



25保予第586号
平成25年11月29日

一般社団法人 小郡三井医師会
会長 蒲池 壽 殿

久留米市保健所長 岩佐 一弘
(保健予防課)

平成25年度久留米市結核対策研修会について（報告）

初霜の候、貴殿におかれましては益々御清栄のこととお慶び申し上げます。

また、日頃より本市の保健行政の推進につきまして、格別の御配慮を賜り厚くお礼申し上げます。

さて、去る11月1日に貴職より共催いただきました、平成25年度久留米市結核対策研修会の実施状況について、別紙のとおり御報告いたします。

当日は、多くの御参加をいただき、研修会を無事終了することができました。

今後とも本市の結核対策推進へ御協力の程よろしくお願いいたします。

記

1 事業報告書

1) 結核対策研修会実施報告

2) 講演会資料【別紙1・2】

連絡先 久留米市保健所保健予防課
感染症チーム 本木、小林
〒830-0022 久留米市城南町 15-5
TEL 0942-30-9730
FAX 0942-30-9833

平成25年度久留米市結核対策研修会報告

日時	平成 25 年 11 月 1 日（金）19 時～20 時 45 分	会場	久留米医師会館ホール	参加者	1 3 2 名
研修 内容	講演「早期診断の重要性について～事例を踏まえて～」 【講師】福岡県結核予防会呼吸器内科部長 南貴博 氏 「久留米市の結核の現状」 久留米市保健所長 岩佐 一弘 座長：久留米市感染症診査協議会 結核専門部会長 宮川 洋介氏				
「久留米市の結核の現状」 別紙 1					
・ 久留米市の結核罹患率は、国や県平均を上回っているため、今後も継続した対策が必要。 （平成 2 4 年度より結核対策強化事業として取り組んでおり、平成 2 4 年は前年より低下） ・ 医療従事者の健康管理・早期発見も重要。（医師・看護師の発病事例あり）					
「結核の現状と早期診断について」 別紙 2					
1. 結核の基礎知識と現状 ＜結核の感染、発病＞ ・ 感染から発病まで、半年～2 年、それ以上の場合もあるため、長期に渡っての経過観察が重要。 ・ 肺野に空洞があれば、塗抹陰性であっても診断がつくまでは高感染性として経過観察が必要。					
2. 結核の発病予防 ＜ハイリスク者への対応＞ ※診察時の注意点					
①問診時に結核の既往や接触歴を確認する ②免疫抑制剤の使用前には、必ず検査（ツ反又は IGRA、胸部 X 線検査） ③定期的に（年に 1 回は）胸部 X 線検査を実施					
☆腎不全・人工透析：危険性は 10～25 倍 ☆胃切除術：危険性は 2 ～ 5 倍 ☆糖尿病：危険性は 1.5～3.6 倍、合併頻度は上昇傾向					
3. 結核発病の早期診断 ＜肺結核診断の流れのポイント＞ ☆ 症状・検査等の所見					
① 2 週間以上の咳は要注意！！ただし、全例に自覚症状があるわけではない ②結核に特徴とされる白血球正常・CRP 亢進は全体の 62%に過ぎないため、 炎症反応単独で結核と診断することは不可能 ③画像で肺結核は様々な陰影を呈するため、すべての陰影で鑑別診断に上がる					
☆ 胸部 X 線検査を実施するタイミング					
①自覚症状が（咳・痰・発熱）が 2 週間以上続く ②一般抗生剤が効かない（もしくは部分的に有効だが完全には改善しない） ③炎症反応亢進が軽度であるが、陰性化せずに持続する					
☆ 抗酸菌検査（塗抹培養検査）を実施するタイミング					
①診断に至らず、画像・所見・経過など少しでも結核を疑えば、積極的に抗酸菌検査を行う					
4. 医療機関における予防 ☆ 病院職員は結核の罹患率が高く、集団感染しやすい状況にある ＜院内感染対策＞ ・ 院内感染防止マニュアルの作成 ・ N95 マスクの使用（患者にはサージカルマスク、医療従事者が N 9 5 マスク） ・ 定期健診（定期的な胸部 X 線検査）の徹底（要精密者の経過フォローの徹底） ・ 咳があるスタッフには、マスク着用を遵守し、有症状時は早めの受診を指導					
【アンケート結果より】今後の研修会の実施について、毎年もしくは 2～3 年に 1 回の開催希望割合ほぼ 100%					

< 参考資料 >

今回の研修会における質疑応答を以下にまとめています。

結核対策研修会での質問と回答について	
質問①	学校健診を請け負っているが、BCG 未接種の児童に対して、ほとんどパスとなっており、BCG 接種の要・不要について、なるべく「要」としないでと言われているため、どの程度指導すればいいのかご指導またはご意見いただきたい。
回答①	BCG については、1 歳未満が罹患すれば重症化するため必要であるが、1 歳以上であれば無理して接種する必要はない。感染していた場合、副反応が強く出ることもあるため、接種するならツ反をしてから接種するほうがいいだろう。
質問②	痰の検査回数について、WHO では3回を推奨しているが、保険適用の問題や外来で何度も来てもらうのも大変。一般診療ではどのような対応がよいか？
回答②	初診時1回、容器渡して朝1回採ってもらい、持参してもらった時に3回目を実施し、なるべく患者負担を少なくしている。2回でも同等の結果は出るかもしれないが、やはり3回実施したほうがよい。
質問③	雇い入れ時ツ反しているが、QFT か T-SPOT のほうが望ましいとのこと。院内には認知症患者も多く、ハイリスク者も多い。スタッフの中でも心配している。
回答③	ツ反をして、陽性のみ QFT 検査実施。または若い方は既感染なく陰性として考える。ツ反は混乱しやすいので QFT か T-SPOT がいいだろう。雇い入れ時が難しければ必要時実施することで対応。
質問④	LTBI について、陳旧性陰影であっても疑わしければ INH 内服とあるが、INH 耐性のリスクは？発病した方が INH 耐性の場合もあるが、予防失敗例ということもある？
回答④	疑わしい時は予防内服をと奨められているが、ケースに応じての対応となる。陳旧性陰影あり再燃しそうな方には積極的に実施している。耐性のことを考慮すると、事前に痰検査実施し、菌を見つけ感受性検査をして、標準治療を実施する。CT 検査で陰影があっても一般に INH も有効。
質問⑤	高齢施設では、若いスタッフも多いため入職時検査はすべきだと思う。高齢者施設での結核集団感染事例はあまり聞かないが、事例はあるのか？これは意見となるが、高齢者施設での QFT 検査は保険適用にならず、全額施設負担で3～4万円とかなり高額。介護保険利用であっても保険適用となるよう結核予防会としても声をあげてほしい。
回答⑤	高齢者施設での集団感染事例はけっこう多いが、既感染であることも多く、感染拡大は少ない。ただし、スタッフが感染している事例もあるため、感染予防や健康管理は重要。

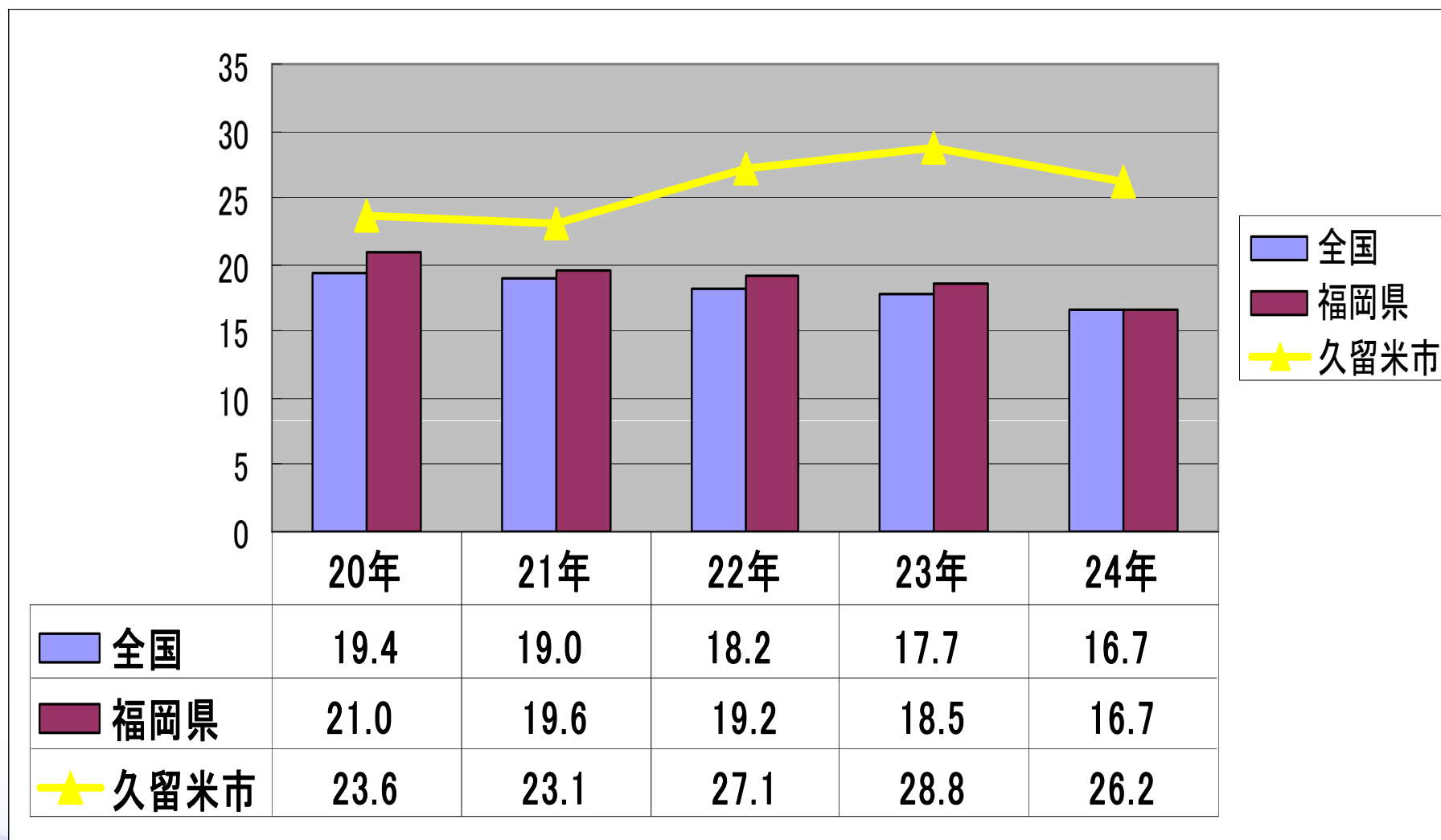
平成 2 5 年度結核対策研修会

久留米市の結核の現状

久留米市保健所 岩佐 一弘



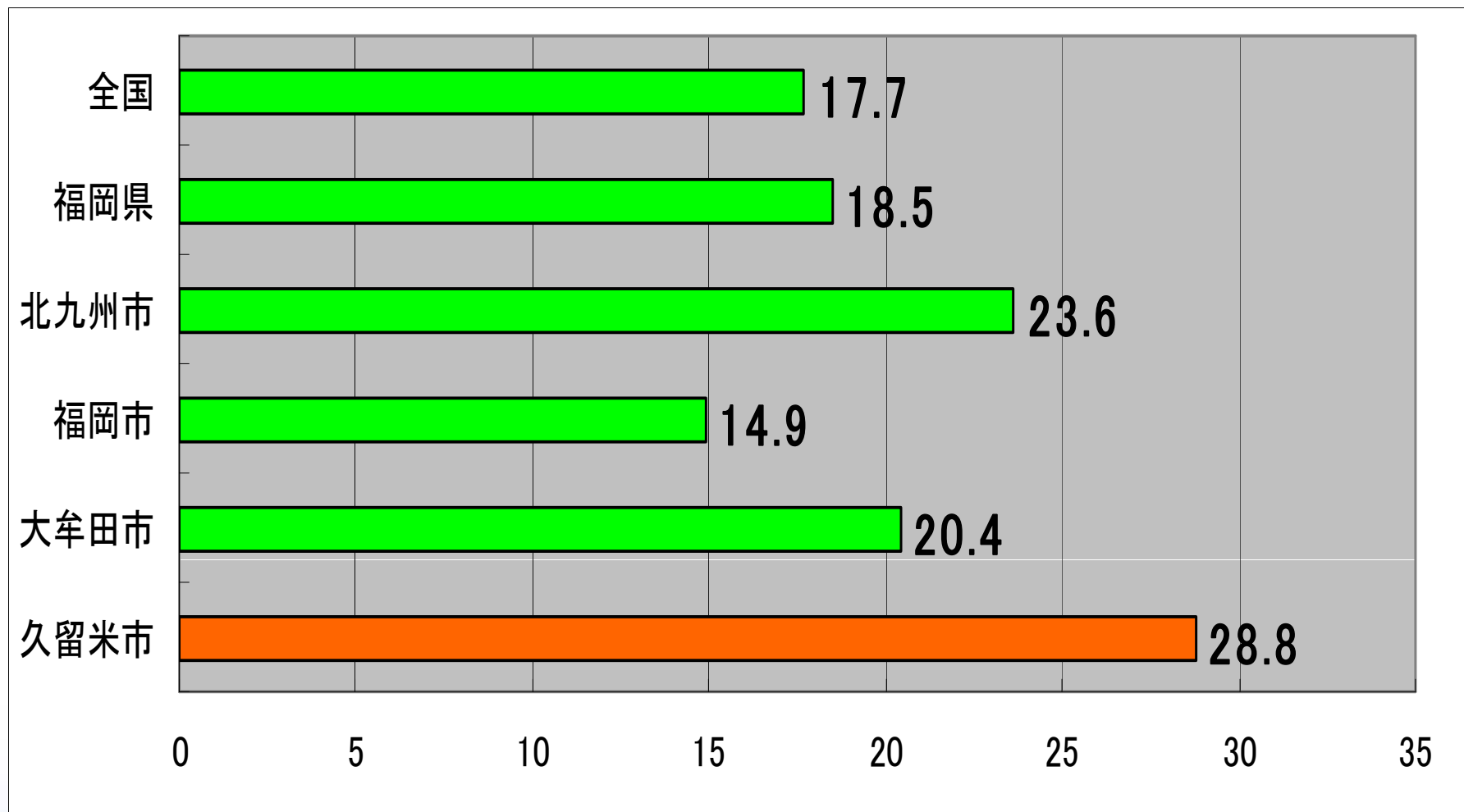
結核罹患率の年次推移



(人口10万人対)

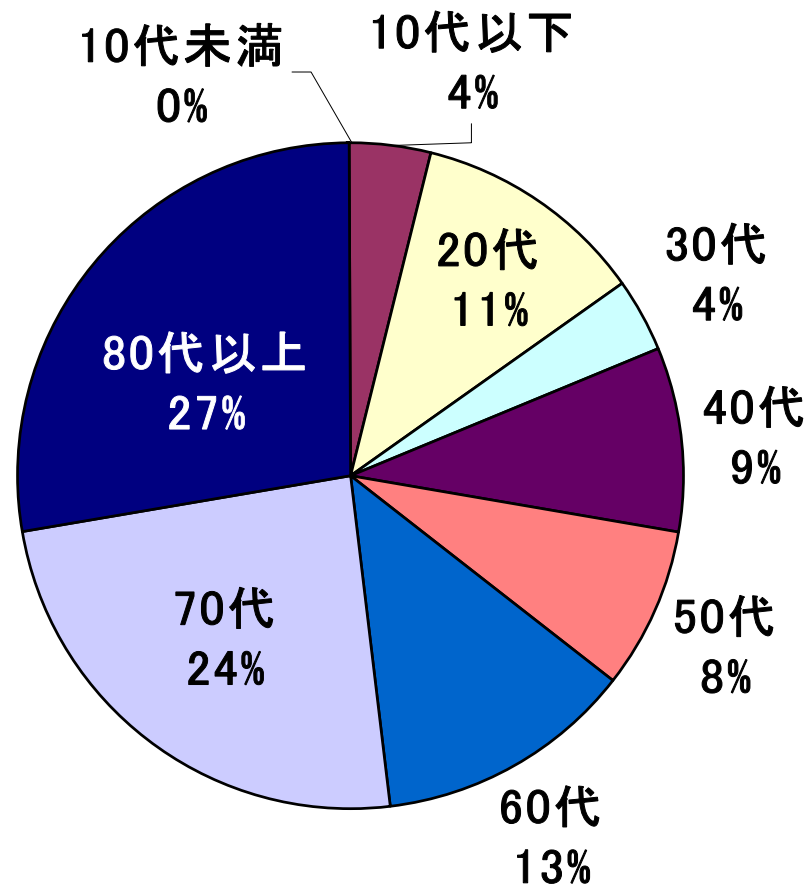


県内の結核罹患率について(平成23年)



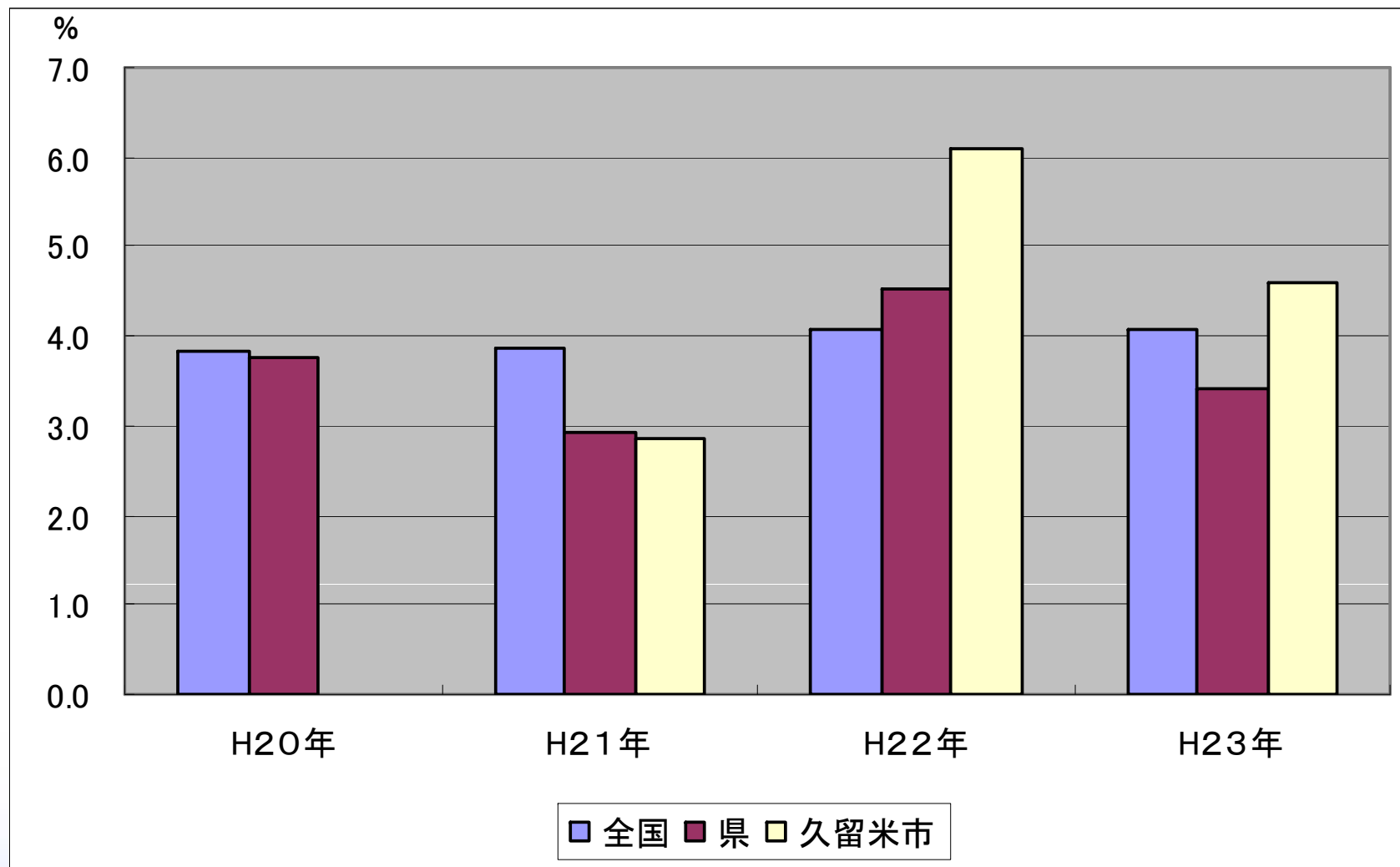
(人口10万人対)

平成24年 新規結核患者の年齢別割合(久留米市)

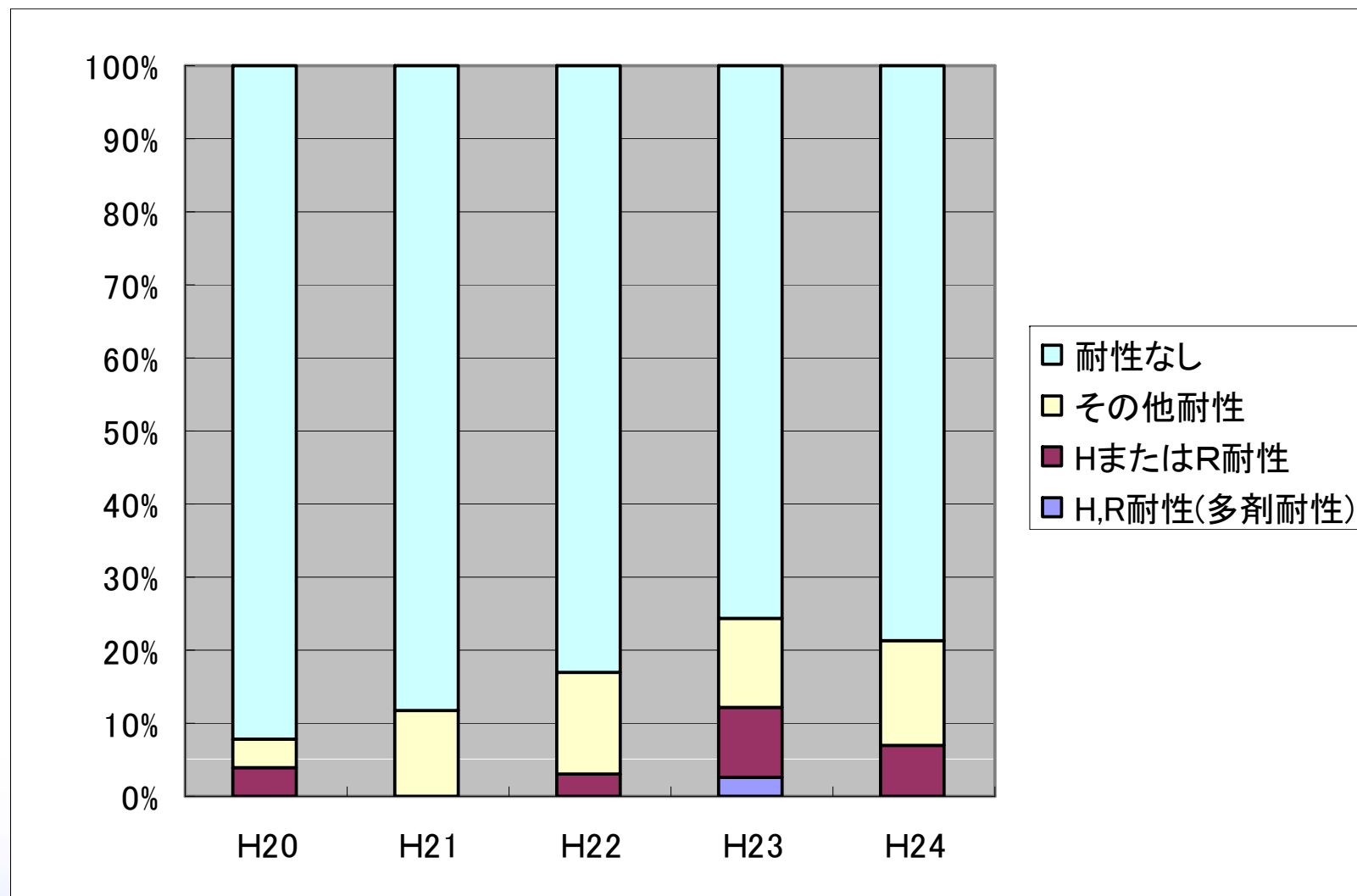




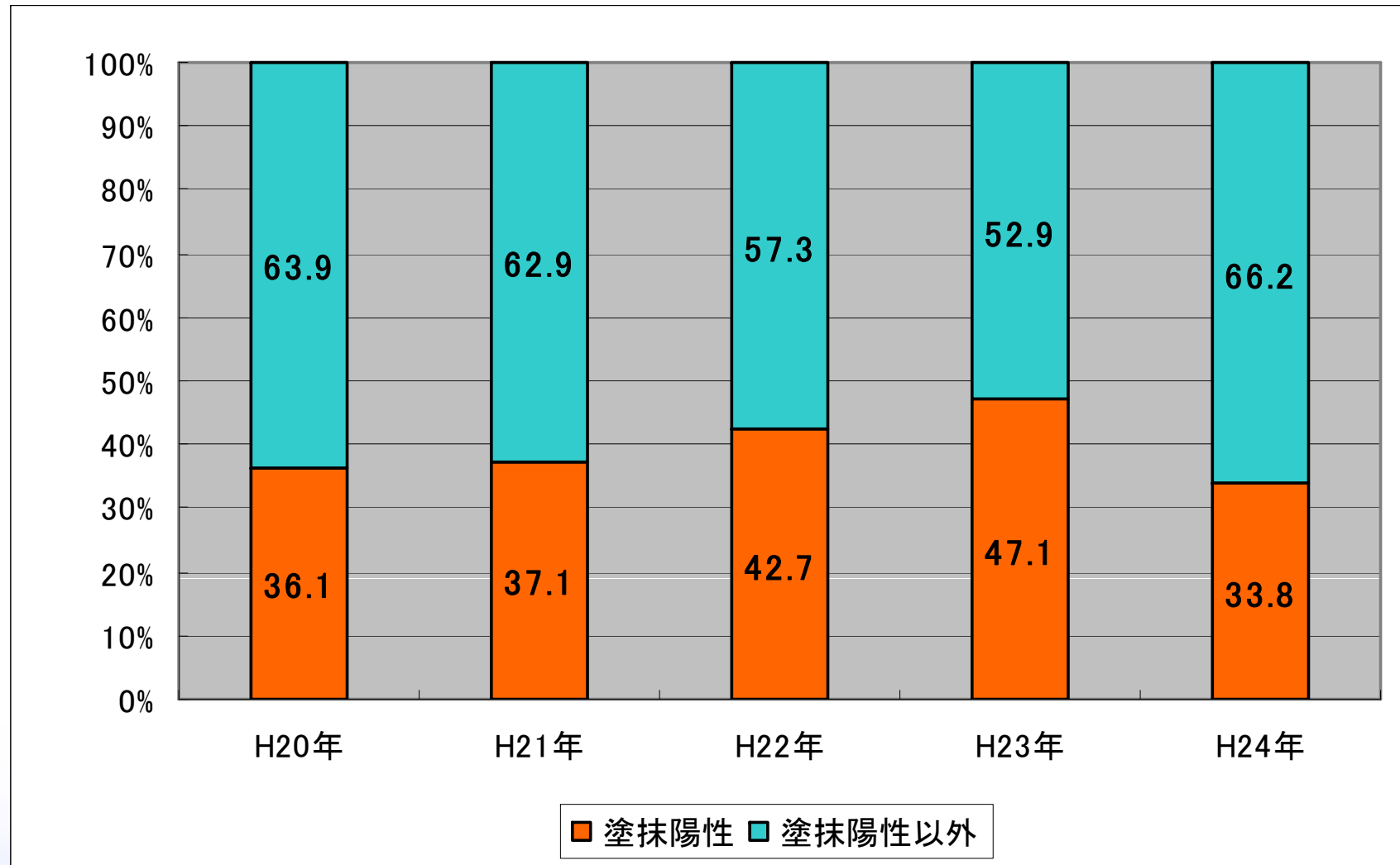
新規登録患者中の外国人割合



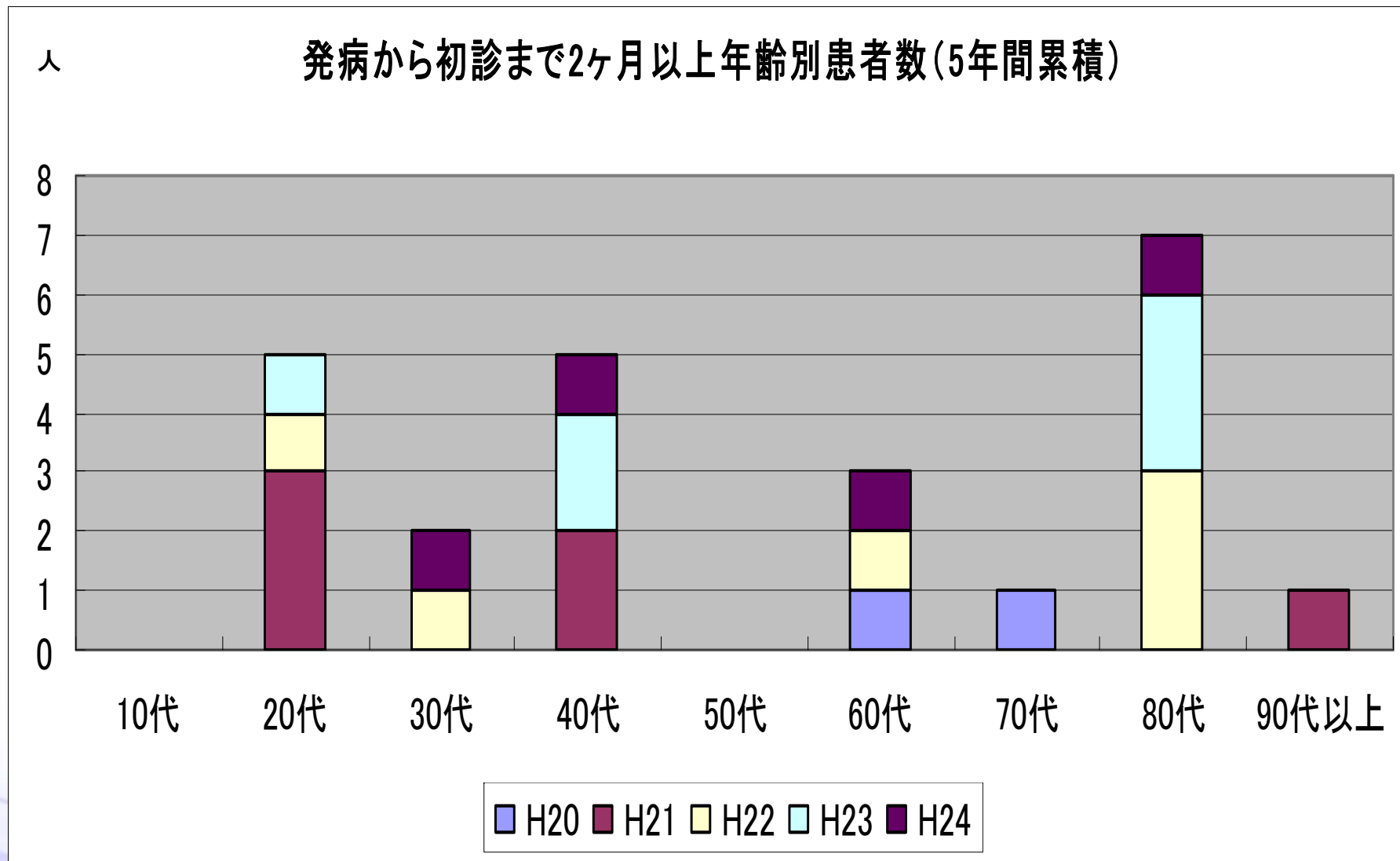
塗抹陽性患者の薬剤耐性の状況(久留米市)



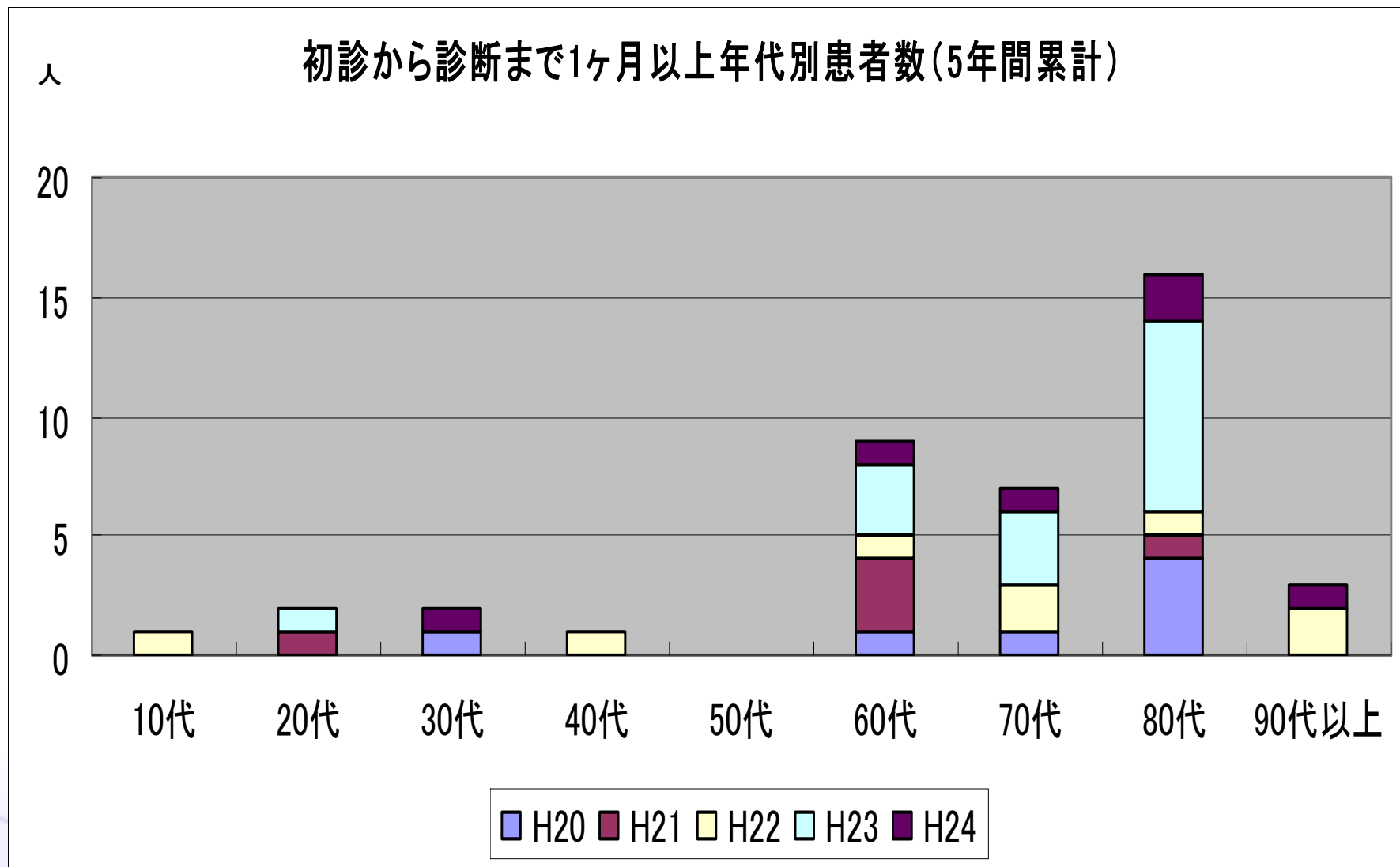
新規結核患者の塗抹陽性者割合(久留米市)



塗抹陽性患者の発病から受診まで(久留米市)



塗抹陽性患者の初診から診断まで(久留米市)



結核対策強化事業の取り組み

市民や医療機関向けの啓発

- ・ 出前講座（市民等）
- ・ 結核予防週間（9/24～9/30）の啓発活動
ホームページ、広報紙掲載
医療機関など関係機関へのパンフレット・ポスター配布
- ・ 積極的疫学調査の実施強化（医療機関・事業所・学校等）

※市民の中でも活動性の高い年齢層やハイリスクグループを対象とし、関係機関

への啓発

①外国人留学生

大学や専門学校へ依頼し、外国版啓発チラシを留学生相談窓口へ設置、入学時オリエンテーション等で配布

②働き盛り年代

会議所ニュース（久留米商工会議所発行）へ啓発チラシの折り込み
市内企業へ啓発チラシの配布

③高齢者施設

地域包括支援センター職員への啓発

● 医師、肺結核で入院 受診者635人に検診通知／ 静岡県

静岡県は15日、同県伊東市で診療所を開業する50歳代の男性医師が結核を発病したと発表した。

医師は症状が表れた今年8月から9月26日まで、観光客も含めて10都道県の男女635人を診察した。同県は診察を受けた患者らに連絡し、説明会や健康診断を実施する。

発表によると、医師は8月中旬頃からせき込み始めた。9月も症状が続き、同25日に同市の夜間救急医療センターに勤務後、発熱などがあった。9月26日、診療所で自らレントゲン撮影したところ、肺に結核の症状を発見して休診。その後、病院を受診し、今月2日に結核と診断された。**休診までマスクを使用せずに診察** していたという。静岡県は今後、診察を受けた人のうち幼児や糖尿病患者ら392人については、健康診断を実施する。

診療所名について、同県は公表しなかった。壁下敏弘・県医療健康局長は「診療所の医師は1人だけで、診療所イコール医師の個人名となるため」としている。

(2013年10月15日19時45分 読売新聞)

結核の診断と予防 ～早期発見・早期診断を目指して



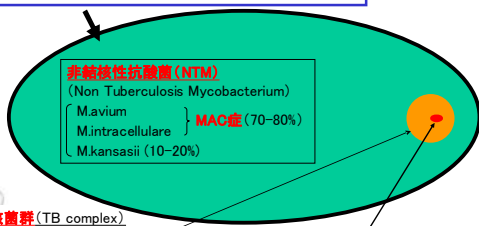
久留米市保健所 結核対策研修会
2013年11月1日
公益財団法人 福岡県結核予防会
福岡結核予防センター
南 貴博

結核の基礎知識と現状

結核菌は抗酸菌群に含まれる

抗酸菌 (Mycobacterium)

多くは無害な環境菌、一部が動物に寄生して病原性を持つ。
現在120種以上がapproveされている



結核菌群 (TB complex)
遺伝子的に非常に近縁種

ウシ型 (M. bovis) → BCG
アフリカ型 (M. africanus)
ネズミ型 (M. microti)

(ヒト型)結核菌
(Mycobacterium tuberculosis)

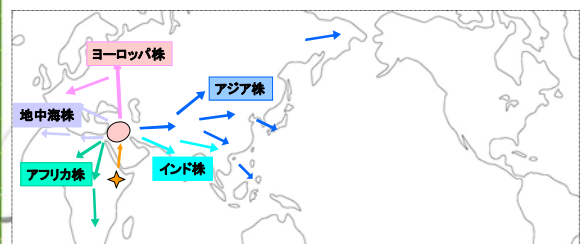
結核ははるか昔から人間と関わっている

250万年前に環境中に非結核性抗酸菌が出現。

3.5万年前に抗酸菌から結核菌が「中央アフリカ付近」に出現した。
人類の移動とともに「メソポタミア」に拡大し、全世界に拡大。

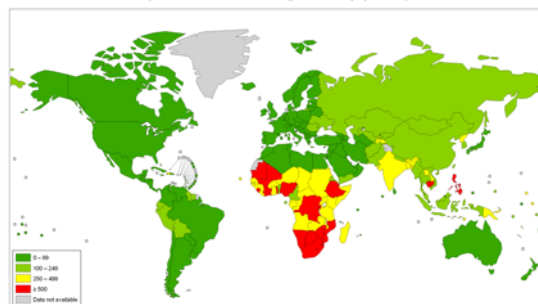
9000年前の地中海東岸の人骨に菌がDNAレベルで確認

日本には、アジア株が大陸を経由して弥生時代に伝播



世界では結核は今も重大な感染症である

Estimated prevalence of tuberculosis (per 100 000 population), 2007

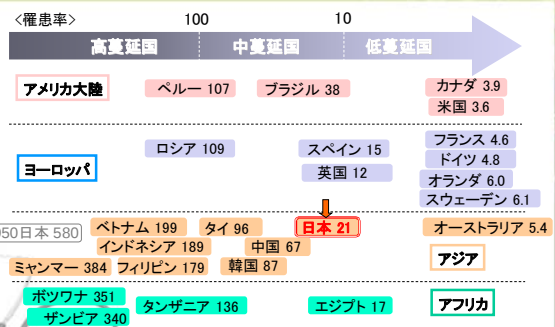


The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of the authorities or concerning the determination of its frontiers or boundaries. Countries on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Public Health Information
and Geographic Information Systems (PHGIS)
World Health Organization

© 2010 WHO. All rights reserved.

日本はまだ結核の「中蔓延国」である



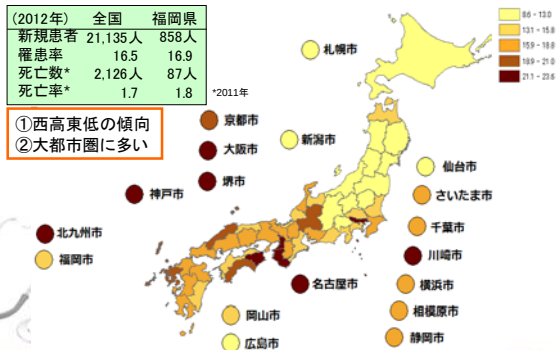
世界では日本は結核患者数は少ないが、先進欧米国と比べると、低蔓延国ではない。→まだ「中蔓延国」である。

日本では、西日本、大都市で患者が多い

全結核罹患率(人口10万人対)、2011年

(2012年)	全国	福岡県
新規患者	21,135人	858人
罹患率	16.5	16.9
死亡数*	2,126人	87人
死亡率*	1.7	1.8

- ①西高東低の傾向
- ②大都市圏に多い



結核の最近の特徴

- ① **高齢化**... 発生患者の60%が65歳以上である。80歳以上も32%。
- ② **基礎疾患合併者の増加**... 20%以上が糖尿病を合併。
透析・消化管疾患・免疫抑制剤の使用も増加。
- ③ **社会的弱者の増加**... 外国人・ホームレス(50-100倍の危険性)
→ 治療の遅れ・重症化
- ④ **重症患者の増加**... 発見時すでに排菌が陽性(38%)
- ⑤ **死亡率上昇**... 結核患者の28%が死亡、直接死因は9.4%
- ⑥ **耐性結核の増加**... 初回治療で8%、再治療で20%が耐性(多剤耐性も4%)
- ⑦ **非定型例が目立つ**... 典型的な胸写陰影や経過をとらない。
- ⑧ **集団感染の多発**... 事業所・介護施設・病院・カラオケ・ネットカフェが目立つ
(以前は若年のために未感染者の多い学校が中心)

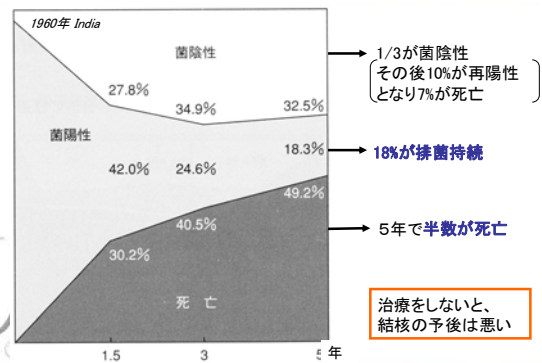
結核菌の特徴を一言で言うと

「弱いけど、しぶとい」

- ・簡単には人にうつらない
口から出る菌の量は少ない
感染力も弱い(麻疹の1/5000)
- ・感染しても発病するのはまれ
- ・病気の進行がゆっくり
- ・症状(発熱・咳・痰)も軽い

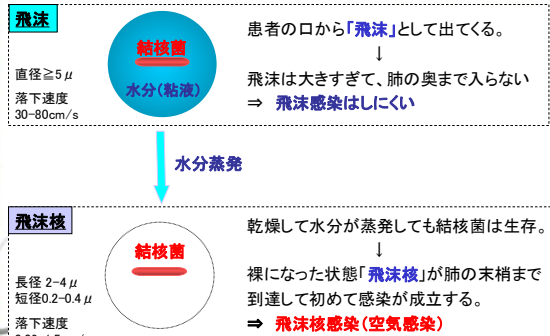
- ・乾燥に強い→空気感染する
- ・発病まで時間がかかる
早くて6ヶ月~2年、
数十年後もまれではない
- ・薬を長期間飲む必要がある
- ・多くの種類の薬が必要である

結核菌の排菌患者の自然経過(治療しなかった場合)



結核感染の早期発見

結核の感染は「空気感染」(飛沫核感染)



吸入感染の中でも空気感染(飛沫核感染)である

<吸入感染>

① 飛沫感染 (droplet infection)

② 飛沫核感染 (droplet nuclei infection)
= 空気感染 air-borne infection

⇒ もともと飛沫感染とされていたが、30～50年代の実験で飛沫核感染が主体と確認された。

③ 塵埃感染 (dust infection)

... 地面に落ちた後に乾燥して、埃と一緒に舞上がった菌を吸入
結核菌は乾燥に強いのでありうるのでは？

↓
実際は感染することはない(埃と一緒に舞って肺胞まで到達しない)

⇒ 患者の部屋・寝具に注意する必要はない
ガウンテクニックも食器の消毒も不要

*他の感染形式(経口感染(牛乳結核)、母子感染(新生児結核)、接触感染(傷口から))もあるがまれである。

空気感染であれば、結核は非常に感染しやすく危険か？

... 実際には、他の空気感染(麻疹・水痘)や飛沫感染(インフルエンザ・百日咳)よりはるかに感染は起こりにくい。

<理由>

① 飛散する菌数が少ない

・1回の咳で3500個、くしゃみで4500～100万個の飛沫核が飛散？

⇒ ガフキー陽性でも感染力は麻疹の1/5000程度

(通常の会話では200個程度と少ない、また通常の呼吸では感染しない)

② 肺の末梢への到達は難しい

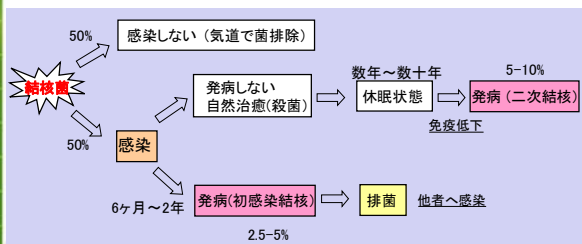
・粒子径>60 μm... 気管より上部で補足

・粒子径>5 μm... 気管支

・粒子径:1-4 μm... 多くは気管支の纖毛に付着し、肺胞に到達するのは4割

・粒子径<1 μm... 小さすぎても、付着せずに再排出される。

結核の感染、発病の経過は特殊である



結核菌が感染(肺の中に入り込む)するのは50%程度。
肺の中で増殖して発病するのは2.5-5%程度。
感染後、長期間休眠してから発病する二次結核は5-10%である。
初感染結核(小児型、一次型) ⇔ 二次結核(成人型、再燃型)

患者の排菌条件による分類

<結核の感染性の分類>

感染性結核	肺結核、気管支結核、喉頭・咽頭結核
高感染性	喀痰塗抹陽性(ガフキー陽性) or 肺野に空洞影*
低感染性	喀痰塗抹陰性(ガフキー陰性)かつ培養陽性
非感染性結核	肺外結核** 喀痰以外の検体(便・尿・膿)からの感染性は低い

「接触者健診の手引き」(2007年版)から

◎ すべての結核患者が感染源となるわけではない

周囲にどれくらい感染させるか

《感染力》

塗抹陽性 ⑩ : 塗抹陰性・培養陽性 ③ : 塗抹陰性・培養陰性 ①

→ 塗抹陽性は培養陽性(塗抹陰性)より、約3.5倍も感染力が強い

→ 発病率も2-5倍高い

《ガフキー陽性患者から周囲への感染率》

・患者さんの同居家族: 25～50%

・親戚や親友、つまり時々会って顔を近づけて話す人: 2.5～5%

・同僚、友人など、会ったときにも距離のある人: 0.25～0.5%

*通常の結核感染危険率は 0.05%

(Am J Resp Crit Care Med 1998)

ガフキー陽性の場合には隔離入院が必要と言いますが...

《排菌状況別の被感染者からの発病率》

		結核菌に暴露された人		
		全年齢	小児	成人
結核患者	全体	10.5%	33.0%	2.9%
	塗抹陽性(Gaffky +)	15.0%	37.7%	4.6%
	塗抹陰性			
	培養陽性	3.3%	18.2%	0.8%
	培養陰性	1.2%	9.7%	0%

ガフキー陽性の患者から感染すると発病しやすい。

特に小児では目立つ

逆に塗抹陰性の患者時からは殆ど発病しない。

→ ガフキー陰性では隔離入院は不要。しかし小児では要注意。

結核の検査は使い分けが必要

検査は、「感染」と「発病」に分けて考える。

「感染」を見つけるために

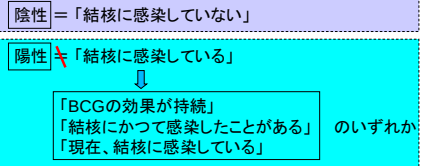
- ① ツベルクリン反応
- ② IGRAs
 - 1) クオンティフェロン検査
 - 2) T-spot.TB検査

「発病」を見つけるために

- ① 喀痰検査
- ② 画像検査
 - レントゲン検査
 - CT検査

ツベルクリン反応の位置付け

日本人はBCGを幼少時に接種している ⇒ ツ反の意義は限定的



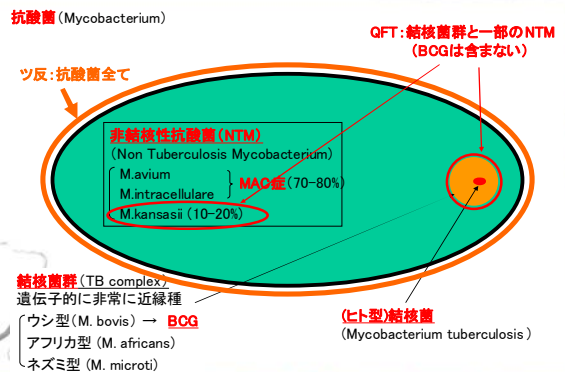
- ・免疫低下者や高齢者(特に女性)はツ反陰性のことがある。(10%程度)
 - ・BCG後のツ反が大きいからといって、結核になりにくいわけではない
 - ・感染後のツ反の大きさによっても、将来結核の発病しやすさは変わらない。
 - ・感染と発病の区別はできない。
 - ・結核の治療によってツ反が小さくなることはない。
 - ・予防内服によってツ反が小さくなることはない。
- 効果判定には使えない

インターフェロン- γ 遊離試験 Interferon-Gamma Release Assays; IGRAs



- 1) 第1世代... 抗原としてツ反と同じPPDを利用 → 特異性が悪い
- 2006年 2) 第2世代「**QuantiFERON TB-2G**」... 抗原にESTA-6, CFP-10検体を後で抗原が添加されているウェルに加える。
- 2010年 3) 第3世代「**QuantiFERON TB-3G; Gold**」... TB7.7を追加採血管にあらかじめ抗原が添加されている、すぐに反応させられる。
- 2012年 **T-Spot TB**

IGRAs(クオンティフェロン)はより特異的である



クオンティフェロン検査の判定方法



測定方法

報告書

QFTゴールド

総合判定

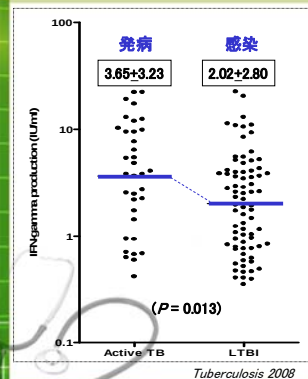
陽性コントロール

検体測定値

最終判定

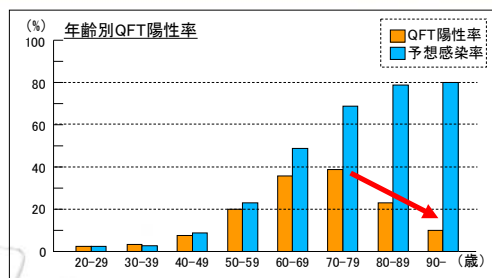
結果は1-2日後

クオンティフェロン検査で発病と感染は区別できるか



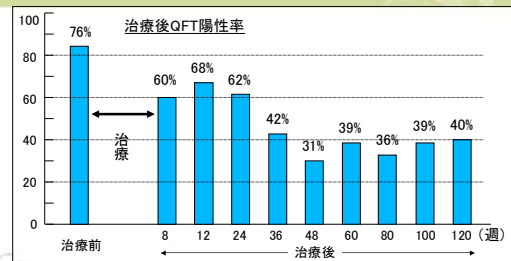
- ・活動性結核群において有意に高いIFN産生が認められた。
- ・しかし、両者の反応値は非常にオーバーラップしている
- ・QFT検査により活動性結核と潜在性結核感染者を区別することはできない。

クオンティフェロン検査はいつまで陽性を維持するか



年齢が上がるほど、既感染率とQFT陽性率の乖離が目立つ。
古い感染では徐々に陰性化していく可能性も示唆される。
⇒ 実際に感染後どれくらいでQFTが陰転化するかは不明

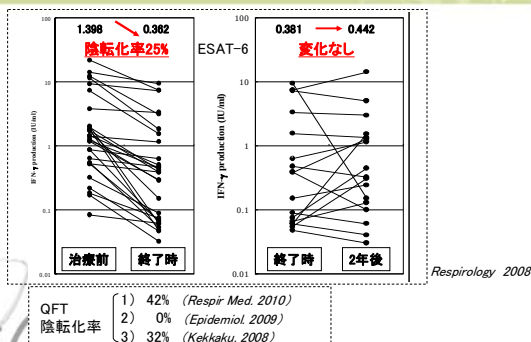
治療のクオンティフェロン検査に対する影響



QFT 陰転化率
 1) 39% (Eur Respir J. 2009)
 2) 71% (PLoS One. 2009)
 3) 50% (Intern Med. 2008)

治療終了後よりQFT陽性率は低下し、1年後には30-50%まで低下する。
ただし、全例が陰性化するわけではない。

予防内服のクオンティフェロン検査に対する影響



QFT 陰転化率
 1) 42% (Respir Med. 2010)
 2) 0% (Epidemiol. 2009)
 3) 32% (Kekkaku. 2008)

予防内服によりQFT陽性率は低下するが、陰転化しない症例も多い。

クオンティフェロン(QFT)検査のポイント

- ① QFT検査はツ反より優れている
 - 1) 感度・特異度共に高い。(感度: 92.6%、特異度: 98.8%)
 - 2) BCGや非結核性抗酸菌(MAC症)の多くに影響されない。
 - 3) 5歳以上には有効 (1歳未満にはツ反を利用)、高齢者にも有用。
- ② 免疫抑制状態では(ツ反ほどではないが)陽性率が低下する。

疾患	陽性率 (%)
糖尿病	69.7%
悪性腫瘍	68.4%
HIV	63.6%
免疫抑制剤	58.3%

(結核 2007より)
- ③ QFT検査にも限界がある。
 - 1) 活動性結核と潜在性結核感染者を区別することは難しい。
 - 2) 時間経過により徐々に低下するが、「古い感染」と「新規感染」は区別困難。
 - 3) 結核治療・予防内服で治療終了後より、一部陰転化する。

QFT-3G(ゴールド)検査 ~ 判定保留の取り扱い

判定保留は日本独自の基準〜ツ反の疑陽性と同じ考え方
判定保留を設定することにより、感度が80%⇒97%まで上がる。
→ **判定保留(15%程度)**の扱いが問題となる。

《対応》

判定保留は通常「未感染」として扱う

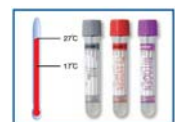
① 感染・発病リスクが高いと判断した時は陽性として扱う

- ・集団の陽性率が高い
- ・濃厚接触者(家族)
- ・二次患者の発生
- ・免疫抑制状態

② それ以外は、1ヶ月後再検査することも検討
→ 2/3が再検査では陽性が陰性になる。

QFT-3G(ゴールド) 採血上の注意

- ・採血管は4〜25℃で保存。
- ・使用前には室温(17〜27℃)にする。
- ・3本(灰色・赤色・紫色)に各1mlずつ採血、計3ml。
灰色(NIL)→赤(TB-Ag)→紫(MITOGEN)の順



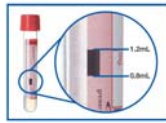
- ・採血後、採血管を上下に5秒間又は10回振って混合。
内壁に付着している抗原と血液を混合する
採血管の内表面全体が血液で覆われていること。



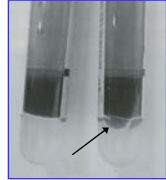
- ・採血後、室温保存し16時間以内に培養を開始。

QFT-3G(ゴールド) 採血上の注意

・採血管の目印(0.8~1.2ml)の範囲内で採血する。
量が少ないと値が高く、量が多いと値が低くなる可能性がある。目印からずれた場合には再採血が推奨。



・採血後に速やかに採血管を振って血液と採血管内の抗原を混合することが重要。
・強く振り過ぎると分離剤がえぐれて血液に混入し、非特異的反応を起こして高値になってしまう。
振り方が「激しい」から「ゆっくり」へ変更



・採血後、室温保存すること。冷蔵や冷凍は厳禁

他の採血より手間がかかり、スタッフには不評

クオンティフェロンゴールド使用の手引き(2012)

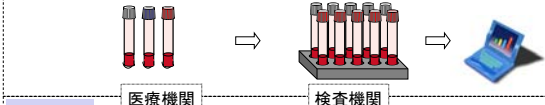
T-spot.TB 検査

新しい検査～T-spot.TBが2012年11月より保険適応となりました

原理はQFTと同じ。結核菌に対するリンパ球の反応をIFN量で測定する。
血液検査で行うが、測定方法が異なる。

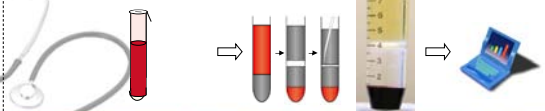
QFT

抗原が入った専用採血管に採血 採血管ごと培養して測定。



T-spot.TB

通常のヘパリン採血 リンパ球を分離して、数を一定にしてから培養



T-spot.TB ～ 日本での判定基準

表1 日本における判定基準

spot数	(2) CFP10			
	4以下	5	6, 7	8以上
(1) ESAT-6	4以下	陰性・判定保留	陽性・判定保留	陽性
	5	陰性・判定保留	陽性・判定保留	陽性
	6, 7	陽性・判定保留	陽性・判定保留	陽性
	8以上	陽性	陽性	陽性

spot = IFN- γ を産生したT細胞
内因性IFN- γ の影響は排除される



従来からの報告では、「T-spotはQFTより感度は高いが、特異度は低い」
感度:T-spot 100% vs QFT 87.2% 特異度:T-spot 83.3% vs QFT 98.8%
(Higuchi. Med Microbiol Immunol. 2009)

T-spot.TBの感度・特異度

《感度》 同じ被験者に対して、同時に検査を行った比較検査

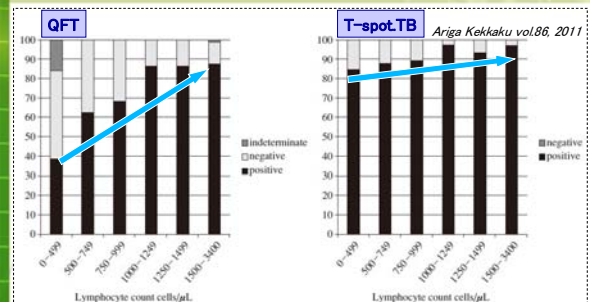
培養陽性検査に対するIGRA検査の感度	T-スポット.TB	QFT-3G
Detjen et al. CID 2007 1;45(3):322-8	92.8% (26/28)	92.8% (26/28)
Dominguez et al. Clin Vacc Immunol 2008; 15:168-71	92.3% (36/39)	84.6% (33/39)
Goletti D, et al. PLoS ONE, October 2008, Volume 3, Issue 10, e3417.	84.1% (58/69)	75.4% (52/69)
Chee et al J Clin Microbiol. 2008; 46(6):1935-40	94.1% (254/270)	83% (224/270)
合計	92.1% (374/406)	82.5% (335/406)

《特異度》

感染リスクの低い者に対するIGRA検査の特異度	T-スポット.TB	QFT-3G
Higuchi et al. Int J Tuberc Lung Dis 2012 Sep;16(9):1190-2	99.1% (110/111)	99.0% (96/97)
Mancuso et al Am J Respir Crit Care Med. 2012 Feb 15;185(4):427-34	98.7% (1336/1354)	98.8% (1338/1354)
Total	98.7% (1446/1465)	98.8% (1434/1451)

2013 Harada RHIDより

免疫抑制状態では、QFTよりT-Spotの方が感度が高い



リンパ球数が正常では、QFTとT-spotに差はあまりない。(Ly >1000; 88% vs 97%)
リンパ球数が低値では、QFTの陽性率が非常に低下する。(Ly <500; 39% vs 81%)
リンパ球数が少ない免疫抑制状態では、T-spotが有用である。

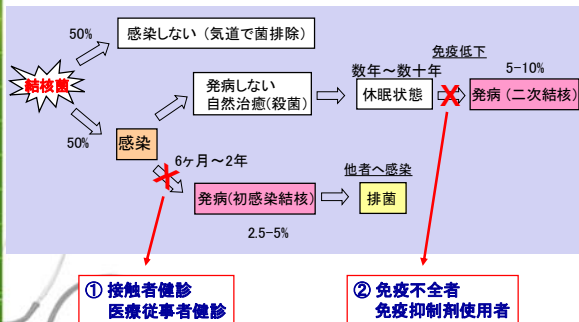
T-spot.TB検査は、今後検査の主体となっていきます

		クオンティフェロン (QFT)	T-スポット (T-spot.TB)
採血時	採血管 本数 量 採血後	専用の採血管 3本 厳密 (0.8-1.2ml) やさしく混和	通常の採血管 1本 6ml以上で可 通常の転倒混和
精度	リンパ球数 免疫不全者	個人差がある 判定不可になりやすい	一定 判定不可になりにくい
	感度	82.5%	92.1%
	特異度	98.8%	98.7%
	判定保留率	15%	2.5%

感度はT-spotが優れており、判定保留率も少ない。
免疫不全者や乳幼児ではT-spotの方が優れている可能性がある。

結核の発病予防

結核の発病予防のタイミング



潜在性結核感染症治療指針

2013年3月 日本結核病学会

① 接触者・既感染者	(危険度)
A 2年以内の感染	15倍 ~ 接触者健診での陽性者
A 未治療の陈旧性結核病変	6-19倍 ~ 胸写で線維結節影
② 免疫抑制作用の薬剤使用者	
A 生物製剤 (TNF阻害剤等)	4倍 (1.6-25.1) ~ DMARDsのみでは3倍程度
B 免疫抑制剤 (ステロイド等)	4.9倍 ~ 15mg/日 x 1ヶ月以上で統計的有意
③ 免疫不全を伴う疾病の合併者	
A HIV感染	50-170倍
A じん肺	30倍
A 慢性腎不全、血液透析	10-25倍 (腎移植では37倍)
B 低体重 (BMI<20)	2.8倍
B 糖尿病	1.5-3.6倍
B 胃切除・十二指腸回腸吻合術	2-5倍
B 臓器移植	20-74倍
④ 発病リスクの高い集団	
・高蔓延国からの入国...	罹患率>100では、IGRA陽性時はLTBIを積極的に検討
C 医療従事者	3-4倍

ハイリスク者に対する対応 ~ 糖尿病

糖尿病(空腹時血糖値 $\geq 200\text{mg/dl}$)は易感染性

- <機序>
- ・顆粒球の殺菌能低下
 - ・好中球および肺胞マクロファージの貪食能および殺菌能低下
 - ・末梢血中単球の貪食能低下
 - ・細胞性免疫能の低下
 - ・白血球のBCG貪食作用障害

<特徴>

- ・危険性は1.5~3.6倍
- ・合併頻度は上昇傾向... 11.2%(87年)→18.1%(98年)、実際は約25%程度
- ・若年者(40-50歳台)に多い
- ・重症度と相関... HbA1c ≥ 7 ではリスク増加なし、7以上で3倍
- ・重症者(空洞形成・両側性)、入院長期化(平均69日)、死亡率上昇(30%)
- ・粟粒結核、副作用発現率に差はない

ハイリスク者に対する対応 ~ 腎不全・人工透析

透析実施者のリスクは非常に高い... 2~25倍

<原因>

- ・細胞性免疫機能の低下
- ・腎不全による尿毒症性物質の蓄積
- ・必須栄養物の低下

最近は栄養改善や予防内服の対応が進み減ってきている

それでも...

- ・人工透析患者の3-5%に見られる。
- ・透析導入後1年以内、特に導入直後3ヶ月間と長期透析者に多い
- ・肺外結核が50%以上(リンパ節結核や粟粒結核)
- ⇒ 粟粒結核(血行性全身感染)は100倍以上発症しやすい

腎移植者のリスクはさらに非常に高い... 20~74倍

*腎移植後は免疫抑制剤使用するため、移植後1-6ヶ月はさらに危険

ハイリスク者に対する対応 ～ 副腎皮質ホルモン

経口プレドニゾン15mg/日の1ヶ月以上の投与は結核発病の危険因子
 危険度 4.9 (PSL 15mg/日未満: 2.8
 PSL 15mg/日以上: 7.7)

*高用量の吸入ステロイド(FP $\geq 1000 \mu g$ /日)は約2倍の危険度

<特徴>

発症年齢の高齢化... 平均年齢 72歳

高齢の女性患者に多い～基礎疾患(膠原病が最多)に応じる

発症まで長期間... 平均投与期間 約5年

～カリニ肺炎(10週)、真菌(8週)より遅い

<病状>

全身感染(粟粒結核)(19%)、肺外結核が2/3が目立つ

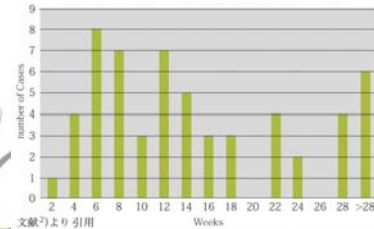
重症例が多い... 入院長期化(平均99日)、死亡率が高い(18%)

ハイリスク者に対する対応 ～ 抗TNF- α 阻害剤

リウマチ患者の結核発病率は10万対6.2で全体の罹患率(6.4)と同程度。

↓
 インフリキシマブ(レミケード[®])を使用したRA患者は10万対24.4と**4倍**になる。
 エタネルセプト(エンブレレ[®])の結核発病はインフリキシマブの1/2～1/4程度。

肺外結核が56%と高頻度で、更に24%は粟粒結核
 発病が**投与後6週目の治療早期に集中** ～ 再感染は考えにくく内因性再燃



ハイリスク者に対する対応 ～ 注意点

<項目>

① 問診... 結核の既往、接触歴の確認

② 検査

・感染の有無... ツ反、IGRA^s

・発病の有無... 胸部X線撮影 (免疫抑制剤使用時は胸部CT検査も)

*免疫抑制剤の使用前には必ず行うこと

**定期的に胸部画像を撮影することにより早期に発見できる

<予防内服を検討>

① 結核感染リスクの高い患者... 高齢者、他の免疫抑制状態の合併

② 結核患者との接触歴あり

③ ツ反で発赤径20mm以上または硬結あり → **QFT ≥ 0.1 としても可**

④ 胸部X線撮影で異常陰影あり (≥ 0.35 ではなく)

(線維化巣、肺炎瘢痕、胸膜肥厚、石灰化影)

日本リウマチ学会「TNF阻害療法使用ガイドライン」2008年 一部使用

潜在性結核感染症治療の効果

<治療内容>

原則、**6(～9)H**(6～9ヶ月間 INH内服)～耐性ある時は**4(～6)R**(4～6ヶ月間RFP)

<感染予防効果>

INHを投与中は菌が増殖しないが、完全には死滅できない。

⇒ 感染自体を薬で予防することはできない。(感染成立の阻止はできない)

<発病予防効果>

潜在結核感染者からの結核発症リスクは、12.9(1000人・年あたり)

潜在性結核感染者の20～30%が生涯のいずれかの時点で発病する

⇒ INH内服により**約80%(40～92%)の発病抑制効果**があった。

・特に感染早期(1年以内)の発病は著明に抑制された。

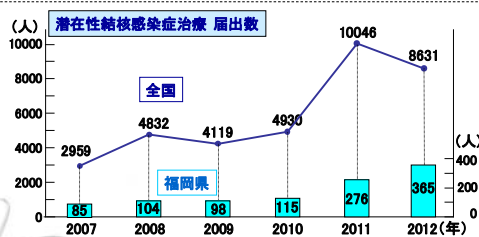
・効果は10年以上続く

<予防内服後>

胸写は治療終了後2年間、6ヶ月毎に撮影して評価

潜在性結核感染症治療は増えてきている

結核予防法
 初感染結核^①に対する予防内服 → **改正感染症法**
 潜在性結核感染症に対する治療



届出人数は増加している。(QFT検査の普及、年齢制限の撤廃)
 8割以上が接触者健診によるもの、生物学的製剤使用に伴う申請は1割以下
 治療が一般化していない + 届出をしていない可能性が高い

結核発病の早期診断

肺結核診断の流れのポイント

臨床所見(問診/理学所見/血液検査)から、
何時**胸部X線写真**を撮るかを決定する
↓
「画像所見」+「臨床所見」+「臨床経過」から、
何時**抗酸菌検査(塗抹培養検査)**を行なうかを決定する

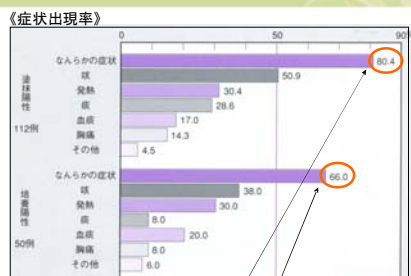
結核に典型的な臨床症状は存在しない。

5大症状

咳 乾性→湿性	痰 白色→黄色膿性	血痰 空洞性病変
胸痛 胸膜炎	発熱*	体重減少 10%以上

- * 呼吸苦は少ない(SpO₂低下も高齢者以外では目立たない)
 ** 咳は40-50%程度、痰はその半分以上
 *** 発熱は30%程度、体温計での体温上昇は60-70%
 微熱が多く、午後に37度台の発熱、翌朝には自然解熱
 体温上昇は見られず、寝汗のみということも多い。
 重症化・粟粒結核では39度台の熱が続き、不明熱となることもある。

自覚症状は全例にあるわけではない



- ・症状は咳が最も多い
- ・ガフキー陽性でも有症状は80%程度。
- ・ガフキー陰性では1/3も症状がない。
- ・高度進展例以外では自覚症状は軽度のことが多い。

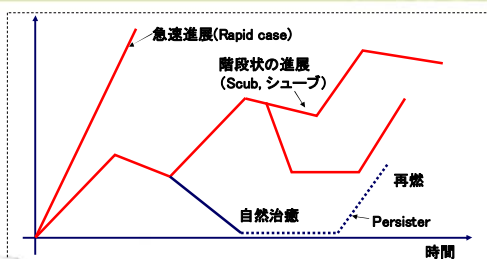
2週間以上の咳は要注意

患者の訴えによる咳の持続期間別肺結核有病率^② 1967年インド

	観 察 数	菌陽性例数	%
総 数	622	44	7.1
1 週	241	1	0.4
2 週	106	6	5.7
3 ~ 4 週	96	12	12.5
5 ~ 8 週	42	7	16.7
9 ~ 13 週	25	5	20.0
14 ~ 26 週	29	6	20.7
27 ~ 52 週	36	4	11.1
≥ 53 週	47	3	6.4

- ・咳が2週未満では結核より風邪が多い。
- ・2週を超えると結核の頻度が高くなる。(風邪で2週以上は20%程度)
- ・咳の出現時に上気道炎症状(咽頭痛・鼻水)を伴わない場合や慢性・亜急性に出現する場合は、結核の可能性も疑う。

結核の進展は特徴的



- ・無治療でも良くなったり悪くなったりするが典型的。(レントゲン/検査所見/臨床症状等)
- ・進展速度は患者により極めて差が激しい(典型的な速度はない)

一般抗生剤の投与で一部の結核は改善してしまう

一般抗生剤(アモキシシリン→エリスロマイシン)投与の効果 (ガフキー陰性)

抗生剤効果	結核菌培養(+)	結核菌培養(-)
有効	29(55%)	11(19%)
無効	24(45%)	56(81%)
計	53	67

結核患者でも55%が一般抗生剤投与で改善傾向を示す。
 Int J Tuberc Lung Dis. 2000. Vol 9: 513-518

- 42人中20人(48%)が抗生剤で改善。抗生剤の種類と効果は相関しない。
 Int J Tuberc Lung Dis. 2009. Vol 13: 208-213
- 11%の患者(3/27人)は床上安静のみで結核患者は解熱し得る
 Chest. 1974. Vol. 65: 522-526
- 床上安静or通常の抗生剤投与のみでかなりのレントゲン陰影の改善あり。
 Radiology. 1983. Vol. 148: 357-362

一般抗生剤や場合によっては安静だけでも、結核患者は解熱、画像の改善を認めることがある

一般抗生剤が奏効してしまう理由

<理由>

- ① 安静による自然軽快
- ② 自然経過で菌量増加しているが画像は改善（収縮と増加を繰り返す）
- ③ 結核に対して有効性のある抗生剤（特にキノロン系）の投与で一時的に改善
*キノロンは一部有効... レボフロキサシン（クラビット）＞シプロフロキサシン（シプロキサ）＞モキシフロキサシン（アベロックス）
⇒ トスフロキサシン（オゼックス）は無効

*結核が否定できない時の抗生剤使用方法

- ① 異型肺炎を標的、かつ抗酸菌に無効の抗生剤
... マクロライド系、MINO、TFLX（トスフロキサシン・オゼックス）を3-5日間投与
- ② 改善なければ、一般細菌性肺炎を標的
... β ラクタム系を3-5日間投与
↓
若干改善していても、順調では無い時は抗酸菌検査を行う

ガブキー陽性結核患者における白血球とCRP値

	W=White blood cell (×1,000)							Total	%
	≤3.5	3.5<W≤6	6<W≤8.5	8.5<W≤10	10<W≤15	15<W≤20	20<W		
≤0.5		12	14	2				29	12.9%
0.5<CRP≤2.5		18	36	9	5			68	30.2%
2.5<CRP≤5		3	18	7	6			34	15.1%
5<CRP≤10	1	9	18	5	6	2		41	18.2%
10<CRP≤20	3	8	13	7	11	3	1	46	20.4%
20<CRP		3	2		1	1		7	3.1%
Total	5	53	101	30	29	6	1	225	
%	2.2%	23.6%	44.9%	13.3%	12.9%	2.7%	0.4%	100%	

白血球数上昇は16%と少なく、上昇の程度も多くが軽度であった。
CRP陽性は87%に見られたが、その値は様々であった。
(塗抹陰性者では、CRP陽性は27%のみであり、73%は陰性であった。)
白血球・CRPともに正常範囲であった症例も全体の13%に見られた。

ガブキー陽性結核患者における白血球とCRP値

	W=White blood cell (×1,000)							Total	%
	≤3.5	3.5<W≤6	6<W≤8.5	8.5<W≤10	10<W≤15	15<W≤20	20<W		
≤0.5		1	12	14	2			29	12.9%
0.5<CRP≤2.5		18	36	9	5			68	30.2%
2.5<CRP≤5		3	18	7	6			34	15.1%
5<CRP≤10	1	9	18	5	6	2		41	18.2%
10<CRP≤20	3	8	13	7	11	3	1	46	20.4%
20<CRP		3	2		1	1		7	3.1%
Total	5	53	101	30	29	6	1	225	
%	2.2%	23.6%	44.9%	13.3%	12.9%	2.7%	0.4%	100%	

結核に特徴とされる、白血球正常・CRP亢進は全体の62%に過ぎない。
細菌性肺炎を疑う所見（白血球>1万、CRP>10）も7.6%に見られた。
→ 炎症反応単独で結核と診断することは不可能

肺結核診断の流れのポイント

☆ 臨床所見（問診／理学所見／血液検査）から、

何時胸部X線写真を撮るかを決定する

- ① 自覚症状（咳・痰・発熱）が2週間以上続く
- ② 一般抗生剤が効かない。
もしくは、部分的には有効であるが、完全には改善しない。
- ③ 炎症反応亢進が軽度であるが、陰性化せずに持続する。



☆ 「画像所見」＋「臨床所見」＋「臨床経過」から、

何時抗酸菌検査（塗抹培養検査）を行なうかを決定する

診断に至らず、画像・所見・経過など、少しでも結核を疑えば、積極的に抗酸菌検査を行う。

肺結核の画像所見は多彩である

<浸潤陰影>	<空洞性陰影>	<結節陰影>	<散在性陰影>
細菌性肺炎 異型肺炎 気管支拡張症 肺癌 肺真菌症 サルコイドーシス PIE症候群 肺寄生虫症 肺梗塞 など	肺化膿症 肺癌 肺寄生虫症 肺真菌症 肺分画症 Wegener肉芽腫症 横隔膜ヘルニア など	肺癌 良性腫瘍 vanishing tumor 肺寄生虫症 肺真菌症 肺分画症 肺動静脈瘻 Wegener肉芽腫症 横隔膜ヘルニア など	びまん性汎細気管支炎 肺腫瘍 転移性腫瘍 じん肺 サルコイドーシス 肺線維症 過敏性肺炎 肺好酸球性肉芽腫症 肺蛋白症 など

肺結核と鑑別すべき疾患は極めて多い
肺結核は様々な陰影を呈する
→ 肺結核ではないと断定できる陰影はない
～すべての陰影で肺結核が鑑別診断に上がる。

最近では結核の画像所見も変わってきている

以前は、特徴的な症例が多かった。
～ 80%が上肺野に病変、40%に空洞あり



最近では

- ① 初期に発見... 陰影が小さい
- ② 高齢者、基礎疾患有する者の増加... 全肺野、浸潤影主体
- ③ 肺に既存病変（気腫性・線維性変化）がある... 修飾されて診断が困難
- ④ 非定型的な陰影を示す症例が増えている... 約1/3が非定型的陰影
⇒ 診断に苦慮することが増えてきている。

産業医としての対応(自験例)

職場での集団感染における産業医の対応

《実際の事例》

【事業所】
福岡市△△区の事業所
事業内容はコールセンター業務
従業員数 約180名
殆どが若年者、女性の割合が多い



【初発患者】
30代男性
2011年12月から咳嗽あり、2012年6月に結核登録(bll2, Gaffky 6号)
家庭は妻、子供3人(13歳、12歳、9歳)
感染源は特定できず(海外渡航歴有り)

【事業所】
業務は休日なく9-21時まで、8時間勤務のシフト制
フロアに2部屋のみ、換気はほとんどしていない
座席は決まっておらず、毎回空いている席で業務を行う

職場での結核感染における産業医の対応

	【状況】	【産業医の対応】
2012年 6月	発病が確認→本人入院 家族に胸写・QFT検査 →妻が発病、子供2/3人が感染	会社から連絡 入院先の病院に確認
8月	職場の同じ部屋で60歳未満 92名 に胸写・QFT検査 →発病者 0名、QFT陽性 11名	会社担当者(総務)と保健所を 交えて接触者のリスト作成 検査実施通知の作成
9月	隣の部屋の60歳未満 71名にも検 査拡大 →発病者 0名、QFT陽性 2名	検査実施通知の作成(追加)
9~10月	予防内服開始 (同室者8名、隣室者1名)	QFT陽性者に対する面談 予防内服希望者には病院紹介
2013年 2月	胸写撮影 → 発病者なし	
8月	胸写撮影 → 発病者なし	通院状況の確認(会社担当から) 胸写未受験者に説明

職場での結核感染における産業医の対応

《従業員からの相談事例》

【従業員全体から】
・一緒に食事に行っただけ大丈夫か
・今後QFT検査が陽性になることがあるか
・胸写は1回だけでいいのか

【感染者(QFT陽性)から】

・発病はしていないのか
・自分の家族に伝染することはないか
・マスクを着けて生活すべきか
・現在妊娠中だが、妊娠継続してよいのか
・妊娠は避けるべきか
・労災認定されるか

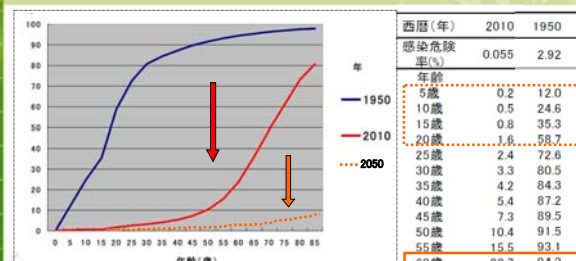
【対策】

・自覚症状が出現持続する時は、医療機関を受診すること
・受診時には結核接触歴があることを申告すること
・シフトリーダーは体調不良者を把握すること
・インカムの使い回しを止めて、定期的に消毒する
・アルコール消毒の設置
→座席の固定化、頻回の換気、産業保健師の常駐は困難

多くの疑問や不安を持っている。
保健所や病院とともに、従業員の不安を取り除くことが必要になる。

医療機関における予防

結核の既感染率は激減している



・現在、60歳代の3/4が結核の感染を受けていない。
・とくに小児・若者では殆どが未感染である。
・今後さらに減少し、2050年には全年齢で感染率が10%以下になる。

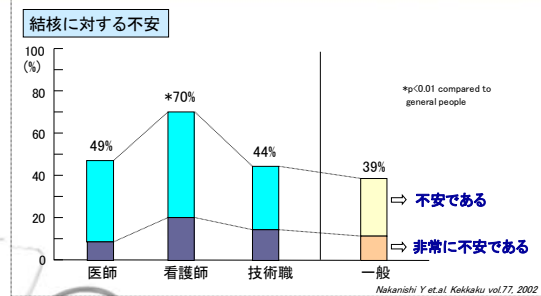
病院職員は結核の罹患率が高い

	罹患率	一般比(倍)
職員全体	45.7	2.1
結核病床有り	86.4	4.1
結核病床無し	27.3	1.3
看護職	73.2	3.4
コメディカル	35.7	1.7
医師	10.3	0.48
一般	21.3	—

国立病院機構アンケート 88施設 28431名 (2004-2007年)

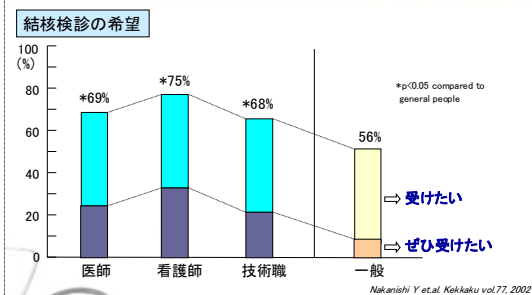
- ・病院職員は結核の罹患率が高い。特に看護職は一般人と比べて2-4倍である。(20-50歳代の女性の結核患者の14%が看護職員である。)
- ・結核病棟有りの病院 > 結核病棟無しの病院 > 診療所の順番である。
- ・既感染率も高い。(QFT陽性者も10-20%程度)
- ・一般人は結核が減ってきているのに、結核に罹患する職員は減っていない。
- ・スタッフの低年齢化が進み、既感染者が減り集団感染しやすい状況にある。

結核に不安を感じている医療関係者も多い



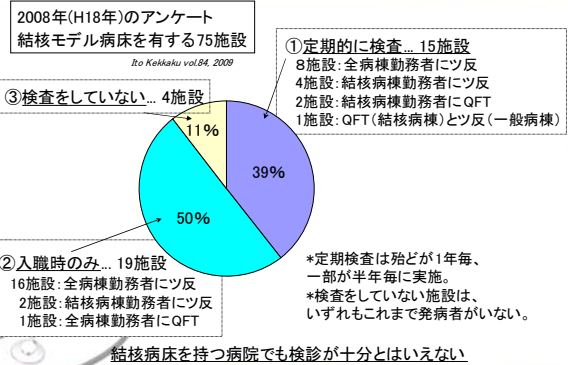
特に、看護系は「非常に不安」が21%、「不安」と合わせると70%が不安に感じていた。

多くの医療関係者は結核検診を希望している



結核に対する不安の強さと連動して、医療職とくに看護師に検査の希望が多い

院内結核感染対策の実状



結核に対する院内感染対策

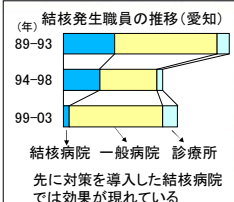
《対策》

- ・院内感染防止マニュアルの作成
- ・院内感染対策講習会の開催
- ・N95マスクの使用
- ・N95マスクのフィッティングテストを用いた着用指導
- ・二段階ツ反、QFT検査の開始
- ・陰圧室の導入
- ・入職時にQFT検査を行ない記録する。
- ・胸写の定期撮影の徹底
- ・咳があるスタッフにはマスク着用(咳エチケット)を遵守
- ・有症状時は早めの受診を指導。

結核に対する院内感染対策の効果

《スタッフの感染者の減少》

- ・QFT陽性率が17.6%から0へ減少
- ・年間感染危険率は1.05%-1.85%程度
- ・発病率も感染対策で1/8へ減少



《スタッフの意識の変化》

- ①定期健診発見例が多く、症状時受診による発見が少ない
- ②塗抹陽性が少ない⇒周囲への感染性が低い
- ③症状発現から受診までの期間が短い

院内感染対策の充実化で、スタッフの感染者・発病者は減少する

「医療施設内結核感染対策について」 2010 日本結核病学会

<従来>
雇入れ時・定期的な二段階ツ反
患者接触時のツ反

NEW
QFT検査を実施
(雇入れ時のツ反は推奨しない)

QFT検査

- ①雇入れ時(入学時、実習前、採用時、配置転換時も含む)
・QFT 検査の実施を推奨する。(特に結核患者との接触の可能性がある職場)
・年齢制限はない。ただし、結核感染の明らかな者は対象としない。
・未検査者はQFT検査は陰性として扱う。
- ②短期実習生
若年者が多く、QFT 検査は必ずしも必要ではない。QFT陰性として扱う。
- ③定期QFT検査
結核患者と常時接触する職場(結核病棟など)では、雇入れ後も定期的な QFT 検査の実施が勧められる。
*リスクの少ない一般病棟勤務者は毎年実施する必要はない。

「医療施設内結核感染対策について」 2010 日本結核病学会

BCG接種

- ①QFT 検査陰性で、かつBCG 未接種である者にはBCG 接種を行う。
- ②結核患者の診療機会が少ない医療施設では、経過観察のみでもよい。

配置

- ・ツ反陰性者を配置しない方針が以前は多かったが、免疫不全者以外は不要。
- ・QFT陰性者も配置を避ける必要は当然ない。

対応

- ①雇入れ時QFT陽性* → 最近(概ね2年以内)感染したと思われる場合に潜在性結核感染治療対象とすることを検討する。
- ②定期健診時QFT陽性 → 今回初めて陽性になったときは潜在性結核感染治療対象とする。
- ③過去のQFT不明 → 今回、QFT陽性であれば治療を勧める。

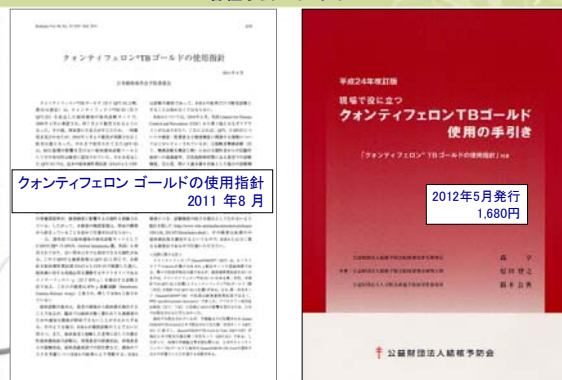
*記録のみ行い、今後発病者が出現した場合には胸写で評価する方法もある。(従来のツ反での対応に準じた方法)

参考図書

クオンティフェロン検査・潜在性結核感染症治療
各種学会ガイドライン



クオンティフェロン検査・潜在性結核感染症治療
各種学会ガイドライン



参考テキスト

