

潜在性結核感染 (LTBI) 総説 NEJM, Dec. 9 2021

つげたり：森鷗外、日本人が知らない日本語、啄木、梶井基次郎

Latent Tuberculosis Infection

著者

・Maunank Sha. M.D., Ph.D

Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore City Health Department

・Susan E. Dorman, M.D.

South Carolina, Charleston, the South Carolina Department of Health and Environmental Control, Columbia

NEJM, Dec. 9, 2021 に潜在性結核感染の総説がありました。ずっと気になっていたのが今回まとめてみました。大変驚いたのは潜在性結核に INH 単剤 6-12 か月の治療は米国では、もはや過去の治療となり使われていないことでした。RFP 単剤内服 4 カ月か、rifapentine 内服 (国内未) 週 1 回 3 ヶ月 + INH 3 ヶ月内服に代わっていたのです。これは 2011 年と 2018 年の下記 2 つの RCT (NEJM) の結果によります。

・PREVENT TB trial (Sterling TR, Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection, NEJM, Dec. 8, 2011, 2155-66)

・Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults, NEJM, Aug. 2, 2018

このような重要な RCT のほとんどは NEJM に、たまに the Lancet に掲載されます。SGLT2 阻害薬の RCT もほとんど NEJM 掲載でした。

NEJM 総説「潜在性結核感染」最重要点は次の 8 点です。

- ① ツ反 (Sn80%, Sp95%) は主観的, BCG 影響。IGRAs (Sn90%, Sp95%) は BCG 影響なし。
- ② INH 単剤はもはや使用せぬが 6-12 ヶ月投与、肝毒性、末梢神経障害あり VB6 投与。
- ③ 潜在結核に rifapentine 週 1 回内服 + INH 3 ヶ月。または RFP 経口単剤 4 カ月。
- ④ LTBI の 5-15% 発症：発熱、発汗、疲労、体重減、咳。潜在→発症は連続したもの。
- ⑤ 患者接触, HIV, 免疫 ↓ は ツ反 5mm。矯正施設, 蔓延国旅行 > 1 カ月は ツ反 10mm, 2 年注意。
- ⑥ 免疫 ↓, PSL ≥ 2 mg/kg, 15 mg/日 1M 以上は ツ反 5mm。頭頸癌, 胃切, BMI < 20, < 5 歳注意。
- ⑦ T-SPOT は IFN γ + 抗体の沈殿を目視カウント, QuantiFERON は器械計測, 客観的。
- ⑧ 結核疑い→精査, 潜在性は RFP 経口 4 カ月, AST, ALT, CBC 確認、1 カ月毎フォロー。

1. ツ反 (Sn80%, Sp95%) は主観的, BCG 影響。IGRAs (Sn90%, Sp95%) は BCG 影響なし。

結核はロベルト・コッホ (Robert Koch) が 1882 年に発見し、治療を目的として 1890 年に結核蛋白からツベルクリンを作りましたが効果がなく、ツ反として診断用に使われました。コッホは結核菌の発見により 1905 年のノーベル賞を受賞しています。

家内が還暦記念に大学の同級生 3 人と北欧旅行をしたのですがストックホルムで金色のノーベル賞をかたどったチョコレートを買ってきました。

平民 (commoner) にとってはこんなものでも嬉しい。

小生、ベルリンに行ったとき Charité (シャリテ) 病院と敷地内のベルリン医学史博物館を見学してきました。コッホを始めドイツの多くの有名な医師、科学者がここで働きました。聞いたことのある名前がズラッと出てきますし数多くのノーベル賞受賞者がいます。

コッホ、ビルロート、ビンスワンガー、クロイツフェルト、ヘノッホ、ジョリー、ロンベルグ、ジンメルブッシュ、シュワン、ウイリヒョウ、ウェルニッケという具合で圧倒されます。

The Lancet, Jan16, 2021 の仰天の症例報告「神経剤ノビチョク中毒 (ロシア秘密警察 KGB による反体制派ナワリヌイ氏暗殺未遂事件)」もこのシャリテ病院の論文です。

http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/2021/conference_2021_03.pdf

神経剤ノビチョク中毒症例報告 Novichok nerve agent poisoning

The Lancet, Jan16, 2021 (西伊豆早朝カンファ)

そして森鷗外もこのシャリテ病院で研究しました。鷗外は病院正門前、カールス広場近くのアパートに下宿しました。現在、建物の上の壁に日本語で鷗外とデカデカと漢字で書かれ、フンボルト大学が管理しています。鷗外は自室のベッドに下宿の娘が座って長々と話し込んでいくのにたまりかねて下宿を替えています。東京帝大で医学の授業はドイツ語で講義されましたから会話は何も困らなかったようです。

舞姫に次のような下りがあります。明治 17 年、明治維新から 17 年目にベルリンに降り立った留学生の感激がよくわかります。まさにしびれるような名文です。

是非音読して下さい。

「遙々と家を離れてベルリンの都に来ぬ。余は模糊たる功名の念と検束に慣れたる勉強力とを持ちて忽 (たちま) ちこの欧羅巴 (ヨーロッパ) の新大都の中央に立てり。何等の光彩ぞ、我が目を射むとするは。何等の色沢ぞ我が心を迷わさむとするは。菩提樹下と訳するときには幽静なる境なるべく思はるれどこの大道髪 (カミ) の如きウンテルデンリンデン (Unter den Linden、本当の発音はウンターデンリンデン) に来て両辺なる石だたみの人道 (ヒトミチ) を行く隊々 (くみぐみ) の士女 (シヨメ) を見よ」

LINE などない時代ですから日本人留学生たちはブランデンブルグ門のすぐ横の喫茶店 Kaffe Krebs に集まって 情報交換をしたようです。Krebs は癌とか蟹の意味ですから彼らは「蟹屋」と呼びました。現在、ここはスターバックスコーヒーになっていました。

鷗外の独逸日記を見ると芸術、工学、法学など実に多彩な国費留学生在がいて驚きます。留学費も十分もらっていたようでレストランや飲み屋にもよく行っています。鷗外は、ビールは1.50が限界でしたが同僚のドイツ人は10-110飲むと呆れています。

また「遠く望めばブランデンブルグ門を隔てて緑樹枝をさし交はしたる中より半に浮かび出でたる凱旋塔（Siegessäule、ジーゲスゾイレ）の神女の像」とあります。凱旋塔はベルリン攻防戦を免れ現在も残っています。塔の尖端に美しい金色の女神が立っており鷗外もこれを見たのだなあとしみじみ感動しました。カールス広場からスプレー川にかかるモルトケ橋の辺りはベルリン攻防戦の激戦地です。丁度メルケル首相らしい人を載せた車両が警察のバイク群に囲まれてモルトケ橋をフルスピードで渡っていました

ツ反は真皮にツベルクリン、purified protein derivative (PPD) を接種し48-72時間後の発赤を計測します。当然、判断は主観的で10mm以上が陽性です。しかしこの総説では次のように使い分けています。

【ツ反 \geq 5mmでも結核を疑う場合】

- ・ 活動性結核患者との接触
- ・ HIVや免疫不全患者
- ・ PSL \geq 2 mg/kgまたは15 mg/日で1カ月以上使用した場合

【ツ反 \geq 10mmで結核を疑う場合】

- ・ 結核流行地に1カ月以上旅行した場合
- ・ 矯正施設（刑務所）、ホームレス収容施設入所者

網走刑務所を見学した時、ボイラーで湯を入れるコンクリート浴槽があり細かく時間が決められているのに驚きました。15人ずつで脱衣3分、第1槽入浴3分、洗身3分、上がり湯の第2槽入浴3分、着衣3分と総計15分で1日200人が入浴しました。

昔、栃木にいた時、「ホテルニューハッピー、黒羽刑務所隣り」という看板があつてひとりで受けていました。以前、根室に行った時「返せ北方領土、明朝会計キャバレー南千島」という広告があつて義憤はよくわかるけどちょっと、ちぐはぐだよなと思いました。

「日本人が知らない日本語 蛇蔵&海野風子 メディアファクトリー社」という本があります。日本語学校の実際のエピソードを書いた本です。任侠映画（緋牡丹博徒花札勝負、高倉健の網走番外地など）で日本語を勉強したという上品なフランスのマダムが入学してきたのですが初対面の挨拶で「おひかえなすって、私マリーと申します。私のことは姐（あね）さんと呼んで下さい」と自己紹介したそうです。繰り返し練習してきたのですが、文法的間違いはないけど根本的に間違っています。先生が「立（た）って言ってください」と言ったら生徒が「たっ」と答えたこともあったそうです。

また外国の日本語問題集で次のような問題があったそうです。

会話として成り立つ答えを選びなさい。

「全部白状しろ。楽になるぞ。」

イ) 本当ですね。この椅子は楽です。

ロ) 信じて下さい。私は無実なんです。

ハ) ちょっと朝から頭が痛くて。

ニ) 昨日食べすぎちゃいました。胃がむかむかするんです。

ツ反は接種時と判定時の 2 回の通院が必要です。ツ反は 1 世紀近く使われ IGRAs (アイグア、Interferon-Gamma Release Assays) が登場したのは 2000 年代以後です。

潜在性結核感染 (LTBI : latent tuberculous infection) を直接確認する細菌学的検査はありません。ツ反か IGRAs で細胞免疫を見ますが、免疫反応は長期にわたり継続しますから、これらにより LTBI と活動性結核を区別できません。

米国では成人や少年 (older children) では IGRAs が好まれますがツ反でも構いません (acceptable) 。

IGRAs は前もって BCG 接種していても影響を受けません。IGRAs で使われる刺激抗原は BCG には含まれないからです。ツ反は BCG 接種で影響されます。

IGRAs の感度は 90%、特異度 95% 以上です。

ツ反の感度は 80%、特異度は BCG を受けていない場合は 95% 以上ですが

BCG を受けていると低くなります。しかし IGRAs は低リスク群では偽陽性となります。

小生昔、英検 1 級の試験を受けた時「BCG は何の略か書け」という問題がありました。

Bacille de Calmette Guérin と e にアクサンテギュ (l' accent aigu) を付けないと正解になりません。

森鷗外は小説「舞姫 (明治 23 年、1890 年発表)」の中に恋人エリスを描いています。

「舞姫」の冒頭は、「石炭をば早や積み果てつ・・・」で、ドイツからの帰りサイゴン港の場面で始まります。舞姫は帰国後わずか 3 ヶ月で発表しています。ベルリンでエリスという女性と知り合い子供までもうけるのですが、エリスを裏切って帰国の途に就くというストーリーです。

鷗外が日本に帰ってからこの女性が明治 21 年 (1888) 鷗外を訪ねて横浜まで一等船室で来ています。往復の旅費は鷗外が出しており結婚するつもりで来たことがわかります。

鷗外は母親から強硬に結婚を反対され諦めたのです。

「それからのエリス、六草いちか、講談社 2014」という本があります。横浜で発行されていた当時の英字新聞の中に乗船客名簿がありそれから本名 Elyse Wiegert

(エリーゼ・ヴィーゲルト) と判ります。

ベルリン在住の六草氏は教会簿や住民台帳などを公文書館で丹念に調べついに Elyse Wiegert の名にたどりつきます。そして住所も特定しました。Wiegert というドイツ人には珍しい苗字だったのが幸いしました。その父親はポーランドのシュテッチン出身です。砂浜で一粒の砂金を探し出すような作業で筆者の執念に感動しました。

鷗外は終生、エリスのことが忘れられなかったようです。日露戦争の南山の戦いでカフスボタンの一つを失くしてしまい次のような歌を書いています。

「南山の戦いの日に 袖口のこがねのぼたん ひとつ落としつ
そのぼたん惜し ベルリンの都大路の ぱつさーじゅ
電燈あおき 店にて買いぬ えぼれつと (epaulet, 肩章) かがやきし友
こがね髪 ゆらぎし少女 (をとめ) はや老いにけん 死にもやしけん・・・」

ぱつさーじゅ (passage) はアーケードのある商店街でウンターデンリンデン通りから 1 ブロック南のベーレン通りまで 130m の長さの商店街で高級店が店を連ねていました。ここで鷗外はエリスと共にカフスボタンを買ったのでしょう。

「Epaulet (肩章、肩の階級章) かがやきし友」とあることから軍人の友人、エリスの 3 人で訪れたことがわかります。

六草氏はずい Elyse Wiegert が 1866 年に生まれ、38 歳で 40 歳の商人マックス・ベルンハルトと結婚、なんと第二次大戦を生き延び 1953 年 8 月 4 日に老人ホームで死亡したことを突き止めます。86 歳まで生きたのです。従来、鷗外とエリスが初めて会ったのはベルリンテレビ塔のすぐ西の聖マリア教会と推定されていました。

しかしこの 1 ブロック北にあった現在は存在しないガルニゾン教会と特定されました。現在、ここはガルニゾン・キルヒ・プラッツ (ガルニゾン教会広場、Garnisonkirchplatz) として残っています。

そしてなんとついにエリスの子孫に会うことができたのです。そしてその子孫は大叔母がかつて日本に行ったことを知っていました。しかしなぜ日本に行ったのかはわからないと言うのです。六草氏がその家を訪ねると、紅茶をティーセットでもてなしてくれたのですが、なんとそのティーセットは大叔母が日本で買ってきたものだったのです。

そして 1908 年から 1918 年頃撮られたエリーゼの写真を見せてくれました。既に中年過ぎの小太りのおばさんで、若かった頃の面影はありません。

この子孫とエリーゼの写真にたどり着くまでの一部始終は、推理小説をはるかに上回る面白さで読みだしたら止まりませんでした。東京千駄木の森鷗外住居跡に現在、森鷗外記念館があります。見学して小生しみじみ感動しました。

まとめますとツ反 (Sn80%, Sp95%) の判断は主観的であり BCG の影響を受けます。
IGRAs (Sn90%, Sp95%) は BCG の影響を受けません。

2. INH 単剤はもはや使用せぬが 6-12 ヶ月投与、肝毒性、末梢神経障害あり VB6 投与。

小生、家族旅行で島根県津和野に行った時は鷗外の生家も訪れました。

すぐ近くに西周（にしあまね）の生家もあり鷗外とは親戚でした。西周は幕末にオランダ、ライデン大学に留学しています。鷗外は 10 歳で、家族で東京へ移りました。

東京大学医学部の前身は 1858 年の神田お玉が池種痘所です。1861 年に西洋医学所として教育機関となり明治 7 年（1874）東京医学校に改名、更に明治 10 年（1877）東京帝国大学医学部となりました。鷗外は年齢を偽って明治 6 年 11 歳で東京医学校に入学しています。

津和野の森鷗外記念館で大変驚いたのは明治 14 年（1881）の東京帝国大学医学部の講師陣の一覧表でした。明治 14 年（1881）の段階で臨床医学の教師はまだドイツ人がいるのですが、基礎医学はほぼ日本人になっているのです。当初、高給で外国人を多数雇ったのでしょうが、非常に速いスピードで日本人に代わっていったのだなあと大変驚きました。

【東京帝国大学医学部教師陣 明治 14 年（1881）】

<医学部医学科>

内科婦人科 教師 ベルツ

外科眼科 教師 スクリバ

生理学 教師 チーゲル

解剖学組織学 教師 ジッセ

化学薬剤学 教師 エイキマン

物理学 講師 村岡範為馳

独逸語学・ラテン語学 教師 ゼレスニー

数学 講師 村岡範為馳

博物学、動植物学 助教授 松原新之助

独逸語学 助教授 川上正光

数学 准助教授 菅浪慎一

独逸語学 准助教授 吉田謙次郎

独逸語学 教員 生田 実

和漢文 教員 大石秀実

和漢文 教員 前田秀村

和漢文 教員 川口一雄

<別課医学科>

内科臨床講義 教授 榎村清徳

外科臨床講義 教授 橋本綱常

内外科外来患者臨床講義、皮膚病、梅毒病 教授 桐原真節

病理学 教授 三宅秀

外科学 教授 足立寛

生理学 教授 永松東海

解剖学、組織学 教授 田口和美

薬物學、処方學 助教授 印東玄得
眼科學、眼科臨床講義 助教授 須田哲造
産科學、婦人病論 助教授 桜井郁次郎
内科臨床講義、診断法 助教授 岡玄〇
外科臨床講義、包帯學 助教授 宇野朗
眼科臨床講義 助教授 井上達也
裁判醫學、衛生學 助教授 片山國嘉
解剖學 助教授 今田東
解剖学 准講師 玉越与平
有機化學 助教授 下山順一郎
無機化學 助教授 丹波敬三
物理学 助教授 飯盛挺造
動植物學 准講師 練木喜三

潜在性結核の治療は長いこと INH 単剤でした。しかし米国のガイドラインではもはや使用されていません。ただし RFP が使えぬときの選択肢 (alternative) としては有り得ます。HIV 以前の時代 (Bull World Health Organ, 1982、Int J Tuberc Lung Dis, 1999) に 28,000 人に INH12 ヶ月、6 ヶ月、3 ヶ月投与で結核発症の減少は 75%、65%、21% だったため INH 投与は 6-12 ヶ月になりました。

INH は投与患者の 2-3% で肝毒性があります。

カナダケベックで 2003 年から 2008 年、9,684 人の LTBI で INH により 15 例の 重症肝炎 (0.2%) の発症があり 1 例死亡、2 例が 肝移植を受けました。

INH は 末梢性神経障害を起こしますが pyridoxine (VB6, ビリドキシン 30mg) 投与を行ないます。

INH (イソチン, ヒトラ) は国内では 100 mg/錠、4-10mg/kg、1 日 200-500 mg を 1-3 回/分服、毎日です。

まとめますと INH 単剤はもはや使用しませんが、RFP 使用できぬ時の選択肢としてはあります。

INH は 6-12 ヶ月投与、肝毒性、末梢神経障害あり VB6 投与します。

3. 潜在結核に rifapentine 週 1 回内服 + INH を 3 ヶ月。または RFP 経口単独 4 カ月。

以前、脊椎圧迫骨折の女性が大部屋に入院、ルーチンの胸部 X 線を撮ったのですが見忘れ 1 週間ほど経ったところで X 線を見て血の気が引きました。はっきりした浸潤影があったのです。Gaffky5 号、PCR (+) でした。

皆様、胸部 X 線は入院時必ず確認しましょう。

保健所も介入して同室患者、ナースの T-SPOT 検査が行われ 1 人のナースは INH 内服を行いました が肝障害を起こし途中 RFP に変更しました。INH は投与患者の 2-3% で肝毒性を起こします。

潜在性結核に対する INH 単独 6-12 ヶ月投与は長いこと行われてきました。

しかし 2011 年と 2018 年の RCT の結果、INH 単独投与は過去の治療となりました。

潜在性結核治療に rifamycin (国内リファジン 150 mg/C、1 日 1 回 450 mg 毎日) を基本とした治療は INH 単剤 (イソチン、ヒドラ 100 mg/錠、1 日 200-500mg を 1-3 回分服) に較べ同等か優れます。

2011 年に NEJM に下記の RCT が発表されました。

Rifapentine は半減期の長い RFP で国内未発売ですが、これを週 1 回内服+INH を 3 ヶ月続けたところ INH 9 か月群と較べて効果は劣らず、コンプライアンスは良く、肝炎発症は少なかったのです。ただし Rifapentine+INH は妊婦には推奨しません。

●PREVENT TB trial (Sterling TR, Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection, NEJM, 2011, 2155-66)

7,731 人で、rifapentine (国内未, 内服) 週 1 回+INH を 3 ヶ月間 DOTS (directly observed treatment) で投与群と、INH9 か月を自分で内服群を比較した。結核発症は 0.19%対 0.43%。前者は後者と非劣性 (劣らない) で治療完遂率は 82.1%対 69.0%、 $P<0.001$ で高く、薬剤関連肝炎発症は 0.4%対 2.7%、 $P<0.001$ で低かった。同様のことが 2 歳以上の小児、成人 HIV 感染でも確認された。

2018 年には下記のように NEJM に RFP 単独経口内服 3 ヶ月と、INH 単独 9 か月が比較され効果は同等、コンプライアンス良好、肝炎は少なかったのです。なお国内では RFP の剤型は RFP (リファジン) 150 mg、1 日 1 回 450 mg 朝食前空腹時投与です。

●Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults, NEJM, Aug. 2, 2018

多国間で LTBI の成人 6000 人で rifampin (10 mg/kg, 最大 600 mg) 単独 1 日 1 回 4 ヶ月と、INH (5mg/kg, 最大 300 mg と VB6) 単独 9 か月を比較。効果は活動性結核発症 0.10 対 0.11 例/100 人年で同等、治療完遂率 78.8 %対 63.2%、 $P<0.001$ で高く、肝炎発症 0.3%対 1.8%、 $P<0.001$ で低かった。

なお下記のように Rifapentine+INA のわずか 1 カ月投与の超短期間投与のトライアルもおこなわれ INH 単独 9 か月と比較して非劣性でしたが、この総説では 1 カ月の超短期投与はまだ検討が必要としています。

●BRIEF TB/A5279 (Brief Rifapentine -Isoniazid Efficacy for TB, NEJM 2019, March14)
HIV 患者 3000 人で行われ一次複合アウトカム (結核診断、結核死、原因不明死) において 1 カ月投与は 9 カ月 INH 投与と比較して発生率は 0.65/100 人年対 0.67/100 人年で非劣性 (おとらない) だった。また治療完遂率は高く 97%対 90%だった。これから WHO では 1 カ月 regimen はガイドラインに追加されたが米国では認可されていない。

まとめますと、この総説の著者達は潜在結核に対し rifapentine 週 1 回内服+INH を 3 ヶ月。または RFP 経口単独 4 カ月投与を推奨しています。INH 単独 9 か月に比し効果は同等、治療完遂率は高く、肝炎発症は低いからです。なお 2019 年に rifapentine+INH を 1 カ月でも有効とする NEJM の RCT がありますがまだ検討が必要です。

4. LTBI の 5-15% 発症：発熱、発汗、疲労、体重減、咳。潜在→発症は連続したものの。

以前、知的障害の中年男性が高血圧で小生の外来に通っていました。胸部 X 線は正常ですが「先生、毎晩すごく汗が出て夜シャツを 2 回替えるんだけどなぜ?」と毎回同じ質問をします。小生毎回「はい、はい」と聞き流していました。ある時、「首にグリグリが触れるんだけど、これ何?」と聞かれてギョッとして首を触ったところ確かに頸部リンパ節を触れます。

外来で生検したところ結核性リンパ節炎でした。実は結核の典型的症状「寝汗」を正確にずっと訴え続けていたのです。胸部 X 線はほぼ正常だったので寝汗と言われても、小生の頭には結核はかすりもしませんでした。つくづく主訴は親身に聞かなければいけないなあと思省しました。

石川啄木は明治 44 年 25 歳で東京帝国大学付属病院に肺結核、腹膜結核で入院しています。啄木の「悲しき玩具」の中の短歌に「びっしょりと盗汗 (ねあせ) 出てゐるあけがたのまだ覚めやらぬ重きかなしみ」という句があります。啄木も毎晩びっしょりと寝汗 (drenching night sweats) をかいていたのです。drench とは「びしょ濡れにする」という意味です。

悲しき玩具とは「短歌とは私の悲しき玩具である」と言ったことから来ています。

東大病院の入院でこんな句もあります。

「話しかけて返事のなきによくみれば 泣いてあたりき隣の患者」
「ドア推してひと足出れば病人の目にはてもなき長廊下かな」
「夜おそく何処やらの室の騒がしきは人や死にたらむと息をひそむる」

以前、小生盛岡に行った時、近郊の渋民村を訪ね、石川啄木記念館とすぐ隣の渋民尋常高等小学校を見学して感動しました。西方に雪をかぶった岩手山が大きく見えます。

「一握の砂」の中に
「かにかくに渋民村は戀しかりけり おもいで山 おもいで川」
「ふるさとの山に向かひて言ふことなし ふるさとの山はありがたきかな」
「その昔小学校の柁 (まさ) 屋根に我が投げし鞠いかになりけむ」
とあります。思わず小学校の屋根の上を探してしまいました。記念館では「一握の砂」の初版復刻版を手に入れました (ちょっとうれしい)。

啄木は盛岡中学（現、盛岡一高）」に進学しました。盛岡城址を訪ねて啄木の「不来方（こずかた）のお城の草に寝ころびて空に吸われし十五の心」を思い出し小生も雪の上でしたが寝ころんでみました。不来方は盛岡の雅称です。啄木は明治45年（1912年）26歳の時、結核で死亡します。

潜在性結核（LTBI）の殆どは発症しませんが5-15%が結核を発症します。これは結核菌の生存戦略であると言われます。100%発症して100%死んだら結核菌も生きていけないからです。COVID-19も同じことです。ヒトと共存しなければなりません。全生物の究極の目標は「自己遺伝子を如何に増やすか」です。

結核の有無は有る（1）か無いか（0）の二進法（binary）ではありません。

感染の存在は細菌の活動と免疫反応により決まる「連続したもの」です。

Latent TB（潜在結核）→incipient TB（初期結核）→subclinical TB（無症候性結核）→active TB（活動性結核）と進展します。LTBIの5-15%が発症します。

LTBIは結核抗原の刺激により持続的に免疫反応が刺激されている状態ですが菌の増殖はないか、または免疫によりコントロールされている状態です。

結核の主な症状は「発熱、発汗、疲労、体重減少」です。肺結核があれば「咳」があります。

結核の古典的症状の「発熱」と言えば梶井基次郎の「檸檬（レモン）」があります。

主人公は京都、二条寺町の八百屋でレモンを買います。

「その檸檬の冷たさはたとえようもなく良かった。その頃私は肺尖を悪くしていつも身体に熱が出た。事実友達の誰彼に私の熱を見せびらかすために手の握りあいなどをしてみるのだが、私の掌がだれのよりも熱かった」とあります。

梶井基次郎も結核で亡くなりました。「発熱、寝汗」は必ず結核を念頭に置きましょう。

まとめますとLTBIの5-15%が発症します。症状は発熱、発汗、疲労、体重減、咳です。

潜在性結核と活動性結核はall or noneではなく「連続」したものです。

5. 患者接触, HIV, 免疫↓はツ反5mm。矯正施設, 蔓延国旅行>1カ月はツ反10mm, 2年注意。

結核のリスク因子につきすべての人は、一度は考える必要があります。

結核患者との接触がある場合はツ反 \geq 5mm以上は要注意です。特に2年以内が進展リスクがあります。この2年は覚えていたほうがよさそうです。

米国で結核罹患率2.2/10万人ですが後進国では高いのです。これらの結核蔓延国に生まれ育ったか1カ月以上旅行をした場合、米国での居住年数に関わらずLTBIのチェックが必要で、ツ反の閾値 \geq 10mmです。日本国内の2020年の結核罹患率は10.1/10万人です。

国内で最も高いのが大阪府の15.8、その中でも大阪市が21.0です。

世界の結核の2020年の罹患率はアフガニスタン 193/10 万人、アンゴラ 350、バングラデシュ 218、中国 59、コンゴ 379、インド 188、インドネシア 301、北朝鮮 523、韓国 49、モンゴル 437、パキスタン 259、フィリピン 539 という具合です。意外に北朝鮮の統計がしっかりしているのは驚きでした。この辺は正直です。なおロシア 46、ウクライナ 73、ハンガリー 5 でした。結核蔓延国を1カ月以上旅行した場合は結核検査をし、ツ反 $\geq 10\text{mm}$ は注意です。

<https://data.worldbank.org/indicator/SH.TBS.INCD>

各国の結核罹患率 Incidence of Tuberculosis (per 100,000 people) WHO

また先進国であっても矯正施設やホームレスの救護施設 (shelter) では罹患率が高いのでLTBIのチェックが必要でツ反の閾値 $\geq 10\text{mm}$ とします。

その他、特に危険なリスク因子はHIV、免疫抑制剤使用でツ反の閾値 $\geq 5\text{mm}$ とします。

無症状で疫学的に感染リスクがなく検査前確率が低ければ陽性的中率 (positive predictive value:陽性と判定された場合に真に陽性である確率) が低いので検査は不要です。

6. 免疫 \downarrow , PSL $\geq 2\text{ mg/kg}$, 15 mg/日 1M以上はツ反 5mm。頭頸癌, 胃切, BMI <20 , <5 歳注意。

HIV、TNF- α 拮抗薬使用、PSL換算 2 mg/kg以上か 15 mg/日で1カ月以上はツ反 5mm以上あったら要注意です。

またもし次のような患者さんが結核に罹患した場合、活動性結核となる中等度リスクがあります。意外だったのは頭頸部癌、胃切、BMI ≤ 20 、5歳以下があることです。

そう言えばでっけり太った結核患者なんて見たことがありません。5歳以下は急速進展、重症化しやすいので注意せよとのこと。

【結核罹患すると活動性結核となる中等度リスクがある疾患】

- ・糖尿病
- ・慢性腎不全
- ・白血病・リンパ腫
- ・頭頸部癌
- ・慢性吸収不全
- ・胃切
- ・腸バイパス
- ・BMI ≤ 20
- ・珪肺
- ・喫煙者
- ・5歳以下 (急速進展、重症化しやすい)

7. T-SPOT は IFN γ + 抗体の沈殿を目視カウント, QuantiFERON は器械計測, 客観的。

【ツ反】

ツ反は真皮内に PPD (purified protein derivative) を接種、48-72 時間後に判定しますから 2 回の来院が必要です。BCG と交差反応します。判断は主観的です。

BCG は結核の唯一の生ワクチンです。米国では乳幼児に BCG 接種を行わないので日本人が留学するとツ反陽性になり結核患者とみなされ胸部 X 線検査をしないと入学を拒否されることがあります。

陰性 < 10mm で結核に対する免疫を持っていないと判断。

陽性 \geq 10mm で結核に対する免疫が既に成立。

この総説では次のように判定しています。

《ツ反 \geq 5mm でも結核を疑う場合》

- ・ 活動性結核患者との接触
- ・ HIV や免疫不全患者
- ・ PSL \geq 2 mg/kg または 15 mg/日で 1 カ月以上使用した場合

《ツ反 \geq 10mm で結核を疑う場合》

- ・ 結核流行地に 1 カ月以上旅行した場合
- ・ 矯正施設 (刑務所)、ホームレス収容施設

【T-SPOT.TB IGRA (in vitro enzyme-linked immunosorbent spot assay)】

結核菌の RD1 エリアは 9 つの蛋白をエンコード (暗号化) していますが CFP10 と ESAT6 の二つの蛋白を T-SPOT では使用します。

採血、遠沈して穴プレートの 4 つの well (井戸) に沈殿物を入れ、M. tuberculosis 抗原ゼロ (nil, $\times 2$)

と抗原陽性のコントロールを加えて 16-20 時間培養します。

T 細胞から interferon- γ が分泌されこれに対して interferon- γ 抗体と試薬を追加結合させると沈殿スポットが形成されこのスポット数をカウントします。T-SPOT って本当にスポットを見ていたのですね。判断はそれほど主観的ではありません。判定が borderline のことがあります。BCG や非定型抗酸菌とは交差反応がありません。

【QuantiFERON-TB Gold Plus IGRA (in vitro ELISA)】

前もって M. tuberculosis のゼロ (nil) コントロールと陽性の抗原を塗布した試験管に患者の血液を入れ 16-24 時間培養します。interferon γ 抗体を入れた穴プレートの well (井戸) に血液と試薬を加え 450nm の吸収を計測、interferon- γ の濃度を計算します。

判断は客観的です。BCG とは交差反応がありません。

判定が indeterminate(判定保留)のことがあります。

当、西伊豆健育会病院では検体を検査会社に運び込むまで長時間かかり QuantiFERON は時間制限があつて以前は施行できませんでした。当院では T-SPOT を使用しております。

8. 結核疑い→精査, 潜在性は RFP 経口 4 カ月, AST, ALT, CBC 1 カ月毎確認。

ツ反や IGRAs (T-SPOT、QuantiFERON) で結核を疑ったら症候、症状、胸部 X 線、喀痰スミア、培養、PCR、気管支鏡、生検が必要です。

潜在性結核であれば RFP 単独経口 4 ヶ月か、または Rifapentine 週 1 回注射 (国内未) + INH を 3 ヶ月です。

前もって肝障害の有無に注意し、あればベースラインの AST、ALT、CBC を確認します。出産可能年齢の婦人では妊娠を確認。Rifapentine 週 1 回 + INH は妊婦では推奨しません。以後、最低月 1 回、副作用、コンプライアンス、結核症状を確認し AST (GOT)、ALT (GPT)、CBC を定期的に確認します。

この症例には冒頭症例と回答があります。以下のとおりです。

【冒頭症例】

特に既往歴、内服歴のない 36 歳男性。1 年前までインドで生まれ育った。結核の既往はないが子供の頃、父親が結核治療を受けた。幼児期 BCG (bacille Calmette-Guérin) を接種している。咳、発熱、寝汗、体重減少などはない。どのような結核検査をするべきか。結核感染としたらどのような治療をするか？

【筆者の回答】

この患者は疫学的に結核のリスク因子がある。この患者は BCG をインドで接種されているので結核診断はツ反より IGRAs が良い。陽性であれば胸部 X 線、症状を確認し HIV 検査を行う。潜在性結核から活動性結核に進展するリスクを確認する。

治療前に AST、ALT、CBC を確認する。活動性結核がなく AST、ALT 正常なら潜在性結核として治療する。

Rifapentine 週 1 回内服 3 ヶ月 + INH 3 ヶ月投与。または rifampin 4 ヶ月である。

1 カ月後に AST、ALT を確認し異常なければ以後、採血なしで 1 カ月毎フォローする。

それでは NEJM 総説「潜在性結核感染」最重要点 8 の怒涛の反復です。

- ① ツ反 (Sn80%, Sp95%) は主観的, BCG 影響。IGRAs (Sn90%, Sp95%) は BCG 影響なし。
- ② INH 単剤はもはや使用せぬが 6-12 ヶ月投与、肝毒性、末梢神経障害あり VB6 投与。
- ③ 潜在結核に rifapentine 週 1 回内服 + INH を 3 ヶ月。または RFP 経口単独 4 カ月。
- ④ LTBI の 5-15% 発症: 発熱、発汗、疲労、体重減、咳。潜在→発症は連続したもの。

- ⑤ 患者接触, HIV, 免疫↓はツ反 5mm。矯正施設, 蔓延国旅行>1 カ月はツ反 10mm, 2 年注意。
- ⑥ 免疫↓, PSL \geq 2 mg/kg, 15 mg/日 1M 以上はツ反 5mm。頭頸癌, 胃切, BMI<20, <5 歳注意。
- ⑦ T-SPOT は IFN γ + 抗体の沈殿を目視カウント, QuantiFERON は器械計測, 客観的。
- ⑧ 結核疑い→精査, 潜在性は RFP 経口 4 カ月, AST, ALT, CBC1 カ月毎確認。