

＜モーニングセミナー＞

肉芽腫と真菌症

（東邦大学病院 病理学講座）澁谷 和俊

座長（長崎大学病院）河野 茂

共催：アステラス製薬株式会社

モーニングセミナー

肉芽腫と真菌症

澁谷 和俊（東邦大学病院 病理学講座）

不勉強な学生であった自分は、真菌は、結核菌と同じく肉芽腫性炎の起炎性刺激因子として一纏めの知識として病理総論や感染症の試験をくぐり抜けてきました。今にして思うと、確かに健常宿主に対して肉芽腫を形成する真菌の一群は存在しますが、その頻度はそれほど高くはありません。ところで、深在性真菌症の大半は、日和見感染症として発症するため、免疫攪乱状態にある宿主に感染した場合には、肉芽腫を誘導する真菌でも肉芽腫が成立しません。換言すると、肉芽腫を誘導する真菌は、健常宿主にも感染するだけの病原性を持っていると言うことで、真菌の中では、比較的病原性の高いものが中心となります。我が国に於ける高病原性真菌の代表はクリプトコックスで、これ以外の真菌で健常者に肉芽腫を形成する真菌は全て海外の地域流行性真菌（輸入真菌）です。これらの中には、コキシディオイデス、マルネフェイ型ペニシリン、ヒストプラズマなどが含まれます。これらの真菌が気道を介して健常宿主に侵入すると抗原提示細胞により認識され、主に Th1 優位細胞間相互作用により、肉芽腫が形成されていきます。この過程は結核に酷似して

おり、HIV 感染による病変の修飾や治療による免疫再構築の様子もよく似ています。

肉芽腫ができたりできなかったりする時の要素はもちろん複雑ですが、菌の病原性、特に宿主に対する被認識能と宿主の感染防御能の減弱のパターンにより明解に説明できる場合もあり、本講演では肉芽腫の病理学的側面から、真菌症の病態について概説していきたいと思います。

肉芽腫は、Granuloma に附された新生物を意味するギリシャ語の語根、-oma を忠実に訳した医学用語とされています。先達は類上皮細胞の姿から、新生物と判断せざるを得なかったのではないのでしょうか。類上皮細胞は大食細胞の特殊な形態でゴルジ装置や粗面小胞体の発達により、ヘマトキシリン・エオシン染色では赤みを帯びた細胞質にみえてくるようです。更にインターフェロン γ の存在下で細胞質融合が亢進し、多核巨細胞が生み出されます。肉芽腫の一つ一つの要素と成り立ちについても、真菌との関わりを中心に考えてみたいと思います。

＜ランチョンセミナー＞

1. 多剤耐性結核の現状と今後

(結核予防会複十字病院) 尾形 英雄

座長 (長崎大学病院) 河野 茂

共催: 大塚製薬株式会社

2. T-Spot.TB の臨床応用について

(NHO 千葉東病院 呼吸器センター) 猪狩 英俊

座長 (大分大学医学部 呼吸器・感染症内科学講座) 門田 淳一

共催: オックスフォード・イムノテック株式会社

3-1. 核酸増幅法による結核菌定量の可能性

(結核予防会結核研究所 抗酸菌レファレンス部) 加藤 朋子

3-2. ガフキー陽性でも慌てないために

– 肺結核と肺非結核性抗酸菌症の見分け方 –

(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 (結核予防会結核研究所 抗酸菌部) 御手洗 聡

共催: ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

4. ガイドラインを用いた肺炎の診断と治療

(産業医科大学医学部 呼吸器内科学講座) 迎 寛

座長 (名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科) 長谷川好規

共催: 塩野義製薬株式会社

5. 肺MAC症診療のコツ

(NHO 東名古屋病院 臨床研究部・呼吸器内科) 小川 賢二
座長 (愛知医科大学 呼吸器内科) 山口 悦郎

共催：大正富山医薬品株式会社／アボット ジャパン株式会社

6. 超高齢社会における肺炎診療と予防のポイント

(大阪大学医学部附属病院 感染制御部) 関 雅文
座長 (埼玉医科大学 呼吸器内科) 金澤 實

共催：MSD株式会社

7. 抗菌薬療法 up date — キノロン薬の使い分けを含めて —

(東北大学加齢医学研究所 抗感染症薬開発研究部門) 渡辺 彰
座長 (NHO 東広島医療センター) 重藤 えり子

共催：第一三共株式会社

8. 多剤耐性結核菌の診断技術と治療戦略

(結核予防会結核研究所 抗酸菌部) 御手洗 聡
座長 (信楽園病院) 青木 信樹

共催：セフィエド合同会社

ランチョンセミナー 1

多剤耐性結核の現状と今後

尾形 英雄（結核予防会複十字病院）

結核は過去数十年の減少の後、1980年代後半に世界中で再流行し始め、現在まで世界の多くの地域で流行が続いている。2011年には新規患者数は870万人、死亡者数は140万人であった。わが国では年間2万人以上の新規患者の発生、2000人以上の死亡者が報告されている。

治療失敗例や不適切な治療は、MDR-TB [少なくともリファンピシン及びイソニアジドに耐性のある *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) 株による結核] 等の薬剤耐性結核の発現につながる恐れがある。薬剤感受性結核患者では90%を超える高い治癒率を達成可能だが、MDR-TB患者では最適な治療プログラムでも治癒率は50～70%であり、死亡率も25%と高いことが報告されている。近年では、さらにカナマイシンなどのアミノ配糖体およびフルオロキノロン剤にも耐性を示す超多剤耐性結核 (XDR-TB) も問題となっている。

通常、MDR-TB患者には副作用の多い「第2選択薬」を長期にわたり使用しなければならず、患者の大きな負担となっている。

MDR-TBは蔓延しつつあり、2010年には約29万人が発症し、世界の年間結核患者数の約3.3%を占めている。最新のデータでは、2008年にWHO欧州地域で第2選択薬の投与を受けたMDR-TB患者1,244例のうち、治癒した患者はわずか375例(30.1%)であり、多くの患者で死亡(19.5%)、治療の失敗(22.9%)、治療不履行(17.8%)が認められた。

複数のWHO加盟国においてMDR-TBとHIVの感染率に高い相関が見られており、結核患者がHIVに重感染すると活動性の伝染性結核を発症するリスクが30～50倍に上昇することは注目に値する。一方日本では、現在、年間110～120人の患者が発生しているとされている。MDR-TBは、その致死率の高さゆえにこれまで結核医療の重大な問題として取り組まれてきた。近年ではMDR-TB株の中に占めるXDR-TBの割合が諸外国と比べ、高くなっている。また、ここ数十年来MDR-TBの治療成績は改善されておらず、その原因としては、治療がより困難なXDR-TBの割合が高いこと、忍容性の問題や新たな耐性獲得等で既存の抗結核薬では十分な使用可能薬剤数が確保できないことが大きな要因と考えられている。

現在、世界の保健医療団体は、MDR-TBに対する更に有効な新規化学療法薬の緊急な必要性を訴えている。しかし、この高いアンメット・メディカル・ニーズにもかかわらず、新たな抗結核薬は45年以上も認可されておらず、新たな抗結核薬の臨床開発は行われてこなかった。

このような背景の中、近年いくつかの新規化合物の開発が行われるようになってきた。海外では既に上市された薬剤や申請中の薬剤もあり、今後これらの薬剤が使用可能となれば、長期にわたる治療に苦しんでいるMDR-TB患者への福音となると考えられる。本セミナーでは、多剤耐性結核の現状と今後について報告する。

ランチオンセミナー 2

T-Spot.TB の臨床応用について

猪狩 英俊 (NHO 千葉東病院 呼吸器センター)

活動性結核および潜在性結核診断キットとして T-Spot.TB (T-SPOT) が 2012 年 10 月に国内承認され臨床応用が進んでいます。

IGRAs (インターフェロン γ 遊離試験) といわれる結核診断キットとしてはクオンティフェロンが先行する形で臨床応用されています。「両者の違いは何か?」という問いに対して、何を目安の回答するかといえば、感度・特異度というのが一般的な指標になります。

Diel R (Chest 2010;137:952-968) らのメタ解析によれば、感度では、T-SPOT vs. QFT は 88% vs. 81% で T-SPOT のほうが高いとの結果が示されています。一方、特異度では、T-SPOT vs. QFT は 86% vs. 99% という結果が示されました。これに対して、T-SPOT は感度に優れているが、その代償として特異度が低いと考察しています。しかし、臨床試験を実施した場所や対象者によって結果に大きな差があることは否めません。結核高蔓延国なのか、低蔓延国なのか、臨床研究が実施された結核罹患率は、結果に大きな影響を及ぼす要因です。

日本で臨床応用するにあたって、「日本人を対象とした成績は」ということで臨床試験が実施されました。感度については、複十字病院・千葉東病院などの 6 施設で結核患者を対象に実施しました。結果は、T-SPOT vs. QFT は 99% vs. 95% という結果になりました。特異度については、千葉大学医学部附属病院で実施しました。結核感染リスクの低い若年集団を対象にリクルートを行い、さらに居住歴・接触歴などから結核高蔓延地域に居住歴がある者などを除外して、対象者を絞りこんだものです。結果は、T-SPOT vs. QFT は 99% vs. 99% という結果になりました。

国内臨床試験では、T-SPOT も QFT もともに感度・特異度に優れた検査であるといえます。感度・特異度については xx% という数値に集約されますが、臨床試験を確実に実施して、エビデンスを築きあげることが極めて重要であり、日本の臨床医学の基礎体力であると考えています。煩雑ではありますが、国内臨床試験を実施するにあたって、我々が踏んだ手順についても説明します。

千葉東病院は、結核の診療施設でもあります。リウマチ疾患に対する生物学的製剤を使った治療、慢性腎不全患者に対する透析・移植も行っています。

リウマチ患者 154 名に対して T-SPOT と QFT を実施した結果では、T-SPOT 陽性 7 名 (5.2%)、QFT 陽

性 6 名 (4.0%) という結果になりました。両者が一致したものは 5 名でした。判定不可は T-SPOT は 3 名、QFT は 6 名となり、QFT のほうが判定不可が多くでていました。リウマチについては、生物学的製剤やステロイド、免疫抑制剤が IGRA の結果に及ぼす影響についても検討しており、提示いたします。

慢性腎不全 42 名に対して T-SPOT と QFT を実施した結果では、T-SPOT 陽性 2 名 (4.8%)、QFT 陽性 2 名 (4.8%) という結果になりました。両者とも同一症例が陽性でした。判定不可は T-SPOT は 0 名、QFT は 4 名となり、QFT のほうが判定不可が多くでていました。

今後の症例蓄積が必要ではありますが、概して T-SPOT では判定不可が少なく、RA 患者や慢性腎不全患者のような結核発病リスクが高く、免疫抑制剤が処方されている患者でも診断ができていた可能性が示されました。また、QFT で判定保留とされた患者の T-SPOT の成績はすべて陰性でした。QFT の判定保留は日本独自の基準ではありますが、接触者健診で明らかに活動性結核患者との接触がある場合は陽性に準じて対応しています。このような通常臨床においては、QFT の判定保留は陰性と考えていいのでは、という結果であったともいえます。

T-SPOT と QFT を併用して実施した場合、両者の結果が異なる場合があります。当院でもそのような事例経験があります。IGRAs は活動性結核の診断の補助、潜在性結核感染の診断の補助という位置づけの検査になります。陽性にでたから優れている、陰性にでたから劣るという評価は短絡的です。「自分に都合のいい結果がでた検査は、いい検査」という方向に流れやすいところでもあります。幾つかの事例を提示し、一緒に考えてみたいと思います。

IGRAs と呼ばれる検査法の普及に対応するため、日本結核病学会の予防委員会では、「医療施設内結核感染対策について (H22)」、「クオンティフェロン® TB ゴールドの使用指針 (H23)」、「潜在性結核感染症治療指針 (H25)」、「Treatment Guidelines for Latent Tuberculosis Infection (H26)」と毎年のように国内外にむけて指針を発しています。臨床データの蓄積は、精度の高い診断、そして確かな診療に繋がります。私どもの IGRAs のデータも今後の蓄積が必要ではありますが、これまでにまとめた結果を中心に発表させていただきます。

ランチョンセミナー 3

核酸増幅法による結核菌定量の可能性

加藤 朋子（結核予防会結核研究所 抗酸菌レファレンス部）

抗酸菌群遺伝子診断薬「コバス[®]TaqMan MTB」および「コバス[®]TaqMan MAI」は、結核菌群あるいは MAC (Mycobacterium avium complex) に特異的な TaqMan プローブを用いることで、結核菌群および *M. avium*、*M. intracellulare* の遺伝子増幅と検出および鑑別を一度に行うことができるリアルタイム PCR 試薬である。具体的には PCR の過程において蛍光標識された TaqMan プローブが分解されることにより発する蛍光を 1 サイクル毎に測定し、その蛍光光度の測定値から定性判定を行っている。DNA 抽出に 30 分、測定に 2 時間 30 分と、迅速かつ特異的な遺伝子検査が可能である。

コバス[®]TaqMan MTB は結核菌の検出を目的とした定性試薬であるが、実際の検査機器であるコバス[®]TaqMan48 はリアルタイム PCR 法を測定原理としていることから、定量測定が可能であると考えられる。しかしながら、これまで定量性の検討は基本的にされてこなかった。そこで、コバス[®]TaqMan48 システムを用いて結核菌の定量性の検討を行った。結果として、コバス[®]TaqMan48 およびコバス[®]TaqMan MTB を用いて、結核菌の定量化ができること、さらにこれを利用して生菌特異的な結核菌の検出が可能であることを示した。

定量性の検討：結核菌 H37Rv を $10^7 - 10^8$ cells/mL に調整し、10 倍希釈系列を作成する。これをアンプ

リコア[®] マイコバクテリウム検体前処理試薬セット II を用いて DNA 抽出を行い、DNA 量の定量にはコバス TaqMan MTB を試薬として用いる。遺伝子のコピー数を陽性対照 ($5 \text{ copy}/\mu\text{L}$) と検体の Ct 値（立ち上がりのサイクル数）の差から比定量的に算出したところ、コバス TaqMan MTB は $10^7 - 10^2 \text{ copy}/\mu\text{L}$ において、良好な線形性を示した ($R^2 = 0.990$)。また、この定量値は $10^6 - 10^2 \text{ copy}/\mu\text{L}$ において、培養結果 ($R^2 = 0.982$) と一致していた。また、TaqMan MTB における Ct 値と喀痰塗抹陽性度および MGIT 培養陽性日数にも相関が認められている。

この定量性は生菌と死菌の判定にも応用可能である。我々は PMA (propidium monoazide) を用いた核酸増幅法による結核菌の生死判定法について既に報告しているが、結核菌 H37Rv 株および多剤耐性結核菌株を INH あるいは RFP 含有 7H9 培地で培養し、経時的に PMA-TaqMan MTB システムによる生菌数の定量を行うと、H37Rv 株の生菌数は、INH 及び RFP により増殖が抑えられ、day 2 および day 5 において低値を示した。一方、多剤耐性結核菌の生菌数は、INH あるいは RFP の効果が見られず、その変化は培養を含む対照と同様であった。TaqMan MTB は既に医療の現場で汎用されており、このシステムにより結核菌の薬剤感受性試験で迅速に結果が得られる可能性がある。

ランチョンセミナー 3

ガフキー陽性でも慌てないために - 肺結核と肺非結核性抗酸菌症の見分け方 -

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））

近年、呼吸器疾患の臨床現場において肺非結核性抗酸菌症（特に *Mycobacterium avium* complex によるもの、以下肺 MAC 症）の重要性が高まりつつある。一方、結核の院内感染などがマスコミに取り上げられることが多くなっていることも事実である。このため、臨床の現場では、喀痰検査にて、ガフキー陽性との結果を得た際、如何に対応するかが重要なポイントになる。肺 MAC 症の診断を確実にできるコツを学ぶことにより、ガフキー陽性でも慌てることなく、適切な対応が可能になる。ガフキー陽性でも慌てないためのポイントを以下に列記する。

- 1) 非結核性抗酸菌症の可能性を念頭におくこと
- 2) ガフキー陽性でもただちに結核専門病院に送るのではなく、PCR の結果を待てる状況かを判断すること
- 3) 患者の性別、基礎疾患の有無を考慮すること（女性で、かつ糖尿病などの基礎疾患がないときには肺 MAC 症を考慮）
- 4) 病変の場所は上肺野優位か、中葉・舌区主体かを判断すること（中葉・舌区主体であれば肺 MAC 症を考慮）
- 5) 気管支拡張所見を認めるか、否かを判断すること（中葉・舌区に気管支拡張所見を認めれば肺 MAC 症を考慮）

- 6) 小粒状影を認めるか、否かを判断すること（小粒状影が中葉・舌区主体であれば肺 MAC 症を考慮）

さらに肺 MAC 症をより深く理解するためには、その病型について熟知しておく必要がある。臨床的に重要な肺 MAC 症の病型としては、i) 線維・空洞型、ii) 結節・気管支拡張型、および iii) 免疫抑制患者に認められる播種型、などがある。それぞれの病型毎に、好発年齢、性別、基礎疾患（特に宿主の免疫状態）、臨床像、画像所見、臨床経過、および予後などを理解しておく必要がある。一方、病理像からは、画像所見では得られない生体反応を解釈することが可能となる。単純に肉芽腫の組織像、菌量、菌の分布からも生体の免疫応答は理解可能であり、また病巣に集簇している細胞の種類、および細胞に発現する様々な分子を解析することで、詳細な生体応答を捉えることが可能となる。さらに病巣内のリンパ球の位置関係を解析することで細胞間のクロストークを読むことができ、より立体的に病態を理解することが可能となる。

本セミナーでは、肺結核と肺非結核性抗酸菌症との鑑別を意識しつつ、両者の臨床所見、画像所見の差異、および肺 MAC 症の病型毎の病理所見などについて概説したい。

ランチョンセミナー 4

ガイドラインを用いた肺炎の診断と治療

迎 寛（産業医科大学医学部 呼吸器内科学講座）

肺炎は、死亡者数が年間約 12 万人を超え、2011 年には遂に本邦での死亡原因の第 3 位となった。今後も社会の高齢化に伴い肺炎の死亡率はさらに増加するものと予想される。現在、日本呼吸器学会から「市中肺炎」と「院内肺炎」、「医療・介護関連肺炎」の 3 つの診療ガイドラインが策定されている。

どのカテゴリーの肺炎においても、原因菌の把握が重要であり、各肺炎ガイドラインにおいてもこれまで行なわれてきたグラム染色、細菌培養、尿中抗原検索などが推奨されている。しかし、これらの既存の方法を用いても 30-40% の症例では原因菌が不明であり、培養を中心とした既存法では満足いくものではない。我々は、本学微生物学教室と共同で 16S rRNA 遺伝子を用いた網羅的細菌叢解析法という新しい手法を用いて市中肺炎、医療・介護関連肺炎における原因菌調査を行ってきた。その結果、これまで既知の原因菌に加えて、嫌気性菌や口腔内細菌（特にレンサ球菌）がこれらの気道感染の原因として重要な役割を果たしている可能性が示めされている。また、耐性菌を考慮す

べき医療・介護関連肺炎や院内肺炎では、喀痰から MRSA が検出された肺炎において、細菌叢解析の結果から約 3 分の 2 がコロニゼーションである可能性が示唆され、実際に抗 MRSA 活性を有しない抗菌薬で治療可能であった。治療に関しては市中肺炎では、原因菌が不明の場合は細菌性肺炎と非定型肺炎と鑑別の上で治療を行うことになっているが、細菌性では主に高用量のペニシリン系抗菌薬を用いることが推奨されており、カルバペネム系やキノロン系抗菌薬の耐性化に配慮したものとなっている。また、医療・介護関連肺炎では入院治療において耐性菌リスクがある群と無い群に分けて使用する抗菌薬が推奨されている。重症・難治性肺炎においては、PK-PD 理論を考慮して、カルバペネム系抗菌薬の高用量投与の高い有効性が期待される。

本会では、細菌叢解析法のデータを含めて肺炎診断の最新知見を紹介し、ガイドラインに基づく治療戦略について概説する。

ランチオンセミナー 5

肺 MAC 症診療のコツ

小川 賢二 (NHO 東名古屋病院 臨床研究部・呼吸器内科)

肺 MAC 症は、近年の罹患率あるいは有病率の増加によりどこでも見られるようなありふれた肺感染症となっている。しかしありふれた感染症にもかかわらずいまだ疾患治癒に導く決定的な方法がなく、さらに年間死亡者数が 1990 年の 158 人から 2010 年の 1121 人と激増していることもあり、本疾患にどう立ち向かうかが呼吸器科医の課題となっている。

本菌の感染経路はまだ確定したわけではないが、水回りや土壌に生息する環境常在菌であることから浴室などが疑われ、浴槽の出水口や排水口、シャワーヘッドなどから分離した菌とそこで生活している肺 MAC 症患者喀痰からの分離菌が遺伝子的に一致したという報告が増えている。さらにこの研究を進め感染源対策のエビデンスになることが期待されている。

日本結核病学会・日本呼吸器学会合同の「肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針 2008」は本疾患診断に関し誰にでも分かり易くすることをコンセプトとし、可能な限り簡略化したものになっている。そのため診断は比較的容易になった。しかしながら無症状の健診発見疑い例が増加しており、この場合確定診断のために気管支鏡検査が必要となる。自覚症状がなく悪性腫瘍も否定的ということから検査に消極的なケースも多く非侵襲的な肺 MAC 症診断の方法が求められていた。これに呼応し MAC 細胞表面に存在する糖タンパク脂質抗原に対する血清抗体測定キットが開発され、高い特異度を示すため補助診断法として活用されている。当院では、本検査で陽性であれば肺 MAC 症を強く疑うという考え方をしている。次回の診断指針改定の時には、本検査法の位置づけもある程度明確になっているものと思われる。

本疾患のマネジメントとして最も大変なのが治療である。「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012 改訂」が発表され、標準的な治療薬の組み合わせや使用量が示された。しかしながら治療期間も 18 ヶ月以上と長期にわたること、たとえ治療介入しても現在の抗菌薬では完治が望めないこと、薬剤に

よる副作用が多いこと、などを理由として診断された後も治療されず経過観察となるケースが少なくない。また数年の経過で急速に進行し呼吸不全状態にまで至るケースや、数年間は比較的進行が緩徐でもその後急速に悪化するケースも多く、診断後経過観察する場合には 3 か月に 1 回程度の定期的フォローをおこない病状悪化時には直ちに治療開始できるよう準備しておく必要がある。さらに治療開始時期がいつなのか、適切な治療期間がどれくらいなのかはいまだはっきりした指標がない。演者が中心となり全国の国立病院機構病院とおこなった共同研究において、特定の遺伝子挿入配列を持つ菌の場合、未治療で経過観察していると増悪しやすいという結果を得ている。すなわち感染菌の遺伝子タイプにより早期の治療介入が望ましい可能性が出てきた。また最近の長期観察研究で治療期間は 24 ヶ月～30 ヶ月に延長したほうが再発再燃するケースが少ないとの報告も見られ、従来よりも長期の治療期間が有効ではないかとの提案がなされている。加えて疾患コントロールの観点から外科治療の併用も重要度を増している。当院における手術症例を検討した結果、術後 1 年以上が経過した症例の再燃/再発率は 24.3% であった。再燃/再発群と非再燃/再発群との比較検討において統計学的有意差が認められたのは、1) 術後残存病変の有無 2) 術前治療期間 3) 術摘出組織の菌培養の結果、の 3 項目であった。また術中・術後に問題となる合併症は全例で見られず、安全に行いうる治療法であることが確認された。これらのことから、漫然と化学療法を継続するのではなく、手術適応がある症例に対しては出来る限り早期の手術が望ましいと考えられた。しかし、治療開始時期や治療期間の適正化と外科療法併用を行ったとしても、完治可能な疾患になるわけではないため、新薬の登場が強く待ち望まれる状況にある。現在その候補としてソリスロマイシンが浮上しており、概要をわかる範囲で説明する予定である。

ランチョンセミナー 6

超高齢社会における肺炎診療と予防のポイント

関 雅文（大阪大学医学部附属病院 感染制御部）

肺炎は、2011年に日本人全体の死因の第4位から第3位になり、特に高齢者における呼吸器感染症診療の重要性は明らかである。その中で、肺炎球菌は肺炎の原因菌の第1位であり、その治療やワクチンを用いた肺炎の重症化予防策は高齢者医療の中心となると言っても過言ではない。

近年は、高齢者や介護施設における医療・介護関連肺炎（NHCAP）の病態が認識されるようになり、わが国では2011年にガイドラインが発刊された。この中では、誤嚥性肺炎を中心とした病態とその治療戦略が示された。

誤嚥性肺炎に対する実際の対応は、社会背景の影響も含めて考慮する必要がある。抗菌薬の選択のみならず、経管栄養・胃ろうの適応、後期高齢者への過剰な集学的治療を再評価し、ワクチン接種など予防への取り組みや医師以外のメディカルスタッフの関与も重要となる。

一般に、肺炎の診療では、重症度分類「A-DROP」の利用が有用かもしれない。これは、Age（男性70歳以上、女性75歳以上）、Dehydration（BUN21mg/dL以上または脱水あり）、Respiration（SpO₂90%以下）、Orientation（意識障害あり）、Pressure（収縮期血圧90mmHg以下）の5項目の所見の重積数だけで重症度が判断できる簡便な指標で、入院させるかどうかの

判断に有用である。また、CRPも予後や治療選択の指標となりうる。

抗菌薬の使用に関しては、治療効果を高め、耐性菌出現を防止する意味で、もし抗菌薬治療が必要と判断したならば、短期間に高用量で治療することが望ましいとし、いずれの肺炎でも、抗菌薬の基本は比較的高用量のペニシリン系薬であろう。但し、高齢で慢性呼吸器疾患を持つ患者では、最初からキノロン系薬を使用することや、糖尿病などリスクのある高齢者のインフルエンザには抗インフルエンザ薬とマクロライド系薬の併用なども考慮すべきかもしれない。

さらに、インフルエンザと関連する2次性細菌性肺炎の合併も、誤嚥性肺炎や耐性菌性肺炎と同様、高齢者における重要な病態として考えられる。この際も前述のような抗菌薬使用の思想とともに、インフルエンザワクチンのみならず、肺炎球菌ワクチンの医療費削減や重症化予防効果が示されつつあるため、特に糖尿病などを有する高齢者にはワクチンを積極的に奨めるべきと考える。

今回は、現在の呼吸器感染症診療の現状や高齢者肺炎の特徴、抗菌薬治療の基本的考え方を概説するとともに、さまざまな報告が相次いでいるワクチンを中心とした予防的対応や、感染制御の重要性も紹介したい。

ランチョンセミナー7

抗菌薬療法 up date — キノロン薬の使い分けを含めて —

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）

ランチョンセミナー 8

多剤耐性結核菌の診断技術と治療戦略

御手洗 聡（結核予防会結核研究所 抗酸菌部）

一般的な結核の治療戦略は「多剤併用標準療法」であるが、これはあくまで多剤併用療法の中核であるリファンピシンとイソニアジドが感受性であることが前提であり、結核病学会がその指針で示しているように、どちらかに耐性を有する場合は治療戦略の変更を余儀なくされる。治療戦略の変更を考えなければならないという点ではピラジナミドも重要であり、少なくともこれらの薬剤に対する耐性を検出する技術は確保しておかなければならない。

では現時点でこれらの薬剤耐性を効率的に診断する技術にはどのようなものがあるであろうか。最も一般的・標準的と考えられているのは結核菌の治療反応性を基に設定した比率法であるが、言うまでもなく結核菌の発育に依拠しているため、全ての工程を液体培地で実施しても2週間以上の時間がかかる。こんなに時間がかかっては診断に至る以前に病態が悪化する可能性がある上、多くの他者に耐性菌を感染させてしまう可能性があり、感染制御・病棟管理上の問題が大きい。この場合必要なのは感度が高く迅速な検査法ということになり、それは少なくとも現在の比率法ではない。

現時点で最も迅速・効率的と思われる耐性検出法はやはり核酸増幅を基礎とする遺伝子変異の検出であろう。薬剤耐性のメカニズムが遺伝子レベルで解明されて以来、変異を検出して耐性を診断する方法は利用可能であったものの、工程が複雑であったり特殊な機器が必要であったりと、臨床で実践的に利用するにはややハードルが高かった。しかし最近では革新的なパッケージングによるキット化で、一般の検査室でも利用しやすくなっている。世界保健機関は最近これらの診断キットを精度データに基づいて推奨対象としており、具体的にはMTBDR_{plus} (Hain Lifescience, Germany) や Xpert MTB/RIF (Cepheid, USA) がこれ

にあたる。本邦では多剤耐性結核の有病率は極めて低いのであまり実感されないが、周辺国などでは多剤耐性結核は重要な問題となっている。本邦のように検査室が整備されていない地域も多く、そういった所では迅速・簡便な耐性結核診断システムには大きなインパクトがある。特にXpert MTB/RIFはそういった地域での多剤耐性結核診断のコアと位置づけられている。

これらの診断キットに共通するのは、リファンピシンの耐性を *rpoB* 遺伝子の変異をプローブで検出することであり、これまでに集積されているデータから感度・特異度ともに高く、信頼性が高いことが示されている。MTBDR_{plus} はイソニアジド耐性を検出することができるが、特に本邦では感度が不十分（70%程度）であり、あまり実用的でないと思われる。また本法では *inhA* のプロモーター領域に変異を持っているものの比率法では感受性とされる株も多く、ニューキノロンやピラジナミドを除いて他の抗結核薬では遺伝子診断の感度そのものがあまり高くないことから、診断プロセスとしてはリファンピシン耐性を遺伝子的に同定し、多剤耐性結核の推定の基に臨床的に対処しつつ、その他の薬剤については従来法（最近では液体培地による二次薬の感受性検査も可能）で検査を行うのが一般的と思われる。日本は長期にわたる抗結核薬使用の歴史があることから耐性パターンも様々であり、適切な治療内容の確定（オーダーメイド化）のためには正確な薬剤感受性検査は必須である。

今回のセミナーでは耐性結核の迅速診断と治療戦略上の有用性、あるいは問題点について現時点での総合的な評価を試みる。

＜アフタヌーンセミナー＞

1. 抗酸菌核酸増幅検査の展望

(大阪府結核予防会大阪病院 診断検査部) 松本 智成

座長 (旭川医科大学病院 呼吸器センター) 大崎 能伸

共催：東ソー株式会社

2. COPD 治療の目指すべきゴール

ー「今」と「未来」を見据えた治療戦略ー

(滋賀医科大学 呼吸器内科) 中野 恭幸

座長 (名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学) 新実 彰男

共催：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

3. QFT 測定値の捉え方

QFT 接触者健診 ー 10 年の経験から

(福井保健所) 宮下 裕文

座長 (福井大学医学部 看護学科) 石崎 武志

共催：日本ビーシージー製造株式会社

アフタヌーンセミナー 1

抗酸菌核酸増幅検査の展望

松本 智成（大阪府結核予防会大阪病院 診断検査部）

結核診断のゴールドスタンダードは菌の培養による検出である。培養による抗酸菌の検出により菌同定検査、薬剤感受性検査へと一連の抗酸菌検査の流れが始まる。抗酸菌とくに結核菌と他の一般細菌の培養法の大きな違いは、一般細菌培養は数日以内に培養結果が出るのに対して、結核菌は増殖速度が遅いが故に培養日数が数週から月単位を要する事である。この遅さ故に核酸増幅検査が結核診断では一般細菌と比較して特に有用になってくる。

核酸増幅検査の利点は迅速に結果を判定出来る事であり、おおむね1日以内に結果がでる事がほとんどである。しかしながら、1回1回独立に検査できない試薬で、ランニングコストが高いが故に検体をまとめて処理した方が良い場合が有り施設によっては週に数回しか検査を行わない場合も有り注意を要する。

核酸増幅検査の検出感度は、培養検査のそれと同等かやや劣ると言われている。そのため原則として塗抹陽性となった検体を核酸増幅検査にて結核菌かその他の抗酸菌かを調べる。

核酸増幅検査の欠点としては、生菌・死菌の判別が出

来ないという点、リファンピシン以外の薬剤感受性検査の信頼性が低い点があげられる。この為に核酸増幅法検査は初期の診断時にのみに用いられ治療効果判定には用いられない。また、現時点では核酸増幅法による薬剤感受性検査の信頼性が乏しいため必ず培養検査も同時に行い、さらに感受性検査を行うようにする。現在4種類ほどの核酸増幅検査法が利用可能でありさらに増える見込みである。今後どの核酸増幅法を選択法が重要になってくる。核酸抗酸菌増幅検査の工程には、検体前検査、核酸抽出、増幅／検出の工程がある。それぞれの検査法において、各工程において優劣が存在するため施設の目的にあった検査法を導入する。抗酸菌核酸増幅検査法の将来的な目標であるが、完全に培養法にとって変わる事である。すなわち死菌生菌の区別、ならびに主要な抗結核薬にたいする遺伝子変異検出による薬剤感受性の予測である。また、技術的な課題として喀痰をそのまま前処理することなしに全自動で検査ができることが目標となる。

このセミナーでは、医師、看護師、検査技師に必要な核酸検査増幅法の知識を述べていく。

アフタヌーンセミナー 2

COPD 治療の目指すべきゴール
— 「今」と「未来」を見据えた治療戦略 —

中野 恭幸（滋賀医科大学 呼吸器内科）

COPD は癌・循環器疾患・糖尿病と並び、2013 年からの第2次健康日本21に取り上げられた。

健康日本21は、「生活習慣病の予防を目的とし、その大きな原因である生活習慣を改善する運動」と定義されており、COPDは「肺の」生活習慣病から「真の」生活習慣病となった。第2次健康日本21によって設定されたゴールは、COPDの認知率の向上である。未だ診断率の決して高くないCOPDにとって、このゴールは容易なものではないが、最も重要なことの1つである。しかしながら、決してこれだけで満足してはいけないゴールでもある。なぜなら、健康日本21にとりあげられている他の生活習慣病のゴールは死亡率の減少や合併症（新規透析導入患者数）の減少であり、我々はCOPDの認知率の向上のみで満足することなく、COPDによる死亡率の減少にまで介入していく姿勢を持つべきである。

昨年改定された日本呼吸器学会「COPD 診断と治療のためのガイドライン 第4版」では、まさにこの点に触れている。ガイドラインでは、管理目標として、①症状およびQOLの改善、②運動耐容能と身体活動性の向上および維持、③増悪の予防、④疾患進行の抑制、⑤全身併存症および肺合併症の予防と治療、⑥生

命予後の改善、を挙げている。

COPDの安定期治療は、禁煙、薬物療法、呼吸器リハビリテーションなどに分けられるが、すべての治療において重要なのは上述の管理目標を達成することである。この管理目標は大きく分けると「今」の症状を改善することと、「未来」のリスクを軽減することである。中でも今回のガイドライン改定のポイントの一つが「増悪の予防」である。COPDの増悪は患者の日常活動、疾患進行のみならず、生命予後にも悪影響を与えることが明らかとなっている。したがって増悪は起こさせないことが重要であり、今回の改定でも、以前の「増悪予防と治療」から、今回の「増悪の予防」へと変更された。また、近年では薬剤も進歩し、治療介入によって生命予後も改善することが明らかになっている。

これまでに、COPDの薬物治療戦略を考える上で非常に重要ないくつかの大規模臨床試験が行われてきた。これらの試験によって、吸入デバイスの選択、増悪の抑制、生命予後の改善など、我々医療従事者が考慮すべき問題が明らかとなってきた。本セミナーでは、これら的大規模臨床試験を整理し、COPD治療のゴールをどのように目指していくかを総括したい。

アフタヌーンセミナー 3

QFT 測定値の捉え方
QFT 接触者健診 — 10 年の経験から

宮下 裕文（福井保健所）

2004 年にクオンティフェロン TB-2G（以下 2G）を用いての接触者健診を行う機会を得てより、2011 年にクオンティフェロン TB ゴールド（以下 3G）に移行したが、クオンティフェロン（以下 QFT）を用いて健診を行うようになって 10 年が経つ。2G から 3G への変化は、その測定原理においては同等であるが、1 つ抗原（TB7.7）が増えたこと、また TB 抗原採血管には 3 種類の抗原が塗布してあること、および採血後直ちに反応が始まる可能性があると言う点において、2G よりも感度が上昇することが期待された。

一方で 2G の時にはなかった 3G の操作性、すなわち採血管の温度管理、採血方法、採血管の振り方等の手技に注意が必要となった。2G から 3G への移行の時期に全国的に高い陽性率、判定保留率に関心が集まっていた。

本県においても 200 人規模の接触者健診で、接触度合いと矛盾する陽性者が見られた。原因を追求した結果、健診対象者に検査用採血管を事前に配布し検査を行ったため、採血管が採血までに規定の温度を超えて保管されていた事がわかった。さらに採血管の振り方など複数の採血実施者間の手技のばらつき等、アッセイに入るまでの種々要因が影響し、陽性率 10.04%、判定保留率 20.5% となった事案があった。

採血管の保管や手技のばらつきが原因で本事例が発生したことから、3G の再現性に関しては系統誤差、偶然誤差の混入は 2G に比すると高くなると推察された。2013 年には採血管のエンドトキシンの混入によりメーカー側からリコールもあったが、これらの導入初期の混乱を経て、採血から測定までの精度管理は厳格化され、手技も標準化されてきた。

それでもなお QFT の【抗原刺激血漿の測定値－陰性コントロール値】（以下、測定値 A とする）は「個人内変動の要因」を内包するため、再現性に影響を受ける。この点については、2G での接触者健診時、QFT の Follow-up を 2 年間で複数回行えた 46 名のデータを得た。その中で QFT の測定値 A の経時的な変化を観察できた。今回のセミナーでは、この変動の様子を共有したいと考えている。ややもすると、「陽性、判定保留、陰性」の定性的な判定にのみ捉われがちであるが、それは測定値 A が 0.35IU/mL を超えたか、0.1IU/mL を超えなかったかを意味するのみで、0.34IU/mL になると判定が変わったと驚くことになる。臨床現場で使用する肝炎や HIV 等の検査結果が、感染機会も無く短期間で判定が変わることは

ないため、職員検診などで QFT の判定結果が短期間で変化すると大変戸惑うことになる。QFT については測定値 A の経時的変動を加味する視点が必要になる。さらに QFT の数値データの経時的変動を知るにあたり、国外で盛んに論じられている conversion、reversion 及び gray zone に関する諸家の報告は有用性が高いと考える。

QFT が臨床活用されて以降、「陽性、判定保留」については多くの議論がなされて来たが、今回はあまり論点に挙がらない「陰性」の評価を取り上げてみたい。現行の接触者健診は接触直後と、2～3 ヶ月後の 2 回もしくは 2～3 ヶ月後の 1 回の QFT で「感染疑い」を拾い出している。多くの場合、少なくとも 2～3 ヶ月後の QFT で測定値 0.1IU/mL 未満の陰性は、その時点で「感染なし」と見なしている。この「陰性」には、接触直後の結果が、「陽性」または「判定保留」（測定値 0.1IU/mL 以上）から 0.1IU/mL 未満に変化した者と、「陰性」（0.1IU/mL 未満）2 回の nonconverter が含まれる。2G の使用時期にはカットオフ 0.35IU/mL で 0.5% 程度の割合で陰性者からの発症があるとされ、特に高感染性患者の接触者健診で陰性者から発症が見られたとされた。3G に切り替わってからの全国成績は了知していないが、海外のレビューでは 3G のカットオフ 0.35IU/mL で陰性的中率は高いとしている。日本での「陰性」判定基準は 0.1IU/mL 未満であることから、さらに陰性的中率が高いことが期待できる。少なくとも当保健所で実施した接触者健診の範囲では、健診後 2 年以内で 3G の測定値 0.1IU/mL 未満の陰性者からの発症者は、現在までのところ経験していない。これは、「クオンティフェロン TB ゴールドの使用指針」に基づき、感染評価を 2 ヶ月後より 3 ヶ月に近い時期に遅らせたことや、免疫未成熟や不全が危惧される事例への疫学優先の感染評価も寄与している可能性もある。「陰性」判定の者には、発症危険性の含みを与えるものの、短期にその後の観察から外すことは「瞥見診断」に近い。それゆえ 2 年間の発病をターゲットにした陰性的中率が、2G より 3G で更に高率なら LTBI スクリーニングを行う立場としては朗報であり、Tb 患者における特異度以上に重要な関心事である。

IGRAs は今後更に改良され、発展していくであろうが、現在までの経験を、市井のいち QFT ユーザーの立場から QFT 測定値の捉え方をまとめ、御参集の先生方のご高察を仰ぎたい。

＜イブニングセミナー＞

1. 感染症診療における Molecular diagnosis の意義

ー結核菌ならびに非結核性抗酸菌を中心にー

(長崎大学医学部 臨床検査医学講座) 柳原 克紀

座長 (九州大学大学院医学研究院 呼吸器内科学分野) 中西 洋一

共催：ホロジックジャパン株式会社

2. 肺結核症と慢性肺アスペルギルス症

(結核予防会複十字病院／結核研究所) 倉島 篤行

座長 (NHO 近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター) 鈴木 克洋

共催：ファイザー株式会社

イブニングセミナー 1

感染症診療における Molecular diagnosis の意義
—結核菌ならびに非結核性抗酸菌を中心に—

柳原 克紀（長崎大学医学部 臨床検査医学講座）

最近の遺伝子検査は、分離菌株の迅速な同定だけでなく、検体から直接、微量な病原体を検出・同定する際や培養が難しい微生物の検出・同定検査としても使われている。核酸増幅法は、迅速かつ高感度で検出できるため、発育が遅い結核菌の検出には極めて有用である。

しかしながら、現状の病院検査室において遺伝子検査を実施するとなると、検体の前処理から核酸の抽出・増幅・検出までの作業に、熟練した検査スタッフの確保が必要となる。また、測定項目ごとに装置が分かれているため装置への初期投資がかかることや機器の設置スペース確保の克服すべき問題がある。病院で遺伝

子検査を実施するためには簡便性・自動化・費用対効果などの様々な問題が解決されなければ、なかなか外注から院内検査に移行できない。最近開発された新しいシステムは、「生化学・免疫検査分野での装置と同様な自動化を遺伝子検査室で可能とする」をコンセプトとし、今までの遺伝子検査装置が抱えていた様々の問題点を克服する可能性がある。

私たちの施設では、結核や非結核性抗酸菌の検出・同定に遺伝子検査を積極的に用いて、診療や研究に貢献している。自験例を紹介しながら、Molecular diagnosis の意義や将来展望について、お話ししたい。

イブニングセミナー 2

肺結核症と慢性肺アスペルギルス症

倉島 篤行（結核予防会複十字病院／結核研究所）

肺アスペルギルス症は依然容易ならない疾患である。通常の細菌性疾患に多くの薬剤は98%以上の有効率を示し、結核症でさえ標準的な化学療法で98%が治癒に至る。しかし肺アスペルギルス症に対してはどのような抗真菌薬もその有効性は70%に達しない。我々が棲息する空間は常に真菌に満ち満ちている。ある検討によると通常空間には平均的に「 $10^9/\text{m}^3$ 」以上の胞子が存在するとされる。人の肺が真菌密度においてこの空間と均衡しているとすると人の肺内には常に約 10^6 個の真菌胞子が浮遊しておりむしろ何故真菌症にならないのかこそが問題にされるべきである。我々は常に無数の真菌を能動的に殺傷する中で生存している。このような観点から考えると、肺結核症と肺アスペルギルス症の課題は古典的ではあるが、振り返って見る

価値が大いにあるだろう。1960年代の英国の研究は2.5cm以上の結核症後遺空洞を有する544例の4年間追跡からその約17%に肺アスペルギルス症が成立することを明らかにした。私は結核症が治癒し画像上最も改善したときの遺残空洞仮想容積を算出し、その総容積が肺アスペルギルス症発症と平行かどうか検討した。概ね相関はあるが係数は低い。何故なら原点近くで、つまり空洞容積が少なくても早期に発症する一群があるからである。これはおそらく宿主因子のみでは解明できないと思われる。では時系列的に肺結核症後遺空洞にどのような現象が生起していくのだろうか？それらを画像経過で追跡し慢性肺アスペルギルス症の成立過程検討を紹介する。