

呼吸器疾患の診断と治療 — 最近の進歩 —

4. 結核・非結核性抗酸菌症

独立行政法人国立病院機構北海道医療センター呼吸器内科

鎌田有珠

1. はじめに

かつての国民病「結核」は強力な抗結核薬治療の普及とともに急激に減少し、ともすれば「過去の病気」と捉えられがちである。しかしわが国においてはいまだに年間2万人以上の患者発生がある。いつでもどこでも遭遇し得る「common disease」との認識が改めて必要である。

わが国の感染症対策はさまざまな歴史を経て平成11年から感染症法のもとで管理されることとなった。過去にハンセン病の患者などに対するいわれない差別や偏見が存在したという事実を重く受け止めこれを教訓として今後に生かすこと、患者の人権を尊重しつつ感染症に迅速かつ適確に対応することなどが骨子となっている。具体的には感染拡大の可能性が高い時期は隔離などの対応を迅速に行うが低くなった以後は必要以上の隔離を行わないとの考え方である。

結核は長らく結核予防法のもとで管理されていたが平成19年に同法が廃止され感染症法のもとで管理されることとなった。

上記の考え方に基づき入院、退院にかかわる考え方も改められた。

退院基準は従来よりも緩やかとなり入院期間が短縮された。退院後、地域に戻り以後の結核治療をお願いするケースが徐々に増加しつつある。

結核予防法における「命令入所」は量の多少を問わず排菌陽性者全てを対象としていた。結核と診断された時点で結核医療機関に入院となるため診断の経験をお持ちでも治療の経験は少ない医師が増加することとなった。

現在の感染症法における「入院勧告」の対象者は排菌量が多く他者へ感染させる危険性の高い患者が中心とされており、排菌量が少ない患者は必ずしも入院を要しない。結果として市中医療機関で結核治療を開始するとの選択肢も生ずることとなった。

結核を語る時のキーワードの一つに「発見の遅れ」がある。発見時既に重症で不幸な転帰をとる症例が

いまだに後を絶たない。

「発見の遅れ」は「受診の遅れ (Patient's delay)」と「診断の遅れ (Doctor's delay)」の要素を持つ。

「受診の遅れ」の対策は厚生労働省などの啓発が重要であり実際に行われている。「診断の遅れ」は医師の責任によるところが大きいが、努力により短縮可能である。

結核診療の歴史は長く、多くの成書がある。専門的、詳細な知識は成書に譲り本稿ではその行間を埋める若干の知見を紹介したい。

2. 抗酸菌、結核菌、非結核性抗酸菌

細胞壁に特殊な脂質が存在するため一度染色されると酸、アルコールで脱色されない性質を抗酸性と言ひ、この性質を有する細菌の一属を抗酸菌属と称する。培養可能な抗酸菌は結核菌群と非結核性抗酸菌に大別される。

結核菌は突然変異の結果、自然界では長らえずヒト体内を最適な居住環境とする性質を獲得した細菌である。

非結核性抗酸菌は「非定型」抗酸菌と称された時代があったが環境常在菌としての抗酸菌の性質を継承しているのはこれらの細菌であり、突然変異を起こした結核菌の方が「非定型」との考えのもとに非結核性抗酸菌と称されるようになった経緯がある。

両者の起源は同じであるが性質は大きく異なる。

2-1 感染経路

結核菌は自然界では長らえず環境からの感染はほとんど無く、ヒトからヒトへの感染のみである。隔離が必要なのはこの理由による。

非結核性抗酸菌はヒトからヒトへの感染はあり得ると考えられているが、環境からの感染との区別ができない。ゆえに隔離は不要である。

2-2 病態、治療

結核菌は毒力が強く緩徐ながら進行し患者を斃す。治療を行わない選択肢は無い。

非結核性抗酸菌の多くは毒力が弱く経過が結核以上に緩徐である。薬剤の効果が乏しく全例を治療する訳ではない。

唯一M.kansasiiは毒力が比較的強く、この感染症の病態は結核に近い。薬剤の効果が期待可能であり多くの症例は治療の対象となる。

3. 結核、特に肺結核の診断

3-1 自覚症状

肺結核に特有な症状は無く他の呼吸器疾患との鑑別はできない。おおむね2週間を目途として、それ以上遷延する咳嗽がある時は肺結核を疑う必要がある。

高齢者の場合、呼吸器症状が目立たない場合がしばしばある。難聴、認知症などの影響も加わり発見が遅れがちとなる。高齢者で全身倦怠、食思不振、

体重減少などの症状を示す時は肺結核も鑑別診断の項目に加える必要がある。

3-2 画像所見

肺結核を強く疑う所見は従来から巨大空洞など多数知られており、成書を参照いただきたい。一方で肺結核を否定可能な所見はほとんど無く、唯一「異常陰影無し」のみである。

「〇〇の所見を認めるので(または、認めないので)肺結核は考えにくい」との発想は時として危険である。

基礎疾患、合併症などの影響により病態が多彩となり、従来肺結核としては非典型的と考えられていた所見を呈することは決して珍しくない。

次項に述べる検痰、菌検査は非侵襲的、簡便な検査である。多少なりとも異常影を認める場合はルーティーンの検査として行っていただきたい。

3-3 細菌学的検査

塗抹検査、培養検査、遺伝子検査、さらに薬剤感受性検査がある。

感染症は「生きた繁殖力のある病原体」によって引き起こされる病態である。「繁殖力のある病原体」は培養検査陽性をもって証明される。

一般細菌の多くは増殖の速度が早く比較的早期に培養陽性を確認し原因菌としての確認が可能である。

結核菌は1回の細胞分裂に約15時間を要する。一部の迅速発育菌を除き非結核性抗酸菌も同様に分裂増殖に時間を要し、培養が陽性となるまでに時間を要す。培養陽性を診断根拠とすると早期診断は極めて困難となる。

未治療患者から得られた検体が抗酸菌塗抹陽性であった場合、ほぼ100%の確率で後日培養陽性となる。塗抹陽性をもって診断を行うのはこの理由による。治療開始後、終了後は必ずしも培養陽性とはならず考え方が異なることとなるが、この点については後述する。

抗酸菌は前述のごとく細胞壁に特殊な脂質が存在するため通常のグラム染色での検出は困難である。「結核菌の検査」「抗酸菌の検査」と明確な指示を行う必要がある。

抗酸菌塗抹陽性は文字通り抗酸菌の存在を意味するが、結核菌または非結核性抗酸菌の菌種同定には至っていない。

従来は培養陽性となってからナイアシン・テストなどに代表される諸種生化学的方法を用いて結核菌あるいは非結核性抗酸菌の同定を行っていた。判明まで数ヵ月が必要であった。

その後、抗酸菌遺伝子の相同性を用いた同定法(DDH法など)が開発され生化学的方法よりも正確に同定可能となったが、やはり培養陽転まで待つ必要があった。

抗酸菌塗抹陽性と判明した場合、菌種未同定なが

らほぼ全例が肺結核として結核医療機関に入院を余儀なくされていた。入院の数ヵ月後に同定結果が判明し、結核あるいは非結核性抗酸菌症の診断が確定していたという時代であった。

1990年代に核酸増幅法が開発された。PCR法が代表的なものであるが、これは培養陽転を待たず喀痰などの検体に直接使用可能である。

抗酸菌がある程度増殖してから各々の菌の遺伝子の鋳型をあてはめるのが従来の同定法、先に微量の菌の遺伝子に鋳型をあてはめ増幅させるのがPCR法のイメージとなる。

PCR法の登場により数日で菌種同定が可能となり、従来に比して飛躍的に短縮された。非結核性抗酸菌症患者の不要な入院が回避されることにつながった。

PCR法は本来抗酸菌塗抹陽性検体の早期菌種同定のために開発された検査であったが、鋭敏性、迅速性が強調されるあまり塗抹陰性検体にも濫用された時代があった。不十分な精度管理、コンタミネーションによる偽陽性がしばしば問題となった。精度管理が向上し、この問題は少なくなったが臨床所見と合致するか否かの検討は常に必要である。

4. 治療

結核治療におけるキーワードとして「耐性獲得阻止」、「初期強化期、維持期の二段階治療」が挙げられる。

4-1 耐性獲得阻止

現在の標準治療は最初の2ヵ月リファンピシン(RFP)、イソニアジド(INH)、ピラジナミド(PZA)、エタンブトール(EB)(または硫酸ストレプトマイシン(SM))、さらに4ヵ月RFP、INHを追加するものである。

多剤を併用する目的は抗菌力増強ではなく耐性獲得阻止にある。

結核菌の薬剤耐性は遺伝子の変異によって起こる。これは薬剤との接触とは無関係に 10^{-6} から 10^{-9} の確率で起こると考えられている。肺結核患者の空洞内には 10^8 から 10^9 個の結核菌が存在すると考えられており、 $10^9 \times 10^{-9}$ 個から最大 $10^9 \times 10^{-6}$ 個の耐性菌の存在が想定される。

単一の薬剤を投与するとその薬剤に感受性の大多数の結核菌は死滅するが、上記の耐性菌は決して死滅することなく生き延びさらに増殖する。この現象は「fall and rise (感受性菌の減少と耐性菌の増加)」と表現され、結核治療においては禁忌とされている。各種薬剤に対しての変異はそれぞれ独立した現象と考えられている。4種の薬剤を使用した場合、そのすべてに最初から耐性である可能性は 10^{-6} の4乗、 10^{-24} と考えられ、空洞内に 10^9 個の結核菌が存在していても耐性を獲得する可能性は極めて低い。

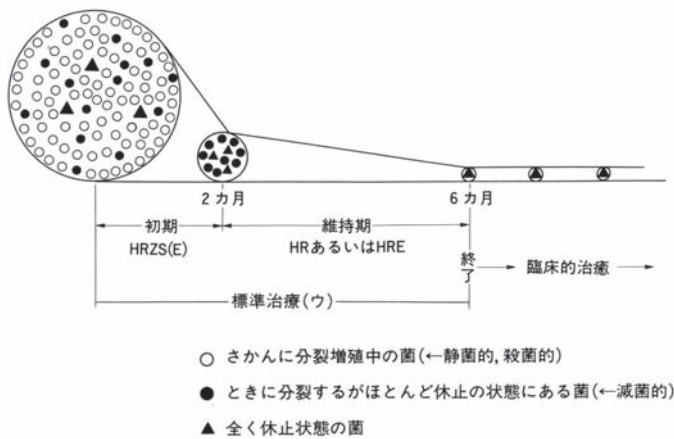


図 活動性結核発病時の結核菌動態の概念図

4-2 初期強化期、維持期の二段階治療

活動性結核を発病している時の結核菌の概念図を示す。

ヒトの体内に侵入した結核菌は結核特異的細胞性免疫の成立とともに局所に封じ込められ活動を停止する。この状態を休止菌と言う(図中の▲)。

細胞性免疫を凌駕して分裂・増殖を再開し、進展したものが発病、すなわち活動性結核である。発病初期の炎症所見の主因は活発に分裂増殖する菌(図中の○)であり、治療初期の2ヵ月は主にこの状態の菌を殺菌することとなる。

分裂増殖菌と休止菌の中間の状態、ゆるやかに分裂する状態の菌を半休止菌(図中の◐)と呼び、維持期の治療はこの菌の殺菌(特に結核病学においては滅菌と呼ぶ)が重要となる。

結核治療は「大気、安静、栄養」「外科治療」の時代を経て抗結核薬が導入された歴史がある。手術をせずに投薬のみで治癒を期待できるようになっただけでも画期的ではあったが再発が多く治療期間も長期に及んだ。

再発の要因は半休止菌と考えられていたが、当時の標準的な処方であるSM、INH、パラミノサリチル酸(PAS)では半休止菌を十分に滅菌することは困難であった。

1970年代初頭に登場したRFPは半休止菌を強力に滅菌することが明らかとなり、RFPを含む処方確立した以後は再発が劇的に減少し治療期間も大幅に短縮された。

初期強化期の治療が順調に進めば、咳嗽、喀痰、発熱などの自覚所見は速やかに改善する。治癒したものと患者が考えるのは当然である。しかし、治療の本番はその後の半休止菌の滅菌にあることを繰り返し説明することが極めて重要である。

上記6ヵ月の治療は国際的にも確立された標準的な治療である。

排菌量が少なく軽症の場合、短期の治療でも十分であろうとの発想は当然起こりうる。半休止菌を確

実に滅菌する重要性は重症、軽症を問わず同様である。再燃、再発を招くこととなるため短期での中断は禁忌である。

糖尿病合併、免疫抑制剤使用など経過を遷延させる因子を有する場合、診断時に重症で排菌量が多い場合などは必要に応じて3ヵ月単位で延長することがある。

4-3 ステロイドの併用

ステロイドの長期使用は結核発病のリスク因子とされ、実際に発病も多く経験する。一見矛盾するが結核の治療においてステロイドを併用することはしばしばある。

結核の病態は結核菌に対する過剰なアレルギー反応であり炎症反応が強い場合抗結核薬のみでの速やかな改善はしばしば困難である。結核性胸膜炎、粟粒結核などで高熱を伴う場合に中等量、短期の併用は良好な経過を得られることが多い。

具体的にはプレドニン30mg程度から開始し週5mgの割合で漸減し約6週で終了する。

RFPを使用する場合、酵素誘導によりステロイドの力価が低下する。上記30mgは力価として15mg程度に相当する。

基礎疾患でステロイドが必要な場合、同量のままでは増悪の懸念がある。RFP使用前の用量のおおむね2倍に増量する必要がある。

4-4 副作用対策

結核に限らず薬物治療を行うにあたり副作用の問題は避けて通れない。副作用の機序は多々考察されているが、抗結核薬の場合「用量依存型」、「薬剤アレルギー型」が原因として多い。

SMによる聴力神経障害、EBによる視神経障害などが「用量依存型」の代表的なものである。以前の処方ではSMを年余にわたって注射することによる「ストマイ難聴」は確かに存在した。しかし現在は通常2ヵ月で終了するので問題となることは少ない。

薬剤アレルギーの症状として肝機能異常、発疹、発熱などが挙げられる。

肝機能異常の原因の多くはRFP、INH、PZAである。治療の中心となる薬剤であり他の代替の選択肢の幅は極めて狭い。肝庇護剤、時にステロイドを併用し、なるべく中止せず継続することを基本的なスタンスとする。

一つの目安としてAST、ALTが100以下の場合には上記対応でおおむね改善が可能である。

発疹はいずれの薬剤でも起こりうる。程度にもよるが抗アレルギー剤などの併用、ステロイド外用などで対処可能なことが多い。

発熱については残念ながら有効な手立ては少ない。特定の薬剤服用後に出現するなどの経験から患者自身が原因薬剤を推測していることが多い。肝機能異常などに比べて患者の苦痛が大きく、服薬を拒否することも多い。この場合は訴えを傾聴し薬剤変

更を検討するのが賢明である。

継続の説得は不承不承の一応の同意、しかし自己中断、非申告に往々にして陥りやすい。不十分な処方に伴う耐性菌の発生は厳に避けなければならない。

5. 治療効果の判定

結核は結核菌による感染症であり培養検査陽性をもって「感染力のある結核菌」を証明し診断根拠とすることは先述した。

治療効果の判定においても診断時と同様に菌所見が重要である。

「結核としての感染の危険性無し」を明確に判定することは難しい。咳嗽、喀痰、発熱などの症状の改善のみで判定することはあり得ない。画像所見の改善も根拠とはならない。

多くの研究に基づき現代の結核病学においては「培養検査で発育を認めないこと」をもって「感染の危険性無し」の一応の目安とすることとなっている。

小川固形培地で8週間観察し発育を認めなかった場合、陰性と判定する。陰性判定に長時間を要することが最大のネックであり入院期間が長期に及んだ原因であった。

未治療の結核患者の塗抹陽性検体はほぼ100%の確率で後日培養陽性となる。一方、治療開始後の塗抹陽性検体が後日培養陰性との結果を示すことがしばしばある(Smear Positive Culture Negative (SPCN))。

抗結核薬により殺菌され繁殖力を失った結核菌の菌体成分が残存し染色されたものと考えられている。薬剤感受性検査で耐性を認めず服薬が順調に行われていれば培養陰性の方が有意義であり感染性は問題としない。

6. 再発の懸念

活動性結核の治療で殺菌可能なものは分裂増殖中の菌と半休止菌である。休止菌は細胞分裂を停止しており抗結核薬は無効である(図)。結核治療終了後の再発は休止菌が再び分裂を開始することで起こると考えられている。

半休止菌を滅菌するRFPの導入以前は再発が多かったが、近年の再発率は低く治療終了後5年以内で2%程度とされている。再発は治療終了後2年以内に起こることが多く、この期間の経過観察が感染症法において管理健診として定められている。

7. 非結核性抗酸菌症の治療

「非結核性抗酸菌症と判明したので自施設で治療を開始したが、その後使用している薬剤のほとんどが耐性との報告が届いた」との質問をしばしばいただく。

抗結核薬の薬剤感受性検査は結核菌についてのみ確立されたものであり、非結核性抗酸菌に適用することは想定していない。無用な情報に一喜一憂する

ことは意味が無く、混乱を招くのみである。実際は有効な薬剤を中止する可能性もあり、むしろ有害な情報である。

検査センターは非結核性抗酸菌と同定された段階で以後の検査を中止すべきである。

8. まとめ

- ・まずは疑うこと。疑わなければ始まらない。
- ・疑ったら胸部X線写真、少しでも疑問があれば検痰。
- ・グラム染色では検出できない。「結核菌の検査」と明確な指示を。
- ・高齢者の非典型的な症状に要注意。
- ・軽症の結核でも半休止菌はしぶとく生き残る。6ヵ月の治療は必ず行う。
- ・「塗抹陽性・培養陰性」は心配無用。
- ・肝機能異常はおおむね乗り越え可能。RFP、INHを早々に諦めない。

9. おわりに

結核が減少した近年、集団感染、院内感染がクローズアップされ時としてマスコミの好餌となる。主たる要因は「発見の遅れ」であるが、特に院内感染においては「診断の遅れ (Doctor's delay)」が重要であり、改善の余地が大きい。

北海道医報生涯教育シリーズの本特集開始にあたり、巻頭言として北海道大学病院教授・西村正治先生は「必ずしも呼吸器を専門としていない医師のための講座」との趣旨を述べられた。

全ての科から結核患者は発生し得る。「必ずしも呼吸器を専門としていない医師」が結核を見逃さないポイントについての解説を試みた。併せて結核治療における留意点についても解説した。

拙稿が結核診療の理解、普及に多少なりともお役に立つことがあれば望外の喜びである。

文 献

- 1) 「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律における結核患者の入退院及び就業制限の取扱いについて」. 平成19年9月7日付健感発第0907001号厚生労働省結核感染症課長通知
- 2) 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化学療法に関する見解-2012年改訂. 結核. 2012;87:83-86
- 3) 治療・社会保険・抗酸菌検査法検討合同委員会: 新しい結核菌検査法の臨床での利用について. 結核. 2000;75:681-684.
- 4) 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. 2008;83:529-535.
- 5) 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. 2007;82:115-118.