

## 〈ミニシンポジウム〉

1. 結核・抗酸菌症認定医、指導医は地域のニーズにどのように答えるべきか

座長（仙台赤十字病院呼吸器内科）三木 誠

2. 新規抗結核薬の現状

座長（公益財団法人結核予防会 結核研究所）加藤 誠也

3. 抗酸菌感染症の補助療法

座長（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 リハビリテーション科学）千住 秀明

4. 結核治療の新たなアプローチ

座長（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター）岡田 全司

5. わが国の小児結核診療における課題

座長（国立病院機構南京都病院小児科）徳永 修

6. 結核集団感染の抑制と対応

座長（山形県健康福祉部）阿彦 忠之

7. DOTS の役割を考える

座長（公益財団法人結核予防会結核研究所）永田 容子



## ミニシンポジウム 1

結核・抗酸菌症認定医、指導医は地域のニーズにどのように答えるべきか

座長 三木 誠（仙台赤十字病院呼吸器内科）

医療のスペシャリストである我々は、次の世代に何を残すことができるであろうか？長い歴史のもとに進化しつづけている医学だが、残念ながら完璧な科学には程遠く（いわゆる“art”であり）、継承し続けていかなければならないのは自明の理である。それにはexpertの育成と専門情報の共有化が必須である。特に日本は、「中蔓延国」で“結核改善足踏み状態”が続いていることから、結核病学会では認定制度を制定して専門性の高い教育を行っている。その結果、平成26年現在、指導医が455人、認定医が659人いる。

結核・抗酸菌症認定医、指導医は、院内ばかりでなく近隣の診療所や病院からも結核に関してコンサルトを受けることが多い。それは、結核の頻度の減少とともに経験する機会が激減し、また結核が感染症法で2類に定められ法律も関与しているため、慣れない医師にとっては診療が複雑で困難を窮めており、目の前に

ある問題に対する的確にアドバイスし解決することができる専門医を必要としているからである。また、非結核性抗酸菌は菌種が多く、呼吸器だけでなく皮膚・軟部組織感染症、骨・腱滑膜感染症など全身の感染症をきたすため診療科も多岐にわたり、難治例が多く、総合的な診断・治療が求められるため、感染症のスペシャリストとして結核・抗酸菌症認定医、指導医のニーズは非常に高い。

本セッションでは、大学病院、結核専門病院、保健所において結核・抗酸菌症指導医として地域のニーズに対応し活躍している掛屋弘先生（最も結核罹患率の高い大阪市）、山中徹先生（さまざまな感染症の頻度が高い九州地方）、杉江琢美先生（結核罹患率が低い東北地方）にお願いし、その実際の仕事と役割、さらには今後の方向性についてご講演していただく予定である。

MSY1-1

## 結核病床を持つ医療機関の立場から

山中 徹（独立行政法人 国立病院機構 熊本南病院）

近年の結核罹患率の減少に伴い、呼吸器科医でも結核症例に遭遇することが少なくなっている。また結核の診断後、入院勧告対象例含め多くの症例は専門医へ紹介されているが、一方で入院勧告対象にならない例では一般呼吸器科医あるいは呼吸器科以外の内科医が結核治療を行うこともみられている。その背景として地域における結核病床を持つ医療機関の減少および偏在化が進んでいることも挙げられるが、結果として「古い」治療が行われている、あるいは副作用出現のため結果的に不適切な治療となっている例も散見されている。

当熊本南病院は熊本県における結核医療の拠点として位置付けられている。そのため県内外からの結核症例および非結核性抗酸菌症例の紹介を受け診療を行うと共に、結核にまつわる質問や相談が県内外より直接あるいは保健所や県の結核担当者を通じて寄せられている。内容の多くは結核発見時の対応および接触者検診の進め方と、治療中に生じた副作用への対策であるが、その頻度は毎週数件に及んでいる。いずれも回答となり得る内容は【接触者検診の手引き】や【結核医療の基準】等で誰でも文書として入手できるようになっているが、その内容を踏まえた上での質問・相談もしばしばあり、回答にあたってはそれらに習熟していることが必要となる。現状では私が個人の責任において回答、指導を行い、必要と判断した事例ではさらにフォローをしている。さらに、県内外で保健所、医療機関あるいは医師会による結核についての講習会での講演依頼も

年間数件ずつあるが、可能な限り引き受けている。当県においては、一般の医療従事者あるいは行政の結核担当者でも結核に精通しているものは少なく、自分がそのような地域のニーズに答えられる数少ない存在なのかも知れないと考えている。そのなかで、自ら心掛けていることがある。

まず、地域における医療機関の中の一般呼吸器科医としての業務もあり、多忙な時期には質問・相談への回答が滞ることがある。身体的限界を感じることもしばしばあるが、出来るだけ早期の回答を心掛けている。

次に、指導医としての資格更新は行うとしてもそれだけに留まらず、誤った回答・指導をしてしまわない様に常に最新の知識を入手すべく、例え遠方での開催であっても有用と思うセミナーは出来る限り参加するように心掛けている。

最後に、地域における数少ない結核の専門家として自らが代替がない存在であることを自覚し、自己の健康状態に留意しつつ、なおかつ次世代のDr.にも結核について興味を持ってもらい、その中から後継者が出てくる様に、魅力ある存在である様に心掛けている。

各都道府県間での結核罹患率の差が大きくなってきており、またそれぞれの都道府県での認定医・指導医の数の差も大きい現状ではその役割も異なってくるのかも知れないが、認定医・指導医の皆様の参考になれば幸いである。

## MSY1-2

## 感染制御における役割

掛屋 弘（大阪市立大学 医学研究科 臨床感染制御学）

大阪市の結核罹患率は年々低下してきているものの、結核罹患率（人口10万人対）は、全国平均（16.1）の3倍近い39.4と全国1位である。本院は大阪市の中でも結核罹患率が最も高い西成区に隣接している施設であり、毎年50例前後の新規結核患者（潜在性結核を含む）を診断している。このように結核リスクの極めて高い医療機関であるにもかかわらず、かつては職員の結核リスクに対する認識は高くなかった。その意識改革のために「採用時研修での職員（特に医師）への意識付け」、「学生教育」、「N95マスクフィットテスト会」、さらには「健康診断」や「保健所との密な連携」が重要と考え、取り組んできた。講演では、結核の感染制御に関わる本院の取り組みを紹介する。

1) 採用時研修 2007年4月以降、全医療職に義務付けている採用時感染防止研修の職業感染防止対策の項目の中で、結核リスクについて詳細な説明を開始した。結核罹患率が高いという地域性、高度医療を実施する大学病院であり治療中の発症や再燃が考えられること等から、結核を常に念頭に診療することが重要であることを採用時に再認識していただくようにしている。入院患者における塗沫陽性肺結核症例数は、採用時研修開始前の2006年度は12例であったが、開始後の2007年以降は3～5例で推移している。継続的に講習

を担当する感染管理看護師の役割は大きい。

2) 学生教育 呼吸器疾患のみならず、いずれの診療科においても結核と遭遇する可能性があることを教育することが重要と考え、我々はケーススタディの1例には結核を取り上げることにしている。実際の事例を通じて、当地にて診療を行う医療従事者としての意識付けを行っている。

3) 「N95マスクフィットテスト会」 例年11月に1週間、昼休みに職員食堂前の廊下で「N95マスクフィットテスト会」を実施している。昼食に訪れる全職員および学生を対象にフィットテストングテスターを使用してN95マスクの空気漏れをチェックする。2013年度は、総248名が参加。1度で正しくフィットさせることができない方が24%も認められたが、本院に採用する数種のマスクから最適なものを選択できるように指導している。

4) ICT 2013年4月、感染制御部に医師2名が専従として配属され、感染管理認定看護師や薬剤師、検査技師とともにチームとして院内の感染制御にあたっている。院内では医療スタッフおよび学生への教育を通じて、結核罹患率第1位の地区で医療にあたる心構えを指導していくことが重要である。さらには大学病院として地域連携の充実を測り、情報発信の役割も担う。

## MSY1-3

## 地域保健医療での貢献 岩手県の状況について

杉江 琢美（岩手県大船渡保健所）

## 【はじめに】

近年、高齢化や基礎疾患を持つ患者の増加に伴い非典型的な症状、所見を呈する患者が増加している。結核は元々様々な病状を示す疾患であり、病原体、部位、進展様式、発病してからの時間、免疫能などの要因により様々な病像を呈する。したがって典型的な所見だけではなく、非典型例や、稀な結核、合併症等についても正しく対応していく必要がある。また、最近ではLAMP法などの新しい検査や新薬の登場など、医療の進歩が著しいが、罹患率の減少とともに結核病床数も減少を続け、経験豊富な結核医の数も減少している。現在は地域の一般医療機関において、結核は特に専門ではないという医師が診療する場合が増加している。保健所においても結核の複雑な病態や新しい知見をよく理解している職員は少なくなっている。今回、保健所長の立場から地域における結核・抗酸菌症認定医・指導医（以下結核専門医）の役割について考察する。

## 【岩手県の現状】

岩手県の面積は約15000km<sup>2</sup>と四国に匹敵し、人口は約130万人。大部分が山林で内陸部の盆地地帯に人口、医療資源が集中している。大船渡保健所管内（以下気仙地域）は2市1町、面積約900km<sup>2</sup>、人口6万5千人弱であり、平成23年3月11日の東日本大震災津波にて大きな被害を被った。

岩手県の結核罹患率は平成23年までは緩やかに減少し、平成23年には新登録患者数117名、罹患率は8.9で全国第一位となった。しかし、震災後の平成24年は12.7と著しく増加し、平成25年は11.5と依然高い水準である。

気仙地域での罹患率は変動があるものの概ね11前後で推移していたが、平成24年は13.9。平成25年は21.8と震災後増加した。隣の釜石医療圏でも震災後著明に罹患率が増加しており、震災の影響について現在検討中である。

県内には結核病床を有する病院は10箇所あるが、専門医が不在等の理由のため入院治療に常時対応している病院は内陸部に5箇所、沿岸部に1箇所のみとなっている。結核専門医が常勤している病院は非常に少ない。

気仙地域には稼働している結核病床は無く、入院が必要な患者は内陸部への転院が必要である。気仙地域の医療機関に結核専門医は不在である。

## 【地域における結核専門医の役割】

地域における保健所長としての結核専門医の現在の

状況を述べる。

## 1.医療基準に基づく適正医療の推進

一般の医療機関医師や感染症審査会委員には結核の経験が乏しい場合もあり、感染症審査会やDOTSカンファレンス等の場を利用して、適正医療が実施できるように助言している。特に耐性、副作用など標準的な治療が困難な場合には重要である。

## 2.結核医療体制、服薬支援体制の整備

地域の疫学的状況、医療資源の状況等を地域診断し、診療体制や服薬支援体制について検討し整備している。

## 3.新たな知識の周知

一般医療機関においては新しい検査などの導入が遅れたり、正しく利用できない場合がある。結核専門医は新しい知見を随時地域の医療機関等に提供し、また、保健所等の職員に対しても教育、研修等を実施している。

## 4.相談、質問への対応

医療機関、福祉介護施設、住民等からの結核に関する問い合わせに対応している。検査項目や検査結果の意味、院内感染対策、日常生活の中での感染予防などの問い合わせが多い。

## 5.接触者検診、集団感染への対応

接触者検診は接触者検診の手引きなどを参考にして実施されるが、保健所職員は、喀痰塗抹検査など一部の検査結果に偏りがちで、全体像として患者の病態、感染性を捉えることが困難である。結核専門医は患者の病状を総合的に判断し、適切な対応が行えるように指導している。

## 6.啓発活動

結核は過去の病気というイメージからくる無関心や、昔からの偏見が未だに強い地域もあるが、これは一般住民だけではなく医療、福祉介護施設などの職員にも見られることがある。専門医は教科書的な知識だけではなく、実際の事例などを提示して、結核は決して他人事ではなく、今現在も地域で問題になっている病気であることを示し、恐れすぎず、侮らず、正当にこわることができるように出前講座等を通じて啓発を行っている。

## 【おわりに】

地域保健医療における結核専門医の役割について岩手県の事例を元に報告した。結核専門医は医療機関と行政の間での指導、調整、啓発活動など地域医療において大きな意義がある。

## ミニシンポジウム 2

## 新規抗結核薬の現状

座長 加藤 誠也（公益財団法人結核予防会 結核研究所）

多剤耐性結核は世界的に大きな問題となっており、予後の改善や発生防止のために、副作用が少ない短期の治療法の開発が望まれている。デラマニドとベダキリンはリファンピシン以来約40年ぶりに出現した新しい機序による期待の抗結核薬である。デラマニドはわが国の企業が開発によるものであり、世界の結核対策のために有効に活用されることを期待したい。

本ミニシンポジウムでは、国立病院機構近畿中央胸部疾患センターの鈴木克洋先生にデラマニドの概要、本学会が策定した使用基準、さらに臨床試験データや

使用経験を解説していただく。結核予防会複十字病院の吉山崇先生にはベダキリンその他の新規抗結核薬の開発や治験の最新情報を紹介していただく。結核予防会結核研究所の土井教生先生にはこれらの新抗結核薬を用いた治療レジメン開発の現状とその問題点を議論していただく。

開発された新薬に可能な限り耐性を作らない適正な使用方法を学びつつ、これらの新薬による結核治療の進歩を考察したい。

## MSY2-1

## デラマニドの臨床適用

鈴木 克洋 (NHO近畿中央胸部疾患センター)

結核の克服においてイソニアジド (INH) とリファンピシン (RFP) の果たした役割は大きい。従って両者に耐性以上の結核を多剤耐性結核 (MDRTB) と呼ぶ。MDRTBが治療しがたいことは言うまでもない。本来自然界には耐性結核菌は存在せず、単剤治療が行われて初めて出現する。MDRTBは治療の失敗により生じる訳である。1990年代に主要な抗結核薬に対する耐性遺伝子が相次いで発見された。耐性結核菌はゲノムDNAの突然変異により生じる。幸い各薬剤の耐性遺伝子は独立しているので、いきなり多剤耐性結核になることはない。INHは106回分裂に1回、RFPは108回分裂に1回突然変異で耐性菌が生じることが知られている。また空洞のある肺結核患者の体内には約108-109の結核菌が存在している。従って常に極少量ながら耐性菌が存在する事になるが、単剤治療が行われなければ大多数の感受性菌におされて耐性菌だけが増殖する事はない。MDRTBの治療は薬剤感受性結果で有効な薬剤を、ピラジナミド、ストレプトマイシン、エタンブトール、レボフロキサシン、カナマイシン、エチオナミド、エンビオマイシン、パス、サイクロセリンの順から4-5剤選択し一気に投入する。最後の治癒のチャンスと患者・主治医ともに覚悟を決め、少々の副作用では薬剤を中止しない。空洞が1肺葉に局限しているなど、外科の適応がある場合は積極的に外科治療を加える。以上を達成するには初期2-3ヶ月間の入院治療が必要である。2014年9月26日、40年ぶりの新しい抗結核薬であるデラマニド (商品名デルティバ) がわが国で発売され、MDRTBに保険適応が認められた。MDRTB治療の新たな幕開けが期待されるが、有効な治療薬のない患者にデラマニドを上

乗せる事は単剤治療と同じであり、先述した機序で早晚デラマニド耐性菌となり、治療効果がなくなることは明らかである。これはRFPやレボフロキサシン発売時無原則な使用をしたため、比較的短期間でそれぞれの薬剤耐性菌が出現した本邦での苦い経験が実証している。わが国で開発された既存薬と交差耐性のない画期的な新薬であるデラマニドの有効性を保つため日本結核病学会治療委員会を中心に使用基準が作製された、以下のその概略を箇条書きにする。

1. MDRTBで有効な薬剤が3-4剤ある場合に追加するのが最も良い。
2. MDRTBで有効薬剤が5剤ある場合の追加を否定するものではない。
3. MDRTBで有効薬剤が1-2剤の場合の追加は特に慎重に考慮する。
4. 初回処方、薬剤感受性試験のパネルテストに合格し、日本版DOTS体制が整備され、陰圧病室が完備され、治療経験の豊富な医師がいる施設に制限する。
5. 実際の使用においては患者の詳細 (病変部位、排菌状況、薬剤感受性結果、薬剤使用歴、併用薬剤、心電図所見など) をオンラインで登録し、日本結核病学会治療委員を中心とした判定員が使用の可否を判断する。
6. 最終的にメーカーのスタッフが主治医と面談し、初めて処方が可能となる。
7. 使用例は全例市販後調査の対象とする。
8. デラマニド追加後3ヶ月経っても排菌が停止しなし場合、デラマニドの薬剤感受性試験を実施するとともに、デラマニドを継続使用するかどうか専門家の判断を仰ぐ。

本講演ではデラマニドの臨床試験データ、使用経験も含めてその臨床適応について詳述する予定である。



## MSY2-2

## ベダキリン、その他の新抗結核薬

吉山 崇（結核予防会複十字病院）

ベダキリンは2012年米国で約40年ぶりの新系統の抗結核薬として承認された、ディアリルキノリン系の薬である。現在、EU、ロシア、韓国、南アフリカ、フィリピンにて多剤耐性結核に対して使用が承認され、世界的に使用が開始されている。

第二相試験では、多剤耐性結核に対して治療失敗を減少させる効果が報告されたが、同時に、対照群と比べて死亡者が多かったため、有害事象の追跡が課題となった薬でもある。

ベダキリンはリファンピシンの併用は相互作用上認められていないが、新しい抗結核薬の必要性は、1現在の感受性結核への標準治療よりも短く副作用の少ない治療レジメンへの貢献、2現在の治療でも治癒させることが可能である薬剤耐性結核へのより短く副作用の少ない治療レジメンへの貢献、3現在の治療では治癒させることが困難である難治の結核症への治療レジメンへの貢献、4より有効な潜在結核感染治療への貢献、があげられる。現在のベダキリンは、米国FDAの使用基準およびWHOの使用基準によれば、3現在の治療では治癒させることが困難である難治の結核症への治療レジメンへの貢献、として承認されている。これは、日本およびWHOのデラマニドの使用基準と同じである。

結核高蔓延で収入の少ない国においても、注射薬（おもにカナマイシン、カプレオマイシンが用いられることもある）、ニューキノロン（モキシフロキサシンまたはレボフロキサシン）、エチオナミドかプロチオナミド、ピラジナミド、エタンブトールの使用を軸とする、多剤耐性結核への標準的な治療法は公的な医療機関に

おいて国の結核対策のもと行なわれている。WHOの推奨する多剤耐性結核レジメンでは、上記5剤に加えてサイクロセリンかパス、van Deunらが開始し世界的に広まりつつある9ヶ月治療では上記に加えて高容量イソニアジドとクロファズミンが用いられている。ニューキノロン、注射薬、ピラジナミド感受性菌においては、WHO推奨レジメンおよび9ヶ月治療は、治療失敗の少ないレジメンとして有用である。しかしながら、ニューキノロン、注射薬、ピラジナミドいずれか耐性の結核症では治療失敗が見られ、ニューキノロン、注射薬、ピラジナミドいずれも耐性の結核症では治療成績は不十分といわざるを得ない。つまり、現在ベダキリンあるいはデラマニド、さらに新しい薬が期待されているのは、イソニアジド、リファンピシンに加えてニューキノロン、注射薬、ピラジナミドいずれかが耐性もしくは有害事象で使用できない結核症の治療においてである。

研究としては、ピラジナミドを併用する内服薬の短期化学療法など短期化を鍵に、上記1, 2の現在でも治療可能な結核症についても試験が計画あるいは進行しつつある。

日本においても、デラマニドが承認され結核治療の枠が広がったが、慢性排菌症例に対する治療法は確立していない。デラマニドとベダキリンの併用の可否に関する研究は米国で進行中である。慢性排菌など既存薬剤がほとんど使えない患者がリネゾリド耐性、デラマニド耐性となる前にベダキリン、さらに新しい薬が使用できるようになることにより治療への道が開かれることが望ましい。

## MSY2-3

## 次世代レジメンの開発

土井 教生 ((公財) 結核予防会 結核研究所 生体防御部)

目下進展中の新レジメン/新薬の臨床開発プロジェクトの現状を以下に示す。但し PA-824, SQ109, Sutezolid, AZD-5847, Linezolid 他 Phase-2a の 7 trials については省略した。

## 【DS-TB 臨床試験/Phase 2b ~ 3】

- (1) RIFATOX (ISRCTN55670677) : 2HR<sub>20</sub>EZ vs. 2HR<sub>15</sub>EZ vs. 2HR<sub>10</sub>EZ, [P-2b].
- (2) HIGHRIF (NCT00760149) : 2HR<sub>1200/body</sub>EZ vs. 2HR<sub>900</sub>EZ vs. 2HR<sub>600</sub>EZ, [P-2b].
- (3) PanACEA MAMS-TB-01 (NCT01785186) : HR<sub>35</sub>EZ vs. HR<sub>10</sub>Z+SQ109 vs. HR<sub>20</sub>Z+SQ109 vs. HR<sub>20</sub>Z+Moxi vs. 2HR<sub>10</sub>EZ, [P-2b].
- (4) TBTC 29X (NCT00694629) : HRpt<sub>20</sub>E(Z) vs. HRpt<sub>15</sub>E(Z) vs. HRpt<sub>10</sub>E(Z) vs. HREZ, [P-2b].
- (5) RPT study (NCT008146719) : HRpt<sub>600/body</sub>EZ vs. HRpt<sub>450</sub>EZ vs. HREZ, [P-2b].
- (6) RioMAR (NCT00728507) : HRptZ+Moxi vs. HREZ, [P-2b].
- (7) RIFAQUIN (ISRCTN44153044) : 2REZ+Moxi/2(Moxi+Rpt<sub>900/body</sub>)<sub>2</sub> vs. 2REZ+Moxi/4(Moxi+Rpt<sub>1200</sub>)<sub>1</sub> vs. 2HREZ/4HR, [P-3].
- (8) TBTC S31 : 2HRpt<sub>1200/body</sub>EZ/2HRpt<sub>1200</sub> vs. 2HREZ/4HR, [P-3].
- (9) NIRT 3-weekly46 (CTRI/2012/10/003060) : 2(HRZ+Gati)<sub>3</sub>/2(HR+Gati)<sub>3</sub> vs. 2(HRZ+Moxi)<sub>3</sub>/2(HR+Moxi)<sub>3</sub> vs. 2(HREZ)<sub>3</sub>/4(HR)<sub>3</sub>, [P-3].
- (10) OFLOTUB (NCT00216385) : 2HRZ+Gati/2HR+Gati vs. 2HREZ/4HR, [P-3].
- (11) REMoxTB (NCT00864383) : 2HRZ+Moxi/2HR+Moxi vs. 2REZ+Moxi/2R+Moxi vs. 2HREZ/4HR, [P-3].
- (12) NIRT daily (CTRI/2008/091/000024) : 3HREZ+Moxi vs. 2HREZ+Moxi/2HR+Moxi vs. 2HREZ+Moxi/2(HR+Moxi)<sub>3</sub> vs. 2HREZ+Moxi/4(HRE+Moxi)<sub>3</sub> vs. 2(HREZ)<sub>3</sub>/4(HR)<sub>3</sub>, [P-3].
- (13) NC-002 (NCT01498419) : PA<sub>100mg/body</sub>+PZA+Moxi vs. PA<sub>200</sub>+PZA+Moxi vs. 2HREZ, [P-2b].
- (14) SHINE (Pediatric TB) : 2 HRZ(±E)/4HR vs. 2HREZ/2HR, [P-3].

## 【DR-TB 臨床試験】

- (1) C208 (NCT004496419) : OBR+2w.BQ<sub>400mg</sub>/22w. BQ<sub>400mg</sub> 3times/w. vs. OBR+placebo, [P-2b].
- (2) MARVEL : BQ+PZA+PA-824+Stz(1200mg×4/day) vs. BQ+PZA+PA-824+Stz(600mg×2/day twice a day)

vs. BQ+PZA+PA-824+LVFX(600mg) vs. Standard Care, [P-2b].

(3) Trial 204 (NCT00685360) : OBR+8w.Dlm(200mg×2/day) vs. OBR+8w.Dlm(100mg×2/day) vs. OBR+placebo, [P-2b].

(4) Trial 213 (NCT01424670) : OBR+2mo.Dlm(100mg×2/day)/4mo.Dlm(200mg×4/day) vs. OBR+placebo, [P-3].

(5) STREAM (ISRCTN78372190) : 4(Moxi+Cfz+EB+PZA+KM+INH+PTH)/5(Moxi+Cfz+EB+PZA) vs. local WHO-recommended regimen, [P-3].

(6) OPTI-Q (NCT01918397) : OBR+8w.LVFX<sub>20mg/kg</sub> vs. OBR+8w.LVFX<sub>17mg</sub> vs. OBR+8w.LVFX<sub>14</sub> vs. OBR+8w.LVFX<sub>11</sub>, [P-2b].

(注) Rpt : rifapentine, BQ : bedaquiline, Dlm : delamanid, Cfz : clofazimine, Stz : sutezolid, Moxi : moxifloxacin, Gati : gatifloxacin, OBR : optimised background regimen.

【新レジメン開発の難しさ】(1) 薬剤併用により増幅される副作用 (QT延長を発現する複数薬剤の併用等)。

(2) 交叉耐性による併用薬の制限 (GFLX/LVFXとMFLX, PA-824とDlm 他)。 (3) 薬剤間相互作用 (BQとCfz, PA-824/DlmとBQ/RFP 他)。 (4) 新薬導入に伴う最適な partner drugが不在 (BQ, Dlm, PA-824)。 (5) 2013-14年、世界の大手製薬企業 (Astrazeneca, Pfizer, Novartis, Vertexの各社) のTB R&D分野からの撤退が相次ぎ、残るはGSKのみとなっている。

【新薬開発・臨床試験の研究資金】(1) TAG (treatment action group/Stop-TB Partnership) 2014 Reportによると：世界のTB R&D研究資金総額\$676,656,323の38%をTB Drugsが占めているが、2005-11年まで順調に増加し続けて来たTB Drug関連の研究資金が2012年以降横這い～漸減化傾向を示しており回復の見通しが無い → 10年以前の状況に逆戻りする可能性が危惧されている。(2) 「探索スクリーニング段階」と「臨床開発」には重点的に資金投下されているが、「前臨床～GLP」開発段階の研究資金が決定的に不足しており、偏った不均衡な資金投下の現状に問題がある。(3) 現在「Phase-Iが空白状態」→ 次世代レジメンを構成する後続新薬の開発が大幅に遅延する事態(「途切れる」可能性も)に陥っている。

【文献】 Alimuddin I Zumla, *et al.* [Review] *New anti-tuberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects.* [www.thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection), Vol.14 327-340, April 2014.

## ミニシンポジウム 3

## 抗酸菌感染症の補助療法

座長 千住 秀明（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 リハビリテーション科学）

病原微生物が人体に障害を起こした状態が感染症であるが、病原微生物には、ウイルス、細菌、真菌、原虫などがある。特に細菌が起こす感染症の中で結核菌による結核症は、単一の細菌によって起こる感染症の中で最も多い。平成24年度厚生労働省の報告では、①日本の新登録結核患者数は、16.7人（人口10万対）、米国の4.9倍、ドイツの3.9倍、オーストラリアの3.1倍である。②我が国の結核患者の特徴は、新規登録患者の半数以上は70歳以上の高齢者が占めている。また、80歳以上の高齢者が全結核患者の1/3を占めている。③症状発症から受診までの期間が2か月以上と受診が遅れる者の割合が多い。④結核罹患率の地域差が大きく、首都圏、中京、近畿地域等での大都市で高い傾向

が続いていると報告されている。

このように結核症は終わった疾患ではなく、今でも呼吸器分野では重視すべき感染症であるが、各地の国立療養所が閉鎖されるなど世の中の関心が薄れている。結核には、多くの薬剤が開発され、約6～9ヶ月で治療可能な疾患になったが死に至る症例も少なくない。本シンポジウムは薬物療法以外の補助療法として国立病院機構奈良医療センターの玉置真二先生に栄養療法を、複十字病院の吉田直之先生にリハビリテーション、そして患者を支えるための看護の重要性について大阪市立大学大学院の看護研究科 秋原志穂先生に、結核医療の第一線で活躍する諸先生方と共に非薬物療法の重要性を討議する。

MSY3-1

## 活動性結核患者に対するリハビリテーション

吉田 直之（公益財団法人 結核予防会 複十字病院 呼吸ケアリハビリセンター）

複十字病院は1939年（昭和14年）に設立された財団法人結核予防会を母体とし、1947年（昭和22年）に結核研究所臨床部として発足した。その後、結核研究所附属療養所、そして同附属病院へと名称変更。1989年（平成元年）、複十字病院となった。臨床部発足当時、結核の死亡率は187.2（人口10万対）と他の疾病と比べて飛びぬけて高く、不治の病と恐れられ、国民病・亡国病などとも呼ばれていた。そして、治療の中心は胸郭成形術、肺切除術など外科手術であったが、当時は結核治療に理学療法という概念は存在しなかった。島尾忠男先生（結核予防会顧問、結核研究所名誉所長）が、スウェーデン結核予防会から出版された“Sjukgymnastik vid lungtuberkulos”というタイトルの手引書を翻訳し、「肺結核の際の肺機能訓練療法」を邦題とする本として1959年（昭和34年）に結核予防会から刊行。この年、わが国にはじめて呼吸理学療法という概念が紹介された。

本の中では肺結核に対する外科手術前の指導から術後の咳の介助、呼吸機能の損失を少なくするための姿勢矯正の指導など、肺結核罹患による呼吸機能障害をできるだけ軽くする方法が紹介されている。それ以降、

結核予防会の医療施設においても胸郭成形術、肺切除術の前後で理学療法が行われるようになった。しかしその後、化学療法が発達し、外科手術の適応となる症例が減少。結核治療の中心は薬物療法となった。さらに、現在の結核患者の特徴として、高齢化が進んでいること、栄養障害による筋力低下、廃用症候群などの合併症を持つ症例が多いことが挙げられる。このような特徴を持つ現在の活動性結核患者に対する治療を成功させるためには、その中心となる薬物療法を行うだけでなく、栄養状態の改善、リハビリテーションによる体力・筋力の向上を図る必要がある。

複十字病院は60床の結核病床を有しており、常時10人から12人の入院患者に対してリハビリテーションを行っている。さらに、外科手術症例が少なくなっているとは言え、当院では多剤耐性肺結核および結核性膿胸に対する手術が毎年10例前後施行されており、これらの症例に対する周術期リハビリテーションも行っている。今回、活動性結核で入院している患者に対するリハビリテーションの現状を報告し、その課題および将来の展望を提言する。

## MSY3-2

## 予後改善に効果的な栄養管理

玉置 伸二<sup>1)</sup>、久下 隆<sup>1)</sup>、田村 緑<sup>1)</sup>、田中 小百合<sup>1)</sup>、澤田 宗生<sup>1)</sup>、小山 友里<sup>1)</sup>、  
有山 豊<sup>1)</sup>、芳野 詠子<sup>1)</sup>、田村 猛夏<sup>1)</sup>、友田 恒一<sup>2)</sup>、吉川 雅則<sup>2)</sup>、木村 弘<sup>2)</sup>  
(国立病院機構 奈良医療センター 内科<sup>1)</sup>、奈良県立医科大学 内科学第二講座<sup>2)</sup>)

肺結核症患者にしばしば「やせ」が認められ、やせ型の人に肺結核症の発病率が有意に高いことが報告されている。肺結核症患者においては、Body Mass Index (BMI) などの身体計測値や血清アルブミン値 (Alb) などの内臓蛋白が低下していると報告されている。肺結核症では細胞性免疫能の異常・リンパ球機能不全がみられ、末梢血単球からのIL-1 $\beta$ やTNF- $\alpha$ などのサイトカインの産生能の異常も認められる。これらが栄養障害と関連し、肺結核の病態形成に関与していると報告されている。

一方、肺非結核性抗酸菌症 (肺NTM症) にもやせた患者が多いことから栄養状態が本症に何らかの影響を及ぼしている可能性が指摘されている。肺NTM症患者では、病状が進行性となると体重減少やBMIの減少がみられ、また筋肉量も減少し、2型呼吸不全から死に至ることもまれではない。持続排菌例では、栄養状態を示す因子が有意に低下し、著明な栄養障害が認められている。

今回はわれわれの施設での肺結核症および肺NTM症患者の病態と栄養状態との関連について検討し、予後改善のために当院で行われている栄養管理についても検討を行った。

肺結核症治療のため平成22年10月より平成25年3月までの間で当科入院となった413名 (男性268名、女性145名) を肺結核症群、肺NTM症の診断基準を満たし平成22年10月より平成25年3月までの間に当科入院となり精査、加療を行った56名 (男性26名、女性30名) を肺NTM症群とした。予後については肺結核群においては退院時に判定し、肺NTM症群では平成26年10月の時点で判定とした。栄養状態についてはBMIおよびAlbにて評価を行った。

平均年齢は肺結核症群72.6 $\pm$ 17.7歳、肺NTM症群74.3 $\pm$ 12.7歳であり、両群間で差はみられなかった。BMIは肺結核症群19.2 $\pm$ 3.4kg/m<sup>2</sup>、肺NTM症群17.2 $\pm$ 3.4kg/m<sup>2</sup>と肺NTM症群で有意に低値であった。Albは肺結核群3.3 $\pm$ 0.8mg/dl、肺NTM症群3.4 $\pm$ 0.6 mg/dlといずれも低値であったが両群間で有意な差はみられなかった。肺結核症群では65歳以上の高齢者のAlbは65歳未満と比べて有意に低値であった。死亡退院となっ

た46例のAlbは軽快退院症例298例と比較して有意に低値であった。死亡症例46例中3例がAlb 3.0-3.5g/dlの軽度低下群で、43例はAlb 3.0 g/dl未満であった。65歳以上の高齢者のBMIは65歳未満のBMIと比べても変化はみられなかった。死亡退院となった症例のBMIは軽快退院症例のBMIと比較して有意に低値であった。

肺NTM症群では、65歳以上の高齢者のAlbは65歳未満と比べて有意に低値であった。観察期間内に死亡した16例のAlbは軽快症例14例と比較して有意に低値であった。65歳以上の高齢者のBMIは65歳未満のBMIと比べても変化はみられなかった。観察期間内に死亡した症例のBMIは軽快症例のBMIと比較して有意に低値であった。肺NTM症例を病型で分類すると、結節・気管支拡張型が29例、線維空洞型が26例、孤立結節型が1例であった。線維空洞型のAlbおよびBMIは他の病型に比べ有意に低値であった。

栄養管理については、肺結核症群の18例に対して栄養サポートチーム (Nutrition support team, NST) による管理が行われていた。肺NTM症群ではNSTによる管理は2例のみで行われていたが、経口的栄養補助療法は16例に対して行われていた。

近年では入院時に主観的包括的アセスメント (Subjective Global Assessment, SGA) が行われることが多く、入院時の栄養状態が退院時の転帰と関連していることが明らかとなっている。また現代の医療ではNSTが普及しており、低栄養患者を見出し、消化管が安全に使用できるならば経口あるいは経腸栄養補給により栄養状態を改善し、その結果、中心静脈栄養施行数や抗菌剤使用の減少、入院期間を短縮させ、患者利益に貢献することである。しかし結核病棟入院患者については現時点ではNST加算の対象外となっており、肺結核症患者に対する栄養スクリーニングおよびアセスメントが十分行われていない印象がある。今後は肺結核症患者に対して、より積極的な栄養介入に取り組む必要があると思われた。肺NTM症においては、今回のわれわれの検討でも臨床的な予後と栄養状態との関連が明らかとなった。肺NTM症に対しては薬物療法の効果も現状では十分とは言えず、今後は予後改善のためにも栄養管理の重要性がさらに高まると考えられる。

## MSY3-3

## 長期入院となる患者の精神的サポート

秋原 志穂（大阪市立大学大学院 看護学研究科）

はじめに 結核病床の平均在院日数は70.7日（2012年）である。結核患者は長期間入院するというだけでなく、結核病床での隔離入院となる。また、患者は診断後、即入院することが多く、準備ができていないことから患者の負担は計り知れない。

このように結核病床に入院する患者は、急な環境の変化と結核病床の特殊性から心理的に不安定な経過をたどると考えられる。結核病棟看護師の患者に対する精神的サポートは不可欠である。今回はこれまでの研究の結果から、患者の精神的特徴とそれに対するサポートについて述べる。

1. 結核患者の心理 大阪府内の4施設の結核病棟に入院している患者11名を対象に半構造的面接を行った。「入院してからの自分の状態や気持ちはどのようなものであったか」についての語りを質的帰納的に分析した。入院時の気持ちとしては、【結核という病気に対する驚き】、【結核は他の病気よりはまし】と表された。入院後の患者の気持ちは【他者への感染の心配】、【周囲の人に結核とは知られたくない】、【偏見を持たれる】、【入院時の混乱とその後の変化】、【入院生活でのストレス】、【仕事を失う不安】、【支援や希望があり前向きに考える】の7カテゴリが抽出された。

2. 結核病棟看護師の看護実践における精神的支援大阪府内の結核病棟を有する医療機関のうち、4施設において結核病棟の看護師11名を対象として半構造的面接を行った。「実践している結核看護および結核看護への思い」「結核患者の療養生活や結核患者について感じていること」について聞きとり、質的帰納的に分析した。

1) 結核病棟勤務看護師からみた患者の療養生活看護師からみた患者の療養生活における精神的状況について、カテゴリ【疾患特有の揺れ動く患者の心理状態】には＜入院後から多様な経過をたどる患者の心理＞と＜ストレスフルな状態＞から説明された。「多様な経過をたどる」というのは、おおよそ1～2週間、患者はショックを受けている、落ち込むというものであった。また、入院期間が長くなる1カ月くらいからストレスを感じたり、長期入院に対する不満を感じることも多

いと捉えていた。2) 結核病棟看護師の看護実践結核看護の実践をどのように考えているかを質的に分析したところ、【服薬支援】、【患者指導】、【精神的支援】、【地域や他職種との連携】、【ソーシャルサポート】、【退院後の生活に向けての援助】、【結核看護の特殊性】という7つのカテゴリが抽出された。【精神的支援】は、4つのサブカテゴリ、＜患者の心の支えとなるフォロー＞、＜ストレス対応＞、＜信頼関係・コミュニケーション＞、＜病棟での行事＞から成っていた。＜患者の心の支えとなるフォロー＞の内容は、「辛さに共感する」、「患者の思いを受け入れる」、「良くなって欲しい」という思いを伝える、「動機に合わせての声掛け」などであった。また、患者の隔離されている特殊な環境からくる閉塞感やストレスを緩和することを心懸けていた。その際に病棟での行事を活用していた。

考察 これらの結果から、患者自信の感じる心理変化と看護師の捉えている変化はおおよそ一致していた。入院直後は不安やストレスが強く混乱状態であり、患者によって違いはあるが、多くは1週間～2週間くらい続く。その後、患者は落ち着いて病気と向き合うことができるようになるが、1カ月を過ぎ長期入院になると、また不満やイライラがつのり、ストレスがたまっていく。これは心理尺度を用いた気分の測定を行った結果もおおよそ一致している（本学会一般演題で発表）。看護師の患者への精神的サポートは、コミュニケーションを大事にし、ストレスフルな患者を支えるというものであった。「看護師の親身な関わりが助けになった」という患者の語りや、入院中最も支えとなったのは看護師であった<sup>1)</sup>という研究結果があり、看護師の役割は大きい。長期入院中の患者の心理的経過を理解し、患者に関わっていくことが大切である。

まとめ 医療者は気分転換などの対処方法に限られるなかで、医療者の親身な態度が患者の気持ちの支えになることを忘れずに、退院まで患者を精神的にサポートすることが望まれる。文献1)藤原江利子. 結核患者が入院中に感じた不安・ストレス. 保健師・看護師の結核展望. No.89, 85-90. 2007

## ミニシンポジウム 4

## 結核治療の新たなアプローチ

座長 岡田 全司（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター）

まず、本ミニシンポジウム「タイトル：結核治療の新たなアプローチ」を開始するにあたり、当テーマを考えていただきました結核病学会会長河野茂会長に御礼申し上げます。

結核治療はもっぱら現状では化学療法剤が中心であります。しかし、近年の生命科学・遺伝子学研究の手法を用い、本テーマとなっています(1)新しい結核治療ワクチン(岡田等)(2)オートファゴゾーム機構解明による新しい治療薬発見・開発への応用(瀬戸博士等)や(3)活性型ビタミンDやそのレセプターを介するpathway

のマクロファージ活性やT細胞活性に関連した治療法の開発(赤川博士)が進展しています。本日これらの最先端の興味深いシンポジウムを聞くこととなりました。

新しい化学療法剤の発見・開発はもちろん素晴らしいことですが、必ず耐性菌が出現すると考えられます。一方上記(1)(2)(3)の治療法は耐性菌の出現の心配は少ないように思われます。

これらの新しい治療法が今後臨床応用の場でbreak throughとなるのか大いに期待されるところです。

## MSY4-1

## 新しい結核治療ワクチンの開発

岡田 全司 (国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター)

## 【目的】

強力な新しい結核治療ワクチン、特に多剤耐性結核治療ワクチンの開発が切望されている。我々は結核治療ワクチン (HVJ-エンベロープ/Hsp65DNA+IL-12 DNAワクチン) をマウスの系およびヒトの結核感染に最も近いカニクイザルの系を用い開発した。したがって、このワクチンの臨床応用に向けた前臨床試験を計画した。

## 【方法と結果】

## (1)カニクイザルを用いた結核感染モデル

Leonard Wood Memorial研究所 (米国National Institute of Healthのbranch) のEsterlina Tan 博士らは、世界に先駆けて、カニクイザルの結核感染モデルがヒトの結核感染に最も近いことをNature Medicine (1996年) に発表した。

我々は、E. Tan博士、Paul Saunderson 所長らと共同研究でこのカニクイザルモデルを用いて、HVJ-エンベロープ/Hsp65DNA+IL-12 DNAワクチンの結核治療効果を解析した。

ヒト型結核菌を $5 \times 10^2$ 個/1頭 気管注入 (tracheal instillation) 法で気道内注入感染を行った。結核感染1週間後より9回 HVJ-エンベロープ/Hsp65DNA+IL-12 DNAワクチンを $400 \mu\text{g}$ /頭 ( $100 \mu\text{g} \times 4$ ヶ所) 筋内投与 (i.m.投与) した。

3週間間に9回i.m.投与治療を行った。

効果の評価方法として、生存率、胸部X線写真、体重、赤沈、免疫反応 (末梢血リンパ球増殖反応、サイトカイン産生)、PPDに対するツ反応を行って評価した。

(2)その結果、ワクチン投与群では100%生存率が認められた (結核菌投与19週後)。

一方、コントロールの生食投与群では60%の生存率であった。赤沈改善効果及び末梢血リンパ球増殖反応が

ワクチン治療サルで認められた。IL-2産生増強もワクチン治療サル末梢血リンパ球で認められた。

## (3)マウスを用いた結核感染モデル

多剤耐性結核菌又は超多剤耐性結核菌を $5 \times 10^5$  i.v. 投与し、その後HVJ-エンベロープ/Hsp65DNA+マウスIL-12 DNAワクチンを3回筋内投与した。結核菌投与後30日に解剖し、肺臓、肝臓、脾臓の結核菌数を7H11寒天培地で培養し結核菌コロニー数を測定した。

(4)HVJ-エンベロープ/Hsp65DNA+マウスIL-12 DNAワクチンはマウスの系で多剤耐性結核菌の肺臓、肝臓及び脾臓の菌数減少効果 (治療効果) を発揮した。さらに、超多剤耐性結核菌をi.v.投与したマウスに対して延命効果を発揮した。

(5)さらに、このワクチンを大阪大学、PMDA、企業らとの産学官共同研究で前臨床試験を計画した。前臨床試験は種々のマウスを用いて、まず皮内ワクチン投与が良いか筋内ワクチン投与が良いか比較検討中である。

## 【考察】

またマウスで投与量、投与間隔、回数、投与方法を解析する。サルの系で安全性・毒性試験を進める予定であり、臨床応用を計画中。

(厚労科研の支援)

共同研究者【橋元里実、仲谷均、西松志保、木岡由美子、西田泰子、井上義一、露口一成、林清二、喜多洋子 (国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター)、中島俊洋 (ジェノメディア研究所)、金田安史、朝野和典、熊ノ郷淳 (大阪大学大学院医学系研究科)、庄司俊輔 (東京病院)、齋藤武文 (茨城東病院)、松本智成 (結核予防会大阪病院)、三上礼子 (東海大学)、Dr. Esterlina Tan, Dr. Paul Saunderson, Dr. L. Cang (Leonard Wood Memorial研究所)】



## MSY4-2

## ビタミン併用療法は有効か？

赤川 清子<sup>1)</sup>、櫻田 紳策<sup>2)</sup>  
(北里大学北里生命科学研究所<sup>1)</sup>、国立国際医療研究センター 国際医療協力局<sup>2)</sup>)

現状の結核治療は有効だが、薬剤耐性菌の出現、治療期間の長期化、そしてコストなどの問題点もあり、必ずしも十分でない。そのため、新たな抗生剤の開発や現状の治療法の補助療法などの開発の必要性が提起されている。

結核は、結核菌感染者の約10%しか発症しないことより、結核菌感染に対する宿主免疫応答の違いが結核の発症の有無と関連することが示唆される。近年、種々のビタミンが宿主免疫応答や炎症に影響を与えることが明らかになり、なかでも、古くより骨やカルシウムのホメオスタシスに重要な役割を果たすビタミンDの活性型である1,25(OH)D3(活性型VD3)が、結核防御免疫に重要な影響を与えることがあきらかになった。

結核治療におけるビタミンDの重要性は古くより知られており、肝油や日光浴によるビタミンDの補給は、抗生物質による治療が開発されるまでは、結核の代表的治療法であった。しかし、その作用機構に関しては、当時は全く不明であったが、最近の研究から、活性型VD3が、マクロファージ(MΦ)や単球(Mo)のみならず、好中球、樹状細胞、T細胞、肺胞上皮細胞などに作用し、結核菌に対するinnate及びadaptive免疫応答に影響をあたえることが明らかになった。特に、結核菌及びその由来成分によるヒトMo/MΦのTLR2の刺激は、Cyp27B1とVDRreceptor(VDR)の発現を増強することで活性型VD3の産生を誘導し、産生された活性型VD3がVDRを刺激し、抗菌ペプチドcathelicidinの産生を誘導することで結核菌を殺菌すること、また、アフリカ系アメリカ人の血清中のビタミンD量は、コーカシアンの人に比べ有意に低く、彼らの血清をMΦの培養に用いたのではTLR2刺激によるcathelicidinの産生を認めないことから、ヒトMo/MΦの結核菌殺菌活性の誘導には生

体内の十分なビタミンD量が必要であることを明らかにし、血中ビタミンDの低水準が結核感受性の増大と関連する事を示唆した2006年のLiuらの報告は、結核におけるビタミンDの重要性を強く提起した。その後、活性型VD3は、Mo/MΦやT細胞の炎症性サイトカインやケモカイン、IFN- $\gamma$ 、IL-12p40、MMPなどの発現や産生を抑制するとともに、Th1応答からTh2応答へのシフトやTregの発現誘導作用も知られ、活性型VD3がMo/MΦの抗結核菌作用に重要なだけでなく、結核における過剰な炎症やそれに伴う組織破壊を抑制することで病態の改善を促すことが示唆された。さらに、疫学研究から、ビタミンDの欠乏と結核感受性の亢進とが関連することや、VDR遺伝子多型やビタミンD結合蛋白遺伝子のハプロタイプが結核感受性や治療に影響することも報告された。更に、結核患者では、抗結核剤などの影響もあり、ビタミンD低下が多くみられる。ビタミンD欠乏は、結核はもとより、HIV-1感染者のAIDSへの進展や死亡率の促進、インフルエンザ感染、自己免疫疾患、心血管疾患、2型糖尿病などの発症リスクの増大と関連することも近年示唆されている。

上記した現状は、ビタミンDが既存結核治療の補助剤として、有用であることを示唆している。しかし、結核治療へのビタミンD補助療法に関しては、これまでいくつかの臨床試験やケースレポートが出されているが、その有効性に関して一致した見解は得られていない。それは、それぞれの報告の患者のベースラインのビタミンDレベル、投与したビタミンD量、結果の評価法の違いなどによるものと考えられる。本シンポジウムでは、ビタミンDの免疫反応や炎症への作用について、そして結核治療の補助剤としてのビタミンD併用療法の可能性についてのべる。

## MSY4-3

## Host-Pathogen Interactionの観点から考え得る新しい治療法

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

結核の根絶が困難であるのは、結核菌が細胞内寄生性細菌であるためである。すなわち、結核菌が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ためであり、さらに、潜伏感染によって長期間マクロファージ内で生存することができるためである。そのため、長期間の抗結核薬の服用が必要となり、治療中断による薬剤耐性菌の出現、蔓延が社会問題になっている。我々は、新しい治療薬の開発や服用期間を短縮できる新しい治療方法としてオートファジー誘導に期待できるのではないかと考えている。オートファジーは細胞飢餓や異常タンパク質合成によって機能するバルクタンパク質分解機構である。細胞の恒常性の維持だけでなく、個体の発生、分化、免疫機構にも関与している。近年、オートファジーが自然免疫においても機能していることが明らかになっている。すなわち、細胞内寄生性細菌の侵入によって発動する防御機構として注目されている。結核菌感染マクロファージにおいても、オートファジーは感染防御機構として機能していることが明らかになっている。また、ビタミンDによって結核菌感染マクロファージにオートファジーが誘導されて、感染結核菌が殺菌されることが示されている。我々は、結核菌感染マクロファージにおけるオートファジー誘導機構を明らかにする研究を行っている。マクロファージ、もしくは樹状細胞に結核菌を感染させて、オートファジーが誘導されるか調べた。その結果、マクロファージ、樹状細胞共に結核菌が

感染するとオートファジーが誘導されることが明らかになった。樹状細胞に感染した結核菌はユビキチン化されて、オートファジーマーカータンパク質であるLC3やオートファジリアダプタータンパク質であるp62/SQSTM1(p62)が局在していた、すなわち樹状細胞感染結核菌はオートファゴソームに取り込まれていた。しかし、マクロファージに感染した結核菌はオートファゴソームに取り込まれていなかった。このことは、マクロファージに感染した結核菌はファゴソームとリソソームの融合阻害だけでなく、オートファゴソームに取り込まれることを阻害する機構も存在することを示唆する。我々は、結核菌感染マクロファージにおいて、アクチン結合性タンパク質であるCoronin-1aの機能を明らかにする過程で、Coronin-1aが感染結核菌へのオートファゴソーム形成を阻害することを見出した。すなわち、Coronin-1aをノックダウンしたマクロファージでは感染結核菌の細胞内増殖能が低下すると共に、オートファゴソームに取り込まれていることを明らかにした。また、この現象は肺胞マクロファージ細胞株でも同様に観察することができた。以上の結果は、マクロファージ感染結核菌は、Coronin-1aを標的としてオートファゴソーム形成から回避していることを示唆する。我々は、Coronin-1aに結合してオートファゴソームへの取り込みを阻害する結核菌タンパク質は抗結核薬の新しい標的となりうるのではないかと考えている。

## ミニシンポジウム 5

## わが国の小児結核診療における課題

座長 徳永 修 (国立病院機構南京都病院小児科)

わが国の小児新登録結核患者数は近年100例未満で推移しており、低まん延国の代表である米国よりも低い罹患率に到達した。一方で子どもたちの周囲で生活する成人における結核まん延状況を考慮するとわが国の子どもたちにとっての結核感染機会が無視できる状況に至っている訳ではなく、さらに順調に小児結核症例を減らすため、或いは重症例への進展を予防するためには、高いBCGワクチン接種率を維持すること、感染・発病例を早期に、正確に診断し適切な事後対応を適用すること、などが望まれる。

今回のミニシンポジウムではわが国の小児結核対策をさらに徹底していく上で認識すべき3つの課題を取り上げ、それに対して執るべき方策を参加者と共に考える機会としたい。

1) BCGワクチンに関する課題；長い年月にわたって結核発病を目的に接種されてきたが、2005年以降の接種様式及び接種時期の変更に伴い、ワクチン接種後コッホ現象例の診断・対応、骨炎・皮膚結核様病変など副

反応例の増加傾向などの問題点が明らかとなってきた。徳永はこれらの問題点を整理すると共に、今後執るべき対策についても考える。

2) 小児結核診療体制に関する課題；症例数の減少が小児科医の小児結核に対する関心の低下、診療レベルの低下、対応可能な小児医療機関の確保困難などにつながるものが懸念されている。西屋先生にはこれまでのご自身の経験をもとに、地域における小児結核診療体制の現状と課題、さらに今後に向けた提言を行って頂く。

3) 小児を対象とした結核感染診断に関する課題；小児に対するIGRA適用例の蓄積をもとに「インターフェロン $\gamma$ 遊離試験使用指針」(本学会)及び「結核の接触者健康診断の手引き(改訂第5版)」では乳幼児を含む小児に対しても積極的にIGRAを適用する姿勢が示された。宮川先生には自施設での多くの診療経験を基に小児に対するIGRA適用における問題点と解決すべき課題を示して頂く。

## MSY5-1

## 小児を対象とした結核感染診断の現況：特に IGRA の適用について

宮川 知士（東京都立小児総合医療センター 呼吸器科）

小児結核のなかでも特に乳幼児の結核は、粟粒結核や髄膜炎など重症化のリスクを抱えているため、早期発見が重要であることはもとより、検査および発病予防・経過観察の方法にも十分な配慮が必要となる。両親や、おじ・おばなど、近親者が発病者である場合には、感染リスクが高いため積極的に精査・発病予防を行うが、これに対して接触頻度が低く、感染リスクがそれほどでもないと考えられる場合には、感染診断で陰性が確認される間は、内服をせずに定期的観察を行う場合も多い。

これまで小児における接触者健診には、感染診断にツベルクリン反応（ツ反）が長い間用いられてきた。簡便であり、広く全国的に実施可能な検査であるという利点を有しているが、BCG接種後の2年間程度はツ反が陽性ないし強陽性になることが多いため、特に乳幼児において感染診断が実際上困難であるという問題もあった。IGRAは、BCG接種の影響を受けず、結核感染診断における特異性にすぐれるという利点があるため、成人ではすでに広く用いられている。小児においては、ツ反とIGRAを併用した感染診断が行われているが、2014年3月の「結核の接触者健康診断の手引き（改訂第5版）」によって、乳幼児に対してもIGRAをツ反と同様、感染診断に用いる方針が示されるに至った。当科

では2006年よりQFT-2Gによる感染診断を開始し、2011年からはQFT-3Gへ移行、一方これまで行われてきたツ反についても可能な限り平行して実施するようしてきた。また、近親者の結核発病など、濃厚接触による感染リスクが極めて高いと考えられる乳幼児においては、胸部CTを用いた発病診断を基本として、ツ反・QFT（TSPOT-TB）による感染診断を行っている。近年は、コホ現象の診断として行うIGRA件数が増加し、また多剤耐性結核の感染源が発生した場合に接触者健診・経過観察でIGRAを用いている。小児において感染診断にIGRAを用いる際の注意点として、ツ反判定において慎重を期す必要があったのと同じく、IGRAが陰性であっても、重症化のリスクを有する乳幼児においては感染リスクを考慮した診療が不可欠であることに変わりない。従って、IGRA陰性でも予防的内服を行うこともあれば、内服を行わずにIGRAを複数回行うこともある。今後IGRAが乳幼児でも広く行われるようになるには、いくつかの問題を解決する必要がある。一つは採血の問題で、細胞成分を用いるためにヘパリン採血を必要とし、良好な採血手技が要求されことである。もう一つは検査結果の解釈であり、重症化リスクが高い乳幼児において「陰性」の結果をどのように診療に反映するか、指針を明確に示すことが必要である。

## MSY5-2

## BCG ワクチンに関する課題；副反応、コッホ現象、今後の方向性について

徳永 修（国立病院機構 東京都病院 小児科）

【はじめに】わが国においても結核発病予防を目的として、1948年より予防接種法にBCGワクチンが組み込まれ、67年からは経皮管針法による接種が導入された。以後、乳幼児期にツ反陰性を確認して初回接種を実施し、さらに、小・中学校時にツ反非陽転が確認された児童・生徒に対してBCG再接種を行う方式が長く執られてきた。しかし、2003年以降、本邦の結核まん延状況の改善を受けて、接種様式や時期の見直しがなされた。即ち、2003年より再接種が中止され、2005年からはツ反を実施することなくワクチン接種を行う「直接接種」が導入され、同時に接種時期も見直され「生後3ヶ月以降、6ヶ月に至るまで」が標準的接種期間として設定された。その結果、生後6ヶ月時点での累積接種率は97%を越える高い数字に達し、乳幼児結核症例、特に髄膜炎等の重症症例の順調な減少へと結び付いたが、一方でBCG骨炎や皮膚結核様病変などのワクチン副反応症例の報告数が増加する傾向も明らかとなった。乳児早期でのワクチン接種と骨炎等の副反応例増加傾向との関連性に関する懸念、生後2ヶ月以降に接種勧奨されるワクチンの増加、などを受けて、再度接種時期の見直しがなされ、2013年4月からは接種期間が「1才に至るまで」に引き上げられ、標準的接種期間も「生後5ヶ月以降、8ヶ月未満」へと変更された。本ミニシンポジウムでは骨炎等BCGワクチン接種関連副反応の現状と課題、BCGワクチン直接接種後コッホ現象例の動向と診断・対応の課題に関して情報提供を行い、さらにわが国におけるBCGワクチンの今後の方向性についても考察してみた。

【BCGワクチン接種関連副反応の現状と課題；特に骨炎について】BCGワクチン接種後副反応として腋窩リンパ節の腫脹、局所の潰瘍・膿瘍などが多く報告されているが、2005年からの接種時期変更一致して皮膚結核様病変や骨炎が増加する傾向が明らかとなった。このうち、骨炎は長期にわたる抗結核剤内服や外科的搔爬術などの治療を要し、また将来、機能的な後遺症を残す可能性も懸念される重大なワクチン関連副反応であり、早期の適切な診断と有効な治療適用が望まれ、またその

発生動向（＝接種時期見直し後の症例数推移）を注視することも重要である。BCG菌は弱毒菌とされ、抗酸菌に対する易感染性を伴う例を除いてINH、RFP2剤による治療（6～12ヶ月）が有効とされているが、治療開始後も病巣の増大が続き、再搔爬や抗結核剤の追加を要した症例の報告も散見されている。不幸にも骨炎を発症した事例に対して有効な治療を適用するためにも副反応例を蓄積し、それらに基づいた治療指針を呈示することも必要と考える。

【BCGワクチン直接接種後のコッホ現象；その動向と診断・対応の課題】コッホ現象はワクチン接種時結核既感染例の発見機会として非常に重要であり、慎重な感染・発病判断が望まれる。高松、永井らよってまとめられた「コッホ現象疑い例への対応指針」を参考に、接種後早期の局所所見の程度とその推移、さらにツ反等の感染診断検査結果を基に感染判断がなされ、毎年全国で25例前後が「真のコッホ現象」と判定され、うち毎年0～1例で発病が明らかとなっている。「真のコッホ現象」例のうち未発病例はそのほとんどがIGRA陰性である、乳児期感染例の推定発病率を勘案すると「真のコッホ現象」例に含まれる発病例が不釣り合いに少ない、などの点から「接種局所所見の推移＋ツ反結果」を根拠とした感染判断により高い精度で感染例が検出されているのか？との懸念も指摘されている。BCGワクチン接種後コッホ現象疑い例に対する感染・治療適用判断については未だ不明確な部分も多く、精査対象例の感染・発病診断データ集積や発病の有無に関する慎重な前向き追跡も望まれる。

【わが国におけるBCGワクチン；今後の方向性】わが国の結核罹患状況はゆっくりと、しかし着実に改善しており、結核罹患率が一桁（人口10万対10未満）となる時期を迎えるものと期待される（既に一部の県では10未満へと低下している）。その際にはBCG接種施策に関する見直しも必要となるが、ワクチン接種に伴うcost-benefit、結核感染・発病に至るハイリスクグループの状況、過去にuniversal vaccinationを中止した諸外国の経過、なども参考に慎重な判断を行う必要がある。

## MSY5-3

## 小児結核診療体制の現状と今後の課題

西屋 克己（香川大学 医学部 医学教育学）

小児結核の発生頻度は年々減少しているが、接触者検診やコッホ現象への対応など日常診療の中で小児科医が結核に対応しなければならない機会がある。また、初期対応の遅れから小児結核の発症例が重篤化するケースもある。しかし、小児結核の症例を経験したことのある小児科医は少なく、さらに我が国において小児結核の専門家は極めて少なく、専門治療施設も東京、大阪、神奈川の一部に存在するのみである。このため、ひとたび小児の接触者検診や小児結核症例が発生した場合、臨床現場も行政も混乱をきたすことがある。このような状況の中で、効率的に小児結核診療体制を構築するためには、自治体レベルあるいはさらに広域なレベルでの診療体制の構築と、小児科医への小児結核教育が重要である。今回はこの2点について検討していく。

## 1. 自治体レベルでの小児結核診療体制の構築

大都市以外で小児結核の診療体制が構築されている自治体はおそらく極めて稀であると思われる。そのため事例が発生するたびに、保健所職員が中心となり地域の小児科医と手探りで対策を講じているのが現状である。演者は2つの地域での小児結核診療体制の構築に関与した。

A県は隣県が大都市に近い地域であったため、事例が発生するたびに大都市に紹介している現状であった。この県は県立医療施設の小児感染症専門医と協力して、小学生未満の小児の接触者検診やコッホ現象、小児結核発症例を1施設に集約する体制を構築した。地方では大都市と違い事例数が多くないため、集約型の体制を

とると症例が集約化され効率的な診療体制となる。施設内に陰圧個室を有し、小児結核に理解がある小児科医が勤務している場合、集約化は有効である。

B県は典型的な地方都市である。この県では小児結核に詳しい医師が県内に赴任したため、この医師をゲートキーパーとするコンサルテーション体制を構築した。行政や地域小児科医師で対応が困難な事例が発生した場合、コンサルテーション医師に相談し対応を求めるものである。この医師による対応が難しい事例の場合は、小児結核専門家にコンサルトを求め対応を決定した。数少ない小児結核専門家が疲弊しないよう、自治体あるいはさらに広域な範囲において小児結核に対応可能なゲートキーパーをおき、コンサルテーション体制を構築することは重要である。いずれの体制においても、対応する医師がボランティア活動とならないよう、行政の支援、体制の構築がもたらされる。

## 2. 小児科医への小児結核教育

現在は指導医クラスでも小児結核の治療経験を持つ医師は少なく、若手小児科医はツベルクリン検査の経験がない医師も存在するほどである。前述のような診療体制を構築するためには、小児科医への結核教育が極めて重要であり、小児結核に理解ある小児科医を育成することが急務である。現在、演者は全国の医科大学や医学部の小児感染症担当教員に対して、卒前および卒後の小児結核教育と診療の実態調査を実施中である。本シンポジウムでは調査結果を報告し、これからの小児結核教育について考える。

## ミニシンポジウム 6

## 結核集団感染の抑制と対応

座長 阿彦 忠之 (山形県健康福祉部)

わが国の結核罹患率（人口10万対）は、2000年の31.0から2013年には16.1まで低下した。しかし、厚生労働省への結核集団感染の報告数は、2000年の63件に対して2011年が68件、2012年も51件（2014年3月末現在）と大きな変化がみられない。罹患率が半減したにもかかわらず結核集団感染が減少しない背景には、感染性肺結核患者の発見の遅れを大きくする今日的な要因が潜んでいると考えられる。

その一つが、結核の低蔓延化に伴う関心の低下であり、医療従事者の結核に対する関心の低下が結核の「診断の遅れ」を増幅させ、院内感染の原因となっている。また、低蔓延化とともに高齢者（特に80歳以上）への偏在化が顕著な地域では、病院あるいは高齢者施設に入院・入所中の結核診断例の割合が高くなっている。しかも高齢の結核患者では、咳・痰等の呼吸器症状のない事例が目立つなど、結核の発見の遅れによる院内・施設内感染が起こりやすい疫学的環境と

なっている。

このような状況において、地域における結核対策の中核機関である保健所は、積極的疫学調査や接触者健診等の実施を通じて集団感染対策に深く関与している。そこで本シンポジウムでは、保健所でご活躍の先生方から、最近の結核集団感染対策事例（集団感染には至らなかったが、感染拡大防止や接触者健診等の対策を実施した事例を含む）の経験を踏まえた課題とその解決策の考察、および集団感染の防止（抑制）のための対策を提言していただく。検討の視点は、病院における集団感染対策（大阪市）、高齢者施設における集団感染対策（岩手県）、および低蔓延地域における集団感染対策（山形県）という3点であり、結核集団感染の抑制に向けた今後の対策について、最近の結核感染診断法や結核菌分子疫学調査等の効果的な活用方法等を含めて活発な討論ができることを期待している。

## MSY6-1

## 院内での集団感染対策事例から学ぶ

小向 潤<sup>1,2)</sup>、松本 健二<sup>1)</sup>、津田 侑子<sup>1)</sup>、笠井 幸<sup>1)</sup>、古川 香奈江<sup>1)</sup>、齊藤 和美<sup>1)</sup>、  
 藤野 由佳里<sup>1)</sup>、廣田 理<sup>1)</sup>、甲田 伸一<sup>3)</sup>  
 (大阪市保健所<sup>1)</sup>、西成区役所保健福祉課<sup>2)</sup>、大阪市健康局<sup>3)</sup>)

## 【はじめに】

大阪市では、2009年に集団における結核接触者健診の検討依頼が421事例あり、このうち病院が122事例(29.0%)であった。2010年には集団における健診の検討依頼は377事例と減ったが、このうち病院が138事例(36.6%)と逆に増加した。病院の結核接触者健診の検討は、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依頼されることがほとんどである。本発表では、大阪市内にある病院における結核接触者健診を分析し、院内感染を防止するために必要な方策について考えてみたい。

## 【対象と方法】

2010年1月から2011年9月までに、大阪市内24区にある保健福祉センターあるいは市外の保健所から大阪市保健所に病院における結核接触者健診の検討依頼があったもののうち、初発患者の入院から結核診断まで90日以内であった202事例を対象とした。接触者健診の要否は大阪市保健所集団健診検討会(以下検討会)で、大阪市保健所作成の結核対策マニュアルに基づいて検討された。検討会では、感染源と考えられる初発患者の感染性の高さと、接触者の発病リスクや接触状況の濃厚度などから接触者健診の要否が総合的に判断された。

主な調査項目は、(1) 初発患者の感染性；診断時の胸部X線の空洞の有無、菌検査結果、咳や痰などの呼吸器症状の有無。(2) 院内感染に関わる項目；初発患者に対する、結核感染リスクを高める処置の有無(危険処置；気管挿管、気管内吸引、気管支ファイバー)、入院から結核診断までの日数を7日以内と8日以上に分けて検討した。(3) 接触者健診；感染診断は、クオンティフェロンTB-2GあるいはクオンティフェロンTBゴールド(QFT)を用いた。原則として54歳以下の接触者に対し、初発患者との最終接触より8から12週後にQFTを実施した。この感染診断結果と関連要因の分析を行った。

## 【結果】

## (1) 接触者健診の要否と初発患者202例の背景

接触者健診の検討依頼があった202事例のうち、73事例(36.1%)に対して接触者健診が必要と判断し、そのうち66事例(32.7%)に感染診断を伴う接触者健診(以下、接触者健診)を実施した。接触者健診を実施した割合が高かった例は、「喀痰塗抹量が多い」「呼吸器症状あり」「入院から診断までが8日以上」「危険処置(気管内挿管、気管内吸引、気管支ファイバー)あり」であった。

## (2) 職種別接触者のQFT結果

QFTを実施した接触者は632例で、職種は医師が59例、看護師が492例、医師・看護師以外の病院職員が60例、患者が21例で、QFT陽性率はそれぞれ18.6%、10.8%、13.3%、14.3%であった。

## (3) QFT陽性者数と関連要因

接触者健診を実施した66事例において、1例以上のQFT陽性者があったのは29事例(43.9%)、2例以上(再掲)は18事例(27.3%)であった。従属変数0をQFT陽性が認められなかった事例、従属変数1をQFT陽性が1あるいは2例以上認められた事例とし、危険処置の有無、入院から診断7日以内／8日以上、呼吸器症状の有無、空洞の有無、喀痰塗抹陽性の程度(1+/2+/3+)を独立変数として多重ロジスティック回帰分析を実施した。1あるいは2例以上QFT陽性が認められた事例と有意に関連を認めたものは、「入院から診断までが8日以上」「危険処置あり」であった( $P<0.05$ )。

## 【考察】

今回の研究では、「入院から診断までが8日以上」「危険処置あり」の事例で有意にQFT陽性が認められたことより、医療機関に対する結核診断の遅れの啓発、呼吸器症状があるときや危険処置を行うときには適切な対応が必要である。また、これらの要因がある場合には、より積極的に接触者健診を実施することにより、二次患者の発生を防ぎひいては院内集団感染を防止する必要があると考えられた。



## MSY6-2

## 高齢者施設内での集団感染事例から学ぶ

柳原 博樹（岩手県中部保健所）

【はじめに】高齢者施設では、利用者と従事者を含む集団感染事例が発生するなど結核対策はいまだ重要な課題となっている。これまで従事者の結核感染・発病リスクについては、医療施設における看護職などで高いことが多く報告されているが、高齢者施設、特に介護サービスを通じて高齢者と日常的に接触する介護従事者については明らかではない。本県では、過去5年間に2つの集団感染事例が高齢者施設で発生している。本報告では、直近の事例の分析結果を中心に、介護従事者の感染リスクとその要因を示すとともに、あわせて高齢者施設における結核対策について提言を行う。

【事例の概要】初発患者（患者）は肺結核（b13、喀痰塗沫（3+）、PCR(+)、培養(4+)）と診断された80歳女性（発病時：要介護5）である。2002年より高齢者施設に入所し、毎年、施設の定期健康診断を受診し異常は指摘されていなかった。2010年8月から9月にかけて肺炎の診断で入院治療を受けたが、この際実施した結核菌検査は陰性であった。2011年6月中旬より発熱し（咳などの呼吸器症状なし）、嘱託医の治療により一時的に改善を見せるも発熱が持続し、呼吸状態が悪化したため、7月末、嘱託医から専門医療機関へ紹介・入院となった。8月上旬に上記肺結核と診断され治療開始するも8月中旬死亡した。同施設を対象とした積極的疫学調査の結果を踏まえ、QFT-3Gによる検査（QFT検査）および胸部X線検査による接触者健診を実施した。最終的に二次肺結核患者2人（介護職員）、潜在性結核感染症34人（QFT陽性19人、判定保留15人：入所者17人、職員13人、家族1人、近医職員3人）の集団感染事例となった。

【検討結果と考察】患者に直接サービスを行なった介護職10人と看護職7人のQFT検査の検査結果と患者との接触状況を比較検討した。最終接触から3週と11-12週に実施したQFT検査で、陽性は介護職8人（肺結核1人を含む）のみで、判定保留は介護職1人、看護職2人であった。患者との1日当たりの接触時間は介護職では約50分で主にオムツ交換、食事介助、体位交換、入浴、清拭、看護職では約20分でバイタル測定、水分補給、与薬、クーリング交換のいずれかを実施していた。看護職は患者の発熱後から、介護職は発熱前の期間から接触し、患者の体温、体重減少、食欲不振の観察と記録が継続されていなかった。介護職がオムツ交換、食事介助、体位交換、入浴、清拭など利用者に体を密着させ、または顔を近接させて行う介護行為が多い傾向にあった。また、発熱以前の無症状の感染性期間から患者と接触していたと考えられた。継続的な健康観察・記録による利用者の全身状態の変化を把握することは、呼吸器症状の明らかでない時期での結核の早期発見・早期対応につながり、介護職員の感染リスクを低減する可能性があると考えられた。

【提言】感染症に関する十分な知識を持つ職員が少ない高齢者施設では、感染症対策委員会の適切な運営や施設職員への教育など、対策の基盤となる事項を優先した組織的な取組みが求められる。日常の健康観察の実技研修などを繰り返し実施し、日常業務での遵守状況を点検・評価する組織的な体制を整備・運用することにより、患者の早期発見・早期対応と職員の感染リスク低減に取り組む必要がある。

## MSY6-3

## 地域での集団感染対策事例から学ぶ

山田 敬子<sup>1)</sup>、稲毛 稔<sup>2)</sup>、平間 紀行<sup>2)</sup>、小坂 太祐<sup>2)</sup>、中野 寛之<sup>2)</sup>、武田 宰<sup>3)</sup>、  
 瀬戸 順次<sup>4)</sup>、阿彦 忠之<sup>5)</sup>  
 (山形県 置賜保健所<sup>1)</sup>、公立置賜総合病院<sup>2)</sup>、公立高島病院<sup>3)</sup>、山形県 衛生研究所<sup>4)</sup>、山形県 健康福祉部<sup>5)</sup>)

はじめに：山形県では平成21年度から、原則として菌陽性結核患者全例の結核菌株に対してVNTR(24領域)分析を実施している。既に阿彦らは当学会にて、その有用性や活用について報告しているが、今回、同分析の結果から、約2年前に「肺がん」で死亡したと診断された事例が結核の院内感染源と推定され、地域での感染拡大防止策を実施できたので報告する。

経過：平成25年6月、A病院から90代女性(b22、吸引痰G2)〈事例1〉の届け出があった。当初から主治医が結核を疑っていたため、事例1と接触した看護師等はN95マスクを装着して対応していたが、接触者健診を実施したところ3名がQFT-3G(以下、QFT)陽性であった。主治医が念のために、同じ病棟で事例1に接触していない看護師等にも順次QFTを実施したところ、新たな陽性者が出たため保健所に一報を入れ、院内感染対策委員会での検討を依頼した。その矢先、平成26年1月の定期健康診断の胸部X線検査で、事例1が入院していた病棟に勤務する2名の看護助手〈事例2・3〉に異常影が認められ、紹介先のB病院で肺結核と診断された。但し、事例2は1皿1気管支洗浄液集菌法1+、事例3はrⅢ1喀痰培養陽性で、ともに咳症状は全くなく、両者の間での感染は考えにくい状況であった。事例2は平成25年9月に実施したQFTが陰性で、平成26年1月に陽性となったため、保健所ではA病院に対し、平成25年9月前後に同病院の当該病棟に入院した患者(死亡例を含む)の中からで結核が疑われる事例のリストアップを依頼した。一方、定期健診で異常なしとされた職員を含め、新たな陰影が出現した者が他にいないかを確認するため、全職員の胸部X線フィルムの見直しを行った。また、直ちにA病院の院内感染対策委員会に出席し対策の説明を行うとともに、全職員への講話やQFT陽性職員11名への個別説明を実施した。その後、同年2月末に確定したVNTR分析結果から、事例1～3の他に、同地域に居住し平成25年8月に肺結核(b22、G2号)と診断された60代女性〈事例4〉のVNTR一致が明らかになった。事例4はA病院の通院歴が全くないうえに地域での接点も見いだせなかったが、担当保健師の聞き取りに

より、事例4の母(80代女性)〈事例5〉が平成24年に同病院で死亡していた事実が判明したため、事例4の了解のもと、A病院に保管されていた事例5の胸部X線写真やカルテを過去に遡って確認した。その結果、約60年前に結核の治療歴があったこと、および胸部X線画像の特徴と経過から、肺結核で死亡したものと推察された。

事例5(推定感染源)の状況：本例は、平成22年6月に胸部の結節影が増大したとのことで、A病院からC総合病院に紹介され、気管支鏡検査と腫瘍マーカー(シフラ)の上昇から肺がん疑いとの診断を受けていた。約半年間C病院で経過観察ののち、高齢のため積極的な治療は行わないという希望からA病院に定期通院を続けていたが、平成24年8月、自宅で倒れているところを家人に発見され救急入院となった。入院時の胸部X線写真とCT所見をもとに、放射線科の専門医が「末期の肺がん」と診断したため、当時の主治医がターミナルケアの目的でステロイドを投与したところ、急激に病状が悪化し死亡していた。頻回な吸引が必要であったことや、夏場であったため吸引時のマスク装着が徹底していなかったこと、看護助手は口腔ケアを担当していたこと等が疫学調査から明らかになった。なお、事例1は同時期に同病棟に入院していたが、病状が重く部屋を出ておらず、また、病棟内の各部屋が独立換気だったこと、唯一入院期間中に実施したCT検査室での接点が疑われたが、事例1が先に検査を行っており、検査室内での2次感染は否定的で感染状況は不明であった。

地域での接触者健診等：既に事例5の死亡後2年近くが経過していたが、その娘〈事例4〉の協力を得て、事例5の友人・よく通った店の店員等を対象に接触者健診を実施した。その後、LTBI治療中の看護師1名が新たに肺結核と診断されVNTRが一致したが、一般住民への感染拡大は確認されていない。

まとめ：VNTR分析と保健師の疫学調査の突合に加えて、地域の医療機関と患者家族の協力により、過去の死亡事例からの院内感染対策および地域での感染拡大防止策を実施できた。

## ミニシンポジウム7

## DOTSの役割を考える

座長 永田 容子（公益財団法人結核予防会結核研究所）

DOTSの目的は、薬剤の耐性化を防止しつつ患者のQOLを保ち、いち早く菌を陰性化（感染防止）させることにある。日本版DOTS体系図が示され約10年が経過した。院内および地域DOTSの普及や医療機関と保健所との連携強化により、入院期間の短縮や耐性菌の出現防止、自己中断者の低下や患者の闘病意欲の向上などさまざまな成果が得られている。

感染症法の一部を改正する法律案が平成26年11月14日に成立し、結核患者に対するDOTS（直接服薬確認療法）事業の医療機関等への依頼に関する規定等が整備されることとなった。具体的には、感染症法53条の14に第2項が新設され、結核の予防または医療を効果的に実施するため必要があると認めるときは、病院、診療所、薬局等に対し、処方された薬剤を確実に服用する指導その他必要な指導の実施を依頼することができる。今後、診療所を含む医療機関外来・薬局などとの連携を強化し、さらにさまざまな社会資源の活

用による患者を中心とした質の高い結核医療と患者支援が求められている。

3名のシンポジストの方々にはそれぞれのご経験を踏まえて、DOTSの役割について述べていただく。まず、医師の立場から、河田典子先生には、DOTSを地域全体に普及させるためのチーム間のコミュニケーションツールと結核専門医療機関の役割について、次に、結核病棟看護師の立場から井上恵美子先生には、より患者を中心とした院内DOTSの取り組みと外来・転院先の医療機関や施設・薬局との連携について、最後に行政の立場から菅野美穂先生には、全国に先駆けてDOTSを導入した横浜市の経験をもとにDOTSの果たした役割についてご報告いただく予定である。

法改正によるDOTS支援者の枠の広がりが、患者を中心とした質の高いDOTSの実施および保健所を軸とした地域連携ネットワークの推進につながることを期待したい。

## MSY7-1

## DOTSの役割を考える 医師の立場から

河田 典子 (国立病院機構南岡山医療センター呼吸器内科)

DOTSが日本において結核治療の必須重要な要素として位置づけられ、全国各地でDOTSを用いた治療完遂に向けた取り組みが行われるようになって10年以上が経過し、日本の実情に即した日本版DOTSが浸透して罹患率の低下などの成果も徐々に見られるようになってきている。この間に、結核医療を取り巻く環境も大きく変化し、社会全体の超高齢化を背景とした高齢結核患者比率の上昇、都市での比較的若年患者の増加、さらには結核医療機関、結核専門医の減少など、これからの結核診療を効果的に発展させるに際して考慮すべき様々な問題が山積している。DOTS自体も、当然のことながらこうした状況に応じて変化していくべきものであり、その役割・方法を地域の実情や現在のニーズに合わせて柔軟に変えていく必要がある。

当初DOTSはその対象を喀痰塗抹陽性患者に絞り、薬剤耐性防止、治療完遂などを目指して、結核専門病院での「院内DOTS」を中心に展開されてきたが、現在の段階では、入院中に行ってきた結核治療をいかにして退院後も地域で中断させることなく継続して行か、すなわち「院内DOTS」から「地域DOTS」への円滑な移行を可能にする仕組みが求められている。上記に述べたように、合併症を有する高齢者の結核が増え、結核の医療圏が広域化して結核専門医療機関へのアクセスが困難な状況においては、退院後の数か月にわたる結核治療を地域の医療機関に合併症の治療と併せて委ねる形となり、入院中に施行したDOTSを、外来あるいは転院後も地域で無理なく行えるようにしなければならない。また、2011年より喀痰塗抹陽性、陰性を問わず、医療を必要とする全結核患者にDOTSの対象が拡大され、かつては結核専門医療機関中心に担ってきた結核治療を、地域の一般医療機関、薬局や社会福祉施設をも含めた広がりの中で展開し、DOTSを地域社会全体に向けて広く普及させていく必要がある。

岡山県では、2012年より結核医療連携・患者支援検討委員会を立ち上げ、結核専門病院、保健所、一般病院、薬局の関係者を中心に治療完遂に向けた患者支援

策を検討し、2013年度より県下統一の服薬支援手帳「岡山晴れ晴れDOTS手帳」を作成し運用を開始している。この手帳には、診療する医療機関が変わっても、質の高い医療、支援体制が継続できるよう、カレンダーを利用した服薬確認機能、服薬支援計画を取り入れた地域連携機能、結核の基礎知識などを記した患者教育機能の3つの機能を盛り込み、患者支援を実施している。この手帳を通じて、患者との間だけでなく、医師、看護師、薬剤師、保健師、あるいはソーシャルワーカーなどの多職種がお互いに様々な情報を共有できるようにして、チーム間でのコミュニケーションツールとしての側面も持たせている。

さらに、2013年10月から2か所の結核診療拠点病院を軸として結核医療相談・技術支援センター（以下センター）を開設し、結核に関する個別相談を地域の医療機関の医療従事者、社会福祉施設の関係者から受け付ける事業を開始した。開設後1年余りが経過し、センターの認知度の上昇とともに相談件数も徐々に増え、検査や診断の進め方から副作用の対処や具体的な治療方法、院内感染対策など、様々な相談が寄せられている。結核診療の経験の少ない地域医療機関、医師が多い現状の中で、結核に関する適切な知識・情報を相談内容に応じて臨機応変に提供し、それまで医師間の個人的な関係に頼っていたネットワークを他の職種にも枠を広げることで、結核診療の底上げになるのではないかと考えている。センターでは相談事業のほか、地域医療機関、社会福祉施設、教育機関を対象として結核に関する研修会を開催し、DOTSの推進ならびに地域社会全体の啓発に取り組んでいる。一人ひとりの患者の結核治療をその完了まで確実に行うためには、DOTSを基軸として、結核専門医療機関、地域の医療機関、保健所、社会福祉施設、調剤薬局、在宅看護など、あらゆる関係機関が連携をとり、各職種の役割を明確にしたうえで患者支援を行う体制が不可欠である。今後結核専門医療機関としてDOTSのさらなる深化に向けて何をやるべきかを考えていきたい。

## MSY7-2

## 地域DOTSにおける病棟看護師の役割

井上 恵美子（結核予防会 複十字病院 結核病棟）

1、はじめに 複十字病院（以下当院）は、一般急性期病棟238床、医療療養型病棟41床、結核病棟60床、計339床の地域病院である。東京都下に位置しているが、東京23区、埼玉県、神奈川県から年間300名ほどの入院患者を受け入れている。また多剤耐性結核においては、東日本結核高度専門施設に指定されていることから内科・外科を問わず治療目的で入院される。結核患者支援の経過は、2000年より院内DOTSを開始し2002年からは、地域の保健師とDOTSカンファレンス（以下DOTSカンファ）を1回／月開催している。また、この年から当院で作成した「服薬手帳」（DOTSノート）も使用開始している。DOTSカンファには「複十字病院における連携マニュアル」から対象を決定し、地域DOTSに向けタイプ別評価を保健師と共にを行い検討している。2006年からは、治療後1年経過者についてコホート評価を追加し2011年からは、外来・他病棟の治療開始者にもカンファレンス対象者を広げた。このことにより、当院で結核治療を開始した全患者に対し地域DOTSの検討ができるようになった。

2、当院における患者支援と保健所連携 受け持ち看護師による個別患者指導に加え集団指導にも取り組み、指導後に理解度調査アンケートを行っている。その結果から、患者の要望を加えた指導を行うことでさらに疾患の理解を深めることに繋がっている。DOTSカンファの中で、明らかに問題がある患者に対しては退院前カンファレンスの実施を計画し必要メンバーを招集しカンファレンスを行っている。病棟看護師は、退院前までに退院後の生活状況を確認するための面接を行い、個々の患者にあった地域DOTS方法を患者と共に検討している。保健所とは、顔の見える連携を図るために訪問の際には可能な限り受け持ち看護師が対応するように心がけている。また、情報共有するために面接内容を記載してもらい、退院時には、受け持ち看護師から担当保健師に連絡し、退院書類、治療経過、入院要約を郵送している。また、DOTSカンファの検討数やタイプ別評価を集計することにより、治療中断者は入院治療に

比べ外来治療者が多という結果を得て、外来でのリスク評価や教育の実施、また退院後の治療場所の状況を知ることで、転院先でも治療継続ができる支援を検討している。

3、地域DOTSに向けて病棟看護師ができること 都市部の結核患者の特徴ともいえる単身者が多いことや、他者とのかかわりが乏しいことから、入院中の患者とのかかわりは地域DOTS支援には欠かせない。患者は、退院できる喜びの反面、退院後の不安が多いことも退院時アンケート結果からわかっている。そのような患者に、病棟看護師は入院中の患者のよき理解者であり、治療終了までの支援者でなければならないと考えている。そのため、地域DOTSに加え外来受診した患者すべてに待ち時間を利用して、病棟で空袋DOTSを行いながら、生活状況の確認や困ったことなど患者の問題にも対応している。地域DOTSには、日々の服薬支援者以外にも病棟看護師の役割は大きいといえる。今後はこの支援状況について評価を出していきたいと思っている。

4、医療中心の院内DOTSから患者中心の院内DOTSの試み 当院の院内DOTSは、病棟業務優先にしていることから13時に一斉に行っている。しかし、退院後の服薬時間は飲み忘れがない時間を患者と相談し決定しているが、退院前日まで13時に院内DOTSで服薬し、退院した翌日から設定した時間で服薬を開始している。このことを改善するために、入院中から退院に向けた調整を行い、個々の服薬時間に合わせた院内DOTSの試みを行っている。

5、地域DOTSの服薬支援者に対する課題 服薬支援者が家族である場合、退院前に服薬確認方法など直接指導を行っている。しかし、支援者が第三者の場合は、支援者に合わせた服薬時間・方法を退院後に修正されることがあり戸惑うことがある。また、高齢者の薬局DOTS導入を行った際には、スムーズに導入されるまでに1週間も費やしたケースもあった。入院中から、退院後の支援者も含め情報をもとに、対応できるDOTSの実施を考え検討していく必要がある。

## MSY7-3

## 地域連携によるDOTS- 横浜市の地域DOTSについて -

菅野 美穂（横浜市 健康福祉局 健康安全部 健康安全課）

横浜市は平成11年に全国に先駆けて、結核まん延地区である中区寿地区で地域DOTSを開始した。現在ほどの保健所でも実施しているDOTSだが、初心を忘れることがないよう、当時を振り返り改めて役割を考えたい。

地域DOTS開始前の寿地区の罹患率は人口10万対約1800で、結核特別対策として夜間を含めた年4～6回の寿地区結核健診を実施していた。しかし、結核患者を発見し入院治療をしても、アルコールの問題などで自己退院する事例も多く、対策が後追いになることが課題であった。

そこで、多くの入院患者を受け入れ、院内DOTSを開始していた旧国立南横浜病院へ保健師と福祉局のケースワーカーが訪問し、病棟スタッフと共に入院中から退院後の療養までの支援を始めたところ、自己退院が減少し治療を完了することができた。地域DOTSの成功は、この時点ですでに医療と保健、福祉の連携があったことが大きいと思う。足掛かりを作ってくれた先輩方に本当に感謝している。

院内DOTSの開始にあたっては、看護師などから「服薬確認は人権侵害ではないか」などの意見があったと聞いている。保健所保健師にも地域DOTSには戸惑いがあったが、院内DOTSを導入した病棟では入院期間が短縮されたことを実感し、DOTSの必要性を理解できた。

また、当時の厚生省「結核対策特別促進事業実施要項」で大都市における結核の治癒率向上事業があげられ、地域DOTSの仕組みづくりには、国からの補助金を

新たに受けられるようになった。

寿町にある寿町勤労者福祉協会診療所（寿町診療所）は住民に多く利用されており、DOTSについて理解を得られたことから、寿町診療所に服薬確認を依頼した。患者入院中から、病棟の主治医、看護師、病院ソーシャルワーカー、生活保護のワーカー、福祉局ケースワーカー、寿町診療所のDOTS看護師、衛生局係長、保健所保健師がカンファレンスを行い、退院のタイミング、居所の設定、通院が軌道に乗るまでの体制などを話し合い、地域DOTSへつなげた。

また、月1回、寿町診療所でDOTS来所ケースのカンファレンスを開催した。このカンファレンスには南横浜病院の医師、病棟師長も参加され、事例だけでなく、地区の状況や治療の考え方などの情報交換をする貴重な時間となった。病院、診療所、本庁の衛生局と福祉局、区の生活保護担当と保健所という、多くの職種の形だけではない連携ができたことが、地域DOTSの成功の要因と思う。

横浜市結核罹患率は順調に減少し、中区の罹患率は平成10年129.6、平成25年は40.8と大きく減少している。現在も寿町診療所のDOTSには10人以上が通い、薬局DOTSも広がっている。

横浜市の地域DOTSは、開始して15年が経過した。カンファレンスが形骸化したり、調整がおろそかにならないよう、一人ひとりを実際に治療に導くことが罹患率の低下につながると再認識したい。