

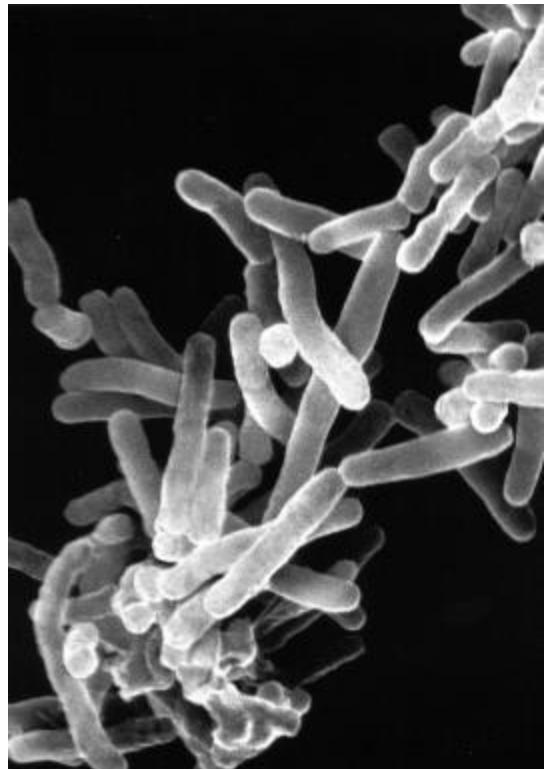
—結核の診断と治療—

潜在性結核感染症も含めて

大阪社会医療センター
工藤新三

結核とは

結核菌 (Mycobacterium tuberculosis)



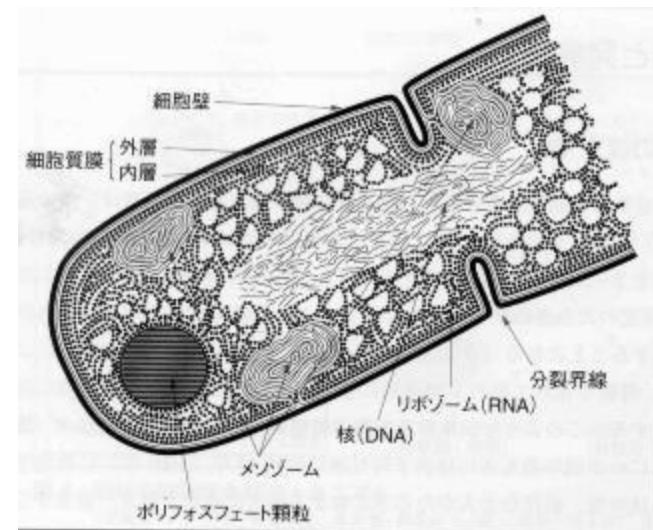
走査型電子顕微鏡写真

x15000



透過型電子顕微鏡写真

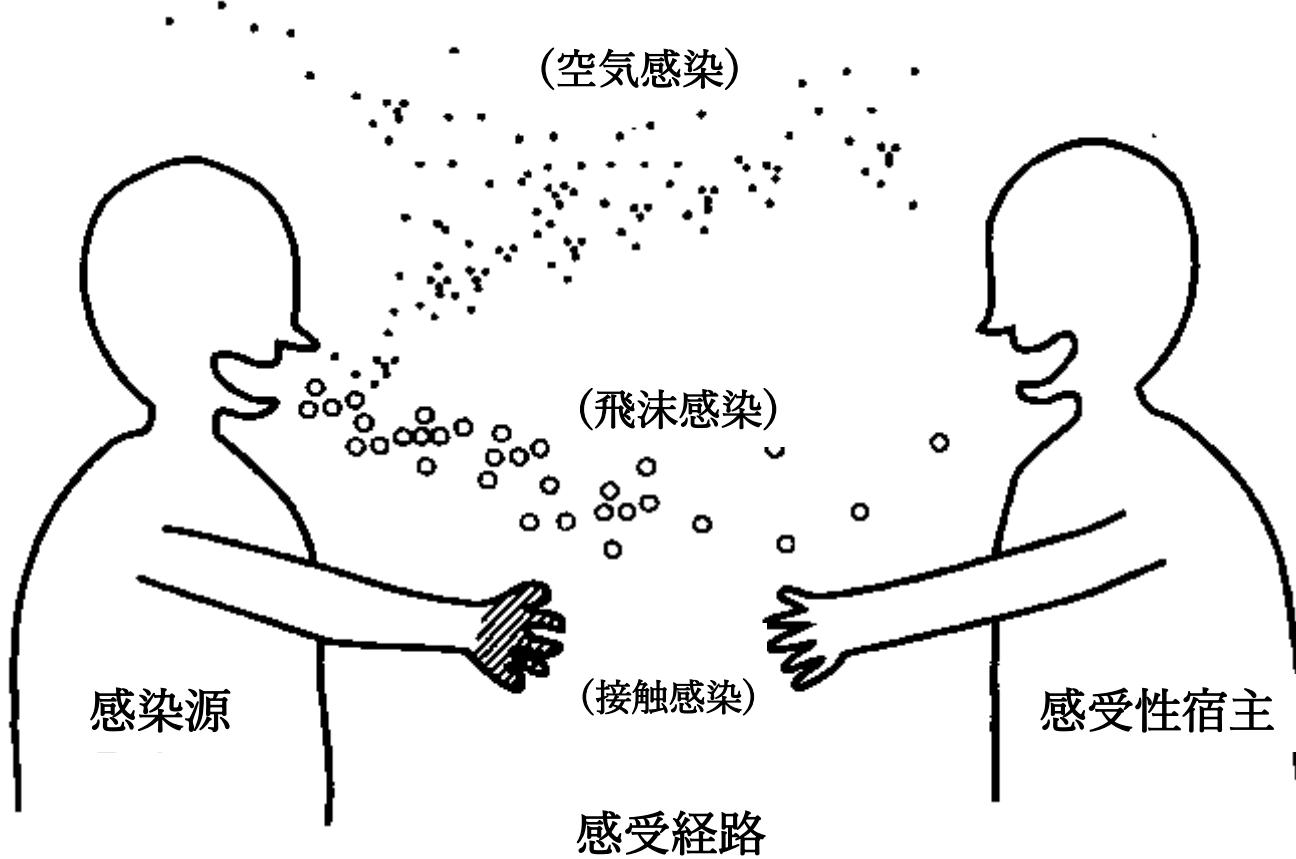
x100000



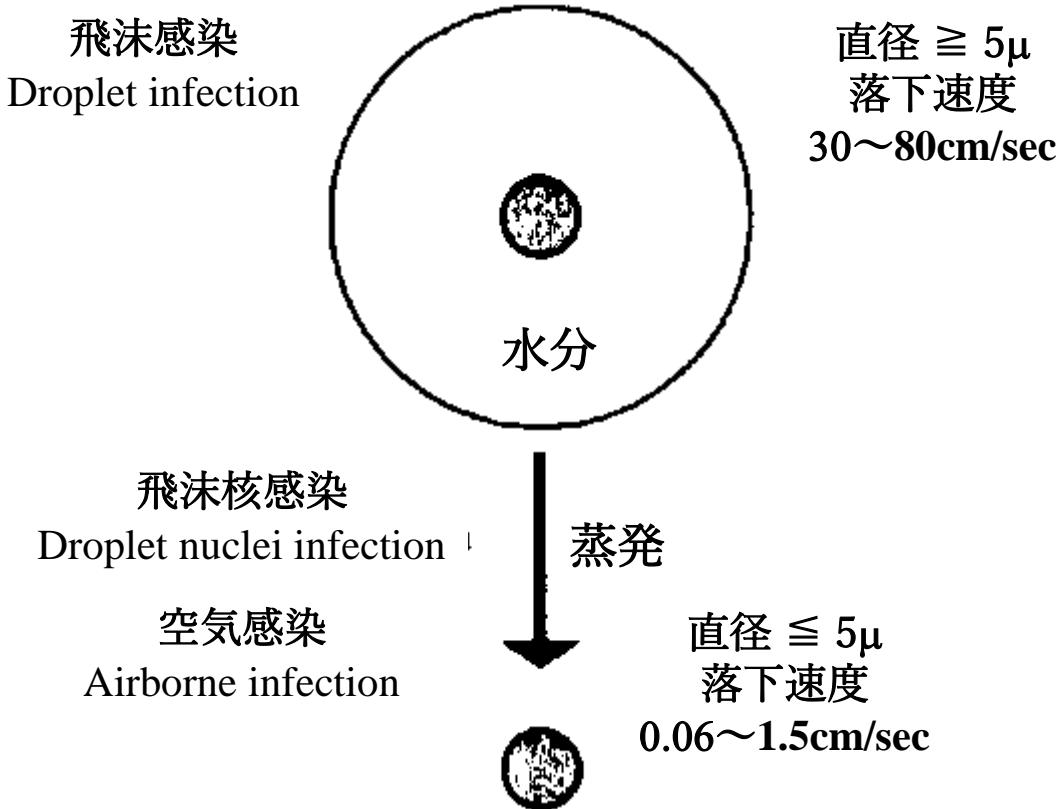
結核菌の微細構造

感染の経路

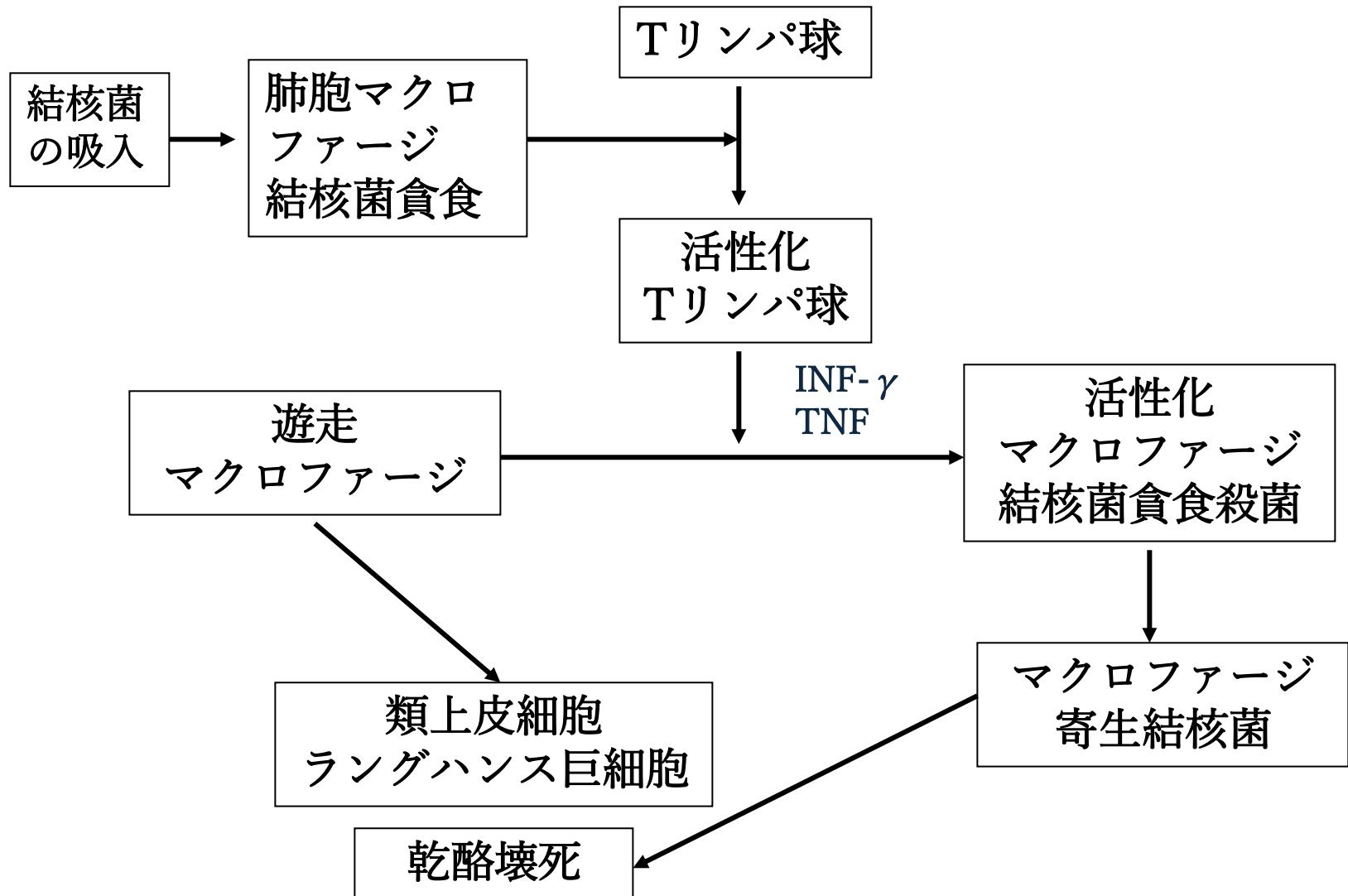
結核は空気感染



結核は空気感染

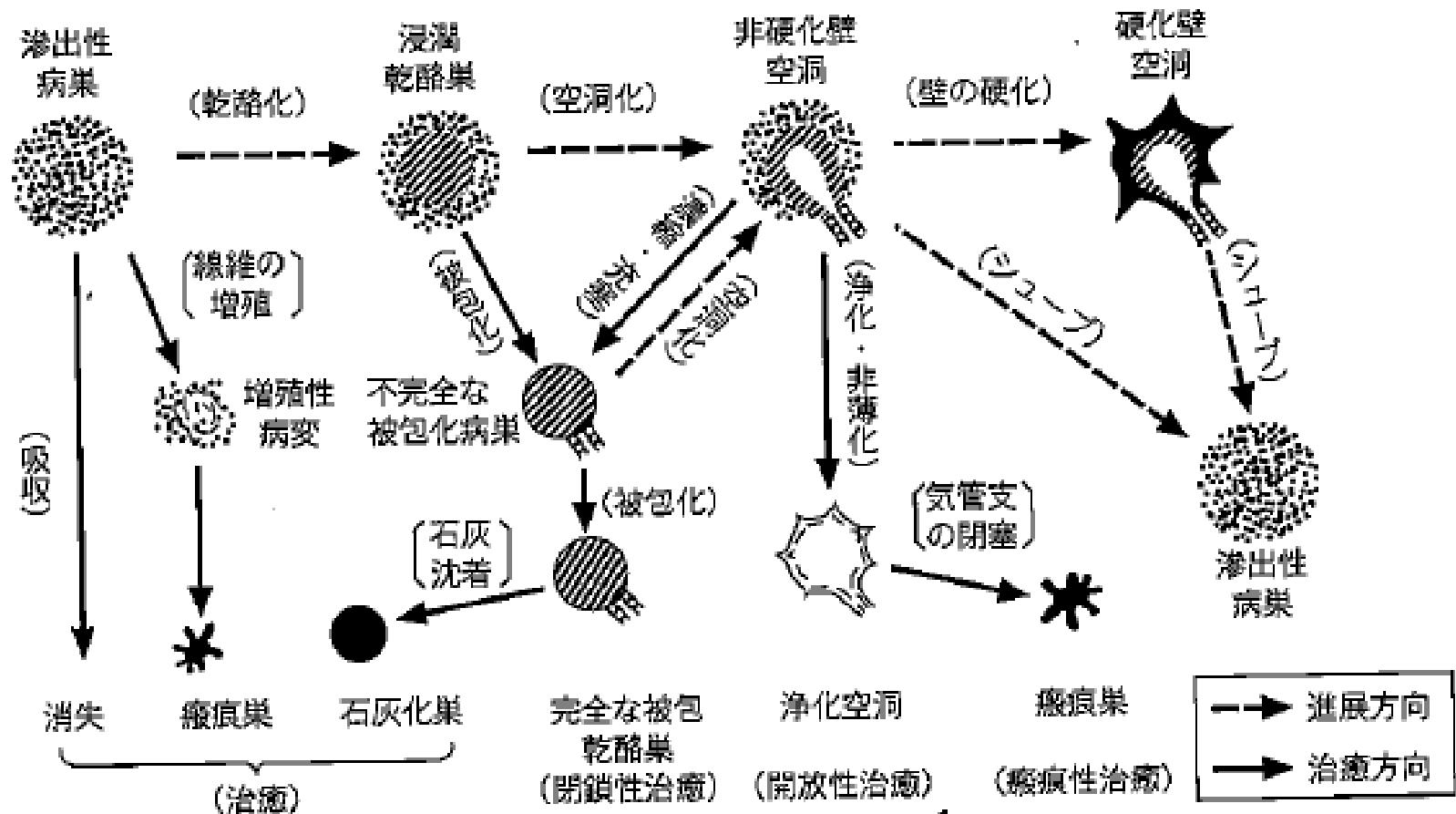


結核の病態



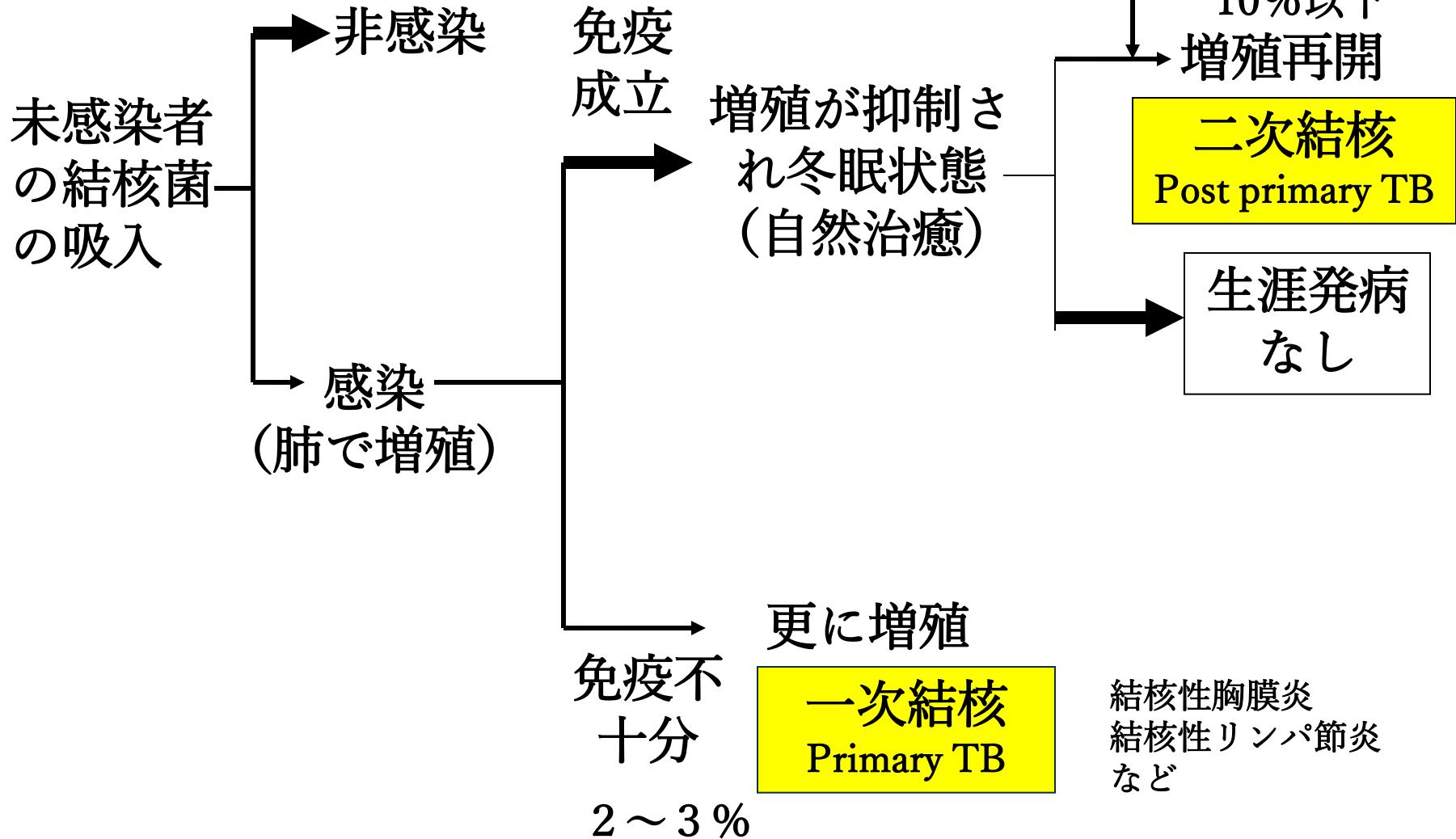
結核の発症病理

—画像診断の基礎—

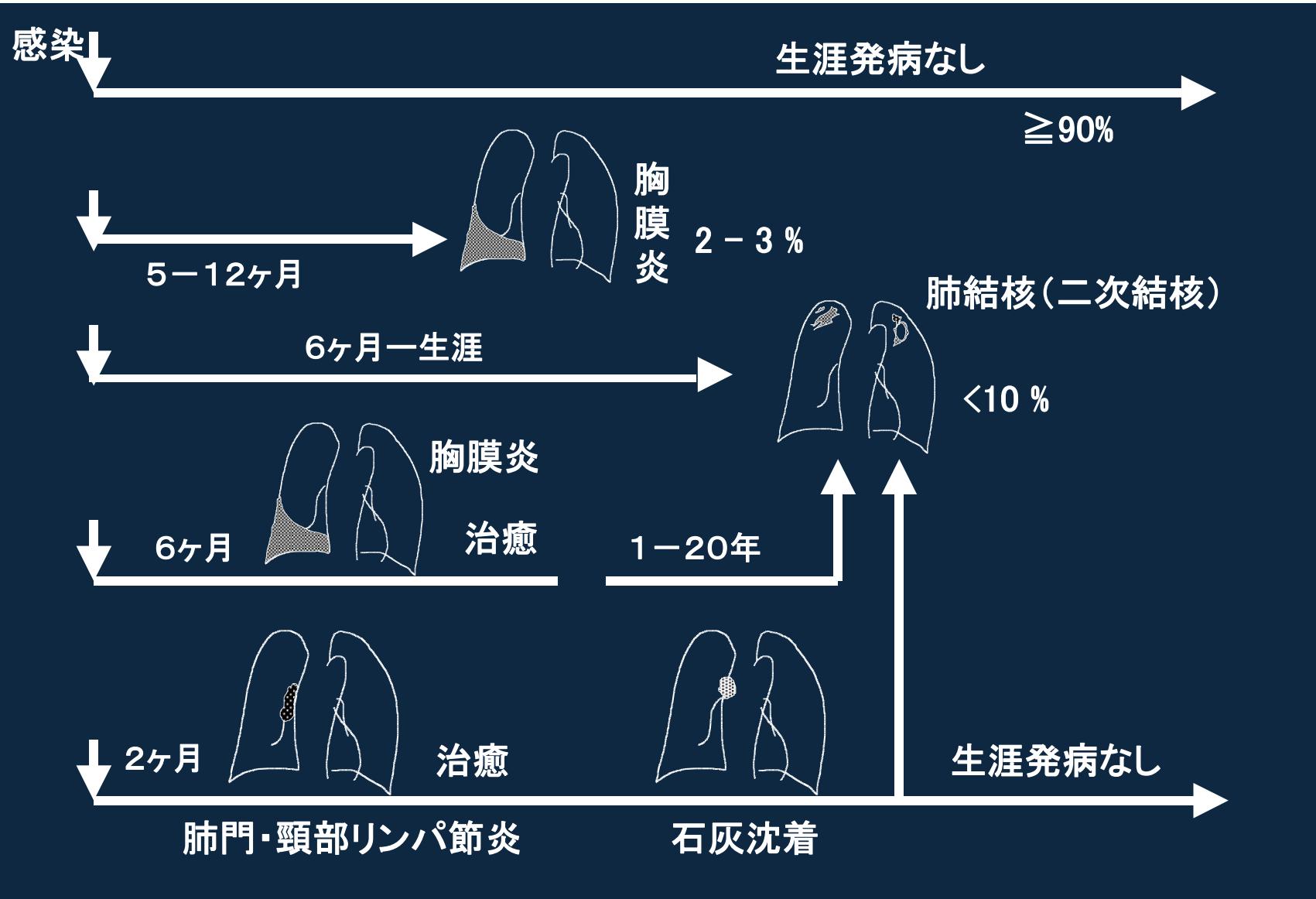


図説；岩井和郎（編）：結核病学 I、基礎・臨床編、結核予防会、東京、1987

感染から発病



感染から発病





PRAZERES

18

560

CARREIRA N. 28

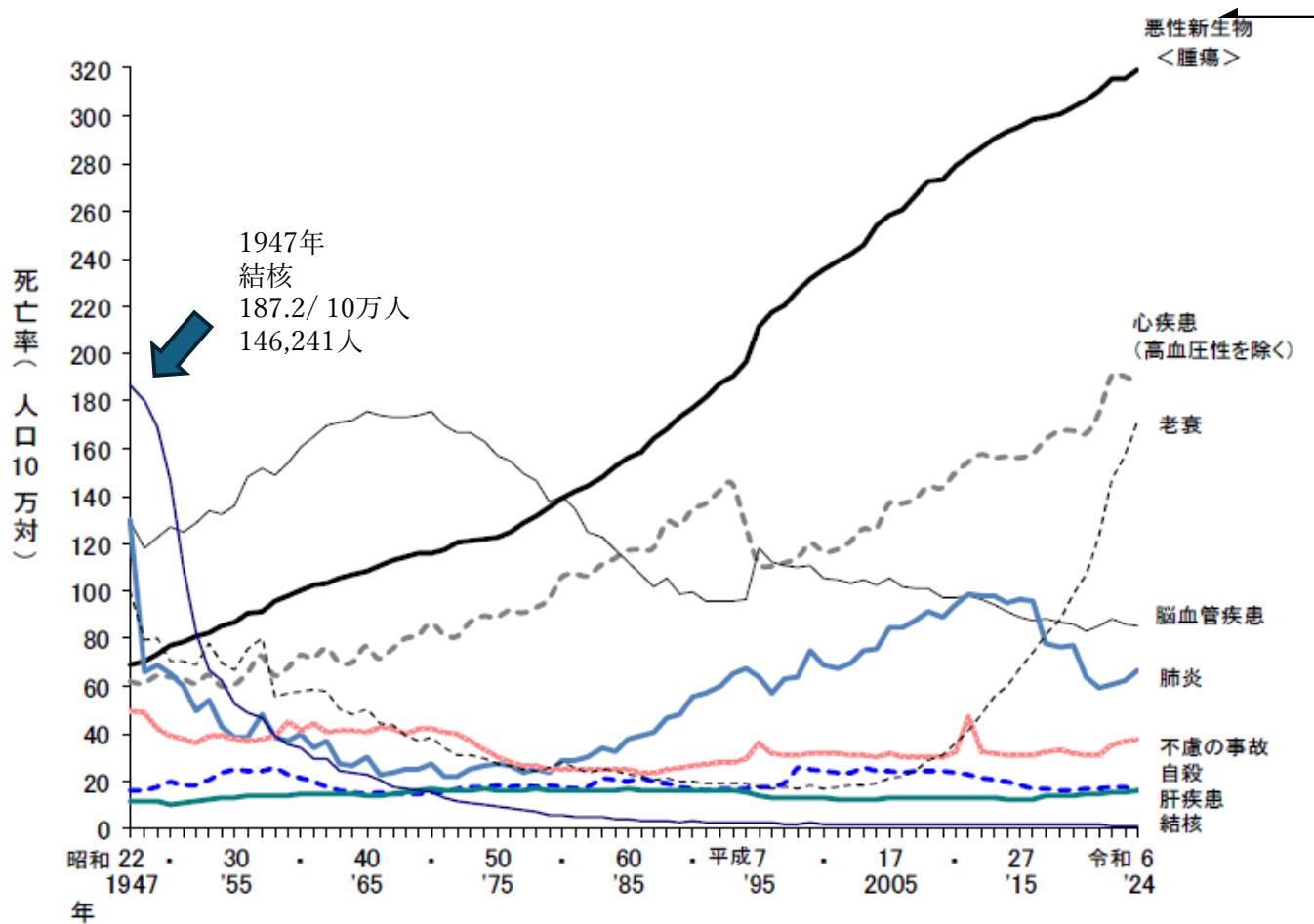
CONTRA A
ESPECULAÇÃO

coca-cola
A vida sabe bem.

結核の疫学

主要疾患の死亡率の年次推移

2024年

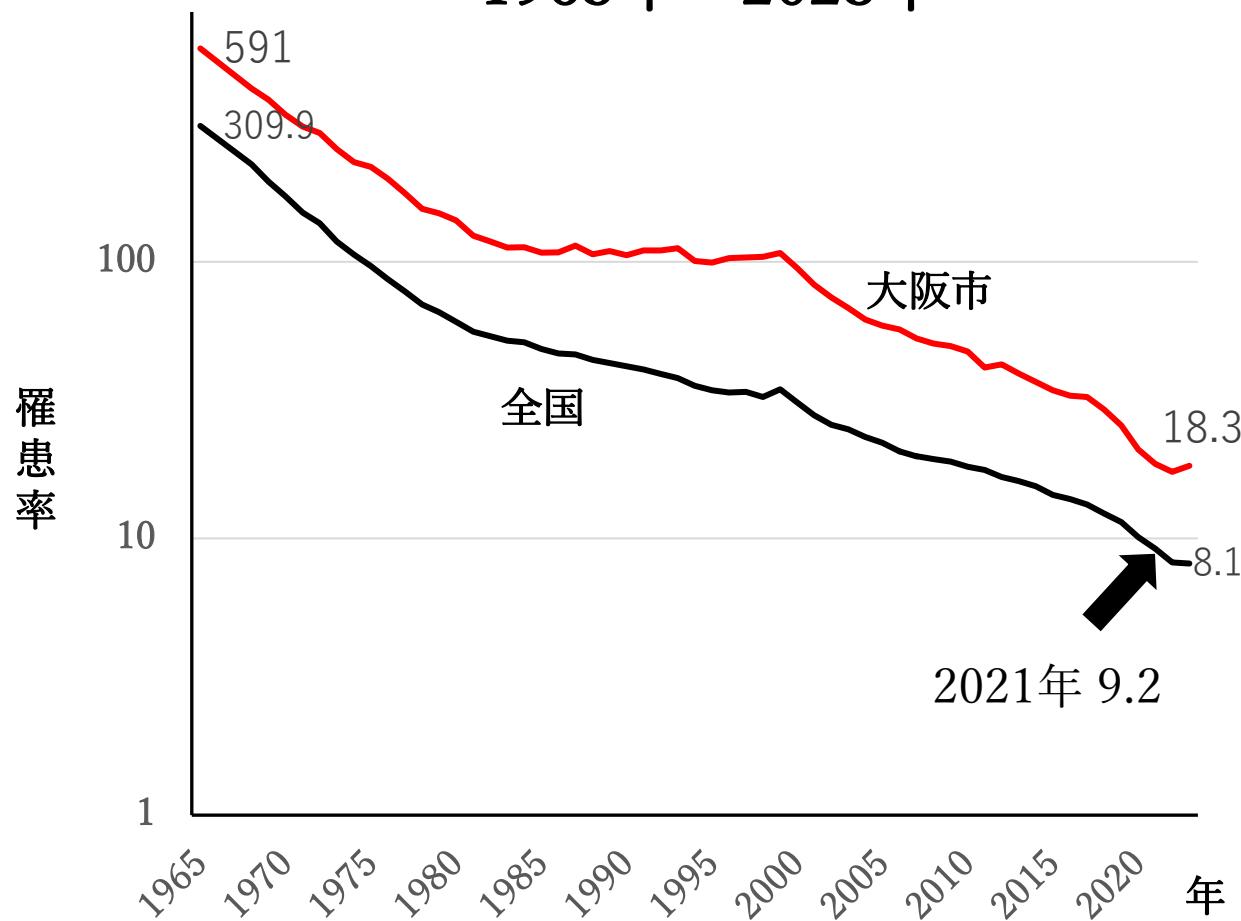


がん
319.3 / 10万人
384,099人

結核
1.2 / 10万人
1,461人

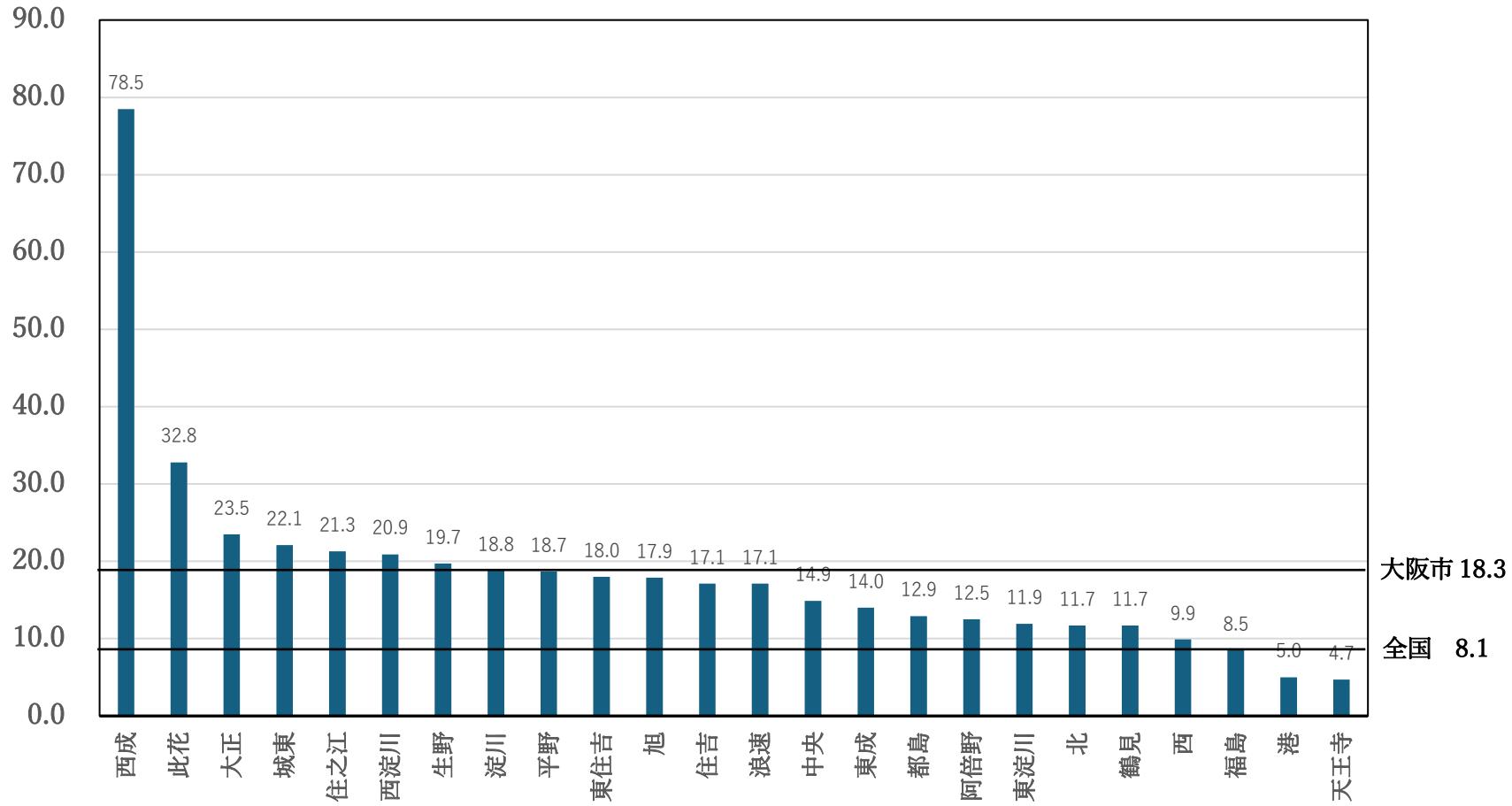
結核罹患率の年次推移

1965年～2023年



10万人対

大阪市区別結核罹患率（2023年）

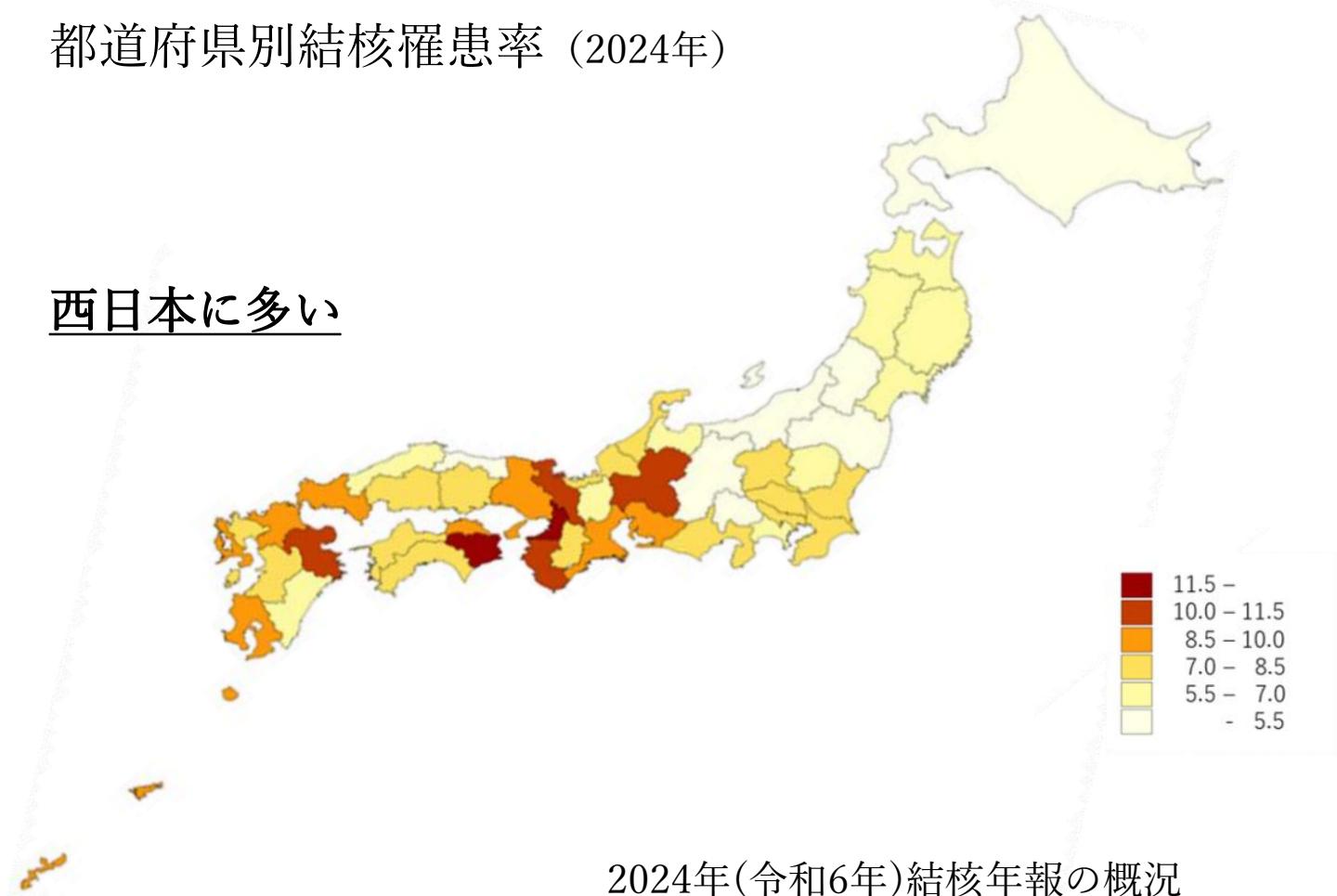


大阪市の結核、2024

新登録結核患者の地理的分布

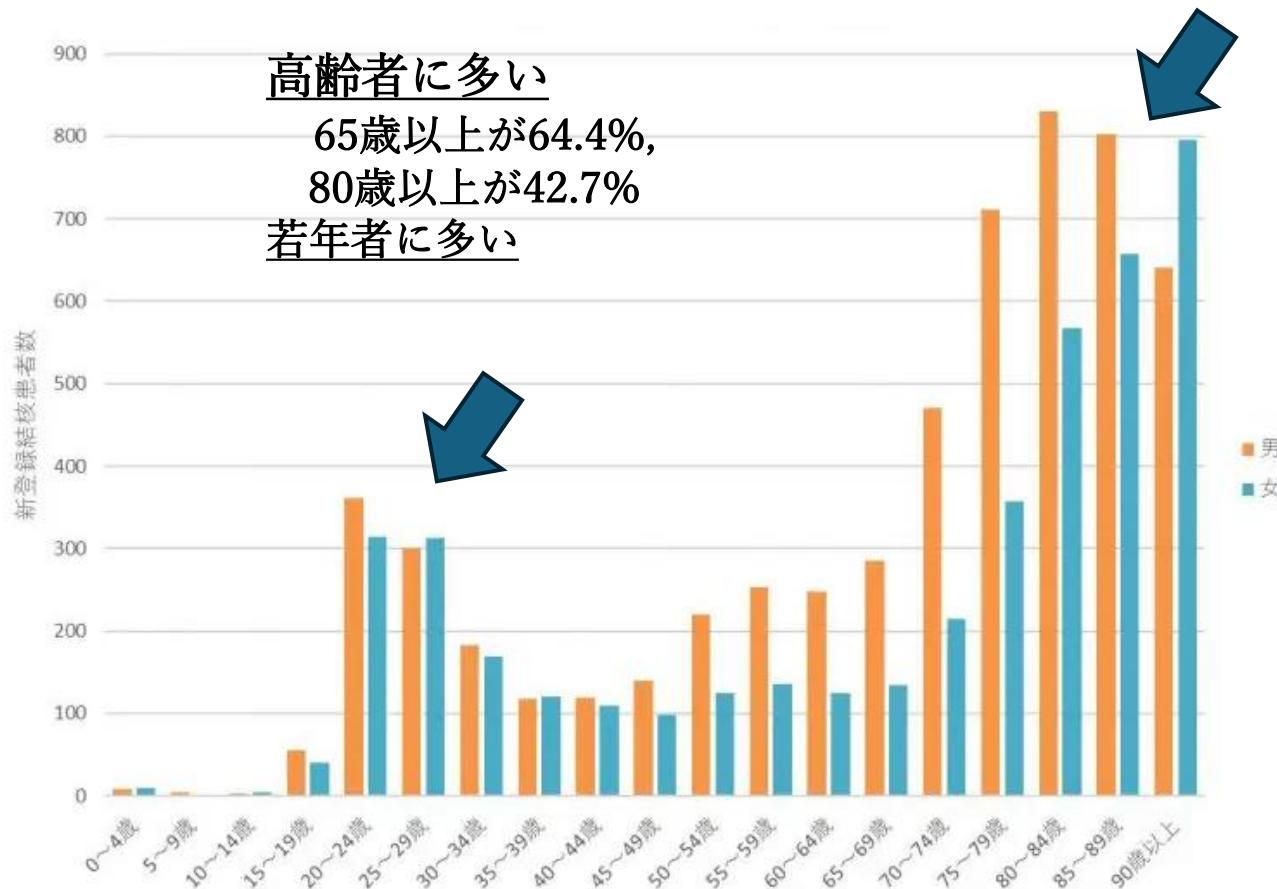
都道府県別結核罹患率 (2024年)

西日本に多い



2024年(令和6年)結核年報の概況
疫学情報センター 結核予防会結核研究所
<https://jata-ekigaku.jp/>

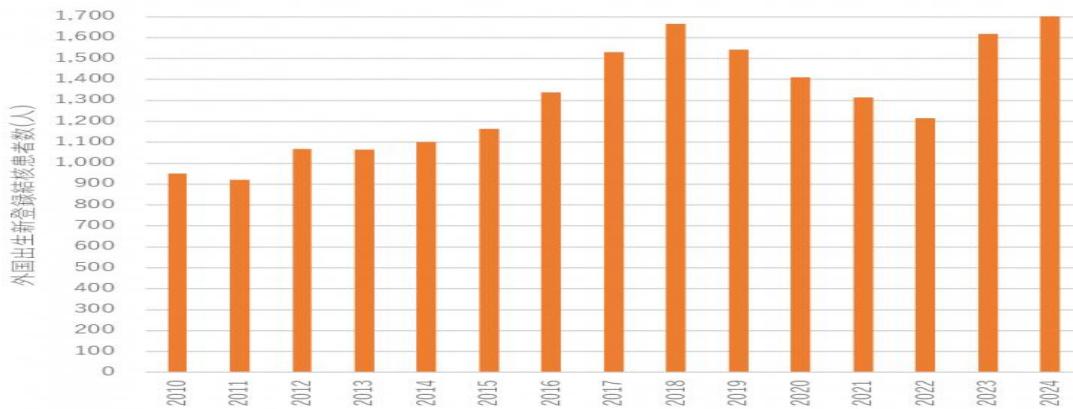
新登録結核患者の性・年齢分布 (2024年)



2024年(令和6年)結核年報の概況
疫学情報センター 結核予防会結核研究所
<https://jata-ekigaku.jp/>

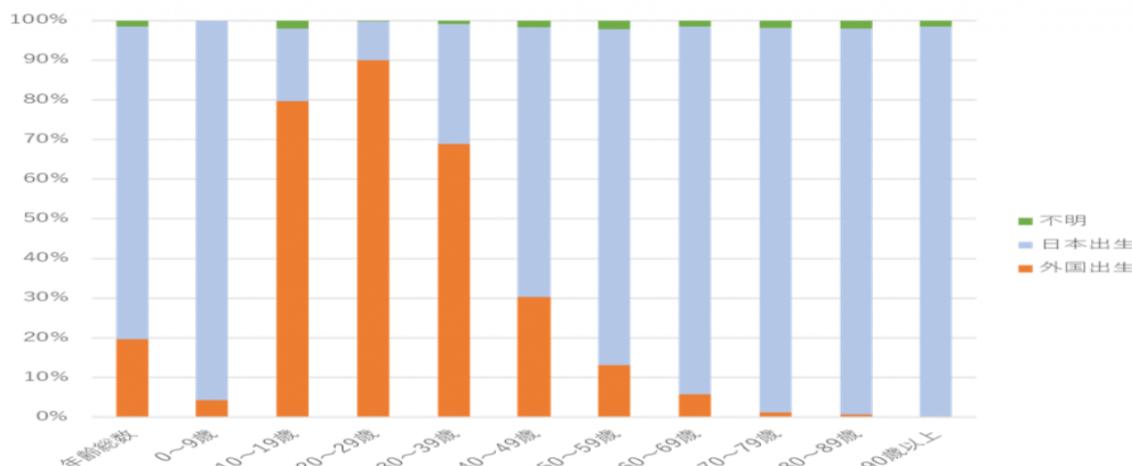
外国出生結核患者

患者数の年次推移（2010年～2024年）



- 外国出生若年患者の増加
- 20歳代の90.0%は外国出生

年齢階級別割合（2024年）

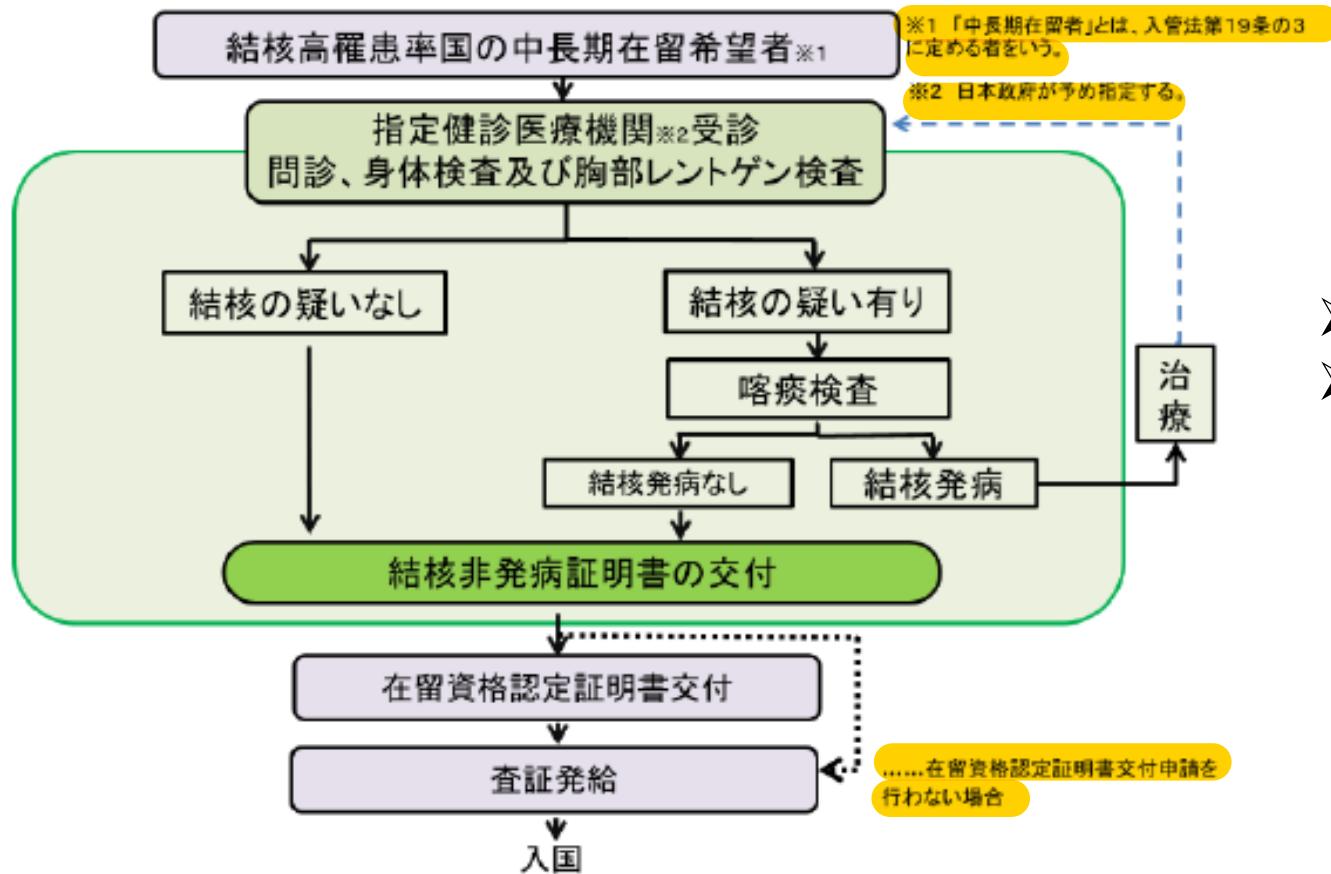


2024年(令和6年)結核年報の概況

疫学情報センター 結核予防会結核研究所 <https://jata-ekigaku.jp/>

入国前結核スクリーニング

Japan Pre-Entry Tuberculosis Screening (JPETS)



- 留学生
- 技能実習制度
(育成就労制度)

日本に在留中に結核と診断された外国生まれの患者の出生国のうち多くの割合を占める国
フィリピン、ベトナム、インドネシア、ネパール、ミャンマー及び中国の国籍を有し、中長期在留者（再入国許可を有する者を除く）

結核の疫学の問題点

1. 日本は結核の低蔓延国（罹患率8.1）になったが、地域差が大きく西日本及び大都市に多い。
2. 高齢者が多く、65歳以上が全体の64.4%を占めている。
3. 若年の外国出生の結核患者が増加した。特に20歳代では外国出生結核患者が90.0%を占める。



結核の診断

肺結核の診断

自覚症状（咳、痰、発熱、接触歴など）

接触者検診、検診発見（胸部X線写真）

1. 問診、2. 胸部X線写真、胸部CT、3. 血液検査（CRP, WBCなど）

3回連続喀痰検査（結核菌）

結核診断

IGRA

画像、病歴、血液検査

気管支鏡検査

非結核性抗酸菌症
肺癌
陳旧性炎症
その他

+

+

+

-

-

-

結核の症状

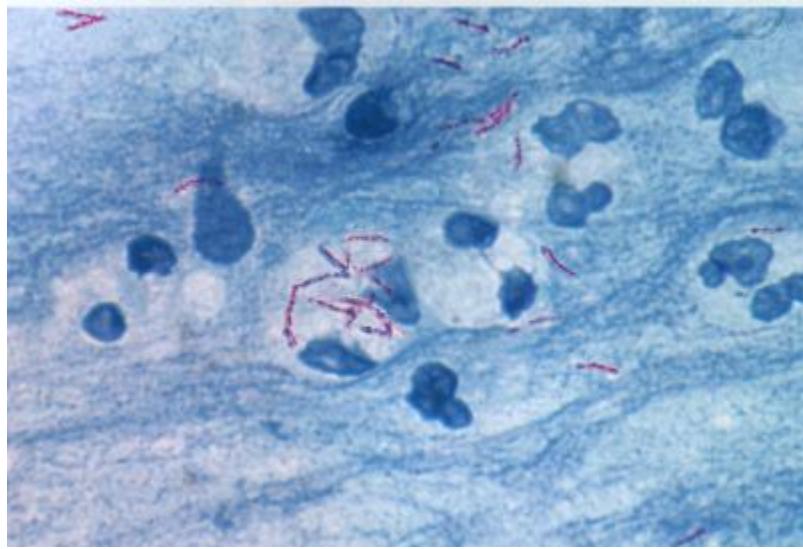
1. 呼吸器症状

- ① 咳、痰（2週間以上続く咳）
- ② 血痰
- ③ 胸痛
- ④ 呼吸困難

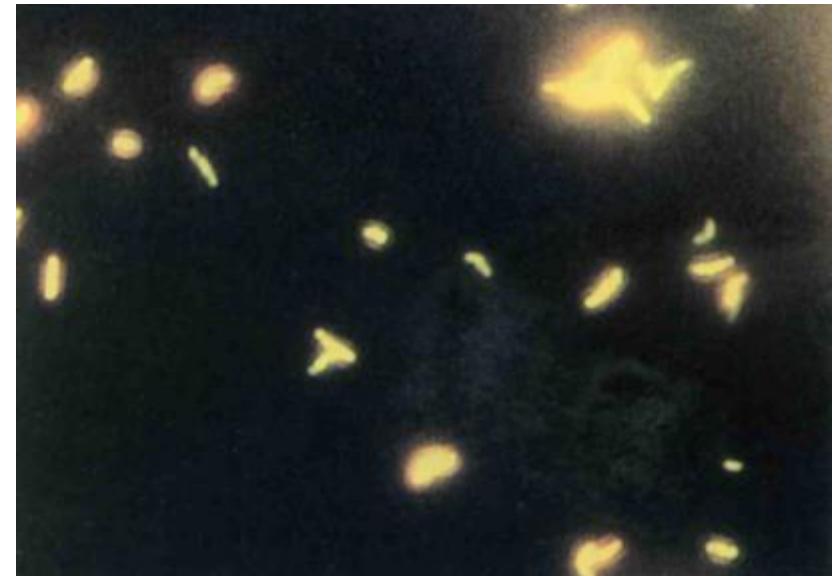
2. 全身症状

- ① 発熱、寝汗
- ② 食欲不振
- ③ やせ

結核菌染色

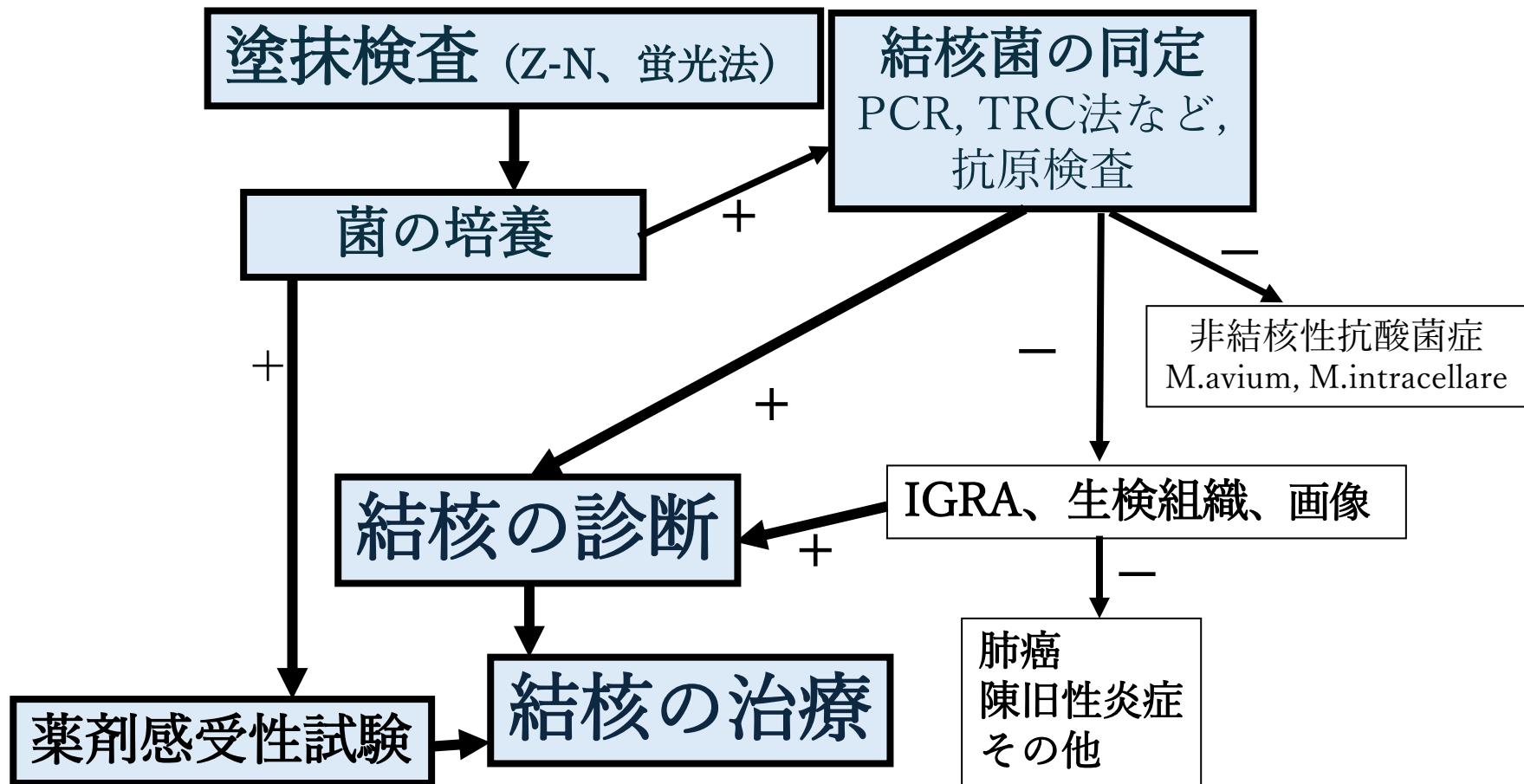


Ziehl Neelsen 染色



螢光染色

結核菌検査



結核菌の同定法

1. 核酸同定法 核酸増幅法

PCR法：アプライコア法によるDNAの増幅

TRC法：結核菌のリボゾームRNAを増幅

LAMP法：DNAを鎖置換反応を利用して増幅させる方法

核酸同定法（増幅法を用いない）

アキュプローブ法：DNA-RNAハイブリダイゼーションで培養菌のリボゾームRNAを検出

DDH法：DNAのハイブリダイゼーションで同定する

2. 免疫クロマトグラフィ法

キャピリアTB：モノクローナル抗体を用いて同定する

核酸増幅同定法の長所と短所

長所

1. 検出感度が高く数個の菌で検出できる。
2. 数時間で検出できる。
3. 菌の検出と同定が同時に出来る。

短所

1. 死菌でも陽性になる。
2. 菌量がわからないので感染の程度が不明。
3. コンタミによる偽陽性があり、高価格である。
4. 薬剤感受性検査のため培養検査は必要である。

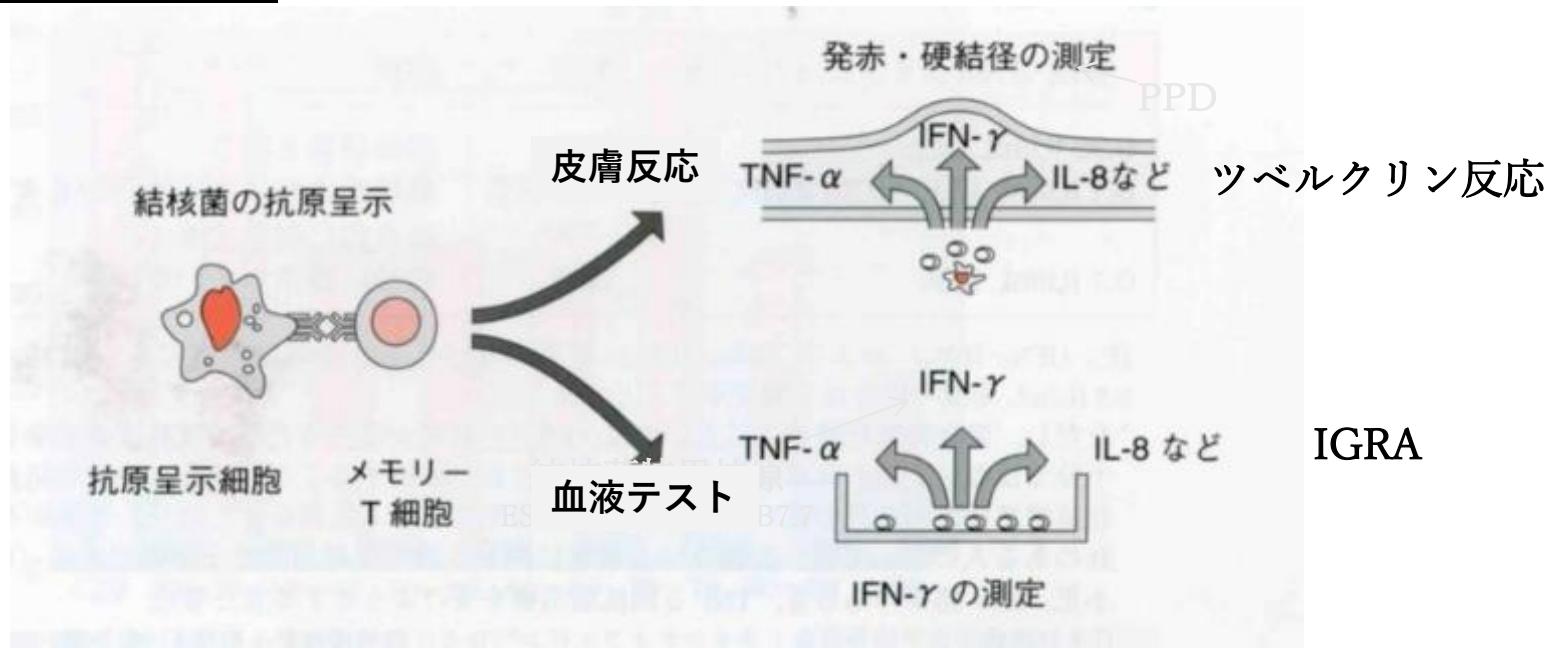
Xpert MTB®-RIF（ベックマン・コールター）を使うと遺伝子検査でRFP耐性が判定できる。

インターフェロン- γ 遊離試験

IGRA (interferon γ release assay)

QFT-4G, T-SPOT

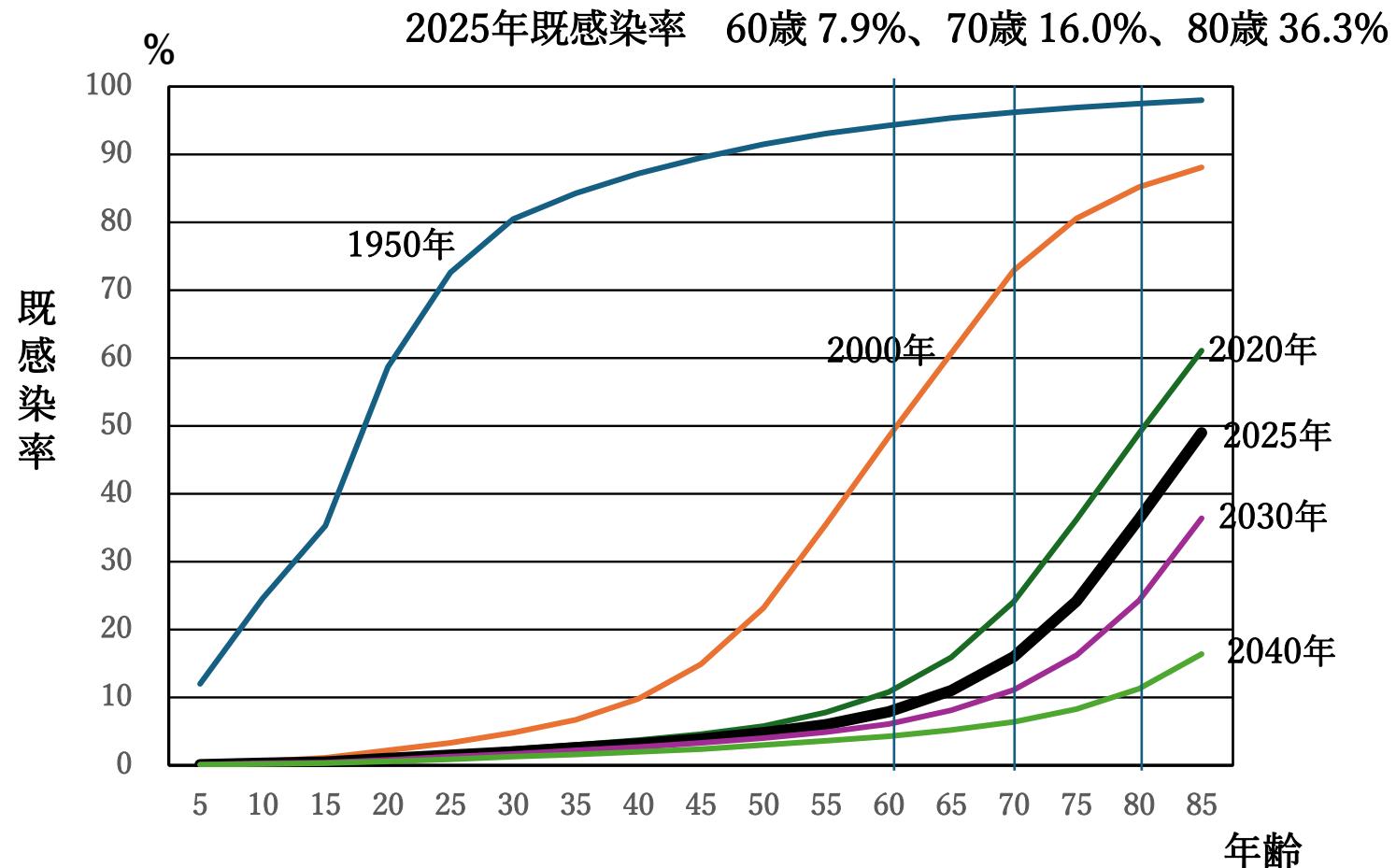
ツベルクリン反応



インターフェロン- γ 遊離試験法 IGRA (QFT-4G, T-SPOT)

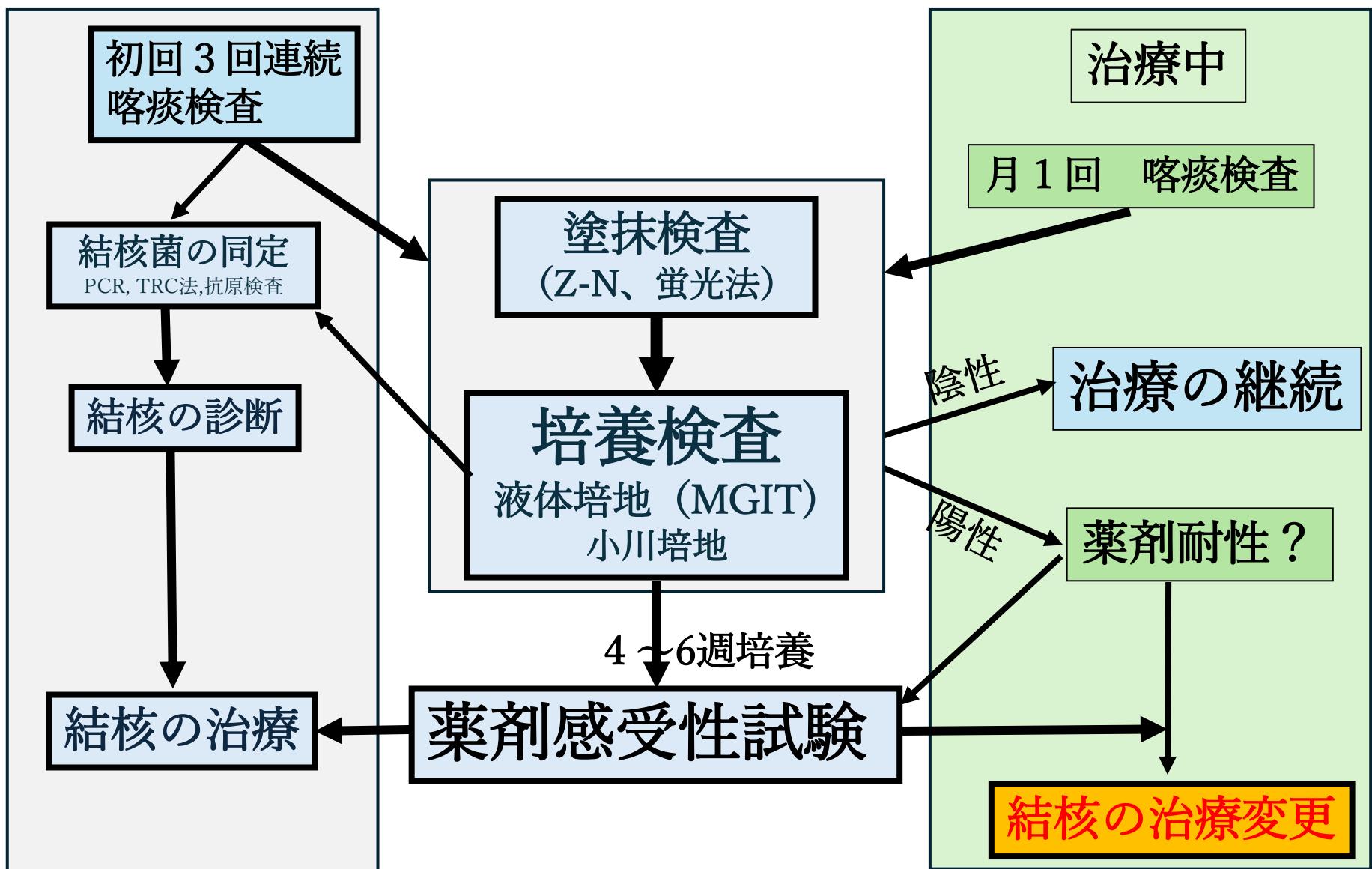
1. BCG接種の影響を受けない。
2. 結核感染の感度94%、特異度96%である。
3. 感度はT-SPOT、両者の特性に大きな違いはない。
4. 感染曝露後IGRA陽性迄の期間は2～3ヶ月とされている。
5. IGRAの反応は感染後年数の経過とともに減弱する。

年別・年齢別既感染の推計



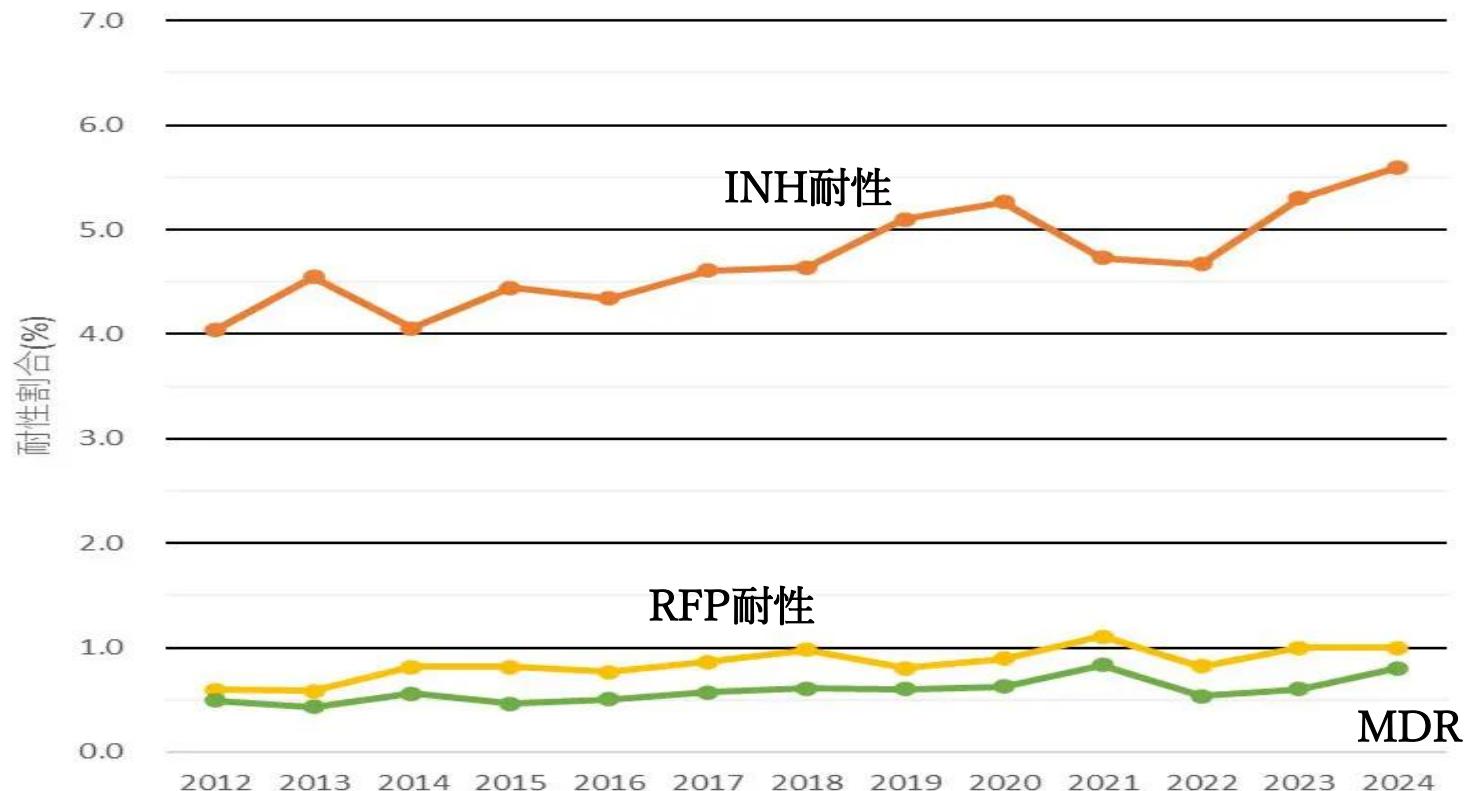
大森正子、結核既感染者数の推計、疫学情報センター、
2009 <https://jata-ekigaku.jp/archive>

結核菌の培養検査・薬剤感受性検査



薬剤耐性 初回治療

2012年～2024年



2024年(令和6年)結核年報の概況
疫学情報センター 結核予防会結核研究所
<https://jata-ekigaku.jp/>

結核の診断

- 結核菌の証明
遺伝子診断（PCR, TRC）、抗原検査
- 結核の病理組織診断
気管支鏡などによる生検
- 画像診断 CT

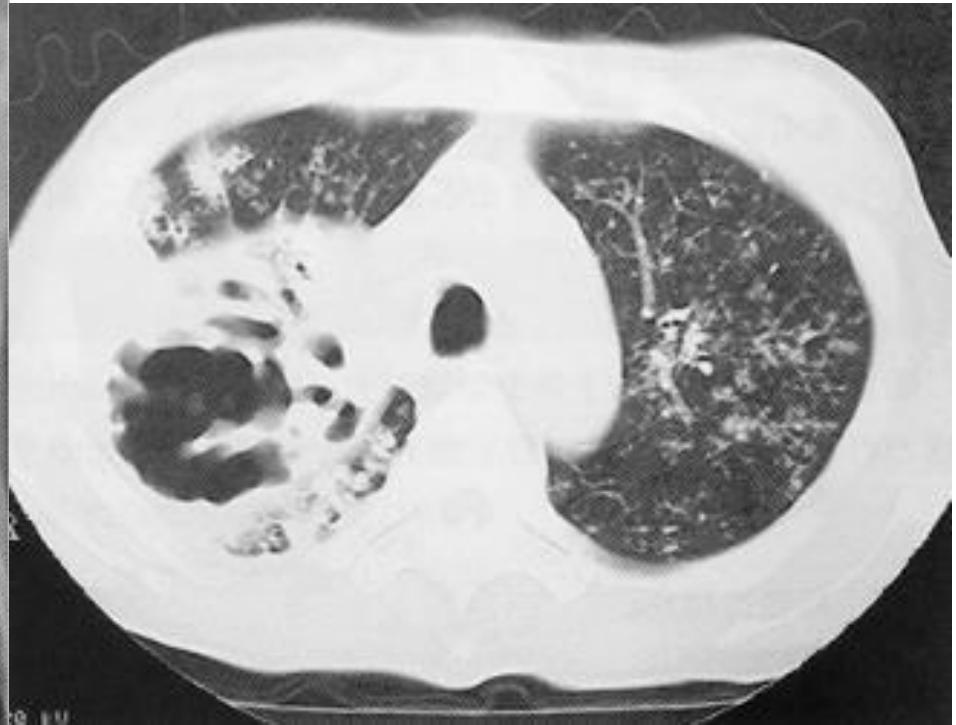
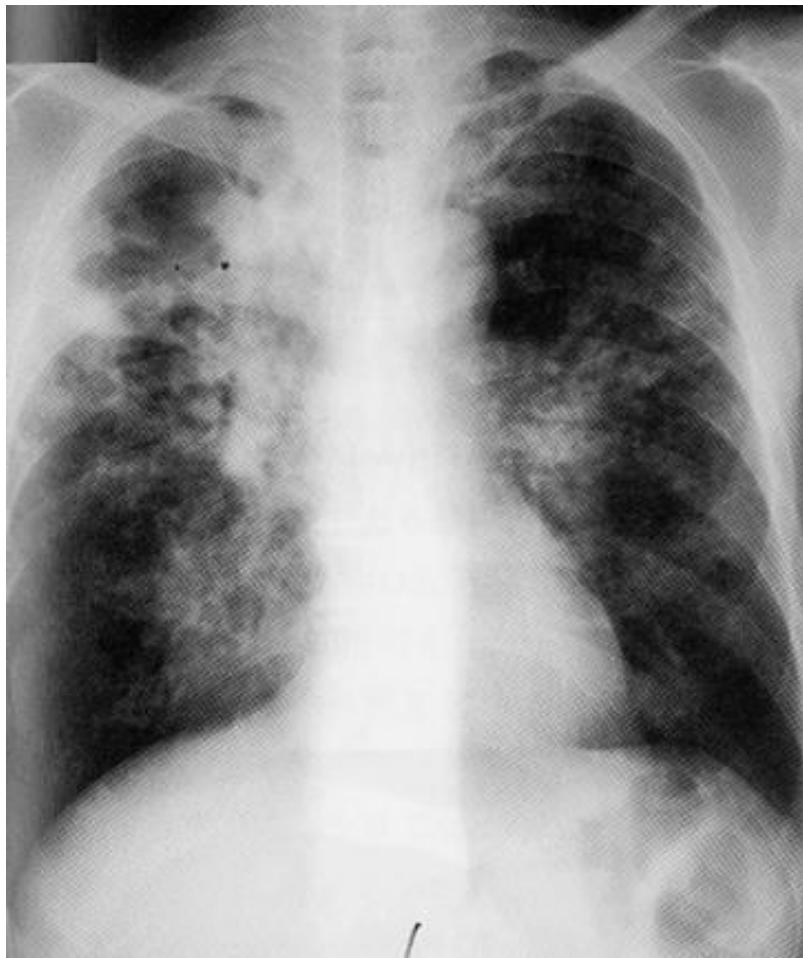
結核の画像診断

肺結核－結核性肺炎



-
1. 発熱の有無、発熱の程度 発熱はない
 2. 咳痰検査 細菌、細胞診、結核菌 細菌検査；結核菌陽性
 3. 血液検査 白血球増加がない
 4. CTによる画像の鑑別 浸潤陰影、小粒状陰影の集簇像
-

大きな空洞を有する肺結核



重症の肺結核、右上葉に大きな空洞が形成され、左右両肺に多数の小粒状陰影が散布している

胸部X線所見

1. 肺尖部及び上肺野に多い。
2. 浸潤影または結節影で、主病巣の近くに小粒状陰影の散布巣を認める。
3. 空洞形成
4. 粟粒結核
5. 肺門、縦隔リンパ節腫大や胸水を伴うこともある。



胸部CT所見

1. 片側または両側の上葉及び下葉
上部S⁶に多い
2. 直径1mm～4mmの小葉中心性
小粒状陰影
3. Tree-in-bud appearance－木の
芽サイン
4. 斑状もしくは小葉性硬化陰影
5. 直径5～10mmの結節
6. 空洞形成



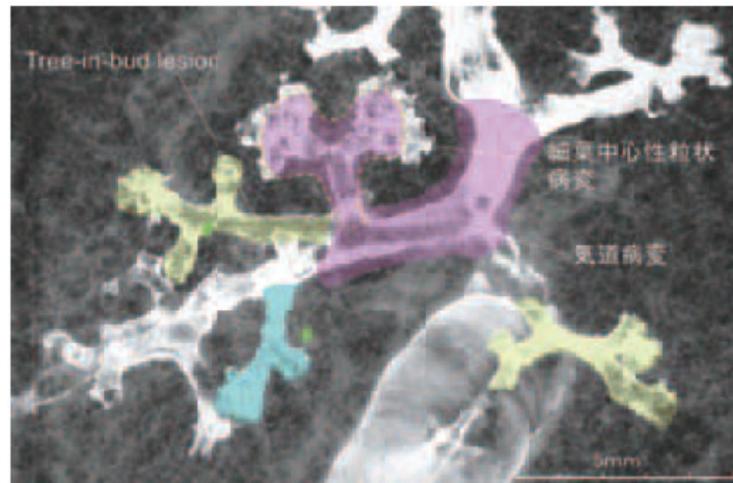
結核の画像診断

1. 肺炎型ーair bronchogramを伴う浸潤陰影で多数の浸出性小葉性病変の集合体で乾酪性変化が少ない状態である。
2. 空洞型ー浸出性反応の病変あるいは結核腫の病変で乾酪化、軟化融解が起こり空洞が形成される。
3. 気管支型ー気管・気管支の結核、末梢肺実質病変の気道への進展によって起る。
4. 散布性細葉型ー細かい病巣の散布でその全肺野に起こり濃度の差があり、病像も一様ではなく大小多少であり形も不規則な形をしている。
5. 粟粒型ー一般に多量の結核菌が血流内に入ることによって起る重篤な疾患で、血行性播種性結核症であり、比較的境界明瞭な径1~2mm大の粒状影が密に散布しその局在は肺葉と無関係にランダムである。

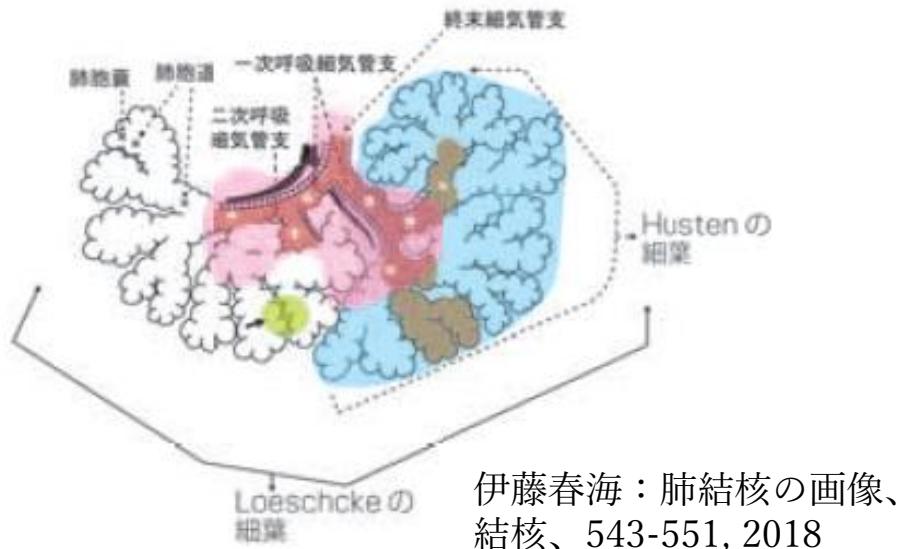
Tree-in-bud appearance



徳田 均、氏田万寿夫、岩井和郎；結核・非結核性抗酸菌症、2016

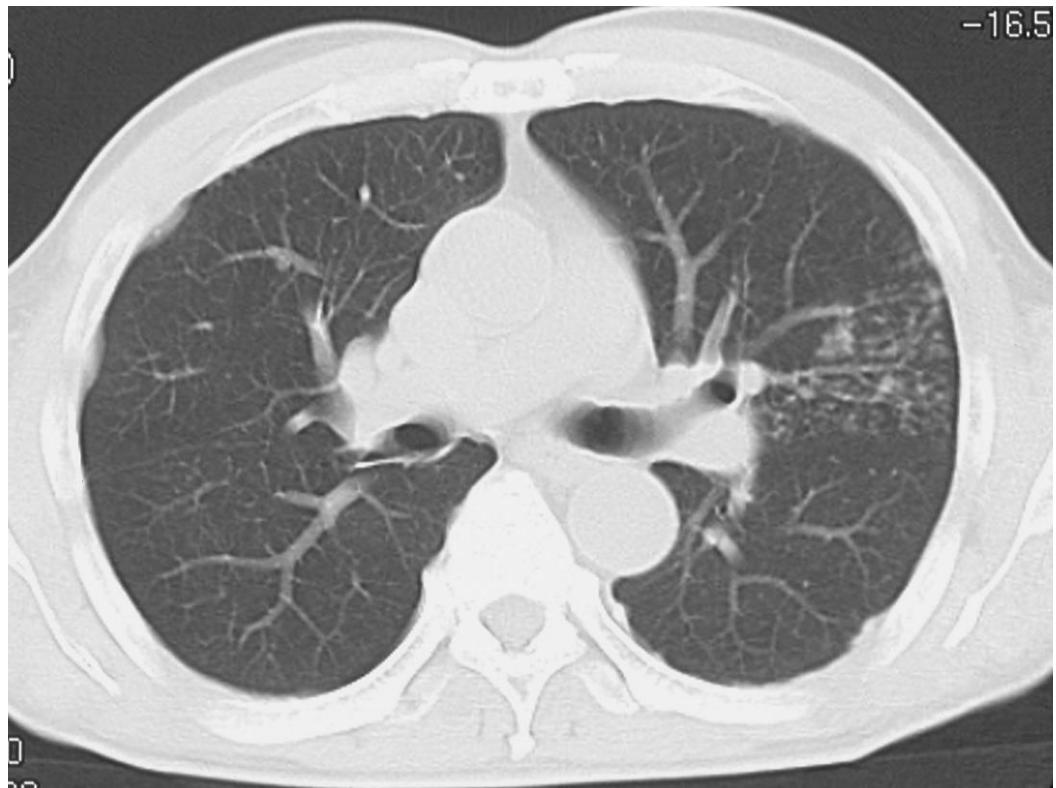


伸展固定肺標本の気管支造影写真（1970年代）



伊藤春海：肺結核の画像、
結核、543-551, 2018

肺結核一結核性肺炎



1. 発熱の有無、発熱の程度

発熱はない

2. 咳痰検査—細菌、細胞診、結核菌

喀痰検査で結核菌陽性、白血球増加がない

3. CTによる画像の鑑別

散布性の小粒状陰影

肺結核－浸潤陰影



1. 結核検診発見

症状なし、X線写真上新病変

2. 発熱の有無、発熱の程度

発熱なし

3. 咳痰検査－細菌、細胞診、結核菌

喀痰検査 隆性、IGRA 陽性

4. CTによる画像の鑑別

不整形の浸潤陰影、周辺に散布性小粒状陰影

肺結核－空洞性病変

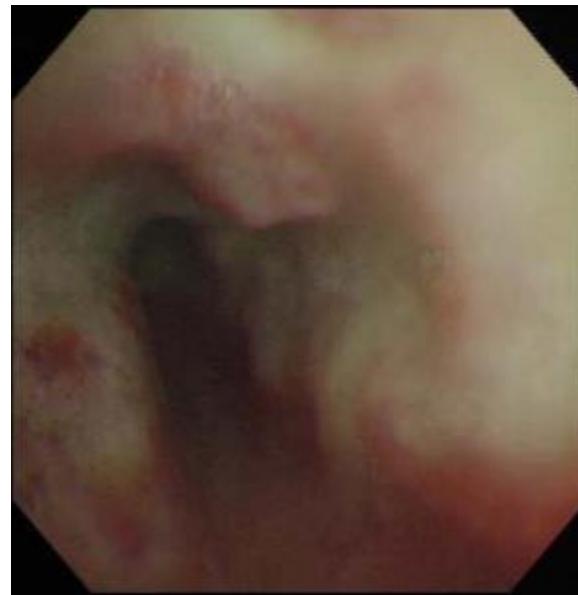


-
- | | |
|---------------|----------------------|
| 1. 発熱の有無 | 発熱あり、月を越える咳、痰 |
| 2. 咳痰検査 | 結核菌塗抹陽性 |
| 3. CTによる画像の鑑別 | 空洞と周辺に浸潤陰影及び小粒状陰影の散布 |
-

結核腫



肺野の孤立性結節として認められる。周辺に経気道的な小結節や、小粒状陰影を認めること特徴的である。



気管支結核の一例

結核性胸膜炎



31歳女性で、発熱、左胸痛で発症した結核性胸膜炎の一例

胸膜炎

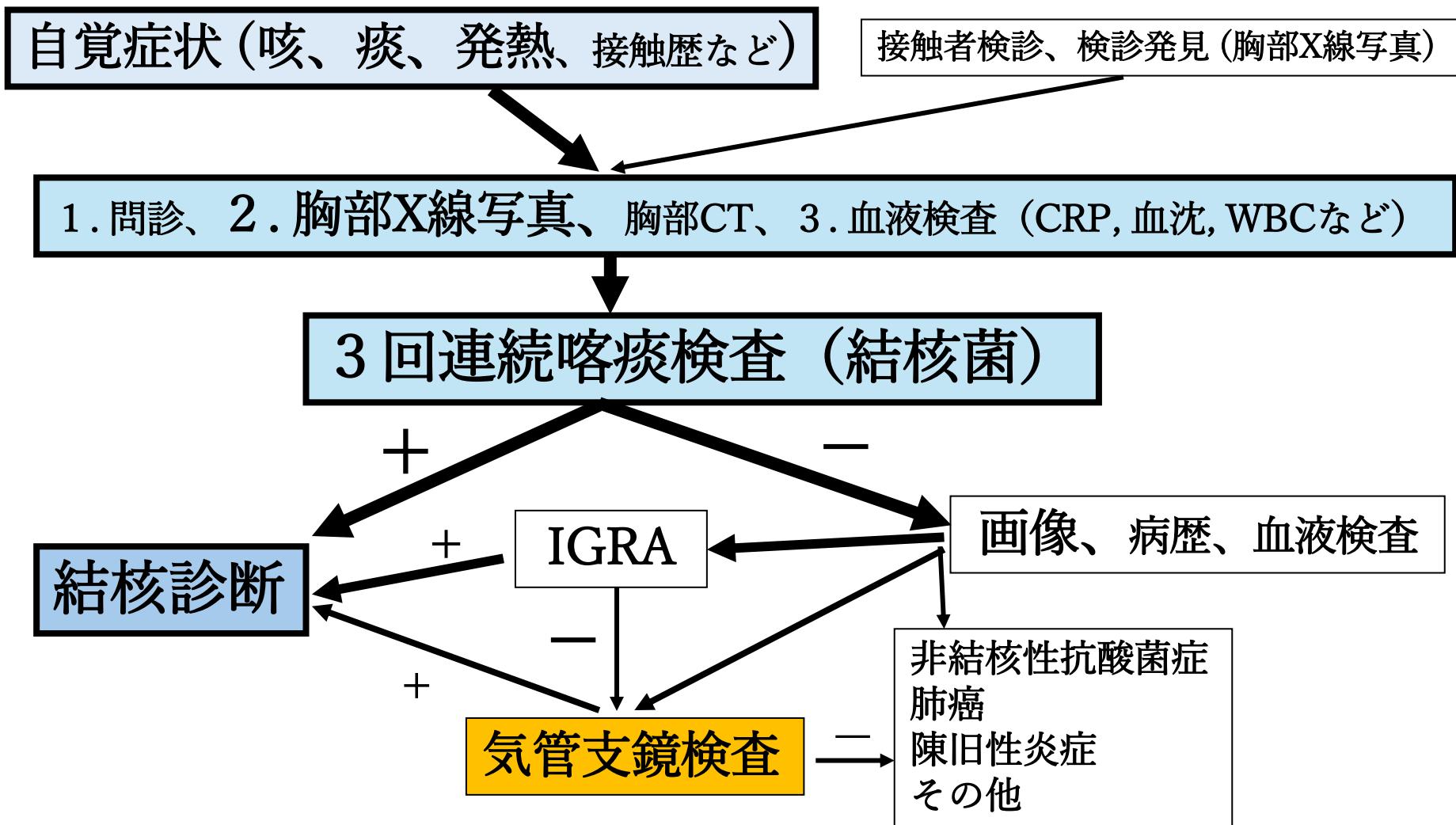
結核

肺癌

経過	若年では急性	慢性
発熱	多い	少ない
胸水量	多量	少ー多量
外見	淡黄色	血性
細胞成分	リンパ球主体	癌細胞
細菌学的所見	結核菌の検出はまれ	無
生化学的所見	<u>ADA>50</u>	腫瘍マーカー上昇

肺結核の診断

： 肺癌など他疾患が除外できないときは
積極的に気管支鏡検査を行う



結核発生届の提出

医師は結核の患者などを診断したときは、直ち（当日中に）に最寄りの保健福祉センターに届け出なければならぬ。

潜在性結核感染症、死亡例も

都道府県知事（保健所設置市長・特別区長）殿

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第12条第1項（同条第10項において準用する場合を含む。）の規定により、以下のとおり届け出る。

報告年月日 年 月 日

医師の氏名

従事する病院・診療所の名称

上記病院・診療所の所在地（※）

電話番号（※）（ ） -

（※病院・診療所に従事していない医師にあっては、その住所・電話番号を記載）

1. 診断（検査）した者（死体）の類型					
<input checked="" type="checkbox"/> 患者（確定例） <input type="checkbox"/> 無症状病原体保有者 <input type="checkbox"/> 疑似症患者 <input type="checkbox"/> 感染症死者の死体 <input type="checkbox"/> 感染症死亡疑い者の死体					
2. 当該者氏名 ふりがな	3. 性別 男・女	4. 生年月日 年 月 日	5. 診断時の年齢（0歳は月齢） 歳（か月）	6. 当該者職業	
7. 当該者住所	電話（ ） -				
8. 当該者所在地	電話（ ） -				
9. 保護者氏名	10. 保護者住所（9、10は患者が未成年の場合のみ記入） 電話（ ） -				

11. 症状		18. 感染原因・感染経路・感染地域			
① 感染原因・感染経路（確定・推定） 1 飛沫核・飛沫核感染（感染源の種類・状況： ）					
② 感染地域（確定・推定） 1 日本国内（ 都道府県 市区町村 ） 2 国外（ 国 詳細地域 ）					
12. 診断方法		19. その他感染症のまん延防止及び当該者の医療のために医師が必要と認める事項			
13. 初診年月日 14. 診断（検査）年月日 15. 感染したと推定される年月日 16. 発病年月日（*） 17. 死亡年月日（※）					

1. 3. 11. 12. 18欄は該当する番号等を○で囲み、4. 5. 13から17欄は年齢、年月日を記入すること。
 （※）欄は、死亡者を検査した場合にのみ記入すること。（*）欄は、患者（確定例）を診断した場合のみ記入すること。
 11. 12欄は、該当するものすべてを記載すること。 （☆）塗抹検査結果の衡量記載例：（-）、G5、2+、検査中

この届出は診断後直ちに行つてください

医療費公費負担制度

入院患者の医療費公費負担 (感染症法37条)

入院後の結核治療や検査にかかる医療費の全額が公費負担される。（ただし、世帯員の全市町村民税額が56万4千円を超える方は、月額2万円を上限として、一部負担があります。）

一般患者の医療費公費負担 (感染症法37条の2)

通院患者などの結核治療や検査にかかる医療費の自己負担総額が5%になるように公費負担される。



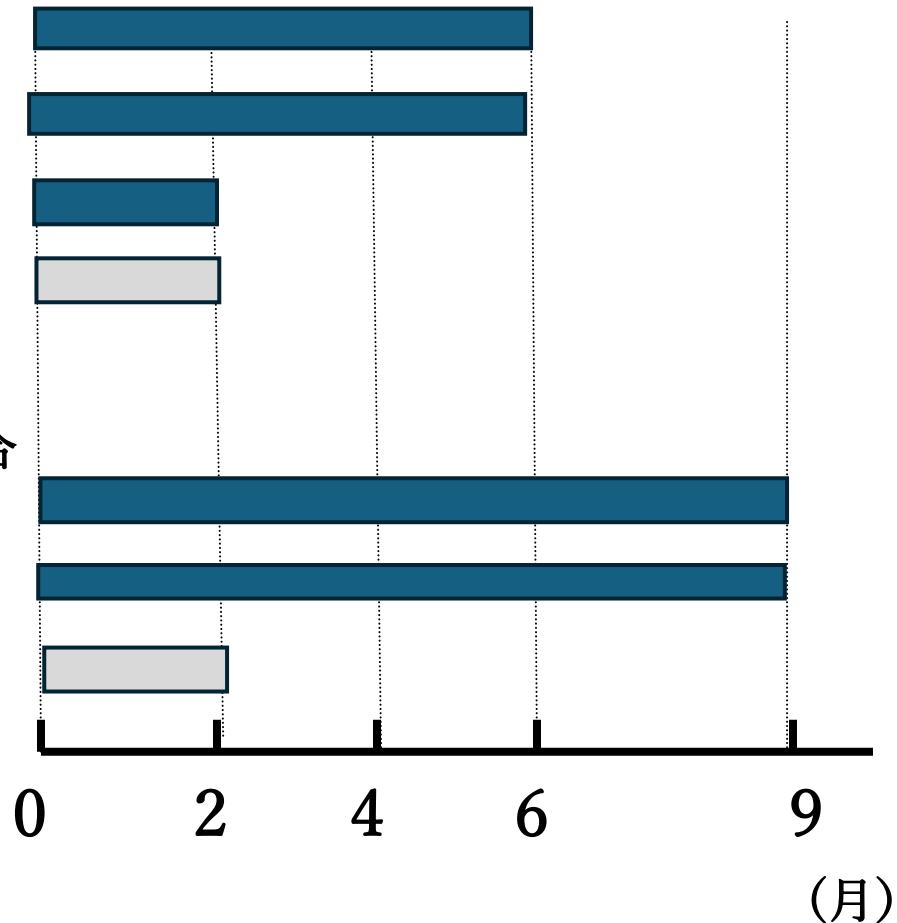
結核の治療

結核初回標準治療法

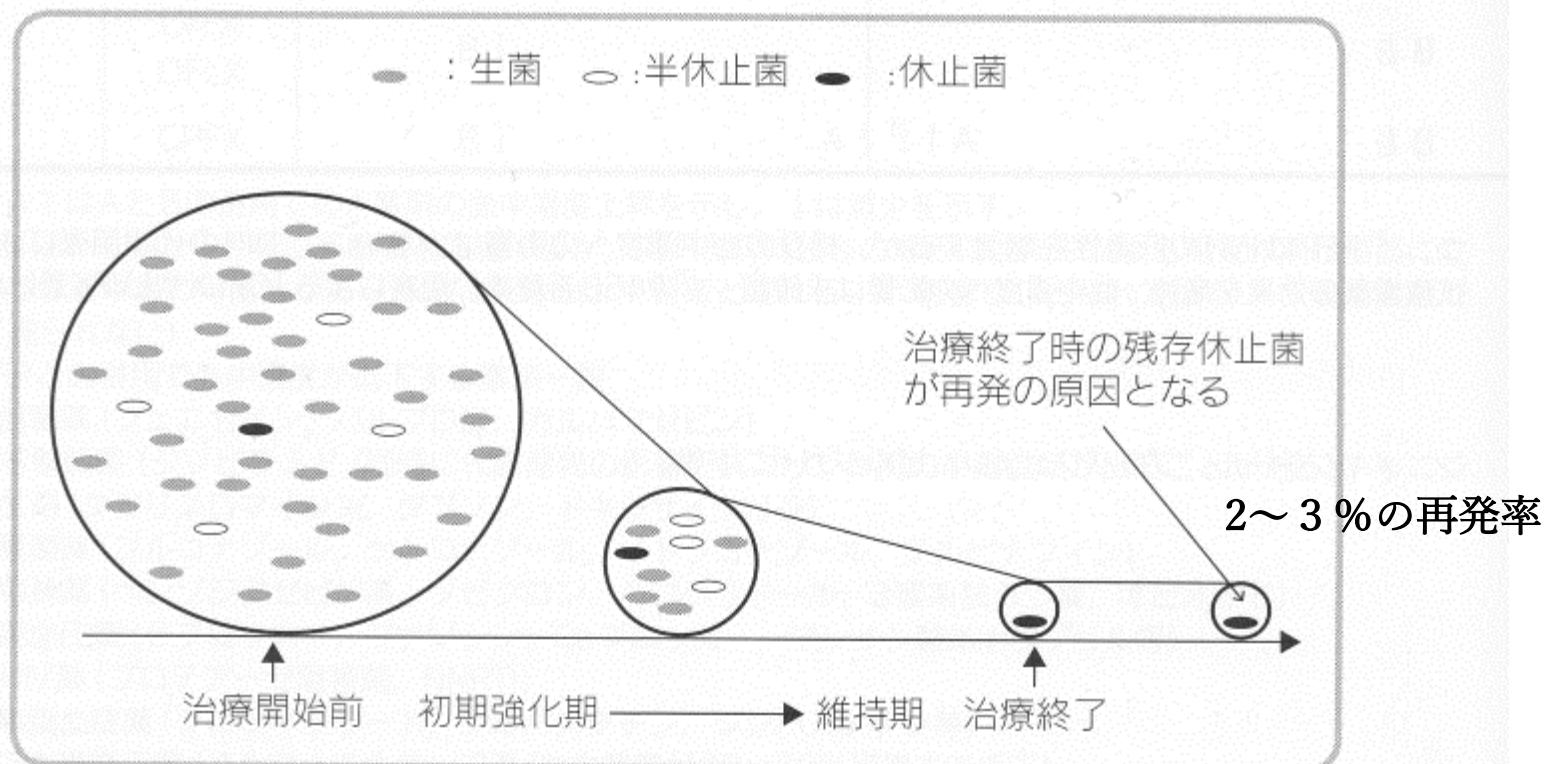
INH (イソニアジド)
RFP (リファンピシン)
PZA (ピラジナミド)
EB (エタンブトール)
(SM) (ストレプトマイシン)

初期2カ月にPZAが使えない場合

INH
RFP
EB (SM)



結核の臨床的治癒の概念



「治癒＝結核菌の全滅を目指すものではない」休止菌は抗結核薬で殺菌することができず、どれだけ化学療法期間を延長しても治療終了時に休止菌が残存している可能性があり、それゆえ再発の可能性は残る。

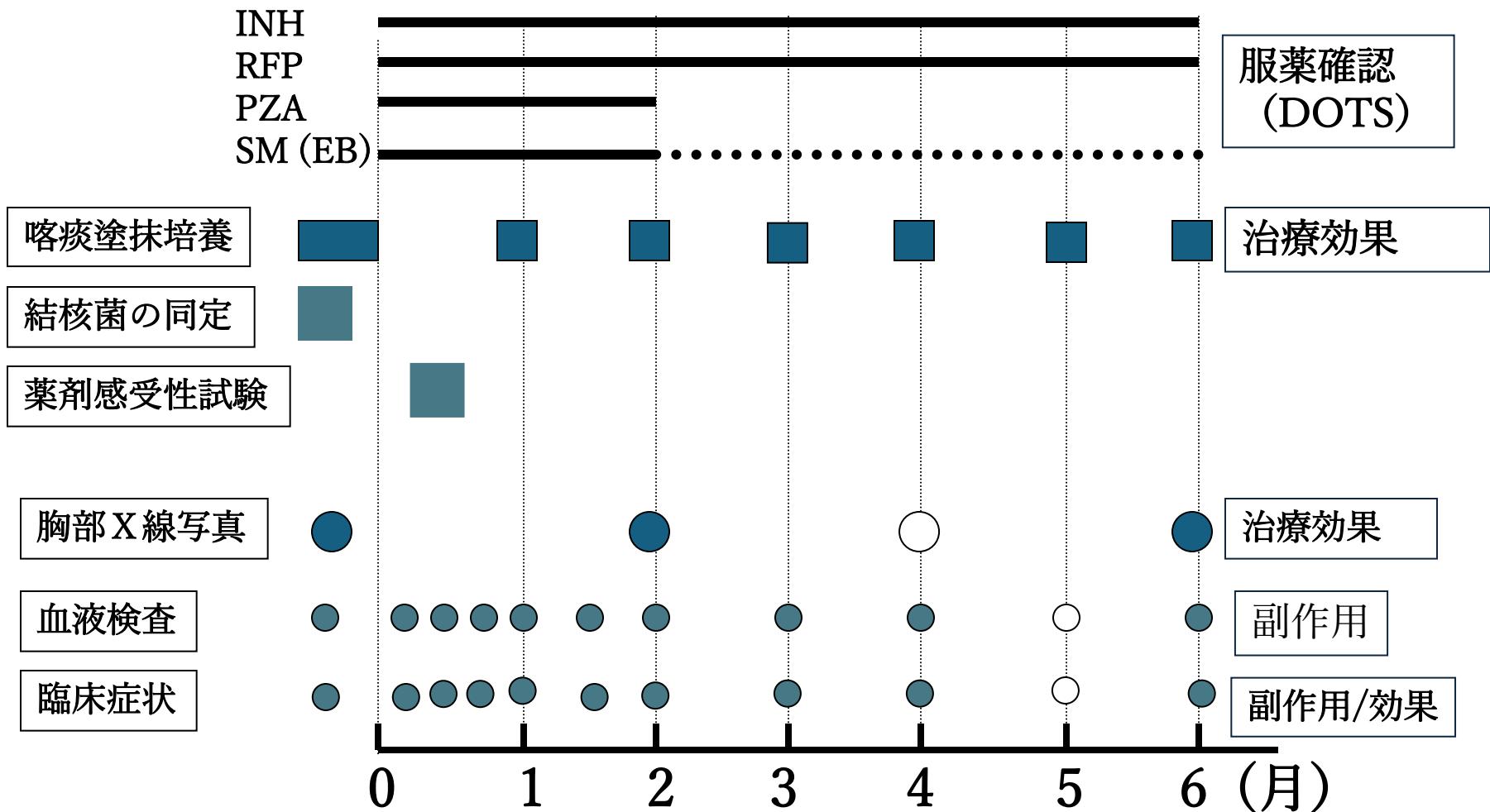
伊藤邦彦：肺結核の化学療法と治療、結核診療
プラクティカルガイドブック、南江堂、2008

抗結核薬のグループ化と使用の原則

特 性		薬 剂 名	
First-line drugs (a)	最も強力な抗菌作用を示し、菌の撲滅に必須の薬剤	リファンピシン* リファブチン* イソニアジド ピラジナミド	RFP RBT INH PZA
First-line drugs (b)	First line drugs (a)との併用で効果が期待される薬剤	ストレプトマイシン** エタンブトール	SM EB
Second-line drugs	First line drugs に比して抗菌力は劣るが、多剤併用で効果が期待される薬剤	レボフロキサシン*** カナマイシン** エチオナミド エンビオマイシン** パラアミノサリチル酸 サイクロセリン	LVFX KM TH EVM PAS CS
Multi-drug resistant tuberculosis drugs	使用対象は多剤耐性肺結核のみ	デラマニド**** ベダキリン****	DLM BDQ

表は上から下に優先選択すべき薬剤の順に記載されている。ただし、デラマニドとベダキリンについては、優先選択順位付けはない。なお、リファンピシンとリファブチン、また、ストレプトマイシン、カナマイシン、エンビオマイシンの併用はできない。

治療のモニター



治療時の副作用

副作用	症状・徵候	薬剤中止の目安と留意点	主な原因薬剤
肝障害	食欲不振、倦怠感 自覚症状なしも多い	AST/ALT \geq 150 中止（自覚症状なし） AST/ALT \geq 100 中止（自覚症状あり） EB \rightarrow RFP \rightarrow INHの順に再開	PZA>INH>RFP
アレルギー性反応	発疹、紅皮症	軽度の場合は抗アレルギー薬を併用 全身に拡大する場合には中止 薬剤の特定は困難であるが1剤ずつ再開	全て薬剤 RFP>EB
	発熱	中止、1剤ずつ再開 RFP、INHの場合は減感作で再開	全ての薬剤
視神経障害	視力低下、色覚以上	出現時直ちに中止、自覚症状に注意	EB（再使用不可）
末梢神経障害	末梢のしびれ	しびれが出現した時はビタミンB ₆ を併用する。 症状が悪化するときには中止	INH, EB
消化器症状	嘔気など	対症療法、1～2週で軽快することが多い	RFP
血液系障害	白血球・血小板減少	白血球 \leq 2000/mL、血小板 \leq 50000/mL で中止	RFP（再使用不可） EB、INH
その他	高尿酸血症	無症状なら経過観察、投与終了で低下する	PZA

日本結核病学会、結核診療ガイド、南江堂、2018
から引用、一部改変

退院させることができる基準

- 1) 2週間以上の標準化学療法が実施され、咳、痰などの臨床症状が消失
- 2) 2週間以上の標準化学療法を実施したとの異なった日の喀痰検査（塗抹または培養）の結果が連続して3回陰性。
- 3) 患者が「治療の継続および感染拡大防止の重要性」を理解し、退院後の治療の継続および他者への感染防止が可能と判断
地域DOTSの実施、保健師の協力

新しく提案された退院させることができる基準(案)

- 1) 適切な治療が2週間以上なされ、治療により症状が軽快ないし消失し、画像検査及び細菌学的検査が改善傾向にあること
- 2) 以下のいずれかを満たす。
 - ア RFP 感性が確認されてRFP が使用可能であり、かつ、退院後に新たにハイリスク者と同居しない（この場合排菌陰性基準は不要）。
 - イ アを満たさない場合（①RFP耐性または有害事象でRFP が使用できない場合、あるいは ②RFP 感受性検査結果が確認されていない場合、あるいは ③退院後に新たにハイリスク者と同居する場合）は、喀痰の抗酸菌塗抹検査または培養検査の2 回連続陰性確認を必須とする。
- 3) 退院後の服薬継続が保障されている。
- 4) BCG 未接種かつ潜在性結核感染治療を受けていない乳幼児（6 歳未満）との恒常的な接触がない。

結核治療の要点

- 1、標準化学療法
- 2、結核菌の同定と培養による感受性試験
- 3、治療効果は症状の改善、喀痰培養菌の陰性化による
- 4、院内DOTS, 地域DOTSによる治療支援、保健師との協力

潜在性結核感染症

LTBI (latent tuberculosis infection)

結核菌に感染しても発病していない状態は潜在的な疾患である
考え潜在性結核感染症とし、新たに感染した人及び既感染で発病
リスクが特に高い人も含めて積極的に治療が必要と考え一つの疾
患ととらえられた。

2000年ATS, CDCが提唱
2007年日本においても治療対象となった。それ以前は化学予防
として29歳以下に対し治療された。

潜在性結核感染症の治療対象

1. 感染すると発病のリスクが高い
2. 感染の診断—IGRA
3. 胸部画像診断—結核の発病がない
4. 発病した場合の影響、治療による副作用、
治療完了の見込み

感染者中の活動性結核発病リスク要因

潜在性結核感染症治療指針（日本結核病学会予防・治療委員会）より（2013年3月）一部改変

対象	発病リスク*	勧告レベル
HIV/AIDS	50-170	A
臓器移植（免疫抑制剤使用）	20-74	A
珪肺	30	A
慢性腎不全による血液透析	10-25	A
最近の結核感染（2年以内）	15	A
胸部X線画像で線維結節影 (未治療の陳旧性結核病変)	6-19	A
生物学的製剤使用	4.0	A
副腎皮質ステロイド（経口）使用★	2.8-7.7	B
コントロール不良の糖尿病	1.5-3.6	B
喫煙	1.5-3	B
医療従事者	3-4	C

*発病リスクはリスク要因のない人との相対危険度

★用量が大きくなりリスクが高い場合検討（15mg1か月以上）

勧告レベル

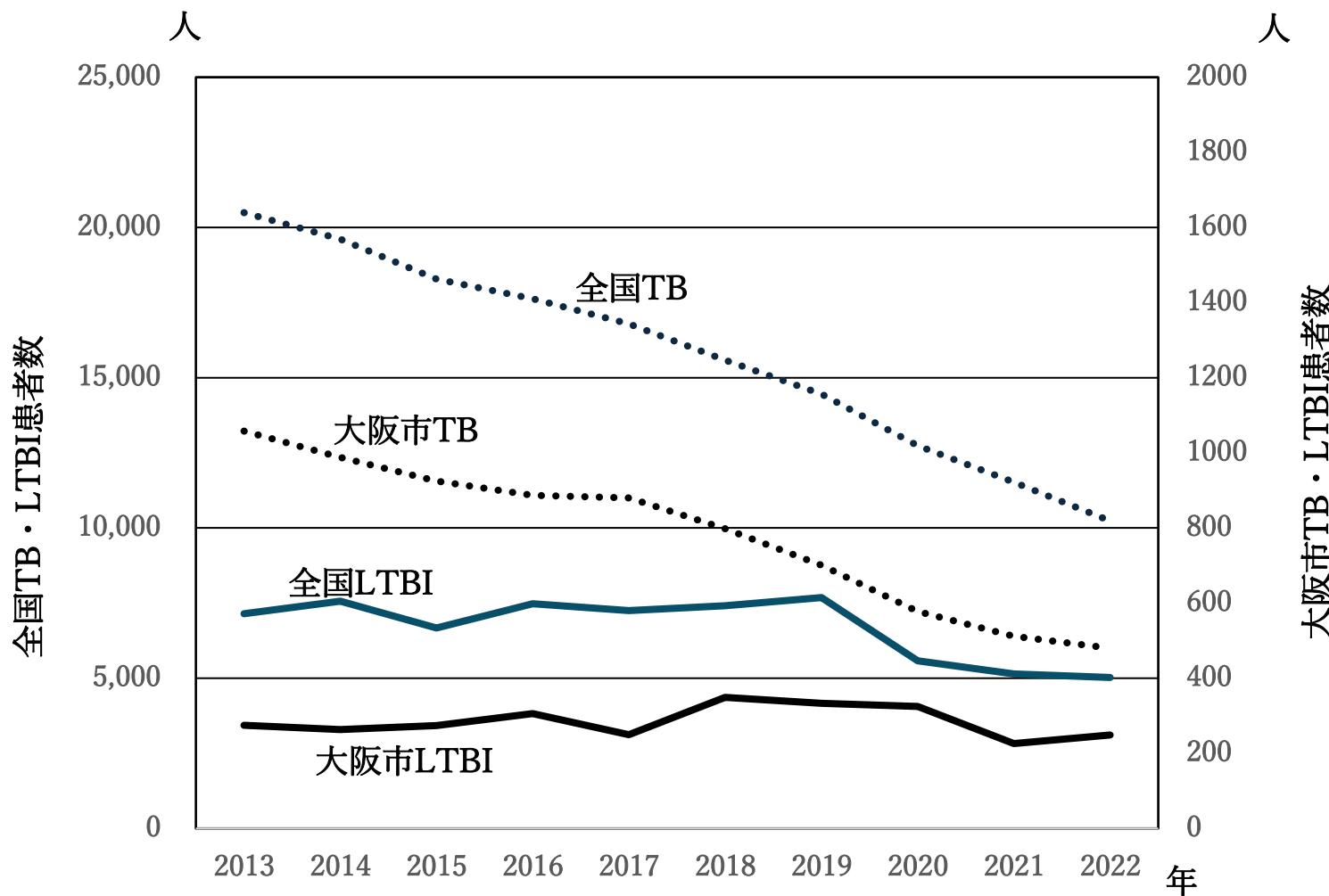
A: 積極的にLTBI治療の検討を行う

B: リスク要因が重複した場合にLTBI治療の検討を行う

C: 直ちに治療の考慮は不要

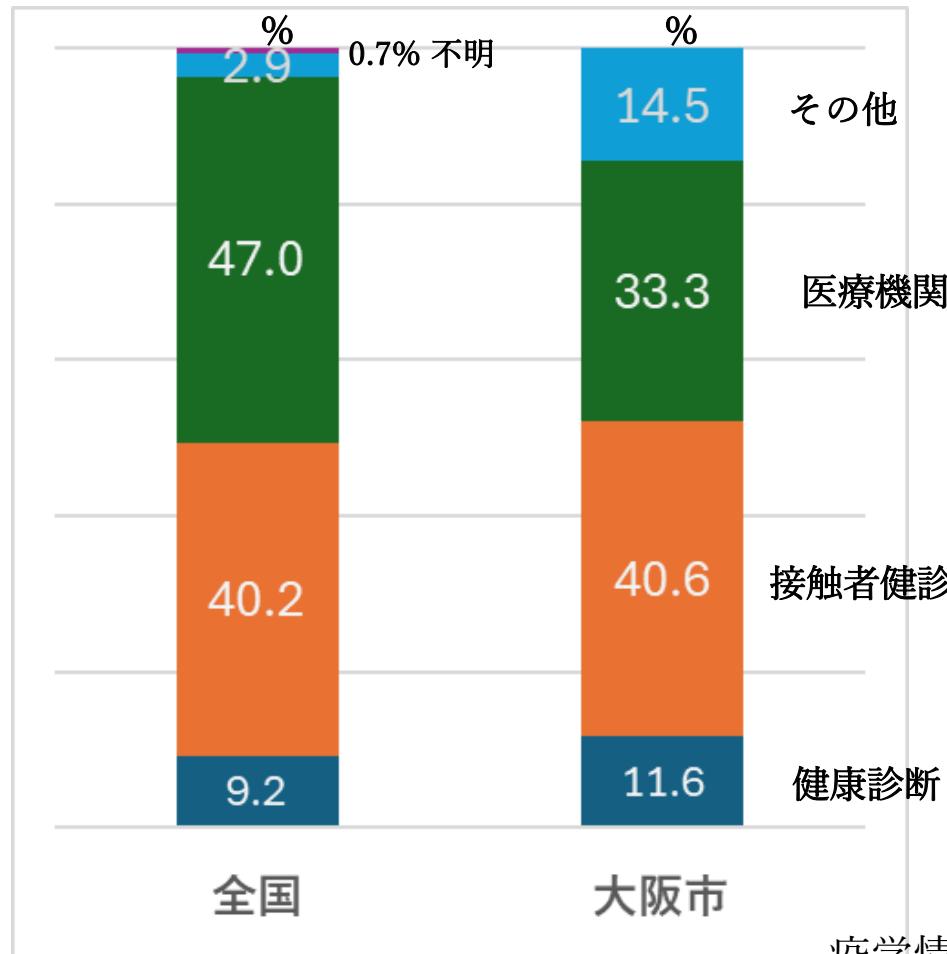
結核（TB）及び潜在性結核感染症（LTBI）の患者数の推移

全国及び大阪市



潜在性結核感染症（LTBI）の発見方法別割合

2022年全国（N=5025）、大阪市（N=249）



その他：コッホ現象など

医療機関：疾患による免疫低下
などがあり医療機関を受診
した際に発見された場合

接触者健診：結核患者の接触者
として検診を受信した際に
発見された場合

健康診断：入職時の健診でIGRA
テストなどにより感染が確
認された場合

潜在性結核感染症の治療

イソニアジド INH
リファンピシン RPF 3～4カ月

イソニアジド INH 6～9カ月

リファンピシン RFP 4カ月

「結核医療の基準」の一部改正について：潜在性結核症の化学療法としてINH 及びRFP の2剤併用療法を3から4月行うことを追加する。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月行うこととする。健感発1018第1号、令和3年10月18日

潜在性結核感染症の治療

日本
2021年

INH : 6～9ヶ月
INH+RFP : 3～4ヶ月
RFP : 4ヶ月

WHO
2018年

INH : 6ヶ月
INH+RFP : 3ヶ月
INH+RPT : weekly 3ヶ月
RFP : 4ヶ月

NTCA & CDC
2020年

INH+RPT : weekly 3ヶ月
RFP : 4ヶ月
INH+RFP : 3ヶ月
INH : 6～9ヶ月

潜在性結核感染症の治療

INH vs RFP

薬剤	INH	RFP	P value
症例数	2989	3023	
性別 男性	1252	1421	
女性	1737	1602	
治療完了	1890 (63.2%)	2382 (78.8%)	<0.001
Tb発症	9	8	
副作用による治療中止			
Grade 3-5	59 (2.1%)	24 (0.8%)	<0.001
Grade 3-4 肝障害	49 (1.7%)	8 (0.3%)	<0.001

D. Menzies et al : Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. N Engl J Med. 2018 ; 378 : 440-453

潜在性結核感染症の治療の副作用

INHの肝障害

	INH治療	肝障害による 治療中止例	AST or ALT ≥500IU/L
症例数	1494	185 (12%)	47 (3.1%)
性別 男性	700	78 (11)	18 (2.6)
女性	794	107 (13)	29 (3.7)
年齢			
<15	94	1 (1)	0 (0)
15-19	29	1 (3)	0 (0)
20-29	158	4 (3)	0 (0)
30-39	213	17 (8)	2 (0.9)
40-49	203	39 (19)	8 (3.9)
50-59	231	48 (21)	15 (6.5)
60-69	307	57 (19)	18 (5.9)
≥70	259	18 (18)	4 (1.5)

結核療法研究協議会内科会：日本における潜在性結核感染症治療の状況、続報. 結核。2018；93：585-589

結核のまとめ

- 1、日本は2023年結核罹患率が10万対 8.1 で2021年以後結核低蔓延国を維持している。大阪市は18.3でいまだ高値で結核対策が重要である。
- 2、活動性結核患者の早期発見、迅速な診断、標準的治療と保健師の協力のもとDOTSを中心に強力な治療支援が必要である。
- 3、潜在性結核感染症に対する積極的な治療により結核の更なる減少を計るべきである。

ご清聴ありがとうございました

