

透析患者の結核診療

高森幹雄

東京都立多摩総合医療センター呼吸器・腫瘍内科

key words : 血液透析, 結核, 潜在性結核感染症, 空気感染, 早期発見

要 旨

肺結核患者は減少傾向ではあるが、後期高齢者では依然として罹患率が高い。透析患者では透析導入早期に発症しやすい傾向がある。結核菌は空気感染であり、透析センターでは陰圧室等の空気感染対策が必要である。発見動機は肺外結核など典型的症状に欠く例も多く、発見の遅れが目立つ傾向にあり、早期発見が必要である。治療は透析推奨用量で行い、診断時全身不良例を除けば十分安全に実施可能である。透析導入時にIGRAsが陽性で発症徴候がなければ積極的に潜在性結核感染症として治療介入が検討される。

1 背 景

1-1 高齢化する結核患者

本邦における結核罹患率は戦後年々減少し始め、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、その後もおおむね毎年減少している。しかし、2016年、結核患者の新登録は17,625人、罹患率は人口10万対13.9、塗抹陽性患者は6,642人、人口10万対5.2であり、欧米諸国の3番前後と、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72人中70歳以上44人(61.1%)、80歳以上29人(40.3%)であり¹⁾、2016年の全国統計でも60歳以上が71.6%、80歳以上が39.7%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、

2016年の罹患率も年齢別では20~50歳代までは人口10万対で10未満であるが、70歳代24.5、80歳代60.8、90歳代96.3と、特に後期高齢者で依然として高い水準にある。

1-2 血液透析と結核の疫学

結核は肺結核を中心として最近では罹患患者数は年々減少しているが、透析患者数は年々増加し、2015年には全国で32.5万人、100万人あたり2,592人と、国民400人に1人前後と増加が顕著となっている²⁾。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導入初期では第1位、慢性期では心不全に続いて第2位である。透析導入慢性腎不全・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。透析導入年齢に関しても、75歳以上が男性36.6%、女性45.8%であり、後期高齢者の比率が高い。結核の高齢者の罹患率の高さからみても透析患者における結核率が高い可能性が示唆される。

2 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、Rajendraら³⁾による5例のケースが報告され、海外・本邦の報告ではおおむねリスクは相対危険度10~25倍とされてきた。最近の東京都多摩地区の統計でも相対危険度は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^{4,5)}。

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^{6,7)}。また透析患者では胸膜炎・粟粒結核・リンパ節結核が多く、塗抹陽性患者の比率が非透析患者では50%であるのに対して、透析患者では20%であることには留意しておく必要がある^{4,5)}。

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32万人、現在の結核罹患率13.9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400~500人が結核を発症し、塗抹陽性患者が100人前後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、実際には発症患者はこの2倍以上発生している可能性が高い。透析患者数がこの10年前後で24万人から32万人と増加し、結核罹患率は10万対23前後から14前後に低下していることを考えると、罹患率からは結核患者数は減少しているものの、透析患者での結核発症はこの10年でもほとんど減少していないと予想され、今後も暫くは減少は期待できない。

4 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（四訂版）

このガイドラインは、2015年に厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業から発表されている。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あげられている。

- ① 早期発見・早期治療が院内感染防止に有用である。(Level 1 B)
 - 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 (Interferon-Gamma Release Assays; IG-RAs) が感染の診断に有用である。(Level 1 B)
 - 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 1 A)
 - 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 1 B)
- 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 1 E)

- 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 1 B)

5 結核菌と空気感染対策・フィットテスト

結核とは、抗酸菌属 (genus *Mycobacterium*) に属する結核菌群のいずれかの感染による感染症のことをいう。結核菌 (*M.tuberculosis*)、牛型、アフリカ型、ネズミ型、*M. canetti* の5種類が結核菌群であり、ネズミ型、*M.canetti* は病原性がないとされている。牛型菌も日本では現在ないので、日本では事実上、結核=結核菌と考えられる。結核菌は長さ1~4 μ m、幅0.3~0.5 μ mの桿菌で空気感染をきたす。結核菌は乾燥に強く、大きさ・形状から肺胞まで到達しやすい。咳嗽等にて飛散した飛沫が、空中にて水分が蒸発し、飛沫核となり空気中に浮遊し、それを吸入することによって伝播する。このため感染経路は空気感染となる。

医療従事者をはじめ面会者はN95マスクを着用して接する必要がある。空気感染のさいにはN95マスク (医療従事者が装着、患者はサージカルマスクで対応可) が必要である。空気感染対策は以下となる。

- ① 患者を陰圧管理可能な個室に隔離し、部屋の扉は常に閉めておく (窓は開けてもよい)。また、窓と廊下側の扉が同時に開かないように注意する。
- ② マスクについては、空気感染患者の病室に入室するさいはN95マスク (空気感染対策用濾過マスク) を着用する。
- ③ 患者移送は必要な場合のみに制限し、移送のさい、患者には外科用マスクを着用する。

一般的にN95マスクを医療従事者は使用するが、各人の体型によってマスクの密着度が異なる。N95マスク使用にさいしては、各社から多種多様なN95マスクが発売されているが、使用のさいには定量的フィットテストを行う。フィットテストの目的は

- ① 安全のため：医療従事者はもちろん、結核の院内感染を防ぐため
- ② トレーニングのため：正しい着用方法を身につけるため
- ③ 自分に合ったN95マスクを確認するため

などがあげられる。必ず使用のさいには事前に確認することが望ましい。

6 透析センターと結核感染

血液透析センターは施設毎に規模は違うが、患者は長時間透析センターに滞在し、またそれが繰り返される状況である。単回のみでも数時間にわたり閉鎖空間にて接触し、周囲の患者もあまり変わらないことから、特殊な閉鎖空間と考えることができ、集団発生の素因となる可能性がある。厚生労働省健康局結核感染症課調査によると、2006～15年の10年間で、集団発生430件のうち85件が病院等（19.8%）に分類されている。血液透析施設においては、スタッフ5人+スタッフ家族1人の計6人に超多剤耐性結核（Extensively Drug Resistant Tuberculosis; XDR-Tb.）が発症したと報告があり⁸⁾、透析患者は閉鎖空間に長時間滞在を繰り返し余儀なくされていることが要因と考えることができる。そのため、透析センターが常に閉鎖空間であると意識した対応が重要である。可能なら専用隔離室を準備し積極的に活用していくことが求められる。

7 結核症の診断

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）、IGRAs（Quanti FERON; QFT）検査、発症確認検査（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、現在は一般的にIGRAs（QFT-3G, T-SPOT）を使用する。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年に、当院の腎臓内科にて血液透析中に、結核外にて入院しQFTを測定された27例について検討したところ、陰性24例（88.9%）（陽性1例・判定保留1例・判定不可1例）であった。陽性例も結核治療であったことから⁹⁾、IGRAsが陽性になれば、明らかな治療歴がない限りは結核感染を濃厚に疑うことになる。

発症確認は胸部レントゲン・CT中心の画像検査、菌検索として塗抹検査・培養検査・遺伝子検査が中心となる。喀痰抗酸菌（結核菌検査）は異なった日の3回を基本とし、塗抹検査、培養検査も行う。培養陽性の場合、抗酸菌（結核菌）の菌種の同定や薬剤感受性検査も行う。3回の喀痰のうち1回は、核酸増幅法検査（例：PCR法）を併用する（図1）。

8 透析患者における結核初症時期と発症時症状・診断の遅れ・長期予後

2004年（平成16年）7月～2013年（平成25年）12月の間に、当院の結核病棟に入院し血液透析を要した58名（男性36人、女性22人）につき、後ろ向き、臨床的に検討した。

その結果、32名（55.2%）に糖尿病の関与が認められ、透析導入～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、既報通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

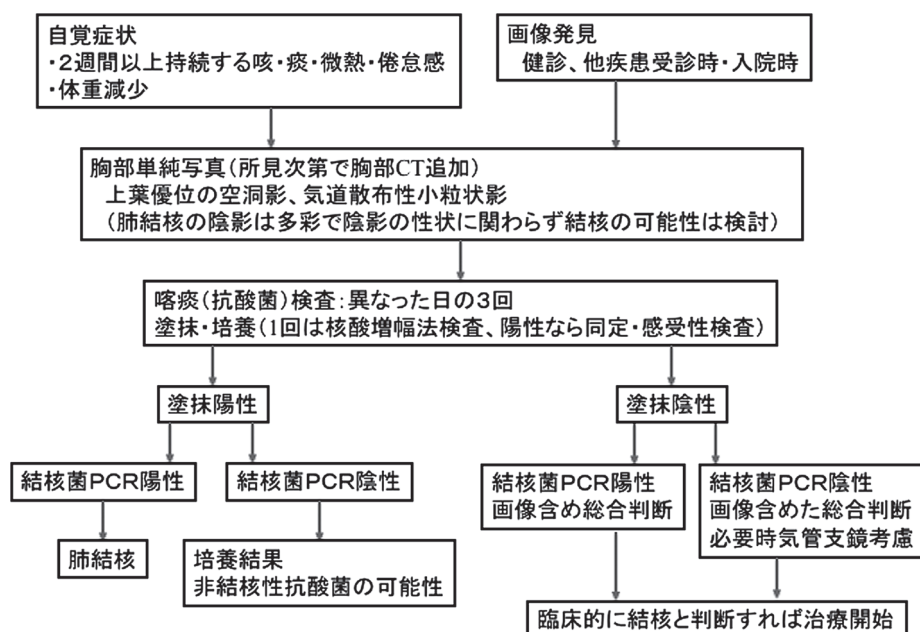


図1 診断までの流れ

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 人で，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。死亡退院も多いが，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⁹⁾。

9 一般的な結核の治療

「A 法：INH+RFP+EB+PZA_x2M→INH+RFP_x4M」が標準で（図 2），80 歳以上の高齢者や肝機能障害がある場合には，「B 法：INH+RFP+EB_x2M→INH+

RFP_x7M」を使用する。

初期治療は，80 歳未満では当院では B 法相当の 3 剤と A 法相当の 4 剤がほぼ同数，80 歳以上では 90% 近くが 3 剤を選択していた。有害事象は軽微であり，十分 4 剤でも投薬可能であった。透析合併結核であっても十分安全に加療が行えることが示唆された。至適投与量は「結核医療の基準」の見直し⁵⁾を参考に表 1 を基本とする。

治療が長期にわたるため，服薬支援として DOTS (directly observed treatment, short-course) がある。DOTS 戦略の 5 要素は以下である。

- ① 喀痰塗抹陽性患者を最重点とする
- ② 患者が薬を飲み込むことを確認する
- ③ 患者の治療成績を確認し，報告する
- ④ 適切な化学療法剤を必要期間投与する
- ⑤ 政府は DOTS 戦略を支援し，実施に責任を持つ要するに，決められた服薬期間の確実な服薬継続を

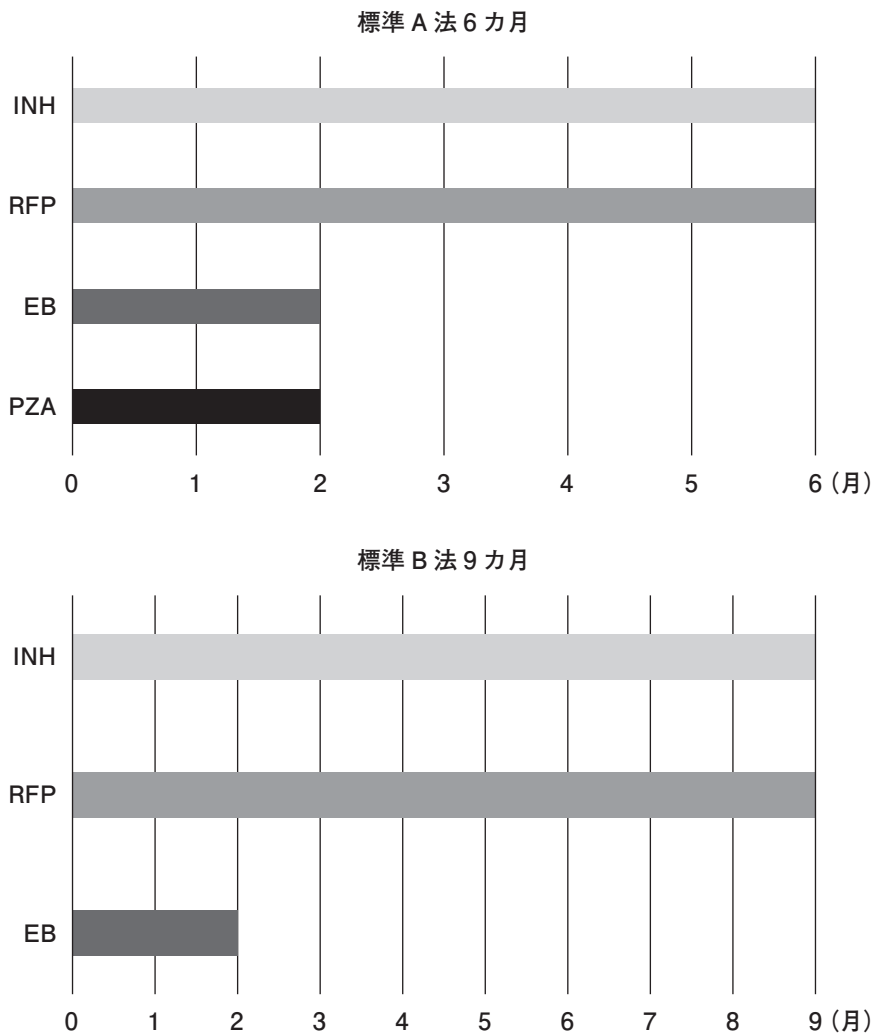


図 2 標準的治療

表1 透析中の抗結核薬

抗結核薬	投与量	投与間隔	透析性
INH	300 mg (通常量)	連日	一部
RFP	450 mg (通常量)	連日	一部
EB	500~750 mg (10~15 mg/kg)	週3回透析後	一部
SM	0.5~0.75 g	週2~3回透析後	あり
PZA	1.2 g (25 mg/kg)	週3回透析後	あり
LVFX	500 mg	週3回透析後	なし

INH: Isoniazid, RFP: Rifampicin, EB: Ethambutol, SM: Streptomycin, PZA: Pyrazinamide, LVFX: Levofloxacin
文献5より引用, 改変.

支援することであり, 院内 DOTS, 退院後の外来・保健所を中心とした地域 DOTS と引き継ぎ, 治療完遂まで継続支援する.

10 早期診断・早期発見のヒント

発見のヒントとして表2のような項目があげられる.

表2 血液透析患者での早期発見のヒント

1. 画像: 定期的レントゲンで新規陰影
2. 発熱: 通常の感冒等以外の発熱
3. 胸水貯留: DW 下げても減らない胸水
4. 呼吸器症状 (咳嗽・喀痰) の出現

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 QFT やレントゲン・喀痰検査が推奨される.

11 事例紹介

図3に事例を紹介する.

40歳代男性, 糖尿病性腎症・心不全症状にて入院となり, そのまま緊急に血液透析導入され維持透析へと移行. 透析調整中に原因不明の発熱が10日間持続し造影CT実施. 縦隔・肺門壊死性リンパ節腫大にてQFT-3G測定し陽性, 気管支鏡EBUS-TBNAにて組織診・PCR・培養陽性にて結核性リンパ節炎と診断.

12 潜在性結核感染症

結核においては感染と発病は異なる(表3). 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(Latent Tuberculosis Infection; LTBI)として, 積極的にINH単剤を中心としてLTBI治療を行う. 治療を行えば結核の発病を50~70%抑えるとされている. 慢性腎不全・透析は積極的LTBI対象疾患になっており, 感染症法第37条の2が適応され公費負担の対象になっている. 接触後2年間は注意が必要である.

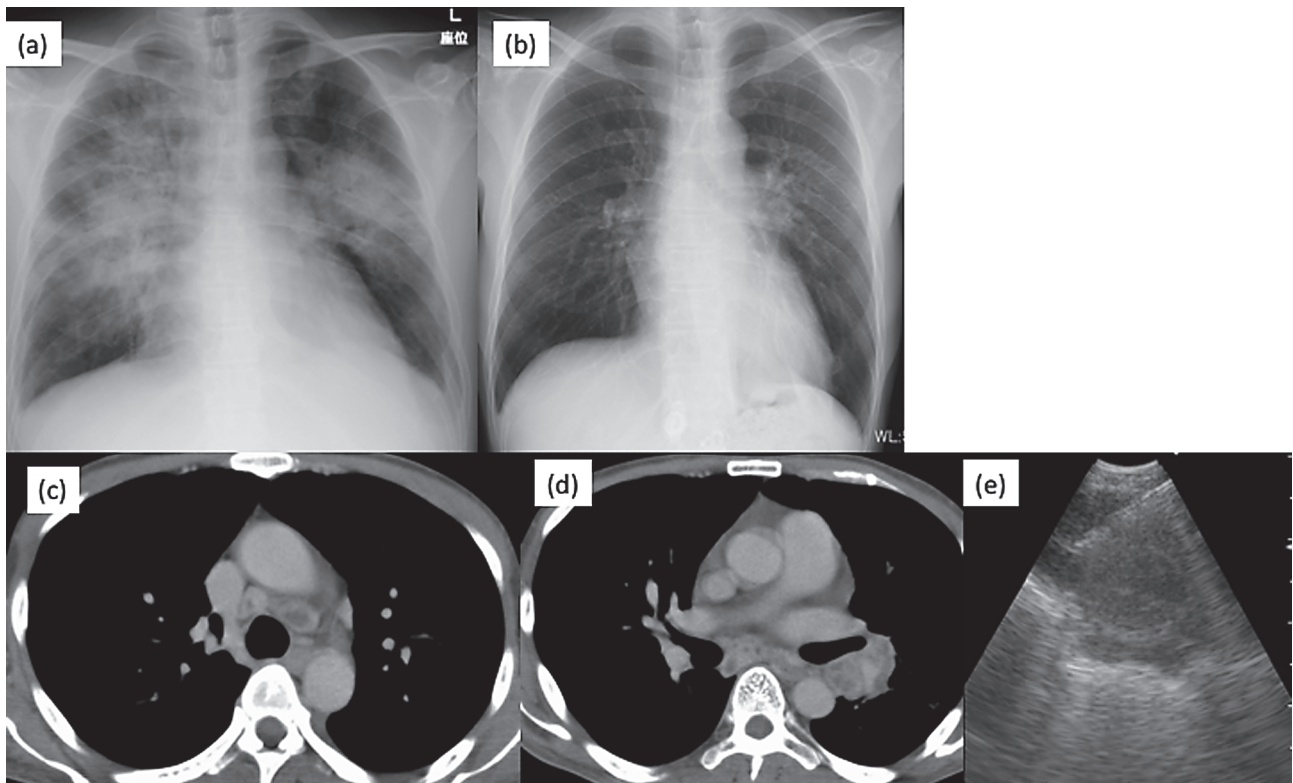


図3 結核性リンパ節炎の1例

(a) 入院時, (b) 不明熱精査時, (c)(d) 造影CT, (e) EBUS-TBNA

表3 感染と発病の違い

	感 染	発病 (肺結核)
結核菌の状態	結核菌は体内にいるが、免疫で封じ込め活動していない状態	感染後に結核菌が活動し、体内で増殖している状態
症 状	なし	進行と共に咳嗽・喀痰などが出現
胸部X線・CT	異常なし	異常陰影あり
感染性	なし	進行し排菌し始めれば感染性あり

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 治療が検討されうる。ただし、前述通り血液透析患者は高齢化しており、LTBI 治療導入にさいしては、その身体的状況や治療による有害事象出現の可能性、有害事情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 治療は、他の免疫抑制のある者に対する INH 治療と同じく 5 mg/kg、最大 300 mg/日で、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。INH が使用できない場合は RFP を使用することになるが、投与量については 10 mg/kg、最大 600 mg/日で、その投与期間については一般的な 4 カ月でよいとされている。しかし実績はなく、今後議論が必要であり、専門医コンサルトが必要と考えられる。

13 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。

文 献

- 1) Takamori M : Journal of Japanese Society for Dialysis Therapy 2016; 49(12) : 806-808.
- 2) 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 2015 年 12 月 31 日現在. 日本透析医学会.
- 3) Pradhan RP, Katz LA, Nidus BD et al. : Tuberculosis in dialyzed patients. JAMA. 1974 Aug 12; 229(7) : 798-800.
- 4) 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.
- 5) 阿部聖裕, 藤田 明 : 第 88 回総会ミニシンポジウム III 合併症を有する結核治療. 結核 2013; 88(12) : 827-841.
- 6) 佐々木結花, 山岸文雄, 森 享 : 血液透析患者における結核発病の現状. 結核 2002; 77(2) : 51-59.
- 7) Liviu Segall, Adrian Covic : Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients : current strategy. Clin J Am Soc Nephrol 2010 Jun; 5(6) : 1114-1122.
- 8) 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.
- 9) 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.