

TBCTA (Tuberculosis Coalition for Technical Assistance)

結核医療の国際基準

International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)

TBCTA (Tuberculosis Coalition for Technical Assistance (世界結核技術支援連盟), 2006
編者代表 : カリフォルニア大学サンフランシスコ校教授 Philip C. Hopewell
連絡先 : phopewell@medsfgh.ucsf.edu

本文書原文 (英語に関しては以下の URL を参照

http://www.stoptb.org/resource_center/assets/documents/istc_report.pdf

TBCTA の構成パートナー (2005 年)

CDC (米国疾病予防センター)

ATS (米国胸部疾患学会)

IUATLD (国際結核肺疾患予防連合)

KNCV (オランダ結核予防会)

WHO (世界保健機関)

(本文書は、第 82 回日本結核病学会総会にて学会としての承認を受けた)

要旨

この「結核医療の国際基準（ISTC）」の目的は、結核ないし結核を疑う患者への医療で、すべての医療従事者が達成すべき医療基準を記述することである。この『基準』は、あらゆる結核患者—喀痰塗抹陽性および陰性の患者、肺外結核、薬剤耐性結核やHIV合併結核、などあらゆる年齢のあらゆる結核患者—が高水準の医療を受けられるよう、すべての医療従事者が効果的にその役割を担うことができるようになることを意図している。

結核ないし結核疑い患者に対する医療の基本的な原則は世界共通である：診断は迅速かつ正確であるべきこと；有効性の証明された標準的治療を適切な支援と管理のもとで行うべきこと；治療に対する反応をモニターすべきこと；そして公衆衛生上の最も基本的な責任を果すべきこと、である。迅速かつ正確な診断と有効な治療を行うことが大切であるのは患者への医療提供に限ったことではない—これらは同時に公衆衛生上の責任という意味からもさらに重要なことであり、同時に結核対策の基本でもある。したがって結核患者を診察し治療しようとする者は、それらの行為が患者個人への医療提供である同時に、社会に対して重い責任を伴う重要な公衆衛生的活動でもあることを理解する必要がある。

公的保健行政の結核対策に携わる者がこの基準を遵守すべきことは言うまでもないが、この文書が主に目的としている読者は公的結核対策の外で働く医療従事者である¹。しかし中央および地方レベルでの結核対策従事者は、必要に応じて、公的結核対策の外で働く医療従事者がこの『基準』を遵守することができるような施策や活動を行う必要があることを強調しておくべきであろう。こうした調整は、例えば治療状況の管理や接触者健診を円滑に行うために必須である。

訳注1：日本においては結核患者を診療する全ての臨床医が対象になっている。

この文書は、公的結核対策従事者とそれ以外の医療従事者とに加えて、患者や患者が属する社会のすべての人々も対象にしている。結核患者は自分の受けている医療が、『結核医療における患者憲章（Patients' Charter for Tuberculosis Care）』に記載されているような医療水準にかなったものであることを期待するようになってきている。広く受け入れられている医療基準を知ることで、患者は自分の受けている医療の質を評価できるようになる。また結核患者がよい医療を受けることはその患者が属する社会にとっても非常に大切なことである。

この『基準』は、WHOの推奨に合致した国および地方レベルの結核対策を補う内容となることを意図している。無論、各地域のガイドラインにとってかわることを意図したものではなく、各々の地域での実際の医療内容の相違にも対応できるようになっている。この『基準』によって、結核および結核疑い患者の受ける医療の質が向上し、地域に根ざした結核対策が改善されることを意図したものである。結核に苦しむヒトを少なくしまた結核

による経済的損失を低減させるためにもっとも必要なことは、個々の患者に対する医療と同時に疾患対策としての公衆衛生的原則にも配慮したバランスの取れた考え方で臨むことである。

この『基準』は固定的な文書でなく、技術や資源ならびに状況の変化に応じて改訂されていくべき性質のものである。以下に示すように、この『基準』は現在ないし近い将来において一般的に妥当と考えられるような状況に即して書かれたものであり、永久不変のものではない。

この『基準』は、これと対になるよう作成された『結核医療における患者憲章 (Patients' Charter for Tuberculosis Care)』を補い支持することに役立つようにも意図されている。『憲章』は結核患者の権利と義務を定めており、患者側から見た当該『基準』となるものであり、患者が医療従事者に、また医療従事者が患者に期待してよい事柄について記載した文書である。

診断における医療基準

医療基準 1 :

原因不明の、2-3 週間以上持続する湿性咳嗽を有する全ての患者は、結核の可能性を考えて診療されるべきである^{訳注 2}。

訳注 2 : 早期発見の観点から、日本では乾性咳嗽まで含むべきである。また老年者では咳痰等の症状がなく発熱や食欲低下等の全身症状のみの場合も多い。この基準は「咳がなければ肺結核である可能性が低い」という意味ではない。

医療基準 2 :

肺結核の疑いのある全ての患者(成人、若年者、小児で喀痰を喀出できる者)は最低でも 2 回、可能であれば 3 回の検痰を行い、塗抹検査を行うべきである^{訳注 3}。可能であれば最低 1 回は早朝痰の検痰を行うべきである^{訳注 4}。

訳注 3 : 日本では培養検査も同時に行うべきである。これらを核酸増幅法検査等によって代用させてはならない。

訳注 4 : 上質の痰の意味で、検痰においては常に喀痰の質(唾液や咽頭に落下した鼻汁等はできるだけ喀痰として提出させない)に注意するべきである」とも言える。

医療基準 3 :

肺外結核の疑いのある全ての患者(成人、若年者、小児)は、疑い病変部位から採取された検体に対して塗抹検査を行うべきであり、施設や予算の面で可能であれば、培養検査と組織学的検査を行うべきである。

医療基準 4 :

胸部レントゲン写真で結核を疑わせる所見のある者は喀痰の塗抹検査を行うべきである

訳注 5。

訳注 5：日本では培養検査も同時に行うべきである。これらを核酸増幅法検査等によって代用させてはならない。

医療基準 5：

喀痰塗抹陰性肺結核の診断基準は以下の通り：最低三回（そのうち最低 1 回は早朝痰とすべきである）の喀痰塗抹検査が陰性である；胸部レントゲン写真所見が結核と合致する所見である；広域スペクトラムの抗生剤投与による改善がない（注：フルオロキノロンは結核菌に対して活性を有しているためこの薬剤を結核患者へ投与した場合一過性の改善を見ることがあり得る。従ってこれらの薬剤は避けるべきである）訳注 6。喀痰塗抹陰性肺結核を疑う患者に対しては、可能であれば喀痰培養検査を行うべきである。HIV 感染（疑い）の患者においては、診断検査はより迅速でなくてはならない。

訳注 6：本文の**医療基準 5**の解説にもあるように、抗生剤投与後に臨床症状や炎症反応等検査所見、ないし胸部 X 線写真の改善があったとしても、必ずしも肺結核（喀痰塗抹陽性肺結核を含む）が否定されるわけではない。例えば、肺結核診断に関する論文では「Defeverscence with antibiotic therapy dose not prove that pulmonary consolidation is not tuberculosis, since patients with tuberculosis may become afebrile with bed rest alone, as noted in three of our patients / 抗生剤投与による解熱は病変が結核性でないことを保証しない。我々の患者（27 人中 3 人）に見られたように安静のみで結核患者は解熱し得る（Chest. 1974. Vol. 65:522-526）」、「Several of our patients demonstrated substantial radiographic clearing with bed rest or routine antibiotic treatment. This can delay proper therapy, as clinician assume that the treatment is working / 我々の患者のうち何人かは床上安静ないしは通常の抗生剤投与のみでかなりのレントゲン陰影の改善を見た。これにより臨床医は治療が奏功したと思い、結核の治療開始が遅れることもあり得る（Radiology. 1983. Vol. 148:357-362）」等と述べられており、同様のことは実際によく観察されるところである。これらの抗生剤投与後の自然軽快により結核の診断が遅れ、大規模な院内集団感染に発展した例も知られている。

医療基準 6：

有症状で喀痰塗抹陰性の小児における胸郭内結核（肺結核、結核性胸膜炎、肺門縦隔リンパ節結核など）の診断は、胸部レントゲン写真の所見および、感染性結核患者との接触歴ないしは結核菌感染診断での陽性所見（ツベルクリン反応検査ないしインターフェロン生産性アッセイ）に基づくべきである。これらの患者に対しては、可能であれば喀痰（自己喀出、胃洗浄、ないし誘発喀痰）培養検査を行うべきである。

治療における医療基準

医療基準 7：

結核患者の治療に関与する医療従事者は皆、公衆衛生上の重要な責任を担う。この責任を果たすためには、医療従事者は適切な処方を行うだけでなく、同時に患者の服薬状況に留意し、不規則内服や治療中断が見られた際にはこれに対して適切に対処しなくてはならない訳注 7。そうすることによって医療従事者は治療終了までの間、規則的な服薬が行われる

ことを確実にすることができる。

訳注 7：日本では保健所等と連携することが効果的であり、法制上でも保健所の役割のひとつに挙げられている。

医療基準 8：

抗結核化学療法の治療歴のない(HIV 陽性者を含む)全ての患者は、質の保証された薬剤を使用し、国際的に認められた第一選択の治療方式で治療されるべきである。初期強化期治療はイソニアジド、リファンピシン、ピラジナマイド、エサンブトールを2ヶ月間併用するべきである。望ましい維持期治療はイソニアジドおよびリファンピシンの4ヶ月間投与である訳注 8。規則的な服薬が保証されない場合には、イソニアジドおよびエサンブトールの6ヶ月投与も選択肢の一つである訳注 9。しかしこの治療方式は治療失敗率および再発率が若干高い傾向にあり、特に HIV 陽性者では顕著である。

抗結核薬の投与量は国際的基準に従うべきである。2 剤（イソニアジド、リファンピシン）、3 剤（イソニアジド、リファンピシン、ピラジナマイド）。ないし 4 剤（イソニアジド、リファンピシン、ピラジナマイド、エサンブトール）の合剤を使用するべきであり、特に DOT(直接服薬確認)を行わない場合においては強く推奨される。

訳注 8：日本においては維持期にエサンブトールを追加してもよいことになっており、現在多くの例で現に追加されているようであるが、国際的（米国や欧州諸国を含む）に見ればこうした維持期のエサンブトールの追加はむしろ例外的である。

訳注 9：国際的にはリファンピシンを獲得耐性から守るために合剤を用いた治療方式が推奨されている。現在日本においては是認されていないので、そのかわり、規則的な服薬の継続を確実に確保することがより重要となる。

医療基準 9：

規則的な服薬の継続を支援し評価するため全ての患者に対して、患者のニーズ、および患者と医療者の間の相互信頼関係に基づいた、患者中心の治療計画がなされなければならない。服薬状況の管理および支援の方法は性・年齢によっても個別に対応すべきであり、患者との面接や教育を含め妥当かつ可能なあらゆる種類の介入および支援サービスの提供を考慮するべきである。患者中心の治療計画において重要な点は、規則的な治療が継続されているかを評価し支援するような手段および、これらに問題が生じた際の適切な対処手段を準備することである。これらの手段は患者個人の周辺状況に合わせて個別に調整する必要がある、また患者と医療従事者双方によって妥当なものでなくてはならない。このような手段の一つとして、患者および医療体制の双方に対して適当かつ責任を担いえるような治療支援者による直接服薬確認(directly observed therapy-DOT)も挙げられる訳注 10。

訳注 10：規則的な治療の継続を保証するための手段は、常に患者中心でかつ包括的なものでなくてはならず、DOT はそうした手段の一側面に過ぎない。**医療基準 9**の解説にもあるように、DOT そのものがそのまま規則的な治療の継続を保証するわけではない。DOT は単に「服薬を目の前で確認すること」以上のものであり、厚生労働省の『結核の予防の総合的な推進を図るための基本的な指針』（平成 16 年 10 月 18 日厚生労働省告示第 375 号）にあるように、「服薬確認を基本とした包括的な治療」支援と理解されるべきである

医療基準 10 :

結核患者治療の際には常に、治療に対する反応性をモニターしなければならない。肺結核において最も適切なモニターの方法は初期強化期の終わり(2ヶ月後)と、5ヶ月後および治療終了時に経過観察のための喀痰塗抹検査(2回)を行うことである^{訳注 11}。治療開始 4~5ヶ月後に採取された喀痰で塗抹陽性の場合には、治療失敗と見なし、治療の変更を行わなければならない(医療基準 14 と 15 を参照)。肺外結核や小児の結核では、治療に対する反応性は臨床的に判断するのが最も適切である。通常経過観察のためにレントゲン検査を行う必要はない。レントゲン所見の経過は複雑であり、時に治療に対する反応性の判断を誤りかねない^{訳注 12}。

訳注 11: 日本ではこれまで伝統的に毎月1回の喀痰検査が行われてきた。治療開始後「痰が出ない」とする患者ではこれが省略されることも多かったようであるが、こうした患者でも最低上記推奨の時期にはネブライザー誘発喀痰等で検査をすることが望ましい。喀痰検査を2回行うのは塗抹検査のみの場合を念頭に置いているものと思われるが、日本では塗抹培養の両検査を行うべきでありよって各時期1回の検査でも良いものと思われる。治療経過の観察に核酸増幅法検査は用いるべきではない。

訳注 12: 治療が失敗しつつある場合や失敗した時でも胸部X線写真の改善が見られる場合もあれば、治療経過(抗菌化学療法)が良好な場合でも胸部X線写真の悪化が見られる場合もある。後者の場合に治療変更の必要がないことは『結核医療の基準』(昭和61年3月7日厚生省国事題28号)でも述べられている。

医療基準 11 :

投与した薬剤、治療に対する細菌学的検査結果、および副作用は個々の患者毎にすべて記録し保持しなければならない。

医療基準 12 :

一般人口における HIV 陽性率が高い地域や、HIV 合併結核の可能性が高い場合には、通常診療の一部として全ての患者に HIV に関するカウンセリングと検査の提供を行うべきである。HIV 陽性率の低い地域では、HIV 合併症と思われる症状や所見を有する結核患者、および HIV 感染リスクが高いと思われる生活歴や既往歴のある結核患者に対して、HIV に関するカウンセリングと検査の提供を行うべきである^{訳注 13}。

訳注 13: 日本で結核患者に HIV 検査を行うべき基準は存在していないが、粟粒結核や縦隔リンパ節腫大を伴う等の免疫抑制を疑ってもよいような病態で、他のリスクファクターの見当たらない場合には、臨床的観点からも HIV 検査を推奨することが望ましい。

医療基準 13 :

HIV 合併結核においては、結核治療の間における抗ウイルス療法の適応について常に考慮しておく必要がある。抗ウイルス療法の適応がある患者には、抗ウイルス療法が受けられるよう適切な対処を行わなければならない。HIV と結核のどちらが先に判明したにせよ、抗結核化学療法と同時に抗ウイルス療法を行う際には様々な問題を考慮する必要があるた

め、両治療の併用を開始するにあたってはこの領域の専門家の意見を求めることが望ましい。しかし、抗結核化学療法を開始を遅らせてはならない。HIV 合併結核例ではまた他の感染症予防のため ST 合剤 (cotrimoxazole) を投与すべきである 訳注 14。

訳注 14：日本では、HIV 診療に経験の深い者に相談するべきである。

医療基準 14：

過去の結核治療歴や薬剤耐性を有する患者との接触の可能性およびその地域での薬剤耐性状況等の情報に基づき、薬剤耐性の可能性を常に考慮することが必要である。治療失敗例は慢性排菌例では常に薬剤耐性の可能性について検索するべきである。薬剤耐性の可能性が高い場合には、速やかに培養検査、およびイソニアジド、リファンピシン、エサンブトールに対する薬剤感受性試験を行うべきである。

医療基準 15：

薬剤耐性結核 (特に多剤耐性 [MDR] 結核) 例では、2 次薬を用いた専用の治療方式で治療を行うべきである。結核菌に対して感受性ないし感受性と推測される薬剤を最低でも 4 剤使用し、最低でも 18 ヶ月間治療を継続する 訳注 15。投薬の規則性と継続性を確保するために、個々の患者に合わせた治療計画を立てるべきである。また、いつでも多剤耐性結核治療の専門家にコンサルテーションできるような仕組みを用意しておくべきである 訳注 16。

訳注 15：多剤耐性結核の場合に用いるべき薬剤数や継続すべき治療期間については、WHO (本『基準』とほぼ同様)、米国胸部疾患学会、英国胸部疾患学会とも微妙に意見が異なっている。また、外科的手段の是非についてのコンセンサスもはっきりしない。多剤耐性結核は一種の緊急事態であり、日本では必ず専門施設に送るか、専門施設へのコンサルテーションを行うべきである。

訳注 16：日本では結核研究所が随時質問を受け付けている。

公衆衛生上の責任に関する医療基準

医療基準 16：

結核の医療に従事する者は、感染性結核患者と濃厚接触したヒト (特に 5 歳以下の小児および HIV 陽性者) に対し、国際的基準に合った方式で対処するよう常に心がける必要がある。5 歳以下の小児および HIV 陽性者で感染性結核患者と接触した者に対しては常に、潜在性結核菌感染の可能性と同時に活動性結核の可能性を考慮して判断すべきである。

医療基準 17：

可能なかぎり、法的要請および方針に従って、初回治療および再治療患者の発生と治療結果はすべて、その地域の公衆衛生当局に報告しなければならない。

研究の必要性

この『基準』を作成する過程で、さらに研究を要するいくつかの領域が見出された。系統的な過去のデータの見直しとこれらの領域での研究(その中のいくつかは現在進行中)、エビデンスに基づいた結核医療と結核対策の妥当性を示し得るようなデータを提供することが不可欠である。結核対策の対策上および臨床上の研究は、新たな結核対策の方策を見出し確立するために現在行われている様々な努力を補完するのに役立つ。

はじめに

目的

この「結核医療の国際基準（ISTC）」の目的は、結核ないし結核を疑う患者への医療で、すべての医療従事者が達成すべき、基準を述べることである。この『基準』は、あらゆる結核患者—喀痰塗抹陽性および陰性の患者、肺外結核、薬剤耐性結核菌による結核症やHIV合併結核などすべての年齢のあらゆる結核患者—が高水準の医療を受けられるよう、すべての医療従事者が効果的にその役割を担うことができるようになることを意図している。個々の結核患者の健康を取り戻し、患者の家族や患者が接触したヒトが結核を発病することを予防し、その地域の健康を守るためには、高い水準の結核医療が不可欠である（1）。水準以下の医療では、結核患者の治療結果を悪化させ、感染性が持続することにより家族や他の人々に感染を拡大し、薬剤耐性を生み出し広げることになりかねない。

この文書に述べられている『基準』は何をするべきかについて記述するものであり、それをどのように行うべきかについて述べている従来のガイドラインとは異なる性質のものである。本『基準』は、結核医療の基本原則となるものを提出するものであり、ガイドラインは医療行為全体の枠組みを提出するものである。したがってガイドラインと本『基準』は相補うべきものである。本『基準』は診断や治療に関する特定の方針を提出するものではなく、およそあらゆる状況下で適用し得るような原則を提出するものである。一般的に言って、これら『基準』は個々の状況に合わせて変える必要性のないものであるが、ガイドラインは各状況に応じて変えていかなければならぬものである。また『基準』は各医療行為（群）が適切な疾患管理であるかどうかを判断する指標となり得るものであるが、一方ガイドラインは医療従事者が適切な医療行為を患者とともに決定する際の手助けとなるものである（2）。

結核ないし結核疑い患者に対する医療の基本的な原則は世界共通である：診断は迅速かつ正確であるべきこと；有効性の証明された標準的治療を適切な支援と管理のもとで行うべきこと；治療に対する反応をモニターすべきこと；そして公衆衛生上の最も基本的な責任を果すべきこと、である。迅速かつ正確な診断と有効な治療を行うことが大切であるのは患者への医療提供の面においてだけの話ではない—これらは同時に結核に対する公衆衛生上の責任という意味においてもっと大切なことであり、同時に結核対策の基本でもある。したがって結核患者を診察し治療しようとする者は、それらの行為が患者個人への医療提供である同時に、患者個人とその社会に対して重い責任を伴う重要な公衆衛生的活動であることを理解しなくてはならない。この文書に述べられた「基準」に従うことで、こうした責任を果すことが可能になるだろう。

対象

本『基準』は、結核患者ないし結核の疑いのある症状や所見を有する患者を診療する公

的ならびに私的医療機関の医療従事者に向けて書かれている。一般的に、既存の国際的ガイドラインに基づいた公的結核対策で働いている医療従事者の診療はこの『基準』に合致したものであろう。しかし多くの状況下では(本文書の意義の項で記載したように)、公的結核対策の一員ではない公的および私的医療機関の臨床家は、公的結核対策から受けるべき指導も治療結果の系統的評価も欠いていることが多く、この『基準』と合致していない医療を行っている場合が見受けられるようである。従って、公的結核対策で働く者も本『基準』を遵守すべきことは無論であるが、この文章の主たる対象は公的結核対策の外で働く医療従事者である。しかし国家および地方レベルでの結核対策従事者は場合によって、公的結核対策の外で働く医療従事者がこの『基準』を遵守することができるような施策や活動を行う必要があることを強調しておくべきであろう。こうした調整は、例えば治療状況の管理や接触者検診を円滑に行うために必須でもあろう。

この文書は、医療従事者や公的結核対策従事者に加えて、患者や患者が属する社会の人々も対象にしている。結核患者は自分の受けている医療が、『結核医療における患者憲章(Patients' Charter for Tuberculosis Care)』に記載されているような医療水準にかなったものであることを期待するようになってきている。広く受け入れられた医療基準を知ることによって、患者は自分の受けている医療の質を評価できるようになるだろう。また結核患者がよい医療を受けることはその患者が属する社会にとっても最も大切なことである。地域社会の結核医療および結核対策への寄与はますます重要になりつつある。これらは社会全般の結核に対する意識を高め、治療を支援しその継続を促進し、結核という疾患に付きまとう負のイメージを払拭することに役立ち、さらにその地域の医療従事者が高い水準の結核医療を提供する必要性への圧力として機能し得る(3)。地域社会は結核医療がこの「基準」に合致したものでなければならぬと考えるべきである。

基準が記載する範囲

この『基準』は結核医療の3つの分野について記載している；診断、治療、およびすべての医療従事者が担う公衆衛生上の責任、の3つである。個々の予防手段、結核菌検査や各職種が果たすべき役割に関する基準については述べられていない。この『基準』はWHOの推奨に合致した国ならびに地方レベルの結核対策施策を補う内容となることを意図している。無論、各地域のガイドラインにとってかわることを意図して書かれたものではなく、各々の地域での実際の医療内容の相違にも対応できるようになっている。この『基準』によって、結核および結核疑い患者の受ける医療の質が向上し、地域に根ざした結核対策が改善されることを意図したものである。結核に苦しむヒトを少なくした結核による経済的損失を低減させるためにもっとも必要なことは、個々の患者に対する医療と同時に疾患対策としての公衆衛生的原則にも配慮したバランスの取れた考え方で臨むことである。

この『基準』の内容を満たすためには、その地域および国の公衆衛生当局と協力し、それぞれの地域の状況や医療状況を考慮した方針と手段(ガイドライン))))))を決定することが必要であろう。結核医療の水準が、この『基準』で述べられているもの以上であるこ

とができる、ないしはそうでなければならないような状況が多数存在している。この『基準』を超えた水準の結核医療がどの程度妥当であるのかは、その地域の状況や医療情勢ないし予算的人的資源によって決まってくるであろう。

この『基準』は、これと対になるよう作成された『結核医療における患者憲章 (Patients' Charter for Tuberculosis Care)』 (<http://www.worldcarecouncil.org>) を補い支持することに役立つようにも意図されている。『憲章』は患者の権利と義務を定めており、患者側から見た当該『基準』となるものであり、患者が医療従事者に、また医療従事者が患者に期待してよい事柄について記載してある。

この『基準』が取り扱わなかった重要な領域がいくつか存在する。これらの領域に関する記載がないのはこれがあまり重要ではないからではなく、むしろこの『基準』の範囲を超えた領域だからである。例えばこの『基準』は、結核医療がその地域で受けられるか（アクセス）という非常に重要な問題には触れていない。医療が存在しないなら、医療の質についての議論も無意味であることは明らかである。加えて、医療へのアクセスが存在する場合においても、これを阻害する様々な要因が存在する；医療を求め治療を受けようとする際の大きな妨げになり得る多くの要因のうち、貧困、ジェンダー（性差）、結核に伴う負のイメージ、地理的要因などが最も重要なものである。また地域の住人が、その地域の医療機関が行う医療の質が水準以下であると感じている場合には、そこでの医療を受けようとはしないだろう。医療アクセス要因の一つであるこの医療の質の受け取られ方については、この『基準』の遵守が寄与し得るであろう。

またこの『基準』では妥当かつ有効な結核対策プログラムを持つ必要性についても述べていない。結核対策プログラムの必要性については、WHO、CDC、IUATLD などによる複数の国際的推奨文書に記載されている。国ないし地域レベルで有効な結核対策プログラムが存在し、結核対策の外にいる医療機関と連携することで、患者登録やコンサルテーション、患者の紹介、薬剤の購入、私的医療機関の患者の治療に対する支援や管理、接触者検診に関する双方向の情報交換が可能になる。また、結核対策プログラムが、私的医療機関が利用し得る唯一の結核菌検査機関となる場合もある。

結核患者ないし結核疑い患者の医療を行う際には、その医療機関の責任者である臨床医ないし医療従事者は、その地域や国のないしは国際的なガイドラインに従い、施設内で医療従事者やその他の患者へ結核菌の感染が起こる可能性をできるだけ減らすような方策をとらねばならない。このことは、HIV 感染率の高い地域ないし特定の患者層においては特に重要である。詳細な推奨に関しては WHO の『医療資源の限られた状況下における医療機関内結核予防ガイドライン』や、CDC による改定版の施設内結核感染対策ガイドラインに記載されている（4, 5）。

この『基準』は固定的でなく、流動的な文書であり、技術や資源ならびに状況の変化に応じて改訂されていくべき性質のものである。以下に示すように、この『基準』は現在な

いし近い将来において一般的に妥当と考えられるような状況に即して書かれたものであり、永久不変のものではない。この『基準』では、経時的に良い方向へ変化していくような動きを支援することに重きを置いている。例えば、全ての診断検査を一時に導入することを目指すよりは、その地域の状況や人的資源を考慮にいて各々の優先順位を決定すべきである。この例をさらに敷衍するなら、喀痰塗抹検査が高い水準で常に行われるようになった後、最初に目指すべきは、結核が疑われるが喀痰塗抹陰性の患者に対して喀痰培養検査を行うことである。特に、HIV 感染率の高地域ではこのことは重要であろう。次に目指すべきは、薬剤耐性菌による結核である可能性の高い患者に対して培養検査と薬剤感受性試験を行い得るようにすることである。3 段階としては、結核の疑いのある患者すべてに対して培養検査を行うことである。その次に、場合によっては、標準的治療に反応しない患者から分離された結核菌に対して薬剤感受性試験を行うことであり、最終的にはすべての菌陽性結核患者に対して薬剤感受性試験を行うことである。

本文書の意義

過去 10 年間に、有効な結核対策に必要な戦略を考案しこれを実施することに関してはかなりの進捗が見られたが、それでもいまだにこの疾患は巨大な世界的公衆衛生問題でありその規模も拡大中である（6－9）。世界の人口の 1/3 が結核菌に感染しており、その大部分は発展途上国の人々であり、ここで世界の結核患者の 95%が発生している。2003 年の推計では、世界で毎年 880 万人の新規患者が発生し、このうち 390 万人は喀痰塗抹陽性であり感染性が非常に高い状態にある（6, 7）。1 年間に新たに発生する結核患者数の増加速度は遅くなりつつあるようではあるが、それでもやはり毎年増加し続けている。WHO アフリカ地域の国々では結核患者発生率は年々増加しており、サハラ以南地域において HIV が蔓延していることと、地域によって基本的な医療を提供する場がないか極めて不十分であることに原因があるとされている（6, 7）。東ヨーロッパ地域では過去 10 年間結核患者が継続的に増加した後、最近ようやく平衡状態に達したが、この結核患者数の増大は、公衆衛生を支える社会基盤の崩壊や、悪化する貧困、その他の社会的経済的要因が高い薬剤耐性率と絡み合った結果とされている（6, 7, 9）。その他の国々でも、効果的な医療や結核対策の導入が不完全であるために、結核患者の発生率は下げ止まっていたり、予想されるよりも遅い速度でしか減少しなかったりしている。HIV 陽性者やホームレス、囚人や移民して間もない人々などのハイリスク集団では、このことはより顕著である。結核患者の発生率をより早い速度で減少させることができなかった理由の一部は、結核対策外で働く医療従事者を結核対策へ充分に取り込むことができなかったからであり、そのために高水準の結核医療や地域ないし国の結核対策との協力が得られなかったためであろう。

多くの異なる領域の医療従事者が結核の診断と治療に携わっていることは広く知られている（10－13）。地域の伝統的な治療に携わる者、一般医や専門医、看護師、臨床助手（clinical officer）、大学等の臨床医、特定の免許を持たない医療従事者、私的医療機関の臨床医、代替医療の実践者、地域社会の代表者などなどが、すべて結核医療にかかわりを持ち、従って結核対策にも関与していることになる。さらに、刑務所の医療担当者や軍

の病院、公的病院や公的医療施設等の結核対策以外の公的機関で働く医療従事者も、日常的に結核疑い患者の診断と結核患者の治療に従事している。

結核対策以外の領域で働く医療従事者が行う結核医療の質の実態に関しては不明な点が多いが、世界中のさまざまな地域で行われた研究によれば、結核医療の質には顕著な差が見られ、水準の低い結核医療によって世界中の結核対策が被害を被っている(11) 訳注 17。WHO による最近の世界的な状況分析では診断の遅れは普遍的な現象である。診断の遅れには患者の医療機関受診の遅れと、医療従事者による診断の遅れの2者がありどちらも重要ではあるが、後者の遅れのほうはより顕著である(14)。またこの報告を含む多くの報告によれば、臨床医で特に私的医療機関で働く者では、国際的に推奨された標準的な結核医療から逸脱している場合多く観察されている(11, 12)。たとえば：胸部レントゲン写真に頼ることが多く喀痰塗抹検査を行わずに診断を行っている場合；薬剤の組み合わせを誤ったり、薬剤用量ないし治療期間を誤ったりして推奨されていないような治療を行っている場合；そして治療の規則性および継続性を保つことに留意していない場合、などである(11, 12, 15-21)。他の報告では、通常の細菌学的検査よりも、たとえば血清学的検査といった妥当性が不明瞭ないし不適切な診断検査に頼りすぎている場合も指摘されている。

訳注 17：日本においても例外ではない。

以上のような観察は、医療情勢に欠陥が存在しておりこれによって低水準の結核医療がもたらされていることを明らかにしている。しかもこれらの医療は、悲しいことに、もっとも結核に罹患しやすく、こうした医療情勢の欠陥がもたらす悪影響にもっとも被害を受け易い人々に対するものである。世界中の何処の誰であろうと水準の高い医療を受けることができない人々は、結核とそれがもたらす結果から被害を被りやすい人々であると見なされるべきである(1)。同様に、結核の適切な診断と治療を提供するような医療へのアクセスがないか不十分である地域社会は、結核に災いされやすい社会である(1)。この『基準』は、結核患者ないし結核疑い患者に対する医療の質を向上させることによって個人および地域社会が結核から被る悪影響を減らすための試みとして作成された。

相補的文書と参考文献

本文書に述べられたこの『基準』は、他の二つの重要な相補的文書と対を成すものである。一つはこの文書と対を成すように作成された『結核医療における患者憲章(Patients' Charter for Tuberculosis Care)』(<http://www.worldcarecouncil.org>)であり、患者の権利と義務を定めている。二つ目は、国際看護師連盟が作成した基準文書である『結核と多剤耐性結核の看護に関する基準(TB/MDR-TB Nursing Standards)』(www.icn.ch/tb/standards.html)であり、結核医療と結核対策における看護師の重要な役割と責任について詳細に記載している。単一の参考書として結核医療に携わる医療従事者の多くに推奨されるのは『トーマン/結核—診断、治療、管理(Toman's Tuberculosis: Case detection, Treatment, and Monitoring(2nd edition))』である。

結核医療と結核対策のさまざまな局面に関するガイドラインや推奨が存在している。(一覧表として以下：<http://www.nationaltbcenter.edu/international/>.)。この『基準』はこれら多くの文書から、基準の論拠となるべきものを引用している。特に、文書の作成された過程が適切で広く使われておりその点で一般的に妥当とされている文書によるところが多い。しかし、既存のガイドラインは、暗黙のうちに『基準』に基づいているにせよ、患者自身や地域社会および公衆衛生当局が結核医療の質を評価することができるような結核医療の望ましい水準そのものを定めた水準を記載しているわけではない。

この『基準』を支持する論拠を提示する際には原則として、一次データそのものを記載した論文よりも、一次的データを調査し総合した要約文書やメタアナリシスないし系統的総説などを引用した。この文書を通して、用語は『改定版結核対策用語の国際定義 (Revised International Definitions in Tuberculosis Control)』に準拠した(23)。

診断における医療基準

医療基準 1：

原因不明の、2-3 週間以上持続する湿性咳嗽を有する全ての患者は、結核の可能性を考えて診療されるべきである。

妥当性と論拠の要約

肺結核の最も多い症状は持続性の喀痰を伴う咳であり、発熱や寝汗ないし体重減少といった全身症状を伴うことも多い。また肺外結核を示唆するリンパ節腫大等の所見も見ることもあり、特に HIV 陽性者では頻度が高い。

多くの肺結核患者は咳を有するが、この症状自体は肺結核に特異的なわけではない；気道感染や喘息、COPD といった数多くの呼吸器疾患に伴い得るものである。同様に 2-3 週間以上持続する咳も結核に特異的なものではないが、これまで、特に結核の中～高蔓延地域においては、これらの期間持続する咳の存在は肺結核を疑う指標として機能してきた(22-25)。

低～中程度の収入を有する 9 つの国における最近の調査では、5 歳以上で医療機関を訪れるヒトの受診理由の 18.4%は咳を含む呼吸器症状であった。この調査では調査対象のうち 5%が、2-3 週間以上続く他では説明つかない咳を理由に、結核疑いとされている(26)。他の調査では、発展途上国の外来医療機関を受診する成人の 4-10%が 2-3 週間以上持続する咳を有していたと推定されている(27)。これらの%は咳を有しているかどうかを積極的に質問しているかどうかで若干変わってくるが、いずれにせよ呼吸器症状は、プライマリーケアを担う医療機関を受診する患者が有している疾患のうちかなりの部分を占めている(26-27)。

インド、アルジェリア、チリからのデータによれば、咳を訴える患者のうち塗抹陽性患者の占める比率は咳の持続期間が1-2週、3-4週、4週以上と増加するに従って上昇する(28)。しかし、これらの調査では咳の持続期間の短い患者でも無視し得ない比率で結核患者が存在している。インドでのより最近の調査によれば、喀痰検査を開始する基準を3週以上の咳から2週ないしそれ以上の咳に変更した場合、これらの結核疑い患者は61%増加するが、より注目すべきは、発見される結核患者の数も46%増加していることである(29)。またこの調査からは、外来を受診するすべての成人に対して咳があるかどうかをこちらから質問することで患者発見率が上昇する可能性が示唆されている；例えば自ら咳を訴える患者のうち15%が塗抹陽性であったが、加えて、自ら咳を訴えないもののこちらから質問されれば2週間ないしそれ以上の咳を有していると認めた患者のうち7%が塗抹陽性であった(29)。

2-3週間という基準を用いるのは他の要因を考慮した結果の明白な妥協案であり、これらの基準を用いることで診療所や検査室の負担を軽減させることができるが、その一方でいくらかの結核患者は見落とされることをしっかりとわきまえておかねばならない。慢性的な咳嗽を訴える患者のうちに占める結核患者の比率はその地域の結核罹患率によって異なってくるだろう(27)。結核罹患率の低い地域では慢性咳嗽の多くは非結核性疾患によるものであろう。逆に高蔓延地域では、多くの地域で日常的に見られる喘息や気管支炎ないし気管支拡張症といった他の疾患とならんで、結核は鑑別診断として最初に考えるべき疾患の一つであろう。

一般的には、慢性咳嗽を訴える成人ならびに小児に焦点を絞ることで、肺結核患者の発見率を最大にすることができる。しかし不幸なことに、複数の調査によれば呼吸器症状を有する患者のすべてが結核の可能性を考慮した診療を受けているわけではないようである(12, 15, 17-20, 30)。こうした欠陥は、結核患者の早期発見の機会を逃すことになり、患者の重症化を招いたり、患者家族ないし周囲の人々への感染を拡大させたりすることになりかねない。

医療基準 2：

肺結核の疑いのある全ての患者(成人、若年者、小児で喀痰を喀出できる者)は最低でも2回、可能であれば3回の検痰を行い、塗抹検査を行うべきである。可能であれば最低1回は早朝痰の検痰を行うべきである。

妥当性と論拠の要約

結核の確定診断を行うためには、この疾患の原因菌である結核菌を検出するあらゆる努力を行うべきである。細菌学的診断は病変の存在が疑われる部位の臨床検体から、結核菌を培養検出することによって(ないしは、適切な状況下において特異的なDNA配列を検出することによって)のみ確認し得る。しかし実際には予算的人的資源上の制約があって、現時点では培養検査を行うことが不可能であることも多い。幸運なことに、喀痰の染色と顕微鏡下の観察はどのような状況下でも大体は可能であり、顕微鏡下で抗酸菌が検出され

ば結核の診断を強く疑ってよい。高蔓延状態であればどのような状況下であっても、喀痰塗抹検査による抗酸菌の検出は結核に非常に特異的であり、したがってほぼ細菌学的確定診断と同様の価値を持つ。結核菌に非常に特異的であることに加えて、顕微鏡検査による抗酸菌の検出が非常に重要である理由は他にも3つ挙げることができる：この検査は結核診断のためのもっとも迅速な検査であり；結核によって死亡する危険性がもっとも高い患者を発見することができ(原注1)；また最も感染性の高い患者を発見できること、である。

原注1：しかし HIV 陽性結核患者においては、喀痰塗抹陽性者よりも、喀痰塗抹陰性で臨床的に結核と診断された者の死亡率のほうがより高いことに注意が必要である(31-33)。

一般的には、国の医療制度(国家結核対策プログラム〔NTP〕ないしその他)の責任で、医療従事者および患者がこのような顕微鏡検査に簡単にアクセスできるような体制を整えるべきものである。さらに、このような検査を行う機関は検査の精度評価を受け、精度向上のためのプログラムを備えていることが不可欠である。こうした精度評価は一般的には政府の医療制度(通常 NTP)の仕事である。

結核として治療を始める前に適切な診断検査を行わない場合、必要のない、もしくは誤った治療を何ら得るところのないまま患者に押し付けることになりかねない。また、こうした不適切な医療は正確な診断とそれに対する適切な治療を遅らせることになることもある。この**医療基準 2**は成人、若年者、小児のいずれにも適用される。適切な説明と指導を行えば、小児でも5歳以上であれば検査用の痰を喀出できることが多い。若年者では、少なくとも15歳までは小児として分類されることが多いが、痰を喀出できる場合が殆どである。よって年齢のみでは、小児や若年者で検痰を行おうとしない理由とはならない。

以下では、検痰の方法や処理および検査に関するさまざまな方法に関する情報を要約して記載する。以下の情報を用いて実際の医療ないし結核対策の指針を決める際には、その地域の状況を考慮しなければならない。

診断のための検痰を何回行うのが最適かについては複数の調査がなされている。過去の研究のレビューした最近の総説によれば、最終的に喀痰塗抹陽性と判明する患者のうち最初の検痰で83-87%が塗抹陽性になり、2番目、3番目の検痰でさらにそれぞれ10-12%、3-5%が塗抹陽性となる(34)。この問題に関して調査した41の報告を詳細に検討した系統的レビューではどの報告でも非常に似通った結果が得られている：平均して、2回目の塗抹検査で塗抹陽性例の13%が、3回目の塗抹検査で全塗抹陽性例の4%が発見されている(35)。培養検査を診断の基準検査とした調査では2回目、3回目の塗抹検査による感度の上昇はそれぞれ9%、4%であった(35)。

4つの高蔓延地帯における42の検査室を調査した結果をさらに分析した最近の報告によれば、3連続検痰の3回目の喀痰塗抹検査による感度の上昇は0.7-7.2%の間に分布している(36)。以上から、結核診断のための検査としては少なくとも2回の検痰が必要である

う。3 回を超えてさらに検痰を行ってもそれによって発見される患者数は少なく得るところに乏しいが、予算や人的資源が許せば3回の検痰が有用である場合もある(35)。また、最初2回の検痰のうち1回のみが塗抹陽性であった場合には、3回目の検痰は診断確認のための検査としても有用である。理想的には、塗抹検査の結果は喀痰提出後1日(休日を除く)以内に臨床医に報告されるべきである。いつ喀痰を採取するかも重要であり、早朝に採取した喀痰(一中夜の気道分泌物)での陽性率をもっとも良いようである(35, 37-39)。よって、喀痰採取が早朝痰のみに限るのは実際的ではないが、最低でも1回は早朝痰を採取するべきである。

これまで喀痰塗抹検査の陽性率を向上させるために様々な方法が用いられてきた(40-42)。一般的に、塗抹検査の感度は(培養検査を判断基準にした場合)、遠心分離および/または沈殿化(通常漂白剤や水酸化ナトリウム, N アセチル-L システイン等の化学薬品による処理後)を行ったほうが、(集菌していない)直接塗抹よりも良好である。喀痰の検査前処理と集菌のために行われる様々な物理的および/または化学的処置の効果を調査した83件の報告を包括的系統的にレビューした結果によれば、直接塗抹と比較した場合、集菌法によって感度の向上(15-20%)と塗抹陽性度の上昇が得られるとされる(40)。喀痰を集菌後に塗抹することの利点は明らかではあるが、一方で短所も存在している。集菌による塗抹検査はより煩雑であり、電力を要し、また検査中の技師への結核菌感リスクを増大させる可能性がある。資源の限られた地域で、結果的に集菌による利点が短所を上回るかどうかは明らかではない。

蛍光染色による塗抹検査はオーラミンを基本とした染色で抗酸菌に蛍光物質を取り込ませて暗色の背景から浮き立たせるものであり、世界中の多くの地域で幅広く用いられている。培養検査を最終的判断基準として直接塗抹のチールネルセン染色と蛍光染色を比較した調査報告を系統的にレビューした結果によると、蛍光染色のほうがチールネルセン染色よりも感度が高いことが示唆されている(41)。このレビューの結果は43件の調査をより包括的系統的にレビューした報告でも確かめられている。このレビューによれば蛍光染色は通常の光学顕微鏡検査に比べて平均して10%程度感度が高いという結果であった(42)。特異度は蛍光染色とチールネルセン染色で同等であった。蛍光染色は特異度を保ったまま感度を向上させるより精度の高い検査法であるが、反面コストは上昇し手順も煩雑であり、この検査があまり実用的ではない地域も多い。よって蛍光染色の一番よい適応はおそらく、日常多くの検体を処理しなければならない検査センターで、専用の訓練を受けた優秀な検査技師がおり、かつ適切な精度管理が行われているところであろう。

医療基準 3:

肺外結核の疑いのある全ての患者(成人、若年者、小児)は、疑い病変部位から採取された検体に対して塗抹検査を行うべきであり、施設や予算の面で可能であれば、培養検査と組織学的検査を行うべきである。

妥当性と論拠の要約

肺外結核(肺結核を合併していないもの)は、HIV 陽性率の低い地域では全結核の 15-20%を占める。HIV 陽性率の高い地域ではこの比率はより高くなる。肺外結核の部位によっては病巣から適切な検体を得る事が困難な場合もあり、このため肺外結核の細菌学的診断は肺結核に比べてより困難である。こうした困難はあるものの、診断は細菌学的に行わなければならないという原則は堅持しなければならない。一般的に肺外結核の病変部位では結核菌に乏しいため、これらの部位の検体で塗抹陽性となることはより少なく、培養検査がより重要となる。例えば、結核性胸膜炎における胸水検査で塗抹陽性となるのは5-10%程度にすぎないし、同様に結核性髄膜炎での塗抹検査の診断価値は低い。塗抹検査の感度が低いことから、培養検査および病変組織の病理学的検索の両者が重要な診断検査となる。病変組織の検体としては例えばリンパ節の針生検で得られるものなどがある。肺外結核の疑われる病変からの検体採取に加えて、喀痰検査および胸部レントゲン写真検査もまた場合によって有用であり、特に HIV 陽性者では潜在的な肺結核を有している例も稀ではないため留意すべき検査である。

重症ないし進展の急速な病態の結核と矛盾しない症状や所見を呈する患者では、細菌学的検査の結果報告を確認する間、治療開始を遅らせるようなことを行うべきではない。検査結果を待ちながら治療を開始し、細菌学的検査の結果必要があればその後治療方針を再考すべきである。

医療基準 4 :

胸部レントゲン写真で結核を疑わせる所見のある者は喀痰の塗抹検査を行うべきである。

妥当性と論拠の要約

胸部レントゲン写真は結核の診断において感度は高いが特異度の低い診断検査である(44)。結核病変の疑われる胸郭内臓器ないしその他の部位のレントゲン検査(フィルムないしは透視)は、さらに診断検査を要する患者を見出すのに有用であるかもしれない。しかし結核の診断がレントゲンのみでできるわけではない。胸部レントゲンを唯一の診断検査としこれによって診断を行えば、結核の過剰診断と同時に結核や他の疾患の見逃しが起こるだろう。インドでの 2,229 人の外来患者を間接撮影で検査した調査によれば、レントゲンによる判断で 227 人が結核と判断された(45, 46)が、この 227 人中 81 人(36%)は喀痰培養陰性であり、残り 2,002 人中 31 名(1.5%)が喀痰培養陽性であったという。この結果を胸部レントゲンの感度の点から見た場合、162 人の培養陽性患者のうち 32 人(20%)はレントゲンで見逃されていることになる。この調査や他の報告から見て結核診断をレントゲン検査のみで行ってはならないことは明らかである。

喀痰塗抹陰性の者では、胸部レントゲン検査は肺結核の可能性を示唆した症状を説明し得るような他の疾患の存在を見出すために有用であろう。結核に限って言えば、レントゲン検査は結核の可能性を示唆する症状および/または所見があるにも係わらず喀痰塗抹

陰性であるような患者の系統的診断手順の一部として使用されるのが一番有用であろう（医療基準 5 を参照）。

医療基準 5：

喀痰塗抹陰性肺結核の診断基準は以下の通り：最低三回（そのうち最低 1 回は早朝痰とすべきである）の喀痰塗抹検査が陰性である；胸部レントゲン写真所見が結核と合致する所見である；広域スペクトラムの抗生剤投与による改善がない。（注：フルオロキノロンは結核菌に対して活性を有しているためこの薬剤を結核患者へ投与した場合一過性の改善を見ることがあり得る。従ってこれらの薬剤は避けるべきである）。喀痰塗抹陰性肺結核を疑う患者に対しては、可能であれば喀痰培養検査を行うべきである。HIV 感染（疑い）の患者においては、診断検査はより迅速でなくてはならない。

妥当性と論拠の要約

「喀痰塗抹陰性結核」という診断カテゴリーには難しい診断上のジレンマが付きまとう。既に示唆したように、培養検査と比べて塗抹検査の感度は低く大体その 50–60%に過ぎない。しかし、結核の症状が非特異的でありそうした症状を呈する他の疾患が他に多数あることを考えれば、最低でも 3 回の適切な喀痰塗抹検査で陰性であった者においても結核診断のために積極的な手順を取ることが重要である。特に HIV 合併結核においては喀痰塗抹陰性の頻度が高く、鑑別の挙がる疾患が多数である（ニューモシスチス肺炎や、細菌性ないし真菌性の下気道感染など）ことを考えれば、こうした手順は極めて重要である。しかし、過剰診断および過小診断の両者を避けるためには、系統的診断手順の必要性和、急速に状態の悪化する患者においては迅速に治療を開始する必要性和のバランスを考えることも重要である。非結核性疾患を結核と診断してしまう過剰診断は、正確な診断と適切な治療の開始を遅らせてしまうことになる；一方結核の過小診断は、結核の感染拡大の危険性ととともに、結核の重症化を招いて呼吸不全等の後遺症や時には死亡にもつながりかねない。上記の 3 つの判断基準に従って塗抹陰性結核と診断し、活動性結核として抗結核化学療法を行うことを決めた臨床医はこうした症例を喀痰塗抹陰性結核として（医療基準 17 に述べた如く）その地域の担当部局に報告しなければならない。

塗抹陰性結核の診断を系統的に行うための手段としていくつかのアルゴリズムが考案されてきたが、その妥当性ならびに有用性が適切な方法論により実際の医療現場で確認されているものは存在していない（47, 48）。特に、HIV 陽性者における塗抹陰性結核の診断手順を考案するための基礎資料となるようなデータや経験を報告したものは殆どない。図 1. は WHO が考案したアルゴリズムを改変したもので、系統的診断手順の一例としてここに記載したものである（24）。通常こうしたアルゴリズムは、必ずしも同じ主治医が各診断手順を順番そのままに行うことを要求しているわけではないことに注意が必要である。アルゴリズムは、主要な診断検査や判断基準とその枠組みを取り入れた、診断へのアプローチを提案するものと見なされるべきものである。

このアルゴリズムにはいくつかの留意すべき点がある。第一に、すべての手順をその通

りに行うにはかなりの日時を要する；したがって急速に状態の悪化する患者に用いてはならない。急速に結核が悪化しがちな HIV 陽性者では特に注意を要する。第二に、複数の調査によれば結核患者は広域スペクトラムの抗生剤に、少なくとも一過性に、反応することがあることがわかっている(49-52)。こうした反応が診断の遅れに結びつきかねないことは明らかである。特にフルオロキノロンは結核菌に対して殺菌力を有しており、呼吸器感染症へのフルオロキノロン単剤治療は結核の診断と治療の開始を遅れさせたり、フルオロキノロンへの獲得耐性を来したりすることが報告されている(53)。第3に、このアルゴリズムに示した診断手順は場合によっては患者への負担が極めて大きくなり、患者が診断のための医療を中止してしまう可能性がある。以上のような制約を考えれば、喀痰塗抹が3回陰性であったに患者でこうしたアルゴリズムに示したような診断手順を用いるにあたっては、柔軟に対応していかねばならないだろう。理想的には、塗抹陰性結核の診断に関してはその地域で妥当性が示されその地域の実情に適し診断手順に従ってなされるべきである。

喀痰塗抹検査は細菌学的診断検査としては第一選択の検査であるが、適正で質の保たれた細菌検査施設が利用可能な場合には資源の許すかぎり、喀痰塗抹陰性患者の診断手順のアルゴリズムには培養検査を組み込むべきである。培養検査の導入は検査室業務を数層倍複雑なものとし、またかなりの予算を必要とはするが、適切に行われれば、診断検査の感度を高め結核患者の早期発見につながる(54, 55)。無論、培養の結果が報告される以前に結核治療を始めるかどうかを決定しなければならない場合も多いと思われるが、信頼のおける培養検査が陰性で患者の状態も結核治療で改善せず主治医が鑑別診断の他の糸口を見出しているのであれば治療をその後中断することもできる。

喀痰塗抹検査が陽性になる確率は、喀痰中の菌の密度によって決まってくる。喀痰 1ml あたり最低でも 10,000 個の菌がいれば塗抹検査は陽性になる可能性が高い。喀痰 1ml あたり 1,000 個以下の場合には塗抹検査で陽性になる可能性は 10%以下である(56, 57)。これに対して培養検査は遥かに少ない菌量の抗酸菌(検出限界は 1ml あたり 100 個程度)でも検出することができる(54)。よって培養検査は塗抹検査よりも感度が高く、収入の少ない高蔓延地帯で実際に確かめられてはいないが、少なくとも理論上は患者発見率を向上させることができるはずである。また培養検査を導入すれば、薬剤耐性を疑うことのできる既往や所見を呈する患者で、抗酸菌の菌種同定や薬剤感受性試験試験を行うことも可能になる(54)。培養検査の短所は、高コストでかつ手順が煩雑であることであり、また結果の報告に日時を要するため塗抹検査の信頼性が乏しい場合には診断の遅れにつながりかねない。加えて信頼性の高い培養検査であるためには、常に精度管理に留意することが不可欠であるが、多くの資源の乏しい地域ではこうした精度管理の手段の無い場合が殆どである。

多くの国では、培養検査の可能な検査施設がどこにでもあるというわけにはいかないものの、限られた施設でなら培養検査が可能である。特に喀痰塗抹陰性結核や薬剤耐性結核が疑われる患者の医療においては、医療従事者はその地域の検査可能な許容量をよく理解した上で培養検査を効率よく使わなければならない。

従来からの培養方法はレーベンシュタインイエンセン培地や小川培地等の固形培地を用いるものである。固形培地での培養は技術面での煩雑さは液体培地に比して少なく培地も検査室内で作成可能であるが、反面液体培地よりも培養陽性までの日数はかなり長い。液体培地システムのうち BACTEC は培地に放射性同位元素 C14 でラベルしたパルミチン酸を加え、放射性同位元素を持つ二酸化炭素の放出を感知して培養陽性を確認するシステムである。同じく液体培地の MGIT システムはチューブの底に埋め込んだシリコン塊の中に蛍光物質を加え蛍光の検出により培養陽性を確認するシステムで、放射性物質を扱う必要がないという利点がある。結核の診断に培養検査可能な施設を運営し用いるかどうかは、予算、訓練された技師の有無や試薬その他の必要な機材の供給が安定しているかどうかによる。

核酸増幅法 (NAATs) は広く用いられている検査ではあるが現時点では培養検査に勝る利点は見出し難い。結果の報告はどの培養方法よりも早いかもしれないが、NAATs 検査の結核診断に関する感度は十分に高いとは言えない (58-63)。加えて、肺外結核の病変部位からの検体で結核菌を検出するに際しても感度はそれほど高くない (59-61, 63)。さらに、薬剤感受性試験を行う必要がある場合には培養検査を省略することもできない。血清学的検査のような他の診断手段は有用性が示されておらず、現時点では日常臨床で使用すべきではない (58)。

医療基準 6 :

有症状で喀痰塗抹陰性の小児における胸郭内結核 (肺結核, 結核性胸膜炎, 肺門縦隔リンパ節結核など) の診断は、胸部レントゲン写真の所見および、感染性結核患者との接触歴ないしは結核菌感染診断での陽性所見 (ツベルクリン反応検査ないしインターフェロン生産性アッセイ) に基づくべきである。これらの患者に対しては、可能であれば喀痰 (自己喀出、胃洗浄、ないし誘発喀痰) 培養検査を行うべきである。

妥当性と論拠の要約

小児結核では通常菌量は少なく、空洞も認めないが胸郭内リンパ節の腫大を認める場合が多い。結果的に、小児肺結核患者の喀痰塗抹検査では成人に比して陽性率が低くなる。従って、喀痰や他の検体の培養検査や、胸部レントゲン写真、結核菌感染診断の検査 (通常はツベルクリン反応検査) などの検査の相対的重要性はその分増すことになる。5 歳以下の小児ではあまり咳をせず有効な喀痰を喀出することができないことが多いため、経鼻胃チューブによる胃液洗液や誘発喀痰での培養検査の陽性率のほうが自発痰のそれよりも高い (64)。

最近になって、小児結核診断での様々な診断方法や、スコアシステムないしアルゴリズムの有効性をレビューした複数の報告がなされている (64-67)。これらの診断手順の多くは各種の判断に関する標準化がなされていないため妥当性を欠き、有用性には限界がある。表 1. は WHO の小児疾患総合管理プログラム (Integrated Management of Childhood Illness [IMCI]) 推奨の診断アプローチを示す。これは低～中程度の収入を有する多くの国々の、基幹医療施設で広く用いられているものである。

治療における医療基準

医療基準 7 :

結核患者の治療に関与する医療従事者は皆、公衆衛生上の重要な責任を担う。この責任を果たすためには、医療従事者は適切な処方を行うだけでなく、同時に患者の服薬状況に留意し、不規則内服が見られた際にはこれに対して適切に対処しなくてはならない。そうすることによって医療従事者は治療終了までの間、規則的な服薬が行われることを確実にすることができる。

妥当性と論拠の要約

最初に述べたように、地域で結核を広げないための主な介入手段は、感染性の結核患者を発見し有効な治療を提供することで速やかかつ確実な治癒をもたらすことである。従って、結核の治療は(例えば高血圧や糖尿病の治療のように)患者各個人の健康上の問題であるだけでなく、公衆衛生的な問題でもある。よって、公的機関であって私的医療機関であっても、結核患者の治療を行うものは適切な治療を行うのに必要な知識とともに、治療を完遂するために患者の内服状況を把握し不規則内服に対して対策を講じることができるような手段を持ちあわせなくてはならない(69)。国の結核対策には、服薬状況を把握し治療を支援する方策があるのが普通であり、良好に機能する制度であればこれらの手段を、結核対策以外で働く医療従事者にも提供することができる。医療従事者が患者の服薬状況を把握しないのは、例えば子供に必要なワクチンをすべて受けさせるのに失敗するのと同じようなものである。地域社会と患者は、治療を行う医療従事者はこの基準に合致するようこの原則に則って治療を行うものであると考えてよい。

医療基準 8 :

抗結核化学療法の治療歴のない(HIV 陽性者を含む)全ての患者は、質の保証された薬剤を使用し、国際的に認められた第一選択の治療方式で治療されるべきである。初期強化期治療はイソニアジド、リファンピシン、ピラジナマイド、エサンブトール(原注 2)を 2 ヶ月間併用するべきである。望ましい維持期治療はイソニアジドおよびリファンピシンの 4 ヶ月間投与である。服薬の規則性が保証されない場合には、イソニアジドおよびエサンブトールの 6 ヶ月投与も選択肢の一つである。しかしこの治療方式は治療失敗率および再発率が若干高い傾向にあり、特に HIV 陽性者では顕著である。

抗結核薬の投与量は国際的基準にしたがうべきである。2 剤(イソニアジド、リファンピシン)、3 剤(イソニアジド、リファンピシン、ピラジナマイド)。ないし 4 剤(イソニアジド、リファンピシン、ピラジナマイド、エサンブトール)の合剤を使用するべきであり、特に DOT を行わない場合においては強く推奨される。

原注 2 : 最初の 2 ヶ月間におけるエサンブトールは、喀痰塗抹陰性で病変がそれほど広範でないか髄膜炎や粟粒結核等の重症肺外結核でなくかつ HIV 陰性であれば、省略してもよい。

妥当性と論拠の要約

この『基準』の基礎をなすものとして、これまでのたくさんの質の高い過去の臨床研究が存在しており、またこうした研究のデータを基にして過去数年間の間にも治療に関するいくつかのガイドラインが発表されてきている(24, 25, 69)。この文書ではこれらのガイドラインを参照し、一次データのレビューは行わないつもりである。これらのすべてのデータでは、リファンピシンを含む化学療法が結核化学療法の基本であり、薬剤感受性結核の治療においては極めて効果が高いことが示されている。またこれら臨床試験からは塗抹ないし培養陽性結核の最低限の治療期間が6ヶ月であることも明らかである。この6ヶ月の治療が最大限に強力であるためには最初の2ヶ月間ピラジナミドを使用し、リファンピシンは6ヶ月を通して使用を継続する必要がある。薬剤投与の頻度についてはいくつかの選択肢があり、どれも良好な治療成績であることが示されている(24, 25, 69)。

これまで6ヶ月未満の結核化学療法に関する系統的なレビューが2つ発表されており、これらのより短い治療ではかなり再発率が高いことが示されている(70, 71)。よって、塗抹ないし培養陽性結核の治療に関する現在の国際的標準は最低でも6ヶ月の治療となっている(24, 69)。

6ヶ月治療が最も望ましい選択肢ではあるが、維持期の化学療法としてイソニアジドとエサンブトールを6ヶ月使用し全体の治療期間を8ヶ月とするような代替案も使用することができる。しかしこの治療方式は、おそらくリファンピシンの投与期間が短いと思われるが、治療失敗率と再発率が若干高く、特にHIV陽性者でこの傾向が強いことに注意が必要である(72-74)。それでも、この8ヶ月の治療方式は維持期における服薬状況が確認できない場合には使ってもよい治療方式であろう(24)。なぜならこの治療方式では、患者の服薬が不規則であった場合にリファンピシン耐性を獲得する可能性を最小限にすることができると思われるからである。HIV陽性者の結核治療の結果を後から分析し直した報告によれば、結核の再発を最小限にするにはリファンピシンを6ヶ月を通して使用した治療が必要であることが示されている(72)。従ってHIV陽性者では再発の可能性を最小限にするため、リファンピシンを6ヶ月を通して使用する治療方式が望ましいということになる。しかし実際に最も適切な維持期化学療法の方式を決めるには、患者のHIVの程度や、抗ウイルス薬の必要性および入手可能かどうかといった問題や、治療状況の管理ないし治療支援の質などを考慮して決定する必要がある。

抗結核薬の間欠投与は、治療成績を犠牲にすることなく治療状況の把握をより効率的かつ経済的にすることができる。間欠投与の有効性を示すデータに関するレビューが発表されている(75, 76)。これらのレビューでは、いくつかの臨床試験に基づき(77-82)、治療成績を損ねることなく、治療の最初から週3回投与とするかまたは維持期に限り週2回投与とすることが可能であることを示している。しかしWHOとIUATLDは、投薬が1回抜けた場合の薬剤投与が無い期間が長くなり治療失敗の原因につながりかねないとの理由で、週2回投与を望ましくないとしている(24, 25, 83)。初回治療の患者に対するWHOの現在の推奨治療方式を簡略化して表2.に示す。

現在推奨されている抗結核薬投与量は、ヒトでの臨床試験、動物実験、薬物動態や毒性試験から決定されたものである。投与量と安全性に関するデータや、推奨投与量の基となった生物学的な基礎に関しては、WHO(24)、IUATLD(25)、ATS/CDC/IDSA〔the Infectious Disease Society of America〕(69)、その他(83, 84)による広範なレビューが発表されている。毎日投与および週3回投与での推奨投与量を表3.に示す。

肝腎疾患や妊娠、HIV陽性者などの特殊状況下での結核治療では、標準治療方式や投与薬剤の量ないし投与頻度の調整を要する場合がある。これらの状況下でのガイドラインはWHOやATS/CDC/IDSAの治療ガイドラインを参照されたい(24, 69)。

合剤(fixed-dose combinations/FDC)の使用が個々の薬剤を別個に投与するよりも治療結果が良いというデータはないが、合剤は不用意な単剤治療の可能性や獲得耐性、ならびに抗結核薬処方上の過誤の可能性を最小限にするだろうというのが専門家の一致した意見である(24, 69)。合剤を使用した場合、服用する錠剤の数を減らすことも可能で患者にとっても服用しやすく完遂しやすい推奨治療となることも期待できる(85, 86)。

医療基準9:

規則的な服薬の継続を支援し評価するため全ての患者に対して、患者のニーズ、および患者と医療者間の相互の信頼関係に基づいた、患者中心の治療計画がなされなければならない。服薬の管理と支援の方法は性や年齢によっても個別化されるべきであり、患者との面接や教育を含め妥当かつ可能なあらゆる種類の介入および支援サービスの提供を考慮するべきである。患者中心の治療計画において重要な点は、治療の規則性と継続性を評価し促進するような手段および、これらに問題が生じた際の適切な対処手段を準備することである。これらの手段は患者個人の周辺状況に合わせて個別に調整する必要がある、また患者と医療従事者双方によって妥当なものでなくてはならない。このような手段の一つとして、患者および医療体制の双方に対して適当かつ責任を担いえるような治療支援者による直接服薬確認(directly observed therapy-DOT)も挙げられる。

妥当性と論拠の要約

ここに記載されている方針は、医療従事者と患者の間のある良好なパートナーシップを築き促進し、両者が協働して治療の完遂を目指すことができるよう意図されている。結核の治療を成功させる上で、規則的な治療の継続は最も重要な要素の一つである(87)。結核治療の成否の大部分は、処方が正しい限り、患者の規則的な治療が継続されるか否かに左右される。しかし、規則的な治療を継続することは患者にとっても医療従事者にとっても容易いことではない。抗結核化学療法は先に述べたように数多くの薬剤を最低でも6ヶ月間内服しなければならず、しかもこの間(薬剤の副作用がでなければ)患者の状態は良好であることが多い。通常こうした時期の内服治療は、患者の文化的背景ないし信条や生活環境になじまないものである。したがって、適切な治療支援がないかぎり、結核患者のうちかなりの部分が治療完了以前に治療を自己中断したり内服が不規則になったりするのとは当然の

ことであろう。しかし結核の治療を完遂できなかった場合には、長期にわたり周囲への感染源であり続けたり、治療の失敗や薬剤への獲得耐性につながったりしかねないのである(88)。

図 2. および表 4. に示すように、規則的な治療の継続は 5 つの要因(次元)の相互関係によって規定される多因子的現象である。

不規則な治療や治療からの脱落に關与する要因として患者側の要因を強調するような傾向が広く認められるが、実際にはそうではないことを示すエビデンスが存在している(87)。過去 40 年にわたる社会学的小よび行動学的研究の結果、患者には支援が必要であり、患者が責められるべき性質のものではないことがわかっている。しかし、医療従事者側や医療体制側の因子に注意が払われることは少ない。規則的な治療の継続を確保するための様々な手段の有効性を調査した研究が過去にいくつか行われてきた。(これらの手段については表 4. に記載した)。これらの手段の有効性に関するデータをレビューした報告が複数発表されている(69, 87, 89, 90-95)。

これまで調べられてきた手段の中で、DOT は最も議論があり意見が対立しているものである(原注 3)。世界的に最も有効な結核対策戦略として広く認められている DOTS 戦略の 3 番目の要素として、患者および地域の実情に即した適切な治療状況管理および支援の基でリファンピシンを基礎にした標準的な治療を行うことが挙げられている(23, 24, 69, 97)。こうした治療状況管理および支援の手段として、規則的な治療の継続を評価し促進するために用いられる手段のうちの一つとして DOT が挙げられる。

原注 3 : DOT(直接服薬確認による治療支援)と結核対策のための DOTS 戦略とは異なる概念であることに注意が必要である。DOT は結核治療の規則性継続性を評価し促進するために用いられる手段のうちの一つであるが、これに対して DOTS 戦略は 5 つの要素を持ち、結核対策の基礎を形作るものである。

DOT の主な利点は、内服等を直接目の前で直接行う事である(92)。これによって治療状況の把握が正確にできるとともに、内服が実際に行われていることをより確実に確認することができる。誰か他の人間によって患者が薬を内服するのを直接確認すれば、患者が実際に処方された薬剤による治療を受けていることがより確実になる。よってこの方針により治癒率を高め、薬剤への獲得耐性の危険性を減らすことができる。また患者と治療支援者が頻回に接触することにより、薬剤の副作用や他の合併症を早期発見し適切に対処することも可能になる(92)。さらにこのような患者管理および支援の方法は、低栄養や劣悪な居住環境、失業による所得の喪失等々の、結核患者が遭遇する様々な他の問題を見出し対処することに役立てることができる。

医療機関のみを DOT の場として使用する方針には、患者に主眼を置いた治療計画を立てる上で考慮に入れなければならない短所が複数存在する。この短所には例えば、失業、疾

患の付きまとう負のイメージを負いやすくなること、通院の肉体的負担などが含まれ、これらはすべて治療の規則性継続性を損ないかねない重要な要因でもある(87)。理想的には医療機関でも地域社会でも DOT が可能であるような体制が望ましい。

DOT による結核治療を自己内服による治療と比較した 6 つの比較試験のデータを糾合して再分析したコクラン協同計画の系統的レビューによれば、両治療群の間で治癒率に差はなかったとされており(RR [risk ratio] 1.06, 95%信頼区間 [CI] 0.98~1.14)、治癒率+治療完遂率で見ても同様であった(RR1.06, 95%CI 1.00~1.13)。これらのレビューでは DOT によっても治療成績は改善されないと結論されている。

一方、他のレビューでは、DOT によって高い治癒率と治療完了率が得られることが確認されている(24, 69, 91, 92, 98)。また DOTS 戦略の対策としての有効性を調査した報告では、これによって高い治療成功率が得られることが複数の国で確認されている。複数のレビューの間で結論が一致しないのは、おそらく観察研究では通常 DOT 単独の有効性を、他の DOTS 戦略全体の有効性と分離することができないためであろう(87, 94)。対策の有効性を見た後ろ向き研究では、「強化 DOT」で最も高い治療成功率が得られている(91)。強化 DOT は包括的プログラムの一部として、「内服を確認する」とともに生活の支援や謝礼ないし通院を容易にするような手段等を提供することで治療の規則性継続性を促進しようとするものである。こうした複雑な対策の仕組みの有効性を、通常は無作為比較試験で評価することは簡単ではない(87) 訳注 18。

訳注 18 : DOT そのもの(目前で内服を確認すること)は治療の規則性を確認し保証するための手段であるが、DOT そのものが「規則的治療」自体が継続されることを保証するわけではない。治療の継続は、DOT がその一部であるような「DOT を基本とした包括的治療」支援によって保促進される(訳注 10 参照)。したがって、DOT そのもの以外の条件を同じにした無作為比較試験を行えば、治療の継続性そのものの差が出ないのは当然と思われる。

DOT 以外の手段も有効性が示唆されている(87, 95)。例えば謝礼や仲間どうしによる支援、患者の動機付けを繰り返し行うことなどの手段はどれも治療の規則性継続性を有意に向上させるのに有用であることが示されている(95)。さらにより一般化された「青壮年総合疾患管理(Integrated Management of Adolescent and Adult Illness/IMAAI)」(99-101)のようなより包括的な初期診療体制下での治療も、注射薬物乱用者に対する代替麻薬供与などのより特殊なプログラム下での治療も、ともに有効であろうと思われる。

系統的なレビューや過去の結核対策での経験からは、あらゆる体制下であらゆる患者のあらゆる状況で有効な、万能の治療管理および支援の単一方針は存在しないことは明らかである。よって、治療の規則性継続性を確保するための手段は、個々の患者それぞれの状況や文化的背景にあわせて個別化したものでなくてはならない(87)。こうした手段は、治療の規則性継続性を最大限に確保できるよう患者とともに考えていかねばならない。こうした患者に主眼をおいた個別化した対応によって治療の支援を行うことは、すべての結核医療および結核対策の大切な要素の一つとなっている。個々の患者それぞれに異なる状況

に合わせて個別化しなければならないのは、治療方式そのものではなく治療支援の方法であることに注意することが重要である。

結核の治療を行う患者に対するひと対ひとの支援に加えて、地域社会からの支援も治療環境を整え、結核に伴う負のイメージを払拭する上で重要である(3)。地域社会は最良の結核治療が行われるよう留意すべきであるだけでなく、患者が処方された治療を完遂しやすいよう支援していくための環境を地域社会が整えていかなければならないことに留意しその役割を果さなければならない。

医療基準 10：

結核患者治療の際には常に、治療に対する反応性をモニターしなければならない。肺結核において最も適切なモニターの方法は初期強化期の終わり(2ヶ月後)と、5ヶ月後および治療終了時に経過観察のための喀痰塗抹検査(2回)を行うことである。治療開始4~5ヶ月後に採取された喀痰で塗抹陽性の場合には、治療失敗と見なし、治療の変更を行わなければならない。(医療基準14と15を参照)。肺外結核や小児の結核では、治療に対する反応性は臨床的に判断するのが最も適切である。通常経過観察のためにレントゲン検査を行う必要はない。レントゲン所見の経過は複雑であり、時に治療に対する反応性の判断を誤りかねない。

妥当性と論拠の要約

治療経過のモニターと、内服状況をモニターすることは別個の活動である。治療経過の観察は治療に対する反応性を評価し薬剤の副作用を発見するために必要である。副作用の発見のためには患者と医療従事者が対面することが必要である。肺結核の治療に対する反応性を判断するための最も迅速な手段は喀痰の塗抹検査である。理想的には、質の高い細菌検査室が利用可能であれば、塗抹とともに培養検査を行って治療に対する反応性を見るべきである。

化学療法を5ヶ月行った後の喀痰塗抹検査が陽性であれば治療失敗と判断され、薬剤感受性試験を施行し再治療用化学療法を行う必要があることを意味する(23)。胸部レントゲン写真はよく治療の反応性を見るために使われているが、治療に対する反応性を評価するにはあまり信頼性がないことが示されている(102)。同様に、臨床的所見から肺結核の治療経過を観察することも時に信頼性を欠き、場合によっては誤った判断を導きかねない(102)。肺外結核や小児結核では臨床的所見が治療に対する反応性を判断する唯一の可能な手段である場合が多い。

医療基準 11：

投与した薬剤、治療に対する細菌学的検査結果、および副作用は個々の患者毎にすべて記録し保持しなければならない。

妥当性と論拠の要約

記録を保存することは充分妥当で、明らかに利点がある(103)。個々の臨床医は、自分が治療を開始した患者の殆どが治癒していると本心で信じていることが多い。しかしきちんと調べてみると、治療を最後まで行い治癒しているのは患者の一部の者にしか過ぎない場合がよくある(103)。記録の保持と報告の仕組みがあれば、的を絞った個別的経過観察が可能となり、治療に失敗した患者を見つけ出すことができる(103)。また、同じ医療従事者が毎回同じ患者を診察するわけではないような状況下(例えば大病院等)では、診療の一貫性を保つことにも役立つ。処方された薬剤、検査の結果(塗抹、培養、胸部レントゲン検査等)、経過に関する記載(臨床的改善、副作用、治療の規則性継続性)を詳しく記録しておけば、より一貫した経過観察を行い医療の水準を保つことにも役立つ。

記録が重要なのは、患者が治療する医療機関を変った場合でも一貫性のある治療を行うことができるようになり、また決められた診療日に来なかった患者を追跡することが可能となるためでもある。治療から脱落しその後再び治療に復帰した患者や治療を完了したのち再発した患者では、薬剤耐性の可能性を評価するために前回までの治療記録を調べるのが重要である。さらに、多剤耐性結核等のような困難な治療を必要とする症例は、前回治療までの治療や副作用、薬剤感受性試験の結果に関する適切な記録がなければ診療していくこと自体が不可能となってしまう。

医療基準 12 :

一般人口における HIV 陽性率が高い地域や、HIV 合併結核の可能性が高い場合には、通常診療の一部として全ての患者に HIV に関するカウンセリングと検査の提供を行うべきである。HIV 陽性率の低い地域では、HIV 合併症と思われる症状や所見を有する結核患者、および HIV 感染リスクが高いと思われる生活歴や既往歴のある結核患者に対して、HIV に関するカウンセリングと検査の提供を行うべきである。

妥当性と論拠の要約

HIV 感染は、結核に感染した場合の発病率を押し上げ、また結核の臨床像を一変させる(32, 104, 105)。さらに、HIV 陽性肺結核患者は HIV 陰性者肺結核患者に比して喀痰塗抹陽性率が低い(32, 104, 105)。その上、HIV 陽性者では HIV 院生者に比して胸部レントゲン写真像が非典型的で、肺外結核の比率が高いことが繰り返し示されている。以上のことから、患者が HIV 陽性と判明している場合には、結核診断のためのアプローチも変わって来ざるを得ない。こうした理由から、特に HIV の高蔓延地帯では、HIV 感染を示唆するような既往や身体所見に留意することが重要である。表 5. に HIV 感染を示唆する臨床的所見を示す(105)。HIV/AIDS の診断と進行ステージの決定に関する臨床的指標ないしアルゴリズムの包括的な一覧表は WHO の文書「資源の限られた国における抗ウイルス療法の拡大: 公衆衛生的アプローチのためのガイドライン (Scaling up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Guideline for a Public Health Approach [Geneva, 2002]」で見られる(106)。

世界中いたるところで結核は HIV と結びついている (7, 107)。HIV 感染率は国によって、また地域によってかなりの差があるが、HIV 陽性者では常に結核発病のリスクは通常よりも高い。HIV 感染率に差があるということは、結核患者中の HIV 陽性比率にも同様に差があるということである。この陽性率は HIV 低蔓延地域での 1%以下から、主にサハラ以南におけるアフリカの国々のような HIV 高蔓延地帯における 50~70%まで様々である (7)。HIV 低蔓延地帯では HIV 合併結核患者の数は少ないとはいえ、HIV と結核の結びつきは強く患者への影響も大きいことから、HIV 検査は個々の患者を診療する上で常に考えておかねばならない。このことは注射薬物乱用者などの HIV 陽性率が高い集団では特に注意しなければならない。HIV 感染率の高い国では、結核患者における HIV 陽性率も高く、また既に述べたように HIV 感染が患者に意味するところも極めて大きい。従って HIV 検査を行う意義は大きい； HIV 陽性と判明することで得られる利点もあり、抗ウイルス療法が拡大しつつある現在では抗ウイルス療法開始の機会を得ることや、また抗ウイルス療法が不可能な地域でも日和見感染症予防のための ST 合剤 (co-trimoxazole) 投与が受けられることなどが考えられる (105, 107, 108)。

医療基準 13 :

HIV 合併結核においては、結核治療の間における抗ウイルス療法の適応について常に考慮しておく必要がある。抗ウイルス療法の適応がある患者には、抗ウイルス療法が受けられるよう適切な対処を行わなければならない。HIV と結核のどちらが先に判明したにせよ、抗結核化学療法と同時に抗ウイルス療法を行う際には様々な問題を考慮する必要があるため、両治療の併用を開始するにあたってはこの領域の専門家の意見を求めることが望ましい。しかし、抗結核化学療法の開始を遅らせてはならない。HIV 合併結核例ではまた他の感染症予防のため ST 合剤 (co-trimoxazole) を投与するべきである。

妥当性と論拠の要約

結核治療の成績を HIV 陽性者と HIV 陰性者とで比較した報告に関してはこれまで広範に多くのレビューが行われてきた (24, 69, 72, 105, 109-112)。多くのレビューを総合すると一般に HIV 陽性結核患者の治療成績は、部分的には HIV 合併症に起因すると思われる死亡率の高さを除けば、HIV 陰性者と同等である。2つの例外を除けば、結核の治療方式は HIV 陽性者でも陰性者でも同一である。例外の一つ目は、過去にはよく使用されていたが現在は推奨されていない薬剤であるサイアセタゾンが HIV 陽性者では禁忌であることである。サイアセタゾンは HIV 陽性者で重症薬疹を伴う危険性が高く使用すべきではないとされる (24, 105)。第二の例外は、リファンピンを 6 ヶ月間通して使用する治療方式のほうが、治療成績が良いことである (72)。よって再発のリスクを最小にするためには、HIV 陽性者ではリファンピンを使用し続ける 6 ヶ月の治療方式のほうが望ましいということになる；しかし、最も適切な維持期化学療法を決定するには、患者の HIV ステージや抗ウイルス療法の必要性 (および可能かどうか)、治療状況の管理と支援の質などを考慮しなければならない。

HIV 合併結核患者はすべてその時点で、ないしは将来的に抗ウイルス療法の潜在的対象

者である。抗ウイルス療法によって死亡率や合併症罹患率は劇的に改善し、結核の治療成績も改善される可能性がある。HAART (Highly active antiretroviral therapy) は進行した HIV 感染者に対する、国際的に認められた標準的医療である。

HIV 合併結核においては、結核の治療が優先される。進行した HIV 感染者では未治療の結核は速やかに進行して死に到る場合がある。しかし、既に述べたように、進行した HIV 感染では、抗ウイルス療法によって死亡を回避し得る可能性もある。よって進行した HIV 感染では (例えば末梢血 CD4 陽性 T リンパ球数が $200/\mu\text{L}$ 未満等)、結核の治療とともに抗ウイルス療法を行うことが必要な場合もある。しかし、抗ウイルス療法を開始するために結核の治療を中断してはならないことは強調されねばならない。初期の段階の HIV 感染では、結核の初期強化期化学療法が終了するまで抗ウイルス療法を控えたほうがより安全であろう (105)。

抗ウイルス療法と結核の治療を同時に行う際には、いくつかの問題がある。例えば、抗ウイルス薬と抗結核剤の両者に共通の副作用があること、薬剤間の相互作用 (特にリファマイシンとプロテアーゼインヒビター)、内服する薬剤数が多く治療の規則性継続性を損ねかねないこと、免疫再構築反応などである (69, 105)。したがって、いつ抗ウイルス療法を始めたらいいか、どの薬剤を使用すべきか、また副作用と治療への反応性をどのようにモニターするかなどについては HIV 診療の専門家にコンサルテーションすることが必要である。(HIV 合併結核の診療に関する単一の参考文献としては WHO のマニュアルである「結核/HIV : 臨床マニュアル (TB/HIV: A Clinical Manual)」がある (105))。

HIV 合併結核患者では他の感染症予防のため ST 合剤 (co-trimoxazole) の投与を受けるべきである。複数の報告で ST 合剤 (co-trimoxazole) の予防効果が認められており、結核/HIV の包括的診療の一部として WHO により推奨されている (105, 107, 113–118)。

医療基準 14 :

過去の結核治療歴や薬剤耐性を有する患者との接触の可能性およびその地域での薬剤耐性状況等の情報に基づき、薬剤耐性を有している可能性を常に考慮することが必要である。治療失敗例は慢性排菌例では常に薬剤耐性の可能性について検索するべきである。薬剤耐性を有している可能性が高い場合には、速やかに培養検査、およびイソニアジド、リファンピシン、エサンブトールに対する薬剤感受性試験を行うべきである。

妥当性と論拠の要約

結核の薬剤耐性は概して人為的なものであり、不適切な治療方式と治療中断の結果である。通常、臨床上の誤りが薬剤耐性を生み出すことになる。例えば；有効な治療の支援と治療の規則性継続性の確保を行っていない；患者の治療状況を把握せず治療の規則性継続性が保たれていないのに適切な対処を行わない；治療方式が不適切である；失敗した治療に新しい薬剤を 1 剤のみ追加する；薬剤耐性であることを認識していない、などである (119)。さらに、抗結核薬の血中濃度低下を招くような合併症の存在 (吸収不良、腸管過運

動による下痢、HIV 感染、抗真菌剤の使用)が薬剤耐性の獲得につながる場合もある(119)。

薬剤耐性の獲得につながる結核対策上の原因として、薬剤の不足やストック切れ、質の不良な薬剤の採用、処方上の誤りを防ぐような適切な監督の欠如が挙げられる(119)。薬剤耐性結核の患者も感染を周囲へ拡大させ得る。薬剤耐性結核の感染が、ヒトが密集した状態や特に HIV 感染などのリスクの高い集団などで起こった事例等についてはこれまで詳しい報告がある(120-123)。しかし中国やバルト海沿岸諸国、旧ソビエトの国々で示されているように、多剤耐性結核(MDR/少なくともイソニアジドとリファンピシンの両者に耐性の結核)であっても、地域社会のなかで感染し拡大していく可能性がある。

1994 年に開始された WHO/IUATLD による薬剤耐性の地球規模のサーベイランス調査でも明らかなように、薬剤耐性を伴いやすい最も強力な因子は以前の結核治療歴である(124)。初回治療患者と比較した場合、治療歴のある患者では何らかの耐性を有するリスクおよび MDR のリスクのオッズ比はそれぞれ最低でも 4 倍、および 10 倍である(124)。慢性排菌患者(再治療後も喀痰塗抹陽性)や治療を失敗した者(治療開始 5 日後の喀痰塗抹陽性)のものでの MDR リスクはさらに高く、特にリファンピシンが治療期間を通して使用されている治療の後では特にその傾向が強い(124)。MDR と確認された患者と濃厚な接触のあった者で、特に小児や HIV 感染者では、MDR 結核のリスクが高くなる。密閉された空間、例えば囚人やホームレス救護所、ある種の移民や流動労働者でも MDR 結核感染のリスクが高まる(119-124)。

一次抗結核薬に対する薬剤感受性試験(DST)は、適切な精度管理がしっかりなされている特化した専門検査室で行わねばならない。一次抗結核薬に対する DST が推奨されるのは結核治療の既往のあるすべての患者である：このうち治療を失敗した患者、特に標準的治療を受けたにも関わらず失敗した者や慢性排菌患者では特に強く推奨される(119)。MDR 結核の患者との濃厚接触があつて結核を発病した者でも、治療前に検出された菌に対して DST を行うべきである。HIV 感染そのものが薬剤耐性の独立した risk factor であると結論されているわけではないが、HIV 感染者における MDR 結核の集団発生や HIV 合併 MDR 結核での高い死亡率を考えれば、資源が許せば、HIV 感染者では常に DST を行うことも理にかなっている(119)。

医療基準 15：

薬剤耐性結核(特に多剤耐性〔MDR〕結核)例では、2 次薬を用いた専用の治療方式で治療を行うべきである。結核菌に対して感受性ないし感受性と推測される薬剤を最低でも 4 剤使用し、最低でも 18 ヶ月間治療を継続する。投薬の規則性と継続性を確保するために、個々の患者に合わせた治療計画を立てるべきである。また、いつでも多剤耐性結核治療の専門家にコンサルテーションできるような仕組みを用意しておくべきである。

妥当性と論拠の要約

多剤耐性結核の治療に関する無作為比較試験は研究デザイン自体が非常に難しいため、

これまで一度も行なわれていない。従って今日の多剤耐性結核の治療に関する推奨案は観察研究や、一般的な細菌学的臨床的理論や多剤耐性結核治療のパイロットプロジェクトから得られた結果からの類推、および専門家の意見に基づいている(125, 126)。WHOは多剤耐性結核に対する治療戦略として標準化治療、経験的治療、個別化治療の3つの選択肢を推奨している。これらのうちどれを選択するかは、入手可能な2次薬の種類や1次薬および2次薬に対する薬剤感受性試験が可能か否か、またその地域の薬剤耐性状況やそれまでの2次薬の使用状況によって決まってくる(119)。どのような治療戦略であれ、基本的な原則は同じで、感受性ないし感受性である可能性の高い薬剤を最低でも4剤使用すること、少なくとも週に6日は薬剤投与を行うこと、患者の体重によって薬剤投与量を決めること、注射剤(アミノグリコシド剤ないしはカプレオマイシン)を最低でも6ヶ月間使用すること、治療期間は18-24ヶ月とすること、全治療期間を通じてDOTを行うことである。

多剤耐性結核に対する標準化治療の方式は、その地域におけるそれまでの2次薬剤の使用状況や、薬剤耐性状況の代表性のあるサーベイランスデータに基づく。これらのデータに基づけば、かなり高い成功率を期待できる治療方式を考え出すことができる。この治療戦略の利点は多岐にわたり、技術レベルの高い細菌検査室や、DSTの結果を解釈する際に必要とされる臨床的専門知識および経験を必要とすることが少ないこと、薬剤購入計画を立てることが簡単であること、プログラムとして推進するのに適していることなどが挙げられる。標準化治療の戦略は、それまで2次薬が使用されること少なくこれらの薬剤に対する耐性率が低いか皆無に近いような状況では有用である。

経験的治療の戦略は通常、DSTの結果が得られない間に、特定の患者層に対して用いられる。残念なことに、多くのDST手法では結果が判明するまで数ヶ月を要する。MDR結核の悪化を食い止め周囲への感染拡大を防止するため、DSTの結果が判明するまでの間は、経験的治療を行うことが強く推奨される(119)。DSTの結果が判明した時点で、経験的治療は個別化治療へ移行することができる。現在世界中でMDR結核の問題に取り組んでいるところであり、近い将来、DST可能な検査室がより幅広く利用でき、より迅速なDST検査が可能となるかもしれない。

個別化治療(個々の患者のDST結果と、過去の治療歴ないしはその地域の薬剤地使用情况に基づいた個別化された治療)では、患者の結核菌が耐性である可能性のある薬剤を使用しなくて済み、無用な副作用や予算の無駄を避けることができるという利点がある。しかし個別化治療では、かなりの人的予算的資源を必要とし、細菌検査室の高い技術力も不可欠である。2次薬に対する薬剤感受性試験の施行は非常に難しいことで悪名高い検査であり、その主な原因は2次薬の安定性が不良で、また薬剤耐性を判断する耐性判断基準濃度が各薬剤のMIC値(最小発育阻止濃度)に非常に近接している等によるとされている(127)。2次薬に関しては、技術水準を評価する方法は未だ存在していない:それ故、2次薬に対するDSTの信頼性に関してはまったく分かっていないのが現状である(124, 127)。MDR結核を治療する臨床医はこれらの限界に留意してDSTの結果を解釈しなければならない。

現今のWHOによるMDR結核治療の推奨案は(<http://www.who.int/tb/en/>)で見ることができ(119)。MDR結核の治療は非常に複雑な医療であり、治療の際には、これらの診療に多くの経験を有する者にコンサルテーションすることが強く推奨される。

公衆衛生上の責任に関する医療基準

医療基準 16 :

結核の医療に従事する者は、感染性結核患者と濃厚接触したヒト(特に5歳以下の小児およびHIV陽性者)に対し、国際的基準に合った方式で対処するよう常に心がけるべきである。5歳以下の小児およびHIV陽性者で感染性結核患者と接触した者に対しては常に、潜在性結核菌感染の可能性と同時に活動性結核の可能性を考慮して判断すべきである。

妥当性と論拠の要約

結核菌に感染した確率は感染性結核患者との接触の度合いと期間による。従って結核患者との濃厚接触者は結核菌に新規感染したリスクが高い。接触者検診は未診断の患者を発見すると共に潜在性結核感染(LTBI/latent tuberculosis infection)の治療対象者を見出すための重要な結核医療の一つと考えられている(128, 129)。

高蔓延地域および低蔓延地域の両者の状況下における接触者健診の有効性や効率については、既にレビューが発表されている(128, 129)。合衆国のような低蔓延地域では、1人の患者につき5~10人の接触者が見いだされ。そのうち30%が潜在性結核感染の状態にあり、さらに1~4%が活動性結核であるとされている(128, 130, 131)。潜在性結核感染や活動性結核の頻度は高蔓延地域ではもっと高く、同居者の50%が潜在性結核の状態にあり、最初の健診時でも10~20%の患者が活動性結核であるとされている(129)。高蔓延地域での同居者の接触者健診に関する調査50例以上を系統的に分析した最近のレビューでは、平均して6%(0.5~29%、N=40)が活動性結核であったとされている(132)。活動性結核患者を1人発見するために必要な接触者検診数は中央値19(14~300)、接触者検診対象者中潜在性結核感染の状態にあるものの割合の中央値は49%(7~90%、N=34)であった(132)。また潜在性結核感染者を1人発見するために必要な接触者健診数は中央値で2(1~14)であった(132)。このレビューから考えると、高蔓延地域では接触者健診は患者発見のための効率的な手段であることが示唆される。

濃厚接触者の中でも、とりわけ感染後急速に発病するリスクの高い者たちがいる—小児とHIV感染者である。小児(特に5歳未満)は、感染した場合の発病率が高いだけでなく、粟粒結核や髄膜炎等の重症結核症にもなりやすく、リスクが高い集団である。それゆえIUATLDは、喀痰塗抹陽性患者と同居していた5歳未満の小児に的を絞って(結果的に単剤治療にならないよう活動性結核ではないことを確かめた後)予防内服を行うことを推奨している(65, 129)。同様に、HIV陽性の接触者は感染した場合の発病リスクが他と比べて非常に高い。

不幸なことに、多くの地域では人的資源や予算不足から接触者検診を行うことが難しい状況にある(65, 129)。的を絞った接触者検診を行うことができないということは、特に小児において結核患者のさらなる発生を予防する機会を逸しているということである。最大限に有効な結核対策に対するこうした障害を克服するためには、熱意ある努力がさらに必要であろう。

医療基準 17：

可能なかぎり、法的要請および方針に従って、初回治療および再治療患者の発生と治療結果はすべて、その地域の公衆衛生当局に報告しなければならない。

妥当性と論拠の要約

結核患者をその地域の結核対策担当部局に報告することは公衆衛生の基本であり、多くの国では法的に規定された義務となっている。理想的には、結核患者の報告システムは、個々の医療従事者だけでなく細菌検査室や医療機関など複数の情報源から情報を得てデータを総合できるよう、法的裏づけのあるようなものであるべきである。

効率的な報告システムがあれば、結核対策の有効性や人的予算的資源の不足を検証することができ、また政府機関によって診療される患者だけでなく人口全体での結核発生状況や推移の実態を知ることができる。ほとんどの国では結核は報告義務のある疾患となっている。結核患者の発生と治療結果を記録し報告することは DOTS 戦略の基本要素の一つである(103)。こうした仕組みは個々の患者で治療経過や治療結果をモニターする上で有用であるだけでなく、地域や国および全世界的レベルでの結核対策の全体的有効性を評価し、対策上の問題を見出し得るという点でも有用である(103)。

記録と報告のシステムは、治療経過の思わしくない患者(例えば治療失敗例など)に的を絞った個別的な経過観察を可能にする(103)。また、こうしたシステムによって、個々の医療従事者や病院ないしは医療機関、地域や国全体の医療体制が有効に機能しているかどうかを評価することもできる。さらにこうしたシステムは、説明責任(accountability)を果す上で有用である。

公衆衛生当局への報告は必須であるが、一方で個人情報の保護もまた必須である。従って報告システムは、特定の権限のある者以外は情報を見ることができないようにするため、標準化された手続きに則り規定のルートでなされるものでなくてはならない。地域ないし国の結核対策部局は個人情報保護を万全とするためこうした防御策を講じなければならない。

研究の必要性

この『基準』を作成する過程で、さらに研究を要するいくつかの領域が見出された(表 6.)。系統的な過去のデータの見直しとこれらの領域での研究(そのうちのいくつかは現在

進行中である)、エビデンスに基づいた結核医療と結核対策の妥当性を示し得るようなデータを提供することが不可欠である。結核対策のオペレーションおよび臨床分野における研究は、新たな結核対策の方策を見出し確立するために現在行われている様々な努力—新たな診断検査(133)や抗結核薬(134)、ワクチン((135)等—を補完するのに役立つ。

さらに研究を要する重要な分野は以下である：

- ・ 診断と患者発見
- ・ 治療、およびそのモニタリングと支援
- ・ 公衆衛生およびオペレーション研究

2007年5月

和訳：結核研究所

(担当：伊藤邦彦)

本日本語版はTBCTAの許可の下、平成19年度厚生労働科学研究(新興・再興感染症研究事業)「効果的な結核対策に関する研究班」(主任研究者：結核予防会結核研究所石川信克)の助成を受けて作成されている。