

【総説】

日本の結核の現状

—難治, 多剤耐性結核も含めて—

藤田 昌樹

福岡大学病院呼吸器内科*

(平成 27 年 8 月 11 日受付・平成 27 年 8 月 20 日受理)

日本では結核は昔の病気と思われがちであるが, 結核は世界の 3 大感染症として猛威をふるっている。欧米諸国と比較すると, 日本の結核罹患率は依然として高く, 日本は未だ中蔓延国である。罹患率のみならず, 診断治療に関しても問題が山積している。実際に結核の診療に従事した経験のある医師は少なくなり, 診断の遅れが生じることはまれではない。結核に対する標準治療法はある程度確立しているにもかかわらず, 他病死の影響もあるが, 高齢者では明らかに治療成績が悪いのが現状である。他病死への対策, 栄養状態の改善, また, 治療反応に悪い場合には外科療法なども考慮が必要とされる。多剤耐性結核 (multi-drug resistant tuberculosis; MDR-TB) も大きな問題である。日本における多剤耐性結核の比率は, 未治療患者では 0.7% と高くはないが, 既治療患者では 9.8% であり, さらに多剤耐性結核中の超多剤耐性結核の比率は 29% と世界のなかでも特異な高さを示している。今後耐性化を生じさせない努力を行うとともに, これらの動向には注意を払う必要がある。本稿では現在の日本の結核の現状を, 難治結核および多剤耐性結核に焦点をあて, 概説を行う。

Key words: tuberculosis, intractable tuberculosis, multidrug-resistance

日本では結核は昔の病気と思われがちであるが, 結核は世界の 3 大感染症として猛威をふるい, 日本は未だ中蔓延国である。現在の日本の結核の現状を, 難治結核および多剤耐性結核も含めて, 内外の報告および自験例を交えて概説を行う。

I. 結核の基礎知識

結核は *Mycobacterium tuberculosis* 群感染症であり, 空気感染 (飛沫核感染) 形式をとり, 頻度および, 感染源として, 肺結核が重要視される。肺結核だけではなく, 全身感染である粟粒結核など, 諸臓器に感染する。環境中にはほとんどなく, 1 コロニーでもあれば診断できる。治療診断に関しては成書に詳細に記載されているが, ①病歴と症状, ②結核菌検査 塗抹, 培養 (液体培地), 同定 (核酸同定, キャピリア TB), 核酸増幅法, 薬剤感受性 (耐性遺伝子), ③インターフェロン γ 遊離試験 (IGRA) を含む免疫学的検査, ④画像診断, ⑤内視鏡検査で診断される。治療としては, Table 1 のように標準治療法が定められている¹⁾。

II. 本邦における結核の現状

日本では結核は昔の病気と思われがちであるが, 結核は世界の 3 大感染症として猛威をふるい, 日本は未だ中蔓延国である。平成 25 年の新規患者数は 20,495 人, 罹患率 (人口 10 万対) 16.1 と減少はしているが, 欧米諸国と比較すると, 日本の結核罹患率は依然として高い。結核

患者の高齢化がさらに進み, 受診が遅れる (症状発現から受診までの期間が 2 カ月以上の割合) 患者は依然として多い。糖尿病合併率も上昇傾向を示している。また, 外国出生者の新登録結核患者数は 1 千人を超えている。結核罹患率の地域差は大きく, 首都圏, 中京, 近畿地域等での大都市で高い傾向が続いている。わが国の結核死亡率は 2010 年は 1.7 (人口 10 万対) であり, わが国の人口減少に伴い, 全国結核死亡数は 2,126 人と年々減少している。地域差が大きく, 大都市で高い傾向にある。また, 年齢階級別結核死亡率では, 80 歳以上が 17 (人口 10 万対) ときわめて高率である²⁾。

III. 難治結核

難治結核とは適正な治療を施しても治療が困難な結核であり, 慢性膿胸, 骨関節結核など, 多剤耐性結核, 進行 (空洞) 例, 栄養状態不良例などが含まれる。結核に対する標準治療法はある程度確立しているが, 2011 年結核登録者情報システムを利用した報告では, 治療成功率は 54.7%, 他病死も含むが死亡は 15.8% と満足すべき成績ではない。高齢者では明らかに治療成績が悪いのが現状である。他病死への対策, 栄養状態の改善, また治療反応に悪い場合には外科療法なども考慮が必要とされる³⁾。

栄養状態がどのように影響するかを検討した。肺結核

*福岡県福岡市城南区七隈 7-45-1

Table 1. Treatment of tuberculosis

INH: isoniazid (100 mg/Tab) 2 ~ 3 Tab once per day (5 mg/kg/day daily)
 RFP: rifampicin (150 mg/Cap) 3 ~ 4 Cap once per day (10 mg/kg/day daily)
 PZA: pyrazinamide 1 ~ 1.5 g once per day (25 mg/kg/day daily)
 SM: streptomycin 15 mg/kg/day intramuscular injection 2-3 times per week
 EB: ethambutol (250 mg) 2 ~ 3 Tab once per day (15 mg/kg/day daily)

(A): RFP + INH + PZA plus SM or EB for 2 months and then RFP + INH for 4 months

(B): RFP + INH plus SM or EB for 2 months and then RFP + INH for 7 months

Regimen (A) should be used for the treatment of tuberculosis. To avoid hepatic injury induced by PZA, regimen (B) could also be used.



Fig. 1. A case in which the initiation of treatment was delayed. The diagnosis of tuberculosis was delayed in this case because the patient had been misdiagnosed as having pneumonia.

症例の栄養状態を body mass index (BMI), 血中アルブミン, 末梢血リンパ球数, ツベルクリン反応硬結長で, 正常, 軽度, 中等度, 高度栄養不全に分類し, 院内死亡と retrospective に相関するかを検討した。その結果, 栄養状態と院内死亡, 結核原病死亡と相関を認めた。前向き検討でも同様の結果が得られ, 血中アルブミン, 末梢血リンパ球数が, 危険因子ということが明らかになった⁴⁾。今後, 栄養状態に対する介入により, 予後の改善が得られるかどうかを検討する必要がある。

結核患者の発見が遅れることは, その間に患者が重症化し排菌量が増加する可能性が高く, 周囲の人々への感染の機会が増大する懸念もあり, 大きな問題である。しかし, 結核診療過疎化により, 発見の遅れが時に生じていることが現状である。診断の遅れにより病状が進行し, 治療に抵抗性を示すことも多い。

症例を提示する。89歳の女性。20xx年5月に肺炎を生じ, 近医にて加療。陰影は残存するも症状改善したということで退院となった。同年8月に再度発熱を生じ, 近医受診。陰影悪化を認め, 肺炎の診断で再入院(Fig. 1)。

抗菌薬使用しても改善しないため, 当院を紹介受診された。気管支内視鏡検査を行うと気管分岐部に白苔を認め, 塗抹検査にて抗酸菌陽性, PCR法にて結核菌が証明された。気管支内視鏡検査後もPCR検査判明までに数日かかり, その間も大部屋で入院していた。胸部CT, 内視鏡検査とも肺結核をまず強く考慮すべき所見だが, 主治医の経験がなく, 肺結核を疑っていなかった。

当院における肺結核発見の遅れに関して検討した。方法: 2006年10月1日から2009年9月31日まで, 当院で診断した肺結核患者23例を対象とした。レトロスペクティブに, ①受診日から診断日, ②症状出現もしくは胸部画像異常を指摘された日から受診日を診療録より検討した。患者が来院してから1カ月以上経って結核診断がつく場合を診断の遅れ, イベント出現後2カ月以上経って受診する場合を受診の遅れと定義づけた。23例中13例(56.5%)に診断の遅れを生じていた。受診の遅れは4例(17.4%)だった。わが国では, 診断の遅れは約20%, 受診の遅れは約25%程度と報告されている。PCR法の導入以降診断の遅れは改善傾向だった⁵⁾。ところが, 当院での成績では23例中13例に, 肺結核診断の遅れが生じていることが明らかになった。今後の早急な対策, 教育および早期診断への取り組みが必要と考えられた。結核症例の国立病院機構などへの集中, また一般病院でも感染症専門医へ症例が集中するため, 一般医師への教育不足が生じている印象をもつ。また患者も結核は昔の病気という誤解をもち, 以前なら受診していたであろう症候をただの体調不良と考えて受診の遅れが生じている。

多剤耐性結核 (multi-drug resistant tuberculosis; MDR-TB) でも抗結核薬が奏効しないため, 難治化が生じる。多剤耐性結核とは, 第1選択薬であるisoniazid (INH) と rifampicin (RFP) の2剤に対して抵抗性をもっている結核菌が, 超多剤耐性結核 (extensively drug-resistant tuberculosis; XDR-TB) とは, 上記2剤に加え, フルオロキノロン系製剤に耐性をもち, かつ注射剤である amikacin, kanamycin (KM), capreomycin の3剤のうち, 少なくとも1剤に耐性をもつ結核菌が原因となった病態である。また, 正式な名称ではないが, すべ

ての抗結核薬に耐性を示す XXDR-TB (extremely drug-resistant tuberculosis) という呼称も存在する。日本における多剤耐性結核の比率は、未治療患者では 0.7% と高くはないが、既治療患者では 9.8% であり、さらに多剤耐性結核中の超多剤耐性結核の比率は 29% と世界のなかでも特異な高さを示している。今後耐性化を生じさせない努力を行うとともに、これらの動向には注意を払う必要がある⁶⁾。

症例を提示する。症例は 24 歳の男性。20xx 年 2 月末、神経内科外来フォロー中に肺炎を発症し、一般病棟へ入院となった。抗菌薬投与によっても改善なく、胸部 CT 上抗酸菌感染が強く疑われた (Fig. 2)。同時に喀痰検査で抗酸菌塗抹陽性が判明し、PCR 検査にて結核菌が証明さ

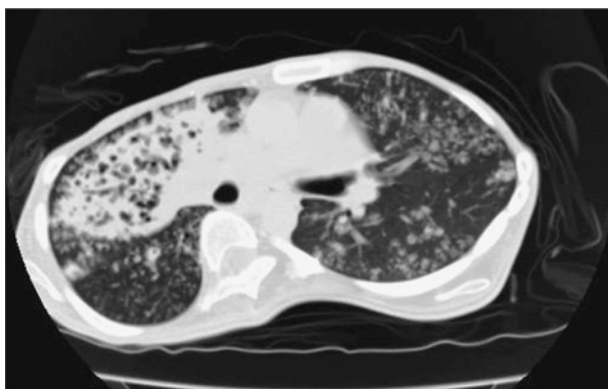


Fig. 2. A case demonstrating XDR-TB.

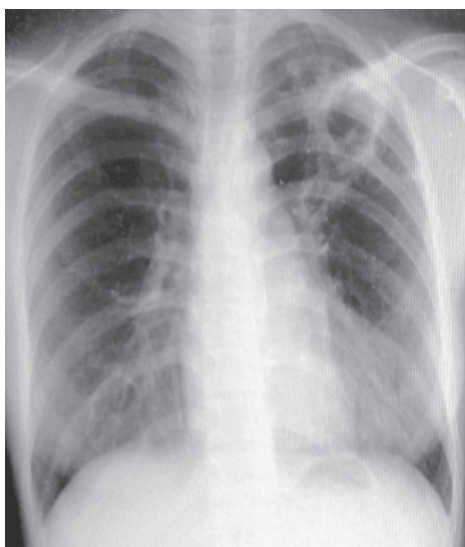
The patient died shortly after the initiation of tuberculosis treatment. The strain was later identified as XDR-TB.

れ結核専門施設へ紹介した。転院先で 1 カ月後に治療の甲斐なく死亡された。菌感受性試験で, INH, RFP, ethambutol (EB), streptomycin (SM), p-aminosalicylic acid, ethionamide, KM, pyrazinamide (PZA), levofloxacin (LVFX) に耐性だった。

原因として、不規則な薬の服用 (完治するまでに飲んだり、やめたりと中途半端に薬の服用を行う)、薬剤有害事象の影響 (有害事象が原因で薬を使用できなくなってしまう)、不適切処方 (診断のミス等によって、きちんと薬が処方されない)、耐性菌感染 (直接、薬剤耐性結核菌に感染する) などが挙げられている。外国人では多剤耐性結核の可能性が高く、これらの菌による感染も問題となる。治療方針としては、まず感受性をチェックして、感受性薬を WHO クラスごとに使用し、外科手術の適応を考慮しながら化学療法を進めなければならない⁷⁾。なお、たとえ化学療法が有効であっても X 線所見の改善は期待でき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。また再発防止の観点から初回治療の場合に比べ相当長期の治療を必要とする (菌陰性化後 2~3 年)。

外科療法としては、①強力な化学療法にもかかわらず排菌が継続する多剤耐性結核で、排菌源となる病巣が比較的限局しているもの。②慢性膿胸。原因として胸膜炎、人工気胸の後遺症のほか、まれに空洞性病変の胸膜腔穿孔などがある。このうち特に、気管支胸腔瘻 (bronchopleural fistula) を有する有癥性膿胸では絶対的適応となる。③気管支結核による気管支狭窄。気管支結核は治療過程で癒痕狭窄を示すことがあり、末梢肺に無気肺

A. Before treatment



B. After treatment

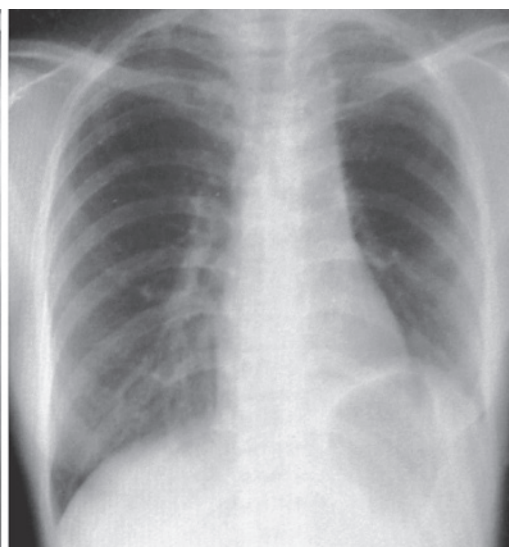


Fig. 3. A case of MDR-TB in which surgical treatment was undertaken.

A cavitary change in left upper lobe was recognized (A). The strain was identified as MDR-TB. A left upper lobectomy and medical treatment using appropriate medication resulted in an improvement of the patient's symptoms (B).

または肺炎を起こす場合には外科治療の適応となることもある。④咯血。結核空洞からのものと、合併する気管支拡張症から大量かつ持続的な出血は外科治療の適応となる。

症例を提示する。症例は19歳の女性。左上葉の空洞病変を認めた (Fig. 3A)。INH+RFPに耐性のMDR-TBと判明し、PZA+EB+SM+LVFXで治療を行った。排菌は減少するも空洞は存続し、左上葉切除術を施行し、その後再発を認めていない (Fig. 3B)。

IV. おわりに

結核の基礎知識、本邦の現状について概説した。決して結核は過去の病気ではなく、日本は未だ中蔓延国であることを強調しておきたい。若手の教育が喫緊の問題である。

謝辞

貴重な症例の呈示をいただいた国立病院機構福岡東医療センター 田尾義昭先生ならびに栄養状態の検討をいただいた福岡大学筑紫病院 永田忍彦教授へ感謝いたします。

本要旨は平成27年6月6日、東京都にて開催された第63回日本化学療法学会総会シンポジウム16において発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 日本結核病学会 編：結核診療ガイドライン，改訂第3版，南江堂，東京，2015
- 2) 厚生労働省：平成25年結核登録者情報調査年報集計結果（概況）
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou03/13.html>
- 3) 結核研究所疫学情報センター：結核年報2012 (4) 治療・治療成績。結核 2014; 89: 825-34
- 4) Okamura K, Nagata N, Wakamatsu K, Yonemoto K, Ikegame S, Kajiki A, et al: Hypoalbuminemia and lymphocytopenia are predictive risk factors for in-hospital mortality in patients with tuberculosis. Intern Med 2013; 52: 439-44
- 5) Ohmori M, Ozasa K, Mori T, Wada M, Yoshiyama T, Aoki M, et al: Trends of delays in tuberculosis case finding in Japan and associated factors. Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9: 999-1005
- 6) WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed. whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf
- 7) 日本結核病学会治療委員会，社会保険委員会，抗酸菌検査法検討委員会：薬剤耐性結核の医療に関する提言。結核 2011; 86: 523-8

The current status of tuberculosis in Japan, including refractory cases and drug resistant cases

Masaki Fujita

Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University Hospital, 7-45-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka, Japan

Although tuberculosis is often misunderstood as an old disease in Japan, tuberculosis remains one of the three most widespread infections in the world. Japan still demonstrates a medium incidence of tuberculosis cases compared to European and North American countries. There are several problems that remain, not just concerning the incidence, but also concerning the diagnosis and treatment. Since the number of physicians trained to medically treat tuberculosis is decreasing, a delay in an accurate diagnosis of tuberculosis still frequently occurs. Although the standard treatment regimens for tuberculosis have been established, the results remain poor, especially regarding elderly patients. One of the reasons is the high incidence of concomitant diseases (e.g., cerebral infarction, cardiac diseases) other than tuberculosis in elderly patients. There are many factors associated with tuberculosis that still have to be improved in modern Japan, including the nutritional status, and the introduction of surgery in cases of treatment failure. We therefore need to improve several aspects associated with TB in addition to treating other diseases that frequently occur in the elderly. Cases of tuberculosis resistant to multiple drugs (multi-drug resistant tuberculosis; MDR-TB) also represent big problem. The incidence of MDR-TB in Japan is not high, namely 0.7% in untreated patients, and 9.8% in previously treated patients. However, the incidence of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) is extremely high, with a rate of 29% among MDR-TB patients. It is therefore necessary to prevent the occurrence of such drug resistance and to pay close attention to these trends. In this issue, the current status of tuberculosis in Japan is summarized, while focusing especially on refractory tuberculosis and MDR-TB.