

## 〈特別講演〉

### 1. 日本の結核は何故なくならないのか？

(公益財団法人結核予防会結核研究所) 石川 信克

### 2. 低まん延状態に向けての結核医療体制 ～結核診療病院の今後を考える～

(公益財団法人結核予防会結核研究所) 加藤 誠也

### 3. 抗酸菌感染症の外科療法

(公益財団法人結核予防会 複十字病院 呼吸器外科) 白石 裕治

### 4. 増加し続ける NTM 症へ我々はどのように立ち向かうべきか？

(独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院 呼吸器内科) 小川 賢二



## 特別講演1

## 日本の結核は何故なくなるのか？

石川 信克（公益財団法人結核予防会結核研究所）

## 【現状と将来推計】

日本の結核は、戦中、戦直後に猛威を振ったが、生活水準の向上、公衆衛生対策の改善、強力な結核対策の推進により著しい改善を示した。1970年代までは世界的に稀なる速度（減少率10%）で減少したが、1980年代以降は減少率が鈍化、2000年以降平均4.9%の減少で、2013年には新登録患者は2万人、罹患率は16.1となった。しかし最近では減少率が3~4%と鈍化、西欧先進諸国の罹患率（10以下5前後）と比し30年の遅れがある。現状から推して日本が結核中蔓延国から低蔓延国（罹患率10万対10以下）になるのは2025年、10万対1「準制圧（pre-elimination）」は2080年、その後100万対1の「制圧（elimination）」を来すのは、減少率6%の単純予測で2100年頃となる。人口、外国人、対策等の諸要素もあり推定困難だが、結核が無くなるには少なくとも1世紀はかかる。

## 【何故すぐには無くならないか】

医療技術や社会保障などの仕組みが世界最高レベルにあり、HIV感染者や外国人も少ない日本で、なぜ結核が早く無くならないか。それには1) 結核という病気の特徴、2) 日本の社会構造（特に高齢化）の特徴、3) 今使える医学技術の限界等の理由が挙げられる。

結核という病気は他に比べて特殊である。空気感染という感染様式、感染後ほぼ一生生涯体中で生き残る結核菌のしぶとさや生態防御機能との均衡関係、その後生涯をかけての発病という病理的特色がある。非特異的症状のため発見が遅れ、新たな感染も起こす。現在の抗結核薬では体中の結核菌を完全に殺菌できず、菌の耐性獲得も起こる。

社会構造としては、人口の高齢化と高齢者の既感染率の高さがある。若年者では最近感染して発病する人が殆どだが、高齢者では過去の感染による発病が主になる。2013年の新登録者2万人余の年齢階層は、49歳以下が4200人、50-69歳が4500人、70歳以上が11800人で、その背後には大きな既感染者層がある。最近の結核既感染率を過去のデータから推し、49歳以下で2%、50-69歳で20%、70歳以上で60%等と仮定すれば、現在2000万人を超える既感染者が存在することになる。この存在は日本の結核が当分無くならないことを示す。ま

た生活困窮者や社会経済的弱者は結核の温床となり続け、発見の遅れ、治療中断が新たな感染を起こす。

日本の結核は世界の結核と無関係でない。世界人口の三分の一が感染しており、年間800万人以上の新患者が発生している。先進諸国の多くは1970-80年代に低蔓延に移行したが、結核を制圧できた国はまだ無い。その要因は、まず途上国からの外国人の流入、次に社会経済的弱者、HIV感染等のリスク群の存在、低蔓延に伴う社会的政治的関心の低下や予算的制限などが挙げられる。途上国からの人口流入は増加してゆくであろう。そのため世界的な結核対策への取り組みなしには自国の結核も減らすことができないと認識されている。現在、結核対策に用いられている方策や技術は、一定の効果は挙げられるが限界がある。制圧を加速するためには、より確実な感染や発病の診断、殺菌力が強く数週間て治療させる治療薬、感染者の発病予防ワクチンなどの開発等の新技術、それを応用する政策研究が強く望まれる。このための研究費の予算増加が必須である。

## 【いかにして無くすか】

WHOは2015年以降に向け、地球上の結核ゼロを目指した新しい世界戦略を採択し、2035年までに10万対10、低蔓延国では2050年に100万対1を達成する目標を掲げた。結核ゼロ（根絶）は、政治的決断にかかっている。強い政治的決意で、諸機関が連携し、予算の裏付けがなされる中で可能になる。わが国も年限を決めた野心的な目標設定、例えば2020年までに罹患率10万対10、2050年に10万対1、そして2090年に100万対1といった目標を設定し、具体的な方策の策定と予算化を試みれば、早期の制圧が達成できよう。それには、強い決意の下で、1) 高齢者の患者発見や発病予防への積極的取組み、2) 各地域での現状の徹底的評価による優先策の取組み（特にハイリスク集団での検診と早期発見、接触者健診と潜在性結核感染症の治療、その他の新しい方式等）、3) 研究の強化や新技術の開発とそのための予算、3) 社会的関心の向上と患者を含む人々の参加、4) 世界的な結核制圧への参画などを行う必要がある。いまや結核で人が死んだり、苦しんだり、社会が経済的損失を被るべきではない。

## 特別講演2

低まん延状態に向けての結核医療体制  
～結核診療病院の今後を考える～

加藤 誠也（公益財団法人結核予防会結核研究所）

## 1. 結核医療の推移

わが国の結核は1951年の罹患率人口10万対698.4、患者数590,684人をピークに減少を続け、90年代後半に一時逆転上昇を経験したものの、2013年は罹患率16.1、患者数20,495になった。著しい高まん延期において患者は合併症の少ない若年～青壮年が中心で療養所での隔離による集団医療であった。これに対して、近年の結核患者は様々な合併症を持つことが多い高齢者が半数以上を占めるようになり、必要とされる医療も大きく変わっている。

## 2. 結核医療体制の現状と課題

厚生労働省結核感染症課の資料によると平成25年10月の許可結核病床数は6,199であり平成24年12月に比較して1177床減少していた。稼働病床数は4634と許可病床数の75%程度であった。いくつかの都道府県では結核病床を持つ医療機関が実質的に1か所しかない。入院医療へのアクセスの悪化は患者、特に家族の精神的支援を必要とする高齢者にとって大きな負担となる。合併症対応に問題がある場合も多く、例えば、CCU対応が必要な心疾患あるいは徘徊を伴う認知症の治療が可能な結核病床またはモデル病床を持っていない自治体が10以上ある。また、厚生労働省の2013年の病院報告によると、結核病床の病床利用率は34.2%、平均在院期間は68.8日であったが、大きな地域差があった。

ほとんどの結核病床は経営上かなりの不採算になっている。その理由は、一般の呼吸器内科病棟に比べ結核病床患者1日当たり入院単価がかなり低いこと、病床利用率が低いことなどによる。入院単価については、結核病棟の治療薬が安く差益が小さいこと、治療開始後は収益になる検査の必要性が少ないこと、合併症を持つ患者が多いために看護師の業務量が大きいことなど、構造的な問題があり、医療機関の経営努力の限界を越えている。

## 3. 予防指針における医療提供体制

2013年5月に改正された「結核に関する特定感染症予防指針」では結核医療提供体制の再編は重要な課題と位置付けられており、必要な結核病床の確保と患者の病態に応じた適切な治療、治療完遂に向けた患者支援等きめ細やかな個別対応に重点を置く必要がある

とされている。これらの実現のために、都道府県域毎に結核医療の中核的な病院の確保、地域ごとに合併症治療を担う基幹病院の確保、これらの医療機関において個別の患者病態に応じた治療環境の整備、中核的な病院を中心として地域医療連携体制の整備、国内において地域医療連携体制を支援する高度専門施設の確保が挙げられている。

## 4. 低まん延状態に向けての医療体制整備のために必要なこと

結核病床における不採算は平成22年、24年の診療報酬改定で若干緩和されたとはいえ、いまだに深刻な状況である。患者のアクセスの確保及び合併症対応のために基幹病院等に結核患者を収容できる病床の設置が求められるが、そのためにも結核医療に対する診療報酬の適正な評価が必要である。診療報酬の引き上げのためには要求事項が医療上の有益性をもたらすことを示す必要があるとされている。医療機関や自治体が試行的な医療や対策の実施にあたっては、有益性を示するようなデータを収集することが望まれる。次回診療報酬改定に向けて結核病学会、国立病院機構、結核予防会、その他関係団体が連携しながら戦略的に対応する必要がある。

病床利用率は自治体・医療機関によって大きな違いがあるが、改善の余地は大きい。この背景として自治体が設定している基準病床数が過大になっている。季節変動や集団感染が起こった場合を想定した対応が必要ではあるが、結核は菌の暴露から発病までの期間は幅があることを勘案すると必要な空床は限られており、過大な基準病床数は是正の必要がある。医療機関においては少ない病床数で効率的運用をする工夫、また、患者は今後とも減少することが予測される中で、必要病床数も減少していくことを見越した病床の設定を考えおく必要がある。

合併症の対応や患者の医療アクセスの改善のためには、結核医療に経験の少ない医療機関での診療が必要となることから、地域医療連携の推進と連携の中心となる中核的医療機関が技術的な支援を行えるような体制づくりも重要な課題と考えられる。

## 特別講演3

## 抗酸菌感染症の外科療法

白石 裕治（公益財団法人結核予防会 複十字病院 呼吸器外科）

【はじめに】昭和20年代から30年代の結核蔓延期、わが国では外科療法が結核治療の中心であった。結核外科は肋骨を切除して空洞を潰す胸郭成形術に始まり、結核病巣そのものを切除する肺切除術へと発展していった。肺切除術を安全に行うために手術手技の開発、肺生理学の解明、麻酔法の開発などが盛んに行われ、現在の呼吸器外科学の礎はこの時代に築かれたといっても過言ではない。しかし昭和30年代に全盛期を迎えた結核外科は、相次ぐ抗結核薬の登場により昭和40年代後半にはその役割を終えることになる。時を同じくして肺癌患者が増加するようになり、呼吸器外科診療の中心は結核から肺癌へと移っていった。昭和50年代の結核に対する外科治療といえば、陈旧性肺結核による咯血や気管支結核による気管支狭窄などに限られ、純粹に肺結核の治療目的で手術するということはほぼ無くなった。結核は薬で治る時代が到来したのである。しかし昭和60年代に入ると抗酸菌感染症を取り巻く環境が少しずつ変わってきた。ひとつは薬で治らない結核菌（多剤耐性結核菌）の出現であり、もうひとつは結核菌以外の抗酸菌による感染症（非結核性抗酸菌症）の増加である。その結果抗酸菌治療において外科療法の役割が再び注目される時代になってきた。本講演では抗酸菌感染症に対する外科療法の現状について解説する。

【多剤耐性結核に対する外科療法】多剤耐性結核菌（MDR-TB）とは最も強力な抗結核薬であるisoniazid（INH）とrifampicin（RFP）の少なくとも2剤に耐性を獲得した菌である。それ以外の抗結核薬に対する耐性の有無は問わない。INHとRFPが無効なためMDR-TBが出現した当初は抗結核薬治療の成績は捗々しくなく、死亡率も高率であった。MDR-TBの治療成績の向上が急務となり、fluoroquinolones（FQs）の抗結核薬治療への導入と、内科治療を補助する外科的切除療法の導入が行われた。その結果MDR-TBの治療成績は大幅に向上した。しかし近年では不完全なMDR-TB治療の産物として、FQsと二次注射薬（kanamycin）にも耐性を獲得した超多剤耐性結核菌（XDR-TB）が世界各地で出現し問題となっている。したがってMDR-TBを確実に治療することがますます重要な時代になっており、肺切除療法

の適応となる症例に対しては積極的に外科治療を行うことが必要である。

【非結核性抗酸菌症に対する外科療法】非結核性抗酸菌（NTM）による肺感染症には多くの原因菌種が含まれるが、本邦ではMycobacterium avium complex（MAC）によるMAC症が一番高頻度でNTM症の約80%を占め、続いてMycobacterium kansasii症が10%弱を占める。NTMは抗菌薬治療の効果が期待できない菌種が殆どで、内科治療で完治が期待できる唯一の菌種はMycobacterium kansasiiである。一番頻度の高いMAC症については残念ながら内科治療のみでは完治が難しい。そこで病巣が局限している場合には、空洞性病巣や気管支拡張病変といった主たる病巣を切除して抗菌薬治療の効果を高めるといった集学的治療の考え方が生まれた。体内の菌負荷を減らせば病状のコントロールがつけやすくなるという発想である。近年日米の学会から出されたガイドライン、2007年の米国胸部学会（ATS）と米国感染症学会（IDSA）とによる「NTM症治療のATS/IDSAガイドライン」と、2008年の日本結核病学会による「肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針」においてこの補助的外科療法の適応が記されている。しかしNTM症に対する外科療法にはまだまだ解決しなければならぬ問題が山積している。ガイドラインに手術適応が記されているが、結核と異なり排菌していても日常生活を送れること、症状が軽い場合が多いこと、病状が緩徐に進行する場合が多いことなどから、日常臨床では手術適応があると判断されてもなかなか手術に踏み切れないケースが多い。NTM症の外科治療に精通した呼吸器外科医の数も限られている。手術後どの程度化学療法を続けるべきかについても明らかになっていない。一方で手術をした方が病状のコントロールがつきやすい症例があることも事実である。NTM症に対する外科療法のエビデンスを高めるために今後さらなる研究が不可欠である。

【おわりに】本講演によって抗酸菌感染症の外科療法に対する皆様のご理解がより一層深まれば演者としてこの上ない喜びです。

## 特別講演4

## 増加し続けるNTM症へ我々はどうのように立ち向かうべきか？

小川 賢二（独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院 呼吸器内科）

まず我が国におけるNTM症の罹患率や有病率がどの程度に増加しているのかを把握しなければならない。日常臨床では確かに増えていると感じるが、増加しているという明らかなデータがあれば今後のNTM症対策が大きく進展するものと思われる。比較的最近の本学会で報告されたものを見ると、2007年に非結核性抗酸菌症研究協議会がおこなった全国アンケート調査では人口10万に対し肺NTM症の推定罹患率は5.7、長崎県1県に限定されるが長崎非結核性抗酸菌症研究会が発表した罹患率は2008年が9.09、2009年が8.52であった。平成26年9月に厚労科研の一環として肺NTM症の全国アンケート調査が施行された。この調査は同時期の結核罹患率をコントロールとして計算する仕組みになっていることや、計算組み入れ症例が厳密に肺NTM症の診断基準を満たすことを条件としており、この調査で示される肺NTM症の罹患率は信頼性の高い数値であると考えられる。参加した当院のデータからも罹患率はかなり高い数値になることが予想される。

肺MAC症に関する感染源・感染経路の研究が徐々にではあるが進展している。水回りや土が重要な感染源と考えられ、特に風呂場からのMAC菌感染に関する前向き研究を我々のグループがおこなっており、本学会シンポジウムにて詳細を報告する予定である。現在までの解析結果からは、風呂場が*M. avium*の感染源になっている可能性は否定できないと考えられる。宿主の易感染性研究が進展すれば、より一層感染源・感染経路の特定が容易になるとと思われる。

肺NTM症の診断基準に血清診断法を組み入れられるかの議論がなされている。特にMAC症をターゲットとして開発された血清抗GPL-core IgA抗体測定キットは有望であると思われる。特異度の面では迅速発育菌でも偽陽性になるため、血清診断法単独での診断は危険であるが、画像で肺NTMに矛盾なく、喀痰培養で1回MAC菌が陽性であれば、2回目の喀痰培養の代わりに血清抗体陽性でも肺MAC症と診断しても良いのではないかと考えられる。これにより、従来に比べ迅速な確定診

断が可能になると思われる。

肺MAC症の治療は、菌陰性化後1年間という従来の目安基準より長期におこなわざるを得ない症例が多い。特に空洞や高度気管支拡張など破壊性病変を持つ症例は臨床経過から薬剤投与期間が数年におよぶものも珍しくはない。現在使用可能薬剤治療のみで完治する可能性は低いため、外科手術併用を十分に考慮すべきと考える。基本的には早期診断早期治療で外科適応も考慮すること、また薬剤の副作用が出現した時でも簡単には治療をあきらめないことが重要である。薬剤治療で改善しない場合でも継続投与することにより病状の進行を遅らせることの出来る症例は多い。このようにして病状をコントロールしながら新規治療薬の開発を推進することが重要であると考えられる。

近年当院におけるNTM症のセカンドオピニオンや診療依頼が大幅に増加している。特に遠隔地からの依頼も多く、これは未だ呼吸器内科医の中でも知識や診療技術が不足しているためと思われる。各地域で抗酸菌研究・診療をセンター的におこなっている大学・病院等が中心となり、教育システムを構築することが重要である。また各地域に遺伝子解析や質量分析器を用いた菌種診断の拠点を作り、菌種の早期診断を可能にすれば必要な治療が早期に開始することが出来、患者の重症化を減らせるのではないかと考えられる。診断・治療に関し少なくとも患者が他県等にまで行かなくても良いレベルになることが望ましい。

最後に現在の医療レベルにおいてNTM症に罹患した患者とどのように向き合っていくのが良いかを考えることも重要である。長期治療で薬剤の副作用が多く、なおかつ難治疾患であっても、時間をかけての丁寧な説明と患者の思いを受け止めることが出来れば、お互いの信頼関係が構築され治療を途中中断することなくより良い病状コントロールが可能になると思われる。医師の言葉は患者の心に大きく影響するため、本疾患の話をする際にはネガティブな話ばかりでなく、ポジティブな考え方も合わせて話せば心のケアにもなると考える。