

会長講演

結核・抗酸菌症の卒前・卒後教育

石崎 武志 (金沢医科大学・福井大学)

最近の我が国では、日常臨床で遭遇する内科系の病気は高血圧、糖尿病、虚血性心疾患、脂質異常症、慢性腎臓病、COPDなどいわゆる生活習慣に根差した疾患が中心のような観がある。しかしながら、人口の高齢化とともにこれらの非感染性疾患に感染性疾患が加わり、QOLを阻害し、予後不良となるのも事実であり、感染性疾患の重要度は決して低下しない。感染性疾患のなかでも、結核感染症は世界で最大の感染症であり、我が国では先人の英知と努力および行政の支援によって結核罹患率は漸減傾向を認めるものの、依然として、中蔓延国である。結核・抗酸菌症の制圧にはこれらの診療に関心のある次世代の医療を担う医療従事者を育成・啓発することが肝要である。しかしながら、結核・抗酸菌症への正しい認識と実践のもとになる教育機会が卒前・卒

後の時期に必ずしも十分ではないのが現状である。

結核・抗酸菌症を巡る我が国の問題は種々であるが、圧倒的多数を占める高齢者結核患者の存在は、認知症の合併や独居状態、老々介護などが(在宅)医療担当者の負担を増やしている。そして、いまだに決定的な治療法のない非結核性抗酸菌症は増加の一途をたどり、罹患者の日常生活でのQOL維持、精神的な不安と孤立化などへは長期にわたるケアが必要となり、医師個人の対応にはおのずと限界がある。どうしても、地域医療連携・チーム医療の重要性が高まってくる。

かかる関連医療従事者の適切な結核・抗酸菌症知識とケア実践能力向上を目指して、本学会はさまざまな試みをしているが、今後の工夫を模索してみたい。

招請講演2

Lesson from the TB medical strategy of USSR

Almaz Aldashev (Institute of Molecular Biology and Medicine, Kyrgyzstan)

The history of TB program of USSR started in 1921 when the State TB Institute of the Russian Public Health authorities (People's Health Commissariat) was created in Moscow. The new TB control programs were developed and TB surveys with governmental support were initiated. Preventive approaches were adopted in the Soviet "fight against tuberculosis" (vaccination, social improvements, education of people in infectious diseases). The state budget financing of the program was sustained and great experience was gained in TB program organization, including a TB dispensary network that unified approaches and provided comprehensive access to diagnosis, treatment, and rehabilitation of children and adults in the USSR. Additionally, total BCG vaccination, mass screening by roentgenofluorography, and Mantoux skin tests were implemented. Before World War II the TB control program was composed of 3,867 TB specialists, 1,687 dispensaries, and about 100,000 hospital and sanatorium beds. Streptomycin was first used to treat TB meningitis in the USSR in 1943 and mass production of streptomycin began in 1947. TB specialists tended to hospitalize patients for the entire course of therapy, followed by further sanatorium rehabilitation services. Therapy including sanatorium rehabilitation and drugs provided by the state free of charge. It was use of multidrug chemotherapy schemes. In 1955 in Kyrgyzstan Institute of Physiology was established and in every region the TB dispensaries were opened. This produced steady improvements of TB control at the end of the 1980s, the notification rate was 34.2 and mortality was 7.9 per 100,000. In Kyrgyzstan it decreased from 125 to 51.8/

100000. It was illusion that TB was not a threat anymore and our Government proposed in Kyrgyzstan to transform Institute of Physiology in Institute of Pulmonology. After the disintegration of the USSR, social and economic destabilization, dramatic internal migration to big cities, high penitentiary population led to deterioration in TB control in the post-Soviet countries. The dramatic decrease of funding due to collapse of economy led to cessation of TB screening activities and insufficient drug supplies that resulted in almost three-fold increase of TB cases. In 1998 TB prevalence reached 123.7/100000. Last year it was 141/100000 and mortality due to TB was 11 per 100000. Decades of treatment failures in Kyrgyz Republic led to development MDR and XDR TB resistant tuberculosis. According to WHO data, in 2014 in Kyrgyz Republic the prevalence of MDR-TB among new and previously treated patients was 28.4% and 56%, respectively. XDR tuberculosis cases represent about 10% of MDR cases in Kyrgyz Republic. MDR In Uzbekistan it is 36.3%, Tadjikistan - 34.5%, Kazakhstan - 26.3%. Screening of mutations led to MDR-TB in Kyrgyzstan revealed that resistance to rifampicin is due to Ser531Leu mutation in rpoB gene, to isoniazid - Ser315Thr mutation of katG gene. The main cause of resistance to fluoroquinolone are gyrA gene mutations Asp94Gly and Ala90Val. According to WHO the Central Asian region is the most affected by TB region of the world. Starting the year 2016 the Global Fund would stop the supply anti-Tb drugs to Kyrgyzstan. The budget of Kyrgyzstan cannot cover the supply of medication and it would further worsening situation with TB in our country.

教育特別講演

肺結核の画像診断～びまん性肺疾患としてのアプローチ～

伊藤 春海 (福井大学高エネルギー医学研究センター)

1. はじめに 肺 HRCT が、1980 年代初頭、我が国で開発できたのは、1970 年代から継続している Radiologic-Anatomic-Pathologic Correlation (RAP-C) と呼ぶ研究手法の結果である。この RAP-C 施行の際、特に重要だったのが、肺感染症に侵された剖検肺であった。剖検肺を伸展固定し、そのスライス肺を精密な X 線撮影により解析し、小葉性肺炎をはじめ散布性肺結核において、小葉中心性粒状病変の存在を確認することが出来た。特に肺結核の剖検肺で示された、高コントラストの鮮明な微細陰影は衝撃的であった。この病変は、当時の肺 HRCT の技術レベルでも描出可能であり、肺結核がびまん性肺疾患の重要な一翼を担うという認識が確立された。肺小葉とびまん性肺疾患との関係追及は 1950 年代の肺気腫で始まり、1970 年代以降は、気道と結びつけて DPB、EG(LCH)、さらにリンパ路と結びつけて癌性リンパ管症やサルコイドーシスなどに拡大した。一方で、小葉中心性病変の対極にある、小葉辺縁性病変である特発性間質性肺炎の研究も開始された。奇しくもこの時期に登場した肺 HRCT により、肺結核をも加えたびまん性肺疾患全体の画像診断の臨床研究に弾みがついた。

2. 肺既存構造 (1) 肺小葉 肺小葉の容量の大部分は、呼吸細気管支、肺胞管、肺胞囊 (通気路、松本) とそれらに開口する肺胞が占める。これを便宜上肺胞領域とする。一方肺小葉の内側域 (小葉中心、細葉中心と呼ばれる) の重要構造が、終末～呼吸細気管支と併走する肺動脈、それらを囲む肺胞領域である。肺小葉の辺縁には、小葉を境界する胸膜、小葉間隔壁、肺静脈、気管支肺動脈束とそれらに接する肺胞領域が分布する。肺小葉の全体像については、Reid の研究を発展させて、松本が詳細なシェーマを残している。呼吸細気管支から直ぐ近隣の肺小葉辺縁までの距離は 2～3mm である。呼吸細気管支とその直ぐ末梢の肺胞管を纏めて、松本は気道末端と呼び、吸入性肺疾患が初発する領域と位置付けた肺胞領域の骨格は迷路様に交錯する通気路である。呼吸細気管支より末梢の通気路と、その全周に開口する肺胞の大きさを加えると、その直径は呼吸細気管支 (0.5mm 程度) よ

りたく、1mm に近づく。肺小葉は多面体である。この事を確認するには、肺標本の 3DCT で、小葉間隔壁や肺静脈の構築を検討するのが良い。(2) 肺境界膜 肺胸膜、小葉間隔壁、区域間隔壁、亜区域間隔壁は肺静脈と併走する境界膜である。小葉間隔壁は胸膜側に見られ、肺底域で発達がよいが、葉間域では疎である。これらの構造は、リンパ路に沿う一連のびまん性肺疾患で肥厚する。(3) 気管支・細気管支 気道末端の呼吸細気管支から中枢側の小葉内細気管支は、1-2mm 毎に分岐しつつ、終末細気管支 (時に単独に呼吸細気管支) に繋がる。この分岐パターンが小葉内気道の特徴である。

3. 肺感染症における RAP-C (標本解析) 伸展固定肺を用いて解析した結果を要約する。(1) 小葉中心性粒状病変小葉性肺炎と肺結核の初期病変が、気道末端とその周辺の肺胞領域に形成され、粒状病変を呈する (小葉中心性粒状病変)。この病変は、呼吸細気管支周囲の肺胞領域に浸潤し、呼吸細気管支を取り巻くように成長するが、小葉境界には達しない。病変のコントラストは肺結核で強く像はより鮮明である。病変内の気道は小葉性肺炎では認識出来るが、肺結核では病変が気道を埋めるので、難しいことが多い。肺結核の小葉中心性粒状病変と、直ぐ中枢側の気道病変 (乾酪性気管支炎) が繋がると、DPB に似て、樹木に果物が生ったような像を生じる (tree-in-fruit, Akira) (2) 細葉性病変 (岡) 肺結核では、小葉中心性粒状病変より小さい、単一の通気路と所属肺胞を埋める分岐様の微細病変の存在が知られている。この病変は肺胞囊に及ぶので、小葉境界に接する事態が生まれる。本病変は古くから細葉性病変と呼ばれている。細気管支病変に連続する末梢側の病変は、やや膨れて、小枝に芽が吹いたように見える (tree-in-bud, Im)。(3) 小葉性病変以上の微細病変とは別に、感染症や肺水腫で見られた重要所見が、小葉性病変である。病変は小葉境界に達するため、直線的であるが、緩やかに病変側に凹むことがある。病変内部のエアープロンコグラムは、気道病変が強いと未発達である。肺結核では、小葉中心に発生する空洞に、中枢側の気道が拡張しつつ繋がり、気道の存在が顕現化する。

教育講演1

日本結核病学会の認定制度—結核・抗酸菌症認定医・指導医認定制度、抗酸菌症エキスパート制度—

森下 宗彦^{1,2)} (愛知医科大学¹⁾、中日病院²⁾)

わが国の結核は戦後、国を挙げての強力な対策で激減した。しかし、結核の減少と共に国民の結核に対する意識は低下し、高度経済成長末期には医療従事者の中にも結核は過去の病気と考える風潮が高まった。しかし、呼吸器臨床の現場では結核に対する医療情報は求められており、20数年前から日本呼吸器学会の学術集会では日本結核病学会との合同企画が行われてきた。2007(平成19)年からは「結核講習会」という名称になり現在まで続いているが、毎回立ち見で会場があふれるほどの盛況である。これは日本結核病学会には入会していないが、結核、抗酸菌症についての最新情報を必要としている呼吸器科医が大勢いることを示唆している。結核患者の減少により、それまでの結核に対する医療体制は非効率で非経済的になり、集団検診は個別健診に変わり、結核病棟は結核病室へと変貌を迫られた。多剤耐性結核などの特殊例を除いて、結核は結核専門病院でなく、一般病院で治療することが迫られており、結核専門医でない一般内科医が結核の治療を行うことが求められているのである。このような医療体制を支える医療人の育成を支援するために、平成22年5月に日本結核病学会は結核・抗酸菌症認定医・指導医認定制度を開始した。その目的は「結核および非結核性抗酸菌症に対する適切な医療を推進するため、また多剤耐性結核、超多剤耐性結核の抑止と結核撲滅をめざすために、結核・抗酸菌症の知識と抗結核薬の適正使用の経験に優れ、それを実践し、また指導と教育を行える優秀な医師を養成することにより、結核・抗酸菌症診療の向上を図り、加えて耐性菌防止と医療資源の有効利用につとめ、人類の健康と福祉に医療を通じて貢献すること」(認定制度規則第1条)である。ほとんどの大学に結核病棟がなく、卒前・卒後の結核教育が不十分なために、呼吸器科医と称していても、結核・抗酸菌症について知識も経験もない医師がいることは事実である。外部からみると、結核のことを誰に相談して良いのか分からない。このような状況のため、一般社会に結核・抗酸菌の知識、経験があることを示し、本人の研修意欲を維持し、高める装置が必要と考えられ

たのである。そのような経緯で誕生したこの認定制度は、多くの会員に受け入れられ、すでに1,000名を超える認定医・指導医が誕生し、全国で活躍している。結核医療はDOTSに典型的に見られるようにチーム医療である。チーム全体の能力を高める必要があることは言うまでもない。平成26年には医師以外の職種のための制度として「抗酸菌症エキスパート制度」が発足した。これは看護師、准看護師、保健師、理学療法士、栄養士・管理栄養士、薬剤師、診療放射線技師、臨床検査技師、等の国家資格を持つ医療人のための制度であり、「結核および非結核性抗酸菌症(以下、抗酸菌症)に対する適切な医療を推進するため、抗酸菌症のチーム医療構成メンバーである看護師・保健師等の専門的知識と技術の向上をめざす。本学会は抗酸菌症の撲滅と患者のQOL・ADL改善に資することを目的として教育研修に努める」と「同時に、有意な人材がそれぞれの職域で活動し、社会貢献・地域貢献に利するよう本学会は継続的に支援する」(抗酸菌症エキスパート制度規則第1条)ことを目的とした制度である。この両制度により、車の両輪が整備されたことになる。抗酸菌症エキスパートには会費を払わなくても応募できる仕組みも用意されている。既に多くの抗酸菌症エキスパートが誕生している。これらの制度が発足して総会のプログラムも変化し、シンポジウム、教育講演が増加し、一層楽しめるものとなってきている。本学会の認定制度は、国が主導する専門医制度とは発想が異なるもので、医療者の自主的な研修意欲を支援するものである。今、最も大切なことは一般市民も含めて、結核への注意と興味を喚起することであり、これが結核診療の裾野を広げることになる。江戸時代の寺子屋や和算の「算額」に見られるように、我が国民には知識や技術の向上に対する強い熱意が培われてきたのである。制度は作っただけでは意味がない。将来にわたり制度が広く受け入れられ、実り多いものとなることが重要である。講演では制度誕生の経緯についても秘話を交えて触れたい。

教育講演2

我が国の医学教育展望

北村 聖 (東京大学大学院医学系研究科附属医学教育国際研究センター)

我が国の医学教育は2000年前後から、大きな改革が行われた。その原点は、1999年の文部科学省の有識者委員会「21世紀の医学医療懇談会」の報告にあり、日本の医学教育において、入学者選抜の改善、人間性の涵養とコミュニケーション能力の育成、少人数教育の推進と臨床実習の充実、教育内容の厳選と多様化などが提言された。それに則って、多くの医科大学・医学部で少人数によるPBL：課題発見問題解決型教育の導入などが行われた。さらに、全医科大学・医学部で共通に教育される内容を規定したコア・カリキュラムが制定され、80医科大学・医学部がコア・カリキュラムの内容を厳選した形で教育し、臨床実習の前にはコア・カリキュラムの内容をCBTで試験し、さらに、技能や態度はOSCEで試験するという共用試験システムが構築された。このように臨床実習前教育の内容を一転した上で、高学年で行われる臨床実習も大きく転換し、いわゆる診療参加型で行うことが推奨されている。

これからの我が国の医学教育を展望すると、もっとも重要なものとして国際的な基準による医学教育の認証評価がある。米国の外国人向け国家試験(ECFMG)で、国際的な基準で認証を受けている大学の卒業生にのみ受験資格を与えるということから話題になったものであ

るが、その国際的な基準で問われていることは、臨床実習については診療参加型であるか、また約2年間という十分な期間を取って、多くの症例を診ているかどうかなどであり、教育プログラムの構造としては水平的あるいは垂直的統合がなされているかどうか、また自己学習(アクティブラーニングやセルフラーニング)が習慣づけられているか、さらに、教育全体がPDCAサイクルにのって、常に改善が行われているかどうかについて述べられている。さらに、教育全体のフレームワークとして、アウトカム基盤型教育が推奨されている。今までの教育はプロセス重視で、単位を集めて卒業となるが、アウトカム基盤型では、アウトカムを最初に定め、すなわち、優れた医師像というものを目標にし、その目標に向かって学習者が学習するという方法である。卒業時には学習者がそれらのアウトカムに達していることを証明しなければならない。逆に言えば、大学はそのアウトカムにのった試験方法を行う必要がある。現在、この国際的な基準にのった認証評価が着実に進んでいる。その結果として、多くの大学でアウトカム基盤型教育が取り入れられ、水平的・垂直的統合、さらには、診療参加型臨床実習が導入され、自らが生涯にわたって学ぶ姿勢を持つような方向に教育が進んでいる。

教育講演3

看護師の抗酸菌症卒前・卒後教育

橋本 美鈴 (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター看護部)

【背景】

医療現場ではどの診療科や部署においても結核患者が発生するため、全ての医療者にとって結核についての基礎知識が不可欠である。特に救急外来、呼吸器内科、気管支鏡検査室、呼吸機能検査室など患者の呼気を吸入する機会が多く感染リスクが高い部署では感染防護技術も重要である。また精神科や高齢者施設では患者指導が困難で感染拡大のリスクが高い。さらに、透析室やがん治療病棟など、免疫力低下患者の多い部署では、結核患者が発生すると感染拡大のリスクが高い。

【看護師の卒後教育】

医療施設では研修が多く、「感染対策」の中のさらに「結核」に関してはほんの一部である。通常では結核に関わる事が少なく、研修の関心は「医療安全」「医療技術」などで高く、「結核」については低いと思われる。当センターの「結核研修」においても、結核病棟からの参加は22人に対して、1部署の平均出席者8人と、26分の1だった。そのため、結核病床を有しない施設の医療者では、詳しく知識がある看護師は少ないのではないかと考えられる。

当センターは結核病棟があるので「結核」に関する研修会は毎年実施している。特に新規採用者が参加できるように、夜勤に入る前の6月に同じ内容で2回実施し、どちらかに参加できるように計画し、感染症内科医師が講師を担当している。

さらに、近隣施設対象の研修では、結核病棟の看護師が「結核病棟の看護」、感染症外来の看護師が「感染症外来の看護」、当センターの管轄の保健所の保健師が「保健所の活動の報告」、感染症内科医師による「結核の検査、治療」について講義を行う事で、結核の一連の医療について知識の共有を行っている。結核病棟が主催する他の

研修会では、基礎知識がある看護師対象にレベルの高い研修もシリーズで実施されており、結核病棟や呼吸器内科、集中治療室の看護師が参加し、結核患者に関わる看護師はレベルの高い内容にも関心がある事が分かった。

【看護師の卒前教育】

当センターに入職後3年未満の看護師対象にアンケート調査を行ったところ、全体的に卒前教育での抗酸菌感染症や結核の講義の印象は乏しかった。結核の講義内容を少しでも覚えている看護師は1年目が47%と一番高かった。結核の印象の自由記載では1年目の看護師は「DOTS、N95マスク、QFT、多剤耐性結核、潜在性結核、空気感染」などのキーワードが記載されていたが、年数が経過するごとに自由記載が少なくなる傾向があり、卒後の経過に伴い記憶が薄れていく事が確認できた。入職後に「結核について」の研修を数回受けているが、基本的な知識が乏しい看護師も多い事も分かった。

【おわりに】

結核患者に関わる頻度が少ない看護師は、結核研修への参加率も低く、結核疑い患者が自部署に入院した時の対策に戸惑ったり、後に結核と判明した場合の自己の感染について過度な不安を持つ事もあるが、当センターでは専門医がいる事で適切に対応できる。

一方、結核病棟を有しない施設においては、専門医がないからこそ患者発生時の対応について知識を持つておく必要があると考える。

入職時から結核患者と接する可能性が高い看護職でも、病棟配属の時点には基礎知識を持っておく事が望ましいため、院内結核研修において看護実習生も対象に入れる事が有用かと思われる。

また、一度研修を受けただけでは忘れるため繰り返しの研修で知識を深めていく必要があると考える。

教育講演4

地域・院内 DOTS

小林 典子 (公益財団法人結核予防会結核研究所)

日本版 DOTS は、WHO の 5 つの要素(強い政府関与、有症状者に対する塗抹検査による患者発見、塗抹陽性患者に対する直接服薬確認治療、薬剤の安定供給、治療の経過観察と評価)を取り入れながら、塗抹陽性結核患者の治療を基本的に入院治療によって行うわが国の特性を活かして作成された。医療機関と保健所の綿密な連携のもとで、入院中は看護師等による直接観察下の服薬確認(院内 DOTS)を行い、退院後は患者や地域の実情に応じた服薬の確認方法(地域 DOTS)を取り入れ治療完遂を目指そうというものである。1990 年代後半から、日本では一部の地域や施設で住所不定者や入院患者を対象とした DOTS が先駆的に行われ、その有用性が確認されていた。2000 年、厚生労働省は結核対策特別促進事業の補助事業として日本版 DOTS の普及を図り、2003 年に「日本版 DOTS 推進体系図」を示して DOTS の推進を促した。2005 年の結核予防法の改正にあたって確実な服薬の責務が保健所および医療機関にも課せられ、DOTS は法律事項となった。2007 年には院内 DOTS および地域 DOTS の実施率がそれぞれ 87%、98% となり、日常業務として定着した。一方で、「患者を治す」という DOTS の目的と、その目的を達成する手段が入れ替わり、服薬確認に終わっているという指摘や人材の確保が難しい現状での業務量増大が課題として挙げられた。また、結核の高齢者への偏在が顕著な地域では、「診断の遅れ」を背景とした重症例が多いことから「DOTS で治せる段階での早期診断」、入院治療による認知症の悪化あるいは寝たきりを予防するという観点から「患者のエンパワーメントと生活の質の向上」、結核の診断から治療完了までを一貫した流れとして捉え、地域特有の課題を踏まえた支援を可能にするため、介護保険サービス・福祉関係者、薬局、NPO などの「多職種からなる地域連携の強化」を DOTS の基本要素に加えるべきとの指摘が寄せられた。2011 年、厚生労働省は新しい結核に関する特定感染症予防指針の中で、地域連携を軸とした

DOTS の強化を強調し、DOTS の対象が喀痰塗抹陽性患者から潜在性結核患者を含む全ての患者に拡大された。2014 年の法改正では、保健所長は結核患者に対する DOTS 事業を必要に応じて病院、診療所、薬局その他の関係機関に対して依頼することができるようになった。ハイリスク者が滞在する施設として、高齢者施設、通所施設、介護サービス施設、日本語学校等、デインジャーグループが就労する場所の事業主として、病院・診療所、学校、薬局等があるが、該当しない施設であっても患者の状況や各地域の実情に応じて保健所長が適当と認めるものに依頼することが可能である。その際には、患者本人への十分な説明を行い、理解を得たうえで協力を得ることが必要である。今後、高齢患者の支援において、訪問看護ステーションや介護支援専門員、ホームヘルパー等と連携し、病院と施設間、さらに在宅へとつながる地域包括ケアの視点を取り入れた DOTS が展開されることを期待したい。結核病学会より「院内 DOTS ガイドライン(改訂第 2 版)」「地域連携クリニカルパスを用いた結核の治療医療連携のための指針(地域 DOTS における医療機関の役割)」「地域 DOTS を円滑に進めるための指針」が示されている。これらを活用し、保健所と結核専門医療機関および一般医療機関が連携を強化し、地域 DOTS を含む適正な結核医療の提供が行われることが望まれる。また、他疾患加療のため一般医療機関に入院後、結核を発病する高齢結核患者も少なくない。結核患者が意図せず非結核専門の一般医療機関に紛れ込む現状で、正確な結核感染の知識を共有し、冷静に対応するスタッフの存在と役割は大きい。感染管理認定看護師や抗酸菌エキスパートの資格を持つスタッフが地域保健所との連携の窓口となることで、外来患者への DOTS による服薬支援が可能となり、患者を中心とした地域連携体制および地域感染防止対策ネットワークの構築が推進されると考える。

教育講演5

生物学的製剤と抗酸菌症

徳田 均^{1,2)} (独立行政法人地域医療機能推進機構東京山手メディカルセンター呼吸器内科¹⁾、東京女子医科大学付属膠原病リウマチ痛風センター²⁾)

生物学的製剤は、炎症の各過程を担うサイトカインや分子を標的とし、分子生物学及び遺伝子工学の手法を用いて作成された、抗体や融合蛋白などの分子標的治療薬である。2003年のインフリキシマブを皮切りとして難治性免疫性炎症性疾患の切り札の治療薬として続々と導入され、関節リウマチを初めとし、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬などさまざまな疾患において革新的な治療効果を上げつつある。しかしこれらの薬剤が標的とするサイトカインや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担っているため、これらの治療の有害事象としての感染症の多発は理論的にも予想されたことであった。特にTNF阻害薬は、TNF α が抗結核免疫の各段階において重要な役割を果たすことから、結核症の多発も予想されていた。実際、2001年のKeaneの報告から始まって結核症の多発は全世界で観察され、その大部分は内因性再燃である事も判明、その対策として、開始前のスクリーニングでLTBIを見出し、感染者にはINHでの治療を行う方法が確立され普及し、結核の発症率は大幅な低下を見ている。しかし投与対象者数の拡大に伴い、発症数それ自体は減少せず、それに加えて、近年は外来性感染のケースも少なくなく、またより重大な問題として発症後の重症化、あるいは死亡が問題となってきた。この機序として、生物学的製剤など免疫抑制治療を突然に中断することによる免疫再構築症候群が話題となっている。本邦からも確実例の報告が出た。改め

て炎症性疾患の免疫抑制治療は突然に中断してはならないことが確認されたが、添付文書の問題もあり、結核発症時に生物学的製剤を中止すべきかどうかは悩ましい問題である。これが起こった場合、ステロイドのみで制御出来るのか、あるいは生物学的製剤の再投与が必要となるのかは、未だ決着を見ていない問題である。またNTM症の高い発症も大きな問題となって来た。特に近年我が国でRA患者において生物学的製剤投与下のNTM症が増加している。幸いこれまでのところ死亡例は確認されていないが、学会ガイドラインで、この罹患と診断された場合生物学的製剤の投与は禁忌、とされたことから、治療の恩恵を受けられない患者が続出し、大きな問題となった。この多発は米国でも疫学的検討で確認されており、おそらくRAという疾患固有の事情、すなわち基礎に高率に気道病変など肺の構造改変を持つ事が関わっていると考えられる。しかしNTM症の中でも、菌種、X線病型、などいくつかの条件下ではその治療後の予後は決して不良では無いことから、日本呼吸器学会、日本リウマチ学会、日本結核病学会などの4学会の合同事業として検討が行われ、一定の条件を充たし、かつ治療の必要性が高い場合、禁忌の対象から外してもよい事となった。しかしその後の治療成績の報告は未だ乏しく、また一般宿主では最も治療反応性の良いM. kansasii症が禁忌の対象から外れないなど、問題は多々残っている。今後さらなる検討が望まれる。

教育講演6

肺非結核性抗酸菌症

北田 清悟 (国立病院機構刀根山病院呼吸器内科)

肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症は人から人への感染もなく、患者数も少なかったことから、これまで医師や研究者から注目されてこなかった病気である。近年、患者数の増加とともに関心がたかまり、世界中で研究が進められ、次第にその実態が明らかとなってきた。本講演では、肺 NTM 症の疫学、臨床像、診断法、治療について概説したい。疫学 2014 年に行われたアンケート調査によって、肺 NTM 症の推定罹患率は 14.7 人/10 万人年ということが明らかにされた。これは、2007 年に施行された調査結果と比較して約 2.6 倍に増加し、実際の臨床現場の患者数増加の実感と一致している。菌種別では *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症が 88.8% と最も多く、次いで *M. kansasii* 症 4.3%、*M. abscessus* 症 3.3% となっている。海外との比較においても、本邦は最も罹患率の高い国であることが示唆された。罹患率上昇の要因は明らかでなく、検査感度の上昇、疾患認識の普及、生活様式の変化などが推定されている。臨床像肺 MAC 症は画像所見によって中葉舌区に多発する小粒状陰影、気管支拡張所見を呈する結節気管支拡張型 (NB 型) と、上葉を中心に空洞を呈する線維空洞型 (FC 型) の 2 病型に大別される。前者は肺基礎疾患のない非喫煙、痩身の中高年女性に、後者は既存肺疾患を有する、喫煙、飲酒習慣のある中高年男性に多いとされる。NB 型は緩徐な経過をとる症例が多い。単純胸部レントゲンの経過をみた研究では、約半数はほとんど変化がなく安定しており、残り半数においても空洞の出現などの著明な悪化は少数であった。NB 型は FC 型に比べ有意に生命予後が良好で、NB 型の 10 年死亡率は 4.8% であったのに対し、FC 型は 38.9% であったとの報告がある。肺 *M. kansasii* 症は比較的若い (40 歳代以下) 男性に多く、有空洞症例が多い。診断法肺 NTM 症に特異的な臨床症状、画像所見はなく、さらに NTM は土壌、水などの環境に普遍的に存在するため診断基準を用いて確定診断する。本邦では、2008 年に日本結核病学会と日本呼吸器学会が

合同で肺 NTM 症診断基準を発表している。臨床的基準と細菌学的基準からなり、両者を満たすことで確定診断となる。細菌学的基準は、過去の基準に比べ要件は大幅に緩和されているものの、複数回の培養確認に時間を要するなどの問題点がある。2011 年に最も頻度の高い MAC 感染症に対する補助診断である血清診断 (キャピリア MAC 抗体 ELISA) が保険収載され普及しつつある。特異度が良好であるため、特徴的な画像所見を呈する患者において血清診断陽性であれば MAC 感染症である可能性が高く非侵襲的な診断に有用である。治療肺 MAC 症に対する治療開始基準が定まっていない。その理由は、十分強力な化学療法がなく早期治療が必ずしも有用でないこと、病状進行が一律でなく無治療でも長期的に安定な症例があることなどが挙げられる。病型、経過、年齢などを個々の症例ごとに勘案し、総合的に治療適否を判断することになる。治療の目標は生涯にわたっての病勢、症状のコントロール、呼吸不全への進展防止となる。患者に治療目標を明確に提示し、共有することが診療を円滑に進めるコツである。治療薬選択は、原則「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解」に基づく。マクロライドを含む多剤併用化学療法の排菌陰性化に対する有効性は約 60-90% であり、その約半数は再排菌する。再排菌は再感染も含まれる。最近リファンピシン、エサンブトール、クラリスロマイシンのレジメとエサンブトール、クラリスロマイシンのレジメを比較した研究が行われ、有効性には差がなく、忍容性は 2 剤レジメのほうが優れていたことが示された。またエリスロマイシンを単独で使用することが MAC 症悪化防止につながり、その後化学療法の有効性に影響をあたえないことも報告されている。当院でもエリスロマイシンは病初期や病状維持に日常的に処方しており、その使用の根拠となる貴重な情報である。肺 *M. kansasii* 症は化学療法の効果が高い疾患であり、原則診断がつけば治療を行い予後は良好である。

教育講演7

外国人結核の現状と課題

森野 英里子、高崎 仁
(国立国際医療研究センター呼吸器内科)

結核はHIV、マラリアとならぶ世界の三大感染症である。世界保健機構の報告では、全世界で年間新規結核患者が960万人、結核死亡者が150万人おり、潜在的に結核に感染している人は20億人(世界人口の約3分の1)に及ぶと推測されている。この患者の多くはアフリカや東南アジアなどの発展途上国に圧倒的に偏在し、先進国では全体のたった2%である。例えば結核罹患率(人口10万人あたりの年間新規結核者数)は、ボツワナ(南アフリカ地域)約400、タイ・インド約100、日本15.4、米国2.8であり、地域ごとの格差が大きい。日本の結核罹患率は低蔓延国の目安である10未満にまだ及ばず、結核の中蔓延国に位置づけられる。しかし緩やかながら順調に毎年減少傾向を認めている。現在の日本の結核患者は、約6割が70歳以上の高齢者であり、自国民である。彼らのほとんどは結核の高蔓延期を生き抜く過程で既感染者となり、加齢による免疫力低下で発病している。このパターンの発病は経時的な既感染率の減少とともに今後数十年で激的に減少することが予測される。一方、若年層では外国人が目立ち、現在20歳台の結核発病者の40%強は外国人である。グローバル化により発展途上国からの来日者が増えるにつれて、この傾向はさらに加速し、日本における外国人結核の存在感はますます

大きくなることは間違いない。将来的には米国に見られるような、国内結核発病患者のうち外国人が自国民を大幅に上回るといった事態になることも想定される。結核の高負担国から来日する外国人は、母国の結核罹患率を反映して既感染率が高い。彼らの来日後の生活状況や労働環境は恵まれているとは言いがたく、結核発病の危険因子となっているかもしれない。留学や就職を目的に来日する若い世代は活動度が高く、発病すると容易に学校や職場での集団感染につながる上、バイトなどで不特定多数との接触機会も多く接触者の同定が難しいこともある。また母国での健康診断が不十分・不正確であるために発病したまま来日し、来日とほぼ同時に結核と診断され治療を要する事例や、薬剤耐性結核の罹患率が高い地域からの来日者であったり、母国における不完全な結核治療歴がある場合に多剤耐性結核が持ち込まれる事例もあり、外国人結核のコントロールは将来の日本の結核対策上で非常に重要なトピックスである。国立国際医療研究センターは東京新宿区に所在し、全国の中で最も日本語学校が多い地域に所在している。新宿区の日本語学校検診や当院における外国人結核の診療経験をまじえ、外国人結核の現状と課題、対策について述べたい。

教育講演8

デラマニドの治療経験

奥村 昌夫、吉山 崇
(公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター)

抗結核薬は1970年代にリファンピシン(RFP)が登場して以来、新規抗結核薬は40年以上にわたり出現しなかった。一方でRFPと同系統の薬剤でリファブチン(RBT)が2008年に承認された。RBTはRFPが薬剤相互作用あるいは副作用のため使用しにくい場合にRFPに変更して使用されているが、RFPとは交差耐性がありRFP耐性結核に対しては有効性が非常に限られている。このような状況下で、今回デラマニドが2012年ヨーロッパにおいて多剤耐性結核の治療薬として申請され、2014年4月に承認された。日本でも2013年3月に申請され2014年7月に多剤耐性結核の治療薬として承認された。デラマニドは結核治療を目的として開発された新規ニトロ-ジヒドロイミダゾ-オキサゾール誘導体である。抗菌作用は細胞壁のミコール酸の合成阻害によるものであり、既存の抗結核薬との交差耐性はみられない。適応症は多剤耐性結核に限定されている。デラマニドの使用対象は、多剤耐性結核の治療において既存の抗結核薬に薬剤耐性および副作用の点から4~5剤目として使用できる薬剤がない症例である。既存薬で5剤が使用可能である場合には未知の副作用の可能性なども考慮して既存薬での治療を原則とする。既存のすべての薬剤が使用不能である場合には単剤使用となるので使用は不可である。既存薬で使用できる薬剤が1~3剤の場合には、その必要性和耐性化の危険性を考慮し慎重に検討することとなる。治験における多剤耐性結核および超多剤耐性結核に対するデラマニドの治療効果は、標準的な二次薬の組み合わせにデラマニドを併用した場合としな

い場合の治療2ヶ月後の菌陰性化率は、有意差をもってデラマニド併用群が高く成績となった。また、その後の長期観察の結果も含めた解析では、2年後の治療転帰が良好であった患者の率はデラマニドを併用した群において併用しなかった群に比較して高率であった。今回我々の施設においてデラマニドを使用した症例は、多剤耐性結核症例が13例、超多剤耐性結核症例が1例の合計14例であった。14例のうち日本国籍が9例、外国籍が6例であった。男性が9例で、平均年齢は50.5歳(20~72歳)であった。初回治療が11例、再治療が3例であった。抗結核薬の耐性薬剤数は、INH、RFPを含めて平均5.5剤(2~7)剤であった。デラマニド以外に使用した薬剤数は、4.0剤(2~7)剤であった。有害事象のため中止した症例が2例で、そのなかの1例が貧血で、もう1例が細菌性肺炎合併のため死亡した症例であった。当院で経験したデラマニド治療経験を報告する。デラマニド以外にも世界では新規抗結核薬の開発がすすめられている。これらの抗結核薬を必要とする患者にできるだけ速やかに提供されることが期待されるが、一方でこれらの新薬を不適切に使用されることによって、かつてのストレプトマイシン(SM)、RFPのようにあらたな薬剤耐性獲得が起こりかねない。したがってデラマニドを適正使用するために日本結核病学会において規定が設けられている。あらたなデラマニド耐性を生まないためにも、適正な使用と使用症例の十分な情報の集積とその分析が必要である。

特別講演1

高齢者結核の特徴と治療上の問題点

山岸 文雄 (国立病院機構千葉東病院)

【はじめに】

年齢階級別結核罹患率が初めて公表された20世紀初頭には、結核は若者の疾患であると言えたが、最近では高齢者の疾患と言っても過言ではないほど、高齢者に偏在するようになった。平成26年におけるわが国の新登録結核患者数は19,615人と、初めて2万人を下回った。結核罹患率は人口10万対15.4であり、対前年比0.7の減と、依然として減少速度の鈍化が認められる。一方、結核患者の高齢化はさらに進行し、新登録結核患者に占める70歳以上の者は58.2%、80歳以上の者は37.7%と年々その比率は高くなっている。特に80歳以上の新登録結核患者の罹患率は、人口10万対76.7と著しく高い。第91回総会のメインテーマは、「医療スタッフの抗酸菌症卒後教育—よりよりチーム医療を求めて—」である。このテーマに沿った形で、若手の先生方に少しでも役立てるような講演が出来れば幸いである。

【高齢者結核の現状】

新登録結核患者数に対する高齢者の割合の増加の理由として、人口の急速な高齢化および、高齢者の結核罹患率減少速度の鈍化があげられる。結核罹患率減少速度の鈍化の要因としては、高齢者では結核既感染率が高いことに加え、加齢に伴い種々の疾患に罹患し、体力・免疫力の低下から内因性再燃を起し発病するものが多いためと考えられている。結核の発病は初感染に引き続く発病や、既感染発病がほとんどであり、再感染発病はまれであると考えられていた。しかし1995年～98年にかけての老健施設における27例の集団結核感染事例から、結核菌による高濃度暴露の環境と宿主側の免疫能の低下より、再感染発病が生じるとの報告があった。以前の結核集団感染事例は学校を中心とする若年者集団が多かったが、最近の結核集団感染事例は事業所が最も多く、また高齢者施設での集団感染も稀ではなくなっている。

【治療上の問題点】

1. 合併症の多様化と、合併症の治療の困難性について
合併症によっては、結核専門病院での治療が困難な疾患も多い。特に人工透析、徘徊する認知症を含む精神疾患、結核専門病院では対応できない高度先駆的医療などがあげられる。総合病院でのモデル病床などを上手に活用

出来れば良いと思われるが、一方、そのような病院では医師を含め医療スタッフからの、未経験の結核医療に関する不安といった問題も生じてくる。結核患者の高齢化が目立つ中、脳血管障害などのPSの悪い寝たきり患者の増加は著しく、また予後不良なことも多い。

2. 結核医療環境をとりまく問題点

新登録結核患者数の減少、入院期間の短縮、結核医療の低採算性などから、結核病床は減少している。1960年代前半には20万床を上回っていた結核病床は、2013年には約6500床となり、結核患者の高齢化と結核病床の集約化から、多くの問題が生じている。結核病床を持つ病院が遠方にしかないため利便性が悪く、家族の面会が困難なこともある。結核医療を担っているのは日本結核病学会の会員のみではないが、会員数には地域格差が認められる。平成20年には、日本結核病学会の会員が10名未満という県が2県を含め、20名未満の県が13県あった。日本結核病学会の結核・抗酸菌症認定医・指導医認定制により、平成24年に初めて認定医、指導医が誕生したが、その影響もあり、平成20年に比較して平成25年は961名も会員数が増加し（うち医師は773名増加）、会員数が10名未満の県は解消した。しかし会員数が20名未満の県は6県に認められている。

【高齢者結核対策】

1. 高齢者結核の早期発見

高齢者の結核患者では、咳や痰などの呼吸器症状がなく、微熱や食欲不振、体重減少などの症状で発病することもある。有症状時には常に結核を念頭に置いて、医療機関への積極的な受診が必要である。また近年、高齢者施設へ多くの高齢者が入所しているが、結核に関する定期健康診断を実施し、活動性結核の可能性がある場合には、発見が遅れて重症にならないように、また周囲へ感染が及ばないように、適切な対応が必要である。

2. 結核発病防止対策

平成26年に新登録の潜在性結核感染症の患者7562名中、65歳以上の高齢者は1293名・17.1%であった。多くは生物的製剤投与に伴うものと思われるが、接触者健診等での登録も含まれている可能性もある。どちらも結核発病防止につながり、好ましいことと思われる。

特別講演2

抗酸菌感染症 新しい診断法の発達

御手洗 聡 (公益財団法人結核予防会結核研究所抗酸菌部)

抗酸菌感染症の診断技術には、その病態に依って様々な方法が存在する。一般的に活動性病変の確定診断としては細菌学的な総体の表現形的検出法が主体であるが、技術の進展の流れに沿って、取り扱う対象は総体としての表現形から、よりシンプルな遺伝子型あるいは抗原などのバイオマーカーに向かっている。また、生物学的に危険な方法を回避し、より安全な方法へと向かう方向性や、大規模・自動化へ向かう方向性もある。発病予防の観点からは、感染自体の診断も重要であり、生体反応としての免疫的診断法も発達している。今回はこれらの診断技術について、その進歩を検体の観点から概観してみたいと考える。1. 呼吸器検体従来の細菌学的抗酸菌検査法は基本的に呼吸器由来検体を処理するもので、塗抹、培養、同定、感受性試験、遺伝子増幅法などが含まれる。塗抹検査は極めて古典的な手技であり、精度を技師の技量に依存しているため処理速度にも限界がある。これを改善するため検査の自動化が進められている。例えば TBDx automated microscopy system (Signature Mapping Medical Sciences, Leesburg, VA) は自動で蛍光染色塗抹標本を鏡検するシステムであり、Ismail NA らの報告では Stand alone test として培養に対する感度 80%、特異度 78.9%(カットオフを調整すると感度 62%、特異度 99.8%) としている。同定試験では遺伝子解析以外の方法として、マトリックス支援レーザー脱離イオン化法 (MALDI) を元にした飛行時間型質量分析計 (TOF MS) による抗酸菌蛋白の質量分析プロファイル解析が近年注目されている。MALDI TOF-MS は既に細菌検査の分野で菌種同定に使用されており、抗酸菌領域でも利用が期待されているが、この抄録を書いている時点では参照データベースが不十分である感が否めない。感受性試験も遺伝子変異で迅速診断を行う方向で進歩しているが、薬剤ごとに精度が異なるため適用には注意を要する。抗酸菌検出の領域で最も開発が進んでいるのは核酸増幅法であるが、その進歩は迅速性と簡便性の改善に

中心があり、最近では Q-POC (QuantumDx, UK) などのように 15 分程度で結核菌の遺伝子を検出可能なデバイスもある。診断精度そのものは初期の PCR 以降あまり進歩しているとは言えない。2. 血液検体血液検体による検査としては、IGRA による結核感染診断が挙げられる。最近では IFN- γ の産生に関する CD8 陽性細胞を取り込む試みがなされており、第四世代 QFT として QFT-plus がヨーロッパで販売されており、感度 95.3%、特異度 97.6% とされている。また、結核菌特異的 CD4 陽性細胞の CD27 発現ロスを指標として活動性結核を診断する方法 (TAM-TB, T-cell activation marker-tuberculosis assay) も開発され、Portevin D らの報告では感度 83.3%、特異度 96.8% とされている。3. その他の肺外検体良質な喀痰検体を採取し、効率的に前処理する方法が実質的に殆ど発達していないことを背景として、あるいは小児や超高齢者、HIV 感染者などで良好な呼吸器検体が採取しづらいことから、尿や便、呼気といった採取しやすい検体を使用した方法が開発されている。尿を利用した検査としては、結核患者の尿中に排出される抗酸菌 LAM 抗原を免疫薄層クロマトグラフィー法で検出する Determine TB LAM Ag (Alere) が開発されている。システマティックレビューによれば、感度 44%、特異度 92% とされているが、CD4 陽性細胞が 100 以下の患者群では感度 56% とされている。便を利用した方法では吉松らが Xpert MTB/RIF (Cepheid) で proof of concept study を行っており、喀痰塗抹 1+以上陽性の患者では便検体でも結核菌が 100% 陽性となり、非患者群では特異度 100% であることを報告している。結核菌の代謝物を検出する方法のひとつとして呼気の VOC (volatile organic compound) を検出する技術が開発されている。この方法も主に良質な気道由来検体が得にくい小児や HIV 感染者を対象に考えており、既に複数の製品がテストされて感度 70~80%、特異度 70~90% 程度と報告されている。