

## II. 結核の診断

結核の診断は、喀痰などの臨床材料や病変組織などから結核菌を証明することが基本である。しかし、実際の結核症例では結核菌の検出が困難な例や長期間を要する症例もときに経験される。このような場合、病歴、身体的所見、画像所見、病理組織学的所見、免疫学的検査などの結果を参考にしながら総合的に判断して、診断ならびに速やかな治療開始を行うことが求められる。細菌学的検査結果にこだわるあまり、漫然と診療することは患者への不利益のみならず、ひいては集団感染、院内感染など重大な社会的影響をもたらすことを肝に銘じたい。

### 1. 病歴と症状

結核は空気感染（飛沫核感染）による感染性疾患であり、結核が疑われる症例（特に小児）では、家族、友人、その他の感染源となりうる者との接触、あるいは感染リスクの高い施設（不特定多数の人が利用する密閉性の高い施設。例：カラオケボックス、麻雀店、漫画喫茶、ネットカフェなど）の利用の有無を問診する。ツベルクリン反応歴、BCG接種歴、既往の胸膜炎、肺結核の有無およびその症状と治療歴、糖尿病、塵肺、腹部手術、副腎皮質ステロイド薬使用歴、透析療法、生物学的製剤（抗TNF $\alpha$ 、抗IL-6抗体製剤など）使用の有無など結核を誘発しやすい諸条件を聞くことも大切である。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染者では結核の発病率が特に高い。

わが国では肺結核患者の80%以上が自覚症状で発見されている。咳、痰、胸痛、血痰、喀血、発熱、食欲不振、倦怠感などが肺結核の主な症状であり、咳、痰が2週間以上続く患者では結核も念頭において検査を行うべきである。一方、高齢者では、結核既感染者が多く、自覚症状に乏しいことも多いため、特に入院患者では、胸部X線検査の実施と異常陰影があれば結核菌検査を実施することが望ましい。

### 2. 結核菌検査

結核の診断には必須の検査法である。主に気道検体（喀痰、胃液、気管支肺胞洗浄液など）について結核

菌の検出を行うが、肺外結核を疑う場合（胸膜炎、髄膜炎、心膜炎など）には、それらの局所検体も検査を行う。また、菌量や菌の抗結核薬感受性を知ることもでき、検出した症例の重症度、感染源としての意義、治療方針についての重要な情報を得ることができる。手技の詳細については、日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会編「結核菌検査指針2007」を参考にする。

#### 1) 塗抹培養法

##### a) 検体採取法

一般に起床時から朝食までの間に痰をとるが、痰の少ない患者ではネブライザーで3%食塩水を約10分間吸入させた後に痰をとる方法もよい。痰のとれない患者や集検時に便利である。胃液検査は早朝空腹時に経鼻胃管で胃内容を取り（20~30 mLの滅菌食塩水で洗うこともある）、直ちに検査を行う。小児を含めて喀痰のとれない患者に適応となる。

##### b) 塗抹染色法

従来、喀痰やその他の検体の一部を採取し直接スライドグラスに塗抹する直接塗抹法が行われてきたが、検査の精度を保つために、均等化後集菌材料を塗抹検査に使用することが勧められる。染色方法には、蛍光法とZiehl-Neelsen法が用いられているが、蛍光法は200倍拡大で行うため観察時間が短縮でき、見落としも少ない。さらに近年発光ダイオードを用いた蛍光顕微鏡が開発され、蛍光法の実施がより簡便となっている。蛍光法にて少数発見された場合には、確認のためZiehl-Neelsen法を行う。検鏡による検出菌数の記載法としてガフキー号数が以前は使用されたが、集菌材料による塗抹検査の実施に伴い、簡便な記載法が一般的となっている（表1）。

喀痰1 mL中数千個の菌があれば塗抹陽性となる。塗抹検査は培養検査や核酸増幅検査に比べると検出感度は低いですが、院内感染対策上あるいは公衆衛生上重要な排菌量の多い塗抹陽性患者を迅速に鑑別可能である。

##### c) 分離培養法

抗酸菌の検出感度が塗抹染色法よりも高く、非結核性抗酸菌症の診断にも欠くことができない。さらに、分離菌を用いて菌種同定や薬剤感受性検査が可能である。しかし、結核菌は遅発育菌であり、固形培地（小川培地など）で3週間~2カ月、液体培地で1~4週

表1 塗抹染色の記載法

記載法	蛍光法 (200倍)	Ziehl-Neelsen法 (1000倍)	備考 (ガフキー号数)
—	0/30 視野	0/300 視野	G0
±	1~2/30 視野	1~2/300 視野	G1
1+	1~19/10 視野	1~9/100 視野	G2
2+	≥ 20/10 視野	≥ 10/100 視野	G5
3+	≥ 100/1 視野	≥ 10/1 視野	G9

間を要する。

液体培地ではMiddlebrook7H9培地と発育インジケータを組み合わせた培地（用手法MGIT [Mycobacteria Growth Indicator Tube], KRD培地など）や自動培養システム（BACTEC MGIT 960, バクテアラート3Dなど）の利用が一般的である。液体培地は固形培地よりも検出時間が短く、また検出感度も良好である。ただし、液体培地では検査に伴う菌の拡散のリスクが高く、検査実施時のバイオハザードに十分留意する必要がある。

## 2) 抗酸菌同定法

かつてはナイアシン試験（結核菌は陽性）など生化学的同定法が用いられていたが、現在では核酸同定法（AccuProbe法, DDHマイコバクテリア法）や核酸増幅法などの遺伝子学的同定法や、イムノクロマトグラフィ法（キャピリアTB法）による同定法が一般的となっている。

## 3) 核酸増幅法

結核菌の核酸を増幅し、菌の存在を確認する検査である。結核菌は遅発菌であり、培養法では最大2カ月を要するが、本検査法では臨床検体から核酸の検出まで数時間以内で行うことが可能であり、結核菌を含む抗酸菌症の診断に非常に有用な方法である。菌のDNAを増幅検出するPCR（polymerase chain reaction）法、LAMP（loop-mediated isothermal amplification）法、RNA（16S rRNA）増幅法であるTRC（transcriptionreverse transcription concerted reaction）法などが開発され利用可能となっている。

特異度は90%以上と良好であるが、感度に関しては、塗抹陽性検体ではほぼ100%近い感度となるものの、塗抹陰性検体では培養法と感度が同等～やや劣るとの報告が多く、検査前確率の低い（結核の可能性が低い）塗抹陰性検体にむやみに検査を実施することは慎むべきである。

本検査については、以下の点について留意し、臨床判断もあわせて結果の解釈を行う必要がある。

①死菌と生菌の鑑別が困難である

②検体中の阻害物質による偽陰性の可能性

③定量的な測定法ではないこと

さらに、薬剤感受性は判定できないため、従来の塗抹培養検査を必ず併用する必要がある。現在数社の核酸増幅検査機器および試薬が利用可能であり、最短で1~3時間での判定が可能となっている。

## 4) 薬剤感受性検査

結核症の化学療法を成功させるためには薬剤感受性検査がきわめて重要である。結核医療の基準の2011年改正では、結核菌検査により結核菌が検出された場合には、必ず薬剤感受性検査を行い、患者の治療に有効な抗結核薬の選定に努める、とされている。現在わが国では、薬剤感受性検査は主として世界基準に準じた方法である比率法が行われている。比率法とは、菌液を薬剤添加培地（感受性判定用）に接種し発育した菌のコロニー数と、100倍希釈した菌液を用いて薬剤非含有培地（コントロール）に接種し発育した菌のコロニー数とを比較し、添加培地のコロニー数が多ければ耐性と判定する（表2）。固形培地を用いた簡易キットが主として用いられているが、液体培地を用いた製品も開発され利用可能である。

また、ピラジナミド（PZA）は薬効を発揮する至適pHが酸性であり、他の薬剤と同時に感受性検査を行うことが難しい。このため、専用の検査キットが開発され利用可能となっている。さらに最近では、リファンピシン（RFP）の耐性遺伝子を直接検出する検査（結核菌群リファンピシン耐性遺伝子同定検査、フィノスLiPA Rif TB）も利用可能である。

表2 薬剤感受性検査に用いる薬剤の濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

抗結核薬	固形培地（小川培地）	液体培地
INH	0.2, 1.0	0.1, 0.4
RFP	40	1.0
EB	2.5	5.0
SM	10	1.0

### 3. 免疫学的検査

#### 1) インターフェロン $\gamma$ 遊離試験 (interferon- $\gamma$ release assay, IGRA)

インターフェロン $\gamma$ 遊離試験 (IGRA) は、血液中のリンパ球を結核菌特異的抗原で刺激したときのリンパ球からのインターフェロン $\gamma$ の産生量をELISA法で測定して結核感染を診断する方法であり、結核症の補助診断や潜在性結核感染症の診断目的で用いられる。現在、クオンティフェロン<sup>®</sup>TBゴールドプラス (QFT<sup>®</sup>-Plus) およびTスポット<sup>®</sup>.TB (T-spot) が利用可能である。IGRA検査では結核特異抗原に対するリンパ球の反応を測定するため、従来後述のツベルクリン反応では鑑別不可能であったBCGによる抗結核免疫獲得者と真の感染者の鑑別が可能である。

QFT検査は2005年に体外診断用医薬品として第2世代試薬であるQFT<sup>®</sup>-2Gが発売されて以降、2009年に第3世代試薬であるQFT<sup>®</sup>-ゴールド (QFT-Gold In-Tube: QFT-GIT), 2018年に第4世代であるQFT<sup>®</sup>-Plusが発売された。QFT<sup>®</sup>-Plusでは結核菌に特異的なESAT-6, CFP-10抗原ペプチド (長鎖ペプチド) に加えてCFP-10の短鎖ペプチドが加えられており、感作CD4細胞のみ

でなく感作CD8細胞の反応も感知できるように改良されており、感度の上昇が期待される。従来のQFTと同様に、結核非感染の*M. avium*, *M. intracellulare*などの非結核性抗酸菌症やBCG接種者では陽性とはならないが、*M. kansasii*, *M. marinum*などでは偽陽性となりうる。QFT<sup>®</sup>-Plusでは判定保留がなくなり世界標準と同一の判断基準になった (表3)。QFT-2G発売時に医療従事者などの結核患者との接触が比較的多いわが国で、結核感染の見逃しをできるだけなくすために、“原則陰性であるが測定対象の感染危険の度合いを考慮して判断する”とした判定保留という日本独自の基準が、新しいQFT検査の感度が高まり、その必要性がなくなったと言える。陽性判定のための基準値 (カットオフ) は0.35 IU/mLで従来と同様であるが、ESAT-6, CFP-10長鎖ペプチドのみ被覆されたTB1 tube, この2つの長鎖ペプチドにCFP-10短鎖ペプチドを加えたTB2 tubeのいずれかの測定値から陰性コントロール値を引いた値がカットオフ値を超えれば陽性であり、陽性コントロールが基準値未満 (免疫不全などの可能性がある)、あるいは陰性コントロールが基準値を超える場合には判定不可となる。

T-spot法 (Tスポット<sup>®</sup>.TB) はELISPOT (enzyme-linked

表3 QFT<sup>®</sup>-Plusの判定基準と解釈

Nil値 (IU/mL) 陰性コントロール	TB1値 (IU/mL) 主にCD4細胞応答を検出	TB2値 (IU/mL) CD4とCD8細胞応答を検出	Mitogen値 (IU/mL) 陽性コントロール	結果
8.0以下	0.35以上かつNil値の25%以上	不問	不問	陽性
	不問	0.35以上かつNil値の25%以上	不問	陽性
	0.35未満あるいは0.35以上かつNil値の25%未満		0.5以上 0.5未満	陰性 判定不可
8.0を超える	不問	不問	不問	判定不可

TB1に使用する抗原: ESAT-6, CFP-10抗原ペプチド (長鎖ペプチド)

TB2に使用する抗原: ESAT-6, CFP-10抗原ペプチド (長鎖ペプチド) + CFP-10短鎖ペプチド

表4 T-spot 判定基準

スポット数 [Panel A または Panel B*のスポット数いずれかの多いほう - 陰性コントロールのスポット数]	
8以上	陽性
6, 7	原則陽性であるが再検査が望ましい (陽性・判定保留)
5	原則陰性であるが再検査が望ましい (陰性・判定保留)
4以下	陰性

\*Panel A (ESAT-6抗原), Panel B (CFP-10抗原)

陰性コントロールが10スポットを超える場合、陽性コントロールが20スポット未満となる場合、判定不可。ただしPanel A, Panel Bのいずれかのスポット数が陽性結果を呈する場合は陽性コントロールが20未満であっても陽性と判定する。

immunosorbent spot) 法を結核診断に応用した検査法で、QFTが被検者の全血を用いるのに対して、被検者の血液中リンパ球を分離し、その数を調整して抗IFN- $\gamma$ 抗体を固相したマイクロウェル内でESAT-6, CFP-10で刺激し、IFN- $\gamma$ 産生細胞の数を計測するものである。特異抗原刺激に反応したリンパ球に対応するスポットの数と抗原刺激を行わない陰性コントロールのスポット数の差を判定値とする（表4）。わが国では2012年より保険適用となり日常臨床として利用されている。現在利用できるIGRA検査はいずれも感度が高く、感度は概ね90%、特異度も90%以上で、QFT<sup>®</sup>-PlusとT-spotの一致率も高いことが報告されている。

現在は医療従事者の結核管理についてもIGRAが用いられる。不用意に結核感染に曝露された場合には曝露直後と2カ月後にIGRAを行い、陽性化した場合には潜在性結核感染症として治療を行う。

#### 2) ツベルクリン反応

ツベルクリン反応検査は、結核感染の診断、BCG接種の技術評価、細胞性免疫能の評価などの目的で使用されてきたが、わが国ではBCG接種の影響でツベルクリン反応陽性が結核感染によるものかBCG接種によるものかの鑑別は困難で、上記のIGRA検査の普及によって結核診断や潜在性結核感染者の診断目的で用いられることは少なくなった。サルコイドーシスなどにおける細胞性免疫能の評価としての使用は継続される可能性がある。

凍結乾燥した精製ツベルクリン（PPD）を所定の溶液で溶解した後0.1 mLを前腕内側に皮内注射し、原則として48時間後に判定する。判定は発赤であれば最大径を、硬結であれば横径（mm）を測定し、水疱、出血、壊死等の副反応についてもその有無を記載する（表5）。

## 4. 画像診断

### 1) 胸部X線診断

典型的には、肺尖部の散布影を伴う結節影および空洞影の像をとる。慢性（二次）肺結核の病巣は、肺の上葉および下葉後上部（S<sup>6</sup>）に多く、しばしば主病巣の近くに散布巣（satellite lesion）がみられる。陰影は病変の進展時期により多彩で、浸潤、空洞、結節、散布、硬化、石灰化などの種々の病変や胸膜病変などもみられ、しばしば混在している。病変部が広範で瘢痕萎縮が強くなると、肺門陰影の挙上、縦隔の偏位などがみられる。一方、免疫低下時には、典型的な像を示さない場合もあり、注意が必要である。

初期（一次）結核症は、いずれの肺野にも出現し、臨床症状の強い下肺野結核の型で発症するものがある。肺門・縦隔リンパ節の腫大や胸水を伴うことがあるのも特徴の一つである。

肺結核の胸部X線所見に対する病型分類には幾つかのものがあるが、結核病学会病型分類は臨床および疫学上広く用いられている（表6）。

### 2) CT, MRI

CTは空間解像力に優れており、それまで病理組織上でのみ確認可能であった結核病変を明瞭に描写可能である。典型的には、乾酪性肉芽腫性病変が終末～呼吸細気管支から肺胞道の内腔およびその周囲の肺泡領域に形成され、CT上は小葉中心性のハイコントラストな粒状影あるいは分岐状影としてとらえられる（細葉性病変）。一方、肺泡～気管支内腔に広がる連続性病変はtree-in-bud appearanceとよばれ、これも結核症（あるいは非結核性抗酸菌症）でみられる。ただし、マイコプラズマ肺炎やびまん性汎細気管支炎などでもみられ、臨床経過も含め鑑別する必要がある。

一方、組織反応が強い場合には浸潤影の所見をとる。

表5 ツベルクリン反応検査の結果に基づく措置のための基準  
(2006年、日本結核病学会予防委員会)

		接触歴*	
		なし	あり
BCG接種歴	なし	硬結15 mm以上 または 発赤30 mm以上	硬結5 mm以上 または 発赤10 mm以上
	あり	硬結20 mm以上 または 発赤40 mm以上	硬結15 mm以上 または 発赤30 mm以上

\*原則として喀痰塗抹陽性患者との接触とする。ただし、それ以外でも感染性と考えられる患者との接触を含む。

表6 結核病学会病型分類

【病巣の性状】	
0型	病変が全く認められないもの
I型	広汎空洞型：空洞面積の合計が「1」（後記）を越し、肺病変の拡がりの合計が一側肺に達するもの
II型	非広汎空洞型：空洞を伴う病変があつて、上記I型に相当しないもの
III型	不安定非空洞型：空洞は認められないが、不安定な肺病変があるもの
IV型	安定非空洞型：安定していると考えられる肺病変のみがあるもの
V型	治癒型：治癒所見のあるもの
以上のほかに次の3種の病変があるときは特殊型として次の符号を用いて記載する。	
H	肺門リンパ節腫脹
Pl	滲出性胸膜炎
Op	手術のあと
【病巣の拡がり】	
1：	第2肋骨前端上縁を通る水平線以上の肺野の面積を超えない範囲
2：	1と3の中間
3：	一側肺野面積を超えるもの
【病 側】	
r：	右側のみに病変のあるもの
l：	左側のみに病変のあるもの
b：	両側に病変のあるもの

胸部単純写真では通常の肺炎と鑑別困難であるが、CTでは浸潤影の周辺に散布巣が発見される場合が多く、結核症を疑う根拠となる。

病変が進展すると、細葉～小葉性病変が融合し、病変中心部の乾酪壊死が融解し、空洞形成がみられる。初期の空洞の発見にもCTはきわめて有用である。この場合も、病変の周辺に散布巣を発見することで結核症を疑う根拠となる。

粟粒結核は、通常の結核の進展と異なり、血行リンパ行性に進展し、全肺野にほぼ均等に形成される大きさ1～3mmの小粒状影を典型的な所見とする。肉芽腫性病変は結核菌の播種後に徐々に形成されるため単純胸部写真による早期発見は困難である。一方、CT特にhigh resolution CTでは、より早期の発見が可能となっている。また、随伴病変として、胸膜病変、肺門縦隔リンパ節腫脹、その他の活動性～非活動性結核病変も粟粒結核を疑う根拠となる。鑑別診断としては、インフルエンザ菌、マイコプラズマ、カンジダによる感染症や、サルコイドーシス、過敏性肺臓炎、リンパ腫、癌性リンパ管症、塵肺などがあげられる。

MRIは空間解像力はCTにやや劣るが、水や脂肪などの成分推定ができ、さらに血流状態まで把握できるため、病変の性状の理解に有用である。

## 5. 内視鏡検査と生検

肺癌をはじめとする種々の肺疾患との鑑別、排菌のない肺結核の確定診断、気管・気管支結核の診断、外科治療適応の決定、術後の気管支瘻の診断などに気管支鏡検査は不可欠である。現在ではむしろ気管支鏡検査が安易に行われている傾向がある。環境汚染や術者被曝を避けるため、結核が疑われる病変を認める場合には、塗抹陰性であることを確かめて施行すべきである。なお、感染防止のために、結核症が疑われる場合には、内視鏡検査は陰圧空調が整った部屋で、術者はN95マスクを着用し実施することが望ましい。

生検によって病変組織に壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫が証明され、結核菌が検出できれば結核の診断は確実である。気管支肺胞洗浄液（BALF）や病巣擦過検体の塗抹、培養検査も広く施行されるようになってきているが、これらの検体を用いた核酸増幅法による診断は有用である。頸部リンパ節生検、胸膜生検は肺癌との鑑別に役立つ。経気管支肺生検、肝生検、骨髓生検は粟粒結核の診断に役立つ。生検材料の細菌学的検査は必ず行う。留意すべきは、生検材料をホルマリン固定する前に、検体を洗浄した生食水、あるいは検体の一部を取り分けて滅菌生理食塩水に浸して培養検査に提出することである。結核では一般細菌感染症と比し菌量のはるかに少ないので、培養による菌の証明が

比較的得られにくいと認識することが重要である。

二次汚染を防ぐため内視鏡の滅菌は基準に従い厳重に行うべきである。水道水などから器具への非結核性抗酸菌汚染による偽陽性にも注意する。

胸水貯留例や、肺の末梢病変では胸腔鏡が診断に有用である。内科医も施行できる局所麻酔下の胸腔鏡と外科的に肺切除までできるVATS（video-assisted thoracoscopic surgery）がある。通常の胸膜生検や経気管支生検で鑑別困難な場合に有用である。

## 6. 呼吸機能検査

肺結核の病変がある程度以上広がった場合、胸水が貯留したり、胸膜胼胝が形成された場合は、呼吸機能障害が起こる。障害された呼吸機能は不可逆的なことが多く、化学療法で細菌学的治癒が得られても呼吸機能障害を残す症例も少なくない。外科療法を行う場合には、術後の呼吸機能について十分配慮する必要がある。急性期結核患者、特に塗抹陽性患者における呼吸

機能検査は禁忌である。

## 7. 鑑別診断

肺結核と鑑別すべき疾患はきわめて多いが、次のようなものがあげられる。胸部X線において浸潤陰影を呈するものは、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、好酸球性肺炎、器質化肺炎、肺寄生虫症、肺梗塞、多発血管炎性肉芽腫症などである。結節性陰影を呈するものは、肺癌、肺の良性腫瘍、vanishing tumor、肺寄生虫症、肺真菌症、肺分画症、肺動静脈瘻、多発血管炎性肉芽腫症、横隔膜ヘルニアなどである。空洞性陰影を呈するものは、肺化膿症、肺癌、肺寄生虫症、肺真菌症、肺分画症、多発血管炎性肉芽腫症、横隔膜ヘルニアなどである。散布性陰影を呈するものは、びまん性汎細気管支炎、肺腫瘍（転移性を含む）、塵肺、サルコイドーシス、肺線維症、過敏性肺炎、肺Langerhans細胞組織球症、肺胞蛋白症などの鑑別が必要である。