

**特集** 医療機関における職業感染予防と曝露後の対処

## 6. 結核の職業感染予防

### *Prevention of the transmission of Mycobacterium tuberculosis to health-care workers*

永井 英明\*

わが国は結核の中蔓延国であるが、結核は患者数の減少とともに過去の疾患とみなされるようになり、医療従事者の結核に対する関心は薄れ、初診から診断まで1カ月以上を要した症例(診断の遅れ)が20%を超えている。この間に院内感染を広げる可能性がある。臨床現場では常に結核患者に遭遇する機会があり、医療従事者は結核についての正確な知識をもち、結核院内感染対策の徹底が必要である。結核院内感染対策の基本的な5要素は、①結核菌の除去、②結核菌の密度の低下、③吸入結核菌量の減少、④接触者の発病の予防、⑤発病の早期発見である。もっとも重要な対策は、結核患者のすみやかな診断により結核の感染伝播の鎖を断ち切ることである。

**Key Words** : 結核/院内感染対策/IGRA

#### I はじめに

わが国の結核の罹患率は結核対策により低下し、2012年の結核罹患率は10万対16.7となった。しかし、欧米先進国の結核罹患率が5以下である状況と比較すれば依然として結核罹患率は高く、わが国は結核の中蔓延国である。したがって、臨床現場では常に結核患者に遭遇する機会があり、結核についての正確な知識と院内感染対策が必要である。

近年、病院内における結核の集団発生がしばしばみられている。要因としては、高齢者を中心に塗抹陽性結核患者数の発生件数が増加したこと、免疫機能が低下した病態(悪性腫瘍、糖尿病、腎透析、免疫抑制剤使用、臓器移植など)の患者が増加したこと、結核未感染の若い職員が多いこと、結核患者の受診の遅れと医師の診断の遅れがあること、施設の構造や設備が感染防止に不適切

で、しかも密閉された空間が多くなったこと、気管支内視鏡検査、気管挿管や気管切開、ネブライザーなど咳を誘発する処置が増加したことなどがあげられている。

しかしながら、結核は患者数の減少とともに過去の疾患とみなされるようになり、結核に対する関心は国民のあいだだけでなく、医療従事者のあいだにおいても薄れてきた。現在でも初診から診断まで1カ月以上を要した症例(診断の遅れ)が20%を超えており、この間に院内感染を広げるリスクがある。このような状況において、職員、患者への結核の院内感染を防ぐためには、厳格な結核感染対策とその周知徹底が必要である。

#### II 結核の感染様式

結核患者の咳やくしゃみにより結核菌を含んだ飛沫が空気中に飛散し、これらの飛沫が乾燥して水蒸気を失うと、内部にあった菌体が空中に浮遊

\*国立病院機構東京病院 外来診療部長 Hideaki Nagai

することになる。これを飛沫核と言い、飛沫核が吸入されることによって結核感染が成立する。いわゆる飛沫核感染（空気感染）である。排菌者と、どの程度の間接すると感染が成立するかは、排菌量、咳の強さ、接する側の免疫機能等で修飾されるため正確なデータはないが、従来の院内感染の事例をみると、排菌者との接触が数日以内という短期間にもかかわらず感染が成立している例もある。したがって、短期間でも感染が成立する可能性が常にあることを認識していなければならない。

患者が塗抹陽性痰を喀出しているあいだは培養のみ陽性の場合と異なり菌量が多いため、結核の感染力は強い。喀痰塗抹陽性患者の痰の中には1 mL当たり7千個以上の結核菌が存在し、感染危険率（感染させるリスク）を塗抹培養ともに陰性の患者に比べると、塗抹陽性患者は10倍、塗抹陰性・培養陽性患者は2倍と言われている。塗抹陽性患者に対しては結核感染を広めないための公衆衛生的対応が必要である。

### III 結核の院内感染対策の基本<sup>11)~31)</sup>

医療従事者の結核感染・発病を防ぐためには、以下の基本的な結核院内感染対策が必要である。

#### 1. 院内環境からの結核菌の除去

医療従事者を結核感染から守るためのもっとも重要な結核院内感染対策は、結核患者を早期に発見し、院内環境から結核菌を除くことである。結核のすみやかな診断と効果的な治療で結核の感染伝播の鎖を断ち切ることが可能となる。肺結核を疑って検査を進めるべき症例は、15日以上、長びく咳を訴える患者、抗菌薬に反応の悪い不明熱、1年以内に結核菌塗抹陽性患者と接触した人、他疾患の治療中に、咳、発熱が出現し、治りがたい人などである<sup>41)</sup>。肺結核を疑った場合には検痰（3日間連続検痰）を行い、抗酸菌検査を確実に行う。長引く咳は意識しやすいが、初診時にほとんど咳がなく発熱のみの場合もあるため、胸部X線写真を必ず撮ることが重要である。わが国は結核の中蔓延国であるため、胸部異常影のある症例は全例、喀痰の抗酸菌検査を行うべきである。

外来は診断の確定していないさまざまな患者が集まる場所であるため、結核菌を排菌している患者が初診で訪れる可能性は常にある。患者の主訴が長引く咳嗽・喀痰の場合、外来看護師はすみやかに、患者にサージカルマスクを与えるなり、患者に購入していただく。可能であれば、外来に室内を陰圧に保てる待合室と個室外来を設け、患者をその待合室に案内する。外来の担当医師はこれらの患者を優先して診察し（優先診察制度 Triage）、喀痰検査や胸部X線写真などの指示をすみやかに行う。

入院あるいは外来患者の喀痰塗抹検査が陽性の場合には院内感染対策委員会に報告し、対応方針をすみやかに決定する。結核専門医療機関への転送が可能であれば、ただちに手続きを取る。患者の病状により移動が困難な場合や、受け入れ先が満床の場合には院内で対応しなければならないこともある。その場合は室内を陰圧に保つことのできる個室に入院あるいは転室する。陰圧個室のない病院では、とりあえず個室に移動するが、その部屋の換気が他の部屋に流れることのないことを事前に確認しておく必要がある。結核専門医療機関へ移送・転院が困難な場合は所管保健所に報告し、協議する。このような入院治療も公費負担の対象となりうる。

隔離を解除できるのは、標準治療を2週間以上受け、症状が消失し、異なる日に採取された喀痰の抗酸菌塗抹あるいは培養検査が3回連続して陰性であることを確認した場合である。感受性菌であれば2週間の適切な治療により排菌量は激減し、感染性は著しく低下する。

#### 2. 院内環境における結核菌の密度の低下

##### (1) 換気システム

結核隔離病室は、飛沫核が漏れ出すことを防ぐために、廊下に対して陰圧であることが望ましい。病室の扉は出入り時以外は閉めておき、陰圧を保つようにする。結核患者の隔離のために使用している期間中、病室の陰圧は毎日点検する。もっとも望ましい換気システムは、一方向の換気で非循環式、外界に排気する方法である。1時間に6～12回換気する。他に、再循環式で一般換

気に入る前に空気を HEPA (high efficiency particulate air) filter に通すシステムもある (HEPA filter: 直径  $0.3\ \mu\text{m}$  以上の粒子を 99.97% 以上除くことができる filter)。隔離病室に前室を設け、前室を陽圧に保てば、隔離病室を開けても廊下に飛沫核が漏れる可能性が一層小さくなる。病室以外に換気システムを整備しなければならない部屋としては、外来の採痰室、内視鏡室などがある。咳を誘発する検査手技は十分換気された場所で実施する。臨床検体としての喀痰や培養菌などを取り扱う細菌検査室では外部に対して陰圧とし、安全キャビネットを設置する必要がある。

### (2) 紫外線照射

紫外線照射は結核菌の殺菌に有効であるが、殺菌効果は照射している部分に限られる。種々の要因に効果が左右されるため、あくまで補助的な手段である。用いる場合は、眼・皮膚の安全を確保するため、安全基準に適合したものにしなければならない。

### (3) 患者のマスク着用

結核菌塗抹陽性患者が咳やくしゃみをするときはティッシュ等で口と鼻を覆うように指示する。入院中に検査等のために病室から出るときにはサージカルマスクを着用する。

### 3. 吸入結核菌量の減少

職員は、結核の隔離病室への入室、咳を誘発する検査手技、気管支内視鏡操作、病理解剖やその他、飛沫・飛沫核が発生する操作にかかわるときにマスクを着用する。推奨されるマスクは  $0.3\ \mu\text{m}$  の粒子を 95% 以上除く、タイプ N95 マスクである。

しかしながら、マスクが顔面に密着しなければ N95 マスクの効果は得られない。そのため種々のテストがあるが、国立病院機構東京病院 (以下、当院と略す) ではフィッティングテスターという測定器を用いている。これは、マスクの内側と外側の粉塵粒子 ( $0.5\ \mu\text{m}$  以上) 数を測定し、ただし

に漏れ率を表示できる非常に簡便な機器である。適切なマスク装着は漏れ率が 10% 以下であることが要求される。当院の職員 133 名にこの検査を行ったところ、1 回目の漏れ率が 10% 以下となった者は 87 名 (65%) であり、1/3 は適切にマスクを装着していなかった。漏れ率が 10% を超えた 46 名のうち 40 名は指導により 10% 以下に改善した<sup>5)</sup>。当院では、新規採用時、結核病棟配置換え時に装着テストを行う。ときには抜き打ち検査も行っている。

### 4. 接触者の発病の予防<sup>5)</sup> 6)

結核の排菌患者に接触し、新たに感染した人は結核の発病するリスクがきわめて高い。院内で感染対策が行われていない状態で結核菌陽性患者が発生した場合は、他の患者や職員の接触者健診が行われる。

従来、結核感染の診断はツベルクリン反応 (ツ反) によって行われてきた。この方法は BCG 未接種者においては、感度、特異度ともに高く、基本的には優れた方法である。しかしツ反は、BCG 接種に影響される、ブースター現象があり 2 回目に強い反応が出る、非結核性抗酸菌との交差反応がある、判定のための再受診が必要、結果が接種技術・判定技術に左右されるなど、種々の問題がある。特に BCG 接種に積極的に取り組んできたわが国では結核感染の有無をツ反で判定するのはしばしば困難である。これらのツ反の問題点を排除できる検査法としてインターフェロン  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 遊離試験 (interferon- $\gamma$  release assay: IGRA) が用いられるようになった。

IGRA は結核特異抗原として ESAT-6 (early secreted antigen target 6 kDa) と CFP-10 (10kDa culture filtrate protein) を用いて、両抗原の刺激による血中リンパ球の IFN- $\gamma$  産生能を見る方法である。

現在ではクオンティフェロン<sup>®</sup> TB ゴールド (QFT-3G: 刺激抗原として上記 2 抗原に TB7.7

HEPA (high efficiency particulate air)

IGRA (interferon- $\gamma$  release assay)

CFP-10 (10kDa culture filtrate protein)

62 (1398)

IFN- $\gamma$  (インターフェロン $\gamma$ )

ESAT-6 (early secreted antigen target 6 kDa)

QFT-3G (クオンティフェロン<sup>®</sup> TB ゴールド)

表1 潜在性結核感染症の治療

	成人用量 mg/ 体重 kg/ 日	12 歳以下用量 mg/ 体重 kg/ 日	1 日最大投与量 mg/ 日	投与期間
INH	5	8 ~ 15	300	6 または 9 カ月間
RFP	10	10 ~ 20	600	4 または 6 カ月間

感染源の結核菌に耐性が認められなければ INH の投与を行う。INH 耐性菌の場合、あるいは副作用のため INH の服用が困難な場合は RFP の投与を行う。INH、RFP の両剤耐性菌の場合は他の感受性薬剤を投与することもあるが、投与せずに経過を見るという選択肢もあるため、専門家に相談すべきである。

INH：イソニアジド、RFP：リファンピシン

(文献7より)

を加えている)と T-スポット® .TB (T-SPOT) が使用されており、ツ反に代わって結核感染の診断に用いられるようになった。

QFT-3G は、刺激抗原 ESAT-6、CFP-10、TB7.7 で血中 T リンパ球を刺激し、産生された IFN- $\gamma$  量を ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法で測定する。感度は 93.7%、特異度は 98.8% である。

T-SPOT は刺激抗原 ESAT-6 と CFP-10 を用い、ELISpot (enzyme-linked immunoSpot) 法を用いた診断法である。ELISpot は特定のサイトカインを産生する細胞をスポット (点) として可視化し、サイトカイン産生細胞数を測定する方法である。感度は 97.5%、特異度は 99.1% である。

接触者健診として IGRA を実施する時期は結核患者との最終接触から 2 ~ 3 カ月経過後である。ただし、患者との接触期間が長い場合、すでに二次患者が発生しているような場合、対象者が免疫抑制状態にある場合は初発患者発生直後でも IGRA を行い、陰性であればその 2 ~ 3 カ月後に再検する。

結核の感染が強く疑われる症例については予防的にイソニアジド (INH) などを投与してきた。か

つては化学予防と言われていたが、現在では潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection: LTBI) の治療という言い方に変わっている。雇入れ時のベースラインで IGRA が陰性であった者が陽性となった場合、結核発病の精査を行い、発病が否定されれば LTBI の治療を行う (表 1)<sup>7)</sup>。

結核の発病の予防としては BCG 接種があげられる。BCG の効果持続期間は 10 ~ 15 年程度と言われており、BCG 接種歴がある者に対して BCG の再接種を行うことの有効性は疑問視されている。WHO は BCG の再接種を勧めていない。また、BCG 接種によってツ反が結核感染の指標に用いることができなくなること、HIV (ヒト免疫不全ウイルス) 感染者などの免疫不全患者では播種性の BCG 感染症を引き起こす可能性があることなどから、積極的に接種することはなくなった。しかし、BCG 接種歴がなく、IGRA が陰性の場合、結核菌の排菌患者、特に多剤耐性結核患者に接触する可能性が大きい職場では BCG 接種を検討すべきであると言われてしている。

##### 5. 職員の健康管理、発病の早期発見<sup>3) 6)</sup>

###### (1) 定期健康診断

医療従事者の雇用時のベースライン検査として

T-SPOT (T-スポット® .TB)

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)

ELISpot (enzyme-linked immunoSpot)

INH (イソニアジド)

LTBI (latent tuberculosis infection; 潜在性結核感染症)

HIV (ヒト免疫不全ウイルス)

IGRA 実施が推奨されている。特に、結核感染の曝露の機会が予想される職場に就職・配属される職員については IGRA の実施が強く推奨される。ベースラインですでに陽性の場合には最近感染したと思われる場合(おおむね2年以内)に LTBI の治療を検討する。2年以内としたのは、結核発病者の大部分は2年以内に発病し、感染後、長期経過した者からの結核発病の可能性は低く、LTBI 治療を行う利点が少ないからである。

IGRA 陰性の者が結核曝露後に IGRA 陽性となった場合には LTBI の治療を行う。

雇い入れ時ならびに定期健康診断に際しては全員に胸部 X 線検査を実施する。定期健康診断は年に1回行う。

#### (2) 有症状時の受診

結核を疑わせる症状(特に15日以上、長引く咳)のあるものは早期に診察・検査を受けることが重要である。医療従事者は患者等に感染を拡大させる危険性が高いという意味での高危険群である。

#### (3) 定期外健康診断

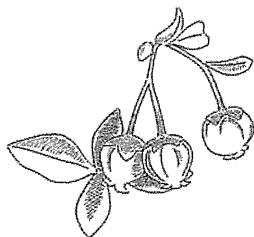
医療関係者が結核を発病した場合、または受診中の患者が結核と診断され、職員への感染の危険度が大きい場合は、管理者は所轄保健所へ通報するとともに、院内に設置した結核感染対策委員会で検討する。委員会は、感染源の確認、未発見者の追求、被感染者の発見、関連した情報の収集、今後の対策などについて検討するが、感染源の人権とプライバシーに十分な配慮を要する。これは保健所が行う一連の措置への積極的な協力の一環として行うものである。病院の独断で行うと、やり過ぎたり、また逆に不十分であったりするため、保健所と緊密な連絡を取り合うことが重要である。

## IV まとめ

医療従事者の結核感染を予防するには、結核菌の除去、結核菌の密度の低下、吸入結核菌量の減少、発病の予防、発病の早期発見の5対策が基本であるが、もっとも重要な対策は、結核患者のすみやかな診断により結核の感染伝播の鎖を断ち切ることである。

## 文献

- 1) 青木正和:結核の院内感染 改訂版. 財団法人結核予防会, 東京, 1999.
- 2) Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, et al: Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005 MMWR 54 (RR-17):1-141, 2005.
- 3) 厚生労働省インフルエンザ等新興再興感染症研究事業:「結核の革新的な診断・治療及び対策の強化に関する研究」結核院内(施設内)感染対策の手引き(平成26年版:2014年3月) < <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000046630.pdf> > .
- 4) 青木正和:結核症の診断. 日本胸部臨床 59(12):944-959, 2000.
- 5) 川辺芳子, 田中茂, 永井英明ほか:マスクフィッティングテスターを用いたN95マスクの顔面密着性の定量的評価と装着指導. 結核 79:443-448, 2004.
- 6) 厚生労働科学研究(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業):「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」. 感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き(改訂第55版:2014年3月) < [http://www.phcd.jp/02/kenkyu/kouseiroudou/pdf/tb\\_H25\\_tmp02.pdf](http://www.phcd.jp/02/kenkyu/kouseiroudou/pdf/tb_H25_tmp02.pdf) > .
- 7) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会:潜在性結核感染症治療指針. 88:497-512, 2013.



## 講 座

## 呼吸器治療薬の副作用とその対策

## 抗結核薬

永井 英明

**要 旨** 結核治療の目的は、体内に存在する結核菌を撲滅し、耐性菌の発育を阻止し、治療終了後の再発を防ぐことである。この目的を達成するためには、感受性のある薬剤の使用、複数の薬剤の使用、一定期間の継続、規則正しい服薬が必要である。結核の標準治療を行ううえで最大の障害となるのは副作用である。多数の薬剤を長期間服薬するために副作用の出現頻度は高い。副作用に対しては早期発見、早期対応が重要である。しかし、抗結核薬は代替薬のない特殊な薬剤が多いため、安易に薬剤を中止にして結核の治療が不十分になることも避けなければならない。それには抗結核薬の副作用と対応の仕方を熟知する必要がある。

永井 英明：抗結核薬，呼吸 33(7)：672—676，2014

キーワード：抗結核薬 副作用 肝障害 減感作

## I. はじめに

日本の結核の罹患率は結核対策により低下し 2012 年の結核罹患率は 10 万対 16.7 となった。しかし、欧米先進国の結核罹患率が 5 以下である状況と比較すれば依然として結核罹患率は高く、日本は結核の中まん延国である。したがって、臨床現場では結核患者に遭遇し、治療を行う機会は常に存在する。

結核治療の目的は、体内に存在する結核菌を撲滅し、耐性菌の発育を阻止し、治療終了後の再発を防ぐことである。この目的を達成するためには、感受性のある薬剤の使用(必ず培養検査、感受性検査を行う)、複数の薬剤の使用(感受性薬剤 3 剤以上)、一定期間(少なくとも 6 カ月)の継続、規則正しい服薬が必要である。

結核の標準治療を行ううえで最大の障害となるのは副作

用である。多数の薬剤を長期間服薬するために副作用の出現頻度は高い。副作用に早期に気づき重篤な状態を招かないようにすることが極めて重要である。しかし、抗結核薬は他に替えるものがない特殊な薬剤が多いため、安易に薬剤を中止にして結核の治療が不十分になることも避けなければならない。それには抗結核薬の副作用と対応の仕方を熟知する必要がある。

II. 結核の治療<sup>1)</sup>

## 1. 感受性菌に対する標準治療法

a) 初期 2 カ月間は pyrazinamide (PZA) を加えた isoniazid (INH)・rifampicin (RFP)・ethambutol (EB) [または streptomycin (SM)] の 4 剤併用、その後 INH・RFP の 2 剤併用 4 カ月間の合計 6 カ月間。

b) INH・RFP・EB(または SM)の 3 剤併用 2 カ月間、その後 INH・RFP の 2 剤併用 7 カ月間、合計 9 カ月間。

EB または SM を 3 カ月目以降の維持期に使用する意義は少なく、またこれら薬剤は長期に使用することにより副作用の危険性も高まるので、原則として 3 カ月目以降は

Antituberculosis drugs

独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器センター

Hideaki Nagai

Center for Respiratory Disease, National Hospital Organization, Tokyo National Hospital, Tokyo 204-8585, Japan

中止する。

通常は標準治療法 a) を選択する。高齢者など PZA を投与できない例に対しては、標準治療法 b) を選択する。EB 耐性よりも SM 耐性の頻度が高いので、初期 2 カ月は通常は EB を選択する。INH、RFP とともに感受性であることが確認された場合には EB (または SM) は、2 カ月で終了する。

治療期間については、有空洞(特に広汎空洞)例や粟粒結核などの重症例、3 カ月目以後(初期 2 カ月の治療終了後)にも培養陽性である例、糖尿病や塵肺合併例、全身的な副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制剤併用例など、および再治療例では 3 カ月間延長できる。

## 2. 標準治療が行えない場合の治療法

以下に示すが、a) および b) の場合で、PZA を使用できないときは、治療期間をさらに延長する必要がある。詳しくは文献<sup>1)3)</sup>を参照する。

a) INH 耐性または副作用のために INH が投与できない場合には、RFP・PZA・SM [または kanamycin (KM) または emviomycin (EVM)]・EB・[levofloxacin (LVFX) または感受性のある 1 剤] の 4~5 剤で菌陰性化後 6 カ月まで継続治療し、その後 RFP・EB の 2 剤で治療する。治療期間は 9 カ月間、または、菌陰性化後 6 カ月間のいずれか長い期間とする。ただし、SM (または KM または EVM) の投与は最大 6 カ月間とする。

b) RFP 耐性または副作用のために RFP が投与できない場合には、INH・PZA・SM (または KM または EVM)・EB・(LVFX または感受性のある 1 剤) の 4~5 剤で菌陰性化後 6 カ月まで治療し、その後 INH・EB・(LVFX または感受性のある 1 剤) の 2~3 剤で治療する。治療期間は菌陰性化後 18 カ月間とする。ただし、SM (または KM または EVM) の投与は最大 6 カ月間とする。

c) INH、RFP を含む 2 剤以上に耐性(多剤耐性)あるいは副作用で使用できない場合には、感受性のある薬剤を組み合わせる治療を行うが、長期間の治療が必要となる。病変の広がりや体力を考慮して肺切除が可能な症例であれば、外科療法が勧められる。

## III. 抗結核薬の副作用<sup>2)3)</sup>

### 1. isoniazid (INH)

#### a) 肝障害

頻度が高く結核の治療中断に追い込まれることのある重要な副作用である。アルコール多飲、基礎疾患としての肝疾患、肝臓で代謝される薬剤の併用などが肝障害を引き起こすリスク因子である。

無症状で ALT、AST が正常上限値の 5 倍以内まで上昇する例は 10~20% あるといわれており<sup>3)</sup>、この場合は治療を継続しても正常値に戻ることが多い。

嘔気、嘔吐、食思不振、全身倦怠感などの肝炎症状を生じる頻度は、0.6% 程度といわれている<sup>4)</sup>。この頻度は INH と他の薬剤(rifampicin : RFP を含まない)との併用により 1.6% に上昇し、RFP との併用で 2.7% に上昇する<sup>4)</sup>。重篤な肝障害も稀ながら起こるので注意が必要である。INH の肝障害は一般的に肝細胞傷害型であり、RFP の胆汁うっ滞型肝障害と異なるので起因薬剤の推測は可能である。肝障害については別項を設けたので参照されたい。

#### b) 末梢神経炎

INH の用量依存性に生じる。0.2~2% と報告により差があるが、頻度は高くない。ただし、栄養不良、糖尿病、HIV 感染症、腎障害、アルコール多飲、妊婦、授乳期などでは発症リスクが高まるのでピリドキシン(25 mg/日)を投与すべきである。発症した場合はピリドキシンを 100~200 mg/日投与する。

#### c) その他の副作用

- ・中枢神経系障害：構音障害、興奮、痙攣、気分変動、集中力の低下など
- ・ループス様症候群：INH 投与例の 20% に抗核抗体が陽性となり、1% 以下の例で全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE)を合併する。その場合は INH を中止とする
- ・過敏反応：発熱、皮疹(重症では皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症)、溶血性貧血、血管炎、好中球減少
- ・間質性腎炎：INH 再投与は不可。
- ・モノアミン(ヒスタミン/チラミン)との相互作用：チーズやワインに入っているモノアミンとの相互作用により、顔面紅潮、血圧上昇、動悸などが起こることがある。

### 2. rifampicin (RFP)

#### a) 皮 疹

掻痒症は 6% に起こるといわれている。より重症の皮膚の過敏反応は 0.07~0.3% の頻度である。皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、扁平苔癬型皮疹、天疱瘡、紅皮症など。

#### b) 胃腸障害

嘔気、嘔吐、食思不振、腹痛など。

#### c) インフルエンザ様症状

毎日投与の場合は起こりにくく、間欠投与で起きやすい。中止していた RFP を再開したときにも起こり得る。

#### d) 肝 障 害

一過性の高ビリルビン血症が起こることもあるが、うっ滞型の肝炎となる場合がある。単独では起こりにくく

INH との併用で起こりやすく (2.7%), INH 以外の抗結核薬との併用でも起こる (1.1%)。肝障害については別項を設けたので参照されたい。

e) 重症の免疫反応

血小板減少, 溶血性貧血, 急性腎不全, 血栓性血小板減少性紫斑病。

f) 体液の赤褐色の着色

痰, 尿, 便, 汗, 涙が赤褐色になる。ソフトコンタクト・レンズや衣服も染まってしまう。これは必発なので, 内服開始前に患者に伝えておく。

g) その他の副作用

ショック, アナフィラキシー様症状, 間質性腎炎, ネフローゼ症候群, 好中球減少, 偽膜性大腸炎などの血便を伴う重大な大腸炎, 間質性肺炎。

### 3. rifabutin (RBT)

RFP と同じ rifamycin 系薬剤であり, 副作用は殆ど同じであるが, ぶどう膜炎という特有の副作用がある。

・ぶどう膜炎

症状は充血, 目の痛み, 飛蚊症, 霧視, 視力の低下, 物がゆがんでみえる, 視野の中心部がみづらいなどであり, RBT 投与開始後 2~5 カ月の間に起こりやすい。発症機序はアレルギー性ではなく中毒性であり, 発症頻度は体重当たりの投与量に依存する。発症した場合は薬剤を中止し, ステロイド点眼薬などの投与をする。軽症例の殆どは RBT 再投与が可能であるが, 再発した場合は中止する。

非結核性抗酸菌症の治療で clarithromycin (CAM) と併用すると, RBT の血中濃度が 1.5 倍以上に上昇し, ぶどう膜炎を発症しやすくなる。CAM 併用時は RBT を 150 mg/日から開始し, 6 カ月以上の経過で副作用がない場合は 300 mg/日まで増量する工夫が必要である。

ethambutol (EB) を併用する場合は視力障害に関してはいつそう注意する。

好中球減少など他の副作用も CAM 併用時は頻度が高くなるので注意が必要である。

### 4. pyrazinamide (PZA)

a) 肝障害

用量依存的に起こる。以前は高用量を用いていたために起こりやすかったが, 現在の投与量では頻度が低下した。しかし, 劇症化することがあることを覚えておかなければならない。

b) 高尿酸血症

ほぼ必発である。したがって基礎疾患として痛風がある場合は慎重に投与する。痛風がない患者については特に高尿酸血症の治療薬を投与する必要はない。関節痛の頻度は低い。PZA をやめれば改善する。

c) 胃腸障害

嘔気, 嘔吐, 食思不振。

d) その他の副作用

皮疹, 間質性腎炎, 日光過敏性皮膚炎。

### 5. ethambutol (EB)

a) 球後視神経炎

最も注意すべき副作用である。症状としては視力低下, 中心暗点, 赤緑色弱, 視野狭窄, 周辺暗点などである。15 mg/kg/日の投与量では頻度は 1% 以下で早期に中止すれば回復するといわれているが, 進行してしまうと不可逆性になってしまう。投与開始後 3~12 カ月後に起こることが多く, 結核の導入治療のみであれば EB は 2 カ月で終了となるので, 発症するリスクは低い。しかし, 非結核性抗酸菌症の治療では長期に EB を投与するので注意が必要である。

早期発見, 早期 EB 中止が基本なので, EB の内服開始前に眼科受診し, 開始後は月 1 回の眼科受診が望ましい。毎朝, 新聞の字がはっきり読めるか, 視野が狭くなっているか, 色彩がおかしくないかを自己チェックしてもらい, 少しでもおかしければ眼科受診を勧めておく必要がある。

治療薬としては vitamin B12 や代謝改善剤などを投与するが, あくまで補助的な治療である。

b) 皮 疹

0.2~0.7% の頻度であるが, 減感作(後述)もうまくいかない例もある。

c) その他の副作用

末梢神経炎, ショック, アナフィラキシー様症状, 間質性肺炎, 好酸球性肺炎, 皮膚粘膜眼症候群, 中毒性表皮壊死融解症, 紅皮症, 血小板減少。

### 6. streptomycin (SM)

a) 第 8 脳神経障害

高音領域からはじまる聴力障害, 耳鳴り, めまい・失調・眼振などの前庭障害が起こることがある。不可逆性なので再投与は禁忌である。高齢者ほど起きやすく, ループス利尿薬の併用でリスクが高まる。1 回投与量が多くてもリスクは高まるが, 総投与量にも影響を受け, 100~200 g を超えると発症リスクが高い。

b) 腎 障 害

定期的な血液検査で腎機能をチェックする。SM は他のアミノグリコシドよりは腎障害の頻度が低い。

c) その他の副作用

ショック, アナフィラキシー様症状, 口唇部のしびれ, 皮膚粘膜眼症候群, 中毒性表皮壊死融解症, 発熱, 咳嗽, 呼吸困難, 好酸球増多を伴う間質性肺炎, 溶血性貧血, 血小板減少, AST・ALT・LDH・ $\gamma$ -GTP などの上昇, 黄疸。



## 7. kanamycin (KM)

副作用は SM と同様である。

## 8. emviomycin (EVM)

副作用は SM と同様である。

## 9. ethionamide (TH)

### a) 胃腸障害

約 30% にみられる。嘔気、嘔吐、食思不振、腹痛などが起こることがある。TH を食事と一緒に服用したり、眠前に服用すると、消化器症状が軽減することがある。

### b) 肝障害

2% の頻度で起こるといわれている。構造が INH に似ており、INH と同様の副作用を起こしやすい。PZA との併用で肝障害のリスクが高まるともいわれ、両者併用時には肝機能の頻回のチェックが必要である。

### c) 神経障害

末梢神経炎、視神経炎、不安、うつ、精神障害

## 10. para-aminosalicylic acid (PAS)

### a) 胃腸障害

嘔気、嘔吐、食思不振などの胃腸障害が高頻度に出る。

### b) その他の副作用

発熱、発疹、肝障害、甲状腺機能低下症、吸収不良症候群、凝固機能障害、無顆粒球症、溶血性貧血、低リン血症。

## 11. cycloserine (CS)

### ・中枢神経系障害

頭痛、神経質、易怒性、精神障害、てんかん様発作、痙攣などが起こることがある。基礎疾患として精神障害や痙攣がある人では起こりやすいので投与後は慎重な観察が必要である。

## 12. levofloxacin (LVFX)<sup>5)</sup>

Fluoroquinolone の抗結核菌作用は認められているが、現時点では日本では保険適用となっていない。LVFX 以外にも moxifloxacin, sitafloxacin などに抗結核作用が期待される。なお ciprofloxacin は結核菌に対する抗菌力が弱く、勧められない。

### a) 胃腸障害

嘔気、嘔吐、食思不振などが 0.5% 未満にみられる。

### b) 神経系障害

不眠、めまい、頭痛などが 0.5% 未満にみられる。

### c) 皮膚疹

発疹、日光過敏症などが 0.5% 未満にみられる。

### d) その他の副作用

関節障害、ショック、アナフィラキシー様症状、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、痙攣、QT 延長、心室頻拍、急性腎不全、間質性腎炎、劇症肝炎、肝障害、黄疸、汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少、好

酸球形肺炎など。

## IV. 主な副作用への対応

標準治療を行っているときにしばしば遭遇し、対応に困る副作用を文献<sup>3)</sup>より引用し、表 1 に示した。

### 1. 肝障害<sup>6)</sup>

#### a) 治療開始前

治療開始前に肝機能異常が認められ、以下の場合には、PZA の使用は避けるのが安全である。

- ① 肝不全、非代償性肝硬変、またはそれに準じた状態
- ② AST または ALT が基準値上限の 3 倍以上 (概ね 100 IU/l 以上) である慢性活動性 C 型肝炎

INH、RFP の投与についても慎重に検討する。重症肝不全で、PZA、INH、RFP を使用できない場合は、SM、EB、LVFX などの肝障害のリスクが低い 3 剤以上による治療を検討する。

アルコール性肝障害の場合には禁酒すれば、肝毒性がある薬剤を開始しても大半の場合肝障害は改善する。HB 抗原陽性者においては、PZA を含む化学療法を行ってよい。粟粒結核など重症結核により AST、ALT、LDH などの血清酵素上昇を来すことがある。この場合には 4 剤併用による強力な治療が必要であり、治療により肝機能検査値も改善する。

肝障害の出現は治療開始後 2 カ月間に多いので、治療導入期の 2 カ月間は 2 週間に 1 回の検査を行うことが望ましい。自覚症状が出現した場合には、できるだけ早期に検査を行う。

#### b) 治療開始後、異常値が出現した場合

① 自覚症状がない場合：AST または ALT 値が基準値上限の 5 倍以下 (概ね 150 IU/l) であれば、肝機能検査を 1 週間ごとあるいはさらに頻回に繰り返し、上昇傾向がなければ抗結核剤はそのまま続ける。AST または ALT が基準値の 5 倍以上となった場合には全抗結核薬を中止する。AST、ALT の値にかかわらず、総ビリルビン値が 2 mg/ml 以上となった場合には中止する。

② 自覚症状がある場合：AST または ALT 値が基準値上限の 3 倍以上になればすべての薬剤を中止する。また、AST または ALT 値が基準値上限の 3 倍未満であっても、その患者の治療前値 (基礎値) から 3 倍以上になっている場合、数値の上昇が急な場合にもすべての薬剤を中止するのが安全である。AST、ALT の値にかかわらず、総ビリルビン値が 2 mg/ml 以上となった場合には中止する。

#### ③ 中止後の経過

中止後は肝機能検査を概ね 1 週ごとに繰り返す。抗結核

表 1 標準治療時の重要な副作用と対応

副作用	中止の目安と留意点	主な原因薬剤
肝障害	AST/ALT が正常上限の 5 倍(症状があるときは 3 倍)までは経過観察。これを超えるときは中止、改善後再開	INH, PZA, RFP
末梢神経障害	Vitamin B6 100~200 mg/日を併用。下肢の症状の悪化があれば中止する	INH
球後視神経炎	出現時直ちに中止、再投与不可	EB
血小板減少, 溶血性貧血	血小板減少 5 万以下, 再投与不可	RFP
発熱	一時中止し原因薬剤を特定する。解熱には中止後 3~4 日かかることが多い。RFP の場合には減感作を行う	RFP, SM
発疹, 紅皮症	軽度の場合は抗ヒスタミン剤などを使用し経過観察。全身に拡大する場合には、早めに中止	すべての薬剤
高尿酸血症	無症状であれば経過観察。投与終了すれば速やかに正常化する	PZA
めまい, 耳鳴り, 腎障害	原則として中止	SM, KM, EVM
間質性肺炎	直ちに中止, 再投与不可	INH
急性腎不全	直ちに中止, 原則として再投与不可	RFP

(日本結核病学会編<sup>3)</sup>, 結核診療ガイドライン 改訂第 2 版: 2012 より引用, 改変)

剤による肝障害は、多くの場合原因薬剤を中止すれば特に治療を行わなくても 2 週間程度で改善する。なお、抗結核薬中止後も 1 週間程度は検査値が上昇を続けることがあるが、上昇傾向が緩やかになっていればさらなる悪化の危険性は低い。

薬剤中止後も症状が悪化する場合、特に血清総ビリルビン値が高値(概ね 5 mg/dl 以上)の場合には、肝障害が重症化し肝不全となる可能性が高いため、肝疾患の専門家に相談することを勧める。

結核薬の再開については文献<sup>3)6)</sup>を参照されたい。

## 2. アレルギー反応

アレルギー反応としては発熱、発疹、好酸球増多、インフルエンザ様症状などがある。発熱、発疹については INH、RFP の減感作療法を行うことにより再投与可能となる場合が多い。減感作療法は 5~25 mg/日(日本結核病学会の思案<sup>7)</sup>では 25 mg/日)から開始し、3 日ごとに倍量にしていく方法である。

## 文 献

- 1) 日本結核病学会治療委員会. 「結核医療の基準」の見直し—2008 年. 結核 83: 529—535, 2008
- 2) Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, Fujiwara P, Grzemska M, Hopewell PC, Iseman MD, Jasmer RM, Koppaka V, Menzies RI, O'Brien RJ, Reves RR, Reichman LB, Simone PM, Starke JR, Vernon AA. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 603—662, 2003
- 3) 日本結核病学会編. 結核診療ガイドライン 改訂第 2 版. 南江堂 東京: 2012
- 4) Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest* 99: 465—471, 1991
- 5) 日本結核病学会治療委員会. 結核治療におけるレボフロキサシンの使用方法について「結核医療の基準」の見直し—2008 年への追補(2). 結核 85: 7, 2010
- 6) 日本結核病学会治療委員会. 抗結核薬使用中の肝障害への対応について. 結核 82: 115—118, 2007
- 7) 日本結核病学会治療委員会. 抗結核薬の減感作療法に関する提言. 結核 72: 697—700, 1997

## ■ Prologue

## 現代社会と結核 —結核中蔓延国の抱える問題点とその向き合い方

永井英明

国立病院機構東京病院 外来診療部長

### 世界の結核

結核、エイズ、マラリアは世界の3大感染症である。WHO（世界保健機関）によると、2012年には世界で860万人（HIV陽性者100万～120万人）の結核患者が新しく発生し、130万人（HIV感染症合併例が32万人）が死亡したと推定されている<sup>1)</sup>。結核は未だに途上国を中心に、社会に大きなインパクトを与えている疾患である。

### 日本の結核

日本の結核についての疫学データは毎年発行される「結核の統計」に詳しい<sup>2)</sup>。

日本の結核罹患率は年間10～11%の割合で順調に減少してきたが、1977年頃より減少率が縮小し、1997年の結核罹患率は人口10万対33.9と43年ぶりに増加に転じた。その後の結核対策により2012年の結核罹患率は10万対16.7となり、減少のスピードもやや速まっているが、欧米先進国の結核罹患率が3～5前後の現状と比較すると依然として高率であり（図1）、年間21,283人（2012年）の結核患者が新たに登録されている。こ

のうち喀痰塗抹検査陽性肺結核患者数は8,237人である。日本は結核の中蔓延国である。

都道府県別に結核罹患率をみると、高い地域は大阪府（10万対27.1、2012年）、東京都（21.7）、沖縄県（21.2）、徳島県（21.1）、奈良県（20.5）であり、低い地域は長野県（9.5）、福島県（9.9）、宮城県（9.9）、山形県（10.0）、北海道（10.7）である。結核罹患率の最も高い大阪府の中では、大阪市が42.7と高値である。日本の結核罹患率は西高東低の傾向があり、大都市を抱えている自治体の結核罹患率は高い。

受診の遅れと診断の遅れが相変わらず認められており、結核感染対策という視点に立てば改善されなければならない。有症状結核のうち、症状発現から初診までの期間が2ヵ月以上（受診の遅れ）の割合は18.7%（2012年）であり、働き盛りの30～59歳に限ってみると33.7%と3人に1人は受診が遅れている。受診の遅れの間多数の人々に感染を広げている可能性がある。有症状結核のうち初診から診断までの期間が1ヵ月以上（診断の遅れ）の割合は22.0%であり、医療機関における結核診断の遅れが依然として認められ、医療従

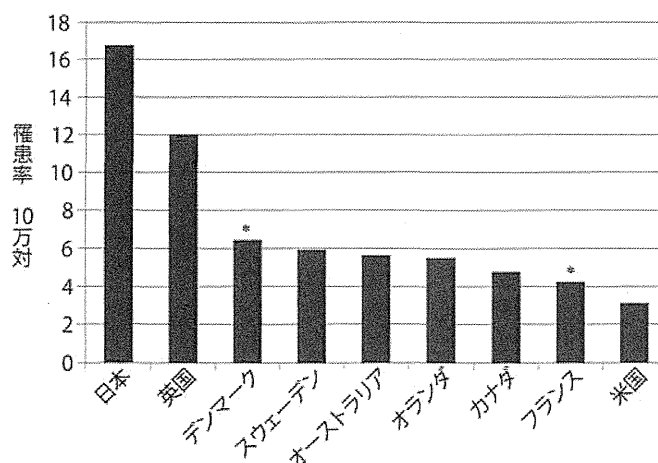


図1 諸外国と日本の結核罹患率

\*は2011年データ、他は2012年データ

(文献2より作図)

事者の結核診断の甘さがみられる。院内感染対策上、問題である。結核の中蔓延国である日本では、長引く咳や胸部異常影のある症例では喀痰の抗酸菌培養検査を日にちを変えて3回必ず行うべきである。

潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection: LTBI) 新登録患者数は、2012年はやや減少し、8,771人であった。このうち、看護師・保健師は2,036人(23.2%)、医師は370人(4.2%)を占め、院内感染によるものと思われる。

新登録結核患者で糖尿病を合併している割合は例年13%前後であったが、近年上昇傾向にあり、2012年は14.3%であった。特にコントロール不良の糖尿病の結核発病リスクは1.5~3.6倍といわれており<sup>3)</sup>、糖尿病患者数は極めて多いので、注意が必要である。

2012年中の結核による死亡者数は2,110人で、前年に比べ56人減少し、死亡率は10万対1.7、死因順位は26位であった。

## 高齢者結核

日本では高齢者ほど結核罹患率が高い(図2)<sup>4)</sup>。新登録結核患者のうち50%以上を70歳以上の高齢者が占めており、この割合は年々増加している(図3)<sup>5)</sup>。80歳以上が結核患者の実に3分の1を占めている。

高齢者は結核の高蔓延時代を経験しているので、年齢が高齢になるにつれ結核の推定既感染率は上昇し、この人たちの中から高齢ゆえに免疫機能が低下し内因性の再燃を起こしてくるものと思われる。したがって、高齢者で長引く咳、痰などの呼吸器症状を示す人、あるいは症状がなくても胸部X線写真で異常影を示す人については、必ず結核を鑑別診断に入れなければならない。

日本における高齢者結核の現状については結核研究所疫学情報センターによる報告<sup>5)</sup>が詳しい。それによると1987年以降は80~84歳の結核罹患率が最も高かったが、1999年以降は85歳以上の結核罹患率が最も高く

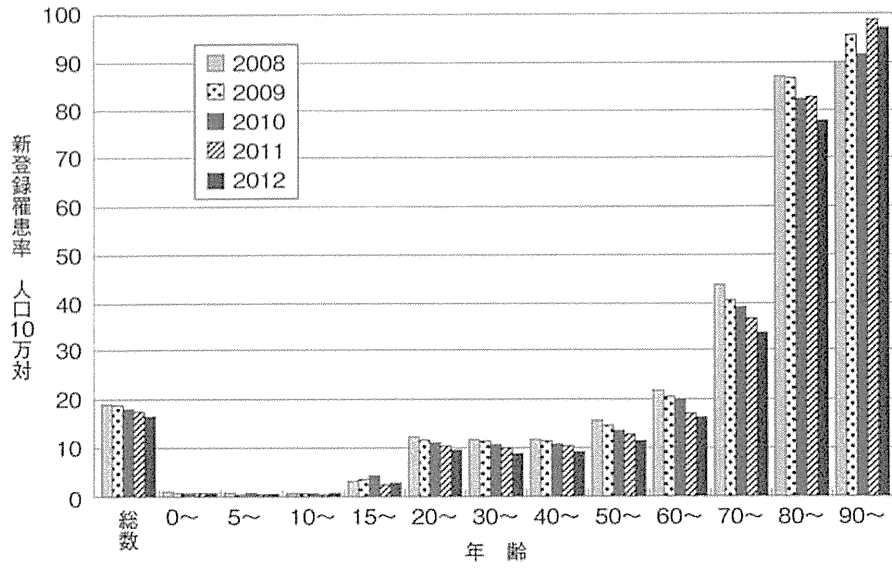


図2 過去5年間の年齢階級別結核罹患率

(文献4より)

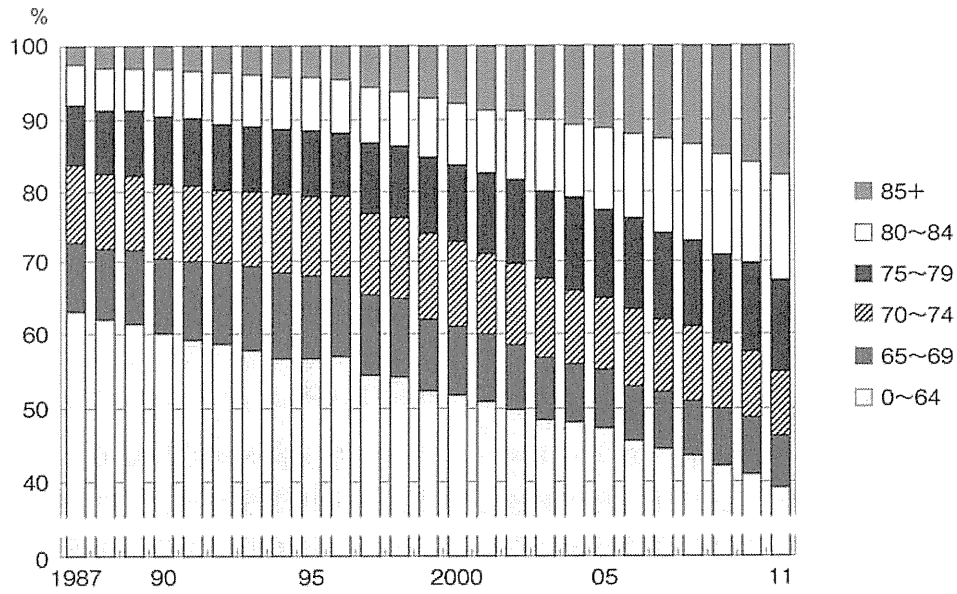


図3 新登録結核患者内の高齢結核患者が占める割合の年齢階層別年次推移(1987~2011年)

(文献5より)

なっている。2000年以降、65～79歳の結核罹患率は大きく減少し、この年代の結核患者数の減少も顕著であった。ところが80～84歳の結核患者数は横ばいであり、減っていない。85歳以上の結核罹患率の減少は鈍く、この年代の患者数は2000年以降に横ばいとなったが、2008年以降は再び増加に転じている。

1987年から2011年にかけて65歳以上の高齢結核患者の割合は36.8%から60.6%に増加している<sup>2,5)</sup>。年々他の年齢層の割合が減少し、75歳以上の高齢者の占める割合が増加していることから、結核患者はより高齢の層に移行していることは明白である(図3)。2011年の75～79歳、80～84歳、85歳以上の各年齢層が全結核に占める割合はそれぞれ12.6%、14.6%、17.7%であった<sup>5)</sup>。

肺結核の診断時に結核菌が確認された割合は、65～74歳で82.4%、75～84歳で89.0%、85歳以上では93.3%と高齢者ほど高い傾向が見られ、喀痰塗抹検査陽性率も高齢者ほど高値であった<sup>5)</sup>。このことは高齢者結核は周囲への感染リスクが高いことを示している。

有症状肺結核患者で、受診の遅れ(2ヵ月以上)と診断の遅れ(1ヵ月以上)の各割合を青壮年層と65歳以上の高齢者層で比較すると、受診の遅れ25.8%、14.5%、診断の遅れ20.0%、24.2%と高齢者では受診の遅れよりも診断の遅れが目立つ。また、高齢者では他疾患通院中発見割合(高齢者14.2%、青壮年6.4%)や他疾患入院中発見割合(高齢者17.9%、青壮年5.1%)が青壮年に比べ高く、特に入院中発見の割合は加齢と共に高くなる<sup>5)</sup>。肺結核診断時の有症状の割合は加齢と共に上昇するが、呼吸器症状以外の症状のみの割合が高く(高齢者25.3%、青壮年18.0%)、また、胸

部X線写真にて空洞影を認める率は高齢者ほど低く(85歳以上27.3%、青壮年35.6%)、これらのことが診断の遅れの一因となることが考えられる。

高齢者結核は予後不良である。2010年に65歳以上の高齢者結核で治療開始後1年以内に死亡した患者は28.5%(結核死9.4%、非結核死19.1%)、3ヵ月以内に死亡した患者は16.3%(結核死7.6%、非結核死8.7%)であり、早期に死亡する例が多い。3ヵ月以内の結核死亡割合は、加齢と共に急速に増大し、65～69歳で3.6%、70～74歳で3.3%であったが、85～89歳で12.2%、90歳以上では17.0%であった<sup>5)</sup>。

## 外国人の結核

結核の統計では1998年に国籍別の分類を始めてから、外国出生者の新登録結核患者数は増え続けており、2012年には1,000人を超え、全体の5%を占めた<sup>2)</sup>。特に、青壮年では外国人の比率が高く、30～39歳では、237人(15.5%)であり、20～29歳では、468人(36.3%)であった。

## 多剤耐性結核

不適切な治療や患者管理は耐性菌の排出を増加させる可能性がある。耐性結核菌は10種類ある抗結核薬のいずれかに耐性の結核菌を指すが、最も強力な治療薬であるイソニアジド(INH; イスコチン<sup>®</sup>)とリファンピシン(RFP; リファジン<sup>®</sup>)の両剤に耐性である耐性菌による結核を多剤耐性結核(MDR-TB)という。この両薬剤のいずれかが欠けても十分な結核治

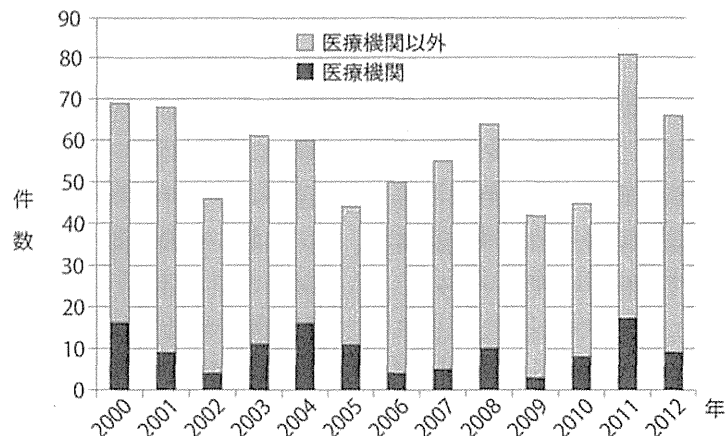


図4 日本の結核集団感染発生数の年次推移

(文献2より作図)

療ができないが、さらに多剤耐性結核菌の中で、少なくとも一つの注射剤〔カナマイシン(KM;カナマイシン<sup>®</sup>), capreomycin(CPM), アミカシン(AMK;硫酸アミカシン<sup>®</sup>)〕と1種類のフルオロキノロン剤に耐性を獲得した耐性菌による超多剤耐性結核(Extensively drug-resistant tuberculosis: XDR-TB)が世界的にも増加傾向にある。

2012年の日本のMDR-TBは60例であり、薬剤感受性検査が行われた8,347例中0.7%であり、幸い増加傾向にない<sup>2)</sup>。

ピラジナミド(PZA;ピラマイド<sup>®</sup>)を含む短期化学療法で治療された患者の割合とMDR-TBの頻度との間には逆相関があると言われており、PZAの使用が浸透してきた現状では今後のMDR-TBの減少が期待される。

### 結核の病院内集団感染

結核の中蔓延国である日本では、臨床現場では常に結核患者に遭遇する機会があり、結核についての正確な知識と院内感染対策は必

要である。

結核の病院内における集団発生は毎年のように報告されている(図4)<sup>2)</sup>。要因としては、高齢者を中心に塗抹検査陽性結核患者の発生件数が増加したこと、免疫機能が低下した病態(悪性腫瘍、糖尿病、腎透析、免疫抑制剤使用、臓器移植など)の患者が増加したこと、結核未感染の若い職員が多いこと、結核患者の受診の遅れと医師の診断の遅れがあること、施設の構造や設備が感染防止に不適切でしかも密閉された空間が多くなったこと、気管支内視鏡検査、気管挿管や気管切開、ネブライザーなど咳を誘発する処置が増加したこと、などがあげられている。

結核は患者数の減少と共に過去の疾患とみなされるようになり、結核に対する関心は国民の間だけでなく、医療従事者の間においても薄れてきた。前述のように診断の遅れが20%を超えており、この間に院内感染を広げるリスクがある。職員や患者への結核の院内感染を防ぐためには、厳格な結核感染対策とその周知徹底が必要である。

## おわりに

日本では結核患者数は毎年減少しているが、結核罹患率は依然として高い。60%以上を高齢者が占めており、若年者では外国人結核が増えている。高齢者結核では、呼吸器症状が乏しい、他疾患で入院中の発見が多い、空洞影を呈しにくい、塗抹検査陽性例が多い、予後が不良という特徴があり、診断の遅れにより院内感染を引き起こす可能性が高い。長引く咳や胸部異常影のある症例では、喀痰の抗酸菌培養検査を必ず行うべきであ

る。医療従事者の中には、結核は過去の疾患という認識があるのも診断の遅れが減少しない理由でもある。医療施設における結核の集団感染が毎年発生しており、医療従事者は結核患者に遭遇する機会があることを常に意識し、結核の特徴を知り、早期診断、早期対処に努めなければならない。

結核罹患率が低下するにつれ、患者の早期発見・早期治療開始から結核の発病を抑える対応が重要になってきた。LTBIの診断および治療は、積極的に行われなければならない。

## Reference

- 1) WHO: Global tuberculosis report 2013. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
- 2) 公益財団法人結核予防会: 結核の統計 2013, 東京, 2013
- 3) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会: 潜在性結核感染症治療指針. 結核 88: 497-512, 2013
- 4) 結核研究所疫学情報センター: 平成 24 年結核年報のポイント(図表編) <http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/nenpou/>
- 5) 結核研究所疫学情報センター: 結核年報 2011 (2) 小児結核・高齢者結核. 結核 88: 611-616, 2013



# 感染症の



## はじめに

日本の結核の罹患率は結核対策により低下したが、先進国のなかでは依然として高率であり、日本は結核の中蔓延国である。

わが国の結核患者の特徴は高齢者が多く、若年者では外国人結核が増加していることである。結核の病院内における集団発生が毎年報告されており、減少していない。要因としては、免疫機能が低下した病態(悪性腫瘍、糖尿病、腎透析、免疫抑制薬使用、臓器移植など)の患者が増加したこと、結核未感染の若い職員が多いこと、結核患者の受診の遅れと医師の診断の遅れがあること、施設の構造や設備が感染防止に不適切でしかも密閉された空間が多くなったこと、気管支鏡検査、気管挿管や気管切開、ネブライザーなど咳を誘発する処置が増加したことなどが挙げられている。

臨床現場では常に結核患者に遭遇する機会があることを認識し、結核患者を早期に診断し、適切な対応を行い、

院内感染を防がなければならない。そのためには結核についての正確な知識が必要である。

## 日本の結核

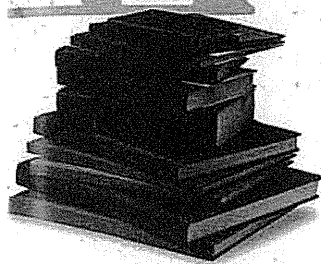
日本の結核罹患率は年間10～11%の割合で順調に減少してきたが、1977年頃より減少率が縮小し、1997年の結核罹患率は人口10万人対33.9と43年ぶりに増加に転じた。その後の結核対策により2012年の結核罹患率は10万対16.7となり、減少のスピードもやや速まっているが、欧米先進国の結核罹患率が3～5前後の現状と比較すると依然として高率であり(図1)、年間21,283人(2012年)の結核患者が新たに登録されている<sup>1)</sup>。このうち喀痰塗抹検査陽性肺結核患者数は8,237人である。わが国は結核の中蔓延国である。

都道府県別に結核罹患率をみると、高い地域は大阪府(10万人対27.1, 2012年)、東京都(21.7)、沖縄県(21.2)、徳島県(21.1)、奈良県(20.5)であり、低い地域は長野県

(9.5)、福島県(9.9)、宮城県(9.9)、山形県(10.0)、北海道(10.7)である<sup>1)</sup>。結核罹患率の最も高い大阪府のなかでは、大阪市が42.7と高値である。日本の結核罹患率は「西高東低」の傾向があり、大都市を抱えている自治体の結核罹患率は高い。

1987年から2011年にかけて高齢結核患者の割合は36.8%から60.6%に増加しており<sup>2)</sup>、わが国の結核は高齢者結核が特徴的である。年々75歳以上の高齢者の占める割合が増加し、他の年齢層の割合が減少していることから、結核患者はより高齢の層に移行していることは明白である。2011年の75～79歳、80～84歳、85歳以上の各年齢層が全結核に占める割合はそれぞれ12.6%、14.6%、17.7%であった<sup>2)</sup>。1987年以降は80～84歳の結核罹患率が最も高かったが、1999年以降は85歳以上の罹患率が最も高くなっている。2000年以降、65～79歳の罹患率は大きく減少し、この年代の結核患者数の減少も顕著であった。ところが85歳以上の結核罹患率の減少は鈍く、この年代の患者数は2000

# 基礎知識



今回のテーマ

## 肺結核

国立病院機構東京病院外来診療部長

永井 英明

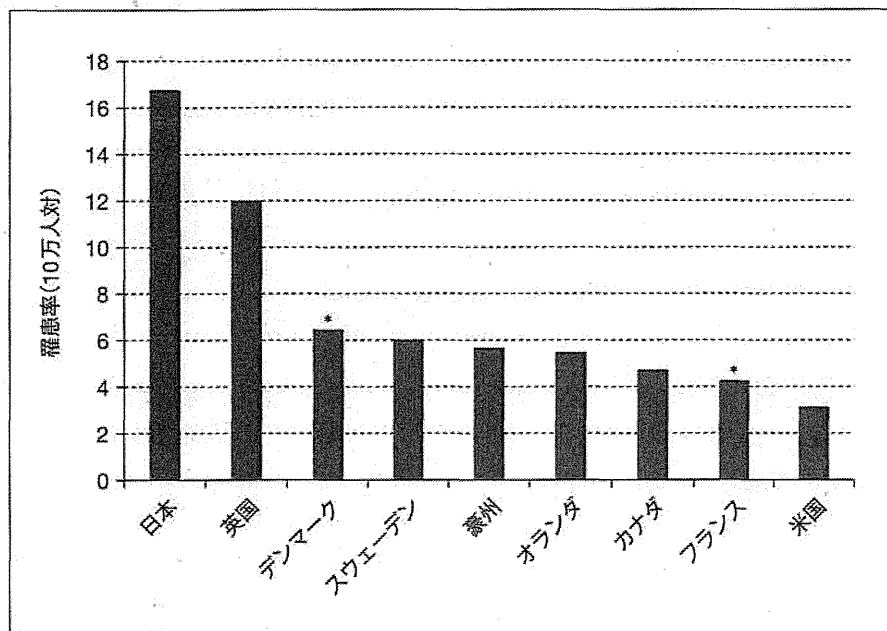


図1 諸外国と日本の結核罹患率

\*は2011年データ、他は2012年データ。

(文献1より引用)

年以降に横ばいとなったが、2008年以降は再び増加に転じている。80～84歳の結核患者数は横ばいであり減っていない。

外国出生者の新登録結核患者数は年々増加しており、特に若年層の新

登録患者の外国出生者割合が大きく、20歳代では新登録結核患者の3分の1以上は外国出生者である<sup>1)</sup>。

受診の遅れと診断の遅れが相変わらず認められており、結核感染対策という視点に立てば改善されなければなら

ない。有症状結核のうち、症状発現から初診までの期間が2ヵ月以上(受診の遅れ)の割合は18.7%(2012年)であり、働き盛りの30～59歳に限ってみると33.7%と3人に1人は受診が遅れている<sup>1)</sup>。受診の遅れの間には多数の人々に感染を広げている可能性がある。有症状結核のうち、初診から診断までの期間が1ヵ月以上(診断の遅れ)の割合は22.0%であり<sup>1)</sup>、医療機関における結核診断の遅れが依然として認められ、医療従事者の結核診断の甘さがみられる。院内感染対策上、問題である。結核の中蔓延国である日本では、長引く咳や胸部異常影のある症例では喀痰の抗酸菌培養検査を、日にちを変えて3回必ず行うべきである。



### 結核の感染様式

結核患者の咳やくしゃみにより、結核菌を含んだ飛沫が空气中に飛散し、これらの飛沫は乾燥して水蒸気を失うと、内部にあった菌体が空中に浮遊することになる。これを飛沫核といい、飛沫核が吸入されることによって結核

感染が成立する。いわゆる飛沫核感染(空気感染)である。排菌者との程度の間接すると感染が成立するかは、排菌量、咳の強さ、接する側の免疫機能などで修飾されるため正確なデータはないが、従来の院内感染の事例をみると、排菌者との接触が数時間から数日以内という短期間にもかかわらず感染が成立している例もある。したがって、短期間でも感染が成立する可能性が常にあることを認識していなければならない。

患者が塗抹陽性痰を喀出している間は、培養のみ陽性の場合と異なり菌量が多いので、結核の感染力は強い。喀痰塗抹陽性患者の痰の中には1mLあたり7,000個以上の結核菌が存在している。感染危険率(感染させるリスク)を塗抹・培養ともに陰性の患者に比べると塗抹陽性患者は10倍、塗抹陰性・培養陽性患者は2倍といわれている。塗抹陽性患者に対しては、結核感染を広めないための公衆衛生的対応が必要である。

## 肺結核の診断

胸部X線写真では、上葉を中心とする空洞影とその周辺に多発小粒状影を伴う陰影が典型的であるが、胸水貯留、縦隔リンパ節腫大を認めることもある。肺結核の進展は基本的には気道散布であり、それを端的に示す胸部X線所見は多発小粒状影である。それは終末細気管支から肺胞道周辺に形成される結核性病変を反映しており、散布性粒状影ともいわれる。CTでは小葉中心性の粒状影として認められ、ときに分岐状影を呈する。粒状影とそれを連結する細気管支の樹枝状陰影を、tree-in-bud(図2)といい、結核病変としては特徴的であり、他の疾患を否

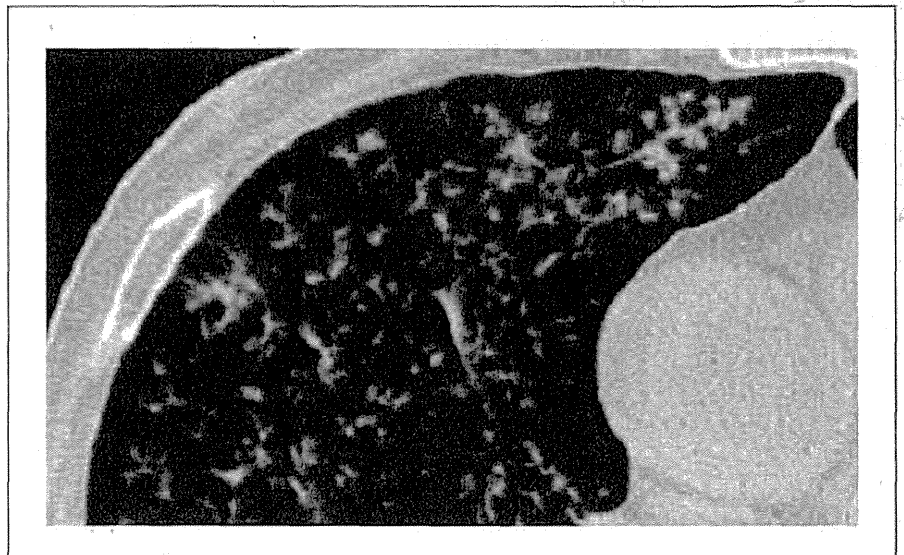


図2 Tree-in-bud像  
終末細気管支から肺胞道周辺に形成される結核性病変。

定する重要な所見となる。

肺結核の診断は喀痰の塗抹・培養検査において結核菌を検出することにより確定する。喀痰検査で結核菌を検出できない場合は、胃液検査あるいは気管支鏡検査を行い病変部の気管支洗浄、肺生検を行う。喀痰塗抹検査は、現在では集菌法が用いられており、ガフキー号数ではなく(1+)、(2+)、(3+)という記載法が行われている。菌の同定には、喀痰などの臨床検体を用いて、結核菌のRNAやDNAを増幅する方法が汎用されている。培養菌についても同様に核酸同定法が一般的になっている。

## 結核の治療

結核患者の体内に生存する結核菌を撲滅するためには、患者の結核菌に有効な、作用機序の異なる抗結核薬を3剤以上組み合わせた多剤併用療法を、決められた期間継続して投与する必要がある。多剤耐性結核患者の発生を抑制するためには治療を確実に完遂する

ことが重要である。

感受性菌の場合、4剤併用療法が「菌の撲滅」という治療目標を達成し得る最強の治療法であり、かつ6ヵ月(180日)間で治療を完了し得る最短期の治療法として、すでに世界中に広く普及している。

### 1. 初回治療患者の標準療法<sup>3)</sup>(図3)

(A)法：リファンピシン(RFP) + イソニアジド(INH) + ピラジナミド(PZA)にストレプトマイシン(SM)〔またはエタンブトール(EB)〕の4剤併用で2ヵ月間治療後、RFP + INHで4ヵ月間治療する。

(B)法：RFP + INH + SM (or EB)で2ヵ月間治療後、RFP + INHで7ヵ月間治療する。

EBまたはSMを3ヵ月目以降の維持期に使用する意義は少なく、またこれらの薬剤は長期に使用することにより副作用の危険性も高まるので、原則として3ヵ月目以降は中止する。

通常は標準治療法(A)法を選択する。高齢者などPZAを投与できない

標準治療法(A)	PZA								
	EB (SM)								
	INH								
	RFP								
病月	1	2	3	4	5	6			
標準治療法(B)	EB (SM)								
	INH								
	RFP								
	病月	1	2	3	4	5	6	7	8

図3 結核初回治療患者の標準療法

原則(A)法を用いて、PZAが投与できないときに(B)法。

標準治療法の維持期はINH、RFPの2剤。

耐性菌と判明した時点で治療薬を変更。

PZA：ピラジナミド、EB：エタンプトール、SM：ストレプトマイシン、INH：イソニアジド、RFP：リファンピシン。

例に対しては、標準治療法(B)法を選択する。EB耐性よりもSM耐性の頻度が高いので、初期2ヵ月は通常はEBを選択する。INH、RFPともに感受性であることが確認された時点で、EB(またはSM)は終了する。

(A)法は6ヵ月(180日)間、(B)法は9ヵ月(270日)間を標準的治療期間とする。

ただし、粟粒結核や病型分類I型などの重症例、2ヵ月を超える培養陽性例、再治療例、糖尿病や塵肺合併例、全身的なステロイド薬・免疫抑制薬併用例、HIV感染症などでは3ヵ月(90日)間延長することができる。これらの要素が複数あっても原則として3ヵ月間の延長でよい。なお、4ヵ月を超える排菌持続例では菌の耐性化を考慮して、直近の菌を用いた感受性検査を再検することが望ましい。

## 2. 間欠療法

2008年の「結核医療の基準」の見直しで、間欠療法が提案された<sup>3)</sup>。

間欠療法は少ない服薬回数で、確実

な治療継続の確保が可能な治療法であり、諸外国ではすでに行われている。間欠療法が行えるのは、PZAを加えた標準治療(A)法の2ヵ月間の初期治療が確実に行われ、RFP、INHの両剤に感受性であることが確認された症例である。HIV感染者では間欠療法を行ってはいけない。

間欠療法は初期2ヵ月間4剤の治療終了後、RFPとINHの2剤を4ヵ月間週2回、または週3回服用する。広汎空洞型では週3回とする。薬剤投与量は、RFPは標準治療と同じ量である。INHは初期2ヵ月間は標準治療と同じ量であるが、間欠期は15mg/kg、1日最大投与量900mgである。服薬がおろそかになると治療失敗につながるため、必ず対面服薬確認法を行う。



## 抗結核薬の副作用

感受性菌であれば、結核の治療は比較的容易である。しかし薬剤の副作用のために、ときに治療を中断しなければならないこともあり、すべての薬剤

の副作用について熟知していなければならぬ。代表的な副作用としては、肝障害(RFP、PZA、エチオナミド(TH)、INH)、視神経炎(EB)、聴力・平衡障害(アミノグリコシド系薬剤)、皮膚症状(RFP、PZA、INH、EB、パラミノサリチル酸(PAS)など)、腎障害(アミノグリコシド系薬剤、RFP)などがある。

RFPまたはINHのアレルギー様副作用(発疹・発熱など)が疑われる場合にはその投与を中止せざるを得ないことがある。しかし、副作用の回復後、ただちに減感作療法を試みるべきである。最も強力な抗結核薬であるRFPやINHを外した治療は、治療の長期化を招き不十分な治療となる可能性があるからである。



## 最近の話題

(詳しくは本誌別項参照)

結核感染の診断はツベルクリン反応に替わって、インターフェロン- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )遊離測定法(interferon-gamma release assay: IGRA)が行われている。IGRAは特異的抗原刺激に対するリンパ球のIFN- $\gamma$ 産生能を測定することによって結核感染の診断を行う方法である。現在、わが国で用いられているIGRAはQuantiFERON<sup>®</sup>-TB GoldとT-SPOT<sup>®</sup>-TBである。IGRAはBCG接種の影響を受けず、感度、特異度ともに優れた結核感染診断法であり、BCG接種を行ってきたわが国では、接触者健診および医療従事者の健診にIGRAは有用である。しかし、経験を積むにつれ、検体の扱い・処理の仕方が結果に及ぼす影響、免疫不全状態での感度・特異度の低下、リンパ球数の結果に及ぼす影響、不安定な再現性・変動の問題などが指摘されてきた。