

〈特 別 講 演〉

1. 多剤耐性結核への対策

(結核予防会複十字病院) 吉山 崇

2. MAC 症克服への展望

(国立病院機構東名古屋病院臨床研究部・呼吸器内科) 小川 賢二

特別講演 1

多剤耐性結核への対策

吉山 崇（結核予防会複十字病院）

多剤耐性結核の負荷を減らすためには、その発症の減少と治療成績の改善が必要である。多剤耐性結核の発症は、多剤耐性菌の感染に伴う発病と多剤耐性でない結核の耐性化の二つの経路で起こる。多剤耐性結核の感染は、多剤耐性結核患者からの空気感染によって起こるので、その減少のためには、通常の結核対策と同じく、早期に診断し、隔離及び治療により他者への感染をなくすことが必要となる。多剤耐性結核患者一人から感染を受けて発病する人数は、平均すると、感受性結核よりも高くはないと想定されるが、大きな違いはないと推定される。

多剤耐性結核の早期診断のためには、信頼できる薬剤感受性検査が必須である。質の管理を国が行っている先進国が多いが、日本では、精度管理を結核病学会で行っているが、検査室の参加は任意であり、検査の質は必ずしも高くなく改善が必要である。培養陰性結核では、標準治療への反応が悪いことがわかった後に、ようやく培養陽性となり多剤耐性と判明することがあるが、耐性頻度が高いことがわかっている集団においては感受性検査をより積極的に行なう必要がある。耐性頻度の高い集団には、治療歴のある者、入国5年以内の外国生まれの者がいるが、他に耐性割合が高い集団を同定するためにも、薬剤感受性サーベイランスの確立が必要である。これまで実施された結核療法研究協議会の5年毎の調査は今後維持困難であり、このためにも全国の検査室の精度管理の上に薬剤耐性頻度を正確に知ることが必要となる。外国生まれの結核の多くは、初回治療での耐性頻度が高い国、つまり6%の中国、4%のフィリピン、3%の韓国などの出身者が多い。今後外国生まれの結核患者の割合が日本でも増加すると予測され、これらの者に対する適切な検体採取および感受性検査が重要となる。

多剤耐性結核とわかったものへの治療隔離等感染対策としては、まず、適切な治療により菌陰性化し感染源とならないようにすることがあげられる。全国の慢性排菌結核患者の減少は、結核患者の減少よりもはるかにはやく、これは、より早期に適切な治療が行なわれるようになったことの反映である。より早期に多剤

耐性結核を診断するためには、液体培地の培養薬剤感受性検査とともに、耐性遺伝子の早期診断が世界的に有用と考えられており複数の方法が導入されており日本でも早期の導入が必要である。また、治療改善要因のひとつは結核病床を持つ医療機関の減少とそれにもなう多剤耐性結核治療を行う医療機関の集約である。もうひとつは、多剤耐性結核治療を行う医療機関における治療成績の改善である。1990年代と2000年代前半とで治療成績に違いがないことを筆者は報告したが、1997年と2012年を比較すると、複十字病院において10年までの死亡率は40%弱から30%弱と若干の減少にとどまるが、10年慢性排菌化している症例の割合は10%から2%へと減少していた。院内感染対策としては、2000年代に入ってから結核病床における空調管理、N95 レスピレーター使用による院内感染防止対策が強化されてきた。多剤耐性結核の院内感染事例の報告は存在し、結核予防会複十字病院でも、結核患者への多剤耐性結核の院内感染はおこっていないが、1980年代に結核病床に入院した非結核性抗酸菌症患者および肺化膿症患者への多剤耐性結核の感染事例が合計3例みられている。適切な患者管理を含めた院内感染対策が有用である。

感受性結核の多剤耐性化の予防においては、早期のイソニコチン酸ヒドラジド耐性の診断治療による多剤耐性化の予防が必要である。このためにも、耐性遺伝子検査の早期の導入が望まれる。

多剤耐性結核を減らすことは容易ではなく、米国でも1990年代の集団発生を収束させた後2000年代の多剤耐性結核の割合は減少していない。リファンピシンの登場は1980年以降のイソニコチン酸ヒドラジド耐性の減少に大きく貢献したが、同時にリファンピシン耐性の増加を生んだ。近い将来予測されるデラマニド、ベダキリンなどの新薬の登場に伴い、多剤耐性結核が減少することは期待されるが、適切な対策を採らないと新薬耐性を作ってしまうことは明らかである。外国生まれの結核症の割合が今後増えることを考えると、世界的な対応が必須であり、日本もそれに協調して対応する必要がある。

特別講演 2

MAC 症克服への展望

小川 賢二 (国立病院機構東名古屋病院臨床研究部・呼吸器内科)

呼吸器感染症領域において増加する肺 MAC 症の克服は、呼吸器感染症を扱う専門医にとって喫緊の課題であると考えられる。未だ決定的な治療法が存在せず、多剤併用療法を非常に長期間行わねばならない現状において解決しなければならない問題は数多い。特に適切な治療開始時期の判断、副作用を回避しながらも有効性を確保する治療薬選択、再発・再燃を少なくする治療期間の設定、外科治療併用などが挙げられる。

治療開始時期の問題：2010年の本学会総会(Pro&Con)「肺 MAC 症は治療すべきか」で議論された内容は本疾患診療に携わる医師の現時点におけるコンセンサスと考えられる。診断後すぐに治療すべき症例は、1) 空洞形成を伴う結核類似型 (fibrocavitary type) の症例：空洞形成例は比較的進行が速く予後不良になりやすいため早期に治療を開始し、可能であれば手術療法も併用しながら病勢の進展を抑えるべきである。2) 小結節・気管支拡張型 (nodular/bronchiectatic type) でも早期治療開始すべき症例：血痰・咯血症状を呈する症例、塗抹排菌量が多く気管支拡張性病変が高度な症例、病変の範囲が一側肺の1/3を超える症例、などは可能であれば気管支拡張性病変の切除を含め、診断後すぐに治療すべきである。次に経過観察して良いと考えられる症例は、1) 小結節・気管支拡張型で、病変の範囲が一側肺の1/3以内で気管支拡張性病変が軽度、かつ自覚症状がほとんどなく喀痰塗抹が陰性の症例。2) 75歳以上の高齢者。注意点：経過観察で10年くらい進行しない場合もあるが、1～2年で急速に悪化する症例もあるため、3～6ヶ月に1回のBX-PまたはCTフォローをおこない治療開始のタイミングが遅れないように気をつけること。また75歳以上でも病状の進行が速い場合には薬剤の副作用に配慮しながら治療することはある。このPro&Conの結論としては、診断後経過観察する場合もあるが、治療開始のタイミングが遅れないようにすることが重要であるとの認識であった。

治療薬の問題：現在使用されている治療薬は多剤併

用をおこなっても完治させるほどの力はない。本学会から示された「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂」では、保険承認薬となった Rifampicin (RFP)+Ethambutol (EB)+Clarithromycin (CAM) の3剤併用を基本とし Streptomycin (SM) または Kanamycin (KM) を必要に応じて投与することになっている。この3～4剤併用療法に反応し改善が認められる症例が多いことに異論はない。しかし18～24ヵ月治療で終了し経過観察に入ると3～6ヵ月で再燃・再発する症例も少なくない。悪化時点で再治療を開始すると再び改善安定することが多いが、その後はいつまで続けるべきかの指標がない。また各薬剤の副作用が出現し2剤程度しか長期に使用できず、思うような治療効果が得られないことも多い。このような現状のため一定の治療効果が望める Fluoroquinolone (FQ) 剤の有用性について、外科治療の併用、さらにキードラッグである CAM 高度耐性の迅速検出法および代替薬となりうる新薬 (New Fluoroketolide) の可能性についての見解を述べる。

治療期間の問題：2012年肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解の中で投与期間に関する考察がなされている。その内容は、「日米のガイドラインで記載されている「菌陰性化後約1年」はエビデンスではなく、従ってそこで終了しても良いとする論拠は得られていない。英国胸部学会ガイドラインは薬剤投与期間を2年としており、我が国の長期観察報告では長期継続投与の方が予後は良いとしており、最適化学療法期間は今後の研究課題の1つである。」と言うものである。すなわち最適期間は分からないがより長期投与の方が効果的かもしれないとの論調である。最近発表された我が国での治療期間研究からは長期間治療の有用性が発表されており、この点についても考察を加え見解を述べる。

以上の点を踏まえ、現時点での最良な MAC 診療の在り方および今後の進展の可能性を述べる予定である。