

G. 2012 年度研究発表

1. 論文発表等

(1) 大角晃弘. 日本における結核発病ハイリスクグループ. 保健師・看護師の結核展望. 2012;99:9-15.

2. 学会発表等

- (1) 大角晃弘. 日本におけるリスクグループの概要. 第17回国際結核セミナーシンポジウム「リスクグループの早期発見を目指して」. 2012年3月1日. 東京.
- (2) Ohkado A., Uchimura K, Yamauchi Y, et al. The Nationwide Computerized Tuberculosis Surveillance System in Japan. Tuberculosis Surveillance Research Unit (TSRU) Meeting, April 18-20, 2012. Tokyo. (TSRU Progress Report 2012, p.5-15)
- (3) 山崎明美、大角晃弘、加藤誠也他. 東京都における社会経済的困難層の結核の診断・治療過程の特性. 第87回日本結核病学会総会. 2012年5月10-11日. 広島. 結核2012;87(3):151.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 謝辞

本研究に協力して頂いた新宿保健所・新宿区内の医療・検査機関関係者の皆様に深謝いたします。

<研究協力者>

村瀬良朗、内村和広、辰巳由里子、下内昭、石川信克（結核予防会結核研究所）。

慢性排菌患者の実態とその対応に関する研究

分担研究者

吉山 崇 複十字病院呼吸器センター

研究要旨: 全国の慢性排菌患者の実態を把握し、新薬を視野に入れた今後の対応策の検討を行った。慢性排菌患者は数少なく、薬の輸入などで救える可能性のある患者は少ないが存在することが明らかとなった。

A. 研究目的

現在抗生剤として一般に使用されているリネゾリドは結核薬としては承認されておらずかつ高価でもあるためそれほど広く使用されていないと推定されるが結核にも有効である。また、2013年には米国でベダキリンが承認され、近い将来デラマニド日本でも承認されると予測される。よって、少なくとも3系統の新薬の登場が期待されるが、慢性排菌患者への不適切な使用による、それぞれの系統への耐性化を予防することは喫緊の課題である。また、カプレオマイシンは日本では長期に使用されていない薬で、慢性排菌患者で有用な可能性がある。残念ながら、結核薬として日本で使用可能となりそうな薬は、デラマニドのみで、リネゾリド、ベダキリン、カプレオマイシンは適応外使用あるいは輸入による使用が必要となる。現在日本で使用されていない薬も含めた、新規抗結核薬の使用により治癒が期待されるが、デラマニドのみを使用したら耐性化する危険のある症例数を昨年度のアンケート調査により推定した。経過の長い慢性排菌例に対して、国内非承認薬も含めた治療を希望する例が半分程度で認められたが、アンケート症例では保健所で23例、病院では15例であり、日本全国でも50例程度（最大限の推定でも88例程度）と推定された。その後の調査情報なども勘案し、

	病院調査	保健所調査
総数	298	600
返答有	164	402
慢性排菌症例数	84	42
慢性排菌に近い情報あり	15	28
	48	43

（保健所病院とも情報ありは16例のみ）

との結果が得られたが、これらの症例のうち、真に、結核薬の輸入など日本では使用できない薬の使用が必要な症例数を検討することは、これらの患者に対する対策を立てる上で有用である。

B. 研究方法

慢性は菌患者の存在する保健所、病院に個別に連絡訪問し、慢性排菌患者の状況を把握した。うち、日本で使用できないが結核に有効な薬の使用により治癒の期待される例数を検討した。

C. 結果

	病院	保健所
情報あり	48	43
訪問前に死亡陰性化	13	0
訪問情報あり	7	7

という結果が得られた。デラマニドとベダキリンの併用効果については疑問符が付くので、ベダキリンを除いて今後、慢性排菌患者のうち、輸入薬あるいはリネゾリドが必要そうな症例数を検討したところ、

	病院	保健所
すでに陰性化	0	2
デラマニドの使用で OK	0	0
更に 1 剤追加で OK	1	1
2 剤追加が必要	2	2
治癒困難	4	3

という結果であった。また、呼吸器科的には手術ができれば治る症例でも、精神症状などから結核治療手術が難しい例もみられ、精神症状から薬が使いにくい症例もあった。

D. 考察

多剤耐性結核の慢性排菌者の中には、新たな薬の使用により治癒が期待できる例があるが、デラマニド一剤の追加では無理で、2 剤以上、つまり、リネゾリドの使用が日本では承認されていないので、外国から輸入が必要となる症例が存在した。デラマニドはあらたな MDR への治療薬としては、副作用も少なく現在の二次薬に置き換え、追加で使用が有用と考えるが、現在の慢性排菌患者への対応としてはそのみでは不十分であった。しかしながら、輸入薬を加えても治療困難な例が現在の慢性排菌患者の半数を占めており、慢性排菌患者を撲滅することは困難と考えられた。

E. 結論

新しい薬の登場は、現在の慢性排菌症例に希望となる例もあるが、現在日本で使用できない薬の併用が必要な例も多く輸入の体制を作る必要がある。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願登録状況

なし

医療の質の実態と確保に関する研究

分担研究者 伊藤邦彦

結核予防会結核研究所 臨床・疫学部長

研究要旨

1年目に引き続き、低蔓延状況下において結核医療の質を評価する指標の開発に関する研究を行った。①現実的な医療の質の指標としては「治療結果」が包括的な指標として想定され得るが、現在の日本のコホート分析には数々の欠点が指摘されており現状では活用が難しく、このため前年度は『結核医療の質指標（治療成績の指標）』として、『治療中断ないし断念率＋年報集計時治療中率』を考案し実際のサーベイランスデータをもちいて基礎的検討を行った。今年度はこれらの指標値が1）結核専門病院（結核医療の標準を保持していると考えられる）、および2）単一保健所管内に、において実際にどのようになっているかを検討するためデータ採取を行った。データの解析は3年目に行う予定である。②また、新たに結核医療の質指標として体重あたりの結核薬投与量分布の検討を行うため、同様に1）結核専門病院、および2）単一保健所管内に、おけるデータ採取を行った。これらについても本格的なデータの解析は3年目に行う。③潜在性結核感染症（LTBI）治療の医療の質を検討するため、LTBI治療終了後の活動性結核発病に関する検討をおこなった。

A. 研究目的

I. 低蔓延に移行しつつある日本の結核疫学状況下では、医療従事者の経験総量の不足から、結核医療の質が問題とされることが多い。しかし「結核医療の質」について客観的な議論を行うためには、「結核医療の質」に関する指標が必要とされる。活動性結核の治療は、結核対策においてもっとも重要な対策手段であり、その質の低下は重大な結果を招き致命的な多剤耐性結核の蔓延を引き起こしかねないことは、米国ニューヨークなどの過去の苦い経験を見ても明らかである。治療面における「結核医療の質」は通常治療成績のモニタリング（treatment outcome monitoring）として指標化されることが普通であるが、現行結核サーベイランスにおける治療結果判定には問題が多く、各地域の治療面における「結核医療の質」の指標としては機能できず、次期サーベイランスでは改定の必要があるものと認識されている。本研究では次期システムに向け、わが国の実情に

じた治療面での「結核医療の質」指標について検討することが最大の目的である。前年度は『結核医療の質指標』として、『治療中断ないし断念率＋年報集計時治療中率』を考案し実際のサーベイランスデータをもちいて基礎的検討を行った。今年度は実際に単一の病院および単一の保健所での上記指標値がどうなっているかを検討しその妥当性を検討する。また合わせて、抗結核薬投与量の調査を行い「結核医療の質」の指標の一つ足り得るかどうかを調査する。

II. 潜在性結核感染症（LTBI）治療の質向上のため、LTBI治療中の副作用対策について実地データに基づいたガイドライン作成をめざした基礎的検討を行う。

B. 研究方法

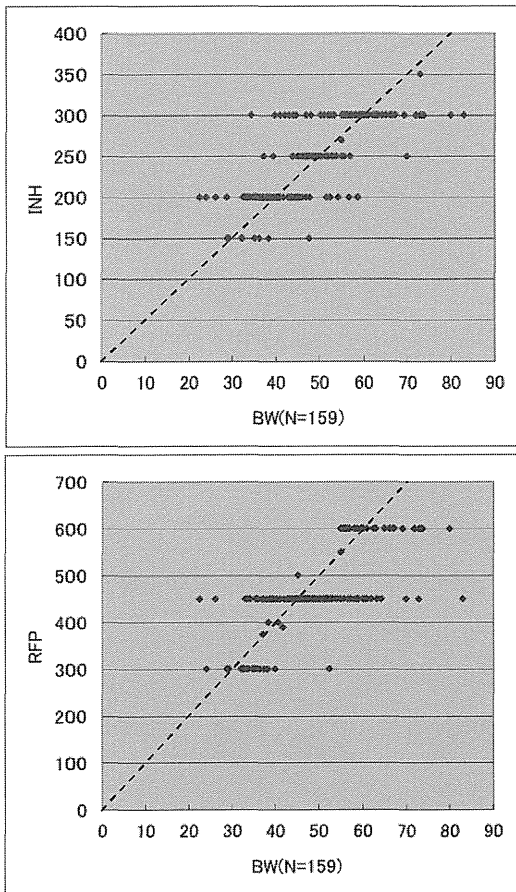
I. 公益財団法人結核予防会複十字病院 2009年の結核患者、および新宿区保健所におけるコホート検討会でのデータをもとに、これら二つのフィ

ールドで治療成績および体重あたり抗結核薬投量を調査する。

II. 公益財団法人結核予防会第一健康相談所での LTBI 治療状況を調査し、合わせてサーベイランスデータを分析し 2011 年の LTBI 治療対象者増加の分析を行うと共に、LTBI 治療終了後の活動性結核発病率および発病時期について調査する。

C. 結果

I. 複十字病院および新宿区保健所でのデータを蓄積した。2013 年度に最終的な分析の予定であるが、以下に複十字病院での中間結果分析を示す。



II. 1. 2011 年の LTBI 患者増加について、2009 年～2011 年の結核サーベイランスデータを用いて分析を行った（別添資料 1. 参照）。

		Year		
		2009	2010	2011
Total number of newly registered LTBI patients		4,119	4,930	10,046
Sex	Male	n 1,790	2,206	3,966
	Female	n 2,329	2,724	6,080
Age	<50 y.o.	n 3,489	3,846	7,376
	50 y.o. ≤	n 630	1,084	2,670
Mode of detection	Contact survey	n 3,417	4,065	7,979
		% 83.0%	82.5%	79.4%
	Mass screening (employees)	n 136	192	545
	Clinics/Hospitals	n 305	348	626
Occupation	Health care workers (doctors/nurses/laboratory technicians, etc.)	n 902	1,340	3,680
		% 21.9%	27.2%	36.6%

Table. Summary of statistics of newly registered LTBI (latent tuberculosis infection) in 2009-2011

2. 結核サーベイランスデータを用いて 2008-09 年新登録 LTBI 治療対象者の 2011 年末までの発病状況を調査した。2008-09 年新登録 LTBI 治療対象者（合計 8951 例）中その後 2011 年末までに活動性結核を発病したと推定されるものが 56 例特定された。治療中断者まで含めたデータであっても、登録年次次年末までで全結核で 0.57% (51/8951)、塗抹陽性肺結核で 0.10% (9/8951)、全菌陽性肺結核で 0.22% (20/8951) であった。治療終了時期の情報のある 37 例での検討では、治療終了後 1 年以内に 12 例、2 年目に 22 例が発病していた。

	Time (int.) from the end of treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) to diagnosis of active tuberculosis (day※)					Total
	Int.<180	180≤Int.<360	360≤Int.<540	540≤Int.<720	720≤Int.	
Lung (sputum smear positive)	1	2	3	1	1	8
Lung (other bacteriological positive #)	1		4	3	1	9
Lung (bacteriological negative) with or without extra-pulmonary tuberculosis (bacteriological negative)	1	4	3	3	1	12
extra-pulmonary tuberculosis (all) without lung tuberculosis	1	2	5			8
All	4	8	15	7	3	37

Table.4. Time from the end of treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) to diagnosis of active tuberculosis

: sputum smear negative, but culture and/or nuclear amplification test for tuberculosis are positive
 ※ : approximate numbers (calculation was done as 1 month=30 days)

D. 考案と結論

I. 抗結核薬投与量の検討では複十字病院のような結核専門病院においても体重あたり投与量に大きな差がみられ、医療の質の指標となり得る可能性が示唆された。

II.

1. 2011 年度における LTBI 新登録者増加の主な要因は、49 歳以下の接触者健診での LTBI 増加であると結論され、その要因として偽陽性など QFT 検査の version 変更が関連している可能性が示唆

された。

2. LTBI 治療終了後の発病率は低いですが、LTBI 治療終了後1年目から2年目にかけて発病率が低下する傾向はみとめられなかった。今後 LTBI 治療終了後管理健診のありかたの見直しも考慮すべきであると結論された。

E. 今後の課題

最終年度においては、治療の質指標（治療成績指標）に関する検討の最終総括を行う。また LTBI 治療の副作用対処ガイドライン作成のためデータの蓄積を開始する。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

1)伊藤邦彦. 潜在性結核感染症治療終了後の経過観察は必要か？(結核誌投稿中)

学会発表

なし

H. 知的財産の出願・登録状況

特記事項なし

サーベイランスデータからみた LTBI 新登録者増加要因の分析
結核研究所 伊藤邦彦

1. 1. 性年齢別分析

2011 年一年間の LTBI 登録者数が前年の 2 倍以上になっている（2009 年 4119 人、2010 年 4930 人、2011 年 10046 人）。下記に性・年齢別の 2009-2011 年 LTBI 登録者数を示す。下表（入れ替え）のように女性の増加が目立つ。また 2011 年 LTBI 新登録では化療内容も『化療なし+不明』は 1.3%で、ほとんど全て LTBI 治療をしている状況と思われる（2009 年：3.4%、2010 年：2.4%で経年的に減少しているが顕著な変化ではない）。

	Total						Male						Femal						F/M比		
	2009		2010		2011		2009		2010		2011		2009		2010		2011				
	実数	実数	2010/ 比	実数	2009 比	2011/ 2010 比	実数	実数	2010/ 比	実数	2009 比	2011/ 2010 比	実数	実数	2010/ 比	実数	2009 比	2011/ 2010 比	2009	2010	2011
総数	4119	4930	1.20	10046	2.44	2.04	1790	2206	1.23	3966	2.22	1.80	2329	2724	1.17	6080	2.61	2.23	1.30	1.23	1.53
0~4歳	390	370	0.95	542	1.39	1.46	159	182	1.14	251	1.58	1.38	231	188	0.81	291	1.26	1.55	1.45	1.03	1.16
5~9	207	160	0.77	182	0.88	1.14	93	86	0.92	92	0.99	1.07	114	74	0.65	90	0.79	1.22	1.23	0.86	0.98
10~14	156	162	1.04	233	1.49	1.44	78	87	1.12	97	1.24	1.11	78	75	0.96	136	1.74	1.81	1.00	0.86	1.40
15~19	208	244	1.17	327	1.57	1.34	97	139	1.43	165	1.70	1.19	111	105	0.95	162	1.46	1.54	1.14	0.76	0.98
20~24	316	397	1.26	864	2.73	2.18	125	176	1.41	257	2.06	1.46	191	221	1.16	607	3.18	2.75	1.53	1.26	2.36
25~29	431	462	1.07	1080	2.51	2.34	170	189	1.11	379	2.23	2.01	261	273	1.05	701	2.69	2.57	1.54	1.44	1.85
30~34	410	519	1.27	1084	2.64	2.09	181	223	1.23	408	2.25	1.83	229	296	1.29	676	2.95	2.28	1.27	1.33	1.66
35~39	485	534	1.10	1152	2.38	2.16	211	212	1.00	448	2.12	2.11	274	322	1.18	704	2.57	2.19	1.30	1.52	1.57
40~44	440	519	1.18	989	2.25	1.91	200	213	1.07	374	1.87	1.76	240	306	1.28	615	2.56	2.01	1.20	1.44	1.64
45~49	446	479	1.07	923	2.07	1.93	182	193	1.06	325	1.79	1.68	264	286	1.08	598	2.27	2.09	1.45	1.48	1.84
50~54	203	349	1.72	773	3.81	2.21	76	146	1.92	278	3.66	1.90	127	203	1.60	495	3.90	2.44	1.67	1.39	1.78
55~59	201	290	1.44	683	3.40	2.36	90	140	1.56	289	3.21	2.06	111	150	1.35	394	3.55	2.63	1.23	1.07	1.36
60~64	102	194	1.90	577	5.66	2.97	59	101	1.71	279	4.73	2.76	43	93	2.16	298	6.93	3.20	0.73	0.92	1.07
65~69	42	115	2.74	269	6.40	2.34	22	59	2.68	134	6.09	2.27	20	56	2.80	135	6.75	2.41	0.91	0.95	1.01
70~74	26	56	2.15	142	5.46	2.54	17	32	1.88	81	4.76	2.53	9	24	2.67	61	6.78	2.54	0.53	0.75	0.75
75~79	24	35	1.46	99	4.13	2.83	13	14	1.08	53	4.08	3.79	11	21	1.91	46	4.18	2.19	0.85	1.50	0.87
80~84	20	25	1.25	69	3.45	2.76	13	8	0.62	36	2.77	4.50	7	17	2.43	33	4.71	1.94	0.54	2.13	0.92
85~89	11	10	0.91	36	3.27	3.60	4	3	0.75	14	3.50	4.67	7	7	1.00	22	3.14	3.14	1.75	2.33	1.57
90~	1	10	10.00	22	22.00	2.20	0	3		6	2.00		1	7		16	16.00	2.29		2.33	2.67

登録者数の増加は、上表に見るように、阿彦らによる接触者検診ガイドラインでの『QFT 適応の 50 歳未満という年齢制限の撤廃（2010 年 6 月～）』を考慮しても説明が付き難い。下記（入れ替え）に 50 歳で再構成した表と増加割合の表を示す。表に見るように 50 歳未満でも LTBI 登録者数は 2 倍近くになっており、また 50 歳以上の LTBI 増加分は全体の 30%程度に過ぎない。50 歳未満における LTBI 登録者数増加要因が同様に 50 歳以上の年齢層にも影響しているとすれば、年齢制限撤廃の影響はさらに低いと推測することも可能である。すなわち以下の推測が可能であると思われる；

- a) 2011 年における LTBI 新登録患者増加の原因として 50 歳以上への QFT 検査適応が考えられるが全体の増加への影響は限定的であり、50 歳未満における LTBI 新登録患者増加要因が存在しなければならない。

	Total								
	2009	2010	2010/ 2009比	2009- 2010の増 加分の、 全増加分 に対する 割合	2011	2011/ 2009比	2009- 2011の 増加分 の、全 増加分 に対する 割合	2010- 2011の 増加分 の、全 増加分 に対する 割合	
49歳以下	3489	3846	1.10	44.0%	7376	2.1	65.6%	1.92	69.0%
50歳以上	630	1084	1.72	56.0%	2670	4.2	34.4%	2.46	31.0%
全年齢	4119	4930	1.20	100.0%	10046	2.4	100.0%	2.04	100.0%

また上記した阿彦らによるガイドラインでは「5 歳以下はツ反を優先」としているが、0-4 歳までの LTBI 新規登録者数は 2009 年・2010 年・2011 年でそれぞれ 390 人・370 人・542 人で若干増加している。この数は 2008 年においては 555 人であった。この年齢層に限らず 20 歳未満での LTBI 増加の程度は 20 歳以上に比べると低い傾向にある。これらから以下の推測が可能である；

- b) 2009年－2011年までの間で接触者検診の範囲が拡大している可能性は否定できないが、LTBI増加の多くを説明し得るほど一般的に飛躍的に拡大している可能性は低いものと思われる。
- c) 20歳以降で顕著になるLTBI増加には医療職の増加が寄与している可能性がある。

1.2. LTBI 新登録者の発見方法

2009年－2010年のLTBI新登録者の発見方法を見ると下記（入れ替え）のようにいずれの年の接触者検診80%前後を占めている。また、2009年から2011年の伸び利率に占める各発見方法の割合では接触者検診でのLTBI新登録患者増加が全体の77.0%を占めている。

	2009		2010			2011				2009-2011の増加 数に占める割合
	実数	構成比	実数	構成比	2010/2009比	実数	構成比	2011/2010比	2011/2009比	
01 個別健康診断	84	2.0%	93	1.9%	1.11	219	2.2%	2.61	2.35	2.3%
02 定期健診（学校）	41	1.0%	35	0.7%	0.85	85	0.8%	2.07	2.43	0.7%
03 定期健診（住民）	2	0.0%	3	0.1%	1.50	7	0.1%	3.50	2.33	0.1%
04 定期健診（職場）	136	3.3%	192	3.9%	1.41	545	5.4%	4.01	2.84	6.9%
05 定期健診（施設）	4	0.1%	11	0.2%	2.75	23	0.2%	5.75	2.09	0.3%
06 定期外健診（家族）	1306	31.7%	1242	25.2%	0.95	1998	19.9%	1.53	1.61	11.7%
07 定期外健診（その他）	2111	51.3%	2823	57.3%	1.34	5981	59.5%	2.83	2.12	65.3%
接触者検診合計(再掲)	3417	83.0%	4065	82.5%	1.19	7979	79.4%	2.34	1.96	77.0%
08 その他の集団検診	50	1.2%	64	1.3%	1.28	360	3.6%	7.20	5.63	5.2%
09 医療機関（受診）	215	5.2%	229	4.6%	1.07	335	3.3%	1.56	1.46	2.0%
10 医療機関（他疾患入院中）	24	0.6%	43	0.9%	1.79	79	0.8%	3.29	1.84	0.9%
11 医療機関（他疾患通院中）	66	1.6%	76	1.5%	1.15	212	2.1%	3.21	2.79	2.5%
12 その他	67	1.6%	91	1.8%	1.36	163	1.6%	2.43	1.79	1.6%
13 不明	9	0.2%	23	0.5%	2.56	32	0.3%	3.56	1.39	0.4%
14 登録中の健康診断	4	0.1%	5	0.1%	1.25	7	0.1%	1.75	1.40	0.1%
総計	4119	100.0%	4930	100.0%	1.20	10046	100.0%	2.44	2.04	100.0%

このほか2009年から2011年にかけて「職場の定期検診」での増加数が全体の増加数の6.9%を占めており、実数でみた場合2009年と比較して4.01倍と接触者健診での増加率（2.34倍）を大きく上回っている。この「職場の定期検診」による発見での2009年から2011年にかけての増加実数は409人だが、2009年から2011年にかけての医師看護師他医療従事者における「職場の定期検診」によるLTBI発見数の増加は357人（87.3%）であり、これら「職場の定期検診」によるLTBI新登録者増加の大半は医師看護師他の医療従事者が占めているものと思われる。これらは接触者健診以外の院内感染対策の一環として行った検査（新入職時ないし初回ないし毎年のQFT検査が考えやすい）の結果LTBI治療を行ったものと推測される。そのほか「その他の集団検診」による登録者の増加が全体の増加数の5.5%を占めている。この他の発見方法ではいずれも登録者の伸びは全体の3%以下で、健診以外の方法によるLTBI新登録者の増加は多くない。

以上から以下の3つの推測をなすことが可能と思われる；

- d) LTBI新登録者増加は主に接触者健診でのLTBI新登録者増加によると思われる。
- e) 接触者健診以外での院内感染対策の一環としての検査（新入職時ないし初回ないし毎年のQFT検査が考えやすい）の結果LTBI新登録となったのではないかとと思われる新登録者数は増加しているが全体の増加分への寄与は限定的であると思われる。
- f) 抗TNF- α 阻害剤など生物学的製剤導入に伴う新登録LTBI患者は、その増加があつたとしても、全体の増加分への寄与は限定的であると思われる。

1.3. 職業別のLTBI新登録者数

職業別にLTBI新登録者を見てみると（下表上入れ替え）、全LTBI新登録患者に閉める医療職の割合は2009年から経時的に上昇し2011年には全体の39.7%を占める。この間の例えば初回肺結核喀痰塗抹陽性患者にしめる医療職の割合は2009年で1.36%、2010年で1.63%、2010年で1.70%と大きく変わっていない。また下表上に示すように、2009年から2011年にかけての増加数全体のうち、医療職での増加が46.9%を占めている。

また2009年に対する2011年の年LTBI新登録者の比は医療従事者で4.08倍、非医療従事者で1.98倍であり、前者での増加がより著しい。49歳以下に限定した場合これらの数値は3.52倍および1.98倍となっている。これらから特に医療従事者における特異的なLTBI新登録者増加がおきていることが推測される。

	2009		2010			2011			2009-2011増	
	実数	構成比	実数	構成比	2010/2009比	実数	構成比	2011/2009比	2011/2010比	加数占める割合
01 接客業等	140	3.4%	150	3.0%	1.07	306	3.0%	2.19	2.04	2.8%
02 看護師,保健師	615	14.9%	920	18.7%	1.50	2345	23.3%	3.81	2.55	29.2%
03 医師	93	2.3%	138	2.8%	1.48	425	4.2%	4.57	3.08	5.6%
04 その他医療職	194	4.7%	282	5.7%	1.45	910	9.1%	4.69	3.23	12.1%
医療職(再掲)	902	21.9%	1340	27.2%	1.49	3680	36.6%	4.08	2.75	46.9%
05 教員,保育士	28	0.7%	61	1.2%	2.18	102	1.0%	3.64	1.67	1.2%
06 小中学生等学童	332	8.1%	300	6.1%	0.90	414	4.1%	1.25	1.38	1.4%
07 高校生以上の生徒学	247	6.0%	280	5.7%	1.13	464	4.6%	1.88	1.66	3.7%
08 その他常用勤労者	1180	28.6%	1379	28.0%	1.17	2322	23.1%	1.97	1.68	19.3%
09 その他の臨時雇,日雇	181	4.4%	181	3.7%	1.00	345	3.4%	1.91	1.91	2.8%
10 その他自営業,自由業	101	2.5%	106	2.2%	1.05	230	2.3%	2.28	2.17	2.2%
11 家事従事者	120	2.9%	129	2.6%	1.08	261	2.6%	2.18	2.02	2.4%
12 乳幼児	451	10.9%	408	8.3%	0.90	570	5.7%	1.26	1.40	2.0%
13 無職,その他	366	8.9%	521	10.6%	1.42	1206	12.0%	3.30	2.31	14.2%
14 不明	71	1.7%	75	1.5%	1.06	146	1.5%	2.06	1.95	1.3%
総計	4119	100.0%	4930	100.0%	1.20	10046	100.0%	2.44	2.04	100.0%

2009年			
	医療職	医療職以外	医療職%
49歳以下	772	2717	22.13%
50歳以上	130	500	20.63%
Total	902	3217	21.90%
50歳以上%	14.4%	15.5%	
2010年			
	医療職	医療職以外	医療職%
49歳以下	1108	2738	28.81%
50歳以上	232	852	21.40%
Total	1340	3590	27.18%
50歳以上%	17.31%	23.73%	
2011年			
	医療職	医療職以外	医療職%
49歳以下	3058	4318	41.46%
50歳以上	622	2048	23.30%
Total	3680	6366	36.63%
50歳以上%	16.90%	32.17%	

また医療従事者における LTBI の発見方法を下記(入れ替え) に示す。どの年も家族以外の接触者健診が 75%弱を占めており、そのほか職場健診とその他の集団検診を含めるとどの年も約 90%近くを占めている。また医療職以外の LTBI 新登録者数は女性で 2009・2010・2011 年にそれぞれ 1601・1630・3158 人で、男性では 1616・1960・3208 人と殆ど差が見られない。

	2009		2010			2011				2009-2011増	
	実数	構成比	実数	構成比	2010/2009 9比	実数	構成比	2011/2009 09比	2011/2010 10比	加数(医療職)に占める割合	加数(全体)に占める割合
01 個別健康診断	29	3.2%	44	3.3%	1.52	97	2.6%	3.34	2.20	2.4%	1.1%
02 定期健診(学校)	1	0.1%	2	0.1%	2.00	7	0.2%	7.00	3.50	0.2%	0.1%
03 定期健診(住民)	1	0.1%	0	0.0%	0.00	1	0.0%	1.00		0.0%	0.0%
04 定期健診(職場)	111	12.3%	145	10.8%	1.31	468	12.7%	4.22	3.23	12.9%	6.0%
05 定期健診(施設)	1	0.1%	1	0.1%	1.00	7	0.2%	7.00	7.00	0.2%	0.1%
06 定期外健診(家族)	22	2.4%	29	2.2%	1.32	71	1.9%	3.23	2.45	1.8%	0.8%
07 定期外健診(その他)	663	73.5%	1004	74.9%	1.51	2653	72.1%	4.00	2.64	71.6%	33.6%
08 その他の集団検診	19	2.1%	27	2.0%	1.42	188	5.1%	9.89	6.96	6.1%	2.9%
09 医療機関(受診)	26	2.9%	34	2.5%	1.31	65	1.8%	2.50	1.91	1.4%	0.7%
10 医療機関(他疾患入院中)	0	0.0%	1	0.1%		3	0.1%		3.00	0.1%	0.1%
11 医療機関(他疾患通院中)	3	0.3%	7	0.5%	2.33	10	0.3%	3.33	1.43	0.3%	0.1%
12 その他	17	1.9%	39	2.9%	2.29	93	2.5%	5.47	2.38	2.7%	1.3%
13 不明	6	0.7%	7	0.5%	1.17	16	0.4%	2.67	2.29	0.4%	0.2%
14 登録中の健康診断	3	0.3%	0	0.0%	0.00	1	0.0%	0.33		-0.1%	0.0%
	902	100.0%	1340	100.0%	1.49	3680	100.0%	4.08	2.75	100.0%	46.9%

以上から以下の3つの推測をなすことが可能と思われる

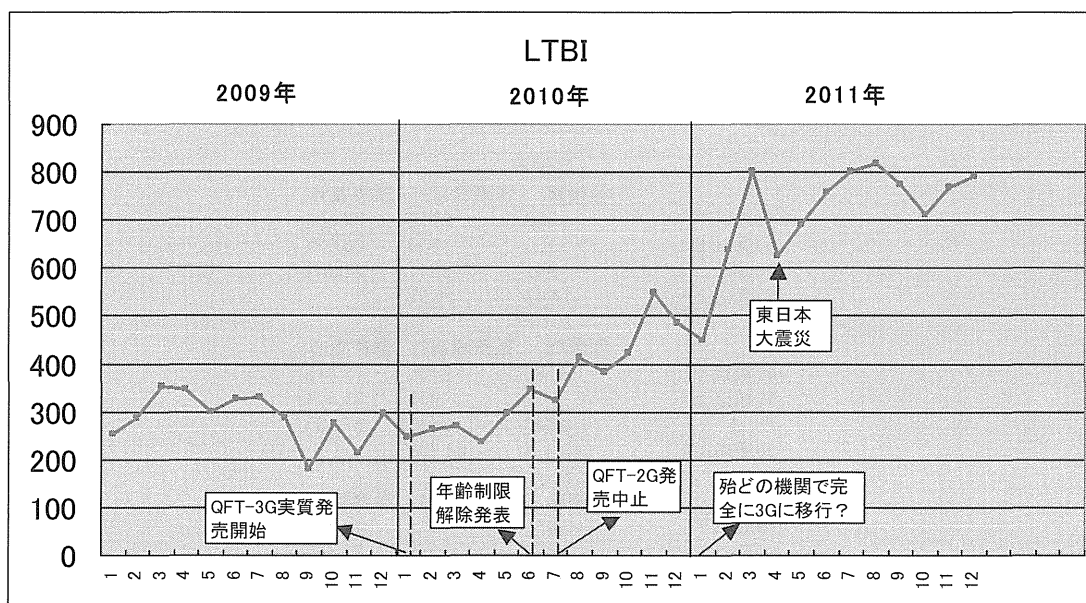
g) 他の職種と比較して医療職では LTBI 新登録者の特異的な増加が起きている。LTBI 新登録者全体の増加に占める医療職での LTBI 増加の寄与が約 47%と大きい。

- h) 医療職において、接触者健診以外の院内感染対策の一環としての検査（新入職時ないし初回ないし毎年の QFT 検査が考えやすい）の結果 LTBI 新登録となったと推測されるものの数は増加している可能性はあるが、その寄与は限定的である。
- i) 49 歳以下医療職での LTBI 増加の主因は、接触者健診での LTBI 新登録者増加である。
- j) 医療職での大幅な LTBI 増加は、2011 年における女性 LTBI 新登録者でのより顕著な増加の多くを説明し得る。

1.4. 月別登録者のトレンド

QFT-2G/3G の移行を併記した LTBI 新登録者数の月別トレンドを示す。LTBI 新登録者数は 3G が発売された 2010 年の間に上昇を始め、殆どの機関で 3G に移行したと思われる 2011 年 1 月以降急激に上昇している。
以上のことから以下のことが示唆される；

- k) タイムトレンドからは、QFT-2G から 3G への移行が LTBI 新登録者数増加と関連している可能性が示唆される。



1.5. 自治体別 LTBI 新登録者状況

65 の自治体別にみた場合（表 2 つとも入れ替え）、2009 年と比較して 2011 年では 98.5% の自治体で増加が見られ、うち 73.8% では 2 倍以上に増加している。

R=2011/2009LTBI	
新規登録者数比	自治体数
$R \leq 1.0$	1
$1.0 \leq R < 1.5$	3
$1.5 \leq R < 2.0$	13
$2.0 \leq R < 2.5$	9
$2.5 \leq R < 3.0$	15
$3.0 \leq R < 4.0$	11
$4.0 \leq R$	13
Total	65

以上から以下のことを推測することが可能と思われる；

- 1) 接触者検診ガイドラインや結核行政における変化は年齢制限撤廃を除くとそれほど大きくないため、LTBI 新登録者数増加の要因としては、殆どの自治体が足並みをそろえて接触者検診範囲を拡大する方針を取ったとも、殆どの自治体で届け率が足並みをそろえて急上昇したとも考え難い。

	2009	2010/		2011/ 2011/		
		2010	2009 比	2011	2009 比	2010 比
全国総数	4119	4930	1.20	10046	2.44	2.04
北海道	48	123	2.56	264	5.50	2.15
青森	89	135	1.52	236	2.65	1.75
岩手	43	70	1.63	110	2.56	1.57
宮城	26	24	0.92	66	2.54	2.75
秋田	29	32	1.10	112	3.86	3.50
山形	36	47	1.31	157	4.36	3.34
福島	40	45	1.13	108	2.70	2.40
茨城	90	201	2.23	267	2.97	1.33
栃木	18	36	2.00	62	3.44	1.72
群馬	19	20	1.05	42	2.21	2.10
埼玉	207	223	1.08	548	2.65	2.46
千葉	238	299	1.26	452	1.90	1.51
東京都	701	824	1.18	1522	2.17	1.85
神奈川※	56	143	2.55	249	4.45	1.74
新潟	11	42	3.82	57	5.18	1.36
富山	21	33	1.57	81	3.86	2.45
石川	24	20	0.83	82	3.42	4.10
福井	23	18	0.78	48	2.09	2.67
山梨	3	23	7.67	42	14.00	1.83
長野	63	72	1.14	174	2.76	2.42
岐阜	56	49	0.88	144	2.57	2.94
静岡	31	47	1.52	57	1.84	1.21
愛知	219	191	0.87	400	1.83	2.09
三重	52	33	0.63	90	1.73	2.73
滋賀	32	33	1.03	92	2.88	2.79
京都府	40	28	0.70	62	1.55	2.21
大阪府	222	180	0.81	394	1.77	2.19
兵庫	101	184	1.82	299	2.96	1.63
奈良	57	42	0.74	93	1.63	2.21
和歌山	39	51	1.31	216	5.54	4.24
鳥取	20	14	0.70	58	2.90	4.14
島根	32	30	0.94	129	4.03	4.30
岡山	49	24	0.49	105	2.14	4.19
広島	52	63	1.21	220	4.23	3.49
山口	24	12	0.50	74	3.08	6.17
徳島	29	25	0.86	90	3.10	3.60
香川	44	36	0.82	43	0.98	1.19
愛媛	43	19	0.44	58	1.35	3.05
高知	16	13	0.81	32	2.00	2.46
福岡	48	68	1.42	113	2.35	1.66
佐賀	29	21	0.72	178	6.14	8.48
長崎	30	33	1.10	91	3.03	2.76
熊本	33	52	1.58	90	2.73	1.73
大分	16	31	1.94	85	5.31	2.74
宮崎	34	41	1.21	59	1.74	1.44
鹿児島	42	41	0.98	71	1.69	1.73
沖縄	40	45	1.13	94	2.35	2.09
(別掲)						
札幌市	61	66	1.08	106	1.74	1.61
仙台市	22	41	1.86	62	2.82	1.51
さいたま市	23	56	2.43	92	4.00	1.64
千葉市	35	46	1.31	93	2.66	2.02
横浜市	135	156	1.16	229	1.70	1.47
川崎市	53	63	1.19	105	1.98	1.67
相模原市(再掲)		34		42		1.24
新潟市	16	13	0.81	34	2.13	2.62
静岡市	9	34	3.78	42	4.67	1.24
浜松市	12	13	1.08	45	3.75	3.46
名古屋市	130	161	1.24	175	1.35	1.09
京都市	47	45	0.96	152	3.23	3.38
大阪市	176	169	0.96	250	1.42	1.48
堺市	29	52	1.79	69	2.38	1.33
神戸市	46	56	1.22	79	1.72	1.41
岡山市	29	35	1.21	142	4.90	4.06
広島市	31	37	1.19	92	2.97	2.49
北九州市	11	10	0.91	40	3.64	4.00
福岡市	39	41	1.05	123	3.15	3.00
(再掲)						
東京都特別区	527	636	1.21	1115	2.12	1.75

※2010年より統計を分離した相模原市については比較のため2010年と2011年の神奈川県の数値に相模原市の登録者を足し合わせて計算してある

1. 6. QFT-2G から QFT-3G への移行と陽性率／判定保留率

結核研究所におけるほぼ接触者健診に限定された（と思われる）被験者での、QFT-2G および QFT-3G の 50 歳未満／50 歳以上、男女別に見た陽性率／判定保留率と 95%CI の上限および下限を以下に示す（データは原田氏の御厚意による）。QFT-2G では 50 歳未満／50 歳以上とも男女間で陽性率／判定保留率／両者を足し合わせた率（combined）に大きな違いはないようである。QFT-2G と QFT-3G と比較すると 50 歳未満では男女とも陽性率に差はないが、判定保留率は男女とも有意（有意水準 5%）に上昇しており、陽性率と判定保留率を足し合わせた率（combined）で見ても有意差が有る。有意差はないものの男性より女性に顕著である傾向にある。一方検体数が少ないが 50 歳以上で見た QFT-3G での判定保留率の場合には特に男女差は見出せない。

	Year	<50/Male			<50/Female			50≤/Male			50≤/Female			
		n	+ rate	±rate	n	+ rate	±rate	n	+ rate	±rate	n	+ rate	±rate	
QFT-2G	2004	937	0.141	0.083	1069	0.088	0.088	77	0.351	0.143	212	0.189	0.080	
	2005	842	0.146	0.051	883	0.129	0.062	41	0.122	0.073	20	0.100	0.100	
	2006	612	0.088	0.082	622	0.093	0.084	39	0.154	0.103	29	0.103	0.103	
	2007	936	0.058	0.048	965	0.049	0.046	81	0.086	0.049	46	0.065	0.087	
	2008	1221	0.081	0.061	1077	0.066	0.067	188	0.138	0.117	120	0.033	0.100	
	2009	473	0.055	0.080	422	0.059	0.057	57	0.158	0.123	100	0.090	0.160	
	2010	32	0.031	0.094	24	0.083	0.083	12	0.167	0.250	9	0.111	0.111	
	All	5053	0.097	0.066	5062	0.081	0.066	495	0.166	0.109	536	0.116	0.103	
	95% Upper limit			0.1049			0.0887			0.198	0.137		0.143	0.128
	95% Lower limit			0.0886			0.0737			0.133	0.082		0.089	0.077
	combined/all			0.1625			0.1472			0.275			0.218	
95% Upper limit			0.1726			0.1569			0.3141			0.2533		
95% Lower limit			0.1523			0.1374			0.2354			0.1833		
QFT-3G	2010	187	0.144	0.091	188	0.112	0.149	80	0.225	0.138	64	0.266	0.109	
	2011	805	0.083	0.129	582	0.065	0.153	226	0.186	0.190	131	0.168	0.145	
	All	992	0.095	0.122	770	0.077	0.152	306	0.196	0.176	195	0.200	0.133	
	95% Upper limit			0.113		0.095	0.177		0.241	0.219		0.256	0.181	
	95% Lower limit			0.077		0.058	0.127		0.152	0.134		0.144	0.086	
	combined/all			0.2167			0.2286			0.373			0.333	
	95% Upper limit			0.2424			0.2583			0.427			0.399	
95% Lower limit			0.1911			0.1989			0.318			0.267		

QFT-3G 実質的な発売が 2010 年 1 月、QFT-2G の発売中止は 2010 年 7 月末で、2010 年初めには徐々に QFT-3G が使われ始めていると考えられる。一方、大手の検査センターでは QFT-2G をまとめて購入しているため、2010 年後半まで QFT-2G の検査は実施可能であったようであるが、少なくとも 2011 年初めには、全ての検査が QFT-3G になっているものと推測される（以上：原田氏による）。以上からすると、LTBI 新登録患者増加の原因として QFT-2G から QFT-3G への移行に伴う判定保留者の増加が関連している可能性を否定できない。

2009 年の LTBI 新登録者（以下全て 50 歳未満に限定する）がすべて QFT-2G を受けていると仮定し、全ての判定保留者が LTBI に登録されており、QFT 陽性者と判定保留者の比が上記表（All）と同一だと仮定する。2011 年の LTBI 新登録候補者が 2009 年と数も性質も同一だと仮定し、さらに全員が QFT-3G 検査を受けていたと仮定し、陽性率は同一で判定保留者の伸び率が上記表と同一と仮定する。すなわち、QFT-3G による判定保留増加の影響を最大限に見積もった場合、男性では 2011 年に予想される LTBI 新登録者は 3179 人（実際には 2796 人）、女性では 2011 年に予想される LTBI 新登録者は 3533 人（実際には 4580 人）となる。足し合わせた場合には 50 歳未満において 2009 年から 2011 年の増加分の 80.1% を説明し得る。しかし、実際には、判定保留者の全てないし多くが LTBI 治療対象になっているとは非常に考え難く、実際に 2G から 3G への移行に伴う判定保留の増加がどの程度 LTBI 新登録患者増加に寄与しているかは不明瞭と言わざるを得ない。また特に 50 歳未満の女性での伸び率が判定保留の増加を大きく上回り、上記仮定では伸び率の約 55.4% を説明するに過ぎず、判定保留の増加だけですべて説明できるかどうかは明らかではない。

- m) QFT-2G から 3G への移行に伴い判定保留者が増加し、これが LTBI 新登録者増加に寄与している可能性があるが、判定保留の増加だけで LTBI 新登録者増加の多くを説明できるかどうかは不明である。
- n) 結核研究所のデータに見るかぎり、QFT-2G から 3G への移行に伴った感度の飛躍的な上昇によって LTBI 新登録者が増加したとは考えがたい。

2. 緊急調査の必要性について

以上で分析推測したことを総括すると以下のことが推測される；

- 1) 今回見られた急激な増加の一部は年齢制限撤廃によるものであるが、主因ではない。
- 2) 49歳以下でも見られている急激な増加には、i) 接触者健診によらない院内感染対策の一環としてのQFT検査に基づくLTBI新登録者の増加、ii) 生物学的製剤投与開始等医学的ハイリスク者に対するLTBI新登録者の増加、も寄与している可能性があると思われるが、その寄与は限定的である。
- 3) 49歳以下で見られている急激な増加の多くは、接触者健診でのLTBI増加(83.2%=2904/3489)によるものである。
- 4) 49歳以下では、特に医療従事者で著しい増加が見られる(2009年と比較した場合、49歳以下医療従事者で3.52倍、非医療職で1.43倍)。また2009年から2011年にかけての49歳以下医療従事者でのLTBI増加分の87.5%は接触者健診での増加分である。

49歳以下の医療職・非医療職を含めた接触者健診でのLTBI新登録者増加の原因として以下のことが想定し得る；

1. LTBIの真の増加
2. LTBI登録率の増加
3. 接触者健診受診率の上昇
4. 接触者健診範囲の拡大(≒QFT検査対象範囲の拡大/現在成人においては接触者健診におけるLTBI治療対象者選定の殆どはQFT検査に基づいて行われている)
5. より多くの判定保留者をLTBI治療対象者としている(QFT-2GからQFT-3Gへの移行に伴う判定保留者数の増加および/または判定保留者がLTBI治療対象者となる頻度の上昇)
6. QFT-2GからQFT-3Gへの移行に伴う偽陽性の多発
7. QFT-2GからQFT-3Gへの移行に伴う感度の上昇

上記のいずれも現時点で否定ないし肯定することは不可能であるが、上記した考察から1~3が主因である可能性は低いと思われる(推測b・l)。また7の要因があったとしても、感度の上昇は(if any)それほど顕著なものではなく、増加の主因とはなりえないものと推測される(推測n)。したがって、49歳以下の医療職・非医療職を含めた接触者健診でのLTBI新登録者増加の原因の主な原因として有力なのは4~6である。このうち特に危惧されるのは、6の偽陽性の多発である。このことは、既に集団接触者健診でのQFT-3G偽陽性多発の事例が多く知られていることから非常に危惧される事態であり、この可能性(検査の過誤により基本的には毒性のある薬剤を長期間投与されてしまうものの増加)について早急に調査をする必要がある。

以上

都市部における患者管理手法の向上に関する研究

研究分担者： 松本 健二 大阪市保健所

研究要旨

(1) ホームス歴のある結核患者の治療成績に関する検討

2007年から2009年までに登録された結核患者のうち登録時ホームスであり、自己退院を含む退院後大阪市内に居宅保護が決まり服薬支援が必要であった90名を対象とした。対象は全例男性であり、平均年齢は 56.3 ± 9.5 歳であった。活動性分類では、初回治療塗抹陽性が45.6%、再治療塗抹陽性が4.4%、その他菌陽性が14.4%、菌陰性が31.1%であった。

治療成績を見ると、治癒が60%、治療完了が26.7%、失敗が1.1%、脱落中断は12.2%であり、死亡は認めなかった。

治療成功78名と失敗・中断12名を比較すると、入院期間が3か月以下 ($P < 0.05$)、治療予定期間が12か月以上 ($P < 0.01$)、アルコール・薬物依存あり ($P < 0.05$)、DOTS週1回未満 ($P < 0.01$)の割合が、失敗・中断群で有意に多かった。

治療成功を従属変数、年齢、治療歴、入院期間、治療予定期間、アルコール・薬物依存、DOTSの回数を独立変数としてロジスティック回帰分析を実施したところ、入院期間4か月以上、治療予定期間9か月以下、DOTS週1回以上が治療成功と有意な関連があり、オッズ比はそれぞれ12.0 ($P < 0.05$)、15.6 ($P < 0.01$)、32.4 ($P < 0.01$)であった。

ホームス歴のある結核患者では、入院期間が短い例・治療期間が長い例・DOTSが週1回未満の例で失敗・中断が有意に多かった。今回は入院のまま治療を完了したホームス患者は含まれていないため、それらを含めてホームス患者の治療成績を分析する必要がある。

(2) あいりん地域で登録されたホームス肺結核・胸膜炎患者の重症度に関する検討

2009～2011年に登録されたあいりん地域のホームス結核患者211名のうち、肺結核および結核性胸膜炎と診断された204名（すべて男性）を対象とした。あいりん健診を1年以内に受診しているか否かで2群に分け分析した。1年以内のあいりん健診受診歴（健診歴）あり群は68名、健診歴なし群は136名であった。平均年齢は、健診歴あり群 59.0 ± 8.4 歳、健診歴なし群 60.2 ± 9.8 歳であり有意差を認めなかった。救急搬送され結核診断に至る例は、健診歴あり群（2名、3%）は、健診歴なし群（39名、29%）に比べて有意に少なかった ($p < 0.001$)。胸部X線上拡がり1および2の者の割合は、健診歴あり群（59名、92%）は健診歴なし群（87名、69%）に比べ有意に多かった ($p < 0.001$)。

1年以内にあいりん健診を受診したことのあるホームス肺結核・結核性胸膜炎患者は、救急搬送され結核と診断される例が有意に少なく、より軽症で発見される傾向にあった。1年ごとのあいりん健診受診が結核の早期発見に寄与していたと考えられた。

(3) 結核発病ハリスカ者に対する健診

① あいりん地域における健診

大阪市西成区あいりん地域において、デジタル検診車を用いて2012年に結核健診を実施した。2012年のあいりん健診受診者はのべ2927名、平均年齢は 62.6 ± 8.4 歳、中央値は63歳で範囲は23～95歳であった。大部分が男性（2908名、99.4%）であり、不定住者が1070名（47.0%）、定住者が484名（21.2%）、その他725名（31.8%）であった。健診の結果結核の疑いありの者が68名（2.3%）であり、精密検査の結果、活動性結核と診断された者は16名（0.5%）であった。あいりん健診での患者発見率は大阪市の平成23年度定期・住民健診発見

率 (5名、0.08%)より有意に高かった($p < 0.001$ 、 χ^2 検定)。

② 老人保健施設入所者への健診

大阪市にある老人保健施設 63 施設のうち、健診実施の申出があった施設の入所者を対象として、2012 年に結核健診を実施した。2012 年の老人保健施設入所者健診受診者は 1288 名、平均年齢は 84.2 ± 8.6 歳、男性 290 名 (22.5%)、女性 998 名 (77.5%) であった。健診の結果結核の疑いありの者が 92 名 (7.1%) であり、精密検査の結果、活動性結核と診断された者は 1 名 (0.08%) であった。老健入所者への結核健診での患者発見率は大阪市の平成 23 年度定期・住民健診発見率 (5名、0.08%)と同等であった。

A. 研究目的

(1) ホームス歴のある結核患者の治療成績に関する検討

ホームス歴のある結核患者の治療成績を評価することにより、ホームス結核対策に資することを目的とした。

(2) あいりん地域で登録されたホームス肺結核・胸膜炎患者の重症度に関する検討

あいりん地域において登録されたホームス患者の背景を分析し、あいりん地域における結核健診 (あいりん健診) 受診歴との関連を検討することにより、あいりん健診の評価を行った。

(3) 結核発病ハイリスク者に対する健診

大阪市において結核発病のハイリスク者に対する結核健診 (① あいりん地域における健診、② 老人保健施設入所者への健診) を実施した。

(4) 大都市結核研究会の開催

大都市における結核対策の向上に寄与することを目的に、VNTR (MDR 等)、保健所における対策 (院内感染対策等) について討議を行った。

B. 研究方法

(1) ホームス歴のある結核患者の治療成績に関する検討

2007 年から 2009 年までに登録された結核患者のうち登録時ホームスであり、自己退院を含む退院後大阪市内に居宅保護が決まり服薬支援が必要であった 90 名を対象とし、治療成功と失敗・中断の 2 群に分け検討した。

(2) あいりん地域で登録されたホームス肺結核・胸膜炎患者の重症度に関する検討

2009～2011 年に登録されたあいりん地域のホームス結核患者 211 名のうち、肺結核および結核性胸膜炎と診断された 204 名 (すべて男性) を対象とした。あいりん健診を 1 年以内に受診しているか否かで 2 群に分け、年齢・糖尿病の有無・発見方法・症状の有無・胸部 X 線 (空洞の有無、拡がり)・喀痰塗抹検査について分析した。

(3) 結核発病ハイリスク者に対する健診

① あいりん地域における健診

大阪市西成区あいりん地域において、デジタル検診車を用いて 2012 年に結核健診を実施した。

② 老人保健施設入所者への健診

大阪市にある老人保健施設 63 施設のうち、健診実施の申出があった施設の入所者を対象として、2012 年に結核健診を実施した。

(4) 大都市結核研究会の開催

別紙参照

C. 結果

(1) ホームス歴のある結核患者の治療成績に関する検討

対象者 90 名は全例男性であり、平均年齢は 56.3 ± 9.5 歳、21～74 歳に分布していた。年代別では 60 代が 38.9%と最も多く、次いで 50 代が 36.7%であった。活動性分類では、初回治療塗抹陽性が 45.6%、再治療塗抹陽性が 4.4%、その他菌陽性が 14.4%、菌陰性が 31.1%であった。

治療成績を見ると、治癒が 60%、治療完

了が 26.7%、失敗が 1.1%、脱落中断は 12.2%であり、死亡は認めなかった。脱落中断 11 名のうち、医師の指示による者は 2 名、副作用は 2 名、拒否・行方不明は 5 名、自己退院は 2 名であった。

治療成功 78 名と失敗・中断 12 名を比較すると、入院期間が 3 か月以下 ($P < 0.05$)、治療予定期間が 12 か月以上 ($P < 0.01$)、アルコール・薬物依存あり ($P < 0.05$)、DOTS 週 1 回未満 ($P < 0.01$) の割合が、失敗・中断群で有意に多かった。

治療成功を従属変数、年齢、治療歴、入院期間、治療予定期間、アルコール・薬物依存、DOTS の回数を独立変数としてロジスティック回帰分析を実施したところ、入院期間 4 か月以上、治療予定期間 9 カ月以下、DOTS 週 1 回以上が治療成功と有意な関連があり、オッズ比はそれぞれ 12.0 ($P < 0.05$)、15.6 ($P < 0.01$)、32.4 ($P < 0.01$) であった。

治療成績と服薬中断リスクとの関連を検討したところ、社会的リスクであるアルコール・薬物依存あり ($P < 0.05$)、病識が低い ($P < 0.05$) 方が失敗・中断と有意に関連していた。

(2) あいりん地域で登録されたホームズ肺結核・胸膜炎患者の重症度に関する検討

1 年以内のあいりん健診受診歴 (健診歴) あり群は 68 名、健診歴なし群は 136 名であった。平均年齢は、健診歴あり群 59.0 ± 8.4 歳、健診歴なし群 60.2 ± 9.8 歳であり有意差を認めなかった。救急搬送され結核診断に至る例は、健診歴あり群 (2 名、3%) は、健診歴なし群 (39 名、29%) に比べて有意に少なかった ($p < 0.001$)。胸部 X 線上空洞の有無については明らかな差はなく、拡がり 1 および 2 の者の割合は、健診歴あり群 (59 名、92%) は健診歴なし群 (87 名、69%) に比べ有意に多かった ($p < 0.001$)。喀痰塗抹検査の結果は、健診歴あり群で健診歴なし群より菌量が少ない傾向がみられたが有意差はなかった。

(3) 結核発病ハリス者に対する健診

① あいりん地域における健診

2012 年のあいりん健診受診者はのべ 2927 名、平均年齢は 62.6 ± 8.4 歳、中央値は 63 歳で範囲は 23 ~ 95 歳であった。大部

分が男性 (2908 名、99.4%) であり、不定住者が 1070 名 (47.0%)、定住者が 484 名 (21.2%)、その他 725 名 (31.8%) であった。健診の結果結核の疑いありの者が 68 名 (2.3%) であり、精密検査の結果、活動性結核と診断された者は 16 名 (0.5%) であった。

② 老人保健施設入所者への健診

2012 年の老人保健施設入所者健診受診者は 1288 名、平均年齢は 84.2 ± 8.6 歳、男性 290 名 (22.5%)、女性 998 名 (77.5%) であった。健診の結果結核の疑いありの者が 92 名 (7.1%) であり、精密検査の結果、活動性結核と診断された者は 1 名 (0.08%) であった。

(4) 大都市結核研究会の開催 別紙参照

D. 考察

(1) ホームズ歴のある結核患者の治療成績に関する検討

ホームズ歴のある結核患者では、入院期間が短い例・治療期間が長い例・DOTS が週 1 回未満の例で失敗・中断が有意に多かった。今回は入院のまま治療を完了したホームズ患者は含まれていないため、それらを含めてホームズ患者の治療成績を分析する必要がある。

(2) あいりん地域で登録されたホームズ肺結核・胸膜炎患者の重症度に関する検討

1 年以内にあいりん健診を受診したことのあるホームズ肺結核・結核性胸膜炎患者は、救急搬送され結核と診断される例が有意に少なく、より軽症で発見される傾向にあった。1 年ごとのあいりん健診受診が結核の早期発見に寄与していたと考えられた。

(3) 結核発病ハリス者に対する健診

① あいりん地域における健診

2012 年のあいりん地域における結核健診での患者発見率は 16 名 (0.5%) であり、大阪市の平成 23 年度定期・住民健診発見率 (5 名、0.08%) より有意に高かった ($p < 0.001$ 、 χ^2 検定)。今後もあいりん地域における健診を継続する必要がある。

② 老人保健施設入所者への健診

2012 年の老健入所者への結核健診での患者発見率は 1 名 (0.08%) であり、大阪市の平成 23 年度定期・住民健診発見率 (5 名、0.08%) と同等であった。

(4) 大都市結核研究会の開催
別紙参照

E. 結論

(1) ホームレス歴のある結核患者の治療成績に関する検討

ホームレス歴のある結核患者では、入院期間が短い例・治療期間が長い例・DOTS が週 1 回未満の例で失敗・中断が有意に多かった。

(2) あいりん地域で登録されたホームレス肺結核・胸膜炎患者の重症度に関する検討

ホームレス肺結核・結核性胸膜炎患者 204 名において、1 年以内にあいりん健診を受診したことがあるホームレス肺結核・結核性胸膜炎患者は、救急搬送され結核と診断される例が有意に少なく、より軽症で発見される傾向にあった。1 年ごとのあいりん健診受診が結核の早期発見に寄与していたと考えられた。

(3) 結核発病ハリス者に対する健診

① あいりん地域における健診

2012 年のあいりん地域における結核健診での患者発見率は 16 名 (0.5%) であり、大阪市の平成 23 年度定期・住民健診発見率 (5 名、0.08%) より有意に高かった ($p < 0.001$, χ^2 検定)。

② 老人保健施設入所者への健診

2012 年の老健入所者への結核健診での患者発見率は 1 名 (0.08%) であり、大阪市の平成 23 年度定期・住民健診発見率 (5 名、0.08%) と同等であった。

(4) 大都市結核研究会の開催
別紙参照

G. 研究発表

論文発表

(1) 小向潤、松本健二、廣田理、他： 接触者

健診におけるクオンティフェロン TB ゴールド判定保留の取扱い. 結核. 2012 ; 88 : 301-304.

(2) 松本健二、有馬和代、小向潤、他： 大阪市における結核患者と喫煙. 結核. 2012 ; 87 : 541-547.

(3) 松本健二、小向潤、吉田英樹、他： 大阪市における喀痰塗抹陽性肺結核患者の DOTS 実施状況と治療成績. 結核. 2012 ; 87 : 737-741.

<研究協力者>

下内昭：結核予防会結核研究所副所長

小向潤、浅野瑞穂、笠井幸、河内正美、櫻井理恵、坂田佳代、笹壁雅代、古川香奈江、足立礼子、岸田正子、蕨野由佳里、森河内麻美、青木圭子、吉田英樹、甲田伸一：大阪市保健所

寺川和彦：大阪市健康局

和田崇之、長谷篤：大阪市立環境科学研究所

田丸亜貴：大阪府立公衆衛生研究所感染症部

有川健太郎、岩本朋忠：神戸市環境保健研究所微生物部

山下真理子、松林恵介、水尻節子、藤山理世、

白井千香、伊地智明浩：神戸市保健所

伊藤正寛：京都市保健所

資料 1-1

地方自治体および衛生研究所における結核分子疫学活用の動き：現状と展望

長崎大学熱帯医学研究所国際保健学分野

和田 崇之

我が国における結核菌遺伝型別は、JATA(12)-VNTR 法を標準法として全国的に普及し、各自治体に設置された地方衛生研究所（衛研）での実施体制が整いつつある段階に差し掛かった。大半の自治体においては集団事例疑いにおける感染源の究明に役立てられており、一部では菌株の全数把握を最終目標としたサーベイランス体制の確立を見込んだ保健事業として展開している。結核分子疫学サーベイランスは、当該地域における新たな結核菌の伝搬・拡散を監視する上で有用であり、結核分子疫学が本来目的とする未知の伝搬経路発見に寄与する知見を与えうるものである。

【自治体枠を超えた VNTR データベース構築】

多くの自治体において結核分子疫学体制が整備される中で、より広範な、例えば大都市とその衛星都市といった人の流入が盛んな地域（生活圏）を対象とした結核分子疫学への展開が現実味を帯びてきた。こうした目的には自治体間の連携が不可欠であり、各々の地域で蓄積された VNTR 型別情報を共有するためにデータベースの構築が求められる。VNTR データベースはこれまでも衛研間での情報交換を通じて模索されてきたところであるが、結核分子疫学が保健事業として導入されるケースが増加した現状にあっては、各自治体の保健所との相互連携がより重要なウェイトを占めることになる。同時に、VNTR データベースの公衆衛生対策としての意義を高めるには実地疫学によるフィードバックが欠かせないことから、分子疫学活用において保健所が果たす役割は一層大きなものになると考えられる。

【多剤耐性結核を対象とした結核分子疫学体制】

多剤耐性結核菌の市中伝搬については、これまでケースとしては例外的であり、必ずしも監視を要さないと考えられてきた。しかしながら近年の遺伝型別解析から、明らかに耐性獲得後に伝搬したと考えられる事例が我が国においても発生している可能性があり、とりわけ外国人結核患者の場合には初発で多剤耐性菌が検出される事例も少なくないことが明らかとなってきた。このような事態に対して、JATA(12)-VNTR 法に限定されない追加領域の導入や既存のサーベイランス情報に基づく伝搬可能性の検討など、より高次レベルでの結核分子疫学体制を可及的速やかに確立する必要がある。こうした監視体制には、地域的な結核対策としての位置づけのみならず、広域レベルでのデータベース構築と危機管理対策としての事業推進が望ましく、緊急性の高い課題として提起すべきものである。

資料 1-2

神戸 VNTR データベースを用いた神戸市における多剤耐性結核の分子疫学的考察

有川 健太郎

はじめに:

神戸市の結核罹患率は大阪市(41.5)、名古屋市(28.1)、東京都特別区(25.6)、について4番目に高い(24.6)。より効果的な結核対策の推進を目指して、神戸市では2002年度から新規結核登録患者を対象にした神戸 VNTR データベースを構築し、結核菌分子疫学調査を実施している。このデータベースには薬剤感受性検査結果の情報も含まれており、多剤耐性結核菌(MDR-TB)による集団感染の早期発見や、MDR 患者の未知の感染経路把握等に活用されている。

1) 神戸市の薬剤耐性結核患者の現状:

2009年から2011年に行われた神戸市の喀痰塗抹陽性患者390例の感受性検査では、SM単独耐性が17例(4.4%)、INH単独耐性が7例(1.8%)、RFP単独耐性が1例(0.3%)、LVFX単独耐性が4例(1%)、MDRが3例(0.8%)であった。この結果は2007年から2008年にかけて結核療法研究協議会で行われた全国の薬剤感受性検査結果と同程度での割合であった。

2) 神戸 VNTR データベースから見た多剤耐性結核の特徴

神戸 VNTR データベースには、2001年のMDR-TB患者を含む合計26名のMDR-TB患者情報が登録されている(表)。MDR-TBは神戸市内のすべての区から分離されており、特定の地域の偏りは認められなかった。年代を2001年から2009年(2000's)と2010年以降(2010's)で区切ると、患者年齢、治療歴、外国人結核の項目で神戸市のMDR-TB患者の特徴に変化が認められた。つまり、2000'sでは46歳以上のMDR-TB患者が大半を占め(15/19)、再治療患者が多く(12/18)、日本人患者が主(18/20)であったが、2010'sは46歳以下の患者が顕著に増加し(5/6)、初回治療患者が8割以上を占め(5/6)、半数が外国人患者であった(3/6)。外国人MDR-TB株のSNPによる遺伝系統解析でも、それぞれの出身国を反映しており、母国で感染しMDR-TBが神戸へ流入していることを強く示唆する結果が得られた。近年、外国人を含めたMDR-TB患者の平均年齢が顕著に下がっており(2009年以前:58.2歳、2010年以降:37.2歳)、活動的な年齢層でのMDR-TBの感染拡大が危惧される。

3) 神戸 VNTR データベースから見た感染伝播の有無

次に、VNTR データベースから神戸市内のMDR-TBの感染拡大を検討したところ、26株のうち、同一株による感染拡大が以下の3事例で確認された(表)。

i) FY14N472とFY21N010によるクラスター形成

これらの株は高度変異領域を含むVNTR 24領域中23領域で一致したことから、同一株により感染したと考えられた。また、これらの株は大阪府市で感染拡大が認められているMDR-TBの

“V02”クラスターと VNTR パターンが一致した。患者情報の収集により、これら 2 名の患者のうち 1 名は泉佐野在住で、もう 1 名は過去に大阪府で結核治療歴があることがわかり、大阪との接点を確認できた。これらの事例は、神戸市内での感染拡大ではなく、大阪府からの流入である可能性が示唆された

ii) FY15N091 と FY17N092 によるクラスター形成 (KCT070)

これら 2 名の患者の疫学的関連性、ならびに感染源となった患者は不明であるが、2 名の患者はいずれも初回治療患者で、日本では比較的稀な遺伝系統である Euro America 型の株であったことから、外国から流入してきた可能性も考えられる。この株による感染拡大は、今のところ見つかっていない。

iii) FY21N092、FY22KIH109、FY23KIH140 によるクラスター形成 (KCT183)

本クラスターによる事例は中国人の日本語学校生を初発患者とした MDR-TB の感染拡大であった。それぞれの患者発見経緯は以下の通りである。

初発患者発生後、接触者検診により中国人のクラスメートへの感染が疑われ、治療が開始されたが、九州へ転居後、発症が認められた。結核菌 DNA の VNTR 解析を行ったところ、初発患者の MDR-TB と同一パターンを示した。同時期に神戸市内で感染経路が不明の日本人 MDR-TB 患者が見つかり、VNTR 解析を行ったところ、これら 2 名の中国人由来株とクラスターを形成した。すなわち、外国人が感染源となり、外国人同士の感染伝播、さらには一般市民へ MDR-TB の感染が拡大した事例を検出した。

上記の 3 事例以外に、4 株の MDR-TB が感受性株とクラスターを形成していた (KCT009、KCT039、KCT106、KCT116)。これらの株は再治療患者からが主であり、再感染の可能性も無視はできないものの、その多くが医原的な要因によって MDR になったと考えられた。

まとめ

神戸 VNTR データベースから MDR-TB26 名の患者が認められ、クラスター形成株は 3 株であった。このうち、2 事例については、その後感染拡大は認められていない。過去においては再治療患者が優勢を占めており、感染伝播も稀であった。一方、近年では初回治療患者の増大および感染伝播の存在がより懸念される状況にあることが認められた。とりわけ外国人を初発とし、一般市民を含めた感染拡大を VNTR データベースより確認しており、外国人による MDR-TB の持ち込みに警戒をさらに強める必要性が示された。

神戸市VNTRデータベースに登録されているMDR-TB情報(計26名)

菌株番号	菌株分離年	性別	住所	年齢	治療歴	出身国	遺伝系統	SNPs	KCT CLUSTER (size)	大阪V02とクラスター形成
FY14N472	2001	♀			初回治療		BJ-L. Ancient	ST3	KCT	
FY15N091	2002	♂	垂水区	49	初回治療		Euro America	NB	KCT070 (2)	
FY15HC001	2003	♂	北区	43	再治療		BJ-L. Ancient	STK	KCT	
FY15HC005	2003	♂	灘区	77	再治療		BJ-L. Ancient	ST19	KCT	
FY15HC007	2003	♂	北区	63	再治療		BJ-L. Ancient	STK	KCT	
FY16HC029	2004	♂	灘区	73	再治療		BJ-L. Ancient	ST3	KCT	
FY17N092	2004	♂	長田区	46	初回治療		Euro America	NB	KCT070 (2)	
FY17N112	2004	♂	垂水区	30	再治療	中国	BJ-Modern	ST22	KCT	
FY17MDR01	2005	♂	灘区	67	再治療		BJ-L. Ancient	ST3	KCT	
FY17MDR03	2005	♂	垂水区	53	再治療		BJ-L. Ancient	ST3	KCT009 (21)	感受性株
FY18N125	2006	♂	須磨区	76	再治療		BJ-L. Ancient	ST19	KCT	
FY19HC005	2007	♂	灘区	61	再治療		BJ-E. Ancient	ST26	KCT039 (8)	感受性株
FY19N101	2007	♂	西区	66	初回治療		BJ-E. Ancient	ST26	KCT	
FY20N016	2008	♂	西区	45	初回治療		BJ-Modern	ST10	KCT	
FY20N037	2008	♀	垂水区	94	初回治療?		BJ-L. Ancient	ST3	KCT	
FY20N103	2008	♂	兵庫区	56	初回治療?		BJ-L. Ancient	STK	KCT106 (6)	感受性株
FY21N010	2009	♂	垂水区	46	再治療		BJ-L. Ancient	ST3	KCT116 (3)	感受性株
FY21N092	2009	♂	灘区	20	初回治療	中国	BJ-Modern	ST10	KCT183 (3)	
FY21SPC009	2009	♀	西区	59	再治療		BJ-L. Ancient	ST19	KCT	
FY22KIH019	2009	♂	兵庫区	83	再治療		BJ-L. Ancient	ST19	KCT	
FY22KIH109	2010	♀	東灘区	24	初回治療	中国	BJ-Modern	ST10	KCT	
FY23KIH076	2011	♂	東灘区	21	初回治療		BJ-Modern	ST10	KCT183 (3)	
FY23KIH140	2011	♂	福岡	26	初回治療	中国	BJ-Modern	ST10	KCT183 (3)	
FY23KIH193	2011	♀	西区	79	初回治療		?	?	KCT	
FY23KIH214	2011	♀	灘区	41	再治療		?	?	KCT	
FY24KIH105	2012	♂	中央区	32	初回治療	モンゴル	BJ-Modern	ST10	KCT	