF (M株)	4	4	3	5	3	3	7	3	8	8	3	4	4	4	3

D. 考察

1. 医療機関のネットワーク（国立病院機構呼吸器ネットワーク等）を活用した病原体サーベイランスは有用であった。
2. VNTR により、全国にクラスターを形成する共通の結核菌の存在を明らかにし、空洞形成に関わる性質を持つ結核菌のクラスターを明らかにした。
3. さらに、より広く全国より結核菌をもっと多く解析し、結核菌の VNTR パターンと結核患者の種々の臨床像との関連を解析することが重要であると考えられる。

E. 結論

1. 平成 20 年度～22 年度にわたる薬剤感受性結核菌の分子疫学解析（VNTR）の結果、共通の結核菌が東京、大阪、愛媛、山口を含む広域地域に分布している事が明らかになった。
2. 結核空洞の率が高いクラスターは
35 人からなるクラスター
20 人からなるクラスター(a)
19 人からなるクラスター
14 人からなるクラスター
であることが示された。
3. Supply の 15VNTR でクラスター形成した結核菌は JATA12VNTR でもクラスター形成が強いことが示された。二つの相関性等については現在解析中である。

F. 健康危機情報

特に無し

G. 研究発表

(1) 論文発表

(2) 学会発表

1. 松本智成、阿野裕美、露口一成、鈴木克洋、岡田全司、阿部聖裕、西村一孝、田尾義昭、村上一生、豊田恵美子、中島由槻、四元秀毅、坂谷光則. 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結核菌の VNTR 解析. 実験結核 2010. 80 ; 29-30
2. 松本智成、阿野裕美、岡田全司、鈴木克洋、露口一成、喜多洋子、金丸典子、阿部聖裕、西村一孝、田尾義昭、村上一生、豊田恵美子、中島由槻、四元秀毅、坂谷光則. 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の VNTR 解析. 結

核 2010. 85(4) ; 410

3. 松本智成、阿野裕美、露口一成、鈴木克洋、岡田全司、阿部聖裕、西村一孝、田尾義昭、村上一生、豊田恵美子、中島由槻、四元秀毅、坂谷光則. 大阪・東京・宇部・愛媛における薬剤感受性結核菌の分子疫学解析. 実験結核 2009. 79 ; 24-26

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し

研究協力者：

- 豊田恵美子（NHO 東京病院 呼吸器科医長）
- 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）
- 田尾義昭（NHO 福岡東医療センター 医長）
- 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）
- 村上一生、神徳済（NHO 山口宇部医療センター 内科医師）
- 露口一成（NHO 近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター 部長）
- 鈴木克洋（NHO 近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター 統括診療部長）

病原体サーベイランスについて医療機関のネットワーク活用した有用性の検討

1：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必要がある。

2：研究成果

- (1) 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。すでに160例の薬剤感受性結核菌を近畿中央胸部疾患センターに送付した。
- (2) 一方、多剤耐性結核菌に関しては、法令の変更等により多剤耐性結核菌の送付が困難なことになったことより、まず多剤耐性結核の九州地区における治療の情報解析を行った後、多剤耐性結核菌よりDNAを抽出し、DNAを送付（DNA送付は容易で問題を生じない）する計画をたてている。送付DNAを用いてVNTR解析を行う（近畿中央胸部疾患センター等で）。
 - (a) (目的) 多剤耐性結核の内科治療群および外科治療併用群の臨床的検討を行った。
 - (b) (対象および方法) 2004年1月から2009年9月までに九州地区国立病院機構病院で入院治療を受けた多剤耐性（MDR）結核患者56例の内科治療群および外科治療併用群の臨床的検討を行った。
 - (c) (結果) 高齢であったり病巣が両側性あるいは広範囲である症例が多く、56例中外科療法を併用できたものは12例（21%）に留まった。初回耐性例は内科治療群で10例（23%）、外科治療併用群で4例（33%）であった。基礎疾患は糖尿病が内科治療群で15例（34%）、外科治療併用群で6例（50%）であった。内科治療群では43%に排菌陰性化が認められたのに対し、外科治療併用群では75%に排菌陰性化が認められた。また、治療開始後3年以内の死亡は内科治療群では20例（46%）であったが、外科治療併用群では1例（8%）のみであった。内科治療群での結核死はその他の死に比べ、5剤以上耐性、レボフロキサシン（LVFX）耐性、カナマイシン（KM）耐性が有意に多かった。年齢（Table 1）、基礎疾患（Table 2）、胸部X線所見（Table 3）、喀痰所見（Table 4）、耐性薬剤数（Table 5）及び治療効果（Table 6）、を示した。
 - (d) (結論) 内科治療群では5剤以上耐性、LVFX耐性、KM耐性が結核死の危険因子となった。外科治療併用群では予後良好であった。
 - (e) (考察) これら56例の多剤耐性結核菌のうち可能な限りDNA抽出を行い、送付予定。（内科的及び外科的）治療反応群と各DNAのVNTRパターンを比較検討する予定である。

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。さらに多剤耐性結核菌の VNTR 解析は多剤耐性結核菌 DNA を送付して行う。

3：研究発表

1. 第 85 回日本結核病学会総会（京都）

九州地区 5 年間の多剤耐性結核入院患者の臨床的検討...（国立病院機構福岡東医療センター）田尾義昭，北里裕彦，川崎 雅之（国立病院機構熊本南病院）山中徹（国立病院機構南九州病院）川畑政治（国立病院機構西別府病院）瀧川修一（国立病院機構宮崎東病院）伊井敏彦（国立病院機構長崎神経医療センター）川上健司（国立病院機構大牟田病院）北原義也（国立病院機構大牟田病院）宮城茂（国立病院機構沖縄病院）小江俊行（国立病院機構東佐賀病院）

2. 第64回日本呼吸器学会・結核病学会九州支部講演会（大牟田）

当院での多剤耐性結核患者における手術有無別臨床的検討

（国立病院機構福岡東医療センター）田尾義昭，水田佑一、河野裕子、迫田頼武、伊勢信治、北里裕彦，高田昇平、前川信一、中島裕康、岡林寛、川崎雅之

Table 1 Age of MDR-TB cases

Age	Medical	Surgical
	n=44	n=12
20-29	3	2
30-39	2	0
40-49	4	4
50-59	7	5
60-69	8	0
70-79	10	1
80-	10	0

MDR-TB: Multidrug-resistant tuberculosis

Table 2 Underlying disease

	Medical	Surgical
	n=44(%)	n=12(%)
Diabetes mellitus	15(34)	6(50)
Hepatic disease	4(9)	1(8)
Renal insufficiency	3(6)	0(0)
Heart failure	3(6)	1(8)
Alcoholism	3(6)	0(0)
Rheumatic disease	3(6)	0(0)

Table 3 Radiological findings of MDR-TB

Location	Medical	Surgical	Cavity	Medical	Surgical	Extension	Medical	Surgical
	n=44(%)	n=12(%)		n=44(%)	n=12(%)		n=44(%)	n=12(%)
Right	3(7)	5(42)	Absent	9(20)	1(8)	Minimal	4(9)	4(33)
Left	4(9)	4(33)	Small	32(73)	11(92)	Moderate	30(68)	7(58)
Bilateral	37(84)	3(25)	Large	3(7)	0(0)	Far advanced	10(23)	1(8)

Table 4 Sputum smear and culture

	Medical	Surgical
	n=44(%)	n=12(%)
SNCP	7(16)	1(8)
Mild(\pm to 1+)	20(45)	10(84)
Moderate(2+)	11(25)	0 (0)
Extreme(3+)	6(14)	1(8)

SNPC:Smear negative,culture positive

Table 5 Number of drug resistance

	Medical	Surgical
	n=44(%)	n=12(%)
2	2(5)	0(0)
3-4	23(52)	6(50)
5-6	7(16)	2(16)
7 \leq	12(27)	4(34)

Table 6 Treatment result

	Medical	Surgical
	n=44(%)	n=12(%)
Negative conversion	19(43)	9(75)
Progression	5(11)	2(17)
Death	20(46)	1(8)

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の VNTR 解析

松本智成、阿野裕美

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 臨床研究部、感染症センター

研究要旨

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を行い昨年に引き続き全国規模の結核分子疫学解析を行った。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した。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 1251 株に対して、Supply 等が提唱した 15-optimized MIRU-VNTR を行った。また、同菌株 1108 株に対して日本で提唱された JATA12 を行った。15-optimized MIRU-VNTR 解析においては 396 名(総数 1251 名中)がクラスターを形成しておりクラスター形成率は、31.6%であった。JATA12 による解析では 247 名(当院のみ 791 名中)がクラスターを形成しておりクラスター形成率は 31.2%であった。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た。また、これらの菌において、空洞形成能が一般に比べ高い可能性が示唆された。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で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ことに有用である。そのためには、北海道、東北、関東甲信越、中部、越後、近畿、四国、山陽、九州、沖縄からサンプル収集をおこない解析を行う事が望ましい。

A. 研究の目的

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。なぜなら、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、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う土台を作成する事を目的とする。

B. 研究方法

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った。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した。

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 1251 株に対して、Supply 等が提唱した 15-optimized MIRU-VNTR を行った。また、同菌株 1108 株に対して日本で提唱された JATA12 を行った。

C. 研究結果

15-optimized MIRU-VNTR 解析にて、396 名(総数 1251 名中)がクラスターを形成しておりクラスター形成率は、31.6%であった。JATA12 による解析では 247 名(当院のみ 791 名中)がクラスターを形成しておりクラスター形成率は 31.2%であり、ほぼ等しかった。

2 名からなるクラスターは 78 組、3 名からなるクラスターは 15 組、4 名からなるクラスターは 5 組、5 名からなるクラスターは 4 組、6 名からなるクラスターは 2 組、7 名からなるクラスターは 1 組、8 名からなるクラスターは 1 組、10 名からなるクラスターは 2 組、14 名からなるクラスターは 1 組、19 名からなるクラスターは 1 組、20 名からなるクラスターは 2 組。35 名からなるクラスターは 1 組であった。また 10 名以上からなるクラスター形成する患者において、クラスターを形成しない患者に比べて、より空洞形成を有する傾向にあった。

おのおのの居住地等の接点はなかった。

D. 考察

我々の結果より、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た。これらの菌において、空洞形成能が一般に比べ高い可能性が示唆された。今後の更なる検討が望まれる。解析をすすめ経年的な特徴を得るとともに、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を行う。そのためには、北海道、東北、関東甲信越、中部、越後、近畿、四国、山陽、九州、沖縄からサンプル収集をおこない解析を行う事が望ましい。

E. 結論

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Edgar Abadia, Jian Zhanga, Tiago dos Vultos, Viviana Ritacco, Kristin Kremer, Elif Aktas, Tomoshige Matsumoto, Guislaine Refregier, Dick van Soolingen, Brigitte Gicquel and Christophe Sola, Resolving lineage assignation on Mycobacterium tuberculosis clinical isolates classified by spoligotyping with a new high-throughput 3R SNPs based method, *Infection, Genetics and Evolution*, 2010; 10(7): 1066-1074
2. Yamaguchi M, Bessho Y, Inoue T, Asai Y, Matsumoto T, Murase K Investigation of optimal viewing size for detecting nodular ground-glass opacity on high-resolution computed tomography with cine-mode display, *Radiol Phys Technol* 2010

2. 学会発表

1. 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の VNTR 解析. 松本智成. 大都市結核対策研究会、2010年3月 大阪
2. Focus on Now and Problems about MDR-/XDR-TB using Molecular Epidemiology of Tuberculosis. 松本智成. 第83回日本細菌学会総会ワークショップ W6 新興・再興感染症の疫学情報からみた課題と問題点 2010年3月 東京
3. 生物製剤使用の為の結核対策. 松本智成. リウマチ医の為の肺障害研究会 2010年3月 東京
4. Focus on Now and Problems about MDR-/XDR-TB using Molecular Epidemiology of Tuberculosis. 松本智成. 第83回日本細菌学会総会 2010年3月 東京
5. 「感染症とサイトカイン」松本智成. 第84回日本感染症学会総会学術講演会 2010年4月 京都
6. 自動細菌タイピング装置、DiversiLab による結核菌株の解析. 松本智成. 第84回日本感染症学会総会学術講演会 2010年4月 京都
7. 結核合併関節リウマチ患者8名に対する抗 TNF 製剤投与の安全性と有効性. 松本智成. 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会 2010年4月 兵庫
8. Safety of Anti-TNF Therapy for Rheumatoid Arthritis in Eight Patients with Tuberculosis. 松本智成. 第50回日本呼吸器学会総会 2010年4月 京都
9. トルコの結核菌株および大阪結核菌株間の DNA 代謝遺伝子相同性の新規 SNPs での解析 -3-VNTR 解析による T3-Osaka 株と2007年に大阪と東京で得られた結核菌株間の比較 財団法人大阪結核研究会奨学研究費対象研究. 松本智成. 大阪結核研究会 2010年5月 大阪
10. 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の VNTR 解析. 松本智成、阿野裕美、鈴木克洋、露口一成、喜多洋子、金丸典子、坂谷光則、西村一孝、田尾義昭、村上一生、豊田恵美子、中島由槻、四元秀毅. 第80回実験結核研究会 2010年5月 京都
11. 細菌学4 (結核菌・抗酸菌・真菌等). 松本智成. 第85回日本結核病学会 2010年5月 京都
12. 当センターで得られた *Mycobacterium tuberculosis* 株における rifampin と rifabutin の minimum inhibitory concentration の検討. 松本智成、阿野裕美、田村嘉孝、永井崇之. 第85回日本結核病学会 2010年5月 京都
13. 当センターで得られた *Mycobacterium avium* 株および *Mycobacterium intracellulare* 株における rifampin と rifabutin の minimum inhibitory concentration の検討: 結核菌株と比較してアビウムの加療時の rifampin の MIC による感受性試験結果は現実とあっていない可能性が高い. 松本智成、阿野裕美、田村嘉孝、永井崇之. 第85回日本結核病学会 2010年5月 京都
14. 結核合併関節リウマチ患者8名に対する抗 TNF 製剤投与. 松本智成、阿野裕美、田村嘉孝、永井崇之. 第85回日本結核病学会 2010年5月 京都
15. 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の VNTR 解析. 松本智成、阿野裕美、鈴木克洋、露口一成、喜多洋子、金丸典子、坂谷光則、西村一孝、田尾義昭、村上一生、豊田恵美子、中島由槻、四元秀毅. 第85回日本結核病学会 2010年5月 京都
16. 生物学的製剤使用時における結核のスクリーニング、予防内服、治療について. 松本智成. 日本内科学会東北地方会 第56回生涯教育後援会 2010年6月 仙台
17. Anti-TNF Therapy for Rheumatoid Arthritis in Patients with Tuberculosis. Tomoshige Matsumoto. 45th

US-Japan Conference on Tuberculosis and Leprosy 13 July, 2010, Broad Institute, Boston, MA

18. 多剤耐性結核の分子疫学解析とゲノム解析の今後展望. 松本智成. 第 63 回日本細菌学会九州支部総会 2010 年 9 月 宮崎

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

該当なし

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

研究分担者

阿彦 忠之 山形県衛生研究所長

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提案をめざして、国内の低蔓延地域（山形県）の肺結核患者を対象に多角的な調査を実施した。低蔓延地域では、80歳以上の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あるいは介護保険施設等に入所中の高齢者については、かかりつけ医療機関や施設等での定期的及び有症時の胸部X線検査（過去のX線写真との比較読影を含む）が、より効果的な患者発見方策となりうる。

結核低蔓延に向けて充実強化が求められる接触者健康診断については、技術指針（手引き）の見直し検討を行い、その結果を「改訂第4版」として公表した。

A. 研究目的

わが国の結核罹患率（人口10万対）は、2007年に初めて20を下回った後も漸減を続け、低蔓延国（罹患率<10）への移行期を迎えた。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（2007～09年罹患率=11.9～12.3）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、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）の意義が高まる。そこで、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）」¹⁾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昨年度から再改訂の検討を進めてきたが、本年度の研究において「改訂第4版」を完成させ公表することとした。

B. 研究方法

1. 山形県の新登録結核患者の調査

本年度の研究では、山形県における2009年の菌陽性肺結核新登録患者全員を対象として調査した。過年度の研究で同様の調査を実施した2007年と2008年の結果を2009年の調査結果と併合し、2007年から2009年までの3年間の菌陽性肺結核新登録患者を対象として詳細な分析を行った。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、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、厚生労働省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」の情報を用いた。
- 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。

また、2009年新登録患者については、保健所が感染症法第15条に基づく調査の一環として(可能な限り)結核菌の譲渡を受け、山形県衛生研究所に依頼して分子疫学調査(VNTR分析)を実施したので、その有用性などの検討を行った。

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)の再改訂

に向けて、昨年度の研究において、全国の保健所等から修正意見や質問等の募集を行った。全国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を構成員としてワークショップや電子メール等を用いた意見交換を行い、手引きの改訂版(第4版)の完成を目指した。

C. 結果

1. 山形県の新登録結核患者の調査

(※調査結果に関する図表は、本報告の後段に一括して添付)

(1) 患者の基本属性(性・年齢・菌所見)

分析対象とした2007年から2009年までの3年間の菌陽性肺結核新登録患者は、県全体で298人であった。患者の年齢構成をみると(表1)、70歳以上の高齢患者の割合が68.1%(男66.7%、女70.6%)を占めていた。とりわけ80歳以上の超高齢患者が多く、全体の41.9%(男34.4%、女55.0%)に達していた。

対象者の菌所見をみると(表2)、全体では「喀痰塗抹陽性」が55.7%、「喀痰塗抹陰性・培養陽性」が34.6%、「その他菌陽性(気管支鏡検査検体等から結核菌群を検出)」が9.7%であった。年齢階級別にみると、39歳以下では喀痰塗抹陽性例の割合が他の年齢層に比べて低かった。

(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55.4%、各種健診(定期、接触者、個別)が17.4%であった(図1)。年齢階級別には大きな差異があり、各種健診による発見割合は、年齢が若いほど高い傾向がみられ、39歳以下の44.2%に対して、80歳以上では7.2%を占めるに過ぎなかった。

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27.2%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により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。年齢階級別にみると60歳以上では年齢が上がるにつれて「その他」の発見方法の割合が高まり、80歳以上では36.8%に及んでいた(図1)。

各種健診による発見例(計52人)の健診内訳をみると(図2)、定期健診が75%、接触者健診が25%であった。定期健診の中では、事業所(職場)の健診による発見例が最も多かった。

発見方法別の菌所見をみると(図3)、有症状受診発見例では喀痰塗抹陽性が61.8%を占めたのに対して、各種健診発見例では喀痰塗抹陽性(38.5%)よりも塗抹陰性・培養陽性(40.4%)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4)、59歳以下では「3ヶ月以上」が43.9%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5)。これに対して「診断の遅れ」については、59歳以下の場合、2週間以内の早期診断例の割合が46.3%と高い一方で、2ヶ月以上かかった事例の割合も26.8%と高かった(図6)。

肺結核患者の菌所見別に「診断の遅れ」を分析した結果(図7)、喀痰塗抹陽性例では、初診から2週間以内に診断された者の割合が、喀痰塗抹陰性・培養陽性例(培養のみ陽性例)に比べて明らかに高かった。培養のみ陽性例は、肺結核の病状自体は軽症の場合が多いものの、培養結果判明までの期間等も影響して、「診断の遅れ1ヶ月以上」の者が約半数に及んでいた。

「診断の遅れ」に関連して、有症状医療機関受診により発見された結核患者については、「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、咳等の症状出現後最

初に受診した医療機関で結核と診断された者は全体の40.6%にとどまり(図8)、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が10.3%に上った。

(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

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)、矯正施設などに入院・入所中だった者が、全体の28.5%を占めていた(図9)。この割合が40~69歳では15.4%であったが、年齢が上がるほど高率となり、80歳以上の患者では44.8%に達していた。

介護保険サービス(例:施設入所、訪問介護、短期入所、デイサービスなど)を利用中に結核が発症し診断された者は、全体の21.1%を占めていた(図9)。この割合も年齢とともに上昇し、80歳以上の患者の36.8%は介護保険サービス利用中の結核診断例であった。

(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3)のほか、高危険因子の内訳(図10)について分析した。ただし、肺内の「未治療硬化巣」については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。

分析の結果、結核発病の高危険因子を一つ以上合併している者の割合は、全体の44.3%に達していた(表3)。特に70歳台では、この合併率が52.6%に及んだ。

高危険因子の内訳をみると、合併症としては、糖尿病(インスリンまたは内服薬による治療中、または治療歴があるものの中断していた者)、悪性腫瘍(治療中の者、末期がん状態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)、副腎皮質ホルモン剤による治療、及び胃切除歴あり、の4つが目立った。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27人(9.1%)もいたことが注目された。

(5) 結核診断後の予後

肺結核症と診断後の患者の予後については、結核の標準治療期間を考慮し、診断後9ヶ月以内の9以内の死亡率は、対象者全体で21.1%であった。この割合は、患者の年齢が上がるほど高くなり、70歳代では23.1%、80歳以上では32.8%に上った。特に80歳以上では、診断後1週間以内の早期死亡例の割合が15.2%と高かった。ただし、死亡には結核以外の疾患を死因とする場合も含めており、80歳以上の1週間以内死亡例(19人)の死因内訳は、結核よりも非結核(他疾患)のほうが多かった(表4)。

(6) 結核菌分子疫学調査

2009年新登録の菌陽性肺結核患者101人のうち、保健所が患者を診療した医療機関から結核菌株の譲渡を受け、山形県衛生研究所に依頼して分子疫学調査(VNTR分析)を実施できたのは、計61人(60.4%)であった。Japan Anti-Tuberculosis Association 12(JATA12)²⁾をターゲットとしたVNTR分析を61の結核菌株に実施した結果、JATA12-VNTRパターン(JATA12を構成する12領域それぞれのコピー数を列記したデジタル数値パターン)の完全一致によるクラスターを7つ見出すことができた。このうち、保健所による実地疫学調査(VNTR分析の結果を受けた追加調査を含む)の結果と組み合わせることにより、同一クラスター内の患者間で感染源・感染経路についての関連性が確認できたのは4クラスターであった。これには、家族内感染のほか、VNTR分析の結果が病院での院内感染の裏付けとなった事例も含まれていた。

2. 接触者健診の手引きの改訂

「接触者健診の手引き(第3版)」の再改訂については、昨年度から検討を重ねた結果を整理し、研究協力者間での最終的な調整を

経て、「改訂第4版」として別添(本報告の後段に添付)のとおり完成させた。

また、「改訂第4版」については、2010年(平成22年)6月にインターネット(※)を介して公表した。

(※) 研究代表者(石川信克)が所属する「公益財団法人結核予防会結核研究所」のホームページ、及び「全国保健所長会」のホームページを通じて電子版(PDFファイル)を公開。

D. 考察

本研究の対象地域となった山形県は、結核罹患率が低く、かつ、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。

今年度は、本分担研究の3年間の総括として、2007年から2009年までの3年間の新登録患者の調査結果を統合して集計解析を行った。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

厚生労働省の結核登録者情報調査(結核サーベイランス)の年報集計の一環として公表されている結核管理図³⁾の中で、山形県は「診断の遅れ」、すなわち「患者の症状出現後初めて受診した医療機関初診日から結核診断までの期間」の大きいことが指摘されている。今回の調査でも、有症状医療機関受診による発見例全体でみた「診断の遅れ1ヶ月以上」の割合は38.8%であり、全国の同指標値(2009年=20.4%)を大きく上回る結果であった。

「診断の遅れ」の分析では、咳等の症状出現

後に初めて受診した医療機関の初診日を正確に入力する必要がある。しかしながら、全国的には、結核の発生届に記載された初診日（すなわち、結核の診断をした医療機関の初診日）を入力している保健所がまだまだ多いと推定されるので、「診断の遅れ」の指標に関する全国値は実際よりもかなり過小評価されていると見てよい。今回は、菌陽性肺結核患者に限定して分析したこと、及び患者の症状出現後に初めて受診した医療機関の初診日を一例ずつ再確認した上で解析用のデータベースを作成したので、全国値との差を一層大きくしたと考える。

また、菌所見別の「診断の遅れ」を分析した結果、喀痰塗抹陽性例に比べて「培養のみ陽性」の患者の方が、「診断の遅れ1ヶ月以上」の割合が高いことが確認された。「培養のみ陽性」の肺結核患者は、排菌量が少なく病状的にも軽症例が多いので、結核が早期の段階で発見されたというべきであるが、培養検査の結果が判明するまで期間（その多くは4週間以上）が、そのまま「診断の遅れ」の期間に反映されてしまう。このため、「培養のみ陽性例」の割合が高い地域では、医師が早い時期に結核を疑って喀痰検査をオーダーしたとしても、見かけ上の「診断の遅れ」は大きくなると推定される。今回分析対象とした山形県の菌陽性肺結核患者の場合、「培養のみ陽性例」が全体の35%を占めており、結核菌の培養期間の問題が診断の遅れに影響した可能性は否定できない。結核サーベイランスにおける「診断の遅れ」の分析方法としては、対象を「喀痰塗抹陽性例」に限定する方法、あるいは患者の菌所見別に分析する方法などを検討すべきである。

(2) 結核の早期発見方策に関する提案

結核患者の発見方法（発見契機）については、年齢階級別の特徴がみられた。たとえば、60歳以上の結核患者では、各種健診でもなく有症状医療機関受診でもない「その他」の発見方法の割合が高く、年齢の上昇とともにその割合が高まっていた。これは、悪性腫瘍の手術後の定期的な経過観察目的の胸部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。

昨年度の研究結果でも指摘したが、国内で結核罹患率が低く、かつ、高齢化が進んだ地域においては、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、これを結核の早期発見のチャンスと捉えることができる。具体的には、「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。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」の防止に寄与すると考える。

(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の増加

結核罹患率が低く、高齢化の進んだ山形県では、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）を各保健所で開催しているが、今後も定期的（継続的）に開催する必要がある。

80歳以上の結核患者の増加に伴い、結核の診断後早期に死亡する患者の割合が年々高まっている。今回の調査でも、80歳以上の患者の約2割は診断後1ヶ月以内に死亡していた。高齢者では、悪性腫瘍（がん）の末期で全身衰弱状態になって結核を発症した事例が目立ったほか、脳卒中後遺症等による寝たきりの長期化で明らかな低栄養状態のもとで結核が発症したと推定される事例も複数認められた。このような事例の多くは、結核と診断された時点で衰弱が激しく、全身状態が極めて悪か

った。つまり、入院して「院内 DOTS」を開始しても、その直後に死亡する例、あるいは保健所が関与しての「地域 DOTS」が開始される前に亡くなる患者が増加しているという実態が明らかになった。今後の「DOTS 戦略」の推進に当たっては、服薬支援体制の確保とともに、「DOTS で治せる段階」で結核患者を早期発見するための方策も同時に推進することが重要である

(4) 結核菌分子疫学調査の応用

山形県では 2009 年から、結核菌分子疫学調査を感染症法第 15 条による調査の基本項目と位置付け、菌陽性結核患者については、できる限り患者由来菌株を収集し、VNTR 分析（実施機関は山形県衛生研究所）を行っている。今回は 1 年目の結果であるが、VNTR 分析の実施率は 60%であった。これは 1 年目の目標として、結核病床を有する病院で受療した患者（入院勧告となった菌陽性例等）の菌株を第一優先に収集し、他の医療機関からは積極的に菌株を収集しなかったことが影響している。2010 年からは、結核病床のない一般医療機関からも患者由来菌株の譲渡を受ける体制としたので、VNTR 分析の実施率は高まると推定される。

今回の VNTR 分析の結果は 1 年間の患者由来菌株（計 61 株）という限定的なものであったが、JATA12-VNTR パターンの完全一致による 7 つのクラスターを認めた。このうち 4 つは、実地疫学調査との組み合わせにより、同一クラスター内の患者間で感染源・感染経路に関する関連性が見い出され、VNTR 分析の有用性を示唆するものであった。

低蔓延地域における結核患者由来菌株の網羅的な VNTR 分析は、結核の感染源、感染経路の特定に大きく貢献するものと期待されている。ただし、結核の感染から発病までの潜伏期が長いことなどを考慮すると、1 年間の患者の菌株だけでは VNTR 分析の有用性は限定されることも事実である。今後はさらに、結核患者由来菌株の譲渡率を高めながら VNTR 分析を継続し、複数年にわたる患者間での感染経路等の推定に応用するとともに、他の都道府県と共同で分子疫学情報の広域ネットワークを

構築することが重要と考える。

(5) 接触者健診の手引きの再改訂

「接触者健診の手引き」については、昨年度の研究における検討結果などを踏まえて修正を行い、2010 年 6 月に「改訂第 4 版」として公表した。しかし、その直後から全国の保健所から改訂内容（特に、QFT 検査の適用年齢の上限撤廃に関する事項）に関する質問が研究分担者あてに多数寄せられた。このため、この手引きに関連する質疑応答（Q&A）付きの解説書⁴⁾を発行することなどにより、内容の補完を行った。

接触者健診については、その基本項目となった QFT 検査の適用（特に小児への適用拡大の考え方）及び事後管理の方法を含め、現在も研究途上にある事項が多いので、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「手引き」の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、国内低蔓延地域（山形県）をモデルとして、同県の最近 3 年間（2007～2009 年）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 歳以上の超高齢者への結核の偏在化とともに、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、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 3 割以上を占め、この割合は年齢が上がるほど高くなる傾向を認めた。また、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。

このような実態を踏まえると、慢性疾患等で受療中あるいは介護保険施設等に入所中の高齢者については、かかりつけ医療機関や施設等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を行う）が有用であり、市町村長による定期健

診（住民健診）よりも効果的な患者発見方策となりうると考える。

低蔓延地域における結核の感染源・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み合わせが有用であった。有用性をさらに高めるためには、結核患者由来菌株の譲渡率を高め、都道府県単位での網羅的な VNTR 分析を経年的に実施するとともに、都道府県域を超えた広域的な結核菌分子疫学調査ネットワークの構築が必要と考える。

結核低蔓延に向けて一層の充実強化が求められる接触者健診については、その技術指針として全国的に活用されている「接触者健診の手引き」の再改訂に関する検討を行い、その結果を「改訂第 4 版」として完成させ、2010 年 6 月に公表した。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

(1) 学会等発表

1. 阿彦忠之：国内低蔓延地域における結核の徴と早期発見方策、衛生微生物技術協議会第 31 回研究会；シンポジウム「結核」、鹿児島市、2010 年 5 月

(2) 著書・論文

2. 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 22 年改訂版）、結核予防会、東京、2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

研究協力者：

1. 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

2. 「接触者健診の手引き」の作成関係

- 稲垣智一（墨田区保健所）
- 犬塚君雄（岡崎市保健所）
- 加藤誠也（結核予防会結核研究所）
- 川辺芳子（川辺内科クリニック）
- 小林典子（結核予防会結核研究所）
- 佐々木結花（国立病院機構千葉東病院）
- 鈴木公典（ちば県民保健予防財団）
- 高松勇（たかまつこどもクリニック）
- 徳永修（国立病院機構南京都病院）
- 豊田誠（高知市保健所）
- 永田容子（結核予防会結核研究所）
- 長嶺路子（東京都福祉保健局）
- 成田友代（東京都福祉保健局）
- 前田秀雄（東京都福祉保健局）
- 森 亨（結核予防会結核研究所）
- 吉山 崇（結核予防会複十字病院）

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) 前田 伸司、村瀬 良朗、御手洗 聡：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。結核 2008；83、673-678
- 3) (公)結核予防会：結核の統計 2010、結核予防会、東京、2010
- 4) 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 22 年改訂版）、結核予防会、東京、2010

※ 次頁以降に、図表及び「接触者健診の手引き（改訂第 4 版）」の全文を添付した。

(別紙)

表1 菌陽性肺結核患者の年齢分布（山形県：2007～2009年）

	29歳以下	30～39歳	40～49歳	50～59歳	60～69歳	70～79歳	80歳以上	全体
男	13 (6.9%)	9 (4.8%)	8 (4.2%)	19 (10.1%)	14 (7.4%)	61 (32.3%)	65 (34.4%)	189 (100%)
女	9 (8.3%)	12 (11.0%)	4 (3.7%)	1 (0.9%)	6 (5.5%)	17 (15.6%)	60 (55.0%)	109 (100%)
全体	22 (7.4%)	21 (7.0%)	12 (4.0%)	20 (6.7%)	20 (6.7%)	78 (26.2%)	125 (41.9%)	298 (100%)

表2 菌陽性肺結核患者の年齢階級別にみた菌所見（山形県：2007～2009年）

	39歳以下	40～59歳	60～69歳	70～79歳	80歳以上	全体
塗抹(+)	18 (41.9%)	20 (62.5%)	12 (60.0%)	41 (52.6%)	75 (60.0%)	166 (55.7%)
塗抹(-)	16 (37.2%)	8 (25.0%)	6 (30.0%)	30 (38.5%)	43 (34.4%)	103 (34.6%)
培養(+)	9 (20.9%)	4 (12.5%)	2 (10.0%)	7 (9.0%)	7 (5.6%)	29 (9.7%)
その他 菌陽性	9 (20.9%)	4 (12.5%)	2 (10.0%)	7 (9.0%)	7 (5.6%)	29 (9.7%)
全体	43 (100%)	32 (100%)	20 (100%)	78 (100%)	125 (100%)	298 (100%)

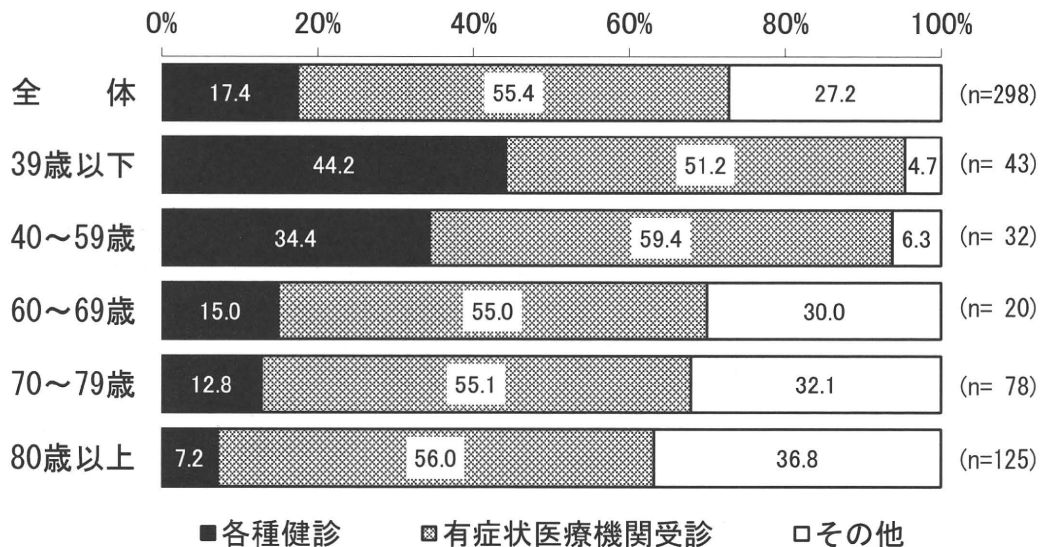


図1 菌陽性肺結核患者の発見方法（発見契機）
（山形県：2007～2009年）

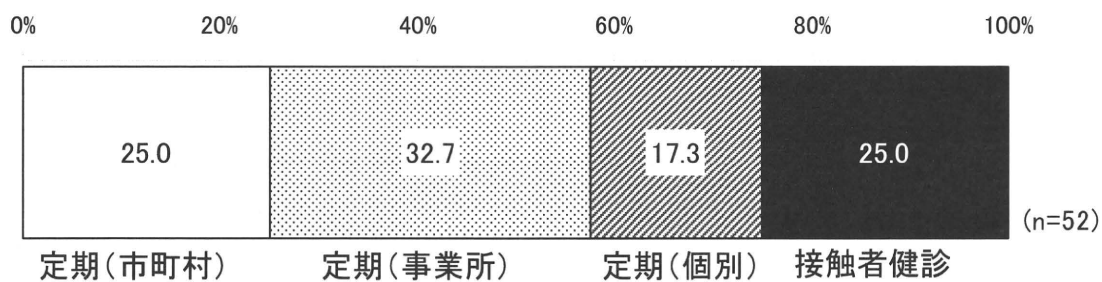


図2 各種健康診断による発見例の健診内訳
(山形県：2007～2009年)

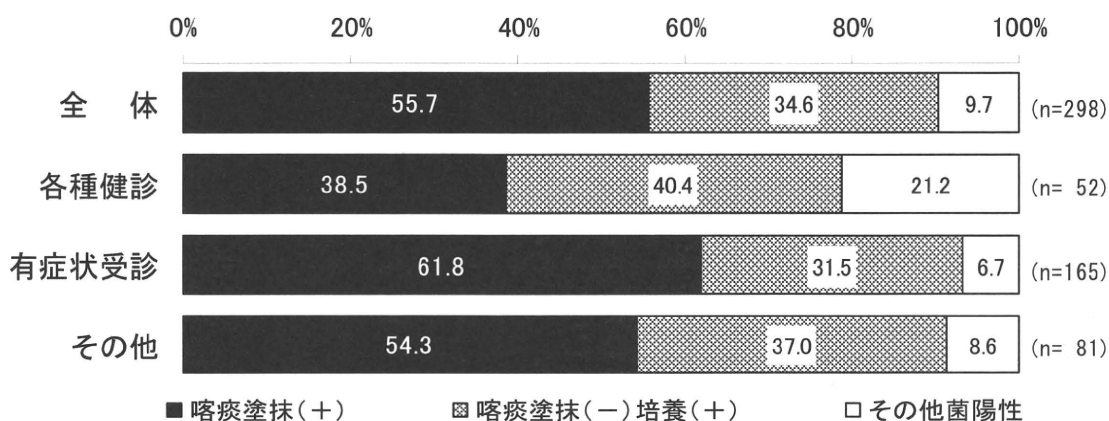


図3 発見方法別にみた肺結核患者の菌所見 (山形県：2007～2009年)

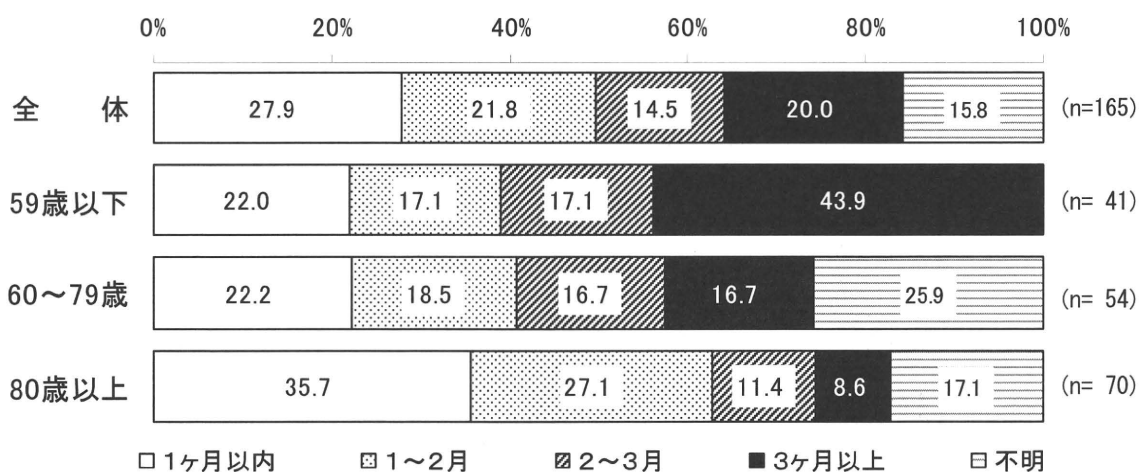


図4 肺結核患者の「発見の遅れ」 (年齢階級別の Total Delay)
(分析対象＝有症状医療機関受診による発見例：山形県 2007～2009年)