

結核 インバウンド対策について

御手洗 聡

結核予防会結核研究所抗酸菌部

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科基礎抗酸菌症学分野

Satoshi MITARAI, MD, PhD

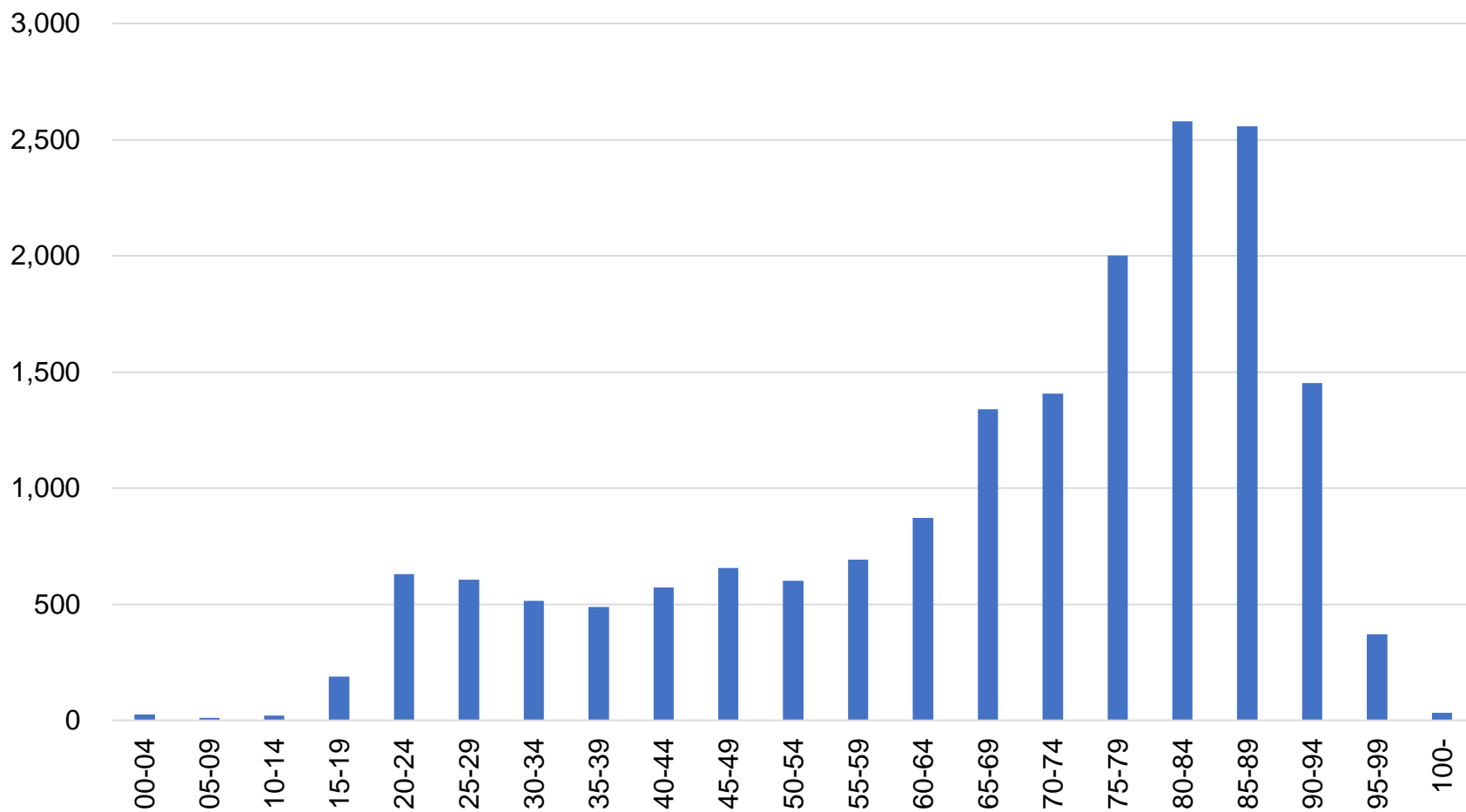
Professor/Head,

Department of Mycobacterium Reference and Research, Research Institute of Tuberculosis

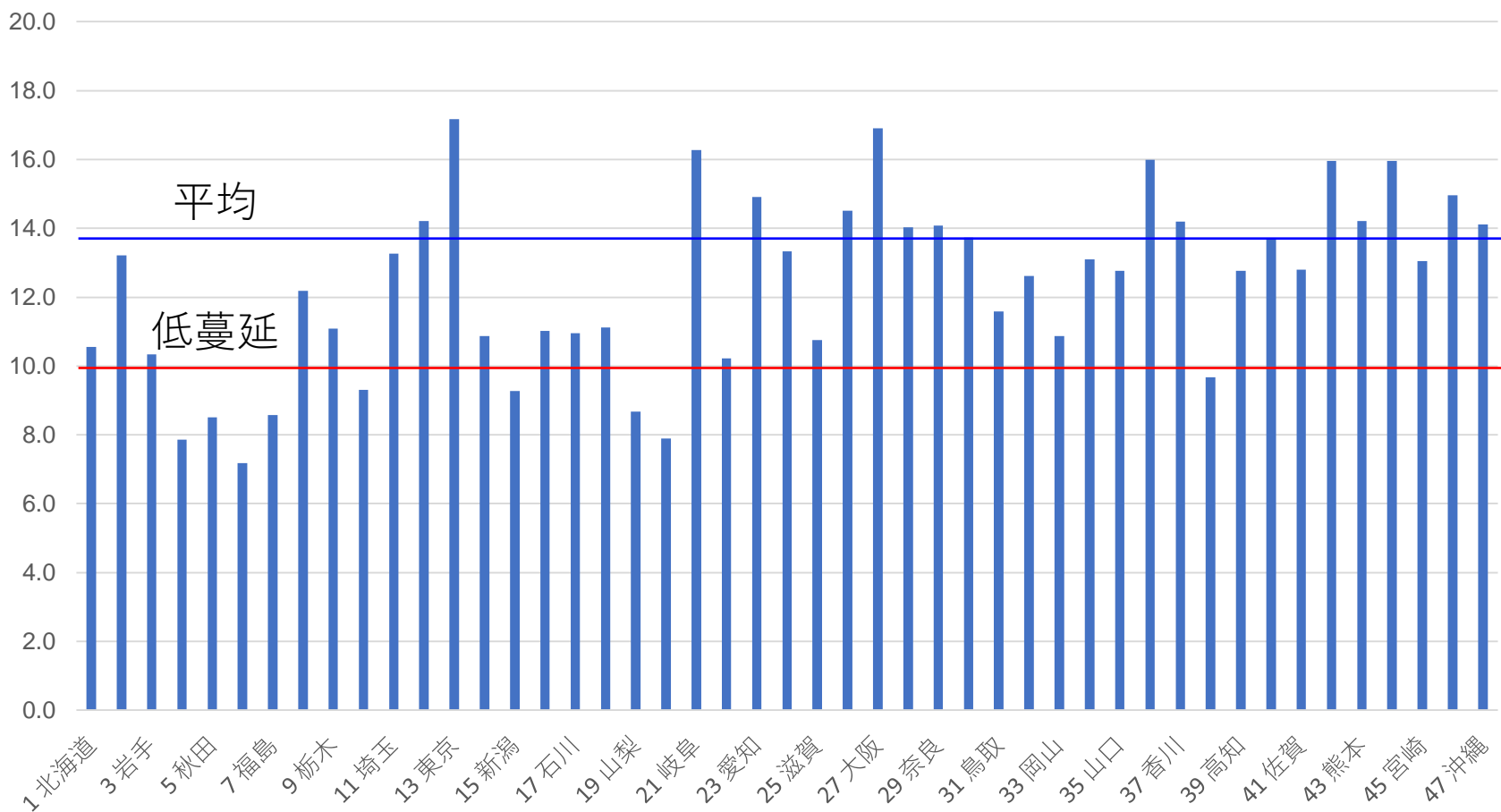
結核患者数(2016年)

- 新規罹患数:17,625名
- 罹患率:13.9/10万人
- 新登録潜在結核感染症(治療対象者):7,477名
(男性3,605/女性3,872)
- 外国生まれの結核患者数:1,338人(7.6%)

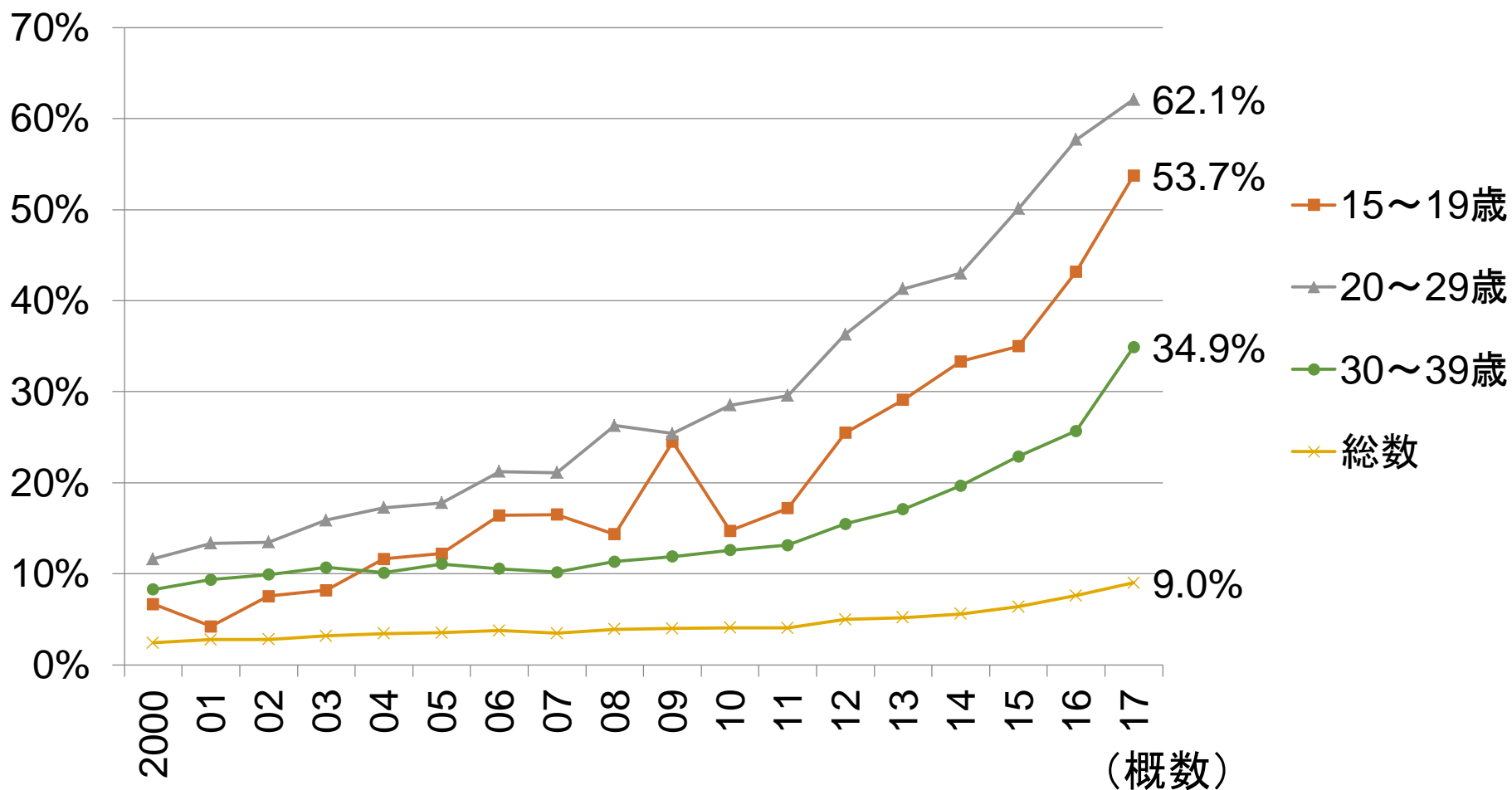
結核罹患患者数(2016年)



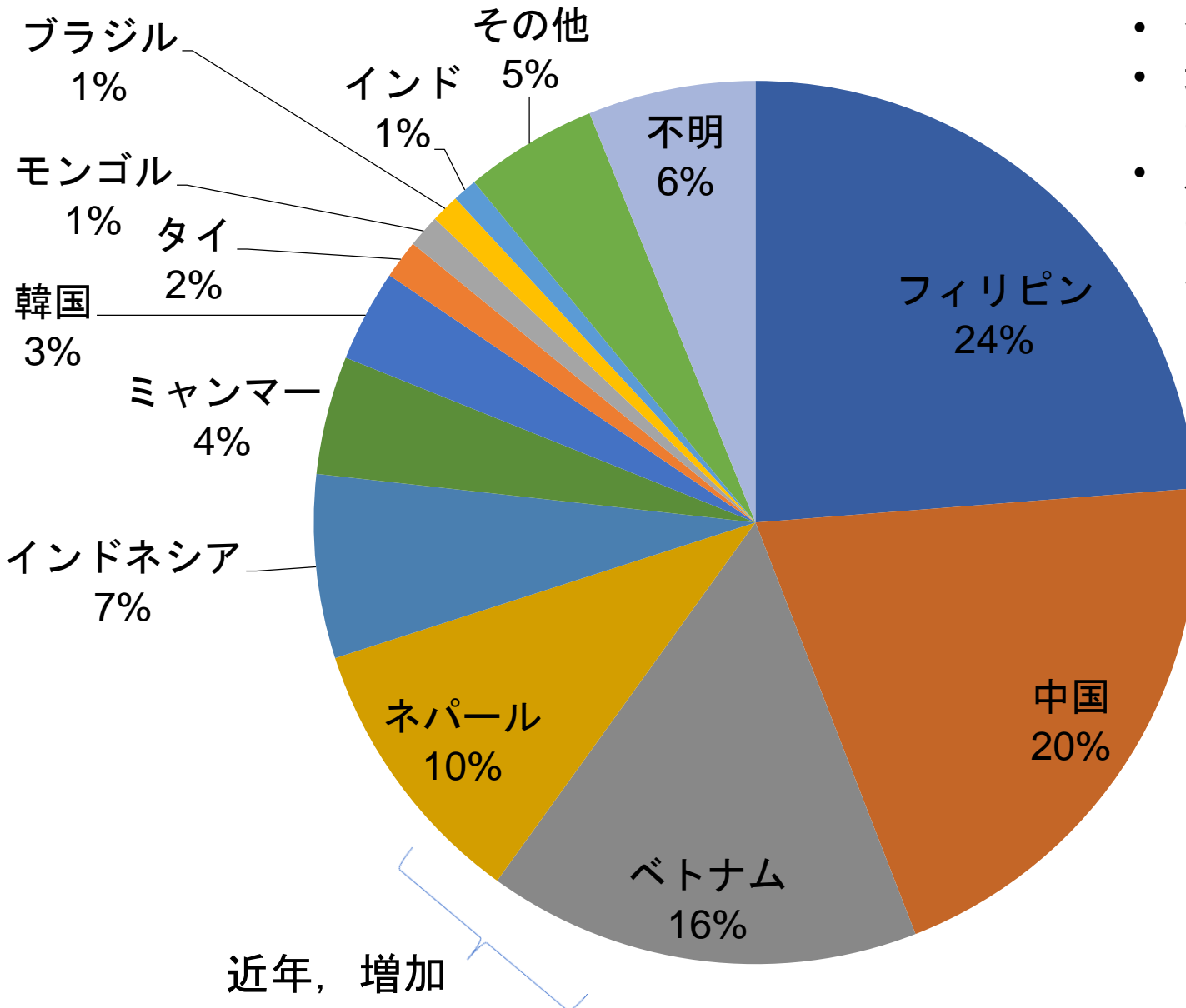
結核罹患率(2016年)



外国出生の結核患者割合, 2000-2017



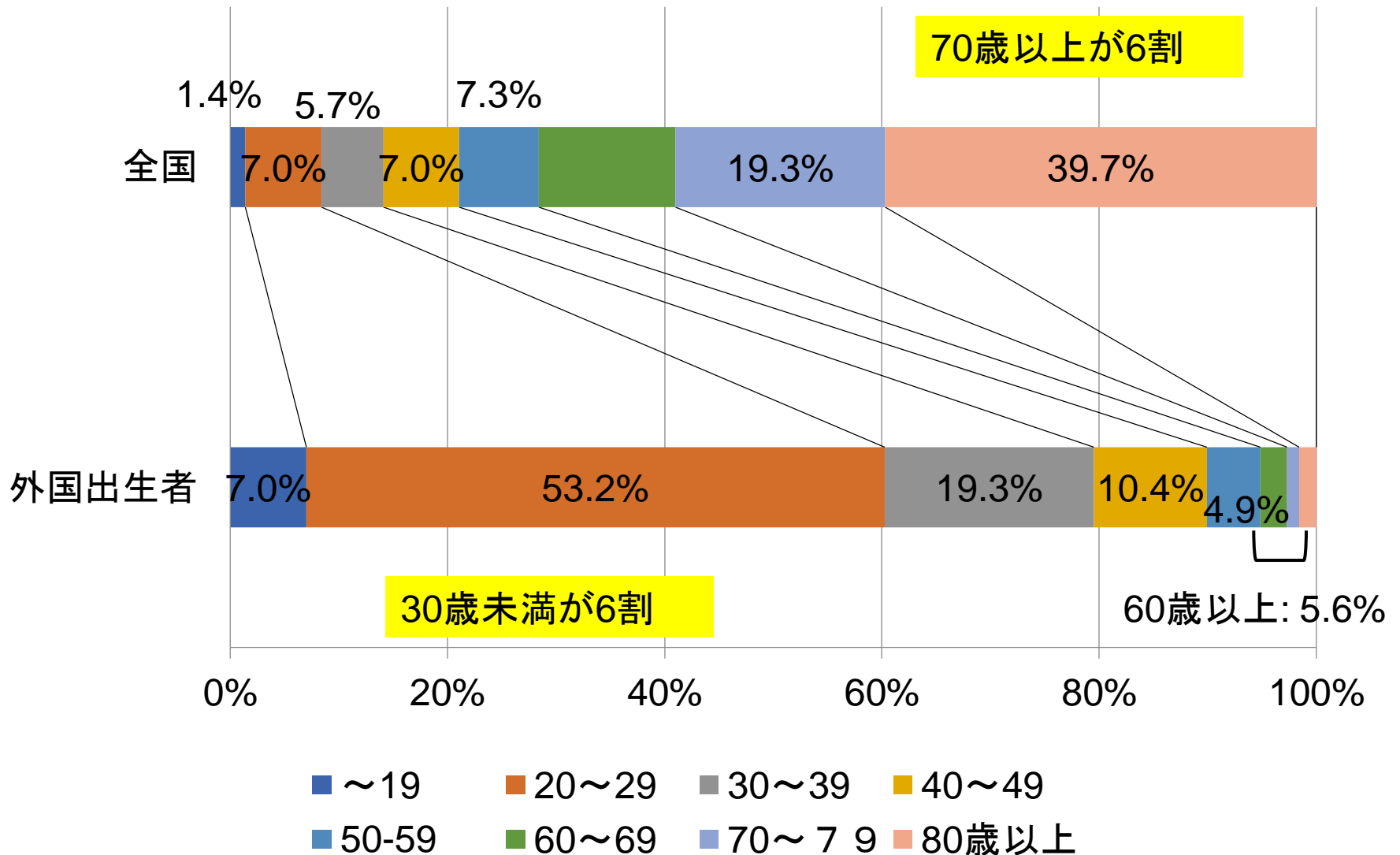
外国出生者の出身国(2016, n=1338)



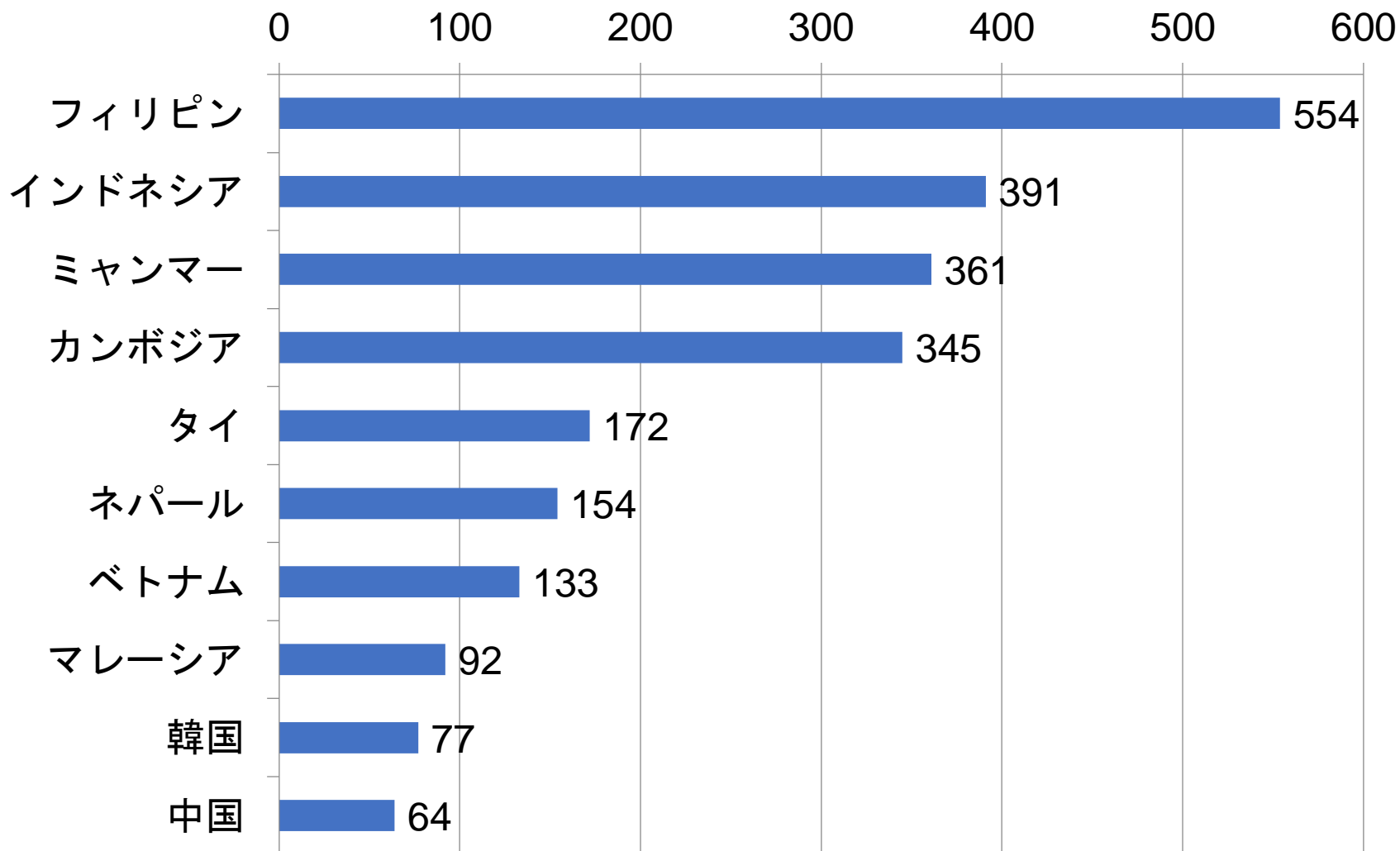
- 合計40か国以上
- 地域によって出身国の構成は異なる
- 農業・漁業・製造業の技能実習生の発病があり, 地方の問題にもなっている

近年, 増加

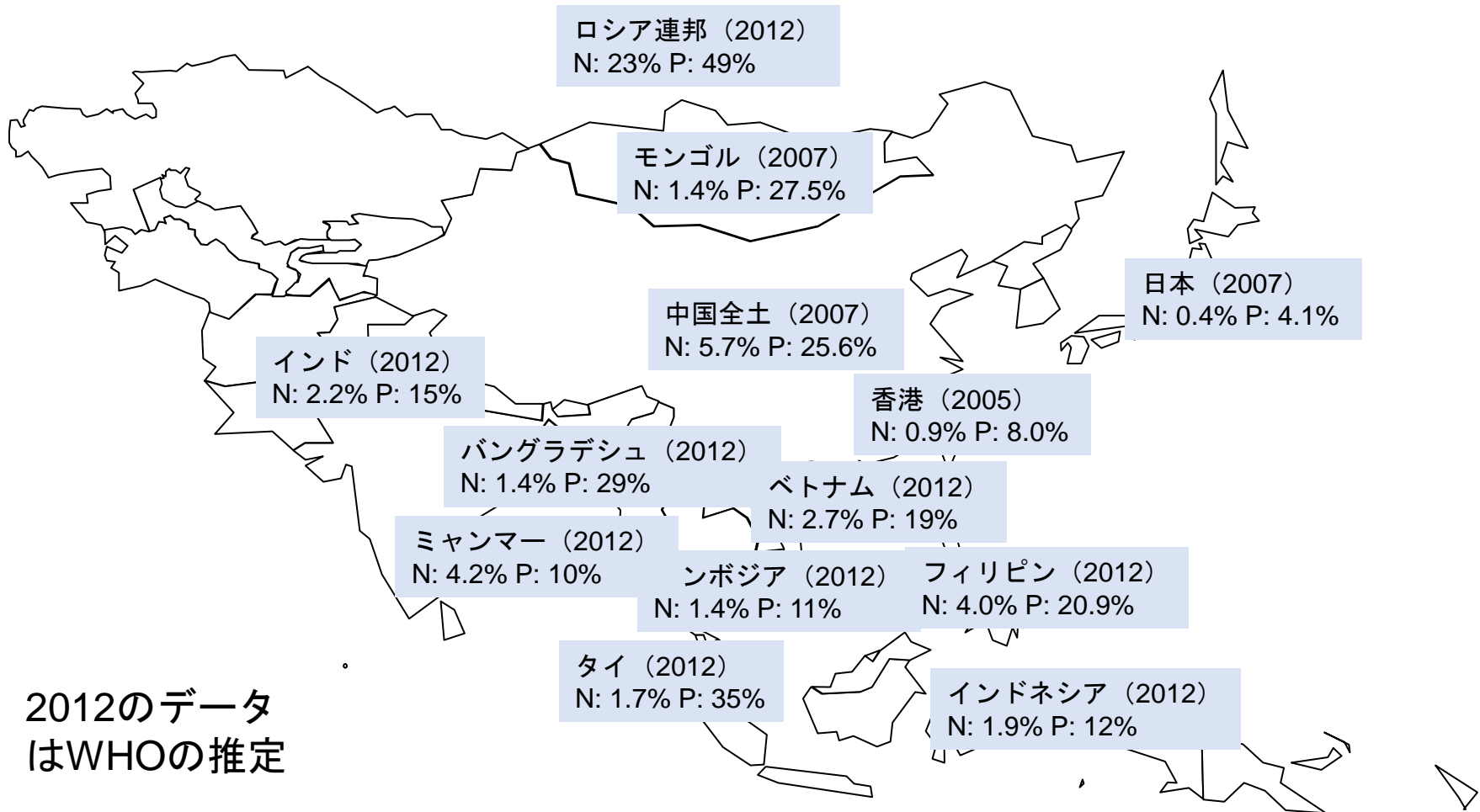
新登録患者の年齢割合(2016)



アジア諸国の推定罹患率（2016年）



日本を含む西太平洋地域における多剤耐性結核 MDR-TB in Western Pacific Region (2005-2012)



2012のデータ
はWHOの推定

- The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World. Report No. 4. 2008. Geneva. WHO/HTM/2008.394.
- Global Tuberculosis Report 2013. 2014. Geneva. WHO/HTM/TB/2013.11.

薬剤耐性結核：結核の統計

新規肺結核培養陽性患者数－登録時薬剤感受性の推移

	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
培養陽性患者数, N	11,261	10,523	10,259	10,035	9,878	9,580
INH耐性, n (%)*	380 (4.6)	369 (4.8)	349 (4.6)	372 (4.9)	369 (4.8)	383 (4.9)
RFP耐性, n (%)*	73 (0.9)	64 (0.8)	76 (1.0)	77 (1.0)	74 (1.0)	80 (1.0)
INH,RFP両剤耐性†, n (%)*	60 (0.7)	47 (0.4)	56 (0.5)	48 (0.5)	49 (0.6)	52 (0.7)
SM耐性, n (%) [§]	509 (6.1)	475 (6.2)	469 (6.2)	476 (6.3)	461 (6.0)	557 (7.1)
EB耐性, n (%) [†]	151 (1.8)	106 (1.4)	130 (1.7)	129 (1.7)	100 (1.3)	106 (1.3)

*培養陽性患者数のうちINH及びRFPの薬剤感受性結果がある患者（2011年には8,046人、2012年には8,347人、2013年には7,701人、2014年には7,645人、2015年には7,630人、2016年には7,732人）を分母とする。入力率が80%以下であり、精度保証されていないという難点あり。

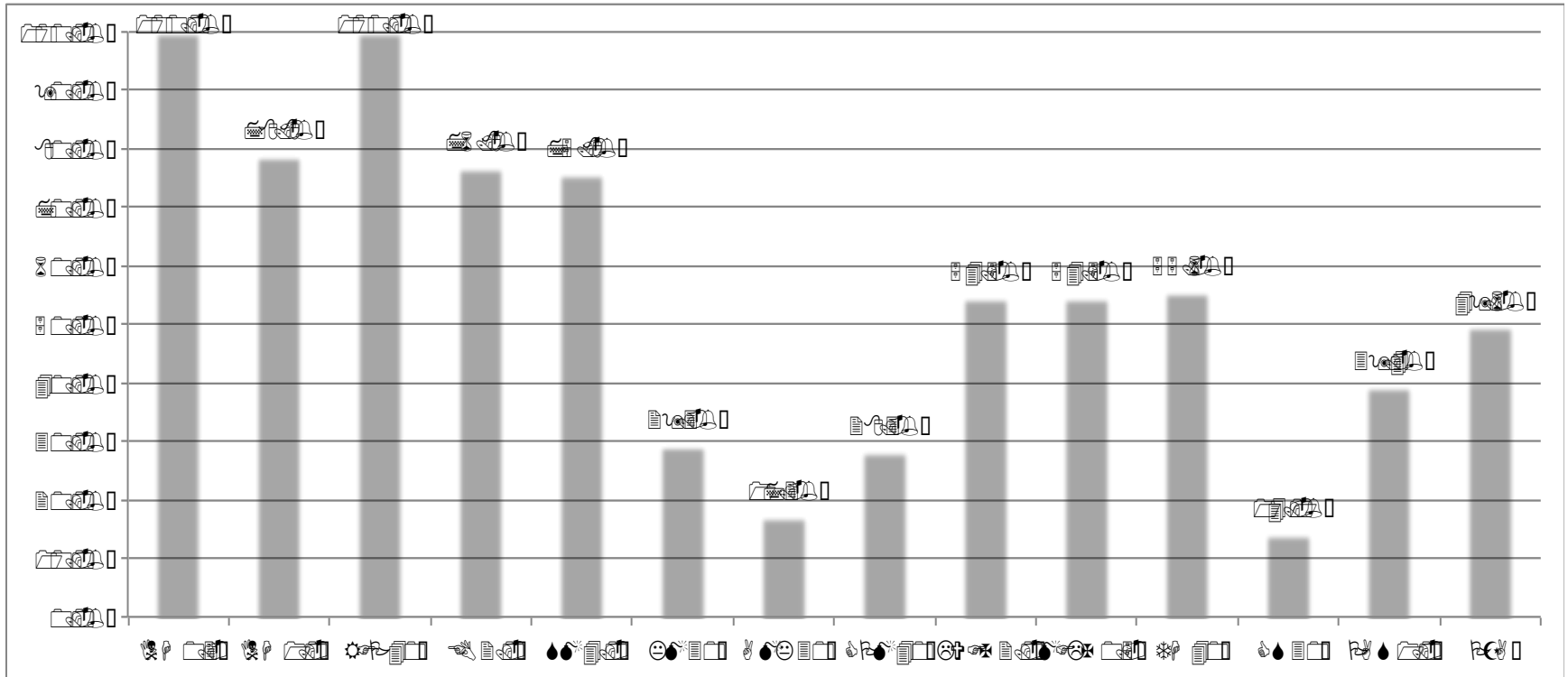
全データによる薬剤耐性率 (N=8,681/最大)

	INH	RFP	RBT	SM	EB	TH	KM	EVM	PAS	CS	LVFX	PZA
耐性	456	135	8	618	165	89	140	117	92	7	128	75
感受性	8,180	8,506	596	8,021	8,457	3,208	3,763	3,183	3,259	3,340	3,892	2,648
耐性率	0.053	0.016	0.013	0.072	0.019	0.027	0.036	0.035	0.027	0.002	0.032	0.028
95% CI	0.048	0.013	0.007	0.066	0.016	0.022	0.030	0.030	0.022	0.001	0.027	0.022
	— 0.058	— 0.018	— 0.026	— 0.077	— 0.022	— 0.033	— 0.042	— 0.042	— 0.033	— 0.004	— 0.037	— 0.034
療 研 2007	0.038	0.012		0.062	0.014						0.034	
有意差 2007 vs 2012	0.003	0.25		0.106	0.093						0.657	
データ数	8,636	8,641	604	8,639	8,622	3,297	3,903	3,300	3,351	3,347	4,020	2,723

国籍別・治療歴別薬剤耐性

			INH	RFP	SM	EB	LVFX	PZA	MDR	XDR
日本国籍	未治療	耐性	82	21	150	32	22	12	14	0
		感受性	2,157	2,218	2,089	2,203	780	780	2,225	590
		耐性率	0.037	0.009	0.067	0.014	0.027	0.015	0.006	0
		95% CI	0.030– 0.045	0.006– 0.014	0.057– 0.078	0.010– 0.020	0.018– 0.041	0.009– 0.026	0.004– 0.010	–
	既治療	耐性	18	9	15	8	8	3	9	3
		感受性	94	103	97	104	28	37	103	26
		耐性率	0.161	0.080	0.134	0.071	0.222	0.075	0.080	0.103
		95% CI	0.104– 0.240	0.043– 0.146	0.083– 0.209	0.037– 0.135	0.117– 0.381	0.026– 0.199	0.043– 0.146	0.036– 0.264
外国籍	未治療	耐性	12	5	12	3	4	4	5	0
		感受性	73	80	73	82	30	28	80	21
		耐性率	0.141	0.059	0.141	0.035	0.118	0.125	0.059	0
		95% CI	0.083– 0.231	0.025– 0.130	0.083– 0.231	0.012– 0.099	0.047– 0.266	0.050– 0.281	0.025– 0.130	–
	既治療	耐性	2	2	2	1	0	1	2	0
		感受性	2	2	2	3	1	0	2	1
		耐性率	0.500	0.500	0.500	0.250	0	1.000	0.500	0
		95% CI	0.150– 0.850	0.150– 0.850	0.150– 0.850	0.046– 0.699	–	–	0.150– 0.850	–
未治療/国籍間耐性率差			0.003	0.030	0.034	0.167	0.057	0.032	0.022	–

多剤耐性結核菌における二次抗結核薬感受性試験結果 (L-J and MGIT PZA AST; n=99)



外国出生者に対する健診機会

1. 学校（学校保健安全法、感染症法）

- 小中学校：問診で「高まん延国居住歴」→胸部X線検査
- 高校、大学：日本人も含め全員，入学時に胸部X線検査

2. 事業所（労働安全衛生法）

- 全ての常勤労働者は就職時に胸部X線検査
- 定期健診：40歳未満は、必要でないと判断された場合に省略可

3. 市町村による定期健康診断

- 都市部の罹患率が高い住民等、市町村が地域の罹患率、患者発見率等に照らして特に必要と認める者（市町村の定める時期）

現行制度で健診対象外の外国出生者

1. 学校

- 学校教育法に該当しない学校（日本語学校の一部）在学学生

2. 事業所

- 非正規労働者
- 「研修生」

3. その他

- 日本人の配偶者・親類・縁戚

新入国者健診の実施

• 対象

- 高まん延国出身者（英国；罹患率40以上、オランダ50以上）
- 長期滞在する者のみ（米国：国籍問わず、6か月以上滞在する者全員）

• 実施時期

1. 入国前（米国, カナダ, オーストラリア, NZ, 英国）

長所： ①受入国の罹患率の減少に直結する。

②ビザ発給条件になっているので、理論的に実施率100%。

③検診費用は申請者の負担（受入国の財政的負担は小さい）

短所： 国外の検診機関の精度管理

2. 入国後：市町村が実施する定期健康診断の対象

長所： 国外で実施よりも、容易に実施可能

短所： 受入国の財政的負担、受診率の確保容易でない

新入国者の健診の実施方法（２）

• 実施方法

1. 胸部X線検査：発病のチェック，培養検査の実施
2. 感染診断(IGRA, またはツ反) →LTBI治療
 - 英国：罹患率150以上の国からの新入国者はMatoux test , BCG接種の有無にかかわらず5mm以上なら活動性結核の有無を検査し、65歳までLTBI治療。(NICE Guideline 2016)
 - 米国：費用対効分析結果より45歳以上の移民に対して、入国時期に関わらず推奨する。(Benjamin P. et al. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 590)
 - OECD加盟国に対する調査（回答29か国: May- Dec. 2010）
 - 発病に対するスクリーニング：25か国(86.2%)
 - LTBIに関するスクリーニング：16か国(55.2%)
 - TST :11/16(68.8%), TST + confirmatory IGRA: 4/16 (25%), IGRA: 3/16 (18.8%) (Pareek M et al. DOI: Emerging Infectious Diseases2012;18(9). <http://dx.doi.org/10.3201/eid1809.120128>)

結核入国前スクリーニングの実施について(案)

(1) 対象国

- ・我が国の外国生まれの結核患者の出生国は以下上位6か国で全体の8割を占めていることから、これらの国から優先的に入国前スクリーニングを実施することについて個別に調整を開始する。
- ・これらの国の罹患率は、最低の中国が64であることから、罹患率50以上の国についても対象とする。

【外国生まれの結核患者の出生国(2016年)】

	フィリピン	中国	ヴェトナム	ネパール	インドネシア	ミャンマー
出生国割合	23.8%	20.3%	15.8%	10.1%	6.7%	4.3%
罹患率	554	64	133	154	391	361

※罹患率…1年間で新たに診断された結核患者数を人口10万人あたりの率で表したもの。

(2) 対象者

- ・ビザの発給は、90日以内の滞在を短期滞在、90日を超える滞在を長期滞在としている。
- ・平成28年ビザ発給数 約538万件のうち、短期滞在が約495万件と90%以上を占めており、全てに入国前スクリーニングを実施することは現実的でないことから、結核の感染拡大リスクの高い長期滞在者を対象とする。

(3) 検査医療機関

検診・診療の質を保つために、当該国の国立病院等を日本国政府において検査医療機関として指定し、検査医療機関は結核非罹患証明書又は結核治癒証明書を発行。

(4) 検査内容

医師が診察及び胸部X線検査を実施し、結核の疑いがある者に対しては喀痰検査を実施。

結核発病者に対する対策

- 外国出生者については、出生国での耐性結核菌のまん延状況を把握する。
- 多剤耐性結核菌がまん延している可能性があれば、積極的に遺伝子検査による感受性試験を実施する。



Xpert®カートリッジ



モジュール



GeneXpert®システム GX-IV

図1 GeneXpert®システム



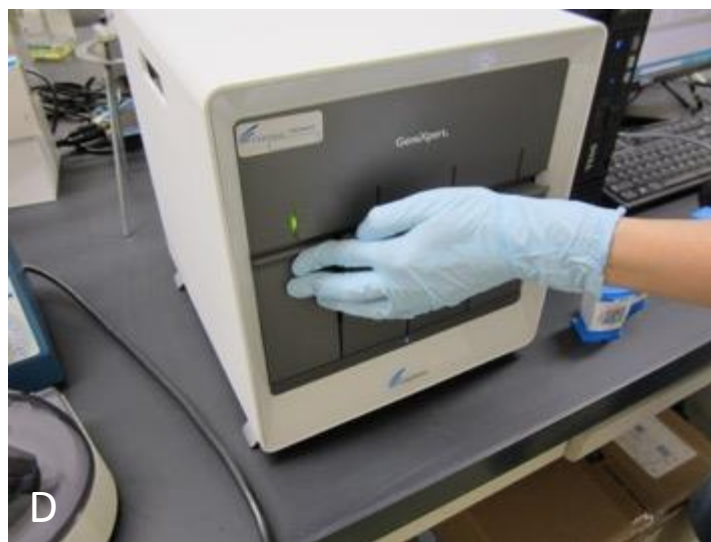
A



B



C

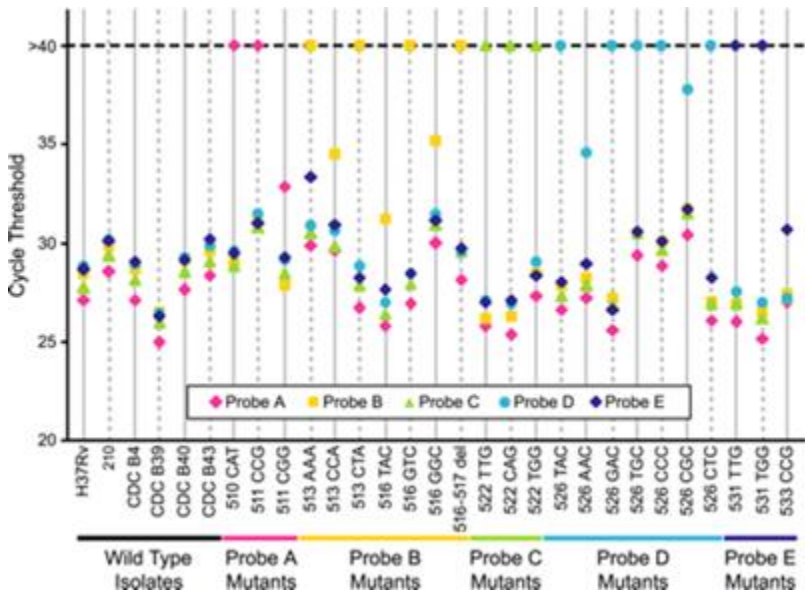


D

図2 Xpert MTB/RIFカートリッジの操作

(A: カートリッジ本体, B: 二次元バーコードの読み取りとコンピュータへの登録,
C: カートリッジをGeneXpertのモジュールにセットした状態, D: モジュールのドア
を閉めて操作開始)

Xpert MTB/Rifの精度：RFP耐性

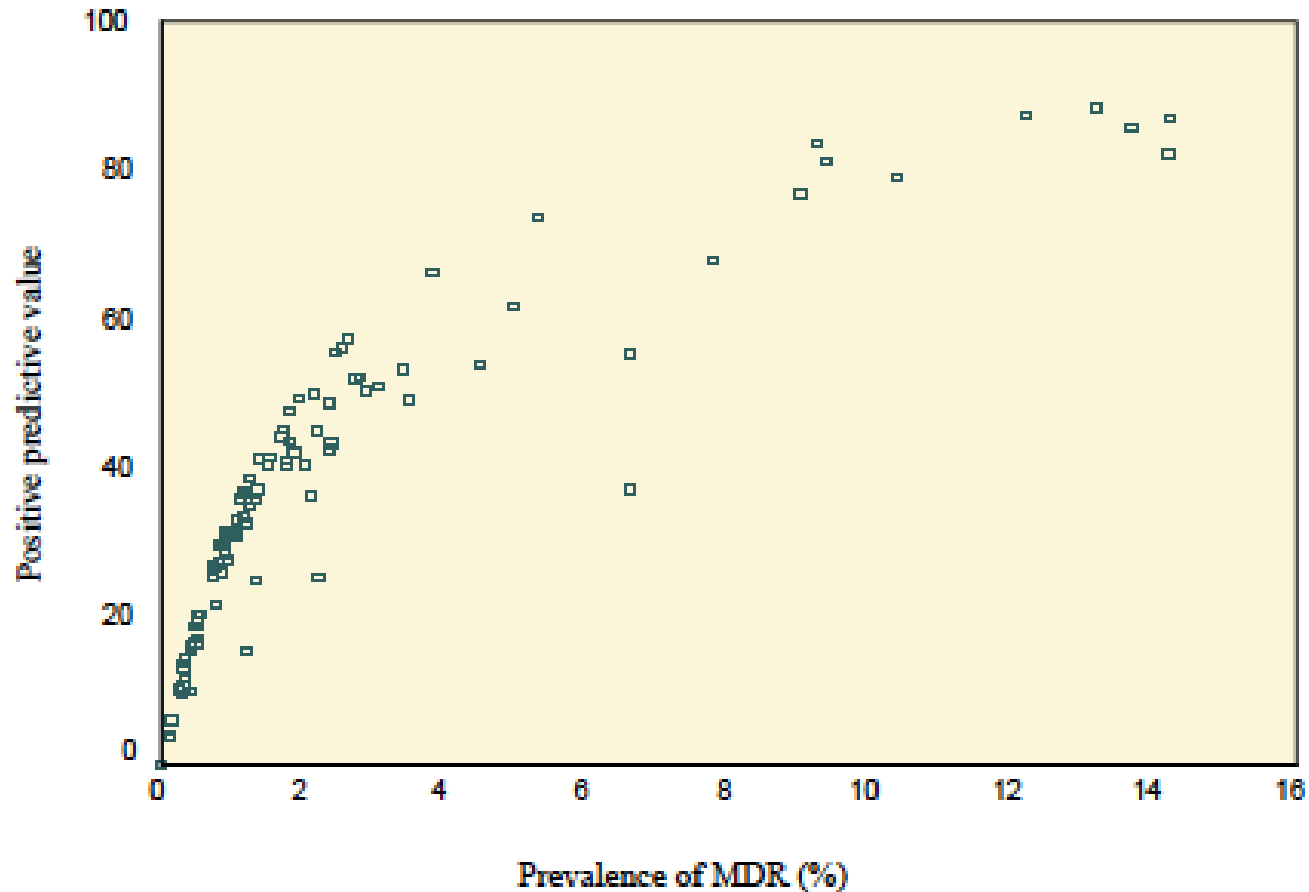


D Helb et al. Rapid Detection of Mycobacterium tuberculosis and Rifampin Resistance by use of On-Demand, Near-Patient Technology. J Clin Microbio. 2010 Jan 48(1): 229-37

- RRDRの遺伝子変異を5種類のプローブ（Molecular beacon: Probe A to E）で検出する方法であり、野生型（Wild type）ではプローブが二重鎖を形成するが、遺伝子変異がある位置ではプローブが結合せず、シグナルが得られないことで間接的に変異があることが検出される。
- リファンピシン耐性の診断精度は感度94% (95%CI, 87–97)、特異度98% (95%CI, 97–99)とされている。

Steingart KR, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults (Review). 2013

MDRのsurrogate markerとしてのRFP耐性の適切性



MDRのsurrogate markerとしての RFP耐性：MDR適中率

2002	INH R (0.2)	INH S (0.2)	MDR=0.019
RFP Resistant	60	14	74
RFP Susceptible	96	2,955	3,051
	156	2,969	3,125

RFPが耐性であった場合のMDRである確率：81.08%
 INHが耐性であった場合のMDRである確率：38.46%

2007	INH R (0.2)	INH S (0.2)	MDR=0.007
RFP Resistant	17	11	28
RFP Susceptible	71	2,193	2,264
	88	2,204	2,292

RFPが耐性であった場合のMDRである確率：60.71%
 INHが耐性であった場合のMDRである確率：19.3%

MDRのsurrogate markerとしての RFP耐性：MDR適中率

2012-2013	INH R (0.2)	INH S (0.2)	MDR=0.016
RFP Resistant	105	35	135
RFP Susceptible	349	8,150	8,499
	454	8,180	8,634

RFPが耐性であった場合のMDRである確率：77.78%

INHが耐性であった場合のMDRである確率：23.13%

Take Home Messages

- 外国生まれの結核患者が若年者層を中心に増加している。
- 薬剤耐性結核も増加傾向にある。
- 外国生まれの結核患者には、耐性結核が多い。
- インバウンド対策として、入国前/後のスクリーニングが有効である。
- 発病した結核患者では遺伝子検査による迅速耐性診断が重要である。