

透析患者の結核

片畑満美子 今田聡雄 有山洋二 玉井良尚

近畿大学医学部堺病院 腎・透析科

key words : 透析患者, 結核, 肺外結核, 発症頻度, 治療

要 旨

わが国における結核の状況は、労咳と称され安静と転地療法しかなく死の病として恐れられた時代を経て、抗結核薬の開発から、この50余年の間に大きく変化した。2002年厚生科学審議会感染症分科会の結核部会は結核の予防、発見、治療法を見直し「結核対策の包括的見直しに関する提言」¹⁾を示し、2005年4月には結核予防法の改正が行われた。定期検診は全国民から発症時に周囲への影響の大きいハイデンジャー層を重視した検診へ移行された。

しかし、先進諸国の中では依然としてわが国は結核汚染国であり、特に感染防御機構の弱い透析患者を診ている透析施設は、それぞれ施設に合った感染予防や発症時の対策を構築しておかなければならない。そこでわが国の結核の現状や、発症頻度、透析患者の結核の特徴およびそれらの診断と治療法を述べた。

はじめに

世界総人口約60億(1999年)の推計死亡数5.6千万名の死亡原因は感染症が第1位で31%である。感染症の中では結核が第4位で全感染症の約12%である。結核は一度は制圧されたかに思われた疾患であるが、世界では年間約150万名の死亡が推計されている。

わが国の結核新規登録患者数(罹患率)は先進諸国の中ではずば抜けて高率であるが、それでも抗結核薬

が開発された1960年頃から1996年まで、約40年間は経年的に減少していた。ところが1997年に新規患者数が増加に転じ、3年連続で前年よりも増加し、1998年の人口10万対の罹患率は34.8であったが、1999年には38.1となった。そのため1999年7月には当時の厚生省が「結核緊急事態宣言」²⁾を出して啓蒙活動を開始している。その結果、新規結核罹患患者も減少し始め、結核による死亡者数は2004年には前年度と比べると9名減少して2,328名、人口10万対の死亡率も1.9から1.8に低下した。それでも欧米先進諸国に比べると結核罹患率も死亡率も依然として高い。

一方、結核に限らず感染症に対して、透析医療の対象疾患である慢性腎不全は、感染防御の破綻を起こしやすい病態である上に、血液透析(HD)では体外循環、腹膜透析(PD)では腹膜カテーテルを介して治療中に外部と接触する機会が多いため、常に感染症発症の危険にさらされている。そこで透析医療における代表的な感染症として院内感染もしくは集団発生化する恐れのある結核について現状と対策を考えてみた。

1 発症頻度

わが国でも結核は古くから労咳と称され不治の病であった。特に70年前、すなわち第2次世界大戦終戦当時(1945年)から数年間は戦後の貧困の故に、高栄養と安静、感染防止のための隔離・転地以外に治療法が無かった結核は死の病として恐れられ克服しなけ

Tuberculosis in patients with dialysis

Department of nephrology and dialysis of Sakai hospital, Kinki univ. school of medicine

Mamiko Katahata

Akio Imada

Yoshihisa Tamai

表1 結核発症の危険因子

1. 結核患者との接触があった(家族, 友人などが結核発症)
2. 結核の既往歴(治療所見や治療歴)がある
3. ツベルクリン反応強陽性(検診などでも)
4. 結核関連疾患 腎不全, 糖尿病, 塵肺, 胃切除, バイパス術後, ステロイド, 制癌剤, 抗TNF α 薬の使用, 多量喫煙, HIV感染
5. 医療従事者
6. 2週間以上の咳, 痰, 微熱以上の発熱が続いている

ればならない国民病であった。

その結核も抗結核薬の開発により死亡率は驚異的に減少した。特に1962年以降からは前年比10%以上の減少が続くなど順調に低下していたが、1980年代になると3%程度の減少となった。それでも1996年までは緩やかに減少していた。ところが1997年に新規患者数が増加に転じ、3年後の1999年には総数で48,264名となり前年度比の増加数は4,248名で、1998年の1,301名に比べて大幅に増加した。そのため前述した「結核緊急事態宣言」²⁾が出されたが、その後の結核罹患率は2000年から2年続けて対前年度比で10%を超す減少を示し、2002年から2003年には3.8%減、2004年には6.1%の減少となっている³⁾。

ここで問題となるのは集団感染の増加で、厚生労働省の調査によると、結核感染集団感染件数が最近数年間で急速に増加している。発生環境としては、学校、事業所、病院の順であるが、要治療例の比率をみると最も高いのは1件あたり1.8例の病院である⁴⁾。

一方、透析患者の結核罹患率は1982年の調査では男性が透析人口10万対703、女性が788で、一般住民に比べると男性は6.4倍、女性は16倍も高かった⁵⁾。17年後にわが国では最も結核の罹患率の高い大阪府下の透析患者の罹患率が調べられ、やや低下はしているが全国一般住民の平均罹患率に対して6.2倍、最も罹患率の高い大阪府の一般住民に比べても3.2倍であり、やはり透析患者の結核罹患率は高値であった⁶⁾。

結核発症の危険因子を有する場合を表1にあげた。この中でも特に透析患者の結核発症危険因子は、糖尿病性腎症由来の腎不全、透析患者自身あるいは同居家族に結核の既往がある、ステロイドや免疫抑制薬の使用などである。また発症時期は、導入直後の1年以内、特に導入直後3カ月以内に集中していることが明らかにされている。

2 結核の背景

1) 疫学と病原体・毒素

好発時期は通年で、結核予防法により2日以内に届け出の義務がある。

わが国では年齢によって異なるが人口の15~20%が結核菌に感染している。20歳代は1%、30歳代は3%で、年齢が進むほど感染率は高くなり、60歳代は35%、70歳代は60%である。高齢化の激しい透析患者は高頻度で結核菌の感染を受けている。男女比は全年齢で2:1、特に40歳以降は3:1となる。病原体は結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)で、例外的に牛型菌(*M. bovis*)で発症することがある。

2) 感染経路

喀痰の塗抹検査が陽性である肺結核、喉頭結核、気管・気管支結核患者が感染源であり、感染患者の咳、くしゃみとともに喀出する飛沫(核)中の結核菌を吸入することで感染する空気感染、飛沫核感染である。

3) 潜伏期

結核菌吸入(感染)後1~2カ月でツベルクリン反応(ツ反)が陽転。感染者の30%程度が感染後3カ月以降一生の間で発病するが、その時期は不明。しかし感染者の50%は2年以内に発病する⁷⁾。

一般住民では結核の85%が気管支を含む肺結核であり、残りの肺外結核では胸膜、リンパ節、骨・関節、腎・膀胱、腹膜、皮膚、喉頭などの順である。

3 診断と治療

1) 感染部位

透析患者では著明なTリンパ球活性の低下のため、細胞性免疫が低下しているので結核の罹患率が高いとされている。表2に示したように大阪府下の透析患者を対象として施行した調査では、結核の感染部位として、一般的には肺結核が85%を占めるが、透析患者の場合は、肺結核60%弱、胸膜、リンパ腺20%、残り20%は腎・尿路を含む肺外結核であった。

このように透析患者の結核症には、再発、内因性感染、および肺外結核が一般の結核患者と比較して多い特徴があるが、それらの機序は明らかではない。

2) 症状

一般的には肺結核は咳、痰、発熱（38℃以下が多い）の3主徴で始まり、抗結核薬を用いない限り2週間以上遷延するのが重要な特徴である。

ごく初期の段階では症状が乏しいため、結核症の発見契機はほかの疾患の診察時や健康診断で撮影した胸部X線で偶然発見されることも多い。しかし免疫力の低下している透析患者の場合は、咳嗽や発熱などの症状が早期から発現する。それゆえ持続する微熱や不明熱様の高熱が抗生物質に反応しにくければ結核を疑わなければならない。

透析患者で、さらに結核の危険因子を有する症例は特に、理由のない全身倦怠感や、食思不振、喀痰（血痰）、体重減少などはそのほかの症状として大切である。胸膜炎では初期は胸痛が特徴であり、注意を要する。

3) 診断

透析患者では抗生物質に反応しにくい発熱が継続し

表2 結核を合併した透析患者の結核感染部位

	1997年	1998年	1999年	合計
肺	6	7	15	28
胸膜炎	2	1	3	6
リンパ節炎			3	3
粟粒結核		2		2
脊椎炎		1	1	2
骨結核	1			1
関節結核	1			1
腱鞘炎		1		1
腎結核			1	1
硬膜外膿瘍			1	1
合計(人)	10	12	24	46

(文献9から引用)

た場合には、常に結核の可能性を念頭において積極的に検査をすすめる必要がある。肺結核を疑う症状があれば胸部X線写真の撮影と、喀痰の抗酸菌塗抹検査の施行が大切である。後者は陽性率が高いとはいえないので、胃液や気管支鏡による気管支洗浄液などを用いて菌の検出に至れば診断が可能となる⁸⁾。

肺外結核の場合は病巣部位によって症状が異なるので、局所症状や白血球数、CRP、血沈、ツ反、画像所見などに加えて、病変部位の生検なども確定診断の手がかりとなる。しかし、これらの諸検査を駆使しても肺結核も肺外結核も確定診断に至らない場合もある。その場合に結核菌以外の菌に対しては効果のないINHの短期内服を開始して治療的診断を行うこともある。その必要性は透析患者が一般の胸膜炎では初期は胸痛が特徴であるが、患者と比べて結核による致死率の著しく高いことによる。

確定診断は、わが国の最近の肺結核患者の70%が菌陽性であることから、できれば複数回、結核菌が検出されることである。また肺炎や肺化膿症、肺腫瘍、気管支拡張症、非結核性（非定型）抗酸菌症などの疾患の鑑別が重要である。

4) 治療

結核症の治療は化学療法が基本である。結核菌の中には耐性菌が存在するため、菌量の多い初期に単剤で治療を開始すると耐性菌の増加によりすべてが耐性菌に置き換わることを防ぐため、抗菌力が強く副作用の少ない抗結核薬の多剤併用で治療を開始して、薬剤耐性がわかれば感受性の高い薬剤に変更する。

透析患者に使用されている抗結核薬はINH、RFP、

表3 人工透析時の抗結核薬の投与量、投与間隔（日本結核病学会治療委員会）

薬 剤	主な排泄経路	血中半減期（時間）		透析患者の投与間隔と1日投与量(g)	透析性
		正常時	腎不全時		
INH	腎一部肝	Slow 2~4 Rapid 0.5~1.5	17	1日0.3g [†]	あり
RFP	肝	2~5	2~5	1日0.3g [†]	あり ^{††}
EB	腎	4	8	隔日10mg/kg	あり ^{††}
PAS	腎一部肝	0.75	23	隔日100mg/kg	あり
SM	腎	2.5	100~110	週2日0.5g	あり
KM	腎	3~4	27~36	週2日0.5g	あり

[†] 1日0.3gを2~3日に1回との説もある
(文献9から引用)

^{††} 異なる見解がある

表4 透析者肺結核に対する抗結核薬の治療

薬 剤	投与量	期 間
RFP	450 mg	最短9カ月～
INH	130～300 mg	最短9カ月～
PZA	0.5～1.0 g	2カ月で中止
SM (SMの代わり にEBでもよい)	0.5 g 透析後	週2回, 2カ月で中止
EB	0.5 g	隔日, 2カ月で中止

RFP: rifampicin SM: streptomycin sulfate
 INH: isoniazid EB: ethambutol hydrochloride
 PZA: pyrazinamide
 (文献9から引用)

EB, PAS, SM, KMの6種類である。これら6種類の抗結核薬の使用にあたっては、日本結核病学会治療委員会の見解が出されており、主な排泄経路、血中半減期、透析者への投与間隔と1日投与量、透析性が示されている(表3)。これらを参考にして一般の肺結核にはPZAを含む4剤を使用し6カ月で治療を終了することが多い。透析患者は、6カ月では再発を認めることがあるので、糖尿病患者の結核治療患者と同じように9カ月以上の治療期間を考える方がよい(表4)⁹⁾。

4 結核感染患者の取り扱い

透析施設内で結核患者が発症したときの対応方法についての調査⁶⁾では、予定していた対応法と実際に行われた対応方法がかけ離れていた。すなわち開放性の結核の場合ですら結核病床のある施設に転院させることができたのは50%台であった。理由は個人用のダイアライザー、透析室あるいは施設を持つ結核病床のある施設が少ないためであり、逆に透析施設には結核病棟、結核病床がほとんどないためである。

一方、非開放性の結核は自施設での治療が可能であるにもかかわらず、結核発症時の対応方法が十分に検討されていないために、結核病床を有する施設への転院を希望する施設責任者も多い。現在関西圏で結核病床を有する透析可能な施設は大阪府1施設、京都府1施設、兵庫県1施設、滋賀県1施設、奈良県、和歌山県は施設を有しない。

透析患者の結核罹患率は高く、院内感染や集団発生が何時起ころないとも限らない。わが国のどの地域でも結核病床は余剰がある。しかしそれらの施設には透析療法のわかるスタッフがいないし、透析設備がない。一方では、透析のできる施設で結核病棟はおろか、結

核病床を持っている施設は少ない。これが現在のわが国の現状なので、非開放性の結核は自施設で治療が可能であるが、開放性の場合に問題となる。それぞれの透析施設で『透析医療における標準的な透析操作と院内感染の予防に関するマニュアル』¹⁰⁾や『結核院内(施設内)感染予防の手引き』¹¹⁾などを参考にして、施設独自の対策を立てて、いつでも対応できる体制を構築しておくことである。そのことが感染者の早期発見、二次感染予防に役立つと考える。

おわりに

透析患者が25万名をはるかに超え、しかも高齢透析者が増加している現状を考えると、大小を問わず各透析施設が院内感染や集団発生の恐れのある感染症に対する対策を構築しておかなければならない。その対策はその施設にあった「感染症対策マニュアル」でなければならず、常日頃の透析施行ごとに実行できるものでなければならぬ。また現在は全透析患者の5%にしか施行されていない在宅透析療法を、院内感染とは無縁であり、感染の危険も少ないことから、今後さらに普及させる努力が必要ではないかと考える。

文 献

- 1) 厚生科学審議会感染症分科結核部会報告, 2002.
- 2) 厚生省, (社)日本医師会, (財)結核予防会: 結核緊急事態宣言(平成11年7月26日), 1999.
- 3) (財)結核予防会: 結核の統計, 2005.
- 4) 四元秀毅, 山岸文雄: 医療者のための結核の知識; 医学書院, p.100, 2005.
- 5) 稲本 元: 透析患者の結核症. 透析会誌, 20; 165-176, 1987.
- 6) 長谷川廣文, 今田聰雄, 岸本武利, 他: 大阪府下の透析患者における結核発症状況. 日透医誌, 15; 380-389, 2000.
- 7) 森 亨: 結核. 日医雑誌, 132(臨時増刊号); 312-317, 2004.
- 8) 今田聰雄: 透析医療と感染症. 治療, 84; 1589-1593, 2002.
- 9) 今田聰雄, 高光義博, 長谷川廣文, 他: 透析患者の感染予防—第45回日本透析医学会コンセンサスカンファレンスより—, 透析会誌, 34; 1063-1069, 2001.
- 10) 透析医療における感染症の実態把握と予防対策に関する研究班: 厚生省厚生科学特別研究事業 平成11年度報告書 透析医療における標準的な透析操作と院内感染の予防に関するマニュアル; 2000.
- 11) 厚生省: 結核院内(施設内)感染予防の手引き(平成11年10月8日), 1999.