

シンポジウム

新興・再興感染症

結核の再興

結核予防会結核研究所

イシ カワ ノブ カツ
石 川 信 克

(受付 平成10年2月12日)

はじめに

結核は世界的にみても国内的にみても、未だ最も重要な感染症の一つである。WHOの推定¹⁾では、対策が強化されない限り、世界の結核患者は増加し続け、2000年には1,000万人以上、2005年には1,200万人の新患者が発生する(図1)。同様に死亡数でも2000年に350万人以上が予測されている。これらの95%以上が開発途上国の問題であるが、現代、一応理論的に解決されたはずの病気でこのような多数の病者、死者を出しているということは、世界的な危機状態といえる。

欧米先進諸国の結核

殆どの欧米先進諸国では結核が産業革命とともに猛威をふるい、今世紀以前に減少が始まってい

た(図2)。これは医療の干渉によらなくても社会環境生活水準の向上による“自然な”減少で、今世紀に入ってからでは社会福祉の向上等でさらに減少が順調に進んできた(図3a)。従って先進諸国では、最近まで結核は過去の病気と考えられるようになってきた。

1. 米国における結核の再興

しかし米国では、1985年前後より減少が低迷し、その後増加に転じた²⁾(図4)。特にニューヨーク等の都市でその傾向が著しく、ホームレス、HIV感染者、移民・難民の結核が増加した。これらの原因は、貧困層の拡大や外国人労働者の増加等、結核の流行を促進する社会病理学的課題に対して、有効な結核対策を怠ってきたためである。す

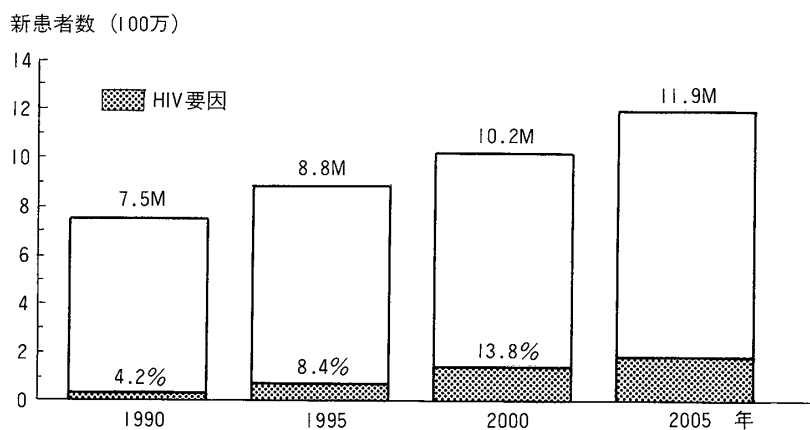


図1 世界の結核新発患者数の予測(強化対策がとられない場合)
WHO, 1993より。

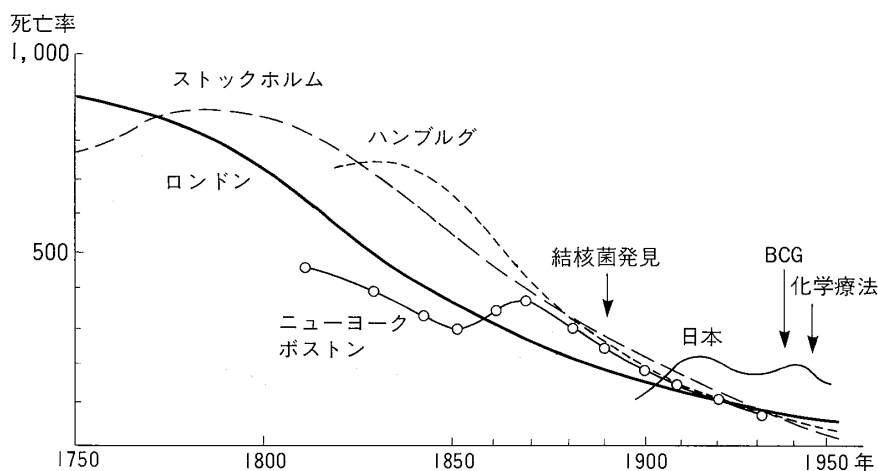


図2 西欧諸都市における結核死亡率の推移 (対10万)

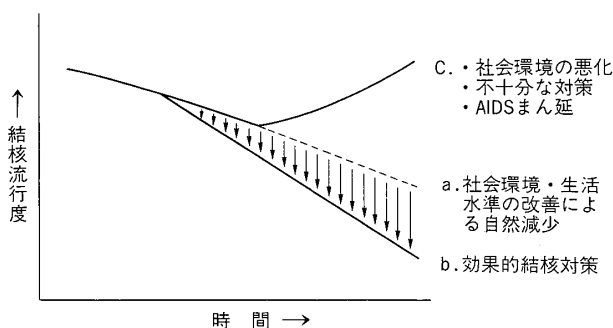


図3 さまざまな状況下における結核流行のモデル

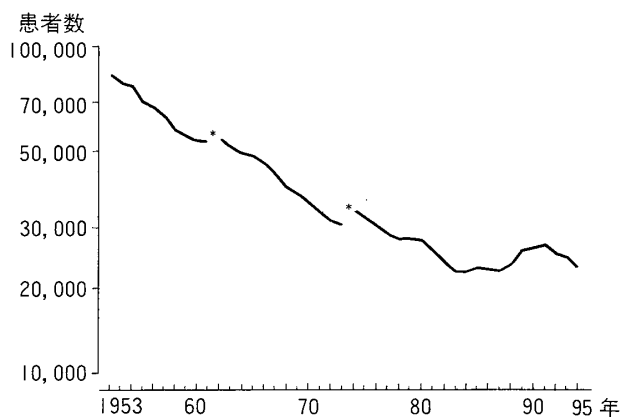


図4 米国における新結核患者数の推移 (1953～1995)²⁾

*：患者の定義の変更によるずれ。

なわち、社会全体が豊かになれば結核は減少するという自然減少モデルに対する「結核の逆襲」である (図 3c)。

さらに1980年後半より、ニューヨーク市等の都市の病院や刑務所などの施設で、患者、収容者、

職員等で多剤耐性結核の多発が相次いだ³⁾。これは少なくともリファンピシンとヒドラジドに耐性な多剤耐性結核菌の感染によるものである。これらの施設内で排菌結核患者数が増えたこと、抵抗力の弱い HIV 感染者が多数近くにいたこと、隔離病室が不足しているばかりか、施設内の感染防止策が不十分であったことなどによる。この背景には、結核患者、特に排菌患者の治療完了率の低さ (50～60%) がある。治療は非常に困難で死亡率も高かつ治療費も莫大である。特にニューヨーク市では1990年から93年にかけて W 株と呼ばれる高度 (4 剤以上) の多剤性菌 (一人の患者に由来) が、11施設にわたり、267人の患者に感染し、その死亡率は86%であった⁴⁾。これらにより、一人の患者を完全に治癒させること、不規則治療による耐性菌を出さないことの重要性がより強く示された。

米国ではその後、莫大な予算を用いて国家的な対策、研究の強化を行い、数年にして減少方向をもたらせたが (図 4)、結核対策への基本的課題は続いており、手を抜けば同様のつけを後で払われることになろう⁵⁾。

2. ヨーロッパ諸国の結核

他の西欧先進諸国の殆どでも、1980年代後半になって一斉に結核減少が鈍化し始めた⁶⁾ (図 5)。主な原因は外国人労働者で、一部に「米国型」に近い都市の貧困者や HIV 感染者での流行もある。ロシアや旧ソ連の東欧諸国でも、社会変換期

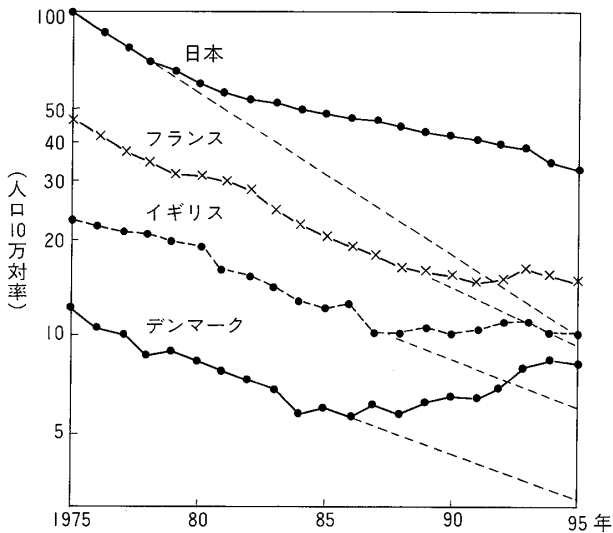


図5 先進諸国の結核罹患率の推移と予測値とのずれ (1975~1995)

に不十分・不適切な結核対策により結核が増加している国も多い。

3. 開発途上国の結核

世界人口の8割以上を占める開発途上国では、人口増加による未感染者層の増大、未治療排菌患者の多さ、不十分、不適切な結核対策、大規模な社会・経済的貧困、医療システムの弱さ、国によっては HIV 感染の流行など結核流行の条件が整っている。しかも不十分な結核治療により多量の「耐性菌患者」を作り出す基盤がある。途上国人口の3分の1が既に結核菌に感染し、世界の結核患者の95%以上を抱えているが、労働人口が先進国へ流れる国際化の中で、地球規模で結核制圧を考えなければ、先進諸国といえど安全ではない。

減少が低迷している日本の結核

1. 低蔓延時代に入った日本の結核

日本でも今から50年位前までは、結核は死亡率第1位の病気で、国民病、不治の病として恐れられていた。しかし、その後生活水準の向上、保健医療の進歩、結核対策、特に全国的な集団検診、治療薬の開発に伴う化学療法の普及によって、世界的にまれな速さで減少、患者発生は当時の20分の1、死亡率も100分の1と減少した。その意味で日本の結核は今や欧米先進国の20年位後を追って、低蔓延時代に入ったといえる。

2. 罹患率は先進国で最下位、青年・壮年層で増加

しかし、実は現在でも新発生が毎年4万人を数え、3千人近い死亡者が出ていて、先進国中で最下位に属している。また1978年頃より各年齢層で減少の鈍化がみられている(図6)。最新の統計⁷⁾によると、平成8年(1996)の1年間で42,472人(人口10万対34)の新登録患者があり、その約半分(53%)は60歳以上だが、29歳以下の青年・若年者では4,700人(11%)、20歳代の若者だけでも3,800人(9%)が発病している。また20歳から40歳代では患者数は増えている。これはこの年齢層で最近新たに感染している人が多い表われである。感染の元になっている喀痰塗抹陽性者数が数年間変わっていないことは、結核の「火種」が社会的に根強く残っていることを示す(図7)。

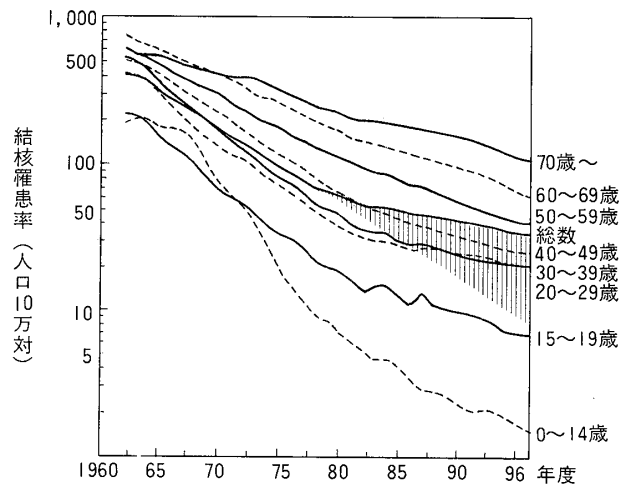


図6 結核罹患率の推移

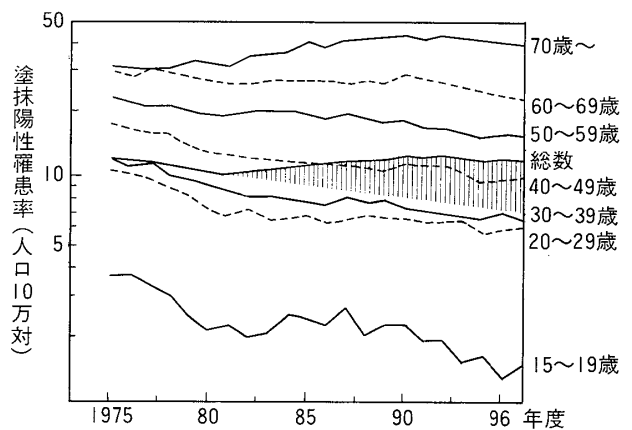


図7 塗抹陽性罹患率の推移

3. 大都市では結核問題が増えている

多くの大都市の結核罹患率は全国平均より高く、数倍の所もある(図8)。日本の平均34(人口10万対)に対し、大阪の西成地区が553、浪速地区270、浅草地区190、大阪市全体は103、新宿地区93など、高位地区は全て都市型の地区である。これらの多くは、過去数年来、高い発生率が変わっておらず、西成、新宿のように増えているところもある(図9)。今、日本全体の結核の減少が鈍化しているが、都市型の地域で結核問題が増えているといえる。

4. 特殊地区で起こっている超蔓延

都市の中においても、いわゆるドヤ街ないしは特殊な簡易宿泊所の多い地区(浅草の山谷、横浜

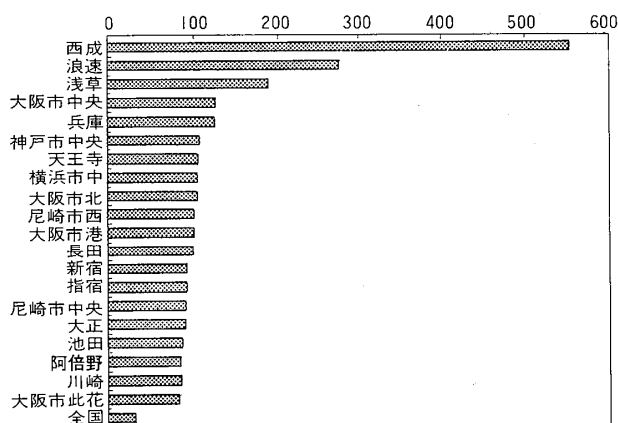


図8 結核罹患率の高い保健所

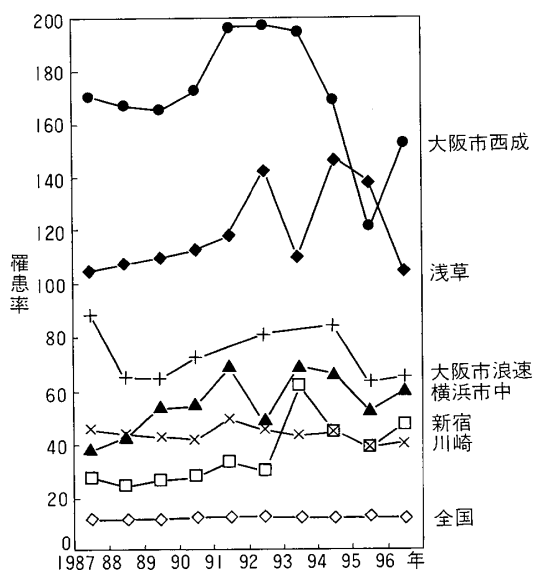


図9 塗抹陽性結核罹患率(都市保健所)

では寿町、大阪の愛隣地区など)の結核罹患率は全国平均の50倍ないし80倍と推定されている(表1)。これらの地区では、小規模ながら異常な「超蔓延状況」が存在しているといえる。

5. 都市で感染が広がっている原因

都市で結核が増えている原因は、経気道感染(空気感染)という生物学的要素と都市が持っている様々な社会病理的要素によるといえる。すなわち、都市は人口が多くて移動が激しく、不特定多数が利用する場所が多く、感染機会が多い。後述するように少人数の感染性の高い喀痰塗抹陽性者が多くの人に感染させることができる。仕事や住居の移動、不安定な職種などから健康診断や医療が受けにくい。診断されても治療中断も多く、保健所からの追跡もしにくい。特に住所不定者や路上生活者、外国人、あるいは簡易宿泊所などの利用者、HIV感染者、アルコールや薬物依存者等は感染・発病・治療中断のハイリスクグループである。また病院、老人ホーム等の施設、学校、あるいは刑務所など多数の人が利用する施設では、職員も含め集団感染が起こりやすい。

6. 産科病棟で起こった院内感染事例

最近、日本のある都市で起こった院内感染の事例⁹⁾を紹介したい。

感染源と思われる23歳の妊婦は、妊娠中より咳・倦怠感・発熱を繰り返し、X病院産科と内科を受診、風邪といわれていた。切迫流産の疑いで同産科の6人部屋に17日間入院した。その間も咳が出ていた。その後、胎児発育不全のため、Y病院を紹介され受診した。そこでも咳に対し喘息として治療を受けた。出産のためY病院の4人部屋に5日間入院した。咳が続くため胸部X線検査と

表1 特殊地区における推定結核罹患率

	推定人口	1987年	1995年
山谷	10,000	1,900 (199人)	2,500 (176人)
	7,000		
寿	4,500	1,488 (67人)	1,778 (80人)
愛隣	38,000	1,200 (470人)	1,700 (500人)
	30,000		

(対10万)

検痰を実施し、喀痰塗抹陽性肺結核の診断で結核専門病院へ転院した。

その後の経過：X病院での同室者7名中5名が産後に結核を発病した。更に接触者検診にて同病棟他室入院患者・面接者から4名の患者を発見し、追跡検診により、3名が発見された。

X病院で直接接触がなかったが、2時間隣室にいた新生児が、6カ月目に結核性髄膜炎を発症した。

Y病院で直接接触しないが、1日隣室にいた乳児が、粟粒結核を発病した。また、30分間出産指導をした助産婦が発病した。これらの発病者はRFLP (restriction fragment length polymorphism) 法により同一菌と確認された。

この事例はやや極端や広がりを見せた例であるが、接触の程度や換気によってはこのようなことが起こりうることを教えてくれる。

結核流行に対する新しい考え方

最近の世界的な結核の実態に基づき、結核流行の考え方を二つの視点で模式的に整理してみよう。

1. 経時的推移 (流行の疫学モデル) では図3に示したように、まず古典的に理解されていたものは、社会が安定し生活水準が向上すれば、結核の流行はあるピークを境に集団免疫により自然減少が起こり、結核は減ってゆくとするものであった (a)。殆どの先進諸国でも図2で示したように今世紀までに高い結核死亡率が減少し始めており、このモデルで説明できた。これに更に有効な結核対策を加えれば、減少速度を倍加し、撲滅を達成することができる (b)。しかし、社会経済的環境の悪化、不適切な結核対策、その他エイズの流行など様々な負の因子により、結核は逆転増加 (逆襲) する (c)。その他、西欧諸国においては外国人労働人口の増加、日本においては既感染高齢人口の相対的増加等が負の因子である。現在世界的に観察されていることは、いくつかの国や地域ではbタイプもみられるが、多くの国や地域ではcタイプに近いといえる。したがって、どの国でも適切な結核対策が必要な期間行われないと、結核の流行は長期化するばかりか、悪化をもたらすと

いえる。

2. 感染の形式 (時期および規模) では最近、結核菌のDNAの指紋分析ともいえるRFLP法により結核の伝播が分子疫学的に解明されるようになってきた。これを用いたニューヨークやサンフランシスコにおける疫学研究により、低蔓延国の大都市における結核流行の特色が明らかにされた⁹⁾¹⁰⁾(表2)。それは、①一人の感染性患者(多剤耐性患者を含む)が多くの人を感染させている、②結核の増加はかなりの割合が最近の感染による、ということである。それはすなわち、一人一人の患者をいかに確実に治癒させるかという対策への根拠を示すことになった。

「逆襲」への世界戦略

結核の世界的危機に対してWHOが打ち出した世界戦略は、DOTS すなわち Directly Observed Treatment, Short Course (短期化学療法による直接監視下治療法)である¹¹⁾。これは、①政府が結核対策を重要政策として決意すること、②まず有症状者の痰検査による患者発見、③抗結核薬の安定供給、④短期化学療法による直接監視下治療、⑤患者の登録台帳、検査台帳の整備と定期的治療成績の評価(治癒率、菌陰性化率等)のパッケージシステムである。この中で、④のみつけた菌陽性患者には、最も有効な治療薬を用いて徹底的に治癒させる方法として、患者の服薬を医療従事者が毎日確認する直接監視下服薬(DOT)に特色がある。先進国、途上国を問わずこの方法を用いる方が治癒率が高くなることが確かめられてきた。

1. DOTはなぜ必要か

DOTの根拠と有効性を要約すると、①医師が期待するほど患者はきちんと服薬しないのが普通

表2 DNA分析(RFLP)による米国の疫学研究より

	サンフランシスコ* (1991~92)	ニューヨーク** (1989~92)
最近の感染	40.3%(191/473)	37.5%(39/104)
同一菌による感染	44種菌が191人 (30人, 23人, 15人, 10人...)	12種菌が39人 (50%が耐性菌)
危険因子	60歳以下, ヒスパニック, ブラック, HIV+, 合衆国生まれ, 貧困	若年, ヒスパニック, HIV+, 薬剤耐性, 貧困

*: Smallら, 1994, **: Allandら, 1994より引用。

である、②標準短期化学療法 (2HRZE+4HR) で殆どの患者は治癒する、③確実な服薬で、早期に感染性も消失、薬剤耐性を抑制する、④副作用や臨床経過のモニターがしやすい、⑤治療者と患者の人間的絆が強くなり、治療への励みが出て喜びが分かち合える。

2. DOT の実際

米国における DOT の実際を紹介すると⁹⁾、入院期間中でも目の前で服用は当然であるが、退院後は毎回外来にきてもらうやり方、時間も患者の都合にあわせる、来られない場合は、患者の指定するところへ薬を渡しに行くやり方等、医療制が柔軟に対応する。さらに交通費を渡したり、毎回服薬のご褒美に食券やジュースなどをあげたり、1週間や1カ月過ぎるとご褒美をあげたり、様々な工夫がある。これには人と予算が必要であるが、担当者が患者を治癒させ、脱落者や耐性患者を絶対出さないという熱意を持ち続けることが大切である。週2回投与法やボランティアの起用などもある。

3. 日本における新しい方向

WHOの世界戦略に呼応し、日本でもいくつかの新しい結核対策の方向と法改正がなされてきた¹²⁾。それらの中から日常の一般診療にかかわる人達が常識として知らねばならないことを述べる。

① 2週間以上咳が続く患者には必ず結核を疑い、X線検査と痰検査をする。

② 結核の診断がついた患者、特に痰塗抹陽性患者に対しては、DOTを用いて標準短期療法薬を完全に服薬させ、治癒させる。

③ 届け出をはじめ、保健所との連絡を密にして、接触者検診を行い治療完了の体制を作る。

④ 乳幼児に対してはBCG接種を行い、菌陽性患者の接触者(29歳まで)で感染が疑われた時は、予防的治療を行う。

⑤ 最近施設内での集団感染が増加しているので、病院等での院内感染防止には万全の対応を取り、空調、換気、マスク使用、職員の健康管理を怠らない。

まとめ

結核は日本で今後、半世紀以上は大きな感染症として残り続ける。対策を怠れば、米国が経験したような低蔓延状態での逆襲が起こる危険がある。それを予防するためには、かなり長期的な対策システムの改善・維持を計らなければならない。

また東京女子医科大学の病院は、東京で結核が一番多い新宿地区にあり、外来や入院患者に結核患者が潜在していても不思議ではない。早期の診断や治療、院内感染防止など、万全の対策を採っていく必要がある。

さらに地球規模の結核問題に対しては、日本が果たすべき国際協力の課題は増え続けるであろう。

文 献

- 1) Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A: Estimate of future global tuberculosis morbidity and mortality. *MMWR* 42: 961, 1993
- 2) McCray E, Weinbaum CM, Braden CR et al: The epidemiology of tuberculosis in the United States. *Clin Chest Med* 18: 99-113, 1997
- 3) Dooley SW, Jarvis WR, Martone WJ et al: Multidrug-resistant tuberculosis (editorial). *Ann Intern Med* 117: 257-259, 1992
- 4) Frieden TR, Sherman LF, Maw KL et al: A Multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis; epidemiology and clinical outcomes. *JAMA* 276: 1229-1235, 1996
- 5) 米国の結核の再興と対策については、小野崎郁史: 米国の結核対策. 資料と展望 24: 51-64, 1998に詳しい。
- 6) Global TB Programme/WHO: Global Tuberculosis Control, WHO Report 1997. Geneva, WHO/TB/97. 225
- 7) 厚生省: 結核の統計 1997. 結核予防会(1998)
- 8) 榎本理恵: 結核研究所研修部資料(平成9年)より
- 9) Small PM, Hopewell PC, Singh SP et al: The epidemiology of tuberculosis in San Francisco: A population based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med* 330: 1703-1709, 1994
- 10) Alland D, Kalkut GE, Moss AR et al: Transmission of tuberculosis in New York city; an analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. *N Engl J Med* 330: 1710-1716, 1994
- 11) Kochi A: Tuberculosis control—Is DOTS the health breakthrough of 1990s? *World Health Forum* 18: 225-232, 1997
- 12) 厚生省: 結核医療の基準とその解説. 結核予防会(1996)