

図7. 小児LTBI治療適用例 QFT結果把握可能であった102例における年齢毎判定結果分布 (2012年登録例)

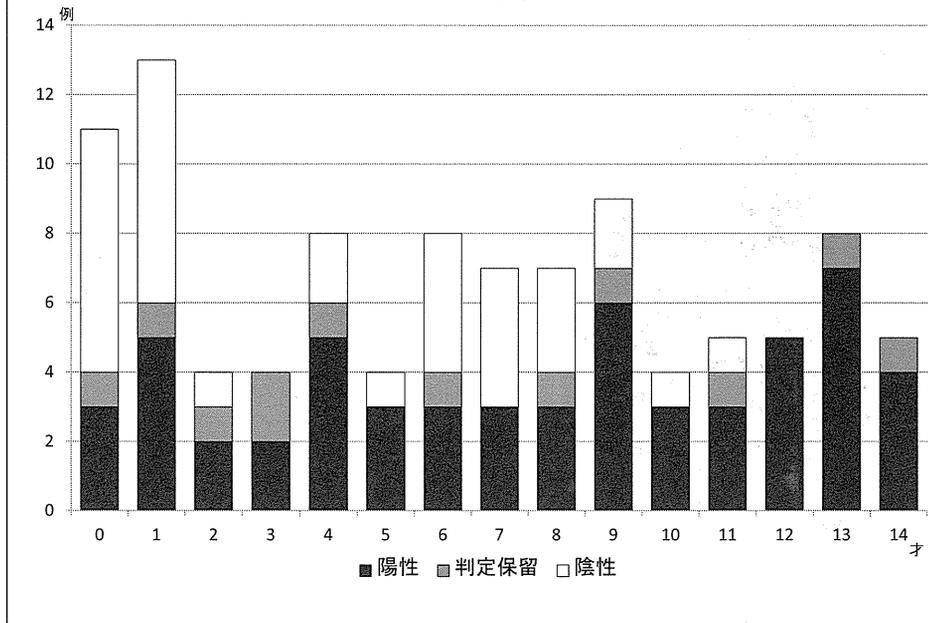
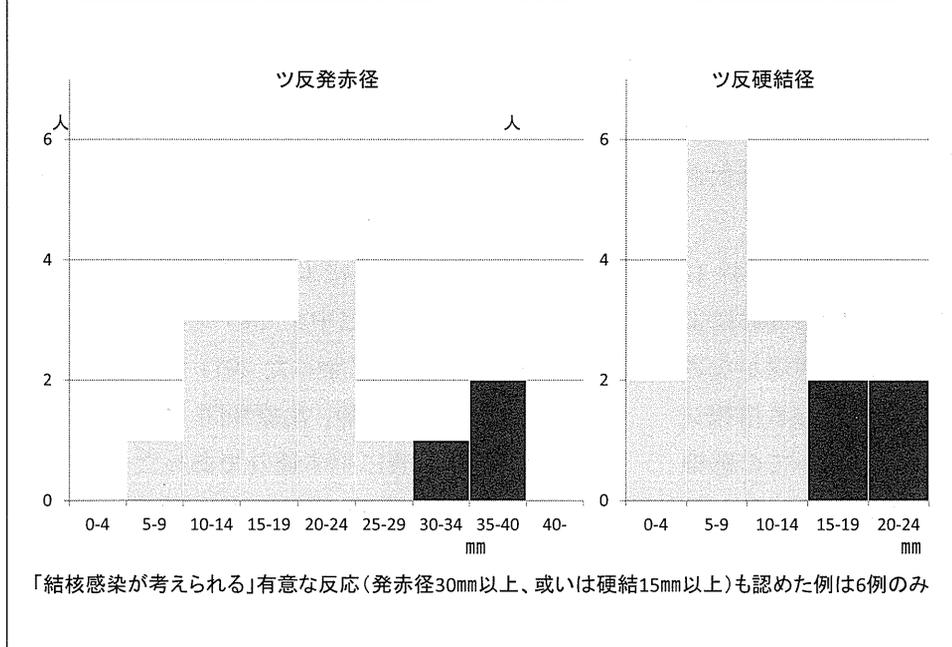


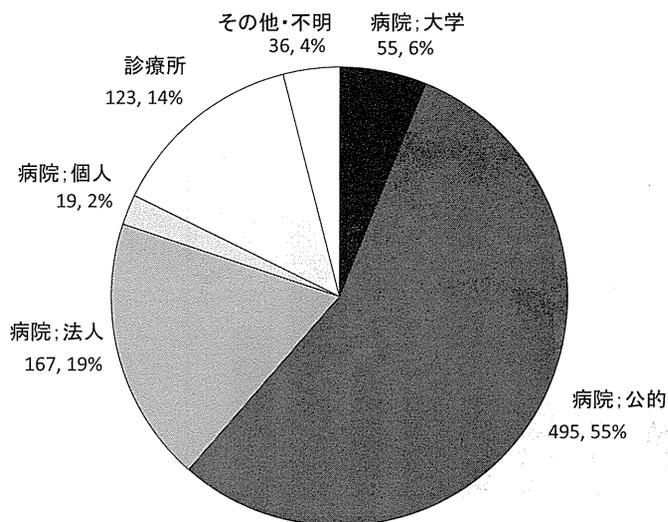
図8. 小児LTBI治療適用例 QFT陽性15例(全例BCG既接種)のツ反結果分布(2012年登録例)



・届出医療機関  
病院 (大学、公的、法人) からの届出が 8 割を占めていた (図 9)。結核感染が疑われ、これらの大

規模医療機関小児科を紹介され、発見・届出に至った例が多いものと推測された。

図9. 小児LTBI治療適用例 届出医療機関の内訳（2012年登録例）



#### ・治療薬剤

2011年ではINH単剤適用920例、RFP単剤適用17例、INH+RFP2剤適用5例、適用なし15例であった。また、2012年ではINH単剤適用862例、RFP単剤適用20例、INH+PAS2剤適用1例、適用なし12例であった（表5）。両年とも、LTBI治療適用例のうち、約2%程度でRFPによる治療が選択されていた。

両年の「適用なし」例計27例中、0才児例が12例を占めており、そのうち10例は接触者健診により発見・登録された例であった（治療適用がなされなかった理由は把握できず）。結核登録者情報システムへの登録データには登録例にとっての感染源症例の薬剤感受性を含む菌情報は入力されておらず、これらの薬剤選択の妥当性に関する評価は不可能であった

#### ・治療終了の状況

2011年では332例で治療終了の状況が把握可能であり、このうち316例（治療終了の状況が把握可能であった例の95.2%）で治療完遂、13例で副作用等により治療中止、3例で他の指示中止であった（残り625例ではデータ入力が見られず）。同様に2012年では679例で治療終了の状況が把握可能であり、このうち653例（同じく96.2%）で治療完遂、3例で副作用等により治療中止、18例で他の指示中止、5例で自己中止であった（表6-1、6-2）。副作用等により中止に至った2011年13例、2012年3例、計16例の年齢、治療期間（＝治療中止時期）、治療薬剤は表に示す通りであった（表7）。それぞれの具体的な副作用の内容は把握不可能であった。

表5. 小児LTBI治療適用例 治療適用薬剤の内訳

	2011年	2012年
INH単剤	920例	862例
RFP単剤	17例 (1.8%)	20例 (2.2%)
他の治療レジメ	INH+RFP 5例	INH+PAS 1例
治療適用なし	15例	12例
計	957例	895例

表6-1. 小児LTBI治療適用例 治療終了の状況(2011年登録例)

		治療完遂	副作用等 による中止	他の 指示中止	自己中止 (治療 非協力)	その他 不明	計
治療期間 (日)	0-29	1	2	0	0	0	3
	30-59	1	7	1	0	0	9
	60-89	5	2	1	0	0	8
	90-119	1	2	1	0	0	4
	120-149	3	0	0	0	0	3
	150-179	44	0	0	0	0	44
	180-209	246	0	0	0	0	246
	210-239	9	0	0	0	0	9
	240-269	2	0	0	0	0	2
	270-299	3	0	0	0	0	3
	300-	1	0	0	0	0	1
不明	0	0	0	0	625	625	
計		316	13	3	0	625	957

表6-2. 小児LTBI治療適用例 治療終了の状況(2012年登録例)

		治療完遂	副作用等による中止	他の指示中止	自己中止 (治療非協力)	その他・不明	計
治療期間 (日)	0-29	1	1	8	3	0	13
	30-59	2	0	2	0	0	4
	60-89	6	2	7	0	0	15
	90-119	9	0	0	0	0	9
	120-149	9	0	0	1	0	10
	150-179	98	0	1	1	0	100
	180-209	466	0	0	0	0	466
	210-239	27	0	0	0	0	27
	240-269	12	0	0	0	0	12
	270-299	18	0	0	0	0	18
	300-	5	0	0	0	0	5
	不明	0	0	0	0	216	216
計		653	3	18	5	216	895

表7. 小児LTBI治療適用例 副作用等で薬剤を中止した例

登録年	年齢	月齢 (0歳児)	治療期間(日) (=中止時期)	治療薬剤
2011年	0	0	114	INH
	0	2	65	INH
	0	3	55	INH
	0	5	50	INH
	0	5	78	INH
	2		32	INH
	3		35	INH
	4		56	INH
	6		4	INH
	7		20	INH
	9		92	INH
	10		57	INH
11		46	INH	
2012年	1		9	INH
	3		72	RFP
	5		72	RFP

・LTBI 治療の有効性に関して  
本検討対象として抽出された例は治療歴コードで「4. 潜在性結核感染症の治療」を選択されていた例であった。潜在性結核感染症治療適用後に発病が判明した例（治療無効例）は治療歴コード「2. 再治療」、かつ前回治療内容コード「4. 潜在性結

核感染症の治療」が選択されるものと推測されるが、今回開示されたデータにはこの内容が含まれておらず、治療の有効性を推測することは不可能であった。

D. 考察

今回、我々はわが国の結核サーベイランスシステムである「結核登録者情報システム」に2011年及び2012年に登録された小児（0～14才）潜在性結核感染症治療適用例に関する登録データの開示を受け、その症例背景、診断（発見）経過・根拠、治療の内容や終了の状況などに関する解析を試みた。

その結果、わが国の小児潜在性結核感染症治療適用例に関して、以下の事項が明らかとなった。

・各年とも900例前後の小児がLTBI治療適用例として登録されていた。

・0才児登録例が最も多く、全体の約20%を占めていた。

・0才児の治療適用例では月齢0～5ヶ月児を中心にBCG未接種例が25～30%を占めていた。

・結核感染診断検査結果が把握可能であった0才児例では、ツ反が「結核感染が考えられる有意な反応」陰性例やQFT陰性例が多数を占めていた。

→0歳児、特にBCG未接種例では、万が一、感染があった場合の発病リスクも考慮して、感染診断検査結果によらず、積極的にLTBI治療が適用されている状況が推測された。

・「外国生まれ」の小児登録例は各年とも30例程度（全体の3%強）であった。

・「外国生まれ」の小児登録例は接触者健診により発見される例が最も多かったが、小中学生にあたる年代では学校健診による発見例も多く見られた（2011年7例、2012年9例）。

・東京都、神奈川県、千葉県、埼玉県等の首都圏、愛知県、大阪府、兵庫県、福岡県など、大都市部で登録例が多い傾向が確認された。

→全年齢新登録結核発病例、小児発病例と同様の傾向が確認された。

・家族内で結核患者が発生した後の接触者健診により発見された例が半数以上を占め、家族以外の結核患者との接触歴判明後の健診を含めると接触者健診により発見された例が約85%を占めた。

・学校健診により発見された例は2011年16例、

2012年13例であった（うち、7例、9例が外国籍の小児であった）。

→学校健診後精密検査として発病診断を目的とした画像検査のみではなく、結核感染診断検査も適用され、その結果を根拠にLTBI治療が適用されたことが推測される。

・BCGワクチン接種後コッホ現象により発見に至ったことが想像される「0才×医療機関受診により発見×BCG接種あり」例は2011年11例、2012年19例であった。

・感染源が明らかであった例のうち、父、母、祖父母など身近な親族が感染源であった例が約7割を占めた。保育園・幼稚園児及び中学生に相当する年齢では学校・塾などでの感染源判明後に実施された健診により発見に至った例も多数認められた。

・ほとんどの症例でINH単剤投与による治療が実施されていたが、約2%程度の例で治療薬剤としてRFPが選択されていた。

・治療終了の状況が把握可能であった例では95%以上の例で治療が完遂していたが、一部の例（2011年13例、2012年3例）で副作用等により治療が中止されていた

・今回の調査対象例抽出に用いた条件選択により、LTBI治療適用後の発病に至った例（＝発病予防ができなかった例）は抽出されておらず、今回開示を受けたデータを基に小児LTBI治療の有効性（発病予防効果）を評価することは不可能であった。

このようにサーベイランスシステム登録データの解析から、小児潜在性結核感染症治療適用例の実態に関する貴重なデータを収集することができたが、一方で、選択されたデータ抽出方法、本サーベイランスシステムに登録されているデータ項目が限られていること、サーベイランスシステム入力データの精度に課題を有すること、などよりサーベイランスシステムデータから把握可能な情報には限界があるものとする。小児に対する潜在性結核感染症治療に関する良質なエビデンスを蓄

積し、その安全性（治療に伴う出現する副作用の内容やその頻度）や有効性（発病予防効果）を明らかにする為には、一定の基準に従って治療が適用された小児 LTBI 症例（例えば、IGRA 陽性を根拠に感染例と判断し、治療適用前に実施した胸部 CT 等の画像検査で発病が否定された例）を前向きに追跡し、副作用出現頻度やその内容、治療完遂の状況、発病に至る例の有無などのデータを集積することが必要であると考える。

次年度以降は小児結核診療に専門的に取り組んでいる複数の小児科医療機関の協力を得て、小児 LTBI 治療適用例に関する前向き観察を開始し、これらエビデンスの蓄積に取り組み、今後の小児結核診療に役立てる計画である。

#### E. 結論

小児潜在性結核感染症治療適用例に関するエビデンスを蓄積し、より安全に、また、より効果的に小児に対して LTBI 治療を適用することを目的に、2011 年、2012 年に国の結核サーベイランスシステムである「結核登録者情報システム」に登録された小児（0～14 才）潜在性結核感染症治療適用例に関する登録データの開示を受け、その症例背景、診断（発見）経過・根拠、治療内容や終了の状況などに関する解析を行った。

その結果、①0-2 才の低年齢小児を中心に毎年 900 例前後の小児に対して潜在性結核感染症治療が適用されていた、②特に 0 歳児に対しては万が一感染があった場合の発病リスクを考慮して、感染診断検査結果によらず積極的に治療が適用されていた、③外国生まれの小児が全体の約 3%を占め、接触者健診の他、学校健診を契機に発見・治療適用に至っていた、④接触者健診により発見された

例では身近な親族が感染源であった例が約 7 割を占めていたが、保育園・幼稚園児及び中学生に相当する年齢では学校・塾などでの感染源判明後に実施された健診により発見に至った例も多数認められた、⑤96%以上の例で INH 単剤治療が適用されていたが約 2%の例で RFP 単剤投与が適用されていた、⑥治療終了の状況が把握可能であった例の 95%以上の例で治療完遂を認めたが、2011 年 13 例、2012 年 3 例で副作用等により薬剤投与が中止されていた、などの実態が明らかになった。一方で、今回の調査対象例抽出に用いた条件選択が不適切であったことも関係し、今回開示を受けたデータを基に小児 LTBI 治療の有効性（発病予防効果）を評価することは不可能であった。

小児に対する潜在性結核感染症治療に関する良質なエビデンスを蓄積し、その安全性や有効性を明らかにする為には、一定の基準に従って治療が適用された小児 LTBI 症例（例えば、IGRA 陽性を根拠に感染例と判断し、治療適用前に実施した胸部 CT 等の画像検査で発病が否定された例）を前向きに追跡し、副作用出現頻度やその内容、治療完遂の状況、発病に至る例の有無などのデータを集積することが必要であると考える。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

論文発表 なし

学会発表 なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

難治性結核に対するリネゾリドの効果についての臨床的研究

研究分担者 吉山 崇 複十字病院呼吸器センター

研究要旨：リネゾリド新薬1剤の追加は治療失敗を減らし、慢性排菌患者の減少に貢献している可能性が高いが、1剤では慢性排菌の根絶は不可能である。

A. 研究目的

慢性排菌患者に対して近い将来使用可能となることが期待される抗結核薬として、デラマニド、ベダキリン、リネゾリドが、現在の抗結核薬との交叉耐性がない薬としてあげられている。

デラマニドは2014年中の承認が期待されている。ベダキリンは米国欧州で承認されているが、国際的には STREAM trial に相乗りする第三相試験を検討中であるとともに、日本では独自の有害事象を検討する臨床試験を計画中である。デラマニドとベダキリンがいずれも QT 延長の有害事象があり、併用可否についての臨床研究を、米国FDAで検討中である。併用有用性についてはまだ不明である。

リネゾリドは MRSA などに使用される抗菌薬で、抗結核薬としては承認されていないが、難治性肺結核に対する有効性は確立しつつある。ベダキリン、デラマニドとの併用効果が期待できる。

リネゾリドの一剤としての効果については、RCTで偽薬群と真薬群を比較すれば検討可能であるが、韓国の難治性結核への投与などでリネゾリドの結核薬としての有効性は確立しつつあると考えられる一方、その副作用の多さを考慮すると、不必要な患者への投与は倫理的に許容困難と考えている。また、耐性を作ることは将来のリネゾリド以外のオキサゾリディノン系抗結核薬の導入にも禍根を残す。

本検討では、新抗結核薬の、他の抗結核薬への個別の併用を行った場合に、治療成績が改善するかどうかを検討する。

これは、リネゾリド一剤の有効性を検討するものではなく、新薬一剤が登場した場合に、結核治療の改善に貢献しうるかどうかを検討するものである。

B. 研究方法

1. 複十字病院におけるリネゾリド使用症例の有害事象、使用可能性、治療成績をまとめる事によりこの薬の有用性を検討する。

2. 複十字病院でリネゾリドを使用するようになったのは2011年ころからで、主な対象は既存の多剤耐性結核治療では治癒が期待されない例である。それ以前の多剤耐性結核と使用するようになってからの XDR と pre XDR 結核症例の治療成績を比較する。リネゾリド使用可能となっても、全薬剤耐性など症例によってはリネゾリド使用不可能な例もある。このような症例も含め、リネゾリドの登場により、難治結核への対応がどう変わったかを検討する。

C. 研究結果

1. MDR 症例中リネゾリド (LZD) 使用症例数は、2011年20例中3例、2012年16例中6例、2013年20例中8例、2014年15例中7例であった。24例中13例で600mgを目標時点まで80-330日使用できた。3例で600mgを現在使用中であるが、8例で減量ないし中止を余儀なくされた。中止が3例、減量が5例で減量は300mgに減量し、減量例5例中2例は240-780日の目標時点まで継続、3例が現在も減量して投与中である。使用症例平均年齢47.5歳であったが、中止例は79.3歳、減量例は37.8歳、継続例は42.1歳であった。高齢者では、減量ではなく中止に傾く傾向にあった。中止の理由は、貧血2例 (Hb 8.8 → 5.0、LZD開始70日後)、(Hb 10.1 → 6.9、LZD開始60日後)、低 Na 血症 (min 115)、減量の原因は WBC 減少 (Hb, plt は著変なし WBC 2570 Neutro 1110 LZD 開始45日後)、WBC 減少 (Hb, plt は著変なし WBC 1850 Neutro 1010 LZD 開始16日後)、WBC と Hb 減

少 (plt は著変なし WBC1720 Neutro720、Hb14.3 → 8.6 LZD 開始90日後)、WBC 減少 (Hb, plt は著変なし WBC1700 Neutro490 LZD 開始30日後)、汎血球減少 (Hb13.3 → 10.0, plt21.0 → 6.2, WBC1910 Neutro460 LZD 開始30日後)といずれも血液毒性がほとんどであった。治療成績は、治療中13例のほか、4例治癒、4例菌陰性化し転院、2例菌陰性化後死亡 (結核診断時合併していた胃がんと82歳の誤嚥性肺炎)、1例結核診断時合併していた直腸がんのため治療開始後81日で死亡時菌陽性であった。中止減量例8例中4例の治療成績が判明しており2例治癒、1例菌陰性化し転院、1例菌陰性化後死亡でLZDは中止減量されたが結核治療には成功していた。

2. LVFX の感受性検査が行われるようになり現在の感受性検査との比較が可能な2002年から2011年6月までのMDR症例と2011年7月から2012年7月以前の症例とを比較した。

	2002-2011	2011-	1990-2001
耐性薬剤数	5.05	4.85	
XDR	21/158(13%)	5/28(18%)	
治癒 / 総数	54%	39%	65%
治癒 + 陰性転出 / 総数	74%	82%	74%
最後まで陽性 / 総数	15%	7%	19%

#### D. 考察

1. リネゾリドの登場以前の状況については2001年以前と2002年以降は感受性検査の実施状況が異なり感受性を直接比較できないが、治療成績に違いは見られない

2. リネゾリドが使用されるようになって以降の治療成績は陰性化転出が多い (地元の病院への紹介が多い) が、それを治癒と合わせた割合はリネゾリド以前より改善傾向にあるが有意差はなかった。

#### E. 結論

新薬1剤の追加は治療失敗を減らし、慢性排菌患者の減少に貢献している可能性が高いが、1剤では慢性排菌の根絶は不可能である。

#### 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

## 低蔓延下での結核の早期発見方策と施設内感染対策に関する研究

研究分担者 阿彦 忠之 山形県健康福祉部医療統括監・衛生研究所研究顧問

研究要旨 国内低蔓延地域の保健所の登録患者情報を詳細に分析して最近の結核の疫学的特徴を明らかにし、この特徴を踏まえて病院や高齢者施設等における結核の早期診断法及び施設内感染防止策を提案することを目指した。山形県における 2003～2012 年（10年間を 3 期に区分）の新登録菌陽性肺結核患者全例を対象として、発見方法や発見の遅れの経緯、結核発病の背景因子などの特徴とその推移を分析した。結核の高齢者（特に 80 歳以上）への偏在化、及び結核発病の危険因子（身体合併症）を有する者への偏在化が顕著であった。患者の発見方法では、各種健診による発見割合が低下する一方で、健診でも有症状医療機関受診でもない「その他」の発見方法が年々増加していた。最近の 80 歳以上の結核患者は、病院又は高齢者施設等に入院・入所中に結核と診断された者の割合が 3 割を超えており、その診断の遅れが院内・施設内感染に直結しやすい環境になっていることを実証する結果であった。高齢結核患者では、有症状医療機関受診例であっても咳・痰等の呼吸器症状を訴えない者が目立ち、病院や高齢者施設での院内・施設内感染を防止するためには、呼吸器以外の症状（食欲不振、体重減少等）に配慮した健康観察の日常化、および「その他」の発見方法に着目した早期診断方策の提案が有効と考えられた。

### A. 研究目的

わが国の 2013 年の結核罹患率（人口 10 万対）は 16.1 となった。わが国は今、結核低蔓延国（罹患率<10）への移行期にあり、都道府県別の罹患率で見ると、既に低蔓延国の水準に達した地域も年々増えている。

その一方で、病院や高齢者施設等における結核の院内・施設内感染の報告が増えている。その背景因子としては、結核の高齢者への偏在化や高齢者結核の病状の変化（例：咳、痰症状のない患者が増えた印象あり）、及び結核の発見の遅れ（特に診断の遅れ）の拡大などが指摘されている。しかしながら、低蔓延下での結核発病の背景因子や結核患者の病状及び診断までの経緯について、（特定の病院の臨床データではなく）地域の新登録結核患者全例を対象として詳しく分析した研究は乏しい。

そこで本研究では、国内低蔓延地域における保健所の最近 10 年間の新登録患者情報を

用いて、結核発病の背景因子や結核患者の症状等の特徴とその推移、及び結核診断までの経緯に関する課題などを明らかにするために調査を実施した。さらに、この調査結果を踏まえて、病院や高齢者施設等における結核の早期診断法及び効果的な施設内感染防止策の提案を目指すこととした。

### B. 研究方法

山形県（2012年罹患率＝10.0）の保健所における2003～2012年（10年間）の新登録菌陽性肺結核患者全例を対象として、発見方法や結核診断までの経緯、結核発病の背景因子などを調査した。この10年間を2003～05年、2006～8年、2009～12年の3期に分け、最近10年間の疫学的特徴の変化を分析するとともに、研究分担者が山形県の過去（1988～89年）の菌陽性肺結核患者を対象として分析した結果<sup>1)</sup>との比較も実施した。

ここで「菌陽性肺結核」とは、次のア、イの両方を満たす場合とした。

ア. 診断名が「肺結核」の者。この場合、肺結核と肺外結核の合併例も含めた。

イ. 患者の喀痰、胃液、気管支洗浄液、その他の検体の検査によって結核菌陽性であることが確認された者。

調査項目は、結核患者の感染・発病の背景因子（結核発病の危険因子の有無、最近の感染歴、感染経路等の情報を含む）、患者の症状、及び発見方法（結核と診断されるまでの経緯）などである。調査は、県内4保健所の全面的な協力を得て実施した。

本研究では患者情報を取り扱うことから、山形県個人情報保護条例に基づく利用制限の適用除外規定に該当し、かつ、「疫学研究に関する倫理指針」の対象外となる方法で実施する必要があると判断し、山形県庁の結核対策主管課と協議し、以下の方法で調査を進めた。

- (1) 患者の特徴や結核と診断されるまでの経緯等に関する情報（実地疫学調査情報を含む）については、感染症法第53条の12に基づき各保健所が作成した結核患者の「登録票」の情報をを用いた。
- (2) 各患者の登録票情報については、個人情報識別情報（患者の氏名、住所等）を削除したうえで、解析用の電子化（匿名化）データベースを作成し、目的達成のための解析を行った。
- (3) 本研究は、感染症法第3条で地方公共団体の責務として規定された「感染症に関する情報の収集、整理、分析及び提供」に関連する研究と位置づけた。また、感染症法第10条に基づき策定された「山形県結核予防計画」の中で、「保健所においては（中略）衛生研究所と連携し、結核対策に必要な疫学的な調査及び研究を進め、地域の結核対策の質の向上に努める」と明記されていることを受けて、各保健所と衛生研究所が連携して調査を実施することとした。

## C. 結果

（※調査結果に関する図表は、本報告の後段に一括して添付）

山形県の結核罹患率の年次推移（全国値と

の比較）、及び今回の分析対象患者の登録年次について「図1」に示した。結核罹患率は1988～89年の約30から2012年には10まで低下したが、最近10年間は横這い傾向であった。

対象者（菌陽性肺結核患者）の性、年齢階級及び治療歴とその年次推移を「表1-(1)」に示す。男性が女性よりも多い傾向は続いているが、最近4年間（2009～12年）は女性患者の割合がやや増加していた。年齢別には、60歳以上の患者割合が1988～89年当時は62.7%であったが、最近4年間では8割を超えていた。特に80歳以上の患者割合は最近10年間でみても年々増加しており、最近4年間では90歳以上の患者が約1割を占めていた。治療歴では、1988～89年当時と比べて最近10年間では再治療例の割合が低くなっていた。

菌陽性肺結核患者の発見方法、菌所見及び胸部X線所見とその年次推移を「表1-(2)」に示す。発見方法の年次推移をみると、各種健康診断（健診）と有症状医療機関受診による発見割合が減少傾向を示す一方で、健診でも有症状受診でもない「その他」の発見割合が明らかな増加傾向を示していた。「その他」の発見方法とは、他疾患で受療中の医療機関で（他疾患の経過観察等を目的として）実施した胸部X線検査、あるいは他の傷病で救急受診や入院した病院で実施した胸部X線検査で異常影を指摘されたことなどを契機として結核が発見されたものである。これを年齢階級別にみると（表2）、60歳以上の患者では、最近10年間の中でも後半になるほど「その他」の発見方法が増えており、特に最近4年間の80歳以上の患者では、「その他」の発見方法が全体の約4割を占めていた。

患者の菌所見の年次推移では、最近10年間の後半になるほど、喀痰塗抹陰性・培養陽性例の割合が高くなっていた。胸部X線所見では、1988～89年当時に比べて最近10年間の患者では、空洞型（日本結核病学会によ

る病型分類のⅠ型又はⅡ型)の割合が明らかに低くなっていた(表1-(2))。

最近10年間を3期に分け、有症状医療機関受診により発見された患者について発見の遅れの分析を行った(図2~図4)。このうち、受診の遅れ(症状出現から医療機関までの期間)については、3期の間に大きな変化を認めなかった(図2)。一方、診断の遅れ(医療機関初診から結核診断までの期間)については、最近になるほど1ヵ月以内の割合がやや減少し、1~2ヶ月の割合が増加する傾向を認めた。

最近10年間の患者では、結核を疑って検査を実施する前から病院や高齢者施設等に入院(入所)していて、入院(入所)中に結核と診断された者が目立った。これを年齢階級別にみると(図5)、80歳以上の患者では入院(入所)中に結核と診断された者の割合が3割を超えていた。ただし、この10年間を3期に分けて比較したところ、最近になるほど入院(入所)中の診断例の割合が高くなるという傾向は認められなかった。

しかしながら、入院(入所)中の結核診断例の実態を詳しく分析した結果(表3)、最近10年間の後半になるほど、病院・診療所に入院中の結核診断例の実数が増加しており、高齢者施設等への入所を含めた入院(入所)中の結核診断例の合計は、2003~05年の31人から2009~12年には61人へと倍増していた。

また、結核の高齢者への偏在化に伴い、80歳以上の結核患者の3割以上は、介護保険サービス利用中の結核診断例であった(図6)。

次に、結核発病の背景因子について分析した結果(表4)、60歳以上では結核発病の危険因子となる身体合併症等(糖尿病、悪性腫瘍、免疫抑制剤治療など)を有する者の割合が高く、その傾向は最近10年間を3期に分けて分析してもほぼ同様であった。一方、59歳以下の患者では、危険因子となる身体合併症を有する者の割合が最近になるほど減少するとともに、特に39歳以下では最近

の結核感染歴を示唆する因子(最近2年以内の明らかな感染歴、又は高蔓延国からの移住)を認める者の割合が増加していた。

最近10年間の患者について、結核発病の危険因子となる身体合併症の内訳を分析した結果(表5)、「糖尿病」の合併割合が最も高く、次いで「胃切除歴あり」、「悪性腫瘍」、副腎皮質ホルモン剤(又は抗リウマチ生物学的製剤)による治療などの割合が、10年間を通じて高かった。10年間の推移としては、慢性腎不全(人工透析中)が後半になるほど明らかに増加し、じん肺(珪肺)は明らかに減少していた。

高齢結核患者では、咳や痰等の呼吸器症状のない例が目立つという指摘もあるため、最近4年間(2009~12年)の患者については、結核の診断に至る過程で把握された症状についても詳しく分析した。その結果(表6)、結核患者の発見方法によって「呼吸器症状なし」の割合とその傾向は異なっていた。各種健診による発見例では、59歳以下でも「呼吸器症状なし」の状態で見出された者の割合が比較的高かった。これに対して有症状医療機関受診による発見例では、60歳以上の年齢層に限定して、呼吸器症状なし(発熱や体重減少、倦怠感など、呼吸器以外の症状を訴えて受診)の患者が認められた。また、各種健診でも有症状受診でもない「その他」の方法による発見例(その大部分は高齢者)では、60~79歳の50%、80歳以上の37.5%が「呼吸器症状なし」であった。

最近4年間の結核患者のうち、発見方法が「その他」であった者、又は病院や高齢者施設等に入院(入所)中の結核発見例について結核診断まで経過を分析し、今後の結核の早期診断や院内・施設内感染対策の参考になると思われる事例を抽出した。その概要は「表7-(1)」及び「表7-(2)」のとおりである。

#### D. 考察

本研究の対象地域となった山形県は、結核罹患率が低く、かつ、結核患者全体に占める

高齢患者の割合が非常に高い地域である。わが国が結核の中蔓延国から低蔓延国への過渡期にあるなかで、全国の多くの地方都市や地域では近い将来、山形県と同様の疫学的状況を迎えると推定される。その意味では、山形県を対象地域として、低蔓延状況下での結核患者の発見方法や発見の遅れの経緯、及び結核発病の背景因子の特徴などを分析する意義は大きいと考える。

本研究で分析対象とした 2003～2012 年（10 年間）を 3 期に分けて比較しても、山形県では結核患者の高齢者への偏在化が着実に進行しており、最近 4 年間では 80 歳以上の患者が全体の半数以上を占めていた。高齢結核患者では、他の傷病で受療中（入院治療を含む）または介護保険施設等に入所中の結核発病・診断例が目立った。これが発見方法にも影響を及ぼし、80 歳以上の患者では、有症状医療機関受診でも各種健康診断でもない、「その他」の発見方法の割合が 2006 年以降は 3 割を超えていた。これは、「他の傷病（悪性腫瘍等）の経過観察目的で撮影した胸部 X 線検査で異常影を指摘され、その精査で結核と診断」、あるいは「他の傷病（骨折や消化器疾患等）で救急入院した際の入院時 X 線検査で異常影を指摘されたことを契機として結核と診断」といった発見方法である。「その他」の発見方法については、保健所による電算化サーベイランス（結核登録者情報調査）のデータ入力の際に「有症状医療機関受診」として扱われていた例があった。全国的な標準集計においても、「その他」の発見方法が過小評価されていると推定される。

一方、80 歳以上の結核患者の約 4 割は、結核発病の危険因子となる身体合併症（糖尿病、悪性腫瘍など）で受療中の結核発病例であったが、かかりつけの医療機関における結核の診断の遅れが目立った。また、最近の 80 歳以上の結核患者は、病院又は高齢者施設等に入院（入所）中に結核と診断された者の割合が 3 割を超えており、その診断の遅れ

が院内・施設内感染に直結しやすい環境になっていることを実証する結果であった。80 歳以上の結核患者では、有症状医療機関受診による発見例であっても「呼吸器症状なし」の割合が約 15%であり、発見方法が「その他」の患者（他疾患で療養中や入院・入所中に結核と診断された者が多く含まれる）では、「呼吸器症状なし」が 3 割を超えていた。この実態は、低蔓延化とともに、患者の症状から結核を疑うこと自体が難しくなっていることを示唆している。このため、病院や高齢者施設等での院内・施設内感染を防止するためには、呼吸器以外の症状（食欲不振や体重減少等）に配慮した健康観察の日常化とその記録の徹底、および「その他」の発見方法に着目した早期診断方策の提案が有効と考えられた。加えて、結核発病の危険因子を有する高齢者については、結核の早期診断方法として、かかりつけ医のもとで定期的な胸部 X 線検査（必要に応じて過去の胸部 X 線写真との比較読影）を推奨すべきと考える。

最近では、病院や高齢者施設に入院（入所）中に結核の診断が遅れたために、接触者健診を含めた院内・施設内感染対策に多大な労力を要する事例が多くなっている。結核の「診断の遅れ」を防止し、院内・施設内感染を防止するための研修会（対象：医療従事者や介護保険サービス従事者等）を各保健所で開催しているが、今回の調査結果及び具体的な事例（表 7-(1)(2)）なども紹介しながら効果的な対策を提案する必要がある。

## E. 結論

国内低蔓延地域の山形県における 2003～2012 年（10 年間）の新登録菌陽性肺結核患者全例を対象として、発見方法や発見の遅れの経緯、結核発病の背景因子などを調査した。この 10 年間で 3 期に分け、最近 10 年間の疫学的特徴の変化を分析するとともに、研究分担者が山形県の 1988～89 年の菌陽性肺結核患者を対象として分析した結果とも比較した。その結果、結核の高齢者（特に 80

歳以上)への偏在化,及び結核発病の危険因子(身体合併症)を有する者への偏在化が顕著であった。患者の発見方法では,各種健診と有症状医療機関受診による発見割合が減少傾向を示す一方で,健診でも有症状受診でもない「その他」の方法による発見割合が明らかな増加傾向を示していた。これは,他疾患で受療中の医療機関で(他疾患の経過観察等を目的として)実施した胸部X線検査で異常影を指摘されたことなどを契機として結核が発見されたものであり,80歳以上では,「その他」の発見方法が全体の約4割を占めていた。また,最近の80歳以上の結核患者は,病院又は高齢者施設等に入院・入所中に結核と診断された者の割合が3割を超えており,その診断の遅れが院内・施設内感染に直結しやすい環境になっていることが実証された。加えて,高齢結核患者では,有症状医療機関受診例であっても咳・痰等の呼吸器症状を訴えない者が目立ち,病院や高齢者施設での院内・施設内感染を防止するためには,呼吸器以外の症状(食欲不振や体重減少等)に配慮した健康観察の日常化とその記録,および「その他」の発見方法に着目した早期診断方策の提案が効果的と考えられた。

#### F. 健康危機情報

特になし

#### G. 研究発表

第91回日本結核病学会総会,又は第74回日本公衆衛生学会総会で発表予定。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

#### 研究協力者

- ・ 瀬戸順次(山形県衛生研究所)
- ・ 山形県健康福祉部健康福祉企画課感染症対策担当職員各位,及び山形県内の保健所(村山,最上,置賜,庄内)の所長及び感染症対策担当職員各位

#### 参考文献

- 1) 阿彦忠之: 予防可能例の実態からみた日本の結核対策～結核対策の新しい評価の試み. 結核. 1991; 66: 577-587.

(※調査結果の図表は,次頁以降に添付)

(別紙)

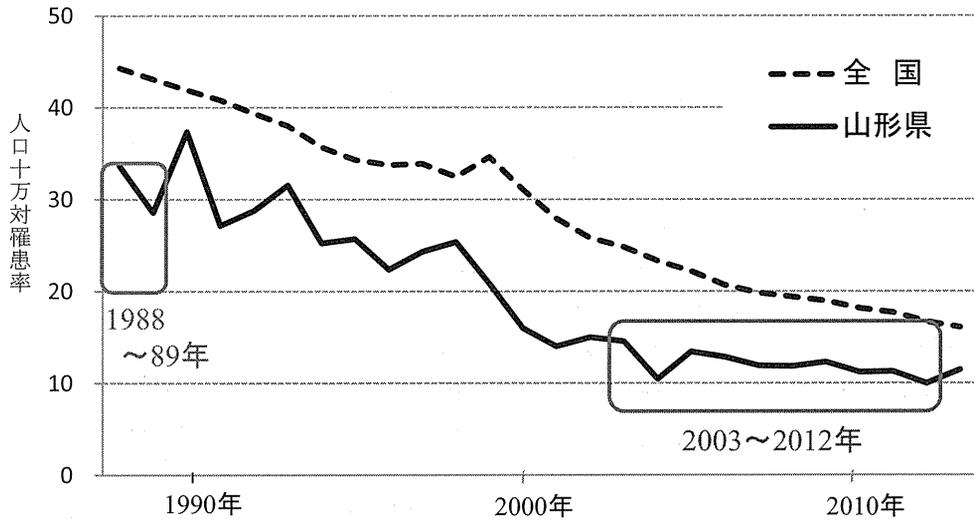


図1 山形県の結核罹患率(全結核)の年次推移  
 (四角形の枠で囲んだ部分が、本研究における分析対象患者の登録年次)

表1-(1) 対象者の性別、年齢及び結核治療歴とその年次推移  
 (山形県：新登録菌陽性肺結核患者)

項目	階級・分類	1988～89年 (n= 241)	2003～06年 (n= 315)	2006～08年 (n= 309)	2009～12年 (n= 337)
性別	男	164 (68.0%)	216 (68.6%)	205 (66.3%)	194 (57.6%)
	女	77 (32.0%)	99 (31.4%)	104 (33.7%)	143 (42.4%)
年齢	29歳以下	15 (6.2%)	19 (6.0%)	22 (7.1%)	13 (3.9%)
	30～59歳	75 (31.1%)	60 (19.0%)	54 (17.5%)	45 (13.4%)
	60歳以上	151 (62.7%)	236 (74.9%)	233 (75.4%)	279 (82.8%)
	80歳以上 (再掲)		100 (31.7%)	131 (42.4%)	186 (55.2%)
	90歳以上 (再掲)		21 (6.7%)	23 (7.4%)	32 (9.5%)
	平均	61.1歳	68.5歳	70.1歳	74.0歳
	標準偏差	16.9歳	18.5歳	19.4歳	18.2歳
結核治療歴	初回治療	216 (89.6%)	289 (91.7%)	280 (90.6%)	309 (91.7%)
	再治療	25 (15.2%)	26 (8.3%)	29 (9.4%)	28 (8.3%)
	最小		17歳	17歳	22歳
	最大		97歳	103歳	100歳

表 1-(2) 対象者の発見方法，菌所見及び胸部X線所見とその年次推移  
(山形県：新登録菌陽性肺結核患者)

項目	階級・分類	1988～89年 (n= 241)	2003～06年 (n= 315)	2006～08年 (n= 309)	2009～12年 (n= 337)
発見方法 (発見契機)	各種健康診断	81 (33.6%)	66 (21.0%)	58 (18.8%)	56 (16.6%)
	有症状 医療機関受診	144 (59.8%)	199 (63.2%)	178 (57.6%)	170 (50.4%)
	その他	16 (6.6%)	50 (15.9%)	73 (23.6%)	111 (32.9%)
菌所見	喀痰塗抹(+)	121 (50.2%)	183 (58.1%)	180 (58.3%)	175 (51.9%)
	塗抹(-)培養(+)	105 (43.6%)	88 (27.9%)	94 (30.4%)	131 (38.9%)
	その他菌陽性	15 (6.2%)	44 (14.0%)	35 (11.3%)	31 (9.2%)
胸部X線所見 (結核病学会 の病型分類)	I・II型	125 (51.9%)	87 (27.6%)	85 (27.5%)	74 (22.0%)
	III型	108 (44.8%)	221 (70.2%)	213 (68.9%)	254 (75.4%)
	その他・不明	8 (3.3%)	7 (2.2%)	11 (3.6%)	9 (2.7%)

表 2 年齢階級別にみた患者の発見方法 (山形県：菌陽性肺結核患者)

時期	発見方法	全体	39歳以下	40-59歳	60-79歳	80歳以上
2003～05年	(n)	315	36	43	136	100
	各種健康診断	66 (21.0%)	14 (38.9%)	15 (34.9%)	25 (18.4%)	12 (12.0%)
	有症状医療機関受診	199 (63.2%)	21 (58.3%)	24 (55.8%)	83 (61.0%)	71 (71.0%)
	その他	50 (15.9%)	1 (2.8%)	4 (9.3%)	28 (20.6%)	17 (17.0%)
2006～08年	(n)	309	37	39	102	131
	各種健康診断	58 (18.8%)	19 (51.4%)	13 (33.3%)	19 (18.6%)	7 (5.3%)
	有症状医療機関受診	178 (57.6%)	18 (48.6%)	24 (61.5%)	53 (52.0%)	83 (63.4%)
	その他	73 (23.6%)	- (-)	2 (5.1%)	30 (29.4%)	41 (31.3%)
2009～12年	(n)	337	35	23	93	186
	各種健康診断	56 (16.6%)	14 (40.0%)	14 (60.9%)	10 (10.8%)	18 (9.7%)
	有症状医療機関受診	170 (50.4%)	19 (54.3%)	6 (26.1%)	49 (52.7%)	96 (51.6%)
	その他	111 (32.9%)	2 (5.7%)	3 (13.0%)	34 (36.6%)	72 (38.7%)

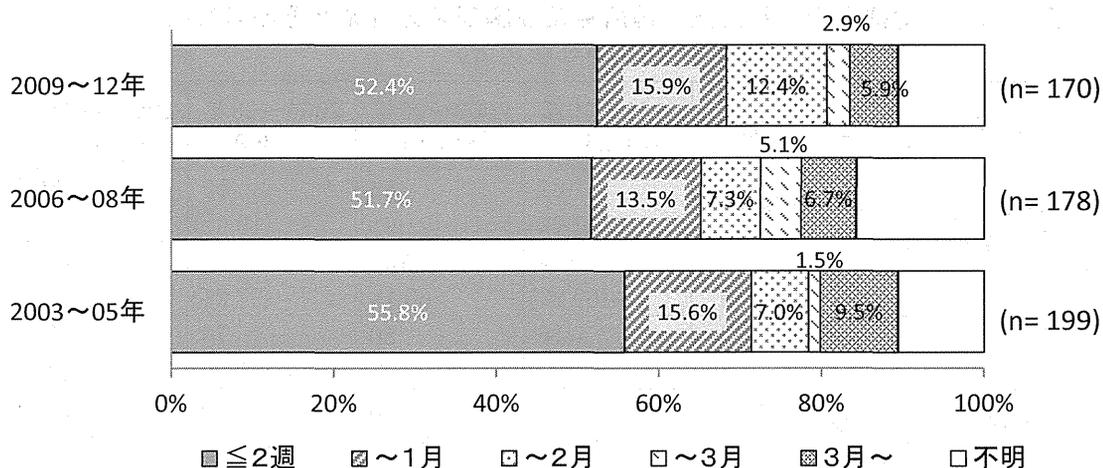


図2 登録時期別に見た「受診の遅れ」(山形県：菌陽性肺結核患者)  
(分析対象：有症状医療機関受診による発見例)

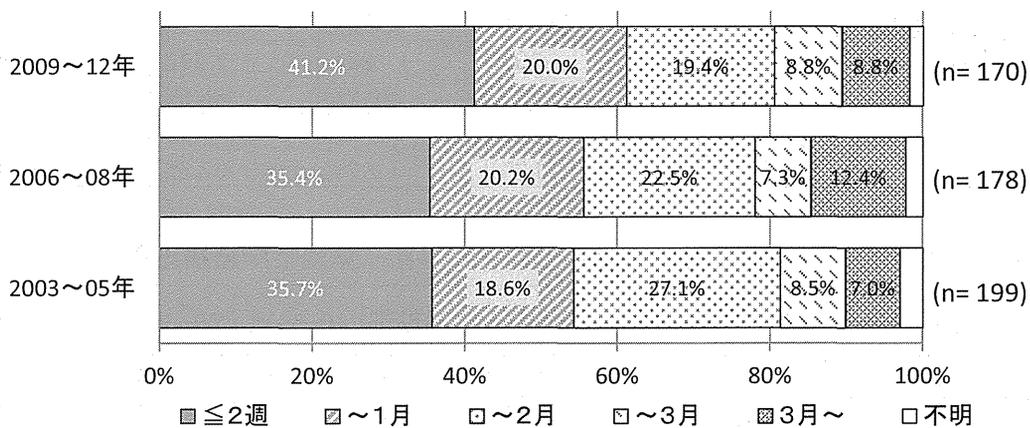


図3 登録時期別に見た「診断の遅れ」(山形県：菌陽性肺結核患者)  
(分析対象：有症状医療機関受診による発見例)

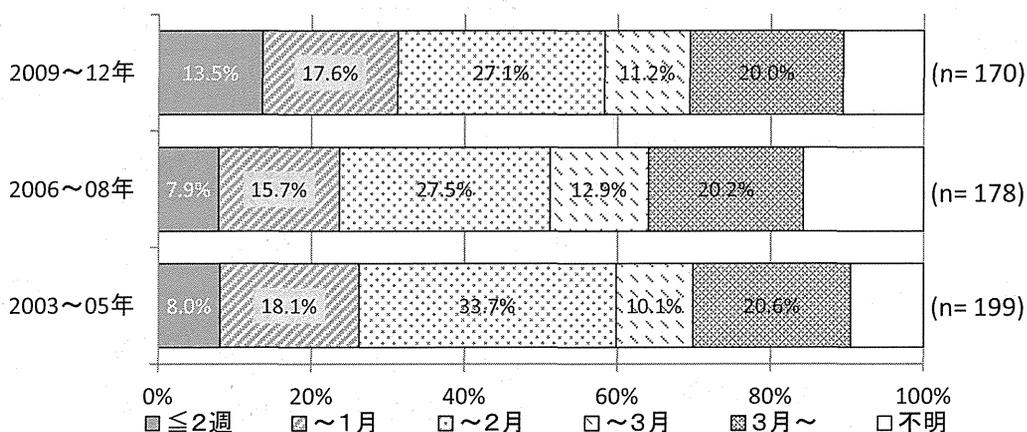


図4 登録時期別に見た「発見の遅れ(Total Delay)」(山形県：菌陽性肺結核患者)  
(分析対象：有症状医療機関受診による発見例)

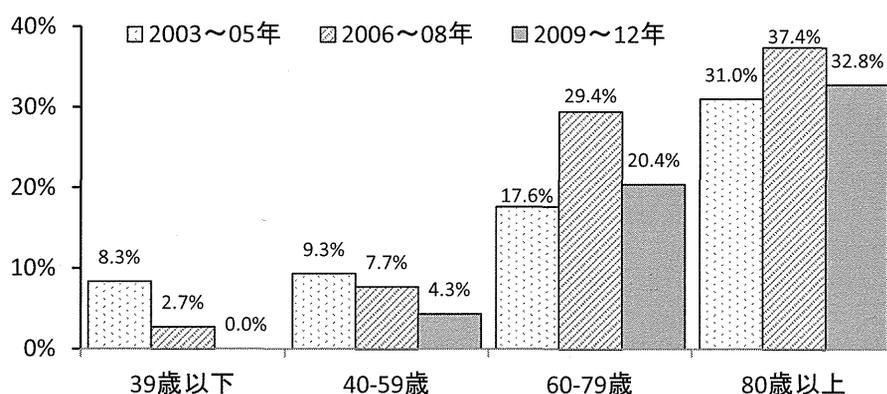


図5 入院・入所中の結核診断例の割合 (山形県：菌陽性肺結核患者)

※結核を疑って検査を実施する前から病院や介護保険施設等に入院・入所中であり、かつ、入院・入所中に結核と診断された者

表3 入院・入所中の結核診断例の割合 (山形県：菌陽性肺結核患者)  
(診断時に入院・入所していた施設の種類の別)

登録時期	施設の種類の別	全体	39歳以下	40-59歳	60-79歳	80歳以上
2003～05年	(n)	315	36	43	136	100
	病院・診療所に入院中	35 (11.1%)	1 (2.8%)	4 (9.3%)	17 (12.5%)	13 (13.0%)
	高齢者施設に入所中	25 (7.9%)	-	-	7 (5.1%)	18 (18.0%)
	その他施設に入所中	2 (0.6%)	2 (5.6%)	-	-	-
	入院・入所中(合計)	62 (19.7%)	3 (8.3%)	4 (9.3%)	24 (17.6%)	31 (31.0%)
2006～08年	(n)	309	37	39	102	131
	病院・診療所に入院中	55 (17.8%)	-	1 (2.6%)	23 (22.5%)	31 (23.7%)
	高齢者施設に入所中	25 (8.1%)	-	1 (2.6%)	6 (5.9%)	18 (13.7%)
	その他施設に入所中	3 (1.0%)	1 (2.7%)	1 (2.6%)	1 (1.0%)	-
	入院・入所中(合計)	83 (26.9%)	1 (2.7%)	3 (7.7%)	30 (29.4%)	49 (37.4%)
2009～12年	(n)	337	35	23	93	186
	病院・診療所に入院中	55 (16.3%)	-	-	16 (17.2%)	39 (21.0%)
	高齢者施設に入所中	25 (7.4%)	-	-	3 (3.2%)	22 (11.8%)
	その他施設に入所中	1 0.3%	-	1 4.3%	- 0.0%	- 0.0%
	入院・入所中(合計)	81 (24.0%)	-	1 (4.3%)	19 (20.4%)	61 (32.8%)

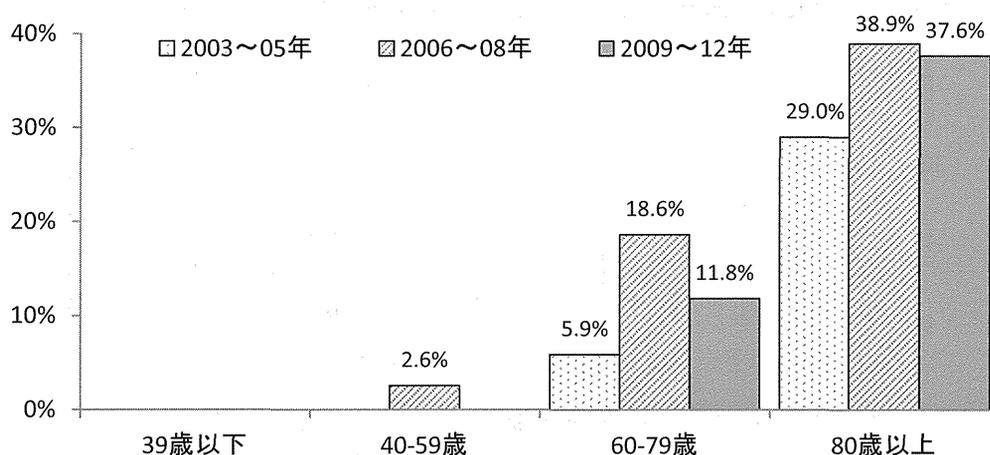


図6 介護保険サービス利用中の結核診断例の割合 (山形県：菌陽性肺結核患者)  
 ※介護保険サービス(施設入所, 訪問介護, デイケア等)を利用中に結核と診断された者

表4 結核発病の危険因子の合併状況 (山形県：菌陽性肺結核患者)

登録時期	危険因子の種類	全体	39歳以下	40-59歳	60-79歳	80歳以上
2003～05年	(n)	315	36	43	136	100
	結核発病の危険因子となる 身体合併症あり	108 (34.3%)	3 (8.3%)	10 (23.3%)	50 (36.8%)	45 (45.0%)
	最近2年以内の感染歴あり 又は高蔓延国からの移住(※)	13 (4.1%)	5 (13.9%)	5 (11.6%)	3 (2.2%)	-
2006～08年	(n)	309	37	39	102	131
	結核発病の危険因子となる 身体合併症あり	121 (39.2%)	1 (2.7%)	11 (28.2%)	59 (57.8%)	50 (38.2%)
	最近2年以内の感染歴あり 又は高蔓延国からの移住(※)	28 (9.1%)	15 (40.5%)	8 (20.5%)	5 (4.9%)	-
2009～12年	(n)	337	35	23	93	186
	結核発病の危険因子となる 身体合併症あり	111 (32.9%)	-	2 (8.7%)	37 (39.8%)	72 (38.7%)
	最近2年以内の感染歴あり 又は高蔓延国からの移住(※)	27 (8.0%)	15 (42.9%)	7 (30.4%)	2 (2.2%)	3 (1.6%)

(※) 結核高蔓延国からの移住は、最近2年以内の移住、又は疫学調査の結果から移住前の感染が今回の発病につながったと推定される場合を計上。

表5 結核発病の危険因子の内訳と合併率（山形県：菌陽性肺結核患者）

登録年次 →	2003～05年	2006～08年	2009～12年
菌陽性肺結核患者数	315 (100%)	309 (100%)	337 (100%)
うち 結核発病の危険因子となる 身体合併症 あり	108 (34.3%)	121 (39.2%)	111 (32.9%)
※身体合併症の内訳(重複あり)			
糖尿病(インスリン治療又は内服治療)	26 (8.3%)	44 (14.2%)	32 (12.0%)
胃切除歴あり	27 (8.6%)	26 (8.4%)	28 (10.5%)
悪性腫瘍(治療中, TB同時発見例含む)	25 (7.9%)	31 (10.0%)	26 (9.8%)
副腎皮質ホルモン・抗RA生物学的製剤治療(治療中)	21 (6.7%)	22 (7.1%)	24 (9.0%)
慢性腎不全(人工透析中)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	10 (3.8%)
じん肺(珪肺)	9 (2.9%)	4 (1.3%)	1 (0.4%)
胃潰瘍(治療中)	4 (1.3%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)
大量飲酒(アルコール依存)	2 (0.6%)	- ( - )	1 (0.4%)
明らかな低栄養・衰弱(TB診断に先行)	4 (1.3%)	7 (2.3%)	5 (1.9%)
その他(過去の治療中断など)	7 (2.2%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)

表6 登録時に「呼吸器症状なし」の割合（年齢階級・発見方法別）  
（山形県：2009～12年の菌陽性肺結核患者）

		全体	39歳以下	40-59歳	60-79歳	80歳以上
各種健康診断 による発見例	(n)	56	14	14	10	18
	呼吸器症状なし	29	4	7	10	8
		51.8%	28.6%	50.0%	100.0%	44.4%
有症状医療機関 受診による発見例	(n)	170	19	6	49	96
	呼吸器症状なし	22	0	0	7	15
		12.9%	0.0%	0.0%	14.3%	15.6%
その他の方法 による発見例	(n)	111	2	3	34	72
	呼吸器症状なし	48	1	3	17	27
		43.2%	50.0%	100.0%	50.0%	37.5%

表7-(1) 発見方法が「その他」又は入院・入所中の結核診断例の概要(その1)

No	性・年齢	胸部X線 (病型分類)	喀痰等 検査結果	主な背景因子 及び合併症等	結核診断までの経緯 (概要)
1	女 43	rⅢ1	気管支鏡 洗浄液 培養(+)	中国人(結婚のため 2年前来日)	A病院で不妊治療を始めるため実施した胸部X線で異常影を指摘され精査(気管支鏡)→気管支洗浄液培養(+) PCR(TB)。喀痰検査は塗抹・培養ともに陰性、症状なし。
2	女 61	rⅢ1	塗抹(1+)	胃切除(49歳, 悪性リンパ腫で全摘), 貧血	H24年1月～嘔声あり, A病院耳鼻科受診し, 喉頭(声帯)腫瘍と診断。3月に手術目的でB病院耳鼻科受診, 術前検査の胸部X線で右肺粒状影を指摘され, 呼吸器科で喀痰検査→塗抹(1+) PCR(TB)。
3	女 68	rⅢ1	塗抹(-) 培養(+)	統合失調症(10年以上前から長期入院中)	長期入院中のA精神科病院で年1回定期的に胸部X線実施。H22年11月のX線で両肺野陰影, CTで精査し要経過観察→H23年3月(不変), 11月にCTで右肺野結節影を認めため, 3日連続検痰→塗抹は3回とも陰性だったが, 6週培養で(+) PCR(TB), 症状なし。
4	女 70	ⅡⅢ1	塗抹(2+)	慢性関節リウマチ, 副腎皮質ホルモン治療(プレドニン10~20mg)	リウマチ治療のためA病院に通院し, 定期的に胸部X線検査。H21年10月受診時の胸部X線は異常なし→12月のX線で左上肺陰影→H22年2月初旬, 抗TNF- $\alpha$ 製剤(インフリキシマブ)治療導入目的でA病院に入院し, QFT検査で陽性と判明。誘発喀痰の塗抹(-) PCR(-)だったが, 肺結核症として届出。治療開始後の誘発痰の塗抹検査で(2+)。呼吸器症状なし。
5	女 80	bⅢ3	塗抹(2+)	パーキンソン病, 認知症, 高齢者施設に短期入所中	A施設に短期入所中。4月中旬に誤嚥・窒息のためB病院に救急搬送され, 呼吸不全+気管支肺炎として入院。4月16日と19日の喀痰検査ではいずれも塗抹陰性→5月上旬に胃瘻造設し, 5月中旬に退院してA施設に戻った。5月下旬になって4月19日採取の喀痰培養(+) が判明し, 喀痰再検で塗抹(2+)。症状は微熱のみ。
6	女 83	rⅢ2	塗抹(-) 培養(+)	認知症, 嚥下障害, 特別養護老人ホームに入所中	H22年6月 特養入所時の胸部X線異常なし。H22年12月中旬から発熱, 解熱を繰り返し, 1月初旬にA病院受診し誤嚥性肺炎として入院。入院時の喀痰塗抹(-)で, 2週間で症状軽快し一旦退院したが, 再燃して1月下旬に再入院。2月中旬になって, 1月採取の喀痰5週培養(+) PCR(TB)が判明。呼吸器症状の訴えはなし。
7	男 83	bⅢ1	塗抹(-) 培養(+)	統合失調症, 養護老人ホーム入所中	H5年からA養護老人ホームに入所中, H24年3月中旬にA施設内で嘔吐・発熱あり, 統合失調症でかかりつけのB精神科病院に入院。入院時胸部X線で, 前年にはなかった陰影を認めため, 3日連続検痰→1日目塗抹(-) PCR(TB), 2・3日目塗抹(-)で肺結核症と診断。その後, 3日目の6週培養(+) と判明。
8	男 83	bⅡ3	塗抹(3+)	糖尿病, 胃切除歴あり, 脳梗塞後遺症, 有料老人ホーム入所中	1年半前からA施設(介護サービス付き有料老人ホーム)に入所中。H24年1月中旬の深夜に施設職員が見回り中, ベッド横に転落しているのを発見され, B病院に救急入院。入院時の胸部X線で両肺陰影(空洞あり), 喀痰G8号, PCR(TB)。症状は数日前から微熱のみで, 入院前には呼吸器症状なし。