

第85回総会教育講演

IV. 総合病院における結核・抗酸菌症専門医 (認定医・指導医)の役割

三木 誠

要旨：現在のところ日本ではまだ存在していないが、その特殊性から感染症専門医サブスペシャリストとして結核・抗酸菌症専門医のニーズは高い。総合病院における専門医の抗酸菌感染症診療の中心は肺結核である。また、総合病院では結核専門（単科）病院より肺外結核を診る機会が多く、整形外科（脊椎カリエス、その他の骨関節結核）、耳鼻科（中耳結核、喉頭結核、頸部リンパ節結核）、外科（胸囲結核、腹壁結核）、泌尿器科（膀胱結核、精巣上体結核）、消化器内科（腸結核、結核性腹膜炎）、循環器内科（結核性心外膜炎）、血液内科（結核性膿胸に合併する悪性リンパ腫）、脳神経内科（結核性髄膜炎、脳内結核腫）と協力して、併科診療を行うことが重要である。Infection control doctorとして院内感染対策を行うのも業務の一環である。地域医療への貢献としては、非専門医が抗酸菌感染症の検査方法を熟知していないこともあり、セカンドオピニオンや、早い段階での紹介を推奨し、随時、教育を行っている。非結核性抗酸菌症は、肺ばかりでなく皮膚・軟部組織感染症や骨・腱滑膜感染症などもきたし、迅速発育菌を中心とした稀な菌種に対して、検査法や治療法に関する適切なアドバイスを行う。

キーワード：肺結核、肺外結核、非結核性抗酸菌症、専門医

はじめに

現在の日本において、結核専門医は必要であろうか？もちろん答えは“絶対に必要”である。感染症専門医のサブスペシャリストとして、結核、非結核性抗酸菌感染症専門医のニーズは高い。なぜならば、抗酸菌感染症の診断・治療は一般細菌や真菌とは全く異なり、特に結核は感染症法で二類に定められており法律も複雑に関与するため、慣れない医師にとっては必要書類の提出や院内感染対策も含め、診療に困難をきわめるからである。このため、結核専門医は、院内ばかりでなく近隣の診療所や病院からもコンサルトを受けることが多い。また、非結核性抗酸菌は、菌種が多く呼吸器だけでなく皮膚・軟部組織感染症、骨・腱滑膜感染症を生じることから診療科も多岐にわたり、総合的に診断・治療できる専門医が必要とされてきた。

日本結核病学会結核・抗酸菌症認定医、 指導医認定制度の発足

日本結核病学会は、結核および非結核性抗酸菌症に対する適切な医療を推進するため、また多剤耐性結核、超多剤耐性結核の抑止と結核撲滅をめざすために、結核・抗酸菌症の知識と抗結核薬の適正使用の経験に優れ、それを実践し、また指導と教育を行える専門医を養成することにより、結核・抗酸菌症診療の向上を図り、加えて耐性菌防止と医療資源の有効利用につとめ、人類の健康と福祉に医療を通じて貢献することを目的として認定医・指導医認定制度を設け、平成23年6月1日から申請開始を予定している。

もちろん、結核・抗酸菌症認定医、指導医は感染症専門医のサブスペシャリストであるため、抗酸菌以外の感染症にも精通していなければならない。

総合病院における肺結核の診療

隔離目的にて肺結核排菌患者が入院可能な病院数はすべての都道府県で減少傾向にあり、喀痰抗酸菌塗抹陽性結核患者は結核専門病院に集約されている。よって、結核・抗酸菌症専門医にとって業務の中心は肺結核患者の診療であり、日常診療の多くを占める。また、喀痰抗酸菌塗抹陰性患者が通院可能な病院、すなわち結核・抗酸菌症専門医あるいは呼吸器専門医が常勤する医療施設も、特定の総合病院に集中する状況にある。

一般的に、結核専門（単科）病院では症例が豊富で結核に精通しているスタッフが充足しており、他院で結核の診断が確定してから紹介されることが多いのが特徴である。これに対して総合病院は、多彩な基礎疾患・合併症に対応可能であり、確定後に紹介される以外に結核患者が一般外来に紛れこむ可能性が少なくない。

結核発病のリスクファクターとして、糖尿病、悪性腫瘍、透析、胃切除後、ステロイドなどの免疫抑制剤、

AIDS、塵肺、大量飲酒、低栄養などがあげられるが、総合病院ではこれらの基礎疾患を有する患者が多く、呼吸器症状や胸部異常陰影の精査目的にて他科から紹介される。また、呼吸器症状の軽快しない患者が病診連携で他の病院から紹介される。

厚生労働省平成20年結核登録者情報調査年報集計結果（表1）によると、発見の遅れのうち診断の遅れが1カ月以上の割合は19.9%を占める¹⁾。結核罹患率の減少に伴い医師の結核に関する知識・経験が不足し、結核を疑わなくなったことが主原因かもしれないが、専門医は、胸部画像診断の難しさと各種検査法の限界を熟知して診断を行う必要がある。

結核画像診断のピットフォール

二次結核では、肉芽腫形成の画像所見として小葉中心性の小結節陰影やtree-in-bud appearanceを呈し、進行すると結節陰影が増大・融合して辺縁不明瞭な斑状陰影や浸潤陰影を呈する。さらに進展すると乾酪壊死組織が気管支に崩落し空洞陰影を呈するようになる（図1）²⁾。免疫能がある程度保たれていて血行性播種でない場合、肺結核は最初の存在部位である程度病変が進行した後に経気管支的に他の部位に拡がるため、必ず時相の異なる病変が複数の肺葉で存在するはずであり、このことが結核の画像診断の決め手となる。イメージ図（図2）²⁾のように初め（A）は右下葉でtree-in-bud appearanceを認めていたが、同部位で陰影が進行し斑状陰影を呈するようになるとともに右上葉にも小結節陰影を認めるようになり（B）、さらに右下葉に空洞陰影を認める時点（C、D）に至ると右上葉ばかりでなく左下葉にも初期病変を認め、それぞれの部位の陰影が進展し続ける。空洞陰影が存在すれば多くの医者が肺結核を疑うが、初期の小結節陰影のみの状態では1回の喀痰抗酸菌検査では陽性とならな

表1 有症状結核患者における、初診から診断までの期間が1カ月以上（Doctor's delay）の割合

平成10年	29.9
11年	30.5
12年	28.2
13年	26.8
14年	27.2
15年	26.0
16年	25.0
17年	25.7
18年	24.3
19年	21.7
20年	19.9

平成10年～18年は初診から登録までの期間、平成19年以降は初診から診断までの期間

（文献1より引用）

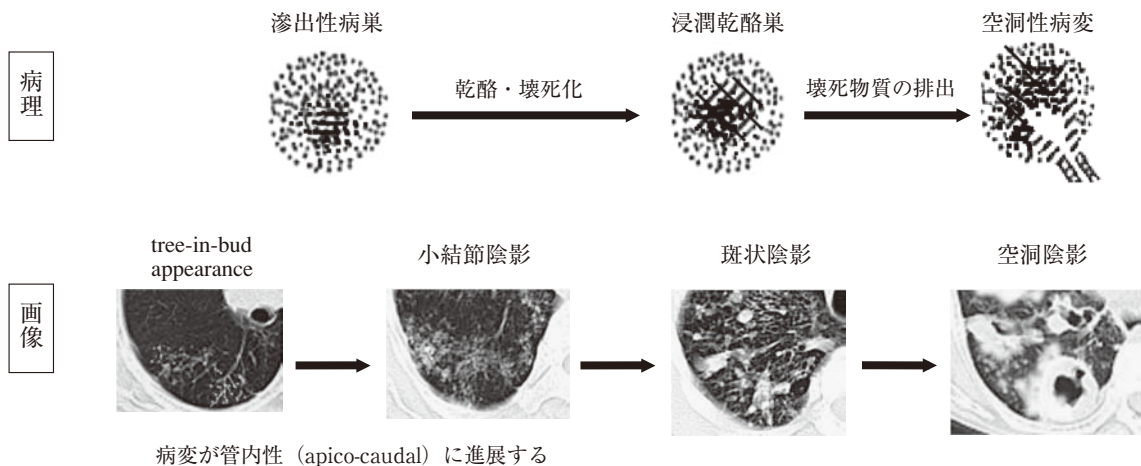


図1 結核病巣の進展～病理と画像の対比（文献2より転用）

い場合があり、他の疾患と間違われる可能性が高い。このような症例では総合的に結核の可能性を判定し、気管支鏡などによる精査を行うかどうかを決定すべきである。

一次結核では、肺炎のようなエアースプレッドを有する浸潤陰影、コンソリデーションを呈するため、結核性肺炎（乾酪性肺炎）と呼ばれる（図3）³⁾。肺結核の好発部位はS¹, S², S⁶と記憶している医者が少なくない

がこれは二次結核の場合であり、一次結核の場合いずれの部位でも起こりうる（ただし中・下肺の胸膜直下に多い）。一次結核は肺炎との鑑別が困難であり、特にニューキノロン系抗菌薬で一時的に軽快後、再増悪している肺炎様陰影を見たら肺結核を中心に鑑別診断を進めなければならない。

また、再発症例では、活動性の判定が困難な場合が多

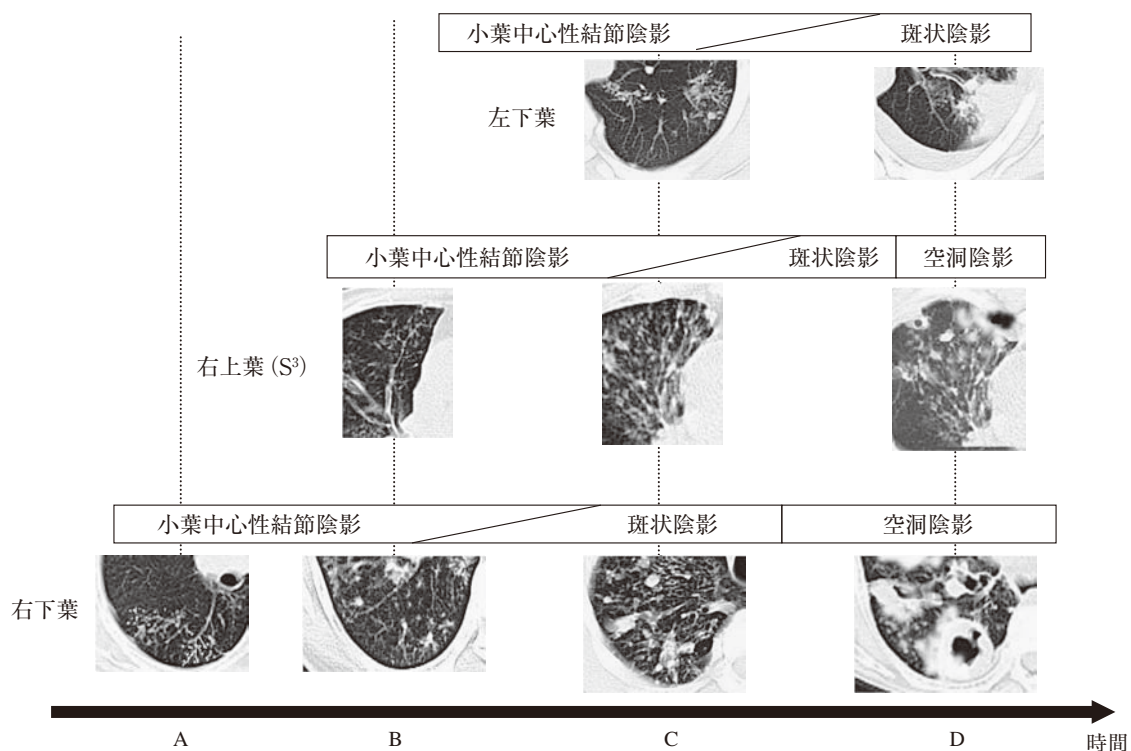
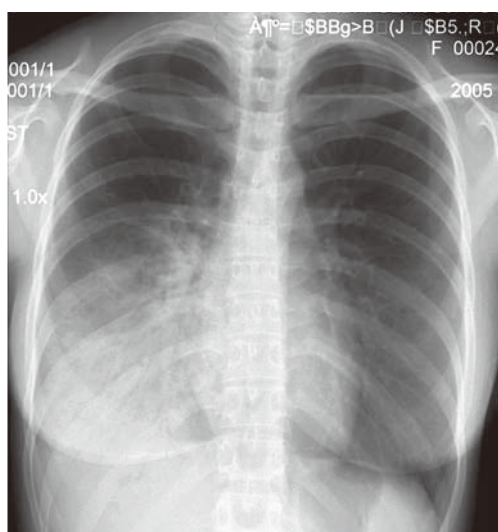
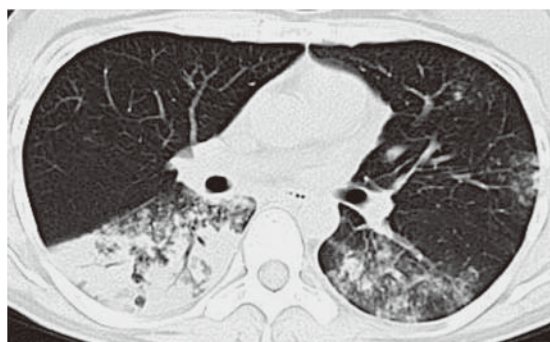


図2 異なる肺葉では時相の異なる病変が進行する（イメージ図）（文献2より転用）



胸部エックス線写真



胸部CT写真

図3 結核性肺炎（乾酪性肺炎）症例の画像（文献3より転用）

い。以前の胸部写真と比較して判断すべきだが、中には陰影の悪化が確認できない症例も存在する⁴⁾。

結核検査の感度・特異度と限界

前述した診断の遅れの原因の一つに、各種結核検査の感度の限界も論じられる。結核の迅速検査としては、抗酸菌塗抹検鏡検査、遺伝子増幅検査、クオンティフェロンがあるが、それぞれ長所と短所を有する。

抗酸菌塗抹検鏡検査は最も基本となる検査で、チール・ネールゼン法や蛍光法などで染色して結核菌の有無を検鏡する。菌が検体 1 ml あたり 5,000~10,000 個以上存在すると陽性となり、感度は45%~80%と報告されている⁵⁾。長所は迅速性と低コストで、短所は結核菌と非結核性抗酸菌との鑑別ができない点、生菌と死菌の判別ができない点である。

結核菌遺伝子増幅検査には、DNAを増幅するPCR法と16S rRNAを増幅するMTD法があるが、感度はほとんど同等と考えられている。遺伝子増幅検査は優れた検査法であり、理論的には結核菌が1個でも存在すれば陽性となりうるはずだが、検体にヘモグロビン、ヘパリン、喀痰溶解剤等の増幅反応阻害物質が混在しているため、実際には検体 1 ml あたり 10^2 ~ 10^3 個以上の菌数が存在した場合にのみ陽性となる。よって、感度は液体培地による抗酸菌培養検査法と同等かやや劣り、塗抹陽性症例で95%、塗抹陰性培養陽性症例では50%~80%程度と報告されている⁶⁾。死菌でも陽性に出してしまう欠点があり、陈旧性肺結核症例でも陽性となりうる。

クオンティフェロンは、結核菌に対する宿主の免疫応答を調べる間接的な検査のため、結核の既往か現在活動性のある感染なのかを区別することは不可能である。40

歳未満の日本人の約95%は結核未感染と推定されている(図4)⁷⁾ため、これらの年代の被験者が陽性であれば活動性結核の確率が高いが、高齢者では判定不能である。感染症診断の基本は菌の存在と惹起される炎症を証明することであり、本法は補助的診断法として用いるべきである。

抗酸菌培養検査は検出感度が最も高く、生菌と死菌との判別が唯一可能な検査であるが、液体培地でさえ陽性結果が得られるまでに約2~6週間かかるため、迅速検査としては適さない。その他の欠点としては、非結核性抗酸菌との鑑別ができないことがあげられ、陽性である場合には必ず菌株の抗酸菌同定検査を行い、結核菌であることを確認しなければならない。

以上のような特徴から、3日間の塗抹および培養検査に加え、遺伝子増幅検査を1回行うのをルーチン検査(図5)⁸⁾とし、クオンティフェロンを補助診断として用いる。早期に発見されたため排菌量が微量であり診断に至らない症例では、保険診療からははずれるが3日間ともPCR検査を行うことを試みるか、さらには気管支鏡検査の適応を検討しなければならない。

肺結核の治療に関する専門医の役割

治療に関しては抗結核薬4剤または3剤による標準治療⁹⁾を行うが、服薬管理と副作用の監視・対応¹¹⁾¹²⁾において専門医の豊富な知識と経験が有用であり、副作用が生じた場合にどの薬剤を中止すべきか、減感作療法をどのように行うかなど綿密な治療計画をたてることが可能である。栄養士、薬剤師と協力して、食事や他の薬剤と抗結核薬の相互作用に関するアドバイスも行うべきであろう¹³⁾。

また、最近では耐性結核が散見され、治療に苦慮するケースも存在する。リファンピシン(RFP)やイソニアジド(INH)が副作用のため投与できない症例や耐性のため効果が期待できない場合には、専門医としてそれぞれの状況に即した薬剤選択と投与期間を考慮する⁹⁾。

Infection Control Doctor (ICD) としての院内感染対策

結核の院内感染対策は、結核菌の除去、発病予防、発病の早期発見であり、N95マスクの着用をはじめ、飛沫核感染対策を徹底した教育を職員に対して行う。また、排気や隔離に関するハード面での整備を指導する。職員健康診断胸部X線写真読影の際には早期結核性病変である小結節陰影の拾い上げを意識して行う。その他には、呼吸器疾患患者(特に救急外来受診者)入院の際の結核検査の必要性ならびに陰圧個室入室の必要性を判断する。

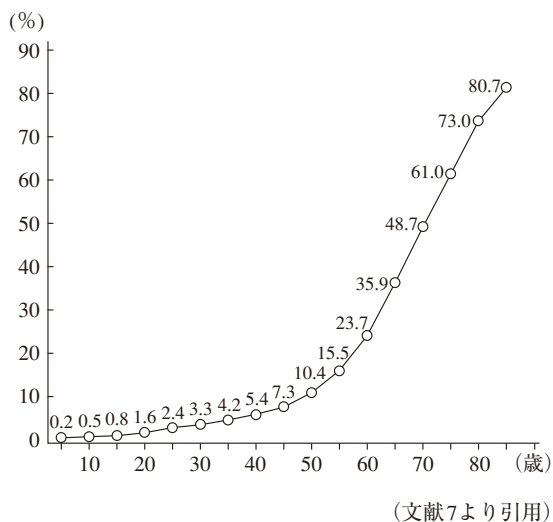


図4 日本の年齢階級別、推計結核既感染率(2010年)

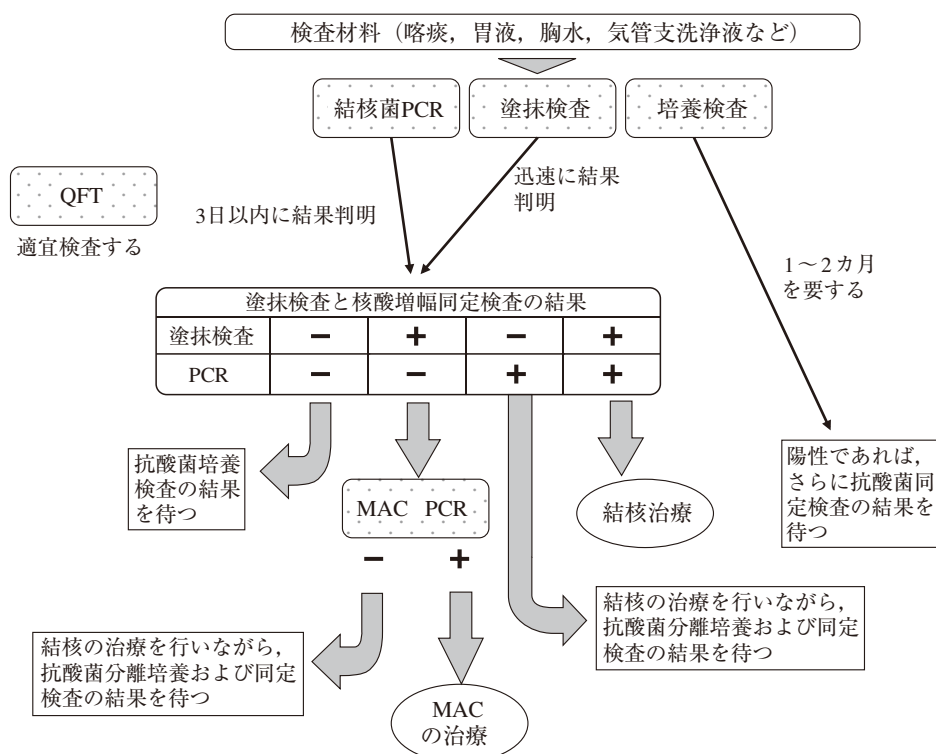


図5 結核の検査ならびに治療の流れ (文献8より転用・改変)

総合病院における肺外結核の診療

肺外結核の罹患部位には骨・関節 (主に脊椎), 胸膜・腹膜・心膜, リンパ節, 咽頭・喉頭・中耳, 脳・髄膜, 腸, 腎・尿路, 性器, 皮膚, 眼がある (表2)¹⁴⁾。

総合病院では, 結核専門 (単科) 病院より肺外結核を診る機会が多く, 整形外科 (脊椎カリエス, その他の骨関節結核), 耳鼻科 (中耳結核, 喉頭結核, 頸部リンパ節結核), 外科 (胸囲結核, 腹壁結核), 泌尿器科 (膀胱結核, 精巣上体結核), 消化器内科 (腸結核, 結核性腹膜炎), 循環器内科 (結核性心外膜炎), 血液内科 (結核性膿胸に合併する悪性リンパ腫), 脳神経内科 (結核性髄膜炎, 脳内結核腫) と協力して, 併科診療を行っている。特に最近では, 抗TNF α 療法を代表とする免疫抑制剤治療による細胞性免疫不全により肉芽腫形成が阻害される結果, 肺外結核を診る機会が増加している¹⁵⁾。

その他の病原微生物による感染症と比して頻度が少ないため, 非専門医は結核性を鑑別診断にあげないこともあり, 肺外の難治性感染症の相談を受けた場合には, 感染部位から直接検体を採取して抗酸菌検査を行い, 常に結核菌の同定を試みなければならない。

非結核性抗酸菌症の診断と治療

肺非結核性抗酸菌症の原因菌には, しばしば認められ

表2 肺ならびに肺外結核の新登録患者数 (2009年)

病類 (部位)	実数
肺結核	19,287
気管支結核	121
咽頭・喉頭結核	36
粟粒結核	604
結核性胸膜炎	3,940
結核性膿胸	63
結核性腹膜炎	168
結核性心膜炎	88
肺門リンパ節結核	73
他のリンパ節結核	1,221
脊椎結核	241
他の骨・関節結核	182
腸結核	321
結核性髄膜炎	162
腎・尿路結核	100
性器結核	23
皮膚結核	121
耳の結核	22
眼の結核	26
その他の臓器の結核	179

1人で2つ以上の結核を合併している例があり, 各病類の新登録数は重複して数えられている。

(財団法人結核予防会結核研究所疫学センター: 結核の統計・登録時結核病類別患者数, 新登録者数-登録時結核病類, 性別 (年齢総数), 文献14より作成)

る菌種として *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* が、比較的稀に認められる菌種として *M. gordonae*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. szulgai*, *M. xenopi*, *M. nonchromogenicum*, *M. terrae*, *M. scrofulaceum*, *M. simiae*, *M. marinum*, *M. peregrinum*, *M. thermoresistibile*, *M. heckeshornense*, *M. intermedium*, *M. lentiflavum*, *M. ulcerans* subsp. *shinshuense*, *M. malmoense*, *M. celatum*, *M. branderi*, *M. genavense*, *M. haemophilum*, *M. triplex*, *M. goodii*, *M. mageritense*¹⁶⁾, *M. mucogenicum*, *M. abscessus* が知られている¹⁷⁾。

抗酸菌種の同定には、①発育、増殖速度、集落の性状(形状、色調や光反応性)、②生化学的性状(代謝・酵素活性、鉄取り込み、食塩耐性、脂質)、③遺伝子解析などが用いられているが、実際ルーチンに行われているのは③の中のDDH (DNA-DNA hybridization) 法である。本邦では前述の非結核性抗酸菌29種のうち、最初のもの(*M. avium*) から14種目(*M. peregrinum*) までしか同定できない。よって、その他の15菌種については、16SrRNA 遺伝子、RNAポリメラーゼ β サブユニット 遺伝子 (rpoB)、65-kDa ヒートショックプロテイン (hsp65) などの遺伝子検査を行わなければならない¹⁸⁾。

治療に関しては、感受性試験の結果が参考にならない、治癒が期待できる抗菌薬が未開発であるなど、困難をきわめることが少なくないが、専門医として最も適切と考えられる治療法を選択する¹⁹⁾。

抗酸菌診療の連携～専門施設への相談・依頼のタイミング

喀痰抗酸菌塗抹検査・培養検査・遺伝子増幅検査のいずれかが陽性になった時点で専門医と相談することは当然だが、結核や非結核性抗酸菌症が疑われる症例は発見の遅れを避けるために早い段階で紹介してもらうことを推奨している。不明熱や難治性呼吸器感染症の診断アドバイザーとしての窓口を開き、紹介されてくる感染症の中から結核を拾いあげるのは専門医の重要な役割である。非専門医においては、抗酸菌塗抹検査・培養検査・クオンティフェロン検査で陽性所見が得られればすべて(活動性)結核であると勘違いしてしまう混乱も生じており、セカンドオピニオン外来の開設や教育の必要性を痛感させられる。

生物学的製剤を用いる際の、また結核の既往のある患者に対して抗癌化学療法を行う際の、スクリーニング検査や抗結核剤予防投与の必要性に関するアドバイスをすることも地域医療連携の一環として期待されている。

非結核性抗酸菌症に関しては、リンパ節炎、皮膚・軟部組織感染症や骨・髄膜炎感染症などもきたし、迅速発育菌 (rapid growing mycobacterium: RGM) を中心とした稀な菌種²⁰⁾ に対して、検査法や抗酸菌選択に関するアド

バイスを行う。

保健所への届出と接触者検診

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(感染症法)に基づき、二類感染症としてただちに(診断後24時間以内に)最寄りの保健所長を経由して都道府県知事に届け出なければならない。また、接触者検診は、患者の排菌状態に応じてその対象者を保健所が判断し実施されるため、指示に従う。

結核患者は社会的問題を抱えている場合が少なくないため、退院時には院内DOTSから地域DOTSへの橋渡しばかりでなく、患者支援体制の協力も保健所に依頼する。

医療資源としての教育の場とスタッフの提供

現在、ほとんどの大学病院や基幹病院は結核病床をもたないため、医学部の学生だけでなく、一般診療医から呼吸器専門医までを対象に基礎的知識の習得や結核診療を実際に経験できる場を提供することが求められており、結核に対する意識作りの啓蒙を含め、地域医療レベル向上を目的とした教育を行うことが必須である。結核に対する認識の低下は、患者発見の遅れや重症化につながるからである。耐性菌を作らないためにも、結核治療の原則つまり感受性のある薬剤を3剤以上一定期間継続して服薬させることを強調しなければならない。

おわりに

医学は、決して教科書や論文からだけで学べるものではなく、一つの経験が100の知識に勝ることがしばしばある。われわれ結核・抗酸菌症専門医は、結核診断のクリニカル・パールを伝承していかなければならない。

文 献

- 1) 厚生労働省：新登録結核患者数、罹患率。平成20年結核登録者情報調査年報集計結果(概況)参考資料4。
- 2) 三木 誠：呼吸器X線画像の読み方・診かた。肺結核画像診断の温故知新。総合臨床。2009; 58: 2530-2538。
- 3) 三木 誠：軽症例での抗菌薬の使い方のコツは?、「肺炎ガイドライン活用のための抗菌薬のかしこい使い方」。南江堂、東京、2009、158-167。
- 4) 伊藤邦彦：肺結核の再発診断における胸部X線写真の限界。結核。2005; 80: 521-526。
- 5) American Thoracic Society: Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 1376-1395。
- 6) Centers for Disease Control and Prevention: Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. Morbidity Mortality Weekly Report. 2009; 58: 7-10。
- 7) 猪狩英彦：クオンティフェロン検査法の使い方。Modern

- Physician. 2010 ; 30 : 688-690.
- 8) 三木 誠, 渡辺 彰: 結核. 産科と婦人科. 2008 ; 75 : 1530-1535.
 - 9) 日本結核病学会治療委員会: 「結核医療の基準」の見直し—2008年. 結核. 2008 ; 83 : 529-535.
 - 10) American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003 ; 167 : 603-662.
 - 11) 日本結核病学会治療委員会: 抗結核薬使用中の肝障害への対応について. 結核. 2007 ; 82 : 115-118.
 - 12) 長山直弘, 宍戸雄一郎, 益田公彦, 他: INH, RFPを含む結核化学療法による白血球減少症の検討. 結核. 2004 ; 79 : 341-348.
 - 13) Miki M, Ishikawa T, Okayama H: An outbreak of histamine poisoning after ingestion of the ground saury paste in eight patients taking isoniazid in tuberculous ward. Intern Med. 2005 ; 44 : 1133-1136.
 - 14) 結核予防会結核研究所疫学センター: 「結核の統計」. 関係資料. 性・年齢階級別, 登録時結核病類別患者数, 1998-2009. http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/pertinent_material
 - 15) 清水川稔, 榊原智博, 三木 誠, 他: 関節リウマチに対するetanercept (エンブレル) 投与後に発症した結核の2例. 日本内科学会雑誌. 2007 ; 96 : 148-150.
 - 16) 三木 誠, 清水川稔, 鹿住祐子, 他: 浸潤陰影を呈した非結核性抗酸菌症 (*Mycobacterium mageritense*) の1症例—肉芽腫性疾患の鑑別診断における課題. 結核. 2007 ; 82 : 189-194.
 - 17) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年. 結核. 2008 ; 83 : 525-526.
 - 18) 三木 誠, 清水川稔, 鹿住祐子, 他: 結核性皮下膿瘍が合併した*Mycobacterium septicum*による肺非結核性抗酸菌症の第1報告例. 日本内科学会雑誌. 2010 ; 99 : 825-827.
 - 19) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007 ; 175 : 367-416.
 - 20) Woods GL, Bergmann GS, Witebsky FG, et al.: Multisite reproducibility of results obtained by the broth microdilution method for susceptibility testing of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, and *Mycobacterium fortuitum*. J Clin Microbiol. 1999 ; 37 : 1676-1682.