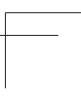
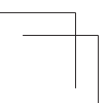
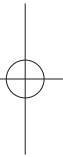
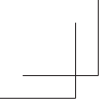


## 〈第 239 回 ICD 講習会〉

1. 肺結核患者が診断された時の対応方法  
(国立病院機構三重中央医療センター) 井端 英憲
2. 診断困難な結核症例の検査の進め方について  
(金沢医科大学臨床感染症学) 飯沼 由嗣
3. 院内結核感染対策 (IGRA も含めて)  
(国立病院機構西新潟中央病院呼吸器科) 桑原 克弘

## 〈ランチョンセミナー〉

1. 増加する NTM 症の診断と治療戦略  
(長野県立須坂病院呼吸器・感染症内科) 山崎 善隆  
(琉球大学医学部附属病院第一内科) 藤田 次郎
2. 結核の院内感染対策のポイント  
(国立病院機構東京病院呼吸器センター) 永井 英明
3. 結核治療におけるレボフロキサシンの位置付け  
(国立病院機構東広島医療センター呼吸器内科) 重藤 えり子
4. 結核接触者健康診断における QFT-3G と T-SPOT の比較  
—高感染率集団事例と近畿保健所 IGRA データ分析—  
(奈良県中和保健所) 山田 全啓
5. 小児の結核～知っておきたいポイント  
(川崎医科大学小児科) 中野 貴司
6. COPD の疾患概念と治療の組み立て  
(東海大学医学部付属東京病院呼吸器内科) 桑平 一郎
7. 非結核性抗酸菌症：関節リウマチ合併例における話題を含めて  
(慶應義塾大学医学部感染制御センター) 長谷川直樹
8. 環境真菌とアレルギー性気道疾患  
(石川県済生会金沢病院内科) 小川 晴彦
9. 肺抗酸菌症の難治性合併症について  
(日本赤十字社福井赤十字病院呼吸器内科) 赤井 雅也



## ICD1

### 肺結核患者が診断された時の対応方法

井端 英憲 (国立病院機構三重中央医療センター)

肺結核は未だ「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」であることに間違いありません。特に院内感染対策に従事する者は、忘れたところに現れる肺結核患者の対応に難渋することがあります。今回は、院内で肺結核患者が診断された時の対応方法について、実際の事例を交えてお話しします。

肺結核患者診断後の対応は、空気感染症病棟を有する医療施設と有しない施設で異なりますが、その一手手前の対応として、いずれの施設に於いても胸部CT画像読影の重要性が指摘されます。本邦の診療スタイルでは、画像検査で異常を認めた場合に喀痰検査が施行されることが多いと思われませんが、肺結核診断のDr's delayの多くは胸部画像読影の未熟さである可能性が指摘されています。胸部CTで肺結核を疑う所見は、主病変がS1・S2・S6に存在すること、tree-in-bud appearanceであり、肺尖部陰影や空洞陰影ではないことを認識することは重要です。胸部CT読影の向上は「予想外の肺結核患者」の出現を減らすことになり、肺結核の院内感染を見逃す危険性を軽減できると考えます。

画像所見で肺結核が強く疑われた場合、または長引く咳などで受診した患者で胸部陰影が存在した場合の喀痰検査を施行する場所の設定は重要です。肺結核患者診断後の接触者検診では、入院病棟の同室者や医療従事者を中心に精査されますが、喀痰検査を施行した場所の評価が不十分にならないように注意すべきです。結核菌は、通常の事務所仕様の空気交換では、患者退室後1時間以上も空气中に存在します。実際の院内感染事例で、外来中央処置室や救急外来で喀痰検査が施行され、中央処置室に応援に行っていた職員や救急外来看護師から潜在性肺結核患者を認めた例があります。空気感染症病棟を有する施設では入院後に喀痰検査を施行することや、感染病棟を有しない施設では採痰ブースを整備することで採痰手技に伴う院内感染の危険を軽減できます。

肺結核患者の移送のタイミングは、早ければ早いほど院内感染の危険を軽減できるので、空気感染症病棟を有する施設では、抗酸菌塗抹陽性の時点で、感染症病棟に移送する判断をすべきです。個別空調を整備することで、

非結核性抗酸菌症患者への感染リスクは排除出来ます。感染症病棟を有しない施設では、PCR結果を待つことなく、抗酸菌塗抹陽性の時点で転院先病院に連絡すべきです。空調管理を伴わない個室管理では、空気感染症の危険を軽減せず、何よりrespiratory-protectionに慣れていない病棟スタッフへの感染リスクがあります。三重県では、PCR結果が揃わなくても、当院に抗酸菌塗抹陽性患者を搬送する手順になっているので、感染症病棟を有しない医療施設に於ける院内感染の危険を軽減できています。

一方で、空気感染症病棟を有しない施設の医療者は、紹介先医療機関の職員や外来患者への感染の危険性にまで配慮をする必要があります。例えば、事前連絡なしに紹介状を持たせて通常外来を受診させるようなことは避け、必ず事前にトリアージ対応を連絡すべきです。肺結核患者が診断された時の対応で最も重要なことは、患者自身への過剰な差別区別が行われないように配慮することです。未だに存在する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とされます。常に、肺結核に対する正しい知識を教育・啓蒙することが重要です。いまや悪性腫瘍が「特別な疾患」ではなくなりつつあるように、肺結核も「特別な病気から普通の病気」になっていくことで、結核診療を取り巻く多くの区別・差別を排除し、結核診療の更なる進歩に繋がると考えられます。

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意見を聞くことがありますが、認定医制度や抗酸菌症エキスパート制度は、がん診療におけるがん薬物療法認定医やがん専門看護師制度のような感覚で捉えてみてはどうでしょうか？抗酸菌症エキスパートは、結核病棟を持たない病院や診療所で、抗酸菌症診療経験の少ない医師を導くことを期待されていますが、当日は抗酸菌症エキスパートが結核診療の地域連携に貢献できる事例についても紹介する予定です。

## ICD2

### 診断困難な結核症例の検査の進め方について

飯沼 由嗣 (金沢医科大学臨床感染症学)

結核の早期診断は、結核菌の感染伝播を阻止し、治療予後を最良とするために非常に重要である。診断の遅れ、いわゆる「Doctor's delay」は、担当する医師が結核を疑わずに検査を行わなかった場合と、結核を疑い検査を行ってもなお診断が難しい場合がある。結核菌の核酸増幅検査の導入は、結核の診断効率を向上させたが、塗抹陰性結核や肺外結核における感度は50~70%程度と十分とは言えない。近年、結核は、様々な合併症・基礎疾患を持つ患者に発生することが多く、特に血液透析、糖尿病、HIV感染などの基礎疾患は、症状が非典型的となり、診断がより困難となる。肺結核の診断においては、まず結核症を疑うことが重要となる。肺結核の典型的な陰影として、肺上背側の空洞を伴う浸潤影で、satellite lesionあるいはtree-in-bud appearanceを伴うことが多いとされるが、特に免疫不全患者においては典型的な画像所見を示さない場合も多い。粟粒結核や心不全や肺癌やじん肺などの肺に基礎疾患がある場合には、診断がより困難となる。小児結核では、肺門縦隔リンパ節腫大のみが所見のこともある。いずれにせよ胸部単純X線写真のみでは、病変の詳細の把握が困難であり、胸部CTの併用が推奨される。結核発病のリスクとして、既感染率の高い高齢者(特に65才以上)とともに、HIV/AIDS、臓器移植、腎不全/透析、ステロイドやTNF- $\alpha$ 阻害剤などの免疫抑制薬、糖尿病、喫煙などがあげられる。高齢者さらにこれらのリスクを有する場合には、全身および呼吸器系自覚症状に乏しく、結核症として非典型的な陰影であったとしても、肺結核の可能性を考慮し、CT検査や喀痰検査の他、診断がつかない場合には

特に悪性腫瘍との鑑別が必要な場合には内視鏡検査も考慮する。しかしながら、肺外結核では、一般的に結核菌の検出率が低く、病原菌診断が困難なことも多い。核酸増幅検査により、呼吸器系検体以外のさまざまな体液(胸水、腹水、脳脊髄液、ドレナージ液、等)や病理組織からの結核菌特異的遺伝子の検出により確定診断を得られる場合もある。比較的特異的とされる画像(結核性髄膜炎における脳底槽の軟膜優位の増強効果および水頭症、等)および内視鏡所見(腸結核)あるいは胸水や脳脊髄液中の細胞分画やADA値は、肺外結核の補助診断として有用な場合もある。また、血清学的検査法として、抗体検査法とインターフェロン $\gamma$ 遊離試験(IGRA)があるが、前者は検査精度が劣るため一般的に推奨されない。IGRAは、結核菌特異抗原によって刺激された感作Tリンパ球から放出されるインターフェロン $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )を検出するものであり、潜在性結核感染症(LTBI)の診断に広く用いられている。活動性結核の特異度は90%以上と高いため、陽性の場合には、臨床像とあわせて結核を診断可能な場合もある。しかしながら免疫反応をベースとした検査法であり、免疫不全患者における感度低下には注意が必要である。今後、高齢者や免疫不全者の増加により、自覚症状や典型的な臨床像を示さない結核がさらに増加する可能性があり、利用できる様々な検査法を用いて診断をすすめていく必要がある。また、GeneXpertなど全自動型核酸増幅装置による結核菌の迅速検出も鑑別困難な結核の早期診断の一助となることが期待される。

## ICD3

### 院内結核感染対策 (IGRA も含めて)

桑原 克弘 (国立病院機構西新潟中央病院呼吸器科)

結核罹患率は低下し低蔓延時代となっている。患者の多くは内因性再感染をおこした高齢者であり医療・介護の場での結核感染につながっている。当院に入院した60才未満の結核患者の9%が医療・介護職であり、医療従事者は同年代の女性と比較して罹患率が3~4倍高いとされている。院内感染が減少していない理由として1. 感染源となる既感染者の多い80才以上の高齢患者の実数が減っていない、2. 受診の遅れにより排菌量が多い状態で診断される高齢患者の増加、3. 医療、介護従事者の関心の低下による診断の遅れ、4. 人工呼吸、吸痰処置といった咳の誘発を伴う処置の増加などがあげられる。また要介護高齢者の増加で感染対策の不十分な介護施設での感染も多く、潜在性結核治療対象者の半数近くが介護士となっていることも忘れてはならない。

【結核病棟を有する病院の感染対策】結核療養所から始まった当院では1999年までは毎年1~3例の結核患者が職員から発生していた。陰圧室の整備は行われなかったが2000年よりN95マスクの着用を義務づけて以降、結核発病者は出ていない。加えて2007年からは結核病棟に関わる職員にIGRA (QFT) 検診を行っているが陰性者からの陽転例は認めていない。以上のことからN95マスクの適切な着用は陰圧化されていない結核病床であっても一定程度は結核感染を防ぐことができると考えられる。さらにハード面の整備も不可欠で結核病床の陰圧ユニット化も行い多剤耐性結核患者にも対応しているが感染職員 (IGRA 陽転例) は認めていない。結核患者を診ていない一般呼吸器病棟では毎年1~2件の接触者検診を要する排菌を伴う結核患者の入院があり過去8年で6例の潜在性結核治療を行っている。環境整備がなされ、N95マスクを適切に用いられている結核病床の方が一般病床より感染リスクはむしろ低いと推測される。

【結核病床を持たない病院での感染対策】一般病院での結核発病患者は免疫抑制状態となる基礎疾患を有する例が増加し、しばしば多量排菌をきたし医療従事者や同

室者に院内感染がおきる。病院での集団感染は2010年以降でも多い年で20件近く報告されており院内感染対策はいまだに重要な課題となっている。外来では結核疑い例 (紹介状や高度な咳嗽の確認) に対するトリージを行い、隔離診察室の使用やN95マスクの着用、入院時は個室 (可能なら陰圧個室) への隔離、検査の連絡ルートの確立といった組織的な体制構築が必要となる。N95マスクは使用する必要のある外来、内視鏡室などでは常備しておく必要がある。N95マスクは事前にフィットテストを行い適切に着用できることを確認しておき、着用時には毎回リークチェックを行う習慣を付ける必要がある。

IGRA 検診は毎年行えば陽性化例をとらえ治療につなげることができるため意義は大きい。結核病床を持つ病院であっても全職員に行うことは費用対効果が低い。毎年検査するのは結核病床勤務者、細菌検査従事者だけでよいであろう。通常は新採用時のベースラインの確認を行い接触時に検査を行う方針で問題ない。またベースラインが不明な場合はIGRAを接触者検診として行うが複数の陽性者が出た場合も年齢分布に注意してベテラン職員のみが陽性であれば既感染である可能性が高く、潜在性結核治療は推奨されない。IGRA 検診は対象者の接触頻度だけでなく、年齢分布や職歴に注意して判断する必要がある。

医療の高度化や副作用対策の進歩に伴い高齢者に生物学的製剤、免疫抑制剤、抗癌剤などの使用が増加しており、陳旧性結核からの再燃が稀ではない。同時に免疫抑制状態の患者は感染、発病もしやすい。各種ガイドラインにより抗癌剤使用時の発熱性好中球減少症への対応やB型肝炎の再発防止に注意する医師は多いが結核は盲点になることも多い。高齢患者からの院内感染が問題となっていることを普段は結核診療と無縁な医師にも日頃から啓発して予防や早期発見につなげることが重要である。

LS1-1

長期の治療を支援する取り組み（病診連携およびチーム医療）

山崎 善隆（長野県立須坂病院呼吸器・感染症内科）

肺非結核性抗酸菌症は近年急増している呼吸器感染症である。非結核性抗酸菌(nontuberculous mycobacteria: NTM)は主に水、土壌中など広く環境中に分布し、現在までに120を超える菌種が同定されている。そのうち *Mycobacterium avium* complex (MAC) が約90%を占めている。肺MAC症は中高年の痩せ型女性に多く、初期には咳・痰など自覚症状に乏しく、緩徐に進行するが、胸部画像上、広範な病変を認めたり、急速に進行する症例に対しては、クラリスロマイシン、リファンピシンおよびエタンブトールなど多剤併用による治療が推奨される。投与期間は喀痰中の菌が陰性化してから1年間が目安なので2年程度の治療が必要である。一方で排菌が陰性化しない場合には長期治療を要したり、病変の進行した部位（特に嚢状気管支拡張や空洞病変）を外科的に肺切除することも考慮される。本症が痩せ型の中高年女性に多い理由は十分にわかっていない。肺MAC症患者の病変部位から回収した気管支肺胞洗浄液(BALF)中に、炎症性サイトカイン、ケモカインであるIL-1 $\beta$ 、IL-6、およびIL-8が著しく上昇していた(Yamazaki, *Eur Respir J* 1998)。MACの感染病巣に強い炎症が惹起され、栄養障害や脂肪量の減少や筋量・筋力の低下を生じる全身性炎症性疾患に結びついていると考えられる。また、肺MAC症患者に行った肺機能検査では末梢気道の閉塞所見を認め、エアートラップが存在することが明らかになった。これは痩せに伴い呼吸筋の筋量・筋力が低下して呼気が不十分となり、吸入した菌をクリーニングできずに感染が増悪させている可能性が高い。痩せずに筋力を維持するようなりハビリが求められる。また肺MAC症患者では栄養摂取量が標準値と比較して、熱量86%、タンパク質82%、脂質78%、炭水化物90%と少なかった(Wakamatsu, *Pulmonary Med* 2015)。栄養サポートチーム(NST)が積極的に栄

養摂取状況改善に介入することが有用かも知れない。痩せは本症の予後にも関連している。肺MAC症患者を無治療で平均28ヵ月間経過観察し、喀痰中の菌量および胸部CTの変化から、安定群と増悪群の2群に分けて臨床所見を比較検討したところ、増悪群は安定群に比し、咳、痰が多く、BMIは低値、血清CRPおよび赤沈は高値、そしてBALF中の好中球が有意に増加していた(Yamazaki, *Am J Respir Crit Care Med* 1999)。Hayashiらは、肺MAC症患者634例を中央値4.7年間診療して、肺MAC症による死亡因子を多変量解析に基づいて検討したところ、BMI<18.5 kg/m<sup>2</sup>、貧血、血清CRP>1.0 mg/dL、画像上、線維空洞型を呈すること、と関連していた(Hayashi, *Am J Respir Crit Care Med* 2012)。肺MAC症患者は拡張した気管支壁に付着した痰を剥がすために、気管支や声帯を大きく振動させて、強い咳を発生、それが持続すると呼吸筋を疲労・消耗させ、さらに体重が減少したりエアートラックを増悪させる。痩せや咳は増悪因子なので、多剤併用治療を開始するひとつの目安になりうる。また咳を積極的にコントロールすることを忘れてはならない。本症を治療するにあたり多剤を長期間にわたり内服しなければならないため、コンプライアンスを維持することが必須である。また、薬疹や肝機能障害、視力低下などさまざまな副反応を伴う。不十分な治療や内服の中断によってクラリスロマイシン耐性のMACが出現するようになると予後は極めて不良になる(Griffith, *Am J Respir Crit Care Med* 2006)ので、定期的な受診や規則正しい内服指導、そして副反応出現時に適切な対応を行わなければならない。専門医療機関に患者が集中してしまう現状から、一般病院やクリニックにおいて適切に診療できるような地域連携パスを作成して有効に活用していくことが望まれる。

## LS1-2

### 画像、および動画で見る MAC 症の診断と治療

藤田 次郎 (琉球大学医学部附属病院第一内科)

近年、呼吸器疾患の臨床現場において非結核性抗酸菌症 (特に *Mycobacterium avium complex*、以下 MAC 症) の重要性が高まりつつある。肺 MAC 症の病型として、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、きわめて多彩である。臨床的には、それぞれの病型の好発年齢、性別、基礎疾患、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。筆者らは、上述した多彩な MAC 症を対象に、結核症において確立された組織分類である滲出性反応と増殖性反応という分類を応用し、その臨床的な意義付けを行ってきた。すなわち空洞病変や、滲出性反応を呈する病変では、より多くの MAC をマクロファージ内に認め、感染型として定義される変化であった。一方、増殖性反応に移行するに従い、肉芽腫内の菌量は少なく、宿主応答型と定義される変化であった。また乾酪壊死を有する増殖性結節と乾酪壊死を有さない結節では、菌量は前者で有意に多く、後者では MAC を認めることは稀であった。これらの病理学的解析結果は、線維・空洞型と結節・気管支拡張型の病態が異なっていることを示唆するものであり、組織像および菌量の違いは、MAC に対する生体の免疫応答の差異を示しているものと考えた。さらに HIV 感染者の MAC 感染症にも様々な臨床像がある。特に AIDS 患者の免疫再構築としての肺 MAC 症は、特殊な病態ではあるものの、免疫不全という時期を経たゆえに免疫能がリセットされ、通常の肺 MAC 症 (特異性免疫) で隠された初感染肺 MAC 症の臨床像を垣間見ることができ、HIV 感染を背景とした、免疫再構築症例における組織学

的検討では、滲出性反応を呈する時相においては Th2 細胞や Th17 細胞が炎症の主体をなすものの、徐々に Th1 細胞の割合が増加し、増殖性反応では Th2 細胞や Th17 細胞の関与は限局的なものであった。免疫再構築症候群での肺 MAC 症の病態は、初感染肺 MAC 症の病態を示唆すると考えられた。肺 MAC 症の治療上の大きな進歩は、acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 患者における播種性 MAC 症の治療の進歩の結果としてもたらされた。すなわち AIDS に播種性 MAC 症を併発した患者の治療の試みにより、ニューマクロライドである CAM と azithromycin (AZM) の 2 つのニューマクロライドが単剤治療で臨床的にも細菌学的にも効力を持つことが示され、また CAM が多剤治療で臨床的にも細菌学的にも効力を持つことも示された。そして、肺 MAC 症においても CAM と AZM のいずれも、単剤で短期初回治療において相当な滅菌活性を持つことが示された。基礎疾患のない患者における肺 MAC 症は臨床経過が緩慢なことから、薬剤の効果を正しく評価することが困難なことが多い。しかしながら AIDS に合併する播種性 MAC 症は、患者の予後を左右する重篤な疾患である。この病型において、MAC 感染症に対してニューマクロライドの *in vivo* 活性があることを示されたことから、肺 MAC 症の治療においてニューマクロライドが中心的な薬剤であると認識されるようになった。治療の主体は CAM であるが、耐性化を防ぐためにも単剤での使用はさけるべきである。わが国においても、2008 年 7 月より、CAM の効能・効果に、MAC 症を含む非結核性抗酸菌症が追加され、また用法・用量に 1 日 800 mg (力価) を 2 回に分けて経口投与、が追加されたことにより、日本人でも 1 日 800 mg の投与が可能になった。治療期間としては、菌陰性化後 12 か月抗菌薬の投与を継続する。本講演では、画像、および動画を用いて MAC 症の診断と治療について概説したい。特にマクロライドがマクロファージ機能に与える影響については動画で示したい。

LS2

結核の院内感染対策のポイント

永井 英明 (国立病院機構東京病院呼吸器センター)

日本の結核の罹患率は結核対策により低下し2014年の結核罹患率は10万対15.4となった。しかし、欧米先進国の国々の罹患率は5前後であり、日本は結核罹患率が依然として高く、結核の中まん延国である。

結核患者の高齢化が進んでおり、新登録結核患者のうち60歳以上が占める割合が71.5%に達している。この割合は増加傾向にある。80歳以上の患者が結核患者全体の37.7%を占め、年齢階層別罹患率も非常に高い。受診が遅れる患者は依然として多く、改善はみられていない。特に働き盛りで感染性のある結核患者の遅れが目立つ。外国出生者の新登録結核患者数は1千人を超えている。特に若年層の新登録患者において外国出生者割合が大きく、20歳代では新登録結核患者の43%以上は外国出生者である。結核罹患率の地域差は大きく、首都圏、中京、近畿地域等での大都市で高い傾向が続いている。

結核菌は結核患者の咳やくしゃみにより飛沫として空气中に飛散し、空気感染により感染が広がる。排菌者との程度の期間接すると感染が成立するかは、排菌量、咳の強さ、接する側の免疫機能等で修飾されるため正確なデータはないが、従来の院内感染の事例をみると、排菌者との接触が短期間にもかかわらず感染が成立している例もある。

近年、結核の病院内における集団発生がしばしば見られており、要因としては、高齢者を中心に塗抹陽性結核患者数の発生件数が増加したこと、免疫機能が低下した病態の患者が増加したこと、結核未感染の若い職員が多いこと、結核患者の受診の遅れと医師の診断の遅れがあること、施設の構造や設備が感染防止に不適切でしかも密閉された空間が多くなったこと、気管支鏡検査、気管挿管や気管切開、ネブライザーなど咳を誘発する処置が増加したことなどがあげられている。

結核の院内感染対策のポイントとしては下記の5項目が挙げられる。

(1) 環境からの結核菌の除去：入院または外来受診中の

患者の中から結核患者を早期に発見し、隔離あるいは結核専門病院への転院を行う。そのためには長引く咳の患者では胸部X線写真、喀痰検査(日にちを変えて3回)を行う。検体中の結核菌を迅速に検出することは、診断を確定し、早急に対処するためにはきわめて重要である。

(2) 結核菌の密度の低下：結核患者のための病室は、廊下に対して陰圧で1時間に6~12回換気の換気が必要である。他に換気システムを整備しなければならない部屋としては外来の採痰室、内視鏡室などがある。細菌検査室では安全キャビネットを設置する。院内では咳エチケットを守る。

(3) 吸入結核菌数の減少：職員は結核の隔離病室への入室、咳を誘発する検査手技、気管支鏡操作、病理解剖やその他、飛沫・飛沫核が発生する操作に関わる時には、N95マスクを装着する。ただし、フィットテストにより、マスクが適切に使用されているかを確認する必要がある。

(4) 接触者の発病の予防：結核感染の曝露が予想された場合、接触者健診を行う。結核感染の診断にはインターフェロン $\gamma$ 遊離試験(IGRA)を用いる。陽性者にはINH投与を中心とする潜在性結核感染症の治療を行う。

(5) 職員の発病の早期発見：雇い入れ時に結核の既往歴、ならびに過去における結核の定期及び定期外健康診断の結果、ツ反応あるいはIGRAの成績、BCG接種の有無を把握し健康診断個人票などに記録する。ベースとなるIGRAを行う。雇い入れ時ならびに定期健康診断(年1回)に際しては、法令の定めにより全員に胸部X線検査を実施する。

以上、5つのポイントを挙げたが、最も重要な結核院内感染対策は、結核患者の速やかな診断と効果的な治療で結核の感染伝播の鎖を断ち切ることであり、空気感染対策が基本である。



LS3

結核治療におけるレボフロキサシンの位置付け

重藤 えり子 (国立病院機構東広島医療センター呼吸器内科)

【背景】結核治療におけるフルオロキノロン剤 (FQ 剤) は 1980 年代にオフロキサシンにその有用性が認められ、現在はレボフロキサシン (LVFX) を筆頭にモキシフロキサシン、ガチフロキサシンも抗結核薬として WHO のガイドライン (2014 年) に記載されている。日本結核病学会も「『結核医療の基準』に関する見解」の中で 2002 年に LVFX を二次抗結核薬として記載し、さらに 2014 年には二次薬の中で優先的に選択すべき薬剤とした。2015 年 8 月には結核に対する保険適応が承認され、厚生労働省の定める「結核医療の基準」にも収載される予定である。結核医療において本剤が適正に使用されるために、その位置付けと使用に際しての留意点を示す。【結核治療における LVFX 使用実態調査結果】結核病学会では全国の結核治療施設で 2009 年 7 月から 2 年間に結核治療に LVFX を使用した症例についてアンケート調査を行い、解析対象症例 1304 例の情報を得た。使用理由は薬剤耐性 24.6%、先行薬の副作用 59.8%、合併症のため 8.9%、その他 12.3% (重複あり) と、標準治療薬による肝障害などの副作用が最多であった。一方、LVFX による副作用は 64 名 (5.0%) に 74 件認められ、クラビット使用成績調査と比較して特に関節痛が多くみられた。関節痛および腱炎がみられた 11 例については後に更に追跡調査を行った。大半が LVFX 開始後 2 カ月目以降に症状発現、このため 5 例で LVFX を中止していたが継続例も含めて投与中あるいは終了後に症状は全例で消失していた。以上より LVFX は副作用のため、あるいは薬剤耐性のために標準治療薬のいずれかが使用できない場合に既に広く使用されており、他の抗結核薬と比較して副作用が少なく使用しやすい薬剤であること、ただし長期使用に際しては関節痛に注意が必要であることが明らかとなった。【結核治療における位置付け】LVFX の結核菌に対する抗菌力は *in vitro* や動物実験で証明され、臨床的にもその有効性は認められている。従来の二次薬と比較して副作用の頻度が低いことも LVFX を優先的に使用することが勧められる理由で

ある。従って、二次薬の中では選択すべき最上位の薬剤と位置づけられる。しかし、標準治療薬として使用するには有効性・有用性のエビデンスは不足しており、適正な使用期間も確認されていない。感受性菌による結核においては現在の標準治療の軸とされているイソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP) 及びピラジナミドは可能な限り使用し、最短の治療期間で治療を終了すべきである。多剤耐性結核あるいは副作用のために RFP が使用できない場合には LVFX は必須の薬剤である。【使用に際しての留意点】本剤を結核に使用する際には結核治療の原則を守り計 3 剤以上の有効薬剤を併用する。副作用のために他剤の使用が困難な場合にも単剤の使用は避けるべきである。結核、特に薬剤耐性結核に使用する際には薬剤感受性試験を行い感受性であることを確認する。結核に対して単剤使用した場合にはその耐性獲得は速やかでありかつ FQ 剤間ではほぼ完全な交叉耐性が認められる。LVFX は一般感染症に対して広い適応症があり肺炎に対して使用されることも多いが、実は結核あるいは結核を合併していた場合には結核に対する単剤使用となることは問題である。活動性結核と診断される以前に LVFX を 1 週間あるいは 10 日以上使用した場合に LVFX 耐性結核となるリスクが上昇することが報告されている。【おわりに】LVFX は結核治療においてその有用性は高く、多剤耐性結核においては必須の薬剤である。ただし、一般感染症にも広く使用されているため、既に未治療の結核においても LVFX 耐性が 3% 以上認められている (療研 2007~8 年調査)。薬剤耐性結核に不適切に使用された場合には広範囲薬剤耐性結核 (INH および RFP 耐性に加えアミノグリコシド及び FQ 剤に耐性の結核) の誘導に直結するリスクが高い。また、呼吸器感染症に対して LVFX を使用した場合、それが結核であっても当面有効であるため結核としての診断が遅れることも大きな問題である。結核治療における LVFX の有用性を失わないためには、一般医療の中で結核に対する注意を喚起することも重要である。

LS4

結核接触者健康診断における QFT-3G と T-SPOT の比較—高感染率集団事例と近畿保健所 IGRA データ分析—

山田 全啓 (奈良県中和保健所)

【はじめに】平成 20 年から保健所における結核接触者健診に Interferon-Gamma Release Assay (以下, 「IGRA」という.) が導入され, 現在では QFT-3G 及び T-SPOT を活用した健診が広く行われている. 従来, 活動性結核に対する両 IGRA の診断特性に大きな違いはないとされているが, 潜在性結核感染症 (以下, 「LTBI」という.) の診断には gold standard がないため, 正確な感度・特異度とも明らかではない. 今回, ある集団感染事例と近畿保健所管内で行われた IGRA 検査のデータ分析の 2 つの研究を行ったので報告する. 【結核集団感染事例における IGRA 比較】事業所で発生した結核集団感染事例の接触者健診に, QFT-3G と T-SPOT 検査を併用し, その結果を比較検討した. 初発患者は, 30 代男性, 塗抹陽性 (G3 号), 胸部 X 線検査 b13, 咳症状 9 ヶ月であった. 患者家族の直後健診の結果では, 両親の発症を確認した. 事業所健診では, 結核登録直後, 3 ヶ月後, 2 年後に両 IGRA 検査を併用した. その結果, 事業所健診で 31 名中, 結核発症者 2 名と LTBI 14 名を認めた. QFT-3G と T-SPOT の陽性率 (一致率  $\kappa$ ) は, それぞれ登録直後は 71.4%・28.6% ( $\kappa$ : 0.18), 3 ヶ月後は 37.5%・4.2% ( $\kappa$ : 0.27), 2 年後は 27.3%・4.5% ( $\kappa$ : 0.16) と大きく乖離した. 陽性率は, QFT-3G が T-SPOT より有意に高く結核感染の有無をより早期に検出していた. 同一症例について QFT-3G の経時的変動をみると, 直後健診の陽性例は, 3 ヶ月後もすべて陽性であった. 判定保留の 1 名のみが 3 ヶ月後に陰転化していた. また, 直後健診の結果が陽性で LTBI 治療を受けた 1 名が 2 年後に陰転化し, 直後健診の結果が判定保留であった 1 名が 2 年後に陰転化していた. 3 ヶ月後健診で IFN- $\gamma$  の値が低値での陽性 ( $0.35 \text{ IU/mL} \leq \text{IFN-}\gamma < 1.0 \text{ IU/mL}$ ) であった 2 名が 2 年後に陰転化していた. T-SPOT では, 直後健診で陰性であった 3 名のうち 1 名は 3 ヶ月後に陽転化し, 2 名は 3 ヶ月後に判定保留となった. 直後健診で判定保留であった 1 名は, 3 ヶ月後に陰転化していた. 直後及び 3 ヶ月後健診で判定保留であった 4 名 (LTBI 治療者なし) は, 2 年後に陰転化していた. 【近畿保健所における IGRA データ分析】近畿保健所 64 ヲ所を対象に, 平成 27 年 3 月~4 月にかけて, 平成 26 年に保健所結核接触

者健診として実施した IGRA 検査結果について調査した. 回収率は 96.9% (62/64 保健所). 接触者健診対象者は 15,567 人で, IGRA 検査は 9,597 人 (QFT-3G : 7,508 人, T-SPOT : 2,089 人) に実施した. 結核は 57 人発見され, LTBI 治療は 538 人であった. 両 IGRA 検査の陽性率を年代別に比較すると, QFT-3G の陽性率は, 乳幼児に若干の変動はあるものの, 加齢に伴い 60 歳代まで上昇し, 以降は低下した. 一方, T-SPOT の陽性率は, 加齢に伴い増加し, 70 歳代, 80 歳代でも上昇傾向を示した. 40 歳代~60 歳代の陽性率は, QFT-3G の方が T-SPOT より  $\chi^2$  検定で有意に高かった ( $p < 0.05$ ). 両 IGRA 検査の結果を全体で比較すると, QFT-3G と T-SPOT の陽性率は, それぞれ 8.9%・5.3% で, 判定保留率もそれぞれ 6.8%・2.7% であり, QFT-3G の方が T-SPOT より残差分析で有意に高かった ( $p < 0.01$ ). QFT-3G と T-SPOT の陰性率は, それぞれ 83.8%・92.1% であり, T-SPOT の方が QFT-3G より有意に高く ( $p < 0.01$ ), 判定不可率はそれぞれ 0.5%・0.8% で, 有意差はないが T-SPOT の方が QFT-3G より若干高い傾向があった. 両 IGRA 検査の保健所結核罹患率を比較すると明らかな有意差がなかったことから, 結核菌暴露率の分布が両群間で同程度と仮定すると, QFT-3G 陽性の分布は, T-SPOT の「陽性+判定保留+陰性の 0.9%」に相当していた. また, 両検査で判定保留の取り扱いが異なるものの, QFT-3G 判定保留の分布幅は, T-SPOT の 2.5 倍と広く, さらに QFT-3G 判定保留の分布は, T-SPOT では全て陰性判定に相当していた. 【考察】近年, 結核接触者健診に IGRA が導入されたことで健診精度が格段に向上したと言える. ただ, 今回, 両研究において IGRA の診断結果に明らかな差異があったことから, LTBI の診断は疫学調査を十分考慮して総合的に判断する必要があると思われた. さらに, 乖離の要因については今後の詳細な解明に待たれるが, 例えば, 最終接触から検査までの期間, 採血から培養までの時間, 培養時間, 採血後の温度管理, 陽性カットオフ値, 結核菌特異抗原数, T-SPOT においては T-Cell Xtend の影響等を総合的に検討する必要があると考える.

LS5

小児の結核～知っておきたいポイント

中野 貴司 (川崎医科大学小児科)

近年、小児の結核患者が減少したのは喜ばしいことであるが、診療の現場で患者に遭遇する機会は著減した。もともと、小児特に乳幼児における診断は容易でない場合が多いが、診断と治療開始の遅れにより結核性髄膜炎や粟粒結核など重症化しやすいことも乳幼児の特性であり、適切な初期対応に心がける必要がある。病歴や臨床症状は非特異的なものが多く、常に結核を鑑別診断として念頭に置き、咳や発熱のみならず哺乳不良や体重減少などの訴えにも注意する姿勢が大切である。

塗沫や培養による結核菌の分離同定は確定診断の基本手段であり、培養検査は菌検出までに時間を要するが陽性となれば薬剤感受性検査も可能となり、得られる情報は大きい。年長児では喀痰の採取が可能な場合もあるが、乳幼児では早朝空腹時の胃液を検体とし、原則3日間連続して採取する。しかし、菌の分離率は決して高くない。PCR法やLAMP法など核酸増幅法による検査は、少ない菌量でも検出が可能で、迅速に結果が得られるという利点がある。一般のコマーシャルラボへも依頼が可能で、非結核性抗酸菌との鑑別が可能というメリットも併せ持つ。ただし、BCG菌との鑑別はできないことを、特に小児では注意しておく必要がある。

菌分離以外に結核菌感染の有無を診断する方法は、大きく2つに分けられる。ひとつは従来から広く行われてきたツベルクリン反応(ツ反)であるが、結核菌感染とBCGによる陽転を区別することはできない。もうひとつは、インターフェロン $\gamma$ 遊離試験(Interferon-gamma release assay, IGRA)であり、BCG接種による影響を受けないという長所がある。IGRAには、末梢血中のリンパ球に結核菌特異抗原を作用させて放出されるインターフェロン $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )を定量する「クオンティフェロン<sup>®</sup>TB(QFT)」と、特異抗原を作用させたリンパ球内に発現するIFN- $\gamma$ をスポットとして発色させ陽性リンパ球数を算定する「Tスポット<sup>®</sup>TB」の2検査法がある。ただし乳幼児においては、免疫機能が未成熟であるがゆ

えに偽陰性と判定される場合があることを知っておく必要がある。

発病の診断には、胸部エックス線検査をはじめとする画像診断が有用であるが、乳幼児では胸部単純写真で異常所見が指摘できなくてもCT検査により微小な結節、初感染病巣、所属リンパ節の腫大や石灰化を認める場合がある。すなわち、発病初期の乳幼児肺結核は画像診断で見落とされ、その後血行散布による重症化にいたるケースもあると考えられ、排菌者との濃厚接触者やツ反やIGRAの結果から結核菌の感染が疑われる者に対しては細心の注意で対応することが望まれる。

治療については、潜在性結核感染症(Latent tuberculosis infection, LTBI)に対してはINHを10mg/kg/day分1で6か月間内服する。INHが使用できない場合は、RFP10mg/kg/day分1を同期間用いる。発病者に対する標準治療は、INH、RFP、PZA10-20mg/kg/day分1の3剤併用で開始し、PZAは最初の2か月間内服後は中止し、その後4か月間INHとRFPの2剤併用を行う。EBあるいはSMをさらに加えた併用療法を行う場合もある。EBによる視神経障害、SMによる聴前庭神経障害は、自覚症状に頼っていると小児では発見が遅れるので、検査による定期的なチェックが不可欠である。

小児期においては、学校保健安全法に基づく結核に対する学校検診、予防接種法に基づくBCG接種など、学校保健や小児保健の観点からも結核は重要なテーマである。わが国の結核を取り巻く状況を反映して、1992年に学校での胸部エックス線検査を廃止、2003年に学校でのツ反とBCG再接種を廃止、2005年から乳児期のBCGが直接接種となる、など制度の改定が行われた。BCGの直接接種にともなうコッホ現象への適切な対応は、結核感染者の早期発見につながる大切なポイントである。また、結核高蔓延国に居住歴のあった小児は学校検診における精査対象者となっており、グローバル化時代における海外渡航者の健康管理についても触れたい。

LS6

COPD の疾患概念と治療の組み立て

桑平 一郎 (東海大学医学部付属東京病院呼吸器内科)

COPD は、タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じる肺の炎症性疾患である。呼吸機能検査では正常に復すことのない気流閉塞を示す。臨床的には、徐々に生じる労作時呼吸困難や慢性の咳、痰が特徴である。末梢気道では炎症性細胞浸潤や気道壁の線維化、内腔への滲出物のために気流閉塞が生じる。また、肺胞が破壊され気腫化すると、alveolar attachment の減少や肺弾性収縮力の低下が生じる。これら末梢気道病変や気腫性病変が絡み合い、気流閉塞は進行する。空気とらえこみ現象の結果、肺は過膨張となる。過膨張になると残気量が増大し、安静呼気レベルは上昇、最大吸気量(IC)は減少する。健常者では運動時に呼吸数とともに1回換気量が増加する。換気量を増やすために、吸気終末肺気量(end inspiratory lung volume: EILV)は高く、呼気終末肺気量(end expiratory lung volume: EELV)は低くなる。しかしCOPDでは、気流閉塞のために1回換気量を増やすことができず、呼吸数増加とともにEELVは増加する。その結果、呼気時に空気とらえこみが生じさらに過膨張となる。言い換えれば、呼気時の力学的平衡点に達する前に吸気が開始されるため、EELVが増加してICは減少する。これが動的肺過膨張であり、労作時呼吸困難や運動能力低下の主たる原因となる。運動時には酸素消費量を増やすべく肺胞換気量を増加させなくてはならないが、COPDでは換気量を増やすことができず、運動の継続が困難となる。以下に述べる気管支拡張薬は、気流閉塞および空気とらえこみを改善し、動的肺過膨張を軽減することで呼吸困難や運動能力を改善する。日本呼吸器学会のガイドラインによる慢性安定期の治療および管理目標は、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. 疾患の進行抑制、5. 全身併存症および肺合併症の予防と治療、6. 生命予後の改善である。本ガイドラインに基づく慢性安定期の治療については、呼吸

機能の低下に基づく1期か4期までの病期分類に加え自覚症状を管理の目安とし、薬物療法の組み合わせを症例ごとに検討する点が特長である。欧米のGOLDドキュメントに比べ、日本のガイドラインは比較的早期から長時間作用性の気管支拡張薬の使用が推奨される。具体的には長時間作用性抗コリン薬(Long-acting muscarinic antagonist: LAMA) および長時間作用性 $\beta$ 2刺激薬(Long-acting  $\beta$ 2-agonist: LABA)の2種類があるが、それぞれ作用機序が異なるため、単剤で効果不十分な場合には多剤を併用する。現在ではLAMA/LABA配合薬も複数が使用可能となった。LAMA/LABAには相乗効果が期待され、強力な気管支拡張効果が呼吸機能の改善に止まらず、運動能力や身体活動性を向上し生命予後を改善しうる。一方ICSについては、概ね中等症以上であり増悪を繰り返す症例や、以下に述べる喘息を合併する症例には推奨される。ただし、ICSは肺炎や非結核性抗酸菌症など感染のリスクを増大させるとの成績があるため、個々の症例で適切に選択する必要がある。COPDと喘息が合併する病態をAsthma COPD Overlap Syndrome (ACOS)と称する。COPDの20-40%に喘息が合併しているとされ、COPDのみに比べ呼吸機能の低下速度が早く、QOLが悪く、増悪が高頻度で、死亡率が高いとされる。喀痰中好酸球や呼気一酸化窒素の上昇、気道可逆性が著明など喘息のコンポーネントを有する場合にはACOSを疑い、ICSを積極的に併用する。高齢になるほど合併頻度が増大すると成績があり、日常診療の中ではこの点を念頭に置く必要がある。急速に高齢化社会が進むなか、COPDは今後一層増加することが予想される。COPDの病態を正しく理解し、日常診療に潜む患者を早期発見・早期治することが大切である。息切れを良くするのみでなく、症状を安定させて増悪を抑制し、身体活動性を向上させることで生命予後の改善に努力すべきであろう。

LS7

非結核性抗酸菌症：関節リウマチ合併例における話題を含めて

長谷川 直樹（慶應義塾大学医学部感染制御センター）

わが国の抗酸菌感染症の動向として、結核症の新規登録患者数は漸減しており平成25年には新規登録患者数が初めて20,000人を切った。一方、以前より非結核性抗酸菌症は増加傾向にあるといわれてきたが、2007年の全国疫学調査では人口10万人に対し5.7であった。しかし調査の年に米国のATSとIDSAよりNTM症に関する診療ステートメントが発表され、その内容に準じて翌年日本結核病学会と日本呼吸器学会が合同でわが国の肺NTM症の診断基準が発表された。骨子は画像にて本症に合致する所見を認め、喀痰にて複数回培養陽性であること（気管支鏡下で得られた気管支洗浄液の場合は1回）を認めること、自覚症状の有無を問わない、という非常に簡便なものであった。その後日常臨床の中で本疾患に遭遇する機会が増えていることが臨床医の間では話題になっていたが、疫学データがないまま経過した。その中で2008年の診断基準に基づくアンケートによる疫学調査が日本呼吸器学会の認定施設818施設を対象に実施され、62%の回収率であった。その結果わが国の肺NTM症の罹患率が14.7と著増していることが示された。中でもMACの占める割合が90%でもっとも多く、これがわが国の特徴である。またMACの中でも*M.intracellulare*の割合が北海道から九州にかけて次第に増加していることが判明したがその傾向は1990年の調査以来変化のないことも判明した。これらの要因はいろいろと考えられるが、NTM菌は環境菌であり、土壌や水系の常在菌としての検出状況などを検討する必要がある。

重要な点はNTM感染症が増えているだけでなく死亡者も確実に増加していることである。本疾患には*M.kansasii*症を除くと治療法は確立しておらず代表的な慢性難治性感染症である。本疾患が注目を浴びる原因と

なった要因として生物学的製剤との関連性がある。米国の生物製剤使用例の大規模な市販後調査において、NTM感染症の合併例が多く、致死的な例もあること、肺外病変を認める例の多いこと、などが報告され、導入例に結核の多発を認めたこと、難治性であること、などより免疫抑制作用を有する生物学的製剤は本疾患合併例には原則禁忌とされた。しかし生物学的製剤の著しい効果を鑑みたときNTM合併例を一律禁忌とすることの妥当性にも疑問が投げかけられ我が国の症例が集積し分析されたところ、少なくともMAC症では死亡例がないこと、必ずしも増悪する例ばかりではないこと、NTM感染症を治療により制御しながら生物学的製剤投与が可能な例があること、などが判明し、2014年にはNTM合併例への生物学的製剤の使用は禁忌ではなく、個々の症例の背景を鑑みて慎重に使用する事が可能になった。しかしながら関節リウマチでは好発年齢や性別がNTM症に重なり、画像上は区別の難しい肺病変を合併する例もあるため、NTM症の併存を適確に把握することが重要である。そのためには適切な画像検査や喀痰抗酸菌検査を行うことが重要である。喀痰の採取が難しい症例には、気管支鏡検査も考慮されるが、ていねいな排痰指導も有用であろう。またMAC症の補助診断にはMAC菌の細胞壁成分のGlycopeptidolipidに対するIgA抗体価測定による血清診断法が実用化されている。生物学的製剤の適応例となる免疫異常を有する基礎疾患やそれらに生物学的製剤を使用した際における血清診断の有用性についても検討を進める必要がある。今後様々な疾患に生物学的製剤の適応拡大が予想されるが、合併する感染症の中でも結核とともに患者数が増加傾向にあるNTM症についても留意することが重要である。

LS8

環境真菌とアレルギー性気道疾患

小川 晴彦 (石川県済生会金沢病院内科)

真菌関連慢性咳嗽 Fungus-associated chronic cough (FACC) の提唱

我々は、2007年4月、環境真菌関連気道アレルギー疾患研究会 (FACS-JAPAN) <http://square.umin.ac.jp/~facnews/> を設立し、国内外の研究者と共同研究を開始した。

2009年、アレルギー性気道疾患における環境真菌に関する一連の研究から、basidiomycetous (BM) fungi (担子菌、きのこ)の重要性に注目し、真菌関連慢性咳嗽 (Fungus-associated chronic cough; FACC) を提唱した<sup>1)</sup>。この新規疾患概念は (1) 慢性咳嗽 (長引く咳)、(2) 喀痰から環境真菌とくに担子菌が検出される、(3) 少量の抗真菌薬が有効である、を特徴とする。この研究では、慢性咳嗽患者 171 名のうち、喀痰から担子菌が検出された咳嗽患者は 39 名 (22.8%) であった。日常診療において FACC 患者が高頻度に紛れ込んでいる可能性が示された。

＜のどに痰がひっかかった感じ＞SMIT スミットは重要な所見

＜のどに痰がひっかかった感じ (A sensation of mucus in the throat; SMIT)＞は、これまで注目されてこなかった咽喉頭異常感であるが、真菌と関連のある重要な咽喉頭症状であり、FACC を疑う糸口になる<sup>2)</sup>。FACC は、2012年に日本呼吸器学会から発刊された＜咳嗽に関するガイドライン第2版＞にも紹介され、当院では、慢性咳嗽患者の第4位を占める重要な原因疾患となりつつある<sup>3)</sup>。

*Bjerkandera adusta* (ヤケイロタケ) と慢性咳嗽

8名のFACC患者の喀痰培養から得られたBM担子菌の28S rDNA塩基配列を解析したところ、全例が*B. adusta* (AB096738)であった<sup>4)</sup>。喀痰から*B. adusta*が検出された患者群は、検出されなかった患者群と比較して有意に、カプサイシン咳感受性が亢進していた<sup>5)</sup>。また、同真菌の吸入誘発陽性咳嗽患者群 (感作群) (アレルギー性真菌性咳嗽 Allergic fungal cough; AFC)<sup>4)</sup>は、非感作群より難治性であり、咳嗽症状の寛解までの期間が長く、再発率が高く、抗真菌薬の使用量が多いことが示された。AFCの再発例では、一度除菌された担子菌が再び喀痰から検出された症例が多かったので、環境整備も今後の治療戦略として重要な課題になると考えられた。

フランスからの報告では、*B. adusta* は屋外真菌の第5位であった<sup>6)</sup>が、日本ではまだその存在に関する報告はない。近年、*B. adusta* が黄砂の中に含まれていること、*B. adusta* の抗原を実験動物に作用させたところ強いアレルギー反応が惹起された<sup>9)</sup>ことが報告された。黄砂が飛来するとアレルギー性呼吸器疾患患者の臨床症状が増悪するかどうかについては、さらなる研究が必要となる<sup>7)</sup>。

*Schizophyllum commune* (スエヒロタケ) と気管支喘

息~SAM

我々は、*S. commune* に対する皮内テストが陽性の喘息患者の中から、同真菌の抽出粗抗原を用いた吸入誘発試験が陽性の患者すなわち、スエヒロタケ喘息 (Schizophyllum asthma)<sup>8)</sup> が存在することを報告した。また *S. commune* に対する遅延型皮内反応陽性は、喘息患者の重症度や増悪頻度<sup>9)</sup>、呼吸機能低下の経年的変化に悪影響を与える喘息の future risk であることも明らかになった<sup>10)</sup>。

*S. commune* は、AFRS や ABPM の原因抗原として知られるが、真菌アレルギー性呼吸器疾患においても One airway one disease の観点から、スエヒロタケ関連副鼻腔気管支真菌症 (sc-SAM) なる新規疾患概念<sup>11)</sup> を認識することは重要である。

BM は気管支喘息患者の臨床像を修飾するか

92名の喘息患者の喀痰真菌培養を実施したところ、67名 (72.8%) の喀痰真菌培養が陽性であった。BM (32.6%) が、*A. fumigatus* (33.7%) に次ぐ頻度で検出された。BM colonizer における *B. adusta*、*S. commune* の陽性率は順に 51.9%、7.4% であった<sup>12)</sup>。BM は BA 患者の臨床像を修飾している可能性が広がった。

結語

慢性咳嗽の原因となる *B. adusta* も、気管支喘息に重要な *S. commune* も、アレルギー性呼吸器疾患における注目すべき環境真菌である<sup>13)</sup>。これらの真菌関連アレルギー性呼吸器疾患では、気道に付着した原因真菌を除去するための抗真菌薬使用は重要な治療戦略と考えられるが、抗原が環境真菌であるがゆえに、これらの真菌の ecology を考慮した環境整備がなければ疾患の進展、再発を防ぐことは困難と考えられる。

参考文献

1. Ogawa H, et al. Efficacy of itraconazole in the treatment of patients with chronic cough whose sputa yield basidiomycetous fungi—Fungus-associated chronic cough (FACC). *J Asthma* 2009; 46: 407.
2. Ogawa H, et al. Dealing with a sensation of mucus in the throat in chronic cough management. *Respirology* 2013 18 (4): 732.
3. Ogawa H, et al. It is time to call attention to the clinical significance of fungal colonization in chronic cough. *Allergol Int.* 2014; 63: 611.
4. Ogawa H, et al. Sensitization to *Bjerkandera adusta* enhances severity of cough symptom in patients with fungus-associated chronic cough (FACC). *Med Mycol J* 2011; 52: 205.
5. Ogawa H, et al. Impact of *Bjerkandera adusta* colonization on chronic cough. *Allergol Int.* 2014; 63: 499.
6. Sautour M, et al. Profiles and seasonal distribution of

airborne fungi in indoor and outdoor environments at a French hospital. *Sci Total Environ* 2009 ; 407 (12) : 3766.

7. Ogawa H. et al. Integrated research on the association between climate change and Bjerkandera allergy. *J Allergy Clin Immunol in practice* 2013.1 (5) 543.

8. Ogawa H. et al. Two cases of *Schizophyllum* asthma : Is this condition a new clinical entity or a precursor of ABPM? *Pulm Pharmacol Ther* 2011 ; 24 (5) : 559.

9. Ogawa H. et al. The influence of *Schizophyllum commune* on asthma severity, *Lung* 2011 ; 189 (6) : 485.

10. Ogawa H. et al. Impact of *Schizophyllum* sensitiza-

tion on decline of lung function in asthma. *Asthma* 2013 ; 50 (7) : 764.

11. Ogawa H. et al. A proposal of guidance for identification of *Schizophyllum commune*-associated sinobronchial allergic mycosis. *Allergol Int.* 2014 Jun ; 63 (2) : 287.

12. Ogawa H. et al. Fungus-associated asthma : overcoming challenges in diagnosis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 2014.10 (5) : 647.

13. Ogawa H. et al. Possible roles of 2 basidiomycetous fungi in allergic fungal respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Jul ; 130 (1) : 279.

LS9

肺抗酸菌症の難治性合併症について

赤井 雅也 (日本赤十字社福井赤十字病院呼吸器内科)

我が国の結核罹患率は、1951年の人口10万対698.4をピークに減少を続け、1990年代後半に一時的に逆転上昇を認めたが、2013年には罹患率16.1、新規患者数20495人となり、中でも70歳以上の高齢者が約7割を占めている。一方、厚生労働省の研究委託事業による全国調査によれば、我が国の2014年の肺非結核性抗酸菌症 (NTM) 推定罹患率は、人口10万対14.7であり、2007年時の約2.6倍と国際的にも高い罹患率が報告されている。菌種別では、難治性の *Mycobacterium avium* complex (MAC) が全体の88.8%と大多数を占めている。以上のように、結核患者の高齢化と難治性NTM

症の増加により、慢性呼吸不全や難治性気胸・膿胸といった、標準的薬物療法のみでは対処できない病態を引き起こす機会が増えている。また、これらの治療方法の選択においても、呼吸不全に対しては従来の酸素吸入療法、非侵襲的陽圧人工呼吸療法 (NPPV) に加えて、NPPVの新モードやネーザルハイフローなどの新しいデバイスが登場したり、難治性気胸に対しては従来の胸腔ドレナージ、胸膜癒着療法、手術に加えて、内視鏡的気管支充填術の進歩などが見られる。本講演では、自験例も紹介しながら、これらの肺抗酸菌症の難治性合併症の治療法について俯瞰していきたい。