

201318001A

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

地域における効果的な 結核対策の強化に関する研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石川 信 克

平成 26(2014)年 3 月

目次

I. 総括研究報告	
地域における効果的な結核対策の強化に関する研究	石川信克..... 1
II. 分担研究報告	
1. 医学的および社会的ハイリスク者の結核対策	石川信克..... 15
2. 地域結核対策における病原体サーベイランスの確立	御手洗聡..... 70
3. 医療現場における結核発病の実態解明と対策	岡田全司..... 83
4. 結核低蔓延下の感染動向と積極的疫学調査手法に関する研究	阿彦忠之..... 92
5. 結核サーベイランス等の資料を使用した 感染疫学状況の推計および精度向上のための研究	内村和広..... 155
6. 結核菌遺伝子型情報とGIS（地理情報システム）の 積極的疫学調査への活用方法に関する研究	大角晃弘..... 167
7. 慢性排菌患者の実態とその対応に関する研究	吉山 崇..... 191
8. 医療の質の実態と確保に関する研究	伊藤邦彦..... 193
9. 都市部における患者管理手法の向上に関する研究	松本健二..... 210
10. 大都市圏における分子疫学調査の有効性に関する研究	貞升健志..... 223
11. 対策評価を通じた対策強化手法の確立	下内 昭..... 228
12. 結核対策としての潜在性結核感染症治療に関する研究	加藤誠也..... 237
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	297
IV. 研究成果の刊行物・別刷	301

I . 総括研究報告

地域における効果的な結核対策の強化に関する研究

研究代表者

石川 信克 公益財団法人結核予防会結核研究所 所長

研究要旨

我が国において結核は、罹患率は漸減しているが、公衆衛生上の課題でなくなる制圧に至るには、今後半世紀以上を要すると予測される。また地域間および各社会層間の格差は拡大して行くことが予測される。一方、結核罹患率の減少は結核医療や対策の専門家数の縮小をもたらし、その速さは罹患率の減少速度を上回りつつあると思われる。罹患率 10 万対 10 の結核低蔓延状況になる将来を見据え、各地域のニーズに応じた有効かつ質の高い結核医療や対策を維持する仕組みを確立して行くことは必須である。本研究は各地域での効果的な対策の立案・維持の方法を提示する総合的対策研究である。各地域が国の予防指針に沿って、夫々の予防計画の策定と実施・評価をより効果的に行うための資料を提供することを目指す。その内容は各地域での感染・疫学状況の的確な把握(サーベイランス分野)の研究と、具体的介入方法の研究の二主要分野で構成される。感染・疫学状況研究では、国内の低蔓延および比較的高蔓延の両地域下で、遺伝子タイピング病原体サーベイランスが感染経路の分析のみならず、接触者健診や集団感染対策においても非常に有用であり、これらをさらに効率化し得る可能性が示された。また IGRA に基づく高齢者での結核既感染率(感染を示す陽性率)はそれほど高くないことが示され、高齢者での積極的な潜在性結核感染症診断への IGRA の有用性が示唆され、接触者健診ガイドラインの改定につながった。また VNTR 法における精度管理の試みの結果からは持続的な精度管理の必要性が示された。GIS（地理情報システム）に疫学情報を加味した分析では大都市圏での casual contact による感染拡大の可能性も示唆されている。さらに次世代の遺伝子型判別法として結核菌全ゲノム配列の可能性、有用性を示した。薬剤耐性サーベイランスでは検査手法の増加と共に精度評価の必要性も示されている。疫学サーベイランス情報の分析からは一定の割合で未届けの患者が存在している可能性が示された。本研究の成果に、さらに広域での病原体サーベイランス情報共有システムを検討追加することで将来速やかに国単位の結核病原体サーベイランス確立が可能になると期待される。介入方法の研究（対策の立案）においては様々な視点から、特定リスク者への結核の集中と、これらへの重点的対策の重要性が示された。対策全般のあり方については、各自治体や地域で外部専門家の参画による地域の対策強化の有用性が示され、研修等の座学に加えて有用であることが示された。結核医療の質評価の面では新たな治療成績指標候補の一つとして治療開始後 1 年以内治療完了率の妥当性さらに非典型的治療例での治療完了次期算出方法の開発を行った。具体的な介入策における検討では、我が国の各リスク集団の相対危険度・人口寄与割合が推定された。さらにこれら集団への効果的介入を探る検討を行い、いくつかの集団への取り組みへの手引きができた。結核対策の中で重要な位置を占める接触者健診とそれに続く潜在結核感染症治療においては最近の治療対象者増減の原因の詳細な分析を行った。院内感染に関してはその実態がより明らかにされつつあり、高齢者・ホームレスへの結核対策についても、老年者における外来再感染発病など、新たな問題点や課題が明らかにされた。今後重要性を増すであろう多剤耐性・超多剤耐性結核の対策については、新薬登場を見据えた検討を行い、慢性排菌者数の推移とその予後に関する分析を行なった。上記成果として、今年度は 14 の学会発表と 15 の論文投稿、5 つのガイドや手引きの作成がなされた。

<研究分担者>

御手洗 聡

結核予防会結核研究所レファレンス部
部長(兼)細菌検査科長

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長

阿彦 忠之

山形県健康福祉部次長(兼)衛生研究所長

内村 和広

結核予防会結核研究所臨床・疫学部疫学
情報室室長

大角 晃弘

結核予防会結核研究所臨床・疫学部
疫学部副部長(兼)疫学情報センター長

吉山 崇

結核予防会複十字病院診療主幹

伊藤 邦彦

結核予防会結核研究所臨床・疫学部長

松本 健二

大阪市保健所感染症対策監

貞升 健志

東京都健康安全研究センター病原細菌
研究科長

下内 昭

結核予防会結核研究所主管

加藤 誠也

結核予防会結核研究所副所長

A. 研究目的

我が国の結核罹患率は漸減しつつあるが、結核中蔓延国から低蔓延国に至るにはまだ10年近くかかり、結核が公衆衛生上の課題でなくなる制圧には今後半世紀以上かかると予想される。しかも地域間および各社会層間の格差は今後ますます拡大すると予測される。

一方、結核医療や対策の専門家数の縮小の速さは罹患率の減少に比例した速度を上回りつつある恐れがある。

本研究は結核低蔓延に至る将来を見据え、各地域での効果的な対策の立案・維持の方法を提示する総合的対策研究である。即ち各地域が国の予防指針に沿って、夫々の予防計画の策定と実施・評価をより効果的に行うための資料を提供することを目指す。具体的には、罹患状況の的確な把握のためのサーベイランス研究と、これに基づく具体的介入手法の

研究の2つの柱で構成、12名の分担研究者およびその他の研究協力者によりなされた。

ア) 各地域の感染・疫学状況把握方法に関する研究

地域内および地域間感染疫学状況の把握に関する研究として菌の側から、結核対策における病原体サーベイランスの確立に関する研究を行い、分子疫学的方法を主軸として、地理情報システムも用いた大都市圏および低蔓延地域下の感染疫学の解明、積極的疫学調査への活用方法を検討する。また患者登録の疫学サーベイランス等の資料を使用して感染動態とその諸要因を推計し、サーベイランスの精度の向上を目指す研究を行う。

1.地域結核対策における病原体サーベイランスの確立 (御手洗聡)：日本における分子疫学調査あるいは薬剤耐性調査の現状は全国的に不均一であり、地域的なばらつきが大きい現状から、①病原体サーベイランスの確立のため、地域における分子疫学調査システムの確立と評価を行う。また②薬剤感受性試験外部精度評価の方法について具体的な検討を行う。

2.大都市圏における分子疫学調査の有効性に関する研究 (貞升健志)：①東京都における有効な結核菌分子疫学調査の実施を目的として、VNTR法を中心とした分子疫学解析をスタンダード化し、広く実用化する。また都内で分離された薬剤耐性結核菌について薬剤感受性検査ならびにVNTR検査を実施し、その有効性を検証するとともに、都内で流行している結核菌の遺伝子学的調査を継続的に実施する。②VNTR法の精度管理を試行し問題点と必要について検討する。

3.結核低蔓延下での感染動向に関する研究 (阿彦忠之)：①低蔓延下での接触者健診における高齢者へのIGRAの有用性を検討する。②上記での結果を踏まえた上で結核感染診断法や結核菌分子疫学調査に関する最近の知見などを取り入れた接触者健診の効果的な実施方法を提案する。

4.結核菌遺伝子型情報と地理情報システム(以下GIS)の積極的疫学調査への活用方法に関する研究 (大角晃弘)：結核分子疫学的手法と地理情報システムと(GIS)を組み合わせることにより、地域における結核伝播・患者発生状況の偏りやその要因を探り、この手法による地域結核対策強化のための有用

性について検討する。加えて、GISの手法を用いて結核病床の需要と供給のバランスを検討し、今後の結核医療提供体制再編のための基礎資料を提供する。また迅速で簡便な分子疫学的手法を用いて、大都市圏における結核菌伝播状況を解明し、保健所による積極的疫学調査に活用することの有用性について検討する。

5.結核サーベイランス等の資料を使用した感染疫学状況の推計および精度向上のための研究（内村和広）：①日本人の労働者人口における結核死亡のリスク分析を社会・経済的要因を中心に行い、その結果を基にした結核対策への提言をする。②結核サーベイランス精度検証のため、結核死亡および結核致死率をもとにした結核罹患率推定および登録率の推定を行う。

イ) 具体的な介入方法に関する研究

対策評価を通じた対策強化方法の確立を目指す研究を行い、また結核医療の質をモニターするための指標に関する研究を行う。介入に関する領域別研究として、医学的および社会的ハイリスク者の結核対策、慢性排菌患者の実態とその対応、医療現場における結核発病の実態解明と対策、都市部における患者管理方法、結核対策としての潜在性結核感染症治療に関する研究等を行う。

6.対策評価を通じた対策強化方法の確立（下内昭）：外部の専門家が保健所等のスタッフとともに、結核対策を結核指標および事業内容によって分析、評価し、新しい対策実施のための助言を行う。その後、問題が改善されるかについて、介入の結果を観察し、地域における「現状把握→分析→対策評価→対策立案→」の対策強化サイクルモデルを、外部専門活用による地域結核対策支援を活用して行うモデルを確立する。

7.医療の質の実態と確保に関する研究（伊藤邦彦）：医療ないし対策の質に関する新たな指標の開発を行う。

8.医学的・社会的ハイリスク集団の結核対策（石川信克）：①本邦におけるハイリスク者の相対危険度及び人口寄与割合の算出及び総合評価。②生活困窮者、刑事施設被収容者、喫煙者、糖尿病患者、高齢者等のハイリスク群への調査、対応を検討する。

9.慢性排菌患者の実態とその対応に関する研究（吉山崇）：現在日本での未使用薬も含

めた新規抗結核薬の使用により治癒が期待されるが、デラマニドのみの使用による耐性化の危険がある症例数を2011年度のアンケート調査により推定し、その症例の詳細は2012年度に検討した。本年はその後の慢性排菌症例の発生状況および、慢性排菌症例の予後について検討を行う。

10.医療現場における結核発病の実態解明と対策（岡田全司）：国立病院機構のネットワークを利用し、病院職員における結核発病の実態を解明し、医療現場における結核発病の実態解明と対策に関して検討を行う。

11.都市部における患者管理方法の向上に関する研究（松本健二）：都市部(大阪市)の住所不定者を主たる対象として、治療の効果的な管理方法および早期発見方法について検討し、同時に分子疫学的手法を用いて住所不定者集団での感染実態の把握を行う。

12.結核対策としての潜在性結核感染症(LTBI)治療に関する研究（加藤誠也）：①LTBI登録者減少(2011~2012年)の原因調査を行う。②インターフェロン- γ 遊離試験(IGRA)に関する文献レビューを行いIGRA使用指針の作成に資する。

13.総合的な検討：上記分担研究者の研究に加え、日本国内の対策に関する専門家達の協力を得て、本主題テーマを総合的に検討する。

B. 研究方法

1.地域結核対策における病原体サーベイランスの確立：①富山県をモデル地域として、同県衛生研究所と協力し、県全域での結核菌VNTR解析及び疫学調査のシステムを構築する。②薬剤感受性試験外部精度評価方法の検討ではPZAの薬剤感受性試験についてMGIT PZA AST、PZase試験、*pnca*遺伝子解析の相対評価を行う。

2.大都市圏における分子疫学調査の有効性に関する研究：①東京都健康安全研究センターに都内保健所より薬剤耐性結核菌の解析を目的として搬入された菌株について、VNTR法を用いた遺伝子型検査および薬剤感受性検査を実施する。多重反復配列領域のうち、MIRUの6領域(4、10、16、26、31、40)、ETRの2領域(A、C)、QUBの8領域(11a、11b、15、18、26、3232、3336、4156)、VNTR2372、VNTR3820、VNTR4120、Mtubの5領域(04、21、24、30、39)の計24領

域について、それぞれの領域特有のプライマーを用いた PCR 法で増幅後、Applied Biosystems genetic analyser3130 を用い PCR 産物の DNA サイズを確認する。②関東甲信静支部の地方衛生研究所 22 ヶ所に呼びかけ、VNTR 精度管理への参加希望の有無を調査した。参加を希望した地方衛生研究所には 24 領域の遺伝子増幅のサイズを問う精度管理を実施する目的で、各領域の蛍光プライマーペアおよび H37Rv 株を含む結核菌 DNA (4 株) を配布した。

3.結核低蔓延下での感染動向に関する研究：①国内低蔓延地域である山形県での接触者健診において、濃厚接触者等に対しては高齢であっても IGRA (QFT-3G) を積極的に実施し、QFT-3G 陽性者については、その後の LTBI 治療や発病の有無等を追跡調査した。②上記調査結果を含めた IGRA に関する最近の知見や結核菌分子疫学調査の普及等を踏まえて、「結核の接触者健診の手引き (第 4 版)」の改訂作業を行った。具体的には、結核対策の研究者、保健所の医師・保健師および結核の診療経験豊富な臨床医等で構成される研究協力者によるワークショップ並びに電子メール等による意見交換を行い、改訂内容を検討した。

4.結核菌遺伝子型情報と地理情報システムの積極的疫学調査への活用方法に関する研究：①2003～2011 年の 9 年間に新宿区保健所で登録された培養陽性結核患者から性別・年齢・職業・国籍などの情報を収集し、RFLP 分析結果と結核患者の疫学情報を用いて、GIS により結核菌伝播の状況 (結核高罹患率の集積性とホットスポット) について分析した。②GIS を利用して、全国の 2 次医療圏毎の結核病床数に関する需給バランスについて、2011 年時点の需給バランススコアにより計算した。③2009 年から 2012 年までに新宿区保健所登録結核患者から分離培養されて結核研究所に送付された 325 結核菌株を対象に、IS6110-RFLP 分析に追加して、12 箇所 (12-JATA)、15 箇所 (15-JATA)、17 箇所 (17-JATA) の各ローカスを分析対象とする VNTR 分析を実施して、VNTR 分析結果データベースを構築した。構築したデータベースに基づいて、菌株クラスタ数・菌株クラスタ形成率・推定最近感染発生率・Hunter Gaston Discrimination Index (HGDI) を算出し、IS6110-RFLP 分析結果を対照とし

て、各 VNTR ローカセットによる分析結果を比較検討した。④新宿区において、2002 年 9 月から 2011 年 12 月の期間に新たに登録された患者由来の結核菌 907 株について IS6110-RFLP 分析とスポリゴタイピング分析を実施し、外国人と地域住民間の結核感染動態を分子疫学的手法により解析した。⑤2010 年に首都圏某事業所ビル内において発生した結核集団感染事例から分離培養された結核菌株 5 株と同一の IS6110-RFLP 型を示した結核菌 3 株の合計 8 株に 17 ローカスを対象とした VNTR 分析と全ゲノム配列分析を実施した。

5.結核サーベイランス等の資料を使用した感染疫学状況の推計および精度向上のための研究：①結核サーベイランスデータから 2007～2010 年登録者の肺結核喀痰塗抹陽性患者のうち、15 歳から 59 歳の日本人結核患者を対象とし登録から 1 年後までの情報を基に登録患者の生存率曲線および死亡者のリスク要因を分析した。②結核死亡と結核罹患率との間には、[結核罹患数＝結核死亡数/結核致死率]の関係があり、この式を拡張した方法により未登録率を推定した。

6.対策評価を通じた対策強化方法の確立：①高齢者結核の多い京都府南丹保健所および丹後保健所を年に 2 回ずつ訪問し、各保健所で所長および結核担当者と結核指標および患者情報を分析、評価した。②大阪市西成区で、2013 年にあいりん地域で結核と診断された患者について分析を行った。

7.医療の質の実態と確保に関する研究：サーベイランスデータおよび結核専門病院でのデータを用い一定期間内の治療完了率および主要抗結核薬の投与量に関する検討を行った。

8.医学的・社会的ハイリスク集団の結核対策：①ハイリスク者の総合評価：HIV/AIDS、糖尿病などを始め、様々な結核リスク要因に関して PubMed 及び医中誌を用いて国内外の文献を検索・整理し、得られた情報から我が国における相対危険度及び人口寄与割合を算出した。②生活困窮者：元ホームレス等生活困窮結核患者の自助グループ「ひまわりの会」が作成した「結核のしおり」の効果の検証として、保健所によるホームレス結核健診の受診者を対象に「しおり」配布の事前と事後にわけて自己記入式アンケートによる KAP 調査を行った。③刑事施設被収容者：

刑事施設にて発生した結核に対し、刑事施設 - 保健所間の連携を促進するため、保健所を対象とした手引きの作成を行った。管轄内に一日平均収容人員が 100 人を超える刑事施設を受け持つ全 82 箇所の保健所を対象に、刑事施設と保健所の連携に関する聞き取り調査を行った。調査結果、及び国内外の文献や関連指針のレビュー、諸外国の関係機関との情報交換を基に、関係保健所保健師の討議を行って「手引き」を作成した。④高齢者：高齢者施設における結核対策に関する研究と調査、厚労省や各自治体・保健所発行の主な指針・マニュアル、2011 年以降の高齢者施設関連事例、医療従事者ワークショップによる知見をまとめ、それらに基づき介護職員に有用なハンドブックのひな型を作成した。⑤喫煙者：国際結核・肺疾患予防連合 (IUATLD) が 2010 年に出版した“Smoking Cessation and Smokefree Environments for Tuberculosis Patients ver.2”(結核患者への禁煙の勧めとたばこの無い環境づくり) を和訳した。⑥糖尿病患者：糖尿病を管理・治療する医療関係者向けの結核に関する教材を開発しその配布法を探った。

9.慢性排菌患者の実態とその対応に関する研究：2011 年度と同じアンケート調査を全保健所に行い 2011 年度以降の慢性排菌およびそれに近い症例を検討した。また、慢性排菌および近い症例と 2011 年判断された患者のその後の予後に関するアンケート調査を行った。

10.医療現場における結核発病の実態解明と対策：調査票「医療現場における職員結核発病の実態解明と対策」を、結核診療施設ではない国立病院機構 92 施設に送付、この調査結果を全国結核診療施設 (260 施設) の調査結果と比較解析した。

11.都市部における患者管理方法の向上に関する研究：①2007~9 年の大阪市におけるホームレスの結核新登録患者 433 例を対象として治療成績に関連する要因を分析した。②大阪市西成区あいりん地域および老人保健施設入所者での検診の有効性を検討した。③2010 年~2013 年に登録されたホームレス結核患者のうち VNTR 解析可能であった 113 名を対象とした。対照として、2010 年~2013 年に登録された一般結核患者のうち、ホームレス群の 113 名と性・年代をマッチングした 226 名 (一般群) と比較した。VNTR 解析は、JATA12-VNTR

を行い、完全一致した場合には HV4 領域を含む 12 追加領域を解析した。

12.結核対策としての潜在性結核感染症 (LTBI)治療に関する研究：①保健所を対象とした全国調査、②文献的レビューを行った。

13.総合的な検討：結核指導者(臨床及び対策の専門家)全国ネットワークによる対策強化のワークショップを開催し、衆知を集めた検討を行う。

(倫理面での配慮)

すべて研究は有意な介入を伴っておらず、既存資料の利用による研究であり、倫理面での問題は生じていない。個人情報保護に関しては各研究者の属する倫理委員会(ないしこれに類する機関)によってその取り扱いが検討された上で承認されており問題は生じていない。

C. 研究結果

最終年の研究成果として各分担研究者は、計画に沿って研究を遂行し、これまで得た新たな知見を総括する成果を上げることができた。以下はテーマ毎の結果である。

1.地域結核対策における病原体サーベイランスの確立：①富山県全県での結核菌 VNTR 解析及び疫学調査のシステムを確立した。具体的に実地疫学との一致あるいは相違が示され、効果的な感染対策に有効であることが示された。また、首都圏など結核高蔓延地域からの流入を示唆する新興型北京株も同定されており、今後の感染対策の策定上重要な情報を提供できる可能性が示された。同時に、日本全国で 2010-2011 年に分離された約 1,000 株の結核菌を対象として VNTR プロファイルの解析も行っており、地域における結核の流行状況を確認する上で有用なデータが得られた。②PZA の薬剤感受性試験の相対精度評価では、MGIT による PZA 感受性での一致率は 100%であるものの、PZA 耐性に関して MGIT による PZA 薬剤感受性試験の結果と *pncA* 遺伝子変異および PZase 試験の結果が乖離する株が認められた。MGIT PZA 薬剤感受性試験濃度を現行の 100 µg/ml より高く設定すべきとする見解に一致すると考えられる。また、これまでに報告されていない新しい遺伝子変異や欠失が同定されており、効果的な遺伝子感受性試験の実施と評価に貢献すると思われる。さらに *pncA* において同一の遺伝子変を示す株で異なる

MIC 値を示す株が存在すること、また *pncA* に変異を認めず高 MIC 値を示す株が認められたことから、*pncA* 以外の耐性機序の存在が示唆された。

2.大都市圏における分子疫学調査の有効性に関する研究:①薬剤耐性結核菌株の VNTR 解析では、2013 年に東京都内保健所より搬入された薬剤耐性株 23 株について、薬剤感受性試験を実施した結果、SM 耐性 10 株、INH 耐性 5 株、SM+INH 耐性 3 株、INH+RFP 耐性 1 株、SM+INH+REF 耐性 4 株であった。VNTR24 法で完全に一致する株はなかったが、JATA12 では SM 耐性 10 株のうち 2 株ずつ計 4 株、SM+INH 耐性のうち 2 株が同一型を示した。②VNTR 法の精度管理では、関東甲信静支部衛生研究所のうち、2013 年は 9 ヶ所の地方衛生研究所がプライマーの配布および精度管理の参加を希望した。9 ヶ所の地方衛生研究所に 24 領域の蛍光プライマーペアおよび H37Rv を含む 4 菌株の DNA を送付した。分子量定量による一致率は 62.5% 以下であり、継続的な精度管理の必要性が示された。また、2014 年には 11 ヶ所の地方衛生研究所に同材料を送付した。

3.結核低蔓延下での感染動向に関する研究:①山形県で 2010 年 9 月～2013 年 5 月に実施された接触者健診(対象:結核患者の濃厚接触者等 2,420 人)における QFT-3G 陽性率を年齢別に分析した結果、60 歳を境に陽性率が明らかに高くなり年齢の上昇とともに高くなる傾向を認めたが、80 歳以上でも 18.6%であり、結核推定既感染率に対して大きく下回っていた。②接触者健診の手引きの改訂にあたっては、乳幼児および高齢者への IGRA の適用方法、初発患者の感染性始期の考え方の見直しなどが検討課題となった。各課題についてワークショップで協議した結果を踏まえて、手引きの改訂案を作成した後、研究協力者間での意見交換および最終調整を行い、同手引きの「改訂第 5 版」を完成させた。

4.結核菌遺伝子型情報と地理情報システムの積極的疫学調査への活用方法に関する研究:①新宿区内において GIS による結核菌伝播の状況(結核高罹患率の集積性とホットスポット)についての分析では、20～39 歳群及び 40～59 歳群においても新宿区西部に有意な集積性を認めた。60 歳以上の菌株クラスタ群においては、新宿中央やや北西よりに半径 600m の狭い集積性を認めた。患者特

性ごとでは、一般住民の菌株クラスタ群、住所不定者の非菌株/菌株クラスタ群において、20 名以上のホットスポットが新宿駅を中心とした範囲に認められた。②全国で GIS を用いた 2 次医療圏毎の結核病床数に関する需給バランスについて検討では、全国 349 カ所の 2 次医療圏中 178 カ所(51%)で、結核病床が 1 床も無く、38 カ所(10.9%)で結核病床・感染症病床・モデル病床のいずれの病床も無い状況であった。③新宿区の菌株に対する IS6110-RFLP 分析・12-JATA VNTR 分析・15-JATA VNTR 分析・17-JATA VNTR 分析・15-Supply VNTR 分析・24-Supply VNTR 分析での菌株クラスタ形成率は、それぞれ 44.9%、50.8%、45.2%、38.2%、52.5%、50.9% であり、IS6110-RFLP 分析による菌株クラスタ形成率とで、統計学的な有意差は認められなかった。HGDI は、それぞれ 0.995、0.988、0.992、0.994、0.984、0.984 で、12-JATA VNTR・15-Supply VNTR・24-Supply VNTR による HGDI が、他の方法によるものよりも低い傾向を認めた。④新宿区での韓国や中国出身者からは、日本人患者と同様に北京型結核菌が高い割合で検出され、ミャンマーや台湾出身者からは、日本では分離例が少なく母国に多い Indo-Oceanic 系統の結核菌が高い割合で検出された。⑤結核の集団感染事例における VNTR 分析と全ゲノム分析において、集団発生由来株 4 株間の SNPs はゼロであり、遺伝学的に同一クローンと考えられた。

5.結核サーベイランス等の資料を使用した感染疫学状況の推計および精度向上のための研究:①結核死亡のリスク要因としてハザード比で有意となったものは年齢、男性、無職、無保険)、拮がり 3 であった。全死亡について無職者の生存率を保険別に調べると無保険が最も悪く、以下、生活保護受給、有健康保険の順であった。しかし、結核死亡に限定すると無保険は同じく不良であったが生活保護受給と有健康保険との間に有意な差はみられなかった。②推定未登録率は 5.0%～6.4%となった。経年的な大きな変化傾向はみられなかった。ただし、70-79 歳の高齢層での推定未登録率の減少傾向がみられた。

6.対策評価を通じた対策強化方法の確立:①南丹保健所においては、通所サービス利用者が結核を発病したが、発見が遅れ、感染が拡大した事例の反省に基づき、過去 2 年間に

計画した「高齢者結核早期発見モデル事業」の結果を評価した。即ち、管内の1町において、介護保険施設、市町の関係部署、医療機関と連携して、介護保険利用者の結核早期発見システムを設置した。また2年間の議論の成果として、通所サービス利用者の早期発見モデル事業要綱が策定され、事業が開始された。②大阪市の最近3年間の新登録患者について、結核健診受診の状況とかかりつけ医の有無を指標として、発見の遅れの予防ができたかどうかの検討を行った。また南丹保健所、丹後保健所とも、診断の遅れが発見の遅れにつながる例が見られた。大阪市西成区あいりん地域においては、1年以内に健診を受けて「異常なし」とされたことと、かかりつけ医があることが、早期発見に寄与した傾向がみられた。

7.医療の質の実態と確保に関する研究：患者単位の治療完了率として登録翌年末治療完了率と治療開始後1年以内治療完了率の2者を検討した結果、後者がより治療および対策の質指標として優れている可能性が示された。また副作用等による薬剤変更で治療終了時期を計算するための方法を開発し妥当性を検討した結果、おおよその目安として有用であると考えられた。質指標としての薬剤投与量に関しても結核専門病院での基礎的検討を行った。

8.医学的・社会的ハイリスク集団の結核対策：①ハイリスク者の総合評価：相対危険度が高いリスク集団は順に、ホームレス(245.6)、HIV/AIDS患者(34)、刑事施設被収容者(13.2)、看護師・保健師(12.4)、留学生(7.4)であった。一方人口寄与割合が最も高い集団は高齢者(46.0%)、喫煙者(14.7%)、糖尿病患者(10.8~9.1%)、過剰飲酒者(8.9%)、生活保護受給者(5.7%)と推定された。②生活困窮者：「しおり」に対するアンケート調査の有効回答者数は88人。結核に関する知識に関しては事後アンケートにて全体的な正解率は向上した(56.9%から72.3%、 $p<0.05$)。有意に知識が向上した項目は主に症状やリスクに関する質問であった。一方で治療に関する項目群は事前事後アンケート共に正解率が50~60%と、他の項目群と比較して低かった。③刑事施設被収容者：保健場への調査回答率は38%(31/82保健所)、これらの保健所が管轄している刑事施設は40か所であった。患者訪問に関し

て19保健所は実施していなかった。うち2か所は要請したことはあったが、許可されなかった。残り17保健所は要請したことがなく、その理由としては「必要性を感じていない」「特に理由はない」などが挙げられた。治療中の患者の病状把握に関しては結核患者が発生した後、通常患者は他施設に移送されずに管轄内の刑事施設において治療を続けると回答した保健所は14か所であった。そのうちの2か所が月に1-2回、2か所が年に4回程度、2か所が半年に1回程度、刑事施設より治療経過や病状に関する報告を受けていた。一方で定期的に刑事施設に電話で連絡を取り、治療の経過を把握していたが、7施設が「必要時のみに連絡」、1施設が「特に意識して連絡はしていない」と答えた。出所時の対応に関しては、治療中または経過観察期間中に出所となった患者の事例がある27保健所中、事前の情報提供はほぼないと回答した保健所は2箇所、毎回は難しいと刑事施設から言われている、と回答した保健所が1か所あった。また1か所は出所日当日に連絡があり、その際に出所後の連絡先の情報提供もあると回答した。残り23保健所中、18か所が出所時期あるいは出所予定日及び出所後の連絡先に関する情報を事前に把握しており、5か所が出所時期のみを把握していた。④喫煙者：IUATLDより和訳とwebsiteでの掲載許可を得た上で、当該文書全文「結核患者の禁煙ABC」を和訳し、結核研究所のwebsiteに掲載、ダウンロード可能な状態として、わが国の結核患者の禁煙活動普及のための基礎資料を提供した。⑤高齢者：基本情報やワークショップの討論をもとに、高齢者施設の結核対策の手引きとして、I結核とは、II施設の対策、III発生時の対応、IV事例と教訓、V添付資料から構成されるハンドブックのひな型を作成した。⑥糖尿病患者：簡易教材「糖尿病と結核—糖尿病を管理・治療する医療関係者の方へ」(パワーポイント)を作成した。結核研究所のwebsiteに掲載する予定である。

9.慢性排菌患者の実態とその対応に関する研究：2011年度慢性排菌者およびそれに近い症例のその後の予後をA)2011年時点で慢性排菌、B)2011年時点では慢性排菌の期間に達していないが排菌止まらず、C)2011年時点で排菌停止しているが再排菌の可能性高い、の3群に分けて検討したところ、B、

Cと判断された症例でも、死亡または培養陽性持続は病院アンケート(15%=3/20)、保健所アンケート(25%=5/20)とも見られており、特に保健所で、排菌停止後も再排菌、慢性排菌の危険が高いと判断した例はその後、実際に慢性排菌化し予後が悪い例が多かった。また、病院例は病院の規模性格上不均一であるが、保健所の方が患者分布は均一であると考えられ、また回答率も高かったため、その数字から推定すると、新たに発生している慢性排菌は年間20例程度と推定された。

10.医療現場における結核発病の実態解明と対策：国立病院機構92施設中回答は46施設(50.0%)であった。職員結核発症施設は4施設。一方、結核診療施設33施設に比べ結核診療施設でない方が職員結核発症施設率低かった。結核診療施設でない方が職員結核発症率は低かった。発病者の職種では看護師6例(75%)、医師1例であった。職員の結核発症報告のあった施設の検討では、QFT検査なしの施設及びN-95マスクなしの施設で、職員結核多い傾向にあった。また一般病棟勤務者の方が、結核病棟勤務者より職員結核が多かった。発見の遅れの原因として、定期健康診断未受診、抗結核菌検査指示の遅れ、胸部X線読影の遅れ、が多かった。職員の潜在性結核感染症に対する対処では、INH投与16%で、治療せず8%、個々の職員で判断68%であった。

11.都市部における患者管理方法の向上に関する研究：①治療成功と失敗中断における服薬支援等の状況：治療成功は311例で219例(70.4%)が院内DOTSにて入院のまま治療を終了した。失敗中断は48例で35例(72.9%)は自己退院であった。肺結核患者における失敗中断率はホームレス結核患者が11.0%であり、ホームレス以外の結核患者の6.5%に比べ有意に高かった($P<0.001$)。地域DOTS実施は102例で、週5日以上服薬確認は66例(64.7%)と最も多くを占めたが、失敗中断は10例(9.8%)であった。入院および外来治療予定期間と治療成績では、入院期間は脱落中断が 2.0 ± 1.6 か月、治療成功が 4.4 ± 2.5 か月であり、外来治療予定期間は脱落中断が 7.9 ± 2.7 か月、治療成功が 3.6 ± 2.1 か月であり、入院期間の短い例と外来治療予定期間の長い例で脱落中断が有意に多かった($P<0.01$)。②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2013年に結核健診を実施した。2013年のあいりん健診受診者はのべ2559名、平均年齢は 63.9 ± 8.1 歳、25~91歳であった。大部分が男性(2499名、97.7%)であり、住所不定者が1115名(49.2%)であった。健診の結果、結核疑いありの者は47名(1.8%)であり、精密検査の結果、活動性結核と診断された者17名(0.7%)であり、一般住民を対象とした健診と比べ患者発見率は高かった。老人保健施設入所者への健診では大阪市内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、2013年に結核健診を実施した。2013年の老人保健施設入所者健診受診者は1439名であった。健診の結果結核の疑いありの者が142名(9.9%)であり、精密検査の結果、活動性結核と診断された者はなかった。③ホームレス群はすべて男性であり、平均年齢は 58.6 ± 8.5 歳(34~81歳)であった。ホームレス群内で、追加領域を含む24領域ですべて一致していたのは21名(18.6%)、JATA12一致かつ追加領域不一致の者は14名

(12.4%)、JATA12一致かつ追加領域不明は24名(21.2%)、JATA12不一致の者は54名(47.8%)であった。一般群内で、追加領域を含む24領域ですべて一致していたのは27名(11.9%)、JATA12一致かつ追加領域不一致の者は30名(13.3%)、JATA12一致かつ追加領域不明は65名(28.8%)、JATA12不一致の者は104名(46.0%)であった。

12.結核対策としての潜在性結核感染症(LTBI)治療に関する研究：①保健所では、接触者健診対象者数、IGRA対象者数、IGRAの陽性者数及び判定保留者数が減少し、集団感染事例が減少していた。②IGRAの診断特性や反応値の経過等を中心に文献収集して取りまとめた。近年の報告では、クオンティフェロン® TBゴールド(QFT-3G)とTスポット® TB(T-SPOT)の診断特性には大きな違いはないと考えられた。しかし、リンパ球が減少する病態ではT-SPOTの方が感度の低下が少ないとの報告があった。

13.総合的な検討：現場の対策上の課題として、高齢者における接触者健診時のIGRAの結果への判断、特にQFTとT-SPOTの使用方針や結果の判断、小児や高齢者への適応、高罹患国からの入国者の検診体制の不備、地域DOTSに対する診療報酬の加算の提案、保健師や専門医の不足、等が挙げられた。臨

床医からは医療従事者の入職時健診の陽性結果の取り扱いや、定期健診の対象者の等の検討項目、行政医からは高罹患国からの入国者の IGRA の結果の判断や保健所での小児への採血手技等の検討課題が挙げられた。

D.E. 考察と結論

1.地域結核対策における病原体サーベイランスの確立：一つの県全県での病原サーベイランスシステム構築を行い、各地域における日常の結核対策の質を向上させる可能性を示した。今後は広域での情報共有を視野にいたした病原体サーベイランスシステム構築の検討が必要である。分子疫学と並んで薬剤感受性のサーベイランスも病原体サーベイランスの軸の一つであるが、検査手法の増加に伴い、本研究で示されたように、各検査法間の手技の相違は複雑になっており、これらに関して持続的な精度管理の必要性があると考えられた。

2.大都市圏における分子疫学調査の有効性に関する研究：都内保健所より搬入された各薬剤耐性株中で遺伝子学的に同様のクラスターは僅かであった。耐性菌の地域内における感染連鎖の持続は深刻な問題であり今後特に大都市圏において持続的秒検体サーベイランスが必要であると思われた。遺伝子タイピングの各施設間データ共有のためには、同等の精度に基づいた試験検査が重要であるが、本研究での VNTR 精度管理テストでの一致率は 62.5%以下であり、改善の余地があると共に継続して精度管理を実施していく必要性が示唆された。

3.結核低蔓延下での感染動向に関する研究：年齢階級別の QFT-3G 陽性者の分析から、70 歳代の陽性者の 3 分の 1、80 歳以上の 4 分の 1 程度は最近の結核感染を反映していると推定された。低蔓延で結核の高齢者への偏在化が顕著な地域では内因性再燃による発病だけでなく最近の外来性感染による結核発病例が少なくないことも前年の本研究班で確認されており、こうした地域の接触者健診では高齢者（濃厚接触者）にも IGRA を実施する意義があると考えられた。これらの知見を含め他の最近の知見を踏まえて、接触者健診の手引き（改訂第5版）を作成し公表した。

4.結核菌遺伝子型情報と地理情報システム (GIS) の積極的疫学調査への活用方法に関する研究：GIS を用いた解析から、住所不定

者患者群と一般住人患者群の間で新宿駅周辺において感染が起こり拡大している可能性が示された。より詳細な感染の場は不明であるが、駅構内などの比較的オープンな空間における casual な接触で感染が起こっている可能性も示唆される。しかし新宿区で登録された外国人結核患者から分離培養された結核菌株の分子疫学的検討からは、外国人患者から地域社会への感染伝播は現段階では限定的であると推定された。同 GIS を用いて結核病床の供給体制を評価し、結核病床に加えて、感染症病床およびモデル病床を含めることで医療供給体制が大幅に向上する可能性が示された。また VNTR 法として 15-JATA VNTR 分析および 17-JATA VNTR 分析について検討す IS6110-RFLP 分析と類似した菌株鑑別力を有し、さらに北京株においては 17-JATA VNTR 分析が、より IS6110-RFLP 分析と類似した菌株鑑別力を有していることが判明した。また集団感染事例で全ゲノム分析を適用し感染のつながりに加えて感染の方向に関する情報も得られる可能性を示した。全ゲノム配列がより簡易かつ安価に行い得るようになってきていることから今後病原体遺伝子型判別の標準法となる可能性もふまえた今後の検討が必要であると思われた。

5.結核サーベイランス等の資料を使用した感染疫学状況の推計および精度向上のための研究：労働人口における結核死のリスクについて経済社会的要因が有意に影響することが示され、特に生活保護受給者の死亡リスクは一般の有健康保険者と変わらないことが示された。社会・経済的弱者においては労働環境や就労状況、早期受診行動につながるような支援が経済社会的支援のもと重要であり、結核対策においても従来よりも広い関連機関、分野の協力のもと実行する必要があると考えられる。サーベイランス精度の検討では一定の頻度でサーベイランスに捕捉されない結核患者が存在している可能性が示唆された。高齢者層では推定未登録率の減少がみられており全体として改善方向は示されていると考察されるが、届出実態の改善の余地があると思われる。

6.対策評価を通じた対策強化方法の確立：年 2 回という少ない回数かつ短時間の外部結核専門家の訪問で患者統計および症例の検討を一緒に行うことで、結核対策の評価方法

の技術移転が有効かつ効率的になされ得ることが示された。外部専門家による実地指導の方が、研修などの講義や演習による知識伝達をより効果的にする技術支援の一方法として、確立されるべきであると考えられる。早期診断促進手法に関する検討では都市部の分析にて結核早期発見のためには、年に1回の結核健診とかかりつけ医の存在が早期発見に寄与する可能性が示された。

7.医療の質の実態と確保に関する研究：患者単位の治療成績指標として、治療開始後1年以内治療完了率の妥当性を示し、非定型的治療における、おおよその目安として妥当な、治療期間計算方法の開発となった。

8.医学的・社会的ハイリスク集団の結核対策：我が国のハイリスク者全域における相対危険度、人口寄与割合の推定値は今後のハイリスク者対策を立案、優先順位を決定する上で有用であると思われる。新情報が入手可能になれば、随時更新してゆくものである。また、今後他分野の専門家との協働で、より正確な相対危険度の推定が望まれる。生活困窮者において「しおり」は結核の知識向上に有用であるが、治療に関する知識得点は低く有意な向上も見られなかった。治療に関して今後の啓発活動のなかで重点的に発信する必要があると考えられた。刑事施設での結核対策においては、登録時及び出所時の面接の実施や治療中の患者に関する病状把握に関する対応に大きな差が見られたが、これは刑事施設側の感染症法に対する理解不足と保健所側の「刑事施設において発生した結核に関しては必要最低限の関与でよい」という認識によるものであった。今後より対策を強化していく必要があるものと思われた。喫煙者に関しては現時点で、結核対策における禁煙活動を実施するための日本語ガイドは無く、本研究事業により得られた和訳ガイドは、今後のわが国における結核対策での禁煙活動の普及に資すると考えられる。今後は、日本の保健・医療施設において禁煙活動を実施するために、本日本語ガイドを用いることの有用性についての検討が必要である。糖尿病患者での結核早期発見を目的として、糖尿病を管理・治療する医療関係者の方への啓発は重要で、教材はでき、websiteに掲載するが、いかに普及させるかが今後の課題である。

9.慢性排菌患者の実態とその対応に関する研究：慢性排菌例は2011年度(2012年に実

施し2011年末現在菌陽性者を把握)以降1年10か月後の調査で20例ほど新たに発生していると推定され、また、慢性排菌患者は同じ1年10か月で30%程度が死亡、10%程度が排菌停止しており60%が慢性排菌状態を継続していた。慢性排菌患者は減少しつつあるが、今後も一定数の発生が予測され、対応が必要であるとともに、精神疾患合併など対応困難例も継続して存在することが明らかになった。

10.医療現場における結核発病の実態解明と対策：各医療施設での結核院内感染対策には施設間で大きな差があることが示された。またN-95マスクや職員の感染管理が職員の結核発病阻止に実際有用であることを示唆するデータが示された。また結核病床よりも一般病床の職員の結核発病が多く、職員への感染には診断されていない/診断の遅れた結核患者の存在が大きな役割を果たしている可能性が示唆された。

11.都市部における患者管理方法の向上に関する研究：ホームレス結核患者の失敗中断率は高く、自己退院によるものが多かった。治療成功例では入院のまま治療を完遂することが多く、地域DOTSにつながった例では週5日以上服薬確認を行っても失敗中断率は高く、特に入院期間の短い例と外来治療予定期間の長い例では十分な支援が必要と考えられた。早期診断に関しては、住所不定者において検診は有用であったが高齢者施設での有用性は示すことができなかった。後者における検討を継続するとともに他の早期発見手法の検討が必要であると思われた。住所不定者での分子疫学的検討では追加領域を含む24領域でのクラスタ形成率は、追加領域不明を除くとホームレス群23.6%、一般群16.8%であり、ホームレス群で有意に高く、ホームレス群内で感染伝播している可能性が示唆された。これらはホームレス集団での早期発見の重要性を示す。

12.結核対策としての潜在性結核感染症(LTBI)治療に関する研究：LTBI登録者が減少した原因は、集団感染事例の減少、塗抹陽性患者減少に伴う接触者健診対象者及びIGRA検査対象者の減少等の複合的要因があり、さらに、偽陽性発生件数が関与した可能性がある。LTBIに関する新情報を取りまとめ、IGRA使用指針に盛り込むことができた。QFT-3Gの診断特性は改善し、T-SPOT

もほぼ同様と考えられることから、乳幼児を含む小児を対象とした接触者健診において、従来よりも積極的な IGRA 適用が考えられた。

13.総合的な検討：日本の結核対策の成果は臨床と行政のともに高い専門性に支えられており、本企画のように両面の専門家による多角的な検討が重要である。そのことが人材の育成とネットワークの構築につながると思われる。

F. 健康危険情報

生じていない。

G. 研究発表

各分担研究者の報告書に示す。

H. 知的財産権の出願・登録状況

各分担研究者の報告書に示す。

<研究協力者>

小林典子 結核研究所対策支援部

「結核対策指導者全国ネットワークによる対策強化」

結核対策指導者養成研修修了者による全国会議ワークショップ（平成 25 年）の成果

小林 典子 結核予防会結核研究所

石川 信克 結核予防会結核研究所

結核対策指導者養成研修は結核全般にわたって精通し指導者的な役割が果たせる専門家を養成する目的で、平成 4 年より結核研究所において毎年開催している研修である。今年度で 22 回目の開催となり、129 名の修了者が地域の結核対策指導者や学会の専門委員等として第一線で活躍している。平成 20 年度より、この修了者のネットワーク構築と最新情報の提供を目的に全国会議を開催している。今年度は、平成 25 年 11 月 30 日(土)–12 月 1 日(日)の 2 日間、34 名の修了者と厚生労働省感染症課および結核研究所職員が参加し、最新情報の提供とハイリスクグループ対策、DOTS を含む医療提供体制、IGRA をテーマに討議を行った。

最新情報の提供

結核研究所のスタッフや研修修了者より、①ベトナム国際共同研究-アジアの隣国の結核②遺伝子タイピングの進歩、③喫煙と結核、④WHO の結核戦略⑤新抗結核薬 Delamaid 使用の考え方、⑥接触者健診の手引きの改定、⑦IGRA (Interferon-Gamma Release Assays) のガイドライン、⑧結核リスク集団に関する研究班成果等について情報の提供を行った。

課題検討

第一日目は、厚生労働省の梅木補佐に参加していただき、ハイリスクグループ対策、DOTS を含む医療提供体制をテーマに班討議を行った。主な意見として、高齢者における接触者健診時の IGRA の結果への判断の問題や、高罹患国からの入国者の検診体制の不備、地域 DOTS に対する診療報酬の加算の提案、保健師や専門医の不足等が指摘された。

第二日目は IGRA の課題を臨床医師と行政医師に分かれて検討した。双方からでた課題は、QFT と T-SPOT の使用方針や結果の判断や、小児や高齢者への適応等が挙げられた。臨床医師からは医療従事者の入職時健診の陽性結果の取り扱いや、定期健診の対象者の等の検討項目が挙げられた。行政医師からは高罹患国からの入国者の IGRA の結果の判断や、保健所での小児への採血手技等の検討課題が挙げられた。

最新情報の紹介と活発な討議を通じて、具体的な提言が多く出された。罹患率が低下していくなかで、対策上多くの問題が複雑に関連しており、エビデンスに基づいた方針の必要性が示唆された。また、日本の結核対策の成果は臨床と行政のともに高い専門性に支えられており、今後はさらに専門家の育成とネットワークの構築が重要となると思われる。

Ⅱ. 分担研究報告

地域における効果的な結核対策の強化に関する研究
医学的および社会的ハイリスク者の結核対策

研究代表者 石川 信克 公益財団法人結核予防会結核研究所 所長

研究要旨

最終年度として、まず、1)これまでの文献的検討をもとに、本邦における結核ハイリスク者の相対危険度及び人口寄与割合を算出し、総合評価を行った。また、2)ハイリスク者のうち生活困窮者、糖尿病患者、刑事施設被収容者(以上前年からの続き)、新たに高齢者、喫煙者に関して、課題を整理し、試行的介入に向けて調査、手引き書の作成等を行った。生活困窮者に関しては、早期受診を促す目的で、当事者参加による結核パンフレットの効果を評価した。刑事施設被収容者に関しては、刑事施設の結核対策の強化を目的に、管轄保健所を通して現状調査を行い、その結果を基に保健所向けの手引き(第一版)を作成した。高齢者に関しては、高齢者施設等における結核対策の現状を分析把握し、現場に必要な情報を検討することにより、患者発見や対応に役立つハンドブックのひな型を提示した。喫煙者に関しては禁煙指導に関する国際的手引きを邦訳した。糖尿病患者に関しては、前年度の研究結果から、糖尿病患者の中に潜在する結核の早期発見を促すために、糖尿病診療医を対象とした啓発素材を作成した。

A. 研究目的

前年度に引き続き、結核ハイリスク者の文献的分析、調査、課題を整理、試行的介入に向けた手引書の作成を行った。

- 1) 本邦におけるハイリスク者の相対危険度(RR)及び人口寄与割合(PAF)を算出し、総合評価を行う。
- 2) 生活困窮者に関しては、不安定居住状態で結核に罹患し、DOTSを通して治療を終了した元患者らの集まり「ひまわりの会」が作成した結核に関する情報を提供する「結核のしおり」の効果をKAP調査にて検証し、当事者による活動がどのよ

うにして結核対策に貢献しているかを評価する。

- 3) 刑事施設被収容者に関しては、刑事施設にて発生した結核に対し、刑事施設 - 保健所間の連携を促進するための、保健所を対象とした手引書を作成する。
- 4) 高齢者に関しては、高齢者施設等における結核対策の現状を把握し現場に必要な情報を検討することにより、有用な介護職員対象のハンドブックのひな型を提示する。
- 5) 喫煙者に関しては結核患者を対象とした

禁煙プログラムの実施に向けた準備として、国際結核肺疾患連合（The Union）によるガイドブックを邦訳・配信する。

- 6) 糖尿病患者に関しては、前年度の研究結果に基づき、結核患者の発見促進のため、糖尿病診療医を対象とし、糖尿病合併結核の現状及び糖尿病が結核発病のリスク因子であることを伝達する簡易教材の開発を試みる。

B. 研究方法

- 1) ハイリスク者の総合評価：HIV/AIDS 患者、糖尿病患者、関節リウマチ患者、血液透析患者、胃切除者、低栄養者、高齢者（70 歳以上）、接触者、医療従事者、ホームレス、生活保護受給者、外国人、刑事施設被収容者、高齢者施設入所者、精神病院入院患者、喫煙者、過剰飲酒者、薬物乱用者等のリスク者に関して Pub Med 及び医中誌を用いて国内外の文献を検索し整理した。RR は次のいずれかの方法で求めた：①対象集団に関する統計資料より計算、②国内の既存のコホートあるいは後ろ向き調査から引用、③海外のシステマティックレビューから引用。PAF は得られた RR と暴露者の割合（一般人口におけるリスク集団の割合）を用いて算出した。
- 2) 生活困窮者：新宿区保健所による路上結核検診の受診者を対象とした。研究協力への同意を得た者に対し、「しおり」配布の事前と事後にわけて自己記入式アンケートによる KAP 調査を行った。アンケートは二部構成とし、一部では結核に対する印象、二部では知識について聞いた。一部の項目は 4 段階リッカート尺度を用

いて評価し、事前と事後の平均値を比較した。二部の項目は 2 択制にし、正答を 1 点、誤答を 0 点とし、事前と事後で総合得点と質問毎の得点を比較した。更に協力者の属性の影響及び、一部と二部の質問に対する回答の関連性を検証した。

- 3) 刑事施設被収容者：刑事施設と保健所の連携に関する現状調査の調査対象は管轄内に刑務所、少年刑務所、拘置所及び一日平均収容人員が 100 人を超える刑務支所と拘置支所を受け持つ全 82 か所の保健所であった。協力に同意を得られた保健所の結核業務担当保健師に、電話による聞き取り調査を行った。調査結果、及び国内外の文献や関連指針のレビュー、英国、香港、シンガポール各国の関係機関の担当者との情報交換を基に「手引き（原案）」を作成し、本邦における関係者によるワークショップ（意見交換会）を実施、内容に関する協議や確認をした。
- 4) 高齢者：①国内の高齢者施設の結核対策に関する研究と調査のまとめ、②厚労省や各自治体・保健所発行の主な指針・マニュアルのまとめ、③2011 年以降の高齢者施設関連事例と得られる教訓のまとめ、④医療従事者ワークショップによる知見のまとめ、⑤ ①～④により施設の結核対策のために（介護）職員に有用なハンドブックのひな型を作成した。
- 5) 喫煙者：著作権を持つ The Union より同組織によるガイドブックの和訳と website での掲載許可を得た上で、報告者により本文及び図表の和訳を行った。
- 6) 糖尿病患者：簡易な図表による教材を作成し、広く情報を提供する。

(倫理面への配慮)

ハイリスク者の総合評価は既存の公表されている資料の分析であることから倫理上の問題はないと考えた。生活困窮者に関しては調査対象者に調査概要と目的を説明し、口頭でコンセンストを得た。また研究計画は(公財)結核研究所倫理審査委員会の承認を得た。刑事施設被収容者に関しては、現状調査を行う際に調査対象施設(保健所)に調査の趣旨と概要を説明した文書を送付し、同意を得たうえで行った。また研究計画は(公財)結核研究所倫理審査委員会の承認を得た。高齢者に関しては、本調査は既に公表された集団感染事例や文書を用いており、また、患者個人が特定される情報は含んでいないため、ハンドブックそのものについての倫理的問題は生じない。喫煙者に関しては、英文にて一般公開されて自由に入手可能な文書について、出版元(The Union, パリ)に邦訳して出版することについて予め許可を得て行っており、倫理的問題は無い。翻訳の語句の使用については、今後より適切な語句に変更するのが適切と判断された場合は、その都度変更する予定である。糖尿病に関しては啓発資料を作成したのみなので倫理的問題は生じない。

C. 研究結果

1. ハイリスク者の総合評価：RR 及び PAF の推定値を示すことができたのは次の通りである：HIV/AIDS 患者、糖尿病患者、関節リウマチ患者、血液透析患者、胃切除者(RRのみ)、高齢者、医療従事者(医師、看護師・保健師)、ホームレス、生活

- 保護受給者、外国人、刑事施設被収容者、喫煙者、過剰飲酒者であった。これらのうち、RR が最も高いリスク集団はホームレス(245.6)、次いで HIV/AIDS 患者(34)、次いで刑事施設被収容者(13.2)、看護師・保健師(12.4)、留学生(7.4)であった。一方で PAF が最も高い集団は高齢者(46.0%)、喫煙者(14.7)、糖尿病患者(10.8%~9.1%)、過剰飲酒者(8.9%)、生活保護受給者(5.7%)と推定された。
2. 生活困窮者：全協力者は92人、うち有効回答者数は88人(うち男性83人)であった。60歳代が44%、40歳代と50歳代がそれぞれ全体の22%を占めた。76%が無職、88%がドヤ・路上生活経験者、10%が結核既往歴ありの者であった。印象に関しては事後アンケートにて「結核は昔の病気である」「結核に罹ると死んでしまう」の2項目に対して「そう思う」から「思わない」へ有意に変化していた。知識に関しては事後アンケートにて全体的な正解率は向上した(56.9%から72.3%、 $p<0.05$)。有意に知識が向上した項目は主に症状やリスクに関する質問であった。一方で治療に関する項目群は事前事後アンケート共に正解率が低く、また有意に知識得点も向上しなかった。
 3. 刑事施設被収容者：ある規模以上の刑事施設を管轄する82保健所中、31保健所から情報が得られた(回答率38%)。これらの保健所が管轄している刑事施設は40か所であった。尚、調査に協力不可の理由としては半数近くが「事例がない」あるいは「近年事例がない」ことを挙げた。患者面接に関しては19保健所が実施していなかった。うち2か所は要請した

ことはあが、許可されなかった。残り 17 保健所は要請したことがなく、その理由としては「必要性を感じていない」「特に理由はない」などが挙げられた。患者訪問を実施している保健所に関しては、陽性者のみ患者訪問している保健所が 2 か所、常に面接を実施している保健所が 6 か所、これまで事例がなく実施したことはないが、要請すれば許可は下りると思うと回答した保健所が 4 か所あった。

治療中の患者の病状把握に関しては結核患者が発生した後、通常、患者は他施設に移送されずに管轄内の刑事施設において治療を続けると回答した保健所は 14 か所であった。そのうちの 2 か所が月に 1-2 回、2 か所が年に 4 回程度、2 か所が半年に 1 回程度、刑事施設より治療経過や病状に関する報告を受けていた。また定期的に刑事施設に電話で連絡をとり、治療の経過を把握していた一方で、7 施設が「必要時のみに連絡」、1 施設が「特に意識して連絡はしていない」と答えていた。

出所時の対応に関しては、治療中または経過観察期間中に出所となった患者の事例がある 27 保健所中、事前の情報提供はほぼないと回答した保健所は 2 か所、毎回は難しいと刑事施設から言われている、と回答した保健所は 1 か所であった。また 1 か所は出所日当日に連絡があり、その際に出所後の連絡先の情報提供もあると回答していた。残り 23 保健所中、18 か所が出所時期あるいは出所予定日及び出所後の連絡先に関する情報を事前に把握しており、5 か所が出所時期のみを把握していた。

4. 高齢者：①これまでの主な研究等で調査された内容は、職員への啓発、利用開始時の胸部 X 線検査、定期健診、日々の健康観察などであった。②マニュアル等により、高齢者施設の結核対策は、職員の啓発、入所時健診、健康観察、職員の健康管理、発生時対応、保健所連携など 9 項目にまとめられた。③2011 年 1 月～2013 年 3 月の全国の事例のうち新聞報告された 10 例を追加調査し課題をまとめた。様々な種類の施設で集団感染が起きている、利用者が初発患者の場合、重症での診断が多く、ほとんどが診断後早い時期に死亡していた。④ワークショップから、より使いやすい教材として、基本的知識、平常時の対応、発生時の対応、偏見をなくす情報の盛り込みが提案された。⑤ ①～④により I 結核とは、II 施設の対策、III 発生時の対応、IV 事例と教訓、V 添付資料のひな型を作成した。

5. 喫煙者：和訳した本文と図表は結核研究所 website に掲載し、自由にダウンロード可能な状態とする予定である。

6. 糖尿病患者：簡易説明表（パワーポイント）にて、「糖尿病と結核（糖尿病を管理・治療する医療関係者の方へ）」を作成した。結核研究所 website を通じて医療従事者に糖尿病合併結核の現状や糖尿病が結核発病のリスク因子であること等の情報を提供する予定である。

D. 考察

1) ハイリスク者の総合評価：本邦で初めての総合的推定である。HIV/AIDS 患者や糖尿病患者に関する RR は海外のレビューや 80 年代の文献を引用しており、より