日本結核病学会中国四国支部学会

── 第59回総会演説抄録 ──

平成21年2月22日　於　アルファあなぶきホール（香川県県民ホール）（高松市）

（第17回日本呼吸器内視鏡学会中国四国支部会と合同開催）

会　長　　多　田　慎　也（香川労災病院）

── ミニシンポジウム ──

新しい抗酸菌症治療薬の開発をめぐって

座長：冨岡　治明（島根大学医学部微生物免疫学）
多田　敦彦（国立病院機構南岡山医療センター呼吸器科）

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，抗菌薬治療に応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る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。しかしながら，欧米ではTB AllianceやStop TB Partnershipなどのイニシャチブの下に結核根絶を見据えた取り組みが本格化してきており，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，3名のシンポジストの先生方に，「分子疫学からみた薬剤耐性結核菌」「抗酸菌症治療薬開発に向けての展望―基礎の立場から」「抗酸菌症治療薬開発に向けての展望―臨床の立場から」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。

1．分子疫学からみた薬剤耐性結核菌　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）

日本における結核罹患率はこのまま減少するであろうか？　確かに1999年に出された結核緊急事態宣言を受けて，3年間は大幅な減少傾向にあり，以後減少幅は緩やかになっている。このまま減少し続けるという考え方もできるが再び上昇するという不安材料もある。それは合衆国において1980年代半ばから1990年代初頭にみられた結核の再流行時と現在の日本の状況が似ているからである。①結核コントロールの主要機関への投資の減少。②HIV/AIDSの流行。③結核蔓延地から合衆国への移民の増加。④ホームレスシェルターや老人ホーム等での集団感染。⑤Multi-Drug Resistant-Tuberculosis（MDR-TB）の出現。これらの状況から考えると結核は再び増加する可能性があり，国外からの流入を含めた結核感染経路解明ならびに感染拡大防止の新しい手法が求められる。その手法の候補の一つが今回述べる結核菌分子疫学解析である。この分子疫学解析にて判明したことは，薬剤耐性結核菌は不適切な治療により作られているのみならず感染発病により広がっているという事実である。同様に，MDR-TBは古くから治療の失敗により新たに作られていると言われてきたが，初回（結核を治療したことがな

い）MDR-TB患者にeXtensively Drug Resistant（XDR）-TBが多くみられることや最近の分子疫学解析によって，高度にクラスター形成が認められることよりMDR-/XDR-TBは治療の失敗により新たに作られるのみならず，むしろ感染拡大していることが明らかとなってきた。特にXDR-TBは主に感染にて伝播，拡大している。MDR-/XDR-TBを社会的に新たに感染拡大させないことが重要である。

2. 抗酸菌症治療薬開発に向けての展望―基礎の立場から― °清水利朗・冨岡治明（島根大医微生物免疫学）

結核治療レジメンにおける主要な課題としては，①DOTS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できる薬剤の開発，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あたっては，結核菌の増殖能や病原性発現に必要な代謝系や膜透過・膜輸送系といった細胞機能の発現に重要な役割を果た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を設定してい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。

3. 抗酸菌症治療薬開発に向けての展望―臨床の立場から― °多田敦彦・河田典子・高橋秀治・濱田　昇・柴山卓夫・宗田　良・高橋　清（NHO南岡山医療センター内）

（1）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？

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%，超多剤耐性結核（XDR-TB）は0.5%と報告されている（2002年）。この割合から計算すると日本では年間に約80名のXDR-TB患者が発生していることになる。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。MDR-TBなかでもXDR-TBの治癒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。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都市部結核専門病院では結核患者の1～2%に達している。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，新規抗結核薬には抗HIV薬との相互作用がないことが望まれる。

HRE（S）Zによる標準的治療期間は6カ月であるが，日本では80歳以上の割合が25.5%と高く，合併症保有率も高く，80歳未満でもPZAを加えた4剤処方割合は77.3%にとどまることなどから，日本での結核治療期間は平均10.2カ月（2005年）であり，また，国立病院機構50施設の塗抹陽性結核患者の入院期間は平均72.2日（2005年）であった。新規抗結核薬には治療期間と入院期間を短縮できることが求められる。早期に症状が改善し排菌が陰性化し退院できるためには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RFPよりも強力に代謝の遅い分裂のゆるやかな菌を殺菌し，さらに静止菌も殺菌しうる薬剤が必要である。また，新規抗結核薬には，副作用が少ないこと，経口薬であること，服用頻度が少なくてすむこと，価格が安いことなども望まれる。

非結核性抗酸菌症，特にMAC症は近年増加しているが治療には難渋しており，これらの疾患を治癒に導きうる薬剤の開発が切望される。

（2）新規抗結核薬の臨床開発の現状

Global Alliance for TB Drug Development（GATB, TB Alliance）は米国CDCのバックアップと豊富な資金を背景に新規抗結核薬開発を牽引しており，2005年以降7種類の候補化合物が臨床試験段階に達し，臨床試験前段階に6種類，開発段階に25種類が控えるという空前の抗結核薬開発ラッシュとなっている。MoxifloxacinはINHと同様に増殖期結核菌に有効であり，LVFXに勝りINHと同等あるいはそれ以上の抗菌活性を有し，Phase Ⅱ～Ⅲ（INHあるいはEBに置き換えるstudy）が進行中であ

る。Nitroimidazole系のOPC-67683は結核菌に特化した優れた抗菌活性を有し静止菌にも有効とされ最も有望視されており，Phase Ⅱbが進行中である。Diarylquinoline-TMC207は結核菌およびMACに抗菌活性を有し，Phase Ⅱb段階である。臨床試験前段階の化合物では，キノロン系でありながらLVFXに対する交差耐性がなく肺への移行が良好で初期抗菌活性が強いDC-159aや，MDR-TBやMACに抗菌活性を有し経肺投与で効果が長期間持続するCaprazamycin誘導体CPZEN-45などが注目されている。

――一　般　演　題――

1. 塵肺に合併した肺*Mycobacterium abscessus*感染症に対し多剤化学療法（amikacin，imipenem/cilastatin，clarithromycin）が有効であった1症例

°國政　啓・橘　洋正・橋本　徹・伊賀知也・西山明宏・岩破将博・三枝美香・仲川宏昭・福山　一・林　秀敏・山本正樹・横山俊秀・生方　智・野山麻紀・吉岡弘鎮・有田真知子・石田　直（倉敷中央病）

症例は73歳の男性。20～50歳までレンガ製造業に携わっており，53歳で塵肺と診断されていた。既往に白内障，緑内障，前立腺肥大，高血圧が指摘されていた。2007年9月にⅡ型進行胃癌と診断され，当院にて幽門側胃切除術施行された。喀痰検査にて*M.abscessus*が培養され，胸部CTにて両側肺に多発する小結節と一部に空洞病変を認め，*M.abscessus*肺感染症として当院呼吸器内科でも経過観察されていた。2008年7月の胸部CTにて空洞病変の拡大を認め，倦怠感の増悪などもあったため，*M.abscessus*肺感染症の加療目的に同年7月25日に当科入院となった。入院までの排菌回数は5回，最大菌量（80コロニー）であった。amikacin（AMK）400mg/日，imipenem/cilastatin（IPM/CS）1.5g/日，clarithromycin（CAM）600mg/日にて抗生剤投与を開始したが，投与後に肝逸脱酵素の上昇を認め，21日目から抗生剤は中止とし，その後軽快を認めたため26日目からCAM 200mg/日より抗生剤を再開とし，肝機能に注意しながら徐々に増量していき41日目にはAMK 400mg/日，IPM/CS 1.0 g/日，CAM 400mg/日まで増量し，その後は肝逸脱酵素の上昇は認められなかった。治療開始後2カ月の時点で喀痰の減量，胸部CTにて一部の空洞病変に縮小傾向，喀痰抗酸菌培養検査にて排菌陰性を認め，治療の奏功を認めた。

2. 小結節・気管支拡張型および結核類似型MAC症起炎菌の細胞内増殖能，RNI産生誘導能，薬剤感受性の比較

°安元　剛・清水利朗・多田納豊・冨岡治明（島根大医微生物・免疫学）

〔目的〕近年，全身・肺局所に基礎疾患をもたない中高年の女性における一次感染型の小結節・気管支拡張型（NB型）MAC症が増加してきている。しかし，このタイプの肺MAC症における感染菌側の発症要因・危険因子は未解明である。今回は，このNB型MAC症と結核類似型（TBL型）MAC症の起炎菌間での差異の有無を調べる目的で，両型MAC症起炎菌に対し，マクロファージ（Mϕ），肺胞上皮細胞，ヒト気管支上皮細胞内での増殖能，MAC感染（Mϕ）のROIならびにRNI産生誘導能，薬剤感受性の比較検討を行った。〔方法〕細胞内増殖能の検討は，供試細胞株（THP-1，Mono Mac-6（MM6），U-937ヒトMϕ細胞株，A-549ヒトⅡ型肺胞上皮細胞株，NL20ヒト気管支上皮細胞）にNB型あるいはTBL型MAC菌各5株を2時間感染後，細胞外菌体を洗浄除去し，所定の日に細胞内CFUを7H11寒天平板上で計測した。〔結果と考察〕NB型とTBL型MAC菌の宿主Mϕ内における増殖能は，わずかにNB型MAC菌のほうが高かった。肺および気管支上皮細胞内における増殖能についても同様に，NB型MAC菌が高い傾向が認められた。MAC感染MϕのRNI産生誘導能および薬剤感受性では，各菌株間での差は認められたものの，NB型とTBL型MAC菌間での差は認められなかった。今回の成績からは，NB型とTBL型MAC症の起炎菌間での性質に大きな差はないと考えられる。

3. 肺野孤立性結節影を呈した肺非結核性抗酸菌（NTM）症の検討

°宮崎こずえ・石山さやか・小野智代・秋田　慎・山野上直樹・山岡直樹・倉岡敏彦（国家公務員共済組合連合会吉島病内）

〔目的〕肺野に孤立性結節影を呈する肺非結核性抗酸菌（NTM）症は比較的稀である。肺野孤立性結節影を呈し肺NTM症が疑われた7例について臨床的検討を行ったので報告する。〔対象と方法〕当院にて過去5年間に経験した，肺野に孤立性結節影を呈し，気管支鏡検査で診断が得られず胸腔鏡下肺切除術（VATS）を行い，組織学的に類上皮細胞肉芽腫を認め肺NTM症が疑われた7例を対象とした。患者背景，臨床データについて検討した。〔結果〕患者は7例，男性6例，女性1例。平均年齢は，53歳（22～69歳）であった。気管支鏡検査で診断がつかず（3例），全例にVATSを行い，切除組織に類上皮細胞肉芽腫を認めた。7例中4例は抗酸菌塗抹陽性でPCR検査にて*M.avium*を検出したが，培養陽性は2例のみであった。3例の菌種は不明であったが，諸検査より肺結核は否定的であった。肺野孤立結節例に関する肺NTM症の診断基準を満たした確診例は2例のみで

あった。PETは3例で実施しておりいずれも集積を認めた。1例に術後化学療法を行っていた。全例に再発を認めていない。〔考察〕孤立性結節影を呈する肺NTM症は肺癌との鑑別のためVATSが有用であるが，診断基準を満たさない症例も存在しており，総合的に判断する必要があると思われた。

4. ガイドシース併用気管支腔内超音波断層法（EBUS-GS）を用いて診断した*M.kansasii*症の1例

°東條泰典・山口真弘（NHO高松医療センター呼吸器）

近年，肺末梢病変に対するEBUS-GS併用経気管支肺生検の有用性が報告されている。今回われわれは，画像上肺抗酸菌感染症が考えられたが，症状に乏しく診断困難であった症例にEBUS-GSを行い診断しえた症例を経験した。症例は74歳男性。2007年5月頃より咳，痰を時々認めていた。2008年4月22日の健診胸部X線で右上肺野に空洞を伴う陰影を指摘され，当院紹介受診した。当院受診時の胸部X線写真，胸部CTでは，右上葉S^2に空洞を伴う結節影とその周囲に小粒状散布影が認められ，抗酸菌感染症を疑う所見であった。しかし，3日連続喀痰，胃液の抗酸菌塗抹検査，結核菌PCR検査，MAC PCR検査はすべて陰性であった。また，QFT検査も陰性であった。確定診断目的にEBUS-GSを用いた気管支鏡検査を施行したところ，空洞壁と思われるエコー所見が得られ，同部のブラシ洗浄液より抗酸菌培養が陽性となった。さらに培養菌のDDH法にて*M.kansasii*を検出し，肺*M.kansasii*症と診断した。以上よりEBUS-GSは症状の乏しい抗酸菌症の診断に有用と考えられたので若干の考察も含め報告する。

5. 大喀血を繰り返し肺葉切除にて治療的診断を行った，腫瘤性病変を呈した非結核性抗酸菌症の1例

°木村雅広・矢野修一・門脇　徹・若林規良・小林賀奈子・池田敏和・石川成範・竹山博泰・徳島　武（NHO松江病呼吸器）

症例は65歳男性。数日続く血痰のため近医を受診し，当院紹介。胸部X線上多発斑状影，胸部CTにてGGAが多発しており低酸素血症も合併していたため，同日緊急入院となった。喀痰抗酸菌塗抹は陰性で，肺胞出血を疑い第2病日に気管支内視鏡検査（BF）を行った。右中間幹は血塊で閉塞しており，左舌区の気管支肺胞洗浄液（BAL）は血性であった。明らかな肺胞出血の原因疾患を指摘しえず，止血剤で経過観察し血痰も消失していた。しかし第4病日夜間突然約200 m*l*の喀血あり，BF下にトロンビンを散布し止血した。第5病日再びBF施行したが，以前と同様の所見であった。同日夕に再び大量の喀血あり，気管内挿管のうえトロンビンを散布し止血した。胸部CT上は右S^7に拡張した気管支を有する腫瘤性病変を認め，同部が出血源の可能性があること，悪性疾患が否定できないこと，喀血を繰り返し生命の危険もあることから，第12病日右下葉切除を行った。腫瘤性病変は，病理学的には乾酪壊死を伴う肉芽腫で，気管支の破壊像を認め，抗酸菌感染症と考えられた。抗酸菌染色は陰性で，真菌感染も認めなかった。しかし約1カ月後BALから*M.avium*が同定され確定診断となった。本症例は喀血で発症し，非結核性抗酸菌症としては稀な腫瘤性病変を呈し，診断に苦慮したことから，興味深い症例と思われたため報告する。

6. 全身性紅皮症患者の皮膚組織から分離された未だ記載をみない暗発色性遅発育抗酸菌　°斎藤　肇（㈶広島県環境保健協会）中永和枝・石井則久（国立感染症研究所ハンセン病研究センター）若林麻記子・藤本徳毅・田中俊宏（滋賀医大皮膚）

55歳男性。2000年，ホジキン病を手術し，化学療法で寛解。2007年，全身性紅斑と体幹部の皮膚に結節を生じ，生検皮膚組織のスメアは抗酸菌陽性で，16S rRNA遺伝子塩基配列の相同性から起炎菌を*M.simiae*と同定したが，小川培地上発育集落は濃黄色の暗発色性で，光発色性の*M.simiae*とは明らかに異なったため，さらなる検討を行った。分離菌は25～37℃で発育可能，42℃で発育不能（*M.simiae*は発育可能），TCH培地，PNB培地，EB培地に発育可能，鉄取込み，Tween 80水解，硝酸塩還元およびナイアシン陰性（*M.simiae*はナイアシン陽性），ウレアーゼ，68℃カタラーゼ，半定量カタラーゼ，ピラジナミダーゼ，アリルスルファターゼ陽性（*M.simiae*はアリルスルファターゼ陰性）であった。16S rRNA遺伝子塩基配列の*M.simiae*基準株との一致率は99.73%であったのに対して，ITS，*rpoB*および*hsp 65*遺伝子塩基配列では*M.simiae*との一致率は低く，これら4遺伝子すべてにおいて高い相同性を示した単一の抗酸菌種はなかった。なお，分離菌のミコール酸のHPLCパターンは*M.simiae*，*M.lentiflavum*，*M.triplex*，*M.genavense*に近似し，後半に3つのピーククラスターを有した。

7. 喉頭結核による結核集団感染事例　°小林賀奈子・矢野修一・石川成範・池田敏和・門脇　徹・若林規良，木村雅広・竹山博泰（NHO松江病）

診断の遅れた喉頭結核から結核集団感染が発生した事例を報告する。初発患者は60歳男性。牛乳配達員。2007年2月頃から嗄声を認め，同年秋からは労作時息切れを自覚していた。2008年5月には息切れが増強しA病院の耳鼻科受診，喉頭腫瘍としてB病院へ紹介された。胸部異常影を認め，喀痰塗抹陽性であったため，同日当科へ紹介となった。両肺に広範な空洞性病変を認め，G-9であった。肺結核（*b*Ⅰ3）および喉頭結核としてHREZを開始した。有症状期間が長いこと，また社会活動として，小学生や地域住民に能を教えており接触者健診は広

範囲となった。妻，能の関係者である48歳・男性，おいの28歳・男性の3名の発病が明らかとなった。また親族を中心に11人がQFT等よりLTBIと判定された。今回，喉頭結核を合併する重症肺結核でありながら，長期診断の遅れがありその間地域，学校にて社会活動を続けていたことが，集団感染を引き起こした原因と考えられる。今後も健診を含む注意深い経過観察が必要である。また住民への結核に関する啓発が足りないと痛感させられた事例であった。

8. 気管支結核の1例 ˚香川健三・竹内洋平（三豊総合病初期臨床研修医）南木伸基・山地康文（同呼吸器内）宮谷克也（同病理）

症例は，70歳代男性。主訴は，発熱，左胸部違和感。市中肺炎（細菌性肺炎）として外来で治療をされていたが，改善しないために入院となった。胸部単純写真および胸部CT写真にて，左肺野S^6に浸潤影を認め，細菌性肺炎として抗菌薬点滴による治療を開始。経過中，抗菌薬点滴の追加，変更などを行うも症状の改善を認めず，画像所見も増悪傾向を認めた。C型慢性肝炎，糖尿病の治療中であることなどから，真菌感染や結核症の可能性も考慮に入れ，気管支鏡検査を施行した。左上区枝B^{1+2}入口部に縦走性の潰瘍性病変を認め，また白苔のある浮腫上の粘膜を認めた。気管支洗浄を施行したところ洗浄液からガフキー5号を認め，生検組織からも結核組織を認めたので気管支結核および肺結核と診断。その後，抗結核薬3剤による治療を開始し，病状は改善傾向となった。高齢者，糖尿病，慢性肝疾患などの易感染性患者である場合，画像上で肺炎像を認めた場合には結核症の可能性も考慮に入れて，精査を進めていかねばならない必要性を感じた。また，気管支結核は非常に稀な疾患ではあるが，診断までに時間がかかることが多く，他人への感染性の問題，入院中であれば院内感染対策上も，きわめて重要な疾患であると考えられる。若干の文献的考察を含めて報告する。

9. 結核性胸膜炎における胸水中オステオポンチンの検討 ˚青江啓介・三村由香・三村雄輔・岸野大蔵・片山英樹・近森研一・尾形佳子・村上一生・譲尾昌太・前田忠士・江田良輔・上岡　博（NHO山口宇部医療センター）平木章夫（岡山大保健環境センター）

オステオポンチン（OPN）は種々の生物活性を有するリン酸化糖タンパクである。近年，結核性肉芽腫周囲に発現し，結核感染防御におけるOPNの役割について注目されている。今回，胸水中のOPNを測定し，結核性胸膜炎におけるOPNの役割について，他のパラメーターとの相関を検討した。対象は結核性胸膜炎（TB）33例，その他の良性胸水（NM）20例でNMには，細菌性，リウマチ性，心不全などが含まれている。TB群とNM群で胸水中OPNに差は認められなかった。TB・NM両群において胸水中OPNは胸水アルブミンと負の相関を示した。胸水中サイトカインについては，NM群において，IL-2，IFN-γ，TNF-αは正の相関を示したが，TB群においては，IL-2，IL-4と負の相関傾向を示した。

10. 右底区主体の病変を呈した外国人肺結核の2例 ˚玉置明彦・西井研治・朝倉里都子・三宅俊嗣・小谷剛士（岡山県健康づくり財団附属病内）

肺結核の好発部位は上葉やS^6であり，底区主体の病変を呈することは稀である。今回われわれは，右底区主体の病変を呈した中国人の肺結核を2例経験したので報告する。症例1：23歳女性。縫製会社勤務。平成18年来日。19年11月より咳嗽，発熱が出現し，近医で抗生物質投与を受けたが，咳嗽は遷延した。20年1月に血痰が出現し，肺結核を疑われ，当院へ紹介入院した。画像所見では，右S^8に空洞病変を認め，右底区およびS^6に散布性病変を認めた。喀痰は抗酸菌塗抹Gaffky 6号であった。HREZで治療し，菌陰性化した。症例2：29歳女性。縫製会社勤務。平成19年11月来日，20年2月より右背部痛が出現し，症例1の保健指導の際に保健婦に相談し，当院を受診した。画像所見では，右S^{10}に結節病変を認め，少量の右胸水を伴っていた。喀痰は抗酸菌塗抹陰性であった。気管支鏡検査を施行し，洗浄液の塗抹は陰性であったが，PCR法で結核菌を検出した。HREZで治療し，菌陰性化した。症例1と2の培養検体の遺伝子検査では，両者の菌は異なっていた。

11. 急性呼吸促迫症候群を呈しステロイドとシベレスタットの投与が奏功した肺結核の1例 ˚渡邉　彰・植田聖也・市木　拓・阿部聖裕・西村一孝（NHO愛媛病）

症例は84歳女性。平成19年4月より近医整形外科入院中であった。6月30日より37度台の発熱が続くため，7月9日前医に独歩転院した。呼吸困難の悪化を認め，また痰より抗酸菌塗抹陽性，結核菌PCR陽性のため，11日当院に転院した。SpO_2 88%（O_2 12 L/minリザーバーマスク）と呼吸不全となっており，右全肺野と左中肺野に強い浸潤影を認めた。肺結核およびARDS合併と考え，抗結核薬に加え，ステロイドパルス，シベレスタット投与を行ったところ，著明に改善し，第10病日にはO_2 2 L/minまで酸素投与を減量することができた。肺結核に伴うARDSにシベレスタットを使用した報告は稀であるため若干の文献的考察を加えて報告する。

12. シベレスタットナトリウムとステロイドが有効であった粟粒結核による急性肺障害（ALI）の1例 ˚中西徳彦・森高智典・井上考司・塩尻正明・渕本康子（愛媛県立中央病呼吸器）

粟粒結核は，結核菌の血行性に播種した状態であり，通

常は1～数ミリ大の微小粒状陰影を呈する。しかし稀に，重症化すると，ALIを呈し，致命的となる。近年，ALIに対し，シベレスタットナトリウムの有効性が報告されている。今回われわれは，ALIを呈した粟粒結核に病初期よりシベレスタットナトリウムとステロイドを併用し良好な経過をたどった症例を経験したので報告する。症例は83歳女性。X年4月30日頃より食欲不振，全身倦怠感，発熱があり，5月2日近医を受診し胸部X線，CTにて両側肺の小粒状陰影を認めたため，即日当院に紹介入院となった。喀痰検査にてガフキー3号を検出し，後にPCRにて結核菌と確認された。入院翌日の胸部X線では全肺にすりガラス状陰影を認め，低酸素血症を呈した。画像所見より粟粒結核からALIを併発したと考えた。抗結核剤（HRE）とともにシベレスタットナトリウム，ステロイドを併用したところ，軽快した。

13. 重症肺結核による敗血症性ショックとARDSから救命しえた1例 ˚吉嶋輝実・豊田優子・岸　潤・兼松貴則・埴淵昌毅・吾妻雅彦・西岡安彦・曽根三郎（徳島大学病呼吸器・膠原病内）

症例は69歳男性。2カ月前より血痰が出ていたが放置しており，呼吸困難感が出現してきたため前医を受診した。受診時の胸部X線およびCTでは空洞を伴う結節影が両肺に多発していた。喀痰抗酸菌塗抹検査でGaffky 6号が検出され，肺結核の診断で当院に紹介，入院となった。入院後INH＋RFP＋EBの3剤で治療を開始したが炎症反応などの改善はみられず，呼吸状態は悪化してきた。第9病日に著明な低酸素血症と低血圧をきたし，ICUで人工呼吸管理を開始した。経過，検査結果等より肺結核による敗血症性ショックとARDSと考えられ，DICと多臓器不全を併発していた。またEBによる薬剤性肺炎の合併も疑われた。ICU入室時には両心室に血栓の形成，心房粗動などの不整脈と両足趾末梢の壊死が認められ，抗凝固療法，抗不整脈治療と四肢末梢の保存療法も行った。人工呼吸管理下でショック状態から回復後にINH＋RFP＋LVFXの3剤で結核治療を再開した。その後，全身状態は回復し，ICUから退室した。結核治療とリハビリを継続し，偽膜性腸炎のために抗結核薬の投与が中断した時期はあったが喀痰抗酸菌検査は塗抹・培養ともに陰性化した。体力が回復し，入院から8カ月後に退院となった。以後，外来で治療を継続し，結核治療は終了した。肺野に結節影は残存しているが結核の再発はなく，現在は経過観察中である。肺結核による敗血症性ショックやARDSの症例報告は散見されるが，救命しえた症例は稀であり，文献的考察を加えて報告する。

14. 当院における結核病棟入院患者の在院日数の状況 ˚阿部聖裕・渡邉　彰・植田聖也・市木　拓・西村一孝（NHO愛媛病呼吸器・臨床研究）

国立病院機構の新退院基準が平成17年に示され，それ以降の当院における在院日数は新退院基準導入前に比較して約20日短縮した（16年度：平均88日vs 17年度：平均68日）。その後19年4月に結核予防法は改正された感染症法に組み込まれ，同年9月には厚生労働省健康局から結核患者の入退院および取り扱いについての通知がなされている。今回私たちは改正された感染症法の影響を検討するために19年4月以降の結核病床における在院日数などを検討した。対象は19年4月から20年9月まで当院に入院した初回治療塗抹陽性症例48例（H・R耐性，死亡例は除く）である。平均年齢は70歳（男性27例，女性21例）で平均在院日数は67日（中央値52）であった。厚生労働省健康局からの退院基準の通知前と以降に区分すると在院日数は63日（中央値46）および72日（中央値60）であった。17年度と比較して，患者背景には有位な差はなく，現時点ではこれ以上の在院日数の短縮は難しいものと考えられる。また現在の結核病床管理の問題点もあわせて報告する。

15. 最近経験した高齢者肺結核の2例 ˚山本晃義・湊　義彰・林　章人（高松赤十字病呼吸器）手塚敏史（徳島大医呼吸器・膠原病内）

最近われわれは，肺炎として治療中に肺結核と判明した高齢者肺結核の2例を経験したので，その画像所見や経過を報告する。症例1：83歳男性。平成19年5月初めより発熱があり，近医にて肺炎と診断され，当科紹介となった。初診時，右上葉および左下葉に浸潤影を認め，肺炎として抗生剤を投与された。画像上は明らかな改善は認めなかったが，解熱傾向を認め，約2カ月間の経過で退院した。しかし，同年8月に再度発熱が出現し，再入院した。画像所見は，前回入院時と著変なかった。このときの喀痰からガフキー10号が検出され，結核菌PCRも陽性にて，肺結核として抗結核療法を行うも，脳梗塞などを併発し死亡された。症例2：83歳男性。19年7月より発熱が出現し，当科を受診した。右下葉の肺炎像を認め，入院のうえ抗生剤を投与した。画像上は明らかな改善は認めなかったが，炎症反応が低下し，2週間で退院した。しかし，同年8月初めより，再び発熱，咳が増悪し，当科を受診され，再入院となった。画像は前回入院時と著変なかった。入院後の喀痰よりガフキー4号（結核菌PCR陽性）が検出され，肺結核と診断し，抗結核療法を行い軽快した。2例とも画像上，典型的な肺結核の所見を呈さず，診断に手間取った。また，ともに初回入院時には，抗酸菌検査がなされていなかった。高齢者の難治性肺炎をみた場合，結核も念頭におき，早期に抗酸菌検査を行うべきである。

16. 転移性肺腫瘍との鑑別が困難であった粟粒結核の1例 ˚難波史代・石賀充典・岸本道博・木林　隆・

栗原武幸・玉田貞雄・淺岡直子・沖本二郎（川崎医大附属川崎病呼吸器病センター）

われわれは肺癌に合併した粟粒結核の1例を経験した。症例は80歳女性。蜂窩識炎にて当院形成外科にて入院加療中であった。入院前より食欲減退，体重減少，下腿浮腫などを認めていたが自宅にて経過観察を行っていた。入院後，蜂窩識炎は改善するも食欲減退，体重減少は進み，低Alb血症，腹水なども出現したため，精査，加療目的に内科転科となった。胸部X線，CTにて腫瘤影とびまん性粒状影を認めたため，原発性肺癌と肺内転移ならびに癌性腹水の診断とした。すでに進行期であり手術適応はなく，抗癌剤（ゲフィニチブ）投与を行ったが，胃腸症状（嘔気，嘔吐など）が出現したため4日間の投与にとどまった。その後病状は急速に進行し永眠された。病理解剖が得られたが最終診断は肺癌だけではなく，粟粒結核であることが明らかとなり，また腹水の主体は結核性腹膜炎であることがわかった。肺癌とその転移と考えられた画像所見であったが，肺癌と粟粒結核の合併であり，その他にも全身に結核病巣が明らかとなった。臨床，画像所見のみでは診断が困難な貴重な1例を経験したので，過去の文献的考察を含め報告する。

17. 肺結核症治療中に症状の増悪を認めた脊椎カリエスの1症例 ◦村上一生・江田良輔・上岡　博（NHO山口宇部医療センター内）譲尾昌太・尾形佳子・吉田安友子（同呼吸器）前田忠士・青江啓介・近森研一・片山英樹・岸野大蔵（同血液・腫瘍内）

症例は63歳女性。平成20年6月20日，感冒様症状のため，近医を受診。肺炎と診断され，PIPC，CTRX，CAMで治療を受けていたが改善なく，8月11日当院紹介受診。当院初診時，身体所見，異常なし。既往歴，特記事項なし。喫煙歴・飲酒歴なし。血液・生化学検査でWBC 5170/μl，CRP 0.71 mg/dl，その他，特記すべき検査結果の異常なし。胸部X線写真上，両側上葉および左下葉S^6を中心に小粒状影を認め，肺結核症ないし非結核性抗酸菌症を疑ったが，喀痰が喀出できないため，8月14日，気管支鏡検査を実施，気管支洗浄液より抗酸菌塗抹4号，PCR法にて結核菌と判明，肺結核症と診断した。検査翌日の喀痰検査で塗抹陽性となったため，入院とし，INH 30 mg/day，RFP 450 mg/day，EB 750 mg/day・PZA 1.2 g/dayで治療開始した。その後は副作用なく経過，9月中旬には喀痰塗抹検査も陰性となり，肺病変も改善してきていた。ところが9月末頃より腰痛が増強（入院前から時々腰痛は認めていた），さらに下肢のしびれ，歩行困難も進行してきたため，整形外科受診。MRIでL3/4に膿瘍形成を認め脊椎カリエスと診断され，掻爬目的で山口大学医学部付属病院に転院となった。今回われわれは，治療により肺結核症は軽快していたにもかかわらず，脊椎カリエスの症状が増悪した1症例を経験したので報告する。

18. 当院における結核性脊椎炎27例の検討 ◦河田典子・高橋秀治・濱田　昇・柴山卓夫・多田敦彦・宗田良（NHO南岡山医療センター呼吸器内）太田裕介（同整形外）

結核性脊椎炎は結核患者の減少とともに以前に比べ稀な疾患となったが，最近結核患者の高齢化や基礎疾患の多様化に伴い，当院においては微増傾向にある。今回われわれは1997年から2008年までの12年間に27例の結核性脊椎炎の診断加療を行い，その臨床的特徴を検討したので報告する。平均年齢は73歳，性別では男性12例，女性15例とやや女性に多く，糖尿病や慢性関節リウマチなど何らかの基礎疾患を有する例は7例，罹患部位はすべて胸椎あるいは腰椎で，頸椎罹患例は認められず，流注膿瘍を伴っていた例は20例であった。初発症状としては背部痛，下肢のしびれが多かったが，体重減少，食欲不振など不特定な症状もみられ，症状発現から診断確定までに1カ月以上を要した例が大半であった。治療内容では，22例がコルセット装着などの保存的療法を施行し，麻痺発現例や疼痛コントロール不能例など5例に対して手術を行った。今回の検討では，27例のうち半数以上の15例に粟粒結核の合併を認め，特にここ数年間高齢者を中心に増加傾向にあり，重症化や治療に難渋する例が多かったが，死亡例は認められなかった。結核性脊椎炎は高齢者の場合，骨粗鬆症の合併もあって症状発現から診断までに時間がかかることが多く，診断の遅れから粟粒結核発症に至るケースも少なからずみられることより，結核性脊椎炎の可能性を念頭においた迅速な診断が重要と考えられた。

19. 肺病変を伴わない結核性髄膜炎の1例 ◦佐久川亮・重松照伸・南　大輔・細川　忍・松尾圭祐・岡崎守宏・渡辺洋一・平木俊吉（岡山赤十字病内）

症例は76歳女性。2007年10月初旬より微熱，食欲不振，腰痛を生じたため近医を受診した。胸部CTにて縦隔リンパ節腫大を指摘されたが肺野には異常所見を認めなかった。発症4日頃より，体動困難となり当科へ紹介入院となった。入院時には意識は清明で頭痛および嘔気は認めなかった。発熱とCRPの軽度上昇があり，感染症を考えて抗生剤投与を開始した。神経学的異常所見も認めなかったが，入院後第8病日に意識レベル低下と左片麻痺が出現し，頸部硬直も認められたため髄液検査を行った。脳圧亢進，細胞数49/μl，単核球73%，多核球27%，蛋白266 mg/dl，糖29 mg/dlの髄液所見から髄膜炎と診断した。髄液の培養検査では細菌は検出されず，頭部MRIでも異常所見は認められなかった。抗生剤を変更し加療を継続したが，全身状態は悪化し第14病日に

死亡された。病理解剖の結果，髄液中に抗酸菌を認め，縦隔リンパ節内に乾酪壊死を伴う肉芽腫と抗酸菌を認めたことより，結核性髄膜炎，結核性リンパ節炎と診断した。結核性髄膜炎では肺病変を伴わない場合，診断が困難であることが多い。今回われわれは肺病変を伴わない結核性髄膜炎症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

20. 分娩後に診断された妊娠に合併した肺および腸結核の1例　°粟屋浩一・梶原俊毅・新田朋子・三戸晶子・山崎正弘・有田健一（広島赤十字・原爆病呼吸器）

症例は26歳女性。妊娠中で近医にて経過観察されていた。入院約1カ月前より水様下痢，38度台の発熱が出現したため近医で加療されたが症状は継続した。精査加療目的に近くの総合病院の産婦人科へ紹介入院となった。FOMの点滴や補液を施行されたが高熱は続き，下血も出現した。下部消化管内視鏡検査では多発大腸潰瘍を認めたが確定診断はできなかった。妊娠34週目に本人の希望により当院産婦人科へ転院となった。絶飲食，IVH管理にていったん症状は軽快するも発熱，腹痛が悪化したため，妊娠37週で帝王切開を施行された。その1週間後に下部消化管内視鏡検査を施行され，大腸粘膜の不整な潰瘍の生検から壊死を伴う肉芽腫が証明された。一方，胸部X線写真では浸潤影を認め，便，喀痰のチール・ネールゼン染色にてそれぞれガフキー2号を認めたことより，腸および肺の結核と診断した。呼吸器科への紹介を経て，結核専門病院へ転院となった。妊娠中の結核の診断は，施行できる検査も限られるため困難な場合がある。本症例の提示とともに妊娠合併結核の問題点について考察したい。

21. 腹水抗酸菌培養にて診断しえた結核性腹膜炎の1例　°竹崎彰夫・稲山真美・大塩敦郎・岡野義夫・町田久典・畠山暢生・岩原義人・元木徳治・篠原　勉・大串文隆（NHO高知病）

症例は78歳男性。平成20年7月末より腹部膨満を認め，同年8月上旬に近医を受診。腹部エコー・CT検査にて腹水を認め，翌日に当院消化器内科を紹介受診。腹水穿刺を施行し，腹水の性状は滲出性で，腹水の抗酸菌検査では塗抹0号・Tb PCR陰性であったが，リンパ球80%と優位でADA 104.2 IU/Lと高値を認め，クォンティフェロンは陽性であった。胸部X線では活動性肺結核の所見を認めなかったが，結核性腹膜炎が疑われ，当科に転科。転科後，HREZにて加療を開始し，次第に腹水減少を認め，炎症反応も低下。加療開始後，腹水液体培養より結核菌が証明され，結核性腹膜炎と確定診断された。

22. 生体肝移植後に発症した結核性脊椎炎の1例　°多田敦彦・高橋秀治・濱田　昇・河田典子・柴山卓夫・宗田　良・高橋　清（NHO南岡山医療センター内）太田裕介（同整形外）

症例は59歳男性。非アルコール性脂肪肝炎による非代償性肝硬変のため平成19年3月に岡山大学附属病院にて生体肝移植が施行された。術後にステロイド抵抗性拒絶のため一時は重篤な肝機能低下，腎機能低下をきたしたがOKT-3療法で改善し，その後はタクロリムス・MMF，プレドニゾロン治療にて移植肝機能を含め全身状態は安定した。20年1月から軽度の腰痛があり多発性脊椎圧迫骨折，ステロイド性骨粗鬆症と診断された。8月に腰痛が増悪しTh9，10椎体左側に腫瘤の出現が認められ，整形外科でCT下での生検を行ったところ結核菌PCR陽性であり結核性脊椎炎と診断された。9月4日に当院に紹介され抗結核薬治療（INH 300 mg，RFP 450 mg，EB 750 mg）を開始した。9月28日急速に両下肢麻痺となり緊急手術が行われ疼痛は消失したが麻痺は残存した。タクロリムスは抗結核薬治療前では1日2 mgの投与量でトラフ値2.5～4.5 ng/m*l*であったが，治療開始1週間後には1.9 ng/m*l*に低下した。その後，タクロリムスは血中濃度を検査しながら漸増し1日6 mgの投与量でトラフ値4～5 ng/m*l*となり安定が得られた。タクロリムスはRFPとの併用により代謝が亢進し血中濃度が低下する。タクロリムス使用中の抗結核薬治療は，RFPを使用しタクロリムスは血中濃度を検査しながら漸増し抗結核薬治療前の2～4倍に増量する場合と，RFPを使用せずINH，EB，SM，PZA，LVFX等による治療を行う場合がそれぞれ報告されている。本症例では生体肝移植後であり重篤な肝機能障害，腎機能障害の既往がありAST，ALTは正常範囲であったがCcrは51.9 m*l*/minであったためPZAやSMは使用しづらく前者の治療を選択した。