

〈プレコングレスセミナー〉

- PS1 米国における結核対策の方向性
..... (Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Washington, USA) 成田 昌弘

〈スポンサードセミナー〉

- SS1 新規抗結核薬デラマニド (NHO 近畿中央胸部疾患センター) 露口 一成
SS2 熊本県南地域における TB-LAMP の普及効果と熊本地震の被災報告
..... (国立病院機構熊本南病院呼吸器内科) 山中 徹
SS3 がん化学療法における制吐療法の実践～あなたならどうしますか？～
..... (帝京大学医学部内科学講座腫瘍内科) 関 順彦
SS4 生物学的製剤投与時の併発感染症をいかにコントロールするか～抗酸菌感染症を中心に～
..... (東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発寄附研究部門) 渡辺 彰
SS5 喘息診療における呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) の活用法
..... (国立病院機構水戸医療センター呼吸器科) 遠藤 健夫
SS6 キャピリア[®]MAC 抗体 ELISA を用いた肺 MAC 症診療の実際
..... (国立病院機構刀根山病院呼吸器内科) 北田 清悟

〈ランチョンセミナー〉

- LS1 肺 MAC 症診療における患者さんへの説明—Q&A 冊子の作成と活用—
..... (国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科) 小川 賢二
LS2 特発性肺線維症：薬物治療のパラダイムシフトと包括的治療
..... (公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科) 谷口 博之
LS3 多様化する喘息治療における吸入薬の使い分けを考える (NTT 東日本関東病院呼吸器センター) 放生 雅章
LS4 ICS/LABA 配合剤 (pMDI) における最新臨床データ解析と抗炎症作用の分子生物学的メカニズム
..... (横浜市立大学大学院医学研究科呼吸器病学) 新海 正晴
LS5 石綿ばく露による良性胸膜病変の臨床 — 良性石綿胸水からびまん性胸膜肥厚へ—
..... (岡山労災病院) 岸本 卓巳
LS6 多剤耐性結核の早期診断、適切な病院感染管理を見据えた新規結核診断法の臨床応用
..... (国立国際医療研究センター呼吸器内科・国際感染症センター) 高崎 仁
LS7-1 慢性呼吸不全の予後～「呼吸ケアチームの関わり」～ (国立病院機構刀根山病院) 前倉 亮治
LS7-2 慢性呼吸不全における NPPV (国立病院機構南京都病院) 坪井 知正
LS8 EGFR 遺伝子変異を有さない進行非小細胞肺癌の治療戦略と今後の方向性
..... (群馬大学附属病院呼吸器・アレルギー内科) 解良 恭一
LS9-1 LVFX の結核に対する臨床成績 (結核予防会複十字病院結核センター) 吉山 崇
LS9-2 結核治療における LVFX の位置づけ—日本におけるこれまでの経緯とこれからの課題—
..... (国立病院機構東広島医療センター呼吸器内科) 重藤えり子
LS10 進行非小細胞肺癌治療に関するトピックス —アリムタ・サイラムザの位置付け—
..... (国立がん研究センター東病院呼吸器内科) 仁保 誠治
LS11 結核を診療する医療者として、知っておきたい HIV の知識～ HIV 感染症の最新情報 2017 ～
..... (都立駒込病院感染症科) 今村 顕史
LS12 BCG ワクチンの今日的考察 (結核予防会結核研究所抗酸菌部) 御手洗 聡
LS13 慢性進行性肺アスペルギルス症 (CPPA) の治療 .. (大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学) 掛屋 弘

＜モーニングセミナー＞

- MRS1 肺真菌症の画像診断とその病態病理について……（日本赤十字社医療センター感染症科／感染対策室）安藤 常浩
MRS2 免疫不全症例の LTBI 診療と IGRA の有用性
……………（横浜市立大学附属市民総合医療センター呼吸器病センター内科）小林 信明

＜イブニングセミナー＞

- ES1 One Health, AMR 時代に求められる感染症診断法一次世代検査法は感染症診療を変えるか？—
……………（東邦大学医学部微生物・感染症学講座）館田 一博
ES2 結核の感染対策について—微生物検査の立場から—
……………（東京医療保健大学大学院医療保健学研究科）小栗 豊子
ES3 抗酸菌症の早期診断における検査精度の重要性
……………（結核予防会複十字病院呼吸器センター呼吸器内科）佐々木結花
ES4 真菌感染症治療の最近の話題 抗真菌薬耐性真菌の出現から Antifungal Stewardship の考え方まで
……………（昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門）二木 芳人
ES5 抗酸菌検査法の最近の話題……………（NHO 近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター）吉田志緒美
ES6-1 気管支動脈塞栓術～最先端の治療戦略～……………（岸和田盈進会病院）石川 秀雄
ES6-2 感染性空洞性疾患における喀血の病理
……………（国立病院機構東京病院臨床検査センター）○蛇澤 晶, 木谷 匡志, 仲村 泰彦
ES6-3 難治性喀血に対する IVR (Interventional Radiology) の最新技術 update : 塞栓物質の組み合わせ
……………（東海大学医学部医学科専門診療学系画像診断学 / 東海大学医学部附属八王子病院画像診断科）○長谷部光泉
松本 知博, 嶺 貴彦, 林 敏彦
須田 慧, 富田 康介, 橋田 和靖
遠藤じゅん
（国立病院機構東京病院呼吸器センター）川島 正裕, 益田 公彦
ES7 進行肺癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の位置づけ
……………（国立がん研究センター先端医療開発センターゲノム TR 分野）松本 慎吾

＜コーヒープレイクセミナー＞

- CS1 結核接触者健康診断における IGRA の性能—高感染率集団事例と近畿保健所データ分析—
……………（奈良県中和保健所）山田 全啓
CS2 COPD: 増悪の抑制に向けた新たな展開
……………（山口大学大学院医学系研究科呼吸器・感染症内科学講座）松永 和人

PS1

米国における結核対策の方向性

成田 昌弘

(Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Washington, USA)

米国では、1980年代後半に始まり1992年にピークに達した結核の再興に対応すべく、CDC（米国疾病予防管理センター）の指導の下、結核患者の治療の徹底管理、および、その接触者のスクリーニングと予防治療に、財政的、人的資源を集中するようになった。同時に、臨床研究・疫学研究および、地域ごとで中核となるトレーニング・コンサルテーションセンターを促進した。移民、難民の入国前スクリーニングの改善もあり、結核患者数は、毎年減少するようになった。一方で、2000年に、CDCより刊行されたLTBIガイドラインで、INHの「化学予防」から「LTBI治療」へ概念が導入されたものの、実質的にはLTBI (latent TB infection: 無症状結核菌保有者) の治療は進まず、ここ数年、結核患者数の減少の速度が鈍化してきた。Interferon Gamma Release Assays (IGRA) の開発・

普及、LTBI治療の新しい選択肢であるINHとリファンペンティン（週1回、12週間投与）の推進、そして、ObamaCareで低所得層の健康保険加入の増加を契機とし、CDCは、新たに、結核撲滅（人口100万人に結核患者1人以下）を目標に、全米で約1100万人いると推計されるLTBI (latent TB infection: 無症状結核菌保有者) のスクリーニングと、治療の加速を目指している。このためには、地域の家庭医、プライマリケア医の関与が不可欠であり、地域の保健局の役割を広めることが重要である。今後の課題は、患者数の減少に伴う、結核に対しての一般的な認識度の低下、政府の結核対策への財政配分の減少、結核専門医の数の減少、および一般医師、医療従事者の結核に関する経験・知識の低下などが挙げられる。

SS1

新規抗結核薬デラマニド

露口 一成
(NHO 近畿中央胸部疾患センター)

イソニアジド (INH) とリファンピシン (RFP) は結核治療においてきわめて重要な薬剤であり、この2剤が耐性である多剤耐性結核 (MDRTB) では予後は不良となる。世界保健機構 (WHO) によれば2014年には全世界で48万人がMDRTBを発症し19万人が死亡したとされている。1970年代のRFP以来、フルオロキノロン剤の結核への使用を除いては、新たな抗結核薬は発見されておらず、MDRTBにも有効な薬剤の登場が待望されていた。近年になりようやくいくつかの薬剤の開発研究が進むに至り、その一つがデラマニドである。

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、結核菌の細胞壁を構成するミコール酸の合成を阻害すること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り、交叉耐性は有さない。多剤耐性結核患者を対象としたRCTでは、既存薬を組み合わせた治療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の結果が得られている。また、このスタディに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有意に高かった。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るに至った。

結核治療の原則は多剤併用化学療法であり、単剤で薬剤を追加すれば容易に耐性を誘導させてしまう。そのため、デラマニドの使用にあたっては適格性確認システムを導入し、症例ごとに適切な併用薬が確保できているかどうかを審査した上で投与の可否を決定するようにした。また、日本結核病学会は「デラマニドの使用について」との指針を発表し、適切な使用方法についての勧告を行った。承認以来、2016年7月までに83名の患者が登録され63名が適正と判定されデラマニドの投与が行われたが、現在のところ明らかな治療失敗例は報告されていない。

今後、ベダキリンを初めとしてさらにいくつかの新規抗結核薬の登場が予想される。通常のMDRTBのみならず、従来の薬剤がすべて耐性の結核に対しても、複数の新規薬剤併用による治癒が期待できる可能性がある。新規抗結核薬の使用にあたっては、これまでの開発の努力を無にしてしまわぬよう、厳格なコントロールのもとに使用していくことが必要である。

SS2

熊本県南地域における TB-LAMP の普及効果と熊本地震の被災報告

山中 徹

(国立病院機構熊本南病院呼吸器内科)

全国各地で結核病床を持つ医療機関の減少は進んでおり、熊本県も例外ではない。2016年11月現在で県内にモデル病床を含めた結核病床を有するのは計6施設あるが、中でも当熊本南病院は熊本県における結核診療の最終拠点として位置付けられている。熊本市より約25km南に位置していることから、特に熊本県南部全域での結核患者を受け入れており、時には県境を越えた医療機関からの症例を受け入れることもある。

平成19年3月31日の結核予防法廃止＝感染症法改正以前も喀痰抗酸菌塗抹陽性で肺結核を疑われ、紹介元医療機関での菌同定検査結果判明までの管理が困難なため診断未確定のまま当院結核病棟に紹介入院となった症例はしばしばみられていた。菌同定検査としての従来のPCR法は施設内で行うにしても結果判明まで数時間かかり、ランニングコストや手技の煩雑さ等からも検体提出当日に結果を得ることは実際には困難で、当院においても結果判明まで数日を要している。紹介元医療機関の多くはPCR検査を外注しており、やはり検体提出から結果判明および報告まで数日かかるため、いずれにしても菌同定により肺結核でなく肺非結核性抗酸菌症の診断に至るまでは結核病棟に入院継続となっていた。感染症法改正後は喀痰抗酸菌塗抹陽性であれば公費負担での結核病床への入院勧告が認められる様になり、最終的には結核症でなかったとしても菌同定検査の結果判明まで医療費は公費負担となっているが、移動に際しての負担も含め本来は不必要な入院であり、また結核病床入院中の結核感染も危惧される。

PURE法およびTB-LAMP法は2000年に栄研化学により研究・開発された新しい遺伝子増幅法であるLAMP (Loop-mediated isothermal amplification) 法と、シンプルで迅速な核酸抽出キットであるPURE (Procedure for Ultra Rapid Extraction) 法とを併用

して結核菌群遺伝子を検出するもので、2011年10月1日を以て保険適応された。手技が簡便で複雑な機器を使用しないため小規模な医療機関でも導入可能で、また短時間で核酸を増幅でき、結果として検体処理開始から1時間で結果が得られるため、一般外来診療や救急外来等救急外来等の緊急性、迅速性を求められる場面でも有用と考えられた。そのため、保険適応以後に熊本県内の各二次医療圏における中核病院にTB-LAMP法を紹介し、数年の内には各医療機関で導入された。その結果、当然ではあるが喀痰抗酸菌塗抹陽性かつ診断未確定で紹介転院となる症例は減少している。当院でも2012年10月より導入し、結核診断に用いているが、当院受診例はもちろん近隣の医療機関から結核疑い症例の紹介に際して先に喀痰のみ送付頂き、当院でのTB-LAMP法の結果を以て転院の適否を判断することも行っている。本講演では当地におけるTB-LAMP法普及の経緯と導入による効果、さらに当院における運用方法を紹介する。新しい遺伝子増幅検査導入あるいは機器更新を考慮されるにあたり、参考にして頂けたら幸いである。

また、2016年4月14日の前震に始まる熊本地震ではまさに熊本県南地域が被災地となり、当院を含めた各医療機関は多大なダメージを受けた。結核病床を持つ医療機関の一つは病棟閉鎖となるなど、地域の結核医療体制も影響を受けている。震災発生時の救急病院での対応状況については数多く報道されているが、いわゆる結核専門病院の被災についての情報は少ない。さらには今後、当地域の結核罹患率へ影響を及ぼすことも予想される。今回の震災は阪神・淡路大震災や東日本大震災とは異なったタイプの震災であり、これまでの経過と現状を提示することは結核医療に携わる皆様の参考になるものと考えられる。全国の皆様から頂いたご支援への御礼として、御紹介申し上げたい。

SS3

がん化学療法における制吐療法の実践～あなたならどうしますか？～

関 順彦

(帝京大学医学部内科学講座腫瘍内科)

2010年に発刊された「制吐療法適正使用ガイドライン」が2015年に全面改定された。

この改定に先駆け実地臨床における2010年版「制吐療法適正使用ガイドライン」の認知度や影響力を評価するため国内癌関連5学会の会員(医療従事者)を対象にweb上でアンケート調査が行われた。2012年6月1日～8月31日までに回答した1,529名のうち2010年版を認知していたのは85.5%、ガイドラインに沿って診療を実施していたには51.0%、参考程度に利用していたのは42.6%、ガイドラインにより診療が変わったのは78.3%であり、認知度、影響力ともに大きかったことが示された。

2010年版発行後の実地医療における化学療法誘発性悪心・嘔吐(CINV)の管理状況を、高度催吐性化学療法(HEC)、中等度催吐性化学療法(MEC)を施行した前向き観察研究結果、HEC/MEC施行患者の約80～90%でガイドライン推奨の制吐療法が実施されており、いずれにおいても催吐は急性、遅発性ともによく管理されていた。しかし、悪心は急性、遅発性と

もに発現率が40～60%と高く、推奨治療では不十分な可能性が示唆された。また、日本CINV研究会による前向きの観察研究では、本ガイドラインによって推奨された「がん化学療法に伴う悪心嘔吐(CINV)に対するマネジメント」が急速かつ広範囲に浸透していることが明らかとなったものの、遅発期の悪心の残存や中等度催吐性がん化学療法における一部レジメンでは、依然として高い頻度で悪心・嘔吐が発現していることが課題となっている。

2016年、国際がんサポーターシップ学会(MACCC)年次学術集会において「MASCC/欧州臨床腫瘍学会(ESMO)制吐療法ガイドライン2016」の概要が発表された。今後のステップとして患者さんの背景やリスク因子に応じた制吐療法を考慮する時期であり、「制吐療法適正使用ガイドライン」2015年版、MASCC/ESMO制吐療法ガイドライン2016年版が発表されたことを踏まえ、これまで蓄積されてきた制吐療法におけるデータを基に、今後の制吐療法が目指す方向性について考察する。

SS4

生物学的製剤投与時の併発感染症をいかにコントロールするか
～抗酸菌感染症を中心に～

渡辺 彰

(東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発寄附研究部門)

生物学的製剤が世界の医薬品に占めるシェアは極めて大きく、2015年にはシェア上位の10薬剤中7つを占めている。わが国でも、関節リウマチ（以下、RA）や炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎）、乾癬、ベーチェット病、川崎病その他の免疫性炎症性疾患への使用が増え、その治療成績は飛躍的に向上している。演者自身も、先週までは車いすで通院していたRA患者が生物学的製剤投与の数日後からは歩いて通院するなどの目覚ましい効果を見ているが、一方で、その大きな免疫抑制効果に伴って種々の併発感染症が増加している。また、併発感染症の中には、従来からの感染症対策では対応しきれない特異的な臨床経過も一部に見られることも知る必要がある。

生物学的製剤とは、化学合成された化合物に対する対語であり、ヒトなどの生物由来の材料（多くは免疫グロブリンまたはその遺伝子）を用いて生物工学の手法により作られる製剤である。RAなどの免疫性炎症性疾患の病態解明が進み、炎症の成立と維持に重要な役割を果たすサイトカインや分子が同定されて以降、それらを標的にその作用を阻害する薬剤として多数実用化されたものである。

わが国に生物学的製剤が導入されてから15年になり、免疫性炎症性疾患の治療薬としては2016年秋の時点で10剤以上が上市されている。その効果は目覚ましく、RAにおいては、RA発症早期からの生物学的製剤の投与によりほぼ寛解を得て、その投与が不必要になる（＝「バイオフィリー」）患者もみられるほどであるが、一方で種々の感染症が併発している。注意すべきは結核と非結核性抗酸菌症（以下、NTM症）、ニューモシスチス肺炎（以下、PCP）、細菌性肺炎などであるが、わが国では過去の結核の高蔓延を背景に高齢患者での結核併発が多く見られ、また、結核を抜いて中高年層で増加中のNTM症では、診断と治療の困難性・不確実性もあって対応に苦慮することが多い。

生物学的製剤投与時の結核併発は、クローン病で少なく、RAで多い。RAの好発年齢層がクローン病より高齢側にあり、過去の結核高蔓延の影響がRA患者に多いためである。すなわち、過去の結核既感染に伴う潜在性結核が高齢者に多く存在することを踏まえ、バイオ製剤投与前の結核スクリーニングと、陽性者へ

の抗結核薬の予防投与を行うことが極めて有意義である。実際、インフリキシマブのRAにおけるわが国の市販後調査の経過中に、上記の方針を主治医に提示して介入したところ、介入後には結核併発例が激減している。

一方、NTM症では日本リウマチ学会が、NTM症を併発しているRA患者へのTNF- α 阻害薬の投与を禁忌とする指針を示していた。これに対し、2014年2月に発刊した日本呼吸器学会の「生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き」では、患者の予後やQOLを考慮し、一定の条件下ではTNF- α 阻害薬の投与を行うてよい例があると提案し、その条件を示した。これは、内外の報告を精査し、RA患者中の結核・気管支拡張型で一般・栄養状態良好な*M. avium* complex症では、生物学的製剤投与後の死亡例が見られないことやわが国における経験から提案したものである。これを受けて日本リウマチ学会も同年6月、指針を改定するに至った。

抗酸菌症以外では、急速に発症して重症化するPCPへの対応が重要である。生物学的製剤を投与されているわが国のRA患者の長期観察から、PCP発症のリスク因子は高齢・慢性呼吸器疾患保有・プレドニソロン換算で6mg/日以上ステロイド薬投与、の3つであることが判明しており、そうした患者へは細心の注意で生物学的製剤の投与を行うとともにST合剤などの予防投与で対応すべきである。ST合剤の予防投与に関しては、初期の1週間だけ行い、患者周囲にPCPが発生したらその都度、同様の予防投与を行うことで良い成績を得ているという報告もあり、今後の検討課題である。

細菌性肺炎では肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの接種が重要であるが、さらにB型肝炎ワクチンと破傷風・ジフテリアワクチンを含めたSystemic vaccine programの導入で併発感染症を有意に抑えたという海外からの報告もあり、今後はさらに予防対策を綿密に行うべきと思われる。

講演では、生物学的製剤投与で増えている結核とNTM症を中心に、その発症機序と診断・治療、予防について述べたい。

SS5

喘息診療における呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) の活用法

遠藤 健夫

(国立病院機構水戸医療センター呼吸器科)

1994年にKharitonovらにより健常者に比較し喘息患者で呼気一酸化窒素濃度 (fractional exhaled nitric oxide: FeNO) が増加していることが報告され

た。以後、FeNOは好酸球性気道炎症を反映するバイオマーカーとして注目され、2013年にFeNO測定機器であるNIOX MINO[®]が初めて保険適応となり実地臨床に導入された。

呼気中のNOは主に気道上皮細胞により産生され健常者でも微量ではあるが検出される。NOはL-アルギニンを基質としてNO合成酵素 (NOS) によってL-シトルリンに転換される時に産生される。NOSには3種類のアイソフォームが存在するが、気管支喘息ではTH₂サイトカインであるIL-4とIL-13の作用により気道上皮細胞において誘導型NOS (iNOS) の発現が亢進し、大量のNOが産生されるため呼気中のNOが高濃度で検出される。

FeNO値は、呼気流速、呼出時の肺気量位、上気道由来のNO混入などの要因によって影響を受けるため測定条件を一定にする必要がある。2005年にATS/ERSにより標準測定法が提示され、本邦においてもこれに準拠している。すなわち、①呼出流速を50ml/秒に保つ、②全肺気量位から呼出する、③呼出時の口腔内圧を5~20cmH₂Oに維持する (軟口蓋を閉鎖して鼻腔由来のNO混入を防ぐため)、④呼出初期のピーク相ではなくプラトー相を下気道由来のFeNO値として採用する。なお、測定条件以外にもFeNO値は様々な因子の影響を受け、特に気道感染やアレルギー性鼻炎では上昇、喫煙では低下するため考慮が必要となる。

喘息の臨床診断は、①発作性の呼吸困難、喘鳴、胸苦しさ、咳などの症状の反復、②可逆性の気流制限、③気道過敏性亢進、④他の心肺疾患の除外によるが、⑤アトピー素因、⑥気道炎症の存在が診断の参考となる。しかし、実地臨床において可逆性の気流制限、気道過敏性亢進、喀痰中好酸球数による気道炎症を評価することは必ずしも容易ではない。FeNOは喀痰中好

酸球数と有意な相関を示し、未治療の喘息患者においては閉塞性換気障害や気道過敏性の程度と相関することが報告されている。慢性閉塞性肺疾患 (COPD) ではNOが気道局所で活性酸素により捕捉されるためFeNOは増加しない。それゆえ、FeNOは軽症喘息の診断、慢性咳嗽から咳喘息の抽出、asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) の診断に有用と考えられる。日本人を対象とした検討によると健常者のFeNOの平均値は15.4ppb、正常上限値は36.8ppbと算出されている。また、ステロイド未治療かつ呼吸器症状のある喘息患者と健常者を鑑別するFeNO値として22ppbが感度 (91%)、特異度 (84%) に最も優れたカットオフ値であった。しかし、現時点においてFeNO値を臨床においてどのように活用すべきか明確な基準は確立されていない。2011年にATSよりFeNO値の解釈に関するガイドラインが提唱された。それによると①FeNO値が25ppb未満の場合：好酸球性気道炎症の存在やステロイド薬に反応する可能性が低い、②FeNO値が50ppbを超える場合：好酸球性気道炎症の存在やステロイド薬に反応する可能性が高い、③FeNO値が25~50ppbの場合：臨床所見を参考に慎重に解釈する、とされている。

一方、喘息治療管理に関して、ASTRAL (asthma randomized treatment algorithm studies) と総称される臨床試験においてFeNOを指標に管理を行った群で喘息の増悪や呼吸機能に対して有意な改善を示すことはできなかった。しかし、これら一連の臨床試験において多くの問題点が指摘されており、今後FeNOの喘息管理における評価法の確立が期待される。

FeNOは好酸球性気道炎症を反映し、ステロイドの治療効果を予測する簡便かつ非侵襲的、しかもリアルタイムに測定できるバイオマーカーであり、喘息診療に有用であることは間違いない。本講演では、症例を提示して実地臨床でのFeNO活用法を考えてみたい。

SS6

キャピリア[®]MAC 抗体 ELISA を用いた肺 MAC 症診療の実際

北田 清悟

(国立病院機構刀根山病院呼吸器内科)

2014年のアンケート調査から肺非結核性抗酸菌症は増加していることが明らかになった。推定罹患率は14.7人/10万人年であり、これは、2007年に施行された同様の調査結果と比較して約2.6倍であった。また2015年の結核罹患率14.4人/10万人年を上回る数字であり、本邦においては抗酸菌感染症の主役は結核から非結核性抗酸菌症へと移りつつある。菌種別では *Mycobacterium avium* complex (MAC) が90%と大半をしめており、肺MAC症への対策が特に重要である。

肺MAC症の診療にあたり、臨床経過の理解は非常に重要である。現時点では肺MAC症に対する十分有効な薬剤はなく、治療の目標は生涯にわたる病勢のコントロールと症状のコントロールとならざるを得ない。治療開始の判断や、外科治療の適応などを決定する際には、患者の年齢や全身状態と今後の病状の予想が重要となる。しかし肺MAC症の臨床経過は非常に長期にわたり、発病から増悪、呼吸不全または死亡に至るまで一人の医師が診療に携わる機会は多くなく、臨床経過の全体像を十分に理解されているとは言い難い。一般的に肺MAC症は線維空洞型と結節気管支拡張型とに大きく分けられる。前者は後者に比べ予後が不良であり、より積極的な介入が推奨される。結節気管支拡張型は長期に安定な症例と、気管支拡張と空洞形成を伴い肺の破壊が進展する症例がある。進行期には線維空洞型と区別がつきにくくなるが、臨床経過を理解していれば判別は可能である。長期経過を観察できた当院の症例を提示しながら、病型、臨床経過について考察してみたい。

肺MAC症の補助診断として2011年にキャピリア[®]MAC抗体ELISA (MAC抗体) が保険収載された。MAC抗体はMAC菌細胞壁成分である糖脂質Glycopeptidolipidに対する患者血清中IgA抗体をELISA法で測定するキットで、少量の血清を用い短時間で測定可能である。

2016年にShibataらは、16の研究報告を選択し1098例の肺MAC症と2270例の対照例を対象とした系統的レビュー、メタ解析の結果を報告している。16の研究報告のうち、12研究は症例対照型研究、4研究がコホート型研究であり、そのうちの3研究は関節リウマチ患者を対象とした研究であった。市販後のMAC抗体キットを用いた検討では、診断オッズ比は23.1 (95%信頼区間10.7-50.1, $I^2 = 7.2\%$)、ROC曲線下面積は0.874 (95%信頼区間0.834-0.913) であり、カットオフ値を0.7U/mLに設定すると推定感度69.6% (95%信頼区間62.1-76.1%) 特異度90.6% (95%信頼区間83.6-95.1%) 陽性尤度比7.4 (95%信頼区間4.1-13.8) 陰性尤度比0.34 (95%信頼区間0.26-0.43) であった。MAC抗体の診断精度は概して良好であり、特に陽性値をとった場合に肺MAC症と診断できる (rule in) 価値が高かった。臨床的に肺MAC症を疑った場合の陽性適中率は良好であり、特徴的な画像所見を呈する患者において血清診断陽性であれば肺MAC感染症である可能性が高いと推定できる。現行の診断基準と、MAC抗体検査を組みあわせることで、より迅速、簡便かつ正確に肺MAC症の診断できる可能性が高まる。

MAC抗体の測定は、病勢のモニタリングにも有用である。通常、病勢を評価するには、画像所見や、細菌学的所見の変化を総合的に判断することになるが、病勢の客観的な評価は容易ではない。MAC抗体は有効な化学療法や、外科切除にて低下し、再発時には上昇することが報告されている。MAC抗体を経時的に測定することで、より客観的に病勢を評価し、治療方針の決定の補助することができる。

肺MAC症の診療は、十分有効な薬剤がない現状では、様々な要因を考慮して行っていく必要がある。MAC抗体の測定は最小の侵襲で繰り返し実施でき、診断や病勢のモニタリングなどの日常診療に有用であると考える。

LS1

肺 MAC 症診療における患者さんへの説明—Q&A 冊子の作成と活用—

小川 賢二

(国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科)

我が国の非結核性抗酸菌症のおよそ90%を占める肺MAC症はいまだ治癒に導くことが難しい慢性呼吸器感染症である。診断に関しては喀痰で菌を証明することが出来れば比較的容易だが、症状がないために内視鏡検査を必要とすることもあり、患者さんの負担が少ないとは言えない。治療に関しては、決定的な治療薬剤が存在せず、また副作用も多いため、治療開始時期、治療期間、選択する治療薬などについてさまざまな考え方があり、患者さんへの説明が容易ではない。そこで肺MAC症診療においてどのようなことを患者さんが理解しておく必要があるのかを検討し、Q&A冊子という形でその要点をまとめてみた。タイトルは「もっと知りたい!肺MAC症」とし、作成に当たっては本疾患患者さんを数多く診療し研究発表もおこなっている6施設の先生方に校正していただき、より一般性の高い内容になるよう心掛けた。

本冊子の構成は、1) まず知ることから、はじめよう。2) 肺MAC症の基礎を知ろう。3) 症状・検査・診断について理解しよう。4) 治療について、学んでおこう。5) 治療の疑問を解決しよう。6) 生活面で注意することは、なんだろう。の6ブロックに分けた。1) は一目で分かり易い図で全体像を示した。2) のQは、「日本には、どのくらいの患者さんがいますか?」「肺MAC症にかかりやすいのは、どんな人ですか?また、どのように感染するのですか?」の2問、3) のQは「肺MAC症の症状を教えてください。」「どのような検査をしますか?」「どのように診断するのですか?」「胸部エックス線検査でどのような変化がみられますか?」の4問、4) のQは「どのような治療をするの

ですか?」「治療方針はどのように決めますか?」「どんな薬を飲めばいいのでしょうか?」の3問、5) のQは「どのような副作用がありますか?」「副作用には、どう対処すればよいのでしょうか?」「どのくらいの期間、薬を飲む必要がありますか?」「手術をするのはどのような時ですか?」の4問、6) のQは「日常生活で気をつけることはありますか?」「インフルエンザなどの予防接種を受けた方がいいですか?」「ふだんの行動に制限はありますか?」の3問、計16問のQ&Aとなっている。この中で、患者さんにとって重要な治療に関連するものが7問と半数近くを占めている。本セミナーでは、医師がこのQ&A冊子を用いて実際に患者さんに説明する際のポイントを解説する。特に副作用が出現した場合の患者さん自身の初期対応についてはQ&Aに補足説明を加える。

演者の病院では昨年10月に、肺MAC症に関する市民公開講座を開催した。定員300名に対し500名以上の応募があり、一般市民の本疾患に対する関心が高まっていることを実感した。Q&A冊子を配布して講演をおこなったがおおむね好評であり、本冊子が先生方の肺MAC症診療における補助的役割を担えれば幸いである。

最後に、近年ニプロより、喀痰から直接NTMを同定するキットが開発された。これはMACのみならず *M. kansasii* も同時に同定することが可能で、すでに海外では使用されている。このキットはWHOの推奨を受けており、今後我が国での臨床への応用が期待されるので簡単に紹介する予定である。

LS2

特発性肺線維症：薬物治療のパラダイムシフトと包括的治療

谷口 博之

(公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科)

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) は、原因不明の間質性肺炎の中で最も頻度が高く、慢性進行性で予後不良の疾患である。本邦で行われた疫学研究である北海道 Study においても、診断からの生存期間中央値は3.5年であり、近年では各種癌よりも予後が悪い難治性肺疾患と認識されている。IPFの疾患進行は様々であり、その正確な予測は困難であるが、呼吸困難、肺機能(努力性肺活量、肺拡散能)、運動時低酸素、胸部CT上の線維化の拡がり、肺高血圧症など、種々の予後予測因子が知られ、急性増悪はIPFの死因として最も重要と認識されてきている。

IPFの病因論において、以前は胞隔の炎症が生じ線維化が起こると考えられてきたが、近年の研究によりIPFは肺胞上皮細胞障害に引き続く線維芽細胞の増殖・線維化が病態の中心であることが知られてきた。すなわち、IPFの病態に基づく治療は抗炎症ではなく、抗線維化を基本とすべきとの考えに移ってきた。21世紀に入り、IPFでは様々な臨床試験が行われた。その中で、ステロイドや免疫抑制薬の有用性が否定され、抗線維化薬としてピルフェニドン、ニンテダニブがIPFの疾患進行を抑制することが証明された。2015年に改定された国際ガイドラインにおいても抗炎症療法であるステロイド、免疫抑制薬が「使用しないことを強く推奨」とされ、ピルフェニドン、ニンテダニブが「条件付き推奨」とされた。

ニンテダニブはPDGFR(血小板由来増殖因子受容体)、FGFR(線維芽細胞増殖因子受容体)、VEGFR(血管内皮増殖因子受容体)を阻害するチロシンキナーゼ阻害剤であり、本邦で世界に先駆けて臨床応用されたピルフェニドンとは異なる作用機序を持つ抗線維化薬である。ニンテダニブの有効性と安全性を評価したINPULSIS試験は、2つの同じ試験デザインの試験を同時期に行い、ニンテダニブが、主要評価項目である「FVC年間減少率」をプラセボに比して抑制するかを検証した国際共同第Ⅲ相試験であり、我が国でも多く

の患者さんが参加した。その結果、ニンテダニブは、プラセボに比しFVCの低下を約50%抑制することが再現性をもって証明された。加えて急性増悪の抑制効果も報告されたことは、急性増悪がIPFの死因の約40%を占める本邦において、特に意義が大きいと考えられる。

INPULSIS試験では、高分解能CT(HRCT)所見で蜂巢肺が認められない患者も外科的肺生検を施行せずに登録することができた。ニンテダニブは、蜂巢肺をあり/なしどちらのサブグループにおいてもFVC低下の抑制作用を示した。日常臨床においては、外科的肺生検を施行できない場合も多く、国際的にもDisease behavior等を慎重に観察して「臨床的に」IPFと診断することが提唱し始められているが、今回の結果は、IPFの臨床的診断の妥当性を支持する結果と考えられる。他にも1,000例を超えるIPF患者が登録されたINPULSIS試験からは、様々なサブグループ解析結果が報告されており、それらの結果から新たな知見が得られつつある。

このようにIPFの診断と薬物療法は、ここ数年の間に大きな進歩を遂げている。しかし、薬物療法の効果は「病勢の進行を遅くする」ことであり、いまだ治癒が期待できる治療法はない。そのような状況下では、薬物療法を中心に呼吸リハビリテーション、酸素療法など包括的治療が必要になっている。また、IPFに合併する肺高血圧症や食道胃逆流などの併存症の管理も併せて重要な課題となっている。急性増悪の集学的治療はステロイド・パルス療法が主軸であるが、現在リコンビナント・トロンボモジュリンの臨床試験が進行中である。また、非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)やネーザルハイフロー(NHF)などを用いた呼吸管理や感染症対策なども重要となる。

本セミナーでは、最新のIPF診断と薬物治療を中心に包括的治療について述べる。

LS3

多様化する喘息治療における吸入薬の使い分けを考える

放生 雅章

(NTT 東日本関東病院呼吸器センター)

ICS ならびに ICS/LABA 配合剤の普及により喘息治療は飛躍的な進歩を遂げたが、全体的にはコントロール不十分な患者は必ずしも減少しておらず、アドヒアランスの点でもまだ多くの課題が残っている。これを向上させるには、症状治療 (Current control) と長期管理治療 (Future risk reduction) の両方を考慮した治療方針を立て、臨床症状のみならず呼吸機能や呼気 NO など評価しながら、患者に治療継続の必要性を認識してもらうことが重要である。我が国では SFC (フルチカゾン / サルメテロール)、BUD/FM (ブデソニド / ホルモテロール)、FP/FM (フルチカゾン / ホルモテロール)、FF/VI (フルチカゾン・フランカルボン酸 / ビランテロール) の4つの ICS/LABA 配合剤が上市されている。吸入デバイスとしては加圧式定量噴霧吸入器 (pMDI) とドライパウダー吸入器 (DPI) の2種類が現在用いられており、FP/FM のみが pMDI で、その他は DPI である。

このうち BUD/FM でのみ認可されているのが

SMART (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy) 療法であり、ホルモテロールが LABA でありながら吸入後約3分で効果が発現する非常に特徴的な気管支拡張効果を有するがゆえに、1剤で定期吸入に加え症状発現時に頓用使用することが可能な治療法である。これにより症状発現時にタイミングよく (理想としては予防的に) ICS を追加でき、抗炎症治療をより強化することが可能となるのみならず、患者が自らの判断で追加吸入を決められることからアドヒアランスの向上にもつながるものと考えられる。

一般診療の場においても、患者の満足度ひいてはアドヒアランスを向上させるために、デバイスの違いに基づいた個々の患者の使い易さや嗜好、吸入感、副作用、薬価などを考慮して吸入薬を選択することが求められている。本講演では、ICS/LABA 製剤それぞれの特徴ならびにその使い分けについて私見を交えて概説していく。

LS4

ICS/LABA 配合剤 (pMDI) における最新臨床データ解析と抗炎症作用の分子生物学的メカニズム

新海 正晴

(横浜市立大学大学院医学研究科呼吸器病学)

Papi らは、近年、長期間のフルチカゾン/ホルモテロール配合剤による治療における「経口ステロイド薬の服用が必要な増悪発生率 (OCS 増悪発生率)」を他の吸入ステロイド薬/長時間作用性 β_2 刺激薬 (ICS/LABA) を用いた最近の3つのメタ解析のコクランレビューと比較した解析において、フルチカゾン/ホルモテロール配合剤による治療における OCS 増悪発生率は2つの試験の解析の結果、2.1%であったと報告している。コクランレビューに用いられた19試験のうち、低い OCS 増悪発生率の結果が得られたものは、「フルチカゾン/サルメテロール配合剤」の2.9%、「単剤のブデゾニドまたはベクロメタゾンまたはフルニゾリドとホルモテロールの併用」の3.4%であった。3つのコクランレビューのうち Lasserson のレビューでは、OCS 増悪発生率はフルチカゾンとサルメテロールの併用で9.5%、ブデゾニドとホルモテロールの併用で10.6%であった。フルチカゾン、ブデゾニド、ベクロメタゾン、フルニゾリドのいずれかとサルメテロールまたはホルモテロールの併用における OCS 増悪発生率は、Ducharme のレビューでは16.0%、Chauhan のレビューでは16.7%であった。以上より、フルチカゾン/ホルモテロール配合剤を用いた2つの試験での

OCS 増悪発生率は、他の ICS/LABA の併用と比較し低く、フルチカゾンとホルモテロールの組み合わせが他の薬剤の組み合わせと比較し薬動学的に好ましいことが示唆されたと結論づけられている。

pMDI であるフルチカゾン/ホルモテロール配合剤 (フルティフォーム) は、従来の pMDI の特徴の操作が簡便で呼気流速が遅くても吸入可能である特徴に加え、エアロゾルの移動速度が緩やかなため同調が比較的容易である。フルチカゾンは、グルココルチコイド受容体親和性が高く、その結果、転写因子を抑制し炎症性サイトカイン等を減少させたり、CYP3A5 を抑制しステロイド感受性を下げにくくしたりしている。また、ホルモテロールは、強い気管支拡張作用に加え、杯細胞過形成抑制し粘液産生を抑制する報告、気道クリアランスを改善する可能性の報告、気管支肺胞洗浄液中の好酸球を抑制する報告、ヒスタミン遊離を抑制する報告や PI3K γ 抑制によりステロイド感受性を回復させる報告などがある。以上より、フルチカゾン/ホルモテロール配合剤 (フルティフォーム) は、それらの作用が相まって強力な抗炎症作用を持ち OCS 増悪発生率が低くなったと推察される。

LS5

石綿ばく露による良性胸膜病変の臨床 - 良性石綿胸水からびまん性胸膜肥厚へ -

岸本 卓巳
(岡山労災病院)

良性石綿胸水の定義は①石綿曝露歴を有する、②胸水が存在する、③胸水の原因となる疾患が見当たらない、④胸水発生後3年間悪性腫瘍が発生しない、以上の4点を満たす疾患概念であるが、診断には滲出性胸水、胸水 ADA 50 IU/L 未満、胸水 CEA が血清正常値未満、胸水ヒアルロン酸が 100,000 ng/ml 未満、胸水細胞診 陰性、胸水細胞分類で中皮細胞が 5% 未満で、リンパ球或いは好酸球優位、胸部 CT で悪性腫瘍が疑われるような胸膜病変を認めない、胸腔鏡検査による胸膜病変の観察及び胸膜生検にて他疾患を否定できる。ただし、胸腔鏡検査が出来ない症例では1年間経過観察で悪性腫瘍等他疾患を否定するという基準が妥当であると考えられる。現在では、腫瘍性胸膜肥厚を示さない早期の胸膜中皮腫との鑑別が重要であるため、胸腔鏡による観察の上、生検が必須である。

一方、良性石綿胸水がその原因として最も多いと考えられるびまん性胸膜肥厚は症例数が少ないことからその臨床経過等について明らかにされていないことが多い。びまん性胸膜肥厚の労災あるいは救済の認定基準は①職業性石綿曝露歴が3年以上ある、②著しい呼吸機能障害を有する、③片側性であれば片側胸郭の2分の1以上、両側の場合には両側胸郭の4分の1以上を満たす、である。労災補償法あるいは石綿健康被害救済法により認定された176例を対象として臨床的な検討を行った。検討項目は年齢、性別、職業例とその年数、肺内石綿小体数、診断動機、呼吸困難度(modified MRC)、喫煙歴、呼吸検査結果、胸部画像上の所見(胸膜プラーク、胸水、肺の線維化、肺尖部肥厚、びまん性胸膜肥厚の範囲、肋横角の鈍化の有無とその程度)、肺癌・中皮腫の合併、良性石綿胸水からびまん性胸膜肥厚に至るまでの期間、診断時からの生存期間について検討した。

年齢は44から91歳(中央値は72歳)であった。性別では男性が97.3%と大半を占めた。その結果は以下の如くで、職業歴では建設業、断熱保温作業、石綿製品製造、造船作業が多く、石綿中等度～高濃度曝露

者であった。また、肺組織中石綿小体数は検討できた8例では5,300～2,640,000本/gと全例で一定上の石綿小体を認めた。主訴は労作時呼吸困難、胸痛が大半であった。喫煙歴では88%が喫煙者であった。呼吸困難度(modified MRC)の2度が34.1%、3度が40.0%、4度が12.6%であった。呼吸機能検査結果では%VCは28.5%から58.4%で、中央値は47.5%であった。

胸部画像所見では両側びまん性胸膜肥厚が33%であった。胸膜プラークが88.1%、肺の線維化が35.8%、円形無気肺が76.7%、器質化胸水が83.5%で、臓側胸膜の線維化を示すcrow's feet signsを97.7%に認めた。肺尖部胸膜肥厚を認めた症例は29.5%で、そのうち33%は両側性であった。肋横角の鈍化は91%(両側性55%)であった。%VCの減少はm-MRCとびまん性胸膜肥厚の範囲、そして、肋横角の鈍化と関連した。176例中中皮腫の合併例はなかったが、5例の肺癌合併があった。そのうち、3例は石綿肺の合併例であり、びまん性胸膜肥厚のみの症例はわずか2例であった。

また、その大半が良性石綿胸水を原因としていた。検討可能であった53例中、良性石綿胸水からびまん性胸膜肥厚は30か月以上の長期間を要した症例が31例あった、一方、10例では10か月未満であり、認定までの期間には大きな差異があった。良性石綿胸水の器質化(被包化)までの基準として①胸郭の狭小化、②胸水の不均一性、③側胸膜の線維化所見(crow's feet sign)、④胸水の減少あるいは不変の確認、⑤胸水の空気入りを基準として検討したところ、良性石綿胸水からびまん性胸膜肥厚化までの期間は2.0から71.8ヶ月(中央値は11.4ヶ月)であった。一方、診断時からの生存期間は2.5から61ヶ月で、中央値は35.4ヶ月と予後は不良であった。

環境再生保全機構では職業性石綿ばく露以外で発症した肺癌、中皮腫例と労災対応ではないびまん性胸膜肥厚、石綿肺の救済法の対応を行っているので、心あたりの先生はご連絡頂きたい。

LS6

多剤耐性結核の早期診断、適切な病院感染管理を見据えた新規結核診断法の臨床応用

高崎 仁

(国立国際医療研究センター呼吸器内科・国際感染症センター)

結核診療は、医師にとっても患者にとっても、その診断と治療に長い時間と根気を要するのが常識であった。1990年台に遺伝子診断が導入され、非結核性抗酸菌症の患者が結核病棟に入院することは稀になった。しかし、中断や不完全治療後の再燃、多剤耐性結核まん延地域に居住歴のある患者の治療導入において、培養ベースの薬剤感受性試験結果が判明するまでの数週間は原則的には標準療法（時に複数薬剤追加）が実施されるのが現状である。結核病棟内において、薬剤感受性が判明するまでは他の結核患者との接触を避けることが望ましいが、個室数が限られている病棟では、感受性判明前に大部屋で管理せざるを得ない事例がしばしば見受けられる。また、入院を要する肺結核症疑い患者に対して、一般病棟内で個室隔離・N95マスク対応の上で3回の喀痰抗酸菌塗抹、核酸増幅法が実施され、すべて陰性であった場合でも、強く結核症が疑われる場合や肺病変が経時的に拡大する場合は、安易に隔離を解除するのがためらわれるケースに遭遇することもある。

2011年6月に Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法（栄研化学）が発売された。塗抹検査と比較して手技と判定が容易であり、検体採取から1時間以内で結核菌の遺伝子診断が実施可能となった。高い感度と特異度が得られ、かつ一検体でのアッセイが可能であるため、専用のリアルタイム濁度測定装置が導入された施設では、従来の遺伝子診断法と比較して、結核診断と治療導入が実際に1～数日早まり、感染管理面でも飛躍的に貢献できたと評価されている。

2016年11月、Xpert MTB/RIF「セフィエド」が日本でも発売され、結核菌の迅速遺伝子診断（検体採取から2時間）と同時にリファンピシン耐性の診断が可能になった。

世界では、年間48万人の多剤耐性結核患者、10万人のリファンピシン耐性結核患者が新たに発生している。初回治療開始時の多剤耐性率の高い地域として東ヨーロッパやロシアの一部の地域が挙げられるが、日

本への入国者数が多く MDR-TB 診療に関わる可能性が高いのは中国、東南アジア諸国、インド、ネパールなどである。2015年、日本の新登録多剤耐性結核患者数は48人であったが、若年発病者の約半数は外国出生者であった。今後、海外からの渡航者、定住者数の増加が予想され、外国生まれの結核患者数の増加と共に輸入 MDR-TB 患者数の増加が懸念される。また、MDR-TB 全体の2/3にあたる33名は初回治療であった。治療開始時に MDR-TB リスクの高い患者として、耐性結核患者との接触歴、中断例、不完全な治療後の再燃などが挙げられるが、これらのリスク因子が明らかでない初回治療の MDR-TB 患者が少なからず存在することにも留意すべきである。当院でも最近2年間で新規に診療を行った多剤耐性結核患者5名のうち3名は、初回治療の明らかな耐性結核患者との接触歴のない壮・中年の日本人であった。MDR-TB の早期診断と患者への適切な医療の提供、結核病棟内での患者間の MDR-TB 伝播を防止するために、少数でも新規の多剤耐性結核患者の診療にあたる施設では、全例（または高齢者を除く全例）で迅速薬剤感受性試験を実施することが推奨される。

2015年2月、米国 FDA は、結核疑いの隔離患者の解除のために Xpert MTB-RIF を用いることを追加承認した。

日本の結核罹患率は14.4（2015年）であり、結核対策上の戦略としては、依然として中まん延国であると強調される。しかし、年齢階級別の罹患率をみると、60歳未満ではどの年代でも罹患率10を下回り、高齢者を除けば低まん延状態にあるといえる。抗結核薬導入以前に感染した高齢者とは異なり、今後の若年の新規感染者の中には、海外からの輸入多剤耐性結核菌、あるいは「高病原性」と称される現代型北京株等に感染する危険があることを強く認識すべきである。多剤耐性結核患者の治療にかかるコストは、デラマニドやリネゾリド（未承認薬）を用いると莫大となる。さらには、今後は特に MDR-TB の蔓延防止を念頭においた結核診療の実践が求められる。

LS7-1

慢性呼吸不全の予後～「呼吸ケアチームの関わり」～

前倉 亮治
(国立病院機構刀根山病院)

「慢性呼吸不全の予後」と言えば、疾患の生命予後因子と介入する治療法の効果について語られることが多かったが、今回はサービスを提供する医療者側に視点を向けて、呼吸ケアチームの立ち上げ・発展・継続をテーマに当院の例を紹介する。1989年に私が帰院した頃は、入院する結核患者数が激減し患者数を確保するために非排菌結核病棟が存在していた。酸素吸入が必要な結核後遺症患者が多数入院しており、この病棟医長を命じられた。この結果、「労作時呼吸困難」を訴える患者さんを診ることになり、個々に異なる動的病態を正確に評価し、治療に繋げるために運動負荷心肺機能を始めルーチン検査として開始し、現在まで継続して検査を行っている(6300例)。Wassermanの「Principle of exercise testing and interpretation」を教科書に輪読会を始め、1995年から大阪市大栗原先生の指導を受けて多施設で「運動負荷症例検討会」を開催し、データの解析能力を磨いた。1992年には呼吸不全病棟が開設され、その年の冬期には50床の病棟に気管挿管呼吸管理患者が最大11人入院していた。「HOT患者が、何故このように重症化して入院してくるのか？」を明らかにする目的で、1993年から「HOT患者の訪問看護による生活実態調査」を開始した。1996年には、訪問看護により病状悪化を早期に発見し、治療出来ることによりHOT患者の生命予後が大きく改善した。この結果、1996年には刀根山訪問看護ステーションが開設され、この時の看護師が20年間所長と

して在宅医療を支えてくれている。1990年からは、呼吸リハビリテーションを大阪市大リハビリテーション科の指導を受けて開始した。訪問看護によるCOPD患者の生命予後改善効果は乏しいため、運動負荷心肺機能の解析から生命を脅かす動的病態を明らかにし、この悪影響を避ける目的で作業療法を呼吸リハビリテーションに加え、1995年より「少しでも楽に安心して、在宅でより長く過ごすことのできる」を目標に「オーダーメイド呼吸リハビリテーション」プログラムを開始した。1998年からは「アートからサイエンスへ」と、先の検討会を「呼吸運動療法症例検討会」に発展させ、2007年からは職種を広く集めて「呼吸リハビリテーション症例検討会」に名称を変えて開催している。これらの検討会をとうして当院のリハビリプログラムは洗練され、2015年にはCOPDのHOT患者の生命予後を明らかに改善する「個々の動的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)～」を公表することができた。今後は、多施設と当院のスタッフが協力して「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出来る」サイエンスとアートで織物を編むようなりハビリテーションを目指して活動して行くことにより、当院の呼吸ケアチームの質を高め存続していくことができると考えている。

LS7-2

慢性呼吸不全における NPPV

坪井 知正
(国立病院機構南京都病院)

在宅の長期 NPPV は、2 型慢性呼吸不全を呈する肺結核後遺症等の拘束性胸郭疾患 (RTD)、ALS を中心とした神経筋疾患、一部の COPD に対して有効に機能し、血液ガスのみならず生命予後と QOL を改善する。

慢性期 NPPV として、RTD における良好な成績 (特に T mode の有用性) を示し、近年やっと有効性が明確となった COPD に関して、2014 年の ERS での T. Köhnelein 等が導入後に PaCO₂ を減少させる NPPV 設定で予後を改善させた研究、2016 年の ERS での N. Hart 等が急性増悪後に高 CO₂ 血症が継続する症例での長期 NPPV の有効性を示した研究を紹介する。同時に、我々の研究から、長期 NPPV 導入 6 ヶ月後の PaCO₂ が低いほど生命予後が良く、さらに下がった PaCO₂ を長期的に維持していくことがより重要であることを示す。

長期 NPPV の導入基準は高 CO₂ 血症が主となるが、在宅酸素療法中の患者が高 CO₂ 血症を有しているかどうかを主観的な睡眠の質や昼間の眠気からは推測できないことや、長期 NPPV 症例でも高 CO₂ 血症と主観的な睡眠の質や昼間の眠気が関連しないことを示し、当該症例では血液ガスを繰り返すことの重要性を強調したい。

国立病院機構の多施設で行った長期 NPPV 症例における睡眠薬 (ゾルピデム) の有効性と安全性を PtcCO₂ を加えた PSG 検査を行い実証したので報告す

る。

NPPV をしない昼間の時間帯の至適 daytime PaO₂ (ひいては至適投与酸素量) に関してはよく知られていない。長期 NPPV を導入した自験例の RTD 症例において導入 12 月後の daytime PaO₂ が高いほど生命予後がよかったことを紹介する。

夜間 NPPV 中の至適 PaO₂ (ひいては至適付加酸素量) についても定説がない。酸素流量を 3 通りに変更し、夜間 NPPV 中の SpO₂、PtcC₂、睡眠構築、自覚症状、交感神経系の活動度、などを調べる研究を開始したところである。本研究の端緒となった実臨床における Preliminary なデータを紹介する。

COPD 症例では急性増悪を生じやすいサブグループが存在するとされている。長期 NPPV 中の RTD 症例において、NPPV 導入初年度の増悪入院のなかった群はあった群と比較して、2 年目以降の増悪入院頻度が低く生命予後もよいことが判明したので紹介する。

慢性呼吸不全患者の緊急入院時の血液ガス所見で PaCO₂ が高く pH が低下していれば急激に PaCO₂ が上昇してきたものとみなし、早急に NPPV などの換気補助を開始すべきと考える医療者が増えてきている。安定期の高 CO₂ 血症患者の pH は決して 7.400 ではないこと (もっと低いこと) を再認識いただくために Significant band の概念を実際のデータを用いて解説する。

LS8

EGFR 遺伝子変異を有さない進行非小細胞肺癌の治療戦略と今後の方向性

解良 恭一

(群馬大学附属病院呼吸器・アレルギー内科)

日常診療における進行非小細胞肺癌の治療戦略はEGFR 遺伝子変異あるいはEML4-ALK 融合遺伝子陽性肺癌であれば分子治療薬を第一選択にするのが標準治療である。これらドライバー遺伝子変異を有さない非小細胞肺癌に対してはプラチナ製剤2剤併用療法とこれら薬剤に血管新生阻害剤(ベバシズマブ)の組み合わせを施行しているのが現状である。初回治療抵抗性非小細胞肺癌においては、抗PD-1抗体が標準治療であるドセタキセルより有意に生存期間延長に寄与する結果が示され、免疫治療の日常診療に果たす役割は大きくなってきた。さらにドライバー遺伝子変異を有

さないPD-L1発現陽性非小細胞肺癌では、プラチナ2剤併用療法に比べて、抗PD-1抗体が有意に生存を延長する結果が示された。また、2次治療以降の治療選択としてドセタキセルに血管新生阻害剤であるラムシムマブ併用がドセタキセル単剤に比べて有意に良好な結果示された。このように免疫療法と血管新生阻害剤の登場で今後の日常診療における治療戦略は大きく変わっていく可能性がある。本セミナーではEGFR 遺伝子変異を有さない進行非小細胞肺癌の治療戦略を免疫治療と血管新生阻害剤のポジションを議論しながら概説することにする。

LS9-1

LVFX の結核に対する臨床成績

吉山 崇

(結核予防会複十字病院結核センター)

フロロキノロン系抗菌薬のうち、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、ガチフロキサシンは抗結核作用のある薬であり、日本では2015年にレボフロキサシンが抗結核薬として医薬品医療機器総合機構により承認された。抗結核薬としての位置づけは、二次抗結核薬の中で最優先に用いられる薬である。よって、薬剤耐性もしくは有害事象のため一次抗結核薬のみによる治療ができない場合、最優先で用いられる薬である。具体的には、イソニコチン酸ヒドラジドもしくはリファンピシンが使用できない場合にレボフロキサシンが用いられる。また、薬剤感受性検査結果がまだ不明で、エタンブトールもしくはストレプトマイシンもしくはピラジナミドが使用できない場合、エタンブトールもしくはストレプトマイシンもしくはピラジナミドに代わって用いられるが、イソニコチン酸ヒドラジドおよびリファンピシンが感受性であると判明した後に

は、レボフロキサシンの必要性は低くなる。

レボフロキサシンの有害事象としては、骨関節への影響が知られており、特に、肩など大関節の関節痛、筋肉痛などが知られている。

現在、抗結核薬として世界的に最も用いられているフロロキノロンはレボフロキサシンである。そのほか、モキシフロキサシンは、イソニコチン酸ヒドラジドにかえて4剤2ヶ月治療を行った際の培養陰性化率が、イソニコチン酸ヒドラジドを用いた標準治療と違いがない事で注目され、また、モキシフロキサシンを含む多剤耐性結核の9ヶ月乃至12ヶ月治療の検討が世界的に進んでいる。ガチフロキサシンは、多剤耐性結核の9ヶ月治療のカギとなる薬として注目を集めている。新しいフロロキノロン系抗結核薬の開発も進んでおり、難治の結核症の今後の治療における、フロロキノロン系抗結核薬は今後も注意が必要である。

LS9-2

結核治療における LVFX の位置づけ－日本におけるこれまでの経緯とこれからの課題－

重藤 えり子

(国立病院機構東広島医療センター呼吸器内科)

【日本結核病学会における扱い】1980年代からフロキサシンが結核菌に有効であることが知られ、その後レボフロキサシン (LVFX) が開発されて以後結核治療において標準治療薬が使用できない場合に必須の薬剤となりつつあった。1997年には薬剤感受性試験の試験濃度の表においてLVFXが記載されたが、治療に関する見解ではようやく2003年に二次薬の最下段に記載されるにとどめられた。その背景には結核治療における十分な位置づけがされていないことと共に、結核に対する保険適応がないこと、そのため厚労省が定める「結核医療の基準」に記載されないことがあった。【保険適応承認に向けて】「結核医療の基準」に記載され医療費公費負担の対象とするためには正式な保険適応症としての承認が必要であった。学会からの要望、第一三共株式会社での開発、また結核病学会の使用実態調査、療研による長期使用の有害事象に関する前向き研究等の結果を踏まえ2014年9月承認事項一部変更承認申請、2015年8月「結核」が適応症として承

認され2016年1月に「結核医療の基準」に記載された。【結核治療における位置づけ】薬剤耐性結核の治療において必須であるとともに、標準治療が副作用のために使用できない場合に優先的に選択される。治療短縮に寄与することが期待されたがモキシフロキサシン等を使用した研究では現在のところ良い結果が得られていない。【日本における適正使用】適応承認の条件としては、1日500mg(適宜減量)経口剤のみである。WHOの薬剤耐性結核の治療ガイドライン等においては1000mg(750mg以上)が示されており、特に多剤耐性結核の治療においては増量が必要な可能性があることに留意すべきであろう。抗菌剤の適正使用に際してはTDMも重要であるが、LVFXを含め抗結核薬に関しては課題がある。また、広範囲の感染症の治療にも使用される薬剤であるため耐性結核菌の増加が危惧されており、結核治療における今後の有用性に関しては一般医療におけるキノロン剤の適正使用も大きな要素となる。

LS10

進行非小細胞肺癌治療に関するトピックス –アリムタ・サイラムザの位置付け–

仁保 誠治

(国立がん研究センター東病院呼吸器内科)

旧来、進行非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する標準化学療法はプラチナ併用化学療法であり、JMDB 試験のサブ解析、PARAMOUNT 試験の結果を受け、非扁平上皮 NSCLC に対してはシスプラチン+アリムタ (ペメトレキセド) 併用化学療法およびアリムタ維持療法が標準化学療法とされてきた。2002 年以降、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤や ALK 阻害薬が臨床導入され、EGFR 活性化遺伝子変異陽性または ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC に対しては、プラチナ併用化学療法より EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) または ALK-TKI で無増悪生存割合が長いことが示され、一次治療として TKI が広く使われるようになった。

進行 NSCLC に対し、本邦では 2015 年 12 月に PD-1 抗体であるニボルマブ、2016 年 5 月にオシメルチニブ (EGFR-TKI 抵抗性の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC)、セリチニブ (クリゾチニブ抵抗性または不耐容の ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC) が承認され、6 月にサイラムザ (ラムシルマブ) がドセタキセルとの併用で既治療 NSCLC に対し効能追加された。プラチナ併用化学療法後に増悪した NSCLC に対する 2 次化学療法の標準レジメンは長らくドセタキセル単剤であったが、第 3 相試験においてニボルマブ単剤 (CheckMate 017/057 試験)、サイラムザ+ドセタキセル併用療法 (REVEL 試験) はいずれもドセタキセル単剤より統計学的有意に全生存期間が優れていた。これらの結果に伴い、日本肺癌学会の肺癌診療ガイドライン 2015 年版の IV 非小細胞肺癌の 2 次治療以降の version 1.1 が発表され、ニボルマブ単剤およびサイラ

ムザ+ドセタキセル併用療法はいずれもグレード B として推奨されている。

さらに、2016 年 10 月の欧州臨床腫瘍学会では、PD-L1 強発現の進行 NSCLC (EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子を有さない) に対する一次治療として、PD-1 抗体であるペンブロリズマブとプラチナ併用化学療法の比較試験 (Keynote-024) の結果が報告され、ペンブロリズマブ群の無増悪生存期間および全生存期間が統計学的有意に優れていた。その結果、米国食品医薬局 (FDA) では PD-L1 強発現の進行 NSCLC に対する 1 次治療としてペンブロリズマブが承認された。また、PD-L1 抗体であるアテゾリズマブとドセタキセルの第 3 相試験 (OAK 試験) では、PD-L1 の発現強度にかかわらず、アテゾリズマブ群がドセタキセル群より統計学的有意に全生存期間が優れており、プラチナ併用化学療法後に増悪した NSCLC に対する治療薬としてアテゾリズマブは FDA で承認された。

EGFR-TKI、ALK-TKI、免疫チェックポイント阻害薬の登場により進行 NSCLC の予後は延長したが、ほぼ全ての症例でそれらの薬剤に耐性となるため、プラチナ併用化学療法、サイラムザ+ドセタキセル併用療法を始めとした殺細胞性抗がん剤を使い切ることが、進行 NSCLC 患者の予後を最大限に延ばすために必要である。

本会では最新の臨床試験データを紹介するとともに、現在承認されている薬剤をどのように使いこなすべきか、これまでのエビデンスを元に議論していきたい。

LS11

結核を診療する医療者として、知っておきたい HIV の知識～ HIV 感染症の最新情報 2017 ～

今村 顕史
(都立駒込病院感染症科)

抗 HIV 療法の進歩によって HIV 感染症は死の病ではなく、コントロール可能な慢性持続感染症へと変化を遂げた。すなわち、現在の治療下では十分な服薬により、後天性免疫不全症候群 (Acquired Immunodeficiency Syndrome; AIDS) を発症することなく、非感染者と同等の寿命を期待することができるようになった。

一方で現在の抗 HIV 療法はウイルス増殖を抑制するが、ウイルス排除・完治に至らないことから、薬剤耐性ウイルスの出現を避けるために 95% を超える服薬

順守率を要求し、一度治療を開始すると生涯にわたり服用しつづける必要がある。そのため、多くの患者さんにとっては長期の服薬が予想されているが、数十年にわたる臨床試験等は存在せず、薬剤の長期毒性など未知の問題も残されている。

本セミナーでは、今日の HIV 感染症治療の全貌や、最近承認された薬剤に関しても、その特徴や、長期化する HIV 治療の中で期待される役割に関してもご説明いただき、結核を扱う臨床医として知っておきたい HIV の知識や最新動向をご紹介していただく。

LS12

BCG ワクチンの今日的考察

御手洗 聡

(結核予防会結核研究所抗酸菌部)

感染症対策上最も効率的なのはワクチンであると云われている。一般的にワクチンに期待される効果は、感染予防 (Pre-infection prevention)、発病予防 (Post-infection prevention) および治療効果 (Therapeutic effect) であろう。BCG ワクチンは、結核菌群 (*Mycobacterium tuberculosis* complex) のうちの1菌種であるウシ型菌 (*M. bovis*) をパスツール研究所の Albert Calmette と Camille Guérin が 1908 年から 13 年間、231 代に渡って継代培養した結果弱毒化した菌であることはよく知られている。最初 1921 年からは経口的に投与されていたが、効果的接種法と云うことで現在は皮内接種が一般的である。つまり BCG ワクチンは既におよそ 100 年使用されていることになるが、現在に至るまでヒトに使用できる唯一の結核ワクチンの地位を保っている。今回は、この古株について今日のデータでそれぞれの効果について検討してみたい。

まず感染予防効果であるが、一般にこれまで BCG には結核菌の感染そのものを予防する効果は無いと言われてきた。しかしながら、Roy A ら (2014) の最近のメタアナリシスデータによると、16 歳以下の小児で BCG ワクチン接種者と非ワクチン接種者を比較し、Interferon Gamma Release Assay (IGRA) を使用して評価したところ、BCG ワクチン接種群で結核菌曝露後に 19% の感染防止効果があったと報告している。このデータには BCG そのものや非結核性抗酸菌感染の影響を受けにくい IGRA の性質が生かされている。感染防止メカニズムについては、従来の報告に加えて Arcos J らがヒトの上皮細胞の加水分解作用に着目し、気道に侵入した結核菌が抗原的に modification を受けていると報告しており、マクロファージによる直接的認識への影響を示唆している。また、BCG 投与ルートを経気道 (エアロゾル) 化することでより強力な免疫が付与される可能性が示されており、現在の経皮投与でも同様のメカニズムが結核菌の初期のクリアランスに関与しているのかも知れない。

発病予防あるいは進展防止効果については、小児で

は明確だが成人でははっきりしないというのが定説である。小児での効果について Roy A らは同じ論文で発病予防効果についても解析しており、結核感染群での発病予防効果は 58% (risk ratio 0.42, 95% CI 0.23 to 0.77) としている。これは、Trunz らが結核性髄膜炎と粟粒結核 (血行性播種) に対する防止効果が 73% および 77% であったとしている報告に近い。一般的に、BCG は小児において重症結核への進展を 60 ~ 80% 予防していると考えられる。では、成人ではどうであろうか。成人の効果については BCG 亜株による効果の差異、地域による非結核性抗酸菌感染状況、元々の結核罹患状況の違いなどから有効・無効の研究差異が大きいと言われているが、Michelsen らが Greenland で行った研究 (2014 報告) では、15 ~ 30 歳の結核の Hazard Ratio は 0.42 (95% CI 0.15-1.23) と報告されている。少なくともこの研究環境では非結核性抗酸菌症の影響はないと考えられる。Stern らは接種後 10 年以降での発病予防効果は 14% であると報告しているが、2004 年に Aronson らはアメリカ原住民やイヌイトで BCG の効果が 50 年以上持続すると報告している。

治療効果については、Pitt らが IL-10 を抑制した状態で BCG 接種すると、抗原特異的な IFN-gamma と IL-17A の産生が増加し、細胞性免疫が強化されると報告しており、治療効果の可能性を示唆するものであるかもしれない。

いまだ完全に解明されていない様々な理由により、BCG の効果には地域や宿主による差異が認められることは明らかである。世界的に新しい結核ワクチンの開発が進んでいるが、例えば MVA85A において有効性が示されなかった様に、新しいワクチン開発は必ずしも成功しているとは言えない状況である。我々は、新しいワクチン開発に向かう以前に現状のワクチン効果機序あるいは結核菌感染機序について、細菌学的及び免疫学的解析と理解を深める必要があるのではないだろうか。

LS13

慢性進行性肺アスペルギルス症 (CPPA) の治療

掛屋 弘

(大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学)

慢性進行性肺アスペルギルス症 (CPPA: Chronic progressive pulmonary aspergillosis) は陳旧性肺結核や COPD 等の肺の基礎疾患を有する患者に発症するアスペルギルス感染症である。CPPA の治療に関するエビデンスは未だ十分とは言い難いが、近年幾つかのエビデンスが追加され、ガイドラインの記載も変化しつつある。

1) CPPA 治療の推奨薬

2016年6月に IDSA のアスペルギルス症の診断・治療ガイドラインが改訂された。その改訂版ガイドラインにおいて、ボリコナゾールはイトラコナゾールとともに質の高いエビデンス (High quality evidence) と強い推奨度 (Strong recommendation) のもと第一推奨薬として記載されている。一方で、他系統の注射剤の推奨はやや低く (Weak recommendation, Low quality evidence) 位置づけられている。我が国のガイドラインでは、キャンディン系薬も第一推奨薬に挙げられるが、その背景には豊富な Evidence のみならず、医療保険制度の違いもあることが推察される。近年は我が国の多くの病院が DPC (診療群分類包括評価) 制度を導入しているため、入院期間を考慮した治療戦略も重要となる。ボリコナゾール注射薬で治療導入し、その後同経口薬へスイッチ (step down) すれば、入院中に TDM を実施して有効性や安全性を確認でき、短期入院で外来治療へ移行することが可能となる。

2) CPPA の維持療法

CPPA の治療には長期間の維持療法が重要である。外来維持療法に用いられる経口薬はボリコナゾールとイトラコナゾールの2薬剤のみである。イトラコナゾールは TDM ができない。一方、ボリコナゾールは TDM を実施して、その有効域と安全域を確認することができる。IDSA 改訂版ガイドラインにおいても、ボリコナゾール使用時の TDM の重要性が強調されているが、同年5月に改訂された我が国の抗菌薬 TDM ガイドラインでは、肝障害患者や外来治療時、VRCZ 自身の血中濃度が変化する併用薬剤、注射から経口薬への Step down 時等にも TDM を行うことが追加された。

3) CPPA の治療期間

CPPA の治療期間に関しては、従来のガイドライン

では「症状が改善し、画像が安定すれば一旦中止しても良い」と記され、治療期間は明示されていなかった。2015年12月に発表された欧州呼吸器学会のガイドラインでは、状態により長期 (CIII) との記載も見られるものの、「6ヶ月間の抗真菌薬治療 (BII)」という目安が示されている。一方、IDSA 改訂ガイドラインにおいても最低6ヶ月 (Strong recommendation, Low quality evidence) が推奨されているが、服用可能な場合は数年間、進行性の場合には長期間・一生 (Weak recommendation, Low quality evidence) との記載も見られ、治療期間に関するエビデンスが充分でないことも示唆される。実際には、症例に応じた治療期間を考慮すべきである。

4) CPPA 診療の課題

近年、患者数が急増している非結核性抗酸菌症 (NTM) に合併する CPPA が注目される。NTM 症にアスペルギルス症が合併するとその予後は不良となる。また、両感染症治療の中心的治療薬であるリファンピシンとボリコナゾールは併用禁忌であるため、合併例での治療戦略が課題となる。両疾患は慢性進行性で長期間の治療が必要であり、どちらかの治療を優先することは現実的ではなく、同時に治療を行う方法を考慮すべきである。もう一つの課題は、アゾール耐性アスペルギルスが挙げられる。分子生物学研究の発展により従来は *Aspergillus fumigatus* や *A. niger* 等に分類されていたものの中に、異なる遺伝子を有し、新たに分類された「隠蔽種 (Cryptic species)」の存在が明らかとなっている。一部の隠蔽種は薬剤感受性や病原性が異なるため注意が必要である。また、アゾール系薬長期使用患者からアゾール耐性株が分離されている。また欧米ではマルチアゾール耐性の環境分離株が注目されているが、現在のところ我が国の環境から分離された報告はない。各症例において遺伝子学的手法を用いて正確な菌種同定を行い、薬剤感受性検査を実施することが理想的であるが、一般検査室では遺伝子検査は実施困難である。また糸状真菌薬剤感受性検査は保険適用されていないこともあり、実施できる施設は限られている。今後、正確な診断に基づく、適切な治療薬選択のための検査体制の充実も求められる。

本セミナーでは CPPA に関する新しいエビデンスを紹介しながら、その治療戦略を考える。

MRS1

肺真菌症の画像診断とその病態病理について

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)

真菌感染症の多くは浮遊する孢子(酵母)を吸入し、経気道的に肺を侵入門戸とし感染、肺真菌症を発症する。おもにアスペルギルス、クリプトコッカス、ニューモシスチス、ムーコル、まれにトリコスポロン、スケドスポリウム、フサリウム、シゾフィラム、さらに輸入真菌症としてヒストプラズマ、コクシジオイデスなどによる肺真菌症がある。確定診断には、これら原因真菌の検出が必要であるが通常は検出困難な場合が多い。よって一般臨床においては、基礎疾患や免疫能及び渡航歴などの臨床背景、各種抗原抗体を含む血清診断等から総合的に診断することになるが、その際画像所見が重要な手掛かりとなる。しばしば画像所見のみで原因真菌を想定し抗真菌薬を選択することもある。その場合画像診断が患者の予後を左右することになるため、鑑別診断も含め十分な理解と慎重な判断を要する。画像所見は、すなわち肺真菌症の病態病理を反映している。よって典型的な病理組織所見の理解は画像診断では重要である。宿主の免疫状態や肺の構造改変等により多彩な組織反応を呈し、画像所見としていくつかのバリエーションを認めるものもある。なかでも肺アスペルギルス症(以下肺ア症)では好中球減少の有無やその推移、空洞など既存肺の構造変化及びアレルギー素因など、それぞれの臨床背景で病態病理が異なり、画像所見も多彩で経時的な変化を伴う場合もしばしば認める。

肺真菌症の画像所見として典型的な所見とバリエーションについて認識することが早期診断や診断精度の向上につながると考える。以下主な肺真菌症の典型的な画像所見について述べる。

肺ア症：好中球減少に伴う侵襲性肺ア症(IPA)では早期に halo sign を伴う結節、その後生じる air-crescent sign(三日月状の空隙)が特徴的。しかし特異的所見ではない。好中球減少のない IPA では不整

形の浸潤影や空洞を呈する。慢性肺ア症、とくに慢性進行性肺ア症(CPPA)では、既存肺の空洞や気管支拡張などの構造変化をもとに空洞の拡大、菌球形成、周囲の濃度上昇を伴うことが多い。時に広範な陰影を呈する。アレルギー性気管支肺ア症(ABPA)では mucoid impaction を伴う嚢胞状気管支拡張と浸潤影を認める。

肺ムーコル症：浸潤影や結節/腫瘤影、楔状影を呈する。まれに halo sign を伴う。また、halo sign とは逆のパターンの reversed halo sign をとくに好中球減少時に認めることがあり特徴的とされる。reversed halo sign についても特異的所見ではなく、種々の肺疾患においても観察される。好中球減少がない場合は空洞を伴う浸潤影を呈することがある。

クリプトコッカス症：単発~多発結節影を呈することが多い。浸潤影、空洞、胸水を認めることもある。HIV/AIDS などによる免疫低下状態では多彩な所見を呈するとされる。

ニューモシスチス肺炎：両側対称性で中枢側優位に分布するすりガラス影や線状網状影を呈する。HIV 合併例においては嚢胞や結節を認めることもある。

上記のような、典型的な画像パターンの理解は臨床診断には重要であるが、さらにそれぞれの疾患背景を含んだ病態病理を認識することは、早期診断のみならず予後予測や、画像バリエーション時の診断精度を向上するものと考えられる。しかしながら一方では、肺真菌症の病理病態について依然不明とされている部分も多く残されている。今後のさらなる病理病態の解析が待たれる。

今回は肺ア症を中心として、それぞれの真菌症の画像所見と病理病態について、自験例を交えて解説したい。

MRS2

免疫不全症例のLTBI診療とIGRAの有用性

小林 信明

(横浜市立大学附属市民総合医療センター呼吸器病センター内科)

WHOは先進国および結核中蔓延国の結核感染症の撲滅を目指して、活動性結核の適切な治療、管理だけでなく、結核発症リスクの高い潜在性結核感染症(latent tuberculosis infection: LTBI)の治療が重要であると指摘している。本邦においても、日本結核病学会予防委員会・治療委員会より潜在性結核感染症治療指針が示されており、医療現場におけるLTBIに対する積極的な取り組みは、本邦の結核蔓延状況を改善する有用な手段となる。

LTBIとは宿主の中で結核が潜在して感染している状態であり、免疫力の低下や加齢などを契機として活動性結核を発症し得る。LTBI治療では従来の化学予防のエビデンスに基づいて、より積極的に潜在的な結核感染症の治療を行う。LTBI治療の対象は、無症状であるが新規感染が疑われる症例(接触者健診陽性例など)と免疫不全を伴う病態である。

LTBIの標準的な治療はINHの6ヶ月または9ヶ月内服と考えられるが、最適な治療期間やハイリスク症例における治療方法、治療中断時の対応などは議論の余地がある。また、活動性結核の治療と比して使用する薬剤数は少ないとはいえ、実際には肝障害や皮疹、末梢神経障害などの副作用はしばしば経験する。LTBI治療の対象となる患者は、結核に関しては無症状であり治療による効果が自覚しづらい中で、長期間の内服を副作用に注意しながら継続する必要があり、治療前後の精神的なケアを含むサポートが求められる。

LTBIの標準的な診断法の一つはツベルクリン反応であるが、本邦においてはBCG定期接種や少なくとも非結核性抗酸菌感染症による偽陽性が問題となる。試験管内でヒト型結核菌特異抗原の刺激によるIFN-gamma産生を検出するIGRA(interferon-gamma release assay)は、BCG接種の影響を受けない結核診断の有効な補助診断法であり、保険適用となっている。IGRAには試験管内のIFN-gamma濃度をELISA法

で測定するQFT-GITと、抗原特異的な反応を示したTリンパ球数をELISPOT法により測定するT-SPOT.TBがある。T-SPOT.TBは検査に際して用いるリンパ球数を揃えるため、末梢血中のリンパ球濃度の違いに影響されない特徴があり、宿主の免疫状態の影響を受けにくいとする報告が多い。

IGRAはLTBI診断において有用な検査であり、欧米のガイドラインにも記載があるが、適応症例や結果の解釈などに若干の違いが認められ注意が必要である。また、結核感染後に陽転化する時期や感染が鎮静化した際の陰性化に要する期間が不明であること、再現性に問題があるとの指摘があること、判定不能例の対応などの解決すべき課題がある。

先の治療指針の中で、LTBIと診断したら積極的に治療の検討を行う治療勧告レベルAのリスク要因には、生物学的製剤の使用、慢性腎不全による血液透析、臓器移植、HIV/AIDSなどが挙げられている。これらの中で、生物学的製剤使用時のLTBI治療はリウマチ専門医を中心にガイドラインが策定され積極的に行われており、既に多くの結核発症を予防していると考えられる。一方で、国内の慢性腎不全による血液透析症例は人口比で先進国中最多であり、また患者の高齢化も顕著であるが、結核の集団感染事例が度々報告されるハイリスク集団であり一層の対策が必要と思われる。また、リスク要因が重複した場合にLTBI治療の検討を行うレベルBには、ステロイド剤や免疫抑制剤使用、喫煙者、低体重など、どの診療科でも遭遇するリスク因子が挙げられており、各診療科の協力だけでなく、研修医や医学生の教育も重要と考えられる。

本セミナーでは、結核対策におけるLTBI診療の重要性、LTBI診療の実際、ハイリスク症例の考え方、LTBI診断におけるT-SPOT.TBを中心としたIGRAの有用性と問題点などについて、自験例を交えて概説する。

ES1

One Health, AMR 時代に求められる感染症診断法—一次世代検査法は感染症診療を変えるか?—

館田 一博

(東邦大学医学部微生物・感染症学講座)

世界的に進行する耐性菌 (Antimicrobial Resistance: AMR) の問題を人間の問題としてだけでなく、共存する動物や生物が生息・定住する環境を含めて地球規模の視点で考える “One Health” の概念が提唱されています。そして今日、“One Health” の方向性のもとに、耐性菌問題に関しても世界の国々が大陸・国境・地域を越えて協力していくことの重要性が様々な提言の中で指摘されています。CDC や WHO の提言はその 1 例であり、さらに 2015 年の米国の National Action Plan においても耐性菌問題における国際協力体制の確立と強化の重要性が強調されています。この点に関して本邦も、2013 年および 2015 年の G8 サミット (英国 北アイルランド、ドイツ シュロス エルマウ) における G サイエンス学会議との共同声明において病原微生物の薬剤耐性菌問題を人類への脅威として提案し、これに対する対策が急務である旨が採択されました。耐性菌問題は世界中の人々が対象となる地球規模の問題であり、その対応には国際社会の理解と協力が不可欠です。幸い、現時点において日本における耐性菌問題は欧米や他のアジア諸国と比較してそれほど深刻なものではないのかもしれませんが、しかし、世界規模で問題となっている耐性菌がいつ日本に持ち込まれるのか、将来蔓延するのか、私たちは細心の注意を払いながらこの問題と向き合っていかなければいけません。特に正確かつ迅速な診断は感染症診療の基本であり、これにより適切な抗菌薬療法が可能になるとともに不必要な抗菌薬の投与を最小限に抑制することが可能となります。

今日の感染症診療において、実際の現場では多くの

症例でその結果を待たずにエンピリックに治療が開始されていることも事実です。最近、病原体抗原を迅速に検出する方法、いわゆる免疫クロマトグラフィー法を用いた迅速検査法が普及し、尿中抗原としての肺炎球菌やレジオネラ、鼻腔・咽頭拭いを用いたインフルエンザ、クロストリジウム・ディフィシル感染症などで広く利用されています。しかし尿中抗原検査では、肺炎球菌検査における小児偽陽性の問題、治癒後も長期間陽性が持続、レジオネラでは *L. pneumophila* 血清群 1 以外での偽陰性などの問題が存在することも広く知られています。このような状況の中で、病原体のリボゾーム L7/L12 蛋白を標的とする新しい免疫クロマトグラフィー法の開発が進んでいます。これまでに、マイコプラズマ診断法が利用可能となり、これを他の病原体に応用した新しい診断法が検討されています。抗酸菌もそれぞれ特異的な L7/L12 蛋白を保有していることから、本法を用いた抗酸菌症の診断の可能性が考えられています。また、尿中抗原診断による検査法では原因菌か汚染菌・定着菌かの鑑別においても重要となります。例えば臨床現場で呼吸器検体から分離された MRSA が上気道における定着菌であるのか、実際に肺炎の原因となっているのかの判断に悩む症例も多いと思われます。もし、L7/L12 蛋白の検出で定着か感染かを鑑別することができれば、不必要な抗菌薬の使用を効果的に減らすことができます。本発表では感染症の原因菌決定法の進歩に関して、抗酸菌症に対する新しい診断法、現在進行形の診断法など、近未来の感染症診断法の試みをご紹介させていただき、ご参加の方々と議論できればと思います。

ES2

結核の感染対策について－微生物検査の立場から－

小栗 豊子

(東京医療保健大学大学院医療保健学研究科)

はじめに

施設内での感染制御の基本は機能的な組織の整備が最も重要である。この中で細菌検査室は患者検体の結核菌検査を行い、その結果の報告と関連部署への連絡を行う情報発信源となる責任を負う。結核菌の検査結果は検査室から施設内の連絡ルートに従って連絡されるが、これらを受けた医師、看護師などが検査についての理解が不十分であると感染対策も十分機能しなくなる可能性がある。臨床検査の中で細菌検査は解りにくい検査といわれるが、結核菌検査は一般細菌の検査と比べるとさらに解りにくい部分が多いのではないかとと思われる。そこで感染対策委員会、ICT、リンクナースなど感染制御に係る全員に理解していただくための結核菌検査のポイントについて整理してみたい。

1. 検体採取と品質管理

肺結核の検査に用いる喀痰はしばしば唾液や口腔粘液などが採取されることがある。下気道からの分泌物が用いられなければ正しい結果の判定はできない。採取法を患者によく説明し、採取後の検体は品質を確認して検査に耐える検体を提出することが大切である。

2. 塗抹検査

喀痰はそのままスライドグラスに塗抹して標本を作製する直接塗抹法と、喀痰を均質化し、遠心して沈渣を用いる集菌法がある。集菌法の方が検出感度が優れるが時間がかかるので急ぐ場合には直接塗抹法が用いられる。また、塗抹標本の染色にはチール・ネルゼン法（光学顕微鏡の1,000倍で鏡検）と、蛍光色素で染色する蛍光法（蛍光顕微鏡の200倍で鏡検）があり、検出感度は蛍光法の方が優れている。塗抹検査は1日1回、3日間連続して検査することが推奨されている。検査オーダは塗抹検査と培養検査をセットで行う。なお、特に結核の疑いが強い場合には3回中1回遺伝子検査を行う。

3. 培養検査

培養検査は検査に日数を要するが最も確実な検査である。NALC-NaOH液などで雑菌処理し、遠心して沈渣を培養する。液体培地を用いるMGIT (Mycobacterium Growth Indicator Tube) と、固形培地 (2% 小川培地) を用いる方法が一般的である。MGITは迅速性では優れているが、菌数 (集落数) が

不明なこと、雑菌汚染率がやや高いことなどの問題もある。

4. 同定検査

一般細菌のように生物学的性状や生化学的性状を検査して同定する方法は日数を要することや正確性の問題から最近ではほとんど行われず、遺伝子検査 (核酸同定検査) が主流となっている。これに加え最近では質量分析法による同定検査が加わり、特に正確な同定が困難であった結核菌以外の抗酸菌の同定に期待が寄せられている。

5. 遺伝子検査

現在、患者検体から直接検出可能な菌は結核菌群 (*M. tuberculosis complex*), *M. avium*, *M. intracellulare* であり、その検出には核酸増幅法が用いられている。最近登場した機器では全自動で検査ができ、所要時間も1時間以内であることから今後、院内検査として普及するのではないかとと思われる。また、リファンピシン (RFP) 耐性遺伝子 *rpoB* 遺伝子の変異を検出する手法は多剤耐性菌が疑われる場合、薬剤感受性検査の迅速検査として用いることができ、保健収載もされている。

6. 薬剤感受性検査

結核菌の薬剤感受性検査は比率法が標準法である。耐性菌の割合が1%以上になると、1~2か月以内には大多数の菌が耐性化すると考えられることから、比率法では試験濃度に対する耐性菌の割合が1%以上を耐性、1%未満なら感性と判定する。このほか、MIC測定法も市販品があり利用できる。RFP耐性菌は多剤耐性菌が多いといわれているので、この疑いがある場合はRFP遺伝子検査を行うことにより迅速に推定できる。

おわりに

結核菌の感染防止には検査室内部の予防策も重要であるが、今回は検査室外部の感染対策に携わる方々に向けての検査のポイントを整理した。最近では遺伝子検査の発展がめざましく、迅速性、簡便性、正確性とも優れている。結核菌検査の中で遺伝子検査は最も感度がよく、優れた検査と考えがちであるが、最も重要視されるのは培養検査である。各検査の利点、欠点、検出感度などについても言及する。

ES3

抗酸菌症の早期診断における検査精度の重要性

佐々木 結花

(結核予防会複十字病院呼吸器センター呼吸器内科)

はじめに

感染症の診断は起炎菌の同定である。抗酸菌は肺を主たる病巣とし、喀痰が患者から得られる最も容易な検体である。しかし喀痰検査は、医師がオーダーしても必ずしも患者が喀出できないこと、提出された痰が検査に適する検体であるとは限らないこと、病原体ごとに培養条件や培養期間が異なること、など様々な条件を考え選択し、結果を判定する必要がある。特に抗酸菌は一般細菌とは別オーダーしなくてはならず、肺結核を疑う場合、日を違え3回検査を行う原則があり、手間がかかる印象をもたれてしまう。

今回、結核菌・非結核性抗酸菌症の迅速診断について、臨床上の問題、検査法について文献も併せ報告する。

結核の迅速診断の必要性

結核菌は空気感染で蔓延し、感染を受けても気がつかれず発病前は特に症状もない。感染後すぐ発病せず潜伏期間はBCG接種下で6か月以上と推定されている。感染の診断はInterferon releasing assay (IGRA) が用いられ、すぐれた感度・特異度が報告されている。

IGRAは活動性結核の診断にはあくまで補助的な役割を担い確定診断には用いないが、検体が十分採取できない時間的余裕がない患者では、判断の一助となりうる。

活動性結核は、臨床的に何らかの症状や検査で「結核」がとらえられる時期であり、発見が遅れた場合、周囲への感染となる。演者は患者が自覚症状を有してから診断確定までの期間（発見の遅れ）と喀痰塗抹陽性率を検討したが、発見の遅れの期間が4週以下であれば塗抹陽性率は40%未満で8週を超えると60%以上であった。早期発見は重要とであるが、患者の高齢化に伴い、受診・診断までの期間が明瞭でない症例も増えている。

結核菌遺伝子検査

活動性結核発症の確定診断は結核菌の同定である。抗酸菌の遺伝子検査開発前は、培養検体の生化学的性状から同定したため長期間を要したが、現在、培養

検体ないしは検体から直接結核菌遺伝子の有無を診断することが可能である。抽出、核酸を増幅する手技、DNA、あるいはRNAどちらを標的とするかによって、感度・特異度・報告までの時間に差異が生じる。喀痰など濃度が一様でなく混合物の多い検体でNALC-NaOH処理を行う必要があるキットは前処理時間に約90分を要する。

総検査時間として、各キットは1時間弱から4.5時間まで必要とし検査時間に差が認められるものの、検査設備、処理検体数、感度・特異度、結核菌以外の抗酸菌の同定に各々特徴がある。

非結核性抗酸菌症の診断を早める利点

非結核性抗酸菌症 (Nontuberculous mycobacteriosis: NTM 症) の患者数は本邦において増加する一方であると報告されている。NTM 症の診断基準は、画像診断のみでは診断しないことを前提に、2回以上の培養陽性検体、ないしは肺の場合は気管支洗浄等の検体の培養検体からの同定が必須である。NTM は多くは結節・気管支拡張型 (NB type) をとり、初期はごくわずかな胸膜直下の粒状影、浸潤影を示し、他疾患との鑑別は困難であり、また、患者自身の症状がない場合も多く早期診断は困難である。NTM 症は「診断時期が治療開始時期」ではなく、「治療は治癒をもたらすもの」であり、治療開始時期の決定は未だ難しいものとして遺されている。

まとめ

本邦では、結核患者は減少し、2020年には罹患率10未満となり結核中蔓延国を離脱できる可能性は高く、中蔓延国という汚名返上のためには結核の迅速診断は重要である。近い将来、多数のNTM 症の患者から結核患者を除外するためNTM 迅速診断法をどのように用いるべきか、NTM 症において結核を見落とさないポイントは何か、というように視点は変化していくと推測され、迅速NTM 診断キットを含めたNTM 研究の進歩が強く望まれる。

ES4

真菌感染症治療の最近の話題 抗真菌薬耐性真菌の出現から Antifungal Stewardship の考え方まで

二木 芳人

(昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門)

深在性真菌症の診断と治療は21世紀に入って大きく変貌している。新しい診断法の登場や新規抗真菌薬の臨床応用開始、あるいは各種ガイドラインの整備などに伴って、一部の深在性真菌症の予後は明らかに改善傾向にあることも報告されている。他方、新規抗真菌薬の積極的な使用は、それが適切であれば患者にとって大いに有益であることは当然であるが、不適切な頻用・乱用である場合、期待される効果が得られなかったり、安全性の問題を生じたり、さらに医療経済性を圧迫することにも直結する。加えて、過去にフルコナゾールなどで経験したカンジダ属真菌の耐性化の問題あるいはブレイク・スルー感染症なども当然の帰着として生じてくる。昨今ではその有効性や安全性から使用頻度の増しているキャンデイン系抗真菌薬や、アスペルギルス感染症に有効性を高めた新世代アゾール系抗真菌薬でこの問題は顕性化しつつある。選択肢

が増したからこそ、その適正な選択と使用は極めて重要な課題となる。各種深在性真菌症の診療ガイドラインの整備は、その一助とはなるが必ずしも適正使用の課題解決の鍵とはならない近年欧米では、抗菌薬の適正使用を推進する方法論の一つとして、Antimicrobial Stewardship のシステムが導入されており、我が国でもようやくその導入の端緒についた感がある。同様に抗真菌薬療法に関しても Antifungal Stewardship の概念があり、抗真菌薬の適正使用とそれに伴う、耐性化の防止、治療効果向上、さらには医療経済性の改善などの報告がなされている。本講演では、わが国の深在性真菌症診療における現状での問題点や課題を明らかにし、特に Antifungal Stewardship については学会の取り組みなども紹介して、その我が国での在り方を議論できればと考えている。

ES5

抗酸菌検査法の最近の話題

吉田 志緒美

(NHO 近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター)

抗酸菌検査は大きく分けて、臨床検体から菌株を分離し、得られた菌株の性状を評価することと、検体から抽出された遺伝子の検出により起炎菌の病原性を推測することが一般的である。昨今では集菌塗抹検査や液体培地の導入などにより検出感度が向上し、また遺伝子検査による検出系の迅速化は目覚ましいが、一連の検査手順は大きく変わってはいない。

抗酸菌症のなかで最も患者数が多い肺感染症患者から提出される喀痰材料の取扱いの段階から検査は決まっていると言っているほど、いかに良質の検体材料を提供してもらうかがその後の検査結果を大きく左右するため、採痰の指導と検体の品質管理は重要である。提出された臨床検体は検査室にて均等化・前処理がなされ、塗抹検査と培養検査に用いられる。検体が塗抹陽性の場合、結核かNTM症かの早期診断が要求されることから、核酸増幅法検査が実施される。この時点で、同定される菌種のレパートリーは臨床での診断・治療上必要と思われる情報を有している菌種に絞られるべきであるが、そのカギとなるのは菌のヒトに対する病原性の有無である。その時代と罹患地域によって病原性の解釈に違いが生じるが、疾患の罹患率や難治性、菌の感染伝播力などが考慮されてわが国では結核菌、*M. avium*、*M. intracellulare*、*M. kansasii*、*M. abscessus complex* といった菌種が挙げられる。

培養検査で陽性となった場合、抗酸菌の存在を確認するため、抗酸性染色（この時はZiehl-Neelsen染色）を行う必要がある。抗酸菌陽性であれば、簡便な免疫クロマトグラフィー法で結核菌群の判定を行い、結核菌群陽性となれば、薬剤感受性検査を行うために増菌培養する。結核菌群陰性の場合は各種検査法を用いて菌種同定を行い、薬剤感受性検査に進む。現時点では*M. kansasii*、*M. avium-intracellulare complex* 以外のNTMは薬剤感受性検査を実施する必要はないが、

abscessus complex については、マクロライドの誘導耐性能の問題からデータを蓄積する必要があると思われる。

NTM症は塗抹・培養及び菌種同定という過程を経て辿りつく菌種が限定されていることに加え、診断されても必ずしも全例で治療を行うわけではない。そのことから、上記以外のNTMに対する検査法は見逃されがちである。しかし、医療デバイスを介したNTM感染や免疫能が低下した患者への感染事例も散見されるため、医療側では十分な配慮がなされるべきである。また、NTMといっても菌種により臨床像や薬剤効果が異なるため、それぞれについて対応を考える必要がある。

検査結果を臨床診断および治療に有益と思われる情報として還元するという観点から言えば、結核菌の検出及び薬剤感受性の決定は迅速であることが求められる。一方、非結核性抗酸菌症を引き起こす非結核性抗酸菌（NTM）はヒト-ヒト感染の可能性がない反面、経過が緩慢で薬剤効果が芳しくない場合があることから、その評価は常に難しい。NTM症の罹患率が上昇していることもあって、抗酸菌検査のアップデートは常に要求されている。また、近年はヒトを取り巻く環境が大きく変化し、住環境からのNTM感染リスクの評価やコンパニオンアニマル、使役動物などの抗酸菌症が報告されている。今回は、菌が分離されれば即治療対象になるのは結核のみであることを念頭に、急激に増加しつつあるNTMへの対処法や感染リスクに関する諸問題について、文献的考察や当院で経験したいくつかの事例を交えながら概説する。その上で、現状検査法の技術的問題や検査結果の運用から、今後の臨床的利用に関する展開などを紹介する予定であり、主に実地臨床での注意点を中心に、参加者の方へ昨今の話題を提供する機会を設けたい。

ES6-1

気管支動脈塞栓術～最先端の治療戦略～

石川 秀雄
(岸和田盈進会病院)

伝統ある日本結核病学会総会において、我々は平成23年に初めて喀血のカテーテル治療である気管支動脈塞栓術（以下BAE）の教育講演を担当させていただきました。カテーテル関連の講演は、本学会総会史上初の画期的なものでした。その後、日本ストライカーの協賛により、日本呼吸器学会学術講演会においてやはり史上初となるランチョンセミナーやイブニングセミナーを4年連続で開催させていただいて参りました。

幸いにして毎回立ち見が出るほどの大好評を博し、このような5年間の地道な活動の積み重ねにより、かねてより私どもが提唱して参りました「BAEは放射線科医に任せっきりでなく、呼吸器内科医も実施すべきである」という夢と願いは、徐々に実を結びつつあります。BAEに関心を持ってくださる呼吸器内科医の先生方が着実に増加してきており、我々の施設におきましても、見学のみならず研修を希望される呼吸器

内科医が増え、すでに3名の先生が我々の研修プログラムで研修を受けられました。

岸和田盈進会病院 喀血・肺循環センターが担当させていただく治療戦略についてのセミナーは、昨年より喀血全般の総論から、症例中心のプレゼンテーションに軸足を移しております。

BAEをいずれは自らやってみたいという呼吸器科医の先生はもちろんのこと、我々に喀血患者さんの治療を託してみようかとお考えになってくださっている先生、初めて我々のセミナーを聴いてみようという先生、そしてこれまでもお聴きいただいた事のある先生、すべての先生方にご満足いただけるように、血管造影の動画を豊富に用いてわかりやすく簡潔に提示させていただきたいと存じます。

ご来場をお待ちいたしております。

ES6-2

感染性空洞性疾患における咯血の病理

蛇澤 晶、木谷 匡志、仲村 泰彦
(国立病院機構東京病院臨床検査センター)

慢性肺アスペルギルス症（慢性肺ア症）や肺抗酸菌症などの感染性空洞性疾患では経過中に咯血を来す症例が多い。今回は、咯血の原因となる破綻血管が確認できた15例の病理像およびX線像を基に、破綻した血管の形態学的特徴について提示したい。

対象症例の基礎疾患は慢性肺ア症7例、糸状細菌症4例、空洞形成性MAC症2例、細菌性膿瘍1例、肺結核症1例であり、男性13例、女性2例、平均年齢は57.6歳±11.4であった。組織学的連続切片を作製し検索した結果、破綻した血管のほとんど（13例）は空洞壁浅層に存在する肺動脈であることが確認された。他には、空洞壁の気管支動脈が破綻した症例が1例、肋間動脈から肺内に侵入した動脈が空洞に達して

破綻した症例が1例に認められた。

肺動脈破綻が咯血の原因であった症例13例では、術前・生前に行われた血管造影所見により3例に、組織学的再構築によって7例に、全体では9例（69%）に大循環系動脈・肺動脈間のシャントが見出された。

感染性空洞部における咯血源は、肺動脈もしくは大循環系動脈から成っていたが、肺動脈破綻の頻度が高かった。しかし、肺動脈が咯血源となった症例においても多くで大循環系動脈から肺動脈へのシャントが確認され、咯出された血液は大循環系からの動脈血であると考えられた。感染性空洞性疾患の咯血における大循環系動脈への塞栓術は、血液の供給を止める応急的な意味で有意義な治療法と考えられた。

ES6-3

難治性咯血に対する IVR (Interventional Radiology) の最新技術 update : 塞栓物質の組み合わせ

長谷部 光泉¹⁾、松本 知博¹⁾、嶺 貴彦¹⁾、林 敏彦¹⁾、須田 慧¹⁾、富田 康介¹⁾、橋田 和靖¹⁾、
遠藤 じゅん¹⁾、川島 正裕²⁾、益田 公彦²⁾
(東海大学医学部医学科専門診療学系画像診断学 / 東海大学医学部附属八王子病院画像診断科¹⁾、
国立病院機構東京病院呼吸器センター²⁾)

難治性咯血患者は、薬物治療のみで経過観察されるのが大半で、長期的な不安を抱えているあるいは、大量咯血により致命的となりうる。診断法としては Multi-detector CT (MDCT) にて原因血管を特定することが重要である。治療法としては、原因疾患の内科的治療に加えて IVR による塞栓術は、古くから行われてきているが、放射線科医、呼吸器内科・外科医、病理医の連携不足と IVR に対する認識不足、塞栓物質の選択の難しさなどから、その位置づけが不明確な場合がある。多くの放射線科医は、緊急出血の場合のみに塞栓術を行うことが多いが、近年は待機的な症例も増加しておりその患者背景は変化している。

現在では、IVR 治療技術やデバイスの進化は目覚ま

しく、塞栓物質はゼラチンスポンジ細片に加えて、永久塞栓物質である金属コイル (特に、近年胸部領域でも保険適応となっている離脱型コイル)、液状塞栓物質 (NBCA) を併用することによって、今まで不可能であった病変末梢までカテーテルを到達させ、局所での出血コントロールが可能となってきている。

今回のセッションにおいては、IVR による咯血治療の最新技術およびその有用性について紹介し、放射線科、呼吸器内科、外科、病理による難治性咯血に対する積極的かつ非侵襲的な治療について最新知識を共有し、その有効性についての再認識を目的として発表を行う。

ES7

進行肺癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の位置づけ

松本 慎吾

(国立がん研究センター先端医療開発センターゲノム TR 分野)

非小細胞肺癌の薬物療法は、1980年代プラチナ製剤単剤療法から始まりプラチナ製剤併用療法、分子標的薬療法へと変移してきた。2015年12月、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療薬として承認された nivolumab (製品名: オプジーボ) はヒト PD-1 (Programmed cell death-1) に対するヒト IgG4 抗体である。Nivolumab は免疫チェックポイント分子である PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し、がん抗原特異的な T 細胞の活性化並びにがん細胞に対する細胞傷害活性の増強によって持続的な抗腫瘍効果を示すことから、悪性腫瘍に対する新たな治療薬として期待されていた。既治療進行・再発非小細胞肺癌を対象とした海外第3相臨床試験 (CheckMate017、

CheckMate057) の結果、nivolumab は標準治療薬のドセタキセルと比較して、組織型に関わらず全生存期間の延長効果が示された。一方で、過度の免疫反応による副作用には注意が必要であり、間質性肺疾患、甲状腺機能障害、下痢・大腸炎等の免疫関連有害事象に対しては早期発見と副腎皮質ステロイドの投与等適切な対応が必要となる。非小細胞肺癌での承認から約1年が経過し、国内で既に9000例を超える使用経験が蓄積されている。本セミナーにおいては最新の臨床試験の知見と当院における使用経験から nivolumab の特徴や課題、さらには今後の非小細胞肺癌の薬物療法の展望について概説したい。

CS1

結核接触者健康診断における IGRA の性能－高感染率集団事例と近畿保健所データ分析－

山田 全啓
(奈良県中和保健所)

【はじめに】平成20年から保健所結核接触者健康診断に Interferon-Gamma Release Assay (以下、「IGRA」) が導入され、結核診断や接触者健診の精度が格段に向上したといえる。現在、ELISA法(QFT-3G)とELISPOT法(T-SPOT)の2種類の測定法があり、活動性結核に対する両者の診断結果に大きな違いはないとされているが、潜在性結核感染症(以下、「LTBI」)の診断においては未だ明らかではない。今回、高感染率集団事例の経験と、近畿保健所の結核接触者健診におけるIGRA検査の現状について、26年、27年と2年間の調査結果を報告する。

【高感染率集団事例】初発患者は30歳代男性、塗抹G3号、病型b13、咳症状9ヶ月で、両親も直後健診で発症していた。事業所健診では、結核登録直後・3ヶ月後・2年後にQFT-3GとT-SPOTを併用した。その結果、事業所健診で31名中、結核発症者2名とLTBI14名を認めた。接触者健康診断におけるQFT-3GとT-SPOTの陽性率(一致率 κ)は、登録直後はそれぞれ71.4%・28.6%(κ :0.18)、3ヶ月後37.5%・4.2%(κ :0.27)、2年後27.3%・4.5%(κ :0.16)と大きく乖離した。陽性率はQFT-3Gの方が有意に高かった。

同一症例についてQFT-3Gの経時的変動をみると、直後健診の陽性例は、3ヶ月後もすべて陽性であった。判定保留の1名のみが3ヶ月後に陰転化していた。また、直後健診の結果が陽性でLTBI治療を受けた1名が2年後に陰転化し、直後健診の結果が判定保留であった1名が2年後に陰転化していた。3ヶ月後健診でIFN- γ の値が低値での陽性(0.35 IU/mL \leq IFN- γ < 1.0 IU/mL)であった2名が2年後に陰転化していた。T-SPOTでは、直後健診で陰性であった3名のうち1名は3ヶ月後に陽転化し、2名は3ヶ月後に判定保留となった。直後健診で判定保留であった1名は、3ヶ月後に陰転化していた。直後及び3ヶ月後健診で判定保留であった4名(LTBI治療者なし)は、2年後に陰転化していた。

【近畿保健所データ分析】平成26年は、近畿64保健所を対象に、結核接触者健診におけるIGRA検査結果を調査した。平成26年のIGRA検査数はQFT-3G:7,508

名、T-SPOT:2,089名であった。QFT-3GとT-SPOTの陽性率はそれぞれ8.9%・5.3%($p < 0.01$)、判定保留率は6.8%・2.7%($p < 0.01$)、陰性率は83.8%・92.1%($p < 0.01$)であった。判定不可率は0.5%・0.8%で、T-SPOTの方が有意ではないが若干高かった。陽性率の年代別比較では、QFT-3Gは、加齢とともに増加し、60歳代でピークとなり、以降は低下した。一方、T-SPOTは、80歳代まで右肩上がりに増加した。40歳代～60歳代の陽性率はQFT-3GがT-SPOTより有意に高かった($p < 0.05$)。

平成27年は、近畿63保健所を対象に、IGRA陰性からの結核発症者(以下、「偽陰性者」)を調査した。結核発症時期は平成27年1月～12月の1年間で、陰性であったIGRA検査時期は、平成26年と27年の2年間とした。平成27年のIGRA検査数はQFT-3G:7,832名、T-SPOT:2,227名であった。保健所接触者健診における偽陰性者数(率)はQFT-3Gで1名(0.008%)、T-SPOTで4名(0.101%)と、T-SPOTの方が有意に高かった($p < 0.01$)。その他医療機関で診断された結核患者の偽陰性者は、QFT-3Gで6名、T-SPOTで22名であった。偽陰性者の基礎疾患は、がん8名(24.2%)、糖尿病6名(18.2%)、抗癌剤使用中3名(9.1%)、腎透析・腎不全3名(9.1%)、ステロイド使用3名(9.1%)と、免疫能が低下する疾患が多くみられた。

【結論】近年、結核接触者健診にIGRAが導入されたことで、結核診断や接触者健康診断の精度が格段に向上したといえる。とりわけ治療対象者の絞り込みや健診期間の短縮にも大きく貢献したといえる。ただ、今回の研究においてIGRAの陽性判定に明らかな差異があったことから、LTBIの診断の際には、IGRAの特性を踏まえて、疫学調査も十分考慮した上で、総合的に判断する必要があると思われる。さらに、乖離の要因については今後の詳細な解明に待たれるが、例えば、最終接触から検査までの期間、採血後の温度管理、採血から培養までの時間、培養時間、陽性カットオフ値、結核菌特異抗原数等、T-SPOTにおいてはT-Cell Xtendの影響等を総合的に検討する必要があると考えられた。

CS2

COPD: 増悪の抑制に向けた新たな展開

松永 和人

(山口大学大学院医学系研究科呼吸器・感染症内科学講座)

COPDの増悪とは、感染などを契機に息切れの増加、咳や喀痰の増加、胸部不快感・違和感の出現あるいは増強を認め、安定期治療の変更あるいは追加が必要となる状態であり、COPDと併存疾患（心血管疾患など）の病態を悪化させ、重症な場合には生命が危険な状態になることがある。また、増悪は一過性に症状が悪化するだけでなく、呼吸機能、QOL、身体活動性の低下や死亡率、医療費の増加をもたらす、長期にわたり身体的・社会的な悪影響をもたらすため、その抑制は管理目標として重要である。

COPD増悪の危険因子としては、増悪歴、高齢、息切れ症状、気流閉塞、喘息合併、全身性炎症などが報告されている。特に、反復する増悪はCOPD患者の予後を悪化させることから、治療介入が可能な因子に対する対策が重要である。

すべてのCOPD患者に共通するアプローチとしては、禁煙に加えて、インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンが増悪を減少させる。また、身体活動性の低下はCOPD患者の死亡リスクと関連が深い因子であることが知られている。いわゆる寝たきりの状態を避けるだけでもCOPDによる再入院リスクは約30%減少することが報告されており、非活動的な日常生活か

らの脱却と、その維持を目指した運動指導やリハビリテーションは増悪の抑制に有効である。

さらに、気管支拡張薬で最大限の呼吸機能の改善を図ることも重要である。最新の国際ガイドラインであるGOLD 2017ではCOPD治療薬の選択指針が大幅に改訂された。重要なポイントとしては、(1)患者質問票であるmMRCやCATを用いた症状レベルの評価と過去の増悪歴を評価するだけで、初期治療のプランが選択できるようになった、(2)症状が強い場合や単剤の気管支拡張薬で治療していても症状や増悪が持続する場合にはLAMAとLABAを積極的に併用することが推奨された、(3)吸入ステロイド薬は、特に重症患者において肺炎リスクを高めるため第一選択薬とはせず、十分に気管支拡張薬を用いても増悪を繰り返す場合にのみ、できるだけ低用量で用いることが推奨された、(4)前回のガイドラインで採用された喘息とCOPDの合併症候群（いわゆるACOS）の記載がなくなり、両疾患の合併という表記に戻された。

本講演では、COPD増悪の病態や発症様式、併存疾患との関連性についても紹介するとともに、増悪の抑制に向けた個別の治療アプローチについても考えてみたい。