

近年問題になっている新興・再興感染症・ One Healthとしての感染症

結核

国立病院機構北海道医療センター
内科系診療部長・感染対策室長

あみしま
網島

まさる
優

はじめに

2021年に日本の結核の罹患率（人口10万人当たりの新規発生数）が9.2となり、日本も結核低まん延国（罹患率10未満）の仲間入りをした。この減少にCOVID-19パンデミックによる診断の遅れ等の影響が寄与しているのではないかと懸念されていたが、翌2022年の罹患率も8.2とさらに減少が見られており¹⁾ 日本においてはCOVID-19対策が好影響を与えたように見える。しかし医療体制としてはそれまで進んでいた結核病床の減少・廃止にCOVID-19病床への転用が加わり、北海道では結核患者が広域搬送となる事例の増加が問題となった。また世界では2020年に結核患者数（報告数）が急激に減少したのち2021年に再上昇したり、それまで順調に減少していた死亡数が2020年に上昇に転じたりして（2022年には再び減少²⁾）、COVID-19パンデミックが結核の疫学に影響を及ぼしたことが示唆された。本稿ではCOVID-19の影響も含めた結核の現状について解説したい。

日本の結核の疫学について

日本の結核は高齢者の既感染発病が今なお多くを占めているが（2022年で80歳以上の新規発生患者は全体の半分弱（44.8%））、これらの主に第二次世界大戦前後のまん延期に感染したと推定される世代の方々が徐々に減少していることが結核患者減少の主な要因とされている。一方欧米の低まん延国等同様若年層の結核患者は外国出生者が多くを占めており（2022年で20歳代の新規発生結核患者の77.5%が外国出生者）、今後の対策の焦点のひとつとなっている。政府も実習や就労など中長期滞在の査証発行の条件として、対象人数が多く結核の罹患率が高い中国など6か国を対象に入国前の指定健診医療機関で発行される結核非罹患証明書の提出を必須とする入国前結核スクリーニング（JPETS：Japan Pre-Entry Tuberculosis Screening：図1）³⁾ を2020年実施予定としていたが、COVID-19パンデミック

のために延期となり2024年度実施に向けて準備が進められている。今後の日本は低まん延国の先達の国々と同様に高まん延国出身の外国出生者の結核対策に注力していく必要があり、入国後の発病対策などさらなる施策の実施が望まれる。

スクリーニングの流れ

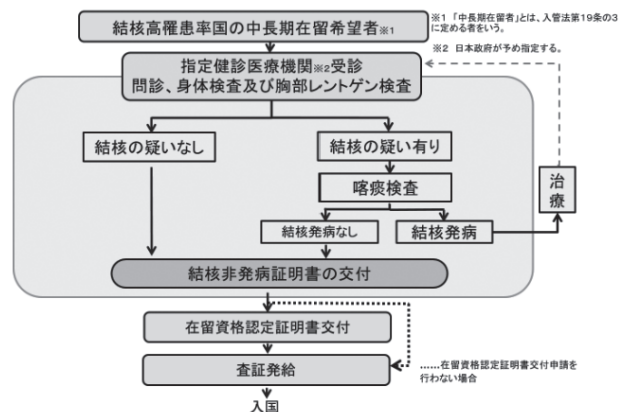


図1 入国前結核スクリーニング
(JPETS：Japan Pre-Entry Tuberculosis Screening)

日本及び北海道の結核の診療体制の現状

結核は感染症法上の2類感染症に指定されているが、現在その他の1類、2類に指定されている感染症は日本で発生したことがないものか稀にしか発生がないものであり、入院勧告を伴う診療が常態である感染症としては結核がほぼ唯一のものである。「国民病」であった結核はもともと感染症法（旧伝染病予防法）とは別に結核予防法に基づき対策が行われていたが、2007年に同法が廃止となり感染症法に統合された。それに伴い結核の入院診療を行う施設は第二種感染症指定医療機関とされたが、同じ第二種でも医療法上感染症病床をもつものと結核病床をもつものが存在することとなった。両者にはいろいろな相違があるが当然報道関係者など一般の方には区別ができず、COVID-19流行当初に感染症病床が逼迫した際には陰圧管理のできる結核病床を持つ第二種感染症指定医療機関が次を受け持つものと期待されることとなり、結核病床の転用が各地で行われた。

このCOVID-19の影響に先駆けて、結核罹患率の減少に伴う結核病床の稼働率の低下による収支の悪化や診療を担当する呼吸器内科医の減少などの要因により、北海道でも結核病床の減床、休床、廃止が相次いでいた。2013年には結核病床もしくはモデル病床を持つ病院は14施設あったが2022年には8施設に減少し、その8施設の中でも人的問題やCOVID-19対応のための転用のまま休床や減床が続いている施設があり、タイミングによっては同一または近隣医療圏での入院ができず広域搬送となる事例が今も起きている。北海道よりも罹患率が低い山

形県では結核病床が2018年に無くなってしまい、モデル病床を持つ病院を中心にして県内各地の呼吸器内科医がいる第二種感染症指定医療機関（感染症病床）が分担して地域の結核入院を受け入れる体制で対応しており参考となるが、呼吸器内科医以外にも対応していただけるようにコンサルテーションの体制を整備したり、遠隔診療のシステムを構築したりするなどの施策が今後必要と考えられる。

結核診療における最近の話題

日本における結核診療は、国が定めた「結核医療の基準」に準拠して実施されている。現在の薬剤感受性結核への標準治療であるピラジナミドを含む4剤6か月治療は1996年にこの「結核医療の基準」の改定で示されてから30年弱となったが、世界的にも標準治療として現在でも広く行われている。しかし、当初は「短期」治療とされた6か月治療は服薬アドヒアランスの面からは決して「短期」とはいえず、より短い治療レジメンが研究されている。アメリカでは臨床研究⁴⁾の結果を受けて2022年から4か月（17週）治療法が標準治療の1つとして運用されているが、使用する4剤の中に日本で発売されていないリファンピシンを含んでいること、結核の保険適用がないモキシフロキサシンを使用していること（他にはピラジナミドとイソニアジド）から当面日本での導入は難しいものと思われる。

多剤耐性結核（イソニアジドとリファンピシンの2剤に耐性）についても、現在の「結核医療の基準」においては18か月以上の治療期間（菌陰性化後18か月）が示されているが、世界ではさらに短縮されたレジメンが使用されている。日本で使用できない薬剤を用いた6か月治療レジメンの成績も蓄積されているが、日本で結核の保険適用のある（もしくは保険審査上認められている）薬剤を7剤使用して9～11か月で終了するレジメンは現在でも利用可能であり、日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会・抗酸菌検査法検討委員会でも推奨を行った⁵⁾。

耐性結核のリスクの高い地域の外国出生者の治療においては薬剤感受性を早期に知ることが重要であるが、培養陽性となった菌株を用いる表現型試験では結果の判明が早くても1か月以上後となり、多剤耐性結核であった場合は治療失敗の可能性やさらなる耐性誘導が懸念されていた。一方、人的、機材的なリソースが少ない国々においては操作が簡便な核酸増幅検査であるXpert®MTB/RIF（Cepheid, USA）が普及しており、同時にリファンピシン耐性遺伝子の有無も判明することから早期に結核の診断並びに耐性の有無を確認（国際的にはリファンピシン耐性がある場合は多剤耐性に準じて対応）しての治療開始が可能となっている。日本ではCOVID-19対応を契機にこの機器の普及が進み、検査が可能な施設が増加した。また2023年にイソニア

ジドとリファンピシンの耐性遺伝子検査であるコバス®MTB-RIF/INHが保険収載され、治療早期に多剤耐性結核かどうかわかるようになった。海外ではその他の抗結核薬に対する耐性遺伝子の検査も複数利用できるようになっており日本への導入が期待される。現在の遺伝子検査では全ての薬剤耐性を検出できないため従来通りの培養検体による感受性検査も重要だが、耐性遺伝子検査を利用してより早期に適切な薬剤選択が可能となりつつある⁶⁾。

結核感染診断法（IGRA：Interferon-gamma release assay）と潜在性結核感染症（LTBI：Latent tuberculosis infection）治療

ツベルクリン反応とは異なりBCG接種に影響を受けない結核感染診断法であるIGRAのうち、現在日本で行われているクオンティフェロン®TBゴールドプラスとTスポット®. TBは感度、特異度とも高く有用な検査法だが結果の解釈には注意を要する。臨床においては結核の補助診断法や免疫抑制状態（となる治療導入前）など発症リスクの高い状態の患者に対するLTBI治療の必要性⁷⁾の判断のための検査として、感染管理・公衆衛生では結核患者との接触者の感染診断に利用されているが、①既感染でも陽性となりうるため、高齢者では陽性であっても最近の感染、発病を示してはいない可能性がある、②免疫能の発達前の小児や免疫抑制状態の場合（高齢者、疾患や治療による免疫抑制状態：生物学的製剤の使用⁸⁾など）は偽陰性となりうる、という点に注意が必要となる。10年ほど前のデータとなるが、70～80歳代では一般人口の15%前後がIGRA陽性と推定されており、これは想定されている既感染率と比較すると1/4～1/5の陽性率となる⁹⁾。したがって特に高齢者での有用性は他の年代よりは劣ることを理解して実施の適否をご判断いただきたい。

LTBI治療は、日本では長くイソニアジド単剤による6（～9）か月治療が標準的治療とされ、リファンピシンによる4（～6）か月治療はイソニアジド耐性結核患者との接触歴やイソニアジドが副作用等で使用できない場合の代替治療とされていたが、2021年に「結核医療の基準」が一部改正されイソニアジドとリファンピシンの2剤併用による3（～4）か月治療が加わり、リファンピシン単剤治療については「又はイソニアジドの副作用が予想される場合（傍点筆者）」という文言が加えられ4か月治療が示された。CDCの2020年のガイドライン¹⁰⁾ではリファマイシン系の薬剤使用が推奨されており、第一にイソニアジド+リファンピシンの3か月治療（週1回のため12回服用で終了）が示されており、続いてリファンピシン4か月治療、イソニアジド+リファンピシンの3か月治療となり、イソニアジド単剤は代替（alternative）のレジメンとされている。

法的側面としてはLTBI「患者」は感染症法上の「無

症状病原体保有者」にあたり確定例の患者と同様に届出の対象となるが、結核の場合はIGRAが陽性等のLTBI診断だけでは届出の対象とはならず治療を行う場合に発生届が必要となる。様々な領域で生物学的製剤などによる免疫抑制療法が行われるようになり、結核感染の有無の検討やLTBI治療が行われる場合も増えてきていると考えられるが、届出なしでLTBI治療が行われている事例も散見されるので忘れずに届出をお願いしたい。

終わりに

結核の診療で重要なことは「まず疑うこと」と「排菌を（もしくは排菌していないことを）確認する」事である。高齢者や高まん延国出身者が受診された際には鑑別診断として結核を念頭に置いていただくことや、胸部陰影等で結核を疑った場合は検痰（その場で出ない場合は痰持参、できれば複数回）、また高齢者以外ではIGRA検査の結果を踏まえて、結核診療医にご相談いただくことにご留意いただければ幸いである。

参考文献

- 1) 厚生労働省：2022年結核登録者情報調査年報
- 2) World Health Organization: Global tuberculosis report 2023. Geneva: 2023
- 3) [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou03/](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou03/index_00006.html)

index_00006.html (2023/12/1アクセス)

- 4) Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. N Engl J Med 2021; 384: 1705-1718.
- 5) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 治療委員会・抗酸菌検査法検討委員会：多剤耐性結核治療の短期化、結核医療の基準に18カ月未満の治療を含める方向について。結核 2023;98: 173-176.
- 6) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 治療委員会・社会保険委員会・抗酸菌検査法検討委員会：耐性遺伝子検査の有無を考慮した結核治療開始時の薬剤選択。結核 2023;98: 127-131.
- 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。結核 2013;88: 497-512.
- 8) 日本呼吸器学会 編：炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患診療の手引き第2版。東京：日本呼吸器学会；2020
- 9) 加藤誠也、太田正樹、末永麻由美、他：日本におけるインターフェロン γ 遊離試験の年代別陽性率に関する検討。結核 2017;92: 365-370.
- 10) Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. MMWR Recomm Rep 2020;69(1) :1-11.

「医師資格証」を持ちましょう

診療情報提供書等へのHPKI電子署名に対応しています



<問い合わせ先>

北海道医師会 事業第一課

TEL 011-231-7661

<http://www.hokkaido.med.or.jp/doctor/credential.html>

日本医師会電子認証センター

<http://www.jmaca.med.or.jp/>

『医師資格証』はHPKI(保健医療福祉分野公開鍵基盤)の枠組みを使った日本医師会認証局が発行する医師資格を証明するカードです