

マスギャザリングと感染症4



マスギャザリングと結核

Mass gathering event and Tuberculosis

か く こう き
加 來 浩 器
Koki KAKU

はじめに

結核は、患者の呼気中に存在する結核菌の飛沫核の吸入（空気感染）により広がる感染症である。患者との直接接触を必要としないために、知らずして感染してしまうことが多い。国内でもしばしば学校や医療施設などにおいて、集団発生の事例が報じられている。まして多数のヒトが集うマスギャザリング・イベントの開催時には、結核のリスクが増大すると考えられる。昨今では、外国人訪日客や外国人労働者といったインバウンドの増加に伴い、外国由来株の結核を輸入感染症としてとらえる必要もあるだろう。本稿では、結核の病態、検査および診断の流れ、国内外における発生状況、国際的マスギャザリング・イベント時における結核のリスク、国内での対応策などについて概説する。

I. 結核の感染と発症

結核の病原体は、抗酸菌の一種である結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) である。脂質に富んだ細胞壁のために、消毒薬や乾燥に高い抵抗性を有しており、患者の咳やくしゃみとともに排泄された後は、飛沫核となり空气中に漂うことができる。この空気を吸入（曝露）した一部の者に感染が成立する¹⁾。ただし、野外の紫外線には感受性であり、室内の方が感染リスクが高くなる。吸入された菌は、肺胞マクロファージで貪食されるが死滅しない。その後、初感染から引き続き半年～2年以内に発症したものを一次結核 (Primary tuberculosis) というが、残り

の大部分は細胞性免疫によって封じ込まれた状態である潜在性結核感染症 (LTBI: Latent TB infection) に移行する。一次結核には、肺結核、肺門リンパ節結核が多いが、粟粒結核や特発性胸膜炎²⁾なども含まれる。LTBIの状態から、数年から数十年後に発症するものを二次結核 (secondary tuberculosis) といい、感染例の約10%を占める。封じ込められていた結核菌が再活性化すると、気管支、消化管、尿管などの管内を伝わって菌が散布されて、孤立性臓器結核³⁾の原因となる。さらに加齢、糖尿病、癌、HIV感染、免疫抑制剤等の使用がきっかけとなり細胞性免疫が低下して発症する場合や、新たな曝露によって再感染し発症する場合がある。このように結核を発症するのは感染した者10人中1～2名であり、残りは一生を無症状のまま経過する (図1)。

II. 症状

結核は、顕性感染である肺結核と肺外結核、不顕性感染である潜在結核症とに分けることができるが、この中で空気感染を起こすのは肺結核のみである。肺結核の初期症状は、咳・痰・微熱、全身倦怠感であり、病状が進行すると血痰や呼吸困難が出現するようになる。症状が現れにくい高齢者では、食欲低下、体重減少が兆候であることもある。

III. 結核の診断の流れ

症状や結核を発症しやすい高リスク者の背景因子 (後述) から結核が疑われる場合には、(1) 菌検査、(2) 免疫学的検査、(3) 画像検査などが行われる⁴⁾。

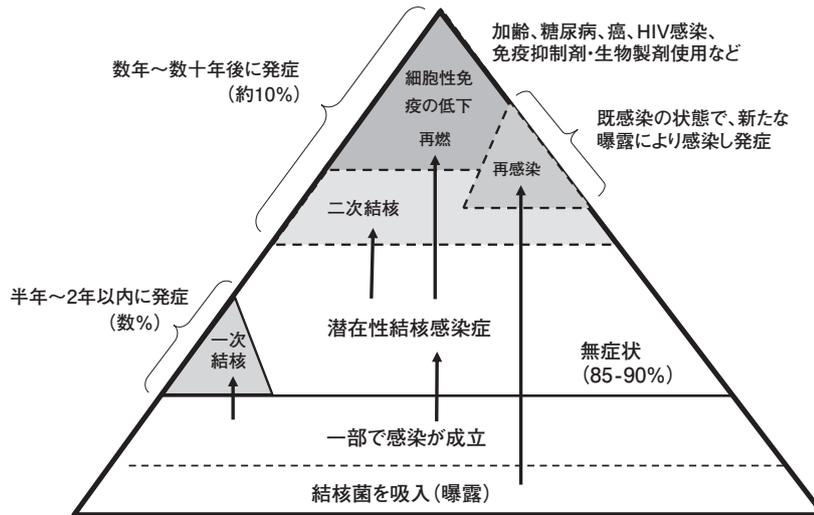


図1 結核菌の曝露から発症まで

(1) 菌検査

菌検査には、塗抹培養によるものと遺伝子検査によるものとに分けられる。

塗抹培養には、塗抹法（チール・ニールセン染色、蛍光染色）と培養法（固形培地の小川法、液体培地のMGIT法など）がある。

塗抹法は、培養や遺伝子検査に比べると感度は低い、公衆衛生上重要な排菌量の多い患者を迅速に捉えることができるという利点がある。鏡検結果は、従来のガフキー号数から、-から3+までの新結核菌検査指針による記載に変更になった（表1）⁵⁾。

培養法は、菌種同定や薬剤感受性検査には欠かせないが、結核菌が遅発育であるために時間がかかるという欠点がある。液体培地を利用すると、固形培地に比して検出時間が短い、検査時の飛散リスクがあるために、バイオセーフティ上、特に注意が必要である。現在、国内で保険適用となっている遺伝子検査には、PCR(Polymerase Chain Reaction)法、LAMP(Loop-mediated isothermal amplification)法⁶⁾、

TRC(Transcription-Reverse Transcription Concerted reaction)法⁷⁾などがある。いずれも感度が高く短期間で結果が判明するという利点があるが、死菌と生菌との鑑別が困難、定量性がない、薬剤感受性の判定ができないなど制約がある。

(2) 免疫学的検査

免疫学的検査には、かつてツベルクリン反応が用いられていたが、現在ではより特異性の高いインターフェロン γ 遊離試験(Interferon- γ release assay, IGRA)が使用されている。国内で使用できるIGRAにはクオンティフェロン(QFT)とTスポット(T-SPOT)の2種類があり、いずれもBCGや非結核性抗酸菌感染の影響を受けないという利点がある。また活動性結核と同様に潜在結核感染症においても陽性反応が出ることから、医療従事者における職業曝露後の対応に利用することができる。

(3) 画像検査

典型的な胸部レントゲン写真では、肺尖部の散布影(satellite lesion)を伴う浸潤、空洞、硬化、石灰化などの病変をみることができる。現在は、日本結核学会による病側、病型、拡がりを評価する学会分類が広く用いられている（表2）⁸⁾。

表1 新結核菌検査指針による記載法

記載法	蛍光法 (200倍)	チール・ニールセン法 (1000倍)	備考 (ガフキー号数)
-	0/30視野	0/300視野	G0
±	1~2/30視野	1~2/300視野	G1
1+	1~19/10視野	1~9/100視野	G2
2+	>20/10視野	>10/100視野	G5
3+	>100/1視野	>10/1視野	G9

樋口武史, 伏脇猛司: 抗酸菌塗抹検査, 抗酸菌検査ガイド2016 (日本結核病学会 抗酸菌検査法検討委員会編), p.36, 2016, 南江堂]より許諾を得て改変し転載。(文献5)より)

IV. 日本における結核の発生状況

日本では、かつて国民病と言われていた結核であるが、国民の生活水準の向上や医学の進歩によって減少している。しかし現在でも学校・医療機関・高

表2 胸部X線による学会分類（日本結核病学会病型分類）

病側		病型(病巣の性状)	病巣の拡がり		
<i>r</i>	右側のみ	0	病変なし	1	第2肋骨前端上縁を通る水平線以上の肺野の面積を超えない範囲
<i>l</i>	左側のみ	I	広範空洞型	2	1と3の間
<i>b</i>	両側にある	II	非広範空洞型	3	一側肺野面積を超えるもの
		III	不安定非空洞型		
		IV	安定非空洞型		
		V	治癒型		
		H	肺門リンパ節腫脹		
		Pl	滲出性胸膜炎		
		Op	手術のあと		

学会分類の例示：(病側)(病型)(拡がり)の順に記載

*b*13 多房性の巨大空洞が両側にあり、その面積の合計が明らかに拡がり1を超えている場合
(文献8)より)

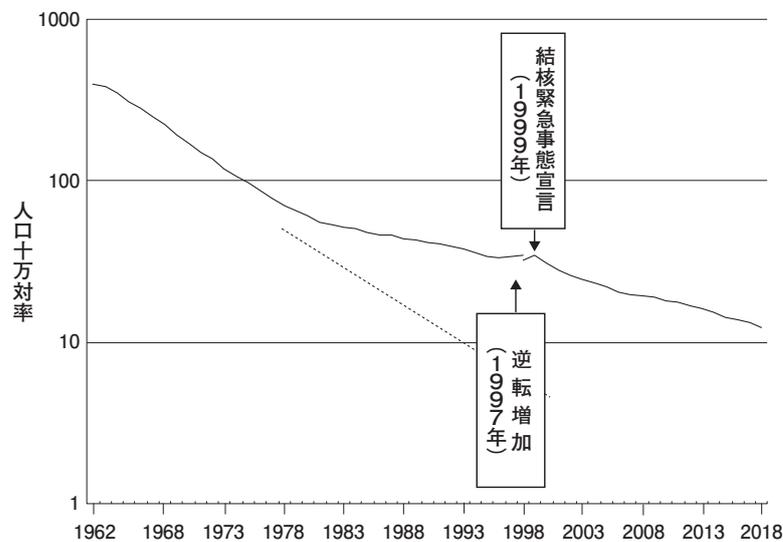


図2 結核罹患率の推移（全結核）

出典：「平成30年結核登録者情報調査年報集計結果について」（厚生労働省）
(<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000538633.pdf>)を引用、
なお引用時に一部改変した。(文献9)より)

齢者施設などにおける集団発生事例、在日外国人における散発事例、耐性菌の出現などが問題となっている。1997年には順調に減少していた罹患率が、逆転増加に転じたことから1999年には「結核緊急事態宣言」が発せされた。その後、再び減少傾向となっているが、罹患率の低水準である10を切るべく対策が推進中である(図2)⁹⁾。2007年から結核は感染症法において二類感染症に規定され、結核患者と診断した医師は都道府県知事に直ちに届け出を行うことになっている。厚生労働省の発表によると¹⁰⁾、2018年の新規登録結核患者数は15,590名、死亡者数は2,204名であり、前年よりそれぞれ1,199名、102名減少した。人口10万人対の罹患率は12.3であり、前年の13.3よりも1.0減少した。都道府県別

で見ると罹患率(10万人対)は、大阪府(20.5)、長崎県(16.6)、兵庫県(15.1)、愛知県(14.9)、大分県(14.8)の順に高く、山形県(6.0)、宮城県(7.2)、秋田県(7.5)、新潟県(7.9)、岩手県(8.5)の順に低いといった具合に、ばらつきがみられる。外国生まれの新規患者は、前年から137名増加し1,667名となり、全体の10.7%を占めている。年齢別では70歳以上の高齢層で高くなっており、免疫抑制剤・生物学的製剤投与中で肺外結核、粟粒結核を呈していることもある。ただし、小児結核やHIV合併例は少ない。

薬剤耐性菌は、INH(イソニアジド)とRFP(リファンピシン)の両方に耐性であるものを多剤耐性菌であるとしている。2018年の多剤耐性肺結核の患者

は55名であり、培養陽性者(9,016名)に占める割合は0.6%に過ぎなかった。

国内での治療は、感染症法に基き結核専門施設で行われるが、治療開始の段階でINHやRFPに対する感受性が判明していないことが多いことから、未治療耐性である可能性を考えて、当初はINH+RFP+PZA(ピラジナミド)+(EB(エタンプトール)又はSM(ストレプトマイシン)を使用する。感受性菌であれば、上記を2か月投与したのちに、INH+PFPを4か月投与する。万が一多剤耐性菌であることが判明した場合またはHIVの合併や副作用などからINH、RFPが使用できない場合は、他の感受性のある薬剤を4～5剤を選択し同時投与を菌陰性化後、24か月行う。また近年では高用量モキシフロキサシンの投与を検討する¹¹⁾。

V. 世界各国の結核の現状と課題¹²⁾

結核は、死亡の原因となるトップ10の疾患の1

つである。2018年の結核の罹患者は1,000万人(900～1,110万人)であると推定されており、罹患率で見るとサハラ以南アフリカと南アジア、東南アジア、モンゴル、北朝鮮で高い(図3)。結核のリスク因子として、HIV感染(相対危険度RR=29)、栄養不足(RR=3.1-3.3)、糖尿病(RR=2.3-4.3)、大量飲酒(RR=1.9-4.6)、喫煙(RR=1.6-4.3)が挙げられる。2017年には、全体の9%がHIV感染を合併しており、その2/3がインド(27%)、中国(9%)、インドネシア(8%)、フィリピン(6%)、パキスタン(6%)、ナイジェリア(4%)、バングラデシュ(4%)、南アフリカ(3%)の8か国が占めていた。

新規患者発生数の絶対数および重症度に基づく結核高負担国の上位30か国における10万人対の罹患率の上位3か国はレソトが611、フィリピン554、モザンビーク551であり、下位3か国はブラジル45、ロシア54、中国61である(図4)。

薬剤耐性に関しては、2017年には55万8千人がRFPに耐性であり、そのうち82%は多剤耐性であ

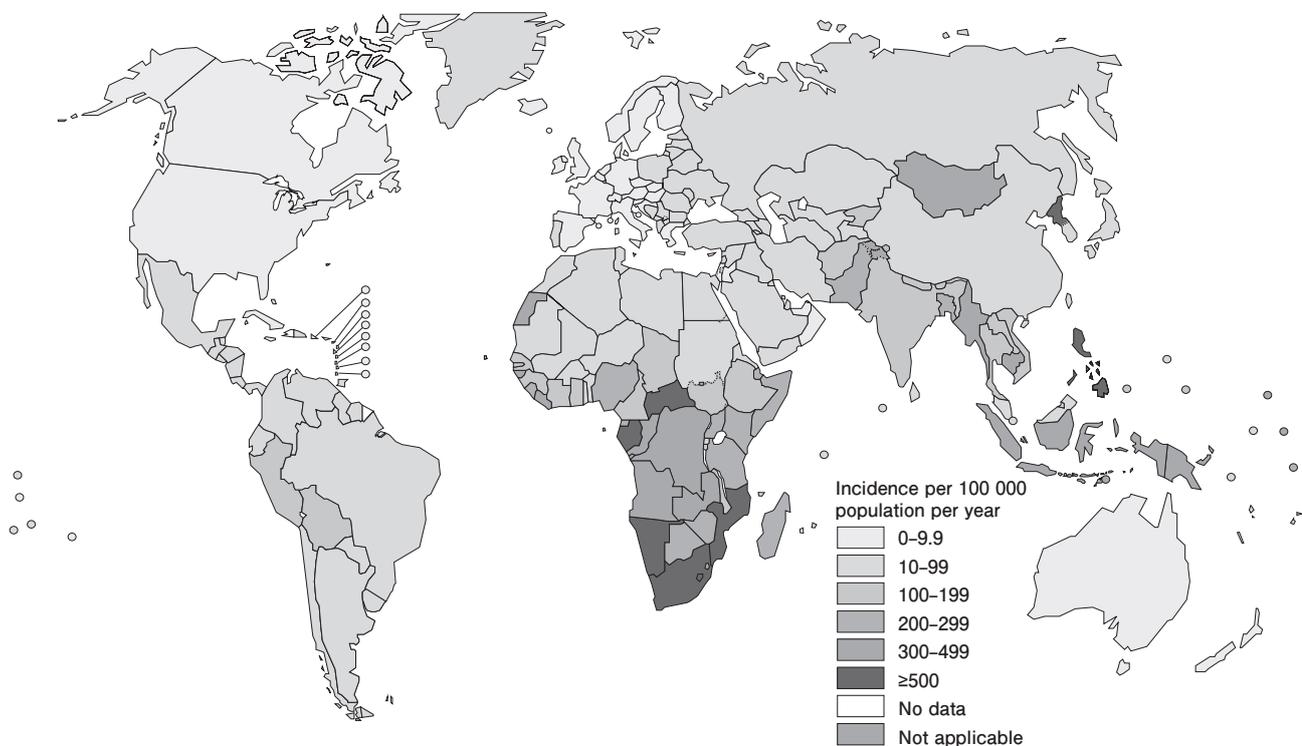


図3 世界の推定結核罹患率(2018年、WHO)

出典:「WHO. Estimated TB incidence rate, 2018 Global Tuberculosis report 2019, p38」
(https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)より作成。

(文献12)より)

(図3は巻末にカラーで掲載しています)

ると推定されている。

予後は、結核の治療の成否、薬剤耐性菌の有無、HIV 合併の有無などにより左右される。死亡者は、HIV 陰性の者で推定 130 万人 (120 ~ 140 万人)、

HIV 陽性者では推定 30 万人であり、症例致死率 (CFR: Case Fatality Ratio) でみると、アフリカ諸国、アラブ首長国連邦、トルクメニスタンで 25% を超えており高い (図 5)。

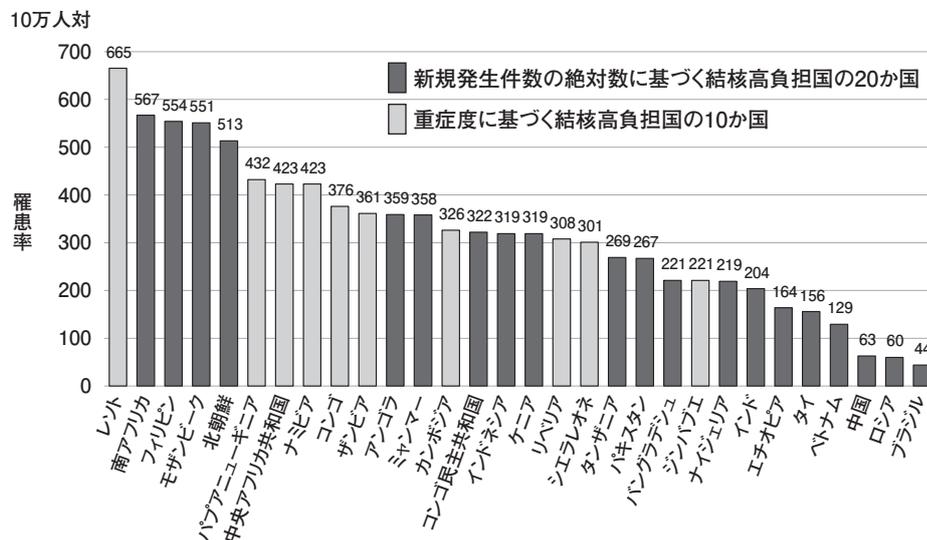


図 4 結核高負担国の上位 30 か国における罹患率

出典：「Global Tuberculosis report 2019」(WHO)
 (https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) より作成。
 (文献 12) より

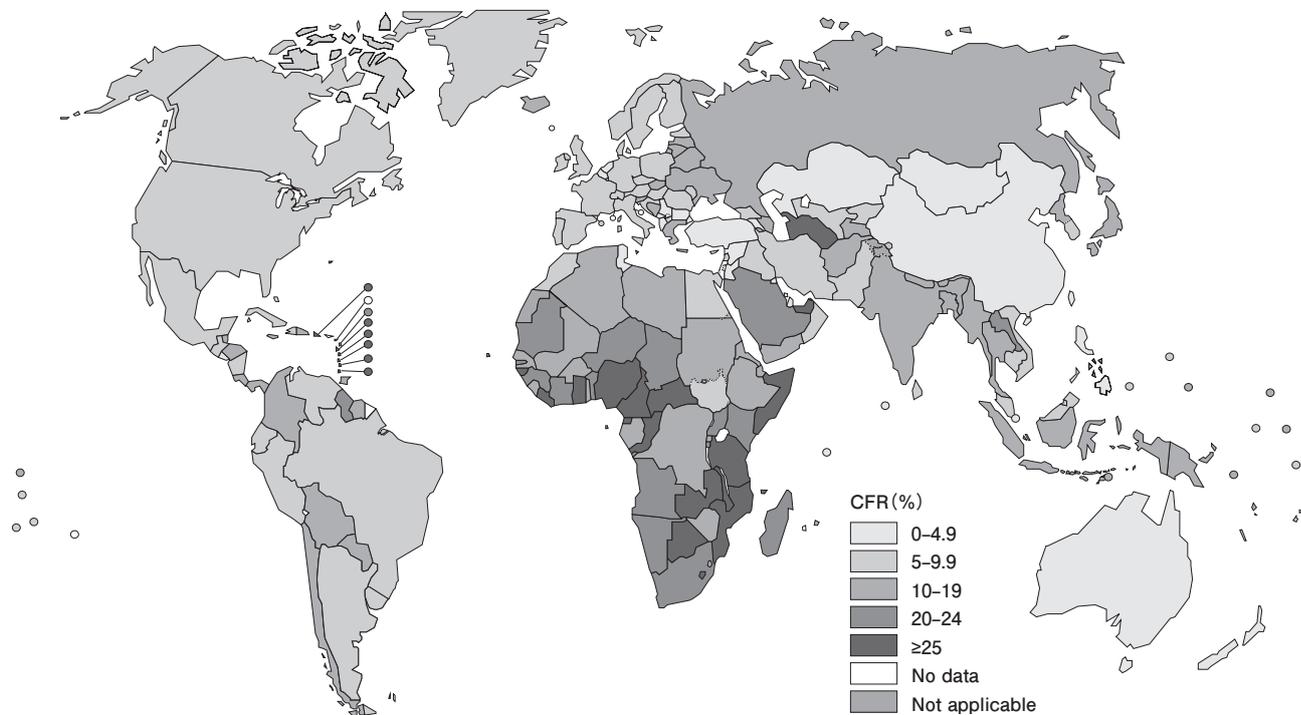


図 5 症例致死率別に見た世界の結核 (2018、WHO)

出典：「WHO. Estimates of the case fatality ratio (CFR), including HIV-negative nad HIV-positive people, 2018, Global Tuberculosis report 2019, p55」
 (https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) より作成 (文献 12) より

(図 5 は巻末にカラーで掲載しています)

VI. マスギャザリング・イベントでの結核のリスク

国際的なマスギャザリング・イベント開催時に増大する感染症のリスクは、感染症成立の3要素から検討すると図6のようになる。これを結核に当てはめると、上述の国内外での発生状況等から、(1) 感染源としては多剤耐性結核菌の輸入が、(2) 感染経路としては濃厚で密接な閉鎖空間による空気感染で、(3) 感受性者としては国内では免疫を有さない若年層でのリスクが高まると言える。

マスギャザリング・イベント開催中に呼吸器症状を呈する外国人が受診した際には、渡航歴や出身国は必ず確認するために、そこが結核まん延国であるとすれば、比較的容易に診断に結び付く可能性が高い。しかし、日本人が2次感染の結果として結核を発症するのは、イベント終了後の比較的長い潜伏期後であり、そのイベントとの関連や外国人との接触に気づかず診断が遅れることも起こりえる。万が一多剤耐性菌であれば、予後にもかかわる重大事態である。

VII. マスギャザリング・イベント時の医療機関における対応

結核患者を早期に発見するために、外来の診療において、発病しやすい高リスク者を確実に把握することが重要である(表3)。その中で、1) 2週間以上続く咳嗽・発熱を呈する者、2) 原因不明の胸部異

表3 結核を発病しやすい高リスク者の背景因子

- 高齢者
- 糖尿病、透析中の者、がん患者、HIV感染者
- 抗がん剤・ステロイド・免疫抑制剤使用者
- 低栄養者、路上生活者、生活が非常に不規則な者
- 喫煙者、アルコール多飲者
- 結核まん延国からの留学生・労働者
- 自然治癒した結核の既往歴がある者

常陰影や胸水を有する者、3) 抗菌薬に反応しない発熱(不明熱)の患者がいた場合には、結核を疑い喀痰検査(塗抹培養、遺伝子検査)、胃液培養、胸水穿刺液培養、ADA測定などのスクリーニング検査を行う。

その際、結核が疑われる患者には、1) サージカルマスクを装着させて、他の患者から離れた場所で待機するように移動させる。2) 喀痰はティッシュで包み医療廃棄物用のMSボックス(Medical Scrap box)に廃棄させ、その後に擦式アルコール手指消毒薬を使うように指導する。3) 胸部レントゲンや検査を依頼する際には、結核を疑っていることを確実に伝える。4) 職員はN95マスクを装着する、などが重要である。

患者が、入院後に結核であることが判明することもよくあることである。その場合には、直ちに結核入院病床を有する医療機関への転院の調整を行うが、1) それまでの間は空気感染対策用の個室に移動させる。2) 患者は原則、個室内で隔離とするが、検査などで外に出る際にはサージカルマスクを装着させる。3) 面会の家族にはN95マスクの装着の仕方を指導したのちに装着させる。4) その間に接触した入院患者及び職員をリストアップし、曝露後検

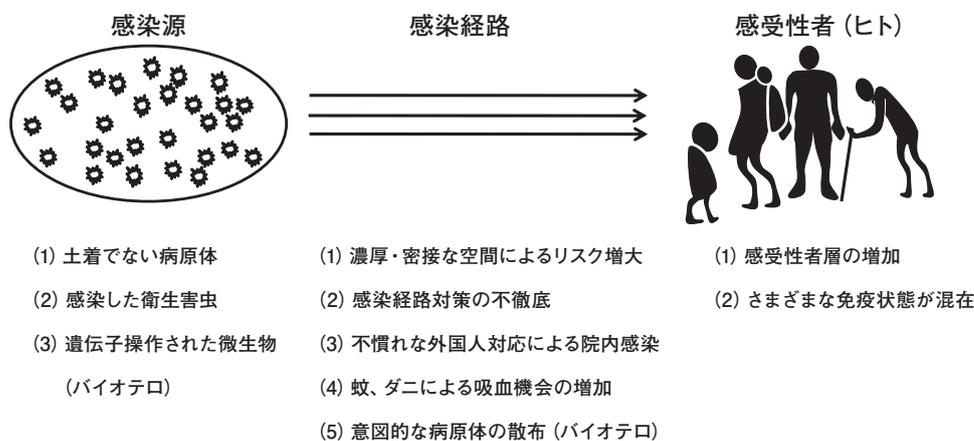


図6 国際的なマスギャザリングイベント時の感染リスク

査の対象者を決定する。保健所は結核患者を感染性に関するリスク評価（高感染性、低感染性、感染性なし等）に基づいて、接触者検診健康診断の必要性を検討するので、患者情報や検査結果に関して情報提供をおこなうなど密接な連携が必要である¹³⁾。

おわりに

東京2020オリンピック・パラリンピック競技大会では、ホストタウン事業が行われ、大会の前後に各地でさまざまなイベントが開催される。イベント期間中の外国人の発症への対応はもちろんだが、イベント終了後の秋から冬にかけて、ちょうどインフルエンザが流行する時期に、日本人の感受性者層における結核の存在を意識することが重要であると言えるだろう。

文 献

- 1) 東京都感染症情報センター, 結核 Tuberculosis, <http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/diseases/tb/>(引用2019/10/10)
- 2) 結核予防会結核研究所. 一次結核症. 新・結核用語辞典, https://jata.or.jp/terminology/a_2.html(引用2019/10/10)
- 3) 結核予防会結核研究所. 二次結核症. 新・結核用語辞典, https://jata.or.jp/terminology/n_2.html(引用2019/10/10)
- 4) 日本結核病学会. II. 結核の診断. 結核症の基礎知識(改訂第4版), 結核. **89**(4). 1-6. 2014.
- 5) 日本結核病学会. 抗酸菌検査ガイド2016. 東京: 南江堂; 2017.
- 6) 高野弘. 新規に保険収載された検査法 Lamp法による結核菌群核酸検出検査、マイコプラズマ核酸検出検査、レジオネラ核酸検出検査について. モダンメディア. **58**(8), 246-252. 2012
- 7) 御手洗聡. 結核菌群遺伝子の臨床検査の進歩. 医学検査のあゆみ-21. モダンメディア. **59**(7). 194-199. 2013.
- 8) 日本結核病学会. 学会分類(日本結核病学会病型分類). 新しい結核用語辞典、巻末資料. **118**. 2019. <https://www.kekkaku.gr.jp/publication/>(引用2019/10/10)
- 9) 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、図1. 結核罹患率の推移(全結核) <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000538633.pdf>(引用2019/10/11)
- 10) 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/stf/seisakunitsuite/bunya/0000175095_00002.html(引用2019/10/11)
- 11) 日本結核病学会治療委員会. 「結核医療の基準」の改訂—2018年, Kekkaku 2018, **93**(1). 61-68
- 12) WHO. Global tuberculosis report 2019, https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/(引用2019/11/20)
- 13) 石川信克、阿彦忠之ほか. 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). 平成25年度厚生労働科学研究費補助金「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」. 2014年3月

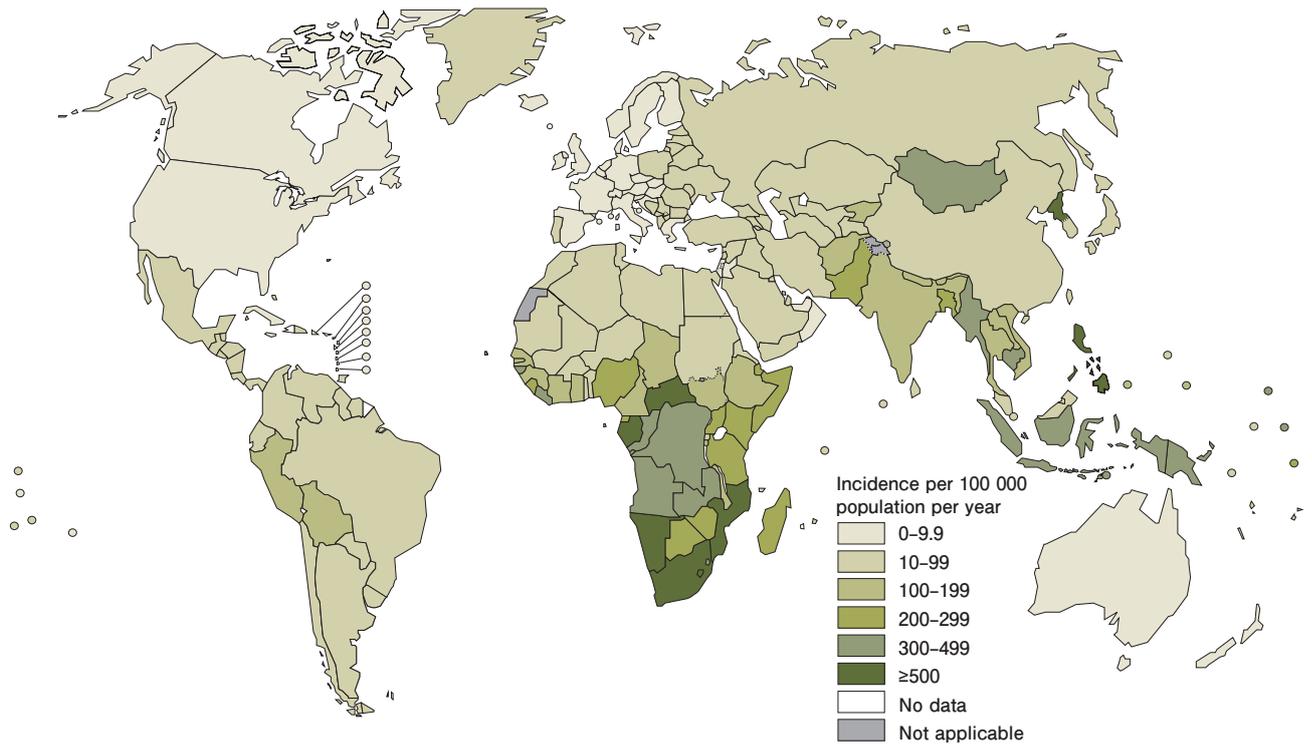


図3 世界の推定結核罹患率（2018年、WHO）

出典：「WHO. Estimated TB incidence rate, 2018 Global Tuberculosis report 2019, p38」
 (https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) より作成。
 (文献12)より

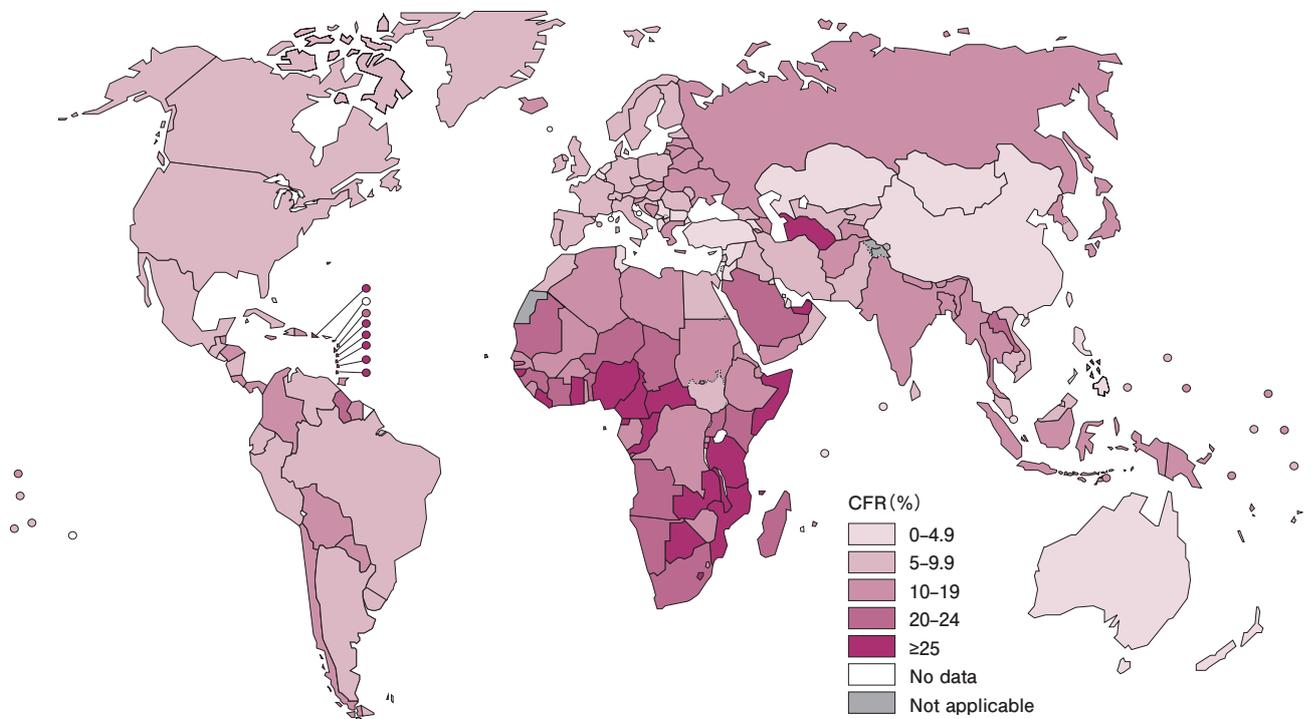


図5 症例致死率別に見た世界の結核（2018、WHO）

出典：「WHO. Estimates of the case fatality ratio (CFR), including HIV-negative nad HIV-positive people, 2018, Global Tuberculosis report 2019, p55」
 (https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) より作成
 (文献12)より