

〈シンポジウム〉

1. 難治性または耐性結核の治療
座長（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター感染症研究部）露口 一成
座長（結核予防会結核研究所生体防御部）土井 教生
2. 抗酸菌感染症：画像と病理像との対比
座長（琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学講座）藤田 次郎
座長（滋賀医科大学放射線科）村田喜代史
3. 喫煙、COPD と結核
座長（昭和大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科学部門）相良 博典
座長（日本大学医学部内科学系呼吸器内科学分野）橋本 修
4. 肺 NTM 症を知り、診療を改善するために
座長（国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科）小川 賢二
座長（結核予防会複十字病院呼吸器センター）佐々木結花
5. 潜在性結核感染症の診断と治療
座長（日本赤十字社長崎原爆諫早病院）福島喜代康
座長（結核予防会複十字病院呼吸器内科）尾形 英雄
6. 肺結核後遺症の総括と今後の課題
座長（国立病院機構刀根山病院）前倉 亮治
座長（国立病院機構南京都病院）坪井 知正
7. the 92nd JSTB – the 6th APRC Joint Symposium
Current topics and future perspective in the Nontuberculous Mycobacteriosis
in Eastern Asia
座長（慶應義塾大学医学部感染制御センター）長谷川直樹
座長（結核予防会複十字病院呼吸器内科）森本 耕三
8. 攻略：抗酸菌検査ガイド 2016
座長（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野（第二内科））迎 寛
座長（金沢医科大学臨床感染症学）飯沼 由嗣
9. 院内感染対策、ICT の役割
座長（仙台赤十字病院呼吸器内科）三木 誠
座長（富山大学感染予防医学講座 / 感染症科）山本 善裕
10. 慢性肺アスペルギルス症（CPA）の臨床
座長（国立病院機構神奈川病院呼吸器外科）根本 悦夫
座長（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座臨床感染症学分野）泉川 公一

シンポジウム 1

難治性または耐性結核の治療

座長 露口 一成 (国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター感染症研究部)
座長 土井 教生 (結核予防会結核研究所生体防御部)

わが国では現在のところ結核罹患率は減少傾向にあるとともに薬剤耐性率も低下傾向にあり、概ね結核対策は有効に行えているといえるが、世界的には依然として重要な感染症であり、多剤耐性結核は深刻な問題である。今回のシンポジウムは、難治の薬剤耐性結核の現状とその治療法にスポットを当てる。

感染症対策において望ましいのは有効なワクチンによる感染・発病の予防であるが、BCG ワクチンは小児期における結核性髄膜炎や粟粒結核など重症結核の予防にある程度の効果はあるものの、成人の結核に対する予防効果は不明確である。岡田全司先生はわが国における結核ワクチン研究の第一人者であり、BCG に代わる新たな DNA ワクチンの開発を行っている。岡田先生には今後結核ワクチンの果たすべき役割と開発の現状についてお話し頂く。

isoniazid と rifampicin の両剤に耐性である多剤耐性結核ではその治療はきわめて困難となる。治療にあたっては有効な薬剤 4 剤以上による治療を排菌陰性化後 18 ヶ月以上にわたって投与し、症例によっては外科的治療も併用して集学的治療を行うことが必要となるが、それでも治療成功率は不良である。永井英明先生には、現在における多剤耐性結核の状況と治療の原則についてお話し頂く。

2014 年 9 月に新規抗結核薬としては実に 40 年ぶりにデラマニドが承認され、多剤耐性肺結核を適用症と

して使用開始された。使用にあたっては耐性化を防ぐため適格性確認システムへの登録を必須とし委員会での審査を経た上で使用されることとなっている。座長の一人である露口一成から、これまでのわが国におけるデラマニドの使用成績について発表する予定である。

結核治療の原則は多剤併用化学療法であり、新たな薬剤が一剤では難治性の多剤耐性結核に対して使用することは困難である。現在、デラマニド以外にもベダキリン、ステゾリドなど、作用機序を異にするさまざまな新規抗結核薬の開発が進み臨床応用を目指して研究が行われている。将来的には、現時点で全く有効薬のない多剤耐性結核についても治癒が望める可能性がある。もう一人の座長である土井教生からは、今後登場する新規抗結核薬について概説し、それらによる有望な治療レジメンの可能性について展望を行う予定である。

わが国では多剤耐性結核の増加傾向はみられていないとはいえ、今後は輸入感染症としての多剤耐性結核が問題となってくることも予想される。通常薬剤感受性結核に対する対策を適切に継続してゆくとともに、多剤耐性結核に対しても万全の対策を整備しておくことが必要であり、そのために今回のシンポジウムが有意義な成果を上げられることを望むものである。

S1-1

新しい結核ワクチンの役割と開発の現状

岡田 全司¹⁾、橋元 里実¹⁾、仲谷 均¹⁾、西松 志保¹⁾、木岡 由美子¹⁾、西田 泰子¹⁾、井上 義一¹⁾、露口 一成¹⁾、林 清二¹⁾、喜多 洋子¹⁾、中島 俊洋²⁾、金田 安史³⁾、朝野 和典³⁾、熊ノ郷 淳³⁾、木田 博³⁾、庄司 俊輔⁴⁾、齋藤 武文⁵⁾、松本 智成⁶⁾、三上 礼子⁷⁾、David McMurray⁸⁾、Esterlina Tan⁹⁾、Paul Saunderson⁹⁾、Marjorie Cang⁹⁾ (国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター¹⁾、ジェノメディア²⁾、大阪大学大学院医学系研究科³⁾、東京病院⁴⁾、茨城東病院⁵⁾、結核予防会大阪病院⁶⁾、国立国際医療研究センター⁷⁾、TexasA&M 大学⁸⁾、レオナルド・ウッド研究所⁹⁾)

【目的】

強力な新しい結核治療ワクチンの開発が切望されている。我々は、ヒト結核菌 H37Rv 由来の HSP65 DNA と IL-12 DNA を plasmid ベクターに導入した、ワクチン (HVJ-エンベロープ (HVJ-E) /Hsp65 DNA+IL-12 DNA ワクチン) はマウスの系およびヒトの結核感染に最も近いカニクイザルの系で結核治療効果を示した。したがって、このワクチンの臨床応用を試みるための、非臨床試験研究を行った。

【方法と結果】

[I] マウスを用いた結核感染モデル

- (a) 多剤耐性結核菌又は超多剤耐性結核菌を i.v. 投与し、その後 HVJ-E/pcDNA3.1-Hsp65DNA+ マウス IL-12 DNA ワクチンを 3 回筋内投与した。結核菌投与後 30 日に解剖し、結核菌コロニー数を測定した。
- (b) このワクチンは多剤耐性結核菌に対し肺臓、肝臓及び脾臓の菌数減少効果 (治療効果) を発揮した。さらに、超多剤耐性結核菌を i.v. 投与したマウスに対して延命効果を発揮した。

[II] カニクイザルを用いた結核感染モデル

- (a) Leonard Wood Memorial 研究所の Esterlina Tan 博士らは、世界に先駆けて、カニクイザルの結核感染モデルがヒトの結核感染に最も近いことを Nature Medicine (1996 年) に発表した。我々は、Tan 博士らと共同研究でこのカニクイザルモデルを用いて、HVJ-E/pVAX1-Hsp65DNA+IL-12 DNA ワクチンの結核治療効果を解析した。ヒト型結核菌を気道内注入感染を行った。結核感染 1 週間後より 9 回このワクチンを筋内投与した。生存率、胸部 X 線写真、体重、赤沈、免疫反応 (リンパ球増殖反応、サイトカイン産生)、PPD に対するツ反応を行って評価した。
- (b) その結果、ワクチン投与群では 100% 生存率が認められた (結核菌投与 19 週後)。一方、コントロール群では 60% の生存率であった。赤沈改善効果及び末梢血リンパ球増殖反応がワクチン治療サルで認められた。

[III] 非臨床試験

国立病院機構、大阪大学、PMDA、企業らとの産学官共同研究

(1) ワクチン GMP 製造

治験薬製造用大腸菌マスターセルバンクを作製し、

GMP レベルの pDNA を作製。これを、サルに用いて本ワクチンの安全性試験・毒性試験。

(2) 用量・用法・配合比 (pDNA と HVJ-E) 薬効試験

1. ワクチン用法検討 (ワクチン投与回数及び投与方法検討)。非臨床試験はマウスを用いて、皮内ワクチン投与より筋内ワクチン投与が強力な結核免疫を誘導した。マウスでこの HVJ-E/pVAX-HSP65 DNA+ マウス IL-12 DNA ワクチンの信頼性基準適合試験のための用法・配合比予備試験を実施した。ワクチンを 2 週間に 1~6 回投与し、4w 後の脾細胞を結核菌由来抗原で刺激した。1 日後の培養上清中の結核免疫に関与するサイトカイン (IFN- γ 、IL-2、IL-6、TNF- α 等) を ELISA で測定した。

2. マウスでワクチン DNA と HVJ-E 配合比検討。

3. 用量試験を 25 μ g ~ 100 μ g pDNA/回を用いて行った。

4. 本ワクチンを用い薬効薬理試験を行った。

(3) 毒性試験・安全性試験 (サルを用いた非臨床試験)

1. 単回投与毒性試験：カニクイザルに本ワクチンを皮下大量 (約 20 倍) 投与して毒性試験を行った。重篤な毒性は認められなかった。
2. 治験届に必要な安全性試験パッケージ案を策定し、PMDA 事前面談を行った。[I. A. 反復投与毒性試験。B. 薬物動態 (TK) 測定。C. 中枢神経系安全性薬理試験。II. 安全性薬理試験 (サル心血管系、呼吸器系)] (GLP 試験)。これを GLP で行うために A. サル血中ヒト IL-12 濃度測定法の検討及びバリデーション確立。B. 本ワクチンの投与液測定法バリデーションを行った。
3. すでに、これらの試験を行った。

【考察】

[I] 非臨床試験を終了した後、臨床応用を計画。

ヒト臨床試験案 (まず多剤耐性結核患者の現状調査を行った) として、

(1) 国立病院機構を中心。

(2) 多剤耐性結核患者に対して治療予定。

主要評価項目は、安全性・忍容性の評価で、副次的項目として抗結核作用 (結核排菌減少) と免疫反応を評価。

[II] 多剤耐性結核菌に対する新規化学療法剤が最近開発されたが、すでにこれらの新規化学療法剤に対して耐性を示す結核菌が出現してきている。したがって、耐性菌を誘導しないと考えられる我々の結核治療ワクチンが臨床応用される日を夢みている。

S1-2

多剤耐性結核の治療の現状

永井 英明 (国立病院機構東京病院呼吸器センター)

耐性結核菌は抗結核薬のいずれかに耐性の結核菌を指すが、最も強力な治療薬である isoniazid (INH) と rifampicin (RFP) の両剤が耐性である耐性菌による結核を多剤耐性結核 (Multidrug-resistant tuberculosis: MDR-TB) という。この両薬剤のいずれが欠けても結核の治療は難しくなる。MDR-TB の中で、少なくとも一つの注射剤 (kanamycin KM、capreomycin CPM、amikacin AMK) と一種類の fluoroquinolone 剤に耐性を獲得した超多剤耐性結核 (Extensively drug-resistant tuberculosis: XDR-TB) が出現しており、世界的にも増加傾向にある。

MDR-TB や XDR-TB は治療に難渋するだけでなく、予後も不良であり、感染対策上も十分な配慮が必要になる。したがって、両者の出現を抑える努力が必要である。

わが国では、MDR-TB 患者は幸い増加傾向にはない。しかし、確実に治療を行い、他者への感染を防がなければならない。

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)における MDR-TB の治療では、first-line drugs (a) (rifabutin RBT、pyrazinamide PZA)、first-line drugs (b) (streptomycin SM、ethambutol EB)、second-line drugs (levofloxacin LVFX、KM、ethionamide TH、enviomycin EVM、para-aminosalicylic acid PAS、cycloserine CS) の中から、この優先順位に従って感受性がある薬剤を選択することとしている。RFP 耐性だが RBT は感受性の菌が存在するので、RBT 感受性を確認した上で RBT を使用することも可能である。INH と RFP のみに耐性である場合には PZA・LVFX・EB・SM (または KM または EVM)・TH のうちの 4~5 剤が選択される。これらのうち使用できる薬剤数が不足する場合には、delamanid (DLM) も選択できる。SM (または KM または EVM) 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。

WHO のガイドラインでは MDR-TB の治療薬の推奨度合いを A、B、C、D に分けており、Group A は fluoroquinolone、Group B は second-line injectable agents、Group C は other core second-line agents、Group D は add-on agents である。Group D は MDR-TB の治療の中心とはならない治療薬としての位置づけであり、ここに PZA、EB、DLM、PAS などが含まれている。しかし、いずれも MDR-TB では使用をせざるを得ない薬剤であり、EB は日本においては、精度が保証された薬剤感受性検査において EB に感受性であると判断されていれば有効であると考えられている。

Linezolid (LZD) は結核の治療薬としては承認されていないが、MDR-TB に有効であるという報告が多く、WHO ガイドラインでは Group C に含まれている。しかし、LZD の長期投与では血液毒性、神経障害などの副作用がおり、中断せざるを得ない場合がある。MDR-TB の治療は長期にわたるので、LZD に限らず薬剤の副作用には十分注意する必要がある。

MDR-TB の治療経過において、抗結核薬の 1 剤ずつの追加や変更は新たな耐性を生じる可能性があるので禁忌であることはいうまでもない。

MDR-TB の治療では外科的治療もきわめて有効な手段である。

DLM や LZD を使用できなかった時代の MDR-TB の治療成績では、内科的治療成功率は 30% 台~80% 台と報告者によって差があるが、外科的治療の成功率は 80% 以上という報告が多い。

MDR-TB の治療では、感受性薬剤を駆使し、外科的治療を考慮しながらの集学的治療が行われなければならない。

したがって、MDR-TB の治療を行う施設としては、結核治療経験が豊富な専門家の存在、陰圧病室の整備、直接服薬確認療法 (Directly Observed Treatment: DOT) の確実な施行、外科治療が可能かあるいは可能な施設との緊密な連携がとれることなどの条件を満たす必要がある。

S1-3

わが国におけるデラマニドの治療成績

露口 一成 (国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター感染症研究部)

2014年7月にデラマニドが、リファンピシン以来約40年ぶりの抗結核薬としてわが国で承認された。適応は多剤耐性肺結核である。デラマニドはニトロイミダゾール系に属する薬剤であり、結核菌の細胞壁の構成成分であるミコール酸の合成阻害により抗菌活性を示す。従来の抗結核薬とは作用機序が異なるため交叉耐性はない。

日本を含む9カ国で行われたRCTでは、既存薬を4剤以上組み合わせたレジメンにデラマニドを加えた群とプラセボを加えた群での比較を行い、治療開始2ヶ月後における喀痰培養陰性化率はデラマニド群で有意に高いという結果が得られた。また、引き続いて行われた観察研究では、デラマニドを6ヶ月以上服用できた群では、2ヶ月以下しか服用できなかった群に比べて良好な転帰となる割合が高かった。これらの結果を受けて、デラマニドは2014年4月に欧州で、次いで2014年7月にわが国で多剤耐性肺結核を適用症として

承認された。

デラマニドの使用開始にあたっては、不適切な使用による耐性誘導を防ぐために適格性確認システムが導入された。デラマニドを使用しようとする際には、その症例について、排菌経過、薬剤感受性結果、使用可能な併用薬等の情報をWebから登録しなければならない。登録されるたびに判定委員会による審査を経て投与の可否が決定される。このようなシステムはわが国で初めての試みであるが、これまでのところ明らかな治療失敗例は報告されておらず、有効に機能していると考えられる。

デラマニドは多剤耐性肺結核治療のために重要な薬剤であり、また今後は多剤耐性肺外結核や、副作用のためにINHやRFPの使用が困難な結核に対しても適応拡大されることが期待される。本シンポジウムでは、わが国でのこれまでのデラマニド投与症例についてその安全性、有効性について報告する。

S1-4

新規薬剤による有望な次世代結核治療レジメン

土井 教生 (結核予防会結核研究所生体防御部)

WGND (Working Group of New TB Drugs / Stop TB Partnership; 2016年10月)によると、現在世界では Drug Discovery の Hit-to-Lead 12 プロジェクト / Lead Optimization 15 プロジェクト、Preclinical Development の Early Stage 4 プロジェクト / GLP Tox. 4 プロジェクト、Clinical Development の Phase-I 2 プロジェクト / Phase-II 5 プロジェクト / Phase-III 6 プロジェクトが現在進行中である。

新たに臨床導入された2種類の新薬 Bedaquiline (US: 2012年12月28日、フランス・ドイツ・イタリア・UK: 2014年3月5日、韓国: 2014年3月21日承認) および Delamanid (EU: 2014年4月30日、日本: 2014年7月4日、韓国: 2014年10月29日承認) は、いずれも Rifampicin との併用はできないが、MDR-TB (多剤耐性結核) 治療のための新しい短期併用治療レジメンの重要な構成薬剤として適用され pharmacovigilance (薬剤の臨床導入後の副作用調査) を主眼に小児結核のための新レジメン開発の分野でも臨床研究・臨床試験が幅広く展開されている。

現在世界で最も有望視され注目を集めている新薬主体の次世代短期併用治療レジメンの臨床試験は下記の通り。

(1) NC-005 Trial (TB Alliance): BPaMZ (Bedaquiline + Pretomanid + Moxifloxacin + Pyrazinamide 併用レジメン) による DS-TB (感受性結核) 3~4ヶ月治療、MDR-TB 3~6ヶ月治療を目標とした短期レジメンブ

ロジェクト。BPaMZ > BPaZ > PaMZ > HRZE。

(2) NixTB Trial (TB Alliance): BPaL (Bedaquiline + Pretomanid + Linezolid 併用レジメン)。M と Z に対しても耐性を示す XDR-TB (超多剤耐性結核) 6ヶ月治療を目標とする短期併用治療レジメンプロジェクト。従来から Bedaquiline と Pretomanid の併用は相互に拮抗する薬剤の組み合わせ (antagonism) として周知されていたが、これに他の新薬 (Linezolid, Moxifloxacin etc.) を追加併用することにより (1), (2) ともに顕著な3剤併用効果が発現できる次世代レジメンとして機能している点は興味深い。

(3) Delamanid + OPC-167832 (大塚製薬): Delamanid と同社の2つ目の新規候補化合物 OPC-167832 (3,4-dihydrocarbostyryl derivative: 2016年10月から Phase-I 進行中) の併用により、全ての結核症: DS-, MDR-, XDR-TB の同一レジメンによる短期治療を可能にする新たな次世代併用レジメン (Universal Regimen) 開発を目標としたプロジェクトが開始されている (2016年10月28日、47th UNION World Conference; 英国 Liverpool で大塚製薬が発表)。Delamanid と OPC-167832 の併用は相乗効果 (synergy) を示す。

*本シンポジウムでは、新規抗結核薬の開発状況と次世代レジメンの開発動向について最新の情報と全体像をお示ししたい。

シンポジウム2

抗酸菌感染症：画像と病理像との対比

座長 藤田 次郎（琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学講座）
 座長 村田喜代史（滋賀医科大学放射線科）

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。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。本シンポジウムでは、「抗酸菌感染症：画像と病理像との対比」をテーマとし、結核と非結核性抗酸菌症を取り上げ、それぞれの疾患の画像と病理を対比しつつ、疾患を深く理解することを目的とし、4人のエキスパートの先生方にご講演をしていただく。

まず「非結核性抗酸菌感染症の画像診断」について、JCHO 東京山手メディカルセンター呼吸器内科の徳田均先生に、「MAC 症の病理像」について、国立病構東京病院臨床検査センターの蛇澤 晶先生にご講演いただく。

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) 過敏性肺炎の3つの型があることに留意しておく。それぞれの病型の好発年齢、性別、臨床像、画像所見、臨床経過、および予後は異なっており、臨床的に重要なのは、i)、および ii) であり、この両者の病理像の対比は興味深い。

線維・空洞型は、主として上肺野を主体に空洞形成を示すもので、高齢者、喫煙者、アルコール中毒、あるいは塵肺など既存の肺疾患を有するものに多く認められる。この病型においては肺結核との鑑別が困難である。従来、肺 MAC 症は、この病型が主体であったが、最近ではこの病型は減少しつつある。本病型の特徴的病態は空洞形成にある。本病型においては咳、および喀痰などの臨床症状を伴うことが多い。息切れ、血痰、および全身倦怠感、体重減少、発熱、および寝汗などの全身症状を伴うこともありその際には、病変が進行していることが多い。

一方、結節・気管支拡張型について、わが国においては、近年この病型が急増している。この病型では既存の肺疾患を有しておらず、中・高年の女性に多い。画像所見として、気管支拡張症と、空洞を有さない班状の結節を呈する。臨床症状として慢性の咳、および膿性痰を認めるものの、全身症状、および血痰を認めることは稀である。進行はきわめて緩徐であること、

画像所見は結節性陰影が主体であり空洞形成はまれであること、特に中葉、および舌区の粒状影と気管支拡張を特徴とする。

シンポジウムの後半では肺結核を取り上げる。まず「肺結核の画像診断～微細病変から粗大病変まで～」というテーマで、福井大学高エネルギー医学研究センターの伊藤春海先生にご講演いただく。次いで、「肺結核症の病理像：肺末梢構造からの観察」として、日本赤十字社医療センター病理部の武村民子先生にご講演いただく。

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。

臨床的には、肺結核と肺非結核性抗酸菌症との鑑別することは重要な課題である。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、などには非結核性抗酸菌症を考慮する。肺結核は「忘れてはいけない」感染症であるのみならず、宿主の免疫状態により多彩な画像所見を呈することから、ベテランの医師にとっても診断の困難な疾患であると再認識すべきであろう。

S2-1

非結核性抗酸菌感染症の画像診断

徳田 均 (JCHO 東京山手メディカルセンター呼吸器内科)

我が国において非結核性抗酸菌症 (NTM 症) が激増し、結核症の罹患率を超えつつあることがほぼ確実な今日、画像診断に求められる課題は、1) NTM 症の画像上の特徴を、その多くを占める MAC のみならず、他の菌種についても整理し、2) 他疾患との鑑別、特に結核症、一般の気管支拡張症、関節リウマチ (RA) の気道病変との鑑別の可能性を整理する、3) 経過中に起こる陰影の増大、新出が抗酸菌によるものか、その他の菌によるものか、画像から鑑別可能かどうか、を考える、などにあると考えられる。

抗酸菌感染症の画像診断は、従来主に結核症において病理所見との対比に基づいて構築されてきた。NTM 症についてはそのような検討十分とは言えない。これには主に病理材料の入手困難に因るもので、従来の病理学的検討は主に少数の MAC 症の切除例、剖検例に限られている。そのような制約の中で、上記課題に答えることは困難を極めるが、長期にわたる経過観察例が蓄積される中で、病理材料からは得られない知見も整いつつある。

以下、病型別に課題を考えて見る。

1) 結節・気管支拡張型：この病型の進展様式は、末梢に初期病変が形成され、それが気管支に沿って徐々に中枢に破壊性変化を惹起し、気管支拡張が進む、とするもの、及び、最初に既存病変として気管支拡張症

があり、そこに菌が定着、発症するもの、との両説があり、決着していない。おそらくその両者があり得るのであろう。この問題の解決は主に病理医にゆだねられるべきと考えるが、経過観察の中で初期病変を捉え、そこからの進展を捉えた例を収集しての画像の立場からの検討も試みられる価値がある。

2) 線維空洞型 (結核類似型)：この型は、従来肺結核後遺症としての上肺野の遺残空洞に発生する病変との認識で語られてきたが、近年、そのような構造改変のない肺に新たに発生する例が増え、再検討を迫られている。これも経過観察から何を学べるか、その可能性を追求したい。

3) 起因菌種として2番目、3番目に多い *M.kansasii*, *M.abscessus* 症については、まだその画像所見のスペクトラムは十分検討されているとは言えない。全体像を明らかにする必要がある。

4) 近年 RA という異常免疫宿主に起こる NTM 症がその頻度からも、また生物学的製剤投与下に多発することからも重要課題となっているが、その中で、その画像所見、経過が一般宿主と同じなのか、異なるのかが問題となっている。短期間に急速に進行し肺が破壊されてゆく症例を複数例経験しており、それらを中心にこの問題を検討したい。

S2-2

Mycobacterium avium complex 症の病理像

蛇澤 晶¹⁾、木谷 匡志¹⁾、仲村 泰彦¹⁾、田村 厚久²⁾
 (国立病院機構東京病院臨床検査センター¹⁾、同呼吸器センター²⁾)

【はじめに】

病理医が経験する非結核性抗酸菌症のほとんどは *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症により占められている。MAC 症の病型は i) 結核症に類似した線維空洞型, ii) 中葉・舌区が冒されやすい結節・気管支拡張型, iii) 空洞をとまわらない単個の結節性陰影を呈する孤立結節型, iv) MAC に汚染された 24 時間循環式ジェットバスもしくは浴槽から aerosol を吸引することにより発症する hot tub lung, v) 免疫不全状態の患者に発症する播種型の 5 型に分類されるが、線維空洞型と結節・気管支拡張型の症例が多くを占める。

両型の MAC 症は慢性感染症であり、持続的に菌を供給する撒布源と、経気道的な菌の撒布によって形成される病変（経気道的撒布巣）から成る。組織学的反応は結核症と同様に類上皮細胞肉芽腫を基本としており、滲出性、繁殖性、増殖性、硬化性の諸相を示す。

【線維空洞型 MAC 症】

この病型は名前の通り、空洞形成を特徴とし、空洞は上葉や下葉 S⁰ に好発する。従来から、胸膜炎や結核症などの既往を持つ患者に続発性に発症することが多いといわれてきたが、近年では臨床的・形態学的に既往疾患を指摘できず、一次的発症を否定できない症例も増えている。

形態像は結核症に類似しており、空洞が撒布源となり、空洞から気管支を介して他の領域に菌が撒布されるため、気管支壁は肉芽腫を含む炎症所見により肥厚する。周囲の末梢肺には撒布された菌により、大小様々な被包乾酪巣や肉芽腫病変などが形成される。さらに、これら撒布性病変、特に被包乾酪巣の壊死が軟化融解・空洞化し新たな撒布源となり、空洞が多発する症例も多い。空洞からの経気道撒布は慢性的に繰り返されるため、肉芽腫には硬化性反応や増殖性反応、時には滲出性反応を示す病変が混在する。

しかし、この病型においても結核症とは異なる所見が認められる。結核症例では、太いレベル（亜々区

域支～小気管支）の気管支が線維化や乾酪性気管支炎により閉塞する頻度が高いのに対して、線維空洞型 MAC 症では太い気管支の閉塞は稀である。

【結節・気管支拡張型 MAC 症】

この病型は、気管支拡張と末梢肺の小結節性陰影を特徴とする X 線像を呈する。中・高年女性の中葉・舌区に発症することが多く、左右差はない。発症形式に関しては、一次性感染症とする報告のほか、MAC 症発症以前に存在していた中葉・舌区の特異的線維化病変や気管支拡張に続発するとの報告があり、意見の一致をみていない。

この病型の形態では、壁肥厚を伴う管状もしくは管状・嚢胞状の気管支拡張が最も特徴的であり、主として B⁵ が冒される。気管支の拡張は亜々気管支レベルから始まり、胸膜に接する末梢まで内腔を追跡できることが多く、壁には多発性の気道潰瘍とともに、高度の小円形細胞浸潤を伴う肉芽腫が散見される。時には、気道潰瘍から内腔にかけて滲出性病変が形成される。拡張気管支の末梢には線維化を伴う肉芽腫性病変が確認されるが、空洞性病変を見ることは稀である。被包乾酪巣に関しても、少数の小さなものが形成されているのみの症例が多く、さらには空洞・被包乾酪巣を伴わず、気管支拡張がめだつ症例も少なからず存在する。

撒布源は長期間にわたって菌を供給する病変であり、長い時間経過を窺わせ、かつ活動性を有する病変である。空洞や軟化融解した乾酪壊死巣を伴わず気管支拡張のみがめだつ症例では、拡張気管支が最も古い病変であり、かつ壁には気道潰瘍が多発し、時に滲出性病変が見られるなどの所見から、拡張気管支が撒布源となっている可能性が考えられる。

【最後に】

今回の発表では、以上に述べた MAC 症 2 病型の形態学的特徴を提示する。各病型における臨床所見との対比などについて、皆さんのご意見を伺いたい。

S2-3

肺結核の画像診断～微細病変から粗大病変まで～

伊藤 春海（福井大学高エネルギー医学研究センター）

1. 肺結核病変は肺内部から、中間域、胸膜下まで見られる

肺結核の微細病変の初発は細葉中心である。細葉中心は、肺小葉内で複数個存在する気道末端に相当する。その肺小葉は、肺内部から、中間域、胸膜下まで見られるが、それを可能にするのは、気管支樹が持つ独特の分岐形式のためである。

(1) 比較的太い気管支について

一組の主軸気管支は、中枢側の親気管支とその末梢の一対の娘気管支に分岐する。分岐面を回転させつつ、分岐を繰り返すことにより、胸膜下まで3次元的な気管支樹が形成される。この主軸気管支樹の各部から、1～2本の細い側枝気管支が大きな角度で分岐する。その側枝末梢にも細い主軸枝と側枝からなる気管支樹が形成され、最終的に肺小葉の支配気管支に繋がる。

(2) 細気管支について

肺小葉内の細気管支は1～2mm毎に分岐し、その末端が呼吸細気管支である。細葉中心は肺小葉内でも、小葉中心と小葉辺縁の間の、中間的な位置に在る。呼吸細気管支は終末細気管支から一対分岐するのが標準的であるが、前終末細気管支から1本の呼吸細気管支が側枝的に分岐するのが少なからず認められる。この場合、細葉中心は小葉中心の直ぐ傍にある。肺小葉内に効率よく細葉中心を確保する工夫と言える。

2. 肺結核病変の特徴的な像は微細分岐影である

細葉中心に発した肺結核の初期病変は、中枢側に進展すれば、①細気管支分岐を模した病変、一方細葉中心から末梢に進展すれば、②「肺胞道+所属肺胞」構造を模した棍棒様病変を形成する。細気管支同士は、肺小葉内で互いに接する事のない離散的構造である。そのため個々の病変を個別に同定し易い。一方「肺胞道+肺胞」構造は、径を減じない複雑な分岐をしつつ、肺小葉を緻密に埋める。そのため、「肺胞道+肺胞」構造が最小角度で分岐すると、分岐の相手方が直ぐ傍に並ぶことが起こる。この状態で、個々に独立した病変が互いに接すると、融合・成長したかのように見える。細気管支の幅は0.5mmだが、「肺胞道+肺胞」構造の幅は0.7～1mmである。HRCTでは高コントラストの微細分岐影を示し、小葉中心に留まるものや、胸膜に到達するものまである。周囲に滲出性病変が乏しい例ほど、病変の境界は明瞭である。

3. 肺結核では、他の肺感染症同様、小葉中心性粒状病変を形成する

複数の細葉中心に発した肺結核病変は、①呼吸細気管支周囲の肺胞領域を深達性に侵しつつ粗大な粒状病変を形成しつつ、②さらに中枢側の肺小葉内外の細気管支にまで及んで分岐状病変を形成する。呼吸細気管支に開口する肺胞は、反回領域の肺胞と一枚の隔壁で互いに接する。そのため、呼吸細気管支所属の肺胞壁に沈着した有害粒子による病変は、呼吸細気管支壁から、反回領域の末梢肺に進展し易いと推定される。HRCTでは直近の細気管支と連結した緻密な分岐状粒状病変が特徴的である。病変の大きさは細気管支の直径を超え2mm程度に達するが、この大きさでは小葉辺縁構造に接しない。

4. 肺結核では、他の肺疾患同様、境界膜で縁取られた病変が見られる

境界膜は、肺胸膜、小葉間隔壁、区域～亜区域間隔壁などの肺構造を分ける被膜を指す。感染症では、気道末端に初発した細葉中心性病変が進展しつつ、小葉辺縁に到達すると一旦境界膜で留まる。小葉間隔壁は胸膜側に分布し、肺の前縁と下縁で特に発達が良い。区域間隔壁は、肺内部から胸膜下まで伸びる広い面状構造で、肺静脈と併走する。HRCTでは小葉大から肺区域性、肺葉性までの様々の拡がりをもつ均等影(consolidation)が見られる。肺結核に見られる均等影は上記2, 3で述べた微細病変が集合した状態であることが、先人の残した標本像で見て取れる。しかし現在の画像診断技術は、標本肉眼像では明らかな、均等影内部の小病変群や、多所性壊死組織の存在を捉えることに未だ成功していない。又、多所性病変が集合しつつ、均等影に成長する画像的プロセスも未解明である。

5. 結節と誘導気管支

肺結核由来の結節は上記4同様、微細病変の集合で形成されている。結節の大きさが小さいと、その誘導気管支は細気管支に留まるが、複数の結節が集合すると、誘導気管支は複数個となり、しかもより中枢側の気管支が関与するため直径が大きくなる。現在の画像診断技術は、上記4同様、結節内部の様子を十分には描出できていない。

S2-4

肺結核症の病理像：肺末梢構造からの観察

武村 民子（日本赤十字社医療センター病理部）

結核の肺病変に関する病理所見に関してはすでに多くの先人の緻密な所見が集積されている。結核病変を見る機会が減少してきた一般病院の病理医として、またびまん性肺疾患を日常多く観察している立場から、今回、肺末梢構造からみた結核病変を中心に検討し、その特異性を明かにしたい。

1. 小葉と細葉

Millerの二次小葉は1～2cm大で小葉間隔壁で境された肺の基本単位構造であるが、すべての小葉が隔壁を有しておらず、また二次小葉のサイズは肺の部位により異なる。そのため肺末梢の基本構造としてReidから発展させた松本武四郎による小葉構造を基本として病変を見ていく。成人では小葉の大きさは8～10mm大であり、約3～5個の細葉の集合からなる。この小葉を取り囲むように静脈とリンパ管が走行する。細葉に入る終末細気管支、呼吸細気管支が細葉中心に位置する。肺実質は通気路としての呼吸細気管支の一次から3次、肺胞管、肺胞囊、そして肺胞から構成される領域である。終末細気管支から小葉辺縁まで約5mm、呼吸細気管支の第3分枝から胸膜や隣接する小葉間隔壁までは2～3mmである。このことは結核病変の位置を認識する上で重要である。静脈の分布は小葉間隔壁のみならず細葉の辺縁を走行するため、組織切片上、比較的太い静脈が小葉中心部にも認められる。ガス交換を行う場として肺胞は通気路である肺胞管から多数の短指状突起として、隣接する肺胞管から出る短指状の肺胞との嵌入状態を形成する（背中合わせ肺胞）。肺胞壁にはリンパ管はないが、背中合わせ肺胞の部分には細血管やリンパ管が走行する。背中合わせ肺胞の存在はリンパ路沿いの病変分布を特徴とするサルコイドーシスにおいてなぜ肺胞領域に肉芽腫が分布するかを示す。肺における結核病変の発現は結核菌に対する個体の反応性と肺末梢構造の特性が関与している。

2. 血行性撒布による粟粒結核病変

粟粒結核は肉眼的に粟粒状の微小結節病変が均等に肺内に分布する状態を示すが、観察されるサイズは1～3mm大から様々であり、また小葉内での分布は細気管支近傍、肺胞管、静脈近傍など一定していない。

元々、血行性に結核菌が肺胞壁や小血管を侵襲して滲出病変、さらに増殖病変が形成されるが、組織切片上で観察されるほとんどは肺胞腔、肺胞管、呼吸細気管支など管腔内に広がる病変である。粟粒結核の細小単位は肺胞管の前毛細血管レベルの細動脈から肺胞中隔の毛細血管を中心とする滲出、肺胞腔内への増殖病変である。早い段階で既存構造を破壊して肺胞腔内に300μm以下の増殖病変が形成される。肺胞腔内に増殖すると容易に管内進展をきたす。なお粟粒結核からびまん性肺胞傷害きたすことはしばしば経験される。

3. 細葉性病変

結核に特有の病変であり、細葉中心部の終末細気管支・呼吸細気管支から肺胞管を主体として所属肺胞を充填する滲出病変、増殖性病変、硬化性病変がある。細葉中心性分布から、複数融合して小葉辺縁部に至る増殖性病変、細葉性結節性病変が観察される。岡II B病変は慢性細葉性撒布結核症として特異的な病変である。すなわち、単一の肺胞管と所属肺胞を埋める分岐状病変で、滲出性、増殖性、硬化性いずれの病理像も示す。同一標本内に滲出性、増殖性、硬化性の3病変が混在する。侵襲される肺胞管は正常の肺胞管（約500μm幅）よりも広がるが、病変は肺胞管を中心に所属肺胞腔内にとどまるため、その幅は1mmを超えない。隣接する肺胞管には全く病変がなく、むしろ牽引性に拡張する。増殖・硬化病変では周囲から毛細血管の増生と進展がみられる。岡II B病変は小葉間隔壁、胸膜とは常に一定の距離を保って認められるが、ときに小葉間隔壁に達する場合がある。

4. 小葉中心性病変

終末細気管支、呼吸細気管支とその反回枝を含む周囲肺胞に滲出性ならびに増殖性病変が形成される。呼吸細気管支を取り巻くように形成され、1～2mm大の粒としてみられ、小葉間隔壁には達しない。

5. 小葉性病変

小葉性乾酪性肺炎では小葉内の細葉が広範に乾酪性病変で占められ、病変の辺縁が小葉間隔壁で縁どられる。滲出性、乾酪性病変が主体であり、その中に肺胞構造を残し、周囲には増殖性病変がみられる。小葉性乾酪性肺炎は被包乾酪化するが、空洞化の頻度が高い。

シンポジウム 3

喫煙、COPD と結核

座長 相良 博典（昭和大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科学部門）

座長 橋本 修（日本大学医学部内科学系呼吸器内科学分野）

COPD は、その原因の殆どが喫煙によるものである。特に喫煙感受性のあるヒトにおいては経年的一秒量の低下は健常人と比較し著しいものがある。また、最近の様々なエビデンスから本疾患は全身性炎症疾患として捉えられ、治療戦略においては早期診断および治療介入が更に重要な意味合いを持つことが議論されてきている。しかし、実地医家を含めて多くの施設においても呼吸機能検査が実施されておらず、診断率の向上には程遠いものがある。また、患者の呼吸困難の把握も年齢的なものとの思い込みから受診率の低さも要因の一つとなっている。今後の課題としては多くの方に COPD の認知度をあげ、早期受診することにより診断

効率を上げていく必要があると考える。そのためにも、スパイロの普及および診断・重症度判定のツールの充実が必須である。

本疾患は多くの併存症をかかえ、全身性疾患として捉えられている。中でも結核は COPD という疾患の背景から治療面に関しても多くの問題を抱える。本シンポジウムにおいては各エキスパートに登壇頂き、併存疾患としての重要性、診断、治療の注意点、また併存した場合の治療法の選択などに関して現在のエビデンスとアプローチを議論し、実地臨床に直接還元できる方向性を示すべく考察したいと考えている。

S3-1

喫煙・COPDと下気道免疫

星野 仁彦 (国立感染症研究所感染制御部)

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は慢性閉塞性気管支炎と肺気腫からなるが、患者の多くは両方の特徴をもつとされる。COPD は悪性新生物、心疾患に次ぐ死亡原因の3番目 (肺炎として、慢性閉塞性肺疾患としては10番目)、とされており、近年増加傾向が見られている。有病率、発生率、死亡率は年齢が高くなるとともに上昇し有病率は男性が高い。喫煙が第一の危険因子であ

るが、喫煙者の約15%しか臨床的に明らかなCOPDを発症しない。近年COPDと結核を併発する症例が急増しているのは、高年齢発症、男性優位の有病率や喫煙率によるものであろう。このセッションでは他に疫学、診断、治療の御講演があるので、本講演ではCOPDと結核を併発する免疫機序やCOPD病態進行に関連する感染免疫について発表する。

S3-2

COPD と肺結核症の臨床的検討

大西 司、宮田 祐人、桑原 直人、楠本 壮二郎、相良 博典
(昭和大学医学部呼吸器アレルギー内科)

昭和大学病院は病床数 1000 床の結核病棟を持たない教育病院であるが、毎年 30 から 40 例の結核患者が診断され、その約 8 割が肺結核症である。今回 2010 年度から 2016 年 9 月の現在に至るまでの期間に、当院で診断された結核症例で、画像上気腫性変化を認めかつ喫煙歴がある症例に注目した。結核症例 220 例、肺結核症が 166 例であった。このうち興味深い経過を示した 6 例を検討した。4 例は発症前二から三ヶ月の CT を比較できたため、発症から診断に至るまでの臨床経過を検討した。例 1 は 87 歳男性、慢性腎不全で人口透析を行っていたが、陳旧性病変と思われる肺尖の粒状陰影から三ヶ月の経過で急速に径 3 cm の結節を形成し発症した。例 2 は 80 歳男性でやはり陳旧性病変と思われる肺尖の粒状陰影から散布性に病巣が出現し、その後、急速に空洞を形成しながら上葉肺に広がった。例 3 は 64 歳男性で陳旧性病変と思われる肺尖の粒状陰影から二ヶ月の経過で散布性に病巣が出現した。例 4 は 78 歳男性で慢性好酸球性肺炎がありプレドニンを少量 (10-15mg) 内服していたが、陳旧性病変と思われる肺尖の粒状陰影から経気道的に両側肺に病巣が広がり肺炎像をきたした。この例は肺炎の併発と診断され、塗抹ガフキー 5 号でありながら、感染対策を取らずに病棟で管理された為、接触頻度の

高い看護師 5 名および同室者 3 名に接触者検診を必要とした。例 5 は 77 歳男性で発症前の経時的な変化は追えていないが、気腫化の強い上葉肺に結核を発症した。治癒一年後に空洞性病変を認め、周囲に気腫の増悪と拡大を示した。さらに病巣が広がり *Aspergillus niger* の診断が得られた例である。例 6 は 82 歳女性で気腫性変化があり診断五ヶ月前から難治性肺炎として近医にて治療に難渋していた、その度に抗菌薬を投与され一時的に軽快を見ていた。当院紹介となり喀痰検査を施行したが、喀痰培養は陰性で QFT 陽性、家族歴から治療に踏み切った例である。気腫性変化のため病巣が典型的な画像をとらず診断が遅れた例である。【考察】肺気腫がベースにある例は急速に葉全体に広がる傾向があり、広がり要する時間が短いことが示唆された。COPD 患者では肺結核症の発症率が高まるとの報告、また COPD 患者で吸入ステロイドを使用している患者では結核の発症率が有意に高いという報告があるが、その進展様式についての詳細な報告は認められない。今回の症例の検討から現在の日本人の高齢者、特に男性は喫煙率 (既喫煙者を含む) が高く高齢者の結核では気腫生変化を認めた例が多く、またその進展は早く、病変は経気道的に区域を超えて広がる傾向が見られた。

S3-3

COPD 合併結核－治療および管理上の注意点－

玉置 伸二、久下 隆、板東 千昌、芳野 詠子、田村 緑、田中 小百合、小山 友里、有山 豊、田村 猛夏
(国立病院機構奈良医療センター内科)

結核患者は、高齢化に伴い多くの合併症・併存症を認める症例が増加している。COPDなどの呼吸器疾患を有する例も多く経験し、既存の肺病変に結核が合併するため診断や治療に難渋することも多い。喫煙は結核のリスクファクターであり、多量喫煙による発病の相対危険度は2.2倍とされている。また、タバコ煙はCOPDの最大の危険因子である。COPD患者の90%には喫煙歴があり、COPDによる死亡率は、喫煙者では非喫煙者に比べて約10倍高い。このように喫煙を介してもCOPDと結核発病との関連性が示唆され、COPDにおいては気道の感染防御機構の低下により肺結核発症の危険が高まる。COPDにおける肺結核発症の危険率は3倍であり、COPDは肺結核発症の独立した危険因子であるとされている。一方、COPDは肺以外にも全身性の影響(systemic effects)をもたらし、多くの併存症を誘発すると考えられている。このためCOPD合併結核はさらに多くの全身の併存症を有する可能性が高くなり、その治療および管理も困難なものとなると予想される。

今回われわれの施設で経験したCOPD合併結核の臨床的検討を行い、治療および管理上の注意点について概説する。

2013年9月1日より2016年8月31日までに結核治療目的で当科入院となった433例の中で、臨床所見および画像所見よりCOPDと診断された例は36例(年齢 79.3 ± 9.7 歳)で、男性32例、女性4例であった。うち2症例は慢性呼吸不全の合併例で在宅酸素療法が導入されていた。呼吸機能検査では%VC $76.82 \pm 26.42\%$ 、FEV₁ 1.42 ± 0.53 L、FEV₁% $65.62 \pm 17.68\%$ 、%FEV₁ $70.86 \pm 29.55\%$ であった。炎症所見としてはCRPが 7.3 ± 0.4 mg/dlと高値であり、栄養状態ではAlb 2.7 ± 0.7 mg/dlと低値であった。結核発症時には肺癌や食道癌などの悪性腫瘍、肺真菌症、間質性肺炎、糖尿病や高血圧、虚血性心疾患、心不全、腎疾患、脳血管障害、関節リウマチ、認知症、腰椎圧迫骨折など

多くの合併症、併存症を認めた。病型としては空洞を有する例は10例で、他の26例は空洞を伴わない症例であり、浸潤影を呈する症例も多くみられた。病変の拡がりでは、IIを呈する症例が30例で最も多かった。

COPD合併結核においては、年齢、肺結核に加えてCOPD自体による併存症のため多臓器に障害のある症例も多く、標準治療が困難となる場合も多いとされている。当院での症例でもPZAを含む4剤での治療が可能であったのは8例のみであった。呼吸管理としては1例で非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)、2例で侵襲的陽圧換気療法(IPPV)が行われ、NPPV施行例は救命することができた。予後としてはCOPDの急性増悪や結核の進行、その他の合併症や併存症により14例が死亡されていた。多施設への転院は4名で、その他の18例は自宅への退院が可能であった。入院中の多職種との連携としては、リハビリテーションが21例で行われていたが、栄養サポートチーム(NST)の関与は4例のみで行われていた。

当院におけるCOPD合併結核の特徴としては高齢者が多く、栄養障害を伴う症例が多かった。また多くの合併症や併存症を有しており、予後も不良となる傾向にあった。COPD合併結核においては1年以内に死亡する危険性は2倍に及ぶと報告されており、またCOPD合併結核では炎症性サイトカインの産生異常や細胞性免疫の障害がみられるとの報告もあり、病態のさらなる検討が望まれる。

COPD合併結核の治療および管理においては、種々の併存症を有する症例に対して慎重な対応を行うことが重要であり、抗結核剤による副作用にも十分に注意が必要である。また経過中にCOPDの急性増悪を起こす症例もあり、予防も含めた安定期の治療に加え、急性増悪への対応も重要であると考えられる。さらにCOPD合併結核の予後を改善するためには、全身管理のみならず多職種との連携がさらに重要になると考える。

S3-4

喫煙・COPD と結核の疫学

松本 智成（大阪府結核予防会大阪病院）

喫煙・COPD と結核問題について疫学データを交えながら考察し、今後の結核対策の方向性の1つを述べてみる。

1. 喫煙と COPD

喫煙と COPD の関連性は古くから指摘されている問題である。厚生労働省の統計によると 2015 年の COPD による死亡者数は 15,756 人であった。また、2015 年の COPD による死亡順位は全体で 10 位となっている。今後の見通しとして、心疾患や感染症などの他の原因による死亡の減少および、COPD 診断率の向上により COPD の死亡順位は確実に上がると予想されている。このように COPD 問題は今後の呼吸器診療において大切な分野になると予想されその原因の一つである喫煙対策は重要な課題である。

2. COPD と結核

COPD 患者において結核発病のハザードリスクは対照群と比較して 3.14 と高値であることが報告されており、さらに COPD 患者が結核発症した場合重篤になることが報告されている。

3. 喫煙と結核

喫煙と結核の関連性は今までデータが存在しなかったが最近のメタアナリシスや香港老人コホート研究によ

ると、

- 1) 喫煙は結核の発病のリスクを高める。
- 2) 喫煙は結核の感染のリスクを高める。
- 3) 結核は結核患者の死亡率を高める。
- 4) 受動喫煙が結核の発病のリスクを高める。
- 5) 喫煙する結核患者の病状は非喫煙患者よりも重症になりやすい。

ということが報告されており、COPD のみならず結核においても喫煙問題は重要である。

近年 NCD (Non-Communicable Disease) 問題が広く取り上げられている。NCD とは、がん、糖尿病、心筋梗塞や脳梗塞、COPD といった感染症以外の疾患の総称である。これらは喫煙問題、メタボに代表される不規則な食生活、運動不足、飲酒等の生活習慣が大きく関与している。

WHO によると 2014 年の世界における単独感染症の死亡数は結核が HIV/AIDS を 1 位になったという。

以前の青少年に多く葉さえ飲めば治ると思われていた結核であるが、近年は患者層が高齢化して、いわゆるがん、糖尿病、心筋梗塞や脳梗塞といった NCD 合併患者が増えてきている。そして NCD 合併ゆえに治療が難しくなり死亡率が増えている。

さらに Communicable Disease の代表の一つである結核ではあるが喫煙や COPD が影響していることが近年明らかとなってきたことより、結核対策においても禁煙キャンペーン等の NCD 対策が重要になってくる。

シンポジウム4

肺 NTM 症を知り、診療を改善するために

座長 小川 賢二 (国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科)

座長 佐々木結花 (結核予防会複十字病院呼吸器センター)

肺 NTM 症は罹患率の急上昇を示す疫学調査の結果が発表されてから、難治性の慢性呼吸器感染症としてマスコミなどに取り上げられる機会が増加している。本学会からは診断・治療指針や診療マニュアルなどが発行され、本疾患を診療する呼吸器科医師へのサポートを積極的におこなっている。しかしながら、診療の現場では、副作用などで指針やマニュアル通りの治療が出来ない場合や、薬剤は使えても思うような改善が得られないことも多く、いまだ治療に決め手のない状況が続いている。本シンポジウムでは、このような状況下でも、診療を改善するために新しい研究成果を診療に応用することや、現状の治療法で最善の選択がどのようなものかを内科治療・外科治療を含めて検討したいと考えている。

はじめに「肺 MAC 症の病態と菌側因子」というタイトルで、新潟大学の菊地利明先生にお話しいただく。菌に関しては、現在我が国において感性経路や病勢予測研究、薬剤耐性や毒性研究などが菌遺伝子解析を中心におこなわれている。この中で、「肺 MAC 症の経過や予後に起因菌が関与しているのではないか」という観点からご発表いただく。2 番目は立川総合病院の氏田万寿夫先生に肺 MAC 症の画像診断の立場から「画像でみる肺 MAC 症」をご発表いただく。結節・気管支拡張型に関しては、画像所見の背景にある病理所見との対比で解説、線維空洞型の空洞所見に関しては好発部位や空洞の性状を、主に肺結核と比較し

てその特徴を述べていただく。また孤立結節型に関しては肺癌との鑑別に有用な検査法などを解説していただく。3 番目は長野県立須坂病院の山崎善隆先生に肺 MAC 症の内科的治療について、「肺 *Mycobacterium avium complex* 症の病態に基づく内科治療の現状と方向性」をご発表いただく。特に増悪や死亡因子に関し、栄養状態や画像的特徴、また BALF 中の細胞成分やサイトカインの解析を中心に、文献的考察を加えてお話しいただく。また、肺 MAC 症治療で常に問題となる治療開始時期や治療期間、維持療法、新薬の可能性などについても解説していただく。最後に公益財団法人結核予防会複十字病院の白石裕治先生に「肺 NTM 症の外科治療」をご発表いただく。破壊性病変を伴った肺 NTM 症では内科治療の効果が得られにくい場合が少なくない。しかしながら外科治療を併用することにより病状コントロールが大幅に改善することも経験する。このようなことから肺 NTM 症治療における外科治療はその重要性が増していると考えられる。白石先生には肺 NTM 治療における外科治療の位置づけ、手術適応や手術時期、術後化学療法、複十字病院における外科治療の実際、今後の課題などを具体的にお話しいただく。

今回は4人のシンポジストの先生に、それぞれの専門分野から肺 NTM 症に関する現状と今後の課題をお話しいただき、聴講する先生方の日常診療の改善に役立てていただければ幸いです。

S4-1

肺 MAC 症の病態と菌側因子

菊地 利明（新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器・感染症内科学分野）

肺非結核性抗酸菌（NTM）症は慢性呼吸器感染症であり、家屋の水周りや土壤に生息する非結核性抗酸菌を吸入曝露することによって発症する。NTMには150以上の菌種が報告されているものの、本邦の肺NTM症の9割は、*M. avium*と*M. intracellulare*の2菌種によって生じている。この2菌種は細菌学的性状が類似しているだけでなく、肺NTM症としても同じような臨床像を引き起こすことから、合わせて「*M. avium* complex（MAC）」としばしば総称される。このMACによる肺NTM症、すなわち肺MAC症には、線維空洞型と結節・気管支拡張型の二病型が知られている。近年本邦で診断される肺MAC症の9割以上が結節・気管支拡張型である。結節・気管支拡張型は中葉・舌区を中心に気管支拡張と小結節が多発する病型を呈

し、50代以降の非喫煙女性に多い。概して予後の悪い線維空洞型とは対照的に、結節・気管支拡張型の肺MAC症は、経過や予後は一律ではなく、症例毎に大きな幅がある。そのため、当学会が示している「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂」の中では、「診断基準合致後の妥当な治療開始時期について、明確な根拠はなく、臨床医の総合的な判断に依存する」とされている（結核7:83-6, 2012）。このような現状に対し、われわれはこれまで「肺MAC症の経過や予後に大きな影響を与える病勢は、その起因菌の違いに依る部分もあるのではないか」という仮説を立て、研究を行ってきた。本講演では、これまでの自他の研究成果を紹介しながら、これからの「診療を改善するために」できることを考えてみたい。

S4-2

画像でみる肺 MAC 症

氏田 万寿夫 (立川総合病院放射線診断科)

肺の非結核性抗酸菌 (NTM) 症は増加傾向であり、最近の疫学調査では *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症が約9割と大多数を占める。罹患率増加の理由は種々考えられるが、国際的にみて突出しているわが国の MAC 症罹患率の高さは、検診や CT の普及により早期の病変が発見されやすいことと無関係ではないであろう。こうした背景から、2008年に改訂された診断基準では、臨床症状の有無に関わらず NTM 症を示唆する画像所見が臨床的基準の要件となっている。

慢性肺感染症としての肺 MAC 症の病型には、①結節・気管支拡張型、②線維空洞型、③孤立性肺結節型があり、近年増加傾向であるのは生来健康な中高年女性優位の結節・気管支拡張型である。MAC の感染初期の病理所見は肉芽腫性細気管支炎であり、経気道性に肺へ到達した菌は終末～呼吸細気管支や周囲肺胞領域に肉芽腫を形成する。炎症は気管支粘膜下のリンパ路に沿って進展し、軟骨や平滑筋、弾性線維の破壊により気管支拡張が生じる。CT (HRCT) では、これを反映して、末梢肺の境界明瞭な小結節や小葉中心性粒状影・分岐状影と気管支拡張を呈する。小結節は結核と同様にハイコントラストであり、細菌やマイコプラズマなど他の感染性細気管支炎との鑑別に有用な所見である。MAC 症では、この所見が中葉や舌区を主体に複数の肺区域にみられるが、結核と異なり肺尖を侵す頻度は低い。結節のサイズは大きくても 10mm 程度が多い。肺癌を合併する肺 MAC 症の頻度は決して少なくなく、また同一肺葉内にみられることが多いとの報告がある。20mm を超える大きさや比較的急速に増大する結節では、肺癌の合併を考慮すべきである。結節・気管支拡張型 MAC 症の進行は概して緩徐であり、結節や小葉中心性粒状影は自然消退することもあるが、気管支拡張、胸膜肥厚や虚脱肺は非可逆性、進行性で、多くが年単位で確実に増悪し、空洞を形成する。

線維空洞型 MAC 症は上葉の空洞を主病変とする MAC 症である。かつては高齢喫煙男性の陳旧性肺結核や肺気腫などの既存肺疾患を背景として発症し、結

核との鑑別が困難な症例も少なくなかったが、最近ではこのような患者は減少し、生来健康で既存肺疾患のない患者が増加している。空洞は好気的環境や内腔面への薬剤到達低下により菌量増加をもたらす、化学療法にかかわらず排菌が持続する。この病型では、空洞の増大や病変の拡大が進行性できわめて難治性の症例も認められる。MAC 症の空洞の特徴は、結核に比して壁が薄く、その内面は比較的整で、周囲の滲出性変化や気道散布巣が乏しいことである。空洞の好発部位は二次結核と異なり、肺尖部 (右 S¹ と左 S^{1+2a, b}) や S⁶ には少なく、右 S² または左 S^{1+2c} に最も多く、次いで S³、S⁹、S¹⁰ に多いとされる。CT (HRCT) では、空洞に開口する軽度の壁肥厚を伴う拡張気管支 (opening drainage bronchus) がしばしば観察されるが、これは MAC 症での空洞が、気管支および気管支周囲の肉芽腫性炎症から始まり、高度な炎症を伴う嚢状気管支拡張を経て形成される機序を示唆するものであり、結核症の空洞との鑑別に有用な所見と思われる。また、肺結核に類似した散布性結節を伴う上葉の空洞を呈する MAC 症においても、中葉や舌区に少なからず気管支拡張や小結節を認めることがあり、結核との鑑別に有用な所見である。

孤立性肺結節型 MAC 症は検診などを契機に発見されることが多く、結核種と同様に肺癌との鑑別が臨床最上最も重要である。CT では、結節の多くは径 2cm 以下の境界明瞭な充実性結節で、辺縁は平滑なこともあれば、肺癌を思わせるスピクラや胸膜陥入像を伴うこともある。中葉舌区の気道病変を伴わないことが多い。CT による肺癌との鑑別のポイントは、結核腫と同様に近傍の気管支の拡張や壁肥厚、衛星結節と称する周囲の粒状影など、経気道性疾患を示唆する所見の有無である。石灰化を伴うこともあり、結節内部の粗大な石灰化は肺癌よりも肉芽腫を示唆する所見である。また、壊死巣を反映して、造影 CT や造影 MRI で結節の造影効果は極めて低いか欠如するため、造影 CT で薄いスライス厚での縦隔条件やダイナミック MRI は肺癌と肉芽腫との鑑別に有用である。

S4-3

肺 *Mycobacterium avium* complex 症の病態に基づく内科治療の現状と方向性

山崎 善隆（長野県立須坂病院呼吸器・感染症内科）

肺非結核性抗酸菌感染症は増加傾向にあり、2007年の非結核性抗酸菌症研究協議会の調査では5.70（人口10万人あたり）であったが、2014年の厚労科研委託事業「非結核性抗酸菌症の疫学・診断・治療に関する研究」では14.7（人口10万人あたり）と倍増していた。その中で肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症が88.8%と大多数を占め、罹患率の上昇は肺MAC症の増加が主たる要因と考えられる。MACは自然環境に常在するため、家庭のシャワーヘッドや風呂の給湯口、ガーデニングの土壌などにコロニゼーションし、MACを経気道的に吸入することによって発症する。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、増悪すると咳、痰、体重減少など認められるようになる。Hayashiらは肺MAC症患者634例を中央値4.7年間診療して、肺MAC症が増悪して死亡に関与する因子を多変量解析により検討したところ、BMI<18.5 kg/m²、貧血、血清CRP>1.0 mg/dL、画像上、線維空洞型を呈すること、と報告した（Am J Respir Crit Care Med 2012）。また、肺MAC症患者の病変部位から気管支肺胞洗浄液（BALF）を検討したところ、増悪例では不変群に比し、BALF中の好中球が有意に増加し、IL-8が有意に上昇していた（Am J Respir Crit Care Med 1999）。肺MAC症における感染局所に生じる炎症が全身性炎症性疾患に波及しているため、局所の感染コントロールに加えて、体重減少、筋量の低下など全身炎症性症候群の改善を注目する必要がある。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）。

痩せは肺MAC症の重要な増悪因子なので栄養的な介入は重要である。

多剤併用療法開始を推奨されるのは線維空洞型、病巣が広範囲の結節・気管支拡張型、血痰・喀血など自覚症状がある場合などに適応される。治療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年程度の治療が推奨されているが、まだ中止のタイミングについては明らかになっていない。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（特に囊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。一方で、肺MAC症に対する維持療法としてErythromycin (EM) 少量長期投与の有効性が報告された（Komiya, Int J Antimicrob Agents 2014）。増悪傾向のある高齢者や多剤併用療法後の患者の維持療法として有用な治療法の一つである。

本症に対する多剤併用療法では内服コンプライアンスが重要である。自己判断による不規則な内服や中断、また、薬疹や肝機能障害、視力低下などさまざまな副反応に不十分な多剤併用療法になった場合などクラリスロマイシン（CAM）耐性化が出現すると、予後が明らかに不良になる（Griffith, Am J Respir Crit Care Med 2006）。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。難治性肺MAC症に対して最近になって、SolithromycinやLiposomal Amikacinなどの新薬に期待されているが、今後もより強力な殺菌的薬剤が開発されることが期待される。全身性炎症性疾患も合わせて制御する抗炎症療法についても検討していくことが必要である。

S4-4

肺 NTM 症の外科治療

白石 裕治 (結核予防会複十字病院呼吸器センター)

【はじめに】肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症の患者数は年々増加しているといわれている。NTM は環境中に存在する菌であり NTM に暴露する機会は誰にでもありうる。しかし暴露したからといって必ず発症するわけではない。慢性閉塞性肺疾患、気管支拡張症といった肺の基礎疾患や宿主の免疫力低下などが発症のリスクファクターとされている。発症すると *M. kansasii* を除き 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る多剤併用療法を行っても完治が期待できるほどの効果は得られにくい。内科治療に抵抗性の場合肺全体に気道破壊が進行して最終的には死に至る危険性がある。【集学的アプローチ】そこで菌の温床となっている気道破壊性病変 (空洞性病変、気管支拡張性病変) を切除し内科治療の効果を高めるといふ集学的アプローチの考え方が生まれた。主病巣を切除して体内の菌負荷を減らし化学療法の効果を高めるといふ発想は、有効な抗結核薬に乏しい時代に行われた肺結核に対する外科治療に類似している。肺結核の場合は排菌停止による社会復帰が手術の目的になるが、肺 NTM 症の場合は病勢のコントロールが手術の目的になる。【手術適応・手術時期】ただし肺 NTM 症においては病勢の進行速度を予測するのが難しい。どの症例が外科治療により恩恵を蒙るかについては明らかになっていない。日米のガイドラインでは経験的に、抗菌薬治療にも関わらず排菌が持続する場合、排菌が停止しても再発・再燃のリスクが高い場合、*M. avium complex* (MAC) 菌がマクロライドに耐性を獲得した場合、*M. abscessus* 菌の場合などを手術適応としている。どのタイミングで手術するかの

判断も難しい。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。実際にはより長期間の化学療法の後に手術になる場合が多い。【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行うものである。手術後直ぐに化学療法が不要になるわけではない。術後も一定期間の化学療法が不可欠である。期間について 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。一方摘出肺組織の菌培養陽性例には術後2年間化学療法を行うことを提唱している報告がある。当院でも術後2年以上化学療法が継続されている症例が多い。【当院の外科治療経験】当院では肺 NTM 症専門外来を開設し肺 NTM 症に対して積極的に集学的アプローチで治療を行ってきた。2010～2015年までの6年間に140例の肺 NTM 症例に対して計145件の肺切除術を行った。5例は二期的両側肺切除例である。症例の内訳は女性95例、男性45例、年齢20～76歳 (平均53歳)。菌種は *MAC*122例、*M. abscessus*11例、*M. gordonae*2例、*M. szulgai*2例、*M. massiliense*1例、*M. xenopili*1例、不明1例。手術件数は2010年16件、2011年17件、2012年23件、2013年24件、2014年28件、2015年37件と年々増加傾向にある。【今後解明すべき点】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、術後いつまで化学療法を続けるべきか、などを今後解明していかなければならない。本シンポジウムでは肺 NTM 症に対する外科治療の現状と課題について、肺 NTM 症の疾患特性という観点から論じたい。

シンポジウム 5

潜在性結核感染症の診断と治療

座長 福島喜代康（日本赤十字社長崎原爆諫早病院）
 座長 尾形 英雄（結核予防会複十字病院呼吸器内科）

かつて日本が結核高蔓延期であった時代の結核症は、そのほとんどが初感染発病による肺結核患者であった。しかし結核低蔓延期にある現在では海外で生まれた初感染発病患者を除けば、肺結核・肺外結核とも高齢者や糖尿病患者・担癌患者・透析患者・HIV陽性者などの結核免疫低下を背景にした内因性再燃発病患者が大半を占める時代である。この内因性再燃は体内に潜む休眠結核菌が原因だが、これを適切に診断・治療できれば不可能とされる「結核の撲滅」という人類の夢に繋がるはずである。

細菌研究されている松本壮吉先生には、この潜在性結核感染（以下 LTBI）のメカニズムを分子生物学的見地から解説していただき、休眠菌の診断と治療に関するサジェスチョンを頂く予定である。さて将来の夢は別にして、LTBI の診断は接触者健診と生物学的製剤を使用するリウマチ患者において重要な役割を果たしている。日本をはじめとするアジア諸国出身者は BCG 接種が一般的に行われているため、感染の診断に IGRA が用いられている。根本健司先生にはこの IGRA 検査が、既感染率の異なるグループ間では陽性適中率・陰性的中率が大幅に異なるので、その診断特性を頭に入れた上で検査成績を読む必要があることを述べていただく。そもそも LTBI のゴールドスタンダードが無い場合、IGRA の感度・特異度の研究は、塗抹陽性肺結核患者グループと未感染者グループと比較した研究から算出されている。QFT が若い日本人集団感染事件において、最近の感染者と未感染者をかなりの確率で診断できたことから、IGRA が保険適応となったことを改めて想起すべきだろう。一方でリウマチ患者の既感染者を調べる場合は、菌が休眠状態に

なると何十年もたつ古い結核感染の診断である。このような場合においては IGRA の感度・特異度は、全く判っていないのである。

QFT 第四世代（QFT-plus）は、CD8+ 細胞によって最近の結核感染と古い結核感染を区別できるという触れ込みで国内での導入が予定されている。このシンポジウムでは伊麗娜先生から、日本国内での臨床結果成績を発表してもらおうと共に、この新しい技術が古い感染の検出にどの程度貢献するか、お話頂ければと思っている。

座長でもある福島喜代康先生からは、外国人を含む接触者健診においては古い感染者（=既感染者）が多く含まれる実態を、ベースラインの IGRA を調べた結果から紹介していただく。低線量薄層胸部 CT は、医療従事者や高齢者の接触者健診においても石灰化結節陰影や石灰化リンパ節所見によって既感染者を除外するのに役立つという。また研究室レベルでは QFT と T-SPOT の感度・特異度は同等だったが、商業ベースの T-SPOT の感度は QFT より劣っているので、これを使う施設は注意が必要という。

最後の松本智成先生には、古い結核感染が疑われる関節リウマチ患者に、生物学的製剤投与前の予防内服する基準を述べていただく予定である。元よりガイドラインでは、予防内服は問診・胸部 CT を含む画像所見・IGRA やツベルクリン反応を総合的に判断することになっている。しかしこれらの所見が乖離した場合や、IGRA が判定保留の場合は、予防内服するのか。悩ましい問題であるが、古い結核感染者（既感染者）が多い日本では避けて通れない問題について述べていただく。

S5-1

抗酸菌の「長生き」のメカニズムと結核対策への応用

松本 壮吉（新潟大学大学院医歯学総合研究科細菌学分野）

我々の体細胞には、寿命がある。最初にそれを報告したのは Hayflick で、1961年に繊維芽細胞を試験管内で培養すると一定の回数後に分裂を止むことを見いだした。この現象は Hayflick 現象と呼ばれる。Hayflick 現象は、細胞自体とその集合体である多細胞生物の老化と重なり関連研究は活発化した。テロメアとテロメアーゼの発見はその一里塚とおもわれ、関わった3人の研究者には、2009年にノーベル医学生理学賞が授与されている。テロメアはギリシャ語で“端”を意味する。線状である真核細胞のゲノムの端にテロメアがあるが、分裂ごとにそれは失われ、細胞はやがて分裂を停止して老化、死に至る。

一方、細菌のゲノムは環状で、テロメアは存在しない。もともと存在しないために分裂時にゲノム端が失われることはない。つまり細菌細胞は、永久増殖細胞である。永久増殖細胞に老化はない。これは常にビルを解体し、新しいビルに建て替えているようなもので、生物の生存を脅かす蓄積した老廃物やラジカルを分裂時に捨て去り、細胞を一新できる。このような背景からか、細菌の“老化や長生き”の研究は、芽胞形成機構を除き希である。しかし考えてみれば細菌は、永久分裂能はあるものの、それぞれの生存環境において常に分裂している訳ではない。

実際、多くの結核菌が、潜在期において増殖を停止し休眠（dormant）している。本邦において高齢者の結核患者に占める割合が増加しているが、その殆どが内因性再燃であることを鑑みれば、休眠結核菌は人の寿命並に生きると分かる。実際に、結核研究所の御手洗等は、数十年前にソーントン培地に植えられそのまま密封放置されてきた結核菌が、増殖できることを示している。

真核生物では長寿に関して多くの研究蓄積がある。絶食が酵母からマウスまで寿命をそれぞれ3倍から50%程、延ばすことが知られる。絶食は、増殖の抑制、さらに低代謝をもたらし、しいては偽害性物質、例えばラジカルの発生を抑える。このように、①遅発育性、②低代謝、③偽害性の除去は、真核生物において共通

して長寿と関連する。人は、哺乳類の中で遅発育だが、早育のは乳類と比較して、やはり長寿である。

抗酸菌は、静止期以降も長生きできるという特徴があり休眠とも関連するが、興味深いことに真核生物でいわれる長寿のしくみと共通点がある。抗酸菌は、静止期以降に速やかに死滅する一般細菌に比べ、やはり増殖が遅い。抗酸菌の遅発育性は、rRNA 遺伝子数も1ないし2コピーと少ないこと、また特徴的な核様体蛋白質 MDP1/HU の顕著な増殖抑制能などにより一部説明される。MDP1は、増殖抑制能とともに、酸素ラジカルの発生を回避する活性がある。代謝の指標の一つである ATP 合成量も、休眠菌では増殖菌のおよそ1/5に抑えられている。

潜在性結核における菌の休眠は、肉芽腫応答により生じる低酸素環境が要因の一つとされる。低酸素環境に応答する結核菌の転写因子が DosR で、DosR は Acr など低酸素応答分子の発現を誘導する。Acr は分子シャペロンで蛋白質の変性を防ぎ、いわゆる細菌内の“偽害物質”の蓄積を退ける。それでもなお変性した蛋白質に対しては分解も重要で、Clp などの蛋白質分解系が存在する。特徴的な細胞壁の糖脂質成分も変化しておりグリセロールモノミコール酸が豊富というが、グリセロールにミコール酸を転移すると考えられる Ag85 も潜在期に発現が継続している。

休眠菌の生存を阻止できれば、治療の短縮や、潜在性結核を含む無症候感染、すなわち結核の発生母体を縮小できる。また見方を変えれば、無症候感染は免疫が発症を抑制している状態であるから、そのしくみはワクチンデザインにも応用できる。一方診断に関しては、現行 IGRA の無症候感染の検出率は充分でない。上述した休眠関連分子に対して免疫応答を検討した結果、MDP1、Ag85、HrpA (Acr2) に対して有意な応答が認められ、無症候感染者や発症高リスク者の検出に利用できる可能性がある。このように、結核菌には多細胞生物とも共通する「長生き」のしくみがあり、それには疾病対策のノウハウが詰まっている。

S5-2

潜在性結核感染症診断に対する IGRA の有用性と限界

根本 健司 (国立病院機構茨城東病院内科診療部呼吸器内科)

インターフェロン γ 遊離試験 (interferon-gamma release assay: IGRA) とは, 結核菌特異抗原刺激によってエフェクター T 細胞から遊離されるインターフェロン γ (IFN- γ) を指標とした検査法である。この特異抗原は, BCG や非結核性抗酸菌症の主要な原因菌種である *Mycobacterium (M.) avium* や *M. intracellulare* の影響を受けないため, BCG 接種者が殆どを占め, 非結核性抗酸菌症の有病率が増加している本邦においては, IGRA が結核感染診断の基本となる。現在本邦において使用可能な IGRA は, クォンティフェロン TB ゴールド[®] (QFT-3G) と T スポット.TB[®] (T-SPOT) の 2 種類が挙げられる。どちらも優れた診断特性を持つとされ, 活動性結核の補助診断をはじめとして潜在性結核感染症 (LTBI) の診断および治療対象の選択に使用されている。しかしながら, 結核感染診断のために IGRA を実地臨床で使用するには, ピットホールが存在する。

IGRA の優れた診断特性は活動性結核に対する臨床研究で得られた結果であり, 診断基準のない LTBI に対する真の感度と特異度はわかっていない。つまり, 活動性結核患者における優れた IGRA の診断特性を, 発病前の結核の感染診断に期待を持って使用しているのが現状である。また, IGRA の陽性適中率と陰性適中率は, 検査前確率, つまり結核既感染率に影響を受ける。例えば IGRA の感度 90%, 特異度を 98% と仮定すると, 結核既感染率が 1% と低い集団の場合は, 陽性適中率 31.3%, 陰性的中率 99.9% となる。すなわち,

検査前確率が低い本邦の若年者においては, IGRA が陽性となっても高い確率で偽陽性である可能性が高い。そのため, 結核既感染率が年々低下している本邦の現状においては, 検査前確率低下に伴う陽性的中率の低下が今後さらに問題となる。一方, 結核既感染率が 50% と高い集団の場合は, 陽性適中率 97.8%, 陰性的中率 90.7% となる。すなわち, 検査前確率が高い本邦の高齢者においては, IGRA が陰性であっても少なからず偽陰性の可能性がある。さらに, HIV 感染者などの免疫が低下した病態, またステロイドや生物学的製剤などの免疫抑制作用を持つ薬剤が投与された状態では, IGRA の感度低下による偽陰性が問題となる。つまり, 積極的に LTBI が必要と思われる患者ほど IGRA が偽陰性となる可能性がある。

結核の中蔓延国である本邦では, 低蔓延国を目指すために更なる結核罹患率の減少が必要である。そのためには, LTBI 治療の積極的な実施が不可欠であり, IGRA に対する期待は今後も高くなることが予想される。ただし, IGRA 使用に際しては, 偽陽性と偽陰性という IGRA の問題点を臨床的に正しく判断する臨床医としての総合力も必要となる。本シンポジウムでは, これまでに当院で測定した IGRA の解析結果からリアル・ワールドにおける IGRA の診断特性について報告する。また, 実際に経験した症例を踏まえて, IGRA の偽陽性や偽陰性という問題点を提示した上で, 今後の LTBI 診断に対する IGRA のあり方について議論したい。

S5-3

QuantiFERON-TB Gold Plus の診断パフォーマンスについて

伊 麗娜 (結核予防会複十字病院呼吸器内科)

QFT における結核菌感染診断パフォーマンスを向上するために CD4⁺ T 細胞・CD8⁺ T 細胞の両方を刺激する抗原を含有する第4世代 QuantiFERON-TB (QFT) 検査、QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) が開発された。この検査には TB7.7 抗原を除いた抗原 ESAT-6/CFP-10 が用いられている。我々はこの第4世代の QFT 検査の精度を評価した上で現行の第3世代 QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) の診断パフォーマンスと比較した。対象と方法：細菌学的に結核菌の存在が確認できた活動性結核患者を陽性コントロール、結核菌感染の可能性が極めて低い健康なボランティアを陰性コントロール (低リスク群) と設定して参加者を収集した。研究期間は 2014 年 1 月～2015 年 3 月、6 つの病院と 6 つの学校がこの研究に参加した。なお、結核患者群のうち 2 週間以上にわたる抗結核薬の服用歴があるものは研究対象外とした。各対象者の血液を採取し、抗原含有チューブ QFT-GIT の Antigen tube、QFT - Plus の TB1 tube (CD4⁺ T 細胞刺激抗原含有) と TB2 tube (CD4⁺ T 細胞と CD8⁺ T 細胞刺激抗原含有) と陽性、陰性コントロールチューブ (Mitogen tube、Nil tube) にそれぞれ 1mL ずつの血液を分注した。チューブ内の抗原と混合した血液を培養し、遠心にて分離した上清に含まれる IFN- γ の量を QFT 検査専用の ELISA 用プレートを使用し計測・比較した。この研究は各施設の倫理委員会の承認を得て行われた。結果：162 名の活動性結核患者と 212 名の低リスク群対象者を集めた。それぞれの年齢の中央値は 59 (interquartile range [IQR] of 39-70) と 20 (19-21) 歳であった。男性は患者群では 129 (79.6%) 名、低リスク群では 105 (49.5%) 名であった。QFT-GIT では、結核患者群にて陽性 (カットオフ 0.35IU/mL) と判断されたのは 147 (90.7%) 名、低リスク群にては 3 (1.4%) 名、判定不可は結核患者群に 5 (3.1%) 名、低リスク群には 0 名であった。判定不可は以降の分析の対象外とした。各チューブから放出された IFN- γ の中央値 (IQR) は患者群では TB1: 2.359 (1.040-5.840)、TB2: 2.850 (1.147-6.365)、QFT-Plus (TB 1・TB2 で得られた値のうち高い方を採用して判定する): 3.000 (1.280-6.753)、QFT-GIT: 4.243 (1.668-8.225); 低リスク群では TB1: 0.003 (-0.006-0.012), TB2: 0.009 (-0.003-0.029), QFT-Plus: 0.010 (0.000-0.030), QFT-GIT: 0.007 (0.000-0.026) であった。患者群では QFT-

Plus からの IFN- γ 量は QFT-GIT のそれよりも有意に低かった ($p < 0.001$)。TB1 と TB2 の間には有意差はなかった。低リスク群では QFT-GIT からの IFN- γ 量は QFT-Plus のそれよりも有意に低かった ($p = 0.021$)。TB1 は TB2 に比べ IFN- γ の量は有意に低かった ($p < 0.001$)。各チューブの診断パフォーマンス評価を行うために ROC 分析を行った。QFT-GIT, TB1, TB2, QFT-Plus の AUC はすべて 0.98 以上であった。ROC 曲線比較では QFT-Plus と QFT-GIT には有意差がみられなかった。Youden's index を基準に最適カットオフ値を算出した。QFT-Plus と QFT-GIT のカットオフ値、感度、特異度はそれぞれ 0.168, 96.2%, 96.7% と 0.196, 96.2%, 98.6% であった。McNemar test にて QFT-Plus と QFT-GIT, TB1 と TB2 のそれぞれの最適カットオフ値での感度は有意差がなかった。現行のカットオフ値の 0.35IU/mL では QFT-GIT と QFT-Plus, TB1 と TB2 の感度には有意差がなかった。特異度においても有意差が認められなかった。QFT-Plus はカットオフ値 0.35IU/mL の感度 (91.1%) が最適カットオフ値 0.168IU/mL 時の感度 (96.2%) よりも有意に低かった ($p = 0.008$)。しかし、特異度においては有意差がみられなかった。IFN- γ の量は年齢とともに QFT-GIT では有意に減少するが ($p = 0.035$)、TB1, TB2 と QFT-Plus では有意差がみられなかった。考察：ROC 曲線分析では QFT-Plus と QFT-GIT の AUC は有意差がなく、診断パフォーマンスが同等と考えられた。CD8⁺ T 細胞の寄与は結核菌の感染量と相関があるとの報告あり、当研究では、塗抹 2+ 以上の症例では TB2 は TB1 に比べ IFN- γ の放出量はほぼ有意差に達していた ($p = 0.053$)。また、CD4⁺ T 細胞の顕著な低下が認められる場合は QFT-GIT の感度が低下することが知られている。QFT-Plus には CD8⁺ T 細胞刺激抗原が含まれていることから免疫低下例の結核菌感染診断パフォーマンスを上げることが期待される。IFN- γ 放出量に差があるため、QFT-GIT のカットオフ値を QFT-Plus にそのまま適用すべきではないと考えられる。IGRA 検査は結核感染の有無を検出するための検査であるが、当研究の対象は活動性結核患者のため、算出したカットオフ値は正確には結核感染の診断にそのまま利用することができないと考えられた。この点について、潜在性結核感染者と疑われる対象を用いてさらなる研究が必要と思われる。

S5-4

結核感染の診断における IGRA と低線量胸部 CT の併用～ T-スポット、QFT、QFT-plus の比較検討も含めて～

福島 喜代康¹⁾、江原 尚美¹⁾、中野 令伊司¹⁾、松竹 豊司¹⁾、久保 亨¹⁾、迎 寛²⁾
 (日本赤十字社長崎原爆諫早病院呼吸器科¹⁾、長崎大学第二内科²⁾)

結核の罹患率において、本邦は中蔓延国であり、さらなる結核罹患率の減少が必要である。そのために、潜在性結核感染症 (LTBI) の早期発見、早期治療も重要である。この LTBI とは、明らかな臨床的な症状も細菌学的所見もなく、さらに X 線画像上でも結核を疑う所見はないが、結核菌が感染していること自体が潜在的な疾患であるという新しい疾患概念である。この LTBI の診断に必須の検査として結核の新しい免疫学的診断法がインターフェロン- γ (IFN- γ) 遊離検査 (IFN- γ releasing assay; IGRA) である。この IGRA 検査には、現在、本邦では QFT TB-ゴールド検査 (QFT) と T-スポット TB 検査 (T-SPOT) の 2 つが市販されており、共に活動性肺結核や LTBI の診断に保険適応であり、臨床応用されている。QFT では総 IFN- γ 産生が 0.35IU/ml 以上を陽性、0.1IU/ml 未満を陰性とした。T-SPOT は、検査センターに外注して測定し、全例 T-cell Xtend を用いて検査した。米国 FDA の判定基準に準じて陰性コントロールを引いた 2 抗原 (ESAT-6、CFP-10) 刺激でのスポット数の最大値が 4 以下の場合には陰性、5～7 は判定保留、8 以上を陽性とした。しかし、いずれも新規結核感染と既感染の区別については区別できない。

また、接触者検診において用いられる胸部画像として一般に単純 X 線が用いられる。近年、人間ドックの肺がん検診やじん肺・石綿検診においては、日本 CT 検診学会が推奨する低線量薄層胸部 CT 検診が標準的な検査として普及しており、CT 機器の進歩と相まって、肺結核の初期病変である微小陰影、例えば胸膜直下の tree-in-bud appearance や既感染の石灰化結節、石灰化リンパ節像なども検出可能である。

本シンポジウムでは、1) 結核の接触者検診における QFT と低線量薄層胸部 CT について、①実際の診療での QFT と低線量薄層胸部 CT を併用したアルゴ

リズムと②その実例を述べる。

具体的には、中国人女性就労者の活動性肺結核 (喀痰塗抹ガフキー 3 号) の接触者検診を実施した。QFT の基礎値は、日本人は 42 人中 2 人 (4.8%) で中国人 28 人中 7 人 (25%) が陽性であり、既感染結核と判断した。この基礎値 QFT 陽性中国人 7 人は全員胸部 X 線異常なかったが、低線量薄層胸部 CT では 3 人 (43%) に既感染の所見である石灰化結節影を認めた。高齢者、医療従事者、中～高蔓延国の接触者検診における QFT 陽性者については、低線量薄層胸部 CT での石灰化結節影、石灰化リンパ節像などの検出は、既感染所見として重要である。

次に、2) 活動性肺結核 40 例での T-SPOT、QFT の直接比較では、外注検査 T-SPOT の陽性率は 60% で QFT の陽性率が 83% より有意に低く ($P < 0.02$)、現在の商業ベースの T-SPOT は問題がある。

最後に 3) 欧州、豪州、シンガポールなどで導入されている新規 IGRA の QFT-Plus を含めた 3 種類の IGRA、すなわち、T-SPOT、QFT および QFT-Plus の直接比較について活動性肺結核 77 例で検討した。陽性率は T-SPOT: 74%、QFT: 91% および QFT-Plus: 93% であり、QFT-Plus の感度が最も高かった。特に 80 歳以上の高齢者や末梢血 CD4: 200/ μ L 未満についても述べる予定である。

以上より、LTBI 診断の Gold standard はないため、胸部単純のみの接触者検診では、低線量高分解胸部 CT で発見された初期結核と LTBI の鑑別が十分にされていない可能性がある。今回、LTBI の診断基準を最近の明らかな結核菌の曝露歴を有する濃厚接触者で IGRA (QFT) が陽性となり、低線量高分解胸部 CT 画像で明らかな結核の所見を呈しない症例とすることを提唱したい。

S5-5

生物学的製剤使用患者における潜在性結核感染の診断と治療の問題点

松本 智成 (大阪府結核予防会大阪病院)

生物学的製剤使用患者の潜在性結核治療については、ガイドライン等の整備によりコンセンサスができてきたが、それでも潜在性結核感染治療するか迷うことがある。その原因の一つは添付文章、当時のガイドラインがエビデンスに基づいて作成されたものではなく経験で作成されたもの、さらには生物学的製剤というリウマチ科の領域と結核という呼吸器科、感染症科の領域の境界の領域の分野であることも一因である。さらに結核は日本は中蔓延国であるにも関わらずその診療は一部の特定の医療機関が担っていて多くの医療従事者に馴染みがない分野であることがこの問題に拍車をかけている。

例えば、生物学的製剤使用時の結核スクリーニングにおいて問診、ツベルクリン反応もしくはIGRA、画像検査によって陰性と出た場合、結核感染が必ずしも否定できるわけではなく偽陰性の問題を含んでおり、生物学的製剤投与中に結核発症する場合がある。

また、RA患者で潜在性結核患者が見つかった場合、生物学的製剤である抗TNF阻害薬使用予定患者においては潜在性結核感染症治療は行うことが多いと思われるが、MTX使用患者に対して潜在性結核感染治療を行うかと言う問題がある。リウマチ学会のMTXガイドラインでは潜在性結核治療を考慮とあるが結核専門家の中ではあえて行わないという方もいると聞く。それは、そもそも関節リウマチ患者に対するMTX投与で結核の発症率が上昇するののかと言う疑問があるからである。MTXはリウマチ治療のキードラッグであり生物学的製剤よりも使用頻度が高いが、結核の発症率を上昇させたという明確なエビデンスが無い。例

えば、ヒュミラの安全性調査では結核発症においてMTX使用の有無は有意差がない¹⁾。また、システミックレビューにおいても、RA治療においてMTXの使用時の結核スクリーニング、潜在性結核感染症治療は一般ポプレーションと同じとすべきと結論付けられている²⁾。従って、MTXのみの使用時において潜在性結核感染症治療は行わずに生物学的製剤投与まで待つという考え方も成り立つ。

さらには、

- 生物学的製剤使用予定患者が、IGRA陰性だが胸部CTで肺門リンパ節石灰化や肺野石灰化病変が見つかったとき、潜在性結核感染を先行するか？
- 生物学的製剤使用予定患者が、IGRA判定保留・判定不能だったときの扱い
- 過去にRFPを含む十分な結核治療歴のある患者が、RAを発症して生物学的製剤使用予定になったとき、潜在性結核感染をするか

上述のように生物学的製剤と結核問題は、まだまだ解決すべき点がある。

引用文献

1) ヒュミラ安全性情報 (2015年3月)

2) Monica Bogas, and et al. Methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: management in clinical remission, common infection and tuberculosis. Results from a systematic literature review Clin Rheumatol (2010) 29: 629-635

シンポジウム 6

肺結核後遺症の総括と今後の課題

座長 前倉 亮治 (国立病院機構刀根山病院)

座長 坪井 知正 (国立病院機構南京都病院)

肺結核後遺症は慢性呼吸不全の原因疾患として未だに長期酸素療法 (Long-term Oxygen Therapy: LTOT) や非侵襲的陽圧人工呼吸 (Non-invasive Positive Pressure Ventilation: NPPV) の主要な対象疾患である。しかし、肺結核の罹患率そのものが減少し、しかも強力な化学療法も存在するため、今後、肺結核後遺症は減少し続け限りなくゼロに近づくことが予想される。とはいえ、肺結核後遺症は、わが国の LTOT や NPPV といった呼吸管理の進歩とともにあり、さらに呼吸リハビリテーションの発展に大きく寄与してきた疾患である。また、肺 MAC 症や肺アスペルギルス症を続発性 (併存性) 感染症として生じやすいため、それらの感染症治療の歴史とともにあり、咯血に対するカテーテルインターベンション開発の契機ともなってきた。

本シンポジウムでは、肺結核および肺結核後遺症治療に生涯にわたって最前線で立ち向かってこられた方々 (結果として全員が国立病院機構 (NHO) の医師となった) をシンポジストとして迎えた。

1) 「肺結核後遺症の病態」は NHO 松江医療センターの矢野修一先生に、後遺症の一般的な分類 (外科的治療群と内科的治療群) とその病態、後遺症の主体が外科的治療群から内科的治療群に移行してきていることなど、2) 「呼吸不全について: LTOT および NPPV」は NHO 西新潟中央病院の大平徹郎先生にわが国の呼吸不全治療の歴史をふまえて LTOT や NPPV が果たしてきた役割について、3) 「結核後遺症の呼吸リハビリテーション (終末期も含め)」は NHO 刀根山病院の前倉亮治先生に個々の病態に適した呼吸リハビリテーションの重要性および高齢化により在宅療養が直面し

ている社会的・経済的側面を包括的に、4) 「肺結核続発性感染症 (アスペルギルス症、非結核性抗酸菌症) について」は NHO 南京都病院の佐藤敦夫先生に難治性で厄介な続発性 (併発性) 感染症として肺結核治療後の空洞に生じるアスペルギルス症、結核に合併する MAC 症を中心に、5) 「結核後遺症としての難治性病態 咯血～その病態とカテーテルインターベンションを中心とした治療～」は NHO 東京病院の益田公彦先生に咯血の病態および画像装置の進歩により進化を続ける診断・治療 (特に塞栓術の有効性) について解説いただく。各演者の先生には、医学的エビデンスをふまえながらも御自身の経験にそって総括いただき、いわゆる教科書的でないもの (実臨床で本当に役立つもの) にできればと考えている。

結核病学が感染症学の一分野となりつつある現況下において、感染症治療以外の分野を含む包括的な呼吸器病学ともいえる「肺結核および肺結核後遺症の治療」の歴史を総括しておくことは、現在も結核が蔓延している国々のどこかで、いつか、役立つのではないかと思う。座長の私見ではあるが、慢性感染症の治療および慢性呼吸不全の呼吸管理は、治癒する病態ではなく、診断時から死に至るまで如何にケアするかが重要であり、実臨床においては、医学的エビデンスよりも医療者の経験がより重要と思われる。したがって、肺結核および肺結核後遺症に対する治療経験が豊富な医療者が現役であるうちに、まさに現時点での総括が必要であった。そうした意味からも、本シンポジウムの企画を御許可いただいたことに対して、学会長である齋藤武文先生には心からの感謝を申し上げる次第である。

S6-1

肺結核後遺症の病態

矢野 修一（国立病院機構松江医療センター呼吸器病センター）

肺結核後遺症とは、肺結核症の治癒後に結核と関連した種々の合併症を生じた状態を指し、呼吸機能障害とそれに続発する肺性心、および二次感染症（非結核性抗酸菌症・真菌症など）がその主な内容である。結核の病変は肺実質ではもとより、気道系、血管系、縦隔、胸膜、胸郭にも進展し、さらにはそれらの構造を複合的に傷害するような複雑な病態を示す。

呼吸機能障害は施行された治療法やその重症度に大きく影響を受ける。以前は人工気胸術や外科治療に由来する呼吸機能障害が多かったが、外科治療の対象外であった広範囲病変を有する症例や病態が重篤であった内科治療群でも呼吸機能障害は起こり得る。外科治療群では片肺全摘で著しい肺容量の減少もあるが、一般には胸膜や胸郭の病変が主で、気道系や肺実質は比較的損傷が少ないことが多い。肺活量の低下を示す高度な拘束性換気障害のため、高炭酸ガス血症を合併する頻度が高く、慢性気管支炎等の気道感染の合併はまれで、喀痰量はきわめて少ない症例が多い。一方、内科治療群では肺の線維化や癒着、胸膜炎後に生じる胸膜の肥厚や高度の癒着によって拘束性換気障害を有することもあるが、一般的には、外科治療群より拘束性障害の程度は軽度で、高炭酸ガス血症を伴う程度は高くない。ただし気道系や肺実質の損傷が著しいため、気道感染をしばしば合併し喀痰量が多く、去痰困難を呈することが多い。

現在では結核に対する治療の主体は化学療法で、初回治療であればRFP、INHを中心とした3-4剤による6-12カ月の治療ではほぼ完治する。従って、進行して発見された重症結核や合併症のために重症化した症例を除けば後遺症を残さず治癒する場合が多い。外科治療

の適応は、1) 非侵襲あるいは軽度侵襲のある方法で診断の得られなかった結核の確定診断、2) 多剤耐性結核や結核性膿胸あるいは他の合併症を有する活動性結核、3) 結核後遺症に対する治療に限定されている。このような手術例においても呼吸機能障害まで進展する症例は少なくなると予想される。在宅酸素療法患者数からみても、肺結核後遺症による患者数はCOPDに次ぐ第2位に後退し、比率も2005年の18%から2010年の12%まで減少している。NPPV患者数においても同様にCOPDに次ぐ第2位に後退し、2005年の31%から2010年の23%に低下している。上述したように肺結核後遺症による呼吸不全症例の減少を反映していると考えられる。

さらに後遺症として肺血管床の減少による肺高血圧症、肺性心、気道病変としての気管支拡張症、気管支喘息の合併、気道・肺病変としてのCOPD、アスペルギローマを中心とする肺真菌症、胸膜病変として慢性膿胸に合併した悪性リンパ腫、さらには脊椎カリエスによる後側彎症などがあげられる。

わが国の結核患者は、かつて結核蔓延期に感染を受けた高齢者患者が過半数を占めており、発症は主に免疫力の低下による内因性再燃による。高齢者結核では呼吸器症状が乏しく胸部画像でも非典型的な所見を呈し重症化しやすく死亡率は年齢とともに急増している。今後このような高齢者の結核患者が淘汰され、さらに健診の普及やIGRA導入による早期診断やDOTSを用いた短期強力化学療法により肺結核治療後に後遺症に至るような症例は益々減少するものと考えられる。

S6-2

呼吸不全について：LTOT および NPPV

大平 徹郎、桑原 克弘
(国立病院機構西新潟中央病院呼吸器センター内科)

結核症によるわが国の年間死亡者数が最多を数えたのは、第二次世界大戦中の1940年代であった。戦時の混乱期に大流行した「亡国病」は、1943年に17万1千人の命を奪っている。

戦争終結から10年を経た1950年代半ばには、年間死亡者数が5万人を下回り、戦時中の1/3以下まで減少した。とりわけ20歳代の結核死亡率（人口10万人対）が、250～300（1950年）から5程度（1965年）まで激減し、多くの若い世代が結核から生還した。

ところが、活動性肺結核の猛威は過去のものとなったはずの1980年前後、かつて罹患した肺結核が治癒し通常の社会生活を営んでいた中高年の中から、いわゆる低肺機能を呈する患者が目立つようになった。各地の医療機関を受診し、肺結核後遺症として注目された。

肺結核後遺症による慢性呼吸不全は次の2群に分類される（坪井）。

①外科治療群：人工気胸術、胸郭成形術、肺切除術等を受けてから、20～30年を経て、呼吸不全が顕在化した患者群。一般には、胸膜や胸郭の病変が主で、気道系や肺実質には比較的損傷が少ない。拘束性換気障害が高度のため、高CO₂血症を呈する頻度が高い。慢性気道感染の合併はまれで、喀痰量は少ない症例が多い。

②内科治療群：広範で重篤な肺病変があり、強力な抗結核薬で治療をした後、数年以上経てから肺の瘢痕化に伴って呼吸不全を生じてくる患者群。かつては病巣が広範囲、あるいは重篤との理由で手術の適応外とされた症例に多くみられた。外科手術が行われなくなつて以降は、肺結核治癒後の慢性呼吸不全患者のほぼ全例が②である。一般的には、①よりも拘束性換気障害の程度が軽度で、高CO₂血症を伴う頻度は少ない。気道感染をしばしば合併し喀痰量が多い。

肺結核後遺症が認識され始めてから程なくして、国は在宅酸素療法の保険適応を認可した。1985年のことである。

1986年から1995年には、厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班による慢性呼吸不全患者の全国調査が行われた。累計で4万人を越す患者が登録されたこの大規模調査を通して、わが国における長期酸素療法（Long-Term Oxygen Therapy; LTOT）患者の実態が明らかにされた。今日的な多施設共同レジストリー研究の先駆的業績と言えよう。

同調査によれば、肺結核後遺症に起因する慢性呼吸

不全患者（安静時 PaO₂ ≤ 60Torr）は、LTOT 導入時の PaCO₂ が 35 以上 45Torr 未満の群（正 PaCO₂ 群）よりも、PaCO₂ 45Torr 以上の群（高 PaCO₂ 群）で予後が良好であった（Aida et al.1998）。この知見は大きな関心呼び、その要因として、(1)PaO₂ 低値かつ PaCO₂ 高値の症例は、A-aDO₂ が小さく肺実質障害は比較的軽度、(2)PaCO₂ 高値群には外科治療例が多く、若年時に手術侵襲に耐えられた患者層が主体だから、といった議論が交わされた。

とはいえ慢性呼吸不全で PaCO₂ が経時的に上昇し続ければ、いずれ代謝性代償の限界を超え、酸塩基平衡が破綻する。適正な体液 pH を維持できなければ死は避けられない。実際、LTOT 導入後も加齢と相まって、経年的に PaCO₂ が上昇し続ける結核後遺症患者は多数存在した。換気量を高めるには侵襲的人工呼吸療法しかなかった1990年代前半まで、高度な CO₂ ナルコーシスに陥った患者を救命し、在宅復帰させるのは至難であった。多くの患者が病院で死を迎えた。

そのような現実の中、1980年代後半から1990年代にかけて京都大学を中心に進められた「マスクを用いた非侵襲的換気療法の臨床応用」が結実し、進行する高 CO₂ 血症を制御できる手段を我々は手にした。インターフェイスの進歩も背景に、1990年半ば以降、この治療法は全国に広まったのである。

1998年には、慢性呼吸不全患者に対する在宅補助換気療法として、鼻マスク・顔マスクを用いた非侵襲的陽圧換気（Noninvasive Positive Pressure Ventilation; NPPV）療法の保険適応が開始された。

今日に至るまで、拘束性胸郭疾患に対する長期 NPPV 療法は全ての報告で臨床症状、QOL、生存率を改善させている（NPPV ガイドライン第2版 2015）。長期 NPPV 患者は LTOT も在宅で併用しており、両治療による生存期間の延長はこの上ない成果である。一方で、（超）高齢患者における装置取り扱い困難も散見されるようになった。

肺結核後遺症による LTOT 患者が全 LTOT に占める割合は、1986年の32.9%から、1995年には17.6%に減少した。2005年と2010年の「在宅呼吸ケア白書」は各々18%、12%と報告している。2017年時点の比率はおそらく10%以下であろう。新規肺結核後遺症患者自体の減少、LTOT 継続患者の死亡（いわば「慢性呼吸不全を乗り越えての天寿の全う」）が背景にあることは想像に難くない。

S6-3

結核後遺症の呼吸リハビリテーション（終末期も含め）

前倉 亮治（国立病院機構刀根山病院）

第80回当学会総会シンポジウムで「結核後遺症—現時点における総括」（2005）を、町田和子先生と一緒に座長をして「結核 80（10）2005：655 - 674」に報告した。当院からも平賀通先生が「慢性呼吸不全対策—オーダーメイド呼吸リハビリテーション」の演題で発表した。現在も「個々の病態に適した作業療法を含む呼吸リハビリテーション—Personalized patient-specific PR program including OT (PPR-OT program)—」として、患者が「少しでも楽に安心して心豊かに、在宅でより長く過ごすことができる」ために、運動負荷心肺機能検査を用いて患者個々の異なる病態を把握し、病態に適した薬物療法を選択し、生活安全域 (safe range) を決定する。この安全域を守って理学療法（運動療法を含め）・作業療法・酸素療法を行う。特に作業療法は、患者と一緒に生活上の問題点（息切れの要因）を抽出し、解決策を提案し、訪問看護も含めた在宅ケアサービスも利用して問題点を解決している (self-management)。結核後遺症と言っても、肺切除術や胸郭形成術を受けて低肺機能だが正常の肺組織が残存する例と結核病巣の瘢痕収縮による線維化や代償性肺気腫のために低肺機能になった例とでは病態は異なる。その中で結核後遺症における「労作時息切れ」の病態の特徴は、COPD に比して拘束性障害があるため1回換気量の増加はより強く制限を受け、呼吸数もより早く増加するも結果的に分時換気量も低値にとどまり、酸素摂取量の増加も強く制限され運動

能力は低下する。また、肺胞換気量の低下と換気血流の不均等が起こるためガス交換能も障害され、運動中の P_{aO_2} はより急峻に低下し、 P_{aCO_2} も蓄積される。 O_2 pulse も低値で頭打ちを示すため、心血管障害の関与も示された。これらの因子から生命予後規定因子となるのは、最大運動時の酸素摂取量の低下、 P_{aO_2} の急峻な低下、ガス交換能（換気当量の増大）に加え運動早期の血中 Norepinephrine 値の上昇と肺高血圧であった。肺理学療法により6分間歩行距離は改善し、歩行中の SpO_2 の低下や呼吸困難感 (Borg scale) も改善した。訪問看護や PPR-OT program の介入により、在宅酸素療法を開始された結核後遺症患者の生命予後は有意に改善され、20年を越える在宅酸素療法患者が診られるようになった。この結果、患者は高齢化し「労作時息切れ」とは別の問題点が出てきた。難聴や認知症に、介護資源の貧困化（独居、老々介護）、感染増悪を繰り返すことによる低肺機能の進行と生活活動度の極度の低下（寝たきり）、介護施設での受け入れの拒否（特に NIV 患者）、合併症と併存症の出現（悪性腫瘍、心不全、真菌症等の感染症、COPD や喘息など）、長期療養による繰り返す入院費の負担や在宅療養費の負担により経済的な窮迫を来たしている例も出てきた。在宅での看取りも含めた「個々の患者さんに適した心豊かな」呼吸ケアについても、このシンポジウムで検討することが出来ればと考えている。

S6-4

肺結核続発性感染症（アスペルギルス症、非結核性抗酸菌症）について

佐藤 敦夫（国立病院機構南京都病院）

肺結核病変のほとんどは肉芽種であり、肉芽種が形成された肺は肺胞構造を失い、線維化や空洞化しながら治癒に向かう。空洞周囲の線維化に伴い空洞の一部は消失するが、一部の空洞は残存し遺残空洞となる。遺残空洞はクリアランス低下などによる局所免疫の低下を生じ、二次的な呼吸器感染症を生じやすい。特にアスペルギルス、非結核性抗酸菌の二次感染は難治性で厄介な続発性感染症である。薬物治療に加え外科的切除術を考慮するが、実際は肺結核後遺症による呼吸機能の低下や、強固な胸膜癒着を伴っていることが多く、その適応は限られている。症例によっては、空洞切開術や、空洞切開術による菌球除去などが行われる。肺アスペルギルス感染症

肺アスペルギルス感染症は、まずアスペルギルスの組織侵襲を伴う侵襲型と、侵襲を伴わない慢性型に分類される。さらに慢性型は、慢性の呼吸器症状を伴い1ヶ月以上の経過で緩徐に進行する慢性進行性アスペルギルス症と、菌球を認めるが進行を認めない単純肺アスペルギローマに分類される。宿主の免疫状態の低下により単純肺アスペルギローマが慢性進行性アスペルギルス症へ移行する症例や、長期間観察中に単純肺アスペルギローマが慢性進行性アスペルギルス症に移行することも報告されている。両者の区別は必ずしも明確ではないが、この分類は「今すぐ治療を必要とするかどうか？」の一つの目安となっている。

慢性肺アスペルギルス症の最も多い原因疾患は、肺結核と非結核性抗酸菌症であり、真菌芽胞のクリアランス低下を中心とする局所免疫の低下がその原因と考えられている。

Denning の報告では、結核治療後に直径 2.5cm 以上の空洞を有する患者では、結核菌排菌陰性化後 12ヶ月目で 25% がアスペルギルス沈降抗体陽性となり、14% にアスペルギローマが指摘される。さらに 3-4 年後には 22% にアスペルギローマが観察される。

当院入院結核患者の検討では、排菌陰性化時に 25mm 以上の空洞を認めたものは 14% だった。外来にて治療される患者の有空洞率はさらに少ないと考えられる。我が国の結核治療後に直径 2.5cm 以上の空洞を有する頻度を 10% 強と想定すると、結核患者の 2% が

慢性肺アスペルギルス症を発症すると思われる。

結核遺残空洞に発症した慢性肺アスペルギルス症の画像的な進展経過については、倉島が詳細に報告している。空洞壁周囲の浸潤影に始まり、空洞壁肥厚が生じ、その肥厚が進行した後に、空洞壁内層の不整化を生じ、内層の剥離脱落を生じ、菌球が形成される。これらのステップが進行、軽快の起伏を繰り返しながら進展してゆく。

慢性肺アスペルギルス症の年間死亡率は 10% から 25% と推定されておりいったん発病すると予後は不良である。結核遺残空洞に対する抗真菌剤の予防投与の効果は不明であり行われない。単純肺アスペルギローマに対しては、全身状態を評価の上外科的切除を検討する。外科的切除が困難な単純肺アスペルギローマに対する薬物療法はエビデンスがないが、経験的にイトリゾールやボリコナゾールが用いられる。

肺非結核性抗酸菌症

肺非結核性抗酸菌症は近年増加の一步を辿り、昨年ついに結核罹患率を上回った。その多くは結節気管支拡張型の肺 *M. avium complex* 症（以下 MAC 症）である。肺結核患者の減少もあり、肺結核遺残空洞に発症する古典的な非結核性抗酸菌症は減少している。

今回当院の菌検査室のデータベースを元に、結核菌と MAC 菌の両者を排菌した症例を検討した。結核菌を排菌していた 594 例中、MAC も排菌していた症例が 35 例存在した。35 例中、結核治療開始後に MAC を排菌したものが 6 例、MAC 治療中に結核菌を排菌したものが 1 例、結核菌と同時期に MAC を排菌したものが 29 例であった。これらの中で肺 MAC 症を合併したと判断出来たのは、結核治療中に MAC を排菌した 3 例と、気管支結節型の MAC と TB を同時発病した一例のみであった。その他の症例では、MAC に伴う明らかな病変は指摘出来ず、MAC の排菌も一時的なものであった。

肺結核遺残空洞に発症する古典的な非結核性抗酸菌症以外に、結核診断時や治療時に MAC が培養されることの方が多いが、その原因意義は不明である。

S6-5

結核後遺症としての難治性病態 咯血 ～その病態とカテーテルインターベンションを中心とした治療～

益田 公彦 (国立病院機構東京病院呼吸器センター)

咯血は呼吸器内科医が日常臨床でしばしば遭遇する主訴であるが、確実に止血されるという根拠がないまま、止血剤を投与し経過観察することが多い。咯血の原因となる疾患は様々であるが、我々が咯血専門外来を通して経験する呼吸器疾患を頻度順にあげると、気管支拡張症・肺非結核性抗酸菌症・肺アスペルギルス症・特発性咯血・陳旧性肺結核・気管支動脈瘤・蔓状血管腫などがあげられる。肺非結核性抗酸菌症、肺アスペルギルス症ならびに陳旧性肺結核などの病名から察するように、肺結核後遺症としての咯血は非常に多く、特に結核・抗酸菌症認定医および指導医にとって日常診療上、血痰・咯血は不可避の症候と言える。基礎疾患が明らかである場合は薬物治療を優先して行うのが基本であるが、咯血症状を繰り返す場合はカテーテルインターベンションとして気管支動脈塞栓術(BAE)や外科的切除術を検討することとなる。近年はカテーテルデバイスのめざましい進歩と、塞栓術の治療技術の向上により、侵襲性の低いカテーテルインターベンションが第一選択となるようになってきている。

咯血治療に対して気管支動脈塞栓術(BAE)が有効なことは古くから知られてきた。咯血は大動脈に起始する高圧系の血管が、病巣部において低圧系の肺動脈に異常吻合を形成し、脆弱な仮性動脈瘤や肺動脈壁が耐用可能な血流圧に耐えられなくなり、血管が破綻した結果生じるのである。咯血は気管支動脈—肺動脈シャント(B-Pシャント)の破綻により生じるという仮説にもとづき、我々はこの比較的単純な原理にしたがって塞栓術を行っている。また、咯血の多くが鮮紅色血液であることは肺動脈の単純な破綻ではなく、高圧系の大循環系からのシャント血が関与していることを示していると言える。

すでに周知のことであるが、画像診断はここ10年で格段に進歩した。造影剤を用いたCT-angiography(CTAG)の普及により、大血管から脳・冠状動脈

等の小動脈に至るまで、血管走行の立体的な把握が可能となった。かつては血管走行の弁別困難であった複雑な蔓状血管腫なども、今では血管径や走行の概略を短時間で確認することが可能である。咯血が続く場合このCTAGを実施すると、起始部径が2mm以上に拡張し屈曲蛇行した異常血管が確認されることが多く、左右差に注目すると患側の病巣に向かう責任血管は、健側と比較して拡張していることがほとんどである。気管支動脈だけでなく、いわゆる non-bronchial artery として肋間動脈・内胸動脈・最上胸動脈・外側胸動脈・胸背動脈・下横隔膜動脈等をインターベンション前にマッピングし、術前に塞栓すべき血管を十分に検討し手技に臨んでいる。この進歩は、咯血に対するカテーテルインターベンションの精度を高めるとともに、患者ならびに私たち術者にとって、透視および手技時間の短縮と透視線量の低下も可能にした。

気管支拡張症や肺非結核性抗酸菌症・肺アスペルギルス症などの慢性感染性疾患では長い咯血の経過であることが多く、臨床経過を詳細に聞き取ることや画像経過を確認することが、基礎疾患を理解する上で大切となる。咯血部位と基礎疾患の把握を目的に、胸部単純CTや気管支鏡検査を実施し、CTAGにて異常血管の存在と走行を確認し、止血剤の投与により症状を安定させ、ほとんどの症例で待機的かつ計画的にBAEを行うようにしている。貧血の進行や、咯血が持続し酸素化が保てない場合は、躊躇うことなく気管内挿管を行い、片肺挿管ができるよう十分な準備をしてICUで全身管理する。当院では年間150例の血管内塞栓術を行っているが、そのうち挿管下に塞栓術を要する緊急症例は年間5～6例程度である。

本シンポジウムでは咯血の病態、診断、治療法、疾患別の止血率などについて示し、咯血治療における塞栓術の有効性について述べてまいります。

シンポジウム 7

the 92nd JSTB – the 6th APRC Joint Symposium
Current topics and future perspective in the Nontuberculous Mycobacteriosis in Eastern Asia

Naoki Hasegawa (Center for Infectious Diseases and Infection Control, Keio University School of Medicine)
Kozo Morimoto (Respiratory Disease Center, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association)

Nontuberculous mycobacteria (NTM) belong to a group of mycobacteria other than *M. tuberculosis* and *M. leprae*, and it is presumed that they existed in the Earth approximately 3 million years ago. *M. tuberculosis*, which is transmitted between humans, was known to diverge from NTM approximately 40 thousand years ago. Although more than 160 species has been registered, new NTM species have been reported every year because of the development of laboratory methods. Among them approximately 30 species are known to be pathogenic to human. Infectious diseases caused by NTM are disseminated disease, pulmonary disease, skin and soft tissue infection, and lymphadenitis, but presently, the pulmonary infection (NTM pulmonary disease) is thought to be the most important disease. The species causing pulmonary disease have been limited to several species, such as *M. kansasii*, *M. avium* complex (*M. avium*, *M. intracellulare*, and *M. chimaera*), *M. abscessus* (subsp. *abscessus*, subsp. *massiliense*, and subsp. *boletii*), etc.

Based on the radiological manifestations and clinical findings, NTM pulmonary disease has two distinct disease types, Fibrocavitary (FC) type and nodular-bronchiectatic (NB) type. The FC type usually shows cavitary lesions mimicking tuberculosis in the upper lung fields and occurs mainly in elderly male patients with a smoking history and/or underlying lung disease, such as COPD or previous TB history. The NB type dominantly affects 50-year-old and older females who usually have no previous lung disease or smoking history, with nodular bronchiectasis lesions mainly in the middle and lingual segments on HRCT. In general, the FC type shows a progressive disease over a few years and refractory to clinical courses. In contrast, the NB type usually shows a slow and indolent course in the early stage but progresses to the destructive diseases over the years.

Pulmonary disease caused by NTM has been reported to be increasing since the 1990s mainly from developed countries as the detailed epidemiological data were reported from North America and European countries. The main reason for that is thought to be due to the increase of NB type disease. While the prevalence of NTM pulmonary disease was reported as 5-8 per 100,000 in North America, the report from European countries also showed the increasing tendency, the incidence is as low as 2-3 per 100,000 and the main disease type is FC type complicating pulmonary diseases such as COPD. In addition, without well designed population based data from TB high burdened countries, the importance of NTM pulmonary disease has recently started to be recognized.

Several factors are potentially responsible for the increase in NTM pulmonary disease includes a spread of notion regarding infection control and prevention, increased awareness by medical staff, improved laboratory techniques for mycobacteria detection and identification, growth of aging populations, introduction of various immunosuppressive drugs, such as steroids and biological products, a potential change in environmental factors, and NTM virulence. Moreover the characteristics of NB type disease dominantly developing middle-aged lean females without smoking history have promoted a number of studies focusing on host factors to date, such as adiponectin, Marfanoid with links to TGF-beta, sex-hormone, CFTR heterozygosity, human leukocyte antigen (HLA), cough suppression, connective tissue disease (CTD), etc.

Clinically, there are many problems in managing NTM pulmonary disease, which seem to be mainly caused by the notion that the current standard regimens needs long term treatment, e.g., RFP,

EB and Clari for MAC pulmonary disease is 12 months after culture conversion and this furthers the side effects and causes deviation from the treatment. Because the 2007 ATS/IDSA statement describes that the diagnosis based on clinical and radiographic features is not enough for the initiation of therapy, it depends on the decision of the primary physician on when and which patient is to be treated. All clinicians who treat NTM pulmonary disease need to manage the case individually using radio-clinical evaluations until the development of best indicator, such as a serum biomarker. Moreover, a recent report revealed that approximately 75% of the cases, achieving culture conversion demonstrated culture reversion to positively during and after treatment of MAC pulmonary disease by a re-infection being confirmed by genotype analysis. This findings reminded the researchers that microbial, host and environmental factors have to be studied altogether for the advancement of this field.

In Asia, the population based epidemiological data is scarce, but recently, a few data have been reported from Japan. A questionnaire-based survey showed that the incidence of NTM pulmonary disease was 14.7 per 100,000 in 2014, which revealed that it surpassed that of TB for the first time in the country. MAC consisted approximately of 88% of the total, followed by 3-4% of *M. kansasii* and *M. abscessus* complex. Furthermore, the death number caused by NTM disease was over 1300 in 2014 and the prevalence was estimated to be 112 per 100,000, assuming the mortality rate is one percent. The main cause of the increase was due to the NB type of MAC pulmonary disease, which affects elderly females. Both the incidence and prevalence are thought to be the highest in the world. In Taiwan and Korea, NTM pulmonary disease is also reported to be increasing, especially from tertiary hospitals. The patient characteristics in South Korea are similar to Japan, where the female MAC disease of the NB type dominates, but *M. abscessus* complex is shown to be the second most prevalent species at more than 10%. Furthermore *M. abscessus* complex disease is also the second prevalent species in Taiwan, but patient characteristics in Taiwan where males who have underlying lung disease, especially the previous tuberculosis, are reportedly dominant, is different from those in Japan and Korea. From other Asian countries, a systematic review article from China and detailed case series from other countries on *M. abscessus* complex disease have been increased.

In Asian countries, it is anticipated that the NTM pulmonary disease would be increasing in the future because of the economic development and growing aging populations in the area. Moreover, the proportion of *M. abscessus* complex having the most refractory nature in NTM is gradually as well as constantly increasing. We, as Asian clinicians and researchers, should have a large role in the NTM. In this symposium, two Japanese speakers and another two presentators from Korea and Taiwan will be giving a talk. Dr. Matsuyama will present about the host susceptibility, and Dr. Nishimura will present his research on biomarkers that would be useful for disease activity using menus. Dr. Hsueh will talk about the various problems in NTM treatment, including the current situation in Taiwan. Finally, Dr. Koh will give a discourse on the treatment strategy, covering his plentiful clinical research.

We hope that this symposium would make us deeply knowledgeable about NTM pulmonary disease and lead to the development of future corroborative research in Asia.

S7-1

Host susceptibility to pulmonary nontuberculous mycobacterial (PNTM) disease

Masashi Matsuyama, Steven M. Holland
Laboratory of Clinical Infectious Diseases, NIAID, NIH, Bethesda, MD

Although the pathogenesis of pulmonary nontuberculous mycobacterial (PNTM) disease is not fully understood, it is clear that age, environmental exposure and host susceptibility factors are important in the development of this disease.

Among the host susceptibility factors, both airway dysfunction, such as in cystic fibrosis (CF), and immune dysfunction, such as in disseminated NTM disease, are known to be important. However, the specific mechanisms and risks for PNTM disease in post-menopausal women, the fastest growing population with mycobacterial disease in the industrial world, remain unclear.

For over 20 years, our laboratory has focused on the comprehensive understanding of NTM infection. We started working on severe disseminated NTM disease due to mutations in the genes of the interferon gamma/interleukin-12 (IFN γ /IL-12) pathway. However, when we turned our attention to PNTM disease, the most common form of NTM disease, we found no strong evidence for immune dysfunction, but rather for airway dysfunction.

First of all, PNTM disease is distinct and different from disseminated NTM infection. Using autopsy samples, O'Connell et al. (Chest. 2012; 141: 1203-1209) found that when disseminated NTM infection involved the lung it generally showed lung parenchymal involvement, poor granuloma formation, signs of hematogenous spread and extensive extrathoracic disease consistent with systemic immune dysfunction (e.g., defects in IFN γ /IL-12 axis, HIV infection and autoantibodies against IFN γ). In contrast, isolated NTM lung disease was generally bronchocentric with more intense granulomatous reaction without extrathoracic infection and without systemic immune dysfunction.

Secondly, despite extensive immunological search, reproducible immunologic abnormalities have not been found in PNTM patients (Kim RD et al. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178: 1066-1074).

Finally, our laboratory has reported that defects in ciliary beat frequency (CBF) regulated by both exogenous and cell autonomous nitric oxide are associated with the development of PNTM disease (Fowler CJ et al. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187: 1374-1381). These observations partner with the well-established data that rates of pulmonary NTM are higher in conditions that predispose to bronchiectasis (e.g., CF, primary ciliary dyskinesia) and increase with age. From these accumulated data it appears that PNTM is much more a disease of airway dysfunction than one of immune dysfunction. Further, PNTM disease typically occurs in the

right middle lobe and the left lingular lobe, areas of anatomical *locus minoris resistentiae*. These observations also suggest that mucociliary clearance defects are related to development of PNTM disease.

Taken together, airway dysfunction and mucociliary clearance defects are the best demonstrated and likely the most important predisposing factors in PNTM disease.

To elucidate the pathogenesis of PNTM disease, our laboratory performed whole exome sequencing to investigate the genetics of PNTM susceptibility. This approach identified more low-frequency, protein-affecting variants in immune, *CFTR*, ciliary, and connective tissue genes in PNTM patients than controls (Szymanski EP et al. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 192: 618-628). However, the detailed functions of these genes and gene variants in the pathogenesis of PNTM disease remain to be understood. It is likely that these genes and their relative burden play important roles in human respiratory and immune cell functions. Since human respiratory epithelial cells are critical early points of entry for NTM, we modeled NTM infection of human respiratory epithelium by culturing normal primary human bronchial epithelial (NHBE) cells at the air-liquid interface (ALI). In order to begin to dissect the pathogenesis of NTM infected human respiratory epithelium, we analyzed transcriptomic responses to the most common NTM infections, *Mycobacterium abscessus* (MAB) and *M. avium* complex (MAC) in this respiratory epithelial system, using RNA-seq. We found that genes related to cilia were down-regulated by both MAC and MAB infection of normal respiratory epithelium. In addition, some of the ciliary genes previously identified with polymorphisms in PNTM patients were affected. Moreover, the cytokine IL-32, the superpathway of cholesterol biosynthesis and downstream targets within the IL-17 signaling pathway were elevated. The integrin signaling pathway was more up-regulated by MAB than MAC infection.

Airway dysfunction and mucociliary clearance defects are likely the most important predisposing factors in PNTM disease. However, CF and *CFTR* mutation are rarely seen in Eastern Asian populations. Our comprehensive approach to examination of the transcriptional response to MAB and MAC has identified several of the same genes in which polymorphisms were seen in whole exome and other studies. This work sets the stage for the careful examination of Eastern Asian populations for possible population-based variants that are related to Eastern Asian susceptibility to PNTM.

S7-2

Antibiotic treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease

Won-Jung Koh (Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, South Korea)

Human disease due to nontuberculous mycobacteria (NTM) is classified into four distinct clinical syndromes: chronic pulmonary disease, lymphadenitis, cutaneous disease, and disseminated disease. Of these, chronic pulmonary disease is the syndrome most commonly encountered clinically. Among the more than 150 officially recognized NTM species, the most frequent human pathogens are *Mycobacterium avium* complex (MAC) and *M. abscessus* complex (MABC) in many countries. Since treatment guidelines of the American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America were published in 2007 there have been continuous efforts to improve the outcomes of NTM lung disease, albeit slowly and with limitations.

A diagnosis of NTM lung disease does not necessitate the initiation of antibiotic therapy against NTM species. Instead, this decision should be made based on the potential risks and benefits for individual patients of a prolonged course of treatment with multiple antibiotics. Initiation of NTM treatment should be individualized based on disease type, comorbid conditions, age, and etiologic organism. Because the presence of cavitory disease is associated with higher mortality, patients with fibrocavitary disease usually require immediate treatment. Conversely, nodular bronchiectatic disease tends to occur in the absence of significant comorbidity and progresses very slowly. Therefore, early treatment of mild and indolent nodular bronchiectatic disease may not be advisable due to adverse effects from the long-term use of many drugs. Once the decision has been made to initiate treatment for NTM lung disease, the treatment regimens should be formulated according to established guidelines, understanding that a substantial proportion of the current guidelines rely upon expert opinion rather than randomized clinical trials.

MAC is the most common etiology of NTM lung disease worldwide and was originally composed of two species, *M. avium* and *M. intracellulare*. Newer macrolide drugs such as azithromycin and clarithromycin are the cornerstone of MAC treatment. The current guidelines recommend three-drug macrolide-based therapy, comprising the macrolide, rifampicin, and ethambutol, for the treatment of MAC lung disease. Streptomycin or amikacin is recommended for patients with severe and advanced disease, especially fibrocavitary disease. Antibiotic therapy should be continued for at least 12 months after conversion of sputum cultures from positive to negative. In non-cavitary nodular bronchiectatic MAC lung disease, intermittent (three times weekly) therapy has been recommended over daily therapy because of better tolerability. Intermittent therapy has potential benefits in decreasing adverse drug effects and medication costs and increasing the rate of adherence to the regimen.

Even after successful completion of antibiotic therapy, microbiological recurrence (predominantly due

to reinfection rather than relapse) is relatively common, especially in patients with nodular bronchiectatic MAC lung disease. Treatment success rates even in macrolide-susceptible disease are suboptimal because of the prolonged duration of treatment, drug side effects, and frequent reinfection. Moreover, treatment outcomes are very poor in patients with macrolide-resistant MAC lung disease. The efficacy of adding drugs to standard antibiotic treatment of refractory MAC lung disease has not been established. Clofazimine and inhaled amikacin have been associated with microbiological and/or symptomatic improvement in some patients who fail to respond to standardized antibiotic treatment. However, the role of these agents in refractory MAC lung disease is currently unclear.

MABC is the most important source of pulmonary infections caused by rapidly growing mycobacteria. The treatment of MABC lung disease is problematic due to a lack of effective antibiotics. MABC is resistant to many antibiotics and only typically susceptible in vitro to the parenteral agents amikacin, ceftazidime, imipenem, and tigecycline, as well as sometimes oral macrolides. Current guidelines recommend macrolide-based antibiotic therapy combined with initial intravenous amikacin with ceftazidime, imipenem, or tigecycline, followed by continuation phase with macrolide, clofazimine, minocycline, moxifloxacin, and inhaled amikacin based on the drug susceptibility test. However, optimal treatment regimens are not established.

Currently, MABC is divided into three subspecies: *M. abscessus* subspecies *abscessus* (hereafter *M. abscessus*), *M. abscessus* subspecies *massiliense* (hereafter *M. massiliense*), and *M. abscessus* subspecies *bolletii* (hereafter *M. bolletii*). Of the three subspecies, *M. abscessus* is the most common pathogen, followed by *M. massiliense*, and *M. bolletii*. It is important to identify the exact subspecies, because *M. massiliense* has been consistently associated with a higher probability of treatment success than *M. abscessus* or *M. bolletii*. These differences in treatment outcomes are attributable to differential macrolide susceptibility among members of the MABC. *M. abscessus* and *M. bolletii* display inducible macrolide resistance conferred by the ribosomal methyl transferase *erm* (41) gene. In contrast, *M. massiliense* strains do not show inducible resistance because of a large deletion in the *erm* (41) gene that renders it non-functional. However, a polymorphism is present at position 28 of *erm* (41) (T or C) in *M. abscessus*. The majority of *M. abscessus* isolates are of the T28 sequevar and exhibit inducible macrolide resistance, but 15-20% are of the C28 sequevar and susceptible to macrolides because of loss of function of the *erm* (41) gene. Therefore, precise species and subspecies identification and determination of macrolide susceptibility are recommended for optimal treatment of MABC lung disease.

S7-3

Hsa-miR-346 is a potential serum biomarker of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease activity

Tomoyasu Nishimura (Health Center, Keio University, Tokyo, Japan)

Although the incidence of *Mycobacterium avium* complex (MAC) pulmonary disease continues to increase worldwide, the pathogenesis of MAC pulmonary disease remains unclear and there is no proven management for the disease. One of the difficulties in the management of MAC pulmonary disease is the lack of useful biomarkers reflecting disease activity.

MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNAs that are associated with the pathophysiology of several diseases via its post-transcriptional regulation of gene expression within cells. Certain miRNAs associated with carcinogenesis are used in diagnosis and therapy as useful biomarkers to predict cancer development; however, miRNAs associated with MAC pulmonary disease remain undiscovered. It was recently determined that miRNAs produced within cells are secreted into the blood stream and subsequently circulate in the body. Therefore, it is possible to evaluate disease activity by measuring disease-associated miRNA levels in serum. Here, we hypothesized that serum miRNAs are associated with the pathophysiology of MAC pulmonary disease and could be used as biomarkers to reflect disease activity.

We studied 16 patients with MAC pulmonary disease diagnosed based on the official statement for nontuberculous mycobacterial diseases established by the American Thoracic Society and Infectious Disease Society of America, who were admitted to the Keio University hospital between July 2013 and June 2016. Sixteen age- and body mass index-matched healthy female volunteers were used as the control group. None of the patients had a history of other diseases and had never been treated for mycobacterial disease. The patients and healthy volunteers agreed to participate in the study and provided their informed consent. This study was performed in compliance with the Declaration of Helsinki and was approved by the institutional ethics review committee for human research at the Keio University School of Medicine and hospital (No. 20130134).

To discover the miRNAs associated with MAC pulmonary disease, serum miRNA concentrations of patients with MAC pulmonary disease and healthy controls were measured using miRNA microarray analysis. miRNA expression in human serum was measured using the 3D-Gene miRNA microarray platform (Toray Industries, Inc., Tokyo, Japan). miRNA isolated from 300 μ L of human serum was hybridized to 3D-Gene human miRNA oligo chips ver.20.0 containing 2555 miRNAs or oligo chips ver.21 containing 2565 miRNAs. Two independent microarray analyses using serum samples (experiment 1 consisted of 5 patients and 5 healthy controls, and experiment 2 consisted of 4 patients and 4 healthy controls) revealed that the concentrations of five miRNAs, including hsa-

miR-346, hsa-miR-532-3p, hsa-miR-3155b, hsa-miR-4446-3p, and hsa-miR-7515, were significantly higher ($p < .05$) in MAC pulmonary patients when compared with healthy controls. There was no significantly lower miRNA in MAC pulmonary patients when compared with healthy controls. To confirm the miRNAs associated with MAC pulmonary disease, we compared the serum concentrations of five miRNAs in 16 MAC pulmonary disease patients with those from 16 healthy controls using quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR). Total miRNAs were isolated from 300 μ L of human serum and individual miRNAs were detected by qPCR using TaqMan MicroRNA Assays (Thermo Fisher Scientific, MA, USA) according to the manufacturer's protocol. The concentration of hsa-miR-346 was significantly higher in patients when compared with healthy controls (mean \pm SEM; $1.63 \times 10^{-16} \pm 3.28 \times 10^{-17}$ M and $9.42 \times 10^{-17} \pm 1.81 \times 10^{-17}$ M, respectively, $p = .0468$).

The primary host cells harboring MAC are macrophages while MAC can infect bronchial epithelial cells in MAC pulmonary disease. Therefore, we inoculated human macrophages with MAC and then measured the concentration of hsa-miR-346 in the supernatants. Human macrophages were obtained by culturing human peripheral blood mononuclear cells from transfusion blood provided by the Japanese Red Cross Society (Tokyo, Japan). Adherent macrophages were cultured with the MAC 104 strain at a multiplicity of infection (MOI) of 10:1 or 50:1. At 24 h after MAC infection and secretory miRNA levels in the culture supernatants were measured using above mentioned protocol as in serum. The concentration of hsa-miR-346 was higher in the supernatant of MAC-infected macrophages when compared with uninfected macrophages (hsa-miR-346/has-miR-16-5p ratios of infected cells at a MOI of 10 and 50 compared to uninfected cells (mean \pm SEM) : $1.48 \pm .170$ ($p = .319$) and $2.18 \pm .346$ ($p = .007$), respectively). However, there was no significant difference in supernatant hsa-miR-346 concentrations between MAC-infected and uninfected human bronchial epithelial cell line BEAS-2B.

Based on our results, MAC-infected macrophages in pulmonary lesions produce hsa-miR-346, which is then secreted into the bloodstream. In addition, hsa-miR-346 secretion from MAC-infected macrophages was dependent on MOI, indicating that the degree of hsa-miR-346 secretion from pulmonary macrophages is quantitatively controlled by the bacterial load in pulmonary lesions. It is reasonable to assume that the serum hsa-miR-346 concentration correlates with MAC pulmonary disease activity. Therefore, hsa-miR-346 thought be a candidate serum biomarker of MAC pulmonary disease activity and further clinical studies to confirm these findings has to be planned.

S7-4

Current topics and future perspective in the nontuberculous mycobacteriosis in Eastern Asia

Po-Ren Hsueh (Divisions of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Departments of Laboratory Medicine and Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan)

The isolation rate of nontuberculous mycobacteria (NTM) species and the prevalence of NTM-associated diseases are on the rise worldwide; however, the species distribution of NTM isolates and the types of diseases caused by NTM species vary from region to region. The environmental nature of NTM and their ability to form biofilms on different surfaces play a key role in their pathogenesis. Emergence and spread of human-transmissible multidrug-resistant *M. abscessus* clones have been reported and those are associated with worse clinical outcomes and increased virulence in cell-based and mouse infection models. Treatment of a NTM disease is complicated and there is no comprehensive guideline regarding the *in vitro* susceptibility of each antimicrobial agent against NTM. Therefore, appropriate anti-NTM treatment can only be recommended based on individual NTM species and local surveillance studies of anti-NTM resistance. Previous studies on the *in vitro* susceptibility of *Mycobacterium avium* complex (MAC) to clarithromycin in some Asian countries have revealed a low rate of resistance to that antimicrobial agent. Thus, a clarithromycin-

based anti-MAC regimen should be effective for MAC infections. However, clarithromycin resistance due to the mutation of the 23S rRNA gene in MAC strains has been detected in many countries. Therefore, physicians should avoid monotherapy with clarithromycin and consider the possibility of clarithromycin resistance in patients who do not respond to clarithromycin-based regimens. Rifampicin is the critical component of successful management of *Mycobacterium kansasii* diseases. Although most *M. kansasii* isolates are susceptible to rifampicin in western countries and in Japan, this agent may not work well in Taiwan. Rapidly growing mycobacteria (RGM) is a prevalent NTM group worldwide, particularly in Asia; however, each NTM species in this group may have its own distinct antibiotic susceptibility pattern, and close monitoring of the antibiotic-resistance patterns of RGM is necessary. Most important of all, the *in vitro* susceptibility may not represent the *in vivo* activity until the confirmation of the clinical study. Further investigation of the clinical effectiveness of the anti-NTM agents is warranted.

シンポジウム 8

攻略：抗酸菌検査ガイド 2016

座長 迎 寛（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野（第二内科））
座長 飯沼 由嗣（金沢医科大学臨床感染症学）

2016年3月、日本結核病学会抗酸菌検査検討委員会による「抗酸菌検査ガイド2016」が発刊された。2007年の「結核菌検査指針2007」以来の改訂発刊となる。2007年の指針発刊以後、結核罹患率は年々減少し、結核患者の高齢化は更に進んできた。一方、若年層では外国出生者の割合が次第に大きくなり、耐性結核の問題も含めて輸入感染症としての対策も考慮する必要がある。

国内での結核患者の減少とともに、非結核性抗酸菌症の増加が認められるようになってきた。2014年に7年ぶりに行われた全国疫学調査では、罹患率は人口10万対14.7と急激に増加していることが明らかとなり、非結核性抗酸菌症は医師が日常的に遭遇する疾患となっているものと考えられる。このように、わが国における抗酸菌症の疫学がめまぐるしく変化する中で、抗酸菌の塗抹、培養、菌種同定、薬剤感受性などの検査も日々進化してきた。特に遺伝子検査は機器の進歩とともに著しい進化を遂げており、全ゲノム解析による膨大な遺伝子情報を日常臨床に利用できる日も近づきつつある。

今回、検査技術に関する更新、新技術と臨床の有用性に関する情報の追加、新たな法的環境への対応を目的に、指針が改定された。書名も、非結核性抗酸菌も含めた抗酸菌全般の検査技術を解説するものとして、

「抗酸菌検査ガイド2016」とされた。本ガイドは、抗酸菌検査概要、用語の説明、関連法規、バイオセーフティーなどの抗酸菌検査に関わる基本的事項の後に、検査技術の解説が続く形式となっており、初心者から専門家まで、抗酸菌検査法のガイドとして広く活用できる内容となっている。

本シンポジウムでは、本ガイドの作成に関わられた先生方に、担当項目に関する最新情報をご講演いただく予定である。大楠清文先生からは、抗酸菌検査の分類と同定法の最新トピックスとして、非結核性抗酸菌の同定に関わる技術進歩、特に遺伝子検査と質量分析による同定検査を中心について、岩本朋忠先生からは、感染源や感染経路の特定、流行株の検出など幅広く活用されている結核菌遺伝子型別についてご解説いただく予定である。佐野千晶先生からは、いまだエビデンスが乏しい、非結核性抗酸菌の薬剤感受性検査の現状と課題について、最後に、抗酸菌検査検討委員会委員長である御手洗聡先生からは、次の抗酸菌検査ガイドのあり方に関して、一般化、国際標準化の必要性などについて解説いただく予定である。

本シンポジウムが、抗酸菌検査ガイド2016の正しい理解と活用につながるきっかけとなれば、幸甚である。

S8-1

抗酸菌分類と同定法の最新トピックス

大楠 清文（東京医科大学微生物分野）

ポイント

1. 近年、非結核性抗酸菌の新菌種が急増している。
2. 菌種同定は、16S rRNA 遺伝子の塩基配列の相同性を基本として、追加で *hsp65* 遺伝子や *rpoB* 遺伝子の塩基配列の相同性を加味して、総合的な判断が必要である。
3. 検体から直接の遺伝子検査は、迅速診断のみならず、抗酸菌の分離培養条件（培地や温度）を変更するための有益な情報も提供できる。
4. 最近では、核酸抽出から増幅反応、検出までをすべて自動で行う「次世代型」の遺伝子検査システムが開発されている。GenXpert™ システム (Cepheid 社) は、結核菌の検出とリファンピシン耐性か否かを同時に判定できる。
5. マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析計 (MALDI-TOF MS) を用いた微生物の新しい同定法が実用化されている。

概要

非結核性抗酸菌は、発育速度、発育集落の性状および光照射後の発色変化によって、いわゆる Runyon の I～IV 型に分類されている。本分類は非結核性抗酸菌をグループに分けて、ある程度の菌種を推定できるので現在でもその有用性は変わっていない。一方、1990 年代に PCR が発明されて以降、PCR は遺伝子工学を飛躍的に発展させて、感染症や様々な疾患の診療にも現在、頻用されている。すなわち、結核や MAC 感染症を検体から直接、数時間のうちに診断できるようになった。さらに、高速な自動 DNA シークエンサーの普及とあいまって、DNA 塩基配列解析による細菌の同定が数時間で実施できるようになり、新たな菌種の登録が急激に増加した。事実、非結核性抗酸菌にもこの 20 年ほどで 100 菌種以上が新種として仲間入りした。それにつれて、日常検査で同定できない抗酸菌が

増加しているのが実情である。

一般的には 16S rRNA 遺伝子の塩基配列の相同性を決定すれば、非定型抗酸菌の同定が可能である。しかし、本遺伝子の配列だけでは、相同性の高い 2 菌種あるいは 3 菌種が候補となり、その値の違いが僅かなために菌種レベルまでの正確な同定が困難な場合がある。そのような場合には、鑑別すべき菌種に相同性の違いを見出せる *hsp65*, *rpoB*, *dnaJ*, ITS 領域のどれかを追加的に解析するとよい。

これまでの遺伝子検査は、核酸の抽出と増幅反応・検出が別々の実施であったため、時間と労力の面から病院検査室での遺伝子検査の導入のボトルネックになっていた。近年、核酸抽出から増幅反応、検出までをすべて自動で行うシステムが開発されており、遺伝子検査の利用が現実味を帯びてきた。核酸の抽出から増幅と検出を全自動で 2～3 時間以内に完了する、いわゆる「次世代型」の遺伝子検査システムとして GenXpert™ システム (Cepheid 社) や ミュータスワークス (和光純薬工業) が新規に開発されている。

そして、「ポストゲノム時代」を迎えた今日、細菌に由来したタンパク質成分の分子量情報 (マススペクトル) のパターンから、わずか 10 分足らずで分離菌株の同定ができるようになった。MALDI バイオタイパー (ブルカー・ダルトニクス社) には 2016 年 10 月現在、既知の抗酸菌 169 菌種のうち、159 菌種の *Mycobacterium* 属菌がライブラリー (Ver. 4.0) に登録されている。

以上のような背景を鑑み、本発表では「抗酸菌検査ガイド 2016」に新たに追加された内容を中心として、抗酸菌の新種の登録状況、次世代型遺伝子検査システム、そして質量分析法を紹介しながら、抗酸菌の同定法と抗酸菌感染症の診断法について概説したい。

S8-2

結核菌遺伝子型別の方法と利用

岩本 朋忠 (神戸市環境保健研究所微生物部)

抗酸菌検査ガイド2016では、異なる患者から分離された菌株間の関連性が分かる遺伝子型別解析の項が企画された。病原体サーベイランスの重要性の高まりや、遺伝子検査の目覚ましい発展に呼応したものである。本書、「抗酸菌の遺伝子型別解析」の項目では、現在、結核菌の遺伝子型別法のゴールドスタンダードとして広く活用されている反復配列数多型解析法 (variable number of tandem repeats, VNTR 解析法) について、その基本技術の意味や活用法、注意点などを解説した。本シンポジウムでは、遺伝子型別の方法と利用について紹介する。

1) VNTR 解析法の原理

VNTR 解析法は、結核菌の DNA 上に存在する繰り返し配列の反復数を、polymerase chain reaction (PCR) 反応を利用して決定し、各菌株の遺伝子型を特定する方法である。解析対象とする反復配列は、数十 bp の塩基配列を1ユニットとして、同じ配列が複数ユニット繰り返されるものである。この反復配列領域をPCR増幅し、ユニットの繰り返し数を求めるという操作を、複数の領域で繰り返すことで、菌株の遺伝子型が2-3-5-6・・・という数字データ (VNTR プロファイル) で表現出来る。菌株毎のプロファイルを比較することで、株間の異同性が判断できる。文字データとして得られるプロファイルをデータベース化することで、過去の解析結果や他施設の結果との比較が容易であるという利点を持つ。

2) 臨床検査室での運用

病原体サーベイランスを目的とした場合、VNTR 解析結果の数字データ化と、そのデータを蓄積したデータベース化が必須となる。一方、個々の患者対応が主目的である臨床の場においては、1) 結核再発時に分離された株と初発時の分離株との比較による再燃と再感染の区別、2) 院内感染の科学的検証、3) 検査室内交差汚染の調査等に VNTR 解析が活用される。このような場合は、同時に比較する複数株間の異同性の判

別が重要であり、必ずしも、VNTR 解析結果の数字データ化ならびにデータベース化は必要ではない。つまり、分子量測定と分子量からの反復数換算を行うことなく、電気泳動像の一致・不一致を目視判定することで菌株間の異同性は判別できる。したがって、普段 VNTR 解析を実施していない施設でも、PCR 用の試薬とプライマーを準備しておくことで、突発的な事象に対して、比較的容易に対応できるものと思われる。

3) 注意点

VNTR 解析においては、対象とする反復配列領域の選定により、菌株の識別力に違いがあることにご留意いただきたい。比較する菌株間の関連性が疫学情報で支持されている場合であれば、日本国内で標準的に使用されている JATA12 という結核研究所から提案されている 12 領域を用いた解析結果が一致すれば、同一菌株であると判断して、ほぼ間違いのないといえる。ただし、JATA12 では菌株識別力が不十分な場合があり、疫学的関連性の無い菌株間で VNTR パターンが偶発的に一致する場合がある。したがって、菌株間の疫学的関連性が不明の場合には、JATA12 の一致だけで、同一菌株による感染と判断してはいけない。このような場合には、超多型領域という変異速度の速い領域を用いた二次解析データを加えることで、菌株異同性判別の精度を高める必要がある。超多型領域の解析は PCR 産物の分子量が大きいため、結果の再現性を確保するためには、より高いレベルの技術が要求される。

病原体の遺伝子型別は、感染源や感染経路の特定、検査室内交差汚染の検出、流行株の検出、耐性菌のモニタリングなどに活用されている。結核菌 VNTR 解析法の開発により、結核菌の遺伝子型別は比較的容易に実施できるようになった。今後、より多くの施設で、結核菌の遺伝子型別解析が実施され、全国規模でのデータが蓄積されることで、結核撲滅に向けた動きがより一層加速することを切に願っている。

S8-3

非結核性抗酸菌の薬剤感受性試験

佐野 千晶 (島根大学医学部地域医療支援学)

抗酸菌の検査の指南書として、「結核菌検査指針2007」から今回の「抗酸菌検査ガイド2016」に9年ぶりの改訂が行われた。「結核菌検査指針2007」では、非結核性抗酸菌の薬剤感受性試験に関しての記述がみられなかったものの、「抗酸菌検査ガイド2016」では、微量液体希釈法を中心に解説されている。日本では、プロスミック NTM[®] を用いた微量液体希釈法によって、*Mycobacterium avium* complex (MAC) と *Mycobacterium kansasii* の最小発育阻止濃度 (MIC) を求めることが出来るが、結果の解釈は、クラリスロマイシン (CAM) を除いて、臨床効果との相関性についてエビデンスに乏しいと考えられている。

また、日本のプロスミック NTM[®] では、無機塩濃度が明確な 7H9 Broth が使用されているのに対して、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) マニュアル M24-A2 においては、肉エキスを含む一般細菌用 Mueller-Hinton (M-H) 培地 (OADC 添加) の使用が推奨されており、日本と欧米との薬剤感受性検査報告を一律に比較することが難しい。自験では M-H 培地よりも 7H9 での MAC の増殖が速く、薬剤によっては MIC が変動した。

プロスミック NTM[®] では、CAM、リファンピシン (RFP)、エタンプトール (EB)、ストレプトマイシン (SM)、カナマイシン (KM)、イソニアジド (INH)、レボフロキサシン (LVFX)、エチオナミド (TH)、アミカシン (AMK) といった治療主薬を含む9種類の薬剤について、sensitive, intermediate, resistant といったブレイクポイントが示されているが、臨床効果との相関については参考にとどまる。例外として、CAM は未治療例では耐性を示すことはほとんどないため、CAM 投与前からの継続的な感受性判定が推奨される。

また、CLSI M24-A2 では MAC に対するブレイクポイントが、CAM、モキシフロキサシン、リネゾリドの3剤について示されている。これら3剤の他、

RFP、EB については、臨床的効果あるとされつつ、ブレイクポイントは確立されていない。

特記すべき点として、抗酸菌に対する CAM の MIC は培地の pH により鋭敏に影響をうけ、培地 pH 6.6 では MIC が高い。このため、CAM の試験は、培地 pH をアルカリ 7.4 に調整する。しかし生体内で、マクロライド系抗菌薬は、pH の低い組織に移行していく特性に加え、マクロファージ、ひいてはファゴソーム内の pH 7.0 以下の環境下で菌に作用している。

迅速発育抗酸菌に分類される *Mycobacterium abscessus* group (MAV) は近年症例報告が増加しており、臨床効果と相関した薬剤感受性検査の確立が望まれている。CLSI M24-A2 では、迅速発育抗酸菌の薬剤感受性検査は、検出菌に臨床的意義があると判断される場合に実施し、M-H 培地での微量液体希釈法での検査を行う。MAV の *M. abscessus*, *M. massiliense*, *M. bolletii* の3亜種の中で *M. abscessus* subsp. *abscessus* 感染症は、薬剤耐性であることが多く予後不良とされる。今後、MAV では、亜種、微量液体希釈法、薬剤耐性遺伝子といった3因子の関連を明らかにすることが必要と考えられる。

薬剤感受性検査結果と臨床効果とが乖離する理由として、1) MAC 症はポリクローナル感染で、感受性が異なる菌株が混在の可能性があること、2) MAC が細胞内で休眠形をとる場合、無細胞系の検査結果の有用性には限界があること、3) RFP が CAM の血中濃度と下げるといった薬剤相互作用の評価が多剤併用療法では必要となること、4) 元来 MAC は幾つかの抗菌薬に自然耐性であること、5) MAC はバイオフィーム形成能があることなどが考えられる。

このように非結核性抗酸菌の薬剤感受性検査は、菌種ごとに方法や結果解釈が異なり、複雑な状況である。「抗酸菌検査ガイド2016」を用いてデータを解析し、検査の臨床的有用性を高める必要があると考える。

S8-4

次の抗酸菌検査ガイドラインは如何にあるべきか

御手洗 聡（結核予防会結核研究所抗酸菌部）

2016年3月におよそ9年ぶりとなる改訂が「新結核菌検査指針2007」について行われ、「抗酸菌検査ガイド2016」が上梓されるに至った。このおよそ10年の間に世界的には様々な検査法の進歩があったが、国内ではそれらの進歩は殆ど反映されず、日本のガラパゴス状態が進行しただけであった。抗酸菌検査ガイド2016は、そういった状況に多少とも抗うべく種々のコンポーネントを追加したものの、「国内未承認」や「使用経験無し」などの壁に阻まれ、国際的には普通になっているものが記載できないという中途半端な結果に終わった。私自身序文に書いたが、抗酸菌検査の開発は現在インフレーション中～後期にあると思われ、短い周期でのアップデートが必要と考える。

では、次の「抗酸菌検査ガイド」は如何にあるべきか。まず言えることは、抗酸菌検査そのものを一般細菌検査の一部として見直すべきである、という点であると思われる。今回の「抗酸菌検査ガイド2016」では、従来「結核菌検査指針」であったものを、急増する非結核性抗酸菌症に配慮して「抗酸菌検査ガイド」とし、非結核性抗酸菌の検査法自体を結核菌と（検査機会において）公平に取り扱うよう記述に努力した。既によく知られているように、非結核性抗酸菌症の罹患率は結核菌のそれを超えており（14.7 vs 14.4/10万人）、非結核性抗酸菌の細菌学的診断率が必ずしも高くない現状を考えると、非結核性抗酸菌症と結核の罹患数の差はもっと大きいかも知れない。実際に森本らは検査センターデータを解析し、26,059名の患者から非結核性抗酸菌が少なくとも1回分離されているものの、細菌学的な確定に至っているのは7,167名（27.5%）に過ぎないことを報告している。非結核性抗酸菌の殆どはハザードレベル2以下であり、確率論的に、またバイオハザード上の取扱基準で考えるのであれば、一般細菌感染症を取り扱うレベル（逆にこちらを引き上げる必要あり？）で再構成した方が良いと思われる。抗酸菌だけ別扱い、という時代を終わらせる必要がある。

次に考えるべきは、方法論の標準化と国際化である

う。例えば塗抹陽性度の基準一つ取ってみても、国際基準とはズレがある。培養検査は幸い MGIT 液体培養がほぼ一般化しているので国際比較が可能であるが、塗抹検査の陽性度との組み合わせで評価を行うような場合、塗抹検査の基準がズレているため、自ずと培養検査との組み合わせの結果もズレを生じる。薬剤感受性試験についても、MGIT でほぼ全ての抗結核薬（Linezolid や Moxifloxacin も含む）の感受性試験が実施できるにもかかわらず、いまだに1%小川培地による感受性試験が標準では、単純に他国・他地域との比較もままならない。日本の検査には長い歴史があり、国際的な方法にも一長一短あるのは承知しているものの、インターナショナルジャーナルにそのまま発表できないようなデータをいつまでも出し続けていては、国際的な抗酸菌検査法開発からも置き去りにされてしまう。非結核性抗酸菌の網羅的同定法や、それらの感受性試験なども考慮すると、少なくとも国際基準に合致するよう方法論を改変していく必要があるであろう。

今ひとつの疑問は「ガイドライン」として成立していく必要があるか？という点である。現時点でさえ、殆どの検査法には理論的・学術的データのバックグラウンドが有り、十分に Evidence Based である。その証拠に基づいた検査指針であるから、すでに「ガイドライン」としての質は備えている。ただ、検査法において「推奨度」や「エビデンスレベル」を評価する事は、例えば塗抹検査のように、難しい場合もある。現実的対応を考えると、ガイドライン化は必ずしも必要ないかも知れない。

以上をまとめると、キーワードは「一般化」と「国際標準化」だと思われる。これは、他の検査でも進んでいることなので、ことさら抗酸菌検査のみ特殊だとは思わない。検査試薬メーカーや検査センターの対応も考える必要があるところから、実のところ困難な道のりであると思われるが、いずれは通らなければならない道だと考える。

シンポジウム 9

院内感染対策、ICT の役割

座長 三木 誠 (仙台赤十字病院呼吸器内科)
座長 山本 善裕 (富山大学感染予防医学講座 / 感染症科)

新登録結核患者は年々減少し、2015年には人口10万人対14.4までとなったが、依然、病院内での結核集団感染のニュースが後をたたない。これは、結核に対する注意が低下してしまっていることと結核の発症メカニズムに起因する早期診断の難しさによるものと推測される。

ICT (Infection control team: 感染対策チーム) は、主に医師 (infection control doctor: ICD)、看護師 (infection control nurse: ICN)、薬剤師 (infection control pharmacist: ICP) 臨床検査技師 (infection control microbiological technologist: ICMT) で構成される医療チームで、院内で起こるさまざまな感染症から患者・家族、職員の安全を守るために、定期的な病棟ラウンド、各種サーベイランス、抗菌薬適正使用管理・指導、感染対策マニュアル作成、ワクチン接種状況の勧奨・把握、感染管理教育、緊急事態 (アウトブレイクなど) への対応、地域医療施設との連携などを行う。結核に関しては、結核菌特異的 IFN- γ アッセイ (IGRA) などを用いた雇入時健診、ハイリスク者健診、および結核院内発生時の接触者健診などによる対策と、結核診断の遅れを生じさせないための施策が重要である。

現在の医療は複雑で専門性が高いためチーム医療が

必須であり、結核・非結核性抗酸菌を熟知した ICD、ICN、ICP、ICMT の代表によるシンポジウムを企画した。

全国的に結核専門病院、結核病棟が減少する中でモデル病床の役割は重要であり、最初に日本医科大学の林宏紀先生から、一般病床で結核患者を収容するモデル病床のノウハウ、メリット、デメリットについて御解説いただく。

次に、国立病院機構名古屋医療センターの鈴木奈緒子先生から、ICN の立場から医療関係者に自施設の結核感染リスクを伝え備えるために行っていることを、IGRA 検査の結果を中心に御教示いただく。

そして、東北医科薬科大学の藤村茂先生から、感染制御および抗菌化学療法認定薬剤師の役割と展望を Antimicrobial Stewardship Team (AST) も含めて御講演いただく。

最後に、札幌医科大学の品川雅明先生に ICMT の立場から、新たな技術も含め各種抗酸菌検査法の有効活用、迅速かつ高感度に結核菌を検出する体制、迅速な報告体制の構築法を御発表いただく。

本シンポジウムが、御参加者の明日からの診療に役立てば幸甚である。

S9-1

結核院内感染対策 — 一般病床で結核患者を収容するモデル病床の経験から —

林 宏紀¹⁾、根井 貴仁²⁾(日本医科大学付属病院呼吸器内科¹⁾、日本医科大学付属病院医療安全管理部感染制御室²⁾)

当院は結核患者収容モデル事業に基づくモデル病床2床を有する大学病院である。これは平成4年12月10日厚生労働省通知「結核患者収容モデル事業の実施について」に基づく事業であり、モデル病室に収容する対象患者は、治療が必要な合併症を有する結核患者である。

大学病院でモデル病床を有する利点としては、以下の点が挙げられる。

まず、もともと各診療科で専門的な治療をうけていた患者が、結核を発症し入院を要した場合、担当医と連携をとりながら結核の治療と当該科の治療を継続することが可能にある。特に近年では、新規の生物学的製剤や免疫抑制剤、抗癌剤の出現による結核発症におけるハイリスク患者が増加している。ともすれば本来結核を主に担当する機会がほとんどない呼吸器内科以外の担当医・担当科と連携をとることで、そのリスク認識を共有する良い契機になると考える。

また大学病院の性格上、学生・研修医への結核教育も重要である。症状から結核を疑うこと、疑った場合に確定診断のためにどのように検査を行うか、そして実際にその結果をどう解釈して、どのように適切な対応するか。これらが本来全ての医師に求められることであるが、実際にはなかなか困難である。学生・研修医の時期からこのようなトレーニングを全て一度に受けられる環境として、結核病床を有しない病院におけるモデル病床の設置意義は極めて高いものと考えられる。

一方で、このモデル病床の問題として空間の狭さが

挙げられる。結核病棟を有する病院であれば、ADLが許せば病棟内を歩いたり、他の患者と会話することは可能であるが、このモデル病床では隔離解除されるまで狭い空間で過ごすこととなる。これは例えば高齢者にとっては認知機能やADL (activities of daily living) の低下を来たしうることになるし、病院経営の観点からは空床率の対応も新たな課題となる。

ところで診療や教育におけるメリット、患者環境のデメリット以外にモデル病床設置の最大の利点は、院内で結核が疑われる患者がでた場合、迅速に患者をこのモデル病床に移動することで感染対策の立場からは計り知れない恩恵に預かることができるということではなかろうか。当院では、入院患者で結核が疑わしい患者が発生した場合、病室管理医師が診察医から連絡をうけ、モデル病室への入室を許可、喀痰検査や呼吸器内科医師による画像の評価を行う。入室後は、肺結核と診断したならば、速やかに治療開始する。2週間以上の適正な治療が行われた上で、症状の改善、そして3回連続喀痰塗抹陰性化が得られた場合に隔離解除としている。速やかなモデル病床への患者の移動というアクションが感染対策の上で非常に大きな意義を持つことが容易に想像ができると思われる。

本シンポジウムでは、モデル病床の現状、どのように利用し、どのような合併症を有する患者が入室しているか提示する。また、院内感染対策として院内発生

の結核患者に対する対応、また外来・救急外来で疑わしき患者への対応を示したい。

S9-2

医療関係者に自施設の結核感染リスクを伝え備える (ICN)

鈴木 奈緒子 (国立病院機構名古屋医療センター感染制御対策室)

目的：近年のわが国の結核罹患率は減少傾向にあるといわれるが、医療機関においては高齢者、社会経済的弱者、高まん延国出身者、免疫低下者など患者の結核感染、発病のハイリスク者が大きな問題となっている。2012年にわが国で発生した2万人を超える新規結核患者の55%の菌陽性のうち58%は咳などを訴えて医療機関を受診してから発見され、その4分の1は診断されるまでに1か月以上かかったとされる。医療機関で結核が診断されるまでの期間の長さにより、どの医療期間においても結核の院内感染対策が必要となる。一方、医療機関では結核に身感染の医療従事者が増えており、気管支鏡、気管内挿管、吸引、胃管挿入など咳を誘発する処置も増加している。A院は2013年の人口10万あたりの結核罹患率が全国平均で70代31.4に対し61.7、80代79.5に対し157.8と2倍である名古屋市において救命救急センターやがんセンターを有し高度医療を担っている。これまで入院中に結核と診断された患者の殆どは高齢者で9割は救急外来(ER)を経由し入院していた。過去3年間にERで結核を疑って検査を行った事例558例で、1割が抗酸菌陽性、5%は結核と診断され、31例は入院後に結核と判明するなど、高齢化する救急医療において早期に結核を診断し院内感染対策を講じることが課題であった。A院では結核院内感染対策として2010年より結核菌特異的IFN- γ アッセイ(IGRA)を用いた雇入時健診、ハイリスク者健診(救命救急に関わる医師・看護師・臨床検査技師に毎年)、および結核院内発生時の接触者健診を導入した。A院の過去6年間の臨床抗酸菌検査、結核院内発生事例、及び職員IGRA健診を分析し、高齢化する救急医療において有用な結核院内感染対策について検討した。

方法：2010年4月～2016年6月のA院で診療を受けた患者の抗酸菌検査結果、入院診療記録、同院職員のIGRA検査結果を対象とした。IGRA検査は(1)医師、看護師、臨床検査技師、理学療法士等、放射線技師対象の雇入時健診、(2)救命救急センター看護師、研修医、診療看護師、臨床検査技師を対象年1回のハイリスク

者健診(3)結核曝露事例発生時に行う接触者健診である。

結果：(1)雇入時健診IGRA検査対象者は678名、IGRA結果は陰性634名、判定保留27名、陽性11名、判定不可6名で、雇入時健診のIGRA陽性率は1.6%であった。(2)ハイリスク者IGRA検査の対象者は延べ782名、潜在性結核感染症(LTBI)が疑われたのは18例、ハイリスク者健診のIGRA陽性率は2.3%であった。職種は看護師10例(陽性率2.2%)、臨床検査技師7例(同3.2%)、研修医1例(同1.1%)であった。LTBI疑い18例のうち11例(61%)では明確な結核曝露歴の確認ができなかった。(3)接触者健診事例は36件で対象者は延べ1,015名、職種別には看護師751名(74%)、医師109名(11%)、理学療法士等62名(6%)、その他放射線技師、看護助手、清掃職員などが93名(9%)であった。IGRA結果でLTBIが疑われたのは30名、IGRA陽性率は3.0%であった。職種は医師4名(陽性率3.7%)、看護師25名(同3.3%)、理学療法士等1名(同1.6%)であった。接触者健診事例36件のうちLTBI疑いを生じたのは11件で、11件の中には抗酸菌塗抹検査で診断されず培養検査で結核が同定された事例が含まれていた。また入院診療科は多岐に渡っており、結核曝露が発生した病棟は9病棟に及んだ。

考察：雇入時健診で接触者健診対象となりやすい職種に予めIGRA検査を行っておくことで、結核の診断が遅れた事例や時期の重なる接触者健診においてIGRA検査の実施や判定に戸惑うケースが減らせた。また、ERに密に関わる職員を対象としたハイリスク者健診を行ったことで接触者健診に係らなかった11例のLTBI事例を早期に発見することができ、予防内服等の対応を行うことができた。高齢、誤嚥性肺炎、吸引、挿管、気管支鏡検査などの自施設の結核リスク場面を職員に事例を通じて伝達し、簡易陰圧室や採痰ブースの整備、N95マスク着用の推進、定量的フィットテストによる教育など地道な働きかけが求められる。

S9-3

感染制御および抗菌化学療法の認定薬剤師の役割と展望

藤村 茂（東北医科薬科大学薬学部臨床感染症学教室）

感染に関する薬剤師の認定および専門資格は、日本病院薬剤師会が認定する感染制御専門・認定薬剤師と日本化学療法学会の抗菌化学療法認定薬剤師に大別される。今日、ICTの一員として活躍する薬剤師が、これらの資格を取得するようになってきたが、日病薬の認定資格取得者および抗菌化学療法認定薬剤師は2016年12月現在でどちらも700名強とまだまだ少ないといえる。前者の資格は、薬剤師の視点として主に消毒薬の適正使用や病棟および外来に配置されている各種剤形の薬剤の保管状況や使用期限の確認などを行っている。また最近では、病院全体の抗菌薬使用量を監視し、特定抗菌薬の不適切使用を抑える動きに貢献している。さらに微生物学的視点で院内環境における汚染の可能性を指摘するなど、他職種への教育なども実践している。一方、抗菌化学療法認定薬剤師は感染症治療に力点が置かれており、PK-PD理論やTDM解析をエビデンスに抗菌薬選択および処方設計に参画することが求められている。すなわち主治医、ICDとともに細菌検査データ等を考慮しながら感染症の治療方針を検討する Antimicrobial Stewardship Team (AST) の一員としての役割を担う。

結核を想定した院内感染対策として考慮すべきことは、結核の患者は一般外来で来院してくる患者の中に

紛れていることにあるということである。近年、結核感染の検査はIGRAの導入により飛躍的に進歩したが、採痰室や結核患者に対応できる病室を有する病院が少なくなっている中でICTとしての対処が求められている。患者の受け入れ環境の整備および対応する医療スタッフへの感染制御指導は、ICNとICDが中心になって行われるが、認定薬剤師は、抗結核薬治療に関し呼吸器科の専門医やICDと協議しながら日本結核病学会が推奨する治療を行っていくことになる。その治療は半年以上の長期にわたることから、副作用のチェックなどで抗結核薬の選択・変更を考えることも重要である。

ICTにおける各種認定薬剤師は、こうした活動が主であるが最近では各病棟に薬剤師が常駐するようになってきている。多くの病院ではICTの担当薬剤師は1～2名程度であり、病院全体をカバーする必要があるため、抗菌薬投与後の患者のフォローやTDMなどは、むしろ病棟薬剤師の仕事として認知されつつある。しかしながら、病棟薬剤師の感染症および抗菌化学療法に対する認識は、個々で温度差があるため、今後は病棟薬剤師との感染対策に関する連携強化が課題になるだろう。こうした点を踏まえ、本シンポジウムで検討してみたい。

S9-4

臨床微生物検査技師の立場から

品川 雅明 (札幌医科大学附属病院検査部)

結核の院内感染対策は、感染者を早期に発見し、対策を講じることが原則である。米国 CDC では 2005 年に、抗酸菌検査において「検査所要時間 (turn around time : TAT)」に関する勸奨を行っている。①採取した検体は迅速に検査室へ送られること、②迅速検査に関して最新の検査法を用いること (蛍光塗抹、液体培養、迅速同定法など)、③塗抹検査の結果は 1 日以内に報告すること、④結核菌群の培養同定結果を 21 日以内に報告すること、⑤薬剤感受性試験の結果を 30 日以内に報告すること、⑥検査結果が得られてから 1 日以内に依頼者に報告すること、また、最近では核酸増幅法検査の結果報告についても検体採取から 48 時間以内になされるべきとしている。臨床微生物検査技師はこれらの勧告を達成できるよう、迅速かつ高感度な検査対応が可能な体制づくりが求められている。わが国の標準的な抗酸菌検査法に関しては、日本結核病学会より「抗酸菌検査ガイド 2016」で示されている。塗抹検査については、均等化集菌塗抹標本作製し、蛍光染色により判定すること、培養検査に関しては、迅速性と高感度化を考慮し、診断時の 3 回検査には液体培地と固形培地の使用が推奨されている。診療報酬においても、平成 22 年には集菌塗抹を実施した場合 32 点の加算が新設された。培養検査では、液体培地のコストが高いことが指摘されていたが、平成 28 年の診療報酬改定では固形培地 210 点に対し液体培地では 280 点と、改訂されるごとに改善がみられてお

り、それらの検査法の重要性が認識されつつある。また、核酸増幅法に関しては、近年、その技術が目覚ましい進歩を遂げている。従来からの測定機器である「コバス TaqMan」、「TRCRapid-160」、「GENECUBE」や「LoopampEXIA」に加え、新たにリアルタイム PCR を原理とする「GeneXpert」、PCR とキャピラリー電気泳動を組み合わせた「 μ TAS Wako g1」や TRC 法を原理とする「TRCReady-80」などが開発、発売された。これら新たな測定機器は、抽出・増幅・検出を完全自動化しており、用手工程が非常に簡便、さらに、迅速性にも優れているため、これまで核酸増幅法を外部委託していた施設においても、今後、多くの施設で導入されることが期待されている。これらの新たな技術も含め各種抗酸菌検査法を有効活用し、迅速かつ高感度に結核菌を検出する体制、さらに、結果を得た後の迅速な報告体制を構築することが、結核の院内感染対策における臨床微生物検査技師の使命であると考えられる。

また、抗酸菌検査のバイオセーフティーも重要である。我が国における結核菌検査の安全対策に関する公的指針はないが、日本結核病学会・日本臨床微生物学会・日本臨床衛生検査技師会から共同で 2005 年に「結核菌検査に関するバイオセーフティマニュアル-2005 年-」が示されている。臨床検査技師の結核発病率は看護師に次いで高いとされているため、検査者の感染防止対策に努めることも ICT の役割として重要である。

シンポジウム 10

慢性肺アスペルギルス症 (CPA) の臨床

座長 根本 悦夫 (国立病院機構神奈川病院呼吸器外科)

座長 泉川 公一 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座臨床感染症学分野)

本邦の「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」において、肺アスペルギルス症は、侵襲性肺アスペルギルス症 (invasive pulmonary aspergillosis: IPA)、慢性進行性肺アスペルギルス症 (chronic progressive pulmonary aspergillosis: CPPA)、単純性肺アスペルギローマ (simple aspergilloma: SPA)、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis: ABPA) の4つに分類されている。SPA と CPPA はいわゆる慢性肺アスペルギルス症 (chronic pulmonary aspergillosis: CPA) と総称され、ほとんどが既存の呼吸器疾患に合併して発症する。特に抗酸菌症の既往や合併症として発症することは多く、そのほか、COPD、気管支拡張症、嚢胞性疾患や胸部手術後なども感染危険因子となる。抗酸菌症は依然として我が国では罹患者が多く、それに伴う潜在的な CPA 患者は多く存在すると思われる。ただ、このような慢性呼吸器疾患を有するために、CPA の臨床症状、所見に特異的なものではなく、血清診断も抗アスペルギルス沈降抗体が有用であるものの現在は保険適応がない。画像診断においても特異的な所見に乏しく、ほかの疾患に修飾され、画像所見のみ

による確定診断は困難である。さらに、抗真菌薬への治療反応性は必ずしも良好ではなく、長期にわたる治療が必要となることが多い。日常臨床においては、本疾患を積極的に疑い、鑑別診断にあげることが重要である。

本シンポジウムでは、CPA の臨床にいまいちどスポットをあて、その診断と治療について、専門家に解説を頂く。安藤常浩先生には、病理学的所見と画像所見を対比し、画像所見の成り立ちを明らかにしていただく。金澤潤先生には、内科的治療における治療薬の選択と治療抵抗性を示す症例を呈示いただき、その際の対処法について紹介して頂く。また、田代将人先生には、前述の本邦における CPA の分類と諸外国での分類を病態から比較するとともに、今後の内科的な新しい治療法の可能性について触れていただく。さらに、橋詰寿律先生に CPA の外科的治療について、最新のエビデンスをご紹介いただき、手術対象となる症例の選択や適応術式と予後について解説を頂く予定である。今回のシンポジウムを通して、聴講いただく先生方の CPA の診断と治療への理解が進むことを望む。

S10-1

画像所見の成り立ち（病理学的見地から）

安藤 常浩（日本赤十字社医療センター・感染症科／感染対策室）

慢性肺アスペルギルス症（chronic pulmonary aspergillosis:CPA）は、経気道的に吸入されたアスペルギルス分生子が肺の空洞などに定着し、その後菌糸として腐生性に増殖した結果引き起こされる感染症である。空洞や気管支拡張等の既存肺の構造変化や、糖尿病、免疫抑制剤投与などによる中等度までの免疫抑制状態を背景として発症する。臨床経過は緩徐であり少なくとも数ヶ月から数年以上と長期となる。CPAは白血病や骨髄移植等に起因した好中球減少状態等に好発する急性の侵襲性肺アスペルギルス症（invasive pulmonary aspergillosis:IPA）と対を成す病態である。病理学的にIPAの場合は菌糸による肺組織への直接侵襲と全身臓器への播種性進展が主たる病態であるが、CPAにおいては菌球からの菌糸の直接侵襲よりは、空洞壁から周囲肺実質を含んだ潰瘍性病変を伴う炎症や器質化肺炎などの所見を多く認める。

CPAの分類として、より緩徐な経過でstableな単純性肺アスペルギローマ（simple pulmonary aspergillosis:SPA）と進行性の慢性進行性肺アスペルギルス症（chronic progressive pulmonary aspergillosis:CPPA）がある。いずれも陳旧性肺結核や肺非結核性抗酸菌症（NTM）の空洞性病変、気管支拡張症、肺嚢胞、間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）や胸部外科術後状態などによる肺の構造変化を基礎として発症する場合がほとんどである。従来から結核性遺残空洞に発症することが最も多いとされるが、近年では結核の罹患率の減少に関連してNTMやCOPDに続発して発症するものが増加傾向にあり、今後注意を要すると考える。

画像所見として、SPAでは胸部X線やCTで1個の空洞内に典型的な菌球（fungus ball）を認める。菌球上部周囲の間隙の含気層はmeniscus signと呼ばれる。菌球は時に空洞壁に付着、あるいは体位変換にて移動したりする様子が観察される。部分的な胸膜肥厚や空洞壁の肥厚像がSPAの初期の所見とも言われる。

空洞壁肥厚や周囲の浸潤影は慢性の経過で緩徐に進行することが多い。一方、CPPAでは新たな空洞陰影の出現、空洞の拡大、壁肥厚、周囲の浸潤影の拡大や空洞内の鏡面形成等の所見が見られる。空洞を複数認め、急速な陰影の拡大を認めることもある。空洞内には菌球を含まない場合もある。また増悪時には空洞周囲の陰影拡大のみならず、広範なconsolidation～ground glass opacity（GGO）を呈することもある。

我々が行なったCPPA 30例の解析では、CT所見の頻度では空洞100%、次いで菌塊70%、consolidation 67%、GGO40%であった。CT所見の推移ではconsolidationによる陰影拡大が70%、consolidationとGGOによる陰影拡大と空洞の拡大がそれぞれ26%に認めた。陰影拡大症例の32%は対側肺へと陰影の進展を認めた。病理組織学的解析では菌塊を含む空洞と、程度の差はあるがほぼ全例に空洞壁の潰瘍病変形成、気管支炎と器質化肺炎が観察された。菌糸は空洞壁のびらん面に接するが、組織侵襲像は観察されなかった。空洞の壁や連続する気管支では好中球を含む壊死物質などの炎症性の滲出物が種々の程度に観察され、空洞周囲や末梢領域では肺胞腔内の強い滲出を認め器質化肺炎の像を示した。

これらの解析では、病的に認めた器質化肺炎はCT所見のconsolidationやGGOの分布にほぼ一致していた。CPPAの主な病態として空洞壁や気管支壁など菌塊が接着する部分でびらんや潰瘍形成を生じ、その炎症に関連して器質化肺炎が生じることが推測された。器質化肺炎はアスペルギルス菌体由来の物質や壊死物質などに対する組織反応として生じ、予後に影響する呼吸不全に関連していることが推測された。

CPAでは通常アスペルギルスは菌塊として空洞や気腔の一部に限局するが、空洞壁の潰瘍性病変と器質化肺炎等、種々の程度の炎症の結果空洞の拡大や器質化肺炎の進展を生じ、それらは画像所見として反映されるものと考えられた。

S10-2

内科的治療の有効性と治療抵抗因子

金澤 潤^{1,2)}、齋藤 武文¹⁾
 (国立病院機構茨城東病院胸部疾患・療育医療センター呼吸器内科¹⁾、
 筑波大学大学院人間総合科学研究科呼吸器内科²⁾)

慢性肺アスペルギルス症 (chronic pulmonary aspergillosis : CPA) は陳旧性肺結核、肺非結核性抗酸菌症、肺気腫・慢性閉塞性肺疾患、肺嚢胞、気管支拡張症、蜂窩肺を有する間質性肺炎、胸部外科手術後など既存の肺病変を有する患者に発症する慢性進行性疾患である。深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014 (以下、ガイドライン) では CPA を単純性肺アスペルギルス症 (simple pulmonary aspergilloma : SPA) と慢性進行性肺アスペルギルス症 (chronic progressive pulmonary aspergillosis : CPPA) の 2 つに分類している。CPPA には、慢性空洞性肺アスペルギルス症 (chronic cavitary pulmonary aspergillosis : CCPA) と慢性壊死性肺アスペルギルス症 (chronic necrotizing pulmonary aspergillosis : CNPA) が含まれるが、臨床的に両者の鑑別が困難な症例が存在し、いずれも抗真菌薬治療の適応となる。そのため両者を統合した疾患群として CPPA が提唱された。

CPA に対する治療は SPA に対する外科的切除と CPPA に対する抗真菌薬治療に大別される。CPA を対象とした MCFG と VRCZ 注射薬のランダム化比較試験で、有効性はそれぞれ 60.0%、53.2% と有意差はなく、ガイドラインでは両剤が CPPA 初期治療の第一選択薬として推奨されている。抗真菌薬は通常 6 か月以上の長期投与が必要となり、維持療法として経口薬の VRCZ、ITCZ を使用する。経口薬についての大規模なランダム化比較試験はないものの、複数のケースシリーズで 50% 以上の有効率が示されている。これらの治療の進歩にも関わらず 5 年生存率は 50% 程度とその効果は十分でなく、未だ予後不良な疾患である。近年、治療抵抗因子として薬剤耐性アスペルギルスや隠蔽種が注目されている。

【アゾール耐性アスペルギルス】1997 年に初めて ITCZ 耐性 *A.fumigatus* が報告され、近年はオランダやイギリスを中止としてアゾール耐性 *A.fumigatus* の増加が報告されている。その原因としてアゾール系農薬散布による環境中での耐性獲得とアゾール系抗真菌薬の長期投与に関連する耐性獲得が考えられている。ITCZ の累積投与期間と ITCZ の MIC に正の相関があることが報告され、抗真菌薬の長期使用が耐性化を誘導す

ることが示された。抗真菌薬治療が長期に及ぶ CPA では経口薬による維持治療が中心となるが、現在使用可能な経口薬はアゾール系薬の ITCZ、VRCZ のみであり、今後大きな問題となる可能性がある。当院でも VRCZ 投与中に VRCZ 高度耐性株が検出された CPPA 症例を 2 例経験している。2 例ともアゾール系抗真菌薬の標的部位である 14- α -デメチラーゼをコードする *CYP51A* 遺伝子に変異が確認された。いずれも十分な血中濃度が達成できなかった期間があり、治療期間に加えて不十分な血中濃度が耐性を招く可能性が示唆された。

【隠蔽種】近年の遺伝子学的分類法の発達により、これまで形態学的な区別が困難で同種とされていた種が別種とみなされるようになったものをいう。これまで *A.fumigatus* として同定・保存されてきた菌株の再同定により 4.6% が隠蔽種であったとされている。臨床的に重要な点は *A.fumigatus* との薬剤感受性の違いである。アゾール系薬やポリエン系薬に対して薬剤感受性が低いものが多い。

以上のように薬剤耐性株、隠蔽種の存在が明らかとなり、抗真菌薬の効果が乏しい症例においては菌種同定および薬剤感受性検査を実施することが重要である。

最後に、当院では抗真菌薬投与中に増悪した CPPA 症例に対して副腎皮質ステロイド投与を行ない、少なくとも短期的には多くの例で奏功することを経験している。15 例のステロイド併用例について検討したところ、アスペルギルス感染を伴う広汎空洞を持つ例における空洞周囲の浸潤影拡大、他部位へのすりガラス状陰影、浸潤影の出現 (チューブ) に伴う呼吸不全に対する使用が 12 例で、うち 9 例で画像所見が改善した。しかし、その後も増悪を繰り返し生存退院は 1 例のみであった。アスペルギルス症に伴う好酸球性肺炎 3 例はいずれも改善がみられ、その後の長期予後も良好であった。アスペルギルスは肺感染症を起こすとともに、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis: ABPA) などのアレルギー病態を伴うことが知られ、CPA が複雑な病態を示す一例として提示する。

S10-3

慢性肺アスペルギルス症の病態と内科的治療の今後の展望

田代 将人 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学分野)

慢性肺アスペルギルス症は1ヶ月以上の経過を示す肺アスペルギルス症を指すが、種々の病態が含まれるため、さらにいくつかの疾患名が用いられる。しかし慢性肺アスペルギルス症の分類は国際的に統一されているとは言い難い。本邦では、単一の空洞に菌球 (fungus ball) を認め、かつ非活動性であり、手術による治療が望める慢性肺アスペルギルス症を単純性肺アスペルギローマ (simple pulmonary aspergilloma; SPA) と呼ぶ。活動性の炎症を伴うものや、病変が複数の空洞に存在する場合は切除による治療が困難な場合が多く、抗真菌薬による内科的治療が第一選択となり、これらの慢性肺アスペルギルス症は慢性進行性肺アスペルギルス症 (chronic progressive pulmonary aspergillosis; CPPA) と呼ぶ。CPPA は必ずしも菌球を伴うわけではない。CPPA は空洞の成り立ちにより、さらに2つに細分化される。すなわち、既存の空洞にアスペルギルス感染を起こし、肺組織への侵襲は伴わず活動性の炎症を伴うものは慢性空洞性肺アスペルギルス症 (chronic cavitary pulmonary aspergillosis; CCPA)、アスペルギルス感染により肺内の壊死が進行し空洞が形成されるものは肺組織へ侵襲を認めることが多く、慢性壊死性肺アスペルギルス症 (chronic necrotizing pulmonary aspergillosis; CNPA) と呼ぶ。一方、近年欧州から発表された慢性肺アスペルギルス症のガイドラインは、慢性肺アスペルギルス症の病型を simple aspergilloma, CCPA, CFPA (chronic fibrosing pulmonary aspergillosis), aspergillus nodule, SAIA (subacute invasive aspergillosis) の5つに分類している。Simple aspergilloma と CCPA に関しては我が国と変わりはないが、さらに CCPA による線維化が進行し肺の2葉以上に病変が拡がるものを CFPA と

している。Aspergillus nodule は結節状の病変のものをいう。また、1~3ヶ月で進行するものを SAIA とし、多くの CNPA は SAIA に含まれる。これら5つの病型の中でも CFPA を除く4病型は中間型、移行型、混合型もあり、明確に区別できない場合も多い。CFPA も CCPA と連続したものである。我が国の定義に当てはめると、臨床的には CCPA, CFPA, aspergillus nodule, SAIA いずれも抗真菌薬による治療という点において違いはなく、これらは CPPA に内包される。CFPA, aspergillus nodule および SAIA の病名に関しては本邦で使用されていないが、我が国の分類と海外の分類は相反するものではない点に注意が必要である。

慢性アスペルギルス症が空洞などの肺の器質的病変部に起こることは明らかであるが、アスペルギルスがどのように定着、増殖、菌球形成するかについては不明な点が多い。また、局所における宿主の免疫応答についても解明されておらず、病態の解明や診断・治療法についても不十分と言わざるを得ない。その最たる理由は、慢性アスペルギルス症の成り立ちの解明に有用な動物モデルが存在しないことにある。そこで、我々は慢性アスペルギルス症の新たなマウスモデルの作成を試みることで、慢性アスペルギルス症における菌球と宿主との相互作用機構を解明し、新たな治療戦略の確立を目指している。さらに我々は放射性同位体を用いた新たな診断法についても研究を進めており、アスペルギルス症の診断および治療効果の評価法にブレイクスルーを起こすことを期待している。本シンポジウムでは、慢性アスペルギルス症に関する我々の基礎的研究の一部もご紹介したい。

S10-4

肺アスペルギルス症に対する外科療法の適応と有効性

橋詰 寿律¹⁾、杉浦 八十生¹⁾、藤本 博行¹⁾、荒木 規仁²⁾、
河合 治²⁾、布施川 久恵²⁾、大久保 泰之²⁾、根本 悦夫¹⁾
(国立病院機構神奈川病院呼吸器外科¹⁾、国立病院機構神奈川病院呼吸器内科²⁾)

肺アスペルギルス症はしばしば血痰や咯血をきたし致命的となりうる疾患である。近年抗真菌薬は著しく進歩をとげてきているがいまなお有効性の確立した内科的治療法はなく「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014」でも単純性肺アスペルギローマに対しては肺切除が第一選択の治療となるとされている。しかし実際の臨床の現場では高齢、低肺機能、病巣と周囲組織との癒着などで肺切除が困難である場合も少なくない。今回肺アスペルギルス症に対する外科治療につき検討したので報告する。

【対象と方法】2001年1月より2015年12月までに肺アスペルギルス症に対して外科治療を施行した16例を対象として臨床像、治療法および術後の経過について検討した。

【結果】男性11例、女性5例、年齢は23歳～79歳(平均66歳)であった。主症状は血痰および咯血が11例、発熱咳嗽が4例、胸部異常陰影のみで無症状が1例であった。16例中7例で肺結核の治療歴がみられた。その他SLE、悪性リンパ腫、肺癌、肺膿瘍の治療歴が1例ずつみられ、基礎疾患として糖尿病4例、肺嚢胞1例、塵肺が1例みられた。病巣は右側6例、左側10例であった。施行された術式は肺切除術8例(肺葉切除7例、区域切除1例)、胸腔鏡下菌球除去術が8例であった。肺切除術8例の手術時間は3時間14分～7時間2分で平均4時間48分、出血時間は243～2480mlで平均865mlであった。術後の経過をみると1例は気管支断端瘻を併発したがその後開窓術を施行し閉創した後社会復帰していた。1例は術後の肺炎および呼吸不全のため16日間の人工呼吸器装着を要し、術後43

日で退院した。残りの6例は術後の経過は順調であり、肺切除術8例全例術後10か月から10年6か月の観察期間中に手術関連死やアスペルギルス症の再発再燃はみられなかった。胸腔鏡下菌球除去術を施行した8例の出血量はいずれも少量であり輸血を要した症例はみられなかった。合併症では1例空洞にMRSAの感染の併発がみられたが開窓術を施行した後外来通院とした。胸腔鏡下菌球除去術症例8例のうち4例はアスペルギルス症以外の原因(術後1年1か月でクモ膜下出血、術後3年4か月で肺炎、術後4年6か月で心不全、術後5年7か月で肺炎)で死亡していた。1例は術後7年10か月で咯血が再発症し、左肺全摘術を施行した。残りの3例は術後6年7か月から10年6か月の観察期間中咯血の再発症もなく外来に通院していた。以上まとめると胸腔鏡下菌球除去術を施行した8例のうち咯血が再発症したのは1例のみであった。

【考察とまとめ】肺切除が施行できた症例は全例再発再燃なく、肺アスペルギルス症に対する肺切除術はガイドラインでの記述の通り根治のためには第一選択の治療法である。ただし胸壁など周囲組織との強固な癒着などのため手術侵襲が過大となることもあり、肺切除の選択にはリスクを伴う場合も多く最終的には外科医の経験が重要であると考えられた。胸腔鏡下菌球除去術を施行した症例8例のうち咯血が再発症した症例は1例のみであり、咯血のコントロールには有用であると考えられた。本術式を選択した症例は元々全身状態の不良な症例が多く、アスペルギルス症以外の他病死にも注意を要するものと考えられた。