

ミニシンポジウム I

免疫抑制療法と結核

座長 吉川 公章(医療法人 宏潤会 大同病院)

座長 矢野 修一(独立行政法人国立病院機構 松江病院)

本ミニシンポジウムでは、免疫抑制療法の代表として TNF α 阻害薬を取り上げ、結核との関連についての我が国の現状と対策について明らかにしたい。結核の感染・発病・進展には宿主の免疫が大きく関与しており、糖尿病、癌患者、膠原病など免疫抑制宿主に発病リスクが高いことはよく知られている。また免疫抑制剤の投与で結核発症のリスクが高まることも同時に知られている。免疫抑制剤には、糖質コルチコイド、細胞毒性薬、細胞傷害性抗生物質、アルキル化剤などおもに非特異的な免疫抑制効果により治療効果期待される薬剤や、最近では特異的リンパ球シグナル伝達阻害薬、サイトカイン阻害薬など特異的な免疫機構の抑制により治療効果を上げる薬剤がある。これらの免疫抑制剤は移植時の拒絶反応の抑制、自己免疫疾患とその類似疾患の治療、自己免疫とは関係ない炎症性の疾患の治療等に使用されている。その中で特異的な免疫抑制剤である TNF α 阻害薬は、関節リウマチの病態形成機序からも有効性が期待され、慢性リウマチの炎症を抑えるばかりでなく、関節破壊の進行を抑える効果でも十分な効果が示されている。TNF α はマクロファージが産生するサイトカインの1つであり、複雑な生体防御機能であるサイトカインカスケードの初発に関与している。炎症を惹起する上で重要なサイトカインであると同時にマクロファージを介する感染防御にも重要な働きをしており、特に肺胞マクロファージの抗酸菌貪食能を高め、類上皮肉芽腫形成に重要な役割をするなど、結核免疫でも重要な役割を果たしている。TNF α 阻害療法で治療された関節リウマチ患者に結核が高率に発症することは、我が国での使用認可前から知られており、欧米に比べ結核罹患率の高い我が国での使用に際し結核発症が懸念されていた。その為市販後全例調査がなされるなど対応が十分な対応が行われ、成績が集積されている。TNF α 阻害剤の関節リウマチにおける治療の意義と結核の発症を産業医科大学の田中良哉先生に報告していただき、同時に日本リウマチ学会理事・同生物学的製剤市販後調査委員会のお立場から、市販後調査の成績を公表していただきます。倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター 吉永泰彦先生には関節リウマチ患者の結核罹患率を前向きに検討した結果をご報告していただき、TNF α 阻害薬使用例での結核罹患率と比較検討していただいた結果をご報告していただきます。名古屋市立大学 腫瘍・免疫学教室の坂野省吾先生には関節リウマチにおける潜在性結核診断におけるクオンティフェロン TB-2G の有効性と限界について報告していただきます。最後に千葉東病院の山岸文雄先生には潜在性結核の治療に関して、結核の専門医の立場から報告していただきます。我が国では急速な高齢化社会を迎えており、高齢者の結核の罹患率が高いことなどから結核発症のリスクが高まっている。関節リウマチの治療における TNF α 阻

害療法をはじめ、多くの免疫抑制療法が行われており、高齢者に対する結核発症のリスクはさらに高まると予想される。しかし免疫抑制療法による結核発症は適切な潜在性結核の診断により予防することが可能である。このためには結核の専門医だけでなく、様々な免疫抑制療法を行う専門医と共に情報交換をおこない、結核発症に対する積極的な対応が必要です。今回は免疫抑制療法の中で特に関節リウマチの TNF α 阻害療法と結核に焦点をあて、本ミニシンポジウムを通して医療者間の協力がさらに進むことを期待している。

MS I-1

関節リウマチにおける生物学的製剤による治療の新展開と結核の発症

田中 良哉(産業医科大学医学部第1内科学講座)

関節リウマチは、日本では約70万人の患者数を数え、30～50歳代の女性に好発する。全身の関節滑膜炎を病変の主座とする自己免疫疾患である。関節リウマチの治療目標は、免疫異常を是正する事による疾患制御と関節破壊の進展抑制であり、早期からのメトトレキサート(MTX)を中心とした抗リウマチ薬による治療開始が推奨される。しかし、既存の抗リウマチ薬では十分な治療効果が得られず、病態形成に関与するサイトカインを標的とした生物学的製剤が導入された。日本でも、TNF- α を標的とした生物学的製剤(インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ)が導入され、MTXとの併用により3～5割の症例で寛解導入を可能とし、関節破壊の進行を完全に制御し得た。抗IL-6受容体ヒト化抗体トシリズマブも高い臨床効果が評価されている。しかし、これらの生物学的製剤は特定の標的を「ノックアウト」するが故に、日和見感染症の可能性が危惧されていた。日本に先んじてTNF阻害薬が導入された欧米では、RA患者のTNF阻害薬使用による結核の相対危険度は約4～7と報告され、結核罹患率が欧米に比し高い日本では、生物学的製剤の導入に際して厳しい対応を迫られた。厚生省は市販後全例調査を義務付け、日本リウマチ学会公認のTNF阻害療法使用ガイドラインでは、「スクリーニング時には問診・ツベルクリン反応・胸部X線撮影を必須とし、必要に応じて胸部CT撮影などを行い、総合的に判定する。結核患者との接触歴あり、ツベルクリン反応で発赤径20mm以上または硬結あり、胸部X線撮影で異常陰影あり、のいずれかの条件に該当する症例であれば、イソニアジド(INH)内服(原則として300mg/日)を行なう」と、注意事項に明記された。その結果、2003年に市販されたインフリキシマブの5000例調査では、結核の発症は14例であった。11例は最初の2000番目迄で発症し、注意喚起を再徹底した後半の3000例からは3例の発症に抑制できた。また、結核発症者は、平均年齢66歳で、肺外結核7例を含み、全例がINHによる予防内服をしていなかった。また、2005年に市販されたエタネルセプトの13894例の市販後調査では、12例に結核が発症した(2例の疑いを含む)。平均年齢65歳で、4例の肺外結核、投与前のPPD陰性4例からの発症、抗結核薬予防投与あり2例からの発症を認めた。新規2薬剤については、現在市販後調査中である。以上、関節リウマチの治療においてTNF阻害薬の台頭により、治療目標にパラダイムシフトを齎した。同時に、TNF阻害薬の使用に際しては、日和見感染症等の重篤な副作用の管理や治療が要求されるようになってきた。日本の結核に対する予防と治療の取り組みは、現時点ではある程度の成果を挙げており、他の感染症に対する対策や他の薬剤の開発に於いて参考となり得るが、今後は、内科医が適正な関節リウマチの治療とその管理に中心的に携わる必要があることが再認識されるに至った。

MS I-2

関節リウマチにおける結核と TNF 阻害療法の影響

吉永 泰彦(倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター)

【目的】関節リウマチ(RA)は患者数 70~100 万人と最も頻度の高い膠原病である。近年、RA の薬物療法は急速に進歩しており、早期からのメトトレキサート使用や TNF 阻害療法により骨関節破壊の進行が阻止され、真の寛解が得られることも稀ではなくなった。一方、TNF 阻害療法による結核の増加が懸念されており、その罹病率を前向きに検討した。

【方法】国立病院機構療養免疫異常ネットワークリウマチ部門(iR-net)を中心とした本邦初の全国規模リウマチ性疾患データベース(*NinJa*)を利用して全国 34 施設から患者情報を収集し、RA 患者の結核標準化罹病率(SIR)を解析し、抗 TNF 抗体であるインフリキシマブ(IFX)、可溶性 TNF 受容体 Ig 融合蛋白であるエタネルセプト(ETN)の各市販後全例調査成績より求めた SIR と比較検討した。

【成績】2003~2004 年度の 2 年間の *NinJa* 登録の TNF 阻害療法未施行の RA 患者 7901 例(男性 1323 例、女性 6578 例、平均 62.3±12.0 歳)中、7 例に結核(肺結核 5 例、肺外結核 2 例)が発症し、結核の SIR は 2.80 (95%CI:0.73-4.88)、男女別にみると、男性 1.46(-1.40-4.32)、女性 5.12 (1.02-9.21)と、女性で有意に高率であった。その後も *NinJa* を利用した結核発症の前向き調査を継続しており、2003~2007 年度 5 年間分 RA 患者 22853 人年分のデータが収集され、22 症例の結核(肺結核 18 例、肺外結核 4 例)発生がみられ、結核の SIR は 2.84 (1.65-4.03)であった。IFX の市販後調査によれば投与 RA 患者 5000 例(男性 1050 例、女性 3950 例)中 14 例の結核(肺結核 7 例、肺外結核 7 例)発症が報告され、IFX 投与患者の結核の SIR は 21.5 であった。ETN の市販後調査によれば投与 RA 患者 13894 例(男性 2584 例、女性 11310 例)中 10 例の結核(肺結核 6 例、肺外結核 4 例)発症が報告され、ETN 投与患者の結核の SIR は 5.5 であった。

【考察】これまで我が国の RA 患者における結核の危険度が一般人より高いか否か明らかでなかった。我々は一施設における新規入院結核患者に占める RA 患者の割合と、一般人口に占める RA 患者の比率の比較により、RA 患者では一般人の約 3 倍結核を合併しやすいと見積もった(Mod Rheumatol 14:143,2004)。今回の前向き研究により、RA 患者の SIR が 2.80 とほぼ我々の推定どおりであったことが明らかになった。TNF 阻害療法の導入により、RA 患者における結核の危険度はさらに高くなると危惧される。Keane Jらは、IFX が投与された 147000 例の患者の中で 70 例に結核が発症し、IFX 投与後結核発症までの中央値が 12 週と早期発症が多く、肺外結核が 40 例(57%)と高率であったことを報告した(N Engl J Med 345:1098,2001)。さらにスペインの Gomez-Reino JJらは TNF 阻害療法により、結核発症が一般 RA 患者の 19.9 倍、一般人の 90.1 倍に増加したことを報告した(Arthritis Rheum 48:2122,2003)。2003~2007 年度 5 年間の *NinJa* 登録 RA 患

者には TNF 阻害療法を施行例が数%含まれたが、結核の SIR は 2.84 であり、TNF 阻害療法未施行患者の結核の SIR 2.80 に比べ有意な増加ではなかった。IFX と ETN の各市販後全例調査より求めた投与患者の結核の SIR は IFX 21.5、ETN 5.5 となり、TNF 阻害療法未施行の RA 患者の SIR 2.80 と比較すると、各々 7.7 倍、2.0 倍に増加したことが判明した。IFX 投与患者の結核の SIR は ETN のそれに比べると約 4 倍高率であることが判明したが、TNF 阻害療法施行ガイドラインが作成された時期が IFX の市販後調査の後、ETN の市販後調査の前であったことも関連していると考えられる。

【結論】本邦初の前向き調査を施行し、RA 患者の結核の SIR が一般人に比べ 2.80 倍高率であり、TNF 阻害療法により IFX で 7.7 倍、ETN で 2.0 倍に増加したことが判明した。TNF 阻害療法を施行される RA 患者数が急速に増加しているが、その導入に当たっては、結核のスクリーニングの徹底と抗結核薬の予防投与が重要である。RA 患者では高率に肺病変の合併を認め、その中には結核との鑑別が困難なものも少なく、呼吸器科や結核を含む感染症専門医の協力が求められる。

MS I-3

クオンティフェロン TB-2G の関節リウマチにおける潜在性結核診断の有効性と限界

坂野 章吾(名古屋市立大学病院 膠原病内科)

関節リウマチ(RA)では TNF 阻害剤などの生物学的製剤投与に際し、潜在性結核感染(LTBI)の内因性再燃による結核発病の危険性がある。本邦でもガイドラインにより胸部 X 線、ツ反(TST)、問診により結核リスク評価を行い、INH 予防投与が行われ、結核発病の頻度は低下しているが、厳重な注意が必要である。INH 予防投与による肝障害などの副作用、耐性菌の出現も危惧される。INH 投与基準に TST が用いられているが、本邦では BCG の影響などにより、有効性が疑問視されている。近年、クオンティフェロン TB-2G(QFT-G)が活動性肺結核診断、接触者検診で有効性が報告されている。我々は RA における、LTBI 補助診断として QFT-G の有効性を検討してきた。LTBI 診断には gold standard がなく、感度、特異度を求めるのが困難であるが、先ず、通院中の RA 380 例より、TNF 阻害剤が未投与例で結核既感染群 22 例、非結核暴露群 27 例を抽出した。既感染群は胸部 CT で陳旧性肺結核を示唆する所見(肺尖胸膜肥厚、上葉結節影、肺門・縦隔リンパ節石灰化)、および、結核治療歴が問診により確認できた症例で、非暴露群は胸部 CT で上記がなく、家族歴、接触歴、既往歴もないものを抽出し、QFT-G および TST、抗 TBGL 抗体価を測定した。QFT-G は ESAT-6、CFP-10 による IFN γ 値が 0.35 IU/ml 以上を陽性、0.1IU/ml 以上を疑陽性とし、内部コントロールの PHA 刺激、IFN γ 0.5 IU/ml 未満を判定不能としているが、今回の検討では cut off 0.1 IU/ml 以上を陽性として解析した。TST は発赤径 10mm 以上を陽性とした。QFT-G による IFN γ 値は既感染群では非暴露群より有意に高値を認めたが、TST、TBGL 抗体に有意差はなかった。QFT-G は感度 0.27、特異度 1.0 で非常に特異度が高かった。TST は感度 0.53、特異度 0.52 で特異度が低かった。ROC 曲線による QFT-G の最適 cut off 値は 0.043 IU/ml で、少なくとも、cut off 0.1 IU/ml 以上を陽性とするのは問題ないと考えられた。さらに、対象症例を既往歴、暴露歴、家族歴がはっきりしない症例も含めて 105 例を対象にして、胸部 CT のみで、陳旧性結核を疑う群、52 例、陳旧性結核がない群、53 例で検討した。陳旧性結核群では有意に QFT-G の IFN γ 値は高値であった。MTX、PSL 投与の有無による PHA 刺激応答も差がなく、判定不能例も 5% 以下であった。QFT-G、TST の結果が一致しない原因として、QFT-G 陰性、TST 陽性例が多くあり、BCG の影響と考えられた。QFT-G は感度が低下しているため、QFT-G 陽性、TST 陰性例は非常に少なかった。次に、TNF 阻害剤の投与前後における QFT-G の推移を検討した。対象症例は 17 例(infliximab 5 例、etanercept 12 例)、平均年齢 50.3 歳、MTX 投与量 7.9mg、INH 予防投与 9 例で 12 ヶ月後まで検討した。TNF 阻害剤による判定不能例は少なかった。投与 6 ヶ月までに QFT が陽転化(0.1 IU/ml 以上)を 6 例認めたが、INH 投与例

は陰性化した。INH 予防投与中止後、12 ヶ月後以降も QFT-G 陽性例を 1 例認めているが、結核発病は現在のところない。QFT-G がモニタリングに有用かもしれない。RA において QFT-G は LTBI 診断として、特異度は高く、有効性はあるが、感度が低く、QFT-G が陰性でも LTBI を否定はできなく、QFT-G には限界がある。問診、胸部画像を合わせて検討する必要があると考えられた。QFT-G の cut off を少なくとも、IFN γ 値 0.1 IU/ml 以上を陽性としても問題はなく、この場合は INH 予防投与を積極的に行う。0.35 IU/ml 以上を示す例は潜在性感染ではなく、結核発病も考えて、肺外結核も視野にいれて、慎重に対応する必要がある。若年層では、寛解、治癒を目指して生物学的製剤で治療を積極的に行うが、TST は BCG の影響を受けて陽性頻度が高くなり、TST の有効性は乏しくなり、QFT-G が LTBI 補助診断として有効性が期待される。

MS I-4

潜在性結核感染症の治療

山岸 文雄(国立病院機構 千葉東病院 呼吸器科)

従来わが国の結核発病予防対策は、若年者を対象とした初感染結核に対する化学予防として行われてきた。しかし近年の結核発病は中・高齢者に偏在しており、また結核既感染者も中・高齢者に圧倒的に多いことから、わが国の結核発病を効率的に抑制していくためには、中・高齢者に対しても結核発病防止対策を行うことの必要性が唱えられてきた。一方、わが国の結核発病はハイリスク集団、特に糖尿病を始めとするいくつかの免疫抑制要因を持った者に集中する傾向が顕著になってきた。このような状況の中で、キメラ型抗 TNF- α モノクローナル抗体であるインフリキシマブが2002年1月にクローン病の治療薬として認可され、その後2003年7月に関節リウマチの治療薬として追加承認された。アメリカでインフリキシマブ投与例からの結核の多発が問題となっていたが、わが国でも同様に結核が多発したことから、日本結核病学会予防委員会はこれを機に、中・高齢者に対しても積極的な発病防止対策を行うことを呼びかけた声明文を作成した。そして、この勧告が日本結核病学会の会員だけでなく、実際に関節リウマチの診療に携わる医師の目に触れ、イソニアジド投与による治療を積極的に行ってもらうため、日本結核病学会理事長から有限責任中間法人日本リウマチ学会に働きかけ、同学会の理事長の快諾を得て、2004年に両者による共同声明「さらに積極的な化学予防の実施について」の形で発表されることとなった。わが国でのインフリキシマブ投与例からの結核発病は、ツベルクリン反応陰性者からも認められ、また陽性例でも発赤径の小さな陽性が多く認められていることから、以下のように基準が作成された。すなわち、TNF- α 阻害剤などの免疫抑制のある薬剤を使用している者については、ツベルクリン反応陽性の者、あるいは胸部X線上結核感染の証拠となる所見のある者(胸膜癒着像や石灰化のみの者も含む)、あるいはその他結核感染を受けた可能性が大きい者(例えば年齢が60歳以上の者など)で、医師が必要と判断した者については、化学予防の適応となる者とした。なお潜在性結核感染症の治療としては、原則としてイソニアジドの単独治療を6か月または9か月間行うとされた。インフリキシマブ投与時における副作用、特に感染症の問題のため、関節リウマチでは専門医による5000例の全例報告が義務づけられていた。2006年の第81回本学会総会特別講演において、解析の終了した4000例のうち、投与開始6ヶ月間での結核発症の13例に加え、それ以降2006年2月までに発症した6例、計19例についてすでに報告している。この結核を発症した19例中、INHの予防投与例からの結核発症は1例もなかった。また、INH予防投与率は、登録番号1-1000番では13.5%で発病者は9例、1001-2000番では14.5%で発病者は7例、2001-3000番では19.5%で発病者は1例、3001-4000番では21.8%で発病者は2例であり、INH予防投与率が上昇すれば発病者が

少ないことが判明している。関係各位の尽力により、この共同声明に沿った形で更に予防投与率が上昇することを期待したい。

ミニシンポジウムⅡ

結核菌分子疫学の展望

座長 松本 智成(大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 臨床研究部)

座長 岩本 朋忠(神戸市環境保健研究所)

結核菌の分子疫学解析は 21 世紀を迎えて大きな変革の時期を迎えた。それまでの結核菌分子疫学解析は Insertion Sequence 6110 Restriction Fragment Length Polymorphism (IS6110 RFLP)解析が中心であったが、IS6110 RFLP は、解析時間が結核菌自体の増殖の遅さに依存する、解析に熟練を要する。さらに施設内、施設間における再現性の低さという問題を抱えていた。そのような状況下の結核菌の分子疫学分野において Polymerase Chain Reaction (PCR)を利用した Variable Numbers of Tandems Repeats (VNTR)が導入されると、VNTRは、その迅速性ならびに再現性の高さにより世界中において IS6110RFLP に取って代わられるようになってきた。さらに、VNTR はおのおのの国において全国結核菌タイピングデータベース構築に使用される可能性が出てきた。VNTR が導入され各施設において使用されるようになるにつれ、新たな問題、ならびに VNTR 解析を利用した分子疫学解析以外の活用法も見出すことができるようになった。

一つは、研究が進むにつれ様々な新たな tandem repeat loci が発表されてきた。この VNTR データを日本全国のデータベース構築に使用するあったって、解像度がどれほど必要とされるのか？すなわちどの VNTR loci を選び出し使用するかという問題点が生じた。現在の VNTR 解像度の問題であるが現在では高解像度が望まれる傾向にあるが、おのおのの使用目的にて必要とされる解像度が異なるはずである。必要以上に高い解像度であると木を見て森を見ずという状況に陥りかねない。別の問題として、VNTR 解析法の全国共通化をいかにして行かという問題がある。

VNTR は、locus の選別によっては分子疫学解析のみならず結核菌の進化を解明する道具になりうる事が最近の研究にてわかってきた。また、おのおのの地域における環境に適応し感染拡大しやすい結核菌型を VNTR にて明らかにすることができる可能性も出てきた。PCR を利用することにより迅速性を得た VNTR は、分子疫学のみならず臨床応用できる可能性が出てきた。すなわち結核菌排菌患者と接触歴のある患者が、発病し排菌した時に喀痰から直接 VNTR 解析を行うことにより接触歴と関連性があるか否かが数日で判断でき、特に Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB)排菌患者や extensively Drug Resistant Tuberculosis (XDR-TB)排菌患者と接触歴のある場合に、MDR-/XDR-TB が感染発病したかいないかの判断に有用でありさらなる感染拡大を防ぐことができる。また、順調良く治療が行われ結核菌排菌陰性化した患者が再排菌した時に治療開始時の結核菌が再排菌し治療が上手くいかなかったのか、MDR-/XDR-TB の外来性再感染発病が起こったのか、はたまた検査室のコンタミネーションにより擬陽性であったのかの判断が迅速に出来、不必要な入院延長が回避出来、医療費削減にも役立てることが出来る。

このように結核菌分子疫学解析は目覚ましい変化を遂げてきた。本ミニシンポジウムでは、わが国における結核菌分子疫学解析の現状および問題点、および今後の方向性を示す。

MS II-1

結核菌の反復配列多型 (VNTR) 標準分析法の確立と型別情報データベースの構築

前田 伸司、村瀬 良朗(予防会結核研究所 抗酸菌レファレンス部 結核菌情報科)

近年、反復配列多型 (Variable Numbers of Tandem Repeats: VNTR) 分析法を利用することにより、結核菌の型別が可能であることが報告された。現在では 2006 年に国際的な VNTR 標準法として、Supply らが報告した Supply(15)-VNTR および Supply(24)-VNTR システムを利用し、ヨーロッパ諸国では結核菌型別データベースの構築が進められている。日本国内でも、これらの Supply(15)-VNTR 分析システムで結核菌の型別が行われたが、識別能は高くなく大きなクラスターが残ることが報告されている。

そこで、結核研究所では、ほぼ全国から集めた結核菌を分析し、1)最小限の分析部位数、2)特別な装置は必要なく、サーマルサイクラーと電気泳動装置があれば分析可能、などの条件を満たし制限酵素断片長多型 (Restriction Fragment Length Polymorphism: RFLP) 分析とほぼ同程度の識別能を持った JATA(12)-VNTR システムを構築し報告した。本 VNTR システムは、既に報告されている Mycobacterial interspersed repetitive unit (MIRU)-12 と同様に、集団感染や院内感染疑い例において結核菌の型別が可能であり、また最大クラスター形成株数は MIRU-12 分析より低く、国内株の分析に適したシステムであることが明らかになっている。結果が画像データとして得られる RFLP 法と比べて、VNTR 法では各株は数字の羅列として表現されるため、それぞれの株の異同判別が非常に容易である。構築した JATA(12)-VNTR 法で結核菌の型別を行うことによって、ヨーロッパ諸国と同様に、日本国内においても結核菌型別情報のデータベース化が可能となった。分離した結核菌の遺伝子型を大きく分けてグループ化することによって、病原性の高い株や多剤耐性結核菌の型別情報や海外由来の輸入結核菌を迅速に検出することが可能となり、高病原性結核菌などの広がりを未然に防ぐ対策へとつなげることができる。このような全国結核菌型別データベースの構築に関しては、平成 20 年度から「地方衛生研究所全国協議会地域保健総合推進事業」として、「結核分子疫学情報データベース構築」に関する研究が開始されている。

全国レベルのデータベースの構築には各施設において、1)JATA(12)-VNTR を基本とした型別、2)生きた結核菌の菌バンクへの送付(または施設での保存)、あるいは将来の再分析のため少なくとも DNA 画分の保存、3)VNTR 分析における精度管理への参加、等が共通事項として守るべき事項であると考えられる。

また、同じ北京型結核菌が広まっている東アジアの周辺諸国との結核菌型別情報の交換を目的として中国、韓国と共同研究を進めている。共通の方法で結核菌の VNTR 分析が可能かどうかを明らかにするために、それぞれの国で広まっている結核菌ゲノムの遺伝学的解析を行っている。各国共通の分

析法で解析が進められると、自国内だけでなく周辺諸国で発生し、注意を要する高病原性結核菌などの型別情報の交換も可能となる。

MS II-2

他の細菌分子疫学解析からみた結核菌分子疫学解析

横山 栄二(千葉県衛生研究所 細菌研究室)

Levin ら(Science 283:806)は分子疫学のゴールを、感染症の病原体を同定し、その感染源および感染ルートを明らかにすることであると述べている。これまで我が国における病原細菌の分子疫学解析は、まさに Levin らの言うところのゴールを目指して行われてきている。特に汚染食品の広域流通による diffuse outbreak が発生する腸管病原系細菌では、outbreak の発生を早期に把握することでその拡大を防止することを目的として、分子疫学解析がすでに 10 年以上に渡って行われている。

我が国で分子疫学解析の頻度が高い腸管病原系細菌としては、腸管出血性大腸菌 O157(O157)が挙げられる。現在では全国の衛生研究所でパルスフィールド・ゲル電気泳動(PFGE)による分子疫学解析を行うことが可能となっている。しかし PFGE による解析では、疫学的に全く無関係な感染者から分離された O157 菌株が同一のパターンを示すことがあり、より型別能力が高い方法が検討されていた。そこで用いられたのが、結核菌でも近年多用されている variable-number tandem repeat typing (VNTR)である。千葉県でも、PFGEに加えて VNTR を行うことで、より早い時期に diffuse outbreak を把握出来る監視体制を採っている。しかし、outbreak の発生監視をいくら分子疫学で行っても、発生そのものを防止することは出来ない。そのため、毎年一定数以上の O157 感染者が発生している。

根本的な感染防止対策を講じるためには病原体の特質を解明する必要があるが、現在分布している病原体の clone の特質を把握することが出来れば根本的対策につながる可能性がある。近年、VNTR に基づいて minimum spanning tree (MST)を作成し、系統学的解析を行うことによって病原体の進化・分化が把握出来ることが報告されている。このような解析を行うためにはある程度保存性の高い領域を対象とする必要があると思われる。一方これまで行われてきた outbreak の発生監視には高い型別能力が要求され、系統学的解析と両立させるためには VNTR に用いる領域の選択に苦慮することになる。

outbreak の発生監視は、住民に近い立場である自治体としては重要な分子疫学解析であり、今後も引き続き行う必要がある。結核の場合、腸管病原系細菌の diffuse outbreak のような広域での発生は通常では考えにくく、近隣の自治体間で outbreak 特定が可能であればよい。一方で系統学的解析には、全国規模でのデータ集積を行い、他国と比較することが重要となる。

このような実施規模の違いを考慮すると、VNTR に用いる領域の組み合わせで型別能力が変わることを上手く利用して分子疫学解析を行うことが、結核の分子疫学解析では重要である。すなわち、ある程度保存性の高い共通領域を用いて全国

規模で系統学的解析のためのデータ集積を行うとともに、その領域に多様性の高い領域を加えて近隣の自治体間で outbreak 特定を行う、といった分子疫学解析の両面への対応を自治体は求められることになる。しかし現時点で両面へ対応可能な自治体は少なく、自治体のレベルアップが結核菌分子疫学の重要な課題と思われる。

MS II-3

結核菌分子疫学研究の将来展望 (From Local Surveys to Global Surveillance)

岩本 朋忠(神戸市環境保健研究所 微生物部)

我が国の結核菌分子疫学研究は分析手法[Variable Numbers of Tandem Repeats (VNTR 法)]の最適化と標準化ならびに精度管理システムの検討をへて、結核菌遺伝子型別データベース構築事業の全国展開への道を切り拓いてきた。地域保健活動への応用に一定の成果を上げてきた結核菌遺伝子型別解析データであるが、そのデータの蓄積は同時に、一群の結核菌を集団としてとらえる結核菌分子集団遺伝学的アプローチへの道を切り拓いた。集団としての遺伝的多様性の解析により、結核菌の進化あるいはヒトとの共進化、ヒト(人種)あるいは BCG 接種・化学療法などの近代結核対策による特定の遺伝系統への選択淘汰、グローバルレベルあるいは地域レベルでの結核菌株遺伝系統分布地図の作成、などが可能となった。結核菌を遺伝的・表現型的に均質な集団と捉えてきたこれまでのドグマは、いまや存在せず、菌株あるいは同一遺伝系統別にその宿主定着要因の解明などを進めることで、結核対策、ワクチン開発、治療法の開発にブレークスルーをもたらすものと思われる。ここでは、大規模結核菌分子疫学データにより明らかとなった、日本国内由来の結核菌の系統分類的・進化的特徴をベースとして、結核菌集団構造で認められるポピュレーションシフトとその背景(薬剤耐性化など)さらには、全ゲノム比較解析への発展性について概説したい。

わが国の北京型結核菌が示す特有の集団構造と6 遺伝系統への分岐の解明

結核菌北京型ファミリー(北京型結核菌)は、わが国で分離される結核菌全体の約 8 割を占め、東アジア・ユーラシアにおいて高蔓延状態にあり、その高病原性が懸念されている。

国内分離株 355 株を用いて、VNTR、一塩基多型(SNPs, single nucleotide polymorphisms)、および遺伝子欠失多型(LSPs, Large Sequence Polymorphisms)を網羅的に解析した結果、わが国の北京型株は 6 つの遺伝系統に分岐していることが明らかとなった。また、それらの出現機序は、変異を蓄積しながら段階的に派生・定着してきたことが推察された。世界的に蔓延している北京型株は modern type が主流を占めると認識されてきたのに対して、わが国では諸外国の状況とは全く異なり、ancient type がその約 8 割を占めることが分かったのは特に興味深い。わが国の北京型株が特有の集団構造を示すことは、海外からの結核菌伝播の影響が少なく、独自に結核菌伝播が起こった結果であると推察される。わが国における宿主と結核菌の相互関係、さらには近代結核対策導入による選択淘汰圧を推定する上でも興味深い知見と思われる。

北京型結核菌の進化系統発生的情報を提示するVNTRロー

カスの特定

国内分離 355 株から得た VNTR プロファイルの遺伝的関連性を最小展開木 (MST, minimum spanning tree) を用いて 2 次元上に描写することで、上記の 6 つの遺伝系統は異なるクラスターとして分類できることを確認すると同時に、特定の VNTR ローカスが進化系統発生的情報を提示することを明らかにした。結核菌地域分子疫学の発展を背景として、今後、急速にデータ蓄積が進むと思われる結核菌 VNTR データの解釈や活用の幅を広げるものであり、その潜在的有用性を拡張するための基礎的データといえる。

多剤耐性化に有利と思われる遺伝系統の存在

結核菌集団構造のポピュレーションシフトをとらえるモデルケースとして、全薬剤感受性株 188 株と多剤耐性結核菌 97 株(内 47 株は超多剤耐性結核菌)の集団構造を比較した。その結果、多剤(超多剤)耐性結核菌群で有意にその出現頻度が高まる遺伝系統の存在が明らかになった。

結核菌株の全ゲノム比較解析

わが国の結核菌集団構造を損なわないように選択した複数の結核菌株の比較ゲノム情報から、各遺伝系統に固有と推定される SNPs と LSPs が多数特定された。各系統群の分岐距離の推定が可能となるだろう。また、遺伝子型別に有用な SNPs の組み合わせは VNTR 法の代替法としての可能性を秘めている。結核菌集団ごとのゲノムワイドな情報の蓄積により、分子疫学は新たな発展を遂げるものと思われる。

MS II-4

分子疫学解析の臨床応用

松本 智成(大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 臨床研究部)

転換期を迎えた分子疫学解析法は臨床応用が可能なのか？結核診療において結核菌の増殖速度が遅いことがその妨げとなっているのは周知の事実である。何かしら人為的に増殖速度を増加させることは今後改善すべき問題であるがその解決には今後更なる検討と時間を要すると予想される。

Insertion Sequence 6110 Restriction Fragment Length Polymorphism (IS6110 RFLP)が中心であった時代は、結核菌の増殖の遅さゆえに臨床応用を行うことが難しかった。その増殖の遅さを克服するために Polymerase Chain Reaction (PCR)が結核診療に応用されてきた。同様に結核菌分子疫学解析の分野においても PCR が利用され特に Variable Numbers of Tandems Repeats (VNTR)が導入されるとその迅速さならびに再現性の高さにより広く使用されるようになってきた。また VNTR ではないが rep-PCR を使用して自動タイピング装置も開発されてきた。この装置は、インターネットと接続してあり個々の施設での菌の解析が終了するとインターネット回線を通じてホストコンピュータから過去に報告された結核菌を含むデータベースと照合することが出来る。

VNTR を中心とした PCR を利用した結核菌分子疫学解析を利用することにより今まで疫学解析が中心であった結核菌分子疫学解析も臨床応用することが可能になってきた。

すなわち結核菌排菌患者と接触歴のある患者が、発病し排菌した時に喀痰から直接 VNTR 解析を行うことにより接触歴と関連性があるか否かが数日で判断でき、特に Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB)排菌患者や extensively Drug Resistant Tuberculosis (XDR-TB)排菌患者と接触歴のある場合に、もともと感染していた結核菌が発病したのか、問題となる接触歴のある MDR-/XDR-TB が感染発病したか、いなかの判断に有用である。MDR-/XDR-TB 感染による発病が判明し迅速に対応することにより、さらなる感染拡大を防ぐことができる。また、順調良く治療が行われ一旦、結核菌排菌陰性化した患者が再排菌した時に治療開始時の結核菌が再排菌した場合、治療が失敗したのか、MDR-/XDR-TB の外来性再感染発病が起こったのか、はたまた検査室のコンタミネーションにより擬陽性であったのかの判断が迅速に出来、不必要な入院延長が回避出来、医療費削減にも役立つことが出来る。

ミニシンポジウムⅢ

抗結核薬の未来は明るいか？ 新薬開発への期待・現状・問題点

座長 富岡 治明(島根大学 医学部 微生物免疫学)

座長 多田 敦彦(国立病院機構 南岡山医療センター 呼吸器内科)

地球規模で見てみると、現在、年間の新患者数は約 880 万人、死亡者数は約 160 万人と推定されており、年間 1,000 万人もの人が結核治療を受けているが、多剤耐性結核 (MDR-TB や XDR-TB) の増加と HIV 感染者での難治性結核の増加が、結核治療をますます困難なものにしている。また、2006 年の調査ではわが国の結核登録患者数は約 7 万人、年間の新登録患者数は約 26,000 人、死亡者数は約 2,300 人であり、結核根絶への道はまだまだ険しいものがある。ところが、治療期間の短縮と多剤耐性結核への対策に欠かせない新しい抗結核薬、特に潜伏感染宿主体内に生存している休眠型や、抗菌薬治療に应答して増殖能を極度に低下させるかあるいは欠如するに至った持続型生残型の結核菌に有効な薬剤の開発が遅々として進まないのである。

WHO の調査では、製薬企業が抗結核薬の開発に消極的な理由は、(1) 開発に要する費用と時間、(2) 開発研究そのものの困難さ、(3) 患者の 95%以上は発展途上国で発生しているために開発費に見合うだけの収益が望めないことの 3 点に尽きるようである。然しながら、欧米では TB Alliance や Stop TB Partnership などのイニシアチブの下に結核根絶を見据えた取り組みが本格化して来ており、こうしたプロジェクト活動の今後の成果が期待される。実際に欧米では、bioinformatics の研究成果に構造活性相関手法をドッキングさせた 3 次元定量的構造活性相関分析をベースにしての抗結核薬の開発のための drug target の探索・評価と、それを応用してのドラッグデザインの先端的な研究が進められている。こうした状況に鑑み、このミニシンポジウムでは、4 名のシンポジストの先生方に、「臨床の立場から見て、現在どのようなタイプの抗結核薬が必要なのか?」、「TMC-207, PA-824, OPC-67683 の臨床的有用性に関する情報」、「前臨床段階にある新規抗結核薬の開発研究の現状とその問題点」、「新しいタイプの抗結核薬開発のための drug target の探索研究の現況」というテーマでのご講演をお願いし、新しい抗酸菌症治療薬の開発に向けての現状と問題点、ならびに新規薬剤開発のための方策についての議論を深めたい。

MSⅢ-1

臨床の立場から見て、現在どのようなタイプの抗結核薬が必要なのか？

多田 敦彦(国立病院機構南岡山医療センター 呼吸器内科)

臨床の立場から見て、なぜ、現在、新規抗結核薬が必要なのか？ どのようなタイプの抗結核薬が必要なのか？ について考察した。

日本における多剤耐性結核(MDR-TB)の頻度は結核全体の1.9%(新規症例では0.7%,再治療症例では9.8%),超多剤耐性結核(XDR-TB)では0.5%と報告されている(2002年). 2007年の新規症例におけるMDR-TBの頻度は1.2%と報告されており今後のMDR-TBの増加が懸念される. また,2008年のWHO報告書によると世界では結核全体の5.3%がMDR-TBと推定されている(新規症例では2.9%,再治療症例では15.3%). MDR-TBなかでもXDR-TBの治療率は低く長期の入院生活を強いられ生命予後も不良である. 南岡山医療センターにおけるMDR-TB45例の検討では,キノロン薬感受性MDR-TBでは89%(32/36)に排菌停止が認められたが,キノロン耐性MDR-TB(ほぼ全例XDR-TB)では22%(2/9)にしか排菌停止は認められなかった. 50%生存期間は一旦排菌停止が得られた34例では122.8月であったが,排菌停止が得られなかった11例では68.5月と比較的短期間であった. 以上より,MDR-TB,XDR-TBに有効な新規抗結核薬の開発が求められる.

日本ではHIV感染者数の増加とともにHIV/AIDS合併結核も増加傾向であり,首都圏での日本国籍塗抹陽性入院患者中HIV陽性が判明している割合は0.9%(外国国籍を含めると1%)と報告されている. 世界では結核患者のうち70万人(7.6%)がHIVに感染しており20万人が死亡したと推定されている(2006年). RFPは抗HIV薬の血中濃度を低下させることが知られており,新規抗結核薬にはRFPと同等の抗結核菌活性を有しながら抗HIV薬との相互作用がない薬剤が望まれる.

新登録結核患者中外国籍患者の割合は徐々に増加し2007年には3.3%となっており,MDR-TBやHIV/AIDS合併結核では海外からの流入という要素が今後重要になると予想される.

HRE(S)Zによる標準的治療期間は6ヶ月であるが,日本での実際の結核治療期間は平均10.2ヶ月(2005年)と報告されている. その理由としては,日本ではPZAによる副作用のリスクが高い80歳以上の割合が25.5%と高いこと,80歳未満でもPZAを加えた4剤処方割合は77.3%に留まること,6ヶ月よりも長く治療が必要とされている合併症保有者が多いこと(糖尿病ありは新登録患者の12.9%),喀痰塗抹陽性初回治療者のうち4.6%が5月目以降に少なくとも1回は培養陽性であり6ヶ月より長い治療が必要であることなどが挙げられる. また,国立病院機構50施設の塗抹陽性結核患者4021名の入院期間は平均72.2日であった(2006年). 日本におけるかつての結核治療期間は平均46ヶ月(1970年),結核での入院期間

は平均383日(1955年)であったことから比較すればいずれも大幅に短縮されているとは言え,新規抗結核薬の登場によりさらに短縮されることが望まれる. 日本での治療中断・脱落例は1.3%と低いが,海外では20%に達する地域もある. このような地域では治療期間の短縮は焦眉の課題である.

早期に症状が改善し排菌が陰性化し退院が可能となるためにはINHよりも初期抗菌活性に優れた薬剤が必要であり,治療期間を短縮するためには代謝の遅い分裂のゆるやかな菌をRFPよりも強力に殺菌し,さらに静止菌も殺菌しうる薬剤が必要である.

PZAを含む初回標準治療においては,肝機能障害の頻度は25.7%,肝機能障害のための治療中止は8.6%と報告されており,重症肝障害の頻度は0.1~0.5%,肝障害による死亡は0.002~0.01%と推定されている. 臨床現場では,副作用が少ない新規薬剤,高齢者にも副作用の少ない新規薬剤が待たれている.

また,新規抗結核薬には,経口薬であること(吸入薬でも可),服用頻度が少なくすむこと,価格が安いことなども望まれる.

非結核性抗酸菌症,特に*M. avium*症,*M. intracellulare*症(MAC)症は近年増加しているが治療には難渋することが多い. これらの菌種に対し低いMICを有し,高い血中濃度が得られ,肺への薬剤移行が良好で,細胞内の菌に有効であり,代謝の遅い分裂のゆるやかな菌・静止菌に有効であり,さらに,抗HIV薬やclarithromycinと相互作用がない薬剤の開発が切望される.

MSⅢ-2

TMC-207, PA-824, OPC-67683 の臨床的有用性に関する情報

伊藤 邦彦(財団法人結核予防会 結核研究所 臨床・疫学部)

現在いくつかの新規抗結核薬候補が臨床試験中であるが、それらの臨床的有用性に関する情報は比較的少ない。本セッションは現在臨床試験中の新薬候補である程度臨床試験が進行したいくらかの情報が入手可能な三つの薬剤 TMC-207, PA-824, OPC-67683 の臨床的有用性に関する情報を整理するものである(以下は 2008 年 12 月 10 日現在の情報である)。

(1) TMC207

以前 R207910 ないし diarylquinoline と呼ばれていた化合物である。抗菌活性は Mycobacterium にほぼ特異的と考えられている。TB complex の他 MAC, M,kansasii, M.ulcerance, M.chelonae 等に対して低い MIC 値を示す。結核菌に対する MIC 値は 0.002~0.13 $\mu\text{g/ml}$ と極めて低く、しかも 400mg 内服時の血中濃度は 5.5 $\mu\text{g/ml}$ 程度と報告されている。しかし血中蛋白結合率は 99.9% 以上と言われており、このとおりであれば血中でフリーの薬剤濃度は MIC 値前後となってしまう計算になる。RFP との相互作用により血中濃度が低下することが示されている。ヒトでの EBA 活性は 7 日目で -1 log fall (cfu/ml) 以下との報告があり INH や RFP よりも明らかに劣る。現在 phase2b 臨床試験が進行中である。

(2) PA-824 (Nitroimidazopyran)

抗菌作用は結核菌群にほぼ特異的とされる。MIC 値は 0.015~0.25 $\mu\text{g/ml}$ 程度と低い。ヒトの血中濃度に関する情報は一切公開されていないが、血中で蛋白結合率は 94% との情報があり、血中でフリーの薬剤が有効濃度に達するかどうかは微妙である。RFP との相互作用はない。動物実験では 2RMZ/1RM と比較して 2RMZPa/1RMPa, 2MZPa/1MPa, 2RZPa/1RPa (M=moxifloxacin, Pa=PA-824) などでは抗菌力は劣るようで、他の報告とあわせても少なくとも動物実験での治療初期の時点では PZA や RFP を凌ぐ効果はないようである。現在 phase2 臨床試験が進行中だが、現時点では phase1 臨床試験の結果や EBA 活性等を含めて、ヒトでの投与経験は一般に公開されていない。

(3) OPC-67683 (Nitroimidazo-oxasazole)

標準株に対する MIC は 0.006~0.012 $\mu\text{g/ml}$ と非常に低く、薬剤耐性菌を含む臨床分離株に対する MIC90 値は 0.012~0.13 $\mu\text{g/ml}$ とされている。抗菌作用は抗酸菌に特異的で、PA-824 と異なり結核菌群以外に M.kansasii にも抗菌活性を有するが、MAC 等他の NTM には無効とされている。現在 phase2 臨床試験に入っているが、蛋白結合率等を含めヒトでの薬物動態に関する情報は一般に公開されていない。実験からは RFP との間に相互作用はないものとされている。動物での drug combination に関する情報は乏しい。ヒトでの EBA 活性については一般に公開されていないが、2007 年 10 月に

IDS (アメリカ感染症学会) meeting での TB Alliance の presentation によると、Day 8 での CFU log fall は概ね 0.5 前後ないしそれ以下とされ、INH や RFP よりも明らかに劣る。現在、TMC-207 と同様の MDR を対象とした 2 つの phase2b 臨床試験が、エストニア/ラトビア/フィリピン/韓国、および日本/中国で進行中である。

MSⅢ-3

前臨床段階にある新規抗結核薬の開発研究の現状とその問題点

土井 教生(結核予防会 結核研究所 抗酸菌レファレンス部)

【 Global Alliance for TB Drug Development (TB Alliance) 】

TB Alliance が主導しサポートしているプロジェクトを”mode of action”別に下記に示す。Moxifloxacin と PA-824 を除き、他はいずれも前臨床試験段階にある。1. DNA Gyrase: Moxifloxacin, Quinolone TBK-613, Mycobacterial Gyrase Inhibitors. 2. Cell Wall Synthesis: InhA Inhibitors. 3. Ribosomes (50S): Pleuromutilins. 4. Protease: Protease Inhibitors. 5. Energy Metabolism: Malate Synthase Inhibitors, Riminophenazines, Energy Metabolism Inhibitors. 6. Multiple Targets: PA-824, Nitroimidazoles, Multifunctional Molecules. 7. Unknown Targets: Phenotypic Screening. 8. Other: GSK Focused Screening.

【 Working Group on New TB Drugs (WGND) / Stop TB Partnership / WHO 】

WGND の調査による上記以外の新抗結核薬プロジェクト(2008年進行中)を下記に示す。1. Discovery-high throughput screening: Actinomycete Metabolite Screening & Fungal Metabolite Screening (Univ. Illinois), Persistence Target Discovery / Target Discovery: Phenotypic Screening (Vertex Pharm.), Screen for Synthetic Lethality in *M. tuberculosis* (Johns Hopkins Univ.). 2. Discovery-hit to lead: Summit plc. Compounds (The Lilly TB Drug Discovery Initiative), Tuberculosis Protein Kinase Inhibitors (Vertex Pharm.). 3. Discovery-lead optimization: Dipiperidines / Homopiperazines and Piperazines (Sequella, Inc.), TL1 Inhibitors (Sequella, Inc.). 4. Preclinical-candidate selected, animal efficacy studies: CPZEN-45 (The Lilly TB Drug Discovery Initiative), DC-159a Quinolone (RIT-JATA), Nano-drug Delivery System for Anti-TB Drugs (CSIR, South Africa), SQ641 Nucleoside-based Capuramycins / SQ73 Ethylene-diamine / SQ609 Dipiperidine (Sequella, Inc.). 5. Advanced preclinical-GLP pharmacology / toxicology in animals: TB Oxazolidinone PNU-100480 (Pfizer). 6. Clinical Phase-I: Diamine SQ-109 (Sequella, Inc.), Linezolid (TBTC Study 30: CDC TBTC, Pfizer, various Universities), Pyrrole LL-3858 (Lupin Pharm. Inc.). 7. Clinical Phase-II: Diarylquinolone TMC207 (Tibotec), Rifapentine (TBTC Study 29: CDC TBTC, Sanofi-Aventis), OPC-67683 (Otsuka Pharm. Co.). 8. Clinical Phase-III: Gatifloxacin-OFLTUB (Lupin, NIAID TBRU, TRC, WHO TDR), Latent TB Infection (TBTC Study 26: CDC TBTC, Department of Veterans Affairs).

【 現状と問題点そして新たな展望 】

1. 2008年10月現在、世界では Drug Discovery 20、Preclinical 9、Clinical Testing 10、合計 39 のプロジェクトが進

行中である。しかし現状はキノロン (MFLX, TBK-613, GFLX, DC-159a) 4プロジェクト、Nitroimidazole (PA-824, OPC-67683, 新 Nitroimidazole 誘導体) 3プロジェクトが競合しており、科学的判断よりも欧米製薬企業の特許権益を巡る拮抗と緊張関係の許で開発過程が進展している: BMGF 基金を背景に米国主導型 (TB Alliance / CDC) の特許世界戦略の思惑が新薬開発の分野にも色濃く投影されている。

2. 近年注目を集めているのは Multifunctional Molecules (別名 Hybrid Antibiotic Project) で、異なる複数の抗結核薬剤 (例: RFP と Quinolone) を安定な ligand で結合し 1 分子 1 薬剤に合成する新薬開発の試みである; Hybrid Antibiotic は構成薬剤を個別に同時投与した場合に比べ in vivo で長期持続的かつより強力な抗菌活性を発現することが判明している。2008年現在、TB Alliance, Univ. of Auckland と Colorado State Univ. が共同で開発を進めている; 標的分子は Nitroimidazole 誘導体 + Compound-X。

3. 他方、既存の Rifamycin 系抗菌薬と交差耐性を示さない新規 RNA Polymerase (RNAP) “Switch Region” 阻害剤 Myxopyronin (Myx): Polyketide-derived- α Pyrone Antibiotic が見出されている (Mukhopadhyay J, *et. al.* Cell 135, 295-307, 2008); Myx は Post Rifampicin として今後の開発の可能性に期待が持たれている。

MSⅢ-4

新しいタイプの抗結核薬開発のための drug target の探索研究の現況

富岡 治明、多田納 豊(島根大学 医学部 微生物免疫学)

多剤耐性結核の増加とHIV感染者での難治性結核の増加が、結核治療をますます困難なものにしており、治療期間の短縮と多剤耐性結核への対策に欠かせない新しい抗結核薬の開発が希求されている。ところで、結核治療レジメンにおける主要な課題としては、(1)DOTSと患者の服薬遵守を促進するための投薬間隔を長くすることの出来る薬剤の開発、(2)投薬初期に高い殺菌活性を示す薬剤の使用による耐性結核菌の出現阻止、(3)新しいタイプの抗結核薬を用いての休眠型や持続生残型の結核菌の殺菌、などが挙げられる。既存の抗結核薬のほとんどは持続生残型の結核菌に対する殺菌力が弱く、結核の治療には長期間の化学療法が必要である。このことは、しばしば患者の服薬遵守に問題を生じ、ひいては多剤耐性結核菌増加の原因となる。さらに世界的には、約17億人が結核菌の曝露を受けており、こうした既感染者の体内に生存している休眠型結核菌は、活動性結核発症の潜在的なリスクとなっている。特に発展途上国における既感染者からの二次結核の発症を防ぐことの重要性を考えた場合、休眠型結核菌に対して殺菌作用を示す新しいタイプの薬剤の開発が急務である。こうした新規薬剤のデザインに当たっては、結核菌の増殖能や病原性発現に必要な代謝系や膜透過・膜輸送系と言った細胞機能の発現に重要な役割を果す酵素や制御因子などに照準を当て、そうしたものの中に新しいタイプの drug target を設定して行くのが合理的な戦略と言える。既に結核菌の全ゲノムが解明され、結核菌をはじめとする抗酸菌の増殖能や病原性に関わる遺伝子に関する多くの知見も蓄積されてきており、新しい drug target に関する研究が近年精力的に進められている。さらに現在は、drug target として有望な蛋白質の立体構造を高分解能で解析することが可能になってきており、これらの drug target 蛋白質に対する阻害剤の開発が進行中であるが、3D-QSAR analysis とのドッキングにより優れた抗結核薬の開発が加速されるものと期待される。今回は、(1) 現在までの新規抗結核薬の開発状況と、(2) 新しいタイプの抗酸菌症治療薬の開発に資するような drug target の探索について概説したい。

ミニシンポジウムⅣ

ハイリスク者の結核発病予防

座長 佐々木 結花(国立病院機構 千葉東病院 呼吸器科)

座長 豊田 恵美子(国立病院機構 東京病院 呼吸器科)

1 はじめに

本邦の結核発生状況は罹患率減少傾向が継続している。しかし、ここ数ヶ月間、いつになく続いて集団発生事例が報道され、法令で定められた健康診断を偽装し結核集団感染を生じた事件も生じており、様々な啓発活動を行っているにもかかわらず、国民感情において結核への関心は鮮やかなものとは言えない。その傾向は結核罹患率減少速度の鈍化、とあって示されつつある。

1991年、阿彦忠之先生により「予防可能例の実態からみた日本の結核対策」の報告がなされた。予防可能という見地より、結核発病要因の検討がなされたが、その中で、医学的弱者、すなわち「免疫抑制宿主からの結核発病」について、臨床医は日常隣り合わせに生じる問題であること、行政は接触者対策が拡大することから、数々の検討がなされてきた。また、本学会および日本リウマチ学会は、2005年、潜在性結核感染からの発病を防止する目的として、「さらに積極的な化学予防の実施について」を勧告した。

2010年代を迎えようとして、再び、結核罹患率鈍化の傾向が生じている。経済的不安に伴う健康への投資の縮小、社会的弱者の増大、など、様々な社会背景が結核罹患率再上昇を生じかねない。本ミニ・シンポジウムでは、再び「予防可能例」に注目し、現在の「医学的弱者における結核発病予防可能例」を、各分野の専門家に検討していただき、新時代の提言に寄与できることを狙いとしている。

2 概略

本ミニ・シンポジウムでは、臨床医による現状分析・提言を行っていただき、行政の立場から対策を完結させるかを提言していただく。臨床医側から、呼吸器領域における「副腎皮質ステロイド剤投与者における結核予防可能例」について、川島正裕先生に検討をお願いした。呼吸器領域での副腎皮質ステロイド剤投与者における肺結核発症の現状の検討、対象患者のリスク評価の現状と結核発病の頻度につき検討を行い、呼吸器領域での結核発症予防可能例を拾い上げていくための方策を提言していただく。また、松本智成先生により、「関節リウマチ治療における結核発病の問題点」について、ステロイドから抗TNF- α 製剤まで、関節リウマチ患者における結核発病の問題を検討していただく。抗TNF製剤投与における結核問題について、潜在性結核診断・治療の困難さ、発病時の対策、Paradoxical response等について、今回、新知見を踏まえ膠原病治療上の抗TNF製剤と結核対策について述べていただく。

次に、免疫抑制宿主として本邦で今後も増加していくであろう2疾患について、臨床の現場から問題点の提起を行っていただく。「透析患者における結核感染管理・発病予防対策」について、川崎剛先生にアンケート調査から透析施設におけ

る結核対策の問題点の検討をしていただいた。結核病学会・リウマチ学会による潜在性結核感染対策への勧告が他領域で浸透していない現状、透析医療に携わる医師へ潜在性結核感染治療の啓発について述べていただく。「HIV感染例からの結核発病」について、藤田明先生から、HIV感染者の増加に伴いHIV感染結核も今後増加すること、対策として、潜在性結核感染におけるQFTの有用性、HIV感染者における結核接触者健診、および病棟等における院内感染予防の重要性について提言していただく。最後に、潜在性結核感染者および結核発病者を支える行政としての立場から、白井千香先生に行政上の問題、対策をお話いただき、積極的疫学調査、患者管理、服薬支援における問題点を、臨床の現場に問題点を投げかけていただく。

3) まとめ

社会的注目度から考えた場合、現在は、結核より新型インフルエンザ対策が席捲しており、1998年前後の熱意は薄れてきている印象が否めない。しかし、今、この時点では、呼吸器感染症を呈した免疫抑制を有する患者の診療に直面した時、臨床医は「肺結核」を鑑別にしなくてはならないことになり苦労しているのではないだろうか。潜在性結核対策および結核発病者対策として、すっきりしたガイドラインの作成は困難であるが、本学会総会ではここ数年必ずこの主題が検討されており、本ミニ・シンポジウムにおける検討がその一助となるよう各演者が積極的提言を行う予定である。

MS IV-1

副腎皮質ステロイド剤投与者における結核予防可能例の検討

川島 正裕、豊田 恵美子(国立病院機構東京病院 呼吸器科)

1 はじめに 我が国は世界随一の長寿国である一方、結核罹患率は人口 10 万対 19.8 と依然として中蔓延状態であり、糖尿病・担癌状態・自己免疫疾患・腎不全等の発症あるいはそれらに対する医療的介入に伴い免疫抑制状態に陥り、結核発症を惹起しやすい現状がある。関節リウマチ等に対する TNF α 阻害薬の使用に伴う結核低蔓延国での結核発症の著明な増加を一つの契機として、本邦でも本学会及び日本リウマチ学会より「さらなる積極的な化学予防の実施」の勧告がなされ、結核発症リスク要因を有する者を対象とした潜在性結核感染への治療を行うことは容易となった。しかしながら、免疫抑制療法の基本的薬剤である副腎皮質ステロイド投与例における潜在性結核感染の治療の実態に関しては把握しにくく、副腎皮質ステロイド長期投与患者に対する INH の化学予防が結核発症のリスクを減じることを証明した報告も皆無である。今回、副腎皮質ステロイド定期投与中に結核を発症し当院に入院した患者の臨床的背景の集積から、ステロイド導入時の結核発症リスクに対する評価内容について検討を行ったので報告する。

2 副腎皮質ステロイド定期投与中の結核発症例 2006 年～2008 年の 3 年間に副腎皮質ステロイド定期投与中に結核を発症し当院に入院した症例は 39 例であり全結核入院患者の約 3% に相当する。結核発症年齢は 72.1 ± 13.9 歳(平均 \pm SD)、男女比は 14:25 と高齢かつ女性患者の比率が高かった。ステロイド投与の原因疾患は、肺病変を認めない膠原病 24 例、膠原病肺 6 例、特発性間質性肺炎 3 例、ANCA 関連肺疾患/サルコイドーシス/気管支喘息が各 2 例であり、呼吸器科領域の病態に対するステロイド導入は 39 例中 15 例(39%)であった。ステロイド投与量は平均 10.4mg/日(プレドニゾン換算)であり、39 例中 16 例(41%)で他の免疫抑制剤の併用が行われ、うち 3 例に TNF α 阻害剤が併用されていた。結核症の既往・家族歴・結核患者との接触歴のいずれかを有するのは 39 例中 14 例(36%)と高頻度であった。結核既往を有する 9 例中 2 例で化学療法歴があったが抗結核薬の副作用により標準治療は行われず治療期間も不十分であり、化学療法歴のない 7 例についてはステロイド導入時に化学予防は全例行われていなかった。当院入院時の胸部画像の検討では、胸膜や肺門・縦隔リンパ節の石灰化などの陈旧性肺結核を疑わせる所見を 39 例中 23 例(59%)に認めたが、そのうち化学予防を行われたのは TNF α 阻害薬を併用されていた 1 例のみで、その 1 例も治療中断に至っていた。副腎皮質ステロイド投与中の結核発症例の検討では、潜在性結核感染の治療に対する認識と積極性が不十分なことは明白である。また既往歴からみた過去の不適切な結核治療の存在および化学予防中断例の存在から結核治療中のアドヒアランスの重要性が浮き彫りにされる形となった。

3 副腎皮質ステロイド投与者での結核発症予防可能例

を拾い上げていくための方策 当院での経験例を教訓として、副腎皮質ステロイドの長期投与が予想される場合には潜在性結核感染の治療を意識した結核発症リスクの評価が重要である。結核発症リスクの評価を呼吸器科医或いは感染症専門医以外の診療医にも徹底させ、その精度を高めるための方法としては、関節リウマチに対する TNF 阻害療法施行ガイドラインで採用されている化学予防の判断基準としての評価項目(結核治療歴、活動性結核患者との接触歴、ツ反所見、胸部 X 線所見)を、結核発症のリスクの評価方法として副腎皮質ステロイド投与予定者にも適用可能か否か検討する必要がある。また上記項目にて結核感染の有無の判断が困難な症例に対しては、微細な胸部病変の評価のため胸部 CT は必須であり、さらに QFT・エリスポットなどのより感度の高い結核感染診断法を併用することが推奨されるが、原病そのものの免疫変調または投与されている DMARDs 等の影響によりこれらの免疫学的検査にどのような影響が及ぶか、またそれをふまえたカットオフ値をいかに設定すべきか十分に検討の余地がある。また呼吸器疾患の病態に対して副腎皮質ステロイドの導入を検討する場合には、原疾患に伴う陰影に紛れ陈旧性肺結核の病変の存在を見逃してしまう場合や肺結核を併発していても原疾患によるものと思込む可能性があり十分に注意が必要であり、慎重な検討が必要な症例に関しては呼吸器科医、放射線科医及び結核専門病院との連携も重要である。

MSⅣ-2

関節リウマチ治療における結核発病の問題点 - ステロイドから抗TNF- α 製剤について

松本 智成(大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 臨床研究部)

抗サイトカイン療法の出現により、関節リウマチの加療は寛解導入が可能となって来た。その中心の一つを担う抗 TNF 阻害療法が結核発症の頻度をあげる事が発表され結核問題がクローズアップされてきた。

世界の人口の約3分の1が結核感染している中、関節リウマチ患者に対して早期に抗 TNF 製剤を含む生物製剤投与が推奨されることは、結核発症の爆発的な増加を引き起こす可能性がある。このような観点により結核発症なしに抗 TNF 製剤を投与することは重要な課題の一つである。2004年に日本における抗 TNF 製剤投与における結核問題について、本学会総会にて発表した。

1. 結核感染の診断が難しい。
2. 予防内服法が確立していない(いつから、いつまで)。
3. 典型的な結核像をとらないため抗 TNF 製剤投与中の結核発病診断が難しい。
4. Paradoxical response を起し結核加療が難しくなる。
5. 結核発病にて抗 TNF 製剤を中止するとリバウンドを起すので結核発病時の関節リウマチの治療が難しい。また抗リウマチ薬と抗結核薬の薬の数が多くなり薬の相互作用に気をつけねばならない。
6. 結核治療後の関節リウマチの加療法が確立していない。
7. 結核と関節リウマチ療法を診療できる医療機関の確保が難しい。

日本におけるレミケード投与が5,000人を越え結核に対しても新たな知見が得られて来た。今まで不可能と思われて来たが適切な抗結核薬の存在下では結核発病することなしに抗 TNF 製剤を投与できる可能性が出て来た¹⁾。

今回、新知見を踏まえステロイド剤投与ならびに抗 TNF 製剤と結核対策について述べる。

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

MS IV-3

血液透析患者における結核予防可能例の検討

川崎 剛(国立病院機構千葉東病院 呼吸器科)

1 はじめに

本邦の結核罹患率は2007年には人口10万対19.8と減少傾向であるが、先進諸国の中では依然中蔓延国である。結核罹患率をさらに低下させるためには新たな結核感染および発病者を確実に減らす対策が必要であり、本邦での結核発病が高齢者、免疫抑制宿主などに偏在している現状から、結核発病のハイリスク者への対応は重要である。血液透析(hemodialysis:以下HDと略)患者の結核発病リスクは一般人口の約2~25倍高いと言われており、結核を発病した場合に院内感染をもたらす可能性がある。潜在性結核感染(latent tuberculosis infection:以下LTBIと略)患者の発病予防策として、2005年2月に本学会予防委員会および日本リウマチ学会は「さらに積極的な化学予防の実施について」を勧告したが、透析施設での活用の現状は不明である。またHD患者への新たな結核感染を予防するために院内感染対策が重要と考えられるが、透析施設での対策の現状は不明である。今回、HD患者における発病予防と透析施設における結核の院内感染対策の現状について検討したので報告する。

2 千葉県内透析施設アンケート

千葉県内透析施設127施設にアンケート調査を行った。回答施設は55施設(回収率43.3%)であった。本学会の勧告について、「知っていた」が8施設、「知らなかった」が46施設であった。HD導入前にLTBIの評価について、自施設にて行うが21施設、他院または他科に依頼するが4施設、行わない施設は30施設であった。LTBIの評価を自施設にて行うと回答した21施設中、HD導入前の胸部画像検査による活動性結核精査についてはすべての施設が行っていたが、HD導入前にツベルクリン反応検査、クオンティフェロンTB-2Gを行うかについては、21施設中行うが5施設、行わないが16施設であった。HD導入前にLTBIが疑われる患者に対してLTBI治療としてINH投与を行うかについては、自施設にて行うが5施設、他院または他科へ依頼するが7施設、行わないが9施設であった。自施設にて行うと回答した5施設のうち、自施設でのLTBIの診断が正しいのか疑問が残ると3施設が回答しており、INH投与を行わないと回答した9施設のうち、4施設がLTBIの治療指針が分かりにくい、自施設でのLTBIの診断が正しいのか疑問が残ると回答した。結核の院内感染対策について、行っているが48施設、行っていないが7施設であった。過去に透析患者が結核を発病した経験があるかについては、あるが20施設、ないが35施設であり、結核の院内感染の経験があるかについては回答した全16施設がないとの結果であった。

3 HD患者における結核予防策について

1)LTBI患者からの発病予防策としては、2005年12月に改定された「医療環境における結核菌伝播予防のためのCDCガ

イドライン」では、慢性維持透析を必要とする末期腎疾患患者はLTBIの判定のため、一度は結核菌感染の検査をうけるべきであるとしており、一方、本学会ではLTBIと判断した場合には積極的に治療を行うことを勧告している。しかし、日頃透析医療を行っている現場におけるアンケート結果では、本学会の勧告が透析医に周知されているとは言えず、LTBIの診断および治療の施行に際して、困惑している透析医が少なからず存在することが判明した。このことから、透析医へLTBIについて啓発を積極的に進めていく必要があると考えられた。また、HD患者が感染性結核患者と新たに接触した場合には、保健所を中心として「感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き」に沿って、LTBIの発見と進展防止、新たな結核患者の早期発見および感染源及び感染経路の探求を目的とした対応がなされることが重要である。

2)HD患者は結核発病リスクが高いと報告されている。透析基礎疾患の第一位である糖尿病性腎症では、更に発病リスクが高まる可能性がある。HD施行中の患者管理を行い、肺外病変も含め結核の早期診断を行っていくことは重要である。

3)HD施設の規模は多様であり、院内感染対策において結核への対策のみを重視することはできない。施設長は様々な感染リスクの高い医療現場であることを意識し、環境整備、職員健康管理について充実させていく必要がある。

MS IV-4

HIV 感染者からの結核発病予防について

藤田 明(東京都立府中病院 呼吸器科)

【はじめに】

HIV 感染症は結核発病の最大のリスク因子であり、20～200倍発病の危険が高まると言われる。また、結核は AIDS の日和見感染症であるニューモシスチス肺炎などと比較して、CD4 陽性リンパ球数(CD4)が減少していなくとも発病する。日本のエイズ動向委員会によると、2007年には HIV 感染者・AIDS 患者の累積数 14,187 人に達した。厚労省研究班の調査などによると AIDS の指標疾患のうち結核合併は約 10%を占めている。一方、結核患者全体のうちの HIV 感染者の比率は正確な統計がないが、首都圏では約 1%が HIV 陽性との調査結果があり、HIV 感染者の増加に伴って HIV 感染結核も今後増加することが懸念されている。

【HIV 感染症における潜在性結核感染症の診断】

HIV 感染結核の発病形式としては、(1)既感染から再燃する場合と、(2)初感染からそのまま発病する場合、があるが、「予防可能例」を検討する上で中心となる潜在性結核感染症(LTBI)の診断に関して述べる。米国では、HIV 感染者に対してツベルクリン反応(ツ反)による LTBI 治療の基準があったが、日本では、BCG 接種の影響や、HIV 感染結核でツ反陰性例が多い、などの理由から、ツ反の適用が困難であった。近年、QFT が開発され HIV 感染者を対象とした研究は国内外で進められており、演者らの検討(2007年日本結核学会総会発表)では CD4 が 50 以上の例において QFT は結核感染診断に利用出来そうであり、また LTBI 治療の判断基準となり得ることが示された。この結果を踏まえて、都立府中病院において HIV 感染者の診療時に QFT-2G を実施したところ、2008 年末現在 19 例中陽性 1 例、疑陽性 1 例が発見された。しかし、CD4 が 50 未満例においては課題が残されている。

【HIV 感染診断後に結核を発病した症例検討】

日本では HIV 結核感染のうち HIV と結核の同時期診断例が少なくないが、都立駒込病院および府中病院で結核治療を受けた患者リストをもとに、HIV 感染症として医療機関受診歴がありながら結核を発病した 17 例を抽出し、予防の余地があったか否かに関して検討を行った。結核発病時の CD4 陽性リンパ球数は 4～908 とさまざまであった。しかし、注目すべきは抗 HIV 薬のアドヒアランス不良(治療拒否を含む)5 例、免疫再構築症候群としての結核発病 2 例、であった。抗 HIV 薬のアドヒアランス不良は HIV 感染症の治療失敗のみならず、結核発病のリスクを高める可能性があり、アドヒアランスの維持も予防に寄与するものと思われる。アドヒアランスの重要性を改めて喚起したい。抗 HIV 薬開始後の免疫再構築症候群の予防に関しては、QFT の結果により LTBI 治療を先に開始しその後抗 HIV 薬を開始する方法も勧められる。

【接触者健診および院内感染対策におけるハイリスク者としての重要性】

HIV 感染症は、結核接触者健診において「ハイリスク接触者」として定義されており、健診の優先度は高い。しかしながら、地域で接触者健診の対象者を決める際に HIV 検査は実施されていないし、HIV 感染者自身は申告しないことも想定されるので、HIV 感染者に関わる医療関係者や機関は、周囲に結核患者が発生した場合にはハイリスク者として健診を受けて必要な措置を受けることを、HIV 感染者にあらかじめ情報提供しておくよう望まれる。

1990 年前後、ニューヨーク市において HIV 感染者の院内結核集団感染の事例が報告された。日本国内では HIV 感染者における院内集団感染は報告されていないものの、一般病院における結核感染事例は報告されている。また、多剤耐性結核の脅威もある。HIV 感染者の増加や高齢化に伴って他疾病による入院機会増加も予想されることから、結核院内感染対策の中でも HIV 感染者などのハイリスク者に対してとくに留意した体制を整備する必要がある。

【結論】

HIV 感染者の診療においては、(1)CD4 が 50 以上の場合は QFT を実施し、(2)抗 HIV 薬開始後はアドヒアランス維持に留意し、(3)結核患者接触時に適切な対応を行うことが、HIV 感染者の結核発病予防に寄与すると考える。(共同研究者: 都立駒込病院感染症科 村松 崇、味澤 篤)

MS IV-5

潜在性結核感染治療者の管理上の問題

白井 千香(神戸市保健所 予防衛生課)

〔はじめに〕 潜在性結核感染症 (LTBI) の診断は、接触者健康診断の結果、保健所で把握されることが多い。明らかな医学的ハイリスク要因がなくても、特に濃厚接触者として最近の結核感染が考えられる若年者については、発病のハイリスク者である。結核既感染率が低下している若年者では集団発生も危惧される。一方、少子高齢化により既感染の高齢かつ合併症を有する医学的ハイリスク者の割合は増えると考えられる。

〔感染症法による LTBI の法制度〕 2007 年改正の感染症法では、法第 12 条に基づき、二類感染症である結核は患者 (疑似症患者を含む) および無症状病原体保有者 (治療を必要としない者は除く) を直ちに届出なければならない。届出後、投薬を行う際には、医師の診断に従って本人が公費負担申請を行う。つまり、治療が必要な場合は年齢に関わらず、従来の「初感染結核」のみならず、既感染者で免疫抑制剤使用者を含めて、無症状病原体保有者として届出が必要がある。従来は発病予防のための「予防内服」であったが、現在は「潜在性結核感染症」という疾患との認識で「治療」として投薬される。

〔LTBI 治療における保健所の役割〕 届出を受理した保健所は患者登録を行い、保健指導及び服薬継続支援、必要に応じて家族や接触者への積極的疫学調査を行う。医学的ハイリスク者は、「潜在性結核感染症」の発生届がなければ登録されず、かつ公費負担申請もされなければ、治療の実態は把握できない。LTBI を届出の対象とする理由は以下に挙げる 1)。(1)乳児のコッホ現象から初感染結核と判明した場合、周囲に結核患者がいることを考え、感染源探索のため接触者健診を行う。(2)LTBI の治療は脱落が多く、可能ならば服薬支援の対象とすべきである。(3)LTBI の治療をしても発病することがあり、有症状時の早期受診など、適切な健康教育を必要とする必要がある。(4)LTBI の治療は欧米の低蔓延状況の国々で、結核の根絶に向けた重要な戦略となっている。

〔神戸市の LTBI の現状〕 法改正後の H19 年 4 月から H20 年 12 月までに、神戸市に LTBI の届出があったのは 86 例で、接触者健診をきっかけとした発見は 81 例 (94%) であった。デンジャーグループからの発見 10 例 (12%)、医学的ハイリスク者 2 例 (2%)、コッホ現象 1 例 (1%) であった。既感染の医学的ハイリスク者は届出例以外把握していない。また、LTBI 治療が必要とされたにも関わらず服薬拒否や脱落例もあり、個別に考慮した支援をしても、全てには DOTS に準じた服薬支援ができていない。

〔先進諸外国における LTBI 治療の考え方〕 ATS/CDC の資料 2) によれば LTBI の治療について、対象者を治療完了する計画がなければツ反応検査は行うべきではなく、LTBI に重点をおいた治療開始前の評価について、医療従事者に求

められることは次のとおりである。(1)患者とのラポールの確立。(2)患者の発病リスクを詳細に話し合う。(3)治療の有益性や規則的服薬の重要性を強調。(4)副作用を検討。(5)最善の経過観察計画を確立。また、結核のハイリスクグループを重点的に治療しようという政策は、その集団における発病予防が、患者個人と公衆の健康に有益であるとして行われる。対策はハイリスクグループ (例:ホームレス、医療サービス過疎集団、長期ケア施設入所者等) の発見から始まるので、社会的かつ倫理的な影響を考慮すべきである。

〔LTBI 治療の評価〕 LTBI 治療の目的は結核を顕在化させないことである。患者個人としても地域的な対策としても、服薬後の評価が重要である。ハイリスク者の把握として届出の遵守と登録患者の治療評価を行政の管理に含めることが望ましい。

参考資料 1) 改正感染症法における結核対策, IASR Vol.28 No.7 (No.329):190-192, July 2007

2) ATS/CDC, Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection, Am J Respir Crit Care Med 161: S221-S247, 2000 (邦訳:中菌他, 選択的ツベルクリン反応検査と潜在結核感染症の治療, 資料と展望 36: 25-68, 2001)

ミニシンポジウムV

日本における多剤耐性結核

座長 露口 一成(国立病院機構近畿中央胸部疾患センター)

座長 大野 秀明(国立感染症研究所)

2007年のわが国の結核罹患率は19.8(人口10万対)と初めて20を下回るなど、日本における結核対策は順調に進んでいるかのようである。また、結核予防法の感染症法への統合、QuantiFERON法を初めとする新たな診断系の登場、さらにはDOTSの導入など、結核医療を取り巻く環境が急速な変化を遂げているのは周知のことであろう。このようにわが国の結核医療の将来には一見光明が射しているかのようであるが、その影には依然とした薬剤耐性結核や外国人結核、HIV感染合併結核などの諸問題が潜んでいる。薬剤耐性結核は臨床的にも身近な問題でありかつcritical issueであるが、他方man-made diseaseとも呼ばれる様に、その背景に人為的な要素が大きく絡んでいる。なかでも多剤耐性結核(MDR-TB)や超多剤耐性結核(XDR-TB)は極めて治療が困難となるなど、医療従事者、患者双方に精神面も含め大きな負担として重く押し掛かる。わが国で2002年に発表されたデータではMDR-TBは1.8%、XDR-TBは0.5%となっているが、今後の動向は予断を許さない。これまでも薬剤耐性結核を扱ったシンポジウム等は本学会でもたびたび開催されてきたが、本シンポジウムではわが国の薬剤耐性結核、とくにXDR-TBを含めたMDR-TBに焦点を絞り、より基本的かつ臨床的な内容に踏み込んでみたい。まず日本における最近のMDR-、XDR-TBの現状、動向を知ることは重要である。またそれらの背景にある患者情報は疫学上有益なものと期待される。これについて座長の一人である露口一成からわが国の耐性結核の現状について述べさせて頂く。結核症の治療において抗結核薬のレジメンを考えることは治療の成否を握ることである。とくに既治療患者においては過去の治療歴を詳細に聴取すると同時に、それら既使用薬剤に対する耐性化も同時に考慮することが必要となる。しかし、最終的には分離菌の薬剤感受性試験の成績により使用薬剤が決定されるが、必ずしもこの過程は現在でも迅速とはいえない。一方、薬剤感受性に関する遺伝子診断はrifampicinではすでに実用化されているが、果たして臨床現場での有用性はどうか。これについても露口の検討成績をもとに述べさせて頂く。また、一旦結核患者がMDR-TB、XDR-TBと判明した場合、その治療を担当する医師は外科的治療も含めた効果的な治療法を再検討することとなる。だが、効果的な薬剤が極めて限られるなど手詰まりの状態を打開する方策はあるのだろうか。この点に関し、結核予防会の吉山崇先生に、複十字病院での治療成績をもとに予後因子や外科的治療の効果についても言及して頂くことにした。一方、抗結核薬に目を転ずると、rifampicinの登場以後実用化された抗結核薬は皆無に等しいのは周知のことと思われる。ここ数年ではlevofloxacinやmoxifloxacinなどのキノロン系薬の抗結核薬としてのあり方が注目されているが、長期投与での問題やレジメンのありか

た、さらには抗結核薬として保険適応がないなどの解決すべき問題は多い。世界的にはGlobal Alliance for TB Drug Developmentなどが中心となり、新たな抗結核薬の開発もここに来て盛んになっており、わが国においてもOPC-67683などが候補として発表されるなど、薬剤耐性結核に対する新たな切り札としての期待感も高まっている。結核研究所の土井教生先生からはこの次世代の抗酸菌化学療法の見通しについて有用なお話をお伺いできれば幸いと考えている。最後に、結核予防法が統合された感染症法においては感染性結核患者に対し法的拘束力をもって隔離入院が行われることとなったが、それと同時に従来以上に患者の人権にもより慎重に注意を払う必要がある。この点も踏まえ、薬剤耐性結核を生み出さないための治療のあり方、さらには薬剤耐性結核患者の治療・支援のあり方はどう在るべきか、この点につきNHO東広島医療センターの重藤えり子先生に海外での実情も含め講演をお願いすることにした。本シンポジウムでは各分野のエキスパートの先生方に講演をお願いし、日々の結核診療に対し充実した内容になるものと確信している。フロアも含め活発な議論も期待したい。

MS V-1

多剤耐性結核の疫学、診断

露口 一成(近畿中央胸部疾患センター)

わが国における結核菌の薬剤耐性率については結核療法研究協議会が概ね5年ごとに調査している。2007年に発表された2002年の最新のデータによれば、初回治療例、既治療例での多剤耐性率はそれぞれ0.7%、9.8%となっている。1997年の前回データではそれぞれ0.8%、19.7%であり、既治療例での耐性率は大きく低下しているが初回治療例ではあまり変化していない。すなわち、個々の症例に対しては耐性を誘導することなく適切な治療が行われるようになったが、感染防御を含めた公衆衛生的対策にはあまり改善がみられていないといえる。また見方を変えれば、病歴からは予想がつかず感受性検査が出て初めて多剤耐性と判明する例が割合として増加していることにもなる。

ここで問題となるのは、わが国の多くの結核医療機関では新規入院結核患者は一般的に大部屋に収容されることである。耐性結核患者から感受性結核患者への耐性菌再感染が起こりうる事が明らかとなった現在、本来はCDCガイドラインが推奨するように、新規患者は感受性検査が判明して有効な化学療法が行えていることが確認できるまでは全例個室収容とするのが望ましいのであるが、わが国の現状では困難である。であれば次善の策は、少しでも早く感受性検査を行って多剤耐性結核患者を発見し陰圧個室へ隔離することである。現在、MGITやプロスミックなど液体培地による感受性検査の普及により、以前に比べると感受性結果は早く判明するようになったが、それでも検体採取から3-4週は要している。近年結核菌の耐性遺伝子に関する研究が進み、分子生物学的手法により耐性遺伝子の変異を検出して感受性の有無を判定する方法が開発された。その一つであるジェノスカラー Rif TBは、喀痰などの臨床検体からRFP耐性遺伝子である*rpoB*領域をPCRで増幅し、line probe assayを用いて変異の有無を検出するキットである。当院では、平成19年11月より、入院時喀痰塗抹陽性・結核菌PCR陽性例に対してジェノスカラーによるアッセイを行い、RFP耐性と判定された例については多剤耐性の可能性が高いと考えて陰圧個室に隔離するようにしている。従来の小川比率法・MGIT法との比較を行ったところ、従来法によるRFP耐性をgold standardとした場合の感度は93.3%、特異度は99.7%と優れた一致率であった。またジェノスカラーでRFP耐性と判定された15例のうち、従来法でも耐性と判定されたのは14例であり、うち11例は多剤耐性であった。本法は多剤耐性結核のスクリーニングに有用であり、入院後短期間で隔離を行うことができた。

感受性を迅速に判定する利点としては、再感染の防止の他に、早期に有効な化学療法が行えること、不要な薬剤による副作用の防止、有効薬剤の不足による新たな耐性誘導の防止などがあげられる。RFPに加えてINHの感受性についても耐性遺伝子により判定する方法も実用化されつつあり、いず

れ結核の診断時に同時に多剤耐性の診断が可能となることが期待される。

MS V-2

多剤耐性結核の治療成績

吉山 崇(結核予防会複十字病院)

複十字病院の多剤耐性結核の治療成績を報告する。2000年から2005年に治療を開始した例を1990年代の例と比較すると治療成績の改善は認められなかった。治療を完了し年間再発を認めなかった治癒例は1990年代100例中62例に対し、2000-2005年は33例、陰性化し治療を完了したところまで観察している例が8例対26例(以下1990年代対2000-2005年を示す)、菌陰性化し転院帰国が4例対15例、菌陰性化し非結核死亡が3例対6例、菌陰性化後中断が3例対4例、菌陰性化し治療中が0例対3例、治療失敗(排菌陽性継続、陽性のまま死亡、陽性のまま転院、陽性のまま中断など)が20例対15例であった。XDRTBの治療成績については、1990年代の症例はニューキノロンの薬剤感受性検査が行われていないため、当院においてXDRであった6例に加えて当院では菌陰性あるいはXDRではなかったが他院の検査でXDRで臨床的にもXDRに相当するものであった2例を加え、2000年以降の症例8例を検討した。5例に手術が行われ2例治癒、2例菌陰性化し転院、1例陰性化した。が早期に治療終了し再排菌し再手術となり再度菌陰性化、手術を行わなかった3例中1例排菌陽性のまま死亡、2例排菌陽性の状態で治療中断しており、手術症例以外の治療成績は悪かった。XDRでなくても、十分強力な治療を施行し得ないと菌陰性化は望めず、内科的治療で5ヶ月以内に菌陰性化しなかった例については、予後が悪いが、では菌陰性化した症例のその後の長期的な予後はどうであろうか。内科的治療で治療を完了しその後2年間再発なしを確認されている48例と、内科的治療でいったん菌陰性化するも治療中再排菌した15例を比較した。6ヵ月後に使用できた強力薬剤(一次薬、その他のアミノグリコシド、フロロキノロン、エチオナミド)数が多く、糖尿病ではなく、非空洞例あることがそれぞれ独立して有意に治癒群に多く見られた。強力薬剤ではなく、使用できた全薬剤数を用いてもその数が多いほうが独立して治癒例が多かったが、強力薬剤の方が修正オッズ比が高かった。5ヶ月までに排菌停止したが、6ヶ月目の時点で使用できた強力薬剤が0-1剤で、パス、サイクロセリンいずれかが使用できた例7例中6例で再排菌しており、弱い薬のみでの治療継続は再排菌のハイリスクと思われた。外科治療の後排菌がとまらずあるいは治療中に排菌した例7例と治癒した例41例とを比較したところ、糖尿病あり、術後使用できた強力薬剤2以下の二つの因子で独立して、排菌とまらずあるいは治療中の排菌が有意に多くみられた。一方、治療終了後再排菌した例3例はいずれも非糖尿病症例であった。文献的にはXDRに対する治療の改善の報告も見られているが、当院での治療成績は手術例を除いては芳しくなく、また、多剤耐性結核の治療成績の改善も見られていない。オフロキサシンの登場も1980年代であり、その後交叉耐性を有しない新

しい薬の登場はなく、一方カプレオマイシンなど二次抗結核薬の削除など多剤耐性結核治療に対しては改善点が見られていない。今後の治療改善においては新薬の適切な使用が最も重要であり一剤追加による新薬耐性を防ぐ必要がある。

MS V-3

多剤耐性結核に対する新たな治療薬

土井 教生(結核予防会 結核研究所 抗酸菌レファレンス部)

【日本と世界の M(X)DR-TB】

我国での推計新規 MDR-TB は 300~400 人/年だが、世界では毎年約 50 万人の新規 MDR-TB 患者が発生し(約 10%が XDR-TB)、13 万人/年の患者が MDR-TB で死亡している。先進諸国の M(X)DR-TB とは対照的に、発展途上国における M(X)DR-TB は、長年、安価で治療効果の低い 2 次薬の不安定な供給体制の下で拡大した 20 世紀・結核対策失敗の時代の負の遺産である。

【M(X)DR-TB に有効な新抗結核薬】

1. 2000 年に Stop TB Partnership と TB Alliance が設立され、現在、新抗結核薬開発の世界の推進力として機能している。両者が 2006 年に掲げた目標は (1) 2010 年までに最初の新薬の臨床導入、(2) 2015 年には、すべて新薬からなる次世代の結核標準化学療法レジメンを確立し、治療期間を 3~4 ヶ月に短縮することであった。2. 臨床試験を続行中の新薬開発プロジェクトは、*Phase-I*: Diamine SQ-109、Pyrrole LL-3858、*Phase-II*: Diarylquinolone TMC207、Nitro-dihydro-imidazo-oxazole OPC-67683、Nitroimidazole-oxazine PA-824、*Phase-III*: Gatifloxacin (GFLX)、Moxifloxacin (MFLX) の 7 種類。この内 MFLX と GFLX を除く 5 薬剤が M(X)DR-TB に有効である。PA-824 と OPC-67683 は結核菌にのみ特異的、TMC207 は抗酸菌特異的な抗菌活性を示し、PZA との併用時に顕著な相乗効果を示す; 3 薬剤ともに分裂休止型の結核菌に対しても殺菌的な活性を示す。3. 現在 MDR-TB 症例を対象に TMC207 (200 ~ 400 mg/d: South Africa 6 sites, India/Russia/Latvia/Peru: TMC207 + PZA + KM-ETH-OFLX-CS) と OPC-67683 (200~400mg/d: 中国 2, Estonia 2, 日本 2, 韓国 3, Latvia 1, Lesotho 1, Peru 1, Philippines 1, 米国 1, 計 9 カ国 14 sites) は世界同時開発のプログラムに沿って *Phase-IIb* を展開中。2005 年に *Phase-I* を開始した PA-824 (200mg/d: Cape Town in South Africa et. al.) も現在 *Phase-IIb* を継続中。

【日本で合成され前臨床試験段階にある M(X)DR-TB に有効な候補化合物】

1. Capuramycin/TL-1-Inhibitors (IC₅₀ (TL1) 10 mcg/ml; MIC 8 mcg/ml; Sequella Inco./Sankyo)、2. 核酸系抗生物質 CPZEN-45 (MIC 3.13 mcg/ml; The Lilly TB Drug Discovery Initiative)、3. キノロン耐性菌に有効な新世代レスピラトリーキノロン DC-159a (MIC 0.06 mcg/ml; 第一三共) これらはいずれも結核研究所で基礎研究過程を経て上記開発段階に達した化合物である。

【次世代 3~4 ヶ月結核標準併用治療レジメンへの動向】

1. MFLX、OPC-67683、PA-824 は INH の位置に新薬を置き換えた併用レジメンにより臨床導入を図っている、近い将来

INH は結核化学療法から姿を消すことになる。2. 抗 HIV 薬と拮抗する主要薬剤 RFP だが、まだ当面、必須の併用薬として用いられる。しかし、新規 RNA Polymerase “Switch Region” 阻害剤 Myxopyronin (Myx) が見出されおり、RFP もいずれ消えゆく宿命を負っている。3. PZA は TMC207、OPC-67683、PA-824 と良好な併用効果を示し、EB (将来 Diamine SQ-109 に置換) の併用も PK/PD 基礎検討上で問題は無い。4. 多彩な新薬開発とその臨床導入時期を目前に控えて Working Group on New TB Drugs (WGND) / Stop TB Partnership / WHO は 2008 年 10 月の定例会議(パリ)で、Core-Group と 5 つの Sub-Groups: (1) Biology/Targets、(2) Candidates、(3) Tools、(4) Clinical Knowledge、(5) Clinical Trials Capacity を設定し、組織体制の刷新と機能強化を図っている。

【今後の展望】

1. OPC-67683 は 2012 年、TMC207 は 2013 年の臨床導入を目標としており、他の新薬の臨床導入の目標年度を視野に入れると「M(X)DR-TB 治療」は遅くとも 5 年~7 年以内に確実に達成可能な標的として射程距離圏内に収められる。WGND と TB-Alliance では「M(X)DR-TB 治療」は既に予定された未来の既定事項であり前提である。2. 「少なくとも 2 剤以上の新薬を含む次世代治療レジメン開発とそれに向けたアプローチ (PK/PD Study; Trial Sites Networks and GCP)」、 「複数の新薬を組合せた臨床試験 Phase-IV 構想」、未知の領域だが、これが両組織における目下の重要論題である。3. 新世代化学療法の導入・普及と M(X)DR-TB 治療、将来の結核対策の成否は「高度蔓延諸国に対する抗結核薬剤の安定供給体制の構築と整備」にかかっている。

MS V-4

多剤耐性結核患者の隔離と人権、治療体制

重藤 えり子(国立病院機構東広島医療センター)

〔日本における問題点〕 感染症法の下では、感染性結核患者に対しては入院勧告により法的拘束力をもって隔離入院が行われることになった。入院勧告とその解除に関する基準に関する厚労省通知によると、入院勧告の解除には喀痰の抗酸菌検査における連続3回の陰性確認が必要とされる。この条件を適用すれば菌陰性化の見通しが立たない多剤耐性結核患者の一部は一生退院できない。長期入院患者に関する研究(結研 加藤先生)によれば、慢性排菌者434例中117例は入院したきりであり、さらにこのうちの78%は直近の1年間外出・外泊もしていなかった。一方、感染性が高い状態にあるにもかかわらず入院を拒否、あるいは無断で離院して行方不明になる患者もある。現在、日本で結核の入院治療を行う医療機関では、精神疾患による閉鎖病棟への収容の場合を除けば、説明・説得しても離院しようとする患者を引き止めることは出来ない。また、一部ではあるが飲酒や暴力等の問題行動のため医療機関の立場からも退院を認めざるを得ない患者もある。結核病棟を持つ医療機関94施設へのアンケート調査で61施設から回答があり、回答時点で入院患者がゼロであった4施設を除く57施設について分析した。この中で34施設、うち50床以上の28施設中23施設で主治医の退院許可なく退院した(自己退院)感染性結核患者の経験があった。予定退院も18施設で認めていた。退院先は予定退院では大半が自宅であったが、自己退院では住所不定者が多く26施設から、自宅への退院は23施設から経験があると報告された。

〔ヨーロッパにおける拘束治療と慢性排菌者への対応〕 オランダおよびドイツの結核の長期療養施設においては拘束治療が行われていた。拘束命令の対象は1)正常な判断力がなく服薬の継続ができない(多くが精神疾患、薬物中毒患者)2)入院治療を開始しても無断で離院し治療を放棄することを繰り返す患者であり、説得と命令に従わない場合には警察力も発動して病院に搬送し、鍵がかかる部屋または病棟内に拘束する。法的に可能であるのは「拘束」であって「治療」を強制することはできないが、治療を受けなければ拘束が解かれられないことが理解できると大半の患者が治療を受けるようになる。患者の権利保障のための法制度も整備されている。このシステムの効果は、感染性の期間隔離されて社会への感染を防ぐことが出来ることと共に、治療中断が繰り返されないため薬剤耐性が増加しないことである。両国とも薬剤耐性率が高い東欧諸国等からの流入患者も多いが、多剤耐性であっても確実に治療が行えるため慢性排菌状態に陥る患者は極めて少ない。慢性排菌者はこのような拘束施設にはほとんど入院しておらず、オランダでは以下の条件の下でホーム・アインレーションが行われる:患者が自らの感染性と疾患について理解しており、自宅に留まるという確信が持てる、患

者の自宅と地域の状況を考慮する(具体的条件として、咳のときは口を覆う、寝室は家族と別にする等)

〔日本における多剤耐性結核患者への対応を考える〕欧米で拘束対象となっている患者の多くは薬物中毒、精神疾患を持っているが、日本においてはこのような患者は精神科病床に設置された結核病床で精神疾患の治療も合わせて行われるので結核治療も成功しているものと考えられる。しかし、措置入院の対象にならない場合、また精神疾患はないが生活観の違いから、入院生活に不適應である、周囲への感染性や治療の必要性についての理解力がない等、医療従事者の努力によっても入院しない、または治療を継続できない患者もある。この状況は日本における多剤耐性中の超多剤耐性の比率が高い要因となっていると考えられる。薬剤耐性結核の治療は早期に強力に行うほど、患者本人とつても社会全体にも負担は少なくなる。また、患者の人権制限は一時的である。慢性排菌化を防止するためヨーロッパにおけるような拘束治療が現実に行えるシステムは日本においても有効に働くと考えられる。実現には施設・医療者・法制面の整備が必要である。既に慢性排菌状態となっている場合には患者の人権制限は重大である。周囲への感染の拡大の可能性を最小限にする条件を整え、自宅での生活も積極的に可とすべきであり、そのための具体的な条件の提示は医療側の責任と考える。

ミニシンポジウムⅥ

肺非結核性抗酸菌症の外科治療

座長 中島 由槻(国立病院機構東京病院呼吸器外科)

座長 菊池 功次(埼玉医科大学総合医療センター呼吸器外科)

2007年、ATSによる10年ぶりのいわゆる非結核性抗酸菌症診療ガイドラインの改訂を受けて、2008年7月に日本結核病学会から「肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針」、「肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針」が示され、さらに9月の非結核性抗酸菌症へのクラリスロマイシン、リファブチンの保険適応を受けて「肺非結核性抗酸菌症治療に関する指針」が示された。この様に我が国でも非結核性抗酸菌(NTM)症に関して、ようやく公式に診療方針が議論される状況に到達したわけであるが、そのいっぽうで肺NTM症例そのものは我が国でも増加しつつあり、現実にはその治療法はおおよそ確立されてきている。現在NTM症の治療は感染症として多剤併用化学療法が原則である。しかし化学療法の有効性は例えば結核に対する化学療法ほど強力ではなく、難治例や再燃例の進行を食い止められる強力な薬剤を臨床現場では持ち合わせていない。その為10年～20年後にNTMの高度進展による肺組織破壊から呼吸不全となり、10～30%の患者が死亡することも事実である。

この様な状況の中で2000年頃までに幾つかの施設から、少数例ながら肺NTM、特に我が国で多い肺MAC症に対する外科治療の有効性が報告された。以後症例数の積み重ねにより難治性の肺MAC症に対する外科治療の適応、術式、外科治療成績、術前後の化学療法等について施設毎に報告が見られて来たが、この間外科治療に関する統一された方針はなく、今回外科治療症例数、治療施設数の増加に伴って外科治療に関する方針を共有するために「外科治療の指針」が示された訳である。ただし今回の「外科治療の指針」には残念ながらエビデンスは示されていない。それはNTM(MAC)症の病態が余りにも多彩で、現在のところ外科治療においてもこの症例毎に対応せざるを得ないことが多く、治療成績を疫学的に検証しうるほど症例を揃えられないことが理由となっている。

このミニシンポジウムではNTM症に対する外科治療の経験の深い8施設にそれぞれの外科治療成績をお示しいただき、そこに提示された多数の症例をもって、適応、手術のタイミング、術式、外科治療成績、合併症、術前後の化学療法等について「外科治療の指針」を検証し、肺NTM(MAC)症の治療における外科治療の意義、考え方を論じたいと思う。

MS VI-1

当院における肺非結核性抗酸菌症の外科治療成績

松村 晃秀¹⁾、桂 浩¹⁾、阪口 全宏¹⁾、伊藤 則正¹⁾、北原 直人¹⁾、中村 幸生¹⁾、大瀬 尚子¹⁾、鈴木 克洋²⁾、露口 一成²⁾
 (国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 外科¹⁾、同 内科²⁾)

【はじめに】肺非結核性抗酸菌症は近年症例数の増加が指摘されているが、既存の肺疾患後遺症や、糖尿病、肝硬変などの宿主の免疫低下がその発症に関与しており、治療に難渋する場合も少なくない。2008年に本学会から肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解-2008暫定(1)、肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針(2)が相次いで出され、今後はこれらの指針に基づいて治療が行われるものと考えられる。今回われわれは当院における、肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療成績を検討した。【対象】2003年1月から2008年12月までに当院で行われた、肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療症例を対象とした。なお、気胸や膿胸などの手術症例や、肺癌などの病巣内または近傍に偶発的に認められた病変、診断未確定の腫瘤背病変の診断目的で手術が行われ、肺非結核性抗酸菌症と判明した症例は除外した。【結果】前記期間中の肺非結核性抗酸菌症の外科治療症例は手術時の年齢31歳から69歳(平均49.2歳)、男性13例、女性8例の計21例であった。1例は菌量の減少を目的に空洞切開を行った後に筋肉充填術を行ったが、その他の20例は病巣の切除を行った。術前合併症はなし15例、糖尿病3例、アルコール肝障害2例、バーチェット病1例であった。胸部手術歴を有するものが4例(結核により左上切後1例、気胸手術3例)認められた。菌種別ではいわゆるMAC症17例(M. avium 15例、M. intracellulare 2例)、M. abscessus 2例、M. M.szulgai、M. nonchromogenicum 各1例であった。手術理由は出血6例(咯血1例、血痰5例)のほかは空洞や病変が残存し、排菌が持続する症例であった。気管支拡張症と中葉症候群で手術が既に予定されていた患者で術直前に気管支鏡検体でのMGIT培養でMAC症と診断された症例を除く全例に術前化学療法が行われた。術式は空洞切開(2期的に筋肉充填)1例、肺全摘2例(うち1例は残存肺全摘)、2葉切除を含む葉切除11例、区域切除または亜区域切除7例であった。また、術後は全例に化学療法を施行した。術後合併症は重篤なものは認めず、乳糜胸1例、肺癰遷延2例でいずれも保存的に治癒した。術後遠隔期に喀痰からNTMを認めたものは2例で、うち1例は術後20ヶ月目に1回培養のみの陽性で、ほかの1例は術後2年6ヵ月後に塗抹で1回のみGaffky5号の排菌を認めたが、培養検査では陰性であり、ともに臨床上問題となることはなかった。【まとめ】肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療は、術後合併症が少なく、菌陰性化率も高いため積極的に適応を検討すべきであると考えられた。文献(1)肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解-2008暫定。日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会、日本呼吸器学会感染症・結核学術部会。結核83(11)731-733、2008。(2)肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針。日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委

員会。結核83(7)527-528、2008。

MS VI-2

肺非結核性抗酸菌症の外科治療

竹内 恵理保、中島 由槻(国立病院機構東京病院 呼吸器外科)

【目的】肺非結核性抗酸菌症(肺 NTM 症)の頻度は肺 MAC 症が 80%, 肺 Kansasii 症が 10%, 残りがその他の NTM 症である。なかでも肺 NTM 症の大多数を占める肺 MAC 症は症例数が増加している。本来慢性呼吸器感染症である肺 MAC 症の治療戦略において、化学療法が決め手にならない症例が多くあり、早期に病巣を切除する有用性が徐々に認められてきている。その一方で、肺 MAC 症に対する外科治療成績の報告は内外合わせて数少なく、どの範囲の病巣を切除対象とし、どのような病巣なら残せるのかという問題については一定のコンセンサスが得られていない。肺 MAC 症の治療成績は排菌の停止、再排菌、画像上の改善と悪化、症状の改善と悪化等を指標に判断しているのが現状である。肺 NTM 症に対する外科治療の有用性について自験例を検討した。

【対象と方法】1974 年から 2008 年 12 月までに当科で手術を行った 170 例を対象とした。これらの症例に対して発症より手術までの期間、排菌状態、残存病変・気道の破壊性病変の有無、術前・術後の化学療法、再発の有無等について検討を加えた。

【結果】男性 57 例、女性 113 例であった。全症例の平均年齢は 47 歳(20~69 歳)平均観察期間 93.2 ヶ月であった。発症から手術が行われるまでの期間は 27 ヶ月(2~180 ヶ月)であった。排菌陰性症例は 23 例、培養陽性症例は 18 例、塗抹陽性症例は 51 例であった。術前化学療法期間は、平均 17 ヶ月(0~180 ヶ月)術後化学療法期間は、平均 20 ヶ月(0~180 ヶ月)であった。手術術式は、肺葉切除 122 例、肺全摘 13 例(残肺全摘 2 例、胸膜肺全摘 1 例を含む)、区域切除 14 例、部分切除 15 例、胸郭成形 4 例、その他(開窓術 1 例、胸腔内搔爬 1 例)であった。最近 3 年間の平均手術時間は 201 分、平均出血量は 139.1ml であった。ほとんどの症例が肺 MAC 症であったが、そのうち迅速発育抗酸菌症に対する手術は 9 例であり、その内訳は *M. fortuitum* 3 例、*M. chelonae* 1 例、*M. gordonae* 1 例、*M. abscessus* 3 例、*M. peregrinum* 1 例であった。実施術式は肺全摘 3 例、肺葉切除 3 例、肺区域切除 1 例であった。術後再発を認めた症例は 28 例、再発が疑われた症例は 3 例、術後再発を認めなかった症例は 136 例(81%)であった。再発が考えられた 31 例(18%)の内、残存病変が存在した症例は 26 例あり気道の破壊性病変を伴うものは、22 例(約 85%)であった。また非再発群の平均年齢は 45.5±11.2 歳であり、再発群のそれは 55.2±6.8 歳と有意に再発群の年齢が高かった。術前術後の化療期間、化療内容等の諸因子は再発に関連はなく、年齢および残存病変の有無が再発に関連した有意な因子であった。

【考察】肺 NTM 症に対する外科治療の適応として、化療にもかかわらず排菌が止まらない・画像上病巣の悪化が認められる症例は絶対的な手術適応である。さらにこれまで当院が報

告してきたように空洞や気管支拡張病巣遺残例といった気道破壊性病変を有する症例では NTM の再排菌の可能性が非常に高いことより、例え化療で排菌や画像上の改善が見られても再燃再排菌を防止する目的で手術適応とすべきである。肺 MAC 症の外科治療は、病巣の切除が大原則である。切除対象は排菌源となっている空洞性病巣や気管支拡張病巣である。肺 NTM 症が経気道的に進展する感染症である以上、気道を単位とする切除術式、即ち肺葉切除、肺全切除、さらに小範囲病巣では肺区域切除が選択されるべきである。本検討で示した通り、術後再発症例の多くには、気道破壊性病変が遺残しており、手術の際にはこの点を十分に留意する必要がある。その際、切除対象病巣に随伴する小結節性病巣の扱いについては議論の分かれるところであり、今後の検討課題であるが、当科では必ずしも完全切除は必要ないと現時点では考えている。

【結論】肺 NTM 症に対する外科治療では、気道破壊性病変が遺残すると再発の危険が有意に高いため、手術に際しては気道破壊性病変を残さないよう充分注意を払う必要がある。

MS VI-3

非結核性抗酸菌症の外科治療の経験

大内 基史、早川 信崇、後藤 毅(聖隷横浜病院呼吸器外科)

【はじめに】非結核性抗酸菌症(non-tuberculous mycobacteriosis 以下 NTM と略す、また、菌種名のみ表記した。)に対し日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会日本呼吸器学会感染症・結核学術部会より、2008年4月に「肺非結核性抗酸菌症に関する指針」「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。今後はこれらを踏まえた治療が成されて行くと考えられる。今回、私が前病院(国立病院機構 南横浜病院:平成20年12月廃院)と現在の病院で経験した症例を報告する。

【目的】NTM に対し11年前から化学療法に加え手術療法を取り入れてきた。手術は空洞や気管支破壊性病変切除を目的とし、その周囲や他肺葉の散布陰影は残存肺機能を考慮し残存させることもあった。そこで11年間の全手術症例の臨床的検討をした。

【方法】1997年11月から2008年10月までの11年間について、主病名がNTMで外科治療を行なった患者107例(含再手術4例)を対象に、1.全症例 2.10年間の外来経過観察中の追跡調査症例 3.再手術症例 4.両側同時手術 5. abscessus の手術例 6.アスペルギルス合併例のそれぞれについて臨床的検討した。

【成績】

1.全症例105例の年齢21から78歳(平均60.1歳)、男性56例女性49例、菌種は *avium*90例 *intracellulare*6例 *kansasii*3例 *abscessus*4例 *fortitami*1例 詳細菌種不明1例で、術式別では区域切除または肺葉切除術66例 VATS3例 肺全摘または胸膜肺全摘術30例 胸骨正中切開による両側同時手術5例であった。

2.外来経過観察中の追跡調査症例治療開始時期が1997年から2006年で、外来経過観察中で調査した症例数は85例、平均年齢、男女比、菌種、術式などは、ほぼ全症例の比率とほぼ変わりなかった。術後経過観察中2回以上連続の排菌で再排菌症例と定義し10年間の無排菌率を求めた。無排菌率は術後2年89.9%、5年84.6%、10年81.7%であった。再排菌症例は空洞や気管支拡張部病変の術後残存した症例が多かったが、術前とは違う新たな空洞や気管支拡張病変出現症例も見られた。手術関連死は3例にみられ、術後左房破裂 ノカルジア肺炎 術後気管支断端瘻より MRSA 膿胸がそれぞれ1例であった。

3.再手術症例 症例数4例、性別は男性1例 女性3例、年齢は58歳、菌種は全例が *avium* であった。術式は、初回手術 右上葉切除術後1例 右上中葉切除術後2例 左上葉切除術後1例、再手術は右残存肺全摘除術3例 左残存肺全摘術1例であった。全例が初回術後に排菌は陰性化した、その後再排菌と新たな病巣を認めた。右残存肺全摘除術は、すべて心膜内にて右肺動脈を遮断し肺門処理を施行

した。

4.両側同時手術胸骨正中切開下に両側同時肺切除は5例で、年齢は66.8歳、性別は男性1例女性4例、菌種は全例 *avium* であった。咯血の制御を目的とし病巣切除をした症例が1例は、下葉内に遺残気管支拡張病変があり術後再排菌を認めた。

5. abscessus の手術例4症例に施行、3例に再排菌 皮下膿瘍 術後膿胸を早期に合併したが、治療経過で3例とも再排菌、膿胸とも治癒した。1例では術前後に抗生剤投与と手術時に皮下ドレーン挿入などの工夫により、術後合併症が見られなかった。

6.アスペルギルス合併例は、術後病理結果で6例に見られた。

【結論】

1.術後の10年無排菌率は、81.7%であった。この結果は、排菌の有無のみの結果であり、画像上や臨床症状の増悪が見られない症例も含まれており、NTM 再発と診断するためには、NTM の診断基準に基づいた画像や臨床症状を含めた総合的判断が必要であると考えられる。

2.再治療により排菌停止した症例を含めていないので、再治療例を含めた治癒症例数は多いと考えているが、今後の経過を見なければならぬ。

3.再排菌症例では、手術治療後肺菌停止から数年たってから排菌となることが多く、再発と再感染の区別の必要性も考えられる。

4.特殊な症例では、両側同時手術、abscessus、アスペルギルス症合併例など未だ数例ではあるが、今後の経験の蓄積と経過観察が必要と思われる。

MS VI-4

肺非結核性抗酸菌症に対する肺全摘除術はハイリスクである:多剤耐性肺結核との比較から

白石 裕治(財団法人結核予防会 複十字病院 呼吸器外科)

【目的】肺抗酸菌症で病巣が片肺全体に広がっている場合には肺全摘除術が必要となる。肺抗酸菌症に対する肺全摘除術はリスクの高い術式であるが、非結核性抗酸菌(NTM)症と多剤耐性肺結核(MDR-TB)とで肺全摘術後の合併症発生率に差が生じるかどうかを見た研究はない。そこで当院における肺抗酸菌症に対する肺全摘除術施行例について検討を加えた。【方法】2000年1月から2007年12月までに、NTM症に対する肺切除術を計64回、MDR-TBに対する肺切除術を計66回行った。この内、肺全摘除術を行った33例(NTM症11例、MDR-TB22例)に対して検討を加えた。なお、気管支断端は全例広背筋弁で被覆した。【結果】NTM症例の内訳は男性3例、女性8例、年齢47~69歳(平均59歳)、MDR-TB例の内訳は男性16例、女性6例、年齢22~63歳(平均49歳)であり、NTM症例の方が女性優位で($P=0.024$)、高齢であった($P=0.0234$)。NTM症例の術側は右7例、左4例、手術時間は155~477分(平均266分)、術中出血量は75~1245ml(平均402ml)、MDR-TB例の術側は右7例、左15例、手術時間は178~442分(平均273分)、術中出血量は10~1475ml(平均320ml)であった。両群間で術側、手術時間、術中出血量には差を認めなかった。術後合併症としては気管支断端瘻がNTM症例で11例中5例に、MDR-TB例で22例中1例に発症し、NTM症例で有意に高率であった($P=0.0096$)。気管支断端瘻発症例中膿胸を合併した症例はNTM症例で5例中2例、MDR-TB例で1例中1例であり、これら3例では開窓術を要した。【結論】同じ肺抗酸菌症でもNTM症に対する肺全摘除術の方が気管支断端瘻の発生率が高い。これはNTM症の方が気管支の中枢に向かって炎症が波及しやすいことが関連していると考えられ、NTM症に対する肺全摘除術を行う場合には、さらなる気管支断端瘻予防の工夫が重要である。またNTM症では肺全摘除術が必要になるほど病巣が進行する前に外科治療を行うことが望ましい。

MS VI-5

非結核性抗酸菌症に対する外科治療

中山 光男、青木 耕平、福田 祐樹、儀賀 理暁、山畑 健、江口 圭介、菊池 功次
(埼玉医科大学総合医療センター 呼吸器外科)

(はじめに)非結核性抗酸菌症は、クラリスロマイシン(CAM)を中心にRFP、EBおよびSMまたはKMなどの抗結核薬を加えた多剤併用療法が標準的治療となっているが治療効果は満足できるものではなく、治療に抵抗性の場合には10年以上の経過の中で肺組織の荒廃が進行し、呼吸不全を呈して死に至る予後不良の疾患である。2007年の米国胸部学会、感染症学会の非結核性抗酸菌症の診療に関する公式ガイドラインの改定を受けて、わが国でも2008年に非結核性抗酸菌症の診断、外科治療、化学療法に関する指針が本学会から示された。外科治療の指針では治療の目的を根治的治療ではなく病状のコントロールにあると位置付け、外科治療の適応や時期、術式や術後化学療法などについて方針が示された。また、周辺散布巣を伴わない孤立結節の外科摘除例についても言及されている。われわれはこれまで内科的治療に抵抗性で排菌の持続する症例に対しては、病巣が限局しているうちに切除することが肝要であると考えて、積極的に外科治療を行ってきた。また、われわれの施設でも肺癌などの鑑別目的で切除された非結核性抗酸菌による孤立結節が散見された。今回は、これらの非結核性抗酸菌症症例に対し、外科治療の指針に照らして臨床的に検討を行なった。(対象と方法)1997年4月から2008年12月までに埼玉医科大学総合医療センターで手術を行った非結核性抗酸菌症17例を対象とし、手術の適応、時期、術式、手術成績、術後化学療法などについて検討した。(結果)17例のうち、術前に排菌が確認され非結核性抗酸菌症と診断されていた症例が10例で、術前未確認の肺腫瘍の切除例が7例であった。術前に診断が確定していた10例の内訳は、性別は男性6例、女性4例で、年齢は38歳から68歳、平均51歳であった。検出された菌種はMycobacterium avium complex (MAC)が9例でMycobacterium kansasiiが1例であった。患側は右側8例、左側2例であった。症状は血痰が6例、咳嗽が2例、症状なしが2例で、多くの症例で血痰が見られた。術前化学療法としては、M. kansasiiの1例と古いMAC症の1例にCAMを含まないINH、RFP、EBが投与されていたが、最近のMAC症8例ではRFP、EB、CAMを併用して投与していた。手術時期に関しては、化学療法を最低でも10ヵ月程度行って手術適応を判断していたが、1例のみ喀痰で肺癌を疑わせる異型細胞が2度検出されたため肺癌の合併を疑い早い時期(4ヵ月)に手術を行った。手術適応理由としては、MAC9例中7例で内科的治療に対する抵抗性であり(5例で排菌持続、2例で陰影縮小せず)、1例で肺癌の合併を疑い、残りの1例は化学療法が奏効し浄化空洞を呈したものの空洞内にアスペルギローマを発症したため外科治療を選択した。M. kansasii症は抗結核薬が奏功することが多く手術の対象となることは少ないが、自験例では空洞を形成し排菌が持続したため手術を行なった。

手術術式としては原則として肺葉切除を選択しているが、主病巣が限局して周辺に散布巣がない場合には切除範囲を縮小して肺機能を温存する術式も選択しており、肺葉切除術6例、区域切除術1例、部分切除術3例であった。手術に関連した合併症(術後膿胸、気管支断端瘻)はなく、術後経過は良好であった。全例術後化学療法は6ヵ月以上行っているが、治療終了後の再燃は3例にみられた。この3例は再化学療法により改善し排菌は停止している。次に、術前未確認の肺腫瘍切除例で病理組織学的に結核腫と診断された症例は29例あり、このうちZiehl-Neelsen染色で組織標本内に抗酸菌が認められた症例は14例、摘出検体の組織培養で抗酸菌が確認され菌種が同定された症例は8例あり、菌種の内訳は結核菌が1例、非結核性抗酸菌が7例(M. kansasiiが1例、MACが6例)であった。術後経過を観察しているが残存肺からの再燃はみられていない。(まとめ)手術症例全例で根治とはならないものの、手術に関連した合併症(術後膿胸、気管支断端瘻など)はなく、術後経過は良好であり、内科的治療に抵抗性の症例に対しては、病巣が限局しているうちに切除することで予後の改善につながると思われる。従来結核腫と診断されていた孤立結節でも非結核性抗酸菌症が増加している可能性が示唆された。

MS VI-6

非結核性抗酸菌症に対する肺切除術—特に多剤併用化学療法後の手術適応と成績—

渡辺 真純¹⁾、長谷川 直樹²⁾、石坂 彰敏²⁾
(慶応義塾大学 医学部 呼吸器外科¹⁾、慶応義塾大学 医学部 呼吸器内科²⁾)

【背景と目的】M. avium complex を中心とする肺非結核性抗酸菌症 (NTM) は発見症例数が増加し各種薬物治療が行われるが、奏効しない例も多い。NTM に対して多剤併用治療後に施行した肺切除術を検討し、手術の適応と意義を明らかにすることを目的とした。【対象】肺切除術を施行した NTM 38 例 (男 11、女 27、年齢 21~77 歳、平均 52 歳)。手術適応の原則は RFP/EB/CAM/LVFX などの多剤併用化学療法により病巣のコントロール (排菌停止) が得られず、病巣が限局し十分な術後肺機能の残存が期待される症例とした。3 例は診断的肺切除により NTM と判明した症例であり、35 例を検討する。【結果】全 35 例で喀痰または気管支洗浄液の培養または PCR で M. avium complex が複数回検出された。6~37 ヶ月の術前治療が行われた。全例で気管支拡張 (22 例) または空洞病変 (13 例) を認めた。主な術式は葉切 23、区切 8、部切 10 (胸腔鏡 10 例)、複数箇所切除が 12 例 (両側 6 例)。術後合併症を認めなかった。術後治療を 6~35 ヶ月施行し、対側病巣の悪化により 1 例が 5 年で死亡したが、2~308 ヶ月の経過で 34 例が生存中 (MST56 ヶ月) である。術後の排菌は 6 例に認め 2 例は再治療により排菌が停止した。両側症例で巨大空洞に対して右上葉切除を施行した 1 例は術後治療により対側病巣は縮小し QOL が改善した。【まとめ】重篤な合併症なく切除例の術後成績は良好であった。多剤併用治療 (6 ヶ月程度) が奏功せず病巣が限局した症例、特に気管支拡張性や空洞性病変が残存し排菌が持続する症例では積極的な外科治療を考慮すべきである。

MS VI-7

肺非結核性抗酸菌症の外科治療の検討

徳島 武¹⁾、矢野 修一²⁾、池田 敏和²⁾、小林 賀奈子²⁾、門脇 徹²⁾、石川 成範²⁾、若林 規良²⁾、木村 雅広²⁾、竹山 博泰²⁾
(国立病院機構松江病院外科¹⁾、国立病院機構松江病院内科²⁾)

【目的】肺非結核性抗酸菌症 (PNTM) の外科治療成績をもとに、その適応と意義について検討した。【対象】1998 年から 2008 年 12 月までに当院で手術した PNTM 症例 38 例を対象とした。内訳は男 16 例、女 22 例、年齢は 24~80 才(平均 60 才)で、菌種は avium 26 例、intracellulare 11 例、fortuitum 1 例で、喀痰、気管支洗浄液、CT 下肺生検、切除標本等から確定診断した。化療は、術前に 25 例(平均治療期間 8.4 ヶ月)、術後に 22 例に対して 3~4 剤が投与された。【成績】手術適応は化療無効例:20 例、診断確定の為:11 例、肺癌合併:3 例、化療拒否:2 例、喀血:2 例である。病巣の状況から次の 3 群に分類した。A 群(比較的広範型)10 例、B 群(限局確診型)18 例、C 群(限局未確診型)10 例である。術式は肺葉切除以上:12 例、区域切除:7 例、部分切除 19 例で、アプローチは VATS:30 例、開胸:8 例で、最近は VATS の限局病巣例が多かった。A,B,C 群で手術時間各々 213、97、116 分、出血量 294、25、29ml と A 群に有意に侵襲が大きかったが、A 群では胸膜癒着やリンパ節固着の高度な症例が多く、全例葉切以上であった。しかし術後合併症はなく、平均 52 ヶ月の観察期間において、再発は対側肺再発の 1 例(術前より対側肺に散布陰影を有していた例)のみで、経過良好な症例が大部分であった。B 群、C 群においては、大部分が VATS で手術可能で、区切あるいは部切で対処できた。そして残存肺や対側肺に病巣がなければ、術後化療を行わなくても再発は特に認めていない。また 4 例に肺癌(腺癌 3 例、小細胞癌 1 例)と NTM の同一肺葉内の合併を認めたので、PNTM 化療の無効例には肺癌合併も視野に入れた厳重な注意が必要である。【結語】PNTM の外科治療は、平成 20 年 4 月の NTM 委員会の指針に基づき、原則 3~6 ヶ月の化療が奏功しない病巣限局例に対して行われるが、なかには初回治療時に化療に先行して手術を行っても良い症例もあると考えられる。術式も葉切にはこだわらず、病変が限局していれば VATS 下の区切や部切で対応可能で、特に再発を認めていない。その際、気管支拡張病変や空洞性病変を残さない事は当然であるが、周辺散布巣を伴わない孤立結節性病変が完全切除できたと判断すれば、術後化療は不要であると思われる。しかしこれらの件については今後症例の蓄積および共同調査等が必要と考えられる。

MS VI-8

当院における非結核性抗酸菌症外科治療症例の検討

前田 元(国立病院機構 刀根山病院 呼吸器外科)

【はじめに】近年、非結核性抗酸菌症 (NTM) の増加がみられており、内科治療に抵抗性のため外科治療を要する症例に遭遇することも稀ではなくなった。また、未診断の結節陰影で手術を施行した症例の中にも NTM が散見される。当院で経験した NTM 外科治療症例の臨床像を検討し、その問題点について考察した。【対象】1992 年から 2008 年までの間に手術を施行した NTM 症例 30 例。これらを次の 2 群に分けた。A 群 (17 例): NTM の診断のもとに内科治療が行われていたが、治療抵抗性で症状あるいはレントゲン所見の悪化を認めたため手術となった症例。B 群 (13 例): 無症状の結節陰影で発見され、確定診断が得られず手術となった症例。検出菌は、*M. avium* が 23 例、*M. intracellulare* が 5 例、*M. abscessus* が 1 例、不明 1 例であった。【結果】A 群では術前状態として咯血が 6 例、血痰が 2 例、空洞または結節陰影の増大が 5 例、膿胸合併が 2 例、肺癌合併が 2 例であった。ほとんどの症例は RFP, EB, CAM の 3 者による治療が行われており、一部に SM や LVFX などが用いられていた。術前治療期間は 2 ヶ月から 8 年 (中央値 2 年) であった。手術術式では、荒蕪肺の 3 例は肺全摘術が行われた。膿胸合併例の 2 例も胸膜肺全摘術が行われた。その他の症例では、肺葉切除術が 9 例 (二葉切除術 1 例を含む)、区域切除術が 2 例、部分切除術が 1 例に行われた。膿胸で右肺全摘術を行った症例に気管支断端瘻を生じたが、その他の症例には合併症はなく、手術関連死亡もなかった。B 群では、肺葉切除術が 2 例、区域切除術が 2 例、部分切除術が 9 例 (うち VATS が 7 例) であった。術後合併症は認めなかった。術後治療に関しては、A 群ではほとんどの症例に行われていたが、B 群では 3 者投与が行われたのは 2 例のみで、CAM 単剤が 4 例、無治療が 7 例であった。術後遠隔期に A 群で 3 例 (17.6%) の死亡があり、死因は呼吸不全 2 例、肺癌再発 1 例であった。これらの 3 例は術後も排菌がみられていたが、この 3 例以外で生存中の 14 例と B 群の 13 例全例には術後排菌はみられていない。【考察】当院での NTM 外科治療症例の特徴として、内科治療抵抗性のため手術になった症例の中では、一側肺の荒蕪肺のためや大きな空洞性病変のために、あるいは膿胸合併のために肺全摘術や二葉切除術など侵襲の大きな術式を要した症例が多かった。病巣が拡大する前に手術が行われていれば、もっと少ない切除量ですんだ可能性が考えられるが、実際の臨床の場では判断が難しいかもしれない。外科治療の成績は良好であり、結節陰影症例も含めて、耐術症例には積極的に外科治療を行うことが望ましいと考えられる。切除後に残存病巣が存在する症例では術後も抗菌薬治療が必要であるが、結節陰影症例のように、病巣が完全に切除された症例では術後治療は必ずしも必要ではないと考えられる。【結語】NTM に対する外科治療の成績は良好であることから、内科治療抵

抗性の症例や診断未確定の結節陰影症例に対しては、手術時機を逸することなく積極的に外科治療を考慮すべきと考える。