

頻度が高いことがと報告されている。顆粒球、単球、マクロファージなどの機能障害やサイトカイン放出の障害などが報告され、肺胞マクロファージの走化能が低下するという報告<sup>4)</sup>、糖尿病非合併肺結核患者、コントロール良好糖尿病合併肺結核患者、コントロール不良糖尿病合併肺結核患者の IFN- $\gamma$  産生能を比較し、糖尿病非合併肺結核患者で最も高く、コントロール不良糖尿病合併肺結核患者の IFN- $\gamma$  産生能が有意に低下していた<sup>5)</sup>と報告されており、また、慢性的な高血糖状態が免疫能を低下させると報告されている。しかし、これらの研究は動物モデルの結果であり、糖尿病患者では必ずしも好中球の貪食能や遊走能は傷害されていないという報告<sup>6)</sup>、糖尿病患者における自然免疫系の障害を示す結果は一部に過ぎず、逆に高血糖下で自然免疫系は増強されているという報告がなされており<sup>7)</sup>、実際の糖尿病患者に生じていることと試験管内で実証されていることは逆の結果となっているのが大部分であるという<sup>8)</sup>。

HIV 感染者、生物学的製剤投与者などと比較し不明瞭な点が多く、今後の研究に頼むところが多いと考えられる。

#### 4 糖尿病は結核発病リスクを高めるか

結核患者における糖尿病合併率は高率であるが、その相対危険度は HIV 感染と比較し高率あるいは同等ではなく、やせや喫煙と近い<sup>9)</sup>。

今回筆者は、結核高罹患率である状況であれば糖尿病合併結核患者は増加し、また、結核低蔓延国であれば糖尿病患者からの結核発症は少ないと推測した。それらの背景を加味して検討しなければ、糖尿病が結核発症の要因となるか検討できない。本邦では、糖尿病患者と非糖尿病患者における結核発病率の差については、JR 東日本社員を対象とした調査を行った内山による検討によれば<sup>10)</sup>、性、年齢を一致させた糖尿病群、非糖尿病群における結核発病頻度の相対危険度は糖尿病群で 5.7 倍と高いことが報告されているが、これも 1990 年代後半の報告であり、また、JR 職員であるため 60 歳以下の比較的若い集団が母集団であった。

Jeon CY による Review<sup>11)</sup>では Case control study として 2000 年代以降の論文を 4 編あげているが、関節リウマチ患者に関するものが 2 編、ロシア、中南米という高罹患国によるものが 2 編と、本邦には合致しない状況であるが、rate Ratio は 1.50,7.83,3.80,1.65 とばらつきがある。Young らは、英国人（白人）において、糖尿病を合併して入院した結核患者は、時期を 1963 年から 1998 年では rate ratio で 1.83 (95%信頼区間 1.26-2.60)、1999 年から 2005 年では 3.11(95%信頼区間 1.13-7.0 3)と、結核発症は 2, 3 倍多かったと報告しており<sup>12)</sup>、外国人流入の影響もなく、糖尿病非合併患者に比し、糖尿病合併患者からの結核患者の発症は明らかに多い。

慢性的な血糖コントロール不良が肺結核の発病を高めているという報告としては、Leung らによる香港における前向き研究が知られており<sup>13)</sup>、HbA1c7%以上では結核発症の危険性が高率となっていた。また、Jeon らの他の Review では、インスリン投与量が多いほど結核罹患率ないしは有病率が有意に上昇する報告があることを示しており<sup>14)</sup>、単に糖尿

病を合併したということではなく、糖尿病が重篤になるにつれ生じる合併症の影響が、結核発症に影響していることがうかがえる。

しかし、Leegaard らによるデンマークにおける検討<sup>15)</sup>では、糖尿病合併結核患者と非合併結核患者のオッズ比は 1.18 と有意ではなく、グリコヘモグロビン値 7.0 未満、7 台、8.0 以上でも差はなく、結核低蔓延状況において、糖尿病、または糖尿病のコントロールが結核発症促進因子とはならないことが示された。

平成 25 年（2013 年）結核登録者情報調査年報集計結果<sup>16)</sup>によると、本邦は、2013 年活動性結核患者 20495 人（罹患率 16.1）と、未だ欧米には追い付けない中蔓延状態が継続している。うち喀痰塗抹陽性肺結核患者は全結核患者の 39.6%、8119 人（罹患率 6.4）と、減少速度は極めて鈍い。糖尿病合併結核症は 2964 例で、全結核患者の 14.5%を占めた。本邦の統計では 2011 年糖尿病人口は 1067 万 4320 人で、全人口の 8.4%であり、年齢や性別等の補正を考えなければ、同時期の糖尿病合併結核症は 23261 例の 8.4%、1954 例が見込まれるところ、平成 23 年（2011 年）結核登録者情報調査年報集計結果では<sup>17)</sup> 13.7%、3085 例に認められることから、現在も糖尿病は結核患者における高率な合併症であることが疑われるものの、診断基準、合併症等による耐糖能異常等、考慮しなくてはならない問題がある。

## 5 糖尿病は肺結核治療成績に影響するか

糖尿病合併肺結核は、糖尿病非合併肺結核と異なり、1) 有空洞例が多い。2) 排菌量が多い。3) 排菌継続期間が長期である。4) 再発が高率である。といった、発病すれば非糖尿病合併例より悪化例が多いという報告がなされてきた<sup>18)</sup>。空洞の有無や排菌量については、症状の出現から診断までの期間による病状の悪化や他合併症の有無まで検討されおらず、一概に空洞を有しやすいか検討をすることは困難である。Jiménez-Corona らによるメキシコにおける研究報告<sup>19)</sup>でも結核合併患者に空洞例が多いとの報告がなされているが、その他の社会背景で有意差が多く、単変量での解析は困難である。

治療藩王性についても、菌陰性までの期間は、治療開始から 2 か月後の培養陰性化率では有意差はない<sup>20)</sup>、有意差はある<sup>21)</sup>、<sup>22)</sup>、と報告は分かれているが、大きな差は認められなかった。死亡率については、糖尿病合併肺結核症例が非合併例より高率であると報告されている<sup>20),23)</sup>。

再発については、結核療法研究協議会内科会の報告では、糖尿病合併患者は 119 例おり、3 例再発し、再発の相対危険度は合併症を有さない症例と比較し 0.98 と高くはなかった<sup>23)</sup>。

## 6 糖尿病性腎症

糖尿病性腎症は、糖尿病の三大合併症の中の一つであり、本邦の糖尿病治療コストを大幅に引き上げている<sup>2)</sup>原因の一つと考えられる。他の腎疾患同様、糖尿病性腎症患者では明らかに免疫が低下する。全身疾患から二次的に生じるとされ免疫グロブリンや補体成分の低下が見られるため、液性免疫低下が潜在的に存在する、T細胞系の免疫抑制などによる細胞性免疫低下も見られ、さらに易感染性が助長され、ネフローゼ症候群自体が感染

症発症のリスク因子となることが知られている。とあるが、その原因の一つとして糖尿病性腎症があげられており<sup>24)</sup>、結核発病リスクの高い集団と考えられる。また、日本透析医学会によれば、2013年末の透析導入患者36154例中糖尿病性腎症患者数は15837例(43.8%)を占め、平均年齢は66.84歳と高齢者であった。血液透析はそれ自体で独立した結核の内因性再燃要因であり<sup>25)</sup>、血液透析まで至った糖尿腎症は、血糖値コントロールを含めた全身管理が長期間不良であったことを示唆している。

## 7 糖尿病治療と抗結核薬との相互作用

現在糖尿病治療薬は、インスリン非分泌系のビッグアニド剤、チアゾリン誘導体、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬、血糖依存性インスリン分泌増幅薬であるDRP-4阻害薬、GLP-1アナログ、血糖非依存型インスリン分泌促進薬である速効型インスリン分泌促進薬(グリニド系薬)、スルフォニル尿素類、インシュリンおよびインシュリンアナログに分類される。

RFP投与によってCYPが一般的に誘導されるが、そのため、スルフォニル尿素類、ナテグリニド、チアゾリン誘導体はAUCが低下し、INH併用によってCYPの誘導阻害が同じでも上記の薬剤は血中濃度が低下する。INH投与は血糖降下作用の減弱を生じることが各血糖降下薬の添付文書に載せられており、INHを大量投与すると肝グリコーゲンからのブドウ糖新生を惹起させて血糖降下作用を減弱し、一方、少量投与では、交感神経の反応性を妨害

(血糖値が低下)することにより血糖降下作用が増強するとの記載もある。PZA投与も、機序は不明であるが血糖降下作用の減弱が報告されている。

糖尿病合併肺結核症例の治療では、これらの相互作用も考慮し管理する必要があることを、結核治療にあたる医師が知る必要がある。

## 8 今後の課題

結核患者減少スピードは鈍化している。結核発病因子として、本邦の結核既感染者はからの発見の遅れを改善し、内因性再燃に至る要因を減じることが必要である。既感染率の高い集団は高齢者であるが、高齢者で糖尿病を合併し、そのコントロールが悪い場合には、結核発病に注意するよう、かかりつけ医への啓発が重要である。しかし、高齢者には老年症候群から生じる様々な症状があり、結核のみを注目するように勧めることは現実的ではない。高齢者の健康管理の一環として、感染症管理の中で呼吸器感染症を見分け、結核も鑑別にあげるといった視点が重要と考えられる。

高齢者以外の糖尿病患者において最も問題となるのは、医療受診を好まない集団である<sup>1)</sup>。筆者が以前報告したように<sup>26)</sup>、糖尿病と結核同時発見例は少なくなく、自験例でも44.4%であり、また、過去の指摘があっても治療中断ないしは受診せずが18.5%を占め、治療中は24.1%に過ぎず、ほぼ介入困難である。

就労にかかわらず40歳以上74歳までの者に対して、ハイリスクアプローチとして、特定健診・特定保健指導を実施し、その内容に糖尿病も含まれる。ただし、受診者本人の自

己負担額については各保険者の判断となり、費用が発生した場合、非正規雇用者、年金受給者の受診は困難となる場合もあり、さらに健診に忌避的になる場合もあると考えられる。

労働三法により定期的就労者に関しては健診が保持されているが、項目としては空腹時血糖又はHbA1c検査)、尿検査(尿糖、尿蛋白)であり、HbA1c検査は、空腹時血糖とHbA1c検査の両者を実施することが望ましい。あるいは、特に、糖尿病が課題となっている保険者にあつては、HbA1cを必ず行うことが望ましい。とされており、実際にはどの程度行われているかは事業者の判断による。産業保健で重要な役割を担う、産業医、保健師への啓発が望まれる。血糖コントロールは食事療法が基本であり、自制が困難な性格を有するもの、飲酒癖のあるものにとっては、糖尿病を指摘されること自体が不愉快となり、医療を嫌悪する可能性がある。また、認知症のある高齢者にはインシュリン治療が困難であるばかりでなく、経口薬服用も確実にはできないため、血糖コントロールは困難となることが常時生じている。

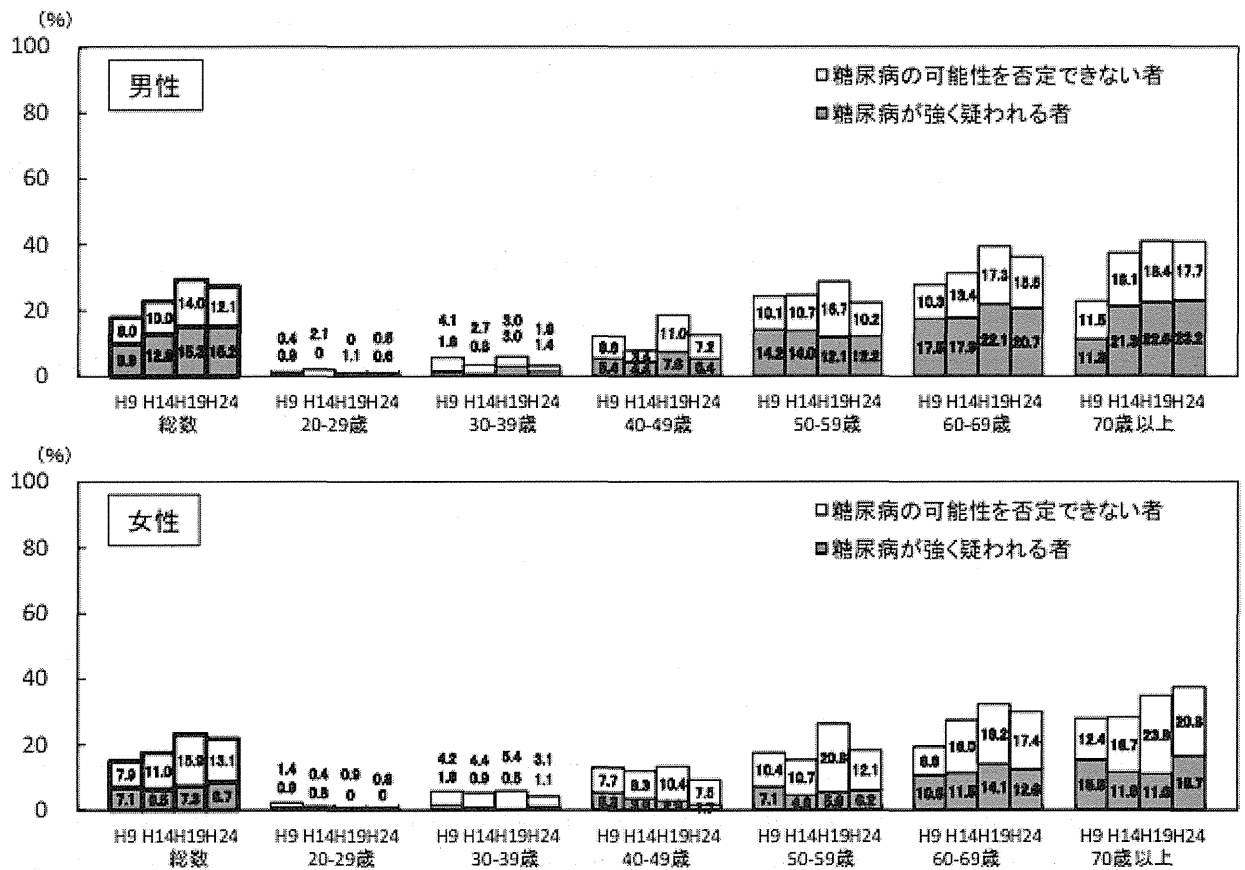
現状では医療受診中介入可能な糖尿病患者数は少なく、糖尿病専門医が診療する患者数は極めて多く、結核患者に実際に遭遇する機会は低い。糖尿病専門医から考えた場合、結核合併を生じる患者は一握りにしか見えないかもしれないが、結核専門医の側からは、結核対策上重要な意味づけを有している。結核罹患率をさらに下げするためにも、今後も、両者間での検討が必要と考えられた。

#### 文献

- 1) 厚生労働省：平成24年国民健康・栄養調査結果の概要。  
(<http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkou-zoushinka/0000032813.pdf>)
- 2) International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas Sixth Edition, <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
- 3) Shah BR, Hux JE : Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 510-513.
- 4) 佐藤篤彦, 田村亨治、白井敏博, 他 : 難治性糖尿病と感染症、総合臨床 1991 ; 40 ; 252-256.
- 5) 塚口勝彦、岡村英生、松沢邦明、他 : 糖尿病合併肺結核患者の IFN- $\gamma$  産生能の経時的変化の検討、結核 2002 : 77:409-413.
- 6) Balasoiu D, Van Kessel KC, van Kats-Renaud HJ, et al : Granulocyte function in women with diabetes and asymptomatic bacteriuria. *Diabetes Care* 1997;20:392-395.
- 7) Peleg AY, Weerathna T, McCarthy JS, et al: Common infection in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:3-13.
- 8) 田中良哉 : 糖尿病と免疫機能 2010. プラクティス : 27 : 36-41.
- 9) Horsburgh C.R. and Rubin E.J. : Latent tuberculosis infection in United States; *N Engl J Med* 2011; 364:1441-1448.
- 10) 内山寛子 : 職場の環境アセスメントー特に感染対策ー 1. 職場環境ー結核ー (1) 職

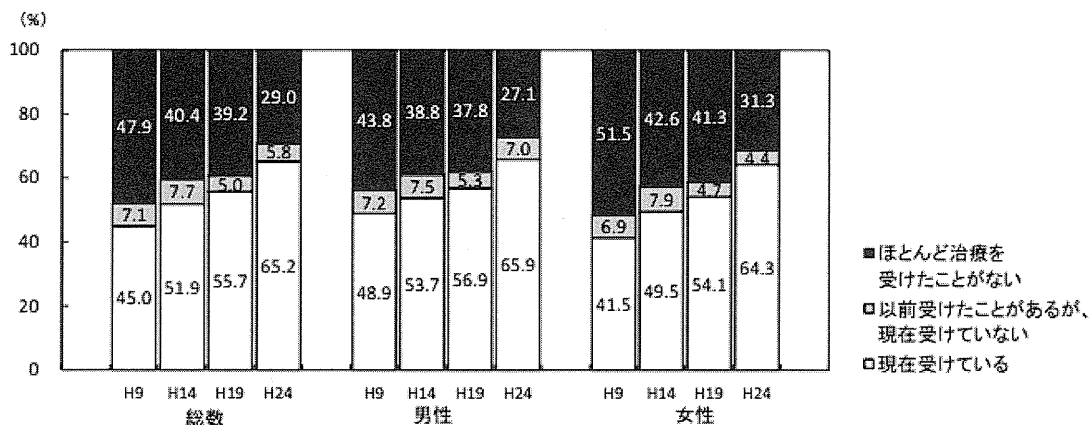
- 場環境から見た最近の結核について. 交通医学 1998 ;52:147-149.
- 11) Jeon CJ, Murray MB.: Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systemic review of 13 observational studies. *PLoS Medicine* 2008;5:1091-1101.
  - 12) Young F, Wotton CJ, Critcheley JA, et al.: Increased risk of tuberculosis disease in people with diabetes mellitus: record-linkage study in a UK population. *J Epidemiol Community Health* 2012;66:519-523.
  - 13) Leung CH, Lam TH, Chan WM, et al: Diabetic control and risk of tuberculosis :a cohort study, *Am j of Epidemiol* 2008:167:1486-1494.
  - 14) Jeon CJ, Harries AD, Baker MA, et al.: Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review. *Tropical Medicine and International Health* 2010;15:1300-1314.
  - 15) Leegaard A, Riis A, Kornum JB, et al.: Diabetes, glycemic control, and risk of tuberculosis: a population-based case-control study *Diabetes Care*. 2011; 34 : 2530-2535.
  - 16) 結核予防会. : 結核の統計 2014
  - 17) 結核予防会. : 結核の統計 2012
  - 18) 山岸文雄. : 免疫抑制宿主における結核発病防止のための科学予防の基準. 厚生科学研究研究費補助金 新興・再興感染症研究事業 再興感染症としての結核対策のあり方に関する総合的研究 平成 11 年度総括・分担研究報告書 平成 9-11 年度総合研究報告書 (主任研究者 森 亨) 2000. 7-11.
  - 19) Jiménez-Corona ME、Cruz-Hervert LP, García-García L, et al.: Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*. 2013;68:214-220.
  - 20) Dooley KE, Tang T, Golub JE, et al: Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis 2009;80:634-639.
  - 21) Restrepo BI, Fischer-Hoch SP, Smith B, et al: Mycobacterial clearance from sputum is delayed during the first phase a treatment in patients with diabetes 2008;79:541-544.
  - 22) Guler M, Unsal E, Dursun B, et al: Factors influencing sputum smear and culture conversion time among patients with new case pulmonary tuberculosis. 2007: 61: 231-235.
  - 23) Kris K. Oursler<sup>1</sup>, Richard D. Moore、William R. Bishai<sup>1</sup>, et al: Survival of patients with pulmonary tuberculosis: clinical and molecular epidemiologic factors. *Clin Infect Dis*. 2002;34: 752-759.
  - 24) 難治性ネフローゼ症候群、難病センター (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/312>)
  - 25) 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. 2013 ; 88: 497-512.
  - 26) 佐々木結花. : 糖尿病合併結核の臨床医学的考察 複十字病院入院例より. 厚生労働科学研究研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 地域における効果的な結核対策の強化に関する研究 平成24年度総括・分担研究報告書 (研究代表者 石川信克) 2013:37-41.

Fig 1 厚生労働省平成 24 年国民健康・栄養調査結果の概要 糖尿病の可能性を否定できないもの、糖尿病が強く疑われる者の年齢層に占める割合



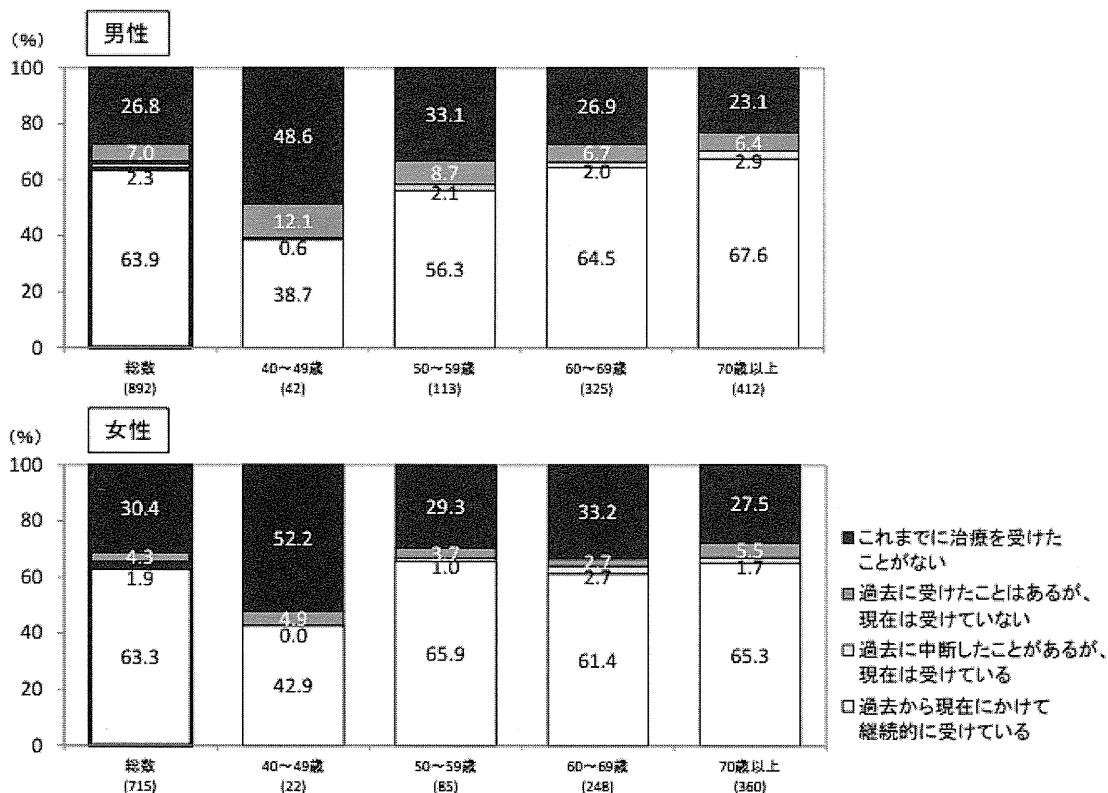
※平成9、14、19年はJDS値、平成24年はNGSP値を用いて判定。  
 ※平成24年のみ全国補正值。

Fig 2 厚生労働省平成 24 年国民健康・栄養調査結果の概要 糖尿病が強く疑われる者の治療状況の年次推移



※「ほとんど治療を受けたことがない」は、「医師から糖尿病と言われたことがない」者を含む。  
 ※平成24年における「現在受けている」者は、「過去から現在にかけて継続的に受けている」者(総数63.1%、男性63.6%、女性62.4%)と「過去に中断したことがあるが、現在は受けている」者(総数2.1%、男性2.3%、女性1.9%)を合計した値である。  
 ※平成24年のみ全国補正值。

Fig 3 厚生労働省平成 24 年国民健康・栄養調査結果の概要 糖尿病が強く疑われる者の治療状況(40 歳以上)



※「これまでに治療を受けたことがない」は、「医師から糖尿病と言われたことがない」者を含む。

Fig 4 本邦結核患者罹患率（結核の統計 2014）

人口 10 万人あたり新規登録者数  
(人口 10 万人あたり登録者数)

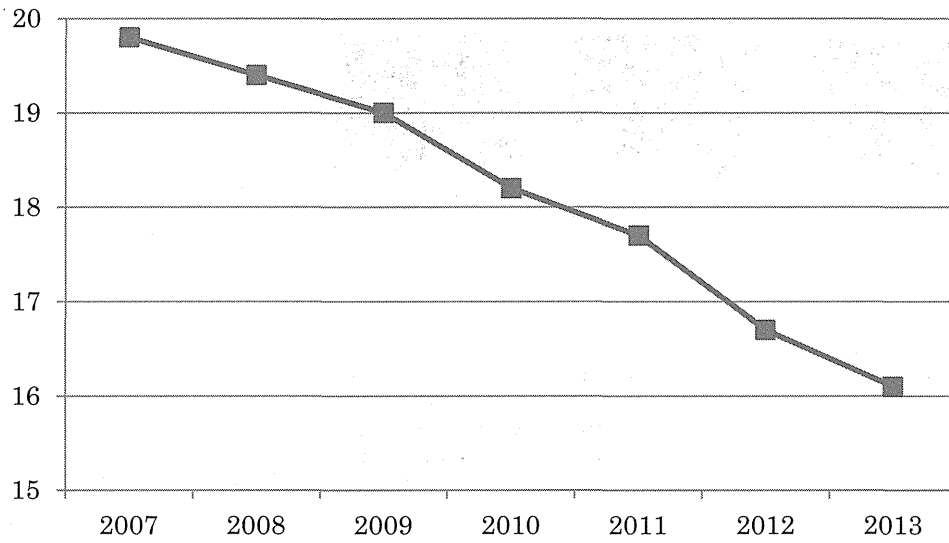
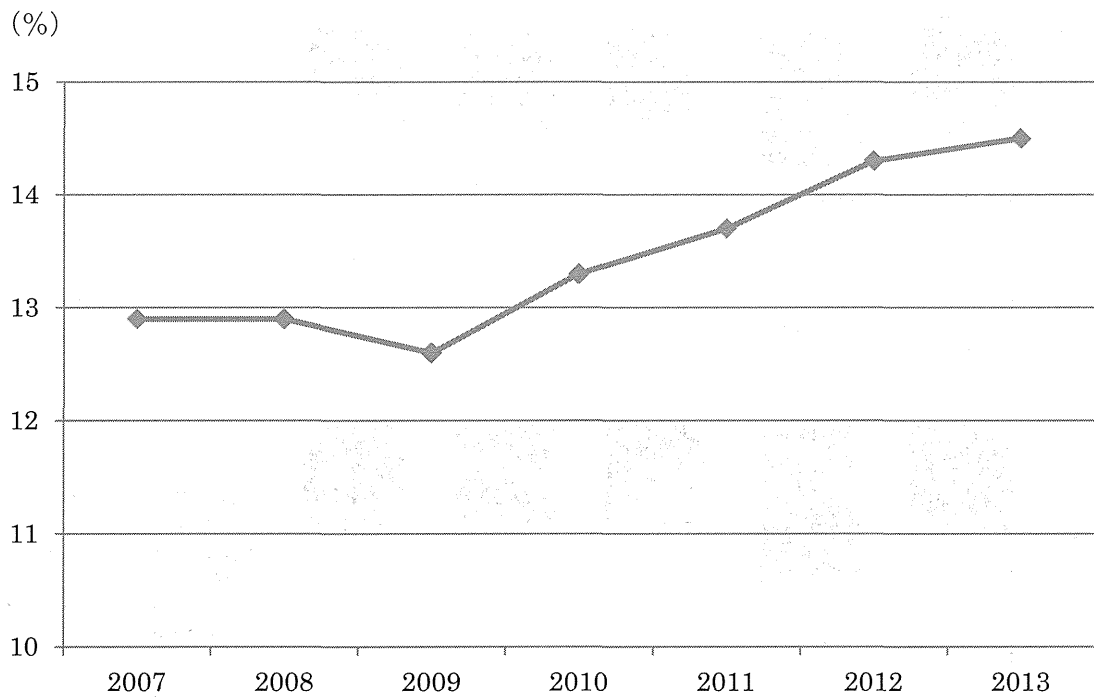


Fig 5 本邦活動性結核患者に占める糖尿病患者の率（結核の統計 2014）





## 「HIV 陽性者における結核発病リスクの研究」

### 研究協力者

下内 昭 結核予防会結核研究所主幹

大角晃弘 結核予防会結核研究所 臨床・疫学部副部長兼疫学情報センター長

白阪琢磨 国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター エイズ先端医療研究部長

後藤哲志 大阪市立総合医療センター感染症センター副部長

### 要約

**目的：**HIV 感染症患者における結核発病率を明らかにする。

**方法：**大阪市の 2 病院に 2007 年 1 月 1 日より外来受診している HIV 感染症患者について 2011 年 12 月 31 日まで観察し、その間の結核発病者数およびその要因の分析を行った。

**結果：**全結核発病率は、 $0.0019057$ /観察人・年[95%信頼区間  $0.00091\sim 0.00400$ ]で、人口 10 万対結核患者数では、 $190.57$ [95%CI  $90.85\sim 399.73$ ]となる。2010 年大阪府人口を用いた年齢調整全結核発病率は、 $0.0009908$ /観察人・年[95%CI  $0.000237\sim 0.00174$ ]であった。同人口での 20~39 歳の結核発病危険比は  $16.2$ [95%信頼区間  $5.21\sim 38.07$ ]で、40~59 歳の結核発病危険比は  $6.8$ [95%信頼区間  $0.83\sim 24.85$ ]であった。大阪府一般人口全体での結核患者発病率と比較した HIV 感染者での粗結核発病危険比は  $6.95$ [95%CI  $2.79\sim 14.33$ ]、年齢調整結核発病危険比は  $3.61$ [95%CI  $3.45\sim 3.78$ ]であった。

2007 年時点で ART 服用有りの HIV 感染症患者の方が、ART 服用無しの患者と比較して、結核発病率が高い傾向を認めたが、有意差は無かった（ハザード比  $0.227$ , 95%CI  $[0.044\sim 1.168]$ ,  $P=0.076$ ）。2007 年最初の全血中 CD4 数が 500 以上である HIV 感染症患者の方が、200 以上 300 未満である患者と比較して、結核発病率が低い傾向を認めたが、有意差は無かった（ハザード比  $0.127$ , 95%CI  $[0.013\sim 1.219]$ ,  $P=0.074$ ）。

**考察・まとめ：**2010 年大阪府人口での結核発病率と比較した HIV 感染症患者の粗結核発病危険比は  $6.95$ [95%信頼区間  $5.21\sim 38.07$ ]で、20~39 歳における結核発病危険比は  $16.2$ [95%信頼区間  $5.21\sim 38.07$ ]であった。わが国の HIV 感染者は、非感染者と比較して、約 7 倍結核を発病する危険が高く、20~39 歳における年齢層では、約 16 倍であることが判明した。

これらから、わが国においても、特に若年層での定期的な胸部 X 線検査などによる、HIV 感染者での結核の早期発見・早期治療が重要であることが示唆された。

### A 目的

HIV 感染症患者における結核発病率を明らかにすること。

### B 方法

**研究デザイン：**HIV 感染者での結核発病の有無を検討する、後ろ向きコホート観察。

**観察対象者は、**2007 年 1 月時点で、調査対象 2 病院に外来受診している HIV 感染症患者。

(国立病院機構大阪医療センターの 1 名 (049-2) は、結核再発例情報なので除外した。)

観察期間：2007年1月1日～2011年12月31日（5年間）

観察開始日時は、全員2007年1月1日。

観察終了日時は、結核発病者は結核診断時点、その他は2011年12月31日（今回の調査では、観察期間内の死亡・脱落等により、観察終了となった人はいなかった）。

統計解析：

観察人・年を分母として、各項目についての結核発病率（結核発病者数/観察人・年）を算出した。各項目で、観察期間中の結核非発病生存率グラフを作成した。年齢調整全結核発病率及び HIV 感染者での全結核発病危険率比は、2010年大阪府人口及び同年の全結核登録者数を用いた。AIDS 既往歴は、本調査観察期間開始前（2006年以前）における AIDS 診断がある場合を既往歴有りとした。年齢階層別解析においては、2007年1月1日時点における患者の年齢を用いた。ART 服薬の有無は、2007年中の状況で判断した。血中 CD4 数・血中ウィルスコピー数は、2007年の最初の検査値を用いた。ある項目に属する集団を比較対照とした、他の項目における結核非発病生存率のハザード比算出には、Cox 回帰分析を行い、P 値 0.05 未満を有意差有りと判断した。年齢調整全結核発病率と全結核発病危険率比は、Microsoft Excel 2013 (WA, USA) を用いて算出し、ハザード比の算出には、STATA ver.12.1 (Texas, USA) を用いた。

## C 結果

### 1 HIV 陽性者情報回収結果

表 1 調査対象病院別 HIV 感染症患者、性別

	国立病院機構大阪医療センター n=678(%)	大阪市立総合医療センター n=61 (%)	合計 N=739 (%)
男	643 (94.8)	56(91.8)	699(94.6)
女	35 (5.2)	5 (8.2)	40 (5.4)
観察期間内結核発病者数	6	1	7

### 2 情報収集患者概要

表 2 HIV 感染症患者状況別結核発病者数

	結核発病者 n=7 (%)	結核非発病者 n=732 (%)	合計 N=739
性別(合計)	7人	732人	739人
男	7(1.0)	692 (99.0)	699
女	0(0)	40 (100)	40
年齢 mean (SD) years old	38.0 (3.9)	39.8 (10.5)	39.8(10.4)
国籍(合計)	7人	732人	739人
外国人	0 (0)	26	26
日本人	7 (1.0)	700	707
不明	0 (0)	6	6
推定 HIV 感染経路(合計)	7人	732人	739人

同性間	6(1.0)	571	577
異性間	0(0)	111	111
血友病	1(3.5)	28	29
その他	0(0)	22	22
AIDS 既往歴 (2006 年以前) (合計)	7 人	732 人	739 人
無し	6(1.0)	610	616
有り	0(0)	122	122
不明	1(100)	0	1
2007 年時点での ART 服薬有 無	7 人	732 人	739 人
無し	5(1.9)	262	267
有り	2(0.4)	465	467
不明	0	5	5
2007 年最初の全血中 CD4 数 (/mcl)	7 人	732 人	739 人
100 未満	3(6.7)	42	45
100 以上 200 未満	0(0)	39	39
200 以上 300 未満	3(2.9)	100	103
300 以上 400 未満	0(0)	143	143
400 以上 500 未満	0(0)	141	141
500 以上	1(0.4)	267	268
2007 年最初の全血中ウイルス コピー数 (/ml)	4 人	712 人	716 人 (不明 23 人除く)
100 未満	2(0.5)	429	431
100 以上 300 未満	0	14	14
300 以上 600 未満	0	9	9
600 以上 1000 未満	0	9	9
1000 以上	2(0.8)	251	253

### 3 観察期間中結核発病率

(2007 年～2011 年観察期間、3673.251 観察人・年中に 7 人発病)

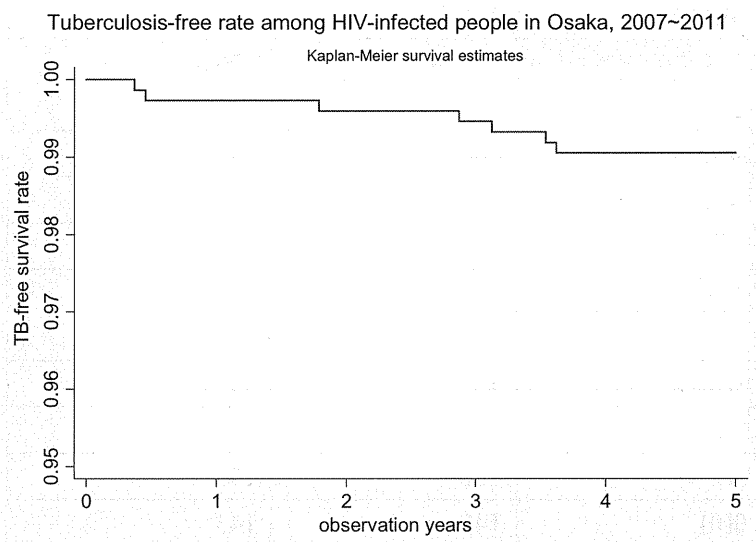
#### (1) 全結核発病率

全結核発病率は、0.0019057/観察人・年[95%信頼区間 0.00091～0.00400]で、年間約 500 人に一人の発病。人口 10 万対結核患者数では、 $0.0019057 \times 100,000 = 190.57$ [95%CI 90.85～399.73]となる。2010 年大阪府人口を用いた年齢調整全結核発病率は、0.0009908/観察人・年[95%CI 0.000237～0.00174]であった。ある地域における年間人口 10 万対年間登録者数を、「その地域における全人口を 1 年間観察していて登録される結核患者数について、人口 10 万人あたりに換算したもの」として比較すると、観察期間中の年齢調整全結核発病率 (99.08) は、2011 年大阪市全結核登録率(41.5)の約 2.4 倍、2011 年全国全結核登録率(17.7)の約 5.6 倍と

なる。年齢階層別では、20~39歳の結核発病危険比は16.2[95%信頼区間 5.21~38.07]で、40~59歳の結核発病危険比は6.8[95%信頼区間 0.83~24.85]であった。大阪府一般人口全体での結核患者発病率と比較したHIV感染者での粗結核発病危険比は6.95[95%CI 2.79~14.33]、年齢調整結核発病危険比は3.61[95%CI 3.45~3.78]であった。

図1に2007年から2011年の観察期間中におけるHIV感染者中の結核非発病累積生存率を示す。

図1

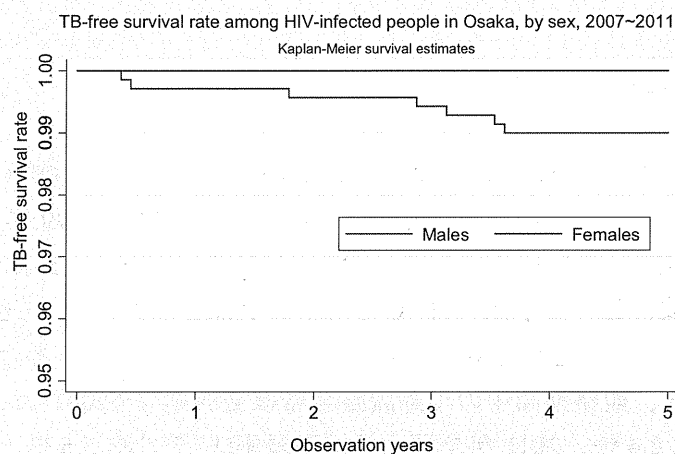


## (2) 全結核発病と寄与因子との関連

### (a) 性別結核発病者数・発病率

発病した結核患者は全て男性で、全結核発病率は、0.002012人/観察人年であった（観察人数699人、3473.39観察人・年、発生結核患者7人）。女性のHIV感染者は40人いたが、発病者は認められなかった（199.86観察人・年）。図2に、性別の全結核非発病率の推移を示す。

図2



(b) 2007年1月時点の年齢階層別による全結核発病者数・発病率

観察開始 2007年1月時点の年齢階層別による全結核発病者数及び発病率では、20~39歳で5人、40~59歳で2人の発病者を認め、全結核発病率は、それぞれ0.00230人/観察人・年、及び0.00153人/観察人・年であった(表3、図3)。40~59歳 HIV感染者の20~39歳に対する全結核発病率の比は、0.665[95% CI 0.13~3.43]で、有意差を認めなかった(P=0.665)。

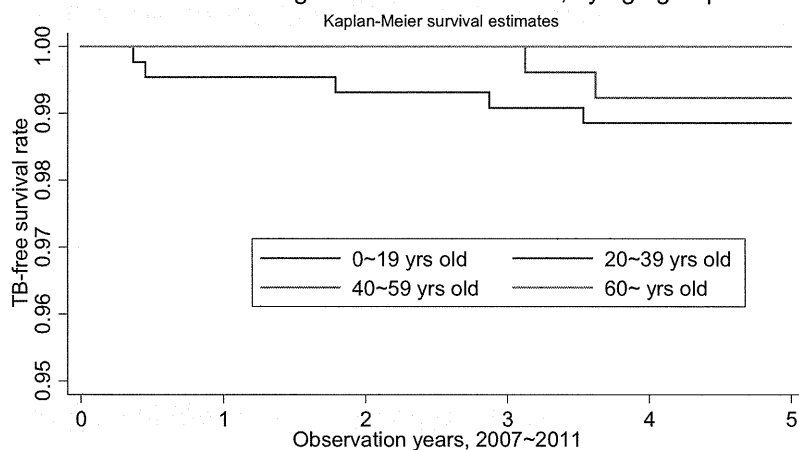
表3 2007年1月時点の年齢階層別による全結核患者発生状況

2007年1月時点の年齢階層	観 察 人・年	全結核発病率 (/観察人・年)	ハザード比*	P value	結核発病者 n=7 (%)	結核非発病者 n=732 (%)	合計 N=739
0~19歳	9.99	0	1.47e-7	0.998	0	2	2
20~39歳	2172.5	0.00230	Ref.	-	5 (1.1)	433	438
40~59歳	1305.9	0.00153	0.665 [95% CI 0.13~3.43]	0.626	2 (0.8)	260	262
60歳以上	184.9	0	3.42e-08	0.992	0	37	37

\*Cox regression model, CI: Confidence Intervals

図3

TB-free survival rate among HIV-infected in Osaka, by age group in 2007



(c) 推定 HIV 感染経路による全結核発病者数・発病率

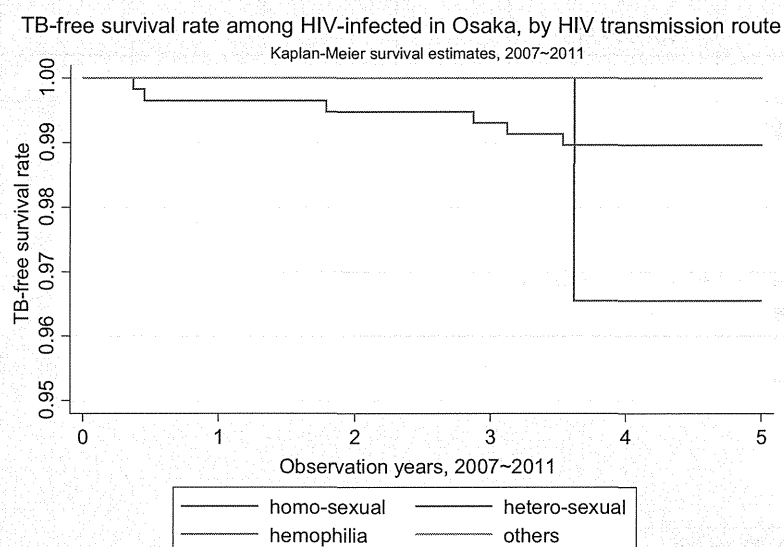
推定 HIV 感染経路別の全結核発病者数・発病率は、同性間によるものが6人で、発病率が0.002094人/観察人・年、血友病によるものが1人で、発病率0.006968人/観察人・年であったが、発病危険率比は、統計学的な有意差を認めなかった(P=0.269、表4、図4)。

表 4 推定 HIV 感染経路別結核患者発生状況

推定 HIV 感染経路	観察人・年	発病率 (/ 観 察 人・年)	ハザード比*	P value	結 核 発病 n=7 (%)	結 核 非 発 病 n=732 (%)	合計 N=739
同性間	2865.182752	0.002094	Ref.	-	6	571	577
異性間	554.6201232	0	2.48e-15	1.000	0	111	111
血友病	143.523614	0.006968	3.299 [95%CI 0.397-27.401]	0.269	1	28	29
その他	109.9247091	0	2.48e-15	1.000	0	22	22

\*Cox regression model, CI: Confidence Intervals

図 4



(d) 観察開始（2007年1月時点）より前の AIDS 発症既往歴有無による全結核発病者数・発病率

観察開始（2007年1月時点）より前の AIDS 発症既往歴有無による全結核発病者数・発病率では、観察期間内に結核を発病した7人中6人で AIDS 既往歴は無く、残りの1人は既往歴が不明であった（表5、図5）。

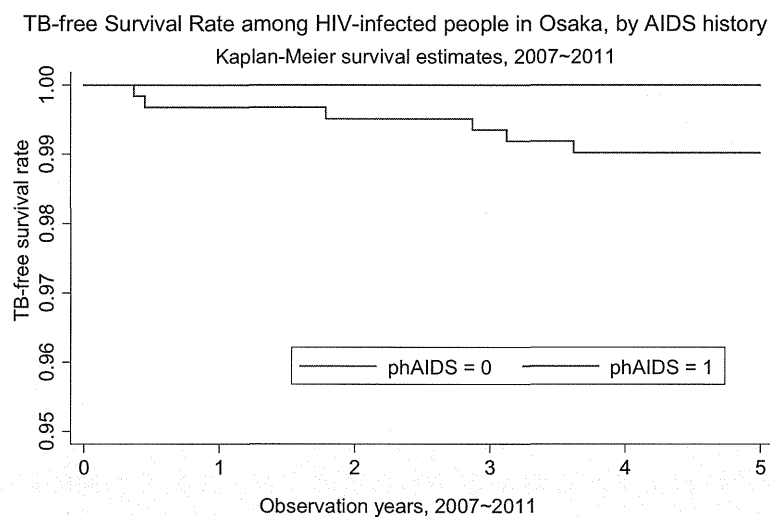
表 5 AIDS 発症既往歴有無別の全結核患者発生状況

	観察人・年	発病率 (/観察人・ 年)	ハザード 比*	P value	結核発病 者 n=7 (%)	結核非発 病 n=732 (%)	合計 N=739
AIDS 既 往歴無	3060.134155	0.0019607	Ref.	-	6	610	616

AIDS 既往歴有	609.5824778	0	1.17e-15	1.000	0	122	122
不明	3.534565366	0.2829202	122.699	0.000	1	0	1

\*Cox regression model

図 5



(e) 2007 年時点での ART 服薬の有無による全結核発病者数・発病率

観察を開始した 2007 年時点での、ART 服薬の有無による全結核発病者数・発病率では、2007 年時点で ART 服用有りの HIV 感染症患者の方が、ART 服用無しの患者と比較して、全結核発病率が高い傾向を認めたが、有意差は無かった（ハザード比 0.227, 95%CI[0.04~1.17], P=0.076、表 6、図 6）。

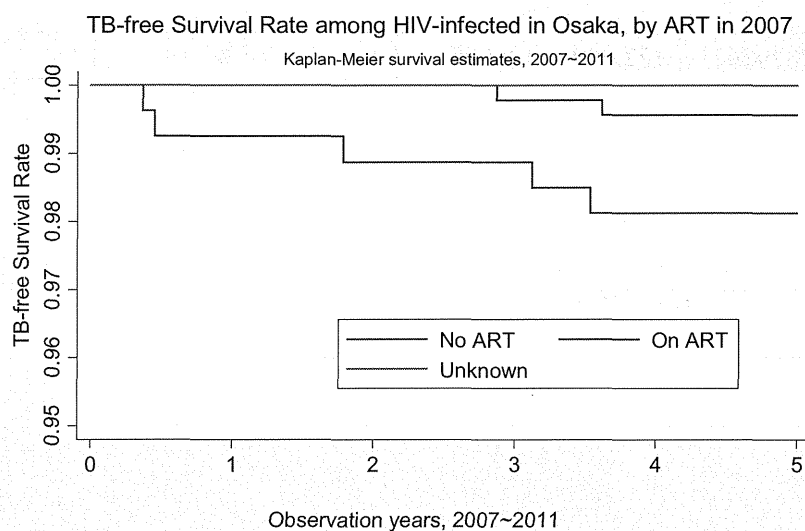
表 6 2007 年時点での ART 服薬の有無別結核患者発生状況

2007 年時点での ART 服薬の有無	観察人・年	発病率 (/ 観察人・年)	ハザード比*	P value	結核発病者 n=7 (%)	結核非発病 n=732 (%)	合計 N=739
ART 服薬無	1318.36824	0.003793	Ref.	-	5(1.87)	262	267
ART 服薬有	2329.90007	0.000858	0.227 [95%CI 0.04-1.17]	0.076	2(0.43)	465	467
不明	24.9828884	0			0	5	5

\*Cox regression model

CI: Confidence Intervals

図 6



(f) 2007 年最初の全血中 CD4 数 (/mcl) による全結核発病者数・発病率

2007 年最初の全血中 CD4 数が 500 以上である HIV 感染症患者の方が、200 以上 300 未満である患者と比較して、結核発病率が低い傾向を認めたが、有意差は無かった（ハザード比 0.127, 95%CI[0.013~1.219], P=0.074 ; 表 7、図 7）。

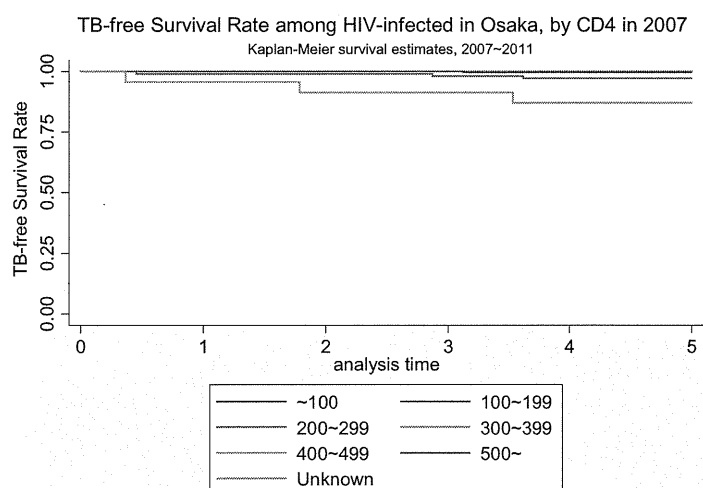
表 7 2007 年最初の全血中 CD4 数階層別結核患者発生状況

2007 年最初の全血中 CD4 数 (/mcl)	観察人・年	発病率 (/観察人・年)	ハザード比*	P value	結核発病者 n=7 (%)	結核非発病 n=732 (%)	合計 N=739
100 未満	104.928131	0	9.70e-17	1.000	0	21	21
100 以上 200 未満	199.863108	0	9.70e-17	1.000	0	40	40
200 以上 300 未満	506.600958	0.0059218	Ref.	-	3(2.9)	100	103
300 以上 400 未満	714.510609	0	9.70e-17	1.000	0	143	143
400 以上 500 未満	704.517454	0	9.70e-17	1.000	0	141	141
500 以上	1337.21013	0.0007478	0.127 [95%CI 0.013~1.219]	0.074	1(0.4)	267	268
不明	105.620808	0.0284035	4.757 [95%CI 0.960~23.573]	0.056	3(13.0)	20	23

\*Cox regression model, CI: Confidence Intervals



図 7



(g) 2007 年最初の全血中ウイルスコピー数 (/ml) による全結核発病者数・発病率  
 2007 年最初の全血中ウイルスコピー数 (/ml) による全結核発病者数・発病率では、不明であった HIV 感染者における発病危険率が、ウイルスコピー数が 100 未満の HIV 感染者での結核発病危険率より有意に高い傾向を認めた (ハザード比 30.164, 95%CI[5.039–180.565], P=0.00 ; 表 8、図 8)。全血中ウイルスコピー数 (/ml) が 1000/ml 以上であった HIV 感染者における発病危険率は、100 未満の HIV 感染者での結核発病危険率より低い傾向を認めたが、有意差を認めなかった (ハザード比 1.709, 95%CI[0.241–12.130], P=0.592 ; 表 8、図 8)。

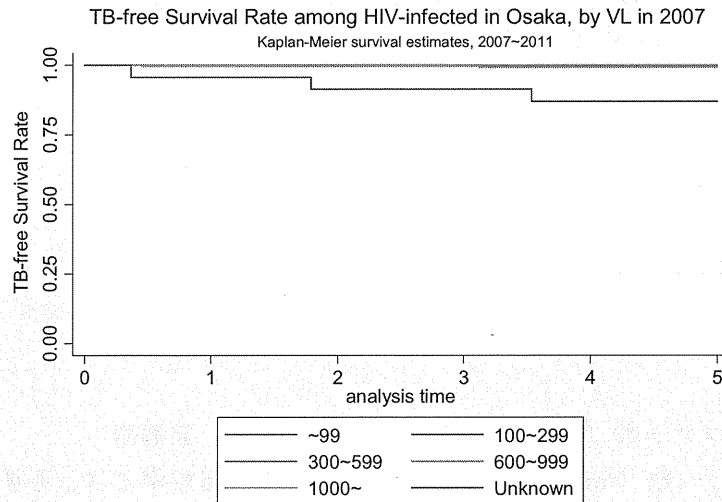
表 8 2007 年最初の全血中ウイルスコピー数階層別結核患者発生状況

2007 年最初の全血中ウイルスコピー数 (/ml)	観察人・年	発病率 (/観察人・年)	ハザード比*	P value	結核発病者 n=7 (%)	結核非発病者 n=732 (%)	合計 N=739
100 未満	2150.023272	0.0009302	Ref.	-	2(0.5)	429	431
100 以上 300 未満	69.95208761	0	1.98e-16	1.000	0	14	14
300 以上 600 未満	44.96919918	0	1.98e-16	1.000	0	9	9
600 以上 1000 未満	44.96919918	0	1.98e-16	1.000	0	9	9
1000 以上	1257.716632	0.0015902	1.709[95% CI 0.241–12.130]	0.592	2(0.8)	251	253
不明	105.6208077	0.0284035	30.164 [95%CI 5.039–	0.000***	3(13.0)	20	23

			180.565]				
--	--	--	----------	--	--	--	--

\*Cox regression model, \*\*\* P value<0.001

図 8



#### D 考察

今回の研究では、国立病院機構大阪医療センターと大阪市立総合医療センターとの各外来に、2007年1月時点で通院中のHIV感染者を対象として、2011年末までを観察期間とする後ろ向きコホート観察を行った。739人のHIV感染者での結核発病の有無について検討し、その内の7人が結核を発病していた。全結核発病率は、0.0019057/観察人・年で、人口10万対結核患者数では、190.57であることが判明した。2010年大阪府人口を用いた年齢調整全結核発病率は0.0009908/観察人・年で、同人口での20~39歳の結核発病危険比は16.2[95%信頼区間 5.21~38.07]で、40~59歳の結核発病危険比は6.8[95%信頼区間 0.83~24.85]であった。大阪府一般人口全体での結核患者発病率と比較したHIV感染者での粗結核発病危険比は6.95[95%CI 2.79~14.33]、年齢調整結核発病危険比は3.61[95%CI 3.45~3.78]であった。

#### E 結論・まとめ

最近の調査対象地域のHIV感染者は、一般人口と比較して、約7倍結核を発病する危険が高く、20~39歳における年齢層では、約16倍であることが判明した。

これらから、わが国においても、若年層での結核の早期発見・早期治療が重要であること、定期的な胸部X線検査などによるHIV感染者であることが示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし。

## G. 2013 年度内研究発表

### 1. 論文発表等

無し.

### 2. 学会発表等

A Ohkado, T Shirasaka, T Goto, M Shirano, and A Shimouchi. The incidence rate and risk factors of tuberculosis among people living with HIV in Osaka, Japan. 45th World Conference on Lung Health of the Union, Barcelona, Spain, October 28-November 1, 2014. PD-618-30, INT J TUBERC LUNG DIS 2014;18(11) suppl1: S134.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## I. 利益相反 (Conflicts of Interest)

なし

## J. 謝辞

本研究に協力して頂いた国立病院機構大阪医療センターと大阪市立総合医療センターの関係者の皆様に深謝いたします。

厚生労働科学研究委託事業（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発研究事業）  
分担研究報告書

結核サーベイランス情報をもとにした地域別結核罹患構造の類型化と発生動向将来予測の研究

研究分担者

内村和広 結核研究所臨床・疫学部疫学情報室長

研究要旨

地域の結核罹患構造を解明するために結核罹患率と結核罹患率減少について47都道府県データをもとに分析した。分析は構造方程式モデル分析を用いて、多数の観測値から縮約した主要因子への負荷量を推定した。その結果、地域の結核罹患の差には高齢層に大きく影響する過去の蔓延状況と、若中年層への影響が大きい都市化の要因がみられた。また、要因因子への負荷量推定から観測対象（都道府県）の4～5群の結核罹患構造のグループ化も行った。

結核罹患率将来予測について感染危険率減少を入力変数とする疫学数理モデル分析により行った。短期予測では2025年前後に10万対10の低蔓延化を迎えると推定された。さらに長期予測は外国人結核の影響が大となり、この動向に左右されると推定されたが、日本人患者発生は2070年代に10万対1以下のレベルに達すると推定された。

A. 研究目的

結核罹患の低蔓延化にともない、地域別結核罹患状況および経年推移に関して地域間で顕著な差がみられるようになってきている。結核対策においても地域の結核罹患構造を把握し、これに応じた対策をとることが今後求められると考えられる。

まず、地域の結核罹患構造の差を明確化できれば、各地域においてより効率的、効果的結核対策の実施が期待できる。国内の結核低蔓延化および地域の罹患構造に焦点をあてるのが本課題の目的である。国内の地域による結核患者発生および経年推移の差について、その背景構造や特に影響を及ぼす人口、社会、経済的要因を、結核サーベイランスデータをもとに調べ、発生動

向に影響する共通要因をもとに結核発生地域の類型化を試みる。さらに、世界的にも2015年の国連ミレニアム開発目標の後の新たな結核対策戦略目標に向けて将来的な結核発生動向の研究が進められている。日本は戦前から戦後にかけての結核菌感染高危険期の後の急激な感染危険率減少と、これも急激に進む人口高齢化という背景を持つことから、日本の人口構造および結核既感染率の変化を組み込んだ将来の結核発生動向の予測を行なう必要があると考えられる。

B. 研究方法

都道府県別罹患率について、現在の罹患率および罹患率の減少についての要因を検討した。現在の罹患率については2010年の