

回答については、質問時の基準に沿って回答しておりますので、現時点とは異なっている場合もございます。

Q 5 1 (結核、予防接種、職業感染予防策)

入職時ツベルクリン反応で陰性(2回施行)を呈した新人研修医から、BCG接種の要望が出されました。諸文献をあたりましたが、BCG既接種者への再接種につきましては、意見の分かれるところのようです。当院では、(外来:800-900人/日、入退院患者各々350人/月の患者動向のうち)年間十数名から20名近くの結核患者の診断がなされております。このような環境での研修をあくまで、院内感染予防の立場からBCG接種についてはどのように対応すればよろしいでしょうか。

A 5 1

BCG再接種の意義に関しては明確なエビデンスはなく、日本結核病学会内でも意見が幾つかございます。勿論、一般国民における再接種はその利益と負担を勘案して初回接種のみになったことはご存知のとおりです。問題はお尋ねのような医療従事者の場合です。これに関しましては結核病学会予防委員会報告として平成5年9月「医療関係者の結核予防対策について」、平成9年12月「結核の院内感染対策について」、平成11年4月「新時代の結核研究と対策について」、において学会としての見解が述べられております。実はその内容も、お尋ねのような場合には「BCG接種を行う」「BCG接種を勧奨する」「BCG接種をすべきと言われている」とややトーンダウンしている印象がございますが、私自身は次のようにしております。

私は現在、大学附属病院の感染対策実務委員会委員長を務めておりますが、当院の方針としてはおおむね平成9年12月「結核の院内感染対策について」に準拠して対処しております。すなわち、今回のような研修医に対しては、明確なエビデンスがないことや日頃からの健康管理(定期/定期外健診を含めて)が最も大事であることを話しながら「BCG接種を勧奨」していますが、接種するか否かの最終的な判断は本人に任せております。今回のお問い合わせのように本人が要望している場合にこれを拒否する正当な理由はないとも考えますし、接種するべきと考えます。接種を拒否した場合、将来においてその施設で結核院内感染が発生して当事者が含まれているような場合に問題となる危険性があると考えます。

勿論、一般国民と危険性の高い医療従事者とは区別して考えるべきだと思いますし、その意味でも、既にご覧になられたかも知れませんが日本結核病学会のホームページにアクセスして頂いて委員会報告 予防委員会報告をご参照頂ければ幸いです。ここでは「勧奨する」理由も述べられております。

回答については、質問時の基準に沿って回答しておりますので、現時点とは異なっている場合もございます。

Q5 2 (結核、職業感染予防策、予防接種)

現在、当院では職員の結核予防の一環として、定期的なレントゲン撮影(毎年)とツベルクリン反応(2年に1回)を実施しているのですが、当院の医師より、2年に1回もの頻回にツベルクリン反応を実施すべきではないとの指摘を受けました。インターネットのサイトなどで調べると定期的なツベルクリン反応は実施すべきとの記載はあるものの、具体的な接種期間の間隔の明記はされていません。

今後、ツベルクリン反応を定期的実施するうえで、どの程度の間隔で接種したらよいか、またその理由やツベルクリン反応実験の結果(2回法)陰性だった職員の対応(BCG接種の適応など)、ツベルクリン反応結果者別(陰性・陽性・強陽性)結核発症率などの資料などありましたら、お教え下さい。

A5 2

ツベルクリン反応の妥当な頻度については、本邦の資料にはなく、そのほとんどが過去にBCGを接種された国において院内感染対策としてのツ反をどの頻度で行うかについてのエビデンスはないと考えます。就労時に二段階法を行い、結核患者と接触があった際にツベルクリン反応を行う、ということが現状でできる対策と考えています。

ツベルクリン反応が陰性である職員には、BCGを行うべきという意見と、行わず、年に一回のツベルクリン反応で経過をみるべき、という意見と両者があります。結核病棟ではツベルクリン反応陰性者を就労させてはなりません。結核患者と接する頻度が低いなら、後者に従うのが妥当かと考えます。

なお、ツベルクリン反応別発病率ということは検討されておりません。なぜなら、感染の有無をみるのがツベルクリン反応ですが、ひとつの定性検査であり、宿主との非特異的な反応を含むため、発赤の大きさで発病率に差があるとはいえません。強陽性の解釈もBCGを接種されている本邦では、100%真の感染か不明です。QFTの第二世代が検討されており、その汎用化が近々行われますので、その成績とツ反との比較のデータが出ればもう少しはっきりするかと思います。

回答については、質問時の基準に沿って回答しておりますので、現時点とは異なっている場合もございます。

Q5 3 (結核、マニュアル、職業感染予防策)

1. 当院では、入社時ツ反を行ない、ベースラインを作成しています。院内で結核患者発生時、再度、ツ反を行ない、ベースラインより10mmの増大を来した者には、抗結核薬 (INH) の予防投与を考慮するとしています。この様な対応でよろしいでしょうか。
2. 院内で結核患者発生時、抗TBGL抗体検査を行ない、3.0以上の者は、直ちにINHの予防投与を開始するとしています。
抗TBGL抗体検査は意味があるのでしょうか。最近はあまり聞かないような気がします。

A 5 3

1. 採用時にツベルクリン反応を行い、職員のベースラインを知ることは重要と思います。ところが日本ではほとんどの国民がBCGを接種しているため、多くのヒトが陽性と判断されます。そのため日本独自の基準として「普段のその人の基準とする発赤径より10mm以上の増大がみられ、かつ30mm以上の発赤径を呈する場合結核の感染ありと考える」というような基準が提唱されてきましたが、十分なエビデンスはありません。したがってご質問にありますように「曝露後10mm以上の増大を認めた場合、INHの予防内服をする」ことは一般的ではないと考えます。しかし2段階ツ反で陰性であった人が曝露後陽転化した場合は、結核感染の可能性を示す一つの判断材料としてよいのではないかと思います。
またツベルクリン反応はきちんと皮内に接種しないと反応がでない場合もあり、解釈を誤らせることもありますので十分ご注意下さい。
2. 抗TBGL抗体による診断は近年論文が散見されます。それによりますと年齢により異なりますが、特異度は82.8~95.7%、活動性肺結核に対する感度は81.1%と報告されています (J. Clin. Microbiol. 3603-3608, 2001)。しかしながらデータ集積が未だ十分ではなく、活動性肺結核の診断に対しても一般に用いられているとは言い難いと思います。
今回のご質問にありますような曝露後の抗TBGL抗体価でINH予防投与の適否を判断するというデータは、私の知る限りありません。「抗TBGL抗体価により予防投与をするかどうかを決める」ことはやめた方がよいと思います。

最後に質問1、2に共通することですが、INHの予防内服は費用や副作用の問題などがあり、十分その適応を考え投与すべきと思われる。基本的には保健所や専門医と相談の上、その指示に従うのがよいと考えます。

2004年12月、結核の検査診断法としてQuantiFERON-TB (QFT) が体外診断薬として承認されている。

回答については、質問時の基準に沿って回答しておりますので、現時点とは異なっている場合もございます。

Q5 4 (結核、検査法)

結核治療後の患者の結核検査の出し方について

当院は高齢者が多く結核既往の患者および最近結核に罹り治療後や治療半ばで塗抹検査が陰性とのことで再入院される方が目立つのですが、このような方に対する今後の結核の検査の進め方、必要性を確立したいのですが、いかがなものでしょうか。

「症例」75歳 男性

入院歴 H15年11月 肺結核発症、専門病院に転院し服薬加療開始

H16年1月 専門病院より一般病棟に再入院。3月29日には介護療養型施設に入所し5月まで服薬加療していたが、11月30日肺炎のため再び一般病棟に入院となり喀痰の検査を提出した。

検査結果 塗抹(蛍光法)陰性、現在培養中
MTB-PCR陽性

上記のごとく

- ・加療後のMTB-PCR陽性の解釈の仕方(陽性時の管理法)
- ・新たな結核の発症の可能性判断などはレントゲンCTでの判断以外には方法はあるのでしょうか。

結核治療終了後、塗抹にしてもMTB-PCRにしても陽性と出た場合どのような対応をすべきなのでしょう。培養で陽性とできれば生菌なのでしょうが、検査の時期は関係するのでしょうか。結核治療後でも肺炎は起こり、喀痰も多く排出するような時は、一般菌と共に抗酸菌の検査はすべきなのでしょう。

また、1~2年での再興感染が考えられるのでしょうか。

ちなみに当院では別紙のような「結核検査規定」を作成しておりますが、このような方法で良いものでしょうか。

「結核検査規定」

外来において 胸部レントゲン(少なくとも高齢者は定期的に年2回)市町村含
症状により喀痰(MTB-PCR、塗抹蛍光法、培養)

看護師は「喀痰の摂取法」を熟知し、患者への説明を怠らないようにして「良質な検体」である事を確認し検査依頼する。

入院において 入院時の胸部レントゲンを含め、定期的に年3回以上
症状により喀痰(MTB-PCR1回/月、塗抹、培養は3日連続)

看護師は「喀痰の摂取法」を熟知し、患者への説明を怠らないようにして「良質な検体」である事を確認し検査依頼する。

既に治療後の患者への検体(再興感染考慮)

定期的な胸部レントゲンと症状により喀痰塗抹検査を中心とし、医師の指示により培養検査をする

塗抹陽性ならMTB-PCR確認し、結果が陰性ならMAC-PCRを依頼する

MAC-PCR陽性者の管理

* MACは非定形抗酸菌でありヒトからヒトへ感染は無いため普通の扱いとする

* MAC-PCRの既往歴があるか、その治療はしたことがあるか確認し、場合によっては治療する(医師の指示)

症状から結核を疑うが喀痰の採取が困難な場合は医師の指示を仰ぎ「胃液」を採取し検査依頼する

塗抹検査は 蛍光法 で依頼する

A5 4

1. 結核治療後の遺伝子検査陽性症例について

死菌の可能性、結核再燃の可能性、両方ともに考えられると思います。培養・同定にて確認が必要です。結核既往のある方では、画像所見からはなかなか判断しにくいと思います。

2. 「結核検査規定」

対応としてはよろしいのではないのでしょうか。当院でも、一定の基準で対策を行っていますが、例外的なこと、新たな問題がたびたび発生しています。そのたびに基準を見直しております。大切なのは症例ごとに

回答については、質問時の基準に沿って回答しておりますので、現時点とは異なっている場合もございます。

経過を把握し、フレキシブルに対応できるように情報を集約・管理することかと思えます。

なお、抗結核薬内服治療中の患者に対しては、1回/月のレントゲン検査と喀痰検査は必要と考えます。治療後1年以内は3～4回/年のレントゲン検査、症状やエックス線所見に応じて喀痰検査を随時行うことをがよるしいのではないのでしょうか。

高齢者での肺炎や呼吸器感染症ではX線検査所見から、結核を否定することは困難な場合があると思えます。できれば、一般細菌の他に、抗酸菌の検査もすることは重要かと思えます。

回答については、質問時の基準に沿って回答しておりますので、現時点とは異なっている場合もございます。

Q55 (結核、予防接種、ツベルクリン反応)

ツベルクリン反応の判定についての以下の疑問について一般的な考え方、または見解をお教えいただけませんか？

1. ツベルクリン反応について

最近の診断基準では以下のように なったと聞きました。

発赤 9mm以下：陰 性

発赤 10mm以上：弱陽性

発赤 10mm以上 & 硬結：中等度陽性

発赤 10mm以上 & 硬結 & (二重発赤/水泡 /壊死)：強陽性

ここで、質問なのですが

発赤 9mm以下(5mm以上) & 硬結あり

を米国では陽性あつ かいにしているとのことで、A大学病院でも陽性にしているとのとですが、一般的なのでしょうか。

2. 判定 について日本では48時間後が一般的 と思いますが、米国では72時間後におこなうこともあると聞きましたが、日本ではこれまでどおり48時間後判定が望ましいのでしょうか？

A55

1. 厚生労働省の予防接種のガイドラインは<http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/tp1107-1l.html#1>を参照してください。

この中でBCGについては以下のように記載されています。

『BCG接種による結核発病予防効果については、最近活発に検討が行われた。その結果は次のように要約できる。 BCG接種は適切に行われれば結核の発病を、接種をしなかった場合の4分の1くらいに抑える。 BCG接種は、結核性髄膜炎や粟粒結核など小児の重篤な結核の発病予防には特に効果は確実である。 BCGワクチンは一度接種すれば、その効果は10年～15年程度持続する。わが国はBCG接種のおかげで小児の結核罹患率は極めて低くなっている。ただ、全人口の罹患率は欧米の数倍の水準にあり、いまBCG接種を廃止すれば小児の結核はかなり増加するはずである。したがって、なお当分の間、わが国ではBCG接種を継続することが必要である。また経皮法のため、特に適切な技術による乳児期の接種を今後とも追求していく必要がある。 <http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/tp1107-1l-9.html#s1-8>』と記載されています。

2. 厚生科学審議会感染症分科会結核部会結核医療に関する検討小委員会でも継続的に今後の結核対策が議論されている最中ですが(第2回会議の内容は<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/11/s1129-8.html>参照)。 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/0110/s1001-1.html>

3. BCG未接種の場合ツベルクリン検査は比較的価値の高い検査法ですが、我が国ではBCG接種をひろく受けているため診断根拠としての重要性は予防接種としてルチンにBCGを実施していない米国とは明らかにその意義が異なります。

医療従事者の結核予防とツベルクリン反応検査については以下を御参照ください。

<http://www.jata.or.jp/rit/rj/0112suzuki.html>

4. 政府は2004年3月5日、結核予防法の改正が行われます。

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2004/03/tp0312-2.html>

近年、若年層の結核感染が減っていることなどから、結核菌の免疫の有無を調べるツベルクリン反応検査を全廃し、予防ワクチンのBCGを1歳ごろまでに全員が接種するように改定します。早ければ今年の4月から施行される見通しです。

結核が多かった時代には、日本人の多くが結核菌の免疫を持っていました。そのため、いきなり予防接種(BCG)をするのではなく、乳幼児期(4歳未満まで)、小学1年生、中学1年生の計3回ツベルクリン反応検査を行って、陰性だった場合のみBCGが行われていました。しかし、現在は小児期の結核感染が激減し、ツベルクリン反応で感染を見つける効果はほとんどありません。反対に、BCGを複数回接種しても結核の感染を確実に防げるわけではなく、医療現場からはBCGの複数回接種を行っている、実際に結核に感染した場合の初期診断が難しくなる点や、BCGを過信して結核を見落とすケースがある点などが指摘されてきました。2003年には小学1年生と中学1年生のツベルクリン、BCGを廃止。今回

回答については、質問時の基準に沿って回答しておりますので、現時点とは異なっている場合もございます。

の改正案で、乳幼児期のツベルクリンも廃止が決まり、ツベルクリン全廃となります。その代わりに、1歳頃までにBCGを1回接種することが全員に義務付けられることとなります。

5. 米国におけるツベルクリン検査について

ツベルクリン検査により水疱を形成したり、広範な硬結を触れる場合より遅延型反応（DTH）を反映していることいえます。また人種の多様性から紅斑が判定困難な皮膚色の人種（アフリカ系米国人）を抱える国民性もあいまって、これまで米国では硬結を判定根拠として活用してきました。

しかし、ツベルクリン検査の正診率には明らかに問題があり、このために2次感染疑いの患者（医療従事者）に対して予防内服を実施すると、過剰なポピュレーションに対して投薬をすることとなります。どこの国でもこのことが問題とされています（感度・特異性の問題）やまた、判定に今一度受診をする必要があるなど患者のコンプライアンスの面からの問題もあります。予防接種環境や判定にともなう社会的背景の違いなど複数の因子について考慮する必要があります。

6. 日本でも2005年4月に、リコンビナントのヒト型結核菌特異的蛋白質（2種類）とリンパ球をin vitroで反応させインターフェロンの産生性をみる体外診断薬：QuantiFERON-Gold（第二世代）が承認されました。この診断薬の登場により、結核の補助検査診断のパラエティが増え、臨床診断や画像診断とともに今まで以上に適正な結核の早期診断ができるようになることが期待されています。米国CDCでは結核感染対策のガイドラインを改訂中で現在草案が開示されていますが、この中でQuantiFERONが紹介されていますが、第一世代のQuantiFERONを紹介していますが抗原蛋白の特異性の問題（BCGの抗原と一部共通抗原性がある）から、現在FDAの承認を待っている第二世代の製品を用いてのガイドラインに変更するようすでに多くのコメントが掲載されています。

7. 米国の判定基準については以下を参照ください。

http://www.cdc.gov/nchstp/tb/Federal_Register/default.htm

1994年版は<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4313.pdf>にあります。

新しいドラフトにも48-72時間と判定までの時間を設定しています。

この参考資料としてはCDC. Core curriculum on tuberculosis: what every clinician should know. 4 ed. Atlanta: DHHS, Public Health Service, CDC.; 2000.

をご覧ください。

PPDの力価・精製方法との絡みから正確な精製PPDに関する使用方法については、日本ピーシージーあるいは結核予防会の刊行書籍なども参考にしてください。