

# 日本結核病学会近畿支部学会

## —— 第111回総会演説抄録 ——

平成25年7月13日 於 大阪国際交流センター（大阪市）

（第81回日本呼吸器学会近畿地方会と合同開催）

会 長 岡 田 全 司（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター）

### —— 教 育 講 演 ——

#### 1. 結核に対する IGRA 検査の今

演者（免疫診断研究所，結核研究所）原田 登之  
座長（NHO近畿中央胸部疾患センター）鈴木 克洋

先進国における有効な結核対策の一つに，結核患者との接触者における感染・発病を検査する接触者健診がある。従来の接触者健診の方法は，胸部 X 線検査とツベルクリン反応検査（ツ反）により行われていた。しかし，100年以上前に開発されたツ反は BCG 接種により影響を受けるため，BCG 接種が広範に行われている日本においては，ツ反の診断性能には限界があった。このため，より特異度の高い結核感染診断法が長年望まれていたが，ようやく約10年前に結核菌特異抗原により血液，あるいは末梢血単核球を刺激し，産生されるインターフェロン- $\gamma$ （IFN- $\gamma$ ）を測定することにより結核感染を診断する方法 IGRA（Interferon-Gamma Release Assays）が開発された。IGRA は，BCG や大多数の非結核性抗酸菌には存在しない結核菌特異抗原を刺激抗原として使用しているため，ツ反より格段に高い特異度をもち，かつ感度も良好であることから，開発後間もなく多くの先進国において IGRA の使用が各種ガイドラインにより推奨された。IGRA には，全血を使用するクオンティフェロン-TB ゴールド（QFT）と，末梢血単核球を使用する T-SPOT.TB の2種類が世界的に市販されている。日本では

一世代前の QFT 検査が2005年に体外診断薬として承認され，間もなく保険収載もされた。現在の QFT 検査は，2010年から使用されるようになり，接触者健診や医療施設内結核感染対策の一環，あるいは結核発病リスク集団におけるスクリーニングとして広く活用されている。さらに，2012年10月には T-SPOT.TB が承認・保険収載もされるに至った。両検査法は IFN- $\gamma$  を測定するという意味では同様の検査法であるが，QFT は血漿中に産生された IFN- $\gamma$  量を，T-SPOT.TB は IFN- $\gamma$  産生細胞数を測定しており，検査方法自体が異なっている。しかし，われわれが行った両検査法の比較臨床試験において，両者の検査結果は高い一致率を示していたことから，同等の診断性能を有していると考えられる。T-SPOT.TB の承認により，各検査実施施設における選択肢が増え，今後ますます IGRA 検査は重要視されると思われるが，IGRA 検査のもつ以下の特性を再度認識することが重要であろう。①活動性結核と潜在性結核感染は区別しない，②感染時期の特定はできない。将来的に，これらを判別する診断法の開発が望まれる。

#### 2. 免疫研究（セマフォリン）とアレルギー・呼吸器疾患・癌

演者（大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学）熊ノ郷 淳  
座長（NHO近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター）岡田 全司

セマフォリンは，1990年代に発生過程における神経の進む方向を決定する神経ガイダンス因子として同定されてきた分子群である。セマフォリンの名前の由来は「手旗信号」を意味する「semaphore」から来ており，これま

で20種類を超えるメンバーが同定されている。当初は神経の信号と考えられてきたセマフォリンだが，今ではその働きは神経系にとどまらず心臓，血管，癌の抑制，免疫調節など，多岐にわたることが明らかとなっている。

われわれの研究グループは2000年に免疫細胞で発現するセマフォリン Sema4Dの研究を通じてセマフォリンが免疫系において重要な役割を果たしていることを初めて明らかにしている。その後も次々と免疫で働くセマフォリンが発見され、免疫・炎症反応におけるセマフォリンの重要性が広く認識されるようになってきている。現在免疫系において機能するセマフォリン分子群は「免疫セマフォリン分子群：immune semaphorins」の名称でも呼ばれている。

免疫分野での一連の研究に触発され、アトピー性皮膚炎、喘息などのアレルギー疾患、慢性炎症疾患としての

COPD、関節リウマチ等の自己免疫疾患、多発性硬化症、骨粗鬆症、網膜色素変性症、心臓の突然死の原因、癌の転移・浸潤など、セマフォリン分子群が「ヒトの病気の鍵分子」であることが国内外の研究グループから相次いで報告され、疾患治療の新しい創薬ターゲットとしても注目を集めている。アレルギー疾患との関連では、アトピー性皮膚炎に治療効果を有する Sema3A、好塩基球の機能制御に関わる Sema4B、ヘルパー T細胞の分化制御に関わる Sema4Aが見出され、セマフォリンを標的にしたアレルギー疾患治療も注目されている。

### 3. 肺癌に対する分子標的薬と臨床応用

肺癌治療において分子標的薬と称される薬剤には、上皮成長因子受容体 (EGFR)、ALK に対するチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI)、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) へのリガンドに対する抗体、VEGFR-TKI などがある。2002年に EGFR-TKI である gefitinib が非小細胞肺癌 (NSCLC) に対し承認され、その後 EGFR 遺伝子変異 (M) が効果予測因子であることが明らかとなった。EGFR-M 陽性の進行 NSCLC 患者を対象とした EGFR-TKIs と化学療法との比較試験がいくつか行われ、無増悪生存期間 (PFS)、quality of life (QOL) の改善が示されている。EGFR-TKIs と carboplatin 併用レジメンとの比較では全生存期間 (OS) に差を認めなかったが、cisplatin + docetaxel との比較では化学療法群の OS が良好な傾向であった。近年、有害事象プロファイル、QOL が良好な化学療法レジメンの出現や維持療法で OS 延長を示した報告もあり、化学療法も改善している。EGFR-M 陽性患者に対する初回治療選択に際しては、癌による症状、合併症、患者の生活、希望をふまえ、総合的に判断することが必要である。bevacizumab は、VEGFR1, 2 のリガンドである VEGF に対する抗体である。Carboplatin + paclitaxel に対する bevacizumab 追加

演者 (日本医科大学付属病院化学療法科) 久保田 馨  
座長 (国家公務員共済組合連合会大手前病院診療部) 河原 正明

有無の比較試験が米国で行われ、奏効、PFS、OS の改善が報告された (ECOG4599)。しかし、cisplatin 併用化学療法への bevacizumab 追加における OS の改善は示されておらず、わが国で行われた ECOG4599 と同様の試験でも、奏効、PFS は改善したものの、OS には差を認めなかった。したがって、真のエンドポイントである OS に関する bevacizumab の意義は明確ではない。悪性胸水中には VEGF 量が多いことが報告されており、悪性胸水、心嚢水、腹水貯留例に対する bevacizumab の意義が期待される。ALK 陽性 NSCLC に対しては crizotinib が承認されているが、約 5% の間質性肺炎発症が報告されている。ALK に対する選択性の高い阻害剤である CH5424802 はわが国で第 1~2 相試験が行われ、第 2 相試験参加 46 名の奏効は 93.5% と高かった。間質性肺炎は報告されておらず、今後の開発が期待される。Driver mutations に対する TKIs がその標的を有する患者の予後を明らかに改善させたが、PFS は 10 カ月前後と未だ不良である。耐性克服に関する研究と共に、分子標的薬の臨床応用においては、患者とのコミュニケーションが重要である。

### 4. 特発性間質性肺炎の新しい国際分類と診断

演者 (NHO 近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター

呼吸不全・難治性肺疾患研究部) 井上 義一  
座長 (京都健康管理研究会中央診療所) 長井 苑子

2002年、特発性間質性肺炎 (IIPs) の国際集学的合意分類がアメリカ胸部疾患学会/ヨーロッパ呼吸器学会から発表された。その後約10年経過し新たなエビデンスに基づいて国際分類は改訂されようとしている (2013年

発行予定)。IIPs は、特発性肺線維症、特発性非特異性間質性肺炎、呼吸細気管支炎-間質性肺疾患、剝離性間質性肺炎、特発性器質化肺炎、急性間質性肺炎、さらに、稀少 IIPs として、特発性リンパ球性間質性肺炎、特発性

pleuroparenchymal fibroelastosis, そして、分類不能型 IIPs に分類され、さらに稀少組織パターンとして acute fibrinous and organizing pneumonia, bronchiolocentric patterns of interstitial pneumonia が記載される。また病気の挙動 (dis-

ease behavior) に応じた臨床分類も示される予定である。

本教育講演では自験例および文献的考察を示しながら新国際分類を紹介する。

### —— ランチョンセミナー ——

#### 1. 支持療法が支える肺癌化学療法

演者 (大阪府立成人病センター呼吸器内科・臨床腫瘍科) 今村 文生  
座長 (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター肺腫瘍内科) 平島 智徳

肺癌に対する化学療法は近年著しく進歩している。特に、EGFR 遺伝子変異, ALK の融合遺伝子の発見と、それらに対する阻害剤の臨床導入により肺癌に対する薬物療法の治療成績は著明に向上した。こうした遺伝子変異は driver oncogene mutation という概念で包括され、肺腺癌に限ると約 70% 程度の腫瘍に見つかることされており、それらの研究は加速度的に進展している。しかしその一方で、従来よりの殺細胞性化学療法も引き続き重要な役割を果たしており、ベメトレキセドやペバシズマブの導入は肺癌の治療成績の改善に貢献している。1990 年代に初回化学療法におけるプラチナダブレットの有用性が確立し、その後セカンドラインも標準化され、日本ではサードライン以降でも長期にわたる化学療法を受ける患者も少なくない。支持療法はこうした化学療法を行ううえで必要不可欠となってきている。特に、化学療法の 2 大副

作用と考えられる悪心・嘔吐 (CINV, chemotherapy-induced nausea and vomiting) と白血球減少は、有効な予防法、治療法の開発により、管理が非常に容易になっている。CINV に対しては、ステロイド, 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬, NK1 受容体拮抗薬が開発され、これらの薬剤を化学療法の催吐性に応じて組み合わせることにより、CINV をかなり良好にコントロールできることが実証され、日本でも癌治療学会から制吐薬の適正使用ガイドラインが発表されている。また、白血球減少とそれに伴う感染は、G-CSF 製剤の開発、強力な抗生剤の導入と、そうした薬剤の適正使用により化学療法のリスクが著明に軽減してきた。こうした進歩は、新薬の開発とともに、複数の臨床試験での evidence により支えられているが、今回はそれらを整理して報告する。

#### 2. 膠原病肺 Up to Date

演者 (浜松医科大学内科学第二講座) 須田 隆文  
座長 (NHO 近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター) 井上 義一

膠原病は全身の結合織を系統的に侵す原因不明の慢性炎症性疾患であるが、とくに呼吸器病変は本症の予後を左右する因子として重要である。また、膠原病で見られる肺病変は多彩であり、膠原病固有の肺病変に加え、膠原病の治療に用いる薬剤が惹起する薬剤性肺障害、そして日和見感染症などの肺感染症があり、実臨床においてそれらの鑑別に苦慮することが少なくない。膠原病肺は、膠原病専門医のみならず呼吸器内科医にとっても、診断や治療が難しい呼吸器疾患である。今回のシンポジウムでは、膠原病に合併した多彩な肺疾患の中でとくに間質性肺炎に焦点を当てて、最近のトピックスなども含めて概説したい。

はじめに、膠原病肺の中で日常臨床で最も遭遇することの多い関節リウマチ (RA) に合併した間質性肺炎について、最近の疫学的知見に加え、本症の予後がわれわれ

が考えていたよりも不良であることを示す最近のデータを紹介します。次に、急速に進行する予後不良の間質性肺炎を合併することが知られている多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM), amyopathic dermatomyositis (ADM) などの間質性肺炎の臨床像、特に予後因子について解説し、さらに最近、認識されてきた膠原病に合併した間質性肺炎の急性増悪についても触れたい。最後に、近年注目されてきたいわゆる「膠原病っぽい」間質性肺炎、つまり膠原病の確立した診断基準は満たさないが膠原病と関連した症候や自己抗体を認める間質性肺炎 (undifferentiated connective tissue disease: UCTD, lung-dominant connective tissue disease: lung-dominant CTD, autoimmune-featured interstitial lung disease: AIF-ILD など) について、最近の報告と自験のデータを紹介します。

### 3-1. COPDの呼吸リハビリテーションの Update

演者（近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科）<sup>\*</sup>東本有司・東田有智  
座長（天理よろづ相談所病院呼吸器内科）田口 善夫

COPD患者に対する呼吸リハビリテーション（以下、呼吸リハ）の有効性はすでに確立されたものであるが、まだ十分な検証がされていないことも多い。呼吸リハにより、COPD患者の運動耐容能、QOLや呼吸困難感が改善し、増悪や入院の頻度が低下することは証明されているが、生存率を改善するかどうかは結論がでていない（ACCP/AACVPR 2007年ガイドライン）。運動訓練では上下肢の持久力訓練が有効であることは分かっているが、呼吸筋トレーニングの有効性や実施方法については確立されたものがない。COPD患者は“やせ”をとまっていることが多いため呼吸リハと同時に栄養療法をすることが重要とされているが、現在のところ有効な栄養療法がないのが現状である。しかし、昨年食欲増進作用のあるグレリンを投与することでCOPD患者のQOL（St. George Respiratory Questionnaire: SGRQ）が改善し、呼吸筋力が増強することが報告され、期待されている（Miki K, Maekura R. PloS one. 2012）。呼吸リハに際しては、呼吸困難の原因となる動的過膨張をできるだけ軽減するため、気管支拡張薬の併用が推奨されている。チオトロピウム吸入は呼吸リハと併用することでさらに運動耐容能改善効果があることはよく知られている。最近では、インダカテロールによって身体活動量が増加する

ことや（Hataji O, Taguchi O. Int J COPD. 2013）、プロカテロールを労作前に吸入することで運動耐容能が改善することも報告されている（アシストユース）。

呼吸リハの運動耐容能に対する効果判定としては6分間歩行距離（6MWD）が汎用されている。COPDにおける6MWDのMCID（minimal clinical important difference, 臨床的有意な差）は当初54mとされていたが、その後の検討で25～35mが適当であると考えられている。ECLIPS studyの一環として実施された多施設コホート研究で、死亡および入院を指標とした“真の”MCIDは30mであると報告されている（Polkey M. Am J Respir Crit Care Med. 2013）。6MWDで30m低下した症例は入院あるいは死亡するリスクが高いとの結果であった。

呼吸リハで運動耐容能が改善しても日常生活での身体活動量が増えるわけではない。当院の外来呼吸リハ通院中の患者の集計でも、呼吸リハ実施後の6MWD増加量と身体活動量には相関はみられなかった。Waschkiらは、COPDにおける生存率の予測因子として、身体活動量をもっとも強いと報告している（Chest. 2011）。従って、呼吸リハでは単に運動耐容能を改善するだけでは目的をはたしたとはいえず、日常の身体活動量を増やすような取り組みも必要となる。

### 3-2. COPD新ガイドラインにおける改訂のポイント

演者（滋賀医科大学呼吸器内科）中野 恭幸  
座長（天理よろづ相談所病院呼吸器内科）田口 善夫

2013年度から第2次健康日本21にCOPD（慢性閉塞性肺疾患）が加えられた。国の政策の一環として、癌、糖尿病、循環器疾患に加え、COPDが第4の国民病として公に認められたことになる。しかし、この健康日本21の中でもうたわれているように、国民におけるCOPDの認知度はまだまだ低いものがある。このような状況下において、「COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン」第4版が2013年4月に日本呼吸器学会から発表になった。このガイドラインは、第3版を踏襲し、さらには国内外における近年の新しい知見を加えて

作成された。ガイドラインの作成にあたっては、国際的な基準に沿うと同時に、わが国のCOPD診療の基準を明確に提示することを目標とした。

今回のガイドラインでは、改訂にあたって次の6つのポイントがある。①疾患定義の加筆修正、②COPDの病態概念のUpdate、③薬物治療のUpdate、④増悪の重要性、⑤運動耐容能から身体活動性への概念の転換、⑥災害などへの対応、である。本講演においては、これらの改訂ポイントを中心に新ガイドラインの概説を行いたい。

#### 4. 多剤耐性結核の現状

演者（NHO近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター感染症研究部）露口 一成  
座長（NHO南京都病院内科）佐藤 敦夫

結核の治療においてイソニアジド（INH）とリファンピシン（RFP）の2剤の果たす役割は、迅速に病状を改善するとともに、休眠期にある菌をも殺菌して将来的な再発を防ぐという両面においてきわめて重要である。このためこの2剤に耐性を示す結核の治療は困難となり、これを多剤耐性結核と定義している。耐性結核は不適切な治療や感染対策によりつくられるものである。その治療には、感受性を示す薬剤、特にニューキノロン剤やアミノグリコシド注射薬を含めた4剤以上の併用により、排菌陰性化後24カ月間の投与を行い、かつ可能であれば手術も行って集学的治療を行うことが求められるが、概ね報告されている治癒率は50～60%程度と不良である。多剤耐性結核は、診断の遅れによる不適切な治療により新たな耐性の誘導にもつながるため、迅速な診断が求められており、近年では耐性遺伝子検査による新たな

診断法が普及しつつある。現在、種々の新規抗結核薬の開発が進行中であり、多剤耐性結核の治療にも光明が差してきつつあるが、不適切な使用により耐性を誘導してしまえば開発の労苦が水の泡になってしまうため細心の注意が必要である。

当面の対策としては、新たな耐性結核をつくらないことが重要であろう。すなわち、通常感受性結核に対して適切な多剤併用による標準治療を行って治しきること、経過の思わしくない例に対して決して単剤の追加を行わないこと、有効薬の残っている多剤耐性結核に対しては手術も含めた集学的治療を行って治癒をめざすこと等であるが、同時に一般細菌感染症に対するニューキノロン剤の乱用を慎んで結核菌のニューキノロン感受性を保つことも含まれる。