



2014年7月2日放送

「潜在性結核感染症（LTBI）について」

日本赤十字社長崎原爆諫早病院 副院長
福島 喜代康

結核菌の歴史

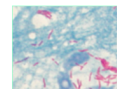
まずはじめに、結核という病気についてお話します。結核は過去の病気だと思われる人も多いと思いますが、日本では、2012年に年間約2万1,000の方が新たに発病し、約2,000人が亡くなっておられます。また、世界の人口の約1/3が結核の感染を受けており、その中から毎年約800万人が発病し約200万人が命を落としておられます。全世界で約5000人の方が毎日亡くなっていることとなります。

結核はヒト型結核菌による感染症です。ヒト型結核菌は1882年にロベルトコッホにより発見された細菌です。大きさ $2\sim 4 \times 0.3\sim 0.6 \mu\text{m}$ で、芽胞・鞭毛・莢膜はありませんが、細胞壁成分にミコール酸などの脂質を多く含んでいるため、酸やアルカリに抵抗する抗酸菌です。抗酸菌染色のチールネルゼン染色では、赤い糸くずのように染色され、顕微鏡で確認できます。1998年に結核菌の全ゲノム配列が明らかにされています。

この結核菌のルーツは、約3万5000年前に非結核性抗酸菌類からの変異株として中央アフリカに出現し、その後インド・オセアニアおよび中東に運ばれたようです。最も古い人骨結核は9,000年前の地中海東岸の遺跡から発見されています。約1,000年前からの世界的に急激な人口増加とともに中国中部から東南アジアなど各国に拡大していった、日本への結核の伝播と流行は、アジア大陸よりかなり遅れ

結核菌の歴史

- 結核菌のルーツは、約3万5000年前に非結核性抗酸菌類からの変異株として中央アフリカに出現し、その後インド・オセアニアおよび中東に運ばれたようである。
 - 最古の人骨結核は9,000年前の地中海東岸の遺跡から発見された。
 - 約1,000年前からの世界的急激な人口増加とともに変異北京系統株が出現し中国中部から東南アジアなど各国に拡大していった。
 - 日本への結核の伝播と流行は、アジア大陸よりかなり遅れて弥生時代に起こったとされている。
- 【岩井和郎、他：結核 85:465-475, 2010】
- まだ、結核は残っている。
過去の病気だと思われていたが、日本で年間約2万1,000人が新たに発病し、約2,000人が亡くなっている。世界の人口の約1/3が結核の感染を受けており、その中から毎年約800万人が発病し約200万人が命を落としている。約5000人が毎日亡くなっていることになる。



結核菌は抗酸菌染色で赤く染まっている

✚ JRC Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital

て、弥生時代に起こったとされています。

結核は通常の肺炎とは異なり、細胞内寄生に基づく免疫反応による慢性肉芽腫性炎症であり、重篤な病変では中が腐って空洞を形成します。結核は、はしかや水疱瘡と同様の空気感染をします。肺内に吸いこまれた結核菌は、肺胞マクロファージに貪食され、細胞内で増殖します。貪食された結核菌は所属リンパ節でリンパ球に認識され免疫応答が起こります。体の中の生体防御反応をつかさどる活性化T細胞やマクロファージは肉芽腫を形成し、結核菌の増殖・病変の広がりを防ぎます。肺では結核菌に感作されたリンパ球の働きにより生体の反応が始まり、胸膜の直ぐ下に米粒～小豆大程度の小さな肺病巣ができます。これを初感染巣といいます。また、マクロファージが活性化して結核菌の増殖を停止し生存状態で経過しますが、約10%が活動性結核を発症し、発症の危険性が最も高いのは結核菌の感染後2年間です。

潜在結核感染症 (LTBI)

さて、本日のテーマである、「潜在性結核感染症」という言葉は米国胸部疾患学会・ATSとアメリカ疾病管理予防センター・CDCが共同で2000年に発表した「選択的ツベルクリン反応検査と潜在結核感染症の治療」から使用されるようになりました。Latent Tuberculosis Infection (以下、LTBIと略します。)を邦訳したものです。これは、発熱、咳、痰、倦怠感などの明らかな臨床的な症状がなく、細菌学的にも所見がなく、さらにX線画像上でも結核を疑う所見はないのですが、結核菌が感染しているという新しい疾患概念です。

通常、肺結核の発症者はX線画像上、結核の病巣があり、結核の薬を4種類もしくは3種類を用いて治療する標準的治療を行います。特に痰の抗酸菌染色検査で結核菌が顕微鏡でみて陽性の患者の場合は他のヒトにうつるため、入院して隔離治療が必要となります。しかし、LTBIの場合は、結核菌が感染していますが、まだ発症していないため、結核菌が他のヒトにうつることはないのです。しかし、早期治療の対象となりますが、入院して隔離治療の必要はなく、外来通院で1種類の結核のお薬、通常イソニアジドを6ヶ月～9ヶ月内服して治療します。もし、このイソニアジドの内服治療で、肝機能障害、白血球の減少、発熱や皮膚の発疹などの副作用が出現した場合は、リファンピシンの内服治療に切り変えて治療します。

潜在性結核感染症

(latent tuberculosis infection: LTBI)

- 明らかな臨床所見(症状、細菌検査、画像所見等)はないが、結核に感染していること自体が“**潜在性結核感染**”という疾患である。
- LTBIは米国胸部疾患学会(ATS)とアメリカ疾病管理予防センター(CDC)が2000年に発表した共同声明『選択的ツベルクリン反応検査と潜在結核感染症の治療』から使用されるようになった。
- 日本では、平成19年(2007年)6月の結核の届出基準改正時に取り入れられた。従来の「初感染結核」だけでなく、既感染者で免疫抑制作用を持つ薬剤を使用するために治療が必要である者を含む。
→感染症法第12条に基づく届出===診断した医師の義務である
→37条の2で結核公費負担の申請を行なう。
- 届出条件:ツ反または**IGRA(QFTあるいはT-スポット)の実施**

✚ JRC Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital

LTBI の診断

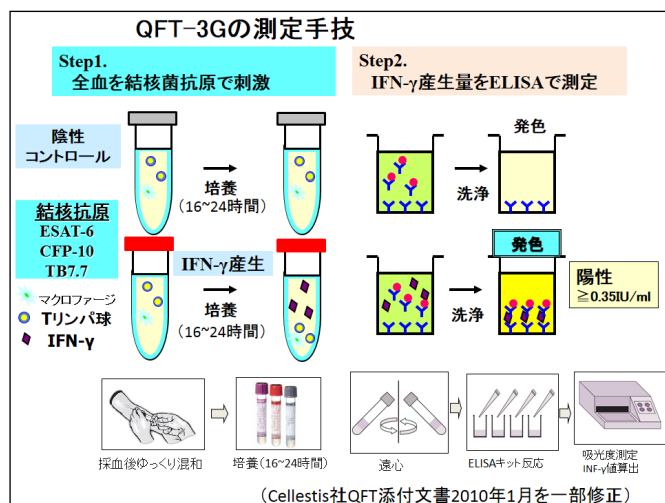
それでは、どのようにしてこの LTBI を診断するのか？ということになります。

近年、結核の新しい免疫学的診断法であるインターフェロン γ (IFN- γ) 遊離検査 (interferon- γ releasing assay: IGRA と略します。) が開発されました。これは、採血した血液を試験管の中で結核菌だけが持っている結核菌特異抗原で刺激し、IFN- γ の産生の程度を測定する検査です。現在 2 つの方法があります。一つは採血した血液そのままを用いて結核菌特異抗原と混ぜて一晩反応させて産生された IFN- γ 量を定量する QFT 検査であり、もう一つは採血した血液から一定量のリンパ球数に調整して結核菌特異的抗原と混ぜて一晩反応させて IFN- γ を産生する細胞数をスポットとして数えて定量する T-SPOT 検査です。血液を刺激する結核菌特異抗原が QFT 検査は ESAT-6、CFP-10 および TB7.7 の 3 種類です。一方、T-SPOT 検査は ESAT-6、CFP-10 の 2 種類で刺激し IFN- γ を測定する方法です。基本的な測定原理は、ほぼ同じですので、今回は QFT 検査を中心に説明いたします。

QFT 検査の感度は 92.6%で、特異度は 98.8%と非常に高い結果が報告されています。QFT 検査の 3 種類の結核菌特異抗原は、ほとんどの非結核性の抗酸菌と BCG 株には存在しないため、BCG 接種を受けた人でも BCG の影響を受けずに結核感染の診断や非結核性抗酸菌感染との鑑別に用いることができます。従来のツベルクリン反応よりも活動性結核の補助診断としては非常に有用であるといえます。しかし、QFT 検査が陽性の場合、過去の結核菌感染によるものか、最近の結核菌感染なのかの区別はできません。これは、T-SPOT 検査も同様です。

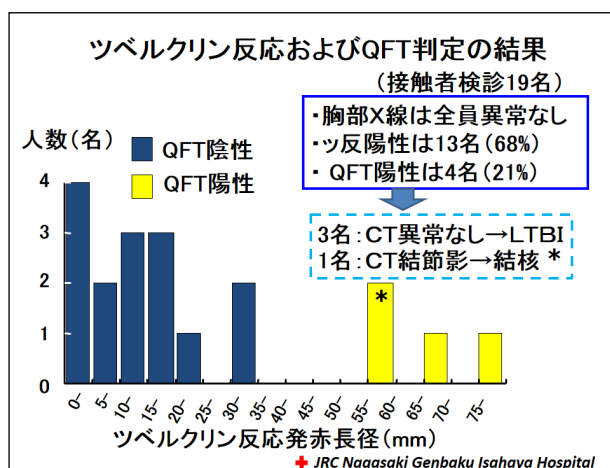
活動性肺結核で、喀痰採取困難な症例や結核の広がりが少ない早期症例でも QFT 検査は陽性となり、肺結核の早期診断に役立ち、喀痰の遺伝子検査の PCR 検査と QFT 検査の併用はさらに肺結核診断の陽性率が高くなります。免疫抑制状態、例えば、糖尿病の患者さん、副腎皮質ステロイド薬や TNF 阻害薬の使用、透析、HIV の感染者などでは、活動性結核の発症リスクが高いため注意が必要です。ただし、このような免疫抑制状態の方たちでは、QFT 検査の反応が押さえられ、活動性の結核感染者でも陰性または判定不可となる可能性がありますので、ある程度検査の感度が低下している可能性を念頭に置きながら、QFT 検査を行う必要があります。

QFT 検査は、高い特異性のために結核の接触者健診において LTBI の診断には必須であり、QFT 検査が陽性で胸部 X 線の画像で陰影が



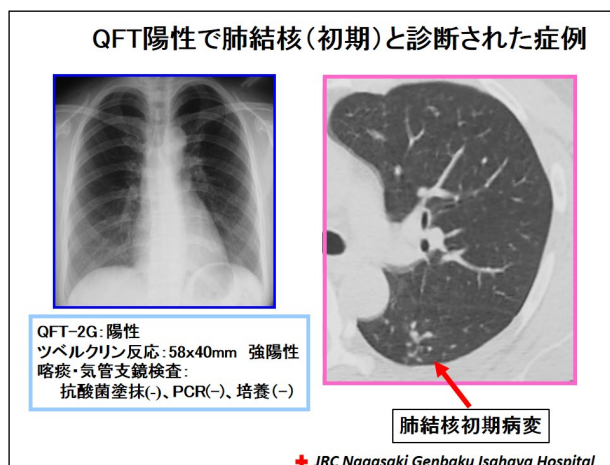
ない場合には、LTBI という疾患として保健所に届けて結核医療費公費負担の申請を行い治療することができます。

私たちの病院に入院された、空洞のある活動性結核で気管支結核も合併していたある患者さんの結核接触者検診の例について、お話ししたいと思います。この患者さんが所属していたある施設の接触者検診 31 名について所轄の保健所にて行ったところ、胸部 X 線写真では全員異常ありませんでした。このうち 19 名について従来のツベルクリン反応と新しい QFT 検査を行いました。ツベルクリン反応陽性は 13 名で 68% 陽性でした。一方、QFT 検査の陽性は 4 名で 21% 陽性の結果でした。この 4 名は全員ツベルクリン反応は 50mm 以上の強陽性でした。



この4名について胸部 CT 撮影を行いました。すると通常の胸部 X 線写真では異常陰影は認められませんでした。1 名のみ左肺に数 mm の小さな結節の集合した影を認めました。

すなわち、この 1 名は結核発病者で、結核の薬を 3 剤内服して外来通院治療を行いました。残りの 3 名は QFT 検査陽性ですが、胸部 CT で異常がないため、LTBI として結核の薬を 1 剤内服して外来通院治療しました。



治療指針

2013 年 3 月に日本結核病学会から LTBI の治療指針が発表されました。まず、積極的に LTBI 治療の検討が必要な場合としては、HIV/AIDS、臓器移植 (免疫抑制剤使用)、珪肺、血液透析が必要な腎不全、生物学的製剤の使用例、最近の結核感染 (2 年以内)、胸部 X

日本結核病学会予防委員会・治療委員会 LTBI治療指針(2013年3月)

- **積極的にLTBI治療の検討:**
HIV/AIDS, 臓器移植(免疫抑制剤使用), 珪肺, 血液透析が必要な腎不全, 生物学的製剤の使用例。最近の結核感染(2年以内), 胸部X線画像で線維結節影(未治療の陈旧性結核病変)。
- 発病リスクが高く, **リスク要因が重複した場合にLTBI治療の検討:**
経口及び吸入副腎皮質ステロイド剤の使用, その他の免疫抑制剤の使用, 糖尿病, 低体重, 喫煙, 胃切除等。
- **医療従事者の看護職:**
疫学統計的に同年代の女性よりも3倍程度リスクが高い。
実際はQFT陽性者からの発病はあまり発生しないことから, **最近の結核菌感染を受けた可能性がない限りは必ずしも治療対象ではない。**

線画像で線維結節影（未治療の陳旧性結核病変）があるもの。次に発病リスクが高く、リスク要因が重複した場合としては、経口及び吸入副腎皮質ステロイド剤の使用、その他の免疫抑制剤の使用、糖尿病、低体重、喫煙、胃切除等です。さらに、医療従事者の看護職については、疫学統計的に同年代の女性よりも3倍程度リスクが高いのですが、実際にはQFT陽性の看護者からの発病はあまり発生しないことから、最近の結核菌感染を受けた可能性がない限りは、必ずしも治療対象ではないとされています。

今のところ、LTBIのゴールドスタンダードがないため、私たちの病院では、QFT検査と胸部CTの併用でLTBIの診断と治療を行い、かつ、発病早期の結核の診断も行っております。

結核は症状がない人が多く、さらに結核の早期診断は非常に難しいことが多いのです。活動性結核患者さんの周囲におられる接触者の方たちの結核の早期診断には、患者さんとの接触状況、QFT検査などの免疫学的検査や胸部CT画像などを含めた総合的な判断が必要となります。疑わしい時には経過観察も必要です。

感染状態 臨床所見	未感染	感染・未発症		発症(結核確定)		治療後 (既感染)
		ウィンドウ期 (約2ヶ月)	潜在性結核 (latent tuberculosis infection: LTBI)	早期	進展	
ツ反応	-*	-*	+	+	+	+
QFT検査	-	-	+	+	+	-/+
胸部X線	-	-	-	-	+	-/+
胸部CT	-	-	-	+	+	-/+
臨床症状	-	-	-	-	+	-
排菌状態	-	-	-	-	+	-
感染性	-	-	-	-	+	-
治療			INH	HRZS(E) HRS(E)	HRZS(E) HRS(E)	

*: 本邦ではBCG接種によりほとんど陽性

+ JRC Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital

結核患者さんの早期発見早期治療においてLTBIの診断と治療は非常に重要なことであることを強調して私の話をおわりたいと思います。