

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

[] 多剤耐性結核と H M 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 H M 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 H M 陽性率は 0.29-0.46% (平均 0.39%) であった。H M 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、この地域だけでの H M 陽性率は 0.91% であった。大都市圏では結核患者に H M スクリーニング検査を積極的に行うべきである。H M 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 H M 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、幸い増加傾向にならなかった。

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 H M 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 H M 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、H M 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、H M 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 H M 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 H M 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 H M 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、H M 陽性者の詳しい臨床的データは記載されていない。

H M 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 H M 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 H M 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 H M 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、H M 陽性者数、H M 陽性者については年齢、性別、国籍、結核の病態、結核の治療、H M 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 H M 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 H M 陽性者が入院していたが、2012 年はやや減少していた。H M 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、H M 陽性率は 0.91% となる。

H M 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 H M 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、I N 囲み耐性 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

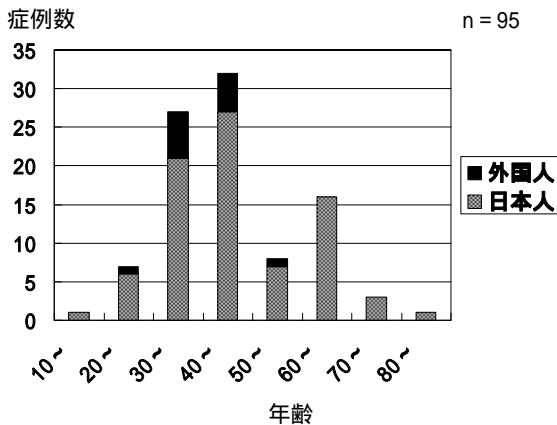
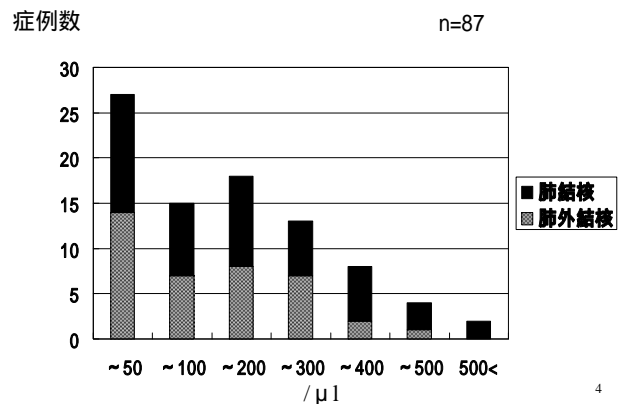


図2. HIV感染症合併結核症例のCD4数別症例数



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HM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:RIS)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。

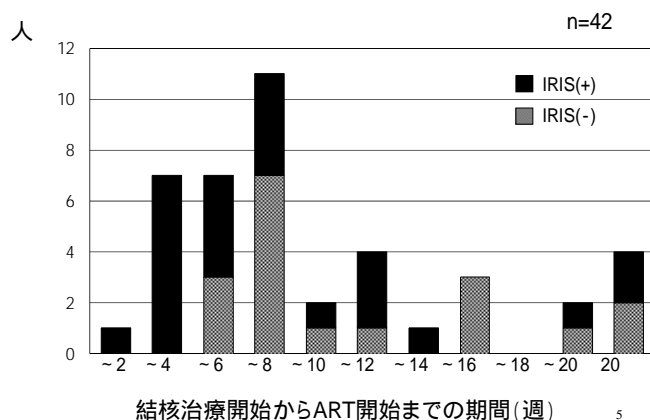
外国人のHM合併結核例は13例あり、アジア5例、アフリカ3例、南米2例、出身地不明3例であった。このうちMDR-TB症例が1例あった。MDR-TB症例は日本人で2例あり、合計3例であるが、2009年以降は認められていない(表2)。HM合併結核例の中におけるMDR-TBの頻度は3.1%(3/96)である。表3にMDR-TB症例のデータを

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 (μℓ)	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
○	○	○	○	○			○

図3 . 結核の治療開始後のART開始時期



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 HM 感染症の予後は著明に改善し、AIDS 関連疾患の減少と HM 感染者の死亡率の減少が認められている。ART は HM 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¹⁾²⁾、HM 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。

HM 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 HM 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 HM 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 HM 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 HM 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 HM 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 HM 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、HM 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 HM 陽性率は 0.91%となり、1%に近い値となる。HM 感染症も結核も多い大都市圏では結核患者における HM 陽性率は 1%前後であろう。

HM 合併結核は日本人中年男性が多く、結核を契機に HM 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 HM 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。

HM 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)、HM 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。

HM 合併結核の多い国では、結核患者全員に HM 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 HM 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、HM 合併結核の多い東京・大阪・愛知では積極的に HM 検査を行うべきであると考えられる。

E. 結論

全国の NHO 病院を対象に HM 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 HM 陽性率は 0.29-0.46%(平均 0.39%)であった。HM 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 HM 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, Pamieri 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, Tsumetsugu-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: Article ID 940642, 2011.
4. Komiyama 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 IGRAs. *最新医学*, 68:2467-2471, 2013
9. 永井英明 :【呼吸器感染症の実地診療 最近の臨床上の進歩と課題の克服】実地医家が遭遇する

- 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*. 4:0919-920, 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*. 100:383-388, 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 .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. HM 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」HM 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. HM 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、HM). 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 HM 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