

〈要望課題と座長一覧〉

4月20日（火曜日）

会場	演題区分	演題番号	座長	時間
C	I. 肺結核患者の退院基準 1	(1~4)	土屋 俊晶	9:48~10:20
C	I. 肺結核患者の退院基準 2	(5~8)	小川 賢二	10:20~10:52

4月21日（水曜日）

B	II. 新しい免疫学的診断法 1	(9~13)	森下 宗彦	9:00~9:40
B	II. 新しい免疫学的診断法 2	(14~18)	岡田 全司	9:40~10:20
B	III. 結核の再感染事例	(19~22)	倉澤 卓也	10:20~10:52
B	IV. 外科療法の現状	(23~26)	中島 由槻	15:00~15:32
B	V. 肺外結核	(27~32)	藤野 忠彦	15:32~16:20

〈一般演題 座長一覧 (1)〉

4月20日 (火曜日)

会場	演題区分	演題番号	座長	時間
C	肺外結核・特殊な肺結核	(33~38)	竹山 博泰	9:00~ 9:48
C	診断(鑑別診断) 1	(39~43)	重藤 えり子	15:30~16:10
C	診断(鑑別診断) 2	(44~47)	斎藤 武文	16:10~16:42
C	結核と癌	(48~50)	小松彦太郎	16:42~17:06
D	結核症の看護・保健活動 1	(51~56)	國分 恵子	9:00~ 9:48
D	結核症の看護・保健活動 2	(57~60)	藤原 啓子	9:48~10:20
D	結核症の看護・保健活動 3	(61~64)	丸山 路代	10:20~10:52
D	結核症の看護・保健活動 4	(65~69)	久米田鶴子	15:30~16:10
D	結核症の看護・保健活動 5	(70~74)	石井 英子	16:10~16:50
D	真菌症・サルコイドーシス・ その他の肺肉芽腫症等	(75~77)	鈴木 栄一	16:50~17:14
E	疫学・管理 1	(78~83)	高松 勇	9:00~ 9:48
E	疫学・管理 2	(84~87)	阿彦 忠之	9:48~10:20
E	疫学・管理 3	(88~92)	和田 光一	10:20~11:00
E	疫学・管理 4	(93~98)	鎌田 有珠	15:30~16:18
E	疫学・管理 5	(99~103)	鈴木 公典	16:18~16:58

〈一般演題 座長一覧(2)〉

4月21日(水曜日)

(日曜大) 日曜大

会場	演題区分	演題番号	座長	時間
C	化学療法 1	(104~108)	渡辺 彰	9:00~9:40
C	化学療法 2	(109~113)	力丸 徹	9:40~10:20
C	化学療法 3	(114~118)	田野 正夫	10:20~11:00
C	化学療法 4	(119~122)	撫井 賀代	15:00~15:32
C	化学療法 5	(123~129)	町田 和子	15:32~16:28
D	非定型抗酸菌症 1	(130~133)	網谷 良一	9:00~9:32
D	非定型抗酸菌症 2	(134~138)	加治木 章	9:32~10:12
D	非定型抗酸菌症 3	(139~143)	岸 不盡彌	10:12~10:52
D	細菌 1	(144~148)	高橋 光良	15:00~15:40
D	細菌 2	(149~152)	一山 智	15:40~16:12
D	細菌 3	(153~156)	鈴木 定彦	16:12~16:44
D	細菌 4	(157~159)	富岡 治明	16:44~17:08
E	免疫 1	(160~164)	赤川 清子	9:00~9:40
E	免疫 2	(165~170)	門田 淳一	9:40~10:28
E	国際保健・在日外国人の結核	(171~177)	菅 守隆	15:00~15:56
E	病態 1	(178~182)	倉島 篤行	15:56~16:36
E	病態 2	(183~186)	岩永 知秋	16:36~17:08

〈招 請 講 演〉

I . Remaking BCG from Virulent *Mycobacterium tuberculosis*

(Howard Hughes Medical Institute, Albert Einstein College of Medicine) Jacobs W R, Jr.

II . The Challenges of Drug-Resistant Tuberculosis

(University of California San Francisco) Charles L. Daley

招請講演 I

Remaking BCG from Virulent *Mycobacterium tuberculosis*

William R. Jacobs, Jr., Ph.D.

(Howard Hughes Medical Institute, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY 10461)

BCG, bacille Calmette and Guerin, is an attenuated mutant of *M. bovis*, which has been used as a human vaccine since 1921. Despite this long use, its mechanism of attenuation has never been fully understood. To address this question, we have deleted the RD1 region from both *M. tuberculosis* and *M. bovis*. These resulting mutants are highly attenuated. We have deleted every transcriptional unit in this region and found three that are required for virulence Rv3871, Rv3874-Rv3875, and Rv3876-Rv3877. All three of these deletions cause attenuation and the inability to secrete Esat6, an immunodominant antigen which we demonstrate is involved in mediating necrosis of cells that is required for escape from lung epithelial cells and macrophages. The vaccine efficacy of the new RD1 mutants is examined.

招請講演 II

The Challenges of Drug-Resistant Tuberculosis

Charles L. Daley, MD

(University of California San Francisco)

Drug resistant tuberculosis, including multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), has been found in all areas of the world with some areas having an alarming number of cases. Even under the best circumstances MDR-TB treatment is associated with significant overall morbidity and mortality and substantial increase in cost.

Development of Drug-Resistance

Resistance can occur as a result of mutations that occur in nature leading to primary resistance or it can result from the emergence of resistance during the course of therapy or after therapy; this is referred to as acquired or secondary resistance. Acquisition of drug resistance has traditionally been associated with nonadherence to therapy. Recent studies have demonstrated, however, that underlying HIV infection is a strong risk factor for acquired drug resistance, most notably mono-rifampin resistance. At least two clinical trials have documented high rates of acquired mono-rifampin resistant tuberculosis in HIV infected patients treated with intermittent regimens. In the United States, HIV infected patients with tuberculosis are no longer treated with highly intermittent therapy, particularly if the patient has advanced HIV disease.

Transmission and Pathogenesis of Drug Resistant Tuberculosis

Serious concern has been expressed that dissemination of strains of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to antituberculosis drugs could potentially undermine global tuberculosis control efforts. Experimental data and mathematical models suggest that the reduction in bacterial fitness imposed by antimicrobial resistance could potentially influence the frequency of drug-resistant tuberculosis in a population. A recent 9-year study in San Francisco demonstrated that isoniazid-resistant strains of *M. tuberculosis* were less likely than drug susceptible strains to result in a secondary case of tuberculosis. The overall secondary case rate ratio (SR) of isoniazid resistant tuberculosis to drug-susceptible tuberculosis was 0.29 (95% CI 0.15 – 0.57). There were no secondary cases resulting from MDR-TB cases. Although these data, as well as laboratory data, suggest that isoniazid resistant strains may be less pathogenic than drug susceptible strains it possible that in certain circumstances environmental or host factors may overcome any decrease in virulence and result in significant spread of drug resistant strains.

Management of MDR-TB

Most studies involving MDR-TB have employed an inpatient approach to treatment with prolonged hospital stays. However, prolonged hospitalization can result in nosocomial spread and greatly increases the overall cost of treating MDR-TB. Several reports of outpatient-based treatment of patients with MDR-TB cases have demonstrated encouraging results. In a cohort of patients with MDR-TB treated on an outpatient basis in Lima Peru, the probable cure rate was 83 percent whereas treatment responses from 50 percent to 80 percent have been described in other reports with a mainly in-patient approach.

In San Francisco, we have used a primarily outpatient-based approach to treat cases of MDR-TB. Using this approach, only 44% of 48 MDR-TB patients required any hospitalization and for a median of only 2 weeks. Ninety-seven percent (32/33) of HIV-seronegative patients were cured with one relapse occurring 5 years later. All 11 HIV-seropositive patients died during observation; 6 remained MDR-TB culture positive at the time of death and 5 converted their cultures to negative but died of other HIV associated conditions. The estimated inpatient and outpatient median cost of therapy for MDR-TB patients in San Francisco was \$27,752 per patient compared to \$7,193 and \$3,557 for treating drug susceptible disease with and without directly observed therapy, respectively. Thus, within the context of an effective tuberculosis control program, it is feasible to treat MDR TB in HIV-seronegative patients with the use of appropriate intensive treatment regimens, largely using an outpatient approach, and achieve high cure rates comparable to those obtained for drug-susceptible cases.

〈特 別 講 演〉

I. 結核の比較文化史的研究

(名古屋大学大学院国際言語文化研究科) 福 田 眞 人

II. 新たな結核対策の技術と展望

(結核予防会結核研究所) 森 亨

特別講演 I

結核の比較文化史的研究

福田真人 (名古屋大学大学院国際言語文化研究科)

1. なお新しい病気: 結核

結核の歴史は、人類と共に古い。医学の発達にもかかわらず、今日なお世界で年間300万人以上が怯望するこの病気は、なぜすっかり治癒し、予防され、人間世界から駆逐されないのか?

1882年にドイツの細菌学者R. コッホが結核菌を発見し、1944年にアメリカのS. ワクスマンが結核特效薬としての抗生物質ストレプトマイシン(SM)を発見したにもかかわらずなお結核の猛威を振り、猖獗を極めている。WHOがDOTSを唱導し、治癒率が95%ほどになっても、問題はなお消滅するどころか、ますます複雑になっている。いわく、(1)耐性菌の出現による治癒の困難化、(2)教育、社会環境の変化によって医師による結核の診断の困難さの現出、(3)日和見感染あるいはエイズ等によって生じる免疫低下による感染の増大、(4)職住環境の変化による感染の拡大、等々。

しかし、新しい希望も湧いている。先端医療としての遺伝子治療の応用として、結核菌のDNAを身体に注射し、結核の予防や治療を目指す「DNAワクチン」の開発が急ピッチで進行している。

2. 結核の歴史

しかし、もう一方で長い結核、医学、医療の歴史をたどることは、今日の医学、あるいはそれを取り巻く環境を考える上で参考になるであろう。

肺癆(癆瘵)、肺病、結核と大きく言って3段階の用語変化を経たこの病気は、その名称毎の発展過程があった。(英語でも、phthisis-consumption-tuberculosisという変化があった。仏、独、伊語もほぼ同様)

明らかに宗教的儀式の医療から、医学を目的とした病院での治療への過程は長かった。しかし、とにもかくにもギリシャのヒポクラテス(紀元前5世紀頃)が、宗教と科学を分離し、神殿での治療が少なくなった。そこから今日のサナトリウムの原型ができた。ローマも、それに降も、大した変化はなかった。むしろ、ローマのガレノスの医学思想がその後のヨーロッパを長く覆ったのは残念なことだった。

事情は東洋でも変わりなく、医学古典が長い間勢力を保った。たとえば中国の医書『傷寒論』(紀元2世紀頃)は、その

後日本の江戸時代を通じてもっとも大切な医学書だったが、アラビアのアヴィセンナの『医学正典』(11世紀)もガレノスの考え方を後世に伝え、彼の思考を2000年に亘って持続させた。

西洋の、液体病理学派は医者に瀉血(放血、刺絡)を施させ、それはもっとも重要な治療法だったが、診断に用いられたのが尿や唾であった。一方、東洋では鍼灸が主流で、気の流れを知る触診(脈診)が主だった。

しかし、長い間、結核の原因は不明だった。それゆえ、医者はあらゆる可能性を考えた。瘴気(悪い空気、動物の死骸からのガス等)

説、鬱屈した精神状態、欲求不満、過度の集中、過剰なダンス、紅茶、珈琲、過度の房事、薄い衣服等々。

イタリアのフラカストロ(16世紀)は、目に見えない病芽を考え、英国のマーテン(18世紀)は極小動物を考えた。顕微鏡の倍率の増加、化学染料の開発、細菌学の発達が相まって、ついに1882年ドイツの細菌学者コッホによる結核菌発見に至る。

しかし、ツベルクリン法やX線法による結核の診断が確立するまでにはまだしばらく日にちがかった。清浄な空気と高山の低気圧によって肺病を制圧しようとする試みが数回なられた。他方、低地のサナトリウムも繁盛した。医者の監督の下、栄養と安静で治癒を得ようとする試みだった。医業ではなく、呼吸法と栄養で治療するというのは、ある意味で医学のニヒリズムを象徴していた。

そうして、遂に1944年抗生物質ストレプトマイシンが開発されたのである。

3. 病気の美化: 結核のロマン化という問題

古来、たいがい病気は苦しく、美しいものではなかった。しかし、梅毒の例外は別にして、結核は美と才能の病気と考えられた最初のものだった。(もちろん、癩病が神聖病と考えられたことはあったが)

なぜこのような神話化が楽々と進んだのであろうか？佳人薄命というのもしばしば結核に結びつけられた考え方だった。

まず、病人として治療に専念できたのは特権的患者だけだった。彼らは、美しい病室で栄養豊富な食事を取り、無為の日々を過ごした。才能有る者ならば、その実力をいかんなく発揮できる環境にあった。考える時間は無限にあったし、また午後から出る微熱がその創造力を掻き立てたと考える者もあった。

第一、結核は痛みが少なく、死の直前まで澄明な精神状態を保てるのだった。それは、まさに思索し執筆する、あるいは芸術作品制作に没頭できる状況だった。

英国がちょうど結核の死者をもっともたくさん出していた18世紀末から19世紀初頭はまた、ロマン主義の時代でもあった。人は過剰な情熱を持て余し、革命の本義に身を殉じた者もあった。恋や愛が賞賛され、奔放さが力を持った時代だった。

また、結核患者の症状も美への印象を強めた。いわゆる蒼白の肌、力なき所作、飛びきりユニークな頭脳、微熱で赤らんだ頬等々。

そうした印象が、絵画に描かれ、詩に歌われ、小説に書き出され、誰も不思議に思うことがなかった。結核の世帯がやってきたのである。

美人のタイプも、ふくよかな女性から、物憂く、痩せて力無げな女性がもてるようになった。女性の美人タイプも変化を蒙った。

こうした、美的な結核のイメージは、多くの国で見られたもので、国境や人種を越えたものであることが分かる。日本、韓国、中国、インドでも似たような現象が共通して見られた。

4 結核、今後の課題

結核は、なお猛威を振るっている病気である。

かつて医者までが結核のロマン化に貢献したが、今はそうしたイメージも消滅しつつある。医者の診断訓練（たとえばX線写真の読影の再教育）に加えて、家庭内感染、学校内感染、職場内感染へ注意を怠りなくすること、DOTSへの患者の協力を引き出す努力等も必要である。また、この結核という病にまつわりついている一種異様な美化の払拭もいるだろう。新薬の開発も視野にはいるべきだろう。

その上、国や社会が、この病を軽視せず、怠りない予防と治療の準備、治療法の開発、患者の指導が、患者側に根強い美しい天才の病であるというイメージの排除が、結局はこの病を防ぎ、絶滅する唯一の方法なのである。

かたて加えて、先進国と発展途上国との経済的格差、医療格差、教育格差までを無くしていく努力が、結核には大きな意味を持つだろう。

特別講演Ⅱ

新たな結核対策の技術と展望

森 亨 (結核予防会結核研究所)

2002年3月に提出された厚生科学審議会の提言に基づき、本抄録作成時点で結核予防法の改定の作業が行われている。新たな結核予防体系が最終的にどのようなものになるかは国会の審議によるが、本講演はそれを近未来において支え促進する技術的な要因や効果の可能性について検討することにしたい。

まずいくつかの方式によって日本の結核罹患率の将来予測を試みる。コホート法、感染危険率のいずれの方法で見ても、今後20年くらいは現今の最大リスク年代である70歳以上の世代が淘汰されていくことが、全年齢でみた罹患率の推移を決定的に左右する。そのなかで患者発生の都市集中や思春期危機の顕在化、薬剤耐性結核の増加や集団感染といったことがさまざまな程度に起こる。1970年代以降の米国等の軌跡をたどっていくと見ることもできる。

このような経過をできるだけ有利なものにすべく、対策の課題を大きく分けるならば、①全年齢での罹患率低下傾向の促進、②高齢者以外のリスク集団への偏在化の防止、③薬剤耐性の予防、とすることができよう。

1. 罹患率低下

まず高齢者を中心とした(既感染者からの)発病の化学予防による防止がほとんど唯一効果的な罹患率低下策であり、根絶への唯一の実質的な方策である。このための新技術が「感染診断技術」であり、また化学予防の新しい薬剤方式である。

前者は QuantiFERON によるブレイクスルーが期待される。これは結核菌抗原 ESAT6 と CFP-10 を用いてリンパ球を刺激し、放出されるインターフェロンを定量して結核感染を判定する方式であり、BCG 接種の影響を受けない点が日本では特に重要である。現在盛んに知見が集約されているが、正しい感染診断ができればこそ化学予防の指示も確信を持って行うことができよう。QuantiFERON には実施上の制約(経費や ELISA にかかる器具の必要性のほか、採血当日の処理が必要、大量の血液が必要など)もあり、また古い感染における偽陽性の可能性など、万全の方法とは言い難い問題もあるが、BCG 既接種集団に対するツベルクリン反応検査の弱点を克服する技術革新であることは確かであろう。

化学予防(米国式に言えば「潜在性結核感染の治療」ということになるが)の薬剤方式はすでに米国で行われているような、RFP で4ヶ月、RFP+PZA で2ヶ月といった方式も弾力的に援用すべきであると考えられる。これ以外の薬剤が用いられるようになるのはもうしばらく先になりそうである。

化学予防の適応をさらに精緻に決定するために、発病リスクの個別的判定のための「宿主抵抗性」の決定が考えられるが、これについてはゲノミクス分野でのいま一番の開発努力が早急に必要である。これについては化学予防に留まらず、オーダーメイド治療などへの展望がひろがる。なかでも慢性排菌例の治療につなげることはより切実な命題でもある。

BCG ワクチンに代る新規ワクチンないしその戦略の開発も盛んに行われているが、日本の近未来において実用化されるには少し時間が短すぎるようである。

2. ハイリスク集団対策

患者発生のハイリスク集団集中の重大な結果である最近の結核の高い「致命率」(7%にも及ぶ)を低下させるため、またもちろんひろく感染防止のためにも、患者の早期発見は依然重要な課題である。この分野では菌検査の一連の技術革新がいまも進行中であるが、「臨床材料からの菌の検出+薬剤感受性検査+DNA 指紋分析」が迅速に、そしてセットで行えるような技術の開発も決して夢でなくなりつつある。その一歩手前の段階として DNA マイクロアレーの応用への期待が大きい。とくに現行薬剤感受性検査の時間とばらつきからの解放について、一日も早い前進が待たれる。

ハイリスク集団での患者発見の促進のために接触者検診の徹底があるが、これを技術的に支援するのが、RFLP 分析による感染経路の解明である。この DNA 指紋法を地域集団単位で行うこと、そのための情報処理システムの導入が重要である。これは隠された感染伝播経路の解明とそれによる正確な接触者対応の立案のほか、感染防止の疫学的評価などにも必須の手段となりつつある。もちろん結核菌や結核流行の進化といったより基本的な結核疫学認識の上にも重大な意義があり、その方面の研究の進歩もめざましいものがある。またこれまで広く用いられている IS6110

以外のマーカーを用いる方法も提案されており、その内容の精緻化と迅速化が期待されている。

活動性結核の血清診断もさらに様々な方法が開発されるであろう。現在は「補助診断」の域を出ないが、いくつかの抗原の組み合わせ、さらには細胞免疫診断などとの組み合わせなどによって診断特性を向上させることは十分可能であろう。

3. 薬剤耐性結核の予防

1980年代から90年代にかけての米国で起こった結核逆転の大きな問題の一つが多剤耐性結核の増加であり、それへの強力な対応がDOTSであった。日本でも「日本版DOTS戦略」が提唱され、普及が進められている。これを技術的に促進するのが新薬の開発である。

薬剤開発では、いまの6ヶ月を3ヶ月に短縮すること、超間欠療法（週1回投与など）などが追求されているが、その候補としていまPA824（ニトロイミダゾピラン体）などが有力視され、治験に移行しつつある。Rifapentineによる間欠療法、また進行中のMoxifloxacinの治験、またこの分野への国内メーカーの参入などにも勇気づけられる。ただし日本ではキノロン剤などが結核に正式に用いられないなど、それ以前に越えるべきハードルも残っている。

4. 新技術を活かす体制づくり

このような新しい技術が本来の効果を発揮するためには、その応用の体制を整えることが必要である。上記のように治療のためのDOTS日本版戦略はいうに及ばず、地域の発生患者全員を対象としたRFLP分析の制度、これにもとづいた接触者検診（積極的疫学調査）やハイリスク検診の推進、難治患者の最適施設への紹介システムの運営、菌検査のための精度管理体制の導入、対策評価のためのサーベイランス体制の向上などである。また一企業だけでは困難な治験を推進するために米国政府が設立したTB Trial Consortiumのような開発環境の整備を含む研究の振興も必要である。

最後にこのような動き全般を推進し、維持するために戦略的啓発活動（アドボカシー）の意義も忘れることができない。

E-mail: tmori@jata.or.jp

〈会 長 講 演〉

ヒトにおける結核感染と生体反応

(名古屋大学大学院医学系研究科) 下 方 薫

会長講演

ヒトにおける結核感染と生体反応

下方 薫 (名古屋大学大学院医学系研究科)

胸水の鑑別にその構成細胞は重要な情報源となる。胸水中の細胞がリンパ球優位となる主疾患として悪性疾患に伴うものと結核性胸膜炎があり、的確な鑑別診断が求められる。結核性胸膜炎の診断は、1) 抗酸菌の塗抹・培養の菌検出頻度は高くなく(20-30%)、2) PCR法では培養に比べ迅速であるが偽陽性や偽陰性が高いとの報告もあり、3) 疾患特異性の高い生化学的マーカーである ADA (adenosine deaminase) は感度、特異度ともに高いが、膿胸、関節リウマチに伴う胸水、悪性リンパ腫、胸膜中皮腫などでも上昇することがあり、4) 胸膜生検は回数を重ねるごとに陽性率は上がるが、非直視下での検査のため効率が悪く侵襲が高いことから、常に容易になされるわけではない。

結核性胸膜炎の成因は、胸膜直下の結核病巣が胸腔内に波及し tubercloprotein による遅延性過敏反応に基づくことによる。我々は結核性胸膜炎の胸水中のリンパ球が結核菌抗原に反応して interferon(IFN)- γ を産生すること、胸水中で IFN- γ が高値を示すことを報告して以来、結核性胸膜炎の病態解明や診断の向上を目的に研究を行ってきた。

一方、マウスを中心に T 細胞の解析が進展し、T 細胞が IFN- γ を産生し細胞性免疫に関与する Th1 細胞と IL-4 や IL-10 を産生し液性免疫に関与する Th2 細胞に分類されることが明らかにされた。ヒトの疾患でもこの概念のもとで疾患を説明する考え方が次々と報告された。結核性胸膜炎に関しては Th1 優位の疾患と考えられている。さらに Th1 細胞を誘導するサイトカイン IL-12、IL-18 の存在が明らかとなり、IFN- γ が単球、上皮細胞、血管内皮細胞に働くことで炎症細胞を遊走させる IFN- γ -inducible protein of 10 kDa (IP-10)、monokine induced by IFN- γ (Mig)、IFN- γ -inducible T cell α chemoattractant (I-TAC) などのケモカインが発現することもわかってきた。これらのサイトカインやケモカインの解析はさまざまな Th1 優位の疾患の病態を理解する上で重要である。

我々は結核性胸膜炎において IFN- γ を誘導するサイトカインとして IL-12、IL-18 を、また IFN- γ により

誘導されるものとして IP-10、Mig、I-TAC の胸水中濃度を測定するとともに、各因子の相関ならびに診断能を検討した。IL-12、IL-18、IFN- γ 、IP-10、Mig、I-TAC など Th1 優位の疾患で高値と考えられるこれらすべての因子が肺癌による胸水中よりも結核性胸膜炎で優位に高かった。IL-12 と IFN- γ の間には相関がみられたが、IL-18 と IFN- γ の間に相関はみられなかった。診断上での測定意義を評価するために ROC curve を作成し、AUC(area under the curve)を計算した。検討したすべてのサイトカイン中では IFN- γ の AUC が最も高値を示した。IFN- γ を誘導する IL-12 は IFN- γ とよく相関していたが、結核性胸膜炎の診断評価は IFN- γ のほうが際だったものとなっていたことから、IL-12 が Th1 細胞に反応して IFN- γ 産生を促進することが確認できた。IL-18 は IFN- γ 、IL-12 と相関せず、Th1 環境下の IL-18 は Th1 の反応を増強させるものではなく、IL-12 と協調して IFN- γ 産生を誘導することが示唆された。

IFN- γ により誘導されるケモカインの IP-10、Mig、I-TAC は Th1 細胞上に多く発現している CXCR3 を共有受容体とし、炎症局所に Th1 細胞を動員する。動員された Th1 細胞がさらに IFN- γ を産生し、炎症局所をより Th1 環境にするものと考えられる。当初 IFN- γ により発現誘導されるこれらのケモカインの産生量は、疾患の病態生理を考えた場合に IFN- γ の産生の差をより増幅し、結核性胸膜炎の診断に大きな意義を持つものと考えた。しかし、これらケモカイン産生量の診断的意義は IFN- γ には及ばなかった。その理由としてこれらのケモカインの産生細胞は IFN- γ へのみ制約を受けるものではないこと、またリンパ球優位の胸腔内においてリンパ球以外の細胞構成は個体間で不均一であることによる可能性が考えられる。今後、多くの疾患、症例でこれらサイトカイン、ケモカインの動態を基盤として、感度と特異度の面から従前の診断方法と比較する必要がある。胸腔試験穿刺からの確定診断が向上すれば、侵襲性の高い胸膜生検などの危険性の高い検査を減少させることが可能となるかもしれない。

〈平成15年度学会賞〉
〈今村賞受賞記念講演〉

I. HIVと結核菌の相互作用の分子機構

(国立国際医療センター研究所) 中 田 光

II. 非結核性抗酸菌症の発生と進展に関する臨床学的研究

(国療東京病院臨床研究部) 倉 島 篤 行

今村賞受賞記念講演 I

HIV と結核菌の相互作用の分子機構

中田 光 (国立国際医療センター研究所)

HIV 感染者が結核を合併すると、結核ばかりでなく、エイズを急速に発症し、予後が悪化することが知られている。これは、HIV が潜伏感染したマクロファージが、結核菌による炎症により、ウイルス産生を開始するためであると考えられている。この機構は、複雑な連鎖反応である。結核を合併した HIV-1 陽性者 11 人と肺に合併症のない陽性者 10 人 (血中 CD4 数を合わせたコントロール群) に気管支肺胞洗浄 (BAL) を行い、回収された洗浄液中のウイルス量と変異を解析し、比較検討した結果、HIV-1 量は結核炎症部からの BAL で合併者の非炎症肺、コントロール群からの BAL に比べて著しく (10~100 倍) 増加していることを見いだした。同時に血中の HIV 量を測定した合併者 5 例全例において炎症部の BAL 中 HIV 量は血中のそれをはるかに凌駕することから、炎症部のウイルスの増加はウイルスの局所産生の増大の結果であることが示唆された。また、3 例の合併者を結核治療開始後に定期的に BAL を行なってそのウイルス量を調べたところ、治療が進むにつれ減少していくことが確認された。結核炎症部の BAL 中の TNF- α 、IL-6 量がコントロール群に比べて増加しており、BAL 中 HIV 量と TNF 量の間には非常に強い相関がみられる。このことから、エイズ合併結核の病巣部、すなわち結核菌による炎症が存在する部位においては HIV の局所産生が亢進していることが示唆された。続いて中田は、*in vitro* でヒト単球由来マクロファージに HIV と結核を重感染させ、HIV の産生を調べた。驚いたことに、結核菌感染により HIV

産生は強く抑制された。その理由は数年間不明であったが、結核菌を感染させたマクロファージでは、抑制性の転写因子 C/EBP β が核に移行し、HIV promoter の LTR 上の negative regulatory element に結合することにより、dominant negative に転写抑制していることが明らかとなった。それでは、*in vivo* で炎症部位のマクロファージから HIV 産生が亢進するのは何故だろうか? 結核菌感染により、一次、二次免疫応答として抗原特異的な T 細胞の活性化がおこり、その T 細胞と HIV 潜伏感染マクロファージが接触し、かつ活性化 T 細胞が放出するリンフォカインの刺激によりマクロファージの活性化が惹起される。活性化 T 細胞と接触したマクロファージ内では、HIV promoter LTR の促進性の転写因子である NF- κ B の核内移行と抑制性の転写因子 C/EBP β short form の核からの消失が同時におこり、プロウイルス上の LTR に NF- κ B が結合することによって、ウイルスの転写が促進する。つまり、HIV 産生の亢進には結核菌とマクロファージと活性化 T 細胞が必要である。産生された HIV は CD4⁺T 細胞のアポトーシスを誘導し、次第に減少させる。CD4⁺T 細胞の減少により、マクロファージによる殺菌、肉芽腫形成は障害され、菌は血行性リンパ行性に散布されやすくなる、そして散布された菌は新たな部位で炎症を惹起し、上記の HIV-結核サイクルを繰り返すことになる。このサイクルは病局所で連続的に、かつ治療しない限り、宿主を死に至らしめるまで続き、エイズ合併結核に特有の病態を形成していくのである。

knak@ri. imcj. go. jp

今村賞受賞記念講演Ⅱ

非結核性抗酸菌症の発生と進展に関する臨床学的研究

○倉島篤行 (国立療養所東京病院臨床研究部)

かつて筆者は非結核性抗酸菌症について以下の様に表現した。「非結核性抗酸菌症は、結核症が Koch 以来の由緒正しい血統書付きの名犬とすれば、猫のようである。

いつのまにか住み着き、長い間なんともないと思っていると、ある日急に暴れ出し、犬ほどに力は強くないが、その行動は予測つき難く、ある日ふといなくなってしまうことすらある。たいがいの正しいと思っただけの対処は殆ど無効であり、退治したと思っただけでひっそりと端っこにいる。捉えどころがなく困惑していると、いつのまに野生の虎のような肉食獣の本性を表す。わが輩は猫である。」

今日、肺の非結核性抗酸菌症は世界中の呼吸器病学者にとって不可思議な疾患としてより一層クローズアップされてきているように思える。

オーストラリアでは、抗酸菌症は胸部 X 線、臨床 data も含めた全数調査が行われており、北部オーストラリアでは 1989 年、人口 10 万対 2.7 が 1997 年には 4.7 に上昇したと報告されている。北米、ヨーロッパでも絶対頻度はこれほど高くないが、ここ約 10 年間でいずれも数倍の増加をきたしと考えられている。

わが国でも長期に追究してきた国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班のデータなどからは 1975 年には人口 10 万対 1.01 の推定値だったが、2000 年には 3.9 以上に増加し、毎年少なくとも約 5000 人の新規発生をきたしている。

この近年の急激な増加の内容は、ほぼ全世界で *M. avium* complex が主役を果たしている。

また、この主な増加が中高年女性を中心とした中葉舌区を中心とした気管支拡張と結節散布を主徴とする肺 MAC 症であることも知られている。

何故、肺 MAC 症が増加してきたのか?

何故、中高年女性に多いのか?

何故、中葉舌区から始まるのか?

何故、ヒト-ヒト感染はないのか?

この多くの謎にまだ答えはでていない。

我々は 1989 年に、診断基準を満たす、び慢性汎細気管支炎 (DPB) 56 例と中葉舌区型非結核性抗酸菌症 72 例の対比検討を行い、この 2 群は明らかに違う背景を持つ群であり、当時わが国で典型的な慢性気道疾患であった DPB の様な先行気道疾患により気道損傷があっても、それだけでは中葉舌区型非結核性抗酸菌症は成立しないことを明らかにした。

また中葉舌区型肺 MAC 症の進展過程を追究した。

粒状影の散布から始まり、その融合拡大、索状影の出現、索状影の肥厚蛇行、胸膜直下の Kerley B-line 様陰影の出現、明かな気管支拡張、空洞の形成の 7 段階の step を区分し、肺野に新たな粒状影の散布が出現してから先に定義した各々の所見が出現するまでの期間を月数で表示検討した。期間最長は 240 ヶ月即ち 20 年である。粒状影の出現から空洞形成に至る平均の期間は約 10 年であった。

また我々は MAC 菌確認を発端として自施設で最終まで経過を確認できた他因死を除いた肺 MAC 104 例での生存曲線の検討を行い 50%累積生存値は約 3300 日であることを明らかにした。この 50%累積生存値算出の多くは 10 年以上前の症例によっており、その後の CT や気管支鏡、DNA 菌検出などの進歩を考慮すれば今日かなり延長されることは明かである。

また、我々は 6 ヶ月以上同一化学療法を行った 170 例 234 治療の評価を response rate で検討し、病変面積が小さい時期に開始し、aminoglycosid, CAM を含む 3 剤以上の併用療法が一定の効果を有することを明らかにした。

また、外科療法の成績を検討し、集学的療法としての治療適応基準を提案した。

今日、呼吸器感染症として最も難治な疾患の一つである肺 MAC 症の多くの謎が解明されることを期待している。

Email:krsm@Tokyo.hosp.go.jp

〈教 育 講 演〉

I. 非定型抗酸菌症

(国療近畿中央病院内科) 坂 谷 光 則

II. 世界の結核問題にいかに関わるべきか—国際協力の課題と実践

(結核予防会結核研究所) 石 川 信 克

III. 小児結核

(大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科) 高 松 勇

IV. 高齢者結核

(国立千葉東病院呼吸器科) 山 岸 文 雄

教育講演 I

非定型抗酸菌症

坂谷光則（国立療養所近畿中央病院内科）

まず、本症の呼称についてであるが、日本結核病学会は2003年春に、それまで本邦で一般的であった“非定型抗酸菌症”を「非結核性抗酸菌症」と改めることとした。現在、世界的には本症の原因菌を nontuberculous mycobacteria と呼称するのが通常となっているためである。

本症の疫学については、「国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班」が、1970年代末から毎年全国の拠点病院における定点観測的調査を継続して来たが、同研究は1999年に終了した。その後の全国規模の研究として、「非定型抗酸菌症研究協議会」が2001年に全国調査を実施しており、その結果を紹介する。200床以上を有する2051病院（内科・呼吸器科）にアンケート調査を実施し、521施設から回答があった。調査期間は同年4～9月の6ヶ月間であるが、1522例の本症例が報告された。同期間中に同施設群で診療された肺結核は3691例であり、本症が全抗酸菌症に占める割合は29.2%であるが、この比率は、結核病床を持つ施設群と持たない病院群では異なっており、前者では24.5%、後者では40.1%であった。前記「国療研究班」の報告より高い比率を示しており、最近の患者発生数の増加が推測される。原因菌種として、約83%が *M. avium complex* (MAC) で、亜型として東日本での *M. avium* 圧倒的優位は以前と変わらない。しかし、西日本では *M. avium* 例増加によると思われるが、*M. intracellulare* 優位の傾向が認められなくなっているようである。第二位の菌種は、依然 *M. kansasii* であるが、比率は低下している（約8%）。残る9%が稀な菌種で、*M. gordonae*、*M. abscessus*、*M. fortuitum* などが上位に位置する。

2003年に、本学会は本症の名称を変更すると共に、専門委員会からは新診断基準となる見解が発表され「結核病学会基準」と称される。

この“学会基準”は、上述したように、本症が一般医療機関で診断される機会が増えたこと

中葉舌区の病巣例や早期例と考えられる症例が増加していること、また国際的ハーモナイゼーションをも考慮し、ATSの診断基準を基本的に踏襲するが、同基準にはない肺野孤立結節例の診断基準を独自のものとして定めている。細部では、検出菌量も本邦での定量表記で記載され、総合的にATSのものよりも詳細な解説が付いて判断し易くなっている。しかし、注意すべきは、本症の診断・治療に関しては、世界的にもエビデンスに乏しく、少数例の臨床研究もしくはエキスパートオピニオンを根拠にして作成されているガイドラインが多いことであり、本基準もレベルの高い臨床的エビデンスを根拠としている訳ではない。

本症の治療に関しては、診断基準以上にエビデンスに乏しいのが現状であるが、中国・四国抗酸菌症研究会が最近実施された、多数例についての調査研究結果についてここに紹介することとする。対象は肺MAC症で1995年から2001年の間に6ヶ月以上の治療を受けた159例である。抗結核薬とクラリスロマイシン (CAM) を併用した102例、抗結核薬のみの33例とその他の24例比較すると、菌陰性化率・再排菌率・臨床的改善率ともにCAM併用群が優れていた。しかも、同群内では本学会が1998年に提言した治療ガイドラインに一致したRFP・EB・SM・CAMを選択したグループで最も優れた治療成績が示された。しかし、肺結核に対する治療効果と比較すると不十分なものであり、新しい有効薬の開発が望まれている。なお、診断に関する前述の「学会基準」では、本症と診断された70才未満の症例に対しては、一度は積極的に化学療法を施行するのが世界的傾向であると解説されている。

いずれにせよ、全国規模での臨床研究を実施し、レベルの高い診断・治療のエビデンスを作成していくことが今後に残る課題であろう。

E-mail ; sakatani@kch.hosp.go.jp

教育講演Ⅱ

世界の結核問題にいかに関わるべきか—国際協力の課題と実践

石川 信克 (財団法人結核予防会結核研究所)

結核は世界で年間 200 万人の死亡, 800 万人を超える新発生が推定され、HIV/AIDS, マラリアと共にこの先数十年間は、疾病負担 (Burden of Disease) の上位を占めることが推測されている。これらの感染症は途上国の死因の半数を占め、人々の苦痛や負担を引き起こすばかりでなく、社会経済的な損失を引き起こし、社会発展を脅かしている。一方これらの感染症に対する予防策はあり、特に結核に対しては基本的に DOTS 戦略が確立されている。即ち、①政府 (トップ) が結核対策を重要政策として位置づける、②有症状者の喀痰検査による患者発見、③短期化学療法による直接服薬確認 (DOT), ④患者の登録台帳、検査台帳の整備と定期的なモニタリング、⑤抗結核薬の安定供給で、これらがきちんと展開されれば患者の治癒率の向上と罹患率の減少が期待される。現在 WHO を中心に様々な国際組織が Stop TB の名の下で世界的な DOTS の展開に努めている。しかし 2002 年でも世界の 155 カ国、新発見患者の半数、推定患者の 20%程度が DOTS 下にあるに過ぎず、早急な DOTS の拡大が望まれている。一方、DOTS の拡大を阻む脅威も生まれてきている。それは HIV の流行、多剤耐性結核の増加、保健制度改革 (health sector reform) 等である。

HIV の流行により世界の HIV/TB の二重感染者は 1200 万人と推定され、サハラ以南のアフリカ諸国 (70%)、インド等の南東アジア (20%)、南アメリカ諸国 (5%)、タイ、カンボジア、ミャンマー等の ASEAN 諸国で深刻である。これらの国々 (またはその一部) では結核発病者数も年々増加しており、DOTS による治療が良好に行われても治療中にエイズで死亡する割合が増加しており、結核対策に抗ウイルス剤によるエイズ治療 (ART) をとり入れることが緊急の課題となってきている。DOTS はこのように他の感染症対策や公衆衛生活動

の入り口ともなりつつあると言えよう。

多剤耐性結核の増加は DOTS の拡大とその質の低下に伴い、避けて通れない現象でもある。一部の途上国やロシア・旧ソ連諸国では初回治療患者の 5%~10%以上と深刻である。その主要因は結核対策の不備によると考えられ、いたずらに多剤耐性の治療に莫大な費用と労力 (通常患者の 50~100 倍) をかけないで DOTS を推進して行くことが WHO の主方針であったが、地域によっては、それでは間に合わないで、DOTS プラスという多剤耐性結核治療の方式が導入されつつある。

これらの世界的な結核流行に対し、薬剤供与を中心とした世界的な感染症や結核のための基金 (Global Fund) も形成され、途上国に対する支援、薬剤開発への支援等が始められている。

日本の結核分野の国際協力の歴史は既に 1960 年代より始まる。国際研修コースでは日本での研修により 90 カ国 1800 人に及ぶ人材の育成がされた。ネパール、アフガニスタン、インドネシア、フィリピン、カンボジア、イエメン、パキスタン等 10 数カ国での結核対策プロジェクトではそれぞれの国の対策づくりに貢献してきた。最近ではモデル地区に始まり、薬剤の供与なども含め全国的な DOTS の導入と維持の支援がなされている。また WHO 等国际機関との緊密な連携のもとに国際的な協力体制もできつつある。また現場での共同研究の推進による現地側人材の能力開発にも貢献しており、その国の人材や体制などの程度に応じた様々な協力が試みられている。

日本の技術と経済力は地球レベルに応用する力量があるが、その実行は政治的な決断とそれに応募する人材にかかっていると言えよう。結核病学会員の国際事業へのさらなる参加が必要である。

E-mail: ishikawa@jata.or.jp

教育講演Ⅲ

小児結核

高松 勇 (大阪府立呼吸器アレルギー医療センター小児科)

2002年3月20日、厚生労働省厚生科学審議会・感染症分科会結核部会から「結核対策の包括的見直しに関する提言」が報告され、2003年度からBCG再接種の廃止、学校健診の見直しが実施された。また、BCG接種は乳児への単回接種が基本となり、生後6ヶ月までの直接接種(BCG接種前のツベルクリン反応を省略)が導入されようとしており、まさに小児結核対策は転換点にあると言える。【小児結核の現況】わが国の小児結核の減少は著しく、14歳以下の小児の新登録患者数は1960年に62,325名存在したが、2002年の小児結核患者数は155名で、1960年の0.25%、罹患率で見ると0.4%まで低下している。年間の小児結核患者発生件数別の47都道府県数の推移では、患者数が年間0-1名の県が約1/3、2-4名の県が約1/3存在した。一方で患者数が10名-20名以上存在する県が大阪、東京、神奈川などの大都市であった。また、社会経済的に困難を抱える者に患者が偏在してきているのが最近の特徴である。【小児結核の特徴】小児結核はほとんどが感染に引き続いて発症する一次結核症であり、感染後の発病率が高く、重症化しやすく、さらに感染後発病までの期間が短いという特徴をもつ。また、小児は肺結核を発症しても多くは無症状であり、発見が遅れ重症化することが多い。一方、小児は化学予防の効果が高く副反応が少なく、積極的に化学予防すべきであり、「小児結核は予防しなければならぬ」という原則を確認することが重要である。【今回の政策転換の要点】BCG接種は乳児への単回接種・生後6ヶ月までの直接接種が予定されており、とりわけ小児結核患者が多い大都市部での強化充実が重要である。学校健診における患者発見率は、中学校1年生で10万対1.0(0.001%)、小学校1年生で10万対0.3(0.0003%)と極めて低く効率の悪い健診となっている(2000年)。また、発見された患者は菌陽性患者をほとんど認めないため、学校健診は廃止されるべきである。一方、少数の学校健診で発見されている患者に対しては、①主な感染源である成人結核患者の周囲の接触者検診の徹底、②定期外の集団感染対策の強化、③有症状で医療機関受診時の結核診断能力の向上で対処すべきである。【今後の小児結核対策の課題】小児の結核の蔓延状況が

改善し小児結核患者数が減少したとはいえ、小児の健康問題は重大な問題であり、今回の改定に際し小児結核対策の後退があってはならない。BCG再接種を廃止し、学校健診を廃止し、集団的一律的に実施されてきた小児結核対策を転換するにあたっては、ハイリスク者に対して一層個別的重点的な強化策が必要である。①成人結核患者からの感染機会の減少(第一義的予防):小児の結核感染防止は、成人結核患者からの感染機会を減少させることで最も良く実現されるため、成人結核患者を早期に発見し治療を完了することが小児における感染予防の第一義的方法となる。②迅速で徹底した接触者検診の実施、化学予防の徹底:しかし上記の「成人結核患者からの感染機会の減少」は、小児を対象として感染と発病を診断し治療するという小児独自対策を否定するものではない。当科症例の検討では1993年から2001年の86例において26例(30%)が発病予防可能例であった。また、米国の80-90年代の小児結核患者調査によれば、患者の25%-40%が発病予防可能例であり、そこでの問題点は、必要な症例に対する化学予防の未実施や患者の化学予防の中断、接触者検診の不徹底等であった。③結核診断能力の向上:当科症例の診断における問題点は、慢性の経過をたどる感染症で一般抗生剤に反応がない場合に鑑別診断の一つとして結核が考えられていなかったために髄膜炎や粟粒結核等の重症の結核症に至った症例や、周産期の母親や職員の結核の診断が大きく遅れたために重症化し且つ集団感染に至った症例が跡を絶たないことである。一般の小児感染症の診療の中で結核診療が可能となるよう結核感染防止用の病室を整備し診療体制を強化することが必要である。④治療の課題:小児肺結核においてもPZAを含めた短期化学療法は標準的治療法となっている。小児においては成人と比して(1)病巣部の菌量が少なく獲得耐性がまれである、(2)肺外結核の病型が多く薬剤に組織移行性が求められることが少なくない、(3)薬効動態的に体重当たりの投与量によく耐え副作用出現が少ない等の特徴を持つ。課題は、肺門や縦隔のリンパ節による気管支狭窄や穿孔等の合併症例、Adherenceの悪い例、耐性例に対する治療である。 isamu-t@hbk.pref.osaka.jp (病院)

教育講演Ⅳ

高齢者結核

山岸 文雄 (国立千葉東病院呼吸器科)

1. 高齢者結核増加の原因

最近の結核医療を巡る話題のひとつとして高齢者結核の増加がある。2002年10月の人口は60歳以上が24.9%、70歳以上が12.8%、80歳以上が4.2%であったが、2002年の新登録結核患者数は60歳以上が58.4%、70歳以上が41.5%、80歳以上が18.3%と、高齢者に結核患者が多かった。高齢者結核増加の原因として人口の急速な高齢化と共に、高齢者の結核罹患率減少速度の鈍化があげられる。総務省によると、2003年における総人口に占める65歳以上の高齢者の割合は前年比0.5%増の19.0%であった。この割合はイタリア18.2%、ドイツ17.1%、フランス16.1%、イギリス15.9%を抜いて世界一である。国勢調査でも1970年の7.1%から2000年には17.5%と、わずか30年間に10%以上も増加している。一方、年齢階級別結核罹患率では、20歳代の罹患率は、1962年には人口10万対409.9から2002年には16.5と、40年間に約1/25に減少しているのに対し、70歳以上では607.8から83.8へと、約1/7にしか減少していない。結核罹患率減少速度の鈍化は、高齢者では未だに結核既感染率が高いことが主たる原因であり、加齢に伴う疾病や全身状態の悪化なども影響していると考えられる。

2. 高齢者結核治療の現状

1) 対象

2001年5月から2002年4月までの1年間に、国立療養所千葉東病院に入院した肺結核症例297例を対象として検討した。64歳以下は179例(60.3%)、65歳以上は118例(39.7%)であった。初回治療例242例中、64歳以下は144例(59.5%)、65歳以上は98例(40.5%)、再治療55例中、64歳以下は35例(63.6%)、65歳以上は20例(36.4%)であった。

2) 合併症

64歳以下の179例の合併症は、糖尿病18.4%、循環器疾患9.5%、消化器疾患9.5%、中枢神経疾

患6.7%、腎・泌尿器疾患6.7%、悪性腫瘍5.0%であるのに対し、65歳以上の118例では、循環器疾患23.7%、悪性腫瘍18.6%、中枢神経疾患16.9%、消化器疾患16.9%、糖尿病14.4%、腎・泌尿器疾患7.6%と、高齢者では合併症の頻度が高く、かつ循環器疾患、悪性腫瘍、中枢神経疾患で顕著であった。

3) PZAを含む治療

64歳以下の初回治療例では、144例中132例(91.7%)がINH・RFP・EBにPZAを加えた処方での治療が開始されていたが、65歳以上では98例中40例(40.8%)のみであった。65歳~74歳までの前期高齢者での44例中28例(63.6%)、75歳以上の後期高齢者では54例中12例(22.2%)と、高齢になるほどPZAの使用される頻度は低かった。

4) 治療成績

65歳以上の初回治療例98例の治療成績は、治癒および治療完了が57例(58.2%)、死亡18例(18.3%)、治療失敗0例、治療脱落3例(3.1%)、転出20例(20.4%)と、死亡および転出症例が多く、治療成績は悪かった。死亡例の死因は、肺結核死14例、他病死4例であり、結核死のうち6例(42.9%)が入院後30日以内の早期に死亡しており、中央値は60日であった。なお前期高齢者は44例中5例(11.4%)、後期高齢者は54例中13例(24.1%)が死亡しており、特に80歳以上では23例中8例(34.8%)と、高齢者の中でも年齢が高くなるほど死亡する症例が多かった。

3. 高齢者結核対策

増え続ける高齢者結核の対策として、①高齢者結核患者の早期発見、②高齢者結核の発病防止対策、③特殊な合併症を有する高齢者結核患者の治療、④高齢者結核患者の病院外治療の支援、などがあげられる。今後、高齢者の結核発病を抑制し、高齢者の結核治療が支障なく行われるように対策を講じていく必要がある。

(E-mail:yamagisf@chibae.hosp.go.jp)