

〈シンポジウム〉

1. 非結核性抗酸菌感染症基礎研究の最新の知見と今後の方向性

座長（東名古屋病院 臨床研究部・呼吸器内科） 中川 拓
座長（結核予防会結核研究所 生体防御部） 慶長 直人

2. 非結核性抗酸菌感染症の臨床 —臨床現場で求められているエビデンス—

座長（結核予防会複十字病院呼吸器センター 呼吸器内科） 佐々木結花
座長（慶應義塾大学病院感染制御センター） 長谷川直樹

3. 院内感染としての結核の制御

座長（福井大学医学部 病態制御医学講座 内科学（3）） 石塚 全
座長（愛知医科大学大学院医学研究科 臨床感染症学） 三嶋 廣繁

4. IGRAs の臨床的有用性と解釈上の問題点

座長（名古屋市立大学 呼吸器・免疫アレルギー内科学） 伊藤 穰
座長（日本赤十字社 長崎原爆諫早病院） 福島喜代康

5. 生物学的製剤と抗酸菌感染症

座長（大分大学医科部 呼吸器・感染症内科学講座） 門田 淳一
座長（福岡大学医学部呼吸器内科） 藤田 昌樹

6. 結核研究の最前線

座長（安田女子大学 看護学部看護学科基礎看護学） 富岡 治明
座長（京都大学大学院医学研究科感染・免疫学講座微生物感染症学） 河村伊久雄

7. これからの結核教育に望まれること

座長（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻） 田代 隆良
座長（富山大学大学院医学薬学研究部感染予防医学講座） 山本 善裕

8. 合併症存在下における結核診療の留意点

座長（福岡大学医学部呼吸器内科学） 渡辺憲太郎
座長（岩手県予防医学協会） 武内 健一

9. 潜在性結核治療の考え方

座長（国立病院機構旭川医療センター 呼吸器内科） 藤内 智
座長（名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学） 長谷川好規

10. 抗酸菌エキスパートに求められること

座長（能登北部呼吸器疾患センター・金沢医科大学呼吸器内科） 石崎 武志
座長（結核予防会結核研究所） 小林 典子

11. 抗酸菌感染症の外科治療

座長（佐久市立国保浅間総合病院、国立病院機構東京病院） 中島 由槻
座長（結核予防会複十字病院） 白石 裕治

12. 実臨床における薬剤耐性結核治療のコツと問題点 ～経験症例に基づいた見解～

座長（結核予防会複十字病院呼吸器内科） 吉山 崇
座長（国立病院機構西新潟中央病院呼吸器内科） 桑原 克弘

13. 抗酸菌検査法の最近の進歩

座長（公益財団法人結核予防会 結核研究所 抗酸菌部） 御手洗 聡
座長（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座病態解析・診断学分野） 柳原 克紀

シンポジウム 1

非結核性抗酸菌感染症基礎研究の最新の知見と今後の方向性

座長 中川 拓（東名古屋病院 臨床研究部・呼吸器内科）
座長 慶長 直人（結核予防会結核研究所 生体防御部）

肺非結核性抗酸菌(NTM)症は近年急速に日本で増加してきており、2014年の調査ではついに結核症の罹患率を上回る結果が報告されている。とくにもっとも多い肺MAC症を治癒に導く決定的な治療薬がないため、臨床の現場では大きな問題になっている。そもそもNTMの感染・発病・重症化のメカニズムには不明な点が多い。明らかな免疫不全のない、基礎疾患のない中高年女性に多くみられ、患者の社会的背景も結核とは対照的である。欧米よりも日本を含めたアジアでの増加が著しいとされる。そして症例によって経過の多様性が大きく、治療しなくても比較的安定している症例もあれば、治療にもかかわらず増悪を繰り返して進行悪化していく症例もみられ、予測は必ずしも容易ではない。感染源として居住環境中の水や土壌が指摘されるが同居する家族の発症は多くない。

本疾患を克服するためのブレイクスルーが求められており、NTMに対する基礎研究をすすめることは今や社会的要請であるといってもいい。臨床検体や環境から分離された菌の研究（菌側因子）、疫学的研究（環境因子）、宿主側の疾患感受性や重症化規定因子に関する

研究（宿主側因子）を同時にすすめていく必要がある。それぞれにつき最先端の知見が得られるように本シンポジウムを企画した。

最初に岡山市立市民病院の多賀収先生から、感染源として自宅浴室に注目した研究についてご発表いただく。

次に、東北大学の菊池利明先生から、VNTR型別解析法の臨床応用として、臨床経過や治療反応性を予測する試みと今後の方向性についてお話をいただく。

名城大学の打矢恵一先生からは、MACの全ゲノム解析によって得られた知見と、病原因子について講演していただく。

筑波大学の石井幸雄先生からは、NTMの宿主因子とくに免疫応答について動物モデルを用いた研究について解説していただく。

最後に結核予防会結核研究所の土方美奈子先生からは、肺MAC症患者のヒト遺伝子解析による宿主因子の研究成果についてご発表いただく予定である。

本シンポジウムにより、NTM基礎研究の現状と課題について明らかにできれば幸いである。

SY1-1

VNTR型別解析法を用いた感染経路の検討

—肺MAC症患者とその患者の自宅浴室から分離されたMAC菌における遺伝学的検討—

多賀 収¹⁾、小川 賢二^{2,3)}(岡山市立市民病院 呼吸器・アレルギー内科¹⁾、国立病院機構東名古屋病院臨床研究部²⁾、国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科³⁾)

【背景・目的】近年、MAC菌のヒトへの感染源・感染経路として浴室が注目されている。しかし、今後さらにあきらかにすべき問題が山積しているのが現状である。今回われわれは、肺MAC症患者由来および自宅浴室由来MAC菌分離株における遺伝学的検討を行った(UMIN000007884)。

【対象】2011年10月～2012年9月の間に「肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年」に基づいて確定診断された未治療肺MAC症患者20例(平均年齢69歳、男性6例女性14例、HIV陽性0例、肺*M. avium* (MA)症13例、肺*M. intracellulare* (MI)症4例、肺MA+MI症3例)を対象とした。

【方法】研究参加に同意が得られた後、すみやかに患者自宅を訪問し浴室調査を行った。患者や家族には調査前に特別な清掃は行わないこと(ただし普段から習慣的に行っている清掃は可とした)、改装を行わないことなどを依頼し、普段のままの浴室を調査した。浴槽に溜めた水はあらかじめ排水しておくこととし、そのタイミングは普段通りとした。調査は排水後数時間以上経過した13時～15時頃に行った。浴槽出水口、浴槽蛇口、浴槽排水口、シャワーヘッド表面の4カ所を調査部位とし、シードスワブを用いてぬぐい液をそれぞれ1サンプル採取した。初回浴室調査でMAC菌が検出された場合にはその6～12ヶ月後に浴室再調査を施行した。2度の浴室調査で得られた浴室由来MA分離株(bathroom-derived MA isolates: B-MAi)およびその直前の喀痰(もしくは気管支鏡)検査で得られた患者由来MA分離株(patient-derived MA isolates: P-MAi)に対する亜種同定およびVNTR型別解析をInagakiら(J Clin Microbiol. 2009;47:2156-64)の方法で、ISMav6およびISMav6 in *cfp29*保有に関する検討をIchikawaら(J Med Microbiol. 2009;58:945-50)と中川ら(Kekkaku. 2012;12:687-95)の方法で行った。初回浴室調査後の治療導入の有無は任意とした。

【結果】肺MI症患者4例では自宅浴室からMAC菌の分離を認めなかった。一方、肺MA症患者16例(肺MA+MI症患者3例を含む)では初回浴室調査で9例にB-MAiの分離を認めた(9例中8例では浴室再調査でもB-MAiの分離を認めた)が、MIの分離を認めなかった。この浴室調査でB-MAiの分離を認めた9例において、(1)得られた

全てのP-MAiおよびB-MAiは亜種*hominissuis*と同定された。(2)5例で多剤併用化学療法が施行され、うち3例で浴室再調査までに排菌陰性化が認められたが、その3例とも浴室再調査で再びB-MAiが分離された。(3)6例のP-MAiが単クローン性、8例のB-MAiが多クローン性であることがVNTR型別解析により示された。(4)7例に初回浴室調査の際に採取されたP-MAiとB-MAiのVNTRパターン一致が認められたが、2度目の浴室調査の際に採取されたP-MAiとB-MAiのVNTR型別解析結果をあわせると、9例全例にP-MAiとB-MAiのVNTRパターン一致が認められた。(5)6例(67%)にISMav6を保有するP-MAiが、3例(33%)にISMav6 in *cfp29*を保有するP-MAiが認められ、8例(89%)にISMav6を保有するB-MAiが、4例(44%)にISMav6 in *cfp29*を保有するB-MAiが認められた。なお、今回のわれわれの検討の範囲内では、P-MAiのISMav6 in *cfp29*の保有の有無(3例 vs. 6例)による患者背景および臨床経過に有意な差を認めなかった。

【考察・結語】今回のわれわれの遺伝学的検討によって、MAの感染源・感染経路の一つが浴室であるという可能性がさらに高まったと考えられる。本検討のLimitationとして、そもそもMAが浴室環境からヒトに感染するメカニズムがあきらかになっていないことや、VNTR型別解析の菌株鑑別能力が100%でないためVNTRパターン的一致が菌の一致とは必ずしも言い切れないことなどが挙げられよう。これらを含む様々な問題点を考慮した上で、肺MAC症克服のために、MAC菌に関する大規模の環境・疫学調査やそれと絡めた肺MAC症患者における経時的な臨床的かつ遺伝学的な多施設共同研究が必要であると思われる。本シンポジウムにおけるわれわれの提言が肺MAC症克服に向けた有意義な議論につながれば望外の喜びである。

この研究に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などは存在しない。

【研究協力者】伊藤伸一、二ノ宮忠、高木義鐘、長谷川慶太、菊池有純、若山裕子、澤村卓宏、中村さつき、中川拓、林悠太、二改俊章、打矢恵一、黒川和広、新美政樹、田中映美、柴田祐一、濱浦弘光、酒井紫乃、橘史緒、八木哲也

SY1-2

VNTR 型別解析法の臨床応用

菊地 利明 (東北大学 大学院 医学系研究科 呼吸器内科学分野)

VNTR (Variable Numbers of Tandem Repeats) 型別解析法は、菌ゲノム上に散在する「ミニサテライト領域」と呼ばれる反復配列領域のいくつかを取り上げ、繰り返し配列のコピー数によって、菌をタイピングする手法である。主に結核の分子疫学的手法として発展し、感染源の検索などに用いられてきた。PCRでミニサテライト領域を増幅し、そのDNAサイズからコピー数を判定するため、少量の菌ゲノムDNAと一般的な実験装

置で実施可能である。われわれは、このVNTR型別解析法を*M. avium*のタイピングに応用し、肺MAC症患者の臨床経過や治療反応性とその起因菌との関連を調べてきた (Thorax 2009;64:901-7・Clin Microbiol Infect 2014;20:256-62)。本講演では、これらの解析結果を概説した上で、肺MAC症研究の今後の方向性を考えてみたい。

SY1-3

肺MAC症患者由来株のゲノム解析と病原因子の検討

打矢 恵一 (名城大学 薬学部 微生物学研究室)

MAC (*Mycobacterium avium* complex) 症の病態や感染様式、さらに増加要因については不明な点が多い。MAC 症は、主にHIV感染者のような免疫不全者に発症する全身播種型(経腸感染)と健常人に対する肺感染型(経気道感染)の2つのタイプの病型がある。特に後者の肺MAC症の増加は顕著であり、さらに臨床的な問題点として変則的な病態が挙げられる。このような異なる感染様式や変則的な病態を引き起こす要因は、宿主側だけではなく病原体側の遺伝学的な特性に起因すると考えられる。我々は、MAC症のこのような問題点を明らかにする目的で、これまで報告がなかった肺MAC症患者由来株のゲノムの全塩基配列を決定した。そして、この解析により得られた遺伝情報をもとに、種々の臨床分離株の遺伝学的な特徴を調べ比較することにより、病原性に関わる遺伝子の検討を行った。

ゲノム解析には、国立病院機構東名古屋病院において分離された重篤化した肺MAC症患者由来 *M. avium* subsp. *hominissuis* TH135株を使用した。ゲノムの全塩基配列の決定は、主に次世代シーケンサーである454 GS FLX (Roche) とHiseq 2000 (Illumina) を使用して行った。その結果、ゲノムサイズは4,951,217 bp、GC%は69.3%、ORF数は4,636であった。一方、すでに全ゲノムが解読されているAIDS患者由来 *M. avium* subsp. *hominissuis* 104株のゲノムサイズは5,475,491 bp、GC%は69.0%、ORF数は5,120であった。Mauve 等の software を用いて比較ゲノムを行った結果、10,000 bp 以上の大きさの特異的な領域がTH135株には10領域、104株には11領域が存在していた。これらの多くの特異的領域のGC%は、ゲノム全体のそれに比べて低かった。さらに、これらの領域の両端には遺伝子組換えに関わるインテグラーゼやトランスポザーゼをコードしている遺伝子が多く見られたことから、進化の過程で外来遺伝子がゲノムに挿入されたと考えられた。これらの特異的領域に存在する遺伝子をBLASTP解析により詳細に調べた結果、mycobacteriaの病原性に関わる重要な遺伝子が存在していた。

臨床分離株を用いて、これらの遺伝子の存在をPCR法

より調べた結果、TH135株ゲノムの特異的領域に存在する遺伝子は肺MAC症患者由来株に多く、また104株ゲノムの特異的領域に存在する遺伝子はHIV陽性患者由来株により多く存在していた。以上の結果から、肺MAC症と全身播種性MAC症を引き起こす菌株は遺伝学的特性が異なっており、進化の過程で獲得した特異的遺伝子がMAC症の感染様式に影響を与えていると考えられた。

肺MAC症患者由来 *M. avium* TH135株のゲノム解析の結果、巨大プラスミドの存在が示唆された。その存在をS1 nuclease-PFGE (pulsed-field gel electrophoresis) 法、さらに特異的プローブを用いたサザンハイブリダイゼーション法で確認を行った。これまで、*M. avium* からpVT2などの4.8 kb ~ 16 kbの比較的小さなプラスミドの報告がある。この新規プラスミド(pMAH135)のサイズは194,711 bp、ORF数は164、そしてGC%は66.5%で染色体のGC%(69.3%)に比べて低かった。興味あることに、pMAH135上には病原性に関与するtype VII分泌装置やmycobactinの合成、さらに薬剤耐性に関与するmultidrug efflux transporterと相同性を示す遺伝子が存在していた。*M. avium*分離株を用いて、これらの遺伝子の存在をPCR法により調べた結果、HIV陽性患者由来株に比べて、肺MAC症患者由来株に多く存在した。しかし、ブタ由来株にはほとんど存在しなかった。さらに、*M. avium*分離株を分子疫学的解析法であるVNTR (variable number tandem repeats) 解析を行った結果、これらの遺伝子を保有している菌株は特定のクラスターを形成した。以上の結果から、pMAH135は肺MAC症の発症、さらに宿主特異性に関与していることが示唆された。さらに、このプラスミドを保有する菌株は、特定のVNTR genotypeを示したことは興味深い結果である。

現在、全国の国立病院機構の各病院より分与して頂いた病態が明らかな肺MAC症患者由来株を使用して、ゲノム解析により得られた情報をもとに遺伝学的特徴を調べており、それらの特性と病態との関連性を解析中である。

SY1-4

動物モデルを用いた宿主因子の検討

石井 幸雄、松山 政史
(筑波大学 医学医療系)

感染症は病原微生物（菌側因子）、感染経路（環境因子）、および被感染個体（宿主因子）により成立する。このうち宿主因子は主として感染防御に働く因子であり、感染症の発症および進展の感受性を規定する因子である。感染症の発症増悪における宿主因子の役割は感染症によってまちまちであるが、非結核性抗酸菌（NTM）症、特に*Mycobacterium avium* complex（MAC）症では、HIV感染症などの免疫不全個体において播種性MAC症として発症すること、肺MAC症が閉経後の痩身女性に好発することなどから、宿主因子の役割の高い疾患であると考えられる。

臨床検体を用いた疾患感受性遺伝子探索研究からは、MAC症発症感受性と相関する遺伝子多型が幾つか報告されているが、病態形成におよぼす役割については未だ不明な部分が多い。細胞内寄生菌である抗酸菌の感染防御は、初期防御や貪食に関わる非特異的免疫である自然免疫系と、抗原提示後に作動する菌特異的防御系である獲得免疫系に大別される。前者ではマクロファージ、樹状細胞、好中球、上皮細胞などが、後者ではT細胞がそれぞれ中心的な役割を演じ、両者が相互に作用することでより効率的な感染防御系を形成する。これらの細胞、および細胞の分化や機能発現に関わる緒分子はNTM症においても重要な宿主因子であり、その異常や性能の差異は疾患感受性に密に関連することが予想される。

NTMは肺胞マクロファージに貪食されても通常は殺菌を免れ細胞内で増殖する。インターフェロン（IFN）- γ は主にtype 1ヘルパーT（Th1）細胞より産生されるサイトカインで、マクロファージの活性化に必須である。IFN- γ で活性化されたマクロファージでは誘導型一酸化窒素合成酵素（NOS2）の遺伝子発現が誘導され、一酸化窒素（NO）の産生が亢進することで抗酸菌殺菌能が高まる。更にIFN- γ はマクロファージ、樹状細胞に作用し、これらの細胞からのインターロイキン（IL）-12産生を促進する。IL-12はTh1細胞を分化誘導するサイト

カインであり、IFN- γ とIL-12によるポジティブフィードバック機構は、IFN- γ /IL-12 axisと呼ばれる。メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症（MSMD）において、IFN- γ 受容体、IL-12受容体、およびそのシグナル伝達分子の欠損が高頻度で認められること、播種性MAC症において、IFN- γ 自己抗体、IL-12自己抗体が認められることより、IFN- γ /IL-12 axisが特に播種性MAC症の宿主因子として重要であることが認識された。IFN- γ 、IL-12、およびNOS2を欠損するマウスでは実際に*M. avium*に対する感受性が有意に高まっており、宿主因子としてのIFN- γ /IL-12 axisの重要性は動物モデルにおいて個体レベルで検証された。

肺MAC症では、播種性MAC症のような明らかな宿主因子は今までに同定されていない。動物モデルにおいても全身感染モデルが中心で、肺感染モデルは今まで殆ど検討されてこなかった。我々はMAC臨床分離株を経気道感染させることで、4ヶ月まで緩徐に進行するMAC慢性肺感染症マウスモデルを作成し、肺炎症や菌増殖に関する宿主因子を検討した。最近ではTh1細胞に加え、Th17細胞の結核免疫応答への関与が明らかになりつつある。Th1細胞、Th17細胞の分化誘導、およびTh1サイトカイン、Th17サイトカインの発現誘導はそれぞれ転写因子T-bet、ROR γ tにより調節される。T-bet高発現マウスではMAC肺病変は非常に軽度であり、Th1偏移、Th17抑制が生じていた。一方T-bet欠損マウス、ROR γ t高発現マウスでは肺病変が高度で、Th17偏移が見られた。これらの結果は肺MAC症においてはTh1/Th2バランスではなく、Th1/Th17バランスが感染や肺炎症を規定する組織因子であり、これらが転写因子のレベルで調節されることを意味していた。Th1/Th17バランスはマクロファージ機能の調節、局所の粘液線毛クリアランスの調節等、肺MAC症の幅広い宿主防御に関与する可能性も示唆された。シンポジウムでは肺MAC症を中心に自他の最新の知見を交えて概説したい。

SY1-5

ヒト遺伝子解析を用いた肺MAC症に関わる宿主因子の検討

土方 美奈子、松下 育美、慶長 直人
(公益財団法人結核予防会 結核研究所 生体防御部)

肺非結核性抗酸菌症、nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease (肺NTM症)は*Mycobacterium avium* complex (MAC) 症を中心に、近年増加傾向が続いており、基礎疾患を持たない中高年の女性に発症する特徴的な一群、また既存の肺病変に伴う症例、その他の疾患に続発するものが知られている。感染症一般に病原体側の因子、外的環境要因、内的宿主要因があいまって発症に至ると考えられるが、特にNTMのような弱毒菌の場合、内的宿主要因の関与は起炎菌の定着・増殖や発病に重要な意味をもつものと考えられ、罹患しやすい人種集団、年齢、性別などの特徴の他、遺伝要因が注目される。最も顕著な例として、メンデル式の遺伝様式を示すインターフェロン γ /インターロイキン12系統の遺伝子異常が家族性の播種性NTM感染症の原因となることが報告されている。

抗酸菌感染症に対する感染防御にはTh1系T細胞による細胞性免疫が重要な役割を果たすが、我々は、それ以外にも、肺NTM症の成立には遺伝要因による気道粘膜防御の脆弱性が関与しているのではないかと考え、それらの検討を行ってきた。気道粘膜防御能の恒常的な障害により、上気道病変(慢性鼻副鼻腔炎)と下気道の気管支・細気管支病変を合併する病態は副鼻腔気管支症候群(sinobronchial syndrome, SBS)と称され、遺伝的な発症要因の存在が考えられている。このうち西欧諸国の代表的疾患である嚢胞性線維症(cystic fibrosis, CF)の約20%、アジア地域、特に我が国の典型的なSBSに含まれるびまん性汎細気管支炎(diffuse panbronchiolitis, DPB)の約20%、また原発性線毛機能不全(primary ciliary dyskinesia, PCD)の約10%にNTMが検出されることが報告されている。これらはSBSによる上下気道の粘膜防御の障害をベースとする二次的なNTM感染と考えられるが、古典的CFをきたす*CFTR*遺伝子変異は日本では非常に稀な中で、CF発症には至らないもののスプライシング効率低下によって低発現型

となる*CFTR*のイントロン8の多型が、日本人の肺MAC症と関連することを我々は見いだしている。SBS発症に関わる遺伝子の比較的小さな遺伝的变化が、典型的なSBSの上下気道感染を示さなくても、NTM感染の誘因となっている可能性があることが示唆される。

我々は、DPBの主要疾患感受性領域である第6染色体のヒト白血球抗原(HLA)クラスI領域の*HLA-B*座と*HLA-A*座の間に、新規ムチン遺伝子*PBMUCL1*(HUGOにより*MUC22*と命名)と*PBMUCL2*を同定し、それらの遺伝子領域内にDPBと関連する遺伝的多型を見いだしている。このDPB主要疾患感受性領域には、隣接する*MUC21*、*DPCRI*とあわせ、4つのムチン、ムチン様遺伝子がクラスターを形成している。全ゲノム領域に分布するマイクロサテライトマーカーを利用して候補領域の絞り込みを行った研究では、同じくHLA領域の、*HLA-B*座より*HLA-DRB1*座側に存在する*MICA*遺伝子の多型が肺MAC症と関連することも我々は見いだしている。HLA領域は多くの免疫炎症関連遺伝子を有し、多型に富み、非常に長く連鎖不平衡状態が保持されているため、HLA遺伝子型自体を含めて複数の多型が疾患と関連する可能性もあり、解析が難しい領域である。*PBMUCL1*、*HLA-B*、*MICA*の各多型の連鎖不平衡状態、ハプロタイプの検討では、健常コントロール群に比べて肺MAC症群、特に基礎肺疾患を有するMAC症でハプロタイプ頻度に違いがある傾向が見られた。既に報告した*MICA*多型以外にもHLA領域に他の疾患関連因子がある可能性については、さらに検討が必要であると考えられる。

肺NTM症に関連する宿主側要因は、全身性の要因、肺局所の要因、先天性、後天性の要因さまざまであるが、気道粘膜の脆弱性に注目し、探索を進めていくことによって、さらなる病態解明の糸口が得られるものと考えられる。

シンポジウム 2

非結核性抗酸菌感染症の臨床
—臨床現場で求められているエビデンス—

座長 佐々木 結花（結核予防会複十字病院呼吸器センター 呼吸器内科）
座長 長谷川 直樹（慶應義塾大学病院感染制御センター）

昨今、実臨床でも肺非結核性抗酸菌症（肺NTM症）の患者数の増加が実感される。それは2008年に発表された我が国の診断基準の簡便さも一因と考えられるが本基準を用いた疫学調査は実施されていなかった。今回本邦で初めてNTM症に関する厚生労働省の研究班（「非結核性抗酸菌症の疫学・診断・治療に関する研究」班長:阿戸 学）が組織され2007年以来となる全国疫学調査が日本呼吸器学会の教育認定および関連施設873施設を対象に実施された。肺NTM症の実態に関する最新情報を結核予防会複十字病院の倉島篤行医師に発表いただく。NTMは、人から人に感染しないとわれ、臨床経過が非常に長い、中には同症が直接死因になる例もある。本症の我が国における長期予後について貴重な検討をされた昭和大学の森誠医師には本症の経過や予後規定因子についてお話をいただく。診断基準が簡便になり、自覚症状を認めない軽症例も診断可能

になったが、効果の高い治療法のない現在では、治療開始時期には明確な基準はなく個別に判断されている。この疑問に答えるために慶應義塾大学の君塚医師には無治療で経過観察した診断確定肺NTM症についてご発表いただく。肺NTM症の臨床における未解決問題のひとつとして治療期間があげられる。治療により排菌陰性化が達成されても治療終了後に再燃、再感染することが知られている。NHO東名古屋病院の中川医師にはこれらの問題点も踏まえて治療についてのお話を伺う。本疾患に対する多剤併用薬物療法においてkey drug はマクロライド系のクラリスロマイシン（CAM）はである。結核予防会複十字病院の森本医師にはCAM耐性化の危険因子やCAM耐性例に対する治療戦略についてお話いただく。肺NTM 感染症に関する重要な臨床的課題解決への糸口になる各発表が日常臨床で本疾患と対峙されている皆様にお役にたてば幸いである。

SY2-1

NTMの疫学

倉島 篤行 (公益財団法人 結核予防会 複十字病院)

近年全世界的に肺非結核性抗酸菌症の増加が指摘されているが、わが国の本症罹患率や有病率は国際的に見て最も高いレベルであると推測されてきた。しかしわが国本症の全国的調査は非結核性抗酸菌症研究協議会が2007年に行った以降は皆無であった。本症の全国調査は1968年、当時の国立療養所非定型抗酸菌症協同研究班が全国の13施設の国立療養所で行ったのが嚆矢である。全国統計である結核症罹患率との対比で本症の推定罹患率を算出したのは1980年であり、その時に1971年からのdataを改めて計算し1971年に0.89であったのが1980年には1.51とした。以後国療非定型抗酸菌症協同研究班は1997年まで毎年の全国サーベイから本症推定罹患率を26年間継続的に発表してきたという国際的に類例のない業績を残してきた。この後我が国の結核統計では平成8年の活動性分類改訂で非結核性抗酸菌症登録数が「非定型抗酸菌陽性」として結核の統計1999年版(1998年統計)から2003年版(2002年統計)まで記載された。この中で最も登録数が実態と近いと推定される2000年の数字では非結核性抗酸菌症は罹患率が3.9、年末時治療中が5.1、年末時観察中が2.1で有病率と考えられる年末時合計は7.2であった。この後非結核性抗酸菌症研究協議会が2001年と2007年に、200床以上の全ての病院へ対象を広げアンケート調査を行った。2001年調査では6ヶ月間に受診した新規の肺非結核性抗酸菌症および同期間の菌陽性肺結核症を求め521/2051病院(25.4%)から回答があった。前者は1522例(29.2%)、後者は3692例(70.8%)で、全数調査である2002年の「結核の統計」に掲載された排菌陽性結核患者数から推定すると肺非結核性抗酸菌症の新規発生数は7500人、人口10万対の推定罹患率は5.9と計算された。2007年の調査は、期間は2ヶ月に短縮し他は同一内容で行われ、回答数は532/2674病院(19.9%)で肺非結核性抗酸菌症の人口10万対推定罹患率は5.7であった。今回、平

成26年度厚生労働省厚生労働科学研究委託として新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発研究事業「非結核性抗酸菌症の疫学・診断・治療に関する研究」が承認され、非結核性抗酸菌症の疫学に関する研究の一環として、病院施設を対象とした全国アンケート調査を2007年以降7年ぶりに実施した。

研究班のこの項目に関する班員構成は下記である。主任研究者 阿戸 学 (国立感染症研究所免疫部部長) 分担研究者 疫学調査担当 御手洗 聡 (財団法人結核予防会結核研究所抗酸菌部部長) 研究協力者 倉島 篤行 (財団法人結核予防会複十字病院臨床研究アドバイザー) 研究協力者 長谷川 直樹 (慶應義塾大学医学部感染制御センター教授) 研究協力者 星野 仁彦 (国立感染症研究所ハンセン病研究センター感染制御部室長) 研究協力者 南宮 湖 (慶應義塾大学医学部呼吸器内科) 研究協力者 森本 耕三 (財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター)

【方法】日本呼吸器学会認定および関連873施設に、2014年1月から3月まで3ヶ月間の肺NTM症と結核症の新規診断数を記入するアンケート調査を実施した。質問項目内容は従来と同じ骨子であるが、診断基準は2008年改訂に合致するものとし、指標疾患としての結核症は菌陽性肺結核ではなく新登録結核とした。

【結果】回収率は53.1% (暫定値) で、同期間中の新登録結核の診断数は2053例で、肺NTM症の診断数は2369例であった。同期間の新登録結核年換算罹患率は12.9人/10万人であり、肺NTM症の罹患率は14.9人/10万人と推定される。肺MAC症が90.1%と大多数を占め、その内訳は、東日本ではM. aviumが75.3%、M. intracellulareが24.7%であるのに対し、西日本ではM. aviumが57.2%、M. intracellulareが42.8%であった。

【結語】肺NTM症の推定罹患率は14.9人/10万人と算出され、医療医学および公衆衛生上、重要な感染症である。

SY2-2

最適な治療、治療期間、レジメン —現状の知見—

中川 拓（独立行政法人 国立病院機構 東名古屋病院 臨床研究部・呼吸器内科）

肺MAC症の最適な治療とは何であろうか。残念ながら現在の薬物療法では肺MAC症を完治させるほどの殺菌効果は期待できない。よって、できるだけ高い効果が得られ、忍容性が高く、コストが安い治療法が最適な治療ということになる。標準治療はリファンピシン（RFP）、エタンブトール（EB）、クラリスロマイシン（CAM）の3剤併用療法であることが日米のガイドラインに示されておりプラクティスとして定着しているが、これはもともとHIV感染症に合併した播種性MAC症に対するエビデンスから肺MAC症に応用されたものである。肺MAC症の治療としての妥当性を示すエビデンスは意外に乏しい。たとえばRFP+EB+CAM治療は肺MAC症の生命予後を改善するのを探索する無作為化比較試験などは存在しない。

CAMは単剤での臨床効果が示されている唯一の薬剤であるが、CAM単剤治療はCAM耐性を誘導するため禁忌とされる。CAM耐性は予後不良因子であることがいくつもの研究で示されている。CAM+キノロンの組み合わせもCAM耐性をおこしやすく、CAM+RFP+EBあるいはCAM+EBの併用はCAM耐性出現を減らすと報告されている。

CAMとともに抗菌力にすぐれているのはアミノグリコシドである。二重盲検無作為化比較試験により標準治療にストレプトマイシン（SM）を追加すると排菌陰性化率が改善する臨床効果が示されているが、治癒させるわけではなく注射剤であるためすべての症例に追加する必要性は乏しいと考えられる。重症例や治療抵抗例、手術前後など症例を選んで併用する。カナマイシン（KM）、アミカシン（AMK）は保険適応が通っていないが、専門医で好んで用いられている。MACに対するキノロンの有効性は確立していないが、動物実験モデルではシタフロキサシン（STFX）＝モキシフロキサシン（MFLX）＞ガチフロキサシン（GFLX）＞レボフロキサシン（LVFX）の順に有効性が認められ、臨床研究でもGFLX、MFLXなどで一定の有効性が報告されている。副作用やCAM耐性などで他の薬剤が使えなくなった場合に二次治療薬として併用される。

副作用も大きな問題である。米国でガイドラインを

遵守した治療がほとんど行われていなかったという衝撃的な報告がなされた。日本の方がガイドラインに忠実な多剤併用療法が行われていると思われるが、副作用にて減量中止を余儀なくされる場合が少なくない。減感作などで治療再開できる場合も多いので安易にあきらめないことが重要である。また原因薬剤が特定できれば、原因薬剤自体は再開できなくても他の薬剤で治療継続することは十分可能である。治療が長期にわたるうえに治癒させることが困難であることから、現在の標準治療は効果のうえでも忍容性の意味でも明らかに不十分であり、よりよい治療法が求められている。週3日の間欠投与の忍容性が高いという報告もなされているが、わが国での検証は不十分である。

さらに問題を複雑にしているのが肺MAC症の臨床像の多様性である。すなわち、治療介入しなくても大きな問題とならないような症例、薬物治療により著明に改善する症例、治療しても進行性に悪化していくような症例があり、すべてひとまとめに扱うのは妥当ではないと思われる。外科治療の介入により予後の改善が望める症例もあり、必要性を適切に評価することも求められている。

肺MAC症の薬物治療を終了すると、再燃がよくみられる。菌陰性化1年間治療した場合、治療終了後の再燃は別のgenotypeの菌による外来性再感染が主体であったという研究があり、これを根拠に米国のガイドラインでは治療期間を菌陰性化後1年としている。しかし日本の研究から、少なくとも切除不能な空洞や気管支拡張が多発している症例では従来の標準的治療期間よりも1年程度延長した方が再燃しにくいと考えられる。長期に治療した場合にCAM耐性化をおこしやすくなるのかどうかはまだわかっていない。

肺MAC症の治療の最大の目的は、病状をコントロールして重症化を抑制し、呼吸不全への進展や死亡を回避することにある。肺MAC症の薬物治療は不十分なながらも一定の効果があり、多くの患者は化学療法を行いつつ通常の社会生活を営むことが可能である。医師側が肺MAC症治療の意義と限界を理解して、患者に丁寧に説明することが重要である。

SY2-3

無治療例の増悪の現状からみた治療導入時期

君塚 善文 (慶應義塾大学 医学部 呼吸器内科教室)

肺MAC症を含む肺NTM症の治療開始時期について現在のところ明確な基準は存在しない。日本結核病学会および日本呼吸器学会の化学療法に関する見解2012年改訂版やATS/IDSA 2007の提言においても、「診断即治療開始とは限らず別個に決めるべき要件」となっている。一方、患者に相対する臨床の現場では如何にエビデンスがなくともこれまでの知見に基づき総合的に判断し、現時点での最善を尽くさなければならない。そこで、今回は本症の臨床像を構成する様々な要素の中から、「画像所見」「患者背景」「菌側因子」の3点に注目して現在までの知見を整理していきたい。

まずは「画像所見」である。伝統的に本症の病型は“空洞形成型”と“結節気管支拡張型”に分類され、それぞれの臨床像が大きく異なることが既に知られている。空洞を有する症例は生命予後が悪いことが幾つかの報告で示されており、空洞の形成が病巣内部の菌の大量増殖を引き起こし周囲への散布源となると考えられている。そこで空洞保有症例には積極的な治療が推奨される。また、Nontuberculous mycobacteriosis-Tokyo/Tokai Research Consortium (NTM-TRC) のプロジェクトとして実施された多施設共同後ろ向き観察研究では、一定期間無治療経過観察された肺MAC症患者は6.9 ± 5.7 (mean ± SD) 年の観察期間のうち、全体の26.8%の患者が4.9 ± 4.8 年で治療が導入されていた。更に無治療経過観察中にBMI,%FEVの有意な低下および画像上の悪化が有意に認められた。以上より、無治療では緩徐であるが臨床像の有意な悪化を示すことが分かった。

次に「患者背景」である。上記の無治療経過観察症例の観察研究で、肺病変が改善と増悪を繰り返しながらも臨床像が緩徐に悪化していくことが明らかになった。特に若年(40歳代以下)発症の患者において本症の罹病期間は長くなるため、高齢の発症者に比してより積極的な治療適応があると考えられる。また、森本らによると本症による死亡数は2000年代以降、特に女性で増加している。従来、過去の結核罹患を背景とする空洞形成型には男性が多く、本症の予後も男性が悪いと考えられていたが、結核罹患数の減少など、肺の器質的疾患の変遷が本症の臨床像へ影響を与えているのかもしれない。

3つ目に「菌側因子」である。近年の遺伝子解析の進歩から*M. abscessus* complexが*M. abscessus*, *M. massiliense*, *M. bolletii*の亜種に細分可能となったが、特に狭義の

*M. abscessus*症の治療反応性は不良であり、後2者は比較的良好である。*M. abscessus*症の中でも肺感染症が次第に増加しているが治療方法は確立しておらず、十分な臨床的検証はない。患者に十分な耐術能があり、切除可能な限局する病変であれば外科的切除も積極的に検討すべき菌種といえる。また、前述の無治療症例の観察研究では診断時の菌株を用いて菌側解析を行っている。特定の挿入配列(IS)の有無が増悪と関連するとの報告もあるが、この集団ではIS挿入の有無と経過に有意差は見られなかった。一方、増悪治療開始群には菌の多クローン感染が有意に見られ(P = 0.027)、VNTR解析を元にしたマンハッタン距離に応じた年齢補正後のオッズ比も有意に増加していた(オッズ比1.226, P = 0.006)。ここから多クローン感染が将来の増悪を見据えた積極的な治療の適応となる可能性が示された。

MACを中心とする肺NTM症の治療は長期におよび、その治療費用や薬剤による副作用のリスクも十分に検討しなければならない。治療開始の基準が明確でないため上記の情報を踏まえて患者とよく相談し方針を決定していくことが望ましいと考えられる。また、リポゾームアミカシンやソリスロマイシンなど新規抗酸菌感染症治療薬の臨床現場の投入により状況が変わる可能性も高く、最新の知見を更新していくことも必要である。

NTM-TRC「無治療経過観察後ろ向き研究」メンバー (敬称略,順不同)

慶應義塾大学病院感染制御センター:長谷川直樹, 藤原宏, 岩田敏

慶應義塾大学病院呼吸器内科:君塚善文, 石井誠, 浅見貴弘, 南宮湖, 船津洋平, 田坂定智, 別役智子

慶應義塾大学保健管理センター:西村知泰

慶應義塾大学クリニカルリサーチセンター:阿部貴之, 佐藤裕史

国立感染症研究所感染制御部:星野仁彦

結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター:前田伸司

結核予防会複十字病院呼吸器センター:森本耕三, 倉島篤行

東京医科歯科大学病院呼吸器内科:榎原ゆみ, 藤江俊秀, 稲瀬直彦

SY2-4

クラリスロマイシン耐性肺MAC症の原因と対策

森本 耕三 (公益財団法人結核予防会 複十字病院 呼吸器センター)

世界的に肺非結核性抗酸菌症が増加しているとする報告が続いており、中でもMACがその主たる原因菌とするものが多くを占める。本邦は肺MAC症の割合が90%と他国よりも高く、これは1970年初頭から始まった国療研究班の報告からも明らかとされており、これに続くM. kansasiiやM. abscessusは合わせても10%程度のみである。MAC症治療は1950年代から結核と同様の治療が長く行われていたが、1980年代末に本邦で開発されたクラリスロマイシン (CAM) が転回点をもたらしたことは周知の如くである。現在のCAMを含む多剤併用療法はAIDS合併MAC症治療RCTの成果を基に米国のWallace、Griffith、また田中らがEB、RFPによる多剤併用療法を1990年代後半に発表したことに始まる。肺MAC症治療がRCTが殆ど行われていないにも拘わらず短期間で世界的スタンダードを確立できた理由は、上記のようにAIDS症例RCTから得られたデータの恩恵が大きいことは疑う余地のないところである。肺NTM症による死亡の増加が明らかとされた本邦において、キードラックであるCAMに耐性の肺MAC症は、その要因の一つとなっていることが予想されることから、これを克服できる新規薬剤が開発されるまで取り組まれるべき重要課題である。CAM耐性MAC症の検討にあたり、ここで再度AIDS合併MAC症の予防・治療のRCTを、CAM耐性化の予防に注目して振り返り、次に肺MAC症例では過去に唯一のGriffithらによる大規模な報告を、治療を中心に振り返り検討の基礎としたい。

まず、進行AIDS症例 (CD4<100) における播種性MAC症 (dMAC) に対するCAMの予防効果は、プラセボ群 (dMAC症発症: 16%) とCAM群 (6%) の比較試験によって示された。リファブチン (RBT) の有効性およびCAMとの併用効果 (CAM+RBT) は、CAM単剤との3群比較が行われ、dMAC発症はCAM群9%、RBT群15%および併用群7%と併用効果は明らかではなく、副作用は15.8%、18.2%および30.8%と併用群で高かった。耐性菌はCAM失敗の29% 併用群の25%に認められ、RBTにはCAM耐性化予防効果も示されなかった。CAMに週1回のアジスロマイシン (AZM) を入れ替えたスタディーも同様にRBT併用の効果は高いものの (dMAC:併用群2.8% vs AZM群7.6%)、副作用は併用群で高い (併

用群21% vs AZM群16%) ことが示されている。マクロライド耐性化はAZM群11%で併用群も同様であったとしている。次に播種性MAC症治療時のCAMへの併用薬は、CAM+clofazimine 併用とこれにEBを加えたCAM+clofazimine+EB、およびCAM+clofazimineとCAM+rifabutin+EB 3剤の比較試験などにより、いずれもEB群で再発および耐性化予防効果が明らかであったことからCAMへの第一選択薬として確認されている。いっぽう3剤目としてのRBT追加効果はCAM+EB、CAM+RBT、CAM+EB+RBTの3群比較が行われ、再発および耐性化はCAM+EB群と3剤併用群で有意差はないものの、菌陰性化 (40%、42%、50%) は3剤群で2群に比して高く、有意に予後良好であったことが示された。これに対しRBT追加は、4か月後に反応を認めた症例の解析では耐性化抑制に働いたという報告がある。

Griffithらは1990年代に独自に行ったスタディーからCAM耐性化経過の判明している24例と、他施設から紹介された耐性例 (27例) の計51例の検討を行っている。CFタイプが27例 (男性78%)、NBタイプは24例 (女性90%)。この分析から3剤併用治療中の耐性化は治療経過に関係なく6ヶ月で0.7%、全体で4%のみ認めたとしている。いっぽう39/51 (76%) にCAMまたはCAM+フルオロキノロンが投与されていた。菌種は原因は明らかでないが77%がM. intracellulareであった。耐性例に対する治療は、アミノグリコシド+手術を行った11/14 (79%) が陰性化したのに対して、その他の治療での陰性化は5%のみであった。予後は、陽性持続例で13/38 (34%) が1年で死亡、17/38 (45%) が2年で死亡したとしている。その他CAM (3.5%) とAZM (3.8%) の耐性化の傾向に差異は無いこと、連日投与と週3回投与にも差異がないことを示している。

シンポジウムではCAM耐性肺MAC症の臨床的分析結果を、耐性までの経過、治療、予後を中心に発表する予定である。

共同研究施設 (施設担当): 国立国際医療研究センター (森野英里子)、東名古屋病院 (中川拓)、慶應義塾大学病院 (南宮湖)、複十字病院 (森本耕三)

SY2-5

NTMの予後は予測できるか

林 誠¹⁾、高柳 昇²⁾、杉田 裕²⁾(昭和大学 藤が丘病院 呼吸器内科¹⁾、埼玉県立循環器・呼吸器病センター 呼吸器内科²⁾)

日本のNTMの内訳は*Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) 症が最多で80%以上を占め、*M. kansasii*、*M. abscessus*がそれに続く。このうち*M. kansasii*は多剤併用化学療法が有効な菌種とされ、*M. abscessus*症は現在のところ正確な予後の把握に必要な症例は集積されていない。これらに加えて日本におけるNTM症の増加はMAC症の全国的な増加が主な原因と考えられており、今講演は主にMAC症の予後について議論する。MAC症の予後としては総死亡、MAC死亡、呼吸不全、画像悪化などが指標になる。MAC症は結核や*M. kansasii*症と異なり、診断された症例全例が治療対象になるわけではない。効果に比較して副作用の比較的多い多剤を長期間投与する必要があるためである。無治療と比較して多剤治療が、予後を改善し、QOLを上げることが証明されれば、標準治療となろう。現在は症状改善や菌の陰性化、画像改善、再排菌などで効果が論じられている。“MAC症の治療が予後を改善する”ことの指標としては、総死亡の減少、MAC死亡の減少、呼吸不全への進行の抑制、画像悪化の抑性などが考えられる。英国胸部学会(BTS)がMAC症に対するリファンピシン+エタンブトールに加える薬剤としてクラリスロマイシンが良いのかシプロフロキサシンが良いのかの前向き試験を行った。First end pointは(1)MAC死亡、(2)治療不成功率、(3)再発率であった。つまり、MAC死亡の数を減少させる治療が良い治療ということである。残念ながら、いずれの治療群でもfirst end pointに差はなかった。肺癌

治療では2つ以上の治療群の優位性を比較するときは、予後因子別に層別化を行う。BTSの結果は両治療群に真に有意差がないのか、どちらかの群に予後不良な症例が多く含まれていたのか、の可能性が考えられる。そこでMAC症の予後因子の解析が必要と考え、2012年にAJRCCMに検討結果を報告した。634例のMAC症の5/10年総死亡率は23.9/46.5%、5/10年MAC死亡率は5.4/15.7%、総死亡のリスク因子(多変量解析)は男性・高齢・既存疾患・結節気管支拡張症型以外・BMI・貧血・アルブミン・赤沈であり、MAC死亡のリスク因子は線維空洞型・BMI・貧血・CRPであった。治療の優位性を比較する臨床研究を行うときは、これらの因子で層別化を行う必要がある。一方、AJRCCMに報告した結節気管支拡張症型の5年MAC死亡率は2.8%である。この低い死亡率から考えて、結節気管支拡張症型の治療薬による予後改善効果をMAC死亡で判定することは現実的には不可能であろう。肺癌ではtime-to-progressionも有用な臨床評価項目である。そこで、結節気管支拡張症型782例のtime-to-progressionを検討した。5/10年画像悪化率は39.1/54%であった。画像予後が生命予後の代わりとなる臨床評価項目になる可能性はあろう。では、MAC症の予後は予測できるのであろうか。予後不良因子を有する例の予後が悪いことは明らかである。予後不良因子をいくつか組み合わせれば予後の予測はより正確になる可能性はある。シンポジウムではこの成績も併せて報告したい。

シンポジウム3

院内感染としての結核の制御

座長 石塚 全（福井大学医学部 病態制御医学講座 内科学（3））
座長 三嶋 廣繁（愛知医科大学大学院医学研究科 臨床感染症学）

医療施設は結核の罹患率の高い高齢者と疾患やその治療に関連して免疫力の低下した患者の集まる場所であること、医療関係者の結核罹患率は一般人に比較すると高いという事実があることなどを考慮すると、結核の医療施設内感染が問題となる危険性を常にはらんでいる。さらに、医療者側の結核に対する関心の低下や診断の遅れも医療関連感染対策上大きな問題点である。

一方、近年IGRAによる接触者健診も広まり、結核菌感染の高い環境で勤務する医療関係者についてIGRAのベースラインデータを得ておくことが推奨されている。

本シンポジウムでは「院内感染としての結核の制御」という共通のテーマで行政（保健所）、大学病院、市中病院、老健施設からの視点で4名のシンポジストの先生方からご講演いただく。最初に松本先生には接触者健診の要否の検討を行った結核患者の中で入院時には結核と診断されず入院中に肺結核と診断された患

者を対象に病院における結核診断の遅れと接触者健診との関連を分析、評価した結果について発表いただく。徳江先生には結核病床を有する大学病院での結核院内感染対策としてのIGRA測定のほか、感染症患者の外来診察室の整備、第一種感染症指定医療機関としての感染対策にまで言及していただく。澤井先生には一般市中病院における結核の院内感染対策について、自施設に入院となった塗抹陰性肺結核症例の解析結果を発表いただき、高齢者肺結核の診断の遅れに関する問題にも触れていただく。最後に中村先生には、老健施設には結核の既感染者が多く、免疫低下者が含まれる集団が生活を営む場であることより、老健施設における結核対策について、高齢者結核の診断の遅れや医療面としての健康管理の問題点などについてご発表していただく。

本シンポジウムが医療施設内結核感染対策のため、有益な場となることを期待したい。

SY3-1

病院における診断の遅れと接触者健診

松本 健二 (大阪市保健所 感染症対策課)

厚生労働省の調査では、2005～2009年までの5年間に結核集団感染が182事例発生し、その内30事例が医療機関であった。結核患者の暴露が多いと考えられる医療機関は結核感染リスクが高い場所である。病院の接触者健診は、入院時には結核と診断されていなかった患者が入院中に結核を発病し、その患者の感染リスクが高いと考えられる場合に実施することがほとんどであり、結核診断の遅れが増すほど感染リスクが増していく可能性が高い。そこで、病院における結核診断の遅れと接触者健診との関連を分析・評価した。

(方法) 2010年1月～2011年9月に、大阪市保健所で接触者健診の要否の検討を行った結核患者の中で、入院時結核と診断されおらず、入院中に肺結核と診断された患者を対象とした。主な調査項目 1) 入院時；入院の原因となった病名(呼吸器疾患、呼吸器疾患以外の2種類に分類)、咳や痰などの呼吸器症状、胸部XP(入院前1ヶ月から入院日まで)、連続三日間抗酸菌喀痰検査(三連痰)、免疫抑制剤(副腎皮質ホルモン製剤や抗がん剤など) 2) 入院から結核診断までの日数 3) 結核診断時(感染性の高さに係わる項目)；胸部XPの病型、結核菌検査、呼吸器症状の有無と出現時期 4) 感染リスクに係わる項目：初発患者および病院職員のマスク、初発患者に対する感染リスクが高い処置(危険処置：気管内挿管、気管内吸引、気管支ファイバー等)

5) 接触者健診の要否と接触者健診結果

(結果) 1) 初発患者の背景男性が136例(67.0%)、女性67例(33.0%)、計203例であった。平均年齢は71.1歳と高く、免疫抑制剤投与は36例(17.7%)に行われており、結核発病のリスクが高い患者が多くを占めていた。また、危険処置は74例(36.5%)に実施されており、結核感染に対して十分な配慮が必要と考えられた。

2) 入院時の状況入院時胸部XPは130例(64.0%)に実施されていたが、入院時より呼吸器症状のあった62例の内15例(24.2%)は入院時胸部XPが実施されていなかった。入院時三連痰の実施は34例(16.7%)であった。 3) 結核診断時の状況診断名は肺結核が196例、喉頭結核3例、胸膜炎4例であった。胸部XPで67例に空洞を認めた。喀痰塗抹陽性の程度は陰性が1例(0.4%)、1+、2+、3+がそれぞれ68例(33.5%)、66例

(32.5%)、68例(33.5%)であった。このうち、128例(63.1%)は呼吸器症状なしで診断されていた。 4) 初発患者の入院から結核診断までの日数 入院から結核診断までの日数の中央値は14.0日であった。7日以内が82例(40.8%)、30日以内が137例(68.2%)であった。入院時三連痰を実施した患者で7日以内の診断が多く、一方、免疫抑制剤投与例では7日以内の診断が有意に少なかった。 5) 接触者健診の要否と結果 接触者健診の検討依頼があった203病院のうち86病院(42.3%)に接触者健診を行った。接触者健診は、初発患者が喀痰塗抹量2+以上あるいは危険処置が行われた場合、有意に多く実施していた。潜在性結核感染症の発生を認めた病院の割合が多かった要因は「入院から結核診断までの日数が8日以上」、「看護師のサージカルマスク着用なし」、「危険処置あり」であった。

(考察) 入院中ということを加えて7日以内を早期診断と仮定すれば、入院の原因となった病名が呼吸器疾患であることや呼吸器症状の有無と早期診断は関連を認めなかった。また、咳や痰などの呼吸器症状が無く結核と診断された例が半数を超えたが、こういった呼吸器症状を認めない例でも喀痰塗抹陽性で発見されていたため、結核を鑑別診断に加えて、早期診断に努めるべきである。

免疫抑制剤投与例は入院から結核診断までの日数は有意に長かっただけでなく、有意に喀痰塗抹陽性の程度が多かった。したがって、免疫抑制剤投与例では、より入念に結核発病のリスクを考慮すべきである。入院時胸部XPの実施と早期診断に関連を認めなかったが、患者の平均年齢が71.1歳と高く、また、免疫抑制剤投与例も多かったため典型的な陰影を示す例が少なかった可能性が考えられた。一方、三連痰実施は早期診断に結びついていることより、結核を疑った場合は積極的に結核菌検査を実施すべきである。結核の院内感染を防ぐためには早期診断が望まれる。そして、結核を疑った場合、結核が否定されるまで感染防止対策を実施し、特に飛沫核を発生させやすい処置は結核感染のリスクを高めるため、十分な感染防止対策が必要であると考えられた。

SY3-2

結核病床を持つ大学病院における病院感染対策

徳江 豊（群馬大学 医学部附属病院 感染制御部）

群馬大学医学部附属病院は病床数731床を有し、近年、結核病棟が縮小されているなか、結核病棟を9床稼動しており、県内外の紹介患者や当院で発生した患者を受け入れている。患者層は、現代の結核患者の特徴でもある高齢者や外国人、さらに当院特有なものとして透析患者、重症患者が多いことがあげられる。地域の中核病院であるとともに、大学病院として専門性が高く、重症患者の多い、先進的医療を積極的に行っており、20の診療科目を有するため、研修医を含む医師が多く、院内において横断的な視点で実施することが必要な統一的な感染対策には困難が伴うことがある。

結核菌の診断は、喀痰・胃液などの検体の直接塗抹検査と培養検査が主体であったが、ヒト型結核菌と非結核性抗酸菌との鑑別にPCR法などの遺伝子学的な診断法が利用され普及している。インターフェロン γ 遊離試験(IGRA)は、BCGとヒト型結核菌のアミノ酸配列の非相同部分を刺激抗原として利用した方法で、被験者のBCGワクチン接種の有無に係わりなく結核感染の有無を調べることが可能で、新たな結核診断法として利用されている。当院は院内検査部で測定しており、近年増加している生物学的製剤使用前にはIGRAを利用して結核感染オウムをチェックしている。さらに、新規採用者にはIGRAによる検査結果の提出を求めており、曝露時のベースラインとして利用している。

結核症は飛沫核により空気感染することから、咳嗽のある患者にはサージカルマスクを着用させ、結核の飛沫核が浮遊するおそれのある場合には、医療従事者

はN95マスクを着用し、空気感染予防策をとる。N95マスクが顔面に密着して漏れないことを確認するフィットテストを行うことが必要であり、当院では定期的にフィットテストを行うことで自分にあったN95マスクの選定と装着訓練としている。患者は周囲の区域に対して陰圧で、定期的な換気が行われ、室内空気が区域外に循環する前に高性能濾過を受ける設定のされた個室に入れる必要があり、当院では平成21年4月に南病棟1階の総合診療部の西側に、病院玄関を通らずに直接入室できる陰圧の感染症患者の外来診察室を整備した。結核疑い患者のみならず、インフルエンザ、麻疹、水痘などの感染症患者や原因菌不明の不明熱や呼吸器感染症の診察に利用している。

群馬県内には各診療地域に第二種感染症指定病院は各地域に整備されていたが、群馬県内には第一種感染症病棟は設置されていなかったため、平成22年度国・県補助事業として群馬大学医学部附属病院内のサイクロロン棟を改築して第一種感染症病床を整備した。平成23年4月1日、第一種感染症指定医療機関に指定された。7月には施設見学会を開催し、その後模擬患者を対象としたシミュレーションを行った。現在はエボラ出血熱等の一類感染症疑い患者の対応が可能になるよう訓練を行っている。

当シンポジウムでは、結核感染対策のみならず、結核病床を持つ大学病院としての自施設の感染対策について述べる。

SY3-3

市中病院における結核の院内感染対策

澤井 豊光（長崎みなとメディカルセンター市民病院 呼吸器内科）

近年の我が国の結核の動向として結核罹患率は漸減傾向を示しており、2013年には人口10万対16.1まで低下した。しかし、欧米諸国と比べれば依然として高く、中蔓延国の域を出るものではない。わが国の結核患者の約80%は医療機関で発見されているが、そのほとんどは結核指定病院ではなく一般医療機関や精神病院で発見されているのが現状である。結核が一般市中病院で発見されることが多いとはいっても、二次感染の予防対策を要する排菌症例に関しては速やかに結核指定病院へ転送されるため、一般市中病院で従事する医療従事者の結核に対する意識は低く、これがdoctor's delayへとつながっていくことは周知の通りである。

一方、結核患者の高齢化は進み、生物学的製剤をはじめとした免疫抑制薬の多用、移植医療など医療の高度化に伴って、様々な合併症を有する結核患者が増加してきており、比較的特殊な処置、治療を要する合併症を持つ結核患者の場合には一般市中病院で治療を行わざるを得ない状況も想定しておく必要がある。

そのため、結核罹患率をさらに減少させ、かつ、特殊な合併症を有する結核患者の医療の質を向上させていくためには一般市中病院における結核院内感染対策の充実が必要と考えられる。

結核の院内感染対策に関しては、一般市中病院のみならずすべての医療機関を対象として、平成22年3月に日本結核病学会より発表された「医療施設内結核感染対策について」において詳しくまとめられている。QFT検査やBCG接種などによる健康管理、空気感染隔離室の整備や安全キャビネットの設置といった環境上の感染防止、N95マスクや予防衣の着用による個人の感染防止、結核患者発生時の接触者健診など医療施設内での二次感染、集団感染の予防対策として当然ながら重要な対策であるが、最も大切なことは感染源すなわち結核患者の早期診断と隔離、加えて有効な治療による早期の菌陰性化である。

当院では結核患者の早期診断と隔離を行うため、外来で予診の段階で咳嗽・喀痰を訴える患者にはサージカルマスクを着用させ、咳嗽・喀痰が週単位で持続する患

者の場合には診察前に胸部X線検査と喀痰塗抹検査（喀痰は陰圧の採痰ブースで採取）を行い、結核が疑われる場合には速やかに採痰ブースへ隔離している。しかし、外来時あるいは転院時に肺結核が疑われる胸部画像所見を呈しているにもかかわらず入院となった喀痰塗抹陽性肺結核症例が最近5年間で2例みられている。この2例はともに呼吸器内科以外の診療科での症例であり、今後、施設内での定期的な結核および結核感染防止に関する啓蒙、啓発を行うことで、結核に関する意識を高めていく必要がある。

最近5年間で入院となった塗抹陰性肺結核症例は12例で、その診断方法の内訳は、気管支鏡検査 5例、喀痰抗酸菌培養 4例、気管内痰抗酸菌培養 1例、結核菌PCR 2例であった。胸部画像上肺結核が疑われた症例は比較的早期に気管支鏡検査や結核菌PCRが行われたため短期の入院で転院となっていたが、喀痰抗酸菌培養や気管内痰抗酸菌培養で診断された5症例は当初は肺結核が疑われておらず、培養陽性での診断のため長期入院となっていた。これらの5症例は、胸部画像上陰影の分布が下葉優位であったり、粒状影や空洞影も目立たず、肺結核を強く疑う所見ではなかったこと、肺炎球菌性肺炎や誤嚥性肺炎合併例もあったことから、抗菌薬療法が繰り返行われていた。抗菌薬の効果が乏しい場合、比較的若年者であれば気管支鏡検査へと容易に進んでいくのであるが、この5症例の平均年齢は87.2歳と高齢で全身状態も不良、また認知症で不穏状態の症例もあったことなどから気管支鏡検査が躊躇されたものと思われた。また、5例中4例は喀痰の結核菌PCRが行われていなかった。

高齢者の肺結核は典型的な症状や検査所見を欠くことも多く、誤嚥性肺炎との鑑別が困難こともしばしばであり、若年者に比べdoctor's delayが起りやすいものと思われる。高齢者の場合、肺炎と考えていたとしても最初の喀痰検査での抗酸菌培養は必須であり、抗菌薬療法に対する効果が乏しい場合には喀痰の結核菌PCRまで行うとともに気管支鏡検査を積極的に検討していくことが、doctor's delayを防ぐために重要と考える。

SY3-4

老健施設における結核対策

中村 敦（名古屋市立大学 呼吸器・免疫アレルギー内科学、名古屋市立大学病院 感染制御室）

わが国の結核罹患率は近年漸減傾向にあるものの欧米先進諸国に比べ依然として高い。またかつて結核が蔓延していた時代とは異なり、最近ますます結核患者の高齢化が進む傾向にあり、新登録結核患者において70歳以上の高齢者は6割近くに達し、80歳以上の患者が結核患者全体の3人に1人を占めている。

高齢者では結核の典型的な症状を示さない場合も多いため、気付かれにくく診断が遅れる原因になっている。また老健施設の中には一般医療面としての健康管理が十分でなく、これに起因して発生した施設内感染の事例もしばしばみられている。老健施設における結核対策を以下に示す。

1. 入所時の結核健診

活動性結核の有無に関して胸部X線検査を含む健康診断を実施する。既往歴や治療歴、陈旧性結核所見を有する、あるいは咳、痰、微熱、倦怠感、食欲不振、体重減少などの症状を認める入所者には喀痰検査を実施する。

2. 入所後の健診と発病の早期発見

年1回の定期健康診断で胸部X線検査を実施する。また糖尿病や悪性腫瘍などの合併あるいは免疫抑制剤治

療を受けているなど結核発病のハイリスク者に対しては、巡視時に上述のような呼吸器症状、全身症状の有無に積極的に注意を払い、疑いのある場合には早期に医療機関への受診を促す。

3. 職員の健康管理と教育、連携

職員全員が定期的結核健康診断を受診するように徹底するとともに、日頃から結核感染の予防法や発生時の対応について教育をおこなっておく。結核患者の発生頻度が高い施設では職員の入職時にIGRAの実施を考慮する。

4. 保健所との連携

入所者ないし職員が結核と診断された場合には、直ちに所轄の保健所に連絡、協議をおこない、接触者検診など必要な措置を講じる。

老健施設は結核の既感染者が多く罹患率が比較的高いと同時に、体力低下に伴う免疫低下者が含まれる集団が生活を営む場であることをしっかりと認識し、結核の発生に特に注意を払う必要がある。

シンポジウム4

IGRAsの臨床的有用性と解釈上の問題点

座長 伊藤 穰 (名古屋市立大学 呼吸器・免疫アレルギー内科学)
座長 福島 喜代康 (日本赤十字社 長崎原爆諫早病院)

インターフェロン γ 遊離試験 (interferon-gamma release assay : IGRA) は、BCGや多くの非結核性抗酸菌には存在しない結核菌群特異的抗原の刺激により結核菌特異的T細胞から産生されるインターフェロン γ 測定し、結核感染を診断する検査である。現在、本邦ではクオンティフェロン® TBゴールド (QFT-3G) とTスポット® TB (T-SPOT) の2種類の方法が利用可能である。日本ではBCG接種が広く行われており、ツベルクリン反応 (ツ反) では結核感染の診断特異度が低かったため、IGRAはツ反に代わる結核診断法として接触者検診において利用されてきた。潜在性結核感染症 (LTBI) の診断におけるIGRAの有用性が明らかにされるにつれ、近年ではLTBI治療を積極的に行う上でも重要な検査法となっている。現在、IGRAは結核の接触者検診におけるLTBI診断に加えて、活動性結核の補助診断を含めた新しい免疫学的な結核感染診断検査法として臨床現場で広く利用されているが、ときにその結果の解釈に迷うこともあるかと思われる。

本シンポジウムでは、IGRAの有用性と解釈上の問題点について、まず川崎医科大学呼吸器内科の小橋吉博先生にIGRAにより活動性結核、潜在性結核、結核治療後の陳旧性結核の鑑別が可能かについてお話をいただく。次に神戸市中央区保健福祉部の藤山理世先生に結核接触者健診においてIGRAをどのように活用し、その結果をどのように解釈して医療機関につなげていくかについてお話をいただく。また、免疫診断研究所の原田登之先生には、IGRAの解釈で常に問題になる偽陰性、判定保留に関して、QFT、T-SPOTそれぞれについて解説していただく。最後に日本赤十字社長崎原爆諫早病院の福島喜代康先生には、QFTとT-SPOTの比較についてご自身の検討結果を示していただき、さらにIGRAと胸部CTを用いたLTBI診断のgold standardの提唱も含めてご解説いただく。本シンポジウムを通じて、IGRAについて改めて理解を深めていただき、臨床現場でIGRAをより適切に活用できれば幸いと考える。

SY4-1

結核の活動性を評価できるか？

小橋 吉博（川崎医科大学 呼吸器内科）

〔目的〕2012年にT-SPOT.TBが本邦で承認されて以降、QFTとともに結核感染診断に臨床の場で頻用されるようになってきている。しかし、IGRAは免疫学的反応をみているため、活動性結核の補助的診断法としては有用であるが、活動性結核と潜在性結核を鑑別することは難しいとされてきた。今回私共は活動性結核、潜在性結核および陳旧性結核と診断した症例に対して行われたQFT-3Gの結果を3群間で比較検討した。

〔対象と方法〕対象は、2010年以降に当院において結核菌が何らかの臨床検体から同定された活動性結核48例、結核患者との接触歴があり、自覚症状がなくかつ画像上の異常所見も認めない潜在性結核32例、過去に結核に対する明らかな治療歴があり、現在は非活動性である陳旧性結核45例とし、これらの症例の主な臨床所見、IFN- γ 産生レベルなどを比較検討した。

〔結果〕臨床所見では、潜在性結核群で医療従事者が大半を占め、平均年齢が最も低年齢、女性が多く、基礎疾患のない症例が多かった。また、検査所見では活動性結核群がリンパ球数やアルブミン濃度が最も低く全身状態が不良であった。QFT-3Gの判定結果は、活動性結核群で79%が陽性、陳旧性結核群では36%が陽性と陳

旧性結核群で優位に低かった。一方、IFN- γ 産生レベルを比較すると活動性結核群 3.32 ± 3.74 IU/ml、潜在性結核群 1.53 ± 2.17 IU/ml、陳旧性結核群 1.05 ± 2.20 IU/mlと活動性結核群で有意に高値を呈していたが、いずれの群でも10 IU/ml以上の高値をとる症例もあり、3群間で重なる症例が散見された。

〔考察〕QFT-3Gを中心に結核の活動性をIGRAで評価ができるか検討したが、いずれの群においても高値をとる症例やオーバーラップする症例も複数みられており、末梢血を用いたIGRAでは活動性を評価していくことは難しいと思われた。過去に、私共は炎症局所から採取したBALFを用いて活動性肺結核の診断に有用への評価を試みてみたが、BALF中の単核球数が十分確保できない症例が多く、体腔液（胸水など）を用いての診断法を除いて臨床応用は難しい状況である。一方、欧米の最近の報告では末梢血を用いて、活動性結核と潜在性結核を鑑別する際にIFN- γ 以外の新たなバイオマーカーを測定すると活動性の評価ができるかもしれないとも述べられている。こうした最近の知見も含めて報告したい。

SY4-2

陽性であった場合の対応と接触者健診での活用

藤山 理世（神戸市中央区保健福祉部、神戸市保健所）

IGRAで陽性であった場合、BCGの影響は受けないので結核に感染はしていると考えられる。しかし、IGRA陽性であったとしても潜在性結核感染症の段階なのか、発病しているのか、または活動性のある結核かどうかはIGRAの結果だけでは診断できない。そのためまず発病しているかどうかの検査を実施する。具体的には胸部X線検査であるが、単純撮影だけかCTも必要かは議論がある。咳・痰などの症状があれば、喀痰検査も必要である。また、リンパ節腫脹などの所見やその他の症状があれば、肺外結核を考慮した検査も必要である。その結果発病と診断されたら、4剤または3剤の標準治療を行い、発病していないと考えられたら、潜在性結核感染症(LTBI)としての治療を行う。ただし、いつ感染したのかは判断できないこと、感度特異度は100%ではないこと、また免疫能の未熟な小児の問題、既感染率が高いと考えられるが免疫が低下している可能性も考えられる高齢者の問題等をよく認識して、事例ごとに総合的な判断と対応が必要となる。

では、総合的な判断とはどのようなことか、IGRAの接触者健診での活用において、保健所で実際にどのような対応を行っているかを述べる。

結核発病患者の発生届が提出された場合、必ず周囲への感染の可能性を検討する。具体的には咳・痰の程度と期間、喀痰塗抹の程度と胸部X線像の所見とである。最近ではCTも撮影されていることが多いので、空洞の有無に加えて気管・気管支病変の有無にも注意が必要である。症状と所見から菌を外に排出していた可能性が高ければ高感染性と判断する。肺結核以外でも喉頭結核などで喀痰塗抹が陽性になるような場合は高感染性である。次にその患者の生活実態職場環境など人と一緒にいた条件を調査する。同居の家族は感染している可能性が高いことを念頭に置き検査する。職場など毎日のように過ごす場所では、広さと換気の状態などを考慮に入れ、接触者健診の範囲を決める。調査は空間的にも時間的にも広めに、咳・痰の症状の出現時または診断の3ヶ月前まで遡って行い、実際の健診は、同心円状の考え方でより接触の程度が高い者からグループ分けして実施する。初めから感染の可能性の高くない者を

対象にすると陽性的中率が低下して予想に反す結果となる。一方、短時間の接触でも痰の吸引などの処置で感染の可能性が高くなる場合もある。対象者側の因子も重要である。乳幼児においては、IGRAの感度が低いといわれており、陰性であった場合に感染していないと判断するにはツベルクリン反応検査(ツ反)も併用すべきである。また他疾患の影響で免疫が低下している者においては判定不能となる可能性も感度が低い可能性もある。

IGRAは主に結核発病者におけるデータをもとに陰性陽性の判定基準が設定されている。発病者と潜在性感染者の応答がこれらの診断技術に対して同等という保証はない。そこで我々は平成17年～19年の接触者健診において、接触状況を数値化した接触度とクオンティフェロン第二世代(Cellestis社、以下QFT)ならびにツ反結果との関連について検討し、感染診断におけるQFT検査の有用性を検証した。その結果接触度を指標にツ反と比較してQFT検査の方が有用であることが示唆された。神戸市では「結核の接触者健康診断の手引きとその解説」に則して、接触状況の濃厚なものからQFT検査を実施し、1つの事例で感染者が多数みられた場合には健診を拡大し、LTBIの発見・発病予防に努めている。QFT検査の対象者を検討しまた解釈する際には接触状況が最も重要であり、それをスコア化した接触度は目安になると考えている。また、分子疫学調査の結果でindex caseの菌がクラスターサイズの大きい菌や過去に発病者・感染者を多く出している菌かどうかを確認し接触者健診に活用できるよう努めている。

総合的に最近の感染であるが発病はしていないと判断された場合、LTBI治療を勧めるべきであるが、ケースごとの事情(合併症・薬剤アレルギーの有無・妊娠出産の可能性など)を考慮し、よく説明して6月または9月の服薬を支援し、不規則治療や中断により、耐性化することのないよう支援を行う。

加えて、IGRA陰性であった人にも感度は100%ではないことを踏まえて、有症状時には受診すること、適宜健診を受けることを説明しておくことが重要である。

SY4-3

偽陰性、判定保留の解釈

原田 登之（一般社団法人 免疫診断研究所）

現在、インターフェロン- γ 遊離試験（Interferon-Gamma Release Assays; 以下IGRA）には、クオンティフェロン[®]TBゴールド（以下QFT-3G）と2012年10月に承認されたT-スポット[®].TB（以下T-SPOT）の2種類があり、両者共に結核感染診断が必要とされる様々な場面で広く使用されている。両検査共に結果の解釈として、陰性は未感染、陽性は感染疑いと判断されるが、「判定保留」という感染・未感染の判断が難しいグレーゾーンが設定されている。この判定保留の考え方は両検査法で異なっており注意を要する。QFT-3Gの判定保留の捉え方は添付文書において、「感染のリスクの度合い（例えば、被検者の感染源との接触の濃厚さ、接触期間および感染源の排菌状況、咳の状況など）を考慮し、経過観察し、再測定などして総合的に判定する」とされている1）。この考えに基づき、接触者健診のガイドラインにおいては「集団的に検査を実施してQFT陽性率が高い場合などには、「判定保留」者も「感染あり」として扱う。感染・発病リスクの高い事実がない場合には、陰性の扱いとなる。」と記載されている2）。従って、感染リスクの低い通常の健診等における「判定保留」は、基本的に陰性として取り扱う。これに対して、T-SPOTでは前提となる判定として、ESAT-6（パネルA）あるいはCFP-10（パネルB）刺激によるスポット数より陰性コントロールのスポット数を差し引きした値が6個以上で陽性、5個以下で陰性とする基準が設定されている。しかし、さらに判定上の注意点として「双方のスポット数の最大値が5～7になった場合、検査結果は「判定保留」と考えられる。このような場合、「陽性」または「陰性」の判定は、検査結果としては有効であるが、数値が8以上となった場合、或いは、数値が5未満となった場合と比較して、結果の信頼性がやや低下する可能性がある。このような結果となった場合、再度血液を採取して検

査を行うことが推奨される。再検査の結果が再び「判定保留」となった場合、他の診断方法を用いるか、又は、臨床的・医学的症状や患者背景を考慮の上、医師の判断のもとで結核菌感染の状況を総合的に診断すること。」と添付文書に表記されている3）。以上のことをまとめて、T-SPOTにおいてスポット数6、7個で陽性判定保留、5個で陰性判定保留という判定基準が設定されており、QFT-3Gの判定保留の考えは適用されずに再検査が推奨されている。IGRA検査における偽陰性については、全ての検査がそうであるようにIGRA検査も感度は100%でないため、偽陰性は少なからず発生する。しかし、偽陰性になり易い状況を把握しておくこと結果判定する際に非常に有利である。IGRA検査は免疫反応を応用している検査であるため、当然のことながら様々な免疫不全状態において感度は低下し、偽陰性となる確率は高くなる。また結核感染後、免疫反応が成立する前に検査された場合も偽陰性となる。さらに、IGRA検査では生きたリンパ球を取り扱うため、検体の不適切な取り扱いによる偽陰性の発生も十分考えられる。従って、検査結果を解釈する際には、被検者の免疫状態、結核患者との接触後の期間、検査センターが添付文書を遵守し精度良く検査をしているか等を考慮する必要がある。IGRA検査の結果を判断する際には、これらの点を念頭に置き慎重に行うことが重要であると考えられる。

参考文献1. <http://www.quantiferon.jp/qft/doc/pdf/dl01.pdf>2. 感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引とその解説「結核の接触者健診Q&A」付き（平成26年改訂版）。2014年。公益財団法人結核予防会3. <https://www.tspot-tb.jp/product/download/pdf/PI-TB-JP-V4.pdf>

SY4-4

QFTとT-スポットどちらを使用すべきか？

～ QFTとT-スポットの比較検討～

福島 喜代康¹⁾、金子 祐子¹⁾、江原 尚美¹⁾、中野 令伊司¹⁾、松竹 豊司¹⁾、久保 亨¹⁾、
中村 茂樹²⁾、石松 祐二²⁾、河野 茂³⁾
(日本赤十字社長崎原爆諫早病院¹⁾、長崎大学第二内科²⁾、長崎大学³⁾)

【目的】結核の罹患率において、本邦は中蔓延国であり、さらなる結核罹患率の減少が必要である。そのために、潜在性結核感染症 (LTBI) の早期発見、早期治療も重要である。このLTBIとは、明らかな臨床的な症状も細菌学的所見もなく、さらにX線画像上でも結核を疑う所見はないが、結核菌が感染していること自体が潜在的な疾患であるという新しい疾患概念である。このLTBIの診断に必須の検査として結核の新しい免疫学的診断法がインターフェロン- γ (IFN- γ) 遊離検査 (IGRA) である。このIGRA検査には、現在QFT TB-ゴールド検査 (QFT) とT-スポット.TB検査 (T-SPOT) の2つの方法があり、共に活動性肺結核やLTBIの診断に保険適応であり、臨床応用されている。しかし、一般臨床において、同時採血による両者の比較については、十分に検討されていない。今回、活動性肺結核 (TB)、潜在性肺結核 (LTBI) について、同時採血によるQFTとT-SPOTの比較検討を行った。

【対象・方法】対象は2013年6月から2014年10月までに日赤長崎原爆諫早病院でQFTとT-SPOTの比較研究の同意を得たTB55例 (男37例、女18例；平均74.4歳)、LTBI 7例 (男5例、女2例；平均38.1歳) で非結核性抗酸菌症 (NTM) 32例 (男2例、女30例；平均70.1歳) および健常医療従事者 (HV) 42名 (男3例、女39例；平均37.9歳) を対照とした。HV以外は全例に胸部高分解CT撮影を行い、臨床症状、曝露状況も含めて総合的に診断した。LTBIの診断は、最近の明らかな結核菌の曝露歴を有する濃厚接触者でIGRA陽性であるが、低線量高分解胸部CT画像で明らかな結核の (初期) 病変の所見を認めない症例とした。QFT検査は、IFN- γ 遊離は院内でELISA法を用いて測定し、3抗原 (ESAT-6、CFP-10およびTB7.7) の刺激による総IFN- γ 産生が0.35IU/ml以上

を陽性、0.1IU/ml未満を陰性とし、中間を判定保留とした。一方、T-SPOTは、検査センターに外注して測定し、全例T-cell Xtendを用いて検査した。米国FDAの判定基準で陰性コントロールを引いた2抗原 (ESAT-6、CFP-10) 刺激でのスポット数の最大値が4以下の場合陰性、5～7は判定保留、8以上を陽性とした。

【結果】QFT陽性率vs. T-SPOT陽性率は、TBでQFT：90.7% vs. T-SPOT：74.1% ($p < 0.051$) であった。一方、LTBIではQFT：100% vs. T-SPOT：14.3% ($p < 0.005$) であった。また、NTMでは、QFT：6.3% vs. T-SPOT：3.1%であった。HVではQFT：4.8% vs. T-SPOT：0%であった。

【考案・結論】今回の同時採血による検討では、QFTとT-SPOTはいずれもTBでは高い陽性率であり、TBの補助診断に有用であった。低線量高分解胸部CT発見の初期結核3例中1例は、QFT陽性、T-SPOT陰性であった。特にLTBIにおいて、QFTとT-SPOTの陽性の比較では、QFTは全例陽性で、T-SPOT陽性は7例中1例にすぎず、QFTの陽性率が有意に高かった。すなわち、TB接触者検診でのQFTの有用性が示唆された。また、低栄養やリンパ球減少例ではQFTの反応が低下している場合があり、T-SPOTでの再検査を検討する。さらに、今回のT-SPOTは外注検査で、採血32時間後に反応開始できるT-cell Xtendを使用しているが、T-cell Xtendの使用の有無などについても検討が必要である。また、LTBIの診断のGold standardはないため、LTBIとCT発見初期結核の鑑別が十分になされていない可能性がある。LTBIの診断を最近の明らかな結核菌の曝露歴を有する濃厚接触者でIGRAが陽性となり、低線量高分解胸部CT画像で明らかな結核の所見を呈しない症例とすることを提唱したい。

シンポジウム 5

生物学的製剤と抗酸菌感染症

座長 門田 淳一（大分大学医科部 呼吸器・感染症内科学講座）
座長 藤田 昌樹（福岡大学医学部呼吸器内科）

近年、関節リウマチ、クローン病、乾癬などの治療に対して、炎症性サイトカインや表面抗原物質などの病態形成に重要な分子をターゲットとした治療薬、生物学的製剤が導入され、画期的な成績を得ている。しかしながら、これらの分子は感染免疫防御機構にも深く関わっており、生物学的製剤を投与することで免疫不全を来し、易感染性状態になることが危惧される。とりわけ生物学的製剤の使用による抗酸菌感染症の合併が大きな問題となっている。肺結核に対する対策はある程度コンセンサスが得られてきたが、いまだ対処が不十分なケースも散見される。一方、非結核性抗酸菌症に対する対策は議論が分かれるところである。生物学的製剤使用は、非結核性抗酸菌症合併症に対しては原則禁忌であるが、症例が蓄積されるに従って、生

物学的製剤の恩恵を受けることが可能な症例も存在することが示唆されてきた。

本シンポジウムでは、大阪大学、朝野和典先生より生物学的製剤によって生じる免疫不全の機序について、名古屋大学、八木哲也先生より生物学的製剤使用時の結核併発のリスクと予防について、大阪府結核予防会、松本智成先生より結核併発症例の治療と生物学的製剤使用時の再投与について、慶応大学、長谷川直樹先生より非結核性抗酸菌症合併例に対する生物学的製剤使用について、それぞれ講演していただく。生物学的製剤と抗酸菌感染症の現状について参加者とともにディスカッションし、認識を共有できれば幸甚である。

SY5-1

生物学的製剤でなぜ感染症が起りやすくなるのか？

朝野 和典（大阪大学 医学部附属病院 感染制御部）

革新的な医薬である生物学的製剤は、過剰な免疫応答を抑制することにより、リウマチなどの自己免疫疾患の治療を行う薬剤である。免疫応答は一方で外敵から自己を守る働きがあるため、外来性の寄生体による感染症に罹りやすくなる。生物学的製剤の多くは炎症性サイトカインの抑制に働く。頻度の高い感染症として、結核をはじめとする抗酸菌感染症、一般細菌による肺炎などの感染症、ニューモシスチス感染症、真菌感染症が知られている。夫々の感染症についてその疫学的背景とメカニズムを考察する。

1. 結核症 (Tuberculosis) 生物学的製剤投与時の結核の発症は生物学的製剤投与後3か月以内に起こることが多いことから、多くの場合再感染ではなく、既存の潜在結核病巣からの再燃発症であると考えられている。TNF阻害剤でTNFの作用を遮断すると、肉芽腫の維持機能が破断し、肉芽の内部で冬眠していた結核菌が活性化し、壊死部分が気道と交通すれば空洞が形成され、血管やリンパ管と交通すれば、全身へと感染病巣が広がってゆく。このようにして、TNF阻害作用のある生物学的製剤投与下の結核は再燃発症する。また、その特徴は肺外結核が多いことである。生物学的製剤投与による結核の罹患率の上昇についてはこれまで正確な疫学統計データが示されなかったが、近年ようやく日本でも疫学的データ (Ninja) が発表され、リウマチ患者は一般人口の4倍結核罹患率が高く、生物学的製剤を投与するとさらに罹患のリスクが高く（一般人口の3～34倍）なるため、投与当前の潜在結核罹患のスクリーニングと、生物学的製剤開始前の潜在結核の治療開始の重要性が改めて示された。最近の話題として、生物学的製剤使用中の再感染発病への注意が必要であるとの議論がなされている。

2) ニューモシスチス (Pneumocystis jirovecii) 肺炎 Pneumocystis jiroveciiは、微生物学的な培養ができないため、結核菌に比べ感染応答の詳細な機序についての研究や薬剤感受性に関する研究などは進んでいない。臨床的に、ニューモシスチス肺炎 (PCP) の発症には、CD4+T細胞、肺胞マクロファージ、好中球およびこれらの細胞の産生する炎症性メディエーターが関与して

いることがわかっている。リウマチ疾患患者においては、副腎皮質ステロイド、メトトレキサートがPCPの発症を誘発する。近年、生物学的製剤の投与によっても、PCPが発症することが明らかになっている。市販後調査を含めた生物学的製剤投与患者におけるPCPの発症率は0.2～0.3%であり、日本では実臨床の現場で結核の発症頻度より高い。PCPの発症は、近年の遺伝子解析によって、PCPの発症エピソードごとに異なる遺伝子型のPneumocystis jiroveciiによって発症することなどより、再感染発病であることが強く示唆されている。また、生物学的製剤によって発症するPCPはHIV感染患者に発症するPCPとは異なる病態であることが報告され、HIV感染患者に比較して予後が不良である。また、生物学的製剤投与患者のPCPの発症頻度の増加には、コロニゼーションの頻度の違いも指摘されており、生物学的製剤投与中にニューモシスチスの定着が起りやすい宿主側の環境ができる可能性が示唆されている。

3) 細菌性肺炎 生物学的製剤投与中の感染症としては、一般細菌による肺炎が最も高頻度である。原因となる細菌は、肺炎球菌、インフルエンザ菌、マイコプラズマ、黄色ブドウ球菌、クラミジアなど一般の肺炎の原因菌と同じであるが、生物学的製剤投与中の患者は医療関連肺炎として薬剤耐性菌、特に緑膿菌の関与も考慮する必要がある。

細菌性肺炎の予防として肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている。生物製剤投与中の患者では、抗体の獲得について、正常と変わらないという報告、減弱すると言う報告、TNF阻害薬とMTX併用群では減弱するなど報告がなされており、未だ一定した見解が得られていないが、必要な場合には積極的に接種すべきである。

4) レジオネラ肺炎 最近、生物学的製剤に特異的に報告されている細菌性肺炎としては、重症のレジオネラ肺炎が目目されている。レジオネラ肺炎は、TNF阻害薬の投与によって発症の危険性が高くなることが指摘されており、たとえば、フランスからの報告では、TNF阻害薬投与患者57,711患者・年の観察で27名のレジオネラ肺炎が発症し、一般人口との標準化罹患比 (SIR) は13.1であったと報告されている。

SY5-2

結核併発のリスクと予防

八木 哲也 (名古屋大学大学院医学系研究科 臨床感染統御学)

様々な研究の成果をもとに、現在では腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor: TNF) や、インターロイキン (interleukin: IL) -6のような、炎症性サイトカインや細胞表面分子を標的とした生物学的製剤が登場し、慢性関節リウマチ、クローン病や膠原病の治療に使用され目覚ましい効果を上げてきている。現在慢性関節リウマチに使用されている薬剤としては、TNF阻害薬では、インフルキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴルの5種類があり、IL-6阻害薬では、トシリズマブが、抗原提示細胞表面のCD80/86に結合してCD28を通じた共刺激を阻害するアバタセプトがある。これらの製剤には、作用機序の他にも製剤種類の違い、投与経路の違い、マウス残存部分による違いによっても分類されるが、いずれも感染症発症のリスクが高まるのが共通の副作用として認められる。結核もその副作用として注意すべき感染症の重要なひとつである。その発症頻度は薬4000人から14000人を対象とした全国的な発売後調査結果のあるインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ、アバタセ

プトで、それぞれ0.28%、0.07%、0.12%、0.05%、0.03%となっている。この数字は少ないように感じるかもしれないが、全国の結核罹患率が10万人当たり16.7人（平成24年度）であることから考えると、約2倍から17倍リスクが高いということになる。

こうした生物学的製剤使用中の結核発症を予防するためには、使用前に問診、インターフェロン- γ 遊離試験（クオンティフェロン、T-SPOT）またはツベルクチン反応と胸部X線撮影を必ず行い、必要に応じて胸部CT撮影などを行って、肺結核を示唆する所見の有無について総合的に評価し、潜在性結核の可能性が高い患者では、生物学的製剤を開始する3週間前からイソニアジド内服による治療を行うことが重要である。日本リウマチ学会からは、慢性関節リウマチに対するこうした生物学的製剤の使用ガイドラインが出されており、遵守が望まれる。また生物学的製剤使用時のような免疫抑制下の結核感染は、肺結核症として発病する以外に、播種性結核や肺外結核として発症することが多いとされ、フォローアップ時には十分な注意が必要である。

SY5-3

結核併発症例の治療と生物学的製剤の再投与について

松本 智成 (大阪府結核予防会 大阪病院)

発症早期の関節リウマチ患者に生物学的製剤を使うことにより以前は不可能であるとされていた関節破壊の抑制のみならず修復までもが夢ではなくなりADLの維持のみならず生命予後の改善が可能になった。そのため学会、保険会社によりその積極的な治療が推奨されるようになり、2012年の世界の全ての薬の売り上げランキングでは、1位ヒュミラ、2位レミケード、4位エンブレル、5位リツキサシと関節リウマチに使用される生物学的製剤が上位ランキングされ関節リウマチ以外の疾患にもその適応が拡大されてきている。

RA治療ならびに潰瘍性大腸炎、クローン氏病、ベーチェット病眼病変、尋常性乾癬等の疾患の救世主と思われる生物学的製剤であるが、その中の一つである抗TNF製剤使用で上述の結核の発症頻度が上昇するという問題が明らかになってきた。また、2012年7月には、MTXを含むリウマチ治療における結核の増加に対して、MTX製剤であるリウマトレックス2mgの添付文章の禁忌に「活動性結核の患者」が追加された。したがって関節リウマチを中心とした上記疾患の治療において結核

対策は一つの課題である。また、非結核性抗酸患者症に生物学的製剤使用の是非も新たな課題になってきた。

抗TNF製剤によって結核発症した場合における関節リウマチの有効な治療法がなかった、さらに結核治療終了後のリウマチ治療に生物学的製剤が使われる事はなかった。我々は、抗TNF製剤にて結核発症した関節リウマチ患者に対して、同じ抗TNF製剤を世界で初めて再投与し、結核を発症した後も抗TNF製剤治療が選べるという選択肢を示した¹⁾。現在では、米国リウマチ学会がガイドラインに生物学的製剤にて結核発症した場合、結核治療後に生物学的製剤を使用できると記載した。さらに我々は、結核発症時抗TNF製剤を中止するのではなく有効な抗結核薬投与下であればむしろ抗TNF製剤を継続するほうが結核排菌期間短縮につながり結核治療上ならびに関節リウマチ治療に有用であることを示した。

1) Matsumoto T, Tanaka T, Kawase I. Infliximab for rheumatoid arthritis in a patient with tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 2006 Aug 17;355(7):740-1

SY5-4

非結核抗酸菌症は生物製剤使用の禁忌か

長谷川 直樹 (慶應義塾大学 医学部 感染制御センター)

生物学的製剤はサイトカインなどの特定の標的分子をピンポイント攻撃することによりその機能を抑制し、ステロイドを含む各種抗炎症薬では制御できない炎症を抑制可能な画期的な治療薬として登場し、様々な疾患に応用されるようになった。特に関節リウマチにおいてtumor necrosis factor - α (TNF- α) 阻害薬は関節の滑膜破壊を阻止して寛解導入を実現し、その臨床経過に変化をもたらした。患者の生活の質を劇的に改善した。一方これら生物学的製剤の標的物質は感染防御免疫にも深く関わっており、当初から生物学的製剤使用例における感染症合併例の増加が危惧されていたが、予想に違わず生物学的製剤使用との関連性を示唆する感染症合併例の増加が報告されてきた。これまでの報告によれば感染症の発生は使用開始数ヶ月～半年に多く、中でも結核発症例は地域の罹患率に応じて増加し、病態として肺外結核の頻度が高いことが特徴で、その多くは内因性活性化によることが知られている。一方TNF- α の作用を阻害することにより発生したこれらの事例を通して結核免疫におけるTNF- α の意義も明らかになった。その後、胸部画像検査、ツベルクリン反応やInterferon γ release assayによる結核感染および発病のスクリーニングを行い、適切な潜在性結核感染症の治療を推進することにより結核発症例は明らかに減少した。一方同じ抗酸菌感染症でも、生物学的製剤使用に伴い環境常在菌である非結核性抗酸菌による難治性あるいは致死性の重症感染症が報告された。症例の集積に伴い、生物学的製剤の中でもTNF- α 阻害薬に伴う例が多く、MAC以外にも多彩な菌種が原因菌となること、肺外病変を認める例が多いこと、致死例も稀ではないこと、などが指摘され、警戒感が高まった。その最も根本的な理由として非結核性抗酸菌症の難治性があげられる。結核の治療法は症例数の多い質の高い臨床研究に基づき確立しているが、非結核性抗酸菌症に対する治療は*M.kansasii*感染症を除き確立した治療法はない。これらの背景を踏まえて日本リウマチ学会から発表された関節リウマチ (RA) に対するTNF阻害薬使用ガ

イドラインでは非結核性抗酸菌症には細心の注意が払われてきた。2014年6月に発表された最新のガイドラインでも従来通り、治療効果の高い有効な薬剤がないため、原則禁忌、と記されている。確かに感染症を含め様々な合併症、副反応を伴う生物学的製剤であるが、その高い効果から患者にとっては切り札的存在であり、本製剤を使用できないこと、使用を中断することは切実な問題である。非結核性抗酸菌症が話題に上れば、必ず本症合併例における生物学的製剤使用の適否が、あるいは生物学的製剤使用例における非結核性抗酸菌症合併例への取り組み方が話題に挙がり、臨床医にとり重要な疑問として関心を集めてきた。その後、我が国からは、生物学的製剤投与例における非結核性抗酸菌症例に関する報告も散見され、それらを集積したケースシリーズも発表されてきた。特筆すべき点は最近の米国からの発表では以前とかわらず致死例が多いことが指摘されているが、我が国からの発表では死亡例がない点である。なかには生物学的製剤を非結核性抗酸菌症例に抗菌薬を併用しないで継続しても増悪傾向を認めなかった症例も報告されている。非結核性抗酸菌症は診断基準が簡便であるため、診断時には軽症例から重症例まで、また進行の遅いものから速いものまで多彩な症例が含まれ、一律に禁忌とすることについては検討の余地があると思われる。また、他国に比べて我が国では生物学的製剤開始時にリウマチ内科と呼吸器内科や感染症を扱う部門との密接な連携により的確に診断 (血清診断法や気管支鏡検査) され、適切に経過観察が行われているために致死例の報告がないとも考えられる。基礎疾患と非結核性抗酸菌症の病態の関連性、非結核性抗酸菌症の起原菌別の病態、作用機序の異なる生物学的製剤が非結核性抗酸菌症におよぼす影響の違い、などを検討する必要がある。本シンポジウムでは非結核性抗酸菌症を合併した生物学的製剤適用疾患における本剤使用の可能性について内外の報告および自験例を交えてお話ししたい。

シンポジウム6

結核研究の最前線

座長 富岡 治明（安田女子大学 看護学部看護学科基礎看護学）

座長 河村 伊久雄（京都大学大学院医学研究科感染・免疫学講座微生物感染症学）

結核は今なお世界最大の感染症の一つで、現在でも年間の死亡者数は約150万人に上ることが報告されている。我が国では1950年代以降結核発症率の著しい改善をみているが、欧米先進国と比較すると今なお新規罹患率は高く、低蔓延状態が続いている。今後、多剤耐性菌の出現頻度の増加や、結核発症率の高いアジア・アフリカ地域の発展途上国からの人的流入などにより、我が国における結核の増加が懸念される。

結核の原因である結核菌は細胞内寄生菌としての特徴を有し、宿主体内に侵入後マクロファージのファゴソーム内に取り込まれるが、リソソームとの融合阻害や、感染細胞の細胞死を制御することによりマクロファージ内で生存増殖する。一方、結核菌の感染は自然免疫応答を刺激し、それが引き金となって感染数週間後にはCD4⁺およびCD8⁺ T細胞を中心とした獲得抵

抗性が誘導される。しかし、宿主感染防御が発揮されても、体内より菌を排除することは容易ではない。さらに、成人の結核に対して有効なワクチンは開発途上にあるのが現状である。結核菌はヒトを宿主とすることに最も成功した微生物であり、宿主防御免疫に抵抗するための複雑な回避機構が有している。そのメカニズムを明らかにすることが結核の治療や予防法を改善するための鍵となる。

本シンポジウムでは、結核関連のレベルの高い基礎研究を続けているが、結核病学会以外の学会に拠を構えている先生方に最近の仕事を紹介して頂き、本学会の会員先生方に、結核の基礎研究とその臨床応用について、いつもとは違う視点で考えてみてもらうきっかけを提供できればと思っている。

SY6-1

BCG 亜株間のゲノムレベルでの比較

関 昌明¹⁾、林 大介²⁾、山本 三郎²⁾
 (越谷市社会福祉協議会 (元日本BCG研究所)¹⁾、日本BCG研究所²⁾)

BCGは結核予防の唯一のワクチンとして用いられてきた。しかし、成人結核に対する効果は一定ではないため、新規ワクチンの開発が必要であり、いくつかの先進的な研究が行われている。WHOのBCGワクチングループは新規結核ワクチンの開発には、まだ多くの時間がかかるため、現行BCGワクチンの役割は今後も続くことを考慮し、現行BCGワクチンを見直すことが重要であると判断した。このため、BCGワクチンに関する国際会議や共同研究が行われることとなった。これらの会議では世界中で用いられているBCGワクチンは異なったBCG亜株から製造されていること、BCG亜株間には遺伝的な違いが多数存在すること、同一のBCG亜株内にも異なった遺伝子型を持つグループ(サブポピュレーション)が存在すること等が報告された。また共同研究の結果、異なった数種類のBCG亜株が国際参照試薬として新たに樹立されることとなった。これらの会議や共同研究の結果を踏まえて、2011年にWHOは「BCGワクチンの製造と品質管理に関する基準」の改定を行った。この新しい基準では、BCGワクチン(亜株)の分子生物学的な特性が述べられている。現在ワクチンの製造に用いられているBCG亜株はCalmetteとGuérinによって開発されたBCGワクチン(オリジナルBCG)とは遺伝的にも形質的にも異なっており、結核に対する感染防御効果にも違いがある可能性が述べられている。これらの違いがワクチンの安全性や効果の違いにどのように関連しているのかは十分に解明されていないため、最新の科学技術を用いて遺伝的恒常性に関する品質管理を高める重要性が強調されている。この基準には新結核ワクチンに関する事項は除外されているが、組換えBCGや分子生物学的手法を用いて弱毒化した結核菌を用いた新結核ワクチンの開発を行う際にも関連する項目が含まれている。我々は2008年の本学会シンポジウムにおいて、BCG亜株間の遺伝的な違い、BCG亜株内に存在するサブポピュレーション、Pasteur株の全ゲノム塩基配列に基づくBCG亜株間の遺伝的な違いについて報告し、これらの違いがBCGワクチンの効果の違いに影響している可能

性を述べた。しかし、これらの解析はPasteur株(後期分与株)の全塩基配列に基づくものであり、後期分与株よりも遺伝的変異が少ないと考えられている初期分与株の全塩基配列は決定されていなかった。このため、我々は2009年にTokyo株(初期分与株)の全塩基配列を解読し、Pasteur株との全塩基配列の比較を行った。その結果、一塩基多型(SNP)、挿入/欠失(ins/del)変異、VNTR(variable-number tandem repeats)およびPE_PGRS遺伝子等に違いがあることが判明した。また、Pasteur株では欠損している領域(R2、RD14等)は、毒力のある*M.bovis*や*M.tuberculosis*と塩基配列が等しいことが明らかになった。

その後、遺伝子解析技術の進歩によりMoreau株、Mexico株およびKorea株の全ゲノム塩基配列、Russia株、Danish株、Tice株、China株のドラフト塩基配列が解読された。これらの塩基配列は公開されており、BCG亜株間の遺伝的な違いを検討することが可能となっている。しかし、Mexico株については他のBCG亜株と比較した遺伝的違いについて詳細な結果が報告されているが、他の亜株に関してはそうではない。従って、これらの解読されたBCGゲノム塩基配列の詳細な解析が必要である。そこで、Tokyo株と現在公開されている他のBCG亜株のゲノム塩基配列および我々が決定した塩基配列に基づき解析を行った。その結果、Tokyo株が最も変異が少なくオリジナルBCGに近いこと、初期分与株と後期分与株間の遺伝的違いに加えて、初期分与株同士および後期分与株同士の間にも多くの違いがあること等が明らかになった。また、同一の亜株を用いて製造されたワクチンでも遺伝的には異なる可能性が示唆された。Tokyo株に含まれるI型、II型に関しても、これまでに知られている違い(RDJapan)の他に、異なる塩基配列を持つ遺伝子が存在することが分かった。これらの知見は、BCG亜株間のワクチン効果の違いや、日本のBCGワクチンを理解する上で重要であり、組換えBCGや弱毒化結核菌を用いた新結核ワクチンの開発にも重要であろう。

SY6-2

結核の新規病原因子の解明

瀬戸 真太郎¹⁾、小出 幸夫²⁾(浜松医科大学 医学部 感染症学講座¹⁾、浜松医科大学²⁾)

結核菌には外毒素や組織破壊酵素などの明確な病原性因子は同定されていない。なぜなら、結核の基本的な病変は、結核菌の細胞内寄生性をもたらす細胞性免疫反応によって引き起こされる慢性肉芽腫性炎症であり、結核菌の毒力は感染によって誘導される宿主免疫に依存しているためである。そのため、結核菌の病原性因子として、宿主免疫反応を惹起する菌体成分やタンパク質があげられている。結核の根絶が困難であるのは明確な病原性因子が同定されておらず、ワクチン開発において標的タンパク質が同定されていないためである。さらに、結核菌が細胞内寄生性細菌であるためである。結核菌はマクロファージに貪食されても、殺菌分解機構から回避して増殖することができる。マクロファージは感染初期における強力な生体防御機構である。細菌などの微生物はマクロファージに貪食されて、マクロファージ内でファゴソームに包まれる。ファゴソームは初期エンドソームや後期エンドソームと融合して成熟が起こる。最終的にはファゴソームとリソソームが融合してファゴリソーム形成が行われ、ファゴソーム内の微生物は殺菌分解される。結核菌はファゴソーム成熟やファゴリソーム形成を阻害することによってマクロファージの殺菌分解機構から回避していると考えられている。これまで結核菌によるファゴリソーム形成阻害機構を明らかにする研究はさかんに行われてきたが、いまだその全容は明らかになっていない。我々は、結核菌の新規病原性因子の解明を目指し、結核菌による殺菌分解回避機構の詳細を明らかにした。小胞輸送機構を制御するRab GTPase (Rab) に注目した。

Rabは60以上のファミリー遺伝子から構成されているが、ファゴサイトーシスを制御するRabはこれまでRab5とRab7しか明らかになっていなかった。我々はファゴソーム成熟を制御するRabを同定して、結核菌ファゴソームに局在しないRabを明らかにすることができた。Rab7、Rab20、Rab39aはファゴソームの酸性化に、Rab7、Rab20、Rab32、Rab34、Rab38は消化酵素であるカテプシンDのファゴソームへの局在化に関与することが明らかになった。以上の結果は、結核菌ファゴソームではこれらのファゴソーム成熟を制御するRabが局在できないために、ファゴソーム成熟が阻害されて、その結果、ファゴリソーム形成が阻害されていることを示唆する。また、結核ワクチン株であるBCGや結核菌弱毒株であるH37Raではファゴソーム成熟を制御するRabがファゴソームに局在することから、結核菌の病原性発揮にはこれらのRabの局在阻害が関与していることが示唆される。すなわち、膜傷害性タンパク質であるESAT-6によってファゴソーム膜に傷害が生じて、結核菌から分泌されるRabかい離酵素がファゴソームから細胞質に移行して、Rabのファゴソームへの局在を阻害していることが示唆される。我々はRabかい離酵素として、Rv3377cに注目している。Rv3377cはゲラニルゲラニル基からチューバキノシロールを合成する酵素である。Rv3377cによって、Rabの結合しているゲラニルゲラニル基がチューバキノシロールに変化して、その結果、Rabがファゴソームからかい離するのではないかと考えている。

SY6-3

新たな結核ワクチンの開発に向けたTh1分化誘導ペプチドによる細胞障害性記憶T細胞の分化調節機構の解析

田村 敏生¹⁾、下袴田 陽子^{1,2)}、牧野 正彦¹⁾
 (国立感染症研究所 ハンセン病研究センター 感染制御部¹⁾、国立療養所 多磨全生園²⁾)

結核菌が侵入してきた生体内では、自然免疫担当細胞のマクロファージと獲得免疫担当細胞の細胞障害性T細胞(Cytotoxic T Lymphocytes:CTL)が排除の直接の担い手であり、これら細胞が活性化すると様々な防御機構が作動し、結核菌やらい菌を排除する。これら細胞の活性化を調節しているのがIFN- γ 、TNF- α を産生するCD4 T細胞、すなわちTh1細胞である。我々は結核菌感染モデルマウスを用いて結核菌の排除にTh1型免疫応答が重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。すなわち、経気道的にマウスに結核菌を感染させると感染2週間後になって所属リンパ節において結核菌特異的Th1細胞の分化が誘導される。この間、自然免疫機構による防御だけでは結核菌は排除されず、およそ20,000倍まで増殖する。しかし、感染局所に活性化した結核菌特異的Th1細胞が到達すると、それ以降は感染局所での結核菌数はほぼ一定となる。この事実は結核菌特異的Th1型免疫応答の活性化が適切な時期に、すなわち結核菌が感染した直後に誘導されれば結核菌が生体内で増殖することなく排除できることを示唆している。したがって、ワクチンの目的が免疫記憶を樹立することであると考えると、結核ワクチンの主たる目的は、記憶CTLの分化を誘導することにある。現在結核ワクチンとして唯一実用化されているBCGは有効期間が短く、成人に対して効果的でない。これらの事実はBCGでは記憶CTLの分化を十分に誘導できないことを示唆している。

記憶CTLの分化は未感作CD8 T細胞が初めて抗原を認識する際に決定される。この決定にはCD4 T細胞の存在が不可欠であり、CD4 T細胞の'Help'が存在しない場合には記憶CTLの分化が誘導されないことが報告されている。一旦分化した記憶CTLの維持に関してはIL-15などのサイトカインが重要な役割を果たしていることが報

告されているが、CD4 T細胞による'Help'の機序に関しては未だ明らかではない。

結核菌が分泌する蛋白であるAg85Bはヒト、マウスに対し強い免疫原性を有し、菌体成分を含まないこの蛋白のみで強力にTh1型免疫応答を誘導することが知られている。富山大学の高津らはこの蛋白のマウスにおけるヘルパーエпитープとしてPeptide-25を同定し、このペプチドが特定のTCRを発現するCD4 T細胞をTh1細胞へと分化させること、さらに我々はPeptide-25がマウス生体内においてこのペプチドと同じ場所に免疫した蛋白に特異的なCTLの分化を増強することを見出した。このことはPeptide-25がCTL分化を効率良く誘導できる活性を有していることを示唆している。そこで、我々はPeptide-25が誘導するTh1型免疫応答の誘導機構を明らかにすることで新たな結核ワクチンの開発戦略が得られるのではないかと考え、検討を続けている。

これまでの解析から(i)Peptide-25はTh1分化誘導サイトカインであるIFN- γ 、IL-12非依存性にTh1分化調節因子T-betの発現、STAT-4の活性化を誘導するのみならず、ifn- γ 遺伝子のクロマチン構造変化を誘導する新たな転写調節因子TAF7の発現を誘導することで強力にTh1分化を誘導すること、(ii)Peptide-25はT-bet非依存性にTh17細胞とは異なるIL-17Fのみを産生する新たなヘルパー T細胞亜集団の分化を誘導すること、(iii)このIL-17F存在下にPeptide-25特異的CD4 T細胞と会合することで活性化した樹状細胞のみがIFN- γ 非依存性に機能的CTL分化を誘導することを見出し、IL-17FがCTL分化を調節する因子であることを明らかにしてきた。

本シンポジウムでは最新の知見を含め我々の研究成果を紹介する。

SY6-4

新たな抗結核薬の探索

瀧井 猛将 (名古屋市立大学 大学院薬学研究科 衛生化学)

WHOの2012年統計では世界中で年間に860万人が結核を発症している世界最大級の感染症である。HIV-TBとの二重感染と多剤耐性結核(MDR-TB)が大きな問題になっている。多剤耐性結核は年間に約44万人が発症し、15万人が亡くなっている。結核は治療しない場合致死率約50%であり、多剤耐性結核の増加は大きな問題である。現在使用されている抗結核薬は50~60年前に開発された薬剤であり、長年使用されていることから菌の耐性化が進み、初回耐性も問題視されている。近年、多剤耐性結核に有効な新規抗結核薬としてJonson and Jonson社が開発し、ヤンセンファーマ社が商品化したジアリルキノリン系薬のベダキリン(TMC207)(Sirturo)が2012年にFDA承認され、2013年に米国で発売された(日本国内未承認)。ベダキリンの作用点は結核菌のATP合成酵素を阻害であり、休眠期の結核菌にも活性を示し、マウスモデルでは殺菌活性を示す。その標的遺伝子は結核菌のATP合成酵素のcサブユニットをコードしているatpE遺伝子である。ベダキリンはイソニアジド、リファンピシン、エタンブトール、ピラジナミド、ストレプトマイシン、アミカシン、モキシフロキサシンとは交差耐性を示さない。この抗菌活性の特徴からベダキリンは近年問題になっている潜在性結核に対する治療薬、発症予防薬としても期待されている。続いて大塚製薬が開発、商品化したニトロ-ジヒドロイミダゾ-オキサゾール誘導体のデラマニド(OPC-

67683)(デルディバ)が2014年に欧州委員会より販売承認を取得し、本邦でも販売承認を得ている。デラマニドは多剤耐性結核菌に対して活性を示し、好気および嫌気環境下の結核菌や細胞内結核菌に対して殺菌作用を示す。既存抗結核薬と交叉耐性を示さず、前述のベダキリン同様に潜在性結核に有効な薬剤として期待されている。殺菌的に働く機構として、2012年structure紙にデラマニドと類似のニトロイミダゾール系薬のPA-824の活性化に結核菌の酵素deazaflavin-dependent nitroreductase (Ddn)によって代謝される課程で生じる活性窒素種によることが報告されている。WHOの推定では世界人口の3分の1が結核に感染していると推定しており、HIV感染や抗ガン剤や免疫抑制剤等の使用、加齢等の様々な要因により免疫力が低下した結果、結核発症者が多くなることが予想される。今後開発される抗結核薬は多剤耐性結核に有効であることに加えて、潜在性結核にも有効であることが期待されている。新たな結核薬開発の方向として、直接抗菌活性を指標に既にある化合物を用いてリード化合物をスクリーニングする手法(ランダムスクリーニング、コンビナトリアルケミストリー)と標的遺伝子の産物の阻害活性を指標に化合物を創成する方法がある。今回のシンポジウムでは上記の手法により得られた世界で開発中(含む開発された)の薬剤と本研究室の研究成果を交えて概説・報告したい。

シンポジウム7

これからの結核教育に望まれること

座長 田代 隆良（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻）
座長 山本 善裕（富山大学大学院医学薬学研究部感染予防医学講座）

平成25年の新規登録結核患者は20,495人、人口10万対率は16.1で、50年前の20分の1に減少した。結核患者の減少にともない結核病床が削減され、結核診療の経験が少ない医師が増加した。医療者だけでなく、国民の結核に対する認識も低下しており、発症から受診までの遅れ“patient's delay”と、受診から診断までの遅れ“doctor's delay”が問題となっている。わが国の結核患者の3人に2人は65歳以上の高齢者であり、とくに85歳以上の患者数が増加している。高齢者はさまざまな併存疾患を有し、他疾患通院中・治療中あるいは介護施設入所中に発見されることも多く、医療・介護

職者の結核・潜在性結核感染症（LTBI）も問題となっている。高齢者以外では都市貧困層や外国出生者患者が増加している。このような患者は服薬中断リスクが高いため、患者・家族への教育とともに、医療・介護・福祉が一体となった地域DOTSが重要である。

本シンポジウムでは、「医学生に対する卒前教育」「若手医師に対する卒後教育」「医師以外の医療従事者に対する教育」「患者・家族への教育」に焦点を当て、これからの結核教育について聴衆の皆さんとともに議論したい。

SY7-1

医学生に対する卒前教育

青木 洋介 (佐賀大学 医学部 国際医療学講座 臨床感染症学分野)

結核の講義は多くの大学において医学科3～4年次に呼吸器病学の各論として教わることが多いと思われる。そこでは、おそらく抗酸菌の細菌学的特徴、肺結核病変の形成過程、innate immunity, dormant bacillus, 再燃、粟粒結核、多剤併用療法、最近ではIGRAも含めた肺結核の病理病態・診断・治療について講義二コマ程度を割り当てて卒前教育がなされているのではないかと推測される。つまり、結核の各論的知識、換言すれば国家試験で問われる知識の伝達は行われていると思われるが、診断学という観点から結核についての学生講義がなされている施設は少ないのではないだろうか。症候学あるいは診断学という問題解決（診断アプローチ）を主眼とする専門職教育が未だ我が国の医学部では重視されていないことに加え、結核診療の経験が少ない医師の増加に伴い、学生講義で触れられる機会自体が減じているであろうことが、診断面でのdoctor's delayの主因であるかも知れない。加えて、結核は本来全身感染症であり、かつ、健常人および免疫抑制患者のいずれにも発症し得る感染症であるため、臓器別講義に慣れ、かつ、感染症学の系統的考え方に触れる機会が少ない医学生が医師になった場合に非常に想起し難い疾患の一つではないかと思われる。また、呼吸器病学の講義においても、新しい概念として解釈される病態やtopics的疾患が講義に含まれる傾向にあるかも知れないが、これと対比的に、一定の頻度で発生し、感染拡大のため周囲の健康被害をもたらす結核のような疾患の学部教

育におけるウェイトが軽いのではないかと危惧される。以上のことより、結核の学部教育については、呼吸器病学として教える場合には結核にどの程度の時間を設ける方が良いか、という事も重要であるが、各論講義のコマ数をいかに増やしても教育効果は頭打ちになることが予想される。誤解を恐れずに言えば、結核の学部教育に望まれることは、「時期を逸せず活動性結核を診断できる将来の医師をなるべく多く育てること」ではないかと考える。加えて、患者高齢化が進む今日、咳嗽＋発熱＋胸部X線異常陰という典型的な臨床像を揃えた患者よりも、体重減少、原因不明の呼吸不全、難治性の誤嚥性肺炎としての臨床経過を示す等、非典型的あるいは呼吸器症状を欠く臨床像を呈する結核が増えると思われる。例えば、過去50年の間に、医療全体において多くの治療法が開発され、患者の年齢構成が変化し、免疫抑制患者が増え、疾病構造自体も変化している中で、ある疾患についての講義内容や講義形態が変わらない、ということであれば、その疾患の今日的臨床像を解釈できる医師はなかなか育たないことになる。結核はそのような疾患（感染症）の代表格ではないだろうか。本シンポジウムでは、我が国の医学部における講義あるいは学生自らの学習のあり方も踏まえた上で、臨床呼吸器病学あるいは感染症学、または感染制御学など、multidisciplinaryな教育的アプローチが必要である結核の卒前教育について考えてみたい。

SY7-2

若手医師に対する卒後教育

三木 誠（仙台赤十字病院 呼吸器科）

はじめに

日本では、大学病院や基幹病院の多くが結核病床を持たなくなった。このため、医学部の学生だけでなく、若手医師のために、結核病床を有する病院が結核診療を実際に経験できる場を提供することが、まず第一に必要なことである。また、結核の啓蒙はもちろんのこと、地域連携感染対策レベル向上を目的とした教育の場も提供すべきである。なぜなら、結核に対する認識の低下は、患者発見の後れや重症化につながり、結核罹患率の減少に弊害をきたすからである。

結核を疑うべき患者像

肺結核の症状は、発熱（多くは37℃台の微熱）、咳、痰、咯血、胸痛、呼吸困難、寝汗、食欲減退、体重減少などがある。高齢者結核や粟粒結核では呼吸器症状をほとんど認めず、食欲不振、体重減少などの非特異的全身症状のみを訴え、救急や通常の外来に紛れ込む患者がいることに注意しなければならない。

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、ステロイドや生物学的製剤を含む免疫抑制剤、AIDS、塵肺、大量飲酒、低栄養があることも常識となるように教育を要する。

なお、結核診断時の有症状患者は約8割で、無症状患者のほとんどは健康診断胸部X線で発見されるため、健康診断のスクリーニングは癌だけでなく、小粒状陰影を拾い上げる目を持たなければならない。

抗酸菌検査に精通する

肺結核の画像所見は多彩で、肺野陰影として結節、浸潤、空洞、硬化、石灰化、散布などの種々の病変が、さらには胸膜病変などあり、複数の所見が混在することが多い。単純写真だけでは解釈困難な場合には、早期病変の検出にも優れている胸部CT検査も行うべきである。

喀痰抗酸菌塗抹鏡検査が最も基本となる検査で、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不能、生菌と死菌の判別不能である。陽性の場合、遺伝子増幅検査を用いて、結核菌か非結核性抗酸菌かを鑑別する。また、他の検査法では陰性だが臨床的に結核が強く疑われる症例にも適応する。死菌でも陽性になってしまう欠点があり、治療効果判定はできず、陈旧性肺結核症例から陽性となることもありうることに注意を要する。

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。欠点は、結果を得るまでに時間を要し、非結核性抗酸菌との鑑別不能なことであり、陽性の場合には必ず同定検査を追加して

行い、結核菌であることを最終確認しなければならない。

インターフェロン γ 遊離試験は接触者検診の潜在性結核感染症診断で最も期待される検査である。その特長を活かして、抗酸菌症診断全般に有効活用すべきである。

結核の標準治療と副作用対策

耐性菌を作らないためにも、結核標準治療（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）を強調して教えなければならない。副作用管理も重要である。基礎疾患や免疫低下状態から高齢者の結核は難治性であることが多く治療に苦慮する。また、最近では耐性結核、特に外国人のものが散見され、集学的治療を要することが少なくない。

肺外結核の診療

肺外結核の頻度は少ないが、鑑別診断として忘れてはならない。

部位としては、骨・関節、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、眼などがあげられる。その他の感染症に比べて頻度が少ないため、どうしても鑑別診断からはずれやすい傾向にある。これらの部位の難治性感染症を見たら、鑑別疾患の一つとしてあげて心を心がけ、その部位から直接採取された検体を用いて抗酸菌検査を行い、結核菌の同定を試みる姿勢が重要である。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り、肺外結核を診る機会が増加している。

院内感染対策

N95マスクの着用を初め、飛沫核感染対策を徹底した教育を行う。職員健康診断や接触者検診の際に、早期結核性病変を意識した胸部X線写真読影の仕方を習得すべきであろう。その他には、呼吸器疾患患者（特に救急外来受診者）入院の際に、陰圧個室入室の判断できるようにする。

地域連携ネットワーク

病診連携、病病連携、保健所との連携を潤滑に行うことを教育する。

おわりに

罹患率が減少した結核だが、感染症専門医だけでなく一般臨床医が診る機会があり、若手医師に十分な教育を行うことが結核の撲滅に必須であろう。

SY7-3

医師以外の医療従事者に対する教育

山岸 由佳^{1,2)}、平井 潤^{1,2)}、三嶋 廣繁^{1,2)}
(愛知医科大学病院 感染症科¹⁾、愛知医科大学病院 感染制御部²⁾)

医師以外の職種が結核に曝露する機会は少なくなく、特に診断前の外来受診例がしばしば問題となる。したがって、医師以外の医療従事者に対しては、採用時の教育と継続的な啓発活動がきわめて重要になる。当院における結核の教育・啓発は、2009年以降、新規採用看護師と研修医に対し、採用時オリエンテーションの中で結核について感染対策を含めた座学を行った後に、実技指導としてN95マスク装着実習を行っている。2010年以降は実習の際にN95マスク着用時の漏れ率の量的測定もあわせて実施している。また、看護師を対象とした毎月の感染対策に関する勉強会では職業感染予防策の重要項目として各人の知識の確認をしている。一方、看護師以外の医療従事者に対しては、現在のところ結核の教育啓発の機会が全く設けられてこなかったのが現状である。2014年度にはじめて全職員を対象にN95マスクのフィットテストを実施したが、現時点までに実施した170余名の対象者のうち装着経験が全くない者が半数近く認められた。また、驚くべきことに

N95マスク装着に関する教育を一度もうけたことがない者が70%も存在していたにもかかわらず、実際の現場でN95マスクの装着が必要となった事例が相当数認められたことも明らかとなった。当院で採用されているN95マスクを装着した場合の漏れ率は 10.33 ± 14.39 で、約半数の職員について2回目の訓練実施が必要であった。さらに、当院は2014年5月に新病院となったが、その新病院では陰圧対応が可能な部屋を全病棟、外来、救急部、手術室に設けることができた。しかしながら、病院に設置されている陰圧室の具体的な運用方法については現時点ではマニュアル化ができておらず、必要時の対応はICTの指導のもとで現場に任せているのが現状である。本シンポジウムでは、当院の現状などから、医師以外の医療従事者に対する教育や啓発の問題点や課題について述べる。

【会員外共同研究者】高橋知子、岡前朋子、久留宮愛、加藤由紀子

SY7-4

患者・家族への教育

桑原 克弘 (国立病院機構 西新潟中央病院 呼吸器内科)

【背景】結核患者が青壮年の働き盛りの世代が長期入院をしていた時代は、院内学校のような集団教育はDOTS戦略を進めていく上で有効な手法であった。しかし近年の結核罹患率の減少により当院の入院患者数は2003年で152例から2013年で72例と10年で半減し、年齢構成でも80才以上の患者比率が27.6%から43.4%と著明に高齢化し患者背景が変化している。高齢者では認知症合併の比率も高く介護の必要な患者が多い。従って患者個人だけの教育では不十分で家族や介護者、訪問看護師といった周辺の人々を巻き込んで行っていく必要に迫られている。また青壮年層の患者では医療介護職の比率が高くなっていくが、何らかの支援の必要な問題を持つ層も多い。2013年に入院した40才以下の患者11例中で看護師、介護職といった医療介護関連の患者が4例いた一方で外国人3例、生活保護単身者1例、住所不定1例と特別な支援が必要な例が約半数を占めた。教育については高齢者を含む一般患者と特別な支援が必要な患者に分けて考える必要がある。

【一般的教育】病床減少に伴う入院期間の短縮化、退院後の地域での非専門家による治療の増加があり短期間に教育して地域での治療につなげていく必要がある。入院患者では「教育パス」に従って教育を開始する。標準治療に関して医師、病棟薬剤師、看護師が内服薬剤の特徴、内服期間、副作用について説明する。またコントロール不良の糖尿病や栄養不足の患者が極めて多く栄養士、NSTチームにより栄養指導を行っている。保健師やケースワーカーから公費負担制度などの福祉制度の説明を行っている。地域DOTSは治療成功に不可欠であり地域連携クリニカルパス等を使って地域連携をはかるが円滑に進めるためには患者教育が欠かせない。ただし服薬手帳の活用は一部で行われているが地域連携クリニカルパスは個々の医療機関ごとの患者が少ないため利用されておらず今後の課題となっている。

【高齢者教育支援】高齢者は理解度に幅があり一律な教

育を行っていない。一般的教育で十分な患者については通常の教育を行うが理解が乏しい場合やすでに認知症などにより介護度が高い患者は家族などの支援者に協力を求める。退院前には保健師同席の元でDOTSの方法を含めた外来治療の方針を相談しているが家族の教育がうまくいくと円滑に外来に移行できる。さらに訪問看護、デイサービス、入所施設といった在宅支援、介護関連職種に対する教育が大きな手助けになる。新潟市では結核対策講習会を社会福祉施設向け年2回、保健師、看護師向け年2回は必ず行い治療に対する支援を呼びかけており、結核だからといって利用を断る施設は著明に減少している。治療協力に対する意識も高く、退院前カンファレンスに参加する介護施設も少なくない。

【特別な教育支援】非高齢入院患者の1/3は外国人、住所不定、経済的困窮といった問題を抱えた患者になっている。2013年はアジア出身の3例の入院があった。日本語でのコミュニケーションが不備な部分はタブレット端末の翻訳機能を補助に使用し、結核パンフレット、内服手帳については結核研究所疫学情報センター作成のものを利用している。しかし治療の重要性を理解できない患者も少なくなく服薬中断リスクは高いため、保健師との連携が必要となる。生活困窮者や住所不定者の一部は入院生活に適合せず早期に自己退院する患者もおり、教育という意味では極めて困難な対象となる。やむを得ず内服継続の意義と副作用だけ教育して退院となるがその後はケースワーカーや保健師と連携してDOTSを経済的支援とともに継続し、内服継続を最大の目標として行っている。

【おわりに】以前行っていた院内学校的な教育方法は時代に合わなくなってきている。各症例の問題点にあわせた教育法を考えていく必要がある。問題点も多いが介護関連職種の理解が進んでいることは今後の治療を勧めていく上で強く勇気づけられている。

シンポジウム8

合併症存在下における結核診療の留意点

座長 渡辺 憲太郎（福岡大学医学部呼吸器内科学）
座長 武内 健一（岩手県予防医学協会）

結核がわが国において国民病としてまん延していた時期に結核患者を診療する際、肺以外の臓器に重大な障害があることは少なく、他臓器の状態を顧みる必要はあまりなかった。全結核の罹患率が1951年の人口10万対698.4人に対して、2013年は16.1人にまで減少した昨今の結核はその臨床像が大きく変貌した。すなわち、発症時年齢の高齢化、受診・発見の遅れ、発生頻度の地域差、医学的リスク集団からの発生の増加、糖尿病をはじめとする合併症を有する患者の増加、など多くの問題点が顕在化し、結核診療の難しさが浮き彫りになった。

結核に関連する基礎病態という見地からすれば、じん肺結核という診断名があるように、かつては珪肺に結核が合併する頻度が非常に高かった。現在新規発生の珪肺患者が激減し、代わって結核を併発する可能性の高い疾患/病態（リスクファクター）として、糖尿

病、悪性腫瘍、膠原病、HIV感染症、人工透析、などが注目されるようになった。基礎疾患としての重症度・免疫抑制状態に加え、治療としての副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、抗癌剤、TNF α 阻害薬などが結核を発症しやすい環境をさらに提供することになる。

本シンポジウムでは、結核を発症する基礎疾患/併存疾患として、HIV感染症、肝疾患、慢性腎不全、肺癌に焦点をあて、それぞれの病態を有する結核患者の診療に豊富な経験をお持ちのエキスパートである永井英明先生、佐々木結花先生、高森幹雄先生、藤田昌樹先生に講演をしていただくことになった。各先生方の講演抄録をご覧になっていただければ分かるように、学問的背景に加えて、薬剤の使用法を含む診療の実際を臨床実地に即して具体的に解説していただけるので、私共司会を含めて本学会会員にとって有益なシンポジウムになると期待される。

SY8-1

HIV感染症

永井 英明（国立病院機構 東京病院 呼吸器センター）

細胞性免疫機能が著しく低下するHIV感染症では、結核を合併するリスクは極めて高い。結核の罹患率が人口10万対16.1（2013年）のわが国は、結核の中まん延国である。また、HIV感染者数は減少せず、2013年には年間1590人となり、過去最高となった。このような現状では、HIV感染症合併結核（HIV/TB）は増加する可能性がある。しかし、きわめて有効性の高い抗HIV療法（antiretroviral therapy：ART）が行われるようになり、HIV感染者における活動性結核のリスクは減少しているのも事実である。結核患者のHIV陽性率について調査したところ、結核病床を多く抱える国立病院機構病院では、結核患者の年間のHIV陽性率（2007-2012年）は、0.29-0.46%（平均0.39%）とほぼ一定であった。早期にHIV感染者を発見し、ARTを開始して免疫機能を高めることが結核の合併を防ぐ最も有効な手段である。

結核菌はHIV感染症に合併する日和見感染症を引き起こす病原体の中では強毒性のため、結核は早期（CD4数 $300 \sim 400/\mu\text{l}$ ）から合併しやすい。症状は、非HIV感染者の結核と同様であり、特徴はない。進行が早い場合があるので早期発見が重要である。

細胞性免疫機能が低下した状態で結核を発病すると、肉芽腫の形成不全が起こり、乾酪性壊死は起こりにくくなる。胸部X線写真では、免疫機能が比較的保たれている時期では、肺尖部に空洞形成を伴う典型的な像を呈する。しかし、免疫機能が低下した時期では、非典型像を認めるようになる。肺外結核の頻度が高いのも特徴である。HIV感染者に胸部異常影があるときは必ず抗酸菌検査を加えるべきである。逆に、結核患者に遭遇した場合は積極的にHIV検査を行うべきである。感受性結核菌であれば、非HIV感染者における結核と同様に抗結核薬によく反応する。標準的な結核治療法で十分対応可能であるが、6カ月治療では再発率が高く治療期間を延長した方がよいという報告もある。多剤耐性菌の

場合は予後は極めて不良である。HIV/TBの治療を行う場合、以下の3点に注意すべきである。（1）HIV感染症では薬剤の副反応が起こりやすい。（2）rifampicinは抗HIV薬のプロテアーゼ阻害薬および非核酸系逆転写酵素阻害薬との間に薬剤相互作用がある。（3）免疫再構築症候群（immune reconstitution inflammatory syndrome：IRIS 治療により免疫機能が回復することで、かえって原病が悪化する）が起こる可能性がある。結核の診断がついたときに、すでにARTを行っている患者では、抗HIV薬はそのまま継続し結核の治療を開始する。ただし、ARTの内容により、rifampicin系薬との相互作用に注意する。結核の診断がついた時点でARTを行っていない症例については、結核の治療を優先し、その後ARTを開始する。key drugとして、rifampicinによる結核治療であればefavirenzを用い、rifabutinによる結核治療であればプロテアーゼ阻害薬を用いる方法が主流である。結核の治療開始後のARTの開始時期については議論があったが、2011年10月に3つの論文（randomized controlled trial）が発表された。米国保健社省（DHHS：2012年）はこれらの報告を踏まえ、以下のようなART開始時期についての指針を出した。（1） $CD4 < 50 \text{ cells}/\mu\text{L}$ ：結核治療開始後2週間以内にARTを開始する。（2） $CD4 \geq 50 \text{ cells}/\mu\text{L}$ ：1）臨床的に重症例：結核治療開始後2-4週間以内にARTを開始する。2）臨床的に重症でない：結核治療開始後8-12週間以内にARTを開始する。しかし、（1）ではIRISを高率に合併するため、結核性髄膜炎、結核性心膜炎、呼吸不全を伴う重症肺結核ではIRISを起こした場合致命的になる可能性が高いので、慎重な判断が求められる。ARTを早期に開始した場合、副反応により薬剤変更を行った例が有意に多かったという指摘もあり注意が必要である。多剤耐性結核菌や耐性HIVの場合は、薬剤の選択がさらに複雑になり、治療が難しくなる。

SY8-2

肝疾患合併患者と結核

佐々木 結花 (公益財団法人結核予防会 複十字病院 呼吸器センター 呼吸器内科)

【はじめに】現在肝疾患を大きく分類すると、ウイルス性肝炎、肝膿瘍等の感染性疾患、薬剤やアルコール、非アルコール性脂肪性による肝疾患、自己免疫肝炎、肝硬変、肝癌、肝移植後、となるが、いずれの疾患も結核を高頻度に発症する疾患ではない。主要抗結核薬のうち、イソニコチン酸ヒドラジッド (INH)、リファマイシン系薬剤 (リファンピシン:RFP、リファブチンRBT)、ピラジナミド (PZA) は、肝臓で代謝されるためこれらの疾患に結核発症が生じた場合、治療選択や経過観察に難渋することが知られている。今回、合併症として肝疾患を有する場合、肝障害を危惧する群 (高齢者、飲酒者) について、自験例を併せて報告する。

【抗結核薬の肝障害】American Thoracic Society (ATS) による抗結核薬投与時の肝障害に関連する因子は、年齢、性別、妊娠の関連、合併症としての肝障害、アルコール多飲、低栄養、HIV感染、ウイルス性肝炎、薬物代謝、HLAなどが報告されている。主たる抗結核薬の副作用として、INH,RFP,PZAに機能障害、肝炎、黄疸等の副作用が認められ、肝障害のタイプは肝細胞障害型が多く、特にPZAでは強い肝毒性があると報告されている。

1) INHとNAT2

INHの代謝は肝臓におけるN-acetyltransferase2 (以下NAT2と略) によるアセチル化が主な代謝経路である。この代謝をつかさどるNAT2にはアセチル化活性が高いRapid Acetylator (RA)、アセチル化活性が低いSlow Acetylator (SA)、両者の中間Intermediate Acetylator (IA) という遺伝子多型が存在し、INHによる肝障害の原因の一つと考えられている。またその他にもINH代謝にはCYP2E1*5 B、CYP2E1*6、GSTT1、GSTM1の遺伝子多型が関連している。演者の自験例ではアセチル化が遅いSAで肝障害が生じる傾向にあったが、これはINHの代謝産物であるHydrazineの血中濃度との関連が示唆されている。

2) INHとRFP

INH代謝酵素においてCYR2E1が関連する。RFPはこの酵素を誘導するためINHの代謝を亢進し、acetylhydrazineから肝臓内でGlutathione-S-transferases (GST) によって解毒されるまでに生じる代謝物によって肝障害が生じる可能性があることが推測されている。

3) PZA

肝細胞障害型の肝障害を起こす。用量依存性で、アレルギー性機序による発症もあり得るとされているが、肝臓で代謝されるが70%は腎排泄であり、注意を要する。

【肝炎ウイルスによる肝障害】本邦の平成23年の患者調査による肝疾患患者数は、医療機関に受診している人数のみではあるがB型肝炎患者43,000人、C型肝炎患者163,000人、アルコールを除外した肝硬変56,000人と、合計しても約26万人とされている。しかし、2000年時点ではあるが、15～69歳までの人口約9,332万人中、本人が自覚していないままの状態に潜在している推定キャリア数の推計値は、HBV (B型肝炎ウイルス) キャリア数96.8万人、HCV (C型肝炎ウイルス) キャリア数88.5万人と非常に多い。日本結核病学会では、PZA投与の可否について、肝硬変、C型慢性肝炎患者にはPZAを用いないという原則を述べている。肝障害を生じていないいわゆるキャリアに関しては、PZA投与についての注釈はない。

【肝硬変患者に対する抗結核薬投与】肝硬変患者では、網内系細胞 (特に貪食能) の機能低下、Tリンパ球の増殖・活性化の障害、門脈圧亢進による消化管粘膜の細菌透過性の亢進、低アルブミン血症等の低栄養状態、糖尿病の合併、およびアルコール多飲等の影響が肝硬変患者者に免疫低下状態を生じている。薬剤代謝機能の低下も認められており、PZA、INH投与について慎重に対応する必要がある。

【高齢者に対する抗結核薬投与】高齢化による肝の形態や機能の変化は他臓器より少ない。肝細胞数は減少し肝血流も減少するが、肝合成能や排泄量は低下するが、症状をきたすことは少ない。よって高齢であるという理由のみで抗結核薬の投与を控える理由ではないが、高齢者は多数の合併症を有し多数の薬剤を投与されてきた病歴を有しており、全身状態の低下、老年症候群の存在等を考慮する必要がある。

【結語】主要薬剤が肝代謝であるという現状から、抗結核薬投与時には全身状態を考慮し、治療方式を決定していく必要がある。併用薬材との相互作用に注意し、治療失敗や再発をしないよう、治療戦略を立てていく必要がある。

SY8-3

慢性腎不全について

高森 幹雄（東京都立多摩総合医療センター 呼吸器内科）

【序文】肺結核と腎機能障害においては、透析合併結核が問題としてあげられることが多く、また頻度は少ないもののリファンピシンによる間質性腎炎も問題になることがおおい。これらについて今回は解説したい。

【血液透析における結核診療】(疫学)慢性腎不全による血液透析は、抗凝固薬開発等により1970年代以降に普及し始め患者数は年々増加している。2011年以降透析患者総数は30万人を突破し、100万人あたり2383人と見込まれ世界最多である。透析導入腎臓原疾患は糖尿病性腎症が44.2%と最多である。また2011年統計では患者の死因として感染症が慢性期で男性第1位、女性第2位である。慢性腎不全・糖尿病は共に肺結核発症のリスク因子とされ糖尿病性腎症の増加が危惧されている。透析中の結核感染については、1970年代以降に多数報告されている。最新の東京都多摩地区の保健所からの統計が最近の日本の傾向をあらわしていると考えられ、概ね結核感染に対する相対危険度としては10倍前後と考えられる。血液透析センターは閉鎖空間とも言え、院内感染の報告もされている。(診断)血液透析時の結核診断について。IGRAs (Interferon-Gamma Release Assays) の有用性は既に各種報告されており、LTBIもふくめその有用性は十分と思われる。発見時期・動機は当院における検討では透析導入～発症までの平均透析期間は中央値2.0年(同時-26年)、1年未満は12人(25.5%)であり既報と変わらない傾向だった。発見動機から診断までの期間は呼吸器症状発見14人・5.4(+/-2.9)週、発熱発見14人・8.5(+/-7.5)週、画像発見17人・7.5(+/-14.0)週を要しており典型的症状に欠くことなどの要因もあり、遅延傾向であった。血液透析患者での結核発見のきっかけは1.血液透析中に定期的レントゲンで新規陰影2.発熱3.胸水貯留4.呼吸器症状(咳嗽・喀痰)である。血液透析患者では肺外結核が多い、特に呼吸器症状を訴えない胸膜炎やリンパ節結核が多いことに留意したい。(治療)当院では初期治療はINH+RFP+EBorSMの3剤治療またはNH+RFP+EBorSM+PZAの4剤治療が選択している。有

害事象も少なく、基本的に安全に施行可能と考えられる。投与方法は今まで各種ガイドラインが乱立していたが、<結核医療の基準の見直し>-2014年、が報告されている。当院ではINH・RFPは常用量連日、EBは週3回透析後10-15mg/kg、PZA週3回透析後25mg/kg、SM 0.5-0.75g週2回または透析後を通常選択すれば問題ないと考えられ実践使用している。(透析におけるまとめ)血液透析患者では導入時から早期に結核発症患者が多く、また肺外結核頻度も高い。典型的症状に欠くことが多いため、定期的画像検査や微熱などの症状には注意が必要である。IGRAsの利用など、結核合併頻度が高いことを念頭に対処したい。結核診断後は透析投与用量を基準に投薬すれば比較的安全性も高く、積極的に加療していくべきである。

【抗結核薬による間質性腎炎】過去10年間に当院で抗結核薬による急性腎障害を認めた10例の検討を今回行っている。抗結核薬開始から腎障害発現までの中央値は47(6-70)日であり、4例で腎生検を施行し、全例に尿細管間質性腎炎の所見を認め、腎生検を未施行例は、尿中の好酸球陽性、ガリウムシンチグラフィでの腎への高集積、尿細管障害パターンから、総合的に尿細管間質性腎炎と診断している。治療は抗結核薬中止、ステロイド投与を行い対応できることが多い。被偽薬は、リファンピシン9例、イソニアジド1例であった。抗結核薬による腎障害は、過去の知見と変わらず、リファンピシンによる尿細管間質性腎炎が最多であり、治療開始2ヶ月前後までに発現しており、この期間は定期的な腎機能の確認が重要と考えられる。

【まとめ】透析中心とした腎機能障害時の結核診療、結核診療に伴う腎機能障害、について概説した。いずれも慎重に行えば結核診療は完遂できることが殆どであり、基本的に恐れることはないが、腎臓内科医の協力があってのものである。当院は恵まれた環境で診療できているが、結核診療において腎機能障害が対応可能な施設の増加が望まれる。

SY8-4

結核診療上の留意点：肺癌

藤田 昌樹、渡辺 憲太郎
(福岡大学病院 呼吸器内科)

肺結核患者は肺癌を合併することが少ないと考えられてきたが、最近の報告では肺結核経過中の肺癌合併が0.44～1.42%、肺癌経過中の肺結核合併が0.41～4.25%と両者の合併頻度は一般の肺癌及び肺結核罹患率に比べて高いものとなっている。このように肺結核診療上、肺癌は重要な問題である。以前の肺結核のように、肺癌は呼吸器内科領域において、入院患者のかなりの部分を占めており、呼吸器内科診療上の最も重要な分野と言っても過言ではない。一方肺結核入院患者は、患者数の減少とともに、結核療養施設に偏在し、肺結核診療に従事したことがない呼吸器内科医師が増加している。当科でも肺結核治療を施行したことがない医師が若手では半数以上を占める。肺癌と肺結核は、当然ながら罹患臓器が重なる以外にも、高齢化とともに増加するプロフィールも同一であり、本来ならば両者に精通して診療を行うべきである。結核診療における肺癌についての留意点を、まず肺結核の観点から述べ、引き続き肺癌の観点から留意点を診断、治療、合併症に分け、症例呈示とともに概説する。肺結核経過中に肺癌が合併することがあり、原疾患の悪化との鑑別が必要となる。診断が遅れ、治療のタイミングを逸して致命的になってしまうことが大きな問題点である。

肺癌と肺結核の両疾患の合併は喫煙者の男性に多く見られ、発生部位は末梢型が多く、組織型は扁平上皮癌の頻度が高いとされている。経過中、説明がつかない画像が出現した場合には、肺癌の合併について留意が必要とされる。肺癌診断上、肺癌と肺結核を鑑別することは重要なテーマであり、以前から本学会で取り上げられてきた。衛星病変の有無、spiculationの有無、石灰化の有無、空洞壁の厚さ、PET集積などにより鑑別可能とされるが、診断困難な症例をしばしば経験する。また、胸部X線写真では指摘困難な陳旧性結節陰影が胸部CTで指摘されることも増加し、肺癌との鑑別は一筋縄ではいかない永遠のテーマである。治療においても、肺結核合併肺癌（肺癌合併肺結核）では、抗がん剤化学療法中の骨髄抑制、薬剤相互作用、がん化学療法に伴う悪心・嘔吐などによる服薬アドヒアランスの問題についての留意が必要とされる。合併症としての結核発症も重要な問題である。肺癌に合併した潜在性結核感染症から肺結核を発症することをしばしば経験する。陳旧性肺結核病変を持つ症例に対しては、慎重かつ頻回の経過観察が必要とされ、長期間免疫抑制が予想される場合には潜在性結核感染症治療も考慮されるべきだろう。

シンポジウム 9

潜在性結核治療の考え方

座長 藤内 智 (国立病院機構旭川医療センター 呼吸器内科)
座長 長谷川 好規 (名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学)

我が国における潜在性結核感染症 (LTBI) 治療の歴史は1957年改正の結核医療の基準において、ツベルクリン反応が陽転化した3歳未満の小児に対する化学療法への適応が公式に認められたことに遡る。その後、治療対象年齢は徐々に拡大されたものの、20世紀におけるLTBI治療の考え方は結核菌に曝露された個体での初感染結核からの発病予防が中心であった。一方欧米では2000年にATS/CDCから「選択的ツベルクリン反応検査と潜在性結核感染症の治療」の声明が公表され、結核菌感染が成立した個体に対する発病予防のみならず、既感染ハイリスク症例に対する積極的治療介入が結核対策の重点課題として示され、LTBI治療の考え方は大きく変化してきた。

現在の日本では高齢社会や治療の進歩に伴う免疫抑制宿主の増加、関節リウマチに対する生物製剤の登場等の結果、発病リスクの高い結核既感染症例に遭遇する機会が格段に増加しているため、これらの症例にどのように対応し発病を抑えていくかが今後の我が国の結核の低蔓延化に向けて非常に重要な課題のひとつである。本シンポジウムでは『潜在性結核治療の考え方』をテーマとしてLTBIをとりまく課題・問題点に関連し、①IGRAsの原理と判定上の留意点、②ハイリスク症例に対するIGRAsの使い方、③LTBI治療時の薬剤の選択と治療期間、④生物製剤導入時におけるLTBI治療、⑤LTBI管理上の問題点について5名のシンポジストから発表していただく予定である。

SY9-1

IGRAsの解釈

鎌田 有珠（独立行政法人国立病院機構北海道医療センター）

ある病原体の感染により細胞性免疫が成立している場合、免疫情報を有するTリンパ球を病原体特異抗原で刺激することによりInterferon-Gamma (IFN-g) が産生されることがある。産生されたIFN-gの多寡により細胞性免疫を評価する手法がInterferon-Gamma Release Assays (IGRAs) である。結核菌を標的としたIGRAsはQuantIFERON-TB (QFT) とT-SPOT.TB (T-SPOT) の2種が使用可能である。QFTは全血を刺激しELISA法により産生されたIFN-gの総量を評価するものである。T-SPOTは単核球を抽出・刺激し、ELISPOT法によりIFN-gを産生したTリンパ球数を測定するものである。両者の測定原理は軌を一にするものであるが、アッセイ法は異なり、結果の解釈においても異なる部分がある。

【検査の実際】陽性対照 (Mitogen) 血液にMitogen (IGRAsの場合はPhytohaemagglutinin) を添加する。Mitogenは非特異抗原であり、細胞性免疫能が正常であれば大量にIFN-gが産生される。陰性対照 (Nil) 血液にPhosphate Buffered Saline (リン酸緩衝生理食塩水) を添加する。IFN-gは産生されず、通常ほぼゼロに近い値を示す。抗原刺激 (Antigen) 血液に結核菌特異抗原を添加し刺激する。QFT第二世代 (QFT-2G) ではESAT-6、CFP-10で別々に刺激、現行のQFT-3Gでは上記2抗原にTB7.7を加え1本の試験管内で同時に刺激する。T-SPOTはESAT-6、CFP-10を添加したパネルで別々に刺激するものであり、原理としてはQFT-2Gに類似する。

【結果の判定】QFT-3G測定値A (抗原刺激で産生されたIFN-g-Nil値) の多寡で判定する。0.35以上を陽性、0.1未満を陰性、0.1から0.35を判定保留とする。欧米には判定保留の基準がなく、0.35未満が陰性である。T-SPOTESAT-6を含むパネルのスポット数-陰性コントロールのスポット数 (1)CFP-10を含むパネルのスポット数-陰性コントロールのスポット数 (2)上記(1)(2)をカウントし、(1)および(2)の双方、あるいはいずれか一方が6スポット以上を陽性、(1)および(2)の双方が5スポット以下を陰性、(1)および(2)の双方、あるいは双方の値の最大値が5~7を判定保留とする。

【陽性の考え方と陰性対照、陰性対照に由来する判定不可】抗原刺激によって産生されたIFN-gが高値であれば結核感染が疑われるが、背景に元々存在していたIFN-g

の影響を取り除く必要がある。抗原刺激で産生されたIFN-gからNil値を差し引き、測定値Aで評価するのはこの理由による。時にNil値が高値をとり、結果の信頼性に影響を及ぼすことがある。欧米の基準ではNil値がQFT-2Gで0.7、現行のQFT-3Gで8.0を超える場合、判定不可とする。我が国において記載はないが、Nil値に注意を払うことは重要である。T-SPOTで陰性コントロールのスポット数が10を超える場合は判定不可となる。これは欧米、我が国ともに共通である。

【陰性の考え方と陽性対照、陽性対照に由来する判定不可】抗原刺激によって産生されたIFN-gが低値であれば結核感染の可能性は低いと考えられるが、宿主の免疫能が減弱している場合その信頼性は低くなる。QFT-3Gの測定値Aが0.35未満 (欧米の陰性域) にあっても、測定値M (陽性対照でのIFN-g-Nil値) が0.5以下の場合は判定不可とする。同様にT-SPOTの陽性コントロールパネルのスポット数が20未満の場合は抗原刺激パネルのスポット数が少なくとも信頼性が低いいため判定不可とする。

【QFTの判定保留】QFTのカットオフが0.35の場合、感度は92.55%、特異度は98.75%と報告されている。感染頻度10%の集団での陽性的中率は89.16%、陰性的中率は99.17%と算出される。感染頻度が30%に上昇した場合、陽性的中率96.94%、陰性的中率96.87%となる。陰性的中率の低下は偽陰性の増加を示し、感染者の見逃しに繋がる。ここでカットオフを0.1に下げると感度96.81%、特異度93.75%、陽性的中率86.91%、陰性的中率98.56%と算出される。偽陽性が増え特異度が下がる犠牲を払うこととなるが、陰性的中率を上げることにより感染者の見逃しを防ぐことが可能となる。QFTで判定保留を設けるのはこの理由による。集団感染など高まん延集団においてのみ用いられる基準である。

【T-SPOTの判定保留】上記判定基準で、(1)および(2)の双方、あるいは双方の値の最大値が5~7の場合、判定保留とする。「陽性」または「陰性」の判定結果自体は有効であるが数値が8以上または4以下となった場合と比較して、信頼性がやや低下するため再検査が推奨される。

SY9-2

潜在性結核感染症の治療適用例はどのように判断するか

猪狩 英俊 (千葉大学 医学部 附属病院 感染症管理治療部)

【背景】日本結核病学会から潜在性結核感染症の治療指針が示され、実際の運用が開始されている。積極的に潜在性結核感染症の治療を検討する対象として、

1: HIV/AIDS、2: 臓器移植 (免疫抑制剤使用)、3: 珪肺、4: 慢性腎不全/透析、5: 最近の結核感染 (2年以内)、6: 胸部X線画像で線維結節影 (未治療の陈旧性結核)、7: 生物学的製剤の使用、8: 多量の副腎皮質ステロイドが提示されている。

【方法】潜在性結核感染症の診断は、IGRAs (Interferon gamma release assay) によって実施され、QuantiFERON TB-Gold (QFT) とT-Spot.TB (TSPOT) が利用されている。本シンポジウムでは、IGRAsがLTBIの診断ツールとしての妥当性、即ち「潜在性結核感染症治療適用例を適格にスクリーニングできているか」という点に焦点をあてていく。対象疾患として、1) リウマチ と2) 腎移植について検討を行った。これらの疾患患者を対象にQFTとTSPOTを同時に実施した。

【結果】リウマチの治療には、ステロイドやメソトレキセートや副腎皮質ステロイドによる治療に加えて、生物学的製剤が導入されている。生物学的製剤使用者の活動性結核発病リスクは4.0である。

対象は89名 (平均年齢 47.0歳±13.7、M:F=53:36) である。IGRAsの陽性・陰性・判定不可比率はそれぞれ次のようになった。QFT (%):8.7/87.1/4.2、TSPOT (%):5.5/91.7/2.8。QFTの陽性率はTSPOTよりも高く、逆にTSPOTの陰性率はQFTよりも高くなった。判定不可はQFTで高かった。

リウマチ患者は、平均年齢では72歳程度で、生物学的製剤を利用者に限定すると60歳前後と推定される。60歳の結核既感染率は、2010年 23.7%、2015年 15.7%とされ、IGRAsでは十分に診断できていない可能性がある結果になった。

腎移植患者は、対象89名 (平均年齢 47.0歳±13.7、M:F=53:36) である。IGRAsの陽性・陰性・判定不可比率はそれぞれ次のようになった。QFT (%)

7.9/89.9/2.3、TSPOT (%) 3.4/94.4/2.25。リウマチと同様にQFTの陽性率はTSPOTよりも高く、逆にTSPOTの陰性率はQFTよりも高くなった。

我々が対象とした移植患者の平均年齢では47歳であった。50歳の結核既感染率は、2010年 10.4%、2015年 7.6%とされている。IGRAsでスクリーニングする場合、QFTの陽性率は潜在性結核感染症を補足できるが、TSPOTでは十分にスクリーニングできていない可能性がある結果になった。

【考察】潜在性結核感染症の診断方法としてIGRAsは有力な診断方法である。しかし、Moriらの報告によると、加齢とともに免疫応答が低下するため、QFT陽性率は結核既感染率通りの結果にならないことが示されている。(Mori T et al. IJTLD 11:1021; 2007)

リウマチを対象としたIGRAsの結果はこれを裏付ける結果となり、潜在性結核感染症患者を十分に診断することができないことがわかった。また、腎移植患者の場合も、QFTは結核既感染率相当の結果になったが、TSPOTはそれより低い結果であった。

結核発症リスクの高い疾患を有する患者の場合、結核既感染率は一般人と同等またはそれ以上とする必要もある。その場合、現在のIGRAsの陽性をもって潜在性結核感染症とした場合、十分に診断できない可能性のある結果になった。

日本の結核罹患率を反映して、IGRAsの陽性率は10%にも満たない。このため統計解析を行うには相当の症例数が必要であり、サブグループ解析を行うには限界があった。

「潜在性結核感染症の治療適用例はどのように判断するか」という視点にたつと、現行のIGRAsで陽性になった症例は、治療適用例として対応するべきである。しかし、潜在性結核感染症であるが、IGRAsでは陰性または判定不可になる症例があることを十分に理解し、日常の経過観察を行うことを併せて実施することが必要である。

SY9-3

どの薬剤を、どの量で、どの期間使用すべきか

伊藤 邦彦（結核研究所 臨床疫学部）

近年複数の総説で主張されるように、結核菌暴露非感染状態から活動性結核までの間のスペクトルは連続しており「潜在性結核感染症（LTBI）」はある程度の幅を持った状態を総括して名指している概念であり（D.B. Young, *Trend in Microbiol*, Vol.17, 2009; 183-188）、またLTBIと活動性結核の相違が質的なものではなく組織障害の量的な差に過ぎず（A. Casadevall, *Nat Rev Microbiol*, Vol.1, 2003; 17-24）、LTBIの本質がlatencyではなくかなりの程度にpersistenceなのだとすれば（I. M. Orme, *Tuberculosis (Edinb)*. Vol.94, 2014 ; 8-14）、LTBIに対する化学療法も理論的には、活動性結核と同程度に多様であり得るはずである。

どの薬剤を？：活動性結核の維持期に有効性をもって使用し得る可能性のある抗結核薬であれば、理屈の上では少なくとも活動性結核に近いスペクトラムに属するLTBIにも有効に使用し得るはずである。事実、過去に国鉄の千葉らがPASを予防に使用して効果があったことを化学療法の黎明期に報告している。むしろ問題は、薬剤の選択に関してLTBI固有の問題になり得る2つの事項であろう。一つは、結核性髄膜炎や播種性結核の予防を考慮した場合、髄液移行性ないし組織移行性の良好な薬剤を使用すべきかという問題である。過去に小児科医のE.M. Lincolnが、やはり化学療法の黎明期にSMを小児結核の予防に用いたが髄膜炎や播種性結核を有効に予防し得なかったと、彼女の著書のなかで述べている。現在ほとんどの例でLTBI治療に用いられるINHは髄液移行性や組織移行性は良好である。しかし髄液移行性がそれほどよくないはずのRFPで、髄膜炎発生予防効果が劣るというような報告もまた無い。MDRのLTBI治療を考える場合には今後の課題となるのかもしれない。もう一つの問題は、本当に単剤でよいのかという問題である。過去のメタアナリシスでは、統計的有意差に達しなかったものの、INH単独のLTBI治療後の発病で一

定の割合で獲得耐性が起こり得る可能性を示しており、正式なトライアルが必要であると結論されている。加えて我が国ではLTBI治療開始時にCTを撮る／撮らないといった問題もあり、欧州の多くの国のように3 HRといった化学療法を我が国でも選択肢の一部に加えるべきかもしれない。

どの量で？：現在の活動性結核の化学療法においても特に維持期において薬剤投与量を増量するといったことは行われておらず、理論的にLTBIと活動性結核の相違が量的なものであるなら、基本的には活動性結核治療時の投与量と異なるものとする必要性には乏しいものと思われる。現在活動性結核で行われているHIRIFおよびHIGH RIF 1/2の結果（抄録作成の段階で結果は未発表）が有望であれば高用量RFPの使用でより短期のLTBI治療を目指せる可能性はあるが、これは薬剤量よりも治療期間の問題であろう。

どの期間？：LTBIの中に程度の異なる感染状態が総括して含まれているのであれば、活動性結核と同様に場合によって必要な治療期間の長短の違いがある可能性は残る。過去の陳旧性肺結核への「予防内服」治療臨床試験では、陳旧性陰影の面積が大きいほどその後再燃しやすいという観察がなされている。もしこの観察が組織障害量の少ないスペクトラムのLTBI方向へ外挿可能であるのであれば、胸部X線写真正常なLTBIへの化学療法では、陳旧性結核のそれに対してより短い治療期間で済む可能性もあり、INHであれば9か月もの治療期間は長すぎるという結論になる可能性もある。

今後LTBI治療がより重要な結核対策要素となっていくのであれば、教条的にINHや単剤投与等に拘ることなく、我が国の結核対策に合致した新たな化学療法の可能性を模索していくべき時期であるのかもしれない。

SY9-4

易感染宿主における潜在性結核治療の考え方
 —膠原病リウマチ性疾患に対する生物学的製剤導入における潜在性結核治療の治療を中心に—

齋藤 和義、田中 良哉
 (産業医科大学 医学部 第1内科)

結核感染者の中で発病リスクが高い状態の一つとしてHIV感染症、糖尿病、慢性腎不全による血液透析などの基礎疾患の存在とともに、免疫抑制作用のある薬剤使用が挙げられる。関節リウマチをはじめとする自己免疫疾患では、自己反応性リンパ球を是正するために抗炎症・免疫抑制作用のある薬剤による治療が行われる。特に、本邦で2003年に関節リウマチの治療に導入された抗TNF α 抗体インフリキシマブにはじまる生物学的製剤の台頭は、極めて高い臨床的有効性をもたらした。その後、TNF阻害療法として2005年に可溶性TNF受容体Ig融合蛋白エタネルセプト、2008年アダリムマブ、2011年ゴリムマブ、2013年にセルトリズマブが次々に登場した。さらに、mode of actionの異なる抗IL-6受容体抗体トシリズマブ、T細胞選択性細胞調整剤アバタセプトも使用可能となり関節リウマチに対しては7種類の生物学的製剤が使用し得る。また、従来 非ホジキンリンパ腫にのみ適応のあった抗CD20抗体リツキシマブが一部の血管炎症候群で保険収載された。基本となるが2003年以降本邦でもTNF阻害剤が関節リウマチの治療に保険適応となり現在まで3種類のmode of actionを有する7種類の製剤が使用可能となっている。TNFをはじめとするサイトカインは細胞内寄生菌である結核菌の感染防御を担うマクロファージやT細胞を中心とした細胞性免疫に影響を与える。関節リウマチ患者に対する生物学的製剤の登場は、患者QOLを大きく改善したが関節リウマチに対する抗TNF- α 療法が先行した米国では、インフリキシマブ投与による結核発症率が対照の約7倍と報告され、一般の結核発症率が米国の6倍である本邦では、特に留意すべきとされた。TNFは病原微生物に対して肉芽形成を介した封じ込めに関与しているがTNF阻害療法はこれをも抑制することで結核の発病、特に肺外結核、或は、播種性結核が多くみられる。発症は投与後6週間以内が多く、ステロイド併用症例では特に多いなどが挙げられるが、同じTNF阻害療法でも製剤特性（抗体製剤

か融合蛋白か、半減期など）により発症時期、発症率が異なることが報告されている。フランスにおける生物学的製剤治療登録による症例対照研究では標準化罹患比（SIR）は12.2であり、さらに、インフリキシマブ18.8、アダリムマブ29.3に対してエタネルセプト1.8と薬剤によって異なる。日本リウマチ学会は本邦でインフリキシマブ保険収載された際に、全例に問診、胸写2方向、ツ反を実施し、結核既往歴・接触歴あり、胸写異常、ツ反で硬結または径20mm以上の発赤があれば、INH予防投与を推奨した。基本的にリスクを持つ患者には生物学的製剤にINHを9か月間併用され、その結果、インフリキシマブ市販後全例調査において予防投与症例からの結核発症は認めず、0.3%の頻度で予防投与非施行例からの発症があった。使用する側の生物学的製剤のマネージメントが上手になったこともあり、市販後全例調査による結核の発症率は製剤登場時期とともに減少している。（インフリキシマブ0.3%、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ0.1%、アバタセプト0.03%）。製剤特性と結核発症という点では、結核菌をマウスに吸入させた実験がある。結核菌吸入後にTNF阻害療法施行した場合、すべてのマウスが死亡したが、アバタセプト投与ではプラセボと差が無かった。すなわち、肉芽形成に影響を与えないであろうアバタセプトは結核発症に関しては利があることが示唆された。現在、実臨床においてはツ反以外のIGRA、T-SPOTが治験を含めて潜在性結核の評価に使用されるようになってきている。当科でも約2000例関節リウマチに対して生物学的製剤導入して良好な結果を得ているが、過去にIGRA導入以前にINH予防投与基準非該当例から2例の肺外結核発症があった。以上、生物学的製剤の登場は関節リウマチの治療目標のパラダイムシフトをもたらしたが、目標達成のためには、さらに生物学的製剤を安全に使用することが重要であり、そのためには正確な潜在性結核の総合評価と治療の実践が大変重要となる。

SY9-5

潜在性結核感染症の管理の課題

稲葉 静代¹⁾、緒方 剛²⁾、伊礼 壬紀夫³⁾、伊藤 邦彦⁴⁾
 (名古屋市緑保健所¹⁾、茨城県筑西保健所²⁾、沖縄県中部保健所³⁾、結核研究所臨床疫学部⁴⁾)

はじめに

わが国の結核対策の一つとして、感染症法等に基づき結核治療終了後の経過観察(管理健診)を行なうこととされており、潜在性結核感染症(以下「LTBI」とする。)も例外ではない。しかし、保健所が管理していきあたり複数の課題が発生している状況を踏まえ、LTBIの管理健診のあり方について考える機会にしたい。

事例報告

事例1 「もう、しつこい。」

担当保健師が、LTBI服薬終了者に対して次回の管理健診の案内を伝えたところ、「前回の健診の時に、主治医の先生から『もうレントゲン写真は撮らなくてもいい。』と言われたのに、どうしてまた保健所から健診の案内がくるのか。もう、しつこい。症状が出たら自分で病院へ行く。」と言われ、関係修復不可能になった。登録終了時の健康状態も確認できない。

事例2 「薬を飲んだから損をした。」

担当保健師が、LTBI服薬終了者に対して2年間の管理健診の方針を伝えたところ、「6カ月薬を飲んだのに、まだ2年間続くのか。同僚は薬を飲むのを嫌がって最初から2年間のレントゲンで終わりだ。自分は薬を飲んで損をした。こんなことなら飲むのではなかった。」と言われたが、きちんと説明ができず悔しい思いをした。

事例3 「やれと言われるから仕方ない。」

事例1、2などについて某同業者に相談したところ、「LTBI治療終了者から発病した話なんてめったに聞いたことがない。管理健診を依頼した臨床医から『症状もないLTBI治療終了者の胸部レントゲンを撮っても意味がない。』と指摘を受けて困ったこともある。本当に意味があるとも思えないが、やれと言われるから仕方ない。」と言われた。

現在の結核登録と管理健診について

現行の感染症法等に基づいて、LTBIにおいても、治療開始から治療終了後最低でも2年間は結核患者として登録されることとなり、保健所長が結核の予防または医療上必要があると認める時に限り、管理健診を行い最近6月以内ごとの病状把握を行うとされている。

併せて、結核関係者が現場の対応として活用しているのが「潜在性結核感染症治療指針」(平成25年3月)である。治療から管理まで一貫してまとめられているため現場としては大いに参考にしている。ところが、管理健診に関する法令等の記述の中で、「結核の予防または医療上必要があると認める時」という表現が削除されているため、あたかも全てのLTBI治療終了者に対して、2年間6カ月以内管理健診を行い(またはそれに代わる情報を得て)病状把握をしなければならないと解釈させる表現になっている。更に、LTBI管理健診の裏付けとされている治療後の再発率はあくまでも一事例に過ぎない。

しかしながら欧米では、一律に管理健診を行うという考え方ではなく、基本的に治療終了後は有症状受診を推奨するというものである。

自分を取り巻く公衆衛生の現場から、LTBI治療終了後管理健診の必要性や、投入する労力に見合う効果が得られているかについても具体例を示して考えてみたい。

シンポジウムでのねらい

現状の課題について事例を交えて報告する。これによって、LTBIの管理健診のあり方について多くの関係者でお考えいただく場にしたい。また、これを契機に結核管理健診全般についても議論が拡がればとも思っている。

なお、本発表は平成26年度地域保健総合推進事業「保健所情報支援システム事業」LTBI検討グループにて議論しているものの一部である。

シンポジウム10

抗酸菌エキスパートに求められること

座長 石崎 武志 (能登北部呼吸器疾患センター・金沢医科大学呼吸器内科)
座長 小林 典子 (結核予防会結核研究所)

抗酸菌症エキスパート制度は、2014年度からスタートし、2014年12月現在は121名の応募者を得ている。応募者の職種は薬剤師、臨庄検査技師、保健師、看護師と多岐にわたっている。

慢性感染症の抗酸菌症は、長期に渡る患者ケアが必要で、チーム医療の対象疾患でもあるが、職種によっては職場での配置替え等により人的交流および最新知識・技術の共有の思わぬ途切れが長期のケアを必要とする患者さんの支援と教育一貫性を欠くことにもなりかねず、患者さんに不利益をもたらしかねない。最新の抗酸菌症診療知識と技術を習得し、抗酸菌感染症患者とその家族のQOL向上に向けて、水準の高い医療

看護・保健指導を実践する能力を身につけることが求められる抗酸菌症エキスパートは、かかる状況にも、専門職として横断的なコーディネーターの役割が期待できる。チーム医療の発展・維持には欠かせない存在となるであろう。

しかしながら、本制度は発足間もないので、結核病学会がどのように支援していくかも含めて、様々な課題が今後現れてくるであろう。本シンポジウムでは、薬剤師、保健師、看護師それぞれの立場から「抗酸菌症エキスパートに求められること」と題して抗酸菌症エキスパート制度への期待と問題点を討論してもらう。

SY10-1

抗酸菌エキスパートに求められること

金城 友子（独立行政法人 国立病院機構 沖縄病院）

結核患者の看護は、医師が結核と診断してから提出する発生病歴や入院届などの書類の管理や患者へ服薬や通院を継続的に行うための支援、患者家族への接触者検診の説明等がある。結核は必ずしも入院が必要であるわけではなく病態や排菌の程度により外来内服治療を受けることも可能であるが、医療施設内の職員が結核に関する正しい知識や検査データの解釈ができなければ病態にかかわらず入院治療が必要であると思われる。このようなことがないように結核に関する正しい知識を持つことが医療施設内での感染対策や患者支援を行ううえで重要である。入院勧告の対象となった患者の入院期間は2週間以上の標準化学療法が終了後に症状の消失や喀痰塗抹検査が陰性になってからであるため長期間になる場合もある。入院時にはなぜ入院が必要であるのか入院中には抗結核薬の種類や副作用、退院が決まった段階では就業制限や管理検診について等、理解度を確認しながら段階を追っての患者教育を行う。退院後

も治療の継続ができるよう入院中から地域の保健師と連携し患者の支援を行い治療の完遂に結びつけることが医療者の役割である。患者は病態により長い期間、抗結核薬を内服する。脱落や服薬の中断をさせないよう服薬支援を行うのは、地域DOTSを担う保健師だけではなく、内服治療開始時や入院中に行う看護師による患者教育は重要である。医療者の役割は結核に関する知識を持ち、患者になぜ治療が必要であるのかを教育すること、治療完遂に結びつけることである。また入院中だけではなく退院後の地域DOTSへ結びつけるため患者の生活状況を含めた情報を保健師と共有することである。看護師や医療者は其々の役割を理解し結核の十分な知識をもち柔軟な対応ができるよう継続的な職員教育を行うまた結核患者の抗結核薬の内服開始から治療完遂まで継続的な看護、服薬支援ができるよう他職種と連携し入院から外来通院、管理検診終了まで継続的な患者支援を行うことが今後の目標であり課題である。

SY10-2

結核医療にかかわる地域連携室看護師の役割

逸見 恵子（独立行政法人 国立病院機構 南岡山医療センター）

1. はじめに わが国の結核患者数は、緩やかではあるが減少傾向にあり、人口10万人対罹患率は20を下回る状況にはあるが、未だに約2万人（平成25年）の患者が新たに発生するなど、結核は慢性感染症として今後も対策を講じる必要のある疾患である。また、年齢階級別結核罹患率をみると、高齢化がますます進行し、70歳以上の新結核患者割合は6割に近い。岡山県の罹患率は15前後で推移しているが、高齢者による罹患率は全国と同様に高い。ほとんどの高齢者患者は何らかの基礎疾患を有しているため、治療に難渋し遷延化することも多く、さらに結核医療を専門的に担う医療機関が大幅に減少していることから、結核専門病院退院後の治療完遂をどうするかが問題となっている。当院は、県内における結核医療連携拠点病院として結核ユニット病床25床を有し、一般医療機関から活動性結核患者の入院を受け入れて治療を行い、院内DOTSから退院DOTSカンファレンスを行ったうえで地域の医療機関へ継続治療を委ねている。こうした結核診療の流れの中で、地域連携室看護師として、先ず地域の医療機関から外来受診の相談、転院相談、緊急入院等の調整を行い、入院後は治療状況を把握しながら早期から退院支援に向けて関係者との連携を図り、在宅などへの円滑な移行を推進する役割を担っている。最近は、様々な患者背景により退院支援に難渋するケースも多くなっており、結核医療を継続し確実な治療完遂を行うための取り組みが必要となっている。今回のシンポジウムでは、当院での結核診療における地域連携室の関わりと、2013年より岡山県で開始した「結核医療相談・技術支援センター」の活動を中心に報告する。

2. 退院支援計画と退院支援の状況について 入院当初から患者、家族と関わり、治療方針、退院後の生活状況についての情報を結核病棟看護師と共有し、保健師を交えて方針を立てていくが、患者背景は、退院後結核薬の服用継続に大きな影響を及ぼすため、関係医療機関、介護関係との情報交換・調整は極めて重要である。こうした情報をもとに患者の個別に応じた支援計画を作成し、入院DOTSから地域DOTSへの継続移行を行って医療提供体制を整えていく必要がある。次に退

院支援の状況であるが、2012年から2013年の2年間に退院した179名については以下のとおりである。平均年齢は70.9歳、後期高齢者は98名（54.7%）、在宅療養となった患者128名（71.5%）中、後期高齢者は52名（40.6%）であり、転院23名のうち後期高齢者は20名（80%）、施設入所者8名はすべて後期高齢者であった。結核は治療期間が長く、特に高齢者の入院期間は合併症などにより長期化することが多く、認知症状の悪化、ADL低下をきたしやすい。さらに老々介護の問題等で在宅療養が困難となるケースや、多様な医療処置、廃用症候群等、紹介元（地域の医療機関、施設等）の結核に対する理解不足など、退院支援に向けた課題は大きいと考える。

3. 結核医療への新たな取り組みの紹介 2013年10月に岡山県が、結核診療連携拠点病院に指定した2病院に、地域の医療機関や医療従事者への医療相談技術支援を行う「結核医療相談・技術支援センター」（以下センターと称す）を開設した。センターの主な業務は、結核医療相談の受付と結核医療に関する研修会の開催であるが、地域連携室看護師がセンターの専任看護師として、地域の医療機関、社会福祉施設等からの検査や治療などの個別相談や感染者発生時対応の相談等を受け付け、相談内容を整理したうえで、結核専門医師へ引き継ぎ適切な情報提供を行っている。また、早期発見、早期治療につなげるため、結核診療の最新の知識などを盛り込んだ研修会を開催し、多くの医療関係者に向け普及啓発活動を行っている。抗酸菌エキスパートとして、これらの活動を通じて専門性を高め、相談事業に関わることにより、地域全体の結核医療の水準の向上を目指したい。

4. 今後の課題 結核は、発症から治療完遂まで長期間を必要とし、医療者チームの一人ひとりが、専門性をもって関わる必要がある。社会的な背景からも治療完遂を困難とする要因は多くなっており、適切な医療が提供できるよう、地域連携室の看護師として、患者が身近な地域での治療継続ができるよう、今後も積極的に取り組んでいきたい。

SY10-3

当院における外来結核患者に対する薬剤師の関わり～DOTS運用～

佐藤 可奈（公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院 薬剤部）

近年、日本の結核罹患率は減少傾向にあるが、先進国と比較すると未だ高い。日本は結核により年間2000人を超える死者を出しており、結核中蔓延国である。結核の薬物治療は最短でも6ヶ月以上の長期服薬が必要であり、治療薬が限られていることからコンプライアンスを維持することが治療の鍵となる。しかし、実際には治療継続の重要性と必要性について患者の理解が不十分なためにおこる治療中断や不規則な服薬による治療失敗、薬剤耐性化の問題がある。特に治療のkey drugであるisoniazid, rifampicin両剤に耐性となった多剤耐性結核菌は治療に難渋する。またこれら多剤耐性菌を蔓延させないためにも、一人ひとりの患者がコンプライアンスを維持し適切に治療を完遂することが重要である。2011年5月に厚生労働省は「結核に関する特定感染症予防指針」の改定を発表した。その中で、DOTS【直接服薬確認療法（服薬支援）；Directly Observed Therapy, Short course】に関しては、保健所、医療機関、社会福祉施設、薬局等が協力し地域連携体制を強化することが強く求められている。すなわち結核専門医療機関だけでなく地域医療機関全体でDOTSに取り組むことが望まれている。岡山県では、2013年4月より“晴れ晴れDOTS手帳”の導入を開始し、地域DOTSを推進することで、患者の治療完遂率の向上を図っており、結核病棟を有しない倉敷中央病院（以下当院）でも外来結核患者に対する服薬支援の第一歩を踏み出した。当院はまず、院内のDOTS運用方法を医師、看護師、薬剤師、保健師が協議の上定め、各部署の役割を明確化し業務の効率化を図った。しかし病床数1161床の大規模

病院である当院はスタッフの数が多く、DOTSに関わる外来担当薬剤師だけでも25名おり、その中でも入社3年目以内の薬剤師が14名配属されていた。そのため、薬剤部でも、指導の質を担保できない、一貫した対応が難しいという問題点を抱えていた。そこで薬剤師におけるDOTS関連業務として対象薬剤の調剤から初回説明及び服薬確認の面談に至る運用手順の統一化に取り組んだ。まず、患者面談時に使用する指導ツールの作成を行った。指導ツールは、初回面談チェックシート、2回目以降のフローシート、DOTS手帳運用の流れ、DOTS手帳記載方法の4種類を用意した。また患者用説明書は空シート回収袋等を1つのパッケージにすることで、他の処方薬とは分別して患者が管理しやすいように工夫した。指導ツールの特徴は、知識や経験が浅い若手の薬剤師でもベテラン薬剤師同様に質の高い服薬指導ができることである。初回面談ツールは指導漏れがないチェックシート形式とし、2回目以降に使用するフローシートは、患者毎に異なる理解度やコンプライアンスに臨機応変に対応ができるようにした。現在この指導ツールを使用することで、特定の薬剤師だけでなく全ての薬剤師が一貫したDOTS業務を実施し、一律した対応をとることができており、2013年5月から2014年7月の期間で、治療完遂患者16名、継続患者7名、服薬中断患者0名という結果を出している。本シンポジウムでは、作成した指導ツールの活用、DOTS運用方法について述べるとともに、当院での状況や今後も服薬中断例を出さないための継続した取り組みと課題についても触れたい。

SY10-4

抗酸菌エキスパートに求められること～保健師の立場から～

岸本 和美（公益財団法人 兵庫県健康財団）

1. はじめに 日本結核病学会は抗酸菌エキスパートの認定の目的として「結核および非結核性抗酸菌症（以下、抗酸菌症）に対する適切な医療を推進するため、抗酸菌症のチーム医療構成メンバーである看護師・保健師等の専門的知識と技術の向上をめざし、抗酸菌症の撲滅と患者のQOL・ADL改善に資すること」を掲げている。また、本学会のテーマは「抗酸菌感染症の制圧を目指して、新たなステージへ」であるが、それらに沿った抗酸菌エキスパートに求められる社会貢献・地域貢献ができるよう保健師の立場から考えてみたい。

2. 保健師の現状 結核対策を担っている保健師の多くは保健所勤務であり、業務担当制をとっている兵庫県では業務が違えば何年も結核を中心とする感染症の対応をしないこともある。その間、結核に関する新しい情報や技術の習得は難しく、異動で数年ぶりに結核担当になった保健師から戸惑いの声を聞くことも少なくない。医療の進歩とともに、結核の医療も数年たてば新たな知見も加わる。保健師の経験年数で左右されない対応が必要だが、新たに担当する場合には研修が必要である。

3. 目的に応じた保健師としての役割 法に基づいた疫学調査：感染経路の解明、なぜ発病したのか、菌を拡散させないための接触者健診の範囲等を決定するための情報収集等。

DOTS／服薬支援：患者は、高齢者が半数以上を占めており、他疾患の併発や副作用の出現等、また若年者や単身者への対応困難事例もある。保健師が服薬支援にかかわることで、医療、介護等の他職種との連携、コーディネートすることで、治療完遂や、耐性菌出現防止に重要な役割を果たしている。

感染症診療協議会との連携：結核治療は標準治療であるが、高齢による副作用の出現、糖尿病をはじめとする他疾患の合併、また、生物学的製剤使用による潜在性結核治療、薬剤耐性結核には菌情報が欠かせない。これらの情報の共有は治療期間及び治療薬の選定に必要で患者情報の還元につながる。

接触者健診を含めた感染予防：新規登録者に占める高齢者の割合は高く、他疾患の併発、身体機能の低下に

伴い医療機関や施設への入所、また、在宅では介護保険のサービスを利用していることが多く、未感染者である医療従事者や介護関係者に感染暴露させる危険性が高い。そのため専門職へは、過不足ない正しい感染予防策を講じ、過剰な反応をしないように啓発をする必要がある。なお、患者・家族や関係者には不安を与えず、感染予防も含めた正しい対応ができるように支援することが必要である。

4. 認定制度への課題 医療機関との連携：結核病床を持たない医療機関では、感染看護認定看護師が患者発生時の迅速な情報提供や菌検査結果・治療経過等の情報交換など、院内感染対策等の窓口となり、服薬支援にかかわる連携も担っている。抗酸菌エキスパートとの役割分担をどのようにするのか、結核専門病院が集約されている現状では二次医療圏だけでなく広域的な対応指針が望まれる。

5. 今後の活動を見据えての将来展望 DOTS支援：DOTSは結核対策の要である、感染症法にも規定されているが、患者にかかわるすべての職種との連携により服薬終了まで患者を見守る体制づくりは重要である。その体制を抗酸菌エキスパートが整備することにより、より質の高い支援体制を築くことができるのではないかと。また、保健師は配置にかかわらず、感染症への普及啓発の役割を担う場合もあり、正しい知識が必要となる。

広域での菌分子疫学調査：中蔓延国から低蔓延国となると感染経路等が課題となる。感染源や感染経路の究明が可能であれば、接触者健診の対象の決定に有効となる。今後推定既感染者の割合が低下してくると、感染経路の特定が結核対策に重要となる。積極的疫学調査の一役を担い、菌検査情報と患者情報の集積がスムーズに実施できるように体制づくりを担う必要がある。

6. おわりに 結核は、潜伏期間が長いので近い将来パンデミックが起こるわけではないが、高蔓延国からの出入国など、グローバル化がますます進んでいく時に自国の対策だけではなく社会防衛の意味からも対策をとれる人材として抗酸菌エキスパートが担う役割は必要と考える。

シンポジウム11

抗酸菌感染症の外科治療

座長 中島 由槻 (佐久市立国保浅間総合病院、国立病院機構東京病院)
座長 白石 裕治 (結核予防会複十字病院)

かつて昭和20年代後半から40年前半まで肺結核に対する外科治療が隆盛を極めた時期があった。肺結核や結核性膿胸等に対して病巣の切除やドレナージ、空洞切開、胸隔成形等々、種々の術式を駆使しての外科治療は、イソニアジド(INH)、パス(PAS)、ストレプトマイシン(SM)と云う化学療法が行われた時代でも結核治療の主力と云っても過言ではなかった。切除術式も部分切除は言うまでもなく区域切除、肺葉切除、肺全切除と、現在の多くの呼吸器外科医が肺癌に対して施行している術式の基本的な考え方はその時代に確立したのであった。しかし昭和47年にリファンピシン(RFP)が結核の治療に導入され、結核に対するRFPを含む多剤併用強化化学療法が確立して以後我が国の結核外科治療症例は激減し、肺結核に対する外科治療は一部の膿胸等の治療を除いて忘れ去られていった。すなわち結核は化学療法で‘治る’時代になったのである。しかしその中で薬剤耐性の問題が発生し、昭和の終り頃RFPやINHを中心とした薬剤耐性のある難治性肺結核症例が散見されるようになり、1990年Isemanらによって提案され、1993年WHOのガイドラインでRFP,INH両剤耐性の結核菌が多剤耐性結核菌と定義されてから、多剤耐性肺結核に対する外科切除が極めて有効であることが幾つかの施設から報告されてきた。その後世界中の多くの地域から多剤耐性肺結核に対する外科切除等の有効性は報告されている。RFP以後新しい抗結核薬は最近やっと実用化へと進み始めたし、他の新薬が出そろってきたらINH,RFP両剤耐性菌でも化学療法で治療する可能性は大であるが、ただしそれにはもう少し時間がかかると思われる。

いっぽう、近年肺結核患者減少や診断技術向上と共に、肺非結核性抗酸菌症が我が国を含めて世界中で多

数発見されるようになってきた。わが国ではその70～75%がM.avium complexであるとされている。非結核性抗酸菌症は人から人への感染がなく多くは結核症よりも進行がゆっくりであるが、10年～20年の経過で進行し死亡する症例も10～30%程度あり、化学療法において現在殺菌的に作用する抗菌薬(の組み合わせ)は見つかっていないし、研究段階でも見通しが良いとはいえない。その様な中で肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療(病巣切除)の有効性が認識されてきた。

今第90回日本結核病学会会長河野先生は、この様な背景の中で抗酸菌症(肺結核症、肺非結核性抗酸菌症)の治療に際し、化学療法のみでは不十分で外科治療を加えないと治療が得られない症例が少なからず存在すると云う現状のもとに、抗酸菌症に対する外科治療成績を振り返り、どのような症例にどのようなタイミングで外科治療に踏み切れればよいか、内科側と共通の基盤を持つためにこのシンポジウムを企画された。座長としてその様な趣旨のもとに、肺結核の外科治療に関しては、多剤耐性肺結核症に対する多数の外科治療例の経験がある結核予防会複十字病院白石先生に、結核を扱う臨床医が治療に難渋する脊椎カリエスの外科治療に関しては、これも多数の外科治療例をお持ちの国立病院機構村山医療センター金子先生に、非結核性抗酸菌症に関しては近年外科治療症例が増加している国立病院機構東名古屋病院山田先生に、そして外科治療にも難渋する空洞感染肺アスペルギルス症については、外科治療に多くのヴァリエーションをもつ国立病院機構近畿中央胸部疾患センター松村先生にそれぞれ講演いただく。

抗酸菌症治療の流れの中での外科治療の役割が明らかになれば幸便である。

SY11-1

現代の肺結核外科治療

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、結核療法研究協議会)

【はじめに】昭和20～30年代の結核が国民病と言われた時代と比べると、わが国の結核罹患率は現在年々減少傾向にあり、結核は昔の病気と認識される時代になってきている。また有効な抗結核薬の登場により、結核は薬で治る病気と認識される時代にもなっている。肺結核症例は通常呼吸器内科医によって治療が行われ、結核を扱った経験がない呼吸器外科医は増加している。このような時代に肺結核の治療において外科治療が果たすべき役割とは何か。まずは結核療法研究協議会(療研)外科科会のアンケート調査結果から肺結核外科治療の現状について紹介する。

【療研外科科会のデータ】演者は2005年から療研外科科会の代表幹事を務めており、研究協力施設を対象に肺結核外科治療のアンケート調査を毎年行っている。今回は2005年～2012年までの8年間の調査結果を集計した。8年間に14施設から回答を得、肺結核に関する手術件数の合計は212件(年平均26.5件)であった。そのうち多剤耐性肺結核(MDR-TB)に対する手術件数が86件(41%)を占めていた。年平均10.8件となる。主体は治療目的の手術であった。施行している施設は7施設に限られ、うち計4件(年平均0.5件)以上行っている施設は3施設(A施設60件、B施設14件、C施設7件)であった。残りの126件(59%)の主体は未診断の肺結節を切除した結果、抗酸菌による肉芽腫と判明したという診断目的の手術であった。こちらは各施設で万遍なく行われていた。このデータから言えることは、頻度は少ないがMDR-TBにおいてはいまだに外科治療の必要な症例があるということと、診断目的で肺結節を切除した場合には抗酸菌感染症に遭遇する可能性があるということである。したがって結核蔓延期とは状況が異なる

ものの現在でも肺結核関係の手術があることを我々は認識しておく必要がある。続いてMDR-TBに対する外科治療について述べる。

【MDR-TBの外科治療】薬剤感受性菌による肺結核は抗結核薬治療で完治が可能であり、治療目的での結核病巣の切除が必要になることはほとんどない。しかしMDR-TBになると話が変わってくる。MDR-TBでは現時点で最良と思われる抗結核薬の組み合わせをもってしても内科治療のみでは限界がある。化学療法にもかかわらず排菌が持続する症例では責任病巣を切除しないと完治にもっていくのは難しい。また化学療法で排菌が停止しても再発リスクの高い症例では主病巣を切除しておいた方が良い。何故なら万一再発した場合にそれまで治療で使用した抗結核薬すべてに耐性を獲得した高度耐性菌になっている危険性があるからである。MDR-TBに対しては内科治療と外科治療との両方を組み合わせた集学的治療の考え方で臨むことが必要になる。そのためには両治療に精通した専門施設で治療することが望ましい。前述の療研外科科会のデータでもMDR-TBの手術は特定の施設に集中していた。肺結核の治療中にMDR-TBと判明した場合には、治療を成功に導くために速やかに外科治療が可能な専門施設へ紹介することが重要である。

【おわりに】罹患率が減ってきたとはいえわが国は結核の中蔓延国であり、肺結核関係の手術がいまだに行われている。なかでもMDR-TBの治療において外科療法は欠くことのできない存在である。また肺結節を切除した際結核が偶然発見されるケースもいまだにある。これらを念頭におきながら日常診療にあたることが必要である。

SY11-2

脊椎カリエスに対する治療のアルゴリズム

金子 慎二郎、谷戸 祥之、朝妻 孝仁
(国立病院機構村山医療センター整形外科)

感染性脊椎炎の頻度別内訳としては、化膿性脊椎炎が最も多いが、それに次いで結核性脊椎炎(脊椎カリエス)が多く、これらの二疾患でその大半を占める。結核性脊椎炎と化膿性脊椎炎の鑑別上、有用な臨床検査とその特徴などについては以下の通りとなる。化膿性脊椎炎では、一般血液生化学検査で、発症早期から白血球数の増加・白血球分画の左方移動や赤血球沈降速度(赤沈)値亢進、CRPの上昇が認められることが多い。結核性脊椎炎では、一般血液生化学検査で、化膿性脊椎炎に比べるとCRPや赤沈値の上昇は緩徐であり、また白血球の上昇は認められないことの方が多い。ツベルクリン反応では、強陽性であれば感染の可能性が高いと判断されるが、中程度陽性、或いは弱陽性程度のもも多く、その場合、BCG接種による陽転との区別が不能であり、検査の特異性は低い。近年頻用されている検査法の一つとしてQFT検査があるが、これは患者血液を用いて結核菌感作リンパ球と結核菌特異抗原との反応性をIFN- γ によって定量的に測定する方法であり、BCGの影響は受けないが、結核既感染は陽性となる。本邦における歴史的背景を考慮すると、2015年現在では30～40歳代の患者層においては極めて精度の高い検査である。一方、小児、高齢者における精度は十分ではない。高齢者では陰性になりやすい傾向があり、QFT検査で陰性であっても結核感染、結核既感染を否定することはできない。

塗抹検査は、検体中にそれなりの数の菌数がなければ陽性とはならないが、特に喀痰においてはその感染性の大小を判断する方法として、現在でも非常に重要な検査である。手術中に得られた膿瘍に関しても、迅速に結果の得られる塗抹検査は有用である。但し、塗抹検査では、結核菌と非結核性抗酸菌の区別や死菌と生菌の区別が不能であり、またGaffky1号では偽陽性的こともある。結核菌培養の培地として、本邦では小川培地が頻用されているが、結核菌は増殖速度が遅い為、コロニー形成には少なくとも3週間、場合によっては8週間程度かかることもある。

近年、分子生物学の進歩により、新しい抗酸菌検査法が幾つか開発されているが、その代表として、PCR法が挙げられる。診断に要する時間は1～4日程度であり、また少量の結核菌でも検出・診断が可能となつて、現在では広く用いられているが、検体に血液が混入していると偽陰性となりやすいので注意が必要である。また、試験管内で人工的にDNAを増幅させる為、死菌と生菌の区別が不能である。PCR法は結核菌の検出感度に優れるが、薬剤感受性試験などの為に、必ず、塗抹・培養検査と併せて行うことが重要である。

画像検査としては骨破壊の状況などを把握する上ではCT検査が有用であり、また、軟部組織を含めた感染巣の拡がりを評価する上では単純+造影MRI検査が有用である。画像検査上での鑑別のポイントとしては、化膿性脊椎炎ではCT上、骨新生像(骨硬化像)を伴うケースが多いこと、脊椎カリエスでは造影MRI上、膿瘍周囲にrim enhancementを伴うケースが多いことなどが挙げられる。

結核性脊椎炎に対する治療としては、化学療法が基本となるが、骨破壊の状況や臨床症状の推移などによっては手術も行う。通常、結核性脊椎炎では、椎間板から隣接椎体部へと感染が拡がり、主たる感染巣が脊椎前方部分となる場合が殆どであり、脊椎の前方支持組織の破綻が主病態となることが多い。従って、結核性脊椎炎に対して手術を行う際には、前方、または側方進入による病巣搔爬と自家骨移植(病巣搔爬+前方除圧固定術)が基本となる。本学会の参加者の多くは、脊椎外科医ではないと考えられる為、本術式の詳細については割愛するが、結核性脊椎炎に対する手術において重要な点をまとめると、①病巣を十分に搔爬し、抗結核薬が病巣部分に十分に行き届く様にする、②破綻した脊椎のinstabilityをおさえて脊椎の再建を行い、stabilityを確保する、という2点である。

一方、近年、脊椎の後方進入手術の割合の増加に伴い、前方、または側方進入手術を若手医師に十分にtrainingする機会が減って来ている為か、他院で姑息的な後方からの手術(除圧術など)が行われ、それにより、感染の遷延化や元々の前方支持組織の破綻に手術侵襲による後方支持組織のdamageも加わって、脊椎の3 columnでのinstabilityを生じている症例なども散見される。我々の過去の解析結果からも、他院で姑息的な後方手術が行われていた症例では、我々の施設で後に前方固定術を追加しても、primaryの症例に比べて骨移植部が偽関節となる症例の割合が高いことが判明しており、病態に応じた適切な手術を行うことが重要であることが再認識される。

手術適応のある結核性脊椎炎に対しては、通常、手術前に、少なくとも約1～2ヵ月間は化学療法を行うが、臨床症状として、四肢の麻痺などを認めた際には、手術前の化学療法の施行期間が1～2ヵ月に及ばない短めの期間であっても、早めに手術を行うことが多い。手術後に関しては、原則として手術後6～12ヵ月間は、化学療法を継続して行う。手術後の化学療法の具体的な継続期間に関しては、手術後の血液検査、画像検査所見の推移などによって決める。

SY11-3

内科医・外科医に知っておいて欲しい肺非結核性抗酸菌症の外科治療

山田 勝雄（国立病院機構 東名古屋病院 呼吸器外科）

肺非結核性抗酸菌症（以下肺NTM症）は、肺結核に比べこれまであまり注目されてこなかった疾患であるが、近年症例数の増加が報告されている。感染症であり治療は原則多剤併用化学療法であるが、薬剤の有効性に限界があり難治の症例も少なくなく、治療の選択肢の一つとして外科療法が選択される場合も増加してきている。しかし、肺NTM症自体いまだに認知度が高いとは言えず、日常的に呼吸器外科の手術を行っているでも肺NTM症の手術を多数経験しているという施設は多くはなく、限られた施設で行われているのが現状と思われる。

2008年に当学会より「肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針」が出されたが、実際の臨床の場面で、手術適応や手術範囲の決定、手術前後の投薬期間などに関し、内科医・外科医の間で戸惑いがあり、手術に二の足を踏んでいる場合もあるのではないかと思われる。他院の呼吸器外科にて手術適応無しといわれ、われわれの施設にセカンドオピニオンを求められ、実際に手術を施行した症例も少なからず経験した。

われわれの施設は、結核療養所であった経緯から肺

NTM症の患者も多く、以前よりその治療に難渋してきた。2004年より肺NTM症に対する外科治療を開始し、2011年以降はほとんどの症例を完全胸腔鏡下手術で行っている。現在までに102例の手術を経験したが、現時点における術後の再燃再発率は15.8%である。

「術前の化学療法によりできうる限り菌量を減らしたうえで手術を施行し排菌源を取り除く。なおかつ術後も化学療法を継続することで肺内に残っているかもしれない病原菌の根絶をめざし術後の再燃再発を抑える。これが達成できれば根治の可能性もある。また術後残存病変が残ったとしても大量排菌源（主病巣）を取り除くことにより、術前と同様のレジメにて術後より一層の抗菌効果が期待でき病状をコントロールする。」ことをコンセプトに肺NTM症に対する外科治療を行っている。

今回、肺NTM症に対する治療の選択肢の一つとしての外科療法に関する手術適応、術式選択における考え方、術後再燃再発の問題など、内科・外科を問わず、肺NTM症治療に関わるすべての医師に知っておいてもらいたいことを、われわれが経験した具体的な症例を提示しながらお話ししたい。

SY11-4

肺抗酸菌症に合併した慢性肺アスペルギルス症の外科治療

松村 晃秀 (国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 外科)

【はじめに】慢性肺アスペルギルス症のうち、単純性肺アスペルギローマ (simple pulmonary aspergilloma: SPA)、慢性空洞性肺アスペルギルス症 (chronic cavitary pulmonary aspergillosis: CCPA, complex aspergilloma) は外科治療が強く勧められる。慢性壊死性肺アスペルギルス症 (chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: CNPA) はガイドラインでは外科治療の記載がないが CCPA と CNPA とはしばしば臨床的には鑑別が困難である。外科的治療の適応となる肺アスペルギローマは、肺・気管支に器質的な病変が存在する場合に発生し、その多くは肺結核や非結核性抗酸菌症 (NTM) 後遺症の空洞性病変であるため、抗酸菌症による肺機能の低下や既存の感染症による胸壁癒着剥離困難な例や、抗酸菌症に対する肺切除術後の症例もあり、手術適応困難症例もしばしば遭遇する。

【目的】当院における肺アスペルギルス症手術症例のうち、抗酸菌症関連の外科手術症例の臨床成績から、外科の役割を検討する。【症例】2005年から2013年の9年間の肺アスペルギルス症の手術症例は66例で男性49例、女性17例、年齢16-79歳 (平均56.3歳) であった。肺切除は全摘8例 (うち残存肺全摘3例)、葉切29例、区域切除5例、部分切除1例であった。空洞切開を23例におこなった。明らかな先行肺基礎疾患がないものは12例で、うち呼吸器疾患以外の悪性腫瘍化学療法との関与が考えられる症例は4例であった。肺基礎疾患を有する54例中肺抗酸菌症は33例であった。抗酸菌症以外の肺疾患としてプラ、気管支嚢胞などの嚢胞性疾患7例、肺炎4例、気管支喘息2例、小細胞肺癌化学放射線療法後、気管支拡張症、リウマチ肺、肺膿瘍術後、間質性肺炎、肺カンジダ症術後、好酸球性肺炎、ランゲルハンス細胞組織球症各々1例であった。抗酸菌症関連の肺アスペルギルス症33例について検討した。抗酸菌症発症からアスペルギルス症手術までは2年から65年 (平均22年) で、抗酸菌症のうち結核既往が26例のうち5例は結核治

療後にNTMを発症した症例であった。NTMの既往のあるものは12例で、うち5例は結核症が先行していた。M.kansasii 7例、M.avium 2例、M.intracellulare 1例、M.chelonae 1例、詳細不明1例で、従来から報告されているようにM.kansasiiが多かった。21例に血痰、喀血の既往を認めた。肺アスペルギルス症診断時に抗酸菌の排菌も認めたものはM.avium 2例のみで結核菌の排菌を認めた症例はなかった。全摘4例 (うち2例は completion pneumonectomy、2例は空洞切開後全摘)、葉切12例、区域切除2例、空洞切開菌球除去15例であった。肺結核症に対し肺切除の既往のある4例中3例に空洞切開、菌球除去を施行した。在院死亡は2例で、結核に対し左上切40年後NTM症を発症した症例は大咯血により心肺停止状態となり、緊急残存肺全摘術を施行し一時的に救命し得たが、収縮性心膜炎による心不全にて手術死亡した。他に消化管出血後のDICにより1例を失った。その他耐術例10例に術後合併症を認めた。術後膿胸3例、術後肺炎3例 (うち1例は空洞切開術後のアスペルギルス肺炎)、空洞切開症例の2例に創感染を認めた。その他肺癆遷延、ポリコナゾールによる肝障害各1例であった。21例は重篤な術後合併症なく退院した。空洞切開の3例に再発を認め、うち1例は術後も血痰、喀血が持続し、術後26か月後に肺炎で死亡した。この症例は慢性心房細動による鬱血性心不全状態 (EF40%) で肺切除の適応なしと判断した症例であった。肺切除症例ではアスペルギルス症の再発はなかった。

【まとめ】当院における肺抗酸菌症合併アスペルギルス症の術後成績を検討した。肺アスペルギルス症に対する肺切除は術後合併症の頻度が高いが切除術後の再発はなく、心肺機能上切除が可能であれば積極的に考慮すべきである。空洞切開は比較的安全な術式であるが、術後再発があり、肺切除を回避せざるを得なかった併存疾患の管理が重要である。

シンポジウム12

実臨床における薬剤耐性結核治療のコツと問題点
～経験症例に基づいた見解～

座長 吉山 崇（結核予防会複十字病院呼吸器内科）
座長 桑原 克弘（国立病院機構西新潟中央病院呼吸器内科）

今日結核の診断がついてから治療に難渋するのは、標準的な治療ができない場合で、薬剤耐性による場合と副作用で標準的な薬が使用できない場合である。本シンポジウムは、薬剤耐性結核の課題をのべていただく。耐性といっても、イソニアジドのみ耐性とわかった症例の治療については、難渋することは少ない。イソニアジド耐性とわからず治療しているうちにリファンピシン耐性をつけてしまう場合などが難渋する原因となる。よって、本シンポジウムでは、イソニアジド、リファンピシン両剤耐性症例について、その治療の実際について、外科手術が必要な場合について、早期に経験豊富な医療機関へ紹介する必要のある症例を分別するため治療成功失敗を予測する因子について、およ

び、多剤耐性結核のなかでも治療に難渋することの多い超多剤耐性結核について4名のシンポジストにご議論をいただく。

多剤耐性結核の治療は、1980年代にオフロキサシンが登場して以来20年にわたって変化が見られなかった。しかし、2010年にvan Deunらによる多剤耐性結核の9ヶ月短期治療の試みの報告、リネゾリドの抗結核薬としての有用性の報告、新抗結核薬として日本をはじめデラマニドが承認され、ベダキリンが米国他いくつかの国で承認されている状況下で、多剤耐性結核の治療は変わりつつある。現時点での多剤耐性結核治療をまとめ、今後の変化へのベースラインを示すことができれば、今後の治療に有用であろうと思われる。

SY12-1

多剤耐性結核治療の実際

田尾 義昭 (国立病院機構福岡東医療センター 呼吸器内科)

かつて耐性菌はvirulenceが弱く感受性菌のように簡単には他人へ感染しないと信じられた時代があった。1990-93年にかけて、米国でエイズ合併のINH・RFP両剤耐性の結核が多発し、病態の進行が早く死亡率が高かったことを受けて、両剤耐性結核の対策が急務とされた。そして1993年、WHOにより少なくともこの2剤耐性を示す結核が多剤耐性結核 (MDR-TB) と定義された。日本におけるMDR-TBの頻度は、初回治療例/既治療例が1997年で0.8% / 19.7% 2002年で0.7% / 9.8%、2012年で0.7% / 9%となっており、近年毎年約60名の新規培養陽性のMDR-TBが登録されている。

MDR-TBの治療は、感受性薬を抗菌力の強いものから4-5剤選択することが望ましい。ピラジナミド、ニューキノロン剤およびアミノグリコシド系の注射剤を可能であれば使用する。アミノグリコシド系は原則6ヶ月で終了し、その他の薬剤は菌陰性化後18-24ヶ月継続する。また空洞性陰影など病巣が限局していれば積極的に外科切除を検討する。諸外国と同様に国内でもMDR-TBの院内感染事例など報告されて久しい。2011年、九州地区国立病院機構病院に入院治療したMDR-TB患者56例の臨床検討をした時に14例 (25%) に明らかな前治療歴がなく初回耐性例が判明した。MDR-TB患者の院内感染対策は怠らず、薬剤感受性が判明するまでは陰圧個室管理を徹底していかなければならない。

副作用、合併症や環境にて、最良の治療ができない場合も多々経験している。排菌が止まらず50年来入院している患者、ごく微量排菌が年ごとに繰り返している

患者、主病巣を手術切除するも、再排菌を生じ増悪死亡した患者など印象に強く残っている。福岡県にある当院での診療でMDR-TB症例が10年前に比べて増加したという実感はないが、耐性結核菌の感染が疑われる症例 (持続排菌、耐性結核菌患者との接触歴、治療失敗例、海外での生活歴、外国人など) や進行の速いHIV合併例などはやはり注意が必要と思われる。

最近の事例として中国人留学生や20代の日系3世やフィリピン在住歴のある10代の患者などがあつた。東南アジアは日本より結核罹患率やMDR-TB率が高い国が多い。これらの国からの留学生、事業研修や就労目的の入国が増加している。慣れない土地でのストレスも加わり、来日後早期に結核発病で紹介される事例が増えている印象がある。薬剤耐性を早期に判定するために液体培地による感受性検査を導入しているが、より耐性リスクの高い症例に関してはRFP耐性化の95%を占めるrpoB遺伝子の変異を検出するジェノスカラー®・Rif TBなどにより迅速に判定することが望ましいと思われる。先の10代の患者はこの迅速診断キットで早期に治療を強化でき、順調な経過をたどることができた。

当院は19の診療科をもち、結核の基幹病院である。種々の合併症を併発した排菌患者の対応を行っている。骨折や脊椎カリエスなど手術が必要な場合、胸部・腹部外科手術が必要な場合、脳外科手術、循環器疾患、消化器疾患、人工透析が必要な場合など。事例を交えて提示する予定である。

SY12-2

超多剤耐性結核治療の実際

露口 一成 (NHO近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター 感染症研究部)

超多剤耐性結核 (XDRTB) とは、多剤耐性結核 (MDRTB) のうち、フルオロキノロン薬の1剤および二次注射薬であるアミカシン、カナマイシン、カプレオマイシンのいずれか1剤に耐性である結核と定義される。多くの報告で、フルオロキノロン薬や注射薬が使用できることはMDRTBの予後良好因子とされているので、XDRTBの予後は当然不良となる。MDRTBの治療成功率は概ね60-70%とする報告が多いが、XDRTBではほとんどの報告で50%を切っている。

わが国における全結核中のMDRTB比率は、2007年の療研のデータによれば初回治療例で0.4%、既治療例で4.1%と、世界的にみても低い水準であり、また経時的な増加傾向もみられていない。わが国の結核対策が概ね適切に行われていることの反映であるが、問題はMDRTB中に占めるXDRTB比率が15.4%と高いことである。わが国においてフルオロキノロン薬が多く使用されていることが関係しているのかもしれないが、XDRTBはわが国ではとりわけ重要な問題といえる。

XDRTBの治療の原則は基本的にはMDRTBと同じであり、感受性のある薬剤を4-5剤使用して菌陰性化後少なくとも18ヶ月間投与を行い、また可能な限り外科治療も追加する。薬剤としては、感受性試験により感受性が確認された薬剤だけでは不足することが多いため、有効性が確実ではない薬剤も使用せざるを得ないことがある。世界保健機構 (WHO) による耐性結核のガイドラインでは、このような場合に使用する薬剤をGroup 5 drugsとして挙げており、リネゾリド、アモキシシリン/クラバン酸、クロファジミン、チアセタゾン、クラリスロマイシン、リネゾリド、イミペネム、高用量イソニアジド等を記載している。またその他の薬剤として、リファンピシン耐性株の一部でリファブチンが感受性である可能性、レボフロキサシン耐性菌に対してモキシフ

ロキサシンが有効である可能性などが散発的に報告され、使用が試みられることがある。これらの薬剤については、近年報告が相次いでほぼ有効性が示されたといえるリネゾリドを除いては、いずれの薬剤についてもその効果は確立したものではない。WHOのガイドラインでも、“Group 5 drugsは使用してもよいが、レジメンを構成する薬剤に含めるべきではない”としている。

また、長年新たな抗結核薬の開発が途絶えていたが、ようやく2014年9月にはわが国で約40年ぶりの新規抗結核薬としてデラマニドが発売されるに至った。さらに現在、ベダキリンやステゾリドなど、それぞれ作用機序の異なる複数の新規抗結核薬が開発中であることは、XDRTBの対策に向けての明るいニュースである。しかし、だからこそ、使用できる感受性薬がほとんどない例では当面新たな薬剤を追加せず、複数の新薬が使用可能となった時点で一気に治療を行う選択肢をも考慮すべきである。新たな薬剤の使用にあたってはその投与を厳格にコントロールし、貴重な薬剤を耐性化させないような細心の注意が求められる。

外科治療はXDRTBの治療における柱の一つとしてきわめて重要である。病巣が限局していれば、化学療法に加えて手術を行うことを強く考慮すべきである。両側性であっても、条件が許せば二期的に切除を行うことも考えてよい。また、空洞の他に広く散布陰影が広がっているような例でも、空洞切開術や開窓術などを行って空洞内を清浄化し段階的に菌量の減少を図ることも、病状の改善に有効なことがある。

当院では、多数のXDRTB患者に対して、さまざまな薬剤と外科治療を組み合わせ、可能な限りの治療法を駆使して治療にあっている。本シンポジウムでは、困難を極めるXDRTBの治療について、当院での経験を元に報告する。

SY12-3

多剤耐性結核治療成功のポイント

鈴木 純子、田村 厚久、山根 章、永井 英明、川島 正裕、田下 浩之、大島 信治、
益田 公彦、廣瀬 敬、赤川 志のぶ、松井 弘稔、小林 信之、大田 健
(国立病院機構東京病院呼吸器センター)

多剤耐性結核 (multidrug-resistant tuberculosis, MDRTB) はイソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP) の両薬剤に耐性の結核で、多くは過去に治療歴があり、その治療での薬剤選択や内用量が不適切であった例、不規則内服例、自己中断例などが多い。日本における多剤耐性結核の比率は、2002年のデータでは未治療患者で0.7% だが、既治療患者では9.8%と増加する。多剤耐性結核患者の多くは各地域の専門病院に紹介され治療が行われる。全国の各専門病院が治療にあたるMDRTBの患者数はごく一部の病院を除いて年間数名であり、専門病院の医師といえどもその治療に精通しているとはいえず、もう一度その治療の原則について確認するとともに、これまでの治療経験を集積したうえで治療上の留意点を分析し、最新の知見もとりいれて、患者にとってベストな治療を行う必要がある。結核治療ガイドラインではMDRTBの治療としてPZA・LVFX・EB・SM (またはKMまたはEVM)・THのうちの4～5剤で治療するとしている。しかし実際の治療ではINHやRFP以外の薬剤にも耐性がある場合や、感受性があっても副作用のために順調に使えないなど教科書通りにはいかないことも少なくない。多剤耐性結核の治療においては薬剤変更時に1剤のみの逐次的追加をしないこ

とは原則であるが、薬剤感受性の結果が遅れると、複数の有効薬剤を使用しているはずが結果的に単剤治療となってしまう、残っている薬剤も耐性化させてしまう危険がある。このため治療歴のある患者では特に、薬剤感受性検査が確実に行えるように治療開始前の菌を確保し、過去の治療での使用薬剤や治療期間を確認することは、薬剤選択にあたって重要である。そして2次薬も含めた薬剤耐性の結果判明後は有効薬剤4～5剤を使用し、画像所見や喀痰検査などで治療効果を確認する。治療効果が不十分な場合は再度感受性検査を繰り返し行い、耐性が進んでいないか確認が必要であるが、排菌が続き治療反応性が悪い症例や空洞性病変が残る症例は、有効薬が残っている間に外科的治療の適応についても外科医とともに積極的に検討する必要がある。集学的な治療の結果、排菌がとまり外来治療に移行したあとも、その後18か月以上にわたることも多い残りの内服治療期間を、いかに患者の治療意欲を維持して治療を継続するかは重要であり、保健所をはじめとした地域との連携が重要になる。本発表では2004年から2014年の10年間に当院で入院治療を行ったMDRTB 41例を検討し、治療の成功を左右すると思われる因子を具体的な症例も提示しながら考えてみたい。

SY12-4

多剤耐性結核の外科治療を考慮するタイミング

奥村 昌夫、吉山 崇、佐々木 結花、尾形 英雄
 (公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター)

多剤耐性結核症 (Multi-drug resistant tuberculosis; MDR-TB)、超多剤耐性結核 (Extensively multi-drug resistant tuberculosis; XDR-TB) は、患者側の不適切な治療や、医療従事者側の不適切な治療によって作られる Man-made disease である。治療を開始する際には、すべての結核患者から適切な検体を採取し、薬剤感受性試験を行い、有効な薬剤が1~2剤になってしまう治療期間をできる限り短くすることが必要である。MDR-TBと判明した場合には、可能な限り有効な感受性薬剤を3剤以上使用することが必要となる。また外科治療の適応の検討も必要となる。外科的治療の適応として中島は (中島由槻: 多剤耐性結核の治療. 結核 77: 805-813, 2002.)、空洞性病巣が切除可能範囲内であること、使用可能な薬剤がいくつか残っていること、などを適応としてあげている。諸外国でのMDR-TBの治療成績は、MDR-TBが39~97%、XDR-TBが18~48%と各国、各施設により治療成績は一定していない。外科治療対象となった症例での治療成績は72~90%とおおむね良好であるが、外科治療失敗の要因としては、前述の中島は、術前喀痰培養陽性、耐性薬剤が多い (5/6剤以上)、切除時気管支断端結核菌陽性、残存肺に空洞遺残、術後2週間以内結核菌培養陽性、術後難治性気管支ろう、切除標本内結核菌培養陽性、糖尿病、をあげている。我々が過去におこなった報告で、1) 奥村昌夫, 吉山崇, 尾形英雄, 他. 当院における多剤耐性結核症 (MDR-TB)、超多剤耐性結核症 (XDR-TB) の耐性化の過程についての検討. 結核 86: 863-868, 2011.)、2) 奥村昌夫, 吉山崇, 前田伸司, ほか. 当院における超多剤耐性結核症 (XDR-TB) の臨床的検討. 結核2010; 85: 737-42. MDR-TBと診断された141例、XDR-TBと診断された13例の臨床経

過について、後ろ向きに臨床的検討をおこなった。MDR-TBは平均年齢が男性52.0歳、女性が43.1歳、XDR-TBは男性49.1歳、女性が42.0歳であった。MDR-TBは90%が当院初診までに治療歴があり、XDR-TBは全員に治療歴があった。既往歴として糖尿病は、MDR-TBが30例 (21.3%) に、XDR-TBが3例 (23.1%) にみられた。発症から当院に紹介となるまで、MDR-TBは41.5 ヶ月、XDR-TBは79.6 ヶ月と長期間を要した。当院で治療開始後、治療期間内に菌の陰性が得られたのは、MDR-TBでは115例 (81.6%) に、また菌が陰性化するまでに2.74 ヶ月を要した。MDR-TBは99例 (70.2%) に空洞所見がみられた。また小結節を主体とした非空洞所見は37例 (26.2%) にみられ、右胸膜炎、左胸膜炎所見のみがそれぞれ1例ずつ、頸部リンパ節結核が2例であった。一方、XDR-TBは、空洞例が10例、非空洞例が3例であった。菌の陰性化の得られたMDR-TB 115症例のなかで外科的切除術を施行したのは56例 (48.7%) であった。一方XDR-TBでは菌の陰性化を得られた6例が、陰性化までに5.4 ヶ月と有意に期間を要した。6例全例が外科的切除術を施行した。また、治療期間内に死亡したのが、MDR-TBで16例 (11.3%) に、XDR-TBで3例 (23.1%) にみられた。MDR-TBでは外科的切除術を施行したにもかかわらず死亡したのが1例存在し、XDR-TBでは死亡した3例すべてに外科的切除術がおこなわれた。以上から、MDR-TB、XDR-TBともに、特に有空洞症例においては外科的切除術は予後良好の因子として非常に重要な因子であると思われた。今回外科治療の適応となった最近の症例を中心に、手術導入時期について、手術が有効であった症例、有効でなかった症例について詳細に検討していく。

シンポジウム13

抗酸菌検査法の最近の進歩

座長 御手洗 聡 (公益財団法人結核予防会 結核研究所 抗酸菌部)

座長 柳原 克紀 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座病態解析・診断学分野)

抗酸菌検査は塗抹、培養及び菌種同定による対象抗酸菌の同定と、治療効果の推定のための薬剤感受性試験を一連実施するのが一般的である。表現型を中心とした古典的方法では一連の検査を終了するのに2～3ヶ月を要するが、1990年代初頭より核酸増幅法を用いた遺伝子検査が導入され、検出系は一気に迅速化された。その後、集菌蛍光塗抹検査や液体培養の導入などにより検出感度も上昇している。一方で抗酸菌感染症の罹患構造はこの二十数年のうちに大きく変化し、現在では結核よりも非結核抗酸菌感染症が罹患率・有病率共に高率と考えられている。また、非結核性抗酸菌の起炎菌種もより多彩となっている。このような疾病状況の変化は、抗酸菌検査のさらなる進歩を要求する。

近年、LED蛍光顕微鏡の普及により蛍光塗抹検査が拡大し、次世代シーケンサーやマトリックス支援レー

ザー脱離イオン化法 (MALDI) を元にした飛行時間型質量分析計 (TOF MS) が一般に利用しやすくなったことを背景に、特に時間と精度に問題のあった抗酸菌種同定検査が迅速化・高精度化されつつある。また、これまで工程が複雑で技術的難易度が高かった核酸増幅法検査が、全自動化あるいは簡易化によってユーザー・フレンドリーに変化している。さらには、これまで技術的に困難であり、実質的に培養検査に依存していた抗酸菌の生死判定にも遺伝子検査が利用できる可能性が示されている。

今回のシンポジウムではこれらの新技術について第一線の先生方に解説をお願いし、併せてその利用価値、技術的問題点、今後の臨床的利用に関する展望などを討論する。抗酸菌検査技術の適正な使用と解釈への寄与が期待される。

SY13-1

鏡検法の進歩～前処理法を含めて～

樋口 武史（京都大学 医学部附属病院 検査部）

今、我が国の臨床検査室が大きく変貌しようとしている。これまでの微生物検査室は、他の臨床検査室と比較すると、とりわけ精度管理に対する意識と対応が希薄で、大きく立ち遅れている。このような状況の中、我が国では急速に臨床検査室に特化した国際規格ISO15189の普及活動が活発になってきている。この背景には、平成25年7月に厚労省から発せられた「治験における臨床検査等の精度管理に関する基本的考え方」の影響が大きいと考えられ、国立大学病院を中心にISO15189の認定取得施設が増加傾向にある。現在この状況を鑑み、結核菌検査指針2007の改定作業が進められている。本シンポジウムでは、鏡検法の進歩～前処理法を含めて～と題してそれらの最新情報を提供する予定である。遺伝子検査法が普及したことにより結核の確定診断が迅速に行えるようになった今日でも、鏡検法は感染危険度指数の指標であり、最も迅速で、かつ簡便に抗酸菌感染症を疑うことができる重要な検査法には変わらない。これを踏まえた上で鏡検法には、精度保証し、いかに精度を向上させることができるかということが要求される。抗酸菌検査を実施する上で最も重要なことは、患者の病巣から適切に菌体を含む検体を採取することである。そのためには、採痰指導やラングフルートなどのデバイスを使用することが推奨される。次に、検体を前処理し、効果的に菌体を集菌することが要求される。現在は高速遠心機を使用した集菌法を推奨しているが、メンテナンス不備や遠沈管破裂によるバイオハザード等を考慮すると、高速遠心にたよらない集菌法を推奨することがリスク管理面からも望まれる。染色法に関し

ては、従来通り蛍光法を推奨するが、陽性判定が困難なケースは、チールネルゼン染色にて菌体を確認する。鏡検法の精度を保証するためには、染色液の劣化や染色操作工程等をチェックするために陽性、陰性コントロール標本を作成し、毎日検体と同時にコントロール標本を染色し、染色液の性能が適切であるかを判定した後に、検体の標本を判定することが必要である。さらに、結果判定を行う技師のスキルも予め評価し、基準を満たした者を特定業務者として検査実施権限を与え、与えた者以外には精度保証の観点から検査を行わせてはならないといった取り決めをしておくことが推奨される。鏡検法の判定結果については、偽陽性、偽陰性どちらにしても患者、医療機関等に与える影響が大きいことから、検査担当者のスキルアップ、教育等は施設ごとに明確な基準を設定しておくことが望ましい。従来、蛍光顕微鏡を施設に導入するには、環境面、コスト面でハードルが高く、なかなか一般の検査室への普及の妨げとなっていたが、近年のLED技術の進歩により、蛍光顕微鏡の普及にも大きな影響を及ぼしている。比較的安価で取り扱いも容易のため、LEDによる蛍光発生装置を推奨する。抗酸菌検査法の進歩は現在も進行中であり、今後更なる迅速診断技術の開発にも期待されるところではあるが、現時点で、迅速かつ安価な鏡検法は、結核対策の中でも重要な位置づけとして認識されており、外すことができない項目である。したがって、我々検査室としては結核診療に有益な検査結果を提供するためにもさらに国際規格に準拠した検査を行う必要があると考える。

SY13-2

遺伝子検査の進歩～自動化も含めて～

草場 耕二（佐賀大学医学部附属病院検査部）

<はじめに>本邦では結核の新規感染者が毎年約2万人であり、未だに多くの患者が感染しており依然として先進国のなかでも高い罹患率を保持している。感染症という病気の大きな問題点としてその病気が人から人へ移るということである。特に、結核のような重要な感染症は感染を防ぐためにも迅速な診断が重要となる。抗酸菌検査の中で最も迅速で簡便な検査として塗抹検査があるが、塗抹検査は感度が低く個人差も大きく、さらに大きな問題点として抗酸菌が存在することが判明しても結核菌であるかの判定まではできない。そこで、抗酸菌陽性検体あるいは陰性でも結核を強く疑う場合には、迅速に実施出来る検査として注目された検査法が遺伝子検査である。遺伝子検査では、微生物検査関連で最初にキット化されたのが結核菌の同定検査であるように結核の迅速診断は感染症の中でも非常に重要である。遺伝子検査で初期にキット化されたPCRは、数日で検査結果が判明する画期的な検査法であった。しかし、その検査法も検査時間、操作の煩雑さなどの問題点があり、その問題点を改善した新しい遺伝子検査法が次々と開発され、それに伴い検査機器も自動化が進み、現在では、多種類の検査法および検査機器が存在する。<遺伝子検査法と自動化の進歩>核酸増幅法は1980年のPCRをはじめに、NASBA、LAMP、LCR、SDA、TRC、ICANなどの様々な方法が開発された。この中から抗酸菌検出試薬が各企業から開発され、それに伴い手技の煩雑さの解消や検査成績の安定化、さらなる迅速化を図りどこでも・だれでもできる遺伝子検査を目的に簡素化及び自動化が進められた。その結果、各企業より大変便利な検査試薬および機器が開発された。迅速化は抗酸菌のPCRが開発されたときは検体処理から検査結果判定ま

で8時間の時間を必要としていたが、現在では試薬および機器の改良により約3時間まで短縮されている。また、最近では全自動遺伝子解析装置としてGENECUBEが開発され、さらに簡便化および迅速化が進められている。一方、異なる核酸増幅法であるTRCやLAMPを用いた抗酸菌検査試薬も開発され、TRCであれば約3時間、LAMPであれば約1時間で測定でき、両検査法とも簡便で迅速な検査法である。各測定法とも、感度・特異度共に若干の差はあるものの非常に高く、簡便であり臨床的にも評価されている。しかし、感度・特異度ともに非常に高い遺伝子検査にも問題点がある。

<遺伝子検査法と自動化の問題点>遺伝子検査の問題点として高い精度を誇る検査法においても、偽陰性・偽陽性があり、また検出限界も存在する。偽陰性については、検体中の反応阻害物質の影響や検体の種類とその取扱などが挙げられ、偽陽性についてはコンタミや類似菌による交差反応などが挙げられる。検出限界については検体処理および核酸抽出法などに影響される。自動化の問題点として検査自体は自動化であるが、検体によっては前処理の必要なものがあり、この場合前処理は用手法で実施しなければならない。この前処理の仕方が感度に影響する場合がある。このため遺伝子検査においても必ず正しい結果が得られるとは限らず、検査を実施する技師はこれらの特徴を熟知し、結果の解釈について臨床に的確なアドバイスをできることが重要である。また医療関係者も遺伝子検査だけに頼るのではなく総合的に解釈することが必要となる。今回のシンポジウムでは、遺伝子検査の特徴や問題点について症例を紹介しながら報告する。

SY13-3

次世代手法による抗酸菌同定法

赤松 紀彦、松田 淳一、柳原 克紀
(長崎大学病院 検査部)

抗酸菌の同定は古くは菌の発育速度、発育温度、集落性状、色素産生性および光発色性などで鑑別されるRunyon分類とその他の生化学性状に基づいて行われてきた。しかし、これらの同定方法は操作が煩雑な上、多くの抗酸菌は遅発育性のため、菌種同定に数ヶ月を要することも少なくない。また、菌種によっては培養できないものや、ある特定の温度やpH条件下のみでしか発育できない菌種も存在する。このような菌種を臨床背景のみで推定することは非常に困難であると同時に、培養や生化学性状のみで多くの抗酸菌を迅速かつ正確に同定することには限界がある。このような背景から、臨床ではとくに重要な結核症と非結核性抗酸菌 (NTM) 症を迅速に鑑別する検査方法の開発が精力的に進められてきた。その結果、結核菌群および*Mycobacterium avium* complex (MAC) においては臨床材料を対象に種々の迅速核酸増幅同定法が開発され、わが国においても体外診断用試薬として保険適用されている。また、最近では結核菌群やMAC以外のNTMによる感染症の事例も多く報告されつつある。そして、これらの日和見感染を起こすNTMは病院の水環境中に存在しており、洗浄不良や消毒不良な医療器具を介して感染を起こすような事例も報告されている。今後は院内感染対策の観点からも、結核菌群を中心とした検査に加えて、これまであまり重要視されていなかったMAC以外のNTMに関しても迅速かつ正確な同定検査が求められるものと思われる。MAC以外のNTMの同定は冒頭に述べたような培養法や生化学的性状に基づく古典的な方法、核酸ハイブリダイゼーション法に加えて、PCR法、PCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) 法、ダイレクトシーケンス法などの核酸解析による同定法が報告されている。今日においても、これらの従来法検査の重要性は言うまでもないが、いくつかの問題点を抱えていることも事実である。例えば生物・生化学的性状に基づく方法やDNA-DNAハイブリダイゼーション法では対象菌種が限られており、たとえ対象菌種であっても同定不能となる場合が少なくない。また、PCR法は数菌種のみを対象に検出するには良い方法であるが、多数の菌種を同時に検出するのは困難である。PCR-RFLP法

は制限酵素を用いた簡易塩基配列解析法であるが、菌株のデータベースを所有している施設に限られる。ダイレクトシーケンス法はPCR増幅産物を用いて直接塩基配列を解析する方法であり、BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) 等の核酸データベースを利用して多くの菌種の同定ができる。現在最も菌種同定に利用されている非常に精度の高い方法である。しかしながら、一般に手技が煩雑でコストも高いとされている。

一方でここ数年、次世代型の遺伝子検査機器が欧米を中心に導入され、その市場は拡大しつつある。これらの遺伝子検査機器は核酸抽出・核酸増幅・検出の3ステップを一つの機器ですべて行うことができるため、これまでの遺伝子検査機器にはない簡便性と迅速性を備えている。国内においてはGENECUBE (TOYOBO)、海外ではGeneXpert (Cepheid) が良く知られている。GENECUBEでは結核菌群とMACが約1時間で検出可能であり、GeneXpertでは約2時間で結核菌群の検出と同時にリファンピシン耐性の有無も検出できる。また、シーケンス技術の進歩も目覚ましく、パイロシーケンス法を原理とする新しい次世代型塩基配列解析機器も開発されている。パイロシーケンス法はDNA合成時に産生されるピロリン酸をATPに変換し、ATPとルシフェラーゼの反応によりルシフェリンが発光し、このルシフェリンの発光パターン (パイログラム) からDNAの塩基配列を決定する原理である。本法はダイレクトシーケンス法に比べて操作が非常に簡便であり、DNA抽出工程を含めても約4時間で測定可能である。当院では抗酸菌52菌種の16S rRNA遺伝子超可変領域A (30 bp) における塩基配列をもとに、各種プライマーを独自に設計した。そして、とくに塗抹陽性かつコバスTaqMan48 (ロシユ) で結核菌群およびMACがともに陰性で培養陰性の症例やパラフィン標本検体などを対象に本法を用いて抗酸菌同定を行っている。本シンポジウムではこのような迅速性と簡便性を兼ね備えたパイロシーケンス法による抗酸菌同定を中心に、実際の症例を提示しながら抗酸菌同定法の問題点や今後の展望についてご紹介したい。

SY13-4

抗酸菌領域におけるMALDI-TOF MSの現状

新妻 一直 (福島県立医科大学 会津医療センター 感染症呼吸器内科)

MALDIの開発と実用化はTanakaらやKarasらによってなされ、微生物同定への応用はClaydonらによって試みられたとされる。MALDI-TOF MS (マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析法) による細菌同定のポイントは、細菌の主要な構成成分であり乾燥重量の約50%を占めるタンパク質に注目して、そのピークパターンがどの菌種のマススペクトルのパターンと一致しているか、縦軸にシグナルの強度、横軸に質量電荷比として表し、約2000~20 kDa の分子量の範囲を解析し、特徴的なスペクトルパターンを指標として種々のアルゴリズムを用いた検索システムで識別していることである。質量分析法による細菌同定の装置・システムとしては、Bruker Daltonics 社の「MALDI Biotyper」と島津製作所のAXIMA微生物同定システム「VITEK MS」が販売されている。現時点で抗酸菌同定が可能なのは前者のみである。抗酸菌感染症の診断法には、臨床症状、画像検査、細菌学的検査、IGRAsなどがある。中でも必須は細菌学的検査で、検体中の抗酸菌の有無を迅速に確認し、同定することである。特にMycobacterium tuberculosis complex (MTC) とnontuberculous mycobacteria (NTM) の迅速な鑑別は、排菌患者の管理と施設での感染対策上非常に大切である。また、NTMの菌種同定も感染症としての判断や薬剤選択からその迅速性が要求される。MALDI-TOF MSの導入は、迅速かつランニングコストの低下など臨床微生物検査への重要な役割を果たしてきている。しかし、抗酸菌同定において、ジルコニア・シリカビーズ(ビーズ)を用いるエタノール蟻酸抽出法の工程は、煩雑で、感染リスクが高く、長時間を要するため、臨床的な汎用化が難しい。我々は、MALDI-TOF MSによる抗酸菌同定検査手法のビーズ・エタノール蟻酸抽出法の改良工夫により、前処理法の簡素・短縮化とそれに伴った臨床分離抗酸菌株のScore Value (SV) の効果を

検討した。材料と方法として、従来法(遺伝子増幅法、16S- rRNA法など)で確定し、新鮮または保存された臨床分離抗酸菌; MTC54株、NTM61株を用いた。質量分析計はmicroflex LT, 解析ソフトMALDI Biotyper 3.1 (Mycobacteria Library 1.0 (bead method)) を用いた。結果は、前処理法として加熱前処理やエタノール処理は、抗酸菌同定に必要性はなかったが、ビーズ破碎やアセトニトリル→蟻酸順のタンパク抽出工程は全てで必要性が認められ、SV値も高かった。MTC54株では、SV2.0以上が53株で菌種レベルでの同定一致率は98.1%、SV1.7~2.0未満の属レベルの株はなく、残りの1株は、SV1.7未満の同定不能で、新鮮株であった。NTM株の菌種レベルでの一致率は61株中54株88.5%で、SV1.7~2.0未満の3株を含めた属レベル以上では57株93.4%であった。同定不能は2株で新鮮株であった。不一致を示した2株はTaqMan MAI法で同定したM. intracellulareで、MALDI-TOF MSではM. lentifalavumとして同定された。前処理法の簡素化によって、感染リスクを軽減し、質量分析測定までの全工程を1時間以内に短縮でき、かつ従来法と同等の同定ができた。我々の前処理法により、抗酸菌検査が広く臨床応用されることを期待したい。抗酸菌同定における今後の問題点を挙げるとすれば、1. 培養陽性新鮮株からの同定と雑菌汚染の問題(菌量(104個以下)が少ないと、同定は不可能か)、2. 菌量の違いのある複数菌分離が可能か、3. 喀痰直接からの同定が可能か、4. 抗酸菌の菌量(105個)が多ければ、検体(髄液や尿など)直接から同定可能か、5. 16S rDNAの配列相溶性が高い類縁菌種の鑑別同定が可能か、6. 薬剤感受性検査の必要性などが挙げられる。これらの解決策の一つとしてデータベース内の菌種の解析と収載を充実させることで、特に多くの薬剤耐性菌株の解析が薬剤感受性検査に変わりうるか詳細な検討を待ちたい。

SY13-5

生菌と死菌を迅速に鑑別できるか？

高木 明子、松丸 朋子
(結核予防会結核研究所 抗酸菌部細菌科)

結核菌は発育速度が一般細菌と比較して非常に遅く、固形培地にてコロニーを形成するまでに少なくとも3週間程度を要するため、抗酸菌検査には時間がかかるのが難点であったが、1980年代後半に登場した核酸増幅法を用いることにより、抗酸菌検出および同定にかかる時間が大幅に短縮された。核酸増幅法は液体培養法の感度には劣るものの、塗抹検査よりも検出感度が高く、現在では検体採取から結核菌同定までを数時間以内で行えるようになっており、この迅速性が臨床にもたらした有用性は明白である。

核酸増幅法はDNAあるいはRNAを増幅する方法であり、核酸さえ存在すれば結核菌の生死には関係なく検出されるため、培養検査のように治療効果の評価に用いることができないのは周知の通りである。さらに一般的な抗酸菌塗抹検査でも生菌か死菌か区別することはできず、現状では結核菌の生死を判定するには培養検査の結果を待たなくてはならない。実際の臨床では、抗結核薬投与中や肺結核の既往のある症例などで抗酸菌が検出(塗抹陽性)された場合、検出された菌が生菌なのか死菌なのか問題になることも少なくない。結核菌の生死が迅速に判定可能となれば、入院結核患者の治療方針の決定や入院期間の短縮に関して重要な情報源となる。

一般細菌、特に食品・環境関連の細菌分野では生菌と死菌を鑑別する技術の開発が進んでおり、主なものとして5-cyano-2, 3-ditortyl tetrazolium chloride (CTC) 染色による鏡検、フローサイトメトリーによる生菌の検出、Ethidium monoazide (EMA) やPropidium monoazide (PMA) を使用した定量PCR法などがある。前者は生菌の呼吸活性によりCTCが還元され蛍光性ホル

マザンが生成されることを利用した染色法であり、休眠菌などの鑑別の可能性も知られているが、結核菌の場合はその形態学的あるいは生態学的特徴より、染色が安定せず判断が難しい場合がある。またEMA定量PCR系に関しては一般細菌用の試薬も販売されているが、現時点では結核菌での有用性は示されていない。

PMAは光照射によってDNAの二本鎖に華僑形成し、PCRによる増幅反応を阻害する性質がある。死菌では細胞壁が脆弱なためPMAが細胞内に入り込み二本鎖DNAに結合し、二重鎖DNAの熱解離を妨げるためPCR反応が阻害されるが、生菌ではPMAが細胞内に入らないため核酸増幅が阻害されず、PCR反応により生菌と死菌を鑑別することができる。近年、結核菌の生菌・死菌鑑別に関して、PMA-PCR定量系を用いた研究成果が数件発表されているが、生菌率を正確に示した方法はまだ開発されていない。

我々の研究室ではPMAを用いた結核菌の生菌・死菌の定量的鑑別法を検討している。これまでに死菌としてアルコールや煮沸処理を行った培養結核菌 (*M. tuberculosis* H37Rv) を用いて、PMA前処理により結核菌においても死菌の核酸増幅が抑制されることを確認した。またPMA-PCR法を用いて定量した生菌及び死菌数、算出された生菌率が7H10培地によるCFU等と相関することを確認している。一方で、死菌での核酸増幅抑制効果や定量性などが安定しない現象も観察されており、条件の検討を続けている。今回は、CTC染色との相関性や種々の条件でのPMA抑制効果、あるいは臨床検体を用いた解析結果などを紹介し、PMA-PCR定量系の可能性について解説を行う。