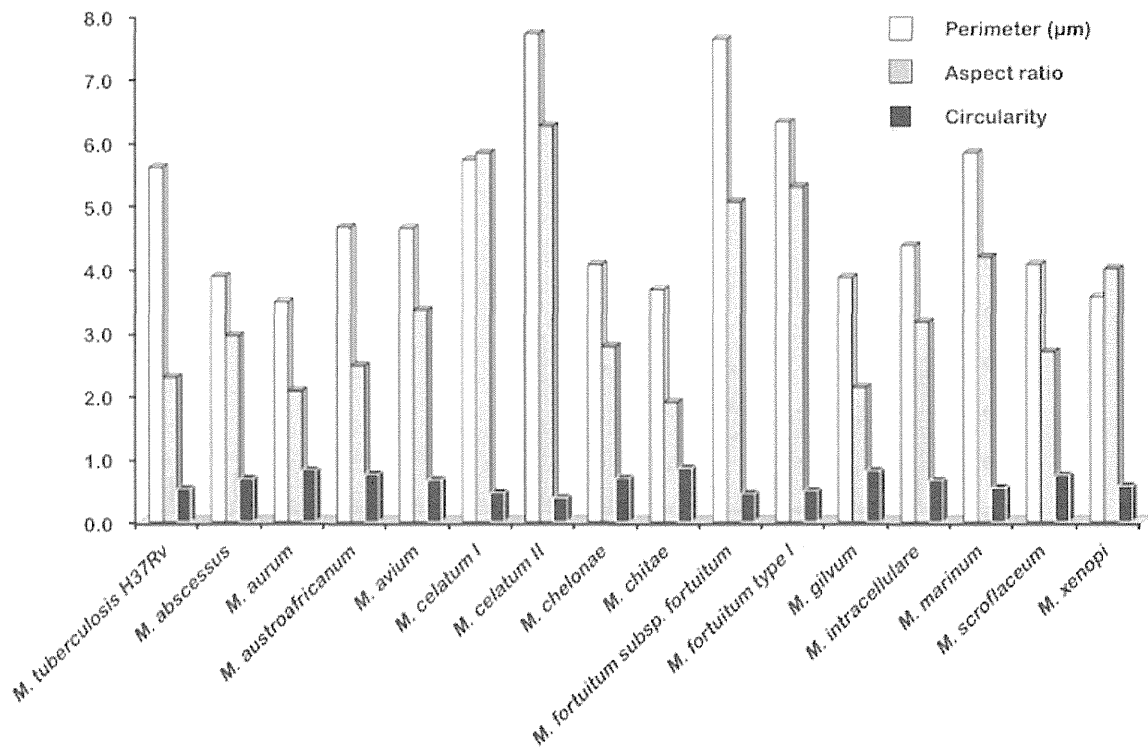


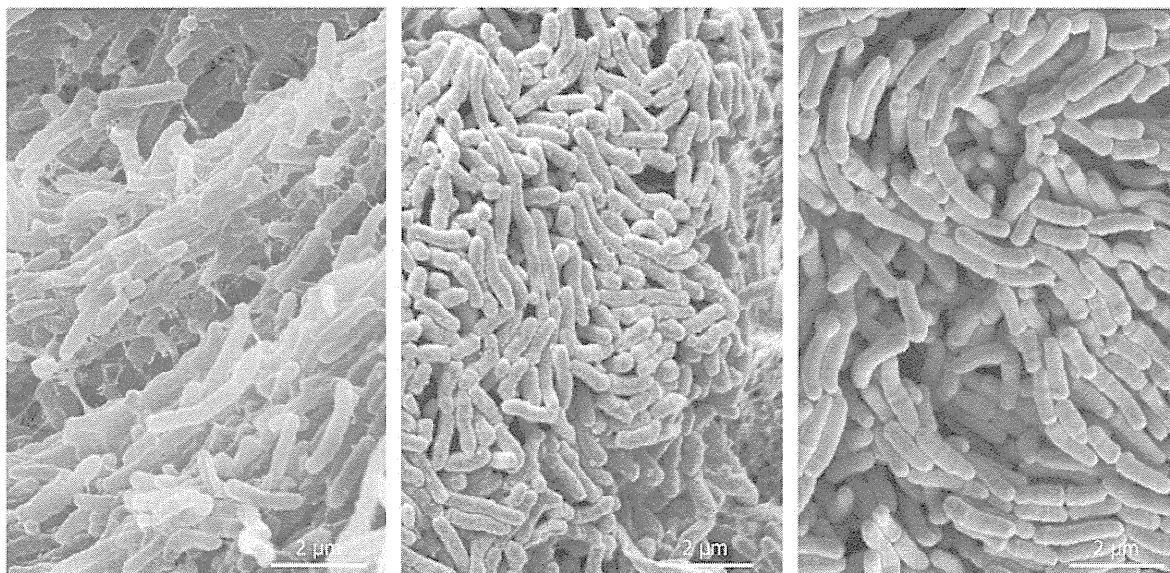
CryoTEMで計測した菌体外周, aspect ratio, circularity



厚生科学研究事業1126年度 研究報告書

図 13 . 非結核性抗酸菌 Cryo-透過電子顕微鏡観察形態計測データ (2)

固形培地上のコロニー形状が類似していた菌種のSEM像



M. tuberculosis H37Rv

M. celatum type I

M. marinum

厚生科学研究事業H26年度 研究報告書

図 14 . 固形培地上のコロニー形状が類似していた種の走査電子顕微鏡像

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

(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

分担研究報告書

慢性排菌患者に対する治療の研究, IGRA の予測価値の検討と偽陰性要因の遺伝的解析

分担研究者 吉山 崇 複十字病院呼吸器センター

研究協力者 原田 登之 免疫診断研究所、

慶長直人、土方美奈子、松下育美、結核研究所生体防御部

研究要旨: 慢性排菌患者に対する医療として新たな薬の併用療法に関する検討が必要である。第三世代クオンティフェロン検査結果を把握している保健所の症例ごとにアンケート調査でその後の発病状況を検討し、発病予測に関連する因子を検討した。フロロスポットを用いた免疫学的検討により治療終了結核患者群ではメモリーT細胞が多いことを示唆していると考えられた。

A.研究目的

1. 慢性排菌患者に対する医療体制を提案する。
2. 接触者検診第三世代クオンティフェロン(QFT-3G)結果ごとの発病率を計算する
3. 休眠期の結核感染診断法を開発することにより、高齢者等の過去の感染者に対する結核対策への貢献が期待できる

B.研究方法

1. 慢性排菌患者への医療体制として、デラマニド登場しても、デラマニドのみでは治療する症例がすくないこと、そのほかの薬の使用が必要なことが明らかとなっているが、ベダキリンの使用について先進医療制度を用いた併用療法が昨年の報告で考慮された。その後の薬剤の併用療法の在り方に

ついて、新たな学会情報をもとに検討した。

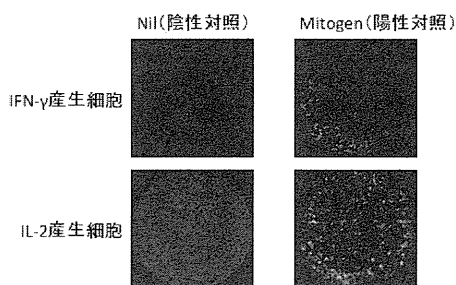
2. 2010年に各保健所で接触者検診のため行ったQFT-3G結果ごとに、その後の発病者の有無について、保健所にアンケート調査を行い、経過追跡例についてその発病率について追加の解析を行う。

3. ELISPOT法、FluoroSpot法、結核菌特異抗原、および休眠期特異的抗原を用いサイトカイン産生パターンを解析し、結核感染状況との関連性を検討した。

FluoroSpot assayによるIFN- γ とIL2の同時検出については、3種類の方法を用いて、条件検討を行った。キャプチャー抗体によるコーティングを必要とするPVDFプレート2種類(Mabtech社、CTL社製)と、抗IFN- γ 抗体、抗IL-2抗体でコーティング済みのPVDFプレート(Mabtech社製のみ)を使用した。複

数の抗体存在下でのT細胞活性化抑制を最小に留めるため、共刺激シグナルとして抗IL-28抗体を添加し、細胞数 $2.5 \times 10^5/\text{well}$ を各種エリスポット細胞培養用液体培地で培養した(約16時間)。細胞を洗浄除去後、タグ標識抗IFN- γ 抗体とビオチン標識抗IL-2抗体を結合させ、洗浄し、それぞれのサイトカイン検出用に別々の蛍光色素を付加して、さらに洗浄後、乾燥させ、ImmunoSpot S5UVアナライザー(CTL社製)により、サイトカイン産生細胞のスポットを検出した(図)。

図 Fluorospot法によるインターフェロン γ 産生細胞とインターロイキン産生細胞の同時検出



対象群として新規結核患者、結核治療終了者、潜在性結核感染者、および健常者の4群、それぞれ50名から採血し末梢単核球(PBMCs)を分離・凍結保存を行った。

(倫理面の配慮)

2,3については、結核研究所、3については検体を採取する複十字病院の倫理審査、承認を得た。

C. 結果

1.慢性排菌患者に対する新たな薬として期待されている薬のうち、デラマニドは承認され、ベダキリンの日本における第三相試

験として安全性を確認するための5例の検討が行われることとなった。ただし、デラマニドとベダキリンの併用の可否については、米国NIHの治験の結果待ちである。

2. 2014年度に概略を報告したが、その後、多変量解析を行い、QFT-3G検査が陽性、感染源の感染性(周囲のQFT-3G陽性者の数)が多く、潜在結核感染治療を行わず、接触者が医療従事者でない場合に発病の危険が高い、という結果になった。

3. 検討対象の4群の検体収集は終了し、今回この一部の検体を用いてサイトカイン産生応答性を検討した。結核菌抗原としてESAT-6、CFP-10、休眠期抗原 Rv2660c、およびMDP1でPBMCsを刺激後、FluoroSpot法を用いたIFN- γ とIL-2産生応答を解析した結果、治療終了結核患者群において、ESAT-6、CFP-10に対するIL-2産生応答が、活動性結核患者群よりも高い傾向が見られた。一方、Rv2660c、およびMDP1に対するサイトカイン産生応答、特にIFN- γ 応答は十分なシグナルが得られなかった。

D. 考察

1. 慢性排菌患者の治療のためには、オキサロリジノン(リネゾリド、ステゾリド、AZD5847など)、ベダキリン、デラマニドまたはプレトマニド、SQ109(まだ第二相治験)の4系統の新薬のうち3剤以上の併用療法が必要と考えられる。ベダキリンとデラマニドの併用可否の検討が米国NIHの検討で進行中でありその結果が待たれる。

2. QFT-3Gの検討は保健所の協力を依頼したが、陽性者の数がそれほど多くないこと、陰性者については経過観察されていない例が多いことから、検討症例数は670例程度に終わっており、特に、陽性で潜在結核感染治療後の症例については100例に満たず詳細な検討ができなかった。QFT-3Gとともに用いられているT spot TBについての検討がいずれ必要であるが、今回のQFT-3Gの結果から判断すると、T spot TBの後ろ向き検討は困難かもしれない。

3. 治療終了結核患者群において、ESAT-6、CFP-10 に対する IL-2 産生応答が、活動性結核患者群よりも高い傾向は、従来報告されている知見、すなわちメモリーT 細胞は主に IL-2 を産生するという内容を考慮すると、治療終了結核患者群ではメモリーT細胞が多いことを示唆していると考えられる。今後凍結 PBMCs を用い、さらに解析を進め、より信頼性の高い結論を導きたい。一方では、現在使用している FluoroSpot 法における IFN- γ の感度が十分でない可能性も示唆されたことから、FluoroSpot 法の改良も並行して検討する必要があると考えられる。また、Rv2660c および MDP1 に対するサイトカイン産生応答は、より高感度に改良されたアッセイ系で再検討したい。

E.結論

1. 新薬の併用療法についての治験が必要であるが、そのまえに、デラマニドとベダキリンの併用についての検討が必要であり、現在の日本絵は検討が困難である。

2. 接触者検診後の発病のリスクは、潜在結核感染治療で減らすことができるが、そのほか、QFT3G検査結果、感染源の感染性、接触の場に影響された。

3. 治療終了結核患者群ではメモリーT細胞が多いことを示唆していると考えられる。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

Use of the QuantiFERON®-TB Gold in tube test for screening TB contacts and predictive value for active TB Scandinavian Journal of Infectious Diseases 2015 (accepted)

H.知的財産権の出願登録状況

なし

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
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

分担研究報告書

日本版 DOTS の強化・向上

研究分担者 小林典子 結核予防会結核研究所対策支援部長

研究要旨

感染症法の一部を改正する法案が平成 26 年 11 月 14 日に成立し、保健所長は、結核患者に対する DOTS 事業を「病院・診療所・薬局その他厚生労働省令で定めるもの」に対して依頼することができることとなった。今後、保健所と結核病棟および外来部門との連携の強化は必須であることから、地域 DOTS を円滑に進めるための指針作成や外来・薬局 DOTS のあり方についての検討、質の高い DOTS を推進するための DOTS 実施率算定方法および保健指導の指標の検討を行った。平成 26 年度の研究成果は以下のとおりである。

(1) 結核看護システム(以下、本システム)の評価指標を通じた服薬支援活動の分析

本システムを試行した 7 自治体 25 保健所の平成 25 年の新登録患者(潜在性結核感染症治療を含む) 775 人について服薬支援活動における活用状況を集計・分析した。

(2) DOTS 実施率の補足資料の作成

本システムの DOTS 実施状況の蓄積から、DOTS 実施率算定式を検討した。厚生労働省の通知にあわせ、DOTS 実施率に関する補足資料を作成(同時に結核研究所HPに掲載)した。

(3) 『地域 DOTS を円滑に進めるための指針』案の検討

指針作成の経緯、地域 DOTS の目的、地域 DOTS の横断的要素、定義、地域 DOTS における患者支援の実際、評価の 6 項目で構成した指針を作成し、日本結核病学会エキスパート委員会に提出・提案を行った。

(4) 保健指導の指標の検討

リスク評価は DOTS タイプを決めるための指標としてだけでなく、各リスクアセスメント項目に対し保健指導の指標案を検討・作成し、さらに地域連携構築のための地域連携パス案を検討した。

(5) 結核病棟の入院継続困難例における退院・転院の状況と看護支援に関する研究

平成 26 年 7 月～10 月に実施した調査の結果、全国の 12 床以上の結核病床を有する結核専門医療機関 80 か所における「自己退院・強制退院・転院(精神疾患などによる)」患者数は年間 38 人であった。

(6) ワークショップ等の開催

本システム試行 8 県 9 自治体の担当者を対象にした服薬支援看護ワークショップおよび、外来・薬局 DOTS のあり方に関する検討会を行い、円滑な地域 DOTS の推進について検討した。

研究協力者

森 亨（結核予防会結核研究所名誉所長）
山内祐子（結核予防会結核研究所臨床・疫
学部研究員）
永田容子（結核予防会結核研究所対策支援
部保健看護学科長）
浦川美奈子（結核予防会結核研究所対策支
援部保健看護学科長代理）

A.研究目的

地域の状況や患者の生活に応じた DOTS を推進するために、各地で多様な機関・職種と連携した支援が行われている。さらに DOTS の質的向上を図るためには、外来 DOTS の実施、地域連携パスの推進、患者支援モデルの開発が必要である。そのため結核患者の治療における日本版 DOTS を良質にかつ広範に普及させる方法として、我々が平成 19 年に開発した外付けソフトの患者指導ツールソフトウェア『結核看護システム（以下、本システム）』の評価指標から看護サービスの評価を行った。本システムの試行を通して、全患者を対象に DOTS の質の向上に向けた地域の特性に併せた地域連携パスの導入と多職種による地域連携体制の推進を図ることを目的としている。

本システムは、保健所・医療機関双方がそれぞれのモードで独立に使用でき、必要に応じて相互の交換ができるシステムである。また、ひとりの患者の治療経過を入院中・外来治療中を通して一画面で捉えることができ、治療開始時期から月毎の「菌検査情報」「使用抗結核薬」「副作用」「服薬情報」および「DOTS タイプ」を関連項目として、「薬剤耐性の有無」「合併症」や看護

の視点から「DOTS パートナー」「服薬支援計画」「リスク評価」を加え強化している。さらにコホート検討会や DOTS カンファレンス資料や患者分類コード別・初服薬情報別・服薬情報割合別コホート観察の 3 種類の集計表とそれに合わせた図表およびリスクアセスメント票が出力される。

B.研究方法

1) 本システムの評価指標を通じた服薬支援活動の分析

平成 26 年度は、平成 25 年の新登録者について 7 県 25 保健所で本システムを試行し、DOTS 実施状況、看護の視点から治療不成功のリスク(以下単に「リスク」という)評価、合併症、服薬支援計画、DOTS パートナーの項目について治療成績による評価を行った。

2) DOTS 実施率に関する補足資料の作成

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」に、DOTS の実施状況は自治体による違いが大きく、実施体制の強化が必要であること、院内 DOTS 及び地域 DOTS の実施において医療機関と保健所との連携体制の確立が必要であることから、「DOTS 実施率」を算定する評価が導入された。『結核患者に対する DOTS（直接服薬確認療法）の推進について』の一部改正について」（平成 23 年 10 月 12 日付健感発 1012 第 5 号厚生労働省健康局結核感染症課長通知、以下「通知」）の「日本版 21 世紀型 DOTS 推進体系図」に基づいて、指針における目標である「全結核患者に対する DOTS 実施率を九十五パーセント以上」の算定方法を検討した。

3)『地域 DOTS を円滑に進めるための指針』案

服薬支援看護ワークショップおよび外来・薬局 DOTS のあり方に関する検討会で検討した。

4) 保健指導の指標の検討

平成 25 年 7 月～9 月に実施した、リスク評価の活用に関する分析に関して、調査内容の一つである、自由記載の具体的な支援や介入の方法について分析した。

ここで用いる「リスク」とは、結核患者の治療継続を阻むこととなったり、治療予後に良くない影響を及ぼすと考えられる要因、とした。

結核看護システムで用いているリスク項目としては、全国の自治体で用いられている様々な項目の中から 25 個を選んで設定している。その内容は、『疾患の特殊性』に関するもの 10 項目(過去の治療中断歴、薬剤耐性、副作用、再発、糖尿病、HIV、腎障害、アルコール依存、認知症・精神障害、その他の合併症)、『患者の状態』に関するもの 10 項目(薬物依存、喫煙、医療機関変更、理解力の問題、人間関係の問題、一人暮らし、小児、思春期、高齢者、外国人)、『社会的背景』として 5 項目(生活就労不安定、無保険、生活保護、住居不安定、その他)である。

5) 結核病棟の入院継続困難例における退院・転院の状況と看護支援に関する研究

全国の結核病床 12 床以上を有する 126 医療機関の結核病棟看護管理者に質問紙調査(郵送)を実施した。1 年間(平成 25 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日)の入院患者に対して、「自己退院・強制退院・精神科等への転院(通常の転院を除く)」の該当の有無とその理由、その後のフォローにつ

いて尋ねた。調査期間は 2014 年 7 月～10 月。

6) ワークショップ等の開催

i) 平成 27 年 3 月 19 日(木)、本システムを試行している保健所の担当者を対象に服薬支援看護ワークショップを開催した。平成 25 年集計結果の報告の他、本システムの活用方法について意見交換を行った。

ii) 外来・薬局 DOTS のあり方に関する検討会

平成 26 年 6 月 2 日(月)、結核専門医療機関である複十字病院の病棟・外来看護師および薬剤科薬剤師、近隣薬局薬剤師、清瀬市薬剤師会会長、管轄保健所保健師による検討会を開催し、外来・薬局 DOTS の現状と課題について協議した。

7) 参加県市および代表者(研究協力者)は以下の通りであった。

佐々木友季(山形県)、藤原咲江(岡山市)、横井敏之(群馬県)、小飯塚昌代(前橋市)、蕨亜希子(船橋市)、吉田有希(堺市)、寺尾知子(石川県)、小林静江(茨城県)、橋本容子(和歌山県)

井上恵美子・外山真理子・鈴木裕章・平田里美・東陽子・望月智穂(複十字病院)、阿久津七光(清瀬市薬剤師会会長)、中島謙治(ミネ薬局)、斎藤真紀子(さくら薬局)、池亀晋(まつやま薬局)、渋谷昌美(東京都多摩小平保健所)

[倫理面の配慮]

結核登録者や医療機関への介入、個人情報への扱いは、研究遂行の上で、日常業務の範囲を超える事態が発生しないよう、細心の注意を払った。

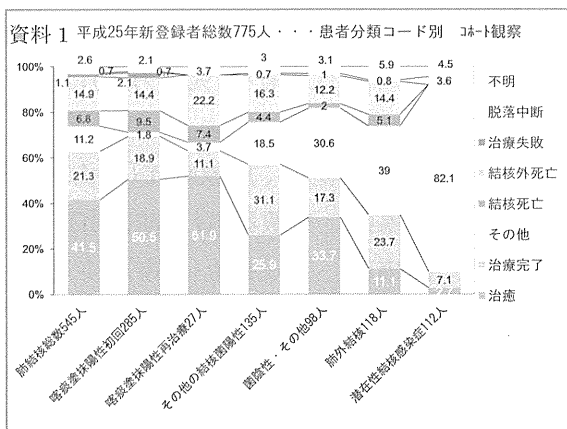
C.研究成果

1)治療成績による評価

平成 25 年 1 月～12 月末の新登録患者について、7 県 25 保健所において本システムを試行し、結核新登録者総数(潜在性結核感染症治療;以下 LTBI,含む)774 人の分析を行った。

i)登録時総合患者分類コード別のコホート観察

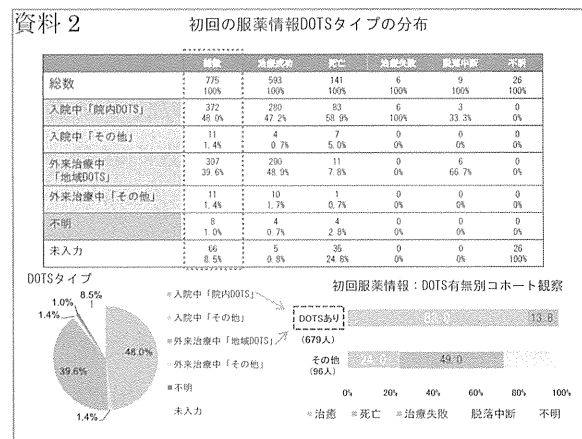
菌が陰性の場合や肺外結核、LTBI の場合は、コホート観察での治療成績判定は必ずしも妥当なものが確立されているとは言えないが、ここでは判定が明確な「治療中断」について見ることを主眼として、他は便宜的な判定を行った。(資料 1)



その結果、肺結核総数 545 人の判定は、「治療成功」74.0%(「治療」41.5%、「治療完了」21.3%、「その他」11.2%)、「死亡」19.5% (「結核死亡」6.8%、「結核外死亡」14.9%)、「治療失敗」1.1%、「脱落中断」0.7%、「不明」2.6%であった。また、肺外結核 118 人の結果は、「治療成功」73.7%(「治療」11.0%、「治療完了」23.7%、「その他」39.0%)、「死亡」19.5%(「結核死亡」5.1%、「結核外死亡」14.4%)、「脱落中断」0.8%「不明」5.9%であった。LTBI 治療 112 人の結果は、「治療成功」91.9%(「治療」2.7%「完了」7.1%

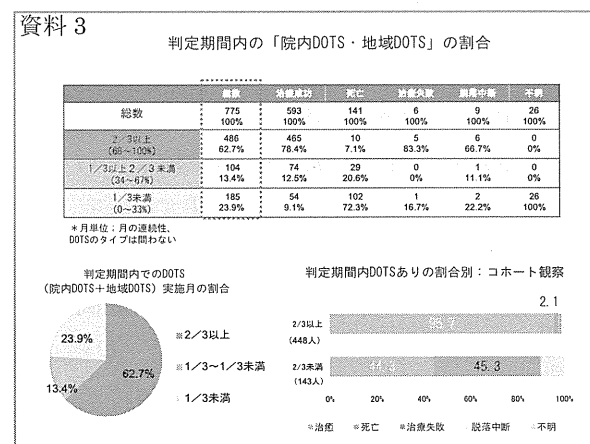
「その他 82.1%)、「脱落中断」3.6%、「不明」4.5%であった。

ii)初回(治療開始月)服薬情報別:DOTS 有無別コホート観察 (資料 2)



初回の服薬情報をみると、入院中「院内DOTS」は48.0%、外来治療中「地域DOTS」が、39.6%、「DOTSあり(入院中:院内DOTS+外来治療中:地域DOTS)」と「その他」で治療成功率を比較すると、「DOTSあり」では83.9%、「その他」では24.0%であった。「その他」では死亡が49.0%を占めていた。

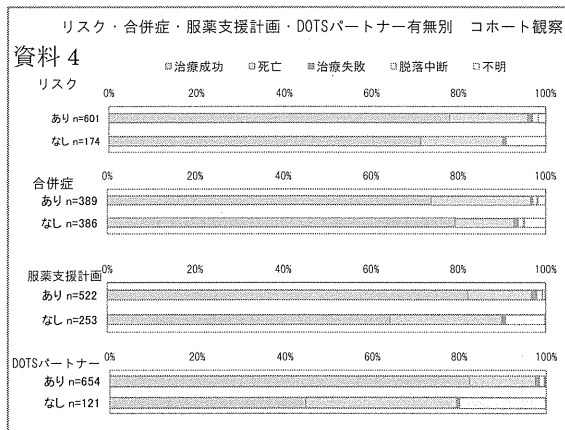
iii)判定期間内「院内DOTS 地域DOTS」割合 (資料 3)



判定期間内のDOTS「院内DOTS+地域DOTS」の割合は、2/3以上(68~100%)は

62.7%、1/3～2/3 未満(34～67%)は 13.4%、1/3 未満(0～33%)は 23.9%であった。判定期間内での DOTS 有無別治療成功率では、2/3 以上では 95.7%であったが、2/3 未満では 44.3%で、死亡割合が 45.3%と高かった。

iv) リスク・合併症・服薬支援計画・DOTS パートナー別コホート観察(資料 4)



リスクの有無別では、「あり」が 601 人で全体の 77.5%を占めており、治療成功率はリスク「あり」が 78.0%、「なし」が 71.3%、脱落中断はリスク「あり」に含まれていた。

合併症有無別では、「あり」が 389 人で 50.2%を占めており、その内(内訳:重複計上有)「糖尿病」が最も多く 122 人(15.7%)、次いで「認知症・精神障害」「悪性腫瘍」「その他の呼吸器疾患」の順であった。治療成功率は合併症「あり」73.8%、「なし」79.3%であった。死亡の割合が最も高かったのが「腎障害」であった。

服薬支援計画有無別では、「あり」が 522 人(67.4%)であった。ここで言う服薬支援計画は、リスクアセスメント票などを活用して立てた個別支援計画を実施した場合、地域連携パスや DOTS カンファレンス、コホート検討会、MDR や LTBI に対する強力かつ特別な DOTS を実施しているも

のを示す。「あり」のうち(内訳:重複計上有)、コホート検討会が最も多く 437 人(83.7%)、(退院時 DOTS カンファレンス 206 人(39.5%)であった。「地域連携パス」は 88 人(16.9%)であった。治療成功率は服薬支援計画「あり」82.4%、「なし」64.4%であった。

DOTS パートナー有無別では、「あり」が 654 人(84.3%)であった。DOTS パートナーとは、主な服薬支援者である。その内(内訳:重複計上有)最も多かったのは、保健所職員 506 人(77.4%)、次いで医療機関職員 400 人(61.2%)、調剤薬局薬剤師 76 人(11.2%)の順であった。少数ではあるが職場の健康管理担当者等も含まれていた。治療成功率は DOTS パートナー「あり」82.4%、「なし」44.6%であった。

2) DOTS 実施率に関する補足資料の作成

DOTS 実施率算定の対象は、前年の新登録結核患者とし、治療開始前に死亡した者、治療開始 1 か月未満に死亡した者、転出者を除き、LTBI は別途集計とした。算定式は資料 5 の通りである。

資料 5 DOTS実施率算定式

$$\text{DOTS実施率} = \frac{\text{DOTSを実施した患者数}}{\text{前年の新登録結核患者数}}$$

(治療開始前及び治療開始1か月未満の死亡・転出を除く)

出典:厚生労働省厚生科学審議会結核部会。結核に関する特定感染症予防指針に関する進捗状況の中間評価。平成26年4月3日。

本システムの経験から、治療期間中の毎月 1 回以上の服薬確認を『実施(完全実施)』とし、不測の事態等によって実施できない場合を考慮し、治療期間内の 2/3 を超える月数で、月 1 回実施ができていれば『実施

(準完全実施)』とすることを提案した。

厚生労働省結核感染症課長通知(平成27年1月7日)『「結核に関する特定感染症予防指針」に掲げる具体的な目標値の計算方法について(情報提供)』に併せて、

「DOTS実施率に関する補足資料」作成し(別紙1)、結核研究所のホームページに掲載した。解説の内容は、1. DOTS実施率算定式、2. DOTSを実施したと考えられる患者、3. 院内DOTSおよび地域DOTSの実施、4. その他、Q&A10項目とした。

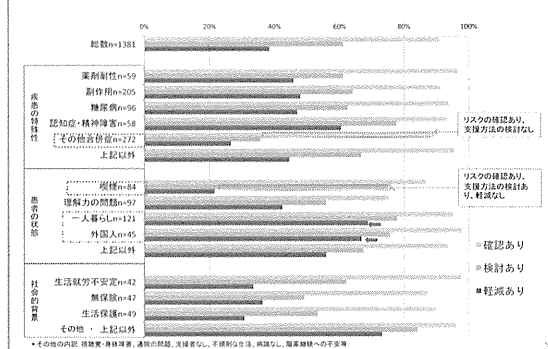
3)『地域DOTSを円滑に進めるための指針』案の検討

指針の構成は、指針作成の経緯についての説明の後、1. 地域DOTSの目的、2. 地域DOTSの横断的要素【行政(保健所)の積極的関与、患者との信頼関係、地域連携におけるネットワークの構築、目的の共有化、地域資源(人材を含む)の発掘と育成、評価事業の必要性】、3. 定義【患者支援、服薬支援、リスクアセスメント、個別服薬支援計画】、4. 地域DOTSにおける患者支援の実際【対象、個別患者支援計画の作成、個別支援計画の見直し、地域DOTSにおける医療機関外来の役割】、5. 評価【コホート検討会、結核サーベイランスにおけるコホート情報の適正管理】とし、地域DOTSの概念図を作成した(別紙2)。

4) 保健指導の指標の検討

平成25年に行ったリスク評価に基づく介入に関する調査の結果は資料6の通りである。

資料6 「リスクの確認あり」「支援方法の検討あり」「リスクの軽減あり」の割合



対象者576名のリスク総数1381項目中、「リスクの確認あり」の割合は

90.9%(1255/1381)、「リスクの確認あり・支援方法の検討あり」の割合は

67.3%(844/1255)、「支援方法の検討あり、介入後リスクの軽減あり」の割合は

73.7%(622/844)であった。「リスクの確認あり・支援方法検討なし」の割合が最も多かった項目は「その他の合併症」であった。

「介入後リスクの軽減あり」は、「喫煙」が21.4%で最も低く、禁煙教育に十分踏み込めていないことが明らかとなった。さらに自由記載(各項目ごとの具体的な検討内容、取組内容)を分析した。25項目全てに対し、支援方法の内容を「情報確認」「動機づけ支援」「積極的支援」ごとに一覧表にして保健指導内容を具体化した(別紙3)。

5) 結核病棟の入院継続困難例における退院・転院の状況と看護支援に関する研究

全国12床以上の結核病床を持つ医療機関126カ所に依頼文を送付し、平成26年10月末までに80医療機関から回答を得た(回収率63.5%)。稼働病床数は、12~19床37.5%、20~39床45.0%、40床以上17.5%、1年間の入院患者総実人数(概算)

は 7077 名（70 歳以上が 61.0%、MDR 患者が 1.4%）であった。1 年間 1 医療機関平均入院患者実人数は 88.5 名（最多 380 名、最少 10 名）であった。

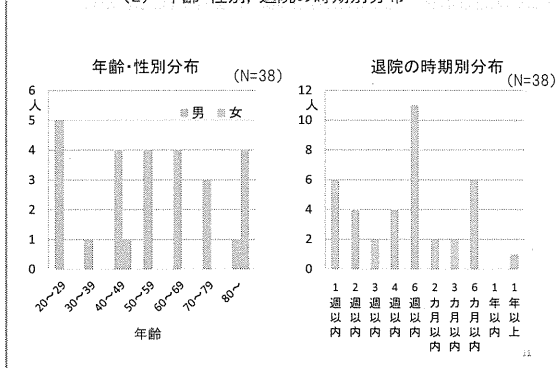
「自己退院・強制退院・精神科等への転院」該当ありが 26 医療機関（32.5%）、該当患者は 38 名（全医療機関入院患者実人数[概数]の 0.5%）、男 86.8%、女 13.2%、平均年齢 56.8 歳（最高 93 歳、最少 20 歳）、平均入院期間 48.9 日（最長 364 日、最短 1 日）であった（資料 7）。

資料 7 1-3. 26 医療機関の自己退院、強制退院、転院患者の概要 (1) 種別、性別、年齢、入院期間

項目		(N=38)	
種別	人	人	%
自己退院	15	15	39.5
強制退院	8	8	21.0
転院	15	15	39.5
性別			
男	33	33	86.8
女	5	5	13.2
年齢			
平均年齢(標準偏差)(範囲)	56.8(20.8)(20-93)		
59歳以下	18	18	47.4
60歳以上	20	20	52.6
入院期間			
平均入院期間(標準偏差)(範囲)	48.9(63.2)(1-364)		
30日以下	18	18	47.4
31日以上	20	20	52.6
1年間の入院患者概数7077人に占める割合	38		0.5

年齢・性別分布では、20 代、40 代、80 代がそれぞれ 5 名、女性は 80 台が多く、認知症などであった。退院の時期では、6 週以内でみると（28 名で）約 7 割を占めていた（資料 8）。

資料 8 1-3. 26 医療機関の自己退院、強制退院、転院患者の概要 (2) 年齢・性別、退院の時期別分布



該当患者 38 名の理由をみると、「自己退院」15 名では、入院のストレス・入院拒否が 39.9%、アルコールの問題 26.7%、他に外国人も含まれていた。「強制退院」8 名では、入院規則違反・無断離院・暴言暴力・窃盗が 87.5%、「転院」15 名では、認知症・精神疾患が 66.6%であった（資料 9）。

資料 9 1-3. 26 医療機関の自己退院、強制退院、転院患者の概要 (3) 退院の理由

項目(人数)	理由	人数	%
自己退院(15)	入院拒否、耐えられない、ストレス、限界	6	39.9
	アルコール問題	4	26.7
	無断離院	2	13.3
	精神的問題	1	6.7
	住宅の問題	1	6.7
強制退院(8)	外国人食事あわず	1	6.7
	入院規則違反(無断離院・外出)	5	62.5
	暴力、窃盗	2	25.0
転院(15)	精神不安	1	12.5
	精神的不安定、認知症・精神疾患悪化	10	66.6
	暴言暴力、不穏行動	4	26.7
	IT環境支障	1	6.7

退院後の状況については、「保健所の介入による経過観察・他院での治療継続」が、自己退院の患者の 60%、強制退院の患者では 37.5%、転院では 26.7%であった。転院では 66.6%が精神科病院などで治療が継続されていた。

6) 服薬支援看護ワークショップおよび薬局との外来・薬局 DOTS のあり方検討会の開催

i) 服薬支援看護ワークショップ

平成 26 年 3 月 19 日、8 県 9 自治体の担当者および担当保健師 9 人が参加した。「結核サーベイランスの意義と歩み」「結核対策の最新情報」の講義および報告(本システム平成 25 年の集計結果、学会発表、介護施設職員対象結核ハンドブック作成等)を行った。本システムの活用状況については、「コホート検討会の資料として活用」「国のシステムからも

コホート検討会の資料も印字できるので統一できるとよい」「県主催の結核病床を有する全医療機関が参加する対策会議において、本システムから出力した図表を用いて課題を説明した。データの読み方がわかりにくい」「薬局 DOTS が進んでいない」「LTBI の DOTS が課題」などの意見がだされた。データ移行の際、数字のずれがあるとの指摘に対しては、バージョンアップしたソフトを用いて対応中である。

ii) 外来・薬局 DOTS のあり方に関する検討会

「地域 DOTS を円滑に進めるための指針」案について意見交換を行い、今後の外来および薬局 DOTS のあり方について検討した。薬局薬剤師から、保健所によって薬局 DOTS の方法が異なるとの指摘があり、書類や連絡方法等運営について自治体および地域で統一する必要性が示唆された。(別紙 4)。

D. 考察

1) 治療成績による評価

結核登録者情報システムの web 化に伴い結核看護システムのバージョンアップが PC 環境により必要となっている。今年度は、試行自治体を 3 か所増やした（以前試行していたが、行政側の PC セキュリティの強化、環境の違いにより試行が難しかった県などが再試行）。外付けシステムのために、試行が難しい自治体もみられた。そのため、平成 26 年度はソフト作成会社の担当者に直接保健所等を訪問してインストール作業を実施してもらったことで、PC 環境や、データ移行時の課題の対応策を解決することができた。DOTS の対象が全ての患者と

なったため、LTBI 治療も含んだ服薬支援について、看護の視点からの支援を強化した。来年度は、地域連携パスを組み込み、DOTS カンファレンスやコホート検討会帳票に加え、地域連携パスの資料を組み込むことを検討したい。

試行している自治体では、丁寧な支援が行えており、脱落中断率は総数 775 人中 1.2% (9 人) は、LTBI が 1/3 を占め、その理由は副作用による中断であった。

2) DOTS 実施率に関する補足資料の作成

本システムでは、単に DOTS の有無を見ているのではなく、月ごとの服薬情報を入力することにより、治療期間を通して実施した服薬支援の状況进行评估している。現行の国の結核登録者情報システムでは、DOTS タイプの入力は必須となっていないため、国のシステムからの DOTS 実施率の算定は難しく、入力項目の改善が必要であると考えられる。

3) 『地域 DOTS を円滑に進めるための指針』案の検討

感染症法の一部を改正する法律案が平成 26 年 11 月 14 日に成立し、結核患者に対する DOTS (直接服薬確認療法) 事業の医療機関等への依頼に関する規定等が整備されることとなった。具体的には、感染症法 53 条の 14 に第 2 項が新設され、結核の予防または医療を効果的に実施するため必要があると認めるときは、保健所長は病院、診療所、薬局等に対し、処方された薬剤を確実に服用する指導その他必要な指導の実施を依頼することができる。今後、診療所を含む医療機関の外来や薬局などとの連携

による患者を中心とした質の高い結核医療の提供と患者支援が求められることから、『地域 DOTS を円滑に進めるための指針案』は、保健所を軸とした地域連携ネットワークの推進の手引書として期待される。

4) 保健指導の指標の検討

「支援方法検討あり・介入後リスクの軽減あり」の割合は 73.7%であり、リスクへの介入がかなり行われていることが明らかになった。しかし、「その他の合併症」は主治医の対応が必要となるため、保健師の積極的な支援の検討に至っていないことが考えられた。結核治療時の DOTS 支援による定期的な介入は、「介入後リスクの軽減」が少ない「喫煙」患者の禁煙指導の機会でもある。今後は、結核患者に対する禁煙指導への介入として、IUATLD 版禁煙指導 ABC を日本でも導入し、禁煙マニュアルを作成する必要がある。「情報確認」「動機づけ支援」「積極的支援」のカテゴリーは、結核の治療開始時のリスクを軽減し治療完遂に導くための保健指導の指標として、今後、本システムに取り入れることを検討している。さらに、本システムの試行により保健所と医療機関との情報の共有化や地域連携パスとしての有用性について検証する必要がある。

5) 結核病棟の入院継続困難例における退院・転院の状況と看護支援に関する研究

結核患者は感染性が消失するまで感染症法に基づく入院勧告により隔離入院が必要とされている。患者側の理由による自己退院、入院規則を守れない患者の存在が問題となっているが、全国の実態については

明らかにされていない。本研究で自己退院、強制退院、転院患者ありと回答した医療機関は 26 か所 32.5%であった。このような退院患者 38 人のうち 36 人は、退院後の治療継続がされており、このような観点からも、入院中からの医療機関と保健所の連携が重要であることが示唆された。

退院の時期は、入院後 30 日以内が約半数であり、先行研究においても、入院期間が 2 週間から 1 か月以内の時期での患者のストレスが最も強いこと、隔離入院という束縛に耐えられない患者の場合は「迷惑行為、不法行為を繰り返す」ことが報告されている。隔離という環境に馴染めない患者に対しては、できるだけ早期に信頼関係を築く必要があり、精神的な問題とともに基礎疾患や合併症の治療も含めた対応が必要とされる。患者の暴言・暴力、問題行動への回避策もしくは遭遇した際の対応マニュアルが整備されることなど、具体的に対策を進展させるための知見や根拠を蓄積していくことが今後の課題と考えられる。また、結核病棟看護職のストレスに関連する要因について分析を行い、ストレスを減らすための対応策についても今後の研究で検証することが課題である。

6) 服薬支援看護ワークショップおよび薬局との外来・薬局 DOTS のあり方検討会の開催 i) 服薬支援看護ワークショップ

本システムは、月々の入力のコホート観察に反映される点で国のシステムと異なっている。本システムの試行に際して、セキュリティ上の対応に苦慮する保健所が多いことから、結核患者登録者情報システムへの保健師の服薬支援活動を評価する機能の導入の可能性お

よび利便性の検討が今後の課題である。

ii) 外来・薬局 DOTS のあり方に関する検討会では、①結核患者の薬剤処方時に、DOTS ノートを持ってきてもらうように声をかける、②「きよせ吸入療法研究会」で地域病医薬連携を行っており、薬剤師会も参加しているので、その場を活用して 10 分程 DOTS の話を入れてもらう、③薬局 DOTS 実施事例のコホート検討会を行う予定、④ IT (スマートホンなど) を活用した服薬支援アプリ (患者さんが使いたくなるようなアプリ) の共同試作などを今後の予定とした。

E. 結論

「地域 DOTS を円滑にするための指針」(案) は、日本結核病学会エキスパート委員会へ提案し理事会で承認され、発表される予定である。服薬支援者の保健所からの委託が平成 27 年 5 月から可能となることから、保健所や医療機関で活用されることが期待される。

特定感染症予防指針の具体的な目標に示された DOTS 実施率に関する補足説明を作成した。DOTS を実施することが目的とならないよう、質の高い DOTS 実施の推進が望まれる。

保健指導については、喫煙習慣への介入を含む生活習慣病を踏まえた患者支援モデルの開発が課題である。

服薬支援活動を評価することが可能な本システムは、DOTS カンファレンスやコホート検討会で用いられる服薬支援やリスク評価などの情報を管理するツールとして重要である。これにより保健所と医療機関が情報や問題を共有し連携を図ることが可能と

なり、地域連携構築の推進・強化につながっていくものと考えられる。『結核看護システム』の試行の経験から国の患者登録者情報システムに患者服薬支援のツールとして活用できないか検討が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

永田容子、浦川美奈子、小林典子、加藤誠也: 結核病棟における院内 DOTS 業務量に関する分析. 結核, 89(4), 495-502, 2014

2. 学会発表

(1) 永田容子、山内祐子、浦川美奈子、小林典子、加藤誠也、森 亨: リスクへの介入～結核看護システムのリスクアセスメント票を活用して. 第 89 回日本結核病学会総会. 2014 年 5 月 9-10 日, 岐阜

(2) 永田容子、山内祐子、浦川美奈子、小林典子、加藤誠也、森 亨: 結核服薬支援活動の評価; DOTS 実施状況. 第 73 回日本公衆衛生学会総会 2014 年 11 月 5-7 日, 栃木

(3) 山内祐子、永田容子、小林典子、森 亨: 看護職の結核発病(第 3 報) - 「結核看護システム」から - . 第 90 回日本結核病学会総会 2015 年 3 月 27-28 日, 長崎

(4) 永田容子、小林典子: 結核病棟の入院継続困難による退院・転院の状況. 第 90 回日本結核病学会総会 2015 年 3 月 27-28 日, 長崎

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

DOTS 実施率に関する補足資料

平成 26 年 12 月 25 日
結核研究所対策支援部作成

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」に、DOTS の実施状況は自治体による違いが大きく実施体制の強化が必要であること、院内 DOTS 及び地域 DOTS の実施において医療機関と保健所との連携体制の確立が必要であることから、目標の一つとして「全結核患者に対する DOTS 実施率を九十五パーセント以上」が導入されました。

結核に関する特定感染症予防指針に関する進捗状況の中間報告（平成 26 年 4 月 3 日）で示された DOTS 実施率の算定方法は、「『結核患者に対する DOTS（直接服薬確認療法）の推進について』の一部改正について」（平成 23 年 10 月 12 日付健感発 1012 第 5 号厚生労働省健康局結核感染症課長通知、以下「通知」）に基づいて、質の高い DOTS を目指すための指標となること、保健所の努力がある程度反映できること、現実的に算出が可能であることの 3 点を考慮して策定されました。患者を中心とした質の高い DOTS の実施を目指す上で、役立つ指標となることが期待されています。

この補足資料は、DOTS 実施率の算出にあたって必要な用語を解説したことに加え、平成 25 年 11 月の進捗状況調査で寄せられた意見をもとに Q&A を作成し、盛り込みました。関係者の皆様のご理解の一助となれば幸いです。

【解説】

1. <DOTS 実施率算定式>

DOTS を実施した患者

$$\text{DOTS 実施率} = \frac{\text{対象年の新登録患者（転入者を含む）}}{\text{治療開始前および治療開始 1 か月未満に死亡した者}} \\ \text{および転出者を除く（LTBI は別途集計）}$$

2. <DOTS を実施したと考えられる患者>

DOTS を実施した患者についての考え方は図 1 の通りです。

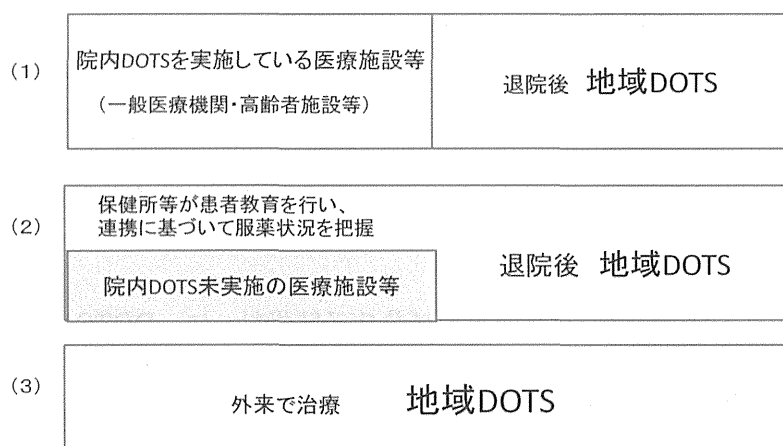


図 1 DOTS を実施したと考えられる患者

(1) のケース

院内 DOTS を実施している医療施設等（一般医療機関・高齢者施設等を含む）に入院（入所）し、退院後は地域 DOTS を実施した患者

※認知症または寝たきり等の入院患者に対して、看護者・介護者による確実な服薬支援が行われている場合は院内 DOTS を実施したものとみなされます（経管投与含む）。
この場合の「患者教育」は、保健所が当該医療施設の看護者等に行うことが前提となります。

(2) のケース

院内 DOTS 未実施の医療施設等に入院した場合で、保健所等が患者教育を行い、当該施設との連携に基づいて服薬状況を把握し、かつ、退院後の地域 DOTS を実施した患者

※一般医療機関における通常の内服管理のみの場合は、DOTS 未実施となります。

(3) のケース

全期間外来で治療を行った患者

3. <院内 DOTS および地域 DOTS の実施>

(1) 院内 DOTS の実施とは、当該医療施設等において、「患者教育」「服薬支援」「保健所との連携」が実施されていること、となります。

(2) 地域 DOTS の実施とは、次の①②③すべてを満たしていることとなります。

①原則 DOTS カンファレンス^{注1}にて、個別患者支援計画^{注2}を策定する。

②個別患者支援計画に基づいて、月1回以上^{注3}服薬確認を実施する。

③服薬を確認した者は診療録や結核登録票、又は本人の服薬手帳に記録する。

注1) DOTS カンファレンス：治療開始から治療終了に至るまでの患者に対する服薬支援の徹底を図るため、医療機関や保健所等の関係機関が協議する場。関係機関との地域連携パスや個別の連絡で代用してもよい。

注2) 個別患者支援計画：治療開始から治療終了に至るまでの一連の患者支援について示したもの。患者のリスクに応じて服薬支援の頻度や方法を選択し、具体的な服薬支援方法を計画する。

注3) 月を基本単位とし、治療期間中の月1回以上の服薬確認を「実施（完全実施）」とする。また、不測の事態等によって実施できない場合を考慮し、治療期間内の2/3を含む月数以上で、月1回以上実施ができていれば「実施（準完全実施）」とする。（例：6か月治療の場合、4か月を含む月数以上で実施。9か月治療の場合、6か月を含む月数以上で実施。）

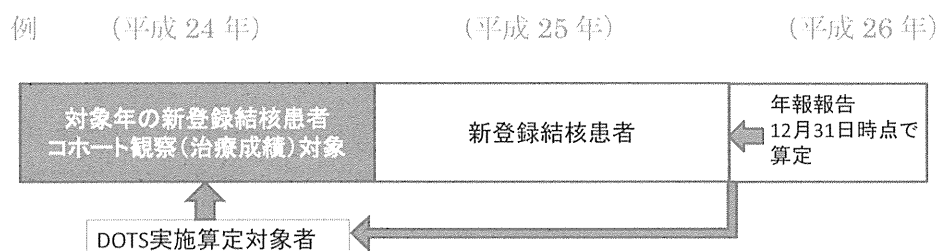
4. <その他>

平成25年11月の進捗状況調査で「DOTS実施率について、DOTSを服薬終了まで完遂した者をカウントすべきか、とりあえずDOTSを開始できた者をカウントすべきか定義があいまいである。」との意見がありましたが、DOTSが開始された件数は、あくまでDOTSが導入されたことを示すものであり、確実な治癒を主眼とした日本版DOTSにおいては、服薬終了までの支援を行うことが重要であると考えられることから、DOTSを開始しただけでは、実施率の算定には含まないものとなります。

【具体的な解説についてはQ & Aにまとめましたのでご参照ください】

Q1. 対象年とはいつのことを指すのか。

- A. 平成 26 年に発表された新登録患者数は平成 25 年に登録された患者の数を計上しており、コホート観察結果については、平成 24 年新登録結核患者を対象に算定されたものです。DOTS 実施率については、コホート観察結果と同様に平成 24 年の新登録結核患者を分母に算定することとなります。（下記の例を参照のこと。）



Q2. 結核の治療を登録時から拒否している人や、治療が必要であるが、合併症等のために結核の治療ができない者についても実施率算出の対象に含めるのか。

- A. 分母に含まれます。また、登録された該当年に治療が開始されない場合には、DOTS 未実施として取り扱うこととし、分子には含まないこととなります。

Q3. 患者が転入及び転出の際の実施率の算出方法について。

- A. 当該年に新たに登録され、かつ、管内に転入したことが算定時点で判明した患者は実施率算出の分母に含めることとし、結核登録票等から転入前の DOTS 状況を確認し、転入前の期間も合わせて実施率を計上することとなります。
管外へ転出したことが算定時点で判明した患者は、実施率算出の対象から除くこととなります。

Q4. 算定する時点でDOTSを終了していない場合にはDOTS実施率の分子に算入して良いのか。

- A. 算定する時点でDOTSを終了していない場合とは、治療が12か月を超える場合が想定されます。治療が12か月を超える場合は12か月で算定します。標準治療内の確実な服薬支援を評価することが重要であることから、12か月を超える患者についても対象に含めます。よって、治療終了までは引き続きDOTS実施の対象とはなりますが、次年度以降におけるDOTS実施率の算定対象にはなりません。

Q5. 結核以外の疾患で入院あるいは入所中の結核患者の場合、地域 DOTS の対象となるのか。

- A. 院内 DOTS 未実施の医療施設等に入院（所）している場合は、入院（所）していても地域 DOTS の対象となります。保健所が入院（所）中の結核患者に対して服薬の重要性等の患者教育を行い、かつ定期的な服薬状況の確認ができていれば DOTS を実施したこととなります。

Q6. 治療期間中の結核患者が刑務所に入所している場合、当該患者は地域 DOTS の対象となるのか。

- A. 刑事施設に入所している結核患者についても、地域 DOTS の対象になります。DOTS の実施状況については、施設管理者等を通じて服薬状況を確認し、把握できた場合は地域 DOTS を実施したものとみなされます。

Q7. 結核患者用の服薬手帳は未作成だが、結核登録票には DOTS を実施した記録がある場合、その記載をもって DOTS 実施として良いか。

- A. 他の条件（上述 3（2）の地域 DOTS の実施①②）が満たされた上で、結核登録票に DOTS を実施した記録（日時、誰に、DOTS の方法と頻度、服薬状況など）があれば、DOTS 実施したこととなります。

Q8. 医療機関の外来スタッフを交えた DOTS カンファレンスの開催が困難である場合、DOTS カンファレンスを開催せずに個別支援計画を策定した患者については、DOTS 実施率に算入してよいか。

- A. 平成 23 年 10 月 12 日付健感発第 1012 第 5 号「結核患者に対する DOTS（直接服薬確認療法）の推進について」（厚生労働省健康局結核感染症課長通知）では「DOTS カンファレンスを関係機関との地域連携パスや個別の連絡で代用してもよい」とされていることから、医療機関の外来スタッフと情報を共有しつつ、支援方法等についての検討が実施されている場合は DOTS カンファレンスを実施したものとします。