

結 核

結核は、遠い昔の感染症でも遠い外国の感染症でもありません。私たちの周囲にしづとく生息する感染症です。「診断の遅れ」が依然として問題となっています。医療者は結核を見つめなおす必要があるようです。

Q1 近年の結核の特徴は？

A1 日本における最近の特徴は以下のとおりです。

1. 現在でも日本の罹患率(人口 10 万人あたりの年間患者発生件数)は 19.8 と欧米先進国の 4 倍以上)
2. 患者の高齢化(患者の 56% が 65 歳以上)
3. 医学的リスク集団への集中(結核患者の 20% 近くが糖尿病患者、HIV 感染者)
4. 社会的弱者の高い罹患率(ホームレス、外国人労働者)
5. 重症患者の増加(診断時 80% 以上が菌陽性例)
6. 結核らしくない臨床象を呈する非定型例の増加(中下肺野に急に陰影が出現など)
7. 薬剤耐性結核の増加(8.2% が耐性を持ち、0.7% が INH、RFP に耐性)
8. 集団発生の多発と変質(学校、事業所、病院のほかカラオケ、ネットカフェ)

Q2 結核の感染様式と潜伏期は？

A2 結核は空気感染(飛沫核感染)です(コラム 1 参照)。原則的には咳や痰の症状のある肺結核(咽頭、喉頭結核)患者から感染します。肺外結核患者からは基本的に感染しません。他の感染症と同じく、感染と発病は区別する必要があります。初感染から引き続き発症する場合を初感染型結核症(一次型結核症)と言いますが、通常の肺結核の大部分は初感染から一定期間経過し、内因性に再燃する慢性型肺結核症(二次型肺結核)です。健常者の場合、発症するのは生涯にわたり感染者のうち 10~20% といわれています。また初感染の場合は感染後 2 年以内に発病することが多いとされています。

近年、肺結核の集団発生が多くなり、菌の遺伝的調査の結果、内因性再燃ではなく新たな菌による再感染例もあることがわかつてきました。

コラム1 空気感染とその対応

感染様式	咳やくしゃみに伴う飛沫中に含まれる病原体を吸引することによって感染する。飛沫は乾燥し飛沫核となつても感染性を保ち、空气中を浮遊しているこれらを吸引することでも感染する。
空気感染する主な疾患	●結核 ●麻疹 ●水痘
患者への対応	●サージカルマスクをしてもらう ●入院の際は個室に収容(個室は陰圧で1時間に12回以上の換気ができ、HEPA フィルターを通した排気システムがあることが望ましい)
医療者の対応	N95 マスク着用(装着時にはフィットテストを行うこと)
その他	リネン類、食器などの消毒は不要

Q3 どんな時に結核を疑うのでしょうか?

A3 結核は徐々に増悪するため、慢性的な症状を訴えることが多いものです。咳嗽、喀痰などの呼吸器症状が2週間以上続くときにはまず胸部レントゲン写真を撮影することが重要です。呼吸器症状のほか、発熱、盗汗、全身倦怠感、食欲不振、体重減少など非特異的症状の患者、特に高齢者では結核を鑑別にあげておくべきでしょう。糖尿病、副腎皮質ステロイド投与中の患者など免疫能の低下した者、また結核蔓延国からの外国人労働者の診察の際には、結核の頻度が高いことを念頭におきましょう。

以下に症例を示します。日常診療でのヒントにしていただければ幸いです。

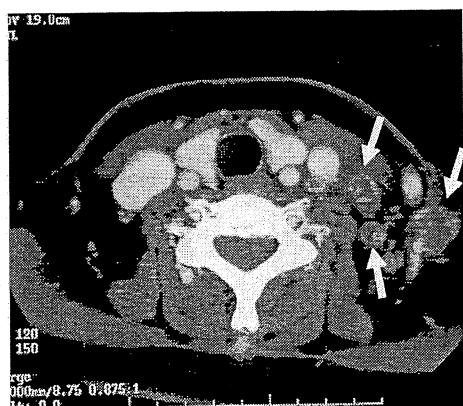
症例1 『頸部リンパ節結核』

～病歴と身体所見が決め手に～

70歳台 女性

糖尿病 (HbA1c 5.9~6.5%) のためアマリール、ベインを内服していた。1年前 39~40°Cの発熱のため、A大学病院で入院精査。原因不明のまま、自然経過で解熱した。その後も1週間に1度程度の発熱があり、かかりつけ医からの紹介で受診した。

来院時、左鎖骨上と左頸部に複数の圧痛のないリンパ節を触知した。



頸部 CT: 左頸部に辺縁が造影されるリンパ節を複数認めた(矢印)

WBC 6200/ μ l、Hb 9.8g/dl、PLTS 40.4万/ μ l、CRP 8.87mg/dl、ESR 125mm/h、ツ反 強陽性。頸部リンパ節生検を行った。病理所見では膿瘍形成と巨細胞を認めたが Z-N 染色は陰性であった。胸部 CT で肺結核病変は認めず、結核性リンパ節炎と診断。4剤による抗結核療法で治癒した。

●長期にわたる発熱の原因として感染症、特に結核ははずせない。また、身体所見の重要性に改めて気づかされた症例である。

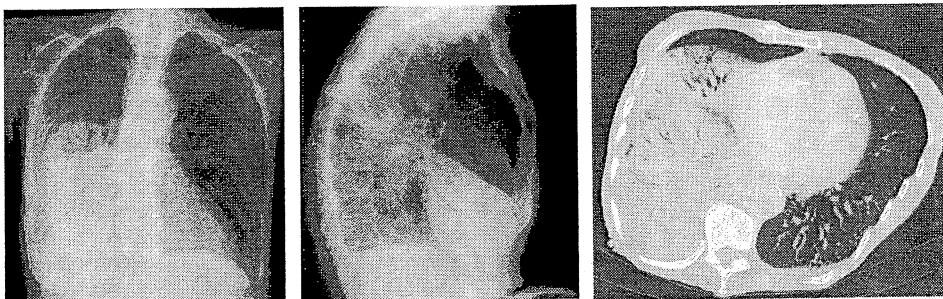
症例2 『高齢者の乾酪性肺炎』

～中葉や下葉の浸潤影でも結核のことがある～

80歳台 女性

3週間前から食欲不振、全身倦怠感あり。B病院を受診した。胸部XPにて右中～下葉に浸潤影を指摘され紹介入院。体温 37.9°C、血圧 63/34 mmHg、脈拍 76/分 整、SpO₂ 94% (室内気)、WBC 12100/ μ l、CRP 11.05 mg/dl、ESR 42 mm/h、尿中肺炎球菌抗原:陰性、尿中レジオネラ抗原:

陰性、ツベリクリン反応：陰性、クォンティフェロン TB-2G：陽性



胸部 XP、胸部 CT：右中、下葉にエアーブロンコグラムを伴う広範な浸潤影を認めた

入院第2病日、喀痰検査で結核菌が検出された。3剤による(高齢であるため PZA は使用せず)抗結核療法を開始し解熱傾向にあったが、合併した子宮体癌からの出血のため死亡された。

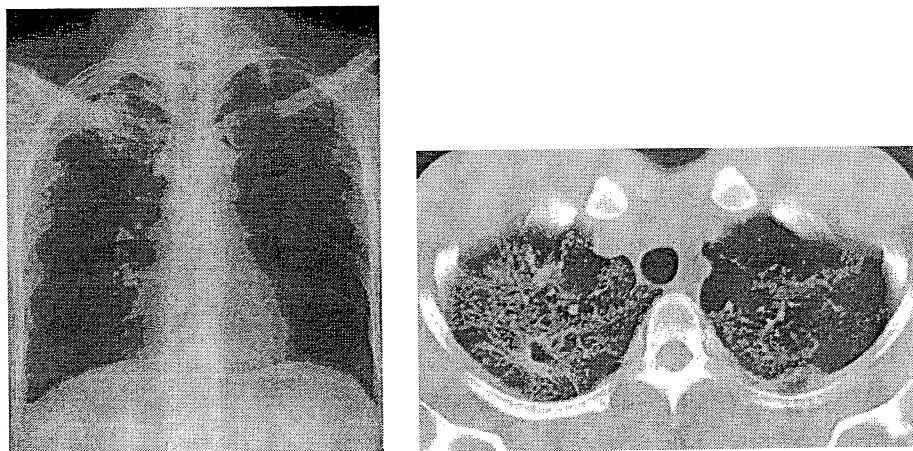
●肺結核の画像所見は多彩である。本例のように浸潤影を示す乾酪性肺炎もある。また最近は中、下葉に病変がある非典型例も多い。

症例3 『外国人の腸結核』

～結核蔓延国からの外国人の慢性的な症状には結核も考慮～

20歳台 男性

数年前に結核蔓延国から来日し働いている日本語の通じない外国人。5ヶ月前から腹痛、嘔気、水様性下痢(1日数回)あり。2ヶ月間で4kgの体重減少もあるという。上部消化管内視鏡検査で異常なかったが、下部消化管内視鏡検査で回腸末端に潰瘍性病変を認め、同部位の吸引便から結核菌(塗抹陽性、PCRで確認)を検出した。咳、痰などの呼吸器症状の訴えはないとのことであったが(コミュニケーションが困難)、呼吸器内科医は胸部の検査および喀痰結核菌検査を追加するよう助言した。



胸部XPでは、両側上葉に陰影を、CT では空洞を伴う結節性病変を認め、胃液、痰からも結核菌を検出した。

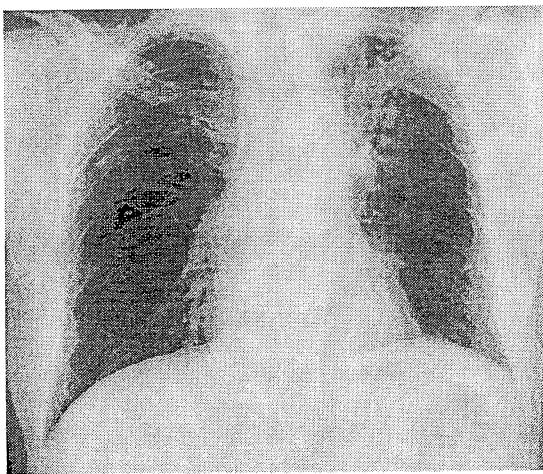
- 結核蔓延国からの人々は結核発症のリスクが高い。陽結核の病変は本例のように回盲部に多く、半数では肺病変を伴わないとされるが、肺病変と排菌の有無を確認するのが基本である。

症例4 『陳旧性病変？』

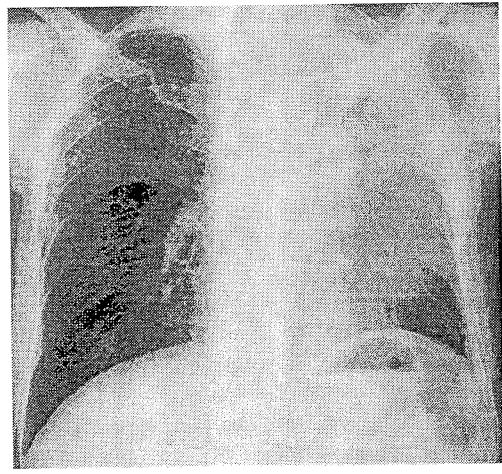
～結核治療歴のない「陳旧性病変」には要注意～

70歳台 男性

糖尿病 (HbA1c 7.8%) のため治療中の患者。かなり以前から胸部陰影を指摘されていたが、CT では石灰化を伴う結節性病変が主体で「陳旧性病変」とされてきた。1年前には咳、痰がありニューキノロン（レボフロキサシン）の内服で症状の改善をみた。1週間前から 37.7°C の発熱と咳があり受診した。



1年前のXP：両上肺野に結節影等を認めた



今回のXP：両上肺野の陰影の悪化を認めた

CT では空洞や結節影など典型的な結核性病変が認められ、喀痰検査で結核菌が検出された。いわゆる結核の「シーブ」と考えられた。

- 「陳旧性病変」とされても治療歴がなく糖尿病を合併した本例では、結核を疑い活動性の評価を行っておくべきであった。レボフロキサシンは結核菌にも感受性があり、症状と陰影が一時的に改善する可能性がある。しかし結核治療としては不十分であるばかりか、診断を遅らせてしまうことがある。

Q4 肺結核を疑った時、どんな検査をすればよいのでしょうか？

A4 まず胸部レントゲン写真やCTで病変があるかを確認。決め手は結核菌の確認です。事件捜査にたとえれば、写真で状況証拠をとらえ、菌の検出はさしづめ指紋(最近ではDNA)の検出というところでしょう。この段階で逮捕できます。確証がないときの裁判対策に血液検査やツベリクリン反応・クオンティフェロンといったところでしょうか。

1. **胸部レントゲン**(過去の写真が入手できるときは比較読影が有用。過去の写真と比較して変化がなくとも活動性がないと断定はできない。)

2. **胸部 CT**(単純写真で検出できない病変も発見でき、今日、肺結核を疑った際には必須といえる。)

3. **喀痰検査(コラム2 参照)**(検出率を高めるため、1日1回、連続して3日間検査する。この際は塗抹検査と培養検査の2項目をオーダーする。喀痰が出ない患者には3%程度の高張食塩水を吸入させ誘発することも試みられる。早朝空腹時の胃液による結核菌検査も有用である。健康保険診療では1回の核酸増幅検査(PCR法など)が認められている。塗抹陽性の時には核酸増幅検査は非結核性抗酸菌との鑑別のため迅速性がある。また塗抹陰性の時は検出率を高めるために数日分を混ぜて核酸増幅検査することが推奨されている。核酸増幅検査は5%以上の血液混入で偽陰性となることがあること、陽性であっても死菌であることがあることに注意。)

4. **血算、血沈、CRP**(典型例では白血球增多はなく、血沈は亢進し、CRPは著増しない。結核性胸膜炎では胸水中のADA(adenosine deaminase)が40IU/mL以上となり診断に有用であるが、血清ADA値は結核の診断に有用ではない。)

5. **ツベリクリン反応・クオンティフェロン**(保険診療ではクオンティフェロン検査か喀痰核酸増幅検査のどちらか一方を算定できる)(コラム3 参照)

コラム2 結核菌検査

● **塗抹検査**：光学顕微鏡で鏡検するチール・ネールゼン法と、蛍光顕微鏡で鏡検する蛍光法がある。スクリーニングは蛍光法で行い、菌数が少ない場合にはチール・ネールゼン法での確認が勧められている。

● **培養検査**： 固形培地である小川培地では陰性を確認するまでに8週間、MGITなどの液

体培地と自動検出機械を用いた場合でも6週間を要する。MGIT 法は迅速性、検出感度とも優れている。

●同定検査法：【直接検体】遺伝子を検出する核酸増幅法検査では、DNA を増幅する PCR 法、RNA を増幅する MTD 法がある。PCR 法では結核菌群だけでなく *Mycobacterium avium* と *Mycobacterium intracellulare* も検出可能である。

【培養陽性検体】キャピリア TB は結核菌を20分程度で判定可能である。アキュプローブ法は結核菌群と *Mycobacterium avium complex* のみであるが、DDH マイコバクテリア法は結核菌群を含め抗酸菌18種類を検出できる。

●薬剤感受性検査：薬剤の効果を知る上で重要な検査であり、培養陽性時に必ず行う。現在では、結核菌集団中に含まれる耐性菌の比率を調べる比率法で行われ、一定の薬剤濃度に対し1%以上の耐性がある場合、臨床的に耐性であると推定される。(この方法は非結核性抗酸菌については使用できない)

同定検査(直接検体によるものを除く)、および薬剤感受性検査は、培養陽性であることを確認してからオーダーする。

コラム3 クオンティフェロン

結核に特異的な2つのタンパク(ESAT-6 と CFP-10)を抗原として患者末梢血全血を刺激し、リンパ球から血漿中に放出されたIFN- γ をELISA法で測定する検査法。感度は80~90%、特異度は99%程度であり、陽性であれば現在までの結核感染を示唆する。

ツベリクリン反応と異なり、過去に接種したBCGの影響を受けない。わが国に多い非結核性抗酸菌症(*M.avium*, *M.intracellulare*)では陰性となり鑑別に有用(*M.kansasii* では陽性となる)。などの利点がある。一方で、5歳以下の小児では判定に充分な知見がなく、12歳未満の小児では応答が成人より低めに出る。免疫抑制状態の患者では偽陰性になる可能性がある。最近の感染には鋭敏でも、時間を経た過去の感染では感度が低い可能性がある。検査方法が煩雑で、高価である。などの問題点が存在する。

実際には ①接触者検診(接触者の感染の有無を判定。感染後8週程度で陽性となる)②医療関係者の結核管理(入職時に結核感染の有無を確認)③活動性結核の補助診断検査などに用いられる。

感度を高めるため刺激抗原を3種類とし、予め抗原をコーティングした3本の採血管に採血するなどして検査手順を短縮した第3世代のクオンティフェロン TB ゴールドが認可された。

Q5 結核を診断した時はどうすればよいのでしょうか？

A5 結核は感染症法による「2類感染症」に分類され、医師は結核を診断した時は、直ちに、最寄りの保健所に届け出る必要があります。(非結核性抗酸菌症は届け出る必要はありません)患者の居住地が別の保健所管内にある場合でも、最寄りの保健所から居住地の保健所に通知されます。

Q6 結核治療の実際を教えてください

A6 菌陰性化を確実にするためと耐性菌誘導を防ぐため、原則的に4剤による多剤併用療法を行います。PZA が使用できない場合は B 法を選択します。2009年の厚生労働省告示により以下のように一部改正されました。

A 法 ピラジナミド(PZA)を使用できる場合

まずインヒビゾン(INH)、リファンピシン(RFP)および PZA にストレプトマイシン(SM)またはエタノブトール(EB)を加えた4剤併用療法を2ヵ月間行い、その後 INH および RFP の2剤併用療法を4ヵ月間行う。

B 法 PZA を使用できない場合

まず INH および RFP の2剤に SM または EB を加えた3剤併用療法を2ないし6ヵ月間行い、その後 INH および RFP の2剤併用療法を3剤併用療法開始時から9ヶ月を経過するまでに行う。

- INH または RFP を使用できない場合、症状が著しく重い場合、治療開始から2ヵ月を経ても結核菌培養検査陽性の場合、糖尿病、じん肺、HIV 感染症等の疾患を合併する場合、または副腎皮質ホルモン剤、免疫抑制剤を長期にわたり使用している場合、などでは治療期間を3ヵ月間延長できる。
- PZA 使用の可否:肝障害のある患者、80歳以上の高齢者、妊婦には使用しない
- EB、SM の選択:抗菌力では SM が勝るが初回耐性率は EB の方が低い。EB は内服なので通常選択される。

Q7 入院が必要なのはどのような場合でしょうか？

A7 入院勧告を行う対象は以下の場合は、実際には保健所と協議の上決定します。

肺結核、気管、気管支結核、喉頭結核、喉頭結核の患者で、次の(1)または(2)の場合

(1) 咳痰塗抹検査結果が「陽性」の場合

(2) 咳痰塗抹検査の結果は「陰性」だが、喀痰以外の検体(胃液や気管支鏡検体)の塗抹検査で「陽性」と判明した患者。または喀痰を含めた上記いずれかの検体の培養または核酸増幅法(PCRなど)の検査で「陽性」と判明した患者のうち、①感染の恐れがあると判断される者(例:著しい咳などの呼吸器症状がある者) ②外来治療では規則的な治療が確保されず早晚大量排菌、または多剤耐性結核に至る恐れが大きいと判断される者(例:不規則治療や治療中断により再発した患者、外来治療中に排菌量の増加が見られた患者)

Q8 潜在性結核感染症とは何ですか？

A8 結核菌の感染を受けているが発症していない状況を意味します。結核根絶のためには潜在性結核感染者を積極的に治療すべきだという考えにもとづき、2007年改正新感染症法から「無症状病原体保持者」として届出た上で、年齢に関係なく、公費で治療できるようになりました。対象者は接触者検診で感染を受けたと判定された人などです(詳細は結核学会ホームページを参照)。クオンティフェロンやツベリクリン反応を用いて判断し、原則としてINH単剤を6~9ヶ月投与します。

Q9 結核患者と接触した時の健診は？

A9 患者が肺外結核の時には接触者検診の必要はありません。喀痰塗抹検査で結核菌が陽性、塗抹検査(原則3回)が陰性でも空洞を認める時は「高感染性」とされ綿密な接触者の把握と健診が必要です。一方、塗抹検査(原則3回)が陰性でも培養で陽性の場合は「低感染性」であり、基礎疾患を持つハイリスクな人と濃厚接触者に対して健診が必要です。

成人大臣に対してはクオンティフェロン検査で感染の有無を調べることが推奨されています。クオンティフェロン検査は結核患者との最終接触から8週間以上経ってから行います。陰性であればその後の経過観察は不要ですが、陽性の際は発病の有無を胸部X線写真等で精査します(一般にBCG接種者では感染後、陰影が認められるのは4ヶ月以降が多い)。発病していない

ければ潜在性結核感染者としての治療を考慮します。これらの接触者健診は保健所の責任でおこなわれます。接触者健診の詳細は、結核病学会ウェブサイトにある「結核の接触者健診断の手引き」を参照してください。

Q10 職員の定期結核検診はどのようにすればよいでしょうか？

A10 2008年、わが国の結核既感染率は30～39歳で2.7%、40～49歳で6.6%、50～59歳で17%と推計されています。50歳未満の人々の多くは結核感染を受けていないという時代を迎えました。従って結核患者と接する機会のある職場で働く職員は、患者から感染を受けやすく、特に看護師の結核発症相対危険度は同世代の2倍以上と言われています。一方、もし発病すれば患者に感染させる危険性のある「デンジャーグループ」に属する集団でもあります。病院や診療所における職員の結核検診の重要性が御理解いただけると思います。

入職時と年1回の定期胸部レントゲン検診に加え、入職時にクオントイフェロン検査を行うことが推奨されています。入職時クオントイフェロン検査で陽性を示す潜在性結核感染者には治療を考慮します。一方、入職時のクオントイフェロン検査が陰性の場合、接触者となってしまった時に再度クオントイフェロン検査で感染の有無を調べ、潜在性結核感染の場合は治療を考慮します。

この他、2週間以上続く咳など呼吸器症状が続く時には胸部レントゲン検査を行うようにするなど、日常の健康管理も重要です。