

図1 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)

[結核研究所疫学情報センター、編、結核年報2011(2)小児結核・高齢者結核、結核2013:88:611-6より引用]

ば、5~10%程度である。残りのグループの中から免疫機能が低下することにより、一生の間に5~10%の人が発病してくるといわれている。細胞性免疫機能が低下する病態では結核を発病しやすくなり、発病の危険因子としては、糖尿病、珪肺、胃切除の既往、多量喫煙、ステロイド・抗癌薬・免疫抑制薬の使用、悪性腫瘍、人工透析、高齢、ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus: HIV)感染症などがある。

結核菌が体内に広がる経路には、経気道性散布、リンパ行性散布、血行性散布、経腸管性散布、局所での周囲組織への進展などがあり、結核菌は全身のあらゆる臓器に結核症を引き起こし得る。

肺結核の発病様式として、感染に引き続いてただちに発病する1次結核と、結核菌に感染して数年後に発病する2次結核があるが、明確に分けることはしばしば困難である。

結核の病理所見は多彩であり、非特異的な滲性反応が起こり、次いで細胞性免疫の成立により肉芽腫形成が見られる繁殖性反応が起こり、修復機転により周辺に線維形成が見られるようになる(増殖性反応)。その後、線維層は収縮して瘢痕組織になり治癒する(硬化反応)。肺結核における空洞形成は遅延型過敏反応によって生じるアレ르기機序によるものである。

3) 結核の疫学

世界保健機関(World Health Organization: WHO)によると、2012年には世界で860万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¹⁾。結核はいま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、年間21,283人(2012年)の結核患者が新たに登録されている²⁾。このうち喀痰塗抹陽性肺結核患者数は8,237人である。わが国は依然として結核の中蔓延国である。

中でも高齢者ほど結核罹患率が高い。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1)³⁾。80歳以上が結核患者の実に1/3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。

都道府県別に罹患率をみると、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）の順に高く、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）の順に低い。罹患率の最も高い大阪府の中でも大阪府は 42.7 と高値である。

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 カ月以上（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。受診の遅れの間にも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 カ月以上（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。

近年、外国出生者の新登録結核患者数は増えており、1,000 人を超え、全体の 5% を占めている。特に 20 歳代では新登録結核患者の 3 人に 1 人以上は外国出生者である。

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 1.7 である。死因順位は、26 位である。

4) 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ある結核菌を指すが、最も強力な治療薬であるイソニアジド (isoniazid: INH) とリファンピシン (rifampicin: RFP) の両剤が耐性である耐性菌による結核を多剤耐性結核 (multidrug-resistant tuberculosis: 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 1 つの注射薬 [カナマイシン (kanamycin: KM), カプレオマイシン (capreomycin: CPM), アミカシン (amikacin: AMK)] と 1 種類のフルオロキノロン薬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 年のわが国の 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、増加傾向にない²⁾。

ピラジナマイド (pyrazinamide: PZA) 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。

3 非結核性抗酸菌 (NTM) 症

1) NTM の種類

NTM は塵埃、土壌、水などの自然界に広く存在しており、現在、150 種類以上が知られている。わが国でもその中の 30 種類以上の感染症例が報告されている。NTM 症の中では *Mycobacterium (M.) avium* complex (MAC) 症が最も多く約 80% を占め、*M. kansasii* 症 (8%)、*M. abscessus* 症 (3%) が続く。その他に稀少菌種による NTM 症がわずかに存在する。

2) NTM の感染と発病

NTM 症では患者家族や大量排菌者との接触者からの発病例がほとんどないことから、ヒトからヒトへの感染は無視し得ると考えられている。

NTM は自然環境に広く存在するので、曝露の機会が多いが、弱毒であるため宿主側の因子が重要であると考えられてきた。後天性免疫不全症候群 (acquired immune deficiency syndrome: AIDS) に合併する全身播種型の MAC 症などはその典型である。興味深いことに AIDS 合併全身播種型 MAC 症の起炎菌は 97% が *M. avium* といわれている。肺局所の防御能の低下も重要な要素であ

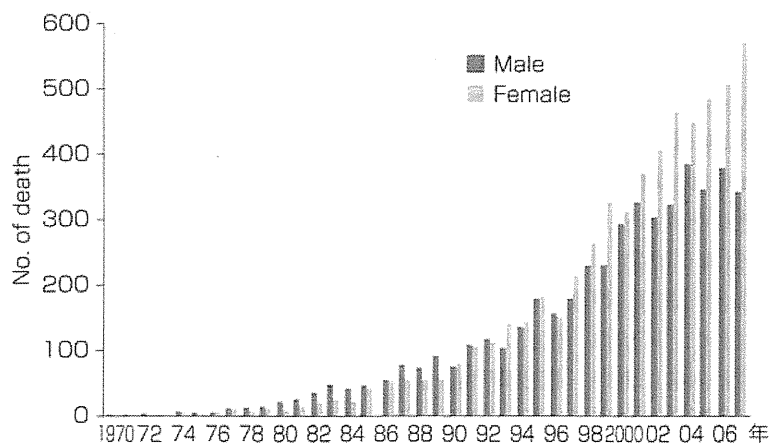


図2 日本におけるNTM症死亡数の推移

(森本耕三, 岩井和郎, 大森正子, ほか, 日本の非結核性抗酸菌症死亡に関する統計的分析, 結核2011; 86: 547-52より引用)

り, 肺MAC症は肺結核後遺症, じん肺, 肺気腫などに2次的に発症することがある。

しかし, 基礎疾患の明らかでない症例も多数あり, 肺MAC症は中年女性の中葉舌区に病変を作ることが多いことがわかってきた。その原因としては, 水に棲息しているMACを家事などで吸い込みやすいことや, 閉経に伴う女性ホルモンの低下などが指摘されているが, 明らかではない。

NTMは環境に存在する菌であり, 環境からの感染についてはMAC症について多数の報告がある。

水環境では, MACは浴室のシャワーヘッドにバイオフィルムを形成して存在するといわれ, 浴室からの分離菌の約半数が患者の分離菌とほぼ同一であったという⁴⁾。病院の給湯システムから検出されたMACと患者のMACが同一の遺伝子であったという報告⁵⁾や, シャワーヘッド・台所・配管からの分離菌が患者の分離菌と同一であったという報告もある⁶⁾。

MACは土壌から20~60%と高率に検出されるといわれており, 農業やガーデニングとMAC感染症との関係が指摘されている。*M. avium*皮内反応陽性者は陰性者に比べ土壌に曝露する職業に6年以上の長期に従事している率が高いという報告がある⁷⁾。35人のMAC症のうち6人で土壌由来MAC菌と患者由来菌が同一で, 6人とも週2回以

上の土壌曝露作業をしていたという⁸⁾。

しかしながら, 環境からのMAC感染の可能性はあるが, 同様の環境で発病しない人がおり, やはり環境因子よりも宿主因子のほうが発病への影響は大きいであろう⁹⁾。

3) NTM症の疫学

近年, MAC症を含めたNTM症の増加が指摘されており, 特に中年以降の基礎疾患のない女性に発症した肺MAC症の増加が顕著である。NTM症に関しては結核のような全国レベルのサーベイランスはなく, いくつかの研究グループの推定罹患率が報告されている。それによると年々罹患率は上昇し, 2007年では10万対5.7であった。菌喀痰塗抹陽性肺結核患者の罹患率が2012年では10万対6.5であり²⁾, NTM症の罹患率はすでにこの値を超えている可能性がある。森本らは人口動態統計と国勢調査を基にした死亡統計調査を行い, NTM症による死亡者数が年々増加し女性が男性を上回ると報告した(図2)¹⁰⁾。

NTM症の増加の理由については, 高齢化, 治癒しない患者の蓄積, 疾患に関する関心の高まり, 診断技術の進歩などが指摘されているが, 明確ではない。

4) NTM の診断基準

日本結核病学会および日本呼吸器病学会は、2007年の米国胸部疾患学会（American Thoracic Society：ATS）/米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America：IDSA）の診断基準を基に新たに診断基準を作成した¹¹⁾。以下のA、Bを満たすことが必要としている。

A. 臨床的基準（以下の2項目を満たす）

1) 胸部画像所見（HRCTを含む）で、結節性陰影、小結節性陰影や分枝状陰影の散布、均等性陰影、空洞性陰影、気管支または細気管支拡張所見のいずれか（複数可）を示す。ただし、先行肺疾患による陰影がすでにある場合は、この限りではない。

2) ほかの疾患を除外できる。

B. 細菌学的基準（菌種の区別なく、以下のいずれか1項目を満たす）

1) 2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性。

2) 1回以上の気管支洗浄液での培養陽性。

3) 経気管支肺生検または肺生検組織の場合には、抗酸菌症に合致する組織学的所見と同時に組織、または気管支洗浄液、または喀痰での1回以上の培養陽性。

4) まれな菌種や環境から高頻度に分離される菌種の場合は、検体種類を問わず2回以上の培養陽性と菌種同定検査を原則とし、専門家の見解を必要とする。

5) NTM 症の各論

ここでは代表的なNTM症であるMAC症と*M. kansasii*症、最近増加している*M. abscessus*症について述べる。

a. 肺MAC症

MACはRunyon分類のⅢ群（非発色菌 nonphotochromogens）に属する。S型の集落を形成し、灰白色あるいは象牙色を呈する。一般に光発色性は認められない。*M. avium*と*M. intracellulare*に亜分類される。薬剤感受性に一部差を認めるものの両感染症の臨床像に有意な差を認めないとの報告が多い。

①症状

症状としては咳嗽、喀痰が主であるが、慢性に経過することが多く、発熱はあっても高熱になることは少ない。無症状で健康診断により胸部異常影を指摘されることがある。しかし、AIDSなどの免疫不全に合併したときは、全身播種型の病型を呈することが多く、発熱、倦怠感、食欲不振などの全身症状が強く出る。

②病型

線維空洞型：肺結核後遺症の空洞性病変や嚢胞性病変、じん肺症、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）、肺切除や胸郭整形術後、気管支拡張症、肺線維症、サルコイドーシスなどの既存病変に感染したと思われるタイプと、既存病変がはっきりしないタイプがある。上葉に好発し、結節影・空洞影を呈し、結核との鑑別は困難である。

結節・気管支拡張型：中葉舌区型、Lady Windermere syndromeなどともいわれる。中高年の女性が80%以上を占め、増加傾向にある。中葉舌区に好発し、胸膜直下の小結節の集簇と限局性気管支の壁肥厚・拡張が特徴である。

孤立結節型：胸部X線写真で孤立結節影としてみつかり、肺癌との鑑別のためしばしば切除される。

全身播種型：主にAIDSに合併する。CD4陽性Tリンパ球数が50/μl以下になると高率に発症。ほとんどが*M. avium*である。血液、骨髄、リンパ節、腸管、肝などに播種するが、肺野病変に乏しい。診断は血液培養による。

過敏性肺炎類似型（まれ）：Hot tub（室内設置用24時間循環型浴槽）の使用に伴い発症した過敏性肺炎様疾患である。

b. *M. kansasii* 症

Runyon分類のⅠ群（光発色菌）である。かつての報告は東京周辺に限られていたが、全国へ広がっている。一般に先行肺病変のない男性に多く、30～40歳代が最も多い。製鉄ないし鉄工所の金属粉塵曝露者に多い傾向がある。ほかのNTMに比べ、病原性が高い。上葉に好発し高率に空洞を形成し、結核との鑑別困難であるが、結核に比

べ空洞は薄壁で散布巣が少ない傾向がある。AIDS 患者では全身播種型を呈しやすいが、MAC 症よりも播種型の頻度は低く、半数以上は肺疾患である。抗菌薬に良好に反応するので積極的に治療する。

C. *M. abscessus* 症

肺病変を引き起こす迅速発育菌 (rapidly growing mycobacterium: RGM) の中では最多である。韓国、台湾、米国では MAC 症について第 2 位の頻度である。中年以降の基礎疾患のない非喫煙女性に多い。画像では結節・気管支拡張型肺 MAC 症に類似していることが多い。MAC と同時排菌する症例や、MAC から *M. abscessus* へ菌交代する症例もある。

最近では、*M. abscessus* は *M. abscessus* complex というように、亜分類された菌の集合と考えられている。Harada によれば、従来法で *M. abscessus* と診断された 102 例の菌を遺伝子学的に精査したところ、*M. abscessus* 72 例、*M. massiliense* 27 例、*M. bolletii* 3 例に分けられた¹²⁾。このように分けられた *M. abscessus* と *M. massiliense* では治療効果に差があり、後者のほうが治療に反応しやすく、前者では clarithromycin 耐性になりやすい。

治療は NTM の中で最も困難といわれている。

◆文献

- 1) WHO. Global tuberculosis report 2013. (http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
- 2) 公益財団法人結核予防会, 編. 結核の統計 2013. 東京, 2013.
- 3) 結核研究所疫学情報センター, 編. 結核年報 2011 (2) 小児結核・高齢者結核. 結核 2013; 88: 611-16.
- 4) Nishiuchi Y, Maekura R, Kitada S, et al. The recovery of Mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC) from the residential bathrooms of patients with pulmonary MAC. Clin Infect Dis 2007; 45: 347-51.
- 5) Aronson T, Holtzman A, Glover N, et al. Comparison of large restriction fragments of Mycobacterium avium isolates recovered from AIDS and non-AIDS patients with those of isolates from potable water. J Clin Microbiol 1999; 37: 1008-12.
- 6) Falkinham JO 3rd, Iseman MD, de Haas P, et al. Mycobacterium avium in a shower linked to pulmonary disease. J Water Health 2008; 6: 209-13.
- 7) Reed C, von Reyn CF, Chamblee S, et al. Environmental risk factors for infection with Mycobacterium avium complex. Am J Epidemiol 2006; 164: 32-40.
- 8) Fujita K, Ito Y, Hirai T, et al. Genetic relatedness of Mycobacterium avium-intracellulare complex isolates from patients with pulmonary MAC disease and their residential soils. Clin Microbiol Infect 2013; 19: 537-41.
- 9) Dirac MA, Horan KL, Doody DR, et al. Environment or host? A case-control study of risk factors for Mycobacterium avium complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 684-91.
- 10) 森本耕三, 岩井和郎, 大森正子, ほか. 日本の非結核性抗酸菌症死亡に関する統計的分析. 結核 2011; 86: 547-52.
- 11) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会. 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針: 2008 年. 結核 2008; 83: 525-6.
- 12) Harada T, Akiyama Y, Kurashima A, et al. Clinical and microbiological differences between Mycobacterium abscessus and Mycobacterium massiliense lung diseases. J Clin Microbiol 2012; 50: 3556-61.

肺結核

永井英明 東京病院呼吸器センター

専門医からのキーメッセージ

- わが国は依然として結核の中蔓延国である。
- 結核菌の感受性検査を怠ってはならない。
- 副作用に注意しながら、決められた期間は確実に治療を続けなければならない。

肺結核とは

抗酸菌の代表的菌種である結核菌による呼吸器感染症である。

わが国の結核患者数は年々順調に減少し、2012年の結核患者数は21,283人で罹患率は人口10万対16.7である。しかし、この罹患率は欧米先進国の10万対5以下の状況と比べればきわめて高く、わが国は結核中蔓延国である。新登録結核患者の55.6%は70歳以上の高齢者が占めており、患者の主体は高齢者である。結核の治療法は確立しているが、2012年の死亡者数は2,110人であり、高齢者は基礎疾患もあり死亡リスクが高い。

診断と検査

肺結核の確定診断は、喀痰、胃液、気管支洗浄液などからの結核菌の検出である。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。培養菌についても核酸同定法が行われる。喀痰から直接rifampicin(RFP)耐性遺伝子の検出が可能な検査法もある。感受性検査は結核の治療効果を左右するのでもっとも重要であり、確実に施行しなければならない。

治療の一般方針

1. 治療方針の立て方

治療開始時期には結核菌の感受性は不明であり、下記の標準治療を開始する。のちに結核菌の薬剤耐性が判明した時点で、薬剤の変更を検討する。高齢患者が多いので、薬剤の副作用には注意が必要である。

2. 治療の実際¹⁾

処方例

●(A)法

下記4剤を2ヵ月間投与、その後INH+RFPのみ4ヵ月間継続。合計6ヵ月間治療。

- ① isoniazid (INH) 1回5 mg/kg(最大300 mg), 1日1回(朝食後)
- ② rifampicin(RFP) 1回10 mg/kg(最大600 mg), 1日1回(朝食後)
- ③ ethambutol(EB) 1回15 mg/kg(最大750 mg), 1日1回(朝食後), または streptomycin (SM) 1回15 mg/kg(最大1,000 mg), 筋注, 週2~3回
- ④ pyrazinamide(PZA) 1回25 mg/kg(最大1,500 mg), 1日1回(朝食後)

●(B)法

下記3剤を2ヵ月間投与、その後INH+RFPのみ7ヵ月間継続。合計9ヵ月間治療。

- ① isoniazid (INH) 1回5 mg/kg(最大300 mg), 1日1回(朝食後)
- ② rifampicin(RFP) 1回10 mg/kg(最大600 mg), 1日1回(朝食後)
- ③ ethambutol(EB) 1回15 mg/kg(最大750 mg), 1日1回(朝食後), または streptomycin (SM) 1回15 mg/kg(最大1,000 mg), 筋注, 週2~3回

初回標準治療法は、上記の(A)法あるいは(B)法を用いる。

通常は標準治療法(A)法を選択する。高齢者や肝機能障害などでPZAを投与できない例に対しては、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。

(A)法は6ヵ月間(180日)、(B)法は9ヵ月間

(270日)を標準治療期間とする。ただし、粟粒結核や病型分類I型などの重症例、3ヵ月を超える培養陽性例、糖尿病や塵肺合併例、全身的な副腎皮質ステロイド・免疫抑制薬併用例などではおのおの3ヵ月間(90日)延長することができる。不規則な服薬や中断は耐性菌をつくってしまうので、決められた期間は確実に服薬することが重要である。

経過中に耐性菌であることが判明した場合、感受性の残った薬剤を多剤併用して行う。INHとRFPは最強の抗結核薬であり、どちらかあるいは両薬剤が使用できない場合は、治療期間の延長が必要となり、副作用の多い他の薬剤を多数組み合わせなければならず、治療に難渋する。

標準治療ができない場合の治療法については、日本結核病学会治療委員会による指針¹⁾および日本結核病学会の結核診療ガイドライン²⁾を参考にすべきである。

患者指導のポイント

結核患者の治療を行うにあたって、患者の人権を尊重するとともに、患者の十分な理解と協力が得られなければならない。患者には以下の点を十分説明し、理解を求める。

- ① 結核は空気感染により、ほかの人へ感染を広げる。喀痰塗抹検査で陽性の場合はそのリスクが非常に高いので、入院治療を受けることになる。
- ② 結核の治療が順調に進めば、喀痰塗抹検査は2週間～1ヵ月で陰性化するので、その間は入院と

なる。順調に治療が進む条件としては、結核菌が耐性菌でないこと、副作用が起こらないこと、他の合併症が起こらないことなどがある。

- ③ 治療が順調にいても、決められた期間(6ヵ月ないし9ヵ月間)は決められた量の抗結核薬を継続しなければならない。不規則な内服あるいは中断は、再発を起こす可能性があり、耐性菌を生じることもある。

明日への指針


結核は一般の人でも医療者も過去の病気と考えがちであり、診断の遅れが今でも高頻度にみられている。わが国は依然として結核中蔓延国であるので、日常臨床の現場では常に見落としがなないように注意し、感染の拡大を防がなければならない。しかし、確実に患者数は減少しているので、近い将来、真の「過去の病気」になる可能性が高い。

多剤耐性菌については触れなかったが、多剤耐性菌に有効と考えられる delamanid が近々承認されるであろう。delamanid は久々の抗結核薬であり、この薬剤の耐性菌をつくってはならないので、使用にはあたってはある程度の制約がつくと思われる。

文献

- 1) 日本結核病学会治療委員会：結核 83：529-535, 2008
- 2) 日本結核病学会：結核診療ガイドライン、改訂第2版、南江堂、東京、2012

呼吸器 今日結核診療のスタンダードを示した



結核 診療ガイドライン

改訂第2版

■ 編集者 日本結核病学会

「結核の現状」、「結核の診断」、「結核菌検査」、「患者の管理」、「結核の治療」、「潜在性結核感染症」の構成で、結核の基本から実践までを幅広く網羅した「公式ガイドライン」。

■ B5判・134頁 2012.5. 定価(本体3,000円+税) ISBN978-4-524-26859-7

nankodo 詳細情報(序文、目次、サンプルページ、書評)を弊社Web(www.nankodo.co.jp)でご案内しております。ぜひご覧ください。

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气中に飛散し、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¹¹⁻³¹

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⁴⁾。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、ただち

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⁵⁾。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^{3) 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 γ (IFN- γ) 遊離試験 (interferon- γ 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 taget 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- γ 産生能を見る方法である。

現在ではクオンティフェロン[®] 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- γ release assay)
CFP-10 (10kDa culture filtrate protein)
62 (1398)

IFN- γ (インターフェロン γ)
ESAT-6 (early secreted antigen taget 6 kDa)
QFT-3G (クオンティフェロン[®] 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- γ 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。雇い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)⁷⁾。

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^{31) 6)}

(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（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

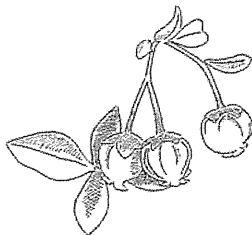
医療関係者が結核を発病した場合、または受診中の患者が結核と診断され、職員への感染の危険度が大きい場合は、管理者は所轄保健所へ通報するとともに、院内に設置した結核感染対策委員会で検討する。委員会は、感染源の確認、未発見者の追求、被感染者の発見、関連した情報の収集、今後の対策などについて検討するが、感染源の人権とプライバシーに十分な配慮を要する。これは保健所が行う一連の措置への積極的な協力の一環として行うものである。病院の独断で行うと、やり過ぎたり、また逆に不十分であったりするため、保健所と緊密な連絡を取り合うことが重要である。

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 > .
- 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

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¹⁾

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¹³⁾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²⁾³⁾

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³⁾、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⁴⁾。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⁴⁾。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、気分変調、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知っ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・ γ -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)⁵⁾

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³⁾より引用し、表 1 に示した。

1. 肝障害⁶⁾

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/m^l 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/m^l 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³⁾, 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²⁾⁶⁾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⁷⁾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¹⁾。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²⁾。

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、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

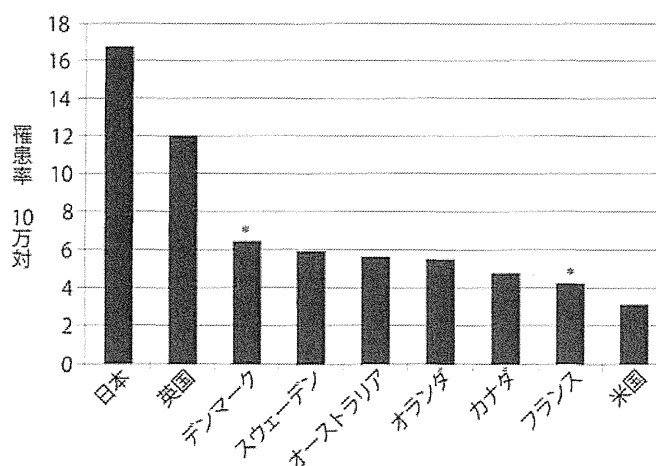


図1 諸外国と日本の結核罹患率

*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³⁾、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)⁴⁾。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)⁵⁾。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⁵⁾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

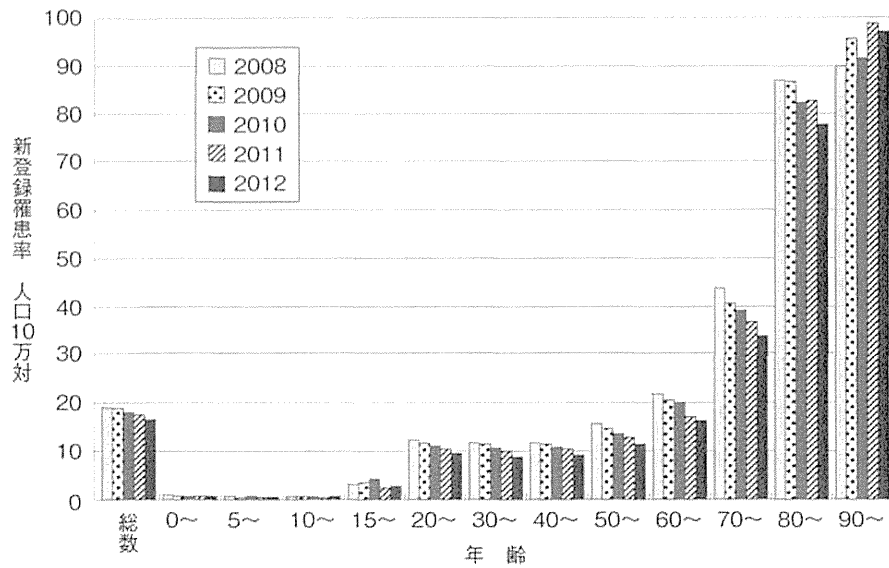


図2 過去5年間の年齢階級別結核罹患率

(文献4より)

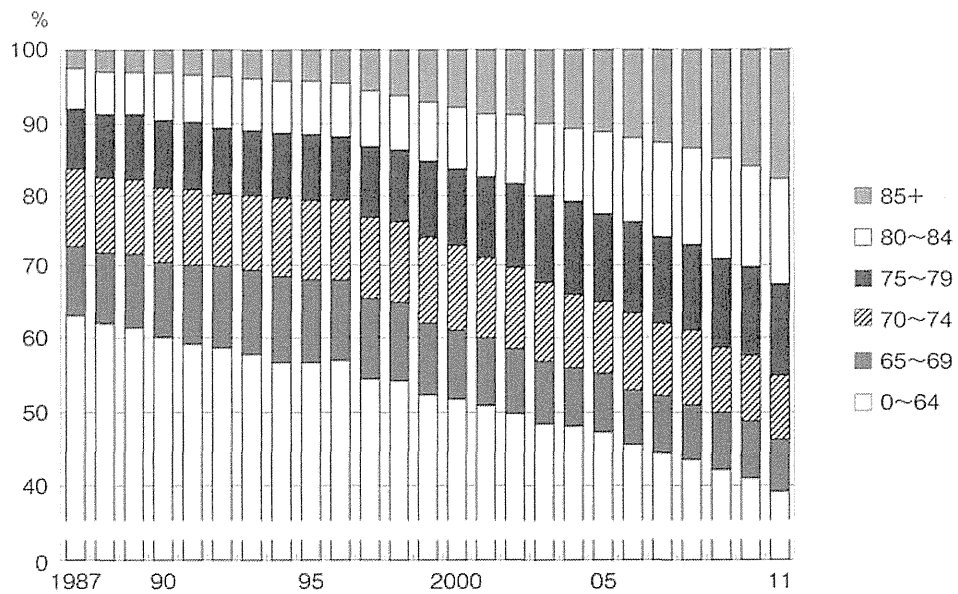


図3 新登録結核患者内の高齢結核患者が占める割合の年齢階層別年次推移(1987~2011年)

(文献5より)