

を完了した者の割合を85%以上とする事業目標を設定。
 以上、各地域での実情にあわせた結核医療体制を整備し、これまで同様、患者の早期発見、治療完了の徹底に

努め、改正指針の内容を確実に遂行し、わが国の結核対策を一層充実したものにしていきたいと考えている。

2. 今後の結核医療における国立病院機構の役割

全国国立病院院長協議会結核・感染症協議会 倉澤 卓也
 国立病院機構南京都病院

1. 近年のわが国の結核疫学の動向

1999年7月に出された「結核緊急事態宣言」以後、わが国の結核罹患率（人口10万対）は緩徐ながらも年ごとに減少している¹⁾。しかし、80歳以上の超高齢者の罹患率は横ばいないし増加傾向にあり、2009年には新規登録患者に占める70歳以上の割合が50.1%と半数を超え（Fig. 1）、今や結核は高齢者の疾患といっても過言ではあるまい。

近年のわが国の結核疫学の特徴²⁾として、①患者の高齢化、に加え、②20歳代から患者数が急増する、③35歳未満の罹患率に性差はない、④40歳代以上の罹患率は男性優位となり、加齢とともに高くなる、⑤肺結核が全結核の約8割を占める、⑥肺結核中の喀痰塗抹陽性率は50%前後である、等が挙げられる。また、2000年以降の10年間における全結核の減少率38.7%（2000年31.0、2009年19.0）に比し、菌陽性肺結核の減少率は19.1%（2000年15.2、2009年12.3）と低いこと、50歳代（53.0%）・60歳代（55.5%）の減少率に比し、特に20歳代（41.3%）の減少率が低いことは次世代への継承という点で今後の対

策上留意すべき要点と思われる。

一方、豊田らによる2009年の国立病院機構施設の結核病棟死亡730例の分析¹⁾では、死亡例中70歳以上が86.0%を占め、他の合併症を有する例が87.9%、その死因は結核死54.7%、非結核死44.2%、発症から死亡までの期間が2カ月未満の例が53.4%であり、合併症34.2%、高齢34.0%、入院時既に重症31.1%、が死因の三大要因とされており、高齢者では結核以外の疾患による死亡も決して少なくない。

2. わが国の結核医療の現状

結核は「感染症法」により第二類感染症に指定され、その医療費は保健医療優先ではあるものの公費負担を原則としている。このため、厚生労働省健康局結核感染症課長通達による「入院基準」³⁾「退院基準」⁴⁾が定められ、結核患者の入院は結核病棟に、外来診療は結核指定医療機関に、各々限定されている。また、診療は厚生労働省告示「結核医療の基準」⁵⁾に基づいて実施することとされ、入・退院や診療内容に関する事項は患者居住地の保健所に設置された感染症協議会結核部会において審議さ

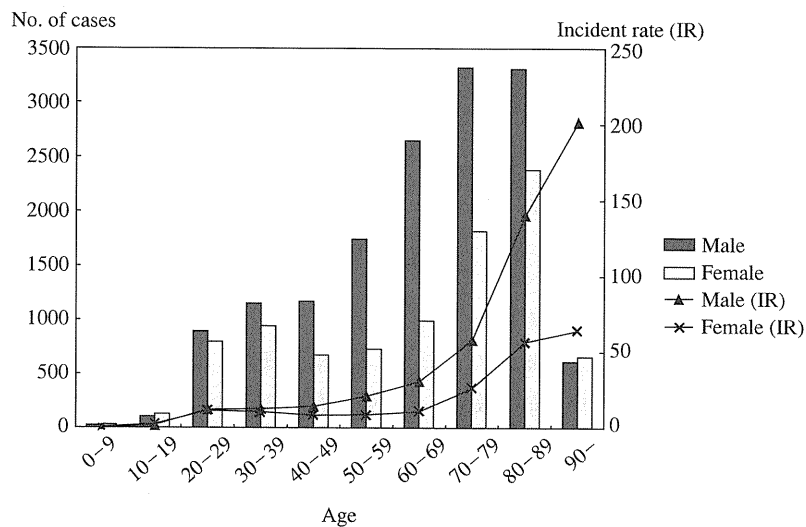


Fig. 1 Newly registered cases and incident rate (per 100,000) by patient classification, age and sex

れることと定められている。すなわち、結核診療は法律に基づいた上記の「ガイドライン」に沿って行うこととされており、他の疾患の診療には類をみない特別な制度で規制されている。

上述のようにわが国では入院を要する結核患者の入院施設は医療法の定める結核病床に限定されているが、その病床数は1999年の24,773床から2009年には9,502床に減少している。しかし、患者数の減少と平均在院日数の短縮(1999年102.5日, 2009年74.2日)により、結核病床の平均稼働率は1999年45.0%から2009年38.0%と低下しており、医療機関の自助努力としての病床集約をはるかに凌ぐ勢いで病床稼働率の低下が進行している。なお、この間の結核医療費は1998年1091億円(総医療費の0.37%)から2007年377億円(総医療費の0.11%)と減少しているが、これも患者数の減少と平均在院日数の短縮の結果と推測される。

ここで、上記の「退院基準」について考察してみたい。

Fig. 2は和田らによる初回治療例の標準療法開始後の排菌陰性化の推移を示したもの⁶⁾であるが、治療1カ月後にはいずれの治療法においても70%前後が陰性となり、3カ月後には95%以上が陰性化している。しかも、排菌持続例の排菌量はその多くが微量排菌であり、治療開始後にはその伝染性はきわめて低くなると考えられる。

すなわち、現在の結核治療法の有効性を考慮して、米国等の結核患者の平均入院日数は約14日とされており、わが国のみが長期の入院を要する理由はどこにもない。肺結核による自覚症状がほぼ消失した時点で在宅医療へ切り替えても何の不都合もない、と考える。ただし、退院前に、リファンピシン(RFP)感受性菌であることの確認とDOTSに関する事項や抗結核薬の副作用等、結核治療上の留意点を確実に指導しておくことは不可欠である。

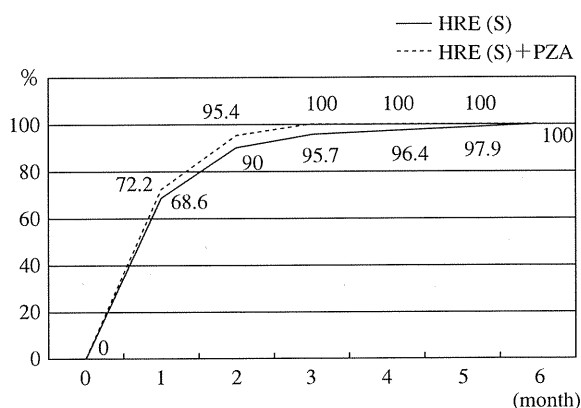


Fig. 2 Negative conversion rates after chemotherapy
 H: isoniazid R: rifampicin E: ethambutol
 S: streptomycin PZA: pyrazinamide

3. 国立病院機構における結核病床の現況

国立病院機構は現行の中期計画(2009年~2013年)の中で、結核医療においても全国的なネットワークの下で引き続き診療・臨床研究・教育研修を一体として取り組むこととされている。

国立病院機構全144施設中、結核病床を有する施設は49施設で、宮城・福島・山梨の3県を除く44都道府県に1カ所以上(山形県・奈良県・大分県では唯一の施設)あり、その多くは各三次医療圏の結核診療の拠点施設であって、機構施設で入院患者の40%強を引き受けている(多剤耐性結核患者は約66%)。

機構施設の結核病床運営に関するアンケート調査(2010年)によると、回答のあった41施設の病床運営は、2005年5月時点では病棟単位39施設・ユニット単位2施設、病床数3192床であったが、2010年5月時点では病棟単位33施設・ユニット単位7施設・病床単位1施設、病床数2172床であり、積極的に病床集約が図られている。しかし、機構施設における平均病床稼働率も2005年73.9%から2009年59.1%と低下している。

2010年4月に実施された診療報酬の改定において、長年の懸案であった結核診療に関わる部分も一部見直しが行われた。この結果、1人1日平均診療点数は2005年5月1987.9点、2010年5月2350.5点、と主に基本診療部分を軸に増加したが、上述の平均稼働率の低下により、病床1床当たりの1カ月平均点数は、2005年5月38,584点、2010年5月38,191点とわずかながらむしろ低下した。一方、病床1床当たりの月間診療業務費は、2005年5月47万3400円、2010年48万9500円であり、この結果、現在の平均稼働率で1病棟50床を運営すると、年間約8000万円の赤字になると計算される。この点に関し、飛世らは国立病院機構の結核病床の経営上の損益分岐点の分析⁷⁾から、50床・平均稼働率60%の運営とした場合、1人1日当たりの診療報酬を3100点前後が必要とし、稼働率がさらに低下すればさらに高い診療報酬が必要となる、と報告している。

4. これからの結核医療のあり方

上述した諸点を踏まえ、わが国の結核医療の現状とその問題点を列記すると、

(1) いまだ入院医療(患者隔離)を主軸とする考え方が根強く、退院は「退院基準」に拘束されるため、入院期間が著しく長い。

(2) 患者の病態(合併症等)にかかわらず、排菌陽性例の入院は結核病床に、外来医療は結核指定医療機関に限定されている。結核病床の死亡例の分析からみても、高齢患者にとって結核病床への入院が望ましいものとは

言えない。

(3) 国立病院機構の結核病床を有する施設の多くは交通の不便な場所に立地し、かつ、特定の診療部門に特化した専門的施設であり、専門以外の領域の診療能力は十分なものではない。

(4) 結核病床運営は現行の診療報酬下では赤字運営を余儀なくされており、病床集約等の自助努力もさることながら、地域のセーフティネットとして一定数の病床を維持していくためには、診療報酬上の配慮に加え、国や都道府県による公的補助も不可欠と考える。

(5) 結核医療の世界標準はDOTS手法による治療目標の達成であり、地域内DOTSの普及に向けたDOTSセンターの設置が望まれる。これは結核患者に限定されるものではなく、日常的な継続治療を必須とする多くの慢性疾患患者（HIV感染者、糖尿病患者など）もその対象者となろう。

以上の諸点から、今後の結核対策として望まれるものは以下の諸点であろう。

(1) 入院医療中心から在宅医療中心への転換：多剤耐性例や副作用例等を除き、早期に在宅医療へ移行する。

(2) 患者の病態に適したアクセスの良い医療機関の選択：結核医療施設で対応できない合併症を有する患者は対応可能なアクセスの良い医療機関で対応する。入院は陰圧化された個室とする（結核病床に限定されない）。

(3) 地域DOTS体制の整備・普及：在宅医療中心への対応策は在宅DOTSの普及であり、保健所が支援するDOTSセンターの整備・普及が必須と考える。

(4) 病床運営が可能な診療報酬・公的補助の見直し：セーフティネットとしての真に必要な結核病床を確保するために、結核医療に関わる診療報酬を適正化するとともに、公的補助制度を確立する。

そして、何よりも、わが国が「結核は結核専門施設へ」というドグマから早く脱却することが不可欠であろう。

5. 国立病院機構の今後の役割

上述のように、国立病院機構は今後もわが国の結核医療の中核的施設としての役割を果たし、その機能の維持・向上に努めていく所存に変わりはない。

今後、機構が果たすべき役割として、以下の点を担っていく。

(1) 三次医療圏のニーズに対応した適正な病床確保・運営

多剤耐性結核や副作用等による治療困難例の受け入れとともに、排菌陽性例のDOTS導入に向けた指導や治療

開始当初の副作用モニタリング等のための短期入院を受け入れる。このために必要な結核病床を確保・運営していく。

(2) 結核診療に関わる情報の発信

抗酸菌検査（MGIT, rpoB, Xpert MTB/RIF test）やIGRAs等、検体検査を他施設からも受け入れ、検査の迅速化と精度管理に努める。また、結核診療に関わる情報を提供する（往診を含む診療等コンサルタント）とともに、医学生・看護学生や医療従事者等を対象とした結核診療実習や研修（講習）会等を開催する。

(3) 全国ネットを活用した共同臨床研究

全国ネットを活用した抗酸菌症に関する共同研究に引き続き取り組むとともに、今後開発される抗結核新薬の治験等も主体的に担っていく。

(4) DOTSカンファランス・コホート検討会への参加

地域の疫学情報や患者のアウトカム等の情報を発信・共有するために、保健所や地域DOTSセンターと共同したDOTSカンファランスやコホート検討会に積極的に参加し、結核診療の中核的医療機関としての役割を果たしていく。

6. 終わりに

わが国の「低蔓延国」化を目指す今後の結核対策としては、厚生労働省・保健所等を中核とする行政機関、日本結核病学会・結核予防会等の研究機関、国立病院機構等結核診療を担う医療機関が引き続き協働して総合的に取り組むことが不可欠である。国立病院機構は結核医療を担う中核的医療機関として、厚生労働省、日本結核病学会、結核予防会等諸機関と連携し、結核医療のさらなる向上へ向けて尽力していく所存である。

文 献

- 1) 「結核の統計2010」. 結核予防会, 東京, 2010.
- 2) 倉澤卓也: 我が国と世界における結核の疫学. 日本臨床. 2011; 69: 1351-55.
- 3) 入院に関する基準. 厚生労働省健康局結核感染症課長通達. 2007.
- 4) 退院に関する基準. 厚生労働省健康局結核感染症課長通達. 2007.
- 5) 結核医療の基準. 厚生労働省告示. 2009.
- 6) 和田雅子, 吉山 崇, 吉川正洋, 他: 初回治療肺結核に対するPyrazinamideを含んだ6カ月短期化学療法. 結核. 1994; 69: 671-80.
- 7) 飛世克之, 宮入 守, 山崎泰宏, 他: 経営面から見た国立病院機構での結核診療. 医療. 2010; 64: 516-22.

3. 低蔓延, さらに結核制圧を目指して

公益財団法人結核予防会結核研究所 石川 信克

低蔓延とは? 制圧とは?

結核の低蔓延とは、英語では low TB incidence というのが普通で、疫学的に新発生率（罹患率）が低いということで、いくつかの定義があるが、先進諸国では、「年間新患者が10万対10以下で、しかも減少し続けている状態」を採用する¹⁾。先進諸国のほとんどは、20年から30年前にはすでに結核低蔓延国になっている。しかしそれらの国でもその後、順調に減少してきたわけではなく、ほとんどで、減少が停滞するか、逆転上昇をきたしている (Fig.)。すなわち、真の低蔓延国になるということは、歴史的に容易なことではない。日本が低蔓延国になるのは、2020年頃ないしその後と予測されている²⁾。すなわちあと10年先に年間1万人ぐらいの患者発生があるという予測で、その先は必ずしも順調に減少するとは限らず、次の目標を見据えていかねばならない。

〔米国の歴史から学ぶ—低蔓延化から制圧へ〕

結核日本の40年先に行く米国では1983年に10万対10になったが、その後減少速度は鈍化し、逆転上昇をきたした。そして莫大な予算を投下して対策の立て直しをせざるをえなかった。低蔓延になって、政府も人々も油断し、対策を軽視したためであり、その過ちを真似するな、と米国の関係者は警告している。すなわち低蔓延になっても油断できないということである。

米国ではその後、結核の elimination (制圧) への動きが活発化し、2000年に米国アカデミーより、Ending neglect, the elimination of tuberculosis in the United States (軽視から制圧へ、米国の結核政策) という本が発行された³⁾。

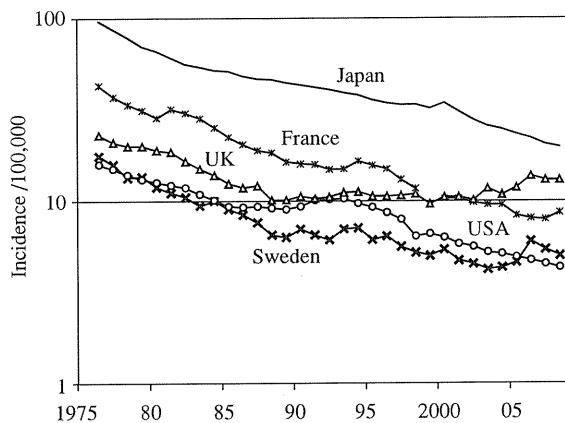


Fig. Trends of TB incidence in developed countries

これは、当時はもちろん、今でも米国の結核対策および国際協力のポリシーを支えるバイブルと言えるものになっている。また、政府機関で当事者である米国疾病予防管理センター (CDC) ではなく、第三の組織、学会ないし学術機関が出したことに意義がある。当事者は予算の獲得に発言力が低いためである。

〔control, elimination, eradicationの内容〕

結核対策の目標である諸指標に関して、英語でよく用いられる用語について日本語では統一されていない。国際的にも必ずしも明確な区別はないが、上記の本が採用したもの、日本語の対応語候補をカッコ内に示す。

- Control: 病気の発生・死亡をある程度まで減らすこと (対策, 制圧)
- Elimination: ある地区の病気の新発生をゼロにすること, 継続的対策が必要 (制圧, 征圧)
- Eradication: 永久的に感染をゼロにすること (根絶, 撲滅)

日本語の論文内で、これらの概念がどのような用語で用いられているか、見てみると以下のとおりである。

「征圧」: がん征圧, 難病征圧, インフルエンザ征圧, 感染症征圧

「制圧」: 暴徒制圧, SARS制圧, てんかん制圧, ハンセン病制圧, 感染症制圧, 結核制圧, マラリア制圧

「撲滅」: 蚊の撲滅, 肝がん撲滅, ポリオ撲滅, 結核撲滅, 売買春撲滅

「根絶」: 天然痘根絶, ポリオ根絶, マラリア根絶

これらから見て、日本語でも必ずしも明確な使い分けがされていないが、eliminationは征圧ないし制圧, eradicationは撲滅ないし根絶と使われていると推察される。そこで本稿では、eliminationを制圧として用いることにする。

〔ヨーロッパにおける結核制圧の動きとその内容〕

米国における結核 eliminationの動きに少し遅れて、ヨーロッパでも新しい結核戦略としてWHO, IUATLD, KNCV作業班の提言 (2002) 「低蔓延から制圧に向けた対策へ」が出された⁴⁾。そこでは、elimination (制圧) は、100万人対感染性 (塗抹陽性) 患者1人を採用している。一方、米国では、100万人対全結核1人という簡略的な定義になっている³⁾。いずれにしても、現在、結核を完全にゼロにすることはできないが、公衆衛生上の問題でなくなる、というeliminationという概念で考えられている。また、注意すべきは、米国のCDCでは、結核対策課

を結核制圧課としている。

米国やヨーロッパの制圧に向けた対策で述べられている内容は、①基本的な早期発見・治療完了・予防可能な結核死の予防、②感染予防（ハイリスク群への対応や院内感染防止）、③接触者健診と潜在性結核感染への対応、④新技術の開発、⑤国際協力、⑥社会的関心の向上、患者を含む人々の参加、⑦制圧に向けた政府・民間のコミットと連携の強化、⑧政治的関心と予算の確保（アドボカシー）の強化、である。

結核予防会の歴史と使命

結核予防会は昭和14（1939）年、皇后陛下からのご旨を基に発足した。その時のお言葉には、「近時結核の蔓延はなほだしく、国力に及ばず影響大にして、（中略）、官民よく力を合わせ、この目的の達成に勤むことを望む」とある。すなわち、結核予防会設立当時、結核は死因第1位で国民病であり、官民力を合わせて当てるのが重要であった。日本の結核流行は、明治維新後の近代化、工業化の中で蔓延拡大期を迎え、その後戦時の高度蔓延期を経て、終戦後、急速な改善期に入るが、わが国の最も高い蔓延期に結核予防会が設立された。当時の結核死亡者数は15万人を超えていた。しかも死亡者は、主に若者、20代を中心とした若者が中心であった。そのように国民病であった結核に対し、官民一体の結核対策が必要であった。国は厚生省を中心とした法制化、多大な予算配分、全体の指導監督を行った一方、民間組織を十二分に動員活用した⁵⁾。直接の担い手としては、国立病院の拡充とともに、開業医、民間病院を広く活用した。現在世界的に、公的責任と私的組織の連携（Public Private Mix: PPM）という概念が進められているが、日本の保健システムでは当初からPPMが重要であった。結核予防会以外にも、医師会、各学会などの組織、患者同盟、結核予防婦人会などの地域組織も重要な担い手となった。

〔扇の要と広がり〕

そういった国民的広がりの中で、結核予防会の役割をキーワードで言うなら、まず「扇の要」で、官民連携、住民参加、そして人材のネットワークの中心と言える。

設立から70余年を経た現在の結核予防会は、結核以外に国際協力、COPDを中心とした呼吸器疾患、そして生活習慣病等に活動範囲が広がり、四つ葉のクローバーで表している⁶⁾。しかし大きな中心が結核であることに変わりはない。結核対策、結核患者管理の経験が生活習慣病などに生かされていること、国民的健康啓発、広い健康づくりの促進につながっていて、結核の経験が他の分野に生かされている傍ら、結核分野の採算が低いことから、他の分野の働きが結核の働きを支援するという実態になってきている。

〔結核研究所〕

結核研究所では、対策に結びつく基礎・応用研究、対策支援・人材育成、そして国際的協力を行っている。特色としては、まず「疫学情報センター」で、結核対策のための疫学情報の分析・提供、結核の統計の出版等がある。また国全体の菌情報を収集解析する「菌バンク」としては、病原体サーベイランスシステムの構築と支援活動がある。患者の菌情報の解析は、対策に不可欠と言える。結核対策従事者の人材育成として、国内研修活動は設立当初から行っており、その数は数十万人に及ぶ。国際的な人材育成では、1963年より世界各地の97カ国から2100人の人材を受け入れて養成し、それぞれ自国で活躍をしており、わが国の財産とも言える。

これらの人材をネットワークで結び、国内・国際の衆知を集めているが、全国各県の指導者養成研修修了者は109名に及び、フォローアップ、アフターケアを兼ね、その方々を毎年一堂に集めてワークショップを行っている。昨年末には、感染症予防指針の改正に向けて、現場の専門家集団の意見・提言をまとめ、厚生科学審議会等に反映させることができた。また、国際協力で行われているネットワークを生かし、本年1月にわが国の結核対策の国際合同レビューを行い、先進諸国の専門家たちから貴重な提言を得ることができた。

〔啓発・複十字シール募金〕

結核予防会では、毎年各県を巡回し、結核予防全国大会を開催し、啓発活動を行っている。地域の住民の代表者である結核予防関係婦人団体の幹部講習会も毎年行っている。

資金調達、啓発の目的で複十字シール運動が行われている。世界80カ国で行われている世界共通の運動である。この益金により様々な啓発用ツールの作成、ネパール、カンボジア、ミャンマー、タイなどでの現地活動支援、またザンビアのHIV合併結核対策の活動、フィリピン・マニラのスラムでの活動などが行われている。

〔ストップ結核パートナーシップ〕

近年政府の政治的コミットメントを維持するため、世界的なパートナーシップ運動が盛んになり、その日本版と言える、ストップ結核パートナーシップジャパン（STBJ）が2007年に設立された。日本の国内・国際結核対策推進を目指した運動で、様々な組織、国の諸機関、地方自治体、研究教育機関、製薬・医療機器会社、NPO、NGO、政治家、ジャーナリストなどの幅広い参加があり、結核予防会は事務局を提供している。ストップ結核推進議員連盟も設立された。また2008年、日本がG8サミットを主催した時、結核予防会は外務省・厚生労働省・JICA・STBJとともに「ストップ結核ジャパン・アクションプラン（2008年）」の作成を行い、その実施を進め

ている。

低蔓延，さらに制圧に向けた結核予防会の課題

日本が結核低蔓延国になるには対策を強化してもあと10年以上かかり，制圧には50年以上かかるであろう。地道に的確な対策をし続けることは，制圧への鍵である。結核予防会は，総裁であられる秋篠宮妃殿下の熱意ある励ましの下で，国の対策への直接・間接の支援として，これまでの幅広い活動を継続してゆく。国内・国際の人材ネットワークを生かし，対策研究，新技術開発，人材育成，対策支援，普及啓発，国際協力の要として努め，住民参加やアドボカシーの推進，予算と要員の確保に努める覚悟である。国内・国際の諸組織との連携は必須であり，国立病院機構は重要なパートナーである。

文 献

1) Clancy L, Rieder HL, Enarson DA, et al.: Tuberculosis

elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. *Eur Respir J.* 1991 ; 4 : 1288–1295.

- 2) 大森正子, 吉山 崇, 石川信克: 日本の結核蔓延に関する将来予測. *結核.* 2008 ; 83 : 365–377.
- 3) Lawrence Geiter (edit). Committee on the Elimination of Tuberculosis in the United States.: Ending neglect. the elimination of tuberculosis in the United States. National Academy Press, Washington, D.C., 2000.
- 4) Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, et al.: European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. *Eur Respir J.* 2002 ; 19 : 765–775.
- 5) 結核予防会: 創立40周年史 (1980), 創立六十周年史 (2000), 結核予防会.
- 6) 結核予防会: 複十字, 特別号, 結核予防会, 2007.

————— The 86th Annual Meeting Joint Symposium —————

TO GET LOW TB INCIDENCE

Chairpersons: ¹Yutsuki NAKAJIMA and ²Akira WATANABE

Abstract

1. Our strategies for tuberculosis —new prevention guideline: Midori KAMEI (Ministry of Health, Labour and Welfare)

The number of patients in Japan is decreasing after World War II. But Japan still has nearly 24000 new patients in each year. It is more than most developed countries. In tuberculosis patients, the percentage of old generation is getting higher. Therefore the number of patients who have other complication is increasing. So system of Japanese providing tuberculosis treatment must be changed. In our new prevention guideline, we plan to build the local networks of tuberculosis treatment. Under this strategy, hospitals cooperate depending on their function and location to provide patients appropriate treatments.

In this prevention guideline, we mentioned about following things: importance of networks between tuberculosis treatments providers; strengthen Japanese DOTS; focus on high risk groups like foreigners from tuberculosis high burden countries; continue BCG vaccination for infants; effective and efficient tuberculosis examinations. With these strategies, we want to achieve low prevalence in tuberculosis.

2. The roles of National Hospital Organization concerning medical supply for tuberculosis in future: Takuya KURASAWA (NHO Minami-Kyoto National Hospital)

Through the analyses of the epidemic transition of tuberculosis in Japan, the present condition of medical supply for tuberculosis patients and how to manage the beds for tuberculosis, I extract some problems about medical system for tuberculosis in Japan, and discuss how should be the medical system for tuberculosis and the roles of National Hospital Organization (NHO) concerning medical supply for tuberculosis in future.

The roles of NHO are as follows: 1) The management and maintenance of beds for tuberculosis patients which correspond to the needs in the 3rd medical areas. 2) The sends of the medical information about tuberculosis, education and training for medical and nursing students and staffs. 3) The promotion of the clinical research and clinical examinations of new drugs

about tuberculosis by the network in whole Japan. 4) The participation to the DOTS and cohort conference with the health center in areas.

3. Towards elimination of tuberculosis in Japan: Nobukatsu ISHIKAWA (Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association)

Japan will be reaching the low incidence of tuberculosis (10 new patients per 100,000 population each year and continuous reduction afterword) around 2020, but we should aim further beyond it. As most of the developed countries have been facing new problems of resurging or stagnation of incidence after they achieved the low incidence almost 20–30 years ago, we should aim at achieving the elimination of tuberculosis which is less than one patient per a million population. Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA) was established in 1939 when tuberculosis was highly prevalent and the mortality was seriously high in Japan to prevent and treat tuberculosis through a close cooperation with the government and NGOs. JATA would continue the efforts for the coming half century until elimination, conducting researches, innovation of new technology, manpower development, program support, international cooperation, public education and mobilization, advocacy. Collaboration and net-working with various organizations should be strengthened, and the National Hospital Organization is JATA's most powerful and important partner.

Key words : Strategy for tuberculosis, Low TB incidence, the Ministry of Health, Labour and Welfare, National Hospital Organization, Japan Anti-Tuberculosis Association

¹National Hospital Organization Tokyo National Hospital, ²Research Division for Development of Anti-Infectious Agents, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

Correspondence to: Yutsuki Nakajima, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan.
(E-mail: nakajima-in@tokyo-hosp.jp)

環境要因が影響した結核集団感染の1例

¹松本 健二 ¹辰巳 朋美 ¹有馬 和代 ¹甲田 伸一
¹吉田 英樹 ²神谷 教子 ³下内 昭

要旨：〔目的〕換気回数や空気の流れなど、環境要因の違いが感染リスクの差につながった事例を経験したので報告する。〔対象と方法〕初発患者は、9カ月間呼吸器症状のあった後に結核と診断された。職業は各種学校の講師で、A校・B校に勤務していた。職場の接触者数は、講師・スタッフ66名と生徒446名であった。症状出現から最終出勤日までの授業数はA校・B校ともに通常講座24回、短期講座21回であった。〔結果〕講師・スタッフの健診では潜在性結核感染症（Latent tuberculosis infection, LTBI）治療適用者が1名発見された。この結果から、生徒のうち30名の最濃厚接触者と、8時間以上接触のあった240名に健診を実施した。生徒の健診結果の合計は、A校（対象者162名）：発病1名、QuantiFERON®-TB 2nd Generation（QFT）陽性7名、判定保留1名、陰性/陰性扱い（QFT陰性、ツベルクリン反応発赤20mm未満、既感染者を含む）147名、未受診6名。B校（対象者108名）：発病0名、QFT陽性0名、判定保留4名、陰性/陰性扱い98名、判定不可1名、未受診5名。発病者、QFT陽性者はA校のみであることが判明したため、接触状況は同等の2校での感染の違いは環境要因であると考え、当初不明であった換気回数を再調査した。換気回数はA校で0.45～1回/時間と悪く、B校は3.57～7回/時間と良好であった。空気の流れもA校では講師から生徒側、B校ではその逆であった。〔考察〕換気回数や空気の流れが感染に大きな影響を及ぼすことがわかった。疫学調査において環境要因の把握に努め、換気の重要性を啓発していくことが重要であると考えられた。

キーワード：接触者健診、感染リスク、QFT、換気回数、空気の流れ

I. 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の結核集団接触者健診の依頼があったものに対して、大阪市保健所の検討会にて健診の必要性を判断してきた。その判断材料として、初発患者の排菌量や、咳の有無、接触時間、接触状況、環境要因（部屋の広さ、換気回数）などの感染リスクを評価し、接触者健診の要否や、健診の範囲や内容を決定してきた。これまで接触者の感染の有無や、二次患者の発生と感染リスクは強い関連を認めてきた¹⁾²⁾。

今回、感染リスクの要因としての患者側の要因は同一であったが、換気回数や空気の流れなど異なる環境にある2つの場所において、環境要因の違いが感染に影響し

たとえられる事例を経験したので報告する。

II. 対象と方法

(1) 初発患者

初発患者は53歳の男性で、1988年より各種学校（以下、学校）A校・B校の非常勤講師であった。2007年9月頃より咳・痰が出現し、近医で気管支喘息の診断で治療を受けていた。学校への最終出勤日は2008年2月19日で、2008年6月6日に肺結核の発生届が出された。発見の遅れは約9カ月であった。病型はbI3で、塗抹3+、培養+、同定TB-PCR+であった。過去の結核既往歴はなかった。家族は直後健診で、同居家族2名が発病、1名が潜在性結核感染症（Latent tuberculosis infection, LTBI）と診断された。

¹大阪市保健所、²大阪市北区保健福祉センター、³結核予防会結核研究所

連絡先：松本健二、大阪市保健所、〒545-0051 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-2-7-1000
 (E-mail: ke-matsumoto@city.osaka.lg.jp)
 (Received 30 Aug. 2010/Accepted 26 Oct. 2010)

(2) 接触者健診

結核の発生届を受けた患者在住の保健所より、患者の勤務していた学校のある大阪市保健所に接触者健診の検討依頼があった。健診対象となったのは、大阪市内にある勤務先の学校で、A校、B校の2校であった。接触者数は講師46名・スタッフ20名と生徒446名であった。職員健診は社員のみで、非常勤は希望者のみ受診可能となっていた。そのため、非常勤講師であった患者は2006年5月より胸部X線検査を受けていなかった。

呼吸器症状出現から最終出勤日までの授業数はA校・B校ともに通常講座24回、短期講座21回であった。1回の授業時間は60～90分、平均受講者数は約50名で、最大79名であった。施設環境は、講師室はB校のほうが広がった。生徒を教える教室は複数使用しており、広さはA校が50 m²と88 m²、B校は88 m²、99 m²、101 m²であり、B校で広い教室を使用することが多く、座席数あたりの広さもB校で広がった (Table 1)。換気回数とともに当初不明であった。このような情報から、接触者健診をどのように進めていくのか、保健所で検討を行った。初回の検討では初発患者の感染性の高さは明らかであったが、環境要因としてA校、B校で差をつけることはなく、感染リスクの指標として接触時間などの接触状況が検討された。

接触状況から生徒への健診の必要性は認められたが、

大半が学校を卒業しており所在地の確認が必要な状況であった。そこでまず講師・スタッフの健診〔胸部X線検査55名、ツベルクリン反応検査 (ツ反)・QuantiFERON®-TB 2nd Generation (QFT) 17名〕を実施し、その結果に基づき生徒の健診対象範囲を決定することにした。

Ⅲ. 結果

大阪市では、集団接触者健診で感染診断を行う場合、ツ反発赤30 mm以上の者にQFTを実施し、陽性者が発見された場合、ツ反20 mm以上の者へ順次拡大する方法で実施している。

Table 2は健診の第一段階である講師・スタッフの健診結果である。初発患者の発病から半年以上たっていることから、直近の職場健診を受けている11名を除く55名を胸部X線検査の対象とした。このうち53名が受診し、全員異常なしであった。感染診断は6時間以上接触のあった17名に対して実施した。結果は1名がQFT陽性のためLTBI治療適用となった。

この結果から、生徒のうち30名を最濃厚接触者 (生徒第1グループ) として健診を実施した。QFT陽性者が複数出たため、ツ反発赤20 mm以上に拡大してQFTを実施した。対象者30名のうち、QFT陽性者が3名発見され、LTBI治療適用となった (Table 3)。

この時点で、最終接触から7カ月が経過しており、段

Table 1 Circumstances of vocational school

	No. of usually course (2007.9.10~2007.12.5)	No. of short-term course (2007.12.21~2008.2.19)	Space of instructors room (m ²)	Space of schoolroom (m ²) [No. of seats]
School A	24	21	44	50 [52], 88 [78]
School B	24	21	72	88 [68], 99 [79], 101 [79]

Duration of a course: 60~90 minutes

Table 2 Contact group investigations of instructors and staff

	Chest X-ray		TST・QFT		
	No. tested	n.p.	No. tested	Erythema in TST < 30 mm or Negative QFT	Positive QFT
Instructors/staff	53	53	17	16	1

TST: tuberculin skin test QFT: QuantiFERON®-TB 2nd Generation
n.p.: nothing particular

Table 3 Students Group 1 (close contacts)

	No. tested	TST・QFT		Others
		Erythema in TST < 20 mm or Negative QFT	Positive QFT	
School A	17	13	3	No examination: 1
School B	13	12	0	Past history of LTBI treatment: 1
Total	30	25	3	

LTBI: latent tuberculosis infection

階的に健診を拡大する時間の余裕がなく、8時間以上接触のあった生徒240名（生徒第2グループ）に健診を拡大し、かつ、ツ反を省略して最初からQFTを実施した。

Table 4は生徒全体（生徒第1・2グループ）の結果である。対象者270名中発病者1名、QFT陽性7名、判定保留5名、陰性/陰性扱い等（QFT陰性とツ反発赤20 mm未満と既感染者を含む）245名であった。Tableのように、発病者、QFT陽性はA校からのみ発見されていた。

その結果を受けて、接触状況はほぼ同等の2校で感染者発生の違いがあるのは環境要因にあるのではないかと推測された。そこで、当初不明であった換気回数を再調査する必要があると判断した。このことを学校側も了解し、自主的に専門業者に依頼して換気回数の調査が行われた。その結果、A校は1時間あたり0.45～1回、B校は3.57～7回と、A校は換気が悪く、B校は良好であった。また、空気の流れもA校では講師から生徒側へ、B校では生徒から講師側へと流れていることが判明した（Table 5）。

これらの結果より、A校は換気が悪く、空気の流れも不利に作用し、また教室もB校に比べ狭かったことなど環境要因の差がA校での感染の拡大を招いたと判断した。したがって、A校は、発病者、QFT陽性者が複数出ていることから、「判定保留」はLTBI治療適用とし、B校は換気良好、QFT陽性は出ていないことから、「判定保留」は陰性扱いとした。

IV. 考察

これまでに結核の感染リスクの指標として、初発患者の感染性の高さや、接触者との環境要因が重要であると数多く報告されてきた^{3)~8)}。本事例は感染リスクの要因としての患者側の要因は同一であったが、換気回数や空気の流れなど異なる環境にある2つの場所での感染の状

況の違いを再確認できたため、今後の感染リスクを評価するうえで有用であると考えられた。

豊田⁹⁾は中学校における結核集団感染において、過密して換気の少ない教室の環境や、初発患者の教室の位置から動線の交わったものへの感染など環境要因が重要であったと報告した。また、Furuyaら¹⁰⁾はインターネットカフェの数学的モデルケースでの検討で、結核感染のリスクを下げるために適切な換気条件が重要であると述べている。渡瀬¹¹⁾はシミュレーションのモデルに基づき、絶対値として個々の事例に適用できるものとはいえないとしながらも、感染単位の増加、接触時間の増加、気積（空気容積）の減少に伴い感染リスクが上昇することを示した。

今回、われわれの報告した事例では同一の初発患者が環境要因の異なる2つの場所（A校、B校）で多くの接触者と接触があった。当初A校の室内容積がB校より狭く、座席数あたりの容積も狭いということはわかっていたが、両校で環境要因に差があるということは考えていなかった。したがって、初発患者の感染性の高さや接触時間などの接触状況を指標に健診計画を進めていった。しかし、健診を進めていく過程で発病者、QFT陽性者はA校のみであることが確認され、B校ではQFT陽性者、発病者とも0であった。そこで、接触状況は同等の2校での感染の違いは環境要因にあると考え、当初不明であった換気回数を再調査した。A校はB校に比べて換気回数は少なく、空気の流れもA校では講師から生徒側、B校ではその逆であった。加えて室内容積がA校のほうが狭かったことも影響し、両校に大きな差が生じたと考えられた。

前述の豊田⁹⁾も教室の換気回数が少なかったことだけではなく、教室から廊下への空気の流れが感染の拡大につながった可能性があるとして報告した。また、われわれの

Table 4 Examination results in all of students tested (Group 1, Group 2)

	No. tested	onset	QFT				No examination
			Positive	Doubtful	Negative/handled as negative*	Indeterminate	
School A	162	1	7	1	147	0	6
School B	108	0	0	4	98	1	5
Total	270	1	7	5	245	1	11

Negative/handled as negative*: Negative QFT 232, Erythema in TST <20 mm 8, Past history of LTBI treatment or TB treatment 5

Table 5 Ventilation of school

	Ventilation frequency	Flow of air
School A	0.45～1/hour	From the instructor side to the student side
School B	3.57～7/hour	From the student side to the instructor side

経験した高齢者施設の集団感染事例でも、初発患者が廊下を徘徊していたため廊下から各部屋への空気の流れが感染の拡大につながった可能性があると考えられた。

今回、初発患者の発病から診断まで約9カ月を要した。病型はbI3で、喀痰塗抹3+、咳症状が続いていた。この初発患者の感染性の高さが感染の拡大の重要な要因であると考えられた。発見の遅れの原因は診断の遅れであり、当初、気管支喘息の診断で治療を受けていた。また勤務先は非常勤であったため、健診は希望者のみであり、初発患者は健診を受けていなかった。同居家族の直後の接触者健診では2名の発病と、1名がLTBIであった。

星野ら¹²⁾は集団感染の初発患者率が高い職業のひとつとして教師をあげている。そして多数の未感染者と接触する職業の者は、定期健康診断の確実な受診と、結核症状発生時の遅れのない受診が重要であると述べた。われわれ保健所としても発見の遅れを防ぐため、有症状受診や、定期健診の勧奨が重要であると考え、今回の事例では、医療機関への啓発も重要であると考えられた。また、特に多数の未感染者と接触する職業であって、健診の機会のない者に対する定期健診の勧奨を積極的に行っていかなければならないと考えられた。

V. まとめ

今回、換気回数、空気の流れが感染に大きな影響を及ぼすことがわかった。疫学調査において環境要因の把握に努めること、様々な機会をとらえて換気の重要性を啓発していくことが重要であると考えられた。また、発見の遅れが集団感染につながった。多数の未感染者と接触する職業の者は、特に、定期健康診断の受診と、結核症

状発生時の遅れのない受診と医療機関における的確な診断が重要と考えられた。

文 献

- 1) 下内 昭, 甲田伸一, 廣田 理, 他: 大阪市の結核集団接触者健診の評価. 結核. 2009; 84: 491-497.
- 2) 松本健二, 辰巳朋美, 神谷教子, 他: 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. 結核. 2010; 85: 547-552.
- 3) 青木正和: 結核の感染 (I). 結核. 2004; 79: 509-518.
- 4) 青木正和: 結核の感染 (II). 結核. 2004; 79: 693-703.
- 5) 井上武夫: 結核集団感染109事例における初発患者の特徴. 結核. 2008; 83: 465-469.
- 6) Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K: Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. Bull Int Union Tuberc. 1975; 50: 90-106.
- 7) Driver CR, Balcewicz-Sablinska MK, Kim Z, et al.: Contact investigation in congregate settings, New York City. Int J Tuberc Lung Dis. 2003; 7: S432-438.
- 8) 下内 昭, 松本健二, 辰巳朋美: 結核接触者健診の実施方針に関する科学的根拠の検討—大阪市の経験から. 結核. 2010; 85: 585-589.
- 9) 豊田 誠: 中学校結核集団感染の環境要因に関する検討. 結核. 2003; 78: 733-738.
- 10) Furuya H, Nagamine M, Watanabe T: Use of a mathematical model to estimate tuberculosis transmission risk in an internet café. Environ Health Prev Med. 2009; 14: 96-102.
- 11) 渡瀬博俊: 学習塾の結核集団感染に関連して、換気が感染リスクに与える影響. 結核. 2010; 85: 591-593.
- 12) 星野齊之, 内村和広, 加藤誠也: 集団感染事例における初発患者の職業の影響. 結核. 2009; 84: 661-666.

Original Article

AN OUTBREAK OF TUBERCULOSIS IN WHICH ENVIRONMENTAL FACTORS INFLUENCED TUBERCULOSIS INFECTION

¹Kenji MATSUMOTO, ¹Tomomi TATSUMI, ¹Kazuyo ARIMA, ¹Shinichi KODA,
¹Hideki YOSHIDA, ²Noriko KAMIYA, and ³Akira SHIMOUCI

Abstract [Objective] We encountered a contact group investigation in which differences in environmental factors, including the ventilation frequency and the airflow, led to differences in the infection risk.

[Materials and Methods] The index case was diagnosed with tuberculosis after cough and sputum persisted for 9 months. The patient was an instructor working at vocational schools A and B. Sixty-six instructors/staff and 446 students had contact with this patient at the schools. The patient taught 24 regular courses and 21 short-term courses at the 2 schools after symptom onset through to the final day of work.

[Results] In a contact investigation of instructors/staff, one person with latent tuberculosis infection (LTBI) was identified. Subsequently, 30 and 240 students with the closest contacts and those with 8-hour or longer contact with the index case, respectively, were examined. In School A, of the 162 students examined, one student developed tuberculosis, 7 were QFT-positive, one was QFT-doubtful, 147 were QFT-negative or judged as not infected (either QFT-negative, or a tuberculin skin test of erythema less than 20 mm, including past history of LTBI treatment or TB treatment), and 6 were not examined. In School B, of the 108 students examined, no one developed tuberculosis nor was QFT-positive, 4 were QFT-doubtful, 98 were either QFT-negative or judged as not infected, one was QFT-indeterminate, and 5 were not examined. Since the onset of tuberculosis and QFT-positivity occurred in only School A,

the difference in the incidence of infection between the 2 schools, despite the levels of contact being similar, was assumed to be due to environmental factors. Thus, the ventilation frequency, which had been not reported initially, was re-investigated. The frequency of air change was as low as 0.45–1/hour in School A, whereas it was better (3.57–7/hour) in School B. Moreover, the air flew from the instructor side toward students in School A, while it was reversed in School B.

[Discussion] It was clarified that the ventilation frequency and airflow markedly influenced infection. It is important to investigate environmental factors on epidemiological investigations and to educate people regarding the importance of ventilation.

Key words: Contact investigation, Infection risk, QFT, Ventilation frequency, Airflow

¹Osaka City Public Health Office, ²Health and Welfare Center of Kita Ward, Osaka City, ³Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

Correspondence to: Kenji Matsumoto, Osaka City Public Health Office, 1-2-7-1000, Asahimachi, Abeno-ku, Osaka-shi, Osaka 545-0051 Japan.
(E-mail: ke-matsumoto@city.osaka.lg.jp)

6～17歳の個別接触者健診におけるクオンティフェロン® TB-2Gとツベルクリン反応の有用性に関する研究

¹小向 潤 ¹松本 健二 ¹富原亜希子 ¹三宅 由起
¹辰巳 朋美 ¹有馬 和代 ¹團野 桂 ¹廣田 理
¹吉田 英樹 ¹甲田 伸一 ¹寺川 和彦 ²下内 昭

要旨：〔目的〕 6～17歳の接触者健診におけるクオンティフェロン®TB-2G (QFT) とツベルクリン反応 (ツ反) の有用性を検討した。〔方法〕 2008年5月から2010年12月まで大阪市において個別接触者健診を実施した6～17歳の接触者のうち、QFTおよびツ反 (QFT/ツ反) を併用して感染診断を行った232名を対象とした。①QFT/ツ反と感染リスクとの関連、②QFTとツ反の一致率、③QFT/ツ反と潜在性結核感染症 (LTBI) 治療適応の有無との関連を検討した。〔結果〕 ①QFT/ツ反と感染リスクとの関連：QFTは接触状況、胸部エックス線検査 (X-P) 上空洞の有無と、ツ反発赤径カットオフ値20 mmおよび30 mmは接触状況、喀痰塗抹検査と有意に関連していた。②QFTとツ反の一致率：6～11歳の群ではQFTとツ反発赤径カットオフ値30 mmの κ 係数は0.49と中等度の一致率であった。③QFT/ツ反とLTBI治療の適応との関連：6～11歳のQFT陰性者では、ツ反発赤径30 mm以上であっても14例中7例 (50%) はLTBI治療の適応とならなかった。〔結論〕 6～11歳に対する接触者健診では、QFT陰性かつツ反30 mm以上の場合、感染リスクや同程度の接触状況の者の健診結果を合わせて総合的にLTBI治療の適応を判断すべきであると考えられた。12～17歳の接触者については、BCG接種の影響がより多く認められる可能性があり、ツ反の結果は慎重に評価する必要があると考えられた。
キーワード：小児結核、接触者健診、クオンティフェロン®TB-2G、ツベルクリン反応、潜在性結核感染症、BCG接種

緒 言

ツベルクリンが1890年にKochにより発見され、結核感染診断法として臨床応用されて以来、ツベルクリン反応 (ツ反) は潜在性結核感染症 (Latent tuberculosis infection, LTBI) を診断する唯一の方法であった。ツ反で用いられるPurified Protein Derivative (PPD) は数百種類もの結核菌抗原を含んでおり、その多くがBacillus Calmette-Guérin (BCG) や多くの非結核性抗酸菌の抗原と高い類似性をもつ。BCG接種が広く行われているわが国では、ツ反は特異度が低いことが問題となっていたり。

しかし結核菌に特異的な抗原蛋白を用いたInterferon-gamma release assays (IGRAs)²⁾としてクオンティフェロ

ン®TB-2G (QFT) が近年感染診断に導入され、成人を対象とした検討において高い有用性が報告されている³⁾。しかしConnellら⁴⁾は小児でのQFTに関する検討を行い、低年齢小児では感染診断の感度がツ反に比して劣り、QFTのみによる感染診断により多くの感染例が見逃される可能性を指摘している。各種ガイドラインにおいてもQFT結果のみに基づく感染判断に慎重な姿勢を求めており、特に12歳未満の小児については、Interferon-gamma (IFN- γ) 産生能は成人より低いことを念頭において結果を慎重に解釈する必要がある、と指摘されている⁵⁾⁶⁾。徳永ら⁷⁾は、中学生以上では成人例と同様にQFTに基づく感染判断が妥当であると報告しているが、12歳未満のQFT陰性例におけるLTBI治療の適応について明確な解

¹大阪市保健所, ²結核予防会結核研究所

連絡先：小向 潤, 大阪市保健所, 〒545-0051 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-2-7-1000 あべのメディックス11F
(E-mail: j-komukai@city.osaka.lg.jp)
(Received 30 Mar. 2011/Accepted 15 Aug. 2011)

答は得られていない。IGRAsに関する総説においても、小児のLTBIの診断においてT細胞を基礎とした検査の精度と信頼性に関する検討報告が十分でないことが指摘されており、今後明らかにされるべき課題の一つとして挙げられている⁸⁾⁹⁾。そのため大阪市では、個別接触者健診の対象者が6～17歳の場合、原則としてQFTとツ反を併用して感染診断を行い、濃厚接触者の二次感染に関与するリスク（接触状況、感染源患者の咳の期間、胸部エックス線検査（X-P）、喀痰塗抹検査等）を総合的に判断してLTBI治療の適応の有無を判断している¹⁰⁾。今回、QFTおよびツ反の結果を分析することでLTBI治療の現状について検討したので報告する。

方 法

2008年5月から2010年12月までに大阪市において個別接触者健診を受けた6～17歳の接触者のうち、QFTおよびツ反を用いて感染診断を行った者を対象とした。感染源患者が喀痰培養陰性であった者は除外した。ツ反とQFTは原則として感染源との最終接触から8～10週後に実施した。感染源の感染性期間が長いと判断した場合、直後にツ反とQFTを実施し、陰性の場合8～10週後に再度感染診断を行った。

接触者を6～11歳と12～17歳とに分け、接触者の感染リスク（別居と同居、感染源患者の咳発症から結核診断までの期間が1カ月未満と1カ月以上、X-P上空洞なしと空洞あり、喀痰塗抹検査で陰性と陽性）とQFT、ツ反発赤径（カットオフ値10, 20, 30, 40 mm）との関連を検討した。

6～11歳、12～17歳のQFTとツ反発赤径（カットオフ値10, 20, 30, 40, 50 mm）について、一致率を κ 係数で検討した。

またQFTおよびツ反発赤径（カットオフ値10, 20, 30, 40 mm）とLTBI治療適応の有無との関連を6～11歳、12～17歳の各群について検討した。LTBI治療適応の基準は、①QFT陽性、②QFT判定保留または陰性者のうちツ反により水疱・壊死を認めた場合、③QFT判定保留または陰性者のうち同程度の接触者がQFT陽性あるいは発病者の場合、④①～③のいずれにも該当しないが、感染リスクが高く、感染が否定できない場合、LTBI治療の適応と判断した。

統計学的分析については、連続量の検定にはt検定、離散量については χ^2 検定およびFisherの直接法を使用した。また、QFTおよびツ反発赤径（カットオフ値20 mm, 30 mm）と感染リスクとの関連を明らかにするために、

Table 1 Differences of background information of contacts

	No. (%) of all contacts (n=232)	No. (%) of aged 6-11 years (n=129)	No. (%) of aged 12-17 years (n=103)	P-value
Age, mean years (\pm standard deviation)	10.9 (\pm 3.2)	8.5 (\pm 1.7)	14.0 (\pm 1.6)	
Exposed degree to source cases				
Casual contacts	111	73 (57%)	38 (37%)	<0.01
Household contacts	121	56 (43)	65 (63)	
Duration of coughing *				
< 1 month	74	35 (27)	39 (38)	NS
\geq 1 month	157	94 (73)	63 (62)	
Chest x-ray of source cases				
Non cavitory	131	70 (54)	61 (59)	NS
Cavitory	101	59 (46)	42 (41)	
Sputum smear result of source cases				
Negative	23	9 (7)	14 (14)	NS
Positive	209	120 (93)	89 (86)	
History of BCG vaccination **				
No	1	1 (1)	0	NS
Yes	200	111 (99)	89 (100)	
QFT result				
Negative and equivocal	211	117 (91)	94 (91)	NS
Positive	21	12 (9)	9 (9)	
TST's diameter				
Median (mm) (range)	20 (0-105)	17 (0-105)	24 (0-70)	NS
TST's cut-points				
\geq 10 mm	197	107 (83%)	90 (87%)	NS
\geq 20 mm	122	55 (43)	67 (65)	<0.001
\geq 30 mm	60	24 (19)	36 (35)	<0.01
\geq 40 mm	25	13 (10)	12 (12)	NS

No.: number, QFT: QuantiFERON[®] TB-Gold, NS: Not significant, TST: tuberculin skin test, measured the diameter of erythema

* Excluded 1 unknown case and ** 31 unknown cases, respectively

QFTおよびツ反発赤径を従属変数とし、各感染リスクを独立変数として、ロジスティック回帰分析を行った。QFTとツ反の一致率は κ 係数で検討した。統計解析にはSPSS II for Windows (ver. 11.0.1J)を使用し、有意水準を5%に設定した。

結 果

感染源患者は134名で、平均年齢(±標準偏差)は52.2(±18.2)歳、中央値(範囲)は47.5(15~90)歳であった。咳が結核診断まで1カ月以上続いていた者は87名(65%)、X-P上空洞を認めた者は54名(40%)、喀痰塗抹検査が陽性の者は120名(90%)であった。

接触者は232名(6~11歳129名, 12~17歳103名)で、

6~11歳と12~17歳の群について各因子を比較した。6~11歳の群では、別居の者、ツ反発赤径20mm未満および30mm未満の者の割合が有意に多かった(Table 1)。QFTの陽性率はそれぞれ9.3%, 8.7%で有意差を認めなかった。また判定不可はいずれの群でも認めなかった。ツ反発赤径10mmごとのQFT結果(陰性・判定保留・陽性)の分布を別居, 同居に分けてFig. 1およびFig. 2に示した。別居の群では、QFT陽性者1名(0.9%), 判定保留1名がいずれもツ反発赤径30mm台にみられた。同居でのQFT陽性者は20名(16.5%), 判定保留が6名(5.0%)であった。ツ反発赤径20mm未満では、別居・同居合わせてQFT陽性者は1名(0.4%)であった。

接触者のうち2名は感染診断時に結核を発病していた。

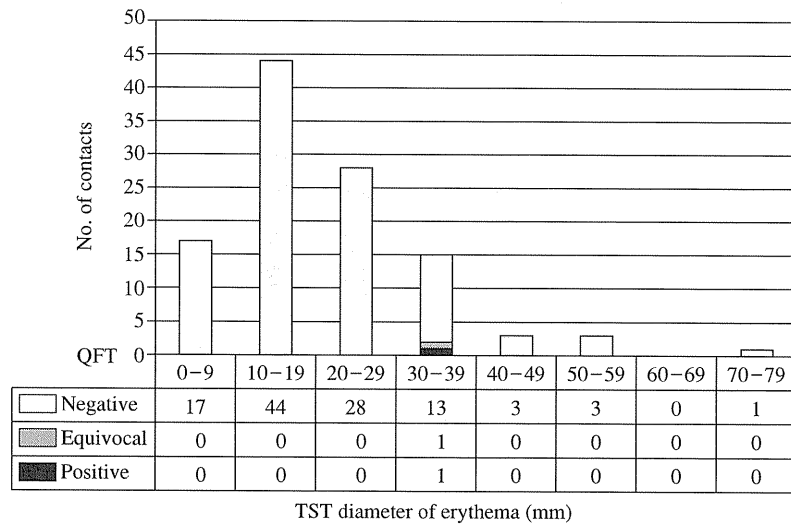


Fig. 1 Casual contacts' histogram of QFT result by TST erythema diameter (n=111).

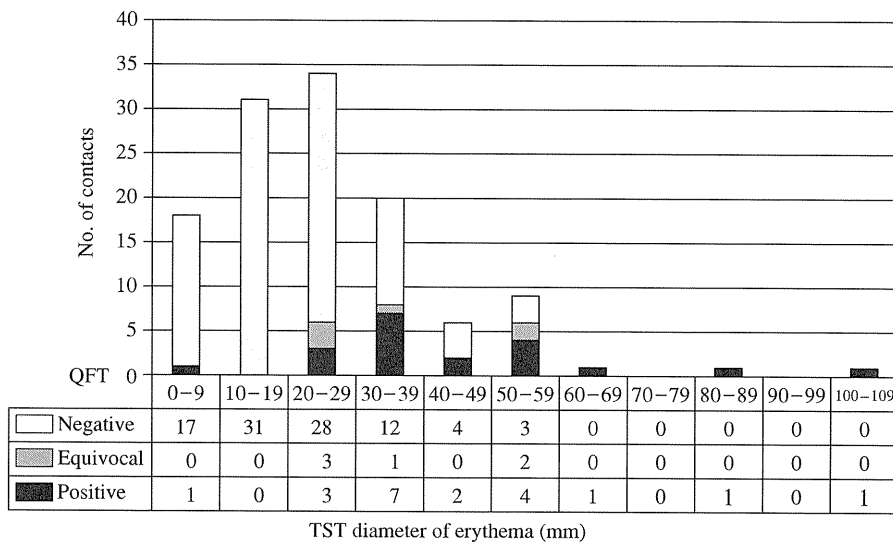


Fig. 2 Household contacts' histogram of QFT result by TST erythema diameter (n=121).

Table 2 Correlation between QFT and the incidence of infection according to the related factors

Factors/Categories	No.(%) of negative and equivocal	No.(%) of positive	Total	P-value
Exposed degree to source cases				
Casual contacts	110 (99.1%)	1 (0.9%)	111 (100%)	<0.001
Household contacts	101 (83.5)	20 (16.5)	121 (100)	
Duration of coughing*				
< 1 month	70 (95)	4 (5)	74 (100)	NS
≥1 month	140 (89)	17 (11)	157 (100)	
Chest x-ray of source cases				
Non cavitory	123 (94)	8 (6)	131 (100)	NS
Cavitory	88 (87)	13 (13)	101 (100)	
Sputum smear result of source cases				
Negative	23	0	23 (100)	NS
Positive	188 (90)	21 (10)	209 (100)	

*Excluded 1 unknown case

Variable	Adjusted OR (95% CI)	P-value
Exposed degree to source cases		
Household contacts	27.5 (3.6–212)	<0.01
Casual contacts	1.0	
Duration of coughing		
≥1 month	2.3 (0.71–7.5)	NS
< 1 month	1.0	
Chest x-ray of source cases		
Cavitory	3.0 (1.1–7.9)	<0.05
Non cavitory	1.0	

OR: Odds ratio, CI: confidence interval

(Logistic regression for the incidence of infection according to the related factors)

Table 3 Correlation between TST (cut-point: 20 mm) and the incidence of infection according to the related factors

Factors/Categories	No.(%) of negative	No.(%) of positive	Total	P-value
Exposed degree to source cases				
Casual contacts	61 (55%)	50 (45%)	111 (100%)	<0.05
Household contacts	49 (40)	72 (60)	121 (100)	
Duration of coughing*				
< 1 month	36 (49)	38 (51)	74 (100)	NS
≥1 month	74 (47)	83 (53)	157 (100)	
Chest x-ray of source cases				
Non cavitory	70 (53)	61 (47)	131 (100)	<0.05
Cavitory	40 (40)	61 (60)	101 (100)	
Sputum smear result of source cases				
Negative	17 (74)	6 (26)	23 (100)	<0.01
Positive	93 (44)	116 (56)	209 (100)	

*Excluded 1 unknown case

Variable	Adjusted OR (95% CI)	P-value
Exposed degree to source cases		
Household contacts	2.3 (1.3–4.1)	<0.01
Casual contacts	1.0	
Duration of coughing		
≥1 month	0.92 (0.51–1.7)	NS
< 1 month	1.0	
Chest x-ray of source cases		
Cavitory	1.6 (0.91–2.8)	NS
Non cavitory	1.0	
Sputum smear result of source cases		
Positive	4.0 (1.4–11.3)	<0.01
Negative	1.0	

(Logistic regression for the incidence of infection according to the related factors)

1例目は11歳，ツ反発赤径57 mm，QFTはearly secreted antigenic target 6 kD (ESAT-6) が0.5 IU/ml，culture filtrate protein-10 (CFP-10) が0.96 IU/mlであった。2例目は14歳，ツ反発赤径36 mm，ESAT-6は2.44 IU/ml，CFP-10は1.4 IU/mlであった。

Table 2は，QFTと感染リスクとの関連を分析したものである。QFT陽性率は同居の者で有意に高かった。塗抹陰性の感染源との接触者においてQFT陽性者は一人もいなかった。QFT陽性率を従属変数とし，感染リスクを独立変数としてロジスティック回帰分析を行ったところ，接触状況とX-P上空洞の有無はQFTと有意に関連しており，オッズ比はそれぞれ27.5，3.0であった。

Table 3およびTable 4は，ツ反発赤径（カットオフ値20 mm，30 mm）と感染リスクとの関連を検討したものである。カットオフ値20 mmでは，接触状況，X-P上空洞の有無および喀痰塗抹検査が有意に関連しており（Table 3），カットオフ値30 mmでは，接触状況と喀痰塗抹検査が有意に関連していた（Table 4）。ツ反発赤径を従属変数とし，感染リスクを独立変数としてロジスティック回帰分析を行ったところ，カットオフ値20 mmでは，接触状況と喀痰塗抹検査が有意に関連しており，オッズ

比はそれぞれ2.3，4.0であった（Table 3）。カットオフ値30 mmにおいても接触状況と喀痰塗抹検査が有意に関連しており，オッズ比はそれぞれ2.3，4.8であった（Table 4）。

QFTとツ反の一致率についてはTable 5に示した。6～11歳では，ツ反発赤径カットオフ値20，30，40，50 mmではいずれも有意に関連があり， κ 係数はツ反30～50 mmにおいて0.49～0.60であった。ツ反発赤径が大きくなるほど κ 係数が大きく，中等度以上の一致率であった。一方12～17歳では， κ 係数は最大で0.20であり，一致率は6～11歳の群と比べ低かった。

6～11歳の群についてLTBI治療適応の有無とQFT，ツ反との関連を検討すると，QFT，ツ反発赤径カットオフ値20，30，40 mmについて有意に関連していた（Table 6）。QFT陽性者では全例にLTBI治療が適応されていた（Fig. 3）。QFT陰性および判定保留者については，ツ反発赤径30 mm以上であっても14名中7名（50%）はLTBI治療の適応とならなかった（Fig. 4）。この7名の内訳は，全例塗抹陽性の感染源患者との接触者で，2名は同居，2名はX-P上空洞あり，1名は同居かつX-P上空洞のある感染源患者との接触があった。

Table 4 Correlation between TST (cut-point: 30 mm) and the incidence of infection according to the related factors

Factors/Categories	No.(%) of negative	No.(%) of positive	Total	P-value
Exposed degree to source cases				
Casual contacts	89 (80%)	22 (20%)	111 (100%)	<0.05
Household contacts	83 (69)	38 (31)	121 (100)	
Duration of coughing*				
<1 month	53 (72)	21 (28)	74 (100)	NS
≥1 month	119 (76)	38 (24)	157 (100)	
Chest x-ray of source cases				
Non cavitory	102 (78)	29 (22)	131 (100)	NS
Cavitory	70 (69)	31 (31)	101 (100)	
Sputum smear result of source cases				
Negative	21 (91)	2 (9)	23 (100)	<0.05
Positive	151 (72)	58 (28)	209 (100)	

*Excluded 1 unknown case

Variable	Adjusted OR (95% CI)	P-value
Exposed degree to source cases		
Household contacts	2.3 (1.2–4.3)	<0.05
Casual contacts	1.0	
Duration of coughing		
≥1 month	0.71 (0.37–1.4)	NS
<1 month	1.0	
Chest x-ray of source cases		
Cavitory	1.5 (0.77–2.7)	NS
Non cavitory	1.0	
Sputum smear result of source cases		
Positive	4.8 (1.1–22.3)	<0.05
Negative	1.0	

(Logistic regression for the incidence of infection according to the related factors)

Table 5 Concordance with QFT and TST

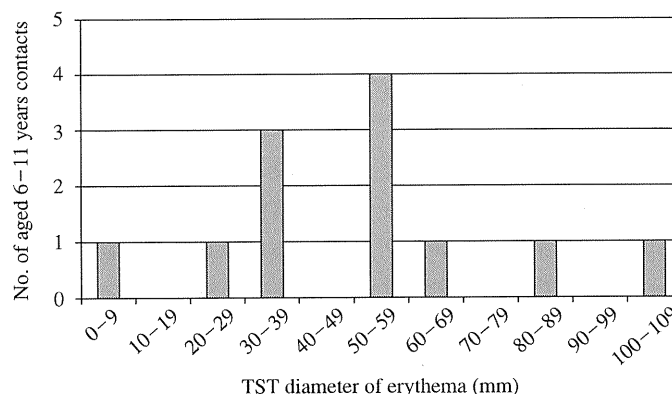
(Aged 6–11 years)				
TST's cut-point	QFT		P-value	κ statistic
	No.(%) of negative and equivocal (n=117)	No.(%) of positive (n=12)		
≥ 10 mm	96 (90%)	11 (10%)	NS	0.021
≥ 20 mm	44 (80)	11 (20)	<0.001	0.21
≥ 30 mm	14 (58)	10 (42)	<0.001	0.49
≥ 40 mm	6 (46)	7 (54)	<0.001	0.51
≥ 50 mm	3 (30)	7 (70)	<0.001	0.60

(Aged 12–17 years)				
TST's cut-point	QFT		P-value	κ statistic
	No.(%) of negative and equivocal (n=94)	No.(%) of positive (n=9)		
≥ 10 mm	81 (90%)	9 (10%)	NS	0.027
≥ 20 mm	58 (87)	9 (13)	<0.05	0.098
≥ 30 mm	29 (81)	7 (19)	<0.01	0.20
≥ 40 mm	10 (83)	2 (17)	NS	0.10
≥ 50 mm	6	0	NS	-0.075

Table 6 Correlation between the application of treatment for LTBI and QFT/TST (Aged 6–11 years)

Results	Treatment for LTBI		P-value
	No.(%) of non-application (n=104)	No.(%) of application (n=25)	
QFT Positive	0 (0%)	12*(100%)	<0.001
TST diameter ≥ 10 mm	83 (78%)	24 (22%)	NS
≥ 20 mm	33 (60)	22 (40)	<0.001
≥ 30 mm	7 (29)	17 (71)	<0.001
≥ 40 mm	2 (15)	11 (85)	<0.001

*Positive QFT contacts diagnosed as LTBI included 1 active TB patient.

**Fig. 3** Among positive QFT contacts, the applied of LTBI stratified by TST diameter (6–11 year-old, n=12). All contacts applied in LTBI treatment.

考 察

これまで小児のLTBIの診断は、感染源の排菌状況や接触の程度、年齢、BCG接種歴など感染・発症リスクを評価する問診結果とツ反結果に基づいてなされてきた。IGRAsが感染診断に導入された後も小児に関する知見が

乏しく、QFTの有用性に関する検討報告が不十分であることが指摘されていた¹¹⁾。現在QFTに、結核特異抗原であるTB7.7が追加されたクオンティフェロンTBゴールド(QFT-3G)が保険適用となっている。QFT-3Gは携帯用培養器を用いることにより採血した場所で直ちに培養開始が可能のため、QFTのもつ採血後12時間以内の血液培

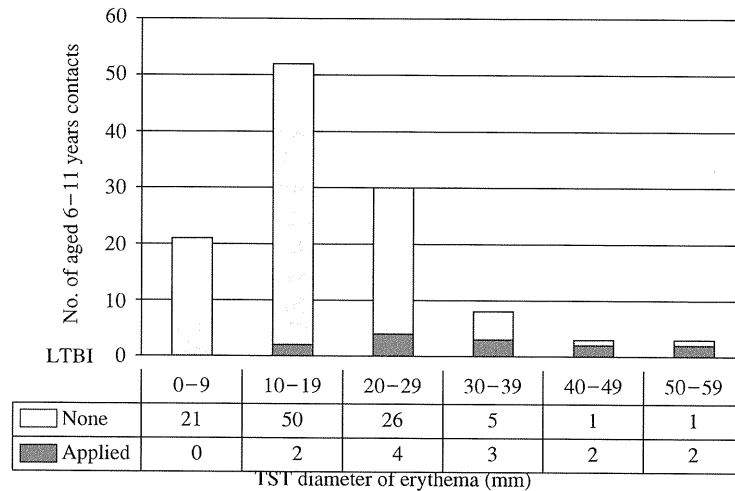


Fig. 4 Among negative and equivocal QFT contacts, the applied of LTBI stratified by TST diameter (6-11 year-old, n=117). Of 14 contacts with ≥ 30 mm diameter of TST, 7 contacts with smear positive source case were not applied LTBI. They consisted of 2 household contacts, 2 contacts with cavitory source case and 1 household contact with cavitory source case.

養開始という制限が解消され¹²⁾, QFTより高感度であることが期待されている¹³⁾。他のシステムとしてIFN- γ 産生細胞数をEnzyme-linked immunospot assay (ELISPOT法)により測定し, 感染診断を行うT-SPOT.TB (T-SPOT)がある¹²⁾。T-SPOTの感度はQFTより高いことが報告されている¹⁴⁾が, Dielら¹⁵⁾は年齢が低いほどQFT-3G, T-SPOTの陽性率が低下することを報告していた。本邦では小児QFT研究会において小児に対する潜在性結核感染症治療のあり方が議論されている。それによると, 小児におけるQFTの感度はツ反に比して必ずしも高いものではなく, QFT陰性を感染否定の根拠として用いることは不適切であり, QFT・ツ反両検査を相補的に診断に利用することが妥当である, と報告されていた⁷⁾¹⁶⁾。

大阪市では2006年から2008年に接触者健診を行った者のうち, ツ反により水疱を認めたが, QFT陰性のためLTBI治療の適応とならなかった3名が発病した事例を経験した。これらの事例から, 大阪市ではQFT陰性であってもツ反により水疱を認めた場合, LTBI治療の適応としている。今回の検討ではツ反により水疱を認めた者は3名(QFT陽性2名, QFT陰性1名)おり, いずれもLTBI治療の適応となっていた。今後ツ反により副反応を認めた場合のLTBI治療適応の有無を判断する科学的根拠となる研究が必要と考えられた。また発病者におけるツ反およびQFTの感度に関する検討によると, ツ反が行われた76名のうち50名(65.8%)がツ反硬結径5 mm以上であった。QFTを実施された118名のうちQFT陽性者は89.0%であった³⁾。一方, 山口らは, ツ反陽性・QFT陰性者から7名の発病者が発生した集団感染事例を報告している¹⁷⁾。HIV感染症合併結核に関する検討では,

2名のツ反陰性かつQFT判定保留者の存在を認めた¹⁸⁾。以上の報告は, ツ反・QFTの両者とも, すべての結核感染者を同定するには不十分であることを示唆している。

今回われわれが行った接触者健診では, 6-11歳のQFT陽性率は9.3%, 12-17歳は8.7%と有意差は見られなかった。また感染源患者が喀痰塗抹陽性の同居者に限ると, 6-11歳の群では50例中12例(24%)が, 12-17歳の群では52例中8例(15%)が陽性であった。これはSepkowitzら¹⁹⁾が調査した, 家庭内に塗抹陽性患者が存在したBCG未接種乳幼児のツ反陽転率に基づく推定感染率30-50%より低かった。これらの結果より6-17歳の接触者健診においてQFTの感度は十分ではなく, 感染リスクと合わせて総合的に検討し感染判断を行う必要性が示唆された。

接触者健診において感染診断を行う時期については, 日本結核病学会予防委員会は「感染曝露後QFTが陽転するまでの期間についての詳細な観察は未だ行われていない。しかし同じ結核感染に関して見る, ツ反のツベルクリンアレルギー発現の時期で代用すると, 8-10週間とする考え方が合理的であろう⁵⁾と述べている。一方, 吉山らは, 感染源からの感染の危険がなくなってから3カ月後のQFT陽転化を報告していた²⁰⁾。また兵役に服する男性におけるQFT-3G陽転化時期の検討では, 感染曝露14-22週後に陽転化した例が報告されていた²¹⁾。今回の検討ではWindow periodに感染診断を行った可能性は否定できないが, 感染診断後半年から3年が経過した現在において発病者は認めなかった。

ツ反とQFTを併用する場合は, QFTに先立つツ反が後のQFT検査数値を高めることが報告されており, PPD投

与3日以内にQFTを実施することが推奨されていた²²⁾。今回の研究ではツ反実施3日以降にQFTが実施されていた者は13名おり、QFT陰性11名、判定保留1名(ESAT-6は0.34 IU/ml, CFP-10は0.1 IU/ml)、陽性1名(ESAT-6は5.72 IU/ml, CFP-10は-0.01 IU/ml)であった。QFT判定保留および陽性の対象者については、ツ反がQFT結果に影響を与えた可能性は否定できないが、大部分の対象者に影響はなかったと考えられた。

感染リスクとQFT, ツ反との関連を検討したところ、QFTおよびツ反発赤径カットオフ値20 mmと30 mmにおいて感染リスクとの関連がみられた。QFTとツ反の一致率の検討では、6~11歳の群は12~17歳の群と比べ一致率は高く、 κ 係数はツ反発赤径カットオフ値30 mmで0.49であった。これはデンマークの集団感染事例²³⁾における、BCG未接種かつ濃厚接触のあった高校生45人について検討したQFTとツ反の一致率0.87には劣るものの、中等度以上の一致がみられた。本邦では2003年4月より小中学校1年生に対するツ反およびBCGの接種が廃止され、2005年4月からは乳児期のBCG直接接種のみとなった。今回対象となった6~11歳の接触者は小学校1年時のBCG追加接種を受けていない年代であった。これらの結果は今後BCG接種が乳児期1回となる6~11歳の小児では、ツ反が感染診断に有用となりうることを期待させる。一方12~17歳の群では、ツ反発赤径30 mm以上の者のうちQFT陰性および判定保留の者は81%であった。この結果より12~17歳の群では小中学校でのBCG追加接種の影響でツ反の陽性的中率が低い可能性が示唆された。12歳以上の接触者健診におけるQFTおよびツ反の有用性についてはさらなる検討が必要と思われた。

旧厚生省は、「既往にBCG歴があり、塗抹陽性患者と接触がある場合には、ツベルクリン反応発赤径の長径が30 mm以上で結核感染が強く疑われる者」を中学生以下の予防内服対象者の一つとして挙げている²⁴⁾。また日本結核学会予防委員会は、原則として喀痰塗抹陽性患者との接触がありBCG接種歴のある者では、ツ反発赤径が30 mm以上の場合「結核感染が考えられる」「結核感染の可能性が有意に大きい」と判断することを提案している²⁵⁾。大阪市保健所では個別接触者健診の対象となった6~17歳の接触者について、QFTが陰性かつツ反発赤径が30 mm以上の場合、同程度の接触状況である対象者の健診結果や接触者の発病リスクに応じてLTBI治療の適応あるいはX-Pによる経過観察としている。今回の検討では、塗抹陽性の感染源患者と接触した6~11歳において、14例中7例がツ反発赤径30 mm以上であるがQFT陰性のためLTBI治療の適応とならなかった。またツ反発赤径20, 30 mmをカットオフ値とした場合、感染リスクとの関連がみられた。ツ反発赤径30 mmをカット

オフ値とした場合、過剰なLTBI治療を避けることができると思われるが、感染リスクと関連のある発赤径20 mm台のLTBI患者が治療を受ける機会を失う可能性がある。QFTの感度不良、ツ反の陽性的中率の向上の可能性を鑑み、6~11歳に対する接触者健診についてはQFT陰性かつツ反発赤径30 mm以上の場合、感染リスクや同程度の接触状況の者の健診結果を合わせて総合的にLTBI治療の適応を判断し、濃厚接触者については発赤径20 mm台の者についてもLTBI治療を考慮することを提案したい。

まとめ

接触者健診の対象者が6~11歳の場合、QFTとツ反を併用して感染診断を行い、QFT陰性かつツ反発赤径30 mm以上の場合、感染リスク(接触状況や初発患者のX-P上空洞の有無、喀痰塗抹検査、咳の持続期間)や同程度の接触状況の者の健診結果を合わせて総合的にLTBI治療の適応を判断し、濃厚接触者については20 mm台の者についてもLTBI治療を考慮することが必要であると考えられた。12~17歳の接触者については、BCG接種の影響がより多く認められる可能性があり、ツ反の結果は慎重に評価する必要があると考えられた。

謝辞

本研究は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」主任研究者石川信克、結核予防会結核研究所「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」の一環として行われました。石川信克先生のご指導に深謝いたします。

文献

- 1) 日本結核病学会予防委員会：今後のツベルクリン反応検査の暫定的技術的基準。結核。2006；81：387-391。
- 2) 原田登之：全血インターフェロン γ アッセイによる結核感染診断技術の特性。結核。2006；81：681-686。
- 3) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific detection of tuberculosis infection an interferon- γ -based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med. 2004；170：59-64。
- 4) Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, et al.: Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. Thorax. 2006；61：616-620。
- 5) 日本結核病学会予防委員会：クオンティフェロン[®]TB-2Gの使用指針。結核。2006；81：393-397。
- 6) 阿彦忠之：罹患構造の変化に対応した結核の患者発見・予防対策の提案に関する研究, 厚生労働科学研究(新型インフルエンザ等新興・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」(研究代表者：石川信克) 感染症法に基づく結核の接