

結核の診断と治療

我が国の結核の現状

縮小する結核病床（COVID19で加速）

- 結核病床が維持できなくなり結核病棟を廃止あるいはユニット化、個室対応にて維持
- COVID19の流行で、結核病床がさらにCOVID19に転用
- 京都府下では京都市立病院、京大病院の結核病床が実質なくなっている。
- 従来から結核患者が合併症を生じた際に対応困難んであったが、ますます困難となっている。

結核患者は減少し、高齢化は進行

2021年の結核罹患率(人口10万対)は9.2であり、新型コロナウイルス感染症蔓延の中でも減少している
死亡も1844名であるが、死亡率は1.5で前年度と同じ
外国生まれの結核患者は568名であり、20代は384名と2年間で245名減少した

表5-1. 年次別・年齢階級別 新登録結核患者数

区 分	2017年		2018年		2019年		2020年		2021年	
	患者数	(%)	患者数	(%)	患者数	(%)	患者数	(%)	患者数	(%)
総 数	16,789	(100.0)	15,590	(100.0)	14,460	(100.0)	12,739	(100.0)	11,519	(100.0)
0～4歳	31	(0.2)	24	(0.2)	18	(0.1)	27	(0.2)	14	(0.1)
5～9歳	10	(0.1)	6	(0.0)	9	(0.1)	9	(0.1)	5	(0.0)
10～14歳	18	(0.1)	21	(0.1)	11	(0.1)	16	(0.1)	10	(0.1)
15～19歳	148	(0.9)	158	(1.0)	142	(1.0)	75	(0.6)	98	(0.9)
20～29歳	1,231	(7.3)	1,273	(8.2)	1,164	(8.0)	1,027	(8.1)	930	(8.1)
30～39歳	987	(5.9)	885	(5.7)	767	(5.3)	686	(5.4)	597	(5.2)
40～49歳	1,159	(6.9)	1,034	(6.6)	985	(6.8)	741	(5.8)	640	(5.6)
50～59歳	1,268	(7.6)	1,150	(7.4)	1,054	(7.3)	924	(7.3)	841	(7.3)
60～69歳	2,024	(12.1)	1,704	(10.9)	1,472	(10.2)	1,262	(9.9)	1,070	(9.3)
70～79歳	3,187	(19.0)	2,995	(19.2)	2,810	(19.4)	2,547	(20.0)	2,241	(19.5)
80～89歳	4,822	(28.7)	4,534	(29.1)	4,061	(28.1)	3,686	(28.9)	3,440	(29.9)
90歳以上	1,904	(11.3)	1,806	(11.6)	1,967	(13.6)	1,739	(13.7)	1,633	(14.2)

(())内は構成比)

潜在性結核感染症患者も減少

LTBI患者は5140名、60歳代以下で減少し続けてたが、70歳以上では増加傾向にある

表5-4. 年次別・年齢階級別 潜在性結核感染症(LTBI)新登録者数

区 分	2017年		2018年		2019年		2020年		2021年		(()内は 構成比)
	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)	
総 数	7,255	(100.0)	7,414	(100.0)	7,684	(100.0)	5,575	(100.0)	5,140	(100.0)	
0～4歳	439	(6.1)	425	(5.7)	411	(5.3)	365	(6.5)	281	(5.5)	
5～9歳	119	(1.6)	103	(1.4)	62	(0.8)	58	(1.0)	35	(0.7)	
10～14歳	73	(1.0)	69	(0.9)	53	(0.7)	36	(0.6)	28	(0.5)	
15～19歳	117	(1.6)	164	(2.2)	124	(1.6)	73	(1.3)	51	(1.0)	
20～29歳	799	(11.0)	958	(12.9)	867	(11.3)	514	(9.2)	431	(8.4)	
30～39歳	818	(11.3)	801	(10.8)	750	(9.8)	454	(8.1)	414	(8.1)	
40～49歳	1,050	(14.5)	951	(12.8)	1,025	(13.3)	641	(11.5)	547	(10.6)	
50～59歳	1,050	(14.5)	1,021	(13.8)	1,145	(14.9)	760	(13.6)	703	(13.7)	
60～69歳	1,190	(16.4)	1,154	(15.6)	1,147	(14.9)	906	(16.3)	747	(14.5)	
70～79歳	992	(13.7)	1,129	(15.2)	1,293	(16.8)	1,033	(18.5)	1,112	(21.6)	
80歳以上	608	(8.4)	639	(8.6)	807	(10.5)	735	(13.2)	791	(15.4)	

職業別LTBI登録者数

結核新規登録では看護師・保健師、医師は減少が続いているが、その他医療職・介護職は増加しており、介護施設での感染拡大が懸念される

表5-6. 年次別・職業別 潜在性結核感染症(LTBI)新登録者数

区 分	2017年		2018年		2019年		2020年		2021年		2021/2020年
	登録者数	(構成比)	登録者数	(構成比)	登録者数	(構成比)	登録者数	(構成比)	登録者数	(構成比)	
総 数	7,255	(100.0)	7,414	(100.0)	7,684	(100.0)	5,575	(100.0)	5,140	(100.0)	0.9
看護師・保健師	856	(11.8)	786	(10.6)	749	(9.7)	480	(8.6)	412	(8.0)	0.9
医師	129	(1.8)	141	(1.9)	156	(2.0)	98	(1.8)	73	(1.4)	0.7
その他医療職・介護職	797	(11.0)	699	(9.4)	776	(10.1)	502	(9.0)	522	(10.2)	1.0
接客業等	148	(2.0)	175	(2.4)	180	(2.3)	142	(2.5)	102	(2.0)	0.7
教員・保育士	68	(0.9)	87	(1.2)	79	(1.0)	53	(1.0)	42	(0.8)	0.8
上記以外の常用勤労者	1,408	(19.4)	1,405	(19.0)	1,509	(19.6)	944	(16.9)	817	(15.9)	0.9
上記以外の臨時雇、日雇	271	(3.7)	267	(3.6)	255	(3.3)	143	(2.6)	155	(3.0)	1.1
上記以外の自営業・自由業	207	(2.9)	235	(3.2)	244	(3.2)	181	(3.2)	198	(3.9)	1.1
家事従事者	116	(1.6)	108	(1.5)	118	(1.5)	67	(1.2)	48	(0.9)	0.7
無職・その他	2,142	(29.5)	2,265	(30.6)	2,551	(33.2)	2,149	(38.5)	2,141	(41.7)	1.0
乳幼児	318	(4.4)	319	(4.3)	324	(4.2)	299	(5.4)	234	(4.6)	0.8
保育園、幼稚園児・小中学生	295	(4.1)	248	(3.3)	180	(2.3)	136	(2.4)	81	(1.6)	0.6
高校生以上の生徒学生等	339	(4.7)	535	(7.2)	421	(5.5)	246	(4.4)	151	(2.9)	0.6
不明	161	(2.2)	144	(1.9)	142	(1.8)	135	(2.4)	164	(3.2)	1.2

(()内は構成比)

結核死亡

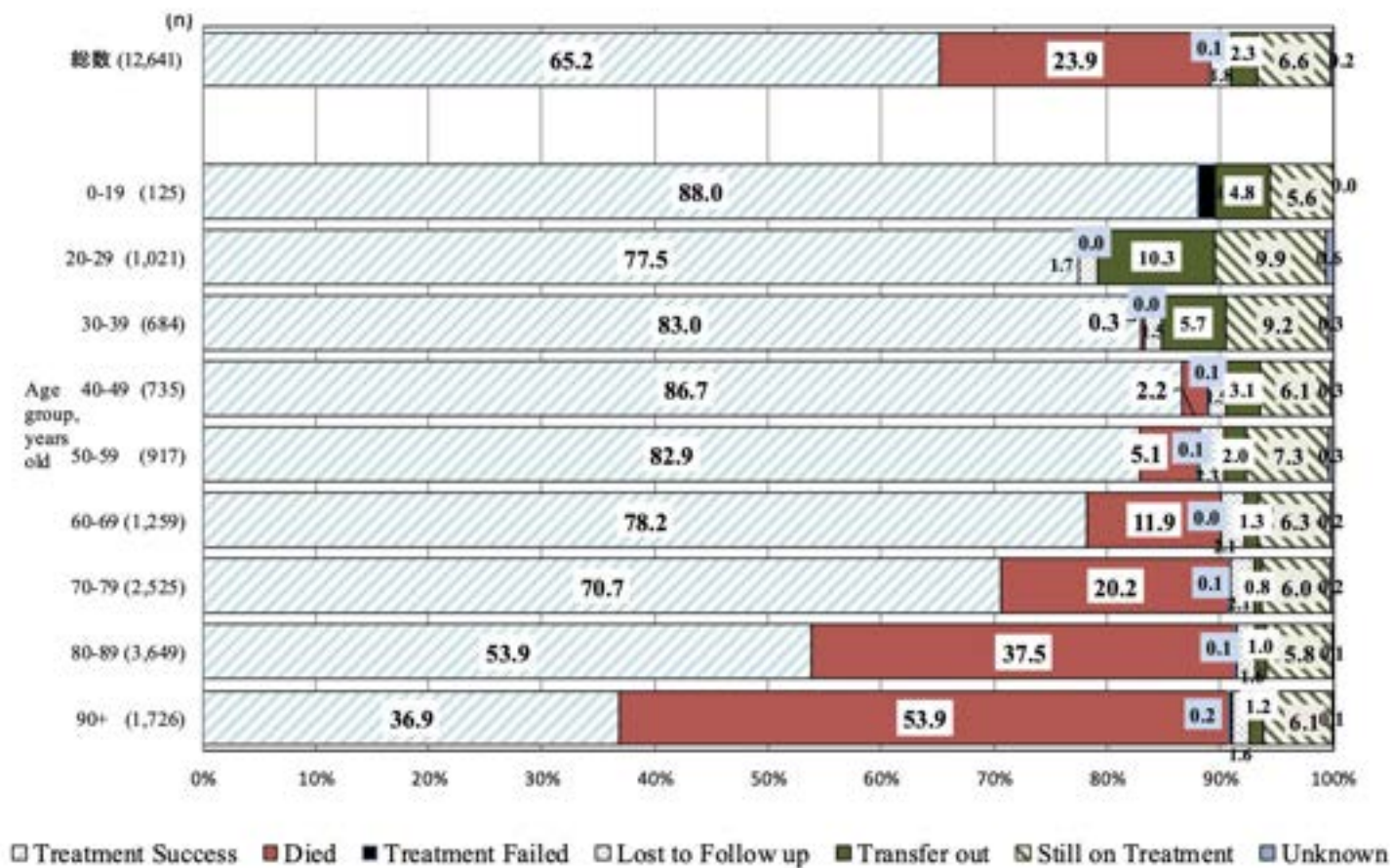
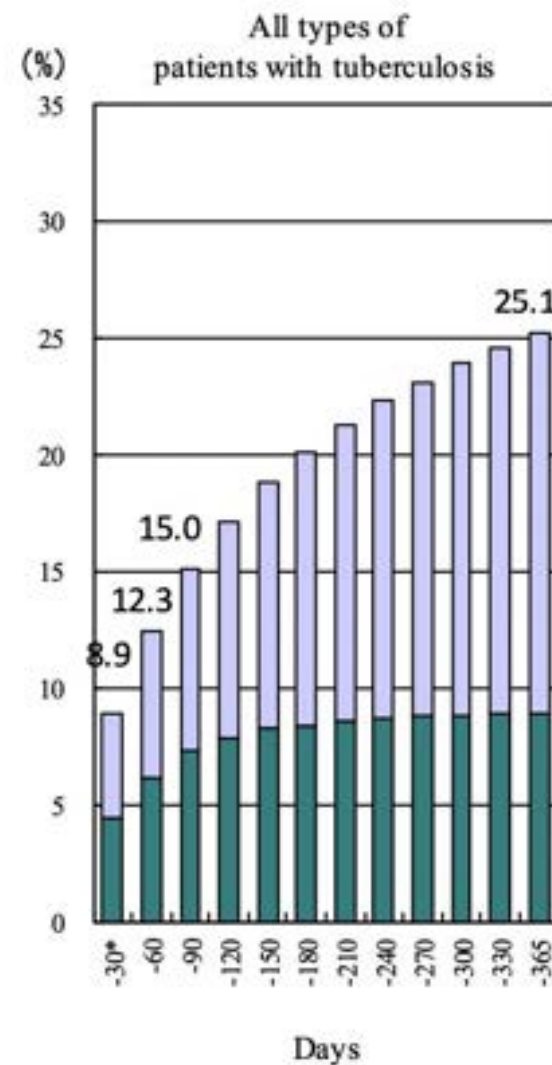


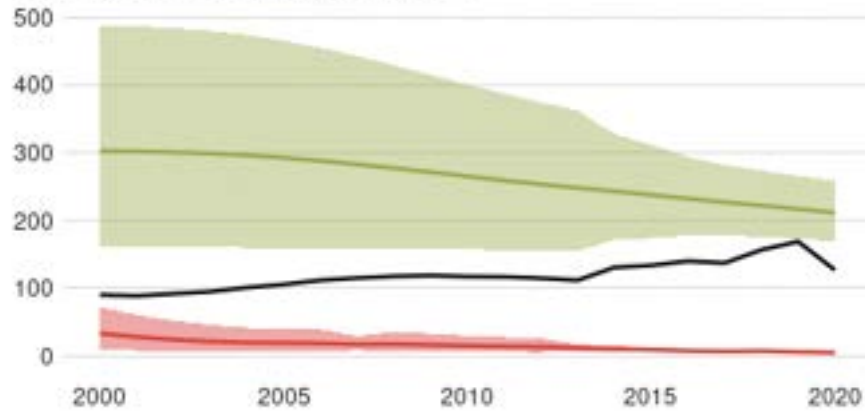
図3 2020年新登録患者の2021年末治療成績 (%)

Fig. 3 Treatment outcomes of newly notified tuberculosis patients by age group, 2020 year cohort (%)



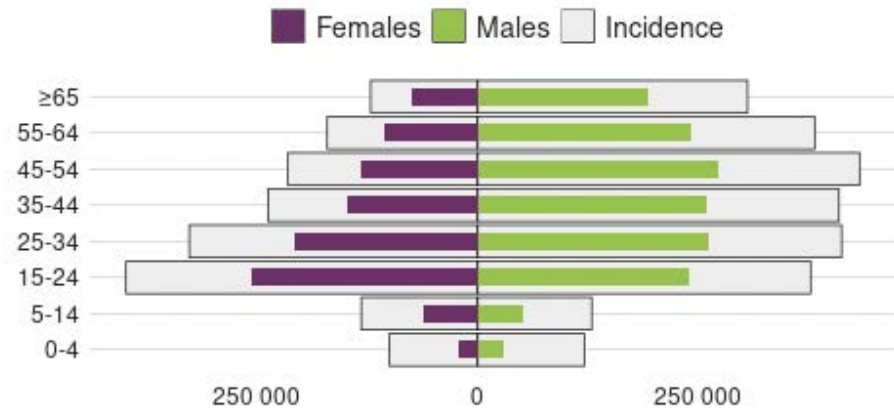
Incidence, New and relapse TB cases notified, HIV-positive TB incidence

(Rate per 100 000 population per year)



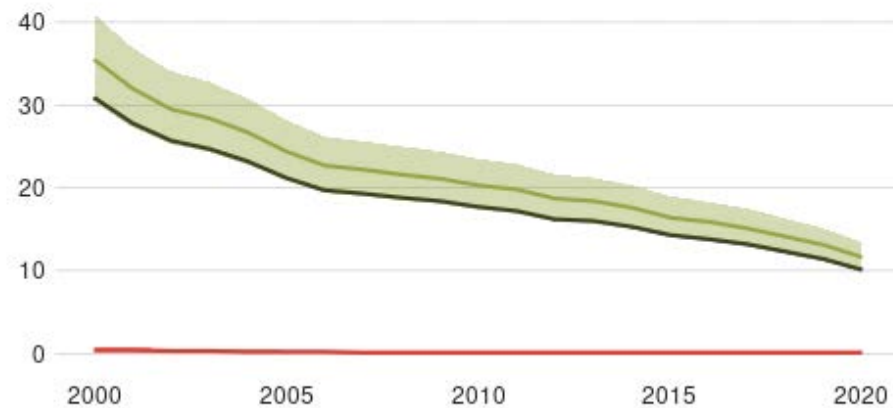
Incidence, Notified cases by age group and sex, 2020

(Number)



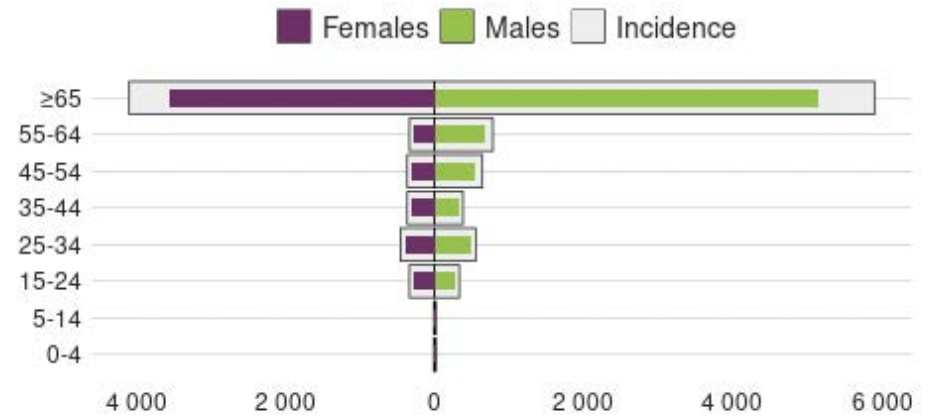
Incidence, New and relapse TB cases notified, HIV-positive TB incidence

(Rate per 100 000 population per year)



Incidence, Notified cases by age group and sex, 2020

(Number)



減らない肺外結核

肺結核、肺外結核の年度ごとの推移 結核の統計より

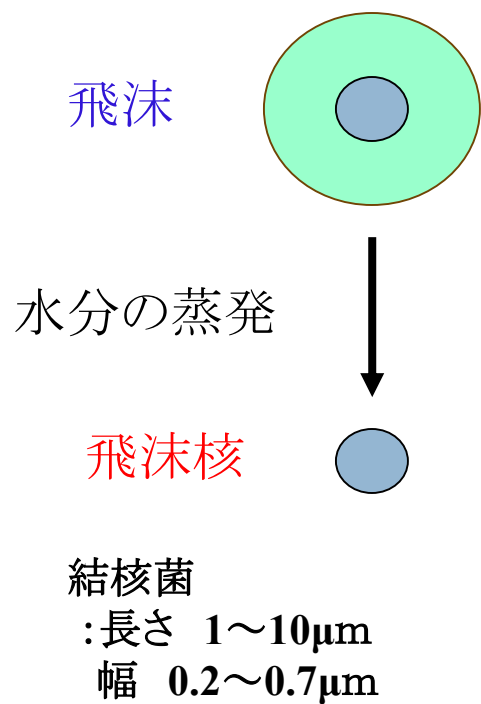
年度	肺結核	気管支結核	結核性胸膜炎	他のリンパ節結核	粟粒結核	腸結核	脊椎結核	結核性腹膜炎	他の骨・関節結核	肺門リンパ節結核	結核性髄膜炎
2021	8810	91	2168	659	573	186	145	142	103	101	100
2016	14014	119	3141	835	633	264	194	184	101	121	164
2011	17969	129	3929	1199	695	317	250	173	145	70	156

結核病形の疫学

1. 肺結核は年々減少しているが、肺門リンパ節結核、粟粒結核、結核性腹膜炎、結核性髄膜炎、結核性髄膜炎は相対的に増加している
2. 高齢者施設では肺外結核、播種性結核が1/4を占める
3. 高齢者の肺門部リンパ節結核を伴う粟粒結核に心膜炎、髄膜炎、腹膜炎を伴うパターンが減少していないことが推測される
4. 肺結核の中で気管支結核が相対的に増加している可能性がある

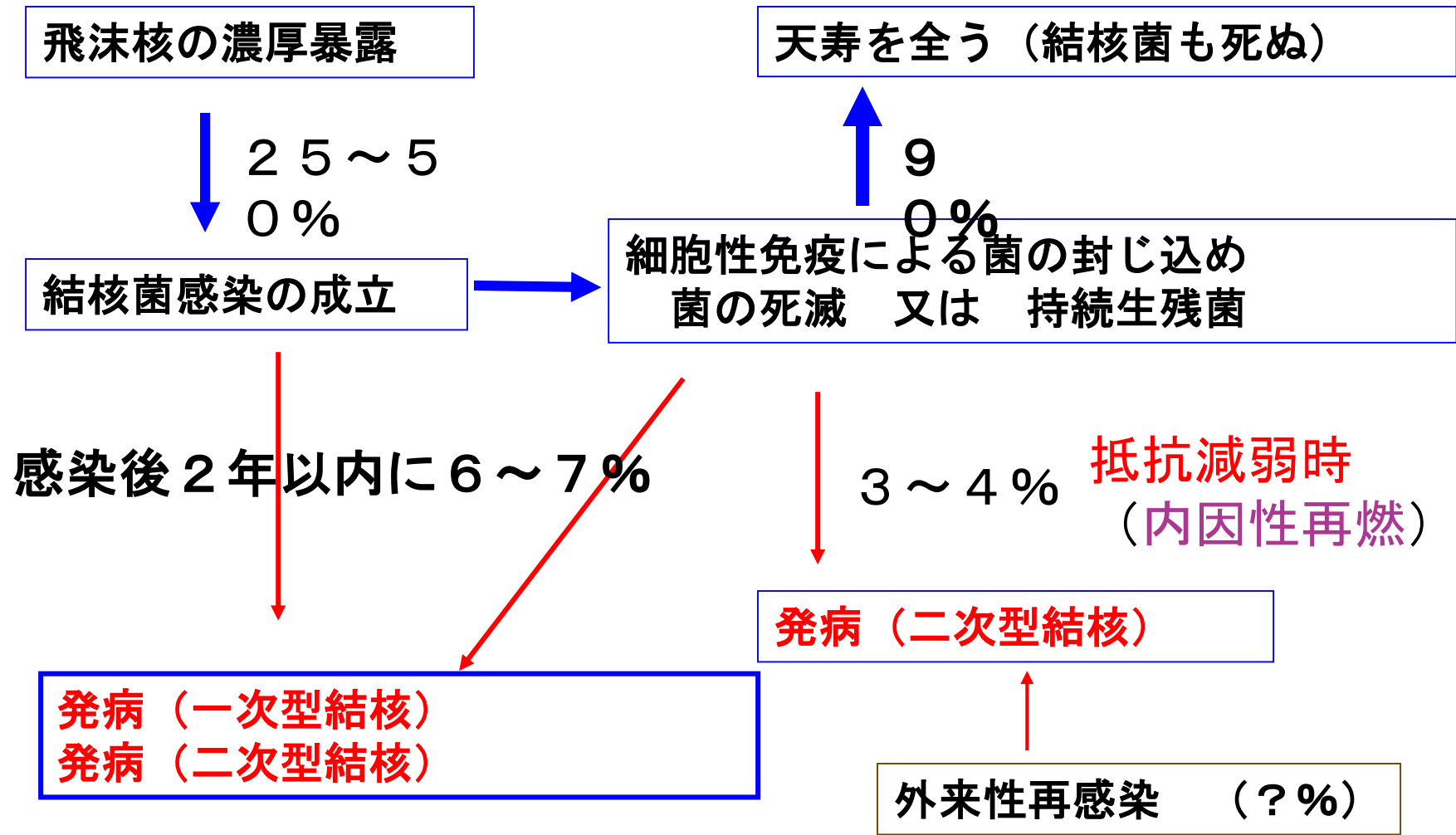
結核はヒトからヒトに伝染する伝染病

結核は空気（飛沫核）感染する伝染病

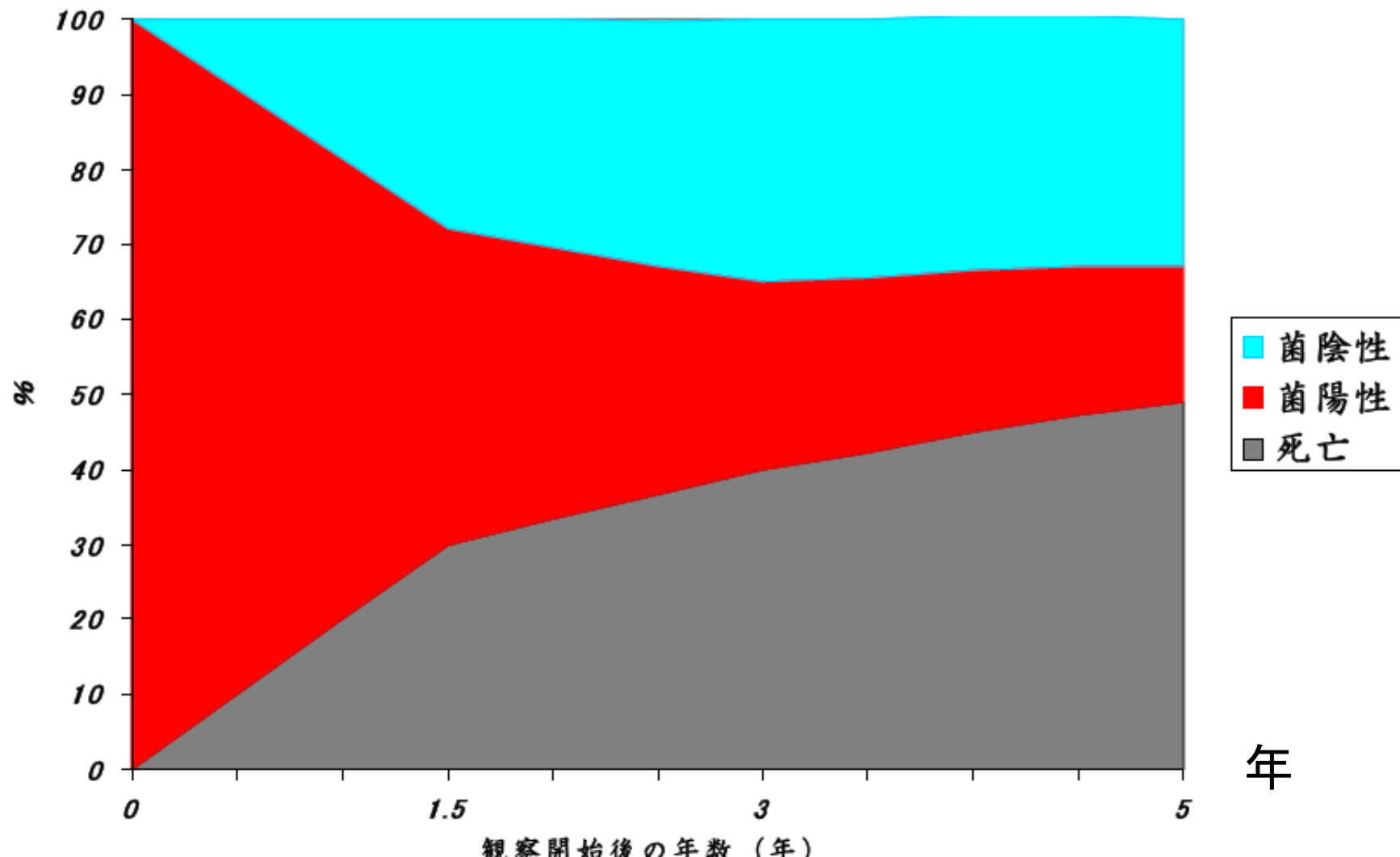


- 飛沫核は径 $<5\mu\text{m}$ 、落下速度は0.06-1.5cm / 秒
- 同じ換気空間であれば空気の流れに乗って移動する
: 排菌者から離れていても、感染する可能性がある
- 吸入された飛沫核は主に末梢気道内に沈着する

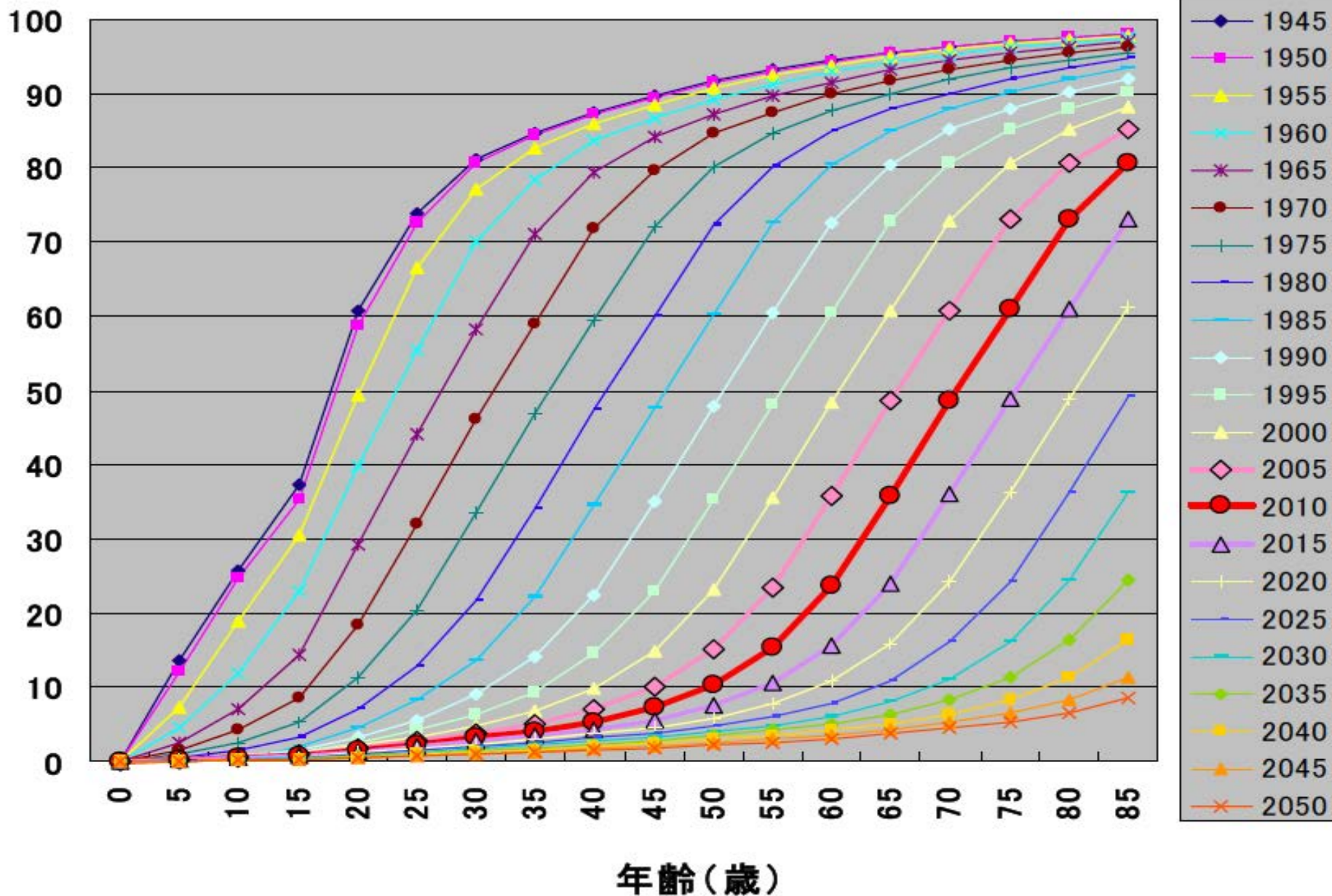
ヒト結核菌感染の自然史



排菌している肺結核患者の自然の経過 (インド国立結研の観察)



結核の既感染率

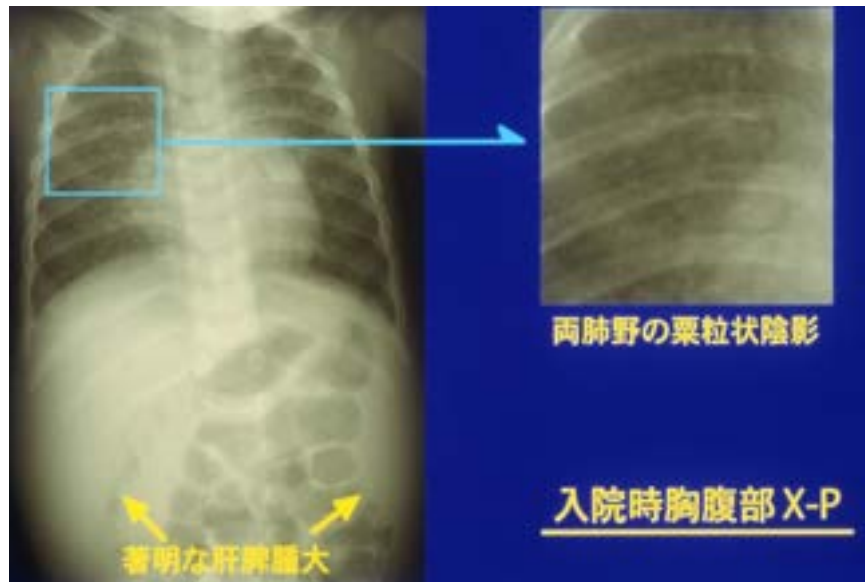


結核の進展

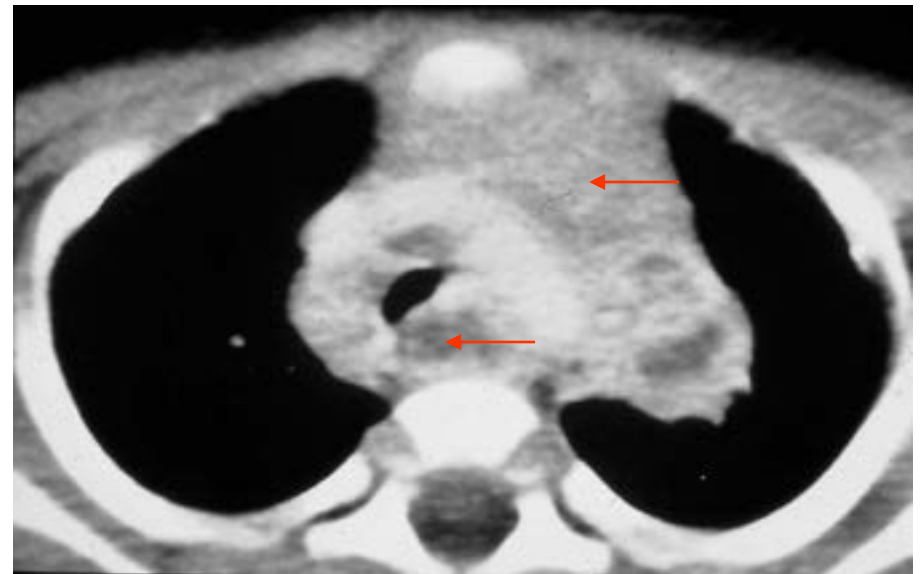
- 原則としてゆっくりと進展し、炎症所見も乏しい
- 進展形式
 - 管内性
 - リンパ行性
 - 血行性

初期播種型粟粒結核(一次型)

症例 8ヵ月男児(BCG未接種)



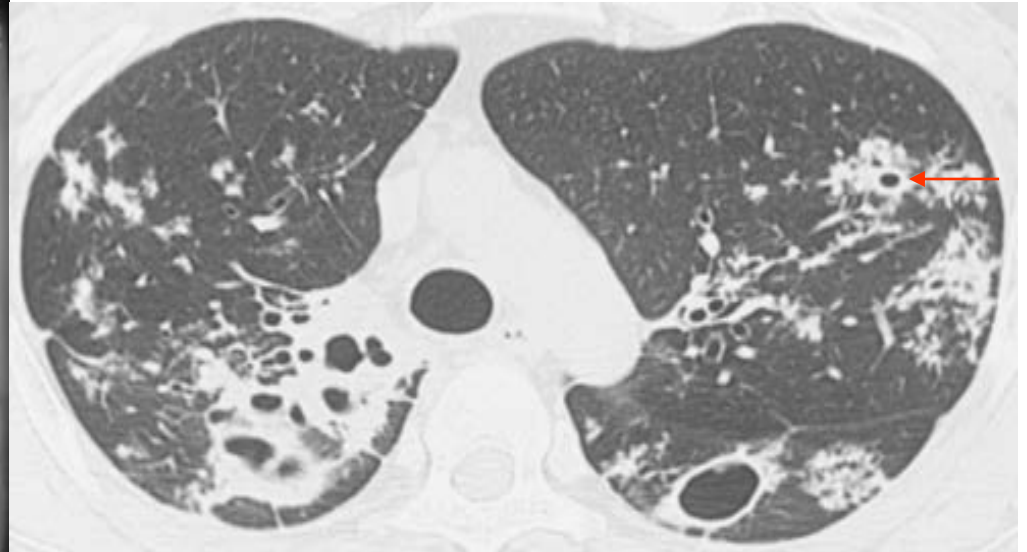
入院時の胸部単純正面像
びまん性に微細粒状影が撒布
肝・脾腫も認められる



化学療法2ヵ月後の胸部CT像
縦隔リンパ節の著明な腫大(←)
→ 左鎖骨上窩に皮膚瘻を形成

二次型肺結核症の胸部X線画像

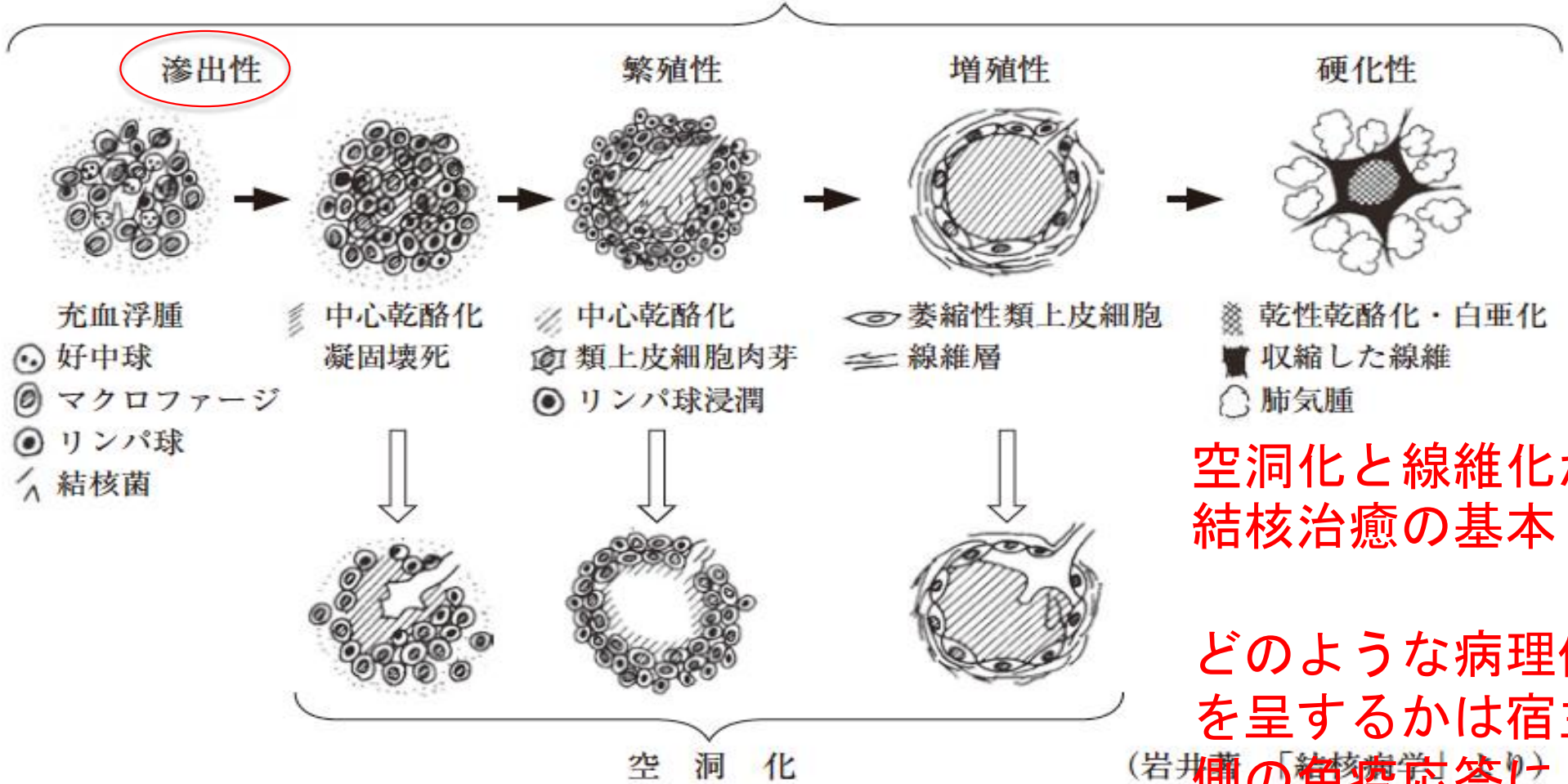
43歳、男性 喀痰塗抹 +++



右肺はS6に浸潤影内に多房性空洞を、S2には気道撒布型の小葉大の浸潤影を認める
左肺はS6に空洞と浸潤影、S1+2浸潤影を認め、小空洞(←)も認められる

〔結核病変の基本型図〕

基本病型



空洞化と線維化が結核治癒の基本

どのような病理像を呈するかは宿主側の免疫応答により決まる

(岩井 著 「結核病学」より)

DosR regulon

- LTBIで結核菌はanaerobic dormancyの状態にあり、低代謝で、分裂はほとんどしない
- 低酸素、NOにより効率的に誘導される遺伝子群
- Dormancyの状態では結核菌が生存するのに重要な役割を果たしている
- DosR mutantのNHP(マカクザル)TBでは細胞性免疫が起こった後菌量が減少し、肉芽種も形成されない

診断の遅れ

早期に結核が診断出来れば感染を広げない治療の失敗も少ない。

受診の遅れと診断の遅れはどうしておこる

受診から登録までの遅れ

有症状肺結核患者の受診の遅れ および 診断の遅れ

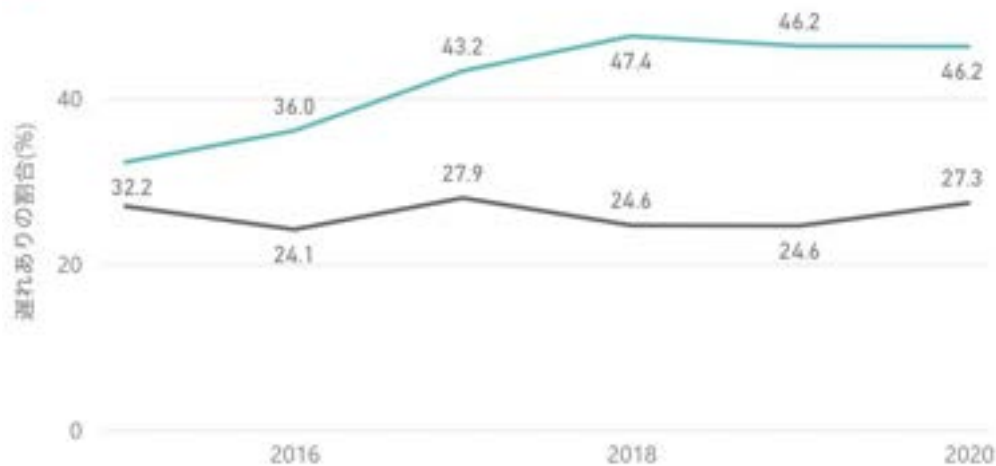
● 受診の遅れ ● 診断の遅れ



京都市

有症状肺結核患者の受診の遅れ および 診断の遅れ

● 受診の遅れ ● 診断の遅れ



京都府

診断の遅れ

- 受診の遅れ
- 診断の遅れ

受診の遅れ

- 結核患者さんを調査してみると症状が出てから医療機関を受診するのに2ヶ月以上かかっている人が20%程度
 - 働き盛りの20歳から59歳では30%と多い
 - 仕事していると受診が遅れる
 - かかりつけ医がいないと受診が遅れる
 - タバコを吸っていると受診が遅れる

受診の遅れに関する検討 松本健二 結核 2

全国集計でも働き盛りの30代から40代で受診の遅れは改善していない！啓蒙の継続は必要

Case 44歳代男性

主訴 発熱

病歴 入院3ヶ月前からの全身倦怠感、発熱が続くため受診。近医でLVFXを1W投与されたが効果なかった。

喀痰3連痰、気管支鏡下ブラシ、洗浄では診断に至らなかったが、SBT/ABPC点滴にて解熱し、炎症所見も改善した。

ノカルジア、放線菌などによる肺膿瘍を疑い、診断を兼ねた外科的切除を検討し他院紹介となった。

SBT/ABPC投与中に皮疹が出現したため、ダラシンに薬剤を変更し投与を継続されていたが、炎症所見、画像の再増悪を認め、再度気管支鏡検査を施行され肺結核と診断された。

プロフィール

喫煙歴 30本 25年間

飲酒歴

粉塵暴露歴 なし

既往歴

肺結核？

家族歴

父が肺癌で57歳で死亡

身体所見

PS 0

リンパ節腫大 なし

WBC 9250

RBC 495

Hg 14.1

Ht 42.1%

PLT 57.5

CRP 5.76

ALB 3.1

T-bil 0.35

GOT 17

GPT 17

LDH 110

UN 6.3

CRE 0.53

HgA1c 5.9%

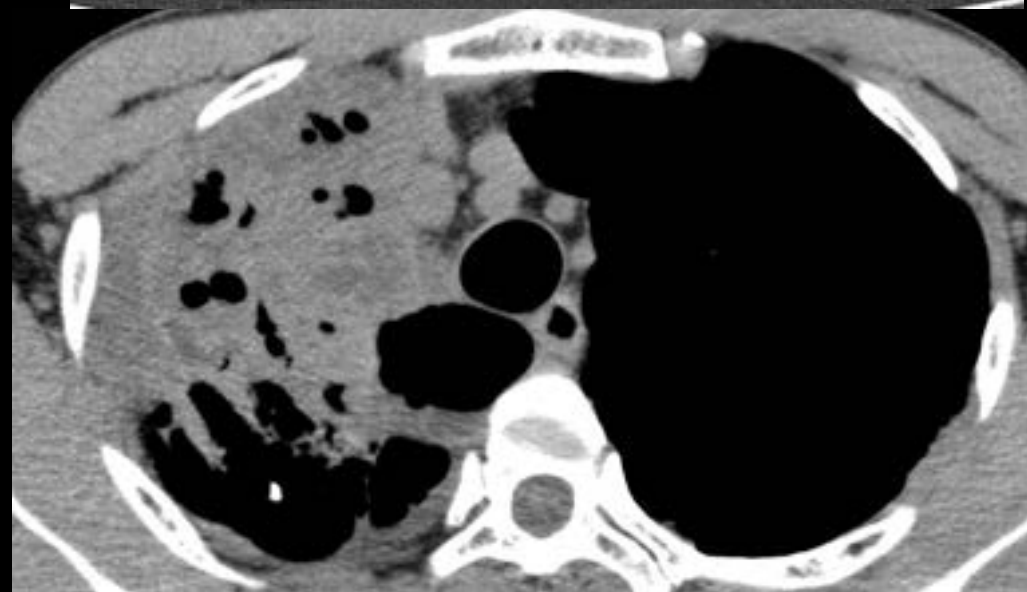
QFT 8.5<

β Dグルカン <5

抗MAC抗体 陰性

Image size: 3520 x 4280
View size: 999 x 1215
WL: -511 WW: 1023

036627 (45 y, 44 y)
Unnamed
1001



診断の遅れについて

有症状にて発見された肺結核症例の発見の遅れの検討

佐々木結花 結核 2000

結核病棟に紹介入院となった有症状患者さんの受診から診断までの期間

中央値 7日

80%値 48日

一般病院入院期間

平均 16.2日

50%入院期間 7.8日

80%入院期間 23.5日

診断まで28日以上かかった25症例の解析

画像撮影の遅れ 11例

喀痰検査の遅れ 8例

再診せず 2例

その他 4例

診断の遅れの原因

- 結核の初期の症状は軽微である事が多い。無症状のこともよくある
- 同じ症状なら肺癌や、肺炎の患者さんの方がはるかに多い
- 高齢者の結核や免疫抑制状態の結核では非典型的なレントゲン写真が多い
- 高齢者を中心に、診断困難な肺外結核が増えている。

見落とされ易い結核

- 他疾患にて治療中である場合
 - ステロイド、免疫抑制投与
 - 癌治療
 - 肺炎の繰り返し（高齢者）
- 気管支結核
 - 喘息として治療されてしまう。
- 肺外結核 粟粒結核
 - 特に不明熱の原因の一つとして忘れてはいけない
 - 安易にステロイドが投与されると急激な悪化を示す

結核を見逃さないためには

2週間以上持続する咳や痰

血痰や喀血、胸痛などの呼吸器症状

発熱（微熱とは限らない）、寝汗、食思不振、全身倦怠感、体重減少などの全身症状

こんな症状があったら、お医者さんに行って診察を受けましょう。

それでも症状が長引く場合には胸部レントゲン、喀痰検査をお願いしましょう

結核発病の危険度(免疫状態)

- High risk 6倍以上の発病率
 - 白血病、悪性リンパ腫、頭頸部癌、化学療法、臓器移植、HIV感染、抗TNF抗体投与、Xpでの陳旧性の瘢痕病変
- Moderate risk 3-6倍の発病率
 - 糖尿病、ステロイド服用
- Slightly increased risk 1.5-3倍の発病率
 - 低体重(BMI 18.5>)、喫煙、ステロイド吸入
- その他
 - Silicosis, Renal disease, Gastric surgery, Celiac disease
 - PD1抗体投与

結核発病の危険度(環境)

- 濃厚接触者
- 結核高度蔓延地域出身者
 - ▣ 東南アジア、モンゴル、中国など
- 閉鎖環境での生活
 - ▣ 精神神経病棟、刑務所、シェルターなど
- 社会経済的貧困
- 高齢者(日本)

結核の診断

結核の診断は総合的に判断される

- 検体からの病原体の検出が確定診断
- 病原菌が検出できない場合もある。その場合には症状、状況、下記の検査所見から臨床的に診断する。
 - 画像
 - 病理組織
 - 遺伝子検査
 - IGRA

結核を疑った場合の検査

- 画像検査 (ChestXp、CT)
- 喀痰検査、検体検査
- 病理組織検査
- ツ反、IFN- γ release assay

抗酸菌の検査法

塗抹検査：蛍光染色、チールニールセン染色

培養検査

固形培地：小川培地、7H10など

液体培地：MGIT：Bactec MGIT 960システム

検体からの直接同定法

核酸増幅法：アンプリコアAmplacor、MTD、LCR、Xpert MTB/RIF など

同定法

生化学的同定：ナイアシンテストNiacin test など

DNAプローブ：アキュープローブAcuprobe

イムノクロマトグラフィー法：キャピリアTB

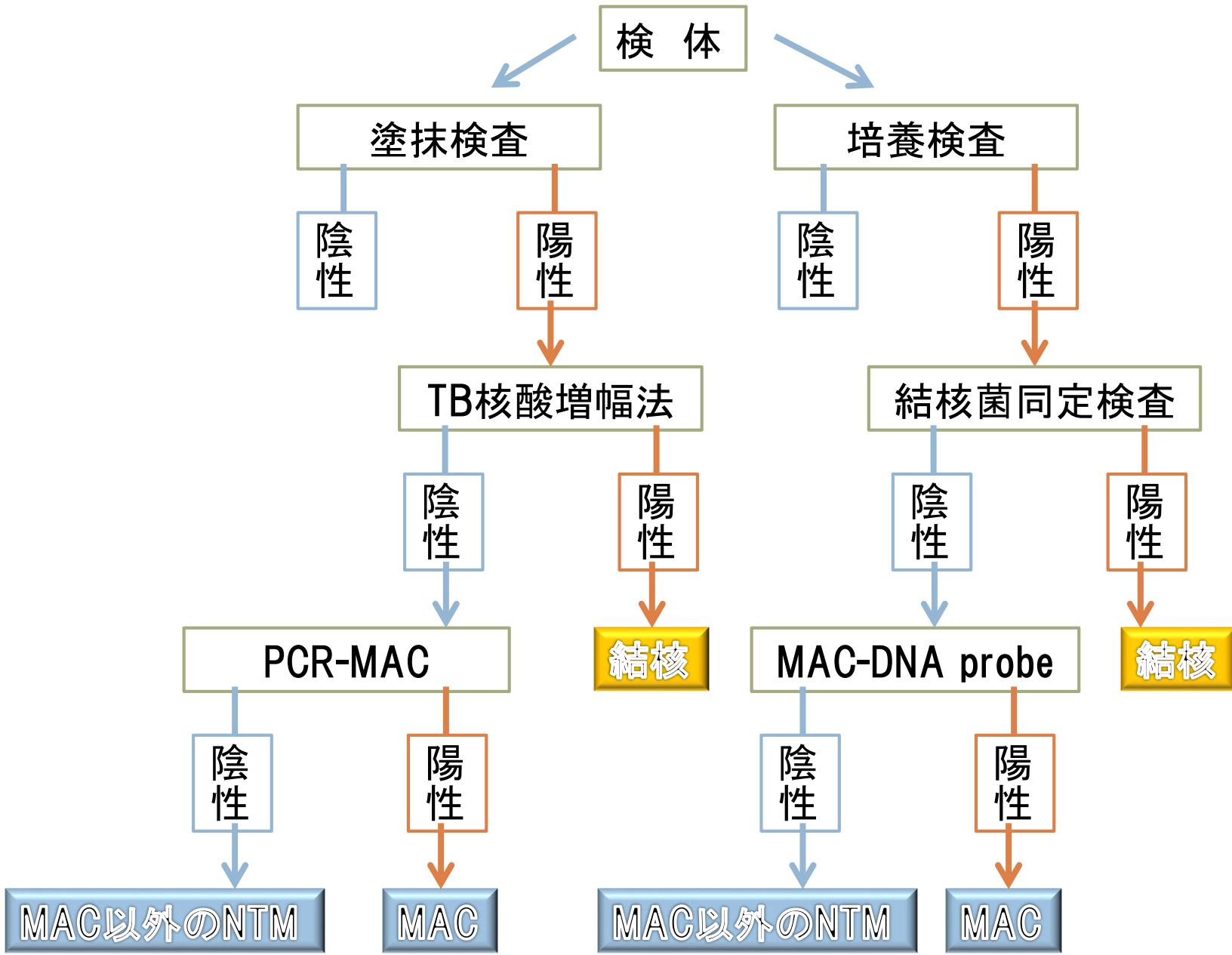
DDH法：他の抗酸菌の同定

薬剤感受性試験

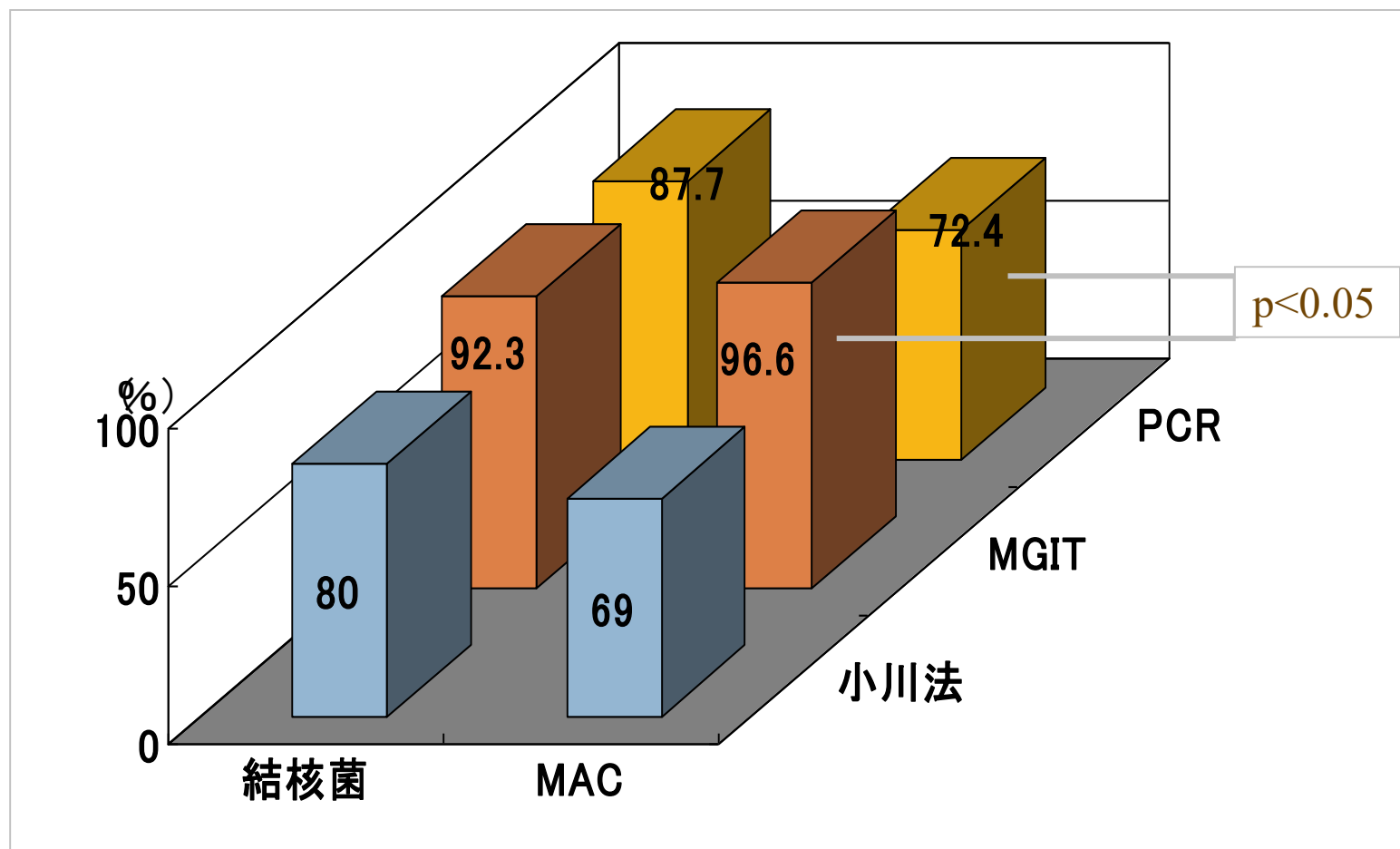
固形培地（ビットスペクトルSR、ウェルパックPなど）

液体培地（ブロスミックMTB、MGIT抗酸菌システム、BACTEC MGIT）

耐性遺伝子の検出

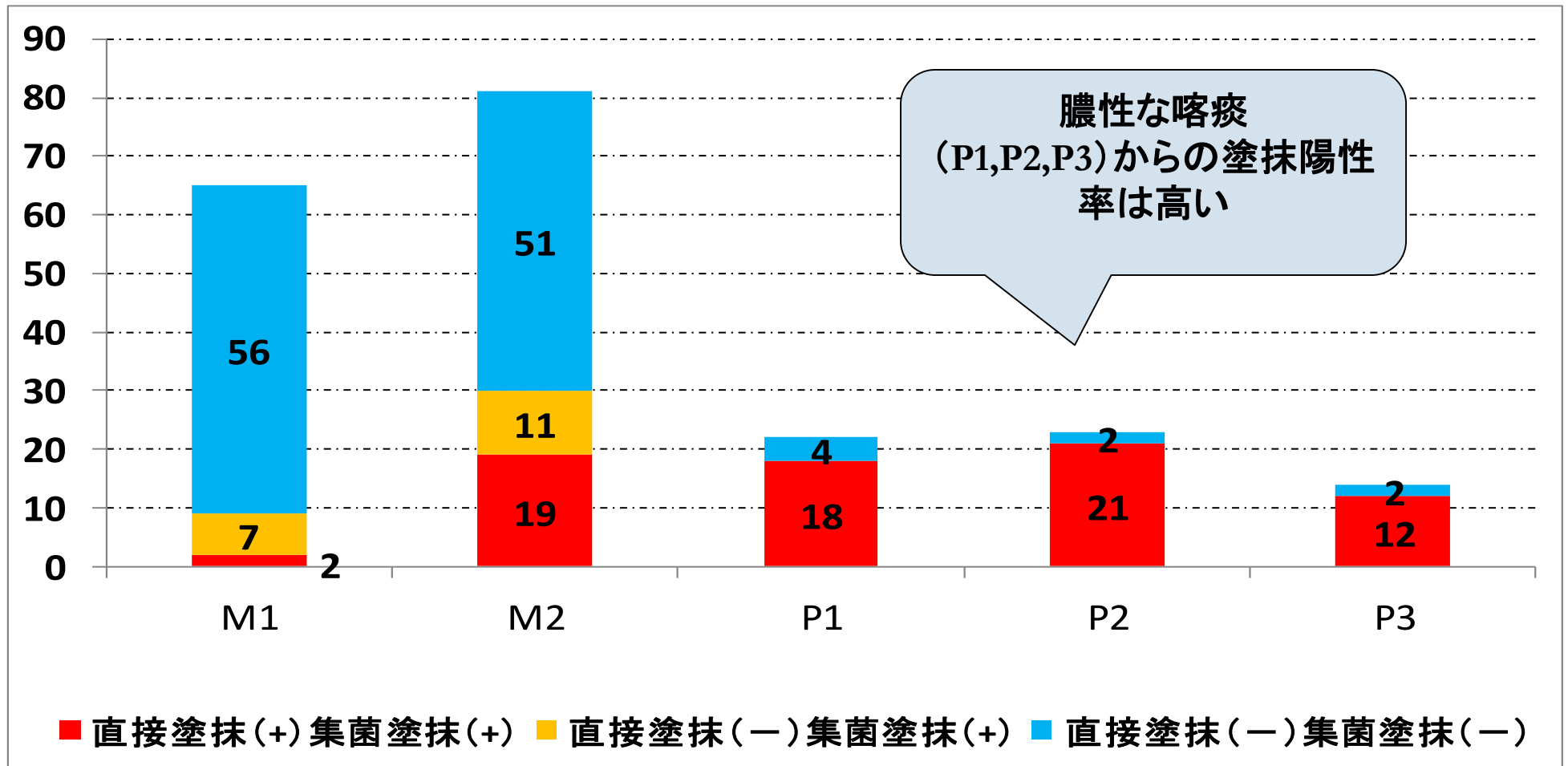


小川法、MGIT法、PCR法の検出率の比較



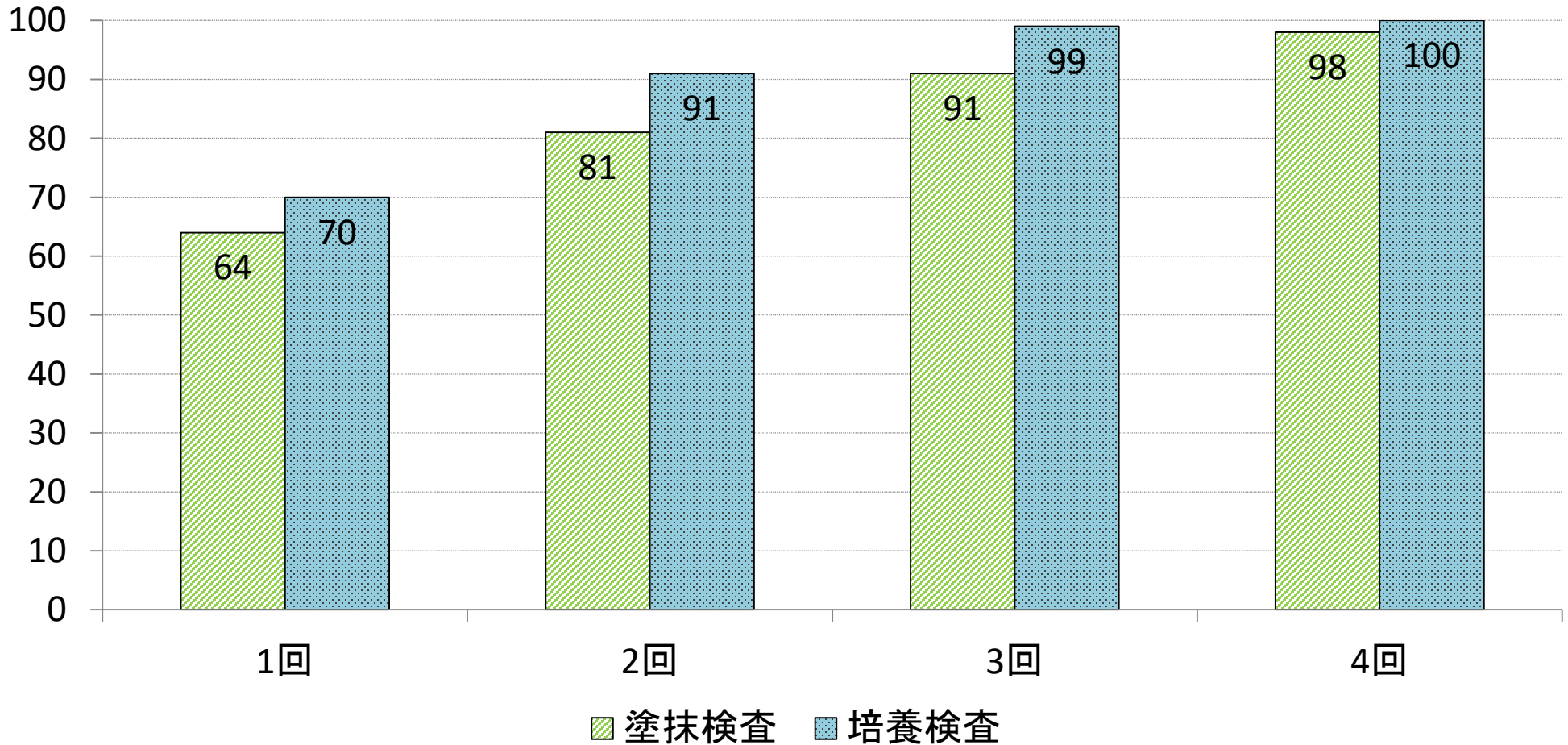
結論: MGIT > PCR法 > 小川法で感度が高い

肉眼的品質分類による 抗酸菌塗抹検査の成績 (n=205)



3連痰は必要？

40 喀痰の採取回数と抗酸菌塗抹および培養累積陽性率 *1)



*1) 塗抹検査：蛍光法、培養検査：BACTEC 460とL-J卵培地

検査結果の解釈

塗抹検査 集菌 蛍光法	遺伝子増幅検査 結核菌	培養検査 液体培養	液体培養菌同定 遺伝子増幅検査：結核菌	解釈
(-)	(-)	(-)		
(-)	(-)	(+)	(-)	
(+)	(-)	(+)	(-)	
(-)	(-)	(+)	(+)	
(-)	(+)	(+)	(+)	
(+)	(+)	(+)	(+)	
(+)	(+)	(+)	(-)	
(+)	(+)	(-)		
(-)	(+)	(-)		

Xpert MTB/RIF

XPRT® MTB/RIF ASSAY VERSUS AFB AND CULTURE STATUS

SENSITIVITY: **98.0%**
SPECIFICITY: **98.3%***

		AFB-		AFB+
		Culture POSITIVE	Culture NEGATIVE	Culture POSITIVE
Xpert MTB/RIF	MTB DETECTED	70	3	275
	MTB NOT DETECTED	7	171	0

* The sensitivity of the Xpert MTB/RIF assay in patient samples classified as smear negative, culture positive (S-C+) is 90.9% (70/77) and 100% (275/275) for those classified (S+C+).

Workflow: Self contained cartridge – just add sample

1 Pour Sample Reagent into sample tube.

Incubate for 15 minutes at room temperature.
(Acceptable sample types: unprocessed sputum or sediment from concentrated specimen.)



1

2 Pipette diluted sample into cartridge.



2

3 Insert cartridge and start assay.



3

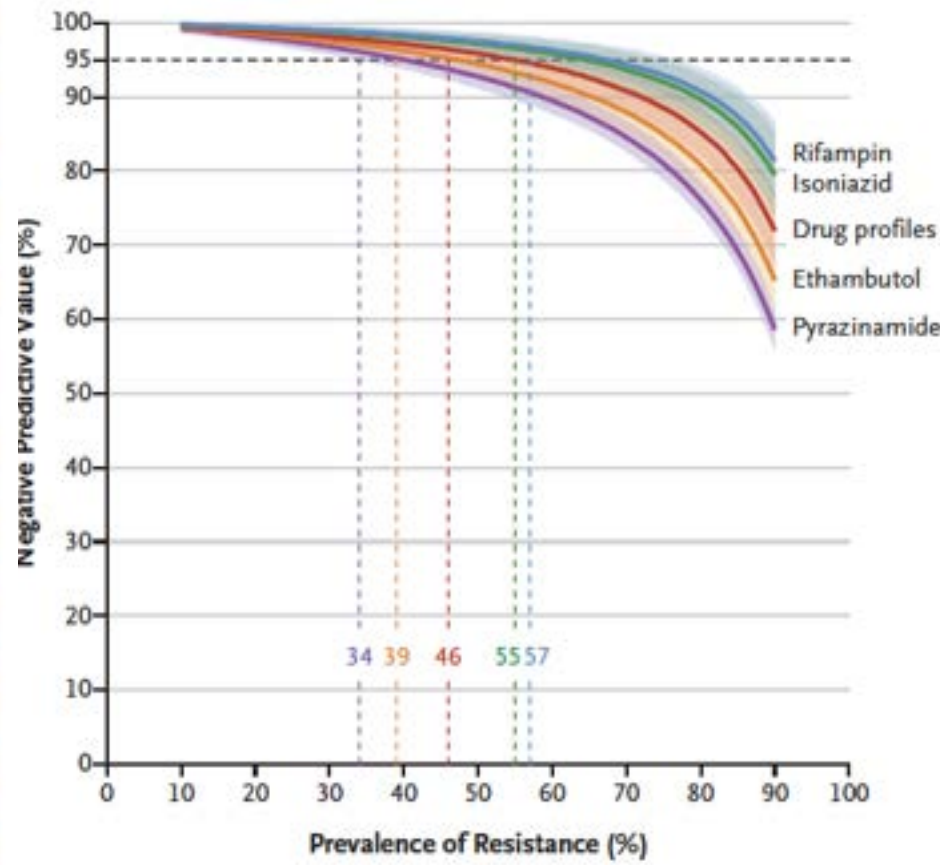
Prediction of Susceptibility to First-Line Tuberculosis Drugs by DNA Sequencing

(The CRyPTIC Consortium and the 100,000 Genomes Project)

NEJM 2018 OCT 11 379

Table 4. Genotypic Drug Profile Predictions of Pansusceptibility.*

Prediction and Genotypic Drug Profile	No. of Isolates Predicted to Have Profile	No. of Phenotypically Pansusceptible Isolates Predicted to Have Profile (% Predicted Correctly)
Isoniazid Rifampin Ethambutol Pyrazinamide		
Predicted to be pansusceptible		
S S S S	4037	3952 (97.9)
Predicted to be pansusceptible when U mutations are inferred to be consistent with susceptibility		
S S S U	11	11 (100)
S S U S	410	399 (97.3)
S S U U	2	2 (100)
S U S S	93	88 (94.6)
S U U S	29	29 (100)
Total	4582	4481 (97.8)
Predicted to have some phenotypic resistance		
R S R or S R or S	397	18 (4.5)
S At least one R, no U or F	158	36 (22.8)
R R R or S R or S	1273	1 (0.1)
Total	1828	55 (3.0)
No prediction made; drug profile prediction incomplete		
U S or U S or U S or U	150	126 (84.0)
At least one F, no R	280	240 (85.7)
At least one R and one U, no F	499	6 (1.2)
At least one R and one F, no U	159	3 (1.9)
At least one R, one U, and one F	18	0
Total	1106	375 (33.9)



* Among the 5865 profiles with complete predictions, the sensitivity of genetic prediction was 95.4%, specificity 98.6%, PPV 97.0%, and NPV 97.9%, with predictions made for 78.0% of isolates. When predictions were made only in the absence of U mutations in isoniazid-related genes (with U mutations that were relevant to other drugs permitted), the sensitivity was 94.6%, specificity 98.8%, PPV 97.0%, and NPV 97.8%, with predictions made for 85.1% of isolates.

アデノシンデアミナーゼ (ADA)

カットオフ値 (U/L) 感度(%) 特異度(%)

胸水	50	90-96	81-92
心嚢水	40	93	97
腹水	30	94	92
髄液	8	44	75

QFT-Plus

図1 QFT-3GとQFT-Plusの比較

QFT-3G			QFT-Plus				
刺激抗原	陰性 コントロール	結核 抗原	陽性 コントロール	陰性 コントロール	TB 1 抗原	TB 2 抗原	陽性 コントロール
刺激細胞		CD4+T細胞		CD4+T細胞	CD4+および CD8+ T細胞		
結核特異抗原		長鎖ペプチド (MHC class II) ・ESAT-6 ・CFP-10 ・TB7.7		長鎖ペプチド (MHC class II) ・ESAT-6 ・CFP-10	長鎖ペプチド (MHC class II) ・ESAT-6 ・CFP-10 + 追加短鎖ペプチド (MHC class I)		

表1 QFT-Plusの判定基準と解釈

Nil値 (IU/ml)	TB1値 (IU/ml)	TB2値 (IU/ml)	Mitogen (IU/ml)	判定	解釈
≤8	≥0.35IU/ml かつ Nil値の≥25%	不問	不問	陽性	結核感染を 疑う
	不問	≥0.35IU/ml かつ Nil値の≥25%			
	<0.35IU/ml、あるいは ≥0.35IU/ml かつ Nil値の≥25%		≥0.5IU/ml	陰性	結核感染 していない
		<0.5IU/ml	判定 不可	結核感染の 有無について 判定できない	
>8	不問				

注1) 生食での血漿中IFN-γ濃度

注2) 反応: TB1, TB2からNil値を引いたIFN-γ濃度 (TB1値、TB2値)

注3) 判定保留はない

		既承認品 (他社)				
		陽性	判定保留	判定不可	陰性	合計
本品	陽性	96	1	1	2	100
	判定不可	0	0	0	0	0
	陰性	0	2	0	103	105
	合計	96	3	1	105	205

一致率: 97.1% (199/205)

		QFT法				
		陽性	判定保留	判定不可	陰性	合計
本品	陽性	253	3	1	5	262
	判定不可	0	0	5	0	5
	陰性	7	16	0	308	331
	合計	260	19	6	313	598

一致率: 93.8% (561/598)

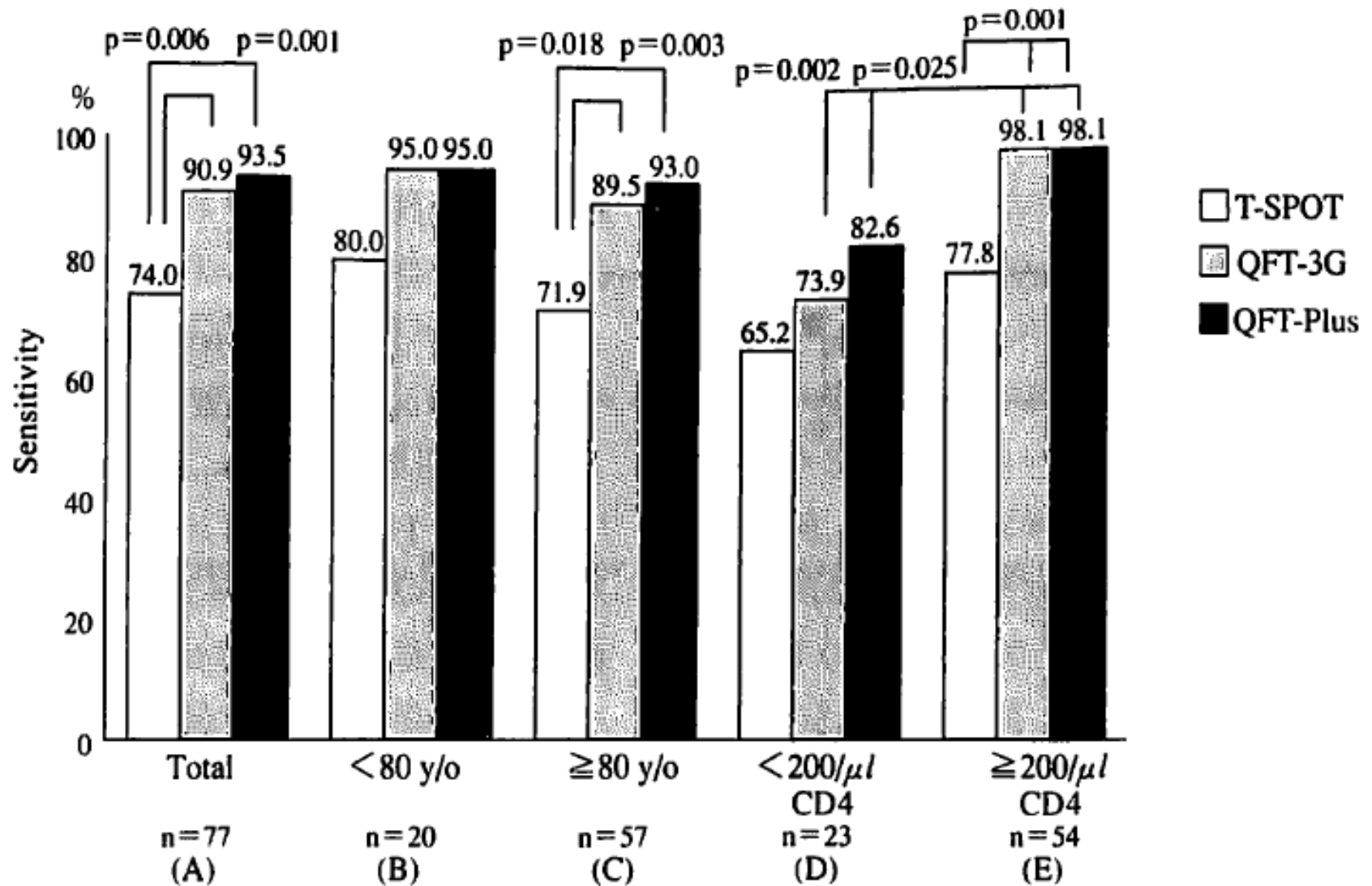


Fig. 1 Head-to-head comparison of sensitivity of QFT-Plus, QFT-3G and T-SPOT in active tuberculosis patients

Table 2 Head-to-head comparison of indeterminate/invalid of IGRAs

Group	T-SPOT	QFT-3G	QFT-Plus
		p=0.116	
A. All (n=77)	7.8% (6/77)	3.9% (3/77)	1.3% (1/77)
B. Age (y/o) < 80 (n=20)	5.0 (1/20)	0.0 (0/20)	0.0 (0/20)
C. Age (y/o) ≥ 80 (n=57)	8.8 (5/57)	5.3 (3/57)	1.8 (1/57)
D. CD4 < 200/μl (n=23)	4.3 (1/23)	13.0 (3/23)	4.3 (1/23)
		p=0.056	
E. CD4 ≥ 200/μl (n=54)	9.3 (5/54)	0.0 (0/54)	0.0 (0/54)

活動性結核における新規QuantiFERON TBゴールドプラスと既存IGRAsとの比較検討
 福島喜代康Kekkaku 2018. vol 93.10

IGRA（感度90%,特異度98%と設定）の検査対象による陽性的中率の比較

対象 A (既感染率10%)

対象：10,000人

感染者 $10,000 \times 0.1 (10\%) = 1,000$ 人

感度90%：患者の90%を正しく陽性と判定可能
 $1000 \times 90\% = 900$ 人が検査陽性
(感染者1000名のうち100名は検査陰性：偽陰性)

非感染者： $10,000 \times 0.9 (90\%) = 9,000$ 人

特異度99%:非感染者を正しく判定できる率
 $9,000 \times 99\% = 8910$ 人が検査陰性
(非感染者9000名のうち90名は感染していないのに検査陽性：偽陽性)

陽性的中率 陽性者のうち、真の感染者は？

$$\frac{900}{900 + 90} = 89.1\%$$

陽性者の約9割感染者

対象 B (既感染率1%)

対象：10,000人

感染者 $10,000 \times 0.01 (1\%) = 100$ 人

感度90%：患者の90%を正しく陽性と判定可能
 $100 \times 90\% = 90$ 人が検査陽性
(感染者100名のうち10名は検査陰性：偽陰性)

非感染者： $10,000 \times 0.99 (99\%) = 9,900$ 人

特異度99%:非感染者を正しく判定できる率
 $9,900 \times 99\% = 9810$ 人が検査陰性
(非感染者9,900名のうち99名は感染していないのに検査陽性：偽陽性)

陽性的中率 陽性者のうち、真の感染者は？

$$\frac{90}{90 + 99} = 47.3\%$$

陽性でも約半数は非感染者

胸水リンパ球優位ADA 50（感度90%,特異度95%
と設定）の検査対象による陽性的中率の比較

対象 A (結核性胸膜炎患者80%) 1000例

TB 800例 NonTB200例

陽性者は $800 \times 0.9 + 200 \times 0.05 = 730$

陰性者は270

陽性適中率= $720/730=98.6\%$

陰性的中率= $210/270=77.8\%$

対象 B (結核性胸膜炎患者10%) 1000例

TB 100例 NonTB900例

陽性者は $100 \times 0.9 + 900 \times 0.05 = 135$

陰性者は865

陽性適中率= $90/135=66.7\%$

陰性的中率= $855/865=98.8\%$

結核と診断したら

保健所への届け出

結核は二類感染症です

結核患者と診断した場合は直ちに「患者発生届」を最寄の保健所(患者住所地あるいは病院所在地)の管轄保健所に提出
まず電話で、または届出用紙をファックスで「保健所、感染症担当部署」へ

結核患者さんが入院した際、退院した際には「入退院届け」

結核患者さんが公費負担制度を受けるためには「医療公費公費負担申請書」 勧告に基づく入院患者は37条、それ以外は37条の2

結核の入院基準

入院勧告の対象

肺結核、気管・気管支結核、喉頭結核、咽頭結核の患者で、次の（１）または（２）の状態にある場合

- （１） 喀痰塗抹検査結果が「陽性」の場合
- （２） 喀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「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」と判断した患者のうち、次の①または②に該当する場合
 - ① 感染のおそれがあると判断される者（例：激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に早晚大量排菌、または多剤耐性結核に至るおそれ大きいと判断される者（例 不規則治療や治療中断による再発した患者、外来治療中に排菌量の増加がみられた患者）

もし、あなたの病院で 結核患者さんが発生したら

53

➤ 個室隔離

可能であれば陰圧換気の個室が望ましい。

入り口のドアは、人の出入り以外は閉鎖

HEPAフィルター式空気清浄器の設置、ない場合は定期的な換気、紫外線も有効

(窓をあけ、直接外への空気の流れを作る)

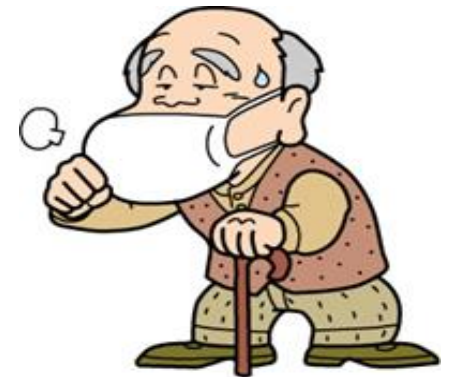
➤ マスクの着用

医療従事者及びご家族はN95

患者さんはサージカルマスク

➤ 衣類

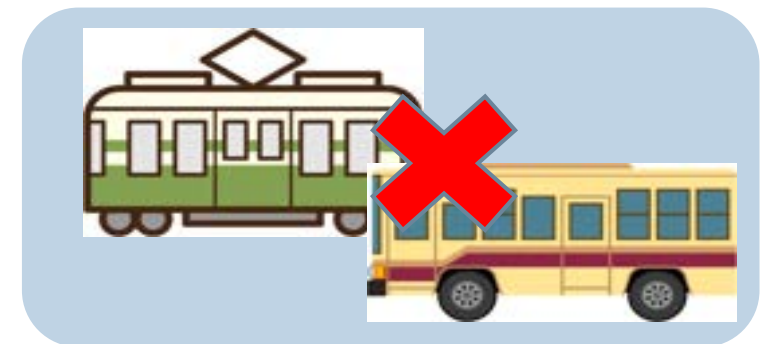
消毒の必要性はなく、通常の洗濯でよい



患者さん移送時の注意点

54

- ▶ 受診前に移送先施設への連絡
- ▶ 公共交通機関は使用せず、原則として自家用車を利用。
- ▶ 窓は開け、患者さん以外の同乗者は全員N95マスクを着用する。
- ▶ 交通手段の確保が困難な場合は、保健所に相談してください。



55

結核の治療

結核コントロールの目標

56

結核撲滅が最終的な目標である

そのためには結核症を持つ患者を

確認する

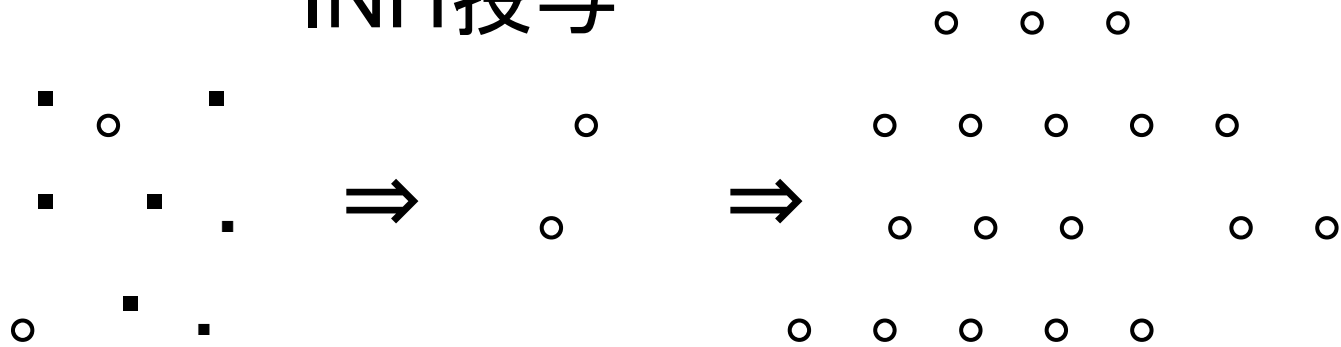
診断する

治療を開始する

最も重要な事は「治療を完了する」こと

薬剤耐性のメカニズム

INH投与



■INH感受性菌 ○INH耐性菌

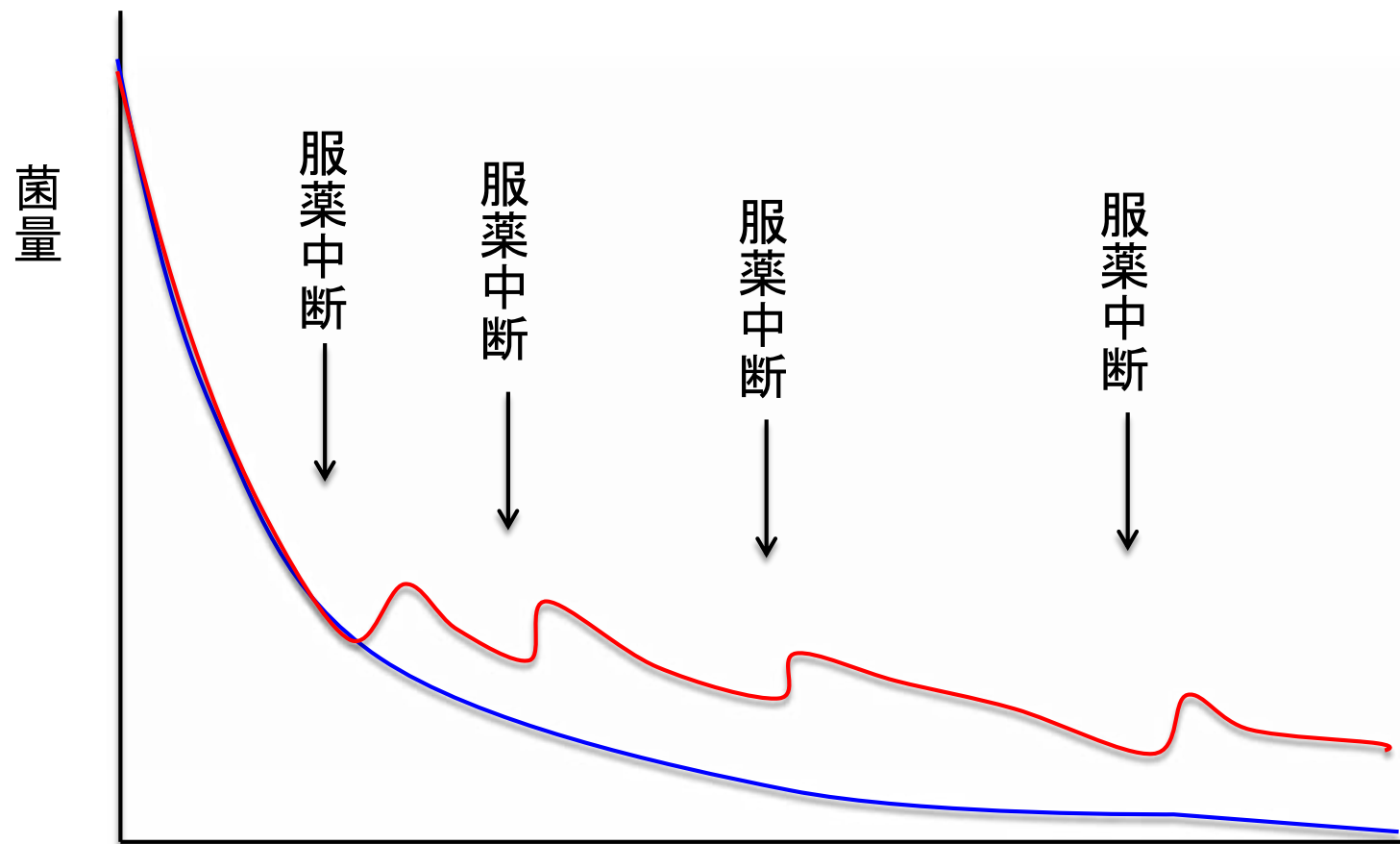
主な抗結核薬の薬剤耐性化の確率

58

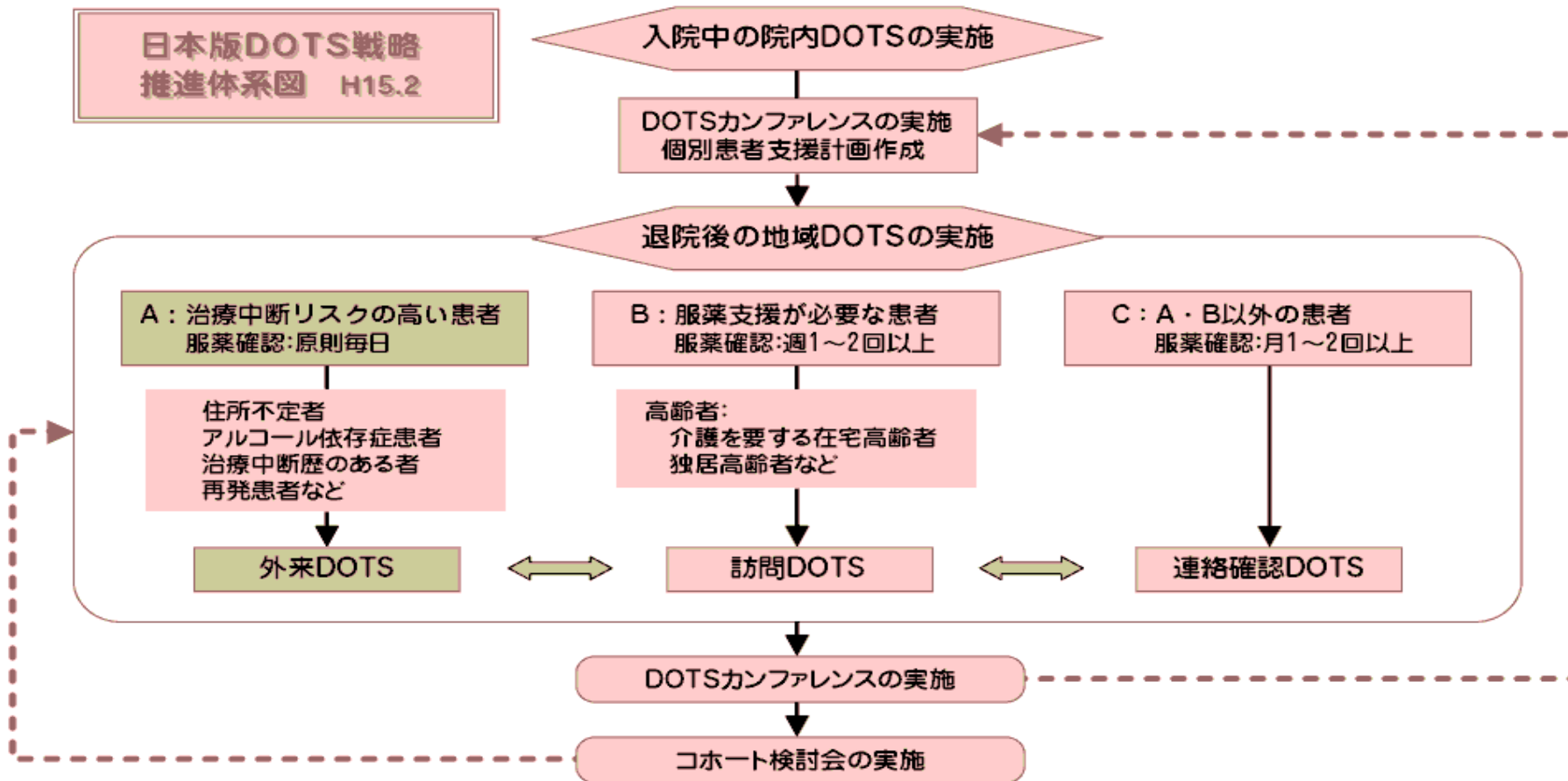
INH	10^{-5} — 10^{-6}
RFP	10^{-7} — 10^{-8}
PZA	10^{-2} — 10^{-4}
EB	10^{-4} — 10^{-6}
SM	10^{-5} — 10^{-6}

結核菌の耐性獲得は細胞分裂に伴うDNAの突然変異によるものと考えられている。薬剤により、耐性を獲得する頻度が異なると推定されている。

服薬を忘れるとどうなるか



日本版DOTS戦略推進体系図



病棟での服薬確認の実際

服薬内容・副作用・耐性化のリスクについてどの程度理解できているかも合わせて確認しています。



服薬後、患者さんと一緒に服薬手帳にサインをしています。



アセスメント票(個別支援計画)

登録番号		氏名		担当保健師	
入院日		退院日		医療機関名	
治療開始日		終了予定日		評価日	
1 結核中断のハイリスク因子	住所不定の問題 要介護 独居 高齢 認識障害(記憶・認知・知的・精神障害等) 薬物依存 アルコール依存・多量飲酒 再発患者 結核治療中断歴(中断理由)				2点 有 有 有 有 有 有 有
2 結核の理解	病気の受容 治療内容を理解しているか(服薬機関・定期通院の必要性)				0点 無 無
3 結核の病状	病状は改善したか 菌陰性化したか(該当者のみ) 薬剤耐性 副作用の出現 合併症の理解、コントロールはされているか				1点 無 無 有 無
4 心身、生活状況	定期的な服薬は可能か 服薬に支障のある心身障害がないか 経済困難はないか(無職・生活保護・無保険・生活困窮) 定期通院は可能か				0点 不可 有 有 不可
5 地域DOTSについて	服薬継続に対する不安はないか DOTS支援者(服薬確認する第三者)はいるか 地域DOTSに対する受け入れは良好か 院内DOTSは良好だったか 入院中の問題行動はなかったか(該当者のみ) 入院中の薬剤自己管理(該当者のみ)				1点 有 無 不良 不良 無
地域DOTSランク(A・B1・B2・C)					／32点
治療中断リスク評価(32点満点)					
A 15点以上		治療中断リスクが高い患者		原則毎日服薬確認	
B 1 10～14点		服薬支援が必要な患者		週1回程度服薬確認	
B 2 5～9点		服薬支援が必要な患者		2週に1回服薬確認	
C 0～4点		AB以外の患者		月1～2回以上の服薬確認	
具体的な支援方法	地域DOTSランク(A・B1・B2・C)				
	支援者	場所	方法	実施頻度	変更月日
場所: 1 保健所、2 自宅、3 外来、4 職場、5 その他 方法: 1 外来、2 訪問、3 連絡確認					
特記事項					



DOTSカンファレンスの実際

63

- 主治医は退院が可能となった患者を申請し患者カードを作成
- 患者担当看護師は患者カードに服薬に関する問題点を記入
- カンファレンス対象患者リストを保健所に連絡
- 患者カードを元に、医師、看護師、保健師の3者でカンファレンスを施行
- 退院前に保健師は患者を訪問し訪問DOTSの説明を患者に行う



DOTSの効果

64

- 肺結核の罹患率の減少
- 薬剤耐性率の減少
- 治療失敗の減少
- 多剤耐性結核の減少

Antituberculosis drug resistance in the South of Vietnam: prevalence and trends.
Huong NT. J Infect Dis. 2006 Nov 1;194(9):1226-32. Epub 2006 Sep 18.

結核に対する行政の役割

結核対策は行政と医療が一体にならないと成功しない

健康診断

ア) 定期健康診断 職場検診・学校検診・施設検診・住民検診など イ) 定期外健康診断 いわゆる接触者検診 例) 患者家族、定期外集団検診等 **予防接種 (BCG接種) および予防内服**

ア) 定期健康診断→BCG予防接種、結果必要な方に予防内服 例) 乳幼児検診 イ) 定期外健康診断→ツ反又は血液検査の結果必要な方に予防内服 **患者管理** ア) 届出→結核と診断された場合など医師や病院から届けがあります イ) 登録→届出に基づき、患者さんの病状や現状を把握します ウ) 保健指導→保健師が訪問し、結核についての説明、服薬確認、相談 エ) 管理検診→再発防止のため、治療終了後、約2年間の患者さんの病状を把握

オ) 削除

カ) 発生動向調査

医療→結核医療費の公費負担する制度

ア) 結核予防法37条→感染の恐れがあるために入院している場合 世帯の所得税額に応じて無料か一部負担 (月額2万円) イ) 結核予防法37条の2→通院や感染の恐れは少ないが合併症等の理由により入院している場合 医療費の5%が自己負担になり、他は保険や公費 **対策**→結核に対する正しい知識の普及や啓発、関係機関への研修や地域における結核統計

結核患者支援

発症 受診 (入院) (退院) 通院 治療終了

胸部X線検査
喀痰検査
その他必要な
検査

積極的疫学調査

・ききとり調査

患者の発病経過、既往歴
接触者の状況

・菌株の確保(分子疫学調査)

患者の同意をもとに、患者、家族、必要時
は勤務先やサービス従事者等にも調査

就業制限・入院勧告/接触者健診/医療費公費負担

	入院勧告	接触者健診	医療費
喀痰塗抹陽性	あり	接触者の感染や発病 の早期発見	原則自己負担なし
喀痰塗抹陰性	なし	感染源の探索	自己負担5%

患者・家族の不安への対応 服薬支援(DOTS)

結核に対する偏見
感染に関する不安
経済的不安
治療や副作用に関する不安

診断



発生届

結核専門
医療機関

治療計画書
情報
連携パス
の提供

喀痰塗抹陽性等の
感染性患者と標準
治療が困難である
患者を対象

副作用出現、病状の
悪化、薬剤耐性の判
明などの問題発生時
紹介

情報提供
DOTSの導入
患者の支援計画を作成

一般診療機関
(結核指定医療機関)

治療継続紹介患者
非感染性で標準治療
が可能な患者を対象

保健所

情報提供
DOTSの導入
患者の支援計画を作成

地域連携クリニカルパスを用いた結核の 地域医療連携のための指針 2013年5月

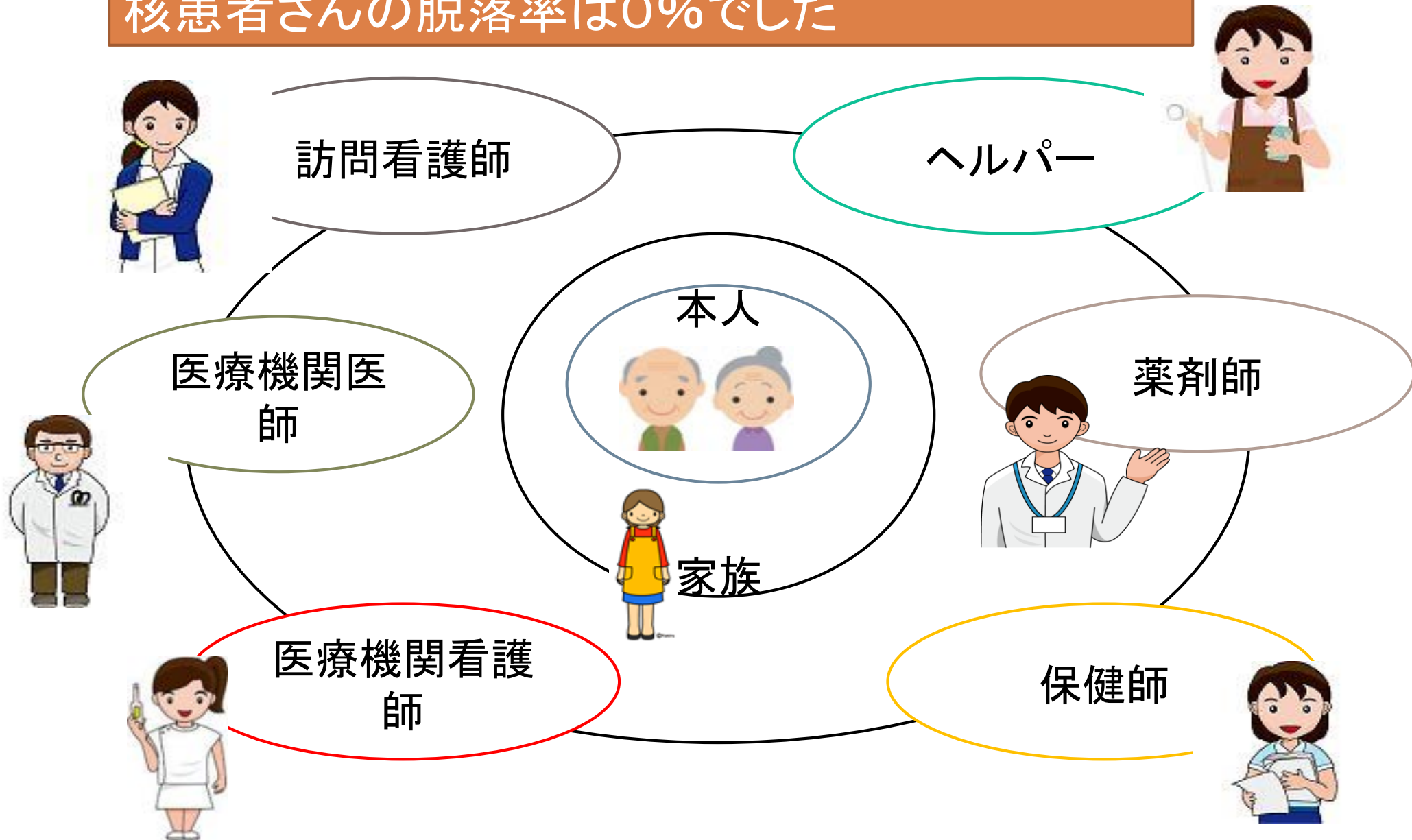
(3) 服薬支援における薬局および在宅医療または社会福祉施設の役割

結核治療においては毎日の直接服薬確認は重要な一要素であり、必須である。介護を必要とする患者においては、服薬確認は在宅医療や福祉施設における介護システムの中で行うことが最も効率的かつ確実である。また、

かかりつけ薬局も服薬確認の場として適切である。

服薬確認は、DOTSカンファレンス等において作成された支援計画に基づいてそれぞれの患者に適切な方法で行う。服薬確認と共に行う体調確認により、薬剤の副作用や結核の再燃等の可能性を早期に察知することができる。変化がある場合には、治療を行っている医療機関への受診を勧めるか、または担当保健所保健師に連絡する

おかげさまで昨年度の南山城地区での当院の結核患者さんの脱落率は0%でした



結核と隔離の歴史

- 結核予防法の大改正 1951
- 結核行政の一本化 厚生省と保健所の連携
- 結核の届出規則を改正し結核のすべての病類の届出を義務づけ
- BCGを含む予防接種を法制化、住民検診制度の確立、国立療養所の整備
- SMの量産化
- 罹患率調査1958
- 結核死亡率の大幅な低下が見られたが、罹患率はあまり低下していなかった。
- 患者管理方策が徹底化1961。
- 患者登録の徹底化と感染性患者の「命令入所制度」が始まった
- WHO勧告1964
- 入院治療は不要で、外来で3剤併用1年間の治療とすべき

国により異なる結核患者の隔離

- 日本
 - 排菌陽性なら感染性が消失するまでの期間は隔離病棟に強制入院
 - 多剤耐性であれば、隔離病棟内でさらに隔離
- 欧米（北米、英、仏、伊）
 - 基本は外来治療
 - 重症、治療を困難とする合併症、治療を困難とする社会的経済的条件、多剤耐性、家庭内隔離が困難
 - 入院が必要な場合は、感染性がある間は院内で陰圧室に隔離する
 - 多剤耐性であれば、全入院期間中隔離

結核化学療法

(結核医療の基準がガイドライン)

72

- 肺結核
 - 初回治療 標準療法
 - 再治療 薬剤耐性獲得の可能性を考慮する必要がある
 - 多剤耐性結核 ベダキリン、ザイボックス、デラマミドの投与を考慮して専門施設に紹介
- 肺外結核
 - 症例数が乏しく十分なエビデンスが少ない
 - 部位によってはステロイドの併用が推奨される。
- 潜在性結核感染症
 - 適応が拡大され積極的に治療する方向にある
 - 対象年齢、対象疾患がはっきりしていない。

結核治療の原則

- 活動性結核では決して単剤治療を行わない、感受性が判明するまでは4剤(最低3剤)での治療を行う
 - 初回治療のHR両剤耐性率は1%以下
 - INH耐性率は5%程度
 - 再治療例のHR耐性は5~10%
- キードラッグはRFPであり、可能な限りRFPを投与する
 - INHが投与できなくてもRFPが投与できれば平均2ヶ月で排菌陰性化するが、RFPが投与できないと平均6ヶ月で排菌陰性化する。
- PZAの併用により、排菌陰性化は早くなり、治療期間は短縮される。
- 治療の成功のためにはアドヒアランスの確保が重要であり、原則1回投与。患者教育や服薬管理が重要
- 薬剤の副作用、相互作用、腎機能障害、肝機能障害時の容量調整や薬剤選択に注意が必要であり、治療初期2ヶ月では最低1/2Wの生化学検査が必要

結核医療の基準

- 感染症法20条の2に基づき厚生労働省より告示される法的な意味を持つ結核治療のガイドライン
- 時としてWHOや欧米のガイドラインと食い違う点がある
- 結核医療の基準での化学療法の考え方
 - 化学療法の一般方針 (1) 結核の化学療法は、患者の結核菌が感受性を有する抗結核薬を3剤又は4剤併用して使用することを原則とする。この際、第1の1の(1)の薬剤感受性検査に基づき、有効な抗結核薬の選定に努める。
 - 化学療法の実施に当たっては、副作用の発現に十分注意し、適切な薬剤の種類及び使用方法を決定する。なお、結核以外の疾患の治療のための薬剤を使用している患者については、薬剤の相互作用にも注意を要する。
 - 受療中の患者に対しては、保健所との連携の下に策定された支援計画に基づき、薬剤を確実に服用するよう十分指導する。

初回治療時の薬剤選択

初回治療で薬剤耐性結核患者であることが疑われない場合については、次に掲げるとおりとする。

- PZAを使用できる場合には、まず、INH、RFP及びPZAにSM又はEBを加えた**4剤併用療法を2月間**行い、その後INH及びRFPの**2剤併用療法を4剤併用療法開始時から6月(180日)を経過するまでの間**行う。ただし、4剤併用療法を2月間行った後、薬剤感受性検査の結果が不明であって症状の改善が確認できない場合には、薬剤感受性検査の結果が判明するまでの間又は症状の改善が確認されるまでの間、INH及びRFPに加え、SM又はEBを使用する。なお、INH及びRFPの2剤併用療法については、対面での服薬が確認でき、かつ、患者がHIV感染者ではない等の場合には、間欠療法を実施することができる。
- PZAを使用できない場合には、まずINH及びRFPにSM又はEBを加えた3剤併用療法を2月ないし6月間行い、その後INH及びRFPの2剤併用療法を3剤併用療法開始時から9月(270日)を経過するまでの間行う。

初回治療又は再治療で、患者の従前の化学療法歴、薬剤耐性結核患者との接触歴等から薬剤耐性結核患者である可能性が高いと考えられる場合については、

- 2の(1)のアに掲げる順に、患者の結核菌が感受性を有すると想定される抗結核薬を3剤以上選んで併用療法を開始し、薬剤感受性検査の結果が判明した時点で、必要に応じて使用する抗結核薬を変更する。

結核医療の基準

	特 性	薬 剤 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** エタンプトール	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

- 上から下に優先選択
- デラマニドとベダキリンは優先なし
- リファンピシン、リファブチンの併用はしない
 - リファンピシンが使用できないときにリファブチンを使用する
- アミノグリコシドの併用はしない
 - SM→KM→EVMの順で選択
 - AMKも有効だが保険適応がなくKMと完全交差耐性
- WHOではSecond-line drugsとして
 - リネゾリド、クロファジミンが記載されている（保険適応外）
 - レボフロキサシンはモフロキサシンに置換可能（モフロキサシンは保険適応外）

表2 抗結核薬の標準投与量と最大量

	標準量 mg/kg/day	最大量 mg/body/day	日本で使用 可能な剤形	備 考
リファンピシン	成人10 小児10~20	600	カプセル	薬物相互作用が強い場合があるので、必要な場合にはリファブチンで代える
リファブチン	5	300	カプセル	リファンピシンが使用できない場合に選択できる
イソニアジド	成人5 小児10~20	300	錠, 散, 注射液	間欠療法の際には10 mg/kg/day, 1日最大量900 mg
ピラジナミド*	25	1500	散	
エタンブトール*	15 (20)	750 (1000)	錠	初期2カ月間は20 mg/kg/dayとしてよいが3カ月目以降も継続する場合には15 mg/kg/day, 最大量750 mgとする
ストレプトマイシン**	15	750 (1000)	注射液	初期2カ月間は毎日投与してよいが、その場合最大量は750 mg/day, 週3回投与の場合は1 g/dayまで使用してよい
レボフロキサシン*	8	500	錠, 細粒, 注射液	体重40 kg未満では375 mgとする。多剤耐性結核の治療において必要な場合には適宜増量する*** 小児・妊婦は禁忌
カナマイシン**	15	750 (1000)	注射液	初期2カ月間は毎日投与してよいが、その場合最大量は750 mg/day, 週3回投与の場合は1 g/dayまで使用してよい
エチオナミド	10	600	錠	200 mg/dayから漸増する
エンピオマイシン**	20	1000	注射液	初期2カ月間は毎日投与, その後は週2~3回とする
パラアミノサリチル酸	200	12000	顆粒	
サイクロセリン*	10	500	カプセル	
デラマニド	—	通常量200	錠	200 mg分2朝夕で使用する
ベダキリン	—	通常量400/200	錠	投与開始後14日まで毎日400 mg, 投与開始15日目以降200 mgを週3日(48~72時間あける)

表3 腎不全および血液透析時の主な抗結核薬の用法・用量

(体重60 kgの場合の標準的投与量を示す。表2を参考に、体重および年齢を考慮して用量を調整する)

薬 剤	主な排泄経路	1日投与量, 投与間隔 (時間)				透析外液への移行
		正常時	Ccr 30 ml/min 以上	Ccr 30 ml/min 未満	透析時	
リファンピシン	肝	毎日 600 mg	正常時と同じ	正常時と同じ	正常時と同じ	一部*
イソニアジド	腎 (肝代謝)	毎日 300 mg	正常時と同じ	正常時と同じ	正常時と同じ	一部*
ピラジナミド	腎 (肝代謝)	毎日 1500 mg	毎日減量	隔日または週3回 1500 mg	透析後 1500 mg	あり*
エタンブトール		毎日 1000 mg	毎日減量	隔日または週3回 1000 mg	透析後 750 mg	一部*
ストレプトマイシン, カナマイシン	腎	週2~3回 1g	使用は勧めない	使用は勧めない	透析後 750 mg	あり
レボフロキサシン	腎	毎日 500 mg	Ccr 50 以下で減量**	隔日または週3回 500 mg	透析後 500 mg	なし

*透析外液への移行は RFP 1.8~7.8%, INH 2.4~18.4%, PZA 30.5~76.5%, EB 0.9~4.2% である。

**結核患者における検討のデータはなく、添付文書による。

実際の治療

79

副作用による 薬剤変更率	PZAなし	PZA併用
70歳未満	7/25 (28%)	28/131 (21%)
70歳以上	18/60 (30%)	11/26 (42%)

DOTSを開始後のコホートでの再発率が5%

標準療法が行えない状況

4剤での療法が行えない合併症

- ▣ 肝硬変もしくは慢性C型肝炎
- ▣ 妊婦 FDAはPZA使用を認めていないが、WHOは認めている
 - CDC/ATS/IDSAはHIV合併例、重篤例では推奨
 - 妊婦ではアミノグリコシドは使用しない
- ▣ 80歳以上ではPZAを使用しないことを勧める意見もある

INHあるいはRFP投与不能例

81

RFPが投与出来ない

PZAが投与出来る(6ヶ月は投与)

HSZE+(LVFX or second line drug) 菌陰性化後6m

HE +(LVFX or second line drug) 菌陰性化18m

PZAが投与出来ない

HSE+(LVFX or second line drug) 菌陰性化後18-24m

INHが投与できない

PZAが投与出来る(6ヶ月は投与)

RSZE+(LVFX or second line drug) 菌陰性化後6m

RE total 9m or 菌陰性化後6mの長いほう

PZAが投与出来ない

RSE+(LVFX or second line drug) 菌陰性化後6m

RE total 12m or 菌陰性化後9mの長いほう

いずれもSMは最長6ヶ月投与

結核治療とステロイド、免疫抑制剤

細胞性免疫が働かなければ、肉芽種は形成されず、組織が破壊されることはない

CD4が低下しているAIDSの結核では空洞はできない

結核治療中に細胞性免疫が過剰に発現することにより病状が悪化する現象は初期悪化として知られていた。

今はImmune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)として知られている

アダリムマブ(ADA)投与中の結核死亡3例の解析

- ADAの使用例20,000例以上(推定)から55例の結核が発現し、3例(いずれも粟粒結核例)が死亡した。いずれもRA患者に併発した例であった
- 3例とも予防投与なし、死亡までの日数は結核発現後34～44日(平均39.3日)、結核治療開始後17～40日(同27.0日)であった
- 結核治療開始後いったん解熱・改善し、排菌が停止した例もあったが再度発熱し、DICやARDS、多臓器不全が急速に進行した
- 3例中2例は、結核発症後にADAもステロイドも全て中止して抗結核薬を開始したが、高熱その他が出現し、死亡した。他の1例は、ステロイドは同量で続けADAは中止したが、やはり死亡した

感染症発症に際し、通常はそれまで使用していた免疫抑制薬（ステロイド，MTX，生物学的製剤）は中止される。
これは正しいのか？

そもそも、これらの例の致死的な経過は
何に由来するのか？
（排菌が停止しながら死亡した例もある！）

結核の致死的な経過は何に由来するのか？

過剰免疫が病態の本質であるリウマチなどにおいては、これらの薬剤を投与中止することによって、それまで抑制されていた(過剰)免疫の強い発現をきたし、結核菌に対する過剰な反応が起こり病態の増悪(paradoxical reaction)を招く。

免疫再構築症候群

IRIS

Immune reconstitution inflammatory syndrome

生物学的製剤を再投与して有意な改善を得たという報告

生物学的製剤投与を中止し、抗結核療法を開始して細菌学的には改善したが paradoxical reactionが見られた例に対し、アダリムマブ¹⁾やインフリキシマブ²⁾の投与が有効であった

- 1) Wallis RS, van Vuuren C, Potgieter S: Adalimumab treatment of life-threatening tuberculosis. Clin Infect Dis 48:1429-32,2009.
- 2) Blackmore TK, Manning L, Taylor WJ, et al: Therapeutic use of infliximab in tuberculosis to control severe paradoxical reaction of the brain and lymph nodes. Clin Infect Dis 47:e83-5,2008.

通常の結核治療に比し、最初の1か月間エタネルセプトを加えた群及び大量の副腎皮質ステロイド薬を加えた群の菌陰性化率がいずれも有意に優れていた³⁾

- 3) Wallis RS: Reconsidering adjuvant immunotherapy for tuberculosis. Clin Infect Dis 41:201-8,2005.

肺NTM症でも、脊椎炎に対するエタネルセプト投与中に発症した*M. marinum*による腱鞘滑膜炎の治療反応性を高めるためにインフリキシマブを併用し、有効を得た報告⁴⁾がある。

- 4) Garzoni C, Adler S, Boller C, et al: Possible role of anti-TNF monoclonal antibodies in the treatment of Mycobacterium marinum infection. Rheumatology (Oxford) 49:1991-3,2010..

まとめ

結核発症に際しては通常、それまで宿主の過剰免疫を抑えていた生物学的製剤やMTXは中止される。

それを補うためにもステロイドは継続し、さらに、RFPによるステロイド不活化を補うためにも、
ステロイドは2, 3倍量で投与すべきである。
決して中止してはならない。

病勢が強ければステロイドパルス療法、
無効なら生物学的製剤の再投与

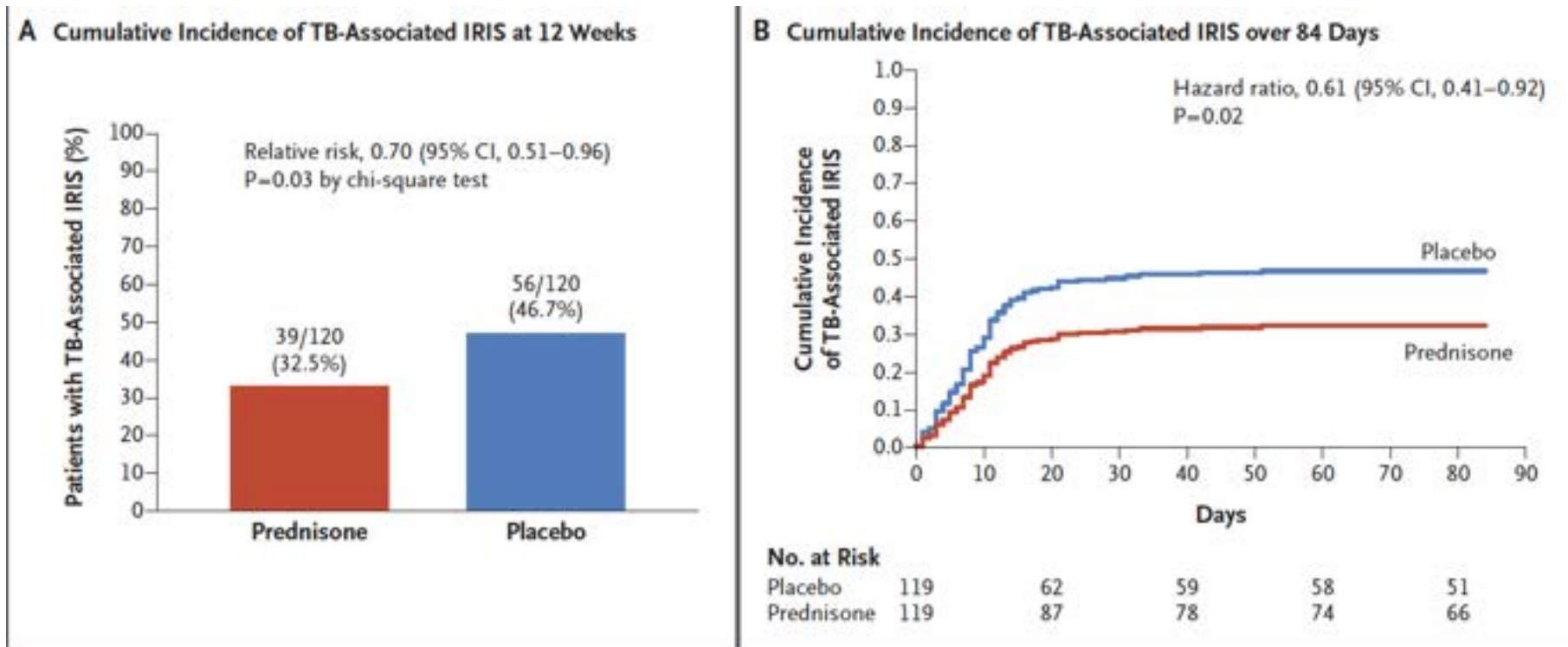
それが



Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS

G. Meintjes 2018 NEJM

- HIV合併TBに対し、TB治療をARTと併用するとIRISを生じることが多く、時には重症化する
- HIV合併TBに対し、TB治療をARTと併用する際にプレドニンを併用する場合としない場合での二重盲検





副作用



注意すべき副作用

- 死亡の可能性がある
 - 肝障害
 - 定期的な肝機能のモニタリング
 - 血小板減少
 - 中毒性表皮壊死症、SJS/TEN
 - 多型浸出性紅斑は要注意、粘膜症状があれば薬剤はすべて中止し皮膚科受診
- 重篤な障害を残す可能性がある
 - EBによる視力障害
 - アミノグリコシドによる平衡機能障害、聴力障害
 - RFPによる腎障害
- 重篤ではないが治療困難なことがある
 - LVFX、INHによる関節痛
 - INHによるにきび
 - PZAによる痛風

抗結核剤投与中の肝障害

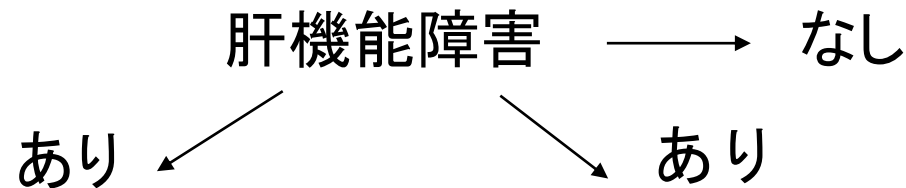
- 抗結核剤投与中の肝機能異常の多くは治療継続により正常化する。しかし重篤な肝障害の発現が1/500例にみられ、投与中止が遅れれば致死的になる可能性がある。
- 無症状であればGOT、GPTが200IU/L以下であればそのまま継続するが、頻回に肝機能をモニターする。
- 発熱、倦怠などを伴う場合はそれ以下でもすぐ全薬剤を中止し、ステロイド投与を考慮する。
- Bilの上昇を伴う場合もすぐ中止した方が安全。
- 副作用の発現頻度はINH>PZA>RFPであり、再投与をする場合なんとかRFPを投与できないか考えるが、胆汁うっ滞型の肝障害はRFPが原因であることが多い

結核病学会の指針 投与開始

92

飲酒習慣、肝障害の既往歴を聴取

肝機能検査 (AST、ALT、ALP、LDH、T-bil、ALB)、HCV抗体、HIV抗体の測定



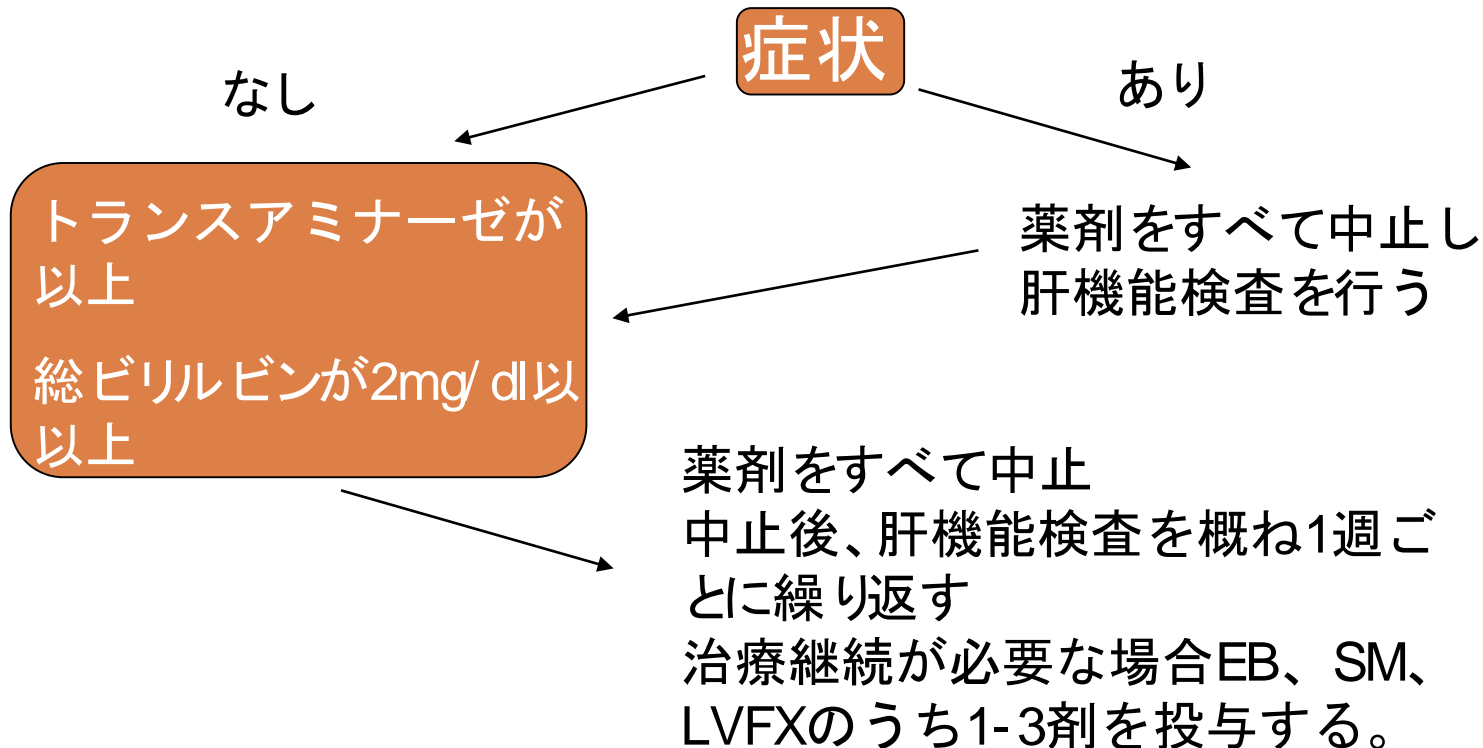
1 肝不全、肝硬変非代償期
2 Transaminase 100以上の慢性C型肝炎
1,2ではPZAを避ける、1ではINHを避ける事も検討する

1 HBs抗原陽性
投与可能
2 粟粒結核
治療により正常化する
3 アルコール性肝障害
禁酒を指導

結核病学会の指針 中止

PZA投与期間中、あるいは治療開始後2ヶ月間は1/2Wの肝機能検査を施行する。

肝炎の自覚症状（食思不振，吐気，嘔吐，腹痛，全身倦怠感など）について十分な説明をする。



再投与時の抗結核剤をどうする？

- 副作用によって被疑薬を推定し、被疑薬を中止するか判断
- 多剤併用療法であり、被疑薬を同定しづらえばあいも
 - ▣ INHとRFPのように相互作用で生じる副作用もあり、単剤投与は可能かもしれない。
- 漸増すると投与が可能となる可能性がある薬剤があるが、時間をかけすぎると耐性化を招く。また、重篤な副作用であれば、再投与は難しい
- 1剤での治療開始は耐性化を招くため決してしてはならない
- 結核治療のキードラッグはRFPであり、可能な限り投薬を考える
- 現実的に多いパターン
 - ▣ HREZで治療開始し肝機能障害で中止 SM+LVFXで治療を再開し、RFPから漸増。投与可能ならPZA追加かINH再チャレンジ

減感作療法の試案

原則 肝障害、ショック、間質性肺炎、溶血性貧血はのぞく

急速減感作療法の報告もある

		RFP
第 1 日	25 (mg)	25 (mg)
2	25	25
3	25	25
4	50	50
5	50	50
6	50	50
7	100	100
8	100	100
9	100	100
10	200	200
11	200	200
12	200	200
13	300	300
14	300	300
15	300	300
16	400	450

治療中断の考え方

- 初期強化期60日分は90日以内に、維持期の120日分を180日以内に服用できれば可
- 上記以外あるいは2ヶ月以上の中断はやり直し
- 短期間でも中断後に服薬を再開する時点で病状の悪化や、排菌陽性
 - ▣ 最初からやり直し
- エビデンスは乏しく、初期強化療法は2Wの中断まで、維持療法期も1ヶ月の中断までという考えもある。

治療前開始前に必要なこと

排菌量の把握、菌培養と薬剤感受性試験の実施 患者の状況の把握

初回治療か再治療か？

妊娠の可能性は？

アルコール摂取は？肝炎は？

糖尿病は？ステロイドや免疫抑制剤は？塵肺は？

相互作用のある併用薬剤は投与されていないか？

副作用のモニタリングのために必要な検査

CBC, BSR, Urinalysis, 肝機能、腎機能、UA

視力、聴力・平衡機能の評価、可能なら眼科受診

治療の必要性と副作用についての十分な説明

治療中に必要なこと

- 治療効果のモニタリング
 - 定期的な喀痰検査
 - 2ヶ月目、治療終了時の胸部Xp
- 副作用のモニタリング
 - 患者教育
 - PZA投与期間中は最低1/2Wの肝機能検査
 - EB投与では視力・色覚、SM投与では聴力・平衡機能の1/mの定期検査
- 服薬の確認とアルコール摂取の禁止
 - 外来DOTSでの服薬確認、服薬支援

治療終了後に必要なこと

- 治療終了後の再発率は5年間で3-4%
- 再発の1/2は治療終了後1年間で生じ、その後指数的に減少するとされる
- 治療終了後2-3年の経過観察で治癒判定
 - ▣ 3-6ヶ月毎の受診と喀痰、胸部Xp検査
 - ▣ 有症状時の受診を指示

再治療例の治療

- 再治療例では5-10%がHR耐性
 - うっかりしたレジメでの治療はさらに耐性薬剤を増やし、治癒の可能性をなくしてしまう
- まず、詳細な治療歴、服薬状況、前治療時の薬剤感受性などを十分に検討する。
- 未使用で薬剤感受性の確認出来る薬剤を3-4剤投与するか、標準療法で治療を再開するか、薬剤感受性が確認できるまで薬剤投与を待つか決断する
 - 多剤耐性患者との接触歴がなく、前治療のコンプライアンスも良好であれば標準療法で治療を再開することが多い
- 薬剤感受性が確認された時点で最適な治療に速やかに変更し、難治性の要因があれば外科治療も検討する。

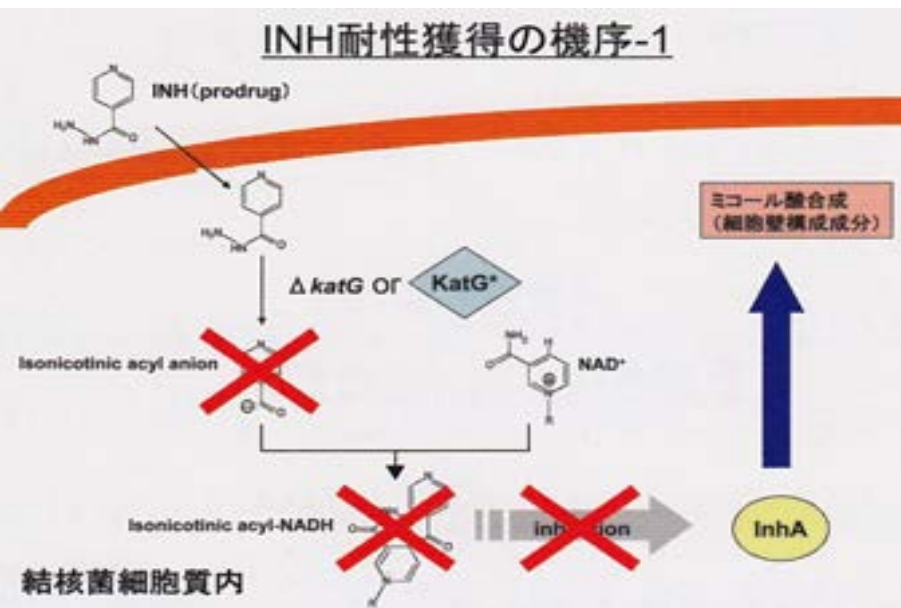
INHの作用と副作用

101

水溶性であり、速やかに吸収される。肝のNAP2により代謝され不活化される

フェニトイン、カルバマゼピンの代謝阻害、histaminaseの阻害、MAOの阻害

副作用



- 肝障害 中間代謝産物によるToxic effectであり、年齢により頻度は上昇。アルコール常飲、薬物常習、肝疾患で頻度上昇
- 神経障害 多くはB6併用で予防可能
- リウマチ様症状、Acune、Hypersensitivity、Hematological reactionなど

RFPの作用と副作用

抗酸菌のDNA dependent RNA polymerasを阻害し効果を示す。

- ▣ Rpoβの突然変異で耐性化

脂溶性経口摂取で良く吸収される。肝代謝を受け、一部は腸肝循環。肝CYP3A4, 2C8/9の強い誘導能を示す

- ▣ Protease inhibitor, Warfarin, CAM, Ca blocker, etc
- ▣ 禁忌ポリコナゾール、フラジカンテル、タダラフィル、テラプレビル

副作用

- ▣ Hypersensitivity reaction (flue syndrome, acute renal failure, thrombocytopenia, hypotension)
- ▣ 肝障害の頻度はINHの1/10程度だが、INHの肝障害の頻度を上昇させる
- ▣ コンタクトレンズの着色、皮疹など

PZAの作用と副作用

pH4.5から5の酸性環境で殺菌的な作用を示すが、その作用機序は必ずしもはっきりしていない。PZAがpncAにより活性の高いPOAに変換され、FAS-Iを阻害すると考えられている。

肝代謝を受けPOAとなり、糸球体でろ過され排泄されるため肝障害、腎障害で投与量を減量する必要がある。

副作用

- ▣ 頻度は高くないが、重篤な肝障害。消化器症状。尿酸値上昇。
- ▣ まれなものとして横紋筋融解症、鉄芽球性貧血など
- ▣ 妊娠中の安全性は確立されていないため使用しない

SMの作用と副作用

16S ribosomal RNAに不可逆的に結合しribosomeの働きを阻害することで細菌の蛋白合成を阻害する。経口投与では吸収されない。腎排泄され腎機能により投与量、投与間隔の変更が必要。

高齢者では特に注意が必要であり、妊娠時の投与は禁忌

副作用

- 聴神経障害
- 平衡神経障害
- 腎機能障害(尿細管障害)
- まれなもの

発熱、低カリウム血症、低マグネシウム血症、皮疹

EBの作用と副作用

105

80%は未変化で腎から排泄される。髄液への移行は良くない。
Arabinose 類似物質として細胞壁の生成を阻害すると推測されている。
水酸化アルミニウムにより吸収が阻害される。

副作用

- ▣ 脱髄による視神経障害と末梢神経障害
- ▣ Hypersensitivity

外科療法

結核治療の原則は化学療法である。

化学療法の効果が乏しい場合、外科療法を考慮する。

術前術後、ある程度有効な化学療法が可能であり、病巣が限局していて切除により治癒が見込める可能性がある

切除不能な場合でも切開し開放し、菌量を減らすことが可能な場合がある

2. 外科治療を検討すべき状況

(1) 肺結核

多剤耐性で病巣が限局しており切除が可能な場合には、早期から外科的治療を検討。切除の時期は、有効な化学療法により菌量が減少した状態—概ね化学療法開始後3～4カ月が適当である。

(2) 肺外結核

リンパ節、骨・関節、腸腰筋、皮下等にある程度の大きさの膿瘍を形成した場合には、化学療法のみでは治療効果に限界があり、病巣廓清、ドレナージ等それぞれに適切な外科的治療が必要になる。

- 結核医療については、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（以下、「法」という。）第三十七条の二において、「(都道府県は、) 厚生労働省令で定める医療を受けるために必要な費用の百分の九十五に相当する額を負担することができる。」と規定している。厚生労働省令で定める医療とは法施行規則第二十条の二で、以下のとおり規定している。

(医療の種類)

第二十条の二 法第三十七条の二第一項に規定する厚生労働省令で定める医療は、結核性疾患に対して行う次の各号に掲げる医療(第一号から第四号までに掲げる医療にあつては、厚生労働大臣の定める基準によって行う医療に限る。)とする。

- 一 化学療法
- 二 外科的療法
- 三 骨関節結核の装具療法
- 四 前三号に掲げる医療に必要なエックス線検査及び結核菌検査
- 五 第二号及び第三号に掲げる医療に必要な処置その他の治療
- 六 第二号及び第三号に掲げる医療に必要な病院又は診療所への収容(食事の給与及び寝具設備を除く。)

- この厚生労働大臣の定める基準（「結核医療の基準（平成26年9月16日厚生労働省告示第356号）」）は、薬剤の種類・使用方法や治療方針などが定められており、適宜最新の知見や結核医療をとりまく状況の変化に対応した改正を行う必要がある。

耐性結核

108

一次耐性

- ・ 個人が耐性菌に感染して発症する

二次耐性

- ・ 治療途中で耐性化を生じる
- ・ 患者が処方通り薬を内服しない
- ・ 医師が不適切に処方する

多剤耐性結核(MDR-TB)

INHおよびRFPの両剤に耐性を示す結核により、発症したもの
(他の薬剤の耐性の有無は問わない)

排菌陰性化率が70%から80%であり、再発率も高い

超多剤耐性結核(XDR-TB)

INHおよびRFPの両剤耐性に加え、EB、PZA、KM、LVFXが耐性である

排菌陰性化はほとんど望めない

MDR/RR-TB

pre-XDR-TB

- TB caused by MDR/RR-TB strains also resistant to later-generation fluoroquinolones

わが国と世界の多剤耐性結核の頻度

結核の新規患者数とMSFの治療件数（2015年）

	世界	日本	MSF（治療件数）
結核の新規患者数	1040万人（小児患者：推計100万人）	1万8280人	1万8100人
多剤耐性結核の患者数	48万人	48人	2000人
結核の死亡者数	180万人（小児患者：推計17万人）	1995人	

※ 出典：WHO、厚生労働省、MSFの各統計

※ 日本の2015年の患者登録総数は4万4888人

結核医療の基準の改訂 2020.3

多剤耐性結核の治療方針

- INH又はRFPが使用できない場合(患者の結核菌がINH及びRFPに対して耐性を有する場合を除く。)については、使用できない抗結核薬に代えて、2の(1)のアの(ア)から(サ)までに掲げる順に、患者の結核菌が感受性を有すると想定される抗結核薬を4剤以上選んで併用療法を開始し、その後は長期投与が困難な薬剤を除いて治療を継続する。この場合の治療期間については、次に掲げるとおりとする。
- 患者の結核菌がINH及びRFPに対して耐性を有する場合については、患者の結核菌が感受性を有すると想定される抗結核薬を5剤選んで併用療法を行う。この場合において、薬剤の選択に当たっては、まず、LVFX 及びBDQの使用を検討し、その後PZA、EB、CS 及びDLMの使用を検討しなければならない。ただし、これらの薬剤から5剤選ぶことが困難な場合には、これらの薬剤に代えてSM、KM、TH、EVM又はPASを使用することもできる。これらの場合の治療期間は、菌陰性化後18月間とする。

潜在性結核感染症の化学療法

- 潜在性結核感染症の治療においては、原則として次の(1)又は(2)に掲げるとおりとする。ただし、INHが使用できない場合又はINHの副作用が予想される場合は、RFP単独療法を4月間行う。
- (1) INHの単独療法を6月間行い、必要に応じて更に3月間行う。
- (2) INH及びRFPの2剤併用療法を3月又は4月間行う。

外科療法の一般方針

- 患者の結核菌がINH及びRFPに対して耐性を有する場合の外科的療法の実施に際しては、患者の結核菌が感受性を有すると想定される抗結核薬を複数併用する。

多剤耐性結核の治療におけるリネゾリドの使用について

2021.9日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会

- 2020年10月26日に社会保険診療報酬支払基金は、リネゾリドを多剤耐性結核に対して処方した場合に認可するとの判断を示した。
 - 薬剤感受性試験が一般化されていない
 - 投与量により副作用が問題となる
- 適正使用のために
 - 保険適応は多剤耐性結核のみ
 - 他に4剤を併用する

WHOの耐性結核ガイドライン2022

Regimen	Duration (months)	Indications	Contraindications
BPaLM (BDQ, pretomanid, linezolid, MFX) BPaL (without MFX)	6	MDR/RR-TB patients age 15 years or more; BPaL if documented resistance to FQs	Exposure to any of the drugs composing the regimen for ≥ 30 days
All-oral, BDQ-containing regimens	9	Adults and children with MDR/RR-TB	Previous exposure to second-line treatment (including BDQ), FQ resistance; extensive pulmonary TB disease; severe extrapulmonary TB
Individualised longer regimen	≥ 18	Patients with extensive forms of DR-TB (e.g., XDR-TB); or not eligible for the regimens described above or who previously failed shorter treatment regimens	

MDR/RR-TB = multidrug-/rifampicin-resistant TB; BDQ = bedaquiline; MFX = moxifloxacin; FQ = fluoroquinolone; DR-TB = drug-resistant TB; XDR-TB = extensively drug-resistant TB.