

岡山県結核診療連携拠点病院研修会

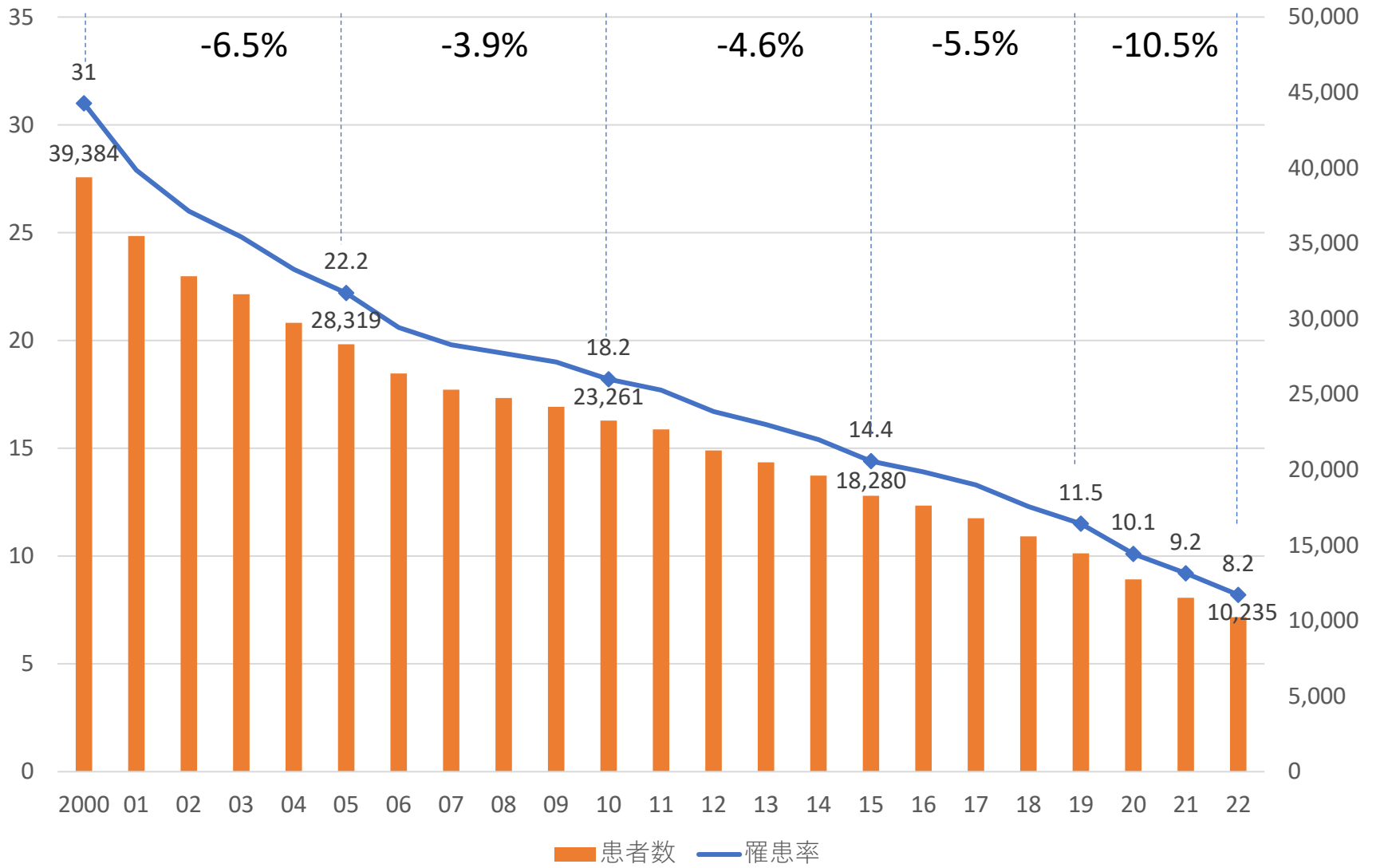
低まん延時代における結核対策

2023年12月14日

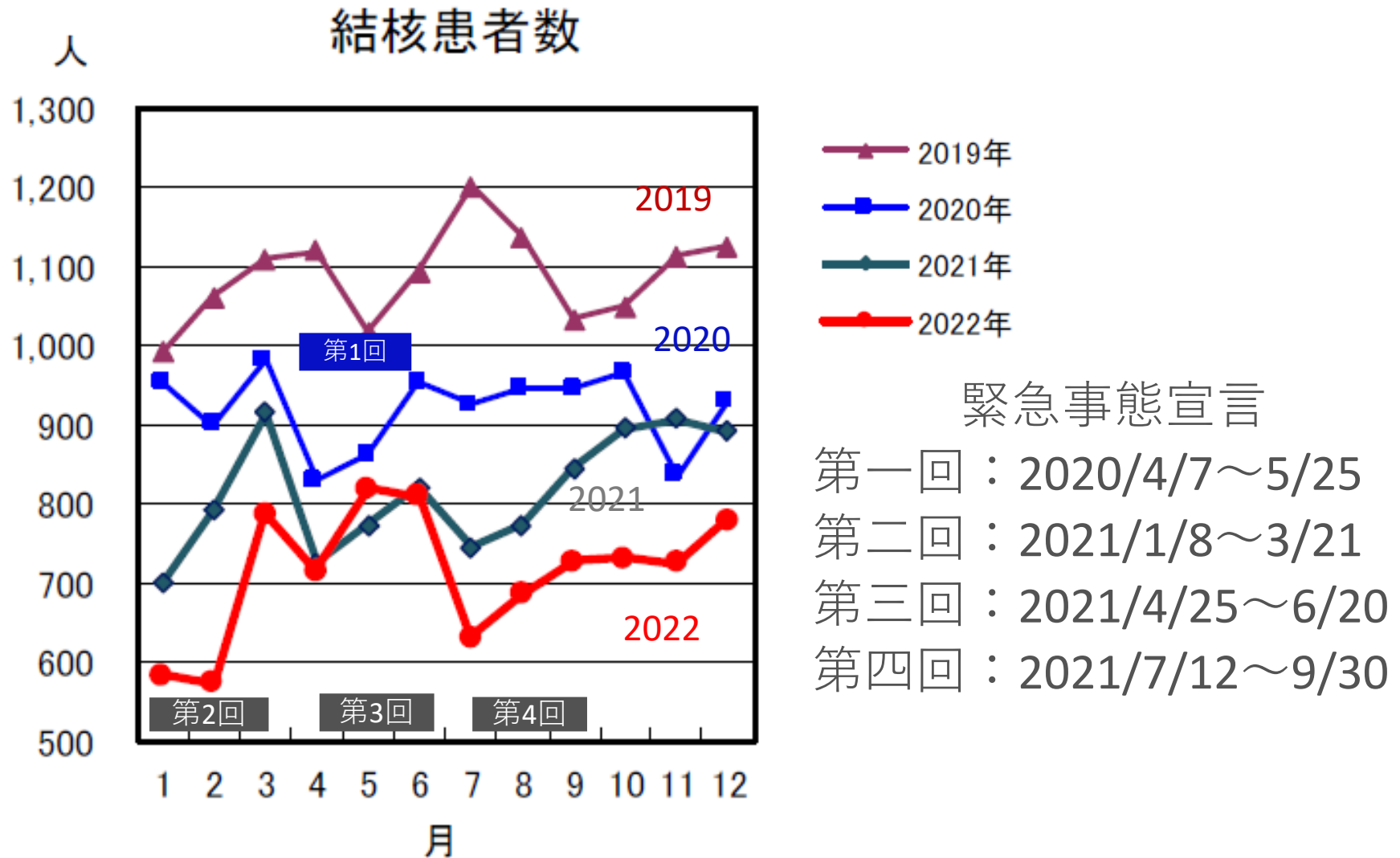
公益財団法人結核予防会結核研究所

加藤誠也

結核罹患率・患者数の推移



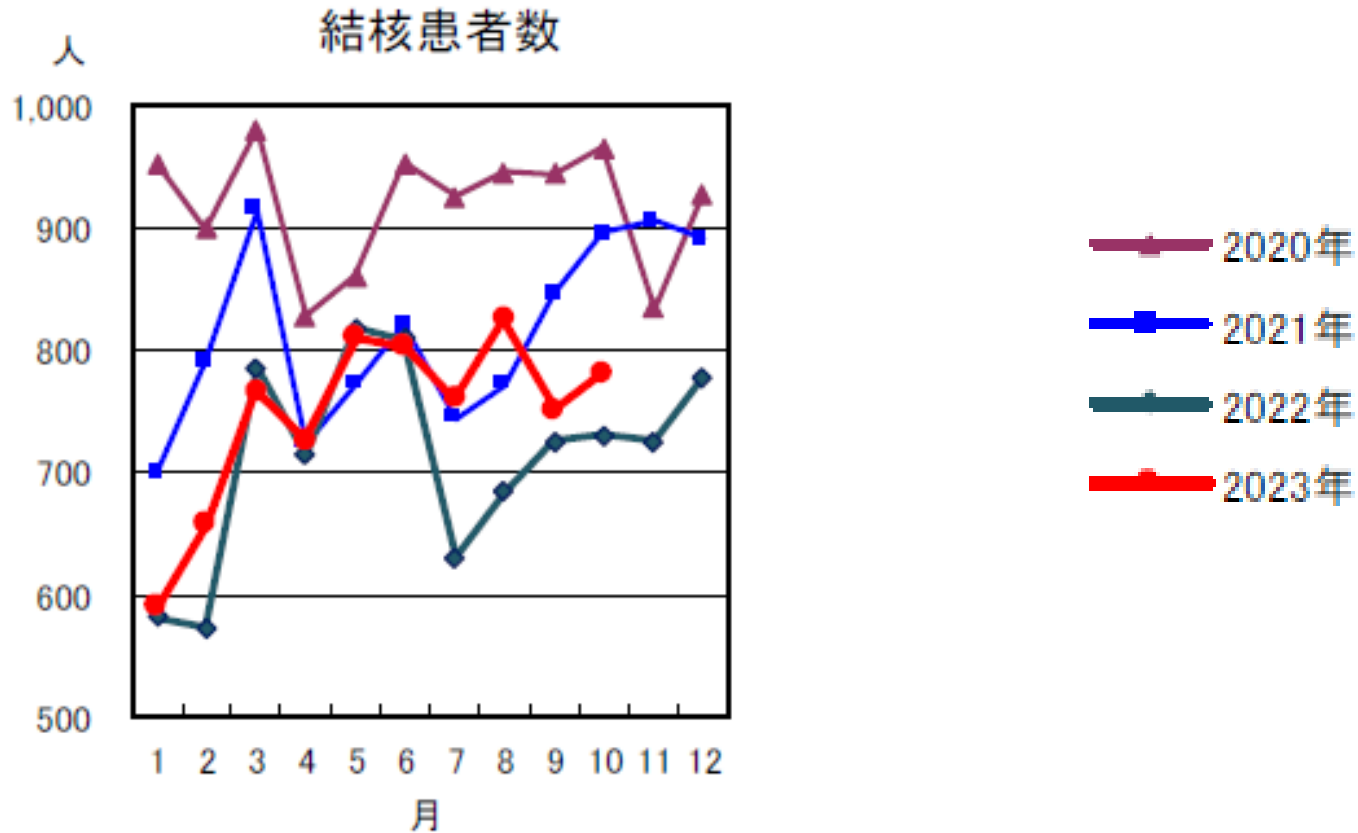
新登録結核患者数、月別、2019-2022年



COVID-19による影響

- 2022年の全結核患者届出数は120,235と前年比11.1%減少しており、減少幅は2020年の減少率11.9%より小さいが、2021年度の9.6%、2017-19年の7%よりは大きい減少率であった。
- 外国出生結核患者は3年連続で減少しており、入国制限の影響があったと考えられる。
- 医療機関受診の患者発見はCOVID-19の増加に伴い減少しており、受診控えの影響と考えられた。
- 学校・職場における定期健診発見患者は著明に減少した。
- 接触者健診による発見は特に家族以外の接触者が著明に減少し、保健所における業務過重の影響と思われた。
- 三密の回避が患者減少になった可能性がある。

新登録結核患者数、月別、2020年-2023年10月



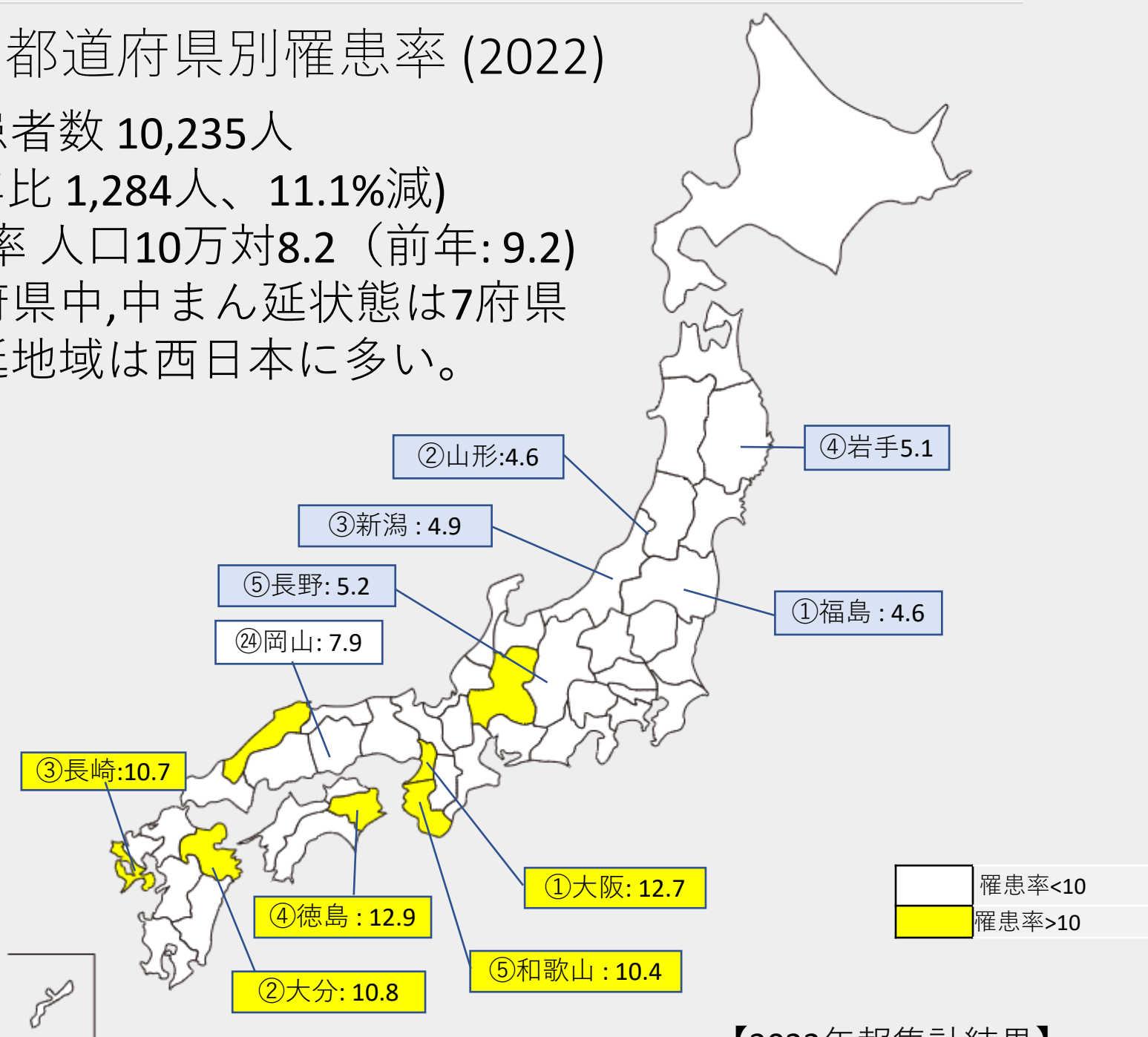
	累積 (1-10月)			累積 (1-10月) 年換算罹患率		
	総数	男	女	総数	男	女
2023	8,154	4,783	3,371	7.8	9.4	6.3
2022	8,242	4,942	3,328	7.9	9.7	6.2

結核医療体制への影響

- 結核病床のCOVID-19への転用
 - ① 結核病床をCOVID-19に転用
 - ② 結核・COVID-19とも診療
 - ③ 結核病床をCOVID-19に転用した医療機関からの結核患者を受け入れ
- 影響
 - ✓ 結核患者の病床が一時的になくなり、入院待ちや他県や遠方の医療圏への移動を余儀なくされた。特に、合併症を持つ結核患者や多剤耐性患者の病床確保が困難になっている地域があった。
 - ✓ 結核病床を維持した医療機関に大きな負担がかかった場合もあった。
 - ✓ 病院の細菌検査室に負荷がかかり、医療機関によっては、結核菌検査の遅れが生じた。
 - ✓ 一部の検査キットの供給が不安定になった

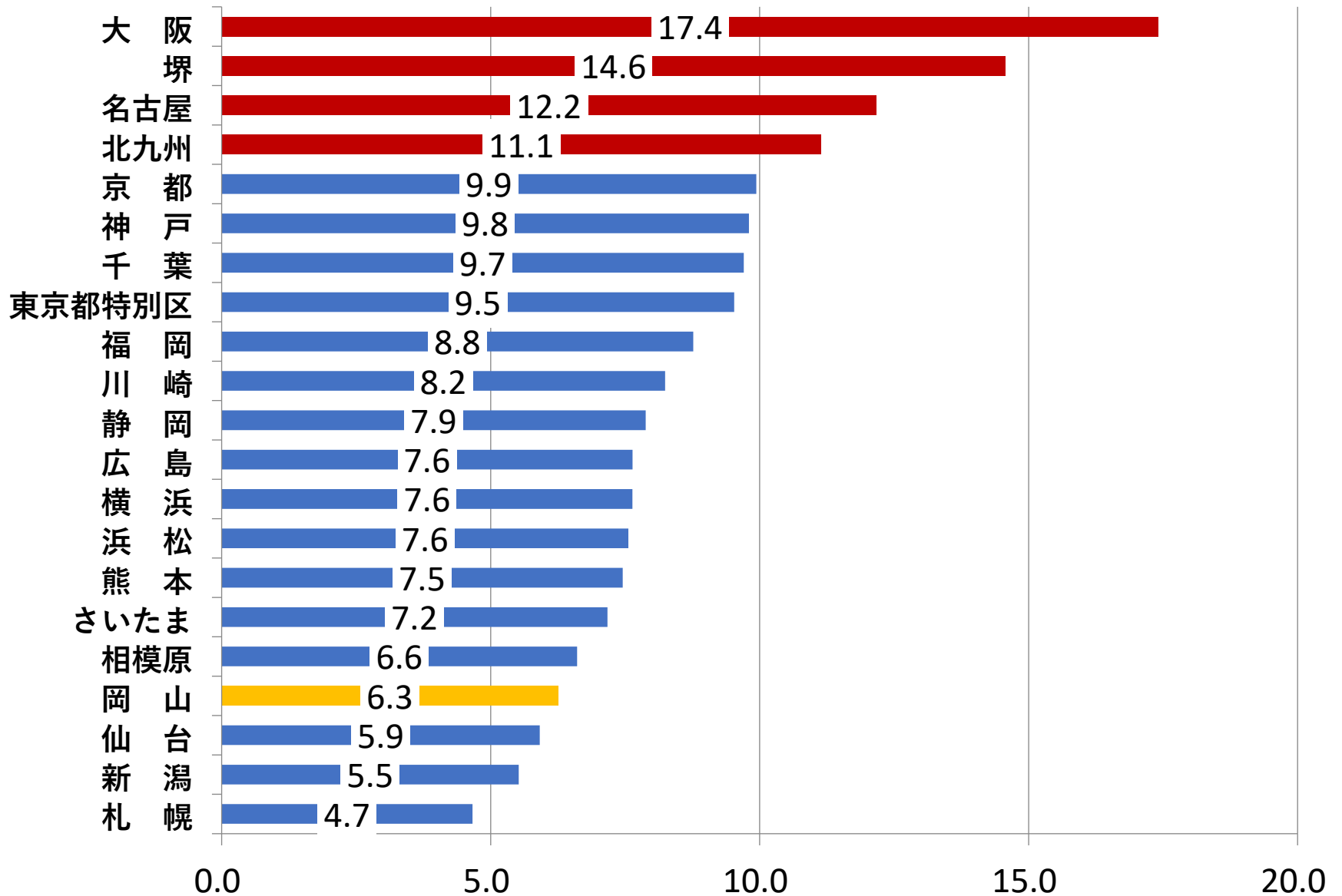
都道府県別罹患率 (2022)

- 全国：患者数 10,235人
(前年比 1,284人、11.1%減)
罹患率 人口10万対8.2 (前年: 9.2)
- 47都道府県中,中まん延状態は7府県
- 中まん延地域は西日本に多い。



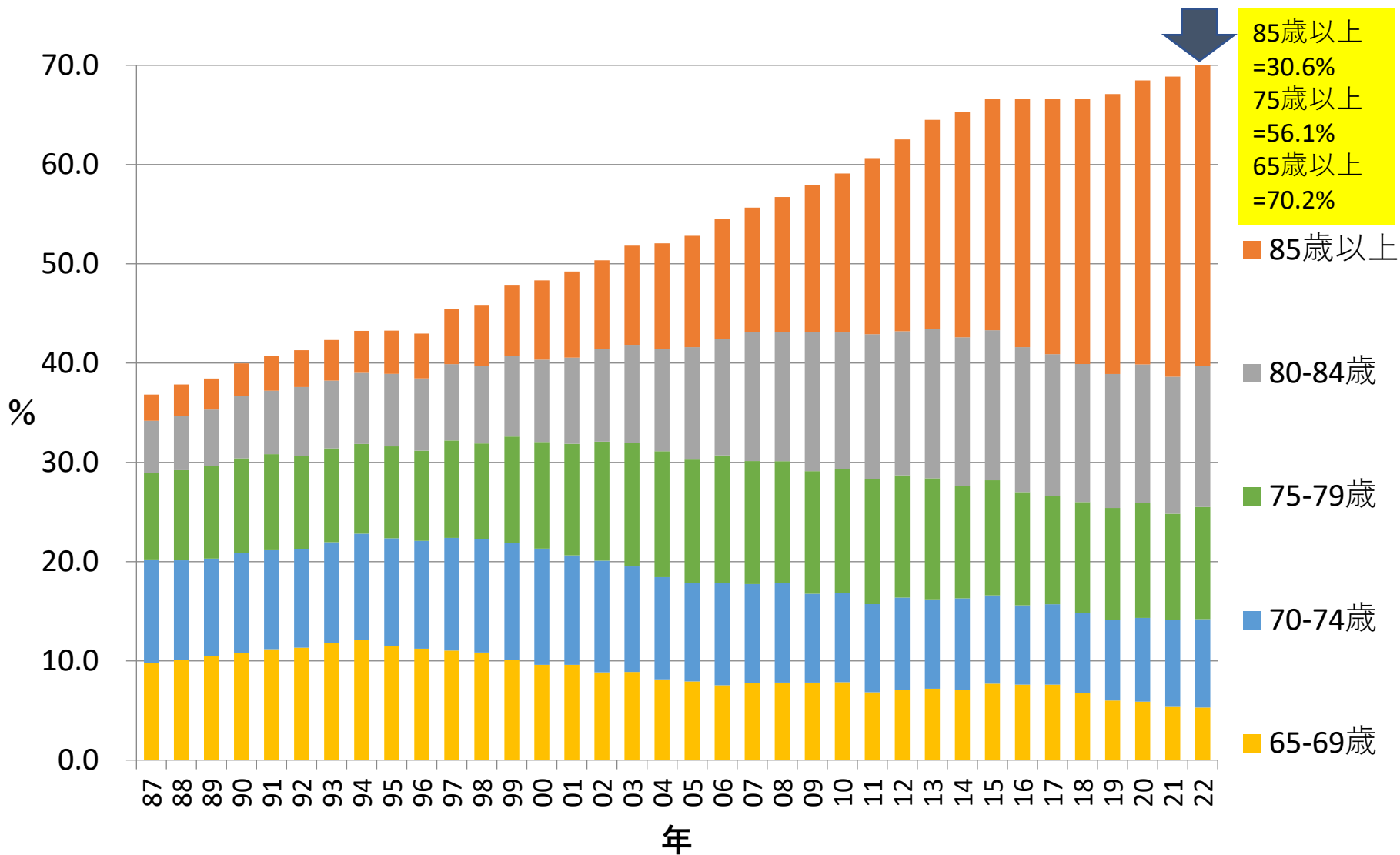
【2022年報集計結果】

政令市の新結核患者届出率、2022年



(人口10万対)

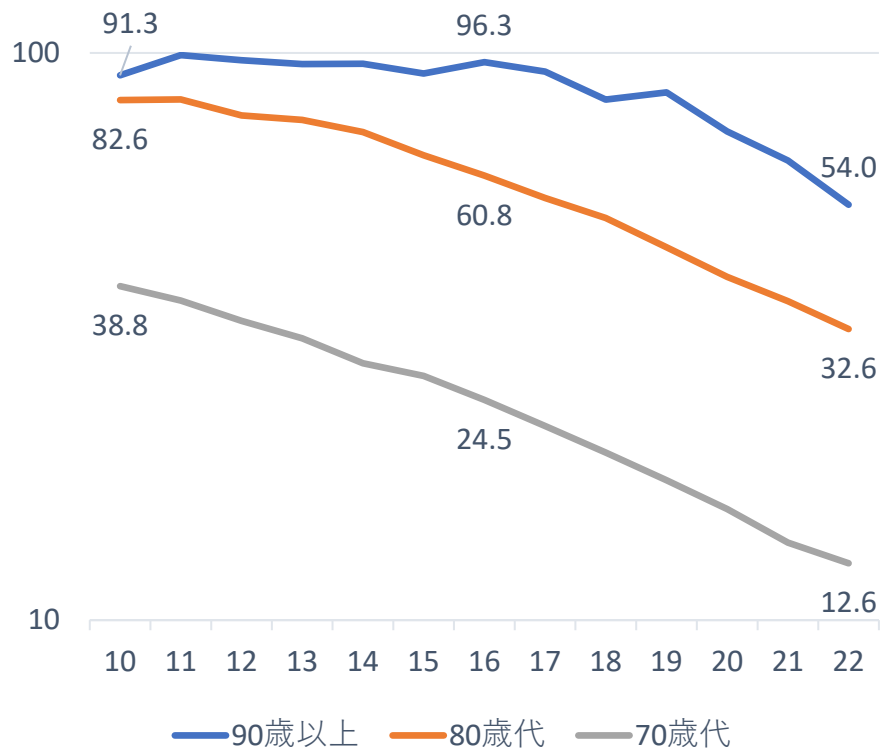
高齢患者割合の年次推移（1987-2022年）



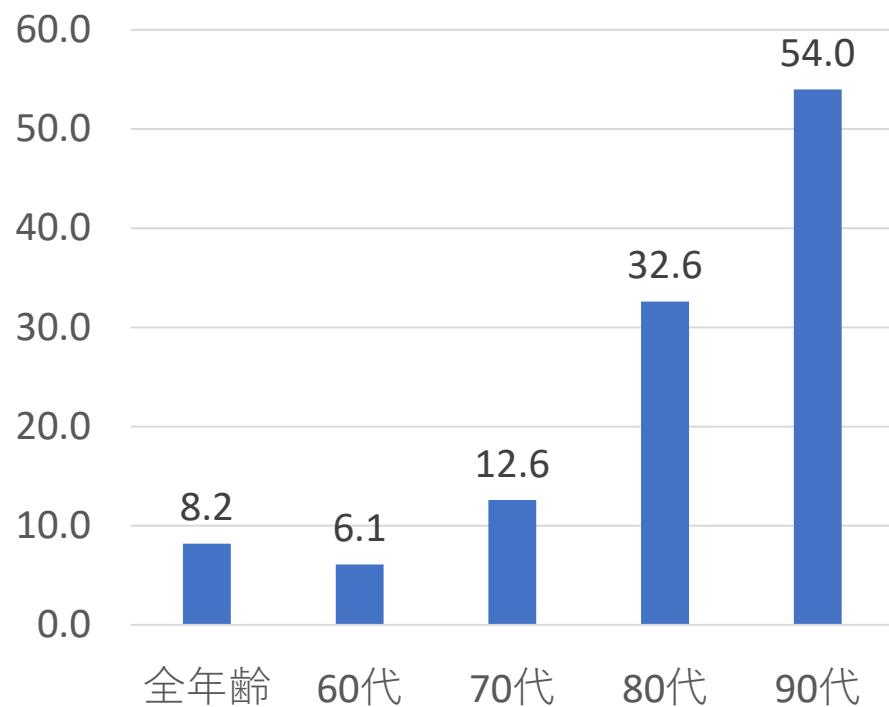
【2022年報集計結果】

年代別罹患率

年代別罹患率の推移



年代別罹患率(2022年)



【2022年報集計結果】

高齢者結核の臨床的特徴

- 呼吸器症状に乏しい場合が多い（75歳以上で7割）。
→発見の遅れの原因
- 発熱・体重減少・ADL（日常生活動作）低下など全身症状を持つ割合が高い（75歳以上約4割）→要注意の症状
- 空洞性病変少ない（75歳以上で3割）
→画像診断時、注意
- 重篤な基礎疾患を持つ場合が多い。
- IGRA陽性率が低い、陰性率が高い（同、65%, 16%）
- 入院時の一般状態不良、低アルブミン血症が多い（75以上ではP.S. 3,4が半数以上）
- 死亡退院が多い。（同35%）・・・入院時のP.S.と関連
→診断の遅れがP.S.低下になり、死亡に繋がる。

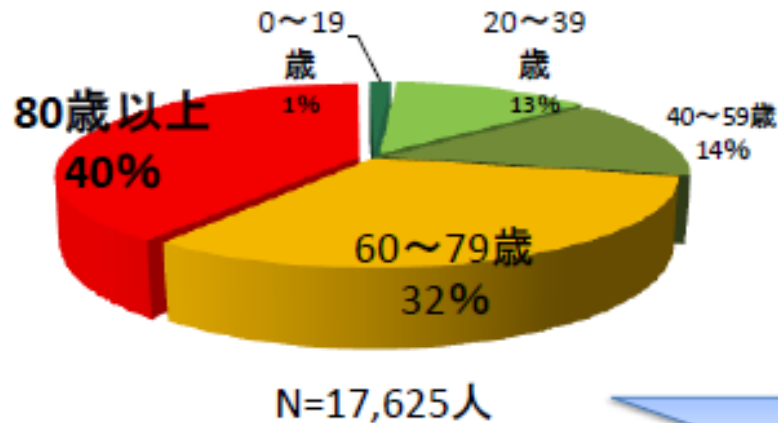
高齢者の結核対策について

資料3

現状

- 80歳以上の高齢者は、国内の結核新規登録患者の40%を占め、罹患率が60を越えている。
- 自治体で実施されている65歳以上の住民に対する定期健診における被発見率は低い。

結核患者の年齢別割合(平成28年)



年齢別結核罹患率(平成28年)

年齢	罹患率
80歳以上	67.4
60～79歳	17.4
0～59歳	6.0

課題

80歳以上の高齢者に対する健診を強化することが必要
(定期健診、高齢者施設利用者に対する健診、接触者健診)

高齢者における結核発病患者の早期発見対策について

1. 個別勧奨の実施

80歳以上の対象者に対し、受診案内を送付
郵送代金等追加費用がかからない方法等工夫

(例) 後期高齢者医療保険証更新の対象住民への個別送付に同封

2. 受診機会の拡大

(1) 個別健診の推進: 健診の個別医療機関への委託を推進

(2) 個別健診実施医療機関による受診勧奨

- 定期健康診断の対象者が他疾患で受診した際に、積極的に健診の受診勧奨をする

3. 健診受診勧奨時に伝えるべき要点

- 結核健診は個人の健康のためだけではなく、早期発見によって家族や社会への感染を防ぐまん延を防止するという観点から特に重要であること
- 高齢者が結核発病の高リスク層であること。とくに80歳以上の高齢者の罹患率は全年齢層平均の約5倍であるということ
- 高齢者では自覚症状の訴えが乏しいことや非典型的であることから、結核発病時に発見が遅れやすいこと

介護サービスの利用者に対する健診の受診

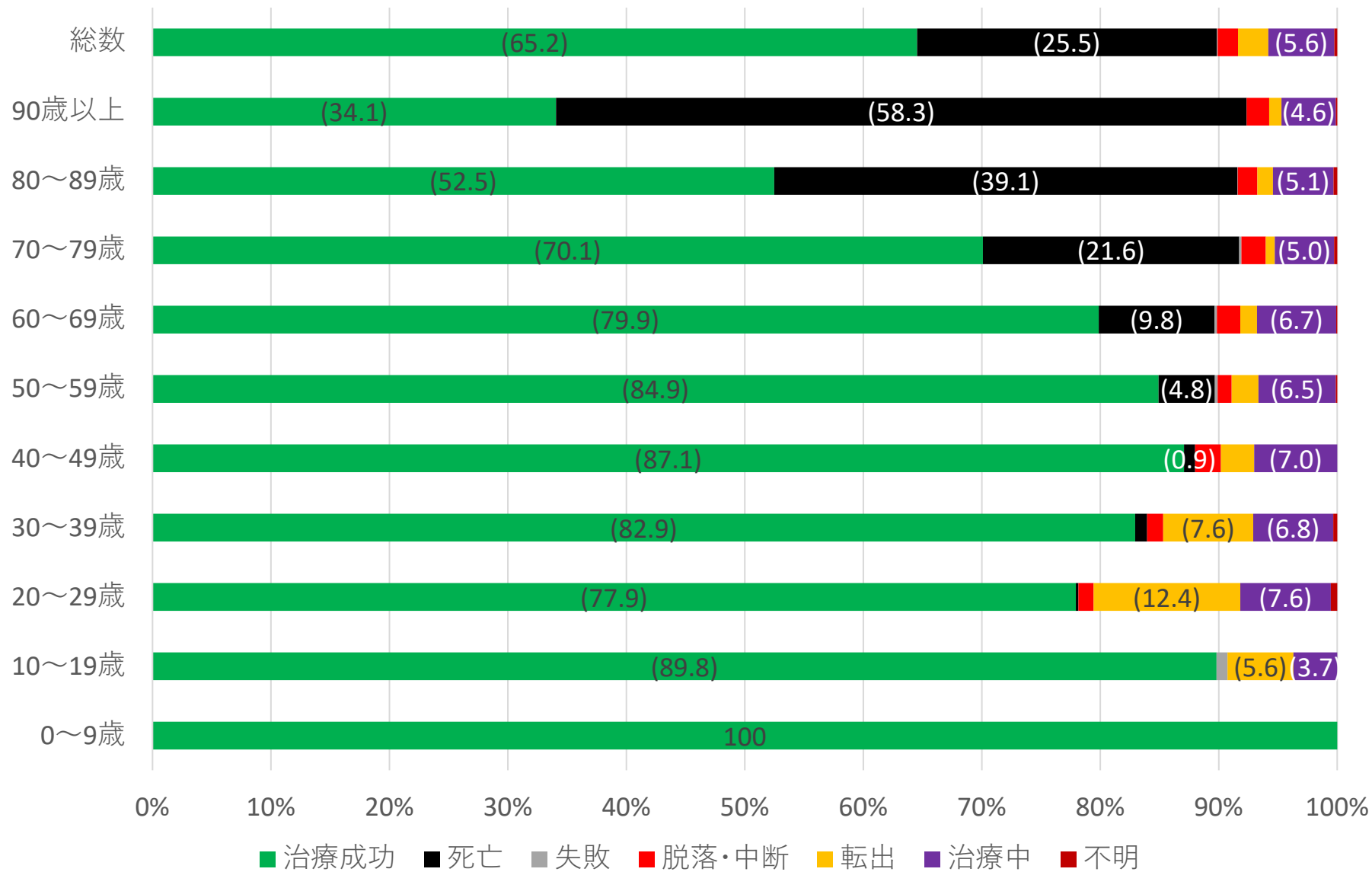
- 介護保険主管部局と連携し、通所介護等の事業所・施設の職員及び利用者の結核に対する理解の促進に資するよう、貴管内の事業所・施設への周知の徹底
- 通所介護等の事業所・施設において、利用者が居住する自治体が実施する結核定期健康診断について、各自治体から通所介護等の事業所・施設に送付等される健診案内や結核に関する啓発資料等を事業所や施設に掲示していただくなど、各利用者に対する当該検査についての周知や受診案内に協力いただくこと。
- 特に、各利用者への初回説明の際には、併せて当該啓発資料等を活用して情報提供を行っていただくなど、特段の配慮をいただくこと。

【（感染症法）第53条の2に基づく定期の健康診断に係る受診案内について（依頼）
健感発0903第1号, 厚生労働省健康局結核感染症課長, 30年9月3日】

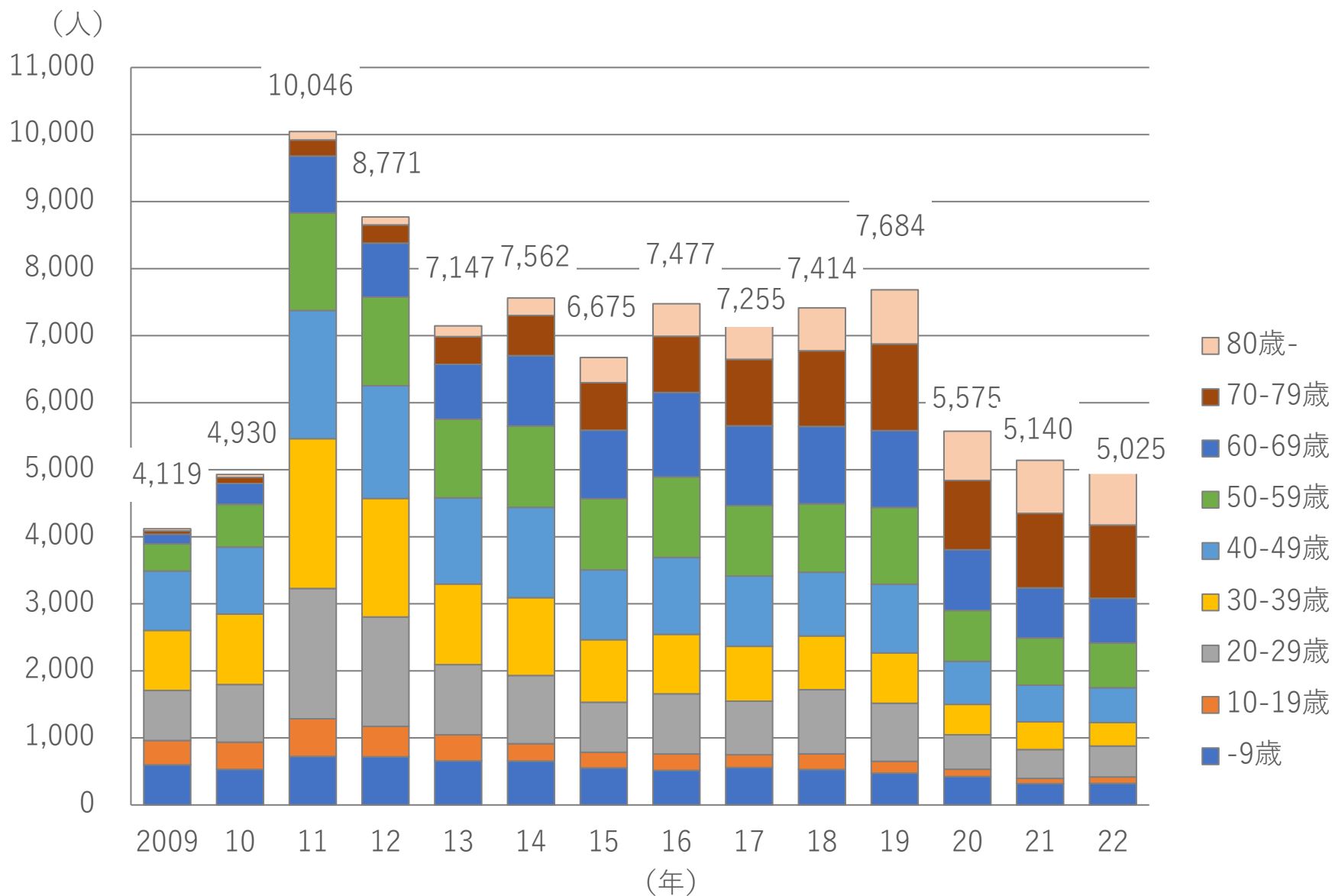
患者早期発見

- 早期発見は患者の重症化を防ぐのみならず、感染を広めないために、重要
- 高齢者施設の職員研修
 - ✓施設への出前研修の実施、または、職員の研修会への参加
 - ✓患者の早期発見は施設内感染対策の第一歩
 - ✓新型コロナウイルス感染症、インフルエンザ、ノロウイルス感染症等の機会を捉えて、結核も含める
- 老健施設/寝たきり高齢者に対する健診
 - ✓車いす対応（リフト付き）検診車
 - ✓軽量デジタルX線装置

2021年新登録患者の治療成績

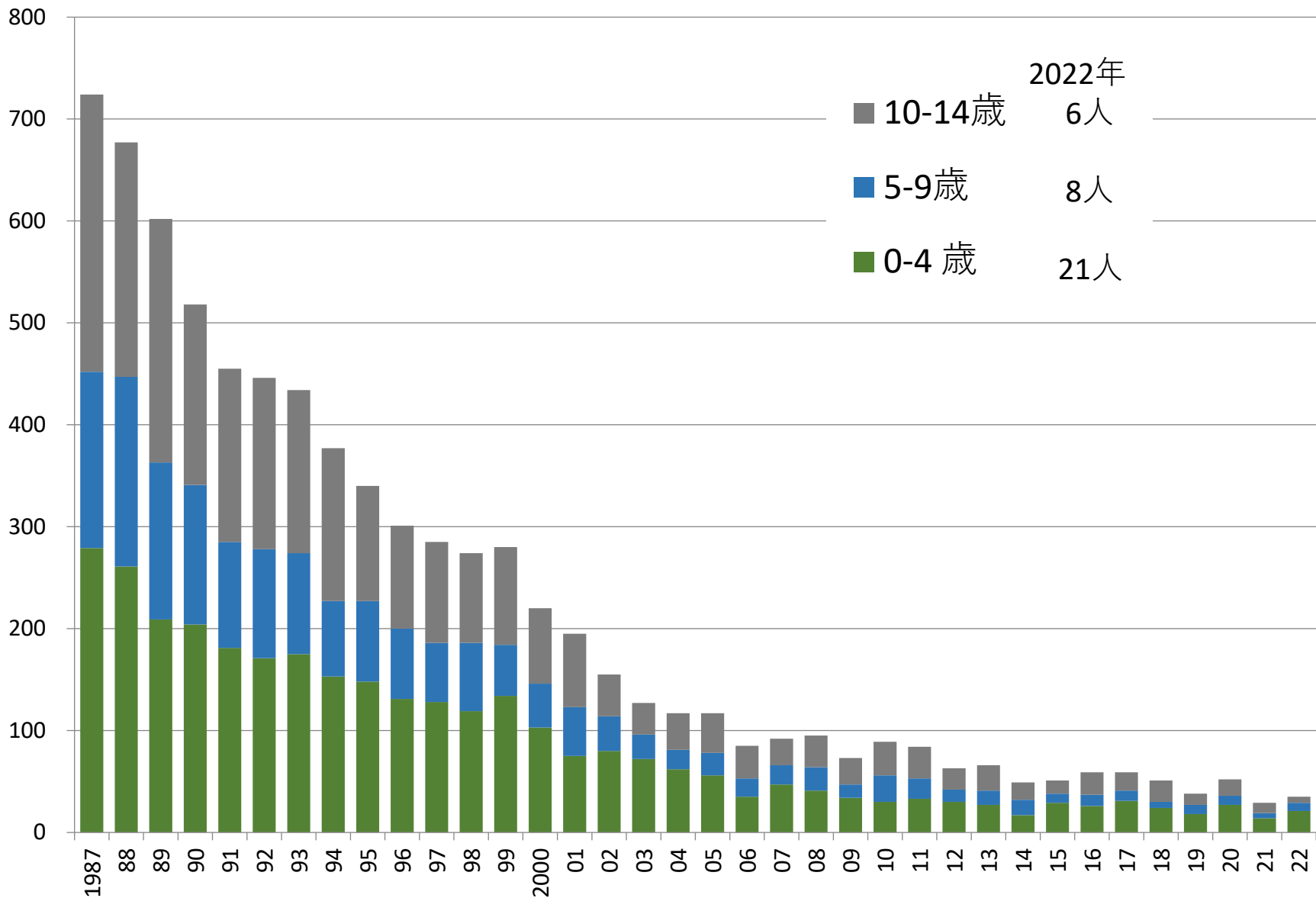


LTBI治療対象者届出数年次推移、年齢階層別



小兒結核数 (1987-2022)

(人)



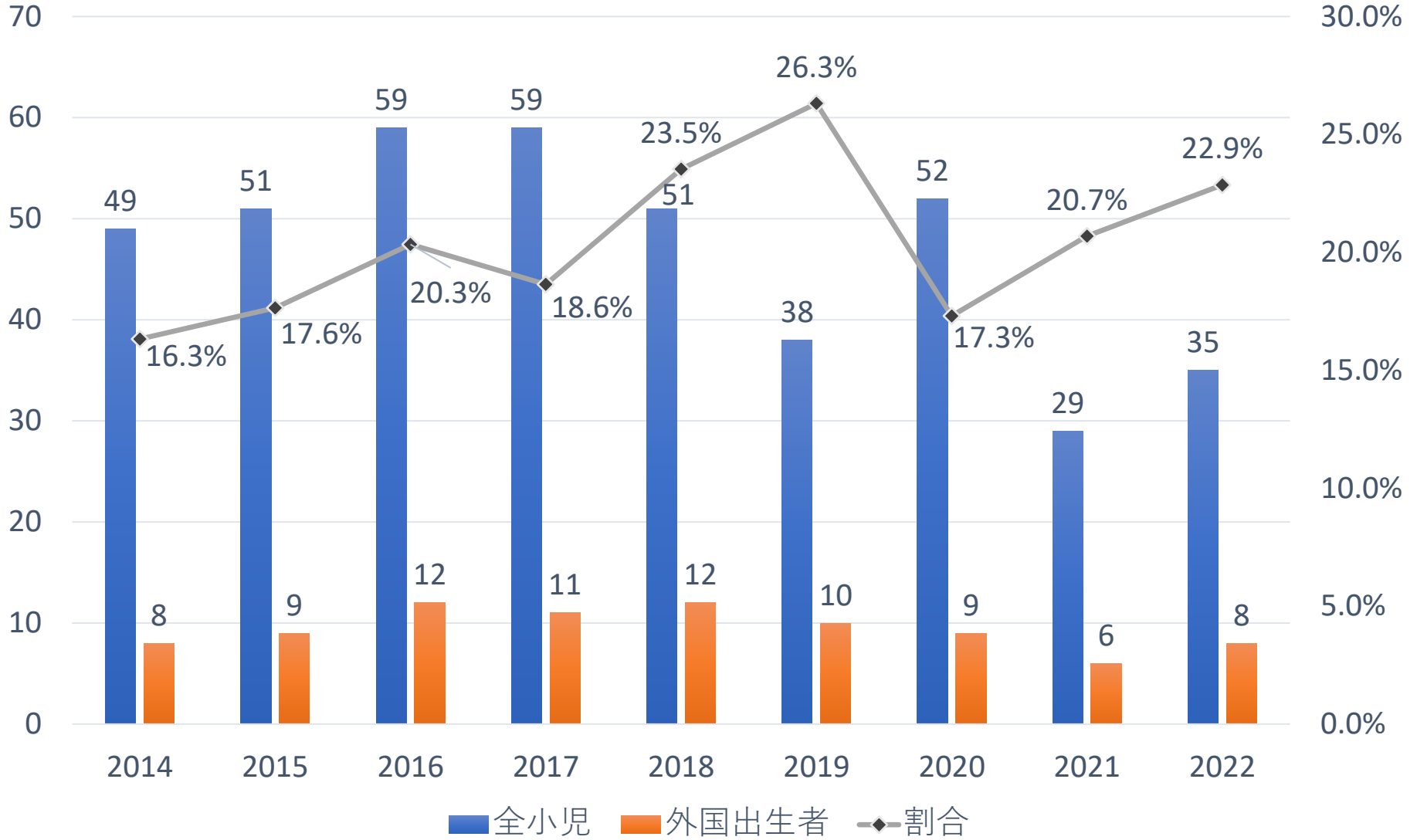
2022年

- 10-14 歳 6人
- 5-9 歳 8人
- 0-4 歳 21人

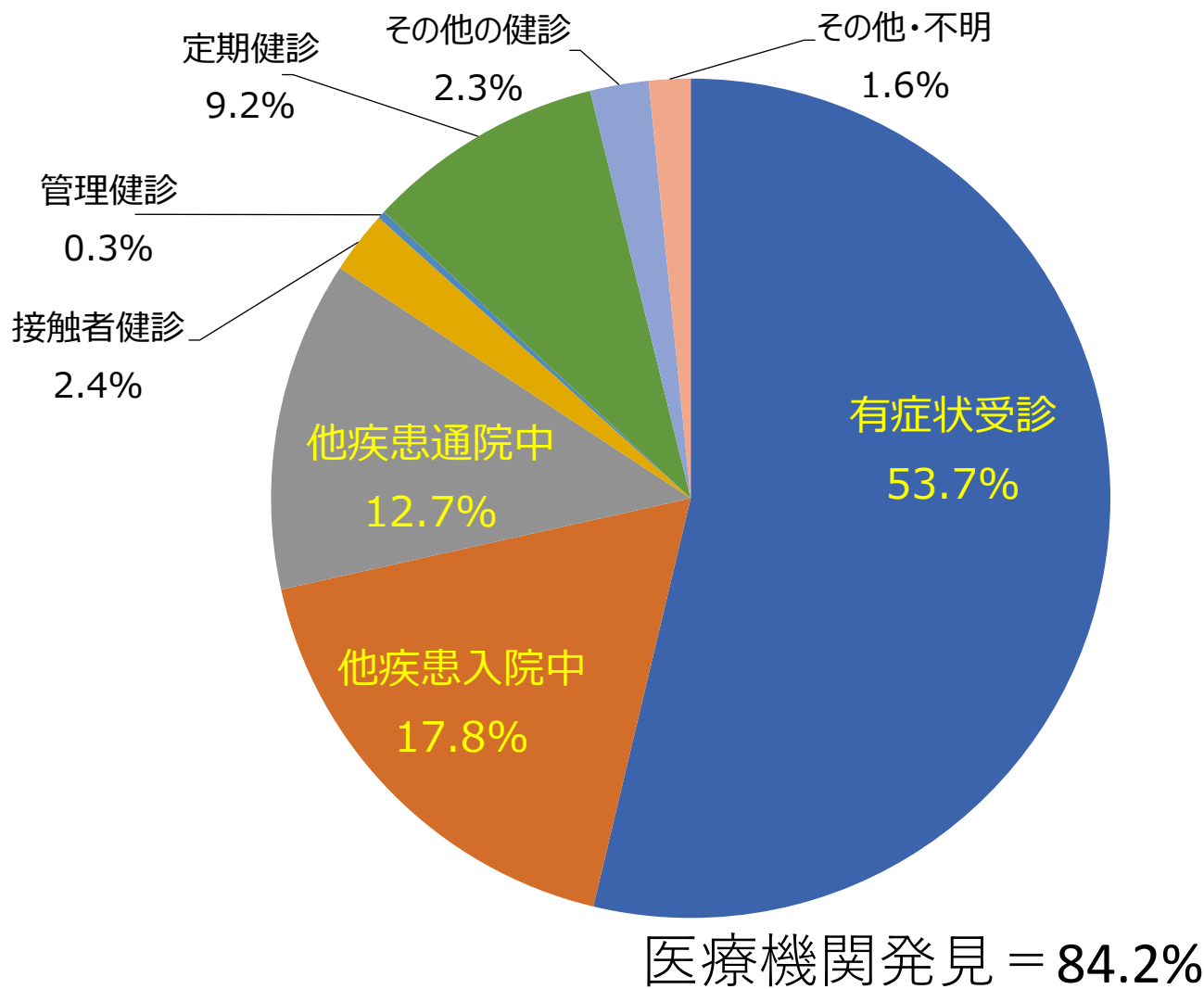
(年)

【2022年報集計結果】

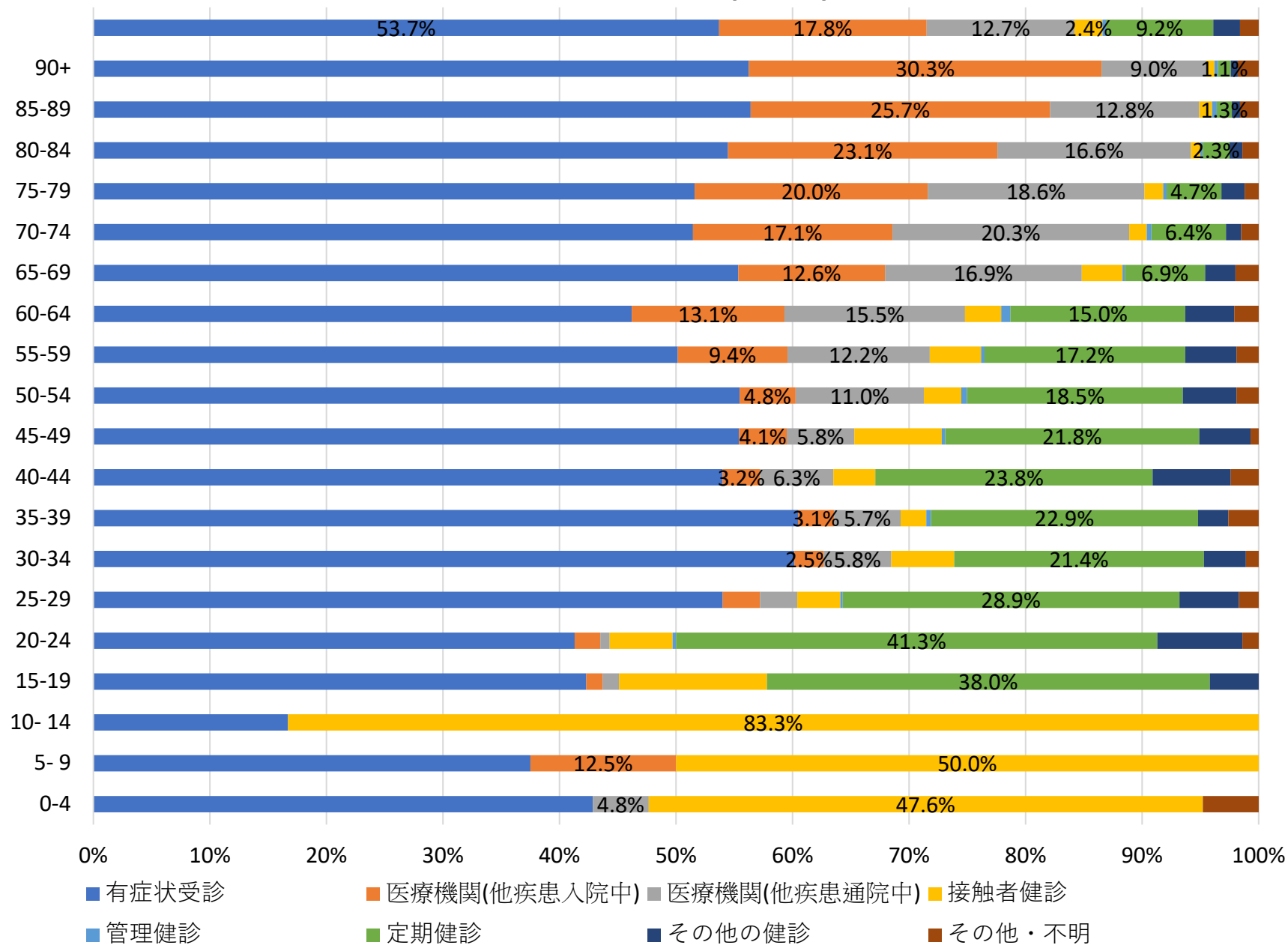
小児結核患者における外国出生者



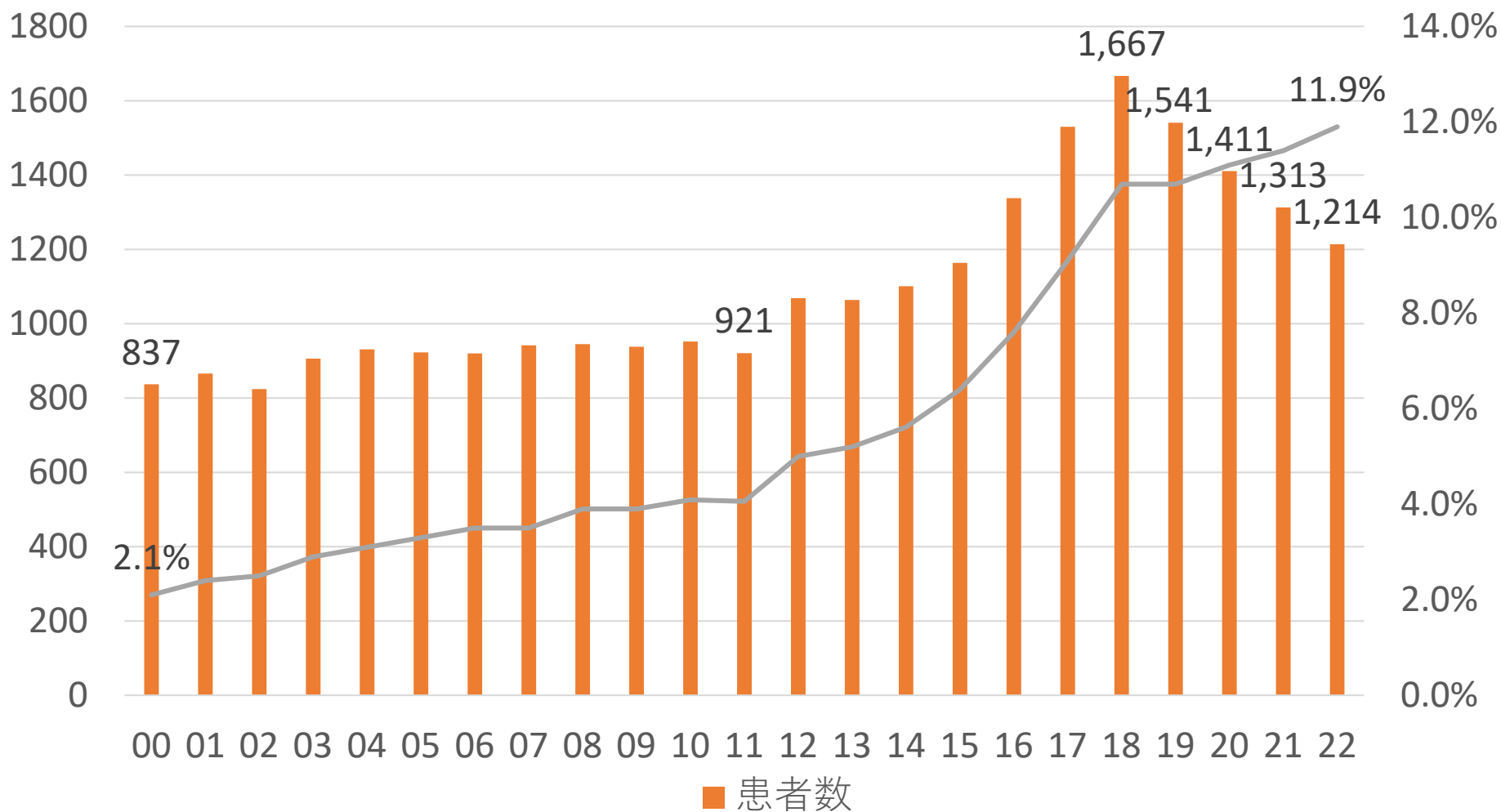
患者発見方法(2022年)



年齢別発見方法(2022)

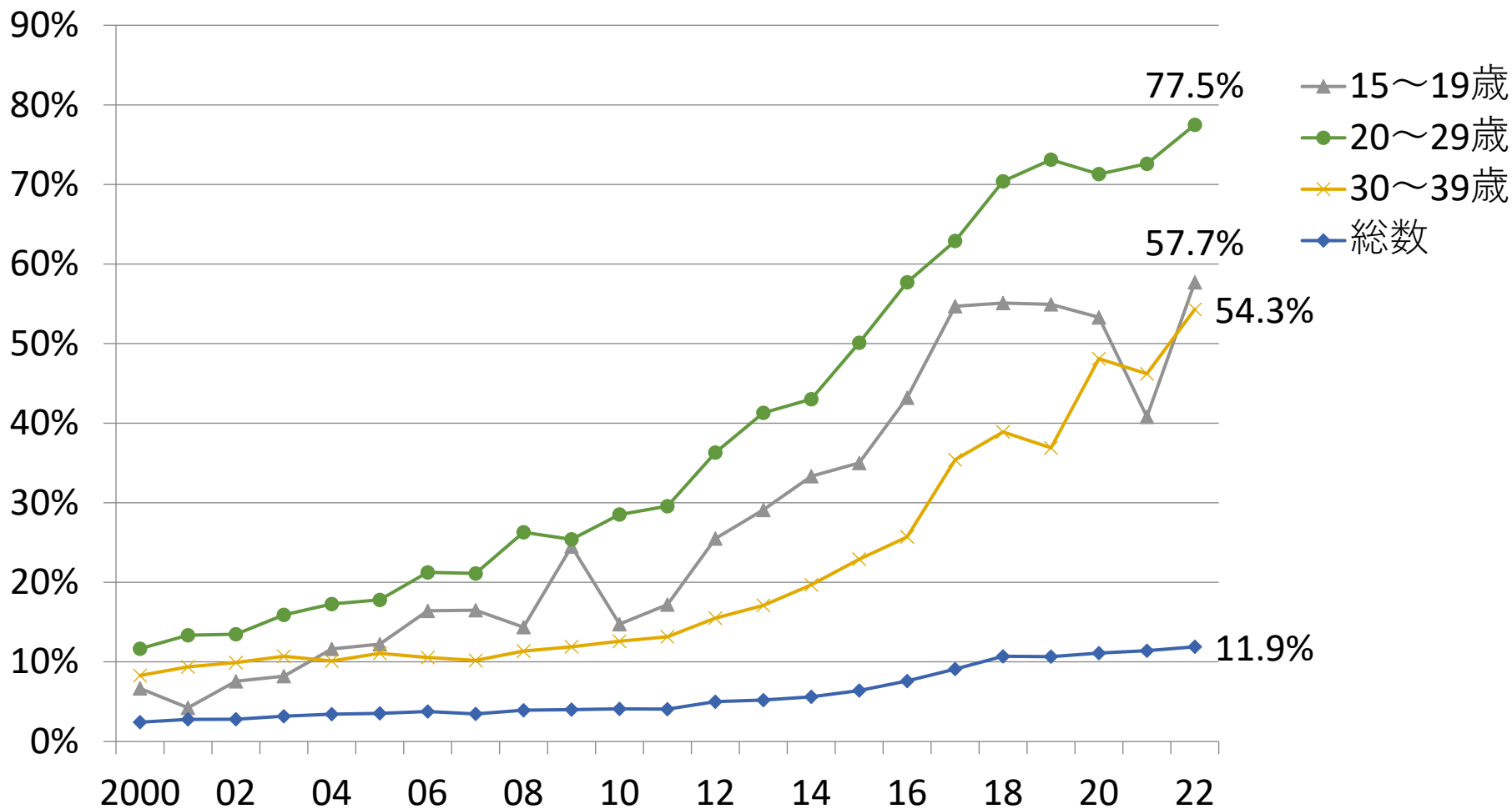


外国出生の結核患者の数及び割合

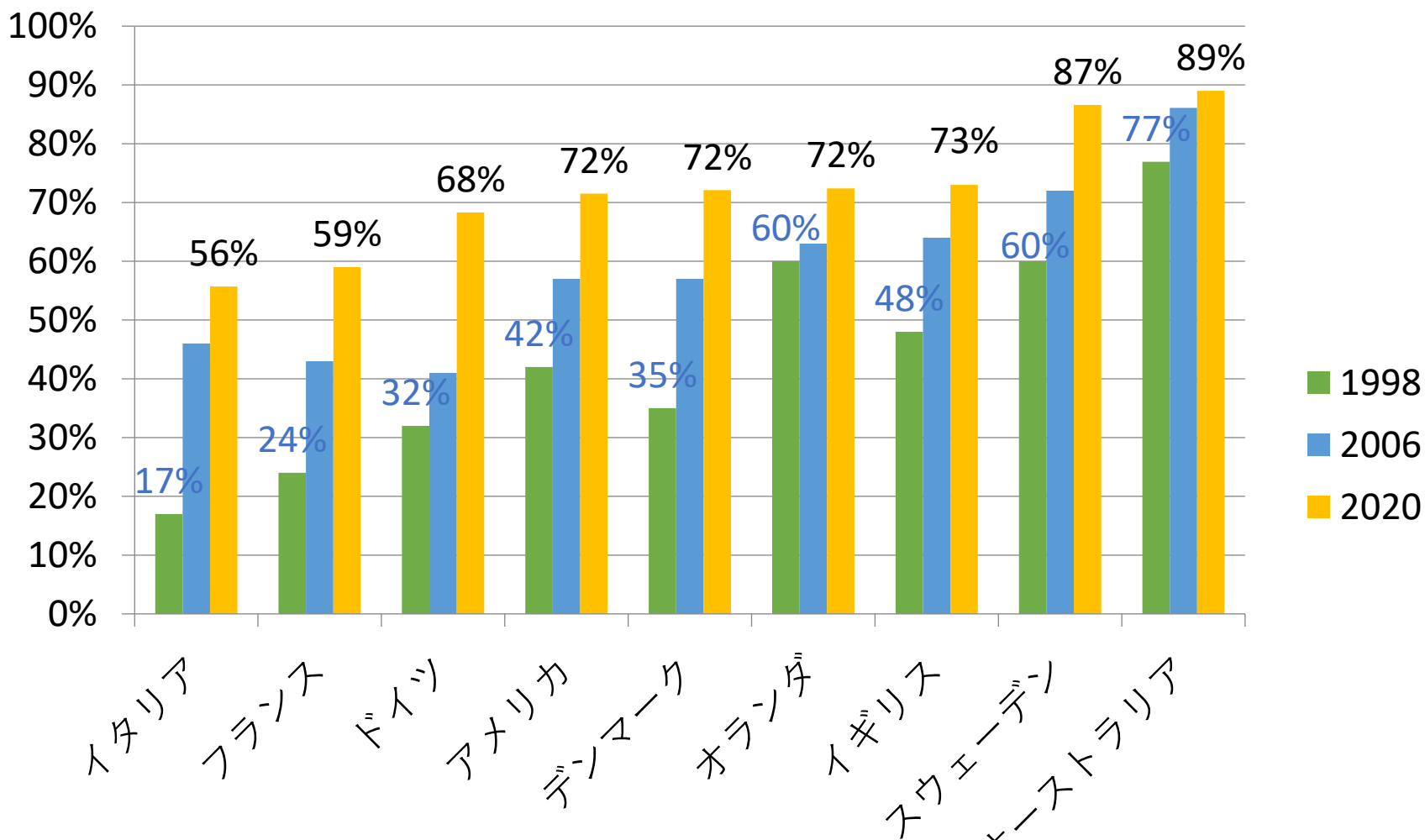


【2022年報集計結果】

外国出生の結核患者割合, 2000-2022



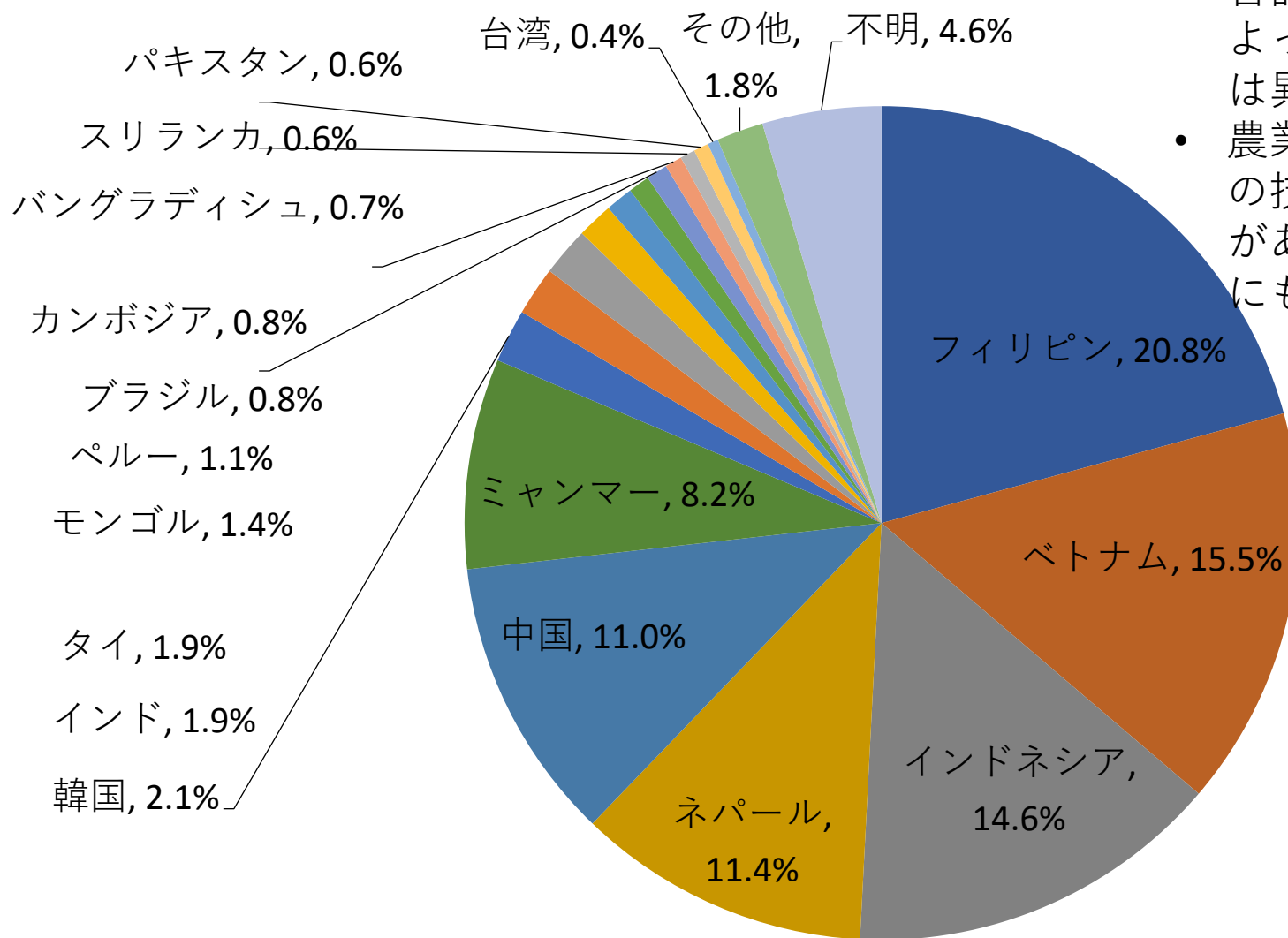
欧米諸国の外国生まれ患者比率の推移



※オーストラリアのみ2018年

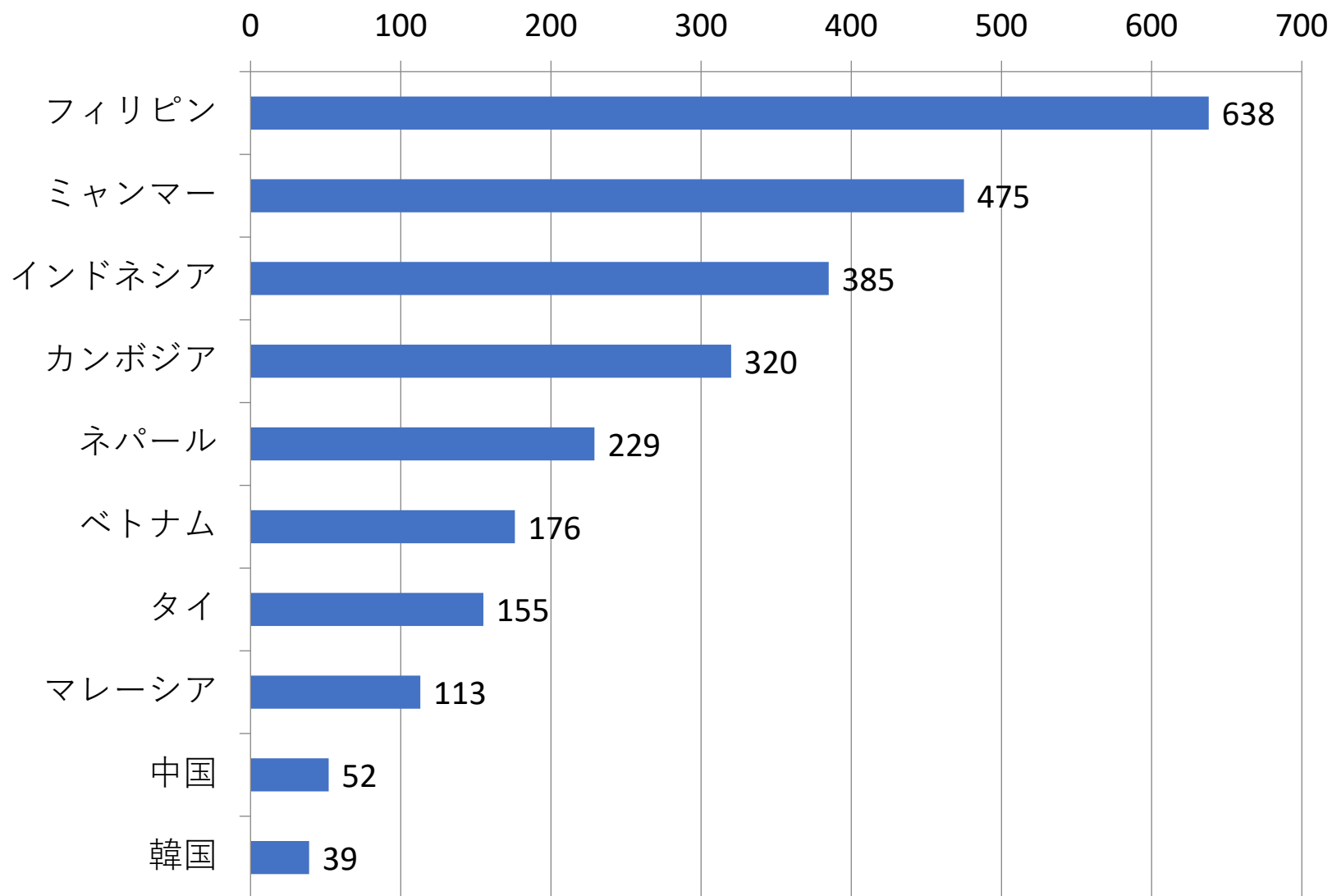
【出典：ECDC結核サーベイランス <https://www.ecdc.europa.eu/en/tuberculosis/surveillance>
 CDC米国結核報告 https://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2018/national_data.htm】

外国出生者の出身国(2022, n=1,214)

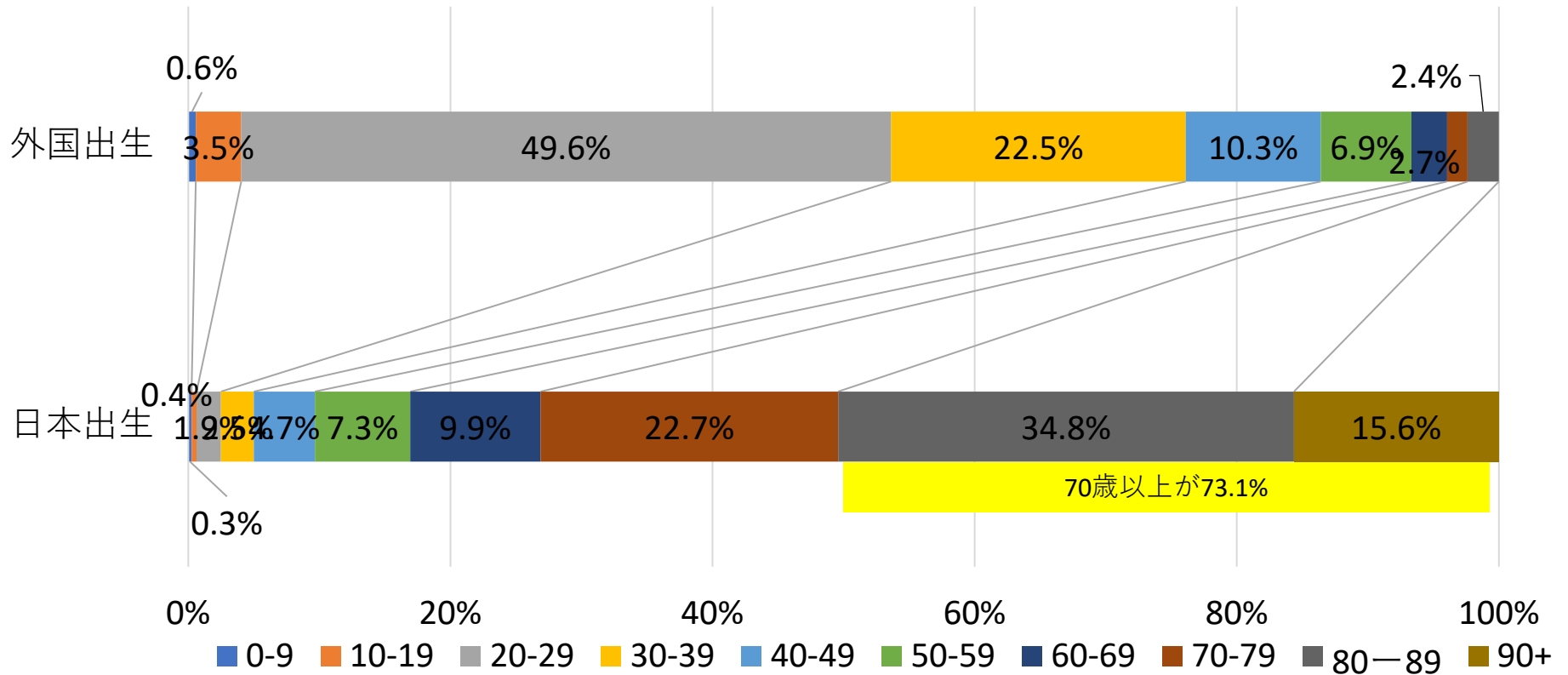


- 合計35か国地域によって出身国の構成は異なる
- 農業・漁業・製造業の技能実習生の発病があり、地方の問題にもなっている

アジア諸国の推定罹患率(2022年)

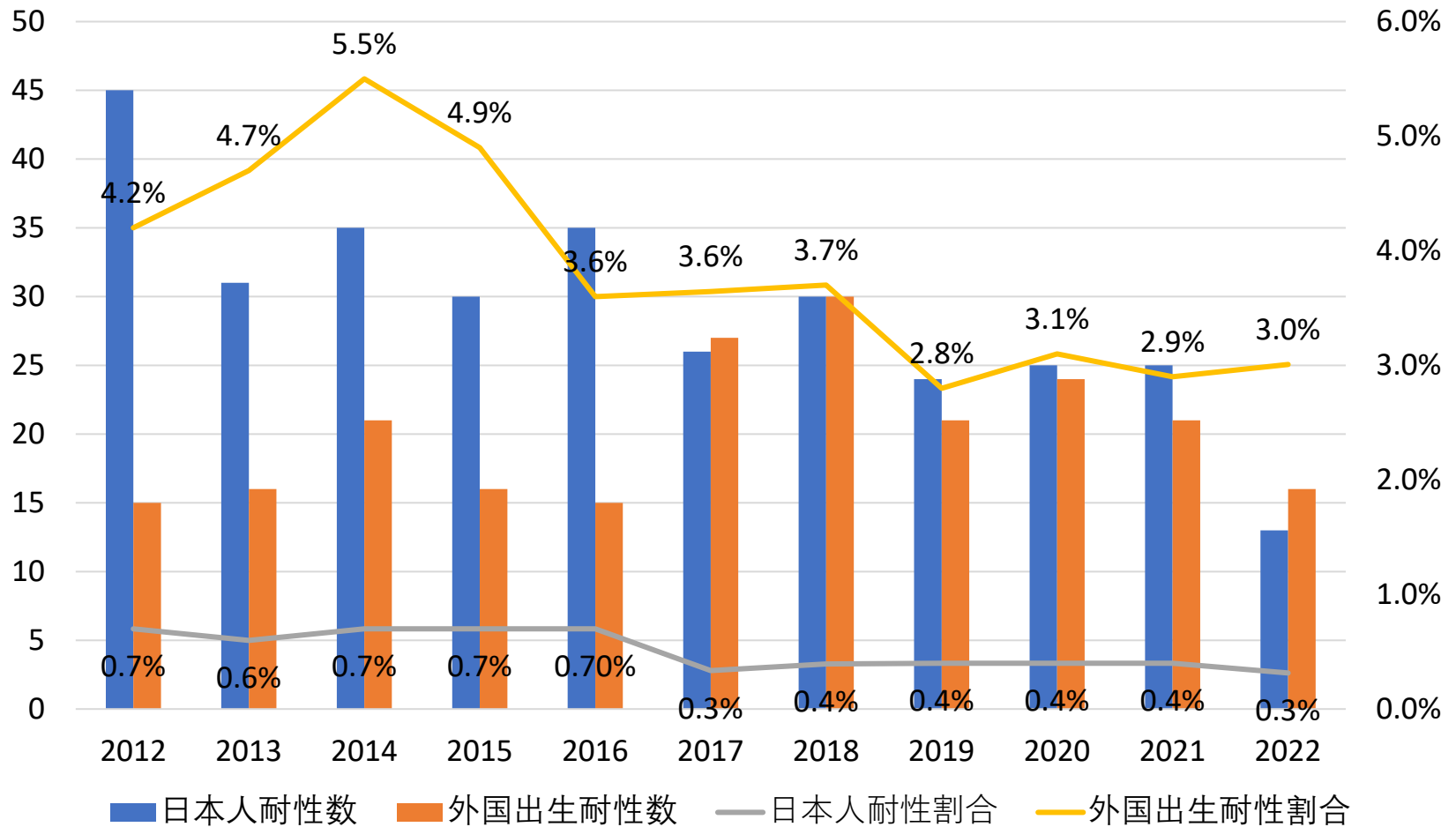


新登録患者の年齢割合(2022)



【2022年報集計結果】

薬剤耐性結核 多剤耐性



【Tuberculosis in Japan 2021, 2022年報集計結果】

多剤耐性/ リファンピシン耐性結核

国	初回治療	再治療	確定患者数 ×1,000
ベトナム	4.5%	15%	4
ミャンマー	4.1%	19%	2.7
中国	3.0%	20%	12.4
フィリピン	2.5%	23%	9.8
インド	2.5%	13%	64.4
北朝鮮	2.4%	13%	0.168
インドネシア	2.2%	25%	12.5
タイ	1.7%	9.7%	0.925
ロシア	37%	68%	19
ウクライナ	29%	43%	3.9
南アフリカ	2.9%	10%	7.6

【WHO Global TB Report 2023】

結核入国前スクリーニング

1. 根拠法令：出入国管理及び難民認定法第5条1項

- 二類感染症（結核）の患者は上陸できない「ビザの原則的発給基準」においてビザを発給しないこととされている
- 入管法を根拠としているため、日本国籍を有する者は外国出生であっても対象にならない。

2. 対象国：日本で発見される外国出生者の上位6か国

国	フィリピン	中国	ベトナム	ネパール	インドネシア	ミャンマー
割合	23.8%	20.3%	15.8%	10.1%	6.7%	4.3%

(2018年)

3. 対象者

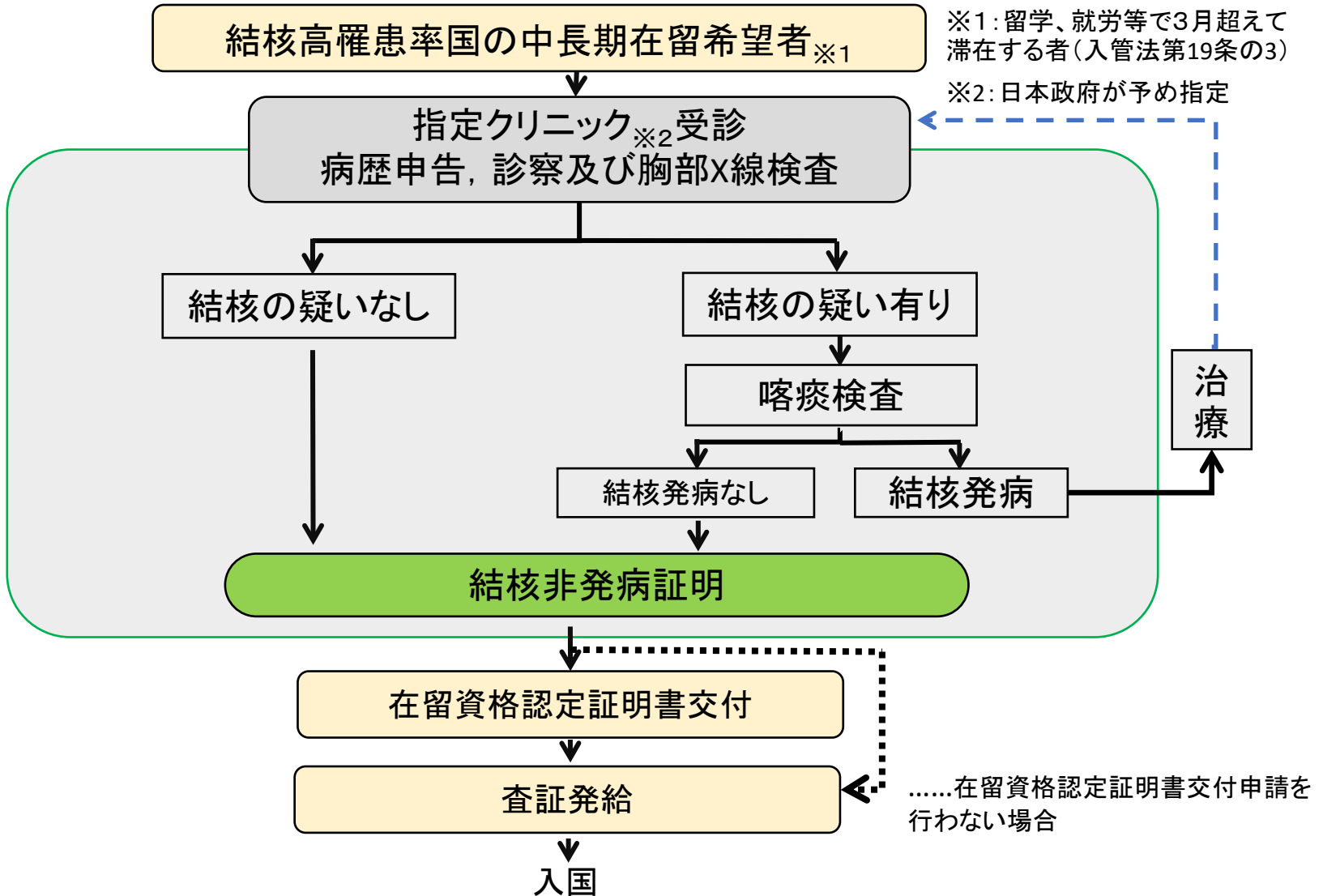
- 入管法第19条の3に規定する中長期在留者（90日超の滞在）・・・
2016年で40万人程度

4. 運用開始は、当初令和2年7月1日予定であったが、未定。

※既に実施している国

- 低まん延国：米国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド、オランダ
- 中まん延国：韓国、中国、マレーシア

入国前結核スクリーニングの流れ



外国出生患者の課題：言語障壁への対応

- パンフレット・DVD教材の活用（結核研究所のwebで公開）
- 通訳者の活用；専門用語が理解できるよう研修が必要
- 電話／ビデオ医療通訳：民間事業の利用（MEDI PHONE, ランゲージワン）
- 音声翻訳ツール（一般・旅行用）：病棟における日常会話
 - POCKETALK®
 - Voice Tra: 無料アプリ（情報通信研究機構提供）
- 結核対策多言語動画（東京都が特対費で作成）
 - 7言語に対応（日本語字幕付き）中国語（北京語）、韓国語、ネパール語、ベトナム語、ミャンマー語、タガログ語、英語、
 - web上で公開，「東京動画 結核」で検索
- 「やさしい日本語」

やさしい日本語

・在日外国出生者の多くはある程度の日本語は理解できる。

- ① 話す前に内容を整理する。
- ② 一文を短くして、語尾を明瞭にする。（「です」「ます」で終わる）
- ③ 敬語・謙遜語は避けて、丁寧語を用いる。例：「お掛けになってお待ちください」はわかりにくい。
- ④ 単語の前に敬語「お」「ご」を必要以上につけない。
- ⑤ 漢語よりも和語を使う。例：休日→休みの日、友人→友だち
- ⑥ 外来語を多用しない。発音、意味が異なる場合もある
- ⑦ 言葉の言い換えをする（理解できる言葉の選択幅）
- ⑧ 身振りや実物を示す
- ⑨ 擬音語・擬態語（例：シクシク、ガンガン、ピッタリ、ヒヤッと
する）
- ⑩ 相手の日本語レベルに合わせる。

外国出生者対策

1. 入国後スクリーニング

○現状

- 小・中学校：高まん延国に居住歴がある児童・生徒は入学・転入時にX線検査の対象
- 高校・大学等：入学時にX線検査（国籍問わず）
- 職場：常勤労働者は雇用時に健診（国籍問わず）

○今後の課題

- 入国前スクリーニングを受けた人の入国後スクリーニングはどうか？－必要な人はいつか？不要な人は？
- 入国前スクリーニングの対象国以外の高罹患率国出身者のスクリーニングの方法は？

外国出生者対策

2. 早期受診

- 情報提供：啓発チラシ作成（健診，医療機関受診）
- 転入窓口・外国人相談窓口等で配布
- 職場での啓発：労働衛生週間を活用

【小嶋晃子他(相模原市保健所). 保健師・看護師の結核展望2017: 109; 25-32】

3. 治療継続

- 言語障壁：病気への理解度確認のため通訳
- 経済的な問題：37条の2で入院・通院の自己負担
- 生活基盤：入院中のビザ延長，復学・復職の準備
- 居住地：通院困難のための中断を防ぐ
- サポート体制：個別カンファレンス，学校・職場との連携

【安斎麻美他(国立国際医療センター). 保健師・看護師の結核展望2017: 109; 14-19】

外国出生患者の対策

4. 治療継続

- 原則：診断した国内で治療完了
 - 帰国後に適切な治療が受けられるとは限らない
 - 不適切な治療で再入国してMDR発症の可能性もある。

(参考) 不法滞在の結核患者に関する勧告

1. 保健局及び保健スタッフは、不法滞在者で結核疑いの場合、名前を知らせずに、警察・入国管理局に通報される恐れがなく、診断・治療を受けられる敷居の低い医療施設へ容易にかかることができるようにするべきである。保健局は保健スタッフは秘密保持義務をもっていることを確認するべきである。
2. 各国は不法滞在で結核患者は治療完了まで国外追放にしないことを確認するべきである。
3. 保健局と民間組織は不法滞在の結核患者に注意を喚起し、移民の状態に関わらず無料で診療を受けられるように強調するべきである。

E. Heldar et al. INT J TUBERC LUNG DIS 2008; 12(8):878-888

5. 帰国時の対応

- 医療施設の照会：国際的な対応は未確立
- LTBI治療は小児の濃厚接触者のみの国も多い

外国出生結核患者帰国時結核治療支援

(Kikoku-TB Care)

- 日本で治療中の外国出生者が帰国後も継続して結核治療に移行できるよう、帰国先の結核対策関係機関と連携した支援を行う
- 患者が帰国後、初回受診ができるよう保健所を中心に患者教育の強化を支援する。受診後は出身国の結核プログラムに登録され、継続服薬が可能となる

支援の流れ：申請は保健所から受け付けています。医療機関・管理団体の方は管轄の保健所経由でお問い合わせください。

STEP1:

患者への帰国の意思、「帰国時結核治療支援」受入れ意思の確認

STEP2:

同意書・患者紹介フォームを記入、申請

STEP3:

結核研究所が帰国先関係機関と調整、帰国先の医療機関を紹介

STEP4:

「帰国前ガイドランス」Onlineを実施。患者・保健所・結核研究所（医療通訳者含む）による

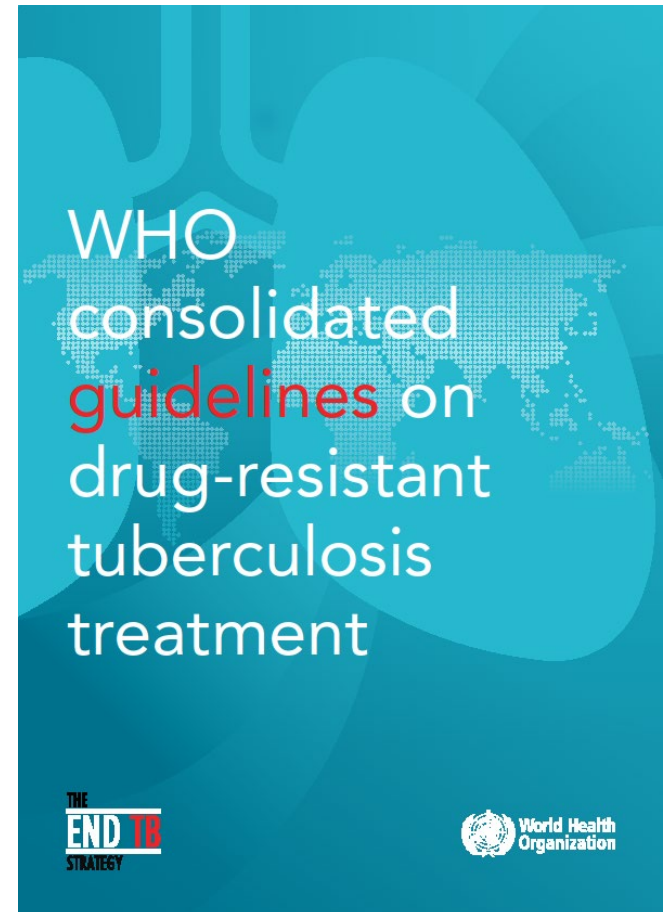
STEP5:

患者の帰国後、初回受診の有無を確認

【結核研究所web site: <https://www.jata.or.jp/kikoku.php>】

WHO薬剤耐性結核ガイドライン 2019年3月

- 多剤耐性/リファンピシン耐性結核に対する内服薬のみレジメン
- レジメンの要素を大幅に変更
- 薬剤感受性検査及び副反応報告に対する要求の増加
- 薬剤耐性結核治療のオペレーショナル研究に対する新しい展望



薬剤耐性結核の治療とケアの新勧告

1. H耐性

- R, E, Z LVFX 6か月推奨，注射薬は用いない

2. MDRの長期レジメン

- Group Aの3剤+ Group Bの少なくとも1剤：効果ある4剤
- Group A, Bで構成できない場合はGroup Cから使う

3. 長期療法の治療期間

- 多くの場合18－20か月，培養陰性後15－17か月，しかし薬剤への反応によって修正可
- Am またはSm含む場合，強化期は6－7か月

4. 標準短期治療

- 二次薬を1か月以上使ったことがない場合，またはキノロンに耐性がない場合は9－12か月の短期療法使えるかもしれない。

5. 培養によるモニター

- 塗沫検査に加えて培養による治療モニターを勧告する

多剤耐性結核の長期療法に用いる薬剤群

グループ & 段階	薬剤	
Group A: 3剤全て含める	レボフリキサシン または モキシフロキサシン	LVFX MFLX
	ベダキリン	BDQ
	リネゾリド	LZD
Group B: 1剤または2剤加える	クロファジミン	CFZ
	サイクトセンリン または テリジドン	CS TRD
Group C: Groups A と B から使えなかった場合、 レジメンを完全にするために加える	エタンブトール	E
	デラマニド	DLM
	ピラジナミド	Z
	イミペネム-シラスタチン または メロペネム	IPM-CLN MPM
	アミカシン (またはストレプトマイシン)	AMK (S)
	エチオナミド または プロチオナミド	TH PTO
	パス	PAS

日本で赤字は未承認、橙字は未発売

【Consolidated Guidelines on DR TB treatment 2019, WHO】

使用薬剤選択の原則

日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会

優先薬（基本薬）

LVFX, BDQ

次いで選択する薬剤

LZD*

上記に加える薬剤

EB, PZA, DLM, CFZ, CS*

上記8剤から(検査可能な薬剤は)感受性の確認できた5剤を選択。菌陰性化後18ヵ月

*LZDは有害事象で使用できなくなることが多い。

*CSは重篤な有害事象を起こしうる。

上記の薬剤から5剤を確保できない場合に追加を検討する薬剤

SM*, KM*, EVM*, TH, AMK*,
IPM/CS☆, MEPM☆

*併用不可 ☆CVAを併用する。

注1：薬剤感受性が判明する前に開始する場合は治療歴等を考慮し、6剤以上の選択も考慮。

注2：菌量が少ないと考えられる場合（塗抹陰性、空洞なし、排外結核など）専門家と相談のうえ、5剤未満での治療も考慮

注3：上記薬剤には抗結核薬や肺外結核治療薬としては国内で承認されていない薬剤があり、注意が必要→AMK, LZD, CFZ, IPM/CS, MEPM

【日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会. 本邦でも多剤耐性結核治療に対する考え方. 結核2020: 95; 79-84】

日本において結核に適応がない薬剤

保険未承認薬の投与量

薬剤	投与量
リネゾリド(LZD)	1日1回600mg
クロファジミン(CFZ)	1日1回100mg
メロペネム(MEPM)	1日3回1gずつ, もしくは1日2回2gずつ
イミペネム-シラスタチン(IPM/CS)	1日2回1gずつ
クラブラン酸(CVA)	1日2回125mg (MEPM, IPM/CS使用の際, 併用)
アミカシン(AMK)	15~20mg/kgで最大量1g

WHOによると上記のとおりであるが、日本においてAMKの血中濃度測定が可能であり、血中濃度を測定して増減することも考慮される。

CVAは日本では単剤で発売されていない。オーグメンチンRS250mgがCVA125mgを含む。

【日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会. 本邦での多剤耐性結核治療に対する考え方. 結核2020: 95; 79-84】

※審査情報提供事例

原則として、「リネゾリド【内服薬】」「クロファジミン」を「多剤耐性結核」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める。

医療基準（2021年10月18日改正）

第2 化学療法

リネゾリド、クロファジミンは薬機法上、抗結核薬として承認されていないため、含まれていない（公費負担の対象外）が、使用を妨げるものではない

3 肺結核の化学療法

(1) 薬剤選択の基本的な考え方

(ウ) 患者の結核菌がINH及びRFPに対して耐性を有する場合については、患者の結核菌が感受性を有すると想定される抗結核薬を5剤選んで併用療法を行う。この場合において、薬剤の選択に当たっては、まず、LVFX及びBDQの使用を検討し、その後PZA、EB、CS及びDLMの使用を検討しなければならない。ただし、これらの薬剤から5剤選ぶことが困難な場合には、これらの薬剤に代えてSM、KM、TH、EVM又はPASを使用することもできる。

これらの場合の治療期間は、菌陰性化後18月間とする。

第3 外科的療法

1 外科的療法の一般方針

(1)・(2) (略)

(3) 患者の結核菌がINH及びRFPに対して耐性を有する場合の外科的療法の実施に際しては、患者の結核菌が感受性を有すると想定される抗結核薬を複数併用する。

INHが使えない場合の治療

使用不可薬	レジメン	メモ
INH	<ul style="list-style-type: none">RFP+PZA+EB+LVFXの4剤で6か月 重症でなければPZA2か月も可	再発率についてモニターする必要
INH, PZA	<ul style="list-style-type: none">RFP + EB + LVFX の3 剤で12 カ月RFP + EB + LVFX に注射薬1 剤を加えた4 剤治療による12 カ月治療（4 剤は6 カ月）	治療成績の報告はなく、今後、情報を収集する必要
INH, LVFX	<ul style="list-style-type: none">RFP + EB + PZA の3 剤6 カ月RFP + EB + PZA を2 カ月使用し残り10 カ月RFP + EB を使用する12 カ月治療RFP + EB + PZA に加えて注射薬などを併用し4 剤6 カ月ののち3 カ月のRFP + EB の9 カ月治療	治療成績の報告はなく、今後、情報を収集する必要
INH, EB	<ul style="list-style-type: none">明確なレジメンの推奨はしない、上記レジメン（LVFXが使用できずEB が使用できる場合）のEB をLVFX に変更を考慮	治療成績の報告はなく、今後、情報を収集する必要

【日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会. イソニコチン酸ヒドラジドが使用できない場合の結核治療について. 結核2022: 97: 125-127】

Short, Highly Effective, and Inexpensive Standardized Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis

Armand Van Deun^{1,2}, Aung Kya Jai Maug³, Md Abdul Hamid Salim³, Pankaj Kumar Das³, Mihir Ranjan Sarker³, Paul Daru³, and Hans L. Rieder^{1,4}

¹International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France; ²Mycobacteriology Unit, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium; ³Damien Foundation Bangladesh, Dhaka, Bangladesh; and ⁴Institute of Social and Preventive Medicine, University of Zurich, Switzerland

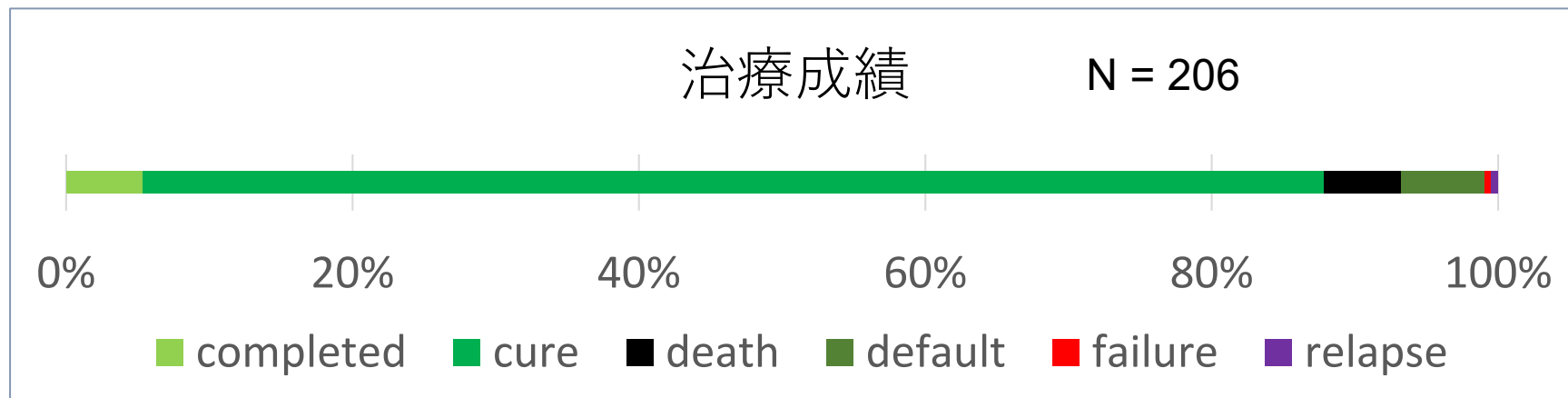
バングラディッシュレジメン (通称)

強化期 (4か月): 7剤 (P, K, C, G, E, H, Z)

維持期 (5か月): 4剤 (G, E, Z, C)

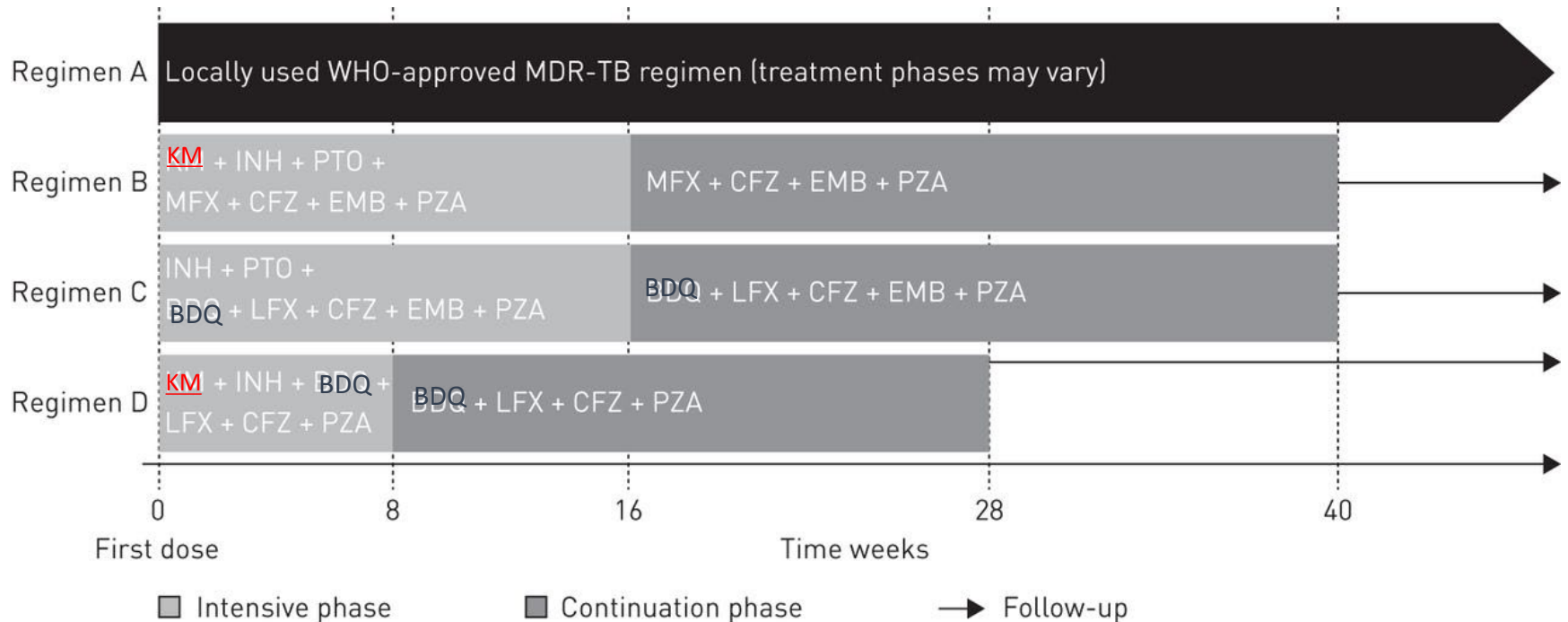
K = カナマイシン, C = クロファジミン, G = ガチフロキサシン, P = プロチオナミド

E = EB, H = 高用量 INH, Z = PZA



成功率 ≒ 88%

STREAM (Evaluation of a Standardized Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis)



KM: カナマイシン; INH: イソニアジド; PTO: プロチオナミド; MFX: モキシフロキサシン; CFZ: クロファジミン; EMB: エタンブトール; PZA: ピラジナミド; BDQ: ベダキリン; LFX: levofloxacin (levofloxacin)。

【Riya Moodley, Thomas R. Godec. European Respiratory Review 2016 25: 29-35; DOI: 10.1183/16000617.0080-2015】

STREAM Stage 1

(MDR/ RRに対する短期療法の評価)

- MFLX(モキシフロキサシン)、INH (イソニアジド) 高用量、クロファジミン、その時に使える薬剤、カナマイシン (16週までの強化期) による9か月療法は、2011年から2018年までのWHOが推奨した20カ月の標準長期治療に比較して非劣性であった。(短期療法78.8% vs 長期療法79.8%)
- これによって大きな患者と保健システムに対する便益がもたらされた
- 両レジメンに参加した人の治療中あるいは経過観察中のgrade3以上の副反応は同様であった。

【Goodall R, Meredith S, Nunn AJ et al. Evaluation of two short standardized regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomized, non-inferiority trial. Lancet 2022; 400: 1858–68】

STREAM Stage 2

(ベダキリンを含むレジメンの有用性)

- STREAM Stage 1 の完了を待たずに開始された。
- ベダキリンを含むレジメン（9カ月の**経口レジメン**と6カ月のレジメンに8週間の**二次注射剤を加えたレジメン**）はいずれも、9カ月の注射剤を含むレジメンと比較して有効性が優れており、難聴症例が少なかった。

→STREAM 1,2の結果から多剤耐性結核の治療は、注射薬を含まない短期療法（9か月）の方向が明確になった。

【Goodall R, Meredith S, Nunn AJ et al. Evaluation of two short standardized regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomized, non-inferiority trial. Lancet 2022; 400: 1858–68】

BPaL trial (by TB Alliance)

- レジメン

- Bedaquiline: 初めの2週間は400mg、1日1回、続く24週間200mg、週3回
- Pretomanid: 200mg, 毎日、26週間
- Linezolid: 1200mg、毎日、分2から1日1回投与に変更。26週間まで、副作用の場合減量

- 検査

- 実施9日前、
- 実施後16週まで毎週1回、20週、26週、
- 治療終了後1,2,3か月、その後、24か月まで3か月毎

※WHOはoperational researchとして実施を推奨
→既に50カ国以上で使われている。(2023年

【Conradie, F et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. N Engl J Med 2020;382:893-902. DOI: 10.1056/NEJMoa1901814】

BPaL trial (by TB Alliance)

結果	XDR	MDR	合計
患者数	71	38	109
好ましい結果	63: 89% (79-95)	35: 92% (79-38)	90: 90% (83-95)
悪い結果	8: 11%	3: 8%	11: 10%
死亡	6	1	7
治療撤退	1	0	1
脱落	0	1	1
再発	1	1	2

※好ましい結果：臨床的に問題なく、治療終了後6か月の培養陰性

Zenix Clinical Trial

- 多剤耐性結核に対するBPaLの治療成績は90%と高いが、副作用が多いため、Linezolidの至適投与量と投与期間を検討する
- Linezolid1200mgと600mg, 26週間と9週間投与の副作用と治療成績を比較する

投与量	1200mg		600mg	
	26週	9週	26週	9週
好ましい結果	93%	89%	91%	84%
骨髄抑制	22%	15%	2%	7%
投与量変更	51%	30%	13%	13%
視神経障害	4人(9%)	-	-	-
好ましくない細菌検査*	治療終了後78週間に7例が結核菌陽性、うち6例はリネゾリド9週間投与例			

【結論】 リスク・便益比から、Linezolidは600mg、26週間投与が好ましい。

【F. Conradie, T.R. Bagdasaryan, S. Borisov, et al. Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis, N Engl J Med 2022;387:810-23. DOI: 10.1056/NEJMoa2119430 <2022年9月1日>】

多剤耐性結核に対する治療勧告（2022年update, WHO）

1. BPaLM:6か月

- bedaquiline, pretomanid, linezolid(600mg), moxifloxacin,
- リファンピシン耐性、多剤耐性、pre-XDR

2. 全経口薬で9か月

- キノロン剤への耐性がないMDRには、長期療法より推奨

3. 長期療法

3.1: Group Aの3剤とGroup Bの少なくとも1剤（少なくとも4剤で開始）、ベダキリンが中止になった場合は残りの期間は少なくとも3剤で治療する。

Group Aが1－2剤の場合は、Group Bの両剤は使用する。

Group AまたはGroup Bのだけでレジメンを構成できない場合は、Group Cを入れて完了する。

3.2：KanamycinとCapreomycinは使わない

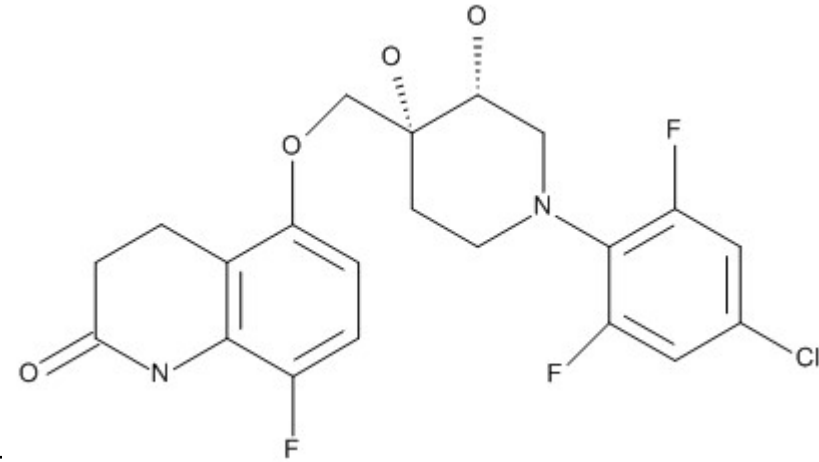
3.3: Levofloxacinまたはmoxifloxacinを含める

3.4:bedaquiline、18歳以上のMDRでは入れるべき。

（以下、省略）

【WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 】

Quabodepistat (OPC-167832)



- 大塚製薬が開発中
- 発育中あるいは細胞内の細菌に抗菌作用
- デラマニドとも現行の抗結核薬とも異なる作用機序を持つ新しい薬剤（細胞壁合成に関係する酵素DprE1を阻害）
- A single ascending dose studyは完了,
- 本剤にDelamanid及び新薬を加えて、**universal regimen:**（薬剤耐性の有無にかかわらず、適用できるレジメン）の開発を目指す

【WHO: Global Tuberculosis Report 2020】

※Phase 2 Study: 以下の組み合わせで安全性と効果判定

- BDQ + DLM+OPC-167832 (10mg, 30mg, 50mg)

【 出典： <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05221502> 】

感染症法第11条（特定感染症予防指針）

1. 厚生労働大臣は、感染症のうち、特に総合的に予防のための施策を推進する必要があるものとして厚生労働省令で定めるものについて、原因の究明、発生の予防及びまん延の防止、医療の提供、研究開発の推進、国際的な連携その他当該感染症に応じた予防の総合的な推進を図るための指針（次項において「特定感染症予防指針」）を作成し、公表するものとする。
2. 厚生労働大臣は、特定感染症予防指針を作成し、またはこれを変更しようとするときは、あらかじめ、厚生科学審議会の意見を聴かなければならない。

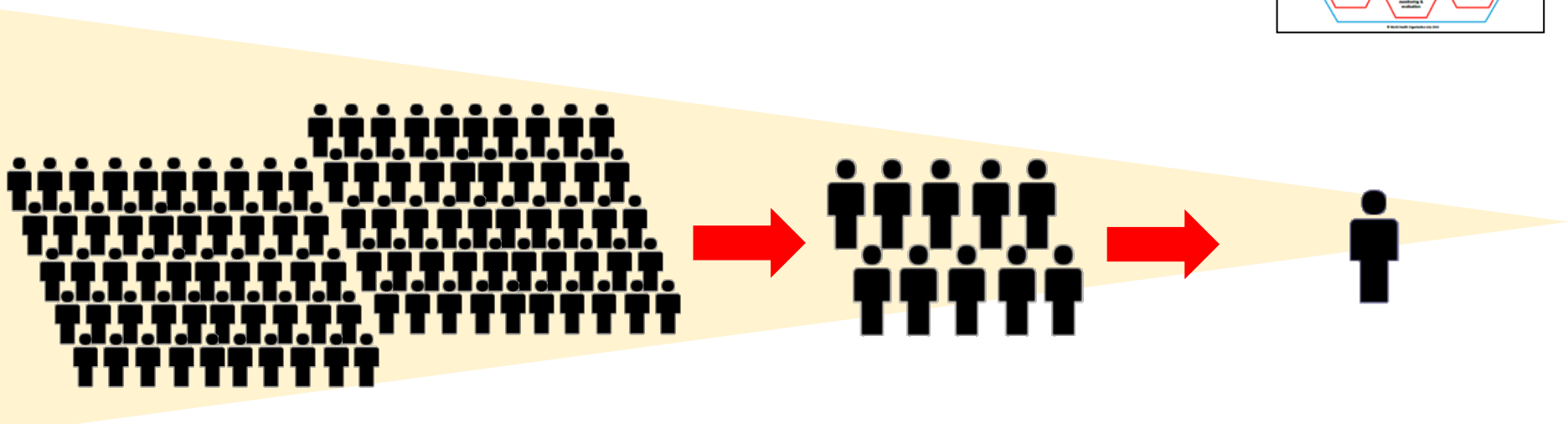
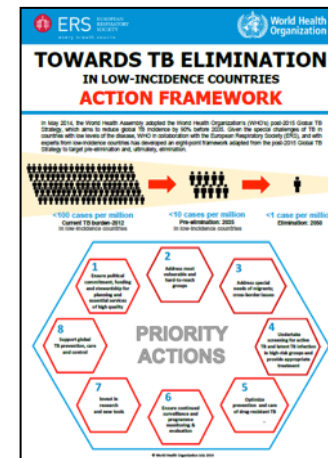
特定感染症予防指針を作成する感染症：感染症法施行規則第2条で規定

- 1) インフルエンザ, 2) ウエストナイル熱, 3) 黄熱, 4) 結核,
- 5) 後天性免疫不全症候群, 6) ジカウイルス感染症, 7) 性器クラミジア感染症
- 8) 性器ヘルペスウイルス感染症, 9) 西部ウマ脳炎, 10) 尖圭コンジローマ
- 11) チクングニア熱, 12) デング熱, 13) 東部ウマ脳炎, 14) 日本脳炎, 15) 梅毒
- 16) 風しん, 17) ベネズエラウマ脳炎, 18) 麻しん, 19) マラリア, 20) 野兔病
- 21) リフトバレー熱, 22) 淋菌感染症



低まん延国の目標

低まん延国における根絶に向けた世界検討会議 (ローマ, 2014年7)



<人口100万対100

現在2012年の低まん延国の
結核患者-

<人口100万対10

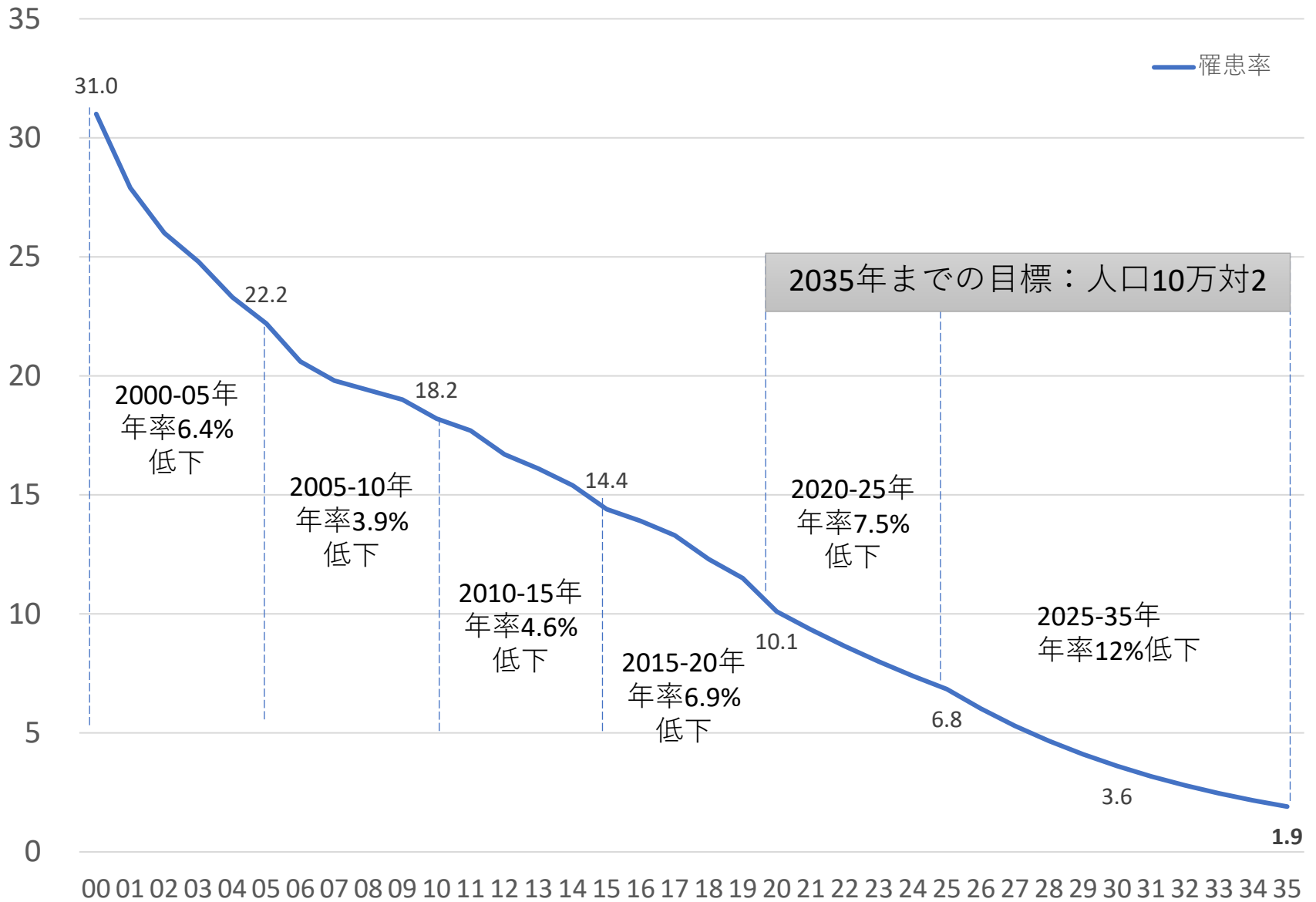
前根絶: 2035
低まん延国において

<人口100万対1

根絶: 2050

【WHO, Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries, ISBN 978 92 4 150770 7 (NLM classification: WF 200)】

罹患率の推移と目標

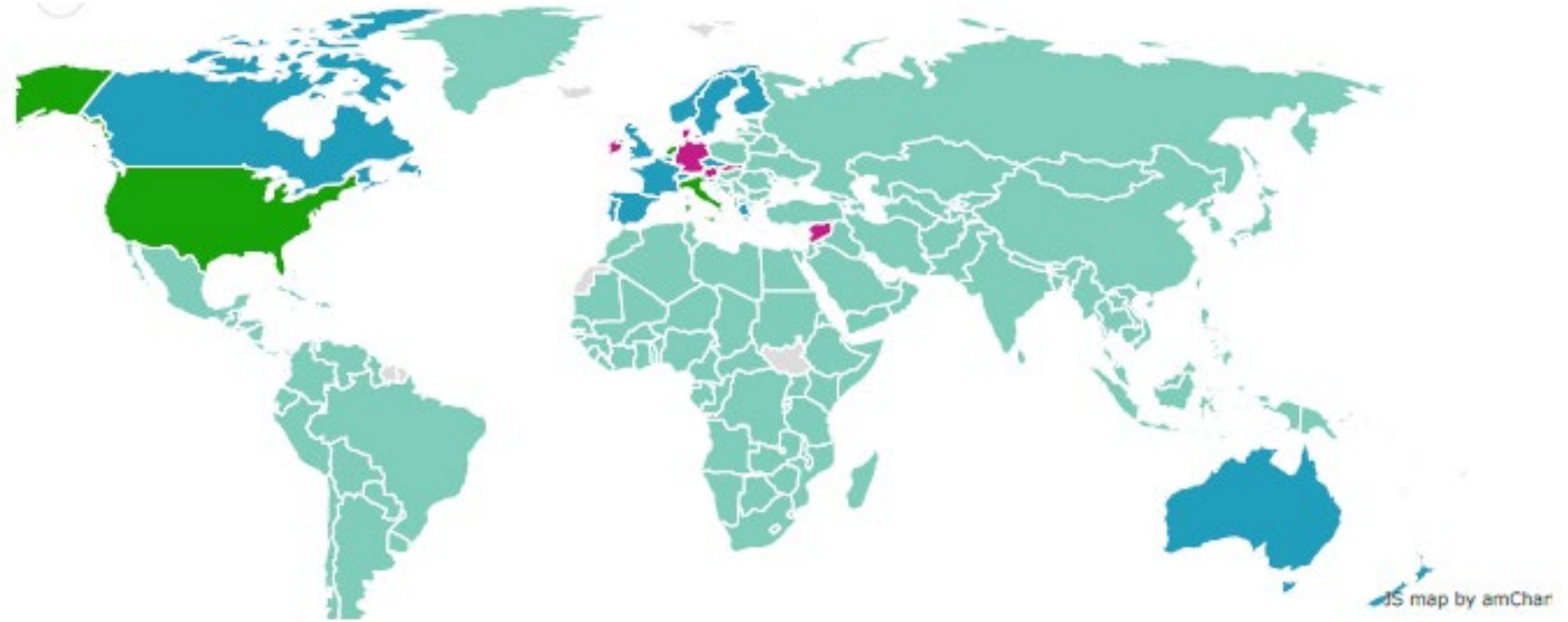


今後の国内対策の重点課題

- 1. 外国出生者、80歳以上の高齢者、その他のハイリスクグループに対する結核対策の強化**
 - ・ 患者発見・確実な治療・患者支援
- 2. LTBI治療の推進**
 - ・ 接触者、免疫低下者、その他のハイリスク者
- 3. 新型コロナウイルス感染症の経験を踏まえた結核対策・医療提供体制の再構築**
 - ・ 新たなパンデミックに対応できる結核対策・医療
- 4. 新しい技術・対策の開発研究**
 - ・ 簡便で高精度の診断、新治療法、ワクチン、ICTの活用
- 5. 人材の養成と技術支援の強化**
 - ・ 低まん延状況で中央からの技術支援は重要になる。

【ストップ結核ジャパンアクションプラン2021を一部改変】

BCG実施状況



- 現在、全員接種
- 過去、全員接種
- 現在、特別グループに接種
- 過去、全員接種で現在特別グループに接種
- データなし

【2020年更新】

【The BCG World Atlas: <http://www.bcgatlas.org/>】

ハイリスクグループに対するBCG実施

国	対象
フランス	1.高まん延国出生児、2.両親のどちらかが高まん延国出身、3.高まん延国に1か月以上滞在歴がある小児、4.結核の家族歴がある小児、5.高まん延国に居住している小児
英国	高罹患国出身の親から生まれたハイリスク新生児、肺結核の接触者健診のツ反陰性で過去にBCGを受けていない16歳未満の者、ツ反陰性でBCG接種歴のない医療従事者、罹患率人口10万対40以上の地域に居住または親か祖父母が高罹患国生まれの小児、成人：医療従事者、検査従事者、獣医スタッフ、刑務所職員、高齢者介護施設職員、ホテルまたはホームレスで高リスクで35歳未満、年間罹患率人口10万対40以上の国に3か月以上滞在する予定の16歳以下の旅行者、接種希望者ーリスク評価による
カナダ	First Nations, Inuit community, ARI>0.1%の地域に住んでいる小児 医療従事者、臨床検査従事者、刑務所職員、ホームレスシェルター職員、等のハイリスク者
オランダ	1.親の一人が罹患率50以上の国出身の小児、2. BCG歴がなく、ツ反陰性の12歳未満の移民または難民の小児、3. 高蔓延国への長期旅行者または国外追放者

【2020年更新】

【The BCG World Atlas: <http://www.bcgatlas.org/>】

超小型X線撮影装置

- 重量：3.5kg
- 電源がない環境においても、内臓バッテリーによって、100枚まで撮影可能外部バッテリーを使用することによって400枚まで撮影可能
- 照射されたX線をフラットパネルセンサーでX線を検出
- 撮影電圧：90KVpであるが、画像処理技術によって良好な画像
- 散乱線の影響による画質の低下を防ぐため、画像処理技術によるバーチャルグリッドとして、ノイズを抑制し、コントラストを調整人工知能(AI)を活用したコンピュータ診断支援システムによって、精度の高い診断支援

ROC graphs for each CAD software. *ROC AUC* area under the receiver operating characteristic curve.

【目的】 結核のスクリーニングにおけるCADの評価をする。

【方法】 1032例のtest libraryを作成、12のCAD systemを評価した。

- CADの結果を、Xpert, human reader (expert-30年以上の経験, intermediate-5年程度の経験)、臨床所見と比較した。

【結果・考察】

- Qure.ai, qXR v3, Delft Imaging CAD4TB v7 and Lunit INSIGHT CXR v3.1.0.0.はexpert readerと同等でintermediate readerよりも有意に良好な成績であった。
- 7つのCADは症状の有無にかかわらず、同様の成績を示した。
→スクリーニング発見の患者の半数は無症状
- 結核の既往のある者に対する精度は低い
- CADではInter-reader variabilityは起こらない
- 使用するX線装置が性能に影響を与える。

【Codlin AJ, Dao TP2, Quang Vo LN et al. Scientific Reports (2021) 11:23895
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-03265-0>】

尿中LAM高感度検出キット

LAM（リポアラビノマンナン）

- 結核菌を構成する糖脂質
- 活動性結核では血清中に存在し、腎臓によって濾過され、尿中で検出可能
- 熱に強く、疾患の全てのステージで検出可能
- 肺→血液→腎臓→尿中に排泄される必要があるため、CD4値が正常であれば、尿中に出ることは無いと言われている
- CD4値の減少に応じ、尿中に検出される特徴があり、HIV/TB共感染した免疫低下した患者のマーカーとして有望

Fujifilm TB-LAM “SiLVAMP”



- キットの価格：4.5USD以下
- 検査機器：不要
- HIV+における感度：70.4%
(既存製品: 42.7%)
- HIV+における特異度: 95.7%
- 結果までの時間: 50-60分
- 検査ステップ：5