

東京都院内感染対策推進事業全体講演会

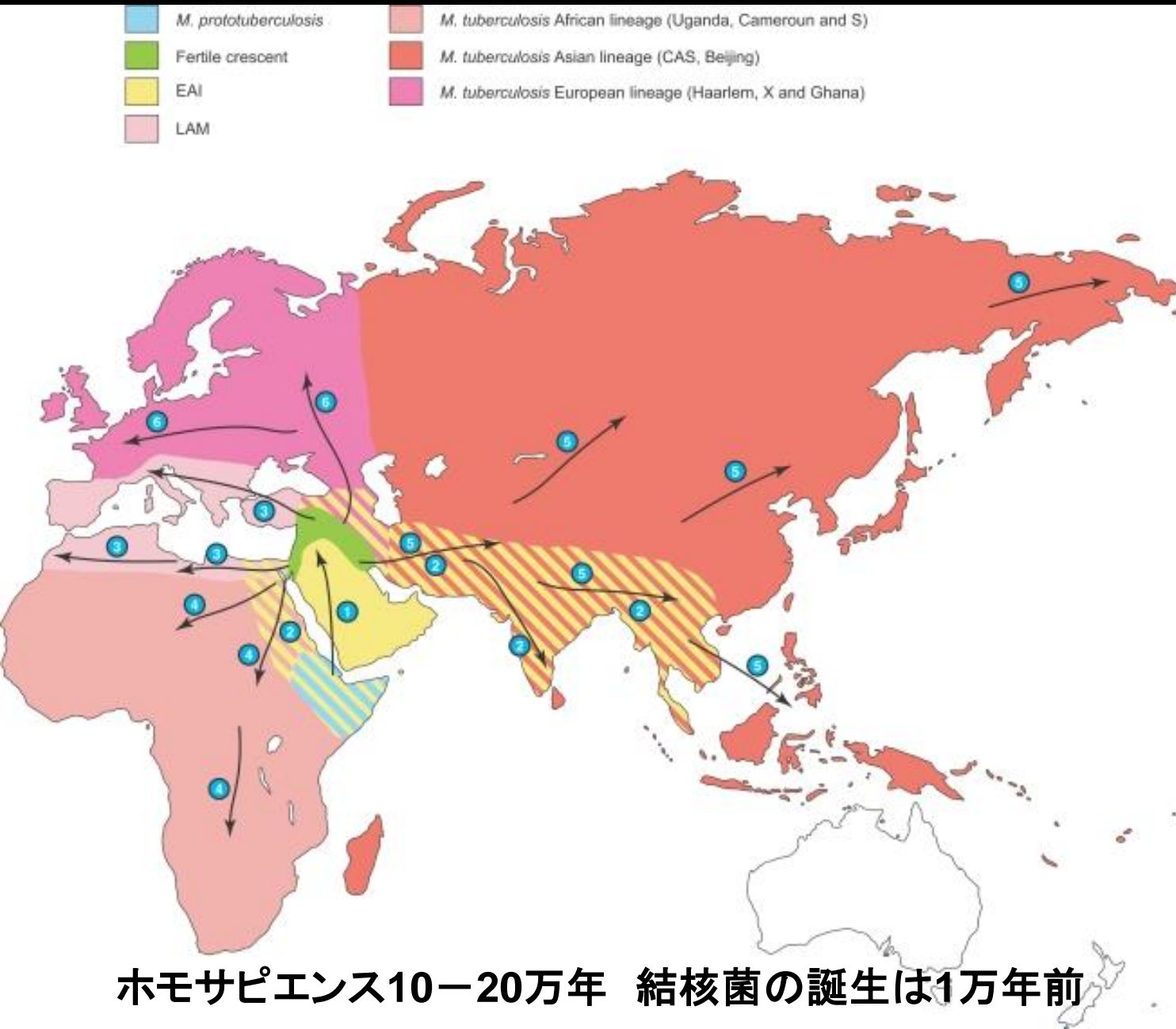
結核の院内感染を防ぐための戦略

—結核菌の戦術を知ろう—

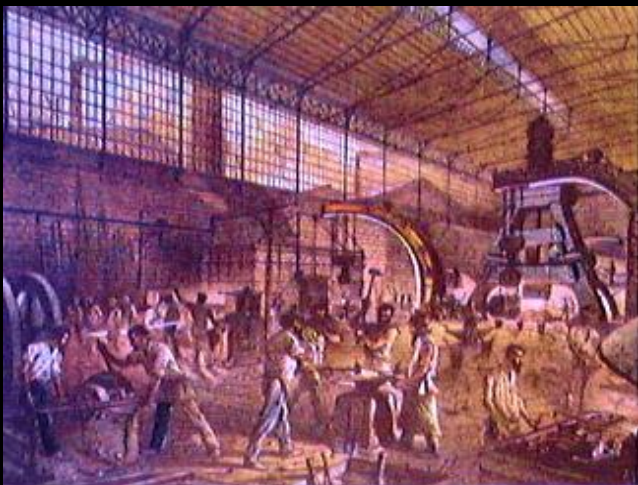


結核予防会複十字病院 尾形英雄

結核菌の起源とその伝搬・進化



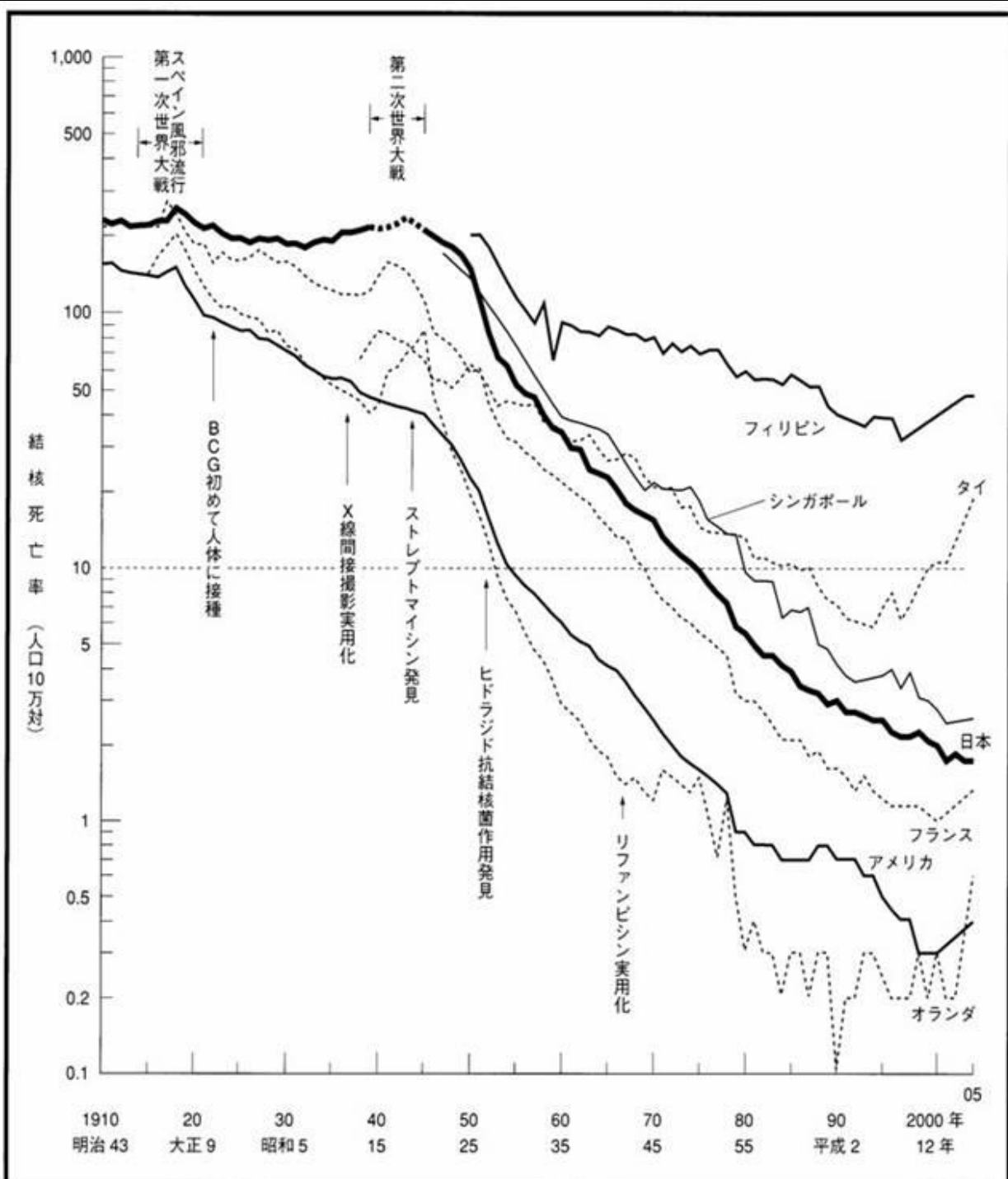
産業革命によって 勃興した結核症



イギリスから始まった白いペスト



女工哀史(富岡製糸工場)



2018年報道された医療機関の 結核集団感染事件/疑い

報道時期	施設	初発患者	検診対象	発病者	感染者
9月18日	某医科大学 K市	不明	不詳	21人	13人
10月24日	都内某病院	緊急入院患者	100人<	9人	23人
11月9日	某医科大学 都内	医師	449人	0人	(11人)
12月28日	千葉県 某医療センター	がん患者	30人	6人(家族2)	

結核集団感染の定義： 2家族以上にまたがり、20人以上に結核を感染させた場合をいう。1人の発病者は6人が感染したものとして扱う

都内某病院ホームページ抜粋

- 平成 29 年 12 月:1 人目の患者様が肺結核症と診断され(発端感染者)、保健所へ届出し、治療のため専門施設へ転院
- 平成 30 年 2 月:接触者健診の結果、感染者が認められ、健診対象者を拡大
- 3 月:職員から 2 名、患者から 1 名発病者。
- 4 月:患者から 3 名の発病者
- 5 月:職員から 1 名、患者から 2 名の発病者
- 10 月:発端感染者と6人の結核菌遺伝子一致が確認され
集団感染事例と判断された

ニュース報道からわかる事例の詳細

- (1) 2017年11月60代の男性が全身衰弱で緊急入院
- (2) 入院6日後に肺結核と診断
- (3) 結核専門施設に転院3日後に死亡
- (4) 初発患者と発病者6人の結核菌遺伝子型別一致

東京都福祉保健局の事例見解

- (1) 結核を疑わず入院させて、感染対策が遅れた
- (2) 感染性飛沫を大量に誘発する痰の吸引が行われた
- (3) 入院部屋の扉が常に解放されていた
- (4) 病室の換気が不十分だった

感染源となった某医科大学医師の臨床経過

- ◆2013年6月 職員健診胸部X線異常なし
- ◆2014年7月 同健診で孤立結節陰影指摘
- ◆2015年6月 同健診で炎症性変化指摘
慢性気道炎症として対応
- ◆2016年4月 他疾患のため撮影した胸部CTで空洞性病変指摘。慢性気道炎症として対応
- ◆2018年6月 「夜間の咳と痰がひどくなった」
 - 6月26日 職員健診受診。結果未着
 - 7月9日 咳・痰症状続き、呼吸器科受診して
空洞病変指摘抗酸菌塗抹2+ 結核菌PCR陽性

講演内容

1. 結核菌の戦術、感染と発病
2. 初感染発病による肺結核
3. 内因性再燃発病による肺結核
4. 結核感染対策の戦略

結核菌はエアロゾルを介した空気感染

飛沫

30~80



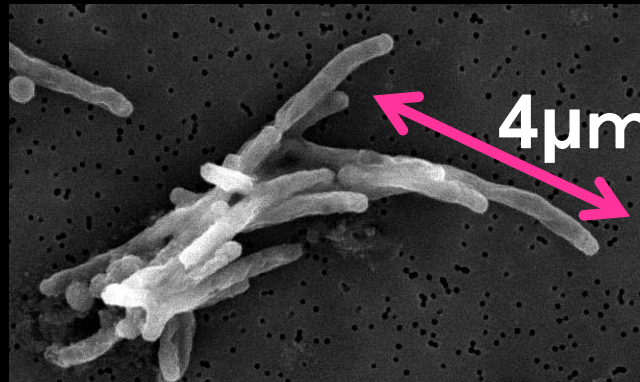
水分

落下速度 (cm/秒)

飛沫核

0.06~1.5

裸核の結核菌



サージカルマスク

結核菌は自然界からは検出されない

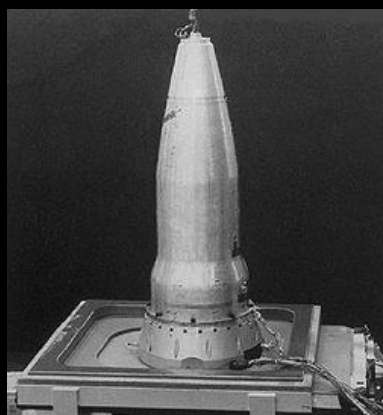


N95マスク

咳のない結核患者の感染性は低い

感染危険度指数 = 最大ガフキー号数 × 咳の期間

感染危険度指数	感染源としての重要性
10以上	最重要
0.1~9.9	重要
0及び肺外結核	その他



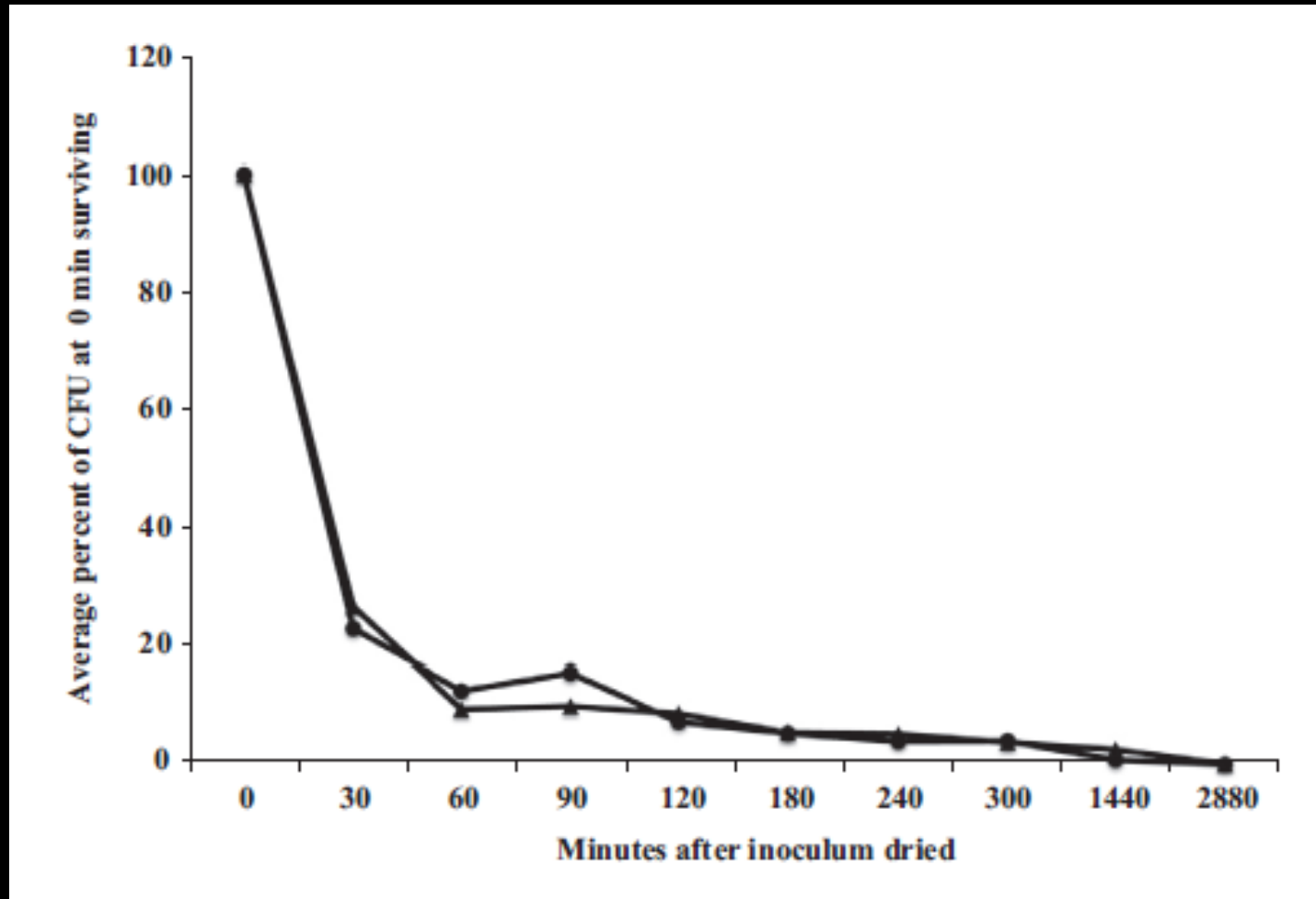
核弾頭(結核菌)



ミサイル(咳)

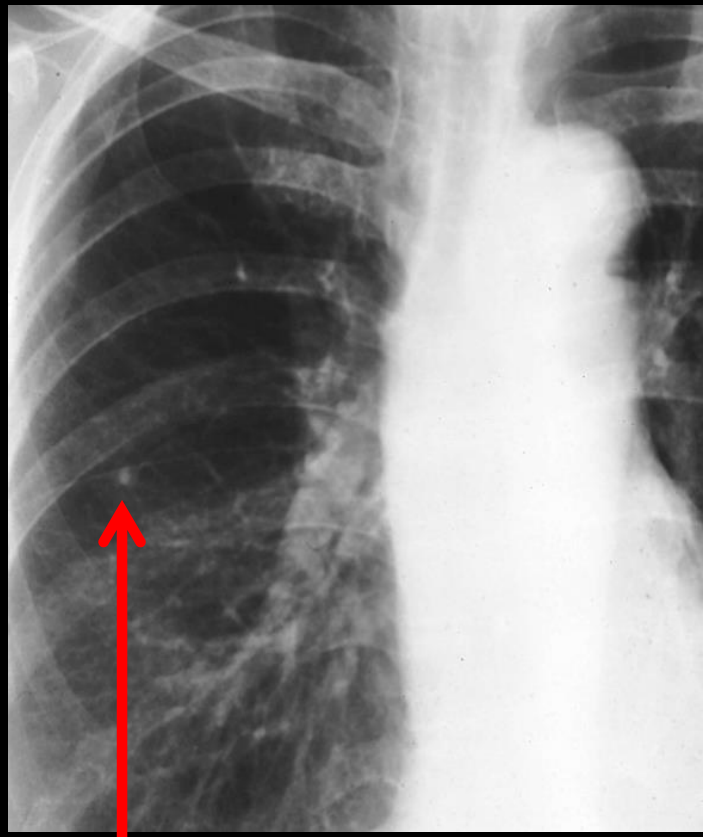
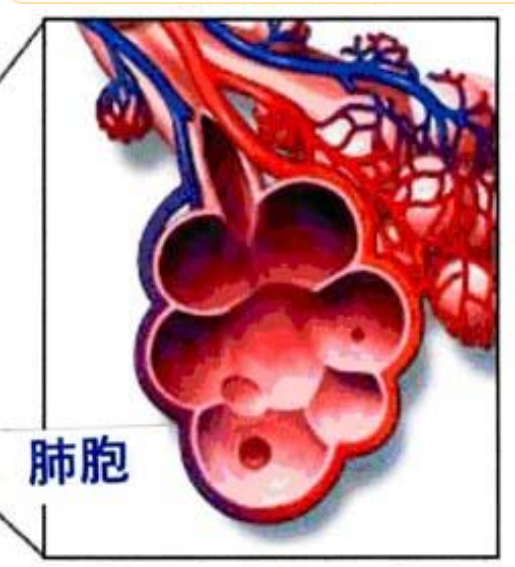
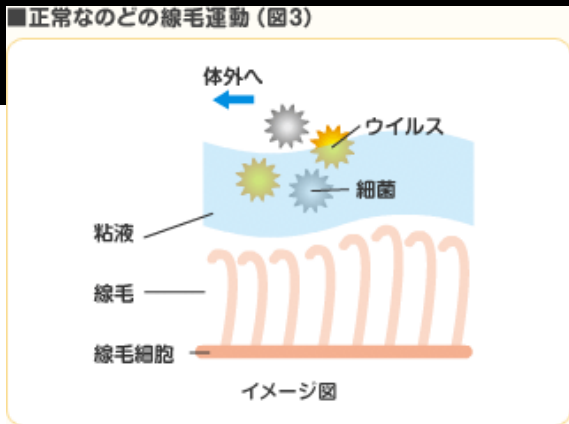
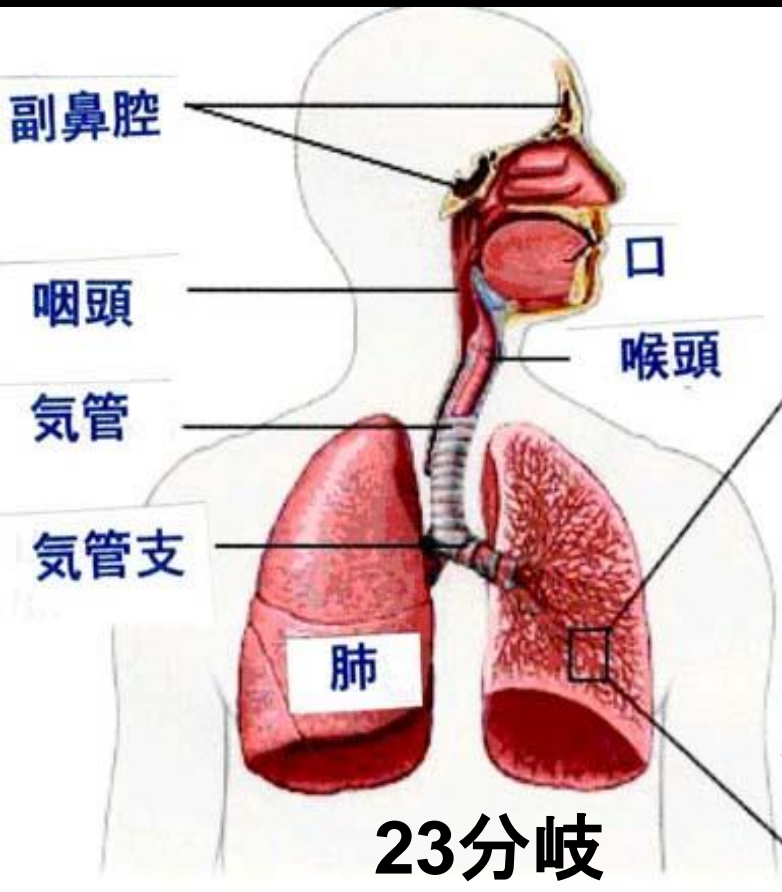


結核菌の乾燥大気下における生存時間



Katherine Klein, Zhenhua Yang

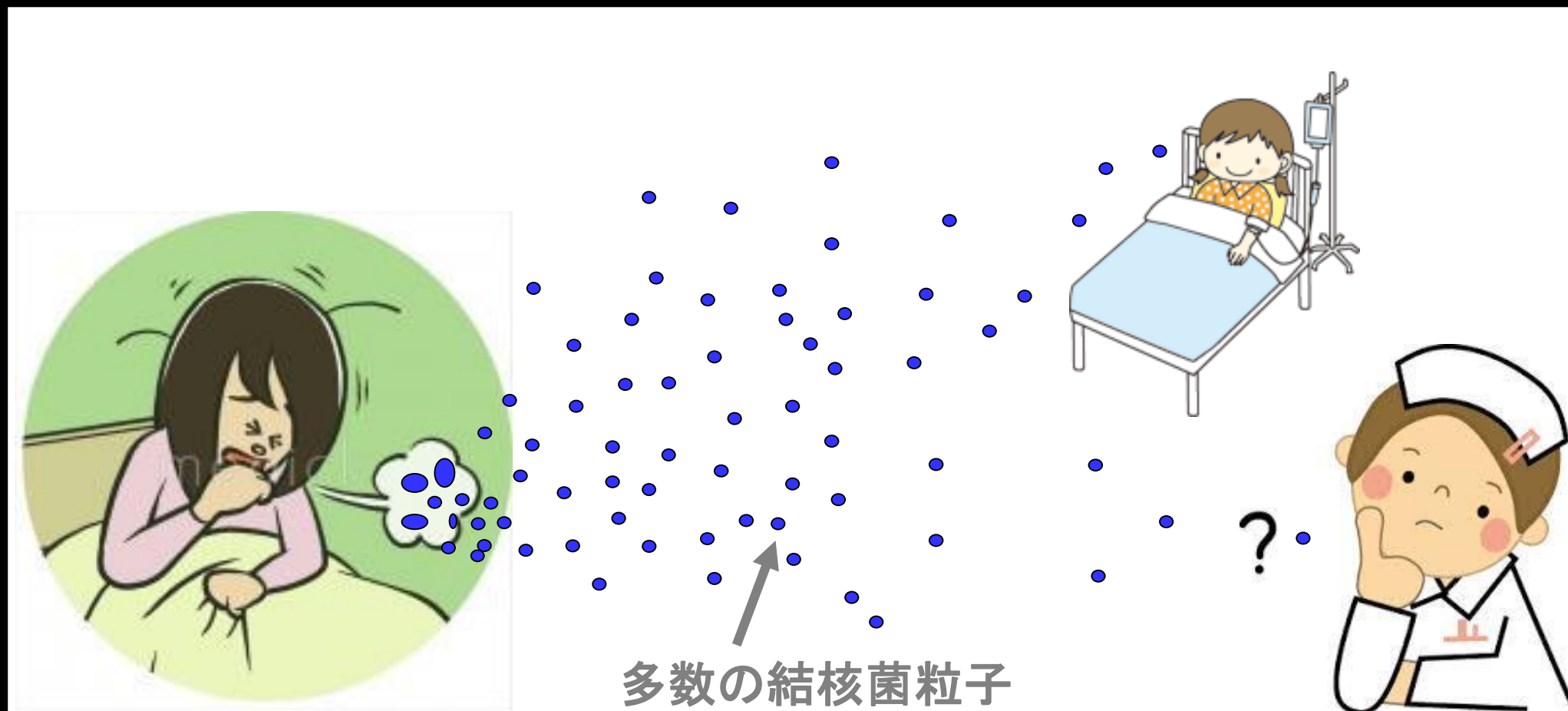
結核の空気感染は効率が悪い



麻疹の1/500の感染力

初感染巣の石灰化
換気の良い胸膜直下1cm以内

結核の感染は通常室内で起こる



気密性が高い病室では菌密度が上昇して濃厚感染となる

患者によるエアロゾル発生量

会話	0	～	210個の飛沫粒子
咳嗽	0	～	3,500個
くしゃみ	4,500	～	1,000,000個

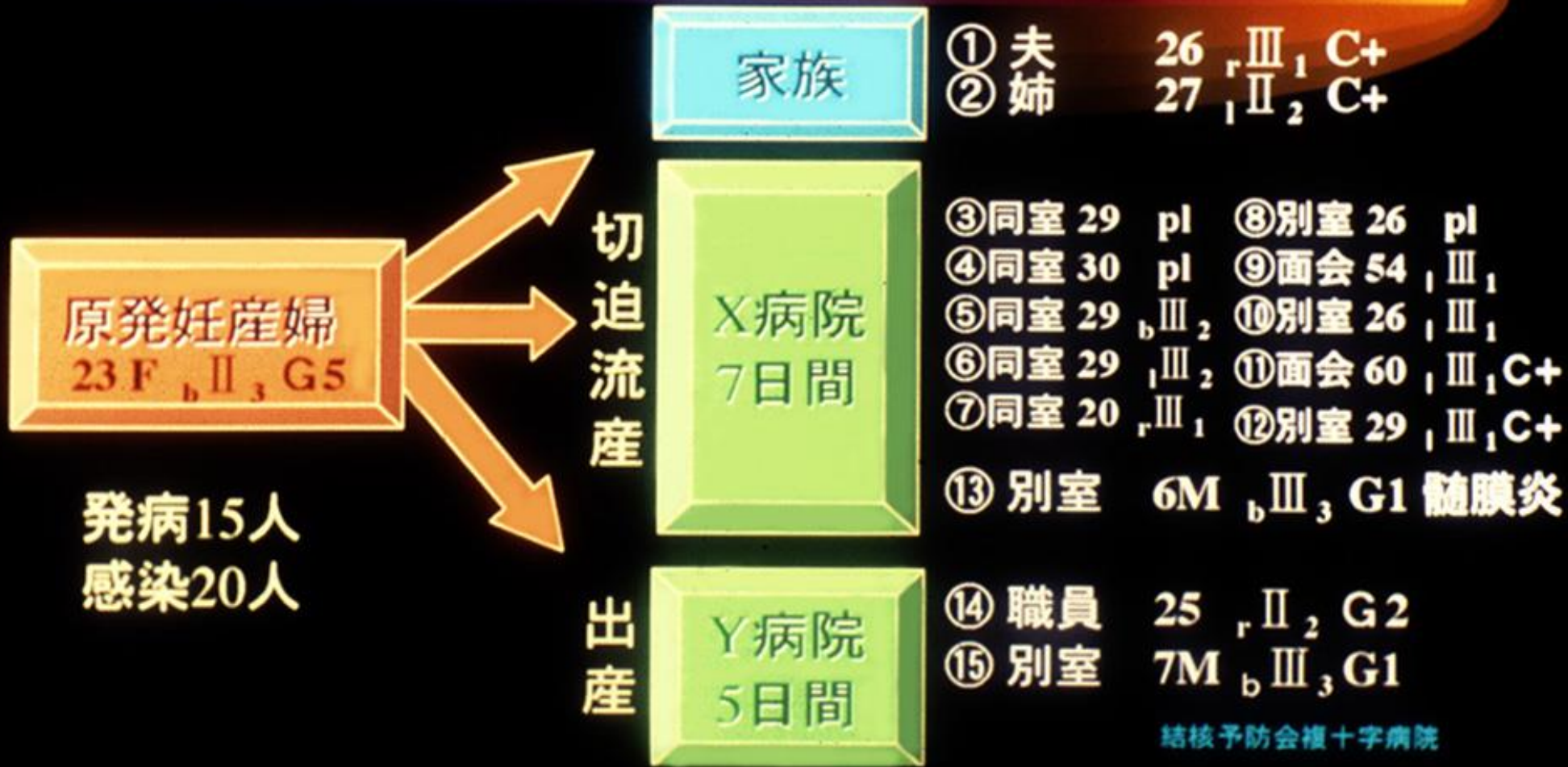
医療行為によってもエアロゾルは発生

化療中の菌陽性患者	1時間に1.25
事務所で集団感染を起こした患者	13
喉頭結核の患者	60
気管支鏡実施中の患者	249

青木正和:結核の院内感染より

エアロゾル発生医療行為 気管内吸引・ネブライザー・人工呼吸器

2産科病棟の院内集団感染



空気が流れが結核菌を別室へ運んだ

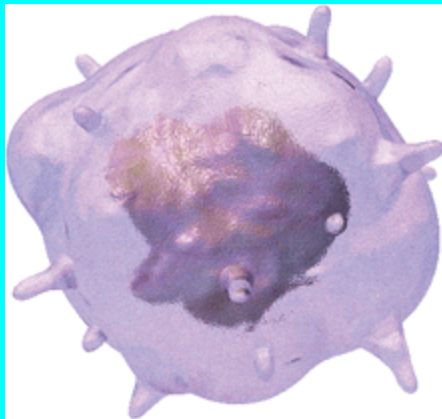
感染対策小括1

- 咳する患者は、結核菌に限らず感染伝搬リスクがあるので胸部写真を確認し、サージカルマスク着用
- 咳をしない患者でも、エアロゾルを発生医療行為をする前に菌検査(一般細菌・抗酸菌)提出
- 換気の悪い病室内で咳き込めば菌の密度が上昇するのでN95マスク着用
- 空気感染する病原菌は、空気の流れに乗って他の病室やナースセンターにも到達する

結核菌に対する宿主免疫細胞

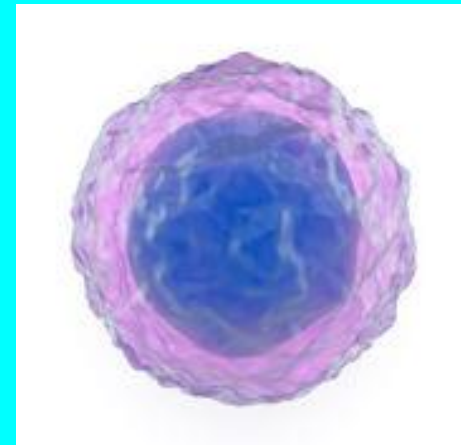
◆単球系細胞

- 肺胞マクロファージ
- 類上皮細胞
- 多核巨細胞



◆リンパ球系細胞

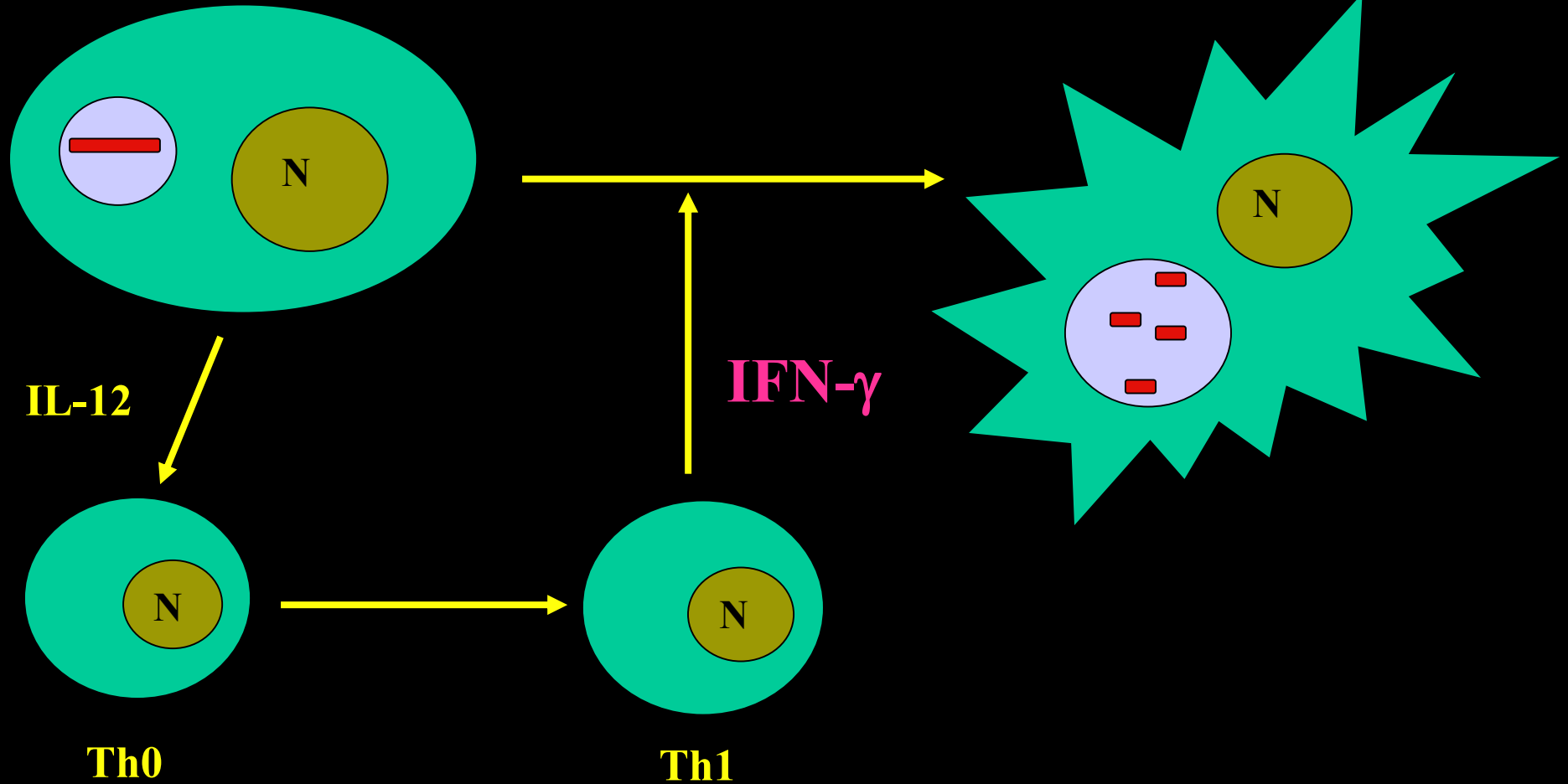
- Natural killer cell
- ヘルパーTcell(CD4)
- 細胞障害性Tcell(CD8)



結核初感染による特異免疫形成

結核菌を貪食した肺胞マクロファージ

活性化マクロファージ



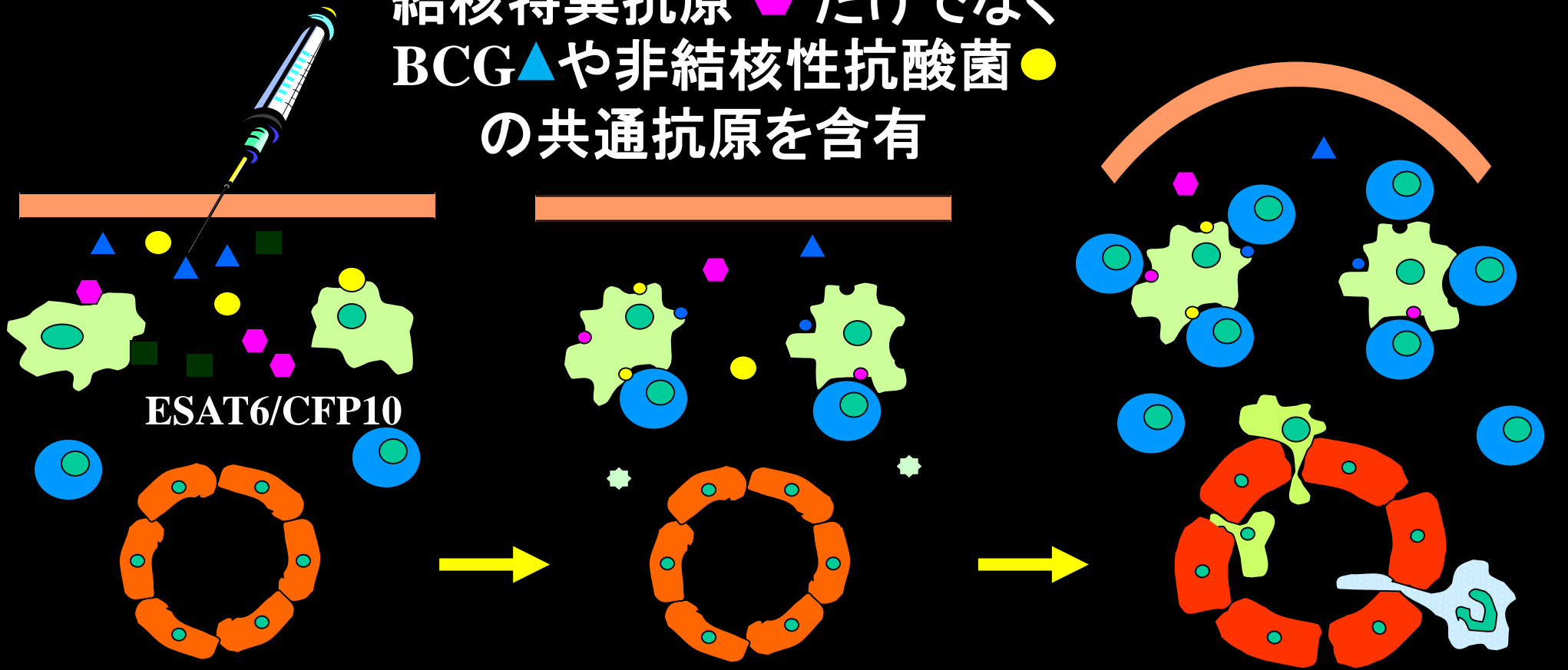
ツベルクリン反応による感染診断

- ◆結核菌に感染するとツベルクリン反応は2ヶ月程度で陽性
- ◆日本人はBCG(結核ワクチン)接種のため、未感染者でもツベルクリン反応陽性となるので、感染診断に使えない
- ◆欧米では現在でも感染診断の主流



ツベルクリン反応の原理

結核特異抗原 ◆ だけでなく
BCG▲や非結核性抗酸菌●
の共通抗原を含有



PPD投与。
局所マクロファージ
によるPPDの取り込み
と消化。

マクロファージにより消化
されたPPDが抗原として
記憶T細胞へ提示され、
T細胞は種々のサイトカイン
を産生する。

炎症性細胞がサイトカインに誘
導されPPD投与部位に浸潤し
、また体液が蓄積する。このよ
うにして硬結および発赤が現れ
る。

結核菌特異抗原ESAT-6/CFP-10

Early secreted antigenic target 6 kDa protein
10 kDa culture filtrate protein

1995年P. Andersenらにより、結核菌感作マウスの記憶T細胞を刺激し、IFN- γ 産生を誘導する結核菌抗原が菌培養上清より同定され、さらに遺伝子がクローニングされた。

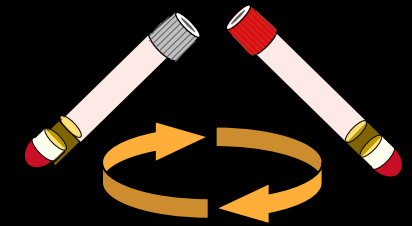
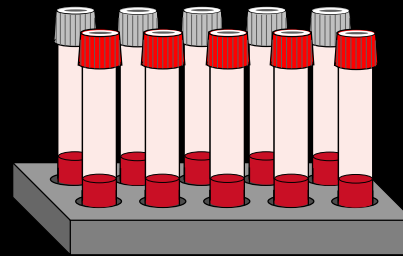
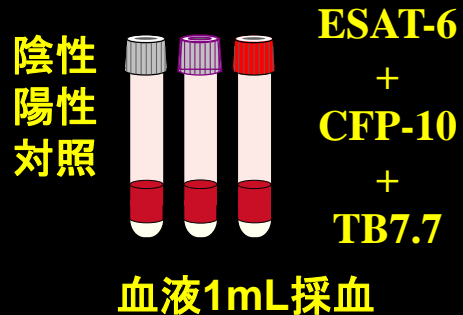
更に1998年F.-X. Berthetが同様の作用をするCFP-10を報告

M. bovis に存在し、BCG菌で欠落している遺伝子座

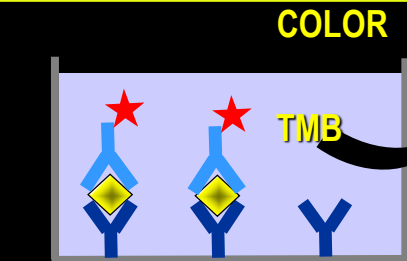
Define RD (region of difference) 1, 2, 3のうちRD1に存在

QFT-3G検査法 (IGRA)

Stage 1: 血液培養と回収



Stage 2: IFN- γ ELISAと 解析



T-SPOTの原理

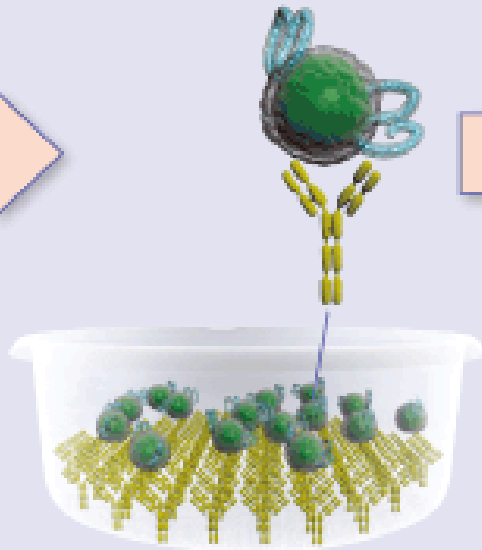
1

全血からPBMCを分離し、規定の細胞数となるよう調製します。



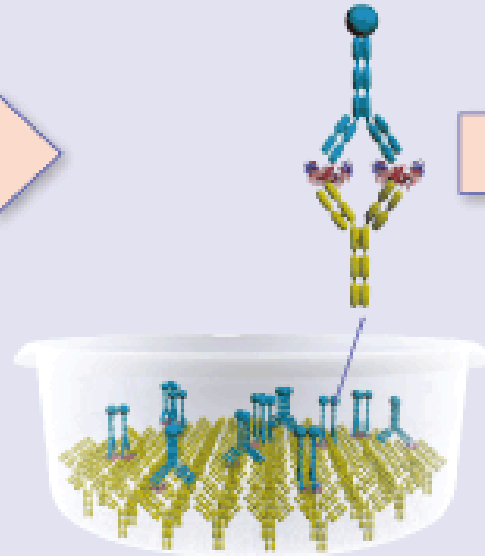
2

抗IFN- γ 抗体を固相したマイクロプレートのウェルにPBMC検体を加え、結核菌特異抗原(パネルA抗原、パネルB抗原)と16~20時間反応させます。



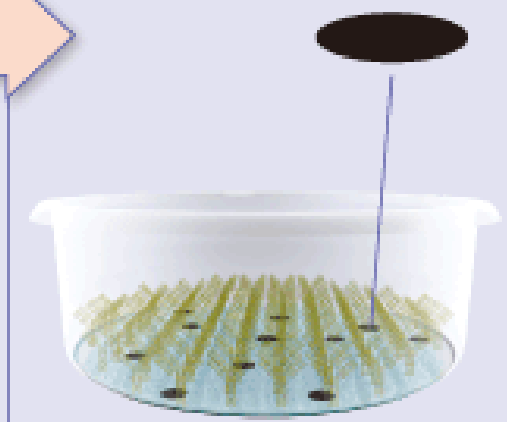
3

ウェルを洗浄したのち、標識抗体試薬を加えます。



4

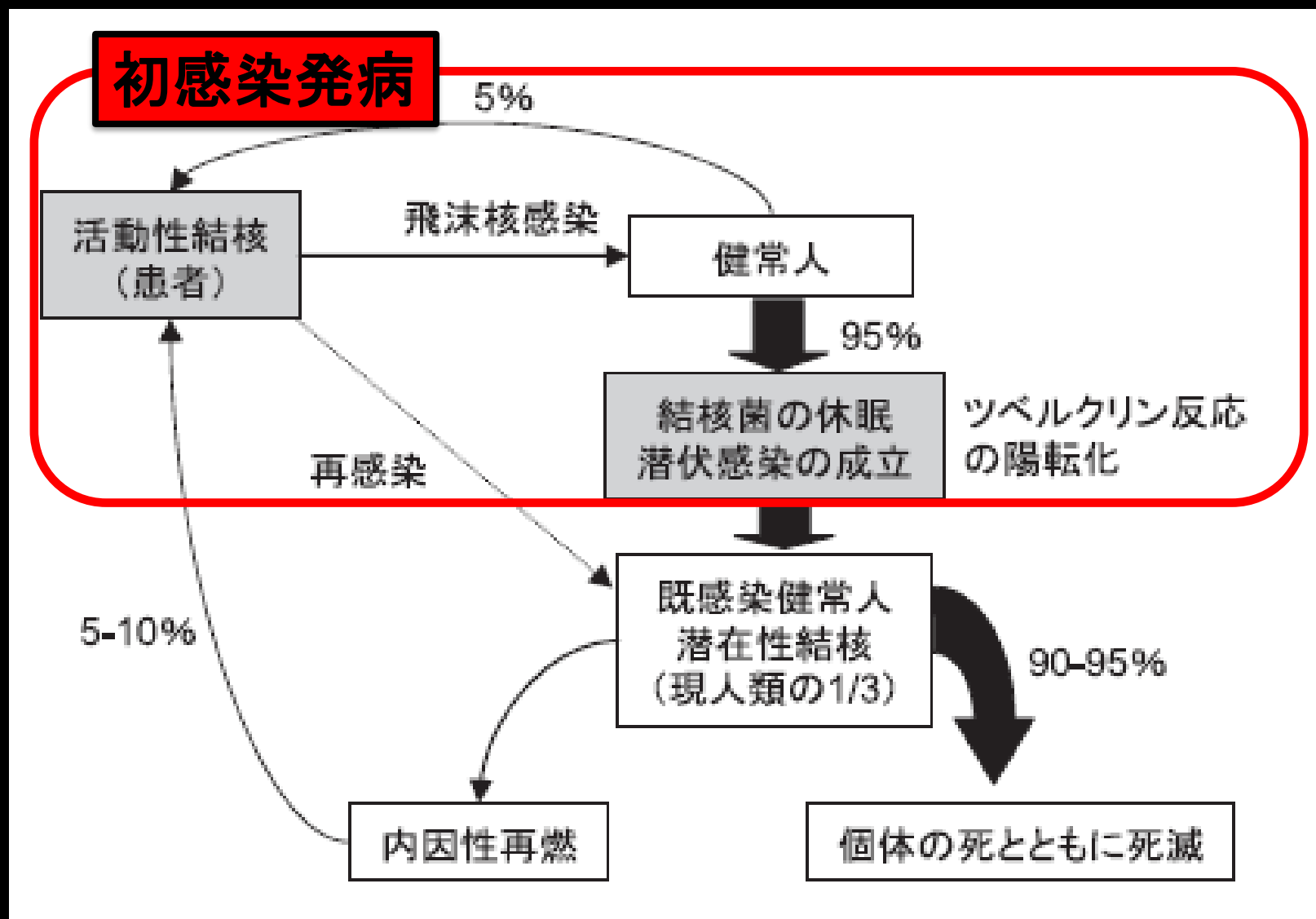
ウェルを洗浄して非結合の抗体を除去後、基質試薬を加えます。IFN- γ を産生したエフェクターT細胞の痕跡が暗青色の「スポット」として発現します。この数をもって感染の有無を判定します。



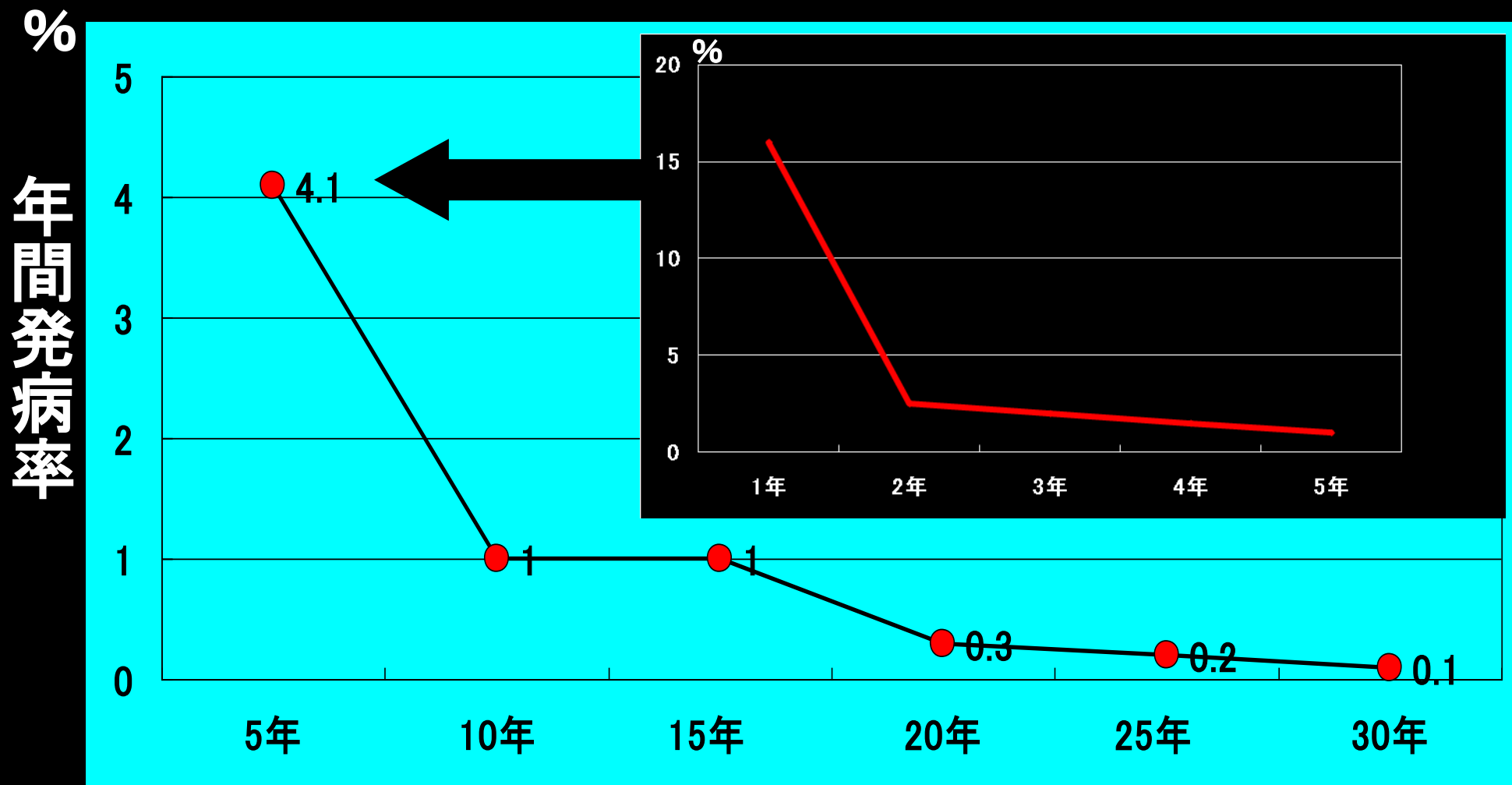
感染診断法QFT-3GとT-SPOTの比較

	QFT	T-SPOT
採血量と本数	0.8-1.2mlを 厳密に3本揃える	6~9ml 1本
採血後操作	正確に混和	必要なし
検体搬送条件	17-27°C 16時間以内	8~30°C 32時間以内
結核特異抗原	ESAT-6 CFP-10 TB7.7	ESAT-6 CFP-10
判定法	IFN- γ 量 \geq 0.35	IFN- γ 産生細胞数 \geq 8
注意点	① 再現性に問題がある ② 感染の時期は不明	

結核感染と初感染発病



結核初感染からの発病は2年以内



対象は15~29才の1192人の男性

(千葉ら)

潜在性結核感染(LTBI)

- 結核感染して発病していない状態で無症状
- 排菌はないので周囲へ感染させない
- 2年以上発病しなければ、その後のリスクは低い
- 結核特異免疫が保持されると再感染は稀

(例:1990年以前の結核病棟職員は全員LTBI)

感染者の活動性結核発病リスク要因

対象	発病リスク	勧告レベル	備考
HIV/AIDS	50-170	A	
臓器移植	20-74	A	移植前LTBI治療
珪肺	30	A	高齢患者は慎重に
血液透析(慢性腎不全)	10-25	A	高齢患者は慎重に
2年以内の結核感染	15	A	接触者健診発見
未治療の結核性線維結節病変	6-19	A	高齢患者は慎重に
生物学的製剤使用	4.0	A	薬剤でリスク異なる
経口ステロイド剤	2.8-7.7	B	高容量で検討
吸入ステロイド剤	2.0	B	
その他の免疫抑制剤	2-3	B	
コントロール不良の糖尿病	1.5-3.6	B	コントロールに依存
低体重	2-3	B	
喫煙	1.5-3	B	
胃切除	2-5	B	
医療従事者	3-4	C	最近の感染なら考慮

A: 積極的にLTBI治療を検討

B: リスク要因が重複したときに検討

C: 直ちに治療の考慮は不要

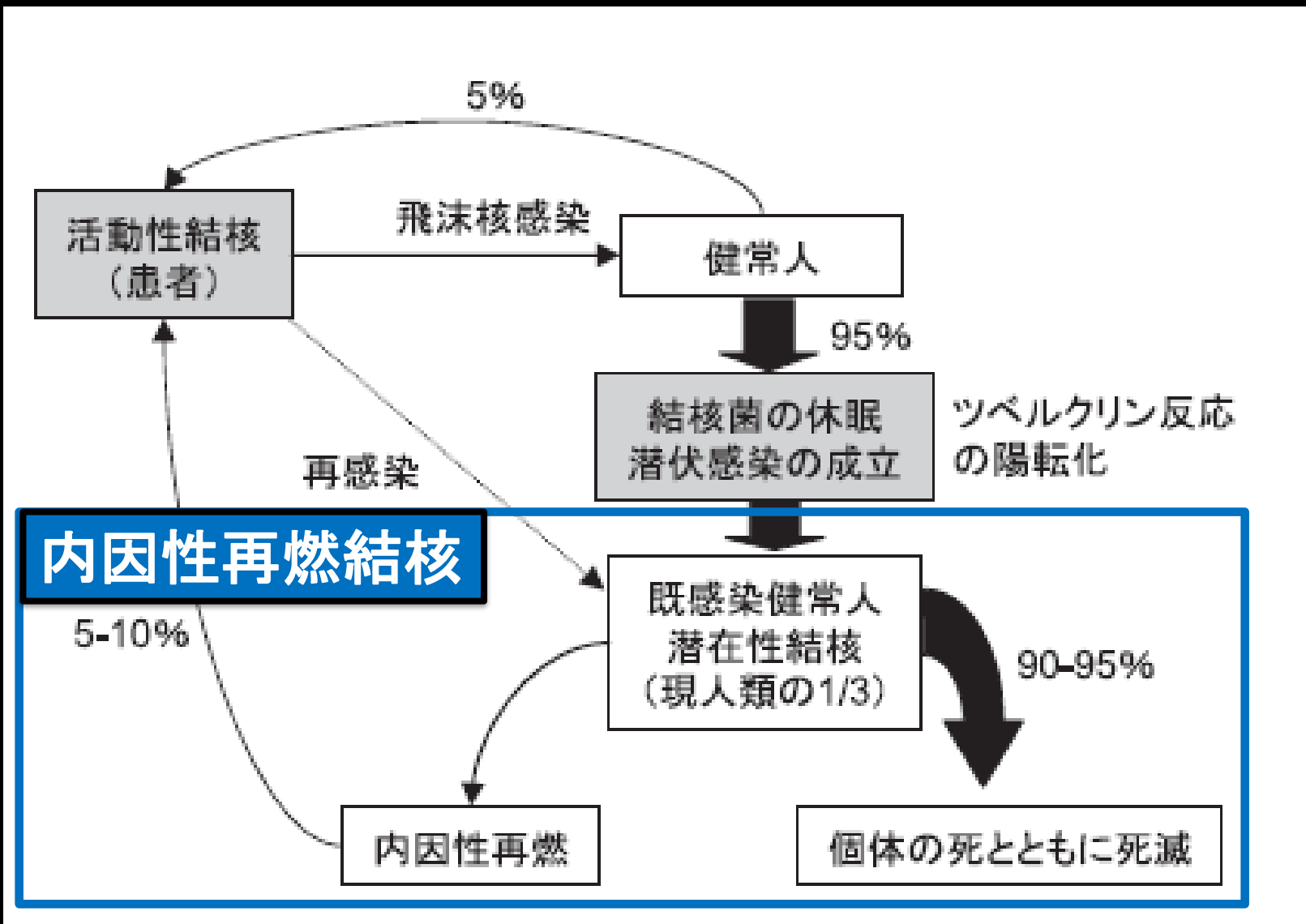
(潜在性結核感染症治療指針を一部改編)

日本の潜在性結核感染の治療レジメン (**L**atent **t**uberculosis **i**nfection)

		成人用量	12歳以下 小児用量	1日最大 投与量	治療期間
		mg/体重Kg /日	mg/体重Kg /日	mg/日	月
イソニアジド	INH	5	8-15	300	6-9
リファンピシン	RFP	10	10-20	600	4-6



潜在性結核感染と内因性再燃発病

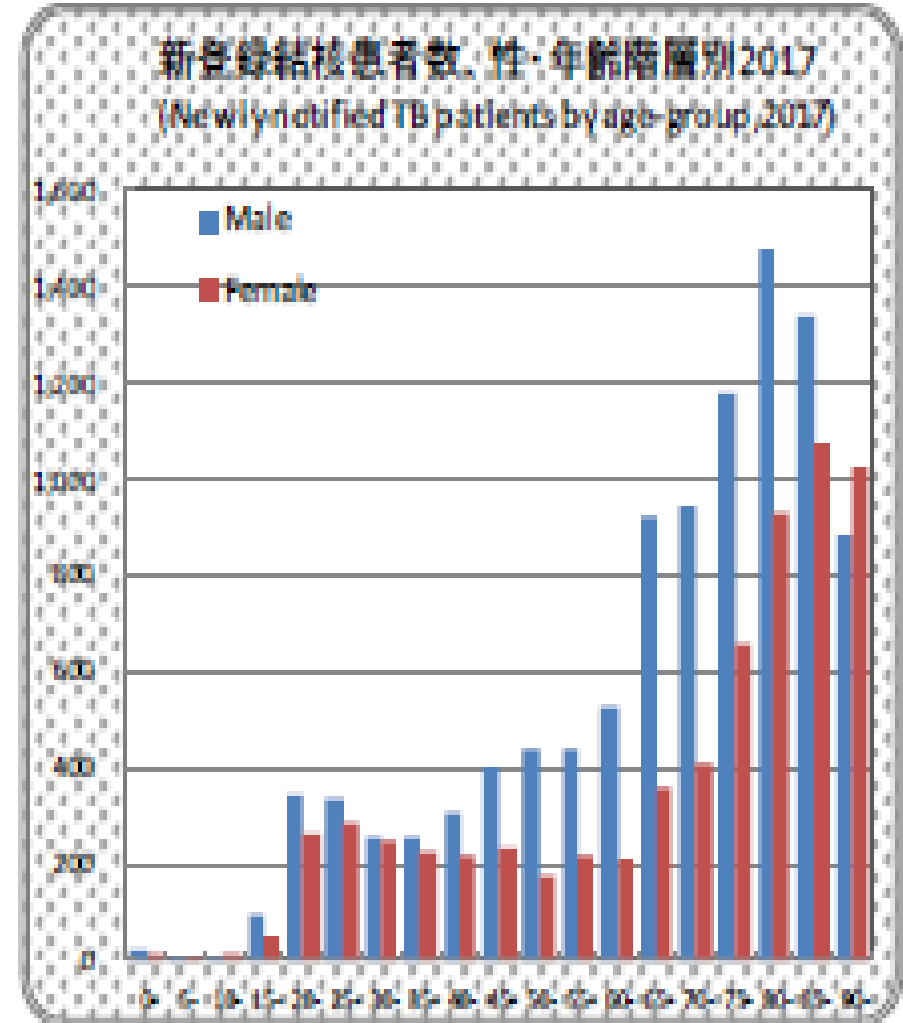
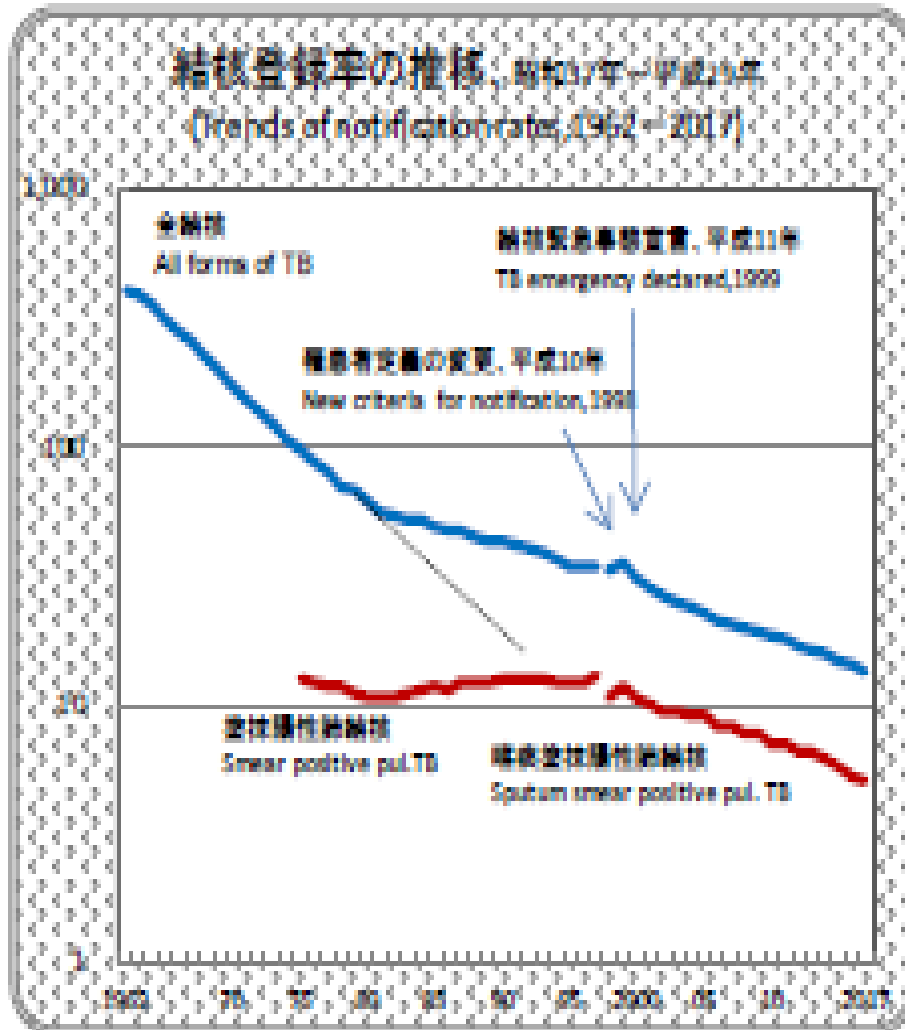


免疫抑制疾患
や薬剤による
免疫低下
糖尿病
AIDS
ステロイド
抗リウマチ薬

高齢化による
免疫不全

日本の結核の現状

結核の統計速報

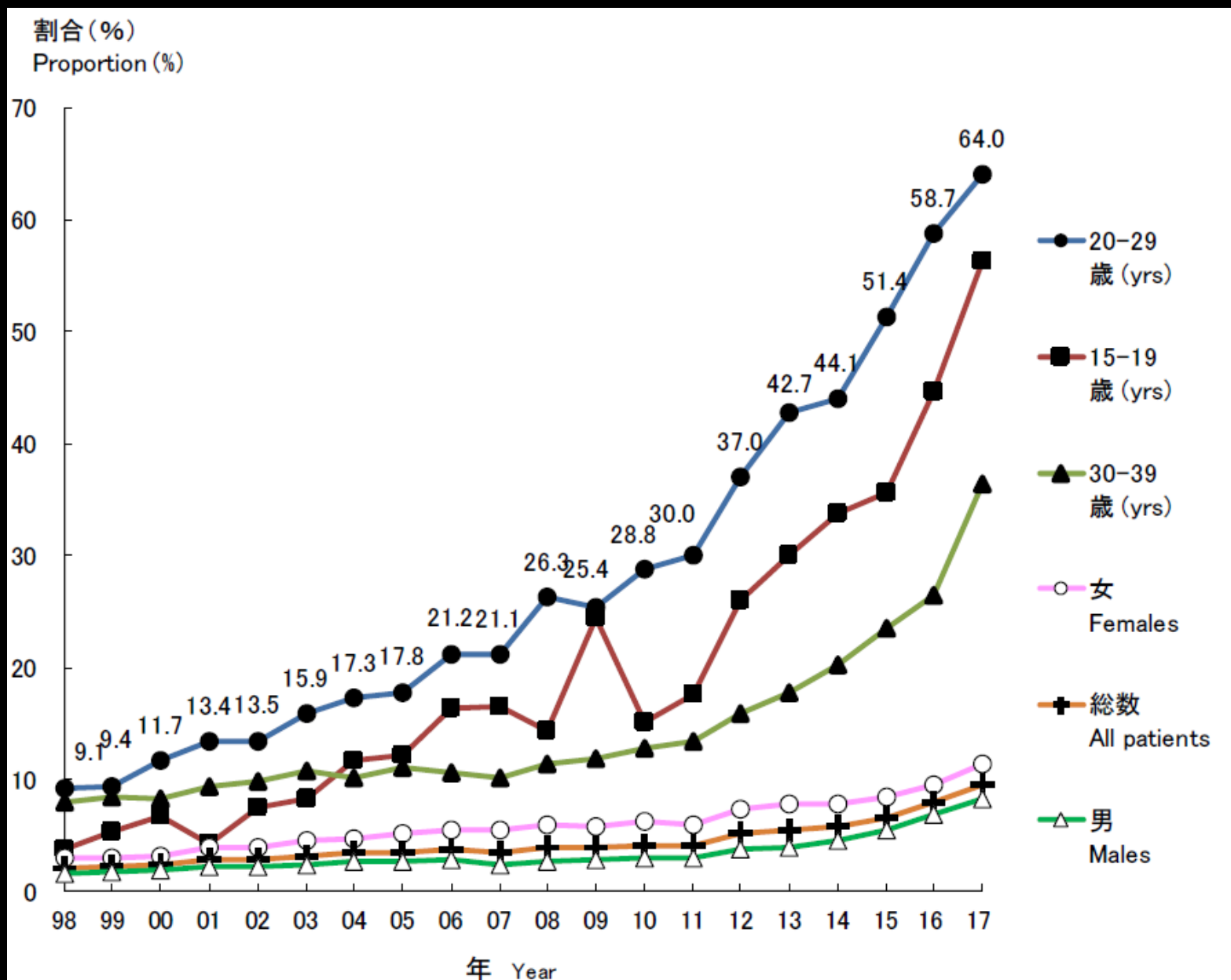


新登録結核患者数16,789人 70才以上59.0%

講演内容

1. 結核菌の戦術、感染と発病
- 2. 初感染発病による肺結核**
3. 内因性再燃発病による肺結核
4. 結核感染対策の戦略

新登録結核患者に占める外国生まれ結核患者の推移(2017)



健診発見の胸部異常陰影

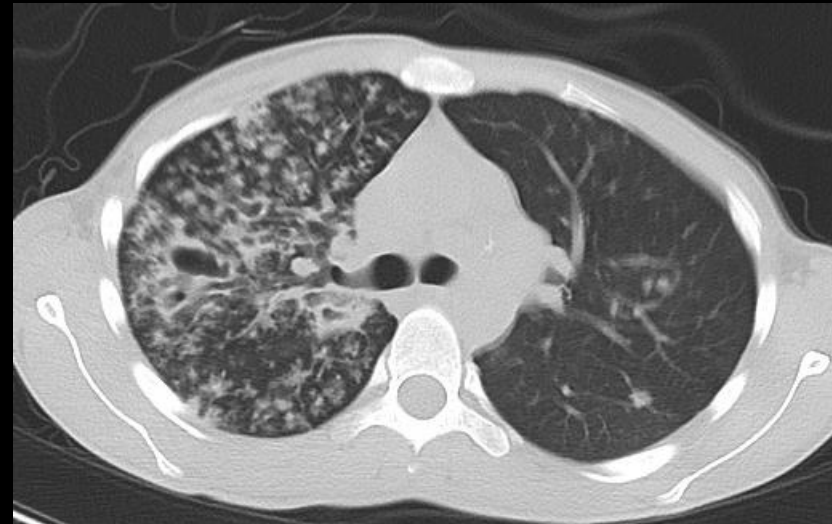


22才日本語学校在学
ネパール出身
BCG接種不明

X年7月19日
無症状・健診で要精査
紹介先のクリニックで
胸部CT予定なるも
再診なし

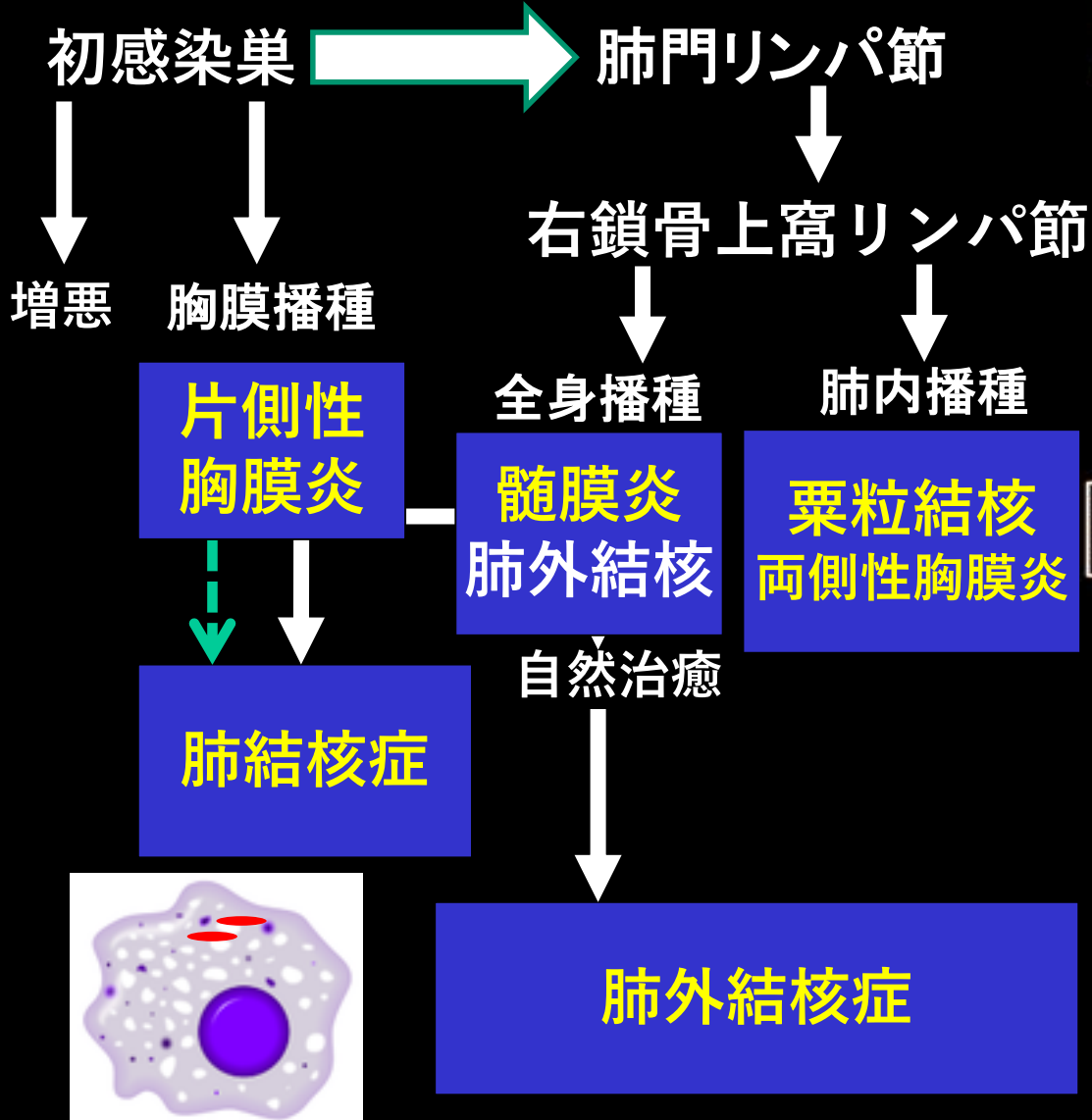
右肺門・縦隔リンパ節結核（一次結核症）

10ヶ月後に、二次結核症発症



結核病学会 bII3 塗抹3+ 培養3+ 感受性結核

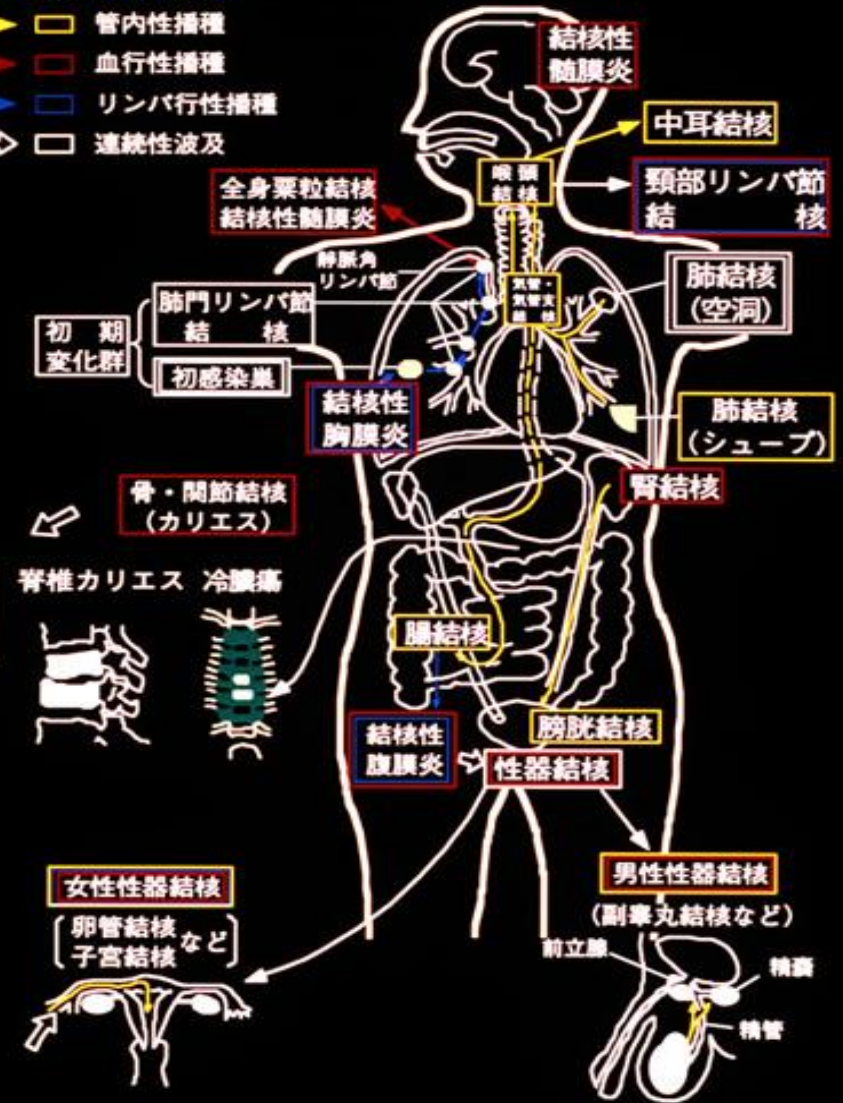
結核特異免疫形成までに起こる リンパ行性・血行性播種



全身の結核

結核菌の転移経路

- □ 管内性播種
- □ 血行性播種
- □ リンパ行性播種
- ⇔ □ 連続性波及

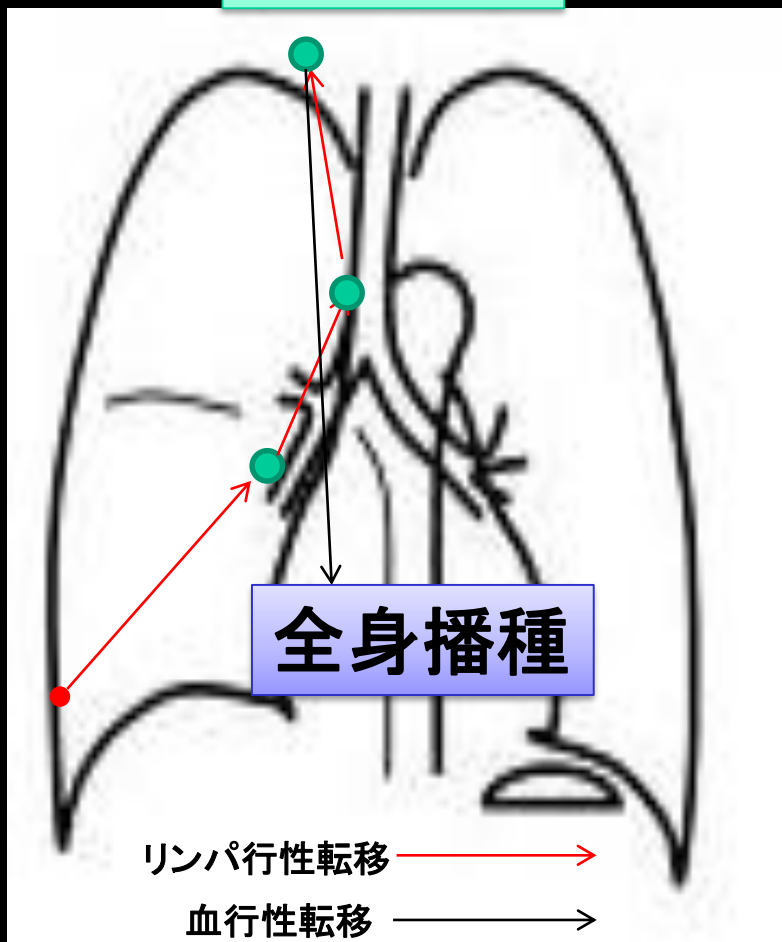


結核感染・発病のタイムテーブル

感染から発病まで期間		例数	%
ツ反の陽転	～3週	3	5.4
	～7週	51	91.1
	8週～	2	3.6
髄膜炎	～4ヶ月	60	87.0
	～8ヶ月	9	13
胸膜炎	～2ヶ月	7	5.1
	～7ヶ月	94	69.1
	～1年	23	16.9
	1年～	12	8.8
肺結核症	～1年	85	60.7
	～2年	25	17.9
	～6年	27	19.3
	7年～	3	2.1

BCG免疫された個体の二次結核症への進展

自然治癒



上大静脈→心臓→肺動脈→心臓→肺外臓器

初期の二次結核

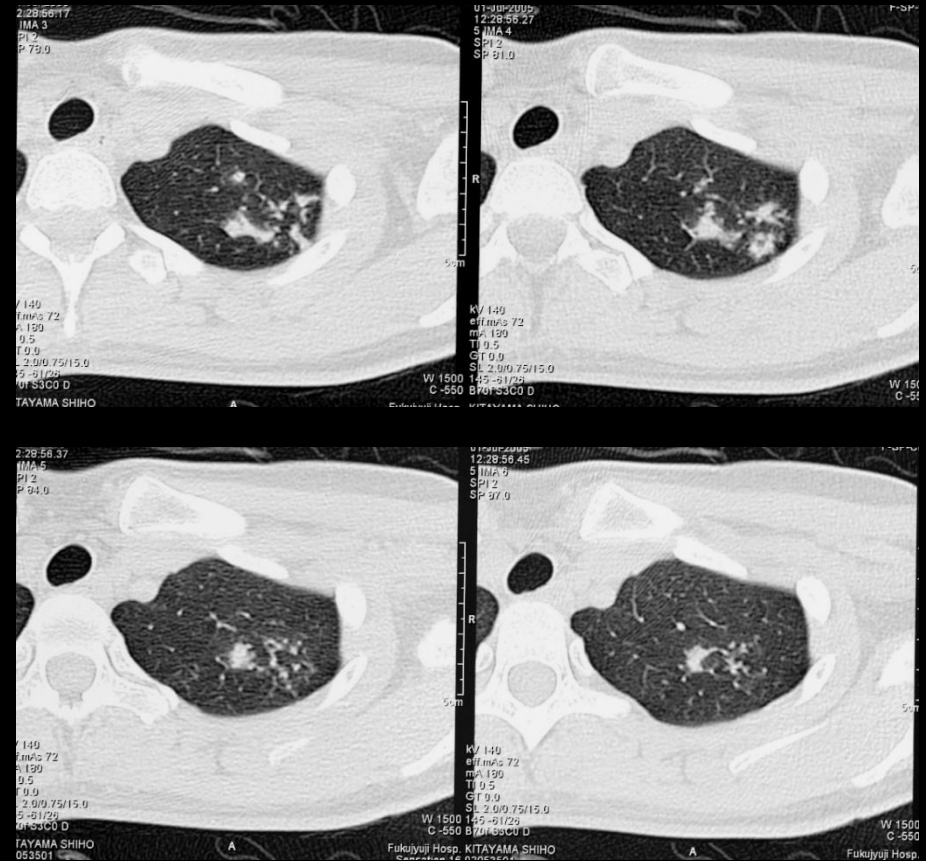


肺外結核=自然治癒の再燃

進展

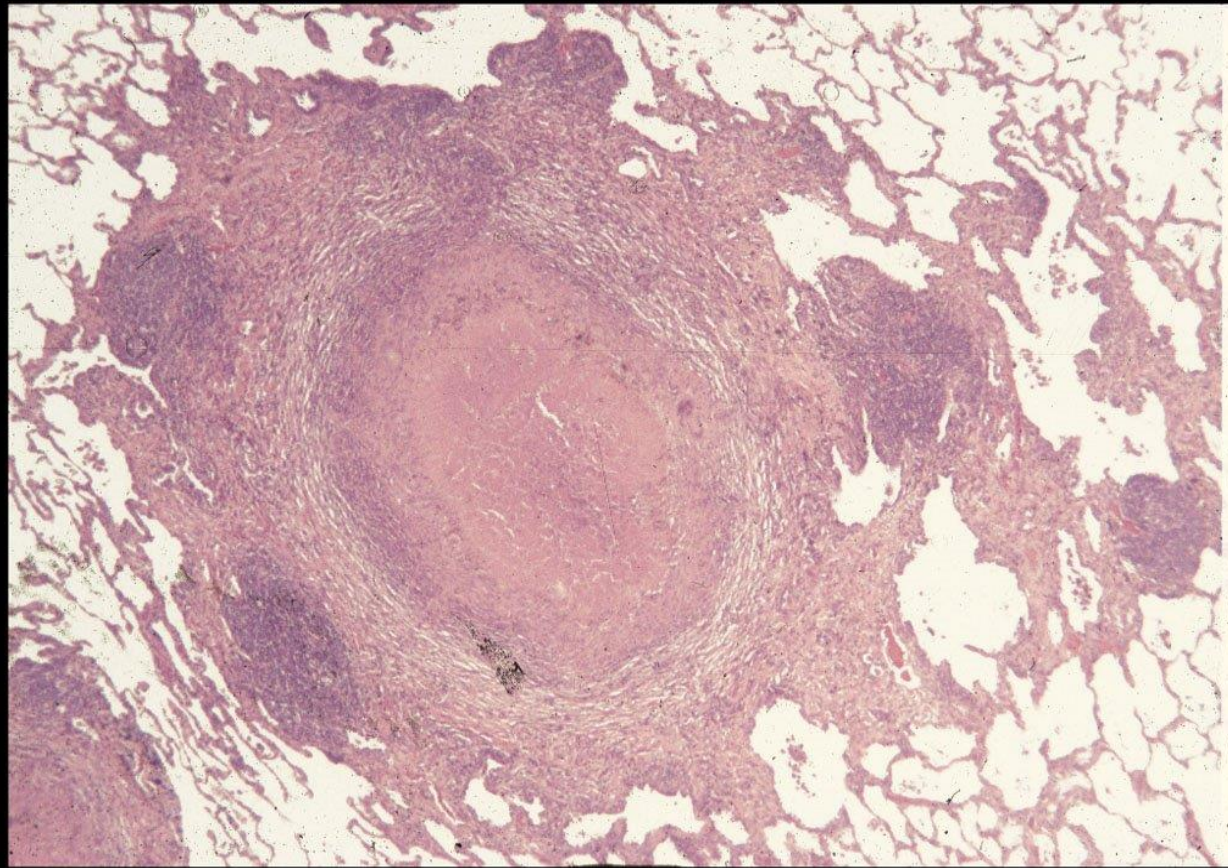


集団感染の接触者健診で見つかった二次結核 (繁殖性肺結核)

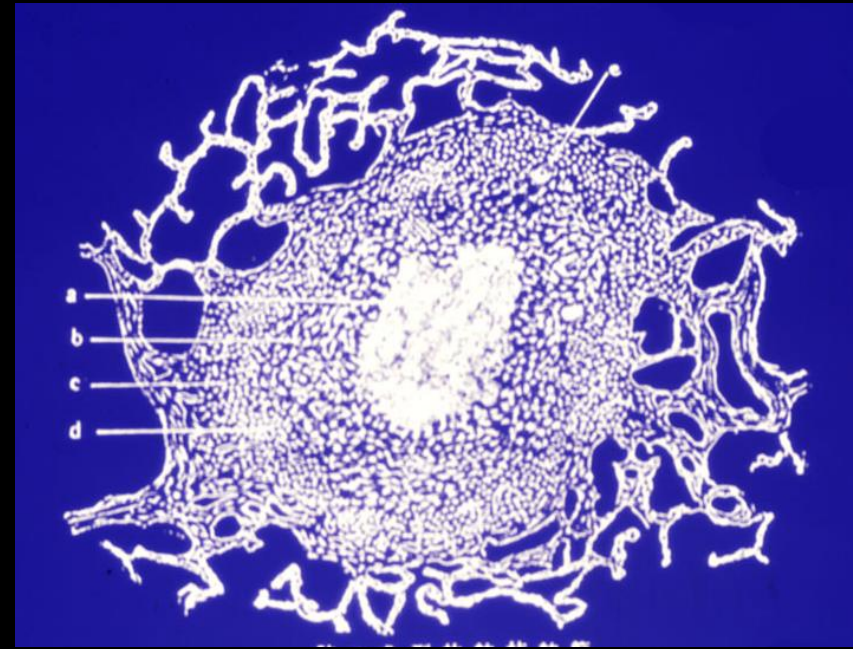


喀痰検査塗抹陰性培養陰性、T-SPOT陽性→肺結核治療

結核画像の正体、(乾酪性)類上皮細胞肉芽腫



- a= 乾酪壊死
- b= 類上皮細胞層(マクロファージ由来)
- c= リンパ球層
- d= 毛細血管
- e= ラングハンス巨細胞



肺内の結核病巣の顕微鏡病理像
(乾酪性類上皮肉芽腫)

岩崎龍郎作図による結核結節

結核菌の性質

(1) 偏性好気性菌

被包乾酪巣・肺尖病巣

(2) 増殖休止菌への変容

(3) 遅発育菌(15時間で一分裂)

新旧病巣の混在

(4) 抗酸性(細胞壁の40~60%が脂質)

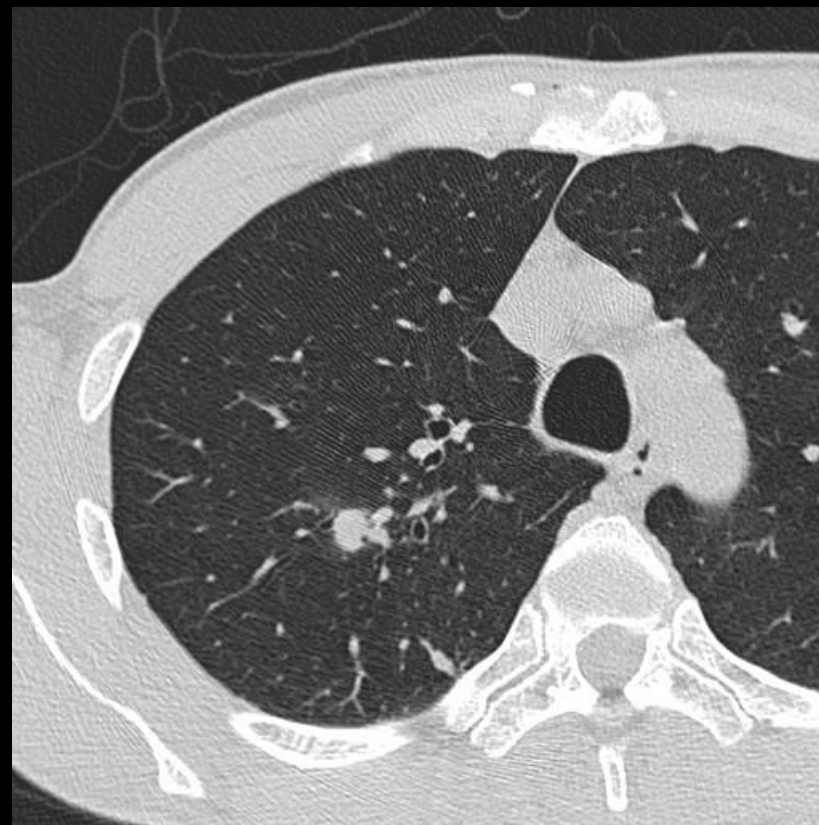
凝固壊死・強い防御能・抗原性

(5) 細胞内寄生菌

類上皮細胞肉芽腫



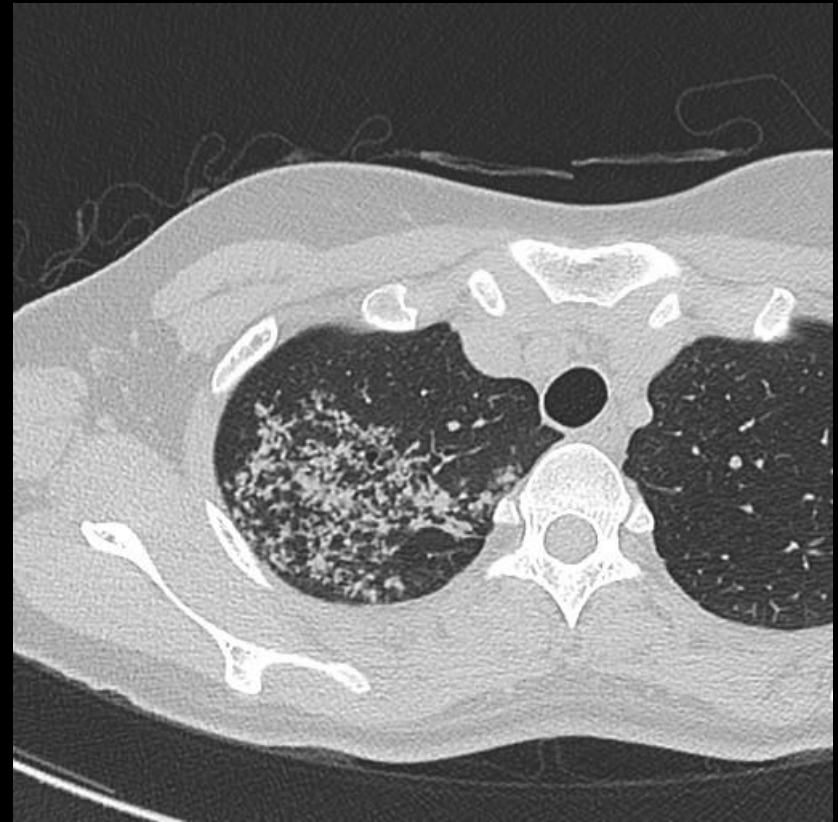
職場健診で見つかった二次肺結核症 (増殖性肺結核)



喀痰採れず、胃液検査で結核菌培養陽性→肺結核治療

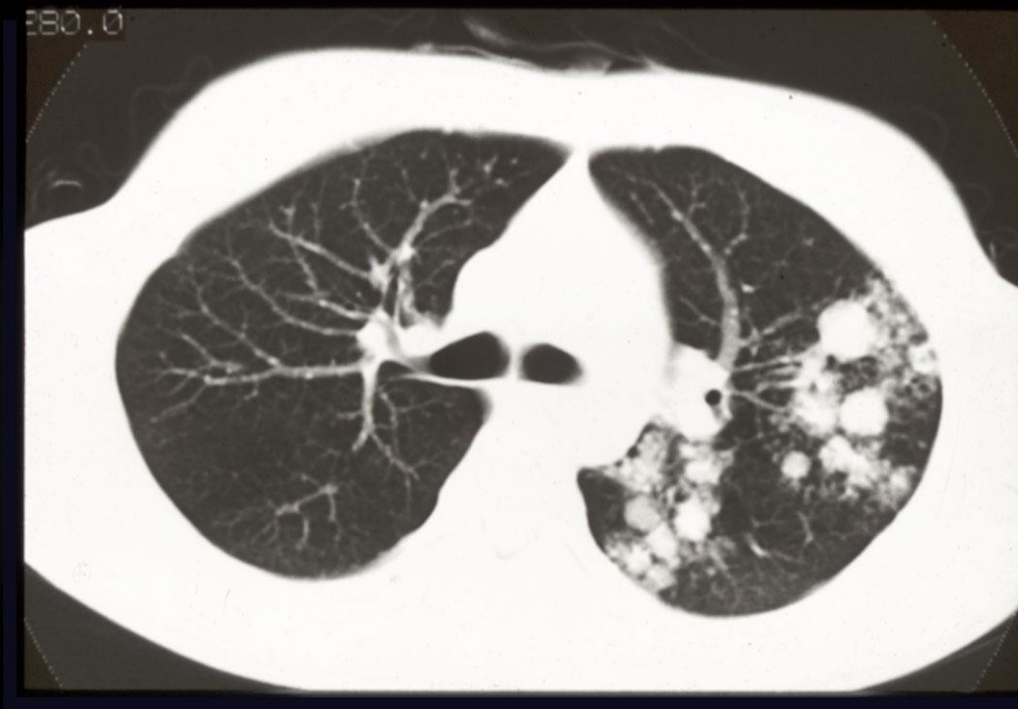
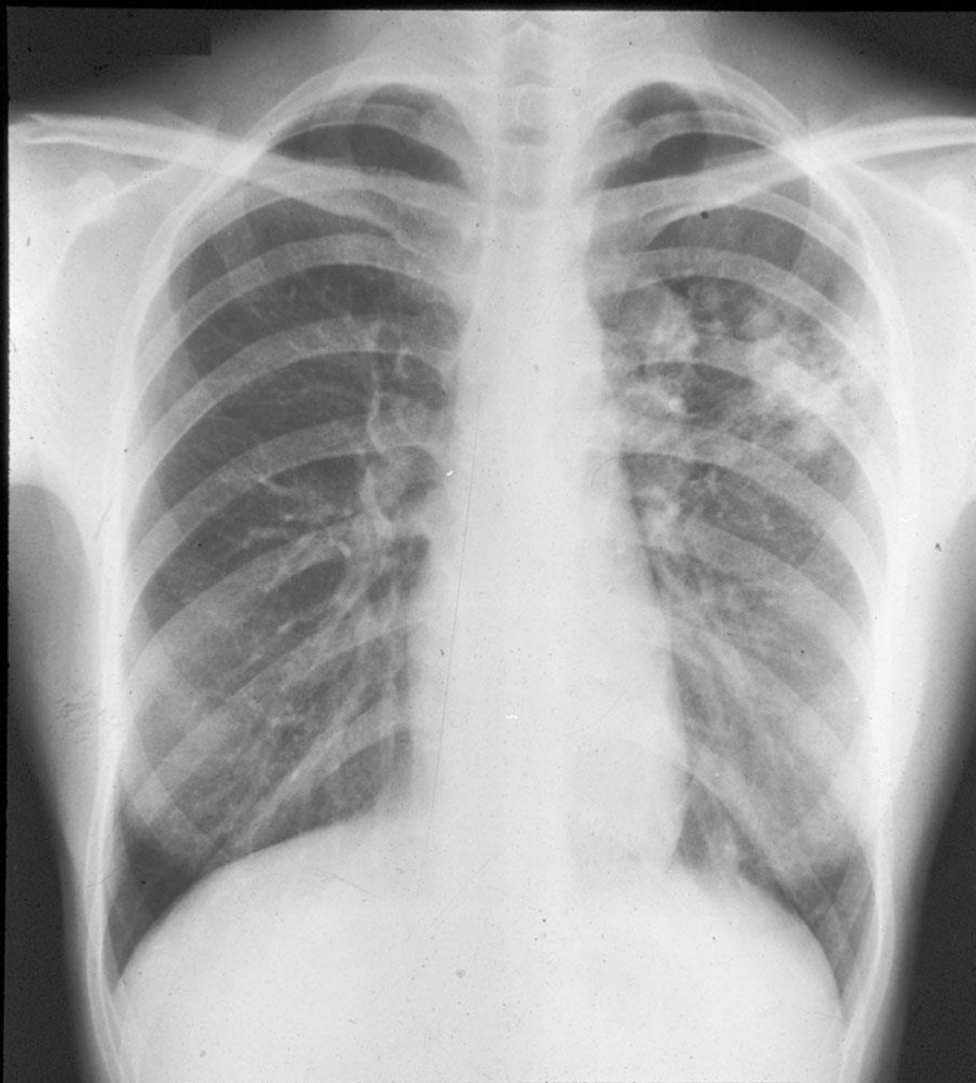
二次結核初期病變-肺尖部血行轉移

(繁殖性肺結核)



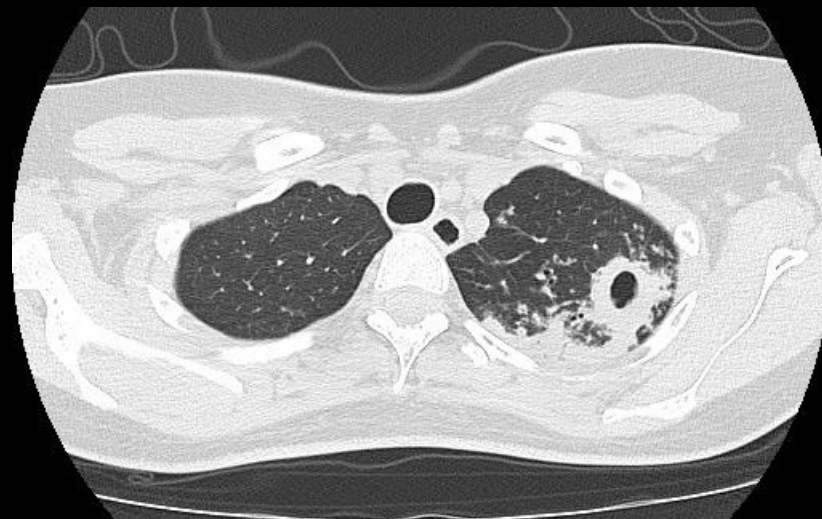
初感染後発病の結節性肺結核

(繁殖性～増殖性肺結核)



救急外来勤務の20才台看護師

初感染発病後の空洞性肺結核



28才女性 接客業
喀血で発見

感染対策小括2

- 接触者健診で見つかる職員の発病は、初感染発病なので、二次結核症に典型的な肺尖部病巣と空洞性病変が主体。
- 多くは菌検出が困難。胸部CTとT-SPOTやQFTを補助診断に用いて診断。
- 喀痰が採取不能例には胃液検査
- 気管支鏡検査は、院内感染のリスクあり
- 定期健診で見つかった異常陰影の精査結果を、医師であっても報告させる

講演内容

1. 結核菌の戦術、感染と発病
2. 初感染発病による肺結核
- 3. 内因性再燃発病による肺結核**
4. 結核感染対策の戦略

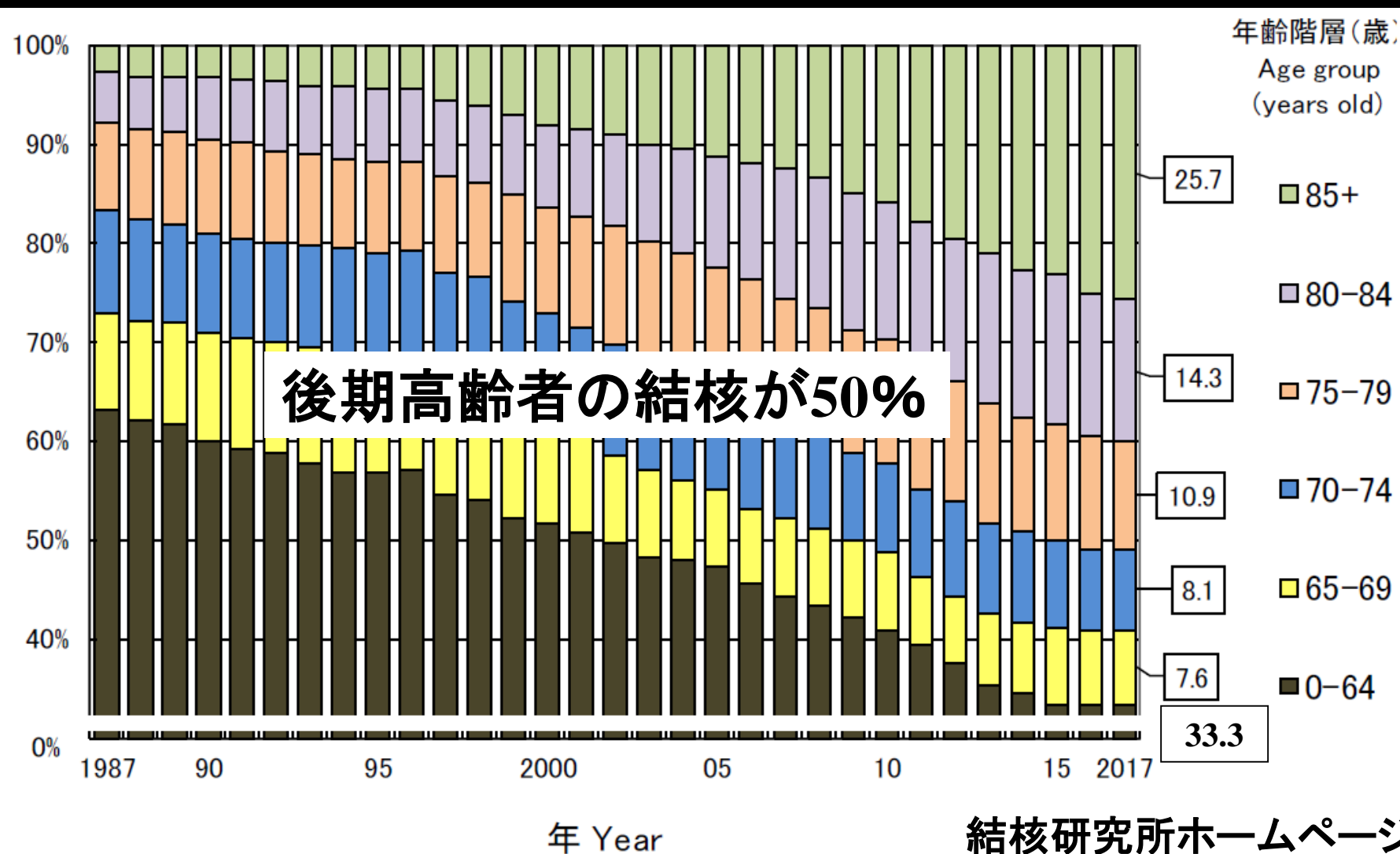
糖尿病・喫煙に併発した空洞性肺結核



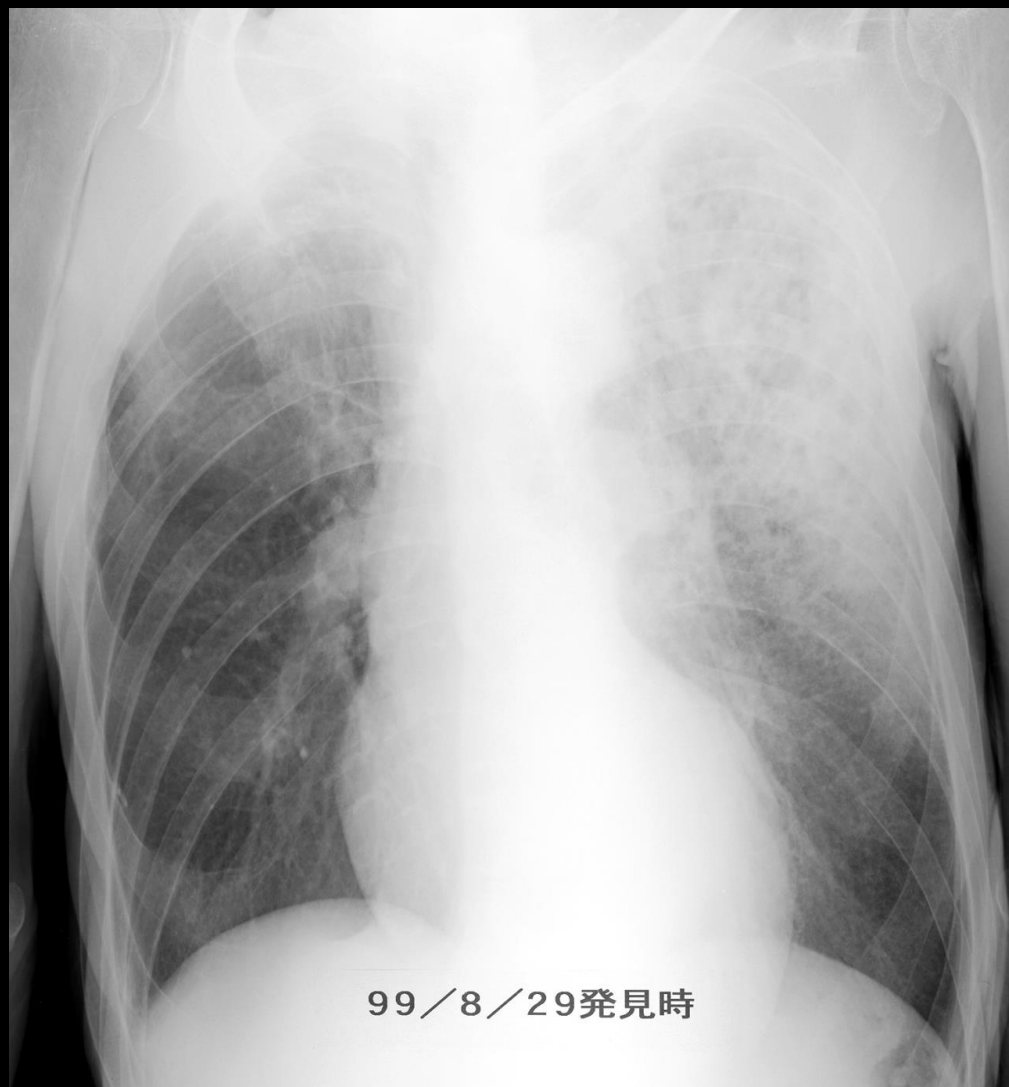
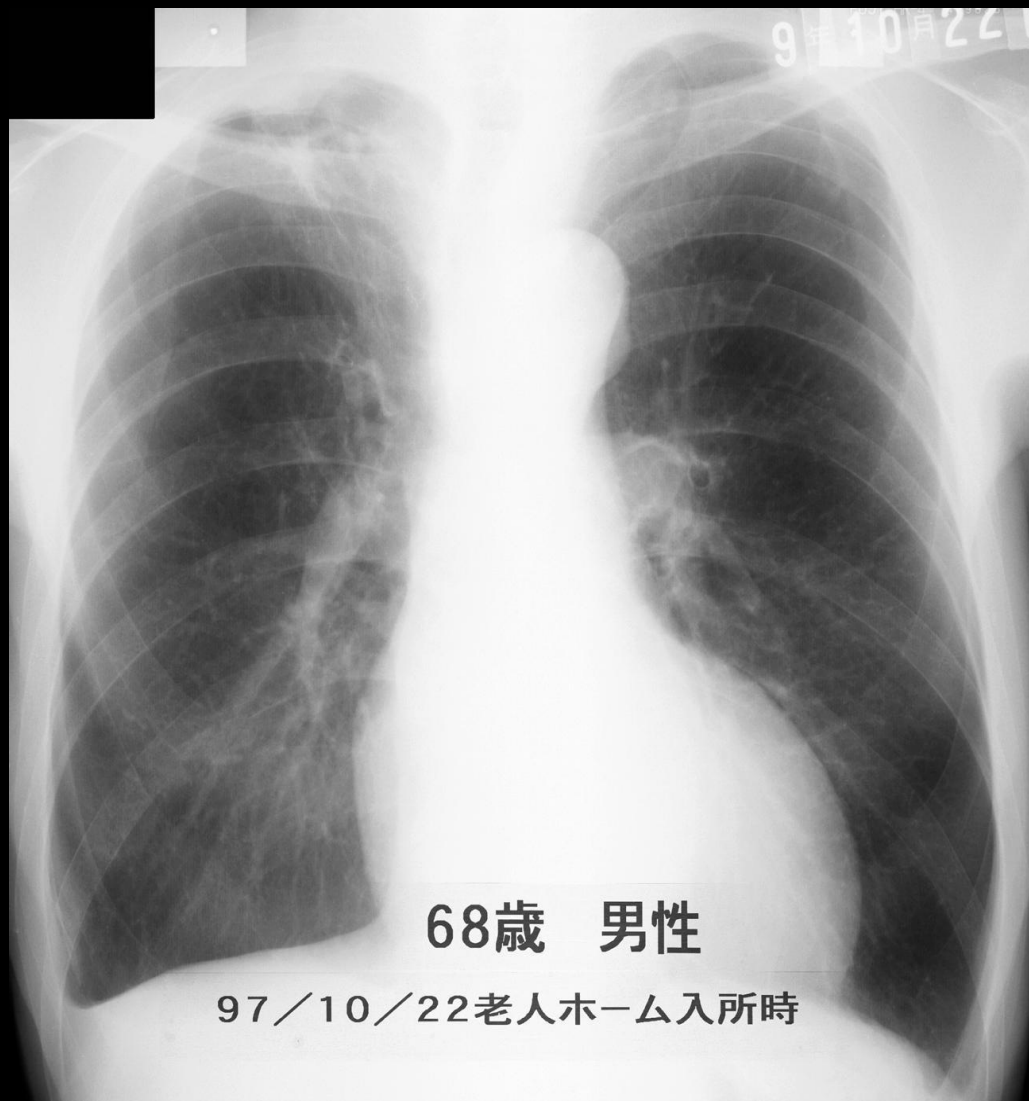
内因性再燃した壮年～前期高齢者の 診断のポイント

- 初感染発病の二次結核症とほぼ同様の画像所見を呈するが進行例が多い
- 免疫を低下させる原因疾患の程度によっては、高齢者結核と同様に空洞病変なく・肺外結核も散見される
- 有症状受診や他疾患治療中の発見が多く、通常喀痰検査で診断可能

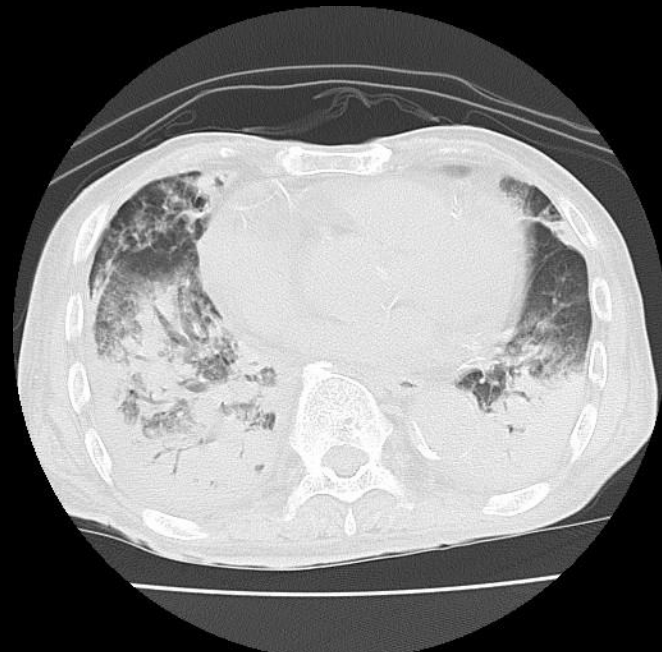
高齢者結核の年次推移、年齢別階層別



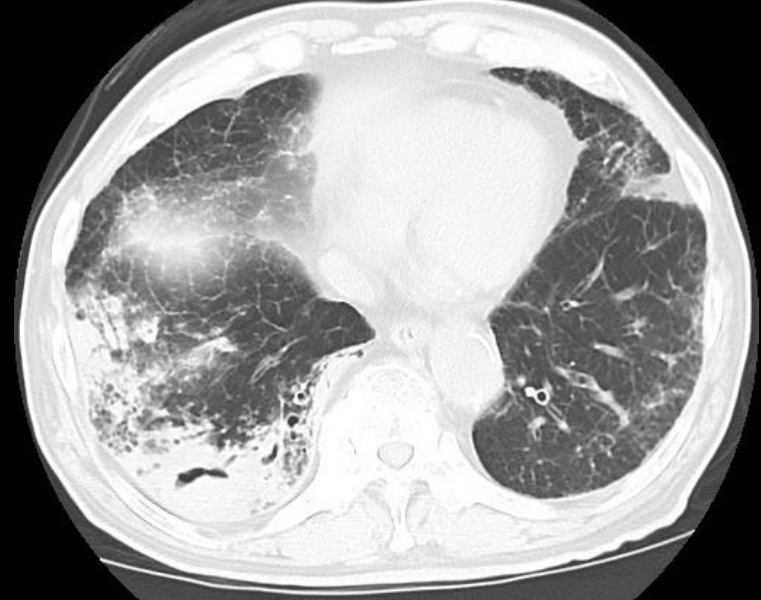
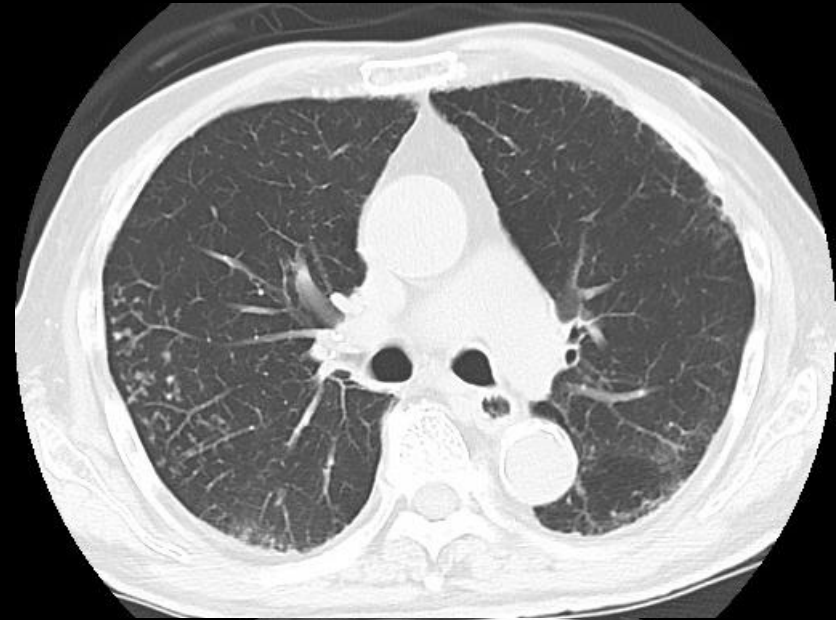
高齢者肺結核は肺炎と鑑別困難



下葉中心の高齢者結核



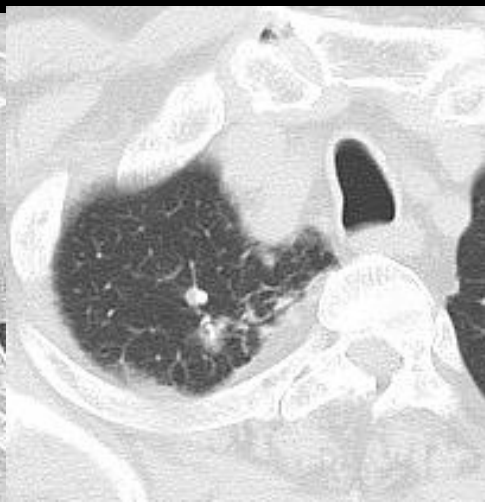
咯血を主訴に発見された下葉結核



87歳男性 陳旧性肺結核を30-40年前から指摘
2015年1月大腸癌術後から咳痰症状・4月血痰
救急病院で塗抹+++PCR TBにて当院へ入院

CTでみる肺尖部の内因性再燃と右下葉への散布

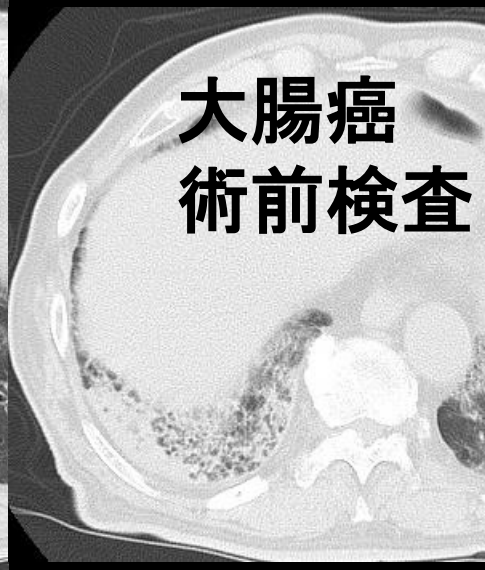
再燃前



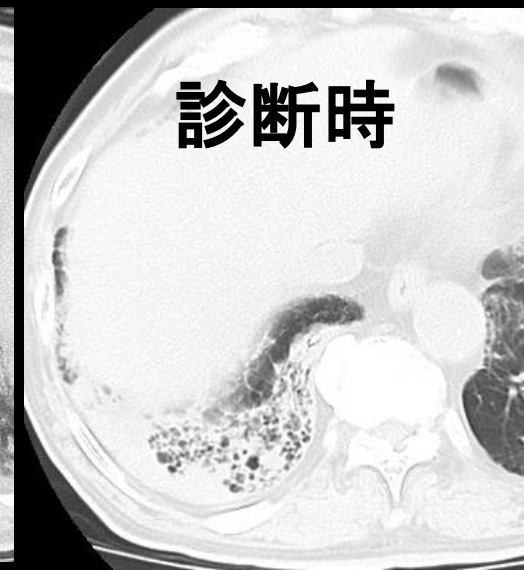
間質性肺炎
発見時



大腸癌
術前検査



診断時



2011.12.5

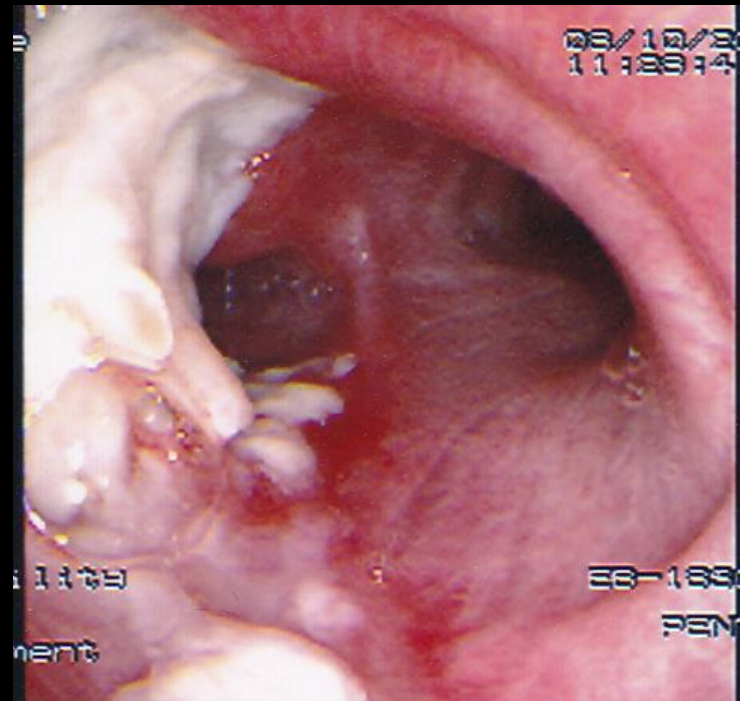
2014.10.7

2014.12.4

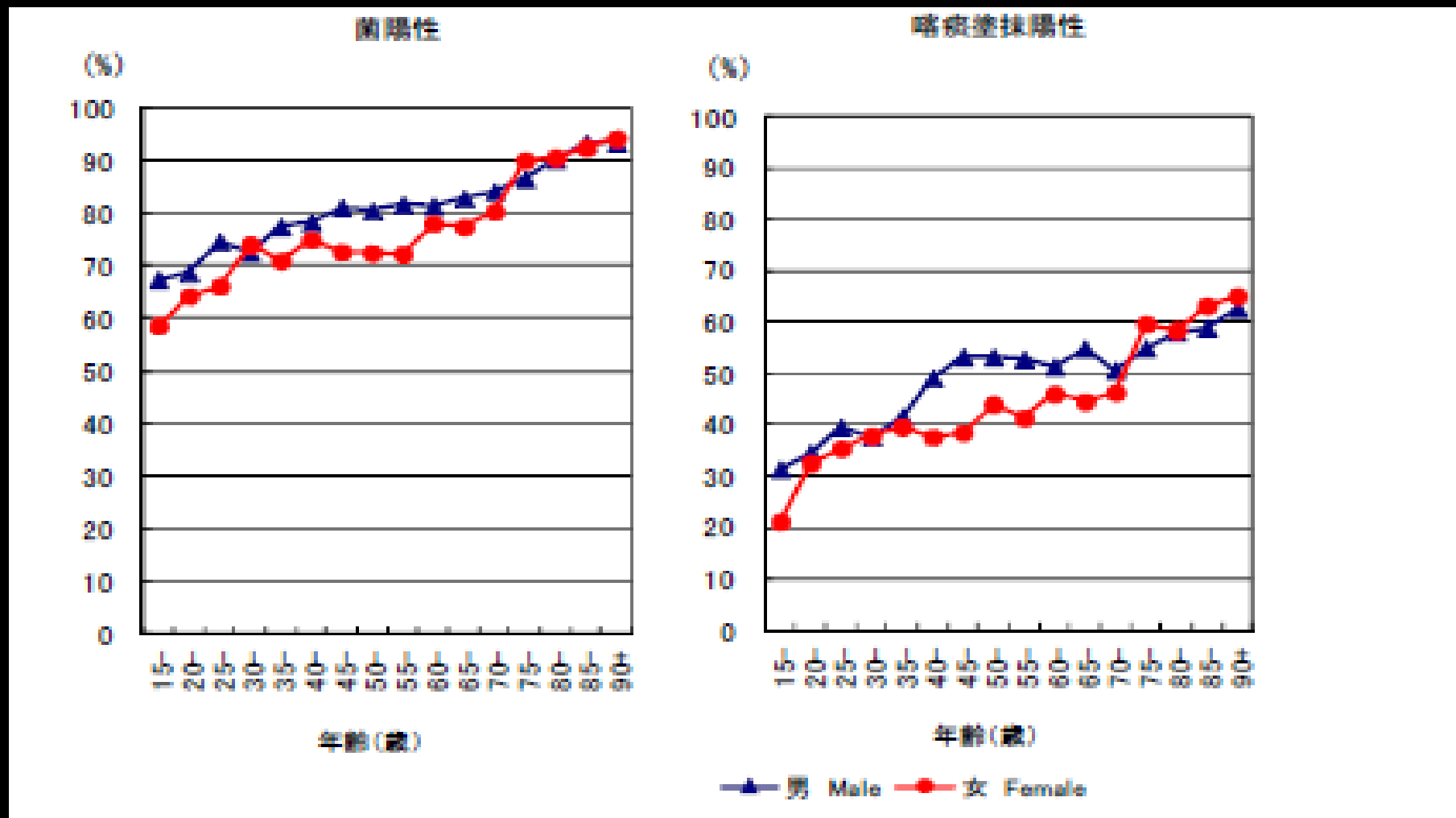
2015.5.10

画像所見不明な気管支結核

2ヶ月前から咳・痰・喘鳴が出現し、耳鼻科でキュバール、その後内科でフルタイドを処方されたが改善せず



高齢者ほど結核菌が検出されている



新登録肺結核患者中菌陽性割合、性・年齢5歳階級別、2009年

(後期)高齡者肺結核の診断のポイント

- 高齡者肺結核は、咳・痰症状がなく食欲低下や体重減少で発見されることが多い
- 画像所見は、下葉病変や非空洞浸潤陰影が多く、誤嚥性肺炎との鑑別は困難。
- 検体が採取できれば、高率に検出されるので積極的に胃液検査を！吸引するならN95マスク
- 画像所見に異常なくとも膿性痰があれば、必ず抗酸菌検査

胸部異常陰影で結核を疑ったとき

胸部レントゲン写真の異常あり

喀痰なし

胃液検査

喀痰あり

喀痰は自宅で
ウガイせず採取

胸部CT
QFT/T-SPOT (50歳以下)

3回喀痰抗酸菌塗抹検査・液体培養
1回PCR-TB (核酸増幅同定検査)

結核と
判断

不明

塗抹 (+)
PCR (+)

塗抹 (+)
PCR (-)

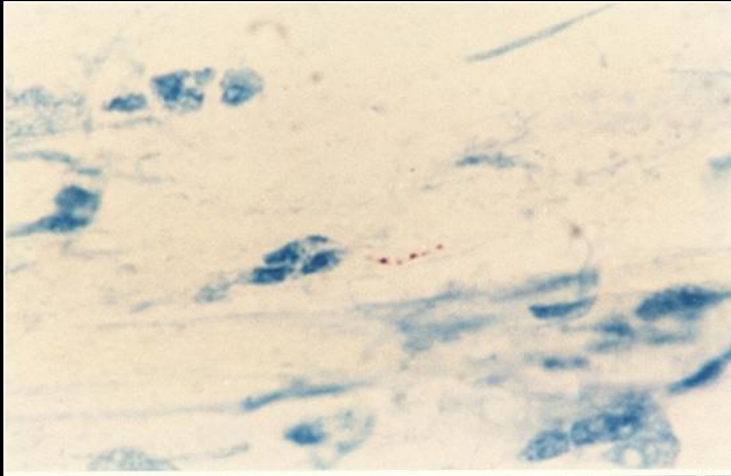
非感染性肺結核
届出・外来治療

紹介

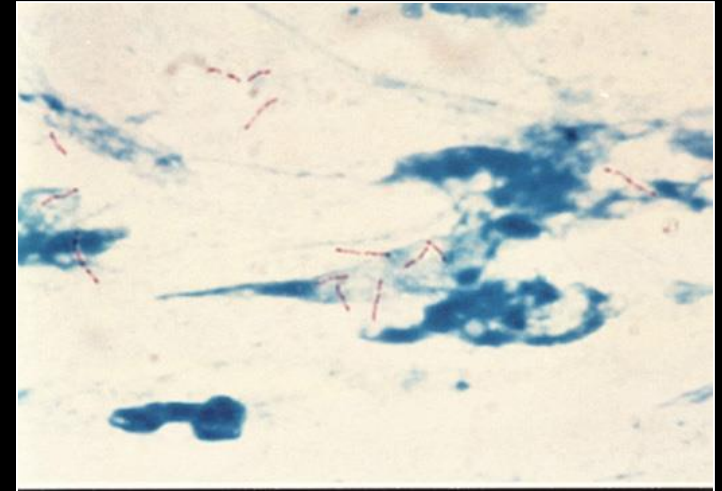
感染性肺結核
届出・入院治療

非結核性抗酸菌

結核菌と非結核性抗酸菌の近似性



Ziehl-Neelsen
染色



蛍光染色

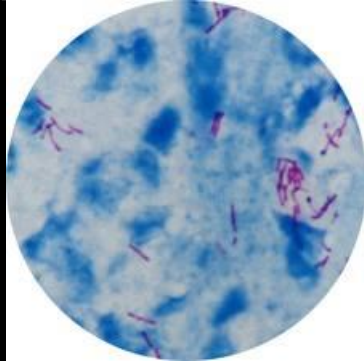


非結核性抗酸菌(+) MAC

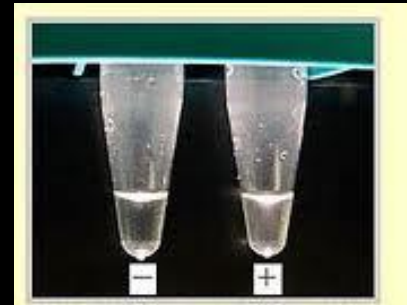
結核菌(+++)

培養陽性でも非結核性抗酸菌と鑑別が必要

抗酸菌塗抹検査



結核菌群核酸増幅同定検査



PCR法
MTD法
TRC法
LAMP法

抗酸菌培養検査



小川培地 液体培地

結核菌群核酸同定検査 結核菌群抗原定性検査



アキュプローブ法
PCR法
キャピリアTB

結核と同定されてから保健所へ届け出

講演内容

1. 結核菌の戦術、感染と発病
2. 初感染発病による肺結核
3. 内因性再燃発病による肺結核
4. 結核感染対策の戦略

発見しやすくなった院内結核集団感染



1950年代の結核集団感染

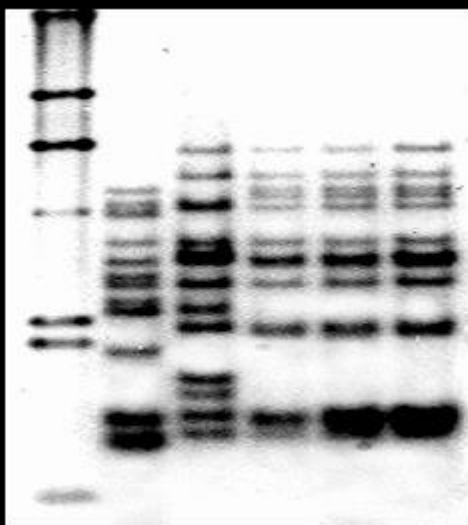
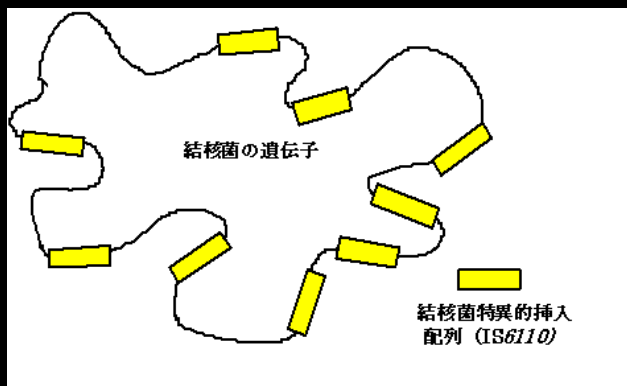


2010年代の結核集団感染

結核菌遺伝子型別検査法の進歩

RFLP法

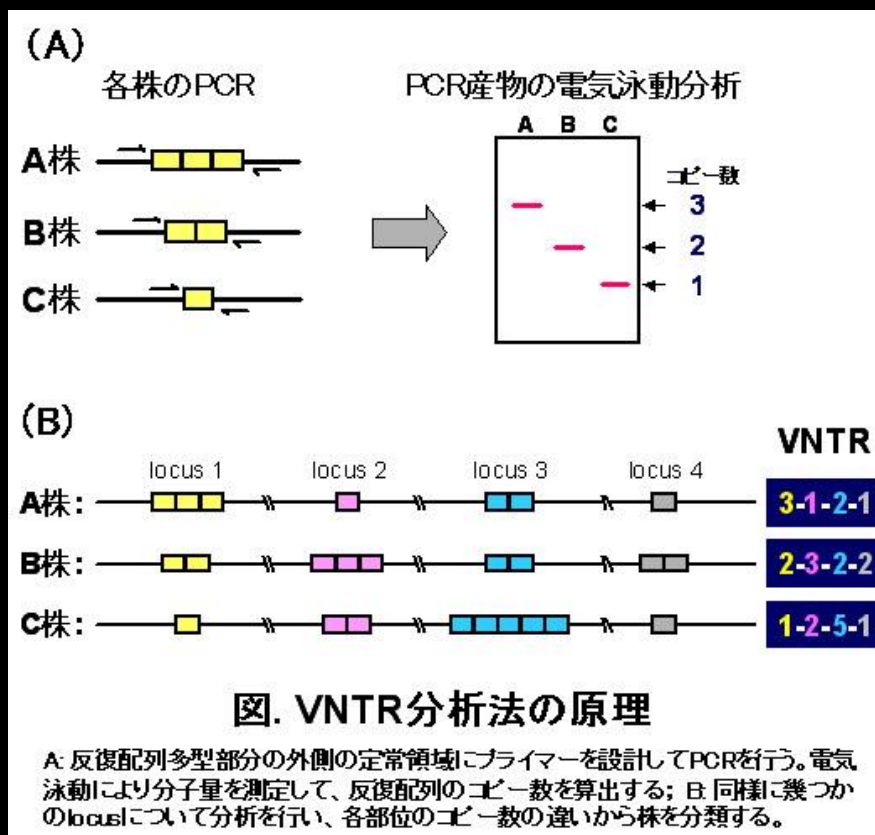
Retraction Fragment Length Polymorphism



東京都感染情報センター作成

VNTR法

Variable Numbers of Tandem repeats



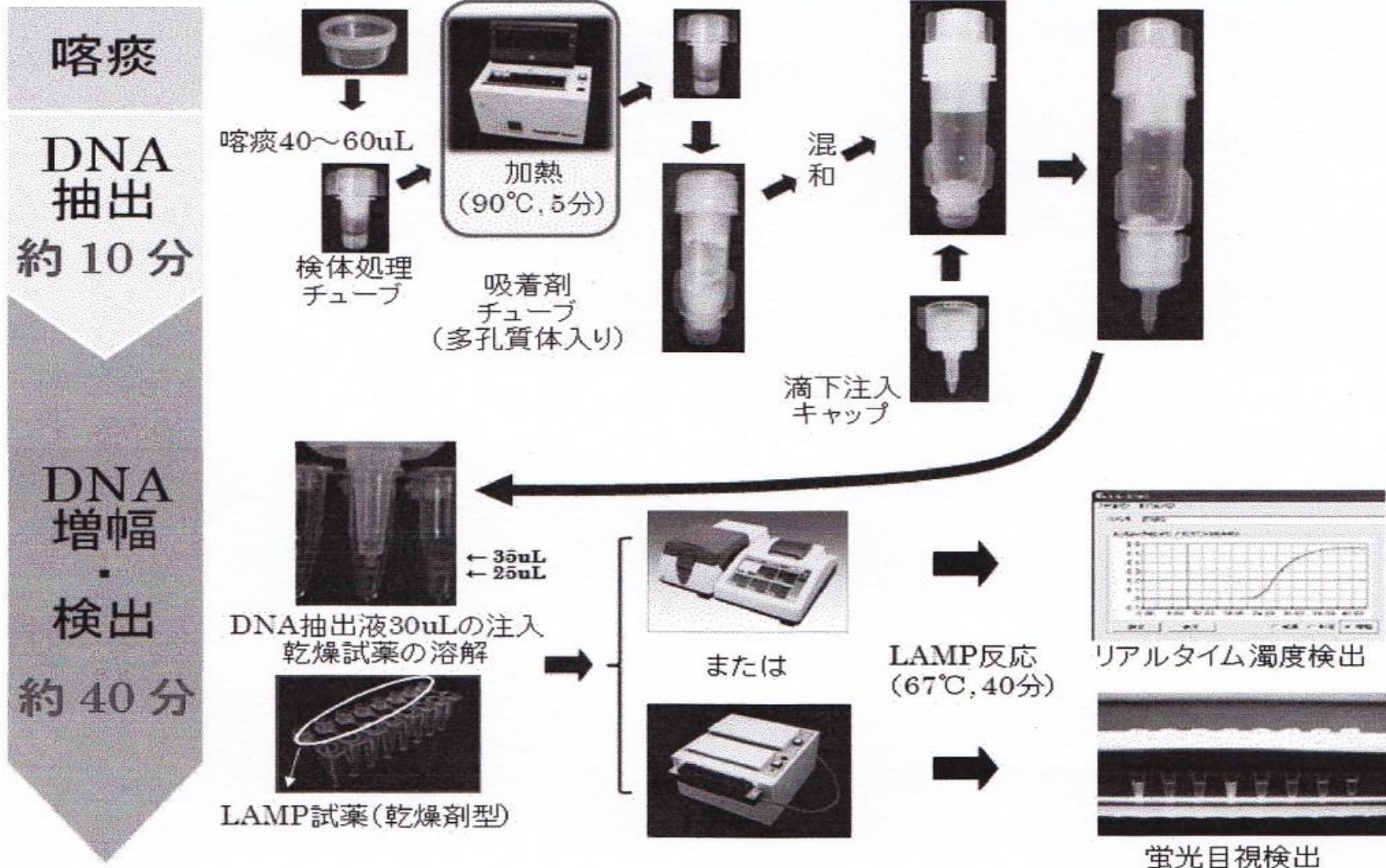
結核研究所ホームページ委員会作成

結核院内感染予防策の原則

1. 結核菌の除去	早期発見・隔離・化学療法
2. 菌の密度の低下	換気・フィルター・患者マスク
3. 吸入菌量の減少	職員マスク(N95)
4. 発病の予防	化学予防
5. 発病の早期発見	定期検診・有症状時の受診

救急外来に適したLAMP法

PURE法とLAMP法を組み合わせた結核菌群検出



診察室の肺結核患者と医療者

結核菌の除去
菌の密度の低下
吸入菌量の減少

フィルター付き換気装置



結核菌粒子

会話 0-210の粒子
咳嗽 0-3500
くしゃみ 4500~100万

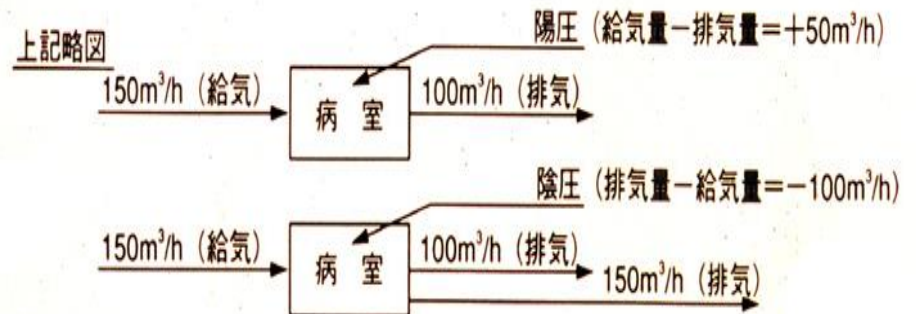
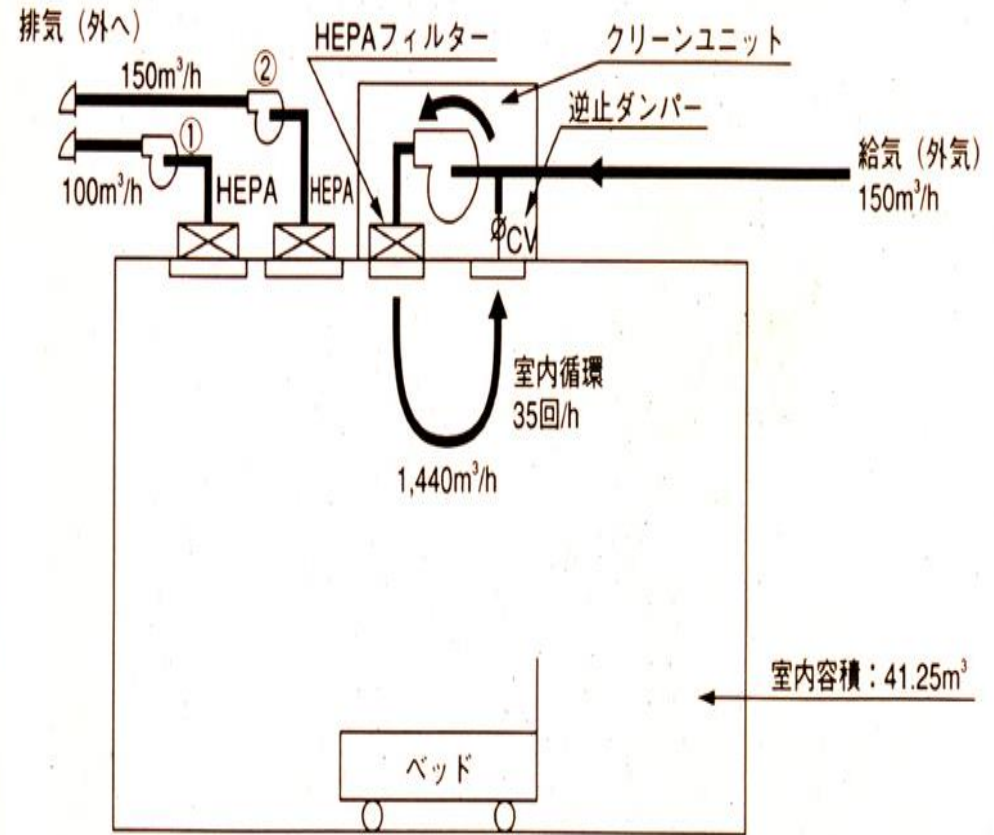
外科用マスク



陰圧室とその構造



呼吸器外科病棟 ICU 断面図



某医科大学病院の事後対応

◆第一次接触者健診の実施状況

(ア)健診対象者

●健診対象の期間(2016.1.18～2018.7.9)

●濃厚接触患者: 374名

●最濃厚接触者: 75名

クオンティフェロン3G
またはT-SPOT

●健診方法:IGRA、胸部X線検査、ツ反(小児)

(イ)健診施行期間 2018.7.25～12月

(ウ)結果 発病者なし・IGRA陽性患者11名

他に全職員2099人の胸部健診実施 (ホームページ抜粋)

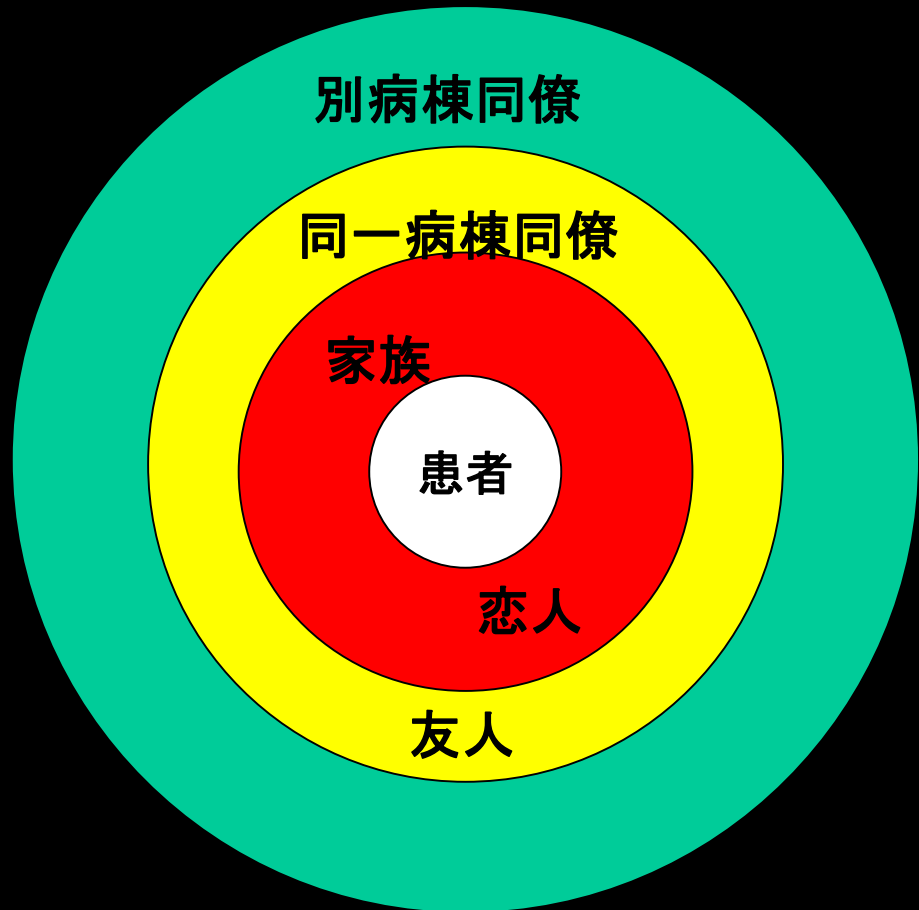
潜在性結核感染の推定値

	年	1950	60	70	80	90	2000	10	20
各年齢の既感染率	10才	24.6	11.8	4.3	1.6	0.9	0.5	0.3	0.2
	20	50.7	39.9	18.5	7.0	3.2	2.4	1.1	0.7
	30	80.5	69.9	46.1	21.6	8.9	4.4	2.6	1.6
	40	87.2	83.6	71.7	47.3	22.5	9.6	4.8	2.8
	50	91.5	89.2	84.6	72.3	47.9	23.0	10.0	5.0
	60	94.3	92.8	89.8	84.9	72.6	48.3	23.4	10.2
	70	96.2	95.2	93.2	90.1	85.1	72.8	48.5	23.6
感染危険率		2.92%	1.02	0.36	0.15	0.09	0.06	0.03	0.02

QFT-2Gで集団感染が否定できた芸能人結核

年齢階級	QFT陽性者数	QFT受検者数	QFT陽性率(%)	推定既感染率
10~14歳	0	34	0	0.5
15~19				0.8
20~24	1	61	1.6	1.1
25~29	2	122	1.6	1.4
30~34	4	105	3.8	1.9
35~39	4	82	4.9	2.8
40~44	1	53	1.9	4.3
45~49	1	25	4.0	6.9
50~54	1	11	9.1	11.3
55~59	1	3	33.3	18.4
60~64	0	2	0	29.6
65~69	0	1	0	41.9
合計	15	499	3.3	

病院接触者健診のセオリー



直後 胸部写真

直後 IGRA
2-3ヶ月後 IGRA

2年間の経過観察

感染性出現時から、同一空間における接触延べ時間による分類

職業別、肺結核発見方法(2016)

医療関係者の肺結核は50%以上健診で発見

	肺結核 Pulmonary TB patients	個別健診 Individual medical checkup	定期健診 Mass screening			接触者健診 Contact examination		医療機関 Clinics/Hospitals			その他/ 不明 Others/Un known
			住民 Residents	職場 Employe es	学校/施 設 Schools/F acilities	家族 Family	その他 Others	有症状 受診(*2) Outpatient s with TB symptoms	入院中 with other diseases	通院中 with other diseases	
	<i>n</i>	%	%	%	%	%	%	%	%	%	
総数 Total	3,919	3.0	1.1	22.1	5.1	2.5	6.3	49.1	2.8	4.7	3.4
接客業 Service workers	264	4.2	1.9	22.0	0.0	2.7	5.7	57.6	1.1	3.4	1.5
医療関係者 Medical workers(*1)	321	2.2	0.0	37.1	0.0	2.2	14.0	40.5	0.9	2.8	0.3
教員・保育士 Teachers/ Nursery nurses	45	8.9	0.0	37.8	0.0	0.0	6.7	40.0	2.2	4.4	0.0
学生 Students	406	3.2	0.0	1.0	43.1	1.7	12.6	28.1	0.2	0.2	9.9
他の常用勤労者 Other regular workers	1,571	2.6	0.8	36.4	0.1	2.0	5.3	45.3	1.6	3.9	2.0
他の臨時・日雇 Other temporary/ daily workers	295	3.1	1.7	15.6	1.0	3.7	7.1	55.9	3.1	5.8	3.1
他の自営自由業 Other self-employed	151	0.7	4.0	6.0	0.0	2.0	1.3	66.2	4.0	12.6	3.3
家事 Housekeepers	103	7.8	1.9	2.9	1.0	4.9	1.9	66.0	2.9	9.7	1.0
無職 Jobless/ Others	648	2.6	1.9	4.0	2.6	4.0	3.2	61.1	8.2	8.0	4.3
不明 Unknown	115	4.3	0.0	9.6	0.9	0.9	2.6	60.0	4.3	5.2	12.2



診察している患者や職員
に肺結核患者がでたときは
速やかに保健所に相談を

**ご静聴有難う
ございました**