

201123014B

厚生労働科学研究費補助金  
新型インフルエンザ等  
新興・再興感染症研究事業

# 結核対策の評価と 新たな診断・治療技術の 開発・実用化に関する研究

平成21～23年度 総合研究報告書

平成24(2012)年3月

研究代表者 加藤 誠也

# 目 次

## I. 総合研究報告書

結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究

加藤 誠也…………… 1

## II. 研究分担報告

1. …… 薬剤耐性の実態調査…………… 山岸 文雄…………… 27

2. 結核新化学療法剤を含めた治療方法の開発・評価…………… 岡田 全司…………… 33

3. 結核菌検出・薬剤感受性検査の技術開発と評価…………… 切替 照雄…………… 65

4. 小児結核対策・医療の評価…………… 徳永 修…………… 69

5. 免疫脆弱集団（高齢者・小児・H I V等）における感染診断の評価

原田 登之…………… 117

6. 結核菌の感染性・病原性の評価方法の開発…………… 御手洗 聡…………… 123

7. 結核菌の VNTR 標準分析法の確立と自動化を目指した分析システムの構築と改良

前田 伸司…………… 128

8. 日本版 DOTS の技術強化…………… 小林 典子…………… 136

9. 結核患者に対する HIV 検査実施及び検査結果情報収集の現状についての調査

加藤 誠也…………… 155

10. コッホ現象報告の分析…………… 加藤 誠也…………… 183

11. 結核病床の実態調査…………… 伊藤 邦彦…………… 187

12. 院内 DOTS 業務量調査…………… 加藤 誠也…………… 190

III. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 201

IV. 研究成果の刊行物・別刷(一部)…………… 205

I

総合研究報告書

結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究

研究代表者 加藤誠也 公益財団法人結核予防会結核研究所 副所長

#### 研究要旨

日本の結核罹患率は人口 10 万対 20 を下回ったが、今後とも低まん延化に向けてより効果的・効率的な対策を進める必要がある。本研究の目的は従来の対策・技術の再評価と感染診断、菌検査、治療法、抗結核薬などの新技術の開発・評価を行うことである。

(1) 全国薬剤耐性調査: 2007 年 8 月 1 日から 1 年間に収集された菌株の中で臨床情報が得られた 2,292 名の患者についてデータの解析を実施した。INH、RFP、SM 及び EB の耐性率は既治療・未治療ともに低率であり、これを反映して多剤耐性結核の頻度も国際的に見て極めて低率であった。しかしながら、LVFX で INH に匹敵する耐性率が認められており、注意が必要と考えられた。

(2) 新化学療法剤を含めた治療方式の開発: ①リファブチン(RBT)、リネゾリド、メロペン+クラブラン酸を用いた治療について全国の結核診療施設を対象に調査票による調査を行った。RBT は RFP 耐性結核の 29.4%、リネゾリドは 66.7%に有効であった。② RBT は MDR-TB 菌の 18.6%に感受性であった。これは *rpoB* 遺伝子解析よりコドン 516 が (Asp→Val) 変異であった。③開発中の新薬について: 1) デラマニド: MDR-TB 治療効果。AIDS モデルマウスで結核治療効果。2)カプラザマイシン: XDR-TB 治療効果 (マウス)。INH+RFP 治療法と相乗的結核治療効果。3) INH+新規結核治療ワクチン (HSP65+IL-12DNA) と治療相乗効果。④MDR-TB の外科的治療法の調査 (2010) の結果、51 例中 46 例 (90.1%) で術後排菌陰性となり、外科治療法は有効であった。⑤細胞性免疫予後診断法の開発: 多剤耐性結核や難治性結核では CD8<sup>+</sup>T 細胞からの *granulysin* 低下。*granulysin* はキラーT 細胞分化因子として T 細胞に作用し結核免疫、結核治療効果があった。

(3) 結核菌検出・薬剤感受性検査の技術開発と評価: ラインプローブ法 (LiPA) を用いたイソニアジド (INH-LiPA)、改良型ピラジナミド (PZA-LiPA)、フルオロキノロン (FQs-LiPA)、抗酸菌種同定及び多剤耐性菌検出法 (NTM/MDR-TB-LiPA) を開発した。また、アミノグリコシド耐性結核迅速診断法 (AGs-LiPA) の開発に着手した。臨床応用研究では、上述の LiPA の評価試験を実施した。LiPA は高い感度・精度を示した。臨床現場への導入に大きく前進した。

(4) 小児結核対策・医療の評価: ①小児を対象として IGRA の比較検討を行い、T-SPOT TB がこれまでの検討により QFT-2G の診断感度不良が示唆された乳幼児潜在性結核感染例をより鋭敏に診断できる可能性が示唆された。

②小児を対象とした結核感染診断における IP-10 release assay の有用性に関する検討の結果、適切な Cut-off 値を設定することにより、良好な感度と特異度を有した鋭敏な結核感染診断法となりうることが期待された。③2008 から 10 年に結核登録者情報システムに登録された小児結核症例全例を対象として、登録保健所に調査票を送付し、情報収集した。その結果、1)大都市部への偏在傾向、2) 外国籍或いは結核高蔓延国の居住歴が約 15%、3) 2003 年調査に比して BCG ワクチン未接種例の著明な減少、4)重症例や多量排菌を伴う肺結核症例の発生、5)約 1/4 の症例は有症状受診で診断 6)発病要因は感染源症例の発見・治療開始の遅れ、BCG 未接種、接触者健診の不備、周産期の感染機会などであった。

④BCG 骨炎の発症例全例把握をめざし、症例報告例調査、日本小児整形外科学会評議員に対する症例アンケート調査、上記③による症例調査、文献によって症例の把握に努めた。接種時期が生後 3-6 か月に変更された 2005 年以降、多くの症例が確認された。一方で 2004 年以前も毎年 1~4 例の発症例が確認され、これまで想定されていたよりも高い頻度で発症していたことが明らかとなった。

⑤最近の BCG 接種計画とその効果に関する分析を行い、わが国における BCG 接種は高い有効性があり、接種中止に伴う便益とリスク分析結果から、接種中止に関する議論は時期尚早と判断された。

⑥小児結核サーベランス委員会では今後取り組むべき小児結核対策として、1)感染源となりうるグループに対する結核対策の徹底、2)ハイリスク小児グループへの適切な対応、3)感染診断精度や LTBI 治療効果に関する検証、4)小児結核医療提供体制の維持・整備、などが挙げられた。

⑦小児結核症例検討会：各症例の課題に関する討議から、接触者健診時期の設定、自治体を越えた情報の共有、患児に対する教育及び心理的サポートの重要性などが重要と考えられた。

(5)免疫脆弱集団（高齢者・小児・HIV 等）における感染診断の評価：高齢者における結核感染の実態を把握することを目的に、effector T 細胞と central memory T 細胞の反応が区別できる二重蛍光染色 Fluorospot 法を確立した。本方法を用いて、LTBI のサイトカイン産生細胞を解析した結果、effector T 細胞の割合が約 70%と高く、結核菌がある程度活動していることが考えられた。

(6) 結核菌の感染性・病原性の評価方法の開発：①PMA 活性化 THP-1 細胞を使用した結核菌競合感染による in vitro 毒力評価系を確立し、臨床分離株のクラスターサイズと相対毒力の相関を示した。②MODS (Microscopic Observatory Drug Susceptibility)の検証については少なくとも INH、RFP、SM における臨床的有用性が示された。

(7) 結核菌の VNTR 標準分析法の確立と自動化を目指した分析システムの構築：JATA(12)に加えて、日本国内でのハイパーバリアブルのローサイ及び国際標準法として Supply(15)-VNTR 解析システムにも対応できるローサイを加えて、合計 24 ローサイのフラグメント解析用のシステムを樹立した。

(8) 日本版 DOTS の技術強化：結核研究所保健看護学科で開発した「結核看護システム」を活用し、結核患者の治療における日本版 DOTS を良質にかつ広範に普及させる方法について検討した。

①「結核看護システム」によって、19～22年の新登録者患者（潜在性結核感染症治療者：以下 LTBI とする、を含む）3367人のコホート分析を行った。②コホート観察別にみた予後調査の分析結果より、ハイリスク群からの再発の発生を未然に防ぐため、初回治療時の服薬支援の重要性があらためて認識された。③服薬支援の評価のため客観的な看護の指標として服薬支援スコアを考案した。アセスメント票および服薬支援スコアの新たな導入は、服薬支援活動の実態を反映した DOTS 支援に活用される。④地域 DOTS およびコホート検討会実施状況についてのアンケート調査結果から「地域 DOTS を円滑に進めるための指針」を作成し、研修等で資料として配布した。

⑤結核医療の地域連携強化のための基礎研究として、治療期間中の医療機関の調査を行った。患者の約3割が退院後医療機関を変更し、その1/3が結核専門外の医療機関にかかっており、患者の治療が適切に継続されるよう、地域連携体制の推進が望まれる。

(9)結核患者に対する HIV 検査実施及び検査結果情報収集の現状についての調査：医療現場での結核患者における HIV への対応や経験について、医療従事者を対象に自記式質問表及びフォーカスグループディスカッションによる調査を実施した。HIV 陽性の結核患者の対応した経験があるのが全体の15.5%、HIV のスクリーニング検査を勧めたことがあるのが全体の2.7%であり、結核患者への HIV の啓発・検査が進んでいない実情があることが推察された。

(10) コッホ現象報告の分析：厚生労働省に「コッホ現象」として報告された814例を分析した。コッホ現象による重篤な副反応の報告は見られなかった。報告数は都道府県によって大きな差があり、接種時の保護者への説明、相談後の対応など人為的な要因が関与しているものと考えられた。判定結果は非特異的反応：71.0%、経過観察：4.2%、コッホ現象：12.8%（うち、発病3例）、他院紹介：6.6%、不明：5.4%であった。非特異的反応はこの4年間で経年的に減少した。

(11) 結核病床の実態調査：結核病床施設基準の策定を視野に、①ドイツにおける結核医療施設調査、②結核病床訪問調査、③二種感染症指定医療機関アンケート調査、④結核病床アンケート調査を実施した。調査結果から、換気システムは多様で施設管理者にも十分に把握されていないなど、維持・管理は十分とは言い難い場合があること。患者の移動の制限や配慮も様々であること、室内面積やアメニティを持つ施設は極めて限られていること等々が明らかになった。

(12) 院内 DOTS 業務量調査：院内 DOTS 業務の実施状況と患者の理解度・満足度を指標として相関を検証し、診療報酬評価に活用することを目的として、調査を実施した。良好な「院内 DOTS 業務」は「教育指導」、「服薬支援」、「連携」に関して医師、看護師、薬剤師、MSW 等々がそれぞれの職種特性・役割を反映する形で遂行されており、それによって患者の理解度・満足度が高くなることを示唆する結果が得られた

#### 研究分担者

山岸文雄（独立行政法人国立病院機構千葉東病院 院長）

岡田全司（独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター センター長）

原田登之（公益財団法人結核予防会結核研究所 研究主幹）

前田伸司（公益財団法人結核予防会結核研究所抗酸菌リファレンス部細菌情報科科长）

切替照雄（国立国際医療センター研究所感染症制御研究部 部長）

御手洗聡（公益財団法人結核予防会結核研究所抗酸菌リファレンス部 部長）

小林典子（結核予防会結核研究所対策支援部 部長）

徳永 修（国立病院機構南京都病院 小児科 医長）

伊藤邦彦（結核予防会結核研究所臨床・疫学部 部長）

#### 研究協力者

山田紀男（結核予防会結核研究所国際協力部 部長）

村上邦子（結核予防会結核研究所国際協力部国際研修科 科長代理）

笥敦夫（工学院大学建築学部建築デザイン学科教授）

永田容子（結核予防会結核研究所対策支援部保健看護学科長）

浦川美奈子（結核予防会結核研究所対策支援部保健看護学科科長代理）

#### A. 研究目的

日本の結核罹患率はDOTSを中心とする新しい対策の導入の成果もあって低下傾向を続けており、平成19年には初めて人口10万対20を下回った。しかし、多剤耐性結核、高齢者・HIV合併結核等の免疫脆弱者など多くの課題が残されており、低まん延化に向けてより効果的、効率的な対策を進める必要がある。このため、本研究はこれまで行われてきた対策の再評価を行うと共に、新しい感染診断、菌検査、治療法、抗結核薬などの技術開発と評価を行うことを目的とした。それぞれの分担研究の目的は以下のとおりである。

##### (1) 薬剤耐性全国調査

日本における結核菌のINH,RFP, SM, EBに対する感受性を明らかにすることを目的とする。多剤耐性等の場合はPZA、LVFXの耐性を検査し、これらの結果と患者情報と併せて分析し、結核対策の評価の一つとする。

##### (2) 新化学療法剤を含めた治療方式の開発・短期の治療

治療期間の短縮や、多剤耐性結核治療の進歩による患者のQOL向上と医療費節減を目的とした。

##### (3) 結核菌検出・薬剤感受性検査の技術開発と評価

従来法による薬剤感受性試験には数週間から数ヶ月間を要する。本研究の目的は、薬剤耐性菌及び抗酸菌種同定用迅速診断法としてラインプローブ法(LiPA)を開発し、評価試験を実施することである。

##### (4) 小児結核対策・医療の評価

①QFTとT-spot TBの小児における診断

特性を明らかにする。

②感度・特異度に優れた結核感染診断法の開発のため、結核菌特異抗原刺激に伴って被験者単核球より遊離した IP-10 量測定による感染診断の検討を行なう。

③小児結核症例の背景や感染・発病診断の経過を振り返り、予防可能性や診断・治療に関する問題点や課題を明確にして、今後の小児結核対策施策に反映させる。

④BCG による骨炎の実態を明らかにし対策に役立てる。

⑤近年の日本における BCG の便益と副反応の出現を対比して政策の方向性を検討する。

⑥小児結核に関連する諸問題について意見交換を行なうことにより、自治体における小児結核対策の向上に繋げる。

⑦小児科臨床に携わる医療従事者と保健所等の行政関係者が一同に会し、小児結核症例の経験を共有し、発病予防可能性、診断・治療の課題について議論を深め、今後の診療・行政対応に活かす。

(5)免疫脆弱集団(高齢者・小児・HIV 等)における感染診断の評価

既感染者が多いわが国の高齢者結核の効果的な対策を検討するためには、結核感染の実態を明らかにする必要がある。本研究の目的は 1)effector T 細胞と central memory T 細胞の反応を区別することにより、結核菌の感染状況を把握する方法の開発、2)休眠期結核感染を検出する方法の開発にある。

(6) 結核菌の感染性・病原性の評価方法の開発

結核菌では病原性・毒性の程度が異なる株があることはよく知られているが、

これまであまり評価されていなかった。

本研究は結核感染の判断や治療に関して臨床的な毒力の強弱の評価を株レベルで判断するための方法を開発することを目的とした。また、「薬剤耐性」を迅速に評価する Microscopic Observatory Drug Susceptibility (MODS)の検討を行う。

(7) 結核菌の VNTR 標準分析法の確立と自動化を目指した分析システムの構築

我が国における VNTR 法による遺伝子タイピングを推進するために、JATA(12)のみならず、さらに識別能の向上、国際標準法に対応した省力化システムの構築を目的とする。

(8) 日本版 DOTS の技術強化

「結核看護システム」の試行を通して服薬支援の成果指標を確立するとともに、DOTS および患者支援体制全般の強化を目的とする。

(9) 結核患者に対する HIV 検査実施及び検査結果情報収集の現状についての調査

本邦で結核診断時の HIV 検査に実施に関する有用な情報がないことから、医療機関・保健所がどのような対応を行っているかを明らかにすることを目的とした。

(10) コッホ現象報告の分析

平成 17 年 4 月結核予防法改正から BCG 接種は事前につ反を行わない直接接種に変更になった。これに伴い、感染者に接種によってコッホ現象が生ずる状況になったが、管針法による知見は乏しかった。このため、日本におけるコッホ現象の実態を明らかにして、発生時の対応、報告等のあり方を検討することを目的とした。

(11) 結核病床の実態調査

結核病床の病床基準及び運用の方法の策定、第二種感染症指定医療機関における結核患者管理の可能性を検討するための基礎データにするため、結核病床及び第二種感染症病床の設備と運用状況の把握を目的とした。

#### (12) 院内 DOTS 業務量調査

結核病床を持つ医療機関で行われている院内 DOTS 業務の実施状況とその成果を患者の理解度・満足度を指標として相関を検証し、診療報酬評価の参考資料にするなど対策に活用するを目的とした。

### B. 研究方法

#### (1) 薬剤耐性全国調査

2007年8月1日から2008年1月31日までに各々の参加施設で分離・培養された抗酸菌陽性で本人（または代諾者）から同意が得られた全患者を対象とした。ただし、慢性排菌例から分離された抗酸菌は対象外とした。全国調査としての代表性を確保するため、地域毎の目標検体数を設定して収集した。

薬剤感受性検査は INH、RFP、SM 及び EB、二次抗結核薬と LVFX については 1%小川培地を用いた標準比率法、PZA は MGIT AST によって実施した。非結核性抗酸菌については菌種同定検査を実施した。多剤耐性結核菌については RFLP あるいは VNTR による遺伝子タイピングを実施した。全ての菌に関する検査は結核予防会結核研究所で実施した。菌検査結果と臨床情報を合わせて解析を行った

#### (2) 新化学療法剤を含めた治療方式の開発・短期の治療

##### ①リファブチン、リネゾリド、メロペネ

ム＋クラブラン酸について、12項目よりなる調査票を全国の結核診療施設に送付して回収し、解析した。

②RFP 感受性株 30 株と MDR-TB 株 72 株を対象とし、RFP と RBT に対する MIC をブロスミック MTB-1 ならびに 7H9base の Microdilution 法を用いて測定した。また、ジェノスカラー・Rif TB を用いて、rpoB 領域の変異を検出し、さらに RRDR シークエンス解析を行った。

③(a)多剤耐性結核菌を感染させた治療モデル SCID-PBL/hu を用いて解析する。(b)結核治療効果解析モデルマウス (DBA/1)を用いて解析する。XDR-TB 及び S・S 多剤耐性結核菌に対する有効性の改善が見られた。

④多剤耐性結核・持続排菌結核の外科的治療法に関する調査票を 263 施設に送付して、回収・分析した。

⑤細胞性免疫予後診断法の開発：(a)抗 Ksp37 抗体を用いた ELISA 測定法により結核患者血清中の Ksp37 蛋白量を測定した。

(b) CD8+T 細胞からの granulysin 低下の診断法

#### (3) 結核菌検出・薬剤感受性検査の技術開発と評価

INH については furA-katG オペロンと fabG1-inhA オペロンにおける変異、PZA は PZA 耐性遺伝子 pncA における変異、キノロンは耐性遺伝子 gyrA における変異をそれぞれ蓄積し、耐性に関わる変異部位をカバーできるプローブを作製した。

NTM/MDR-TB-は rpoB 遺伝子内の多型を利用することで抗酸菌種を同定できる。RFP 耐性に対しては、既に開発されてい

る LiPA、INH 耐性に関しては上述の INH-LiPA を用いた。

2005 年から 2009 年までに全国の 6 施設から収集した臨床検体 163 例、臨床分離株 554 株を対象にして、従来法による抗酸菌同定及び薬剤感受性試験結果と比較して精度・感度を評価した。

#### (4) 小児結核対策・医療の評価

①IGRA の比較：国立病院機構南京都病院において感染診断を目的に QFT-2G 及び T-SPOT TB を同時に実施した小児 104 例 200 検体を対象に両検査の結果をその症例背景と共に比較検討した。

②結核感染診断における IP-10 release assay の有用性に関する検討：当院小児科において QFT-3G 検査を適用した例で、本人或いは保護者の同意が得られた例において T-SPOT TB も同時に実施した。さらに QFT-3G 結核菌特異抗原刺激上清中の IP-10 も測定し、それぞれの反応性について比較検討した。

③小児結核症例実態調査：2008～2010 年に結核登録者情報システムに登録された 0～14 歳の結核症例全例について、整理番号によって情報の開示を受けた。登録した保健所所長宛に調査票を送付し、回答を依頼した。調査票内容を集計し、発病例の症例背景や診断・治療経過に関する情報を整理した。

④BCG 骨炎症例の全例把握：学会等での症例報告、文献、日本小児整形外科学会評議員に対するアンケート調査、小児結核症例実態調査により、近年発症した BCG ワクチン接種後骨炎症例を可能な限り収集し、分析した。

⑤BCG 接種計画と効果に関する分析：

BCG 接種の実態、副反応出現状況、小児結核の疫学データを基に BCG 接種の有効性及び便益と副反応の分析によって BCG ワクチン政策の方向性の検討を行った。

⑥小児サーベイランス委員会：行政結核対策担当者が参加し、今後の小児結核対策について意見交換を行った。

⑦小児症例検討会：小児結核に関わる医療機関および保健行政関係者が参加し、各例について患児の診断・治療、健診実施・治療支援に関する問題点を議論した。

(5)免疫脆弱集団(高齢者・小児・HIV 等)における感染診断の評価

1) Fluorospot 用マイクロプレートに抗ヒト IFN- $\gamma$  抗体と、抗ヒト IL-2 抗体を結合後、ブロッキング処理を行った。次に、結核未感染者および感染者の血液を採取し密度勾配遠心により末梢血単核球

(PBMC) を調整し、ESAT-6 および CFP-10 を Fluorospot 用マイクロプレートに添加後、18 時間前後培養した。培養後、IFN- $\gamma$  単独産生 T 細胞、IL-2 単独産生 T 細胞、およびの IFN- $\gamma$  と IL-2 の両者を産生する T 細胞の個数をエリスポットリーダーにより計測した。

2)共同研究者である Andersen 博士より 10 種類の休眠期特異的結核菌抗原(候補)の提供を受け、ELISPOT 法によって INF  $\gamma$  産細胞を計測した。

(6) 結核菌の感染性・病原性の評価方法の開発

①細胞内競合感染による結核菌毒力評価の検討：2 種以上の異なる結核菌を特定の細胞(マクロファージ等)に等量同時に感染させて培養し、混合して感染させ

た二種の結核菌の比率の変化及び相対感染力・増殖力を評価し、臨床情報との相関性を検討する。

②MODS法の検討：マイクロプレートを使用して液体培地中で結核菌の培養を行い、発育の状態を顕微鏡下で観察する。結果はLewenstein-Jensen培地を使用した比率法の結果と比較検討した。

(7) 結核菌のVNTR標準分析法の確立と自動化を目指した分析システムの構築

①マルチプレックスPCR分析：JATA番号が連続するように、またそれぞれのローカスからのPCR産物が重なることがないように、マルチプレックスPCRの組合せを作成する。一方のローカスのプライマーを蛍光標識しておき、他方は通常のエチジウムブロマイド(EtBr)染色でバンドを検出した。

②自動シーケンサーを用いたフラグメント解析：5色で標識したプライマーを用合成してマルチプレックスPCRを行った。PCR後の検体を処理して、Applied Biosystems 3130 ジェネティックアナライザーで分析し、Gene Mapperで解析を行った。

(8) 日本版DOTSの技術強化

①コホート分析結果：13自治体36保健所において本システムを活用した。対象は平成19年～22年の新登録患者(LTBI含む)コホートとした。

②コホート観察別にみた予後調査の分析：『服薬支援看護システム』から「コホート観察」を行った患者の名簿を作成し、保健所に依頼して、治療終了後からその後21年3月までの状況を調査した。さらに、「再発」の発生頻度やその時間的分布

を明らかにするため、全対象者について全観察期間中で再発がどのような頻度で発生したかを追跡し、累積再発率や再発率を求めるため、統計ソフトSTATAによって生命表分析を行った。

③服薬支援の評価指標の分析：30区市62保健所のリスクアセスメント票1260件を用いて、患者が持つリスク要因の分析を行った。また、リスク要因についてコアシタンス分析の手法を用いてより一般的なリスクの重みづけを試みた。

④地域DOTSの質的向上に関する検討：「結核看護システム」で入力を求めている服薬確認関連項目である、(1)服薬情報の入手先、(2)服薬確認手段、(3)服薬状況、(4)DOTSタイプ、から「服薬支援スコア」を策定し、看護に関する客観的な指標を得ることを試みた。

⑤地域連携強化のための基礎研究：患者の治療経過中に受療医療機関がどのように変わるのかを調査した。

⑥DOTS支援者育成教材の作成・評価：DVDを用いたDOTS支援者育成教育の効果の評価を研修受講者75名を対象に看護師の「仕事意欲尺度」を用いて行った。

(9) 結核患者に対するHIV検査実施及び検査結果情報収集の現状についての調査：結核研究所における研修に参加した保健師・看護師計308名、医師32名を対象に自己回答式アンケート調査を行った。これに加えて、保健師・看護師の参加希望者を対象にフォーカスグループディスカッション(以下、FDC)を実施した。

(10) コホ現象報告の分析

平成17年4月から21年3月までの4

年間に厚生労働省に「コッホ現象」として報告された814例を対象に、性別、接種月齢、気付くまでの期間、都道府県別の報告数、ツ反、結果判定の集計・分析を行った。判定は調査票に記載された担当者の判断に加えて、「局所所見の状況・経過」およびツ反結果より新たに基準を策定して分析した。

#### (11) 結核病床の実態調査

以下の4つの調査を行った。

①ドイツにおける結核医療施設調査：日本と保健医療制度の類似点が多いドイツの3カ所（ハイデルベルグ、バートベルカ、ベルリン）の結核病床を持つ医療施設を視察した。

②全国サンプリング訪問調査：通常の結核病棟、ユニット化された結核病床、結核患者収容モデル病床（一般及び精神）、結核患者を収容実績がある第二種感染症病床の中から、大都市及び地方、病院の規模等に関してなるべく多様となるように調査対象の20医療機関を選定した。結核病床の概要、感染粒子の制御、患者管理の状況、重症合併症の管理、アメニティの設備等について予め質問票によって情報を得てから、医師、看護職、病院建築専門家の複数がチームとなって病院を訪問し、担当者から補足事項等の情報を聴取した。

③第二種感染症指定医療機関全国アンケート調査：全国の結核病床を有しない第二種感染症指定医療機関235カ所を対象にアンケートによって、病床の設置状況、運用状況等を調査した。

④結核病床の管理及び設備状況に関する全国アンケート調査：結核病床及びモデ

ル病床を有する321医療機関を対象に、病院の設置状況、病床運用状況、入院患者の合併症、合併症対応の可否、院内における患者管理、アメニティ、病棟・病室の設置状況についてアンケート調査を行った。

#### (12) 院内DOTS業務量調査

20床以上の結核病床を持つ医療機関21施設を対象として、調査帳票によって以下のデータを収集した。

1) 病院調査票：病院の種別、病床数、職員体制、DOTS実施概況等。

2) 業務量調査票：平成23年1月1日から1月31日の間で、それぞれの医療機関が任意に設定した2週間に結核患者に接する全ての職員を対象に、DOTS等に関連する業務毎の業務時間を記録する。

3) 入院患者の情報：調査期間中の全結核入院患者の年代、性別、職業及び社会的背景等。

4) 患者満足度調査票：調査期間に上記当該医療機関を退院した結核患者（ただし、20歳未満、外国人、検査入院、心身状況のため回答困難な患者を除外）で、調査に同意した患者を対象に、当該病院における院内DOTSに対する理解度、満足度を自記式で記入する調査票を退院時に配布し、原則郵送で回収した。

分析方法：患者の理解度・満足度、医療機関の特性と院内DOTS実施方法の相関、院内DOTS実施方法と満足度との相関、患者特性による理解度・満足度の違い等々の観点から分析した。

### C. 研究結果

#### (1) 薬剤耐性全国調査

2007年8月～2008年7月までの1年間に全国47の結核診療施設から3,647株の抗酸菌を収集した。非結核性抗酸菌687株(18.6%)、結核研究所で発育を認めなかったあるいは雑菌汚染していた検体88検体(2.4%)を除いた結核菌2,915株(78.7%)の中で、臨床情報と併せて評価可能であった結核菌2,292株(症例)について解析を実施した。

何らかの薬剤耐性を認めた結核菌は未治療患者で211株(10.1%)、既治療患者で59株(30.3%)認められた。INH、RFP、SM及びEBの各薬剤に対する耐性(Any resistance)は、未治療患者でそれぞれ64株(3.1%)、15株(0.7%)、118株(5.6%)及び27株(1.3%)であり、既治療患者でそれぞれ24株(12.3%)、13株(6.7%)、24株(12.3%)及び5株(2.6%)であった。無作為に抽出した852株のLVFXの耐性率は未治療患者で3.2%(25株)、既治療患者で6.1%(4株)であった。

多剤耐性結核菌は未治療患者で9株(0.4%)、既治療患者で8株(4.1%)認められた。超多剤耐性結核菌(XDR-TB)は4株であり、MDR-TBに占める割合は15.4%となった。

(2) 新化学療法剤を含めた治療方式の開発・短期の治療

①ファブチン 30症例のうち、有効例は16例(53.3%)で、無効例5例(16.7%)であった。MDR-TB17症例に対するリファブチンの効果は有効5例(29.4%)、無効5例(29.4%)であった。一方、リネゾリド(6症例)の効果は有効(4例)と66.7%で効果が認められた

②102例のMDR-TB菌中19例(18.6%)

がRBT感受性であった。rpoB genotypeの解析よりコドン516が(Asp→Val)変異でRFB感受性であった。これをLine probe assayのジェノスカラー・Rif TBキット(保険点数あり)で迅速診断できた。上記RFP耐性RBT感受性菌19例中17例(89%)がコドン516の(Asp→Val)変異であり、迅速診断できた。

③開発中の新抗結核薬

1) Delamanid は感染力の強い多剤耐性結核に対する治療効果があった。AIDSモデルマウスでDelamanid結核治療効果があった。

2) カプラザマイシン(CPZEN-45)はXDR-TBに対し治療効果があった(マウス)。INH+RFP治療法とカプラザマイシンは相乗的結核治療効果。カプラザマイシン+新規結核治療ワクチン(HSP65+IL-12DNA)併用治療にて結核治療相乗効果があった。

④外科手術症例の多剤耐性結核の術前画像所見は、空洞ありが40例(76.9%)であった。51例中46例(90.1%)で術後排菌陰性となった。術式は葉切除が67.3%の35例で施行された。特に上葉の葉切除が33例(94.3%)と最も多く行われた。

⑤MDR-TBではキラーTリンパ球中のgranulysinの有意な低下を(薬剤感受性結核患者に比較して)発見した。一方、granulysinは結核菌を直接殺傷する機能のみでなく、キラーT前駆細胞からエフェクターキラーT細胞へ分化させる強力なキラーT分化因子活性を有することを発見した。キラーT細胞から産生されるKsp37蛋白(killer-specific secretory protein37kDa)が結核患者の血清中で有意

に低下していることを発見した。

### (3) 結核菌検出・薬剤感受性検査の技術開発と評価

結核菌迅速診断法として INH-LiPA、PZA-LiPA、FQs-LiPA、NTM/MDR-TB-LiPA を開発した。臨床分離株に対する抗酸菌種同定では、Mycobacterium tuberculosis、M. avium、M. intracellulare を 100%同定することができた。従来法によって M. kansasii と判断された 54 株において、53 株を同定することができた。臨床検体に対する抗酸菌種同定では 85.6%の菌種を同定することができた。臨床分離株に対する RFP、INH、PZA、FQs の各耐性検出における感度、精度はそれぞれ、98.9%・97.3%、90.6%・100%、89.7%・96.0%、93.0%・100%、であった。臨床検体に対してはそれぞれ、100%・100%、75%・92.9%、100%・100%、100%・100%、であった。

### (4) 小児結核対策・医療の評価

①IGRA の比較検討：家族内に喀痰塗抹陽性の感染源を認めた 32 例のうち、QFT-2G では 9 例、T-SPOT TB では 15 例が陽性を示した。T-SPOT TB では 0～2 歳の年齢群を含む各年齢群の陽性率は約 40～55%の間に分布しており、家族内に塗抹陽性患者が発生した場合の推定感染率とほぼ同様の値であった。

②結核感染診断における IP-10 release assay の有用性に関する検討：結核菌特異抗原刺激による IP-10 遊離量は活動性結核群ではほとんどが高値を示した。また、濃厚接触群は高値を示す例と低値を示す 2 群に大別された。コッホ現象群のほとんどは高値であった。一方、臨床的に結

核感染の可能性は低い群では全例が低値に分布していた。これらのことから IP-10 release assay は cut off 値を適切に設定するとコッホ現象疑い群の「感染」を鋭敏に拾い、結核除外診断群の「感染」を否定することが可能であった。

③小児結核症例実態調査：患者登録システムから抽出した小児結核発病例 89 例のうち、登録ミス の 4 例、BCG ワクチン由来の病変と判明した 3 例を除いた 82 例中 80 例の調査票が回収可能であった。2008 年の 76 例、2009 年の 65 例と合わせて、221 例を分析対象とした結果、以下のことが明らかになった。

- ・ 発病例の多くが大都市圏に集中していた。一方で 26 県は 3 例以下、6 県では発生を認めなかった。
- ・ 外国籍或いは高蔓延国での居住歴を有した小児が約 15%を占めていた。
- ・ 2003 年の同様な調査に比して BCG 未接種の発症例は著明に減少していた。
- ・ 結核性髄膜炎、粟粒結核などの重症例の発生も依然として続いていた。
- ・ 多量排菌例は全て中学生症例であった。多くは胸部画像上空洞を伴い、また診断の遅れがあり、結果として学校における感染の拡がりを認めた。
- ・ 治療は小児結核に対する標準的なレジメが選択された例がほとんどであったが、一部は標準的ではないレジメであった。
- ・ 重症例などでは長期間の入院を要する例も見られた。
- ・ 発病に至った要因として、感染源症例の発見・治療開始の遅れ、BCG 未接種、感染源発見後の接触者健診におけ

る不適切な対応、周産期の感染機会などが挙げられた。

④BCG 骨炎症例の全例把握：1996 年～2009 年に発症した BCG 骨炎症例 38 例が把握できた。これらの他に、小山らの調査で把握された例が 8 例あった。BCG 接種様式が生後 3～6 ヶ月での直接接種に変更された 2005 年以降、05 年 6 例、06 年 5 例、07 年 8 例と多くの症例が発生していた。

⑤BCG 接種計画と効果に関する分析：結核感染危険率、感染後発症に至る年齢別の確率等のデータをもとに、現在 BCG ワクチン接種を廃止した場合の小児結核症例の推移について予測検討を行った。

BCG 接種を 2010 年に廃止すれば、2015 年には 0～4 歳、5～9 歳でそれぞれ 230 人、50 人（概算）、2020 年ではそれぞれ 192 人、108 人が発病すると予想された。

⑥小児サーベイランス委員会：行政結核担当者、小児結核臨床に携わる小児科医が参加して各自治体における小児結核事例（発病例、LTBI 例）発生動向、小児を巻き込んだ集団感染事例の問題点、医療提供体制の課題、BCG ワクチン接種等について発表・討議を行った。

⑦小児症例検討会：小児結核事例の発生動向、集団感染事例、発病につながった問題点、医療提供体制の課題、BCG ワクチン接種に関連する話題等について情報を共有した。

(5)免疫脆弱集団（高齢者・小児・HIV 等）における感染診断の評価

①確立した二重染色法では IFN- $\gamma$  産生 T 細胞（effector T 細胞）は緑色に、IL-2 産生 T 細胞（central memory T 細胞）は

赤色に、また両サイトカインを産生する T 細胞（effector-memory T 細胞）は画像処理により黄色に発光する。このシステムを用いて、11 人の LTBI を持つボランティアを対象に各サイトカイン産生細胞数を解析した結果、effector T 細胞が約 70%程度と高く、central memory T 細胞と effector-memory T 細胞がそれぞれ 15%程度であった。

②Dr. Andersen から供与された休眠期特異的結核菌抗原候補に対する IFN- $\gamma$  産生 T 細胞数はいずれも結核未感染者と感染者（LTBI）間において顕著な数値の違いは見られなかった。

(6) 結核菌の感染性・病原性の評価方法の開発

①細胞内競合感染による結核菌毒力評価の検討：H37Rv と臨床分離株を同数同時に活性化 THP-1 細胞に感染させ、一定時間後の比率の変化を測定する競合感染実験系を確立した。広域分離クラスター形成株を評価したところ、クラスターサイズと H37Rv に対する最終的な競合感染力の比率変化で相関が認められた。比率変化では被検菌中 H37Ra が最も競合力が弱く、集団感染株が最も競合力が強いという、疫学的な状況との相関が認められた。

②MODS 法の検討：薬剤感受性検査は INH で最も検出力が高く RFP は濃度に関わらず高い検出力を認めたが、EB はいずれの濃度でも判定が困難で、SM も EB と同様の結果であった。

(7) 結核菌の VNTR 標準分析法の確立と自動化を目指した分析システムの構築

①マルチプレックス PCR 分析：

JATA(12)及び JATA(15)の PCR 産物の分子量の分布を調べた結果、低分子を中心に分布するローカス (A グループ) と高分子を中心に分布するローカス (B グループ) 大きく 2 つに分けることができることがわかった。そこで、マルチプレックス PCR の組合せとして A グループと B グループから 1 ローカスずつ選択して組合せを作った。

②自動シーケンサーを用いたフラグメント解析：内部標準マーカの他に 4 色蛍光の同時分析が可能なので、4 ローサイの分析を行うプライマーの組合せによって 6set で 24 ローサイまでの分析可能なシステムになった。実際に結核菌の型別に利用したところ問題なく各ピークが検出され GeneMapper でコピー数への換算も可能だった。

③マイクロチップ電気泳動装置マルチナ用解析プログラムの構築：キャピラリー電気泳動装置やマイクロチップ電気泳動装置を使用して VNTR 分析を行った場合、得られた PCR 産物の分子量から換算表を使ってコピー数へ換算が必須であるが、このプログラムを作成した。

#### (8) 日本版 DOTS の技術強化

①コホート分析結果：平成 19 年～22 年の新登録者総数 (LTBI 含む) 3667 人に対して登録時総合患者分類コード別のコホート観察の結果をみた。新登録肺結核患者総数 3078 人の判定結果は、「治療成功」77.4% (「治癒」40.9%、「治療完了」23.1%、「その他」13.4%)、「死亡」15.9% (「結核死亡」8.8%、「結核外死亡」7.1%)、「治療失敗」1.7%、「脱落中断」1.5%、「不明」3.6%であった。

②コホート観察別にみた予後調査の分析：分析の対象者の登録時の病状をコホート観察による治療結果別にみると、[治療成功]群に比べて「脱落・失敗」群には当初から菌陽性のものの割合が高く、菌陰性その他のものは逆に少なかった。また、脱落・失敗群で明らかに再発が多く、治療終了後から終了後 3 年、4 年という時期になってもまだ発生することがうかがわれた。治療成功群では再発は治療終了後 3 年を過ぎるとほとんどおきないことがわかった。

③服薬支援の評価指標の分析：結核研究所の研修受講生保健師・看護師が、リスクとしてどの程度重要性を感じるかの評点として高かったのは「過去の中断歴」、「アルコール依存」「認知症・精神症障害」「治療の理解」であった。コアコンピタンス分析では総合評価の分布図では、最小が 81、最大が 691 であった。保健所毎に独自のアセスメント票を使用している県ではリスク評価にばらつきがみられた。

④地域 DOTS の質的向上に関する検討：服薬支援スコアが高い(85 点以上)の占める割合を、治療判定別にみると、「治癒」32.8%、「治療完了」17.6%、「その他」3.2%、「死亡」24.7%、「治療失敗」40.9%、「脱落中断」2.3%であった。「治療失敗」でスコアの高い者が多いのは、服薬支援者の努力にもかかわらずそのような結果になった例であることがうかがわれる。また、リスク項目が多くなるにつれて、服薬支援スコアも上昇していた。

⑤地域連携強化のための基礎研究：「退院後の最初の 1 カ月間、最も長く受診した医療機関」が入院医療機関と違っていた

(転医した)の33.7%であった。そのうち1/3は結核専門以外の医療機関に転医した。外来で治療開始した1242人のうち、その後の医療機関変更は6.5%のみであり、ほとんどの患者が治療終了まで同じ医療機関で治療を受けていた。

⑥DOTS 支援者育成教材の作成・評価：結核研究所における研修対象者に対し、DVDによる教育介入群と非介入群に分け、DVD教育介入を行う前後の時点で計2回質問調査を実施し、反応について比較検討した結果、有意差が認められた

(9) 結核患者に対する HIV 検査実施及び検査結果情報収集の現状についての調査

保健師・看護師では「HIV陽性が結核発症のリスクである」に関し、全体の93.4%が知っていると答えた。HIV陽性の結核患者の対応・看護の経験があるのは全体の15.5%、結核患者にHIVのスクリーニング検査を勧めたことがあるのは全体の2.7%であった。

医師の回答者は22名であったが、結核患者にHIV/AIDSの話をするのは、「年齢層またはHIVの感染リスクがあると思われる場合」とするのが17名であった。結核患者にHIV検査を勧めているのは2名のみであった。

(10) コッホ現象報告の分析

接種部位の反応はほとんどの事例で接種後3日までに気付かれていた。コッホ現象による重篤な副反応の報告は見られなかった。報告数は都道府県によって大きな差があった。判定結果は非特異的反応：578(71.0%)、経過観察：34(4.2%)、コッホ現象：104(12.8%)（うち、発病3例）、他院紹介：54(6.6%)、不明：44(5.4%)

であった。非特異的反応は経年的に減少した。

(11) 結核病床の実態調査

①ドイツにおける結核医療施設調査

- ・患者に外国人が多いため、日本のように高齢化は著しくなく、合併症の問題はあまり聞かれなかった。
- ・訪問した病院では、患者は結核病棟あるいはユニットとして区分されている病床で管理されており、患者数は数名から15名程度であった。
- ・アメニティとして特別な設備はなかったが、患者数に比して病棟は広く、病室もゆったりとしていた。
- ・設備として陰圧をもった病室はなく、ベルリンの病院でドアの気密性を高くしている程度で、院内感染対策は早期発見に努めるという考え方で、日本ほど大きな問題とされていないようであった。

②全国サンプリング訪問調査

- ・在院患者数や入院期間等の点からも、結核病棟、ユニット化病床、モデル病床の違いは不明瞭になりつつある。
- ・換気システムは施設管理者にも十分に把握されていないことが多く、病床担当者は陰圧に関心があっても換気には注意が払われていない場合があった。
- ・換気システムは様々で、自然換気もあったが、機械換気でも十分な換気回数が確保されていない場合も多かった。
- ・感染防止のための患者移動の制限、移動時の対応は医療機関によって様々であった。
- ・認知症合併患者に対してはセンサー

の設置、施錠、やむを得ない場合に拘束など苦勞している様子が窺われた。

- ・ユニット化病棟における結核病床や陰圧病床は看護室から遠い場合が多く、重症合併症への対応が難しい。
- ・患者1人当たりの面積は一般に小さく、長期入院に対応した特別のアメニティはあまり見られなかった。

### ③第二種感染症指定医療機関全国アンケート調査

- ・アンケートを送付した225病院中187病院(83.1%)から回答が得られた。
- ・約75%の病院では二種感染症病棟に結核疑いの患者を入院させたことがあり、約30%では結核確定患者を入院させたことがある。
- ・制度上、二種感染症病床で結核患者を入院させることができるようになった場合でも、入院治療を行うと回答した病院は10%程度であった。入院治療できない理由は「看護師の配置が難しい」「病床が長期入院に適していない」「結核診療経験がある医師がいない」「業務量の負担が大きい」「陰圧等の感染対策設備がない」などが多かった。

### ④結核病床の管理及び設備状況に関する全国アンケート調査

- ・対象となる311病院中199病院(69.3%)から回答があった。
- ・病棟の結核病床数は20床以下が約6割で、既にユニット化が進行していると思われた。
- ・寝たきり患者の割合は20%以上が約2/3、半数以上が寝たきりと回答した病院も17%程度あった。
- ・約4割の病院では原則入院中は病棟

外への移動を禁止していた。

- ・アメニティについては、テレビ、公衆電話・携帯電話の使用、パソコン・テレビゲームの持ち込みは6割以上で可能であったが、自販機の設置、散歩等で外気に触れること・運動・物品購入が可能な病院は20%程度であった。
- ・手術・合併症(心臓カテーテル、透析)が可能な施設は5-6割程度で、分娩については3-4割程度であった。
- ・個室は病室の44.5%であったが、病床単位で見ると18.2%で、重症患者の増加や感染管理のための必要性の観点からも不足している。
- ・患者1人当たりの病床面積は望ましいとされる15m<sup>2</sup>以上を満たすのは12.4%に過ぎず、半分の7.5m<sup>2</sup>以下の病床が44.3%を占めていた。

### (12) 院内DOTS業務量調査

調査に参加した病院の半数以上で、全患者の全入院期間に服薬確認し、評価の面接も半数以上で実施されていた。患者教育は個別に視聴覚教材を用いて実施され、院内で医師・看護師・薬剤師のみならず、多くの場合栄養士、医療連携室、理化学療法士が関わっていた。退院後の連携機関として転院先の医療機関、福祉が挙げられていた。

医師は、「服薬状況の評価」に関する業務に最も傾注しており、次いで保健所などへの連携・検査、看護師長は保健所などへの連携・服薬状況の評価、看護師はDOTS業務、薬剤師は服薬状況の評価、MSWは保健所等への連携等と、職種毎に実施する業務の分担が見られた。

DOTSを意欲的に実施している病院が

参加したためか、総じて患者の理解度・満足度は高かった。患者の理解度・満足度は実稼動病床数・平均在院日数・平均在院患者数、入院基本料区分、病棟の種類とは相関はなかったが、看護体制でプライマリーナーシング体制の方が高い傾向にあった。

DOTS 実施方法では、DOTS ノートやチェック表の利用状況、DOTS 業務実施時間とは相関がなかったが、服薬の確認のポイントの高い施設の方がやや患者理解度・満足度が高い傾向が見られた。また、医師においては、3施設を除くと、業務時間の増加に伴い、患者理解度・満足度の向上傾向がやや見受けられた。

患者教育方法ではビデオ・DVDを使っている病院のほうが高い傾向が見受けられた。カンファレンス方法と患者理解度・満足度：カンファレンスの定期的な開催頻度が高いほど、また、保健所との連携を実施しているほど、患者理解度・満足度がやや高い傾向にあった。

患者特性と業務時間は無職率の低下に伴い、業務総時間が増加する傾向が見受けられた。服薬確認を実施するほどに、総業務時間は増加する傾向が見受けられた。

## D. 考察

### (1)薬剤耐性全国調査

INH、RFP、SM 及び EB の各薬剤に対する耐性率は比較的低値であり、これを反映して多剤耐性結核の頻度も国際的に見て極めて低率であった。

2002 年調査との比較では、各薬剤に対する未治療耐性 (any resistance) に関し

て、INH の未治療耐性率が統計的有意差はないものの 2.8%から 3.1%にやや上昇しており、INH 耐性の増加の可能性が考えられた。

一方、既治療耐性の any resistance では、EB の耐性率が有意に減少していた

( $p=0.011$ )。さらに既治療多剤耐性結核の比率が有意に減少 ( $p=0.023$ ) しており、なかでも INH+RFP+SM+EB の比率の減少のみが有意であった ( $p=0.046$ )。これは、近畿地区における既治療 MDR-TB の減少が有意 ( $p=0.041$ ) であったことが影響したものと考えられた。

超多剤耐性結核菌 (XDR-TB) は 4 株 (全結核菌 2,915 株中) 認められた。多剤耐性結核菌における XDR-TB の比率は今回の調査では 15.4% (MDR-TB 28 株中) であり、臨床情報を評価し得た 17 株中 1 株 (5.9%) であった。これは 2002 年療研調査時の XDR-TB/MDR-TB 比率 30.9% (19/60) に比べて有意差はないものの大きく減少していた。

今回の調査では以下のような調査実施上の問題があった。①調査参加施設が前回の 99 から 63 に減少したことに加えて、臨床情報が十分に得られなかったために、検体の代表性が十分に確保されていない可能性があること、感染症法の規定により多剤耐性結核菌を不所持とした施設があることから、多剤耐性結核の比率が低くなった可能性があること、③研究倫理審査が厳格化されている施設があり、多忙な臨床医にとって負担になっている懸念があること、④わが国では精度管理が十分に行われていないこと、⑤精度の確保のため全検体を中央で処置しているた

め解析に時間がかかり、タイムリーな情報ができていないこと。

## (2) 新化学療法剤を含めた治療方式の開発・短期の治療

①リファブリン、リネゾリド、メロペン＋クラブラン酸を多剤耐性結核治療に用いる可能性を示した。

②リネゾリド、リファブチンに外科療法を加えて、多剤耐性結核に対する強力な治療法が確立できる。

③新薬(デラマニド等)が認可されれば、上記の方法と組み合わせて極めて強力な多剤耐性結核に対する新しい治療法が確立できる。

④多剤耐性結核の外科療法が90%以上に有効(排菌停止)であることが明らかとなった。したがって、この外科療法の手技を全国に普及できるシステムを作ることが重要となってくる。

## (3) 結核菌検出・薬剤感受性検査の技術開発と評価

評価試験において、LiPAsは抗酸菌種及び薬剤耐性を高感度・高精度に同定することができ、臨床応用できるレベルと考えられる。検査室での利用を考えると更なる迅速化、簡便化が求められる。検出法の改良や全自動化も含め検討する必要がある。精度を上げるためには変異の蓄積及び変異の意味付けが必要不可欠である。また、未知の耐性遺伝子の同定と機能解析も必要である。

## (4) 小児結核対策・医療の評価

①IGRAの比較検討:T-SPOT TBがQFT-2Gでは判定不可例が多かった乳児例を対象としても的確に陰性・陽性を判断できる可能性やQFTの感度不良が示

唆された乳幼児潜在性結核感染例を鋭敏に診断できる可能性を期待させた。

②結核感染診断におけるIP-10 release assayの有用性に関する検討:各症例グループの測定値の分布より、適切なCut-off値を設定することにより、良好な感度と特異度を有した鋭敏な結核感染診断法となりうることが期待された。

③小児結核症例実態調査:調査結果から今後の対策として以下のことが挙げられた。1)高いBCGワクチン接種率の維持、2)症例が集積している地域を対象とした選択的対策の検討・実施、3)ハイリスクグループに対する選択的対策の検討・実施、4)感染・発病の診断精度維持、標準的治療適用に向けて; i)「小児結核診療の手引き」の作成、ii)小児結核診療支援システムの構築。

④BCG骨炎症例の全例把握:接種時期の変更後に骨炎発症例数が増加していることも考慮される一方で、2004年以前にもこれまで想定されていたよりも高い頻度で骨炎症例が発症していたことが明らかとなった。今後の課題として1)小児科医・整形外科医に対する適切な情報提供、2)発症頻度や動向、発症例の背景因子等について正確な評価。また、増加傾向が確認されれば、原因の究明が必要である。

⑤BCG接種計画と効果に関する分析:ワクチン接種中止に伴う便益とリスクの検討から、接種中止に関する議論は時期尚早と判断された。

⑥小児サーベイランス委員会:今後取り組むべき小児結核対策として、1)小児の感染源となりうるグループに対する結核対策の徹底、2)ハイリスク小児グループ