

結核の基礎知識と診断—早期治療を目指して—
神戸市結核対策研修会

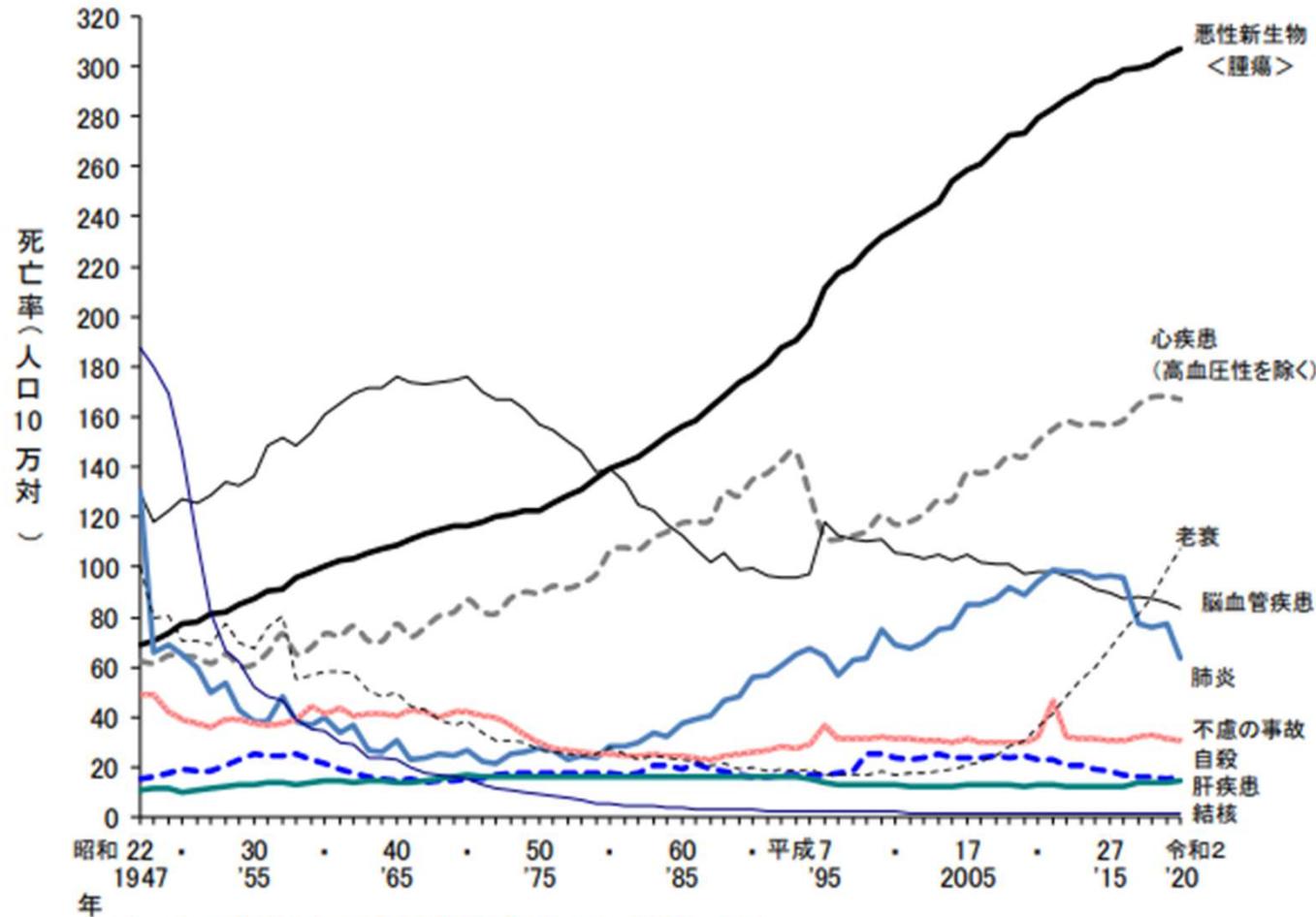
2023. 9.30

京都予防医学センター

鈴木克洋



図6 主な死因別にみた死亡率（人口10万対）の年次推移

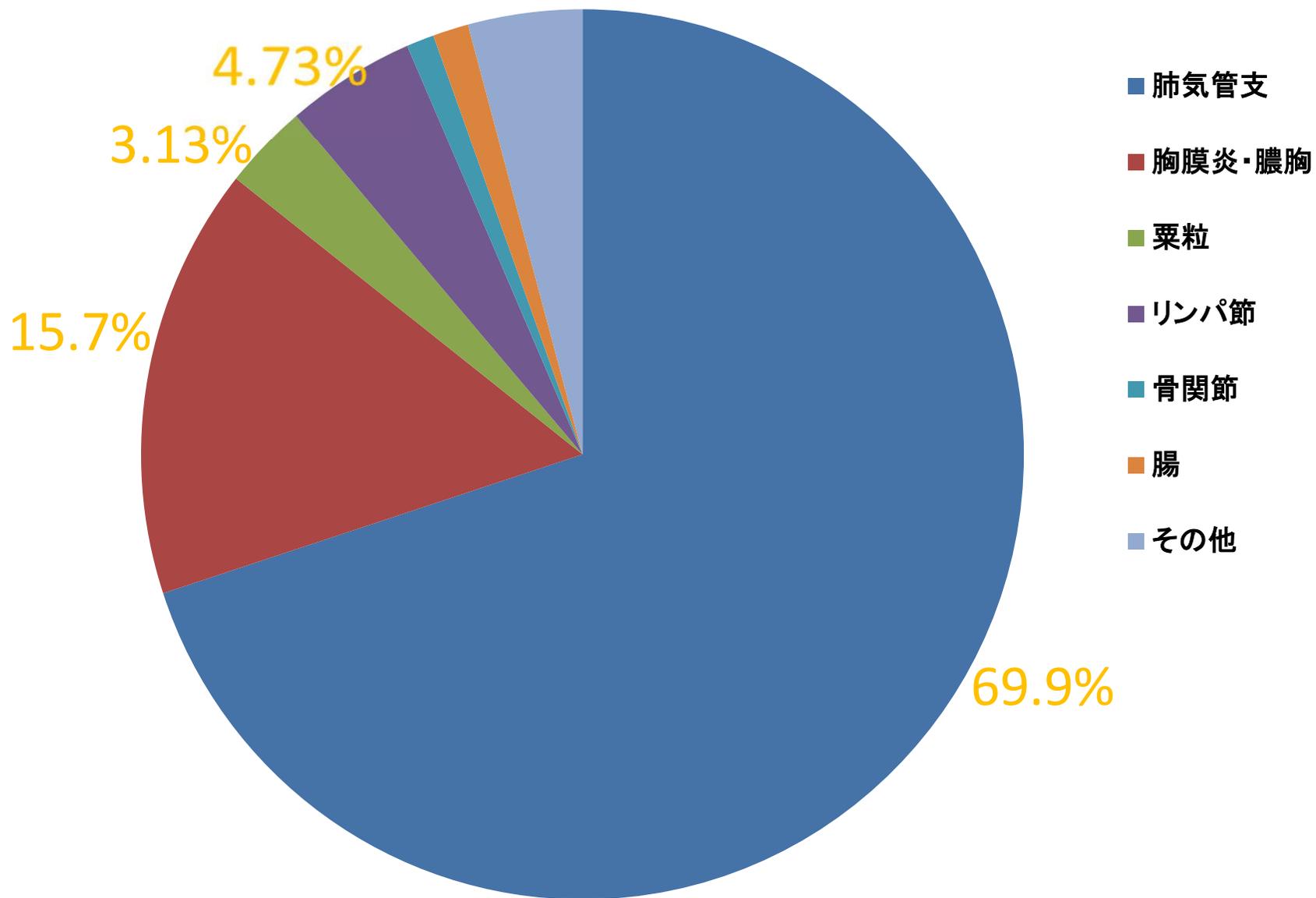


厚労省HPより引用

2021年の結核による
死亡数は1844人

- 注：1) 平成6年までの「心疾患（高血圧性を除く）」は、「心疾患」である。
 2) 平成6・7年の「心疾患（高血圧性を除く）」の低下は、死亡診断書（死体検案書）（平成7年1月施行）において「死亡の原因欄には、疾患の終末期の状態としての心不全、呼吸不全等は書かないでください」という注意書きの施行前からの周知の影響によるものと考えられる。
 3) 平成7年の「脳血管疾患」の上昇の主な要因は、ICD-10（平成7年1月適用）による原死因選択ルールの明確化によるものと考えられる。
 4) 平成29年の「肺炎」の低下の主な要因は、ICD-10（2013年版）（平成29年1月適用）による原死因選択ルールの明確化によるものと考えられる。





わが国における結核の罹患部位 結核の統計2017年(結核予防会)より改変引用



結核菌の出現

最近の結核菌DNAの系統発生的分析では結核菌群の祖先は約3万5000年前に、非結核性抗酸菌から分化して発生したと考えられている



結核菌の世界的な広がり

結核菌は現生人類の地理的な広がりとともに世界中に拡散し、さらに地域で亜型（北京株など）として進化した

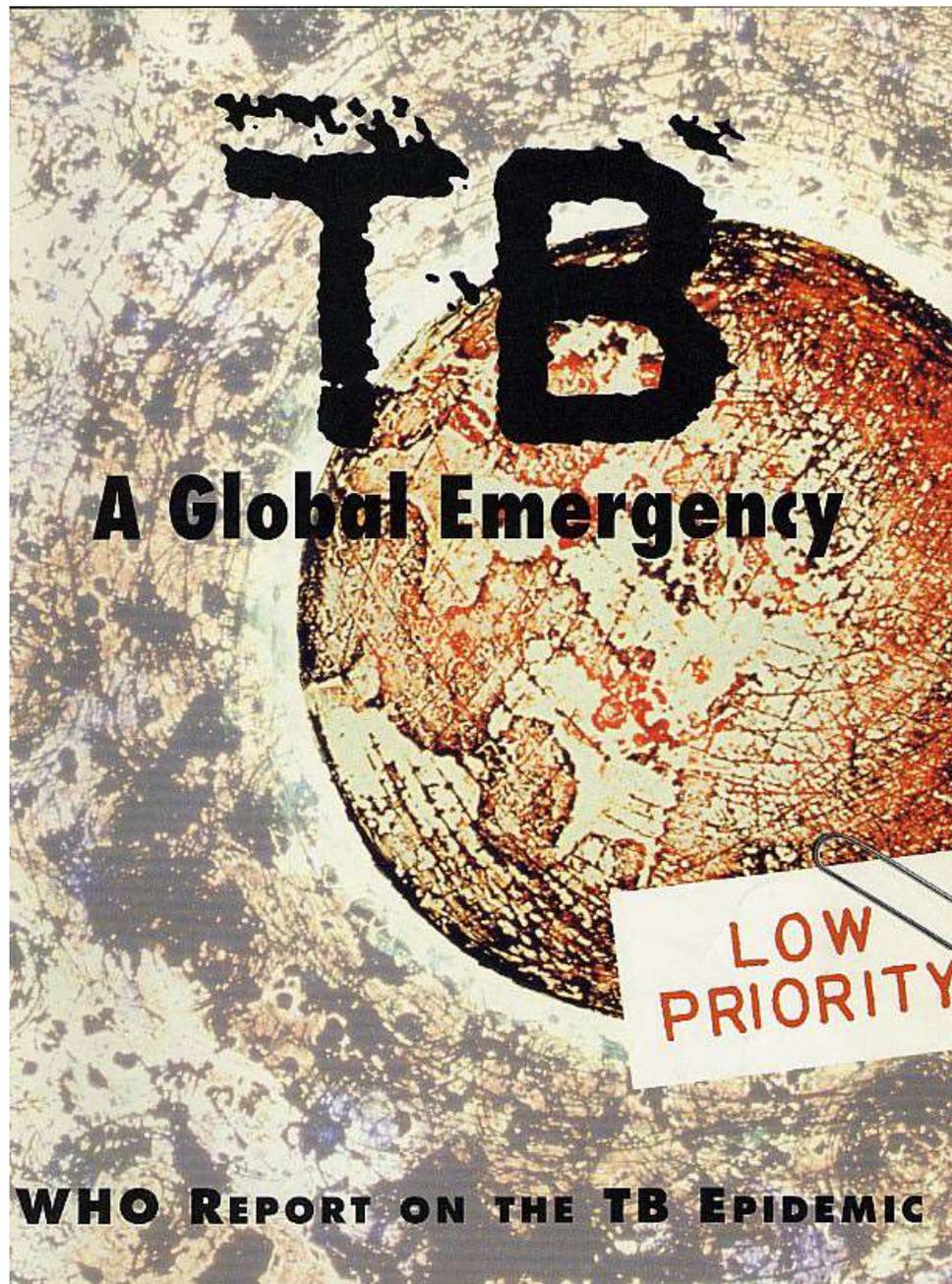


結核の爆発的流行

近代における劣悪な衛生環境の都市への人口集中は、結核を爆発的に増加させた

現在でも発展途上国を中心とする都市への人口の集中が続いており、患者数・死亡者数とも高止まり状態である



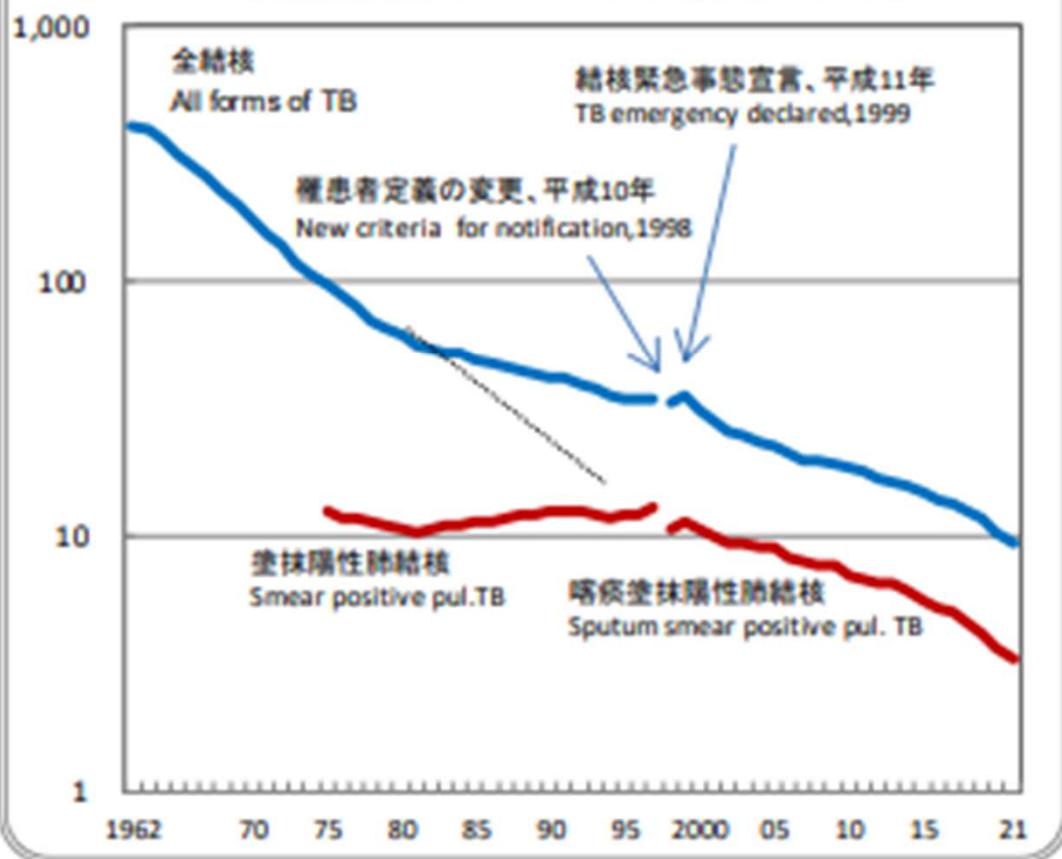


WHOは1993年に全世界の結核非常事態宣言を発した

現在歴史上最悪の結核患者(1060万人)と死亡者(160万人)が年間発生していると推計されている(WHO2021年)



結核登録率の推移、昭和37年～令和3年
(Trends of notification rates, 1962—2021)



戦後順調に低下した結核罹患率は80年代後半より低下の鈍化傾向が明かとなり、97、98、99年に微増に転じた。

その後各方面の新たな努力・工夫により再度低下傾向を示している。

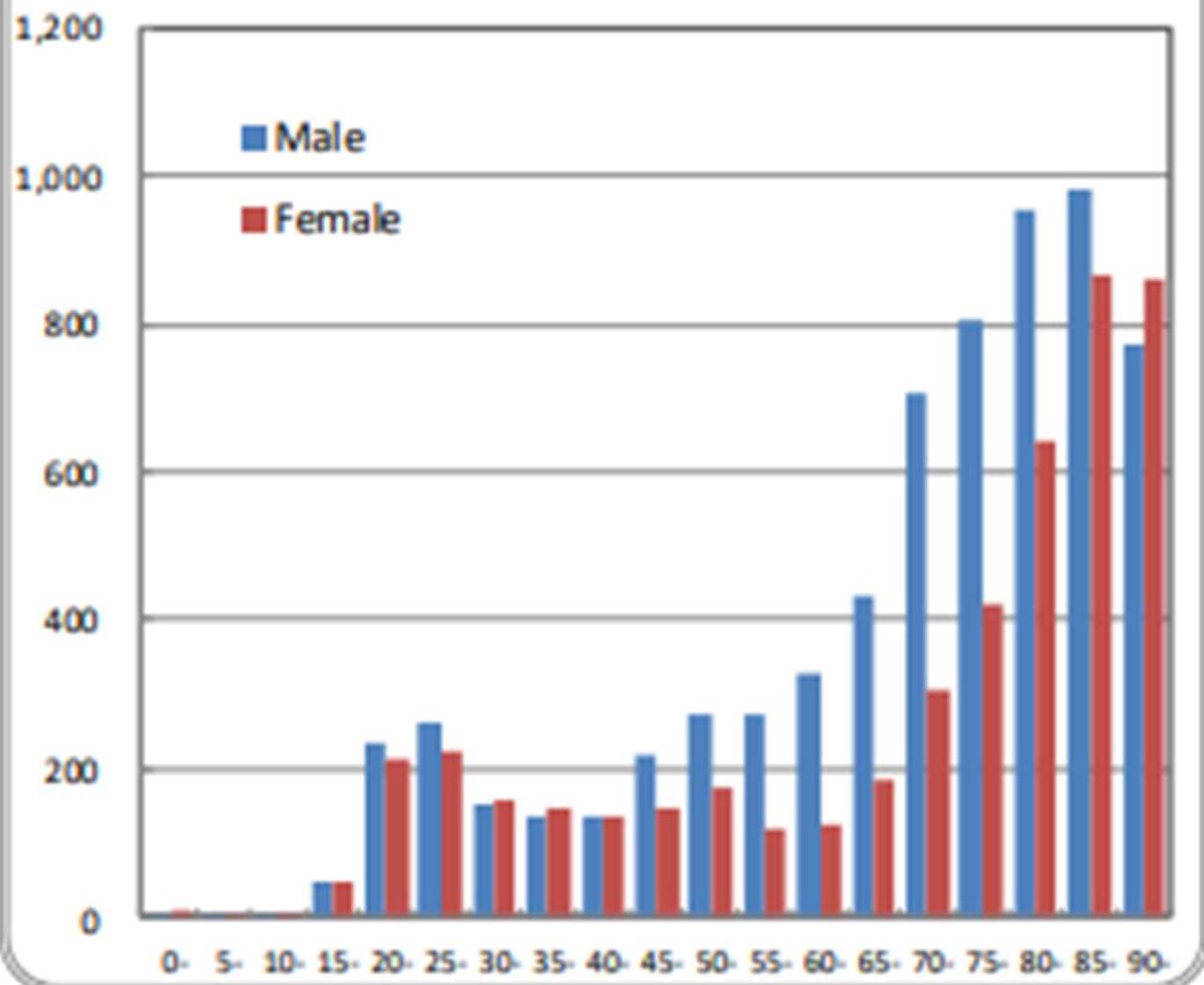
2021年の新登録結核患者数は11519人(10万対9.2)であった

日本はついに結核低蔓延国となった！！

結核予防会結核研究所疫学情報センターHPより引用



新登録結核患者数、性・年齢階層別2021
(Newly notified TB patients by age-group, 2021)



高齢者での低下傾向が鈍いため年々結核に占める高齢者の割合が増加している

2021年は70歳以上の割合が63.5%に達する

結核予防会結核研究所疫学情報センターHPより引用



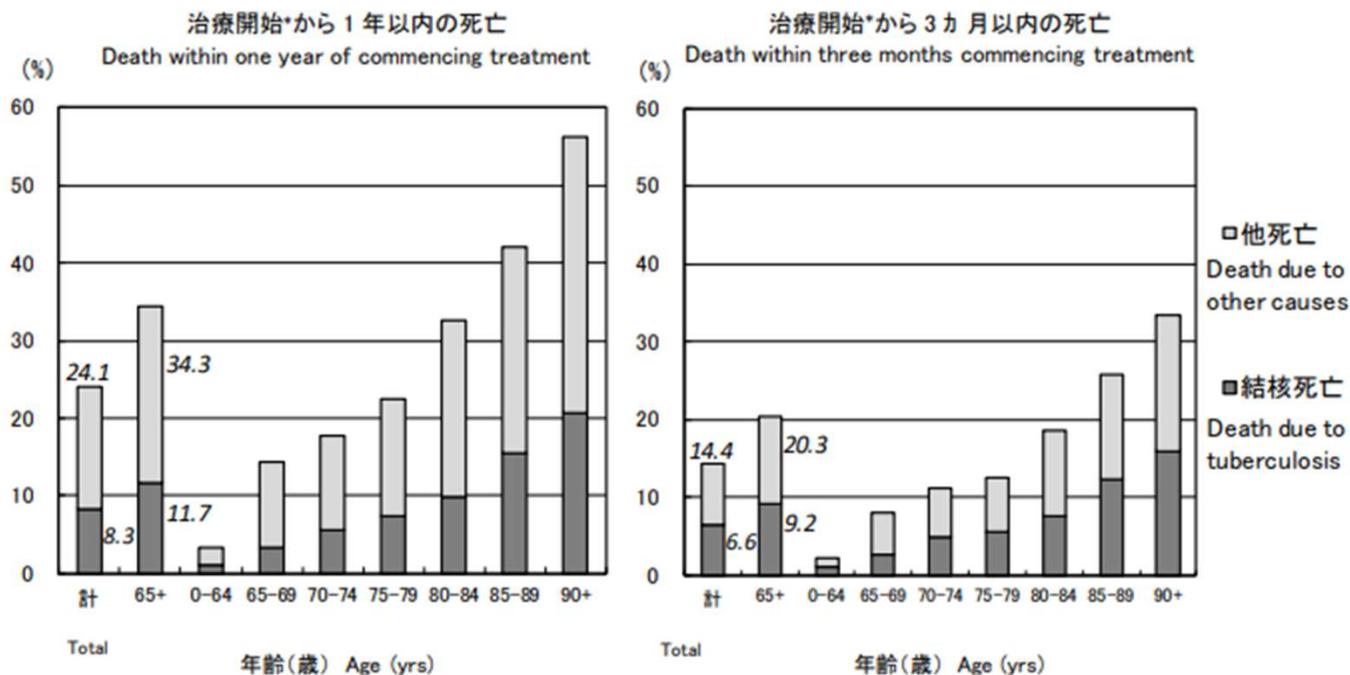


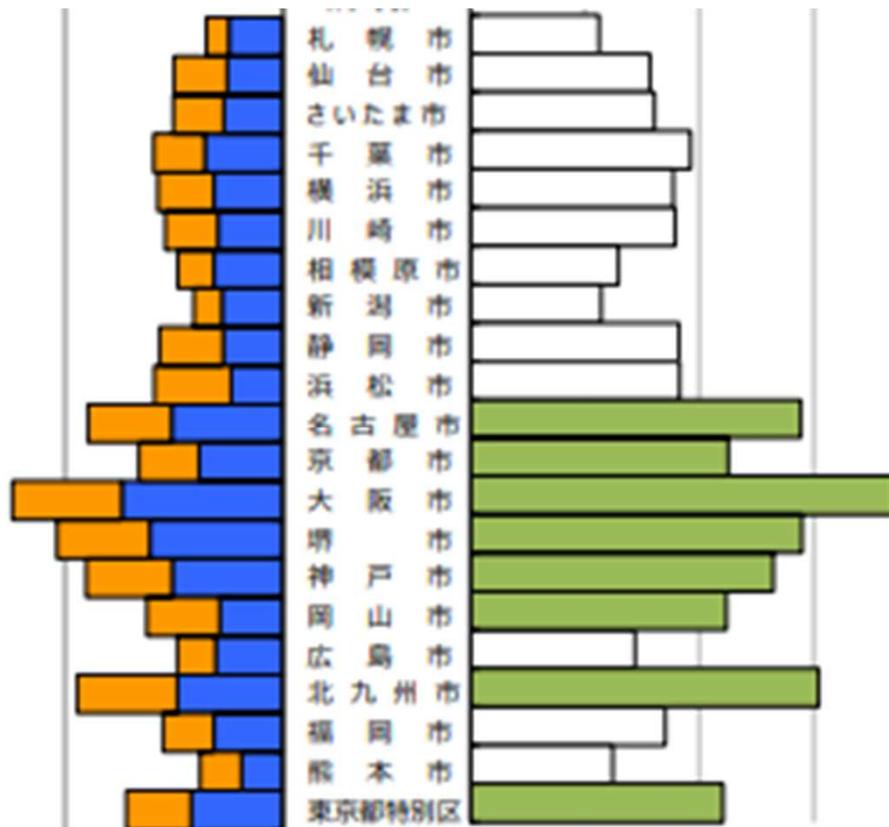
図5 2019年新登録結核患者の年齢階層別、死因別、死亡までの期間別死亡割合

Fig.5 Proportion of death among newly notified tuberculosis patients in 2019 by age group, cause of death and duration till death

* 治療なしの場合は、診断時からの起算。* The date when tuberculosis diagnosis was made was used as the date treatment was commenced for those who died before the start of treatment.

結核予防会結核研究所疫学情報センターHPより引用





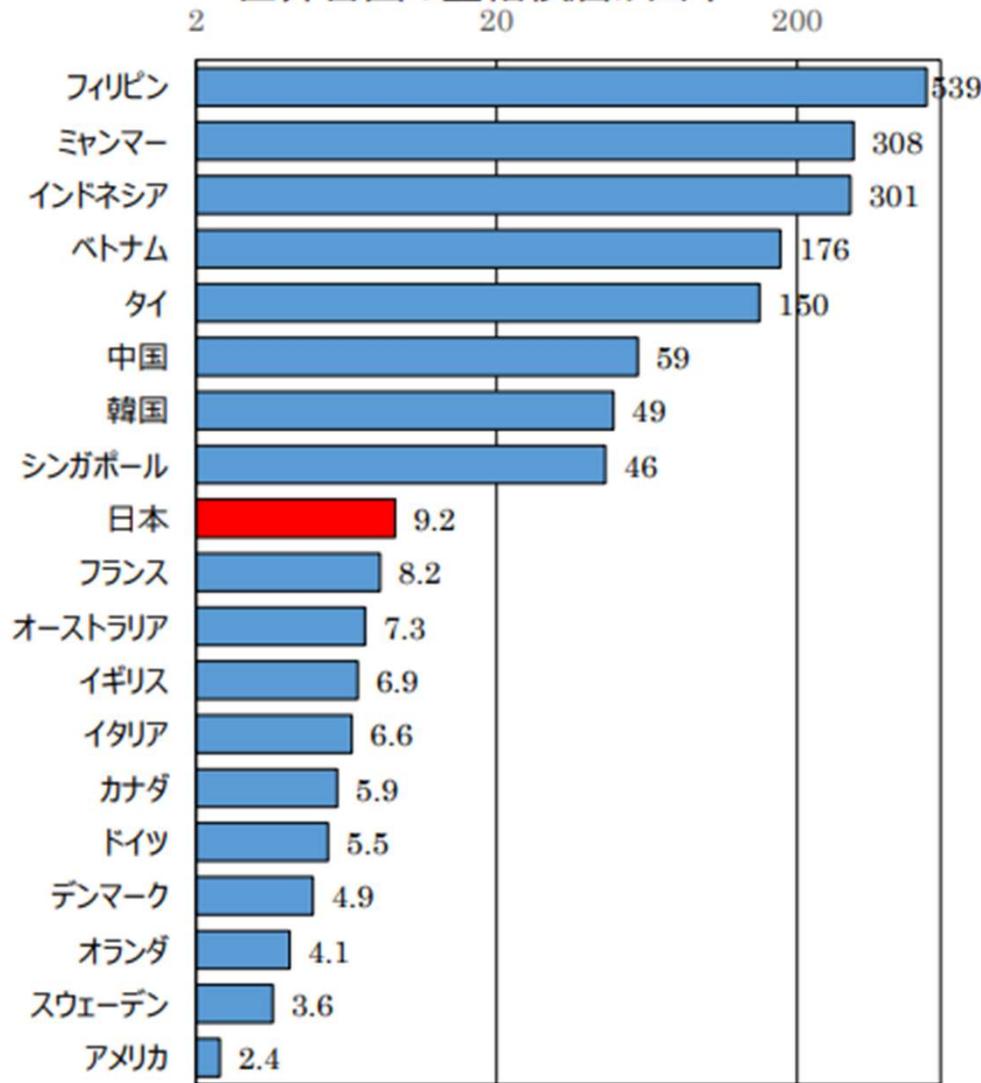
(再掲)

札幌市	5.6
仙台市	7.8
さいたま市	8.0
千葉市	9.6
横浜市	8.9
川崎市	9.0
相模原市	6.5
新潟市	5.7
静岡市	9.1
浜松市	9.2
名古屋市	14.4
京都市	11.3
大阪市	18.6
堺市	14.5
神戸市	13.2
岡山市	11.2
広島市	7.2
北九州市	15.2
福岡市	8.5
熊本市	6.2
東京都特別区	11.1

結核予防会結核研究所疫学情報センターHPより引用



世界各国の全結核届け出率



(人口10万対)

結核予防会結核研究所疫学情報センター
HPより引用



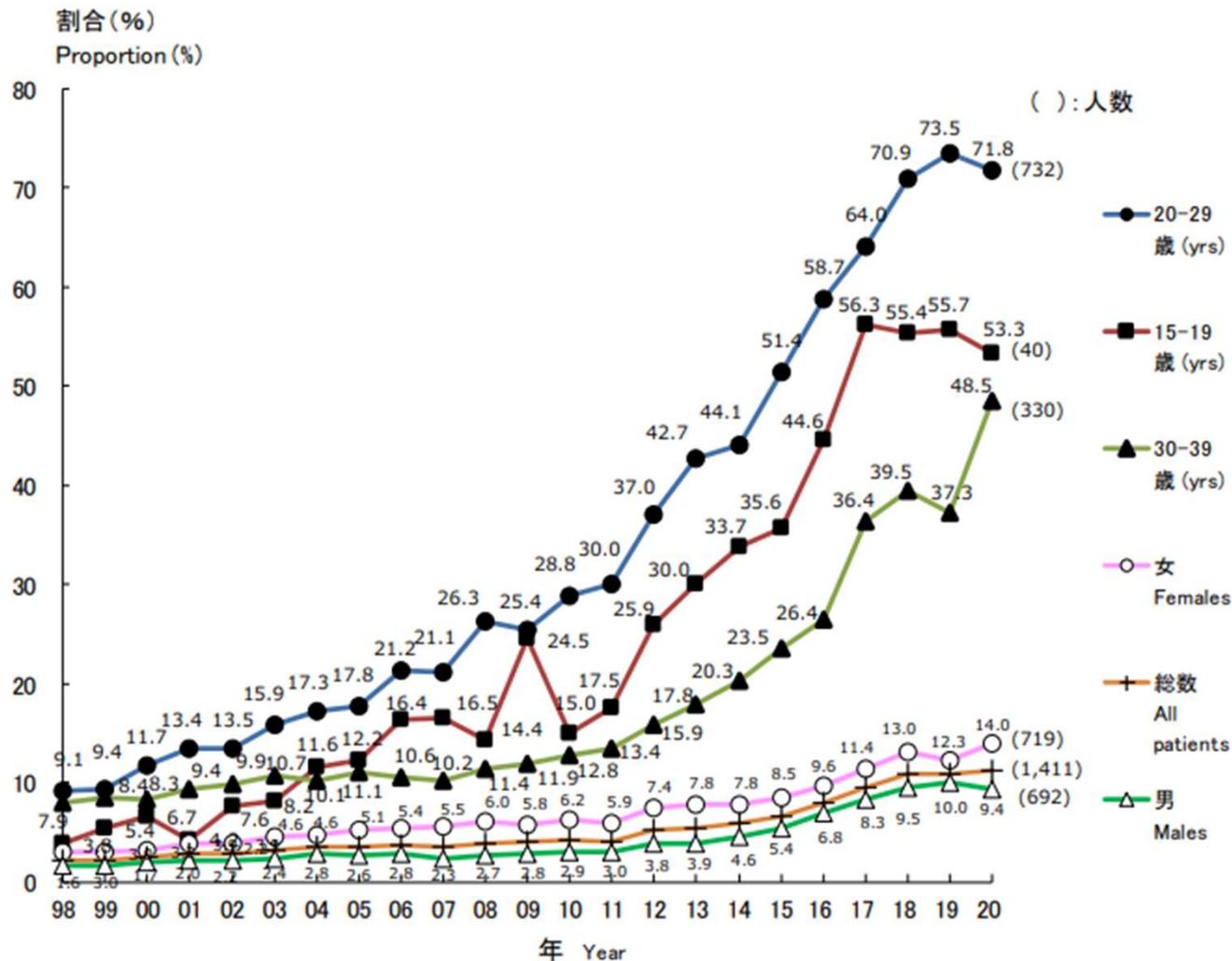


図 3 新登録結核患者に占める外国生まれ結核患者割合の推移, 性別・特定年齢階層別, 1998~2020年

Fig. 3 Annual trend of proportion of foreign-born among newly notified tuberculosis patients, by sex and age group, from 1998 to 2020

割合: 国籍または出生国不明を除く。

Those whose country of birth is unknown are excluded from the numerator.

結核予防会結核研究所疫学情報センターHPより引用



結核は社会的側面の強い病気である

発展途上国では都市への人口の集中によって
爆発的流行が生じており

先進国においても一部の「社会的弱者」に蔓延する
傾向がある



結核の最大の特徴はヒトからヒトへと感染が広がる事

- 結核患者のおよそ半数に感染性がある
- 感染性のある結核患者は隔離入院が必要
- 事業所、学校、病院などヒトが長時間滞在する場所での集団感染が目立つ



病原体ごとの感染様式

- **接触感染**: MRSA、緑膿菌、その他院内感染を起こす多くの一般細菌、水痘、ノロウイルス
- **飛沫感染**: インフルエンザ、風疹、流行性耳下腺炎、マイコプラズマ、溶連菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌、ノロウイルス
 - せいぜい1-2m以内の範囲でしか感染しない
- **空気感染**: 結核、水痘、麻疹、ノロウイルス
 - 遠く離れていても(ときには直接の接触がなくても)感染する
- **血液感染**: HCV、HBV、HIV

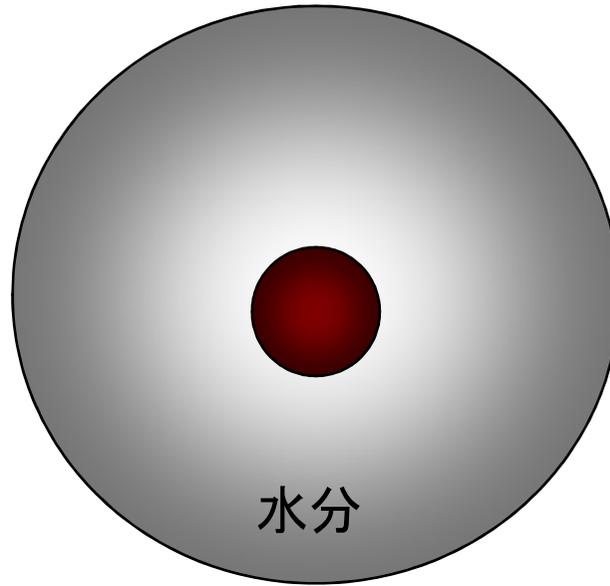




感染性のある結核患者が咳・くしゃみをする^と結核菌を含む
飛沫が飛散する



飛沫
(droplet)

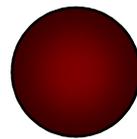


水分

直径 $5\mu\text{m}$ 以上
落下速度 $30\sim 80\text{cm/s}$



飛沫核
(droplet nuclei)



直径 $5\mu\text{m}$ 以下
落下速度 $0.06\sim 1.5\text{cm/s}$



空気感染から示唆されること

1. 喀痰塗抹陽性の呼吸器系（肺・気管支・喉頭）
結核患者のみが感染源となる
2. 患者と直接の接触がなくても空気を介して
感染しうる
3. 狭い空間で長時間空気を共有することが
集団感染の温床
4. 空気の流れを管理する必要がある



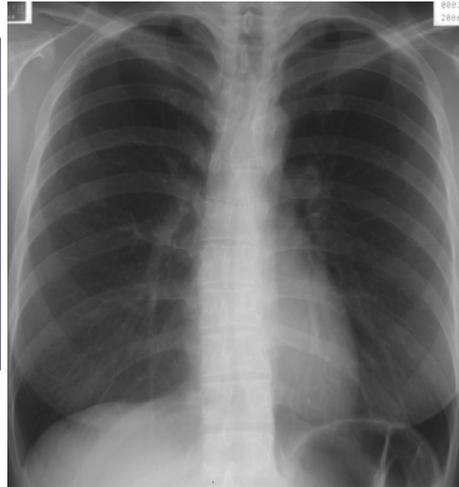
結核の”感染”と”発病”

〇〇市は25日、6月から12月にかけて、市内在住者5人を含む計17人が結核に集団感染した、と発表。6月に市内の50代の会社員男性が結核に感染し、6月から約2カ月間、市内の病院に入院。家族や勤務先、男性が使っていた市内スポーツクラブの利用者ら計495人を対象に健康診断を実施。その結果、新たに4人が結核を**発病**、12人が**感染**していることが判明した。接触したが健診を受けていない人をほかに3人確認しており、受診を呼びかけている。（12月25日 〇〇新聞より）

結核の**感染**とは？
結核の**発病**とは？



感染：結核菌は体内で生存しているが細胞性免疫で封じ込められ増殖を停止している
潜在性結核感染症 (LTBI)

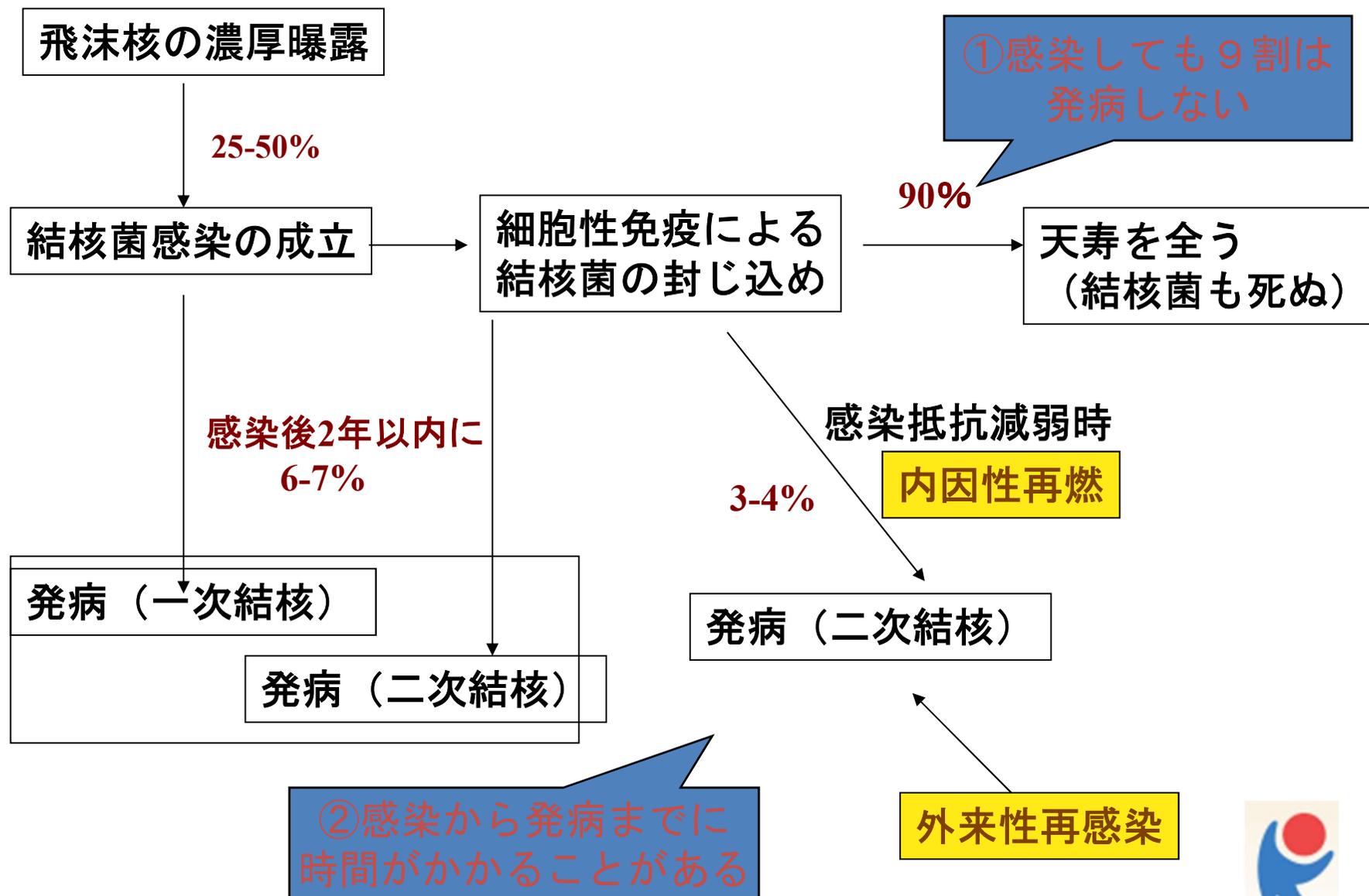


通常6ヶ月から70年以上の潜伏期が存在

発病：結核菌は細胞性免疫を乗り越えて、再増殖を開始
いずれ何らかの症状か所見が出現
活動性結核



ヒト結核菌感染の自然史

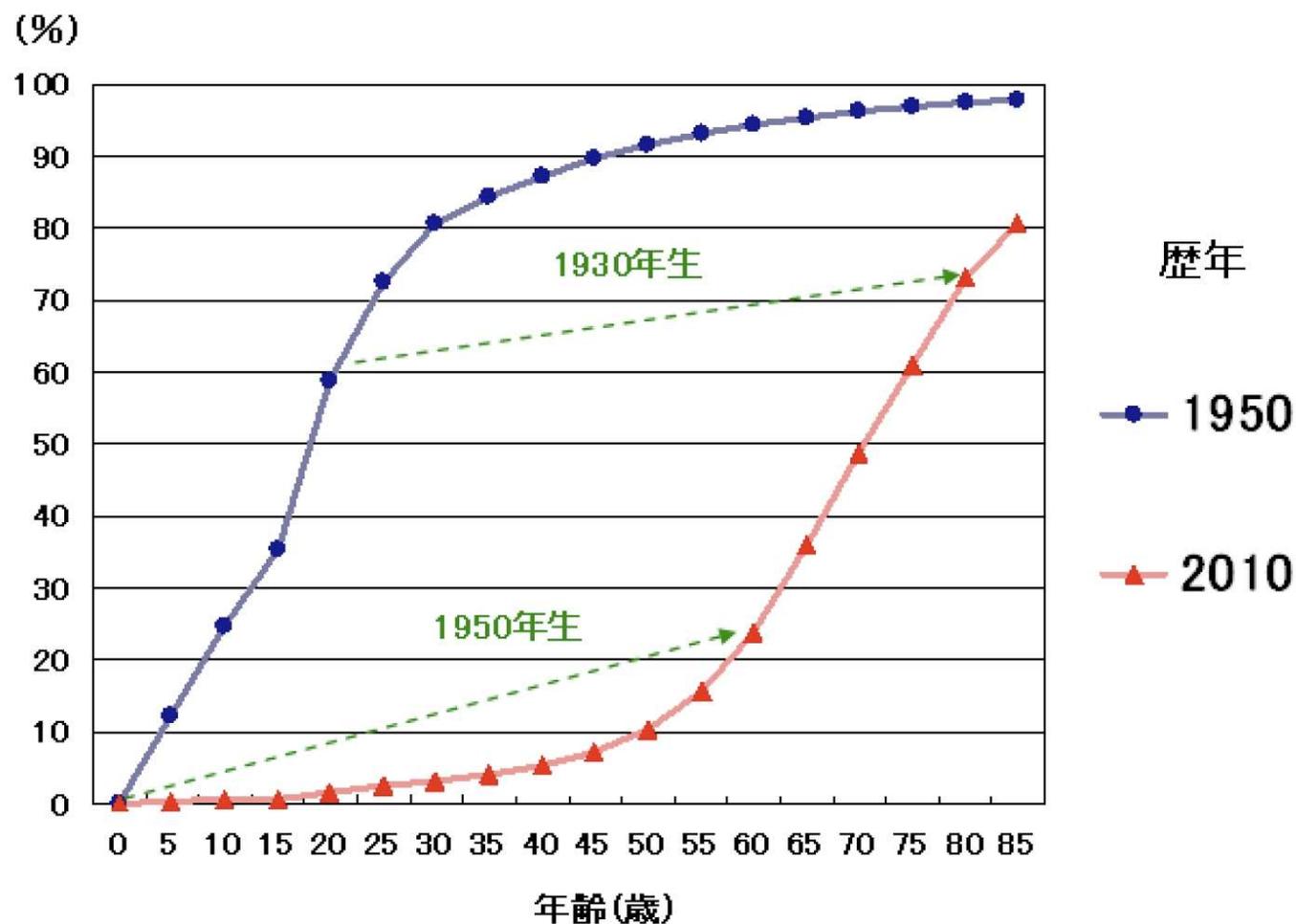


結核の診断とは

- 結核感染・未発病状態（潜在性結核感染症＝LTBI）の診断-特に発病リスク要因のある場合（治療の適応になるから＝従来の化学予防）
- 病気としての結核（活動性結核）の診断-特に肺結核（感染性があるから）



年齢別結核既感染率(推計)



結核研究所 大森正子 「罹患構造の変化に対応したサーベイランスの運用と対策評価」より引用 結核研究所HPよりダウンロード



1990年代までのドグマ

- 成人(特に医療従事者)は既に結核に感染している
- 結核の再感染はない

以上より、結核療養所で職員の結核感染対策をする必要はない



現在のわが国では、

- LTBIで治療の対象となる場合、無症状病原体保有者として保健所に届け出る
- LTBIでも治療の対象とならない場合、届け出の必要はない
- 治療の対象となるのは、次に述べるリスク要因がある場合である



潜在性結核感染症（LTBI）治療の対象となるリスク要因

A: HIV/AIDS、臓器移植（免疫抑制剤使用）、珪肺、血液透析、**最近2年以内の感染**、胸部XPで線維結節影で未治療の場合、生物学的製剤使用

B: 経口副腎皮質ステロイド、吸入副腎皮質ステロイド、その他の免疫抑制剤使用、コントロール不良の糖尿病、低体重、喫煙、胃切除

C: 医療従事者

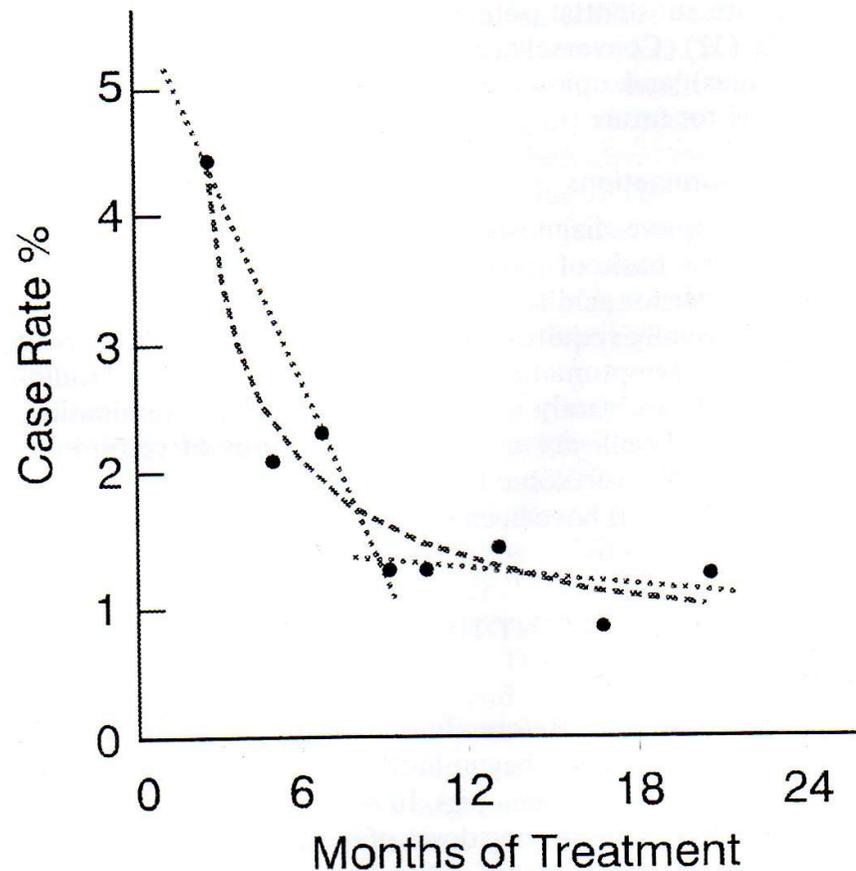
A: 積極的にLTBI治療を検討

B: リスク要因が重複した場合LTBI治療を検討

C: ただちに治療の考慮は不要

日本結核病学会予防・治療委員会：潜在性結核感染症治療指針（H25年3月）





INH投与月数と結核発病率

AM.J.Repir.Crit Care Med
161S228,2000

米国ではINH9か月間がLTBI治療の標準

日本ではINH 6-9か月間またはINH 及び RFP の2剤併用療法を3-4月間行う。ただし、INH が使用できない場合又は INH の副作用が予測される場合は、RFP 単独療法を4月行う。



ツベルクリン反応で結核感染の有無を判断することは
BCGを熱心に接種してきた我が国では極めて難しい

以下の場合には判断できると言われてきたが???

- 1) 定期的につベルクリン反応を実施している場合で、
結核菌に曝露後反応が明確な変化を示したとき
- 2) 学校での集団感染事例で、ツベルクリン反応の二峰性
分布が明確なとき



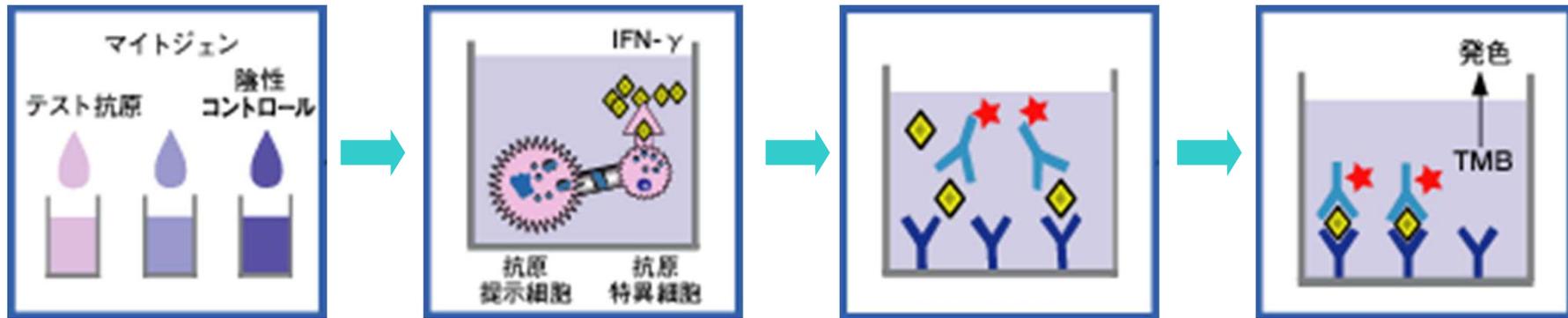
IGRA (Interferon- γ Release Assays)

インターフェロンガンマ遊離試験

- 現在QuantiFERON (QFT)とT-SPOTの2種類が販売、保険適応されている



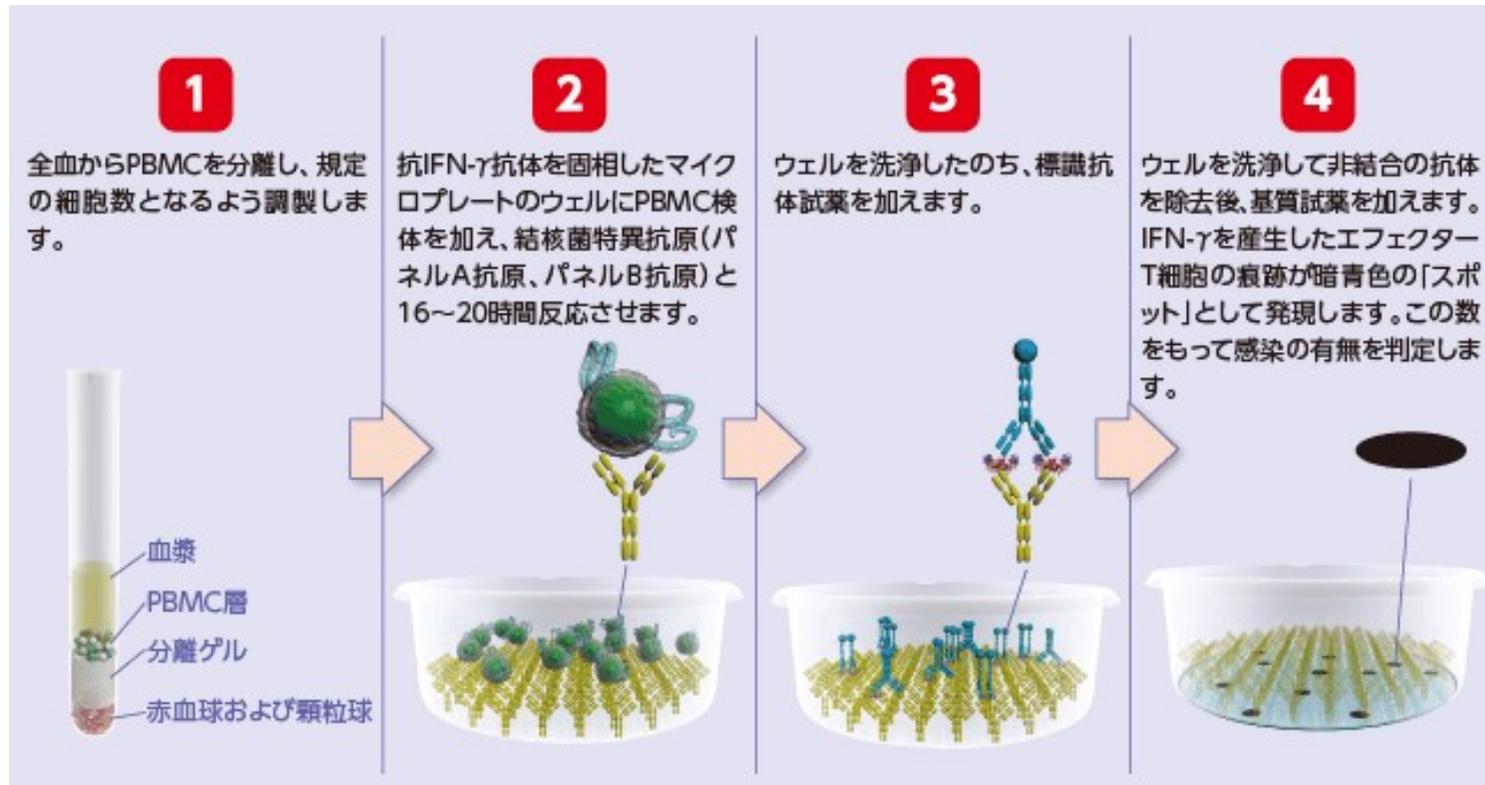
QuantiFERON-TB



テスト抗原: ESAT-6, CFP-10, TB-7.7
→ *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum*のみに存在、
BCGには存在しない



Tスポット.TBの測定原理



Tスポット.TBホームページよりダウンロード



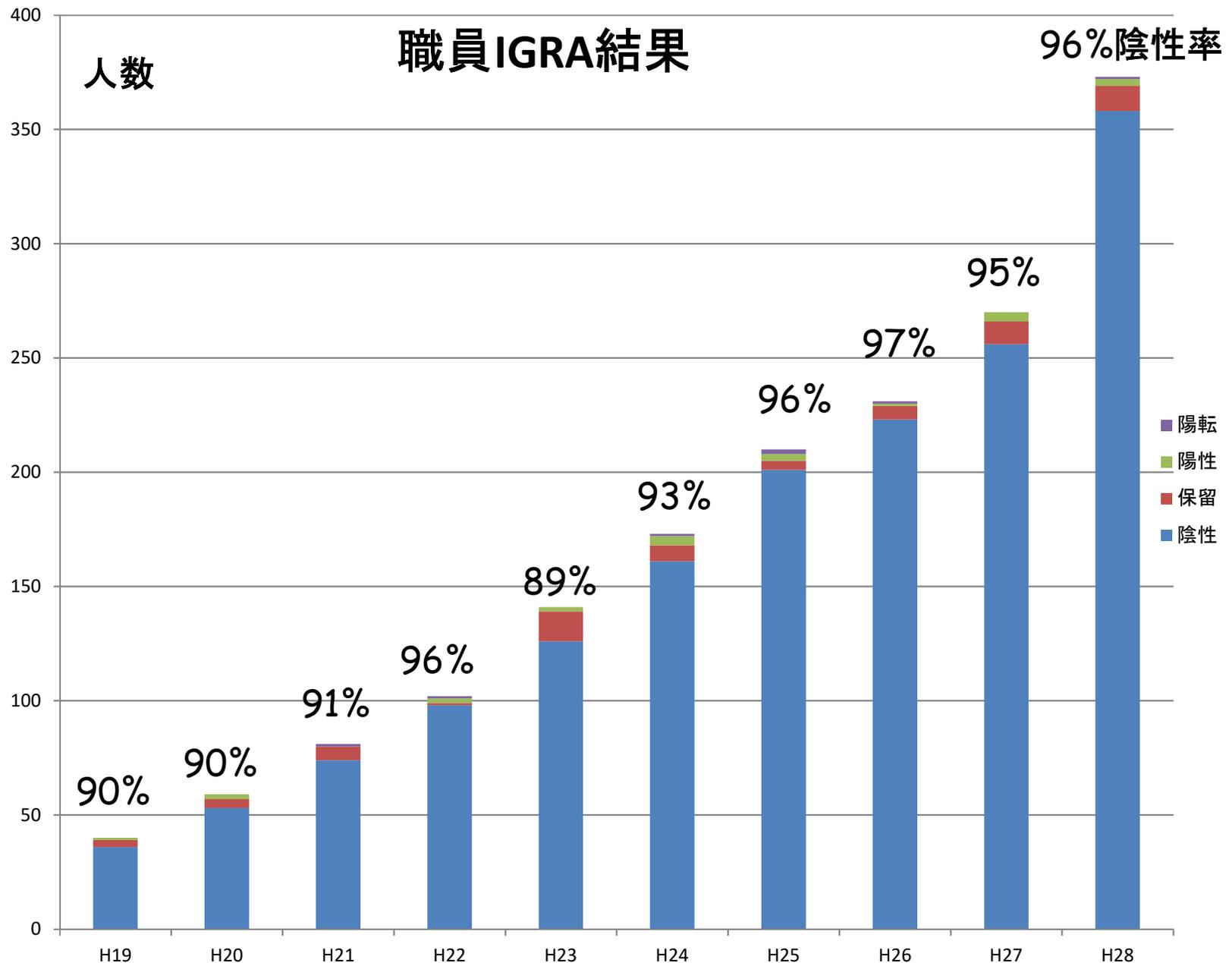
IGRAの臨床応用

- 職員院内感染対策への応用(感染診断)
- 集団感染事例への応用(感染診断)
- 結核診断への応用(発病診断)
結核発病の前提となる結核感染を診断
結核感染率の低い比較的若年者で有効



IGRAによる結核院内感染対策(近畿中央呼吸器センター)

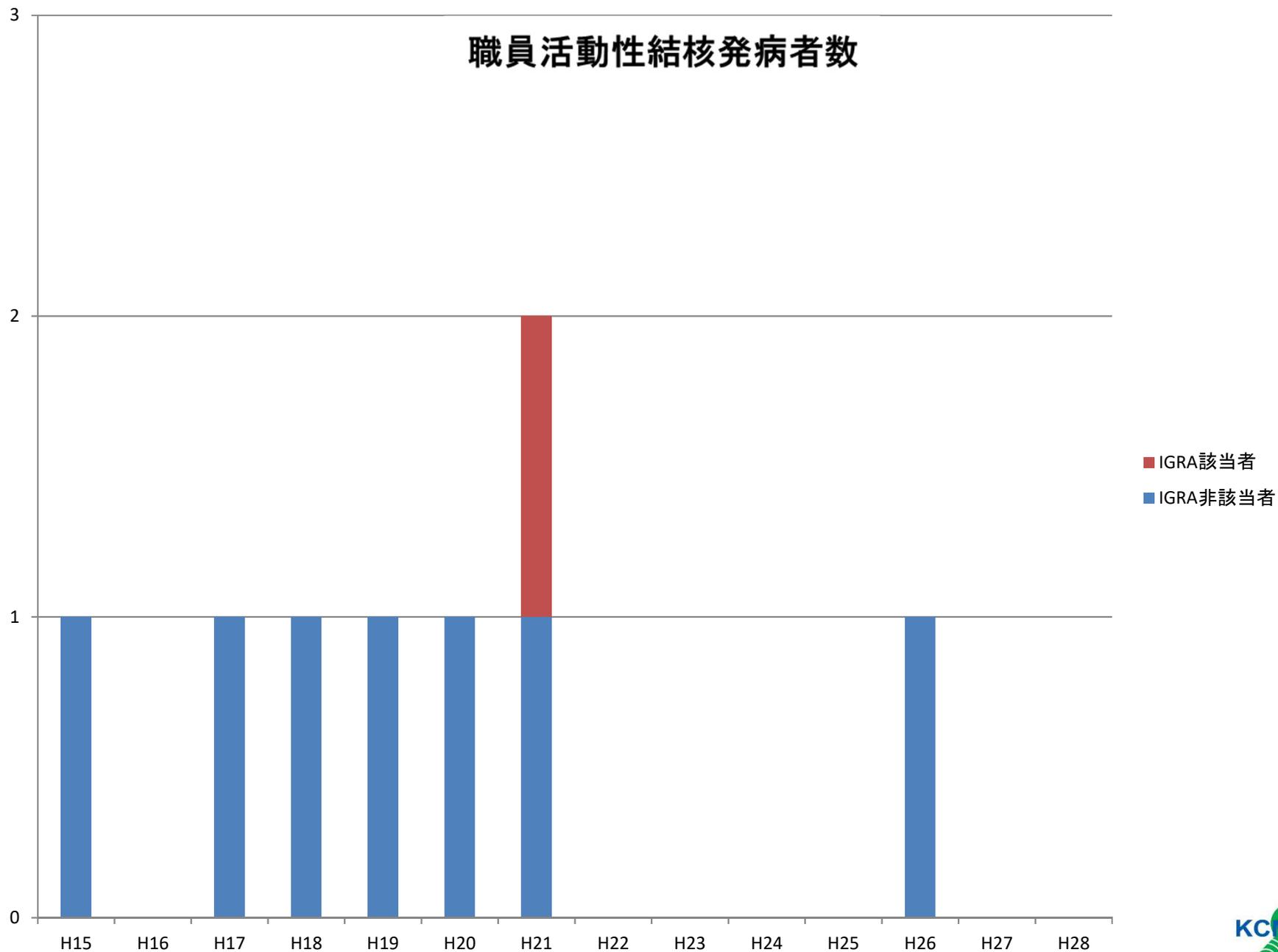
- 平成19年度以降当院で新たに勤務する職員は年に1回IGRA検査を実施する
- IGRAが新たに陽性となった(陽転)職員には潜在性結核感染症治療を勧める
- 最初から陽性の職員はICDと相談し、個々の例で潜在性結核感染症治療をするかどうか決める
- 判定保留の場合3ヶ月後再検し、陽性となった場合は潜在性結核感染症治療を勧める(陽転と同じ扱い)



陽性	1	2	1	2	2	4	3	1	4	3
陽転	0	0	0	1	0	1	2	1	0	1
治療	0	0	1	3	2	5	5	2	0	2



職員活動性結核発病者数



陽転者の内訳（H19年より10年間）

- 一般病棟看護師 4名
- 外来クラーク 1名
- 内科医師 2名

当院勤務後2年以内の女性が多い
結核病棟看護師はいない



活動性肺結核の診断

感染対策の基本は肺結核患者の診断の遅れをなくし、速やかに強力な治療をする事である

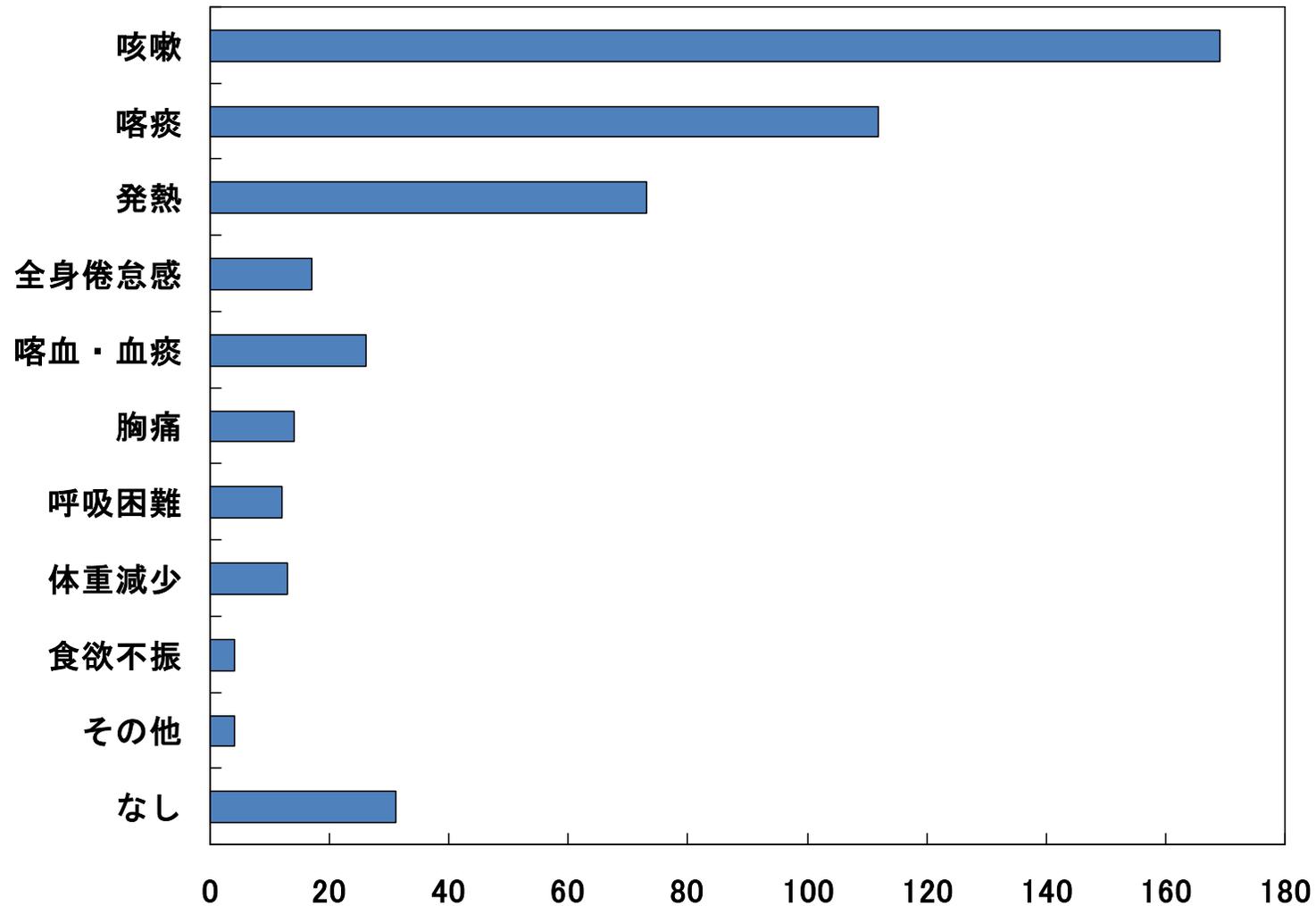


臨床的に肺結核を疑う根拠

- 1) 2週間以上続く典型的な症状
- 2) 発病リスク要因の存在
- 3) 社会的な背景(外国人、ホームレスなど)
- 4) 典型的な画像所見の存在
- 5) IGRAs (T-SPOT/QFT)
- 6) 排菌患者との接触歴
- 7) 類上皮細胞肉芽腫の存在



結核の自覚症状(277例)

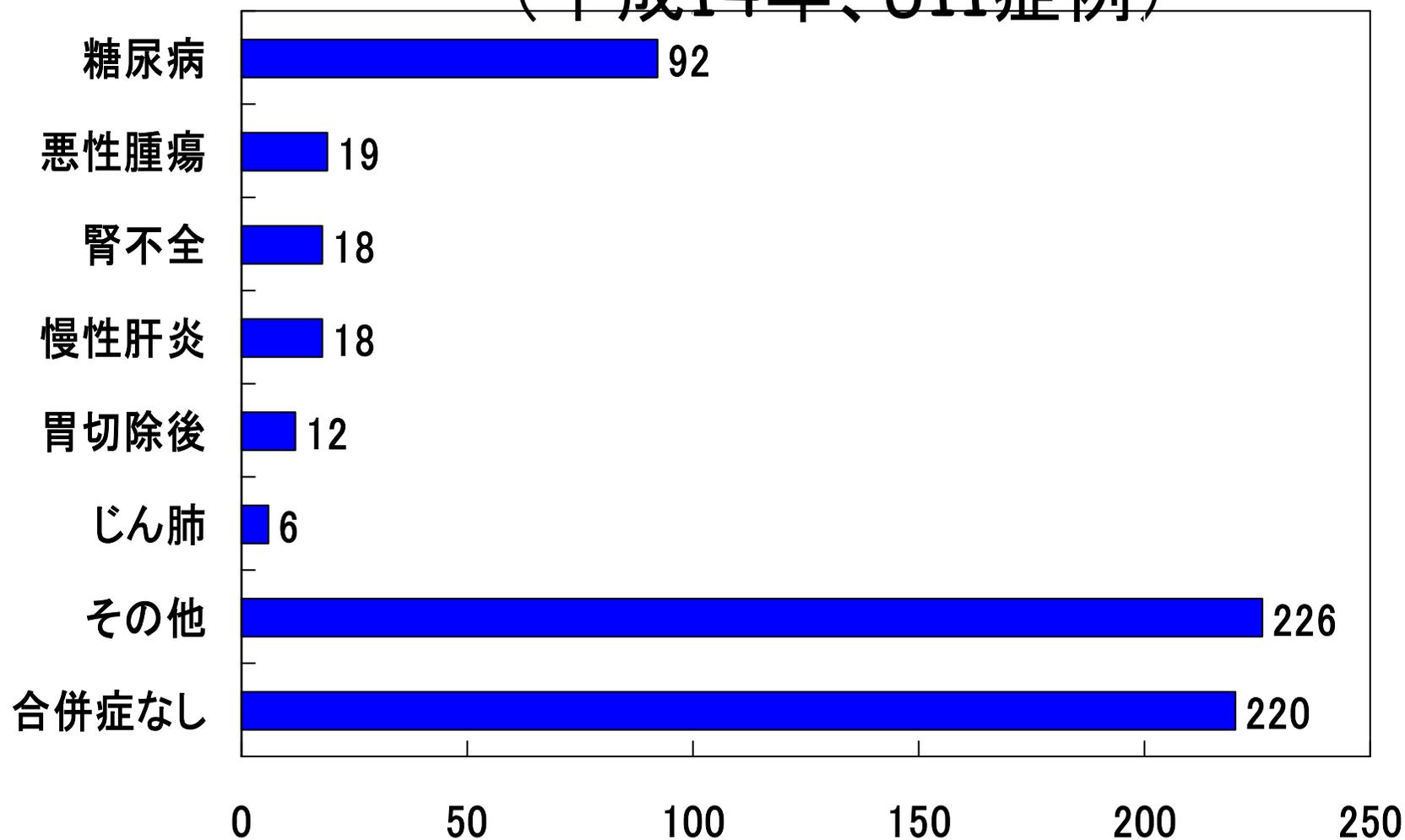


→咳が2週間以上続いたら結核を疑え！



当院での結核入院患者の合併症

(平成14年、611症例)



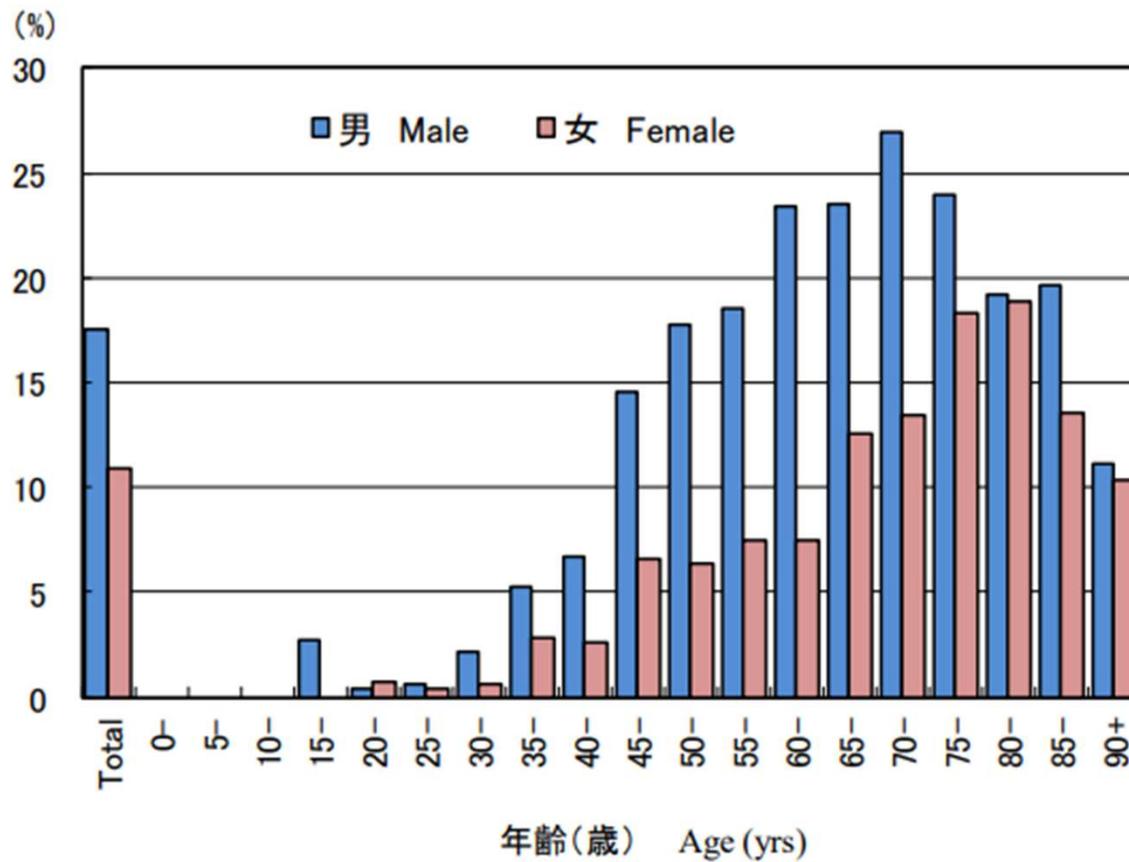


図 4 新登録結核患者中「糖尿病合併あり」と報告された患者の割合、性・年齢階層別、2020年
 Fig.4 Proportion of newly notified tuberculosis patients with diabetes mellitus in each age-group by sex, 2020

結核予防会結核研究所疫学情報センターHPより引用



結核感染者が発病する危険因子

危険因子	危険因子のない人と比較した場合の結核危険度
AIDS	170.0
HIV感染	113.0
他の免疫不全状態 ※ 糖尿病、腎不全など	3.6～16.0
2年以内の結核感染	15.0
5歳以下あるいは60歳以上である	2.2～5.0

※その他:珪肺、白血病・リンパ腫等の血液疾患、頭頸部癌・肺癌等の悪性腫瘍、体重減少(標準体重の9割以下)、長期ステロイド投与、免疫抑制剤投与(**TNF- α 阻害剤**を含む)、臓器移植、胃切後 (CDCガイドライン(2005)より)



肺結核の画像所見の特徴

S1.2.6の多発性の結節影、辺縁明瞭で経気道散布像を示す

空洞を伴うことがある

主結節の周辺に衛星病巣を認める

肺炎様の浸潤影や肺野の淡い濃度上昇を伴う事もある

HRCT上小葉中心性の直径2-4mmの小結節や分岐上構造物
tree in bud appearance(木の芽用所見)



細胞性免疫低下状態の結核

- 小児結核、HIVの結核、高齢者の結核、免疫抑制剤や生物学的製剤投与中の結核などでは典型的な画像所見を示さない事がある
- 空洞がない、肺炎様の陰影、肺門や縦隔リンパ節腫大、粟粒結核などの肺外結核



抗酸菌検査

- 1 塗抹 (チールニールセン法、蛍光法)
- 2 培養 (小川法、MGIT法)
- 3 核酸増幅法 (アンプリコア、MTD)
- 4 培養菌の同定 (アキュプローブ、DDH)
- 5 培養菌の薬剤感受性検査 (絶対濃度法、比率法)



1.塗抹検査法

- 喀痰、胃液、気管支洗浄液などの臨床検体を処理してスライドガラスに塗りつけ、染色して抗酸菌を検出する方法
- チール・ネールゼン法、蛍光染色法がある
- 喀痰を採取してから1時間以内に結果が判明する
- 喀痰塗抹が陽性かどうかで感染性があるかどうか評価できる
- 生菌か死菌か区別できない
- 結核菌か非結核性抗酸菌が区別できない



2.分離培養法

- 塗抹に比し時間はかかるが感度は高い。また、培養菌を用いて菌種の同定や薬剤感受性検査を行うことが可能である
- 従来わが国では卵培地である小川培地が用いられてきたが、近年液体培地であるMGIT(Mycobacteria Growth Indicator Tube)が広く用いられるようになっている
- 生菌のみ検出することは言うまでもない



3.核酸増幅法

- 臨床検体から抗酸菌遺伝子を直接増幅する迅速検出法。
 1. アンプリコア(PCR):結核菌、*M. avium*、*M. intracellulare*を検出できる。
 2. MTD:結核菌のみ。
 3. LCR法
 4. LAMP法
- いずれも、抗酸菌遺伝子が存在することを示すのみであり、菌そのものを検出しているわけではない。偽陽性があり得るし、また死菌でも陽性となる→必ず塗抹・培養法を併用すること。

16S rRNA遺伝子



→菌の名札を検出するのみ



4.培養陽性抗酸菌の同定法

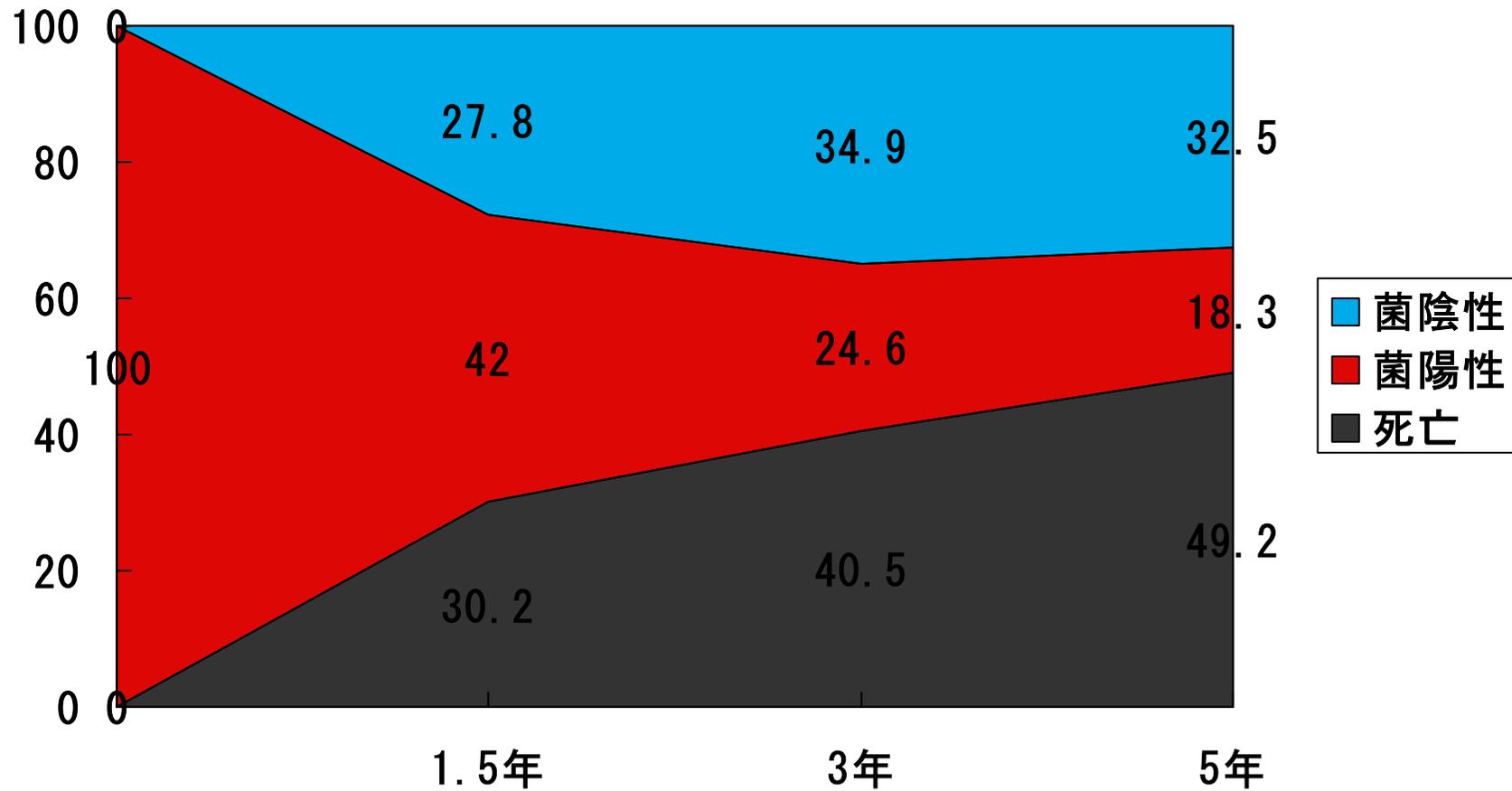
- キャピリアTB(イミュノクロマトグラフィー法)を用いて約15分で結核菌か否かの判定可能
- PCRを用いて結核菌、MACの同定可能
- その他の抗酸菌は、アキュプローブ法やDDH法、質量分析法などで同定する





図4. キャピリアTB試験、上は陽性(結核菌)、下は陰性。
菌液を滴下して約15分で判定可能である。

菌陽性結核患者の自然経過



結核治療総論

結核の治療は多剤併用化学療法が主体である

多剤耐性結核、慢性結核性膿胸、胸囲結核、一部の肺外結核では手術療法を併用する事がある

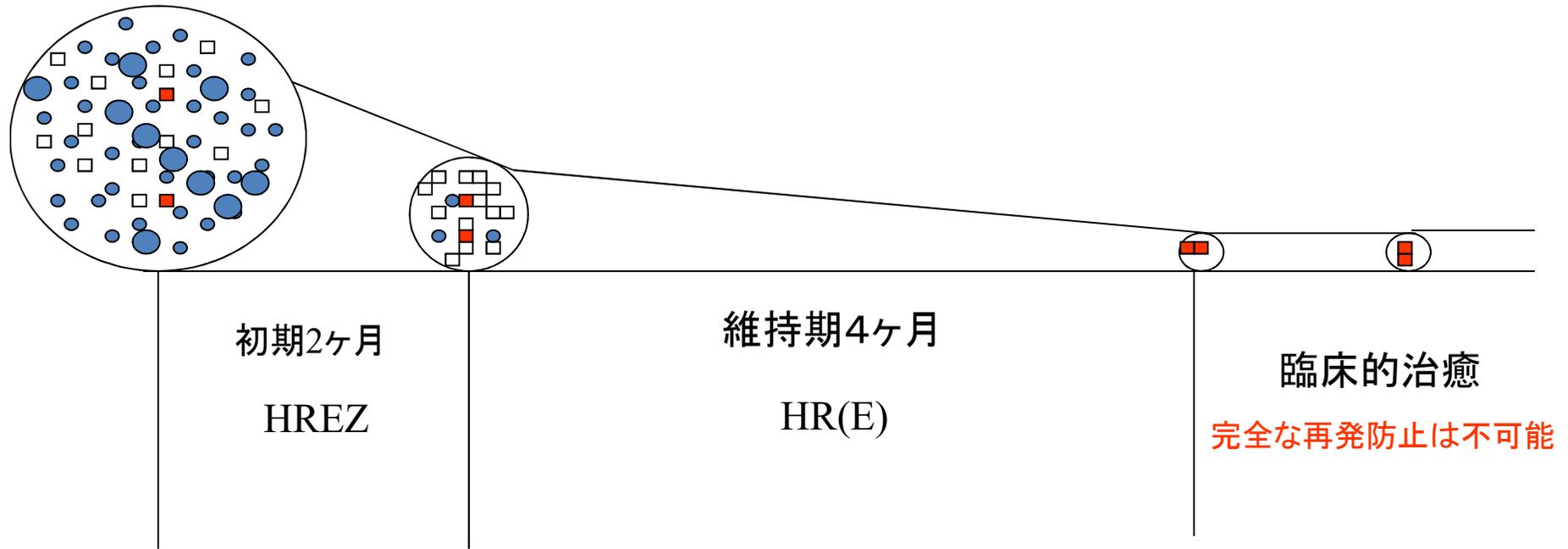


結核化学療法の基本

- 多剤併用療法
- 二相治療方式(初期強化と維持療法)
- 長期間治療(最低でも6ヶ月間)
- 臨床試験から治療期間がレジメンごとに決められている
 - 個々の症例で治癒の目安となるマーカーはない
 - 菌陰性化は必要条件で十分条件ではない



二相治療方式

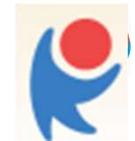


- 盛んに分裂している菌
- まれに分裂する菌
- 休止状態の菌=パーシスター



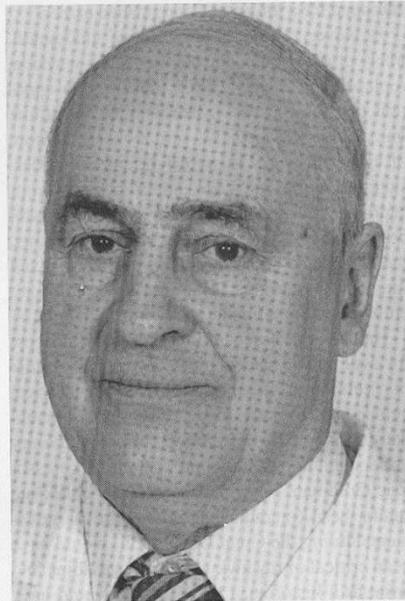
結核化学療法の基本

- 多剤併用療法
- 二相治療方式(初期強化と維持療法)
- 長期間治療(最低でも6ヶ月間)
- 臨床試験から治療期間がレジメンごとに決められている
 - 個々の症例で治癒の目安となるマーカーはない
 - 菌陰性化は必要条件で十分条件ではない





Dr. Wallace Fox



Dr. Denis Mitchison

70年代-80年代に英国MRC
を中心に多数行われた臨床
治験から現在の化学療法
レジメンが決定された

East Africa No. 5 (11) ^a	24	2 mo IRPS plus 4 mo of IR	2.4
	25	2 mo IRPS plus 4 mo of IP	7.9
	26	2 mo IRPS plus 4 mo of I	9.6
	27	2 mo IRPS plus 6 mo of I*	3.3
Hong Kong No. 1 (4) ^a	28	6 mo IPS	18.3
	29	6 mo I ₃ P ₃ S ₃	23.5
	30	6 mo I ₂ P ₂ S ₂	20.5
Hong Kong No. 2 (5) ^a	31	6 mo IRS	5.6
	32	2 mo IRPS plus 4 mo of I ₂ P ₂ S ₂	6.9
	33	2 mo IRPE plus 4 mo I ₂ P ₂ E ₂	22.6
	34	4 mo I ₃ R ₃ P ₃ S ₂ plus 2 mo of I ₂ P ₂ S ₂	5.6
Hong Kong-TIW No. 1 (12) ^a	35	6 mo I ₃ R ₃ P ₃ S ₃ E ₃	3.9
	36	6 mo I ₃ R ₃ P ₃ S ₃	1.3
	37	6 mo I ₃ R ₃ P ₃ E ₃	4.4
	38	6 mo IRPE	3.7
	39	6 mo I ₃ R ₃ S ₃ E ₃	10.2
Hong Kong-TIW No. 2 (13) ^b	40	6 mo I ₃ R; 4 mo S ₃ ; 6 mo P ₃	3.4
	41	6 mo I ₃ R ₃ ; 4 mo S ₃ ; 4 mo P ₃	4.4
	42	6 mo I ₃ R ₃ ; 4 mo S ₃ ; 2 mo P ₃	2.7
	43	6 mo I ₃ R ₃ P ₃	6.5
Poland No. 1 (14)	44	6 mo IRE	12.9
	45	2 mo IRE plus 4 mo I ₂ R ₂ E ₂	17.8
	46	2 mo IRE plus 4 mo I ₁ R ₁ E ₁	21.3
	47	2 mo IRE plus 4 mo I ₂ R ₂	7.7
Poland No. 2 (15)	48	2 mo IRPS plus 4 mo I ₂ R ₂	0.0
Poland No. 3 (16)	49	2 mo IRPS plus 4 mo I ₂ R ₂	1.8
	50	2 mo IRP plus 4 mo I ₂ R ₂	3.4



結核標準化学療法

(慢性肝炎・痛風患者・妊婦を除いた症例)



(慢性肝炎・痛風患者・妊婦)



結核化学療法の問題点

- 薬剤耐性
- 副作用
 - 薬剤相互作用
- 服薬アドヒアランス
 - 経口摂取不能
 - 薬剤の吸収阻害



これで終了です

長らくご静聴
ありがとうございました

