

表 4 北京型株及び非北京型株と臨床情報

		東京での居住歴有	40歳未満	外国籍
北京型	n = 35 (67.3%)			
祖先型	n = 30 (85.7%)	n = 2	n = 2	n = 0
新興型	n = 5 (14.3%)	n = 1	n = 3	n = 2
非北京型	n = 17 (32.7%)	n = 2	n = 1	n = 1
	n = 52 (100%)	n = 5	n = 6	n = 3

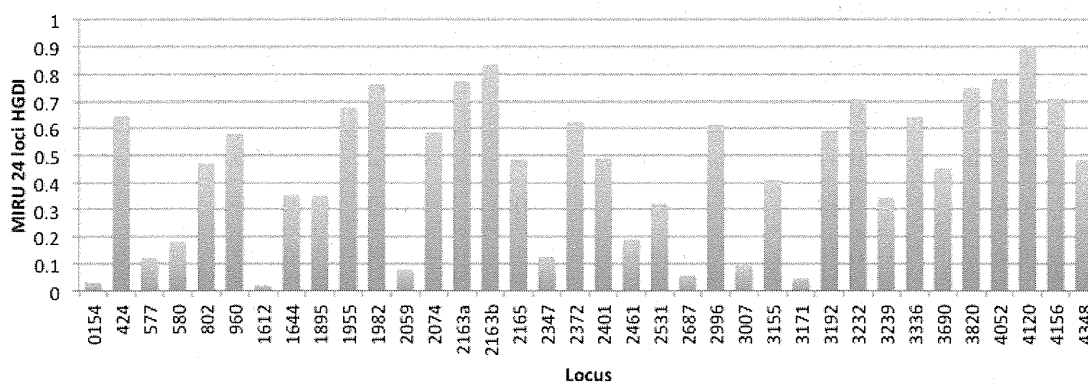


図 3 各ローカスの分解能 (HGDI 値)

表 5 全国及び地域別の各ローカスにおける HGDI 値

Locus	全国	北海道・東北	関東	中部	近畿	中国	九州
0154	0.032	0.000	0.030	0.053	0.027	0.091	0.000
424	0.645	0.696	0.642	0.620	0.596	0.711	0.659
577	0.120	0.119	0.125	0.129	0.080	0.092	0.126
580	0.183	0.355	0.194	0.213	0.133	0.284	0.232
802	0.471	0.557	0.492	0.426	0.338	0.558	0.441
960	0.579	0.620	0.567	0.627	0.599	0.497	0.600
1612	0.022	0.000	0.015	0.027	0.027	0.062	0.050
1644	0.354	0.469	0.352	0.288	0.357	0.397	0.374
1895	0.352	0.481	0.356	0.338	0.353	0.340	0.400
1955	0.679	0.674	0.702	0.656	0.660	0.679	0.640
1982	0.763	0.790	0.784	0.799	0.771	0.762	0.792
2059	0.080	0.041	0.069	0.090	0.129	0.146	0.065
2074	0.587	0.645	0.554	0.590	0.596	0.641	0.667
2163a	0.772	0.813	0.794	0.817	0.772	0.857	0.824
2163b	0.836	0.866	0.852	0.848	0.819	0.846	0.837

2165	0.484	0.570	0.494	0.571	0.409	0.514	0.514
2347	0.127	0.193	0.112	0.153	0.157	0.175	0.066
2372	0.625	0.646	0.606	0.718	0.577	0.621	0.620
2401	0.490	0.545	0.478	0.531	0.435	0.498	0.485
2461	0.189	0.157	0.188	0.265	0.080	0.122	0.224
2531	0.322	0.378	0.339	0.331	0.227	0.349	0.267
2687	0.057	0.080	0.055	0.090	0.027	0.031	0.033
2996	0.612	0.666	0.611	0.657	0.499	0.654	0.609
3007	0.100	0.119	0.080	0.104	0.225	0.276	0.081
3155	0.410	0.539	0.381	0.362	0.357	0.592	0.447
3171	0.044	0.080	0.030	0.053	0.054	0.119	0.049
3192	0.593	0.641	0.579	0.655	0.592	0.595	0.646
3232	0.708	0.807	0.712	0.721	0.556	0.766	0.706
3239	0.346	0.473	0.320	0.358	0.352	0.406	0.438
3336	0.643	0.846	0.631	0.600	0.660	0.729	0.638
3690	0.452	0.558	0.459	0.458	0.298	0.470	0.364
3820	0.750	0.798	0.762	0.719	0.729	0.818	0.821
4052	0.783	0.751	0.793	0.788	0.774	0.725	0.788
4120	0.901	0.916	0.912	0.913	0.913	0.907	0.915
4156	0.709	0.747	0.687	0.714	0.666	0.691	0.712
4348	0.482	0.476	0.472	0.522	0.349	0.525	0.511

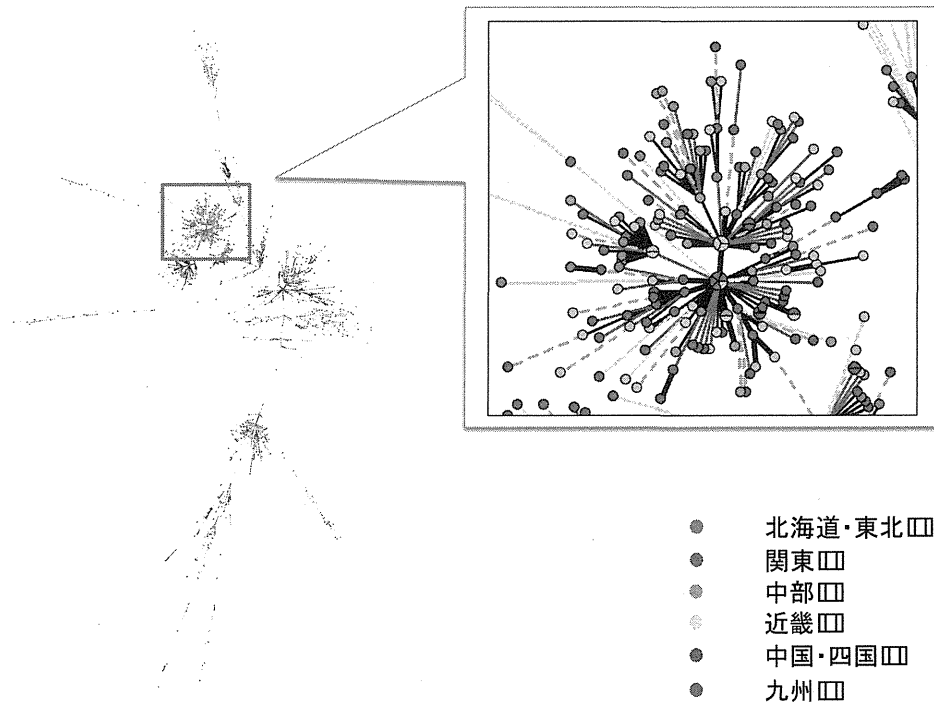


図5 全国から分離された株のMST（地域別）

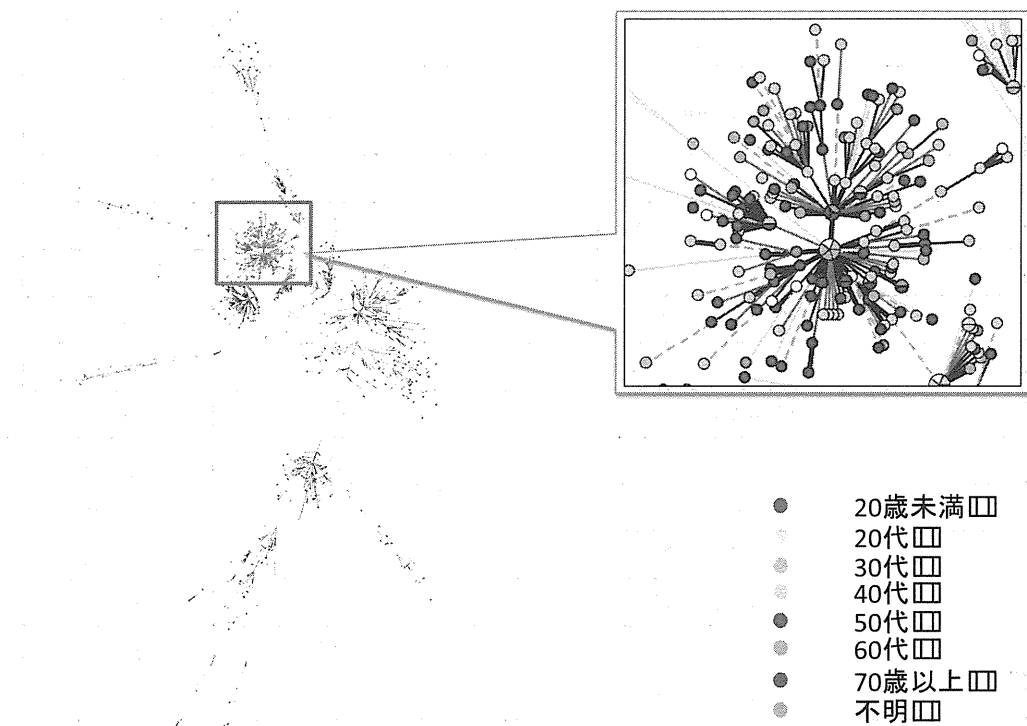


図6 全国から分離された株の MST (年齢別)

表 6 PZA の MIC, *pncA* 変異及び PZase 試験結果

No. of strains	MGIT PZA MIC (µg/ml)	<i>pncA</i> mutation		PZase
		Nucleotide	Amino acid	
31	≤100	None		Positive
2	200	None		Positive
2	400	None		Positive
1	400	T→G at 100	Y34D	Negative
1	800	None		Positive
2	800	C→A at 185	P62Q	Negative
3	1600	C→A at 8	A3E	Negative
1	1600	T→G at 26	V9G	Negative
1	1600	T→G at 100	Y34D	Negative
1	1600	C→A at 102	Y34STOP	Negative
1	1600	C→A at 153	H51Q	Negative
1	1600	T→C at 175	S59P	Negative
1	1600	C→T at 211	H71Y	Negative
1	1600	G→A at 290	G97D	Negative
3	1600	AC insertion at 261		Negative
1	1600	CG deletion at 129		Negative
1	>1600	None		Positive
2	>1600	T→C at -7, A→G at 340	T114A	Negative
1	>1600	C→A at 8	A3E	Negative
2	>1600	A→C at 29	Q10P	Negative
2	>1600	T→G at 100	Y34D	Negative
2	>1600	C→T at 161	P54 L	Negative
1	>1600	A→G at 212	H71R	Negative
1	>1600	A→C at 286	K96Q	Negative
1	>1600	A→C at 410	H137P	Negative
1	>1600	A→C at 422	Q141P	Negative
1	>1600	AC insertion at 261		Negative
1	>1600	GTGCGGCA insertion at 366		Negative
1	>1600	G insertion at 392		Positive
2	>1600	GG insertion at 392		Negative
1	>1600	G insertion at 522		Negative
2	>1600	C deletion at 59		Negative
1	>1600	AG deletion at 94 & GA deletion at 97		Negative
1	>1600	16 bp (TCGATGAGGTCGATGT) deletion at 374		Negative
3	>1600	PCR (-)		Negative

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）
分担研究報告書

医療現場における結核発病の実態解明と対策

研究分担者 岡田全司 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

研究要旨

1. 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。
2. 調査票（結核診療施設ではない）国立病院機構 92 施設中回答 46 施設（50.0%）
 - (1) 職員結核発症施設 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い
 - (2) 結核診療施設でない方が職員結核発症率低い
 - (3) 職種では看護師 6 例（75%）、医師 1 例
3. 職員の結核発症の報告のあった施設に
 - (1) 病院の部署と QFT 実施率、N-95 マスクや予防衣着用と結核発症の相関
 - (2) 発見の遅れの理由。
 - (3) 潜在性結核の職員に対する治療について調査票を送付・集計・解析した。
その結果、
 - ① 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。
 - ② 一般病棟勤務者の方が、結核病棟勤務者より職員結核多い。
 - ③ 発見の遅れの原因として、定期健康診断未受診、抗結核菌検査オーダーの遅れ、胸部 X-P 読影の遅れ、が多い。
 - ④ 潜在性結核の治療は INH 投与 16%、治療せず 8%、個々の職員で判断 68%。
を明らかにした。

A. 研究目的

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する。また、国立病院機構以外の全国結核診療施設に調査票を送付し、結核発病の実態を把握する。これを踏まえて有効な対策指針を提示する。
医療現場における結核発病の実態解明と対策を目的とした

コントロールとして結核診療施設でない病院（国立病院機構 92 施設）に同じ調査票を送付した。

B. 研究方法

1. 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」を作成し、IRB の承認を得た後、国立病院機構結核患者入院施設 52 施設を含む 260 施設の全国結核診療施設に調査票を送付した。（表 1、2）

2. 具体的には過去 5 年間の職員結核発症についての調査

1.結核病床数 2.個室病床数 3.陰圧モデル病床数 4.職種 5.診断方法 6.QFT 診断 7.ツ反 8.PCR 診断 9.結核菌培養陽性 10.液体培地か固形培地か 11.病型分類 12.肺結核・肺外結核 13.薬剤感受性検査 14.MDR の有無 15.結核ハイリスク要因の有無 について調査した。（表 1）

また、

・医療施設内結核感染予防の体制整備：委員会

の設置

- ・健康管理：①健康診断：QFT 検査・胸部エックス線検査
 - ②事後措置：潜在性結核感染の治療・BCG 接種の有無
 - ・環境上の感染防止
 - ・個人の感染防止：安全マスク（N-95）の着用・予防衣の着用
 - ・職員の衛生教育
 - ・結核患者発生時の対応
- について調査。（表 2）

3. 職員の結核発症の報告のあった施設に調査票を発送・集計・解析した。
- (1) 病院の部署と QFT 実施率、N-95 マスクや予防衣着用と結核発症の相関
 - (2) 発見の遅れの理由。
 - (3) 潜在性結核の職員に対する治療
- （表 3）

（倫理面への配慮）

国立病院機構近畿中央胸部疾患センターの IRB（臨床試験審査委員会）で「医療現場における職員結核発症の実態解明と対策」調査票の倫理審査を行い、承認された後に全国結核診療施設及び結核診療施設でない病院（国立病院機構 92 施設）に送付した。

表 1

[B] 事例についてお答えください。(当てはまるものに○をつけて下さい。)

	1. 職種	2. 診断方法 (複数回答)	3. 結核菌 培養	4. 使用 培地	5. 病型分類	6. 肺・肺外	7. 感受性 検査	実施の場合、 薬剤耐性の種類 (複数回答)	9. 多剤耐性	10. ハイリスク 要因	有の場合、 具体的なハイリスク名 (複数回答)
1	①医師 ②看護師 ③検査技師 ④薬剤師 ⑤事務職 ⑥病理解剖従事者 ⑦リハビリ ⑧その他	①QFT ②ツ反 ③胸部X線 ④PCR診断 ⑤結核菌培養 ⑥血清中抗体	①陽性 ②陰性 ③不明 ④未実施	①液体 ②固形	①b ① 0 ①1 ②r ② I ②2 ③l ③ II ③3 ④III ⑤IV	①肺結核 ②肺外結核	①実施 ②未実施	①INH ②RFP ③PZA ④SM ⑤EB ⑥LVFX ⑦CS ⑧KM ⑨TH ⑩その他 ()	① 有 ② 無 ③ 不明	① 有 ② 無 ③ 不明	①HIV/AIDS ②糖尿病 ③珪肺 ④免疫抑制剤 ⑤抗癌剤 ⑥抗リウマチ薬 ⑦腎疾患 ⑧胃切除 ⑨その他 ()
2	①医師 ②看護師 ③検査技師 ④薬剤師 ⑤事務職 ⑥病理解剖従事者 ⑦リハビリ ⑧その他	①QFT ②ツ反 ③胸部X線 ④PCR診断 ⑤結核菌培養 ⑥血清中抗体	①陽性 ②陰性 ③不明 ④未実施	①液体 ②固形	①b ① 0 ①1 ②r ② I ②2 ③l ③ II ③3 ④III ⑤IV	①肺結核 ②肺外結核	①実施 ②未実施	①INH ②RFP ③PZA ④SM ⑤EB ⑥LVFX ⑦CS ⑧KM ⑨TH ⑩その他 ()	① 有 ② 無 ③ 不明	① 有 ② 無 ③ 不明	①HIV/AIDS ②糖尿病 ③珪肺 ④免疫抑制剤 ⑤抗癌剤 ⑥抗リウマチ薬 ⑦腎疾患 ⑧胃切除 ⑨その他 ()
3	①医師 ②看護師 ③検査技師 ④薬剤師 ⑤事務職 ⑥病理解剖従事者 ⑦リハビリ ⑧その他	①QFT ②ツ反 ③胸部X線 ④PCR診断 ⑤結核菌培養 ⑥血清中抗体	①陽性 ②陰性 ③不明 ④未実施	①液体 ②固形	①b ① 0 ①1 ②r ② I ②2 ③l ③ II ③3 ④III ⑤IV	①肺結核 ②肺外結核	①実施 ②未実施	①INH ②RFP ③PZA ④SM ⑤EB ⑥LVFX ⑦CS ⑧KM ⑨TH ⑩その他 ()	① 有 ② 無 ③ 不明	① 有 ② 無 ③ 不明	①HIV/AIDS ②糖尿病 ③珪肺 ④免疫抑制剤 ⑤抗癌剤 ⑥抗リウマチ薬 ⑦腎疾患 ⑧胃切除 ⑨その他 ()
4	①医師 ②看護師 ③検査技師 ④薬剤師 ⑤事務職 ⑥病理解剖従事者 ⑦リハビリ ⑧その他	①QFT ②ツ反 ③胸部X線 ④PCR診断 ⑤結核菌培養 ⑥血清中抗体	①陽性 ②陰性 ③不明 ④未実施	①液体 ②固形	①b ① 0 ①1 ②r ② I ②2 ③l ③ II ③3 ④III ⑤IV	①肺結核 ②肺外結核	①実施 ②未実施	①INH ②RFP ③PZA ④SM ⑤EB ⑥LVFX ⑦CS ⑧KM ⑨TH ⑩その他 ()	① 有 ② 無 ③ 不明	① 有 ② 無 ③ 不明	①HIV/AIDS ②糖尿病 ③珪肺 ④免疫抑制剤 ⑤抗癌剤 ⑥抗リウマチ薬 ⑦腎疾患 ⑧胃切除 ⑨その他 ()
5	①医師 ②看護師 ③検査技師 ④薬剤師 ⑤事務職 ⑥病理解剖従事者 ⑦リハビリ ⑧その他	①QFT ②ツ反 ③胸部X線 ④PCR診断 ⑤結核菌培養 ⑥血清中抗体	①陽性 ②陰性 ③不明 ④未実施	①液体 ②固形	①b ① 0 ①1 ②r ② I ②2 ③l ③ II ③3 ④III ⑤IV	①肺結核 ②肺外結核	①実施 ②未実施	①INH ②RFP ③PZA ④SM ⑤EB ⑥LVFX ⑦CS ⑧KM ⑨TH ⑩その他 ()	① 有 ② 無 ③ 不明	① 有 ② 無 ③ 不明	①HIV/AIDS ②糖尿病 ③珪肺 ④免疫抑制剤 ⑤抗癌剤 ⑥抗リウマチ薬 ⑦腎疾患 ⑧胃切除 ⑨その他 ()

表 2

「医療現場における職員結核発病の実態解明と対策」	
	施設名 ()
[A]	
1. 職員の総数	(人)
2. 結核病床数	(床)
3. 個室病床数 (結核病床の中の)	(床)
4. 陰圧モデル病床数 (結核病床の中の)	(床)
5. 医療施設内結核感染予防の体制整備について 委員会の設置の有無	(有・無)
6. 健康管理について	
①健康診断：	
QFT 検査の有無	(有・無)
胸部エックス線検査の有無	(有・無)
②事後措置：	
潜在性結核感染の治療の有無	(有・無)
BCG 接種の有無	(有・無)
7. 環境上の感染防止 (作業環境管理) について 細菌検査室の空調設備の整備・安全キャビネットの設置の有無 殺菌灯 (紫外線灯) の使用の有無	(有・無) (有・無)
8. 細菌検査室の個人の感染防止 (作業管理) について 安全マスク (N-95) の着用の有無 予防衣の着用の有無	(有・無) (有・無)
9. 職員の衛生教育	

10. 結核患者発生時の対応	

11. 過去 5 年間の結核院内感染の有無 (有の施設は裏面の質問にお答えください。)	(有・無)

表 3

「医療現場における職員結核発病の実態解明と対策」	
	施設名 ()
○印で該当する場所を囲んで下さい。	
1. QFT 検査の実施	
【看護師】	
(a) 結核病棟勤務看護師のみ実施	(有・無)
(b) 一般病棟勤務看護師も含め全看護師 実施	(有・無)
【医師】	
(a) 結核病棟勤務医師のみ実施	(有・無)
(b) 一般病棟勤務医師も含め全医師 実施	(有・無)
【検査技師】	
(a) 臨床検査科の職員は実施	(有・無)
【部署】	
(a) QFT 検査を施行している他の職員の部署を記入お願いします。 (例) 外来 検査科 事務部など	()
2. N95 マスクの着用	
【看護師】	
(a) 結核病棟勤務看護師のみ実施	(有・無)
(b) 一般病棟勤務看護師も含め全看護師 実施	(有・無)
【医師】	
(a) 結核病棟勤務医師のみ実施	(有・無)
(b) 一般病棟勤務医師も含め全医師 実施	(有・無)
【検査技師】	
(a) 臨床検査科の職員は実施	(有・無)
【部署】	
(a) N95 マスク着用を施行している他の職員の部署を記入お願いします。	()
3. 予防衣の着用	
【看護師】	
(a) 結核病棟勤務看護師のみ実施	(有・無)
(b) 一般病棟勤務看護師も含め全看護師 実施	(有・無)
【医師】	
(a) 結核病棟勤務医師のみ実施	(有・無)
(b) 一般病棟勤務医師も含め全医師 実施	(有・無)
【検査技師】	
(a) 臨床検査科の職員は実施	(有・無)
【部署】	
(a) 予防衣着用を施行している他の職員の部署を記入お願いします。	()

4. 前回調査で結核発病された職員の方は

- (a) 結核病棟勤務者 (名)
- (b) 一般病棟勤務者 (名)
- (c) 結核病棟と一般病棟の両方勤務 (名)
- (d) 臨床検査科に勤務 (名)

5. 職員の結核発病発見について、発見の遅れ等があったと考えられる場合、その原因等、考えられる理由を記載をお願いします。

理由



6. 貴院の職員数について

- 総数 (人)
- 看護師の数 (人)
- 医師の数 (人)

7. 潜在性結核感染 (latent TB infection) の職員に対する治療

すなわち QFT 検査で陽性の職員に対し、

- a. INH 投与により治療
- b. 治療をせずに follow
- c. 個々の潜在性結核職員で総合的に判断して、
INH 投与か、何も治療せずに様子を見る。

(a ・ b ・ c)

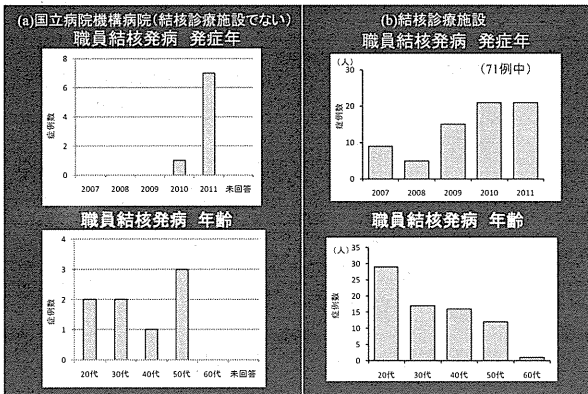
C. 研究結果

I. 一次アンケート調査結果

1. 国立病院機構結核患者入院施設 52 施設を含む 260 施設の全国結核診療施設に調査票を送付した。平成 23 年度の調査票送付において回答は 120 施設 (回答率 120/260 = 46.2%) であったので、再度平成 24 年度に未回答の結核診療施設に送付した。最終的に合計 128 施設 (回答率 128/260 = 49.2%) の回答を得た。
一方、コントロールとして結核診療施設でない病院 (国立病院機構 92 施設) に同じ調査票を送付した。回答は 92 施設中 46 施設 (回答率 50%) であった。

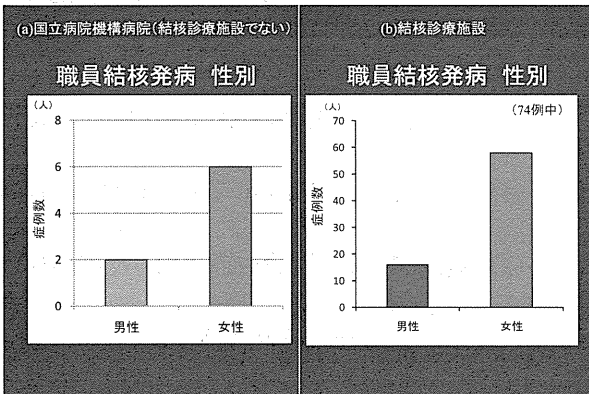
2. 2007 年から 2011 年の 5 年間にわたる調査で病院職員の結核発病は、結核診療施設でない施設 (病院) では合計 8 例であった。(図 1a)
すなわち 8/46 施設=0.17 (一施設当たり) であった。一方、結核診療施設は 74/128 施設=0.58 (一施設当たり) と結核診療施設の方が職員結核発症率が高いことを明らかにした。

図 1



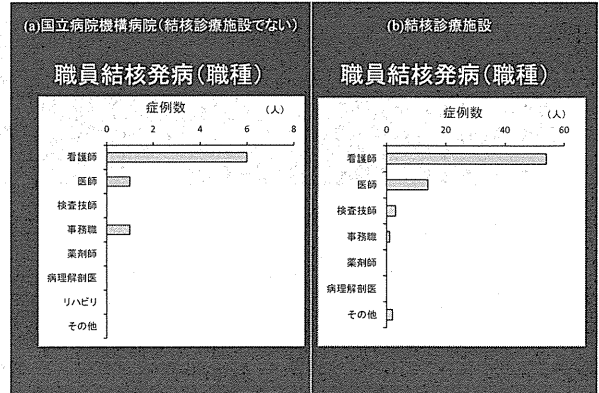
3. 性別では女性に多く認められた。(図 2) これは、職業によるものと考えられる。

図 2



4. 結核診療施設でない病院でも、職種では看護師 6 例 (6/8=75%) と高い頻度であった。医師は 1 例であった。
このことより看護師は職員の結核発病のハイリスクの職種であることが示唆された。

図 3



II. 二次アンケート調査結果

職員の結核発症の報告のあった施設に詳細な調査票で解析。

- ① 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。
- ② 発見の遅れの原因：定期健康診断未受診、抗結核菌検査オーダーの遅れ、胸部 X-P 読影の遅れ。
- ③ 潜在性結核の治療は INH 投与 16%、治療せず 8%。

を明らかにした。

1. QFT 検査なしの部署で職員結核発病多いことを明らかにした。

表 4

(1) 職員結核発症施設数: QFT検査なしの施設で、職員結核多い。

	職員結核患者数 (31例)	施設数	施設あたり
QFT検査 無	25例 (81%)	3	8.3例
QFT検査 有	6例 (19%)	4	1.5例

2. N-95 マスクなしの部署で職員結核発症多いことが示された。

表 5

(2) N-95マスク着用の無い施設で、職員結核多い。

	職員結核患者数 (31例)	施設数	施設あたり
N95マスク着用 無	27例 (87%)	3	9例
N95マスク着用 有	4例 (13%)	4	1例

3. 発見の遅れの原因として、定期健康診断未受診、抗結核菌検査オーダーの遅れ、胸部 X-P 読影の遅れ、が多い。(表 6)

表 6

(3) 発見の遅れの原因として、定期健康診断未受診、抗結核菌検査オーダーの遅れ、胸部 X-P 読影の遅れ、が多い。

- ・抗酸菌検査を行うまでが遅かった。
・患者の発見が遅れること。医師が結核菌検査のオーダーを出すことが遅くなる。
- ・定期健康診断の未受診。接触者健診の未受診。検査方法による(T-SPOT)の未実施
・年1回の定期健康診断(胸部X線検査)を受けていない。早期受診を怠ったため。
- 定期健診において胸部X-P異常があった。読影が遅れたため発見が遅れた。
- 2名は自覚症状があり発見、1名は自覚症状無くその後の遅れた読影で発見。

4. 潜在性結核の治療は INH 投与 16%、治療せず 8%、個々の職員で判断 68%。(表 7)

表 7

(4) 潜在性結核の治療はINH投与16%、治療せず8%、個々の職員で判断68%。

LTBIについて	治療(合計25例)
INH投与	4例 (16%)
治療せず	2例 (8%)
個々の職員で判断	17例 (68%)
無回答	2例 (8%)

D. 考察

1. コントロール病院として、結核病棟のない国立病院機構の病院(144施設のうち約92施設)に対して調査票を送付し、解析した。大変興味深い結果が得られた。結核診療施設の方が結核を診療していない施設より明らかに職員の結核発症者が多いことが明らかとなった。結核診療施設における職

員の結核予防対策が重要である。

- 職員の結核発病に女性の比率が高いのは、看護師に職員の結核発病が多く認められることより類推できる。
- 職員結核発病(職種)に病理解剖医が0人であった。当院や近隣の病院の病理解剖医は QFT が強陽性のことが多く、発症には至らなくとも知らないうちに感染し、治癒していることも考えられる。より詳細な情報が必要かもしれない。
- 職員結核患者の①QFT がいつから陽性になったか。②結核菌の VNTR 解析ができれば興味深い。
- 職員結核発病者の陰圧個室隔離についての調査も重要。
- 病院内での職員結核発病を NHO の本部が把握しているか調べたい。また、病院の幹部がどのように把握して報告しているか調べたい。
- 職員結核発病者数の全職員における割合を比較することも必要かもしれない。
- 病院内職員で 20 才台、30 才台で QFT 陽性者は結核予防投薬が必要か否か、その QFT 値をどこでカットするか等の議論が院内感染を制御する上に、将来的に重要となるかもしれない。
- これらを元に、病院内職員の院内感染や患者への感染につながらない対策をたてる。結核ハイリスク要因を持つ職員に対し、診断法、予防投薬の対策を行う。
- 行政施策への貢献の可能性
 - 調査票をもとに解析した病院内職員の結核感染や患者への感染につながらない対策をたて、厚生行政に貢献。
 - 結核ハイリスク要因を持つ職員に対し、診断法、予防投薬の対策の行政施策。
- 今後必要な研究課題

医療現場における結核発病の予防と対策(治療)

 - 病院職員の latent TB の治療方針の策定
 - 病院職員の結核発症の予防対策の研究
 - 危険因子
 - Host 要因(免疫能等)
 - 発見の遅れをなくす対策方法

E. 結論

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」を作成し、260施設の全国結核診
療施設、及び結核入院施設がない国立病院機構
92施設に送付し比較解析。

1. 調査票（結核診療施設ではない）92施設
中回答46施設（50%）
 - (1) 職員結核発症は8施設(8/46=17.4%)。
一方、結核診療施設では30施設
(30/128=23.4%)であり、結核診療施
設ではない方が職員結核発症施設率低
い。
 - (2) 病院職員結核発病例は合計8例。
8/46施設=0.17
一方、結核診療施設 74/128=0.58と結
核診療施設でない方が職員結核発症率
低い。
 - (3) 職種では看護師6例(75%)。QFT診
断で88%発見。
2. 職員の結核発症の報告のあった施設に詳
細な調査票で解析。
 - (1) 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。
 - (2) 発見の遅れの原因：定期健康診断未受
診、抗結核菌検査オーダーの遅れ、胸
部X-P読影の遅れ。
 - (3) 潜在性結核の治療はINH投与16%、
治療せず8%。

を明らかにした。

G. 研究発表

- (1) 論文発表
なし

- (2) 学会発表

1. 橋元里実、喜多洋子、林清二、鈴木克洋、
露口一成、岡田全司「国立病院機構におけ
る全国結核診療施設及び結核診療をしてい
ない診療施設における結核発病の実態解析
調査」（結核病学会2013年3月千葉）
2. 橋元里実、喜多洋子、西松志保、仲谷均、
西田泰子、林清二、鈴木克洋、露口一成、
岡田全司「国立病院機構及び全国結核診療
施設における結核発病の実態解析調査」（呼
吸器学会2013年5月東京）
3. 仲谷均、喜多洋子、橋元里実、西松志保、
木岡由美子、林清二、鈴木克洋、露口一成、
岡田全司「国立病院機構による全国結核診
療施設及び結核診療をしていない診療施設
における結核発病の実態解析調査」（第111

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得（出願中）
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

研究分担者 阿彦 忠之 山形県衛生研究所長

研究要旨 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とともに、結核感染診断法や結核菌分子疫学解析に関する最近の知見などを踏まえた接触者健診の効果的な実施方法を提案することを目的として調査研究を実施した。国内低蔓延地域（山形県）の接触者健診において、濃厚接触者に対しては高齢であってもIGRA（QFT-3G）を積極的に実施した結果、IGRA陽性率は80歳以上でも18.6%であり、70歳代の陽性例の3分の1、80歳以上の陽性例の4分の1は最近の結核感染と推定された。結核菌分子疫学解析の応用により「低蔓延で結核の高齢者への偏在化が顕著な地域」では、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確認され、こうした地域では高齢者（濃厚接触者）にもIGRAを実施する意義がある。このような研究結果およびIGRAに関する国内外での最近の研究成果等を踏まえて、「結核の接触者健診の手引き」の見直しについて検討し、その成果を同手引き「改訂第5版」として公表した。

A. 研究目的

わが国の2012年の結核罹患率（人口10万対）は16.7まで低下し、わが国は今、結核低蔓延国（罹患率<10）への移行期にある。既に低蔓延国の水準に達した県が複数あるものの、低蔓延下における結核の感染状況（年齢階級別の最近の感染率など）に関する特徴は明らかにされていない。

また、結核の接触者の健康診断（接触者健診）では、結核感染のスクリーニングが重要であるが、わが国の高齢者の大部分は過去に古い結核感染歴を有するため、高齢の接触者には、インターフェロノン遊離試験（IGRA）の実施を見送る場合が多かった。

しかしながら、我々は先行研究において、結核菌分子疫学解析を併用した積極的疫学調査により、低蔓延地域の高齢者では（内因性再燃でなく）最近の外来性感染による発病例も少なくないことを確認しており、高齢であっても濃厚接触者にはIGRAを実施する意義があるのではないかと考えた。

そこで本研究では、低蔓延地域の接触者健診において、対象者の年齢にかかわらず濃厚接触者等にはIGRAを実施して、年齢別の

結核感染状況に関する特徴を明らかにするとともに、高齢者に対するIGRAの有用性を検討することとした。また、結核感染診断法や結核菌分子疫学解析に関する最近の研究知見などを踏まえた接触者健診および積極的疫学調査の効果的な実施方法を提案することを目的として研究を実施した。

B. 研究方法

1. 接触者健診における高齢者に対するIGRAの有用性の検討

国内低蔓延地域の山形県（2012年の結核罹患率=9.99）では2010年9月から、接触者健診におけるIGRAの適用年齢について、それまで概ね50歳までとされていた年齢の上限を廃止し、高齢の濃厚接触者に対しても積極的にIGRAを実施する体制となった。そこで、山形県が2010年9月以降に実施した接触者健診におけるIGRAの成績を以下の要領で分析した。

(1) IGRAの検査手法と対象者

IGRAの手法としては、すべてQFT-3G検査を用いて実施した。対象者は、2010年9月から2013年5月までに山形県が実施した接

触者健診の受診者のうち、QFT-3G 検査を実施した者全員である。山形県では、「原則として、結核患者の濃厚接触者あるいはハイリスク接触者」を対象としており、濃厚接触者等の把握にあたっては「結核の接触者健康診断の手引き（第4版）」¹⁾の定義を用い、県内4保健所が感染症法第15条による積極的疫学調査の結果に基づき選定した。

QFT-3G検査の第1段階（採血、血液培養）は、定法に準拠するとともに、採血後の採血管の温度管理を22℃、血液培養時間を18時間に統一したうえで各保健所において実施した。各保健所の血液培養後遠心分離検体は2～8℃で保冷し、山形県衛生研究所に搬入した。第2段階（ELISA法）は同研究所において、IGRAに関する総合的講習機関（公益財団法人結核予防会結核研究所又は一般社団法人免疫診断研究所）が行う講習の受講者が Clinical Laboratory Improvement Amendmentsの基準を遵守して実施した。

(2) 分析対象検体の選定

上記の期間中に計2,648検体についてQFT-3G検査が実施された。このうち、同一対象者で複数回検査を実施した延べ222検体分のデータを除外した。除外したデータの内訳は、大量排菌した結核患者との濃厚接触者で検査を2回（事例探知直後と2か月以上経過後）実施した200人の1回目データ（200検体）、検査を3回実施した1人の1、3回目データ（2検体）、および初回検査で測定値の異常（QFT抗原値の極端なマイナス値）を認め、再採血後に再検査を実施した20人の1回目データ（20検体）である。さらに、判定不可の6検体を除外した。

最終的に、結核患者との最終接触後2か月以上経過した状態の接触者について1人当たり1検体として計2,420人（男性1,045人、女性1,375人）のデータを研究対象とした。

(3) 統計解析

QFT-3G検査成績については、全対象者および各年齢階級の陰性率、判定保留率、陽性率の95%信頼区間（95% CI）をそれぞれ算出した。また、被検者の年齢の上昇による

QFT-3G陽性率の増加傾向の有無についても解析した。

統計学的検定は、コ克蘭・アーミテージ検定およびHolmの方法で多重性を調整したフィッシャーの直接確率法を用いた。すべての統計解析はR version 3.0.2を用い、P値0.05未満をもって有意差ありとした。

(4) QFT-3G陽性者の追加調査

QFT-3G検査で陽性と判定された者を対象に、医療機関における胸部X線検査やCT検査等による画像所見および患者との接触状況等の疫学情報を調査するとともに、潜在性結核感染症（LTBI：結核の無症状病原体保有者で治療を要すると判断された者）としての届出の有無、ならびにQFT-3G検査後の結核発病の有無に関する情報を追加調査した。

2. 接触者健診の技術的事項に関する検討

平成23年5月に改正された「結核に関する特定感染症予防指針（平成19年厚生労働省告示第72号）」の中に、接触者健診に当たっては「IGRAおよび分子疫学的調査手法を積極的に活用することが重要である。」と明記されたこと、およびIGRAの検査方法が増えたことなどを踏まえ、「接触者健診の手引き（第4版）」の改訂に向けた技術的事項について検討した。

方法は最初に、IGRAや結核菌分子疫学調査に関する最近の知見等を踏まえて、研究分担者が手引きの改訂に関する素案を作成した。この素案を結核対策に精通する研究者、保健所等で結核対策の現場経験豊富な医師や保健師、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送付し、修正点や検討すべき課題等について意見募集した。集まった検討課題等の意見を整理し、研究協力者によるワークショップを開催して改訂内容を協議するとともに、電子メール等を用いた意見交換を行い、手引きの「改訂第5版」の完成を目指した。

C. 結果

1. 接触者健診における高齢者に対する IGRA の有用性

研究対象とした2,420人の年齢（平均±標準偏差）は48.1±17.6歳、最小値4歳、最大値101歳であった。QFT-3G 検査成績の内訳は、陰性2,081人（86.0%、95% CI: 84.6-87.4%）、判定保留163人（6.7%、95% CI: 5.7-7.7%）、陽性176人（7.3%、95% CI: 6.2-8.3%）であった。年齢別の QFT-3G 検査成績（表1）をみると、年齢階級の上昇とともに陽性率が有意（ $P<0.001$ ）に高くなる傾向を認めた。さらに、隣接する年齢階級における QFT-3G 陽性率を比較した結果、50歳代と60歳代の間において有意差（ $P=0.025$ ）を認めたことから、50歳代に比べ60歳代で有意に QFT-3G 陽性率が高くなり、その後、有意でないながらも70歳代、80歳以上となるにつれ QFT-3G 陽性率が上昇していくことが示された。

QFT-3G 検査で陽性と判定された176人の LTBI 届出の有無および結核発病状況を調査した結果、LTBI として届出あり（LTBI 治療が行われた者）114人、未届出49人のほか、QFT-3G 陽性判明後の精査等で結核の発病が確認された者（活動性結核患者）が13人存在した（表2）。年齢別にみると、39歳以下の QFT-3G 陽性者は全例、LTBI または活動性結核患者として届出がなされていた。これに対して40歳以上の QFT-3G 陽性者では、年齢階級が上がるほど LTBI 未届出者の割合が高くなる、すなわち LTBI 治療がなされない者の割合が増える傾向を認めた。40歳以上の LTBI 未届出者49人のうち17人（40歳代1人、50歳代4人、60歳代4人、70歳代6人、80歳以上2人）は胸部画像診断による陳旧性病変の残存の確認あるいは患者の結核治療歴等から過去の結核の既往があると判断されていた。それ以外の32人（40歳代2人、50歳代3人、60歳代8人、70歳代9人、80歳以上10人）は、合併症（肝障害や腎障害等）があるため、INH 耐性結核患者の接触者であったため、あるいは高齢等を理由に本人が服薬を希望しなかったためなど

を理由に抗結核薬（原則、INH 単剤）による治療が実施されなかったことから、LTBI としての届出が見送られたものであった。

2. 接触者健診の手引きの改訂

手引きの改訂に向けた研究協力者からの意見を集約した結果、以下の事項が検討課題として抽出された。

- (1) 乳幼児への IGRA の適用について
- (2) 高齢者への IGRA の適用について
- (3) IGRA の「判定保留」の扱いについて
- (4) 高感染率集団での IGRA 再検査の必要性とその時期について
- (5) 「濃厚接触者」の範囲に関する説明の修正・加筆について
- (6) 「感染性期間」の始期の考え方の見直しについて
- (7) 院内感染への対応について

これらの検討課題について、ワークショップでの協議結果を踏まえて、研究分担者が手引きの改訂案を作成した後、電子メール等により研究協力者間での意見交換および最終調整を行い、「改訂第5版」として別添（本報告の後段に添付）のとおり完成させた。

なお、「改訂第5版」の公表については、2014年（平成26年）3月12日開催の厚生科学審議会感染症分科会結核部会で「参考資料」として配布され概要が報告された後、全国保健所長会の協力を得て実施した。具体的には、同会のホームページから全文をダウンロードできるような方法で実施した。

（→ <http://www.phcd.jp/>）

D. 考察

1. 接触者健診における高齢者に対する IGRA の有用性

本研究では、接触者健診の受診者（高齢者を含む）に対して実施した QFT-3G 検査成績を分析し、特に高齢者における QFT-3G 検査の有用性を検討した。これまで国内では、Mori らが2003年に40～60歳代の一般住民に対して QFT-2G 検査を実施した報告²⁾（表3）があるものの、70歳以上の高齢者を含む集団に対して QFT-3G 検査を広く実施し、

その事後措置（LTBI 治療の実施の有無など）を含めて評価した報告はない。本研究は、接触者健診の受診者という特殊性はあるものの、国内の高齢者集団に対する QFT-3G 検査の実施成績や有用性などを検討した初の報告と言える。

年齢階級別の QFT-3G 検査成績の分析により、年齢の上昇に伴い QFT-3G 陽性率が有意に上昇傾向を示すことが確認できたことから（表 1）、高齢者における結核既感染率の高さ^{3、4}と本研究における高齢者の QFT-3G 陽性率の高さとの間に関連性のあることが示唆された。しかし、表 3 に示すように本研究の高齢者集団の QFT-3G 陽性率は、わが国の 2010 年における当該年齢集団の結核推定既感染率⁴を大幅に下回っていたことから、過去の古い結核感染歴があっても QFT-3G 検査では必ずしも陽性にはならないと推定された。

QFT-3G 陽性者の分析では、176 人のうち結核既感染率の低い若年層⁵を中心に 13 人が、その後の精査等により活動性結核と診断されていた（表 2）。健診対象者が結核患者の濃厚接触者であったことを踏まえると、これらの者は最近の結核感染により発病したと推定された。また、過去の古い感染歴と最近の結核感染を判別できる検査方法がない現状においては科学的な証明はできないものの、QFT-3G 陽性者の中で保健所の疫学調査等により「最近の結核感染あり」と判断され LTBI 治療がなされた者が 80 歳以上でも 3 割以上存在したことから（表 2）、本研究の高齢者における QFT-3G 陽性率の成績は、過去の結核感染の既往のみの QFT-3G 陽性者に加えて、最近の結核感染による陽性者が上積みされた結果と推定された。

そこで、関連する考察として、接触者健診における高齢者の QFT-3G 陽性者の中に最近の結核感染による陽性者がどの程度含まれているかについて検討した。本研究は、結核患者の濃厚接触者等を対象とし、50 歳代と比較して 60 歳代で有意に QFT-3G 陽性率

が高くなり、その後、有意でないながらも 70 歳代、80 歳以上となるにつれ QFT-3G 陽性率が上昇することを示した（表 1）。同程度の感染曝露を受けた集団の中で、高齢者が若年者に比べて結核の感染が成立しやすいという知見はないこと、および若年層の結核推定既感染率が低いという知見^{3、4}を踏まえると、本研究における 60 歳未満の集団は結核既感染の影響をほとんど受けていない集団と捉えることができる。したがって、本研究における「最近の感染」による QFT-3G 陽性率は、60 歳未満の QFT-3G 陽性率である 5.0%（受検者 1,756 人中 QFT-3G 陽性者 88 人）に近似すると考えられる。これに基づく粗い推計であるが、接触者健診における 60 歳代の QFT-3G 陽性者（QFT-3G 受検者の 10.6%）の 2 分の 1 は、最近の結核感染と考えられる。同じく、70 歳代では QFT-3G 陽性者（同 15.3%）の 3 分の 1、80 歳以上の QFT-3G 陽性者（同 18.6%）の 4 分の 1 程度は、最近の結核感染歴を反映した陽性と推定される。

なお、先行研究として筆者らは、山形県における結核菌分子疫学解析の結果に基づき、最近の高齢結核患者の中には、いわゆる内因性再燃ではなく最近の外来性感染（再感染を含む）による発病例も珍しくないことを報告した⁶。これは、接触者健診における高齢者の QFT-3G 陽性者の中にも、最近結核に感染した者と過去の既感染者が混在していたとする主張を支持するものと考えられる。

一方で、前述の推計を逆にとらえると、60 歳代の 2 分の 1、70 歳代の 3 分の 2、80 歳代の 4 分の 3 は「過去の感染」を捉えている可能性がある。この点に関しては、過去の古い感染歴と最近の結核感染を判別できる検査方法がない現状において、高齢者の結核既感染率の高いわが国では解決の難しい課題である。感染時期はともあれ QFT-3G 陽性という事実は変わらないことから、QFT-3G 陽性例は結核の「発病リスクあり」とみなし、抗結核薬（INH）の服薬による発病予防よりも副作用等の害が上回ると判断される場合を除い

て、LTBI 治療を勧めるという方法も考えられる。しかし、実際には高齢者集団になるにつれ合併症等により LTBI 治療ができない者の割合が増えることが想定される。そのような対象者には、定期的な胸部画像診断等を実施し、結核発病の有無を追跡することが重要と考える。

2. 接触者健診の手引きの改訂

本手引きの今回の改訂は、IGRA の検査方法が増えたことや接触者健診における IGRA の適用等に関する知見が増えたことを踏まえたものなので、IGRA の適用に関する変更点が最も多かった。今年度は日本結核病学会予防委員会が「IGRA の使用指針」の作成に取り組んでいたため、接触者健診における IGRA の適用に関する記述は、同指針との整合性が図られるよう配慮した。

2014年3月中旬に「改訂第5版」として公表することができたが、その直後から、2つの検査法の選択に関する質問、あるいは乳幼児や高齢者への IGRA の適用に関する変更点に関する質問などが寄せられている。このため、今後は本手引きに関連する質疑応答 (Q&A) 付きの解説書を発行するなどにより内容の補完を行う必要があると考える。

また、接触者健診については、IGRA の適用や結核菌分子疫学調査の応用など、研究途上にある事項が多いので、新しい研究成果や全国の保健所等の現場の意見などを収集しながら、定期的に手引きの改訂を行うべきと考える。

E. 結論

国内低蔓延地域 (山形県) 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) を積極的に実施した結果、QFT-3G 陽性率は、わが国における当該年齢集団の結核推定既感染率を大きく下回っており、過去の結核の既往があっても必ずしも QFT-3G 陽性とはならないことが示された。また、接触者健診における高齢者の QFT-3G 陽性者の中には、最近の結核感染に

よる陽性者が60歳代の2分の1、70歳代の3分の1、80歳以上でも4分の1程度は含まれると推定された。また、結核菌分子疫学調査を応用した我々の先行研究により、「低蔓延で、かつ、結核の高齢者への偏在化が顕著な地域」では、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確認されている。従って、このような地域において高齢者 (濃厚接触者に対して IGRA を実施することは、「最近の結核感染」のスクリーニングとして意義があるものと考えられた。

このような研究結果および IGRA や結核菌分子疫学調査等に関する国内外での最近の研究成果等を踏まえて、「結核の接触者健診の手引き」の見直しについて検討し、その成果を同手引き「改訂第5版」として公表した。同手引きの活用により、結核低蔓延に向けた接触者健診の一層の充実強化が求められるところである。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・瀬戸順次, 阿彦忠之: 接触者健康診断における高齢者に対するインターフェロン- γ 遊離試験の有用性の検討. 結核; 2014; 84(4): 503-508

2. 学会等での発表

- ・阿彦忠之: 低まん延地域の結核対策における分子疫学的解析. 第72回日本公衆衛生学会総会 (地方衛生研究所研修フォーラム: 結核菌分子疫学の推進と結核対策への活用), 三重県, 2013年10月.
- ・阿彦忠之: 結核の接触者健康診断の手引き (改訂第5版), 平成25年度全国結核対策推進会議, 東京, 2014年3月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

研究協力者

(1) 接触者健診における高齢者に対するIGRAの有用性の検討

- ・ 瀬戸順次、鈴木裕(山形県衛生研究所)
- ・ 山形県健康福祉部保健薬務課感染症対策担当職員各位、および山形県の保健所(村山、最上、置賜、庄内)の所長および感染症対策担当職員各位

(2) 接触者健診の手引きの改訂

- ・ 犬塚君雄(愛知県一宮保健所)
- ・ 加藤誠也(公財・結核予防会結核研究所)
- ・ 小林典子(公財・結核予防会結核研究所)
- ・ 佐々木結花(公財・結核予防会複十字病院)
- ・ 鈴木公典(公財・ちば県民保健予防財団)
- ・ 徳永 修(国立病院機構南京都病院)
- ・ 豊田 誠(高知市保健所)
- ・ 永田容子(公財・結核予防会結核研究所)
- ・ 長嶺路子(世田谷保健所)
- ・ 成田友代(世田谷保健所)
- ・ 藤山理世(神戸市中央区保健福祉部(兼)神戸市保健所)
- ・ 前田秀雄(東京都福祉保健局)
- ・ 吉山 崇(公財・結核予防会複十字病院)

参考文献

- 1) 阿彦忠之, 森亨: 「感染症法に基づく結核の接触者健診の手引きとその解説」, 平成22年改訂版, 石川信克監修, 公益財団法人結核予防会, 東京, 2010, 57-60.
- 2) Mori T, Harada N, Higuchi K, et al. Waning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11: 1021-1025.
- 3) 森亨: 結核感染をめぐる諸問題(2). *結核.* 1988; 63: 39-48.
- 4) 青木正和: 「医師・看護職のための結核病学1. 基礎知識」, 平成24年度改訂版, 森亨追補, 結核予防会, 東京, 2012, 32-33.
- 5) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会: 潜在性結核感染症治療指針. *結核.* 2013;88:497-512.

- 6) 瀬戸順次, 阿彦忠之, 和田崇之, 他: 結核低蔓延地域における網羅的な結核菌反復配列多型(VNTR)分析の有用性. *結核.* 2013; 88: 535-542.

※ 次頁以降に、調査結果の表1～表3、および「接触者健診の手引き(改訂第5版)」の全文を添付した。

(別紙)

表 1 接触者 2,420 人に対する QFT-3G 検査成績
(山形県：2010～2013 年の接触者健診)

年齢階級	n	QFT-3G, % (95%CI)		
		陰性	判定保留	陽性 †
≤19	66	90.9 (84.0-97.8)	3.0 (0- 7.2)	6.1 (0.3-11.8)
20-29	373	91.7 (88.9-94.5)	3.5 (1.6- 5.3)	4.8 (2.7- 7.0)
30-39	423	89.1 (86.2-92.1)	5.4 (3.3- 7.6)	5.4 (3.3- 7.6)
40-49	387	87.3 (84.0-90.7)	7.8 (5.1-10.4)	4.9 (2.7- 7.1)
50-59	507	89.2 (86.4-91.9)	6.1 (4.0- 8.2)	4.7 (2.9- 6.6)‡
60-69	359	82.2 (78.2-86.1)	7.2 (4.6- 9.9)	10.6 (7.4-13.8)‡
70-79	203	71.4 (65.2-77.6)	13.3 (8.6-18.0)	15.3 (10.3-20.2)
80≤	102	70.6 (61.7-79.4)	10.8 (4.8-16.8)	18.6 (11.1-26.2)

QFT-3G=QuantiFERON® TB-Gold in tube CI=信頼区間 (Confidence interval)

†年齢階級の上昇に伴いQFT-3G陽性率が上昇する傾向あり (Cochran-Armitage test : P<0.001)

‡この 2 つの年齢階級間でQFT-3G陽性率に顕著な差を認める (Fisher's exact test which adjusted with Holm method : P=0.025)

表 2 QFT-3G 陽性者の追跡調査結果 (LTBI 又は活動性結核の届出状況)
(山形県：2010～2013 年の接触者健診)

年齢階級	QFT-3G 陽性者数 (P)	LTBI 届出の有無		活動性結核 (c)‡
		届出あり (a)	届出なし (b)†	
		a/P	b/P	c/P
≤19	4	4 (100)	- (-)	- (-)
20-29	18	16 (88.9)	- (-)	2 (11.1)
30-39	23	21 (91.3)	- (-)	2 (8.7)
40-49	19	14 (73.7)	3 (15.8)	2 (10.5)
50-59	24	15 (62.5)	7 (29.2)	2 (8.3)
60-69	38	21 (55.3)	12 (31.6)	5 (13.2)
70-79	31	16 (51.6)	15 (48.4)	- (-)
80≤	19	7 (36.8)	12 (63.2)	- (-)
全 体	176	114 (64.8)	49 (27.8)	13 (7.4)

QFT-3G: QuantiFERON® TB-Gold in tube LTBI: Latent TB infection

†49人中17人は過去の結核既往歴ありと判断。それ以外の32人は、合併症などの理由によりLTBIとしての届出が見送られていた。

‡13人中12人は肺結核、1人は肺外結核 (リンパ節結核)