

〈教育講演〉

1. 医療施設内における結核感染対策の実際

(愛知医科大学大学院 医学研究科 臨床感染症学) 三嶋 廣繁

2. 抗酸菌治療と paradoxical response

(大阪府結核予防会 大阪病院) 松本 智成

3. 結核制圧における保健医療の重要性

～大阪市西成区での取り組み～

(大阪市保健所 感染症対策課) 松本 健二

4. 多剤耐性結核は克服できるか？

(国立病院機構 東京病院 呼吸器センター) 永井 英明

5. NTM 診療マニュアルの概要と臨床への応用

(慶應義塾大学 医学部 感染制御センター) 長谷川直樹

6. 抗結核薬によるアレルギー性副作用にどう対応するか

(国立病院機構東広島医療センター) 重藤えり子

7. 抗酸菌感染症と慢性肺アスペルギルス症

(埼玉医科大学 感染症科・感染制御科) 前崎 繁文

8. 肺結核診療のピットフォール～結核を見落とさないための Tips ～

(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) 佐々木結花

9. 免疫低下宿主における抗酸菌感染症の診断と治療

(JCHO 東京山手メディカルセンター 呼吸器内科、
東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター) 徳田 均

教育講演1

医療施設内における結核感染対策の実際

三嶋 廣繁 (愛知医科大学大学院 医学研究科 臨床感染症学)

結核疑いの患者が発生した場合、個室隔離が原則であるが、確実な空気予防策が可能な陰圧個室がない場合の対応について相談を受けることが多い。陰圧室がない場合には原則として、結核と確定診断された患者の管理は難しいが、受け入れ先病院が決定されるまでの期間、基礎疾患が重篤で受け入れ先病院が見つからない場合などの場合には、病棟の端の個室を利用して、1時間に6～12回の換気を実施し、可能であればHEPAフィルター付の空気清浄機（医療用）も用いて空気を処理せざるを得ない。

しかし、それ以外にも具体的な対応について、しばしば質問を受けることも多い。本講演では、最近我々が受けた質問とその回答を紹介することにより、私に与えられた役割を果たしたい。

「患者に使用する血圧計や聴診器は専用にした方がいいか。また、使用後の消毒はアルコールによる拭き取りでよいのか。」結核は空気感染であるので、血圧計や聴診器などは、他の患者との共有は可能である。ただし、すべての患者への対応として、結核対策というより一般的な感染対策として手指消毒は必須である。

「清拭時は、他の患者と同じタオルを使用してよいか。」

結核は空気感染であるので、他の患者との共有は可能である。タオルなどを専用のものにする必要はない。

「結核患者の家族から患者の下着の洗濯をどのようにすれば良いのかと聞かれたがどう答えればよいか。」患者から排出された蛋白が混入している排液に消毒薬を入れても効果が期待できないことから通常の手洗いだけでよいと答えることで十分と考える。

「使用したオムツはビニール袋に入れて、他患者のオムツと同様に焼却することでよいか。」排泄物やゴミの処理に関しては、他の患者と同じでよい。

「使用済みのN95マスクの処分方法は焼却が必要か。」血液などに汚染されていなければ一般ゴミとして取り扱うことで十分である。N95マスクに付着した結核菌が感染源になることはないと考えてよい。

「結核患者に使用した吸引瓶は排液後に、消毒液による洗浄は必要か。」結核患者に使用した吸引瓶は、排液後洗浄のみで十分であるが、洗浄時にはエアロゾルを作らないように静かに洗浄することが重要である。蛋白が混入している排液に消毒薬を入れても効果は期待できないことも洗浄のみで良いという回答を支持するものとする。

「結核患者退室後の清掃は、洗浄後の噴霧が必要であるか。また、清掃後の放置時間は通常と同じ2時間でよいか。」結核患者退室後の清掃は一般病棟と同じで良く、結核患者と言っても、特に、厳重な対応は必要ない。

教育講演2

抗酸菌治療と paradoxical response

松本 智成 (大阪府結核予防会 大阪病院)

2012年の世界で最も売り上げがあった薬の1位にヒュミラ、2位レミケード、3位のアドエアにわずかに届かず4位にエンブレルと3つの日本で使用可能な生物学的製剤がその上位をしめ、現在関節リウマチ等の治療において生物学的製剤を抜きに語れない状況になった。

生物学的製剤は、人為的に作成された抗体もしくは受容体制剤であり主にサイトカインのシグナル伝達を阻害し生理活性を発揮する。

しかしながらサイトカイン活性を阻害する為に免疫力を低下させ感染症、悪性腫瘍の発生が危惧されてきた。特に抗TNF製剤による結核発症は2001年のKean等のN. Engl. J. Med.発表以来注目をあび様々な対応法が検討されてきた。その中でも生物学的製剤投与前の結核感染スクリーニング法、さらにINHによる生物学的製剤投与時の潜在性結核治療法（予防内服法）は大きな成果である。しかしながら問診、IGRA、画像診断によるスクリーニング法で問題がなくても生物学的製剤投与後に結核発症例が存在する事、さらにPMDA医薬品副作用データベース（JADER; Japanese Drug Event Report Database）で2004年から年度別結核報告例数をみると2012年度までに408例（重複症例を含む）が結核発症しており、しかも13人が死亡していることを考えると解決済みの問題ではなく今後さらに予防法、解決法を検討を有し呼吸器科医、感染症専門医にとってもさけて

通れない問題である¹⁾。

特に、死亡例では粟粒結核発症にともなう paradoxical responseによると思われる死亡が目立つ。Paradoxical responseとは生物学的製剤投与時に結核発症した場合に、生物学的製剤を中止し抗結核治療を行うと本来は良くなるはずなのに逆に悪化する現象である。山村雄一等は、死菌を含めた結核菌に対する免疫反応が結核空洞形成に関与することを見だし、paradoxical responseは過剰な結核菌体成分に対する免疫反応と言われている。現在、生物学的製剤、MTXは活動性結核に対して添付文章上禁忌であり結核発症時には両者を中止することが推奨されている。しかしながら paradoxical responseを誘発させ治療困難になり場合によっては死に至る場合もある。対応法は、積極的なパルスを含めたステロイド投与もしくは生物学的製剤の再投与である。また、結核発症時に生物学的製剤を中止するのが本当に妥当かも検討しなければならない問題である。

1) Tomoshige Matsumoto, The Incidence and the Number of Death Reports of Tuberculosis during the Treatments with Biologics in Japan. *Journal of Infectious Diseases and Therapeutics*, 2014, 2, p4

教育講演3

結核制圧における保健医療の重要性
～大阪市西成区での取り組み～

松本 健二（大阪市保健所 感染症対策課）

1) 大阪市と西成区の結核発生動向平成23年の大阪市結核罹患率（人口10万対）は41.5（1,109名）で、平成13年の82.6に比べると、ほぼ半減しているが、いまだに全国結核罹患率17.7の2.3倍であり政令指定都市、都道府県の中で最も高い。大阪市は24区からなるが、結核罹患率は均一ではなく、平成23年の区別罹患率は、西成区が199.6（242名）と突出して高かったが平成13年の405.9からはほぼ半減した。その他、罹患率50.0以上の区は浪速区53.8、大正区53.8の2区で、その他の区は50以下で、最も低い城東区は22.4であった。大阪市の結核患者はホームレスの占める割合が高く、平成20年までは10%を超えていたが、その後徐々に低下し、平成23年には6.7%となったが、それでも全国で最も高く、区別では西成区21.1%が最も高い。西成区だけで大阪市のホームレス結核患者の68.9%を占めていた。西成区の中でも特にあいりん地域の結核罹患率が高い。あいりん地域では10年前に比べると、新登録患者数は336人から128人、罹患率は1120.0から426.7へと、あいりん地域における結核対策の推進により大きく減少したが、いまだに罹患率は全国の24.1倍であり、さらなる対策の強化が必要である。大阪市では、結核対策基本指針を策定し、結核対策に取り組んでいる。第一次が平成13年からの10年間、第二次が平成23年からの10年間であり、ともに結核罹患率の半減を大目標に掲げた。第二次の基本施策は以下の5項目である。1. 適正な結核治療の推進2. 早期発見・早期治療の徹底3. 予防の徹底4. 情報の収集、調査、分析、評価、還元5. 人材の育成

2) 大阪市西成区の結核患者に対する主な対策

1. 患者発見の強化—あいりん健診：昭和48年より検診車（間接撮影）による健診を月1回実施していたが、平成18年よりCR（Computed Radiography）検診車に変わり、その場でただちに結果を伝えることが可能になったため、発見した結核患者のほとんどを医療機関につなげることが出来るようになった。さらに月3回に増やしたため、受診者数は1000人台/年から平成18年以降は3000人/年以上を保っている。受診者の内訳はホームレスが半数近くを占め、結核患者発見率はここ5年で0.6から1.1%と高率であり、中でもホームレスからの発見率が高かった。

2. 適正な結核治療の推進—あいりんDOTSとふれあいDOTS：大阪市ではあいりん地域の結核患者に対する服薬支援をあいりんDOTS、あいりん地域以外の服薬支援をふれあいDOTSと呼ぶ。あいりんDOTSは平成11年より開始し、大阪市結核対策基本指針では、全結核患者を対象に、週1回以上の服薬確認が80%以上を目標とした。週1回以上の服薬確認は、ここ5年で78.7～92.5%とばらつきはあるが平成23年は90.2%であった。一方、ふれあいDOTSは平成13年より開始し、喀痰塗抹陽性肺結核患者の週1回以上の服薬確認は、ここ5年で84.8から91.8%と上昇した。大阪市の治療失敗・脱落中断率（中断率）は全国よりも低く、平成22年は大阪市の4.0%に対し、全国は6.4%であった。あいりんの中断率も全国より低下したが、ホームレスだけを取り上げると全国よりも高く、平成22年では大阪市全体と比べて2倍以上悪かった。西成区、特にあいりんに多くを占めるホームレス結核患者433例（平成19～21年）の分析では、治療中断48例のうち74%が自己退院であり、その後、行方不明となることが多かった。地域DOTSにつながった患者のDOTSタイプ別では週5回以上の服薬確認を実施している患者が65%と最も多く、週1回以上が29.1%、月1回以上が5.8%であり、DOTS未実施者はなかったが、それでも服薬中断率は9.7%と高率であった。

まとめ

1. 大阪市の結核罹患率は高く、中でも西成区は飛びぬけて高い。さらに、西成区の中でもあいりん地域はホームレス結核患者の多くを抱え、罹患率は低下傾向にあるがそれでも極めて高い。

2. あいりん地域における結核健診は一定の成果を上げたが、依然、患者発見率が高く、結核健診の拡充が必要である。

3. 服薬支援の強化により、治療成績の改善を認めたが、西成区に多くを占めるホームレス結核患者等では、依然、治療成績が悪いため、さらなる支援の充実が必要である。

○西成特区構想におけるあいりん地域を中心とした結核対策の拡充について結核健診の強化、服薬支援の充実、医療体制の確保の3つを中心に結核対策の拡充を行っている。

教育講演4

多剤耐性結核は克服できるか？

永井 英明（国立病院機構 東京病院 呼吸器センター）

イソニアジド（INH）とリファンピシン（RFP）の両剤耐性結核を多剤耐性結核（multidrug-resistant tuberculosis: MDR-TB）という。その中で、さらにフルオロキノロン耐性および3つの注射薬（カナマイシン、アミカシン、カプレオマイシン）の少なくとも1つに耐性の結核を超多剤耐性結核（extensively drug-resistant tuberculosis: XDR-TB）という。WHOによれば2013年の世界における新規結核患者数は900万人であり、結核による死亡者数は150万人であった。新規MDR-TB患者数は48万人であり、21万人が死亡している。2008年～2013年の新規結核患者におけるMDR-TBの比率は変わっていない。XDR-TBは100カ国で認められ、全体でMDR-TBの9%を占めている。2011年には40カ国で1269名のXDR-TBが診断されたが、治療の成功は284名（22%）に過ぎず、438名（35%）が死亡した。結核療法研究協議会によると、日本のMDR-TBは、初回治療では1997年：0.8%、2002年：0.7%であり、既治療では1997年：19.7%、2002年：9.8%であった。結核の統計2014」では2013年のMDR-TBは、初回治療で0.4%、既治療で3.7%であった。幸いMDR-TBの増加はみられていない。MDR-TBを克服するためには、作らないことと広げないことが最重要である。耐性菌を作らないようにするためには、新規結核患者の治療を治療指針に沿って確実にを行い、完遂することである。それには患者の理解と協力が必要であり、DOTS（服薬確認療法）を行う等の医療者側からの積極的なアプローチが求められる。薬剤感受性検査を必ず行い、適切な抗結核薬を選択しなければならないのは当然である。MDR-TBの拡大を防ぐためには、患者を早期に発見し、隔離し、治療を行うことであるが、そのためには結核菌の迅速な感受性検査は必須である。従来の感受性検査では長期間を要してしまい、その間に適切な治療薬の選択と感染対策が遅れ、感染を広げてしまう可能性がある。迅速な耐性検出法として、核酸増幅を基礎とする遺伝子変異の検出を行う検査法が開発されている。結核治療の

key drugであるRFP耐性が早期に診断できれば、治療と感染対策に大きく寄与できる。RFP耐性に強く関連するrpoB遺伝子の変異を検出する方法が開発されており、その一つであるXpert MTB/RIF（Cepheid, USA）はその簡便性からWHOも途上国での使用を推奨している。MDR-TBの治療に対しては新薬の開発が必要であり、RFP出現以降に承認された抗結核薬はなかったが、2012年に米国でベダキリンが承認され、2014年に日本ではデラマニド（DLM）が承認された。DLMは多剤耐性肺結核のみの適応であり、肺外結核の適応はない点に注意が必要である。副作用としてQT延長がある。DLMの使用に当たっては乱用による耐性化を防ぐために、使用予定症例の適格性の審査が行われている。日本結核病学会治療委員会はDLMの使用指針（結核89：679-682, 2014）を公表しているのを参照していただきたい。効果が期待される他の薬剤としては、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、リネゾリドがある。MDR-TBの治療は難渋するが、感受性検査の結果を見て治療薬を選択することが原則である。日本結核病学会治療委員会（結核医療の基準の見直し—2014年 結核89：683-690, 2014）は感受性がある薬剤のうち4～5剤を選択し、使用できる薬剤数が不足する場合には、DLMも選択肢に入るとしている。1剤の追加（変更を含む）は禁忌である。アミノグリコシドの使用は原則として最大6カ月間とするが、その他の薬剤はできるだけ継続し、治療期間は菌陰性化後18カ月間とする。多剤耐性結核においては化学療法のみではなく外科治療も検討すべきである。同委員会は、MDR-TBの治療は、結核治療経験が豊富な専門家が関わり、さらに以下の条件も満たす医療機関で行われるべきであるとしている。(1) 感染性がある間の病室として感染防止のための設備（陰圧病室など）がある(2) DOTを確実に実施している(3) 外科治療が可能か、可能な施設と緊密な連携がとれる 以上のような作らない・広げない対策をとることにより、MDR-TBを克服できるものと考えている。

教育講演5

NTM 診療マニュアルの概要と臨床への応用

長谷川 直樹 (慶應義塾大学 医学部 感染制御センター)

結核罹患率は感染症法による管理下で算出され、緩やかながら確実に減少している一方で、非結核性抗酸菌症は公衆衛生学的に感染症としての報告義務がなく、臨床現場では増加傾向にあることが実感されてきたが、全国規模の疫学調査は2007年に旧診断基準に基づき非結核性抗酸菌症研究協議会が実施したものが最後であった。しかし、翌2008年には、2007年に米国胸部学会(ATS)と米国感染症学会(IDSA)が合同で発表した肺非結核性抗酸菌症に関する診療ガイドラインを参照して日本結核病学会と日本呼吸器学会の合同作業により策定された我が国の診断基準が発表された。それは従来の固形培地だけを用いる診断基準と異なり、症状の有無を問わず画像所見と呼吸器系検体からの菌検出(喀痰なら2回、気管支鏡下で採取された検体なら1回培養にて菌検出)の2項目よりなる世界で最も簡素な診断基準となった。この改訂の理由の一つとしては固形培地に加えて、次第に普及した液体培地を用いる培養法を診断基準に反映させることであったが、液体培地により結核菌だけでなく非結核性抗酸菌の発育支持力も向上した。このほど2014年に厚生労働省の非結核性抗酸菌症に関する研究班により2008年の診断基準を用いて実施された全国疫学調査によれば肺結核性抗酸菌症の罹患率は2007年に比べて約3倍で、結核の罹患率を凌駕していることが判明した。起因菌としてはMACが最多であるが、昨今の遺伝子解析技術のめざましい進歩により新種の発見もあいつぎ、現在約150菌種にのぼる。それと共に人に感染症を惹起する菌種もますます増えている。菌の同定にはかつて用いられた生化学的な手法は用いられなくなり、遺伝子診断が一般的になってきた。しかし、新種の発見やさらなる亜種分類やその臨床的重要性が指摘されるようになったものの、一般的な微生物検査室で実施可能なキットの開発は遅れている。さらに薬剤感受性検査法も米国のCLSI(米国臨床検査標準化協会)が2011年3月に従来国際的に用

いられてきた方法を改訂し感受性試験での使用培地の変更が必要になってきたが我が国にはキットはない。環境中に常在しており皆暴露を受けながら、感染、発病する者がそうでない者とはどこが異なるのか、病態の進行や重症度と関連する因子は何か、本疾患の病態における微生物側の要因および宿主側の要因は何か、など未解決の問題も多い。また診断されても必ずしも治療開始の適応にはならず、経過観察が妥当と思われる症例もある。治療の中心はマクロライドを含む多剤併用療法であるが、治療介入時期、継続期間についても定まった見解はない。また空洞を有する例や非可逆的な構造破壊を伴う気管支拡張症を伴う例には外科治療も考慮される。さらに生物学的製剤の注意すべき重要な合併症として感染症が挙げられているが、特に非結核性抗酸菌症合併例には生物学的製剤が基本的に禁忌とされている。特に生物学的製剤の効果が著しいものの肺非結核性抗酸菌症と類似した画像所見を呈する場合がある関節リウマチにおいてはしばしば使用にあたり難しい判断に直面することがある。このような今日の背景を受け、今回、日本結核病学会編にて『非結核性抗酸菌症診療マニュアル』が出版された。非結核性抗酸菌症に関しては結核のように多数の症例を対象とした質の高い大規模臨床研究に基づくエビデンスはほとんど無く、ガイドラインには至らないが、日本結核病学会の非結核性抗酸菌症対策委員会の委員長の下、各委員に執筆をお願いし、各自の豊富な経験と文献検索に基づき疫学、診断および外科療法を含む治療、などについて臨床上的様々な問題を解決するための実践的なマニュアルとなっている。本講演では、今回発売された診療マニュアルを紹介しながら、非結核性抗酸菌症の臨床上のポイントをまとめたい。さらに、非結核性抗酸菌感染症の臨床現場において多くの医師が抱く疑問をあげ、その現状を御伝えしたい。

教育講演6

抗結核薬によるアレルギー性副作用にどう対応するか

重藤 えり子（国立病院機構東広島医療センター）

結核の標準治療において、副作用のために薬剤の変更が必要になることは少なくない。アレルギー性の反応としては薬疹、薬剤熱が代表的であるが、肝障害、その他多様な症状もありえる。これらは、いずれの薬剤も原因となる可能性があり、また結核治療では多剤併用が必須であるため原因薬剤を特定しにくい。標準治療ができない場合の薬剤選択や必要となる治療期間を考えると、副作用があるからといって安易に薬剤を中止・変更することは避けるべきであり、結核治療と副作用への対応に困難な判断を迫られることが多い。多様な副作用に関して指針は作成しにくい状況であるが、これまでの経験や知見から妥当と考える対応を述べる。

【抗結核薬による症状か】アレルギー性反応としては発疹、発熱をはじめとして肝障害、血小板減少、白血球減少、稀には間質性肺炎、間質性腎炎もみられる。特に発熱に関しては他の感染症・疾患や結核の初期悪化など鑑別を要する状態は多い。薬剤アレルギーかどうかの判断には症状とその発現時期、経過が最も参考になる。薬剤によるリンパ球刺激試験（DLST）も参考になるが陽性率は50%前後であり、陰性であっても原因薬剤でないとはいえない。

【どのような時には薬剤を中止すべきか】副作用と思われる症状があっても重度でなければ治療継続しながら観察を行うことも必要である。皮疹であれば、一過性または軽症のまま経過することも多いので、抗アレルギー剤を併用するなどしながら経過をみる。全身に拡大・重症化する傾向があれば（特にスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）等）中止する。その際に原因薬剤を特定することは困難であり、原則として全剤中止する。

発熱の場合には、他疾患をほぼ除外できかつ自覚的に苦痛が大きければ中止する。血小板減少症（急速に5万/mm³未満となった場合RFP）、間質性肺炎、間質性腎炎の場合も直ちに中止し、原因と考えられる薬剤が推測できればその再投与も行うべきでない。

【結核治療の再開はどのようにするか】薬剤中止後症状

が軽減すれば、原因である可能性が低い薬剤から1剤ずつ開始する。原因薬剤であれば通常再投与後数日以内に再現するので、概ね5日経過後症状悪化がなければ次の薬剤を追加する。薬剤毎にこれを繰り返して症状再発がなければ、最後まで使用しなかった1剤が原因である可能性が高いと考える。結核の場合には多剤併用が必須であり治療薬の選択肢も少ない。特にRFPが使用可能か否かはその後の結核治療への影響が大きい。原因薬剤の特定ができない場合には、RFPから開始、次いでINHというように、必要度の高い薬剤から開始するのがよい。また結核が重症であって治療の緊急性が高い場合には、使用していた薬剤を中止後、未使用の薬剤を開始することも検討する。LVFXは比較的副作用が少なく抗菌力も強いので使用しやすい。菌量が多い場合には出来るだけ1剤の使用は避け、やむを得ない場合も1剤の期間は2週間内にとどめる。治療期間（実質的薬剤使用期間）はRFPを含む2～3剤以上が使用出来れば9ヵ月、RFP（およびRBT）が使用できない時には治療期間は18ヵ月以上必要となる。

【減感作をすべきか】RFP およびINHは結核の治療において柱になる薬剤であり、可能な限り使用するよう努力すべきである、この2剤については再投与で症状が再現した時、および当初からアレルギー性副作用の可能性が高いと判断される場合には減感作を行う。学会の指針では、1剤ずつ25mgから開始して3日ごとに倍量とすることを勧めている。減感作中に症状が再現する場合には通常は使用をあきらめる。その他の薬剤については、通常量またはやや少量から開始し症状再現があれば原因薬剤と考えるが、代替薬があれば減感作は行わない。

【対応に困った時、使用できる抗結核薬が不足するとき】判断できない時には専門家の意見を求めることも必要である。重篤なアレルギー反応のために使用可能薬剤が2～3剤以下の場合には、当面は化学療法を行わない選択もありえる。

教育講演7

抗酸菌感染症と慢性肺アスペルギルス症

前崎 繁文 (埼玉医科大学 感染症科・感染制御科)

肺アスペルギルス症は、その病態から慢性型、急性型(侵襲型)、アレルギー型に大別される。慢性型は、肺の器質的病変にアスペルギルスが腐生することによって生じる。それに対して、急性型(侵襲型)は、アスペルギルスの組織侵襲が病理学的特徴とされる。しかし、実際の臨床では、両者を確実に鑑別できる方法は存在しない。肺アスペルギルス症の病型区分としては、現在の世界的なコンセンサスとしては、単純性肺アスペルギローマ(SPA)、慢性進行性肺アスペルギルス症(CPPA)、侵襲性肺アスペルギルス症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の4つに分類される。その中で、慢性肺アスペルギルス症はSPAとCPPAとされ、CPPAはSPA以外に慢性壊死性肺アスペルギルス症(CNPA)と慢性空洞性肺アスペルギルス症(CCPA)はある。この両者の大きな違いは、CNPAが、Bindreらによって病理学的に定義された病型であり、基本的に組織侵襲を伴うものであるが、一方、CCPAは、Denningらによって臨床的に定義された病型であり、組織侵襲を伴わない。病型の定義の面からは、これらを明確に区別する必要があるが、臨床的には鑑別困難な症例も多く、我が国で2014年に発刊された「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」では、1ヶ月以上の経過で、臨床症状、画像所見の増悪を認め、抗真菌薬治療が必要な病型、すなわちCNPAとCCPAを統合した疾患群を慢性進行性肺アスペルギルス症(CPPA)とし、その診断および治療につ

いて概説されている。肺抗酸菌症は、慢性肺アスペルギルス症の基礎疾患として、最も多く経験され、SPAは肺結核の遺残空洞内に典型的な菌球(fungus ball)を認める特徴的な画像所見を呈する。しかし、近年では肺結核患者の減少により、今後はこのような典型的な画像を呈するSPAの症例は少なくなると考えられる。その反面、非結核性抗酸菌症(NTM)の患者数は疫学的な研究からも、近年明らかに増加傾向を認め、今後はNTMに合併した慢性肺アスペルギルス症の増加が懸念され、臨床的にも両者の合併例の報告が散見されつつある。慢性肺アスペルギルス症の治療としては、SPAでは外科的切除が第一選択であるが、残存肺機能から手術適応がない症例には、長期の経口抗真菌薬の投与が行われる。CPPAの治療では、我が国のガイドラインでは第一選択薬としてmicafungin(MCFG)とvoriconazole(VRCZ)が推奨されている。しかし、MCFGは点滴静注で投与するために、長期の治療には適していない点があり、また、VRCZは、rifampicinなどの抗結核薬との相互作用の問題から、抗酸菌症との合併例においては使用困難な症例もある。いずれにしても、慢性肺アスペルギルス症を完治できる抗真菌薬は存在しないため、治療後も長期の経過観察が必要となり、寛解と再燃を繰り返しながら徐々に悪化する予後不良の疾患である。

教育講演8

肺結核診療のピットフォール～結核を見落とさないためのTips～

佐々木 結花（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）

【はじめに】肺結核は呼吸器疾患患者数の中で比較すると患者数は多くない。肺結核の主な主訴は、咳嗽、発熱、喀痰、胸痛、等であるが、咳嗽を主訴とする疾患は、急性上気道炎、急性気管支炎、肺炎、気管支喘息等、多数存在している。また、高齢者が多くを占めるが、食欲不振、倦怠感などの呼吸器外症状を訴えられる場合も多い。

肺結核患者が発生した時にプレスリリースをされる場合、なぜ受診時気がつかなかったか、という質問があるが、初診の診察だけで肺結核を疑うことはかなり難しい。問診から検査を行う必要があるかを見分けるためには、何が必要であろうか。症状、症状期間、重篤感など様々あげられても、初回の診察のみでは判断しがたい。結核の主たる症状は咳嗽、喀痰、発熱等があげられるが、全ての呼吸器感染症に共通する症状であるため、問診から胸部画像検査、喀痰などの検体採取に移行するポイントが非常に不明瞭である。

診断の遅れは、検査開始の遅れと初回の検査成績から結核を診断しきれず様子を見てしまうという2要因から成り立っている。呼吸器症状が2週間以上続く患者に対して、あるいは処置後再び悪化が認められるような患者には、胸部画像所見を、呼吸器以外の症状が続き原因不明の発熱がある場合も呼吸器感染症を鑑別診断にあげていただく、ということが画像所見を行う目安となるが、非常にあいまいであることは否めない。

【診断の遅れの現状】診断の遅れ（doctor's delay）は、患者が受診してから診断されるまでの期間を指す。結核の統計2014から診断の遅れについて引用すると、診断の遅れが登録された初回治療喀痰塗抹陽性肺結核患者6831例中、期間不明を除外した6281例において、4533例（72.2%）は2週間以内に診断され、5280例（84.1%）が1か月以内に診断されている。しかしこの成績は2000年の同様な統計では1か月以内の診断は82.9%であり、若干の改善はみてもほぼ変わらない。2013年には受診時呼吸器症状を有した症例は74.1%に過ぎず、16.4%の患者は呼吸器以外の症状を訴え、症状

のなかった症例も9.4%に存在したこと、肺結核の典型的な画像と言われる空洞を有する患者が45.3%と半数に満たなかったことが影響している可能性がある。

【画像所見】肺結核の単純X線所見は、日本結核病学会結核診療ガイドラインから引用するが、結節影、小粒状影、浸潤影、空洞、石肺化、肺門リンパ節腫脹、無気肺、胸水、胸膜肥厚など、どの疾患でもとりうる所見である。胸部異常影を認めた場合は検体採取となるが、喀痰採取を忘れてはならない。最近、誤嚥性肺炎を繰り返している患者で、いつも誤嚥によるものだからと喀痰採取を行わず、入院後改善が悪く数週間後に喀痰検査を行って肺結核と診断される事例が続いている。肺炎は起炎菌の確定が重要であり、感染症発症時には検体採取を積極的に行っていただきたい。

【喀痰検査】喀痰検査は喀痰の質に左右される。喀痰は良質のものを得るために、深呼吸させ喀出させるが、この喀出時には菌も同時に外気に飛ぶため、可能なら喀痰採取専用のブース等で行っていただきたい。喀痰は3回採取し、核酸増幅法による迅速検査を併せて行う。喀痰を自覚している患者以外は喀出困難であり、高張食塩水吸入による誘発痰、あるいは胃液の採取も考慮する。また、便検体の有用性が報告されている。

【補助診断の解釈】Interferon release assays (IGRAs) の汎用化により、診断に難渋した場合、IGRAs陽性を理由に紹介される事例がある。IGRAs陽性は感染の有無の確認であり、いつ感染したか、現状の感染症が結核であるかを示すものではない。また、80歳以上の高齢者の既感染者は約50%であるが、感染からの年数や免疫能で疑陰性化する場合もある。やはり検体採取による診断を第一に考えていただきたい。

【結語】本邦は未だ初診で重症な結核患者が来院する、中蔓延状態が継続している。診断の遅れは生じる。それをいかに短期化するのか、が、重要であり、過去の事例を学び、経験として積み上げていくことが重要であろう。

教育講演9

免疫低下宿主における抗酸菌感染症の診断と治療

徳田 均

(JCHO 東京山手メディカルセンター 呼吸器内科、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター)

従来、さまざまな免疫低下状態において、抗酸菌感染症、すなわち結核症、非結核性抗酸菌症（NTM症）が、発症しやすいばかりでなく、その病像もまた一般人のそれと異なり非定型的であることはよく知られてきた。悪性腫瘍（特に血液疾患）、HIV感染者、糖尿病、腎不全（透析中）などについて、従来よく検討され、記述されてきたところである。しかし近年、全く新しい型の免疫抑制治療が登場し、この領域に新たな問題を提起している。新しい治療とは、関節リウマチ、クローン病などの難治性免疫性炎症性疾患において、その炎症を起こす主要なサイトカインや分子が明らかにされるなかで、それらを標的にこれをピンポイントでブロックするいわゆる生物学的製剤が治療の場に導入され、そのめざましい治療効果でまたたく間に広がる中で、その重大な合併症として、これら抗酸菌感染症が新たな姿を現しつつあるのである。本講演では時間の関係もあり、主にこの新しい免疫抑制治療、生物学的製剤投与下に起こる結核症、非結核性抗酸菌症の病像とその治療にまつわるいくつかの問題を論じたい。現在我が国では10をこえる生物学的製剤が市販されているが、その多くはTNF阻害薬で、その他にIL-6阻害薬、T細胞共刺激分子阻害薬などがある。これら生物学的製剤が標的とするサイトカイン、分子は、また宿主の感染防御免疫においても重要な役割を果たしており、この阻害は様々な感染症を発症しやすくすることは理論的にも予測されていたが、抗酸菌感染症においても同様で、予想通り、あるいはそれを上回る深刻な事態を引き起こしつつある。結核症は欧米など結核の低蔓延国においては一般人口の数倍、東アジアなど中蔓延国においては初年度数十倍の率で発症した。直ちに対策が取られ、発症の大部分は内因性再燃であるとの判断に基づき、LTBIの発見、そして治療に力が注がれた。その結果、発症率は低下し、問題は山を越えたかに思われた。しかし最近になって、適切な抗菌治療にもかかわらず死亡する例が多発し、新たな問題となっている。死亡に至る理由についてはまだ十

分解されていないが、欧米では、結核発症に際してTNF阻害薬を含む免疫抑制薬が中止された場合、元々その宿主が持っているながら抑えられていた強い免疫反応が再び亢進し、結核菌との間で激しい炎症を起こす、いわゆる免疫再構築症候群がその本態ではないかとの説が提唱されている。我が国でも、まだ正式の報告はないが、その様に考えられる自験例を提示しつつ、このような不幸な例を無くするにはどうすれば良いかを考えたい。NTM症は我が国で増加を続け、重大な問題となっていることは周知の通りであるが、生物学的製剤治療下のRA患者においても多発しており、その発症率は、米国の疫学的報告によれば、RA患者で2倍、そこに生物学的製剤が加わると実に10倍に上るとされる。実際我が国の生物学的製剤市販後全例調査（RA患者）でもほぼ同様の数字である。リウマチ領域では、NTM症を合併した場合、その治療が困難であることから、生物学的製剤の投与は原則禁忌とされてきた。しかし最近の検討により、RAの病期の進んだ、まさに生物学的製剤を必要とする患者においてNTM症が多発することが明らかとなり、治療の適応について改めて専門家レベルでの検討が行われた。その結果、生物学的製剤投与下にNTM症を発症しても治療予後は必ずしも不良では無いこと、またNTM症の8割を占めるMAC症、その中でも結節・気管支拡張型は比較的予後が良好であること、生物学的製剤の投与そのものがMAC症の予後不良因子であるとのエビデンスは我が国では見出されていないこと、などを根拠に、全身状態が良いなどさらにいくつかの条件を満たすMAC症で、治療の必要が切実である場合に限って慎重投与を認めるとの指針の改変が行われた。一方一般に治療反応性が良いとされる*M.kansasii*症は、RA患者においては現在のエビデンスでは予後は不良であり、合併する間質性肺炎などの基礎疾患の影響が考えられるものの、今後の検討が待たれる。この新しい指針に沿って、治療経験の蓄積とそれに基づいた再検討が求められる。