



Kekkaku

結核

▼ 読みたい項目をクリックしてください

Vol. 96 No.7 November-December 2021

- 原著** 191…… [Tuberculous Pleural Effusion Diagnosed by Negative Control Value of QuantiFERON®: A Prospective Cohort Study](#) ■ Kazumasa AKAGI et al.
- 195…… [治療中に出国した外国生まれ結核患者および潜在性結核感染者に関する保健所調査 — 第1報 出国前の概況](#) ■大角晃弘他
- 症例報告** 203…… [活動性肺結核の共感染を認めた新型コロナウイルス感染症の2例](#) ■武藤義和他
- 第95回総会シンポジウム**
- 総説** 209…… [日本の結核対策を海外との関係で複眼的にとらえる — 講演概要と提言](#) ■小野崎郁史他
- 第96回総会特別講演**
- 総説** 217…… [結核を治療するということ](#) ■佐々木結花
- 第96回総会教育講演**
- 総説** 225…… [公立精神科専門病院での調査に基づいた精神疾患を合併する結核症診療の課題](#) ■阪下健太郎
- 233…… [低蔓延国化を目前とし重要性が増した大学病院における結核教育](#) ■高柳 晋
- 239…… [合併症対応：腎不全・透析](#) ■高森幹雄
- 191…… [Tuberculous Pleural Effusion Diagnosed by Negative Control Value of QuantiFERON®: A Prospective Cohort Study](#) ■ Kazumasa AKAGI et al.
- 195…… [A Survey on Foreign-Born Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infection Patients Who Transferred-Out of Japan during Treatment — \(1\) Pre-departure Situation](#) ■ Akihiro OHKADO et al.
- 203…… [Pulmonary Tuberculosis with Concomitant Coronavirus Disease: A Report of Two Cases](#) ■ Yoshikazu MUTOH et al.
- 217…… [How Should We Think about the Treatment of TB?](#) ■ Yuka SASAKI
- 233…… [Increasing Importance of Tuberculosis-Related Training for Medical Professionals at University Hospital in Japan Where the Incidence of Tuberculosis is Becoming Low](#) ■ Shin TAKAYANAGI



ご挨拶

第96回総会会長 小川 賢二
(国立病院機構東名古屋病院 医療顧問)

第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会は「抗酸菌症マネジメントのUP TO DATE～基礎・臨床研究の成果を臨床現場に活かし、適切な医療を目指す～」をテーマに、新型コロナウイルス感染症蔓延防止のため全国に緊急事態宣言が発令されている中、令和3(2021)年6月18日(金)・19日(土)の両日にWEBで開催されました。このような状況にもかかわらず参加登録者は1800人を超え、抗酸菌症診療に関係する多職種の方々にご参加いただき盛会裏に終えることができました。本会の開催を支援していただきましたプログラム委員をはじめとする関係者の皆様方並びにご参加いただいた全ての皆様方にこの場をお借りし厚く御礼申し上げます。

結核に関しては日本全体の罹患率もまもなく10未満となり、わが国も長年の念願であった結核低蔓延国になると思われまます。また難題であった多剤耐性結核に対する新薬が登場し治療のブレイクスルーが達成されました。さらに本総会では招請講演において薬剤感受性結核に対しての治療期間短縮を目的とした新しい治療法の研究結果が報告され、結核治療の進歩が現在も続いていることが示されました。また罹患率の低下に伴い結核の診療経験豊富な医師が減っており、標準的な治療ができないケースに対応することが困難になっています。特別講演「結核を治療するということ」を通じ、このような臨床現場で必要とされている重要な知識をUPDATEすることができたと思います。

一方、非結核性抗酸菌(NTM)症は肺MAC症、肺*M. abscessus*症を中心に増加の一途をたどっています。私はライフワークとして1990年から現在までの約30年間にわたり本疾患に関する基礎・臨床研究を行ってきました。その間に本疾患の認知度は急速に高まり、菌の遺伝子解析を用いた病原因子探索や感染経路研究、また臨床対応能力の向上に寄与する診断治療に関する様々な研究成果が発表されています。しかし最も重要な治療の現状を見ますと、クラリス

ロマイシン（CAM）やアジスロマイシン（AZM）をキードラッグとする多剤併用療法は一定の効果を認めることは事実ですが、症例により治療効果のばらつきが多く、特に進行し重症化したケースに対する効果は限定的であると言わざるを得ません。基本的には本疾患の進行は緩徐ですので、重症化させないために治療開始時期および治療期間や手術療法併用など様々な工夫がなされていますが、やはり結核治療におけるリファンピシン（RFP）のごとく強力な殺菌薬の開発が急務であると考えます。本総会では特別講演「非結核性抗酸菌症の現状と今後の展望」でこれらの課題に対する一定の見解が示されました。また特別企画「我が国の肺NTM症の診断・治療に関する見解の改訂に向けて」の発表や議論を通じ、日本のNTM症に対する新しい考え方が参加者の皆様方にご理解いただけたものと思います。

今回のテーマである抗酸菌症マネジメントに関し、UP TO DATEな内容を含め多くの素晴らしいご発表をいただけたことを深く感謝申し上げます。本学会が日本のみならず世界の抗酸菌症診療をリードする役割を担うことを強く祈念いたします。

Original Article

TUBERCULOUS PLEURAL EFFUSION DIAGNOSED BY NEGATIVE CONTROL VALUE OF QUANTIFERON®: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

¹Kazumasa AKAGI, ¹Kiyoyasu FUKUSHIMA, ¹Ritsuko MIYASHITA, ¹Yuko KANEKO,
¹Naomi EHARA, ¹Akira KONDO, ²Toru KUBO, and ³Hiroshi MUKAE

Abstract [Background] Tuberculous pleural effusion (TPE) is important as one of the differential diagnoses of pleural effusion. However, accurate diagnosis of TPE from microbiological investigations is difficult and adenosine deaminase (ADA) is often helpful. In TPE, interferon (IFN)- γ is reportedly increased in pleural effusion. Considering the negative control value (Nil) of QuantiFERON® (QFT®) represents the IFN- γ itself, we propose that Nil in pleural effusion could improve the diagnostic yield of TPE. [Methods] Data on patients with pleural effusion were collected and analyzed between November 30th, 2010 and April 30th, 2020 in Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital. Nil in pleural effusion was measured by QFT® and the diagnostic yield of Nil in pleural effusion to plasma Nil and ADA in pleural effusion was compared. [Results] 226 cases were analyzed. TPE was identified in 43 cases (19.0%) and non-TPE in 183 cases (81.0%). Analysis of QFT®-3G and QFT®-Plus for TPE using whole blood showed 88.2% sensitivity and 84.5% specificity. Plasma Nil showed 88.9% sensitivity and 81.1% specificity for a cut-off value of 0.16 U/L and the area under the curve (AUC) was 0.88 ($p < 0.001$). ADA in pleural effusion showed 88.9% sensitivity and 88.0% specificity for a cut-off value of 42.2 U/L and the AUC was 0.94 ($p < 0.001$). Nil in pleural effusion showed 94.4% sensitivity and 94.0% specificity for a cut-off value of 1.28 U/mL and the AUC was 0.98 ($p < 0.001$). Overall, Nil in pleural effusion showed superior diagnostic yield compared to plasma Nil and ADA in pleural effusion ($p = 0.0033, 0.0498$). [Conclusion] Nil in pleural effusion as measured by QFT® showed superior diagnostic yield of TPE.

Key words: QuantiFERON®-Plus, QuantiFERON®-3G, Nil, IFN- γ , ADA

BACKGROUND

Tuberculosis is still a life-threatening infection worldwide. About 10 million people suffered from the disease in 2019, with about 1.4 million people dying¹. In Japan, 14,460 people suffered from tuberculosis and 2,088 people died in 2019². Newly registered patients are decreasing gradually, but morbidity was as high as 12.3%, while morbidities in Europe and United States are almost below 10%. Japan has not yet achieved low-incidence status. Tuberculous pleural effusion (TPE) accounted for more than half of extrapulmonary tuberculosis and 2,671 people were diagnosed with TPE in 2019 in Japan². Among TPE patients with a normal radiograph except for the pleural effusion, 55% cases reportedly showed positive sputum cultures for *Mycobacterium tuberculosis*³. Accurate and rapid diagnosis of TPE is

necessary to prevent tuberculosis expansion. As diagnostic methods for TPE, Ziehl-Neelsen staining or culture of pleural effusion, nucleic acid amplification test (NAAT), pleural biopsy, and adenosine deaminase (ADA) are considered. However, the sensitivities of Ziehl-Neelsen staining and culture are low and the culture test requires too long to reach the diagnosis. The diagnostic yield for TPE in previous study was as follows: Ziehl-Neelsen staining of sputum, 12%; pleural effusion, 2%; culture of sputum, 52%; and pleural effusion, 11%³. NAAT offered 62–76.5% sensitivity⁴. Pleural biopsy is an invasive method that is often contraindicated for the aging population with tuberculosis. ADA shows high sensitivity and specificity, but interpretation requires care. In recent years, interferon (IFN)- γ in pleural effusion has been reported as effective in distinguishing TPE⁵. Nil as measured by QuantiFERON® (QFT®) represents IFN- γ itself and we

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Laboratory Medicine, Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital; ³Department of Respiratory Medicine, Nagasaki University Hospital

Correspondence to: Kazumasa Akagi, Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital, 986-2 Keya, Tarami-cho, Isahaya-shi, Nagasaki 859-0497 Japan. [Current affiliation: Department of Respiratory Medicine, Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan] (E-mail: kaz.keepthefait@gmail.com) (Received 8 Apr. 2021 / Accepted 6 Aug. 2021)

propose that the Nil in pleural effusion could improve the diagnostic yield of TPE.

METHODS

Subjects

We prospectively collected and analyzed the data on patients with pleural effusion for the period from November 30th, 2010 to April 30th, 2020 in Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital. We defined immunosuppressed state as regular use of immunosuppressive agent or patients with acquired immune deficiency syndrome.

Definition of TPE

We measured lactate dehydrogenase and total protein in pleural effusion and serum in order to classify pleural effusion into transudative or exudative. We defined TPE as exudative pleural effusion sufficing at least one of these following criteria: positive culture of *M. tuberculosis* in pleural effusion; complication of pulmonary tuberculosis; or decreased pleural effusion after administration of anti-tuberculosis drugs.

QFT® assays

To measure IFN- γ , we utilized Nil in pleural effusion by QFT®. We measured Nil by QFT®-3G using the standard manufacturer's methods (QIAGEN GmbH, Hilden, Germany). In short, we poured 50 μ l of pleural effusion into an exclusive tube for cultivation. We then performed enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). On the other hand, we measured Nil values by QFT®-Plus using a modified method. In short, we used standard centrifuge tubes and omitted the cultivation procedure. We measured plasma Nil by QFT®-3G and QFT®-Plus using the standard manufacturer's methods, respectively. After QFT®-Plus was approved by Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, we sequentially switched from QFT®-3G to QFT®-Plus from December 2018.

Statistical analysis

Data are presented as means (\pm standard deviation (SD)) or frequencies [%]. The chi-squared test or Fisher's exact test was used to compare categorical variables, and Student's *t*-test was used for comparing continuous data between groups. BellCurve for Excel (Social Survey Research Information Co., Ltd., Tokyo, Japan) was used for analyzing descriptive statistics and drawing tables and figures.

Ethics approval

The research protocols of this study were approved by the Institutional Review Board of the Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital (approval IRB no.143).

Informed consent

Written informed consent was obtained from all recruits.

RESULTS

272 cases were registered to this study. 46 cases with unknown etiology were excluded and 226 cases were analyzed. The background of cases between TPE and non-TPE was not significantly different (Table 1). TPE was identified in 43 cases (19.0%) and non-TPE in 183 cases (81.0%) (Table 1). In TPE, positive cultures for *M. tuberculosis* were seen in 4 cases (9.3%), complications of pulmonary tuberculosis were seen in 30 cases (69.8%), pleural effusion was decreased by anti-tuberculosis drugs in 5 cases (11.6%) and positive nucleic amplification test was positive in one case (2.3%). The etiology of Non-TPE was as follows: malignant pleurisy, 33.9%; bacterial pneumoniae/empyema, 27.3%; chronic heart failure, 25.7%; hydrothorax/hemothorax, 5.5%; infection due to non-tuberculous mycobacteria (NTM), 1.6%; malignant pleural mesothelioma, 1.6%; hepatic hydrothorax, 1.1%; malignant lymphoma, 0.5%; organizing pneumonia, 0.5%; eosinophilic pneumonia, 0.5%; rheumatoid arthritis, 0.5%; alveolar hemorrhage, 0.5%; pleural hemangioma, 0.5%; and cholecystitis, 0.5% (Table 2). No patients were in an immunosuppressed state. ADA was significantly higher in the TPE group (77.1 ± 36.0 U/L vs. 27.6 ± 49.1 U/L; $p < 0.001$) and also Nil in pleural effusion was significantly higher in the TPE group (94.8 ± 264.8 U/mL vs. 0.41 ± 1.04 U/mL; $p < 0.001$) (Fig. 1). Lymphocyte percentage in pleural effusion tended to be higher in the TPE group ($83.7 \pm 22.3\%$ vs. $71.2 \pm 31.3\%$), but was not significantly different ($p = 0.014$) (Fig. 2). Analysis of QFT®-3G and QFT®-Plus for TPE using whole blood showed 88.2% sensitivity and 84.5% specificity. Plasma Nil showed 88.9% sensitivity and 81.1% specificity for a cut-off value of 0.16 U/L and the area under the curve (AUC) was 0.88 ($p < 0.001$). ADA showed 88.9% sensitivity and 88.0% specificity for a cut-off value of 42.2 U/L and the AUC was 0.94 ($p < 0.001$). Nil in pleural effusion showed 94.4% sensitivity and 94.0% specificity for a cut-off value of 1.28 U/mL and the AUC was 0.98 ($p < 0.001$). Overall, Nil in pleural effusion showed superior diagnostic yield compared to plasma Nil and ADA ($p = 0.0033$, 0.0498), while there was no significance between plasma Nil and ADA ($p = 0.0712$) (Fig. 3). Correlation coefficient towards Nil was as follows; age 0.0004, ADA 0.145, total protein 0.131, lactate dehydrogenase isozyme -0.015, lymphocyte percentage among total cells 0.06. In empyema cases, Nil in pleural

Table 1 Characteristics of cases with TPE and Non-TPE

Characteristics	TPE (n=43)	Non-TPE (n=183)	p value
Mean age (years \pm SD)	81.0 \pm 14.8	79.2 \pm 11.6	$p = 0.377$
Male [%]	34 [79.1]	126 [68.9]	$p = 0.185$
Female [%]	9 [20.9]	57 [31.1]	
Immunosuppressed state	0 [0]	0 [0]	

effusion and ADA (mean±SD) were as follows; 0.12±0.13 U/mL, 56.7±106.1 U/L. In malignant pleurisy, Nil in pleural effusion and ADA (mean±SD) were as follows; 0.48±0.67 U/mL, 23.5±15.8 U/L. In NTM cases, the results of Nil in pleural effusion and ADA were as follows; case 1 (*Mycobacterium intracellulare*) Nil 9.99 U/mL, ADA 54.2 U/L, case 2 (*Mycobacterium avium* and *intracellulare*) Nil 0.14 U/mL, ADA 19.1 U/L and case 3 (*Mycobacterium intracellulare*) Nil 0.44 U/mL, ADA 12.7 U/L. All of these cases were diagnosed by positive culture of pleural effusion.

DISCUSSION

Here we showed superior diagnostic yield of Nil in pleural

Table 2 Etiology of Non-TPE

Etiology of Non-TPE	frequency [%]
Malignant pleurisy	62 [33.9]
Bacterial pneumoniae/Emphyema	50 [27.3]
Chronic heart failure	47 [25.7]
Hydrothorax/hemothorax	10 [5.5]
Non-tuberculous mycobacterial infection	3 [1.6]
Malignant pleural mesothelioma	3 [1.6]
Hepatic hydrothorax	2 [1.1]
Malignant lymphoma	1 [0.5]
Organizing pneumonia	1 [0.5]
Eosinophilic pneumonia	1 [0.5]
Rheumatoid arthritis	1 [0.5]
Alveolar hemorrhage	1 [0.5]
Pleural hemangioma	1 [0.5]
Cholecystitis	1 [0.5]

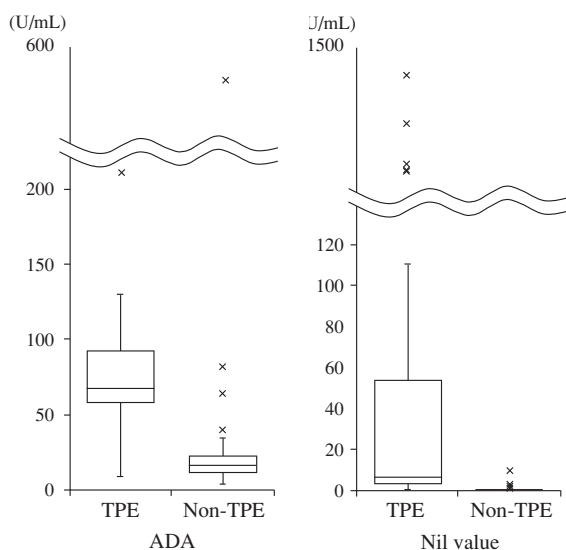


Fig. 1 ADA and Nil in pleural effusion in TPE and Non-TPE ADA was significantly higher in the TPE group (77.1±36.0 U/L vs. 27.6±49.1 U/L; p<0.001) and also Nil in pleural effusion was significantly higher in the TPE group (94.8±264.8 U/mL vs. 0.41±1.04 U/mL; p<0.001, Student's *t*-test). ADA: adenosine deaminase, TPE: tuberculous pleural effusion, Nil: negative control tube,

effusion comparing to plasma QFT®s and ADA in pleural effusion, leading to promising method for evaluating TPE in the clinical settings.

ADA, an enzyme that catalyzes deoxyadenosine into deoxyinosine, is associated with lymphocyte activity and is well known to increase in TPE. A meta-analysis revealed

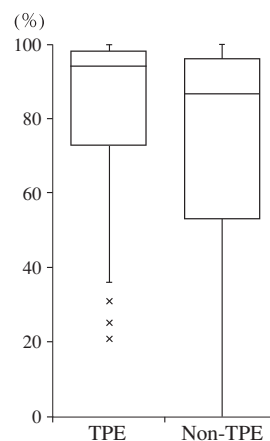


Fig. 2 Lymphocyte percentage in pleural effusion in TPE and Non-TPE.

Lymphocyte percentage in pleural effusion tended to be higher in the TPE group (83.7±22.3% vs. 71.2±31.3%), but was not significantly different (p=0.014, Student's *t*-test).

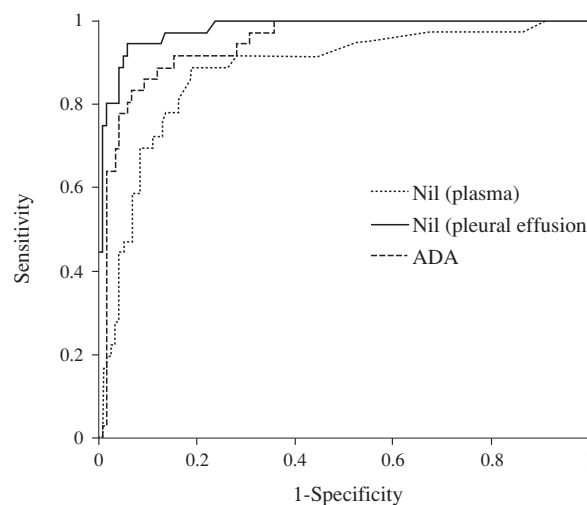


Fig. 3 ROC curve comparing Nil in pleural effusion with plasma Nil and ADA in pleural effusion.

Plasma Nil showed 88.9% sensitivity and 81.1% specificity for a cut-off value of 0.16 U/L and the area under the curve (AUC) was 0.88 (p<0.001). ADA in pleural effusion showed 88.9% sensitivity and 88.0% specificity for a cut-off value of 42.2 U/L and the AUC was 0.94 (p<0.001). Nil in pleural effusion showed 94.4% sensitivity and 94.0% specificity for a cut-off value of 1.28 U/mL and the AUC was 0.98 (p<0.001). Nil in pleural effusion showed superior diagnostic yield compared to plasma Nil and ADA (p=0.0033, 0.0498, chi-squared test), while there was no significance between plasma Nil and ADA (p=0.0712, chi-squared test) ROC: receiver operating characteristic, AUC: area under the curve

the high sensitivity (92.0%) and specificity (90.0%) of ADA⁶⁾; however, setting the threshold was difficult according to biases. Moreover, ADA sometimes shows false-positive results for malignant mesothelioma, empyema, parapneumonic effusion, Q fever, Brucella, and rheumatoid arthritis^{7,8)} and tends to be misdiagnosed as malignant pleural effusion, empyema, and lymphoproliferative disorders when ≥ 100 U/L⁹⁾. In our analysis, outliers were identified, particularly in empyema and malignant pleurisy. In fact, high ADA (mean 56.7 U/L) in empyema was misleading in distinguishing from TPE. The results should thus be interpreted carefully.

In QFT[®], the negative control value, or Nil, is measured as the baseline IFN- γ itself. The main cause of TPE is explained as delayed-type allergic reaction toward *M. tuberculosis*. As a result of Th1 reactions, IFN- γ in pleural effusion has been shown to be increased¹⁰⁾. Moreover, IFN- γ has been reported as significantly increased in TPE compared to non-TPE¹¹⁾ and there were no constant tendencies in other etiologies to the best of our knowledge. Among the NTM cases, high Nil value was observed in case 1 but ADA was also increased. Neither Nil nor ADA was increased in the remaining cases. For the pleural effusion by NTM, further accumulation of cases are required. Nil in pleural effusion barely correlated with total protein, lactate dehydrogenase isozyme or lymphocyte percentage among total cells in pleural effusion and possibly elevated independently, while existence of outliers should be cared.

In general, measuring IFN- γ itself requires outsourcing test and takes cost and time. With the clinically spread QFT[®] method, positive control values or stimulation of specific antigens (ESAT-6 and CFP-10) were routinely performed but measurement of Nil was sufficiently valuable to diagnose TPE. In our analysis, standard centrifuge tubes were acceptable and cultivation was not necessary when only measuring Nil. These findings could lead to reduced expenses and promote significantly faster diagnosis. In general, the rate of false-positive results from the IGRA tended to increase with patient age. This was because of decreased lymphocytes and inactivation of the reaction to antigen stimulation¹²⁾. Considering the correlation coefficient between age and Nil was nearly null, diagnostic yield of Nil in pleural effusion appeared barely affected by aging in this study and Nil was implied to be minimally influenced by aging¹³⁾. Limitations of this study were that no immunodeficient cases were included and the number of cases examined by QFT[®]-Plus was low. Further data should be collected from clinical settings in the future.

CONCLUSION

Nil in pleural effusion as measured by QFT[®] showed superior diagnostic yield of TPE. When we examine pleural effusion on suspicion of TPE, Nil in pleural effusion could help obtain the more precise diagnosis and facilitate earlier treatment.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Ms. Yoshie Oda, Mr. Yuta Ito and Mr. Yoichi Nagihara of the Division of Laboratory Medicine, Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital, who performed the laboratory tests in this research.

Conflicts of interest: The authors state that they have no conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) WHO global tuberculosis report 2020. [Internet]. [cited 2021 May 5]. Available from: www.who.int/tb
- 2) The Tuberculosis Surveillance Center: The statistics of tuberculosis [Internet]. [cited 2021 June 27]. Available from <http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/nenpou/>
- 3) Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, et al.: Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 ; 167 (5) : 723–725.
- 4) Dinnes J, Deeks J, Kunst H, et al.: A systematic review of rapid diagnostic tests for tuberculosis infection. *Health Technol Assess.* 2007 ; 11 (3) : 1–196.
- 5) Jiang J, Shi HZ, Liang QL, et al.: Diagnostic value of interferon-gamma in tuberculous pleurisy: a metaanalysis. *Chest.* 2007 ; 131 (4) : 1133–1141.
- 6) Aggarwal AN, Agarwal R, Sehgal IS, et al.: Adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019 ; 14 (3).
- 7) Lin MT, Wang JY, Yu CJ, et al.: *Mycobacterium tuberculosis* and polymorphonuclear pleural effusion: incidence and clinical pointers. *Respir Med.* 2009 ; 103 (6) : 820–826.
- 8) Krenke R, Korczynski P: Use of pleural fluid levels of adenosine deaminase and interferon gamma in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Curr Opin Pulm Med.* 2010 ; 16 (4) : 367–375.
- 9) Meneses PL, Barrios DD, Rivera CG, et al.: Very high level of adenosine deaminase (ADA) in pleural effusions, uncommon in tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 ; 187 : A4283.
- 10) Qama D, Choi WI, Kwon KY, et al.: Immune responses in the lungs of patients with tuberculous pleural effusion without pulmonary tuberculosis. *BMC Immunol.* 2012 ; 13 : 45.
- 11) Lisboa VC, Choi W, Kwon KY: Predominance of Th1 immune response in pleural effusion of patients with tuberculosis among other exudative etiologies. *J Clin Microbiol.* 2019 ; 58 (1).
- 12) Kobashi Y, Mouri K, Yagu S, et al.: Clinical utility of the QuantiFERON TB-2G test for elderly patients with active tuberculosis. *Chest.* 2008 ; 133 (5) : 1198–202.
- 13) Jiang CG, Wang W, Zhou Q, et al.: Influence of age on the diagnostic accuracy of soluble biomarkers for tuberculous pleural effusion: a post hoc analysis. *BMC Pulm Med.* 2020 ; 22 ; 20 (1) : 178.

治療中に出国した外国生まれ結核患者および 潜在性結核感染者に関する保健所調査

— 第1報 出国前の概況 —

¹大角 晃弘 ¹河津 里沙 ²濱口 由子 ²山口 梓
²内村 和広

要旨：〔目的〕外国生まれの結核患者または潜在性結核感染症者（LTBI）が出国する場合の、治療継続支援メカニズム構築について検討するための基礎資料を提供する。〔方法〕2016年と2017年に、活動性結核またはLTBI者として届け出された外国生まれ患者のうち、治療途中で出国した355人を調査対象とし、対象保健所に調査票を郵送して、出国前の概況について情報収集した。〔結果〕保健所から回答が得られて分析対象となったのは275人であった。主な相談者として職場関係者が含まれていた場合が最も多く、全体で44.4%であった。日本語の理解力について「悪い」または「かなり悪い」とされていたのは、全体で50.5%であったが、医療通訳者の支援を受けていたのは少なく、5%未満であった。日本国内で結核治療が継続できることについての理解度について、「どちらとも言えない」または「不明」と判断されていた場合が約半分あった。〔結論〕外国生まれの患者に、日本での結核治療継続の可能性や結核医療費の患者負担に関する制度についてよく理解してもらうためには、保健所における患者支援体制のさらなる整備が必要である。

キーワード：結核，治療，外国生まれ，紹介，医療連携

背景・目的

結核は、いまだ世界で毎年約1000万人の患者が発生し、そのうち約150万人が死亡している世界最大級の感染症であり、単一病原体による死因としては、HIV感染症による死亡数を超えている¹⁾。結核対策の核となるのは、結核患者の早期発見と確実な治療であるが、結核の治療は長期にわたるために中断のリスクが高く、世界全体での治療成功率は、世界保健機関（World Health Organization, WHO）が掲げる目標の90%に達していない¹⁾。結核の治療中断は、薬剤耐性結核の主な原因であるため、結核患者が治療を中断することなく確実に治療を完遂するように支援することがきわめて重要である。

結核治療中患者の居住地移動は治療中断の危険性を高め、薬剤耐性獲得の原因となることが指摘されている²⁾。そのためWHOは、結核治療中に国境を越えて移動する

結核患者が、確実に治療継続・終了できるための多国間の医療連携の重要性を訴えている³⁾⁴⁾。しかし、筆者の知るかぎり、多くの国では、治療中結核患者の国外医療施設への紹介とその後のフォローアップは制度化されておらず、患者ごとに個別に対応がなされているのが現状であり、患者の最終的な治療成績はほとんど把握されていない⁵⁾。

日本においては、2019年の新登録結核患者14,460人中、1,541人（10.7%）が外国生まれである。2018年に登録された外国生まれ結核患者のうち13.1%が、国内・外の「転出」とされ、登録された地で治療を終了していない⁶⁾。また日本から国外の医療施設への患者紹介制度も未確立であるため、転出した外国生まれ結核患者がその後治療を継続して、無事完了したのか否か不明である^{7)~9)}。

本研究は、日本で結核または潜在性結核感染症（Latent Tuberculosis Infection, LTBI）の治療が開始され、治療中

¹公益財団法人結核予防会結核研究所臨床疫学部，入国前結核健診精度管理センター，²公益財団法人結核予防会結核研究所臨床疫学部

連絡先：大角晃弘，公益財団法人結核予防会結核研究所臨床疫学部，入国前結核健診精度管理センター，〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24（E-mail: rit.epi.9305@jata.or.jp）
（Received 30 Aug. 2021 / Accepted 7 Sep. 2021）

に出国した外国生まれ患者の状況について保健所が把握している情報を収集し、今後外国生まれ結核患者およびLTBI者の治療継続を支援する医療連携メカニズム構築のための基礎資料を提供することを目的として実施した。

方 法

2016年と2017年の2年間に、活動性結核またはLTBI者として保健所に届け出された外国生まれ患者のうち、治療途中で出国した人々を調査対象とした。調査票は、スプレッドシートにより作成してCD-ROMに保存し、結核登録者情報システムから上記調査対象者が登録されていた保健所と調査対象者とを抽出したうえ、2019年11月に各保健所長宛の調査依頼書とともに郵送した。その後、未回収の保健所を対象に、少なくとも2回の返送依頼を行ったうえ、2020年1月15日を締め切りとして電子メールにて回収した。使用した調査票の情報収集項目は、対象者の基本情報（性別、登録年月日、登録時年齢、出生国名、入国年月、出国先）、出国前の対象者の概況（主な相談者の有無、日本語の理解力、保健所職員との意思疎通状況、病気・治療に関する理解状況、出国希望の有無、出国先の関係者との連絡調整の有無、外国生まれ結核患者の出国後治療継続における出国先関係者との連絡調整に関する課題等）とした。調査票の試作版は、郵送前に東京都内保健所保健師の協力を得て情報を入力してもらい、内容が不明な点、わかりにくい点等について適宜修正し、最終版を作成した。調査票から得られた情報は、回答項目ごとに集計し、その割合を算出して記述した。2群間の割合の差の検定には、 χ^2 検定またはフィッシャーの正確確率検定法を行い、2群間の中央値の

差の検定にはMann-Whitney検定を行い、 p 値が0.05未満を統計的有意差ありと判定した。

本研究の計画内容は、予め公益財団法人結核予防会結核研究所の研究倫理審査委員会の承認を得た（RIT/IRB 2019-12）。

結 果

今回調査対象となったのは、2016年と2017年に活動性結核またはLTBI者として、全国156カ所の保健所に登録されて後、治療中に出国したことになっていた各年171人と184人の計355人（全結核患者297人およびLTBI者58人）であった。そのうち、131カ所の保健所（84.0%、131/156）から、295人に関して回答を得た（83.1%、295/355）。回答が得られた295人中、出国前に治療を終えていた19人と、LTBIの治療を開始しなかった1人とを除外した275人（335人を調査対象とした場合の調査票回収率は82.1%。登録保健所は127カ所。全結核患者236人およびLTBI者39人）を今回の研究対象とした（Fig. 1）。

研究対象者275人の基本情報をTableに示す。全研究対象者で、男性は155人（56.4%）、保健所登録時の年齢中央値は27歳（四分位範囲11歳）で、出国先は中国（64人）、フィリピン（58人）、ベトナム（49人）、インドネシア（44人）の上位4カ国で、全体の4分の3以上を占めていた。入国年月と結核登録者情報システムへの登録年月が、それぞれ得られた全研究対象者207人における入国から患者登録までの期間は、中央値10カ月間（四分位範囲22カ月間）であった。また、入国年月と出国年月情報がそれぞれ得られた205人における入国から出国までの期間は、中央値13カ月間（四分位範囲26カ月間）

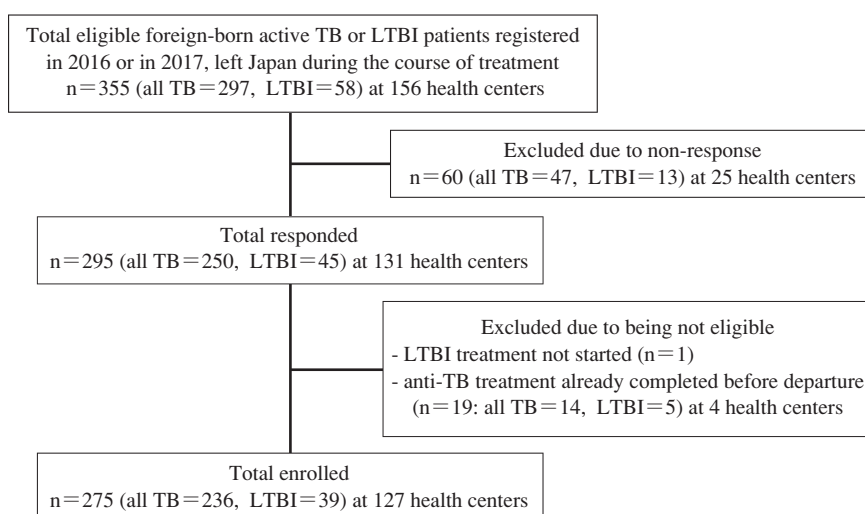


Fig. 1 Flow of the foreign-born active tuberculosis and latent tuberculosis infection patients enrolled in the study registered from 2016 to 2017, Japan

TB: tuberculosis, LTBI: latent tuberculosis infection

であった。登録時診断名は、肺結核患者が約3分の2を占め〔菌陽性肺結核患者145人(52.7%)、菌陰性肺結核患者36人(13.1%)〕、肺外結核患者が55人(20%)、LTBI者が39人(14.2%)であった。

「主な相談者」として職場関係者が含まれていた場合が最も多く、全体で44.4%(122/275)、全結核患者で44.1%(104/236)、LTBI者で46.2%(18/39)を占めていた。「日本語の理解力」については、全体で50.5%(139/275)、

全結核患者で50.8%(120/236)、LTBI者で48.7%(19/39)が、「悪い」または「かなり悪い」とされていた。しかし、保健所が「結核患者さんとの意思疎通」について「悪い」または「かなり悪い」と判断していたのは、全体で21.5%(59/275)、全結核患者で22.5%(53/236)、LTBI者で15.4%(6/39)であった。

「意思疎通の方法」については、全体で67.6%(186/275)、全結核患者で66.1%(156/236)、LTBI者で76.9%

Table Profile of the foreign-born active tuberculosis and latent tuberculosis infection patients enrolled in the study, n = 275, registered from 2016 to 2017, Japan

	All, n (%)	All active TB, n (%)	LTBI, n (%)
Number enrolled year of registration	275 (100%) in 2016: 135 (49.1%) in 2017: 140 (50.9%)	236 (100%) in 2016: 111 (47.0%) in 2017: 125 (53.0%)	39 (100%) in 2016: 24 (61.5%) in 2017: 15 (38.5%)
Gender			
Males	155 (56.4%)	135 (57.2%)	20 (51.3%)
Females	120 (43.6%)	101 (47.8%)	19 (48.7%)
Age upon registration (years)	Mean 30.4 (SD 11.0) Median 27.0 (IQR 11)	Mean 30.1 (SD 11.0) Median 27.0 (IQR 10)	Mean 32.2 (SD 11.2) Median 31.0 (IQR 14)
Age category			
< 20 years old	9 (3.3%)	7 (3.0%)	2 (5.1%)
20–29 years old	159 (57.8%)	142 (60.2%)	17 (43.6%)
30–39 years old	66 (24.0%)	55 (23.3%)	11 (28.2%)
40–49 years old	21 (7.6%)	16 (6.8%)	5 (12.8%)
50 ≤ years old	20 (7.3%)	16 (6.8%)	4 (10.3%)
Destination countries			
China	64 (23.3%)	Philippines 52 (22.0%)	China 16 (41.0%)
Philippines	58 (21.1%)	China 48 (20.3%)	Philippines 6 (15.4%)
Vietnam	49 (17.8%)	Vietnam 43 (18.2%)	Vietnam 6 (15.4%)
Indonesia	44 (16.0%)	Indonesia 40 (16.9%)	Indonesia 4 (10.3%)
Myanmar	11 (4.0%)	Myanmar 10 (4.2%)	Thailand 2 (5.1%)
Thailand	10 (3.6%)	Thailand 8 (3.4%)	India 2 (5.1%)
India	6 (2.2%)	Nepal 5 (2.1%)	Others 3 (7.7%)
Nepal	5 (1.8%)	India 4 (1.7%)	
Others	28 (10.2%)	Others 26 (11.0%)	
Time intervals between the immigration year and the year of registration (months)	Median 10 (IQR 22) ^{*1}	Median 9 (IQR 22) ^{*2}	Median 15.5 (IQR 24.5) ^{*3}
Time intervals between the immigration year and the year of departure (months)	Median 13 (IQR 26) ^{*4}	Median 12 (IQR 25) ^{*5}	Median 18 (IQR 25) ^{*6}
Patient category upon registration			
1. Smear-positive pulmonary tuberculosis, new or relapsed: 70 (25.5%)			
2. Smear-negative other bacteriologically-positive pulmonary tuberculosis: 75 (27.3%)			
3. Bacteriologically-negative pulmonary tuberculosis: 36 (13.1%)			
4. Extra-pulmonary tuberculosis: 55 (20.0%)			
5. Latent tuberculosis infection: 39 (14.2%)			

^{*1} 68 cases were excluded due to unavailable data.

^{*2} 57 cases were excluded due to unavailable data.

^{*3} 11 cases were excluded due to unavailable data. The median time intervals between those among all TB cases and those among LTBI cases indicated no statistical difference by Mann-Whitney test with $z = -1.86$ and P -value = 0.063.

^{*4} 70 cases were excluded due to unavailable data.

^{*5} 59 cases were excluded due to unavailable data.

^{*6} 11 cases were excluded due to unavailable data. The median time intervals between those among all TB cases and those among LTBI cases indicated no statistical difference by Mann-Whitney test with $z = -1.79$ and P -value = 0.073.

TB: tuberculosis, LTBI: latent tuberculosis infection, SD: standard deviation, IQR: interquartile range

(30/39)において、「医療通訳者」「通訳者」「職場関係者」「家族」「知人・友人」のいずれかの支援を受けていた。「医療通訳者」の支援を受けていたのは、それぞれ4.7% (13人), 5.1% (12人), 2.6% (1人)のみであった。『「結核」という病気についての理解」と「治療の必要性についての理解」に関しては、いずれの理解についても、全体で47.6% (131/275), 全結核患者で45.3% (107/236), LTBIで61.5% (24/39)において、「かなり良い」または「良い」と判断されており、全結核患者における割合と比較してLTBI者での割合が高い傾向を示したが、有意差は認めなかった (χ^2 値=3.52, $P=0.061$)。

「本人による出国希望の有無」については、全体で62.5% (172/275), 全結核患者で62.7% (148/236), LTBI者で61.5% (24/39)が「本人の希望あり」と判断されていた。「出国希望理由の情報源」について把握できた中で、情報源が本人であったのは、全体で42.2% (73/173), 全結核患者で42.1% (64/152), LTBI者で42.9% (9/21)であった。「出国を希望した主な理由」について、「本人の都合・希望」と判断されていたのは、全体で17.5% (48/275)のみ、全結核患者でも18.6% (44/236), LTBI者では10.3% (4/39)と、全結核と比較してLTBI者において低い傾向を認めたが有意差はなかった (χ^2 値1.63, $P=0.20$)。一方、「療養に関する不安」(19人), 「日本での生活に関する不安」(15人), 「経済的な不安」(12人), 「不法滞在または強制送還」(8人), 「失業」(6人)等、本人の都合・希望とは相容れない理由と考えられる場合が、全体で少なくとも60人 (21.8%)に認められた (Fig. 2)。

「日本国内で結核治療が継続できることについての理解度」について、「かなり良い」または「良い」と判断されていたのは、全体で40.7% (112/275), 全結核患者で41.1% (97/236), LTBI者で38.5% (15/39)であったが、「どちらとも言えない」または「不明」と判断されていた場合が約半分あった (Fig. 3.1)。同様に、「日本における結核医療費の患者負担に関する制度 (健康保険制度・医療費公費負担制度等) についての理解度」について「かなり良い」または「良い」と判断されていたのは、全体で41.8% (115/275), 全結核患者で40.7% (96/236), LTBI者で48.7% (19/39)で、全結核患者とLTBI者において有意差は認めなかった (χ^2 値0.89, $P=0.346$) (Fig. 3.2)。

考 察

今回の調査で研究対象となった275人の保健所登録時の年齢中央値は27.0歳 (四分位範囲11歳)で、高齢者層が多くを占めるわが国の全結核登録患者の年齢と比較して、明らかに若年層に偏っていた¹⁰⁾¹¹⁾。患者の出国先は、ほとんどの場合本人の出身国であると考えられ、研究対象者全体・全結核患者・LTBI者のいずれにおいても、中国・フィリピン・ベトナムが上位3カ国を占めており、結核登録者情報システムによる情報と共通していた¹²⁾。入国年月情報が得られた研究対象者における入国から出国までの期間の中央値は、全体で13カ月、全結核患者で12カ月、LTBI者で18カ月と、全結核患者と比較してLTBI者で長い傾向を認めたが、有意差を認めなかった (p 値0.073)。結核またはLTBI治療中に出国する外国生まれ

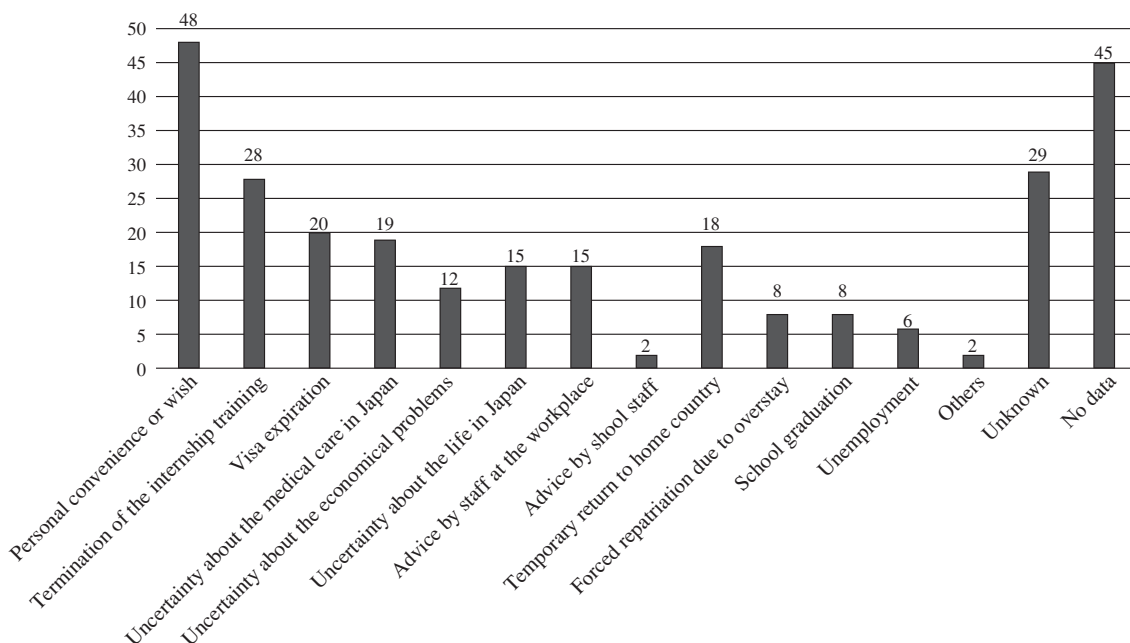


Fig. 2 What was the main reason for the foreign-born tuberculosis and latent tuberculosis infection patients to leave Japan? (All cases, n=275)

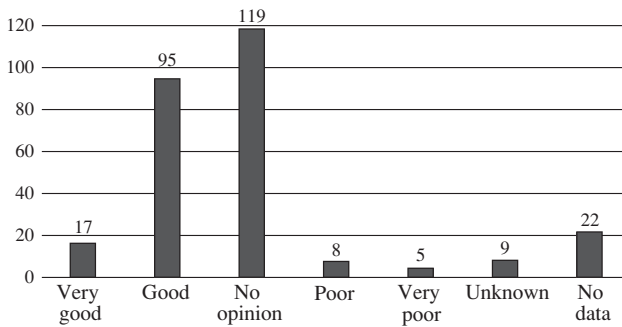


Fig. 3.1 How did you assess the understanding level of the foreign-born tuberculosis and latent tuberculosis infection patients about the certainty to continue anti-tuberculosis treatment in Japan? (All cases, n=275)

患者は、ともに入国後間もなく結核と診断され、その後間もなく出国になっていることが推定された。入国年が判明している外国生まれ結核患者のうち、約半分が5年以内に活動性結核として登録されていることと併せて¹³⁾、入国直後の結核の早期診断と早期治療、さらに、出国または帰国しないで結核の治療を日本国内で完遂するための方策強化¹⁴⁾、出国する場合の治療継続支援が重要であると考えられた。

相談相手として職場関係者を含めた回答をしていた場合が最も多く、半分近くを占めていた。結核またはLTBI治療中に出国となった外国生まれ患者にとって、職場関係者が相談相手として重要な役割を担っていると推定され、職場関係者が結核やLTBIの診断・治療・対策に関して、より正確な知識をもち、患者への必要な支援をすることが、患者の誤解や不安を軽減するために重要な役割を果たすことが期待される。また、入国後間もない外国生まれの患者が、日本国内において結核やLTBIの診断と治療を適切に受けることが可能であることを知り、それを受けることができるように支援する体制が必要である。一方、保健所が判断した患者の日本語理解力については、全体・全結核患者・LTBI者のいずれの群においても、約半分で「悪い」または「かなり悪い」と考えられており、それぞれ約7割の患者で、保健所と患者との意思疎通のために「医療通訳者」「通訳者」「職場関係者」等の支援を受けていた。しかし、医療通訳に関する専門的訓練を受けた「医療通訳者」の支援を受けていたのは、いずれの群でもわずか5%弱の患者であり、その利用は非常に限定されていた。入国から早期に結核と診断された外国生まれ患者においては、日本語による日常会話程度は可能であったとしても、医療用語のみならず、法律用語も含めた日本語を理解するのは容易ではない¹⁵⁾。「結核」という病気やその治療の必要性の理解については、

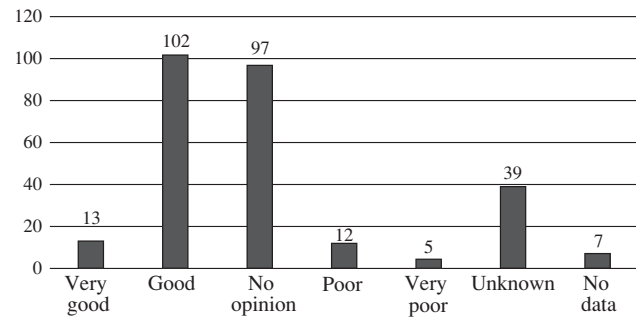


Fig. 3.2 How did you assess the understanding level of the foreign-born tuberculosis and latent tuberculosis infection patients about the tuberculosis health system (health insurance system and medical expense public expenditure payment system) in Japan? (All cases, n=275)

いずれの群においても約半分の患者において、「かなり良い」または「良い」と保健所が判断していたが、医療用語や法律用語を含めた内容を外国生まれの患者がどれほど理解していたのかは不明である。

いずれの群においても、6割以上の結核患者本人が、出国を希望していたと保健所によって判断されていたが、患者出国理由の情報源が本人であったのは、各群で情報が得られたうちの約4割であった。さらに、出国の主な理由が、本人の都合・希望とは相容れない理由と考えられる場合が、全体で約3割に認められた。今回の調査は、保健所職員を対象とする後ろ向き調査であり、出国または帰国した患者からの情報は得られていない。そのため、患者側の出国または帰国の希望の有無とその主な理由についても、患者側の視点に沿った情報は確認できていない。しかし、保健所職員から得られた結核患者の出国または帰国の理由でも、本人の都合・希望とは相容れない理由と考えられる場合が約3割で認められたことから、本人が不本意ながら出国または帰国せざるを得ない場合があると推定され、同様のことは先行研究でも示唆されている¹⁶⁾。

日本国内で結核やLTBIの治療が継続できることや、日本における結核医療費の患者負担に関する制度（健康保険制度・医療費公費負担制度等）に関する患者の理解度については、全体の約半分で「どちらとも言えない」または「不明」と判断されていた。少なくとも半分の結核患者が、日本において安心して結核治療を受けることができることを理解していたかどうか不明であった、と保健所が判断していたことになる。結核患者の居住地移動は結核治療中断のリスク要因であり、国境を越えた患者の移動も例外ではなく¹⁷⁾¹⁸⁾、LTBI治療についても同様と考えられる。そのため、結核やLTBI治療を予定どおり完遂するためには、治療中の居住地移動は極力回避す

ることが勧められる。日本に入国して間もない外国生まれの人が、結核またはLTBIとして診断されて治療を開始した場合にも、その治療を日本国内で終わることを優先して、患者の支援をする必要がある。そのためにも、日本における結核医療費の患者負担に関する制度について、患者が十分に理解し、経済的な負担軽減措置があることを確認することが必要である。

保健所職員と患者とが、日本語による意思疎通を行うことが困難である状況では、特に、専門的訓練を受けた医療関係者の支援が大変重要と考えられる。日本政府による外国人患者受け入れに関する環境整備事業のさらなる推進が望まれるとともに、東京都や大阪市による、結核医療における医療通訳派遣事業がモデルとなり、他の自治体においても活用されるメカニズムの構築が望まれる^{19)~21)}。

本研究の限界の一つは、調査対象が保健所に限られているため、外国生まれ患者本人やその関係者からの情報は含まれていないことがある。得られた情報は、保健所職員によって判断された内容であり、患者本人の意見や判断を反映したものではないため、情報の偏りは避けられない。そのため、本研究によって得られた結果の解釈には注意が必要であり、今後、本研究から得られた結果を補足するための患者本人の意見や判断についての情報収集が必要である。さらに、本研究では過去に遡って登録された外国生まれ患者について、保健所が保有している情報を収集したため、該当患者担当者が異動となった場合、担当者以外の保健所職員による情報提供がなされたと推定される。非担当者による情報提供は、保健所に保存されている記録に大きく依存するため、情報の精度が低下する可能性がある。今回は、情報の精度を少しでも保つために、紙媒体による情報収集ではなく、スプレッドシートを用いてコンピュータに直接入力してもらい、保健所職員による情報収集の手間をできるだけ軽減するようにした。以上の限界があるとしても、本調査によって得られた知見は、わが国における外国生まれ患者が、結核またはLTBI治療中に出国する場合の課題を明らかにし、その改善策を検討するための重要な情報を提供していると考えられる。

結 論

わが国で2016年または2017年に活動性結核と登録された後、その治療中に出国した外国生まれ結核患者およびLTBI者の年齢中央値は27歳で若年層に偏っており、出国先としては、中国・フィリピン・ベトナムのアジア3カ国が上位を占めていた。また、入国から出国までの期間が中央値13カ月間であり、入国してから短期間で結核登録・出国に至っていた。

出国または帰国した外国生まれ患者の相談相手としては、職場関係者が含まれていることが多く、職場関係者が結核患者やLTBI者の誤解や不安を軽減するために重要な役割を担っていると推定された。また、患者の日本語理解力は不十分と判断されている割合が高かったが、医療通訳者の支援を受けていたのは非常に限定されていた。外国生まれ患者が不本意ながら出国せざるを得ない状況がかなりあると推定され、日本国内での治療継続の可能性や結核医療費の患者負担に関する制度についてきめ細かく説明し、理解してもらうためには、医療通訳者による患者支援体制の整備が必要であると考えられた。

謝 辞

本研究は、日本学術振興会平成31年度科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）「国境を越えて移動する結核患者の医療継続支援制度構築とその有用性の評価」（基盤研究（C）（一般）19K10635）の支援を受けて実施されました。

本研究の対象となった全国保健所の結核担当の皆様にご協力を深謝します。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) World Health Organization: Chapter 4 TB disease burden. In: Global Tuberculosis Report 2020. World Health Organization, Geneva, 2020, 24-69.
- 2) Hargreaves S, Lonnroth K, Nellums LB, et al.: Multidrug-resistant tuberculosis and migration to Europe. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017; 23 : 141-146.
- 3) Dara M, de Colombani P, Petrova-Benedict R, et al.: Minimum package for cross-border TB control and care in the WHO European region: a Wolfheze consensus statement. *Eur Respir J*. 2012; 40 : 1081-1090.
- 4) World Health Organization, Western Pacific Region: Chapter 2. Guiding Principles and proposed actions for migrant TB control. In: Tuberculosis Control in Migrant Populations, Guiding Principles and Proposed Actions. World Health Organization, Regional Office for the Western Pacific, Manila, 2016, 7-23. www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html/ (2021年7月17日アクセス)
- 5) Tschampl CA, Garnick DW, Zuroweste E, et al.: Use of Transnational Services to Prevent Treatment Interruption in Tuberculosis-Infected Persons Who Leave the United States. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22 : 417-425.
- 6) 公益財団法人結核予防会：令和元年結核登録者情報調査年報集計結果 表31-2. 「結核の統計2020」, 結核予防会, 東京, 2020, 133.

- 7) 吉山 崇, 石川信克, 星野齊之, 他: 在日外国人結核症の最近の疫学動向. 結核. 1999; 74: 667-675.
- 8) 河津里沙, 大角晃弘, 内村和広, 他: 肺結核患者の治療成績における「転出」の検討—国外転出の検討も含めて. 結核. 2018; 93: 495-501.
- 9) Kawatsu L, Ohkado A, Uchimura K, et al.: Evaluation of “international transfer-out” among foreign-born pulmonary tuberculosis patients in Japan — what are the implications for a cross-border patient referral system? BMC Public Health. 2018; 18: 1355.
- 10) 結核予防会: 平成28年結核登録者情報調査年報集計結果表1. 「結核の統計2017」, 結核予防会, 東京, 2017, 46.
- 11) 結核予防会: 平成29年結核登録者情報調査年報集計結果表1. 「結核の統計2018」, 結核予防会, 東京, 2018, 46.
- 12) 結核予防会結核研究所. https://jata-ekigaku.jp/wp-content/uploads/2021/06/2017_1-Summary-Foreign.pdf/ (2021年8月17日アクセス)
- 13) 結核予防会結核研究所. https://jata-ekigaku.jp/wp-content/uploads/2021/06/2019_1-Summary-Foreign.pdf/ (2021年8月17日アクセス)
- 14) 高柳喜代子: 外国出生結核患者の現状と対策—外来診療での取り組みを中心に. 結核. 2019; 94: 541-546.
- 15) 津田侑子, 松本健二, 小向 潤, 他: 外国人肺結核の治療成績と背景因子の検討. 結核. 2015; 90: 387-393.
- 16) 沢田貴志: 在日外国人の感染症対策の課題と医療アクセス支援の取り組み. モダンメディア. 2019; 65: 227-232.
- 17) Heldal E, Kuyvenhoven V, Wares F, et al.: Diagnosis and treatment of tuberculosis in undocumented migrants in low- or intermediate-incidence countries. Int J Tuberc Lung Dis. 2008; 12: 878-888.
- 18) Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, et al.: Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. Eur Respir J. 2015; 45: 928-952.
- 19) 「外国人患者の受け入れ環境整備に関する研究」研究班: 地方自治体のための外国人患者受け入れ環境整備に関するマニュアル. 平成30年度~令和2年度厚生労働省政策科学推進研究事業「外国人患者の受け入れ環境整備に関する研究」研究班, 2021. <https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000789484.pdf/> (2021年8月17日アクセス)
- 20) 千佳金: 結核患者に対応する医療通訳者の現状と課題—医療通訳者の健康も守るために—. ことばの世界. 愛知県立大学通訳翻訳研究所年報. 2019; 11: 35-42.
- 21) 大阪市保健所感染症対策課: 大阪市外国人結核対策ガイド (第2版), 大阪市保健所, 大阪市, 2020. <https://www.city.osaka.lg.jp/kenko/cmsfiles/contents/0000530/530981/kekaku0303.pdf/> (2021年8月16日アクセス)

Original Article

A SURVEY ON FOREIGN-BORN TUBERCULOSIS AND
LATENT TUBERCULOSIS INFECTION PATIENTS WHO TRANSFERRED-OUT
OF JAPAN DURING TREATMENT

— (1) Pre-departure Situation —

¹Akihiro OHKADO, ¹Lisa KAWATSU, ²Yuko HAMAGUCHI, ²Azusa YAMAGUCHI,
and ²Kazuhiro UCHIMURA

Abstract [Objective] To provide primary data on the status of foreign-born patients who started treatment for tuberculosis (TB) or latent tuberculosis infection (LTBI) in Japan and left Japan during treatment, further aiming to establish a cross-border medical coordination mechanism to support the continuation of treatment for patients.

[Methods] In 2016 and 2017, 355 foreign-born patients notified as active TB or LTBI who reportedly left the country during treatment were included in the survey. The items collected were the basic information of the subjects and their general condition before leaving Japan.

[Results] 275 patients were enrolled for analysis after receiving responses from the public health centers. The largest percentage of respondents (44.4%) included the staff at their workplace as their principal consultants. Japanese language comprehension was considered “poor” or “very poor” by 50.5% of the respondents, but medical interpreters supported less than 5% of them. About half of the respondents answered “undecided” or “uncertain” about patients’ understanding of the possibility of continuing TB treatment in Japan.

[Conclusion] It is necessary to improve the support system by medical interpreters to make TB or LTBI patients confident about the possibility of continuing treatment in Japan and understand the Japanese TB health system well.

Key words: Tuberculosis, Treatment, Foreign-born, Patient referral, Medical cooperation

¹Department of Epidemiology and Clinical Research, Centre for Japan Pre-Entry Tuberculosis Screening Quality Assessment, Research Institute of Tuberculosis (RIT), Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), ²Department of Epidemiology and Clinical Research, RIT, JATA

Correspondence to: Akihiro Ohkado, Department of Epidemiology and Clinical Research, Centre for Japan Pre-Entry Tuberculosis Screening Quality Assessment, Research Institute of Tuberculosis (RIT), Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan. (E-mail: rit.epi.9305@jata.or.jp)

活動性肺結核の共感染を認めた新型コロナウイルス感染症の2例

¹武藤 義和 ²佐藤 智則 ²近藤 貴大 ²萩本 聡
²山野 泰彦 ²松田 俊明 ²片岡 健介 ²木村 智樹
²近藤 康博

要旨：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミック下においてCOVID-19と結核の共感染をした2例を経験したので報告する。1例目は80代女性。数日間続く倦怠感と発熱を主訴に近医を受診しSARS-CoV-2迅速抗原検査陽性で入院となったが、入院時の胸部CTで肺結核を疑う粒状影を認め、喀痰抗酸菌塗抹陽性・結核菌PCR陽性であり当院へ転院となった。発症20日目にCOVID-19の軽快と判断され、結核病棟へ転床し結核治療を導入された。2例目は80代女性。COVID-19を発症した同居の長男からの感染にて発症し、当院へ入院となった。入院時の胸部CTにて多発する結節影およびすりガラス陰影を認めていたため肺結核の合併が疑われ、呼吸状態改善後に喀痰抗酸菌塗抹と結核菌PCR検査がいずれも陽性であったことから結核の診断と治療導入を行い、発症21日目にCOVID-19の軽快と判断され、結核病棟へ転床となった。肺結核とCOVID-19の共感染例は海外でも報告が散見されており、COVID-19に非典型的な陰影がある場合は、肺結核合併の可能性を考慮に入れた検査および評価が重要である。

キーワード：肺結核，新型コロナウイルス，共感染，感染対策，IGRA検査

緒 言

2019年末に始まる新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が世界的に大きなパンデミックとなっている一方で、世界的に医療資源がCOVID-19へ集中されることにより、結核患者に対しては病床数の減少、対応する医療者の減少、そして検査機器の供給不足などにより、2020年には多くの国や地域で新規患者発生報告が減少している¹⁾。日本国内の報告でも2019年と2020年において新登録結核患者数は14,400人から12,430人と約14%の低下を見せており、例年より明らかに減少幅が大きくなっている²⁾。相対してCOVID-19患者は増加の一途をたどっており、今回、このパンデミック下において当院で両疾患が共感染した2例を経験したので報告する。

症 例 1

症 例：80歳女性。

既往歴：特記すべきことなし。アレルギー歴：なし。

喫煙歴：なし。飲酒歴：なし。

生活歴：長男夫婦と同居，デイサービス週4回。

結核曝露歴：なし。

現病歴：発熱と倦怠感を主訴に近医受診し、対症療法をうけていたが、症状の改善がなかったために発症4日目に他院を受診し、SARS-CoV-2抗原検査にて陽性の診断を受けた。その後保健所の観察下にて自宅安静となっていたが、発症8日目に呼吸苦症状を自覚、食思不振と脱水も認めため、COVID-19対応病院に入院となった。同日よりデキサメサゾン（6.6 mg/day）、セフトリアキソン（CTRX 2g/q24h）を開始となったが、入院時のCT検査にて両側のすりガラス陰影の他に結核を疑わせる粒状

影を認めたため、喀痰抗酸菌塗抹検査を施行され陽性、結核菌核酸増幅検査も陽性となったため、COVID-19に合併した肺結核として、結核指定医療機関である当院に発症から第12病日に紹介搬送となった。

入院時現症：体温36.6℃、血圧165/82 mmHg、心拍数59回/分、呼吸数18回/分、SpO₂ 95%（室内気）。血液検査所見（Table 1）：LDH 204 IU/L、CRP 0.44 mg/dL、白血球9,000/mm³、赤血球409×10⁴/mm³、Hgb 10.8 g/dL、血小板39.1×10⁴/mm³。入院時胸部X線写真では両側の末梢に散在するすりガラス影を認め、胸部CTでは軽度の気管支拡張と両側の末梢のすりガラス斑状影および、中葉舌区と左S⁶に散在する粒状影を認めた（Fig. 1）。

入院後経過：前医からのデキサメサゾンとCTRX治療を継続とし、速やかな結核治療の導入を検討されたが、倦

怠感の増強による衰弱から内服困難であったため、暫定的にCOVID-19治療の安定をもって開始する方針とした。その後発症から第14病日に解熱を得られ、倦怠感の改善も認められたためCTRXは終了し、デキサメサゾンも10日間の使用で終了した。食思不振は依然として持続したが、COVID-19由来と思われる肺の画像所見および、その他自覚症状の改善を認めたため、発症から第20病日、感染制御部および呼吸器内科との相談のうえで、COVID-19としてはPCR検査陰性確認を経ずに隔離解除とし、結核病棟へ転床となった。

転床3日目に胃管を挿入し、高齢で衰弱があることと、視力評価ができなかったことを踏まえ、イソニアジド（INH）、リファンピシン（RFP）、およびレボフロキサシン（LVFX）による初期治療を開始した。その後、結

Table 1 Laboratory findings on admission (Patient 1)

TP	5.8 g/dl	WBC	9.0 ×10 ³ /mm ³	PT	10.6 sec
Alb	2.2 g/dl	Eosinophil	0 %	PT%	112
T.bil	0.6	Basophil	0 %	APTT	31 sec
UA	1.4 mg/dl	Neutrophil	93.6 %	Fibrinogen	394 mg/dl
BUN	23 mg/dl	Lymphocyte	4.4 %	D-dimer	3.29 μg/ml
Creatinine	0.35 mg/dl	Monocyte	2 %	Feritin	199.6 ng/ml
AST	31 U/l	RBC	409 ×10 ⁴ /mm ³	HbA1c	6.8 %
ALT	20 U/l	Hgb	10.8 g/dl	KL-6	661 U/ml
LDH	204 U/l	Hct	34.5 %		
ALP	77 U/l	PLT	39.1 ×10 ⁴ /mm ³	T-SPOT	borderline
γ-GTP	20 U/l			(at previous hospital)	
Na	142 mEq/l				
K	4.1 mEq/l				
Cl	101 mEq/l				
FBS	151 mg/dl				
CRP	0.44 mg/dl				

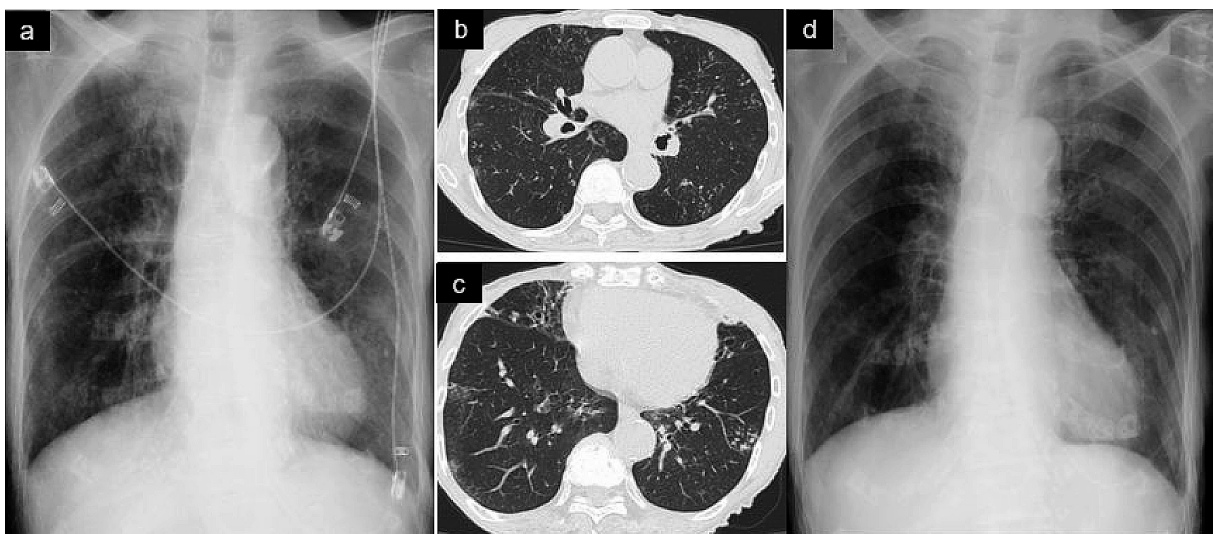


Fig. 1 Serial examinations of chest X-ray and computed tomography (Patient 1)
(a,b,c) Chest X-ray and CT on admission. (d) Chest X-ray on day 7 from admission (day 21 from onset of symptoms)

核治療第47日目に結核菌感受性結果でINH耐性であることが判明したため、INHからピラジナミド（PZA）に変更し、結核治療開始から第103日目に3回連続した喀痰培養陰性が確認されたため、慢性期病院へ転院となった。

症 例 2

症 例：81歳女性。

既往歴：脂質異常症，骨粗鬆症。アレルギー：なし。

生活歴：息子2人と3人暮らし。

喫煙歴：なし。飲酒歴：なし。

結核曝露歴：幼少期に接触した知人に結核患者があった。

現病歴：同居の長男がCOVID-19の診断を受けたため、

濃厚接触者として自宅待機をしていたが、長男の発症6日後に採取されたSARS-CoV-2 PCR検査で陽性となった。無症状のため引き続き自宅待機として経過を見ていたが、第7日目より室内気中でSpO₂ 91%へ低下したため保健所より当院へ入院要請となった。

初診時現症：体温36.7℃，脈拍85回/分，血圧163/95 mmHg，呼吸数15回/分，SpO₂ 100%（鼻カニューラ2L/分）。

血液検査所見（Table 2）：LDH 305 IU/L，CRP 7.35 mg/dL，白血球6,500/mm³，赤血球394×10⁴/mm³，Hgb 11.9 g/dL，血小板41.1×10⁴/mm³，胸部単純X線写真および胸部CTでは心拡大に加え，右肺多発結節と左肺末梢優位の広範なすりガラス影を認めた（Fig. 2）。

入院後経過：呼吸不全のあるCOVID-19として隔離病

Table 2 Laboratory findings on admission (Patient 2)

TP	7.3 g/dl	WBC	6.5 ×10 ³ /mm ³	PT	11.3 sec
Alb	3.2 g/dl	Eosinophil	0 %	PT%	102
T.bil	0.6	Basophil	0 %	APTT	100.9 sec
BUN	0.65 mg/dl	Neutrophil	86.0 %	Fibrinogen	403 mg/dl
Creatinine	13.2 mg/dl	Lymphocyte	9.2 %	D-dimer	0.95 μg/ml
AST	48 U/l	Monocyte	4.6 %	Feritin	1378.5 ng/ml
ALT	17 U/l	RBC	394 ×10 ⁴ /mm ³	HbA1c	6.2 %
LDH	305 U/l	Hgb	11.9 g/dl	KL-6	375 U/ml
ALP	70 U/l	Hct	34 %		
Na	125 mEq/l	PLT	41.1 ×10 ⁴ /mm ³	T-SPOT (day 10)	positive
K	3.9 mEq/l				
Cl	87 mEq/l				
FBS	106 mg/dl				
CRP	7.35 mg/dl				

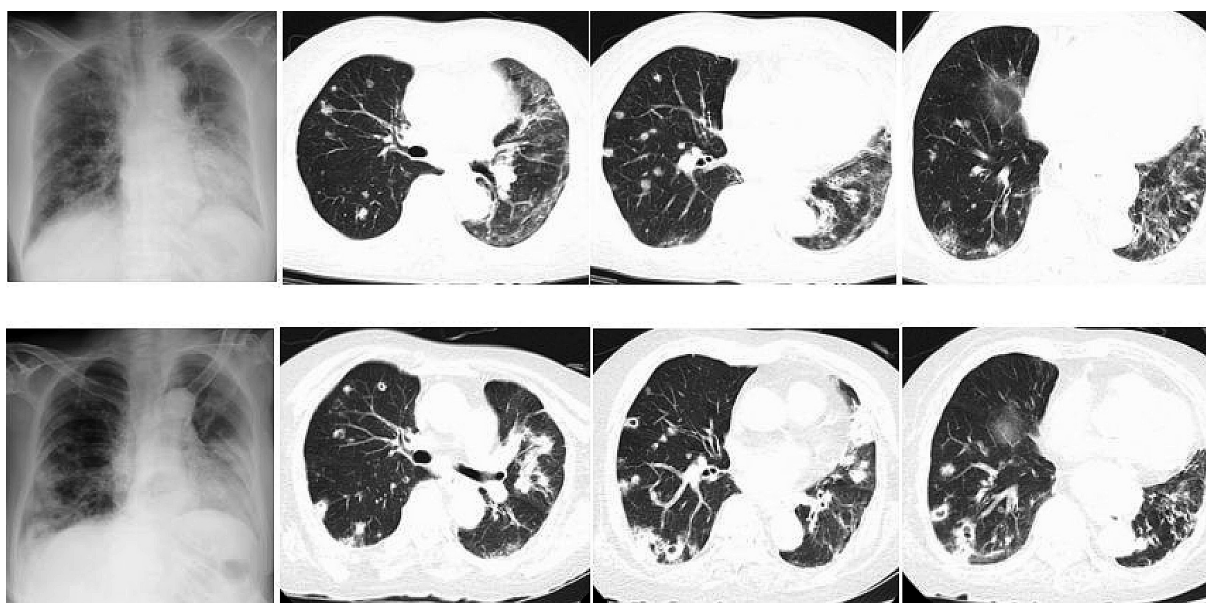


Fig. 2 Serial examinations of chest X-ray and computed tomography (Patient 2)

Upper: Chest images on admission. Lower: Chest images on day 12 from admission (day 19 from onset of symptoms)

棟入院のうえ、レムデシビルおよび静注デキサメサゾン(6.6 mg/day)を開始した。レムデシビルは5日間投与で終了し、入院第9日目には酸素投与が不要になったためデキサメサゾンも終了した。胸部X線単純写真および炎症反応も改善傾向であったが、治療完遂後も衰弱は進行し意識状態の低下も認めため、全身CTを再検査したところ、左肺の浸潤影とすりガラス影は改善傾向であったが、左肺中核側の気管支透瞭像を伴うconsolidationの出現と、両肺の多発結節影の空洞化を認めた(Fig. 2)。このため肺結核を疑い、入院第13日目に喀痰検査を施行したところ、喀痰抗酸菌塗抹検査陽性、結核菌核酸増幅検査陽性であったため肺結核の診断を得た。高齢と衰弱があることからPZAは使用せず、同日よりINH, RFP, LVFXの3剤を導入し、COVID-19診断から21日目、結核病棟へ転床となった。その後、眼科診察にて異常を指摘されなかったためINH, RFP, エタンブトール(EB)の3剤へ変更し、感受性も良好であることが確認されたため、治療を継続とした。

考 察

COVID-19発症時に活動性肺結核が共感染していた2例を経験した。いずれもCOVID-19の診断を受けたあとに肺結核の合併を指摘されている例であり、徹底した飛沫・空気感染対策下であったことから両疾患に対して適切な感染管理が得られ、医療者の曝露も回避することができた。

COVID-19の出現により、2020年の世界の結核患者の報告は2019年と比較して21%減少した³⁾。罹患期間のきわめて長い疾患である結核が突然減少するとは考えにくい。COVID-19への医療資源や資金の集中に加え、患者の受診控え、COVID-19への不安からの検査の減少や、ロックダウンなどによる発見の遅れの影響が大きいと想定されており、WHOはこのCOVID-19のパンデミックにおける結核報告数の減少を憂慮し、仮に報告が50%減少した場合、結核死亡は185万人を超え、結核対策は2012年レベルにまで逆戻りすると試算している⁴⁾。COVID-19感染者が世界中で増加を続けた場合、未確診の結核患者と共感染する例も増加することは十分に想定されることから、COVID-19と診断されたとしても、COVID-19に非典型的な小葉中心性の粒状影や、空洞影、tree-in-bud signなど、肺結核を疑う陰影の混在がある場合は共感染の可能性を考慮し、注意深く肺結核の評価をすることが肝要と考えられる。

当院の症例は幸い重症化を認めなかったが、COVID-19に結核が合併している場合の病態への影響についてはいくつかの報告がある。Gaoらは結核患者におけるCOVID-19は、死亡率や感染性の変化はないがCOVID-19の重症化

リスクが2.1倍になる傾向があるとしており⁵⁾、Sarkarらは結核を有する患者はその活動性にかかわらずCOVID-19への感性が上昇することで、COVID-19の死亡率や重症化率の上昇にも関連していると報告している⁶⁾。また、COVID-19と肺結核の診断に関して、Tadoliniらは結核に合併した49例のCOVID-19の報告をまとめている⁷⁾が、その中の53%に結核発症中のCOVID-19感染があり、18.3%は同一週に両疾患を覚知していた。これらの患者で結核に特徴的なCT画像を呈していたのは47.7%しかなかったことから、COVID-19として診断を受けた際に肺結核も合併しているかは、疑わなければ難しいとも考えられる。

ただ一方で、Thamらは4例の結核とCOVID-19の共感染の例を報告している⁸⁾が、いずれも集団で寮生活をしている若年労働者であり、これら4例は胸部X線単純写真でCOVID-19に典型的なすりガラス陰影ではなく、肺野空洞影や結節影といった肺結核を疑う所見を有していたことに加え、いずれの例も換気不良や劣悪な衛生状態の環境にいたことから、結核のリスクも事前に想定されたため早期発見につながった。このように、COVID-19を診断された患者に対しては胸部X線単純写真やCT検査のみではなく、問診による結核リスクの有無の評価も共感染の診断に有用である。

本症例2では、入院当初は多発する結節影がありながらも喀痰抗酸菌塗抹検査は陰性であったが、ステロイド使用により約2週間の経過で明らかな肺の空洞影の出現と排菌の陽転化を認めており、その際のT-SPOT検査が高値であった。ステロイド薬は結核発症のリスクであるが、COVID-19に対するステロイド投与や現在保険適応となっているトシリズマブ、バリシチニブに関してはいずれも短期間のため、続発性の結核発症リスクに関しては明らかなエビデンスはない。ただし、潜在性結核感染症に罹患している患者がCOVID-19に罹患すること自体によりCD4陽性T細胞が低下し、結核への免疫力の低下を起すことで数週間後に肺結核を発症したという報告⁹⁾や、ステロイドとトシリズマブの併用にて急速な空洞影の進行が起こり肺結核を発症した報告¹⁰⁾もあるため、COVID-19におけるステロイドを含めた免疫抑制剤の使用が、潜在性結核への再活性化リスクとなる可能性は否定できない¹¹⁾。

結核の感染を示唆する検査としてはインターフェロン γ 遊離試験(interferon-gamma release assay: IGRA)があるが、本報告では症例1ではT-SPOT陰性・判定保留、症例2では陽性であり、結核感染歴が示唆されていた。PetroniらはIGRAに関して、結核とCOVID-19共感染の患者でも結核特異的なIFN γ による免疫応答は低下しない¹²⁾としており、COVID-19の診断を得て、その接触歴

などの背景因子や画像から結核の発症リスクが想定される患者に対してステロイド等の免疫抑制を惹起する薬剤を使用する際は、背景の結核の存在を考慮したIGRA検査も補助的に活用できる可能性がある。

今回の症例では、COVID-19罹患による衰弱の進行に加え、高齢で認知機能が低下しており、肺結核の治療導入に際し適切な眼科の診察が受けられなかったことからアミノグリコシド系抗菌薬も検討されたが、るいそうや認知機能低下の強い高齢者の場合は注射薬の使用が難しいため、いずれも当初はLVFXを用いた。LVFXは本邦および海外のガイドライン¹³⁾では第二選択薬に位置づけられており、本邦の使用実態調査でも安全性と有効性が報告されているが¹⁴⁾、一般細菌への幅広いスペクトラムのある抗菌薬でもあり、長期使用における副作用や薬剤耐性の出現も憂慮されるため、結核治療へは可能なかぎり短期間の使用にとどめることが望ましいと考え、本症例2でもEBへ治療変更を行った。

本症例のCOVID-19に対する隔離解除に関しては、活動性肺結核があるため気道症状がいずれも遷延し、かつ胸部X線単純写真も結核による画像変化なのかCOVID-19による画像変化なのかを鑑別することが難しいため非常に難渋した。現在、COVID-19の隔離期間は厚生労働省の方針¹⁵⁾では有症状者の退院基準を「発症から10日間経過し、かつ、症状軽快後72時間経過している場合」としている。しかしCOVID-19の胸部X線単純写真やCT所見は広範な両側のすりガラス陰影、crazy-paving appearance、斑状影などが時相に合わせて出現すると言われており¹⁶⁾、当初は臨床現場において画像の軽快を判断するタイミングをクリアカットに決められなかった。しかし胸部CTにおいて症例1では入院時に肺結核を思わせる両側上葉の浸潤影に加え、下葉末梢優位のすりガラス影が認められたものの、そのすりガラス部位は徐々に吸収されたこと、症例2では、多発する空洞化した結節影は肺結核の病変として疑われたが、左肺のすりガラス影が2週間程度で消退を得たことから、いずれの例もCOVID-19の病変は軽快したものと判断された。これに加えて、COVID-19の感染性は多くの場合、発症2日前から発症5日後頃までであり、発症15日を超えると重症例ですらウイルス培養ができるのは5%以下となり、20日を超えて培養ができた例はきわめて稀であること^{17)~19)}。そしてPCR検査では陽性が遷延する例があるが、PCR陽性でも中等症までの例では発症から10日を超えて感染性をもつことはないこと²⁰⁾、この2点を根拠に、気道症状は残存していたが、症例1では発症20日目、症例2では発症21日目にPCRを施行せずそれぞれ解除し、活動性肺結核症として結核病棟へ転床し、現在まで二次感染を認めていない。

今回、COVID-19に活動性肺結核の共感染を診断された2例を報告した。背景に結核を有する場合はCOVID-19の重症化に寄与する可能性があり、かつCOVID-19はその治療の主体がステロイドのような免疫抑制剤であるため、結核の再燃も報告される。高齢者ら肺結核リスク集団においては、疑わしい経過の存在や、胸部CT画像で結節や空洞がある場合には、IGRAスクリーニングの併用も含めて、結核の存在を評価することが望ましいと考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) Migliori GB, Thong PM, Akkerman O, et al.: Worldwide Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Services, January–April 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020 ; 26 (11): 2709–2712.
- 2) 公益財団法人結核予防会結核研究所疫学情報センター <https://jata-ekigaku.jp/rit/ekigaku/toukei/2/> (2021年8月4日アクセス)
- 3) WHO: Impact of the COVID-19 pandemic on TB detection and mortality in 2020. 22 March 2021.
- 4) WHO Coping with TB in the time of COVID-19. https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/tbcovid-webinar-presentation.pdf?sfvrsn=1377b5b1_8. (2021年6月26日アクセス)
- 5) Gao Y, Liu M, Chen Y, et al.: Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: A rapid systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021 ; 93 (1): 194–196.
- 6) Sarkar S, Khanna P, Singh AK: Impact of COVID-19 in patients with concurrent co-infections: a systematic review and meta-analyses. *J Med Virol.* 2021; 93: 2385–2395.
- 7) Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, et al.: Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J.* 2020 ; 56 (1) : 2001398.
- 8) Tham S, Lim W, Lee C, et al.: Four Patients with COVID-19 and Tuberculosis, Singapore, April–May 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020 ; 26 (11) : 2763–2765.
- 9) Khayat M, Fan H, Vali Y: COVID-19 promoting the development of active tuberculosis in a patient with latent tuberculosis infection: A case report. *Respir Med Case Rep.* 2021 ; 32 : 101344.
- 10) Sasson A, Aijaz A, Chernyavsky S, et al.: Pulmonary cavitary TB in a patient with SARS COV 2 Pneumonia. *Chest.* 2020; 158(4): A560-A561. doi: 10.1016/j.chest.2020.08.528
- 11) Gopaldaswamy R, Subbian S: Corticosteroids for COVID-19 Therapy: Potential Implications on Tuberculosis. *Int J Mol Sci.* 2021 ; 22 (7) : 3773. Published 2021 Apr 6.
- 12) Petrone L, Petruccioli E, Vanini V, et al.: Coinfection of

- tuberculosis and COVID-19 limits the ability to in vitro respond to SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis.* 2021 ; S1201-9712 (21) 00176-4.
- 13) World Health Organization: Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update.
 - 14) 日本結核病学会治療委員会：結核に対するレボフロキサシンの使用実態調査結果. *結核.* 2012 ; 87 : 599-608.
 - 15) 厚生労働省：COVID-19 診療の手引き, 第5.1版.
 - 16) Xu X, Yu C, Qu J, et al.: Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 ; 47 (5) : 1275-1280.
 - 17) Rhee C, Kanjilal S, Baker M, et al.: Duration of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectivity: When Is It Safe to Discontinue Isolation? *Clin Infect Dis.* 2021 ; 72 (8) : 1467-1474.
 - 18) He X, Lau EHY, Wu P, et al.: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020 ; 26 : 672-675.
 - 19) Cheng H, Jian S, Liu D, et al.: Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med.* 2020 ; 180 (9) : 1156-1163.
 - 20) Owusu D, Pomeroy MA, Lewis NM, et al.: Persistent SARS-CoV-2 RNA Shedding without Evidence of Infectiousness: A Cohort Study of Individuals with COVID-19. *J Infect Dis.* 2021 ; jia107.

————— Case Report —————

PULMONARY TUBERCULOSIS WITH CONCOMITANT CORONAVIRUS DISEASE:
A REPORT OF TWO CASES

¹Yoshikazu MUTOH, ²Tomonori SATO, ²Satoshi HAGIMOTO, ²Takahiro KONDO,
²Yasuhiko YAMANO, ²Toshiaki MATSUDA, ²Kensuke KATAOKA, ²Tomoki KIMURA,
and ²Yasuhiro KONDOH

Abstract We report two cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with tuberculosis (TB) co-infection.

Case 1: An 80-year-old woman presented to her local physician with the chief complaint of fatigue and fever for several days. She tested positive for COVID-19 and was admitted to a local hospital. Chest computed tomography (CT) revealed ground-glass opacity and a patchy reticulo-nodular pattern typical of TB. A sputum smear examination was positive, which confirmed a TB co-infection. The patient was then transferred to our hospital. After she had clinically recovered from COVID-19, TB treatment was initiated after she recovered from COVID-19.

Case 2: An 81-year-old woman with COVID-19 from a household transmission was admitted to our hospital. Chest CT revealed multiple nodules and consolidation in her lungs. Thereafter, she was started on corticosteroids. Persistent fatigue and appetite loss led to a follow-up chest CT, revealing that some nodules had progressed bilaterally into cavities.

TB was diagnosed from a positive sputum smear and polymerase chain reaction test, prompting treatment.

Consequently, TB co-infections are increasingly being reported in patients with COVID-19, and should be considered in the differential diagnosis in patients with COVID-19, who present with atypical chest CT findings.

Key words: Pulmonary tuberculosis, COVID-19, Coinfection, Infection control, IGRA

¹Department of Infectious Diseases, ²Department of Respiratory and Allergic Medicine, Tosei General Hospital

Correspondence to: Yoshikazu Mutoh, Department of Infectious Diseases; Tosei General Hospital, 160 Nishi-oiwakecho, Seto-shi, Aichi 489-0065 Japan.
(E-mail: infection-travel@tosei.or.jp)

第95回総会シンポジウム

日本の結核対策を海外との関係で複眼的にとらえる

—講演概要と提言—

^{1,5}小野崎郁史 ¹岡田 耕輔 ²大角 晃弘 ³沢田 貴志
⁴永井 英明 ²吉山 崇

キーワード：国際協力，外国出生者結核，入国前結核健診，HIV感染症合併結核，多剤耐性結核

はじめに

(岡田耕輔・小野崎郁史)

日本における結核の終息 (End TB) を考える時，世界，とくにアジアとの関係を切り離して考えることはできない。2019年に，日本で新たに結核患者として登録された者の数 (新登録結核患者数) は14,460人で，前年より1,130人 (7.2%) 減少している。このうち外国生まれの者の割合は10.7%となつてはいるが，20～29歳の結核患者では73.1%と高率である。この数年，結核の診断・治療の新技术の普及が急速に進み，WHOが推奨する国際標準も頻回に改定されているが，中長期滞在を要する就学・就労などを目的とする国際的な人流の増加により，国をまたがった結核の治療継続・フォローアップが必要な者も多い。このシンポジウムでは，まずアジア・世界の結核医療の動きを再確認し，続いて4人の専門家から，開始が迫っている入国前結核健診事業，技能実習生制度の拡大により全国的な広がりが求められる外国人の結核療養支援，まだまだ理解の不足しているHIV合併結核，新薬の登場で世界の動きが急な多剤耐性結核診療について，それぞれご発表をいただき，主な課題を指摘していただいた後，総合討論に移った。

シンポジウムの企画時には，新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は世界に存在していなかったが，2020年はCOVID-19の世界的大流行の年となり，シンポジウム開催時は夏の第2波と，年末の第3波の谷間といえる時期であった。したがって，抄録や講演で示された事業「予定」が，その後に変更を余儀なくされたこともあり，ここではそれらの情報を更新したうえで，発表・討論を

振り返り，シンポジウムの提言として整理した。

国際的な人流は，COVID-19のパンデミックにより一時的と思える減少を示してはいるが，必ずやりバウンド期が訪れ定常化していく。この提言が，「2021年改訂版ストップ結核ジャパンアクションプラン」(2021年8月に発表) にて，新たに設定された日本の結核の終息に向けての目標 (2025年までに罹患率を人口10万対7，2035年までに人口10万対2以下に減少) の達成に貢献することを望みたい。

シンポジウム講演の概要

1. アジアの結核対策の現場から—最近の進捗と課題

(小野崎郁史)

世界の結核対策は，1990年代に提唱されたDOTSにより再注目された。当初は限られた財政支援による塗抹陽性新規患者を優先した施策であったが，結核対策への国際的支援の高まりもあり，2006年から2015年のStop TB Strategyにより，多剤耐性結核，HIV合併結核，小児結核，喀痰塗抹陰性結核など，すべての結核に対象が広がった。その結果，多くの開発途上国で，患者発見数，治療率とも改善を見た。しかし，2010年代に各国で実施された全国有病率調査により，世界の結核の推定罹患率は上方修正され，年間1000万人ほどが結核を発症していると考えられるようになった。これを受け，2015年より開始されたEnd TB Strategyでは，結核を終息させるために罹患率の減少に実効性のある施策をとること，とくに患者発見の促進，薬剤耐性結核治療，潜在性結核感染症への治療による結核発病予防が，結核医療・ケアの核と

¹公益財団法人結核予防会国際部，²公益財団法人結核予防会結核研究所，³港町診療所，⁴国立病院機構東京病院，⁵世界保健機関ミャンマー

連絡先：小野崎郁史，公益財団法人結核予防会国際部，〒101-0061 東京都千代田区神田三崎町1-3-12-5F

(E-mail: onozaki@jata.or.jp)

(Received 13 Oct. 2021)

なった。結核患者とその家族への社会経済的な支援を含めて、その目標は持続可能な国連開発目標（Sustainable Development Goals, SDGs）とも呼応している。2018年の国連総会では、その歴史上初めて結核が議題として取り上げられ、2022年までの5年間で4000万人の結核治療をし、3000万人の潜在性結核感染症の治療をすることが目標として掲げられている。

最近のアジアの結核高蔓延国の、患者登録状況を見ると、大半の国で年間の新規登録患者が人口10万対100を超え、フィリピン、ミャンマー、インドネシアの3国では人口10万対200を上回り、この状況は、前回の東京オリンピックが開催された1960年代半ばから1970年頃、すなわち半世紀前の日本の状況に匹敵する。End TB Strategy, SDGsの2025年の中間目標の達成には、世界的には年10%ほどの罹患率の減少を得る必要があるが、日本では、1980年頃までおよそ20年にわたって年率10%前後の結核の減少を成し遂げている。胸部X線検査をスクリーニングに用いた結核健診や結核予防法下での私立医療機関による診断、標準化された結核治療の普及など、日本の経験を再評価することも求められている。

最近になって、途上国の結核対策はようやく技術革新の恩恵を得るようになった。もっとも早いインパクトを示したのが、HIV検査と抗レトロウイルス治療（ART）の普及で、HIV合併結核の減少をもたらした。核酸増幅法による結核菌の迅速検査が普及し、薬剤感受性検査を含む迅速診断が塗抹顕微鏡・培養検査に代わる検査として普及しつつある。これらの基盤は、COVID-19の診療現場にも貢献したと考えられるが、逆に、COVID-19対策への投資が、今後の結核医療改善に役立つ可能性もある。

結核治療でも、新薬の開発による治療期間の短縮化や、注射剤を用いない多剤耐性結核治療の推奨が図られるようになった。また、小児にも服用が容易な小児用の抗結核薬合剤も開発されている。潜在性結核感染症の治療も3カ月への短縮が始まっている。胸部X線検査のデジタル化により、遠隔診断や人工知能（AI）による診断補助も実現しているだけでなく、ビデオによる服薬確認（VOT）や、スマホ送金による患者支援など、デジタルヘルスが一層活用され、サービスへのアクセスの距離の短縮に貢献しつつある。このように、日本を訪れる人々の母国で、結核の医療・ケアをめぐる大きな変化が起きていることを認識したい。

経済の著しい発展を見たアジアで、結核が思ったように減らない原因としては、結核問題の大きさの見誤りのための不十分な投資、開発途上国であっても患者の分布にさまざまな偏りがあることへの理解（対策）不足、無秩序な都市化、急速に進む高齢化のインパクト、多剤耐

性対策への過剰ともいえる資金シフトに起因した投資のアンバランス、社会的弱者である結核患者を守る体制の不十分さ、未だに続く紛争、安全への不安などが挙げられる。

2. 入国前結核健診事業とその精度保証

（大角晃弘）

外国生まれ結核患者対策の一環として、2018年の第9回厚生科学審議会結核部会において入国前結核健診導入が承認され、2020年中に開始の予定であったが、COVID-19のパンデミック対応のためその導入が遅れている。入国前結核健診事業は、入国後日本在留中に診断された結核患者数の多い国（中国、インドネシア、ミャンマー、ネパール、フィリピン、ベトナム）の国籍を有し、「中長期在留者」としてわが国に入国・在留しようとする者を対象として開始される。

わが国の入国前結核健診事業手引きでは、ターゲットとする疾患は「活動性結核」であり、活動性結核と診断された査証申請者は、結核の治療が終了するまで、査証手続きが延期される。5歳未満の小児では、ツベルクリン皮膚反応検査（TST）またはインターフェロンガンマ遊離試験結果（IGRA）が陰性で、かつ他に結核発病のリスクがなければ、胸部X線写真撮影なしで、結核非罹患証明書が発行される。その他の場合には、全員胸部X線写真撮影の対象となり、有症状者、または胸部X線写真で異常陰影を認める場合は、3回の喀痰抗酸菌検査を実施する。入国前結核健診事業の主な内容としては、査証申請者からの聞き取り、医師による診察、胸部X線写真撮影と読影、3回の採痰と喀痰抗酸菌検査の実施、TSTまたはIGRAの実施があり、これらをいかに確実に実施するかが鍵となる。一方、本事業の精度保証には、健診実施のための手引き作成と内容の周知、健診実施医療機関および医師等の選定、現地からの問い合わせ対応、胸部X線写真読影および喀痰抗酸菌検査の精度評価、不正防止、入国後フォローアップ体制の構築、健診事業評価のための情報収集メカニズムの構築、健診実施医療機関の査察等の多方面での対応が必要となる。

国際移住機関（International Organization for Migration, IOM）や欧米諸国では、移民を対象とする入国前健診事業を実施しており、各国関係機関間での連携・協力も推進している。わが国が、効率のかつ信頼性の高い入国前結核健診事業を実施するためには、海外および国内の関係諸機関との連携を強化しつつ情報交換を行い、わが国としての実情に即した入国前結核健診精度保証体制を構築することが必要である。

わが国が今後導入する入国前結核健診事業の質を確保

することは、わが国における外国生まれ結核患者数を減らすことのみではなく、対象国における結核患者の早期発見と確実な結核治療の提供のためにも重要な役割を果たすことが期待される。そのためには、本事業の精度保証体制の構築が必須であり、必要な人材と予算の確保が必要である。入国前結核健診事業を長年実施している先進国の関係諸機関と連携強化することにより、より効率的な事業の運営に資することが考えられる。とくに、事業関係者の技術向上や事業改善のためのオペレーショナル研究を協力しつつ推進することにより、これまでの諸外国の経験に基づく、より効率的な事業を日本政府として実施することが可能となる。

一方、入国前結核健診で発見できない結核発病初期段階にある患者や潜在性結核感染症者、その他の結核発病ハイリスク集団については、入国後の早期発見と確実な結核治療が提供される体制の構築が必要である。入国後の結核健診の提供と、外国生まれで入国後間もない人々が、有症状初期に医療機関を受診する手立てが必要であるが、外国生まれの人々にとっての大きな課題の一つに、医療関係者とのコミュニケーションの困難さがあり、その壁を乗り越えるための一方策として医療翻訳サービスによるコミュニケーション支援がある。今後、医療機関・保健所における医療翻訳サービスがさらに普及し、外国生まれの人々との間におけるコミュニケーションの壁を少しでも低くする体制を構築する必要がある。

わが国として、入国前のCOVID-19対策と入国前結核健診事業とがどのように連携して実施されるべきか、確固たる方針は未定である。COVID-19対策が大きな課題となってから、まだ日が浅く、諸外国においても、確固たる方針が出されている状況ではない。わが国としては、入国前結核健診事業を導入する前の準備期間に、入国者の負担軽減となるような、入国前のCOVID-19対策と結核健診との連携体制についても考えておく必要がある。

3. 外国生まれ結核患者の療養支援の課題

(沢田貴志)

2019年4月の入管法改定により、「高度な技能をもたない外国人労働者の受け入れに門戸が開かれた」との報道が続いた。しかし、実際には単純労働者の受け入れの拡大は、既に数年前から促進されており、2012年頃から技能実習生や留学生の資格で働く外国人（特に日本語学校生や専門学校生）の人口が増加し続けてきた。

日本で登録される結核患者の中で外国生まれの占める割合は、2011年まで4%程度にとどまっていたが、過去10年で急増した。2011年までは年間1,000人以下だった患者数も、2018年には1,667人まで増加し、新規結核患

者の10.7%を占めるに至った。2019年には1,541人と若干の減少はあったが、新登録結核患者における日本生まれの患者も減少したため、外国生まれの者の割合は前年と同じ10.7%となっている。外国人10,000人当たりの結核新規登録者数も2010年前後から増加傾向で2017年には6近い。外国人労働者数は、2000年代半ばまでは100万人以下であったが、2018年には150万人以上となり、とくに留学生として滞在する者の就労者や技能実習生の増加が著しい。かつて外国人結核は都市部の課題であったが、地方における技能実習生が増加した結果、外国生まれの割合が上位となっている自治体には、留学生の結核登録が増している都心部の自治体と、技能実習生の登録が増えている地方の自治体の双方が含まれている。患者の国籍の変遷を見ると、東南アジア・南アジアの多様な国の出身者が急増しており、技能実習生や日本語学校生の割合が多い国と一致している。以前から多かった中国、フィリピンの患者数は横ばいであるが、ベトナムやインドネシア、ネパール出生者の患者数が急増した。

外国生まれの結核患者の国籍や在留資格の変化は、外国生まれ結核患者の治療環境に変化を生んでおり、2012年以降外国生まれの結核登録者の中で、国外転出の割合が急増している。こうした中には、結核発病を理由に、一方的に実習を終了させられ帰国を余儀なくされる技能実習生の例が少なからず含まれていることに注意が必要である。人手不足の農村に配置された実習生が、「治療しながら就労可」の軽症結核であっても、管理団体の判断で実習を終了させられ、健康保険を止められた事例もある。また日本語学校生たちも、結核によりアルバイトでの就労が困難となると生活が困窮し、在留資格や健康保険加入資格を失い治療の維持が難しくなる可能性がある。いずれも失職または退学しての帰国となれば、貧困化や治療中断のリスクが懸念される。日本語学校の留学生での調査では、彼らが多くの友人と同居し、睡眠時間を削って働くという劣悪な環境も浮かび上がった。結核患者として見られる外国人が、1990年代の超過滞在者（オーバーステイ）から、昨今は、ベトナム、ミャンマー、インドネシア、ネパールなどの国からの技能実習生・日本語学校生・技能ビザ保有者に代わっている。問題の背景には、中途解雇や過重な労働条件など、労働基準法が遵守されていないことなど雇用者側の問題、借金を抱えて来日したため返済の必要があり帰国しての治療が困難という就労者側の事情など様々な問題もある。またコミュニケーション、支援体制の不足から、帰国治療を望む場合でも、必ずしも帰国先での適切な転医・紹介がないなど、結核の耐性化リスクも抱えている。

わが国では、国内産業に外国人の単純労働者をリクルートする政策が続いているが、結核の有病率の高い国か

らの来日が多い。多言語サポートを含む外国人の医療アクセス・予防への支援体制が整わないと、外国人結核は今後も増え続け、国内の結核患者に対する割合が、西欧諸国のように増加する可能性が高い。早期受診の促進のためにも雇用者側への啓発は必須である。脆弱な立場で働く外国生まれの結核患者の治療完了を支援するためには、適切な医療通訳を確保し生活背景を正確に把握すること、在留資格や労働法規についての十分な知識をもち、多様な社会資源と連携し療養環境の確保に取り組むことが必要となる。ジェンダー、セクシュアリティ、多様性の理解など多面的支援が必要となる。当事者である外国人コミュニティとの連携も必須である。おりしも国際社会はSDGsの取り組みの中で「だれ一人取り残さない社会」の構築を求めており、日本への国際的な信用を保持するためにも、外国生まれ結核患者への療養支援は重要性を増している。結核対策のみならず、外国生まれ住民の医療アクセスの確保は日本の公衆衛生の責務である。

4. 日本における HIV 合併結核

(永井英明)

細胞性免疫が著しく低下する AIDS 患者では、結核の発症リスクは健常者の 170 倍といわれている。世界では、年間発生する約 1000 万人の結核患者中、8.6% が HIV 陽性と推測されている。HIV 陰性者では年間の結核死は 120 万人と推測されるが、HIV 陽性者では 25.1 万人が結核で亡くなっていると推測される。米国では、結核患者の約 5% が HIV 陽性である。日本では、HIV 感染者の新規報告数は 2007 年から 2014 年まで年間 1500 人前後で推移し、その後減少傾向には転じたが、2019 年ではまだ 1200 人を超えており、その減少は緩徐である。患者の大半は日本国籍の男性であるが、近年の減少傾向はあきらかである。これに対し外国国籍とくに男性では、年間新規報告数は近年増加傾向であったが、2018 年は前年より低下した。ニューモシスチス肺炎や結核、非結核性抗酸菌症などの HIV 感染症の日和見感染症は、抗 HIV 治療の進歩・普及により減少傾向にある。

日本の結核の罹患率は人口 10 万対 12.3 (2018 年) まで低下したが、欧米先進国の中には罹患率が 5 以下の国もあり、日本は結核については中蔓延国である。また HIV 感染者数の減少は緩徐である。このような状況下では、HIV 感染症合併結核 (HIV/TB) の症例に遭遇する可能性は常にある。HIV/TB では多剤耐性結核 (MDR-TB) を合併した場合、きわめて予後不良であり、HIV/TB のサーベイランスを継続的に行うことは重要である。2019 年には、14,460 人の結核新規登録患者のうち、HIV 検査を実施した患者は 1,004 人 (6.9%) で、このうち HIV 陽

性は 29 人 (2.9%) で、新登録結核患者の 0.2% となっている。

結核病床を多く抱える国立病院機構病院において調査 (AMED「海外とのネットワークを活用した多剤耐性結核の総合的対策に資する研究」) を行ったところ、2007～2017 年間の HIV/TB 症例数は 134 例であり、結核患者の年間の HIV 陽性率は 0.15～0.48 (平均 0.34%) であった。患者数は当初減少傾向にあったが、近年は横ばいである。外国出生者の HIV/TB 患者数は横ばいであったが、2018 年には増加した。日本人の結核患者数が減少していることもあり、外国出生者の比率は上昇した。HIV/TB 患者の外国出生者は若年、平均年齢は 37.8 ± 7.8 歳で 60 歳以上の患者はなかった。日本人は中高年が中心で、平均年齢 46.8 ± 13.9 歳であった。外国出生者 24 例中、男性が 15 人、女性は 9 人で、国別ではフィリピン、ミャンマー、ブラジルが各 3 名あった。

HIV/TB 患者は大都市圏に集中し、東京・大阪・愛知が日本人の 88% を占めたが、外国出生では 70.8% であった。外国出生では、結核発症により HIV 陽性が発見される者が多く 76.2% を占めた。HIV/TB の結核診断の契機は日本人の 91.1%、外国出生の 95.5% が有症状受診だった。結核菌はほとんどが感受性菌であり、MDR-TB は 3 例と少なく増加傾向は見られていない。

HIV/TB 患者全体では、IGRA の陽性率は 80% と高く、CD4 数 $200/\mu\text{l}$ 以下が 69.1% (外国出生では 79.2%) を占めていた。免疫再構築症候群の出現頻度は 45.1% と高く、CD4 数が低いほど、抗 HIV 療法 (ART) を早く開始するほど高率であった。抗結核薬および抗 HIV 薬への副作用は多かった。

ART が導入されてから HIV 感染症の予後は著明に改善し、AIDS 関連疾患の減少と HIV 感染者の死亡率の減少が認められている。ART は HIV 感染症における活動性結核の合併リスクを著明に減少させたという報告が多く、日本でも HIV 感染症における結核患者数は減少傾向にある。しかし日本の若年者結核では外国出生者が多く、しかも増加傾向にある。COVID-19 禍が終息して、海外からの入国者、とくに結核と HIV 感染症の罹患率の高い外国からの留学生、労働者が増加した場合、HIV/TB 症例が増加する可能性がある。結核患者では HIV 検査を行うべきであり、HIV 陽性者に対する結核治療では、副作用が多いことヤリファンピシン (RFP) との薬剤相互作用に配慮し、IRIS の合併などの治療上の問題に習熟しておく必要がある。また、HIV 感染者では、IGRA の施行など潜在性結核感染症のスクリーニングと同治療の実施を心がけたい。HIV 陽性者の早期発見・早期治療開始が、HIV/TB を減らす最善の策である。

5. 世界の多剤耐性結核医療の動向と日本

(吉山 崇)

多剤耐性結核は、人がつくった病気で、イソニアジド (INH) 耐性から始まった薬剤耐性結核患者への不適切な治療が重なることで、多くの薬へと耐性を増していく。日本や欧米のように薬剤耐性検査の結果に基づいた治療を原則とすれば、多剤耐性結核はほとんどつくられず増えていかない。しかし、結核蔓延国において、国のプログラムとして薬剤耐性検査や多剤耐性結核治療が行われるようになったのは最近20年のことであり、薬剤耐性検査を実施せずに標準療法のみ実施していた多くの開発途上国では、耐性を知らないで治療を行い新たな耐性をつくってしまう、ということが2000年代までは非常に多く見られた。日本では、多剤耐性は初回治療の1%以下であるが、日本の周囲の結核蔓延国の多くにおいては未治療結核患者の4%程度、中国では7%程度が多剤耐性結核である。また、旧ソ連では既治療者の半数以上と高率である。

薬剤耐性検査の実施体制は近年様変わりし、日本の周囲の全ての国で、GeneXpert MTB/RIFが再治療患者および多剤耐性結核の接触者では行われており、初回治療においても実施する方向で対応中の国が多い。リファンピシン (RFP) 耐性例だけでなく結核治療歴があるなどINH耐性のリスクがある患者では、ラインプロブアッセイ (LPA) によるINH耐性スクリーニング検査も始まっている。RFP耐性と判明した症例の治療に、これまでは、標準多剤耐性結核治療が行われてきた。使用薬剤はレボフロキサシン (LVFX)、カナマイシン、エチオナミド、サイクロセリン、ピラジナミド (PZA)、エタンブトールである。しかし、長期治療に伴う中断が多く治療完了率が50%台と低いことが問題とされてきた。2018年WHOでは多剤耐性結核治療の指針を大きく変更し、これは、2019年のATS/CDC/IDSA/ERSのガイドライン、2020年の日本結核・非結核性抗酸菌症学会の勧告にも大きな影響を与えた。WHOの指針では、標準18カ月の長期治療レジメンだけでなく、9~11カ月の短期治療レジメンが併記された。

Xpert MTB-RIFでRFP耐性と診断された患者のうち、多くの国では、75%以上の患者で二次薬への薬剤感受性検査が判明している。東南アジアの国々では、ラインプロブアッセイが広く普及してきており、ニューキノロンとアミノグリコシド、INHへの感受性を迅速に得て、これにより、短期化学療法適応症例を抽出し可能な患者に短期化学療法を行い、治療中断を減らし、治療成功を増やそうという試みである。国のプログラムとして導入した9~11カ月のレジメンでは80%前後の治療完了率

を達成している。

また、2020年WHOは米国で承認されたBPaL治療を承認した。これは、プレトマニド、ベダキリン、リネゾリドを用いた6カ月治療で、これは、LVFX、PZAを含まない治療であり、超多剤耐性結核を含め短期化学療法の対象外となった患者が主な対象となる。WHOの多剤耐性結核の治療薬のリストには、日本では結核薬として承認されていないリネゾリド、クロファジミン、カルバペネムの点滴とクラブラン酸の併用なども記載されている。また、結核の治療から、注射薬を極力除く指針が出されており、注射薬による有害事象を避けるだけでなく、患者、医療スタッフ双方の負担軽減となることが期待されている。

薬剤耐性結核の新たな診断法、レジメンの普及拡大と並行して、有害事象のモニタリングが進められている。もともと、新薬では未知の有害事象が起こる危険があるため、とくに、ベダキリンの治験では原因不明の死亡が見られたことが背景にあるが、これまで、結核の臨床現場ではあまり用いられてこなかった心電図によるベダキリン、デラマニドの有害事象モニタリング、血算とともに神経学的診察を要するリネゾリドなど、新たな薬の普及とともに新たな有害事象対策も広く行われるようになりつつある。

以上のように、多剤耐性結核対策では、先進国と途上国の差が急速に縮まりつつある。薬剤耐性迅速検査ではすでに日本が時代遅れとなっている部分もある。一方、途上国における多剤耐性結核の多さは、より治療困難な新薬耐性を生む危険も同時にはらんでおり、それらに対する耐性モニタリングなど先進国内における途上国出身耐性結核症例への対応も今後必要となる。日本が世界の結核治療体制に対して時代遅れとなる恐れが高いことを認識する必要がある。

シンポジウム参加者からの声

- 大都市圏で課題であった外国人結核が、技能実習生の増加により全国・地方に拡散し、多言語対応などに経験の乏しい保健所・医療機関では対応に苦慮することは想像に難くない。支援体制の構築が求められる。
- リモート対応による支援に助けられているが、患者・サービス供給者・支援者の3者それぞれがリモートといった環境には限界がある。今はCOVID-19対応もあり難しいが人間としてふれあいのあるサポートでありたい。
- 結核患者は日本で治療を完了し学業や就業を続けることが基本であるが、日本で治療を続けるよりも母国への帰国を望む患者も多い。BRIDGE TB CAREは結核研究所が提供する結核医療国際連携支援サービスで、帰国を決めた患者の治療とケアが途切れないう、日本と患者

母国の関係機関との連絡調整を行い、帰国後に最後まで治療を完了できるよう支援を実施している。

- 患者の経済的負担を心配して、医師が確定診断のための検査を控えることも危惧される。また、国際的には患者負担が求められていない抗結核薬への自己負担が、とくに多剤耐性患者で非常に重荷になっている。
- 日本人もまた海外で多く働いている。海外で多剤耐性結核を発症し、WHO推奨国際標準治療を滞在国において無償で受けている日本人の患者が、帰国治療を望んでも日本では「薬がないので」治療継続できないといった事態が生じている。どうしたらよいか？

シンポジウムより学会・学会員への提言

(1) 途上国の結核、外国出生者の結核対策の重要性に関するアドボカシー強化

日本とは人的交流の多いアジアの多くの国では、結核は公衆衛生上、また社会経済学的にも未だ大きな問題であり、結核の推定罹患率は、日本での前回の東京五輪、50年前のレベルの国も多い。日本では、経済成長著しいアジアの国からの留学や観光などのインバウンドの経済効果が期待されているが、国内での人口の高齢化により、一次・二次産業の生産現場や、介護現場などの人的資源についてアジアを中心とする国々に依存する政策も実施されている。欧米社会がすでに経験しているように、日本の結核患者に占める外国人労働者や留学生の割合は、今後も高くなっていくことが予想される。そのような中、個々の患者の医療サービスや人道的配慮としてだけでなく、外国人における結核を減らす政策が日本の結核の制圧・収束には不可欠であることが、広く認識されるように努めるアドボカシー活動を強化することが必要である。

(2) 医療関係者における外国出生者の結核の早期発見・早期治療のための体制整備

診療の第一線にある臨床医、および労働者の健康を守る産業医が、アジアの結核問題の大きさを理解し、アジアからの若者の結核リスクは日本の高齢者よりも高いことや、薬剤耐性結核の頻度が高いことへの認識が進み、日常の診療に生かされ、結核の早期発見や適切な治療の実施につながるよう、卒前医学教育や学会の生涯教育セミナー等の卒後医学教育などを通じ、啓発を強化することが必要である。

(3) 薬剤耐性結核の治療薬確保、薬剤感受性検査の迅速化とHIV検査、潜在性結核感染症治療の推進

新技術の開発と結核対策への国際支援の拡大により、日本の結核の標準医療、とくに薬剤耐性結核への対応が急速に変化する国際標準から乖離している現状を理解する必要がある。日本で診断・治療を受けた外国人が日本

から母国へ帰国する際、あるいは、日本人を含む海外在住者が海外で受けていた結核治療を日本で継続する際に、適切な治療の継続が可能となる国内未承認薬の確保を含めた診療体制整備を促したい。

End TB Strategyでは、すべての結核患者に薬剤感受性テスト（迅速検査）を実施することが掲げられている。外国出生結核患者の母国の多くでは、結核の治療歴のない者でも薬剤耐性結核リスクは高いことを認識し、日本でも迅速試験結果に基づく治療が実施できるような支援が必要である。

全ての結核患者にはHIV検査を行うべきであり、HIV陽性者の早期発見・早期治療開始が、HIV/TBを減らす最善の策である。HIV陽性者においては潜在性結核感染症スクリーニング・治療の検討が必要である。これらを周知徹底したい。

(4) 入国前結核健診の効果的な実施と精度保証体制の確立

入国前健診新制度の導入を周知する。また実施にあたっては、本事業における精度保証を確立して運営することがきわめて重要であることを認識し、早急に精度保証体制を構築する必要がある。とくに、エビデンスに基づく本事業の評価を行うためには、事業評価のために必要な情報収集メカニズムの構築が必須である。

(5) 患者の出生国を問わない良質な結核医療体制の提供

適切な医療へのアクセスと健康保持は基本的人権であり、海外からの労働者が日本を支えていることへの理解、外国人への偏見の排除に努め、外国人であっても日本人と同様に診断・治療にアクセスできる環境を整えるよう、関連学会・団体・機関、また当事者と協力する。技能実習生の増加により、外国人の結核を含む健康問題は、都市部だけではなく拡散しつつある地方の課題でもあることを理解し、全国的な支援体制の構築が必要である。

(6) 結核医療費、とくに薬剤費の患者負担軽減または免除

結核に関する医療、少なくとも薬剤については患者負担がゼロであることが国際的な原則となっている。患者負担割合が5%であっても、多剤耐性結核の治療、とくに新薬の使用に関する患者負担は高額となり、治療の妨げとなっており、患者負担の軽減もしくは免除措置が必要である。併せて、確定診断・薬剤感受性パターンを得るための検査が、患者の経済的な状況を鑑みて実施されないなどの事態が避けられるような配慮を求めたい。

(7) 外国出生の結核患者への社会的支援の充実

結核の医療・ケアにおける多言語対応などのコミュニケーション支援は、私たちの責務でもある。しかし、実際には、労働者の保護、生活相談・社会福祉、メンタルヘルスなど多岐にわたる支援が、結核の治療完遂に必要な

であり、当事者の声を吸い上げた現場の体制整備に向けた行政の支援を促したい。

(8) 日本の技術や経験を生かした国際貢献

COVID-19の衝撃とその後遺症は東南アジアで大きく、今後結核の増加として表れてくると予測される。結核のハイリスク集団における結核スクリーニングによる積極的な患者発見の促進など日本の経験と技術が生かされる場も多いと思われ、国際貢献への寄与にも努めたい。

謝 辞

本シンポジウムの企画・開催、また、まとめにあたっては、第95回学会長の藤田明先生の深いご理解と温かなご指導をいただきました。ここに深謝いたします。また学会の際には、不慣れなZoomのメッセージ機能を通じて参加者の皆様からのフィードバックをいただいたため、応答に不備がありましたこととお詫びいたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

参考資料

外務省, 厚生労働省, 独立行政法人国際協力機構 (JICA), 公益財団法人結核予防会, ストップ結核パートナーシップ日本: 2021年改定ストップ結核ジャパンアクションブ

ラン

<http://www.stoptb.jp/blog/2021/08/20/214>

WHO: Implementing the End TB Strategy. 2015 Geneva

<https://www.who.int/publications/i/item/implementing-the-end-tb-strategy>

厚生労働省: 平成30年 結核登録者情報調査年報集計結果について

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000538633.pdf>

厚生労働省: 2019年 結核登録者情報調査年報集計結果について

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000661460.pdf>

厚生労働省: 入国前結核スクリーニングの実施について (令和2年3月26日)

<https://www.mhlw.go.jp/content/000613473.pdf>

WHO: WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. 2019 Geneva

<https://www.who.int/publications/i/item/9789241550529>

WHO: WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment-Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. 2020 Geneva.

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>

厚生労働省: 「外国人雇用状況」の届出状況まとめ (令和元年10月末現在)

<https://www.mhlw.go.jp/content/11655000/000590310.pdf>

WHO: Global TB Report 2020. 2020 Geneva

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>

第96回総会特別講演

結核を治療するということ

佐々木結花

要旨：結核は社会の変革や経済状態に大きく左右され、現在の状況に至っている。結核は世界に蔓延する感染症であり、WHOはCOVID-19による結核対策の遅れによる結核患者の増加や医療中断、薬剤耐性結核患者数の増加を危惧し、結核で死亡する患者が増加する可能性が大きいことを報告している。本邦では第二次世界大戦後に結核罹患率が高い時代が続き、1964年の東京オリンピック開催時は結核高蔓延状態、すなわち、結核罹患率が人口10万人当たり新登録患者数は100人を超えていた。その後緩徐に減少したが、1997年より罹患率再上昇が生じ、結核は再興感染症として緊急事態宣言が発出された。以後数年の減少は顕著であったが、現在の減少スピードは再び鈍化している。結核発症の宿主因子として、発病のしやすい宿主条件、すなわち、高齢化、免疫抑制、社会的弱者の問題がある。重症化や感染のリンクをつながないために、患者を治療のテーブルにいかにかかせるかを検討しなくてはならない。結核対策の一つとして、抗結核薬は現在6カ月の標準治療が行われており、抗結核薬投与時には、副作用、特に肝障害が高率に生じることに注意を要する。また、治療の完了を目指すために、内服を支援する目的でDOTSを行う必要があるが、本邦の治療成績は高齢者の死亡率を除いて、改善している。結核病巣が残存し、呼吸不全を発症する患者数が在宅酸素療法患者数の中で高率となり、Ⅱ型呼吸不全化し肺循環障害をきたしたが、結核患者数減少にともない、患者数は激減した。慢性肺アスペルギルス症の基礎疾患として結核後遺症は高位を占め、現在の肺結核患者の治療後にも慢性肺アスペルギルス症は発症し続けている。結核は今後しばらくの間、世界規模で人類に影響する疾患となる。結核は本邦でも今なお重要な疾患である。

キーワード：結核、抗結核薬、副作用、結核後遺症

はじめに

結核という一疾患であっても、疫学、法律、免疫、感染と発病、診断、治療、副作用、後遺症など多くの面をもつ。今回、第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会において、小川賢二会長より講演を依頼いただき、結核を診療する医師として日常目にする事象や問題点を報告した。

結核罹患率

本年より61年前の1960年には、本邦は結核罹患率355.5の結核高蔓延国であった¹⁾。1975年に罹患率100を切り、2019年までは結核中蔓延状態であり、結核罹患率10を

下回れなかった。SARS-CoV-2感染症（COVID-19）パンデミックにより、一挙にグローバル化が封じ込められた2020年以降、低蔓延状態へ移行している可能性があったが、結核研究所疫学情報センターによる結核登録者情報調査月報報告では、2020年の罹患率は10.1と報告され、わずかの差で結核低蔓延国の定義に達しなかった²⁾。

結核罹患率減少速度は、1962～78年はマイナス11%/年であったが、1979年以降3～4%/年となり、結核罹患率はごく緩徐に低下した。しかし1997～99年に結核罹患率は再上昇し、結核緊急事態宣言が発令されたが、その前後に、報道につれて肺結核患者、肺結核疑い患者が急増し、入院できないという状況に至った。各種対策が行われた結果、結核罹患率減少速度のスピードは速まっ

たが、その後再び減衰した¹⁾ (Fig. 1)。

結核対策は改善している

結核対策で重要な柱は、患者の早期発見、治療の完遂である。患者の早期発見は後の項「治療導入の遅れ」にて述べる。本邦の「日本版DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course: 直接服薬確認療法)³⁾により、治療の完遂は目に見えて改善している。結核患者のコホート・カンファランスは2000年以降全国保健所で広まった。当初、業務繁多な中で結核患者の治療成績を感染症サーベイランスシステム (National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: NESID) に登録するのは大変な労力であり、データ収集が難しかったと思われるが、直近ではほぼ全例が把握されるようになってきた (Table 1)^{4)~6)}。また日本版DOTSの実施で、病院での治療から外来まで一貫した治療方針の伝達が可能となり、治療中断が防止できている。しかし本邦は高齢者結核が多く、高齢者の死亡率は年々増加しており、2018年の結核の統計では、90歳代では結核の転帰が死亡であった率は53.9%と過半数に及んでいる⁷⁾。

DOTSは2000年前後に院内DOTSが各病院で開始され、その後、保健所だけでなく、処方箋薬局、勤務先産業保健師、学校などが協力し、地域DOTSへ展開した。結核医療機関と入院患者所轄保健所でコホート・カンファランスが開催され、患者の退院後の支援度を3段階に定め、治療終了まで患者の服薬支援を継続している。この支援範囲には、潜在性結核感染症 (latent TB infection: LTBI) 患者も含まれている。この院内および地域DOTSの連携により治癒および治療完了率が上昇しており、日本版DOTSは結核対策の根幹となり、結核診療の向上に多大に貢献した。

治療導入の遅れ

本邦では、患者が自覚症状を有してから受診するまでの期間を受診の遅れ (patient's delay)、初診から診断確定までの期間を診断の遅れ (doctor's delay) とし、それを合算したものを発見の遅れ (total delay) と定めている⁸⁾。WHOでは症状自覚から医療機関に受診するまでの期間をPatient delayとし、受診から抗結核薬治療を受けるまでの期間をHealth care system delayとしており、Health

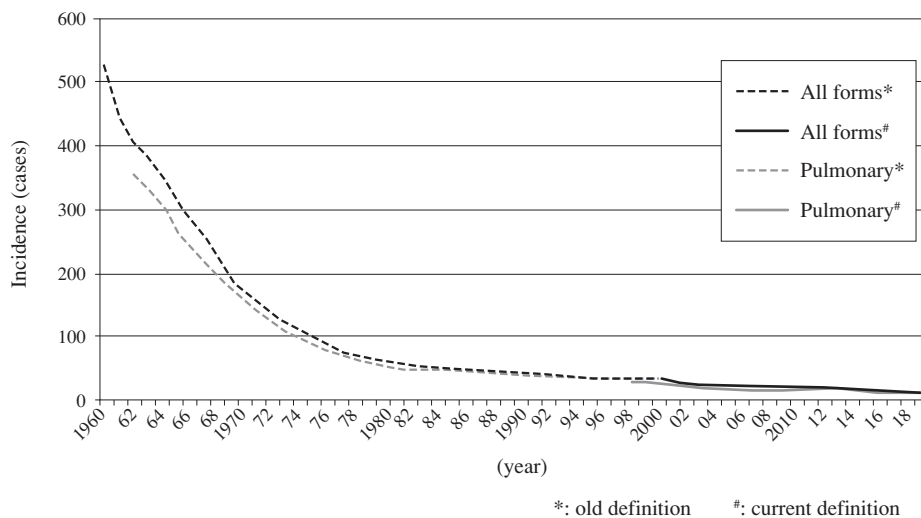


Fig. 1 Trends of incidence of TB of all forms and of pulmonary TB

Table 1 Treatment outcomes of newly notified pulmonary cases

	2018		2011		2001	
	cases	(%)	cases	(%)	cases	(%)
Cases	11,996		18,633		31,608	
Cured	2,895	(24.1)	2,919	(15.7)	5,468	(17.3)
Treatment completed	4,964	(41.4)	7,283	(39.1)	3,887	(12.3)
Died	2,710	(22.6)	2,641	(14.2)	992	(3.1)
Treatment failure	4	(0.0)	114	(0.6)	549	(1.7)
Lost to follow up	152	(1.3)	1,355	(7.3)	717	(2.3)
Transferred out	312	(2.6)	517	(2.8)		
On treatment	920	(7.7)	1,745	(9.4)		
Unknown	39	(0.3)	2,056	(11.0)	16,734	(52.9)

care system delay の中に Doctor delay が包括されている。patient's delay, doctor's delay を Patient delay, Doctor delay と示している。「s」の差は、患者や医師だけに責任を課すものでない、という意味を、WHO が示しているように推測している。

患者が医療機関を受診するのは、結核とわかってではなく体調が不良であるからであり、受診を思い立つまでの患者個々の背景にその時期は左右される。患者の経済的背景、医療機関の受診のしやすさ（距離、費用）、健康に関する自身の考え方などが受診の遅れに係ることが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾が、国際的には、紛争の有無、宗教問題も含まれる。本邦では、職業、年齢が影響していた¹²⁾。

診断の遅れについては医療従事者の知識不足、結核自体を過去の疾患と考え鑑別に挙げない、胸部画像検査や喀痰検査の遅れなどが原因として挙げられている¹¹⁾¹²⁾。医師が患者から症状を聞き出す力も重要であるが、菌陽性肺結核患者であっても必ずしも呼吸器症状は訴えない (Fig. 2)¹³⁾ため、問診や診察だけで肺結核を診断することは困難である。

Health care system delay には、受診してから診察から検査を受け、検査結果、診断を聞き、担当医から処方を受け、薬剤が内服可能となる治療に至るまでの期間が含まれ⁹⁾、診断イコール治療開始が常識的な本邦とは異なる概念であるが、患者を治療のテーブルに就かせることがどれだけ難しいことであるかが推測できる。

WHO は Global TB Report 2020¹⁴⁾において先に立てた目標の実施状況を挙げている。結核罹患率を2015年から2020年までに20%減とする、という目標に対し、2015年から2019年までは9%のみ減じたこと、結核死を2015年から2020年までの間に35%減じる、という目標に対し、2015年から2019年までの間に14%減じたこと、など、目標と現状について具体的に確認し、どこまで実施したかを具体的に報告している。

しかし、現在 COVID-19 パンデミック下で、結核感染

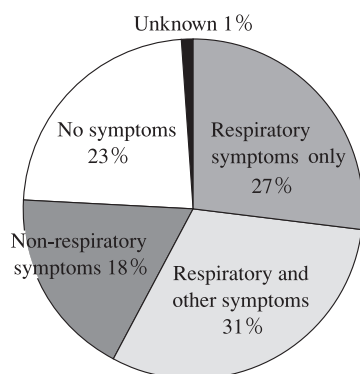


Fig. 2 Prevalence of symptoms in newly notified pulmonary TB patients, Japan, 2019

は3密の予防やマスクによる飛沫の散布の防止により、ごく一部での結核感染拡大は防止できるものの、家庭内感染の増加、医療マンパワー不足や受診の遅れ（受診控え）から患者発見が遅れ、また、服薬支援が不可能となり治療中断が増えることなど、多くの問題が生じると推測されている¹⁴⁾¹⁵⁾。この遅れが取り戻されなければ多くの結核死を迎える人々が過剰に生じてしまい、結核による社会的経済的損失が生じる可能性が高い。結核の潜伏期間は長期であり、LTBIとして将来まで感染の輪が広がるため、結核をおろそかにすることはできない。

治療

抗結核薬開発が進みつつあるが、今現在、臨床上標準治療として用いることが可能な薬剤は限られている。

初期強化短期化学療法として、イソニアジド (isoniazid: INH)、リファンピシン (rifampicin: RFP)、ピラジナミド (pyrazinamide: PZA) およびストレプトマイシン (streptomycin: SM) ないしはエタンブトール (ethambutol: EB) の初期4薬剤で開始し、薬剤感受性検査で耐性が観察されず治療開始2カ月経過した時点での喀痰検査の培養検査が陰性であった症例は、後半の維持期の治療をINH, RFP 4カ月継続し終了できる¹⁶⁾。2018年の結核医療の基準で標準治療は一本化されたが、それまではPZAを含まない3薬剤投与も標準治療Bとして掲載されていた。投与量は体重当たりの標準量、投与量の上限が薬剤ごとに定められているが、実際の処方には、年齢や腎機能などを考慮して適宜増減する。治療期間は、治療開始2カ月経過時点で喀痰培養陽性であれば、維持期の治療を3カ月延長すべきであり、また、再治療例、治療開始時結核が重症等（広汎空洞、粟粒結核、結核性髄膜炎、骨関節結核など）、免疫低下を伴う合併症（HIV感染、糖尿病、塵肺など）、免疫抑制作用をきたす可能性が高い医療（副腎皮質ステロイド薬の全身投与、その他免疫抑制剤、抗腫瘍剤など）では3カ月延長し9カ月まで行うことができる、とされている。

現在さらに治療の短期化を図る目的で、EBをモキシフロキサシン (moxifloxacin: MFLX) に、RFPをリファペンチン (rifapentine: RPT) に置き換え、初期2カ月をINH, RPT, PZA, MFLXとし、後期2カ月をINH, RPT, MFLXとする治療が米国で検討され、従来の6カ月治療との間に非劣性を示し¹⁷⁾、今後、本邦においても導入の検討が行われるであろう。

治療の副作用

抗結核薬の副作用は多様である。特に肝障害は結核治療上熟知しなくてはならない副作用である。

抗結核薬標準治療に用いられる5薬剤全てに肝障害の

報告があるが、特に頻度が高いものはINH, RFP, PZAである。日本結核病学会（現、日本結核・非結核性抗酸菌症学会）治療委員会は、2007年に治療委員会報告として「抗結核薬使用中の肝障害への対応について」を示している¹⁸⁾。また米国胸部疾患学会（American Thoracic Society: ATS）では、肝障害を呈しやすい素因として、35歳以上、5歳未満、女性妊娠、出産後3カ月以内、もともと肝酵素上昇を生じる疾患を合併した患者、アルコール常飲者、低蛋白血症・低栄養、ヒト免疫不全ウイルス（Human immunodeficiency virus infection: HIV）感染、ウイルス性肝炎（B型carrier含む、C型肝炎は独立した因子）、薬物代謝（N-acetyltransferase 2（NAT2）変異）、HLA-DQB1*0201を挙げている¹⁹⁾。

肝機能障害のタイプには肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型があり²⁰⁾、INH, PZAは肝細胞障害性ないしは混合型、RFPは胆汁うっ滞型ないしは混合型を示すことが多い。肝酵素が低下し症状軽快時には、INH, RFPについては慎重に再投与を行う。

高齢者結核

本邦は結核高蔓延時代が1975年まで継続しており、その時代以前に若く社会活動を精力的に行っていた世代が結核感染し、その後潜在性結核感染の状態が高齢化し、様々な免疫低下要因から内因性再燃を生じて結核を発症しており、結核罹患率は高齢者ほど高い。

高齢者結核の問題は、診断と治療の困難さにある。高齢者は多くの疾患の罹患頻度が高く、既往による陈旧性陰影が肺に残存している場合があり、また、認知機能障害や脳血管障害などで、検診で画像検査を受けられない、胸部画像検査に適した体位がとりにくい場合がある。若年者に比較し、喀痰菌陽性例では、免疫能の低下から典型的な空洞を有する結核病巣ではなく肺炎に類似した陰影をとる率が高い（Table 2）。そのため、胸部画像検査で異常を指摘された場合、一般細菌の検査とともに必ず抗酸菌検査を行う必要がある。

高齢者結核において最も問題となるのはその予後である。2018年の結核患者の総数15,527名中3,472名（22.4%）が他病死を含め死亡していた⁷⁾。50歳代4.9%、60歳代11.9%、70歳代20.2%、80歳代35.7%、90歳代53.9%と高齢化するほど死亡率は高い。筆者の検討²¹⁾では、後期高

齢者では悪性疾患の合併症が前期高齢者より高率であった。

高齢者の結核治療は、他疾患の合併、機能低下、治療薬の相互作用から、副作用の発現を心配し、投与量を減じる場合や、PZA投与を年齢だけを理由にして避ける場合がある。高齢者は、消化管の血流量低下が生じるが薬物吸収への影響は少ないものの、肝代謝の低下や腎機能の低下から薬剤血中濃度に影響がある²²⁾。治療導入時に年齢だけを見て副作用を恐れすぎないようにすべきではあるが、既に免疫能が低下した結果で結核発症に至った症例も少なくないことから、高齢者の治療は柱となる医療の基準に沿いつつ、症例ごとに治療を検討し塩梅する必要がある。

高齢者で特に注意すべきは感覚器障害である。視力や聴力、触覚を失うことは、高齢者の活動や生活の質を下げ、楽しみ、生き甲斐を断つことになりかねない。EB、アミノグリコシド薬投与には十分注意すべきである。

結核後遺症

（1）呼吸不全

肺結核後遺症症例は、結核による肺既存構造の破壊を基盤とし、抗結核剤投与のみによって加療された症例に加え、胸郭成形術や人工気胸術、肺切除術など観血的治療を施行された症例を含み、さらに経年変化が加味された複雑な病態を一群のものとしてとらえられてきた。結核患者数の激減により後遺症も減少しており、臨床上遭遇する機会は少なくなってきたが、重症肺結核患者数が増加すれば呼吸不全を示す患者は生じ続けることとなる。慢性呼吸器疾患の予後を判別する因子として、平均肺動脈圧（mean pulmonary arterial pressure: mPAP）、肺血管抵抗（pulmonary vascular resistance: PVR）、混合静脈血酸素飽和度（mixed venous oxygen saturation: SvO₂）という肺循環動態諸量が挙げられている²³⁾。肺結核後遺症では、肺高血圧を有する慢性閉塞性肺疾患症例と比較し、PaO₂値からmPAP値を推定することは困難²⁴⁾で、低酸素血症をきたしていなくてもmPAP値の上昇を認めることが多いと報告されている²⁵⁾。長期酸素療法（long term oxygen therapy; LTOT）によってmPAPは低下するが²⁴⁾、拘束性あるいは混合性肺機能障害により換気が不十分となり、低酸素血症・高炭酸ガス血症の悪化から右心不全

Table 2 Number and percentage of newly notified pulmonary and non-cavitary TB

Patients without cavity	Positive sputum smear (%)	Other positive bacteriology (%)	Negative bacteriology (%)	Total
20-69	757 (25.2)	1440 (47.9)	812 (27.0)	3009
70-	2203 (45.8)	2157 (44.9)	446 (9.3)	4806
Total	2960 (37.9)	3597 (46.0)	1258 (16.1)	7815

が悪化し、予後不良となる。肺結核後遺症に対して新規に肺血管拡張薬が適応となることはなく、新規の肺結核症例発生を防ぐことが対策となる。

(2) 膿胸関連悪性リンパ腫

膿胸関連悪性リンパ腫 (Pyothorax-associated lymphoma: PAL) は1987年、本邦のIuchiによって報告された疾患群であり²⁶⁾、慢性膿胸の2%程度の発症とされ、人口気胸や結核性胸膜炎後、20年以上経過し発症する²⁷⁾。Bリンパ球にEBウイルスが感染して慢性膿胸患者の免疫不全を背景に増加、腫瘍化すると推測されているが、予後は不良である²⁸⁾。

現在、結核性胸膜炎の胸水残存例が慢性膿胸化する率は不明である。抗結核薬が不十分であった時代の報告では、結核性胸膜炎の92例中15例 (16.3%) に慢性膿胸が生じていた²⁹⁾。現在は短期化学療法の浸透でこのような不幸な転帰をとる症例は激減したと思われるが、結核が基盤となって悪性疾患発症につながったこのような疾患を忘れてはならない。結核性胸膜炎の胸水貯留を安易に放置せず、大量に残存する場合は、将来拘束性肺機能障害を生じないためにも適切に穿刺排液を行う必要がある。

(3) 慢性進行性肺アスペルギルス症

慢性進行性肺アスペルギルス症 (Chronic progressive pulmonary aspergillosis: CPPA) は難治性下気道感染症であり、呼吸器に基礎疾患を有しているが、陳旧性肺結核を基礎疾患とすることが多い³⁰⁾。結核の遺残空洞は真菌感染に感受性があり、結核患者が多い地域ではCPPA症例が増加することが推測されている³¹⁾。肺の器質的障害という宿主因子を減少させることがCPPA発症予防に有用である。非結核性抗酸菌症 (pulmonary nontuberculous mycobacterial infection: NTM-PD) との合併率も高く³²⁾、治療に難渋し、CPPAの予後は不良である。結核患者減少がCPPA症例の減少に寄与する可能性もあり、重症肺結核患者を減じる、空洞を有する肺結核患者を減じるため、結核患者の早期診断早期治療開始を忘れてはならない。

結核を治療するということ

結核診療はCOVID-19パンデミックという未曾有の感染症の襲撃により、変換されるべき時期に到達している。感染症対策が見直され本邦の保健所機能が拡充されれば、結核についても確実な服薬支援が実施可能となる。期待している好ましい未来は、地域DOTSがさらにいきなり、患者退院の時期が早期となり、患者の社会活動の制限が緩和され、入院に関する医療費が節約されることである。また、デジタル技術の進歩で患者支援ツールも変容し、対面ではなくネットやスマートフォンアプリで服薬支援が進む可能性があり³³⁾、保健師を中心とした保健所の負荷を軽減させ、本当に必要な感染症対策に

業務にマンパワーを集中させることが望ましい。

私たち医療従事者が改めて忘れてはならないことは、結核は空気感染症であり、感染が生じた場合LTBIとして未来に発症し連鎖する危険をごくわずかでも残すということ、発症したら社会的制限を受け、肺をはじめとした罹患臓器に器質的な障害を残し後遺症が生じる可能性があること、高齢者や免疫抑制宿主に発症した場合死亡率が高い疾患である、ということである。

結核は社会や歴史を反映する感染症である。「結核を治療するということ」とはガイドラインに従うだけで済まず、Health careを考え治療すること、であろう。

謝 辞

報告の場をお与えいただいた、第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術集会会長 小川賢二先生に深謝いたします。

1987年から結核・非結核性抗酸菌症診療をご指導いただき、共に働いた、いま共に働く皆様にこの場をお借りして深謝いたします。

千葉大学医学部呼吸器内科 栗山喬之先生、巽浩一郎先生、川崎剛先生

国立病院機構千葉東病院 山岸文雄先生

公益財団法人ちば県民保健予防財団 鈴木公典先生

公益財団法人結核予防会 工藤翔二先生

公益財団法人結核予防会結核研究所 森亨先生、山下武子先生

公益財団法人結核予防会複十字病院 吉山崇先生、森本耕三先生

杏林大学呼吸器内科 後藤元先生

国立病院機構東京病院呼吸器センター呼吸器内科 永井英明先生、鈴木純子先生、川島正裕先生、井上恵理先生、武田啓太先生、渡辺将人先生

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) 公益財団法人結核予防会：新登録結核患者数及び罹患率の年次推移。「結核の統計2020」, 結核予防会, 東京, 2020, 27.
- 2) 結核予防会結核研究所疫学情報センター：新登録結核患者数(率), 性・年齢階層別2020年. <https://jata-ekigaku.jp/wp-content/uploads/2021/05/2020.12.pdf> (最終閲覧日2021年9月5日)
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課長：「結核患者に対するDOTS (直接服薬確認療法) の推進について」の一部改正について. 健感発1125第1号, 平成28年11月25日.

- Kenkoukyoku/16112501.pdf.
- 4) 結核予防会：平成30年（2018年）新登録結核患者数—登録時総合患者分類コード，治療成績，年齢階級，出生地別 その1.「結核の統計2020」，結核予防会，東京，2020，131.
 - 5) 結核予防会：平成24年（2012年）新登録結核患者数—登録時総合患者分類コード，コホート観察，都道府県（政令市・中核市を含む），指定都市別—その1.「結核の統計2014」，結核予防会，東京，2013，111.
 - 6) 結核予防会：平成12年新登録結核患者数（標準治療方式）—登録時総合患者分類コード，コホート観察，都道府県（政令市・中核市を含む），指定都市別—その1.「結核の統計2002」，結核予防会，東京，2002，97.
 - 7) 厚生労働省：2019年 結核登録者情報調査年報集計結果について. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000661460.pdf>.
 - 8) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会教育・用語委員会：結核症の基礎知識，第5版. 結核の管理. 結核. 2021；96：116-118.
 - 9) World Health Organization: Diagnostic and treatment delay in TB. 2009. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/116501/dsa710.pdf?sequence=1&isAllowed>
 - 10) Cai J, Wang X, Ma A, et al.: Factors associated with patient and provider delays for TB diagnosis and treatment in Asia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015；10：e0120088. doi: 10.1371/journal.pone.0120088.
 - 11) Quattrocchi A, Barchitta M, Nobile CGA, et al.: CCM 2013 TB network. Determinants of patient and health system delay among Italian and foreign-born patients with pulmonary TB: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018；8：e019673. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019673.
 - 12) 佐々木結花：結核患者発見の遅れの研究. 結核. 2002；77：621-625.
 - 13) 結核予防会：新登録結核患者数—登録時総合患者分類コード，症状の有無別.「結核の統計2020」，結核予防会，東京，2020，70.
 - 14) World Health Organization: Progress towards global TB targets — an overview, Global TB report 2020, World Health Organization, 2020, 5-13.
 - 15) McQuaid CF, Vassall A, Cohen T, et al.: The impact of COVID-19 on TB: a review of the data. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021 Jun 1；25 (6)：436-446.
 - 16) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の改訂—2018年. 結核. 2018；93：61-68.
 - 17) Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al.: Four-Month Rifampentine Regimens with or without Moxifloxacin for TB. *N Engl J Med*. 2021；384：1705-1718.
 - 18) 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.
 - 19) Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al.: An official ATS statement: hepatotoxicity of antiTB therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006；174：935-52.
 - 20) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害（肝細胞障害型薬物性肝障害，胆汁うっ滞型薬物性肝障害，混合型薬物性肝障害，急性肝不全，薬物起因の他の肝疾患）. <https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1i01.pdf>.
 - 21) 佐々木結花，山岸文雄，八木毅典，他：高齢者肺結核症例の問題. 結核. 2007；82：733-739.
 - 22) 葛谷雅文：高齢者薬物療法.「老年医学テキスト」第3版，社団法人日本老年医学会編，メジカルビュー社，2011，174-198.
 - 23) Bishop JM: Hypoxia and pulmonary hypertension in chronic bronchitis. *Prog Resp Res*. 1975；9：10-16.
 - 24) 佐々木結花，山岸文雄，鈴木公典，他：在宅酸素療法を施行した肺結核後遺症症例における予後および肺循環諸量の変化の検討. 日胸疾会誌. 1997；35：511-517.
 - 25) 巽浩一郎，佐久間哲也，栗山喬之，他：肺循環障害と睡眠呼吸障害 病態と治療. シンポジウム「結核後遺症—現時点における総括」. 結核. 2005；80：663-666.
 - 26) Iuchi K, Ichimiya A, Akashi A, et al.: Non-Hodgkin's lymphoma of the pleural cavity developing from long-standing pyothorax. *Cancer*. 1987 Oct 15；60：1771-1775.
 - 27) Fukayama M, Ibuka T, Hayashi Y, et al.: Epstein-Barr virus in pyothorax-associated pleural lymphoma. *Am J Pathol*. 1993 Oct；143 (4)：1044-1049.
 - 28) Narimatsu H, Ota Y, Kami M, et al.: Clinicopathological features of pyothorax-associated lymphoma; a retrospective survey involving 98 patients. *Annals of Oncology*. 2007；15：122-128.
 - 29) 高浦 一：結核性膿胸123例の統計的観察. 日本外科室函. 1956；25 (3)：318-323.
 - 30) Smith NL, Denning DW: Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma. *Eur Respir J*. 2011；37：865-72.
 - 31) Denning DW, Pleuvry A, Cole DC: Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary TB. *Bull World Health Organ*. 2011 Dec 1；89 (12)：864-72.
 - 32) 佐々木結花：肺非結核性抗酸菌症と肺真菌症の合併について. 呼吸. 2015；34：658-663.
 - 33) World Health Organization: Implementing a digital technology for TB medication adherence. In: Handbook for the use of digital technologies to support tuberculosis medication adherence, 1st ed., World Health Organization, 2017, 23-31.

Review Article

HOW SHOULD WE THINK ABOUT THE TREATMENT OF TB?

Yuka SASAKI

Abstract The incidence of tuberculosis (TB) has been greatly affected by social changes and economic conditions, leading to the current situation. According to the World Health Organization, delays in TB control during the COVID-19 pandemic may increase the number of deaths caused by the disease. This effect may be the consequence of a higher number of TB cases, interruptions of medical treatment, and the development of drug resistance.

In Japan, the incidence of TB remained high after World War II. In 1964, when Tokyo hosted the Olympic games, the rate of newly registered TB patients exceeded 100 per 100,000 population. Thereafter, the incidence of TB decreased slowly. However, in 1997, the incidence rate began to rise again, and a state of emergency was declared for TB as a re-emerging infectious disease. Despite a marked decrease observed in the following years, the current rate of decrease has slowed again.

Host factors for the development of TB include conditions conducive to disease outbreaks, such as aging, immunosuppression, and socially vulnerable populations. There is an urgent need for prompt detection of TB to prevent severe disease in patients.

As one of the measures available for combating TB, the current standard treatment is a six-month course of anti-TB drugs. However, the use of anti-TB drugs is associated with high rates of side effects, especially liver damage. The Directly

Observed Treatment, Short-course (DOTS) is necessary to support patients with TB in completing their treatment. Use of the Japanese version of DOTS has improved treatment outcomes in Japan, except for the mortality of older adult patients with TB.

The number of patients with residual TB foci who developed respiratory failure has increased among those receiving home oxygen therapy, leading to type II respiratory failure and pulmonary circulatory disturbance. The number of patients with respiratory failure decreased drastically in parallel with decrease in the number of patients with TB. Among TB patients, there is a high rate of TB-associated sequelae, which underlie chronic pulmonary aspergillosis disease. Notably, chronic pulmonary aspergillosis continues to occur in patients even after active pulmonary TB is successfully cured.

TB will continue to affect individuals worldwide in the future, and remains an important disease in Japan.

Key words: TB, Anti-tuberculous drugs, Side effects, Tuberculous sequelae

National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Correspondence to: Yuka Sasaki, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan. (Email: sasakiy2012@gmail.com)

第96回総会教育講演

公立精神科専門病院での調査に基づいた精神疾患を合併する結核症診療の課題

阪下健太郎

キーワード：結核症，精神疾患，診断の遅れ，身体合併症医療

精神疾患と結核症

(1) 統合失調症と結核症

わが国で行われた研究によれば，統合失調症患者は，それに罹患していない患者に比較して低栄養，やせが有意に多いことが報告されている¹⁾。一方で，肥満症，高血圧症，糖尿病，脂質異常症などの生活習慣病の罹患率も有意に高い²⁾。この中で，低栄養，やせ，コントロール不良の糖尿病に関しては，潜在性結核感染症から活動性結核症を発症しやすい危険因子であるため，間接的に統合失調症の患者は活動性結核症を発症しやすいと考えられる。

(2) アルコール多飲と結核症

アルコール多飲が結核発症の危険因子となることも，古くから知られている。アルコール摂取と結核の発症に関する危険因子についてメタ解析が報告されている。近年報告されたアルコール摂取と結核の発症に関するメタ解析においては，肝硬変や慢性肝炎などのアルコール関連疾患と結核の発症の関連性は，評価可能な8つの研究のメタ解析において，アルコール関連疾患以外の基礎疾患に比較して約3.3倍の結核発症の関連リスクが認められ，アルコールによる健康障害を認めないものの飲酒習慣がある群では，飲酒習慣がない群に比較し，約1.35倍結核発症の関連リスクがあった³⁾。

(3) 抑うつと結核症

韓国で行われた後ろ向きのコホート研究では，抑うつ症状を認める患者は，抑うつ症状を認めなかった患者に比較し，10年間で2.63倍も結核発症率が高く，抑うつ症状の重症度と結核の発症ハザード比に正の相関があることが

示された⁴⁾。World Health Organization (WHO) のEnd TB戦略において，tuberculosis-depression syndemicという概念が提唱されており，抑うつは結核発症の原因となると同時に，結核発症中に抑うつになることが知られている。これは，結核の臨床に携わる医療者は特に入院治療においてしばしば経験する。したがって，抑うつ症状への適切な介入は，活動性結核の発症抑制と治療の完遂の双方において，非常に重要である。また，治療期間が長い多剤耐性結核においては，治療中の患者の抑うつ症状は，治療脱落へもつながり，非常に深刻な問題となっているが，特に開発途上国において，結核症と精神症状への治療が同時に可能である国は，40%にも満たないと報告されている⁵⁾。

精神疾患と結核症診断の遅れ

患者側における診断の遅れの原因としては，重度の精神疾患や認知障害をもつ患者は，症状の表出が困難であったり，その自己解釈に齟齬がみられたりすることが原因となって受診行動につながらない可能性がある。重度の精神症状をもつ患者は，良質な喀痰を出すことが困難なため，肺結核の診断に遅延が生じるとの報告もある⁶⁾。精神科病棟や認知症病棟では，食事中に誤嚥や窒息が発生する危険性が高く，限られたスタッフ数で患者を注意深く観察するためにホール等に患者を集めて食事摂取を行うことが多い。精神科の作業療法や集団精神療法は，多くの患者を閉鎖空間に集合させて行われる。このように，精神科医療においては，患者やスタッフが一堂に会する機会が相対的に多く，活動性肺結核患者が発生した際には，多くの濃厚接触者が発生しやすい。医療提供者

側における診断の遅れの原因としては、精神科専門医療を提供するスタッフが、身体疾患の診療に慣れていないのに加えて、結核患者自体が減少傾向であり、結核症が鑑別疾患として挙げられないことが多い。よって、肺結核を疑う症状が見落とされやすい可能性がある。発熱や呼吸器症状の精査としての胸部X線が撮影までに長期間を要することもあり、撮影したとしても、胸部X線読影に慣れた医師が不在であるといった問題もある。

精神科病院における身体医療供給体制の脆弱性

【背景】精神科病院における身体医療資源が少ない。精神病床あたり医師数は一般病床の3分の1でよいという特例がある。10~13対1看護，入院単価は約3分の1，DPC対象外である。患者ケアの主力は，看護助手，准看護師，半数がパートで賄われている。こうした現状は，身体科医師や一般病院スタッフが知る機会が少ない。

【対象と方法】東京都精神科病院協会に所属する精神科病院における身体医療供給体制に関するアンケート調査を行った。回答期間は2017年12月7日~28日(21日間)。回答率は75%(53/70病院)であった。アンケート結果を図1に示す。

【まとめと考察】精神科病院の1割は入院時・長期入院の胸部X線撮影をしない。胸部X線の半数は精神科医が読影する。常勤身体医が勤務するのは約4割のみである。肺結核や肺癌の早期発見は困難な環境と考えられる。

精神科身体合併症医療とは

精神症状に伴う不穏，興奮等の症状により，一般診療

科における診療を困難にしている身体疾患を併発した精神疾患患者に対し，迅速かつ適正に対応する医療のことである(東京都精神科身体合併症医療事業実施要綱)。精神科身体合併症管理加算は2008年に創設された。現在7日以内は1日450点，8~15日以内は1日あたり300点(2020年から1日あたり225点から300点に増額された)を算定できる。精神科身体合併症管理加算が算定できる施設基準は以下のとおりである。精神科病院であり，当該病棟に専任の内科または外科医師が1名以上配置されており，精神科棟入院基本料(10対1，13対1，15対1入院基本料)，特定機能病院入院基本料，精神科救急入院料，精神科急性期治療病棟入院料および認知症治療病棟入院料のいずれかを算定している病棟が該当する。患者受け入れ可能な精神科以外の診療科を有する医療体制との連携が確保されていることが必要である。

精神疾患をもつ結核患者の臨床的特徴について行った後方視的調査

2012年から2017年の5年間に東京都立松沢病院に入院加療した精神疾患をもつ結核患者の臨床的特徴をまとめたため報告する。

【背景と目的】精神疾患をもつ結核症患者の詳細な報告は少ない。当院は精神疾患をもつ患者専用の陰圧閉鎖感染症病棟を18床有する。過去5年間に入院した結核患者の臨床的特徴をまとめ，記述疫学的考察を行う。

【対象と方法】2012年4月1日~2017年9月30日の5年6カ月間に，東京都立松沢病院にて入院加療を行った活動性結核症患者111名について電子カルテを用いて，

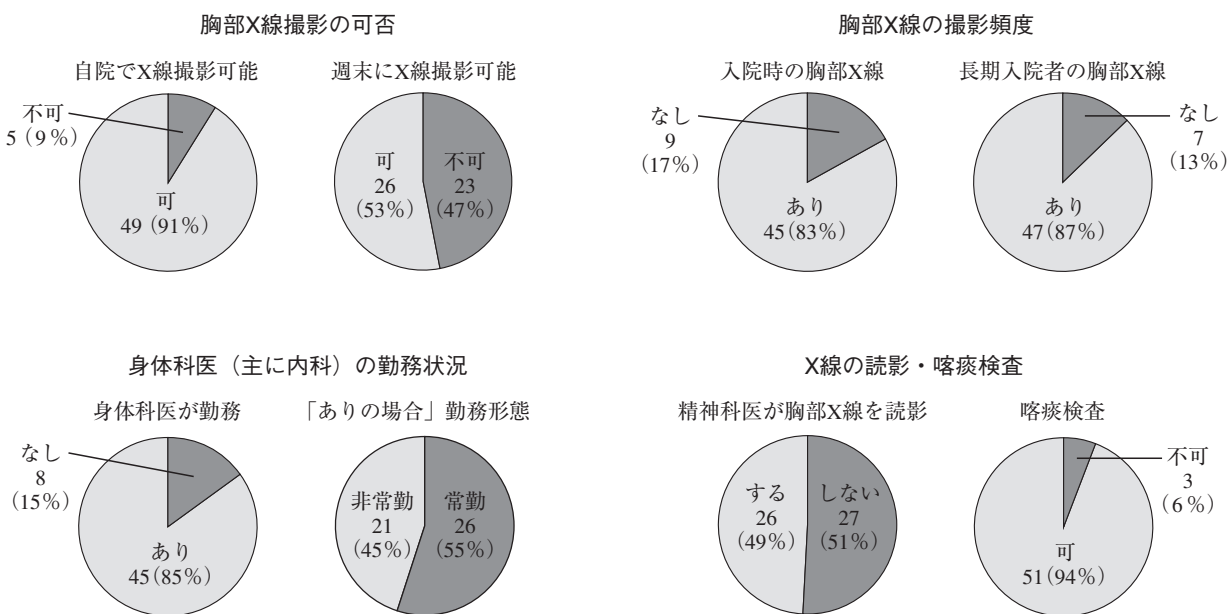


図1 精神科病院における身体医療供給体制

その臨床的特徴を後方視的に解析した。

【結果】年齢中央値は67歳で、範囲は31歳から92歳であった。男性比率69.3%であった。在院日数中央値は217日であった。活動性結核症と診断された場、症状発現から診断までの期間、結核症患者の精神疾患（2012～2017年）の内訳、結核症に併存した身体疾患、胸部X線の学会分類、抗結核薬治療中に生じた有害事象、退院先と予後を図に示す（図2）。

【まとめと考察】診断に6カ月以上を要する率が明らかに高い傾向にある。認知症、アルコール依存症、知的障害者が多い。並存症は糖尿病が最多である。在院日数も明らかに長期間の傾向にある。精神科長期入院者・精神

症状の不安定な患者は、自治体などの定期検診から脱落する。認知症、アルコール依存、知的障害者の比率が高いのは、症状訴え困難、受診率が低い患者層と推測される。在院日数が長期であるのは、社会調整、アドヒアランス問題がある。これらに対する対策の私案としては、精神科医・非呼吸器専門医に対し、Web講義、事例検討会、紹介先リスト配布などを利用して結核の知識を啓発する。入院時や危険因子に応じた胸部X線の定期撮影を徹底する。専門医読影または外部読影業者への委託を行う。「確実な読影結果の確認」と呼吸器専門医への紹介が必要である。

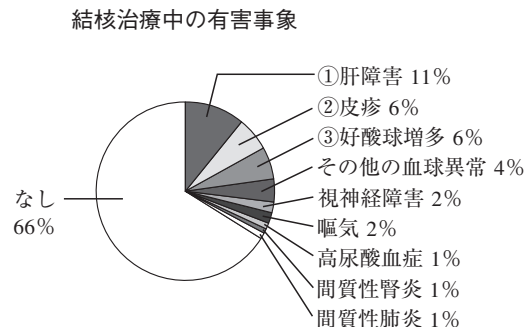
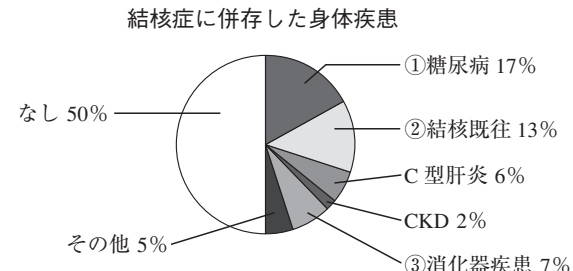
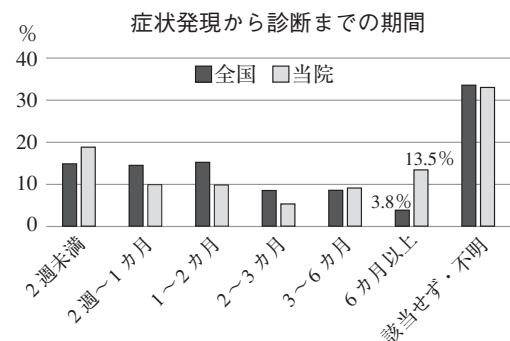
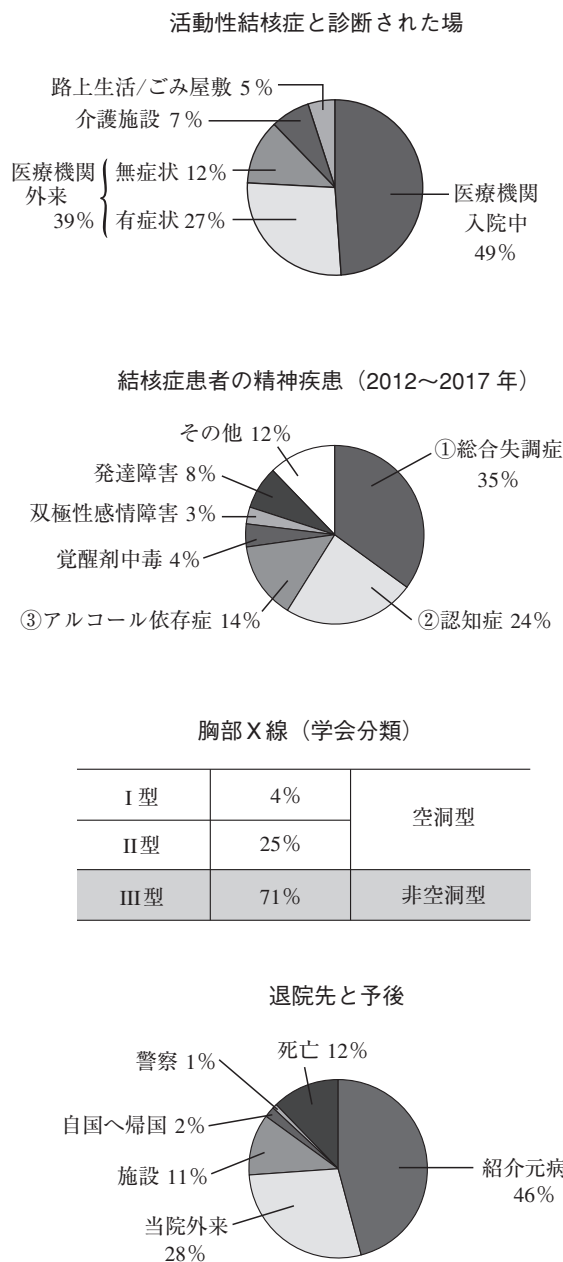


図2 精神疾患をもつ結核患者の臨床的特徴

肺結核を合併した精神疾患を有する患者の事例紹介

【症例1】60歳代女性，日本人

主 訴：2カ月間継続する発熱。

現病歴：知的障害にて某精神科病院に10年間入院中。X年5月より間欠的な38℃台の発熱，解熱薬で経過観察となっていた。X年7月になっても間欠的な発熱が継続するため胸部X線を施行し粒状影を認めたことから，喀痰検査を施行した。喀痰の抗酸菌塗抹(2+)，結核菌核酸増幅法(+)となり当院へ紹介となった。

既往症：精神発達遅滞(10年前から入院)，2型糖尿病。

内服薬：フルボキサミン，フルニトラゼパム，ゾピテン。

身体所見：身長140cm，体重35kg，体温39.0℃，意識JCS-100，項部硬直あり。呼吸音清，心音整。

胸部単純X線：図3

経 過：緊急で腰椎穿刺施行し，粟粒結核，肺結核，結核性髄膜炎と診断された。4剤による標準治療と，デキサメタゾン投与を行った。ピラジナミド(PZA)肝障害，エタンブトール(EB)視神経炎を認めた。治療レジメンを2回変更したが，18カ月間の治療を完遂した。幸い「感受性菌」培養1カ月で陰転化した。不穩，せん妄はベッド柵周囲へクッションを充填し，身体拘束を避けた。トラゾドン内服にて夜間せん妄や不眠に対応した。治療6カ月目に元病院へ転院し，近隣の結核病院で治療を引き継いだ。

考 察：精神科病院内における発熱精査の遅れによる粟粒結核であった。知的障害者の結核症の受け入れ先がなく，他県から転院となった。病態が重症かつ有害事象多数，専門的知識を要した。精神科治療，精神科看護介入を濃厚に要した。

【症例2】50歳代男性，インド人

主 訴：発熱。



図3 胸部単純X線：症例1

現病歴：受診5カ月前から朝から毎日飲酒していた。受診1カ月前から咳嗽を認めることに家族が気づいた。酩酊状態となり自宅内で転倒し，頭部外傷にて，他院受診時に発熱を指摘された。胸部X線で肺結核を疑われ，喀痰塗抹(1+)，TB-PCR(+)となった。離脱せん妄状態であったため，保健所経由で紹介となった。

既往歴：特になし。

生活歴：来日30年，受診半年前に失業。

身体所見・検査結果：意識E4V2M3，全身発汗，振戦，体温39.0℃，脈拍150整，呼吸数24回/分，血圧90/64mmHg，心音整，呼吸音清。右季肋部2横指肝を触知した。血小板10万/ μ L，総ビリルビン2.4mg/dL，AST67IU/Lと上昇を認めた。

胸部単純X線所見：図4

経 過：活動性肺結核とアルコール離脱せん妄に対して，ビタミンB₁1500mg/日漸減+ジアゼパム5mg 1日3回投与した。ハロペリドール2.5mg 2~3週間漸減し，リスペリドン経口投与に切り替えた。経鼻胃管からHREZ〔イソニアジド(INH)，リファンピシン(RFP)，EB，PZA〕開始し，治療1カ月目に，経口内服・離床歩行可能となった。

考 察：外傷契機に肺結核と診断，アルコール離脱せん妄を発症した1例であった。結核治療導入と並行し離脱せん妄治療を要した。断酒と退院後の就労支援を早期導入し，治療期間6カ月を入院にて経過観察とした。退院後すぐに就職することができ，断酒に成功し外来で定期観察となった。

精神疾患をもつ結核症患者の診断と治療のポイント

精神保健福祉法による精神障害者とは，統合失調症，精神作用物質による急性中毒またはその依存症，知的障

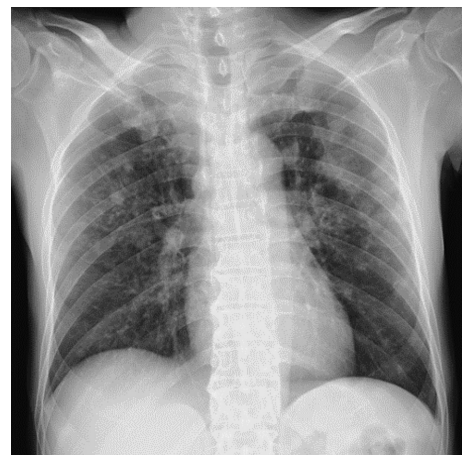


図4 胸部単純X線：症例2

害、精神病質その他精神疾患を有す者とされている（第5条）。精神保健指定医の役割としては、措置入院や医療保護入院の要否、行動制限等の判定を行うのに必要な知識および技能を有すると認められ厚生労働大臣から認定された医師のことである（第18条）。精神保健福祉法に基づく入院形態には以下のものがある。任意入院は、自らの意思による入院（第21条）である。措置入院は、都道府県知事が精神保健指定医に診察させ、精神障害者であり、自傷他害のおそれがあると認めた場合に行う入院形態（第29条）である。医療保護入院とは、精神保健指定医による診察結果、精神障害者かつ、医療および保護のため入院の必要がある場合、家族等の同意により行う入院（第33条）である。

身体合併症病棟への入院適応があると考えられる精神症状

- 認知症における著明な徘徊があり、閉鎖病棟以外での入院管理が困難で、身体拘束を行うことによって患者のADL、精神症状、認知機能が著しく低下する可能性がある。
- 統合失調症や知的障害者における検査治療の理解困難である。
- 精神症状に伴う著しい暴言や暴力がみられる。
- 妄想や抑うつ状態による希死念慮・自殺企図がある。
- アルコールや薬物依存患者における離脱せん妄が著明である。

強制入院となる場合には、精神保健指定医によって、精神疾患と正しく診断される必要がある。

結核治療中の重度の精神症状への対応

個室管理・病棟内フリーを逐一検討する。徘徊するが、身体機能が保たれ、転倒リスクが低い場合には隔離にて管理することが有益であるが、その際には管類（酸素、静脈路、胃管、Foleyカテーテル）のないことが前提となる。当院では、排菌量が多い肺結核症（2+以上）の場合、2週間のみ個室としている。しかし、排菌が1+以下なら、最初から病棟内を自由としている。身体合併症病棟で結核診療を行う利点については、精神保健福祉法の法的根拠に基づいて、患者さんと医療者の安全を確保したうえで、精神科と内科の双方が主治医となって治療を進めることが可能であり、身体症状の改善に伴い精神症状も改善することが期待できる。また、精神保健指定医と精神専門看護師により頻回にカンファレンスを行うことによって、適正かつ必要最小限の身体拘束にて治療することができ、患者の精神症状の増悪やADLの低下が最小限にできる可能性がある。

抗結核薬の精神的な有害事象

抗結核薬には、それ自体に精神症状をきたすものや、抗精神病薬との相互作用が問題となる薬剤が存在するため、必ず抗結核薬治療開始前には薬剤師と相談して相互作用を確認する。併用注意薬であっても併用せざるをえないことがあるが、抗結核薬の血中濃度が低下しないことを主眼に置きつつ、精神科薬の効果が落ちる可能性がある場合には精神症状の増悪がないかを主治医、精神科医が注意深くモニタリングする。表1に代表的な抗結核薬の精神科的有害事象と併用に注意すべき薬剤を列挙する⁷⁾。

せん妄への対応

せん妄は、活動型・活動低下型・混合型せん妄に分類される。まずは、身体疾患や薬物影響（電解質異常、肝機能障害、血糖異常）を検索し、脳CTによる器質的疾患の除外や、腰椎穿刺を行って結核性髄膜炎の除外を行う。薬剤によるせん妄は頻度が高く、抗パーキンソン病薬、抗コリン薬、H₂ブロッカー、ベンゾジアゼピン系薬剤、副腎皮質ステロイド等の影響を検討し、減薬や漸減中止が可能なものは中止する。対応としては、周囲オリエンテーションを整えることに努め、睡眠と覚醒のリズムを整える。そして、不要と考えられる身体拘束、カテーテル留置、持続点滴を避けることで、せん妄を助長しないことが重要である。せん妄の原因となっている可能性が最も高い慢性活動性結核の治療を最優先するが、「活動型せん妄」が長期化する場合には、その有害事象や抗結核薬との薬物相互作用などを確認したうえで、薬物療法が必要となる。

せん妄に対する薬物療法の例

まず、高齢者や活動性感染症は、ドパミン受容体の遮

表1 抗結核薬の精神的な副作用と併用注意薬のまとめ

リファンピシン (RFP)	肝チトクローム P450 酵素誘導による薬剤血中濃度低下に伴う、精神症状の増悪 血中濃度 ハロペリドール↓ クエチアピン↓ オランザピン↓
イソニアジド (INH)	本剤による精神症状の報告多数 カルバマゼピン、フェニトイン、SSRI 併用→ (INH ↑) ビタミン B ₆ 吸収低下による抑うつ (まれ) INH 誘発性ループスに伴う精神症状 (まれ)
ニューキノロン	QTc 延長
リネゾリド	本剤によるセロトニン症候群→精神症状 血球減少
デラマニド	本剤による精神症状 1~2% 報告 QTc 延長
サイクロセリン	「古くから知られる」本剤による精神症状

断作用を前面とする定型型，第一世代の抗精神病薬による錐体外路症状がしやすい。非定型，第二世代の抗精神病薬は，錐体外路症状が出にくくなっているが，鎮静作用はかえって強いこともある。このため，抗精神病薬を使用する際には，年齢や身体機能，相互作用などを十分に勘案して，原則少量から適宜漸増や頓服の組み合わせを行う。

〔処方例〕

- ①リスペリドン0.25 mg～2 mg（錐体外路症状）
 - ②非定型 ケエチアピン 12.5 mg～50 mg（高齢者向け），糖尿病患者には禁忌。
- 有害事象：錐体外路症状や過鎮静による分泌増多，ふらつき・転倒，QT延長。

不眠への対応の例

入院生活による昼夜逆転，他患者のいびきや会話などが無いかを確認する。「抑うつエピソード」を見逃さず，適切な精神科介入を検討する。

〔処方例〕非ベンゾジアゼピン系を優先的に使用する。

- ①エスゾピクロン：短時間作用型であり，依存が生じにくい。
- ②ラルメテルオン：メラトニンに作用し，依存が生じない。
- ③トラゾドン：抗うつ薬であるが，抗うつ薬として使用されることは稀であり，鎮静効果があり，不眠治療薬として，高齢者にも使用しやすい。
- ④テトラミド：四環系抗うつ薬ではあるが，抗うつ薬として使用されることは稀であり，鎮静効果があり，不眠やせん妄に対して使用できる。

抑うつエピソード

まずは正確に抑うつエピソードを診断することが重要であるため，DSM-5にて示された下記の診断基準を示す。

1. 抑うつ気分
2. 興味・喜びの著しい減退
3. 食欲減退や体重減少（または食欲増加や過食）
4. 不眠（または過眠）
5. 精神運動焦燥または精神運動制止
6. 気力減退や疲労性
7. 自己の無価値観や罪責感
8. 思考力，集中力の減退，決断困難
9. 自殺念慮，死についての反復思考

診断基準：上記から5項目以上満たし1か2を必ず含めて，2週間以上続く。

抑うつへの対応の原則

すぐに抗うつ薬などの投薬を開始せず，精神科医にコ

ンサルテーション・リエゾンが可能な状況であれば行う。抑うつの原因精査として，まずは薬剤性（違法薬物を含む），アルコール，身体疾患の精査を行う。上記除外後，「うつ病」「双極性障害」「統合失調感情障害」の3つの精神疾患の可能性を検討する。うつ病に対しては抗うつ薬を投与し，双極障害に対しては，気分安定薬を投与するが，後者の治療は非精神科医には治療困難であることが多く，精神科医に必ず相談して投薬を依頼する。

結核治療中の抑うつに対する薬物治療の原則

投薬前に肝臓チトクローム酵素のCYP阻害作用を確認，INH・RFPとの相性が重要である。抑うつや不安が改善してもすぐに中止しない。これは，短期間での中止は再燃や自殺につながる可能性があり，少なくとも数カ月は継続する。抗うつ薬開始後に，焦燥やイライラが増強した場合は，双極性障害の潜在を疑って，必ず精神科医に相談する必要がある。

非精神科医でも比較的安全に投与可能なうつ病薬物療法

抗うつ薬としては，SSRI（Serotonin Selective Reuptake Inhibitor）や，SNRI（Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor）が選択される。

- ①エスシタロプラム10 mgから開始する。QT延長に注意。それ以外の副作用は少ない。また，CYP阻害は軽度のみであり，抗結核薬との相性もよい。
- ②デュロキセチン（サインバルタ®）20 mgから開始する。神経障害性疼痛などに幅広く使用されている。抗うつ作用も強い。CYP阻害は軽度のみであり，抗結核薬との相性もよい。
- ③ベンラファキシン（イフェクサー®）37.5 mgから開始する。CYP阻害はないため抗結核薬との併用もしやすい。

総 括

精神疾患を有する患者は，結核の感染や発症のリスクが一般人口より高いことに加えて，診断の遅れが生じやすい。わが国における結核症患者の減少と国公立病院や公的病院における精神病床の削減が進んでおり，精神症状と結核症へ同時に十分な診療を行える施設は減少の一途である。その一方で精神科治療を必要とする患者数が減少しているわけではなく，服薬治療の進歩によって精神疾患をもつ患者の生活の質や予後は高まってきている。現在猛威を振るっている新型コロナウイルス感染症診療においても同様の問題が存在しているが，各医療圏に応じて，感染症を専門とする医師と精神科を専門とする医師が共同で身体合併症を抱えた精神疾患をもつ患者に十分な治療体制を供給できる医療施設を最低限確保する必要がある。本稿が，各都道府県や自治体の精神保健

福祉分野と感染症分野をつなぐ契機として活用されることを期待する。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) Sugai T, Suzuki Y, Yamazaki M, et al.: High prevalence of underweight and undernutrition in Japanese inpatients with schizophrenia: A nationwide survey. *BMJ Open*. 2015 ; 5 (12).
- 2) Sugai T, Suzuki Y, Yamazaki M, et al.: High prevalence of obesity, hypertension, hyperlipidemia, and diabetes mellitus in Japanese outpatients with schizophrenia: A nationwide survey. *PLoS One*. 2016 ; 11 (11) : 1–12.
- 3) Imtiaz S, Shield KD, Roerecke M, et al.: Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: Meta-analyses and burden of disease. *Eur Respir J*. 2017 ; 50 (1).
- 4) Oh KH, Choi H, Kim EJ, et al.: Depression & risk of tuberculosis: A nationwide population-based cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017 ; 21 (7) : 804–9.
- 5) Sweetland AC, Kritski A, Oquendo MA, et al.: Addressing the tuberculosis-depression syndemic to end the tuberculosis epidemic. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017 ; 21 (8) : 852–61.
- 6) Wang L, Zhang Z, Yan Q, et al.: Diagnostic dilemma of pulmonary tuberculosis among adults with severe mental illness in Beijing, China. *BMC Infect Dis*. 2017 ; 17 (1) : 1–6.
- 7) Pachi A, Bratis D, Moussas G, et al.: Psychiatric Morbidity and Other Factors Affecting Treatment Adherence in Pulmonary Tuberculosis Patients. *Tuberc Res Treat*. 2013 ; 2013 : 1–37.

第96回総会教育講演

低蔓延国化を目前とし重要性が増した大学病院における結核教育

高柳 晋

要旨：高齢化の進行，ステロイドの使用，HIV感染症などの出現により結核発病ハイリスク者が増加している。結核は疑わなければ診断がつかない疾患である。結核は稀な疾患であると誤解され，鑑別に挙がらないケースも多い。常に結核の可能性を想起してもらうために，持続的な結核教育が必要である。2019年の新登録結核患者に占める70歳以上の高齢者の割合は61.1%と依然高い状態となっている。外国生まれの患者が占める割合は2019年には10.7%となっており，対策として結核高蔓延国からの入国者を対象としたスクリーニングが開始された。全国的に結核病床は減少しており，結核診療経験のない医療従事者の増加が危惧される。千葉大学医学部附属病院では看護師や研修医などを対象とした結核に関する講義を行っている。結核の治療を行えるようになることを目標とはせず，結核を疑う，ないし診断することができ，その後に呼吸器科，感染症内科などへ適正に紹介できるようになる，いわゆる初期対応を身につけること，結核に興味をもってもらうことを目標としている。地域特性に応じた持続的な教育を行う必要がある。

キーワード：結核，低蔓延国，教育，高齢者，小児，外国生まれ

1. 結核の蔓延状況

世界保健機関（WHO）は世界で年間1000万人程度の新規結核患者が発生していると推定している¹⁾。2018年には世界の死因上位10位に入っていたが，結核患者数が減少傾向にあることもあり2019年には死因の上位10位には入っていない。しかし，低所得国，中所得国では死因の上位10位以内を維持している²⁾。また2019年の結核による世界の死亡者数はWHOの推定で140万人¹⁾と非常に多く，単一の感染症としては最大の死因であるため，結核の重要性は依然変わっていない。

本邦は結核の中蔓延国である。2019年の本邦の結核死亡数は2088人，死因順位は31位であり，1950年には死亡率1位であったことを考慮すると順位は低下してきている。結核新規感染者数は2018年10万人対12.3人から2019年11.5人³⁾と減少傾向である。1962年の結核新規感染者数は10万人対403.2人であり，60年弱で30分の1以下にまで抑え込むことに成功している。低蔓延国の定

義は10万人対10人未満であるため，日本が低蔓延国となる日も近いと考えられる。ただし，米国など他の先進国と比較すると感染者数は依然高い水準であり，まだまだ予断は許さない状況である。

2. 国際的な取り組み

結核による甚大な被害もあって結核は国際的に重要視されており，様々な取り組みが行われている。2001年に策定されたMillennium Development Goalsの後継として2015年の国連サミットでSustainable Development Goals (SDGs) が世界の共通目標として採択された。SDGsは17のゴールと169のターゲットより構成されており，結核はゴール3のターゲット3でHIV，マラリアなどと共に根絶すべき感染症として挙げられている。WHOも2014年にThe End TB Strategyを打ち立て，2035年までの結核根絶を目標として掲げた。

そのため結核蔓延国への支援も様々な形で行われている。Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria

(GFATM) もその一つである。GFATMは2000年に行われたG8九州沖縄サミットで議長国である日本の提案を契機に設立された組織である。各国の政府や企業、民間団体などから資金を調達し、低・中所得国でのHIV、マラリア、結核の予防、治療、感染者支援、保険システム強化などを目的とした資金提供を行っている。

結核診断・治療も進歩している。潜在性肺結核治療は結核撲滅のための重要な位置を占めているが、抗原特異的インターフェロン- γ 遊離試験が登場し、潜在性結核感染症の診断が以前より容易となった。またGene Xpertなどにより遺伝子診断が簡便に施行可能となった。治療の面では新規抗結核薬としてデラマニド、ベダキリンの2剤が2010年代に登場した。この2剤は基本的には多剤耐性結核を対象として使用される。本邦においても使用可能となっているが、適格性審査を受ける必要があることにご注意いただきたい。

3. 日本の高齢化と結核

日本の高齢者人口は増加の一途をたどっている。総務省の統計によると2020年9月時点で65歳以上の高齢者人口は3617万人（人口比28.7%）であり、2019年の3587万人（28.4%）より増加している。2020年の高齢者の総人口に占める割合を比較すると、日本（28.7%）は主要国の中で最も高く、2位のイタリア（23.3%）より5%以上高くなっている⁴⁾。その影響は結核患者においても生じている。

本邦の結核患者総数は2010年23,261人から2019年14,460人と約38%程度の減少となっている。年齢別にみると70歳未満の患者実数は2010年11,342人から2019年5,622人とほぼ半減している。一方で70歳以上は2010年11,919人から2019年8,838人とおよそ26%程度の減少となっており70歳未満と比較すると減少幅が小さい。その結果、新規結核患者において70歳以上の占める

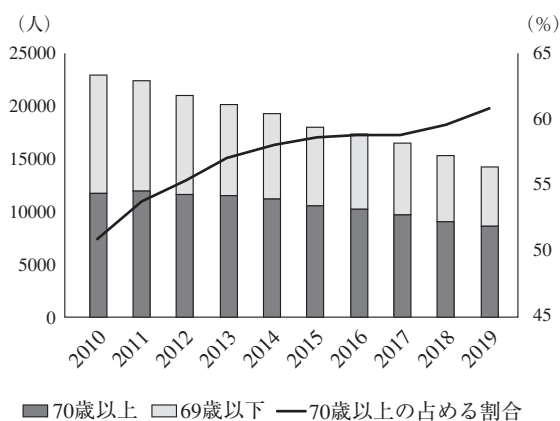


図1 本邦における年齢別新登録結核患者数³⁾

割合は2010年に51.2%だったものが2019年には61.1%へと10年弱でほぼ10%の増加³⁾となっている（図1）。本邦は今後も高齢化の進行が見込まれるため、結核患者の高齢化もさらに進行する可能性は高い。

高齢化は結核の診断、治療を難化させると考えられている。豊田らの報告⁵⁾によると、高齢になるに従って呼吸器症状を有する患者が減少し、呼吸器以外の症状を訴えることが多くなる。特に後期高齢者においては呼吸器症状を訴えた患者は3分の1程度しかいない。筆者らの検討⁶⁾では胸部画像所見においても70歳以上では有空洞例が少なく、粟粒結核が増加しており、高齢者においては症状、画像での診断が若年者と比較して困難である可能性が示唆されている。さらに70歳以上においては脳血管障害や心血管障害、慢性腎臓病などの非感染性疾患を合併症として有する患者も増加する。70歳以上は70歳未満と比較して治療成功率の低下、死亡率の上昇を認めるため、治療も難渋しやすいと考えられる。

4. 日本における外国生まれ結核患者

外国生まれ新登録結核患者数は近年1500人前後を推移している。外国生まれが占める新規結核患者の割合は2013年5.2%から2019年には10.7%へと上昇³⁾しており、結核対策上の重要な位置を占めるようになった。特に15歳から29歳の若年層では外国生まれの患者が非常に多く、結核感染者の過半数を占めるまでに至っている。津田らの報告によると⁷⁾外国生まれの患者は治療成功率が低く、また転出率が高いと報告されている。大阪市における外国生まれ結核患者の33.3%は日本語での日常会話が困難であった。2019年に厚生労働省が全国の病院を対象として行った外国人受け入れ体制の実態調査⁸⁾では、医療通訳を配置している病院は4.4%と、配置していない病院95.6%と比較して非常に少ないことが明らかになった。これらの社会的な要因も治療成功率や転出率に悪影響を及ぼしている可能性が考えられる。

さらにイソニアジド、リファンピシン耐性である多剤耐性結核の割合も外国生まれで高くなっている。新規登録結核患者数に占める多剤耐性結核の割合は日本生まれではおおよそ0.2%弱程度であるが外国生まれの場合は1.5%前後³⁾となっており、日本生まれと比較して多剤耐性率が高くなっている（図2）。ただし、この算出方法は薬剤耐性検査実施数を母数としていないため、実際の高齢化率と乖離がある可能性があることは承知いただきたい。

このような現状もあり、入国前結核スクリーニングなどの水際対策を行っている。入国前結核スクリーニング検査はフィリピン、ベトナム、中国、インドネシア、ネパール、ミャンマーといった高蔓延国からの中長期在留

者として入国する人を対象としており、指定医療機関で胸部X線検査などを行い、スクリーニングを行うというものである。

また、日本語学校における結核の集団感染事例も多く認められるため、法務省は2019年に告知基準を改定し、入学後早期と1年ごとの健康診断を行うことが望ましいと定めた。

5. 小児結核

本邦における小児結核は年間40~60人前後を推移している。本邦はいまだ中蔓延国であるが、小児に限ると欧米と比較しても遜色のない非常に低い水準を保っている。乳児期の高いBCGワクチン接種率の維持、接触者検診の徹底や各種啓発活動などによりこの低水準が保たれていると考えられる。小児結核の発生を抑制できていることは非常に喜ばしいことであるが、患者数が少ないがゆえに問題も生じてきている。例えば、小児結核への関心の低下、さらに小児結核を診療可能な医療従事者、医療機関の減少である。また小児結核に占める外国生まれの割合も増加傾向にあり2019年には28.9%とほぼ3人に1人程度³⁾となっている(図3)。前述のとおり、外国生まれは日本生まれと比較すると診断治療が難しくなりやすい。より専門性が求められる状況と本邦はなっているが、その専門性を育てる機会が乏しくなっている。

結核は人口密集地で多く発生しやすいため、地域的な偏在がある。そのため小児結核新規登録例を数年間にわたって認めない県もあり、そのような県では小児結核の診療経験のある医師の確保がより困難となる可能性が高い。

6. COVID-19が結核診療に及ぼす影響

COVID-19の感染拡大に伴い2020年4月7日に1回目の緊急事態宣言が行われた。その後も緊急事態宣言や蔓延防止等重点措置が多く都道府県で発出された。大規

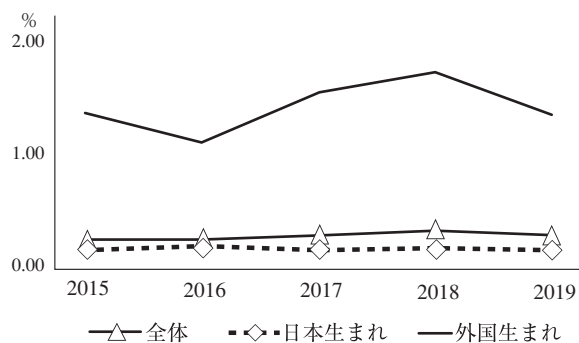


図2 新規登録結核患者数に占める多剤耐性結核の割合³⁾

模イベントの制限なども行われ、コロナ禍以前とは人流が大きく異なるようになった。またマスクの着用も一般的となり、感染対策も浸透した。結核はどのような影響を受けたであろうか。

2020年4月は以前と比べて有意に結核の新登録者数が減少しており、さらに同時期の株式会社SRLに提出された抗酸菌培養検査数も2017年から2019年と比較して減少していたと小宮らは報告⁹⁾している。人流の変化やマスク着用による結核患者減少も考えられるが、検査数が減少していることや、本邦の結核発症者の多くは結核高蔓延国時代に既感染となり加齢による免疫力の低下で発病することが多いことなどを考慮すると、検診や受診機会の喪失による見かけ上の患者数減少の可能性も否定できない。病状の進行した結核患者が増加してくるおそれもあるため、慎重に経過を見る必要がある。

7. 米国の結核蔓延状況

米国は結核患者が減少しており1980年代初頭には結核低蔓延国化が目前となっていたが、患者数は次第に横ばいとなっていった。80年代にはニューヨークなどの大都市から結核患者の増加が始まり、最終的には全国で再度患者数の増加をきたしてしまうこととなった。その背景にはAIDSの流行やホームレスの増加、結核流行地からの移民の増加など様々な要因があったが、結核教育や研究費、結核対策費の削減など、結核を軽視したことが結核患者数増加の大きな要因であったと考えられている。実際に1970年代に結核対策交付金が取りやめとなってしまっている。米国は1989年に結核撲滅対策委員会を組織し、再度膨大な予算をつぎ込むことで結核対策強化を行った。その結果、2019年の米国の結核罹患率は10万人対で2.7人と先進国の中でも低水準となっている。

現在の本邦は低蔓延国化を目前としており、1980年頃の米国と類似した状況も見受けられる。低蔓延国化が目前となっはいるが、米国の先例を教訓とし、決して結

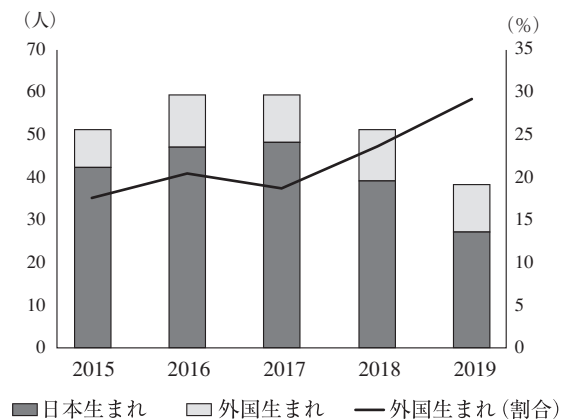


図3 小児結核に占める出生地ごとの割合³⁾

核を軽視せず持続的な結核対策を行い続ける必要がある。

8. 低蔓延国化を目前とし重要性が増した結核教育

高齢化の進行、ステロイドや免疫抑制剤の使用、HIV感染症などの出現により結核発病ハイリスク者が増加している。結核は疑わなければ診断がつかない疾患である。結核は稀な疾患であると誤解され、鑑別に拳がらず診断が遅れるケースも稀ではない。

診断が遅れる要因は医療従事者によるもの (Doctor's delay) すなわち診断の遅れと、患者によるもの (Patient's delay) すなわち受診の遅れの2つに大きく分けられる。Patient's delayは国民に対する持続的な啓発活動などが必要である。Doctor's delayは、その国の結核診療レベルを、ひいては結核教育レベルを反映していると言えるであろう。比較的診断が容易な30~59歳の有症状喀痰塗抹陽性患者の診断までに要した期間を見てみると、発病から診断まで3カ月以上を要した割合は30%を超えている³⁾。発病から診断までの期間はDoctor's delay, Patient's delay双方の影響を受けている。そこでPatient's delayによる影響が小さいと考えられる初診から診断まで長期を要した割合も見てみると、1カ月以上を要した割合は2019年15.2%となってしまう³⁾。また、その割合も2009年と比較すると増加してしまっている (図4)。診断技術は進歩を遂げていることを考慮すると、診療レベルの低下が原因として否定できない。診療の遅れは患者本人の予後を悪化させるだけでなく、周囲に感染を拡大させてしまう危険性も高める。本邦における結核患者数・結核病床は減少しており、結核療養所であった病院において結核診療を取りやめる病院も出てきている。そのため結核診療を経験したことのある医療従事者数が今後減少してくるおそれがあり、診断の遅れがさらに顕著になってしまう可能性もありうる。その反面、高齢化の進行、外国生まれ結核患者の増加など結核をとりまく環境は複雑になってきており、結核対策・診療は難化してきている。

以上の背景を考慮すると、持続した結核対策・診療の実行のため後進の育成が急務である。後進の育成として卒前・卒後教育の充実が必要と考え、千葉大学医学部附属病院の感染症内科では、医学部、看護学部、研修医や看護師などを対象として結核教育を行っている。残念ながら卒後結核教育前に胸部X線写真で粟粒結核を指摘でき、結核疑い患者への初期対応を説明できる研修医は稀である。当院は多剤耐性を含めた結核診療経験のある医師が複数在籍している。そのため結核の治療を行えるようになることを目標とはせず、結核を疑う、ないし診断

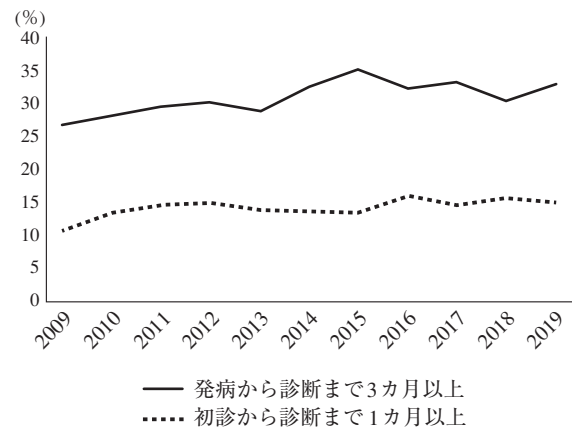


図4 診断まで長期間を要した30~59歳有症状喀痰塗抹陽性肺結核の割合³⁾

することができ、その後に呼吸器科、感染症内科などへ適正に紹介できるようになる、いわゆる初期対応を身につけることや結核に興味をもってもらうことを目標としている。地域、医療機関によって必要とされる教育内容は異なってくるため、地域特性にあった結核教育を推進する必要があると考えられる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (2021年9月9日閲覧)
- 2) World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (2021年9月9日閲覧)
- 3) 結核予防会結核研究所疫学情報センター. <https://jata-ekigaku.jp/nenpou/> (2021年9月9日閲覧)
- 4) 総務省：統計からみた我が国の高齢者. <https://www.stat.go.jp/data/topics/pdf/topics126.pdf> (2021年9月9日閲覧)
- 5) 豊田恵美子, 町田和子, 長山直弘, 他：高齢者結核の臨床的検討. 結核. 2010 ; 85 : 655-660.
- 6) 猪狩英俊, 石川 哲, 高柳 晋, 他：非感染性疾患 (Non-Communicable Diseases) と肺結核治療成績. 結核. 2018 ; 93 : 25-33.
- 7) 津田侑子, 松本健二, 小向 潤, 他：外国人肺結核の治療成績と背景因子の検討. 結核. 2015 ; 90 : 387-393.
- 8) 厚生労働省. <https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000628229.pdf> (2021年9月9日閲覧)
- 9) Komiya K, Yamasue M, Takahashi O, et al.: The COVID-19 pandemic and the true incidence of Tuberculosis in Japan. J Infect. 2020 Sep ; 81 (3) : e24-e25.

Review Article

INCREASING IMPORTANCE OF TUBERCULOSIS-RELATED TRAINING FOR
MEDICAL PROFESSIONALS AT UNIVERSITY HOSPITAL
IN JAPAN WHERE THE INCIDENCE OF TUBERCULOSIS IS BECOMING LOW

Shin TAKAYANAGI

Abstract The number of people at high-risk for catching tuberculosis (TB) is increasing due to the aging society, use of steroid, HIV infection, and so on. TB is difficult to diagnose unless medical staff (s) considers the possibility of TB infection. In most cases, differential diagnosis is not conducted, because there are people who misunderstand as if TB is a rare disease. To make sure medical staffs always suspect the possibility of patient's having TB, continuous training related to TB is necessary. People with 70 years and over account for 61.1% of new TB cases in 2019, and the incidence rate is still high. The proportion of foreign-born people with TB was 10.7% in 2019 and due to this, screening test was initiated for people coming from countries with high-TB incidence as a countermeasure. There is a concern that the number of medical staffs without experience of medical care for TB would increase because the number of hospital beds is decreasing nationwide. Chiba University Hospital is giving medical professionals such as nurses and resident physicians

lectures on TB. Our intention is not to teach medical workers to treat TB. The goal is to become able to suspect and diagnose TB and refer to another clinical department (e.g. respiratory medicine and infectious diseases); that is, the lectures are the first responder trainings, and we aim to get medical practitioners interested in TB. Continuing professional education is required based on regional characteristics.

Key words: Tuberculosis, Country with low incidence, Education, Elderly people, Children, Foreign-born

Department of Infectious Diseases, Matsudo City General Hospital

Correspondence to: Shin Takayanagi, Department of Infectious Diseases, Matsudo City General Hospital, 993-1, Sendabori, Matsudo-shi, Chiba 270-2296 Japan.
(Email: Shin.takayanagi@matsudo-hp.jp)

第96回総会教育講演

合併症対応：腎不全・透析

高森 幹雄

要旨：肺結核は最近では年々減少しているが、透析患者数は増加してきた。腎機能障害においては腎機能増悪と共に結核感染の相対危険度が2倍になり、透析では10倍前後になると考えられ死亡率も高い。典型的な症状に欠く例も多く、発見の遅れが目立つ傾向がある。発見にはIGRAsや画像・喀痰検査が推奨される。透析センターは閉鎖空間であり集団感染報告があるが、さらに2020年よりCOVID-19時代となっており今後は透析センターでも空気・飛沫・接触感染予防策を同時に講じていく必要がある。治療については透析用量で用いればその安全性は高い。ただし間質性腎炎には注意が必要である。透析患者では透析導入2年以内の発症が多く、導入時期にIGRAsを行いLTBI治療の積極的導入が検討される。透析と非結核性抗酸菌症は肺病変では関連性は少ないと考えられ、非透析患者における一般的診療と同様でいいと考えられている。ただし腹膜透析においては*M. abscessus*感染中心にCAPD関連腹膜炎の報告があり注意が必要である。

キーワード：血液透析，結核，潜在性結核感染症（LTBI），IGRAs，非結核性抗酸菌症（NTM）

1. 結核と透析の疫学

(1) 結核の疫学

本邦における結核罹患率は1999年に結核緊急事態宣言の時期に一過性に上昇したものの戦後一貫して概ね毎年減少している。しかし2019年結核患者の新登録14,460人、罹患率人口10万対11.5、塗抹陽性患者は5,231人、人口10万対4.1であり、欧米諸国の2～3倍前後と日本は依然として結核中蔓延国である。発症患者はその中央値が80歳近く、2015年前半の当院での入院実績は70歳以上61.1%、80歳以上40.3%であり¹⁾、2019年の全国統計でも60歳以上が71.3%、80歳以上が41.7%と高齢化が顕著となっている。高齢者の罹患率は年齢が高くなるごとに顕著であり、2019年の罹患率も年齢別では20歳代から50歳代までは人口10万対で10未満であるが、70歳代17.6、80歳代45.4、90歳代85.2と特に後期高齢者で依然として高い水準にある²⁾。

(2) 血液透析の現状

結核と対照的に透析患者数は現在も年々増加し2019年には全国で34.4万人、100万人あたり2732人と、国民

366人に1人となっている。原疾患では糖尿病性腎症が最多となり、感染症は死因として男性では第1位で22.1%、女性では心不全に続いて第2位20.4%である。慢性腎不全・糖尿病は共に肺結核発症のリスク因子とされ糖尿病性腎症の増加が危惧されている³⁾。

2. 腎機能障害と感染リスク

(1) 感染リスクによるシスタチンC (CysC) の有用性

慢性腎臓病（CKD）における腎機能評価として一般的にCreベースのeGFRが用いられている。CysCも同様に腎機能の悪化と共に上昇することが知られており筋肉量が少なくCreが低い場合などに汎用されつつある。感染リスクを評価したところCysCベースのeGFR_{CysC}が腎機能増悪と相関していたと報告されている⁴⁾。

(2) CKDステージと結核感染リスク

透析前の段階のCKDステージ1～5の結核感染リスクは、CKDステージが進むごとに増悪すると考えられており、特にステージ4/5では2倍近くにあがることが報告されている⁵⁾。

(3) 血液透析と結核発症リスク要因

透析における結核感染については、1974年Pradhanらによる5例のケース⁶⁾が報告され海外・本邦の報告では概ね相対危険度は10~25倍とされてきた。東京都多摩地区の2008年調査でも相対危険度8.34倍と本邦ではおよそ相対危険度は10倍前後と考えられている⁷⁾。結核罹患率が高くなる要因としては、①糖尿病が原疾患であることが多い、②平均導入年齢が高齢化している、③低栄養状態、④慢性的な貧血、⑤細胞性免疫低下、が言われている^{8)~10)}。

3. 結核罹患率と透析患者数からの推測罹患率

透析患者数は34万人、現在の結核罹患率11.5の10倍前後、塗抹陽性率を20%前後で計算すると少なくとも全国で300~400人前後が結核を発症し塗抹陽性患者が70人前後は発生しているものと考えられる。高齢者の罹患率がより高いこと、透析患者の高齢者比率が高いことを鑑みると実際にはもう少し多く発生している可能性が高い。透析患者数の増加傾向と結核罹患率の低下傾向を鑑みても、透析患者での結核発症はこの10年でも減少は緩やかであると予想され、今後もしくは減少は期待できない。

4. 透析施設における感染対策

(1) 透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン (5訂版)

2020年4月、日本透析医会「透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン」改訂に向けたワーキンググループから5訂版が発表されている¹¹⁾。4訂版とは変更なく引き続き透析施設では確実に確認されたい。結核については下記の内容がポイントとして挙げられている。

- ①早期発見・早期治療が院内感染防止に有用である (Level 1B)。
- ②ツベルクリン反応よりもインターフェロン γ 遊離試験 (IGRAs) が感染の診断に有用である (Level 1B)。
- ③潜在性結核感染透析患者は治療することが推奨される (Level 1A)。
- ④排菌している結核の透析患者は原則として陰圧の空調を有する専用の隔離透析室のある施設へ転院させることが推奨される (Level 1B)。また結核患者の発生をただちに最寄りの保健所に届け出る (Level 1E)。
- ⑤透析患者に対する抗結核治療は多剤併用療法で行い、投与量は腎排泄性の薬剤の場合、減量が必要である (Level 1B)。

(2) 感染源別感染対策

- ①空気感染：結核菌・水痘ウイルス・麻疹ウイルスは空気感染予防策を行う。また播種性帯状疱疹も同様に扱

うべきである。

- ②飛沫感染：インフルエンザウイルス・ムンプスウイルス・風疹ウイルス・髄膜炎菌などは飛沫感染予防策を行う。
- ③接触感染：MRSAなどを含む多剤耐性菌、腸管感染などは接触感染予防策を行う。

透析センターは閉鎖空間であり超多剤耐性結核の集団感染など院内感染が報告されており、空気感染対策は重要である¹²⁾。2019年まではこの①②③の対策を学習することにより対応できたが、COVID-19時代に入りエアロゾル感染などを含め、まずは空気・飛沫・接触感染に同時に対応する必要が出てきている。今後も新規感染症が流行する可能性があり、これら全てに同時に対応していく必要がある。

5. 血液透析とIGRAsの有用性

結核の診断は、感染確認検査としてツベルクリン反応 (ツ反) と Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs) (QFT, T-SPOT) 検査、発症確認検査としてX線・CT等の画像、喀痰等からの菌検索、に分けて考える。感染の有無について現在はツ反よりIGRAsが有用と報告されており一般的にIGRAsを使用する¹³⁾。活動性結核・潜在性結核感染共にIGRAsは有用である¹⁰⁾。ただしIGRAsは既感染でも陽性になる場合があり運用には注意が必要である。2013~14年当院に血液透析中に結核外にて入院しQFTを測定された27例について検討しところ、陰性24例 (88.9%) (陽性1例、判定保留1例、判定不可1例) で、陽性例も結核治療後であったことから、IGRAsが陽性になれば明らかな治療歴がないかぎりには結核感染を濃厚に疑うことになる¹⁴⁾。IGRAsはQFT, T-SPOTそれぞれの特徴を鑑みて各施設で活用する必要がある¹⁵⁾。

6. 透析患者の結核診療

当院での成績は既報にて報告してきた。55.2%に糖尿病の関与が認められ、透析導入から発症までの平均透析期間は中央値2.0年 (同時~26年)、1年未満は21人 (36.2%)、2年未満32人 (55.2%) であり、既報どおり透析導入早期が多かった。また統計学的有意差は認めなかったが、糖尿病罹患患者が透析導入から早期に結核罹患しやすい傾向にあった。発見動機から診断までの期間は呼吸器症状発見5.3週 (±2.9週)、発熱発見7.0週 (±7.5週)、画像発見7.1週 (±14.0週) を要していた。典型的症状に欠くことなどの要因もあり、診断は遅延傾向であった。予後は軽快退院47人、死亡退院11人、死亡退院の内訳は咯血1人、細菌性肺炎1人、他疾患3人、早期死亡6人 (敗血症性ショック3人、結核死1人、誤嚥性肺炎1人) であった。透析患者の感染症は死亡例が多いこと

が報告されており、当院でも死亡退院が19%と多かったものの、全身状態もよく治療が軌道にのれば順調にいく傾向であった¹⁾。治療は順調にいけば問題なく透析ならでは有害事象は少なく、投与量に関しては透析用量を用いれば問題ない²⁾。

7. 透析患者における早期診断・早期発見のヒント

透析患者における結核診断は診断の遅れが目立つ。診断のヒントとして、①画像＝定期的X線での新規陰影、②発熱＝通常の感冒等以外の発熱、③胸水貯留＝Dry Weightを下げて減らない胸水、④呼吸器症状（咳嗽・喀痰）の出現、があげられる²⁾。実際には胸膜炎、リンパ節結核も多いので注意を要するが、こういった兆候があれば迷わずIGRAsや画像・喀痰検査が推奨される。ただし胸水貯留例での診断の注意点として、胸水中ADA値については高値例で結核以外の悪性胸膜中皮腫や悪性リンパ腫など鑑別が必要なこと、結核菌の感受性確認のための培養陽性検体採取には局所麻酔下胸腔鏡検査・すりつぶし培養が必要なことが多いこと、などがあげられる。リンパ節結核については縦隔リンパ節がメインのこともあり、CT撮像、気管支鏡でEBUS-TBNAが有用である¹⁶⁾。しっかり培養陽性検体を採取して感受性を確認した治療に結びつけたい。

8. 透析と潜在性結核感染症（LTBI）

潜在性結核感染症の治療指針により、結核菌感染しているが発病していない場合を潜在性結核感染症（LTBI: Latent Tuberculosis Infection）として、透析患者は結核発病ハイリスク群とされており積極的にイソニアジド（INH）単剤を中心としてLTBI治療を行う。感染者中の活動性結核発病リスク要因が4倍以上の疾患が勧告レベルAで積極的LTBI治療の対象となっており、慢性腎不全・透析も含まれている¹⁷⁾。

同じく積極的LTBI治療の対象とされている生物学的製剤ではインフリキシマブで結核再燃をきたしやすいと報告された¹⁸⁾のを始まりに、アダリムマブなど各種生物学的製剤で報告が相次いだことからLTBI治療が推奨されている。生物学的製剤の発病リスクは透析の10倍に比して4倍ではあるが、TNF阻害療法使用ガイドラインでは、①結核既感染、②ツベルクリン反応またはIGRAs陽性、③胸部X線撮影で陈旧性結核病変あり、のいずれかの条件に当てはまればTNF阻害薬開始3週間前からLTBI治療をするべきとしている¹⁹⁾。

血液透析では2018年の報告では新規透析導入患者にT-SPOTにてスクリーニングを実施し、151人中27人にLTBI治療を実施している²⁰⁾。歴史的背景から地域差も大きく自施設の地域性を把握しておく必要があると考え

られる。血液透析患者における結核発症と潜在性結核感染症の鑑別は非常に注意を要する。血液透析を導入される患者においては導入時にIGRAsを実施し、特に最近の感染が疑われる者は発病がないことを確認しLTBI治療を検討されうる²¹⁾。ただし前述どおり血液透析患者は高齢化しており、LTBI治療導入に際してはその身体的状況や治療による有害事象出現の可能性・有害事象に対する忍容性等を十分に考慮する必要がある。透析患者におけるLTBI治療の治療期間は9カ月間である。INHは透析性がなく透析に関係なく連日投与を行う。

9. 透析センターで結核が発生した場合

感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き（改訂第5版）²²⁾に基づいて接触者検診を行う。胸部画像診断について、特にCTについては、①対象者の同一集団の感染率が高い場合、②既に発病者がある場合、③対象者に免疫学的な問題がある場合、④咳・痰などの呼吸器症状がある場合（発病の可能性が高いと考えられる場合）とされており²³⁾、場合によりCTまで考慮して対応する。

10. 結核治療と薬剤性腎炎

結核治療においてリファンピシンによる腎機能障害、特に間質性腎炎が知られており、尿量減少・インフルエンザ様症状・胃腸症状で発症すると報告されている²⁴⁾。当院の統計でもその診断には尿中好酸球やGaシンチが有用であり、発症時期は治療開始後中央値で47日、概ね2カ月以内が多い。そのため結核治療開始初期（特に2カ月以内）に注意が必要で、インフルエンザ様症状や胃腸症状、尿量減少を確認しておくこと、NSAIDs、PPI使用患者で間質性腎炎の頻度が高く注意が必要である。治療初期は、尿検査を含む、腎機能の定期的なフォローアップが必要である。速やかに被疑薬（リファンピシン）を中止、腎生検などの診断、ステロイド導入が検討される²⁵⁾。

11. 透析と非結核性抗酸菌症

抗酸菌感染は結核菌群と非結核性抗酸菌群に分類される。日本では肺非結核性抗酸菌症のほとんどは*M. avium*と*M. intracellulare*で占められている。中高年の喫煙歴がある男性に多い結核類似型（線維空洞型）と中年以降の非喫煙女性に多い小結節・気管支拡張型に分類される。治療導入のタイミングの判断は難しいが、早期導入が望ましいのは、線維空洞型や結節・気管支拡張型でも病変が1側肺の3分の1を越えたり気管支拡張が強い、咯血などの症状が強い、塗抹排菌量が多い場合などである。各種外科治療も報告されている。透析と肺非結核性抗酸菌

症の明確な関連は報告されておらず、一般的な肺非結核性抗酸菌症の対応と同様でいいと思われる。

非結核性抗酸菌は皮膚病変も報告があり、皮膚病変→腹膜透析で注意が必要かもしれない。実際に腹膜透析患者のCAPD排液から*M. abscessus*が検出された症例の報告が散見されており²⁶⁾、CAPD関連腹膜炎の起炎菌として注意が必要である。

12. まとめ

透析患者は糖尿病合併が多く感染ハイリスク状態である。透析開始後1～2年後に結核発症が多く、早期発見が必要である。IGRAsの使用や陰圧室などの対策、積極的LTBI治療の検討が必要である。これらのことを参考に透析での結核診療に従事したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 高森幹雄：透析患者における結核症の実態と対策. 日本透析医学会誌. 2016; 49 (12) : 806-808.
- 高森幹雄：感染症別の対策 (8) 結核. 臨床透析. 2021; 37 (2) : 77-86.
- 一般社団法人日本透析医学会 統計調査委員会：図説わが国の慢性透析療法の現況. 2019年12月31日現在.
- Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, et al.: The Risk of Infection-Related Hospitalization With Decreased Kidney Function. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59 (3) : 356-363.
- Park S, Lee S, Kim Y, et al.: Association of CKD with Incident Tuberculosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Jul 5; 14 (7) : 1002-1010.
- Pradhan RP, Katz LA, Nidus BD, et al.: Tuberculosis in dialyzed patients. *JAMA.* 1974 Aug 12; 229 (7) : 798-800.
- 福島千尋, 渡邊洋子, 赤穂 保：東京都多摩地域における血液透析患者の結核発症の現状. 結核. 2011; 86 (11) : 857-862.
- 高森幹雄：腎不全・透析患者の結核. ミニシンポジウム「合併症を有する結核治療」. 結核. 2013; 88 (12) : 837-841.
- 佐々木結花, 山岸文雄, 森 亨：血液透析患者における結核発症の現状. 結核. 2002; 77 (2) : 51-59.
- Segall L, Covic A: Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients: current strategy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5 (6) : 1114-22.
- 日本透析医学会「透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン」改訂に向けたワーキンググループ：透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン (5訂版). 2020.
- 小林弘美, 小柳孝太郎, 加藤 収, 他：血液透析施設における超多剤耐性結核の集団感染. 結核. 2013; 88 (5) : 477-484.
- Rogerson TE, Chen S, Kok J, et al.: Tests for latent tuberculosis in people with ESRD: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61 (1) : 33-43.
- 高森幹雄：わが国の透析患者の感染症はなぜ減らないのか—結核. 透析フロンティア. 2017; 27 (14) : 19-23.
- 猪狩英俊：IGRAsとその活用法. 呼吸器内科. 2020; 37 (5) : 544-550.
- 高森幹雄：透析患者の結核診療：2016. 日本透析医学会雑誌. 2018; 33 : 306-311.
- 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 (5) : 497-512.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, et al.: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345 (15) : 1098-104.
- 日本リウマチ学会：関節リウマチ (RA) に対するTNF阻害薬使用ガイドライン (2018年8月14日改訂版)
- 木村眞規子, 渭原克仁, 井上佑一, 他：血液透析導入期の潜在性結核に関する検討. 透析会誌. 2018; 51 (10) : 599-605.
- 高森幹雄：潜在性結核感染症の治療の実際・慢性腎不全と透析. 「潜在性結核感染症LTBI診療ハンドブック」第1版, 阿彦忠之, 他編, 南江堂, 2018, 65-70.
- 厚生労働科学研究 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)：感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き (改訂第5版), 2014年3月.
- 猪狩英俊：潜在性結核感染症の診断 (総論), A成人の診断. 「潜在性結核感染症LTBI診療ハンドブック」第1版, 阿彦忠之, 他編, 南江堂, 2018, 22-30.
- Covic A, Goldsmith DJ, Segall L, et al.: Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; (13) : 924-929.
- Sakashita K, Murata K, Takahashi Y, et al.: A Case Series of Acute Kidney Injury During Anti-tuberculosis Treatment. *Intern Med.* 2019; 58 (4) : 521-527.
- 中島淳哉, 和久利美帆, 神田 文, 他：腹膜透析患者のCAPD (持続携帯式腹膜透析) 排液から分離した*Mycobacterium abscessus*の1症例. 島根医学検査. 2013; 41 (1) : 50-54.

結 核

第 96 卷

2 0 2 1

日本結核 非結核性抗酸菌症学会

総 目 次

原 著

- 剖検記録から見た最近の結核臨床診断の精度…………… 森 亨他 …… 1
- 当院で経験した不法滞在外国人の結核症例に関する臨床的検討…………… 林 大 樹他 …… 11
- 当院における外国生まれ結核自験23名の臨床的検討 …… 北 岡 有 香他 …… 149
- 市民公開講座参加者のアンケートからみる肺非結核性抗酸菌症の現状と課題…………… 浅 見 貴 弘他 …… 153
- Tuberculous Pleural Effusion Diagnosed by Negative Control Value of QuantiFERON®:
A Prospective Cohort Study …… Kazumasa AKAGI et al. …… 191
- 治療中に出国した外国生まれ結核患者および潜在性結核感染者に関する保健所調査
— 第1報 出国前の概況 …… 大 角 晃 弘他 …… 195

症例報告

- 多職種チーム医療による感染制御を実施した結核合併妊娠・分娩の1例…………… 中 尾 美 香他 …… 19
- A Case of Nontuberculous Mycobacterial Lymphadenitis Diagnosed Using Real-Time
Endobronchial Ultrasound Guided Transbronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA) …… Eiichiro TANAKA et al. …… 27
- 粟粒結核の治療中に、著明な甲状腺腫大をきたした甲状腺結核の1例…………… 渡 邊 梓月香他 …… 125
- 造血幹細胞移植後に非結核性抗酸菌症による肺炎を発症した2症例の検討…………… 大 村 亜矢香他 …… 131
- 活動性肺結核の共感染を認めた新型コロナウイルス感染症の2例…………… 武 藤 義 和他 …… 203

総 説

- 肺結核のHRCT診断に必要とされる肺小葉の形態(第95回総会特別セミナー)…………… 伊 藤 春 海 …… 31
- 肺結核の画像診断のコツ(第96回総会教育講演)…………… 藤 田 次 郎 …… 161
- リファペンチンとモキシフロキサシンを使った4カ月間の肺結核治療法
(第96回総会招請講演)…………… 成 田 昌 弘 …… 169
- 日本の結核対策を海外との関係で複眼的にとらえる—講演概要と提言
(第95回総会シンポジウム)…………… 小野崎 郁 史他 …… 209
- 結核を治療するということ(第96回総会特別講演)…………… 佐々木 結 花 …… 217
- 公立精神科専門病院での調査に基づいた精神疾患を合併する結核症診療の課題
(第96回総会教育講演)…………… 阪 下 健太郎 …… 225
- 低蔓延国化を目前とし重要性が増した大学病院における結核教育
(第96回総会教育講演)…………… 高 柳 晋 …… 233
- 合併症対応:腎不全・透析(第96回総会教育講演)…………… 高 森 幹 雄 …… 239

資 料

- 「結核の統計2020を読む」～生活困窮者の結核…………… 河 津 里 沙他 …… 139

第95回総会緊急シンポジウム

- COVID-19蔓延の結核への影響……………座長:露口一成,吉山 崇…………… 39

第95回総会ジョイントシンポジウム

- 肉芽腫性疾患の正体に迫る……………座長:工藤翔二,須田隆文…………… 57
- エタンブトール(EB)による視神経障害……………座長:小川賢二,敷島敬悟…………… 71

第95回総会 Young Awards受賞演題報告

- 早期発症者と長期潜伏後発症者より分離した結核菌北京株のゲノム変異解析…………… 袴 田 真理子他 …… 83
- 地域特異性の高い *Mycobacterium shigaense* のロングリードシーケンサーを
使用した比較ゲノム解析…………… 深 野 華 子他 …… 87
- アジアの若年者結核の発病に関わる遺伝子 *MAFB* の機能…………… 引 地 遥 香他 …… 89

日本人肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症における骨粗鬆症の併存頻度と危険因子	田 中 拓他	91
委員会報告		
結核症の基礎知識 (改訂第 5 版)	日本結核・非結核性抗酸菌症学会教育・用語委員会	93
インターフェロン γ 遊離試験使用指針 2021	日本結核・非結核性抗酸菌症学会予防委員会	173
多剤耐性結核の治療におけるリネゾリドの使用について	日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会	183
会 報		
定例理事会議事録 2020年度 第 1 回／第 2 回		7
2021 年度役員・委員名簿, 名誉会員・功労会員名簿		145
定例理事会・社員総会・新理事会議事録		187

CONTENTS

Original Article

Accuracy of Tuberculosis Diagnosis in Recent Clinical Practices Evaluated Based on the Autopsy Record Database	1
Clinical Characteristics of Tuberculosis Patients among Illegal Overstayers	11
A Clinical Analysis of 23 Cases of Tuberculosis in Foreign-Born Patients in Our Hospital	149
Current Status and Challenges of Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Pulmonary Disease in Public Lecture Participants Questionnaires in Japan	153
Tuberculous Pleural Effusion Diagnosed by Negative Control Value of QuantiFERON®: A Prospective Cohort Study	191
A Survey on Foreign-Born Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infection Patients Who Transferred-Out of Japan during Treatment — (1) Pre-departure Situation	195

Case Report

A Case of Pregnancy and Childbirth Combined with Tuberculosis Controlled by Multi-Occupation Medical Team	19
A Case of Nontuberculous Mycobacterial Lymphadenitis Diagnosed Using Real-Time Endobronchial Ultrasound Guided Transbronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA)	27
A Case of Thyroid Tuberculosis with Prominent Goiter Enlargement during Treatment of Miliary Tuberculosis	125
Examination of Two Cases of Pneumonia Caused by Nontuberculous Mycobacteria after Hematopoietic Stem Cell Transplantation	131
Pulmonary Tuberculosis with Concomitant Coronavirus Disease: A Report of Two Cases	203

Short Report

Genome Analysis of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Beijing Strains Isolated from Early-Onset and Long Term Latent Post-Onset	83
---	----

Review Article

How to Evaluate Radiological Findings of Pulmonary Tuberculosis	161
How Should We Think about the Treatment of TB?	217
Increasing Importance of Tuberculosis-Related Training for Medical Professionals at University Hospital in Japan Where the Incidence of Tuberculosis is Becoming Low	233

Materials

Tuberculosis among the Socio-Economically Vulnerable Persons in Japan	139
---	-----

The 95th Annual Meeting Symposium

COVID-19 and Tuberculosis	39
---------------------------------	----

The 95th Annual Meeting Joint Symposium

Various Clinical and Pathological Findings of Pulmonary Non-tuberculous Mycobacteriosis — from the viewpoint of granuloma formation	63
Classic Retrospective and Modern Quests in Tuberculosis Pathogenesis	67
Diagnosis and Examination of Ethambutol Optic Neuropathy	78

査読者（第96巻第1号～第7号） 阿部聖裕，石井幸雄，稲葉静代，乳原善文，後藤 眞，重藤えり子，鈴木克洋，高柳喜代子，長谷川直樹，樋口武史，藤田 明，藤田昌樹，古屋博行，松山政史，森野英里子（五十音順）

編集委員 委員長：菊地利明 委員：伊藤 穰，潤間励子，田邊嘉也，玉置明彦，中野恭幸，長井 桂，萩原恵里，松山政史，宮崎英士，守 義明，山崎善隆。

結 核 第 96 巻 第 7 号（11-12月号） 隔月15日発行

2021年11月15日 発行

編 集 兼 磯 部 威
発 行 人

発 行 所 一般社団法人日本結核 非結核性抗酸菌症学会

〒108-0074 東京都港区高輪4-11-24-A101

電話 (03) 6721-9983 FAX (03) 6721-9986

学会ホームページ <http://www.kekkaku.gr.jp>

© The Japanese Society for Tuberculosis and Nontuberculous
Mycobacteriosis

4-11-24-A101, Takanawa, Minato-ku, Tokyo 108-0074 Japan.

依田印刷株式会社

本誌に掲載する著作物の原作者の権利は、日本結核 非結核性抗酸菌症学会が保有します。
本会は、学会誌の複写に係る著作権管理を、一般社団法人学術著作権協会に権利委託しています。
本誌に掲載された著作物を複写される場合は、その都度、学術著作権協会より許諾を受けて複写
してください。

複写以外の許諾（著作物の引用，転載，翻訳等）に関しては、日本結核 非結核性抗酸菌症学会へ
ご連絡ください。

権利委託先：一般社団法人 学術著作権協会（JAC）

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル 3階

TEL：03-3475-5618 FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

投稿規程

2019年11月29日一部改訂

1. 論文は結核ならびにその周辺領域に関する学問の進歩に寄与するもので、原著、短報、症例報告、活動報告、総説、論壇、資料、通信とし、他誌に発表されていないもの。また、掲載される論文に対する査読者の意見を論説として掲載することができる。
2. 論文の採否は編集委員会の決定による。概ね受付順に掲載する。
3. 原稿は原則として、原著・活動報告・総説・資料の場合は刷上り6頁(400字詰原稿用紙25枚程度)、症例報告・論壇の場合は刷上り4頁(同15枚程度)とする。図・表及び文献もこれらに含める。ただし図は5個以内とする。上記制限をこえた場合、及びカラー写真掲載については、すべて著者負担とする。
4. 短報は刷上り2頁以内(400字詰原稿用紙10枚程度)。図は2個までとし、文献は最小限にとどめる。原著としての体裁は不十分でも、情報価値の高い研究報告の掲載を目的とする。
5. 図・表は原則として英文とする(校閲用に和文を付記)。
6. 原稿には英文抄録を添付すること。英文抄録は300ワード以内とする。英文抄録の書き方は「原稿作成について」を参照。なお、論文内容を代表し、文献索引作成に役立つと思われる用語(キーワード)5~6語を、結核用語事典等を参照して英語ならびに日本語で付記する。
7. 掲載された論文に対する意見などを「通信」の欄に掲載することがある(2000字以内)。同一主題に関する討論は1回限りとするが、その採否は編集委員会の決定による。意見は過去6カ月以内に掲載された論文に対するものとする。
8. 原稿は横書きとし、口語体を用いる。
9. 日本語化した外国語は片かなで書き、無用な外国語はさけ、雑誌名、外国人名等のやむをえないものは原語(活字体)のままとする。
10. 引用文献については、本文に引用された順に番号を付し、末尾に一括して、著者名(3名まで):題名. 誌名(一般に通用する略称でよい). 年(西暦);巻:頁-頁. の順に掲載する。単行本の場合は、著者名(上記に準ずる):題名. 書名(邦文の場合は特に「」をつけること), 版数, 編者名, 発行所, 発行地, 年(西暦), 引用頁. の順に記載する。

例:(定期刊行物)

- 1) 木野智慧光, 佐藤瑞枝, 岩崎龍郎, 他:非空洞性肺結核に対するINH・RFP2剤併用による短期化学療

法(9カ月)の治療成績ならびに遠隔成績. 結核. 1991;66:291-297.

- 2) Samson PC, Barnwell J, Litting J, et al.: Tuberculous tracheobronchitis. JAMA. 1937; 108: 1850-1855.
- 3) Wiegshaus EH: Evaluation of the protective potency of new tuberculosis vaccines. Rev Infect Dis. 1989; 11 Suppl 2: S484-90 (19 ref.)

(単行本)

- 4) 松岡緑郎, 玉田太朗:咯血, 血痰.「診断ハンドブック」, 第1版, 中尾喜久監修, 南江堂, 東京, 1985, 86-87.
- 5) Heightsman ER, Raasch BN: Diseases of the pleura. In: The Lung, 2nd ed., Heightsman ER, ed., C.V. Mosby Co., Toronto, 1988, 502-540.

引用論文数は原則として、原著30編以内、症例報告20編以内、総説は制限なし、短報は6編以内とする。

11. 度量衡の単位の書き方は、

例:m, cm, mm, ml, kg, g, mg, μ g等を用いる。

12. 査読の後、著者返送された原稿の再投稿期間は60日以内とする。60日を経て再投稿された場合は新投稿とする。

13. 投稿方法は、ScholarOneオンライン査読システムからとする。

14. 別刷は著者の希望により校正時に申し込むこと。費用は著者負担とする。

15. 本学会誌に掲載された記事、または論文の内容に関する責任は原則的には著者にあり、必ずしも学会の公的見解ではない。但し、著作権(=著作財産権, Copyright)は、日本結核・非結核性抗酸菌症学会に帰属する。

16. 著作権使用については届け出を必要とする。

掲載論文の著作権使用料 3,000円×頁数+10円*×部数

(*当学会賛助会員は5円)

17. 全文を英文で投稿することができる。

投稿分類の定義

基本：結核ならびにその周辺領域に関する学問の進歩に寄与するもの

	種類	内容	掲載頁数
1.	原著 Original article	これまでになされていない実験、観察に基づくオリジナリティのある成果と深い考察に基づく論文	6頁，図5個以内 (図・表：英)
2.	短報 Short report	情報価値の高い研究報告と小論文	2頁，図2個以内 (図・表：英)
3.	症例報告 Case report	貴重な症例や臨床的な経験の報告	4頁，図5個以内 (図・表：英)
4.	活動報告 Activity report	フィールド実践活動・保健看護活動などの価値ある報告	6頁，図5個以内 (図・表：英 or 和)
5.	総説 Review article	ある課題に関する網羅的な解説(文献)と議論	6頁，図5個以内 (図・表：英)
6.	論壇 Opinion	研究，活動，政策などに関する議論や提言	4頁，図5個以内 (図・表：英)
7.	資料 Materials	有用な資料	6頁，図5個以内 (図・表：英)
8.	通信 Letter-to-the Editor	過去6カ月以内に学会誌に掲載された論文に対する意見，学会参加報告，見聞録など	2000字以内 図表なし
9.	論説 Editorial	掲載される論文に対する査読者の意見	4000字以内

原稿作成についてのお願い

2019年11月29日一部改訂

1. 原稿の体裁

1) ①投稿分類・題，②著者および共著者(10名以内)，全員の所属，連絡先(氏名・所属・住所・E-mailアドレス)，③キーワード(和)，④和文抄録(掲載用500字以内)，⑤本文，⑥文献，⑦図・表の順に③④⑤⑥⑦は頁を替えて組む。①②を第1ページとしたページ番号を記入し，行番号を第1ページからの通し番号で付加する。

2) 英文抄録は，⑧題，⑨著者および共著者，全員の所属，連絡先(氏名・所属・住所・E-mailアドレス)，⑩キーワード(英)，ランニングタイトル(スペースを含む30文字数以内)，⑪英文抄録の順に，⑪は頁を替えて組む。ただし，保健看護に関わる活動報告については英文抄録は添付しなくともよい。

2. 英文原稿の場合，タイトルは前置詞，冠詞，接続詞以外は大文字。ただし，タイトルの副題またはただし書き，カッコ内の文等は最初のみ大文字(表も同様)。

3. 原著・短報の抄録(和文・英文)は目的，対象，方法，結果，考察，結論等を項目立てにする。

4. 図・表の書き方(原則的に英文)：

1) 図表はできるだけ簡略にし，それに付する用語もできるだけ短くすること。

2) 表の各欄を分ける横罫，縦罫は，できるだけ省く。

3) 図の線・面種は，明確に区別できるものにする(データがある場合は添付)。

4) 図・表は，本文中に挿入箇所を明示する。

5) 表タイトルは上に，図と写真のタイトルは下につける。

6) 表，図中の説明文および単語等は最初のみ大文字。

5. 略語の用い方：本文で最初に用いる時は全記のあと()内に記す。図表で略語を用いる場合は，最初の図表のみ略語と全記を脚注に記す。結核用語事典もしくは日本医学会用語辞典の略語を用いる。

6. ホームページ等からの引用については，(URL/アクセス年月日)を記載すれば使用可とする。読者が閲覧不能な文献は引用文献として認めない。

7. 「資料」を投稿する際，データ以外については，目的，考察，結論等を記載する。

8. データ共有に関するポリシー。「結核」では，論文に用いられているデータの共有を著者をお願いしています。特に，投稿される論文に臨床試験データが含まれるような場合には，著者は論文内に下記の内容を含むデータ共有ステートメントを記載してください。

- 1) 非特定化された試験データの可否
- 2) 誰に共有されるのか
- 3) データが共有されるまでの流れ
- 4) 共有されるデータの種類
- 5) 共有される関連文書
- 6) いつデータが共有されるのか

[付記]

・投稿された論文全てはレフェリー2人による査読を行う(特別に編集委員会から依頼した原稿を除く)。

・英文は英語に堪能な人の校閲を受けること。

・招請講演，特別講演，会長講演，教育講演，シンポジウム等の構成は別に定める。

・支部学会の一般演題抄録は本文200字以内，特別講演・シンポジウム等は1200字以内。

共著者の同意書

著者 _____ 会員番号： _____

論文名 _____

私は本論文の共著者として投稿することに同意致します。

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

様式 1 日本結核 非結核性抗酸菌症学会誌「結核」：自己申告による COI 報告書

筆頭著者名： _____

共著者名（本人、但し、集計の際は全員）： _____

論文題名： _____

（投稿時、学会員・非学会員の別を問わず、著者全員は、投稿時から遡って過去 1 年間以内での発表内容に関する企業・組織または団体との COI 状態を記載し、筆頭著者へ提出。筆頭著者は各報告書を集約し、本報告書を作成し、著者全員の COI 報告書と共に事務局に提出する）（なお、1 年間とは 1 月から 12 月までとする）

項目	該当の状況	有であれば、著者名：企業名などの記載
①顧問 営利企業との契約に基づいた有償の顧問	有・無	
②株式の利益 1 つの企業から年間 100 万円以上、あるいは当該株式の 5% 以上保有	有・無	
③特許使用料（特許等に係るロイヤリティ収入を含む） 1 つにつき年間 100 万円以上	有・無	
④講演料 1 つの企業・団体から年間合計 50 万円以上	有・無	
⑤原稿料 1 つの企業・団体から年間合計 50 万円以上	有・無	
⑥寄付金（奨学寄附）等の総額 1 つの企業・団体からの研究経費を共有する所属部局（講座、分野あるいは研究室など）に支払われた年間総額が 200 万円以上	有・無	
⑦委受託研究（治験を含む）の総額 1 つの企業・団体からの奨学寄付金を共有する所属部局（講座、分野あるいは研究室など）に支払われた年間総額が 200 万円以上	有・無	
⑧企業等が提供する寄付講座 （企業などからの寄付講座に所属している場合に記載）	有・無	
⑨裁判等における専門的助言・証言 1 つの企業・団体から年間 100 万円以上	有・無	
⑩旅費、贈答品等の受領 1 つの企業・団体から年間 5 万円以上（学会からの旅費は含まない）	有・無	

（本 COI 申告書は論文掲載後 2 年間保管されます）

（申告日） 年 月 日

Corresponding author（署名） _____

日本結核 非結核性抗酸菌症学会誌「結核」：自己申告による COI 報告書の 記載方法について

- 1) 投稿前に、筆頭著者は共著者全員から、様式 1（日本結核 非結核性抗酸菌症学会誌「結核」：自己申告による COI 報告書）を集める。
- 2) 筆頭著者は、集めた全員の COI について、代表して、様式 1 の各項目に該当するものがあればすべて転記する。書ききれない場合は、別紙にし、様式 1 と一緒にまとめて提出する。
- 3) 最後に、集計した申告書に Corresponding author の署名、捺印をし、提出する。
- 4) 投稿時に、様式 1 の自己申告による COI 報告書は、学会事務局内 COI 担当者まで提出する（投稿時に論文に同封し、事務局宛送付でも可）。
- 5) 原則、投稿時、筆頭著者は共著者全員分の申告書及び集計した申告書 1 枚（共に様式 1：自己申告による COI 報告書）を提出することとなる。

本自己申告は平成 25 年 1 月から開始する。

本報告書の記載事項（あるいはその一部）は、掲載誌に記載される。

<記入例>

- (1) 著者名：筆頭著者を先頭に、順に共著者を記載する。

○○○夫，□□□子，△△△代，●●●郎

報酬額：○○○夫：アルプス製薬，△△△代：ヒマラヤ試薬

- (2) 旅費・贈答品等の受領：有 ○○○夫：穂高財団 ●●●郎：北岳協会

以上 内科学会の例に基本的には倣う。

ご不明な点がございましたら、事務局までお問い合わせください。

照会先：日本結核 非結核性抗酸菌症学会事務局

TEL：03-6721-9983 FAX：03-6721-9986 E-mail: info@kekaku.gr.jp