

## 教育講演1

## 日本の結核治療における諸問題

重藤 えり子 (国立病院機構東広島医療センター)

結核の治療の柱は化学療法であり、その確実な実施のための DOT-患者支援である。イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミドにエタンブトールの初期4剤併用6か月間が現在最良とされる標準治療であるが、より強力かつ安全、そして短期の治療方法を求めて、新薬・regimenの開発がすすめられている。これらの新たな知見、状況の変化に対応し WHO、また ATS/CDC/IDSA は結核治療ガイドラインの update を行っている。2016-17年には両者から薬剤感受性結核の治療ガイドラインが発表された。現在の標準治療はこれらにおいても引き続き強く推奨されている。

日本においても結核病学会は、適宜「『結核医療の基準』に関する見解」などをまとめ発表してきた。歴史的には PZA の使用は WHO の推奨にやや遅れたものの、現在は世界とほぼ合致する内容であり、DOTS も広く行われている。しかし、実際の臨床の間では時に処方への誤り、副作用への不適切な対応、患者支援の不足などの問題点もみられる。本講演では日本の結核医療の現場における課題を中心に述べる。

**【初回標準治療】** ■PZA 使用率が低い：日本では 80 歳未満の PZA 使用率が 70% 前後にとどまっている地域もある。日本では高齢者が多いという背景もあり、副作用の問題から PZA を使用しない処方も必要であるが、個々の処方医の認識も様々と考えられる。学会では高齢者における PZA 使用に関する副作用の状況も検討のうえで、「結核医療の基準」に関する見解の改定を予定している。■副作用への対応：軽度の副作用、また合併症を理由としての安易な RFP の不使用、二次薬への変更などから治療の失敗、治療の長期化につながる例もある。多くは結核の治療に不慣れた医療機関におけるものであり、適切な情報提供や専門家の関与により標準治療の

完遂が可能となる例は少なくないと思われる。

**【薬剤耐性結核の治療】** ■診断の遅れ：薬剤耐性結核治療の重要事項の一つは、薬剤耐性結核であることをできるだけ早期に把握することである。日本においては遺伝子検査を含め迅速な薬剤感受性検査は保険適応が承認されているが、実際には普及が進んでいない。検査の必要性の認識と共に、コストを含めた検査体制の検討が必要であろう。■専門家の関与：薬剤耐性結核、とりわけ多剤耐性結核の治療に十分な技術を持った専門家は限られてきている。広範囲薬剤耐性に進展させないためには多剤耐性と分かった時点で専門家が介入する体制が必要である。■新薬、適応外薬剤等の使用：薬剤耐性結核（および副作用等のため治療困難な場合）の治療においては、保険適応外であって結核医療の基準に含まれない薬剤の使用、また状況により薬物動態の把握等が必要になる。また、新薬使用の場合、医療費の患者負担の重さも問題となる。重要な感染症対策として専門家の下であればこれらの技術が無理なく使用できる体制が望まれる。

**【患者支援と医療提供体制】** ■地域 DOTS・患者支援：地域医療連携も進み患者の背景に合わせた支援を引き続き拡大してゆく必要がある。とりわけ高蔓延国出身外国人患者については言語や生活習慣なども考慮した新たな対策も必要である。■地域医療連携と医療提供体制（アクセス、合併症の治療）：従来の結核専門医療機関だけでは結核医療は完結できない。一般医療機関における感染床対応病床整備、地域における医療・福祉の中で結核治療も円滑に行われるような体制整備も望まれる。以上、当面の課題の一部を述べたが、結核の治療も新たな技術の導入、患者背景や医療環境の変化に応じて今後とも進化してゆく必要がある。

## 教育講演2

## 関節リウマチと抗酸菌感染症

徳田 均 (JCHO東京山手メディカルセンター呼吸器内科)

関節リウマチはその患者数国内で70万人と言われ、永らく制御困難な疾病として緩和療法に終始され、その肺合併症についても注意が向けられることは少なかった。MTX, 生物学的製剤などの導入により状況は一変した。疾患活動性の制御が大部分の例で可能となり、その臓器合併症も順調に低減している。しかしその中で呼吸器合併症だけは減少の兆しはなく、頻度、深刻度からもこれからのRA治療における最重要課題の一つと認識され、新たな光の下に見直されつつある。その一つとして抗酸菌感染症、結核症(TB)と非結核性抗酸菌症(NTM症)がある。いずれもMycobacterium属による感染症であるが、RA患者においてはその頻度、臨床像、治療は一般宿主のそれとは同列には論じられない。いずれも罹患率は一般より高い。また病像も、大部分の例では一般宿主のそれと同様であるが、時に大きく異なる事がある。そのような場合の治療も通常とは異ならざるを得ない。そもそもTBもNTM症も、菌それ自体ではなく、菌体成分に対する宿主の免疫応答が、これらの疾患に特徴的な病像形成に与っている。従って、RAという疾患に特有のさまざまな免疫異常、その結果将来される既存肺構造の改変、そこに近年加わった免疫修飾薬による免疫動態の変化などが、これらの病像に通常とは異なる様相をもたらすことは充分考えられることである。肺結

核症については、生物学的製剤導入以前から、RA患者は一般人口よりも罹患率が高いことが知られていた。そこに生物学的製剤が加わり、一挙に罹患率が上昇したことは良く知られている。その後の努力で、この問題はほぼ制御されたかに見えたが、粟粒結核症を発症した場合の、適切な抗結核剤投与が行われる中で高い死亡率が目立ち、その機序として免疫再構築症候群が疑われている。対照的にNTM症も、一般人口よりはるかに高い罹患率が問題となっているが、現在まで生物学的製剤投与下での死亡は報告されていない。この高い罹患率はRA患者に高頻度に合併する既存肺病変、特に気道病変に由来することは確実である。生物学的製剤投与下の本症については、治療の困難性が強調され、実際米国においては高い死亡率が報告されているが、我が国の実情は異なる。きめ細かい画像診断を用いた観察が、疾患の早期発見、早期治療、制御につながっている可能性が考えられる。しかしRA治療と並行する抗菌薬治療の組み立てについては、薬剤相互作用などの点から議論の余地がある。また、稀れではあるが、急速に進行する例の存在が知られ、予後は不良とされてきたが、その病態も過剰な宿主の免疫応答の観点から再検討される必要がある。本講演ではこれらの諸問題を考察する。

## 教育講演3

## 結核・非結核性抗酸菌症の教育

藤田 次郎（琉球大学医学部附属病院第一内科）

琉球大学医学部附属病院は、全国の大学病院では稀な、結核病床（4床）と感染症病床（第一種2床、第二種4床）の両者を有する病院である。車で5分のところに、国立病院機構沖縄病院があり、内科医の多くは医局から派遣であることから両病院間の連携をとりやすい環境にある。このような背景から、琉球大学医学部附属病院の結核病床では、重症例、妊婦、透析患者、精神疾患の合併、重症基礎疾患（糖尿病、心不全など）を有する症例を主として加療している。大学病院に結核病床があることの利点は多く、医師、研修医はN95マスクの着用方法を含めた空気感染対策を日常的に学ぶことが可能である。また重症結核症例の診断、および治療について主治医となって経験することも可能となる。またエイズ中核拠点病院でもあることから、免疫抑制患者（特にHIV感染症）における多彩な抗酸菌感染症を経験することも可能である。症例を通して学ぶことで抗酸菌感染症の臨床像を身近に捉えることが可能となる。

抗酸菌感染症の診断は、病歴、身体所見、微生物検査、および画像診断などを用いて総合的に行うべきものであることはいうまでもない。もちろん最終診断は微生物検査、または病理所見であるものの、これを補助するのが画像診断であり、近年HRCTの詳細な解析により、pathologic-radiologic correlationが確立したことにより、HRCT所見から病理所見を推定することが可能になってきている。この考え方が確立したのは、肺結核の画像診断と病理所見との対比によるものであった。すなわち肺結核の画像診断は胸部画像診断の基本とも言うべき内容を含んでいる。このため肺結核の画像診断を理解することで、胸部画像診断全体に対する理解が深まることになる。

肺結核を理解するためには、患者さんの人生を把握する必要がある。肺結核は人生を通した慢性的感染症であるため、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。呼吸器系の正常解剖に立脚した画像診断を行うことにより、病変の部位を明らかにすることも重要である。さらに病変の部位のみならず、大葉、小葉、細葉、または間質性病変などの画像パターンから起炎菌を推定することが可能か否かを探りたい。さらにある種の起炎菌が特有の画像所見を呈するには、その菌と宿主の生体反応の結果が複合されて画像診断に反映されると考えられる。肺の正常解剖に基づく部位診断、菌の種類と増殖メカニズム、および宿主の生体反応に基づいた総合的な病態画像診断を学べることも抗酸菌感染症の醍醐味である。

近年、呼吸器疾患の臨床現場において非結核性抗酸菌症（特に *Mycobacterium avium* complex、以下MAC症）の重要性が高まりつつある。肺MAC症の病型として、i) 線維・空洞型、ii) 結節・気管支拡張型、およびiii) 免疫抑制患者に認められる播種型など、きわめて多彩である。臨床的には、それぞれの病型の好発年齢、性別、基礎疾患、臨床像、画像所見、臨床経過、および予後などを理解しておく必要がある。一方、病理像からは、画像所見では得られない生体反応を解釈することが可能となる。単純に肉芽腫の組織像、菌量、菌の分布からも生体の免疫応答は理解可能である。さらに肺結核と肺非結核性抗酸菌症を対比して学ぶことで両者の理解が深まることも事実である。

さて抗酸菌感染症に関して学ぶ方法として、まず一般臨床で経験することの多い非結核性抗酸菌症の臨床的特徴を理解し、加えて結核診療を主体となって担っている国立病院機構などで集中的に肺結核症例を経験することが有用であると考えられる。国立病院機構病院に研修病院としての機能を強化することで、結核を理解することができ、抗酸菌感染症全体に対する理解が深まると考える。

## 教育講演4

## 慢性肺アスペルギルス症

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。その長期予後は決して良好ではない。未だ CPPA の診断や治療に関するエビデンスは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 2016年6月に改訂された IDSA のアスペルギルス症の診断・治療ガイドラインにおいては、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、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。それに比して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。注射剤であるキャンディン系薬は、その高い安全性と我が国でのエビデンスにより CPPA 治療導入の第一選択薬の一つである。米国と我が国の推奨薬の差には、医療保険制度の違いもあることが推察される。

また、CPPA の治療には長期間の維持療法が重要であるが、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。改訂版 IDSA 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、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ている。外来での TDM 測定は保険適用外である問題点を残しているが、定期的な測定を行うことが求められる。

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・一生涯(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。今後のエビデンスの蓄積が待たれる。

2) 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。もう一つの課題は、抗真菌薬耐性アスペルギルスの出現である。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「隠蔽種や類縁種」と呼ばれる菌種の存在が明らかとなっている。一部の隠蔽種・類縁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。さらに、キャンディン獲得耐性のアスペルギルスの存在も2017年に初めて報告された。欧米では、環境から多剤アゾール (Multi-azole) 耐性の環境分離株が注目されている。従来、我が国の環境から分離された報告はなかったが、2017年に環境由来株から Multi-azole 耐性株が検出されている。まだその頻度は高くないと考えられるが、今後は各症例において分子生物学的手法を用いて正確な菌種同定を行い、薬剤感受性結果に応じた薬剤選択を実施することが理想的である。一方、糸状菌の遺伝子検査や薬剤感受性検査を実施できる施設は限られる。その背景には糸状菌の薬剤感受性検査が保険適用を有していないことも要因と考えられる。全国の拠点施設での遺伝子検査や薬剤感受性検査を実施できる検査体制の充実も求められる。

本講演では 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。

## 教育講演5

## 肺非結核性抗酸菌症治療の現状と今後

小川 賢二（独立行政法人国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科）

我が国における肺非結核性抗酸菌症は罹患率、死亡者数の上昇が続いている慢性肺感染症で、その対策は呼吸器科医にとって喫緊の課題である。肺非結核性抗酸菌症の約90%を占める肺MAC症と近年増加傾向にあり難治性であることが知られている肺*M.abscessus*症が特に問題となっている。肺MAC症の治療を考える場合、治療開始時期、治療薬の選択、治療期間が問題となる。治療開始時期に関しては、本学会編集の非結核性抗酸菌症診療マニュアルにおいて「肺MAC症治療開始時期の考え方フローチャート」で示されている。年齢、症状、画像、基礎疾患、患者の理解などを総合して判断することになるが、診断後すぐに治療すべき症例と、経過観察が可能な症例に分けられている。なお、経過観察する症例が増悪傾向を示した場合には治療介入が遅れないようにすることが重要である。それは、内科的治療に加え手術療法併用も選択肢に残したいという意味もある。治療薬は基本がCAM+RFP+EBの3剤併用で、必要に応じSMかKMを加えることになっている。キノロン剤の併用は標準薬が副作用などで使えない場合の代替薬が標準薬だけでは進行が抑えられない場合などに使用が考慮される。しかし、本疾患に対しては保険未収載で長期投与時の副作用など不明な点もあり、使用に関しては患者さんへの十分な説明と同意を得ること、使用開始後は治療効果の評価や副作用のモニタリングをしっかりとこなうことが求められる。我が国は本疾患に対する間欠療法（週3回投与）の記載はないが、ATS/IDSAガイドラインや2017年に改訂されたBTSのガイドラインには記載されている。間欠療法の対象は、空洞のない結節・気管支拡張型で、重症ではないことが条件となっている。アメリカや韓国からの報告では、連日法と比較し治療効果で劣らず、レジメン修正率（主に副作用による）が有意に低かったとされている。薬剤による副作用を回避し治療中断を減少させること、抗菌剤使用量を抑制できるという点で、日本でも導入する価値があると考えられる。治療期間に関しては、治療により菌培養が陰性化

後1年間という考え方が一般的だが、有空洞症例ではさらに9か月程度延長する方が再発率を減少させるという報告がある。実際の治療期間はケースバイケースとなるが、初回治療の場合1年6か月～2年程度の症例が多いと思われる。*M.abscessus* complexは迅速発育菌群に属し、現在本菌は、*subsp.abscessus*、*subsp.massiliense*、*subsp.bolletii*の3つの亜種に分類されている（以下*M.abscessus*、*M.massiliense*、*M.bolletii*とする）。*M.abscessus*は*M.massiliense*に比べ治療反応性が悪く、Kohらによれば、化学療法による菌陰性化率は*M.abscessus*が25%に対し*M.massiliense*は88%と報告されている。この違いは*M.abscessus*の保有するマクロライド耐性遺伝子*erm* (41)が発現しやすく、治療早期に薬剤耐性を獲得するためと考えられている。ATS/IDSA 2007ガイドラインでは*M.abscessus*の呼吸器感染症については治癒可能なレジメンはないとされているが、マクロライド・アミノグリコシド・カルバペネム・キノロンなどに感受性があるとされ、実臨床ではさまざまな組み合わせ・使用量で治療がおこなわれている。治療期間は菌陰性化後1年間が標準とされているが、治療が長期化する症例も少なくはない。演者の施設での治療は、初期28日間入院治療の場合、CAM 800mg/d内服分2+IPM/CS 1.5g/d 1回0.5gを8時間間隔で点滴（最大2.0g/d 6時間間隔）+AMK 15mg/kg/d 1日1回点滴（最大800mg）、退院後外来治療は、CAM 800mg/d分2+STFX 100mg/d分1（最大200mg/d分2）+FRPM 600mg/d分3（最大900mg/d分3）でおこなっている。治療期間は喀痰培養菌陰性化後1年以上とし、限局した破壊性病変の場合には手術療法併用も考慮している。

肺非結核性抗酸菌症の治療には結核に対するRFPのような強力な抗菌薬の開発が必要と考えられる一方、非結核性抗酸菌は環境常在菌であるため、繰り返し感染することもあり、発病予防や重症化阻止のためのワクチン開発も望まれる。