

<シンポジウム>

1. 低蔓延時代の結核医療を考える

座長（NHO 千葉東病院）山岸 文雄
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

2. 結核のリハビリテーション

座長（NHO 奈良医療センター）田村 猛夏
座長（NHO 奈良医療センター リハビリテーション科）伊藤 浩一
座長（ヘルスケアパートナーズ社）中林 健一

3. 非結核性抗酸菌症基礎研究の最前線

座長（NHO 近畿中央胸部疾患センター）鈴木 克洋
座長（結核予防会結核研究所 生体防御部）慶長 直人

4. じん肺結核とその周辺疾患－日本の過去・現在、中国の現状－

座長（北海道中央労災病院）木村 清延
座長（旭労災病院）宇佐美郁治

5. 結核外科治療の財産と次世代への継承

座長（NHO 東京病院 外科）中島 由槻
座長（聖隷三方原病院 呼吸器センター 外科）丹羽 宏

6. 地域の状況に基づいた結核対策

座長（山形県健康福祉部 衛生研究所）阿彦 忠之
座長（結核予防会結核研究所）加藤 誠也

7. 結核サーベイランスの成果と展望

座長（結核予防会結核研究所 臨床・疫学部／疫学情報センター）大角 晃弘
座長（大阪市保健所）松本 健二

8. IGRA をとりまく諸問題

座長（ちば県民保健予防財団）鈴木 公典
座長（慶應義塾大学病院 感染制御センター）長谷川直樹

9. 臨床的に問題となる非結核性抗酸菌症

座長（NHO 茨城東病院 内科診療部 呼吸器内科） 斎藤 武文
座長（結核予防会複十字病院 呼吸器内科） 倉島 篤行

10. 生物学的製剤と抗酸菌症

座長（日本赤十字社 長崎原爆諫早病院） 福島喜代康
座長（富山大学 感染予防医学・感染症科） 山本 善裕

11. 悪性腫瘍と結核の合併に関する諸問題

座長（千葉大学大学院医学研究院 先端化学療法学） 滝口 裕一
座長（東京都保健医療公社 多摩北部医療センター） 藤田 明

12. 抗酸菌症エキスパート シンポジウム

座長（福井大学大学院医学系研究科附属看護キャリアアップセンター） 石崎 武志
座長（結核予防会結核研究所） 小林 典子

13. 結核治療における障壁—結核標準治療が奏功しない時にどうするか

座長（結核予防会複十字病院 呼吸器内科） 佐々木結花
座長（NHO 東京病院 呼吸器センター） 鈴木 純子

14. 結核は一般病院でみる普通の病気になれるか？

座長（NHO 東京病院 呼吸器センター） 永井 英明
座長（岩手県立中央病院 呼吸器科） 武内 健一

15. 病院保健所連携で各職種のできること・すべきこと

座長（NHO 三重中央医療センター 呼吸器科） 井端 英憲
座長（名古屋セントラル病院 薬剤科） 坂野 昌志

16. 結核と診断されたときにどうするか

座長（名古屋大学大学院医学系研究科 臨床感染統御学） 八木 哲也
座長（愛知医科大学大学院医学研究科 臨床感染症学） 三鴨 廣繁

17. 抗酸菌の生物学・感染症学・免疫学の新しい展開を考える

座長（島根大学医学部） 富岡 治明
座長（大阪府結核予防会大阪病院） 松本 智成

18. 肺結核の画像診断と診断技術の展望

座長（琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学（第一内科）） 藤田 次郎
座長（名古屋医療センター 呼吸器内科） 坂 英雄

シンポジウム 1 低蔓延時代の結核医療を考える

座長の言葉

山岸 文雄 (NHO 千葉東病院)
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)

わが国の結核罹患率は2012年では人口10万対16.6と、前年に比較して1.0(5.7%)減少したものの欧米先進国に比較して相変わらず高く、結核中蔓延国である。現在の罹患率減少速度から推測すると、結核罹患率10未満の低蔓延状態となるのは2020年代であると言われている。中蔓延時代から低蔓延時代に向かって現在の結核病床の確保や結核医療にかかわる人材の確保等、医療の確保が緊急の問題となっており、低蔓延時代になるとその確保が更に厳しい状況になる可能性があり、低蔓延時代が医療の確保の面からは、必ずしもバラ色とは言いきれない。そして近い将来に訪れる結核低蔓延時代に向けて、厚生労働省・都道府県等の行政機関、日本結核病学会、また国立病院機構をはじめとする結核病床を提供する医療機関は、医療の確保等、種々の準備が必要であると思われる。

最近の結核を取り巻く状況の変化より、その変化に対応した医療を行う必要があるとの考えから、森下会長は総会のメイン・テーマを「結核医療の進化を目指して～特別な病気から普通の病気へ～」とし、近い将来に迎える低蔓延時代に向けて、大いに語ってほしいとの要望をいただき、このシンポジウムを企画した。

本シンポジウムでは、最初に山形県置賜保健所の山田敬子先生から、結核罹患率が10を割って低蔓延地

域となっている山形県の結核医療の実態と保健所の役割についてお話をいただく。

次いで結核予防会結核研究所の加藤誠也先生から、すでに低蔓延状態になっている欧米先進国における結核医療体制についてお話しいただき、わが国との相違点、今後の結核医療体制の方向性について御検討いただく。

厚生労働省結核感染症課の梅木和宣先生からは、結核に関する特定感染症予防指針が平成23年5月に改正された後、地方自治体でこの予防指針に基づいて策定されている対策の進捗状況についてお話をいただく。

大分大学医学部の門田淳一先生からは、日本結核病学会が行っている認定制度—結核・抗酸菌症認定医・指導医制度、抗酸菌エキスパート制度—について人材育成の立場からお話をいただく。

最後に国立病院機構東広島医療センターの重藤えり子先生には、低蔓延化に移行していく過程での問題点について、特別発言をいただくことにしている。

本シンポジウムにより、低蔓延化に向けての結核医療体制の問題点が明らかになり、またその解決策を探る一助となれば幸いである。

低罹患率の地域における結核医療の実態と保健所の役割

山田 敬子（山形県置賜保健所）

【はじめに】平成24年の結核管理図によれば、山形県の新登録患者数は115人で罹患率が低蔓延の基準である人口10万対9.99に達した。当県では、平成19年からほぼ罹患率11台が続いており、結核病床については平成13年に山形市内の1病院に集約された。医療計画上の結核病床（基準病床数）も平成20年には108床から59床へ削減、さらに平成25年には34床まで削減した。（平成25年末現在の実際の結核病床数は、1病院30床である。）以下、病床削減と、高齢者の結核医療に伴う課題解決のため、保健所がどのような役割を担っているかを中心に報告する。

【医療の現状と課題】入院対象となる患者は80歳以上の高齢者が圧倒的に多いため、典型的な症状や所見に乏しく発見が遅れ重症化する。加えて住所地から遠く離れた病院に隔離されてしまうため、家族との交流が限定され認知症などを併発してしまい、結核自体は軽快しても転出先の施設を探す間に入院期間が長くなる…というのが典型的なパターンである。指標としては、①入院期間の中央値が101日と極めて長いこと②発見の遅れ（発病～診断3ヶ月以上の割合）が30%と高いこと（いずれも平成24年）の課題があり、③最近では、合併症を持つ患者の受入れ先の調整を保健所が担う場面が増加している。

【対応】本県では、病院を集約化した平成13年から、県内唯一の結核病床を有する病院と4保健所が年3回、院内で「結核医療連絡会」を開催しており、結核医療に関する情報を共有し意見交換を進めて来た。また、①の課題について当管内では、病状が安定して来た段階から退院先を早急に検討するだけでなく、培養陽性の段階でも受入れていただけるよう地域の病院長に交渉した結果、在院日数の短縮を実現している。さらに②については、阿彦が高齢者ほど有症状時の受診よりも「かかりつけ医が偶然発見する」割合が高いことを報告しており、「結核診断の手引き」を作成し、平成24年7月に県内全病院・一般診療所へ配布した。

③については、急性期の大腿骨頸部骨折患者、骨結核の患者などを最近管内で経験しているが、いずれも患者の病態を最優先に、感染症法42条（緊急時の医療に係る特例）の適応を行なった。その際に重要なポイントは、医師側の理解に留まらず、患者との接触頻度が高い看護師が「結核について正しい知識を持つ」ことである。そのためには通常年1回保健所が実施している病院の立ち入り検査時に、院内感染対策委員会が開催する研修会の実施状況を確認し、自らが講師となることや関連資料を惜しみなく提供し、院内感染対策のマニュアル作成にあたり助言する等の対応を進めている。

また、低蔓延化が進む中では保健所の保健師の経験不足も危惧される。実際、当保健所管内では、年間20～30人の新登録患者が発生し、担当保健師3名（うち1名が平成25年度新規採用者）で対応しているが、たとえ新人でも、直ちに患者面接・接触者健診をスムーズに行えるような「接触者健診のポイント」を平成25年度中に作成する予定である。さらに、平成25年度から接触者健診のうち胸部レントゲン撮影と喀痰検査については、地域の委託医療機関へ県内全ての保健所が委託することになったため、これらの医療機関でフィルム読影を担当される医師向けのパワーポイント資料集（接触者健診で発見した早期結核の画像を含む）を配布した。

【まとめ】結核は、早期で発見されれば入院隔離の必要がなく、第89回総会のテーマである「普通の病気」として外来での対応が可能になる。そのためには「結核病院に送って終わり」ではなく、結核医療に多くの関係者がかかわってもらうことにより、身近にある病として認識されることが重要である。保健所は自ら実施する接触者健診を充実させることで早期発見に寄与するだけでなく、地域全体の結核医療のコーディネーターとして、このことを念頭に置き、低蔓延下にあっても積極的に活動してゆきたい。

欧米先進国における結核医療体制

加藤 誠也 (結核予防会結核研究所)

【目的】 わが国の結核罹患率は2012年に人口10万対16.7まで低下しており、在院日数の短縮と相まって必要病床数は減少しており、結核病床を持つ医療機関の多くは病棟単位での維持が困難になっていると推定される。また、結核患者の高齢化等に伴い、複雑かつ重症な合併症を持つ事例が増加しているが、合併症対応に問題を持つ地域も多数存在する。このような状況を踏まえて、「結核に関する特定感染症予防指針」では医療提供体制の再編成の必要を掲げている。

本研究は既に低まん延状態になっている欧米先進国から、今後の日本における結核医療を考える示唆を得ることを目的として実施した。

【方法】 2004年から2010年にかけて英国、米国、ドイツ、オランダ、ノルウェーの各国に合わせて9回視察を行った。医師、保健師等を含めたチームで医療施設、保健所、結核菌検査施設、研究機関等を訪問し、担当者から直接説明を受け、質疑を行った。さらに文献やインターネットから情報を収集した。

【結果】 本調査は現地視察での情報を中心としているため、それぞれの国の全体像を示しているとは限らないが、調査結果からは次のような所見が得られた。(1) 多くの国では保健事業と医療事業の提供体制の違いから、結核治療やDOTSとともに接触者健診等などの予防事業が一体的に提供されていた。(2) 直接服薬監視(DOT)を原則全例に連日実施しているのは米国の一部の都市とノルウェーに限られていた。(3) 結核患者は一般呼吸器病棟の個室あるいは区域を設置して入院する場合が多かった。(4) 一般に病室はわが国より広く、長期入院が必要な患者のアメニティに配慮した施設や活動がある施設もあった。(5) 入退院基準を持つ国はなく、同じ国内でも病院によって入院期間に違いがあった。喀痰塗抹陰性化を退院の目安としている場合(オランダ、ドイツ、ノルウェー)の入院期間は6-8週程度が多かった。(6) 医療・対策の質の維持のためには、専門施設の指定・集約化、中央や専門施設からの技術支援の強化、資格制度の創設、専門家のネッ

トワーク化等の方策がとられていた。(7) 勧告に従わない患者への措置：オランダ、ドイツ、米国で感染性が高いにも関わらず、感染防止の観点から公衆衛生上の脅威となる患者に対して、強制的に入院隔離するための法的制度と施設が整備されていた。

【考察】 今後のわが国の結核医療に対する次のような示唆が得られた。(1) 結核対策において保健所と医療の連携の必要性は日本の保健医療体制に起因する独自の要素と考えられ、今後とも維持する必要がある。(2) 治療成績の向上のためには、直接服薬監視にこだわることなく、患者の状況に応じた服薬支援が必要と考えられた。(3) ベルリンの病院で結核患者が呼吸器病棟の個室で管理されていたが、多剤耐性で長期の療養を必要とする患者や外国人等の特別なケアを必要とする患者が増加したことに対応して、新たに結核病棟(15床)を設置した病院があった。これは、結核医療の特殊性によるもので重要な示唆と思われた。(4) 米国ニュージャージー州では全ての病棟に1室は陰圧病室を設置することになっている。基礎疾患を持ちながら結核に限らず空気感染する疾患に罹患した場合の対応を想定すると極めて合理的な規制と思われた。(5) ドイツのある病院では入院を必要とする結核患者の減少に対して、病棟内の廊下にドアを設置し区域を分ける方法で対応していたが、陰圧設備が導入されている場合には区域ごとに独立換気の必要がある。(6) 米国CDCは全米4か所に地域研修医療センターを指定して医療機関からの相談ホットラインを設定しており、24時間いつでも電話相談が受けられる体制を取っていた。これは、医療対策の質の維持のためには、研修以上にon demandの支援のニーズに応えるものであり、わが国でも取り入れる必要があると考えられた。(7) 入院勧告に従わない患者がわが国でもしばしば問題になっており、対象患者の人権に対する一定の配慮の下に、強制的に隔離・入院させるなど、必要な感染予防を図ることができる制度と施設が必要と考えられた。

予防指針改正後の我が国の現状と今後の結核対策

梅木 和宣（厚生労働省健康局 結核感染症課）

我が国の結核に関する状況は、官民一体となった取組により、結核患者数は、結核予防法制定当時(1951(昭和26)年)には年間約59万人であったが、現在では約20分の1へ大幅に減少するなど、飛躍的に改善されている。これは、我が国の医学・医療の進歩や公衆衛生水準の向上等によるだけでなく、関係者の方々が日夜、診療や研究、また保健活動などにご尽力されてきた成果だと考えられる。現在でも結核は主要な感染症であり、平成24年には1年間で約2万1千人の新規患者が発生するなど未だ結核低まん延国とはなっていないが、近年鈍化はしつつも罹患率の減少傾向は続いている。特に小児の結核罹患率は、BCG接種の実施等により低まん延国と同様の水準となっている。

一方、近年は、複数の抗結核薬に耐性を有する多剤耐性結核菌の発生、高齢者の増加に伴う重篤な合併症を有する結核患者の増加、外国人結核、都市部における若者の感染など、新たな課題もみられている。また、結核患者の減少と連動するように、結核を診療できる医師や医療機関が減少し、結果として医療アクセスが悪化する等、地域によっては結核医療提供体制の確保が難しい状況となるといった問題点も指摘されている。

このような状況を踏まえ、平成23年5月には、改正された「結核に関する特定感染症予防指針」の告示が行われた。改正された内容については、低蔓延化にむけた施策の重点化、効果的に対策を推進するためのIGRA検査や耐性遺伝子検査等の新技術の活用、結核対策における適正技術（医療、DOTS等）の維持、医療提供体制の確保などである。平成25年には改正後2年を過ぎ、今般、改正後の各地域での進捗状況を確認した。以下、その具体的な内容について述べる。

1 発生動向調査

結核・感染症サーベイランス委員会については、140の自治体（47都道府県、93政令指定市・中核市・保健所設置市・特別区）のうち、43自治体が定期的実施しているものの、97自治体は定期的実施していない。

病原体サーベイランスの構築については、集団発生時等必要に応じて分子疫学的手法を実施できる自治体が73.6%である一方、約15%～20%の自治体が、ほぼすべての培養陽性患者に対するVNTR実施、データデータベース化、菌バンクの構築をしている。

VNTR等のデータベース化、菌バンクを構築している32自治体を病原体サーベイランス事業が構築されている自治体として判断し、以下にまとめた。

8割以上が施策として実施しており、主な検査機関は地方衛生研究所である。多くの地方衛生研究所では、

遺伝子解析を実施している。VNTR法は広く普及している。37.5%の事業では多剤耐性結核菌を対象としていない。病原体情報のデータベースを構築できている事業は18.8%である。87.5%の事業では、少なくとも患者登録者情報とリンクする患者情報をもって管理している。菌株の保存は、68.8%の事業で原則すべての菌株に実施している。

2 予防指針に基づく予防計画等の策定状況について

予防計画については、43都道府県で策定されており、その約8割には、具体的な目標設定や高齢者・ハイリスクグループへの施策、接触者健診の強化・充実が含まれている。多くの自治体が施策の対象としているグループは高齢者、住所不定者、外国人である。ハイリスクグループには、多種多様なグループが設定され、グループや地域の実情に応じた施策内容となっている。

約27%の市及び特別区においても、独自に予防計画等を策定し、その多くで都道府県と同様にハイリスクグループへの施策等を盛り込んでいる。

接触者健診で分子疫学調査手法を活用するにあたり、約半数の都道府県、約4分の1の市および特別区が何らかの制度上の課題を認識している。

45%の自治体がBCG接種の目標を設定しており、実績としては平均値・中央値ともに95%以上であった。

約8割の都道府県は施設内（院内）感染の防止についての施策を予防計画等を含めており、約9割の都道府県は人材育成についての施策を含めている。

3 医療の提供（DOTSを中心に記載）

DOTSの実施主体としては、保健所が主要な実施主体で、続いて病院、診療所、薬局、訪問看護ステーションが自治体におけるDOTS実施に関わっている。

実施主体ごとにそれぞれの強みを活かした方法で貢献している。（薬局による外来DOTS、訪問看護ステーションによる訪問DOTS、等）

保健所によるDOTSについては、外来DOTSが訪問DOTS、連絡確認DOTSと比較し進んでいない。

DOTSカンファレンスは99.3%の自治体で実施されており、コホート検討会は91.4%の自治体で実施している。

以上、進捗状況等について述べた。我が国の結核対策においては、地方自治体がそれぞれ地域の実情に応じた対策を主導的に行っているが、今後の結核部会での審議を踏まえ、国では後方支援体制を更に進め、低まん延化にむけ、今後も一層積極的に結核対策に取り組んでいただきたいと考える。

人材育成—認定制度等を踏まえて—

門田 淳一（大分大学医学部 呼吸器・感染症内科学講座）

結核は今なお、わが国の主要な感染症であり、2011年の統計では、人口10万人当たり罹患率17.7人（新登録患者数22,681人）、死亡率1.7人（死亡数2,162人）と低下傾向を示しているものの先進諸国の中でも高い水準にあり、いまだ中蔓延国である。

現代の結核の特徴としては、高齢者に多いこと、都市部に集中していること、働き盛りに受診の遅れが多いこと、多剤耐性結核の出現、および外国人の結核の増加などが挙げられている。特に近年では医療の進歩による易感染性宿主の増加、特にHIV感染症および副腎皮質ステロイドや生物学的製剤等の免疫抑制薬の使用に伴う結核患者の発生、また結核蔓延期に誕生した年代である高齢者が患者の過半数を占めるなど、免疫力の低下による内因性再燃が主となっている。このような患者は他の疾患を併存していることも多いため、併存疾患の加療目的で一般医療施設や介護施設などに入院し、感染源となることもしばしばみられる。従って、このような施設においては結核を早期に疑うことが重要であり、できる限り早期に診断し治療することが重要となる。他方では、2011年に新登録潜在性結核感染症治療対象者数が前年と比べて倍増するなど、免疫低下宿主あるいは結核を発症するリスクが高い宿主においては、潜在性結核感染症を診断し治療することも結核の根絶を目指すためには重要な戦略となる。しかしながらわが国の現状は、結核病床を持つ病院数の減少に伴い病棟単位での病床維持が困難で、結核医療アクセスが悪化しており、また院内感染の発生や不十分な治療と多剤耐性結核の発生といった問題が生じている。

これらのことを踏まえると、地域の医療事情に応じた各病院間での連携を含めた医療体制の確保や整備、個別の患者の病態に応じた診療体制の確保や整備、および院内感染予防対策の徹底などが必要となる。厚生省は、2011年5月に「結核に関する特定感染症予防指針」を改正し、都道府県の結核医療を担う中核的な病院を中心として、合併症治療を担うモデル病床を持つ基幹病院を地域で確保し、地域医療連携体制の構築を目指している。その中で、『「地域医療連携体制」』とは、中核的な病院を中心として、地域の結核医療の向

上・普及のため研修等の開催、臨機応変な相談体制の確立、医療機関等の関係者間での患者情報の共有等により、一貫した治療の提供を行い、地域の結核医療を確保することである。」と述べている。

しかし最も深刻な点は、これらの中心的役割を果たすべき結核を診療できる医師が不足していることであろう。この弱点を補うために、日本結核病学会は学会主導で、医師向けの結核・抗酸菌症認定医・指導医制度を2010年（平成22年）5月から開始し、講習会等の研修機会を設けて結核医療を担う医師を養成中である。また、多剤耐性菌治療におけるデラマニドをはじめとした新薬の使用に関しても、結核病学会治療委員会において新薬の使用ができる医療機関の規制の中に、「多剤耐性結核の治療に関して十分な経験と知識を有する医師が、施設に常勤もしくは非常勤で勤務していること（日本結核病学会が認定する結核・抗酸菌症指導医またはそれに準じる資格を持つこと）」と本学会の認定医・指導医のもとでの使用が義務付けられるようになる可能性がある。2013年12月時点で認定医522人、指導医452人がすでに認定されているが、2015年より第3者機関認定による新しい専門医制度が開始されることになっており、今後結核・抗酸菌症認定医・指導医制度を新しい専門医制度に絡めてどのように発展・整備していくのが課題である。

また結核医療は、結核の発症から治療終了まで長期間にわたることから、医師1人ではなく、チーム医療で対応する必要があるため、本学会は今回、看護師、准看護師、保健師、薬剤師、診療放射線技師、臨床検査技師、栄養士・管理栄養士、理学療法士などを対象とした非医師向けの資格制度「抗酸菌エキスパート制度」を2014年より開始することになった。本制度は、本学会員向けの認定抗酸菌エキスパートと非学会員向けの登録抗酸菌エキスパートの2種類を設けているが、今後研修会や講習会等への参加を促進し結核ケアのスキルアップを図って、結核・抗酸菌感染症のチーム医療のメンバーを育成していくことになっている。

本シンポジウムでは、このような認定制度を通じた結核医療にかかわる人材育成についての議論を深め、今後の方向性を探りたい。

特別発言

重藤 えり子 (NHO 東広島医療センター)

日本は高蔓延から急速に結核を減らすことに成功したが、その医療体制を低蔓延に合わせたものに移行させることに関しては後手に回っていると云わざるを得ない。低蔓延に移行する過程では、患者の減少と共に診療経験の減少および病床の減少が必然である。それと共に患者の質の変化（患者背景の偏在）も予想される。日本でも、「後手」とはいえ、既に低蔓延に移行した欧米の経験なども踏まえ、最近はさまざまな試みや対策が進められている。既にある程度打ち出されている対策についての現実的な問題点を指摘することとする。

1) 結核医療の専門家の確保

学会の認定医・指導医制度には多くの賛同者があり、結核医療における一定のレベルアップにはつながっていると考えられる。しかし、接触者対策や治療困難例などに関する相談にのれるような専門家の確保には問題がある。養成の核としては結核研究所および国立病院機構が挙げられる。しかし、結核病床をもつ施設もその大半は結核以外の疾患の診療割合が大きくなり、結核は「業務のごく一部」でしかなくなっている。そのため、結核に関する専門性を深める余裕が確保しにくいことが現実的な問題点の一つである。また、特に若手医師では人事異動により結核診療から離れる可能性が高いことが専門性を高める際の障害の一つであろう。医師が大学人事で異動するシステムの中では、大学に「結核の専門家」を作るといふ考えがなければ高いレベルの結核専門家は育たない。

2) 一般医療機関における結核診療

合併症の治療の必要性の増大および高齢化に伴い、地域医療における合併症を中心とした結核医療提供、また介護システムとも連携した地域における医療提供の強化が望まれる。学会は「地域連携パスを用いた結

核の地域医療連携のための指針」を発表し、結核専門家と地域医療との連携・相談体制の強化を進める一助とした。しかし、各地域において相談の核となれる結核専門家の不在、減少がある。また、感染性の問題から、結核と診断すれば即専門家に任せたいという傾向が一般医療機関に強いことも問題であろう。現在の「結核モデル病床」に相当する病床は、少なくともそれぞれの地域の基幹病院には整備されているべきである。しかし、病床があっても、結核の診療経験がないための不安も大きいと思われる。病床の確保だけでは結核診療は行われるようにならない。数少ない専門家の活用を全国レベルで検討することも必要であろう。

3) 保健所及び行政の役割

結核は2類感染症として、その治療・管理には保健所が強く関わることになる。特に地域DOTSには結核専門医療機関だけでなく地域の病院・診療所なども広くかかわる必要が出てくる。保健所と専門医療機関との連携は確立されている地域は多いであろうが、一般医療機関で結核治療が行われる場合には専門医療機関との関わり以上に保健所の負担が大きく、課題がある地域が多いように思われる。また、行政機関としての制約のために患者支援に必要と考えられても一歩踏み出せない状況もあろう。感染症法の精神を理解したうえで様々な規定を弾力的に運用して患者支援を0.行っていくことが望まれる。また、国としては様々な規定を状況の変化に応じて適切に変えていく必要がある。

結核の低蔓延化に伴う以上のような対策は、地域毎では対応できない部分が多くなっていることを認識すべきである。上記の問題点の他、治療困難例への対応、増加している外国人結核対策など、全国レベルで整備すべき課題であると考えられる。

シンポジウム2 結核のリハビリテーション

座長の言葉

田村 猛夏 (NHO 奈良医療センター)
伊藤 浩一 (NHO 奈良医療センター リハビリテーション科)
中林 健一 (ヘルスケアパートナーズ社)

結核のリハビリテーションといいますと、従来は、肺結核が進み、呼吸機能が低下した患者に対して、呼吸リハビリテーションを行うという場合が中心でした。しかし、結核患者の高齢化が進み、体力や筋力などの低下が著しく、合併症や認知症があることも多くなってきています。入院治療により、これに一層拍車がかかるということも少なくありません。このような現状の中で、結核患者のリハビリテーションは、種々の合併症の影響を和らげ、体力や筋力の低下を少しでも改善し、結核治療に欠くことのできないものとなってきました。このように、結核のリハビリテーションは、従来と目的や内容も大きく変わってきておりますが、結核患者の状況に応じたリハビリテーションを進めることが、結核医療に大いに貢献していると考えられます。結核のリハビリテーションは、結核患者の高齢化などによって、従前とは、変化してきております。変化してきたリハビリテーションの現状を踏まえて、結核のリハビリテーションという企画として取り上げていただいた森下会長に深謝申し上げます。

各演者の発表について述べます。島尾先生は、我が国の結核患者に対する黎明期リハビリテーションの導入をされました。まさに画期的な試みであったと思います。胸郭を鍛え、結核に対しても効果があるとされるスエーデン体操などを中心に発表していただきます。肺外結核として、脊椎カリエスや骨関節結核などの例もまだまだ多くみられます。このよう例の病態とリハビリテーションの必要性を中心に森下先生に発表していただきます。森下先生は、脊椎カリエスや骨関節結核の例を多く診てこられており、そのような経験

に基づいて、興味深い発表が聞けると思います。結核の治療といいますと、薬剤による治療を中心に考えますが、高齢者の比率が増加し、体力や筋力の低下が著しかったり、合併症や認知症などがある場合も多く、薬物治療だけで改善を図ることは困難です。リハビリテーションなどによって、体力や筋力の回復をはかり、合併症の影響を和らげることは結核の治療を行う上で、非常に重要なこととなります。肺結核の病態とリハビリテーションの必要性につきまして、玉置先生に発表していただきます。中林先生は、結核の入院施設がある国立病院機構の病院に長年勤務されてきました。実際に数多くの肺結核患者および脊椎カリエスや骨関節結核患者に対するリハビリテーションを行ってこられました。このような豊富な経験をもとに、肺及び脊椎カリエスや骨関節結核患者の障害像およびこれに基づくリハビリテーションの必要性や実際について、発表していただきます。豊富な経験に基づいて発表されますので、説得力のある内容となっております。

結核患者の高齢化により、結核治療を完遂するためには、薬物治療は勿論ですが、体力や筋力の低下を少しでも改善し、合併症や認知症の影響を少しでも調整する必要があります。このためには多面的に治療を行う必要があります。医師、看護師は勿論、理学療法士さらには栄養士など多方面の職種が協力して、治療を進めていく必要があります。各演者の発表を通じて、リハビリテーションが結核の治療を進める上で、重要な役割を果たしていることについて、より一層認識を深めていただき、明日からの医療に少しでも役立つものがあればと考えております。

肺結核の際の理学療法を日本に導入した経緯

島尾 忠男 (結核予防会)

医師になり結核予防会に入職後結核に罹患し、昭和26年1月から28年10月まで、結核研究所付属療養所(現複十字病院)で胸郭成形術、肺切除術を含めた結核の治療を受けたが、当時は理学療法という考え方は日本には全く存在しなかった。その後昭和30年4月から1年間のスウェーデン留学中、結核療養所を訪ねた際に理学療法の存在を知り、偶々スウェーデン結核予防会から“Sjukgymnastiik vid lung tuberkulos”，直訳すれば「肺結核の病人体操」と題する手引書が刊行されたので、帰国の船中で翻訳し、昭和32年に「肺結核の際の肺機能訓練療法」と題する本として結核予

防会から刊行、本邦に今日の理学療法という考え方を始めて紹介した。さらに予防会の保生園(現新山手病院)で現地に行った経験を、昭和34年に「再起への道」と題する映画にして、肺結核に対して行われる理学療法を世に紹介した。「肺結核の際の肺機能訓練療法」の内容は、肺結核に対する外科療法の際の術前の指導から、術後の咳の介助、肺機能の損失を少なくするための姿勢矯正の指導の外に、人工気胸療法や胸膜炎の際の介助も含まれており、肺結核罹患による肺機能の損失をできるだけ少なく留める配慮を紹介した手引書である。

結核患者におけるリハビリテーションの必要性について～内科的な立場から

玉置 伸二、久下 隆、田村 緑、田中 小百合、澤田 宗生、芳野 詠子、田村 猛夏
(NHO 奈良医療センター 内科)

結核患者においては高齢者の占める割合が増加しており、多くの合併症・併存疾患を認めるようになってきている。このため入院時に状態不良となっている症例も多く、患者の管理に際しては多職種間の連携による包括的な治療が望まれようになっている。

結核患者に対するリハビリテーションについては、陳旧性肺結核による慢性呼吸不全に対する呼吸リハビリテーションが思い起こされるが、結核治療目的で入院となった患者に対するリハビリテーションの重要性も増加している。肺結核およびCOPD、間質性肺炎合併例に対する呼吸リハビリテーション、脳血管疾患合併例や廃用症候群を有する症例、また結核性脊椎炎などに対するリハビリテーションなどが重要となっている。高齢者で合併症等を有しているため、結核治療後も退院困難となることが予想される症例に対してもリハビリテーションの必要性は高いと考える。

当院は結核病棟を有しているが、重症心身障害、神経難病、てんかんを含めた神経・筋疾患を扱っており、リハビリテーションにも積極的に取り組んでいる。平成24年4月より平成25年3月までの間で、当院に結核治療目的で入院となった147名を対象に、リハビリテーションの実施症例について検討を行った。

期間中に結核の治療目的で当院に入院となった症例は、男性96名、女性51名で平均年齢は73.8 ± 17.8歳であった。入院中にリハビリテーションを行ったのは男性41名、女性22名の計63名であった。平均年齢は80.9 ± 11.4歳と有意に高齢であった。リハビリテーションを行った63例中、死亡退院となった症例は9例で、全症例中の死亡退院14例に比べて高い割合にあり、重症例に対してリハビリテーションが実施されている傾向にあった。リハビリテーション実施症例で、当院より他院もしくは他施設に転院となった症例は18例であった。結核性脊椎炎の入院治療例は

3症例であり、全ての症例で保存的治療が選択され、リハビリテーションが行われていた。日常生活活動(ADL)が低下し、入院も長期化する傾向にあったが、2症例は自宅への退院が可能となっていた。

リハビリテーションの内容としては、理学療法が60例、作業療法が21例に行われており、多くの症例は廃用症候群および廃用症候群の予防を目的に施行されていた。理学療法では、関節可動域運動、筋力増強運動、日常生活操作運動が多く行われており、作業療法では身体機能・日常生活活動の向上目的のプログラムがおもに行われていた。嚥下訓練を含めた言語聴覚療法も10例に行われていた。呼吸リハビリテーションは、COPDや間質性肺炎、塵肺などの呼吸器疾患合併例を中心に7例で行われており、2症例で在宅酸素療法の導入が行われていた。呼吸不全による死亡症例を1例認めていた。

結核患者の高齢化に伴い、併存疾患や廃用症候群合併例などに対するリハビリテーションの重要性は今後さらに増加すると考える。リハビリテーション実施が結核の経過や、結核治療に及ぼす影響について検討する必要がある。またリハビリテーションの効果を確認するため、ADLについてBarthel index (BI) や機能的自立度評価法 (functional independence measure: FIM) などで評価することが望ましい。またそれぞれの実施症例でのquality of life (QOL) の変化を確認し、リハビリテーションの効果を評価する必要がある。各症例においてリハビリテーション依頼の判断も主治医の判断に一任されており、処方内容も含めて、ある程度の基準の作成は必要と考える。

今後は当院においても、結核患者に対するリハビリテーションを、看護師および心理療法士、管理栄養士、地域医療連携室などのチーム医療の連携を深めた、さらに包括的な型へと発展させていきたいと考える。

一般整形外科医の骨関節結核の経験 診断・治療・機能訓練

森下 亨 (大和高田市立病院 整形外科)

近年結核性脊椎炎患者は減少しているが、なお結核治療中に遭遇することはまれではない。2005年から2013年の間に奈良医療センターでは、28例の結核性脊椎炎と4例の結核性関節炎を経験した。今回これらの経験をもとにその臨床像や問題点について考察を加えてみた。結核性脊椎炎は男性11例、女性17例であった。平均年齢70.3歳、中央値は78歳で、65歳以下は4例であった。日本人以外の症例は2例であった。INH耐性を一例に認めた。罹患部位は胸椎と腰椎で占められ、頸椎発症例は認めなかった。罹患椎体数は2椎体がほとんどで、3椎体が6例、5椎体以上が2例であった。その他に、足、膝、肘、手の結核性関節炎症例が各一例ずつであった。結核患者の高齢化が進んだためか高齢患者が多く、認知症を併発している症例もあり、機能訓練などで障害となった。また粟粒結核を併発しているものが大半を占めた。ほとんどの脊椎炎症例で知覚異常など何らかの神経症状を認めた。治療後触覚、痛覚はほぼ回復したが振動覚の回復は遅延した。麻痺の進行のため手術を行ったのは一例であった。画像診断には造影MRI、CTと単純レントゲン像を用いた。膿瘍の形成を認めた例ではCTガイド下に穿刺、生検を行った。膿瘍の小さいもの、他院での脊椎手術後の患者、全身状態が悪いものなどで生検が困難な例で、肺結核が確定できた例では画像診断のみ

で治療を行った。一例は麻痺が進行し著明な筋力低下を招いたため外科的治療を行った。この症例は他院で抗結核剤内服を一年間続けたが、その後再発を認めた。ギブス固定と抗結核剤の再開で治癒した。それ以外では保存的治療を行った。抗結核薬の投与期間は手術後再発例を参考として、一年半から二年とした。保存的治療は、診断後炎症反応改善を確認するまで安静を保った後、硬性コルセットを処方し段階的に起立訓練を行った。訓練開始後はレントゲン・CTを継続的に撮影し脊柱変形に注意した。当初安静期間を長くとしたが、高齢者や認知症症例では廃用性萎縮により起立獲得できないものや、認知症の進行するものを認めたため、徐々に安静期間を短くするよう努めた。

我々の症例では、肺結核患者の高齢化と同様に結核性脊椎炎患者も高齢化していた。保存的治療は高齢者に対しても有効であるが、なかには認知症や廃用性萎縮で起立獲得できないものもあった。高齢者で認知症を有する症例に対しては早期離床を目指したinstrumentation手術も適応になるのではないかと考える。その際、画像による脊柱変形予測が出来れば、手術適応などが適切に決定できると考えます。また抗結核薬の投与中止の基準となる画像所見の決定が待たれる。

肺結核および脊椎カリエス患者に対するリハビリテーション

伊藤 浩一¹⁾、中林 健一²⁾(NHO 奈良医療センター リハビリテーション科¹⁾、ヘルスケアパートナーズ社²⁾)

先日、宮崎駿監督の「風立ちぬ」を拝見したら結核療養所が描かれており、「外気浴舎」が現れた。私も清瀬の旧国立療養所東京病院職員であった先輩療法士に話を伺ったのみであったが、うら若き女性が結核治療の目的で雪舞う中、病舎前の外に置かれたベッドに毛布に包まって横たわっていたのが印象的であった。あのシーンを肺結核治療のための場面と理解できる人も、もはや少ないのではないだろうか。

私の肺結核患者との初めての出会いは、第二次世界大戦終結後、シンガポールで本土への復員船を待ちわびる中で罹患した父であった。亡父はその後昭和22年に漸く復員を果たし、旧呉海軍病院で左肺全摘術を受けた後、善通寺の国立療養所で当時希少薬であったストレプトマイシンで治療を受け、昭和25年に幸運にも大阪で徴兵前の仕事に復帰できた。幾多の経緯があって昭和29年に亡き母と結婚し、60歳定年まで働いて二人の息子を育て上げ、更に70歳まで働いて78歳で他界した。その父との生活の中で私は持久力障害を中心とした肺結核後遺障害、ストレプトマイシンの副作用による難聴と闘いながら生活する患者を知り、障害を持ちながらも家族との生活を楽しむ人間に触れた。今振り返ると、当時の肺結核患者としては比較的幸せな生涯を送れたのではないかと感じている。

今年、私は理学療法士として37年目を迎えたが、最近十年の間に国立病院機構の結核病棟を有する病院に二か所勤務する機会があり、肺結核や脊椎カリエス患者の廃用症候群の進行防止や回復などの業務に従事し、そのリハビリテーション（以下リハ）の重要性を実感した。

肺結核については患者の高齢化が一つの問題である。脳卒中や老化など体力や免疫力が低下して結核を続発した例が増加している。したがって呼吸器障害による機能低下を治療しつつ、脳障害に対しても治療を要するという場合がある。廃用症候群も合併しやすい。また、結核による肺自体の収縮や変形、胸郭の変形・結合組織性拘縮など、直接、病巣以外に呼吸や運動機能を低下させる後遺症があることも知った。

一方、すでに指摘されているように、結核性疾患の罹患および抗結核薬の投与は局所性複合性疼痛症候群(CRPS)と合併する率が高いといわれており、原疾患以外の症状として運動痛を伴う患者が多く、理学療法の対象とした。

脊椎カリエス患者には奈良医療センター勤務中に初

めて遭遇した。その前任地では非常勤整形外科医しか勤務しておられず、私の任期中に入院されることはなかったためである。脊椎カリエス患者に見られる一つの問題は、正岡子規の写真で知られるように脊椎骨、主に椎体の腐食(エロージョン)と病的骨折による脊柱の変形である。亀背、側彎、捻れなど、様々な組み合わせの脊柱変形が起こり、患者のハンディキャップ(社会的不利)を増大させる。一般的に我国での脊椎カリエス好発年齢は20歳頃と言われており、将来ある若者の脊柱変形によるハンディキャップを極力抑制し、骨折等による痛みを軽減して順調な回復を導く責任は重い。当時私が担当した患者は30歳の独身男性であった。長期間、昼夜を問わず体幹装具をしっかりと装着し、治療のためとはいえ体を起こすことも許されず、もちろんトイレにも行けず、ベッド上安静を強いられる数か月間は大変な苦痛であろうと想像がつく。下肢に軽度の末梢神経性運動麻痺はみられたものの、目立った運動障害が見られなかったため、安静による二次障害の予防と長期療養に対する医療チーム全体による心理的サポートが大きな課題であった。

そのリハビリテーションである。他の領域とまったく同様、医師・看護師をはじめとする多職種チーム医療が不可欠であることは言うまでもない。医師による疾患治療を基礎として、呼吸障害を基本とする臓器レベルの機能回復を、持久力を含む実生活レベルにつなげてゆくことが一番の課題であり、理学療法士や作業療法士がこの解決にあたる。肺、脊柱何れにしても疾患の治療と回復を見極めて頂く医師や看護師と共に、薬剤師、栄養士、MSW、心理療法士等と共同し、多面的にケアを進めていく必要がある。特に栄養面での低下が免疫力や総合的な体力回復を阻害して治療を遅らせ、リハビリテーションの過程を遅らせる要因となるため、栄養士の参画は必須ともいえる。また、栄養状態の回復を左右するのが脳障害や老化に伴う嚥下障害で、摂食面での障害による栄養障害のみでなく、誤嚥による肺炎などを併発しても治療に大きく影を落とすことになりかねず、言語聴覚士の参加もケースによっては不可欠な条件となる。

結核性疾患の診療に当たられる内科医、整形外科医のみでなく、コメディカル全体がリハビリテーションの重要性を認識し、後遺的障害の縮減と治療期間の患者へのストレスを軽減すべく、チーム一丸となつての診療に寄与できればと考えている。

シンポジウム3 非結核性抗酸菌症基礎研究の最前線

座長の言葉

鈴木 克洋 (NHO 近畿中央胸部疾患センター)
慶長 直人 (結核予防会結核研究所 生体防御部)

非結核性抗酸菌 (NTM) 症は年々増加しており、徐々に減少している結核にかわり、臨床抗酸菌症における最重要課題となりつつある。ヒトからヒトへと感染しないため公衆衛生分野では全く関心と呼ばない。一方特別な感染対策や病室が不要で結核病棟がない病院でも対応できるため、一般呼吸器内科医の関心はむしろ結核より高い疾患である。

ここ数年で NTM 症に健康保険適応のある薬剤が 5 剤まで増加し、学会が診断の指針と外科治療の指針に加えて、化学療法の指針を発表できるまでになった。しかし *M.kansasii* 症以外の NTM 症では現在の化学療法の効果は乏しく、結核のように「クスリで治せる」ほどではない事は周知の事実である。現在増加が著しい肺 MAC 症と肺 *M.abscessus* 症は特に薬剤に抵抗性であり、臨床医を日々悩ませている。

感染源、感染様式、感染防御機序、発病リスクファクター、治療開始の基準、治療期間、治療反応性を規定する因子など、菌側・宿主側ともに、臨床医が知りたい情報は未確定のままである。臨床研究とと

もに、基礎的な研究の必要性は論を俟たないところであろう。

そこで当シンポジウムではわが国の NTM 症基礎研究の代表的な 4 人の演者に、最新の情報を解説していただく事とした。吉田先生には最新の NTM の分類と同定法について、特に最近話題で臨床的意義も高い *M.abscessus* の亜分類を中心に述べていただく。岩本先生には NTM の遺伝子研究について、分子疫学的な応用も含めて解説していただく。星野先生には肺 MAC 症を中心に NTM 症の感染防御機序と免疫について講演していただく。田中先生には肺 MAC 症を中心に、患者側の遺伝子研究の成果を発表していただく予定である。

NTM 症の基礎研究の最新情報を得ることは、特に臨床医にとっては得難い機会と思われる。NTM 症の治療にブレークスルーがなかなか見いだせない現状で、基礎研究から NTM 症を見つめ直す良い機会となれば幸いである。

抗酸菌、特に非結核性抗酸菌 (NTM) の分離と同定—最近のトピックス

吉田 志緒美 (NHO 近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター)

結核菌をはじめ抗酸菌の同定検査の結果は患者管理や治療に直接結びつくことから、迅速性に加え、高い精度が要求される。結核菌同定はその社会的影響を考慮されて、早くから核酸増幅法等を応用した各種キットの普及が盛んである。しかし施設内で、検体ベースの同定を行える環境が整っている検査室を持つかどうかで対応は分かれる。迅速検査ができない施設では塗抹・培養に特化して正確な判定を心がける必要があるが、問題は結核菌と同定されなかった菌種に対して汎用性のある同定法がほとんどの臨床現場で活用されていないため、どうしても同定に絞りにくい菌種があることである。非結核性抗酸菌 (NTM) は現在約 160 種類以上の菌種が登録されており、多くはヒトに対する病原性を持たないが、一部ヒトへの病原性が知られる菌種が存在する。これらは塗抹鏡検では、結核菌と区別することはできない。特に、NTM は環境中に広範に存在するため、PCR 法の有用性が感染症疾患の診断において認められ頻用されるようになった現在においても、ヒトへの起病性を判断する上で重要なのは培養株の存在である。日本結核病学会から出されている「肺非結核性抗酸菌症の診断基準」にあるように、非結核性抗酸菌の診断に関しては、菌の培養が必須である。NTM の同定にはその発育速度、発育コロニーの性状及び光照射後の発色 (光発色試験) を加味した Runyon 分類 (I ~ IV) によりある程度の菌種を推定することができるため、その有用性は健在である。しかし迅速性という面では不十分であることは明らかである。現在、分離培養には固形培地と液体培地が使われ、いずれの培地でも抗酸菌の増殖が遅いため、検体中の他の細菌の増殖を防ぐために、検体を培養前に雑菌処理 (decontamination) されている。Decontamination は酸処理とアルカリ処理に代表されるが、その作用の違いから培養される菌種が前処理の段階で選択されていることを念頭に置いておくとよい。アルカリ処理は MGIT 培地をはじめとする液体培養を行う際に適した処理法であるが、遅発育菌に対して迅速発育菌 (*M. fortuitum*) はアルカリ処理により塗抹・培養結果が減少する傾向がある。

迅速性という点では遺伝子検査は有用である。検体もしくは培養菌から抽出した DNA を鋳型として菌種同定するのが現実的である。主要な各種キットは多様性の高い可変領域を含む 16S rRNA 遺伝子の塩基配列をターゲットとした相同性の違いでもって菌種同定を行うが、中にはその領域内での違いがわずかな NTM も存在し、正確な同定が困難になる。その際、いくつかのハウスキーピング遺伝子の塩基配列を併用し総合的に菌種同定を行うこととなる。このようにして同定できた NTM は稀な菌種であるため、治療指針が確立されていないケースが多く、費用対効果の面から見ればすべての NTM に対してこのような遺伝子解析を行うことは問題である。他方、データベースの構築という面ではこれら稀少菌種の情報をコレクションすることは疫学的に重要である。もし余裕があれば PCR だけではなく MAC の GPL 抗体測定や、タンパク質やペプチドの質量の最新計測法等を併用し、同定分類することも有用である。

また、近年話題となっている菌種の情報をフォローし新しい知見を得ることは重要である。われわれは *M. abscessus* の菌種同定と CAM 感受性、CAM 誘導耐性能に関わる *erm(41)* 遺伝子の genotype 鑑別が、この感染症の診断と治療に重要であることを報告してきた。また、TaqmanMIN で *M. lentiflavum* が *M. intracellulare* と判定されるケースについても検証した。稀ではあるが BCG 副反応事例における BCG 鑑別とゲノム比較から、感染発病機序の推測を行っている。

このように、NTM 感染症診断には、どの菌種をターゲットにするのか、得られた遺伝子結果をどう扱うかは、患者を診断・治療する医療側の裁量に委ねられている。運用面では、別々に行われている喀痰などの検体から直接菌種を同定する迅速診断検査法と、確定診断のための培養菌株を用いた菌種同定法の両方に適応可能な検出法を開発する必要があるだろう。本シンポジウムでは現在の抗酸菌同定と分類における現状とこれらのいくつかの報告をトピックスとし、今後の検査法の羅針盤となるべき話題を提供したい。

Mycobacterium avium の進化・適応からみるヒトとの関わり

岩本 朋忠 (神戸市環境保健研究所)

Mycobacterium avium は自然環境中に存在し、ヒトや家畜を含む様々な生物種に感染・抗酸菌症を引き起こす。菌種レベルでの宿主域の広さと同時に、亜種レベルでは宿主指向性に違いが認められる。すなわち、主として鳥に感染・起病性を示す *M. avium* subsp. *avium* (MAA)/*M. avium* subsp. *silvaticum* (MAS), 牛や羊にヨーネ病を引き起こす *M. avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP)、そして、ヒトとブタで顕著に認められる *M. avium* subsp. *hominissuis* (MAH) に亜種分類される。このような宿主域の違いは、共通祖先からの系統分岐、すなわち進化・適応と、その結果生じた、宿主指向性の違いを研究する上で、非常に興味深い。

M. avium の亜種の中でも、主としてヒトやブタから分離される MAH は他の亜種と比べて、遺伝的多様性に富んでいることが、multi locus sequence typing (MLST) や、縦列反復配列数多型解析 (VNTR) により確認されている。また、感染経路に関する研究が世界的に進められており、米国ではシャワーヘッドを介した感染の可能性が示され、欧州においてはブタあるいはブタと共有する環境を介した感染が示唆されている。わが国では、浴室環境が MAH のリザーバーとして重要な役割を果たしていることが報告されている。さらに、最近の研究により、我が国のヒト臨床分離株の多くは、欧米諸国とは異なる特有の遺伝的特徴を示すことが分かった。我々は、このような株は、患者浴室環境のみならず健常人浴室環境や河川水からも高頻度で検出されること、ならびに、ブタ分離株からは検出されないことを確認した。わが国に固有の感染様式の成立を背景に、菌の適応進化が加速し、特有の遺伝的背景を有する株が優先的に定着してきたことを反映しているのかもしれない。世界的にも MAC 患者の多い我が国の状況を生み出している要因の一つと言えるのではなかろうか？

抗酸菌のみに存在し、明確な機能は未だ大部分が不明ではあるが、その存在量とバリエーションの高さから、菌の生存戦略(宿主との相互作用など)への関与が推定されているものに、PE/PPE ファミリーがある。我々は、ゲノム上に多数の近縁遺伝子が存在する PE/PPE 遺伝子群の中から、MAH のみに存在し、他の亜種には存在しない MAC PPE12 遺伝子 (全長

1341 base) に着目し、その進化的特徴付けと分離由来との関連性について 326 株 (ヒト 219 株、ブタ 70 株、浴室環境 37 株) を用いて検討した。

MAC PPE12 遺伝子は、326 株全てで検出され、そのバリエーションは、核酸レベルで 19 の異なるタイプ、アミノ酸レベルでは 13 のタイプを示した。核酸レベルでのバリエーションを示したアミノ酸タイプは 1 タイプのみ (AA02) であり、その他の 12 のアミノ酸タイプは全て核酸タイプと 1 対 1 で対応していた。AA02 のみで認められた核酸レベルでのバリエーションは、このアミノ酸タイプが、出現後ある程度長い時間を経過したことを示すものであり、このタイプを祖先型と考えることができる。一方、その他のアミノ酸タイプは比較的近い過去において出現した新興型のタイプと解釈でき、その出現の背景に何らかの選択圧の存在が推察される。分離由来別に遺伝子型の出現頻度を調べたところ、祖先型は、ヒト・ブタ・環境の全てから高い頻度で検出されたのに対して、新興型は、分離由来をよく反映した出現頻度を示していた。祖先型のアミノ酸タイプ (AA02) で同義置換が多く認められる一方で、特定のアミノ酸タイプが高頻度で検出されることから、MAC PPE12 遺伝子は、純化淘汰を示すものの、ある程度のアミノ酸置換 (弱有毒な変異) に寛容な遺伝子であると思われる。その寛容さゆえに、通常は弱有毒な変異の受け入れを繰り返す中で (トライアンドエラー)、ホストに対してより適応的なものが出現してきたという歴史を辿ってきたのではなかろうか？

我々は、MAH に複数の亜系統群が存在している現状を、近縁の亜種や *M. intracellulare*、さらには、より上流の共通祖先から分岐した非病原性の抗酸菌 (環境菌) を含めた進化の流れの中で考察することにより、人に対する病原体としての MAH が辿ってきた、あるいは、今後辿るであろう進化の方向性を捉えようものと考えている。そのための方法として、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析を複数の亜系統群に適用し、全ゲノムレベルでの系統解析を行っている。

本シンポジウムでは、*Mycobacterium avium* の進化をヒトとの関わりからの視点から捉えた研究成果について、出来る限り最新の知見を含めて概説したい。

NTM 症の免疫学

星野 仁彦 (国立感染症研究所 感染制御部)

NTM(非結核性抗酸菌)も抗酸菌の仲間であるから、宿主(ヒト)は結核菌に対するのと同様の免疫反応を示すことが予想される。宿主の免疫反応は大きく分けて自然免疫と獲得免疫が存在する。NTM症に影響する獲得免疫は結核と同様にTh1型免疫の関与が考えられるが、我々が行った、結核菌感染者(治療中あるいは治療後)の末梢血単核球を用いた検討からの類推からNTM症においてもTh17型免疫の関与も考えられる。

今回のシンポジウムではNTM感染防御における抗酸菌細胞壁抗原のシグナル伝達について焦点をしばって発表する。近年抗酸菌と宿主抗原提示細胞(マクロファージや樹状細胞)との自然免疫を介したクロストーク(シグナル伝達)の詳細が明らかとなってきた。抗原提示細胞が発現している病原体を認識するpattern recognition receptors (PRRs)にはToll-like receptors (TLRs)、RIG-I-like receptors (RLRs)、NOD-like receptors (NLRs)、C type Lectin receptors (CLR)などがある。特にTLRsは遺伝子欠損マウスを使用した解析から抗酸菌感染防御に一定の役割を果たしていることが示唆されており、抗酸菌細胞壁のlipomannanを認識すると言われている。

抗酸菌の細胞壁には他にも多数の抗原が認められるが、著名なものとして糖脂質によるtrehalose 6,6'-dimycolate (TDM)がある。TDMは古くは東・山村らによりウサギにおける実験的結核空洞形成に使用されたcord factorそのものであるが、長く宿主受容体が不明であった。最近九州大学の山崎らによって結核菌TDMの受容体がCLRの一つであるmincle (macrophage inducible C-type lectin, CLEC4E)であることが判明した。我々はNTMの一つであるMycobacterium avium complex (MAC)やBCG由来のTDMもmincleを認識することを見出した。

mincleはもともとLPS刺激されたマクロファージ

を使用して発見された受容体であるが、炎症のない定常状態の抗原提示細胞も抗酸菌を認識する受容体は存在するはずである。我々はmincleに構造が似ているMCL (macrophage C-type lectin, CLEC4D)に注目した。mincle欠損マウスにおいてもTDMは抗原提示細胞に認識されることが判明し、mincleとは異なりMCLは定常状態でも発現していることが分かった。またMCL欠損マウスにおいてもTDM刺激による肉芽腫形成が障害されMCLもTDMによる自然免疫応答に必要であった。さらにTDMによって誘導される自己免疫性脳脊髄炎などの獲得免疫応答がMCL欠損マウスでは障害されることからMCLは獲得免疫の活性化にも必須であることが分かった。

最近我々は真菌感染制御に重要な役割を果たしているCLRであるdectin familyも抗酸菌細胞壁由来の抗原を認識していることを見出した。抗酸菌lipoglycanはdectin familyによって認識され、抗酸菌TDMの場合とは異なって抗原提示細胞からIL-10の産生を誘導した。加えて抗酸菌lipoglycanはdectin familyからのシグナル伝達によって獲得免疫反応である自己免疫性脳脊髄炎を生じることにも判明し、dectin familyも獲得免疫の活性化に必要であることが分かった。

以上の抗酸菌細胞壁と抗原提示細胞とのシグナル伝達の研究から明らかとなってきたことは、単にこれらのクロストークが自然免疫応答に関与するだけでなく、IL-17の関係する獲得免疫応答にも関係しているということである。よって冒頭で述べた患者検体を使用したTh17型免疫応答は、遺伝子欠損マウスを使用した実験的結核モデルにおいてもその関与が認められたことになる。今後はTh1型免疫応答とTh17型免疫応答がどのようにして宿主抗酸菌感染制御に関わっていくのかが解析されることであろう。

肺 MAC 症に関わる遺伝因子の解析

田中 剛 (東京大学医学部附属病院 呼吸器内科)

肺非結核性抗酸菌症 (肺 NTM 症) の多くは、緩徐に進行する難治性の疾患である。詳細な発症機序は不明であるが、菌が環境中に広く存在すること、一般にヒトからヒトへの感染はないとされることから、宿主因子は重要と考えられる。

肺 NTM 症の家族集積性に関しては、本邦において肺 MAC 症について調査した報告と米国で肺 NTM 症全体について調査した報告があり、それらによると、一部の家系内で複数の患者が認められている。また、米国の疫学研究では、他の集団と比べてアジア系の集団で肺 NTM 症の有病率が高いことが明らかにされている。ときに家族集積性が認められること、遺伝背景の異なる集団で罹患リスクが異なることなどから、肺 NTM 症の発症には、遺伝因子の関与が推測される。複数の遺伝因子と環境因子の関与が考えられる多因子疾患において、遺伝因子の解析を進めるにあたっては、機能面から疾患との関連が想定される遺伝子を対象とし、その領域の多型の解析を行うアプローチと全ゲノム領域に設定された多型マーカーを解析し、領域の絞り込みを行うアプローチとがある。後者のアプローチは、近年の多型データの整備と多型解析のハイスループット化・低コスト化により、様々な疾患で進められてきており、これまでに知られていない発症機序に関わる遺伝子を検出し得る利点がある。

【候補遺伝子解析】

肺 MAC 症を中心とする肺 NTM 症の遺伝因子の解析では、免疫応答、殺菌、気道炎症などに関わる遺伝子が候補として選択されてきた。われわれは、*SLC11A1* (solute carrier family 11, member 1, *NRAMP1* と呼ばれる) などの遺伝子を解析し、これまでに報告してきた。

Nramp1 (natural resistance-associated macrophage protein 1) は、マウスにおいて BCG などの細胞内寄生菌感染の感受性を決定する遺伝子として同定されたもので、マクロファージ内での殺菌に関与するとされる。かつて Bellamy らは、西アフリカの集団を対象とした結核症研究で、ヒトでの相同遺伝子 *SLC11A1* の 4 ケ所の多型 (5'(GT)_n, 469+14G/C, D543N, 3'UTR TGTG ins/del) と結核発症との関連を報告した。その後の報告では、再現性が確認されなかったものもあり、現時点でこれらの多型がヒトの結核症に及ぼす影響ははっきりしていない。

われわれは、肺 MAC 症 111 例について、Bellamy らの報告した 4 ケ所の多型の解析を行った。その結果、3'UTR 側に位置する D543N、3'UTR TGTG ins/del と疾患との関連が示唆された。さらに、遺伝子領域の連鎖不平衡構造の詳細を検討した上で、関連解析を追加したところ、先述の 2 ケ所の多型と比較的強い連鎖不平衡にある 3'UTR 領域の一塩基多型と CAAA 配列の ins/del 多型で疾患との関連が示唆された。この領域の遺伝子多型と mRNA バリエーションの発現の関連について、real-time PCR を用いた発現量の解析と SSCP 法を利用したアレル特異的な mRNA の不均衡についての解析を行っており、その結果についても報告する予定である。

【全ゲノム領域の解析】

これまでに、全ゲノム領域に分布するマイクロサテライト (MS) 多型をマーカーとして利用し、候補領域の絞り込みを行った研究についても報告した。多施設共同研究により集積された肺 MAC 症 300 例の検体を用いて、約 2 万ヶ所の MS マーカーを解析し、スクリーニングを行なったところ、*MICA* (MHC class I chain-related A) 遺伝子内に存在する MS マーカーと疾患との関連が示唆された。

MICA は、*HLA* 領域にコードされている遺伝子で、その産物は、NK 細胞、 γ - δ T 細胞、CD8+T 細胞などに発現するレセプター NKG2D (natural killer group 2, member D) のリガンドの一つである。*MICA* は、感染、腫瘍形成などにより様々な細胞の表面に発現し、細胞性免疫に関与するとされる。機能解析により、疾患との関連が示唆された MS 多型もしくは周囲の多型が、*MICA* 遺伝子の発現量を調節していることが明らかになり、また、肺 MAC 症の病変部位に *MICA* タンパクが発現していることも確認された。他集団での関連解析の再現性や疾患発症における機能的意義など、さらに検討していく必要があると考えている。

【謝辞】

本研究は、国立病院機構を中心とする多くの施設のご協力をいただきました共同研究であり、特に遺伝子発現解析につきましては、国立国際医療センター研究所所属時からご指導いただいております土方美奈子先生、松下育美先生、慶長直人先生に深く感謝いたします。

シンポジウム4 じん肺結核とその周辺疾患—日本の過去・現在、中国の現状—

座長の言葉

木村 清延 (北海道中央労災病院)
宇佐美郁治 (旭労災病院)

今回の第89回日本結核病学会総会のテーマは「結核医療の進化を目指して」であり、結核患者が減少したとはいえ、合併症を有する患者が増加する中で、結核専門病院だけでは対処できない事例も増加しており、一般病院はこれまで以上に結核に関与しなければならないとのことで、副題が「特別な病気から普通の病気へ」とされています。じん肺は粉じん発生の抑制対策がなされるとともに軽症化し、それに伴ってじん肺結核の病態に変化が見られ、じん肺合併肺結核に対する治療効果がよくなってきています。まさにじん肺結核自体も特別な病気から普通の病気になってきています。

まだ日本に重症のじん肺症の患者が多かった頃は、じん肺と結核は特別の関係でした。じん肺と肺結核の合併頻度は高率で、治療効果が悪く、臨床的にも病理学的にもじん肺とも結核とも異なる特異な臨床像を呈する「結合型結核」といわれる特殊な病態がありました。また、補償制度も旧じん肺法においてはじん肺に結核が合併した時点で、今でいう「管理4」であり、じん肺に肺結核が合併すると結核を合併しない重症のじん肺とは法律上は同等の扱いであり、じん肺結核は治療が難しいという位置づけでした。しかし、昭和53年に改正されたじん肺法では肺結核は合併症として扱われるようになり、じん肺に合併した肺結核は治療可能な病気としての位置づけがなされました。現在は、軽症のじん肺に肺結核が合併すると労災補償の対象となりますが、肺結核が治療するとじん肺自体の評価がなされ、画像でPR4Cもしくは肺機能検査でF(++)でなければ労災補償の対象から外れます。

労災病院間の粉じんグループは共同研究として「じん肺合併症の発生状況について」「じん肺における非結核性抗酸菌症の発生状況について」などの研究テ

マを掲げて、じん肺合併症である原発性肺がん、肺結核、続発性気胸などのじん肺の合併症の発生状況、じん肺の合併症ではないが最近増加しつつある非結核性抗酸菌症の発生状況について臨床研究を行っています。その中でじん肺の合併症における肺結核の位置づけ、また、最近の肺結核、非結核性抗酸菌症の臨床像を検討しています。

このシンポジウムでは5名のシンポジストの先生方に日本におけるじん肺結核の病理、疫学、剖検例から見た検討、最近のじん肺に合併した肺結核、非結核性抗酸菌症の傾向と症例報告をしていただきじん肺合併肺結核がどのように変遷してきたかを明らかにしていきたい。

今回、森下会長の特別のご配慮により、中国人医師2名にシンポジストとして中国の現状を発表してもらう機会をいただきました。中国においてはじん肺症例が増加しており、その中で肺結核は最も重要な合併症です。中国CDC職業衛生と中毒コントロール所の所長の李濤先生からは「中国のじん肺合併結核発病分析および管理現状」について、また、同所の呼吸系統疾病研究室の王煥強先生からは「1997～2007年の中国炭鉱労働者じん肺結核報告症例の疫学的特徴分析」について発表してもらいます。中国におけるじん肺と合併症としての肺結核の発生状況、じん肺の補償について、また、症例の多い炭鉱夫じん肺の状況について発表をいただきます。

このシンポジウムにおいて、じん肺結核とその周辺疾患について日本の過去と現在についての発表と、中国における現状の発表を重ね合わせるにより充実したシンポジウムになり、実りあるディスカッションができることを期待しています。

じん肺結核の疫学

菅沼 成文 (高知大学 連携医学部門予防医学・地域医療学分野 (環境医学))

じん肺は鉱物性粉じんの吸入によって生じる肺の不可逆性線維増殖性変化であるが、結核はじん肺の合併症として古くから知られるとともに、特に、結核蔓延国においては、じん肺の診断自体において結核との鑑別が重要である。じん肺についての教育が十分になされていない国では、じん肺が結核と誤診され、抗結核薬で治療されていたという例が散見される。

じん肺は多くの合併症が存在するが、中でも古くから知られているのが結核である。じん肺の中でも、特に、結晶性シリカの吸入によって起こるけい肺は終末細気管枝周辺の線維化を来し、けい肺結節を生じるが、結核の合併によって、結核性の変化を併せ持つ特有のけい肺結核結節をつくり、再燃の元になると考えられている。南アフリカ24カ所の90,000人の金鉱山労働者野中で、結核と診断された582人を対象に行われたけい肺に合併した結核とけい肺のない結核についての抗結核薬による短期化学療法後、5年間の追跡によると、再燃率が17%であり、けい肺を合併しない肺結核の再燃率は11%であった (Cowie 1995)。けい肺結核は silicotuberculosis あるいは tuberculo-silicosis と表現され、けい肺が基礎疾患としてあり、結核を合併したものであり、感染による炎症によって強い線維化があること、陳旧性病変からも再燃すること、中心部が壊死を呈する感染性塊状巣を形成することなどが古くから指摘されてきた (Miller 1935)。

結核の合併率は、けい肺の重症度、急性けい肺、急進けい肺などの病態の存在に寄って上昇する。また、けい肺を発症せずとも、シリカへの曝露によって結核の罹患リスクが高まることも知られている (Rees 2007)。

我が国においては、1950年代の結核が主要死因の第一位を占めていた時代は、じん肺健診の対象となる労働者数は60万人を越えていたが、胸部エックス線上の有所見率も20%程度であった。こうした背景もあり、けい肺症例における死因についても結核が第一位であり、1980年に419人となるなど、その過半数を占めていた (千代谷ら 1988)。

その後の報告では、じん肺に合併する結核は合併症認定者の中で1980年代には45% (相澤ら 1988)、1990年代には16.6% (泊ら 2001) と次第に減少してきている。その後もじん肺合併症において肺結核及び結核性胸膜炎の割合は、1999年には9.4%、2004年には3.9%、2009年には4.4%と漸減している。

鈴木ら (2006) は、剖検例についての報告として、45年間の剖検例749例のうち、618例についての調査から死亡年代毎に抗酸菌陽性者の割合が1980年代の50.7%から25.0%へと徐々に低下してきていることを

報告している。

現在、じん肺健診対象者数は20万人程度であり、胸部エックス線上の有所見率も2%程度と大幅に減少した。じん肺合併症における肺結核及び結核性胸膜炎の減少と原発性肺がんの増加は、背景にある主要死因に占めていた結核と肺がんの相対的な関係とじん肺の中でのけい肺の減少が寄与していると考えられる。

じん肺の研究は我が国では労災病院を中心に精力的に行われてきたが、海外では南アフリカ、米国のNIOSHなどからの報告が多い。じん肺、結核ともに有病率の高い、南アフリカの金鉱山労働者の520名の横断調査 (teWaterNaude 2005) では19.5%に肺結核の既往があったが、胸部写真において肺結核を指摘された者を含めると35% (157名) に肺結核が合併していた。これらの既往あるいは胸部エックス線上の肺結核の有所見率は、けい肺所見の有無とは独立に、粉じんへの曝露の程度に応じて高くなっていった。

一方、結核の有病率の低い国では、やはり、けい肺結核の有病率は低い。Calvertら (2003) の米国における1982 - 1995年までの死亡診断書の解析から、死亡診断書に基礎疾患としてけい肺が記載されている3.9% (48/1237) が、肺結核が死因として記載されている。それでも、けい肺の無い群における肺結核が0.1% (7/6185) であることと比較すると死因オッズ比が39.5倍と非常に高かった。

こうした世界各国のけい肺結核の現状は、じん肺健診受診者中のけい肺の有病率低下とともに全国での肺結核の有病率の低下という疫学的転換によっている。我が国が経験してきた肺結核とけい肺の有病率の低下によるけい肺結核の減少は、じん肺法に基づく粉じん職場での予防策とともに、じん肺の合併症として肺結核、結核性胸膜炎に対して、適切に対応してきたことによる。それに加えて、結核対策が大きく寄与していることは議論の余地がない。現在、けい肺結核の有病率の高い途上国での対策に加えて、結核対策が取り入れられている。

WHOとILOの合同プログラムであるGlobal Program for Elimination of Silicosis (GPES)に基づき、じん肺の総合的な対策を推進し、けい肺の早期発見、健康管理のために、ILO国際じん肺エックス線分類を活用し、粉じん職場での工学的な職場環境の管理を実施する、国を挙げた行動計画の実行が重要である。これに追加して、我が国で成功を取った集団検診方式を、これも我が国で開発、実用化したデジタル胸部エックス線を搭載した健診バスを活用して、実施すれば、世界中のけい肺結核のさらなる減少を早めることになるだろう。

塵肺結核の病理

本間 浩一（獨協医大病院 腫瘍センター・病理）

アスベスト肺をふくむアスベスト関連疾患と結核には特に病因論的関連はなく、もっぱら遊離珪酸との密接な関係が、疫学的ないし実験的に指摘されてきた。臨床的には結合型、分離型の2病型が1931年にHustenにより提唱されて以来、珪肺結核の考え方の基本として広く使用されている。

結合型は、結核感染と珪肺結節形成が同時に進行することによって、結核菌を含む乾酪壊死巣が内部に存在し、珪肺の線維化によって囲まれた特異な珪肺結核結節が形成される病型であり、珪肺病巣がバリアーとなって内部への抗結核剤の浸透を阻害することが、治療抵抗性の理由と考えられてきた。病理学的にも類上皮肉芽腫の形成が殆ど見られず、抗酸菌も証明されないことが多いことから、結核感染を見逃されやすい病変である。他方、塊状線維化を伴う進行した珪肺では、空洞形成が見られることがあり、その際結核合併の有無が問題となる。

珪肺労災病院における塵肺解剖例の四分の一を越える症例に、抗酸菌感染が病理学的に証明される。これらの症例の60%では、生前に抗酸菌が検出されていた。遊離珪酸の割合が高い粉塵曝露でおこる古典的珪肺は、遊離珪酸以外の珪酸塩などの割合が比較的高い粉塵曝露でおこるmixed dust pneumoconiosis(MDP)に比べ、結核感染の頻度は高く、活動性結核の頻度も高い傾向が見られている。一方、塊状線維化の有無と結核感染との間に相関は見られないことから、塵肺の重症度ではなく塵肺の種類（古典的珪肺かMDP）が、結核合併にとってより重要であることが分かる。なお抗酸菌感染の約10%は非定型菌が占めている。

南アフリカの鉱山労働者剖検肺ではかつて、5-10%に結核感染が見られていた。この低い合併頻度は、塵肺の程度が日本に比べて格段に軽いことによる。しかしながら、1990年代に入り結核合併が急激に上昇するが、これはHIV感染によると考えられる。

じん肺結核—剖検例の検討から—

大塚 義紀、五十嵐 毅、佐藤 利佳、板橋 孝一、中野 郁夫、木村 清延
(北海道中央労災病院 内科)

当院の平成20～22年の3年間におけるじん肺合併症（管理4を含む）の統計では、肺結核の合併は11例で合併症全体102例の14.0%であり、年々減少傾向にあり経験することが少なくなっている。じん肺に合併した結核の診断は、結核、じん肺ともに小葉中心性の病変であるためその鑑別が難しく、さらに結核性組織と

珪肺性組織が入り交じった結合型結核の存在が知られる様に鑑別診断に苦慮することが多い。さらに、治療面においてじん肺結核は治療に抵抗性で難治例が多く死亡に至ることが多い。今回我々は、結核の診断の後亡くなったじん肺結核の剖検例3例を検討したので、画像の変化を中心に報告する。

じん肺に合併した肺結核

加藤 宗博 (旭労災病院 呼吸器科)

【はじめに】 じん肺法において肺結核はじん肺の合併症の一つとされている。じん肺症例は一般に結核に罹患し易く、いったん罹患した場合には、じん肺非合併症例に比べ難治化することや治療期間の延長が必要という報告が多い。

【対象および方法】 平成20年から22年までの期間に労災病院におけるじん肺合併症発生件数は7施設で150症例であった。その内訳は、肺がん62例、気胸61例、続発性気管支炎10例、肺結核14例、結核性胸膜炎3例であった。今回、肺結核14例の臨床像について検討を行った。

【結果】 結核14例の職歴は、炭坑9例、窯業1例、隧道2例、鋳物1例、石工1例であった。胸部レントゲン写真分類はPR1型6例、PR2型3例、PR3型2例、PR4A4例、PR4B2例で、じん肺管理区分は、管理26例、管理3イ2例、管理3ロ6例、管理43例であった。13症例で何らかの自覚症状を有しており、咳嗽、喀痰、発熱、血痰、体重減少などが認められた。症状期間は2週間1例、1か月3例、2か月1例、6か月1例で無症状1例、不明7例であった。喀痰塗抹陽性は5例で管理21例(ガフキー2号)、管理3ロ3例(ガフキー2号2例、5号1例)管理41例(ガフキー5号)であった。培養及び結核菌PCRは9例で陽性、クオンティフェロンは、陽性10例、保留1例、陰性1例、未検2例であった。培養及び結核菌PCRが陰性でクオンティフェロン陽性の症例は3例であった。画像所見では浸潤影、空洞影、粒状影が認められたが、結核病変の指摘が困難な症例も見られた。

【症例1】 76歳男性、炭坑、レントゲンはPR4A型、管理区分は3ロ。外来定期受診日に咳嗽が認められたため胸部CTを施行し、左上葉に浸潤影が認められた。喀痰検査を行ったところ、抗酸菌塗抹、培養、結核菌PCR及びクオンティフェロンが陽性であったため肺結核と診断された。

【症例2】 88歳男性、炭坑、レントゲンはPR2型、管理区分は3イ。喀痰症状があったため、胸部CTを施行したところ左S6からS10にかけて粒状影と浸潤影

が認められた。喀痰検査では、抗酸菌塗抹は陰性であったが、培養、結核菌PCR、クオンティフェロンが陽性であり肺結核と診断された。レトロスペクティブに画像を検討したところ、結核診断の約半年前に施行された胸部CTで左S6に粒状影がわずかに認められた。【症例3】 84歳男性、炭坑、採石、レントゲンはPR4A型、管理区分は4。咳嗽・喀痰が出現したため、胸部CTを施行したが結核を疑う陰影を指摘できなかった。しかし、喀痰検査で抗酸菌塗抹陰性、培養、結核菌PCR、クオンティフェロンが陽性であり肺結核と診断された。

【症例4】 65歳男性。レントゲンはPR4B型、管理区分3ロ。血痰が認められたため胸部CT施行。右塊状影の空洞化が認められた。喀痰検査では、抗酸菌塗抹陰性、培養、結核菌PCR陽性であり肺結核と診断された。クオンティフェロンは陰性であった。

【考察】 肺結核14症例のレントゲン写真分類ではPR1型が6例と最も多く、管理区分では、管理2と管理3ロがそれぞれ6例で最も多かった。じん肺定期健診で異常を指摘された症例以外は、結核診断時に何らかの自覚症状を有しており、結核発症を疑う所見と思われた。症状期間は、2週間から6か月と長い傾向にあった。診断時の画像所見は浸潤影、空洞影、粒状影など多彩であることや、画像所見に変化がなく、喀痰検査でのみ診断される症例もあり、じん肺陰影が肺結核の診断を困難にしていると思われた。また、じん肺合併肺結核の診断において喀痰検査の重要性を再認識させられた。

喀痰検査が陰性でクオンティフェロンのみ陽性であった症例が3例あり、補助診断として有用な検査と思われた。

【結語】 じん肺合併症における肺結核は、頻度は減少してきているものの診断が難しく、注意すべき疾患である。特に咳嗽、喀痰など症状の出現を認める症例については、結核の合併を念頭におき、喀痰検査やクオンティフェロン、画像の詳細な比較読影を行う必要がある。

じん肺に合併した非結核性抗酸菌症 - 最近の症例について

水橋 啓一 (富山労災病院 アスベスト疾患センター)

【はじめに】 じん肺には結核がしばしば合併し、また難治であることから、早期から法的にじん肺の合併症として認められている。一方、近年、一般呼吸器診療の場に於いて非結核性抗酸菌症 (以下 NTM) を目にする機会が増加した。しかし、じん肺と NTM の合併症例に関する報告はまだ少ない。本稿ではじん肺に合併した NTM の最近の症例について労災病院の症例を呈示し、検討を行ったので報告する。

【方法】 粉じんによる呼吸器疾患研究を行っている労災病院に調査用紙を配布し、じん肺でかつ ATS の NTM 診断基準に合致する症例を収集した。

【結果】 結果 16 症例が収集された。それらは、概ね 2003 年 8 月から 2011 年 9 月の間の約 8 年間に診断された症例であった。その内、詳細データが得られたのは 13 症例であり性別は全例男性であった。職業は炭坑が 10 人 (62.5%)、その他、鋸屋、溶接、窯業、石材加工、金属鋸山がそれぞれ 1 人 (6.3%) ずつであった。続発性気管支炎を合併していたのが 8 人 (50.0%) で、他 2 人 (12.5%) は続発性気管支拡張症を合併していた。

収集された症例の中から代表的な症例を呈示する。
症例 1) 壁厚空洞が治療にて改善した症例 70 歳男性、金属鋸山、X-P は 4A 型、管理 3 口、続発性気管支炎合併。2008 年 3 月、新たに血痰が出現し、受診した。喀痰は Gaffky5 号であり、胸部画像検査では、じん肺陰影に加えて、右 S2 に、壁の厚い空洞を認めた。抗酸菌同定検査では、*M.kansasii* と判明した。同年 8 月から INH,RFP,EB に加えて SM を加え、治療を開始した。治療の結開始後約半年目後の CT では、空洞壁が薄くなり改善が認められた。

症例 2) 大陰影の空洞化に治療が奏功した症例 78 歳男性、炭坑、X-P は 4B 型、管理 3 口、続発性気管支炎合併。2010 年 12 月より連続して *M.kansasii* が検出されていた。2012 年 8 月から血痰が出現、さらに元々あった大陰影が 2012 年 7 月より空洞化しはじめ、また血痰も出現した。それで直ちに EB、INH,RFP で治療を開始し現在も継続中である。2013 年 07 月の CT では、大陰影の内部の空洞は消失し、再度充満していた。

症例 3) 大陰影が空洞化し、自然経過でわずかに改善した症例 76 歳、炭坑、X-P は 4C 型、管理 4。以前に *M.avium* 陽性の時期があった。元々左上肺野に内部が充満している大陰影を認めていた。2010 年 8 月、喀痰が増加したため、精査を行ったところ、喀痰検査では *M.kansasii* を検出、画像検査では、大陰影の内部が空洞化していた。無治療で経過を見たところ、3 ヶ月後の 11 月には大陰影内の空洞は縮小した。

症例 4) 治療によっても大陰影の空洞化、気管支拡張が改善しなかった症例 79 歳、炭坑、X-P は 4C 型、

管理 4、続発性気管支炎合併。2006 年 8 月発熱を認め、定期外受診をした。喀痰検査で Gaffky2 号であり、胸部画像検査では、従来から認められた陰影に加えて、両側上葉に、壁の厚いかつ内面不整な空洞を複数認め認めた。抗酸菌同定検査で、*M.avium* と判明した。直ちに CAM,EB,RFP にて、治療を開始した。しかし、排菌は続き、2007 年 10 月の CT による画像所見については、一部の空洞は消失したが、気管支拡張が進行した。

【データ解析】

- 菌種では、*M. avium* が 10 例 (62.5%)、*M. kansasii* が 3 例 (18.8%)、その他、*M. itracellulare*、*M. chelonae*、*M. peregrinum* が 1 例 (6.3%) ずつ検出されていた。
- NTM 合併発見のきっかけとしては定期健診が 9 例 (69.2%)、定期健診外が 4 例 (30.7%) であった。定期健診の内、発見のきっかけが、陰影変化であったのが 7 例 (77.8%)、血痰出現が 2 例 (22.2%)。一方、発見のきっかけが定期健診以外であった 4 例の内訳は、発熱が 1 例、血痰 1 例、咳嗽喀痰の増加が 1 例であった。また、たまたま受けた接触者健診 (結核の定期外健診) で塗抹陽性が判明した症例が 1 例であった。
- NTM 発症時の陰影の変化としては、空洞の出現が 4 例 (30.1%)、大陰影の空洞化が 3 例 (23.1%)、気管支拡張の出現が 3 例 (23.1%) であった。その他、小粒状陰影、大陰影の拡大、変化無しがそれぞれ 1 例であった。
- 陰影が変化した部位としては、左右では右が 5 例 (38.5%)、左が 3 例 (23.1%) であった。右では S2 が一番多く 4 例、2 番目に右上葉が 2 例であった。左では S1+2、S6、下葉が 1 例ずつであった。
- 全症例の内 8 例 (50.0%) で NTM の治療が行われた。無治療群では、改善が 3 例、不変が 4 例、悪化が 1 例であった。治療群では、改善が 3 例 (内 2 例が *M.kansasii*)、不変が 4 例、悪化は 1 例であった。
- 喀痰から NTM と同時に一般細菌が検出された症例があった。その組み合わせは *kansasii*-*Staphylococcus aureus* が 2 例、*kansasii*-*Enterococcus spp.avium*-*Proteus vulgaris*、*fortuitum*-*Staphylococcus aureus*、*avium*-*Klebsiella pneumoniae* であった。
- また主にキャリアの時期であるが、喀痰から検出される NTM の菌種が変化する症例も認めた。

【まとめ】 現代のじん肺に合併した NTM 症例を呈示した。じん肺は症例により、きわめて多様性に富む疾患である。それに弱毒菌である NTM が感染した場合、さらに様々な病状を示し、かつきわめて難治である。1 症例ずつかつ経時的に慎重な診療が望まれる。

中国のじん肺合併結核発病分析および管理現状

李 涛、王 煥強

(中国疾病予防コントロールセンター 職業衛生・中毒コントロール所 職業性呼吸器系疾病研究室)

中国のじん肺発病形成は深刻で、特に、ここ数年報告されるじん肺症例は増加しており、社会安全に影響を及ぼす公共衛生問題になっている。肺結核はじん肺の最も主な合併症であり、患者の生存に深刻な影響を及ぼす。本文は、発病規律をより良く理解し、予防対策を打ち出せるよう、2006～2012年中国職業病報告のうち、じん肺合併肺結核に関する状況を分析したものである。

一. じん肺およびじん肺合併肺結核の発病状況分析

中国職業病報告系統が2006～2012年にまとめたじん肺症例数データをもとに、一般的な記述分析のみを行ったところ、以下のような結果となった。

1. 2012年年末の時点で、全国で報告されたじん肺症例数は計727,148件で、そのうち2006年から2012年の間に報告されたじん肺症例数は、過去に報告されたじん肺症例総数の16.41%に当たる119,327件で、毎平均17,047件のじん肺新症例が報告されている。

2. じん肺報告症例は年々増加している。この7年間のじん肺症例の年間報告数は前年比でそれぞれ25.09%増、1.21%減、31.82%増、64.54%増、10.89%増、8.29%減となっている。

3. じん肺報告症例は、炭鉱夫じん肺、珪肺が主で、7年間に報告された症例に占める割合は炭鉱夫じん肺が49.46%、珪肺が43.62%、両者でじん肺報告症例全体の93.08%を占めた。じん肺類型分析によると、症例構成割合の上位6位は順に、炭鉱夫じん肺、珪肺、溶接工肺、セメント肺、鉄肺、石綿肺であった。

4. 報告されたじん肺症例はI期が主で、I期じん肺患者が報告されたじん肺症例に占める割合は72.46%、II期が19.54%、III期が8.01%であった。I期じん肺構成割合の上位3位は順に滑石肺、溶接工肺、セメント肺、II期構成割合の上位3位は順に珪肺、炭鉱夫じん肺、粘土肺、III期構成比割合の上位3位は順に珪肺、炭鉱夫じん肺、その他じん肺であった。

5. じん肺合併肺結核患者がじん肺症例全体に占める割合は5.54%であった。2006年から2012年、じん肺合併肺結核は計6,605件報告され、そのうちI期は5.44%、II期は4.94%、III期は7.84%で、III期じん肺合併肺結核の割合がI期、II期よりも著しく高かった。類型別じん肺分析によると、肺結核を合併している割合の上位3位は順に珪肺、炭鉱夫じん肺、絹雲母肺であった。

二. 中国のじん肺合併肺結核の管理現状

中国では、じん肺診断は主に胸部正面高電圧X線撮影を用い、ここ数年はDR技術に発展してきている。診断時、X線撮影後の正面胸部レントゲンを主な根拠とし、じん肺診断基準画像と比べ、じん肺をI期、II期、III期に分け、その他健康被害との合併があるかどうかに応じて、その合併症を確定する。じん肺の病期および合併症の有無はじん肺患者の労災待遇に大きく影響する。「労災保険条例」に基づき、従業員が職業病と診断、鑑定された場合、所在機関は、職業病と診断、鑑定された日から30日以内に、社会保険行政部門に労災認定申請を提出し、障害が残る場合、労働能力に影響がある場合は、労働機能障害および生活能力障害の程度の鑑定を行わなければならない。労働機能障害は10等級に分けられ、1級が最も重く、10級が最も軽い。生活能力障害は3等級に分けられている。労働者が職業病に罹患した場合、法に基づいて労災保険待遇を受けることができ、それには、労災医療待遇、生活介護費用、1回限りの障害補助金および障害手当が含まれる。死亡後、その親族は葬儀補助金、遺族弔慰金、一度に限って支払われる労災死亡補助金を受け取ることができ、これらの待遇は、労働機能障害の度合に関係している。じん肺I期で、労働機能障害程度が7級と評価された場合、一度に限り支払われる障害補助金は本人の賃金の13か月分のみとなる。じん肺I期で、肺機能の軽度損傷および/または軽度の低酸素血症を伴う場合は、6級と評価され、1回限りの障害補助金は本人の賃金の16か月分となる。毎月障害手当が支給され、基準は本人の賃金の60%である。じん肺I期で活動性肺結核を伴う場合、1回限りの障害補助金および障害手当はそれぞれ本人の賃金の21か月分、本人の賃金の60%となる。

職業健康監督ケアの面では、活動性肺結核なども重点監督ケアの対象疾病である。活動性肺結核は、ベリリウムおよびその無機化合物、生産性粉じん（遊離二酸化ケイ素粉じん、炭じん、石綿粉じん分類）およびその他じん肺を引き起こす無機粉じん、綿の粉じん（アマ、ヘンプ麻、ジュートを含む）との接触、および高気圧環境下での作業の職業禁忌症であり、活動性肺結核に罹患している労働者は、上述の作業に従事させてはならず、上述の作業に従事している場合は、離任させて、適切にその他作業に配属しなければならない。

これらの措置は患者の健康権益を効果的に保障している。

1997～2007年の中国炭鉱労働者じん肺結核 報告症例の疫学的特徴分析

王 煥強、李 涛

(中国疾病予防コントロールセンター 職業衛生・中毒コントロール所 職業性呼吸器系疾病研究室)

本文は1997年～2007年の中国炭鉱労働者じん肺結核症例の疫学的特徴分析を行ったもので、研究対象は1997年から2007年の中国職業病報告データベースのすべての炭鉱労働者じん肺報告症例および石炭業界の珪肺報告症例である。文中のじん肺病新症例とは、その年度に診断された新症例であり、「進行期」症例とは、I期またはII期じん肺が、病状の悪化により、II期またはIII期じん肺と診断された症例である。死亡症例は、年度に報告されたじん肺死亡症例である。

一. 結果

(一) 炭鉱労働者じん肺結核新症例の疫学的特徴

1. 1997年～2007年、全国では合計54,288件の炭鉱労働者じん肺新症例が報告された。じん肺結核は4,528件で、一年あたり412件が報告されている。じん肺結核合併率は8.34%で下降傾向にあるが、その他の人々のじん肺新症例肺結核合併率(7.14%)よりは高く、このうち炭鉱労働者じん肺I期、II期、III期の結核合併率はそれぞれ8.57%、7.94%、15.94%で、平均は8.57%であった。これと比べ、1986年全国調査による炭鉱労働者じん肺結核合併率は12.49%で、このうちI期、II期、III期の炭鉱労働者じん肺結核合併率はそれぞれ11.69%、11.75%、29.84%であった。
2. じん肺結核新症例報告数が多い地区は、湖南省、黒竜江省、北京市、湖北省、四川省で、合併率が高い地区は山西省、黒竜江省、湖北省、江西省、四川省であった。
3. 炭鉱混合労働者および純掘削労働者のIII期じん肺合併結核率は比較的高く、それぞれ19.83%、18.02%であった。
4. 粉じん接触年代が早いほど、じん肺結核合併率が高い。1950年以前に粉じんに接触していた、および1950～1960年にじん肺に接触し始めたIII期じん肺症例結核合併率はそれぞれ22.58%、20.74%であった。
5. 年齢が高いほど、結核合併率が高い。中でも、55～65歳、65歳以上のグループの新症例じん肺結核合併率はそれぞれ10.14%、13.44%で、35歳

以下のグループの合併率は4.83%であった。

(二) 炭鉱労働者のじん肺結核進行期症例の疫学的特徴

1. 1997～2007年は、計7,300件の炭鉱労働者じん肺進行期症例が報告された。中でも結核を合併している症例は752件で、合併率は10.30%であった。
2. 「進行期」症例結核合併率が高く地区は、広西省(36.84%)、黒竜江省(25.38%)、安徽省(24.43%)、遼寧省(20.24%)、貴州省(13.56%)であった。
3. じん肺進行期が異なれば、進行期後の結核合併率も異なる。中でもIからIIIへの進行が最も高く(22.35%)、その次はIIからIII(15.63%)、IからIIを経由してIIIへの進行(14.59%)、IからII(8.31%)であった。

(三) 炭鉱労働者のじん肺結核脂肪症例の疫学的特徴

1. 炭鉱労働者のじん肺死亡症例の結核合併率は平均20.96%で下降傾向にあり、最高の1997年27.70%から、最低の2006年10.14%にまで下がっている。
2. 炭鉱労働者のじん肺結核死亡原因は主に、肺結核(27.27%)、じん肺(21.50%)、慢性肺性心(16.48%)、気管と気管支および肺の悪性腫瘍(4.52%)およびその他腫瘍(4.44%)で、五者合わせて72.21%であった。しかし、肺結核で死亡したじん肺患者のうち、結核が合併していると診断されたのは75.95%のみであった。

二. 結論

1. 炭鉱労働者のじん肺結核合併率は下降傾向にある。
2. 炭鉱労働者のじん肺結核報告症例は主に中部地区に集中し、その次は西部地区である。
3. 炭鉱労働者の職種、年齢、粉じん接触開始年代、じん肺期は、じん肺結核合併率と関係があり、中でも年齢が高いほど、合併率は高くなり、III期じん肺合併率が最も高い。
4. 結核合併感染は、じん肺期の診断、進行期の年限に影響する。

シンポジウム5 結核外科治療の財産と次世代への継承

座長の言葉

中島 由槻 (NHO 東京病院 外科)
丹羽 宏 (聖隷三方原病院 呼吸器センター 外科)

近年、強力な抗結核薬の出現とともに外科治療はその役割を終えた感はあるものの、多剤耐性結核、非結核性抗酸菌症、アスペルギルス症、膿胸など、まだまだこれまで培ってきた特殊な手技、考え方に基づいた外科治療が必要とされる疾患がある。肺結核に対する外科治療は胸膜肺全摘から区域切除術まで肺切除術の基本的な手技を完成させた。この技術は現在の肺癌手術にそのまま受け継がれ、微小肺癌に多用されている肺区域切除術式にも応用されている。根治的な肺切除術が困難な症例には胸郭成形術、筋弁や大網充填術、空洞切開術、開窓術等の手技が熟成された。これらの技術は現在の外科治療で考えれば究極の minimally invasive technique である。異物を用いた充填術は実施されなくなって久しいが、多数の手技が肺真菌症をはじめ種々の炎症性肺疾患、膿胸に対して一定の役割を担い受けつがれている。新たな展開として、急性膿胸に対する胸腔鏡下搔把術が積極的に実施されるようになった。また、慢性膿胸に対する剥皮手技は正しい層の選別に熟練を要する。この技術はメスを入れる層は異なるものの中皮腫に対する胸膜切除術に発展しつつある。このように呼吸器外科手術の基礎は結核外科によって培われてきたと言っても過言ではない。本シンポジウムでは、はじめに結核予防会結核研究所外科、国立療養所中野病院、国立国際医療センターにて長く結核の外科治療に携わってこられた

荒井他嘉司先生に結核の外科治療とはどんなものだったのか基調講演をお願いした。国立療養所近畿中央病院、国立病院機構近畿中央胸部疾患センターにてご活躍なさった井内敬二先生には多剤耐性結核、膿胸等を含めた結核外科治療経験をお話いただく。お二人の先生により、結核外科治療の概念と実際の手技を明らかにしていただく。以降は結核外科治療の中でその技術が財産として受け継がれ、発展されていく手技を4名の先生方にお話いただく。白石裕治先生には近年外科治療の対象症例が増えている非結核性抗酸菌症の外科治療について、菊池功次先生には気管・気管支結核の外科治療と気管支形成手技の成熟について、遠藤俊輔先生には肺真菌症の外科治療について、長谷川誠紀先生には剥皮技術をベースにした中皮腫に対する胸膜切除術への新たな展開、急性膿胸手術への技術の応用についてお話しいただく。これまで蓄えられた結核治療に対する種々の外科手技を振り返るとすでに採用されなくなった手技と、今後に残すべき技術がある。本シンポジウムでは財産として記憶に留めておく技術、今後も発展させて次世代へ継承する技術を明らかにする。結核の外科治療の総括をすると共に、今後の外科治療に結核外科治療手技がどの程度貢献できるのかを提示できれば幸いである。

基調講演 肺結核外科療法をレビューする

荒井 他嘉司（結核予防会複十字病院）

現代の呼吸器外科は肺結核外科から始まったと言っても過言ではない。その手技は肺癌や他の炎症性疾患の外科療法へと継承されている。肺結核外科療法の変遷を顧みるとともに現代の肺外科へどのように応用されているかを考察する。

肺結核の外科治療は古くは虚脱療法から始まり次第に直達療法が主流な時代へと変遷して行った。虚脱療法の理論的根拠は肺小葉以上の大きさの結核病巣は空洞化してさらなる病変進展の原因となるという病理学的分析に基づいて始められた。

虚脱療法の作用機序は(1)外圧による空洞の縮小閉鎖、(2)誘導気管支の屈曲による空洞閉鎖と経気管支進展防止、(3)酸素供給減による菌の増殖阻止、(4)病巣部リンパ流停滞などが挙げられる。一方、直達療法は病巣に直接的にアプローチして病変部除去を目的とした治療法である。

虚脱療法のうち最も古いのは人工気胸術である。本術式は、1838年 Stockes らが進行性重症肺結核患者に自然気胸や胸水貯留が合併すると、肺結核病巣に好影響を与えることに注目したことに始まる。1882年 Forlanini が人工気胸療法を考案、1895年 Murphy の成功例後に広く普及した。本邦においても1951年頃まで数多く行われた。1910年 Jacobaeus は気胸不能例に胸腔鏡を用いて胸腔内胸膜癒着焼灼術を施行した。これは、今日の胸腔鏡下手術の始まりと言えよう。

本格的な外科的治療としての胸郭成形術は1858年 Freunds の第1肋骨切除に始まり、次いで肋骨を骨膜・肋間筋とともに多数全長に亘り切除する弊害の反省から、骨膜を残して肋骨を切除する方法が推奨された。1940年 Semb は上部肋骨切除に肺尖剥離を加える選択的胸郭成形術を推奨し、これが標準的術式となった。

胸膜癒着のために人工気胸術が不能の患者に対して肋骨を切除せずに胸膜外肺剥離・胸膜外充填術 Extrapleural plombage (1893年 Tuffier) が提案されたが異物充填の合併症の多発により普及しなかった。その後1941年から肋骨を骨膜から剥す骨膜外充填術 Extrapleural plombage が普及した。主な充填物は合成樹脂球であった。本法は胸郭変形が少なく低肺機能例にも適応し得たが、感染のために充填物を数週間で除去せざるを得ない症例が少なくなかった。しかし、一方では術後数十年間充填球を入れたまま健康な生活を送れた症例も多く見られた。この基本的な理念と手技は人工的充填物の代わりに筋肉弁や大網など自己生体弁を用いることで今日でも応用されている。

虚脱療法が進歩する一方で、空洞性病変に積極的に手を加える直達療法が試みられた。そのひとつが空洞吸引術 (Monaldi, 1938) であり、1940年海老名に

より本邦にも紹介された。本法のみで成功することは少なく単独療法というよりは胸郭成形術の前処置として適応された。この術式は現在では殆ど行われませんが、術式そのものは他の目的にも応用される可能性がある。

同様に直達療法としては Collyros ら (1937) により始められた空洞切開術がある。本邦では1943年以降、青柳・長石らにより研究が続けられ、1949年に長石・寺松は空洞を一定期間開放療法した後に二次的に筋肉弁充填術により閉鎖する方法を考案し、1951年には空洞切開後これを一次的に閉鎖し選択的胸郭成形術を加える空洞形成術 cavernoplasty へと改良した。術後の呼吸機能の損失が軽度であることから、低肺機能の重症患者にも適応されてきた。本法は今日ではアスペルギルス症などで応用されている。

最も標準的な直達療法は肺切除術である。肺結核に対して初めて成功したのは Tuffier (1891) とされている。1934年 Freedlander が成功例を報告するも肺切除は危険とされ、普及しなかった。1945年までの世界中の肺結核切除例の集計では僅か100例に満たず、死亡率25%とその成績は悪かった。その後、技術的改善と各種抗菌薬の出現により肺切除術は飛躍的に発展した。我が国においては1922年関口の部分切除に始まり、1937年小沢の4例の肺切除成功例の報告などがあるが、その後も虚脱療法の時代が続いた。1948年ごろから肺切除療法が試みられる様になり、その成績が1951年日本結核病学会総会シンポジウム「肺切除療法」にて卜部、宮本、鈴木らにより報告され、肺切除術は標準術式として確立された。1950代に入り集団検診による早期発見例の増加と機能温存を目指す縮小手術の観点から塩澤は肺区域切除に積極的にとり組み、極めて良好な成績を出した。区域切除の支えになったのは山下・塩澤の共同の肺区域解剖研究であった。

肺切除療法はRFPの出現まで肺結核の治療の重要な役割を果たしたが、その後急激に適応は狭まり、現在では多剤耐性例など難治性肺結核に限られるようになった。当然のことながら肺区域切除は次第に忘れられて行った。近年、肺癌において縮小手術が再認識されてきているが、その間の肺区域切除の技術の継承はかならずしも上手く行ったとは言えない。一方、気管支結核に対する気管支成形術の技術は肺癌の機能温存のために欠かすことの出来ない手技として継承されており、結核関連膿胸に対する剥皮術や胸膜肺全摘術は悪性中皮腫の手術に応用されている。

以上、このシンポジウムにより今日の呼吸器外科の原点が肺結核外科にあることを顧みる契機となることを期待する。

結核治療の経験

井内 敬二¹⁾、鈴木 克洋²⁾
 (社会福祉法人 寺田万寿病院¹⁾、NHO 近畿中央胸部疾患センター²⁾)

はじめに

時代とともに結核療養所の撤廃、病床の減少が進み肺結核の手術の機会も激減し肺結核に習熟した外科医も数少なくなった。呼吸器関連学会でも結核の外科が演題に上がることや学会誌で結核の外科療法の記事を見ることも殆んど無くなった。結核治療の肺アスペルギローマ、過去の人工気胸術や充填術の後遺症としての慢性膿胸などが関心を引いているくらいである。平成11年結核緊急事態が提言された頃から難度の高い多剤耐性結核(以下MDRTB)が内科から紹介されるようになってきた。MDRTBは不適切な初回治療-治療の失敗-が原因の大半を占めるとされているが外科療法有効例が少なからず存在する。幸い我々は慢性膿胸や肺アスペルギローマなどの治療に一貫して積極的に関与してきたため躊躇なく内科の要請に答えることが出来た。以下結核外科治療の現状と我々の経験を述べる。

結核外科とのかかわり

結核療養所を母体とする施設に身を置いた経験から結核外科とのかかわりを振り返ってみると人工気胸術や充填術の後遺症としての慢性膿胸など結核治療の負の側面を見ることが圧倒的に多かった。時代は肺がんの外科が結核外科に代わって呼吸器外科の主役になりつつあった。しかし病棟では10人を下らぬ膿胸の開放療法患者が常時ガーゼ交換を行っていた。“結核恐るべし”の感が身に染みた現実であった。特に気管支瘻の発生は患者、医師にとって致命的な事態であると認識した。

平成初期の外科療法の対象

平成初期、関連4施設(国療刀根山病院、国療愛媛病院、府立羽曳野病院、国療近畿中央病院)の10年間の外科療法を行った結核関連疾患は418例。内訳は慢性膿胸 244(58.3%)、肺がん疑い 68(16.3%)、MDRTB 47(11.2%)、難治結核(排菌持続、空洞穿破、荒蕪肺など) 23(5.5%)、気管支結核 14(3.3%)、その他であった。MDRTBは平均すると一施設あたり1/年と非常に少ない例数であった。自験例では外科治療 56例中 36(64%)がMDRTBで平成11~17年に集中していた。

MDRTBの外科療法

ほとんどが肺切除、特に全摘が多く外国文献では半数以上を占める。すなわち葉切か全摘かである。本邦では全摘は療研12/48、中島班44/151、自験13/36、とやや少なく、区域切除、区域切除を

含む複合切除が目立つ。全摘はまた術後の再発例になされることが多く、手術は初回手術より格段困難であり合併症の発生も多く特に呼吸不全を来す。外科療法の排菌陰性化率は療研75%、中島班76.8%、単一施設では中島88.6%、自験82%と内科療法単独では得られない排菌停止率であった。

自験全摘13例の分析

5/13(38%)がCompletion Pneumonectomy。5例の初回手術は複合切除4、部分切除1例。再発形式は4例が典型的な肺尖部空洞性病変で1例は肺内空洞病変の再発を繰り返した特異な例で合計4度の手術となった。前者の空洞病巣付近に縫合糸やステープラーが残存しlocus minoris resistentiaeの関与も考えられた。3/13(23%)は全身状態不良のため空洞切開開窓術後全摘。2例は在院死、1例は気管支断端瘻を生じたが救命し得た。3例とも気管支断端粘膜下に結核性肉芽腫病変を認めた。他の5例は順調であったが1例で術後しばらく微量排菌が続いた。この症例も肉芽腫病変を有し、気管支断端の結核性肉芽腫病変は病勢を反映するものと考えられた。

肺切除前の準備手術としての空洞切開

安全な肺切除を目指すための準備手術である。空洞切開による開放ドレナージで喀痰の減少、解熱、安眠が得られ、加えて栄養状態の改善、呼吸リハビリテーションなどによる筋力強化を図る。術中の麻酔管理にも有利であり、開窓期間も疾患の性質を考えると左程長期間ではなく安全の代償と考えられる。肺アスペルギローマにも適応がある。

空洞切開

本術式はMonaldi(伊、1938)が開発したEndocavitary Aspirationにルーツをたどることが出来る。長石、寺松らによって空洞形成術、空洞切開術として完成された。しかし対象症例に限られ、さらに手技に熟練を要すること、失敗すれば肺切除以上の機能損失を来すなどの理由で一部の施設でごく限られた症例に施行されたと思われる。本法は機能温存上理想的な外科療法と言っている。続発性膿胸や肺アスペルギローマの空洞開放ドレナージによる清浄化を経験するうちに本法施行を考慮するに至った。糖尿病などの合併症を有する初回治療失敗の硬化性空洞のMDRTB症例、難治性NTM症例に施行し良好な結果を得た。本法では空洞切開後空洞の縮小と排菌陰性化(空洞内も)が早期に得られた。末梢にある硬化性空洞には良い術式であると考えられる。ただし空洞切開で上記の空洞縮小、排菌陰性化が確実に得られる指標がまだ不明である。

非結核性抗酸菌症外科治療への技術の伝承

白石 裕治 (結核予防会複十字病院 呼吸器外科)

【はじめに】肺結核の患者数が減少する一方、肺非結核性抗酸菌症の患者数は増加しているといわれる。非結核性抗酸菌には120種類以上の菌が含まれるが、そのうちヒトに感染して肺疾患を引き起こす菌種は限られており、わが国では肺非結核性抗酸菌症のうち約8割をMycobacterium avium complex (MAC)によるものが占めている。肺非結核性抗酸菌症≒肺MAC症といわれる所以である。結核菌と非結核性抗酸菌は共に抗酸菌であるが、その性質は大きく異なり、それが治療効果にも大きな影響を与えている。肺結核に対する多剤併用の標準化学療法は確立されており、その効果も確認されている。しかし肺MAC症に対する標準化学療法はいまだ確立されておらず、ATS/IDSAガイドラインや日本結核病学会ガイドラインで推奨されているレジメンでも完治が期待できるほどの効果は得られていない。患者数は増加しているのに切り札となる抗菌薬治療がないというのが肺MAC症の現状である。【集学的治療】そこで主病巣を切除して体内の菌負荷を減らし化学治療の効果を高めるといった集学的治療の考え方が生まれた。この集学的治療という発想は、有効な抗結核薬がない時代に盛んに行われた肺結核に対する外科治療に着目し、多剤耐性肺結核の治療成績を向上させるために考案された内科治療に外科治療を組み合わせた補助的外科治療がもとになっている。非結核性抗酸菌も多剤耐性結核菌も共に薬剤耐性抗酸菌であるという考えに立てば、類似した治療法がとられるのはごく自然な流れである。したがって肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療は多剤耐性肺結核に対する外科治療の概念を受け継いでいるといえる。【手術適応・至適時期】抗菌薬治療にも関わらず排菌が持続する、排菌が停止しても再発・再燃のリスクが高いといった場合に手術適応となるのも両疾患で酷似している。ただし肺結核の場合は排菌が停止しない限り社会復帰ができないため、手術の大義名分が明確である。一方、肺非結核性抗酸菌症では排菌していても日常生活が送れるため、手術の目的は病状のコントロールと

なる。病状が緩徐に進行する症例も多く、どの症例をどのタイミングで手術するか判断が難しい。日本結核病学会ガイドラインでは3～6ヶ月程度の化学療法を行ってから手術するとしているが、実臨床ではより長期間の化学療法の後ようやく手術に踏み切るという症例が多い。手術はある程度の周術期合併症を伴うため、どの症例が手術により恩恵を受けうるか、それをどうやって予め見分けるか、最適な手術のタイミングはいつか、手術する場合どの術式が望ましいか、など今後解決していかなければならない問題点が多々ある。【手術手技】肺非結核性抗酸菌症の手術では、病巣と胸壁との癒着剥離、肺動静脈とリンパ節との癒着剥離、炎症性に癒合した葉間の癒着剥離、気管支断端の処理などにおいて肺結核の手術で培われた技術が用いられている。安全に手術を行い、周術期合併症率を軽減するためにはこれら技術の伝承が不可欠である。とくに肺非結核性抗酸菌症では病巣が経気道的に広がるため、気管支断端付近にまで炎症が波及している可能性が高くなる。したがって多剤耐性肺結核に比べて気管支断端瘻発生のリスクが高く、筋弁による被覆を含めたより注意深い気管支断端の処理が求められる。【術後化学療法】手術はあくまでも内科治療の効果を高めるために補助的に行うものであり、手術後も化学療法が不可欠である。術後化学療法の至適期間についてもいまだ確立されたものはない。ATS/IDSAガイドラインでは菌陰性化確認後1年間としているが、術摘出組織での菌培養陽性例には術後化学療法期間を2年間に延長することを提唱している報告もある。当院でも多剤耐性肺結核では術後2年以内に化学療法を終了できる症例が殆どであるが、肺非結核性抗酸菌症ではより長期間化学療法が継続されている症例が多い。いつまで化学療法を続けるのが最良か、は今後解決していかなければならない問題点である。

本シンポジウムでは肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の現状と課題について、当院の経験をもとに論じたい。

気管気管支結核に対する治療—気管気管支再建手術の有用性について—

菊池 功次、杉山 亜斗、井上 慶明、青木 耕平、福田 佑樹、儀賀 理暁、泉 陽太郎、中山 光男
(埼玉医科大学総合医療センター 呼吸器外科)

結核病床を持たない埼玉医科大学総合医療センターで経験した気管気管支結核の診断および治療について報告する。

平成 22 年 3 月までの 13 年間に診断および治療を行った気管気管支結核症例は 6 例であった。年齢は 20 歳から 70 歳、平均 57 歳で、性別は男性 1 例、女性 5 例であった。気管気管支結核の診断時の喀痰検査は 1 例のみ結核菌陽性でほかの 5 例は陰性であった。結核の治療歴も 6 例中 1 例のみが INH,EB,PAS の治療を受けていたが、ほかは結核菌陽性例を含めて未治療であった。このため全例で INH,EB,RFP による治療を 6 ヶ月以上行って気管気管支結核が癒痕化した後に再度気管支鏡を行って外科的治療の適応を検索した。

結核性気管気管支狭窄の狭窄部位は気管 1 例、気管分岐部 1 例、左主気管支 4 例である。左主気管支の狭窄部位の切除を行った後に気管支再建手術を行った症例は 3 例である。気管分岐部再建手術とともに右中葉

切除術を行った症例が 1 例である。気管の狭窄に対しステントチューブを挿入して狭窄部の開大を得た後にチューブを抜去した症例が 1 例、左主気管支入口部に狭窄はあるものの日常生活に十分な肺機能があるために化学療法を行った後に経過観察している症例が 1 例である。また手術を行った 4 例中 3 例は術前に著明な喘鳴があり、喘息と診断されていたが術後は 3 例とも喘鳴は消失している。手術を行った 4 例のうち残りの 1 例は気管支狭窄で無気肺に陥っていたため、喘鳴は聴取されなかった。気管気管支再建手術を行った 4 例では吻合部狭窄や縫合不全など合併症を経験せずに最長 10 年以上が経過しているが全例健在である。

気管気管支結核症例では気管気管支再建手術を行って可能な限り狭窄部末梢の肺機能を温存すべきであると思われた。最近では排菌のない結核疾患でさえ診療することをためらう若い先生が多くみられることから、結核による気管気管支狭窄に対する手術手技を若き外科医に伝えることが肝要と思われた。

剥皮術の伝承（急性膿胸手術、中皮腫手術）

長谷川 誠紀（兵庫医科大学 呼吸器外科）

肺剥皮術（decortication of the lung）は Delorme と Fowler により主として結核性膿胸に対する治療として 19 世紀末に開発された。彼らの手法は VATS 時代になっても、そして 21 世紀を迎えても脈々として受け継がれている。

しかし、ここで注意しなければならないことがある。継承され、進化し、新たな適応を得た肺剥皮術は、名称は同じでも 19 世紀の肺剥皮術とは全く別の手術になっているものもある。

壁側胸膜と臓側胸膜は連続しており、1 つ閉じられた「袋」を形成している。その「袋」の内部を胸腔と呼ぶ。胸腔の主な疾患は膿胸に代表される感染症と悪性胸膜中皮腫（malignant pleural mesothelioma、以下 MPM）に代表される悪性疾患である。これらの疾患に対する外科治療は、前者では「袋の内側」の郭清・浄化であり、後者では「袋」そのものの切除である。

（1）急性膿胸

急性膿胸に対する外科治療は胸腔鏡（以下、VATS）導入により最大の恩恵を得た手術の 1 つである。VATS 以前は開胸下に鋭匙やガーゼなどによる醜膿胸膜搔爬と胸腔内洗浄が行われたが、これは急性膿胸を来すような compromised host にとっては大きな侵襲であった。そのため、ハイリスク患者では手術を回避するため長期ドレナージが行われ、結果として慢性膿胸の段階に移行してしまうケースがあった。VATS 時代になると手術が非常に低侵襲で施行できるようになったため、膿胸が疑われる患者ではドレナージに長期間を費やすことなく、診断と治療を兼ねて VATS 膿胸廓清術が施行されるようになった。急性膿胸手術の主目的は debris の除去と多房化した胸腔の一腔化による肺の完全再膨張であり、ここでは肺の剥皮は行われない。

（2）MPM に対する胸膜切除/肺剥皮術（pleurectomy/decortication、以下 P/D）

P/D の目的は、MPM に対するもう一つの術式である胸膜肺全摘術（extrapleural pneumonectomy: EPP）と同様に、腫瘍の肉眼的完全切除（macroscopic complete resection: MCR）、すなわち R1 切除である^{1,2}。したがって、2 つの術式は共に cytoreductive surgery と呼ばれ、根治術（radical surgery=R0 切除）とは区別される。

2011 年に国際肺癌学会病期分類委員会および国際中皮腫学会から共同で consensus report が発表された³。この報告による P/D の定義は以下の通りである。Extended P/D: 壁側臓側胸膜とともに横隔膜および/または心膜を切除して MCR を達成すること。P/D は R1 切除手術なので、「radical P/D」という用語は用いるべきでない。

P/D: 横隔膜・心膜の切除を伴わずに壁側臓側胸膜切除によって MCR を達成すること。

Partial pleurectomy: 肉眼的な腫瘍残存を伴って壁側および/または臓側胸膜の一部を切除すること。姑息術あるいは診断目的に行われる。

悪性疾患に対する壁側胸膜切除術は 1960 年代にまで遡ることができるが⁴、壁側に加えて臓側胸膜の切除まで行われる術式が確立されたのは 1990 年代と思わ

れる⁵。臓側胸膜切除導入が後年になったのは比較的容易に剥離・切除が出来る壁側胸膜と異なり、臓側胸膜切除術の難易度が高く、また術後のエアリークなど合併症が多かったためかと想像される。

極めて重要なことは、前述のように、MPM における剥皮術が膿胸手術における剥皮術とは全く異なることである。P/D における「decortication」は実は真の「剥皮」ではない。なぜなら、膿胸における剥皮術は胸膜肺脈の切除であって胸膜は温存されるのに対して、胸膜腫瘍に対する剥皮術は胸膜切除であるからである⁶。悪性腫瘍に対する手術であるため鋭的剥離は基本的には不可。臓側胸膜の肺実質からの剥離は、臓側胸膜を把持しながら（肺実質には極力触れずに）肺実質を押し出す様にして行う。微妙な力加減を要する上に長時間の手術となるため、集中力と熟練を要する。壁側臓側共に 100% 切除が基本的であるが、肉眼病変のない臓側胸膜まで 100% 切除が必要か否かについては議論がある。

我が国では P/D に関する多施設共同臨床試験が 2013 年秋に症例集積を終え、その結果が注目されている⁷。

文献

1. Rusch V, Baldini EH, Bueno R, et al. The role of surgical cytoreduction in the treatment of malignant pleural mesothelioma: Meeting Summary of the International Mesothelioma Interest Group Congress, September 11-14, 2012, Boston, Mass. J Thorac Cardiovasc Surg 2013;145:909-10.
2. Sugarbaker DJ. Macroscopic complete resection: the goal of primary surgery in multimodality therapy for pleural mesothelioma. J Thorac Oncol 2006;1:175-6.
3. Rice D, Rusch VW, Pass H, et al. Recommendations for Uniform Definitions of Surgical Techniques for Malignant Pleural Mesothelioma. A Consensus Report of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. J Thorac Oncol 2011;6:1304-12.
4. Jensik R, Cagle JE, Jr., Milloy F, et al. Pleurectomy in the Treatment of Pleural Effusion Due to Metastatic Malignancy. J Thorac Cardiovasc Surg 1963;46:322-30.
5. Rusch V, Saltz L, Venkatraman E, et al. A phase II trial of pleurectomy/decortication followed by intrapleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 1994;12:1156-63.
6. 現代外科学大系 30A p47-100「胸膜 III 炎症」香月武人著、木本誠二編 中山書店 1968
7. Shimokawa M, Hasegawa S, Fukuoka K, et al. A feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by pleurectomy/decortication aimed at macroscopic complete resection for malignant pleural mesothelioma. Jpn J Clin Oncol 2013;43:575-8.

肺アスペルギルス症の最新の動向と外科治療の役割 —肺結核外科から伝承すべき手術手技—

遠藤 俊輔 (自治医科大学 外科学講座 呼吸器外科学部門)

【背景】

1970年代後半からのSMを中心とした抗結核薬療法の導入により、難治性肺結核症例や手術適応症例が減少するとともに、肺結核症から二次的に発症した肺アスペルギルス症は減少した。一方、高齢化に伴うCOPDや間質性肺炎に合併した肺アスペルギルス症が増加しているばかりでなく、肺癌術後の残存不良肺や分子標的薬・抗癌薬・放射線治療による荒無肺に二次的に発生した肺アスペルギルス症も近年多く見られるようになった。また造血器腫瘍治療や免疫抑制剤治療に伴う侵襲性肺アスペルギルス症も登場してきた。一方、治療の面では2000年代から導入された抗真菌薬の登場により同症に対する外科治療の適応も大きく変遷しつつある。しかしながら肺アスペルギルス症の制御がしやすくなったとはいえ、発症する基礎となる空洞性病変が残存する以上、真菌を完治することが難しいのが現状である。このような空洞性病巣をベースに発症する肺アスペルギルス症に対する外科治療戦略は肺結核外科治療が基本となっている。今回は、2004年までに当科で外科治療を行った肺アスペルギルス症と新規抗真菌薬が導入された2005年以降の症例とを対比させながら同症に対する外科治療戦略について論じる。

【背景】

検診やCT検査の普及により無症状で発見される症例が多くなっている。いわゆる空洞性病変内に発生した無症候性の菌球型症例ばかりでなく、COPDやIPの嚢胞性病変に無症候性でかつ進行性に経過するCNPA型の肺アスペルギルス症も見られるようになってきた。また近年では肺癌外科治療成績の向上により、肺癌術後の死腔内に発生した肺アスペルギルス症も増えてきている。さらに造血器悪性腫瘍治療における骨髄移植への橋渡し治療中に発症する侵襲性の肺アスペルギルス症に対する外科治療適応症例も増えている。どの病型にせよ早期の診断と抗真菌薬の高い治療効果により致死的な大量咯血を発症する症例は減少している一方、慢性化している肺アスペルギルス症例が増加している。

【手術療法】

患者の心肺機能を含む全身状態と行うべき手術の難度に応じて姑息手術か根治手術を行うかを定める。特にCNPA型肺アスペルギルス症を呈する症例は、全身状態が不良であるばかりでなく、肺門に高度な癒着や血管増生が見られ、根治を目指せない症例が多い。一方、無症状の菌球型症例や造血器腫瘍に伴うIPA症例は基礎肺疾患もなく根治手術は比較的易しく、場合によっては胸腔鏡手術で低侵襲に切除できる症例もある。

【根治手術】

区域・肺葉切除以下で切除し得たのが30例で2004年までは20例で、2005年以降の症例では10例で、VATSで手術を完遂した症例もある。複合肺葉切除または肺全摘術を要したものは17例で2004年までは11例で2005年以降の症例では6例あった。この内、胸壁合併切除を要した症例は2004年までは6例で、近年では4例であった。

【姑息手術】

全身状態と、病巣の状況から姑息手術となったものは全期間中15例で、内訳は開窓術8例。筋肉充填・胸郭成形術7例であった。

【術後合併症】

根治術の6例に発症した。術後胸腔内出血にて再開胸止血2例、膿胸1例、気管支胸腔瘻1例、呼吸不全3例、脳梗塞1例であった。姑息術の15例中3例に呼吸不全を発症した。

【これからの治療戦略】

菌球型症例や基礎肺疾患を持たないIPA型症例では低侵襲なVATS治療により早急に手術を計画する。全身状態の良好なCNPA型症例では、抗真菌薬を併用しながら根治的な手術を目指す。この際には、病巣の完全切除と術後の死腔縮小を目指して胸壁合併切除術も考慮する。全身状態が不良な症例では、抗真菌薬を併用しながら姑息的な治療を考慮する。術後QOLを極度に低下させる開窓術はできる限り回避すべきである。

シンポジウム6 地域の状況に基づいた結核対策

座長の言葉

阿彦 忠之 (山形県健康福祉部 衛生研究所)
加藤 誠也 (結核予防会結核研究所)

日本の活動性結核患者数は徐々に減少を続けており、2012年の統計でわが国の結核罹患率は人口10万対16.6になったが、自治体間で4倍以上の差がある。低い方では長野県、宮城県、福島県、山形県、政令指定都市で札幌市が、罹患率が人口10万対10以下の低まん延状態になった。それに続く多くの都道府県があり、これらの地域における罹患率の推移は様々で、対策を怠っているとは考えられないが、順調に減少しない時期を経験することもある。さらに社会経済的弱者をはじめとするハイリスクグループが集まる大都市等の罹患率が高い地域が存在している。この罹患率の違いは、高齢化率の違いに代表される人口構造、既感染発病が多いと考えられる高齢世代が生き抜いてきた時代における地域のまん延状況 (= 感染危険)、ハイリスク集団とされるホームレス、日雇い労務者、高蔓延国出身者などの動向、不特定多数の人が集まる場所など「感染の場」の存在、対策への取り組みなど多くの要因が複雑に関わっているものと考えられる。

このようなわが国の状況を踏まえながら、今後の低まん延状態を迎えるにあたって、2011年に厚生労働省が策定した「結核に関する特定感染症予防指針」(以下「予防指針」)には、これまで提唱されてきた対策に加えて、新たなポイントとして、薬剤感受性検査及び分子疫学的手法からなる病原体サーベイランスの構築、有症状時の早期受診勧奨、ハイリスクグループ対策、発症のリスクに応じた効率的な健診、接触者健診の強化、潜在性結核感染症治療の積極的推進、医療提供体制の再構築、地域連携体制の強化等が掲げられている。このように、それぞれの地域における罹患状況やその要因等に応じて対策のあり方は異なっていると考えられる。

以上のようなことを踏まえて、本シンポジウムでは以下の5人のシンポジストにそれぞれの視点から地域の状況を考察するための発表をお願いした。

結核予防会結核研究所疫学情報センター内村和広先生には「結核罹患状況の地域差・その要因」として、全国的な視点から地域による罹患の動向や特徴を俯瞰し、その違いをもたらす要因を分析・発表していただく。

続いて、結核予防会結核研究所臨床疫学部泉清彦先生に「GISを用いた医療提供体制の分析」として「予防指針」において課題の一つに挙げられた医療提供体制の再編成に関連して、地域において大きな違いがある医療提供体制の現状を、近年、医療分野において応用の検討が行われている地理情報システム (Geographic Information System: GIS) を用いて分析することによって、地域の状況や課題を明らかにできることを示していただく。

都市にはそれぞれ特有の結核問題が存在する。東京都は1980年代には日本の中でも罹患率は低い方に属していたが、徐々に順位を上げて、現在は大阪に次ぐ罹患率となった。東京都福祉保健局健康安全部感染症対策課 渡瀬博俊先生には「都市における対策の課題」として、東京の罹患率が高くなった要因と今後の対策として進めようとしている計画等について発表をお願いする。

わが国の多くの地域で高齢化が進んだ地方の都道府県において、罹患率の低下が進まない時期を経験する場合もある。福井県福井健康福祉センター宮下裕文先生には「地方における対策の課題」として、既にその時期を脱した福井県において罹患率の推移やその要因、さらに高齢化を踏まえた今後の対策等について発表をお願いする。

最後に阿彦は2012年の結核罹患率は人口10.0と低まん延の入り口に立った山形県から「低まん延状況における対策の推進」として結核感染・発病の背景因子や患者発見方策等に関する課題を明らかにしながら、今後の対策、全県的に実施している分子疫学調査研究の成果についてお示しする。

本シンポジウムはそれぞれの地域の罹患状況の違いを生じさせた原因に迫るとともに、それに応じた結核対策のあり方・問題点などを様々な角度から考察する機会としたいと考えており、参加いただく皆様の地域における課題と対策のあり方を検討するためのお役に立てれば幸いである。

結核罹患状況の地域差とその要因 —都道府県別罹患率推移より—

内村 和広 (結核予防会結核研究所)

はじめに

2012年の日本の結核罹患率は人口10万人対16.7であり、10年間で35.3%減少した。年間減少率にすると1年間で4.3%の減少である。一方、47都道府県別に罹患率をみると、2002年の最大が47.2、最小が12.5で格差は3.8倍、2012年は最大が28.0、最小が8.9で格差は3.1倍であった。

また、都道府県別の罹患率動向をみると、地域による特色がみられた。そこで、都道府県別の罹患率動向のパターンを示し、地域差の要因を検討した。

結核高蔓延時代の影響

戦前の結核罹患状況を信頼性のある数字で把握するのは難しい。そこで死因統計による都道府県別結核死亡率により戦前の結核蔓延を推測すると、1935年の結核死亡率で最も高かったのは石川県、以下、京都、大阪、北海道、兵庫であった。1935年の結核死亡率順位と現在の結核罹患率順位との間には相関係数で0.5~0.6程度の相関がみられる。過去の結核高蔓延時代の地域差の影響が現在の結核罹患に及んでいるといえる。

都道府県別の罹患率動向のパターン

しかし過去に高結核死亡率地域であった北海道は罹患率を順調に下げ、罹患率低位県のひとつとなっており、単純に過去の結核蔓延状況だけが要因でないことも確かである。青木⁽¹⁾は1962年から2004年までの47都道府県別結核罹患率順位により相対的な変動を調べ、その動向を大きく3群(小分類で6群)にパターン化して、要因を検討した。ここでは青木の分類を踏襲して、さらに2012年までの罹患率順位を追加してパターンの再検討を行なった。

A-1: 対象時期全体を通じて罹患率順位低位で推移。山梨、長野、群馬、新潟が該当。

A-2: 対象時期全体で順位低位化がみられた。北海道、青森、岩手、宮城、山形、福島、福井。

A-3: 1990年代より順位低位化がみられた。秋田、広島、香川、高知、宮崎。このうち秋田は特別なパターンで1962年は再低位県であったがその後上昇が続き1989年に10位となったがその後再び低下した。

B: 罹患率順位中位を変位、またはパターン化が難しい。栃木、富山、石川、静岡、滋賀、鳥取、島根、山口、愛媛。

C-1: 1980年後期から90年代以降、罹患率順位の上昇(高位化)がみられた。茨城、埼玉、千葉、東京、神奈川、愛知、奈良。

C-1V: 1980年後期から90年代前半までは順調に低位化が続いてきたがその後反転し上昇がみられた(V字型)。三重、岡山、佐賀、熊本、大分、沖縄。

C-2: 対象時期全体を通じて罹患率順位高位で推移。岐阜、京都、大阪、兵庫、和歌山、徳島、福岡、長崎、鹿児島。

変動、地域差の要因高齢化

現在、日本人口の高齢化率をさらに上回る高齢化が結核患者でおこっており、日本の結核の最大の課題のひとつである。ただし、1980年や1990年の罹患率と2012年の罹患率との間の減少率と各都道府県の高齢者人口割合との間には高い相関がみられた(高齢化割合の高い地域の罹患率減少が大きい)。これは大きな罹患率動向としては高齢化割合の大きい非都市部で大きな罹患率の減少が起きてきたことを示唆している。しかし、2000年以降の結核罹患率減少率と高齢化割合との相関はみられなくなった。

都市化、社会的要因

パターンC-1に多くの都市化が進んでいる県が含まれた。首都圏とその周辺県は特にパターンが相似しており、東京を中心とする都市化とその影響の伝播が示唆された。東京は1960年代から80年代前半までは罹患率順位低位県のひとつであった。しかし、1980年代後半より順位の上昇が始まり現在は罹患率最上位県のひとつとなった。そして時期的にはやや遅れて周辺の千葉、埼玉、神奈川、茨城の各県も上昇傾向がみられた。都市化の指標に人口集中地区割合があるが、この人口集中地区割合と1980年や1990年の罹患率と2012年の罹患率との間の減少率とは逆相関がみられた。これも都市化が罹患状況に及ぼす影響の結果のひとつと考えられた。

さらに、失業率や生活保護率といった社会、経済的要素の結核罹患に及ぼす影響も考えられた。これらふたつの要因は結核罹患率と相関を示すが、失業率と生活保護率は互いに高い相関を示した。多変量解析の結果では生活保護率がより強い要因として示された。

さらなる要因

罹患率動向の大きな推移としては、結核高蔓延時代の影響と都市化の要因が考えられた。しかし、2000年以降の推移はさらなる要因の影響が示唆された。特に傾向が反転したA3やC-1Vの地域を調べることがさらなる要因の解明へとつながると考えられる。

日本の結核低蔓延化をひかえ、結核罹患の偏在化と地域の特性に即した結核対策へと移行していくために、罹患地域差の要因研究が重要と考える。

(1) 青木正和: 世界の結核、日本の結核. 結核. 2006; 81: 623-629

GISを用いた結核医療の地域差とアクセシビリティの検討

泉 清彦 (結核予防会結核研究所 臨床疫学部)

【緒言】2012年の全結核罹患率は人口10万対16.7であったが、大阪市では42.7、長野県では9.5と格差があった。結核医療提供についても5県で結核病床を有する医療機関が県内に1つしかないなど、結核病床へのアクセスには地域差が見られる。国は、結核に関する特定感染症予防指針で医療提供体制の再編成の必要性を示しており、都道府県毎に対応が求められている。疾病分布の解析や医療資源配分の分野では、近年GIS(地理情報システム)の有用性が認識されており、本研究において結核医療分析へのGISの応用を試みる。

【目的】結核医療に関する需要供給とアクセシビリティの地域差を検討するため、GISの有用性を検証する。

【方法】2011年の結核医療の需給状況とアクセシビリティについてGISを用いて情報の視覚化と分析を試みた。需要分析:2011年喀痰塗末陽性結核罹患率(以後、塗抹陽性罹患率)、供給分析:2011年の結核病床を有する医療機関を、全国349カ所の2次医療圏ごとに分析した。また、DID人口割合*に応じて2次医療圏の需給指標を比較した。アクセシビリティ分析:次の指標を用い都道府県ごとに分析した。1)機会指標:塗抹陽性患者数対結核許可病床数を都道府県ごとに算出。2)距離指標:全国市区町村(2,372カ所)の面積重心から最も近い結核病床を持つ病院までの距離を算出し、都道府県ごとに平均距離を集計。空間分析にはArc Map10を、統計分析にはSTATA10を使用した。尚、分析ごとに疫学地図を作成した。

*DID(Densely Inhabited District)とは1)基本単位区で4000人/km²以上の区が連続している、2)隣接区との合計人口が5000人以上の基準を満たす人口集中地区。DID人口割合とは「地域内のDIDに住む人口」を「地域の全人口」で除して得られる指標値。

【結果】需要分析:2次医療圏ごとの塗抹陽性罹患率は、平均値6.3(最小値0-最大値21.7)、65歳以上では平均17.4(0-62.0)であった。全国的には西日本で高罹患率地域が多く見られた。一方、標準偏差(SD)を見ていくと、県内の2次医療圏ごとの差が大きかったのは徳島県のSD7.5(塗抹陽性罹患率13.0、4.4-21.7)、65歳以上では更に差が大きく、SD22.9(塗抹陽性罹患率34.7)、最小値6.3と最大値62.0の差は9.8倍であった。尚、2次医療圏ごとの集計から算出した罹患率の為、一般的な統計値との誤差がある。供給分析:全国の結核許可病床数(以後、結核病床)は6,998

であり、349カ所の2次医療圏の51%に当たる178カ所で結核病床が無かった。また、DID人口割合と、塗抹陽性罹患率及び結核病床数には比例関係が見られた。アクセシビリティ分析:機会指標では人口10万対結核病床数の全国都道府県の平均値は6.69床、最大は高知県22.41、最小は宮城県0.52であった。塗抹陽性患者数対結核病床数の全国平均は1.13床となり、最大は岩手県3.11、最小は宮崎県0.16であった。距離指標は全国平均22.5kmであり、最小値は大阪府で7.6km、最大値は北海道の56.9kmであった。

【考察】算出した指標値及び疫学地図により、需給指標とアクセシビリティには様々な地域差が確認された。しかし、本分析では結核許可病床数を使用したため、現状を過大評価している可能性がある。また、距離指標は隣県に最寄りの病院がある場合、県境を越えて距離を測定しているので解釈に注意が必要である。首都圏及び近畿圏の都道府県では、距離指標は平均より良いが、機会指標は平均値より低い県が多く、近隣に病床は多いが患者対病床数が比較的低い傾向が見られた。一方、北海道や鹿児島県などでは機会指標は非常に良いが、広大な県面積や離島の影響を受けて距離指標が他県に比べて高い結果となった。これらの地域では県内に患者対病床数の絶対数はあるが、病床保有病院数やその配置によって距離アクセスが悪くなる傾向にある。一般に保健医療アクセシビリティは、医療機関までの距離や病床数などの要因の加え、受療行動によっても変化する。つまり、医療機関の質や評判、患者収入、居住地などにより受療行動は決定されている。しかし、結核医療の場合は、法律で定められた入院勧告に従って、特定の病院に感染性が消失するまでの期間入院することになる。患者の行動の自由と、医療機関の選択の自由が制限された上での入院となり、一層患者負担を減らす努力が必要となる。また、塗抹陽性患者の67.7%が65歳以上であり、高齢者の入院期間は長く入院中の精神疾患等が問題視されている。高齢患者の認知症の進行とそれに伴うADL低下を防ぐためには家族の協力が不可欠であり、患者家族にとってのアクセスも重要である。本研究では、GISを利用することで罹患率及び医療機関の地理的分布、アクセスの格差を視覚的、定量的に示すことができた。今後は地域毎の状況を詳しく分析していくことが必要である。

東京都の結核罹患状況と「東京都結核対策推進プラン 2012」

渡瀬 博俊（東京都福祉保健局 健康安全部 感染症対策課）

はじめに

東京都においては、人口や産業の集積や多様な就労形態や生活様式が営まれている大都市であることを背景として、現代型・都市型の結核罹患状況となっている。その特徴として、20代から40代の比較的若い世代での発病が継続していること、住所不定者や外国人からの発病等があげられ、課題解決に向けた取組の強化を図る必要がある。

東京都の結核罹患状況について

平成24年の東京都の新規登録結核患者数は2874人（前年比-148人）となり、はじめて年間3000人を下回った。また人口10万人あたりの罹患率21.7（同-1.0）は、全国と同様の減少トレンドとなっている。しかしながら、全国の都道府県別の罹患率では2番目に高いこと、また新規登録喀痰塗抹陽性者数は1076人（前年比-14人）で、減少幅は小さく、集団感染の発生リスクを含め、患者周囲の者への感染リスクは依然として高いと考えられる。また都内の罹患率は、地域により大きな差がある。

東京都の結核対策の経緯

平成17年4月の改正結核予防法施行により、都では同年12月に「東京都結核予防計画」を策定した。さらに平成19年3月には、予防計画実現に向けた行動計画として、「東京都結核予防推進プラン」を策定し、同プランに基づいた対策を推進した。「東京都結核予防計画」では、平成22年までに達成すべき3つの目標として、生後6ヶ月までのBCG接種率を95%以上にすること、DOTSの推進により、治療失敗・脱落率を5%以下にすること、人口10万人あたりの結核罹患率を27以下に引き下げることあげた。これら

の目標値については、各保健所での取組を進めることで、予定年度までに達成することができた。その後、平成23年5月に国の「結核に関する特定感染症予防指針」の改正と対策の中で出てきた新たな課題への対応を含め、平成24年7月に「東京都結核対策推進プラン2012」として、行動計画を新たにまとめた。

東京都結核対策推進プラン2012

東京都結核対策推進プラン2012では、「予防対策の徹底」、「適切な医療の提供」、「施策を支える基礎的取組」の3つの戦略の下、BCG接種の徹底、接触者健診の適切な実施、適切な診断・検査の徹底、重点対象者対策の強化、適切な医療の確保・徹底、治療が困難な結核患者への対応、サーベイランスの強化、人材育成の8プランの取組を推進することとした。これらの取組の評価のため、平成27年までを対象に具体的な目標として、以下の9つを設定した。

- 1) BCG接種対象年齢における接種率を99%以上
- 2) 人口10万人あたりの罹患率19以下
- 3) 全結核患者に対するDOTS実施率95%以上
- 4) 潜在性結核感染症治療対象者の治療完了者85%以上
- 5) 治療失敗・脱落率5%以下
- 6) 再治療患者7%以下
- 7) 喀痰塗抹陽性の肺結核患者の判定不能割合5%以下
- 8) 保健所における培養検査結果の把握割合95%以上
- 9) 保健所における培養陽性中の薬剤感受性検査結果の把握割合95%以上

これらの新たな目標値の達成状況について、各保健所に情報提供を行ない、地域の実情に応じた都・保健所の取組を一層強化し、結核対策の推進に生かすよう働きかけ、計画期間内での目標達成を目指している。

地方における対策の課題

宮下 裕文（福井県福井健康福祉センター）

1 福井県の結核

福井県の2012年の罹患率は12.4で全国15.9より低率である。1962年からの大まかな罹患率は、全国を上回る値で推移し、80年代後半から全国を下回り、以後勾配を緩やかにしながらも減少傾向にある。しかしここ10年余りの推移は「足踏み」とも言える緩やかな減少である。

感染源となる喀痰塗抹陽性肺結核罹患率、並びに結核死亡率も同様の傾向で全国よりわずかに低い。しかし新規登録患者中65歳以上の割合となると74.75%で、全国の平均を上回る値を示している。2008年は全国56.7%に対して福井県67.8%となっており、この傾向は1998年からほぼ一定しており、高齢者割合が高い特徴がある。統計では、福井県の65歳人口割合は全国とほぼ変わりなく、高齢化率26.0%で、全国の推移と軌を同じくしている。

これら高齢患者の中でも喀痰塗沫または培養陽性患者（以下開放性肺結核）にフォーカスして対策を検討したい。地方における若年世代の感染対策では重要な感染源の一つであるからだ。当保健所管内で平成22年～平成24年の開放性肺結核患者は全年齢で52人中43人（82.6%）が65歳以上の高齢者である。またこの高齢者43人中25人（58.1%）が、昭和20年代～昭和40年代前半に本人及び家族に、結核を考えるエピソード（肺病、肋膜炎、肺尖カタル、慢性肺炎、小児肺炎、カリエスの病名を含む）があった。こうした高齢者割合の高い特徴を生み出した背景を、本県の結核史より考察した。

福井県は、記録が残る明治27年以後、比較する指標は時代により異なるが、結核死亡率、有病率、罹患率が全国でも高かった。本県で結核が猖獗きわめた要因については、白崎昭一郎氏の書かれた「福井県を中心とした結核の消長」に、詳細な資料と論考が残されている。この論考の中で、当県の結核発生の趨勢は、織物業発展の仕方との関連性が高いとしている。

結核史にみる本県の特徴は、昭和初期女子の結核死亡率は、男子より高かった。全国的にも昭和6年まで女子の結核死亡率は男子よりも優位にあるが、昭和七年に全国では男女の結核死亡率は逆転した。戦時色が濃厚になるにつれて、男子の結核死亡率が上昇して女子を追い抜くのである。しかし本県では、昭和10年時点でも女子の結核死亡率の方が高かった。

いま一つの特徴は、郡部の結核死亡率が市部よりも高かった点にある。福井県の織物業の地域的な様相を見ると、大正終わりから、それまで中心であった福井

市の比重が低下し、複数の郡部で発展が著明になった。郡部における結核死亡率の高さは、こうした機業の拡散と表裏の関係にあり、県内に結核も広く拡散した。青少年層の結核死亡率を高めたのは、県内外での織物工場労働が初感染結核を進展させたためとしている。終戦前後の社会的混乱と日本産業の潰滅は、こうした工場での労働を不可能とした。これが青少年層の劇的な結核死亡率低下につながっているのではないかと考察している。その後昭和33年には、患者は中高年齢層にピークを移す。

その分布曲線から、当時の潜在性結核感染者の分布を、縦軸を数倍にしてトレースできるとすれば、現在の内因性再燃を主とした、高齢者患者の割合の高さの要因の一部分は説明できる。

2 福井県の結核対策と課題

平成17年県は「福井県結核・感染症対策指針」を定め、以後国の指針に準拠しての改正を24年に行っているが、本県の特徴である高齢者に対する更なる対策の強化が必要である。社会福祉施設に関して定期健診の実施率は良好であるが、今後は、在宅高齢者の利用頻度が高い介護保険の在宅サービス、慢性疾患での通院、入院等の機関に、結核患者発見のゲートキーパー的存在になって貰える啓発が必要と考える。当保健所管内で平成22年～平成24年までの65歳以上の開放性肺結核患者43人中39人（90.6%）は、上記の何れかを、利用している実態に基づき着想している。特に通所介護事業所の数は221施設で、過去10年で約2倍強の増加をみている。従前の施設入所者対策の徹底に加え、在宅サービス利用時の状態変化から受療を促し、患者発見契機を増やせないかと考える。その際、患者の既往、家族歴の把握は重要であるが、「結核」の病名は時期、地域で変遷があることを考慮して問診すべきである。また医療に関してはdoctor's delayは短く、標準治療の徹底も為されている。これらは県内6ヶ所の結核診査会が、平成17年に全県一か所に集約した成果と考えられる。若年の新規LTBIのほとんどが、高齢の開放性肺結核患者の接触者健診で発見されている。この現状は看過出来ない。2020年までの過渡的な課題であるとしても、地方では今日的課題である。検診発見例は少なく、呼吸器症状に乏しく、画像でも非好発部位に陰影がみられる等、非典型的な病像を呈する高齢者結核の早期発見は容易ではないが、「足踏み」状態から脱却に向け歩みを進めたい。

低蔓延地域における結核対策の推進

阿彦 忠之（山形県健康福祉部 衛生研究所）

【はじめに】山形県は、結核罹患率（2012年：人口10万対9.99）が低く、かつ、結核患者全体に占める高齢患者の割合が非常に高い地域である。わが国が結核の中蔓延国から低蔓延国への過渡期にあるなかで、全国の多くの地方都市や地域では近い将来、山形県と同様の疫学的状況を迎えると推定される。そこで山形県を国内低蔓延地域のモデルとして、最近の結核感染・発病の背景因子や患者発見方策等に関する課題を明らかにしながら、低蔓延地域における効果的な結核対策のあり方について考察する。

【方法】山形県における2009～2011年（3年間）の菌陽性肺結核新登録患者266人全員を対象に、保健所の協力を得て、結核感染・発病の背景因子や結核と診断されるまでの経緯などについて調査した。上記対象者のうち、培養結核菌株を入手できた184人の184株を対象としてVNTR分析を実施した。VNTR分析はJATA(12)領域を基本としつつ、これにJATA(15)3領域や超可変3領域などの12領域を加えた計24領域で実施した。VNTRパターンを菌株間で比較し、「24領域中23以上一致した場合」をクラスタ形成と定義し、各クラスタ内の患者間の関連性については、保健所による実地疫学調査結果と照合しながら検討した。また、2010年9月以降の接触者健診において、結核患者の濃厚接触者等に対しては年齢にかかわらずIGRA（すべてQFT-3G：以下、QFT）を積極的に実施し、その検査成績及びQFT陽性者の事後管理状況について分析した。

【結果と考察】国内低蔓延地域の山形県では、80歳以上の高齢者及び結核発病の危険因子（糖尿病、悪性腫瘍、免疫抑制剤治療など）を有する者への結核の偏在化が顕著であった。高齢者では、健診発見や有症状医療機関受診による発見ではなく、他疾患で受療中に実施した胸部X線検査等を契機として結核と診断された事例、及び病院や介護保険施設に入院・入所中の結核診断例が目立った。

24領域VNTR分析の結果、184株中49株（26.6%）が17クラスタを形成した。クラスタ形成率は患者の年齢が若いほど高かった。保健所による実地疫学調査

との組合せにより、明らかな関連性を認めた事例（重複あり）として、6クラスタ内に院内感染3事例、家族内感染3事例、高齢者施設内感染1事例を認めた。このうち、院内感染及び高齢者施設内感染の各1事例は、実地疫学調査のみでは見逃されていたもので、クラスタ形成が判明後に保健所で実地疫学調査を追加したことにより患者間の関連性（濃厚接触歴等）が明らかとなった。また、菌陽性例に対して網羅的にVNTR分析を実施することにより、未知の感染伝播の発見や新たな感染リスク集団の探知、及び集団感染の追跡にも役立つなど、結核菌分子疫学解析の高い有用性が確認された。さらに、80歳以上の高齢者でも最近の外来性感染（多くは再感染）による発病が珍しくなく、特に院内・施設内感染予防策の強化を求める結果が得られた。

県内の保健所が実施した接触者健診におけるQFT陽性率は7.3%であった。QFT陽性率は60歳を境に上昇傾向を認め、30歳代5.4%、40歳代4.9%、50歳代4.7%に対して、60歳代10.6%、70歳代15.3%、80歳以上で18.6%であった。このように高齢になるほどQFT陽性率が高くなる傾向を認めたものの、年齢別の結核推定既感染率よりもかなり低い値であり、過去の結核感染歴があってもQFT陽性とならない者が多いと推定された。事後管理状況をみると、39歳以下のQFT陽性者は全例、潜在性結核感染症（LTBI）または活動性結核患者として届出がなされていたが、40歳以上のQFT陽性者では、年齢が上がるほどLTBI未届出者の割合が高くなる傾向を認めた。「最近の感染」を反映したQFT陽性率が高齢者でも60歳未満と同程度と仮定すると、60歳代のQFT陽性者の2分の1（70歳代の陽性者の3分の1、80歳以上の陽性者の4分の1）は「最近の感染」と推定された。高齢者におけるIGRA陽性の解釈は結核患者との接触状況等を踏まえて慎重に行う必要があるものの、低蔓延地域では、結核患者との濃厚接触者歴のある高齢者に対してIGRA（QFT又はT-SPOT）を実施する意義は大きいと判断された。

シンポジウム7 結核サーベイランスの成果と展望

座長の言葉

大角 晃弘 (結核予防会結核研究所 臨床・疫学部/疫学情報センター)
松本 健二 (大阪市保健所)

日本結核病学会用語委員会編「新しい結核用語辞典」によると、サーベイランスとは、「結核の流行や対策の状況に関する情報の体系的かつ迅速な収集、解析、その結果を報道、伝達すること。一般には疾病の流行についてのこのような情報活動を指すが、結核の場合は治療結果を含むなど、対策の状況についての情報も扱うところが特色である」となっている。すなわち、結核サーベイランスは結核対策に結びつく重要な情報であり、かつ結核対策の効果判定の科学的根拠となる貴重なものである。したがって、結核サーベイランスの主たる目的は、結核対策のあり方を検討し、その効果を判定することの2つに集約できる。

わが国における結核患者に関する統計は、1883年(明治16年)以降、死因統計中に肺病死亡数が報告され、1899年(明治32年)以降、結核死亡統計で肺結核・腸結核・髄膜炎・その他に分けて報告されるようになった。第二次世界大戦後間もなく1947年(昭和22年)以降、結核患者届出数の報告が開始され、1961年(昭和36年)の結核患者登録制度開始に伴い、結核患者に関する詳しい情報が収集されるようになった。また、1953年(昭和28年)以降1973年(昭和48年)まで、5年ごとに計5回、結核実態調査が実施され、全国の結核患者の実態に関する情報が収集された。その後、沖縄県(1975年(昭和50年))、愛知県(1980年(昭和55年))、静岡県(1981年(昭和56年))の3県でコンピュータを用いた結核患者登録が試行され、1987年(昭和62年)には、全国の保健所・地方自治体・中央政府のコンピュータをオンラインで結んだ電子化結核患者登録システムが整備された(青木正和、「結核対策史」; 島尾忠男、「わが国の結核対策」. 財団法人結核予防会.)。この電子化結核患者登録システムは、1992年には治療中の使用薬剤名と検査結果等の入力項目が追加され、1998年には、結核患者分類変更に伴い、非結核性抗酸菌症を除外し、結核の診断と治療経過において胸部レントゲン写真所見の結果よりも菌検査所見を重視することが強調されるようになり、さらに治療開始6ヶ月後と9ヶ月後における治療成績を自動判定するシステムが導入された。2007年には、転出結核患者情報を転出元保健所から転入先保健所に自動転送することが可能となり、また治療成績自動判定システムにおいて、治療成績判定を主に治療終

了時の菌検査状況によって実施するように改訂された(Ohmori et al. 2012.)。2012年には、感染症サーベイランスシステム(NESID: National Epidemiological Surveillance of Infectious Disease)の改訂に伴い、保健所のコンピュータに保存されている結核登録患者情報が中央のデータベースに統合されて管理されるようになり、治療成績判定については、自動判定システムに追加して保健所の判断による判定が任意入力可能となった。

2012年におけるわが国の人口10万対全結核患者登録率は16.7であり、2030年までには、同率が10未満となることが推定される。第二次世界大戦前後の結核高蔓延時代から、結核低蔓延時代に移行するこの時期において、これまで構築されてきたわが国の結核サーベイランスシステムの具体的な成果について評価し、課題を明らかにした上、将来像についてより具体的に検討することは、非常に重要である。

今回のシンポジウムでは、結核研究所山内祐子先生と森亨先生からは、これまでの日本における結核サーベイランス構築過程とその主な成果、及び今後のより有益なシステム構築のための具体的な課題について提示して頂く。結核予防会結核研究所大角晃弘は、世界保健機構(WHO)や欧米諸国における結核サーベイランスの現状について紹介し、今後のわが国における結核サーベイランスのあり方について議論するための参考情報を提供する予定である。沖縄県健康増進課糸数公先生からは、沖縄県で毎年実施されている、沖縄県・保健所・医療機関・大学等の関係者からなる「沖縄県結核サーベイランス委員会」の結核対策への活用についての概要とその成果について紹介して頂く。東京都健康安全研究センター杉下由行先生からは、東京都における独自の結核患者に関する情報収集・共有システムと、そのシステムにおける結核サーベイランス情報の活用について紹介して頂く。結核予防会結核研究所御手洗聡先生からは、2011年に改正された「結核に関する特定感染症指針」に記載されている、病原体サーベイランス構築の必要性と現状の課題等について話題を提供して頂く。本シンポジウムが、今後のわが国における結核サーベイランスの更なる充実と結核対策改善のための十分な活用につながることを願うものである。

わが国の結核サーベイランスの成果と課題

山内 祐子、森 亨（結核研究所）

【わが国の結核対策の歩み】

結核問題、すなわち結核の流行および対策の実施の状況を常時把握し、対策政策に反映させるための情報の収集と分析がサーベイランスである。このために日本においてはまず1953年に第一回全国結核実態調査が実施された。標本調査により全国の結核のまん延状況や患者の社会経済的な問題、対策の状況を詳細に調べたもので、その結果は制定されたばかりの新結核予防法の実施に反映された。この調査はその後5年おきに1973年まで繰り返された。この間、結核患者登録制度の導入・充実が進められ、1962年にはほぼ現在の様な形の制度が整い、その中で保健所ごとに患者の情報を数個の集計表の形で都道府県、国に集める年末定期報告という情報システムが運営されるようになった。しかし当初は実態調査で発見される患者のうちすでに発見され保健所で管理されている患者の割合は21%程度と、登録からの情報には精度の制約も大きかった。しかしその後の有病率の顕著な低下に伴い調査の精度維持に必要な標本規模は大きくなり、1973年以降調査を繰り返すのは困難になった。そこで厚生省は、登録情報つまり年末報告によるサーベイランスの信頼性を確認すべく、1978年、83年に保健所の登録者から無作為に10分の1を抽出して、個々の患者に関する情報を「個人票」の様式で国に集め、これを分析した。この「登録者調査」によって、集計表ではない、個別患者情報の収集と分析の有用性、信頼性が確認された。

このような流れの中で、①従来行われてきた保健所からの集計表による報告（年末定期報告）の精度の向上とその活用、②登録患者の個別情報の電算データベース化とその都道府県や国レベルでの共有化による情報利用の精緻化、という2つの方向にむかって検討が進められた。後者については1972年に本土復帰した沖縄県と結核研究所の密接な協力関係のもとに試行が進められた。1976年に始まる沖縄県のシステムでは、結核患者発生届けを登録者の基本情報とし、医療費公費負担申請書、管理健診成績等を更新情報とする結核登録者データベースが構築された。1981年には沖縄県のシステムをモデルに、全県の電算化結核登録者データシステムが愛知県でも同時に開発・導入された。このような県レベルの経験に基づき、1987年厚生省は、保健所-都道府県-国という階層構造をもった登録者データベースの全国的ネットワークシステムの確立を目指すこととなった。以下、このシステムの導入後の変遷や経験された問題点についてまとめ、今後への課題について検討する。

【電算化サーベイランスシステムの歩み】

- ① 黎明期（1987 - 1991年）：国の原則は、システムの原理とモデルプログラムを提示し、これによって作られた保健所のデータベースの中から所定の個別情報を国に毎月および年末に伝送するよう求める、というものであった。
- ② 定着期Ⅰ（1992年～1997年）：都道府県・保健所の電算機のOSが統一され、国で作成したシステムが全国一律に使用することができるようになり、入出力作業・運用において全国が統一された。個人のデータ長の制限がなくなり、新たに履歴情報（病状・治療内容）を持ち、情報は以前のFDからハードディスクに格納することになった。
- ③ 定着期Ⅱ（1998年～2006年）：システムはWindows版で構築されるようになった。1996年の「結核症の活動性分類の改定」を取り込むデータベース様式の改定が行われた。さらに初めて、保健所による任意の入力項目として「コホート情報」が取り入れられた。
- ④ 発展期Ⅰ（2007年～2012年）：Webシステムが導入され（保健所システムは一部ローカルシステムを維持）、月報・年報等は、Webシステムから自動的に作成される。結核予防法の感染症法への統合に伴い、「感染症発生動向調査システム」にも一部結核患者情報の入力が行われるようになった。
- ⑤ 発展期Ⅱ（2013年～現在）：保健所システムも全てWebシステムに移行。「感染症発生動向調査システム（二類感染症結核）」と結核独自の情報システムの関連を整理した。

【課題】

- ① 現場によりフレンドリーなシステムの追求。これまでは全国一律、網羅的なものを追及し、保健所・県市の現場のニーズに応える融通のきくものから乖離してしまった感がある。セキュリティを確保しつつ、現場独自の入出力ができるシステムの可能性の検討。システム設計に現場の意見をさらに積極的に取り入れることも重要。
- ② mHealth（モバイル端末を入出力に応用する対人保健サービス）との連結。上記とも関連するが、たとえば、服薬確認や患者指導にモバイルを用いる場合など。
- ③ 主治医（医療機関）と保健所の連携へのシステムの利用（共有化）の拡大（これまで看護システムなどで一部施行してきた）。

結核サーベイランスの成果と展望

大角 晃弘 (結核予防会結核研究所 臨床・疫学部/疫学情報センター)

2. 世界の結核サーベイランスシステムの動向

「結核サーベイランスシステム」は、ある地域における結核患者の発生状況と患者ケアの状況とをモニタリングすることにより、結核患者の治療が完遂され、かつ、新たな結核菌感染と患者発生が予防されるための必要な情報を提供するシステムのことである。結核のサーベイランスにおいては、患者発生状況だけではなく、患者ケアの状況もモニタリングすることが重要な柱となっており、他の感染症サーベイランスと異なる点の一つである。わが国が人口10万対全結核患者登録率10未満の結核低蔓延状況に近づいている中、結核研究所臨床・疫学部では、今後のわが国の結核サーベイランスシステムのあり方についてより具体的に検討するために、諸外国における結核サーベイランスシステムに関する情報を収集している。

世界保健機構(WHO)は、WHO Global Task Force on Tuberculosis Impact Measurementが中心となり、“The checklist of standards and benchmarks for TB surveillance and vital registration systems”を作成している(本チェックリストは、2013年末時点では一般公開されていないが、2.4.1版が関係者間に資料として配布されており、入手可能である)。その目的は、各国の結核サーベイランスシステムが結核患者の発生と死亡の状況を正確に把握する能力について評価し、改善されるべき点について明らかにすることである。

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)は、2005年に欧州30カ国からなるEuropean Community/European Economic Area(欧州共同体/欧州経済領域、EC/EEA)における49の感染症患者の発生状況に関するモニタリングを行い、欧州における感染症予防に資することを目的として設立された組織である。そのうち結核サーベイランスは、“Tuberculosis data to the European Surveillance System (TESSy)”として、各参加国から送信される結核患者情報が収集・管理されている。本システムで収集・管理されている情報は、各国における結核サーベイランスシステムで保有している情報から抽出された57項目(2013年末時点)であり、予め登録された

各国の結核サーベイランス情報管理担当者が、インターネットを介して情報を送信している。精度管理として、送信された情報内容の整合性検討は、情報送信時の自動照合・情報送信後のECDC結核サーベイランス情報担当者による照合によって行われている。2013年以降は、2010年から開始された結核菌薬剤感受性試験結果の情報にさらに追加して、多剤耐性結核菌の遺伝子型情報(北京型・スポリゴタイプピング型・24MIRU-VNTR型・IS6110-RFLP型)の収集を開始している。

英国では、“Enhanced Tuberculosis Surveillance System (ETS)”として、全国の結核クリニック・NHS病院・抗酸菌検査センター(全国6か所、2013年末時点)・英国公衆衛生局(Public Health England, PHE)を連結した登録結核患者情報管理システムが構築されており、PHE Colindaleが同システムの管理責任を負っている。全国で分離培養される抗酸菌情報は、Mycobnetとして抗酸菌検査センター間で情報管理されているが、2013年以降は抗酸菌情報も、ETSに統合されて随時抗酸菌情報と登録結核患者情報とが照合されている。この抗酸菌情報と登録結核患者情報との照合は、ETSへの抗酸菌情報入力時にコンピュータにより自動で行われ、結核クリニックにおけるETS情報管理担当者が、患者に該当する菌情報を選択している。ETSで収集・管理されている情報項目数は287(2013年末時点)であり、患者基本個人情報(含性別・年齢・職業・出身国・結核発病危険因子等)、結核診断時臨床情報(含む結核部位・菌情報・薬剤感受性試験・菌遺伝子型情報・結核の診断と治療既往歴・治療内容等)、治療開始後12ヶ月目・24ヶ月目・36ヶ月目の治療成績等を含む包括的な情報を管理している。

本シンポジウムでは、WHOによる結核サーベイランスシステム評価指標を用いてわが国の結核サーベイランスシステムの評価を試行した結果と、ECDCによる欧州の結核サーベイランス構築状況、及び英国等の欧米諸国における国レベルでの結核サーベイランス構築状況とから、わが国における今後の結核サーベイランスシステムのあり方について、参加者の皆様と共に考える機会としたい。

沖縄県結核サーベイランス委員会について

糸数 公（沖縄県福祉保健部 健康増進課）

沖縄県では、結核予防会結核研究所の支援のもと、毎年沖縄県結核サーベイランス委員会を開催している。同委員会では、県内の結核発生動向調査のデータをもとに、効果的かつ効率的な対策を検討し、関連する指標の改善等の成果をあげてきた。本シンポジウムにおいて、同委員会の概要について報告する。

委員会が開かれた経緯としては、沖縄県が1972年5月に日本復帰し本土の結核予防法に移行するにあたり、結核研究所に協力を要請して実態把握のための調査を実施した。また、当時保健所に登録されていた患者の登録者調査を実施した。これらの調査結果を分析するため、1976年に沖縄県結核サーベイランス実施研究会が設置され、1980年からは沖縄県結核サーベイランス委員会として実施され、今日に至っている。開催頻度については、当初は年4回であったが、その後年2回となり、平成20年以降は年1回の開催となっている。

委員の構成は、設置当初より結核研究所より2名を派遣していただき、県内委員としては、結核予防会沖縄県支部、国立療養所沖縄病院、琉球大学医学部付属病院、県立病院の各代表、そして県内の全保健所長が名を連ねている。事務局は県庁健康増進課の結核感染症班が担当している。各保健所の結核担当職員はオブザーバーとして委員会に参加する。

内容としては、まず報告事項として、結核管理図の主要指標や、県内新規患者の登録状況（全県）、各保健所長からの報告（新規患者、集団発生、デインジャー

層等）が行われる。近年は、患者コホートの観察結果や県内患者のVNTRによるリンクの有無などの報告も追加されている。委員会で検討される議題は、毎年課題と思われるテーマについて事務局が現状を報告し、その後、委員によるディスカッションが行われる。最近取り上げられたテーマとしては、

- 県内の高齢者における結核
- 県内の肺外結核
- 県内の結核再治療の状況（特にDOTS事業後の再治療）
- 潜在性結核感染症患者の現状と課題
- 沖縄県における地域DOTSの評価
- 昨年から今年にかけて発生した3例の結核集団感染の検証

等がある。委員会で議論された結果は、その後の結核対策に盛り込まれた。

最後に話題提供として、超多剤耐性結核の動向、QFT、地域分子疫学、糖尿病合併結核、潜在性結核感染の治療をめぐる等の話について、主に結核研究所の先生方に解説をお願いしている。

結核研究所の支援を受け、委員会を継続して開催することにより、結核に関する課題の共有と対策の評価が行われ、県内の結核に関連する指標の改善が見られた。また、県内の結核に関する診療の標準化や関係職員の資質向上などに寄与する等の成果も得られている。

東京都における結核サーベイランスへの取り組みと情報システムの展開

杉下 由行（東京都健康安全研究センター 企画調整部 健康危機管理情報課）

東京都健康安全研究センター（以下「センター」）では、都民の生命と健康を守る科学的、技術的拠点として、食品医薬品、環境分野等の日々の安全確保と感染症等の健康危機への備えの両面から、試験検査、調査研究、研修、公衆衛生情報の収集・解析及び監視指導を行っている。

平成 24 年 4 月にセンターの再編整備を行い、センターに由来からある検査・研究部門、広域監視部門に、新たに健康危機情報部門が加わり、健康危機管理情報課が設置された。

健康危機管理情報課では、感染症、食品、医薬品、花粉症、アレルギー、環境や食品の放射線量等に関して、情報の収集、解析を実施し、ホームページや各種媒体により情報発信を行っている。健康危機管理情報課の疫学情報係は、国の感染症サーベイランス事業の地方感染症情報センターとしての役割を担い、感染症の発生状況や病原体検出情報を把握してきたが、組織改正を機に新たに結核対策の拡充が図られた。

1. 結核サーベイランスデータの活用

平成 24 年 4 月から国の感染症サーベイランスシステム (NESID) の「感染症発生動向調査システム」と「結核登録者情報システム」がリンクされたことに伴い、結核サーベイランスデータを疫学情報係にて集約し、その活用を図った。日々のサーベイランスデータの内容確認を行い、異常探知時には、保健所への確認作業を行っている。また、サーベイランス還元データを用いて分析を行う結核地域分析ツールを開発し、結核対策指標となるデータを保健所に還元している。

2. 結核相談データベース（結核事例データベース）の構築

結核のハイリスク事例や対応困難事例、集団発生事例は毎年繰り返し発生しているが、過去の事例対応の情報は、ほとんど残されておらず参照することが難しい。相談を受けた事例を登録しその対応をデータベース化することで、発生事例の対応に生かすことができる他、現在進行中の事例についてリアルタイムな把握が可能となる。疫学情報係では、平成 24 年度よりデータベースを構築し、平成 25 年度からデータベースの運用を開始した。

入力内容は、受理情報（日時、相談機関等）、発生状況（① 個別事例：年齢、性別、職業等、② 集団事例：発生日、施設名等）、相談内容（具体的内容、検討・

対応結果等）で、これらの情報を時系列に蓄積することが可能である。

3. 結核対策システムの導入

結核対策システムは、感染症健康危機管理情報ネットワーク (K-net) システムのサブシステムとして、結核に関する情報収集、分析機能を強化するとともに、関係機関の連携を促進する目的で平成 24 年 4 月に導入された。それぞれの機関に付与された ID、パスワードを入力することによりインターネット上でアクセスできる。利用者は、東京都内の保健所、感染症対策課（本庁）、疫学情報係（センター）、医療機関（菌検査情報提供の医療機関）である。なお、医療機関については、自施設の菌情報のみ閲覧可能となっている。主な機能は以下の通りである。

1) 結核指定医療機関等の管理

指定医療機関、指定薬局がデータベース化され、新規登録、変更入力、辞退入力、登録情報の検索が可能である。

2) 結核患者の行方不明者情報等の共有

治療中や経過観察中に行方不明となった患者情報を保健所間で共有し居所の早期確認につなげる。

3) 菌検査情報の提供

エクセルファイルに、患者 ID や性別、検査材料名、菌情報等が記載される。これらの項目は病院ごとに設定され、平成 26 年 1 月現在、菌情報提供医療機関は 4 か所となっている。

4) QFT 検査の予約

センターでは、一日 100 件を上限として QFT 検査予約を受けており、保健所はこのシステムを通じて予約を行う。

5) 結核病床空床情報一覧の提供

都内で結核病床を有する 16 医療機関のうち、11 医療機関から空床情報の提供を受け、土日祝日以外の毎日更新し、エクセルファイルで公開している。

6) 結核に関する参考資料の提供

マニュアル類、結核統計資料、講演会や研修会の資料、各種様式などを掲載している。

今後の展開として、菌情報提供医療機関の数を増やすこと、服薬中断者情報を共有できる仕組みを構築することを検討している。

病原体サーベイランスの構築

御手洗 聡（結核予防会結核研究所 抗酸菌部）

サーベイランスとは、疾病の発生状況の継続的モニタリングを基礎としてその疾病の予防と管理をはかる一連のシステムであると考えられる。病原体サーベイランスは病原体側の情報を収集・解析して疾病対策に利用しようとするので、システム上、診断、検査、情報収集、解析、医学的介入、状況再評価等が必要と思われる。それは最終的に疾病状況の改善として反映され、システムとして自律的に継続することが期待される。サーベイランスの構成要素の最重要部分は「正確な診断」であると言えるであろう。さらに病原体サーベイランスが「病原体情報」に関するモニタリングシステムであることを考えると、正確な細菌学的診断が重要と考えられる。日本の結核の現状をみると、2012年には新規登録結核患者 21,283 人のうち 16,432 人の患者が肺結核として登録されているが、結核菌が培養陽性となっているのはそのうち 11,261 人で 68.5% 程度である。さらに「未実施・不明」も 849 件 (4.0%) ある。本邦では、基本的に全ての結核患者が「結核登録者情報システム」に登録されているはずであるが、届出・登録されないまま診断・治療されている患者が少なからずあることも知られている。他に 4,451 人存在する肺外結核も考慮すると、結核菌が分離されていない（あるいはわからない）ケースが 50% 程度存在する状況下で、果たして病原体サーベイランスシステムは信頼性のあるものとして機能するのであろうか。また検出されている菌とされていない菌が同一の特性であるという保証もない。細菌学的な診断の精度も重要である。病原体サーベイランス上必要な情報としては、現時点で薬剤耐性と遺伝子型が挙げられる。必要とされる最低限の技術は培養及び同定検査であるが、そのどちらについても現在外部精度評価を含む精度保証は実施されていない。薬剤感受性検査については日本結核病学会が数年外部精度評価を行ったが、参加施設の精度達成率はおおよそ 60～80% であり、参加していない施設の精度は知る由もない。遺伝子型の検査法としては現在 VNTR (Variable Number of Tandem Repeat) が良く用いられているものの、その検査精度も知られていない。少なくともこれらの精度因子を客観的に評価できる指標を整備する必要もあると思われる。分離された結核菌の取扱・保管についても感染症法上の規定から問題が発生しやすい。すなわち、一般の感受性結核菌は比較的管理しやすいが、最もサーベ

イランス上の重要性が高いと思われる多剤耐性結核菌が三種病原体に指定されているため、保管は比較的容易としても、生菌としての移動が殆ど現実的に実施できないという問題である。結核菌の病原体サーベイランスシステムは分子疫学のみならず薬剤耐性についてもこれを推進すると特定感染症予防指針上謳われているが、診断（菌種及び薬剤耐性の同定）は病院あるいは検査センターで実施し、分子疫学解析の実施は多く地方衛生研究所で実施しているという現在の構成は非効率的であり、バイオセーフティ上の問題もある。病原体サーベイランス上の情報として何が適切かも議論される必要がある。現在の特定感染症予防指針が積極的疫学調査の対象としているのは遺伝子タイピングと薬剤耐性情報であるが、いわゆる「毒力」についても情報が得られれば利用価値が高い。結核菌ごとの感染力や発病確率が示されれば、対策の効率化が図れる。現時点でも遺伝子タイピングによる系統情報から一定の評価は可能であろうが、個々の結核菌について情報が得られればより効果的であろう。将来的な課題として考慮しておく必要がある。日本の結核の疫学状況は結構特殊であり、過去の高蔓延期における既感染者からの再燃による疾病を主体としつつも、それが急速に減少し、代わりに特定の社会的弱者や輸入例が増加して欧米型になりつつある。このような疫学的過渡期に分子疫学的手法を用いて解析できる環境は歴史上ユニークであろう。周辺国も急速に同様の状況になりつつあり、結核菌の病原性や集団的感染動態等の分野で先進的研究を行う機会は今しかない。サーベイランスシステムとして、どのような組織構成が適切であるかも議論が必要である。前述の診断、精度保証、情報管理、バイオリスク管理等を考え合わせると、Public Health Laboratory (PHL) が存在すれば、安全性を確保しつつ結核を含む抗酸菌の培養以降のラボプロセスについて地域毎にすべての検査を集約し、一つの施設で同定から遺伝子タイピング、データ入力・解析までの過程を完遂できる。さらにここに従来の保健所の機能を付与し、患者情報を統合することができれば、効率的なサーベイランスシステムが構築できるものと考ええる。今回のシンポジウムでは、上記のような点を踏まえて、病原体サーベイランスを安全・効率的に実施するシステムについて考察したいと考える。

シンポジウム8 IGRA をとりまく諸問題

座長の言葉

鈴木 公典 (ちば県民保健予防財団)
長谷川直樹 (慶應義塾大学病院 感染制御センター)

BCGには含まれない結核菌群に特異的に含まれるタンパク抗原を刺激抗原とする interferon γ release assay (IGRA) の普及は結核診断の精度を明らかに向上させ、ツベルクリン反応時代には不明であった結核症の疫学や病態の解明に大きく寄与した。IGRAには QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube (QFT) と T-SPOT[®]. TB (T-SPOT) の2種類があり、後者は2013年より我が国でも保険収載され、本格的に利用可能になった。利用目的は結核診断、活動性結核の補助診断という共通項であるが、両者は同じ原理に拠るものの、検査法は大きく異なるため臨床現場ではいずれの方法を用いるか判断に迷うこともある。本学会は2種類のIGRAが実用化されてから初めての総会であり、IGRAに関する理解を深め、現場でより適切にIGRAを利用していただくことを目的とし本シンポジウムを企画した。

一般社団法人免疫診断研究所の樋口一恵先生には結核予防会結核研究所勤務時代から受検者にとって結核感染の有無を判定することの意義を真摯に受け止めながらIGRAに関わってこられた豊富な経験も活かし、QFTとT-SPOTに関する基本的な解説や両方法の共通点や相違点を含めてお話をいただき、それぞれの特徴を明らかにしていただく。基本的にIGRAは生体反応に基づくbioassayであり、宿主側の要因を含め様々な因子が影響することは明らかであるが、現在IGRAの精度管理に関する指針はない。(株)ビー・エム・エル 検査本部の霜島正浩先生には外部委託検査としてIGRAを受託する検査会社の立場も踏まえて、IGRAの精度管理についてお話を伺う予定である。採血を含め検査を依頼するサイドが留意すべき注意点に加え、検査を実施する側の注意点を理解することによりIGRAについて理解を深めることを期待する。次いで慶應義塾大学保健管理センターの西村知泰先生よ

り同一検体を用いて両検査法を実施した比較検討を含め、IGRAの使用経験および報告例を踏まえてお話をいただく。ツベルクリン反応検査とIGRAのコストの違いについては自明であるが、BCGが定期接種される我が国ではもはやIGRAから2段階反応によるツベルクリン反応検査に回帰することはないと考えられる。医療機関における接触者を含む結核検診は結核対策の重要課題であるが、その意義や有用性には陽性的中率に直結する結核罹患率に関連する。大田区保健所調布地域健康課の小和田暁子先生には、費用効果分析にもとづく様々な視点から医療従事者の結核検診におけるIGRAの意義を検証いただく。ツベルクリン反応では不可能な質の高い結核検診への対価とは言え、全体的には結核罹患率が漸減するものの、患者の偏在が進む結核管理におけるIGRAの費用効果分析は重要である。そもそもIGRAは感染診断法であり、発病診断を目的とした検査ではないが、活動性結核の補助診断法としてのIGRAの意義は臨床医にとっては関心があろう。結核予防会複十字病院 呼吸器内科の吉山崇先生には難治性結核を含め活動性結核が多数集まる専門病院の臨床医の立場から結核診療や対策におけるIGRAの意義についてお話を伺う。

IGRAの普及に伴いツベルクリン反応時代の不明点が明らかにされる一方で、新たな問題点や疑問点も浮上する。これらをひとつひとつ解決することが結核の病態のさらなる解明とともに、IGRAの改良や新しい診断キットの開発のヒントになると考える。本シンポジウムでは扱えないIGRAに関する様々な話題があるが、各演者の講演とディスカッションを通して参加者のIGRAに関する理解が深まり、より適切な利用に資すれば幸いである。

結核の無い未来を実現するために IGRA 検査の果たす役割

樋口 一恵 (免疫診断研究所)

【IGRA 検査の意義】

我々が治療を必要とする殆どの病気は、数種類の検査を使用して診断することが可能ですが、結核患者に接触した人の咳も熱もなくレントゲンにも写らない、自覚症状が全くない時期の所謂潜在性結核感染を診断する方法は IGRA 検査しかありません。

新たに結核に感染したことが判明した場合は、発病を防ぐために抗結核薬 (イソニコチン酸ヒドラジド: INH) を内服し「潜在性結核感染症の治療」を受けます。INH の服用は毎日 1 回 5mg/kg (成人では最大 300mg) を最低 6 ヶ月服用します。もし INH 耐性の場合にはリファンピシンが用いられます。これらの服用で発病は 50% から 70% 予防でき、その効果は少なくとも 10 年以上続くと考えられています。

IGRA 検査結果は結核対策上非常に重要で、その後の「潜在性結核感染症の治療」開始時期等を左右するため、使用説明書通りの正しい技術で実施すべきと考えます。添付文書に記載の特異度・感度は臨床試験で得られたもので、検査所のやり易い方法にアレンジした検査の特異度・感度は添付文書記載の数値とは乖離があることを念頭に置かなければなりません。すなわちアレンジした検査法では正確な検査結果は保証されないことを認識して結果を使用すべきでしょう。

IGRA 検査の結果は結核対策、換言すれば感染者から患者を出さない国家の取り組みにおける重要な検査で、感染者にとって良くも悪くもその人生が左右されるほどの影響力を持つことを真摯に受け止め、IGRA 検査を行う全ての検査所は、精度の高い検査結果を出す努力をすべきと考えます。

【特異度と感度】

表 1 は QFT-3G 検査及び T スポット検査の添付文書記載の特異度・感度です。

(表 1)

	特異度	感度
QFT-3G 検査	93.8%	93.7%
T-スポット.TB 検査	99.1%	97.5%

両検査の特異度感度には若干の乖離が見られますが、この夫々の集計に使用した結果は対象集団が異なっており、患者 / 健常者の選定基準は同一ではありません。特異度の決定においてはどこまで感染の可能性がある人を除く事が出来るかで、その値は変化することが考えられます。ゴールドスタンダードが存在しない結核において、検査試薬の能力を正確に決定し、比較するためには臨床試験対象者中の unknown な感染者もしくは健常者の除外条件に同一基準のものを作製して使用すべきではないかと考えます。同じ土俵で比較して得られたものが最も信頼のおけるものと考えべきでしょう。この点を裏付ける様なデータが T

スポット検査の添付文書中に「相関性試験成績」として記載されていますので表 2 にお示しいたします。

(表 2)

		T-スポット.TB 検査		
		陽性	陰性	合計
QFT-3G 検査	陽性	75	1	76
	陰性	0	97	97
合計		75	98	173

この相関性試験は、結核患者も健常者も夫々厳しい基準で選抜した人を対象として行われたもので、特に健常者のグループは考えられる限りの厳しい条件を設定し、結核感染の疑いを徹底的に排除した人達を対象としています。この表から一致率を計算すると陽性一致率は 98.7%、陰性一致率は 100%、全体の一致率は 99.4% となり、同一の試験グループにおいては両検査共にほぼ一致した一致率を叩きだしています。

こうした視点から冷静に両検査を比較すると、どちらの検査に対しても優劣付け難いことが理解できます。

人は知らず知らずのうちに常に何かと比較し、優劣を付けたがります。また知らないうちに、より最近知った知識が優れたものだと考えがちですが、現段階では体内で起きている“出来事”を体外で確定するための原理は同一のものです。細胞性免疫反応はその成立期間や反応の質には個体差がありますが、原理的に同一であればその手法が多少異なっても得られる結果は同一の結果と考えるべきではないでしょうか。今後両検査を使用する時、両検査の添付文書の特異度・感度を見てどちらにすべきか決めるのではなく、使用する対象者の規模や質、或いは検体の保管可能期間 (同一検体で再検査が可能か) 等の点を熟考して決定し、検査対象者となる人々が安心できる方法を選択すべきだと思います。また、検査所は IGRA 検査のガイドラインに記載されている手技精度を満たし、結核のない未来を実現するための「今」を担っているという自覚を持って検査を行って戴きたいと切に願います。

科学シンポジウムには相応しくない記述であることを理解した上で、易者でもない者が敢えて書かせて頂きますが、本年の干支は甲午 (きのえうま)。十干の第一である甲は、木の若芽を懐く姿から万物萌動を意味し、十二支の午は時刻で昼、方角は南と暖や陽を象徴します。本年の穏やかな中に万物を芽吹かせるその“気”に肖って、両 IGRA 検査の利点を活かしつつ、相互の弱点を補い合いつつ、協力関係 (絆) を結んで結核の無い未来実現のための扉を開く、本シンポジウムがそのきっかけになる事を念じて結びと致します。

IGRA の精度管理について

霜島 正浩 (株式会社ビー・エム・エル 検査本部)

日本では2005年より Interferon-Gamma Release Assay (IGRAs) という結核感染を診断する新たな方法が導入された。その検査は結核菌に特異的な抗原を使用し、Interferon-Gamma (以下 IFN- γ) 産生を促す細胞性免疫のレベル (IFN- γ 産生量) を測定し感染を診断する QFT 検査である。従来の結核感染診断法であるツベルクリン反応検査の弱点がカバーされた QFT 検査が開発され約10年となる。日本を含む多くの先進諸国における結核関連のガイドラインにおいて、その使用が推奨されている。

そして2011年11月、新たな結核菌感染の検査法として、日本でも T-SPOT 検査が利用出来るようになった。この方法は既に、40以上の国々で用いられている検査法である。これにより日本での IGRAs 検査は、QFT 検査と T-SPOT 検査の二種類の方法が使用される事となった。両検査法はツベルクリン反応では、PPD を皮内注射した後48時間後に必ず医療機関に行き接種部位の腫れを測定して貰わないと結核の診断は付けられないが、一度の採血で診断が可能となった。このため、多くの施設にてツベルクリン反応から IGRAs 検査への切り替えが進んでいる。二つの方法に関しての違いは、QFT 検査は、全血を結核菌群特異抗原で刺激し、血漿中に産生された IFN- γ の総量を ELISA 法により定量する。T-SPOT 検査は、全血より末梢血単核球を精製し、これを結核菌群特異抗原で刺激する。T-SPOT 検査では ELISPOT 法により、IFN- γ 産生細胞の個数を測定する。この様に急速に IGRAs が広まっている一方で、検討されるべき課題も数多くあるのが現実である。一つ目は、結核のリスク集団である HIV 感染者、透析患者等の免疫リ

スク集団や小児における診断能力。二つ目は、検査の精度管理である。この検査の最大の特徴は、白血球がまだ生きている採血後、8~30時間以内に血液検体を処理しなければならない。生きた血液細胞を扱うため、その扱い方により同じ結果にならないことも十分に考えられる。本来であれば、権威ある機関による外部精度管理が望まれるが、現行は QFT の CAP 国際臨床検査成績評価プログラム (CAP サーベイ) のみである。実際の検査現場における精度管理を以下に述べる。

QFT: 検査においては、クオンティフェロン TB ゴールド解析ソフトによる品質管理評価 (試薬添付文書記載)。
 ①ヒト IFN- γ 標準液 (S1) の吸光度は 0.600 以上である。
 ②ヒト IFN- γ 標準液 (S1) と (S2) の吸光度の変動係数 (% CV) は 15% 以下である。
 ③ヒト IFN- γ 標準液 (S3) と希釈緩衝液 (S4) の吸光度は、それぞれの吸光度の平均の ± 0.040 以内である。
 ④ IFN- γ の標準曲線の相関係数 (r) は 0.98 以上である。
 又希釈緩衝液 (S4) の平均吸光度が 0.15 より大きい場合はプレートの洗浄工程を検証する。標準物質 (ヒト IFN- γ 標準) は、別途市販品の米国国立衛生研究所 (NIH) の標準品を使用。T-SPOT 検査は、測定結果の判定基準 (添付文書記載)。陰性コントロールウエルのスポット数が 10 を超える場合、陽性コントロールウエルのスポット数が 20 未満となる場合は、判定不可と判定する。標準物質は該当なし。以上はあくまでアッセイ時の精度管理で有り、採血からの精度管理に関しては、客観的評価が出来ない現状がある。今回、両検査方法を経験している現状より、経験による精度管理の現状を踏まえて報告する。

医療従事者の結核対策における IGRA の意義

西村 知泰（慶應義塾大学 保健管理センター）

医療施設内には、結核症を発病しやすい免疫能が低下した高齢者や基礎疾患を有する患者がいる。また、結核菌に曝露したことがなく結核菌に対する免疫を持たないため、結核症を発病する危険性の高い若年の医療従事者もいる。そのため、一度、医療施設内で結核症患者が発生すると感染拡大が起こりやすく、集団感染事例になりやすい。よって、医療従事者の結核感染対策は重要であり、定期健康診断や医療施設内で結核症患者が発生した場合は接触者の健康診断（接触者健診）を適切に行い、結核感染者の早期発見・早期治療に努めなければならない。

結核感染の診断方法として、ツベルクリン皮内反応（ツ反）が用いられてきたが、近年、インターフェロニン遊離試験（IGRA）が開発され、医療従事者における結核感染の診断、特に潜在性結核感染症（LTBI）の診断において IGRA が広く利用されるようになった。IGRA にはクオンティフェロン®TB ゴールド（QFT）と T-スポット® TB（T-SPOT）の2種類の検査法がある。日本では、平成 18 年に QFT が保険適用となり、平成 24 年には T-SPOT も保険適用となり、現在は両者が普及している。

IGRA の普及に伴い、医療従事者の LTBI 診断における IGRA の有用性と問題点が報告されるようになってきた。特に日本のような BCG 接種を行う国では、ツ反に比べ IGRA の特異度が高いことが確認されており、また、検査のための受診回数がツ反と比べ IGRA は 1 回で済み、受診者の負担が軽くなった。一方、同

一被験者に連続して IGRA を施行した際、測定値の変動が認められ、それに伴い結果の判定が変化してしまうという報告があり、判定結果の再現性が問題になっている。また、現在の推奨されているカットオフ値を用いて結果判定を行うと偽陽性率が高いという報告もある。

QFT と T-SPOT は同じ IGRA であるが、QFT は結核菌特異抗原で刺激した T リンパ球から産生されるインターフェロニンを ELISA 法で測定する検査であり、T-SPOT は結核菌特異抗原で刺激した際に反応しインターフェロニンを産生する T リンパ球の数を ELISPOT 法で測定する検査であるため、検査方法、結果の判定方法が大きく異なる。よって、結核感染の診断精度が異なる可能性があり、T-SPOT の方が QFT よりも LTBI 診断の精度が高く、免疫不全者の LTBI 診断でも T-SPOT が QFT より診断精度が保たれるという報告がある。また、当院で医療従事者 313 人に同時に QFT と T-SPOT を施行したところ、両方陽性が 4 名、QFT のみ陽性が 2 名、T-SPOT のみ陽性が 8 名、両方陰性が 299 名で QFT と T-SPOT の判定結果の一致率は決して高いとは言えなかった。しかし、LTBI の確定診断法自体がないため、QFT と T-SPOT の LTBI の診断精度を比較することは難しい。

本シンポジウムでは、具体的な事例を提示しながら、医療従事者の結核対策における IGRA の意義を更に検討する。

日本の医療従事者の結核管理における Interferon-gamma release assays (IGRAs) の医療経済学的研究

小和田 暁子 (大田区)

世界の医療従事者において、その結核感染リスクが高いことはよく知られている。結核低罹患率の諸国では、医療従事者の院内結核感染を予防し、地域社会への結核の蔓延を防ぐためには、現行の胸部 X 線検査による結核発病の早期発見・早期治療に重点を置いた結核戦略や BCG 接種の影響を受ける特異度の低いツベルクリン反応検査による結核感染予防戦略に代わって、精度の高い結核感染診断検査である Interferon-gamma release assays (IGRAs) を積極的に導入した医療従事者の結核検診を実施することが検討されている。

現在、IGRAs には、QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube (QFT) と T-SPOT[®]-TB (T-SPOT) の 2 つがある。IGRAs は、過去の BCG 接種の影響を受けないこと、感度・特異度がより高いこと、ブースター現象がないこと、検査実施者による測定誤差が生じないこと、検査のための受診回数が 1 回で済むことなどの点でツベルクリン反応検査よりも優れている。しかし、IGRAs の検査単価はツベルクリン反応検査や胸部 X 線検査よりも高いことから、医療従事者の結核管理において、IGRAs を重点的に導入するためには、費用効果分析による医療経済学的評価が必要となってくる。

私は、これまで、日本の様々な場面での結核検診におけるツベルクリン反応検査や胸部 X 線検査と比較した IGRAs の費用効果分析を行ってきた。

ここでは、主に、日本の医療従事者の結核管理における IGRAs の費用効果分析について紹介したい。

- (1) 新規採用医療従事者の結核検診におけるツベルクリン反応検査や胸部 X 線検査と比較した IGRAs の費用効果分析¹⁾
- (2) 結核リスクの高い職場で働く医療従事者の結核検診におけるツベルクリン反応検査や胸部 X 線検査と比較した IGRAs の費用効果分析¹²⁾

(3) 結核接触者健診における胸部 X 線検査と比較した IGRA と併用した高分解能 CT (HRCT) の費用効果分析³⁾

(4) 複合的な結核ハイリスク集団の一例として、刑務所入所時の結核検診におけるツベルクリン反応検査や胸部 X 線検査と比較した IGRA の費用効果分析⁴⁾

これまでの研究成果を踏まえて、日本の医療従事者の結核管理において、現行の胸部 X 線検査やツベルクリン反応検査に代わって、医療経済学上の科学的根拠に基づいた費用対効果の高い IGRAs による予防重視の結核戦略を推進していくことを提言する。

参考文献

1. Kowada A, Takasaki J, Kobayashi N. Cost effectiveness of interferon-gamma release assay for systematic tuberculosis screening of healthcare workers in low incidence countries. Submitted.
2. Kowada A *et al.* Cost-effectiveness analysis of interferon- γ release assays versus chest X-ray for annual tuberculosis screening of healthcare workers. *J Hosp Infect.* 2011 Jun;78(2):152-4. doi: 10.1016/j.jhin.2011.01.026. Epub 2011 Mar 26.
3. Kowada A. Cost effectiveness of high resolution computed tomography with interferon-gamma release assay for tuberculosis contact investigation. *Eur J Radiol.* 2013 Aug;82(8):1353-8. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.02.017. Epub 2013 Mar 11.
4. Kowada A. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay for entry tuberculosis screening in prisons. *Epidemiol Infect.* 2013 Oct;141(10):2224-34. doi: 10.1017/S0950268812002907. Epub 2013 Jan 3.

結核診療、対策における IGRA の意義

吉山 崇（結核予防会複十字病院 呼吸器内科）

IGRA(interferon gamma release assay)検査は、結核の感染の診断に用いられるが、その目的としては、接触者における発病の予測と潜在結核感染治療対象者の決定、そのほか発病しやすい免疫抑制状態の者などにおける発病の予測と潜在結核感染対象者の決定、臨床における結核診断の補助があげられる。発病の予測については、日本の報告では、接触者における第二世代 QFT(QFT2G)では陽性者発病率は潜在結核感染治療を中止または行わなかったもので8%、判定保留を含む陰性発病率は0.7%と有用性を示していた。QFT3Gは保健所に対するアンケート調査を実施中で中間報告であるが、感染源発見時すでに発病していた者を除くため4か月以上経過観察できた者について4か月目以降の発病の有無を分析したところ、経過観察中の発病は陽性者で潜在結核感染治療なしの45名中4名、陽性者で潜在結核感染治療ありの82名中2名、判定保留78名中2名、陰性225名中0名であり、接触者検診におけるQFT3Gもその後の発病の予測に有用と推定された。T spot TBは2012年に保険収載された検査のためまだその後の発病の研究は行われていない。HIV以外の免疫抑制状態の者については、2013年の結核病学会猪狩の報告、TNF α 阻害剤使用者における台湾の2012年のChenらの報告など、後の発病を予測するのに有用とする報告が見られるようになった。臨床診断の補助としてのIGRA検査に

ついては、高齢者の場合結核既感染のため陽性となっても非結核性抗酸菌症などのこともあり陽性的中率は必ずしも高くない。しかしながら、検査自体の陽性率はそれほど高くないので、陽性であった場合に結核を疑った精密検査を進める必要性を示唆する臨床的価値はあると思われる。また陰性であった場合の陰性的中率は、感度と事前確率に左右されるが結核発病者のIGRAの変動はQFT2GについてTakayanagiが報告しているが治療開始時陽性者がその後陰性となることが多い。Takayanagiの研究対象となった者の検討では広がり3の病変の場合治療開始時陰性の者の割合多い傾向にあったが有意差はなかった。治療開始時陰性の者10名のうち、1か月以内に6名が陽性となっていた。治療終了後2名の再発者がでていたが、いずれも、治療開始時もしくは1か月以内にQFT2G陽性であったが、その後陰性化した者であり、再発3か月前の時点ではQFT2G陰性、再発時点では1名は陽性化、1名は判定保留となっており、治療開始とともに再度陰性化した。陰性もしくは判定保留まで低下の後の治療終了後のQFT2G再上昇陽転化は非再発例でも5名で見られていた。再発時にはQFT2Gの値が上がることを示されているが、上昇しても非再発例もあり再発の判断に有用ではあるが決定的ではなかった。また、予測には役立つかどうかはまだ不明である。

シンポジウム9 臨床的に問題となる非結核性抗酸菌症

座長の言葉

斎藤 武文 (NHO 茨城東病院 内科診療部 呼吸器内科)
倉島 篤行 (結核予防会複十字病院 呼吸器内科)

座長である倉島は、「肺MAC症診療 Up to Date -非結核性抗酸菌症のすべて-」(南江堂出版 東京 2013)の序文で「非結核性抗酸菌症は、結核症が Koch 以来の由緒正しい血統書付きの名犬とすれば、猫のようである。いつのまにか住み着き、長い間何ともないと思っていると、ある日急に暴れ出し、犬ほどに力は強くないが、その行動は予測つき難く、ある日フイといなくなってしまうことすらある。たいがいの正しいと思っただけの対処は殆ど無効であり、退治したと思っただけでひっそりと端っこにいる。捉えどころがなく困惑していると、いつのまに野生の虎のような肉食獣の本性を現す。わが輩は猫である。」と書き、そして、これは今でも変わらないと続けている。その意図することは、肺非結核性抗酸菌症の診療に何十年も携わってきたのに、最も基本的な問題さえ解決されていないことであり、具体的に下記の5項目の問題を挙げている。

- (1) なぜ増加しているのか?
- (2) なぜ中高年女性に多いのか?
- (3) なぜ中葉舌区から始まるのか?
- (4) なぜ in vitro 抗菌力と in vivo 抗菌力は一致しないのか?
- (5) 一般成人で約30%近くは非結核性抗酸菌に感染しているらしいのだが、それと発病の関係は一体どうなっているのか?

本シンポジウムでは、そういった非結核性抗酸菌症の抱える臨床的課題に対し、様々な立場からアプローチし、少しでもその核心に近づけるよう企画した。

1. 非結核性抗酸菌症 - 世界と日本の疫学的動向: 森本耕三 (公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器内科)

結核は感染症法の規定により届け出の義務があり正確な疫学データが得られているのに対し、非結核性抗酸菌症にはそういった届け出義務はなく、その中で、今までは国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班にはじまる全国調査等から間接的に我が国における同症の増加が示されてきた。

森本氏は、人口動態統計と国勢調査を基にした死亡統計調査から本邦における疫学的動向を、さらにはヨーロッパを中心に2008年に実施された菌の分離頻度調査から諸外国の疫学的動向について述べる。

2. 非結核性抗酸菌の感染源と環境危険因子: 伊藤穰 (京都大学医学部附属病院呼吸器内科・感染制御部)

肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) 症発症に関連する宿主因子が比較的数多く報告されている。一方、MACの環境からヒトへの感染源については、いくつかの疫学研究で、鉢植えの土や患者宅の土壌、浴室などが可能性として報告されてきているが、明らかな免疫異常のない肺MAC症患者における環境危険因子についての知見は少ない。

伊藤氏は、患者自宅の農地、庭、鉢植えの土壌からのMAC分離を試み、さらには、患者由来株と自宅土壌から分離された土壌由来株を遺伝子型解析した結果、加えて環境危険因子に関する症例対照研究結果から環境暴露の肺MAC症発症意義について述べる。

3. 動物実験モデルから考える肺MAC症の難治化病態: 松山政史、石井幸雄、檜澤伸之 (筑波大学呼吸器内科)

肺MAC症の免疫正常者における宿主関連危険因子について、COPD、陳旧性結核などの既存の肺疾患の存在や、痩せ型体型、脊柱側弯症、漏斗胸、僧帽弁逸脱、胃食道逆流症等が報告されているが、疾患感受性遺伝子についての報告は少ない。

松山氏は、動物実験モデルからTh1細胞とTh17細胞の肺MAC感染における役割について述べる。

4. 菌の遺伝子に関する研究と臨床病態との関連: 中川拓、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)

非結核性抗酸菌症の病態に関与する菌側からの検討は、宿主因子の研究に比べ非常に少ない。

中川氏は、肺MAC症患者由来の菌株を用いた菌遺伝子解析の検討から同法による分子疫学解析の有用性、治療終了後に見られる内因性再燃、外来性再感染の検討、さらにはMAC菌の病原性について述べる。

5. 血清抗体から診た非結核性抗酸菌症: 前倉亮治 (国立病院機構刀根山病院)

北田氏、前倉氏が報告した血清抗体法の肺MAC症診断における有用性はその後、追試により妥当化されつつある。

前倉氏は、抗酸菌感染を受けた宿主が産生する血清抗体を測定することにより肺MAC症患者の病態をどの程度評価できるかについて述べる。

6. 難治化する肺MAC症に対する治療の現状: 小橋吉博 (川崎医科大学呼吸器内科)

近年、リファブチン、クラリスロマイシン、リファンピシン、エサンブトールが肺の非結核性抗酸菌症保険診療としての適応を認められ、また、2012年に本学会が非結核性抗酸菌症の治療指針を公表して以降、治療成績は向上してきているとされる。

小橋氏は、ガイドラインに沿った治療成績の現状を述べ、難治例と思われる症例への対応をどのように行うのがよいか検討した結果を述べる。

特別発言: 肺MAC症以外の難治性非結核性抗酸菌症: 肺 *M. abscessus* 症の治療の現状: 角田義弥 (国立病院機構茨城東病院内科診療部呼吸器内科)

M. abscessus は、遺伝子同定法の進歩から *rpoB*、*hsp65*、*secA* のシーケンス解析を用いて、*M. abscessus*、*M. massiliense*、*M. bolletii* の3菌種に細分類することができるようになった。

角田氏は、自験例の検討から難治な同症の検討結果及び今後の課題について述べる。

非結核性抗酸菌症—世界と日本の疫学的動向

森本 耕三 (結核予防会複十字病院 呼吸器センター)

—本邦における疫学的動向 - 死亡統計を中心に—

本邦における肺非結核性抗酸菌症の疫学データは、国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班にはじまる全国調査によって、罹患率の増加傾向が続いていることが明らかとされている。クラリスロマイシンが肺非結核性抗酸菌症治療に広く用いられるようになって以来、内科治療に反応する症例が増えたことは事実である。しかしそうした中でも投薬による改善が一時的であり経過中に再排菌、再増悪を示し呼吸不全に至る症例を少なからず経験する。

我々は本邦における過去40年間(1970年～2010年)のNTM症による死亡を、人口動態統計と国勢調査を基にして死亡統計調査を行った。死亡数は1970年に3例がはじめて報告されてから、男女ともに増加を示した(2010年:1121例)。この増加は1990年代から顕著となり、その傾向は女性優位であった。死亡率も同様に男女ともに増加が続いているが、2005年から女性が優位となっていた(2010年:男性0.656%、女性1.803%)。年齢調整死亡率でも女性は増加傾向を示していたが、男性は2000年以後減少へ転じていた。NTM症死亡率の約30%は寿命の延長による影響と考えられた。また県毎の違いをもとめたところ(標準化死亡比)、中部以西で高い傾向を示しており、特に太平洋沿岸で高かった。

次に2004年から2006年までに診断された肺MAC症309例について5年間の予後調査を行い、死亡率から本邦の有病率の推定を行った。同定数に占める診断割合は2004年の30%(88例/291株)から2006年の35%(108例/324株)へとわずかに増加していた。平均年齢は67±13歳、64.7%が女性であった。クラリスロマイシンを含む標準3剤治療は131例(42.8%)に対して投与されており(153レジメ)、うち108レジメが6ヶ月以上継続されていた。5年間の全死亡率は10%(31例)、肺MAC症による死亡率は1.9/100人年であった。2005年のNTM症総死亡数は832例であったことから、死亡率を1～2%とすると総有病者数は41600～83200、有病率は33～65(10万人)と推定した。

—他国の疫学的動向—

1977年に発表された故東村の「非定型抗酸菌症の地理的分布」には“非定型抗酸菌症の菌種分布は、国によって異なり、また同一国内でも地域によって異なる。感染症を起こした菌のみならず、全分離株についても、地域による差異があり、非定型抗酸菌症が、抗酸菌の生態と密接に関係していることが考えられる”と結論されている。

本邦においては1970年代より全国調査が行われておりその推移までも知ることができているが、ヨーロッパを中心に2008年の菌の分離頻度調査が行われ、東村の結論した菌種分布が国、また同一国内でも地域によって異なることを30カ国62施設による大規模調査によって確認された。91菌種が同定されたがうち*M. avium* complex (47%)、*M. goodii* (11%)、*M. xenopi* (8%)、*M. fortuitum* complex (7%)、*M. abscessus* (3%)、*M. kansasii* (4%)と6菌種が80%以上を占めていた。菌種ごとに地域差がみられ、MACではハンガリーが16%ともっとも低かったのに対し日本が79%ともっとも高かった。他に60%以上を占めたのはオーストラリア、アルゼンチン、スウェーデンであった。*M. avium*と*M. intracellulare*を分けた分布では、オーストラリアと南アフリカが*M. intracellulare*が優位だった以外はすべて*M. avium*が優位であった。*M. xenopi*はハンガリー(49%)、クロアチアのほかイギリス海峡地域のベルギー、イギリス南東部、フランスで多かったが、アジア、オーストラリア、南アメリカの施設からは同定されなかった。*M. kansasii*はヨーロッパ全体では5%程度だったが、スロバキア、ポーランドで高くそれぞれ36%、35%を占めていた。また南アメリカではMACに次いで多い菌種であった(19.8%)。迅速発育菌は*M. abscessus*と*M. fortuitum*が多数を占めており、アジアが27%と北アメリカ(17.9%)、南アメリカ(16%)、ヨーロッパ(14%)に比して明らかに高かった。しかしアジアでは台湾(50%)、韓国(28.7%)であったのに対して日本は6.6%のみであった。

非結核性抗酸菌の感染源と環境危険因子

伊藤 穰 (京都大学医学部附属病院 呼吸器内科・感染制御部)

Mycobacterium avium complex (MAC) を含む非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria, NTM) は、高温環境、酸性条件や紫外線等に抵抗性を有し、池・沼などの湿地帯の水や土壌、動物などの自然環境に広く生息している。

M. avium は家庭や病院内の生活環境水からも検出され、米国からの報告では、病院の給湯システムから検出された *M. avium* と HIV 患者由来の *M. avium* 菌株が、PFGE 法にてほぼ同一の遺伝子型を有しており、給湯水が感染源であった可能性が示されている。また、NTM 症患者の自宅の飲料水から *M. avium*、*M. intracellulare*、*M. malmoense* など種々の非結核性抗酸菌が分離され、*M. avium* 症の 1 例で rec-PCR 法で同一菌株が分離されている。一方、国内からの報告として西内らが行った検討では、肺 MAC 症患者宅の浴室のシャワーヘッド、シャワー水、排水より *M. avium*、*M. intracellulare* が分離され、*M. avium* の約半数で、PFGE 遺伝子型が肺 MAC 症患者の感染株と同一または関連性を有していた。その後、環境調査研究からも、米国の病院、アパート、ホテルのシャワーヘッドから *M. avium* を含む種々の NTM の遺伝子が検出されており、とくに *M. avium* では浴室が感染源である可能性が示唆されている。一方、*M. intracellulare* 症患者の家庭水から分離された *M. intracellulare* は、ITS sequence 解析の結果、患者に感染しているのとは異なる *M. chimaera* もしくは他菌種であると判明し、*M. intracellulare* は水環境以外からの感染が考えられている。

MAC は環境土壌検体から高率に分離されており、農作業や建築作業などの土壌暴露を通じて発生したエアロゾルとともに MAC を吸い込むことにより感染しうると考えられる。米国からの報告では、*M. avium* 皮内反応陽性者 (感染者) は陰性者 (非感染者) と比べ、農業や土壌運搬など土壌に暴露する職業に就業している割合が多く、また *M. intracellulare* の皮内反応陽性者においても農業や建築業従事者が有意に多かったとされ、土壌暴露は MAC 感染のリスクを上昇させると考えられた。

私どもは自宅の農地、庭、鉢植えの土壌を回収し、

MAC の分離を試み、全体で 48.9% (66/135 検体) の土壌サンプルから MAC を分離した。患者の MAC 感染の有無や回収した土壌の種類に関わらずに MAC は分離され、MAC は自宅土壌に広く生息していることが示された。さらに、35 例の肺 MAC 症患者について、患者由来株と自宅土壌から分離された土壌由来株を VNTR 法による遺伝子型解析をしたところ、*M. avium* 5 例、*M. intracellulare* 1 例の計 6 例で同一の遺伝子型を有する株を分離し、自宅土壌が肺 MAC 症の感染源となりうることを示した。

また、環境危険因子に関する症例対照研究において、肺 MAC 症患者は MAC 症のない対照と比べ、農作業やガーデニングなどによる高頻度土壌暴露者を多く認め (23.6% vs. 9.4%, $P=0.032$)、基礎疾患等の肺 NTM 症の危険因子で調整してもなお有意であった。また、自宅土壌中から患者感染菌と同一株を検出した 6 例はすべて高頻度暴露群に含まれ (37.5% [6/16] vs. 0% [0/19], $p=0.01$)、頻繁に土壌を暴露している者のみが自宅土壌を感染源としうると考えられた。さらに、肺 MAC 症患者 120 例から採取した 2 回の喀痰培養由来の MAC 菌の VNTR 解析を行い、同一の遺伝子型を持つ単クローン感染 78 例と異なる遺伝子型を持つもしくは他の抗酸菌菌種に交代した多クローン / 複数抗酸菌感染 42 例において後者に対するリスクを求めたところ、気管支喘息の既往、高頻度土壌暴露、シャワー使用、プールでの水泳が因子として残り、水、土壌の環境暴露は肺 MAC 症患者での MAC を含む NTM を再感染する危険因子となりうると考えられた。一方、Dirac らは年齢、性別をマッチさせランダムに抽出した住民を対照として、肺 MAC 症の危険因子を求めたところ、COPD、ステロイド使用、胸郭異常、肺炎の入院歴が残り、環境因子としてはスプレーボトルによる水撒きのみで、発症要因としては環境要因より宿主要因の方が大きいとしている。これらのことから、環境暴露は健康者を含む MAC 症の発症素因を持たない者にとっては重大な危険因子とはみなされないが、肺 MAC 症患者もしくは発症素因を有する集団においては発病もしくは再感染の危険性を上げうると考えられる。

動物実験モデルから考える肺 MAC 症の難治化病態

松山 政史、石井 幸雄、檜澤 伸之（筑波大学医学医療系 呼吸器内科）

【背景】

近年の肺 MAC 症の罹患率増加の最大要因は、結節・気管支拡張型肺 MAC 症の増加によるものであり、大半の症例は、中葉・舌区から病態が進んでいく。環境常在菌の MAC がなぜ肺感染症を引き起こすのか、その病態の詳細は未だ不明であるが、やせ形の閉経後女性に好発し、発症進展に個人差があることから、何らかの宿主側因子が関与することが推測されている。中葉・舌区は解剖学的に粘液線毛クリアランスが低下しているという事実から、気道の粘液線毛クリアランスが重要な宿主因子であると考えられる。また、臨床検体を用いた疾患感受性遺伝子探索研究からは、気道の粘液線毛クリアランスに係る遺伝子、免疫細胞の機能に関わる遺伝子が肺 MAC 症の病態生理に関わっていることが報告されている。

Th1 細胞はインターフェロン γ (IFN γ) の産生を介してマクロファージを活性化するなど、結核などの細胞内寄生菌の感染防御に重要な役割を演じることが知られている。MAC 感染においても、Th1 細胞が重要な役割を果たしていることが推測されるが、具体的な検証は十分ではない。我々は、Th1 細胞が欠損したマウス、Th1 細胞が過剰に存在するマウスを用いて、肺 MAC 感染の増悪、難治化における Th1 細胞の役割について検討した。

【方法】

T-bet は Th1 細胞への分化を制御する転写因子である。Balb/c 野生型マウス、および同系統の T-bet 欠損 (T-bet^{-/-}) マウス、T-bet 過剰発現 (T-bet^{tg/tg}) マウスに肺 MAC 症患者からの臨床分離株を 1x10⁷ CFU 気管内投与することで、肺 MAC 感染モデルを作成した。各マウスから腹腔マクロファージ、樹状細胞、CD4 陽性リンパ球を採取し、細胞レベルの解析を行った。

【結果】 T-bet^{-/-} マウスでは、野生型、および T-bet^{tg/tg} マウスに比べ、MAC 感染後の死亡率、および、肺、脾臓、肝臓など主要臓器の MAC 生菌数が有意に高値であった。MAC 感染後の野生型マウス肺組織では、気管支血管周囲に肉芽腫を伴う炎症細胞浸潤を認め、肺 MAC 症の病理像に類似していた。T-bet^{-/-} マウスでは、野生型マウスに比べ、感染後の炎症所見が高度で、肺動脈領域にまで及んでいた。一方、T-bet^{tg/tg} マウスでは、野生型マウスに比べ炎症所見が軽微であった。MAC 感染後の気管支肺胞洗浄液好中球数は、野生型マウスに比べ T-bet^{-/-} マウスでは顕著に増加し、一方 T-bet^{tg/tg} マウスでは低下していた。これらの結果から、Th1 細胞は MAC の増殖進展や過剰な肺好中球性炎症の抑制に一定の役割を果たしている可能性が示された。

MAC 感染後の IFN γ の発現は、肺組織、CD4 陽性 T 細胞ともに T-bet^{-/-} マウスでは野生型マウスに比べ

低下し、逆に T-bet^{tg/tg} マウスでは増加していた。一方、Th17 サイトカインであるインターロイキン (IL)-17、および IL-6 の各発現は肺組織、CD4 陽性 T 細胞ともに T-bet^{-/-} マウスでは増加し、逆に T-bet^{tg/tg} マウスでは減少していた。誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) の肺組織における発現は IFN γ 同様 T-bet^{-/-} マウスで低下し、T-bet^{tg/tg} マウスでは増加していた。

MAC 感染 T-bet^{-/-} マウスに IFN γ を投与すると、非投与マウスと比べ主要臓器の生菌数が減少したが、気管支肺胞洗浄液の炎症細胞数には変化を認めなかった。一方、MAC 感染 T-bet^{-/-} マウスに抗 IL-17 抗体を投与すると、非投与マウスと比べ気管支肺胞洗浄液の炎症細胞数は減少したが、主要臓器の生菌数には変化を認めなかった。

各マウスより採取した CD4 陽性 T 細胞と野生型マウスから採取した樹状細胞を MAC 曝露下に共培養し、培養上清中の IFN γ 、IL-17 濃度を比較した。T-bet^{-/-} マウス由来 CD4 陽性 T 細胞共培養群では、野生型、および T-bet^{tg/tg} 由来 CD4 陽性 T 細胞共培養群に比べ、IFN γ 濃度の低下、IL-17 濃度の増加を認めた。T-bet^{-/-} マウス由来 CD4 陽性 T 細胞共培養群では、iNOS 発現量も他群に比べ低下していた。T-bet^{-/-} マウス由来 CD4 陽性 T 細胞共培養群に NO 供与体である SNAP を加えると、同培養上清中の IL-17 濃度は顕著に低下した。これらの結果から、Th1 細胞は iNOS 発現誘導を介した樹状細胞からの NO 産生を増強することで、MAC 感染後の Th17 分化を抑制している可能性が示された。

【考察・結論】

T-bet^{-/-} マウスでは野生型マウスに比べ好中球集積を特徴とする肺炎症が高度であり、肺内の菌量も増加していた。肺組織におけるサイトカイン解析から、T-bet^{-/-} マウスでは感染後の Th1 抑制とともに、Th17 偏移が生じていることが明らかとなり、このことが好中球性炎症を惹起する一因と考えられた。T-bet は感染後の IFN γ の産生、NO の産生を中心とした Th1 反応を亢進するとともに、Th17 反応抑制による過剰炎症抑制をもたらすことで肺 MAC 症の発症進展、および重症・難治化に関わっている可能性が示された。

以上から、Th1 細胞と Th17 細胞が、肺 MAC 感染に重要な役割を果たしており、Th1 細胞の抑制は肺 MAC 感染の増悪につながる可能性が示された。また、Th1/Th17 のバランスを NO が制御していることが推測された。NO が肺 MAC 症患者の気道の線毛機能を亢進させることにより、粘液線毛クリアランスを改善することが最近報告されている。Th1/Th17 バランスを調節するだけでなく、粘液線毛クリアランスも改善することで、NO 誘導剤が肺 MAC 症の新たな治療薬につながる可能性がある。

菌の遺伝子に関する研究と臨床病態との関連

中川 拓、小川 賢二 (NHO 東名古屋病院 臨床研究部・呼吸器内科)

肺非結核性抗酸菌症、とくに肺 MAC 症が中高年女性を中心に本邦で急増しているが、感染源、感染経路や発病、重症化のメカニズムは不明な点が多い。薬物療法の効果は不十分であり臨床エビデンスが不足している。患者数が増えているにもかかわらず、疑問点だらけの中で日常診療をすすめるなければならないのが現状である。宿主側因子の研究も必要であるが、われわれは以前より少しでもこの疾患の病態解明と克服につながることを目標に肺 MAC 症患者由来の菌株を用いて菌遺伝子解析を行ってきた。まだ緒に就いたばかりであるが、これまでの研究の成果を紹介する。

分子疫学解析法は結核菌において集団感染事例での感染経路や拡散範囲を調べるのに用いられるが、MAC に対しても応用されている。*M. avium* に対しては従来の IS1245-RFLP 法に代わり簡便な操作で再現性の高い VNTR 型別解析法が報告され、われわれの検討により IS1245-RFLP 法よりも菌株識別能力が高いことが示された。*M. intracellulare* に対する VNTR 型別解析法もわれわれが開発した。

これらの方法の応用としては、まず感染源の解明があげられる。臨床分離株と環境由来株との比較により同一の菌であるか調べることができる。浴室や土壌が感染源として注目されている。

次にポリクローナル感染や再感染の問題がある。特に結節・気管支拡張型の肺 MAC 症ではポリクローナル感染が同時性、反復性にしばしば認められると報告されている。再感染の問題は重要で、治療終了後に経過観察していると再燃する症例は多いが、体内に残った菌が再燃する内因性再燃と、最初の菌とは異なる環境菌が新たに感染をおこす外来性再感染と2つの考え方がある。Wallace らは PFGE を用いた解析により培養陰性化後6ヶ月以上10ヶ月未満で治療を中止してその後再発した症例では7例中6例が内因性再燃であったのに培養陰性化後10ヶ月以上の治療終了後再発した症例では20例中17例で外来性再感染だったと報告しており (JID, 2002)、この研究が ATS/IDSA ガイドラインの培養陰性化後12ヶ月という治療期間の推奨の根拠となっている。本当にそれほど外来性再感染は多いのか、VNTR 型別解析法を用いて再評価する必要があるだろう。

またわれわれは、欧米の株がほとんどもない新規挿入配列 ISMav6 を日本の臨床分離株が保有していることを発見した。欧米と日本の *M. avium* 菌が遺伝子の違いをもつことは興味深い。ISMav6 の挿入位置

は7ヶ所特定されており、その一つは宿主の IFN- γ 産生誘導に関与する遺伝子 *cfp29* の Shine-Dalgarno 配列とされる。ここに ISMav6 が挿入されることにより IFN- γ 産生誘導が抑制され細胞性免疫から菌が逃れるようになる、という仮説が成り立つ。

臨床との関連でいえば、同じ肺 MAC 症でも無治療で比較的安定している症例もあれば中には治療抵抗性に急速に悪化していく症例もある。これは菌の病原性に差があるからではないかという素朴な疑問につきあたる。われわれは全国の国立病院機構12病院から治療抵抗性に悪化した「増悪群」43例と治療歴のない「未治療群」46例の *M. avium* 臨床分離株と臨床 data を集め菌遺伝子解析を行った。未治療群においては経過観察して悪化し治療を要した「未治療悪化群」と不変であった「未治療不変群」に分けて解析を加えた。MATR-VNTR 解析による系統樹では増悪群、未治療不変群、未治療悪化群による固有のクラスター形成はみられなかった。ISMav6 が *cfp29* の SD 領域に挿入されている比率が未治療群の中で未治療悪化群に有意に高いことがわかった。早期に治療介入する判断材料としての臨床応用が期待される。ただ増悪群の菌の遺伝学的特徴はまだわかっていない。

M. avium の全ゲノムが公開されている基準株 *M. avium*104 は HIV 陽性播種性 *M. avium* 症患者由来株である。HIV 陽性患者の播種性 MAC 症は経腸感染といわれている。われわれの MATR-VNTR 型別解析を用いた検討によれば、HIV 陽性患者由来株は肺 *M. avium* 症由来株よりもむしろ同じ経腸感染するブタ由来 *M. avium* subsp. *hominissuis* に近い。そこで重症肺 *M. avium* 症患者由来の臨床分離株 HN135 の全ゲノム解析を行ったところ、同じ亜種である *M. avium*104 と比較して遺伝学的な差異が大きいことがわかった。HN135 特異的遺伝子は肺 *M. avium* 症患者由来株の保有率が高く、*M. avium*104 特異的遺伝子は HIV 陽性患者由来株の保有率が高いことを報告した (PLoS One, 2013)。また HN135 は環状のプラスミドを保有することがわかった。一般にプラスミドは菌の病原性や抗菌薬の耐性獲得にかかわる重要なはたらきをすることが知られており、非常に興味深い。

MAC の菌遺伝子研究はまだ未知のことばかりである。新たな標的を探索することにより感染源や病態生理の解明、予後予測や創薬、新たな治療戦略の模索につながることを願っている。

血清抗体から診た非結核性抗酸菌症

前倉 亮治 (刀根山病院)

抗酸菌の細胞壁は、脂質や多糖体に富み抗原性のある多様な成分により構成され、ツベクリン蛋白などの蛋白抗原を分泌している。この結果、抗酸菌症の患者血清から多数の血清抗体が報告されている。これらの抗原物質を紹介すると、「A」. 結核菌をはじめとする多くの抗酸菌に共通する抗原：1) 多糖体抗原 (Lipoarabinomannan:LAM)、2) 糖脂質抗原 (TDM (trehalase-6,6'-dimycolate) を主にする TBGL)、3) PPD の thermo stable な構成成分で、Antigen 60(A60)、Antigen 85 complex、「B」. 菌種に特異的な抗原：1) MAC 菌に特異的な抗原 (GPL core: glycopeptidolipid-core)、2) 結核菌に特異的な抗原 (CFP10, ESAT6)、「C」. 休眠菌に由来する抗原：Mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1)、16-kDa alpha-crystallin like protein (Acr, Rv2031c) などがある。

現在の日常診療の中で肺非結核性抗酸菌症の診断治療の困難さを考えた時に、多くが HIV 感染陰性の肺 MAC 症である。肺 MAC 症診療で最も難渋するのは、CAM を含む多剤併用化学療法にても排菌は持続し、病巣は徐々に進行し混合感染を繰り返し呼吸不全に陥り死亡する例があるにも関わらず、微量排菌が持続するも未治療のまま病巣は長期間安定している例があることである。これに関わる要因として 1) 菌病原性の強さ、2) 環境から暴露される菌量と暴露される期間の長さ、3) 病巣の活動性、4) 宿主の免疫力、5) 化学療法の有効性などが考えられる。今回、私に当てられたテーマは、抗酸菌の感染を受けた宿主が産生する血清抗体を検出することで、どの程度目前の肺 MAC 症患者の病態を評価出来るかである。

肺 MAC 症に対する GPL core を抗原とした血清診断法は、国内 6 施設の共同研究でカットオフ値を 0.7U/mL とした時、診断的有用性 (感度：84%、特異度：100%) は良好であった。また、肺結核や他の呼吸器疾患、MAC 菌の混入との鑑別にも有用であった。ただ、他の抗酸菌抗体が高値を示す例では GPL core に対する抗体産生が認められない例もあった。以上より、

抗酸菌症に対する血清診断の抗原は、複数抗原を用いることが勧められる。3種類の抗原 (LAM, TBGL, A60) を組み合わせることで、塗沫陰性活動性肺結核に対する IgG 抗体の感度は 89.2% と改善するが、特異度は 90% (87.5%) を切った。この低下は、結核診断上の偽陽性が増加したとも判断出来るが、抗酸菌症では菌に暴露され感染したが、発病に至っていない潜在感染の可能性も否定できない。むしろ、抗酸菌症における血清診断の役割は、菌を検出する前に抗酸菌感染状態を正確に診断し、予防治療に繋げることが出来ることも重要である。GPL core や TBGL に対する抗体価は、抗酸菌の排菌量や病巣の広がりやを反映しており、抗体価は疾患の重症度を反映する可能性が示唆される。しかし、後天性免疫不全症候群 (AIDS) やステロイド使用下などの免疫抑制状態患者では、免疫応答は低下しており、抗体産生は低下する。多剤併用化学療法によって排菌が陰性化する例は、治療開始まもなく GPL core に対する抗体価は低下し治療後では有意に低下したが、抗体価が正常化する例は少ない。また、外科切除症例においても切除前後で抗体価が急激に低下する例も経験している。また、排菌が陰性化しない化学療法失敗例では抗体価は低下しなかった。自験例の約 80% の症例では画像所見、細菌学的所見の改善・悪化と、血清抗体価の推移は相関していた。しかし、当初から抗体価上昇のない症例は、経過を通じても抗体価の上昇は認められず、病勢評価には無効であった。多種類の抗原に対する宿主の抗体応答をみた結核の血清診断の研究からは、宿主によってその応答には多様性があることがわかっている。すなわち、宿主によって抗体産生する抗原の種類が異なる。免疫応答の多様性から GPL core に対する抗体産生を行わない宿主が存在することが推定される。抗酸菌症に対する血清診断の抗原は、複数抗原を用いることが勧められる。今後、これらの抗原物質には各種多様な生物活性が報告されており、これらの血清抗体が抗酸菌症の病態にどのように関わっているかについて、さらに研究する必要がある。

難治化する肺 MAC 症に対する治療の現状

小橋 吉博 (川崎医科大学 呼吸器内科)

【目的】2012年に日本結核病学会が非結核性抗酸菌症の治療指針を述べて以降、治療成績は向上してきているが、Mycobacterium avium complex (以下 MAC) に関しては治療に奏効しない難治例がまだまだ多数みられる。そこで、今回私共はガイドラインに沿った治療成績の現状を述べ、難治例と思われる症例への対応をどのように行うのがよいか検討した。

【対象と方法】①治療成績に関しては、当施設を中心として2008年以降にガイドラインに沿った治療を開始できた74例とした。これらの症例の治療成績ならびに治療不応例に対するその後の対応について検討した。②難治例としてCAM耐性MAC(MICが32以上)を原因菌とする症例に対する治療法に関しては複数の施設からの調査結果をまとめて検討した。③難治例に対する治療としてニューキノロン系抗菌薬の中でもMACに対するMICが最も優れているとされるSTFXによる治療成績を中心に複数の施設からのデータをまとめて検討した。④最終的に高齢であったり、副作用のために従来の治療ができない症例に対してEM少量長期投与療法や経口栄養剤を用いた免疫栄養療法を実施した結果についても文献も含めて少数例ではあるが検討した。

【結果】副作用の為に中止した10例を除いた64例に対してガイドラインに沿った治療が実施でき、菌陰性

化が80%、臨床症状もしくは陰影の改善は63%までに得られるようになった。しかし、臨床的に不変もしくは悪化している症例も多数あり、これらの症例には多くはニューキノロン系抗菌薬(LVFX、CPFEX)を含む多剤併用療法が行われるもののほとんどが不応性であった。また、難治化するリスクファクターとしては、基礎疾患を有し、栄養状態も不良、臨床病型としての線維空洞型、病変の拡がり大きい、過去の治療歴がある症例などがあげられた。CAM耐性肺MAC症に対する治療法およびその成績、またSTFXを含む治療成績については有効であったとする症例報告が散見されているので文献も含めながら報告する。その他、従来のガイドラインに沿った治療が実施できなかった症例に対しては、EM少量長期投与や免疫栄養療法を当施設では最近実施しているが、肺MAC症による現状を維持することはできており、副作用にも問題はなかった。

【考察】難治化しながら進行していく肺MAC症に対する治療としては、STFXを中心としたニューキノロン系抗菌薬の併用も考慮にいれながら、副作用のないEM少量長期療法や免疫栄養療法も併せて、進行させていかなないようにすることも重要と思われる。その他、副作用に関しては問題があるとされるRBTを含めた治療に関しても文献的考察を加えながら報告したい。

特別発言 肺 MAC 症以外の NTM 症である難治肺 *M. abscessus* 症の治療

角田 義弥 (茨城東病院 呼吸器内科)

M. abscessus は、1992年までは *M. chelonae* subspecies *abscessus* と命名され独立した菌種ではなく亜種であった。近年遺伝子同定法の進歩から *rpoB*、*hsp65*、*secA* のシーケンス解析を用いて、*M. abscessus*、*M. massiliense*、*M. bolletii* の3菌腫に細分類することができるようになった。*M. abscessus* と *M. massiliense* の間には薬剤耐性（特に Macrolides 耐性）の点で大きな違いがあり、治療方針決定の上で細分類は重要である。細分類後の *M. abscessus* の治療反応性は不良であり、3菌腫に細分類される以前に *M. abscessus* とされていたものは、あくまで *M. abscessus* complex であり、時折報告されていた予後良好な *M. abscessus* 症例は *M. massiliense* が含まれていた *M. abscessus* complex であった可能性が高い。

ATS/IDSA Statement 2007 は *M. abscessus* complex は通常の抗結核薬には概して耐性であるとしている。そのため肺 *M. abscessus* 症の菌の根絶は肺 MAC 症よりはるかに困難であり、肺 NTM 症の中では最も難治と言える。一般に治療歴のない *M. abscessus* complex に対して薬剤感受性検査では Clarithromycin は 100%、Amikacin は 90%、Cefoxitin は 70% 感受性を示し、Imipenem に対しては 50% 程度とされる。皮膚感染症の臨床効果は薬剤感受性と相関するが、肺 *M. abscessus* complex 症においてはその薬剤感受性と臨床効果が相関しないことが知られている。そのため肺感染症では *in vitro* の感受性検査に基づく有効な抗菌薬レジメンを選択できない。肺 *M. abscessus* 症の治療期間を肺 MAC 症と同様に 12 か月の喀痰培養陰性とする、この目標を達成できるような信頼できる治療戦略は現状なく、現実的な治療目標は症状の改善、陰影の改善、短期間でも喀痰の培養を陰性化することにある。Macrolides を用いた多剤併用療法では Amikacin と Cefoxitin もしくは Imipenem を、臨床的、細菌学的に改善するまで 2 から 4 カ月投与し、その後 Macrolides を含む長期の内服治療が必要だが、わが国では保険適応がない。Azithromycin は Clarithromycin に比較し *M. abscessus*

の Macrolides 誘導耐性を起こしにくいことが報告されている。薬物治療にもかかわらず排菌が継続する肺 *M. abscessus* 症に対する確実な治療法は病変限局型における切除である。したがって、肺切除手術に耐容能があり病変が限局する例では、多剤併用の初期治療後に切除を行われるべきである。

他の肺 NTM 症、特に肺 MAC 症の治療中にあたかも菌交代症として狭義の *M. abscessus* 症が発症することがある。自験例において肺 *M. abscessus* 症の背景肺を評価する検討を行った。2001 年から 2010 年までの間に喀痰、気管支洗浄液から培養及び DDH 法により *M. abscessus* complex が検出・同定された 11 例を対象とした。

結果、*M. abscessus* が検出された症例はすべて背景肺に気管支拡張性変化 (BE) を呈していた。11 例中 6 例が *M. abscessus* 治療前にほかの NTM 症が認められており、そのうちの 5 例は肺 MAC 症であった。ほとんどの症例は、慢性的な進行を抑えることができず、経過不良であった。他の NTM 症治療中に出現した *M. abscessus* 症は 11 例中 6 例でそのうち 5 例は肺 MAC 症であった。他 NTM 症治療中に出現した *M. abscessus* 症は、治療にも拘わらず悪化傾向を示していることから、薬物治療に対し抵抗性である *M. abscessus* が菌交代現象として出現している可能性が考えられた。肺 MAC 症の標準治療が Clarithromycin、Rifampicin、Ethambutol からなる多剤併用療法であり、後二者に対し狭義の *M. abscessus* が自然耐性であることから、事実上 Clarithromycin 単剤治療となり、そのため Macrolides に対する耐性が誘導されるため、MAC 症治療後に発症した *M. abscessus* 症は通常肺 *M. abscessus* 症例と比較して予後が不良である可能性がある。

今後の展望として *M. abscessus* complex ではなく *M. abscessus*、*M. massiliense*、*M. bolletii* の 3 菌種別に、治療反応を評価する研究が必要になる。その研究結果を元に今後の治療ガイドラインの作成が行われるべきである。

シンポジウム 10 生物学的製剤と抗酸菌症

座長の言葉

福島喜代康 (日本赤十字社 長崎原爆諫早病院)
山本 善裕 (富山大学 感染予防医学・感染症科)

生物学的製剤は、最先端のバイオテクノロジー技術によって生み出された医薬品であり、TNF- α 阻害薬、抗IL-6受容体抗体、T細胞選択的共刺激調節薬などがある。本邦では関節リウマチに対して2003年から臨床使用が開始されている。現在、関節リウマチをはじめとする種々の難治性炎症性疾患の治療において多大なる貢献をしている。しかしながら、生物学的製剤の使用に伴い、ニューモシスチス、ウイルスや抗酸菌などによる感染症の発生頻度は明らかに増加してきている。

抗酸菌感染症においては、結核とともに非結核性抗酸菌症も増加している。近年、結核菌特異的全血インターフェロン γ 遊離測定法(IGRAs)が結核の新しい免疫学的診断法として普及し、結核の補助的診断として頻用されてきている。潜在性結核感染症(LTBI)と診断した場合はINH等による治療を3週間先行させてから生物学的製剤を使用する。活動性結核の場合は生物学的製剤の投与は禁忌である。非結核性抗酸菌症の場合は日本リウマチ学会のガイドラインでは原則として投与すべきではないと記載されている。一方、日本皮膚科学会では患者の利益が大きいと判断される症例には主治医の判断と患者の同意のもとに治療が考慮されることを否定するものではないが、その治療にあ

たっては当該感染症に精通した専門医との緊密な連携が必須であると記載されている。

これらの点について実際の臨床現場では、どのように考え、どのように診療されているのでしょうか。今回は呼吸器専門医の立場から松本智成先生、赤川志のぶ先生に、膠原病専門医の立場から森 俊輔先生、坂野章吾先生に講演して頂き、議論していきたい。

松本智成先生には生物学的製剤投与前の結核スクリーニングおよび生物学的製剤投与時の結核発症の早期発見やparadoxical responseとその対応などについて、赤川志のぶ先生には東京病院における生物学的製剤投与中の関節リウマチ患者に発症した結核と非結核性抗酸菌症について講演して頂きます。森 俊輔先生には関節リウマチ薬物治療に伴う非結核性抗酸菌症のマネジメントについて、ご自身の経験を踏まえながら症例を中心に講演して頂き、坂野章吾先生には関節リウマチにおける潜在性結核のリスク評価としてのIGRAsの有用性に関して、QFT-3GとT-SPOT.TBの検討結果について講演して頂く予定です。

本シンポジウムを通して、生物学的製剤と抗酸菌症に関する現状を把握するとともに、その課題を議論することにより少しでも今後の日常診療において役立つことができれば幸いです。

生物学的製剤投与時の結核の診断と対応

松本 智成 (大阪府結核予防会大阪病院)

かつては関節リウマチの治療はどのように炎症や疼痛を治療によって改善させても関節破壊を抑制することが出来なかった。しかしながら発症早期の関節リウマチ患者に生物学的製剤を使うことにより関節破壊の抑制のみならず修復までもが夢ではなくなった。このために ADL の維持のみならず生命予後の改善が可能になった。2012 年の世界の全ての薬の売り上げでは、1 位ヒュミラ、2 位レミケード、4 位エンブレルと関節リウマチに使用される生物学的製剤がランキングされリウマチ医以外の医師にもその名前、特徴は知っておかないとつまされない時代になってきた。

では生物学的製剤とステロイドや免疫抑制剤はどのように違うのであろうか。ポイントは生物学的製剤とステロイド、免疫抑制剤ではともに現在の症状は改善するが、ステロイドや免疫抑制剤では発症早期に使用しても関節破壊の抑制、改善に伴う長期予後の改善が見られない。それに対し、生物学的製剤では発症早期に使用すると関節破壊の抑制、修復による長期機能の維持が認められる。従って生物学的製剤使用の大きなポイントは、発症早期の関節リウマチ患者に長期に使用することである 1)。

生物学的製剤と結核発症

生物学的製剤は、各々のサイトカイン活性を抑制することよりその作用を発揮するが、感染症の発症率を高めることが知られている。その代表的な感染症は抗 TNF 製剤による結核発症のリスクを高めることである 2)。生物学的製剤で発症する結核の特徴は通常の空洞や結節を形成するよりも粟粒結核の形態をとりやすいうことが報告されている。そして、その診断の困難さより診断の遅れが生じ死亡例も発生した。

つまり、生物学的製剤投与時の結核発症は非典型的な陰影をとる事が多く、生物学的製剤投与時の発熱は、胸部レントゲン上結節影、空洞影がなくても結核を念頭におくことが重要で場合によっては早期の経験的な治療が必要になる 3)4)。MTX と全ての生物学的製剤は活動性結核に対して添付文章上禁忌であり、結核診断とともに中止される。しかしながら抗結核薬導入時の急な生物学的製剤の中止は paradoxical response という過剰な免疫反応の回復による悪化が認められる 5)。ではいったいどのように対応したら良いのであろうか？結核医療の基準には重篤な滲出性病変を主体とする肺結核、気管支結核、粟粒結核、結核性の胸膜炎、髄膜炎、腹膜炎又は心膜炎等の治療上必要がある場合には、抗結核薬と併用して副腎皮質ホルモン剤を投与する 6) と記載があるように結核治療においてステロイド加療は禁忌ではなく必要な場合がある。特に結核

発症して生物学的製剤中止時には生物学的製剤投与中止に見合うステロイド投与が必要である場合が多い。また理論的にエンブレルのような製剤は急激な中止には注意を要する 7)。

結核のスクリーニング (潜在性結核診断)

生物学的製剤投与前の潜在性結核診断には、問診、ツベルクリン反応 (ツ反) もしくは QFT や T-spot TB などの Interferon- γ Releasing Assay (IGRA)、画像診断を含めて総合的に診断する 8)。ヒュミラ結核安全性検討委員会の調査では、上記、問診、ツ反、QFT、胸部レントゲン、胸部 CT でのスクリーニングにて問題なかったとしても結核発症例があった事を報告している。生物学製剤投与中の発熱、炎症反応の上昇は、投与前スクリーニングにて問題がなかったとしても常に結核の発症のリスクを念頭におくべきである 9)。

- 1) 松本智成、結核と非結核性抗酸菌症 抗酸菌症と抗 TNF 製剤を中心とするバイオ製剤 Pharma Medica 2012: Vol. 30 No.6 p53-63
- 2) Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor- α neutralizing agent. N Engl J Med. 2001;345:1098-104.
- 3) 松本智成 日本における抗 TNF- α 製剤による結核 多くの側面をもつ問題 臨床リウマチ 18 巻 1 号 Page24-35
- 4) 松本智成 抗 TNF α 製剤と結核問題 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC 41/呼吸器 6 結核・非結核性抗酸菌症 (露口 泉夫 編集) p239-261
- 5) Taylor JC, Orkin R, Lanham J. Tuberculosis following therapy with infliximab may be refractory to antibiotic therapy. Rheumatology (Oxford) 2003;42:901-2.
- 6) 結核医療の基準 /77 (平成 16 年 6 月 8 日) 厚生労働省告示第 238 号
- 7) 松本智成、結核と非結核性抗酸菌症 抗酸菌症と抗 TNF 製剤を中心とするバイオ製剤 Pharma Medica 2012: Vol. 30 No.6 p53-63
- 8) 松本智成、感染症の診断と治療、予防 - 最近の進歩 - 4. IGRA による結核診断 日本内科学会雑誌 Vol. 102 No. 11 (2013 年 11 月号) p2888-2899
- 9) 猪狩英俊、坂谷光則、松本智成、渡辺 彰 ヒュミラ安全性情報 市販後における結核発症例の検討 p5-6 2013 年 4 月

東京病院における生物学的製剤投与中の関節リウマチ患者に発症した結核と非結核性抗酸菌症

赤川 志のぶ (NHO 東京病院 呼吸器内科)

関節リウマチ (RA) に対する画期的治療薬である生物学的製剤 (生剤) は、2003年インフリキシマブ (IFX) の発売に始まり、エタネルセプト (ETA)、アダリムマブ (ADA)、トシリズマブ (TCZ) 等と続き、広く使用されている。これらは結核防御免疫を強力にブロックすることから、欧米での臨床経験を踏まえ十分な予防対策を講じたはずであったが、IFX 発売当初予想を大幅に越えた結核の発症をみた。ガイドラインの見直しと予防対策の周知徹底を行った結果、発症は減少に転じたとされている。

当院では生剤投与下に結核を発症した RA 患者を 2007 年度に初めて経験し、2013 年度前半までに 9 例を数えている。全例他施設からの紹介患者で、男/女比は 1/8、年齢は 39 ~ 78 歳 (平均 64 歳)、RA 罹患年数は 3 ~ 45 年 (平均 20 年) で、結核初発は 8 例、再発 1 例である。投与生剤を年度別にみると 2007 年 IFX 1 例、2008 年 IFX 3 例、2011 年 ETA 1 例と ADA 1 例、2012 年 IFX 1 例と ETA 1 例、2013 年は 3 剤 (IFX → TCZ → ADA) 切り替えの 1 例である。導入前に IGRA 検査施行例はなく、ツ反施行も 3 例のみ、陳旧性結核陰影を見過ごされていた例もあった。導入から初発までの期間は 4 ~ 72 か月 (平均 28 か月) で、半年以内 1 例、半年 ~ 1 年 2 例、1 ~ 2 年 3 例、3 年以上が 3 例であった。初発時の結核病型は、粟粒結核 4 例、頸部リンパ節結核 1 例、結核性胸膜炎 1 例、肺結核は 3 例で 2 例に胸膜炎 / 胸腹膜炎を伴っていた。結核発症時 QFT は 8 例で検査され、(+) 4 例、判定保留 2 例、(-) 2 例であった。判定保留 1 例、(-) 2 例の計 3 例で T-SPOT も検査され、結果は (+)、判定保留、(-) 各 1 例であり、2 例で陽性度のランクが上がった。粟粒結核は、IFX 2 例、ETA、ADA 各 1 例でみられ、IFX の 2 例はともに入院時 ARDS を伴う重症であったが、mPSL Pulse 療法にて回復した。ADA の 1 例はツ反 (+) にて 8 か月間 INH を予防内服したにもかかわらず 2 年後に粟粒結核を発症した。なお IFX の 1 例は導入 8 か月後に結核性胸膜炎を発症、(副作用のため不十分な) 治療で改善したが、初発から 2 年後に肺結核で再発して当院入院となった。再発例も含め 9 例とも全感受性菌であり、抗結核療法にて改善し、菌陰性化後紹介元に転院した。

このように、依然として導入前スクリーニングに不備な例が多いので、さらなる周知徹底が必要と思

われる。RA 長期罹患の高齢者が多いが、導入後の早期発症が少ないことから、初感染発症が多い可能性がある。発症時の IGRA は、QFT で判定保留以上が 75%、T-SPOT ではさらに陽性度ランクが上がることから、生剤投与下であっても結核の感染診断に有用と思われる。生剤導入後も、新たな結核感染・発症の可能性を考慮して、また INH 予防内服も完全とはいえないことから、慎重に経過観察すべきである。

肺非結核性抗酸菌 (NTM 症) では結核類似の免疫機構が関与しているとされ、また有効な薬剤が乏しいこともあり、NTM 症合併 RA 患者への生剤投与は禁忌となっている。しかしながら RA は中高年女性に好発する点で NTM 症のなかでも最も多い中舌区型 MAC 症とオーバーラップしており、気管支拡張など気道病変も多くみられやすい。したがって MAC 症の存在に気づかずに生剤を導入したり、投与中に MAC 症の発症するリスクが高いのではないかと懸念されるが、実態は明らかではない。

当院では、生剤導入予定者の肺病変の評価や、導入後に出現した肺病変の診断・治療を依頼されるなかで、以下のような症例を経験した。(1) ETA 導入前に画像で肺に異常を認めず、後に MAC 症を発症した 2 例で、1 年後に舌区に浸潤影で発症した 49 歳女性と、1 年半後に右 S2 と中葉に粒状 ~ 小浸潤影で発症した 60 歳女性である。喀痰検査で有意な所見がえられず、気管支鏡検査で診断した。R・E・CAM の化療で改善し、その後各々 4 年間と 2 年間、化療を続けながら ETA 投与も続行している。(2) 導入前評価で中舌区型 MAC 症を疑い、気管支鏡検査で MAC 症と診断した 2 例は、生剤投与を回避した。(3) 導入前評価で中舌区型 MAC 症を疑うも気管支鏡検査で有意な所見がえられなかった 2 例では、生剤導入に踏み切った。61 歳男性は IFX で 4 年、68 歳女性は ETA で 1 年半治療しているが、増悪はみられていない。以上、わずか 2 例ではあるが、生剤導入後に好発部位に MAC 症を発症したが、標準的化療が有効で、ETA の続行も可能であることが示された。

RA 患者において生剤治療を行う場合には、抗酸菌感染症の予防・早期発見・適切治療の観点から、導入前だけでなく投与中においても、呼吸器専門医による定期的な経過観察が望ましいと思われる。

関節リウマチ薬物治療に伴う非結核性抗酸菌症のマネージメントについて

森 俊輔 (NHO 熊本再春荘病院 リウマチ臨床研究センター)

関節リウマチ (RA) に対する薬物治療の目標は care から cure の時代に入った。寛解の誘導と維持という目標達成のために発症早期からメトトレキサート治療を開始し、効果が不十分であれば生物学的製剤導入を行うという T2T 戦略が主流となった。その一方で生物学的製剤治療は結核を代表とする肉芽腫形成性感染症の再活性化を促進することが明らかになった。特に腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害薬治療に関連した結核の発症については多くの報告がある。生物学的製剤導入時のガイドラインには潜在性結核症のスクリーニングの徹底、疑わしい患者には抗結核薬を予防投薬することなどが明記され、生物学的製剤使用時の結核の発症数は減少してきている。非結核性抗酸菌症 (NTM 症) についても RA 薬物治療の影響に関して注目が集まっている。しかし結核のような潜在感染のスクリーニング法や予防投薬法は NTM 症では確立していない。

一般的に NTM 症の診断・治療は難しい。肺 NTM 症では画像所見がかなり進行していても結核に比べて臨床症状は軽微で、理学所見や CRP などの炎症マーカーの異常を示さない場合があり、そのため診断が遅れやすい。NTM は環境常在菌で健常者からも分離されることがあり、原因菌かどうかの判断が必要である。薬剤感受性の低さが治療上の問題となり、多剤療法が主流であるがその組み合わせは経験に基づくことが多い。さらに抗 NTM 治療では高用量のクラリスロマイシン (CAM) を使用することが多く有害事象の発生も多い。これらに加え、RA 患者では (1) 生物学的製剤治療により NTM 症が急速に進行すること、(2) 気道の構造異常は RA の主要な関節外病変であるが、ここが肺 NTM 症の好発部位となる可能性があること、(3) NTM 症により肺の構造異常がさらに悪化することなどの問題があり、RA 薬物治療中に NTM を発症した患者のマネージメントを困難にしている。

肺 NTM 症のリスク因子として免疫機能の低下と既存の肺病変がある。RA 患者では T 細胞の抗原に対するレパートリーの減少と恒常性の低下が報告されている。さらに罹患歴が長くステージの進んだ RA 患者は、HRCT 検査で小葉中心性微小結節や気管支拡張所見を示す場合が多い。この HRCT 所見は結節・気管支拡張型肺 NTM 症の特徴でもある。すなわち RA の気道病変は肺のリスク因子であると同時に NTM 症

の診断を遅らせる可能性もある。RA 患者に対しては、生物学的製剤導入前に HRCT 検査を行い気道病変の有無を詳細に調べることが重要である。治療前から肺 NTM 症をもっていないかをチェックし疑わしければ精査する。HRCT 検査において小葉中心性微小結節、結節、気管支拡張、空洞所見を見つけた場合、治療中にこれらの病変に変化がないかを観察することが重要である。生物学的製剤が肺 NTM 症の進行を早め、しかも患者の自覚症状が乏しいことを考慮すれば、2-3ヶ月おきに胸部 X 線撮影を行い相当する部位の陰影に変化がないかを追跡することが必要である。併せて喀痰を用いた抗酸菌検査を行うことで肺 NTM 症の早期発見が可能となる。誘発喀痰からは菌を検出できないこともあり、疑わしい症例では気管支鏡検査を行うことも推奨される。

肺 NTM 症の既往がある患者に対する RA 治療については、未だ明確な答えはない。肺 NTM 症既往がある患者に対し、再発症のリスクを考慮して生物学的製剤治療は行わないと言うのは簡単である。しかし疾患活動性が高い状態で RA を放置すれば、関節の疼痛と変形の進行により著しい日常生活の制限を招く。RA 疾患活動性をコントロール出来なければ ARDS、消化管出血、悪性リンパ腫発生、心血管イベントなどを引き起こす頻度が増大することが報告されており、そのために患者の生命予後を悪くするという現実がある。加えて、生物学的製剤治療中に肺 NTM 症が起こった患者に対して、その後の RA 治療をどうするのかという問題もある。当院では、肺 NTM 症の既往があり RA 疾患活動性が著しく高い患者に対して (1) 肺 NTM 症の再発・増悪の可能性に関する十分なインフォームドコンセントを行い、(2) CAM を含めた多剤抗 NTM 療法安全性を十分確認しながら生物学的製剤と併用し、(3) 患者に服薬遵守についての十分な教育を行い、(4) 定期的な胸部 X 線撮影と抗酸菌検査で監視しながら、RA 治療を行っている。生物学的製剤治療中に肺 NTM 症が起こった患者に対しては、原則としてこの治療を中断して多剤抗 NTM 療法を行っている。しかしながら、生物学的製剤中止により RA の再燃が起こり苦慮することもある。

この講演では、当院での経験を踏まえながら症例を中心に RA の生物学的製剤治療と肺 NTM 症のマネージメントについて議論したい。

関節リウマチにおける潜在性結核リスク評価としての IGRAs の有用性 — QFT-3G、T-SPOT.TB 同時測定による検討 —

坂野 章吾¹⁾、岩垣津 志穂²⁾

(愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科¹⁾、名古屋市立大学 腫瘍・免疫内科²⁾)

【目的】関節リウマチ(RA)治療では生物学的製剤は勿論、MTX(16mg/週まで保険適応)投与時に結核リスク評価が必要である。結核既感染者を抽出し、INH化学予防を行うことが重要である。潜在性結核感染症(LTBI)診断のgold standardはないが、結核既感染者を抽出するためのQFT-3G、T-SPOT.TBの有用性を検討した。【対象・方法】MTX、生物製剤投与中RA患者より問診(結核既往歴、家族歴)、胸部HRCT所見(肺上葉石灰化結節、縦隔・肺門リンパ節石灰化、肺尖胸膜肥厚の陈旧性結核病変)があり陈旧性結核と診断可能な症例を結核既感染群(n=33)、肺HRCTで陈旧性結核がなく、既往歴、家族歴もない症例を非結核感染群(n=35)として抽出した。RA 68例を対象にQFT-3G、T-SPOT.TB、CD4リンパ球数を同時採血し測定した。結核既感染群、非結核感染群の年齢はそれぞれ71.2歳、56.6歳(P<0.001)、RA罹病期間は102ヶ月、76ヶ月。MTX平均投与量は9.2mg/週、11.1mg/週、生物製剤投与は結核既感染群13例(39%)でアバタセプトが多く、結核非感染群20例(57%)でTNF阻害薬が多かった。結核既感染群はDAS28-ESR、CRP、MMP-3高値で、RA活動性が高かった。【結果】結核既感染群はQFT-3G陽性(IFN γ \geq 0.35 IU/ml)7例(21.2%)のみで、判定保留(0.1~0.35 IU/ml)3例(9.1%)、陰性(< 0.1 IU/ml)23例(69.7%)。非結核感染群はそれぞれ0例、1例(3.0%)、31例(88.6%)。QFT-3G判定不能(PHA: IFN γ < 0.5 IU/ml)は68例中3例(4.4%)認めた。QFT-3G判定保留(IFN γ \geq 0.1、疑陽性)まで含めると感度(陽性率)30.3%、特異度96.9%、陽性的中率90.9%。T-SPOT.TBは結核既感染群では陽性(SFC \geq 8spot: 検査会社陽性報告基準)6例(18.1%)のみであった。陽性判定保留(SFC:6~7)2例(6.1%)、陰性判定保留(SFC:5)1例(3.0%)、陰性(SFC < 4spot)23例(70.0%)。判定不能(陰性コントロール増加)は1例(3.0%)に認めた。非結核感染群は全て陰性(SFC < 4)であった。T-SPOT.TB判定保留(SFC \geq 6)以上まで陽性に含めると感度(陽性率)21.9%、特異度100%、陽性的中率100%であった。QFT-3G(\geq 0.35 IU/ml)、T-SPOT.TB(SFC \geq 8)共に陽性5例、共に陰性51例であった。QFT-3G \geq 0.35で、T-SPOT.

TB陽性保留(SFC:6~7)1例、陰性保留(SFC:5)1例、陰性(SFC < 4)1例。QFT-3G(IFN γ : 0.1~0.35)判定保留、T-SPOT.TB(SFC \geq 8)1例認めた。QFT-3G、T-SPOT.TBの一致率は非常に高かった。全RA症例68例(MTX 10mg、生物製剤33例)のリンパ球< 1000/ μ lは29例(43%)、CD4リンパ球< 500/ μ lは32例(47%)に認めた。CD4リンパ球< 500/ μ lのQFT-3G(PHA刺激)は平均IFN γ 値5.3 U/ml、T-SPOT.TB(PHA刺激)は248 SFCで低下はなかった。QFT-3G判定不能3例ともリンパ球< 1000/ μ l、CD4リンパ球< 500/ μ lであったが、リンパ球数、CD4陽性細胞数が低値でも判定可能例は多く認めた。QFT-3G、T-SPOT.TBのPHA刺激によるIFN γ 値、SFC数の相関はなかった。【考察】RAをはじめ、強直性脊椎炎、乾癬、炎症性腸疾患、眼パーचेット病で生物学的製剤が使用されている。今回の対象症例とは異なるが、RA97例(MTX投与78%、7.5mg/週、生物製剤投与なし)で結核既感染群(48例)、非結核感染群(49例)についてQFT-2Gとツ反(TST)を同時測定し、報告した(J Infect Chemother 2011; 17: 842-848)。TSTは非結核感染群で陽性が多く、QFT-2G、TST一致率は低く、結核既感染群でのQFT-2G陽性率(感度)は5.2%(0.35 IU/ml以上)、20.8%(0.1 IU/ml以上)陽性であり、判定不能は5.2%であった。患者背景が異なり比較困難であるがQFT-3Gが2Gより陽性率はやや高く、判定不能例は変わらないと考えられた。【結論】RAでMTX高用量、生物製剤投与中でもQFT-3G、T-SPOT.TBでの一致率は高く、特異度は非常に高く、T-SPOT.TBではPHA刺激低下による判定不能はなかった。何れも結核既感染群の陽性率は20~30%と低く、陽性例もQFT-3GのIFN γ 値、T-SPOT.TBのスポット数は低値であった。IGRAs陰性でも結核既感染は否定できないことを理解して、結核リスク評価を行うことが重要である。IGRAsは特異度が非常に高く、陽性であればRA治療中もリスクを絶えず注意喚起することができる。抗GPL core IgA抗体がRAでは感度は多少低いが、特異度が高く(Mod Rheumatol 2011; 21:144-149)、肺MAC症補助診断に非常に有用であると同様である。

シンポジウム 11 悪性腫瘍と結核の合併に関する諸問題

座長の言葉

滝口 裕一（千葉大学大学院医学研究院 先端化学療法学）
 藤田 明（東京都保健医療公社 多摩北部医療センター）

結核患者の新登録患者数に占める65歳以上の割合は62.5%（2012年）であり、結核は高齢者の病気である側面をもつ。また、高齢になれば悪性腫瘍を発生しやすくなる。星野らは、結核緊急実態調査の解析から60歳以上の結核患者の6.9%に悪性腫瘍を合併しており、非結核死が多い（オッズ比3.3）ことを報告している。非結核死が多かったことから、悪性腫瘍の合併は結核対策上の優先課題として取り上げられることは少なかった。しかしながら、1981年の時点で、小松らは肺結核における肺癌発生の頻度は一般人における肺癌発生の25倍にも及ぶと報告している。また、中塚らは結核性膿胸後に悪性リンパ腫が発生することに注目し、1985年から膿胸関連リンパ腫として症例を集積してきた。

一方、2013年3月の日本結核病学会「潜在性結核感染症治療指針」では「感染者中の活動性結核発病リスク要因」の対象に悪性腫瘍は含まれていないが、リスク要因とされる喫煙、胃切除、低体重、（癌治療に関連した）ステロイド投与、の要素と悪性腫瘍の背景や経過は交錯しており、悪性腫瘍を他と同列対象とするには複雑であるため記載していないものと思われる。また、結核合併と診断された患者は転院するなどの結果、悪性腫瘍の治療に影響が生じていないかとい

う懸念もある。

今回、本総会会長の取り計らいにより、結核を「普通の病気」として診療するために議論すべき課題の一つとして、「悪性腫瘍と結核の合併に関する諸問題」のテーマでシンポジウムを開催することになった。まず、都道府県がん診療連携拠点病院の一つである駒込病院の岡村先生からは、悪性腫瘍診療の立場から、結核合併症例について報告していただく。肺癌と結核の合併に関して豊富な症例経験をお持ちの田村先生からは、結核後遺症・慢性膿胸と肺癌、活動性肺結核と肺癌の合併、術後に発症した肺結核についてお聞きする。さらに、膿胸関連リンパ腫について長年、研究されてきた病理医の中塚先生を演者としてお招きした。そして、今後の課題として、肺癌患者における潜在性結核感染症への対応をどのように考えたらよいかについて、茨城東病院の林原先生にご発表をいただく。

近年、分子標的治療薬の登場など治療法の進歩によって、癌患者の生存期間が延びつつある。今後、悪性腫瘍と結核を合併した患者に対しては、悪性腫瘍にも結核にも適切な医療を提供できることが求められる。そのためにこのシンポジウムが一助となれば幸いである。

悪性腫瘍と結核の合併

岡村 樹 (がん・感染症センター都立駒込病院 呼吸器内科)

悪性腫瘍と活動性結核の合併については、白血病、悪性リンパ腫、頭頸部癌では発病のリスクが高く、ツベルクリン反応が強陽性で胸部 X 線上結核感染の証拠となる所見のある者は化学予防の適応とされている。また、肺癌と結核の合併については、結核患者は肺癌発病のリスクが高く、肺癌患者は活動性結核発病のリスクが高いと報告されている。さらには、大学病院において、入院後に活動性結核と診断された症例では、基礎疾患に悪性腫瘍を有している者が多いとの報告もある。

当院は病床数 801 床で、結核病床を持たない東京都がん診療連携拠点病院(総合病院)である。当院における悪性腫瘍と結核合併症例の臨床的検討を報告する。

対象は、2005 年 1 月から 2013 年 10 月までの期間に結核菌培養陽性が確認された悪性腫瘍患者 69 例である。この期間中の結核菌培養陽性の患者総数は 286 例であるので、悪性腫瘍患者が 24.1% を占めた。男性が 52 例(75.4%)で、結核診断時の平均年齢は 69.5 歳であった。結核の既往ありが、13 例(18.9%)。長期にステロイドホルモンを内服している患者が 14 例(20.3%)、糖尿病の合併が 12 例(17.4%)であった。

悪性腫瘍の内訳は、肺癌が最も多く 15 例(21.7%)、次いで乳癌 9 例、血液悪性疾患 9 例(骨髄移植後 5 例を含む)、食道癌 8 例、悪性リンパ腫 5 例、胃癌 4 例、頭頸部癌 4 例、大腸癌 3 例、膀胱癌 3 例など 15 種類であった。悪性腫瘍と結核の診断時期は、同時期が 14 例、悪性腫瘍診断後化学療法中(ホルモン療法を含む)19

例、悪性腫瘍診断・治療後経過観察中 10 例、悪性腫瘍術後化学療法中 2 例、悪性腫瘍術後経過観察中 19 例、骨髄移植後 5 例であった。

結核の診断は、肺結核 64 例(粟粒結核 4 例を含む)、肺外結核 15 例(胸膜炎 9 例、頸部リンパ節結核 3 例、慢性膿胸 1 例、喉頭結核 1 例、結核性腹膜炎 1 例で、10 例は肺結核に合併)であった。肺結核の病型(CT 所見も含む)は、I 型 1 例、II 型 16 例、III 型 47 例で、空洞形成の症例は少なかった。

培養陽性が確認された検体は、喀痰が 35 例(50.7%)、胃液 10 例、気管支洗浄液 9 例、胸水 5 例、頸部リンパ節生検検体 3 例などであった。入院時に検体が採取されたのは 50 例であった。結核菌塗抹陽性は 37 例であり、この内 26 例(70.3%)は入院患者であった。26 例の内、喀痰および胃液の結核菌塗抹陽性は 21 例であり、排菌の程度は、± 2 例、1+ 6 例、2+ 7 例、3+ 6 例で、排菌量の多い患者が多かった。この 21 例の入院日から塗抹陽性判明までの日数は、3 日以内が 8 例、4～7 日以内が 9 例、14 日以上が 4 例で、平均日数は 8.8 日であった。判明までの日数が 36、54 日と長期であった 2 例は、白血病と悪性リンパ腫の患者で、いずれも入院化学療法中であった。死亡後に診断が確定した 5 例の内、1 例は死亡当日に喀痰結核菌塗抹陽性が判明、1 例は剖検で判明した。

結核診断前に結核が疑われた症例は、26 例(37.7%)のみで、その他は肺炎、肺真菌症、転移性肺腫瘍、癌性胸膜炎などが疑われていた。

結核と肺癌

田村 厚久 (NHO 東京病院 呼吸器センター)

【背景】結核症と肺癌の合併についてはこれまで幾多の疫学的、病因論的研究がなされてきた。歴史的な研究の詳細については言及を控えるが、今日においても結核既往が肺癌発症や肺癌死亡の危険因子であること、有名な癥痕癌説には否定的な見解が多いことについては十分な理解が必要である。ともあれ現代の我が国においては「結核患者は肺癌罹患リスクが大きく、肺癌患者は結核罹患リスクが大きい」ことが重要で、実際、肺癌は肺結核症患者の1～2%に、肺結核症は肺癌患者の1～5%にみられるとされている。肺癌の著増や結核罹患率減少の鈍化、両疾患における高齢患者比率の増加、高齢者における結核既往率の高さなどから結核症と肺癌の合併は今後とも我が国の呼吸器診療上、重要な病態であり続けるものと思われる。本演題では「結核と肺癌」の臨床について、当院で行ってきた症例集積研究に沿って概説する。

【結核後遺症に合併する肺癌】当院における1984～1995年の結核後遺症死亡294例中15例(5.1%)で生前に肺癌診断が得られていた。15例の内訳は男性12例、平均65歳、喫煙者12例、扁平上皮癌11例で、Ⅲ～Ⅳ期発見9例と診断の遅れる場合が多かったが、在宅酸素療法中の4例はいずれも定期的なX線検査によってⅠ期で発見されていた。治療ではPS低下や呼吸不全のため支持療法に終わることが多かった。結核病巣と癌病巣との解剖学的位置関係に相関はなかった。

【胸廓成形術後の肺癌】1982～1998年に当院で経験した胸廓成形術後の肺癌は20例で、男性17例、平均65歳、扁平上皮癌11例、Ⅲ～Ⅳ期12例と結核後遺症合併肺癌とほぼ同様の臨床像を呈していた。肺癌は胸成側発生と健側肺発生が同数で、結核病巣と癌病巣は離れていた。治療について、胸成側発生の肺癌では切除など積極的治療がなされていたが、健側発生肺癌では支持療法のみで終わることが多かった。

【慢性膿胸に合併する肺癌】1977～2002年に当院で経験した慢性膿胸合併胸部悪性腫瘍15例のうち肺癌は4例で、膿胸関連リンパ腫9例に次いで多かった。また国立病院機構肺がん研究会の肺癌データベースから見出した慢性膿胸合併肺癌は12例で、男性10例、平均70歳、扁平上皮癌6例、Ⅲ～Ⅳ期7例であった。12例中9例の癌は膿胸壁に接して存在し、切除例では全例、癌周囲肺に非特異的慢性炎症像がみられた。

なお肺癌細胞におけるEBERは検索した6例全例陰性であった。

【肺結核症と肺癌の合併】当院における1991～2004年の活動性肺結核症4950例中56例(1.1%)に肺癌が、未治療肺癌1711例中43例(2.5%、他院肺癌治療例除く)に活動性肺結核症が合併していた。男性47例、70歳以上28例、大半が喫煙者で、扁平上皮癌26例、腺癌22例、Ⅲ～Ⅳ期46例であり、結核症後の肺癌より若干高齢で、腺癌の比率が高かった。発見時期では同時発見が31例、肺癌先行19例、結核先行6例で、肺癌先行群ではステロイド剤使用例やPS不良例が多く、結核先行群はX線画像のレビューから本質的には同時発見群の診断おくれ例に相当するものと思われた。結核主病巣と肺癌病巣の位置は同側肺、対側肺ほぼ同数であったが、両病巣が同一葉に共存している症例もみられた。肺の同一部位に活動性結核病巣と肺癌病巣が混在する切除例の病理学的検討では両疾患の隣接像や肺癌内部で癌の浸潤により結核被包乾酪巣の壁が破壊され、内因性再燃が生じている像がみられたが、結核病巣内に肺癌が存在する症例はなかった。治療について、結核死(3例、いずれも肺癌先行の重症結核)も散見されたが、結核治療2ヶ月後の菌陰性化率は94%と良好であった。他方、肺癌治療は積極的治療可能例では一般的な肺癌症例と同様な治療選択と結果が得られていた。切除、放射線療法、化学療法はいずれも標準的な内容で行われ、治療関連死や結核症の再燃はみられなかった。

【肺癌術後の肺結核症】1996～2007年に当院で経験した肺癌術後の肺結核症合併は14例で、再発、無再発各7例であった。無再発7例の患者背景には結核症や他臓器癌の既往、ステロイド剤使用や糖尿病など一般的な結核発症危険因子が認められたが、結核治療経過は順調で全例治療が得られていた。

【結論】周知の通り「結核と肺癌」の臨床上、診断のおくれと治療上の制約は時期、病態を問わない共通の問題点である。この問題点の解消のためには、両疾患の疫学的な関連性を念頭に常に合併の疑いを持つこと、一般的には結核病巣と癌病巣の位置関係には相関がないことに留意のうえX線画像を慎重に評価することなどが肝要で、早期診断を得ることで治療上の制約をできるだけ回避し、両疾患の治療を独立して行えるよう努めるべきである。

膿胸関連リンパ腫

中塚 伸一 (関西労災病院 病理科)

悪性リンパ腫は感染に関連する悪性腫瘍の最も代表的なものである。

感染に関連するリンパ腫には胃 MALT リンパ腫のように病原体の感染が引き起こす局所の炎症環境がリンパ腫発生の主たる原因になるものと、パーキットリンパ腫のように感染した病原体が宿主リンパ球を形質転換することによってリンパ腫が発生するものがある。今回、Epstein-Barr virus(EBV)に感染した B リンパ球が膿胸という外因性の炎症環境を背景にして腫瘍化するという独特の発生メカニズムを示すリンパ腫として、膿胸関連リンパ腫 (Pyothorax-associated lymphoma, PAL) を紹介する。

PAL は 1987 年に大阪大学の青笹によって提唱された疾患概念であり、2008 年出版の WHO 腫瘍分類では、PAL は「慢性炎症に関連したリンパ腫」のプロトタイプとして記載されている。PAL は 20 年以上の長期にわたる膿胸の後に胸壁に発生する B 細胞性リンパ腫として定義づけられる。大部分の症例は肺結核あるいは結核性胸膜炎に対する人工気胸術の合併症として膿胸の既往を有する。通常型のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) とほぼ同様の年齢分布、性比を示し、病期は I、II 期が多い。初発症状としては胸背部痛、発熱、胸壁腫瘍を示すことが多く、臨床診断上は慢性膿胸の増悪、他の胸壁腫瘍との鑑別が問題となることがある。組織学的には大部分が DLBCL の像を示し、腫瘍細胞は免疫芽球様の形態を示すことが多い。

PAL は免疫組織化学、*in situ* hybridization、PCR などにより 85% の症例において、腫瘍細胞内での EBV の潜伏感染状態が確認され、通常型の DLBCL とは明瞭な対比を為す。腫瘍細胞内の EBV はモノクローナルであり、腫瘍発生のごく初期の段階ですでに B 細胞に感染しているものである。腫瘍細胞での

EBV 潜伏感染遺伝子の発現は EBNA-2(+), LMP-1(+) を示し、いわゆる latency III の潜伏感染パターンをとる。EBNA-2、LMP-1 とも B 細胞の不死化、腫瘍化において重要な役割を果たす物質と考えられ、細胞内シグナル伝達の活性化により bcl-2、c-fgr、IL-6 などの遺伝子の発現亢進を促している。また、こうしたウイルス関連蛋白は通常宿主の免疫監視の対象となるが、PAL 症例の大部分は全身性の免疫抑制状態を伴わないにもかかわらず、PAL の腫瘍細胞は宿主の免疫監視から免れる。これは腫瘍細胞の産生する IL-10 などの抑制性サイトカインによる局所の免疫抑制状態、HLA class I 抗原の発現減弱、ウイルス抗原の変異などが宿主免疫監視からの回避に作用しているものと考えられる。

PAL ではこのように EBV によって不死化された B リンパ球が、膿胸という炎症環境において IL-6 などのサイトカインにより増殖が維持されるとともに、活性酸素種などの DNA 傷害による遺伝子変異の蓄積を経て、overt な B 細胞性リンパ腫へと転換するものと考えられる。PAL でしばしば認められるアポトーシス、DNA 修復に関与する遺伝子異常もこの過程で遺伝子異常の蓄積に寄与すると考えられる。

DNA マイクロアレイによる解析では、PAL は通常型の DLBCL とは明瞭に異なる遺伝子発現プロファイルを示し、interferon-inducible protein 27 の発現が特異的に亢進していることが示されている。これは PAL という臨床病理学的に確立された疾患概念が遺伝子発現レベルでも独立したプロファイルを示すことが証明された結果でもある。PAL は感染と炎症とリンパ腫発生の関係を考察する上でモデルとなる疾患であり、今後もこの領域の研究において新たなテーマを提供し続ける重要な疾患である。

肺癌患者における潜在性結核感染への対応

林原 賢治、橋詰 寿律、斎藤 武文 (NHO 茨城東病院)

【はじめに】2011年当院で肺癌化学療法中に肺結核を合併し肺癌と肺結核の治療を同時に行った1症例を経験した。田村らは肺癌治療中に肺結核を合併する頻度は2.5% (43/1711例)であるが、肺癌実地診療においては化学予防に消極的な意見が多く、肺癌を合併していても診断のタイミングを逸しなければ通常の化学療法で順調に菌陰性化が得られると報告している。(日本呼吸学会誌, 2007;45:382-393)今回、自験例で肺癌患者に対する潜在性結核感染症 (LTBI) の検討を行った。

【当院症例の検討】2008年から2012年の5年間に当院で診療した肺癌患者は849例 (切除例229例, 非切除例620例)で、平均年齢は72歳であった。そのうち、当院で肺癌の診断がつき、肺癌化学療法中に肺結核を合併した症例は1例、他院で化学放射線療法後に肺結核を合併し紹介・転院となった症例が1例、当院で肺癌と肺結核が同時に診断された症例が1例と肺癌診断が先行あるいは同時であった肺結核合併症例は3例に過ぎなかった。当院で肺癌化学療法中に肺結核を合併した症例は69歳男性で30本×50年のcurrent smoker, stage IV (cT4N2M1b)の肺腺癌で3コース目のCBDCA+PTX+Bev化学療法終了後に発熱と左肺に浸潤影が出現、気管支洗浄液より抗酸菌塗抹1+, 結核菌群PCR陽性で肺結核と診断された。HREZの化学療法開始の5日後に4コース目の肺癌化学療法を再開した。抗酸菌培養は2ヶ月で陰性化し9ヶ月の抗結核薬治療で略治となった。その後も肺癌化学療法を継続した。今回の検討では、この5年間にInterferon-gamma releasing assay (IGRA)が行われた症例は肺癌と肺結核の鑑別目的で行われた症例のみで、LTBI診断目的で行われた症例はなかった。

【考察】先の報告で田村らは自施設で初回治療から終末期まで治療を行った肺癌患者で肺結核合併患者は3例に過ぎなかったと報告している。当院でも今回検討の5年間で初回肺癌化学療法を開始しその経過中に肺結核を発病した症例は1例であった。その1例も抗結核薬による化学療法で略治できた。

2013年5月に報告された当学会の「潜在性結核感染症治療指針」ではLTBI治療の決定に際し、LTBI

の治療決定に際し必要な検討項目が示され、相対危険度が4以上の状態では積極的にLTBI治療を検討すると提言された。(結核2013;88:497-512)しかし、肺癌等の悪性腫瘍の検討に関しては触れられていない。一方、2000年に米国で発行されたTargeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infectionではハイリスクグループを対象にツベルクリン反応 (ツ反)を行い、その結果でLTBI治療を行うことを推奨している。そのツ反の陽性判定基準を硬結の径で5mm以上、10mm以上、15mm以上の3グループに分けている。肺癌は頭頸部腫瘍、造血器疾患、珪肺、糖尿病等と同じくツ反の径が10mm以上で陽性とされている。(Am J Respir Care Med 2000;161:S221-S247)ただ、頭頸部腫瘍の相対危険度が16と報告されているが肺癌の相対危険度に関しては触れられていない。2006年のKambojらのMemorial Sloan-Kettering Cancer Center症例の検討では罹患率が重要で結核の罹患率が10万対200以上のハイリスクグループでツ反を行いLTBI治療の適応を検討することを提案しているが、Quantiferon-TB Gold testの様な新しいLTBI診断手段が利用可能になった現在、担癌患者とLTBIの新たな大規模な調査が必要と提案している。(Clinical Infection Disease 2006;42:1592-5)結核中蔓延国であり高齢者の結核既感染率が高い我が国ではIGRA検査を行うと多数の肺癌患者が陽性と判定されると推測される。また、高齢者ほどINHによる肝機能障害合併リスクが高く、LTBIと診断された肺癌患者全例にLTBI治療を行うことには問題があると思われる。

【結語】BCGの影響を受けない結核感染の補助診断法IGRAの利用によりLTBIの診断が以前より容易となった。肺癌は結核既感染の割合が高い高齢者に好発しIGRAでは陽性と判定される症例が多いと予想される。INHによる治療でまれに重篤な肝機能障害を合併することがあり、その頻度は高齢者に高いと報告されている。エビデンスの乏しい我が国では、肺癌患者のLTBI治療は、画像所見、合併症、肺癌の治療方針等を総合的に判断しその適応を検討していくのが妥当と考える。

シンポジウム12 抗酸菌症エキスパート シンポジウム

座長の言葉

石崎 武志 (福井大学大学院医学系研究科附属看護キャリアアップセンター)
小林 典子 (結核予防会結核研究所)

抗酸菌症エキスパート制度は、いまだに、結核中蔓延国のわが国での、結核診療をより効率化するべく、非医師の結核病学会会員に向けての新制度である。慢性感染症の抗酸菌症は、長期に渡る患者ケアが必要で、チーム医療の対象疾患でもある。そこで、最新の抗酸菌症診療知識と技術とを習得し、抗酸菌感染症患者とその家族のQOL向上に向けて、水準の高い医療看護・保健指導を実践する能力を身に着けることを目的としている。

本シンポジウムでは、当学会総会長の「結核を特別な病気から普通の病気」へという思いを伏線にして、多職種の演者から結核診療の中での抗酸菌症エキスパート制度への期待と問題点を討論してもらう。

最新の結核診療知識と技術を多職種で構成される医療者にも広く浸透すれば、過剰な反応、隔離、差別などが霧消し、「かつて特別な病気とされた「癌」が、今や、当たり前の疾病となったように結核も、当たり前の普通の病気となるであろう」という井端英憲氏の意見は

的を射ている。

さらに、責任のある一人の医療者が対応するのではなく、チーム医療のメンバーとして患者個々の全体像の認識を共有することによって、疲弊しかねないその1人の医療者のストレスを和らげることも可能である。結核患者の押し付け合いも当然減じよう(前田浩義氏)。

(感染管理)看護師・保健師・臨床検査技師・薬剤師を含むチーム医療体制は患者ケアにとどまらず、職場医療関係者や地域社会への適切な抗酸菌症啓発活動の展開も期待できる(有馬和代氏、大嶋圭子氏、杉崎薫氏、平岡真理子氏)。

本制度有資格者の活躍により成果が集約すれば、低く設定されている結核保険診療や結核病床と指定されたばかりに空床を余儀なくされている状態等の医療行政の見直し根拠を作る引き金の一つともなろう。

本制度は結核病学会の社会的貢献にも繋がる可能性を秘めている。

結核医療の進化を目指して～特別な病気から普通の病気へ～ 結核病棟を有する病院医師の立場から

井端 英憲 (NHO 三重中央医療センター 呼吸器科)

肺結核症は未だ「過去の疾患」ではなく、「医療従事者として忘れてはならない重要な疾患」であることは間違いない。しかしながら、昭和20年代以前のように、死亡原因の第1位や入院疾患の第1位ではなくなったことも事実である。現在、悪性腫瘍が「特別な疾患」ではなくなりつつあるように、肺結核症も「特別な病気から普通の病気」になることが、結核診療を取り巻く多くの区別・差別を排除し、結核診療の進歩に繋がると考えられる。

今回、「結核病棟を有する病院医師の立場から」として、前半では現在の結核医療に関する問題点を提示し、後半では将来への展望として、結核教育の重点化や結核病床の運用方法への規制緩和、結核病床を持たない地域医療機関との良好な病病連携・病診連携の可能性について提案したい。そして最後に、本学会の「結核・抗酸菌症認定医・指導医制度」や「抗酸菌症エキスパート制度」は、肺結核症を「特別な病気から普通の病気」にする上で、重要な制度設計であることに言及したいと考えている。

我々が三重県内の結核病床を有する3つの病院の医療従事者及び結核対策に従事している保健師らから集めた「現在の結核医療の問題点」は以下の4項目に集約された。

1) 肺結核症に対する過剰な診療区別の問題：肺結核疑いの名目で素行不良な非結核症例を押し付けられる、受け入れ側の都合に関係なく肺結核患者を受診させる、結核治療後の外来診療を拒否される、など受け入れる病院医師の精神的な疲弊が報告された。

2) 潜在性肺結核症診断を巡る問題：IGRAの普及で、潜在性肺結核症患者の診断は進歩したが、IGRAの適切な評価方法が啓蒙されていないことで、健康な医療従事者や非結核症例が潜在性肺結核例と誤診される事例がある。実際の事例を提示して報告する。

3) 病院—保健所連携の問題：医療機関と行政機関の結核医療に対する評価方法の違いは、双方のストレスになっている。当院では、DOTSカンファレンスを中心とした病院—保健所間の双方向性の情報共有システムを構築しており、その試みについて報告する。

4) 結核病床の空床化による病棟運営の問題：新規肺結核患者の減少と入院期間の短縮化のために、結核病棟の入院患者数は激減している。一方で、結核患者の高齢化で長期寝たきり例や多臓器の合併症を有する例が増加し、以前よりも医療従事者の負担は増加している。しかし、結核病棟の入院例は、病院収益に貢献

しにくいというハンデがある。

上記の問題点の改善には、日本結核病学会や結核病棟を有する病院側の努力だけでなく、地域医師会や行政機関の協力が必須である。しかしながら、現実には結核病棟を有する病院でも主に結核診療を担っている医師自体が高齢化しており、次世代に負担を掛けない結核診療システムを構築しておかないと、「救急医療の崩壊」に次いで、「結核医療の崩壊」が起きることは明らかである。

結核医療の将来の展望では、本シンポジウムのタイトル通り、「肺結核を特別な病気から普通の病気へ」とシフトさせることが、結核医療を進化させることになると考える。

そのためには、全ての医療従事者の教育課程における結核診療教育の強化や、日本内科学会・日本外科学会の専門医試験での結核診療の重点項目化を提案したい。肺結核に対する過剰な診療区別は、医療従事者の知識不足による恐怖心が根底にある。同様に、潜在性肺結核診断を巡る問題も、最新の結核診療への知識不足が原因である。結核医療は最低限理解しておかないと医療従事者のライセンスが取れない、または学会認定医の更新が出来なくなるならば、結核診療への過剰な診療区別は解消されると考えられる。

結核病棟の空床化による病棟運営の問題は、結核病床運用の法的制限が緩和されれば、院内感染対策上で空気感染や飛沫感染が疑われる疾患すべてを結核病棟に収容することで、一般病棟のリスクマネージメントにもなる。実際、インフルエンザ・パンデミック時には、空いている結核病床に患者を収容することは検討されており、行政機関の決断次第である。また、感染性はないものの、肺結核症と同じ薬剤を使用する非結核性抗酸菌症も、結核病棟での診療を公的に認められれば、医療者の負担軽減となる。

最後に、「肺結核が普通の病気になる」ならば、本学会の「結核・抗酸菌症認定医・指導医制度」や「抗酸菌症エキスパート制度」は、その趣旨に逆行しているのではないかとの意見を聞くが、認定施設やエキスパートのいる施設は、がん診療におけるがん診療拠点病院やがん専門看護師のいる施設のような感覚で捉えてみてはどうだろうか。結核・抗酸菌症認定施設は入院隔離時と耐性結核患者を中心に治療し、外来患者や潜在性結核患者は、一般医療機関で治療するような、良好な病病連携や病診連携が構築出来れば、結核診療は更に進化出来るものと考えられる。

結核病床を有さない病院医師の立場から

前田 浩義 (名古屋市立東部医療センター)

当院はおよそ500床の急性期病院で、第2種感染症指定病院となっている。

救急搬送されてくる患者は高齢者が多く、必然的に結核再燃症例も一定の数搬送されてくる。年間でおおよそ30名程度の結核菌陽性患者が発生している。

救急外来では、症状や画像から結核が疑わしい患者が入院する場合、感染症病棟の陰圧個室に入院するようになっており、結核かもしれないと疑う姿勢は比較的しっかりしているし、入院時における手続きはそれほどストレスがない。ただし、現状では結核菌が認められた時点で速やかに結核病棟を持つ病院へ転院搬送するため、ほとんどの患者は当院を短期間素通りしていくにすぎない。

しかし、結核病棟を持つ病院が減っている中、高齢者の結核罹患率は年齢層が高いほど、経年減少率が低く、いずれ現有の結核病棟のみでは対応しきれない事態になることが予想される。また高齢者は合併する疾患も多くその対処のため、さらに寝たきりの患者など、結核としては本来入院勧告にならないような状態でも入院治療をせざるを得ないということが今後ますます増えてくるのではないかと思われる。

そういった状況になった時、結核病床として治療を行う上での障害は何があるだろうか。

当院は第2種感染症指定病院であり、10床の陰圧室があるためそれを結核病床として運用することは可能であり、ある程度ハードの面では対応ができるが、一般病院ではそれなりの設備投資は必要になるであろう。

それ以上に問題となるのは、「結核」についての知識が、医療スタッフ全体に乏しいことだろうと思われる。

結核の診断、そのために行うべき検査、治療方法については医者であってもさらには内科医であっても呼吸器内科医以外はほとんど十分な知識を持っていないと

いうのが現実である。

カリエスであろうと、尿路結核であろうと、腸結核であろうと、「治療したことがないから」という理由を突き付けられ、呼吸器内科医が治療を担当するということはそれほど珍しいことではない、というよりもそれがほぼ当たり前になっているのではないだろうか。

また、喀痰検査にしても、3連痰という概念はほとんど呼吸器内科医以外には期待できないし、塗抹は提出してあっても培養は出されていないとか、MGITのことは知らないという医師が多いというのが現状である。

この辺りはおそらく各病院の感染対策委員会などを中心に啓蒙をしていくしかないように思う。エキスパート制度により、自ら知識を得ていこうという意欲のある人であれば、おおよそのことは今のネット時代であれば自ら調べられる範囲のことに、大半の人は興味がないことに対して何をしていくかが問題となろう。

看護職は必然的に患者と接することになるので、まだ比較的自らの問題としてとらえようとする意欲が認められるように思う。

しかし、当院のように感染症病棟で対処していると、他病棟では、結核だとわかったら感染症病棟に転棟させればよいというところまででとどまってしまう部分もないわけではない。

所詮我が身に降りかからなければ興味は持てぬということなのではあるが、それでも

抗酸菌症エキスパート制度を通して、一人でも多くの医療者が、結核に興味を持ち、その知識を一人でも多くの仲間を広げることができれば、結核病床で結核患者を診るという文化も定着させることができる可能性はあると思われる。

抗酸菌症エキスパート制度発足に当たり感染管理認定看護師の立場から

大嶋 圭子 (群馬大学医学部附属病院 感染管理認定看護師)

認定看護師は、日本看護協会にて1995年認定看護師制度が発足され、特定の看護分野において、熟練した看護技術および知識を用いて、水準の高い看護実践のできる認定看護師を送り出すことにより、看護現場における看護ケアの広がりや質の向上をはかる事を目的として活動を行っている。役割は個人、家族および集団に対して、熟練した看護技術を用いて水準の高い看護を実践すること、看護実践を通して看護職に対し指導を行う、さらに看護職に対しコンサルテーションを行うことである。そして分野は21あり、登録者12534人(2013年)でありその中でも感染管理は2番目に認定看護師登録者数(1814人)が多い分野である。その背景には、平成24年4月の診療報酬改訂により感染防止対策に関する加算が取得できたことが契機にあり、感染管理認定看護師(Certified Nurse Infection Control: CNIC)の分野がさらに注目されている。

CNICは、患者・家族・職員(委託業者含む)・学生・研修者などを医療関連感染から守るための組織横断的な感染対策活動を通して、安全で良質な療養環境・職場環境を整え医療提供に貢献することである。具体的な活動内容は、医療関連感染サーベイランス・感染防止技術・職業感染管理・感染管理指導・感染管理相談・ファシリティマネジメントの6項目で、専門的な知識と技術を用いて感染対策に取り組んでいる。その中で抗酸菌症対策として主に従事するものは、職業感染管理の部分で結核患者発生に伴う接触者調査である。認定看護師課程のなかでも学ぶ内容は限られており、経路別感染対策や接触者検診の範囲であった。そのため最新の結核・抗酸菌症の疫学、病態、検査法、臨床経過や治療法、直接監視下短期化学療法(Directly Observed Treatment, Short-course: DOTS)の意義、潜在性結核感染症(Latent tuberculosis infection: LTBI)の概念と治療方針といった内容は不足していると考えられる。結核対策は、CNICの役割と認識していても結核・抗酸菌症の知識不足により十分な対応や対策が取れていないと感じているCNICが多いと考えられる。

現在私は、内科結核病棟に所属し、兼任にてCNICとして従事している。病床数9床、年間15名前後の入院患者であるが、入院時よりDOTSを開始し外来DOTSへ繋げている。毎月1回DOTSカンファレンスを開催し、地域保健所と連携し患者の治療完了を目指し取り組んでいる。以前は結核病棟の一スタッフとして取り組んでいたが、現在はCNICの立場で活動範囲を広げている。今日感じることは、DOTSカンファレンス対象者の中で、LTBIの予防的治療を行なっている患者が増加していることである。それは、DOTSカンファレンスの拡大に伴い当院で抗結核薬を内服しているすべての患者が対象となってきたことや、生物学的製剤の内服にてLTBIの患者が増加してきたことが考えられる。

今後の課題は、当院での入院から外来DOTS、地域DOTSを経て治療完了までの流れをより充実したものにすること、そして退院後に地域の施設での治療へ変更される時でも、切れ目のないDOTSが行えるよう情報共有、CNICが従事する施設の場合には県内のネットワークを活用し連携を図って行きたいと考えている。現在経験はないが、今後医療従事者が予防内服する事例があった場合には倫理的側面も考慮し、特に結核病床を有さない施設であればCNICが窓口となり中心的役割を果たして行くことが重要であると考えられる。その為には今回、抗酸菌症エキスパート発足に当たり、この制度を活用しCNICがさらに抗酸菌症の専門的知識を高めることで、患者発生時には的確に対応し各施設でDOTSを行うことで充実した患者指導を行い、啓発活動にも積極的に取り組んで行ける契機となる。抗酸菌症エキスパートの資格は単位制であるが、合わせて日本結核病学会やセミナー等でCNICとしての単位も取得でき活動実績となる制度となればさらに関心ももてると思う。CNICはもちろんのこと、結核病床をもつスタッフも抗酸菌症エキスパートを取得し最新の知識を継続して学んで行くことで結核看護の質の向上に繋がり、抗酸菌感染症チームの医療メンバーとして社会貢献・地域貢献をして行けると考える。

今現場で求められる保健師の能力とは —保健師活動指針の改訂から結核の専門性の活かし方—

有馬 和代（大阪市東住吉区保健福祉センター）

【はじめに】

保健師活動指針（以下指針）が10年ぶりに改訂された。この改訂は、保健師活動の“原点回帰”の意味があり進むべき方向を示唆している。

今、現場で求められる保健師の能力とは何なのか。指針の改訂から、「抗酸菌症エキスパート制度」が今後の活動の後押しになることを、事例を通して伝える。

【指針に沿った結核の専門性での活動】

指針には、活動の際 共通認識しておくべき項目を整理している。その項目の内・地域担当制・個別課題から地域課題への視点・予防的介入の活動で、結核の専門性で活動した事例を紹介する。

患者 病型1Ⅱ1 3連痰塗抹陰性、培養陽性で通院治療、妻 妊娠28週切迫流産傾向、長男 3歳 BCG歴あり。政令市大阪では、活動対象は乳児から高齢者で、地域担当制のため、妊産婦 乳幼児の問題、結核の問題は、地域担当保健師が対応。治療8週目にG5号が出たため、長男は早急に2カ月後ツ反を実施。20ミリ強陽性で30ミリ以上でなかったが、患者との接触度合は高く、空洞ありで8週目にG5号が出たので、3歳長男をLTBIとした。この結果妻にQFTを実施。結果は10日後。呼吸器症状なしのため胸部X線はQFT結果時に実施とした。

QFT結果待ち3日目、妻は切迫流産で救急搬送。専門医療機関へ行くはずが、市内はどこも受入れず。結局は、里帰り分娩予定の遠方のA市に搬送され、市立病院が受入れた。妻は、「陣痛の辛さより、受入れてくれない不安で涙が止まらなかった。担当保健師は、自覚症状がないので人にうつさない。普通分娩ができると言ったのに、なぜ私はどの病院も受入れてくれなかったのか。この病院が受入れても、隔離され、関係者は特殊マスクをしている。家族からも面会遮断され、立会分娩どころか普通の場所出産ができない」と涙ながらに訴えた。保健師は、早急に患者の病状、排菌状態等を産婦人科の主治医に情報提供し、長男の検診結果等から感染性は低いと伝えるも、主治医は、内科医師と相談し、胸部X線、痰検査は異常なしだが、QFT結果が未把握なため個室でN-95対応と言う。当区医師から内科医師に連絡するも、3連痰塗抹陰性だが培養結果判明まで個室対応との回答だった。保健師は、検査部署に連絡しQFT結果を早急にと依頼。二日後（検査7日目）QFT陰性と出、当区医師から内科医師に 感染性がないことを再度説明。二日後（入院7日目）親族から大部屋に移動と連絡があった。

このような事例では、専門医師に医師連絡を依頼するが、早急対応が必要な時、医師不在の時は保健師がその役割を担わなくてはいけない。そのため、結核の専門的知識がなくては、専門外の医師に結核の説明や本人・家族への説明、検査部署に緊急性の説明等も出来にくい。この事例は地域担当制であるため、妊婦 幼児の母子だけの視点ではなく、家族という視点で対応が行えた事例であるが、産婦人科や専門以外の内科医師が、妊娠と結核ということで過剰に反応したために起こった事象であり、対応には専門性を問われた事例である。このように辛い思いをする家族、患者を出さないためにも、医療機関への啓発を関係保健所等に伝える必要性を感じている。保健師には個々の課題を普遍化し、地域課題として施策に繋げていく力量も求められている。

【結核の専門性が必要な時】

保健師は どんな時に結核の専門性を必要と感じるのか。保健師13名に聞き取りした。新任保健師は・患者に結核や服薬の重要性の説明・コホート検討会・医師連絡。中堅期、保健所保健師は・DOTSカンファレンスでの情報交換・専門機関や関係職種と患者支援の討議・一般医療機関へ結核の説明・医療機関への接触者検診・医療関係者に法改正の説明の時であった。

新任保健師は、患者教育、家族説明、医師連絡時に結核の基礎知識の必要性を感じている。市町村保健師も、新任保健師のように結核の基礎知識があることで、近年多い合併症結核、特に高齢者結核への対応などは的確に判断でき、高齢者支援だけでなく接触者検診など家族支援へと視点が広がる。中堅期、保健所保健師は、関係機関の連携体制づくり、医療機関の接触者検診、専門機関への法改正の説明の時に結核の専門知識の必要性を感じ、専門機関や関係職種と共通視点での活動には、必要不可欠な能力である。

【結語】

保健師は、住民の生活・命を守り より健康な社会を作るという高い志を持った専門職として、保健師としての魂を持ち、情熱を持って活動することが、あるべき姿と言われている。「結核患者を治癒に導く」という保健師としての魂を持ち、情熱での活動の内には、能力の高い専門的知識を持っているという自信が、その思い・活動をエンパワーさせていく。まさしく「抗酸菌エキスパート制度」は、保健師があるべき姿に近づくための後押しとなる制度であり、今現場で求められる能力である。

地域の薬局・薬剤師による結核患者サポートについて ～地域 DOTS を中心に～

杉崎 薫（小田原薬剤師会）

【入院 DOTS から地域 DOTS へ】

現在、病院における入院患者への院内 DOTS は効果を挙げている。退院後の結核患者ケアのバトンタッチとして今後は退院後の地域薬局・薬剤師による地域 DOTS の充実が必要である。

【地域 DOTS の充実のために】

地域薬局は今後、地域住民の健康づくりを担う場所にしていく必要がある。つまり、慢性疾患患者ケアや予防、セルフメディケーション推進などを行い、地域の住民の健康拠点となるべく活動していく。この活動の中に結核患者ケアも組み込んでいきたい。そこで社団法人小田原薬剤師会で今後の取り組みについて説明する。

【地域薬局・薬剤師は何をすべきなのか？何ができるのか？】

●結核患者へ●

結核患者に対して地域 DOTS を実施する。外来 DOTS、訪問 DOTS、連絡確認 DOTS を行う際に、服薬状況を確認するといった物理的サポートに加え、継続的な服薬支援が続かない患者などを支援するための精神的サポートも行い、両面から支援していきたい。支援の際には生活習慣指導として免疫力 UP させるための生活のアドバイス、例えばバランスの良い食事、うがい手洗いの励行、入浴によるリラックス効果や疲労回復効果、質の良い睡眠、適度な運動、禁煙指導などを行う。継続的な服薬ができない患者に対して、患者の気持ちを聞き出し、それに対して適切なアドバイスを行うことによって、継続的な服薬ができるようサポートしていく。患者にとって身近な存在である地域薬局・薬剤師だからできること、つまり患者の心によりそった DOTS を行っていく。

●予防●

結核菌を保有していてもまだ結核が発症していない患者や、結核患者の家族、また今は健康な市民に対しても地域薬局・薬剤師のかかわりが重要である。例えば、結核菌保有者への生活週間指導は発症予防として大切であり、これらの人達に積極的に啓発してい

くことが結核患者を増加させないことになると思う。また、薬局に咳止めを購入しに来た患者の長引く咳に気づき受診勧奨を行う、糖尿病患者へ結核に気を付けるよう注意を促す、健康フェスティバルなどの地域イベントで結核について地域住民に広く結核を理解させ、思っている以上に身近な疾病であるという意識を持たせるなど、予防や早期発見に地域薬局・薬剤師が担っていく。

●薬剤師が準備しておくべきこと●

公益社団法人小田原薬剤師会では以前から、慢性疾患患者に対して服薬支援や患者ケアのために、患者との上手なコミュニケーションを図るためのワークショップ「患者のこころをつかむコミュニケーション」「糖尿病劇場」といったエンパワーメントアプローチを用いたコミュニケーションスキルを身につけるための研修会を開催してきた。これらは糖尿病患者に限らず、慢性疾患患者や継続的な服薬を必要とする結核患者にも効果的なスキルである。

結核患者サポートに関する研修については、最初の段階として結核についての基礎的な知識（病態や治療、身近な疾病であるという認識、保険制度等）を学び、次に継続的な服薬指導を行うために、今まで学んできたコミュニケーションスキルを用いた服薬指導ワークショップを行う。またその際に、薬剤師以外の医療従事者から薬剤師への要望や期待をリサーチし、どう対応するべきかを学び業務にフィードバックさせ、地域薬局・薬剤師として結核患者ケアを行う。

実際には地域薬局・薬剤師が結核患者ケアを頻繁に行う機会はまだ少ないといった現状ではあるが、地域薬局において在宅居宅に対応すべき地域包括ケアシステム構築同様、結核患者ケアを行う傾向は、急激に増加する在宅居宅のスピードの比ではないが、増加傾向であると考え、研修にとどまらず、実践の機会を増やすために医学-薬学が連携し、結核患者に対応するための医薬分業をさらに深めていきたい。

抗酸菌症エキスパートに期待すること ～臨床検査技師の立場から～

平岡 真理子（川崎市健康福祉局健康安全部 健康危機管理担当）

川崎市は人口が約145万人の都市で、7つの行政区に保健所（保健福祉センター）が1か所ずつ設置されており、行政職の臨床検査技師は各区保健所、結核病床を有する病院である川崎市立井田病院、川崎市健康安全研究所（地方衛生研究所）、及び健康福祉局に勤務している。

そこで、これまでの保健所での勤務経験を基に、臨床検査技師としての結核対策への関わりについて私見を述べる。

行政が行う結核対策業務の中で、臨床検査技師の専門知識を生かせるのは、①結核菌検査及びIGRA②結核菌情報の収集（診断時、治療中、治療終了時、管理検診時）③NESID（感染症発生動向調査システム）への情報入力④結核コホート検討会への参加及び評価資料の作成⑤DOTSカンファレンスへの参加、などが挙げられると思う。

①結核菌検査等は、結核の診断時や治療中は病院で検査を行っている。感染拡大防止のために保健所で実施する接触者健診における結核菌検査とIGRAについては、川崎市においては、現在、感染防御の観点等から、保健所では検体採取のみで、川崎市健康安全研究所で検査を行っている。

次に②結核菌情報の収集であるが、感染拡大防止と患者支援のために、喀痰塗抹検査や培養検査さらには薬剤感受性検査などの菌情報を保健所が確認することは重要である。川崎市では井田病院の検査科と連携を図り、定期的に菌情報の提供があり、井田病院以外の病院においても保健所の臨床検査技師が窓口となっ

て、菌情報を収集している。

次に、③NESIDへの患者情報入力と、④保健所で治療評価のために開催されている結核コホート検討会の評価資料の作成であるが、結核菌の情報収集等を行っている者が適任と考える。私は、保健所勤務時代に、菌情報の収集はもちろん、NESIDへの入力、結核コホート検討会のデータ集計や解析を行っていた。

最後に、⑤DOTSカンファレンスへ参加であるが、現在、臨床検査技師が参加していることは少ないと思われるが、今後、結核対策に関心を持った臨床検査技師が増えていくことで、患者支援業務にも関わるなど業務の幅が広がっていくと思う。

現在、川崎市では医師、保健師、臨床検査技師、事務職が一同に会して、結核対策事業検討会を年間3回程度開催している。また、市内保健所を2グループに分けて年間4回ずつ開催している結核コホート検討会にも同様の職種が出席している。その際、結核菌の検査方法や検査結果の見方などの質問も多いことから、臨床検査技師も多くの職種と共に、結核対策にさらに参画していく意義があると思う。

今回、行政の立場から述べてきたが、臨床の現場で活躍する臨床検査技師も行政の仕事に関心を持って、菌検査情報の提供やDOTSカンファレンスへの参加等、結核対策業務に関わっていただきたいと思う。今後、抗酸菌症エキスパートの資格を多くの方が取得され、結核対策に尽力されることを願っている。

シンポジウム 13 結核治療における障壁—結核標準治療が奏功しない時にどうするか

座長の言葉

佐々木結花（結核予防会複十字病院 呼吸器内科）
鈴木 純子（NHO 東京病院 呼吸器センター）

結核治療方式は、世界的に標準化されている。イソニコチン酸ヒドラジド (INH)、リファンピシン (RFP)、ピラジナミド (PZA)、エタンブトール (EB) ないしは硫酸ストレプトマイシン (SM) を初期2か月間、そしてINH,RFP,PZAに耐性がなく初期治療期間に中断がなく、かつ、後に述べるような治療期間を延長せざるを得ない病状がない限り、INH,RFPを維持期治療として4か月内服し、治療は終了する。なお、American Thoracic society, CDC, IDSAによるTreatment of tuberculosis(2003)では、初期2か月について56回、維持期4か月を126回としている。PZAを用いることができない患者の場合、INH、RFP、EBないしはSMを用い、9から12か月継続するが、EBは視機能等の副作用の点から、SMは腎障害、聴新障害などの点から、初期2か月以降INH,RFP感受性が判明した時点で終了とすべきである。なお、PZAの可否は、慢性活動性C型肝炎、肝硬変、PZAにアレルギーを有する患者、妊婦には投与をしないが、副作用として細胞障害性肝障害を有するため、投与を慎重にならざるを得ない高齢者も存在する。治療期間の延長を行わねばならない病状とは、本学会治療委員会が平成15年4月に示した、「結核医療の基準」の見直し—第二報—で、粟粒結核や病型分類Iなどの重症例、治療開始3カ月後も持続する培養陽性例、糖尿病や塵肺合併例、全身的な副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制剤の併用例、などはさらに3～6か月間延長してもよい、と述べられている。

しかし、入院し標準治療を始めても、菌陰性が遅れる場合、陰影の改善が遅れる場合、発熱や咳嗽などの症状が改善せず、「治療は本当に効いているのだろうか」と悩むことも少なくない。合併症の問題、高齢化による免疫能の低下など、標準治療通りに行い難い要因を有する患者は多々認められる。また、結核治療は、現在、入院期間は入院病床を有する指定医療機関、そして外来治療は、通院の問題や患者の高齢化、合併症治療の問題等から、地域病院で、という考え方に変

化しつつある。一般病院で結核治療に経験豊富な医師は多くはなく、紹介された患者の経過について、前医から治療方針が連絡されてあっても、「この病状となつてこのまま同じように続けてよいのだろうか」と悩む場合も少なくはない。

今回、結核治療を行う上で日常に遭遇しがちな、「うまく治療が進んでいないのではないか」という疑念を生じさせるような事態への対処として、本ミニシンポジウムを企画した。目的の一つに、本学会会長森下宗彦先生の希望として、「治療に不慣れた医師に理解しやす、今後日常臨床で役立つ教育的な内容を含むこと」があり、加えて結核治療経験豊富な各演者ご自身の経験を踏まえていただくようお願いした。

公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター呼吸器内科の奥村昌夫先生には、「標準治療時、標準治療の変更を余儀なくされた場合の対応」として、自施設の症例を検討していただき、治療中断や薬剤変更の現状とその予後について、ご講演していただく。

国立病院機構刀根山病院呼吸器内科 北田清悟先生には、「結核治療時、薬剤耐性が判明した場合の対応」として、INH,RFPに薬剤耐性判明時、あるいは多剤耐性結核判明時の対策について、実際の処方例をお示していただく。

国立病院機構旭川医療センター呼吸器内科 藤内智先生から、「再発した症例から考えられる治療上の問題点」として、再発から考えた初回治療の問題について検討していただくこと、また、再発症例の治療についてご講演いただく。

最後に、国立病院機構東京病院 呼吸器科 鈴木純子先生から、「初回治療時、排菌が延長した全感受性症例への対応」として、自験例をお示しいただき、座長のまとめも兼ねていただく。

本ミニシンポジウムは、結核治療の基本とその応用、である。ガイドラインの隙間を埋めるに足る内容である。

標準治療時、標準治療の変更を余儀なくされた場合の対応

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)

【はじめに】結核治療の原則は化学療法が中心であり、大半の結核は化学療法で治癒させることができる。すなわち治療開始時、1) 感受性薬剤を2剤(治療開始時は3剤)以上使用する、2) 治療中は患者が確実に薬剤を服用することを確認する、3) 副作用を早期に発見し、適切な処置をおこなう、ことなどが必要となる。結核の治療歴がない患者に対しては、標準治療、すなわち初期2ヵ月間イソニコチン酸ヒドラジド(INH)、リファンピシン(RFP)、ピラジナミド(PZA)にエタンブトール(EB)またはストレプトマイシン(SM)を加えた4剤、以後の4ヵ月間INHとRFPを併用する治療が原則である。PZAが使用できない場合(80歳以上、慢性肝炎、痛風、妊婦など)には例外的にINH、RFP、EBまたはSMの3剤を初期2ヵ月間、以後の7ヵ月をINH、RFPの2剤で治療することができる。これらの薬剤に感受性で、かつ確実に服用できれば、多くの症例において治癒が可能となった。標準治療をおこなうことができれば、再発率は1~2%である。しかし実際には治療中断、不規則な服薬、薬剤の副作用、等にて治療失敗例が後を絶たず、薬剤耐性化の原因となるため、服薬を徹底せねばならない。また患者が服薬を継続できるように支援していくことも重要である。その対策の一つとしてDOT(directly observed treatment)がある。一方で、抗結核薬に対する主な副作用としては、肝障害、発熱、皮疹、骨髄抑制、腎障害、胃腸障害などがある。

【目的と方法】当院では年間に300例前後の結核症例に対して入院治療を、数十例に対して外来治療をおこなっている。今回我々は、2011年度に当院にて入院治療、外来治療をおこなった結核患者を対象に、標準治療を開始したものの肝機能障害、腎機能障害、胃部不快感、薬疹などの副作用にて、治療中断、変更となっ

た症例についての検討をおこなった。

【結果】2011年度に結核外来治療をおこなったのは、男性が51例で平均年齢48.7歳、女性は33例で平均年齢46.0歳、合計84例(含外国人5例)であった。疾患は肺結核が41例(含多剤耐性結核2例)、結核性胸膜炎6例、リンパ節結核3例、潜在性結核34例であった。治療内容はINH(以下Hと略す)、RFP(以下Rと略す)、PZA(以下Zと略す)、EB(以下Eと略す)の標準治療で開始した者が肺結核17例、結核性胸膜炎1例、リンパ節結核1例、HREの標準治療で開始した者が肺結核で1例であった。潜在性結核については33例がINHで治療をおこない、1例がRFPで治療を開始した。結果は治療完了できたのが84例中69例(82.1%)、転院後治療完了できたのが8例(9.5%)で合計77例であった。このなかで治療変更となったのは、潜在性結核で接触患者がINH耐性と判明しRFPに変更した者が1例であった。その他は治療内容変更することなく完了できた。一方で、治療中断脱落が8例(9.5%)であった。脱落は肺結核患者5例(10.0%)、潜在性結核患者3例(8.8%)であった。脱落要因は抗結核薬HRZE治療中による副作用(肝障害)3例、同じくHRZE治療中による胃部不快感にて経口摂取困難となったのが1例で原因薬剤判明することなく中断となった。また、他院へ転院してから中断したのが2例(治療中断の原因は不明)、自己中断が2例であった。

【考察】外来結核患者は、標準治療にて開始したものについては、比較的容易に治療内容変更することなく治療完了できた者が多かった。また抗結核薬の副作用にて治療中断となった者については、原因薬剤の特定は困難であった。今後入院治療も加えて検討していく。

結核治療時、薬剤耐性が判明した場合の対応

北田 清悟 (NHO 刀根山病院 呼吸器内科)

結核治療は1970年代のリファンピシン (RFP) が使用可能となって以降、短期化学療法が確立された。標準治療が完遂できた場合は再発率1-2%であり大半が治癒する。治癒を阻む要因は種々あるが、最も大きな要因は薬剤耐性菌の存在である。結核治療歴のない場合はイソニアジド (INH)、RFP 両薬剤に耐性の多剤耐性菌である可能性は1%弱、いずれか1剤に耐性である可能性は3-4%と考えられる。抗結核薬による治療歴がある場合は、薬剤耐性の可能性はさらに上昇するため、過去治療の使用薬剤、菌の情報などをできるだけ収集するべきである。

治療開始前に薬剤感受性検査結果が得られていることは稀である。結核菌培養陽性が得られてから薬剤感受性検査が判明するまでは、BACTEC MGIT960 自動培養装置を用いると4-13日、プロスミック MTB- I を用いると約2週間程度要する。2次薬を含むすべての薬剤感受性結果は、固形培地を用いた検査法が用いられ、結果判明までには1ヶ月以上を要する。近年、より迅速に薬剤耐性遺伝子を検出する方法が使用可能となっている。現在、保険診療で使用できる検査法はRFP 耐性遺伝子検査法 (ジェノスカラー[®]・Rif TB) があり、この方法によれば数日以内に結果が得られる。RFP 耐性結核菌の約95%は結核菌 RNA ポリメラーゼのβサブユニットをコードしている rpoB 遺伝子領域に変異がみられ、ジェノスカラー[®]・Rif TB は耐性遺伝子特異的な DNA プローブを用いて polymerase chain reaction 法によって変異を検出する。当院では、ジェノスカラー[®]・Rif TB および、プロスミック MTB- I を用いた感受性検査を日常検査として施行しており、以下、結果判明の時系列に沿って耐性が判明した時の対応について述べる。

1) ropB 遺伝子変異陽性が判明したとき
RFP 耐性を意味する。当院の検討では、プロスミック MTB- I を用いた最小発育阻止濃度 (MIC) の結果から、遺伝子変異が陽性であれば、85%はRFP 耐性であった。残りの15%は中間判定であり、臨床的には100%RFP 耐性として対応する必要がある。逆に、遺伝子変異陰性であればMIC判定で100%感受性であった。また ropB 遺伝子変異陽性であった場合、約60%がINH 耐性であり多剤耐性結核の可能性を念頭におき対応する必要がある。この段階で原則として陰圧個室への患者の隔離を行う。プロスミック MTB- I の薬剤感受性検査結果には約2-3週間、その他2次

薬の感受性結果の判明までには1ヶ月以上の期間を要するため、この間の治療をどうするのか頭を悩ませることになる。多剤耐性菌の治癒のチャンスは少なく、さらなる薬剤耐性化を防ぐことが最重要事項となる。そのため結核が重症でなければ、全薬剤を休止し他の薬剤感受性検査を待つことも考える。結核が重症である場合は、忍容性を考慮しながらなるべく多数薬を併用し、結果として単剤投与にならないようにしながら薬剤感受性検査結果を待つことになる。

2) プロスミック MTB- I でRFP 耐性が判明したとき
すでに rpoB 遺伝子変異でRFP 耐性は判明していることが多いが、他の薬剤感受性検査 (ストレプトマイシン (SM)、エサンブトール (EB)、カナマイシン (KM)、INH、リファブチン (RFB)、レボフロキサシン (LVFX)、シプロフロキサシン (CPFV)) のMICも同時に得られてくる。INH、PZA、SM、EBの4剤が使用できればこれを第一選択とする。排菌量が多い場合には、これにLVFXなどを加えた5剤とすることもよい。

3) プロスミック MTB- I でINH 耐性が判明したとき
RFP、PZA、SM、EBの4剤が使用できればこれを第一選択とする。排菌量が多い時には、これにLVFXまたはエチオナミド (TH) を加えた5剤とすることも検討する。

4) INH、RFP のいずれも耐性の場合 (多剤耐性結核)
PZA、EB、SM、TH、LVFXの5剤を使用する。これらのうち使用できない薬剤があればパラアミノサリチル酸 (PAS)、サイクロセリン (CS) の順に入れ替える。2次薬の薬剤感受性検査結果が判明すれば、それを元に使用薬剤を再考する。また病巣が限局していれば積極的に外科切除を検討する。

実際の診療では薬剤感受性の問題だけでなく忍容性の問題もあり、どの薬剤を選択するかという判断はより複雑である。2013年10月にはINHの耐性遺伝子検査が保険診療で使用できるようになったため、より迅速に主要薬剤の感受性が判明することになる。これらの情報を元に、治療不能の慢性排菌状態へ移行させないように対応していく必要がある。また多剤耐性菌の治療には外科治療を含めた戦略が必要であり、経験の少ない施設では専門施設への紹介を行うべきである。

再発した症例から考えられる治療上の問題点

藤内 智 (NHO 旭川医療センター 呼吸器内科)

【はじめに】

結核研究所疫学情報センターの報告によれば2011年に新規登録された活動性結核22681人中、治療歴不明を除く1687人(7.4%)が再治療患者であった。これら再治療例の前回治療時期はリファンピシン登場(1970年代)以降が大半を占めており¹⁾、2010年に治療開始された患者の再治療例も180人に上っている。これは2010年に新規登録・治療開始となった結核のおよそ0.7%が一年以内に再発したことを意味しており、化学療法が終了し数年経過した後に再発した例を含めるとコホート内での再発率はさらに高くなる。結核医療の基準に4剤併用化学療法が導入されている現状においてもPZAを含む標準化学療法実施後の再排菌率は3.2%と報告されており²⁾、化学療法終了後の再発は結核対策上見過ごすことのできない重要な問題である。

標準治療を施されたにも関わらず、再治療に至った患者は長期的には標準治療が奏功していないと考えるべきであろう。いかなる症例が再発に至るのか、また再治療となった症例に対して我々はどうの点に配慮すべきなのであろうか。本発表では過去の報告に加え、我々の施設で経験した標準治療終了後の再発例の前回治療内容、経過を振り返ってその問題点を明らかにしてみたい。

【対象と方法】

PZA導入後の時代に化学療法を受けた患者からの再発要因を検討するため、1997年から2011年までに旭川医療センターで新たに化学療法を開始された患者中、標準治療終了後に再排菌あるいは画像の悪化によって再発と診断され、再治療を行った結核症例を抽出して前回治療時の治療内容、経過、治療中の問題点を検討した。

【結果】

対象期間に化学療法が開始された結核1294例中、21例(1.6%)に再発があり、前回治療時のカルテ廃棄のため治療歴が確認できなかった1例を除く20例で検討を行った。男性14例、女性6名、平均年齢は67.6才。前回治療の開始時期は20例中10例が1997年から2000年であり対象期間初期4年間からの再発が半数を占めていた。再発までの平均日数は671.8日(36-2746日)。前回治療時の薬剤感受性試験はすべてINH、RFP両剤感受性であった。PZAを含む4剤による標準治療A(A法)で治療開始した14例中

うち2例は肝障害によって経過中にINH,RFP,EBの3剤での治療B(B法)に変更されたため、結果的にA法実施12例、B法実施8例であった。治療法による再発率の差は認めなかった。各薬剤の体重あたりの平均投与量はINH 6.0mg/kg、RFP 8.5mg/kg、EB 16.3mg/kg、PZA 22.1mg/kgでRFP、PZAの投与量がやや低めであったが、A法、B法での平均治療期間はそれぞれ258日、322日であり、薬剤投与量、投与期間は同時期に治療を受けた非再発患者群との間にいずれも有意差は認めなかった。有害事象により休薬・減感作・薬剤の変更を行ったものは4例(A法3例B法1例)。その他の16例ではアルコール依存症2例、ステロイド併用例が1例あり、治療開始2か月後の塗抹陽性4例と退院後の自己中断例1例を加えると治療経過上何らかの問題を抱える例が過半数を占めていた。DOTS下で治療を受けたにも関わらず再発した7例に限定して前回治療を振り返ると2例ではINH、RFP投与量が低めであり、治療期間180日以下が1例、2か月後塗抹陽性2例、PS低下症例2例であった。

【考察】

2003年に日本版DOTS戦略の実施が推奨され、入院中の対面服薬確認はもちろんのこと退院後の服薬遵守率の向上に治療の重点が置かれるようになった。今回の検討から明らかになった点として、DOTSが普及していない初期からの再発が多いことがあげられる。当院において2003年以降に治療開始となった患者からの再発が減少していることはこれらの対策が寄与していることを示唆するものであり、結核を普通の病気として再発なく確実に治癒に導くためには日常的に結核を診療していない病院、診療所においても患者に応じて十分な量かつ期間の治療が確実にいえるようにするための啓発、保健行政上の連携をより高めていく必要があると考えられる。当日はこれら20症例の前回治療時の経過を詳細に検討するとともに再治療時の問題点についても合わせて発表を行う予定である。

- 1) 結核年報2011(4) 治療・治療成績
結核研究所疫学情報センター 結核 88:677-686; 2013
- 2) ピラジナミドを含む標準治療後の再発率
結核療法研究協議会内科会 結核 84:617-625; 2009

初回治療時、排菌が延長した全感受性症例への対応

鈴木 純子 (NHO 東京病院 呼吸器センター)

【はじめに】排菌陽性結核において標準治療を行った場合、治療開始2ヵ月後には80～90%程度が菌は陰性化するとされる。また治療開始2か月を超えても培養陰性化が得られない場合は再発率が高くなるためINHとRFP2剤を使用する維持治療期間を3ヵ月間延長することを結核診療ガイドラインでは薦めている。排菌延長の要因としては、合併症や副作用による標準治療導入困難、薬剤耐性、不規則内服、投与量不足など抗結核薬の不適切な処方、抗結核薬の血中濃度低下などが考えられるほか、これまでの報告ではI型をはじめとした重症病型、多量排菌例、糖尿病合併結核などで菌の陰性化の遅れが報告されている。今回標準治療導入困難例、薬剤耐性例については本シンポジウムで先に検討が行われるため、その他の要因によると思われる排菌延長症例について、当院結核入院患者でその特徴を明らかにすると共に、これらの症例への対応について検討を行った。

【対象と方法】2011年の1年間に当院に結核初回治療目的に入院した406例中、全感受性菌例で治療開始3ヵ月目も培養陽性であった31例のうち、結核薬開始後副作用出現のため治療薬調整が必要となり排菌期間が延長したと考えられる11例をのぞいた20例を対象とした。

【結果】20例の内わけは男性19人、女性1人。平均年齢は64歳。肺結核19例、喉頭結核1例。治療前肺結核の病型はI型1例、II型16例、III型2例と空洞を有する例が多く、拡がりは1が1名、2が8名、3が10名で、排菌量は3+が14例、2+が5例、1+が1例で、病変が広範で排菌量が多い症例が多かった。DM合併例は6例で、うち2例は入院時のHbA1cが10以上と重症であった。

排菌延長確認後の対応として、12例で感受性の再検査が施行され、全例で耐性化のないことが確認されて

いた。治療では標準治療を期間も含め変更なく継続し終了したのは4例で、その他の16例ではEBの内服を治療開始3ヵ月目以降の維持期も継続し、2例では耐性化のないことを確認の上、標準治療薬に加えSMもしくはLVFXの併用をおこなっていた。また当院ではDOTS施行のため抗結核薬は食後内服としているが、RFPについては食後内服例で食前内服例に比較し血中濃度の低下の報告もあることから、3例でRFPの血中濃度測定がおこなわれ、結果低値であった2例と、血中濃度は測定していないものの持続排菌の原因としてRFP血中濃度の低値を疑った1例の計3例でRFPを食後内服から起床時内服に変更していた。また1例で治療開始時体重あたりのRFP投与量が少なかったことから治療開始3ヵ月目より投与量の増量が行われていた。以上の対応にてレントゲン所見の回復は多くの例で遅い傾向が見られたものの、全例で治療開始4ヵ月以内には菌の陰性化を認めた。また治療終了時まで観察可能であった12例は全例維持治療期間を3ヵ月以上延長していた。

【まとめ】全感受性菌における排菌延長症例は病変が広範で空洞を有し排菌量が多い重症例が多く、これまでの報告同様に糖尿病合併例が多い傾向を認めた。排菌延長例への対応として、今回の検討ではEBの内服期間の延長を行っている例が多かったが、多くは標準治療薬の継続のみにて、全例4ヵ月以内に菌の陰性化が得られていた。しかし中にはRFPの血中濃度の上昇が不十分であることが確認された症例や、体重あたりの投与量が不適切であった例もあり、排菌延長例では感受性検査を再度行い耐性化のないことを確認するとともに、投与量の再確認とRFPについては内服時間に伴う血中濃度の違いも考慮し、投薬方法の変更も考慮すべきと考えられた。

シンポジウム 14 結核は一般病院でみる普通の病気になれるか？

座長の言葉

永井 英明 (NHO 東京病院 呼吸器センター)
武内 健一 (岩手県立中央病院 呼吸器科)

わが国の結核患者数は未だ年間 21,000 人以上であり、死亡者数は年間 2000 人を越えている。2012 年の結核罹患率は人口 10 万対 16.7 と、欧米先進国が 10 万対 5 以下の状況と比べれば極めて高く、わが国は結核中蔓延国と言わざるを得ない。しかしながら、結核患者数は着実に減少しており、将来的には欧米並みの罹患率 10 万対 5 以下に到達すると予想される。

将来の結核患者数減少時代に向けて結核専門病棟は集約されつつある。しかし、結核専門病棟を持つ施設が総合病院でない場合が多いので、合併症を伴う結核患者の治療ができないこともある。また、地域に結核病棟がない場合は、集約された遠方の結核病棟へ転院することになり、患者にとっては大きな負担になっている。

結核患者が減少した場合、地域の総合病院が結核患者をみるほうが患者にとってはメリットがあると考えられる。しかし、結核患者をみる機会が少ない医療機関では、結核医療の水準を保つことは容易ではない。

結核病学会では結核・抗酸菌症認定医・指導医認定制度を作り、結核医療の研修機会を広げ、多くの医療施設で結核患者の診療ができることを目指している。

現在行われてい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維持できれば、あるいはモデル病床において合併症のある患者を一般病院で受け入れることが容易になれば、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。

わが国より先に結核患者が減少した欧米では結核の再興に見舞われた。社会の結核に対する関心が薄れて、結核に関する保健組織および医療組織が弱体化したことも原因の一つといわれている。

一般病院で結核患者をみるようにするべきか。一般病院で結核患者をみるためには、何が必要か。施設の整備、医療者の結核に対する知識の獲得と維持等、種々の問題点を深く掘り下げたいと考えている。

公益財団法人結核予防会結核研究所の伊藤邦彦先生には、結核患者数が減少した国として先を行く欧米、特に米国の病院の結核患者受け入れの歴史について発

表していただく。米国では結核患者が減少し、サナトリウムから総合病院へ結核患者の受け入れがどのように変わっていったか、再び結核患者が増加した段階で結核対策はどう変わったかなどを示していただくことにより、わが国の行く末を予想することが可能と考えられる。

宮城県立循環器・呼吸器病センター呼吸器科の内山美寧先生は宮城県で唯一の結核病棟を有する病院に勤務されており、全県 1 カ所であることの利点・欠点を提示していただく。

結核病棟を抱えている病院からみて一般病院がこういう点を満たせば結核患者をみることができる、結核患者に透析や精神疾患などの合併症が多くなっている現状での対応の難しさなど、具体的なお話をいただく予定である。

岩手県立中央病院呼吸器科の武内健一先生には結核病床をもたない総合病院における結核患者受け入れの対応について述べていただき、一般病院側の不安およびこうすれば結核患者をみるができるなどについて発表していただく。

日本医科大学呼吸器内科の藤田和恵先生は結核モデル病床を持つ大学病院に勤務されており、モデル病床の解説と自施設の紹介、すでにモデル病床をもち結核患者を受け入れている総合病院での利点・欠点について述べていただく。

最後に、複十字病院の工藤翔二先生に呼吸器内科医に対する結核教育についての特別発言をいただく。一般医師だけでなく、呼吸器内科医の中にも結核診療に詳しくない医師もおり、結核中蔓延国のわが国では好ましくない状況である。工藤先生は以前よりこの点が問題であると指摘し、医学教育における結核教育の必要性を強調されている。

以上の 5 人の先生方にそれぞれの立場で今回のテーマについての発表をいただき、総会のテーマでもある「特別な病気から普通の病気へ」について考えてみたい。

米国における結核医療の総合病院への統合

伊藤 邦彦（結核予防会結核研究所 臨床疫学部）

米国において、サナトリウムないしは結核病院（病棟）を廃止し、結核医療と対策の本態を「総合病院ないし一般病院」（以下一般病院の呼称で統一）へ統合する過程は1970前後に始まり、1980年初頭までの約10年間をかけて進行しほぼ完了した。1952年から10年毎に行われていた結核病床の平均在院日数・結核病床数の調査によると、統合の始まる前後の1972年においては、結核患者の平均在院日数87日でこの年の全米結核罹患率は16.1とされている（Johnston RF, Wildrick KH."State of the art" review. The impact of chemotherapy on the care of patients with tuberculosis. Am Rev Resp Dis.1974; 109: 636-664）。また結核医療が結核病院に集中していた時期における結核医療の問題点として、合併症の治療が結核病院では困難な場合があること（当時米国でも結核患者の年齢層は上昇しつつあった）、結核病院が遠方にあることが多くアクセスが不良であること、総合病院から結核医療が締め出されることで医師や看護師の結核医療に関する教育訓練の機会がなくまた興味をもたれることも少ないこと、などが挙げられており、数字の面でも様々な問題点の面でも、現在の日本の状況とあまり変わらなかったようである。したがってもし米国に範をとるのであれば、我が国でも今まさに結核医療を一般病院へ統合する時期に来ていることになる。しかし米国においても結核医療を一般病院へ統合する動きは平坦なものではなく、また統合の計画があったとしてもその立案と実行には学会・行政・医療機関によるかなり長期の準備期間と労力が必要とされている。

反面米国においても、統合の際には結核診療経験が、多くの一般病院へ分散してしまい結核医療の質低下するのではないかとという危惧が多く表明されていた。こ

れに対しては殆どの論者や結核関連学術団体が、統合後においては程度の差はあれ特定の選択された一般病院のみで結核診療を行うことを推奨しており、米国各地域の実例を見てもほとんどの行政府がこの方式を採用している。たとえば American College of Chest Physicians は統合を推進するための文書（American College of Chest Physicians. Utilization of general hospitals in the treatment of tuberculosis. Report of the committee on tuberculosis. Chest.1972;61:405）において「全ての病院で結核治療を行うべきではなく特定の病院に集中させるべきである、結核診療には経験が必要だが全臨床医がこうした経験を持つ事はできない」としている。全ての病院ではなく比較的少数の特定一般病院を結核医療の場として選択する利点としては、経験の集中により医療の質の確保が容易になることその他に、検査実績を集積し質の高い抗酸菌検査室を維持することができる、職員に対して必要とされる院内感染対策を含む結核教育がより容易である、衛生局と医療側の意思疎通が容易になることで連携が円滑になり退院後の治療継続態勢を整えやすくなる（逆に言うと、結核医療を全ての一般病院に分散させると治療中断者が増える可能性がある）、などの利点も挙げられている（Newman E,Brough FK.Utah's solution:Close the san and open one general hospital to TB patients(The general hospital is the logical place.Bull Natl Tuber Respir Dis Assoc.1969;55:5-9）。

米国での経験に照らした場合、今後結核は「どこの一般病院でも診られる病気」になるべきではないが、特定の体制の整った一般病院（総合病院）で診る「普通の病気」になるべきであるということになるのかもしれない。

県内一カ所の結核病棟を持つ病院の現状（宮城県の場合）

内山 美寧¹⁾、平潟 洋一¹⁾、菅野 剛¹⁾、金森 肇²⁾、児玉 栄一³⁾
 (宮城県立循環器・呼吸器病センター¹⁾、東北大学大学院医学系研究科 感染制御・検査診断学分野²⁾、
 東北大学大学院医学系研究科 宮城地域医療支援寄附講座³⁾)

宮城県立循環器・呼吸器病センターは2009年9月に仙台赤十字病院が結核病棟を廃止したことにより、県内唯一の結核病床50床を持つ医療機関となり、今日まで肺結核患者（感染症法37条患者）の入院・治療を中心に行っている。感染症法37条の2対応の結核患者は原則的には受け入れていない。2005年7月新感染症病棟設立時から、当院での肺結核治療は宮城県の政策医療の一部を担っている。本県には第二種感染症指定医療機関が5病院、結核モデル病床設置医療機関が7病院あり、結核モデル病床は9床。そのうち2病院3床は人工透析合併肺結核患者専用病床である。その他の5病院6床には透析患者以外の肺結核患者が入院可能である。

当院は2012年から肺結核患者の入退院基準の改正とともに結核地域連携パスを作成し、肺結核治療パスを日本結核病学会の治療ガイドラインに沿って作成し標準治療を中心に行ってきた。副作用発現や、耐性菌出現時には個々に検討し、また複十字病院にコンサルトし対応してきた。2012年以後、現在までに再排菌（塗抹陽性+培養陽性）による当院への再入院患者はいない。

2010年宮城県新規登録患者265人、喀痰塗抹陽性患者101人、当院への入院患者は120人。2011年新規登録患者228人[9.8人/10万人（全国都道府県で下から2番目）、全国：17.75人/10万人]、喀痰塗抹陽性患者75人、当院への入院患者数86人。2012年新規登録患者231人[9.9人/10万人（同2番目）、全国：16.69人/10万人]、喀痰塗抹陽性患者96人、当院への入院患者数79名。2012年の結核患者の平均在院日数は57.4日。当県では新規結核登録率は10万人あたり10人を切り、結核患者の減少は今後も続く予想される。本県では全ての塗抹陽性患者が当院に入院してくるわけではなく、一部はモデル病床を有する病院、県南地方の患者の一部は結核病床を持つ近くの福島県の病院、人工透析合併患者は人工透析可能な病院に、また重症疾患合併患者はその病院の主治医の判断で、自施設で対応されてもいる。しかし多くは重症疾患合併状態でも当院に入院依頼してくる。当院の入院患者数は20人を超える時期もあるが、平均10人前後である。

検討課題：①結核医療においては当該保健所との連携が必要で、2012年1月より当院と宮城県、仙台市各保健所が参加した「地域連携カンファレンス」を毎月1回開催し、肺結核患者情報の共有化と退院後の服薬

支援の検討を行ってきているが、かかりつけ医も含めた地域の医療連携は不十分である。当院は患者が退院した場合、遠方でも当職員が退院後の治療継続引き受け病院の医師に患者の状態及び連携パスの説明に伺っている。しかしこれにも限界がある。②高齢者結核においては、介護施設を含めた地域連携の構築が必要である。当院へ肺結核治療で入院となったが、退院後は施設入所を希望する家族もいる。しかし当院から遠隔の場合、入所受け入れ施設を探す労力と、その施設に肺結核治療継続しながらの入所を説明する困難が生ずる。③当院は循環器科、呼吸器科のみの病院である。小児科、精神科対応の肺結核患者の受け入れは困難である。肺結核入院患者の多くは高齢のため合併症を有している率が高く、それぞれの病態には対応しきれていない。現在まで当院で手術や処置ができない疾患に対してはその場対応の状態が続いている。どうしてこのような患者を当院に転院させなければならないのだろうか疑問を感じる症例にも時々出会う。緊急時対応として、総合病院との連携を要望しているが、未だに取り決めは成されていない。専門領域外の基礎疾患や合併症に対応しながら肺結核を治療していくには、総合病院での結核治療が望まれる。④当院（宮城県栗原市瀬峰）は県北部に位置し、仙台からは約60km離れており、県南部からの入院となると約100kmの移動となる。JRの駅は有るが運行本数が限られ、交通アクセスが不良の為、緊急時には家族が対応できない場合がある。

宮城県の病院で陰圧機能を持つ病室としては、第二種感染症病室と結核患者対応感染症病室があり、さらには前期の届け出はしていないが陰圧室を備えている病院は存在する。県内では第二種感染症病室は殆ど使用されていないと思われる。しかし現在の感染症法では結核患者をこの病室に入院させることは出来ない。毎年結核患者が減少している現状では当院の結核病室も何れ縮小せざるをえず、そのため殆ど稼動していない各病院の陰圧室を有効利用することが必要ではないかと考える。当院も可能な範囲で結核医療の相談には対応しているが、いずれ県内の総合病院の一つが中心となり結核医療及びその相談体制が確立され、また東日本の結核医療の中心である複十字病院の相談窓口も含めて利用すれば、今後地域の中核病院での肺結核治療が可能になり入院患者やその家族も安心できると考える。

結核病床を持たない総合病院における患者受け入れの現状と問題点

武内 健一（岩手県立中央病院 呼吸器科）

私は結核体験者として結核の治療は原則外来で、結核の患者さんこそ一般総合病院で、とかねがね言い続けてきた。もちろん排菌の状況や重症度にもよるし、大都会と地方での相違もあると思われる。が、感染症の基本は病原体の管理であり患者の管理ではない。患者はあくまでも支援の対象である。やむを得ず入院治療するにしてもせいぜい2週間程度とし、以後外来でのDOTSを含む支援で対応可能と考える。

さて、私どもの施設にもかつて45床の結核病棟があった。数年前病院の配管改修工事のためやむを得ず返上した。岩手の結核事情から妥当な措置でもあった。

しかし、いずれ当院でなければ管理できない結核患者（透析導入、緊急手術あるいは人工呼吸管理を要する患者など）が発生するに違いないと考え、（自称：地方の勤勉な結核医療関係者？である）私は2室4床をいつでも使える病室として残すことを強く主張した。そして、かねがね聞いていた『結核患者収容モデル事業』（以下モデル事業）を利用して結核患者を収容しやすい環境作りを目指した。

モデル事業は平成3年から14年の間に公衆衛生審議会や厚生科学審議会から出された「結核患者収容施設のあり方について」「21世紀に向けての結核対策」および「結核対策の包括的見直しに関する提言」を受けて、結核患者の高齢化に伴って複雑化する高度な合併症を有する結核患者または入院を要する精神障害を持つ結核患者を、医療上の必要性から一般病床又は精神病床で収容治療するための事業としてスタートしたものである。25年4月現在、全国で76医療機関421床となっている。ちなみに東北地方はゼロである。

我々も、いずれこの対象となる結核患者は必ず発生するものとして対応する事とした。元来、結核病棟として使用していた施設で陰圧・独立換気であることから容易に許可が下りるであろうと期待した。県の関係部署から2回の視察を受け、概ね問題はないであろう、という見解をいただいた。ところが県と厚生労働省とのやり取りの中で2点問題となった。モデル区域と他の病室の間は流出する空気をシャ断するために自動的に閉じる引き戸とすること、さらには現在ほとんど使われていない紫外線殺菌灯を設置すること、これらを取りざたされた。県に対して、我々は政策医療として採算を度返しして積極的に結核患者さんを診ようとしている、我々が受け入れを拒否したらこの施設で診るのか、患者が路頭に迷うだけだ、と自称、地方の勤

勉な心ある(?)結核関係者である私が粘ったがなかなか色よい返事が聞けなかった。そこで、私の一存で幕を引く事にした。

そして、2013年9月、ついにその日が来た。40歳代男性、粟粒結核+ARDS、直ちに人工呼吸器を装着、保健所へ連絡をし、モデル病床の予定であった病室を使うことを伝えた。保健所は『特例として許可する』ということであった。喀痰塗抹陰性を確認してICU入室とした。

これまでである意味では行政と対立してきた。診ようとしているのになぜ診せてくれないのか、公的病院の使命としてあるいは政策医療として当然結核患者を診るべきである、という私ども地方の心ある結核医療者の熱い思いがなぜ届かないのか、国が掲げたモデル事業の目的に反する方向ではないのか、複雑な心境であった。

一般病床又は精神病床で結核患者を収容・治療しようという事業の目的を考えた場合、事業実施者の要件、結核患者の要件、施設の構造及び設備に関する要件等あまりに現実離れしており、それが心ある地方の結核関係者の意欲を削ぐことになってはいないか、甚だ問題である。この状態が続く限りとかく不採算部門と言われる結核医療に取り組みもうとする一般病院は出て来ないであろうし、ましてや新設する医療機関（公的病院を除き）で結核医療を担うことは期待のできない事であろう。

学会では指導医・認定医制度さらにはエキスパート制度を導入した。結核患者を包括的に温かく診ようというシステムと考える。

しかし、一方では医療者自身が結核は特別な疾患、という偏見とまでは言わないが最初から逃げ腰になる風潮が無いとは言えない。きちんと薬さえ服用していただければ治る病気である。ある意味ではパスを用いた包括的地域連携が容易な疾患ではないかと考える。

外来で十分に治療が可能である患者（排菌の有無にかかわらず）は外来で、という考え方、モデル事業の実施要領の見直し（緩和・柔軟な運用）この二つの条件が整えば一般病院でも一般病床でも診れる普通の病気になる得ると考える。

もちろんこれに行政からの補助が加わればさらに加速するのではないかと期待している。

もう一度、感染症の基本は病原体の管理、患者さんは支援、これに立ち返るときだ。

結核モデル病床をもつ施設の現状と課題

藤田 和恵（日本医科大学 呼吸器内科）

1992年、厚生労働省による結核患者収容モデル病床事業が開始されて以来、2013年4月現在、全国で76医療機関（421床）のモデル病床が稼働している。日本医科大学では、1998年4月から2床の運用を開始し、年間15-20人の結核患者の入院診療を行っている。本シンポジウムでは、約15年間のモデル病床運用の診療経験をもとに、モデル病床の現状と課題、期待される役割について考える。

患者側からみた一般病院での結核診療の利点として、①医療機関へのアクセスの良さ、②患者家族からのサポートの受けやすさ、③結核以外の疾患をもつ場合も同じ病院で適切な処置が受けられる、④入院から外来診療への連続性が保たれやすいなど、が挙げられる。多くの結核患者が高齢で、様々な合併症を抱えていること、療養に当たり家族のサポートが不可欠であることから、患者の受けるメリットは大きいと考える。

医療者側からみた一般病院での結核診療の利点として、①合併症治療の容易さ、②医学生や研修医に対する結核教育の機会増加が挙げられる。多くの結核治療を専門とする施設は、大学病院や総合病院などのように各種専門科を網羅しておらず、重篤な合併症を有する患者の治療に難渋することがある。そのような症例では、専門科を有する一般病院で結核治療を行うことで、患者が適切な医療を受けられることにとどまらず、専門外の疾患を診ることに対する医師の負担を軽減できるメリットがあるだろう。そして最も重要な点は、医学生・研修医に対する結核教育の機会の増加である。結核の発患者数は減少傾向にあるとはいえ、日本では未だ結核はcommonな疾患の一つである。また、生物学的製剤や分子標的薬使用の増加、糖尿病などの生活習慣病患者の増加により、結核のハイリスク患者は増加傾向にある。医学生や研修医が、結核の診断・治療を連続して行うことにより、感染症や結核診療の専門医でなくとも、早期診断し、適切な治療を行うことができるように教育することは非常に重要であると考える。

一方で、一般病院での結核診療には課題も多い。患者側からみた一般病院での結核診療の課題として、最も大きな問題はモデル病床のアメニティ不足である。多くのモデル病床は一般病床と同じフロアに病室が同居しているため、「陰圧化された個室」として整備され、排菌患者は狭い個室での療養を余儀なくされてい

る。Performance statusのよい患者では、病室からの出入りの制限がある、孤立しているため話し相手がなく臥床傾向となるなど、精神的なストレスが多く、患者のQuality of Lifeが保たれない場合が多い。外来診療を含めると、結核治療は半年から1年にわたる長い治療を必要とし、質の高い医療を提供するためには、患者の治療に対するmotivationを失わせないことが必要である。特に、治療導入時期には患者-医療者間の意思疎通が重要であり、その間の医療を担うモデル病床では、療養を円滑にするための環境整備について、さらに検討する必要があるだろう。

医療者側からみた一般病院での結核診療の課題として、①病床利用率の低さ、②治療に難渋した場合のコンサルテーションシステムの不足、③病診連携・地域の包括支援の不備、④コメディカル教育の不十分さ、などが挙げられる。多くの医療機関にとって、病床稼働率の低さは重要な問題である。結核発症を強く疑われるが未診断例の確定診断のための一時的な入院先としてモデル病床を使用可能にするなど、柔軟な対応ができるような体制が必要と思われる。また、抗結核薬の副作用などで治療に難渋する場合など、容易にコンサルテーションできるようなシステム作りも必要である。結核患者の社会的問題やアドヒアランス不良の問題などの退院後の療養支援も含め、結核治療専門施設、保健所、結核審査会などと連携し、よりよいシステムを構築することが、モデル病床の効率的で有効な利用には不可欠である。多くの結核患者は高齢で、治療中にADLが低下し、排菌陰性化後、退院困難な場合が少なくない。排菌陰性化後の入院療養施設の確保、訪問診療などの地域病診連携も重要である。

高齢化や高度な医療の進歩とともに結核診療の重要性は増しており、今後、一般病院での結核診療の必要性が失われることはないであろう。15年間にわたるモデル病床での結核診療を通じ、日本医科大学では若い世代の医師を中心に、結核に対する認識は確実に高まっている。患者に対するメリットは勿論であるが、結核モデル病床での診療には、医療者への結核教育という役割が最も期待される。本シンポジウムでは、結核モデル病床の抱える問題を共有し、患者によりよい医療の提供と、よりよい結核教育の場となるような仕組み作りを皆様と考えていきたい。

特別発言 感染症病床の有効利用と特定機能病院におけるモデル病床の設置

工藤 翔二 (結核予防会複十字病院)

今、結核医療は低蔓延期を展望して、あるべき姿に再構築することが求められる重要な局面にある。その再構築は、3つの課題を統一的に進めることであろう。すなわち、結核の低まん延期を視野に入れて、第1に集団隔離医療から患者中心の個別化医療へ脱皮させること、第2に二次医療圏における感染症病床の有効利用とモデル病床設置を推進すること、第3に不採算性は正による結核入院医療の崩壊を回避することである。

近年の動きを振り返ると、50年ぶりの結核予防法改正(2005年)、結核予防法の感染症法への統合(2007年)、「結核に関する特定感染症予防指針」改正(2011年)と、大きな変化があった。とくに、2011年の改正予防指針では、①病棟単位での病床維持困難、②都市圏における病床不足、③医療アクセスの悪化、④院内感染の発生、⑤高齢化とともに重篤な合併症を有する結核患者の増加が指摘され、国、都道府県、二次医療圏、一般医療のレベルに応じた結核医療供給体制の構築の方向性が示された。現在(2013年4月1日)の第二種感染症指定医療機関は、感染症病床を有する指定医療機関332医療機関(1,713床)、結核病床を有する指定医療機関232医療機関(6,505床)、結核患者収容モデル事業を実施する指定医療機関76医療機関(421床)であり、127,587医療機関(病院8,100、診療所67,917、薬局51,570)が結核指定医療機関として指定されている。

筆者はこれからの結核医療供給体制については、以下の二つが重要と考えている。

第1は、二次医療圏単位で設けられている感染症病床(一般病床、陰圧室)を結核医療に利用できることを医療法上も明確にすることである。感染症病床の利用によって、都市部の結核病床不足と結核医療のアクセス悪化の改善だけでなく、感染症病床の「空床」も緩和されるだろう。すでに、結核病床、モデル病床を有しない一部の医療機関では、感染症病床の利用が行われているが、医療法上は結核病床と一般病床は区別されることから、その運用には不透明さが残っている。現状を調査分析するとともに、結核入院患者の類型(1999年公衆衛生審議会結核予防部会：①薬剤耐性や合併症がなく順調な菌陰性化が期待できる典型例、②他の疾患や病態を伴った患者、③集学的治療を必要とする多剤耐性患者、④対症療法を主体とする長期療養が必要な慢性排菌患者)に応じた病床利用のあり方を明確にする必要がある。今日までの経過をみると、結核患者収容モデル事業の実施(一般病床1992年、精神病床1999年)、結核病床医師配置標準の一般病床と

の同数化(40対1→16対1)(2006年医療法改正)、結核の二類感染症指定(2007年感染症法統合による)、10:1及び7:1の在院日数制限解除によるユニット化推進と陰圧室加算等(2010年診療報酬改定)、入院基本料の一般病床との同額化(2012年診療報酬改定)など、結核病床と一般病床との障壁は医療法上も診療報酬面からも、かつてに比べて格段に低くなっている。

第2は、結核医療を支える医師の育成である。結核病学会は、これまで人材育成に関して幾度となく検討してきた(1986年総会：シンポジウム「結核の教育は如何にあるべきか」、1997(H9)年総会：ラウンドテーブルディスカッション「医学部と医療現場における結核の教育をめぐって」、2005(H17)年総会：シンポジウム「医学教育における結核」、2013(H25)年総会：シンポジウム「明日の結核医療と人材育成への展望」)。また、2008年には「結核・抗酸菌症診療医・指導医認定制度」を発足させ、特に呼吸器専門医の結核への関心と理解を促し、結果的に結核病学会会員の増加をもたらした。現在、日本結核病学会の会員数は約3,500名を超えた。

1970年代に始まる大学病院における結核病棟の閉鎖は、結核教育の著しい低下をもたらした。現在50台以下の医師の大部分は、病院医師、開業医を問わず十分な結核教育を受けていない。最近の結核見落とし事例の頻発は、医師が「結核を疑わない」ことによる。結核教育は、医学部学生を対象とした医学教育から病院医師・開業医の啓発、多剤耐性結核や慢性排菌者にも対応できる専門医の育成など広範にわたるが、最も重要なことは会員数1万人を超える日本呼吸器学会、日本感染症学会の会員が、結核医療の診断治療の基本を理解することだろう。その意味で、「結核・抗酸菌症診療医・指導医認定制度」の発足は重要なステップであった。

次のステップは、特定機能病院をはじめ教育病院にモデル病床等の結核を診られる病室を数床でも設置することである。それによって、呼吸器内科あるいは感染症内科の若い医師が、結核診療に接する機会が与えられることになる。ちなみに、東京都内には結核病床を有する病院は11施設、モデル病床を有する病院は13施設あるが、都内13大学の特定機能病院のうち結核病床を有する病院は、日本大学医学部附属板橋病院、東京医科歯科大学医学部附属病院の2病院、モデル病床を有する病院は日本医科大学付属病院、慶應義塾大学病院の2病院に留まっている。全国80医科大学の特定病院にモデル病床等の結核を診られる病室を設置することは、結核医療を支える医師育成の要である。

シンポジウム15 病院保健所連携で各職種のできること・すべきこと

座長の言葉

井端 英憲 (NHO 三重中央医療センター 呼吸器科)
坂野 昌志 (名古屋セントラル病院 薬剤科)

肺結核症は医療機関と行政機関の双方が関わる重要な疾患のひとつです。いまだ WHO の定義で結核中蔓延国である本邦では、今後も結核対策の重要性は増すばかりです。例えば、医療機関では、いまだ結核は院内感染対策の最重要疾患のひとつであり、一方、行政機関では社会のグローバル化に伴い輸入感染症としての結核対策も必要になっています。

一方、結核症の治療は、医師だけでなく薬剤師・看護師などの多職種の関与が重要です。入院患者では看護師による院内DOTS（直接監視下治療戦略）や病院薬剤師による服薬指導が重要とされますが、外来移行後は保健師による外来DOTSと保険調剤薬局薬剤師による服薬指導に移行します。しかしながら、従来の結核診療は入院—外来での看護師—保健師連携や、病院薬剤師—保険調剤薬局薬剤師の連携が不十分でした。

実際、入院医療機関と外来診療所、更に保健所を窓口とする行政機関の間には、結核医療に関する評価の相違や理解の違いがあり、医療機関の持つ患者情報が保健所に伝達されなかったり、外来での治療経過が医療機関にフィードバックされるシステムが形成されて

いない地域があると聞きます。このシンポジウムでは、そのような現実を目を向けて、前向きで建設的な議論を展開したいと考えています。

今回のシンポジウムでは、「病院—保健所連携で各職種のできること・すべきこと」と題して、医療機関側からは、薬剤師と看護師の立場で、自分の職種が結核診療で出来ることと現在もしくは将来的にすべきこととお話しいたします。次いで、行政側からは、保健師と保健所長の立場で、結核診療のできることと今後にすべきこととお話しいたします。

もしまだ病院—保健所連携が不十分な地域の方は、このシンポジウムで双方向性の連携形成のノウハウを持ち帰って戴ければ幸いです。既に病院—保健所連携を行っている地域の方も、職種別のできること・すべきことの提言を学んで戴き、今後の結核診療に活かしていただければ幸いです。

今回は時間の関係で、職種を4つに限定しましたが、微生物検査技師やMSWなど多くの医療職種の方や、行政職・公衆衛生関連職の方々の参加をお待ちしています。

結核診療で各職種のすべきこと～病院 - 保健所連携を中心に～ 薬剤師の立場で

稲垣 孝行^{1,2)}、小川 賢二^{2,3)}

(名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 (前 高山赤十字病院 薬剤部)¹⁾、
NHO 東名古屋病院 臨床研究部²⁾、NHO 東名古屋病院 呼吸器内科³⁾)

本シンポジウム発表においては、結核病棟における薬剤師業務の概要、摂食障害を伴った多剤耐性結核患者の症例、および薬剤師による臨床研究について報告する。

(1) 結核病棟における薬剤師業務の概要

結核化学療法の標準的治療法は、2008年4月に結核医療の基準が見直され、一般的な初回治療としてisoniazid (INH)、rifampicin (RFP)、ethambutol (EB)、pyrazinamide (PZA)の4剤を2ヶ月間併用し、その後、INHとRFPを4ヶ月間併用して治療する。結核病棟担当薬剤師は、この4剤併用治療期間中の薬剤管理を実施するため、抗結核薬による副作用に注意し、継続して服用するように患者教育をしなければならない。各々の抗結核薬の副作用は、INHでは末梢神経障害や肝障害、RFPでは胃腸障害や肝障害、および発疹などのアレルギー反応、EBでは視力障害、PZAでは高尿酸血症、発疹、胃腸障害、肝障害がそれぞれ起こりやすい。従って、患者からの訴えや血液検査値に常に注意し、退院後も定期的に抗結核薬を服用できるように薬剤管理指導業務を行なう必要がある。また、退院時には、薬・薬連携として保険調剤薬局に対して退院時薬剤情報提供書を作成し、入院中の経過や副作用発現などの詳細を保険調剤薬局に伝え、情報共有することが有用である。

(2) 摂食障害を伴った多剤耐性結核患者の症例

症例：31歳女性。BMI：15.2。現病歴：肺結核（多剤耐性結核）、摂食障害。平成12年頃より摂食障害が出現し、近医にて抗精神薬を服用。平成19年8月27日より人間ドックにて胸部異常影あり。9月12日に肺結核の疑いのため、愛知県がんセンターに入院となる。その後、多剤耐性結核と診断され、12月5日に東名古屋病院に転院となる。入院3日目より薬剤師が介入を開始した。入院34日目、薬剤感受性試験の結果が判明し、ガチフロキサシン (GFLX) 400 mg/分1 (現在は製造中止)、パラアミノサリチル酸 Ca 製剤 (0.25 g) 36錠/分3、PZA 1.0 g/分1、カナマイシン注 750 mg/日 (週3回)へ変更となった。摂食障害の既往があったことから、抗結核薬を患者の体調に合わせた時間に服用していたが、飲み忘れ防止や看護師の負担軽減、および嘔吐対策のため、医師・看護師と意見交換し、起床後の朝食前に出来る限り全て服用し、朝食は控えめに摂取し、飲みきれなかった場合には寝る前に服用するように薬剤管理指導を実施した。その

後、退院基準を満たし退院となった。医師・看護師と連携して服用方法を変更した後は、抗結核薬の嘔吐はなく、患者の服薬意識が向上し、看護師についても負担が軽減されたことから、適切な薬学的管理が行なわれた症例であった。

(3) 薬剤師による臨床研究

初回肺結核治療中に短期間に多剤耐性結核となった患者由来の菌株の多剤耐性化前後において、薬剤感受性試験および菌遺伝子解析 (薬剤耐性遺伝子、スポリゴタイピング、VNTR型別解析、一塩基多型)を実施し、臨床的背景と併せて耐性化の原因を検討した。薬剤感受性試験の結果、INHとRFPに対して、多剤耐性化前後で感受性から耐性に変化した。結核菌の遺伝子解析の結果、多剤耐性化前後での違いは、RFP耐性に関与する遺伝子のみであった。一方、INH耐性遺伝子については、今回検討した全ての領域で変異は認められず、別の遺伝子領域に変異があると考えられた。スポリゴタイピングの結果、薬剤耐性との関連が高いことが示唆されている北京型株であることが明らかになった。VNTR型別解析や一塩基多型の解析により、再感染やポリクローナル感染ではなく、北京型株の中でも耐性化が起こりやすい遺伝子系統 (B1-ST3サブグループ)に含まれていた。患者は、合併症として2型糖尿病で血糖コントロール不良の状態であり、耐性化が起こりやすい宿主であった。結核における多剤耐性化は、適切な薬剤管理がなされずに患者側の不規則な服用や医療従事者側の不適切な治療によって引き起こされるため、統計的に再治療が必要な患者で耐性結核と診断されるまでに長期間 (30.9ヵ月)要すると報告されている。しかし、本症例は、初回肺結核治療中の短期間 (5.1ヵ月)によるものであり、その原因として宿主側と菌側の両方に耐性化の要因があったため、多剤耐性結核になったと考えられた。今後、RFP耐性遺伝子迅速検出法を積極的に使用して、糖尿病患者など多剤耐性化のリスクが高い患者について定期的に薬剤耐性化をモニタリングすることやVNTR型別解析法と一塩基多型の解析が多剤耐性結核の発現抑制に大きく貢献できると考えられた。また、これまでの報告では宿主側や菌側のみの耐性化要因の解析だけがなされており、本研究により患者の臨床的背景と菌遺伝子解析を併せて検討することが必要不可欠であると考えられた。

病院保健所連携で看護師のできること・すべきこと

山本 弥生 (NHO 三重中央医療センター 西7階呼吸器感染症病棟)

国立病院機構三重中央医療センター(以下、当院)は、500床の中規模病院で三重県の結核医療最終拠点病院である。わたしたちの呼吸器感染症病棟は、当初は結核病床50床、現在は結核病床44床・2種感染症病床6床で運用している。今回のシンポジウムでは、前半で当院が行っている三重県下における地域保健所との連携の取り組みを紹介し、後半では当院の結核医療における病棟看護の工夫について報告する予定である。

当院は開院当初から入院患者のDOTS施行率100%を目指した看護を展開してきたが、退院後の服薬状況が把握できず、再入院患者の多くが、正しい服薬や生活習慣が送れていない実態に直面してきた。そこで、およそ8年前から月1回のDOTSカンファレンス及び年1回のコホートカンファレンスを行い、地域保健所との連携を強める工夫をしている。

最初に行ったのは、退院時の保健所向け看護サマリーの作成であった。入院中の患者の行動や家族背景などを保健所に正しく伝達し、地域保健所の在宅DOTSに活かしてもらうことを目指した。この取り組みは多忙な保健師の業務軽減にも有効であると思われる。

次に行ったのは、服薬支援アセスメントシートの作成である。当院では、入院直後より担当保健師が患者と面談し、看護師とともに服薬支援アセスメントシートに記入している。服薬支援アセスメントシートは中断リスク要因5項目を含む20項目でなるオーディットで、その点数で外来DOTSの頻度を、連絡確認DOTS・週1回の訪問DOTS・毎日確認DOTSの3段階に分けて評価し、患者の階層化による業務の適正化を図っている。同時期には、保健所による訪問記録票の作成も開始して戴いた。在宅での結核治療への認識度を7項目で評価し、DOTSカンファレンス時に病院に情報のフィードバックを依頼した。

このように、服薬支援アセスメントシートで当院と地域連携保健所が共通の評価を持ち、保健所向けサマリーと訪問記録票の作成で、「双方向の情報提供が出来る病院—保健所連携システム」を構築できた。更に月1回のDOTSカンファレンスで全員が顔を合わせることが、結核病患者を地域全体で支えることになり、感染拡散の抑制にも有効と思われる。

次に当院のDOTSカンファレンス過去6年間の議事録を再評価し、DOTSカンファレンス参加全職種のアンケート結果をもとに、現在の問題点を報告する。抽出された問題点は、独居高齢者や家族関係が希薄な例への対応が難しい事、在宅看護介護サービスを受けている患者への介入が難しい事、在宅で指示に従

わない患者に強制的介入が困難な事、一部の地域医療機関が結核医療に関して非協力的である事、などであった。今後検討すべき事例として、限界集落居住患者など物理的アクセス困難者への対応、入院中の繰り返し指導でも退院後に効果が反映しない患者への対応などが挙げられた。しかしながら、最大の課題は、保健師不足や日常業務多忙による地域DOTSの人手不足など、現場の努力では解決出来ない問題が多く、地域DOTS強化のためには行政からの強力なサポートが必要である。

後半は、当院呼吸器感染症病棟における看護の工夫について報告する。

最初に、「わたしは、だぁ〜れ? 作戦」について紹介する。N95マスクの装着は、医療者の表情が分からない、皆が同じ顔に見えるなど、患者や家族の不安を助長していた。N95マスクの作る「心の壁」を乗り越える工夫として、看護師の顔写真と自己アピールを添えた紹介ポスターを食堂に提示した。看護師は業務開始時と終了時に「わたしは、だぁ〜れ?」と質問し、マスクを外した顔写真を見せて答え合わせを行った。患者からは「マスク越しでも名前と顔が判別できるようになった」「N95マスクの独特な恐怖感が薄らいだ」と評価を得ており、医療者を身近に感じてもらうことが出来た。その結果、長期隔離入院に伴うトラブルの減少など病棟運用にも好影響が表れている。

次に、SM・KMなど筋肉注射の痛みを軽減する工夫として、「深部横断マッサージ法」の導入について報告する。結核治療では、連日の筋肉注射を要する患者がいるが、わたしたちは筋肉注射は痛くて当たり前と思いがちである。しかし、少しでも注射後痛を減らすために機能的マッサージ手技のひとつである深部横断マッサージ法を取り入れることとした。理学療法士による講習会後に模型を使って看護師個々の手技を確認し、看護師の知識と手技の統一を行った。また患者用マッサージ手順書を作成し、患者自身でマッサージを覚えてもらうことで、看護師の業務軽減にもなっている。「深部横断マッサージ法」の導入で、注射部痛発現の抑制と、持続疼痛が出現する時期の延長効果が認められている。

わたしたちは、患者や家族の不安や要求を「仕方ない」で済まらず、重要な提案と捉えて「患者さんのために」をモットーに更なる看護の工夫に取り組んでいきたいと思っている。

病院－保健所連携における保健師の役割 ～和歌山県のDOTS対策～

橋本 容子（和歌山県福祉保健部健康局 健康推進課）

1. はじめに

和歌山県における2012年の結核罹患率（人口10万対）は18.7となっており、全国の16.7と比較すると高い状況にある。また、結核患者の年齢別割合は、70歳以上が全体の66.5%、80歳以上が43.8%と高齢者の占める割合が高くなっている。

2. 和歌山県におけるDOTS対策

2002年、和歌山県では、すべての結核患者を対象にDOTSを導入し、結核病床を有する病院との協同によるDOTSカンファレンスを開始した。独立行政法人国立病院機構和歌山病院（以下和歌山病院）においては、病棟看護師と保健所保健師が中心になり退院後の服薬支援に向けたケース検討会を開催したことがきっかけで、すべての入院患者を対象に服薬支援計画票を活用したカンファレンスを1回/月定例開催することとなった。

2005年、和歌山病院において、NHOが設定した新退院基準が導入され、従来2～3か月だった入院期間が、2週間服薬し条件を満たせば退院が可能となり、地域における服薬支援がさらに重要となった。そのため、病院と保健所のより密接な情報交換および協力体制が必要であると考え、DOTSカンファレンスを強化した。開催は従来どおり1回/月とし、退院後転院した患者も含めたすべての患者を対象に治療終了まで、服薬状況の確認や副作用などの問題点を検討し、個別患者支援計画の作成・評価を行うとともに、治療成績を評価するコホート検討を併せて実施するよう内容を充実させた。転院した患者については、担当保健師が地域の医療機関や関係者に、検討内容を伝達することとした。その結果、治療中断はほとんどみられず、死亡を除く約9割が治癒と判定された。

また、入院期間短縮に伴い、服薬の理解や管理が不十分となることなどから、地域における身近な支援者が必要になると考え、それぞれの保健所が地域の状況に合わせて関係機関との連携を強化した。田辺保健所においては、地域の基幹病院とDOTSカンファレンスを1回/月開催し、薬局においてもFAXによる情報共有など地域における支援体制づくりを行った。

3. 地域連携クリティカルパスへの取り組み

和歌山県は、南北に長いという地理的条件から専門病院への通院が困難な地域が多く、新退院基準導入後の入院期間短縮に伴い、自分では交通手段を持たない高齢者にとってはさらに通院への負担が大きくなっ

た。そこで病院完結型医療から地域完結型医療への転換が必要と考え、地域連携クリティカルパスを推進するため、県主管課が和歌山病院と保健所による協議会を立ち上げ、内容や導入方法について検討した。

2007年、患者の服薬手帳に地域連携クリティカルパスを盛り込んだ手帳型地域連携クリティカルパスを完成させ、和歌山病院を管轄する御坊保健所及び隣接する田辺保健所において2011年3月まで115名を対象にモデル的に活用した。その結果、副作用による治療中断が2名いたものの死亡を除くその他の患者は治療を完了することができた。地域連携クリティカルパスの活用は、専門病院から地域の医療機関へのスムーズな転院だけでなく地域における結核医療の推進につながるとともに、薬局等の関係機関との連携による支援体制づくりのツールとしても有用であった。そのため、2011年から和歌山県全体に手帳型地域連携クリティカルパスを導入した。

4. 保健師の役割

保健師は、まず結核患者の届け出がなされてから、患者に寄り添い信頼関係を築きながら治療が終了するまで服薬を支援している。また、より効果的な患者支援を行うために患者に関わるすべての人が服薬においても支援者となるよう調整している。さらに、関係機関がDOTSカンファレンスや地域連携クリティカルパス等を活用し、相互連携が図れるような支援体制づくりを行っている。

保健師の活動は「みる・つなぐ・動かす」といわれているが、さらにこの「つなぐ」は、個別レベルからマクロの地域システム化レベルにわたって重層的に行われている。病院－保健所連携や地域連携における保健師の役割は、まさにこの「つなぐ」という活動であると考えられる。

5. まとめ

結核患者を取り巻く医療体制は、大きく変化し、和歌山県では、2013年3月から結核病床を有する病院（病床中を除く）は和歌山病院のみとなっている。和歌山県の地理的条件から医療機関へのアクセスの悪化が大きな問題となり、より一層の地域医療連携体制が求められている。保健師は、変化する環境に柔軟に対応し、結核患者に最も適した療養環境を提供できるようスペシャリスト（縦糸）をつなぐジェネラリスト（横糸）としての役割を果たしていきたい。

病院—保健所連携 保健所長の立場で 岩手県の状況について

杉江 琢美 (岩手県大船渡保健所)

【はじめに】

日本版 21 世紀型 DOTS 戦略が平成 12 年に発表され、院内 DOTS から地域 DOTS へと結核患者に対する服薬支援が広く行われるようになった。平成 23 年には DOTS の対象が潜在性結核感染症を含む医療を要する全結核患者へと拡大され、さらに退院基準の改正等により入院治療期間が以前より短くなり、退院後の外来治療の比重はより高くなった。その結果、治療完遂のための服薬支援の重要性は以前より増している。

現在、大都市など一部の先進的な地域では、中核的な医療機関等を中心に地域連携パスを作成し積極的な支援体制が構築されている。しかし、人口も罹患率も低く、患者数が比較的少ない地域においては必ずしも充実した支援体制がとられてはいない。今回は岩手県の例を元に地方における服薬支援の現状について報告し、地方における保健所、医療機関等の連携について考察する。

【岩手県の現状】

岩手県の面積は約 15000 k m² と四国に匹敵し、人口は約 130 万人。大部分が山林で、内陸部の盆地地帯に人口が集中している。岩手県大船渡保健所は 2 市 1 町を管轄し、面積約 900 k m² 人口 6 万 5 千人弱である。管内は平成 23 年 3 月 11 日の東日本大震災にて大きな被害を被った。

結核罹患率は平成 23 年までは緩やかな減少傾向にあり、平成 23 年には新登録患者数 117 名、罹患率は 8.9 で全国第一位となった。しかし、平成 24 年は新登録患者数 166 人 罹患率 12.7 と著しく増加し、平成 25 年は 12 月上旬の現時点で患者数 140 人を超過しており依然高い水準である。震災の影響が考えられるが詳細は不明である。

大船渡保健所管内 (以下気仙地域) では、新登録患者数は概ね 10 名前後で推移していたが、平成 24 年は 16 名。平成 25 年は 12 月上旬の時点で 13 名と増加している。

県内に結核病床を有する病院は 10 箇所あるが、専門医が不在等の理由のため、入院治療に常時対応している病院は内陸部に 5 箇所、沿岸部に 1 箇所のみとなっている。また、結核医は不足しており、結核病学会の認定医、指導医が常勤している病院は非常に少ない。合併症治療に対応できる病院も限られており、特に小児や精神疾患合併患者については課題となっている。

気仙地域には稼働している結核病床は無く、入院が必要な患者は内陸部の病院に転院していたが、今年度から結核診療経験がある常勤の呼吸器科医が管内の施

設に着任し、排菌の無い患者等については管内で対応できるようになった。

岩手県内における院内 DOTS 等の服薬支援は、平成 15 年より一部の病院主催で関係保健所とともに開始されていたが、保健所など行政側から組織的、定期的な DOTS カンファレンス等は実施していなかった。

【保健所と医療機関との連携】

地域における結核対策の推進のためには保健所と医療機関の連携は必要不可欠である。しかし、結核患者を診療する機会が少ない一般病院や診療所などの中には公衆衛生的、法的な対応、医療基準等についての理解が不足している施設もあり、保健所が実施する疫学調査や接触者検診、DOTS などへの連携が不十分となることがあった。

また、保健所側も、結核についての知識や経験が豊富な職員が不足し、新しい検査、薬剤など臨床に関する知識が乏しく、喀痰検査結果や病型分類等は把握するものの具体的な臨床経過、治療内容、方針等について医療機関と積極的に情報共有、検討する機会は少なかった。臨床像を総合的に判断することができないため「喀痰塗抹」の結果に偏重し、感染性の過小評価につながったり、検査や治療内容についての適切な指導や協議が困難など、医療機関との連携に問題があった。その背景には保健所の業務の中で、結核に対して投入できる時間、予算、人材等が限られているという点もある。

限られた結核医療資源の有効活用のため、岩手県は医療機関、指導医認定医、結核研究所等との連携体制を構築した。また、医療機関、福祉介護施設、保健所等の職員に対して研修を実施し、顔の見える連携を構築してきた。服薬支援については、県主導で、医療機関等と協議を行い、岩手県 DOTS ネットワークの構築に向けて作業中である。しかし、単に連携パスなどを作成しても、その意義を十分に啓発し、理解しないと、DOTS が治療完遂に向けての手段ではなく目的と化してしまう危険性がある。気仙地域では研修や関係者間の調整を経て、平成 25 年 11 月より管内中核病院にて定期的な DOTS カンファレンスを開催している。今後は参加施設等を広げ、より充実した服薬支援体制を構築していく予定である。

服薬支援は保健所と医療機関等の関係者が、その意義を理解して、お互いの立場、状況を認識した上で、無理なく実施できるところからスタートし、より充実した体制の構築に向けて推進していくことが重要と思われる。

シンポジウム 16 結核と診断されたときにどうするか

座長の言葉

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)
三嶋 廣繁 (愛知医科大学大学院医学研究科 臨床感染症学)

結核症は症状が非特異的な慢性疾患であり、画像検査上も他の肺感染性及び非感染性病変との鑑別が難しい場合もあり、受診や診断の遅れにつながる。結核の中蔓延国であるわが国では、未だ結核は公衆衛生上のみならず院内感染対策上も重要な疾患である。また、結核症は大部分が肺、気道に病変をつくる肺または気管支結核の病型をとるが、約10%はそれ以外の咽喉頭、リンパ節、胸膜、髄膜、回盲部、腹腔内、骨・関節、泌尿生殖器、皮膚などさまざまな臓器に病変を形成しうる。結核菌の主な感染経路は気道から排出される飛沫核による空気感染であるが、肺外結核は全く感染対策の必要がないというわけではなく、結核症の多彩な病変及びそれに対する感染対策上の注意点につい

ての理解とそれぞれの場面における適切な対応を行うことが重要であると考えられる。医療施設内で患者あるいはスタッフが結核と診断された場合には、感染源対策としての感染患者治療、感染経路対策としての空気感染対策、感染対策が十分に行われなかった期間に曝露があった感受性者に対する接触者検診が必要となる。今回のシンポジウムでは、外来・入院のそれぞれの場面で、肺結核及び肺外結核患者が診断された場合にどのような対応をとるかについて、シンポジストの施設での対応事例も含めまとめてみたい。本シンポジウムが、各医療施設における結核患者対応を再考する機会となれば幸いである。

外来患者が結核と診断されたときにどうするか

宮良 高維（関西医科大学 内科学第一講座（感染制御部））

院内感染制御担当者の立場から、外来で結核症例が診断された場合の対応を概説する。

- (1) 院内感染制御の担当者は、まず、「自院の結核曝露に関する潜在的リスク指標」の把握から始める。これは、自施設で診断される肺結核、肺外結核の届出数を数年分把握することである。併せて、近隣保健所における新規登録患者数の把握も「病院所在地域における潜在的リスク指標」と考えられ、これも参考となる。
- (2) 次に「外来」という場の結核感染のリスク評価であるが、大学病院などの総合病院における受診者数は、施設規模によっては1日に2000人を超える症例が受診する。その中には、新生児や幼小児、免疫抑制症例、血液疾患の症例、抗癌化学療法を受療中の症例など、結核感染を受けやすく、かつ感染した場合には発症しやすい「ハイリスク者」が一般の社会集団よりもはるかに高い頻度で含まれる。また、逆の観点からは、総合病院の外来受診者は、高齢者の占める頻度が高く、呼吸器症状を呈する例も多いなど「結核発症者」が含まれる頻度自体も高い。
- (3) この「外来」という場で、受診者が結核と診断された場合に最初に確認するのは、排菌する可能性のある気道系の結核か、肺外結核である。肺外結核であれば、届出を行い、呼吸器内科あるいは担当科における治療開始のみで、接触者検診の考慮も不要となる。しかし、肺結核、喉

頭結核、気管支結核などの気道系結核であった場合には、「他者への感染性が高い」と判定される「塗抹陽性者」か「空洞性結核病変を有する者」かが問題となる。

- (4) ほかに「発症者が他者への感染拡大リスクを高める要因」として、咳嗽の有無とその程度、飛沫発生が高くなるような気道吸引操作を要する例であったかどうか、気道に内視鏡を挿入する操作を行ったかどうかなども挙げられる。
- (5) 「接触者検診」を検討する場合には、結核患者が発生した「外来」の部署による因子も考慮が必要となる。例えば、外来化学療法センターでは免疫抑制治療や抗癌剤治療を受ける免疫抑制症例が多く、同センター内での滞在時間も時間単位で比較的長く、接触者検診の範囲が拡大する可能性もある。また、結核発症者が胸部単純写真を確認される前に呼吸機能検査が実施された事例では、検査直後の呼吸機能検査室内に、怒責や繰り返し行った最大呼気時に発生した結核菌を含む飛沫核が大量に浮遊していると考えられる。この場合の接触者検診は、結核発症者の後に検査室で呼吸機能検査を受けた症例のリストを確認し、それぞれの基礎疾患や治療内容を確認することで検診の範囲や内容を検討することになる。

以上が基本的対応の概要だが、当院で発生した実際の対応事例を紹介しながら本テーマについて概説する。

入院患者が肺結核と診断された時どうするか

泉川 公一

(長崎大学病院感染制御教育センター／長崎大学医歯薬学総合研究科 呼吸器病態制御学 (第二内科))

超高齢化時代をむかえ、医療施設はもとより、様々な介護施設などへ入所する高齢者は増加している。それに伴い、肺結核の院内、あるいは施設内における感染も増加しており、入所者間のみならず、医療従事者あるいは介護者が感染する事例が多数、報告されている。

現代においても、結核が空気感染する重要な感染症であることを示すと同時に、近年の薬剤耐性結核の出現とも相まって、本感染症が院内、施設内感染の重要な原因微生物であることが改めて認識されてきている。

院内、施設内感染が発生する最大の理由は、診断の遅れに他ならない。特に長期療養型の医療施設などでは、長い間、肺結核と気づかれずに大規模な感染伝播が起こってしまう。また、呼吸器、感染症専門医が常在するような病院においても、肺結核が見過ごされてしまう可能性も少なからずある。長崎大学病院においても、呼吸器または感染症診療科が受け持っていた症例で肺結核の診断が遅れた症例の経験がある。そのような症例では、他院で行った単回の呼吸器検体の塗抹鏡検や PCR が陰性であることや、間質性肺炎の治療中に、結核の発症と間質性肺炎の増悪とを間違った症例など、先行するデータや先入観で鑑別すべき疾患としての結核が除外されてしまい診断が遅れていた。診断が遅れれば遅れるほど、感染伝播の影響は拡大するために、ダメージが大きくなる。臨床現場において、長期にわたる呼吸器症状を有する患者において、「肺

結核を疑う。」といった意識をもつことは強く求められるところである。

一方で、ひとたび、入院患者が結核と診断された場合、専門的な知識をもつ専門家がいない施設においては、医療従事者や介護スタッフがパニックに陥ることもある。実際は、初発患者へ曝露してからその患者またはスタッフが二次的に他者へ感染性を有するようになるまでには相当期間を有する上、通常エアロゾルを作るような手技以外の短時間の接触では容易に感染するものではないため、慌てずに、しかし適切に対応する必要がある。すなわち、患者の隔離、接触者健診、引き続いて、必要であれば、潜在性結核としての治療、あるいは、肺結核を発症した場合は標準治療を行うことになる。接触者健診においては、保健所を中心に行うこととなるが、化学療法や生物学的製剤の開発に伴い、以前に比較して、様々な免疫学的背景を有する患者が増えたこともあり、院内、施設内感染における濃厚接触者と接触者の線引きが困難になる事例も経験される。また、Interferon-gamma release assays (IGRAs) の普及で血液を用いた健診も一般化されてきたが、検査費用の負担も少なくないなど、課題も残されている。

本シンポジウムでは、長崎大学病院における実際の事例を示しながら、入院患者が結核と診断された場合の実際の院内感染対策、健診、フォローアップ方法などについて概説し、会場の皆さんと一緒に考えて見たい。

肺外結核の診断と対応

中村 敦 (名古屋市立大学 呼吸器内科)

肺結核はすべての結核症の約90%を占める。肺結核は肺または気管支を主要罹患臓器とする結核症であり、従来便宜的に肺結核に含めてきた胸膜炎、膿胸、肺門リンパ節結核および粟粒結核などは肺外結核と定義される。結核は肺のみならず血行性、リンパ行性に全身のあらゆる臓器へ進展し、上記のような胸腔内病変のほか頸部リンパ節や咽喉頭、髄膜・脳などの中枢神経、大腸や腸間膜・腸間膜リンパ節、骨・関節、泌尿生殖器などさまざまな臓器に病巣を形成する。

喉頭結核や気管・気管支結核のような気道内病巣を除く結核症では、飛沫核として結核菌が空気中に排菌されず感染源になることはないと考えられている。このように飛沫が生じない肺外結核では空気感染予防策をとる必要はないとされ、定期外健診など積極的疫学調査実施対象にもなっていない。しかし肺外結核患者では必ずしも病巣が肺外臓器に限局しておらず肺結核を合併している場合も少なくない。肺結核と肺外結核を合併している場合には肺結核に分類されるが、肺結核の合併が十分否定されていない肺外結核患者では、ひとまず感染のリスクありと考えて対処することが肝要である。以下に肺外結核患者への対応を示す。

1. 肺外結核の的確な診断

肺外結核にとどまらず結核症は軽微ないし非特異的な症状で慢性に経過することが多く、しばしば診断の遅れを生じる場合がある。呼吸器内科医でも喘息の診断のもと吸入ステロイドによる治療経過中に無気肺が顕性化して判明した気管支結核症例や、肺癌による無気肺を念頭に実施した気管支鏡検査で判明した気管支結核などを時に経験し、常に結核を念頭に置いた診療の重要性を再認識させられる。

一方、肺外結核患者は呼吸器内科医以外の、日常診療で結核患者に遭遇する機会の少ない医師によって診療を受けている場合が少なくなく、結核に対する注意喚起がより一層必要となる。自施設でも腭頭部癌ないし下部胆管癌による閉塞性黄疸と判断を誤った腹腔リンパ節結核症例や悪性リンパ腫の治療中に合併した頸部リンパ節結核、脳腫瘍と見誤った脳結核などを経験している。以下におもな肺外結核と鑑別疾患を示す。

- ・リンパ節結核：悪性リンパ腫、サルコイドーシス、悪性腫瘍のリンパ節転移
- ・粟粒結核：転移性肺癌、塵肺
- ・結核性胸膜炎：癌性胸膜炎などの他の原因による胸水貯留

- ・脳結核：脳腫瘍、脳膿瘍
- ・結核性髄膜炎：ウイルス性髄膜炎、細菌性髄膜炎
- ・腸結核：大腸癌、リンパ腫、クローン病
- ・骨結核：骨粗鬆症、転移性骨腫瘍
- ・泌尿生殖器結核：腫瘍

従来の塗抹・培養検査やPCR法に加え、近年LAMP法やGeneXpert法など新たな抗酸菌検査法が開発されるとともに、Interferon gamma releasing Assay (IGRA) による結核特異的細胞性免疫検査が臨床の場で活用されるようになってきた。これらを上手に組合わせて結核の診断が向上することが期待される。

2. 感染リスクのある患者に対する感染予防策

肺外結核の感染リスクは一般に肺結核に比べて低いが、病巣の発生部位により感染リスクを考慮する必要がある。気管・気管支と同様に咽喉頭などの気道に発生した結核は排菌による感染リスクが高いため、空気予防策をとって対応する必要がある。また気道系以外の肺外結核と診断した場合でも、積極的に肺結核など感染性病巣の有無を検索して感染リスクを否定することが重要である。まず喀痰塗抹検査で気道系病巣からの結核菌の排菌の有無をチェックし、排菌がみられない場合でも胸部X線検査やCT検査を施行して肺内病巣の有無を確認することが望ましい。検査に当たっては、他の患者への伝搬リスクを避けるため検査の時間帯を考慮し、患者はサージカルマスクを、スタッフはN95マスクを着用して検査を行う。

感染リスクが否定できない段階で入院治療が必要な場合には、施設内感染制御の観点から個室（可能であれば陰圧空調設備のある個室）に患者を収容するとともに、空気予防策をとって対応することが望ましい。感染リスクが否定されれば速やかに空気予防策を解除する。

3. 肺外結核の治療

肺外結核の治療について検討した研究は多くないが、一般的に通常の結核治療と同等の治療、すなわちINHとRFPを含む6～9カ月の治療でよいとされている。ただし小児の骨・関節結核や結核性髄膜炎、粟粒結核などの重症例、治療に対する反応が遅い例では9～12カ月と治療期間の延長が勧められる。結核性心嚢炎や髄膜炎ではコルチコステロイド治療が必要な場合がある。結核性心嚢炎では外科的心膜切開術も考慮する。

入院患者が肺外結核と診断された時どうするか

山岸 由佳、三嶋 廣繁（愛知医科大学病院 感染症科・感染制御部）

肺外結核には、呼吸器（気管支結核、喉頭結核、胸膜炎など）、骨感染椎体（脊椎カリエス）、漿膜（胸膜、腹膜、心膜）、消化管（腸結核）、泌尿生殖器（腎結核、性器結核）、脳（結核性髄膜炎）などがある。肺結核は空気感染により伝播する疾患であり、空気予防策が適用されるが、肺外結核でも空気感染予防策が必要な場合があり得る。

気管支結核、喉頭結核、画像上で肺に空洞を有する患者などでは、感染者から飛沫核が発生する可能性がある。結核性胸膜炎では、初感染型（一次結核症としての結核性胸膜炎）ではない二次結核症としての肺実質病変を伴う胸膜炎では、胸部画像上明らかな肺病変の所見を認めなくとも喀痰の培養検査で結核菌が検出される場合が臨床にあり得るため、肺結核に準じた感染性の評価（喀痰培養検査）が必要である。成人の粟粒結核（播種性結核）においても同様である。特に、前述の病態や結核菌による感染を否定しえない患者において、激しい咳嗽や咳を誘発する手技を実施する場合には空気感染予防策が必要である。具体的には誘発痰を行う場合や、気管支ファイバー検査を実施する場合である。気管内挿管が必要な患者においても空気感染予防策が必要である。

結核菌による感染病巣の外科的処置を実施する場合には特に注意が必要となる。外科的処置により微細な組織の飛沫や拡散が起こる可能性がある場合や、ドレナージ術などで結核菌が体外へ排出される場合が該当する。具体的には、手術室で電気メスを用いて病巣へアプローチする場合などには結核菌が乾燥し容易に空气中へ飛散する。この場合には、陰圧で独立空調システムが可能な部屋（手術室）での処置が必要である。術者は高性能マスク（N95マスク）を着用する必要がある。手圧持続吸引を行っている場合で、接続部が

外れた場合には結核菌が空气中へ飛散する可能性がある。閉鎖式ドレナージ中でも同様である。皮膚結核では開放創の範囲が広く排膿が多量の場合には、結核菌飛散の可能性があるため入院患者や医療従事者保護のためにも個室隔離が必要となる。

空気感染予防策が必要な肺外結核では、患者の飛沫の発生を抑制する、空气中の飛沫核を除去する、医療従事者の飛沫核吸入を防御するという3つのステップを考慮する必要がある。従って、患者はサージカルマスクを着用し、空気感染予防策が可能（陰圧個室、HEPA フィルターの設置、独立空調など）な部屋で管理し、医療従事者や面会者は高性能マスク（N95マスク）を着用する。外科的処置が必要な肺外結核患者の摘出標本・検体の取扱いには注意が必要で、結核菌による感染が疑わしい場合には、あらかじめ病理部門や細菌検査部門に事前連絡しておくことが必須である。摘出標本に結核病巣がある可能性が高い場合は、可能な限りホルマリン固定後に臓器検索を行うようにし、結核菌を含む可能性がある検体を扱う場合は必ず安全キャビネット内で行うように指導する必要がある。

皮膚結核で開放創が広範囲の場合あるいは排膿が多量の場合には個室隔離が望ましい。また膿が乾燥すると空气中へ飛散する可能性が高いため被覆材を用いる。腸結核で下痢症状を有する場合には排泄物の処理を迅速に実施し、排泄物を乾燥させないことが重要である。

空気感染予防策が不十分であった場合には接触者検診が必要となるが、空気感染性微生物では病院の経済的負担が大きくなるため、最終的には積極的な空気感染予防策を講じた方が経済的負担が低くなる。

シンポジウム17 抗酸菌の生物学・感染症学・免疫学の新しい展開を考える

座長の言葉

富岡 治明 (島根大学医学部)
松本 智成 (大阪府結核予防会大阪病院)

2011年のWHO統計では、世界の結核新患発生は870万人、死亡は140万人に及んでおり、結核の世界レベルでの根絶は極めて困難な課題と言える。こうした結核の治療については、(1) DOTS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出来る薬剤の開発、(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持続生残型の結核菌の殺菌排除と言った大きな課題が残されている。また、世界的には全人口の約1/3が結核菌の曝露を受けているところから、こうした既感染者の体内に生存している休眠型の結核菌は、活動性結核発症の潜在的なリスクとなっており、この問題の解決も急がれる。さらに、Mycobacterium avium complex 症をはじめとする非結核性抗酸菌症 (NTM 症) はその多くが極めて難治性であり、NTM 症のより有効な化学療法レジメンの

開発もまた重要な課題である。本シンポジウムでは、こうした結核やNTM症を取り巻く現状に立脚しつつ、近年の結核菌をはじめとする抗酸菌に関する遺伝子レベルでの分子生物学・免疫学的研究の目覚ましい展開をベースにして、抗酸菌症に関する基礎研究の今後の方向性について考察してみたい。そこで今回は、結核菌を中心とする抗酸菌の生物学・感染症学・免疫学の今後のブレークスルーに繋がる可能性のある一連の研究を、独自の視点とユニークな発想で進めつつある4つのグループに、最近の研究成果を中心に講演して頂き、議論を深めてみたいと考える。このシンポジウムでは、「遺伝子レベルでの抗酸菌の生物学」(星野・松本博士)と「細胞内情報伝達との関連での抗酸菌の感染症学・免疫学」(多田納・山本博士)の2つのテーマを主軸として考察する予定である。

抗酸菌の遺伝子解析分野

星野 仁彦 (国立感染症研究所 感染制御部)

抗酸菌の遺伝子解析は1980年代にPCR法による個々の遺伝子の増幅が行われたのを契機として、1990年代より主としてサンガー法により標的遺伝子に対する塩基配列の解析が個々の遺伝子について行われてきた。サンガー法は現在でも0.5～1kb程度の塩基配列解析に適しており、同法を繰り返すことで論理的にはもっと長い塩基配列の解析も可能ではあるが、技術的に困難を伴っていた。しかしながら結核菌の全ゲノムが1998年に解読されたのを契機に、主として抗酸菌標準株の全ゲノム解析が開始された。これらのデータを基盤として現在は抗酸菌臨床分離株の全ゲノム解析も多く、多くの菌株で行われ、いわゆる比較ゲノム解析が行われるようになってきている。

これらの全ゲノム解析を可能としたのは、2000年代から使用されるようになった次世代ゲノムシーケンサの急速な進歩のおかげである。解析費用も年々改善され、現在では抗酸菌一株当たり10万円程度の材料費で可能となってきている。

本シンポジウムでは抗酸菌全ゲノム解析の一例とし

て、*Mycobacterium massiliense* 標準株の全ゲノム解析の結果について発表する。*M.massiliense* は臨床の場で分離される機会が増えており、また治療効果予測の点で *M.abscessus* との鑑別診断を行うことが肝要となってきた。現状のDDH法では両者を区別することは不可能である。そこで *M.massiliense* 標準株の全ゲノム解析を行うことで、既に全ゲノム配列が公開されている *M. abscessus* の標準株と比較する比較ゲノム解析を行い、両者に特徴的な挿入や欠出を見出した。これらの情報をもとに multiplex PCR 法によって両者を簡便に鑑別する方法を開発した。

また両者のゲノム配列の比較からそれぞれの菌株に特有のORFを発見し、実際に培養条件を変えることによって比較ゲノム解析で明らかとなった genotype の相違が培養条件の変化によって生じる phenotype の相違に関連することを見出した。

これらの比較ゲノム解析は他の抗酸菌の遺伝子解析にも応用することが可能であり今後益々研究が進展していくことが予想される。

抗酸菌分子疫学解析

松本 智成 (大阪府結核予防会大阪病院)

抗酸菌の分子疫学解析は、菌が同じ由来であるかをみるためにその比較する菌同士のある特定の遺伝子配列部位に着目し、それに基づきそれらの菌が同じ菌株か否かを判断する方法である。代表的な解析法としてパルスフィールド電気泳動、IS6110 Restriction Fragments Length Polymorphism (RFLP) 解析、スポリゴタイピング法、Variable Numbers of Tandem Repeats (VNTR) 解析が知られている。現在においてはPCRを利用したVNTR解析が広く使われ、また臨床応用も可能になってきている1),2)。また結核菌のみならずMycobacterium Avium and Intracellular Complex (MAC), M. kansasii や M. Abscessus等の菌種に関しても分子疫学解析による成果が報告されている。

さらに、次世代シーケンサーが利用可能になりシーケンサーにて全遺伝子配列全体の塩基配列を比較し同じか否かを判断することが可能になってきたが、塩基配列によっては解読しづらい領域があったり、コストが高く現段階では実用的ではない。

分子疫学解析の導入により、抗酸菌特に結核菌の感染伝播解析や再発や外来性再感染の解析に有用な情報をもたらされた。結核菌分子疫学解析は病院内、数カ所の複数の病院間の解析においては非常に有用であるが広域解析になるとその限界も見え始めてきた。その解決方法としてVNTR解析の導入であったが、それでも完全に解決したとはいいがたく正確な複製配列数を決定する事や大規模の医療機関から集められたビッグデータ解析の問題が残る。

そのためには解析の自動化、インターネットを利用し

たシステムが重要になってくる。

我々はVNTR解析において簡便な汎用自動電気泳動システムであるQIAxcel Advancedを用い、各ローカスの出現頻度の高いリピート数が判明している複数のVNTR-PCR産物をサイズマーカー (Allelic Ladder) として用いることにより、VNTR PCR産物を直接におおののリピート数の判明しているPCR産物と比較しリピート数を判定する解析法を開発した3)。Allelic Ladderを用いたQIAxcel AdvancedによるVNTR解析法は簡便でかつ正確であり地方衛生研究所レベルの日常業務において有用であると判断する。また将来的には汎用自動電気泳動システムをインターネットに接続しクラウドシステムにて解析ならびに中央サーバーにデータをおくり端末ユーザーのみならず中央機関でデータ解析が出来るシステム、法整備が必要になる。

- 1). 松本智成【高齢者結核・非結核性抗酸菌症の現状と問題点】結核菌の分子疫学化学療法領域 21巻2号 Page185-194
- 2). 松本智成, 阿野裕美 結核分子疫学の新展開 VNTRの臨床応用とその成果 結核 81巻11号 Page700-702
- 3). Tomoshige Matsumoto, Yuriko Koshii, Kazu Sakane, Tomomi Murakawa, Yukio Hirayama, Hisako Yoshida, Masashi Kurokawa, Yoshitaka Tamura, Takayuki Nagai, Ichiro Kawase A novel approach to automated genotyping of Mycobacterium tuberculosis using a panel of 15 MIRU VNTRs. Journal of microbiological methods 04/2013

MAC 感染マクロファージの Th17 分化増強能

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、*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。

抗酸菌は典型的な細胞内寄生菌であり、抗酸菌に対する M Φ の殺菌メカニズムの発現においては、特に、Th1 の活性化とそれにより産生される Th1 系サイトカインが重要である。さらに、抗酸菌感染時に誘導される NKT 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞、CD1 restricted T 細胞や細胞傷害性 T 細胞もまた IFN- γ を産生し、M Φ の活性化にかかわっている。しかしながら、IFN- γ をはじめとする炎症性サイトカインの持続的な発現は組織障害、ひいては病態の悪化が惹起されてしまうため、その制御には抗炎症性サイトカインを産生する Th2 細胞や Treg 細胞の誘導が必須である。ところが、抗炎症性サイトカインの不適切な誘導は、抗酸菌感染に対する宿主の抵抗性の低下を引き起こす。従って、抗酸菌の感染宿主における感染抵抗性、または抗酸菌の感染の成立と進展、および病態形成においては、宿主 M Φ を中心としたサイトカインネットワークの形成とそのバランスが非常に重要となる。

IL-17 の細菌感染防御における重要性は、肺炎桿菌感染マウスモデルでの報告をはじめとして、数々の病原菌、特に細胞外増殖性細菌や真菌を中心として明らかになってきているが、抗酸菌に対する感染防御においても IL-17 は重要な役割を担っていることが明らかになりつつある。BCG 菌や結核菌では、感染宿主における TCR $\gamma\delta$ T 細胞や Th17 の誘導や、これらの細胞の産生する 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いる。しかしながら、これまで MAC 感染と IL-17 との関連性についての報告は殆ど成されていない。

当教室のこれまでの検討では、MAC 感染マウスで誘導される脾臓マクロファージ (MAC-M Φ) が、TCR 刺激誘導性の T 細胞増殖に対する強力な抑制作用を示すことが明らかになっているが、最近、MAC-M Φ が標的 T 細胞における Th1 系およ

び Th2 系のサイトカインの産生に対して抑制的に働く一方で、Th17 系のサイトカインの産生を増強することが認められた。また、種々の詳細な検討により、MAC-M Φ は、特に Th17 の成熟化の部分に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

ところで近年、M Φ は、様々なシチュエーションに合わせて、M1-M Φ (Classically activated M Φ) と M2-M Φ (Alternatively activated M Φ) と呼ばれる、それぞれ働きの異なる状態に分極化することが明らかとなってきている。

M1-M Φ は炎症性サイトカインを産生するタイプの M Φ であり、病原菌の感染時において、抗菌活性の増強に重要な役割を担っている。他方、M2-M Φ は、抗炎症性メディエーターを産生し、組織損傷反応の終息・組織修復に重要な役割を担っている。また、上記のサイトカインネットワークと同様に、宿主の感染防御機構において、これらの M Φ の働きにも時間的・量的なバランスが重要であり、M1-M Φ の長期的な誘導は組織障害を惹起し、病態を悪化させ、M2-M Φ の不適切な誘導は、感染に対する宿主の抵抗性を低下させる。

そこで、Th17 誘導増強能を有する MAC-M Φ がどのような性状の M Φ であるのかについて、骨髄細胞を分化誘導して得た M1-M Φ (BMD-M1) および M2-M Φ (BMD-M2) を対照として、標的 T 細胞の TCR 刺激による増殖応答に対する抑制活性や、IL-17 の産生誘導について比較検討を行った結果、MAC-M Φ は BMD-M1 に類似した細胞集団であることが認められた。しかしながら、M1-M Φ または M2-M Φ の分極化マーカーとして報告されている遺伝子の発現について調べてみると、MAC-M Φ は、BMD-M1 とは若干異なる遺伝子発現パターンを示しており、MAC-M Φ は、特異に活性化した細胞集団である可能性が示唆された。

本発表では、当教室でのこれまでの検討の成績を中心に、MAC 感染によって誘導される M Φ の性状と Th17 分化誘導との関係についてお話させて頂きたいと思う。

生菌抗腫瘍製剤から CpG DNA へ

山本 三郎 (日本 BCG 研究所 中央研究所)

世界人口の1/3が感染し、毎年300万人が新たに発症し、100万人が死亡する結核は、人類最悪の抗酸菌感染症である。結核に対する唯一のワクチンであるBCGはほとんど重篤な副作用を持たない安全なワクチンで、とくに乳幼児や子どもたちの結核性髄膜炎や粟粒結核など血行性・播種性の重症結核に対し有効で、きわめて高い予防効果が認められるが、成人肺結核に対する効果は限定的とされる。本稿では、BCGワクチンの抗腫瘍生菌製剤からその菌体成分であるCpG DNAが結核ワクチンアジュバントとして開発される現状を概説した。

1960年代後半から1970年代にかけ、結核の予防ワクチンであるBCGを使ったがんの免疫療法がOldやZbarらのマウス・モルモットによる研究、Mortonらのヒトメラノーマに対する治療、Matheらの小児白血病への臨床研究を含め幅広く検討された。これは結核ワクチンとして1920年代以来の使用経験から安全性が確認されているBCGワクチンをがんの免疫治療に適用しようと考えたものである。今日までにBCG生菌による膀胱がん療法はわが国をはじめとして世界中に定着している。その後、BCG菌体からの抗腫瘍活性物質単離が欧米を中心に行われ、わが国においてもTokunagaらは水溶性の抗腫瘍活性成分を得ることを試み、BCG菌体から得られた細胞質画分を精製した水溶性画分は98%が核酸(70%DNA、28%RNA)でMY-1と命名された。MY-1をモルモット腫瘍Line-10の腫瘍中に頻回投与すると腫瘍増殖は抑制され、またこの画分はマウス腫瘍(IMC、Meth A、B16、S1509a、MM46)に対しても増殖を抑制した。MY-1をDNase処理すると98%以上がRNAとなるが、抗腫瘍活性はほとんど失われる。それに対しRNase処理では抗腫瘍活性は増強された。このようにMY-1に含まれる抗腫瘍活性の本質はDNAであることが明らかとなり、さらにBCGをはじめとする細菌DNAはその塩基配列中のCpGシトシンが非メチル化で抗腫瘍活性・NK細胞増強活性等の免疫活性を示すのに対し、動物DNAのCpGはメチル化され、抗腫瘍活性やNK細胞増強活性を示さないことが知られ、世界で初めて細菌由来非メチル化CpG DNA(以下CpG DNAと記載)の抗腫瘍活性・免疫増強活性が確認された。

近年自然免疫の研究が進み、哺乳動物ではPAMPs(pathogen associated molecular patterns)に対応したToll-like receptors (TLRs)が存在し、PAMPs特異的自然免疫が形成されることが知られるようになった。審良らは、微生物等が体内に侵入するとき、TLRファミリーが細胞膜などにおける微生物認識の中心的な

役割を果たしていることを明らかにした。その中で逸見らはTLR9をクローニングし、それがCpG DNAのレセプターとしてその認識に必須であることを明らかにした。TLR9は小胞体(endoplasmic reticulum; ER)に存在し、エンドサイトーシスなどによって細胞に取り込まれたCpG DNAと直接結合して最初はエンドソームに、その後はライソソームに観察される。その結果MyD88がリクルートされて下流のシグナルが惹起される。CpG DNAによるIFN- α 産生はphosphatidylinositol-kinase (PI3K)の阻害剤やエンドソームの酸性化阻害剤によって完全に阻害されることから、PI3Kはエンドソーム内でのCpG DNAとTLR9との結合に関与し、CpG DNAとTLR9の結合体はエンドソームの酸性化によってなんらかの修飾や分解を受けること、またそのシグナル伝達にはエンドソームの成熟化が重要な役割を果たすと考えられる。

現行の結核ワクチンBCGの抗結核防御効果が成人においては減衰する可能性が指摘されている。この問題を解決する一環として、結核菌が産生するタンパク質抗原に免疫賦活CpG DNAをアジュバントとして利用し、追加接種する新しいブースターワクチンを企図し、ワクチン評価系を構築し、さらに構築した実験系を用いて新規ブースターワクチンの効果を検討した。すなわち結核菌タンパク質をCpG DNAと共にモルモットに投与し、ヒト型結核菌の噴霧感染に対する防御効果で評価した。PPDに対する遅延型皮膚反応(DTH)がみられない極微量のBCGであらかじめ免疫したモルモットに、ブースターワクチンとして組換え結核菌タンパク質とアジュバントとして非メチル化CpG DNAを3回皮下投与しブースター免疫とした。最終ブースター接種から3週間後にこれらのモルモットをBSL3内の噴霧装置で微量のヒト型結核菌(*Mycobacterium tuberculosis* H37Rv)を気道内感染させ5週後に各動物の肺・脾臓を採取、臓器乳剤を希釈して固形培地上で培養、3-4週間後に各臓器の残存菌数を算定し、ブースターワクチンの結核防御効果の指標とした。また肺・脾臓および肝臓の一部をホルマリン固定して切りだした切片をHE染色し病理学的観察を行った。噴霧感染による結核菌チャレンジに対し、ブースターワクチン免疫群においては結核菌防御能が認められ、また組織病理像はそれを支持するものであった。CpG DNAをアジュバントとした結核菌タンパク質抗原は結核免疫を増強するブースターワクチンとして有用である可能性が示唆された。

共同研究者：山本十糸子、林大介、前山順一、山崎利雄、松本壮吉、伊保澄子、後藤義孝、徳永徹、デービッド・マクマレイ

シンポジウム 18 肺結核の画像診断と診断技術の展望

座長の言葉

藤田 次郎 (琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学 (第一内科))
坂 英雄 (名古屋医療センター 呼吸器内科)

肺結核の診断は、病歴、身体所見、微生物検査、および画像診断などを用いて総合的に行うべきものであることはいうまでもない。もちろん最終診断は微生物検査、または病理所見であるものの、これを補助するものが画像診断である。近年、胸部高分解能CT (high-resolution CT, HRCT) の詳細な解析により、多くの呼吸器疾患において pathologic-radiologic correlation が確立し、HRCT 所見から病理所見を推定することが可能になってきている。また肺結核は人生を通じた慢性の感染症であるため、その病態に関する臨床的知識を持っていることが画像所見を理解するためにきわめて重要である。さらに肺の正常解剖に基づいた画像解析を行うことが肺結核を正しく診断するための重要なポイントである。

肺結核の病変を理解するには小葉 (lobulus) を一つの単位として、その中の構造を細気管支と関連付けて理解しておくことが重要である。小葉の大きさは指頭大である。肺結核の画像診断を行う際には、その病理所見を知る必要がある。結核の病理所見は肉芽腫であり、この肉芽腫形成により結核に特徴的な画像所見が形成される。特に重要な画像所見は Aschoff が 1924 年に結核に特徴的な病理所見として記載した acinar nodule と呼ばれる結節が形成する陰影である。この病理所見は、肺実質の最小単位である細葉 (大きさは 5-7 mm) 単位で病巣が進展することを示している。細葉性結節性病変 (acinos-nodos) とは Aschoff らが名付けた名称だが、特に増殖性細葉性病変が前述のように主として小葉辺縁に配列あるいは亜小葉内に同様な様相で集まった病巣である。

前述したように HRCT の導入により、肺結核の活動性の判定がある程度可能である。活動性の肺結核に特徴的な、画像所見として、細葉単位の病変 (特に辺縁のぼやけたもの)、すりガラス陰影、浸潤影、厚い壁を持った空洞、tree-in-bud appearance (小葉中心性分布の集合を木の芽と形容したもの) などがある。

肺結核の画像診断に際して、同じく抗酸菌感染症である肺非結核性抗酸菌症との鑑別も重要である。女性

で、かつ糖尿病などの基礎疾患がないとき、病変の分布が中葉・舌区主体であるとき、気管支拡張所見を認める際、などには肺非結核性抗酸菌症を考慮する。さらに結核菌が特有の画像所見を呈するには、その菌と宿主の生体反応の結果が複合されて画像所見として反映される。このため宿主の細胞性免疫が低下すると Th1 型反応が減弱し、肺結核の特有の病変である肉芽腫 (細葉性結節性病変) が形成されないこともしばしば観察される。すなわち肺の正常解剖に基づく部位診断、菌の種類と増殖メカニズム、および宿主の生体反応に基づいた総合的な病態画像診断を考慮することが重要である。

本シンポジウムでは、「肺結核の画像診断と診断技術の展望」をテーマとし、過去に結核蔓延国であった我が国において広く展開してきた「肺結核の集団検診の将来展望」に関する話題について、結核予防会診療所の畠山雅行先生に現状をお話しいただく。次いで「結核診療における胸部単純 X 線検査に関する課題」について、長良医療センター呼吸器内科の加藤達雄先生から読影のポイントを概説していただく。次いで「肺結核の胸部 CT/MRI/PET 所見」に関して、名古屋市西部医療センター放射線科の原 眞咲先生に概説していただく。画像診断で肺結核を疑い、活動性の有無を判定し、肺非結核性抗酸菌症との鑑別がある程度可能であったとしても、確定診断のためには、結核菌を証明すること、あるいは病理検体を得ることが必須であり、これを目的に、気管支鏡を実施することになる。肺結核の診断のための気管支鏡の役割に関して、「肺末梢孤立性病変に対する気管支鏡検査 (EBUS とナビゲーション)」というテーマで、岐阜県総合医療センターの浅野文祐先生に、また「気管支鏡による結核・抗酸菌症の診断 (気管支結核症例を含む)」というテーマで、国立病院機構沖繩病院の仲本 敦先生にお話ししていただく。

本シンポジウムを通して、結核の画像診断に関する理解が深まり、また新しい診断技術を学ぶことが可能になればと願っている。

集団検診の将来展望 — 撮影技術および読影技術を如何に継承すべきか —

畠山 雅行 (東京都結核予防会)

【はじめに】従来から集団検診（主に結核検診）で大変な威力を発揮した間接撮影（RP：Radiophotography）は縮小されてきております。その理由は関係者が一丸となって対策に取り組んだ結果として、結核罹患率の低下による結核集団検診の非効率化が生じたからと考えられます。そして、情報量がより多くて被曝量の少ない直接撮影（XP）に集団検診（肺癌検診を含む）も移行されていきました。ここ20年近くは、DR・CR・X線CTなどのデジタル化により情報量のさらなる増大が進みました。現在は従来のアナログ間接写真とは異なるものをデジタル間接写真として利用されている施設もあります。また、本邦におけるヘリカルCTの開発と臨床応用への努力により低線量化が実現されました。その中で、世界に先駆けて斬新な低線量X線CT装置を利用したCT肺癌検診（結核も発見）が開始され多数の施設に普及しております。最近ではMRIやPETCTを利用した胸部検診も開始されています。ただし、X線CT・MRI・PETCTなどは人間ドック・個別検診では問題はないと考えられ実施されています。ただしその前提は受診者に対する十分なインフォームドコンセントが実施されている事が必要不可欠です。一方、RCTを利用した有用性が十分とは言えないために行政が行う対策型検診では利用されてはいません。しかし、研究的な取り組みは本邦中心に米国でも行われています。さて、胸部の集団検診はとっくに曲り角を通り過ぎて将来展望をはっきりと示す時期となりました。これまでも政府をはじめ多数のガイドラインや意見が発表されております。今回シンポジウムの中で次世代に残すべき技術について提言し、不必要になった歴史的方法については何時までに本邦では終了するか言及し、新しい検診の方法も示したいと考えております。第89回日本結核病学会総会のシンポジウムでの講演内容が集団検診に関係される方々のご参考になれば幸いです。

【歴史と意義】昭和26年（1951年）に結核予防法の改正が行われ、全国民対象の年1回の健診が義務付けられました。間接撮影RP装置は短時間多人数撮影と移動容易可能であり集団検診の主役となり、間接写真が結核の早期発見・診断に大きな威力を発揮しました。その結果罹患率は改善されました。平成4年（1992年）の改正で翌年から小・中学校1年生の一律実施RPによる集団検診は全面廃止されました。その後はハイリ

スクグループに対するXPによる精密検査実施となっております。XP・X線CT・MRI・PETCTなどの意義については他の演者の方々が言及されます。

次世代に残すべき技術：①撮影技術（短時間多人数撮影・ポジショニング・呼吸条件・生殖腺防護）②読影技術（シュカステンの照度・読影室の明るさ・under reading・over reading・二重読影・比較読影）③フィルム評価システム（濃度・コントラスト・鮮鋭度・粒状性）④精度管理方法（検診装置の定期点検・検診バスの定期点検・機器更新・適正撮影技師数・適正読影医師数・医師診療放射線技師の適切な再教育）

【まとめ】現在の集団検診の目的は肺癌や結核などを適切に診断する事と考えます。早期発見・早期治療の結果受診者を助ける事と考えます。医師・診療放射線技師・機器開発者（メーカー）の三位一体が重要と考えます。なかでも適切な写真を製作する放射線技師の役割は近年さらに重要となっております。また、医師については集団検診の場合には問題があります。絶対的に読影能力が不足している場合や精密検査との区別ができていない場合などがあります。機器開発者（メーカー）については機器トラブル発生時の迅速な対応が望まれています。また、より短時間撮影可能で情報量が多くてその解析量の早い装置の開発やX線の低被曝化あるいは新たな被曝のない装置の開発が期待されています。

「不必要になった装置・方法については本邦では何時までに終了するか。」については私見ですので文字にするとご迷惑のかかる関係者もあると考えられますので、講演の中で触れたいと考えております。おわりに：新しい検診の方法についてですが、①集団である必要性の再検討と②実施主体の再確認と③受診者中心の健診の再認識の3つの要素が必要と考えております。

【謝辞】東京都結核予防会・結核予防会研究所・東京都予防医学協会・神奈川県予防医学協会・奈良市総合医療検査センター・奈良産業保健推進連絡事務所・管工業健康保険組合・聖霊福祉事業団・日本人間ドック学会・日本CT検診学会・日本対がん協会・国立病院機構奈良医療センター

故高瀬昭先生

結核診療における胸部単純X線検査に関する課題

加藤 達雄 (NHO 長良医療センター 呼吸器内科)

肺結核の診断における胸部レントゲンの歴史は古く、肺結核の胸部単純X線検査と病理所見の比較が画像診断の進歩につながった。近年の胸部HRCTによる結核画像診断の進歩により、胸部単純X線写真の意義は忘れられつつある。しかし、肺結核の診断の第一歩に胸部単純X線検査があることには変わらない。高齢者肺結核と医療施設内感染対策、生物学的製剤使用と潜在性結核の診断等の最近の課題における胸部単純X線検査の意義についても未解決な問題も多い。以下の日常の臨床において直面する課題・疑問について提示する。

①潜在性結核の診断における胸部単純X線検査

I G R A陽性で胸部単純X線検査で正常の場合に、CTを実施すると肺野に陰影を指摘でき、これらに対して標準療法を実施したとの報告がみられる。CTでのみ指摘可能な初期変化群と考えられる微細な病変に対して標準治療が必要か、費用対効果、被ばくの面より胸部単純X線正常者にCTを追加すべきか議論がある。

②高齢者肺結核診断における胸部単純X線撮影

院内感染対策として、高齢者の呼吸器疾患以外での入院時スクリーニングの胸部単純X線検査、精神科や高齢者施設等の長期入院・入所患者に対して定期的な胸部単純X線検査を勧める意見がある。また実施されても、陳旧性病変として評価され、診断が遅れる事例もみられる。

③高齢者肺炎と結核の鑑別における胸部X線検査の意義

陳旧性病変に新たに陰影が加わった場合には、CTを追加し活動性結核の所見の有無を確認することが望ましい。また、高齢者結核では胸部単純X線検査で空洞を認めないこと、下肺野に陰影をみるなど、結核を疑わせる所見が乏しい画像所見の場合がしばしばみられる。増加する高齢者肺炎患者に対して、積極的な喀痰抗酸菌検査の普及とともに、どのタイミングでCTを実施すべきか検討すべき課題である。

④胸部単純X線写真で線維性結節影(未治療の陳旧性病変)を認める場合の対処

1950年台よりわが国では抗結核治療が普及していることより、未治療の陳旧性病変をもつ年代は超高齢者に偏在している。維性結節影(陳旧性病変)を認める未治療の者に対するINH単剤治療の有効性は確立しているが、高齢者では副作用発現の問題もある。現実的には胸部X線検査での経過観察やCTでの活動性評価を行う場合が多いと考えられる。しかし、これらの患者に対して免疫抑制を来す治療実施する場合は、潜在性結核の治療が実施されることが勧められる。

⑤肺結核治療中、治療終了後の胸部単純X線検査

抗結核薬投与時の胸部単純X線検査について、「地域連携バスを用いた結核の地域医療連携のための指針」においては、治療開始時、1ヶ月目、治療終了時、および必要と考えられるときとされる。抗結核薬開始後に画像所見に悪化がみられる場合もみられるが、画像所見の悪化にて治療が無効と判断してはならない。また、治療終了後も(潜在性結核含む)、2年間の胸部単純X線検査による経過観察を要する。

画像による診断

原 眞咲 (名古屋市立西部医療センター 中央放射線部)

結核および非結核性抗酸菌症は現在でも日常臨床でまれならず遭遇する疾患であり、画像評価の際の鑑別診断においても恒に念頭に置く必要がある。

単純X線写真が診療の端緒となるのは当然ではあるが、世界中の保有台数の半分にも迫るCT装置を有する本邦では、ほとんど間髪を入れずCTが施行されており、CT画像所見評価の適否が重要な診療の分岐点になっている。以前、単純X線写真と精密検査としてのCTとの間の重要な位置を占めていた断層写真は、急激かつ全国的に広く普及したCTにより、役割を終えた感があったが、最近、デジタル技術を屈指した断層撮影である tomosynthesis が登場し、低線量撮影を武器に再度臨床に復活する気配を見せている。CTは重なりによる影響がないこと、また薄層像が獲られることより、単純X線写真より空間分解能が劣るものの、鑑別に有用な特徴をより正確に捉えることができる。濃度分解能については石灰化、脂肪、液体の鑑別は可能であるが、充実成分については造影剤を用いて初めて情報が得られる。

病変の内部構造を把握し鑑別につなげる点については、MRIの有用性が高く、適切な撮像法を使用することにより、軟骨性過誤腫、pneumocytoma、粘液産生腫瘍などとは異なる画像所見が得られ、日常の臨床でその価値を感じ取れる機会は決してまれではない。

FDG-PETが臨床応用されてすでに10年以上経過し、肺癌診療には必須の検査として汎用されている。欧米からの高い診断成績と比較して、本邦を含め、東アジアを中心とする結核蔓延地域あるいはヒストプラズマ症、コクシジオイデス症、プラストミセス症といった地域性の肉芽腫性疾患の蔓延地域では背景に存在する既感染例がまれでなく特に高齢者においては、マクロファージや炎症細胞への集積による偽陽例に悩まされることが多く、正診率低下という大きなpitfallとなっている。

画像評価の対象となる結核病変としては、1) 初感染結核：免疫が未熟な乳幼児、様々な要因で免疫が低下した患者、既感染率が低下している成人に生じ、初感染肺病巣+肺門リンパ節腫大を呈する、2) 二次結核、気道散布性結核：初感染結核から一定期間経過した後、宿主の免疫能低下に乗じて再度活動化する結核症である。成人結核のほとんどを占め、終末細気管支を中心として、S1, S2, S1+2, S6に乾酪性肉芽腫に

よるコントラストの強い、tree-in-bud patternを特徴とする分岐像を呈する。肉芽腫が軟化融解すると空洞を形成する。二次小葉を基本に1-2mm大の微細病変が集簇し、細葉性結節と呼ばれる病変も見られる。3) 粟粒結核：結核菌が様々な臓器に血行性播種を来し増殖した病態である。初感染に引き続きおこる場合と20年以上を経て発症する晩期播種型がある。全肺野にランダムな分布を呈する1-3mmの微細粒状巣である。経過が長い例では上部での密度が高くなる。4) 結核腫：小葉性乾酪巣またはその融合した病変で結核性肉芽腫が辺縁に、内部が乾酪壊死からなる病変である。孤立性病変であることも多く、肺癌との鑑別がしばしば問題となる。造影CTやMRIにより辺縁のみ造影される所見やMRIで乾酪壊死巣がT2強調像で低信号となる点が鑑別点となり得る。結核菌の証明が難しいことが多く、画像診断の役割が大きい。5) 乾酪性肺炎：滲出性乾酪性病変が急速に癒合・拡大し大葉性にまで至る均等な肺胞性病変を形成する。急性に免疫能正常な患者に発生する場合が典型的であるが高齢者や免疫低下例でも発症する。コンソリデーション内に広範な壊死巣を生ずることが特徴である。6) 気管気管支結核：気管・気管支壁が首座であり、単純X線写真では異常が捉えにくく、CTの役割が大きい。早期に治療すれば変形を来さないが、広範囲の病変あるいは治療の開始が遅れると、気管・気管支の変形狭窄が残存することになる。耐性菌の増加やHIVの蔓延による頻度が増加しているとされる。CTのMPR冠状断や矢状断により病変範囲の把握が有用と考えられる。7) リンパ節結核：初期感染でおこるリンパ節病変が治癒せず増大、さらには縦隔に進展する病態である。免疫抑制状態患者やHIV感染者の増加に伴い成人では増加傾向、一方、乳幼児では治療の進歩により減少している。画像上は壊死の強いリンパ節腫大の所見である。8) 非結核性抗酸菌症：Mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC)が増加している。中葉舌区主体の気管支拡張と気道周囲の小葉中心性粒状病変が特徴である。ヒト対ヒトへ感染しないことが結核との大きな差である。Mycobacterium kansasiiによる本症の画像所見は結核と類似することが知られている。

本シンポジウムでは、以上の画像的特徴について、症例を供覧しつつ解説する。

肺末梢孤立性病変に対する気管支鏡検査 (EBUS とナビゲーション)

浅野 文祐 (岐阜県総合医療センター 呼吸器内科)

感染対策の点から活動性肺結核に対する気管支鏡検査は極力避けるべきであるので、抗酸菌症に対する気管支鏡検査は、主に非結核性抗酸菌症に対して行われている。近年 CT の普及により、日常臨床で末梢孤立性病変に遭遇し確定診断を迫られる機会が増えている。多くは早期の肺癌を拾い上げることが目的で検査が行われるが、中には肺結核や非結核性抗酸菌症が診断されるケースもある。

末梢孤立性病変の確定診断方法として、経気管支生検、経皮生検、外科的生検がある。外科的生検の診断率は最も高いが、全身麻酔を必要とし患者への侵襲が最も大きい。経皮生検の診断率は90%以上であるが、合併症の頻度は高く、気胸の合併は15% (ドレナージ必要は6%)と報告されている。これに対して経気管支生検の合併症発生率は低く、日本呼吸器内視鏡学会が同学会認定および関連施設538施設に行ったアンケート調査 (回収率89.8%) では、末梢孤立性病変に対する合併症率は1.79% (気胸は0.63%)であった。このため日本では末梢孤立性病変の確定診断方法としては経気管支生検がファーストチョイスされており、上述の調査では1年間 (2010年) に、60,275件の気管支鏡検査が行われていた。

一方、末梢孤立性病変に対する気管支鏡検査の問題点は診断率の低さであり、American College of Chest Physicians (ACCP) のガイドラインでは2cm以下の病変の診断率は34%と報告されている。近年、末梢孤立性病変に対する経気管支生検の診断率向上の為に、新しい手技が臨床応用されている。一つはEndobronchial ultrasound (EBUS) で、病変部位から検体をより正確に採取する目的で使用される。具体的に

はRadial型の超音波プローブを病変に誘導し、病変を描出後に同部位から生検を行う。この方法は2010年のアンケート調査では19.6%の施設で行われており、2013年に発表されたACCPガイドラインでも推奨されている。もう一つは画像等を利用して気管支鏡等を病変まで誘導する方法で、Navigational bronchoscopyと称され、日本ではVirtual Bronchoscopic Navigation (VBN) が2008年から臨床導入されている。VBNはthin-section CTデータを基に、専用のシステムを使用して病変までの気管支ルートの仮想画像を作成、気管支鏡検査時に実像と対比表示して気管支鏡を目標まで誘導する方法である。同上のアンケート調査では11.9%の施設でVBNが行われていた。

我々はVBNの有効性を調べるために2つのランダム比較試験を行った。肺癌を疑う3cm以下の末梢孤立性病変194病変に対してガイドシース併用EBUSを使用して経気管支生検を行う際に、VBNを併用することにより診断率が67.4%から80.8%に向上し、検査時間も短縮されることを証明した。同様に334病変に極細径気管支鏡を使用してX線透視下に経気管支生検を行う際には、右上葉の病変、CTで肺野を3分割した際の外層の病変、正面写真で見えない病変でVBN併用により診断率が向上することが分かった。これらのスタディには各々19例、9例の抗酸菌症が含まれており、気管支鏡による診断は各々16例、6例でなされていた。

本シンポジウムでは、最近行われている気管支鏡検査を紹介するとともに、スタディに含まれていた抗酸菌症に関しても報告する予定である。

気管支鏡による結核・抗酸菌症の診断

仲本 敦 (NHO 沖縄病院 呼吸器内科)

肺結核、非結核性抗酸菌症の診断に関し、気管支鏡検査が特に重要となるのは、①喀痰、胃液検査で菌が証明できない場合の早期診断の手段、②気管支結核が疑われる場合の確定診断手段、③肺癌など他疾患の鑑別手段、などが想定される。さらに近年急速に広まっている超音波気管支鏡下針生検 (EBUS-TBNA) により診断された肺門・縦隔リンパ節結核の報告も増えている。当院症例の検討を中心に、結核・抗酸菌症の診断における気管支鏡の有用性について検討した。

まず、2008年6月から2012年5月までの4年間に当院で気管支鏡検査を施行した747例の内、画像所見などより肺結核または非結核性抗酸菌症が疑われるが、喀痰(胃液を含む)抗酸菌塗抹陰性、または喀痰が採取できなかったため、気管支鏡検査を実施した51例について検討した。男性32例、女性19例。年齢は16～82歳、平均56歳。胸写陰影は、粒状影や結節例が多く、広がり1～2の限局性陰影が多かった。細菌学的検査所見や臨床経過を総合した最終診断は、活動性肺結核が26例(51%)、非結核性抗酸菌症7例(14%)、その他が18例(35%)。最終診断が肺結核であった26例における気管支鏡検体の陽性率は、気管支擦過19%(5/26)、気管支洗浄液塗抹23%(6/26)、気管支洗浄液PCRは、26例中22例で検査されており陽性率は38%(10/22)、気管支洗浄液培養65%(17/26)。TBLBは10例で実施され矛盾しない組織所見が得られたのは40%(4/10)であった。擦過、気管支洗浄塗抹、気管支洗浄PCRの何れかが陽性であった症例は42%(11/26)で、これらの症例では、気管支鏡検査が結核の早期診断、早期治療開始に寄与した。また塗抹、PCRとも全て陰性であったがTBLBにて類上皮肉芽腫などの所見が得られ早期診断に有用であった症例も3例あった。可能な限り、擦過、気管支洗浄塗抹、PCR、TBLBと全ての検査を実施することが早期診断率の向上につながっていた。また気管支洗浄液の抗酸菌培養陽性率は、65%(17/26)であったが、この17例中、6例ではすべての喀痰抗酸菌培養が陰性であり、気管支洗浄液のみで菌が得られ、薬剤感受性検査が実施可能であった。続いて最終診断がNTM症であった7例について検討した。初期の喀痰抗酸菌検査陰性のNTM症例における気管支鏡検体の

陽性率は、擦過14%(1/7)、気管支洗浄塗抹71%(5/7)、気管支洗浄液PCR43%(3/7)、気管支洗浄液培養71%(5/7)。NTMの菌種の内訳はM.intracellulare57%(4/7)、M.avium29%(2/7)、M.kansasii14%(1/7)。肺非結核性抗酸菌症は近年、症例数の増加が指摘されている。しかし非結核性抗酸菌は環境中に広く存在し、また気道内でのコロニゼーションの状態を呈することがあることも知られており、その診断には注意が必要である。このような状況から日本結核病学会・日本呼吸器学会の肺非結核性抗酸菌症の診断基準(2008年改訂基準)でも気管支洗浄での培養陽性や肺生検の組織所見が重要視されている。

次に当院で気管支鏡にて診断した気管支結核症例に関し検討した。対象は1986年1月から2011年12月までの期間に経験した気管支結核症、27例。年齢は22～88歳、平均51.8歳。女性が20例(74%)と多くを占め、激しい咳嗽を呈する症例が多く、従来からの報告と一致する傾向であった。胸写所見では非空洞型が多く、また広がり1、2の限局性陰影の症例が多かったが、喀痰抗酸菌検査では85%で塗抹陽性であり、G3以上が65%、G7以上の症例も6例、23%あり感染源として重要と考えられた。受診の遅れは1～12ヶ月、平均2.8ヶ月、診断の遅れは平均2.3ヶ月で、診断までに半年以上経過した症例も3例あった。気管支鏡所見では、荒井分類のⅢb:隆起性潰瘍型が半数を占めていた。治療に関しては、全例で化学療法により5ヶ月以内に菌陰性化していたが、3例では無気肺が残存し、また1例では気管支狭窄部より末梢の肺炎を繰り返すため肺葉切除が施行された。

今回の検討にて、肺結核症例、非結核性抗酸菌症例全体の中では、気管支鏡検査実施例の頻度はそれ程高くないが、これらの疾患においては、菌を証明することが極めて重要であり、疾患の予後に影響する場合もある。早期診断、早期治療のため、どうしても気管支鏡検査を実施しなければならない場合があることが改めて確認された。一方、気管支鏡検査は患者にとって侵襲があり、医療従事者への感染のリスクや内視鏡の汚染のリスクも報告されている。気管支鏡検査の必要性の程度を考慮し、十分な感染防止対策を講じた上で検査を実施する必要もある。