

(1) - 2 GIS を利用した日本における結核病床数需給バランス分析

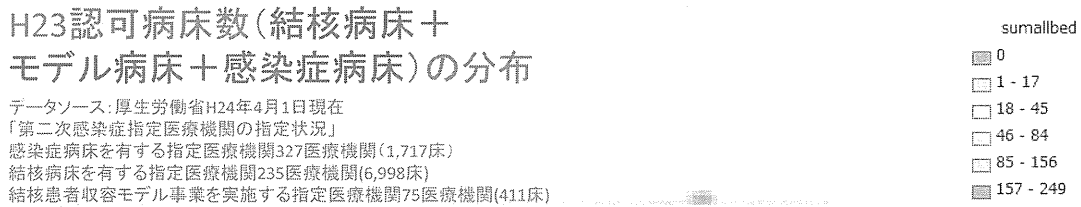
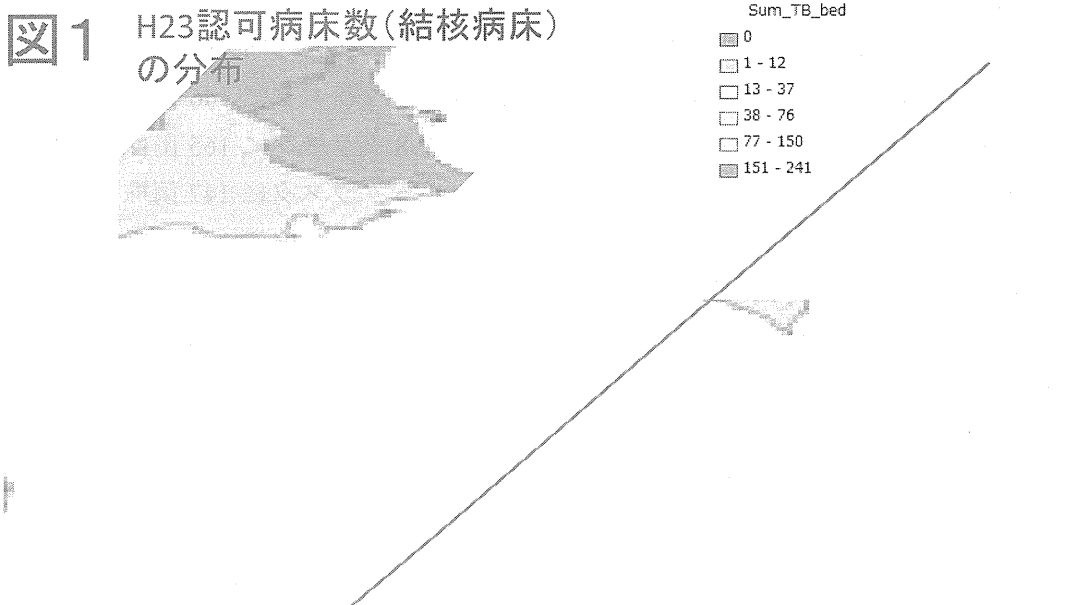
2011 年の全国塗抹陽性結核患者は 8,654 名で、厚労省から認可された結核病床は 6,998 床、感染症病床は 1,717 床、モデル病床は 411 床であった(厚生労働省 H24 年 4 月 1 日現在「第二次感染症指定医療機関の指定状況」)。全国 349 カ所の 2 次医療圏中 178 カ所 (51%) で、結核病床が 1 床も無く、38 カ所 (10.9%) で結核病床・感染症病床・モデル病床のいずれの病床も無い状況である(図 1)。一方、50 床を越える結核病床を持つ医療圏も 62 カ所 (17.8%) あった。供給変数に a)結核病床のみを採用した場合、スコアの中央値は 0.63 であった。塗抹陽性患者 660 名 (7.6%) が報告された 75 医療圏 (21.5%) でスコア 0 であり、塗抹陽性患者 897 名 (10.4%) が報告された 85 医療圏 (24.4%) でスコア 0.2 未満であった(図 2.1・図 2.2、表 1)。一方、b)全病床を採用した結果、スコアの中央値は 1.01 であった。塗抹陽性患者 90 名 (1.0%) が報告された 13 医療圏 (3.7%) でスコアは 0 であり、塗抹陽性患者 252 名 (2.9%) が報告された 22 医療圏 (6.3%) でスコア 0.2 未満であった(図 2.1・図 2.2、表 1)。

(2) - 1 新宿登録結核患者から分離培養された結核菌を対象とする遺伝子型分析法の比較検討

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 分析における菌株型の数は、それ

ぞれ 222、198、214、234 (以上 325 株中)、191、195 (以上 324 株中) であった(表 1)。菌株クラスタ形成率は、それぞれ 44.9% (43 クラスタに 146 菌株が所属)、50.8% (38 クラスタに 165 菌株が所属)、45.2% (36 クラスタに 147 菌株が所属)、38.2% (33 クラスタに 124 菌株が所属)、52.5% (37 クラスタに 170 菌株が所属)、50.9% (36 クラスタに 165 菌株が所属) で、それぞれ、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。(n-1)法による推定最近感染発生率(最近、結核感染が発生したと推定される率。[菌株クラスタ所属結核患者合計数からクラスタ数を差し引いた数]/[全体の患者数]で除した率)は、それぞれ 39.1%、34.2%、28.0%、41.0%、39.8% と、15-JATA VNTR 分析及び 17-JATA VNTR 分析とで、IS6110-RFLP 分析による 31.7%と比較して有意差が認められなかった(表 1)。HGDI は、それぞれ 0.995 (IS6110-RFLP)、0.988 (12-JATA VNTR)、0.992 (15-JATA VNTR)、0.994 (17-JATA VNTR)、0.984 (15-Supply VNTR)、0.984 (24-Supply VNTR) 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。北京株 (142 株) においては、17-JATA VNTR 分析による HGDI が 0.989 で、他の分析方法と比較して、IS6110-RFLP 分析の HGDI 0.993 に、より近似した値を示した(図 1)。また、17-JATA VNTR 分析による菌株クラスタ形成率と推定最近感染発生率においても、IS6110-RFLP 分析の結果と有意差を認めなかった(表 2)。

(1) - 2 図1、図2.1、図2. 2



【結果】図2.1

結核病床でのスコア

- 0.0
- 0.1 - 0.3
- 0.4 - 0.6
- 0.7 - 1.5
- 1.6 - 13.3

結核病床+モデル病床+感染症病床でのスコア

- 0.0
- 0.1 - 0.3
- 0.4 - 0.6
- 0.7 - 1.5
- 1.6 - 14.1

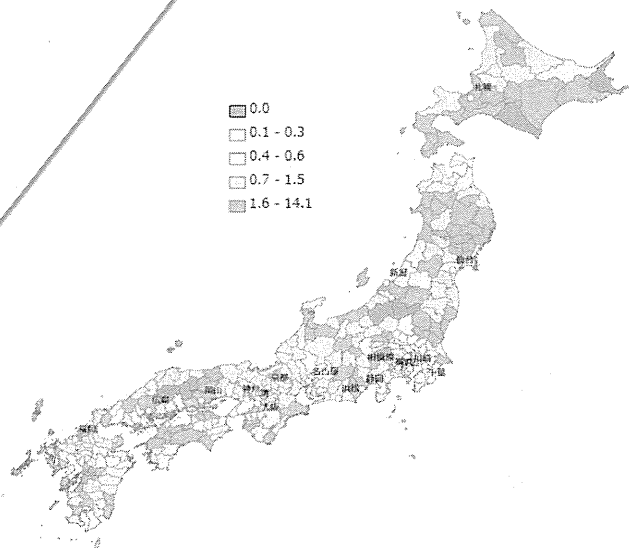
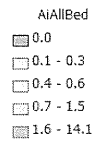
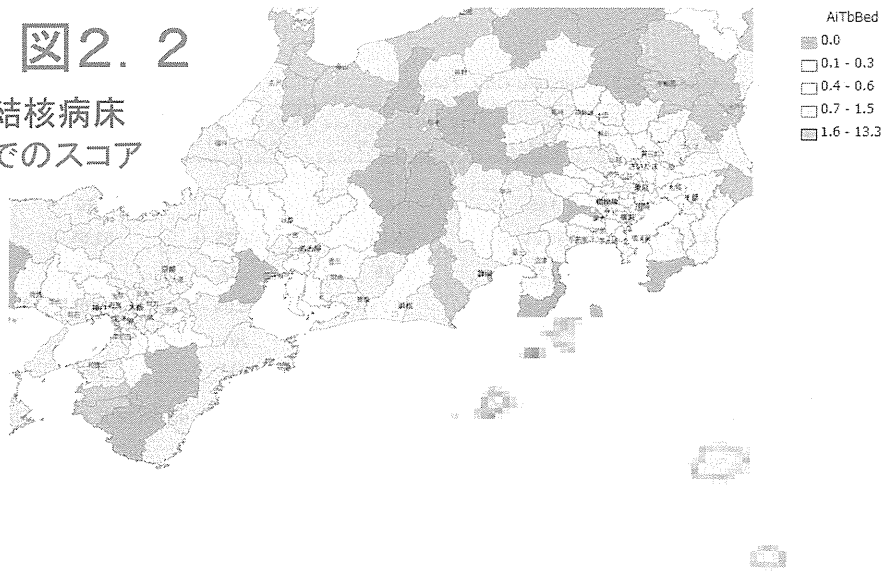


図2.2

結核病床
でのスコア



結核病床＋モデル病
床＋感染症病床での
Aiスコア

(1) - 2 表1

【表1】低スコア医療圏の内訳

スコア		2次医療圏数		該当2次医療圏内の 塗抹陽性患者数	
0	結核病床のみ	75	21.5%	660	7.6%
	全病床*	13	3.7%	90	1.0%
<0.2	結核病床のみ	85	24.4%	897	10.4%
	全病床*	22	6.3%	252	2.9%
全数		349	100%	8654	100%

* 全病床とは結核病床＋感染症病床＋モデル病床

(2) - 1 表1

Table 1 Genotype clustered rate by genotyping method (n=325), Shinjuku City, Tokyo

	RFLP	12 VNTR locus set by JATA (*1)	15 VNTR locus set by JATA (*2)	17 VNTR locus set by JATA (*3)	15 VNTR locus set by Supply (*4)	24 VNTR locus set by Supply (*4)
Total number analysed (N)	325	325	325	325	324	324
Number of genotype clustered strains (n)	146	165	147	124	170	165
Genotype clustered rate (n/N)	44.9%	50.8% n.s.	45.2% n.s.	38.2% n.s.	52.5% n.s.	50.9% n.s.
Number of genotype clustered types (nc)	43	38	36	33	37	36
Genotype clustered rate by (n - 1) method $\{(n - nc) / N\}$	31.7%	39.1% *	34.2% n.s.	28.0% n.s.	41.0% *	39.8% *
Number of unique genotype strains (u)	179	160	178	201	154	159
Number of genotypes (nc + u)	222	198	214	234	191	195

RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism. VNTR: Variable Numbers of Tandem Repeats. JATA: Japan Anti-Tuberculosis Association

*1: 12 locus set are composed of Mtub04, MIRU10, Mtub21, Mtub24, QUB11b, VNTR2372, MIRU26, QUB15, MIRU31, VNTR3336, QUB26, and VNTR4156. (Y Murase, *et al.* JMM 2008;57:873-880.)

*2: 15 locus set are composed of *1 plus QUB18, ETR A, and QUB11a.

*3: 17 locus set are composed of *2 plus VNTR3820 and VNTR4120.

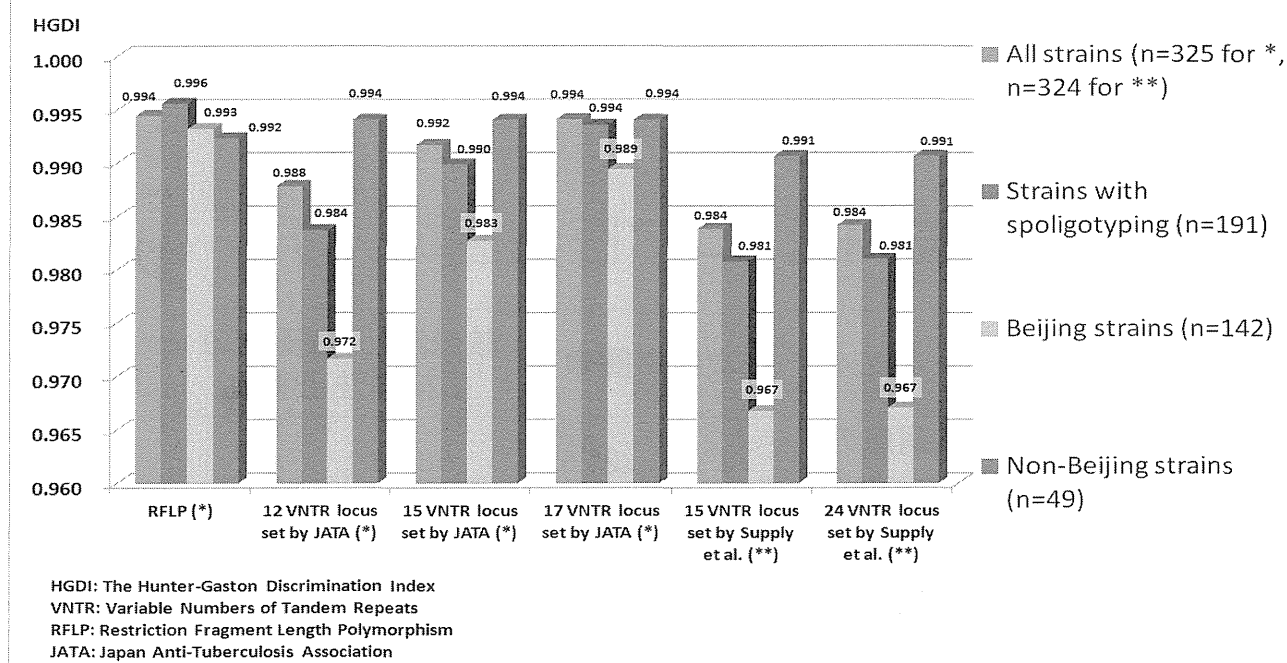
*4: P Supply, *et al.* JCM 2006;44:p4498-4510. One strain was excluded due to double alleles at a locus.

*: vs. the rate with RFLP, Chi-square test, P<0.05

n.s.: vs. the rate with RFLP, Chi-square test, P>0.05

☒ 1

Fig. 1 HGDI for each of the VNTR locus sets by Beijing / Non-Beijing pattern, Shinjuku City, Tokyo



(2) - 1 表 2

Table 2 Genotype clustered rate by genotyping method, strains with spoligotyping analysis (n=191), Shinjuku City, Tokyo

	RFLP			12 VNTR locus set by JATA (*1)			15 VNTR locus set by JATA (*2)			17 VNTR locus set by JATA (*3)			15 VNTR locus set by Supply (*4)			24 VNTR locus set by Supply (*4)		
	All strains	Beijing type strains	Non-Beijing type strains	All strains	Beijing type strains	Non-Beijing type strains	All strains	Beijing type strains	Non-Beijing type strains	All strains	Beijing type strains	Non-Beijing type strains	All strains	Beijing type strains	Non-Beijing type strains	All strains	Beijing type strains	Non-Beijing type strains
Total number analysed (N)	191	142	49	191	142	49	191	142	49	191	142	49	191	142	49	191	142	49
Number of genotype clustered strains (n)	69	53	15	89	78	8	81	72	8	67	58	8	101	85	13	98	84	13
Genotype clustered rate (n/N)	36.1%	37.3%	30.6%	46.6%*	54.9%*	16.3% n.s.	42.4% n.s.	50.7%*	16.3% n.s.	35.1% n.s.	40.8% n.s.	16.3% n.s.	52.9%**	59.9%**	26.5% n.s.	51.3%**	59.2%**	26.5% n.s.
Number of genotype clustered types (nc)	22	17	7	23	19	3	23	20	3	21	18	3	27	21	5	26	21	5
Genotype clustered rate by (n-1) method [(n-nc)/N]	24.6%	25.4%	16.3%	34.6%*	41.5%**	10.2% n.s.	30.4% n.s.	36.6%*	10.2% n.s.	24.1% n.s.	28.2% n.s.	10.2% n.s.	38.7%**	45.1%**	16.3% n.s.	37.7%**	44.4%**	16.3% n.s.
Number of unique genotype strains (u)	122	89	34	102	64	41	110	70	41	124	84	41	90	57	36	93	58	36
Number of genotypes (nc + u)	144	106	41	125	83	44	133	90	44	145	102	44	117	78	41	119	79	41

RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism, VNTR: Variable Numbers of Tandem Repeats, JATA: Japan Anti-Tuberculosis Association
 *1: 12 locus set are composed of Mtb04, MIRU10, Mtb21, Mtb24, QUB11a, VNTR2372, MIRU26, QUB15, MIRU1, VNTR336, QUB26, and VNTR4120.
 *2: 15 locus set are composed of *1 plus QUB18, ETR A, and QUB11a.
 *3: 17 locus set are composed of *2 plus VNTR320 and VNTR4120.
 *4: P Supply, et al. JCM 2005;44:p458-4510. One strain was excluded due to double alleles at a locus.
 *: vs. the rate with RFLP, Chi-square test, P<0.05
 **: vs. the rate with RFLP, Chi-square test, P<0.01
 n.s.: vs. the rate with RFLP, Chi-square test, P>0.05

(2) - 2 新宿区における外国人結核患者と関わる推定結核菌伝播状況の検討
 今回研究対象となった外国人の多くは、結核罹患率の高い地域の出身者であった(韓国 35 名、中国 17 名、ミャンマー 11 名、台湾 5 名等)。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(それぞれ 63.6% (7/11), 80.0%(4/5))。IS6110-RFLP 分析の結果、外国人患者株の 72.4%は、地域住民とは型別が一致しないユニークな IS6110-RFLP 型であり、外国人がクラスタを形成する割合は日本人と比べて有意に低いことが判明した(17.6% vs. 51.5%, p < 0.001)。クラスタに所属しない外国人患者の多くは、母国で受けた感染からの発病であったために、国内地域株と異なる RFLP 型を示したと考えられた。外国人が含まれるクラスタは、全て日本人との

混在型であった。クラスタの詳細を疫学情報と併せて検討したところ、外国人が初発となり日本人へ感染が広がったと疑われたのは 1 事例のみであり、来日後に国内で感染して発病したことが疑われたのは 14 事例であった。

(2) - 3 結核の集団感染事例における VNTR 分析と全ゲノム分析の応用
 IS6110-RFLP 型別が一致した集団発生事例由来 5 株およびその祖先であることが疑われた 3 株の、合計 8 株について 17 loci-VNTR 分析と全ゲノム分析を実施した。この内 6 株は VNTR 型別が完全一致し、2 株では 17 loci 中の 16 loci が一致しており、これらの菌株群の遺伝学的同一性が高いことが示唆された(表 1)。微小変異が見られた VNTR4120 は変化速度が速いローカスであり、これらの 2 株 (S-917, S-1064) は、集団発生から 8 ヶ月~14 ヶ月後に分離された株であった。8 株の全ゲノム解析結果を参照配列の

H37Rv を対照としてマッピングし、株間の SNPs を抽出し (表 2)、この SNPs に基づいて系統樹を作成した (図 1)。集団発生由来株 4 株 (S-845, S-847, S-917, S-932) 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。集団発生の最後に発生した S-1064 は 2 つの SNPs を獲得しており、前述の集団発生株から派生した株であると考えられた (図 2)。

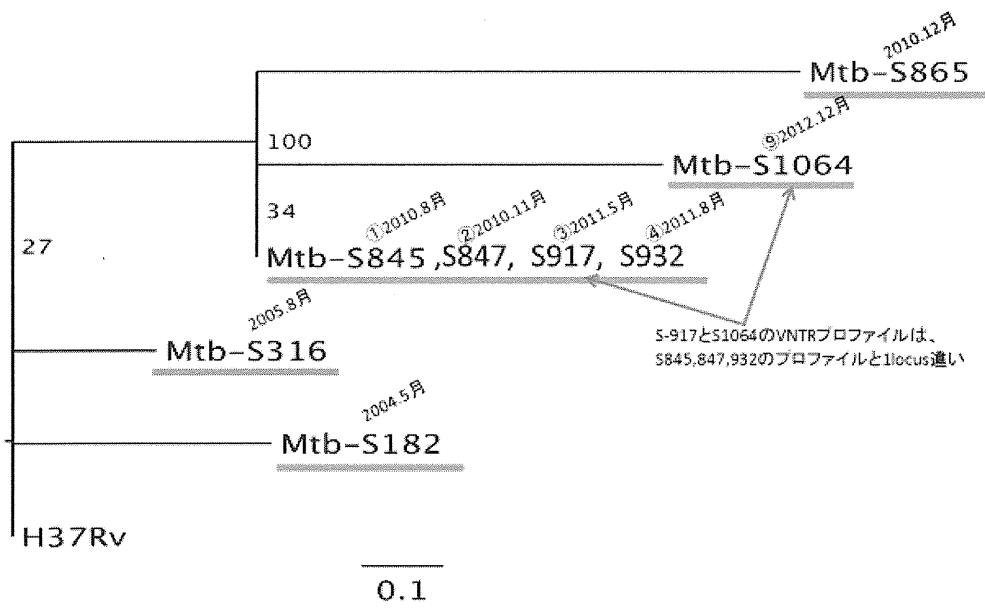
(2) - 3 表1 集団発生関連8株の17 loci-VNTR分析結果

ID	0424	MIRU10	1955	2074	QUB11b	2372	MIRU26	QUB15	MIRU31	3336	QUB26	4156	1982	ETR A	QUB11a	3820	4120
S-182	2	3	3	3	3	3	7	4	2	4	8	4	9	4	7	17	15
S-316	2	3	3	3	3	3	7	4	2	4	8	4	9	4	7	17	15
S-845	2	3	3	3	3	3	7	4	2	4	8	4	9	4	7	17	15
S-847	2	3	3	3	3	3	7	4	2	4	8	4	9	4	7	17	15
S-865	2	3	3	3	3	3	7	4	2	4	8	4	9	4	7	17	15
S-932	2	3	3	3	3	3	7	4	2	4	8	4	9	4	7	17	15
S-917	2	3	3	3	3	3	7	4	2	4	8	4	9	4	7	17	16
S-1064	2	3	3	3	3	3	7	4	2	4	8	4	9	4	7	17	16

(2) - 3 表2 8株の全ゲノム比較によって得られたSNPs

Position of H37Rv	H37Rv	Mtb-S182	Mtb-S316	Mtb-S865	Mtb-S845	Mtb-S847	Mtb-S917	Mtb-S932	Mtb-S1064	Variance	mutation
965222	G	G	G	C	G	G	G	G	G	C	nonsynonymous T105S
1494246	C	C	T	C	C	C	C	C	C	T	synonymous
1749581	C	C	C	T	C	C	C	C	C	T	nonsynonymous R630C
2877870	A	G	A	A	A	A	A	A	A	G	nonsynonymous T14A
3286006	G	G	G	A	A	A	A	A	A	A	nonsynonymous A313T
3303258	G	G	G	G	G	G	G	G	A	A	nonsynonymous P331S
3349758	G	G	G	G	G	G	G	G	T	T	nonsynonymous P174T
3997037	C	C	C	T	C	C	C	C	C	T	nonsynonymous G199R

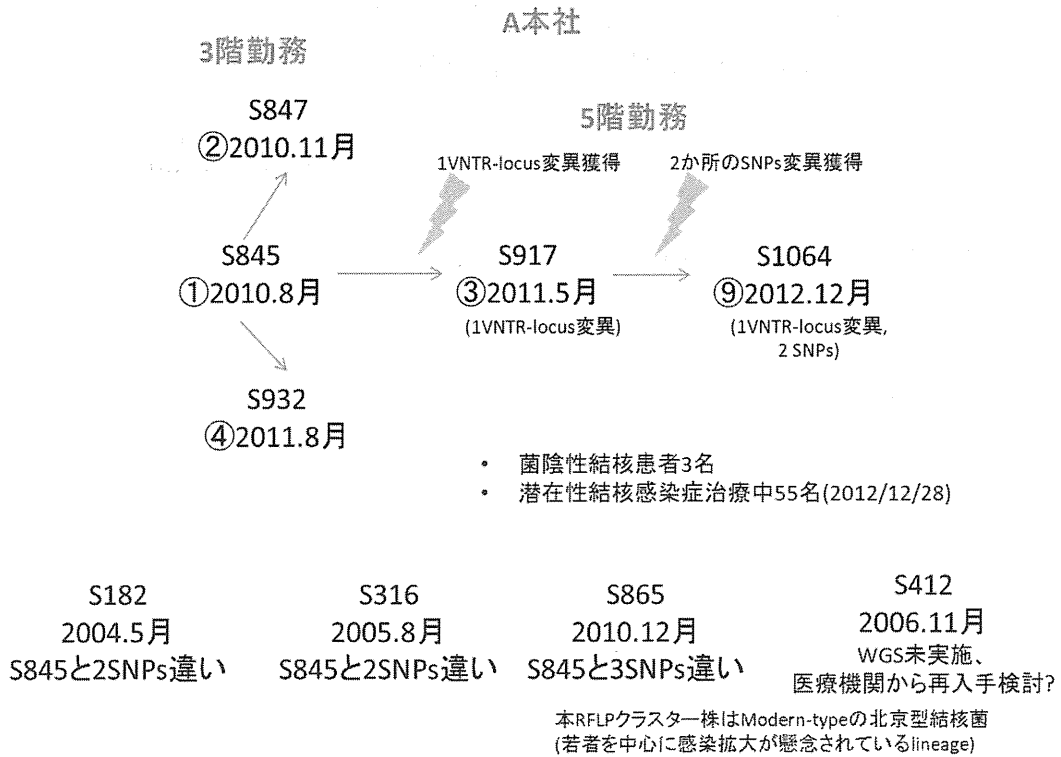
(2) - 3 図1 8株間のSNPsに基づく系統樹



(2) - 3 図2

疫学情報、VNTR、WGSから推察されたOutbreak関連株の感染伝播動態

新宿区内
(新規登録患者、延べ約1000名、約10年間)



D. 考察

(1) - 1 結核分子疫学情報と GIS とを用いた結核菌伝播状況の推定

大都市の特徴の一つとして、昼夜人口比が非常に高いことがあるが、新宿区においても都庁から新宿駅東口に広がる商業地域に渡って昼間人口が非常に多くなっている。一方、これらの地域では夜間人口が極端に少なく、500 人以下の地区もある。また、新宿南端部は国立競技場や神宮球場などの大型運動施設のみで構成された区画もあり、居住者数は非常に少ない。これにより、罹患率計算において分母となる夜間人口のばらつきが大きいことが罹患率に影響を及ぼすことが考えられる。また新宿区は、常住人口が 30 万人であるのに対して昼間人口は 80 万人であり、新宿区内で感染し、他の地域で発病する、また他地域で感染し新宿区内に持ち込まれる感染の存在は十分に考えられる。

一般住民の罹患率の集積性が新宿区南東部に確認されたが、この円領域内では罹患率の高いところと低いところが混在していた。性別・年齢階層別で菌株/非菌株クラスタごとの分布を見ると、分布の傾向は一様ではないことも分かった。男性群では新宿区西部で菌株/非菌株クラスタ群ともに集積性が確認されたが女性群では確認されなかった。ただし、男性群 454 名に対して女性群は 205 名と症例数が少なく、各町目での罹患率計算でバラツキが大きくなることにより集積地の検出に影響があったとも考えられる。同様に、19 歳以下群でも症例数 (11 名) が少なく、極端な罹患率の分布となっている。

なお、19 歳以下群の菌株/非菌株クラスタ群でも集積性が確認されたが、症例数が少ないことから分析からは除外した。60 歳以上の菌株クラスタ群においては高罹患地域が北西に偏り、有意な集積地域も検出されている。この有意な集積地域に入る該当患者 (17 名) をみると、多くが自宅に住む退職高齢者であり、類似した生活背景を持っている可能性は考えられるが、菌株遺伝子型を見ると全て異なる遺伝子型であり、集積地内での同一感染源による集積では無かった。罹患率の集積性検討は、居住地を起点にしており同一菌株クラスタの構成員の居住地が離れていることは想像に難くない。

この分析では、日本人及び外国人患者を対象に検討したが両者の患者背景には違いが多い。日本人患者と外国人患者を比べると、それぞれ、男性の割合 70.5% 対 56.3%、年齢 20~39 歳群の割合 24.0% 対 65.0%、60 歳以上群の割合 49.5% 対 3.8%、菌株クラスタ群の割合 40.3% 対 18.8%であった。日本人のみでの分析で、全体の罹患率では、新宿区西部に集積地が検出された。菌株/非菌株クラスタ群に関しては、菌株クラスタ群にのみ新宿西部に集積性を確認し、最近の感染が新宿区西部の居住者に偏っている一方で、非菌株クラスタ群は新宿区全体に分布しており、過去に感染した結核菌が発症したことによるものと推測することができる。日本人・外国人では非菌株クラスタ群においても新宿西部に集積性を確認しており、これは非菌株比率の高い外国人患者が新宿西部に多いことで、結果に影響があったと考えられる。同様に、日本人の

みでは 20～39 歳群に集積性は確認されていないが、外国人を入れた分析では新宿西部に集積地が確認されている。これも、外国人患者の 20～39 歳代の割合が高いことが影響していると考えられる。

これまで結核患者の地域集積性を検討する試みがなされてきた。しかしながら、多くの研究は患者の居住地を住所としたものであり、居住地と感染場所は必ずしも一致するわけではないという指摘がされてきた（渡瀬、結核、2006）。感染場所の推定には、感染成立が家庭内で起こる場合には居住地住所で感染場所の特定ができるが、居住地以外の活動空間で感染を受けたのであれば、主な滞在場所から感染場所を推定することが考えられる。ただし、新宿区のような都市部の人々の活動範囲は、自動車や公共交通機関等を使用することで広範囲におよび、主な滞在場所がそのままリスクの高い地域と断定することは出来ない。また、移動中の電車内やエレベータ内などの閉鎖空間における高濃度の曝露があれば、感染が起こっている可能性もある。しかし、登録された結核患者の集積性で、多数の発症者の主な滞在場所が一定の範囲内に集中しているということは、当該地域に何らかの感染リスクが存在している可能性は否定できない。特に、各患者からの聞き取りの中でも、サウナ、パチンコ、麻雀、居酒屋など、これまで結核集団発生が報告されてきた種類のサービス業事業所の患者の出入りが報告され、これらの施設を起点とした患者間の疫学的関連性が報告されている。東京都の調査では、高齢者を除いた成人の 89.2%は感染源が

不明で、感染源不明者には、パチンコ店、盛り場、サウナ等で長時間を過ごしている例が多い（東京都結核予防計画）。不特定多数利用施設（歓楽街にあるサウナ、酒場、麻雀、パチンコ、飯場、賭博性娯楽施設、バー・クラブ等）が、大都市の結核感染経路となっている可能性も指摘されている（田丸重貴、公衆衛生、2004）。我々の研究において、住所不定者の非菌株/菌株クラスタ群が、ともに新宿駅を中心としたホットスポットを形成したことは、住所不定者の多くが滞在場所としている場所（カプセルホテル、サウナ、簡易宿泊所、路上）が新宿駅周辺に集中していることで、菌株クラスタに所属している群もしていない群も同じ場所に固まっていると考えられる。一方で、日本人・外国人一般住民において菌株クラスタに所属する患者は、新宿駅周辺を主な滞在先としており、感染拡大が起こっている地域であることが考えられる。非菌株クラスタにおいては、区内の広範囲に散在しており、20人以上のホットスポットでは、区内のいくつかの駅周辺に形成されていることが分かった。

（1）－2 GIS を利用した日本における結核病床数需給バランス分析

結核病床に加えて、感染症・モデル病床を含めることでスコア 0 の医療圏が 83%減少し、スコア 0 の医療圏における塗抹陽性患者は 86%減少した。結核患者を感染症病床でも入院出来る体制を確保すると共に、モデル病床を活用することで、供給不足の 2 次医療圏を減少させることが可能と思われる。ただし、今回の

分析には認可病床数を用いており、先行研究では、実際に入院可能な稼働病床数は全体の6～7割程度と言われており、正確な稼働状況を加味した分析が必要である。

(2) - 1 新宿登録結核患者から分離培養された結核菌を対象とする遺伝子型分析法の比較検討

新宿区登録の結核患者から分離培養された結核菌株 325 株を対象に、IS6110-RFLP・12-JATA VNTR・15-JATA VNTR・17-JATA VNTR・15-Supply VNTR・24-Supply VNTRの各遺伝子型別分析を実施して、各分析法による菌株型鑑別力について、IS6110-RFLP 型による菌株型鑑別力を比較対象として検討した。その結果、15-Supply VNTR 分析及び 24-Supply VNTR 分析による菌株型鑑別力は不十分であり、15-JATA VNTR 分析または 17-JATA VNTR 分析が 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。15-Supply VNTR 分析及び 24-Supply VNTR 分析でターゲットとして使用されているローカスは、HGDI がより低い値を示しているものが多く、わが国の新宿区のような都市部における結核菌伝播状況を推定する方法としては不十分であると考えられた。

(2) - 2 新宿区における外国人結核患者と関わる推定結核菌伝播状況の検討

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を行い、菌株クラスタの詳細を疫学情報と併せて検討したところ、外国人が初発となり日本人へ感染が広がったと疑われたのは 1 事例であり、来日後に国内で感染し発病したことが疑われたのは 14 事例であった。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。

(2) - 3 結核の集団感染事例における VNTR 分析と全ゲノム分析の応用

多フロアに多業種が混在し、就業人数が多い(>1000 名)首都圏某事業所ビルにおいて発生した結核集団発生事例について、この集団感染結核患者から得られた結核菌株 (5 株) と、集団感染事例発生前に新宿区で登録された結核患者から分離された同じ IS6110-RFLP 型を示す結果得菌株(3 株)とを対象に、VNTR 分析と全ゲノム分析を行った。それらの情報と疫学情報を統合して集団発生における感染動態を推定したところ、①初発患者の集団発生株が他 3 つの菌株宿主に感染伝播したこと、②初発患者から感染を受けた患者のうちの 1 人から、更に別の患者に結核菌が感染伝播し、この時 2 SNPs が獲得されたと推定された。

E. 結論

今回の研究では新宿という大都市において、空間スキャン検定による患者居住地によるリスク分布とホットスポット分析による感染リスクの高い地域の推定を試みた。対象地域を東京 23 区など、より

広範囲とした空間分析を実施することにより、首都圏における都心部内外の人の移動を考慮した感染伝播の実態を明らかにすることが可能と考えられる。

新宿区における住民ベース結核分子疫学調査においては、15-JATA VNTR 分析または 17-JATA VNTR 分析が IS6110-RFLP 分析と類似した菌株鑑別力を有しており、北京株においては 17-JATA VNTR 分析が IS6110-RFLP 分析と類似した菌株鑑別力を有していた。

新宿区で登録された外国人結核患者における分子疫学解析の結果、研究対象となった外国人患者の多く(71/85)は来日前の潜在性結核感染の再発によって結核を発病しており、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(1事例)であった。

首都圏で発生した結核集団感染事例において 17-JATA VNTR 分析と全ゲノム分析を実施する事により、集団発生における経時的な感染経路の流れを推定することができた。結核菌全ゲノム解析は次世代の感染源追跡調査に有望な技術と考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 2013 年度内研究発表

1. 論文発表等

(1) J C Montoya, Y Murase, C Ang, J Solon, and A Ohkado. A Molecular Epidemiologic Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* Among Filipino Patients in a Suburban Community in the Philippines.

Kekkaku 2013;88(6):543-552.

2. 学会発表等

(1) A Ohkado, Y Murase, K Uchimura, Y Tatsumi, F Shima, K Fukuuchi, and N Ishikawa. DNA Fingerprinting methods of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Japanese urban settings.

4th Union Asia Pacific Region Conference on Lung Health (APRC 2013), Hanoi, Vietnam. April 10-13, 2013. PS1-071, Abstract, p.203.

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、泉清彦、辰巳由里子、石川信克（結核予防会結核研究所）；島史子、福内恵子（東京都新宿保健所）。

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

慢性排菌患者の実態とその対応に関する研究

研究分担者

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2011年度のアンケート調査により推定し、その症例の詳細を2012年度に検討した。その後の慢性排菌症例の発生状況および、慢性排菌症例のその後の予後について検討を行うことは、今後の慢性排菌患者の発生状況を知るために必要である。

B. 研究方法

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数を検討した。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もアンケート調査を行った。

C. 結果

C.1. 2011年度慢性排菌およびそれに近い症例のその後の予後の検討 (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)

病院	2011年	2013年		b+	b-
		死	生		
A	23	6	15	13	2
B	11	1	10	0	9
C	9	1	8	1	7

保健所	2011年	2013年		b+	b-
		死	生		
A	19	6	9	6	2
B	6	1	2	0	1
C	14	1	13	3	8

BC と判断された症例でも死亡または培養陽性は病院アンケート (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、排菌停止後危ういと判断した例、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。

C.2. あらたな慢性排菌患者

病院アンケートでは 279 箇所中 133 箇所(47.7%)より返答があったが、A4 名(うち 2 か所は詳細情報なし)、B1 名、C3 名、保健所のアンケートでは 512 箇所中 394 箇所より返答があり、症例数は25か所の保健所よりA15名、B7名、C8名であったが、うち、22名については情報がなく、A0 例、B3 例、C5 例の合計 8 例について情報が得られた。22例の情報なし例のうち、2 例は調査時点で既に死亡、2 例は精神症状のため同意困難とのことであったが、他の症例については同意不可の原因は不明であった。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。慢性排菌患者の薬剤感受性パターンは、病院アンケート A 症例 2 例及び B 症例 1 例はいずれも多剤耐性であった。保健所アンケートは A 症例がなく、B 症例 3 例中 1 例は排菌が多いため陰性化が遅れて 5 か月後も陽性例、1 例は薬の副作用で治療がうまくいかず INH 耐性化例、1 例は INH が使えず他の薬が耐性化した例であったが、前 2 者(菌

量が多く排菌が続いている例と副作用例については陰性化のめどが立ちつつある例であった)

D. 考察

慢性排菌例の全体像をつかむには、保健所アンケートが有用であるが、保健所では個々の症例の同意を得ることが難しく詳細情報が不十分であった。発生動向調査でより情報を収集する体制を作ることにより、今後の、慢性排菌患者の動向を知るために有用と考えられた。一方、病院アンケートでは返答率が低く、全体像がつかみにくかった。

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%が慢性排菌状態を持続していた。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。

E. 結論

慢性排菌患者は全体としては減少傾向にあるが、新たな発生と、同時に死亡、少数の排菌停止がみられ、今後も発生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存在することが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

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

研究分担者

伊藤邦彦 結核予防会結核研究所 臨床・疫学部長

研究要旨

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を中心にその周辺問題もあわせて検討を行なった。H23年に本研究班伊藤分担研究で新たな結核医療の質指標として検討した「登録翌年末治療未完了率」を「完了率」に変換した指標、およびこれと類似の米国の採用している「治療開始後1年後治療完了率」について、結核専門病院/A保健所/サーベイランスデータを用いて算出検討し、それぞれの妥当性と指標のベンチマーク、および完了判断時に生じる可能性のある問題点について検討した。この結果、「治療開始後1年後治療完了率」が治療成績指標として妥当であり各自治体間の比較にも耐え得るものである可能性が示唆された。また、治療完了判断時に生じる最大の問題として、副作用による薬剤変更例での治療期間に関するコンセンサスがなげられ、この問題は治療完了率の地域間比較の障害になっていると考えられた。このため副作用による薬剤変更例での治療期間の決定に関する考察を行い、一定の有用性のある試案を提案すると共に、結核専門医の間にあってもこれらの問題にはかなり意見の相違があることが明らかになり、今後のガイドライン等の作成の必要性が示唆された。別の結核医療の質に関する指標候補として主要抗結核における投与量の調査を同じく公益財団法人結核予防会複十字病院で検討し、医療の質の指標としての妥当性が示唆され今後も検討を継続する。また推奨されている投与量の決定方法に実際上の曖昧さがあることから、今後投与量に関するより明確な推奨を行なうべきであると思われた。診断の質確保のために、去年に引き続き画像資料の収集をおこない200例程度の画像資料を収集したが目標である電子教材の作成は来年度以降の課題とした。

A. 研究目的

低蔓延に移行しつつある日本の結核疫学状況下では、頻繁に結核医療の質について議論されることが少なくない。しかし「医療の質」がどのように測定し得るのか、またそもそも結核医療の質に本当に地域差（地域結核対策間での差異）が存在しているのかどうかは明らかになってはいない。本分担研究の大きな目標は医療の質指標を作成することである。この他、以下の2つの課題にも取り組んだが最終的な Output については来年度以降の課題とした；①結核診断の遅れを少なくし診断における質を向上させるため、肺結核画像/

治療の質向上のため、臨床データの分析に基づいた副作用マネジメントの標準化を行なう。

B. 研究方法

1. 結核医療の質に関する指標の開発

1.A. 治療完了率

H23年に本研究班伊藤分担研究で新たな結核医療の質指標として検討した「登録翌年末治療未完了率」を「登録翌年末治療完了率」になおしたもの、およびこれと類似の米国の採用している「治療開始後1年後治療完了率」について、サーベイランスデータからの各自治体推定値、結核専門病院/難治性結核診療の拠点病院である公益財

団法人結核予防会複十字病院の患者データ、A 保健所のコホート検討会資料を用いて後方視的に検討する。

1.B.主要抗結核薬投与量

同じく公益財団法人結核予防会複十字病院の患者データを用いて後方視的に検討する。

1.C.薬剤変更例における治療期間決定方法に関する検討

1.A.での検討から、薬剤変更例における治療期間決定に関する統一基準の必要性が示唆されたため、これに関する試案を作成し、実際に公益財団法人結核予防会複十字病院の患者データを用いて検証する。

2. 結核診断のためのフィルムライブラリーの作成

公益財団法人結核予防会複十字病院症例による。

3. LTBI 治療マネージメントの標準化

公益財団法人結核予防会第一健康相談所での LTBI 治療症例 1500 例を目標に治療経過を後方視的に検討する

C. 結果

1. 結核医療の質に関する指標の開発

1.A.治療完了率

別添 1 を参照

1.B.薬剤変更例における治療期間決定方法に関する検討

別添 2 を参照

1.C.主要抗結核薬投与量

別添 3 を参照

2. 結核診断のためのフィルムライブラリーの作成

200 症例程度の画像を収集した。来年度以降詳細な病歴や臨床データの収集を行い、電子教材の作成を目指す。

3. LTBI 治療マネージメントの標準化

現在データ蓄積中

D. 考案

1. 結核医療の質に関する指標の開発

1.A.治療完了率

本調査では結核専門病院での完了率と各自治体での完了率の比較や、標準偏差の値などから、治療開始1年後治療完了率が各自治体ないし各病院での治療成績指標として妥当である可能性が示された。しかし、サーベイランスから推測した治療完了率はあくまでも限られたサーベイランスデータからの推測値に過ぎないため、今後これ(ら)を各自治体の治療成績指標として採用する前に、複数の自治体での実地検討と比較が必要なものと思われる。

また結核専門病院での治療開始1年後の治療完了率も 91%程度で、米国 CDC の挙げる 93%に届かなかった(しかし全米の平均を上回っていた)。ただし CDC のデータは肺外結核まで含めた治療完了データであり、比較には注意を要する。今後我が国での治療完了率を治療成績指標として採用する場合には、患者分類(たとえば本調査でのように初回塗抹陽性肺結核等)毎の治療成績とすべきかどうかについても検討が必要であろう。

1.B.薬剤変更例における治療期間決定方法に関する検討

本研究では、治療完了率算出の分母となる患者総数は 227 人のうち「副作用のため1週間を超えて標準的な治療から逸脱した薬剤投与を必要とした患者」は 19.4%と全体の 1/5 を占めており、治療完了率を各地域間で比較する場合に、治療完了の統一的な定義を必要とする度合が非常に高いこと示唆している。

実情では豊富な経験積んだ結核専門医の間においても意見の一致はなく治療期間の決定に関する考え方には各医師間で多くの相違があるものと思われた。

本調査ではあわせて「換算方式」の提案と検証を行なった。全体として治療期間を短めに算定す

る傾向にあるが、検討症例数は少ないものの、最小限の治療期間の大まかな目安としては殆どの例で機能し得るのではないかと思われた。欠点としては、若干複雑で計算に手間がかかるため、外来などで片手間に計算するには適さない点が挙げられる。

結核医療の質の評価指標（の一つ）として治療完了率を用いる場合、ないしは純粹に臨牀的にも、今後非定型例での治療期間の決定方法に関する統一基準を作成する必要があるものと思われる。

1.C.主要抗結核薬投与量

複十字病院のような結核専門病院であっても投与量が本調査で定義した推奨投与量どおりでない症例は少なくはなく、特に RFP でその傾向が顕著であった。これは、おそらく公式に推奨されている投与量が目安として「体重あたりの投与量」として与えられているだけで、これに従って計算した整数錠剤投与量から離れている場合にどのように判断するかについては各主治医に任せられているためであろうと思われる。こうした場合に各主治医の間で意見の相違が出るのは必然であり、また一般的な判断方法に関するコンセンサスもなく場合によっては迷いが生じるであろうことが原因と思われる。これら事情は INH の投与において全体の 1/4 が錠剤分割を必要とするような投与量を処方されていることから推測される。錠剤分割は処方薬局で行なわれればよいが患者自身が行なわなければならない場合には、内服をより煩雑にし、服薬アドヒアランスに悪影響を与える可能性も危惧される。

しかし、複十字病院への紹介元病院での処方量からは、非専門病院でより顕著となる傾向が見られ、推奨投与量の順守が治療の質の指標となる可能はあるものと思われる。

いずれにせよ、推奨投与量からの逸脱は頻繁であり、保健所等による（服薬 adherent の管理だけでなく）服薬用量の管理も必要ではないかと思われた。

E. 結論及び今後の課題

結核医療の質指標の候補として、複数の指標候補を作成したが、その妥当性については今後さらに検討が必要である。しかし、今後各地域や各医療機関での比較を目指した指標の活用にあたっては、今よりも詳細にわたって規定された治療のガイドラインが必要であるように思われた。この一つの試みとして、薬剤変更例での統一した治療期間決定方式を考案したが、これについても複数医療機関での合同検討が今後必要である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

(1) 論文発表

潜在性結核感染症治療終了後の経過観察は必要か？結核 88 653-658 2013

(2) 学会発表

なし

H. 知的財産の出願・登録状況

特記事項なし

分担研究：医療の質の実態と確保に関する研究
今後検討すべき新たな治療成績指標に関する検討

伊藤邦彦（公益財団法人結核予防会結核研究所）

1. 背景と目的

平成 23-25 年の厚生労働省研究班「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究（主任研究者：石川信克）」の分担研究として、「医療の質の実態と確保に関する研究」では既に H23 年に、各地域での結核対策を評価し活性化させるための新たな治療成績評価指標について考察検討した。

結核の疫学状況の地域差が拡大した一般臨床家の結核診療経験が縮小するなかで、結核対策の要である結核医療を各地域でどのように比較評価・モニターすることによって、その地域の結核対策の指針策定に還元していくかは、今後の各地域での効果的な結核対策強化には中心的な重要性をもつ事柄である。しかし、現在我が国のサーベイランスで実施されている治療成績の評価指標は WHO 等の発展途上国を視野においたいわゆるコホート評価にもとづいたものとなっており、高齢者が多い故に治療終了前死亡が多くまた副作用による一時的中断や薬剤変更が多く見られる現在の日本の結核医療においては、死亡や薬剤変更による治療成績評価不能例が多発し、実際には各地域の治療成績評価（全国平均に比してどうか／各地域間での差異はどうか等）には殆ど役に立たず、評価のための評価になってしまっている面は否定できない。

上記のような状況を鑑み、本分担研究では H23 年に「登録翌年末における治療未完了率」、すなわち全登録患者中登録翌年末までに治療を完了していない（治療中断例 {14 日以上の治療期間不足を含む} および年末時治療中例を足し合わせたもの）が現在の日本における各地域での治療成績評価に有用である可能性を示唆した。これによれば、2009 年登録初回喀痰塗抹陽性肺結核患者において、2010 年末における治療未完了率は各自治体で 0～28.5%（全国平均 8.1%）と幅広く分布していた。

H23 年に本研究で検討した「登録翌年末における治療未完了率」と類似した指標として、米国 CDC が採用している「治療開始 1 年後における治療完了率」がある。これは、結核死亡例を除外した全結核患者のうち治療が 1 年以内に終了しない RFP 耐性例（多剤耐性例を含む）と中枢神経系結核を除外した患者のうち治療開始 1 年以内に治療を終了した者の割合である。この数値は「登録翌年末における治療未完了率」と異なり登録時期による観察期間の不公平がない点が利点である。米国ではこの指標が結核罹患率の低下と相関があることから治療成績評価指標として有用であるとしており、目標指標として 93%という数値を挙げている（実際には多くの州が目標値には達していない）。これらのことから「登録翌年末における治療完了率」やないしは「治療開始 1 年後における治療完了率」も我が国で治療成績評価指標として機能し得る可能性は高いものと推測されるが、その実証データを欠いているのが実情である。

以上から本調査では「登録翌年末治療完了率（未完了率よりも完了率のほうが理解しやすいことから、転出および治療終了前死亡を除いたものを分母とした治療完了率を以下では採用した）」および「治療開始 1 年後における治療完了率」が治療成績指標として妥当かどうかを、結核専門病院・保健所・サーベイランスデータからの推定値で検討することを目的とした。

2. 対象と方法

2. 1. 対象と完了の判断

治療成績指標候補として、現行の治療成績評価のように「登録翌年末での治療完了率（以降『翌年末完了率』と略記）」と、米国が採用している「治療開始 1 年後における治療完了率（以降『1 年以内完了率』と略記）」を検討する。

いずれの治療完了率も本稿では対象を初回喀痰塗抹陽性肺結核患者に限定した（米国での1年以内治療完了率はすべてのカテゴリーの活動性結核患者を対象としているが自治体間の比較のために対象を限定して条件をできるだけ一定にする）。

政令市を含む 66 自治体（2009 年時点）の両治療完了率は 2009 年新登録結核患者のサーベイランスデータから推定した。推定方法の詳細は他に記述したが（平成 23 年度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（主任研究者：石川信克）』／分担研究（伊藤邦彦）：医療の質の実態と確保に関する研究報告書）概略を述べると、ピラジナミドを含む 4 剤の標準治療で治療を開始した者は治療期間が 166 日以上（180 日から治療日数不足 2 週間分を容認）である時点で治療終了していればその時点で「治療完了」とし、それ以外では 256 日以上（ピラジナミドを含まない 3 剤の標準治療を想定し 270 日から治療日数不足 2 週間分を容認）である時点で治療終了していればその時点で「治療完了」とする。

各自治体の治療完了率と比較するため、平成 23 年改定「結核に関する特定感染症予防指針」に付随する厚生労働省健康局結核感染症課長通知（健感発 0516 第 1 号 平成 23 年 5 月 16 日）に指定されている結核高度専門施設の一つである公益財団法人結核予防会複十字病院結核病棟の 2009 年 1 年間の入院患者について両完了率を調査する。完了の判断は主治医の判断に従う（米国においても治療完了の定義は主治医判断とされている）。治療終了前に転院した者については、複十字病院主治医は指定した治療終了時期をもって治療終了したとみなし、指定がない場合には分母から除外する。また標準治療での治療完了については自治体と同じく 2 週間の治療期間不足を容認した。

また保健所単位でのデータ例として、A 保健所の 2012 年 7 月～2014 年 2 月までのコホート検討会（2011 年 7 月～2013 年 2 月新登録患者）データを用いてこの 1 年以内治療完了率を算出し自治体および複十字病院データと比較する。

2. 2. 完了率の計算

2. 2. 1. 翌年末完了率

翌年末完了率では、全初回喀痰塗抹陽性肺結核患者（サーベイランス上の定義に従い粟粒結核合併を除く／以下同様）のうちから治療終了前転出者（本来であれば転出者の治療成績も評価すべきであるがサーベイランス等では転出後の治療結果の確認が必ずしも可能ではないため除外した）・治療終了前死亡者・治療開始終了状況不明な者（治療開始しなかった者を含む）を除外し以下の式で計算する（治療完了等はいずれも登録翌年末の状態を指す）；

$$\text{翌年末完了率}\% = \frac{A}{A + B + C}$$

A = 治療完者の数

B = 治療期間不足で治療終了した者ないし治療中断者の数

C = 治療中の者の数

ただし複十字病院では多剤耐性例が多いことから最初多剤耐性例を含むリファンピシン耐性例を除外して完了率を計算し、最終的な完了率計算の時点で完了率から 1%（初回リファンピシン耐性を 1%と仮定）を差し引いて計算した（多剤耐性結核では登録翌年末時点で治療が完了してないものとした）。

2. 2. 2. 1 年以内完了率

1 年以内治療完了率の計算の基本は米国 CDC に従った。ここでは初回喀痰塗抹陽性肺結核患者のうちから、米国 CDC に従い 1 年では治療が終了しない例（米国では、治療開始時の菌検査で多剤耐性を含むリファンピシン耐性と判明している例・結核性髄膜炎合併例・15 歳未満の播種性結核 [粟粒結核ないしは血液の結核菌培養陽性で定義]としているが本調査対象のサーベイランス上の初回喀痰塗抹陽性肺結核では最初から粟粒結核が除外されている）を除外し、さらに我が国では肺外結核での推奨治療期間が曖昧であることから 1 年以上治療される可能性が少なくないと思われる脊椎結核・骨関節結核・結核性膿胸合併例を除外する。また同じく

米国にならない治療終了前転出者・治療終了前死亡者・治療開始しなかった者を除外する。米国では治療終了状況不明な者は治療非完了としてカウントされるがここでは自治体のサーベイランスデータ入力状況に差があることからこれも除外した。また米国では「1年以内」を「366日以内」と定義しているがここでは「1年以内治療完了」は治療期間365日以内での治療完了とし、1年以内治療完了率は以下の式で計算する（治療完了等はいずれも治療開始365日目の状態を指す）；

$$1\text{年以内完了率}\% = A_1 / (A_1 + B_1 + C_1)$$

A₁＝治療完者の数

B₁＝治療期間不足で治療終了した者ないし治療中断者の数

C₁＝治療中の者の数

ただしサーベイランスデータでは薬剤感受性の入力不完全なことからまずリファンピシン耐性の有無不明にかかわらず分母に算入し、最終的な完了率計算の時点で分母から1%（初回リファンピシン耐性を1%と仮定）を差し引いて計算した（多剤耐性結核では登録翌年末時点で治療が完了してないものとした）。

3. 結果

3. 1. 翌年末治療完了率

2009年新登録患者の2010年末時点コホート観察結果集計に使用されたサーベイランスデータでは初回喀痰塗抹陽性肺結核は全国で8,772例（登録削除や撤回の存在のため2009年年報の8,853例とは総数が異なる／以下同様）中、治療終了前死亡2,118例（治療開始前死亡を含む/以下同様）、治療終了前転出330例（サーベイランスでの判断フローチャートと異なるためサーベイランス上の転出数とは異なる／以下同様）、治療開始終了状況不明13例を除外し残り6,311例について推定された全国の完了率は88.7%であった（治療完了者数A＝5600、治療期間不足で治療終了した者ないし治療中断者の数B＝345、治療中の者の数C＝366）で、66自治体では最大値100%、最小値58.3%で標準偏差は6.7%であった。

複十字病院では2009年1月1日から同年12月31日までに複十字病院結核病棟に活動性結核を主病名として入院した患者は338人であった。これらのうち、順に再治療例29例・治療開始2008年1例・最終診断非結核1例・肺外結核のみ9例・副作用コントロールのため治療途中で入院3例・前医での治療が2週間以上行なわれた後の転院3例・治療開始前死亡2例・治療開始前転出1例・喀痰塗抹陰性47例（喀痰塗抹検査未実施例を含む）を除外し、さらにリファンピシン耐性13例（多剤耐性結核11例を含む）・粟粒結核合併13例を除外し合計216例を対象とした。このうち対象中治療終了前転院あり63例中治療終了時期指定なしなし不明瞭4例、転院後治療終了前死亡1例を除きのこり58例で95.6%（A＝56、B＝0、C＝2/ただし上記完了率は1%を差し引いてある/以下同様）、治療終了前転院なし全153例中治療終了前死亡42例を除き残り111例で91.8%（A＝103、B＝7、C＝1）で、全体で93.1%であった。

全国の自治体と比較すると、結核高度専門施設である複十字病院の翌年末治療完了率（全）は上位から数えて18位と19位の間に位置する結果であった。

治療終了前の転院の有無	治療終了前転出	転院時の治療終了時期の指示なしor不明瞭/ないし治療開始終了状況不明	治療終了前の死亡	左記除外合計	治療期間不足(2週間以上)	自己中断	登録翌年末時点で治療中	治療終了(転院例では終了予定を含む)	総計	登録翌年末治療完了率(複十字病院についてはMDR分1%を差し引いてある)
複十字病院	転院あり	4	1	5			2	56	58	95.6%
	転院なし		42	42	1	6	1	103	111	91.8%
	総計	4	43	47	1	6	3	159	169	93.1%
全国		330	13	2118	2461	345	366	5600	6311	88.7%

初回喀痰塗抹陽性肺結核患者の登録翌年末における治療完了率