

生涯教育 シリーズ XVII

感染症—今、何が問題
となっているのか？

8. 結核・非結核性抗酸菌感染症

北海道社会保険病院呼吸器科 秋山也寸史

1. はじめに

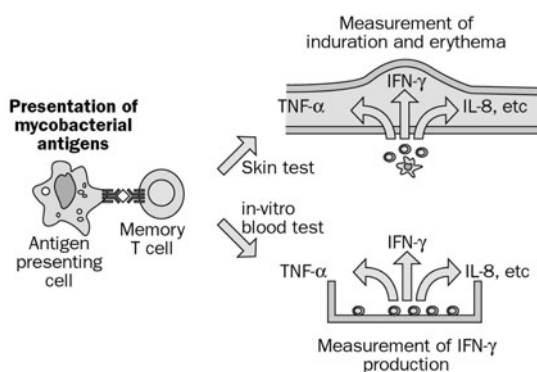
日本の結核新登録患者は平成9年に増加し3年連続して増加。平成11年に当時の厚生省は結核緊急事態宣言を出し、行政、医療、一般の国民に広く注意を喚起した。その後平成12年に4年ぶりに新登録患者数は減少に転じ、その後4年連続で減少は続いている。しかしながら、世界的に見ると、日本はいまだに結核の中等度蔓延国であり、罹患率はスウェーデンの5.9倍、オーストラリアあるいは米国の4.8倍といまだ西欧の先進国に比べかなり高い値に留まっている。今後も国、都道府県、市町村、保健所、各医療機関レベルでの結核罹患率減少への努力および協力が必要とされる。平成16年6月、約50年ぶりに結核予防法が大幅に改正され、本年4月より施行された。本稿では、結核診療に関わる重要な新しいキーワードを診断および治療プログラムについて紹介し、最後に改正された結核予防法に関して簡単にまとめる。紙数の関係で、非結核性抗酸菌感染症については触れられないが、ご容赦いただきたい。

2. 診断：Interferon- γ の測定を応用した結核の免疫学的診断

結核の診断は臨床症状、X線所見と喀痰の抗酸菌塗抹および培養検査によるが、発症前の潜在的な結核感染を知るためにコッホ以来約100年間臨床的に用いられてきたのは唯一ツベルクリン反応（以下ツ反）のみである。現在のツ反は結核菌（*Mycobacterium tuberculosis*）の培養濾液から精製したタンパク（Purified Protein Derivative, PPD）を皮内に注射し、そのPPDに対する宿主の遅延型アレルギー反応として局所に出現する発赤、硬結を測定するin vivoの皮膚反応である。ツ

反の最も大きな欠点は、PPDが結核菌に特異的なタンパクだけではなく、非結核性抗酸菌あるいは一般の細菌の一部とも共通なタンパクを含んでいることである。そのため、環境に常在している非結核性抗酸菌への感染あるいはBCGワクチン（弱毒化したウシ型結核菌（*Mycobacterium bovis*）から作られた生ワクチン）接種による陽性化があり、原理的にこれらと結核菌への真の感染との鑑別が困難である。日本のようにBCGワクチンが広く接種されている国では結核の集団発生事例が生じた場合、ワクチン接種によるツ反陽性が発端患者からの最近の感染のための陽性が判断に苦しむこととなる。BCGワクチン接種の有無や非結核抗酸菌感染等に左右されず、真に結核菌感染に特異的な診断法が長い間模索されてきた。最近、BCG菌で欠失し、結核菌には存在する遺伝子領域が明らかにされ、その領域にコードされたいくつかのタンパクが結核患者のinterferon- γ を分泌するリンパ球に強く認識されることが判明した。これらのタンパクの中でESAT-6 (early secretory antigen target-6) およびCFP-10 (culture filtrate protein10) を用いたin vitro結核感染診断法の臨床的な応用が可能となった(図)¹⁾。簡単には、被験者からの全血あるいは分離された単核球に結核菌特異抗原（ESAT-6あるいはCFP-10）を加え一晩から数日37℃で培養し、結核菌に感作されたリンパ球から培養濾液中に放出されたinterferon- γ をELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法あるいはELISPOT (enzyme-linked immunospot) 法にて測定する。これらの中で全血とELISA法を用いた測定キット（QuantIFERON® TB-2G、日本ビーシージーサプライ）は日本でも近日中に健康保険で使用が可能となる。これらのin vitro検査法は、上記の原理的な結核特異性

の他、ツ反の皮内接種あるいは測定の際に生じる技術的なばらつきを避けることができる、被験者には採血時の1回のみ受診してもらえば良いなどの長所があるが、反面、検査コストがツ反に比べはるかに高い。すでにいくつかの集団発生事例で予防内服者の決定（絞り込み）に有用であることが示され、ツ反と並んで結核感染に欠かせない診断法になると考えられるが、既感染だがまだ発病していない人で感染から時間が経過した場合に検査結果がどのような動きをするか、結核患者で治癒後の経過はどうか等今後さらに検討を必要とする課題も多い。



図：In vivoとin vitroの結核診断法¹⁾

3. 治療プログラム：DOTS

DOTは、Directly Observed Therapyの略で、直接服薬を確認して疾患の治療の完了を目指すことを指すが、これに対してDOTSは、単にDirectly Observed Therapy、Short course（直接監視下短期化学療法）の略ではなく、WHO（World Health Organization）の世界的な結核撲滅のためのキャンペーンに用いられているブランド名であり、服薬確認だけではなく、以下の5つの内容を含んでいる。

- 1) 政府が抗結核対策を指示し、経済的にもその遂行に責任を持つこと。
- 2) 喀痰塗抹および培養検査により結核患者を探しだすこと。特に感染性の高い塗抹陽性患者を最優先とすること。
- 3) 標準的な短期抗結核化学療法を直接の服薬確認の下で施行すること。

4) 全ての必要な抗結核薬の患者への供給を確実にすること。

5) 患者の治療開始から終了までの成績を記録し報告し、国全体の抗結核戦略を公衆衛生的に評価可能なものとする。

これらは、健康保険制度が整備されていず、病院あるいは保健所等の医療施設も抗結核薬剤あるいは検査試薬も十分ではない発展途上国で、あるいは先進国でも社会経済的に十分な医療の届きにくい集団も含め結核対策が包括的に行われ、確実な効果を得ることができるように考えられたものである。日本では、健康保険制度が広く行き渡り、また結核予防法の制定以来、喀痰塗抹陽性患者の隔離入院への公費負担も根付いているため、WHOの提唱するDOTSをそのまま始めるのではなく、厚生労働省は日本の実情に合ったDOTS「日本版21世紀型DOTS戦略」として提言し、今回の結核予防法改正においても第25条「保健所長は……（中略）……保健師またはその他の職員をして、その者の家庭を訪問させ、処方された薬剤を確実に服用することその他必要な指導を行わせるものとする」と明記している。具体的には、喀痰塗抹陽性患者が入院中から、院内DOTSとして服薬確認と治療の必要性の理解、治療継続への動機付けを行う。次に、主治医、看護師、薬剤師および保健師等により個別のDOTSカンファレンスを開き、患者支援計画を立案する。外来治療となった患者に対しては、治療中断のリスクや地域の実情を考慮して地域DOTSを継続する。例えば、住所不定者、アルコール依存症患者、薬物依存者、治療中断歴のある者、再発患者には服薬確認を原則毎日、服薬支援が必要な高齢者には週1～2回以上の服薬確認を行う。DOTSカンファレンスを退院後も定期的に関き、個別患者支援計画の見直しをするとともに、保健所、医療機関の医師、保健師、結核審査協議会委員等が参加してコホート検討会を持ち、対象者全員の治療成績のコホート分析とその検討を行い、地域のDOTS体制の推進を図るとしている²⁾。北海道の現状では毎日の服薬確認が必要な患者対象は決して多くないと考えられるが、これまで全て患者管理に任せられていた服薬を各患者の必要性に応じた頻度で保

健所からも確認することで治療中断の予防、治療成績の向上を目指すものである。

4. 結核予防法の改正

結核予防法が制定された昭和26年当時には、全国で60万人近くの結核患者が新しく発生し、9万人が結核により死亡していた。しかも、その結核死亡の大半を若い世代が占めていた。これに対して現在の日本においては、結核の感染危険率が著しく高かった時期に自然感染を受けた人々が高齢となり、免疫力の低下に伴って内因性の発症をする例が多くなっている。また、大都市に多い社会経済的な弱者にも結核発症が偏り、結核予防法が制定された当時と比べ、患者の病態の多様化、複雑化が進んでいる。地域格差の拡大も深刻で、平成15年の人口10万対結核罹患率を見ると最高の大阪府は33.8で、最低の長野県の11.9の約3倍となっている。このような日本の結核をめぐる状況の変化と結核の予防および治療に関する新しい知見の集積を踏まえて結核予防法は大きく改正された²⁾。具体的な実施策については政令・省令・通知等に委ねられることになるが、本稿では紙数の関係でこれらをまとめてその骨子を述べるに止める。

1) 予防接種

若年者罹患率の低下、ツ反偽陽性者のBCG接種機会の喪失等の弊害、直接BCG接種の安全性についての科学的知見の蓄積等を踏まえ、ツ反を廃止し、BCGの直接接種を行う。具体的には、乳幼児期接種を「6カ月に達するまで、ただしこれにより難しい場合は1歳に達するまで」に接種することになり、小学校および中学校での再接種は全廃された。

2) 患者発見対策

結核感染の予防に重要なのは、感染源すなわち喀痰抗酸菌塗抹陽性患者への対策であるが、広く結核が蔓延していた時代のような一律な健康診断を実施しても、発見される患者はごくわずかであり、むしろ呼吸器症状を訴えて医療機関を受診することが結核発見の契機となっている場合が現代の日本では大半である。従って、患者発見対策としては、より重点的で危険度に応じた健診を行

う。具体的には、小中学校の結核健診で、入学時にツ反の結果を用いて強陽性者に精密検査を行っていたが、ツ反が廃止されたためこの方式ではなく、全学年で行われる定期健診の中で、結核をスクリーニングする問診項目を増やし、危険度が高い者へ精密検査を行う。市町村、事業所、学校、施設等で行われる定期健診は無差別に行うのではなく、選択的に行われる。具体的には、高校以上の学校の入学時、事業所では学校・医療機関・福祉施設の職員に対しては毎年、市町村では65歳以上の住民および都会での高危険集団（高蔓延地域、ホームレス、外国人労働者、零細事業所）に対して裁量でとしている。結核患者に接触し、結核に罹患していると疑われる者への定期外健診では、保健所長の定めた対象者はこれを拒めないという強制力を持つようになった。

3) 治療と患者支援の強化

結核治療に関して、近年社会経済的高危険度層へ患者が集中していることから、治療成績は悪化してきている。このため数年前から厚生労働省は前述した「日本版21世紀DOTS」を推進してきた。これを今回の法改正では前述のように「保健所・主治医による患者の治療完遂のための必要な指導・指示」と明記し、国の施策として位置づけた。医療費公費負担についてはこれまでどおりである。

4) 基本指針と都道府県結核予防計画

新たな結核予防法の運用の基本的な方針を厚生労働大臣が宣言するのが基本指針で、少なくとも5年毎に見直すものとされている。平成16年10月に告示されたものでは、国の具体的な目標として、平成22年までに喀痰塗抹陽性肺結核患者に対する直接服薬確認治療率を95%以上に、治療失敗・脱落率を5%以下に、人口10万人対罹患率を18以下とするとしている。これと並行して、都道府県に対しても国の基本指針に基づき、都道府県結核予防計画を策定することを義務付けている。北海道でも現在策定中であるが、広大な面積と少なくなりつつある結核専門病院数という問題を抱えつつ、全国平均の24.8より低い17.2という結核罹患率を如何にさらに下げるか具体的な解決法を示した予防計画を期待する。

5) 入所命令に関する取り扱い基準に関して

本年4月に大きく改正された結核予防法が施行されて以来、まだ日が浅く、今後様々な問題について議論が深められるものと考えるが、結核病棟を持つ病院で働く筆者が現時点で最も感じているのは入所命令に関する扱いの変化である。結核予防法第29条に定められた条項自体は今回改正されていないが、「入所命令等に関する取扱基準」²⁾として厚生労働省課長通知として取り扱い方が規定され厳密に運用されるようになった。これまで入所命令が出されていた、気管支鏡時の擦過・洗浄液での塗抹陽性者や喀痰PCR検査での結核菌群陽性者でも喀痰塗抹陰性であれば入所命令が出されず、喀痰での塗抹陽性者に限って入所命令が出される。胸部写真上明らかに空洞が認められ気管支鏡での検査上結核と確定診断されても、喀痰塗抹陰性であれば予防法第35条での公費負担は行われない。喀痰塗抹陰性者からも結核が伝染しうことは最近繰り返し報告されており³⁾、日本結核病学会も治療・予防・社会保険合同委員会の意見としてこの問題を取り上げている⁴⁾。関心を持って今後の推移を見守りたい。

5. まとめ

結核の診療は、単純にどの薬剤を何カ月間使うかということ以外に、如何に早期の患者を効率的

に見つけ出し、確実に服薬を完了させて完全に治癒させることができるかという医療・公衆衛生が全て関係したシステムとして世界的に捉えられている。しかしながら日本において、医学生および一般の臨床医がこの事実を認識しているかというといささか心もとない。予防法は改正されたが、今後、結核診療の新しい概念がより深く浸透することとそれに対応した基盤整備が是非とも必要である。

参考文献

- 1) Andersen P. Munk ME. Pollock JM. *et al.* Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000; 356: 1099-104.
- 2) 財団法人結核予防会 編集・発行. 平成17年版 結核予防法関係法令集.
- 3) Hernández-Garduño E. Cook V. Kunimoto D. *et al.* Transmission of tuberculosis from smear negative patients: a molecular epidemiology study. *Thorax* 2004; 59: 286-90.
- 4) 日本結核病学会治療・予防・社会保険合同委員会. 厚生労働省結核感染症課通知「結核予防法第29条第1項の規定に基づく入所命令等に関する取扱基準について」に関する意見. *結核* 2005; 80: 433-4.

専門部から

医療施設静態調査 平成17年度 患者調査へのご協力のお願 受療行動調査

—10月は3年ごとに実施する3調査の調査期間です。—

◇医療政策部◇

今年は、厚生労働省が指定統計として3年ごとに実施する「医療施設静態調査」、「患者調査」、「受療行動調査」の実施年にあたります。

厚生労働省から北海道保健福祉部ならびに日本医師会を通じて医療機関における協力方の依

頼がありました。

調査票は所管の保健所からそれぞれ当該医療機関に配布されますので、調査へのご協力をお願いいたします。