

第54回総会特別講演

わが国における結核の感染・進展の最近の様相

青 木 正 和

結核予防会結核研究所

受付 昭和54年8月24日

The 54th Annual Meeting Special Lecture

RECENT STATUS OF INFECTION AND DEVELOPMENT
OF TUBERCULOSIS IN JAPAN

Masakazu AOKI*

(Received for publication August 24, 1979)

Recent status of infection and development of tuberculosis in Japan was analysed from the epidemiological point of view.

I. Difficulties to reveal prevalence of infection in Japan

It is very difficult to estimate the prevalence of tuberculosis infection because of high BCG coverage in infants. Moreover, the difficulties in estimating the infection rate is caused by the low predictive value of tuberculin test. The predictive value is as low as 30% in infants at present as shown in Fig. 1, partly because of the technical problem of reading tuberculin reaction by erythema forty eight hours after injection and partly because of low prevalence of infection among un-vaccinated children. Prevalence of infection in infants was estimated by doubling the number of reactors showing erythema 30 mm and over.

II. Risk of tuberculosis infection in Japan

Risk of infection was calculated from the data of tuberculin survey in Okinawa Prefecture, where the mass BCG vaccination was not given until 1969 as a policy of tuberculosis control during occupation by the United States. Estimation of risk of infection from other indices such as the incidence of tuberculous meningitis in children of 0~4 years, the incidence of smear positive cases in young adult of 20~29 years, and the incidence of smear positive cases in all ages were coincided with the estimated figures from the tuberculin surveys in Okinawa Prefecture as shown in Fig. 2. It was estimated that the risk of infection is around 0.15% at present and it has been decreasing more than 10% annually (Fig. 3).

III. Risk of developing tuberculosis

The comparison between cumulative incidence of bacilli positive cases and prevalence of infection revealed that about 2 out of 100 infected had developed bacillary diseases from the age of 0 to 25. It was revealed that less than 1% out of the infected had died from tuberculosis up to 25 years of age.

IV. Development of tuberculosis

Endogenous origin of tuberculosis was supported from the facts that the source of infection was found in more than 70% among children cases whereas in only 3.7% among adult cases, and that the

* From the Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1 Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 180-04 Japan.

healed or inactive tuberculous lesions were found in 67% of X-ray films prior to the detection of the disease in adults.

In children, one of the important factors relating to the development of the disease is the intensity of infection, as the incidence of disease is high among tuberculin strongly positive reactors, and is not influenced by the constitutional factors such as underweight. In adults, tubercle bacilli are surviving as persisters, so that the intensity of infection or the size of tuberculin reaction has almost no significant influence on the break-down rate. Development of tuberculosis in adults largely depends on the host factors such as complications (diabetes mellitus 8%, pneumoconiosis, etc.), immunosuppressive drugs (cortico-steroid 1.8%, etc.), constitutional factors (underweight, etc.) and so on.

V. The results of chemotherapy in the field

Since the end of 1974, all the individual data of tuberculosis registers in Okinawa Prefecture are kept in mini-computer. The most remarkable change in these four years was the extensive use of intensive chemotherapy with RFP. Ninety five percent of new smear positive cases are treated with intensive regimens containing INH and RFP at present. The negative conversion rate (Fig. 4) was satisfactory. In spite of the wide use of the intensive treatment, tuberculosis death was observed in 2% even now. Tuberculosis fatality was high in smear positive cases and cavitary cases as shown in Table 1. The rates of bacilli positive at least once one year and over after registration were also shown in Table 1. As the duration of chemotherapy for smear positive cases was as long as 31.8 months, the more extensive use of short-course chemotherapy was recommended not only as researches, but also as a routine work.

VI. Tuberculosis death in chemotherapy era

As 54.9% of cases died from pulmonary tuberculosis were bacilli negative before death, the judgement of causes of death among tuberculous patients has become more and more difficult. For the correct estimation of tuberculosis death, excess death was calculated in several surveys (Table 2). The result shows that the ratio of the excess death to tuberculosis death has become larger and larger recently. Further analysis showed that the relative risk of death from pneumonia, circulation insufficiency, respiratory diseases other than tbc. and pneumonia was as high as 1.5 to 3.3 in recent years. The author concluded that tuberculosis death in chemotherapy era could be divided into the four groups as shown in Table 3.

I. はじめに

わが国では1920年以来、結核の感染・発病・進展について広範な研究が各方面から行なわれてきた。この結果はわが国独自の初感染発病学説となつて実を結び、その基礎のうえに1935年には岡治道によつて結核予防の対策が体系化された。その後も多くの研究が行なわれたことはいうまでもない。こうして築き上げられた結核の発病その他についての考え方は、今日も基本的にはいささかも変わっていない。

しかし、最近の結核感染率の低下、発病の実際の様相の変化、化学療法法の進歩には著しいものがある。そこで、結核の感染・発病・進展の最近の様相の一端を明らかにし、今後への展望を得ることを目的として当研究を行なつた。

II. 感染状況把握の困難性

結核まん延状況を知るために以前は結核死亡率が用いられたが、死亡率はまん延状況を正しく反映しないことが明らかとなり、感染危険率という概念が重視されるようになってきた。感染危険率とは、未感染者が1年間に結核の感染を受ける率で、 Δ 反応の陽転率とほぼ同じ概念であるが、空間的にはより広く、時間的にはより長い期間にわたる推移を含めて考えることが多く、理論的考察には Δ 反応陽転率より優れている。

感染危険率を知るには、年齢階級別既感染率の推移などを知らねばならない。ところが、乳幼児のBCG接種率が極めて高いため、既感染率を知ることは実際上不可能に近い。そのうえ、観察年齢を下げても、 Δ 反応の偽陽性の存在のため、 Δ 反応成績の解釈は決して容易ではない。

そこで感染の有無と Δ 反応の陰性・陽性を組み合わせ、

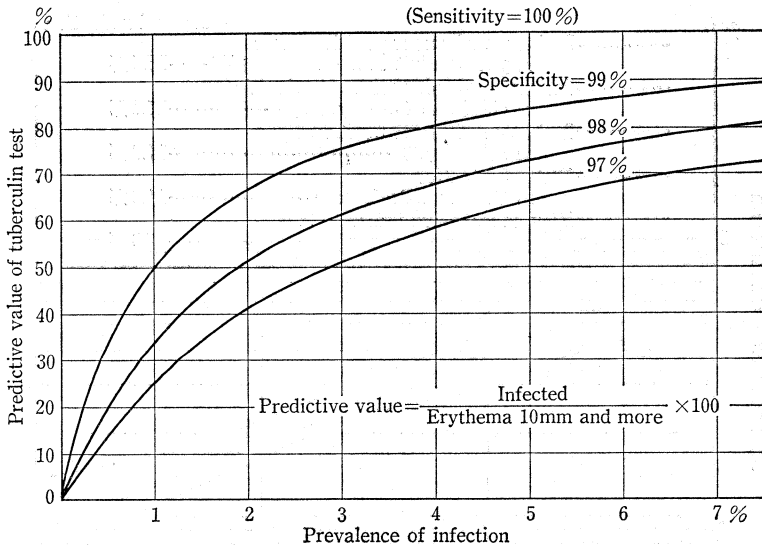


Fig. 1. Correlation between prevalence of infection and the predictive value of tuberculin test.

ツ反応の感度 sensitivity, 特異性 specificity を観察し, 更に予測値 predictive value (ツ反応で 10 mm 以上の発赤を示す者のうち本当の既感染者の率) を検討した。ツ反応は感度97.8%, 特異性99%にものぼる極めて優れた検査であるが, それでも感染率が低くなると, 予測値は低くなる。最近の乳幼児では感染率が1%以下なので, 図1にみるように, 陽性とされた者のうち, 本当に感染を受けている者の割合は30%とか20%にすぎない。小・中学生では感染率は高くなるが, 特異性が乳幼児より低くなるため, 予測値はあまり高くならない。

既感染者のツ反応発赤の分布をみると, 約 30 mm を平均値とする正規分布を示す。したがって, 30 mm を折り返し点とする折り返し法で既感染率を推定した方が, 発赤 10 mm 以上の者を感染者とするより正しい感染率を知りうると考えられた。

III. わが国の感染危険率の推定

復帰の3年前まで集団的 BCG 接種が行なわれなかつた沖縄県での 1968 年, 73 年の結核実態調査成績から, Styblo らの方法の変法によつて感染危険率を計算すると, 現在の感染危険率は約 0.15%, その年間減少率は 10% 程度となる。

次に, わが国全体の感染危険率を明らかにするため, ①0~4 歳の結核性髄膜炎罹患率, ②20~29歳の塗抹陽性患者罹患率, ③全年齢の塗抹陽性罹患率を多くの資料からできるだけ正確に推定し, 間接的にわが国の感染危険率の推定を行なつた。また, 1968年の全国結核実態調査では全年齢の対象者の直接撮影を行なつているので, この年齢階級別有所見率から, ④X線像に影を残すよう

な強い感染の感染危険率を推定した。更に, ⑤東京近郊での乳幼児検診のツ反応成績から, 感染危険率の計算も行なつた。

これらの方法で推定した値は, 図2にみるようにいずれもほぼ一致し, 沖縄県結核実態調査成績から推定した値と大きくは変わっていない。また, 戦前の多くのツ反応成績から, 戦前のわが国の感染危険率を推定した。

これらの結果から, 最近60年間のわが国の結核感染状況を世界各国のそれと比較したのが図3である。この成績を要約すると, わが国の感染危険率の推移は次のようにまとめることができる。①戦前の感染危険率は都市部で6%, 農村部では2%, 全国ではおよそ4%と推定され, 歴年による減少はみられなかつた。②この値は, 開発途上国の現在の感染危険率より遙かに高く, 1920年代, 30年代のヨーロッパ諸国とほぼ同じ率である。③戦後は順調に減少し, 現在の感染危険率は0.15%, 年間減少率はおよそ11~13%と推定される。④これは, オランダ, ノルウェーなどと比較すると約10年遅れているが, フランスの感染危険率とほぼ同じ値であり, 減少速度もほぼ同じである。⑤西日本の感染危険率は東日本より約1.5倍高く, 減少速度もやや遅いので, 実際には地域差を考慮することが必要である。

感染危険率とその年間減少率が明らかになると, 任意の暦年の年齢階級別感染率を計算することができる。現在の既感染率は, 5歳では1%以下, 10歳では2%程度, 15歳で4%, 20歳でも10%以下と推定される。しかし, 感染危険率が低くなつたといつても, わが国で結核に感染する者の数は, 20歳未満の若年者だけでもなお年間5万人にのぼることも忘れてはならない。

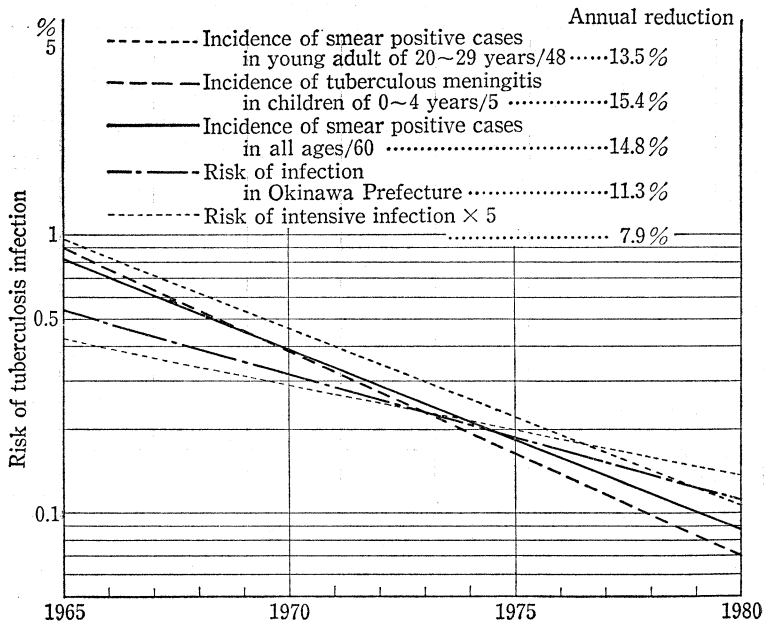


Fig. 2. Indirect estimation of risk of tuberculosis infection in Japan.

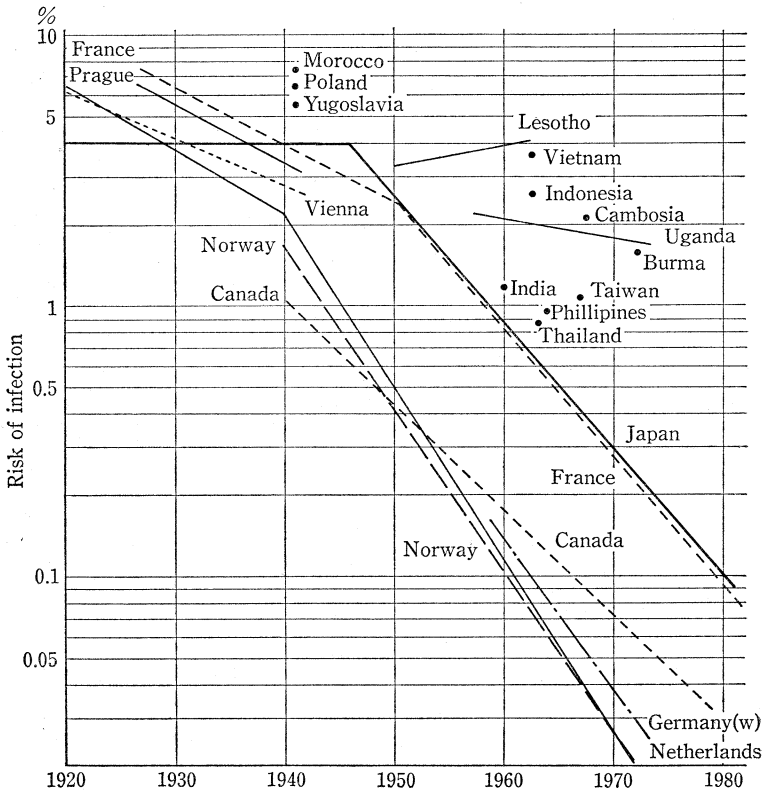


Fig. 3. Trends of risk of tuberculosis infection in various countries in the world.

IV. 感染危険率と他の疫学指標との関係

感染危険率の推移が分かれば、年齢階級別罹患率・死亡率とあわせて検討して、感染者の何%がその年齢になるまでに発病したか、何%が結核で死亡したかなどを明らかにすることができる。そこで、沖縄県および全国の値を用いて検討した。

この結果、感染者の約25~30%という高率の者が予防投薬も含めた治療を受けているという結果となり、特に乳幼児での予防投薬率が極めて高い点が注目された。しかし、菌陽性の結核発病率は若年者では感染者の2%以下にすぎず、結核死亡は1%以下であった。更に5年、10年後にも発病し、死亡する者もあるので、この率は結局はもつと高くなることはいうまでもない。ここでは単に予報的な報告にとどめ、このように感染・発病・進展の様相を定量的に解明していくことの重要性を指摘しておくにとどめたい。

V. 発病に関連して

東京都など6都府県の小児結核101例では、61.4%で感染源が発見され、感染から発病までの期間は大部分が2年以下であった。初感染にひき続いた早い時期に発病が起こることは、今も全く変わっていない。

しかし成人でみると、発病の3年以内に結核患者と接触のあった者は1,217例中45人、3.7%のみである。逆に、発病前1年以内のX線写真を見直してみると、全く異常なしは33.3%のみで、他は治癒所見、不活動性所見などが認められた。成人ではずっと以前に感染を受け、何らかの理由で長年月後に発病する者が大部分であることを示している。

一方、1975、76年の病理剖検転報をみると、233例0.5%という高率の粟粒結核がみられる。その96%は20歳以上であり、腎透析や免疫抑制剤の使用など、発症要因が明らかなものが大部分である。感染後長期間を経た者でも、発症要因にさらされれば、結核菌が再び増殖する可能性を示している。

発病要因には多くの因子があげられている。しかし実際には、療研傘下の74病院1,217例の菌陽性初回治療例でみると、糖尿病が発病要因となつた可能性のある者は8.0%、副腎皮質ホルモンは1.8%のみである。腎透析、腎不全、アルコール中毒、じん肺、胃切除など、この他にも多くの要因があげられるが、これらの頻度はいずれも極めて低い。したがって、およそ90%の成人の結核では、このような発病要因は認められないこととなる。

当所の成人の菌陽性初回治療例166例で、尿酸、コレステロール、血圧などを検討したが、正常に比し有意に異なつているのは「やせ型」が多いことのみであった。

小児あるいは感染後早期の者では、ツ反応が強い者は

ど発病率が高いが、成人ではツ反応の強弱と発病率との関係はみられない。この一見矛盾する所見は、感染早期にはBCG接種の有無とともに感染の強弱が発病に決定的な影響を及ぼすので、ツ反応の強い者で発病率が高い。そしてこの時期をのり越えると、感染の強さよりむしろ発病要因の有無が発病に大きく影響するので、ツ反応の強弱とは関係しない、と考えれば説明できる。これはまた、成人の結核では発病要因を持つ者や「やせ型」が高率なのに、小児の発病者では発病要因や体質の特徴がみられないことが多い理由でもあろう。

わが国では現在発病する結核患者のおよそ95%はいわゆる既陽性発病と推定される。この発病には、合併症、体質的要因の他に、社会・経済的要因も働くと考えられる。「結核症ほど多くの因子によつて発病が影響されていることが明らかな病気はない」と述べたRichの言葉が憶い出され、この問題の研究の重要性が強く感ぜられる。

VI. フィールドでの化学療法成績

われわれは1974年末から沖縄県全県およそ7,500人の結核登録者全員の情報を電算機に入力し、沖縄県の結核サーベイランス体制の確立に協力してきた。これにより、沖縄県の結核患者の病状、治療方法、排菌陰性化時期、治療期間などを常に最新の情報まで把握することができるようになつた。

この4年間の最も著しい変化は、化学療法方式の変化である。RFPを含む強力3者併用は、1975年には塗抹陽性患者でも初回治療の23.7%で使用されたにすぎないが、1978年には95%が強力3者で治療が開始されている。

これによつて得られた成績は、図4にみるとおりである。これは実験的に行なつた研究成績ではなく、全県の患者全員での治療成績であり、わが国で初めて明らかにされた実態である。この成績は、オランダ全国の成績と比べても遜色ない。

1975年新登録コーホルトで登録時排菌状況別に経過をみると、平均3.5年後までの結核死亡率は塗抹陽性、培養陽性・陰性でそれぞれ3.2、1.3および0.8%であり、3.5年後になお治療継続中の者はそれぞれ19.9、13.8および5.8%であった。同じ菌陽性例でも年齢によつて経過は異なり、結核死亡率は60歳以上、30~59歳、30歳未満でそれぞれ6.1、1.8および0%であり、治療継続中の者はそれぞれ21.2、19.1および11.7%であった。高齢者の経過は若年者に比し明らかに劣つていた。

また、1975、76年の新登録例2,035例について、登録時の排菌状況、学会病型別に3年後までの結核死亡率、登録後1年以上を経て排菌を認めた者の率をみると表1のとおりである。化学療法の進歩した現在の実際の現場での治療成績の概要を示しているといえよう。

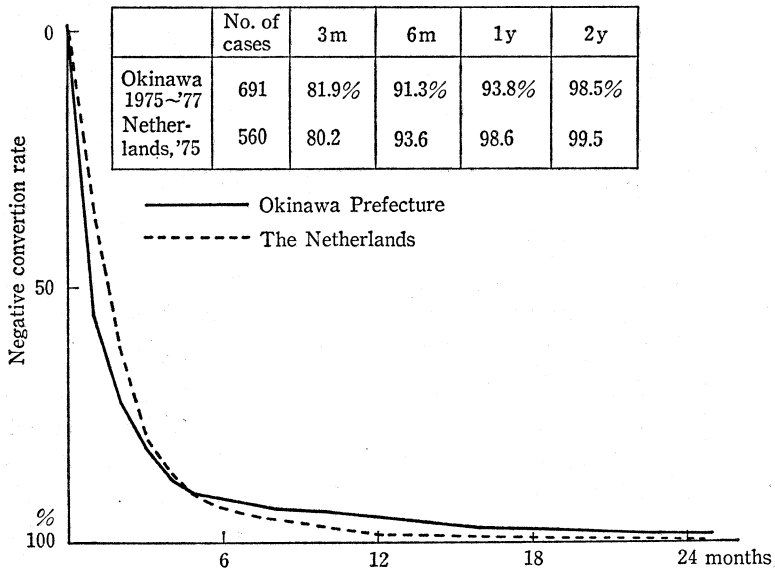


Fig. 4. Bacilli negative conversion curves of 691 cases in Okinawa Prefecture, 1975~1977, and 560 cases in the Netherlands, 1975.

Table 1. Tuberculosis Death Rate and Rate of Cases Discharging Bacilli More Than One Year after Registration by Bacteriology and Type of Disease at Registration in 2,035 cases (Average Observation Period, 3 Years)

Tuberculosis death				
	Total	Smear (+)	Culture (+)	Others
Total	31/2,035 (1.5)	18/318 (5.7)	1/147 (0.7)	12/1,570 (0.8)
Cavitary	23/554 (4.2)	16/236 (6.8)	0/56 (—)	7/262 (2.7)
Non-cav., mod.-adv.	6/325 (1.8)	22/43 (4.7)	1/29 (3.5)	3/253 (1.2)
Others	2/1,156 (0.2)	0/39 (—)	0/62 (—)	2/1,055 (0.2)
Bacilli positive more than 1 year after detection				
Total	40/2,035 (2.0)	15/318 (4.7)	9/147 (6.1)	16/1,570 (1.0)
Cavitary	24/554 (4.3)	12/236 (5.1)	5/56 (8.9)	7/262 (2.7)
Non-cav., mod.-adv.	8/325 (2.5)	2/43 (4.7)	2/29 (6.9)	4/253 (1.6)
Others	8/1,156 (0.7)	1/39 (2.6)	2/62 (3.2)	5/1,055 (0.5)

治療成績はオランダと比較してもいささかも劣つていなかった。しかし治療期間は、塗抹陽性例でみるとオランダでは平均17.9カ月だったのに、沖縄県では平均31.8カ月で2倍に近い。都道府県別にみると治療期間が最も短い沖縄県でこの成績である。研究だけでなく、現場でもいわゆる短期療法が普及することが望まれる。

VII. 化学療法時代の結核死亡の実態

化学療法時代の死亡の実態は、国立療養所死亡調査で詳しく明らかにされている。注目すべき点は、肺結核死とされる例でも死亡前菌陰性例が次第に増加していることで、1974年には54.9%にもものぼっていた。したがって、

死亡原因の診断は今後ますます困難とならう。

現在の結核死亡率の意義を明らかにするため、患者の性、年齢にあわせて期待死亡数を計算し、過剰死亡と結核死とを比較したのが表2である。表にみるように、両者の比は1959年には1.01で結核死亡率は結核患者の死亡の実態をそのまま反映していたと考えられるが、以後次第に比率は大きくなり、国療死亡調査でも74年には1.17となつた。全県の登録患者で調査した成績では1.55ないし1.77という高値を示す。つまり、結核死亡率で推定されるより6~8割も多くの患者が、実際には結核に罹患したために死亡しているといえる。

これらの多くは、心疾患、肺炎、結核・肺炎以外の呼

Table 2. Excess Death of Tuberculosis Patients and its Ratio to the Observed Tuberculosis Death

		Expected total death (E)	Observed total death (O)	Excess death (O-E)	Observed tuberculosis death (T)	Ratio (O-E)/T
Surveys in National Sanatoria	1959	219*	2,423**	2,204	2,184	1.01
	1964	342*	2,669**	2,327	2,169	1.07
	1969	413*	2,111**	1,698	1,466	1.16
	1974	433*	1,720**	1,287	1,099	1.17
Niigata Pref.	1976	219	425	206	133	1.55
Okinawa Pref.	1976	94	193	99	56	1.77

* Adjusted by the coverage of survey in National Sanatoria.

** Cases in which causes of death were unknown were excluded.

Table 3. Four Groups of Pulmonary Tuberculosis Death in the Chemotherapy Era

1. Severe cases who died from tuberculosis within one year after detection.....	24 cases(11.7%)
Post-mortem registration	2 cases
Death within one month after detection	11 cases
2. Severe cases who failed to be cured and died from tuberculosis with resistant tubercle bacilli.....	26 cases(12.6%)
Average duration between detection and death	15.1 years
3. Bacilli-negative cases who died from sequela of tuberculosis	83 cases(40.3%)
Average duration between detection and death	12.3 years
Average bacilli-negative duration	6.1 years
4. Death caused by non-tuberculosis diseases, but which might have been attributed to tuberculosis	73 cases(35.4%)
Total excess death.....	206 cases(100.0%)

Survey in Niigata Prefecture

吸器疾患などを直接死因としているが、実際には結核に罹患したために、普通なら死亡しないですむこれらの疾患で死亡したことを示しており、結核が安定した後も、なお生命に対して重大な影響を与えていることを示している。

このような検討から、化学療法時代の結核死亡の実態は表3のようにまとめることができる。超重症で発見され現在でも救えない患者、治療に失敗し耐性菌を排菌しながら10年以上の闘病の後に死んでいく患者、病変は安定しても心肺機能不全で結局は死亡していく人達、あるいは肺炎、心不全などを死因としているが、実は結核に罹患したことが死亡の真の原因になつていると考えられる例など、結核死亡からみてもなお多くの問題が残されている実情が明らかにされた。

VII. おわりに

結核感染危険率は低くなり、結核事情は改善した。しかし、感染から死亡まで、なお多くの問題が残されていることは上述のとおりである。当報告が、わが国の結核の現状の理解に少しでも役立ち、結核の研究の進歩に小さかでも寄与できれば幸いである。

(特別講演の機会を与えられ、また、座長の労をおとり頂いた島村喜久治会長に心から感謝する。また、本研究はもちろん、たえず御指導を頂いた岩崎龍郎、御園生圭輔、千葉保之、島尾忠男の各先生、沖縄県をはじめ各都府県の関係者、結核研究所の先輩同僚の方々に深甚の謝意を表す。)