

表7-(2) 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2)

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)
9	女 84	rⅢ1	塗抹(1+)	腸閉塞疑い	H20年10月の定期(住民)健診受診し、要精査 → 12月にA病院受診し精査を予約 → その精査予定日前に自宅で腹痛強く、B病院受診し、腸閉塞疑いで外科入院。入院時胸部X線で陰影あり、喀痰塗抹G2号、PCR(TB)で肺結核症と診断。その後の連続喀痰検査では塗抹(-)、呼吸器症状は全くなし。
10	女 86	bⅢ2	塗抹(3+)	糖尿病、結節性多発動脈炎、副腎皮質ホルモン治療(17.5mg/日)、療養型病床入院中	H21年11月からA診療所の療養型病床に入院中(冬期間の短期入所的な目的)。H22年2月中旬に発熱39℃、胸部X線で肺炎所見あり、B病院へ紹介・入院。胸部CTで空洞所見あり、喀痰塗抹G2号 PCR(TB)と判明し肺結核症と診断。その後の喀痰塗抹(3+)、症状は発熱のみ。
11	男 87	bⅢ1	塗抹(-) 培養(+)	脳梗塞後遺症(要介護5)、特別養護老人ホーム入所中	H7年から特養ホーム入所中。H22年3月初旬、食事が摂れなくなったということでA病院に入院。入院時に発熱、痰症状あり、連続検査実施3回とも塗抹陰性 → その後1日目の喀痰培養(+) PCR(TB)が判明し肺結核症と診断。
12	女 88	rⅢ1	塗抹(-) 培養(+)	虚血性心疾患、老健施設(デイサービス、通所リハ)利用中	A老健施設の通所リハ利用中に体調不良(徐脈等) → 心疾患でかかりつけのB病院に入院。2年前から胸部X線上に陰影所見あったため入院中に喀痰検査(1月中旬)を実施したが塗抹陰性で退院 → 2月下旬になって、1月採取の喀痰培養(+)が判明。呼吸器症状なし。
13	女 91	bⅢ1	塗抹(1+)	胃切除歴あり、認知症(要介護5)、老人保健施設入所中	H18年2月～A老健施設に入所中。H20年12月下旬の朝、ベッドから転落しB病院に救急入院(大腿骨頸部骨折)、入院時胸部X線で両側肺炎所見あり、喀痰検査 → 塗抹陰性であったが、1月中旬になって培養(+)PCR(TB)と判明し肺結核症と診断。診断時に呼吸器症状なし。
14	女 100	bⅢ1	塗抹(-) 培養(+)	脳梗塞後遺症、大腿骨頸部骨折、要介護4、特別養護老人ホーム(短期入所)	H24年10月下旬からA特養ホームに短期入所中。11月初旬から発熱あり B医院受診し胸部X線で誤嚥性肺炎疑い、紹介により C病院受診。咳・痰を認め11月2日から3日連続検査 → いずれも塗抹陰性 → 11月下旬になって3日目の喀痰培養(+) PCR(TB)が判明。

分担研究報告書

大都市圏での LTBI 患者管理
研究分担者 松本 健二 大阪市保健所

研究要旨

(1) 大阪市における LTBI の治療成績と DOTS

【目的】効果的な潜在性結核感染症 (LTBI) 治療推進のため、LTBI の治療成績と DOTS の実施状況との関連について検討した。

【方法】2011～2013 年の大阪市における新登録 LTBI を対象とし、主に①患者背景②治療成績③DOTS 実施状況について検討した。

【結果】①新登録 LTBI 数は 798 例であった。平均年齢は 34.8 歳で、3 年間の推移では年齢別で 40 歳代以上の患者の 48% の増加が見られた ($P < 0.01$)。通院医療機関は一般医療機関 (結核専門医療機関以外) 割合が 73.9%、患者の居住区内の医療機関割合が 61.5% であり、ともに対象とした H24 年の新登録肺結核患者に比べて有意に高かった ($P < 0.001$)。

②治療成績は、治療完了 78.7%、脱落中断 11.3%、死亡 0.4%、転出 1.8%、未治療 7.9% で、未治療者を除く治療完了率は 85.4% であった。脱落中断の理由は、副作用が 57.8%、自己中断・拒否・行方不明が 30.0%、医師の指示が 11.1%、他疾患優先が 1.1% であった。副作用による脱落中断の内訳は肝障害が 75.0% と最多であり、年齢層別では 20 歳未満ではみられず、年齢の上昇とともに脱落中断割合が有意に増加していた ($P < 0.001$)。治療開始から肝障害による最初の中断までの中央値 (範囲) は 57 日 (6-147 日) であった。

③DOTS 実施状況は、院内 0.8%、A タイプ 0.3%、B タイプ 12.5%、C タイプ 57.8%、未実施が 28.6% で、DOTS 実施率は 71.4% であった。タイプ別の脱落中断割合は、院内、A タイプはともに中断は無く、B タイプ 2.2%、C タイプ 15.4%、未実施 11.7% であった。

【結論】LTBI と診断された患者については、未治療者、脱落中断者が多いこと、かつ DOTS 実施率が低いことが明らかとなった。したがって、患者管理のための届出の徹底、適切な治療、そして服薬支援を行い治療中断を予防することが大切である。今回、脱落中断理由として「副作用」、特に肝障害が多く、年齢の上昇とともに中断割合が増加していることがわかった。今後高年齢層の LTBI の増加が予想されること、また LTBI の多くが身近な一般医療機関に通院していることより、特に一般医療機関に対する LTBI についての普及啓発が重要である。

(2) 大都市結核対策研究会の開催

(第一部) VNTR 解析

結核研究所の村瀬先生より VNTR および薬剤感受性に関するデータベース構築について、大阪市環境科学研究所の山本先生より地域を超えた若年者 VNTR 解析について、京都府保健環境研究所の浅井先生より分子疫学の実地疫学への応用について、大阪市保健所の小向先生より大阪市の VNTR 解析の現状について報告していただいた。VNTR を結核対策に生かすためには、接触者健診を実施するか否かを検討する時期、すなわち結核患者の登録から 2 か月以内に、VNTR 解析結果を報告する必要がある。しかし、大阪市では菌株を搬送するまでに約 3 か月を要しており、菌株搬送をより迅速に行うことが課題と考えられた。VNTR 解析の結果型別が一致した場合、大阪市ではビジブルの「過去の活動歴」の記載をもとに患者間の接触の有無を検討しているが、現状では詳細が不明な場合が多く、今後保健師への研修の中で「過去の活動歴」についても聞き取りを充実させていくことが重要であることが示唆された。

(第二部) 保健所における結核対策

大阪市保健所の笠井先生より LTBI の現状について、大阪府の中先生より外国人結核患者に対する医療通訳について、神戸市保健所の藤山先生より神戸市の外国人結核について、御坊保健所の中辻先生より和歌山県における地域連携について、それぞれご講演いただいた。大阪府で登録された LTBI 患者の通院医療機関は肺結核患者と比較して一般医療機関の割合が高いため、LTBI 治療中断を防ぎ、医療の質を向上させるには地域の医療機関の協力が欠かせないことが明らかとなった。一方和歌山県では結核医療地域連携体制に関する検討会を開催し、医師会や病院協会、結核病床を有する医療機関、感染症指定医療機関等が一同に介し、よりよい地域連携パス作成に向けて改訂を重ねていることが報告された。活動性結核患者だけでなく LTBI についても地域との連携を強化することで LTBI 患者管理の質が向上する可能性が示唆された。

A. 研究目的

(1) 大阪市における LTBI の治療成績と DOTS

本邦における LTBI 登録者数は、2007 年の 2959 名から 2010 年の 4930 へとゆるやかに増加していたが、2011 年には 10046 へと 2 倍以上に増加した。その後 2013 年まで減少傾向にあった。一方大阪市では、2007 年 230 名から 2010 年 169 名まで年々減少傾向にあったが、2011 年には 249 名に増加し、2013 年まで 250 名前後で推移していた。上記のように全国、大阪市いずれも 2011 年以降増加傾向にあった。

また、特定感染症予防指針では、LTBI に対し DOTS を実施することで治療中断を防ぐことの重要性が強調されている。本研究の目的は、大阪市において LTBI の治療成績と DOTS との関連を分析することにより LTBI 患者管理上の課題を明らかにすること、また DOTS 実施率を向上させ脱落中断を減らすことで LTBI 患者管理の質向上に寄与することを目的として実施した。

(2) 大都市結核対策研究会の開催

LTBI および VNTR をテーマに、主に関西の自治体関係者、地方衛生研究所が集い議論することで LTBI 患者管理の質向上、および VNTR と結核対策への応用に資することを目的として、大都市結核対策研究会を開催した。

B. 研究方法

(1) 大阪市における LTBI の分析

大阪市において 2011 年から 2013 年に登録された LTBI を対象とした。調査項目は、以下の 3 つに分けて検討した。

① 患者背景

性、年齢、発見方法、通院医療機関、治療薬剤について調査した。通院医療機関については、2012 年新登録肺結核患者を比較対照とした。

② 治療成績

疫学情報センターの結核登録者情報システムにおける肺結核患者の治療成績の判定を参考に、治療完了・脱落中断・死亡・転出・未治療に分類した。さらに脱落中断については、副作用・自己中断・医師の指示・他疾患の治療優先にわけて検討した。LTBI 治療完了率は、「治療を完了した LTBI 患者数/新登録 LTBI のうち治療を開始した患者数」として算出した。

③ DOTS 実施状況

服薬確認の頻度別に、週 5 回以上を A タイプ、週 1 回以上を B タイプ、月 1 回以上を C タイプに分類した。また、治療終了まで入院し服薬確認したものを院内 DOTS とした。さらに、治療予定期間の 1/3 以上、月 1 回服薬確認ができていなければ DOTS 未実施とし、DOTS 実施率は、「DOTS 実施者数/治療開始前および治療開始から 1 か月未満に死亡した者および転出者を除く新登録 LTBI 患者数」として算出した。

(2) 大都市結核対策研究会の開催

第一部(分子疫学)では、結核研究所の村瀬先生より VNTR および薬剤感受性に関するデータベース構築について、大阪市環境科学研究所の山本先生より地域を超えた若年者 VNTR 解析について、京都府保健環境研究所の浅井先生より分子疫学の実地疫学への応用について、大阪市保健所の小向先生より大阪市の VNTR 解析の現状について報告していただいた。

第二部(保健所における結核対策)では、大阪市保健所の笠井先生より LTBI の現状について、大阪府の中先生より外国人結核患者に対する医

療通訳について、神戸市保健所の藤山先生より神戸市の外国人結核について、御坊保健所の中辻先生より和歌山県における地域連携について、それぞれご講演いただいた。

C. 結果

(1) 大阪市における LTBI の分析

① 患者背景

新登録 LTBI は 2011 年から 13 年まで、それぞれ 249 例、276 例、273 例の計 798 例であり、性別は男性が 351 例 (44.0%) であった。平均年齢は 34.8 歳で、年齢別では経年的に 40 歳以上で有意な増加を認め、2011 年と 13 年を比較すると 48.3% の増加であった。発見方法は「接触者健診」の発見が 82.8% であり、「他疾患入院中・通院中および医療機関受診」は 4.6% であったが、経年的に増加を認めた。「他疾患入院中・通院中および医療機関受診」で発見した 37 例の LTBI 診断理由は、全例 IGRA 陽性でかつ、透析中 11 例、副腎皮質ステロイド剤使用 10 例、生物学的製剤使用 2 例、抗がん剤使用 2 例、糖尿病 1 例、その他・不明 11 例で、平均年齢は 54.4 歳と、他の発見方法の平均年齢と比較して有意に高かった。

LTBI 798 例のうち、治療を開始した 735 例の通院医療機関は、一般医療機関（結核専門医療機関以外）の割合が 73.9%、また患者の居住区内（大阪市内 24 区）の近隣の医療機関割合 61.5% と、ともに肺結核患者より有意に高かった。治療薬剤については、INH のみが 683 例 (92.9%)、RFP のみが 35 例 (4.8%)、INH で副作用出現し RFP に変更したものが 16 例 (2.2%)、INH・RFP 併用が 1 例 (0.1%) であった。RFP のみ 35 例は、全て感染源が INH 耐性のためであった。INH から RFP に変更した 16 例のうち、肝障害出現で変更したものは 13 例、頭痛・嘔吐、湿疹、倦怠感出現で変更がそれぞれ 1 例ずつであった。

② 治療成績

2011 年から 13 年の LTBI 治療成績は、治療完了 628 例 (78.7%)、脱落中断 90 例 (11.3%)、死亡 3 例 (0.4%)、転出 14 例 (1.8%)、未治療 63 例 (7.9%) であり、経年で増加を認めたのは未治療であった。死亡 3 例の死因は、自殺、肝癌、サルコイドーシスであり、LTBI 治療と明らかな因果関係を認めたものはなかった。LTBI 未治療者を除いた LTBI 治療完了率は 85.4% (628/735) であった。

INH から RFP に変更した 16 例の治療成績は、治療完了 14 例、脱落中断 1 例、転出 1 例であった。INH 耐性で RFP のみの 35 例は、治療完了 34 例、脱落中断 1 例であった。

脱落中断 90 例の理由としては、副作用が 52 例 (57.8%) と最も多く、自己中断が 27 例 (30.0%)、医師の指示が 10 例 (11.1%)、他疾患治療優先が 1 例 (1.1%) であった。さらに副作用による脱落中断 52 例の主な理由は、「肝障害」が 39 例 (75.0%) と最も多かった。

「肝障害」による脱落中断 39 例については、男性 11 例 (28.2%) であった。治療薬剤は、INH のみが 38 例 (97.4%)、INH から RFP に変更したものは 1 例 (2.6%) で、肝障害出現により休薬・減感作が実施されていたのは 7 例 (17.9%) であった。年齢別では、0 から 19 歳までの脱落中断例はなく、年齢が高くなるほど脱落中断割合が有意に増加していた。また治療開始から「肝障害」による最初の中断までの服薬期間は、中央値 57.0 日で、範囲は 6 から 147 日であり、治療開始後様々な時期に中断がみられた。

③ DOTS 実施状況

死亡、転出、未治療を除く 718 例のタイプ別 DOTS 実施状況は、院内 6 例 (0.8%)、A タイプ 2 例 (0.3%)、B タイプ 90 例 (12.5%)、C タイプ 415 例 (57.8%)、未実施が 205 例 (28.6%) であった。C タイプ以上の DOTS 実施率は、71.4% (513/718) であった。DOTS 未実施数は 2011 年から 13 年にかけてそれぞれ 71 例、69 例、65 例と大きな変化はみられなかった。

DOTS タイプ別の脱落中断割合は、院内、A タイプでは脱落中断はなく、B タイプ 2.2%、C タイプ 15.4%、未実施 11.7% であった。DOTS 未実施理由については、「月 1 回確認していなかった」が 161 例 (78.5%) と最も多かった。

(2) 大都市結核対策研究会の開催

(第一部)

VNTR を結核対策に生かすためには、接触者健診を実施するか否かを検討する時期、すなわち結核患者の登録から 2 か月以内に、VNTR 解析結果を報告する必要がある。しかし、大阪市では菌株を搬送するまでに約 3 か月を要しており、菌株搬送をより迅速に行うことが課題と考えられた。VNTR 解析の結果型別が一致した場合、それらの者の間に接触が無かったかどうかを調査することになるが、京都府の場合、7 年前に登録された者についても保健師との関係が

保たれており、再度聞き取り調査を行うことができた。一方大阪市では結核治療を終えた者に再度の聞き取りを実施することは困難であった。そのためビジブルの「過去の活動歴」の記載を充実させる必要があるが、現状では詳細が不明な点が多く、今後保健師への研修の中で「過去の活動歴」についても聞き取りを充実させていくことが重要であることが示唆された。

(第二部)

大阪市で登録された LTBI 患者の通院医療機関は、肺結核患者と比較して一般医療機関の割合が高く、さらに 6 割以上が居住区にある身近な医療機関に通院していることが判明した。つまり、LTBI 治療中断を防ぎ、医療の質を向上させるには地域の医療機関の協力が欠かせないことが明らかとなった。一方和歌山県では結核治療を地域でも実施できるよう地域連携パスの構築に取り組んでおり、結核医療地域連携体制に関する検討会を開催し、医師会や病院協会、結核病床を有する医療機関、感染症指定医療機関等が一同に介し、よりよいパス作成に向けて改訂を重ねていることが報告された。活動性結核患者だけでなく LTBI についても地域との連携を強化することで LTBI 患者管理の質が向上する可能性が示唆された。

D. 考察

(1) 大阪市における LTBI の分析

① 患者背景

今回の調査では 40 歳以上の割合が増加していた。発見方法は「他疾患入院・通院中、医療機関受診」での発見数が増加しており、そのうち 7 割が何らかの免疫低下要因を持つ者で、平均年齢は全体より 19.6 歳も高いことがわかった。その要因としては、近年の「QFT の使用指針」公表によるインターフェロノン遊離試験の使用拡大や、生物学的製剤の種類増加、また既感染率の低下や「結核に関する特定感染症予防指針」の一部改訂による積極的な LTBI 治療推進の流れを受けて、40 歳以上の者に対して積極的に感染診断を実施している可能性が示唆された。

② 治療成績

経年的に未治療者が増加していた。感染症法では 2007 年より届出対象に LTBI も含まれることになったが、大阪市においては治療拒否等による未治療者についても発生届を提出し管理徹底するよう強化を開始したのが 2012 年から

であった。特に 2011 年から 12 年にかけて未治療者が 4 倍以上増加しているのは、この届出徹底強化によるものと考えられた。届出は LTBI 管理の入り口として、疾病サーベイランスの上で、また患者支援上も、最も基本的かつ重要な事項である。また登録の制度は、対策評価の質に影響する。われわれは、LTBI180 例を 2 年間追跡調査し、治療完了の 137 例からは発病がなく、治療中断の 25 例から 2 例 (8.0%) 発病、未治療 18 例から 4 例 (22%) 発病したと報告したが、特に未治療者は治療完了者より発病する割合が高いことから、その後の発病モニタリングが重要であり、今後も未治療者を含めた LTBI の登録の徹底をはかる必要があると考えられた。

脱落中断は登録者全体の 1 割を占めており、理由として最も多かったのは「副作用」で、毎年半数以上を占めていた。「副作用」による脱落中断のうち最も多かったのが「肝障害」で 7 割以上を占めていた。年代別にみると「肝障害」による中断は 20 歳未満ではみられず、年齢の上昇とともに脱落中断割合が有意に増加していた。また中断時期は治療開始後様々な時期で起こっていたことがわかった。本邦では INH による肝障害の発生率は 30 から 35 歳以上で出現頻度が高くなることが報告されており、海外でも年齢の上昇とともに肝障害の発生率は上昇し、20 歳以下では稀であることが報告されていた。以上より治療完了へと導くためには、副作用対策、特に INH による肝障害への対策が重要である。LTBI 治療導入時は、特に高齢層に対する肝障害出現リスクと治療の有益性の検討が必要であり、患者に対しては副作用に対する十分な説明を行うとともに、治療全期間中、肝障害出現のモニタリングが必要であると考えられた。

LTBI の通院医療機関は、肺結核患者と比較して一般医療機関の割合が高く、さらに 6 割以上が居住区にある身近な医療機関に通院していることが判明した。したがって、結核が専門でない一般医療機関であっても結核に対する十分な知識、特に LTBI に対する知識が求められる。さらに副作用等対応困難時の結核専門医療機関紹介や行政による助言等のサポート体制整備が必要であると考えられた。

③ DOTS 実施状況

2011 年の「結核に関する特定感染症予防指針」

の一部改正において、「DOTS 実施率を 95%以上」とする数値目標が示された。一方大阪市における C タイプ以上の DOTS 実施率は 71.4%であり、国の目標値より 20%以上も下回っていることがわかった。われわれは、肺結核患者の C タイプ以上の DOTS 実施率は 94.7%と報告したが、LTBI の DOTS 実施率は肺結核患者と比較して大きく下回っていることがわかった。また、喀痰塗抹陽性肺結核患者の DOTS 未実施理由について、「患者が多忙」が最も多く 45.5%、次いで「患者が必要を感じない」が 27.3%、「患者が関わりを拒否」が 15.2%等であったと報告した。一方 LTBI の DOTS 未実施理由は「月 1 回確認していなかった」が 78.5%と最も多く、次いで「連絡するが不在で確認できなかった」が 18.0%、「理解が得られず拒否」が 2.4%、「服薬確認しないといけないという認識がなかった」が 1.0%と、喀痰塗抹陽性肺結核患者ではみられなかった服薬支援者側の要因が大半を占めていたことがわかった。理由としては、服薬支援者の LTBI に対する DOTS の重要性の認識が十分でないことが考えられた。われわれが喀痰塗抹陽性肺結核患者について、DOTS 実施率の増加が治療成績の改善に重要であることを報告したように、治療成功へと導くための一つの手段として DOTS の有効性は確立している。そのため、さらに詳細に LTBI の DOTS 未実施の課題を明らかにし、DOTS 実施率を高めていく必要があると考えられた。

我々は個別接触者健診における LTBI 患者 708 例からの発病 11 例のうち、8 例 (72.7%) が治療未完了 (治療拒否 6 例、脱落中断 2 例) からの発病であったことを報告した。今回、LTBI と診断された者のうち、未治療者と脱落中断者をあわせると 2 割近くを占めていた。そのため LTBI と診断された者の発病を防ぐためには、治療開始者に対する脱落中断予防対策のみならず、治療拒否を減らす対策も重要であると考えられた。

E. 結論

LTBI と診断された患者については、未治療者、脱落中断者が多いこと、かつ DOTS 実施率が低いことが明らかとなった。したがって、患者管理のための届出の徹底、適切な治療、そして服薬支援を行い治療中断を予防することが大切である。今回、脱落中断理由として「副作用」、特に肝障害が多く、年齢の上昇とともに中断割合

が増加していることがわかった。今後高年齢層の LTBI の増加が予想されること、また LTBI の多くが身近な一般医療機関に通院していることより、特に一般医療機関に対する LTBI についての普及啓発が重要である。今後は地域連携パスを用いるなど一般医療機関での LTBI 治療がさらに充実するよう体制を整備することも必要と考えられた。

F. 研究発表

(論文)

- (1) 松本健二、小向潤、笠井幸、他：病院における結核接触者健診. 結核. 2014 ; 89 : 515-520.
- (2) 松本健二、小向潤、笠井幸、他：大阪市における肺結核患者の服薬中断リスクと治療成績. 結核. 2014 ; 89 : 593-599.
- (3) 笠井幸、松本健二、小向潤、他：QFT 導入が接触者健診に与えた影響に関する検討. 結核. 2014 ; 89 : 613-617.
- (4) 松本健二、小向潤、笠井幸、他：地域 DOTS 実施方法別の完遂率と治療成績. 結核. 2015 ; 90 : 印刷中.

(学会発表)

- (1) 小向潤、松本健二、他：大阪市における潜在性結核感染症の治療状況. 第 89 回日本結核病学会総会、岐阜、2014 年 5 月 10 日
- (2) 笠井幸、松本健二、他：QFT 導入が接触者健診に与えた影響に関する検討. 第 89 回日本結核病学会総会、岐阜、2014 年 5 月 10 日
- (3) 松本健二：結核サーベイランスの成果と展望 (シンポジウム). 第 89 回日本結核病学会総会、岐阜、2014 年 5 月 11 日
- (4) 松本健二：高齢者事業所における接触者健診 (ICD 講習会). 第 89 回日本結核病学会総会、岐阜、2014 年 5 月 11 日
- (5) 小向潤、松本健二、他：大阪市における潜在性結核感染症の治療状況. 平成 26 年度大阪府役所医師会学術集会、大阪、2014 年 8 月 30 日
- (6) 笠井幸、松本健二、他：大阪市における肺結核患者の服薬中断リスクと治療成績. 第 73 回日本公衆衛生学会総会、栃木、2014 年 11 月 6 日
- (7) 津田侑子、松本健二、他：病院における結核診断の遅れの分析評価. 第 73 回日本公衆衛生学会総会、栃木、2014 年 11 月 6 日
- (8) 小向潤、松本健二、他：高齢者介護関連事

業所における接触者健診. 第73回日本公衆衛生学会総会、栃木、2014年11月6日

<研究協力者>

小向潤、津田侑子、芦達麻衣子、池田暁美、宇田瑛子、笠井幸、倉田哲也、竹川美穂、古川香奈江、富森由紀恵、齊藤和美、足立礼子、藤野由佳里、吉村高尚：大阪市保健所

下内昭：結核予防会結核研究所、西成区結核対策特別顧問

厚生労働科学研究委託事業(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

潜在性結核感染症治療の積極的な推進の方策に関する研究

研究分担者 加藤誠也 公益財団法人結核予防会結核研究所 副所長

研究要旨

接触者健診は、「結核に関する特定感染症予防指針」においても積極的に推進することが求められているが、保健所における実施状況に違いがあることが明らかになっており、その原因を明確にするための評価指標の開発を目的とした。英国ロンドンではコホート検討会の際に、接触者健診の実施状況を検討し、いくつかの指標を用いることとしている。

これを参考に、わが国における接触者健診の評価方法(案)を作成し、いくつかの保健所の協力を得て、現地で試用した。本報告書作成時点では調査実施中のため、データ解析は次年度になるが、接触者健診の管理を紙媒体で行っている場合は、評価指標の算出に大きな労力を要することから、電子媒体による保健所の実施状況を把握するための管理ツール開発が必要になると考えられた。

研究協力者

大角晃弘(結核予防会結核研究所臨床疫学部)
内村和広(結核予防会結核研究所臨床疫学部)
末永麻由美(結核予防会結核研究所対策支援部)
浦川美奈子(結核予防会結核研究所対策支援部)
吉松昌司(結核予防会結核研究所臨床疫学部)
河津里沙(結核予防会結核研究所臨床疫学部)
泉 清彦(結核予防会結核研究所臨床疫学部)

(改訂第5版)が出版されており、平成25年5月には日本結核病学会予防委員会・治療委員会によって「潜在性結核感染症治療指針」が策定・公表されて基本的な考え方が示された。平成24年の統計データからはLTBIの登録は都道府県単位で大きな格差があることが明らかになった。格差の原因を明らかにし、その解消の方策を検討・提案する。

B. 研究方法

A. 研究目的

「結核に関する特定感染症予防指針」(平成23年5月厚生労働省告示)には潜在性結核感染症(Latent Tuberculosis Infection; 以下, LTBI)治療を積極的に推進する方針が明記されている。LTBI治療については、「接触者健康診断の手引き」

- (1) 英国 Public Health England, London Field Epidemiology team の Charlotte Anderson に Public Health England Colindale において面会し、ロンドンにおける接触者健診の評価方法について、聴取した。
- (2) 上記のロンドンにおける聴取結果及び「接触

者健診の手引き」を参考に評価方法（案）を作成した。

- (3) 上記、評価方法（案）を検証するために、以下の保健所の協力を得て現地調査を行った。（報告書作成時、渋谷区・倉敷市のみ終了）
- ・ 渋谷区保健所（平成 27 年 2 月 23 日）
 - ・ 倉敷市保健所（平成 27 年 3 月 2 日）
 - ・ 山形県村山保健所（平成 27 年 3 月 9 日）
 - ・ 横浜市瀬谷区保健所（平成 27 年 3 月 11 日）
 - ・ 新宿区保健所（平成 27 年 3 月 13 日）
 - ・ 大阪市保健所（平成 27 年 3 月 17,18 日）
 - ・ 川崎市；川崎区、幸区保健所（平成 27 年 3 月 20 日）

C. 結果

- (1) PHE London ではコホート検討会の際に、それぞれの症例の接触者健診実施状況を確認している。また、サーベイランスシステムから次の項目を指標として評価を行っている。

基本的指標（性別・年齢別・地域別）としては、

- 1) 人口 10 万対 LTBI 登録患者数、
- 2) 新登録肺結核患者当たりの接触者健診対象者数（Contact to Index ratio）、
- 3) 接触者健診対象者数中の接触者健診受診者数（% of contacts screened） 、
- 4) 接触者健診受診者中活動性結核患者数(% of active TB patients among the screened)、
- 5) 接触者健診受診者中 LTBI 登録患者数 (% of LTBI patients among the screened)

等である

- (2) 保健所における現地調査の研究計画書を別添 1 に示す

- (3) 保健所における調査結果

調査対象保健所 8 か所中 2 か所が終了したのみで、データをまとめることはできない。実施した 2 保健所でいくつかの指標は差があった。接触者健診の結果等を紙媒体で保存している場合には、

指標のデータ収集に大きな労力を要した。

D. 考察

ロンドンでは、1990 年代に結核患者が増加したニューヨークで Dr. Paula Fujiwara らが行ったコホート検討会を参考に、接触者健診のチェックを行っているとのことであった。また、サーベイランス指標を用いた評価は最近始めたところで、それぞれの指標の有用性に関しては、今後の検討とのことであった。この有用性に関して、今後、結核研究所と共同研究を検討することとなった。

保健所調査の結果は今後の取りまとめが必要であるが、紙媒体から指標を得ることに大きな労力を要することから、適切な指標が明らかになってから、それらが容易に得られるように、電子媒体による接触者健診のデータ管理ツールの開発が必要になると思われる。

E. 結論

接触者健診の実施状況の違いを明らかにする目的で、評価方法(案)を作成し、保健所での実地試行を行った。この結果、保健所での実施状況の把握するためには、接触者健診のデータ等管理ツールの開発が必要になるものと思われた。

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

保健所における結核登録者の接触者健診実施状況に関する指標設定のための保健所調査研究計画

研究費：厚生労働科学研究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」石川班加藤分担分（2014～2015 年度）

背景：わが国の現行結核サーベイランスシステム（結核登録者情報調査）では、保健所による接触者健診の実施状況に関して、潜在性結核感染症（LTBI）登録者数（年齢階層区分別、都道府県・指定都市別、治療理由別（接触者健診・その他・不明））のみ情報収集されており、接触者健診対象者数・接触者健診受診者数・接触者健診実施内容（IGRA 検査・TST・胸部 X 線写真・喀痰検査等）についての情報収集はされていない。わが国における結核低蔓延化促進のためには、結核登録患者の接触者健診を強化することは必須であり、保健所や自治体における接触者健診の実施状況について、各保健所・各自治体・厚労省が正確に把握して、評価することが重要となる。

目的：わが国の現行結核サーベイランスシステムに適合した、結核登録患者の接触者健診実施状況に関する指標を案として設定し、いくつかの保健所において、既存情報から必要な情報を収集し、設定した指標の妥当性について検討する。

方法：いくつかの保健所を対象として、情報収集票（調査票 A および調査票 B）を用いて保健所の結核担当者からの聞き取りと、既存の情報源から情報を収集し、得られた情報から、保健所に於ける接触者健診実施状況の評価指標を算出して、各保健所管内における接触者健診活動状況について記載する。また、その評価指標の算出過程と評価項目について、調査対象保健所の結核担当者からの意見をまとめて記載する。

調査 A 保健所における結核患者登録時疫学調査及び接触者健診の実施状況に関する調査

調査対象保健所（下記調査 B と同じ）の結核担当者（保健師等）から、下記調査票項目の内容について、調査票 A を用いて情報収集する。収集した情報をまとめると共に、保健所に於ける疫学調査・接触者健診実施状況を評価するためにより適切な内容となるよう、調査票内容を改訂する。

I 接触者健診に関する保健所の状況や体制について

- 1 保健所の結核業務を担当する職種と人数
- 2 疫学調査の情報収集項目
- 3 接触者健診対象者に関する台帳
- 4 結核菌陽性の菌株の保存・譲渡
- 5 接触者健診対象者選定の所内カンファレンス
- 6 IGRA 検査の対象者選定
- 7 接触者健診実施状況の評価

II 接触者健診の実施状況について

- 1 新登録結核患者の呼吸器症状の有無と出現時期
- 2 結核感染可能性始期の検討のための胸部 X 線写真確認
- 3 職場や医療機関等での接触者対象範囲
- 4 初発患者の情報収集内容
- 5 集団を対象とした調査の状況
- 6 外国人新登録結核患者の情報収集
- 7 結核発病ハイリスク接触者の情報収集
- 8 接触者に子どもが含まれる場合の情報収集

調査 B 接触者健診評価指標設定のための保健所実態調査

(1) 調査予定自治体保健所：

本調査研究に参加可能な自治体保健所

(2) 情報源：

- i) 結核登録者情報調査（結核サーベイランスシステム）
- ii) 結核登録患者ビジュアルカード
- iii) 接触者健診対象者管理台帳等の既存情報

(3) 情報収集項目：

- i) 2012 年登録結核患者情報（登録年月日・年齢・性別・出生国・患者分類・薬剤感受性試験結果・胸部 X 線写真等結果等）(A)
- ii) (A)における各登録結核患者で、保健所が選定した接触者健診対象者数 (B) (実施機関（結核患者登録保健所・他の保健所・医療機関・その他）、年齢、性別、出生国)
 - (ア) 登録直後～3 ヶ月未満の接触者健診対象者数 (B.1)
 - (イ) 登録 3 ヶ月～半年未満の接触者健診対象者数 (B.2)
 - (ウ) 登録半年～1 年未満の接触者健診対象者数 (B.3)
 - (エ) 登録 1 年～1 年半未満の接触者健診対象者数 (B.4)
 - (オ) 登録 1 年半～2 年後の接触者健診対象者数 (B.5)
 - (カ) 2012 年登録結核患者の接触者健診対象者 実数 (B.6)
- iii) 各接触者健診の受診者数（保健所が設定した検査項目（TST・IGRA 検査・胸部 X 線写真等・菌検査・その他の いずれか）を実施した場合（かかりつけ医等で胸部 X 線写真撮影が実施された場合、保健所が書面でその結果を把握している場合は、その結果を代用して接触者健診を受診した者と判断するが、その他の場合は未受診とする）。(C)
 - (ア) 登録直後～3 ヶ月未満の接触者健診受診者数 (C.1)
 - (イ) 登録 3 ヶ月～半年未満の接触者健診受診者数 (C.2)
 - (ウ) 登録半年～1 年未満の接触者健診受診者数 (C.3)
 - (エ) 登録 1 年～1 年半未満の接触者健診受診者数 (C.4)
 - (オ) 登録 1 年半～2 年後の接触者健診受診者数 (C.5)
 - (カ) 2012 年登録結核患者の接触者健診対象者内での接触者健診受診者 実数 (C.6)
- iv) (C.6)のうち、TST または IGRA 検査の結果、「結核菌の感染者」と判定した数
 - (ア) TST または IGRA による結核菌感染の判定 (D.1.1)
 - (イ) D.1.1 のうち、TST による結核菌感染の判定 (D.1.2)
- v) (C.6)のうち、全 LTBI 治療対象者数 (E.1)

- vi) (E.1)のうち、LTBI 治療開始者数 (E.2)

- vii) (E.2)のうち、登録年の次年年末時 LTBI 治療成績 (E.3) (例えば、2013 年に登録された LTBI 患者は、2014 年末時点に於ける治療成績)
 - (ア) 完了
 - (イ) 死亡
 - (ウ) 治療中結核発病
 - (エ) 中断・脱落
 - (オ) 転出
 - (カ) 治療中
 - (キ) 不明

- viii) (C.6)のうち、活動性結核患者数 (F.1)

- ix) (F.1)のうち、結核治療開始者数 (F.2)

- x) (F.2)のうち、登録年の次年年末時結核治療成績 (F.3) (例えば、2013 年に登録された結核患者は、2014 年末時点に於ける治療成績)
 - (ア) 治癒
 - (イ) 完了
 - (ウ) 死亡
 - (エ) 失敗
 - (オ) 中断・脱落
 - (カ) 転出
 - (キ) 治療中
 - (ク) 不明

(4) 接触者健診評価指標(案) :

- i) 登録直後～3ヶ月未満において、各結核登録患者で保健所が選定した接触者健診対象者数
(B.1) の中央値 (結核患者対接触者健診対象者数比)
中央値 (G)

意義：各保健所・地域における各登録結核患者の接触者健診対象者選定数に関する比較検討を行う。各保健所・地域における接触者健診対象者選定の妥当性について、推定する。

(例)他保健所・地域と比較して極端に低い場合：積極的疫学調査が不十分？何らかの理由で接触者健診対象者を限定している？独居かつ他の人と接触がない人（独居高齢者等）が多い？住所不定者が多いため、接触者の同定が困難？

他保健所・地域と比較して極端に高い場合：非濃厚接触者を含めた広範囲の集団を接触者健診対象者としている？集団感染事例による影響？

ii) 接触者健診実施率 (%)

(ア) 登録直後～3ヶ月未満実施率： $(C.1) / (B.1) * 100$

(イ) 登録3ヶ月～半年未満実施率： $(C.2) / (B.2) * 100$

(ウ) 登録半年～1年後未満実施率： $(C.3) / (B.3) * 100$

(エ) 登録1年～1年半後未満実施率： $(C.4) / (B.4) * 100$

(オ) 登録1年半後～2年後実施率： $(C.5) / (B.5) * 100$

(カ) 全体での接触者健診実施率： $(C.6) / (B.6) * 100$

意義：各接触者健診実施予定期間に、保健所が選定した接触者健診対象者中どれほどの人が実際に健診を受けているのか、逆にどれほどの人が接触者健診を受けていないのかを示す。

iii) TST または IGRA 検査の結果感染者と判定された者の率 (%)

$(D.1) / (C.6)$ (または $C.1$) $* 100$

意義：

(1) $(D.1) / (C.6) * 100$ の場合：ある期間（例えば1年間）に新たに登録された結核患者に関する接触者健診対象者実数中で、どれほどの人が、いずれかの接触者健診を受診して、TST または IGRA 検査の結果感染者と判定されたかを示す。

(2) $(D.1) / (C.1) * 100$ の場合：ある期間（例えば1年間）に新たに登録された結核患者に関する接触者健診対象者で、登録直後～3ヶ月未満の接触者健診を受診した結果、どれほどの人が TST または IGRA 検査の結果感染者と判定されたかを示す。

iv) LTBI 治療対象者発見率 (%)

$(E.1) / (C.6)$ (または $C.1$) $* 100$

意義：

(1) $(E.1) / (C.6) * 100$ の場合：ある期間（例えば 1 年間）に新たに登録された結核患者に関する接触者健診対象者実数中で、どれほどの人が、いずれかの接触者健診を受診して、LTBI 治療対象者となったかを示す。

(2) $(E.1) / (C.1) * 100$ の場合：ある期間（例えば 1 年間）に新たに登録された結核患者に関する接触者健診対象者で、登録直後～3 ヶ月未満の接触者健診を受診した人の中で、どれほどの人が LTBI 治療対象者となったかを示す。

v) **LTBI 治療開始率 (%)**

$$(E.2) / (E.1) * 100$$

意義：ある期間（例えば 1 年間）に新たに登録された結核患者に関する接触者健診の結果、LTBI 治療対象者となった人の中で、どれほどの人が実際に LTBI 治療を開始したかを示す。

vi) **LTBI 治療開始した人の治療成績 (%)**

$$\text{完了率 } \{(E.3)=(ア)\} / (E.2) * 100$$

$$\text{死亡率 } \{(E.3)=(イ)\} / (E.2) * 100$$

$$\text{治療中結核発病率 } \{(E.3)=(ウ)\} / (E.2) * 100$$

$$\text{中断・脱落率 } \{(E.3)=(エ)\} / (E.2) * 100$$

$$\text{転出率 } \{(E.3)=(オ)\} / (E.2) * 100$$

$$\text{治療中率 } \{(E.3)=(カ)\} / (E.2) * 100$$

$$\text{不明率 } \{(E.3)=(キ)\} / (E.2) * 100$$

意義：ある期間（例えば 1 年間）に新たに登録された結核患者に関する接触者健診の結果、LTBI 治療対象者となり、LTBI 治療を開始した人の LTBI 治療成績を示す。

vii) **活動性結核患者発見率 (%)**

$$(F.1) / (C.6) * 100$$

意義：ある期間（例えば 1 年間）に新たに登録された結核患者に関する接触者健診対象者実数中で、どれほどの人が、いずれかの接触者健診を受診して、活動性結核と診断されたかを示す。

viii) **活動性結核患者治療開始率 (%)**

$$(F.2) / (F.1) * 100$$

意義：ある期間（例えば 1 年間）に新たに登録された結核患者に関する接触者健診の結果、活動性結核と診断された人の中で、どれほどの人が実際に結核治療を開始したかを示す。

ix) 活動性結核患者治療成績 (%)

治癒率 $\{(F.3)=(ア)\}/(F.2) * 100$

完了率 $\{(F.3)=(イ)\}/(F.2) * 100$

成功率 $\{(F.3)=(ア)\} + \{(F.3)=(イ)\} / (F.2) * 100$

死亡率 $\{(F.3)=(ウ)\}/(F.2) * 100$

治療中結核発病率 $\{(F.3)=(エ)\}/(F.2) * 100$

中断・脱落率 $\{(F.3)=(オ)\}/(F.2) * 100$

転出率 $\{(F.3)=(カ)\}/(F.2) * 100$

治療中率 $\{(F.3)=(キ)\}/(F.2) * 100$

不明率 $\{(F.3)=(ク)\}/(F.2) * 100$

意義：ある期間（例えば 1 年間）に新たに登録された結核患者に関する接触者健診の結果、活動性結核患者と診断されて結核治療を開始した人の中での治療成績を示す。

- (5) 情報収集方法：本研究担当者が予め、調査対象保健所に調査票 B を送付し、必要な情報収集・整理を行ってもらい、現地において収集された情報の内容について確認する。本研究担当者が現地において情報収集・整理を行う。
- (6) 情報分析法：回収した情報をスプレッドシート等にまとめ、各保健所の上述指標について記述・算出する。

倫理的側面：

・本研究は、保健所における登録結核患者と接触者健診対象者情報のうち、個人を特定する氏名・住所・生年月日は取り扱わない。情報収集項目は、登録結核患者の基本情報（登録年月日・年齢・性別・出生国・患者分類・菌検査結果・胸部 X 線写真等結果等）、接触者健診対象者の年齢・性別・出生国・接触者健診優先度・接触者健診実施年月日・接触者健診実施機関等に関するものであり、情報分析の過程とその結果の公表によって個人が同定されることはない。

・各保健所には、予め保健所長宛に依頼状を送付し、本調査の情報収集についての所長の承認を得るようにする。

・保健所の結核対策担当者から面接による情報収集を行う前に、面接対象者に本研究の概要を説明した上、本研究に参加することに関する同意書を書面で取得する（資料 3）。

・本研究の結果公表においては、保健所名を公表することはない。

・得られた情報については、研究者及び研究協力者のみが保有し、他の人がその情報を入手することはない。

調査票 A : 接触者健診調査項目票 (vol. 5)

情報収集法 : 半構造式面接による聞き取り。

調査項目 :

- I 接触者健診に関する保健所の状況や体制について
 - 1 保健所の結核業務を担当する職種と人数
 - 2 疫学調査の情報収集項目
 - 3 接触者健診対象者に関する台帳
 - 4 結核菌陽性の菌株の保存・譲渡
 - 5 接触者健診対象者選定の所内カンファレンス
 - 6 IGRA 検査の対象者選定
 - 7 接触者健診実施状況の評価

- II 接触者健診の実施状況について
 - 1 新登録結核患者の呼吸器症状の有無と出現時期
 - 2 結核感染可能性始期の検討のための胸部 X 線写真確認
 - 3 職場や医療機関等での接触者対象範囲
 - 4 初発患者の情報収集内容
 - 5 集団を対象とした調査の状況
 - 6 外国人新登録結核患者の情報収集
 - 7 結核発病ハイリスク接触者の情報収集
 - 8 接触者に子どもが含まれる場合の情報収集

接触者健診調査項目と回答者および連絡先

	接触者健診調査項目	回答者名	
I	接触者健診に関する保健所の状況や体制について		
1	保健所の結核業務を担当する職種と人数		
2	疫学調査の情報収集項目		
3	接触者健診対象者に関する台帳		
4	結核菌陽性の菌株の保存・譲渡		
5	接触者健診対象者選定の所内カンファレンス		
6	IGRA 検査の対象者選定		
7	接触者健診実施状況の評価		
II	接触者健診の実施状況について		
1	新登録結核患者の呼吸器症状の有無と出現時期		
2	結核感染可能性始期の検討のための胸部 X 線写真確認		
3	職場や医療機関等での接触者対象範囲		
4	初発患者の情報収集内容		
5	集団を対象とした調査の状況		
6	外国人新登録結核患者の情報収集		
7	結核発病ハイリスク接触者の情報収集		
8	接触者に子どもが含まれる場合の情報収集		

連絡先

所属名 _____

保健師の業務分担体制：地区分担・業務分担・その他（ _____ ）

回答者名 _____ 電子メール _____

回答者名 _____ 電子メール _____

所属電話番号 _____

I 結核の接触者健診に関する保健所の状況や体制について伺います。

1 保健所の結核業務を担当する職種と人数について伺います。

- a. 医師（ ）人
- b. 薬剤師（ ）人
- c. 保健師（ ）人
- d. 事務（ ）人
- e. 放射線技師（ ）人
- f. DOTS 支援員・看護師（ ）人
- g. その他（ ）（ ）人

2 疫学調査の情報収集項目をマニュアルや様式・調査票等（注）で定めていますか？（注：可能であれば様式等を入手する）

- a. 定めている
- b. 定めていない
- c. その他

3. 1 接触者健診対象者に関する台帳を作成して管理していますか？

- a. している
対象者：全員・保健所が実施した者のみ・その他
- b. していない
- c. その他（ ）

3. 1 で「a. している」場合、

3. 2 接触者健診対象者に関する台帳は、電子化されたデータベースとして管理していますか？（注：可能であれば台帳を入手する）

- a. している
対象者：全員・保健所が実施した者のみ・その他
- b. していない
- c. その他（ ）

4 新登録結核患者の菌検査で結核菌陽性の場合、菌株の保存や譲渡について、どのように対応していますか？

- a. 必ず保存や譲渡を依頼する
具体的に：(時期も含む)
 - b. 状況による
具体的に：(時期も含む)
 - c. 保存や譲渡を依頼しない
理由：
 - d. その他
- 5 接触者健診対象者を選定するにあたり所内カンファレンスを行いますか？
- a. 必ず行う(メンバーは誰？)
 - b. 状況による(メンバーは誰？)
 - c. 行わない(具体的な選定方法)
 - d. その他
- 6 IGRA 検査の対象者選定をどのように実施していますか？
- a. 必要と考えられる全対象者
 - b. 限定している
 - b.1 予算措置等による実施制限の有無
 - b.2 予算措置以外の実施制限の有無
 - c. その他
- 7.1 接触者健診実施状況について、評価していますか？
- a. コホート検討会で実施している
 - b. それ以外で実施している(具体的に)
 - c. 実施していない
 - d. その他
- 7.2 7.1でaまたはbの場合、その評価の機会に保健所職員以外の診査会委員、医療機関職員、助言者等が入りますか？
- a. 必ず入る
 - b. 状況による
 - c. 入らない
 - d. その他