

## 総 説

# 肺結核 (Pulmonary Tuberculosis)

浜松赤十字病院 外科

龍村俊樹, 奥田康一, 西脇 真, 清野徳彦, 大住幸司, 福本和彦, 安藤幸史

同 内科

伊藤洋子

慶應義塾大学医学部 呼吸器外科

小林紘一

### Key words

肺結核, ツベルクリン反応, BCG接種, 結核療法, 多剤耐性結核

## I. はじめに

結核症は抗結核薬が開発されるまでは、猖獗しょうけつを極めていた。当時は予後不良な病とされ、患者本人のみならず家族にも精神的苦痛をもたらすものであった。そのころの患者の管理・治療は、主に空気の良いところで療養させ、栄養のあるものを摂ることであった。その一方で、病巣の拡がりを阻止するために人工気胸術が行われていたが、厄介ともいふべき後遺症の難治性慢性膿胸例を多くみる結果となった。これに対して胸郭形成術(肺結核の基本治療法の一つ)(thoracoplasty)、肺剥皮術(decortication)、および緊急排膿を目的とする開窓術が施行された。著者はこれらの手術を多く手がけていたが、こういった術式に疑問をおぼえ、簡単に行える根治術を開発したのである<sup>1)</sup>。また、粟粒結核(miliary tuberculosis)に随発する腸結核、脾結核、骨・脊椎結核などが多くみられた。しかし今日では、結核療法の進歩によりこういった肺内・肺外結核の発生の阻止・治療ができるようになったため、先述したような厄介な病変の発生は、先進国においてほとんど認められな  
いであろう。

## II. 疫学 (epidemiology)

現在、全世界で年間約800万人が結核症に罹患し、約300万人が死亡している<sup>2)3)</sup>。特に発展途上国に多いといわれているが、最近では先進国にお

いても年々その増加が報告されている。先進国で結核症が増えている最大原因は、罹患した移民によるところが大きい。

本邦における結核の発生率は、1970年代前半まではずっと減少し続けていたが、後半以降はその低下に鈍化がみられ、その後一転して増加傾向を示して現在に至っている。一方、世界各国で再び結核が現れ(re-emerge)出したのは1990年代の初めごろである。特に発展途上国は深刻で、新たな結核患者の発生が年間300~400万人にのぼるとしてWHOに報告した。その後も増え続けたため、1994年、WHOは「Global Emergency」の緊急宣言を出し、警告を喚起したほどであった<sup>4)</sup>。

### 1. 病因 (pathogenesis)<sup>5)</sup>

ヒト結核症を引き起こす抗酸菌は、ヒト型結核菌(mycobacterium tuberculosis)、ウシ型結核菌(mycobacterium bovis)の両菌種である。

抗酸菌は形態学的には桿菌であり、菌体の長さは2~5 $\mu$ m、幅は0.3~0.6 $\mu$ mである。結核菌は好気性菌で、発育の至適温度は37~38 $^{\circ}$ C、pHは6.8~7.0である。ヒト結核菌が発育するまでには3~8週間くらいかかるので、結核菌を培養して診断を得るまでにはこれぐらいの待ち時間が必要となる。

一方、抗酸菌の細胞壁はミコール酸を大量に含む蠟様物質、さらに脂質などで構成されているため、細胞壁への色素の通過が妨げられ、染色されにくい。しかし、いったん染色されると酸やアルコールで処理しても脱色されにくくなる。これを

抗酸性 (acid-fast) の性質をもつ抗酸菌 (acid-fast bacilli) という。

## 2. 結核の臨床

ヒト型結核菌,あるいはウシ型結核菌による一次感染(初期感染)で結核症を発症するのはごく稀で,全発症の5%前後である。免疫機能が正常であっても,結核感染後2年間で最も活動性結核になる可能性が高く,それ以降は急速に減少するといわれている。つまり,症例の95%前後は,肺およびリンパ節に感染病変を形成し,病巣が浸出性乾酪化になり,そのほとんどが癒痕結節化もしくは石灰化になって治癒する。これらの変化を初期変化群という。このように初期感染があっても90%近くの者は自覚のないまま終生持続する。なお,初期感染で肺尖部に癒痕化結節として残るものをシモン病巣(Simon foci)といい,癒痕石灰化したものをゴーン病巣(Ghon's foci)という。しかし,結核菌はこれらの結節内に生存し続けている,いわゆる冬眠状態(dormancy)にあるため,抗結核治療を受けない限り結核感染は終生持続することになる。この状態を潜在性結核感染という。これは無症状であり,他人にも感染しない<sup>6)</sup>。

一方,初期感染後に引き続いて発症するものを一次結核といい,ほとんどが小児に発生するので,小児型結核(childhood type tuberculosis)といわれている。勿論,HIV感染などのような免疫機能の低下を示す患者,あるいは栄養状態の悪い者では,初期感染から活動性結核を発症する<sup>7)</sup>。

ここまでの臨床経過を示すものを primary disease という。それに対して後述する二次結核, post-primary disease は,ほとんどが成人に発症することから,成人型結核(adult type tuberculosis)と呼ばれている。初期感染から年月を経過した後に,さまざまな原因で発症するもので,健康状態が悪いとか,免疫機能の低下を認めた時点で活動性結核症を引き起こすのである。これを二次感染(不顕性感染,または成人結核症ともいう)という。たとえば抗癌薬や免疫抑制剤の投与で免疫機能の低下をみる患者,AIDSの末期患者,副腎皮質ステロイド薬の長期投与患者,各種合併症をみる糖尿病患者,珪肺症,栄養失調症,およ

び腎不全などをみる患者に結核症の再燃をみる。このことからわかるように,結核症は正常な免疫機能および健康状態が保たれている者には発症しない病気である。

これまでをまとめてみると,結核症の発症は初期感染においては,わずか5%程度である。そのほかについては自覚のないまま潜在性感染として治癒していく。しかし,結核症をみる症例の多くは免疫機能の低下などが原因となり,二次的な内因性感染にて発症する<sup>8)9)10)</sup>。

## 3. 病態生理<sup>11)</sup>

結核排菌者の飛沫から結核菌が吸い込まれて肺胞に運ばれるが,そのほとんどは肺胞マクロファージに貪食され死滅する。貪食されずに残った結核菌は肺胞マクロファージ内で増殖し続け,マクロファージによってリンパ流を通して所属肺門および縦隔リンパ節へと結核菌が運ばれる。さらに静脈角を経由して血管内に流入し,全身の諸臓器にまで結核菌が散布される。この経路が粟粒結核(miliary tuberculosis)を形成する原因機序でもある。

一方,マクロファージ内で繰り返し増殖する結核菌は,マクロファージを死滅させ,病巣部には好中球やTリンパ球などが集まる。サイトカインなどを放出し,炎症反応(inflammatory reaction)を引き起こして滲出性病変を誘発する。この時期から4週間後に細胞性免疫が成立する。この時点でツベルクリン反応を行うと陽性として現れてくる。他方,病巣結節内で死滅したマクロファージの周囲には,リンパ球や変形したマクロファージ,ラングハンス巨細胞が増え,さらにその周囲では線維化が進む結果となる。

また,結節病変が次第に大きくなると中心部の血行が悪くなるため,栄養供給などが阻害される。その結果,細胞や結核菌が多数死滅し,チーズのような壊死病巣が形成されることになる。これを乾酪壊死(caseation)という。最終的に,乾酪壊死部は崩壊し排出されるので中心部が空洞となる。なお,この空洞内には結核菌が多数残存しており,これが排菌の原因ともなるのである。

### Ⅲ. 胸部 X 線所見からみる分類 (表 1)

#### 学会分類

本分類は結核予防法の申請時にも使われている。これは肺病巣における空洞の有無に基づいた分類である (表 1)。空洞型は、広汎なもの (I 型) と非広汎なもの (II 型) に分けられ、非空洞型は、不安定型 (III) と安定型 (IV) に区別されている。V 型は治癒したものを指す。X 線上で所見をみないものを O 型としている。さらに特殊型・病巣の広がり・病巣の発生部位が加えられている。特殊型は、肺門リンパ節腫脹、滲出性胸膜炎、さらに手術のあとの有無を確認するためのものである。病巣の広がりについては、結核肺病巣における肺野での広がり具合を判定するものである。病変が限局性なものを 1 とし、3 は病巣の広がり最も大きく、一側肺野を越えて対側肺にも病変が及んでいるものを指している。2 は 1 と 3 の中間的な病変をみるものをいう。

病側に関する記載は、病変が右か左か、または両側肺野にみられるかを記述するものである。

参考として述べるが、現在ではほとんど使われなくなった学研分類がある。これは化学療法による治療効果の評価を目的とした分類である。

一方、結核性病変が活動性である場合は、X 線上では浸潤影 (infiltrative shadow)、結節影 (nodular shadow)、斑状影 (patchy shadow) として表現され、これらの所見の有無に基づいて病巣の性質を評価するものである。しかし上記分類では、X 線上での詳細な所見の記述がなく、病巣の進展状況などの分析を十分に反映していないことになる。X 線上で病変が活動性か、安定しているかを鑑別し、これに基づいて治療の必要性の決定を図る。さらに胸部 CT 画像上による病巣の分析、および判読の分類を加えなければならないであろう。確かに結核菌の排菌の有無にて治療効果を評価することができるが、これだけでは完全とはいえないものであろう。やはり、X 線ないし CT 画像による分析を評価に加えるべきである。

表 1 病巣の性状と広がりによる分類 (X 線)  
(結核病学会病型分類による)

O 型	無病変 病変を認めないもの
I 型	広範空洞型 空洞面積の広がり第 2 肋骨を越えて、肺病変は 1 側肺に及んでいるもの
II 型	非広範空洞型 空洞病変があるが、I 型よりも範囲が狭い
III 型	不安定非空洞型 空洞病変がなく、肺病変が不安定な状態
IV 型	安定非空洞型 肺病変が安定している
V 型	治癒型 肺病変が治癒している
特殊型	
H	肺門リンパ節腫脹
P1	滲出性胸膜炎
Op	手術のあと
病巣の広がり	
	1. 第 2 肋骨前端上縁を通る水平線以上の肺野の面積を越えない範囲
	2. 1 と 3 の間
	3. 一側肺野面積を越える範囲
病側	
	r. 右側のみに病変のあるもの
	l. 左側のみに病変のあるもの
	b. 両側に病変のあるもの

### Ⅳ. 結核症の臨床診断

結核に感染しているかどうかを判断するには、これから述べる以下の診断方法で決定されるが、その方法の一つとしてツベルクリン反応 (tuberculin skin test) がある (以下、ツ反とする)。

#### 1. ツベルクリン反応<sup>12)</sup>

現在、一般に使われているツ反用の抗原液は、ヒト型結核菌の培養で得られた結核菌を殺菌し、精製したものである。いわゆる purified protein

derivative (PPD) で、この凍結乾燥末をリン酸緩衝液で溶解し、PPD 液として皮膚反応に供する。その抗原液 (PPD 液  $0.05 \mu\text{g/ml}$ )  $0.1\text{ml}$  を、前腕屈側中央の皮内に注射する。なお、ツ反は遅延型過敏反応 (delayed-type hypersensitivity, DTH) であるので、判定は48時間後に行う。PPD は生体にとって異物タンパク質として認識されるので、局所にT細胞や単球、マクロファージなどが浸潤し、リンホカインやサイトカインなどを産生し、炎症反応を惹起させる。局所に生じた炎症反応の結果をみて判断するもので発赤、二重発赤、硬結、水疱、壊死の副所見の有無およびその強さなどの炎症反応をみて判定する。発赤長径が  $10\text{mm}$  以上を陽性と判定とし、さらに上述の副所見の有無によって弱陽性、中等度陽性、強陽性に分けられている (表2)。

またツ反は、結核感染の有無をみるのみでなく、BCG 接種の対象の選定にも使われている。そのほか免疫機能の低下をみる患者では、たとえば末期癌患者、免疫抑制剤や副腎皮質ホルモン薬を長期投与している患者、さらに風疹、麻疹、ホジキン病、サルコイドーシス、重症結核患者などではツ反の減弱ないし陰性化することがしばしばみられるので、その判定指標としても応用できる。なお、BCG 接種後および結核感染後は、時が経つにつれてツ反の減弱が生じるために、そのような症例にツ反を行っても見かけ上の陰性化としてしかみられないことがある。再度2週間後にツ反を

表2 ツベルクリン反応 (tuberculin skin test) の判定基準 (1995年4月改定)

判定	発赤長径、局所所見
陰性	$\leq 0 \sim 9\text{mm}$
陽性	$\geq 10\text{mm}$
弱陽性 (+)	発赤のみ
中等度陽性 (卍)	硬結
強陽性 (卍)	硬結、二重発赤、水疱、壊死

PPD 注射液 ( $0.05 \mu\text{g/ml}$ ) の  $0.1\text{ml}$  を前腕屈側に皮内注射し、48時間後に判定する。

行うことによって、これが刺激されて生体の免疫記憶が蘇り、真の反応が出現する。このことをブースター効果 (booster effect) という。この追加抗原刺激というものは、つまり PPD の初回刺激によって再び誘導された免疫の記憶は、2回目の刺激によって誘導された免疫の記憶が再び発現することである。この2段階試験的で得られた結果を個体のベースラインとみることができる<sup>12)</sup>。

## 2. 結核菌検査による鑑別診断法

### 1) 塗抹検査 (smear)

#### a. 検体の採取

検体の採取は、抗結核薬投与前に行うことが原則である。最も一般的に使われる検体は喀痰である。早朝空腹時の痰を3日間連続採取する。喀痰での塗抹検査で結核菌の確認ができない場合は、気管支鏡下時の洗浄液を採取する。そのほかに胃液、特に早期空腹時に採取したものを検体に供する。一方、結核性胸膜炎の疑いがある場合は、胸水の採取にて検定する。また、腹水が認められ、腹腔内臓器に粟粒性結核の存在が疑われれば、腹水を採取し結核菌の存在を確認する必要がある。

#### b. 染色方法

前述したように、結核菌の細胞壁には多くの蠟様物質が含まれているため染色され難いが、染色されると酸やアルコールなどで処理しても脱色しないため抗酸菌という。この特徴を利用したものが抗酸菌染色法である。代表的なものにチール・ネールゼン染色法 (Ziehl-Neelsen staining) があり、この方法で検査すると、約1時間で判明する。検体が喀痰では、ガフキー号数で判定されていたが (表3)、改定にて記載法が加えられ、陰性 (一)、少数 (十)、中等度 (卍)、多数 (卍) と分類されている。

その他に蛍光色素で染色する蛍光染色法があるが、両者間では検出感度の差がない。

一方、上述の染色法で陽性と判定されても直ちに結核菌と断定することができない。なぜなら、これらの染色法では、結核菌以外の非定型抗酸菌も染色されるからである。

#### c. その他の方法

結核菌をより迅速に検出する方法として、ポリ

表3 塗抹標本によるガフキー結核菌数判定基準

ガフキー 号数	記載法	視野 (倍率500倍)	結核菌数
0	(-)	全視野	0個
1	(+)		1～4個
2	(+)	数視野	1個
3	(卍)	一視野平均	1個
4			2～3個
5			4～6個
6			7～12個
7	(卍)	一視野平均	13～25個 (やや多数)
8			26～50個 (多数)
9			51～100個 (非常に多数)
10			>101個 (無数)

メラゼ連鎖反応法 (Polymerase chain reaction, PCR) がある。本法は結核菌の遺伝子の核酸を繰り返し増幅して、結核菌を同定する方法である。

2) 結核菌の培養 (mycobacterial culture)

結核菌は遅発性であるため、培養に4～8週間かかる。生育した結核菌は、灰白色ないし淡黄色のコロニーを形成し、最終的にR (rough) 型菌苔となる。なお、培養後8週間を経過しても菌の成長がみられない場合は、陰性と判定できる。

培地には小川培地 (Ogawa's egg medium), Lowenstein-Jensen 培地などがある。近年では、液体培地が汎用されており、より迅速に(2～3週)抗酸菌が検出される。

3) 結核菌の同定

塗抹検査や培養検査で陽性と判定されても、すぐに結核菌と断定することはできない。以下の所見を認めれば、結核菌によるものと判定できる。

- a. 培養で多数のR型コロニーを形成する。
- b. ナイアシンテスト (niacin test) で陽性となる。抗酸菌はニコチン酸 (ナイアシン) を産生する。一方、結核菌は他の抗酸菌よりも大量にナイアシンを産生する。この特徴を利用すると他の抗酸菌と区別することができる。ナイアシンテストが陽性であれば、結核菌と判定

することができる。

- c. 上述PCR法で結核菌の同定が可能である。

V. 結核の予防<sup>6)7)</sup>

結核菌の排菌陽性の患者と接触した後、ツ反で陽性となった35歳以下の若年者に対しては、抗結核の予防的薬療法を考慮すべきである。医療従事者、特に結核患者を扱う病院に勤務している者には、予防的薬療法を施行する必要がある。結核感染後に続発する活動性結核症を阻止する目的として、米国胸部学会とCDCは、イソニアジド (isoniazid, INH) を推奨している。使用方法は、1日300mg/毎日、6～12ヵ月間服用することである。

このほかに、以下のような場合も予防的薬療法を受けることが望ましい。そのまま放置すると活動性肺結核になる危険性が高くなるのである。

- 1) ツ反で、発赤長径が30mm以上で、しかも前回よりも10mm以上大きくなっている場合。
- 2) 感染原との接触の有無が不明でも、ツ反が前回よりも強い反応を示す場合。
- 3) 年齢と関係なく、2年前までは陰性で、今回のツ反の発赤長径が15mm以上である場合。
- 4) HIV感染患者、免疫抑制剤を使用している患者、副腎皮質ステロイド剤の長期投与患者、栄養状態の悪い患者、糖尿病、慢性腎不全などのような患者のツ反が陽性である場合。
- 5) 二次結核患者の家族で、ツ反が陽性を呈する場合。
- 6) 胸部X線上で既往に結核感染が認められ、ツ反が陽性を呈する場合。

しかし、INHは肝機能障害をもたらす危険性があり、特に35歳以上の者に対しては定期的な肝機能検査によるfollowが不可欠である。肝機能障害が認められた場合は、本剤の投与中止で回復をみる。またINHの使用が耐えられない、または過敏反応を示す場合には、リファンピシン (rifampicin, RFP) が代用できる。

## VI. BCG による結核予防の是非

米国を除く諸外国では、BCG ワクチンの予防注射が行われている。なかでも本邦は積極的であり、初接種を40歳の誕生日までに施行し、小学1年と中学1年でもツ反が陰性であった場合はそれぞれで再接種する。BCG ワクチンは牛型結核菌が使われており、弱毒化した菌株を凍結乾燥させたものである。この懸濁液を上腕外側に滴下し、18個の管針で刺創をつくる。

一般に結核菌の感染、あるいはBCG接種後に結核菌に感作されると、2週間後に遅延型アレルギー反応が生じる。ツ反を行って該当反応が成立しているかどうかを評価するが、BCG接種後にツ反を行ってもすべての接種者が陽転しているわけではない。PPDによって遅延型過敏反応(delayed-type hypersensitivity)が成立しても、果たしてBCG接種で結核菌感染を完全に断ち切ることができるかが問題であり、近年の研究結果から疑問視されているのも事実である<sup>13)</sup>。

Bailey'sの研究報告では<sup>14)</sup>、BCG接種後に感染性のある結核患者と接触した場合、ツ反が前回よりも10~15mm以上大きくなっていけば、新しい結核に感染している可能性がきわめて高いとしている。また、BCG接種者が結核を疑わせる所見・症状を認め、しかも感染性のある結核患者と接触があった場合は、活動性結核と考え、予防的抗結核療法を行うべきとしている。この報告からもわかるように、BCG接種を受けたからといって、結核感染の予防ができるとは言いきれない。BCGによる結核予防の有効性が疑問視されており、今後、改めるべきなのではないかと考える。

BCGの予防効果は、国によってかなり差があり、高い有効率をみる国もあれば、全く効果がみられない国もある。このことはBCGによる抗結核の予防効果が非確実性なのではなかろうかと考える。単にBCG接種手技によるものだけと片づけられない問題であろう。一方、継代培養で作られたBCGワクチンと、最初に成立した菌株は性質上の違いがあることはいうまでもないが、世界各国で使われているBCGの菌株がそれぞれ異なっ

ているため、遺伝学的に同一ではないかもしれない。そのためBCGの予防効果に差が生じるのもやむを得ないが、100%予防効果を得ている国もなく、有効率が極めて低い国もあることから、BCGの予防効果が疑問視されても仕方ないであろう。

先に述べたように、米国ではBCGの接種は一般には行われておらず、特に医療従事者には勧めないことにしている。その大きな理由として、BCG接種したためにツ反が陽転し、その後に結核感染した場合、陽転が感染によるものか、BCGによるものかの区別ができず、さらに結核感染の同定が困難になるため、治療の決定に問題が生じることをあげている。もう一つは、結核の予防を目的とするBCGの信頼性が危惧されていることである<sup>15)</sup>。

その一方で、米国のFDAによる動物研究の成果では、BCGの接種にて強毒株の結核菌で肺内増殖を抑制することができたと報告した<sup>16)</sup>。また、本邦での研究では、BCGの接種にて結核菌の減少がみられたとの報告があった<sup>17)</sup>。

また、BCG接種によってツ反が陽転してもそのまま10年以上続くことがないともいわれている<sup>18)19)</sup>。

これまで述べてきたさまざまな背景因子から考えると、BCG接種が結核予防に有効であるとも言えるが、期待できるほど結核感染を予防できるものでもなく、あってもきわめて低いであろうと考えている。

## VII. 抗肺結核療法 (treatment of pulmonary tuberculosis)

抗結核療法の基本的概念は、耐性菌(resistant organs)の発生を抑えるために、最低2剤以上の抗結核薬の併用投与が不可欠である。これは一剤単独投与では、菌耐性の発生頻度が高くなるからである。

米国胸部疾患学会/CDCの推薦している初期療法は、以下のとおりである<sup>20)</sup>。

Isoniazid (INH) 300mg POqd  
 Rifampicin (RFP) 600mg POqd  
 Pyrazinamide (PZA) 15~30mg/kg POqd  
 (PO, 経口投与 qd, 毎日)

さらに、これら3剤に加えて、ethambutol (EB) 15mg/kg Poqd, もしくは streptomycin (SM) 15mg/kg 筋肉注射する,

INH, RFP, PZA および EB を8週間投与した後に、INH と RFP のみ16週間継続して投与する。

同様な組み合わせであるが、Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council では、最初の4剤を8週間投与した後に、INH と RFP を16週間継続投与するという投与スケジュールである<sup>21)</sup>。

一方、抗結核療法の有効性の評価において、最初の6週間は、喀痰の塗抹検査と培養を毎週行い、結核菌の推移を確認する。以後は毎月1回同様な検査を陰性になるまで行う。

治療開始から3ヵ月経過しても自他覚所見の改善がみられず、また喀痰の塗抹検査および培養にも結核菌の陰性化が得られない場合は、耐性菌の出現なのかまたは治療が無効と考えるべきである。これらの治療に対して効果を示す例では、症例の80%以上で治療開始から2ヵ月後に結核菌培養で陰性化がみられ、3ヵ月の治療終了後には、100%の陰性化が得られることである。

また、当然ながら塗抹検査および培養にて経過観察するのみでなく、自他覚症状さらに胸部X線、胸部CTにて病巣の追跡観察も不可欠である。治療が得られるまで観察し続けることである。

## VIII. 抗結核療法薬の副作用

抗結核薬はさまざまな副作用を引き起こすので、それらの薬剤のもつ有害反応 (adverse reaction) を知ることが大切である。

現在、汎用されている抗結核薬のほとんどは、殺菌性 (bacteriocidal) で、静菌性 (bacteriostatic) ではないものである。投与前に必ず末梢血液検査、生化学検査などを行い、患者個人の基礎値として

保存しておき、治療経過中の参考とする。

1. イソニアジド (Isoniazid, INH) (300mg/日/経口)

最も殺菌作用の強い経口抗結核薬である。全身に広く分布し、体細胞や髄液内にも移行する。安全な薬剤であるため妊婦にも使用できる。しかし、耐性菌が最も発生しやすい薬剤でもあり、その発生率は1~4%である。

INHの副作用としては、肝機能障害が最も多くみられ、20%前後の発生率をみる。通常では投薬開始から数ヵ月経過した後に、肝酵素のトランスアミナーゼ (transaminase) 値の上昇をみる。肝機能障害は年齢の増加に伴って増える傾向があり、34歳以下での発生率が0.3%であるのに対して、35歳以上では1.2~2.3%の発生率をみる。一般には本剤の投与中止にて正常化する。

本剤のもう一つの重要な有害反応は、末梢神経障害をきたすのである。末梢四肢先端のしびれ感ないし疼痛が発生する。これはピリドキシン (B6) との結合で尿中に排泄されるために、B6の血中濃度が低下する。またピリドキシンホスホキナーゼの活性を阻害することによっても発生する。予防としてはピリドキシンの投与が必要である。

2. リファンピシン (Rifampicin, RFP) (600/日/経口)

経口投与殺菌性で、全身に分布し、細胞そして髄液内にも移行する。細胞外に存在する結核菌に対してすぐに作用する。また本剤は、他剤と異なって乾酪性病変およびマクロファージ内に冬眠中 (dormance) の結核菌にも作用するので、全治療経過中に本剤の使用が望ましいといえる。また、妊婦への使用も安全である。

本剤の投与期間中に涙、汗および尿が赤黄色に変色する。

副作用としては軽度の肝機能障害をみるが、重症肝障害に至った報告がない。また、そのまま投薬を継続して肝機能の改善がみられ中止する必要がないともいわれている。その他に胃腸障害、発熱、皮疹、血小板減少症、急性腎不全の報告がある。こういった副作用がみられるため、臓器の機能検査、末梢血液および生化学的検査を定期的に行い、追跡観察が必要である。これはすべての抗結

核薬剤に共通していえることである。

### 3. ピラジンアミド (Pyrazinamide, PZA) (15~30mg/kg/日/経口)

殺菌性経口投与薬剤で、体内に広範に分布し、髄液内にも分布する。本剤の併用により治療期間が6ヵ月に短縮することが可能となった。ただし、本剤は弱酸性の環境下に存在する結核菌にのみ殺菌効果を表す。したがって、マクロファージ内に存在する結核菌にも働く。

主な副作用は、高尿酸血症 (hyperuricemia) を引き起こす。また、関節痛 (arthralgia) をも引き起こす。高尿酸血症に対して特に治療する必要がないが、痛風 (gout) の発生が認められた場合は投与を中止すべきである。関節痛には消炎鎮痛剤の投与でコントロールが可能である。ほかに肝機能障害を引き起こし、重症例では死亡した報告もある。特に多剤併用療法例では肝機能障害がより重症化しやすいため、その発生を認めた場合は全薬剤の投与を中止することである。肝機能の改善がみられたら再投与してもよいが、本剤に起因する肝障害は投与量に依存しているため、投与量を下げるべきである。肝機能障害の再発がみられなければ、そのまま継続投与してもよいが常に肝機能の検査などにて follow が必要である。

### 4. エサンブトール (ethambutol, EB) (15mg/kg/日/経口)

本剤は静菌的作用する経口投与薬であり、妊婦にも安全に投与できる。また、結核菌の壁構成成分の阻害の働きを示す。

本剤は視神経を障害する毒性を有し、その発生率は投与量と投与期間に相関している。発生頻度はごく稀で、1%以内といわれている。また、15mg/kg/day の投与量ではその発生はほとんどみられない。視神経障害の所見としては、緑色に対する識別力の低下がみられ、青と緑色を区別することができなくなる。そのほか視力障害、視野の欠損障害がみられる。こういった視神経炎 (optic neuritis) の所見を早期に見つけ出さなければならぬので、眼科での定期的な視力検査など follow が不可欠である。早期発見による早期の投与中止によって不可逆的障害を予防することが可能である。EBによるこのような副作用を認め

た症例では、本剤の投与を永久中止すべきである。  
5. ストレプトマイシン (streptomycin, SM) (15mg/kg/日/筋肉)

経筋肉注射にて投与する薬剤である。アミノグリコシド系で、ストレプトミセス属 (streptomycetes) の放線菌種から合成した抗生剤の一種である。有害性の強い抗生剤であるため、長期投与は避けなければなりません。妊婦への使用は禁忌で、胎児の第Ⅷ脳神経障害をもたらす。成人では1.0g/日の投与を行うが、1日1.0gを越えた投与量はすべきでなく、また毎日投与すべきでもない。高齢者で腎機能の低下を伴う例では慎重に投与しなければならない。

主な有害性作用は、第Ⅷ脳神経障害と腎障害である。前者では聴力障害が最も問題となるもので障害が不可逆的である。また、耳鳴もみられる。聴力障害は高音領域の障害で、すでにこの領域の障害にある高齢者に対しては使用を避けるべきである。投与前・中・後に耳鼻咽喉科の診療を受けなければなりません。その疑いがあればすぐに投薬を中止することである。後者は腎障害であり、尿細管壊死によるものである。不可逆な腎障害にならないように定期的に腎機能検査の必要がある。

## IX. 多剤耐性結核 (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)

耐性肺結核に関する研究報告は世界的に少ない。最近では6大陸58地域による抗結核薬の耐性問題の検討では、新規肺結核患者における抗結核療法で1剤に対する耐性の発生率は1.7-36.9%で、平均10.7%であった。しかし、多剤耐性結核を示すものは0~14.1%で、平均1.0%のみであった。一方、既往に抗結核療法を受けたことのある群でみると、1剤に対する耐性を示すものは0~93.8%で広範囲に認められ、平均23.3%と高い数値であった。しかし、多剤耐性を示すものは0~48.2%とバラツキが大きく、平均9.3%であった。特に多剤耐性結核は、いまなお東欧 (eastern Europe) とアジアの地域で問題になっている。各国における治療体制、および患者のコントロールの問題などをいっそう強化する必要がある。こ



の研究分析の対象となった国および地域が広範囲であることから、得られた結果は当然であるようにバラツキがある。およその発生頻度を推測することができるが、国の衛生管理レベルなどと同様に国別に分類してすれば、より明確な成績を得ることができるであろう<sup>22)</sup>。

残念ながら、まだ本邦では多剤耐性結核の発生率に関する報告がないため比較できないが、先進国の一員であることを考えると、新規肺結核例は1%前後であると思われ、既往に治療歴のある症例では3~4%の発生率であるとみてもよいであろう。

一方、多剤耐性肺結核の治療はきわめて困難であり、たとえ再治療を行っても無効例が多く、死亡例も多く発生する。きわめて予後不良なものである。

近年、このようなMDR-TBをみる症例に対して外科的肺切除術を施行し、80%以上の治癒率を得たとの報告が散見している。この手術結果をみても、MDR-TBをみる症例に対して強固に化学療法を続行することなく、適宜に外科の手を借りることも大切である。しかも外科的切除術による死亡率がわずか0.4%であるので、手術可能な症例、つまり患者側では手術に耐える体力があり、病巣側では病巣切除が可能な例であれば是非とも呼吸器外科医と相談して、早期に根治術を行える方向へもっていくことが望ましい<sup>23) 24) 25)</sup>。

## 文 献

- 1) Tatsumura T, Koyama S, et al. A new technique for one-stage radical eradication of long-standing chronic thoracic empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 410-415.
- 2) Dolin P, Raviglione M, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1999-2000. *Bull World Health Organ* 1994; 72(2): 213-220.
- 3) Crofton J, Chaulet P, Maher D, Grosset J, et al. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO; 1997. p.4-44.
- 4) World Health Organization. WHO report on the tuberculosis epidemic: TB, & global emergency, Geneva: WHO; 1994.
- 5) Bloom BR, Murray CJ. Tuberculosis: commentary on reemerging killer. *Science* 1992; 257: 1055-1064.
- 6) Centers for Disease Control (CDC). Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in highrisk populations and the use of preventive therapy for tuberculosis infection in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990; 39(RR-18): 1-12.
- 7) American Thoracic Society/CDC. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 355-363.
- 8) Center for Disease Control (CDC). The use of preventive therapy for tuberculosis infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990; 39(RR-8): 9-12.
- 9) Center for Disease Control (CDC). Guideline for preventing the transmission of mycobacterium tuberculosis in health-care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994; 43(RR-13): 1-132.
- 10) 光山正雄. 結核防御免疫の誘導と発現. *結核* 1998; 73: 639-644.
- 11) Rieder HL, Cauthen GM, Comstock GW, et al. Epidemiology of tuberculosis in the United States. *Epidemiol Rev* 1989; 11: 79-98.
- 12) Farer LS, Atkinson ML. CDC recommends 2-step TB skin testing for hospital employees: new scheme copes with "false positive" conversions. *Hosp Infect Control* 1979; 6: 1-4.
- 13) Bloom BR, Fine PEM. The BCG experience: implications for future vaccines against tuberculosis. In: ed by Bloom BR. *Tuberculosis: pathogenesis, protection and control*. Washing-

- ton : ASM Press ; 1994. p.531-557.
- 14) Bailey GVJ, Narain R, Mayurnath S, et al. Trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention : tuberculosis prevention trial, Madras. *Indian J Med Res* 1980 ; 72(suppl) : 1-74.
  - 15) Clemens JD, Chuong JJ, Feinstein AR. The BCG controversy : a methodological and statistical reappraisal. *JAMA* 1983 ; 249 : 2362-2369.
  - 16) Li Z, Howard A, Kelley C, et al. Immunogenicity of DNA vaccines expressing tuberculosis proteins fused to tissue plasminogen activator signal sequences. *Infect Immun* 1999 ; 67 : 4780-4786.
  - 17) 山本十糸子ほか. BCG Tokyo172株の抗結核効果 : 結核菌噴霧感染によるモルモット肺結核実験モデルを用いた防御効果の検討. *結核* 2000 ; 75 : 379-388.
  - 18) Comstock GW, Edwards LB, Nabangxang H. Tuberculin sensitivity eight to fifteen years after BCG vaccination. *Am Rev Respir Dis* 1971 ; 103 : 572-575.
  - 19) Guld J, Waaler H, Sunderesen TK, et al. The duration of BCG-induced tuberculin sensitivity in children, and its irrelevance for revaccination : Results of two 5-year prospective studies. *Bulletin of the World Health Organ* 1968 ; 39 : 829-836.
  - 20) American Thoracic Society/CDC. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 149 : 1359-1374.
  - 21) Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1979 ; 119 : 579-589.
  - 22) Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. *N Engl J Med* 2001 ; 344(17) : 1294-1303.
  - 23) Pomerantz M, Brown J. The surgical management of tuberculosis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1995 ; 7 : 108-111.
  - 24) Van Lenven M, De Groot M, Shean KP, et al. Pulmonary resection as an adjunct in the treatment of multiple drug resistant tuberculosis. *Ann Thorac Surg* 1997 ; 63 : 1368-1372.
  - 25) Pomerantz BJ, Cleveland JC. Jr, Olson HK, et al. Pulmonary resection for multidrug resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001 ; 121 : 448-453.