特集——再興感染症——
結核をめぐって——

順天堂医学 44 (4)
p. 372~382 (1999)

再興感染症—肺結核—**

Pulmonary tuberculosis
—up date in a re-emerging disease—

佐藤 一彦*

KAZUHIKO SATO, M. D., Ph. D.

1997年、新規結核患者数が38年ぶりに増加に転じ、結核が再興感染症として注目されている。結核症は感染後すぐに発病する一次結核と長い年月を経てから発病する二次結核という二つの病態があり、感染と発症の間の大きな時間差が特徴で、人口の高齢化に伴いこのことが結核再興の要因の一つとなっている。結核の治療は1996年4月の結核医療の基準の改訂により、ピラジナミド（PZA）を含む4剤併用が標準治療となった。PZAの主な副作用は肝障害と高尿酸血症である。わが国の初回治療例のイソニアジド・リファンピシン・ストレプトマイシン・エタンブトールの4剤に耐性の結核菌の頻度は0.4%である。しかし再治療例では、多剤耐性例は4.3%におよぶ。若年者の結核未感染者の増加により、院内感染（集団感染）が大きな問題となっている。十分な感染防止策が望まれる。

キーワード：結核、DOTS、ピラジナミド、多剤耐性結核菌、AIDS

Key words: tuberculosis, DOTS, Pyrazinamide, multi drug-resistant-tuberculous bacilli (MDRTB), AIDS

はじめに

近年、わが国では、結核症はすでに過去の感染症という認識があった。しかし、1998年9月に厚生省から発表された結核発生動向調査によれば、1997年の結核の新規登録患者数は42715人（肺結核患者数；39949人）で、前年の42472人（肺結核患者数；39489人）と比べて38年ぶりに年間の新規患者数が増加したことが報告された。人口10万人あたりの新規患者数を示す結核罹患率

も、前年の人口10万対33.7から33.9に上昇し、1954年以来43年ぶりに増加に転じた（表-1）。結核症は過去の感染症ではなく、再び人類の脅威となる可能性を秘めている。本稿では、結核再興の要因とその対策について概説する。

表-1 わが国の結核（1997年）

	実数（人）	10万対率
新規登録患者	42715	33.9
肺結核患者	39949	31.7
肺塗沫陽性患者	15967	12.7
死亡者数	2736	2.2

資料 厚生省「結核・感染症発生動向調査年報集計結果」（結核の統計1998）より

*順天堂大学医学部内科学教室呼吸器内科学講座講師
Division of Respiratory Medicine, Department
of Internal Medicine, Juntendo University School
of Medicine, Tokyo, Japan

**第286回順天堂医学会学術集会〔Sept. 17, 1998 開催〕
〔Dec. 8, 1998 原稿受領〕

結核の感染と進展

ヒトの結核は通常 *M. tuberculosis* の感染によって起こる。結核菌は、患者の痰の飛沫を吸い込むことによって気道を経て肺に入り、胸膜直下の肺胞に定着し感染が成立する。結核菌に感染したことがないヒト（未感染者）が結核菌に初めて感染することを初感染という。結核菌は肺胞マクロファージに貪食され、一部は殺菌されることなくマクロファージが破壊されるまで増殖し滲出病巣をつくる（初感染原発巣）。初感染原発巣は飛沫核の到達部位から連続的に形成されるため、気流の分布の多いS³, 中葉, S⁸, S⁹, S¹⁰の胸膜直下に形成されることが多い。この時点では細胞性免疫が成立していないので、結核菌の一部はリンパ流を介して肺門リンパ節病変を形成する（初期変化群の成立）¹⁾。初期変化群の病巣は被包化・石灰化などの型を経てよく治癒するため、約90%の感染者は、その後に結核症を発症することなく寿命を全うする。一方、感染者の約5%のヒトでは、初感染に引き続いて結核が発症し、これを一次結核と呼ぶ。細胞性免疫が不十分な時期におけるリンパ行性の進展によるもので、リンパ節結核や粟粒結核・胸膜炎などの頻度が高い。しかし、一次結核の発病を免れても、一部の菌は結核結節内の乾酪壊死巣に閉じこめられ増殖することなく、いわゆる *persister* として生存し続ける。感染者の中で約5%のヒトでは、初期には成立していた結核菌封じ込めが何らかの誘因で破綻し、結核菌が *persister* の状態から再び増殖した状態に移行する。これを二次結核（慢性結核）という。通常、肺尖部（S¹, S²）ないしS⁶から進展することが多い²⁾。生体では、初感染後4～8週で結核菌成分による感作が起こり、Tリンパ球の増殖により細胞性免疫が成立する。そのため初感染成立後は、外来性の再感染は極めてまれであり、初感染後、長い年月を経て発病する二次結核は、基本的には潜在していた初感染由来の菌による内因性再燃であると考えられている。しかし、菌の暴露量が大きかったり、後に述べるようにHIV感染者のよ

うに宿主免疫能の低下がいちじるしい場合には、再感染による発病があり得ることが近年報告されるようになった。初感染からすぐに発病する一次結核と内因性再燃による二次結核の発生病理は、本質的な違いではなく時間的差であり、局所における菌量または毒力と宿主の細胞性免疫能とのバランスによっている¹⁾。

日本結核の蔓延状況の推移

わが国の結核は明治の末頃までは上昇途上であり、18世紀の英国と同様、産業革命に伴ってまず都市の工場で、それから農村へと蔓延していった。その後、1918年には結核死亡率は人口10万対257.1と死亡率で見た結核流行はピークに達した。そして軽工業を主とする産業革命が一応成就した後は、年率1%の極めてゆっくりした低下傾向に入る。しかし、その後の戦時の社会変化により結核死亡率はそれまでの緩やかな低下傾向を離れて再び上昇を始め、1940年代には急上昇し、ついに1944年には人口10万対で241（推定値）という史上2番目のピークに達した。戦後になると急速な死亡率の低下が起こり、1950年から1955年の減少率は年間約20%を記録した。その後、低下速度は年率約9%と少し緩やかになって今日まで低下し続けている³⁾。1997年の結核による死亡者数は、前年より123人少ない2736人であった（表-1）。死因順位は1935年から1950年まで第1位を占めてきたが、それ以降は急速に低下し1997年では第22位となっている。年齢別の結核死亡の推移を見ると、若年者ではその低下の程度が著明である（図-1）。

未感染者が1年間に結核感染を受ける確率を結核感染危険率といい、結核蔓延状況の推定に有用な疫学指標とされる。わが国の感染危険率は戦前には2～6%と極めて高かったが、戦後は年間11%の割合で減少を続け、1990年代には0.05%程度に下がったと推定されている。このため結核既感染率は、ほとんどが未感染の若年者と、多くが既感染の中老年の二極分化している（図-2）。

これがわが国の結核蔓延状況の大きな特徴であり、全体として結核罹患率が高い最大の理由である。

結核罹患率を見ても、戦後急速に減少し、1961年人口10万対445.9から1980年には60.7と減少している。年間約11%の高率で減少したことになる。しかし1980年頃を境に結核罹患率の減少速度に鈍化傾向が見られるようになり、1996年

図-1 年齢階級別の結核死亡率の推移（主要年次）
資料 厚生省「人口動態統計」（国民衛生の動向，1998）より

図-2 年次別年代別推定結核既感染率（%）
文献¹⁾より一部改変

人口10万対33.7から1997年33.9とついに上昇に転じた（図-3）。主要先進国の1996年の結核罹患率は、スウェーデン5.6・アメリカ7.9・イギリス10.7・フランス12.9などで、これら先進国と比べるとわが国の結核罹患率はいまだにずば抜けて高い（図-4）。また感染源として、公衆衛生上問題となる菌陽性肺結核患者は1997年15967人であり、1975年以降ほとんど減少していないこともわが国の特徴である（図-3）。

また、結核罹患率の地域別較差が以前より指摘

図-3 わが国の結核罹患率の年次推移
（国民衛生の動向，1998）より

図-4 主要先進国および東欧諸国の結核罹患率（'95）
（WHO 1997）

されており、最高と最低罹患率の差は拡大している。都道府県別の罹患率（1997年）で最も低いのは長野の16.9で、山梨18.1・秋田22.8の順であった。逆に、大阪が53.7で最も高く、和歌山47.4・高知46.8などと〈西高東低〉の結果が続いている。

それでは中高年者の結核罹患率が高い理由を既感染率の差ですべて説明できるだろうか。結核対策の先進国と知られるオランダの年齢階級別結核既感染者からの年間発病率を比較すると45歳以上の既感染者からの発病率は0.02%に過ぎないのに、わが国の40歳以上の既感染者からの発病率は0.12%と数倍も高いという報告がある。つまり、わが国では中高年齢者では既感染率が高いだけではなく、既感染者からの発病率も欧米先進国のそれより高いため、中高年の結核罹患率がいちじるしく高くなっていると考えられる。既感染者からの発病率がなぜ高いかは不明である。しかし、過去の大蔓延時代、結核菌に感染しても発病せず、肺内に残された小病巣内の持続性残菌を多く持ったまま過ごしてきた人々が高齢化し、今になって発病率が高くなった可能性が考えられてい

る。事実、新規登録患者の70%は50歳以上である。大蔓延時代の後遺症ともいえる現象ではあるが、今後、極端な高齢化社会を迎える日本にとって大きな問題といえる。一方、49歳以下の年齢層は未感染者が多く、事業所や病院など若年層の人々が多く働く場所では、結核集団感染が目立つようになり、新たな問題となってきた（図-5）。

次に、わが国の結核罹患率減少速度の鈍化とそれに続く38年ぶりの増加、すなわち、今なぜ結核が〈再興〉してきたのだろうか。結核罹患率減少の鈍化はわが国ばかりでなく、米国でも1986年以降認められ、1989年からすでに増加に転じている。ヨーロッパ先進14ヵ国においても1980年代後半には、ドイツ・フランス・ベルギー・フィンランドを除くすべての国で、結核罹患率減少の鈍化または増加が見られている。その原因として以下の要因が考えられている。1) 戦後の結核感染危険率の急速な減少のため、若年層の結核既感染者が減少し、相対的に中高年者での既感染者数が増加したこと。2) 人口の老齢化に伴い大部分が高齢者で占められる先進国の結核減少速度が遅くなったこと。3) 結核の減少につれ、患者発見の遅れが進み、他への感染の機会が増加したこと。4) 大都市への人口集中・スラムの増大・都市への若年人口の集中、などが進んだこと。5) HIV感染の拡大。6) 移民・難民の結核の影響などである。国や地域によりどの因子がどの程度影響しているかが異なり、わが国では1) から4) の影響が中心で、5) 6) の影響は今のところ見られない。また、依然として縮小しない都道府県別の地域格差も、例えば大阪市では1)～4) のすべてが因子の影響があり、石川県では1) と2) が影響しているとされている。一方、諸外国に目を転じると、米国は5)、6) や失業などの影響とされており、スイスでも移民・難民の影響が大きい。フランス、オランダなどではHIV感染の影響が大きいとされる⁴⁾。

図-5 わが国の年齢階級別結核罹患率（'97）

資料 厚生省『結核・感染症発生動向調査年報集計結果』（結核の統計、1998）より

治 療

I. DOTS結核治療の世界戦略

わが国では、結核はその罹患率の再上昇により再興感染症と考えられている。WHOに加盟している215ヵ国の内、200ヵ国から結核罹患率の統計が集められている。WHOの六つの地域ごとの罹患率の推移を見てみるとアフリカ地域は年々増加、西太平洋地域は中国の報告が加わり一時減少したが、その後は上昇傾向、ヨーロッパ・アメリカ地域では、ほぼ横這いを示している⁵⁾。全体を見て結核は減少していない、むしろ増加しており、WHOでは、「結核はただもどただけではない。今が歴史上最悪である。」と非常事態宣言を出している⁶⁾。

結核の治療は、化学療法を中心とする内科的治療が基本であるが、通常の抗生物質の使用法とは異なり、まず初期強化療法とそれに続く維持療法という2相性の治療を行うのが原則である。初期

強化療法が不十分だと、耐性菌の増加を招き治療の失敗、あるいは再発の危険性が高まるので、初期強化期間に十分な治療を行い、その後、維持療法を行うことが必要である。そこでWHOは、対結核戦略としてDOTS (Directly Observed Treatment, short course: 短期化学療法による直接監視下治療) を推進している。これは、6～9ヵ月間で治療が完了する短期で有効な化学療法を用い、さらに患者が薬を確実に服用していることを確認しながら治療をすすめ治療完了率の向上をめざすものである⁷⁾。

II. 化学療法の一般方針

今日の結核化学療法の治療目的は、結核病巣を病理学的に改善・治癒させるだけではなく、病巣内の結核菌を完全死滅させ、除菌することにある。そのためには、薬剤感受性のある抗結核薬を2～4剤併用するのが大原則である。他の感染症と同様、結核菌の薬剤耐性の問題は重要である。結核菌の薬剤耐性は、染色体上の突然変異で発現する

表-2 抗結核薬の種類と耐性基準

抗 結 核 薬	略号	耐性基準 ($\mu\text{g/ml}$)	
		現在の濃度	検討中の案
イソニアジド	INH	1(0.1)	0.2
リファンピシン	RFP	50	40
ピラジナミド	PZA	—	—
ストレプトマイシン	S M	20	10
エタンブトール	E B	5(2.5)	2.5
カナマイシン	K M	100	20
カプレオマイシン	CPM	100	20
エンビオマイシン	EVM	100	20
エチオナミド	T H	25	20
サイクロセリン	C S	40	30
パラアミノサリチル酸	PAS	1	0.5
レボフロキサシン	LVFX	—	1

注1) 抗結核薬はおおむね効果と副作用からみた総合評価の順に並べてある。

注2) 表示の濃度に耐性の場合には無効である。これらの基準については、WHOなどの基準とかけ離れている薬剤もあるので、現在結核病学会専門委員会で検討中である。

注3) INHとEBについては()内の濃度に耐性を示す場合でも治療効果が著しく低下すると考える研究者が多い。

注4) 現在の基準濃度について意見を異にする専門家も多いことから、結核病学会薬剤耐性検査検討委員会で討議中である。

(文献¹⁾より)

と一般に考えられているが、その出現頻度は菌数と薬剤の種類に依存している。現在わが国で利用できる抗結核薬の種類・略号、および耐性基準を表に示す(表-2)。例えば、ある一種類の薬剤に対して耐性となる突然変異は、INHで $10^5 \sim 10^6$ 個・RFPで $10^7 \sim 10^8$ 個・PZAで $10^2 \sim 10^4$ 個・EBで $10^4 \sim 10^5$ 個・SMで $10^5 \sim 10^6$ 個に1回といわれ、各々独立の事象と考えれば、SM・INH・RFPの3剤併用を行えば $10^{6+6+8} = 10^{20}$ 個の菌が存在しなければ耐性化のチャンスはないと考えられる⁸⁾。従って、結核の治療は、一般に菌数の多いほど使用する薬剤の種類を多くする必要がある。さらに、化学療法の失敗の原因の一つは、治療の中断と不完全な治療である。そこで抗結核化学療法施行に際しては以下の3原則がある。1) 感受性のある薬剤を3剤以上併用する。2) 原則的薬剤の服用を励行する。3) 必要十分な期間の服薬を継続する。そして治療の目標とするところは、最も安全で・最も効果的で・最も治療期間が短いことである。

Ⅲ. わが国の肺結核症の化学療法：世界的標準療法(4剤による短期強化療法)の導入(図-6)

これまでわが国では、INH・RFPを中心とした3剤もしくは2剤併用療法で9～12ヵ月の治療法が、標準化学療法とされてきた。しかし、国際的には肺結核初回治療方式として、INHとRFPにPZAを併用した6ヵ月短期化学療法がすでに1980年代前半から主流となっていた。1986年、アメリカ胸部疾患学会(ATS)と米国CDC(The Center for Disease Control and Prevention)は、「成人および小児における結核症および結核症治療の公式見解」を共同声明として発表し、その中に3つある選択肢は、いずれもINHとRFPにPZAを併用し、原則として6ヵ月で治療を終了するものであった⁹⁾。1991年にはWHOが標準化学療法として勧告している。わが国でも多くの研究がなされ、治療開始2ヵ月PZAを加えた4剤併用では、菌陰性化のスピードが早いことが報告された¹⁰⁾(表-3)。そこで、結核予防法による結核の適正医療の指針となる結核医療の基準が一部改定され、1996年4月から適用されるようになった¹⁾。

1. 初回治療(図-6)

1) 標準的な化学療法

a) 2HRZS(or E)/4HR(or E)

最初の2ヵ月間は、INH・RFP・PZA・SMまたはEBで治療を開始し、その後4ヵ月間は、INH・RFPの2剤、またはEBを加えた3剤で治療する。

b) 6HRS(or E)/3～6HR

最初の6ヵ月間は、INH・RFP・SMまたはEBの3剤で治療を開始し、その後3～6ヵ月間は、INH・RFPの2剤で治療する。

c) 6～9HR

6～9ヵ月の間、INH・RFPの2剤で治療する。

ただし、喀痰塗抹抗酸菌陽性の場合には

表-3 PZAを含む短期強力化学療法の効果と副作用

効果	2ヶ月目の		
	菌培養陰性化率	再排菌率	治療成功率
PZA(+)	83-100%	1.7%	90.3%
PZA(-)	67-90%	1.6-2.0%	86.0%

副作用	2ヶ月目の		
	肝障害	中止薬剤	高尿酸血症
PZA(+)	6.5%	5.2%	68.8%
PZA(-)	5.1%	0.9%	(治療中止2.6%)

Kekkaku 72, 639-642, 1997

図-6 初回化学療法の標準方式

「喀痰塗抹抗酸菌陽性」はa) またはb)

「その他の結核菌陽性」および「菌陰性・その他」はa) b) またはc)

上記のa)またはb)で行う。なお、PZAは最初の2ヵ月使用することによって最大の効果が期待できる薬剤である。期間を延長して使用しても効果を増大させることはできないので、肝毒性のあるPZAの併用は漫然と長期にわたって行うべきではない。

2) 耐性菌感染症例への対応

INH・RFP・SM・EBの4剤のうち、いずれかの薬剤に菌の耐性が証明された場合には、表-2の順位に従い他の有効な薬剤に変更する。ただし、SM・KM・CPM・EVMの間の併用は禁忌である。胸部X線所見に異常が認められなくても、結核初感染があったと考えられる症例については、INH単独治療（6ヵ月）を施行するが、INH耐性菌が強く疑われる場合、またはINHの副作用が発現した場合にはRFPの単独投与を行う。

3) 化学療法の効果判定

化学療法が有効であれば、胸部X線写真上の陰影は改善するが、その改善速度は菌陰性化速度より遅い。従って、化学療法の効果判定には、結核菌培養成績の推移、特に治療開始2ヵ月目の菌培養陰性化率を重視する。RFPを含む初回治療の場合、治療開始から3ヵ月頃までの期間に、胸部X線写真上で、肺野病変の拡大・胸水貯留・縦隔リンパ節腫大などを認めることがある。これを初期悪化といい、分離された結核菌が使用薬剤に感受性があり、患者が規則的に薬剤を服用している限り全く問題はない。

4) 治療期間

初回治療で容易に排菌が消失した場合、治療開始から6～9ヵ月間治療を継続すれば治療を終了してよい。PZAを加えた場合は6ヵ月で十分である。耐性または副作用発現のために、INHまたはRFPを使用できない場合、治療期間は菌陰性化を参考にして決定する。

治療開始から4ヵ月経過しても、結核菌培養検査が陽性的場合、糖尿病・塵肺症など結核の経過に悪影響を及ぼす合併症がある場合、またはステロイド剤や免疫抑制剤（イムラン・エンドキサンなど）を長期間使用している場合には、患者の症

状・臨床検査所見などを考慮して、治療期間を適宜延長する必要がある。

2. 再治療

再治療については標準的治療法は確立していないが、再治療開始時の耐性の有無と程度が決め手となる。原則として表-2に示した序列に従い、未使用または使用期間の短い抗結核剤4～5剤を選んで併用療法を開始する。感受性試験の結果を判明した時点で適切な薬剤に変更すればよい。

再治療時には、PZAが使用されていなかった場合には第一選択剤とする。この際に未使用薬剤を1剤ずつ加えると、獲得耐性菌をつくることになるので、避けなければならない。INH・RFPのいずれか一つが耐性の場合でも、他の有効薬剤が2～3剤残っていれば化学療法のみで排菌が停止する可能性が高い。しかし、INHとRFP両薬剤に耐性の場合には、他の薬剤にも耐性を有することが多い。このような症例には、未使用薬（ただしアミノグリコシド系の薬剤の重複使用は禁忌）をすべて使用し、感受性のあるニューキノロン剤も併用する。菌陰性化が見られず薬剤を変更する場合には、すべての薬剤を同時に新しい薬剤の組み合わせに変更することが望ましい。再治療の際には、化学用法が有効であっても、胸部X線所見上では線維化などの陳旧性病変が多いため、改善があまり見られないことが多いので、治療効果の判定には初回治療以上に排菌の推移を重視する。

IV. 副作用とその対策

今回の結核医療の基準改訂の特色は、強化短期療法のためPZAが導入されたことである。もともPZAは1950年代に登場した抗結核薬であるが、わが国ではその重篤な肝障害と死亡例の経験という副作用の面が強調され、欧米に比べてその導入が遅れた。ここでは、PZAの副作用を中心に述べる。

PZAの主な副作用は肝障害・関節痛・高尿酸血症があり、その他に掻痒性の皮疹、まれに光線過敏症がある。肝機能障害は6～10%程度に見られるとされるが、新医療基準にあるとおり1.2～1.5g/日で、使用期間を2ヵ月以内にすれば副作

用の発現は少ない¹⁰⁾。具体的にどの程度までの GOT・GPT 上昇をもって、PZA の投与中止に到るかについての明らかな見解はまだないが、GOT・GPT 値が 200 単位までは様子を見るという意見もある。また結核病学会治療委員会のアンケート調査では、肝機能障害による治療中止時の GOT・GPT 値はそれぞれ 237.1 ± 225.9 IU/l・ 271.2 ± 323.1 IU/l であった¹¹⁾。しかし、劇症肝炎の報告もあり、PZA 投与中は最低 1～2 週間に一度は生化学検査を行い、副作用の早期発見につとめる必要がある。

高尿酸血症は 50～70% と比較的高率に見られるが、投与中止に到るものは数% である。アロプリノールなどの投与が有効で、PZA の継続投与が可能である。また、PZA の投与中止で速やかに尿酸値は正常化するものがほとんどである。関節痛は約 10% 程度の頻度で主に大関節に見られる。これは血中尿酸の蓄積によるもので、投与中止で自然に消退する¹²⁾。

その他の主な抗結核薬の副作用とその対策を表に示す^{1) 12)} (表-4)。

多剤耐性結核菌

耐性菌による結核は難治性で、抗結核薬が使われ始めた当初から問題であった。しかし、その場合の耐性化は、長年結核に罹患している古い病巣を持った難治患者が、次々と登場してくる抗結核薬に対して順次耐性を獲得しながら多剤耐性となったのに対して、現在問題となっているのは初回治療例の耐性、しかも多剤耐性結核菌の感染である。結核症の治療においては、INH と RFP が最も有効な治療薬であるので、この 2 剤を含んだいくつもの薬剤に耐性のものを多剤耐性結核菌と呼んでいる。すなわち INH と RFP に耐性のものは多剤耐性菌であり、INH・RFP と SM に耐性の菌も多剤耐性である。しかし、INH・SM・EB・PZA に耐性であっても多剤耐性菌とはいわない¹³⁾。表-5 には 1995 年度の結核療法研究協議会で調査された結核菌の耐性検査結果をまとめた和田らの成績を引用した¹⁴⁾。

標準初回化学療法に用いられる 5 剤のうち、耐性濃度の決まっていない PZA を除いた INH・

表-4 主要抗結核薬の使用法と主な副作用

薬剤名	標準的な使用法	主な副作用	対策
INH	0.2-0.5 g/d	末梢神経障害 肝障害 アレルギー反応	投与中止、予防に VB6 投与 慎重に経過観察 投与中止、症状消失を待って減感作
RFP	0.45 g/d	肝障害 胃腸障害 アレルギー反応	慎重に経過観察、GOT、GPT が 150 単位を 超えるようなら投与中止 服用時間の変更、分服化、消化剤併用 投与中止、症状消失を待って減感作
SM	1g/d 2-3/W or 0.75g/d	第 8 脳神経障害 (平衡障害)	一日投与量の減量でめまいの発現率低下
EB	0.75g/d	視神経障害 (球後視神経炎)	定期的に視力、眼底検査 VB12 の投与
PZA	1.2-1.5 g/d	肝障害 高尿酸血症	2 週毎に生化学検査 GOT、GPT が 200 単位を超えるようなら投与中止 経過観察、アロプリノール等の投与

表-5 結核菌の薬剤感受性試験結果

a. 耐菌性の頻度 1 *			(%)
	初回治療 (n=1035)	再治療 (n=185)	
4 剤耐性	4(0.4)	2 (1.1)	
3 剤耐性	9(0.9)	4 (2.2)	
2 剤耐性	19(1.8)	18 (9.7)	
1 剤耐性	72(7.0)	29 (15.7)	
MDR**	9(0.9)	8 (4.3)	
*耐性判定の基準濃度：RFP 50mcg/ml, INH 1.0mcg/ml以上, EB 5.0mcg/ml, SM 20mcg/ml以上とした場合			
**少なくとも INH と RFP の両剤に耐性のもの			
b. 耐性菌の頻度 2 *			(%)
	初回治療 (n=1035)	再治療 (n=185)	
4 剤耐性	5 (0.5)	4 (2.2)	
3 剤耐性	12 (1.2)	11 (5.9)	
2 剤耐性	27 (2.6)	19 (10.3)	
1 剤耐性	108 (10.4)	39 (21.1)	
MDR**	17 (1.6)	14 (7.6)	
*耐性判定の基準濃度：RFP 50mcg/ml, INH 0.1mcg/ml以上, EB 2.5mcg/ml, SM 20mcg/ml以上とした場合			
**少なくとも INH と RFP の両剤に耐性のもの			
(文献 ¹³⁾ より)			

RFP・SM・EBの4剤に対する耐性を検討している。その結果、初回治療例で1剤に耐性となっているものは7.0%・2剤1.8%・3剤0.9%・4剤0.4%で、前述の多剤耐性菌に該当するものは0.9%であったとされる。再治療の場合は当然その頻度は高く、多剤耐性例は4.3%にもおよんでいる。欧米では多剤耐性結核菌の分離頻度が高く、特にHIV感染者では頻度が高いことが知られている。ニューヨーク市における検討ではINH・RFP両薬剤に耐性の菌は19%とされている。しかし、耐性検査に使用している培地が異なり、また耐性の基準となる薬剤濃度が異なるので単純には本邦の成績とは比較できないという問題がある。

院内感染対策（集団感染問題）

結核感染危険率の減少に伴う若年層における結

核未感染者の増加により、患者から家族や医療従事者への感染が近年大きな問題となっている。医療職員、特に若い職員のほとんどが結核未感染で、1950年代には20歳代で50%が既感染であったが、最近では2%程度である。しかも世話をすべき中高年の患者の間では結核が一向に減らない。この感染、罹患をめぐる世代間較差は米国などよりわが国で大きい。米国では65歳以上の罹患率は15～24歳の3.8倍であるが、日本では6.4倍にも達する。このような状況が近年の集団感染、特に院内感染が増加した疫学的素地と考えられている。青木は、わが国の病院における結核集団感染の発生状況を検討し、19事例を報告し以下の特徴を指摘している¹⁵⁾。

1) 1985年以降に発生が多い。2) 結核病院での発生は少なく、ほとんどすべてが一般病院である。中でも精神病院での発生が目立つ。3) 若い看護婦が発病・患者多発などの発見動機となった

事例が多い。4) 感染源が特定できなかった事例も少なくない。

また最近増加傾向にある理由として以下を指摘している。

1) 若年者の大部分が結核未感染である。2) 結核患者の受診の遅れと病院での診断の遅れ。3) 病院内の換気などが不完全なこと。4) 気道感染を促すリスクの大きい気管支鏡検査・挿管・ネブライザーなどの処置の増加。

結核の院内感染防止策の原則

従来、結核集団感染対策というと学校や事業所における発端者となる患者が発見された後の事後措置の対策が中心であった。しかし病院内においては発生後の対策はむしろ重要であるが、日常の感染防止が重要であり、『集団感染対策』というより『院内感染防止策』に重点を置いて考えるべきである。また『菌陽性患者の早期診断』と『隔離』あるいは『有効な治療で菌陰性化を図ること』も重要なことである。咳・痰を訴え、結核が疑われる外来初診患者では、少しでも早く結核菌陽性の有無を診断することが大切で、そのためには〈優先診療〉制度の導入などの工夫が望まれる。また、職員への教育・健康管理についても十分に行う必要がある。また個人的感染防止策として、通常のガーゼマスク・外科用マスクを着用しても感染防止には無効であるので、米国のCDC（疾病管理予防センター）のガイドラインに適合したNIOSH（労働安全衛生研究所）認定の結核感染防止に有効な『タイプN95微粒子マスク』を使用するのがよい。特に挿管操作・気管支鏡検査実施中の結核患者が飛散させる結核菌の感染単位数は極めて高いので、必ず適切なマスクを使用すべきである¹⁶⁾。

AIDS（Acquired immunodeficiency syndrome）と結核

今日、AIDSと結核の関連は、世界の多くの国

や地域で大きな問題となっている。特に、サハラ以南のアフリカ諸国・地域では、結核患者の半数以上がHIV（Human immunodeficiency virus）陽性である。先進国でも、例えば米国では20都市の結核患者の調査ではHIV陽性率は10.4%、都市によっては20%に達するところもある¹⁷⁾。AIDSは、HIVがCD4陽性Tリンパ球に感染し、その数の減少に伴う細胞性免疫能の低下がその本体である。HIV感染に伴う免疫不全では結核が発症しやすくなることが知られている。HIV感染者が結核感染を受けた場合の罹患率はHIV陰性者の10～20倍、AIDS患者では200倍高いとされている。また、結核菌は自体の毒力が強いいため免疫能が比較的保たれているとされるCD4陽性Tリンパ球が500/mm³以上の時期でも発症する。そして、その病型はいわゆる非定型的な所見が多い。すなわち、リンパ節結核、胸膜炎をはじめとする肺外結核や、全身播種型（粟粒結核）が多い。このほか胸部X線では、空洞病変はむしろ少なく浸潤影を認めることが多く、中下肺野に主病巣を持つ例が多い・排菌量が少ない、などの特徴がある¹⁸⁾。さらに、これまで肺結核罹患による免疫成立後には外来性再感染は起こらないとされてきたが、AIDS患者では、外来性再感染が見られることが明らかとなっている¹⁹⁾。このことは、AIDS患者のみの問題ではなく、今日の高齢者施設のように免疫抑制状態にある患者が多い集団では、外来性再感染が感染・発病の様式として問題になりうるということが報告されている^{1) 20)}。

HIV陽性者と陰性者の間で結核患者の化学療法による菌陰性化率に有意差は認められていない。通常、RFP・PZAを含む化学療法が有効である。しかし、その生命予後は悪く、結核を発症したHIV感染者の化学療法開始1年後の死亡率は約20%であり、HIV未感染者に比して高い。また、HIV感染者では、薬剤の副作用の発現頻度が高いことが知られており、その程度は免疫不全の進行に伴って増加し、副作用のため治療の変更を余儀なくされることも多い。わが国では、1997年6月現在でAIDS患者数1609人（外国人261人を含む）、

HIV感染者数4081人（外国人1134人を含む）を数えている。しかし、わが国は欧米の先進諸国に比べて結核蔓延時代からの歴史が短いことにより、中高年層での既感染率が高く、結核とHIV感染の好発年齢層が異なることから、現在に至るまでHIV感染に伴う結核が医療上大きな問題となることは少なかった。しかし、最近の若年層における結核罹患率の上昇傾向は、今後わが国においてもHIVと結核の関わりが大きな社会問題となっていく可能性を示唆している²¹⁾。

おわりに

結核は年間約4万2千人あまりの患者が新たに登録されており、今なお、わが国最大の感染症である。結核罹患率の増加・患者の高齢化・院内感染・集団感染の増加・多剤耐性結核の出現・HIV感染の合併など、新たな局面を迎えている。今後、DOTSの推進を含む結核対策の充実に焦点を当てた『再興感染症としての結核』対策が必要である。

文 献

- 1) 日本結核病学会教育委員会：結核症の基礎知識。結核，1997；**72**：523～545.
- 2) 田中栄作，泉 孝英：結核の感染と進展。臨床と研究，1998；**75**：707～710.
- 3) 森 亨：我が国の結核——戦前・戦後そして今日。臨床と研究，1998；**75**：711～716.
- 4) 青木正和：世界的視野から見た日本の結核。結核，1993；**68**：533～538.
- 5) Global Tbc Control, WHO Report 1997, GPT, WHO, 1997.
- 6) 青木正和：Visual Note 結核——その現状と今後。（財）結核予防会，1998；6～7.
- 7) 梅内拓生，三浦宏子：世界的視野から見た結核の重要性と対策。臨床と研究，1998；**75**：717～721.
- 8) 矢野郁也：多剤耐性結核菌感染症。日内会誌，1997；**86**：2095～2102.
- 9) American Thoracic Society and the Center for Disease Control：Am Rev Respir Dis, 1986；**134**：355～363.
- 10) 和田雅子：pyrazinamideを加えた初期強化短期化学療法。結核，1997；**72**：587～595.
- 11) 日本結核病学会治療委員会：医療基準改定後の肺結核初回標準療法，特にPZAを含む初回強化化学療法の実施状況と副作用の出現頻度に関するアンケート調査成績。結核，1997；**72**：639～642.
- 12) 大野秀明，河野 茂：抗結核薬の副作用と対策。臨床と研究，1998；**75**：778～782.
- 13) 松島敏春，小橋吉博：耐性結核の治療。臨床と研究，1998；**75**：769～772.
- 14) 和田雅子，他：結核治療，管理コホート分析——結核療法研究協議会平成7年度研究報告。資料と展望，1997；**21**：15～24.
- 15) 青木正和：結核の院内集団感染の実状とその防止策。資料と展望，1997；**21**：1～11.
- 16) 日本結核病学会予防委員会：結核の院内感染対策について。結核，1998；**73**：95～100.
- 17) Ellner JJ, Hinmam AR, et al.：Tuberculosis symposium, emerging problem and promise. J Infec Dis, 1993；**168**：537～551.
- 18) 永武 毅：AIDSと結核。臨床と研究，1998；**75**：806～809.
- 19) Small PM, Shafer RW, et al.：Exogenous reinfection with multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis in patients with advanced HIV infection. N. Engl. J. Med, 1993；**328**：1137～1144.
- 20) 阿部千代治：結核の感染様式——分子疫学的手法による解析。結核，1995；**70**：645～650.
- 21) 森 亨，和田雅子，他：日本におけるHIV感染結核の実態。結核，1997；**72**：649～657.