

日本結核病学会中国四国支部学会

—— 第6回研究会 ——

平成24年9月29日 於 岡山国際交流センター（岡山市）

支部長 富岡 治明（島根大学医学部微生物・免疫学教室）

—— 教育講演 ——

宿主免疫系に作用する病原因子を drug target にした抗結核薬の開発

講演：富岡 治明（島根大学医学部微生物・免疫学教室）

司会：磯部 威（島根大学医学部内科学講座呼吸器・臨床腫瘍学）

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 persistent type 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 dormant type の結核菌は、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、dormant type の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。ところで、こうした新規薬剤のドラッグ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・膜輸送系に重要な役割を果たす酵素蛋白

や制御因子などに加え、結核菌が感染した宿主マクロファージの細胞内シグナル伝達系に cross-talk して宿主細胞の代謝系を攪乱するような機能をもつ Ser/Thr 蛋白キナーゼなどにも照準を当て、そうしたもの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。さらに現在では、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 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、今後の新規抗結核薬の開発が加速されるものと期待される。本講演では、①現時点での新規抗結核薬の開発状況と、②新しいタイプの drug target、特に宿主免疫系に作用する病原因子を drug target にした抗結核薬の開発について概説したい。

—— シンポジウム ——

潜在性結核患者へのアプローチ

座長：大串 文隆（国立病院機構高知病院）

佐野 千晶（島根大学医学部微生物・免疫学）

わが国では、平成22年度結核罹患率人口10万人対18.4と患者数の順調な減少がみられるが、減少率は足踏みしている。これは、発症者の背景因子として、高齢者、

HIV感染を含めた免疫不全者、社会的弱者、外国人の占める割合が増加していることが一因と考えられる。このため、本シンポジウムでは現在未発症ではあるが発症す

る確率が高いと見込まれる潜在性結核患者を発症予防、発見、治療といった観点から、第一線でご活躍されている先生方に自験を交えて、潜在性結核患者への対策についての考え方を発表していただく。基礎的には、潜在感染宿主に生存している dormant type (休眠型) や persistent type (持続生残型) の結核菌に対する有効なアプローチについての研究が進行している。難しい問題ではあるが、結核診療を牽引している医師から現状と問題点を提示していただき、議論によって問題点を浮き彫りにすることによって診療の一助となれば幸いである。

1. 当院における結核接触者検診の現状—ツベルクリン反応からクオンティフェロンへ— 井上考司^{1,2}・橘さやか¹・塩尻正明¹・中西徳彦¹・森高智典^{1,2}・玉井麻美子² (1愛媛県立中央病呼吸器内, 2同感染制御)

当院は864床の地域中核病院であり、年間16000名の受診を数える救急患者をはじめとして、あらゆる受診形態から予期せぬ状況で排菌結核患者が紛れていることも少なくなく、接触者検診を必要とする結核曝露事例を毎年数件経験する。以前より接触者検診での結核感染の有無を検査する方法としてツベルクリン反応検査 (TST) を用いていたが、既往 BCG 接種の影響のために最終的な判断が困難であった。近年 BCG の影響を受けない IGRAs のひとつとして QuantiFERON[®] が利用可能となり、2007年4月より接触者検診の感染診断にも保険適応追加されたことを受けて、同年より当院でも接触者検診のサーベイランスに用いている。以後 TST に比べ、より特異的な判断が可能となったことを実感するが、相変わらず判断に迷う事例が残ることも事実である。当院での結核接触者検診の現状を踏まえて QFT を中心とした接触者検診のメリットと問題点について本シンポジウムにて討議したい。

2. 鳥根県での集団感染事例を通して接触者検診について考える— 石川成範・矢野修一・小林賀奈子・神田響・門脇徹・若林規良・木村雅広・池田敏和 (NHO 松江医療センター呼吸器)

1975年頃には新たに発生する肺結核の中で菌陽性は20% 足らずだったが、いまは80% 超となっている。これ

は、重症で発生する例や、重症にならないと診断がつかない例が多くなっていることを示しており、全年齢の3分の2を占める60歳以上の高齢者の高い罹患率とも関連している。接触者検診の目的は、感染連鎖を断つことにあり、接触者の中から潜在性結核感染者を発見し、発病を防止することである。また接触者の中から発病者を早期に発見し、感染拡大を防止することや、感染経路の究明も重要である。これらの目的を達成するために、「結核の接触者健康診断の手引き」(改訂第4版) では、QFT 検査を第一選択と位置づけ、正確で効率よい診断を推奨している。しかし、中蔓延国である日本における接触者検診では、特に高齢者に対する QFT 検査には限界も指摘されている。鳥根県での集団感染事例を通して、「手引き」にも触れながら、接触者検診の意義と問題点について再考したい。

3. 潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection: LTBI) に対する治療の現状と問題点— 埴淵昌毅・東桃代・西岡安彦 (徳島大院ヘルスバイオサイエンス研究部呼吸器・膠原病内科学) 長尾多美子・鈴木麗子 (徳島大病安全管理対策室感染対策) 高開登茂子 (同看護)

LTBI は、現在未発症ではあるが活動性結核を発症する危険性が高いと見込まれる状態であり、全世界で約20億人が潜在的な結核感染状態であると推定されている。LTBI の治療は結核予防の優先施策であり、喀痰塗抹陽性患者と最近接触した者や著しい免疫抑制患者など発症リスクが高いと判断された症例が治療適応となる。一方、医療施設内感染対策の一環として、結核感染曝露の機会がある医療職員には、雇入れ時および曝露時に感染の有無を QFT 検査にて確認することが推奨されている。しかし、40歳代および50歳代の医療従事者ではそれぞれ9%、20%が QFT 陽性とされ、それらのすべてを LTBI 治療の対象とするのは非現実的である。また、結核患者との接触歴が明らかでなく、感染時期も不明である QFT 陽性者ではその対応に苦慮することも多い。本シンポジウムでは LTBI 治療の現状について自験を交えて報告するとともに、その問題点について討議を行う。

— 一般演題 —

1. 徳島県における結核と糖尿病および喫煙に関する検討— 佐藤純子・藤原良介 (徳島県阿南保健所) 渡邊美恵 (同徳島保健所) 森健一 (NHO 東徳島医療センター) 湯浅京子 (徳島県健康増進課)

世界結核デーをめぐる世界の動き (WHO ストップ結核部、ストップ結核パートナーシップ、国際結核肺疾患予防連合などの活動から) の中で、優先課題のひとつに、

“あらたな結核リスク要因としての「喫煙」「糖尿病」と結核の関連への対応” が挙げられている。徳島県は糖尿病死亡率が全国ワースト1位を続けており、一方、結核罹患率は平成22年には人口10万対17.8 (ワースト16位)、23年は23.6 (ワースト2位) で、高齢者の結核が多く、糖尿病と結核、さらには喫煙対策を併せて推進することが本県にはとても重要である。糖尿病患者は結核発病の

ハイリスクグループで、相対危険度は非糖尿病の4~5倍といわれ、特にコントロール不良時には著しく発病しやすくなる(症例1:血糖コントロール不良で肺結核を発病した80代男性, 症例2:インスリン治療中に肺結核を発病した60代男性, 症例3:糖尿病治療中に肺炎様陰影を呈した肺結核の70代男性)。また、糖尿病患者(特にコントロール不良時)はハイリスク接触者(感染した場合に発病リスクが高い、または重症型結核が発症しやすい接触者)ともいわれている(症例4:糖尿病治療中に結核患者と接触し発病した40代女性)。徳島県で平成19~22年の4年間に新登録された結核患者における糖尿病合併率は活動性結核で6.8~16.8%(全国12.6~13.3%), 肺結核で6.1~14.4%(12.7~13.5%), 潜在性結核で0~4.0%(0.7~2.5%)で、喫煙率は21, 22年の活動性結核患者で6.7%であり、本県では新登録活動性結核患者中、6~14人に1人程度は糖尿病を合併し、14人に1人程度は結核登録時にまだ喫煙を続けていた。喫煙者の結核患者では受診が遅れる傾向を認め(症例5:受診の遅れ3カ月, 症例6:同2カ月)、患者や接触者の喫煙者に対しては、必ず禁煙指導を行うべきと考えられた。糖尿病患者で、過去に結核感染が疑われたり(陈旧性病変を有する高齢者等)、結核患者と接触した場合には、胸部X線検査や喀痰検査、QFT検査等を実施し、早期に結核と診断することや、また、定期通院中の糖尿病患者に対して、市町村や職場の健康診断等も活用し、年1回程度の胸部X線検査を勧めるよう、糖尿病と結核を啓発するちらしを県医師会糖尿病対策班と連携して作成し県下の全医療機関に配布した。これからも大きな結核リスクファクターである糖尿病と喫煙に着目した結核対策を推進していきたい。

2. 遡り調査により初発患者が推定された結核集団感染事例の報告 °佐藤純子・藤原良介(徳島県阿南保健所) 渡邊美恵・倉橋佳英(同徳島保健所) 森 健一(NHO東徳島医療センター) 湯浅京子(徳島県健康増進課) 近藤 彰・谷田典子(近藤内科病)

K病院緩和ケア病棟に勤務していた26歳女性看護師(見かけの初発患者1), 31歳女性非常勤看護助手(2番目に発生した患者2)が平成23年10月, 11月に相次いで結核を発症した。患者1, 2の接触者健診(家族・友人等)ではQFTの陽性率は高くなく、感染源も見あたらなかった。一方、K病院同僚(緩和ケア病棟勤務者30名)ではQFT陽性13名, QFT判定保留3名で、陽性と判定保留で53.3%と非常に陽性率が高かった。発病した患者1, 2はいずれも喀痰塗抹(-)で緩和ケア病棟の他のスタッフへの感染源とは考えにくく、一方緩和ケア病棟では口腔ケアや末期患者への喀痰吸引等、結核感染リスクの高い看護業務を頻繁に行っており、緩和ケア病棟入院

患者に感染源がいることも想定された。そこで発病者2人が勤務を始めた22年5月から23年9月までに入院していた患者251名のカルテとBrXP, CTを調査し、疑わしい患者の結核登録の有無を保健所で確認したところ、初発患者の疑いが最も濃厚な患者Xが浮上してきた。患者X:78歳(死亡時)・男性は、肺結核bⅢ2, 喀痰塗抹陽性(G6), 薬剤感受性全剤ありで、21年6月に抗結核薬4剤による結核標準治療を終了していた。今回は末期肺癌(気管支癌)と総合病院にて診断され、K病院(緩和ケア病棟)に22年5月に紹介入院となった。咳・痰はひどく、終末期にはステロイドを頻用し、同年11月に結核外死亡(肺癌)(入院期間6カ月)。なお、患者Xの初回発症時接触者健診では同一敷地内の別棟居住の次男一家のQFTヤツ反は陰性であった。今回の入院に際しては患者Xの家族は頻回に見舞いに来院しており、最終的な感染拡大の状況(24年4月末現在)は結核発病者4名(初発患者Xを除き、病院職員等2名:患者1, 2, 家族2名:次男・長男。4名はVNTR, RFLPで同一株と判明)、潜在性結核患者24名(病院職員等17名, 家族7名)であった。接触者健診を実施していく中で、初発患者の感染危険度が高くないにもかかわらず感染者が多数確認されたときには、別の感染源の存在も想定した遡り調査を検討することにより、他の感染者の発見に有用と考えられた。

3. 徳島県におけるクオンティフェロン検査結果に関する検討 °佐藤純子・藤原良介・長谷健則・山尾陽子(徳島県阿南保健所) 伊丹幸子・渡邊美恵(同徳島保健所) 湯浅京子(同健康増進課)

[はじめに] 近年、BCG接種の影響を受けないクオンティフェロン検査(QFT)が開発され、接触者健康診断の手引きにおいて感染の有無に関する検査で推奨され普及してきている。徳島県においても平成20年度から接触者健診にQFT検査を導入している。今回、これまでに徳島県で実施した検査結果を集計・分析し実状を把握することとした。〔方法〕検査対象:平成20年4月から24年3月までに徳島県の各保健所で結核患者の接触者として採血された血液1268検体。使用試薬:20年4月~23年2月クオンティフェロンTB-2G(Cellestis社), 23年3月~24年3月クオンティフェロンTB-3G(Cellestis社)。〔結果〕QFT-2G(陽性率4.0%, 判定保留率4.5%)に比べQFT-3G(陽性率10.1%, 判定保留率6.9%)は陽性率および判定保留率ともに2倍程度高かった。また、年代別にみると50歳以上の陽性率は5~49歳に比べて高く、QFT-3G(各々17.1%, 7.6%)においては2倍以上高かった。QFT-2Gで外国人グループ(陽性率17.0%, 判定保留率11.3%)は日本人グループ(陽性率4.3%, 判定保留率5.1%)に比べ、陽性率および判定保留率ともに非常に高かった。〔考察〕QFT-3GはQFT-2Gに比べ、陽性率・判定保留率と

もに高く、刺激抗原の追加 (TB7.7) による感度の上昇が推測された。50歳以上の陽性者は、過去の感染歴に留意した対応が必要と考えられた。外国人グループでは、陽性・判定保留者のなかには既感染者が含まれているものと思われた。

4. 慢性透析患者における IGRA 実施の経験 °重藤えり子・増田憲治 (NHO 東広島医療センター呼吸器)

〔目的〕慢性透析患者における IGRA (QFT-GOLD および T-SPOT.TB) の陽性率を知る。また、T-SPOT.TB の臨床の現場における有用性を検討する。〔検査対象〕市中透析施設通院中の慢性腎不全維持透析患者 80 名。〔方法〕QFT-GOLD は専用採血管 3 本に各 1 cc, T-SPOT.TB はヘパリン採血管に 5 cc 採取し、QFT-GOLD の検体は東広島医療センターの中央検査室で培養後遠心分離し冷蔵、2 週間以内に保冷容器にいれ翌日着宅配便で結核研究所へ輸送。T-SPOT.TB の検体は、室温で保存し専用の輸送用ボックス (18~25℃に保持できる固体パックと液体パック使用) にいれ、翌日着の宅配便で結核研究所に輸送し検査開始 (NHO 東広島医療センターおよび結核予防会結核研究所倫理委員会承認。T-SPOT.TB の検査キットおよび輸送用専用ボックスは Oxford Immunotec Limited から提供を受けた)。〔結果〕80 名中 QFT-GOLD 陽性 7 名、T-SPOT.TB 陽性 7 名、いずれか 1 つ以上が陽性 8 名であった。50 歳代 18 名中 1 名、60 歳代 26 名中 2 名、70 歳代 22 名中 3 名など年齢が高いほど陽性者が多い傾向にあった。判定保留は 4 名、判定不可はなかった。〔考案〕今回の検査では QFT-GOLD と T-SPOT.TB の感度、臨床における有用性は同等と考えられた。年齢別結核推定既感染率と比較して陽性率が低いが、検査の感度、感染後の免疫状態の変化、対象が慢性透析患者で免疫低下状態にあると考えられることなど、多くの要因が影響した結果であろう。免疫低下者において積極的な潜在性結核感染症 (LTBI) の診断と治療が勧められているが、日本において慢性透析患者に広く LTBI の診断治療を行うよう推奨すべきかどうか検討課題である。

5. ステロイド長期投与、骨髄異形成症候群患者に発症した播種性 *Mycobacterium kansasii* 症の 1 例 °曾根尚之・田中麻紀・伊藤明広・橋本 徹・堺 隆大・三島祥平・高岩卓也・福田 泰・興相陽平・榊田 元・池田 慧・丹羽 崇・岩破将博・西山明宏・時岡史明・吉岡弘鎮・橘 洋正・有田真知子・石田 直 (倉敷中央病呼吸器内)

症例は 79 歳の女性で、7 年前から慢性好酸球性肺炎に対してステロイド (PSL 2.5 mg/day) 内服中であった。2011 年 10 月初旬、当院血液内科にて骨髄異形成症候群と診断され無治療経過観察とされていた。2012 年 6 月初旬から 38 度の発熱を認め近医を受診し、胸部 Xp にて肺炎と

診断され同院に入院。入院後、メロペネム (MEPM) + レボフロキサシン (LVFX) による抗菌薬治療を開始されたが改善を認めないため、6 月下旬当院に転院。CT にて両側肺野のすりガラス陰影、両側胸水、左側鎖骨上窩・縦隔・右肺門リンパ節腫大の所見を認め、当院転院後も抗菌薬治療 [MEPM+LVFX+アジスロマイシン (AZM)] を継続したものの発熱が持続した。PET-CT にてリンパ節腫大に一致して FDG 集積を認めたため、悪性リンパ腫の可能性も考慮し転院 17 日目に左鎖骨上窩リンパ節生検を施行。病理組織所見にて明らかな悪性所見は認めず、壊死を伴った好中球やリンパ球の浸潤と Ziehl-Neelsen 染色にて抗酸菌を認め、後日喀痰・血液・尿・胸水・骨髄・リンパ節それぞれから *M.kansasii* を検出し播種性 *M.kansasii* 症と診断。呼吸状態不良のため ICU にて NPPV による人工呼吸管理を行いながら、入院 26 日目より RFP, INH, EB, SM の 4 剤治療を開始した。その後次第に呼吸状態の悪化を認め、入院 29 日目に気管内挿管を施行。抗結核薬の治療効果は乏しく入院 39 日目に CAM の追加と RFP の増量を行い、入院 44 日目に INH, EB, SM を増量した。その後も肺病変と呼吸状態の改善を認めず、喀痰塗抹 (3+) と排菌多量の状態が持続し入院 61 日目に永眠された。播種性非結核性抗酸菌症の多くは HIV 感染症に併発すると言われているが、本症例のように血液悪性腫瘍やステロイド治療中の患者の発症も報告されている。また、起炎菌は *M.avium* complex が多くを占めるとされ、本症例で認めた *M.kansasii* による播種性非結核性抗酸菌症は稀であり、若干の文献的考察を加え報告する。

6. 肺囊胞切除 15 年後に補強材に発症した若年非結核性抗酸菌症の 1 例 °須谷顕尚・多田光弘・西川恵美子・木庭尚哉・沖本民夫・三浦聖高・狩野美美・岩本信一・津端由佳里・本田 健・鈴木妙子・大江美紀・久良木隆繁・竹山博泰・磯部 威 (島根大医附属病呼吸器・化学療法内) 宮本信宏・岸本晃司 (同呼吸器外) 石川典由 (同病理)

17 歳男性。2011 年 7 月血痰を主訴に当院救急外来を受診した。胸部 X 線にて右上肺野の空洞影を認め、肺炎を疑われ当科に紹介となった。胸部 CT では右上葉に肺内異物を認め、その周囲の空洞と気管支への交通が確認された。周囲には浸潤影、粒状影や空洞影が拡がっていた。喀痰および胃液の抗酸菌塗抹検査が陽性であり、PCR にて *M.avium* を検出した。その他の一般細菌や真菌は検出しなかった。2 歳時に右上葉の巨大肺囊胞切除術を受けた既往があり、囊胞切除術が行われた際に非吸収性素材の補強材が使用され、これが *M.avium* の感染源となり周囲に拡がったものと考えた。精査中の 1 カ月の間に右上葉の浸潤性は急速に拡がったが、病巣は上葉内に

とどまっていた。17歳と若年であり、根治を目指すには感染源となっている異物を除去する必要があると考え、同年8月に右上葉切除を行った。術後に化学療法を行い、約1年の経過で再発は認めていない。近年では非吸収性材料は遠隔期合併症としての感染症の問題から使用

されないが、本症例のようにかつて使用された患者は注意深く長期にわたっての経過観察が必要と考えられた。異物が原因となった若年発症の非結核性抗酸菌症の1例を経験した。外科治療後に化学療法を行い良好な経過を得ている。