

[] 全国病院施設・保健所との連携による多剤耐性結核と H M 合併の実態把握と対策

研究分担者 藤田 明 多摩北部医療センター 副院長

研究要旨

全国の H M (エイズ) 診療拠点病院、結核診療医療機関 (国立病院機構を除く) 保健所を対象に、2007 年から 2012 年の 6 年間に於ける H M 合併結核およびそのうちの多剤耐性結核症例の有無に関する調査を行った。一次調査の結果、H M 合併の多剤耐性結核は 3 例であり、H M 感染者の間で多剤耐性結核がまん延している状況はないと考えられた。医療機関からは合計 222 例の H M 合併結核症例が報告された。一方、保健所からの報告では結核新登録患者のうち約 0.3% が H M 合併結核であると報告され、多剤耐性結核は 3 例であった。H M 合併結核の症例を有する施設に対する匿名化症例調査票を用いた二次調査症例の 191 例においては、何らかの薬剤耐性 (PZA を含む) を有する例は日本人 16 例、外国人 6 例で、MDR 2 例は日本人と中国人、RFP 耐性 2 例の出身国は東南アジアであった。また、菌陽性例中の薬剤耐性頻度は「少なくとも NH 耐性」が 8.3%、「MDR 以外の RFP 耐性」が 1.4% であり、引き続き耐性菌の動向には注意を要する。

A. 研究目的

多剤耐性結核は治療の難しい結核であるが、H M 感染を合併していると予後が悪いことが海外から報告され、院内集団感染事例では死亡率がきわめて高い (死亡率 72~98%)¹⁾。国内では近年、村上・加藤ら²⁾、村松ら³⁾、千葉ら⁴⁾ によって 3 本の H M 合併結核に関する臨床検討が報告されている。それによると、外国人の割合は 17~29% であり、結核全体の外国人比率よりも多い。多剤耐性結核菌については、千葉らの報告では、2/129 例 1.6% (1996~2010 年のエイズ治療・研究開発センターにおける症例) また、全国 H M 感染合併結核症アンケート調査報告 (2003~2006 年に診療) は 3/105 例 2.9% で認められた。そこで日本における多剤耐性結核と H M 合併についてその実態を詳細に把握することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

平成 23~25 年度に、全国 531 の保健所、全国 248 の結核診療医療機関 (国立病院機構を除く)、全国 231 の H M 診療拠点病院 (国立病院機構を除く、国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センターを含む) を対象に、H M 合併結核の症例の有無を尋ねる一次調査を実施した。ただし、調査機関数は統廃合・追加等のため調査年度間で必ずしも一致しない。その結果をもとに、症例を有した医療機関に対して匿名化症例調査票による二次調査を実施した (保健所に対しては二次調査を行わなかった)。過去に村上、加藤らによる全国 H M 感染合併結核症アンケート調査報告 (2003~2006 年) が行われているので、今回は 2007 年以降 2012 年まで診療した症例について収集した。一次調査、二次調査ともに各施設の担当者に記入を依頼し、郵送法により実施した。

一次調査の内容は以下である。

結核病床を有する (有した) 医療機関には、年次ごとの結核入院患者のうち H M 感染症合併例数・H M 感染症合併例のうちの多剤耐性結核例数、H M 拠点病院 (結核病床を有さない) には、H M 感染症合併の結核例数・H M 感染症合併結核例のうちの多剤耐性結核例数、保健所には、結核新登録患者数 (確定例) 数・結核患者のうち H M 感染症合併例数・H M 感染症合併例のうちの多剤耐性結核例数である。

関連調査としては、24 年度の単年度調査では、H M 合併結核の患者を受け入れた経験がある施設に対して、病棟内でどの病室 (陰圧室) を使用するか、前室の有無、などについてもアンケート調査を行った。また、25 年度の単年度調査では、結核診療機関を対象に「結核入院患者に対する H M スクリーニング検査の実施率 (概数) を教えてください。」と質問し、20% 区切りの概数選択方式による回答を求めた。

H M 感染合併結核症例を有すると返答があった医療機関に対して、症例に関する匿名化二次調査を行った。二次調査に使用した症例調査票は国立病院機構病院の症例調査票と共通のフォーマットとし、主として結核および H M に関する臨床的データに関して記載を依頼した。返送された調査票に基づき、H M 耐性結核の臨床像および抗結核薬に対する耐性状況について検討した。

(倫理面への配慮)

症例を持つ施設に対して患者データ提供を求めるところについては患者を特定できないよう匿名化されたデータのみを収集した。厚労省の「疫学研究に関する倫理指針」に基づき、研究者分担者の所属する東京都立多摩総合医療センターの倫理委員会 (平成 23 年 9 月 5 日: 受付番号 20)、公益財団法人東京都保健医療公社多摩北部医療センターの倫理委員会 (平成 24 年 7 月 23 日: 受付番号 24-4、平成 25 年 6 月 21 日: 受付番号 25-7) にて承認を得た。

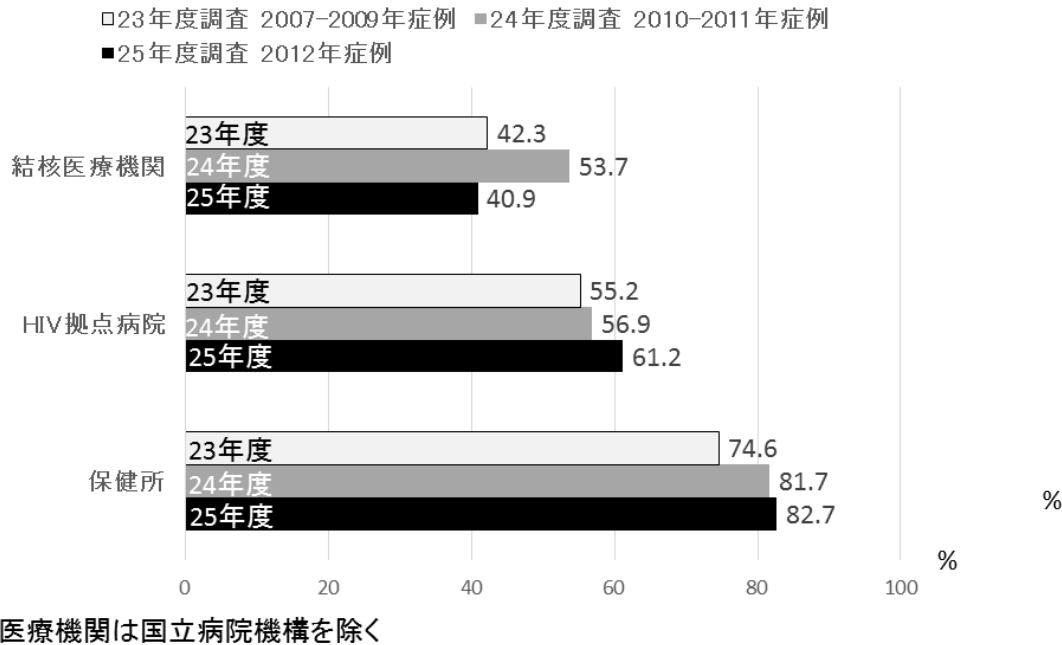
C. 研究結果

(1) 一次調査の結果

各調査年別の回収率は、結核診療機関は 40.9%~53.7%、H M 拠点病院 (結核病床を有さない) は 55.2%~61.9%、保健所の 74.6%~82.7% と、保健所からの回収率が高かった (図 1)。施設の統廃合など理由が判明した場合には施設数を調整し回収率を算定した。また、返答数には症例のない施設も含まれる。なお、結核診療機関数については、25 年度には 235 施設と減少し、また結核患者の受け入れを休止した医療機関もあることから回収率が低かった可能性はあり、一方 24 年度調査については結核入院患者総数を尋ねなかったため、調査の簡易化により回収率がやや高くなったと推定される。

年次別の結核診療機関と保健所の H M 感染合併

図1 一次調査の回収率 (%)



結核症例数の集計結果を表1に示す。国立病院機構の病院を除く医療機関から報告されたHM感染合併結核の症例数は、平均で年9例、うち多剤耐性結核は0例であった。HM感染合併結核症例数に関しても経年的な増加傾向は認められなかった。

一方、保健所を対象とした調査からは、症例数は結核登録情報システムによるHM合併例患者数統計よりも回収率見合いで下回り、新登録患者に対するHM感染合併結核症例の割合は結核登録情報システムとほぼ同様の0.2%~0.3%前後であったが、2011年症例に関しては回収率を勘案しても本調査で症例を拾い切れていないと思われる結果となった。多剤耐性結核の6年間で3例であった。地域的な集積傾向も認められなかった。

表2に、結核病床を有さないHM拠点病院の症例数を加えた結果を示す。6年間でHM拠点病院の症例数168例、結核医療機関(結核病院)54例の計222例であり、HM拠点病院において少なからずHM感染合併結核患者を診療している状況であった。多剤耐性結核についてはHM拠点病院から合計2例の報告があった。なお、本分担研究には国立病院機構の症例は含まれていないが、国立病院機構分を加えると保健所調査による症例数をやや上回ると思われた。

(2) 二次調査の結果(表3)

症例を有すると回答した医療機関に対して二次調査を行った結果、222例中191例の症例調査票が回収された(86.0%)。男性168例、女性17例、性別記載なしが6例と9割弱が男性であった。外国人は48例(25.0%)、出身国は東南アジアが31例、

アフリカが6例、と結核高蔓延国が多くを占めた(表2)。結核診断時のCD4陽性リンパ球数は1~707とばらつきがみられたが、平均は $148 \pm 144/\mu\text{L}$ であった。粟粒結核を除く肺外結核は75例(39.3%)、粟粒結核は48例(25.1%)と肺外結核が多いのが特徴であった。何らかの検体で結核菌陽性(塗抹陽性または培養陽性)であったものは144例(75.4%)で、喀痰検体で陽性は94例(49.2%)、喀痰陰性・胃液陽性は15例(7.9%)と、感染性またはその疑いありの例は約半数であった。

(3) 抗結核薬に対する耐性の状況

何らかの薬剤に耐性があったと記載された例は22例で、少なくともNHに耐性は最も多く12例、うちNH単独耐性は5例であった。二次調査で確認された多剤耐性結核は2例(日本人と中国人)で、そのパターンは前者がNHとRFPの2剤耐性、後者がNH、RFP、SM耐性であった。外国人においては、何らかの薬剤耐性を有する例が48例中6例であり、日本人と頻度に差を認めなかった。しかしながら、RFP耐性の2例の出身国は東南アジアであり、1例はRF単独耐性、1例はRFとSMに耐性であった(表4)。

結核菌陽性例中の薬剤耐性頻度を表5に示す。国内における耐性頻度については、結核発生动向調査によるデータや結核療法研究協議会による菌株検査の報告は存在するが、本調査は各施設あるいは委託施設の薬剤感受性試験結果によるものであり、また詳細な結核治療歴などは調査しておらず、単純な比較が困難である。しかしながら、結核発生动向調査の結果と比較して明らかな差はないように思われた。

表1 年次別のHIV感染合併結核患者数(結核医療機関・保健所)

	2007年			2008年			2009年			2010年			2011年			2012年		
	結核患者	HIV感染合併	多剤耐性結核	結核患者	HIV感染合併	多剤耐性結核	結核患者	HIV感染合併	多剤耐性結核	結核患者	HIV感染合併	多剤耐性結核	結核患者	HIV感染合併	多剤耐性結核	結核患者	HIV感染合併	多剤耐性結核
結核病院入院例	4424	7 0.16%	0	4280	14 0.33%	0	4091	9 0.22%	0	NA	7	0	NA	11	0	3152	6 0.19%	0
(参考) HIV陽性率前向き調査*				0.37%														
保健所	20827	47 0.23%	1	20364	62 0.30%	1	19873	35 0.18%	0	18613	42 0.23%	0	18204	46 0.25%	0	18519	51 0.28%	1
(参考) 結核統計**	23511	57 0.24%		24730	67 0.27%		24170	52 0.22%		23261	53 0.23%		22681	75 0.33%		21283	62 0.29%	

* 結核病院入院患者調査:加藤 誠也; 日本におけるHIV合併結核に関する調査. 厚生労働科学新興・再興感染症研究費事業「結核菌に関する研究」平成20年度総括・分担研究報告書 191-201, 2009

** 結核登録情報システムによる報告数

表2 HIV感染合併結核と多剤耐性結核の報告数

	2007年		2008年		2009年		2010年		2011年		2012年		計	
	HIV感染合併	多剤耐性結核	HIV感染合併	多剤耐性結核	HIV感染合併	多剤耐性結核	HIV感染合併	多剤耐性結核	HIV感染合併	多剤耐性結核	HIV感染合併	多剤耐性結核	HIV感染合併	多剤耐性結核
①結核病院入院例	7	0	14	0	9	0	7	0	11	0	6	0	54	0
②HIV拠点病院	29	0	34	1	34	0	23	0	22	0	26	1	168	2
③=①+②	36	0	48	1	43	0	30	0	33	0	32	1	222	2
保健所	47	1	62	1	35	0	42	0	46	0	51	1	283	3

表3 191例(二次調査)の結核診断状況

部位	例数 (%)
肺結核	90 (47.1%)
肺外結核合併(粟粒以外)	75 (39.3%)
粟粒結核	48 (25.1%)
菌検査	
菌陽性(塗抹または培養)	144 (75.4%)
喀痰検体	94 (49.2%)
胃液検体(喀痰陰性)	15 (7.9%)
その他の検体で陽性*	33 (17.3%)
何らかの薬剤耐性	22 (11.5%)
全症例	191

* 検体種類不詳を含む

図2 外国人(45例)の国籍別症例数

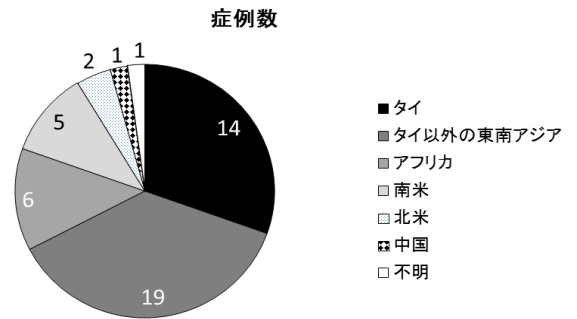


表4 日本人と外国人における抗結核薬耐性例数(二次調査全191例)

	日本人	外国人	合計
症例数	140	48	191 *
何らかの薬剤耐性	16	6	22
INH耐性	10	2	12
INH単独	6	0	6
INH+SM	3	0	3
INH+EB+SM	0	1	1
MDR	1	1	2
RFP耐性(MDR以外)	0	2	2
SM単独耐性	2	2	4
PZA単独耐性	3	0	3
LVFX耐性	1	0	1

* 国籍記載なし3例を含む

表5 二次調査における抗結核薬耐性頻度

	菌陽性	全例
例数	145	191
何らかの薬剤耐性	15.2%	11.5%
PZA除く薬剤耐性	13.1%	9.9%
INH耐性	8.3%	6.3%
INH単独	4.1%	3.1%
INH+SM	2.1%	1.6%
INH+EB+SM	0.7%	0.5%
MDR	1.4%	1.0%
RFP耐性(MDR以外)	1.4%	1.0%
SM単独耐性	2.8%	2.1%
PZA単独耐性	2.1%	1.6%
LVFX耐性	0.7%	0.5%

(4) HM合併結核の患者を受け入れた施設における病室環境(24年度単年度調査)

2010年と2011年にHM感染症合併結核患者(喀痰塗抹陽性およびその恐れ)を受け入れた病室については、結核医療機関10施設のうち、「結核病棟内の病室」が6施設、「結核病棟内のHM専用室」が1施設、その他が3施設であった。「前室あり」が3施設、「前室なし」が5施設、未記入2施設であった。「陰圧換気あり」が6施設、「陰陽圧を調整可能」が2施設、未記入2室で、患者入室時に毎日陰圧を確認した施設は設備を有する8施設中7であった。

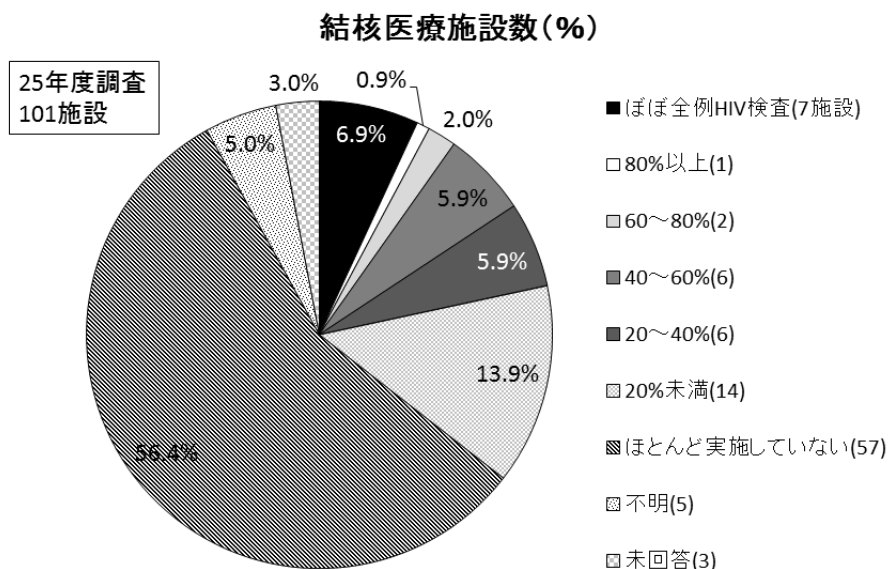
一方、HM拠点病院17施設では、「一般病棟内の個室」3施設、「一般病棟内の専用室(陰圧室を含む)」5施設、「感染症病棟内の病室」4施設、「感染症病棟内の専用室」2施設、その他3施設であっ

た。「前室あり」が9施設、「前室なし」が5施設、未記入3施設であった。陰圧換気ありが9施設、陰陽圧を調整可能が2施設、未記入が6施設で、患者入室時に毎日陰圧を確認した施設は設備を有する11施設中8施設であった。

(5) 結核医療機関における結核入院患者に対するHMスクリーニング検査の実施率(25年度単年度調査)

HMスクリーニング検査の実施率について、101施設におけるアンケート調査結果を図3に示す。56.4%の施設はHM検査を「ほとんど実施していない」と回答した。「ほぼ全例に検査」は7施設6.9%で、60%以上と80%以上の検査実施を併せても10施設9.9%であった。

図3 結核医療機関における結核入院患者に対する HIVスクリーニング検査の実施率(概数)



D. 考察

過去に海外で H M 感染者における多剤耐性結核のアウトブレイクが報告され、H M 感染と多剤耐性結核の関係については注目されてきた。しかし、WHO は 18 国・地域におけるコホート調査から、H M 陽性者では H M 陰性者と比べて多剤耐性結核はオッズ比 1.4 であったが統計学的には有意でなかったと報告している⁵⁾。今回の日本国内における調査においても、H M 感染者の間に多剤耐性結核がまん延している状況はないと考えられた。しかしながら、191 例のうちで外国人比率が 25.0%と 2011 年の全国新登録結核患者の外国出生者率 4%よりも多く、多剤耐性のうち 1 例は中国人で、東南アジア出身者 2 例の R F 耐性であり、引き続き耐性菌の動向には注意していく必要がある。

また、前述の WHO の検討においても多数例が H M 検査結果不明であると付記されており⁵⁾、今回の調査でも結核医療機関のうち結核入院患者に対する H M 検査を実施状況調査では、患者の 60%以上に実施しているのが 1 割未満の医療機関であり、外来のみの患者の状況はさらに低いと推測されることから、結核患者における正確な H M 感染の有無を把握することが今後の課題である。

薬剤感受性結核のうち I N 耐性については日本人でやや目立つ結果であったが、対照とすべき結核療法研究協議会の調査は菌株を収集して統一した方法で検査する方式であり、薬剤感受性試験方法の違いなどのため、単純な比較ができない。既治療例では耐性の頻度が上がるが、本調査では詳細な結核治療歴については調査していない。しかしながら、今後 H M 感染症患者における潜在性結核感染症治療の普及が見込まれることから、注目していく必要はある。

日本の結核対策・国際合同レビュー 2011 年⁶⁾によると「TB/H M」に関して、(1)結核と H M に関わる機関やグループは、保健と社会福祉システムのすべてのレベルで連携と協調をすべきである、(2)厚労省あるいは結核病学会は H M プログラムと協調して、すべての結核患者に H M 検査を実施することを義務付けるべきである、(3)厚労省・県・市は H M 合併結核患者で入院を要する場合には、結核病棟を有する 69 の H M 専門病院のみに入院させて治療するようにすべきである、と提言されている。

そこで、24 年度の調査では、H M 合併結核の患者を受け入れた施設における病室環境を尋ねた。結核病棟を有さない H M 拠点病院においても喀痰塗抹陽性の恐れがある患者に対して、個室や専用室を利用して対応している実態が判明した。結核医療機関と H M 拠点病院のうち陰圧室を持つ施設の 79%では陰圧を毎日確認しており、一部の施設では陰陽圧の調整が可能であった。医療機関内で多剤耐性結核の感染予防対策としては、個室や専用室の利用、前室の設置、陰陽圧の調整が有効であると考えられる。

日本の結核登録情報システムにおいても H M 合併例の把握がなされており、調査期間の 6 年間の症例数については概ね結核登録情報システムのデータと同様の傾向であった。保健所側からは H M の有無に関しては把握しきれていないとの指摘がある。ただ、医療機関に対する調査による H M 感染結核合併頻度は行政レベルの統計と大きな差はないように思われた。今後は結核登録情報システムを活用あるいはそれを発展させた仕組みに基づいて、多剤耐性結核と H M 合併の実態を把握することは可能であろう。その前提としては、前述のように結核患者における正確な H M 感染の有無を把握することが重要であり、そのためには結核患者に対する H M 抗体検

査を保険適応とし、保健所においてその結果を把握できるようなシステムを構築することを提案したい。

E. 結論

1. 多剤耐性結核と HIV 感染合併に関する全国調査の結果、多剤耐性結核は 2007~ 2012年の 6年間に 3例（一次調査）であり、地域も異なることから HIV 感染者の間で多剤耐性結核がまん延している状況はないと考えられた。
2. 2007~ 2012年までの菌陽性 145例(二次調査)において、多剤耐性結核は 2例（1.4%）で日本人と中国人あった。また、「少なくとも NH耐性」は 12例 8.3%、「MDR以外の RFP耐性」は 2例 1.4%で、RFP耐性は 2例とも外国であり多剤耐性化リスクが高いため注意を要する。
3. 結核中蔓延国である日本において、多剤耐性結核と HIV 感染の合併例の報告は少なかったが、結核患者に対する HIV 抗体検査を実施していない結核医療機関が 6割弱存在していたので、把握されていない例が存在する可能性はある。

謝辞

調査にご協力いただきました全国の保健所、結核病床を有する病院、HIV 拠点病院に深謝致します。

参考文献

1. Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ, et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis—The perfect storm. *J Infect Dis.* 196 (Suppl 1):S86–S107, 2007.
2. 加藤誠也: 日本における HIV 合併結核に関する調査. 厚生労働科学新興・再興感染症研究費事業「結核菌に関する研究」平成 20 年度総括・分担研究報告書 191–201, 2009
3. 村松崇、藤田明、柳澤如樹、他: HAART 時代の HIV 合併結核に関する検討. *日本エイズ学会誌* 11:502, 2009
4. 千葉明生、田沼順子、橋本亜希、他: 当センターの HIV 感染者における結核症例の検討. 第 24 回日本エイズ学会学術集会口演 2010
5. Zignol M, von Gemert W, Dennis Falzon D et al. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007–2010. *Bulletin of the World Health Organization* 90:111–119D. doi:10.2471/BLT.11.092585. 2012
6. 厚生労働科学研究補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症事業「日本の結核対策 国際合同レビュー2011年」2011年

F. 健康危険情報

日本国内で HIV 感染者の間で多剤耐性結核がまん延している状況はないと考えられたが、多剤耐性化リスクを有する RFP 耐性 2 例の出身国は東南アジアであり、今後の動向には注意を要する。

G. 研究発表

1. 日本語論文

2. 国内学会発表

1. 藤田明. 第 86 回日本結核病学会シンポジウム 3-2「結核の現状と問題点—エイズ学会から」2011年6月(東京)
2. 藤田明. 第 86 回日本結核病学会ミニシンポジウム 3-2「HIV 感染者やステロイド服用患者等の免疫脆弱宿主において IGRAs (Interferon-Release Assays) をどのように利用するか?」2011年6月(東京)
3. 阪下健太郎, 藤田明, 畠山修司, 他. HIV 感染者患者におけるクオンティフェロン TB ゴールドを利用した潜在性結核感染症スクリーニングに関する検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術集会 2012年4月(神戸)
4. 藤田明, 永井英明, 青木孝弘, 岡田全司. 多剤耐性結核と HIV 感染合併の全国実態調査. 第 29 回日本エイズ学会学術集会口演 2013年11月(熊本)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし