

外国人結核診療マニュアル（医療者向け）

はじめに

米国や西欧の先進諸国では結核蔓延国からの人口移動に伴い、結核患者の半数以上を外国出生または外国国籍の外国人が占めるようになってきた。そして、外国人結核では罹患率が高い、治療成功率が低い、薬剤耐性率が高いなどの問題を抱えている。わが国においても同様の傾向がみられ、近い将来、先進諸国と同様の課題に対面する可能性もあろう。外国人結核は高い感染率、受診の遅れ、治療完遂率の低下、その結果としての薬剤耐性菌の出現、さらに、外国からのわが国への耐性結核菌、とくに多剤耐性菌の持ち込みは新たな脅威として認識されている。このような外国人結核の諸問題に対し、わが国では様々な取り組みがなされてきたが、その現状はいかなるものであろうか？厚生労働科学研究事業「輸入感染症としての多剤耐性結核の対策・制御に関する研究」（平成20～22年度）、および、同「海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究」（平成23～25年度）（研究代表者：岡田全司）では、最近の外国人結核の実態を把握し、適切な対応策を提示するための研究を行ってきた。本マニュアルは、その研究成果をもとに、外国人結核患者に対する適切な取り組み方をまとめたものである。この冊子が、結核医療に携わっている医療機関の皆さまにとって、少しでも参考になれば幸いである。

1. わが国における外国人結核の最近の動向

わが国における結核罹患率は低下してきているが、その中の外国人結核の比率は増加傾向にあり、とくに、20歳代の結核患者では約30%が外国人となっている。（図1）。しかし、外国人結核の割合は先進諸国に比べると低く、増加しているといっても全結核の4%程度にすぎない。図2は日本全国の集計「結核の統計2012」に基づいて年齢分布を作成したものであるが、外国人結核は若年に多く、日本人結核との差は歴然としている。本研究班では、外国人結核の診療に関する実態把握を目的として、外国国籍の結核患者を対象とした調査票を作成し、全国の保健所および結核病棟を有する病院に送付した。外国人結核の実態調査は、2006年から2008年までの3年間、および2009年から2011年までの3年間に、計2回行われた。第1回調査（2006-2008年）では、解析した外国人結核2136名の性別については男性が45%、女性が55%であり、日本人結核患者とは逆に女性の割合が高くなっていた。年齢別にみると男女とも20歳代にピークがあり全体の49%を占め、10代から30代までを加えると全体の79%になり、若年の患者が多数を占めていた。第2回調査（2009-2011年）でも同様の傾向がみられ、性別では女性が55%であり、年齢では20歳代が48%と最も多く、次いで30歳代の順であった（図3）。国籍については第1回調査では中国、フィリピンが多く、この2か国で50%を占めており、次いで韓国・北朝鮮、ブラジル、インドネシア、ベトナム、タイ、ペルー、ネパール、インドの順となっていた。第2回調査では上位3国は同じであるが、インドネシアが4位、ネパールが5位と増加し、逆にブラジル、ペルーが減少していた（図4）。都道府県別にみると、第1回調査では東京が最も多く、以下、神奈川、愛知、大

阪、埼玉の順であったが、第2回調査では東京、愛知、神奈川、大阪、千葉の順となっていた（図5）。国籍については、東京では中国、韓国・北朝鮮、ネパール、ミャンマーが多く、大阪では中国、韓国・北朝鮮、愛知ではフィリピン、ブラジル、インドネシア、神奈川ではフィリピン、インドネシアが多い等、都道府県によって出身国に偏りのあることが明らかとなった。職業別では、常勤者、臨時雇・日雇、学生の割合が高く、とくに第2回調査では学生は14.5%から22.4%に増加していた（表1）。これは日本語学校健診の増加等に起因すると考えられる。第2回調査では、結核診断時の来日年数は3年未満が多く（表2）、保険については無保険が12%から5.9%に減少した。結核の罹患臓器では肺結核が77.7%であり、肺外結核としては胸膜炎、リンパ節結核が多く、第1回調査と著変はみられなかった。HIVの合併率は1.4%であった。結核菌の薬剤感受性については、第1回調査でイソニアジド（INH）耐性は10.0%、リファンピシン（RFP）耐性は3.7%、多剤耐性結核（INHとRFPに耐性）は3.8%にみられ、日本人結核のデータより明らかに頻度は高かった（表3）。第2回調査ではINH耐性12.0%、RFP耐性4.4%、多剤耐性結核4.4%であり、耐性率は第1回調査よりいずれも上昇がみられた（表3）。多剤耐性結核50名の出身国は中国が17名で最も多く、フィリピンが8名、韓国・北朝鮮、ペルーが3名、タイ、モンゴルが2名、その他15名であった。入国6ヵ月以内の外国人排菌患者では7.4%が多剤耐性結核であり、この数値は異常に高い。治療成績については、治療完了が73.8%であるが、治療途中の帰国が12.3%にみられた（図6）。

2. 東京都および新宿区における外国人結核

東京都における結核罹患率は人口10万対22.9（平成23年）であり、全国平均17.7と比べて5人ほど高く、この差については10年ほど大きな変化はない。結核患者の年齢別分布をみると、3つのピーク（25-29歳、60-64歳、80-84歳）がみられ、若年のピークには外国人が多く含まれている。2010年において、全国の結核患者のなかで外国人の占める比率は4.1%であるが、東京都では6.9%（211名）と過去5年間で最大であり（図7）、都道府県別では最多であった。このうち塗抹陽性肺結核患者は56名（26.5%）である。東京都の外国人結核患者を保健所別にみると新宿区、豊島区、荒川区、江戸川区に多く、国籍や職業については東京都内の地域により差がみられることが推測されるが、詳細には検討されていない。新宿区は東京都のなかで多くの外国人結核患者を診療しているが（図8）、在留外国人の絶対数が多いためと考えられる。また、国籍別では韓国人のコミュニティが存在するため、韓国人の結核患者の比率が大きいのが特徴といえる。2011年の新宿区における外国人結核は20名で、最近3年間ではほぼ一定しており、年齢別では15-19歳が2名、20-29歳が10名、30-39歳が5名、40-49歳が2名、70-79歳が1名であった（図9）。国籍別では中国8名、韓国7名、フィリピン2名、ネパール1名、その他2名で、入国から発病までの期間が1年未満のものは4名であった。結核菌の薬剤耐性に関しては、排菌患者8名中に多剤耐性結核が3名（中国2名、韓国1名）みられた（表4）。いずれも20歳代前半の学生であり、初回治療1名、再治療2名であり、外来での治療経過中に発見された。うち1名は培養陰性結核として治療終

了後に、多剤耐性結核として再発した症例である。いずれも母国から日本への持ち込みと考えられ、多剤耐性結核の流入に関しては、さらなる対策が必要と思われる。

国立国際医療研究センターでは蔓延国由来の結核菌が日本の中に入り込んでいるかどうか、その実態について明らかにすることを目的に、東京在住の外国人結核患者由来87株についてRFLP解析を行ったところ、そのうち30%の株は相同性70%以上の「グループI」を、6%は「グループII」を形成していた。「グループI」ではそれ以外の株と比べて、中国、韓国など東アジア出身者が多く、薬剤耐性率やHIV合併率が高い傾向であった。さらに新宿区保健所および結核研究所との共同研究によりスポリゴタイピングおよび疫学調査を行ったところ、「グループI」では新興型の北京型株が多く、日本人とのクラスター形成率の高い傾向がみられた。以上のことから、中国、韓国など東アジアから新興型の北京型株が日本国内に入りこみ、日本人との間にクラスターを形成している可能性が示唆された。とくにグループIでは薬剤耐性率やHIV陽性率が高い傾向にあり、その日本国内での拡がりは公衆衛生の上で脅威となりうると思われる。

3. 外国人結核の診療上の問題点

平成24年末における在留外国人数は約204万人であり、わが国総人口の約1.6%を占めている。そのうち、中長期在留者は166万人ほどであり、内訳は日本人の配偶者等、定住者、留学、家族滞在、人文知識・国際業務、研修、技術、就学、技能、転勤などとなっている。さらに、外国人としては短期滞在者のほか、不法残留者が6万人程度存在する。不法残留者は韓国、中国、フィリピン、台湾、タイの順に多い。一般に外国人はどこの国であっても文化や言語の異なる社会の中で生活するため、医療を含む公的サービスを受けるのが難しい場合が多く、新しい社会に適応する過程において、困難な社会条件のなかで生活していることが多い。日本国内に居住している外国人は、日本より結核罹患率の高い国で出生したものが多く、入国時にすでに母国で感染している人も多いと考えられる。

外国人結核の診療についてはこれまで様々な問題点が指摘されている。まず、受診の遅れとそれに伴う重症化である。言語の障害や文化・習慣の違い、医療情報の不足が指摘されているが、不法残留者では経済的な問題や法的な問題への不安などが強く影響していると思われる。第1回調査では無保険者は12%であったが、第2回調査では半減していた。また、健診の機会に恵まれない企業が多いこと、雇用者側に結核に対する十分な知識がないことも指摘されている。診断のための検査に費用がかかるため、再診しなくなってしまう患者がいるのも問題である。

一般に途上国では経済的・社会的理由や医薬品の供給の不安定さなどから治療中断が多く、耐性菌の出現しやすい環境にある。とくに多剤耐性結核菌の検出率は、在留外国人の多い国では日本より高くなっており（図10、WHO：Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance 2002-2007）、多剤耐性菌の日本への持ち込みは脅威として認識されている。本研究班による第1回調査結果でも、INH耐性が10.0%、RFP耐性が3.7%にみられ、いずれも日本人結核の耐性頻度（INH3.8%、RFP1.2%）よりも高く、多剤耐性結核の率（3.8%）

は日本人結核（0.7%）より明らかに高い。さらに、第2回調査では、それぞれの比率はさらに高くなり、多剤耐性率は4.4%に増加していた。とくに入国6ヵ月未満の患者では多剤耐性率が7.4%と極めて高率となっており、これらの多剤耐性菌は母国からの日本への持ち込みと考えられる。

治療の中断も大きな問題である。DOTSの導入により治療完遂率は改善しているものの、不法残留者を中心に治療脱落者は少なくない。その理由は、言語バリアーによるコミュニケーションの欠如、治療開始による自覚症状の消失や副作用のための治療中断・脱落、入院から外来治療に変わる際の医療費の増額による脱落などが多く、また、転居や帰国により治療が中断されることが多い。とくに、中途帰国については、母国での結核診療体制が不十分であることが多く、母国の医療機関への引き継ぎができるかどうか、帰国後の治療が完遂されているかどうか、という点が明らかでない。

治療における患者本人の社会的・経済的な問題もある。結核治療は長期に及ぶため、患者の生活背景・生活習慣を踏まえた対応が必要である。保険に加入していない患者では感染症法による補助があるものの、就労ができないことによる経済的な負担・損失は大きい。

4. 外国人結核対策

① 定期健診

結核患者の早期発見のために最も重要な対策事業は定期健診である。外国人結核は、入国時にすでに感染していることが多いと推定されるため、入国時あるいは入国後早期に健診を行うことが重要である。とくに結核高蔓延国出身の外国人に対しては入国時の結核健診は必須である。そして、外国人を雇用する企業、外国人を受け入れる大学、専門学校、日本語学校では入職時、入学時に必ず胸部レントゲンによる結核検診を行うようにする。しかし、入国後半年以内に発見される結核は全体の15%程度に過ぎず、1度の健診だけでは不十分である。入国1年後3年以内、あるいは5年以内に発病するケースも多いため、毎年健診を実施することが推奨される。東京都では日本語学校就学生健診のほか、外国人結核健診、保険未加入者の外国人結核健診を実施して結核患者の早期発見に努めている。

② 潜在性結核感染者の発見と治療

接触者健診は、発病者の発見、潜在性感染者の発見と治療による発病防止、および感染源と感染経路の追及の上で必要である。外国人はとくに自国のコミュニティーを作っていることが多く、徹底した接触者健診を実施することが重要である。潜在性感染の有無はクオンティフェロン（QFT）検査により診断が可能となったため、QFTを利用して感染者を発見し、その治療を進めることが推奨される。さらに、新たに発売された結核感染の診断検査法であるTスポットは、QFTよりも診断感度が高く有用性が期待されているが、両者をまとめてインターフェロン γ 遊離試験（IGRA）と言われる。IGRAは接触者健診だけでなく、結核高蔓延国からの入国者に対しては入国時や入職、入学時に行ったほうがよいのではないかとと思われるが、この管理方法に関しては今後の検討課題であろう。

③ 患者支援

外国人結核患者の中には日本語によるコミュニケーションが困難な患者も少なくない。医療機関を受診する場合、あるいは保健所で面談をする場合は、家族・友人・後見人・ボランティアなど日本語による会話が可能な通訳の同席を依頼する。結核についての説明の際には、母国語で書かれた指導用のパンフレット「結核?!でも心配しないで(英語・中国語・タガログ語・韓国語・ポルトガル語・インドネシア語・モンゴル語)」や「外国人向け結核パンフレット(結核予防会)」などを活用して指導する。結核予防会では電話相談(英語、中国語、韓国語など)にも応じている。東京都では外国人結核患者治療・服薬支援員制度が実施されており、患者と同一国籍など、言語や文化が同じ治療・服薬支援員が登録されている。支援員は保健師が行う療養支援に同行し、言語の壁や心理的不安を軽減することにより、治療の促進と服薬の中断を防ぐことを目的とし、実績をあげている。今回の全国調査では、何らかの形で通訳を利用していた例は41.6%となっており、通訳の重要性が示された(表4)。また、翻訳パンフレットは41.1%で利用されていたが、患者数の多いタガログ語、インドネシア語、ポルトガル語の利用が少なく問題と思われた(表5)。また、治療途中の帰国者が12%ほど存在したことは大きな問題ではないかと思われる。帰国の理由としては、コミュニケーションがうまくできないため病気や治療について理解できないことや、医療費などの経済的な問題や不法滞在などの法的な問題もある。長期治療で就労が切れると帰国せざるを得ないという状況があり、そのような場合にも日本で治療を完了できる制度があればよいのではないかと思われる。

④ 多剤耐性結核菌の迅速診断、結核菌の分子疫学解析

多剤耐性結核の診断の遅れは、患者本人の治療失敗に加えて周囲への感染拡大につながるため、迅速な感受性検査が極めて重要である。すでに実用化されているジェノスカラー Rif-TB[®]は、喀痰中の結核菌に存在するRFP耐性遺伝子である *rpoB* 遺伝子領域の変異をラインプローブアッセイで検出することによるRFP耐性迅速診断法であり、24時間以内に結果を得ることができる。本法の感度は93.3%、特異度は99.7%と優れた結果が得られており、本研究班の検討では、実際に本法でRFP耐性と判定された例の78.6%は多剤耐性であった。すなわち、RFP耐性結核の多くは多剤耐性結核であるため、多剤耐性結核の頻度の高い外国人結核患者のスクリーニング法として期待できる。さらに、近年開発されたXpert[®]MTB/RIFは、喀痰を採取して前処理液を加え、カートリッジに注入して測定器に挿入するだけで、2時間足らずで自動的に結核菌の存在の有無とRFP感受性が判明する。このような機器がわが国でも導入されれば、結核診療が一変する可能性がある。

外国人結核患者から排菌している結核菌の感染源について、すなわち母国から日本に持ち込んだものか、あるいは日本で感染したものかを明らかにすることは公衆衛生上、重要である。結核菌は遺伝子レベルで解析すると菌株ごとに様々な個性(遺伝子型)がある。この違いを利用して菌の区別が可能となり、結核感染のルートとその感染源を特定するだけでなく、遺伝系統別の地理的分布や地域に蔓延する遺伝系統を解明することができるようになってきた。その遺伝子型別法として制限酵素断片長多型(RFLP)分析、スポリゴタ

イピング、反復配列多型 (VNTR) 分析、一塩基多型 (SNP) 分析法などがあるが、各国で蔓延している菌の特徴を明らかにすることができれば、外国人から排菌される結核菌の由来 (感染した国など) を推定することも可能となりうる。また、日本国外で問題となっている多剤耐性結核菌や病原性の強い結核菌株の型別情報を把握できれば、それらの日本への流入を監視できるシステムを構築することも可能となると期待されている。

おわりに

外国人結核をめぐる最近の実態調査の結果と問題点、それに基づく対策について述べた。外国人結核と言っても、日本の地域による違いや国籍による背景因子、臨床像の違いがみられ、それぞれに応じた適切な取り組みが必要である。外国人結核は徐々にではあるが増えており、とくに耐性結核の日本への持ち込みは脅威にも感じられるが、IGRAを使った健診による感染者の発見と潜在性結核感染の治療、発病者の早期発見と治療完遂の支援を徹底すればその克服は決して困難なものではない。しかし、グローバル化は進む一方であり、逆に日本人が結核蔓延国に行き感染機会が増えることも予想され、出張等により海外から帰国した日本人の結核感染、発病についての調査も重要な研究課題になると思われる。そして、日本への結核の輸入をブロックするだけでなく、日本に入ってくるアジア諸国の結核蔓延状態を改善し、多剤耐性菌を減らすことがとくに重要なことであろう。

文献

- 1) 岡田全司. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「輸入感染症としての多剤耐性結核の対策・制御に関する研究」平成 22 年度 総括・分担研究報告書、平成 23 年 3 月。
- 2) 岡田全司. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究」平成 24 年度総括・分担研究報告書、平成 25 年 5 月。
- 3) 結核予防会. 結核の統計 2012. 公益財団法人結核予防会、東京、2012 年。

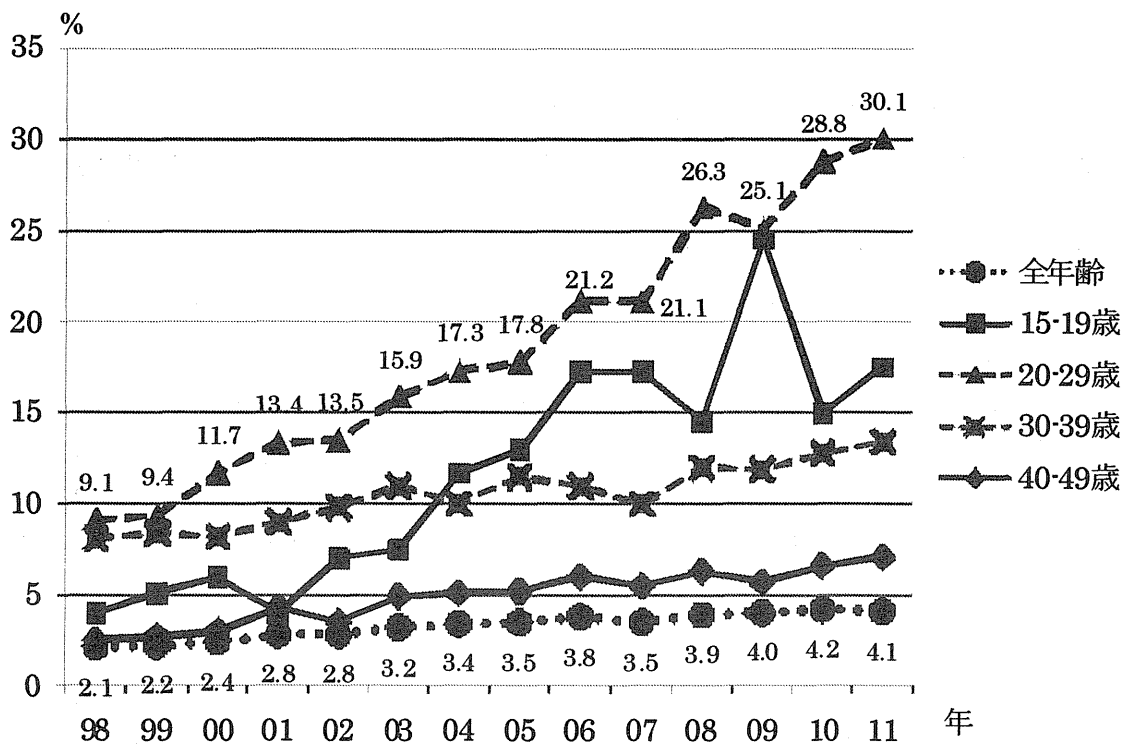


図1 新登録結核患者に占める外国人の割合（1998-2011年）

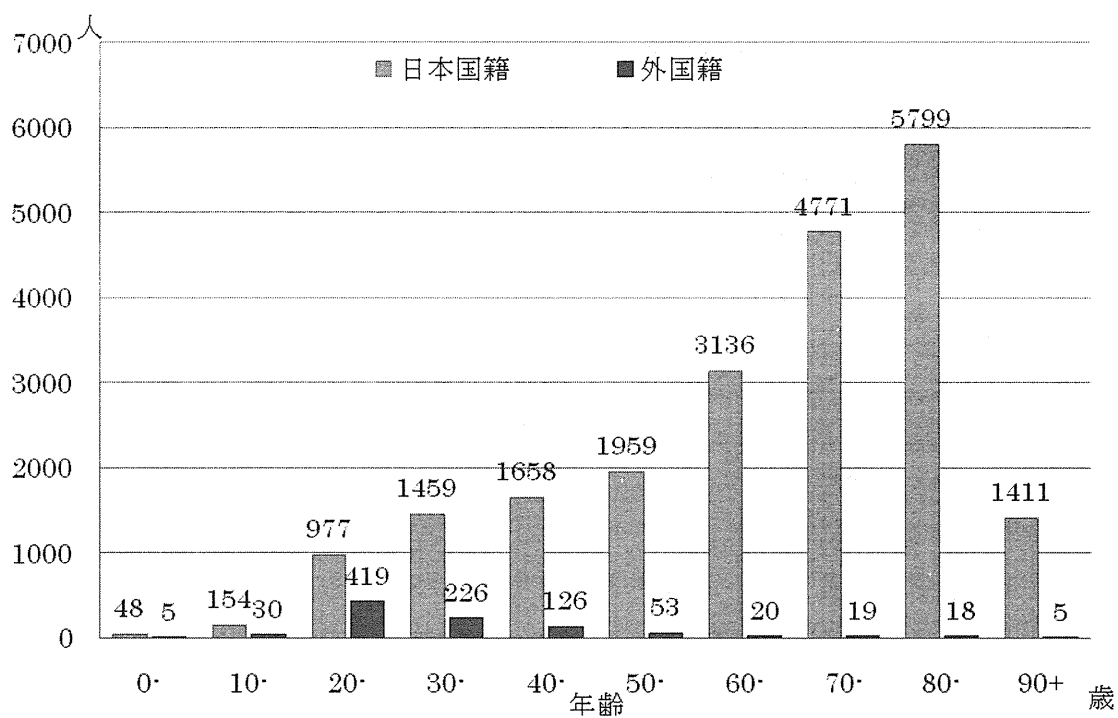


図2 2011年 新登録結核患者数 (文献³⁾ より作成)

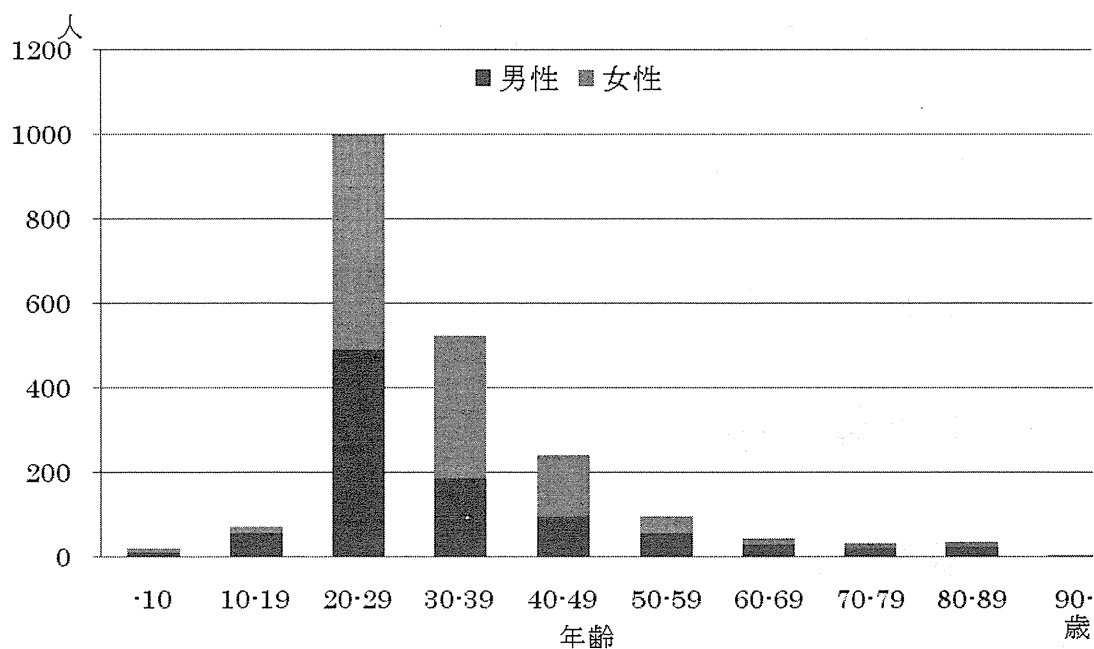


図3 外国人結核患者の性別、年齢別分布

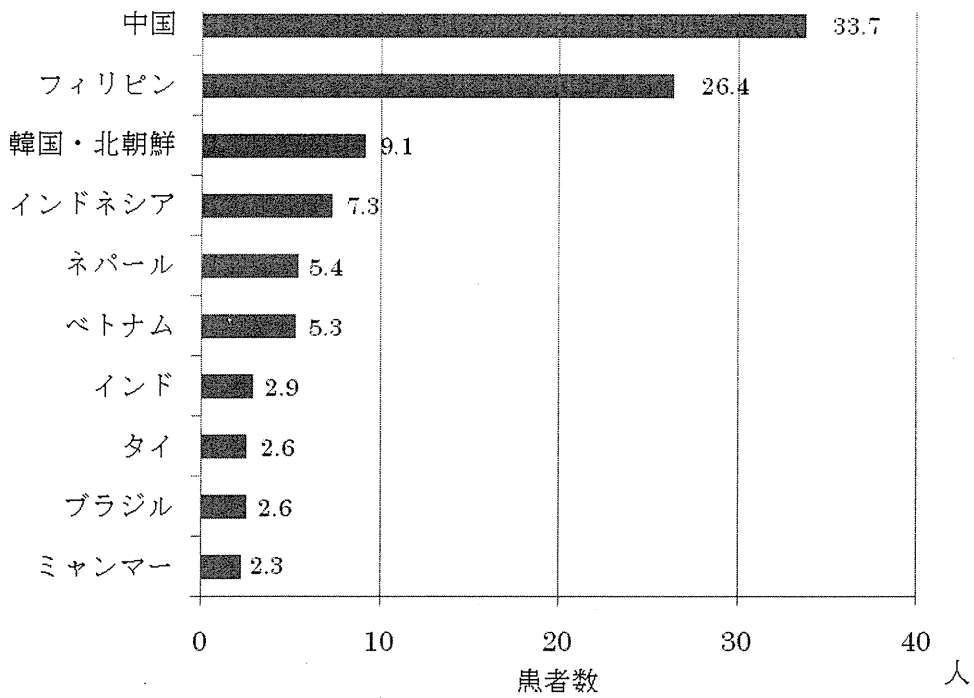


図4 外国人結核患者の国籍

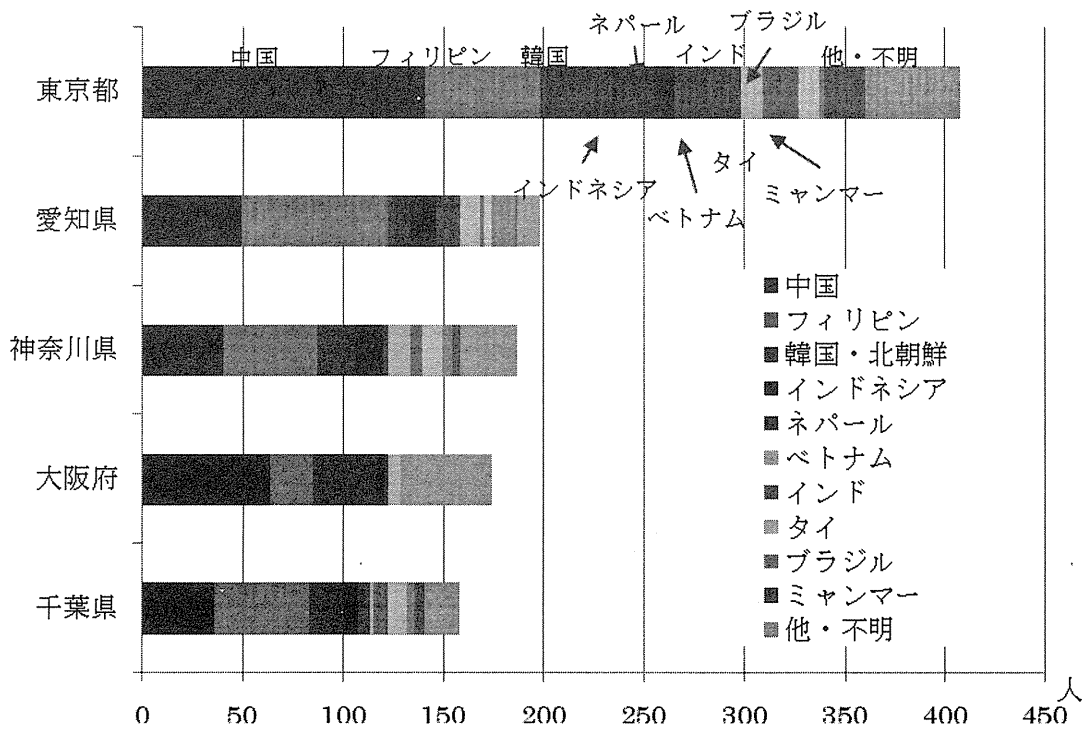


図5 都道府県別の外国人結核患者数

表1 外国人結核患者の職業

職業	比率 (%)
接客業	9.5
学生 (高校)	0.8
学生 (大学)	9.4
学生 (専門学校)	2.4
学生 (日本語学校)	9.8
常勤者	25.9
臨時雇・日雇	14.4
主婦	11.2
無職	14.7
不明	1.9

表2 結核診断時の来日年月数別の患者数と多剤耐性率

来日年月数	人数 (%)	多剤耐性率
6ヵ月未満	264 (14.1%)	7.4%
6ヵ月～1年未満	232 (12.3%)	4.4%
1年～3年未満	524 (28.1%)	5.5%
3年～5年未満	216 (11.5%)	4.3%
5年以上	635 (33.9%)	3.2%

表3 薬剤耐性結核

	外国人結核 (2006-2008年)	外国人結核 (2009-2011年)	日本人結核 (療研2007)
多剤耐性	3.8%	4.4%	0.7%
INH耐性	10.0%	12.0%	3.8%
RFP耐性	1.2%	5.4%	1.2%
EB耐性	1.4%	3.9%	1.4%

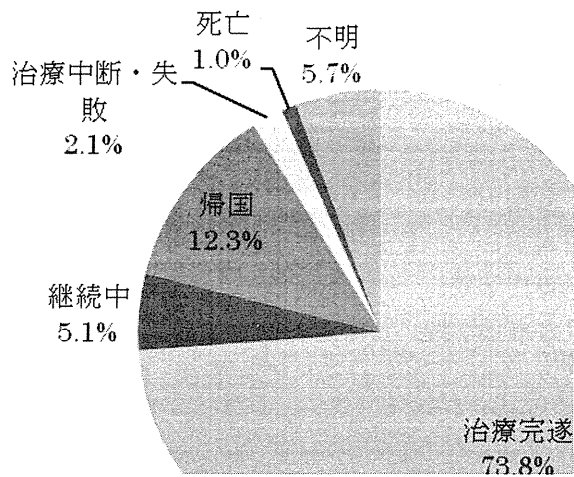


図6 治療転帰

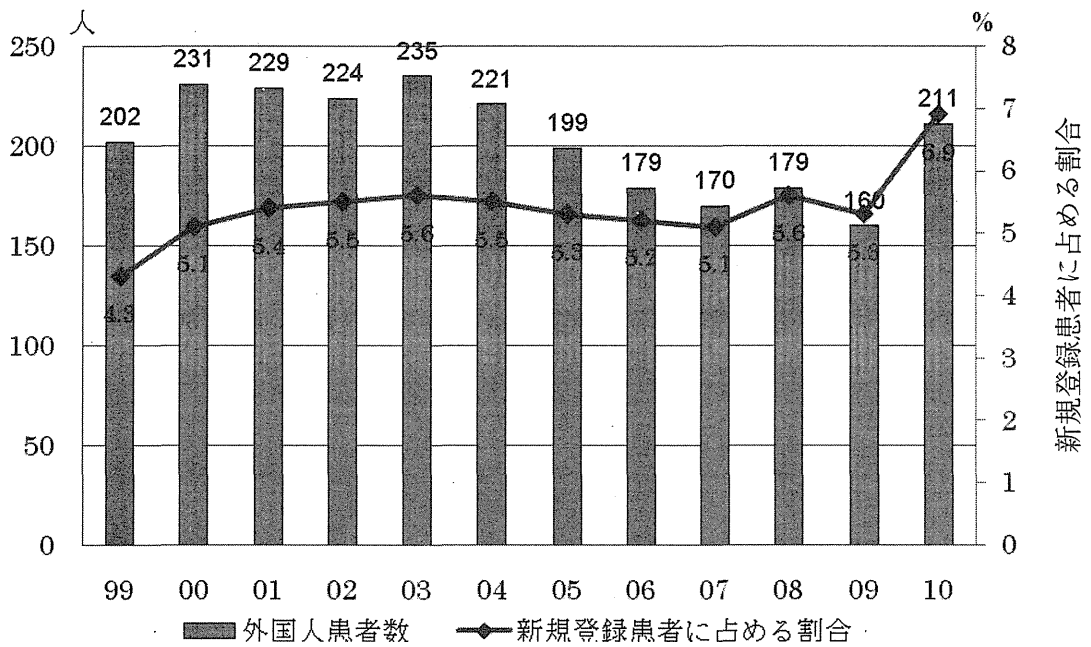


図7 東京都における新規登録外国人結核患者 (1999年～2010年)

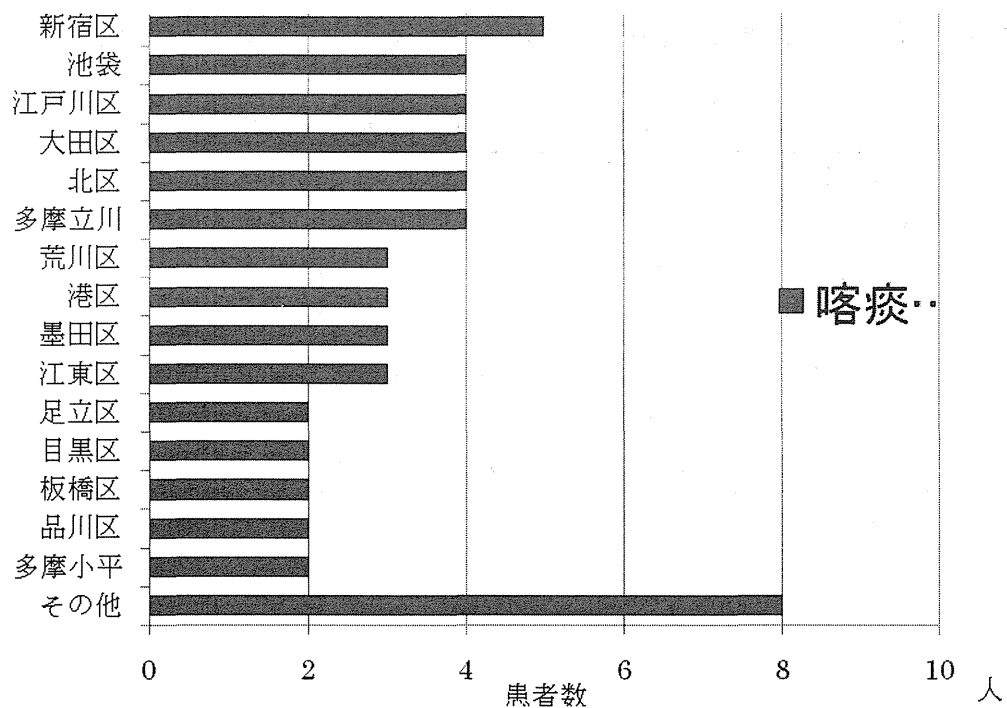


図8 東京都保健所別の外国国籍 新登録塗抹陽性結核患者数
(東京都：2010年、全体で56名)

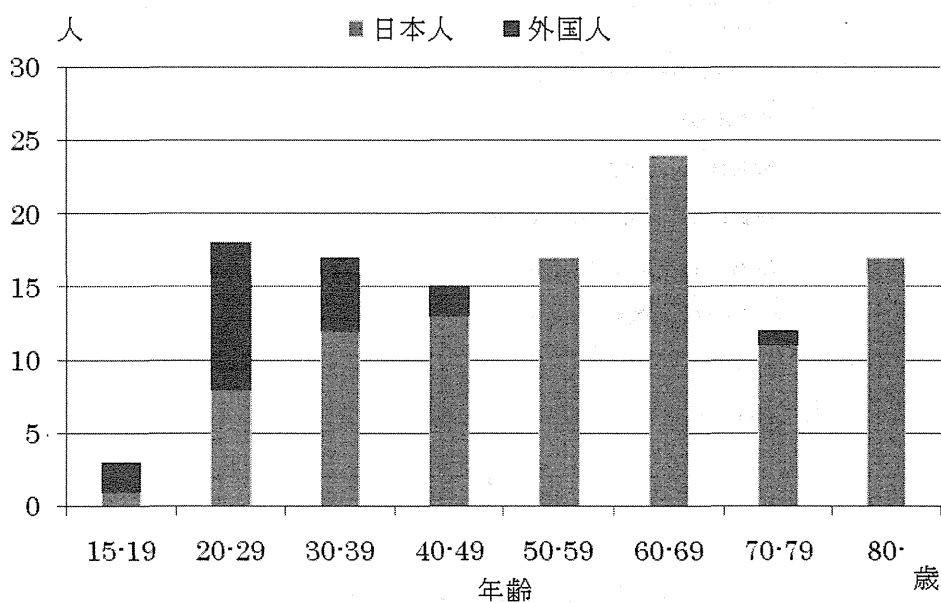


図9 新宿区における年齢別の新規登録結核患者数 (2011年：新宿保健所)

表4 新宿区における結核患者の薬剤耐性人数（2011年：新宿保健所）

	一般	外国人	ホームレス	合計
INH+RFP	0	3	0	3
INH(+その他)	2	0	1	3
RFP	0	0	0	0
その他の耐性	6	1	2	9
耐性なし	51	4	15	70
不明	8	8	0	16
合計	67人	16人	18人	101人

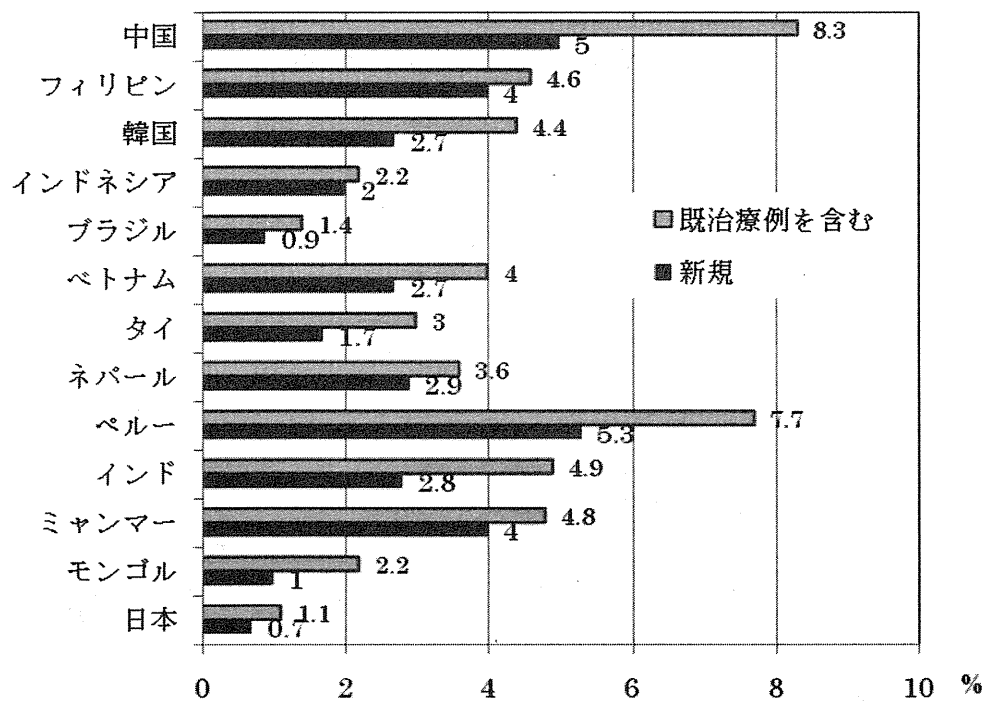


図10 結核菌の多剤耐性率

表4 通訳の利用

あり	41.6%	職場・学校など	45.7%
		友人・知人	19.2%
		行政サービス	14.5%
		ボランティア	4.4%
		その他	20.2%
なし	58.4%		

表5 翻訳パンフレットの利用

あり	41.1%	中国語	35.7%
		英語	25.5%
		タガログ語	7.1%
		韓国語	4.1%
		ネパール語	1.3%
		ベトナム語	1.3%
		インドネシア語	0.9%
		ヒンズー語	0.7%
		ポルトガル語	0.4%
		その他・不明	23.0%
なし	58.9%		

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業） 分担研究報告書

〔I〕多剤耐性結核と HIV 合併の実態把握と対策

研究分担者 永井英明 国立病院機構東京病院 呼吸器センター

研究要旨

全国の NHO 病院を対象に HIV 合併結核および多剤耐性結核 (MDR-TB) 合併例についての実態調査を行った。結核患者における HIV 陽性率は 0.29-0.46% (平均 0.39%) であった。HIV 合併結核総数は 96 例であったが、そのうち 82 例 (85.4%) は東京・大阪・愛知の大都市圏に集中しており、この地域だけの HIV 陽性率は 0.91% であった。大都市圏では結核患者に HIV スクリーニング検査を積極的に行うべきである。HIV 合併結核患者の男女比は 90:5、年齢の中央値は 43 歳であった。結核発病を契機に HIV 陽性と判明した症例は 56% に及んだ。CD4 数の平均値は 156/μl であり、免疫機能低下例が多かった。肺結核患者は 48 例、肺外結核患者は 39 例 (このうち 25 例は粟粒結核) であった。結核薬による副作用は 83 例中 53 例 (63.9%) と高頻度であった。結核の治療中に ART を開始した症例は 42 例あり、結核の治療開始後 8 週以内に始めた症例が最も多く、4 週以内に開始した症例では全例が免疫再構築症候群を発症していた。MDR-TB を 3 例に認め、1 例は外国人であった。しかし、2009 年以降は MDR-TB 合併例を認めておらず、幸い増加傾向になかった。

A. 研究目的

生体内における結核感染の防御は細胞性免疫が担っている。したがって、細胞性免疫が低下するすべての疾患で結核発病のリスクは高まる。中でも CD4 陽性 T リンパ球 (CD4) が減少し重篤な細胞性免疫障害が生じる HIV 感染症は、他の疾患に比較し桁違いに結核発病のリスクが高い。多剤耐性結核 (multidrug-resistant tuberculosis: MDR-TB) が HIV 感染者に合併した場合、極めて予後不良である。

日本の結核の罹患率は人口 10 万対 16.7 (2012 年) まで低下したが、欧米先進国の中には 10 万対 4 前後の国もあり、日本は結核については中まん延国である。また、HIV 感染者数は減少傾向になく、2012 年の報告例は 1400 名を越えている。

このような状況下では、HIV 感染症合併結核の症例は減る傾向にないであろう。しかしながら、わが国における HIV 感染症合併結核例の正確な継続的な統計はなかった。「結核の統計」では 2007 年のデータから HIV 陽性者数を掲載するようになり (表 1)、それによると毎年 52-75 人の HIV 陽性者があり、結核患者の中での陽性率は 0.22-0.33% であり、大きな変動はない。しかし、HIV 陽性者の詳しい臨床的データは記載されていない。

HIV 感染者に合併した MDR-TB についても正確な疫学的データはない。

国立病院機構 (national hospital organization: NHO) 病院は全国に 143 施設あり、全国の結核病床の 40% 以上を抱えている。NHO 病院の中には HIV 拠点病院となっている病院も多い。したがって、NHO 病院を対象に HIV 感染症合併結核の実態調査を行うことは、わが国における両者合併例および MDR-TB 合併例の実情を把握する上できわめてふさわしいと考えられる。そこで、この研究班では NHO 病院を対象に両者合併例および MDR-TB 合併例の症例調査を継続的に行った。

B. 研究方法

NHO 病院 143 施設に対して調査票を送り、2007 年～2012 年の間に入院した HIV 感染症合併結核症例数の把握と臨床データの集積を行った。調査項目は、結核患者数、HIV 陽性者数、HIV 陽性者については年齢、性別、国籍、結核の病態、結核の治療、HIV 感染症の治療、免疫再構築症候群の合併、転帰等である (別掲: 調査票 1, 調査票 2)。

C. 研究結果

(調査票の項目のすべてに回答が得られているわけではないので、回答数の少ない項目は除いた)

表 2 に年別症例数を示した。毎年、3,502-4,388 人の結核患者が入院し、そのうち HIV 陽性者は 0.29-0.46% (平均 0.39%) であった。ほぼ毎年、同程度の率で HIV 陽性者が入院していたが、2012 年はやや減少していた。HIV 合併結核総数は 96 例であったが、そのうち 82 例 (85.4%) は東京・大阪・愛知の大都市圏に集中していた。この地域だけで見ると、結核患者 8,990 例中 82 例となり、HIV 陽性率は 0.91% となる。

HIV 合併結核患者 96 例 (1 例は症例の詳細が不明のため以下は 95 例のデータ) の男女比は 90:5、年齢の中央値は 43 歳であった。年齢分布を見ると (図 1)、外国人も日本人も 30 歳代、40 歳代が多かった。

結核発病を契機に HIV 陽性と判明した症例は 56% に及んだ。

CD4 数の平均値は 156 (2-765) /μl であり、CD4 数別の患者数の分布を見ると (図 2)、CD4 数 200/μl 以下の症例が 67.0%、100/μl 以下の症例が 48.3% と免疫機能低下例が多かった。肺結核患者は 48 例、肺外結核患者は 39 例 (このうち 25 例は粟粒結核) であった。

結核菌の耐性なしは 60 例、何らかの耐性がある症例は 9 例 (MDR-TB 3 例、INH のみ耐性 3 例、

表1.日本におけるHIV合併結核患者数
—結核登録者情報調査年報—

年	HIV(+)/新登録結核患者数
• 2007	57/25311 (0.23%)
• 2008	67/24760 (0.27%)
• 2009	52/24170 (0.22%)
• 2010	53/23261 (0.23%)
• 2011	75/22681 (0.33%)
• 2012	62/21283 (0.29%)

結核の統計

表2. NHO病院におけるHIV感染症合併結核患者の推移

年	結核患者数	HIV感染症合併数	HIV合併多剤耐性結核患者数
2007	4388	15 (0.34%)	1
2008	4165	19 (0.46%)	2
2009	4129	18 (0.44%)	0
2010	4122	16 (0.39%)	0
2011	4091	18 (0.44%)	0
2012	3502	10 (0.29%)	0
合計	24397	96 (0.39%)	3

図1. HIV感染症合併結核症例の年齢分布

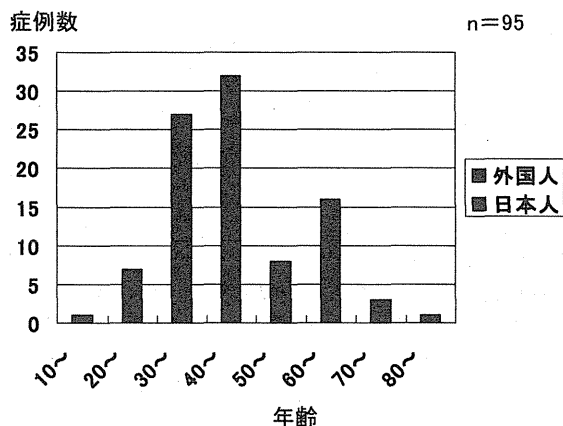
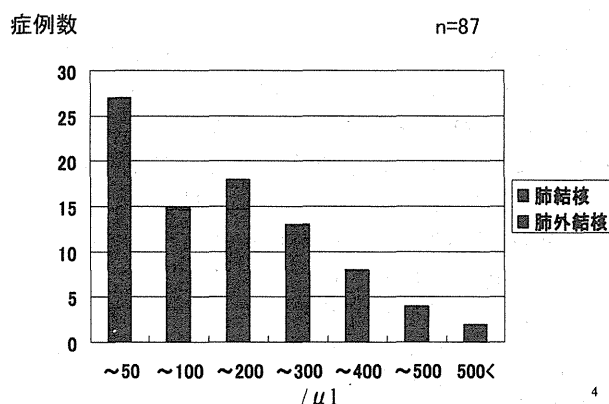


図2. HIV感染症合併結核症例のCD4数別症例数



SMのみ耐性3例)であった。

結核の治療は、HREZ 56例、HEZ-RBT 12例、HRE 6例、HE-RBT 6例、HRS-FQ 2例、RZSL 1例であった (H:isoniazid, R:rifampicin, E:ethambutol, Z:pyrazinamide, RBT:rifabutin, S:streptomycin, FQ:fluoroquinolone, L:levofloxacin)。

結核薬による副作用について、回答のあった83例中、副作用ありは53例(63.9%)と高頻度であった。主な副作用は肝機能障害(20例)、発熱(12例)、薬疹(11例)、白血球減少(9例)、血小板減少(3例)、聴力障害(4例)であった。原因薬剤としては、RFP(9例)、PZA(9例)、INH(4例)、RBT(2例)があげられていた。対処法の記載があった症例は、減感作療法例9例、薬剤の変更例12例であった。抗HIV薬による副反応について回答があった64例中、副作用ありは18例(28.1%)であった。おもな副作用は肝障害が14例、腎障害が2例であった。

結核の治療中にARTを開始した症例は42例あり、結核の治療開始後8週以内に始めた症例が最も多く

(図3)、4週以内に開始した症例では全例が免疫再構築症候群(immune reconstitution inflammatory syndrome:IRIS)を発症していた。対処法としてはNSAIDsのみ17例、ステロイドのみ9例、NSAIDsとステロイド3例であった。

ARTの内容が分かっている39例の治療内容では、key drugとしてefavirenz(15例)、raltegravir(12例)、atazanavir(4例)、darunavir(4例) lopinavir/r(3例)、fosamprenavir(1例)、が用いられていた。

結核の転帰について回答のあった68例中、治癒32例、治療中28例、死亡8例であった。

外国人のHIV合併結核例は13例あり、アジア5例、アフリカ3例、南米2例、出身地不明3例であった。このうちMDR-TB症例が1例あった。MDR-TB症例は日本人で2例あり、合計3例であるが、2009年以降は認められていない(表2)。HIV合併結核例の中におけるMDR-TBの頻度は3.1%(3/96)である。表3にMDR-TB症例のデータを

図3. 結核の治療開始後のART開始時期

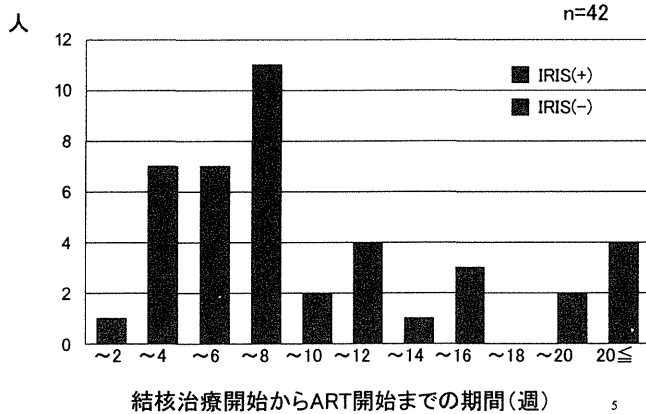


表3. HIV合併多剤耐性結核症例

年齢	性別	国籍	結核診断時のCD4数(μg)	結核診断時のHIV量(copies/ml)	結核の病型	結核の転帰
40代	男	中国	95	6.4 × 10 ⁴	肺結核	死亡
40代	男	日本	48	3.1 × 10 ⁵	肺結核	治癒
30代	男	日本	31	2.05 × 10 ⁶	粟粒結核	治療中

INH	RFP	EB	PZA	SM	KM	EVM	LVFX
○	○	○		○			
○	○	○	○	○			○
○	○	○			○	○	

示したが、1例は死亡、1例は治癒、1例は治療中という経過であった。

D. 考察

1996年にARTが導入されてからHIV感染症の予後は著明に改善し、AIDS関連疾患の減少とHIV感染者の死亡率の減少が認められている。ARTはHIV感染症における活動性結核の合併リスクを減少させたという報告もみられ¹²⁾、HIV感染者を早期に発見し適切な時期にARTを開始することが、結核発病を防ぐ上できわめて重要と言える。

HIV対策と結核対策を進める上で、サーベイランスは非常に重要であるが、わが国における結核患者におけるHIV合併率は明確ではない。結核登録者情報調査年報(「結核の統計」)では、2007年から結核患者におけるHIV陽性者数を載せるようになった(表1)。しかし、結核患者の全員にHIV検査を行っているわけではないので実際の値はこれらの値よりも高いと思われる。

結核患者におけるHIV陽性率については、前向きの全国調査において0.37%(関東7都県では0.65%)という報告がある³⁾。

今回の調査では、2007年~2012年のNHO病院における結核患者のHIV陽性率は毎年0.29-0.46%、6年間では0.39%であった。この値は上記の前向き調査の0.37%に近い。わが国のHIV合併結核は、現時点では結核患者の0.4%前後と考えられる。

しかし、HIV合併結核96例中82例(85.4%)は東京・大阪・愛知の大都市圏に集中している。この地域だけのHIV陽性率は0.91%となり、1%に近い値となる。HIV感染症も結核も多い大都市圏では結核患者におけるHIV陽性率は1%前後であろう。

HIV合併結核は日本人中年男性が多く、結核を契機にHIV陽性と判明した症例が56%であった。いまだに「いきなりAIDS」という形で発病して、初めてHIVと判明する例が多く、重症例となつてからの発見となり治療に難渋する例があるので早期診断が必要である。

CD4数<200μ/Lの免疫機能低下例、肺外結核が多かったが、これは以前より指摘されている通りであった。

結核の治療開始後にARTを開始した症例では8週以内に開始した症例が多く、4週以内にARTを開始した症例では全例IRISを合併していた。ARTにより早期に免疫機能の回復を図り、予後の改善を期待したためと思われるがIRISの発症には注意が必要である。

HIV感染者では薬剤による副作用が出現しやすく、結核薬による副作用を63.9%に認め、ARTによる副作用頻度28.1%に比べきわめて高い。結核治療が軌道に乗るまでに時間を要し、ARTを早期に開始できないことがうかがえる。

結核の転帰については治療中の症例が多くあり、治癒率を計算できなかった。

MDR-TBは3例のみであり、1例は外国人であった。わが国の結核患者で薬剤感受性検査が行われた8,365例中MDR-TBは60例0.7%であり(2012年)、HIV合併結核96例中3例3.1%の頻度は高いと言えるが、幸いこの6年間では増加傾向は見られていない。

HIV合併結核の多い国では、結核患者全員にHIVスクリーニング検査を行うべきであるとされているが、わが国において結核患者全員にHIVスクリーニング検査を行うかどうかについては議論のあるところである。しかし、HIV合併結核の多い東京・大阪・愛知では積極的にHIV検査を行うべきであると考える。

E. 結論

全国のNHO病院を対象にHIV合併結核およびMDR-TB合併例についての実態調査を行った。結核患者におけるHIV陽性率は0.29-0.46%(平均0.39%)であった。HIV合併結核85.4%は東京・大阪・愛知の大都市圏に集中しており、これらの地域では結核患者にHIVスクリーニング検査を行うべきである。MDR-TBを3例に認めたが、2009年以降は認めておらず、幸い増加傾向にない。

<参考文献>

1. Girardi E, Palmieri F, Cingolani A, et al. Changing clinical presentation and survival in HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 26:326-331,2001
 2. Kirk O, Gatell JM, Mocroft A, et al. Infections with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 162:865-872, 2001
 3. 厚生労働省科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業 (研究代表者 加藤誠也)「結核菌に関する研究」平成 18~20 年度 総合研究報告書, 2009 年 4 月
- ### F. 研究発表
1. 論文発表
 1. Yamashita Y1, Hoshino Y, Oka M, Matsumoto S, Ariga H, Nagai H, Makino M, Ariyoshi K, Tsunetsugu-Yokota Y: Multicolor flow cytometric analyses of CD4+ T cell responses to *Mycobacterium tuberculosis*-related latent antigens. *Jpn J Infect Dis*. 66:207-215, 2013
 2. Tamura A, Higaki N, Kusaka K, Akashi S, Suzuki J, Shimada M, Suzuki J, Kawashima M, Suzuki J, Oshima N, Masuda K, Matsui H, Yamane A, Nagai H, Nagayama N, Toyota E, Akagawa S, Hebisawa A, Shoji S, Ohta K: Doctor's delay in endobronchial tuberculosis. *Kekkaku*. 88:9-13, 2013
 3. Ariga H, Nagai H, Kurashima A, Hoshino Y, Shoji S, Nakajima Y. : Stratified Threshold Values of QuantiFERON Assay for Diagnosing Tuberculosis Infection in Immunocompromised Populations. *Tuberc Res Treat* 2011: ArticleID 940642, 2011.
 4. Komiya K, Ariga H, Nagai H, Kurashima A, Shoji S, Ishii H, Nakajima Y. : Reversion rates of QuantiFERON-TB Gold are related to pre-treatment IFN-gamma levels. *J Infect*. 63:48-53, 2011.
 5. 永井英明: 新しい結核感染診断検査法 T-SPOT. TB の有用性. *アニムス*. 19:37-42, 2014.
 6. 永井英明: 【非結核性抗酸菌症の進歩】 HIV における非結核性抗酸菌症. *THE-LUNG-Perspectives*. 22:56-59, 2014
 7. 永井英明: 【忘れるな! 皮膚結核-真正結核・結核疹・BCG 副反応を中心に】 (Part4.) 日本の結核の現状(総説 02) HIV と結核. *Visual Dermatology*. 12:964-967, 2013
 8. 永井英明: 「結核-古くて新しい感染症-」新しい診断法: HIV 合併結核と IGRA. *最新医学*, 68:2467-2471, 2013
 9. 永井英明: 【呼吸器感染症の实地診療 最近の臨床上の進歩と課題の克服】 实地医家が遭遇する治療上の課題の克服の実際. 結核, 標準治療の実際と特定治療のすすめかた, *Medical Practice*. 30:1783-1787, 2013
 10. 永井英明: 関節リウマチ治療中に問題となる感染症 結核と非結核性抗酸菌症 結核. 化学療法の領域. 30:152-157, 2013
 11. 永井英明: 明日の結核医療と人材育成への展望 結核病学会認定単位取得へ向けた研修機会の在り方. 結核, 88:790-792, 2013
 12. 永井英明: Quantiferon-3G について教えてください. *Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology*. 6:158, 2012
 13. 永井英明: 臨床検査 Q&A 結核の検査結果の判断. *Medical Technology*. 40: 919-920, 2012
 14. 永井英明: 感染症の臨床 結核の最新情報 薬剤師としての関わり. *薬剤学: 生命とくすり* 72:232-238, 2012
 15. 永井英明: 【結核と非結核性抗酸菌症】 合併症のある結核患者の治療戦略. *Pharma Medica* 30:23-25, 2012
 16. 永井英明: 【感染症と抗菌薬の使い方-多剤耐性菌感染症時代の予防から治療まで】 結核(特に肺結核). 診断と治療. 100:383-387, 2012
 17. 永井英明: 【最近 10 年で最も進歩した研究分野を検証する】 抗酸菌感染症(NTM を含む). 呼吸. 31:946-948, 2012
 18. 永井英明: 診断の進歩 QFT の新しい展開(解説) 永井厚志、巽浩一郎, *Annual Review 呼吸器* 2011. 中外医学社. 東京, 187-192, 2011
 19. 永井英明: 特集 HIV 感染症と結核・非結核性抗酸菌症. *日本胸部臨床*. 70:469-478, 2011
 20. 久能木真喜子, 川辺芳子, 鈴木純子, 島田昌裕, 金子有吾, 松井芳憲, 川島正裕, 大島信治, 有賀晴之, 益田公彦, 松井弘稔, 田村厚久, 永井英明, 赤川志のぶ, 長山直弘, 豊田恵美子, 町田和子, 中島由槻: 結核標準治療が行えない症例における levofloxacin の使用状況と治療成績の検討. 結核. 86:773-779, 2011
 21. 永井英明: 【結核医療が変わる】 多剤耐性結核の現況(解説/特集). *感染と抗菌薬*. 14:201-205, 2011
 22. 重藤えり子, 吉山崇, 藤兼俊明, 藤井俊司, 斎藤武文, 佐藤和弘, 田野正夫, 露口一成, 小橋吉博, 藤田次郎, 尾形英雄, 永井英明, 御手洗聡 : 日本結核病学会 「薬剤耐性結核の医療に関する提言」作成合同委員会 薬剤耐性結核の医療に関する提言(解説). 結核. 86:523-528, 2011
 23. 石井崇史(国立病院機構東京病院 呼吸器疾患センター内科), 松井芳憲, 長山直弘, 檜垣直子, 戸根一哉, 日下圭, 妹尾真美, 有賀晴之, 大島信治, 益田公彦, 松井弘稔, 寺本信嗣, 山根章, 田村厚久, 永井英明, 赤川志のぶ, 豊田恵美子, 庄司俊輔, 中島由槻: 結核性胸膜炎の治療中に対側胸水を呈した 1 例. 結核. 86:723-727, 2011
 24. 佐藤滋樹、永井英明: 第 85 回総会ミニシンポジウム III. QFT の臨床応用-その可能性と限界. 結核. 86:101-112, 2011

2. 学会発表

1. 永井英明. 第 16 回国際結核セミナー. HIV 合併結核の動向と問題点. 2011 年 3 月 (東京)
2. 永井英明. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会. 日本結核病学会との共同企画「潜在性結核をどのように見つけるか、治療対応をどうするか」HIV 感染症. 2011 年 4 月 (東京)
3. 永井英明. 第 86 回日本結核病学会総会 第 121 回 ICD 講習会. 免疫低下患者の結核の特徴と対策—発病の早期診断と発病防止のために—「免疫低下者における結核の特徴」. 2011 年 6 月 (東京)
4. 永井英明. 第 59 回日本化学療法学会総会. 教育セミナー 1: 23 価肺炎球菌ワクチン—再接種のインパクト—. 2011 年 6 月 (札幌)
5. H Nagai. 3rd Asia-Pacific Region Union Conference. International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases. Symposium: Tuberculosis in special settings and its management Geriatric Patients in Japan. 2011 年 7 月 (Hong Kong)
6. 永井英明. 第 20 回日本呼吸器内視鏡学会中国四国支部会. 第 62 回日本結核病学会中国四国支部会. HIV 感染症と結核. 2012 年 3 月 (出雲)
7. 永井英明. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会. 日本結核病学会との共同企画(結核講習会):「結核治療に自身を持つために」特殊病態下の治療(血液透析、妊婦、HIV). 2012 年 4 月 (神戸)
8. 永井英明. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会. 特別企画 1: 高齢者を中心とする呼吸器感染症ワクチンの新展開: インフルエンザワクチン. 公費助成拡大の必要性. 2012 年 4 月 (神戸)
9. 永井英明. 第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会. アジュバント添加 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株) 接種後の抗体価の 1 年間の推移. 2012 年 4 月 (長崎)
10. 永井英明. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会. シンポジウム 17: 合併症を伴う RA 治療の実際 B. 感染症 (主に非結核性抗酸菌症感染)—呼吸器内科医の立場から—. 2012 年 4 月 (東京)
11. 永井英明. 第 87 回日本結核病学会総会 教育講演. 免疫不全と抗酸菌感染症. 2012 年 5 月 (広島)
12. 永井英明. 第 43 回結核・非定型抗酸菌症治療研究会. 国立病院機構病院における HIV 感染症合併結核の実態調査. 2012 年 12 月 (東京)
13. 永井英明. 第 21 回日本呼吸器内視鏡学会中国四国支部会 第 63 回日本結核病学会中国四国支部会. 結核に対するニューキノロンの有用性. 2013 年 2 月 (徳島)
14. 永井英明. 第 28 回日本環境感染学会. 結核院内感染対策. 2013 年 3 月 (横浜)
15. 永井英明. 第 28 回日本環境感染学会 第 157 回 ICD 講習会. 医療関連感染制御の総合的ストラテジー—呼吸器感染対策—結核と新型インフルエンザ. 2013 年 2 月 (横浜)
16. 永井英明. 第 88 回日本結核病学会総会. シンポジウム 明日の結核医療と人材育成への展望: 結核病学会認定単位取得へ向けた研修機会の在り方. 2013 年 3 月 (千葉)
17. 永井英明. 第 88 回日本結核病学会総会. 新しい結核感染診断検査法 T-SPOT® TB の科学的エビデンス—QFT と ELISPOT の比較検討—. 2013 年 3 月 (千葉)
18. 永井英明. 第 88 回日本結核病学会総会. イブニングセミナー 高齢者肺炎の予防: ワクチン接種の意義. 2013 年 3 月 (千葉)
19. 永井英明. 第 87 回日本感染症学会総会 第 161 回 ICD 講習会. ワクチンと感染制御—肺炎球菌ワクチン—. 2013 年 4 月 (東京)
20. 永井英明. 第 65 回日本気管食道科学会学術講演会. シンポジウム: 肺炎の予防—肺炎球菌ワクチン—. 2013 年 10 月 (東京)
21. 永井英明ほか. 第 67 回国立病院総合医学会. 緩和ケア病棟における AIDS 患者の受け入れの変遷と課題. 2013 年 11 月 (金沢)
22. 永井英明. 第 122 回日本結核病学会東海地方学会・第 104 回日本呼吸器学会東海地方学会合同学会. 教育講演: 結核の現状と院内感染対策—見逃してはならない結核—. 2013 年 11 月 (浜松)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

[II] 日本、中国、韓国および台湾で分離される結核菌の型別解析

研究分担者 加藤誠也 結核予防会結核研究所 副所長
研究協力者 前田伸司 結核予防会結核研究所 抗酸菌部
結核菌情報科 科長

研究要旨

東アジアに位置する日本、中国、韓国、台湾では近年、ビジネスや観光で多くの人々がそれぞれの国を訪れている。そのため、人の移動に伴い結核をはじめとした感染症も輸入・輸出されている可能性がある。これらの地域では、台湾を除き北京型結核菌の割合が高いという共通の特徴を持っている。また、結核罹患率は先進諸国に比べて高く、罹患率を低下させるためには今後も精力的な対策が必要である。このような対策のひとつとして、各国の分子疫学担当者との会議を持ち、型別データを共有できる 10-locus の反復配列多型 (VNTR) システムを構築した。また、次世代シーケンサー (NGS) を用いた結核菌の全ゲノム解析から報告されている一塩基多型 (SNP) を利用して、結核菌を遺伝系統的にグループ分けできる新しいシステムの構築を行った。共通な型別システムを用いて各国で分離された結核菌を分析することでデータを直接比較することが可能となる。その結果、各地域で広まっている結核菌の特徴を明らかにすることができる。本研究で樹立した SNP 分析システムは、リアルタイム PCR を利用して 23 箇所の SNP を検出するもので、分離された結核菌を網羅的に解析することができる。今までの型別法では、北京型結核菌は NTF 領域への IS6110 の挿入の有無で、ancient 型と modern 型の 2 グループにしか分けることができなかった。しかし、本 SNP 分析システムで日本と台湾からの結核菌を分析すると、少なくとも ancient 型は 4 グループ、modern 型も 5 グループに分けることができた。このような解析により、各国で広まっている結核菌の特徴を明らかにすることができるので、今後注目する結核菌の由来国等の推定も可能となると考えられる。

研究協力者

韓国

Dr. Park, Young-Kil 分子疫学部長 韓国結核研究所

中国

Dr. Zhao, Yan-Lin 結核研究部長 中国疾病管理予防センター(CDC)

Dr. Mei, Jian 結核部門長 上海市疾病管理予防センター(CDC)

Dr. Gao, Qian 微生物教室 教授 上海 Fudan 大学医学部

台湾

Dr. Jou, Ruwen 抗酸菌部部长 台湾疾病管理予防センター(CDC)

日本

岩本朋忠 神戸市環境保健研究所

和田崇之 長崎大学熱帯医学研究所 国際保健学

A. 研究目的

近年、日本から中国、韓国、台湾への渡航及びこれらの国からの来日者が増加している。これら人の移動に伴い結核を含めた感染症がアジア地域内の国々に広まる可能性も考えられる。また、台湾を除きこれらの国々では、北京型結核菌がそれぞれの国内で広まっているという共通の地域性があり、他の地域とは異なる特徴を持っている。そこで、東アジア諸国内で共通で利用できる結核菌型別システムの構築を目的として共同研究を開始した。結核菌の型別法として、比較が難しい IS6110 制限酵素断片長多型 (RFLP) 分析ではなく、迅速で容易に型別結果を比較できる反復配列多型 (VNTR) 分析法を採用した。VNTR 分析では、分析ローカスの選択が分解能を決定する上で最も重要である。将来のデータベース化および型別データの比較には共通のローカスで結核菌の型別を行う必要がある。また、それぞれの研究者間でコンセンサスを得る必要がある。また、次世代シーケンサーによる結核菌の全ゲノム解析から得られた一塩基多型 (SNP) を用いた型別法を利用した分析システムの構築を進めた。SNP は結核菌

の遺伝系統に応じて発生し、蓄積されていくことから VNTR のような亜種型別ではなく、もっと安定した遺伝系統 (型別情報) を提供するものと期待される。各国で既に広まっている結核菌の系統情報を調べることで、それぞれの地域の結核菌の特徴が判明すると期待される。

東アジア諸国で共通の SNP 解析や VNTR 分析システムを構築し、型別情報の蓄積と情報交換ができれば、例えば、各国で広がっている多剤耐性菌や病原性の高い株の型別情報を共有することができる。

B. 研究方法

日中韓台分子疫学研究会議

平成 23 年 9 月 1 日、平成 24 年 12 月 10-11 日、平成 26 年 1 月 14-15 日と全体で 3 回、結核菌の分子疫学担当者会議を開催した。VNTR 分析は株ごとに複数ローサイを PCR にかけて、得られた PCR 産物の分子量を測定し、コピー数に換算する必要がある。しかし、SNP 解析なら最初にプローブとプライマーの設計さえ行えば、リアルタイム PCR の系で簡便に分析・型別することができる。本研究所でまとめ