厚生労働科学研究補助金(新興・再興感染症研究事業)
総合研究報告書

小児結核及び多剤耐性結核の予防、診断、治療における技術開発に関する研究

主任研究者　　森　　亨　　(財)結核予防会結核研究所所長

研究要旨

本研究は、一大転換期にある日本の結核対策のなかで特に重要な小児結核の対策の転換および治療の強化（とくに多剤耐性結核への対応）をとりあげ、その対策を技術的側面から強化する方途を検討することを目的とする。この目的に沿って、課題を以下の 8 つの具体的な焦点に当て研究を行った。多くの課題に関して既存・新設の組織との共同プロジェクトとして実践的な研究を実施し、それらの組織を通して成果の還元を期した。また第 2 年度には全国の結核対策専門家によるブレーンストーミングを開催し、新結核予防法で規定されている都道府県結核予防計画立案のモデルプランを策定した。

①小児結核の実態と臨床像に関する研究：小児結核症例の背景や診療に関し、また診療施設に関して、全国調査を実施し、今後診療資源の枯渇が懸念される小児結核医療の確保のための全国ネットワーク構築に向けた基本的検討を行った。乳児期の BCG 接種について、接種率、副反応、接種技術、さらに適切な直接接種の実施の面から検討を行った。

②小児における結核感染の診断技術の確立に関する研究：クォンティフェロン第二世代について広範に知見を実施し、その診断パフォーマンスを確立した。さらにこれを小児に適用することの可能性と現時点での制約について検討した（大阪府周辺地域主要結核施設との共同）。

③多剤耐性結核の新治療方式の開発に関する研究：全国的に多剤耐性結核患者の大半を診療している国立病院機構政策医療呼吸器ネットワークの共同プロジェクトとして多剤耐性結核の宿主要因、分子疫学、免疫療法などに関する研究を行った。とくに宿主要因に関しては分子遺伝学的な研究を行った。たまた傘下の複数施設で発生した、極めて特異な多剤耐性結核の院内感染事例に関して臨床疫学的検討を行った。

④薬剤耐性結核の迅速診断法の開発に関する研究：ばらつきが多く、時間のかかる培養による薬剤感受性検査の問題を克服すべく分子的方法の開発をめざした。各種抗結核薬への耐性に関与する遺伝子異常を検討し、それを PCR によるダイレクトシークエンス法で検出する方法を開発した。

⑤薬剤耐性結核の治療成績とそれに影響する要因に関する研究：2002 年度に全国の「結核療法研究協議会」傘下施設から収集された結核菌株について、薬剤感受性の中央判定を行い、日本における結核患者の薬剤耐性の頻度を決定した。これにより日本では薬剤耐性の問題は概ね安定した状態にあることが確認された。ついでこの調査の被験者となった結核患者の治療予後を耐性有無との関連で観察し、さらにこれら専門施設で診療された多剤耐性結核患者の治療成績についても観察を行った。

⑥結核菌検査とくに薬剤感受性検査の信頼性に関する研究：結核病学会抗酸菌検査法委員

会と連携して、全国の民間検査所、病院検査室における薬剤感受性検査の制度について系統的な評価を行い、精度保証の必要性を確認した。外部精度管理制度の導入に向けて、精度保証の技法を確立し、米国の制度なども参照して、計画を策定した。塗抹、培養の検査についても同様の観点から検討を行い、その中で用いる人工喀痰を開発した。
⑦研究薬剤耐性結核核の感染性に関する研究：現在までに先進的に行われてきた地域（沖縄県、東京都）での結核菌分子疫学知見を集積した。沖縄県ではこれに薬剤感受性所見を結合する作業を開始した。これらの所見に基づき、特定属性を持った患者の感染伝播力を示す伝播指数をモデル計算した。この問題を含め、地方衛生研究所ネットワークによる結核菌病原体情報サーベイランス体制確立をめざして、「結核菌地域分子疫学研究会」を設立し、情報共有のための方法論の開発を行った。
⑧多剤耐性結核予防のための治療支援体制に関する研究：日本版 DOTS の効果的な拡大をめざして、病院および地域で DOTS がどのように行われているかを経年的に調査した。保健所での服薬支援業務を情報管理の側から支援する電算システム「服薬支援看護情報システム」を開発し、全国の特定県市・保健所において試行しつつ、問題点の検討を進め（服薬支援看護情報システム研究会と共同）、日本版 DOTS 拡大の可能性と課題を明らかにした。

分担研究者

高松　　勇	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科医長
原田　登之	結核研究所抗酸菌ﾚﾌｧﾚﾝｽｾﾝﾀｰ免疫検査科長
坂谷　光則	国療病院機構近畿中央病院院長
切替　照雄	国立国際医療センター研究所感染・熱帯病研究部部長
川城　丈夫	国立病院機構東埼玉病院院長
御手洗　聡	結核研究所抗酸菌ﾚﾌｧﾚﾝｽｾﾝﾀｰ細菌検査科長
高橋　光良	結核研究所抗酸菌ﾚﾌｧﾚﾝｽｾﾝﾀｰ結核菌情報科長
大角　晃弘	結核研究所研究部主任研究員
小林　典子	結核研究所対策支援部部長

A．研究目的

2004 年に行われた結核予防法改定では、小児結核対策と治療体制において特に重要な転換が行われた（その他としては健康診断があるが）が、本研究はこれらに 2 点に焦点を当て、いっそう対策の強化・向上がもたらされるよう、技術的な開発をめざそうとするものである。この目的に沿って、課題を以下の 8 つの具体的な焦点に当て研究を行った。なお、最終年度は緊急課題として結核患者収容のための施設基準の策定に関する研究を追加して実施した。

(1) 小児結核の実態と臨床像に関する研究
(2) 結核感染の診断技術の確立に関する研究（平成 17 年度は小児の結核感染に限定）
(3) 多剤耐性結核の新治療方式の開発に関する研究
(4) 薬剤耐性結核の迅速診断法の開発に関する研究
(5) 薬剤耐性結核の治療成績とそれに影響する要因の研究
(6) 結核菌検査とくに薬剤感受性検査の信頼性に関する研究
(7) 薬剤耐性結核核の感染性に関する研究(平成 16 年度、17 年度)
(8) 多剤耐性結核予防のための治療支援体制の研究

Ｂ．研究方法

①小児結核の実態と臨床像：小児結核診療ネットワークづくりに向けた小児結核患者症例の背景や治療に関する全国調査、小児結核診療に対する施設の意思に関する全国調査を実施、さらに小児結核診療の向上のための症例検討のモデル事業、および BCG 接種新体制に関する観察（市町村の取り組み、コッホ現象についての症例検討）、BCG 副反応に関する世界の文献調査を行った。

②結核感染の診断技術の確立：全国の結核施設および看護師養成機関の協力の下に、新しい結核感染診断の技術であるクォンティフェロン第二世代の治験を行った。その後様々な対象にこの診断を使用し、シンダンパフォーマンスを検討した。とくに小児の接触者健診においてパフォーマンスを検討した。

③多剤耐性結核の新治療方式の開発：国立病院機構（政策医療）呼吸器ネットワークに参加する全国の施設の共同研究として、多剤耐性結核患者の検体の収集、症例検討を行った。患者検体を用いた遺伝子解析は理研との共同研究として行った。一部の病院では新しい免疫療法（活性化自己 T 細胞輸注療法）の試行、薬剤耐性菌株の遺伝子解析、QuantiFERON-TB2G 検査を試行した。

④薬剤耐性結核の迅速診断法：様々な薬剤耐性を持っている臨床株について薬剤耐性を発現する遺伝子の点突然変異を観察し、これらを PCR 増幅下で直接シークエンス決定によって検出する技術の開発を試みた。

⑤薬剤耐性結核の治療成績：2002 年度に全国の「結核療法研究協議会」傘下施設から収集された結核菌株について、結核研究所において主要 4 剤に対する薬剤感受性の中央判定を行い、日本における結核患者の薬剤耐性の頻度を決定した。ついでこの調査の被験者となった結核患者の治療予後を耐性有無との関連で観察した。さらにこれら専門施設で診療された多剤耐性結核患者の治療成績についても観察を行った。

⑥薬剤感受性検査の信頼性：結核病学会抗酸菌検査法委員会と連携して、全国の民間検査所、病院検査室における薬剤感受性検査の制度について系統的な評価を行った。外部精度管理制度の導入に向けて、精度保証の技法を確立した。さらに米国の制度そ文献及び視察によってつぶさに参照した。塗抹、培養の検査についても同様の観点から検討を行い、その中で用いる人工喀痰を開発した。

⑦薬剤耐性結核核の感染性：沖縄県、東京都某区等において発生するすべての結核患者からの結核患者（実際には 7 割ほど）からの菌の遺伝子タイピングを RFLP 法および一部には VNTR 法を用いて行い、結果を数が的に処理した。地方衛生研究所ネットワークによる結核菌病原体情報サーベイランス体制確立をめざして、参加希望の地衛研代表者と共に「結核菌地域分子疫学研究会」を設立し、情報共有のための方法論の開発を行った。

⑧多剤耐性結核予防のための治療支援体制：結核治療・患者支援の経過の情報を扱う電算システム（電算結核発生動向調査システムの外付けソフト）を開発し、これを試用しながら日本版 DOTS、患者支援について検討するグループを、全国の 18 都道府県市･69 保健所の担当者によって形成した。全国の病院、保健所について日本版 DOTS への取り組みの実態を経年的に調査した。

緊急課題としての結核患者収容のための施設基準の策定については、まず一般病床への結核患者収容モデル事業を実施している施設を視察し、そのうえで文献調査と参加者による討論を行った。

(倫理面への配慮)

患者情報および検体を取り扱う臨床研

究・疫学研究においては臨床研究および疫学研究に関する倫理規定および各施設の倫理規定に従って、細心の注意を払い実施した。

Ｃ．研究結果

①小児結核の実態と臨床像に関する研究：小児結核患者全国実態調査では、2001～2003 年の３年間に診療した小児結核患者を対象に、全国の小児科標榜の 1,519 医療機関に質問紙を送付し、506 施設から回答を得た。小児結核患者と報告された症例は 113 例であった。これの分析から今後の小児結核対策の強化点として、確実な予防内服指導、早期発見のために医療機関受診や家族検診の徹底、乳児期早期の BCG 接種、強調される。

大阪地区の小児結核患者症例検討では、大阪府、大阪市、堺市、東大阪市、高槻市の５保健所と６医療機関の参加で小児結核患者症例の合同の検討会を実施、小児での X 線フィルムの読影、胸部ＣＴの適応、髄膜炎の早期診断の問題、一般小児科から結核専門病院への転院の基準、初期変化群の治療の適応、髄膜炎の治療でのステロイドの適応、治療終了時のレントゲン像の意義、外国人の小児患者―家族への支援等について基準の策定や合意形成が必要なことが指摘された。

小児結核患者診療実態の検討では、小児結核の診療実績が豊富な診療機関４施設（国立療養所南福岡病院、国立成育医療センター、大阪府立羽曳野病院、国立療養所南京都病院）が集まって、小児結核患者診療の現状を交流し、診療上の課題を明らかにした。小児結核診療の水順を保つための関連施設の全国的ネットワークづくりに向けて診療施設の全国調査を行った。この後はこれらの施設に働きかけて診療に関する合意形成や経験交流を行う。

小児結核の治療に関する文献レビューでは、コクラン・ライブラリに掲載されている医学情報データベースの"Central" を用いて、tuberculosis AND children をキーワードに検索を行い、文献検討を行った。

乳幼児期の BCG 接種については接種期間が短縮に伴う接種率の確保が重い課題であったが、市町村に対する調査では全体的にはかなりの水準が保たれていた。ただし市町村間のばらつきが気になる。

直接接種によるコッホ現象はごくまれながら発生しており、正しい対応の普及が必要である。また似て非なる「コッホ現象もどき」(非特異反応)もかなりあることが確認され、両者の鑑別は重要である。

BCG 副反応の文献調査からは、生後早期の接種によって重大な副反応が増える可能性のあることが確認された。

大阪市の小児結核の減少は、東京や名古屋に比してより順調であり、この数年間における大阪市の行政努力の表れと見ることができる。

②結核感染の診断技術の確立に関する研究：結核菌特異蛋白による細胞免疫を応用した結核感染の診断技術（QTF2G）が、結核患者で陽性率 89%、健常看護学生（BCG 既接種）で 2%と、結核感染の診断に関して感度 89%、特異度 98%という満足すべき診断精度を持つことが知られた。ついでこの検査を数多くの、さまざまな接触者健診事例に適用し、この検査が BCG 接種の影響を受けずに潜在結核感染に反応すると見なしうるという（間接的）証拠を多く集積した。このような本研究班の知見は、日米において QFT2G が承認される有力な根拠となった。

小児においても QFT2G の有用性を示唆する所見が得られているが、一方でマイトジェンに対するインターフェロンγ応答が成人と異なることが知られ、検査について

はなお慎重な扱いが必要である。大規模な小児の集団感染事例における QFT2G の分析から、発病者では接触後の QFT2G 応答が高い傾向がみられた。

③多剤耐性結核に対する新たな治療方式の開発に関する研究：国立病院機構（政策医療）呼吸器ネットワークを利用し本症の診断、治療、予防の総合的プロジェクト研究の体制で研究を実施した。

MDR-TB の宿主要因に関する多施設研究では、これまでに MDR-TB 患者 56 人からの血清・末梢血リンパ球（PBL）標本を集めた。これから MDR-TB 患者ではキラーTリンパ球の分化が抑制されていること、健常人に比較してキラーT 分化因子産生の低下とキラーT 細胞の granulysin 産生が低下していることが示唆された。SNPs 解析からは、MDR-TB 患者では NRAMP1 の SNPs パターン（Asn 543 Asp）に違いが認められ、MDR-TB 患者では菌の細胞内処理の違いが関係する可能性があること、全ゲノムにおける薬剤感受性について 2000 個の薬剤遺伝子中チトクローム P450 系遺伝子 700 個を解析し、CPY1A1 遺伝子で変異の可能性があること、等の知見を得た。今後さらに多くのサンプルを用いた検討が必要である。

傘下の 3 病院にかかる MDR 結核患者による院内感染事例が発生し、結核患者同士の感染（外来性再感染発病）と、特に感染・発病の危険性の大きい患者～菌の存在を考えさせた。

MDR 結核患者における RFP 耐性が従来法と遺伝子法で一致しない場合が少なくないことがあらためて注意された。

④薬剤耐性結核の迅速診断法の開発に関する研究：従来の不確実で時間のかかる結核菌の薬剤感受性検査法に代わるより迅速で確実な方法を、直接塩基配列決定あるいはリアルタイム PCR 等の原理に基づいて開発をめざした。抗結核薬であるリファンピシン、イソニアジド、ピラジナミド、エタンブトール、アミノグリコシド、フルオロキノロンの耐性に関与する遺伝子、rpoB、katG と inhA、pncA、embB、rpsL と rrs、gyrA の薬剤耐性に関与する領域すべてを一回の操作で PCR 増幅しその塩基配列を決定するダイレクトシークエンス法を開発し、臨床分離株を用いて検討した。また、上記ダイレクトシークエンス法で用いた耐性遺伝子 PCR 増幅法とその知見に基づいて、ピラジナミド耐性遺伝子検出のための簡便法(ラインプローブ法)をニプロ株式会社と共同で開発した。本年度は、臨床分離株 297 株を用いての試作品の検討を推進した。

⑤薬剤耐性結核の治療成績とそれに影響する要因の研究：全国の療研傘下施設から 2002 年に収集した結核菌株 3,122 株の結核菌についてみたところ、未治療患者の耐性頻度は INH(0.2mcg/ml) で 2.8％、INH（1.0mcg/ml）2.0%、RFP1.0%、SM7.0%、EB1.2%、また多剤耐性は 0.7%であった。既治療例では、それぞれ 18.9%、12.7%、11.0%、14.45%、10.1%、9.8%であった。今回は 1997 年に引き続いて、それ以前の調査と異なる新たな方法（比率法、および判定濃度も改訂）で行われたが、耐性の明らかな増加はなかった。

このときの患者の治療成績は 1453 例について調査が完了したが、前回と同様、一般に考えられがちなものよりも悪いといわなければならない。対象中「転医」を除外してみた場合、初回治療患者の治療成功は 73%に留まり、残りは死亡 17%、脱落 4%、失敗(治療継続)5%となっていた。再治療例ではさらに不良で治療成功は 61%であり、治療失敗が 16%であった。

さらにこれらの医療機関に受診した多剤耐性肺結核患者を対象として患者の治療予後とそれに関連する要因について観察した。中 48 施設が傘下、263 人について調査が行

われた。性比は女１に対して男 2. 3、平均年齢 57.3 歳（レンジ 18〜89 歳）であった。合併症をもつ者の頻度は 52.9%に達し、とくに糖尿病（25.9%）が目立った。最終観察時の治療状況は 18.1%で治療指示終了していたが、71.1%は治療中であった。持続排菌の状態になっていた者が 31.9%おり、治療成績の厳しいことを示している。

⑥結核菌検査とくに薬剤感受性検査の信頼性に関する研究：全国の病院検査室 390 施設および検査センター397 施設のアンケート調査では 578 施設（73.4%）から回答を得た。病院検査室ではすでに何らかの検査を外注に頼っており、さらに薬剤感受性検査については実施件数がごくわずかな施設が少なくなかった。検査センターでも検査の方法が多岐にわたっており、精度管理も十分でない施設があることが判明した。

このことは経年的調査において繰り返し示された。平成 17 年度調査では、各施設で実施している検査内容に従って、精度管理内容を実施したかどうかをチェックしたところ、実施率は 11.8-100%と様々であった。試薬等の管理は高率になされているが、機器の温度管理等が徹底されていない施設が多かった。またバイオセーフティ上重要と思われる安全キャビネットの管理が不十分であり、徹底されるべきものと考えられた。

比較的規模の大きい検査センターに対する薬剤感受性試験パネルテストの結果では、イソニアジドおよびリファンピシンの感受性試験結果はほぼ信頼できるが、ストレプトマイシンおよびエタンブトールについては感度・特異度において信頼性が比較的低い事が明らかとなった。パネルテストはその後も繰り返し行ったが、結果は平均して INH および RFP の結果は感度・特異度共に 95%を越えており、これは WHO/IUATLD の示す基準に適うものであった。

この方法による協力施設のパネルテストはは 2003 年度から継続して実施しているが、精度の低い施設の検出や、検査精度改善に有用であることが示された。しかし、被験菌 20 株を用いた現行の方法では実施施設での負担が大きく、より多くの施設でのルチン化に支障となる虞れが大きい。今後は信頼性を維持しつつ、簡素化を図るべきである。

薬剤感受性試験における液体培地迅速法（BACTEC MGIT 960）と小川培地標準法の INH 基準濃度判定の差違が指摘されていたため、2002 年度結核療法研究協議会の薬剤耐性調査にて全国より収集された結核菌について、療研共同研究施設の許可を受けた上で 1,122 株に関して BACTEC MGIT 960 および小川標準法による比較を行ったところ、小川を標準とした場合、MGIT の最終的な感度は 100%、特異度は 97.1%、判定一致率は 97.3%となった。これは薬剤感受性試験法としては良好な成績であり、臨床上問題ないものと考えられた。

米国での抗酸菌検査精度保証システムについて CDC および New York 州保健局 Wadsworth center にて視察・調査を行った。米国では精度保証は保険とリンクした認証システムとして確立しており、実施上のレファレンス機能も整備されている。活動に必要な費用も受益者負担を原則に徴収・確保されており、本邦でも応用可能な点が多くあるものと思われた。

塗抹検査の精度保証では、ポリアクリルアミドを基質とした人工喀痰を用いたパネルテスト用標本が実用可能であり、外部精度評価に有用なことが示された。同標本は外観、顕微鏡下での観察性、標本の均一性、作製上の安全性で優れており、大規模コントロールサーベイにも利用可能と考えられる。今後は、スライド作製の効率化と集菌法への対応、培養・同定検査にも応用可能な生菌保持力のある媒体の開発が必要とな

る。
⑦薬剤耐性結核菌の感染性に関する研究：沖縄県では 1996 年から、東京某区では 2002 年から、それぞれ地域内で発生するすべての結核患者について分離菌株を結核研究所に集中して RFLP 分析を行い、接触者健診などに利用してきた。これにもとづいて、特定属性の患者からの菌の伝播に関する数学的な分析おこなった。その結果、東京のデータベースでは、女性に比べ男性が、住所不定者以外の者に比べ住所不定者が、それぞれ感染伝播指数が顕著に高いことが示された。さらに、クラスターを形成した患者群での感染源と発生した二次患者の内訳を推定した。この結果から住所不定者以外の患者から住所不定者への感染発病は少ないことに対し、住所不定者を感染源とする感染発病は住所不定者とそれ以外でほぼ同数の発生があることが示された。

今後このような分子疫学的な手法をも知多病原体サーベイランスは全国規模で行われるようになるであろうが、その中で複数の検査機関間で情報の交換をするための技術の標準化が必要になる。結核菌の遺伝子タイピングには従来用いられてきた *IS*6110-RFLP に代って MIRU-VNTR が用いられるようになると考えられるが、その特異度の向上と標準化について検討した。
⑧多剤耐性結核予防のための治療支援体制の研究：多剤耐性結核予防は治療成功率の向上によるほかないが、このための方策が日本版 21 世紀型 DOTS である。これの主として非都市部への導入と利用につき実践研究を行った。平成 15 年度に本研究班が開発した「服薬支援看護情報システム」の試用を通して日本版 DOTS の核心である確実な服薬のための患者指導技術の向上とそれを支援する治療モニタリング・評価につき検討した。本システムの入力項目は、治療開始時期から月毎の「塗抹検査結果」、「培養等検査結果」、「治療継続状況」、「使用抗結核薬」、「服薬情報：対象・方法・確認」および「DOTS タイプ」、「薬剤耐性の有無」、「結核菌同定検査」である。この服薬支援看護システム」の試用に参加したのは 17 年度は 18 自治体（11 都県 2 指定都市 4 中核市 1 特別区）69 保健所で試行した。平成 14 年 1 月～平成 16 年 12 月の新登録中、肺結核活動性患者総数 3,856 人の治療成績は、「治癒」38.4%、「治療完了」27.8%、「その他」14.7%、以上の合計「治療成功」80.9%、「死亡」12.9%、「治療失敗」2.3%、「脱落中断」2.0%、「不明」2.0%であった。本システムを県内の全保健所で導入している自治体では、県内保健所間の実績の比較を主とした評価結果を結核対策に関する検討・協議会へ還元することが可能となり、DOTS 支援体制の整備を進める手だてとなっている。また、保健所間で共通した出力様式を使用することで、医療機関との円滑な情報共有が可能になり、コホート検討会や DOTS カンファレンスの開催が容易になった。保健師活動の上では、本システムの DOTS 情報入力作業を通して、患者本人への具体的な服薬確認の必要性を深く認識することができ、治療終了までの効果的な服薬支援の実践につながった。同時に客観的な分析が可能となり、保健指導の質が向上した。また、本システムの活用によって、外来 DOTS の重要性を認識することができ、病棟看護師・外来看護師・保健所保健師の連携強化を目指した外来看護ワークショップの開催や医療機関の外来部門の治療評価を行う「医療機関服薬支援看護システム」の開発につながった。

上記①～⑧の分担課題とは別に平成 16 年度には新たな結核予防法に伴って各都道府県に立案が義務づけられた「都道府県結核予防計画」のためのモデルプランを、全国の結核対策専門家によるブレーンストーミングを開催して策定した策定した。

さらに平成 17 年度には、原稿の結核患者収容モデル事業の評価に基づいた今後の結核患者入院施設の要件の検討を行った。

D．考察

①小児結核の実態と臨床像：絶対数は小さくなったとはいえまだ一定の頻度で発生する小児結核の診療については、その資源と水準の確保は依然として重大な対策課題である。そのための施設の全国ネットワーク形成はそのための重要な鍵となろう。本研究で同定された診療施設に対する効果的な働きかけを通して、ネットワークが稼働することを期待したい。大阪地区で行われている症例検討は、全国他地域でも行われるべき同様の活動の有益なモデルケースとなり、またネットワークの一つの重要な結節点として機能すべきであろう。

新しい BCG 接種制度に関する調査は、まだ若い制度の運用に関する重大なモニター活動であり、今後も何らかの方法で継続されるべきである。そのなかでコッホ現象に関する観察、対応方法の統一・普及などが行われるべきである。

②結核感染の診断技術の確立：本研究班が開発に関わってきたクォンティフェロン第二世代（QFT2G）は BCG 既接種者において正確に結核感染を検知する技術であり、日本でも平成 18 年１月から健保収載となった。たまたま一昨年、本年度内に発生した某大学、某学習塾における大規模な集団感染事例での本法の適用は、それぞれにその有用性を明白に示すものとなった。これを効果的に採り入れることによって、今後の接触者健診や医療職員の結核管理のあり方は大きく変わるであろう。

しかしこれを小児、とくに５歳未満児に成人と同様に適用することには慎重でなければならないこともやはり本年度の研究から示唆された。

またその実施手技の簡素化にむけて QFT 第３世代が開発途上にあり、これについても第二世代と同様の評価研究が急務となっている。

③多剤耐性結核の新治療方式の開発：まず、本分担課題は国立病院機構の（政策医療）呼吸器疾患ネットワーク参加施設（および大阪府立呼吸器・アレルギー疾患センター）の診療・研究能力をかけた共同プロジェクトであり、枯渇が危惧される結核診療資源の活性化の上で大きな意義がある。

本研究の実績として、薬剤耐性獲得に関する宿主要因の解明の中で結核菌に対する抵抗性に重大な関わりを持つ T 細胞の活性に関する要因、また遺伝子レベルでの異常などがいくつか浮かび上がってきた。その詳細な解明が進めば tailored medicine のなかで、多剤耐性結核にとどまらず一般の結核の効果的な治療や予防につなげることが可能になる。

傘下病院 3 個所で発生した多剤耐性結核患者による院内感染事件は、入院患者の個室隔離の必要性を示唆した。

④薬剤耐性結核の迅速診断法：近未来の薬剤感受性検査は、本研究がめざしたようなものになることは必至である。本研究の現段階までの成果は一部の薬剤、また一部の変異にかかる耐性の検査に限定されているが、方向性としてはその一般化を追究するものである。

⑤薬剤耐性結核の治療成績：2002 年の薬剤耐性に関する全国調査は規模、精度から見て世界的にも誇るべきものであるが、2007 年調査に向けてさらに効率的に実施できるよう、調査の枠組みを準備する必要がある。また療研という結核治療全国ネットワークを今後より効果的に活用することも、上記③の国立病院機構ネットワークに対する期待と並んで重要な対策課題といえる。

⑥薬剤感受性検査の信頼性：薬剤感受性検

査の精度保証に関してはほぼ具体的な方法が確立されたので、制度化にむけて具体的な運営の方法を検討する段階に入った。今後業界および結核病学会が検討を勧めていくべきである。新しい結核予防法の「結核予防基本指針」にも検査の精度管理の必要性は唱われており、行政も制度化の推進に指導性を発揮すべきである。それに引き続いて塗抹や分離培養に関する精度保証についても制度化される必要がある。優れた人工喀痰の開発はそのための重要な基礎を提供する。

⑦薬剤耐性結核核の感染性：内外で外来性再感染による院内感染事例が報告され、日本でも上記③のように多剤耐性結核の院内感染が報告された。分子疫学の応用によってこのような問題にもマクロにアプローチすることが緊急の課題になっている。このような手技が積極的疫学調査や病原体サーベイランスの必須の要素となるであろう。幸いこのような技法に関心を持つ地方衛生研究所も増えており、それらを糾合して本研究班が主宰する「地域分子疫学研究会」は今後ますますその役割を大きくすると期待される。このような動きを通して、今後結核菌遺伝子タイピングの普及や情報交換のための技術の標準化が促進すべきである。

⑧多剤耐性結核予防のための治療支援体制：日本版 21 世紀型 DOTS の大都市（ホームレスが中心的な課題）に限定しない、全国的普及が最終的な目的である。本研究では、服薬支援看護システムという具体的な手段を糸口として DOTS 拡大にアプローチしたが、これは現場保健師達の「DOTS＝ホームレスへの毎日服薬確認」という誤った認識に基づく DOTS 忌避の傾向に対して非常に効果的であった。このシステムへの入出力を通して、保健師達が患者サービスの質的向上を心がけるようになったという評価が多く聞かれた。

電算システムとしても、この服薬支援看護システムは、そのかなりの部分が、改訂作業中の発生動向調査システムに採り入れられ、改定に貢献した。

今後結核患者の入院期間は、良かれ悪しかれ急速に短期化するであろう。それに伴ってこのようなシステムの利用も含めて、外来・地域での日本版 DOTS はいよいよその鼎の軽重を問われるようになるであろう。

基礎疾患のある結核患者の入院治療・隔離の方法として、一般病床への結核患者の入院は今後は結核医療に中心的な役割を果たすであろう。ただしそれが単なる他への感染防止だけでなく、結核患者への利益となるためには、結核診療の技術的水準の確保が重要であり、効果的な顧問医制度や相談制度を確立する必要がある。

E．結論

歴史的な転換期にある日本の結核対策の中心的な課題について、技術的な側面から検討を行った。

①小児結核の実態と臨床像：小児結核診療の確保・向上のための全国ネットワーク構築に向けた基本的検討を行った。確実・安全な BCG 接種を推進する条件について検討した。

②結核感染の診断技術の確立：クォンティフェロン第二世代の診断パフォーマンスを世界に先駆けて確立した。小児への適用の可能性と制約について検討した。

③多剤耐性結核の新治療方式の開発：国立病院機構政策医療呼吸器ネットワークの共同プロジェクトとして多剤耐性結核の宿主要因、分子疫学、免疫療法などに関する研究を行った。宿主要因については有望な知見をつかんだ。

④薬剤耐性結核の迅速診断法の開発：主要抗結核薬の耐性に関与する遺伝子領域すべてを一回の操作で PCR 増幅し、その塩基配

列を決定するダイレクトシークエンス法を開発し、臨床分離株を用いて検討した。
⑤薬剤耐性結核の治療成績とそれに影響する要因：結核患者の薬剤耐性の頻度を全国的に精密に観察し、日本の問題を明らかにした。多剤耐性結核患者の治療関連要因に関する全国調査を行った。
⑥結核菌検査とくに薬剤感受性検査の信頼性：薬剤感受性検査の外部精度管理制度の導入に向けて、精度保証の技法を確立した。塗抹、培養の検査についても同様の観点から検討を行い、その中で用いる人工喀痰を開発した。
⑦研究薬剤耐性結核核の感染性：現在までに先進的に行われてきた地域での結核菌分子疫学知見に基づき、特定属性を持った患者の感染伝播力を示す伝播指数をモデル計算した。この問題を含め、地方衛生研究所ネットワークによる結核菌病原体情報サーベイランス体制確立をめざして、結核菌地域分子疫学研究会を設立した。
⑧多剤耐性結核予防のための治療支援体制：日本版 DOTS の効果的な拡大をめざして、先刻の特定県市・保健所において患者支援情報システムを試行しつつ、問題点の検討を進めた。

Ｆ．健康危惧情報

(1) BCG 接種年齢の引き下げにともなう副反応の増加の可能性について注意を払う必要がある。
(2) 多剤耐性結核患者が他の結核患者に多剤耐性菌を感染させる事件が発生しており、このような患者の収容について今後一層注意する必要がある。