

〈シンポジウム〉

1. 明日の結核医療と人材育成への展望

座長（東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門） 渡辺 彰

座長（愛知医科大学メディカルクリニック） 森下 宗彦

2. 結核重症例、合併症重症例における治療、管理の進歩

座長（奈良県立医科大学内科学第二講座（呼吸器・血液内科）） 木村 弘

座長（藤田保健衛生大学呼吸器内科・アレルギー科） 今泉 和良

3. 肺結核の外来治療

座長（JR 東京総合病院呼吸器内科） 山口 哲生

座長（国立病院機構旭川医療センター） 藤兼 俊明

4. 第3世代 QFT の評価

座長（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター） 松本 智成

座長（国立感染症研究所バイオセーフティ管理室） 山崎 利雄

5. 非結核性抗酸菌症の免疫学的背景

座長（福岡大学医学部呼吸器内科学） 藤田 昌樹

座長（東北大学病院呼吸器内科） 菊地 利明

シンポジウム 1

明日の結核医療と人材育成への展望

座長 渡辺 彰（東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門）
 座長 森下 宗彦（愛知医科大学メディカルクリニック）

我が国の結核を取り巻く状況は戦後の60数年間で大きく変貌した。かつては亡国病と言われ、多くの前途有為な若者を苦しめ、あるいは夭折させた結核であったが、国を挙げての強力な対策により、世界最高の速度で減少し、結核罹患率は劇的に減少した。このため、結核に対する社会の関心は、医療関係者を含めて著しく低下した。しかし、1990年代に入るとそれまでの減少速度が鈍化し、結核が増加に転じた。これを受けて、1999年には厚生大臣が結核非常事態宣言を行った。この宣言は効果があり、咳の長引く患者が結核を心配して医療機関を受診するようになったが、結核の診断に対応できない医療機関が存在するの一方における現状である。

一定期間新患者の発生を抑制すれば根絶が可能となる急性感染症とは異なり、内因性発病というやっかいな病態を持つ結核は、その根絶にはまだまだ長年月を要すると考えられる。状況に適合した対策が必要となる。

一方、非結核性抗酸菌症は増加傾向にあり、一般病院の呼吸器外来では結核をはるかに凌駕する患者を抱えており、この対応に多くの呼吸器科医が苦慮している。

1961（昭和36年）年に日本結核病学会から派生する形で日本呼吸器学会が「日本胸部疾患学会」として設立され、当時は会員、特に臨床医は同時に両学会の会員であった。しかし、2年前には、会員数から単純に計算すれば、日本呼吸器学会の会員の4人に1人しか日本結核病学会に入会していない状況であった。結核医療の知識が不要になったかといえば、そうではない。日本呼吸器学会総会では20年近く前から日本結核病学会との合同企画が行われており、最近では「結核講習会」として開催されているが、毎回多くの参加者があり、立ち見が出るほどである。すなわち、結核、抗酸菌症に関する研修機会のニーズは確かに存在するのである。そのような状況の中、本学会では医師の結核に対する研修を支援し、モチベーションを高める意味も込めて、結核・抗酸菌認定医・指導医制度を制定

した。初年度には、多くの会員が認定医・指導医になっていただき、今年もさらにその規模は拡大している。また、減少を続けていた学会の会員数も大きく増加した。

今後の結核に対する対策を考える上で、現状に基づいて将来予測とそれに対する対策を立て、人材の育成を図ることは最も重要な課題である。本総会のテーマである「次世代のための結核対策」に沿って、山岸会長より、将来の結核医療について考えるように要望をいただき、このシンポジウムを企画した。

本シンポジウムでは、最初に厚生労働省の正林先生から、行政の立場より、結核医療の現状に基づいて、課題と対策を解説していただき、さらに将来の展望について人材育成の面も含めてお話しをいただくこととした。

次いで、始まったばかりの本学会の結核・抗酸菌認定制度の現状と将来展望も含めて、医師の育成という点から藤田先生にお話しいただくこととした。

この認定制度としての研修機会を提供するために、本学会総会時の生涯教育セミナー、日本呼吸器学会学術集会時の結核講習会などを企画してきたところであるが、これらの研修機会の在り方を中心に永井先生にお話しいただくこととした。

結核医療を担う人的資源としては、医師の他に、幅広い人材が必要になるが、特に、看護師、保健師の育成は重要である。現在、本学会では看護師、保健師の育成についても具体的な育成策を検討している。永田先生には看護師、保健師の人材育成について、お話しいただくこととした。

最後に、認定制度開始の検討を提案された元将来計画委員長の工藤翔二先生に特別発言をいただくこととした。

本シンポジウムにより、明日の結核・抗酸菌症に対する医療の方向性を会員が共有し、医療体制の一層の充実に向けた一助となれば幸いである。

S1-1

将来の日本の結核医療を考える ～行政の立場より～

正林 督章（厚生労働省健康局結核感染症課）

1. 結核患者の最近の動向 (a) 現状 1) 高齢者 1972年では70歳代以上の年齢層の割合は30%程度であったが、2010年には51.2%まで増加しており、年々高齢者の割合が増加している。特に80歳代以上で新登録患者数が増加しており（平成23年7,329人）、菌喀痰塗抹陽性肺結核新登録患者数も同様に増加している（平成23年3,222人）。2) 合併症 2010年の国立病院機構調べでは、主要な合併症は、循環器疾患、脳疾患、糖尿病、呼吸器疾患である。在宅療養中の患者、認知症を有する患者の割合も多い。3) 外国籍新登録患者 全外国籍患者数は921人と減少したが、生産年齢（15～59歳）の患者が占める割合は69.5%と高い。20歳代の新登録患者で外国籍患者の割合は約3割（29.6%）を占めている。4) 診断の遅れ「発病」から「初診」までの期間が2ヶ月以上経過している症例の割合は平成17年までは減少傾向であった。しかしここ数年は増加傾向である（平成23年18.6%）。また、「初診」から「診断」までに1ヶ月以上経過している症例の割合も、ここ数年は微増している（平成23年22.7%）。(b) 課題 1) 高齢者長期臥床患者等は自らの訴えも少なく、臨床症状の早期把握が難しいことから、高齢者施設内で集団感染起る危険がある。2) 合併症結核菌の感染経路は飛沫核感染であることから、急性心疾患や脳血管障害等の緊急性のある合併症治療の場合でも、確実な感染対策のとれた入院体制が必要となる。3) 外国籍新登録患者 高まん延国からの患者の流入を早期に把握することが必要である。医療機関受診が遅くなれば、まん延のリスクは高くなる。4) 診断の遅れ持続する咳嗽、全身倦怠感、発熱という非特異的症状から結核を想起するのは難しい。このことは、医療機関受診が遅延する理由のひとつでもある。(c) 対策 1) 高齢者 平成24年7月23日に結核感染症課が各衛生主管部結核対策担当課宛に事務連絡を發出し（精神科病院（認知症病棟）における結核集団感染事例の発生について（注意喚起））、高齢者施設においても結核対策の一層の注意喚起を行った。また、平成11年作成の結核院内（施設内）感染予防の手引きの内容の

改訂を現在行っているところである。2) 合併症結核病床と一般病床を統合して1看護単位に改変するユニット化や、重篤な合併症を有する結核患者を一般病床、精神科病棟で加療するモデル病床の推進を行うことで、多様な症例にも柔軟に対応できるよう対策を進めている。3) 外国籍新登録患者 高まん延国からの入国者に対する結核対策の必要性の普及・啓発や外国語による結核の病態の説明や、相談できる近隣医療機関・保健所の情報の広報等により治療体制の確保など、各自治体が行う事業に対して、結核対策特別促進事業として補助金を交付している。4) 診断の遅れ結核予防週間等を活用して、咳嗽が長期間持続する場合は早期受診するなど普及・啓発に努めている。2. 今後の展望 1) 地域連携の推進 平成23年5月に一部改正された結核に関する特定感染症予防指針（結核感染症課長通知（健感発0516第1号））をもとに、各医療機関の役割を明確にすることで地域連携体制の確立し適切な治療環境の推進を目指している。また、日本版21世紀型DOTS戦略（「結核患者に対するDOTS（直接服薬確認療法）の推進について」の一部改正について 結核感染症課長通知（健感発1012第5号））の中で、全結核患者をDOTSの対象とし、DOTSカンファレンスやコホート検討会の強化、地域連携パスの導入等により服薬確認を軸とした治療完遂率の確保を目指している。このため、平成24年に院内DOTSを行うことを条件として結核病床の入院基本料を一般病床と同等にまで引き上げた。今後、予防指針のさらなる周知により地域連携の推進を促していきたい。2) 人材育成 平成4年以来、地方自治体での指導者の専門家の育成を目的とし、結核対策、診療の分野での経験を有し、将来地域の結核対策指導者として活動する意志を持つ医師を対象に毎年、結核対策指導者養成研修を開催している。平成24年10月までに全国で122名が受講している。今後、研修受講者が地域において指導者の立場で地域の結核対策の推進にご尽力いただくことを期待している。

S1-2

結核病学会認定制度の意義と認定状況

藤田 明（東京都保健医療公社多摩北部医療センター）

日本結核病学会（以下、本学会）では平成23年度から新たに結核・抗酸菌認定医・指導医の認定を開始し、24年9月までにそれぞれ、319名（正会員の10.2%）、320名（10.3%）が認定された（24年度申請分は含まれない）。ここでは、本学会認定制度委員会委員長から認定制度の意義と現状について述べる。

23年の全国結核新登録患者数は22,681人、潜在性結核感染症治療対象届出数は10,046件と、新規に治療を開始される件数は年間3万以上に達している。かつては、結核医療の主体は療養所における入院治療であったが、入院期間の短縮化、結核患者数・結核病床数の減少により地域での医療の重要性が増している。また、合併症を持った結核患者が増加していることから結核専門病院では管理が困難な事例が増えている。すなわち、結核医療は療養所や結核専門病院の「専売特許」ではなくなった。また、非結核性抗酸菌症は増加傾向にあり、難治例が多く、日常診療で多くの医師が困難や課題を感じており、近年、本学会総会では非結核性抗酸菌症に関する一般演題数が増え、第87回総会では41題に上っている。

このような状況を背景に、本学会は、「結核・抗酸菌症の知識と抗結核薬の適正使用の経験に優れ、それを実践し、また指導と教育を行える優秀な医師を養成することにより、結核・抗酸菌症診療の向上を図り、加えて耐性菌防止と医療資源の有効利用につとめ、人類の健康と福祉に医療を通じて貢献すること」（結核・抗酸菌症認定医・指導医認定制度規則）を目的として、認定医・指導医認定制度を22年5月に発足させた。認定制度は認定医と指導医の2本立てとなっており、認定医は（1）本学会の会員であること、（2）医師歴が2年以上の医師で、結核・抗酸菌症診療について研鑽を積もうとする者、（3）審議会が指定したセミナー等に参加し、所定単位を取得した者、を要件としている。指導医は、（1）会員歴5年以上、（2）認定医歴2年以上（経過措置として24年までは不要）、（3）結核・抗酸菌症10症例以上を診療し所属施設長が承認

した者、ICDの資格を持ち結核院内感染対策に従事し所属施設長が承認した者、保健所勤務歴3年以上の者、のいずれかを満たす者、（4）学会誌「結核」に論文、あるいは総会・支部会における発表の要件、（5）審議会が指定したセミナー等に参加し、所定単位を取得した者、を認定基準としている。点数等の詳細は規則・細則を参照されたい。

指導医の所属施設については、（1）結核・抗酸菌症を診療している病院・診療所、（2）ICDが活動している病院、（3）保健所・行政、を想定し、指導医は認定医よりも上級の位置付けとなっている。結核診療においては「結核医療の基準」が定められており、すでに標準的医療を行う素地は出来ている。さらに認定制度のもとで結核医療の質を高めることで、結核患者の多い都市部では患者側が医師や医療機関を選択出来る、それ以外の地域では結核医療を安定的に確保する、という患者側のメリットがある。

国の結核医療供給体制としては、菌陰性化後あるいは菌陰性の結核患者は地域の診療所・一般病院で通院治療を受け、合併症対応を地域の基幹病院が行う方向が示されていることから、今後は結核専門病院以外の認定医・指導医が標準的な結核診療の担い手になることが期待されている。また、保健所医師が認定医・指導医となっただくことで保健所と医療機関の連携によるDOTSが推進される。

本学会の認定制度では認定医・指導医の名称を用いており「専門医」ではないが、各学会の専門医制度について、昨今、認定基準の統一性や質の担保に懸念が投げかけられている。専門医の在り方に関する検討会（高久史磨座長）では新たな専門医に関する仕組みについて24年8月に中間のまとめを作成し、結核・抗酸菌症が関係する subspecialty 専門医として呼吸器専門医、感染症専門医をあげているが、新たな専門医の仕組み発足後にも、結核・抗酸菌医療の質の確保のために引き続き本学会認定制度が存在意義を有するよう本学会としても活動していく必要があると考える。

S1-3

結核病学会認定単位取得へ向けた研修機会の在り方

永井 英明 (国立病院機構東京病院呼吸器センター)

日本の結核患者は毎年減少しているが、結核罹患率は人口10万対17.7(2011年)と欧米先進国が5前後である状況と比べると非常に高く、世界保健機構による評価では、日本は「中蔓延国」であり、「結核改善足踏み国」とされている。新登録患者数は22681人、喀痰塗抹陽性肺結核患者数は8654人である(2011年)。「受診の遅れ」と「診断の遅れ」が問題となっているが、特に後者は医療者の結核の認識が低いことによるといわれている。結核の治療は感受性菌であれば比較的容易であるが、耐性菌の治療や、薬剤による副作用が出た場合の対処にはある程度の経験が必要である。一方、非結核性抗酸菌症患者は年々増加しており、治療に難渋する *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症はすでに塗抹陽性肺結核患者数と同数かそれ以上の発症者数ではないかと指摘されている。以上のような状況下では抗酸菌感染症に精通した医師は必要である。第二種感染症指定医療機関のうち、結核病床を有する指定医療機関は235医療機関、6998床(2012年4月1日現在)と一般病床の約90万床に比べればきわめて少数である。結核菌塗抹陽性患者はほとんど指定医療機関へ集まるので、一般病院で結核の治療を行う機会はきわめて少ないと考えられる。日本呼吸器学会の会員数は10,954名(2012年3月31日現在)であるが、日本結核病学会の会員数は3414名(2012年10月22日現在)に過ぎない。したがって、呼吸器科医であっても結核に触れる機会は少ないであろう。非結核性抗酸菌症については一般病院でも診療可能であり、各施設で臨床経験を積むことは可能であるが、MAC症に対しては決定的な治療薬がないため、治療についてはある程度の経験が必要である。このような状況に鑑み、「日本結核病学会は、結核および非結核性抗酸菌症に対する適切な医療を推進するため、また多剤耐性結核、超多剤耐性結核の抑止と結核撲滅をめざすために、結核・抗酸菌症の知識と抗結核薬の適正使用の経験に優れ、それを実践し、また指導と教育を行える優秀な医師を養成することにより、結核・抗酸菌症診療の向上を図り、加えて耐性菌防止と医療資源の有効利

用につとめ、人類の健康と福祉に医療を通じて貢献することを目的として本学会認定医・指導医認定制度を設けた(結核・抗酸菌症認定医・指導医認定制度規則第一章第一条)。結核・抗酸菌症認定医・指導医を養成するための研修機会のあり方としてはどのようなものがふさわしいのであろうか。結核病床の集約化が行われており、各都道府県の結核病床を持つ施設がそれぞれ数施設に過ぎない状況では、すべての呼吸器科医が塗抹陽性結核患者の診療経験を積むのは困難である。結核病床の集約化は患者にも不便である。結核病床のユニット化により多くの病院で結核病床をもてるようになれば、患者の利便性が増すだけでなく医師側の結核臨床研修の機会も増えるであろう。しかし、陰圧室の整備など準備が必要であり、ユニット化が急速に進むとは考えにくいので、呼吸器科の後期研修コースに結核病床のある施設での研修を組み込むことは1つの方法である。結核患者を直接受け持って診療にあたるのが最も有効な研修であるが、その機会が少ない現状では結核病学会や結核研修会に参加して学ぶことも大いに役立つと考えられる。結核病学会総会では、抗酸菌に関する多数の発表を聴講することにより結核の最新の情報と問題点を把握でき、さらに結核・抗酸菌症生涯教育セミナーを設けているので、テーマを持った研修を受けることができる。日本呼吸器学会総会では認定制度審議会が指定する結核・抗酸菌症に関連したプログラムもあり、そこでも単位が得られる。結核研修会として最も充実しているのは結核予防会の主催する研修コースであろう(2012年から各コースの名称が変更となった)。指導者養成研修コース(15日間)、医師臨床コース(3日間)、医師対策コース(5日間)、結核対策総合コース(10日間)など多彩なコースがあり、結核病学会ではそれぞれに単位を設定した。いずれにしても、結核中蔓延国のわが国では、呼吸器科医は結核を含めた抗酸菌感染症に精通していることが求められるので、各自の抗酸菌症に対する積極的な関わりを期待したい。

S1-4

明日の結核医療において保健・看護医療職はどうあるべきか？

永田 容子（結核予防会結核研究所）

はじめに

日本の結核対策は、中まん延化から低まん延化にむかって予防指針の見直しが行われ、新たな目標が示された。その中で「患者中心の医療」が強調され、患者支援および看護の質の向上、地域連携の推進が求められている。保健・看護職の結核に対する知識が向上することにより、新たな患者発見や質の高い治療・支援につながる。結核発病のハイリスク者の早期発見・診断、治療支援を支えるために、今後の結核医療のなかでの結核看護の専門性や他職種と補完しあう地域連携体制について考えたい。

結核病学会（以下、本学会）「保健・看護委員会」の発足

世界では1994年国際結核肺疾患予防連合（IUATLD）において第1回結核専門看護会議が発足、日本でも1999年に結核保健看護研究会（山下武子会長）が設立され、翌年の本学会で「保健・看護委員会」が承認を受けた。国内外の結核医療において、保健看護分野が確立されたことは、その活動が認められた証であると思われる。本学会の一般演題「結核の看護・保健活動」には平成11年から24年までに計234演題が発表され、特にDOTSに関する内容が増加した。

日本版DOTSの推進

2003（平成15）年の本学会シンポジウムにおいて全国の院内DOTS実態調査結果が報告され、実施病院は増加しているが、その内容は手探りの質的に問題があると指摘があり、「我が国の塗抹陽性患者の治療は、基本的に入院治療から始まり、質の高い院内DOTSを普及する意義は大きい」との共通認識の下に、2004（平成16）年10月に「院内DOTSガイドライン」が作成された。

その後2011（平成23）年1月に実施した院内DOTS業務量調査では、良好な院内DOTS業務は、「教育指導」、「服薬支援」、「連携」に関して、医師・看護師・薬剤師・MSW等がそれぞれの職種の特性・役割を反映する形で遂行していることが明らかになった。

専門性の向上

イギリスでは資格を持ったTBナースが高い専門性を持って患者の診断・治療から予防に至るまで、結核対策に関するほとんどすべての分野をカバーして中心的な役割を持っている。TBナースが活躍しているのは、罹患率が高いいくつかの都市である。わが国においても、今後、結核の罹患率が減少していく中で、技術的なレベルを保っていくために制度的な面でも工夫が望まれる。予防対策と治療が別の機関で行われている日本では、保健師・看護師の連携がスムーズな患者支援のために重要である。

人材育成を目指した研修・基礎教育

結核研究所の研修を受講した国内の結核対策関係者（医師、放射線技師、衛生検査技師、行政官等）数は約10万人を超え、そのうち約半数が保健師・看護師であった。保健看護学科では、2000（平成12）年より看護師を受け入れるコースを新設し、2011（平成23）年のコースでは看護師の参加が約6割を占めた。保健師と看護師が合同で学ぶ機会であり、感染管理看護師や結核患者とかわりがある療養型病床、外来の担当者の参加もみられ、地域連携が求められている。大学教育の統合カリキュラムでは、結核については感染症の中の一つの疾患として基礎的な知識を得た後、公衆衛生看護学として結核対策やDOTSを含む患者支援について学ぶのが通常であるが、隣地実習で結核病棟の看護を経験する教育機関は少数と予測される。そのため卒後教育や臨床研修などの現任教育は専門性の質の向上の上でも必須である。

おわりに

結核に携わる保健・看護医療職は、専門職として知識・技術を発展させると同時に一般住民や結核にかかわりがたい人々への情報発信を行うことができる。さらに、保健所、医療機関という所属の垣根を越えた地域連携の中で専門性が発揮されるよう結核医療に携わる一員として重要な役割を持っていると考えられる。

シンポジウム2

結核重症例、合併症重症例における治療、管理の進歩

座長 木村 弘 (奈良県立医科大学内科学第二講座 (呼吸器・血液内科))
座長 今泉 和良 (藤田保健衛生大学呼吸器内科・アレルギー科)

我が国における結核罹患率は2010年の時点で人口10万対18.2であり未だ中蔓延国であることは周知の事実である。この状況の中、近年、結核治療の現場では、重症結核や重い合併症で治療に難渋する症例が増加し大きな問題になっている。新たに発生する結核患者の約5%が1年以内に死亡するという統計もあり、もはや結核は診断さえすれば治る病気とは言えなくなってきている(結核診療ガイドライン改訂第2版)。また、最近の結核の新規登録症例の約40%が菌塗抹陽性であり、その割合は増加傾向にあるが(平成4年には31.7%)、初診時から重症である症例(重症になるまで診断されない症例)の増加も懸念されている。

こうした結核重症例や治療難渋症例の増加の背景にはいくつかの我が国の医療社会事情が関与している。ひとつは高齢結核患者の増加である。我が国の高齢化は、平均寿命、高齢者数、高齢化のスピードのどれをとっても世界に類をみない高齢化社会であり、このことが結核医療にも大きな影響を与えている。高齢結核患者は、虚血性心疾患など循環器疾患をはじめ慢性呼吸器疾患、CKDをはじめとする腎疾患など様々な合併症を有していることが多く、重症化しやすい。呼吸器の合併症のみを考慮しても、高齢者にはCOPD、間質性肺炎など慢性の呼吸不全を来す疾患が多く、呼吸機能の悪化、気道クリアランスの低下など、結核を含め広く呼吸器感染症の治療において難治化の要因となる。またこれらの疾患では肺がん発生も多く注意が必要である。また高齢者結核は、管支拡張症や結核後遺症などの既存の胸部異常影を有することが多く、抗酸菌感染のみでなく、慢性肺アスペルギルス症などの真菌感染の合併あるいは鑑別が問題となることがあり対応に難渋することがある。

もう一つは、免疫不全を生じ得る慢性疾患の患者数が増加していることや、ステロイドや新しい免疫抑制治療剤の登場により結核発症リスクの高い患者群が形成されていることが挙げられる。結核患者の20%近くは糖尿病を有しているとされ、現在30万人を越える

慢性透析療法中の患者群も、結核発症、難治化の大きなリスク集団である。さらには、関節リウマチなどで導入されたTNF α 阻害剤をはじめとする生物学的製剤は、これまでにない特異的な免疫抑制をもたらし、非典型的かつ重症の結核の発症をみるのが少なくない。これらの、いわゆる医学的リスク集団での結核発症増加が我が国の結核医療の問題点の一つでもある。この集団は医療機関を受診し管理されている集団であるにも関わらず、ひとたび発症すると結核が重症化していることが少なくなく、また難治性の経過をたどりやすい。

最後にあげられるのは、生活困窮者、外国人労働者などいわゆる社会経済的弱者といわれる集団からの結核発症である。これらの人たちは、定期的な健康診断の機会にめぐまれない集団であり、結核の発症率が高く、しばしば重症化した状態で発見される。また治療も不規則になりがちで、難治化、耐性結核菌出現の要因ともなる。

以上の背景の中、現代の結核医療は従来とは事情や背景の異なる新たな重症例、合併症重症例の治療管理の諸問題に直面している。本シンポジウムでは、結核治療のエキスパートによる結核重症例、および重症合併症をもつ結核の管理の進歩と課題について、いくつかの視点からお話をいただく。東京病院の大島先生から粟粒結核の治療と管理について、東名古屋病院の林先生から重症結核症例の治療と管理について各施設の豊富な臨床経験からの知見を中心に発表をいただく。また、重症難治性合併症という観点からは千葉大学の渡辺先生から真菌感染合併結核の治療管理について、奈良医療センターの玉置先生からCOPD、間質性肺炎合併結核の治療管理についてそれぞれ発表をいただく。総合討論として、重症結核治療、合併症重症結核への対応に対する今後の課題、展望を含めて討議をすすめたいと考えている。本シンポジウムが日常の結核治療のみならず今後の結核治療管理の進歩の一助となれば幸いである。

S2-1

粟粒結核症例の治療と管理

大島 信治 (国立病院機構東京病院喘息・アレルギーセンター)

粟粒結核とは、血行性播種性結核症で、細菌学的あるいは病理学的に少なくとも2臓器以上に活動性結核病巣を認め、びまん性の粟粒大あるいはこれに近い大きさの結節性散布巣を有する症例である。初感染に引き続いて大量の結核菌が血行性に広がり発症する早期まん延型と、二次結核症の病変から宿主の免疫低下に伴い血行性転移を起こして発症する晩期まん延型に分けられる。侵される臓器は、肺、肝臓、脾臓が最も多いが、腎臓、骨髄、脳など全身にわたる。このように多くの臓器が侵されるため、診断の遅れが致命傷ともなりかねない。つまり、早期発見が大切であるが、侵された臓器により症状が多様であるため早期診断が困難であることも事実である。2010年の統計では、598例の粟粒結核症例が登録された。これは、人口10万人に対して0.47であり、肺外結核症の13.6%にあたる。結核罹患率が低下傾向である我が国において肺外結核の占める割合は相対的に増加しているが、なかでも粟粒結核の割合はここ数年をみても上昇している。今後まず

まず進むと予測される高齢化社会、抗リウマチ薬や抗癌剤など新規薬剤の開発に伴い治療に伴う免疫抑制状態、HIV感染者の増加等が影響しているのもであろう。ところで、当院で経験した過去の症例から、粟粒結核における予後不良因子は年齢、呼吸不全、結核菌血液培養陽性であった。海外でも粟粒結核にARDSを併発した例の予後は極めて厳しいと報告されている。一方で、INH、RFPを中心とした基本的な治療で、早期発見例では十分治癒が見込まれるのも事実である。今後もある一定の割合で存在し続けるであろう粟粒結核に対しては、いかに早く診断するかが重要な鍵であり、なにげない症状の陰に隠れているかもしれない粟粒結核を多くの医師が疑うことが重要と思われる。今回のシンポジウムを通じて、粟粒結核における基本的なこと、当院における経験、国内の動向および今後の対策について述べるとともに、今後もある一定の割合で発症するであろう粟粒結核に対する対策を皆さんとともに考えていければと思う。

S2-2

重症肺結核症例の治療と管理

林 悠太¹⁾、小川 賢二^{1,2)}(国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科¹⁾、国立病院機構東名古屋病院臨床研究部²⁾)

重症肺結核の明確な定義はないが、肺結核病巣を有し結核死に至るものは重症肺結核として扱ってよいと考えられる。また、日本結核病学会病型分類（学会分類）の広汎空洞型（第I型）や病巣の拡がり3（一側肺野面積を超えるもの）を重症肺結核として扱うことに異論はないであろう。その他、肺結核が主な原因となる呼吸不全、敗血症性ショックを有する症例を重症肺結核として扱うこととする。2008年新登録肺結核喀痰塗抹陽性初回治療者の年齢階層別コホート法による治療成績をみると、わが国の特徴は全年齢死亡率が19.0%と高い。この背景には、わが国の結核患者の年齢が高齢に偏っていることがある。死亡割合は20歳代、30歳代はそれぞれ0.9%、0.6%と低いが、70歳代、80歳代、90歳以上では23.0%、35.0%、46.7%と高くなっている。当院をみてみると喀痰塗抹陽性肺結核のため結核病棟に入院し、退院した患者数は平成18年度に358人であったが、平成22年度、23年度はそれぞれ325人、300人と減少傾向にある。しかし、結核病棟で死亡退院した症例数、割合は平成18年度が40人（11.2%）であったが、平成22年度、23年度はそれぞれ67人（20.6%）、63人（21.0%）とこの数年で増加傾向にある。また、入院患者の平均年齢は平成18年度が66.7歳で、平成22年度、23年度がそれぞれ69.0歳、69.7歳と当院においても結核入院患者の高齢化が進んでいる。死

亡症例のうち65歳以上の高齢者が占める割合は平成18年度が90.0%で、平成22年度、23年度は95.5%、96.8%であり、こちらも増加傾向にあるが、死亡時の平均年齢は平成18年度80.1歳、平成22年度、23年度がともに81.7歳であり、若干高齢化しているが大きな変化はみられない。すなわち、この数年における結核死亡退院割合の上昇は高齢化によるものと考えられる。その一方で、65歳未満の肺結核死による死亡者数は平成18年度、19年度がそれぞれ4人で、平成20年度以降毎年2人ずつと、依然として非高齢者の肺結核死亡例が散見される。結核死を論ずるに、高齢者を含めると様々な要素が交絡してしまうため、今回は65歳未満の重症肺結核患者を対象として、その患者背景、発症から診断、治療経過について検討した。当院で平成18年度から平成23年度までの間に65歳未満で肺結核死による死亡退院となった症例は16例であった。死亡時平均年齢は56.9歳（46-64歳）、男性12例、女性4例であった。全例において学会分類で両側病変であり、病巣の拡がり3であった。病型はI型：4例、II型：3例、III型：9例であった。入院から退院までの平均日数は35.4日（2-94日）であった。治療成功例は今後症例を整理して、治療内容を含めてまとめる予定である。また、本シンポジウムの発表内で治療成功例、死亡例の実際の症例提示を行なう。

S2-3

真菌感染症合併症の治療と管理

渡辺 哲^{1,2)}、亀井 克彦^{1,2)}(千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部¹⁾、千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野²⁾)

肺結核の合併症として肺真菌症は重要である。なかでもアスペルギルス症は頻度が高い。原因菌としてもっとも多い *Aspergillus fumigatus* を含め *Aspergillus* 属菌は本来日和見真菌であり、健常人が罹患することは極めて稀である。しかし結核罹患に伴い空洞形成、気管支拡張などの肺構造の改築が起こっている場合、局所の防御能の低下が生じており、空中浮遊真菌の一つである *Aspergillus* 属菌が定着し感染に進展する可能性がある。本症は様々な病型を取りうるが、肺結核や肺気腫などの慢性肺疾患に合併しやすい慢性肺アスペルギルス症は、血液疾患患者や造血幹細胞移植患者に多く合併する侵襲性肺アスペルギルス症に比較すると一見進行も緩徐である。そのため致命率も低いのではないかと推測されがちであるが、長期的に見れば咯血や進行性の肺の器質化、線維化を来し、またときに急性増悪をみることがある。五年生存率は50%程度とされており、決して安定した疾患とは言えない。アスペルギルス症発症のもっとも高い危険因子となるのは空洞性病変である。我が国では新規登録肺結核患者のうち空洞性病変を有するものは30～40%程度であるが、そのうちのどれだけの頻度で肺アスペルギルス症を発症するかについてのデータはない。英国での調査では、結核後遺症としての遺残空洞に菌球型アスペルギルス症を発症する率が一年間で17%、五年間で22%とされている。一方、空洞を有さない肺結核患者におけるアスペルギルス症の発症頻度についてはほと

んど不明である。このように考えてみると、結核の治療管理の経過において肺アスペルギルス症の合併を常に念頭においておかなければならないと考えられる。一般に深在性真菌症、とくに侵襲性肺真菌症は早期の治療開始が予後を改善するとされているが、慢性肺アスペルギルス症においても早期診断、早期治療が予後を改善する可能性は十分であると推測される。一方で肺アスペルギルス症、とくに慢性肺アスペルギルス症の早期診断は極めて困難である。そもそも肺アスペルギルス症自体、診断のためのツールは限られており、実際の診断は臨床経過、画像所見、血清学的診断、菌学的診断を組み合わせ、総合的に判断しているのが実情である。慢性肺アスペルギルス症ではさらにくわえて肺の基礎疾患の存在のため、臨床症状や画像所見の感度・特異度は低下してしまう。限られた臨床情報からいかにアスペルギルス症の発症を検知するかは困難ではあるが極めて重要なテーマであろうと思われる。

さらに実際の治療においては、抗結核薬やマクロライド系抗菌薬との併用により血中濃度が変動してしまう抗真菌薬があるため注意が必要である。とはいえ、現在の抗真菌薬の選択肢は限られており、治療薬の選択に難渋する場面にはしばしば遭遇する。本シンポジウムでは結核に合併する肺アスペルギルス症について、現在の診断、治療上の問題点と、実際の臨床での管理・対策について述べてみたい。

S2-4

COPD、間質性肺炎合併結核の治療と管理

玉置 伸二¹⁾、久下 隆¹⁾、田村 緑¹⁾、田中 小百合¹⁾、芳野 詠子¹⁾、田村 猛夏¹⁾、木村 弘²⁾
(国立病院機構奈良医療センター内科¹⁾、奈良県立医科大学内科学第二講座²⁾)

肺結核患者は、高齢化に伴い多くの合併症・併存疾患を認める症例が増加している。COPDや間質性肺炎などの呼吸器疾患を有する例も多く経験し、既存の肺病変に結核が合併するため診断や治療に難渋することも多い。今回われわれの施設で経験した症例を中心にCOPD、間質性肺炎合併結核の治療と管理の現状について述べる。喫煙は肺結核における感染および発病の危険因子とされている。同時に、喫煙はCOPDの最も重要な危険因子でもある。さらに間質性肺炎の中でも頻度の高い特発性肺線維症 (IPF) においても喫煙は危険因子とされている。このためCOPDおよび間質性肺炎と結核発病との関連性が示唆され、またIPFなどでステロイドなど免疫抑制剤が使用されると易感染状態となり、結核発病の危険性はさらに増加すると考えられる。2010年10月1日より2012年9月30年までに肺結核治療目的で当科入院となった327例の中で、臨床所見および画像所見よりCOPDと診断された例は26例 (年齢78.6 ± 9.7歳) で、全例が喫煙歴のある男性であった。うち2症例は慢性呼吸不全の合併例で在宅酸素療法が導入されていた。呼吸機能検査ではFEV₁ 1.39 ± 6.81L、FEV₁% 56.4 ± 16.2%、%FEV₁ 73.2 ± 32.8%であった。結核発症時には糖尿病や心疾患、腎疾患、脳血管障害、悪性腫瘍など他の合併症を有する例が多かった。COPDに合併した肺結核においては、画像上も空洞性陰影や気道散布性病変などの典型的所見以外をとることが多く、好発部位以外の部位での浸潤影やブラ内への感染所見を呈し、他疾患との鑑別が困難な場合が多いとされている。当院での症例においても空洞を有する例は5例のみで、他の21例は空洞を伴わない症例であり、浸潤影を呈する症例も多くみられた。COPD合併結核においては、年齢、肺結核に加えてCOPD自体による併存症のため多臓器に障害のある症例も多く、標準治療が困難となる場合も多いとされている。当院での症例では80歳以上ではHREでの治療、80歳未満ではHREZでの治療が試みられる例が多かった。またCOPD症例においては肺結核合併時に慢性呼吸不全が急性増悪することが多いとされている。当院での症例でも1例で急性増悪がみられ、非侵襲的陽圧換気療法 (NPPV) が試みられた

が死亡された。その他では1例が併存する悪性腫瘍の進行のため、1例が突然の咯血のため死亡されていた。その他の計23例は良好な経過となっていたが、8例では副作用や併存疾患などのため標準治療が継続できていなかった。2010年10月1日より2012年9月30年までに肺結核治療目的で当科入院となった327例の中で、臨床所見および画像所見より間質性肺炎と診断された症例は10例 (男性9例、女性1例、年齢78.9 ± 8.2歳) で、男性9例に喫煙歴を認めた。呼吸機能検査では%VC 77.9 ± 21.1%で、血液検査ではKL-6 1582.1 ± 1332.0 U/ml、SP-D 97.7 ± 49.1pg/mlであった。合併症は糖尿病や腎疾患、高血圧などを認めていた。女性の1症例では気管支鏡による精査が行われており、画像および組織学的所見よりNSIPと診断された。9症例では画像所見ではIPF/UIPと考えられ、うち2例では気腫合併肺線維症 (CPFE) が疑われる所見であった。肺結核治療前に2症例でステロイド投与が行われていた。間質性肺炎に合併した肺結核の場合も、既存の蜂窩肺などに病変がある場合は非典型的な画像所見を呈する。当院での症例においては空洞を伴う例は3例、空洞を伴わない症例は7例であった。両側下葉に蜂窩肺周囲のすりガラス影として病変を認め、急性増悪として診断されていた症例もあった。間質性肺炎合併結核は重症例が多く、治療にも難渋する例が多いとされている。当院の症例では、結核治療中に10例中7例に間質性肺炎の増悪を認めた。うち4例は治療に奏功せず死亡された。増悪がみられた症例のうち2症例では薬剤の関与が疑われ、これらはステロイド投与により改善がみられた。また生存例6例の肺結核に対する治療内容は、5例で標準治療が行われており、1例のみ標準治療が継続できていなかった。COPDおよび間質性肺炎に合併する肺結核は、非典型的な画像所見を呈することから診断の遅れに留意する必要がある。COPD合併結核では併存疾患の管理および慢性呼吸不全の急性増悪への対応が重要と考えられた。間質性肺炎結核では治療中にも薬剤の関与や感染症などによる増悪が高率にみられ、致死的にもなり得るためより厳重な管理が必要であると思われた。

シンポジウム 3

肺結核の外来治療

座長 山口 哲生 (JR 東京総合病院呼吸器内科)
座長 藤兼 俊明 (国立病院機構旭川医療センター)

肺結核の治療においては、感受性薬剤を併用することに加え、治療中は患者の確実な服薬を確認すること、副作用を早期に発見し適切に対処することが重要である。現在、わが国における肺結核の治療は、入院中心の長期治療から外来治療へのシームレスな移行を含めた短期治療へと転換しつつある。また、治療の場も、専門病院・病棟から一般病院・診療所を含めた地域へと拡大しつつある。このような状況下で、確実な治療遂行をどのように確保していくか、すなわち、地域で結核治療を進めていく体制作りが問われている。

従来は、日本版 DOTS として、入院治療において患者教育を含めた入院 DOTS と服薬リスクの確認を行い、DOTS カンファレンスを通じ地域の保健師との情報共有を図ることで退院後の治療継続を確実にを行う取り組みがなされてきた。これらは、いわば結核の専門担当者による体制であり、一定の役割を果たしてきたことは間違いない。しかし、外来治療の場においては、専門病院においても結核患者の占める割合は小さい。さらに、専門医療機関が減少しているため、患者のアクセスの面から、一般病院、診療所に外来治療を依頼することが多い。しかし、これらの医療機関にとって結核はごく稀に経験する疾患といっても過言でない。専任、専従の担当者をおくことが困難であるばかりか、結核に関する知識・経験が不足するなかで、関係者が目的とスキルを共有する地域 DOTS としての取り組みが必要である。本シンポジウムでは、肺結核外来治療の現状と問題点を明らかにすることを通し、入院 DOTS から地域 DOTS への進展の足がかりとした。

外来治療の対象としては、1、入院治療を終了し、外来で治療を継続する患者、2、外来で治療を開始する患者、が挙げられ、後者には潜在性結核感染者も含まれる。1 の場合は、入院 DOTS の対象となり、入院中に、服薬リスクの評価、服薬確認方法の検討がなされ、必要に応じ生活支援の準備、通院先の確保等がなされてきた。外来移行時には、新たな関係者との間

でこれらの取り組み情報を共有し、結果・効果を確認することが重要である。2 の場合は、服薬リスクの評価をはじめとした患者背景の把握が、時間と人的側面から困難であることが多い。ともすれば、感染性がない、軽症である、発病しているわけではない、などから軽視しがちとなるこれらの対象者においても、不規則服薬がもたらす危険性は同等であると認識すべきである。

外来治療の場としては、1、入院・受診した専門病院の外来に通院する、2、紹介元を含めたアクセスの良い医療機関に通院する、が挙げられ、後者の場合は、かかりつけ医である場合と、新たな医療機関である場合がある。いずれの場合においても、患者情報の共有化と情報交換が重要であるが、特に新たな医療機関に依頼する場合においては、患者・医療機関双方の不安を解消する必要がある。

結核診療においては行政の関与が定められている。入院治療においては専門医療機関の関与する割合が高く、退院後も両者の共同が十分であったとは言い難い。結核治療における外来の役割が高まり、かつ、結核に関する知識・経験が少ない医療関係者が担当する事例も増加している現状で、患者支援と医療関係者支援の双方において、専門医療機関とともに保健所の役割は重要である。なによりも、地域で結核を確実に治療していく、という視点での役割が期待されている。

本シンポジウムでは、肺結核外来治療の現状と問題点について、国立病院機構における全国的な状況を旭川医療センターに、専門医療機関の立場から複十字病院に、一般医療機関の立場から JR 東京総合病院に、それぞれ報告していただく。さらに、外来 DOTS の取り組みについて東広島医療センターに、保健所における患者支援と地域連携について神戸市保健所に報告していただく。全体の討論を通し、外来における結核治療の目的を共有し、安心・確実な治療遂行に資することを願う。

S3-1

国立病院機構における結核外来治療の現状と問題点

藤兼 俊明 (国立病院機構旭川医療センター呼吸器内科)

【背景・目的】肺結核の治療には入退院の基準が定められ、必要な場合には入院治療となるが、原則的には外来治療が主体となりつつある。結核の入院治療を担っていた旧国立病院・療養所においても、患者数の減少や在院日数の短縮、独立行政法人への転換に伴い、結核病棟の集約・ユニット化が進められている。一方で、結核診療に携わる医療機関の減少もあり、外来を含めた結核診療における専門医療機関としての役割は増している。そこで、現在のわが国における結核の外来治療の動向を明らかにする目的で、国立病院機構病院（以下、機構病院）における外来治療の現状と問題点についてアンケート調査を行ったので報告する。

【対象と方法】結核病床を有する49機構病院を対象に、1、入院から外来治療への移行する時、2、当初から外来で治療を開始する時、3、外来治療中、に生じる問題点と、4、患者支援のための連携体制についてアンケート調査を行った。

【結果】49病院で、5床から111床、合計2,008床の結核病棟・ユニットが運営されており、病床稼働率は約55%である。1、入院から外来治療へ移行する時の問題点。自院外来へ通院する場合には、患者のアクセスが悪い、自院に設置されている診療科によっては合併症の治療が困難である、などの問題がある。また、他院に外来治療を依頼する場合には、様々な方法で診療情報の提供を行っているが、標準治療からの逸脱、検査や副作用への対応が不十分、などの問題がある。2、当初から外来で治療を開始する時の問題点。外来で治療を開始する事例は潜在性結核感染を含めて増加しているが、DOTSカンファレンスが行われないことがある、行われても開催時期が遅い、患者背景や服薬リスクの把握が不十分、などの問題がある。3、外来治療中の問題点。結核を担当する医師や看護師、薬剤師などが特に決まっていない、服薬支援の方法が特に決まっていない、等の診療体制や、服薬中断の問題がある。4、患者支援のための連携体制。患者・家族が心配している点として、疾患の予後、治療期間が長いこ

と、服薬が確実に出来るか、副作用が生じないか、経済的な負担、通院が困難、などが挙げられる。それらに対し、入院患者では、退院までに、服薬確認者の確保、服薬手帳の準備、保健師の面接、必要により介護保険の申請等が多く行われているが、外来で治療を開始した場合には不十分な場合がある。他医療機関との連携について、地域連携クリティカルパスの導入や導入予定の頻度は低かった。保健所との連携について、保健師との情報交換は十分・ほぼ出来ている頻度が高かったが、患者支援は保健所が中心となり病院が協力する体制が望ましいとする回答が多かった。

【考察】1、合併症。結核患者が高齢化し多くの合併症を有している現状で、とくに旧国立療養所は設置診療科が少なく、入院はもとより外来治療においても合併症の治療に困難を来すことが多い。2、患者のアクセス。外来治療を依頼できる医療機関が少ないことや、専門医療機関での治療を希望する患者が多いこともあり、患者のアクセスは悪化している。3、患者背景・服薬リスクの把握。外来で治療を開始する事例では、病状の説明や患者背景、服薬リスクの把握が不十分であることが多く、服薬中断などに注意が必要である。4、外来の診療体制。外来では結核担当の看護師、薬剤師が決まっていることは少なく、個々の経験が少ないことに由来する問題が生じ得る。5、患者の抱える問題。患者・家族は多くの心配を抱えており、その対応には医療ソーシャルワーカーを含めた多職種による体制作りが必要である。6、保健所との連携。個々の患者に適した医療機関で外来治療を行う上では、地域を担当する保健所・保健師の役割に期待することが大きい。

【まとめ】結核患者は患者数の上では減少しているが背景は多様化している。診療可能な医療機関も偏在化しており、個々の患者に適した外来治療を行っていく上では、専門医療機関における患者支援体制の強化と、保健所・保健師の積極的な関わりが重要である。

S3-2

専門医療機関での結核外来治療

奥村 昌夫、佐々木 結花、吉山 崇、尾形 英雄
(結核予防会複十字病院呼吸器センター)

結核の感染性が高い患者は喀痰塗抹検査が陽性の患者である。そのような患者に対しては入院による結核の治療がおこなわれる。一方で、喀痰塗抹検査の結果が陰性であった場合でも、胃液、気管支洗浄液で塗抹検査、培養検査、または核酸増幅法の検査のいずれかが陽性であり、更に1) 感染防止のために入院が必要とされる呼吸器症状があるとき、2) 外来治療中に排菌量の増加が認められるとき、3) 不規則治療や治療中断により再発がみられるとき、などは入院治療の適応となる。一方で、入院後 a) 2週間以上の標準化学療法が実施され、咳、痰、発熱などの臨床症状が軽減しているとき、b) 2週間以上の標準化学療法を実施した後の異なった日の喀痰の塗抹検査または培養検査の結果が連続して3回陰性であるとき、c) 患者が治療の継続および感染拡大の防止の重要性を理解し、かつ退院後の治療の継続および他者への感染の防止が可能であると確認できているとき、などは退院、外来にて治療を継続する。また、結核感染後の発病リスク低下を目的とした潜在性結核感染症治療は通常、外来にておこなわれている。しかし入院から外来に治療が移行した場合、外来での治療期間は入院での治療期間に比較してむしろ長期に渡る。その際、不規則治療、治療の中断も起こりえる。そこで患者が確実に服薬していることを確認しながら治療をすすめる DOT (directly observed therapy) が必要となる。我々の施設では、肺結核患者が入院期間中に院内 DOT、すなわち入院期間中に患者自身が規則的な服薬の重要性を理解し確実に服薬できるように習慣づけることを徹底的に指導する。また入院期間中に病院、保健所などが連携してDOTSカンファレンス(個別患者支援計画の検討と評価など)を毎月定期的で開催しながら、治療終了まで一貫した支援をおこなうことを目的としている。また、外来に移行しても同様にDOT(外来DOT)を継続していく。外来DOTとは、外来患者に対して保健

所を中心として行われる服薬支援・患者支援のことを指す。外来では、患者をA)原則、毎日の服薬確認を必要とする外来DOTS、B)週1~2回以上の服薬確認を必要とする訪問DOTS、C)月1~2回以上の服薬確認を必要とする連絡確認DOTSの3つのタイプに分け実施している。最近では、地域の医療機関・調剤薬局・介護関連施設・福祉部門・在宅看護関係などの結核患者にかかわる様々な支援機関が参加し、地域の特性に応じたDOT推進地域ネットワークが整備されつつあるようである。DOTの評価は、入院時(治療開始)から退院後の服薬終了までの受診状況、服薬状況、治療効果などを総合的に判断しながら行われている。我々の施設では、保健所、病院が中心となってDOTSカンファレンスにて評価をおこない、また地域における結核患者全体の治療成績や患者支援の評価など、地域DOTS事業の総合的な評価をおこなう場として、コホート検討会なども定期的に開催している。結核患者を減らすためには、新たな結核感染・発病者を確実に減らすことが重要であり、そのためには発病者については確実に服薬を終了することが必要となる。一方で感染者に対しては潜在性結核の治療をおこなって結核発病を積極的に防止する必要がある。そのためにもDOTは大切な要素であるが、患者自身の個性、生活、文化的背景はひとそれぞれである。大切なことは、患者の人権への配慮を忘れずに、治療完遂まで精神的、身体的影響も配慮しながら支援をつづけていくことが重要である。当院は、2011年5月、全国で2か所ある結核高度専門施設に指定された。結核高度専門施設とは、外科治療等の結核の高度専門医療を担うことができる施設を指す。また、治療が困難な患者を受け入れ、他の病院に対する技術的な支援を行うなど地域医療連携体制の支援を行うこととする、とある。結核診療の中核的な役割を果たすべく、方向性を示していきたい。

S3-3

一般医療機関の結核外来治療

鈴木 未佳¹⁾、河野 千代子¹⁾、山田 嘉仁¹⁾、佐々木 結花²⁾、山口 哲生¹⁾
 (JR 東京総合病院呼吸器内科¹⁾、公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器内科²⁾)

【はじめに】当院は稼働病床数 405 床の急性期病院であり、当科は一般病床 48 床、結核病床（陰圧室）2 床を有する。当科における結核入院患者数は、2009 年度 24 人（全入院患者数 1432 人）、2010 年度 34 人（全入院患者数 1530 人）で、診断目的の気管支鏡検査症例が多い。結核診療は外来が主体となるが、2009 年度 31 人、2010 年度 32 人の結核患者の届け出を行い診療している。

【目的】当院での結核診療経験から、一般医療機関における結核診療の在り方、今後の課題について検討する。

【対象と方法】

1. 2009 年 1 月から 2010 年 12 月までの 2 年間に、当院から保健所に届け出を行った結核患者 63 例について診療記録を検討した。
2. 実施している結核院内感染対策の現状から問題点を検討した。

【結果】

1. 結核外来診療の現状

- 1) 患者背景：診断時年齢中央値 43 歳（22～86 歳）、PS 0/1/2/4：36/23/3/1 例であった。
- 2) 病状：病型（重複あり）は、肺結核 57 例、結核性胸膜炎 1 例、粟粒結核 1 例、その他肺外結核 9 例であった。発見動機は、有症状が 31 例、検診又はドックの発見が 32 例であった。有症状例のうち、結核を示唆するものが 22 例、他疾患通院中が 7 例、他疾患入院中が 2 例であった。喀痰塗抹陽性が 9 例、喀痰 PCR 陽性が 9 例、気管支鏡検査塗抹陽性が 4 例、気管支鏡検査 PCR 陽性が 8 例、画像検査及びツベルクリン反応又は QFT 検査陽性による診断が 20 例であった。肺結核について、日本結核病学会病型分類は、r/l/b：31/12/14 例、I 型 /2 型 /3 型：2/12/43 例、1/2/3：29/25/3 例、PI5 例、0 型 1 例であった。
- 3) 治療経過・転帰：治療内容は、標準療法 A 47 例、標準療法 B 7 例、その他 9 例であった。当院で治療を完遂し得たのは 55 例（87.3%）で、残りの 8 例は、2 例が自己中断、2 例が希望により転医、2 例が途中で他疾患と判明して中止、2 例が死亡（合併症死）であった。
- 4) 外来における保健所との協力：当院は DOTS 会議

を行っておらず届け出時の連絡のみで、治療経過中の連絡はしていなかった。

2. 院内感染対策

1) 患者到着から呼吸器内科外来までの間の対策

外来各部署で咳のある方へサージカルマスク着用をお願いする掲示を行い、入り口近くにマスクの自動販売機を設置。

2) 呼吸器内科外来においての対策

問診票にて肺結核を疑う症状の記載がある場合、紹介状の内容で肺結核と診断または疑診とされている場合は、外来看護師により速やかに医師に伝えられ、検査や診察の順番を早め、感染初期対応室に移動して採痰や診察を行う。対応する医療従事者に連絡して N95 マスクを着用させる。喀痰塗抹陽性および喀痰 PCR 陽性の場合、検査室から主治医に直接連絡、喀痰および気管支鏡検査検体の培養陽性の場合、検査室から外来に連絡があり、看護師が薬剤感受性試験を提出するよう医師に伝達。その結果は提出してから約 1 ヶ月後に看護師が確認して主治医に報告。

3) 職員への感染対策や教育

新入職社員を対象に、QFT 検査を施行。QFT 陽性者は呼吸器内科を受診させ、活動性の有無を評価。もし結核暴露が発生した場合は、8 週間以上経過してから QFT 検査を施行し、もとの結果と比較して治療の適否を決定している。

【考察】一般医療機関であるからこそ当院で努力している点は、塗抹・PCR 陰性例で原則として気管支鏡検査を施行して診断確定および培養同定を目指している点、培養や薬剤感受性試験の結果確認を医師だけでなく看護師も担うことで見落としがない点、QFT 検査を院内で施行し迅速に診断につながる点である。病院の体制として結核診療に十分対応でき、今後も外来治療を中心に積極的に担うことが可能と考えている。今後の問題点として、総合病院であり、かつ、急性期病院であるため、保健所との連携が密接ではないことである。保健所は患者の情報を医師に連絡したいと考えていても、当院ではその場がなく、医師と保健師の連絡が保てればよいが、立地上遠方の患者が通院する場合もあり、対面での対策を講じることは困難である。今後これらの問題点を検討し続けていく。

S3-4

外来 DOTS: 当院での取り組み

向井 芳枝 (国立病院機構東広島医療センター看護部)

[キーワード]・対面服薬確認治療 (DOTS)・外来・地域連携 [はじめに] 結核医療は、適切な医療内容によって患者を着実に治療に向かわせるとともに、確実な服用によって再発を防ぎ耐性結核を発生させないとされる。当院は広島県の中央部に位置し、結核医療を担う病院として近隣地域からの結核患者を受け入れ治療と看護を行っている。標準治療計画では治療期間が6ヶ月、9ヶ月となり、入院期間は1~2ヶ月と短縮し、外来での加療の継続が必要となってきた。また、肺結核疑い患者に対し結核治療の開始、接触者検診後の予防内服に伴い外来 DOTS が必要となってくる。今回、現在当院で行っている入院・外来 DOST の取り組みを紹介する。[取り組みについて] 外来 DOTS 対象者は、接触者の予防内服、肺結核疑いの患者、入院治療後継続治療中の患者である。平成 23 年度は、入院患者のうち、28%が当院外来にて治療の継続を行っている。その他は、紹介もとの病院にて治療を行っている。現在、外来業務の中で、看護師が DOTS 指導を行うことが難しい状況にあり。DOTS 開始時、病棟看護師が、医師からの要請を受け、外来にて「外来 DOTS ノート」を基に、30分~1時間で説明を行っている。入院患者は、退院時、DOTS 経過用紙を保健所に情報

提供し退院後の DOTS へ継続できるようにしているが、外来で開始となった患者は、外来受診時に医師が、服薬状況副作用など確認を行い、保健師が患者を訪問し、DOTS 指導を行っている。当院で DOTS カンファレンスを毎月1回、地域の保健所参加のもと開催している。メンバーは、医師、薬剤師、保健師、看護師である。会議の内容は、保健師からの患者の状況報告、病棟から、入院患者の情報提供。患者の状況を把握、評価し、問題発生時は支援方法の検討を行っている。治療終了後はコホート検討を行っている。[今後の課題] 診断から治療開始、終了まで、病院・地域の連携体制は取れつつある。外来 DOTS を行うにあたり、マンパワー不足という点はあるが、看護師による外来 DOTS の実施方法については検討の必要があると考える。現在、患者は、高齢化、独居老人の増加などにより、生活のサポート体制が十分でない事例も増加してきている。結核医療の目的を図るためにも、患者、家族の状況を把握し、患者個人に合わせた指導を行うとともに、DOTS ノートの活用、保健所との地域連携を密にして、結核看護を継承して行けるようスタッフで協力しすすめていきたいと考える。

S3-5

保健所における患者支援と地域連携

水尻 節子、松林 恵介、藤山 理世、白井 千香、伊地智 昭浩
(神戸市保健所)

【はじめに】

当市では「結核に関する特定感染症予防指針」に基づき策定した「神戸市結核予防計画 2014 (2010 年度～2014 年度)」に「患者管理の充実・治療の完遂」、「地域連携に基づく適正医療」を重要項目として位置づけ、患者支援を推進しているその取り組みを報告する。

【神戸市の結核発生状況】

平成 23 年の結核新登録患者数 380 人、罹患率 24.6 で、減少傾向にはあるが、全国の罹患率 17.7 に比して約 1.4 倍と高い状況にある。また、肺結核喀痰塗抹陽性者数 136 人 (新登録患者の 35.8%) で塗抹陽性罹患率は 8.8 で、全国の塗抹陽性罹患率 6.8 より高い。

【神戸市版 DOTS 事業の概要】

WHO が提唱する DOTS 戦略、厚生労働省が発した 21 世紀型日本版 DOTS に基づき、医療機関での院内および外来 DOTS、地域での支援に向けた DOTS カンファレンス (4 病院で毎月 1 回定例開催)、保健師や委託看護師による地域 DOTS、薬剤師による薬局 DOTS、コホート検討会など一連の流れで患者への包括的服薬支援を行っている。また、患者が治療終了まで適正な結核医療を継続して受けられるよう、平成 23 年に結核地域連携クリニカルパスを導入した。

【保健師の役割】

結核患者発生届が提出されると同時に、事例によってはそれ以前から、保健師は結核患者の支援を開始する。初回面接は重要である。自宅や入院先の病院に訪問し本人への面接により、まずは結核発症に対する不安、長期にわたって薬を飲み続けることの大変さに寄り添いながら人間関係を作り、相談に応じ支援していくことを伝える。地域 DOTS においては、退院時からではなく治療開始時から医療機関との連携が重要であるため、関係機関との調整役を担う。主治医連絡や DOTS カンファレンスにより治療方針・処方内容 (合併症の処方を含む)・結核菌検査結果・副作用の有無・服薬中断のリスクなどを確認し、患者の状況に応じた方法で DOTS を開始する。

【外来治療の問題点】

入院先と退院後の医療機関が同じケースは、入院中に指導を受けて退院するので比較的スムーズに外来治療に移行するが、退院後に外来医療機関が変わるケースは入院から退院時の地域へのつながりが必要となる。一方、初めから外来治療する場合は (1) 自覚症状の少なさや就労等により病気や服薬に対する理解を得にくく、内服が不規則になりやすい、(2) 副作用に対する説明を聞く時間が少なく副作用に気づきにくい、(3) 就労などにより保健師は患者との連絡が取りにくい、等の問題があり、服薬中断リスクが高いことを念頭に置いて支援する必要がある。特に服薬中断リスクが高いケース (高齢者、社会経済的弱者等) には服薬支援看護師や薬局薬剤師と連携した DOTS を導入する。服薬支援看護師による DOTS の実施者数は 173 人、その内治療終了 (治癒+完了) は 167 人 (96.5%) である (平成 13 年～平成 24 年 3 月累計)。

【行政と医療機関の連携】

患者に適正な結核医療を継続して提供するためには結核専門病院、地域医療機関、保健所との連携は不可欠である。保健師は主治医連絡により患者の病状や治療経過を確認し、患者に治療上の問題があれば情報を提供し患者を支援している。また、結核専門病院を退院し地域医療機関に通院となる場合に当初の治療方針が確実に引き継がれるように結核地域連携クリニカルパスを導入している。保健所は結核診療に関する相談に応じ、また結核診査協議会として意見書を出すなどにより結核医療の向上に努めている。

【課題】

今後の課題として、(1) 平成 23 年 10 月 12 日厚労省通知により、DOTS の対象が LTBI を含む全患者に拡大されたことにどう対応していくか、(2) 病院における外来 DOTS の推進、(3) 地域連携パスの拡大と効果的な運用の推進、があげられる。結核の外来治療は、退院後の治療期間中の服薬継続と、治療開始時から全経過を外来治療で終了する治療の両者で、それぞれ対応が異なる場合があるが、治療中断を防ぐため地域で連携した支援がより一層求められる。

シンポジウム 4

第3世代 QFT の評価

座長 松本 智成 (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)
座長 山崎 利雄 (国立感染症研究所バイオセーフティ管理室)

結核感染診断には、ツベルクリン反応 (ツ反) が行われていたが、アジア諸国で接種される BCG 接種や非結核性抗酸菌症の影響を受けやすいという問題があった。従って BCG 接種や非結核性抗酸菌症の影響を受けない検査の開発普及がアジアにおける結核制圧の第一歩になる。

2006年1月1日にクオンティフェロン TB2G (QuantiFERON-TB2G) が日本国内にて保険収載された。この検査は、全血を結核菌特異的な蛋白 (ESAT-6 および CFP-10) で刺激し、結核菌特異的 T 細胞の産生するインターフェロン γ の産生量をみることで、結核感染を診断する検査である。BCG や非結核性抗酸菌感染の影響を受けず、感度 89%、特異度 98% と報告される。検査時には検体の温度管理を行う必要がある (採血から搬入までの時間 10 時間以内、搬送温度は摂氏 17 から 27 度)。また、数時間から一両日で検査結果を出すことが出来るとされている。

さらに、その改良版として 2010 年 4 月 1 日にクオンティフェロン TB3G (QuantiFERON-TB3G) が保険収載された。この QFT-3G は、QFT-2G の後継診断試薬であり、正式名は QuantiFERON-TB Gold In-Tube

と呼ばれる。QFT-3G では刺激抗原として、QFT-2G と同じ結核菌抗原 ESAT-6 と CFP-10 に加え、やはり結核菌特異抗原である TB7.7 が追加されている。また、あらかじめ刺激抗原が塗布された 3 組の専用採血管 (陰性コントロール・結核菌抗原・陽性コントロール) により採血を行い、十分攪拌後 37°C の保温器に入れることにより採血後直ちに培養を開始することが可能になる。あるいは、採血後室温保存条件であれば 16 時間以内の培養開始でも可能とされている。また、培養後も採血管は 2°C から 27°C の条件で 3 日間保存できる。このように、QFT-3G では現状の QFT-2G 検査過程における血液培養の段階が大幅に改善される。QFT-2G と QFT-3G の性能比較試験の結果、QFT-3G の特異度は QFT-2G と同等に高く、さらに QFT-3G の感度は QFT-2G より高いことが示されている。

そこで、発売から約 3 年が経過した QFT-3G の原理開発を振り返り、さらに透析、免疫低下者、海外での使用、結核発病者評価を行う。また QFT2G のデータをそのまま 3G と当てはめる事ができるのか、さらに判定保留者をどのように扱うのかを検討するのがこのシンポジウムの目的である。

S4-1

QFT3G 原理開発

原田 登之（一般社団法人免疫診断研究所、結核研究所）

血液を用いる結核感染診断法、Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) の一つである QFT-3G (クオンティフェロン®TB ゴールド) は、結核菌特異的タンパク質を刺激抗原として用いるため、BCG 接種や大多数の非結核性抗酸菌感染の影響を受けないという高い特異度を持ち、また感度も優れているため、現在各種ガイドラインや手引においてツベルクリン反応 (ツ反) に置き換わり使用されるように推奨されている。この QFT-3G の原点は、オーストラリアにおける牛の結核感染診断法に始まる。オーストラリアではオージー・ビーフと呼ばれるように畜産が一つの大きな産業であるが、もし牛が結核を発病すると、そのコロニーは処分しなければならないため、牛結核の早期診断は彼らにとって重要な課題である。牛の結核診断法は長い間ツベルクリン反応 (ツ反) で行っていたが、牛の場合 PPD 投与部位は尾部の肛門近くであるため、PPD 投与時の刺激により糞尿を出すこともあり、大変な作業である。そうした作業を軽減するべく、牛の血液をウシ型結核菌の PPD で刺激し産生されるインターフェロン- γ (IFN- γ) を測定することにより結核を診断する、現在のクオンティフェロン TB のプロトタイプの開発が 1990 年初頭に行われた (Bovigam, CSL, Victoria, Australia)。牛で感染診断が出来るということは、人間にも応用できるのではないかという考えが浮かぶのは当然の流れである。そこで、Bovigam 開発の関係者が人間に応用するため、ヒト型結核菌の PPD を刺激抗原としたクオンティフェロン TB (QFT- 第一世代; QFT-1G) を開発した。1996 年に日本でこの QFT-1G の臨床試験が行われたが、刺激抗原が PPD であったため、殆どの人が BCG 接種を受けている日本人集団においては、BCG との抗原交差性のため特異度が低い結果となり診断試薬としての有用性は認められなかった。一方、BCG 接種が行われていない米国においては、QFT-1G の診断的価値が認められ 2001 年に結核感染診断薬として承認された。このような経緯の中、1995 年にデンマーク国立血清研究所所属の Andersen 博士のグループより結核菌群特異的、

かつ IFN- γ を強く誘導する抗原 ESAT-6 が、さらに 1998 年には同様の抗原 CFP-10 の発見が報告された。日本においても QFT-1G の臨床試験終了後、間もなく刺激抗原として ESAT-6 を用いた診断法の予備試験を行ったが、ELISA の感度が低いため良い結果は得られなかった。しかしその後、刺激抗原として ESAT-6 および CFP-10 と、感度をより高めた ELISA を組み合わせたクオンティフェロン TB-2G (第二世代; QFT-2G、海外では QuantiFERON-TB Gold の名称で販売) が開発され、2002 年に日本で QFT-2G の臨床試験を開始した。この臨床試験の成績は非常に優れた内容であり、QFT-2G は BCG 接種の影響を受けず、ツ反より高感度・高特異度で結核感染診断ができることが明らかになった。この時の臨床試験は、QFT-2G という市販の診断薬として世界初の臨床試験であり、この際に得られた判断基準 (カット・オフ値) が現在世界基準となっている。QFT-2G は、採血後 12 時間以内に血液をプレートに分注し、抗原と共に培養を開始しなくてはならないという制約があったため、検査の実施が採血現場と血液培養の場所が離れている地域では困難であった。このような点と、また血液培養を簡素化するため、クオンティフェロン TB ゴールド (QFT-3G、海外では QuantiFERON-TB Gold In-Tube の名称で販売) が開発された。QFT-3G は、専用採血管 3 本 1 組にそれぞれ血液を 1mL ずつ採血し、採血管内の刺激抗原と血液を十分混和することにより直ちに培養が可能である。従って、QFT-2G が実施できない様な地域においても、培養器さえ有れば QFT-3G 検査は可能となった。さらに、培養後採血管を遠心することで血漿と血球が分離剤により分離され、そのまま自動分析機にアプライすることもできるシステムである。QFT-3G の臨床試験では、QFT-2G の高特異度は維持しつつ、さらに感度が上昇している事が示されている。このようにクオンティフェロン検査は改良されて来ているが、採血量や採血管の振り方等の問題点も有しており、今後さらにユーザーフレンドリーになるよう改善を期待したい。

S4-2

血液透析、免疫低下患者に対する QFT 検査

猪狩 英俊 (国立病院機構千葉東病院)

HIV/AIDS、糖尿病、慢性腎不全/血液透析など、免疫低下と活動性結核には強い関連がある。結核患者との接触者・ツベルクリン反応陽転者など最近の結核感染が強く疑われる者に対するイソニアジド内服は、活動性結核への進展リスクを軽減することも認識されている。

これに対する医療従事者側は受け身の立場であった。2000年にATS/CDCが発表した“Targeted Tuberculosis Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection”という声明の中で「潜在性結核感染症」という言葉が使用された。免疫低下状態にある患者の中から潜在性結核感染症を見つけだし、活動性結核への進展予防のために治療をする、最終的には結核を減らすという攻めの体制にはいった。

国立病院機構千葉東病院では、慢性腎不全/血液透析、腎移植、リウマチ等の膠原病疾患に対するTNF α 阻害薬等の治療、HIV/AIDS等の免疫低下患者の診療を行なっている。

日本国内の慢性腎不全患者は約33万人、血液透析患者は約30万人である。結核を発症した血液透析患者の受け入れは、同時に保健所との連携による接触者健診の始まりである。

慢性腎不全に対するQuantiferon (QFT) 成績(論文発表等)をみると、陽性率は実施環境に左右される。ツベルクリン反応に比して判定不能は少ないとされる。しかし、個々の症例となると判断困難症例がある。透析施設で実施したQFTの結果解釈に苦慮した事例や、医療従事者の接触者健診の課題にも拡大して検討を行った。潜在性結核感染症の診断の機会が拡大した場合、これだけ多数存在する血液透析患者の1割がQFT陽性と仮定しても、治療を受け入れる医療基盤の整備も課題である。

腎移植について当院は約300例の実績がある。QFTは最近より開始している。26名を調べた中も、陽性3名(1%)、判定保留2名(8%)、陰性19名(73%)、判定不可2名(8%)であった。国内腎移植症例は1312例(2009)で、年々増加している。移植後は複数系統の免疫抑制剤が使用され、一部はリファンピシンによるCYP活性への影響を考慮して免疫抑制剤の厳密な管理が必要になる。二重の意味での確かな潜在性結

核感染症の診断が求められる。

日本の活動性結核患者に占めるHIV陽性者は、22606名中75名(0.3%) (2011)で、それほどの比率にはなっていない。HIV/AIDSは活動性結核の発症リスクが最も高い疾患であり、積極的に潜在性結核感染者を診断することが求められる。また、CD4が50以下の症例では陽性コントロールが不十分な値で判定不能になるなどの課題がある。

BCG接種率が高くツベルクリン反応の有用性に課題がある日本においても、日本結核病学会と日本リウマチ学会の合同声明「さらに積極的な化学予防の実施について」が公表された(2005年)。リウマチの新しい治療薬・TNF α 阻害薬を使用した患者から、活動性結核を発症する患者が多くみられることを受けたものである。QFT承認前に準備されたものであるためツベルクリン反応を元にした記述であるが、潜在性結核感染症を診断して治療することが述べられている。

その後QFT-2Gが承認され(2005年)、ツベルクリン反応に代わる活動性・潜在性結核感染症の診断ツールとして普及する。潜在性結核感染症の診断はIGRAs (Interferon Gamma Release Assay: インターフェロングamma遊離試験)の性能次第である。2012年10月にはT-Spot.TBも日本国内での製造販売承認を受けた。我々が国内で若年健常者を対象に実施したQFTとT-Spot.TBの性能を比較した臨床試験では共に特異度99.1%であった。(IJTLD.2012;16:1190)我々が利用可能なIGRAsの総説は感度・特異度を元に性能評価され、報告者や対象者によるばらつきがあるが、国内で使用できるIGRAsは相当に有効な診断ツールである。

IGRAsは免疫低下状態にあっても比較的頑強な診断ツールであると考えられる。IGRAsの課題「潜在性結核感染症を診断するゴールド・スタンダードはない」というフレーズに集約されると、議論が止まってしまう一面もある。免疫不全/抑制患者を診療する現場では、IGRAs陽性者を治療すべきか、治療する医療体制があるのかといった視点が求められる。陽性的中率は?、陰性的中率は?、といった議論も盛んになってきており、免疫低下患者への診療ツールとして評価基盤を整備することが期待される。

S4-3

海外、ベトナムにおける QFT 検査

慶長 直人 (国立国際医療研究センター研究所呼吸器疾患研究部)

【背景】

途上国における結核対策に細胞免疫学的結核感染診断法 (IGRA) が利用できるか否かについては、世界保健機関 (WHO) が 2011 年に専門家会議の報告書を発表している (WHO /HTM / TB /2011.17 on <http://www.who.int/tb/publications/2011/en/index.html>)。途上国を中心とした結核高蔓延国では、結核の潜伏感染率が高いため、活動性結核疑診例における IGRA 陽性を診断根拠のひとつとして用いることは安易に推奨されない。小児、HIV 感染者における IGRA の使用について、よいデータは得られていない。ツベルクリン検査と IGRA を比較した研究により、途上国の医療従事者の高い結核潜伏感染率が報告されているが、再現性や経時的な値のゆらぎの問題などがあり、ツベルクリン検査に対する IGRA の優位性は証明されていない。IGRA 陽性の結核発症予測性能についても、一般の潜伏感染率が高く、結核患者の接触者に関する研究も乏しく、感染時期の特定は困難であり、十分なデータが得られていない。しかし、この専門家会議後も、次々に途上国からの研究成果が蓄積されており、さらなる技術革新の後に、結核高蔓延国においてこそ、免疫学的結核感染検査法の有用性が示されることが期待される。

我々は 10 年以上前からベトナムの医療施設とさまざまな国際共同研究を行なっているが、近年、第三世代クオオンティフェロン検査 (QFT) に関するいくつかの研究を実施したので報告したい。

【ハノイ市の医療施設への QFT 検査技術移転】

原田登之博士、樋口一恵博士にご協力いただき、2007 年にベトナムで初めてハノイ市肺病院臨床検査科に第三世代 QFT を導入した。本法の第一段階である、採血時の採血管振とう、採血場所から検査科までの輸送時間、熱帯地方における温度管理、第二段階である ELISA 検査の行程まで、しっかりした精度管理が必要であるため、術者の習熟度を統計的手法を用いて評価した。すなわち、第一段階の術者、第二段階の術者、血液サンプルごとのばらつきを三元配置分散分析によ

り検討し、釣合い型不完備ブロックデザインにより、日常の採血量の範囲内で被験者 12 名 (各 1 回、3 ml のみ採血)、合計 72 回の測定を行ない、測定値の変動を評価した。最初の試行では第一段階、第二段階ともに術者内変動が大きかったため、標準実施手順書を見直し、問題点を修正した。二回目の試行では術者内変動は著しく低下し、内部精度管理に貢献することができた (Hang NT, et al. BMC Infect Dis. 2009 ;9 :66)。

【ハノイ市医療従事者の結核潜伏感染率と感染危険因子の検討】

結核専門病院であるハノイ市肺病院と併設されている総合病院勤務者の合計 300 名の結核感染率をツベルクリン検査と比較しながら検討した。対象者の年齢は 20 ~ 58 歳 (中央値 40 歳)、ツベルクリン検査 1 回法、第三世代 QFT 法の陽性率はそれぞれ、61.1%、47.3% であった。BCG 歴のある群では両検査の一致率が低く (カッパ値 0.29 ± 0.09)、ツベルクリン陽性 / QFT 陰性群の存在がその主な原因と推定された (McNemar test, $P = 0.0013$)。結核専門病院勤務は調整オッズ比で 1.94 (95% 信頼区間 1.04 ~ 3.64) ほど、総合病院勤務より QFT 陽性の危険率が高かった (Lien LT, et al. PLoS One. 2009 ;4 :e6798)。

【高蔓延国の活動性結核患者における QFT 感度と偽陰性を生じる原因について】

活動性結核を結核感染 100% と考えたときの QFT 検査の陽性率 (感度) は高蔓延国では低蔓延国に比べて低い傾向にあることが報告されている。どのような要因が感度の低下 (偽陰性) に関わっているのか検討した。504 例の新規喀痰塗抹・培養陽性結核患者において、QFT の感度は 92.3% (95% 信頼区間 89.6 ~ 94.4%)、偽陰性に関連する要因としては、高齢、高度な痩せ (BMI < 16.0)、HIV 感染、HLA-DRB1 * 07:01 の保有が有意であった。本研究で QFT の感度は低くはなかったが、10 人の患者のうち 1 人は偽陰性を示すため、活動性結核における QFT の解釈については十分な注意が必要である (Hang NT, et al. PLoS One. 2011; 6: e23806)。

S4-4

結核発症患者における QFT-2G と -3G の比較検討

八木 哲也 (名古屋大学大学院医学系研究科臨床感染統御学)

クオンティフェロン (以下 QFT) 検査は、結核感染の診断に有用な検査で 2010 年からは第 2 世代の QFT-2G に代わって第 3 世代の QFT-3G が使用可能となった。第 3 世代では結核特異的的刺激抗原としてこれまでの CFP-10 と ESAT-6 に加え TB7.7 が加えられて診断精度が向上し、あらかじめ抗原を含有した専用採血管を使用することにより検査の利便性も高まっている。名古屋大学医学部附属病院でも、2011 年 4 月から QFT-3G を使用している。今回当院で診断された結核患者における QFT-2G と QFT-3G の比較検討を行った。2009 年 4 月から 2012 年 6 月までに当院で施行された QFT 検査総数は QFT-2G が 1393 例、QFT-3G が 1080 例あり、そのうち結核症と診断されたのは前者で 55 例 (3.9%)、後者で 26 例 (2.4%) であった。QFT-2G で診断された結核症 55 例 (QFT-2G 群) は QFT-2G 全陽性例中に占める割合は 37% (55/147) で、年齢中央値 63 歳 (1 ~ 95 歳)、男女比 (29/26)、その診断の内訳は肺結核 37 例、リンパ節炎 8 例、胸膜炎 6 例、気管支結核 2 例、皮膚結核 1 例、脊椎結核 1 例、筋肉内結核 1 例、粟粒結核 1 例であった。一方 QFT-3G で診断された結核症 26 例 (QFT-3G 群) は、QFT-3G 全陽性例中の 20% (26/131) を占め、年齢中央値 69 歳 (24 ~ 86 歳)、男女比 (14/12) で、その診断の内訳は肺結核 17 例、リンパ節炎 4 例、胸膜炎 3 例、心膜炎 1 例、

関節炎 1 例、粟粒結核 1 例であった。QFT-2G 群のうち判定保留例は 5 例 (胸膜炎 2 例、肺結核 3 例)、判定不可能例が 1 例 (肺結核) みられ、QFT-3G 群では判定保留例は 1 例 (胸膜炎) のみであった。両群とも結核発症例は非発症の QFT 陽性例よりも IFN- γ 測定値は高値となる傾向があった。肺結核症例と肺外結核症例を比較すると、両群とも肺外結核例が肺結核例より IFN- γ 測定値が高値となる傾向があり、肺外結核例から胸膜炎例を除くとよりその傾向が強くなった。また、ステロイドなどの免疫抑制薬内服中または担癌状態など免疫力低下がある場合は、両群とも IFN- γ 測定値が低値となる傾向があった。肺結核症例に限ると QFT-3G 群では塗抹陽性例が塗抹陰性例よりも、有空洞病変例が無い例よりも、両側性病変例が片側性病変例よりも IFN- γ 測定値が高値となる傾向があったが、QFT-2G 群では塗抹陰性例、空洞病変なしの例の方が IFN- γ 測定値が高値となる傾向があった。以上のように結核発症患者における QFT-2G と QFT-3G のパフォーマンスは概ね同等であったが、QFT-3G では肺結核症例では全て陽性となり判定保留となる例はなく、また QFT-2G よりもより病勢を反映した IFN- γ 測定値を示す傾向がみられた。今後症例数をさらに増やして検討行う予定である。

S4-5

結核発症していない同一検体における QuantiFERON3G と 2G の比較検討

松本 智成 (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター感染症センター臨床研究部)

【はじめに】結核感染診断には、ツベルクリン反応（ツ反）が行われていたが、アジア諸国で接種される BCG 接種や非結核性抗酸菌症の影響を受けやすいという問題があった。従ってアジアにおいては、BCG 接種や非結核性抗酸菌症の影響を受けない検査の開発普及が求められた。QuantiFERON-TB 3 Generation (QFT-3G) は、QFT-2G の後継診断試薬であり、QFT-2G と QFT-3G の性能比較試験の結果、QFT-3G の特異度は QFT-2G と同等に高く、さらに QFT-3G の感度は QFT-2G より高いことが示されている。しかしながら、QFT-3G では、QFT-2G と比較して判定保留が多いという報告がみられた。

【目的】今回、当センター職員 120 人の同一職員からの血液検体における QFT2G と 3G との比較試験を行う。さらに、当該職員における過去の QFT-2G 検査と今回の QFT-2G の結果の比較を行った。

【方法】2011 年 8 月 1 日から 9 月 30 日まで大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 120 名の職員に対して、QFT2G ならびに 3G を同時に採血し、その検査結果を比較した。過去に QFT2G を測定した職員 55 名の前

回と今回の QFT2G の結果を Wilcoxon 符号付順位和検定にて比較した。

【結果と考察】QFT 2G vs. 3G における同一被験者 120 名直接比較では、33 名 (27.5%) の結果が乖離し、統計学的に有意差が認められた。判定保留は 2G が 13 名に対して 3G が 21 名であった。この事により統計学上 QFT2G と 3G は全く別の検査であると判断でき、2G の結果を 3G のそれに当てはめることができないことがわかった。経時的 QFT2G 測定被験者 55 名において 5 名が陽性から陰性化、4 名が判定保留から陰性化した (total 16%)。このことより過去の QFT 検査結果が陽性であっても、今回測定が陽性であるとは限らない。

【結論】統計学上 QFT2G と 3G は異なる検査であり、過去の 2G の結果を 3G とは単純に比較できない。同じ 2G であっても、過去の QFT の結果は確実性に欠けるので、結核患者に暴露時は直後に QFT を測定し、陰性であれば、その数ヶ月後に再び QFT を測定し結核暴露を判断すべきである。

S4-6

QFT 判定保留の取り扱い

松本 健二（大阪市保健所感染症対策課）

(1) QFT3Gにおける判定保留の増加判定保留を結核に感染していると判断するのかもしれないのは当該接触者にとってはきわめて重要な問題であり、接触者健診における大きな課題となっている。QFT3G (3G) の評価に関しては、ツ反、QFT2G (2G) との比較や、感度、特異度などの検査特性について数多く報告されてきた。しかし、実際の接触者健診における3Gの評価が十分に為されたとはいえない。3Gの評価には複数の検査機関での測定結果を比較・検討することや、多くの接触者健診における分析が必要である。なぜならば、実際問題として、全ての検体をひとつの検査機関で測定することは出来ないし、同じ条件で測定することは出来ない。また感染のゴールドスタンダードが無いためさまざまな条件での接触者の分析が必要である。つまり、現状はどうなっているか？ということが重要である。われわれは平成24年1月に行った大都市結核研究会において大阪市を含む6つの都市に対し接触者健診におけるQFTのアンケートを行った。このアンケートの結果であるが、実施件数は合計で2Gが5138件、3Gが3480件であった。各都市の2Gと3Gを比較してみると、陽性率は5つの都市で増加していた。判定保留は全ての都市で増加していた。逆に陰性は全ての都市で減少し、判定不可は5つの都市で減少した。もちろん、対象や検査機関はそれぞれ異なっていた。全体では、陽性は17.7%増加し、判定保留は63.6%増加した。陰性は7.9%、判定不可は12.5%減少した。特に顕著であったのが判定保留率の増加で、3Gでは陽性率9.3%より高い10.8%であった。(2) 判定保留の取り扱い繰り返すが判定保留をいかに評価するかは当該接触者にとってきわめて重要な問題である。しかし、明確な判断基準が示されていないため、判断を任される個々の責任がひときわ重大となっている。すなわち、増えてきた判定保留をどのように取り扱うのかが大きな課題であると考えられた。対応としては以下の1) から3) の3つの方法が考えられる。1) 感

染リスクの度合いを考慮し総合的に判断する。(日本結核病学会のガイドライン) 具体的な方法は示されていないがa) からc) を総合的に判断する。a) 感染源の感染性の高さ b) 接触の濃厚度 c) 同一集団の3G陽性率 (15%? 既感染率との比較?) 2) 3G再検 (時期はいつ頃? どちらの結果を採用? 再度判定保留の時は?) 3) 胸部X線検査による経過観察 (3) 大阪市保健所における取り扱い大阪市保健所では集団接触者健診は原則として感染源の感染性が高くかつ濃厚接触者に対して実施する。感染源の感染性の評価では塗抹陽性であることが重要で、空洞の有無も参考とする。個別接触者健診では同居などで接触がきわめて濃厚な場合、塗抹陰性、培養陽性であっても健診を実施する。つまり、大阪市では接触者健診を接触者健診の手引きにおける最優先接触者のみに行うことがほとんどである。判定保留を接触者の感染リスクのみで判断するとほとんどが陽性扱いになってしまう。つまり、上記のa) b) はほとんど判断材料にはならず、実際にはc) の同一集団の3G陽性率が重要な要因となっている。したがって、所属する集団の3G陽性率がその集団の年齢別の既感染率より有意に高い場合、判定保留を陽性扱いにすることが多い。しかし、同一集団の3G陽性率が高い場合であっても全ての判定保留を陽性扱いにすべきであるかどうかや人数が少ない場合、既感染率と同一集団の陽性率との差が少ない場合など、やはり判断に迷うことになる。また、同じ判定保留であってもQFT値 (結核抗原血漿から陰性コントロール血漿のIFN- γ 濃度 (IU/ml) を減じた値) が陰性に近い場合と陽性に近い場合があり、これらの評価は明らかでない。そこで、集団接触者健診の判定保留に対して、一定期間、原則として全例に再検を行った。大阪市保健所では感染源との最終接触より8から12週後に3G検査を行う。この結果が判定保留であった場合、約4週後に再検した。今回はこの結果を報告し、判定保留であった場合の対応方法を提案したい。

シンポジウム5

非結核性抗酸菌症の免疫学的背景
オープニングリマーク

座長 藤田 昌樹（福岡大学医学部呼吸器内科学）

近年、肺非結核性抗酸菌症症例は増加傾向を示している。治療に対して抵抗性ということもあり、おそらく近い将来結核死者数を追い越すのではないかという推計も出されている。このように、治療の進歩が求められる呼吸器感染症の一つであることは異論がない。しかしながら、非結核性抗酸菌の免疫学的背景はいまだ不明な部分が多い。結核菌と異なり、本症は環境常在菌により発症する疾患であり、どういう個体に感染するのか、なぜ感染するのか不明な部分が多い。また、緩徐な進行を示す症例が多いが、その中に急速に悪化するグループが存在する事が知られている。菌側因子が問題なのか、個体感受性が問題なのか、議論が絶え

ない。最近開発された関節リウマチへの生物学的製剤や、抗がん剤化学療法、HIV 感染、栄養状態不良などは、免疫動態へ影響を与え、肺非結核性抗酸菌症の病像を修飾している。どう対処していくのか、手をこまねているのが正直な現状だろう。これらの疑問に対する直接的な回答を与えることは困難だが、肺非結核性抗酸菌症の免疫学的背景への理解を深め、新たな治療戦略の端緒を開く事を目的に本シンポジウムを企画した。免疫学的基礎背景の解説、病理所見からの解析、栄養状態の関与、Hot tub lung の病態について各演者と Discussion を行っていきたい。

S5-1

非結核性抗酸菌の免疫学基礎的背景

多田納 豊、富岡 治明（島根大学医学部微生物・免疫学）

非結核性抗酸菌（NTM）症は、AIDS患者や高齢者などの易感染性宿主、あるいは肺に基礎疾患を有する人などに好んで発症するが、特に近年我が国では、非結核性抗酸菌症のおよそ80%を占める *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症が、基礎疾患を持たない中高年女性を中心に増加しており、問題になっている。

結核菌やMACをはじめとする病原性抗酸菌は、典型的な細胞内寄生菌であり、感染宿主からの抗酸菌の排除には、Th1細胞、NK細胞あるいはマクロファージ（MΦ）自身により産生される種々のサイトカインにより paracrine あるいは autocrine に活性化されたMΦの働きが重要である。したがって、抗酸菌のビルレンスは基本的には宿主MΦ内での増殖力、あるいはMΦ殺菌メカニズムに対する抵抗性の強弱といった、いわゆる菌の侵襲性にかかわる因子によって規定されている。

特に、MΦの抗酸菌に対する増殖阻害・殺菌能に関わるエフェクターについては活性酸化窒素（RNI）の重要性が指摘されているが、当教室でのこれまでの一連の検討により、遊離脂肪酸（FFA）には強い抗酸菌殺菌能が認められること、特にRNIとアラキドン酸との協同作用が結核菌やMAC菌に対する殺菌活性の発現に重要であるという成績が得られている。また、抗酸菌感染MΦ内では、感染菌を取り囲む phagosome への細胞質 phospholipase A₂ (cPLA₂) の translocation が観察されており、FFAのMΦ殺菌メカニズムに重要な役割を担っている可能性が示唆されている。

しかしながら、抗酸菌はMΦ内殺菌エフェクターに対する抵抗性が極めて強く、例えば結核菌やMACでは、ファゴソーム・リソソーム融合阻害因子、ファゴソームの acidification 阻害因子、ファゴソームから細胞質内へのエスケープにかかわる因子、MΦの活性酸素分子種（ROI）/RNI産生阻害因子、ROIのスカベンジャーなどが、菌のビルレンス発現に何らかの形で関与している可能性が指摘されている。さらに、Th2細胞あるいは抗酸菌感染MΦから産生されるIL-10、IL-13、TGF-βなどの免疫抑制サイトカインはMΦに作用してMΦのRNI、ROI産生能やTNF-α、

IFN-γなどのMΦ活性化サイトカインに対する応答性を down-regulate することにより、MΦの抗酸菌に対する殺菌・増殖阻止能を抑制することなどが知られている。さらに、当教室では、MAC感染宿主において誘導される免疫抑制性MΦ（MAC-MΦ）が、RNIやTGF-βなどの液性メディエーターの作用に加えて、標的T細胞との cell-to-cell contact を介して宿主T細胞の機能を強く抑制することを認めており、こうした現象がMAC菌の感染部位での滞留性とその感染宿主での特異な病態の一因を成していると考えられる。

他方、最近の我々の検討において、MAC-MΦは標的T細胞のTh17細胞への分化誘導増強作用を示すことも認められている。炎症性サイトカインであるIL-17は、様々な細菌感染に対して生体の感染防御に重要な役割を担っていることが数多く報告されているが、特に抗酸菌において見ると、BCG菌や結核菌では、感染宿主におけるTcRγδT細胞やTh17の誘導されること、さらに、これら宿主細胞の産生するIL-17により好中球の浸潤、Th1応答の増強などが惹起されることが報告されており、抗酸菌に対する感染防御におけるIL-17の重要性が示唆されている。現在までのところMAC感染とIL-17との関連性についての報告は殆どないが、当教室でのMAC-MΦについての実験成績もBCG菌や結核菌についての報告と軌を一にするものであり、このことから、MACにおいても、宿主の感染防御もしくは病態発現においてIL-17が重要な役割を担っている可能性が考えられる。

以上のように慢性感染症としての結核やMACをはじめとするNTM症の特異な病像を規定するものは、これら抗酸菌の極めて強いMΦ内殺菌抵抗性と免疫原性であり、これが故に必然的に誘導される炎症性サイトカインカスケードの活性化とそれに引き続いて起こる抗炎症性メディエーターカスケードの活性化との攻めぎ合いという問題が抗酸菌感染症の難治性を考えるに当たっては極めて重要である。また、抗酸菌によるこれらのカスケードの調節機構を紐解くことが、有効な抗菌薬の開発と言った臨床への応用へと繋がるものと考えられる。

S5-2

病理所見から解析する非結核性抗酸菌症の免疫動態

日比谷 健司^{1,2)}、藤田 次郎¹⁾
(琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科¹⁾、松本歯科大学歯学部²⁾)

近年、呼吸器疾患の臨床現場において非結核性抗酸菌症(特に *Mycobacterium avium* complex, 以下 MAC 症)の重要性が高まりつつある。肺 MAC 症の病型として、i) 線維・空洞型、ii) 結節・気管支拡張型、および iii) 免疫抑制患者に認められる播種型など、きわめて多彩である。臨床的には、それぞれの病型の好発年齢、性別、基礎疾患、臨床像、画像所見、臨床経過、および予後などを理解しておく必要がある。一方、病理像からは、画像所見では得られない生体反応を解釈することが可能となる。単純に肉芽腫の組織像、菌量、菌の分布からも生体の免疫応答は理解可能であり、また病巣に集簇している細胞の種類、および細胞に発現する様々な分子を解析することで、詳細な生体応答を捉えることが可能となる。さらに病巣内のリンパ球の位置関係を解析することで細胞間のクロストークを読むことができ、より立体的に病態を理解することが可能となる。筆者らは、上述した多彩な MAC 症を対象に、結核症において確立された組織分類である滲出性反応と増殖性反応という分類を応用し、その臨床的な意義付けを行ってきた。すなわち空洞病変や、滲出性反応を呈する病変では、より多くの MAC をマクロファージ内に認め、感染型として定義される変化であった。一方、

増殖性反応に移行するに従い、肉芽腫内の菌量は少なく、宿主応答型と定義される変化であった。また乾酪壊死を有する増殖性結節と乾酪壊死を有さない結節では、菌量は前者で有意に多く、後者では MAC を認めることは稀であった。これらの病理学的解析結果は、線維・空洞型と結節・気管支拡張型の病態が異なっていることを示唆するものであり、組織像および菌量の違いは、MAC に対する生体の免疫応答の差異を示しているものと考えた。

さらに HIV 感染者の MAC 感染症にも様々な臨床像がある。特に AIDS 患者の免疫再構築としての肺 MAC 症は、特殊な病態ではあるものの、免疫不全という時期を経たゆえに免疫能がリセットされ、通常の肺 MAC 症(特異性免疫)で隠された初感染肺 MAC 症の臨床像を垣間見ることができる。HIV 感染を背景とした、免疫再構築症例における組織学的検討では、滲出性反応を呈する時相においては Th2 細胞や Th17 細胞が炎症の主体をなすものの、徐々に Th1 細胞の割合が増加し、増殖性反応では Th2 細胞や Th17 細胞の関与は限局的なものであった。免疫再構築症候群での肺 MAC 症の病態は、初感染肺 MAC 症の病態を示唆すると考えられた。

S5-3

非結核性抗酸菌症と栄養

永田 忍彦¹⁾、池亀 聡²⁾、若松 謙太郎²⁾、槇 早苗²⁾、上野 佳代子²⁾、
熊副 洋幸²⁾、田口 和仁²⁾、赤崎 卓²⁾、川崎 雅之²⁾、岡村 恭子³⁾
(福岡大学筑紫病院呼吸器内科¹⁾、国立病院機構大牟田病院²⁾、九州大学胸部疾患研究施設³⁾)

【はじめに】非結核性抗酸菌症 (NTM) が中高年の痩せた患者に多く見られることから、NTM と栄養の間に何らかの関係がある可能性が考えられる。痩せた状態では脂肪細胞量が減少し、その結果レプチンが減少、アディポネクチンが増加、これらが免疫担当細胞の機能に影響を与える結果、非結核性抗酸菌に易感染状態となるという仮説も提唱されているが、詳細は不明である。我々は栄養状態と抗酸菌感染症の臨床所見の関係について検討を行っており、肺結核では栄養状態と臨床所見の間には明らかな関係が認められる。すなわち、血清アルブミンやリンパ球を指標とした栄養状態が低下した肺結核患者では非典型的な胸部画像所見を呈すること (Inter Med 50:1809-1814,2011) や、入院時の栄養状態と結核患者の予後の間には密接な関係があること (結核 84:611-616,2009、86:453-457,2011、Inter Med submitted) を報告してきた。NTM に関しては、2010 年に国立病院機構 (NHO) 大牟田病院で診療された NTM 患者から同意の得られた 97 名をコホートとして登録し、栄養関係の諸指標について前向きに調査中であり、現在登録から 2 年が経過している。登録時の患者のデータの一部については既に報告しているところである (Inter Med 50:2541-2546,2011)。

【対象・方法】2010 年 5 月から 11 月の間に NHO 大牟田病院に通院あるいは入院した NTM 患者の中で同意の得られた 97 名の患者について、身長、体重、血液検査 (白血球数 WBC、リンパ球数 Lym、アルブミン Alb、コリンエステラーゼ ChE、総コレステロール TC、トランスフェリン TF、プレアルブミン PA)、胸腹部 CT、栄養士による食事内容に関する聞き取り調査を行った。胸部 CT にて病変のみられる区域数を計測、腹部 CT の臍部のスライスより腹囲と内臓脂肪面積を計測した。同様の調査を登録 1 年後、2 年後に施行した。【結果】登録した NTM 患者のうち 78 名が MAC 感染症であり、本抄録ではこの患者集団のデータを記載する。男女比 16 (21%) /62 (79%)、年

齢 71.7 ± 11.0 歳、罹病期間 86.8 ± 64.9 カ月、菌種 M.intracellulare/M.avium/ M.intracellulare+M.avium 41/32/5、MBI 男性 20.4 ± 2.7 kg/m²、女性 19.4 ± 2.7 kg/m²、腹囲 男性 76.7 ± 9.2 cm、女性 72.6 ± 8.4 cm、内臓脂肪面積 男性 66.8 ± 50.7 cm²、女性 37.3 ± 27.5 cm²、WBC $5014 \pm 1535/\mu$ L、Lym $1426 \pm 539/\mu$ L、ChE 190 ± 79 U/L、TF 214 ± 50 mg/dL、PA 17.1 ± 4.3 mg/dL、病変の広がり 10.5 ± 4.4 区域であり、栄養と関連する指標では BMI、内臓脂肪面積、PA の低下が認められた。病変の広がりや関係する因子を多変量解析で検討すると、罹病期間、BMI、WBC が有意な因子として抽出された。登録 2 年時のデータはシンポジウム時に発表予定である。登録時の食事内容調査では摂取カロリー 1483kcal、蛋白質 54g、脂質 37g、炭水化物 224g (数字は平均値) であり、2010 年度の国民栄養調査より求めた摂取量 (年齢、性で調整) の各 80.7%、77.4%、74.2%、105.2% であり、摂取カロリー、蛋白質、脂質の摂取が少ないことが判明した。【考察】今回検討した NTM コホートは高齢の痩せた患者で内臓脂肪の減少が認められたが、血清アルブミンは保たれており、プレアルブミンの低下が見られた。食事内容調査では摂取エネルギー、蛋白質、脂質の摂取が低下していた。BMI は病変の広がりや有意な相関を示し、痩せた患者ほど病変の広がりや大きかった。このことから、NTM の発症、病変の進展と栄養状態の間には密接な関係がある可能性が考えられた。今回のコホート登録時の横断的調査からは BMI、内臓脂肪面積、プレアルブミンの低下が NTM の発症、進展の原因なのか結果なのかはわからない。結核では低栄養は結核発症の原因であると同時に、結核に罹患すると栄養状態が低下することが明らかになっている。現在調査しているコホートの長期間での各種指標の経時的変化の観察により、栄養状態と NTM の発症、進展との関係に関して新たな知見が得られるのではないかと期待している。

S5-4

Hot tub lung の病態解明

大東 久佳 (埼玉医科大学国際医療センター呼吸器内科)

非結核性抗酸菌、その中でも *Mycobacterium avium* は慢性呼吸器感染症である非結核性抗酸菌症の代表的な起原菌であると同時に、アレルギー性肺疾患である過敏性肺臓炎様の病態である Hot tub lung を惹起する。Hot tub lung の臨床症状、画像所見は亜急性の過敏性肺臓炎に類似した形態をとるが、病理所見は典型的な過敏性肺臓炎と異なるとされ、抗原回避やステロイド投与に加え化学療法が必要になる場合があり、感染の関与が示唆されていた。このため、アメリカ胸部疾患学会のステートメントで hot tub lung は “Hypersensitivity-like pneumonitis” と位置づけられ、発症機序を含めた病態解明も殆ど進んでいなかった。

同じ病原体が感染症とアレルギーという異なる病態を惹起するメカニズムは不明であり、宿主側の免疫系の関与が大きいと考えられてきた。一方、我々は個々の菌株の免疫原性に着目し、Hot tub lung 患者由来の *M. avium* 菌株 (HP 株と命名) は、非結核性抗酸菌症患者由来の *M. avium* 菌株 (non-HP 株と命名) 菌株と異なる免疫原性を有していると仮説を立て、Hot tub lung の病態解明に取り組んだ。感染の関与を否定するため、菌株を死菌にし、マウスに経気道的に投与した結果、HP 株は non-HP 株 9 株と異なり、過敏性肺臓炎様の病態を引き起こした。次

に、遺伝子欠損マウスを用い、シグナル分子、免疫担当細胞を解析した結果、HP 株は toll like receptor 9 (TLR9) - myeloid differentiation primary response gene 88 (MyD88) 経路依存性に免疫応答を惹起し、肺 CD11c+ 細胞、その中でも CD103-CD11c+CD11b+ 細胞 (CD11b+ 樹状細胞) が免疫応答に関与していた。以上の結果から、Hot tub lung の発症には菌株の免疫原性が重要であり、感染の関与は必須でないこと、TLR9-MyD88 経路を介し肺 CD11b+ 樹状細胞が病態形成に関与することが示された。最近、*Stachybotrys chartarum* を用いた過敏性肺臓炎動物実験モデルにおいても、過敏性肺臓炎の発症は TLR9 依存性であり、CD11c+ 樹状細胞が病態形成に関与することが報告された。一方、過敏性肺臓炎は抗原に暴露された中でも約 10% の人しか発症しないことから、宿主因子の重要性が示唆される。しかし、ヒトを対象とした宿主因子の解析は殆ど進んでおらず、TLR9 の polymorphism を中心とした解析が期待される。

本セッションでは上記の結果に加え、NKT 細胞の Hot tub lung の病態形成へ関与を示すとともに、最近急速に解明されつつある肺樹状細胞の多様性とその役割について講演する。

シンポジウム 5

非結核性抗酸菌症の免疫学的背景 クロージングリマーク

座長 菊地 利明（東北大学病院呼吸器内科）

肺非結核性抗酸菌症の患者は、中高年の女性を中心に増え続けています。その背景を把握するためには、本症における宿主免疫応答の理解を深めることが重要と考え、本シンポジウムを企画いたしました。4人のシンポジストの先生方にご登壇して頂き、本症の免疫学基礎的背景、本症の病理所見から見た免疫動態、栄養状態と本症との関連、さらには本症が過敏性肺臓炎の病型を呈する病態について、それぞれご講演いただく

予定です。肺非結核性抗酸菌症の病態は、おのおのの症例で当然異なり、おそらく、今回シンポジストの先生方が取り上げられた要因が様々に絡み合っており、お一人お一人の病態が成り立っているものと思われます。本シンポジウムを通して、肺非結核性抗酸菌症の病態に対する理解が免疫学的に深まり、将来的に診療の向上へとつながっていくことを期待しております。