

さらに積極的な化学予防の実施について(案)

日本結核病学会予防委員会

従来わが国では結核の化学予防については、初感染結核に対する化学療法(いわゆるマル初)として、若年者を対象として行われてきた。しかし結核の発病者は圧倒的に中・高齢者に偏在しており、さらに対象となる結核既感染者はいっそう中・高齢者に集中している。従って結核の発病をより効果的に防止するためには、これら中・高齢者に対しても化学予防をより積極的に実施することが必要である。若年者とちがって中・高齢者においては最近結核感染を受けた者よりも過去に感染を受けた者が多いが、このような者に対する化学予防の効果については既に広く認められているところである。米国胸部疾患学会・疾病予防管理センターは、最近これに関する従来の政策をさらに強調して、「単なる将来の発病リスクに備えての投薬としてではなく、現存の「潜在性結核感染」の治療として行う」ことが必要であると述べている。

近年、わが国の中・高齢者の結核発病は糖尿病をはじめいくつかの免疫抑制要因を持った者に集中する傾向を強めており、その中には副腎皮質ステロイド薬や最近開発されたいくつかのTNF $\alpha$ 阻害剤なども含まれている。これらに対してはさらに積極的な結核発病予防策および早期発見策を講じることが必要である。そこで本委員会は下記のような方策を関係医療関係者に勧告する。また厚生労働省はこれらの治療(化学予防)が、従来の29歳以下の者に対してと同様に、健康保険の適用および結核予防法による適正医療の対象となるよう、早急に制度を改定することを希望する。

記

結核発病の危険性を低減するために、以下のような者に対してイソニアジドの単独治療を6または9ヶ月間行う。この際、対象者がイソニアジド耐性結核菌による感染を受けていることが知られている場合には、代わりにリファンピシンにより4または6ヶ月間行う。リファンピシンおよびイソニアジド双方に耐性の結核菌による感染の場合には治療の要否を含めて別途考慮する。

化学予防の適応を決定するにあたっては、問診、胸部X線検査(必要に応じて過去の所見との比較や結核菌検査、CT検査なども含む)およびツベルクリン反応検査を行い、注意深く活動性結核を除外し、その結果に応じて以下のように対応する。

なお、化学予防の対象者に対しては、確実に服用がなされるよう、十分な配慮を行うことが重要である。

○化学予防の適応となる者

1. 喀痰結核菌塗抹陽性患者と最近概ね6ヶ月以内に接触があり、感染を受けたと判定さ

れた者。

2. 胸部X線上明らかな陳旧性結核の所見(胸膜癒着像や石灰化のみの者を除く)がある者であって、ツベルクリン反応が強い陽性で、結核の化学療法を受けたことがない者。
3. 医学的な結核発病リスク要因を持った者においては、それぞれの要因のツベルクリン反応に対する影響を勘案し、以下の条件を持っており、しかも結核の化学療法を受けたことがない者。
  - 3.1 HIV感染者およびその他の著しい免疫抑制状態の者:ツベルクリン反応の結果にかかわらず胸部X線上結核感染の証拠となる所見のある者(胸膜癒着像や石灰化のみの者も含む)、ツベルクリン反応陽性で感染性結核患者との接触があり結核感染を受けた可能性が大きい者、ツベルクリン反応陰性でも最近感染性結核患者と濃厚に接触した者。
  - 3.2 免疫抑制作用のある薬剤を使用している者(具体例は註1のとおり):ツベルクリン反応陽性の者、あるいは胸部X線上結核感染の証拠となる所見のある者(胸膜癒着像や石灰化のみの者も含む)、あるいはその他結核感染を受けた可能性が大きい者(例えば年齢が60歳以上の者など)で、医師が必要と判断した者。これらの薬剤による治療は、化学予防が終了した後に導入することが望ましいが、対象疾患の状態によっては化学予防と並行して導入することもやむを得ない。また問題とする薬剤によって適応は弾力的に考えるべきである。
  - 3.3 結核の発病リスクは高いが著しい免疫抑制状態ではない者(具体例は註2のとおり):ツベルクリン反応が強い陽性で胸部X線上結核感染の証拠となる所見のある者(胸膜癒着像や石灰化のみの者を除く)。

註1:副腎皮質ステロイド薬については、1日に10mg以上のプレドニゾンと同等量の投与を1ヶ月以上予定している場合、同時あるいは可及的早期にイソニアジドの投与を開始する。TNF $\alpha$ 阻害剤についてはイソニアジド3週間投与の後開始を考慮する。その他としてはシクロスポリン、タクロリムス(FK-506)、メトトレキサート、メルカプトプリン、アザチオプリン、ミゾリピン、抗リンパ球抗体、OKT3など。

註2:糖尿病、塵肺、白血病、ホジキン病、頭頸部癌、重症の腎疾患(透析中の患者を含む)、低栄養(標準体重より10%以上の低体重)、胃切除後、空腸回腸バイパス  
(参考:American Thoracic Society, Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. Am J Respir Critical Care Med 2000;161:1376-1395. Table7)

[注意]

- (1) ここで「化学療法を受けたことがない者」における化学療法とは正規の抗結核薬の

組み合わせを用いて必要十分な期間なされた治療（化学予防を含む）をいう。また化学療法を受けたのが1975年以前の者については「受けたことがある者」として扱うが、より慎重に扱うこととする。

（2）高齢者では胸部X線上明らかな陳旧性結核の所見がある者であっても、ツベルクリン反応が強い陽性を示さないことがあり、この場合ツベルクリン反応の解釈はより弾力的に行う。たとえば「強い陽性」の代わりに「陽性」とするなど。

日本結核病学会予防委員会による「さらに積極的な化学予防の実施について」の背景

日本における結核は、中高年者中心であって、しかも医学的弱者に偏在する傾向がますます強くなっている。このような中で、抗リウマチ薬として使用されるようになった抗 TNF $\alpha$  薬使用時の結核の多発が注目され、早急に注意を喚起し、結核予防策を具体的にたてる必要性も生じた。

? 提言のポイント

- ①発病高危険群の増加への対応
- ②接触者検診における対象者の範囲、特に年齢制限の廃止
- ③治療方法の選択肢の増加

## 2. これまでの問題点

- 1) 日本における現在の化学予防は条件として挙げられているのは  
ツ反発赤径 (BCG 接種歴の有無により異なる基準を設定)、感染源となりえる患者との接触歴、年齢 (原則として 29 歳以下)

(平成元年 厚生省)

塗抹陽性 結核患者 との接触	BCG 未接種		BCG 既接種	
	あ り	ツ反発赤径 10mm 以上	発赤径 30mm 以上	かつ最近の感 染が強く疑わ れる場合
な し	発赤径 30mm 以上 再検査で 20mm 以上	発赤径 40mm 以上		

## 2) 化学予防実施の現状

統計で把握できている化学予防は、全て接触者検診 (一部健康診断) における若年者におけるものである。しかし、行政が把握できない化学予防もある。成人におけるハイリスク者に対する抗結核薬の投与は、それぞれの主治医の判断により個々に実施されている。血液疾患において化学療法を行う場合には INH を併用することが推奨されている。最近では関節リウマチに抗 TNF $\cdot\alpha$  薬である infliximab を使用した場合に高率に結核の発病が認められることが報告され\*、欧米各国では既に抗 TNF $\cdot\alpha$  剤使用時の結核発病防止のための指針が発表されている。これらは各専門分野における情報にもとづいた主治医の判断によるものであり、日本では過剰や不足、不適切な薬剤の使用もあると考えられる。一方、このような患者に化学予防を行いたいとして、公費負担申請がされることもあり、結核診査協議会でも対応に苦慮するケースが多くなった。

\*米国における報告：結核罹患率(10万対) 一般の RA 患者で 6.2 に対し、infliximab 投与中の RA 患者では 24.4

### 3) 結核発病者のうち予防可能例

結核医療においては、前もって結核への注意を払えば発病予防可能であったと考えられる例はよく経験する。基礎疾患があり明らかな結核高危険群であっても、結核に対する警戒が全くされていないことが多い。さらに発病後の診断の遅れも加わると結核も重症となって診断されることが多く、院内感染が危惧される例が多い。

接触者検診における発病予防の対象年齢は29歳以下とされている。しかし、ひとつの感染事例のなかで、29歳以下には化学予防が行われ発病者はなかったが、30歳以上からは発病者が続出する事例がしばしばみられる。

### 4) ツベルクリン反応の意義

接触者検診においてツ反応検査は重要な判断基準であるが、その判断には限界があり、過小、過大な判断がありえることは周知のことである。特に、免疫抑制者においてはツ反応が減弱することが多く、ツ反応を絶対的な適応の基準とすることは適切とは考えられない。正常免疫者であってもBCG接種後はツ反応による感染診断は困難であることが多い。免疫状態、感染の状況等も加味して総合的に判断する必要がある。

### 5) 治療方式

ATS/CDCの指針では、INHは6ヶ月以上(9ヶ月が望ましい\*)、免疫抑制状態では9~12ヶ月が勧められている。また、RFP4ヶ月も選択肢として示されている。INH9ヶ月よりもRFP4ヶ月の方式の方が治療完了率も高く副作用も少なかったとの報告がある。現在日本での治療方式はINH6ヶ月間のみが認められている。INH耐性菌の場合にはRFP使用が必要である。

\*Bethel Isoniazid Studiesの結果による

結核の入院と退院の基準に関する見解

(重藤作成原案)

結核のため入院が必要である要件は次の2つである

- 1 結核としての感染性が高い状態
- 2 適切かつ確実な医療提供のために入院が必要な場合

1 感染性が高いと考えるべき状態とは

① 肺結核または喉頭、気管支結核で喀痰抗酸菌塗抹陽性 注1  
かつ

② 未治療 注2

であって、その生活環境、行動から他者に結核を感染させるおそれが高い場合

注1 塗抹陰性であっても菌陽性の可能性が高く、気管内挿管、気管内吸引処置など結核の感染性が高くなるような処置を要する場合には、塗抹陽性の場合と同様の扱いが必要である。

注2 適切な治療開始2週間後には感染性は、治療開始前と比較すれば無視できる程度に低下する。ただし、既治療であって、薬剤耐性であったことがわかっているか、または、過去に治療中断歴がある場合には感染性の低下は確保されない。また初発であっても多剤耐性結核患者からの感染が疑われる場合もこれに準じる。

2 適切かつ確実な医療提供のために入院が必要な場合とは

① 結核の病態から特に結核の専門的医療が必要であり入院治療が適切である状態

- \* たとえば 粟粒結核などの重症結核、コントロール不良の糖尿病や免疫不全など結核の治療経過に影響を与える合併症があり一般医療における治療が困難な場合、抗結核剤による副作用のため入院治療が必要な状態 など。

または

② 治療の継続性が入院治療でなければ確保できず、治療の中断、不規則服薬により、結核の再燃、薬剤耐性化を来す可能性が高い場合

- \* 治療の必要性が理解できず、他者による服薬確認も外来治療では確保できない(たとえば、住所不定者、独居痴呆高齢者など)場合。原則

として、外来治療において適切な服薬確認治療（DOT）が提供されるべきであるが、提供の努力によっても患者の治療継続性が確保できないと判断される場合には入院治療を行うこともやむをえない。

上記 1 感染性がある状態、および2-② 退院後に治療の継続性が保証されず当該患者に適切な外来 DOT を提供できるまでの間は 必要であれば強制力をもって入院治療を実施すべきである。

感染性の消失\* と退院後の治療の継続性が確保できれば、結核としての入院の必要性はなくなる。結核の治癒にとってのみならず感染性を考える上でも、適切な治療が確実に実施されていることが最も重要である。治療が必要とされる期間、それぞれの患者に適切な DOT が実施されるべきである。

- \* 標準治療開始後は、感染性は速やかに低下する。ただし、個々の患者でその経過には差がある。また、薬剤耐性、特に多剤耐性であった場合には、感染性低下は保証されない。喀痰抗酸菌検査で塗抹陰性化、または菌量の減少と自覚症状（発熱、咳）のほぼ消失、その他の検査所見の改善を目安として、標準治療の有効性を総合的に評価する。塗抹陽性であっても培養陰性、または薬剤感受性であることが確認されていればよい。
- \* 上記の治療の有効性を判断するためには、患者の病態により2週間から2ヶ月程度を要する。
- \* 退院後の生活の場が、病院、施設など集団生活である場合、また新たに乳幼児、免疫不全状態の者と同居する場合には、2週間に1回以上の喀痰抗酸菌塗抹検査で連続2回以上陰性、または培養連続2回以上陰性であることを確認することが望ましい。
- \* 多剤耐性結核の場合には、治療効果を判断するために培養検査における菌陰性化の確認を必要とする。目安としては、8週（液体培地を利用した場合は6週）培養2回陰性、検査の頻度は2週間に1回以上とする。

補足；本文には明記しないが意図している事項、また議論が必要な点

結核の感染防止と、患者の人権（行動の自由と適切な医療を提供される権利）の両者を考慮して、医学的に適切と考えられるラインを示す

不必要な入院の減少（また、そのために必須であると考えられる「必要病床数」の削減）をひとつの目標とする一方、入院中に十分な治療の方向付けを行う必要性を示す

菌陰性化しても、治療脱落の可能性が極めて高い場合には、現在の命令入所に準じて全額公費負担を適用すべきである。（多剤耐性化防止を言うなら必須）

条件1のうち 「その生活環境、行動から他者に結核を感染させるおそれが高い場合」 に該当しなければ、菌陰性化の見込みがない多剤耐性結核持続排菌者も合法的に自宅での生活が可能



## 今後の結核病床の在り方について

～医療計画上の結核病床の基準病床数について～

結核感染症課

### 1. 結核病床数・病床利用率の推移

#### (1) 病床数

	平成13年	平成14年	平成15年
病床数	20,847	17,558	14,507

→人口10万対病床数は、平均11.4で、4.1（山形県）～36.1（高知県）

【8.8倍の開き】

#### (2) 病床利用率

(単位：%)

	平成13年	平成14年	平成15年
病床利用率	43.7	45.3	46.3

→14.2（島根県）～73.1（山形県）【5.1倍の開き】

#### (3) 平均在院日数

	平成13年	平成14年	平成15年
平均在院日数	94.0	88.0	82.2

→43.5日（福井県）～130.2日（和歌山県）【3.0倍の開き】

### 2. 医療計画をめぐる最近の動き

- ・「医療計画の見直し等に関する検討会」のワーキンググループ報告書(平成16年9月)において、仮に基準病床を廃止する場合の最低限必要な条件として以下の仕組みが列挙されている。

- ① 入院治療の必要性を検証できる仕組み
- ② 入院治療が必要なくなった時点で、退院を促す仕組み
- ③ 地域に参入する医療機関の診療内容等の情報が公開され、患者による選択が促進され、医療の質の向上と効率化が図られる仕組み
- ④ 救急医療やへき地医療等政策的に必要な医療に関し採算に乗らない地域では、担当する医療機関に対して、補助金や診療報酬上の評価、その他の手法により、引き続き医療サービスの提供を保障あるいは促進することができる仕組み

### 3. 結核の予防の総合的な推進を図るための基本的な指針（厚生労働省告示第375号）

- ・ 結核予防法の改正に基づく基本指針において、下記の記載を盛り込み、必ずしも、結核病床を病棟単位で確保しなくてもよいとの方針を示している。

#### 第二 結核患者に対する適正な医療の提供のための施策に関する事項

##### 三 その他結核に係る医療の提供のための体制

- 2 指定医療機関においては、十得な他疾患合併患者等については一般病床等において結核治療が行われることもあり、また、結核病床と一般病床を一つの看護単位として治療に当たる場合もあることから、国の定める施設基準・診療機能の基準等に基づき、適切な医療提供体制を維持及び構築することとする。

### 4. 今後の考え方（案）

- ・ 全国一律の基準病床算定基準を廃止し、「都道府県の区域ごとに、都道府県知事が定める数」と改正する。
- ・ その上で、陰圧病室を有する等、菌陽性肺結核患者等、公衆衛生への影響を無視できない難治例の治療に必要な最少限の病床数を、地理的、社会的状況を踏まえて配置するよう、技術的助言（※）を行う。
- ・ 結核患者収容モデル事業の成果を踏まえ、一般病床に結核患者を入院させる際の施設基準を策定する。

#### 【理由】

下記の通り、「2.」で述べた基準病床廃止要件を満たすことが見込まれているから。

##### ① 入院治療の必要性を検証できる仕組み

→各保健所に設置されている結核診査協議会において、入所命令に関する審議を行っており、入院治療の必要性を検証している。

##### ② 入院治療が必要なくなった時点で、退院を促す仕組み

→「結核医療に関する検討小委員会」の意見を聴いて、結核患者の退院基準を策定する予定であり、その基準を満たす入院患者に対して、退院を促すことが可能となる。

##### ③ 地域に参入する医療機関の診療内容等の情報が公開され、患者による選択が促進され、医療の質の向上と効率化が図られる仕組み

→今後、結核病床を有する医療機関の診療内容等の情報を促進することにより、結核医療の質の向上と効率化を図ることが可能となる。

##### ④ 救急医療やへき地医療等政策的に必要な医療に関し採算に乗らない地域では、担当する医療機関に対して、補助金や診療報酬上の評価、その他の手法により、引き続き医

療サービスの提供を保障あるいは促進することができる仕組み

→「結核患者収容モデル事業」を活用することにより、医療サービスの提供を保障・促進することが可能となる。

(※) 技術的助言としての必要病床数 (案)

都道府県が必要結核病床数を算出する際に考慮すべき事項を以下の通りとし、下記1)及び2)を合計した数値を必要病床数とすることが望ましい。

- 1) 新規喀痰塗抹陽性患者の感染性消失までの期間の入院に要する病床数
- 2) 公衆衛生上の理由による(慢性排菌等)長期の入院に要する病床数

## 【参考】

### 1. 現行の基準病床算定式 (結核)

$$\Sigma (A B + C - D) / E$$

A : 当該区域の性別・年齢別人口

B : 厚生労働大臣の定める当該区域の属する都道府県の区域を含む地方ブロックの性別・年齢階級別入院率 (別表第3)

C : 当該区域に所在する病院の入院患者のうち当該区域以外の区域に住所を有する者の数

D : 区域外入院患者数

E : 病床利用率 (0.89)

### 2. 慢性排菌者・多剤耐性肺結核

平成15年末現在、2年以上登録されており、かつ1年以内に菌陽性であった肺結核患者は731名であり、このうち入院患者は329名。平成12年度結核緊急実態調査報告によると、慢性排菌者のうち80%にINH耐性、62%に多剤耐性が認められており、薬剤耐性が慢性排菌者の大きな要素となっていることがうかがえる。

同調査によると、平成10年度に登録された培養陽性肺結核患者3,342名中、薬剤感受性検査結果を保健所において把握されている者が1,912名であり、このうち多剤耐性と判断された者は118名であった。これは、新規登録患者のうち結核ではないと考えられた4,621名を除く36,421名のうちおよそ0.3%を占める。

結核患者収容モデル事業に関する調査（中間報告）

本調査は、結核患者収容モデル事業実施要領に基づく各要件等について、本事業実施医療機関の意見等をまとめたものである。

なお、今回の調査は、54医療機関に対して行っており、平成16年11月29日現在、43医療機関から回答を得ている。

1 事業実施者の要件について、適切でないと考えている医療機関

→ 1医療機関

【主な意見等】

- ・本年度のモデル事業実施要領の改正により、事業実施者の要件として、結核病床を有しない病院である旨が削除されている。

2 結核患者の要件について、適切でないと考えている医療機関

→ 4医療機関

【主な意見等】

- ・合併症のない結核患者も一時収容できればよいと考える。
- ・結核の疑いがある患者（確定診断がつくまでの期間）についても要件に含めてはどうか。

3 合併症のない結核患者は、現行の結核患者の要件には該当していないが、仮に合併症のない結核患者についても、結核患者の要件に含めるとした場合、問題があると考えている医療機関

→ 10医療機関

【主な意見等】

- ・合併症のない結核患者を要件に含めた場合、合併症のある結核患者の収容に支障の生じる恐れがある。
- ・当院は、精神疾患のある患者を対象とした病院であり、合併症のない患者（精神疾患のない患者）については想定していない。
- ・合併症のない結核患者は、結核の専門病棟を有する施設での対応が望ましい。

4 施設の構造及び設備の要件について、適切でないと考えている医療機関

→ 7医療機関

【主な意見等】

- ・空気しゃ断について、引き戸と開き戸を比較しても気密性に差がないため、陰圧及び2重扉にして病室から廊下までの開放を避ける構造であれば、必ず引き戸にしなくてもよいと考える。また、要件中の「扉は自動的に閉じる構造とすること。」という表現は、手動扉による半自動構造も含まれるのかどうか曖昧

だと思われる。

- ・換気について、陰圧に保つ設備、独立換気及び屋外へ排気する際のフィルターの装着は、必須要件にすべきだと思う。
- ・殺菌等設備について、病室内に殺菌等設備を設置することは、空気の除菌や安全確保の両面から考慮すると効果的ではないと考える。
- ・手洗設備について、手洗設備は必要であるが、要件中の「消毒できる設備を設置すること。」という表現は削除してもよいと考える。
- ・トイレについて、他の一般患者と共用の便所を使用する場合は、結核患者専用のトイレを設けることとあるが、患者が病室から外に出る場合、当然マスクを着用しており、専用トイレを設置する必要はないのではないかと考える。また、腸結核等を想定しているのであれば、室内ポータブルトイレがよいのではないかと考える。
- ・浴室について、やむをえず結核患者と一般患者が共用する場合は、同時に使用させないこととあるが、共用するだけでも曝露のリスクは高いと考える。
- ・処置室について、結核患者専用の処置室を設けることが望ましいとあるが、スペース上難しい。

## 5 患者管理及び施設運営の要件について、適切でないと考えている医療機関

→ 3 医療機関

【主な意見等】

- ・結核患者は、通常のガーゼマスク又は使い捨てマスクを着用することとあるが、例えば、排菌及び未治療の場合は外科マスクが必要ではないのか。

## 6 その他の要件について、適切でないと考えている医療機関

→ 8 医療機関

【主な意見等】

- ・モデル事業に従事する病院職員について、定期的に結核感染の有無を検査によって確認しなければならないとあるが、「結核と診断された患者に接した職員は～」という条件をつけるべきではないかと考える。
- ・モデル事業実施施設には、経験を有する医師等が常勤していることを原則とするところがあるが、単科精神科では、経験を有する内科医の非常勤併任で十分と考える。
- ・モデル事業に係る諸施設について、定期的に結核菌有無の検査を行うこととあるが、陰圧管理を行っているのであれば、結核菌有無の検査は不要と思われる。

## 7 その他、結核患者収容モデル事業に関する意見等

- ・酸素、吸引設備に関する要件や別途補助があってもよいのではないかと考える。
- ・精神病床をモデル病床として運用する場合、施設等の取り扱いについて、精神保健福祉法等との整合性を図り、明確な運用基準を整備する必要があるのではないかと考える。
- ・モデル病床を設置する場合、設置規模（病床数）に応じた設備等に関する基準が必要ではないかと考える。

以上