

〈ミニシンポジウム〉

1. NTM 症：多様な局面での評価、アプローチを考える

座長（神奈川県立循環器呼吸器病センター）小倉 高志

座長（近畿中央胸部疾患センター）鈴木 克洋

2. 高齢者の結核治療：B 法の是非

座長（結核予防会複十字病院呼吸器内科）吉山 崇

座長（国立病院機構北海道医療センター）鎌田 有珠

3. 抗結核薬の副作用の現状 – 発熱、皮疹、白血球減少について –

座長（公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科）近藤 康博

座長（国立病院機構大牟田病院呼吸器科）若松謙太郎

ミニシンポジウム 1

NTM 症：多様な局面での評価、アプローチを考える

座長 小倉 高志
 (神奈川県立循環器呼吸器病センター)
 座長 鈴木 克洋
 (近畿中央胸部疾患センター)

非結核性抗酸菌 (NTM) は結核菌以外の培養可能な抗酸菌の総称で、主に肺に慢性感染症 (肺 NTM 症) を惹起する。結核と異なりヒトからヒトへの感染はなく、環境からの感染である。1990 年代まで結核専門医が片手間に扱う疾患であったが、近年著増しており呼吸器内科のみならず、一般医家の外来でも決して珍しくない疾患となった。結核と異なり公衆衛生的な問題はない。しかし当初は結核と区別しにくい事、経過の個人差が大きい事、治療開始時期や治療期間が分かりにくい事、そもそも難治で現在の化学療法では治療できる例が半数以下である事などから、その扱いに苦慮している臨床医が多い。当ミニシンポジウムでは、疫学、感染源、合併症などにつきエキスパートの意見を拝聴する事とした。

南宮先生からは、2016 年に実施された疫学調査より本邦での肺 NTM 症の罹患率について、さらに検査センターでの抗酸菌分離データから推測した有病率や菌種の地域格差について解説してもらおう。さらにわが国の実情に合った継続的な疫学調査の方法論につきお考えを伺う。伊藤先生には分子疫学的手法を用いた感染源調査、病院内での NTM の院内感染の問題、肺 NTM 症患者への生活指導、また欧米で報告されている嚢胞性線維症施設での *M. abscessus* のヒトからヒトへの感染事例の解説をしていただく。萩原先生からは、肺 NTM 症の合併症として肺癌、肺アスペルギルス症、緑膿菌感染症、気胸、咯血の実態と対処法につき解説してもらおう。

当ミニシンポジウムが、臨床医の肺 NTM 症の日常診療に少しでも役立つことが出来れば幸いである。

MS1-1 世界と日本の肺非結核性抗酸菌症の疫学
～持続可能な疫学調査の実施を目指して～

南宮 湖
 永寿総合病院呼吸器内科

肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症は、難治性の慢性進行性呼吸器感染症であり、近年、本邦でも臨床現場より明らかな増加が指摘されてきた。その一方、根本的な治療が存在しない上に、治療開始の基準が定まっておらず、臨床家を悩ませている。疾病克服のためには、肺 NTM 症の疫学的実態を明らかにすることが第一歩であり、発表者らは、AMED の研究事業として、全国の呼吸器学会認定施設にアンケート調査を行った。その結果、①肺 NTM 症の罹患率は 14.7 人 /10 万人年であり、7 年前と比較し約 2.6 倍と大幅に増加していること、②肺 NTM 症の罹患率は肺結核の罹患率を超えたこと、③肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症が肺 NTM 症の約 90% を占めることなどが明らかになり、肺 NTM 症が公衆衛生上、重要な呼吸器感染症であることを示した。(Namkoong H et al. Emerg Infect Dis, 2016)。

さらに、発表者らのグループは、ATS/IDSA の細菌学的な診断基準を用いた有病率推定法に注目し、本邦の主要な検査センターの 2012 -2013 年の全抗酸菌分離データを細菌学的な診断基準をもとに分析した。

その結果、肺 NTM 症の期間有病率は全国で 24.0 人 /10 万人年であった。*M. avium* / *M. intracellulare* の比は東日本で高く、西日本では低く、全国アンケート調査による結果と同様の傾向を示し、肺 NTM 症の実態を把握する上でこの推定手法は有用性、妥当性が示唆された (Morimoto K et al. Ann Am Thorac Soc, 2016)。

一方、全国アンケート調査による疫学調査は実施側にも現場にも負担のかかる手法であり、経年的な実施は困難である。肺 NTM 症は感染症法に指定されていないが、その臨床的な重要性から今後更なる疫学データが臨床現場にとって必要性が増してくる。

このような背景のもとで、本邦の実情にあった疫学調査方法を探求することは喫緊の課題である。いかなる疫学手法にも、メリット・デメリットが伴うが、①国際的に認められた疫学手法であること、②反復可能な疫学手法であること、③臨床現場に広く、かつ、迅速にフィードバックされることが、求められる疫学手法の必要最低条件であると発表者は考える。

本シンポジウムでは肺 NTM 症の世界的な動向およびその中における我が国の位置づけを明らかにするとともに、本邦の実情に即した、より現実的で質の高い疫学調査法を探索するきっかけにできれば幸いである。

MS1-2 NTMの感染/再感染と予防

伊藤 穰

名古屋市立大学呼吸器・免疫アレルギー内科学

非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria, NTM) は、水、土壌などの自然環境に常在し、飲料水、飲料用水道管、製氷機、浴室、シャワーヘッドや農地、庭などの土壌、鉢植えの土などの人の生活環境からも検出されている。患者由来菌と同一の遺伝子型を示す菌が飲料水、浴室、シャワーヘッドや土壌から分離された報告から、NTMは環境から感染すると考えられている。院内環境もときに感染源となり、近年の報告として中心静脈カテーテル感染の原因菌であった *Mycobacterium mucogenicum*、*M. canariensis* が浴室のシャワーから検出された事例、眼科のLASIK術後感染の原因となった *M. chelonae* が術後のドライアイ予防に使用した加湿器から検出された事例、心臓外科手術後に *M. chimaera* による人工弁や血管グラフト感染した事例では人工心肺装置に連結した冷温水槽より同一菌が検出されている。

NTM症の感染予防として感染源となりうる加湿器やシャワー水、土壌からの塵埃などによるエアロゾルの吸引を避けるのがよいとされるが、実際に感染率が下げられたというデータはまだない。NTM症は免疫抑制状態などの種々の宿主要因が発症に関与する疾患であるため、リスクの低い人も含めてこのような環境曝露に関する指導を過度に行うのは適切ではないと考えられる。嚢胞性線維症はNTM症を合併しやすい疾患として知られるが、米国から5例の嚢胞性線維症患者での同一クローン株による *M. abscessus* 症の報告がされている。アウトブレイクをきたした嚢胞性線維症クリニックでは院内環境の整備に加え、ヒト-ヒト感染を考慮した空気感染対策を含む院内感染対策が講じられている。その他の基礎疾患患者での感染予防対策は推奨されていないが、適切に抗菌治療を行っても再感染を繰り返す症例や術後感染症などで通常は原因菌とはならないNTMが複数例で検出された場合では、生活環境や院内環境での感染源を見直す必要があるかと考えられる。

MS1-3 臨床上問題となる肺非結核性抗酸菌症の合併症

萩原 恵里

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科

肺非結核性抗酸菌症 (NTM症) は、基礎疾患のない中高年女性患者の増加が特徴的ではあるが、罹病期間が長期にわたるため、経過中の合併症は少なくない。臨床上稀ならず経験し、問題となる合併症として挙げられるのは、肺癌、慢性肺アスペルギルス症、緑膿菌感染症、気胸、咯血などである。中でも肺癌は見逃してはならない合併症である。当院の成績では、MAC症530例中肺癌合併は13例(2.4%)と肺癌検診の陽性率より明らかに高率であり、組織型では腺癌が多かった。MAC症経過中に結節影が不釣合いに増大したときには積極的に精査する必要がある。慢性肺アスペルギルス症は、呼吸器基礎疾患として肺結核後遺症やCOPD、間質性肺炎などが知られているが、NTM症の増加に伴いNTM症を基礎疾患とするものも増加しており、報告により開きはあるものの主要な基礎疾患の一つになってきている。当院の統計でも慢性肺アスペルギルス症の9%がNTMを基礎疾患として発症している。一方NTM症のうち慢性肺アスペルギルス症を合併するのは3.9-6.8%との報告がある。緑膿菌感染症は、しばしば治療に難渋する合併症である。当院での最近4年間の肺MAC症新患365例のうち、緑膿菌感染合併は30例(8.2%)あり、より高齢・低BMI・有症状で、死亡率も高い傾向がみられた。これに関しては本学会の一般演題で本間が詳細に報告する予定である。気胸は、肺結核の合併症として有名で、NTMではあまり知られていなかったものの、当院のMAC症746例中2.4%に合併することを報告して以来、いくつか報告がみられる。MAC症が進行した後の合併症として現れることが比較的多く、気胸治療に難渋することが多いのが特徴である。また、NTM重複感染もしばしばみられ、治療選択に苦慮することがある。当院の統計では、MAC以外のNTM症213例中20%の症例で経過中に複数のNTM菌種を検出することがわかっている。さらに、抗酸菌塗抹陽性が出続けているがNTMだと安心していたら、あるとき結核菌が培養されてあわてる、ということも当院では数例経験している。以上、当院の経験を他施設の報告と共に情報提供し、議論を深めたい。

ミニシンポジウム 2

高齢者の結核治療：B法の是非

座長 吉山 崇
 (結核予防会複十字病院呼吸器内科)
 座長 鎌田 有珠
 (国立病院機構北海道医療センター)

結核の標準治療は、1996年までは、イソニコチン酸ヒドラジド (INH)、リファンピシン (RFP)、エタンブトール (EB) またはストレプトマイシン (SM) を使用する9か月治療が原則で、塗抹陰性非空洞の菌量がすくないと思われる症例においては、INH、RFPの2剤治療が行われてきた。その時点で、WHO推奨レジメン、米国ATS/CDCの勧告レジメン、英国BTSの推奨レジメンはいずれも、INH、RFP、ピラジナミド (PZA) を必須とし、それに加えてSMまたはEBが使用される、というレジメンのみが標準治療であった。日本においても1996年の結核医療の基準の改定に伴い、INH、RFP、PZA、SMまたはEBが標準治療に記載されたが、それまでの標準治療2法も標準治療に残された。その後、INH耐性結核では、INH、RFPの薬ではRFP耐性の危険を高くする、という批判がおこり、INH、RFPの2剤のレジメンが標準治療から削除された。

今日PZAを含まない治療は、世界的には標準治療ではなく、PZAをふくむことに問題がある肝障害、痛風などの患者に限定して使用されている。日本においては、PZA導入の際のエビデンスとなった治療において、80歳以上の高齢者における肝障害による全身状態の悪化が指摘され、80歳以上ではPZAを含まない治療が優先されてきた。この課題は、結核患者の高齢化の前に結核が十分減ってきた欧米よりも、高齢者結核が重要な問題である日本においてより問題であり、高齢者においてPZAを含む治療が安全に行われ得るかのエビデンスを必要としている。

今回、本ミニシンポジウムでは、高齢者に対するPZAを含んだ治療の安全性、有効性について、各シンポジストより報告をいただき、高齢者における結核標準治療のあり方を検討したい。

MS2-1 80歳以上の結核患者における当院の標準治療肺結核症例の後方視的検討

高久 多希朗

国立病院機構茨城東病院内科診療部呼吸器内科

【目的】結核を治療するにあたり、80歳以上の高齢者では重篤な薬剤性肝障害が起こる可能性が高くなるという考え方により、治療開始時からピラジナミド (PZA) を除くHREの3剤での(B)法による治療が行われることがある。しかしPZAは治療を短期間で完了するのに非常に重要な役割を果たしており、PZAを含まない併用化学療法を標準治療とするガイドラインは国際的にはない。今回、80歳以上の高齢者で抗結核薬治療を行った患者について、当院での治療状況について調査するとともに、PZAの有無で有害事象等について差異があるかを後方視的に検討した。【対象】当院の呼吸器内科にて肺結核と診断された80歳以上の患者で、2012年4月から2015年6月の間に抗結核治療を開始した54例を対象とした。【患者背景】平均年齢は86.1 (80-98) 歳。男女比は26:28、Performance Status 2.5 ± 1.3 、体重 43 ± 8.7 kgであった。【結果】開始時に使用された薬剤はHRZEが22例、HREが28例、その他が4例であった。有害事象については、肝障害の発症は15例にみられ、治療薬の中止にて対応した。肝障害による治療中断、死亡例は認められなかった。PZA投与群において肝障害のため治療が一時中止となったのは4例であったが、非投与群では11例であった。【考察】抗結核治療がなされた高齢者で、肝障害で一時中止となった症例はPZA投与群よりも非投与群に多くみられたが、これは各主治医の経験などにより、治療開始前の全身評価で肝予備能の低下が予測された症例にてPZAを併用しなかったことが一因と考えられた。これらのことから併用化学療法の中でPZAを除くことが必ずしも肝障害の危険性を下げる方法とはならないと考えられた。PZAを投与するにあたり、肝疾患の既往や肝予備能の低下が見られる場合にはPZAを回避することもあるが、全身状態や血液検査にて肝機能を確認すれば、PZA投与は有効であり、高齢者を治療する際に年齢のみを理由にPZA投与を回避する必要はないものと考えられた。

MS2-2 当院における高齢者結核治療でA法導入を阻む要因の検討

桑原 克弘

国立病院機構西新潟中央病院呼吸器科

【背景】 80才以上の高齢者（以下高齢者）に対する結核治療でもPZAを含む4剤併用、いわゆるA法も状態が良ければ推奨されている。当院では高齢者に対し副作用の懸念から3剤のB法の頻度が高かった。高齢者に対してA法導入を阻む要因をA法、B法それぞれが選択された群での臨床背景を比較した。

【対象】 2014年～2016年6月までに当院に入院して結核治療を導入された171例（10年以内再発例除く）。年齢中央値は82才、80才以上の高齢者は107例例（63%）であった。

【結果】 高齢者でA法を選択されたのは24例（22%）で90才以上は1例のみであった。B法は81例（76%）で90才以上が19例（24%）とA法患者と比べ高齢であった。転帰はA法患者では死亡例が2例（8%）、在宅通院が19例（79%）、転院・施設入所者が3例で多くの患者は在宅治療が可能となった。B法患者では死亡例27例（33%）、在宅38例（47%）、転院・施設入所16例と死亡例が多く、在宅復帰率が低かった。A法のPZAの副作用は2例（肝障害1例、消化器症状1例）による中止があったが80才未満のPZA中止率11%と差がなかった。治療前の基礎疾患に差はないが平均アルブミン値はA法3.1mg/dl、B法2.7mg/dlと有意にB法患者が低値であった。

【考察】 A法はアルブミン値が高く、在宅復帰率が高く、死亡例も少ないためADL良好で治癒の望める患者に導入されたと考えられる。より高齢で死亡が予測される、意思疎通が困難、隔離終了後の療養入院が予測される例ではPZAは避けられる傾向にあった。リスクの低い例では80才未満と副作用比率も同等であり積極的に導入しても問題ないと考えられる。90才を超える超高齢者への適応や至適内服量については今後検討する必要がある。

MS2-3 80歳以上の高齢者における標準治療B

吉山 崇

結核予防会複十字病院

結核治療の治療は、国際的には、イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド、エタンブトールの4剤治療を標準とし、肝障害など合併疾患を持つ者についてはそれに応じた薬の選択としている。日本においてピラジナミドを含まない標準治療Bを設定し、高齢者では標準治療Bを設定した根拠は、ピラジナミドを含んだ標準治療を1990年代に起こったトライアルの際に、80歳以上の症例も対象としていたこの研究の初期に、GPT値が1000IU/ml以上となったが、ただちに治療中止して肝機能障害が改善された2例を経験したため、とされている。その後、80歳以上でも以下でも肝障害の頻度に違いがない事が報告され、一方、ピラジナミドを含んだ標準治療では肝障害が重篤で致死的になりうる有害事象として報告されている。結核療法研究協議会は2015年度研究で80歳以上の高齢者に対して、ピラジナミドを含んだ治療と含まない治療を行った比較を行い、肝障害と視神経障害を除く有害事象および治療成績には差がない事、治療成績の治療成功、治療失敗、死亡の比率に違いがないことを報告した。ただし、肝障害がピラジナミドを含んだ治療ではより頻度が増えるが、重篤な肝障害はピラジナミドを含まない治療でも見られており、若年者比して80歳以上でピラジナミドを含まない治療をより優先にすべきメリットがあるとは思われなかった。

ミニシンポジウム 3

抗結核薬の副作用の現状 - 発熱、皮疹、白血球減少について -

座長 近藤 康博
(公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科)
座長 若松謙太郎
(国立病院機構大牟田病院呼吸器科)

不治の病とされた結核は、有効な抗結核薬の出現により治療可能な疾患となり、2014年には本邦における新規登録者は2万人を下回るまでに減少した。抗結核薬は大変有効である一方、多剤併用使用が基本であり、種々の副作用の出現は治療完遂の重要な障害因子である。また、抗結核薬は、結核治療以外にも、非定型抗酸菌症治療にも用いられ、治療期間も長期に及ぶため、副作用の実態を知り、その対処法を理解することは、抗酸菌感染治療を適切に行うためには大変重要である。

抗結核薬の副作用としては、肝機能障害がもっともよく知られ、次いで、特定の薬剤との関連が強い末梢神経障害、視覚障害、第8脳神経障害などは、比較的良く知られ検討されている。一方、発熱、皮疹、白血球減少などについては、現在まで、まとまった検討は限られている。そこで、今回は、従来あまり検討がなされてこなかったこれらの副作用に焦点を絞ったミニシンポジウムが企画された。

国立国際医療研究センター呼吸器内科の古川先生からは、結核の化学療法に伴う白血球減少症および無顆粒球症の臨床的特徴と危険因子について、結核病棟入院1014症例の検討結果をお話しいただく。国立病院機構茨城東病院内科診療部呼吸器内科の二島先生からは、結核227例、肺非結核性抗酸菌症181例を対象に抗結核薬副作用の皮疹、白血球減少についての検討結果をお話しいただく。公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科の山野先生からは、肺結核入院患者405例を対象に、皮疹、白血球減少に発熱を加えた抗結核薬に関する副作用の検討結果についてお話しいただく。3施設からの総計1,827に及ぶ検討結果について、シンポジストならびに会場の皆さんと共に議論し、明日からの診療に役立つようなシンポジウムとしたい。

MS3-1 結核治療中に認められた白血球減少症および無顆粒球症の臨床的特徴と危険因子についての検討

古川 恵太郎^{1, 2)}、森野 英里子¹⁾、高崎 仁¹⁾、石井 聡¹⁾、鈴木 学¹⁾、仲 剛¹⁾、飯倉 元保¹⁾、泉 信有¹⁾、竹田 雄一郎¹⁾、放生 雅章¹⁾、杉山 温人¹⁾

国立国際医療研究センター病院呼吸器内科¹⁾、東海大学医学部内科学系総合内科学²⁾

【緒言】結核治療中に白血球減少症が比較的よくみられる。稀に無顆粒球症に至り、致死的となりうることもある。しかしながら、抗結核薬使用中の白血球減少症についてのまとまった検討は少ない。結核治療中に認められた白血球減少症および無顆粒球症の臨床的特徴および危険因子について検討を行う。

【方法】2006年9月から2012年8月までに国立国際医療研究センター病院の結核病棟で入院加療された結核患者を対象にした後ろ向きコホート研究。診療録より年齢、性別、基礎疾患などの情報を収集した。HIV合併感染患者、抗腫瘍薬など高頻度に血球減少を来す薬剤を併用中の患者、血液系悪性腫瘍を合併している患者は除外した。白血球減少症は白血球数 $3000/\mu\text{L}$ 以下と定義し、さらにGroup1 ($2000/\mu\text{L} < \text{WBC} \leq 3000/\mu\text{L}$)、Group2 ($1000/\mu\text{L} < \text{WBC} \leq 2000/\mu\text{L}$)、Group3 ($\text{WBC} \leq 1000/\mu\text{L}$)、Group4 ($\text{ANC} \leq 500/\mu\text{L}$ ・無顆粒球症)の4段階に細分化した。

【結果】対象患者は計1016例。そのうち白血球減少症を呈した患者は145例で全体の14.3%であった。細かい内訳は、Group1 122例、Group2 23例、Group3 0例、Group4 3例であった。発症時期は、化学療法開始1～2ヶ月以内(中央値40日)に集中しており、多くは軽症で休薬不要であり、治療の継続で1～2ヶ月以内(中央値7日)に改善が得られた。一方で、3例(0.29%)で好中球数が $20/\text{mm}^3$ まで減少し発熱を認めため、G-CSF製剤、抗菌薬が投与された。2例は急激な血球減少であり、1例は亜急性の経過であった。また、血小板減少症や肝機能障害など他の有害事象の合併もあった。白血球減少症を認めた群では、認めなかった群と比較して、治療開始前の白血球数が低い傾向にあった。また、肝硬変罹患も白血球減少症の危険因子として考えられた。

【考察】結核の化学療法に伴う白血球減少症は多くは軽症で経過観察可能である。ただし、急な発熱を認めた場合は、無顆粒球症を鑑別に考慮する。学会では、CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)に基づき、好中球減少の検討も行う予定である。

MS3-2 自験例における抗結核薬副作用の検討

二島 駿一、野中 水、笹谷 悠惟果、重政 理恵、
吉田 和史、矢崎 海、肥田 憲人、兵頭 健太郎、
根本 健司、三浦 由記子、高久 多希朗、大石 修司、
林原 賢治、齋藤 武文

国立病院機構茨城東病院内科診療部呼吸器内科

【対象および方法】2012年3月～2015年6月に当院で抗結核薬による治療導入した結核、肺非結核性抗酸菌症を対象に後方視的に検討した。

【結果】結核は220例中31例がLTBIであり、他189例中160例がHREZ(116例)またはHRE(44例)で治療導入された。HREZでは48例(41%)で皮疹を、34例(29%)で白血球減少を認めた。HREでは14例(31%)で皮疹を、14例(31%)で白血球減少を認めた。皮疹62例中52例は経過観察、抗アレルギー剤、外用ステロイドの治療(対症療法)で軽快し、7例は原因薬剤の中止で、2例は減感作療法で治療継続可能であった。

肺非結核性抗酸菌症180例中、肺MAC症が161例であった。148例がCAM, RFP, EB(+KM)(REC)で治療導入された。そのうち、50例(33%)に皮疹を、60例(40%)に白血球減少を認めた。皮疹50例中、33例は経過観察、対症療法で軽快し、14例は減感作療法で治療継続可能であった。

LTBI38例におけるINH治療で皮疹を3例(9.6%)、白血球減少を2例(6.4%)に認めた①。

皮疹に関して、HRE,HREZ,RECでの頻度は41%、31%、33%であった。皮疹の原因薬剤を特定できた薬剤はEB27例、RFP3例、INH1例、PZA1例であった。60例(53%)で血中好酸球分画の上昇(>5%)を認めた。皮疹と同時に微熱、発熱(>37℃)を24例(21%)認めた。

白血球減少に関して、HRE, HREZで白血球減少を来した48例においてHR減量前より白血球低下し、HR減量後も白血球の低下が遷延したものと、HR減量後に白血球減少を来したものが合わせて36例(75%)であった②。また、REC治療中にRFP減量、中止を行った17例のうち8例に白血球減少を認め、RFP減量、中止により全例で白血球減少が改善した。また、CAM,EBで治療を開始した10例中1例(10%)に白血球減少を認めた③。

白血球減少の重症度(CTCAE ver4)は、G1が51例、G2が52例、G3が5例であった。

【考察】皮疹の原因薬剤としてEBが多く、経過観察、対症療法、減感作療法で多くの症例が対処可能であった。血中好酸球分画の上昇、微熱、発熱の所見も参考になった。

白血球減少は、上記②よりHRが白血球減少の原因薬として疑われ、さらに上記①から、RFPが主な原因と考えられた。上記③もこれを裏付けた。HRE+HREZ,RECでの頻度は23%、35%と解離し、原因としてCAMによるP糖蛋白誘導によりRFPの血中濃度が上昇している可能性が示唆された。重症度はG1,2が多く、治療変更なく継続が可能であった。

MS3-3 抗結核薬に伴う有害事象の検討

山野 泰彦、谷口 博之、近藤 康博、木村 智樹、
片岡 健介、横山 俊樹

公立陶生病院呼吸器アレルギー疾患内科

【背景・目的】抗結核薬の有害事象で、発熱、白血球減少、皮疹は良く知られているが、まとまった報告は少なく、出現頻度、結核加療に与える影響について調査する。

【方法】2011年1月から2015年12月の期間に公立陶生病院で入院し加療を行った結核患者を対象とし入院中の結核薬の有害事象について後方視的に検討した。抗結核薬未投与患者は除外した。有害事象は以下の様に定義した。発熱：38度以上の発熱が3日以上継続、白血球減少：WBC 3000/ μ L以下(CTCAE ver4.0 Grade2以上)、薬疹：皮膚科コンサルトし確定例、疑い例

【結果】対象患者は405名、年齢73 \pm 17歳(mean \pm SD)、男性251例(62%)であった。入院期間中央値は66日(IQR 40-95)で、55例(14%)が入院中に死亡した。

入院期間中の発熱は57例(14%)、66事象認めた(同一理由での発熱は除く)。発熱の理由は薬剤性7例、初期増悪8例、原疾患(病初期からの発熱継続)22例、感染19例、その他10例であった。

薬剤性発熱の7例の被疑薬はRFP2例、INH1例でその他4例は同定困難であった。発熱の中央値は13日(IQR 5-46)であり、皮疹を3例、白血球減少を2例で伴っていた。2例は減感作療法施行するも継続が困難であった。

白血球減少は49例(12%)で認め、重症度はGrade 2(WBC 2000-3000/ μ L)43例、Grade 3(WBC 1000-2000/ μ L)6例で、Grade 4(WBC 1000/ μ L以下)は認めなかった。被疑薬同定可能であった症例はRFPの1例のみで、継続投与困難であった。その他の症例は8/48例(17%)で一時的な休薬を要したものの、最終的に投与継続可能であった。退院時に11/45例(24%)では白血球減少が遷延していた。

薬疹は28例(7%)で認め、被疑薬が特定されたものは6例でINH3例、RFP2例、PZA1例であった。14例は継続投与可能で、14例は一時休薬を行った。7例は減感作療法を行い、そのうち4例は薬剤継続が可能となった。最終的に23/28例(82%)は薬剤継続が可能であった。

【結語】抗結核薬についての有害事象を検討した。発熱、白血球減少、皮疹ともに薬剤の継続投与可能なことが多いが、時には結核薬中止の必要を要することもあり注意が必要である。

〈症例検討セッション〉

1. 抗酸菌検査のピットフォール

座長（北海道医療センター） 網島 優

座長（結核予防会結核研究所） 御手洗 聡

2. 結核診断・治療のピットフォール

座長（福井大学） 伊藤 春海

座長（近畿中央胸部疾患センター） 鈴木 克洋

症例検討セッション 1

抗酸菌検査のピットフォール

座長 網島 優
 (北海道医療センター)
 座長 御手洗 聡
 (結核予防会結核研究所)

抗酸菌検査は比較的安定した検査分野であり、基本的な技術はこの十数年変わっていない。しかしながら、高齢化などに伴う宿主側の病態構造の変化や、結核の減少と非結核性抗酸菌症の増加など、検査を取り巻く環境は変化しており、思いがけないエラーや予期せざる反応・結果などが得られ、現場が困惑することがある。その確率は決して高くはないが、それだけに判断に迷う原因にもなりやすい。

例えば、比較的見かけるのが「臨床検体」と「培養物」間の齟齬である。ある患者の臨床検体について、塗抹検査を行ったところ抗酸菌陽性と判断され、続いて定番通り結核菌群の核酸増幅法検査を行ったところこれも陽性となった。患者は結核と診断され入院となり、治療を開始された。液体培養が数日後に陽性となり、これも核酸増幅法で同定すると、結果は *M. avium-intracellulare* complex (MAC) であった。これは混合感染の一例である。最初の臨床検体では、検体中に含まれる全抗酸菌のうちの結核菌の比率がある程度高かったため、結核菌を標的とする核酸増幅法検査で陽性となったが、培養期間中に混合感染（あるいはただの colonisation?）していた MAC が先に増殖して培養液中で優位となり、相対的にマイナーとなった結核菌群は核酸増幅法で検出されず、MAC のみが検出された、という事例である。臨床検体と培養物は別物であるという一例である。

今回のセミナーではこういった「なに、これ?」という症例を検査毎に集めてみた。それぞれの演者が経験された臨床的?を共有することで、抗酸菌検査の限界や抗酸菌症の関係性をより深く理解して頂きたいと考える。

症例検討セッション 2

結核診断・治療のピットフォール

座長 伊藤 春海
 (福井大学)
 座長 鈴木 克洋
 (近畿中央胸部疾患センター)

結核は産業革命以後都市化の進行とともに爆発的に流行し、衛生環境の整備・経済的発展・化学療法の普及により徐々に減少する。都市化の進行以後の歴史的な流れに、200-300年の地域格差があるため、現在欧米では低蔓延であり、日本では中蔓延であり、アジア・アフリカの発展途上国では高蔓延となっている。このような結核流行の歴史的な流れの背景に、ヒトからヒトへと空気感染する結核の感染様式が深くかかわっている事は言うまでもない。

中蔓延から低蔓延に移行しつつあるわが国での結核診療には、独特の困難さがある。結核の総合的な診断も含めた広い意味での診断技術の陽性的中率は年々減少する。結核の罹患率・有病率が年々減少するのだから、当然の結果である。今から50年前であれば、肺にそれらしい陰影があるだけで、肺結核と診断して問題なかった訳である。現在では、それらしい陰影があっても、他疾患除外のため気管支鏡などで確定診断（結核菌の検出）に努める臨床医が多い。我々の世代から見て診断的に治療に踏み切って良いと思われる症例に、長く確定診断の努力をしたとの報告を地方会で散見する。結核診療の経験不足が背景にあるのは説明不要であろうが、低蔓延に向かいつつあるわが国では仕方のない事である。

当セミナーでは、結核の診断と治療において例外的な症例を呈示し、総論的な概説を加える。結核の見逃しをなくす第一は、臨床医の頭にもしや結核ではと浮かぶことであるので、あえて印象的な症例を呈示する次第である。一般臨床においてこんな事も稀にあるのだと実感していただければ幸いである。時間の都合で、近畿中央胸部疾患センターの症例に限った点をご容赦願いたい。

〈優秀演題発表〉

演題番号：01 ～ 10

	演題番号
優秀演題発表 1	(01 ～ 05)
優秀演題発表 2	(06 ～ 10)

01 GATA2 遺伝子異常を呈した播種性非結核性抗酸菌症の1例

東川 隆一、谷野 功典、二階堂 雄文、福原 敦朗、佐藤 俊、棟方 充

福島県立医科大学附属病院呼吸器内科

症例は35歳、男性。2015年4月頃から発熱と右頸部に弾性軟の腫瘤を自覚するようになった。同年7月に同部位の生検を施行され、抗酸菌培養にて *Mycobacterium avium* が検出された。全身検索のCTで頸部、縦隔、腹腔内リンパ節の腫大、脾腫瘍を認めることから播種性非結核性抗酸菌症と診断し、RPF、EB、CAMによる治療を開始した。治療開始後も半年以上も38度以上の発熱が続き、リンパ節の明らかな縮小もみられず、薬剤の追加、変更するも治療に難渋した。背景疾患の検索を行ったが、入院当初の検索範囲ではHIV感染を含む明らかな免疫不全を認めず、骨髓生検でも血液疾患も指摘できなかった。抗IFN- γ 抗体の存在も疑ったが陰性であった。以上より、この時点では背景疾患を有さない播種性非結核性抗酸菌症として加療していたが、入院時から末梢血でリンパ球、単球が減少していたため、末梢血のフローサイトメトリの解析を行ったところ、NK細胞、B細胞の欠損を認めた。近年、単球減少を認め、*Mycobacterium avium* complex (MAC) をはじめとする細胞内寄生菌に易感染性を示す原発性免疫不全症として MonoMAC 症が報告されており、この疾患の原因遺伝子が GATA2 であることが明らかになっている。本症例においても GATA2 遺伝子を検索した結果、新たな GATA2 のヘテロ遺伝子変異を認めた。GATA2 遺伝子は、血球分化に関わる遺伝子で、遺伝子異常により正常な血球分化が行えず易感染状態になるとされている。本症例では、若年にも関わらず細菌性肺炎、髄膜炎などの疾患に罹患している背景もあり、何らか免疫不全を認めるものと考えていたが入院当初は背景疾患の特定に至らなかった。播種性非結核性抗酸菌症で成人の免疫不全を有さない症例の報告は非常に稀であるが、背景疾患を有しないとされている播種性非結核性抗酸菌症の中には、本症例のような GATA2 遺伝子異常が含まれている可能性があり、播種性非結核性抗酸菌症の背景疾患のひとつとして検討されるべきと考えられる。

02 肺外の迅速発育抗酸菌感染症の臨床的検討

吉田 敦^{1,2)}、鶴澤 豊¹⁾、岡本 友紀²⁾、鈴木 弘倫²⁾、井口 成一¹⁾、奥住 捷子³⁾、菱沼 昭³⁾、菊池 賢¹⁾

東京女子医科大学感染症科¹⁾、獨協医科大学病院臨床検査センター²⁾、獨協医科大学感染制御・臨床検査医学講座³⁾

【背景・目的】迅速発育抗酸菌 (RGM) は呼吸器感染症の他、皮膚軟部組織感染症、術後の創部感染症など様々な感染症を生じる。しかし臨床像が多彩であるがゆえに早期診断に至りにくく、かつ治療に関する知見や経験が蓄積しにくい。さらに標準的治療も確立されていない。我々は肺外の RGM 感染症の診断と治療に寄与することを目的とし、同定と感受性試験を行った症例を総括した。

【対象・方法】2011年以降に27施設から解析依頼のあった RGM 分離例 (46 症例, 54 株) を対象とした。同定は 16S rRNA, *hsp65*, *rpoB* 遺伝子のシーケンスおよび MALDI-TOF で行い、薬剤感受性試験は CLSI M24-A2 に準拠した微量液体希釈法で行った。年齢、性別、感染症診断名、使用抗菌薬、予後について情報を得た。

【結果】診断名は、蜂窩織炎・膿瘍が14例 (30%)、菌血症が12例 (26%)、腹膜透析関連腹膜炎が7例 (15%)、創部および処置部の感染症が5例、耳感染症が4例、デバイス感染症が3例、骨髓炎が1例であった。菌種の内訳は、*M. abscessus* subsp. *massiliense* (*M. massiliense*) 12株、それ以外の *M. abscessus* complex が12株、*M. fortuitum* が9株、*M. chelonae* が5株、*M. mucogenicum* が5株、その他11株であった。*M. massiliense* はクラリスロマイシンに誘導耐性を有さず、免疫低下のない者の皮膚軟部組織感染症であれば予後は良好であった。しかし免疫不全のある菌血症例では3例中2例が死亡していた。一方 *M. abscessus* subsp. *abscessus* は難治で、使用できる抗菌薬がほとんどなく、外科的治療に頼っていた。また *M. mucogenicum* は免疫不全者で水系感染による菌血症を生じていた。アミノグリコシド系は最も感性を示したが、中止に伴い臨床的に悪化した例があった。

【考察および結語】菌種それぞれにおいて生じた感染症には違いがあり、病態から菌種名を推測できた例も多かった。しかしマクロライド耐性は複数の菌種で観察され、かつフルオロキノロンのように先行投与があると耐性であった例もあり、治療薬の選択には感受性試験が必須といえた。特に内服薬について最も効果的な組み合わせは不明であり、併用時の薬剤感受性を簡便に測定できる方法の開発が求められる。

03 大阪市の外国出生結核患者への医療通訳派遣の状況

津田 侑子¹⁾、松本 健二¹⁾、齊藤 和美¹⁾、
芦達 麻衣子¹⁾、竹川 美穂¹⁾、清水 直子¹⁾、
植田 英也¹⁾、小向 潤¹⁾、廣川 秀徹¹⁾、下内 昭²⁾

大阪市保健所¹⁾、大阪市西成区役所²⁾

【目的】今後の外国人結核対策に役立てることを目的に、大阪市の外国出生結核患者への医療通訳派遣の状況について報告する。【方法】2014年1月～2016年7月の大阪市における新登録結核患者のうち、外国出生患者92名を対象とした。対象者の医療通訳派遣状況、出生国、入国後期間、日本語レベル、通訳利用有無別のDOTSタイプ・治療成績について検討した。日本語レベルは、保健師面接により、1問題なし、2日常会話、3全くできない、に分類した。【結果】1) 外国出生患者の背景；男性52名(56.5%)、女性40名(43.5%)、平均年齢41.1±22.8歳で、肺結核76名(82.6%)、肺外結核16名(17.4%)であった。出生国は、中国30名(32.6%)、韓国19名(20.7%)、ベトナム15名(16.3%)、フィリピン10名(10.9%)、その他インドネシア、ネパール等であった。日本語レベルが日常会話以下は56名(60.9%)で、うち入国後5年未満は33名(58.9%)であった。2) 医療通訳派遣状況および治療成績；医療通訳利用は14名(15.2%)で、すべて日本語日常会話レベル以下であった。医療通訳未利用のうち日常会話レベル以下は、53.8%(42/78名)であった。医療通訳利用14名のうち、肺結核は13名、肺外結核が1名であった。肺結核13名の治療成績は、治癒2名(15.4%)、治療完了5名(38.5%)、国内転出1名(7.7%)、国外転出2名(15.4%)、治療中3名(23.1%)で、DOTSタイプ(院内・不可除く11名)は、Aタイプ2名(18.2%)、Bタイプ8名(72.7%)、Cタイプ1名(9.1%)であった。一方、医療通訳未利用の肺結核63名の治療成績は、治癒8名(12.7%)、治療完了23名(36.5%)、死亡4名(6.3%)、国内転出4名(6.3%)、国外転出2名(3.2%)、治療中22名(34.9%)で、DOTSタイプ(院内・不可・不明除く47名)は、Aタイプ11名(23.4%)、Bタイプ28名(59.6%)、Cタイプ7名(14.9%)、未実施1名(2.1%)であった。【考察】医療通訳利用は未だ十分であるといえないが、通訳未利用患者と遜色ない治療成功割合となっていた。医療通訳を利用することで、疾患や治療への理解、信頼関係の構築、適切なDOTS導入が可能となると考えられ、今後もリスクアセスメントを適切に行い、治療成績向上につなげていく必要があると考える。

04 プロテオミクス解析による(多剤耐性)結核症、およびMycobacterium avium complex症感染組織における特異的分子マーカーの探索

瀬戸 真太郎¹⁾、森本 耕三²⁾、吉田 勤³⁾、
土方 美奈子¹⁾、松下 育美¹⁾、白石 裕治³⁾、
倉島 篤行²⁾、慶長 直人¹⁾

結核予防会結核研究所生体防御部¹⁾、結核予防会複十字病院呼吸器内科²⁾、結核予防会複十字病院呼吸器外科³⁾

【背景】近年、プロテオミクス技術の発展に伴い、手術による臓器摘出直後に切除された新鮮検体だけでなく、病理診断に利用されるホルマリ固定パラフィン包埋(FFPE)標本からタンパク質を抽出して、網羅的タンパク質同定を行う技術が開発されている。本研究では、(多剤耐性)結核症や肺Mycobacterium avium complex(MAC)症の新しい治療法やバイオマーカー探索を目指して、FFPE標本を利用したプロテオミクス解析を行い、感染組織で特異的に発現しているタンパク質を同定する。【方法】結核予防会複十字病院において手術切除された(多剤耐性)結核症、および肺MAC症の肺組織FFPE標本を利用する。レーザーマイクロダイセクション(LMD)法によってヘマトキシリン染色を行った病理標本から、肉芽腫組織を切り出した。特に、中心部の乾酪壊死層とその周辺の線維化した細胞層を区別して画分した。切り出した組織部位からタンパク質を抽出して、トリプシン処理を行い、液体クロマトグラフィー質量分析器(LC-MS/MS)で網羅的タンパク質同定を行った。【結果】肺MAC症で手術切除されたFFPE標本のLC-MS/MS解析を行った。乾酪壊死層および周辺の細胞層からそれぞれ約1200タンパク質を同定することができた。ペプチドブリークサーイオン強度を比較することによる非標識定量法によって、それぞれの感染組織に含まれるタンパク質の発現量を比較した。Fibrinogenが乾酪壊死層で細胞層に比べて10倍以上発現していることが明らかになった。以上の結果は、LMD法によって肉芽腫を画分して、それぞれの組織に含まれているタンパク質を同定していることが示唆される。【結論】FFPEのプロテオミクス解析の結果は、肉芽腫に含まれるタンパク質の網羅的同定および発現量比較が可能であることを示唆する。【非会員共同研究者】永田 年(浜松医科大学健康科学講座)、菊池文史(結核予防会複十字病院病理診断部)、石川雄一(がん研究会がん研究所病理部)

05 超音波を用いたMALDI-TOF MSの迅速な抗酸菌前処理法の検討

新妻 一直¹⁾、小柴 静子²⁾、斎藤 美和子¹⁾、
鈴木 朋子¹⁾、御手洗 聡³⁾、鹿住 祐子³⁾

福島県立医科大学会津医療センター感染症・呼吸器内科¹⁾、福島県立南会津病院検査科²⁾、結核予防会結核研究所抗酸菌部³⁾

【目的】日本国内では、抗酸菌の同定においてMALDI-TOF MSによる簡便かつ正確な同定方法が求められているが、その前処理は大変時間と労力を要する。我々は、抗酸菌同定における前処理工程において、Covaris社の超音波破碎装置を使用した新しいタンパク質抽出方法を、現行の前処理方法と比較しその有用性を確認したので報告する。【対象と方法】抗酸菌は、全て従来法にて確定した結核予防研究所（固形培地）と当施設（液体培地）からの臨床分離4菌種：MTC 50株、MAV 57株、MIN 55株、*M. kansasii* 12株を用いた。前処理としては、現行の方法（ルーチン）及び超音波破碎装置を用いた方法で抗酸菌不活化のための加熱処理（95℃ 30分）と非加熱処理の3群で行い、分析し、MSの波形、Peakの強度、Score Value（SV）の相違を比較し検討した。【結果】加熱群、非加熱群、ルーチン群の3群とも全ての株で同定一致がみられた。SV2.0以上の菌種レベルの検出頻度で見ると、加熱群では固形、液体培地に分けてみるとMTCで93.3%、95%、MAVで92.6%、66.7%、MINで28%、86.7%であった。非加熱群では固形、液体培地で見るとMTCで90%、80%、MAVで66.7%、66.7%、MINで56%、90%であった。ルーチン群では同様に培地別で見るとMTCで96.7%、100%、MAVで88.9%、86.7%、MINで84%、90%であった。*M. kansasii*は固形培地のみで3群とも70%以上であった。3群の比較で検出頻度の低い超音波加熱群・非加熱群固形培地のMINはSV1.9台が12/18株、7/11株、非加熱群固形培地のMAVでSV1.9台が8/9株みられたが、MSの波形、Peakのintens.も同様であった。また、非加熱群10株の菌不活化については、1分間照射後pelletの液体培養6週後でも発育は認められなかった。【考察】超音波による前処理法は非加熱で6分以内に同定と迅速に処理ができ、かつ安全に操作が可能であるため、今後の臨床の場への応用が期待される。

06 医療従事者を対象としたELISPOT法によるインターフェロング遊離試験スクリーニング検査の傾向と課題

大石 貴幸

大崎市民病院感染管理部

【目的】当院では職員健康診断時に結核スクリーニング検査として、ELISPOT法（T-SPOT）によるインターフェロング遊離試験（IGRA）を実施した。結果からT-SPOTの傾向と課題を検討した。

【方法】2015年5月～8月に当院職員に実施したT-SPOTを対象とした。T-SPOTは添付文書に従った方法で、院内において採血し、外部委託検査機関が回収後、同社で専用試薬であるT-Cell Xtend[®]を添加して、32時間以内に検査された。

【結果】期間中に1,359名が受検し、T-SPOT陽性は10（0.7%）、陰性1,341（98.7%）、判定保留5（0.4%）、判定不可3（0.2%）であった。陽性者の半数は過去の接触者調査等において、既にIGRA陽性と判明していたか、結核感染者との接触歴があった。

【考察】本調査のT-SPOT陽性率は0.7%と、海外からの報告やELISA法によるIGRA（QFT）陽性率とは乖離があったが、T-SPOT陽性者の多くは既IGRA陽性者か接触歴保有者であり、特異度は高い傾向にあると推測された。感度は当院でのQFT検査歴から、QFT陽性24名中、15名がT-SPOT陰性、陽性1名、判定保留と判定不可が各1名、T-SPOT未検が6名であり、QFTを基本とした場合、T-SPOTの方が低感度の傾向にあることが示唆された。T-SPOTの低感度傾向の要因としては、測定までの時間や温度管理の不徹底などが推測されるが、明確な原因を検証した報告はない。今後、感度低下傾向の原因を検討する研究がなされることを期待したい。

【結論】結核感染のスクリーニング検査としてのT-SPOTは、低感度傾向を示すことを理解したうえで使用されるべきであり、スクリーニングに重点を置くのであれば、T-SPOTよりもQFTの選択を考慮しなければならず、今後の検討が必要である。

07 抗結核薬に対する急速減感作療法

名越 咲、大島 信治、川島 正裕、松木 明、
佐藤 俊、比嘉 克行、宮川 和子、上井 康寛、
扇谷 昌宏、井上 恵理、日下 圭、成木 治、
島田 昌裕、鈴木 淳、鈴木 純子、山根 章、
永井 英明、大田 健

国立病院機構東京病院呼吸器センター

【背景】結核の治療において、抗結核薬に対する薬剤アレルギーは大きな障害となる。本邦では減感作療法として25mg/日から開始し3日ごとに増量する方法が行われてきた。成功率も75～92%と高く、広く行われている手法ではあるが、少なくとも2週間前後の期間を要し、その間慎重な経過観察が必要となる。近年、4日間前後で目標量まで到達する急速減感作療法の有効性が検討されつつある。

【方法】当院で2015年10月から2016年8月に急速減感作療法を施行した症例について検討した。対象は皮疹、発熱、肝障害など薬剤アレルギーにより抗結核薬が内服困難となった患者とし、代替薬がない、もしくは代替薬と比較して被偽薬の有効性が明らかに高いと判断された症例のみに行った。初日は0.1mgなどごく少量の摂取から開始、15分間隔で内服量を漸増し、1日の間に合計でほぼ目標量に到達できるよう調整した。その後3日間は目標量を1日2回に分けて内服、その後は通常の1日1回内服を行った。

【結果】11名に対し、のべ22回施行した。1名に対して複数回行われている症例は、複数の選択肢の中から被疑薬をしぼりきれず、複数の薬剤に対して急速減感作療法を行ったものが多い。1症例のみ、RFPで皮疹が再発し、改善を待って再度の急速減感作を行った。対象となる薬剤はINHが9例、RFPが9例、PZAが1例、EBが2例、LVFXが1例であった。急速減感作の理由となった副作用は、皮疹が11例、肝障害が8例、発熱が2例、腎障害が3例であった。前投薬としては、ほぼ全例で抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬を使用し、特に薬剤による副作用が強かった症例に関してはステロイドが導入されているものもあった。急速減感作療法後、副作用が再発した症例はRFPの1名、2回のみであり、その他は成功しており高い成功率が期待できる。

以前当院では通常の25mgからの減感作療法では失敗してしまう症例に対し、1mgから開始する減感作療法を試みたことがあるがINHで成功率80%、RFPで67%であった。

【結論】急速減感作療法が治療期間短縮につながる可能性も示唆される。今後さらに症例を増やし、有効性、傾向についての比較検討をする。

08 非結核性抗酸菌症 (NTM) に対する肺切除術症例の検討

薄井 真悟¹⁾、南 優子^{1,2)}、島内 正起¹⁾、
二島 駿一³⁾、兵頭 健太郎³⁾、根本 健司³⁾、
三浦 由記子³⁾、高久 多希朗³⁾、大石 修司³⁾、
林原 賢治³⁾、齋藤 武文³⁾

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外科¹⁾、国立病院機構茨城東病院胸部疾患・療育医療センター病理診断科²⁾、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³⁾

【背景】非結核性抗酸菌症 (NTM) に対する肺切除は、2009年4月日本結核病学会「肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針」において、術式・手術時期・術後化学療法等に対する考え方が示されているが、実診療における判断は難渋することがある。また、未診断肺腫瘍として切除されNTMと診断される症例も多く経験するが、補助療法に対する一定の見解はない。【目的】NTM症例に対する適正な手術療法の実施に向け、治療目的のNTM手術例と、未診断腫瘍として切除されたNTM感染症例を比較検討し、各々の特徴を明らかにする。【対象・方法】2004～2015年に当院で実施した抗酸菌感染症手術58例中、NTMに対する肺切除は30例、内、アスペルギルス・肺癌合併例を除く21例を対象とした。治療目的の切除例をA群、未診断腫瘍として切除されたNTM感染症 (偶発) 例をB群とした。A群は術前化学療法、AB両群で起因菌、術式、合併症、術後化学療法、無再発期間等について検討した。【結果】A群7例 (男2人、女5人)、平均年齢59.4 (41-70) 歳、B群14例 (男8人、女7人)、平均年齢56.6 (21-75) 歳。A群は全例術前化学療法実施 (CRE中心、期間平均54.3 (5-180) か月)。起因菌は、A群 avium6.intracellulare1例、B群 avium11.int racellulare2.scrofuloceleum1例。術式は、A群が全例解剖学的 (全・葉・区域) 切除実施、B群は1例の葉切除、他13例は部分切除が行われた。合併症は、A群で術中出血1例、膿胸1例、術後5日以上肺ろう1例、気管支断端出血に伴う喀血1例を認めたが、B群は認めなかった。術後化学療法は、A群で1例を除き術前と同一レジメンを実施、平均期間28.3 (6-96) か月、B群は5例に実施された。両群の術後平均観察期間は51.0 (1-118) か月で、現在全例非排菌生存している。【結語】治療を目的とした手術例、偶発例いずれも良好な経過を得ているが、治療例での合併症頻度は高く術中の工夫が必要と考えられた。また、偶発例の術後補助療法は症例間で一定の方針が得られていなかった。部分切除実施症例は解剖学的に不十分な切除の可能性があり、治療指針などを考慮した補助療法の検討が必要と考えられた。

09 ナショナルデータベースを用いた非結核性抗酸菌症の疫学研究

泉 清彦^{1,2)}、森本 耕三³⁾、内村 和広¹⁾、
長谷川 直樹⁴⁾、吉山 崇⁵⁾、南宮 湖⁴⁾、星野 仁彦⁶⁾、
倉島 篤行⁵⁾、御手洗 聡⁷⁾

結核予防会結核研究所臨床疫学部¹⁾、長崎大学大学院
医歯薬学総合研究科²⁾、結核予防会複十字病院呼吸器
センター³⁾、慶應義塾大学医学部⁴⁾、結核予防会複十
字病院⁵⁾、国立感染症研究所ハンセン病研究センター⁶⁾、
結核予防会結核予防会結核研究所抗酸菌部⁷⁾

【背景】

近年、非結核性抗酸菌 (NTM) 症患者が世界的に増加している。我が国においても全国アンケート調査や抗酸菌データ分析により罹患率・有病率の増加が示唆されている。一方で、網羅的な全国の患者情報を用いた罹患率・有病率の把握、更に性年齢・合併症などの患者背景及び地域的な偏りなどを含めた情報は充分ではない。国は、レセプト情報・特定健診等情報データベース (ナショナルデータベース) を公開している。これを用いることで網羅的な NTM 症の疫学調査を実施することが可能である。

【目的】

ナショナルデータベースを用いて、平成 22～26 年に NTM 症の病名が登録された患者情報や医療機関情報等を調査し、罹患率・有病率及び、地域差等を明確化する。

【方法】

平成 21 年 9 月 1 日から平成 26 年 12 月 31 日の間に、ナショナルデータベースにおいて収集された全国のレセプト情報のうち、NTM 症に関連する傷病名を持つ全ての医科レセプト、調剤レセプト及び Diagnosis Procedure Combination (DPC) レセプトを抽出した。抽出されたレセプト情報を、一個人を識別する変数により、患者ごとに解析に必要な情報を集計し、分析用データベースを構築した。これにより、罹患率及び有病率を算出すると共に、患者背景要因及び地域差に関して検討した。

【結果】

対象期間中に抽出されたレセプトは、医科レセプト 92,935,899 件、調剤レセプト 6,005,297 件、及び DPC レセプト 7,934,191 件であった。詳細は現在解析中である。

【考察】

本研究は、本邦で初めてのナショナルデータベースを用いた NTM 症疫学調査である。これまで実態の把握が困難であった NTM 症を、国民ベースの大規模データを用いて網羅的に調査することの意義は大きい。

謝辞：本研究の一部は国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の実用化研究事業によって行われた。

会員外共同研究者：阿戸学 (国立感染症研究所)

10 肺結核後遺症をはじめとする 2 型慢性呼吸不全患者において、経皮炭酸ガス分圧モニターを用いた夜間睡眠時の酸素流量を検討する

角 謙介、坪井 知正、佐藤 敦夫、荻原 雄一、
酒井 茂樹、橘 洋正、小栗 晋、水口 正義、
田畑 寿子

NHO 南京都病院呼吸器科

【目的】肺結核後遺症をはじめとする 2 型慢性呼吸不全患者において、酸素流量の決定は重要な問題である。低すぎれば低酸素血症のリスクがあるが、高すぎても換気ドライブの抑制による高二酸化炭素血症のリスクがある。これは非侵襲的換気療法 (NPPV) を施行していても 100%安全とまでは言いきれない。近年、経皮炭酸ガス分圧 (PtcCO₂) を測定することで PaCO₂ を推定する測定装置が開発され臨床現場でも用いられつつある。これにより睡眠中の PtcCO₂ をモニターして夜間の高二酸化炭素の程度を把握できるようになった。我々は同一患者で様々な酸素流量において PtcCO₂ を測定し、夜間酸素流量決定における重要な情報として活用している。

【方法】肺結核後遺症をはじめとする 2 型慢性呼吸不全で在宅酸素療法 (LTOT)・非侵襲的陽圧換気療法 (NPPV) が処方されている患者群が対象。各患者夜間酸素流量を複数回設定し、それぞれ夜間 PtcCO₂ を測定した。

【成績】症例によって傾向は様々であった。症例 1 では夜間酸素流量を 0L → 1L → 2L とすると、夜間平均 PtcCO₂ も 63.5 → 66.1 → 69.2mmHg と上がっていった。しかし症例 2 では夜間酸素流量を 0.5L → 1.5L とすると、夜間平均 PtcCO₂ は 70.0 → 63.3mmHg と逆に下がった。症例 3 では夜間酸素流量を 3L → 7L としても、夜間平均 PtcCO₂ が 42.9 → 42.3mmHg とあまり変化は見られなかった。

【結論】夜間酸素流量と夜間平均 PtcCO₂ の関係は患者によりかなり異なっている。今後さらなる症例の蓄積や患者背景毎の検討をしていく必要がある。