

シンポジウム 1

生物学的製剤関連抗酸菌感染症

座長 松本 智成（大阪府結核予防会大阪病院）
座長 長谷川 直樹（慶應義塾大学医学部）

近年の遺伝子工学の進歩により膠原病特に関節リウマチ(RA)や乾癬において病態形成が分子レベルにて解析が可能になった。それによりそれらの自己免疫疾患の病態にサイトカイン等の炎症性物質が関与していることが明らかとなった。また、同時にモノクロナル抗体作成技術が進みサイトカイン等の炎症性物質を中和する抗体の作成やその中和抗体の大量生産が可能になり抗体製剤による炎症性サイトカインの中和療法、抗サイトカイン療法が考案された。抗サイトカイン療法の考え方としては、

1) 炎症性サイトカインを中和して病態を改善する考え方

2) 体内における炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインのバランスが崩れて炎症性サイトカインが優位になっている観点から炎症性サイトカインの中和もしくは抗炎症性サイトカインの追加によってそのバランスを整えるという考え方

が存在した。現在、抗サイトカイン療法に用いられる抗体を中心とした製剤を生物学的製剤と呼ばれている。このように生物学的製剤の登場により従来型の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)中心の治療から近年の関節リウマチの薬物療法は大きく変化した。

また最近はJAK阻害薬やバイオシミラーと言った新しい系統の薬剤も使用可能になりDMARDsの新分類もSmolen等により2014年に提唱されている。

つまり、DMARDsはSynthetic DMARDs(sDMARDs)といわゆる生物学的製剤を含むBiological DMARDs(bDMARDs)の2種類に大別される。

さらにsDMARDsは、既存のDMARDsに相当するConventional synthetic DMARDs(csDMARDs)とJAK阻害薬が相当するTargeted synthetic DMARDs(tsDMARDs)に分類される。このシンポジウムでも取り上げられる生物学的製剤に相当するBiological

DMARDs(bDMARDs)はBiological originator DMARDs(boDMARDs)とBiosimilar DMARDs(bsDMARDs)の2種類に分類される。CsDMARDsとtsDMARDsは共に有機化合物である。しかしながら tsDMARDsであるJAK阻害薬はサイトカインのシグナル伝達をポイントで阻害するのでどちらかというと生物学的製剤としての挙動を示す。bDMARDsは先発品であるboDMARDsと後発品、つまりジェネリックであるbsDMARDsに分けただけであるので有害事象的には大きな差はない予想される。

生物学的製剤は、炎症反応を緩和させ、骨関節破壊を抑制するために使用されるが、その薬剤は感染免疫も低下させる。特に抗TNF製剤は抗酸菌免疫を低下させ抗酸菌症を増悪させることが報告されている。

このシンポジウムでは、日本国内で初めて抗TNF製剤を使用した佐伯行彦先生に「関節リウマチにおける生物学的製剤(バイオ)について」ご講演をいただき、結核においては「生物学的製剤投与例における結核の疫学とその対策」について検討を行う。

非結核性抗酸菌症と生物学的製剤については、リウマチ診療経験豊富な仁科直先生にリウマチ医の立場から「生物学的製剤投与例(主に関節リウマチ)における非結核性抗酸菌症」について、さらにこの分野では日本を代表する森俊輔先生に「非結核性抗酸菌症における生物学的製剤投与」についてお話しいただく。

最後に、TNFと共に抗酸菌免疫にInterferon- γ が関与している。そこで坂上拓郎先生に「Interferon- γ 抗体がもたらす非結核性抗酸菌症」についてお話をいただく。このシンポジウムでは生物学的製剤と抗酸菌症における最新知識が得られ、呼吸器内科医にとって生物学的製剤使用において注意すべきことを知ることを目的とする。

S1-1

関節リウマチにおける生物学的製剤（バイオ）について

佐伯 行彦¹⁾、松井 利浩²⁾、當間 重人²⁾
(国立病院機構大阪南医療センター臨床研究部¹⁾、国立病院機構相模原病院臨床研究センター²⁾)

がんや関節リウマチ(RA)などの炎症性免疫疾患においては、近年の細胞、分子レベルでの病態形成機序の解明が進み、その原因(あるいは中心的役割を果たしている)細胞・分子の同定が可能になってきた。一方、分子生物学や遺伝子工学のめざましい進歩により生体に存在する抗体やレセプターなどの高分子を遺伝子組み換えにより大量に生産することが可能になった。このような背景の下、がんやRAにおいては、それぞれの疾患における原因となる細胞・分子を標的とした、いわゆる分子標的治療が臨床の場に登場し、従来の薬剤と比べて極めて高い有効性を示し、薬物治療における新たな主役になりつつある。このような分子標的治療には、主にモノクローナル抗体やレセプター融合蛋白が用いられるが、これらの薬剤は、従来の化学的合成により作られる薬剤(低分子合成化合物)とは異なり、生体(細胞)により產生され、作られることから、「生物学的製剤：Biologics、バイオ」と呼称される。RAはこの分野で最も顕著な進歩がみられる疾患である。

RAは有病率が約1%の代表的な自己免疫性の全身性炎症性疾患であるが、関節局所、とくに滑膜の増殖性炎症を特徴とする。未だ病因は解明されていないが、最近の病態形成機序の詳細が分子、細胞レベルで明らかにされてきた。病態形成には、種々の免疫・炎症に関わる細胞、液性因子が関わっていると考えられるが、その中でも、リンパ球やTNFa、IL-6といった、いわゆる炎症性サイトカインが中心的役割をしていることが明らかにされた。一方、RAにおける薬物療法は、それまでの非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、ステロイド剤や金剤などの限られた疾患修飾抗リウマチ薬(DMARD)に加えて、1990年ころからメソトレキセート(MTX)の使用が一般化し、関節破壊の進行を抑止することが可能となってきた。バイオについては、当初、T細胞を標的としたマウス由来のモノクローナル抗体による治療試験が実施されたが、免疫原性のため連続投与ができず、十分な有効性を示すことができなかった。その後、遺伝子工学の目覚ましい進歩により、免疫原性を軽減したキメラ型抗体の作製が可能となり、1990年に米国セントコ

ア社によりTNFaに対するキメラ型のモノクローナル抗体、cA2(後のインフリキシマブ)が作製され、英国のRN.Maini、M.Feldmannらにより臨床試験が実施、顕著な有効性が報告され、リウマチ医に衝撃を与えた。その後、治験を経て、1999年に米国でRA治療薬として承認された。同時期に可溶性TNFレセプターとIgGのFcとの融合蛋白分子であるエタネルセプトも承認された。以後、多くの臨床試験や一般診療で優れた有効性が確認され、画期的な薬剤となった。本邦では、2003年に承認され、両薬剤は先駆的なバイオとなった。そして、後続のTNF阻害薬以外に、IL-6、T細胞を標的としたトリズマブ、アバタセプトが次々と承認され、現在、8種類のバイオが使用可能である。このようなバイオの登場はRAの治療においてパラダイムシフトをもたらし、関節破壊を未然に防ぐため早期からの治療介入、治療目標は進行抑止から寛解へとステップアップされ、欧米を中心に提唱された「Treat to Target」というタイトコントロールの治療概念が浸透しつつある。製剤としても、モノクローナル抗体においては、キメラ型からヒト化、さらにヒト型化と進化し、免疫原性が著しく軽減された。また、ポリエチレンゴリコール付加による安定化、さらに点滴静注製剤以外に皮下注製剤も登場し、自己投与も可能になってきた。しかしながら、RAにおけるバイオによる治療には、まだ、いくつかの重要な課題が残されている。まず、重篤な有害事象、寛解中断の可否、そして高コストである。とくに、有害事象の最大、最重要なものは感染症である。日本リウマチ学会では、バイオについて治療標的別に使用ガイドラインが作成されているが、その中で、要注意事項として、肺炎などの感染症とともに結核、非結核性抗酸菌症について特別に記載されている(TNF阻害薬については、結核、非結核抗酸菌感染における防御機構におけるTNFaの重要性からとくに詳細に記載されている)。

本題では、国立病院機構で構築、運営している一万人以上のRA患者の臨床データベース、「NinJa」のデータを紹介し、本邦におけるRAのバイオ治療の現状を概説したい。

S1-2

生物学的製剤投与例における結核の疫学とその対策

松本 智成（大阪府結核予防会大阪病院）

生物学的製剤、特に抗 TNF 製剤投与において結核の発症が生物学的製剤を使用していな患者群と比較して多いことが知られている。生物学的製剤といつてもその投与中の結核の発症率は様々であり使用において注意を要する。抗 TNF 製剤においても特に抗体型の製剤が結核を発症しやすいと言われているが、報告によつては抗体型であろうとなかろうと抗 TNF 製剤においては結核の発症において差がないと言う報告もある。しながら抗 TNF 製剤投与群と比較して抗 IL-6 受容体抗体製剤並びにアバターセプトによる治療群においては明らかに結核の発症率が異なる。したがつて生物学的製剤の作用点によつては投与中結核の発症率が異なるので今後は個別に対応し議論していかなければならない。

本シンポジウムでは結核の投与中の発症率が高いと言われている抗 TNF 抗体製剤を中心に述べる。

2001 年に Keane によってニューイングランドジャーナルオブメディスンに発表された論文によると infliximab 投与により結核の発症数が inliximab 非使用群と比較し結核の発症数が増え、その発症した結核の特徴はいわゆる肺結核ではなく肺外結核が多く発見が難しく診断の遅れを伴い死者が出たとのことである。また、結核発症は infliximab 投与開始後 6 カ月以内の発症が多く潜在性結核感染からの発病が想定された。

そのため抗 TNF 抗体製剤投与前に問診、IGRA またはツベルクリン反応、ならびに画像検査による結核感染のスクリーニングを行い潜在性結核感染患者に対しイソニアジドによる予防内服を行えば結核の発症は防げることがコンセンサスとなった。

しかしながら、我々が行った日本におけるアダリムマブの市販後結核発病患者の解析によると、問診、IGRA もしくはツベルクリン反応、画像診断による結核感染スクリーニングにおいて問題がなかった患者においても結核が発生しており投与前の結核感染スクリーニング

は有用であるが限界があり完全ではないこと、また、今までの情報では抗 TNF 製剤投与から 6 ヶ月以内の発症が多いということであったが投与後 6 ヶ月以降も結核発症が認められることがあることが明らかとなつた。しかもイソニアジド投与を行つた患者においても発症していることがわかり抗 TNF 製剤投与においては結核の発症を常に前提に置いた治療を行わないといけないことがわかつた。これは実は当たり前のことであり抗 TNF 製剤投与していない患者や一見健康なヒトにおいても結核発症は当然起り得るわけであるから、当然といえば当然のことである。

現在では生物学的製剤投与中において結核が発症した場合に生物学的製剤投与を中止して抗結核治療を行うことが推奨されている。では、生物学的製剤投与中に結核を発症したらその後の治療はどうしたら良いであろうか？我々は生物学的製剤を投与された患者が結核を発症した場合、一旦生物学的製剤を休薬して抗結核治療を行つてから生物学的製剤を再投与ができることを示した。現在では海外のガイドラインにおいても生物学的製剤の再投与が可能であるとの記載がある。また、我々が行った日本におけるアダリムマブの市販後結核発病患者の解析によると、アダリムマブ投与中の結核発症死亡症例は粟粒結核発症患者で生物学的製剤の中止による免疫の過剰な活性化によることが原因の一つであることが想定された。したがつて我々は生物学的製剤投与中に結核を発症しても生物学的製剤を中止せずに抗結核治療行つたほうが生物学的製剤を中止しないよりも結核治療がより有効に治療できることを示した。ただし生物学的製剤をやめずに結核治療をして有効に治療できるのは感受性結核の場合であり、薬剤耐性結核に対してはその限りではない。したがつて今後の検討課題である。

S1-3

生物学的製剤投与例（主に関節リウマチ）における非結核性抗酸菌症

仁科 直（慶應義塾大学医学部リウマチ膠原病内科）

生物学的製剤を使用する患者数の最も多い疾患は関節リウマチ(RA)であるため、今回の発表では主としてRAを原疾患とする非結核性抗酸菌症(NTM)に関して検討する。RA治療の基本は免疫を抑制することであり、生物学的製剤はRAによる破壊性の関節炎を強力に抑制する。日本では2002年に最初の生物学的製剤がクローリン病で承認された後、現在ではRAに対して7種類の生物学的製剤が認められている。重要な副作用は易感染性で、種類に関わらず感染症の中では細菌性肺炎が最も多く、特徴的な感染症としてはTNF(tumor necrosis factor; 肿瘍壞死因子)阻害薬使用中の結核が挙げられる。TNFは肉芽腫の形成・維持に重要な役割を果たすサイトカインであり、この阻害で肉芽腫を維持できなくなるためと考えられている。ただしTNF阻害薬以外でも結核の報告はある。NTM感染症はRA例でまとまった報告が少ない。症例数がそれほど多くないことからエビデンスを構築しにくく、個々の症例で宿主要因を考慮しながら手探りの状態で治療を行っている。しかしNTMを確実にコントロールできる薬剤がないと言われ、RAの安全な治療選択に難渋する。

生物学的製剤を使用してNTM合併RAを治療するにあたり、解決しておきたい问题是大きく分けると2つある。ひとつ目は生物学的製剤がNTM発症のリスクとなりうるのか、という点である。RAという疾患の性質によってNTMが増えるのであれば、RA全例でNTMに注意せざるを得ない。あるいはRAに対する治療によりNTMが増えるのであれば、治療薬ごとに注意するべきだろう。海外からの報告では一般集団と比較してRA患者でNTMが2倍程度多く、中でもTNF阻害薬の使用者では10倍に上る、とされている。日本からはRAに伴うNTMを集積した報告があるが、RA全体の中でNTMはどのような有病率、罹患率を持つのかは報告がすくない。ふたつ目は生物学的製剤がNTM増悪のリスクとなりうるのか、という点である。NTMを合併したRAの患者に対してRAの治療を行った場合、治療薬によりNTM増悪のリスクが異なるのかどうかは重

要である。2014年の「生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き」からは、NTMの症例を選べば生物学的製剤の使用も検討されることとなった。当院からも線維空洞型の肺NTMに対し手術後に生物学的製剤を使用できた症例報告があるが、まとめた報告は少ない。今回、これらの疑問に対する知見を得るために、2012年時点での当科通院中のRA患者1648人について、後方視的にNTMに関するデータを集めた。2012年時点でのNTM合併例は26例で、この26例について、2012年時点での生物学的製剤を使用していたのは5名(19%)だった。当時NTMのない1622名に関しては661名(41%)が生物学的製剤を使用していた($p<0.05$)。2016年12月までの観察期間中に9例の新規NTM診断があり、NTMの罹患率はRA10万人年あたり158人だった。これは日本の一般人10万人年あたり14.7人という罹患率の約10倍であった。さらに期間中、全体で43例の死亡、うちNTM群で2人の死亡を認めた。しかしNTMによる死亡例はなかった。全死亡に関するリスクとして高齢(65歳以上)、男性、ステロイドの使用が挙げられたが、生物学的製剤使用とNTMの有無は死亡リスクとならなかった。また観察期間中に9例の新規NTM診断があったが、高齢(65歳以上)とステロイド使用が単変量解析でのリスク因子として挙げられた。しかし生物学的製剤使用はリスクとならなかった。さらに、もともとNTMを合併していた26例と新規診断9例の合計35例について、生物学的製剤使用者(n=13)と非使用者(n=23)でNTM増悪の割合を調べた。生物学的製剤使用者は経過中に増悪を認めたのが4例(31%)だったが、非使用者は3例(14%)だった($p=0.38$)。生物学的製剤を約40%で使用しているというやや偏りのある集団での検討ではあったが、RAにおいてNTMの罹患率は高いものの、適切に症例を選べば生物学的製剤のNTMに対するリスクは高くないと考えられた。

NTMはRAの比較的稀な合併症であり、文献的考察を加えつつ、当院でのデータを示して今後の治療の参考にしたい。

S1-4

非結核性抗酸菌症における生物学的製剤投与

森 俊輔（NHO熊本再春荘病院リウマチ科）

生物学的製剤治療に関連した感染症の特徴は、肉芽腫形成性感染症である。すなわち、抗酸菌や真菌感染症発生頻度が高い、前者の代表例として結核症が、後者はニューモシスティス肺炎（PCP）がよく知られている。特に、結核症については、潜在性結核症スクリーニング、結核発症予防投与、生物学的製剤治療に関連した結核症の臨床的特徴の啓蒙によりその発生頻度は低減している。一方、同じ抗酸菌である非結核性抗酸菌症については、その発生頻度や臨床的特徴に関する文献は乏しい。我々は、生物学的製剤治療に関連した肺非結核性抗酸菌（NTM）症の特徴をケースシリーズにより以下のようにまとめた。1)生物学的製剤治療は、肺NTM症進行を促進する、2)多くの菌種はMACで、3)発生母地は、小結節、小葉中心性微小結節である、4)臨床症状はあっても軽度で、炎症マーカー変化に乏しい、5)抗NTM治療により画像的、細菌学的改善が得られるという特徴を認めた。生物学的製剤治療関連ということで、通常発生する胚NTM症と大きな差異はなかった。関節リウマチは、肺NTM症発生頻度が高いといわれる。肺NTM症の発生要因は、肺の構造異常と免疫抑制が主で、加えてインターフェロン γ やインターロイキン12が肺NTM症発生に抑制的に働く。RAでは、気道病変合併頻度が高いことがその理由と考えられる。サイトカイン産生を抑制する生物学的製剤治療適応の拡大が進むと、RA患者の肺NTM症合併は今後増加すると考えられ

る。

そのような状況のなか、リウマチ専門医や呼吸器専門医は、肺NTM症に対処する局面が増えてくる。第1点のポイントとして、微小な肺NTM症を如何にみつけるかということである。生物学的製剤治療前には、HRCTを撮影し、気管支拡張症や結節影、小葉中心性微小結節、空洞病変が存在する場合は、喀痰あるいは気管支鏡検査を行う必要がある。検査が陰性であっても、1-2ヶ月間隔で胸部X線検査を行う必要がある。

第2点は、RA治療として生物学的製剤治療の必要性を十分に検討する必要性である。利益・不利益を考慮して導入を決定した場合、抗NTM薬の服薬遵守の監視、定期的な診察と胸部X線検査の実施を心がけることである。今回のシンポジウムでは、長期生物学的製剤治療を行った症例のその後についての提示などを行い、そのマネージメントについて議論を深めたい。実際、RAの疾患活動性の推移は個々の症例により大きく異なるため、生物学的製剤治療の治療量減量や中止可能な症例もありうる。また、肺NTM症も進行は個々の症例により大きくことなり、肺病変進行が、生物学的製剤継続と中止で差がなかったものもある。故に、症例、症例を丁寧に診ていくことにつきる。今回のシンポジウムでは、長期生物学的製剤治療を行った症例の提示などを行い、そのマネージメントについて議論を深めたい。

S1-5

Interferon- γ 抗体がもたらす非結核性抗酸菌症

坂上 拓郎（新潟大学医歯学総合病院呼吸器・感染症内科）

炎症性疾患のコントロールを目的として多くの生物学的製剤が開発されており、それらが標的とする生体内分子は proinflammatory な働きを持つものが主体である。Interferon- γ (IFN- γ) は proinflammatory サイトカインとして複数の炎症性疾患、自己免疫性疾患で疾患増悪に寄与する。それらの疾患においては病態を改善するために IFN- γ 活性の抑制をターゲットとした生物学的製剤である IFN- γ 抗体の開発が試みられてきた。一方で、IFN- γ と IL-12 を介在したマクロファージとリンパ球の相互関係は抗酸菌をはじめとした細胞内寄生菌からの生体防御に中心的な役割を果たしている。実際に IFN- γ /IL-12 経路に関わる分子が遺伝的に欠損している例では、幼少期から抗酸菌を始めとした細胞内寄生菌感染を繰り返し、メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症として知られる。これらの知見からは IFN- γ 抗体も多くの生物学的製剤同様に抗炎症作用を目的するとともに、その有害事象として免疫不全、特に抗酸菌に対する易感染性が懸念される。現時点での臨床的応用されている IFN- γ 抗体は存在せず、臨床効果の検討がなされた製剤としては Fontolizumab、AMG811 の 2 種がある。Fontolizumab は 2006 年にクローニングに対しての有効性が報告されたが、その後の追試で有意な結果を示すことができず、発売には至っていない。有害事象で感染症が認められるものの、IFN- γ 抑制に伴うと考えられる細胞内寄生菌のエピソードは認めていない。AMG811 は SLE に対して 2015 年に第 1 相試験の報告がされ、その後 2017 年に相次いで臨床効果の報告がされたが、いずれでも SLE に対しての有効性を示すことはできなかった。有害事象ではレジオネラ肺炎、播種性サルモネラ症の記載があり、これらは細胞内寄生菌であることから、IFN- γ 抑制に伴う易感染性が寄与した可能性は示唆される。両製剤で最も観察期間は 12 週であり長期使用での結果ではないため、臨床応用が行われた場合から

は乖離している可能性がある。それを補う知見として抗 IFN- γ 自己抗体 (IFN- γ -Ab) を保持する播種性 NTM 症 (dNTM) の知見が参考になり得る。近年になり明らかになった既知の免疫不全を持たない dNTM 例から検出される IFN- γ -Ab は、感受性に関わる因子として注目を集めている。我々は本邦 2 例目の中年女性の IFN- γ -Ab 陽性の dNTM 例を経験したことから、系統的な診断が必要と考えヒト検体からの検出法を構築してきた (J Infect Chemother. 2014)。更に 2012 年 1 月から各施設より測定依頼をいただき IFN- γ -Ab 陽性例の解析を進めてきた (Clin Infect Dis. 2017)。総計で 331 例の抗酸菌感染症例の解析を行い、背景に免疫不全の明らかな 37 例の dNTM 症例から 30 例の IFN- γ -Ab 陽性例 (陽性率 80.1%) を見出した。初期症状に特異的なものではなく、多くが鑑別診断として抗酸菌症が挙げられておらず、診断までに平均で 4 か月を要していた。検出菌のうち 70% が MAC であり、迅速発育菌が 20% であった。病変は肺 (66.7%)、骨 (63.0%)、リンパ節 (48.1%) をはじめ全身に分布した。全例に抗菌化学療法が、2 例に追加治療として Rituximab の投与が行われた。6 例が平均 2.25 年の期間を経て治療を終了したが全例で再燃を認めた。観察期間中央値での死亡率は 3.2% であった。こうした検討結果が示唆するように本抗体を保持する症例は日常臨床で遭遇する NTM 症とは異なる臨床表現型を持つ。それに加え、本疾患では自己抗体産生という自己免疫機序と重症 NTM 症の発症の間に重要な関連が示唆され、“自己免疫性非結核性抗酸菌症”という概念で認識すべき疾患と考えられる。生物学的製剤としての IFN- γ 抗体が今後用いられるようになった際には、長期使用が見込まれ、その際にはその作用機序からも自己抗体陽性症例同様に抗酸菌に対する易感染性には注意を払わねばならない、実臨床から得られたこれらの知見が生かされることを期待したい。

シンポジウム 2

外国生まれ結核患者の現状と対策

座長 大角 晃弘（公益財団法人結核予防会結核研究所）
座長 松本 健二（大阪市保健所）

日本の結核患者数は減少傾向にあり、平成 28 年に改正された「結核に関する特定感染症予防指針」では、東京オリンピックの行われる 2020 年までに、WHO の定義する罹患率 10 以下の「低まん延国」化を目指すとなっています。結核研究所疫学情報センターによると、ここ 10 年間の新登録患者数は 25,311 人から 17,625 人と 30.4% 減少し、2016 年の罹患率は 13.9 となりました。一方、外国生まれの患者数（2011 年までは外国籍）は 842 人から 1,338 人と 58.9% 増加し、2016 年の新登録患者に占める割合は 7.6% となっています。中でも 20 歳代前後に占める割合が高く、外国生まれの患者の占める割合は、20 歳代では 2005 年が 20.3% でしたが、2016 年は 57.7% となっています。外国生まれの患者の年代構成を見ると、ここ数年は大きな変化は無く、2015 年は 20 歳代が 48.5% と最も高く、20~59 歳までの占める割合は 88.0% といわゆる就労世代が大半です。職業分類は年代構成を反映しており、2015 年の外国生まれの患者では「その他常用勤労者」が 29%、「生徒・学生」が 27%、「その他臨時雇・日雇」が 11%、「接客業」が 5% など就労者と生徒・学生が多くを占めます。この先、日本の少子高齢化がさらに進み、労働人口が減少することを考えると、就労世代の外国人の流入がさらに増加することが予想されます。これまでの傾向では流入する外国人の多くは結核高負担国からであり、中でもアジアからが多くなっています。流入する外国人の国籍を反映し、外国生まれ結核患者の出生国の内訳は、結核高負担国が多く、中でもアジアが大半を占めます。欧米先進国多くのでは、結核高負担国出身の移民など外国生まれの人々の結核が、新登録患者の多くを占めており、罹患率低下の鈍化が目立つ国も見られます。日本も似たような道程をたどる可能性があるため、適切な対応が求められます。そのためには「早期発見のための仕組みづくり」・「治療成功への取り組み」が重要となります。「早期発見のための仕組みづくり」として入国前健診、技能実習生や留学生（学生、日本語学校生等）など患者発見率の高い集団への健診と健康教育、適切な接触者健診などが必要と考えられま

す。特に、入国前健診に関しては既にいくつかの国で実施されていますが、日本でもそれらを参考に実施に向けて検討すべきです。また、「治療成功への取り組み」の課題として、薬剤耐性の問題や言語、経済的問題、支援者の不在などが考えられます。保健所は医療機関と連携して、医療通訳を含めた服薬支援、社会的基盤の弱さを考慮した患者支援に取り組む必要があります。今回のシンポジウムでは、結核予防会結核研究所の大角晃弘先生に「欧米先進国における外国生まれ結核患者の現状と対策」を話していただきます。次いで、新宿区保健所のカエベタ亜矢先生には、「日本語学校における結核対策」を発表していただきます。新宿区は日本語学校がたくさんあり、健診など、積極的な結核対策を実施していますので、その内容についてご報告いただきます。神戸市保健所の藤山理世先生には「外国生まれ結核患者の接触者健診と VNTR」というテーマで、VNTR を活用した感染経路の追及により、「適切な接触者健診につなげるには」ということで発表していただきます。大阪はびきの医療センターの田村嘉孝先生には「外国生まれ結核患者の臨床上の課題」ということで、母国の状況を反映した薬剤耐性や言語、経済的問題を抱えた外国生まれの結核患者の臨床上の課題について発表していただきます。最後に、大阪市保健所の津田侑子先生に「外国生まれ結核患者の患者支援と治療成績」ということで、医療機関と保健所の連携、医療通訳を含めた服薬支援、社会的基盤の弱さを考慮した患者支援などを話していただきます。今後、入国する結核高負担国出身の人々はさらに増え、全体の結核患者の中における外国生まれ患者の割合が増加していくことは確実です。私たちは、日本生まれの結核患者と同様、外国生まれの結核患者に対し、早期発見と適切な治療、そして、各患者の必要に応じた適切な患者支援を行っていかねばなりません。本シンポジウムが、今後のわが国における外国生まれの結核対策の更なる充実と結核対策改善のための十分な活用につながることを願うものであります。

S2-1

欧米先進国における外国生まれ結核患者の現状と対策

大角 晃弘（公益財団法人結核予防会結核研究所臨床・疫学部）

【はじめに】

2016年におけるわが国の全結核新届出患者（17,625人）中で、外国生まれ結核患者（1,338人）の占める割合は7.6%であり、近年増加傾向にあるものの、未だ1割弱である。一方、多くの欧米先進国において、外国生まれ結核患者が全体の届け出患者中に占める割合は50%以上となっており、その対策をいかに効率的に実施するかが大きな課題となっている。外国生まれ結核患者対策は、その有用性と対費用効果、人々の各移動過程の課題、出身国の結核蔓延状況・年齢・性別・社会経済文化背景等に関する課題等、多岐にわたる面を考慮する必要がある。

本報告においては、欧米先進国における外国生まれ結核患者の現状と対策及び課題等に関する情報を文献から収集・整理し、今後わが国における外国生まれ結核患者対策のあり方にに関する情報を提供する。また、2016年に発表者らがフィリピンマニラ市におけるパネルクリニック（米国やオーストラリア等への滞在のための査証申請時健診実施施設）と、オーストラリアシドニー市の入国管理局における視察で得られた知見等も追加して報告する。

【欧米先進国における外国生まれ結核患者の概要】

2015年における結核低蔓延30カ国報告では、ノルウェー、スウェーデン、オーストラリア等において、全結核新届出患者中で外国生まれ結核患者が占める割合が80%以上となっており、カナダ、英国、ドイツ、米国等においても60%以上となっている。この30カ国全体での外国生まれ結核患者年間届出数は、近年減少傾向にあるが、年間4万人ほどが報告されている。外国生まれ結核患者年間届け出率の減少速度は、国内出生結核患者におけるそれ（年間4.9%）よりも遅く、年間2.5%程度となっている。これまでのところ、外国生まれ結核患者が、国内生まれの人々に感染をもたらす頻度は少ないことが推定されている。

【欧米先進国における外国生まれ結核患者対策と課題】

いかなる人口集団を対象としても、結核対策の重要な2つの柱は、結核患者の「早期発見」と「確実な治療」であり、外国生まれ結核患者対策においても同様である。

外国生まれ結核患者対策においては、診断の遅れとともに、治療中断も課題としてあげられており、これらの課題をいかに改善するかが大きな問題である。ヨーロッパにおいては、2012年に、WHOのヨーロッパ地域内における外国生まれ結核患者を対象とする最低限の対策内容として、“Minimum package for cross-border TB control and care in the WHO European region : a Wolfheze consensus statement”が公表され、この分野における結核対策の基本的な考え方を示している。一方、米国・カナダ・英国・オーストラリア・ニュージーランドの5カ国は、主に長期滞在希望者を対象とする入国前結核健診を世界中の国々で連携して実施している。一方、結核健診の実施内容については、その時期（入国前・入国時・入国後）、対象疾患（活動性結核のみか、潜在性結核感染症も対象とするか）、対象者（結核高慢延国からの入国者に絞るか、その他か）、方法（胸部レントゲン撮影、喀痰検査、インターフェロン γ 遊離試験、ツベルクリン皮膚反応検査）等の面において、各国でかなりのばらつきがある。

外国生まれ結核患者対策の中で、入国後に活動性結核と診断されて結核の治療が開始された患者が帰国することを希望した場合、結核治療の継続性をいかに保障するかは、課題の一つである。米国では、Migrant Clinician Network (MCN) という非営利組織が、米国内外における切れ目のない結核医療サービスが提供されるように関係者間（紹介元医療機関、紹介先医療機関、紹介患者、海外の場合は紹介先保健省の結核対策官等）での連絡を取っている。

【まとめ】

結核低まん延化に移行している欧米先進諸国においては、全結核新届出患者中で外国生まれ結核患者が占める割合が高く、外国生まれ結核患者対策をいかに効率的に実施するかが大きな課題となっており、様々な試行が実施されてきている。わが国も、結核低まん延化を目前に控え、欧米先進諸国での経験から学び、アジア諸国との結核対策における連携を強化しつつ、この地域に適合した外国生まれ結核患者対策の構築を目指して、関係者間の協議を進めることが必要である。

S2-2

日本語学校における結核対策

カエベタ 亜矢、神楽岡 澄、高橋 愛貴、石原 恵子、平山 葉月、高橋 郁美
(新宿区保健所)

【背景】新宿区は人口 336,694 人(2016 年 10 月現在)で、そのうち、外国人人口は 41,303 人で約 12.3% を占めており、更に、滞在資格のない外国人は、この約 2 倍とも推計されている。新宿区の人口 10 万対結核罹患率は、ここ 10 年間は 40~50 で推移しており、罹患率の高さは全国でも上位に位置している。また、年齢階級別罹患率の特徴として、2016 年の統計では、20~29 歳の離間率が 65.6、70~79 歳が 44.8 で、20 歳代の罹患率が 70 歳代のそれを上回っている。20 歳代の患者の 8 割が外国生まれである一方で、70 歳代の患者の中には外国生まれは含まれていない。新宿区には、43 校の日本語学校があり、その数は全国でも群を抜いている。日本語学校就学生の多くは、結核罹患率の高いアジア諸国の出身者で、在学中に結核を発症し集団感染に至る事例も散見されている。**【新宿区の日本語学校結核健診】**新宿区では、昭和 63 年から区内の日本語学校就学生に対する結核健康診断を年に 1 回、9 月に実施している。受診者数は、2012 年には 3,894 人、その後増え続け、2016 年には 1 万人を超える、2017 年には更に増えて 12,251 人であった。一方、結核発見率は 0.3% 前後で推移しており、日本人学生の結核健康診断における結核発見率の約 100 倍と高率で結核患者が発見されている。**【早期発見の難しさ】**日本語学校の中には、1 年間に複数回の入学時期を設けている学校が多いが、新宿区の健診は年に 1 回 9 月に実施しているため、健診時期よりも遅れて入学してきた学生は、翌年の健診の時期まで待たなくてはならない。入国時に既に発病している場合、或いは、入国後すぐに発病した場合に、翌年の健診の時期まで診断がされずに感染が拡大してしまった事例も複数経験している。また、健診では異常が認められなかったが、その後に発病し、発見が遅れてしまった事例もある。**【日本語学校での集団感染】**新宿区内の日本語学校における集団感染事例も複数発生している。これは、診断された時点で排菌している(塗抹陽性)患者も多く、診断に至るまでに周囲に感染が拡大してしまうからである。2013 年には、感染者が 127

名にまで拡大してしまった事例も経験した。その後も、2015 年に 1 事例、2016 年に 1 事例の集団感染を経験している。**【薬剤耐性結核】**薬剤耐性結核の患者について、標準治療ができずに治療期間が長くなることは、服薬支援を困難にする要因の 1 つである。多剤耐性結核(MDR-TB) の患者からクラスメイトが感染・発病した事例も経験した。この事例は、入国後間もない時期での感染・発病であったため、日本語の習得も進んでおらず、治療に対する理解を得ることが難しく、服薬支援が困難であった。また、生活基盤のない日本で長期間の治療を継続することへの不安が非常に強く、最終的には、学校を退学し、母国で治療継続をするために帰国することとなった。**【服薬支援における課題】**日本語学校就学生の結核患者の中には、入国して間もない学生が多く、言語、文化、習慣の違い、経済的問題等により、受診まで至らず、また、治療・服薬を開始しても中断してしまう学生もいる。このため、東京都の外国人結核患者治療・服薬支援員制度を利用したり、患者の通学している日本語学校の協力を得る等の工夫をしているが、十分とはいえない。特に、潜在性結核感染症(LTBI) については、症状が無いにも関わらず、服薬の必要性を理解してもらい、治療を完遂させるのは非常に難しい。1 人の学生が LTBI 治療を中断し、周囲の学生の間でも「私もやめてしまおう。」という雰囲気が広がり、治療中断が負の連鎖として拡大してしまった事例も経験している。**【今後の対策の方向性】**新宿区では、日本語学校入学から早期に健診を受診してもらうために、入学時期に合わせて 1 年に複数回の健診を実施することを検討している。日本語学校就学生の結核対策は、健診のみでは不十分で、有症状時に遅延なく受診できるように、生徒や学校関係者への普及啓発も重要である。また、診断後に速やかに治療に繋ぎ、治療完遂を目指すためには、保健所と医療機関、日本語学校との連携、言語の支援等、患者に合わせた服薬支援の提供ができるような DOTS 体制の整備を進める必要がある。

S2-3

外国生まれ結核患者の接触者健診と分子疫学調査について

藤山 理世（神戸市保健所）

【はじめに】全国的に外国籍の留学生が急増している。神戸市内でも、外国籍住民、特にベトナム人留学生が急増している。神戸市内の外国籍住民は平成25年までは韓国・朝鮮（約2万人）、中国（約15,000人）、ベトナム（約1,500人）、アメリカ、インド、フィリピン（各々1,000人以上）であった。その後、ベトナム人が毎年約1,000人ずつ増加し、平成29年11月には6,015人となり、韓国・朝鮮17,262人、中国14,684人に次ぐ人数となっている。アメリカ、フィリピン、インドの国籍の住民は約1,000人～1,500人で大きく変わりはないが、ネパール（117人→727人）、インドネシア（200人→306人）、ミャンマー（34人→132人）、などの国籍の住民は10年前に比べて増加している。市内の日本語教育機関の数も増加しているが、平成28年7月22日、法務省入国管理局により日本語教育機関の告示基準が策定され、平成29年8月1日から適用、基準を満たさなければ、平成29年10月1日以降新規の教育機関の設立は出来ない、全ての日本語学校が平成30年8月以降新たな学生の受入れが出来ない、と基準が厳格化された。【神戸市の結核の現状】神戸市の2016年の結核新登録患者数は285人、罹患率（人口10万対）18.6と全国13.4に比して高い。神戸市結核予防計画2020に基づき、対策を推進中であるが、結核患者の減少のスピードは低下している。2016年結核新登録患者285人のうち、60歳以上の高齢者が75.0%、70歳以上が61.4%と高齢者が多い傾向に変わりはない。一方で、20代、30代の結核患者も存在している。2016年結核新登録患者285人のうち、全年齢での外国生まれ患者は25人、8.8%であるが、20代では13人中11人が外国生まれで、84.6%と大きな割合をしめてきている。全国の統計でも20歳代の新登録患者の57.7%が外国生まれで、増加傾向にあり、その大部分が留学生である。【接触者健診に際して】外国生まれの結核患者の発生届を受理したら、感染症法第15条に基づき調査し、第17条に基づく健康診断を行う。外国生まれ留学生の多くは複数人でルームシェアリングしている。アルバイトにつ

いては「資格外活動許可」を受けなければならないが、たいてい2ヵ所は行っていると思って、聞き取りをするべきである。日本語がまだ不十分であれば、外国生まれの者同士が集まってバスで夜の工場へ行っていることがあり、また、雇用形態が派遣であったりするので、聞き取りに際し注意が必要である。患者本人もよく理解できていないこともあり、調査はしばしば難航する。調査の結果、健診を実施すると決まった場合、前もっての説明が重要である。検査を受けた経験が少なく、採血には緊張するようである。胸部X線検査では「息を吸ってとめて」をしっかりと説明しておかないと、良い画像が得られない。胸部X線撮影の習慣がなく、言葉がわからないため、深吸気が出来ていないことがある。【分子疫学調査】平成23年、厚生労働省から結核に関する特定感染症予防指針が出され、分子疫学調査の必要性が示された。神戸市では平成15年から積極的疫学調査として、結核菌の収集を行い、分子疫学的解析を行ってきた。培養された全ての結核菌を収集し、VNTR法による分子疫学調査を実施している。世界的には結核菌の遺伝系統は大きく6つに分けられ、その分布には地域特性が認められるという。日本をふくむ東アジアはBeijing（北京型）とよばれるタイプが主流である。その中でも、日本に多い亜型、中国に多い亜型、韓国に多い亜型がある。VNTR法によるデータの集積により、VNTRパターン解析で、北京型かどうか、また北京型のなかで、どの亜型か推測できるようになっている。入国3年未満の留学生の多くは出身国に典型的な遺伝子型を示している。クラスター形成もみられず、出身国で感染していて入国3年未満に発病したと考えられる場合が多い。【おわりに】全国的にみて、20代の結核患者に占める外国生まれ結核患者の数が増えている。言葉の壁を乗り越えた実地疫学調査をもとに接触者健診を適切に実施し、感染拡大を防止する一方で、菌が分離培養された場合には分子疫学調査につなげ、着実にデータを蓄積していきたい。

S2-4

外国生まれ結核患者の臨床上の課題

田村 嘉孝¹⁾、韓 由紀²⁾、橋本 章司³⁾、新井 剛⁴⁾、高田 宏宗⁴⁾、永井 崇之⁴⁾
 (地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪はびきの医療センター臨床検査科¹⁾、
 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪はびきの医療センターアレルギー内科²⁾、
 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪はびきの医療センター臨床研究部³⁾、
 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪はびきの医療センター感染症内科⁴⁾)

【緒言】結核罹患が低まん延化した欧米諸国で経験されているように、外国生まれ在留者からの結核患者発生は公衆衛生上の課題となる。低まん延化を目指すわが国においても、若年層においては外国生まれの患者発生が顕在化しており、その対応は今後の結核対策上の要点と考えられる。【目的】大阪府南部地域にある当院における、外国生まれ結核患者を調査することで、臨床上の課題を抽出し、考察を行ったので報告する。【方法】2007年1月1日から2016年12月31日までの10年間で、当院にて結核治療を開始した菌陽性結核患者のうち、外国生まれである者を対象とした。日本で出生したものは除外しており、氏名から症例抽出をしたため、通名使用者は対象から漏れた可能性がある。カルテ情報を後方視的に調査し、症例概要を集計・分析し、文献や資料を基に考察を行った。【結果】対象となった症例は66例で、男性30例(45.5%)、女性66例と女性の割合が高く、平均年齢36.1才（レンジ17~82才）と、年齢も若年層が多かった。出身国では、中国24例(36.4%)、次いでベトナム13例(19.7%)、フィリピン10例(15.2%)、韓国5例(7.6%)、インドネシア4例、ネパール3例、インド2例と、アジア諸国が占めた。来日目的が、就労であった者が29例(43.9%)で、就学が6例(9.1%)であり、来日2年以内の者が34例(51.2%)であった。発見動機は、有症状受診が53例(80.3%)、健診発見が13例(19.7%)であった。病名（重複あり）では、肺結核56例(84.9%)、リンパ節炎8例(12.1%)、胸膜炎6例(9.1%)、粟粒結核3例(4.6%)であった。再治療例は7例(10.6%)で、INH及びRFPに耐性のある多剤耐性（以下「MDR」という）は、11例(16.7%)と高く、特に再治療例でのMDR率は、42.9%と高率であった。喀痰塗抹陽性は35例(53.0%)、X線病型分類では、II型17例(25.8%)、III型43例(65.2%)であった。HIV陽性例はなかったが、HIV抗体検査の実施率が低かった。48例(72.7%)が入院し、平均入院日数は66.7日であった。

日本語会話は、日常生活に問題ない者31例(46.7%)、少しできる者が17例(25.8%)、ほとんどできないが18例(27.3%)であった。治療成績では、治癒36例(54.5%)、成功16例(24.2%)、結核外死亡1例、結核死亡、及び治療失敗例は認めなかつた。治療中の国内医療機関への転医は4例(6.1%)、治療期間中の帰国者は9例(13.6%)あり、うち6例には日本語または英文での診療情報提供書が渡されていた。治療終了まで長期処方実施した者が1例あり、残りの2例（自己都合で帰国1例、強制送還1例）では、処方も紹介状も対応できていなかつた。【考察】外国生まれの結核患者の発生状況は、統計資料に示される在留外国人の国籍別人数順位に類似していた。結核登録者情報調査年報からみたわが国の邦人の結核疫学状況に比し、若年者、女性の比率が高く、再治療例の割合や、MDRの割合も高率であった。入国後数年以内に発病した割合が高いことからも、出身国の結核疫学背景に影響されやすいと考えられた。在留外国人の国籍別で上位にある中国、ベトナム、フィリピン、ブラジル、インドネシアなどでは、結核高負担国で、MDRやHIV合併結核が公衆衛生上の課題となっており、今後も、わが国で発生する外国生まれの結核症例においても、MDRやHIV合併結核が問題となってくる可能性がある。日本語での会話に支障がある者も多かったが、就労や就学のために持っていた通訳環境を利用したり、外国語教材などを使用したりしてコミュニケーションを図っていた。一部は医療通訳を利用したが、今後は更に医療通訳体制の充実が望まれる。MDRの率は高いが、治癒・成功が高率で、死亡、脱落・中断が少なく、良好な治療成績であった。MDR例では、治療が長期であること、費用が高額であることが負担となっている事例があり、課題と考えられた。また、就学や就労の期間が終了したものも含め、帰国される者が少なからずあり、両国間の医療連携がとれていないことが、結核治療継続の障害となっている可能性がある。

S2-5

外国生まれ結核患者の患者支援と治療成績

津田 侑子、松本 健二
(大阪市保健所)

大阪市の2016年の結核罹患率は32.8であり、都道府県、政令市の中で最も高いが、ここ数年は全国同様、年々罹患率は低下してきている。一方、外国生まれ結核患者数は、2008年は33人、2016年は35人と増加し、割合としては2.5%から3.9%に増加している。特に20代でみると2008年には13.6%であったのが年々増加し、2016年には46.2%とより増加が顕著となっている。全国では、2016年には全年齢では7.9%、20代では58.7%となっており、割合としては全国を下回っているが、実数としては毎年30~40人前後登録があり、大阪市においても外国人結核対策は重要な課題である。

大阪市では、先行研究にて外国生まれ肺結核患者(2006~2011年)の治療成績の検討を行い、日本人と比較し脱落中断・転出割合が高いことを報告した。またその要因として、入国5年未満であること、言語や保険状況の問題など社会的基盤の脆弱性が介在している可能性を報告した。その結果を受けて、大阪市では日本語学校健診や服薬支援強化、外国人結核対策マニュアルの整備など、外国人結核対策の強化を図ってきたが、その中で、外国生まれ結核患者の治療成績向上や質の高い患者支援に向けて、2013年から医療通訳派遣事業(当初はパ

イロット事業)を開始している。医療通訳利用割合は、年々増加しており、中でも日本語レベルが日常会話レベル以下の患者での医療通訳利用割合が高くなっている。そして、入国後期間が短いほど日本語が日常会話レベル以下の者の割合が高く、患者の約半数は入国5年未満であった。言語の壁が外国人の健康リスクとなっているということはこれまで指摘されているが、結核においても医学的な病気や治療、服薬支援(またはDOTS)の話を日本語で正しく理解することは容易ではなく、日本語が日常会話レベル以下の者への医療通訳導入は積極的に検討されるべきである。

実際、大阪市の外国生まれ結核患者において医療通訳を導入することで、患者支援が成功した事例は数多く報告があり、脱落中断割合は改善してきている。本シンポジウムでは、医療通訳派遣事業の実施状況と事業導入後の外国生まれ肺結核患者の治療成績を中心に報告する。また、患者発生時の関係機関との連携や依然として多い国外転出事例に対する帰国支援など、その中で見えてきた外国生まれ結核患者の支援で必要なことや今後の課題を合わせて報告したい。

シンポジウム 3

非結核性抗酸菌症の臨床の理解を深める

座長 森本 耕三（公益財団法人結核予防会複十字病院臨床医学研究科）
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）

著増する非結核性抗酸菌症への対策は急務であり、新たな治療法や予防法を確立し、疫学的に罹患率の低下を確認することが現在の目標である。しかし、それまでの間、この増加傾向に歯止めがかかるとは考えられない。このため、我々は実地臨床における複雑な同症理解を深め、問題点を明らかとし、利用可能な医療資源の中でいかに上手く診療を改善していくか、常に議論する必要がある。シンポジウムのテーマを「非結核性抗酸菌症の臨床の理解を深める」とさせて頂いた。シンポジストは抗酸菌症分野で誰もが知る経験豊かな先生方と、同症研究での活躍が目覚ましい若手の先生方で構成されている。結核研究所の泉先生はレセプトデータの分析結果を発表される。疫学的分析に加え、調剤レセプト分析から、その治療実態についてのデータが発表される。ナショナルデータベースは我々の現状を明確にするだろう。東名古屋病院の中川先生には、悩まされることの多い診断に

する基本と最新情報をお話し頂く。診断に関する総合的な理解を深めたい。天理よろづ相談所病院の田中先生には、「治療の実際とコツ」と題して肺 MAC 症と肺 *M. abscessus* 症におけるポイントを豊富な経験と共に解説頂く。我々の治療に関する知識とスタンスを共有したい。複十字病院の佐々木先生には、悩まされる副作用とその対策について総合的にレクチャーして頂く。副作用が起きたら、その薬剤を止めるだけでは治療全体には貢献しない。副作用予防、減感作など多角的アプローチを学びたい。慶應義塾大学の朝倉先生には、フルオロキノロンについての位置づけを、文献および多数の経験から明確にして頂く。同系薬剤について実地臨床での位置づけを理解し議論する機会となるだろう。同症対策の第一歩は、基本を理解実地し課題を明確にしたうえで、改善にむけたアプローチを提案することである。本シンポジウムがこれに貢献できるものと期待している。

S3-1

レセプトデータ分析から見えてきたNTM症の実態

泉 清彦^{1,2)}、森本 耕三³⁾、内村 和広¹⁾、長谷川 直樹⁴⁾、阿戸 学⁵⁾、御手洗 聰¹⁾
 (公益財団法人結核予防会結核研究所¹⁾、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科²⁾、
 公益財団法人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⁾、国立感染症研究所⁵⁾)

【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。我が国においてもこれまでの先行研究により患者数の増加が示唆されている。一方で、全国網羅的な患者情報を用いた罹患率・有病率の把握、性年齢、治療実施状況、治療観察期間などの患者背景及び治療状況などを含めた分析は充分に実施されていない。国は、平成23年からレセプト情報・特定健診等情報データベース(ナショナルデータベース)を公開しており、これを活用することにより網羅的なNTM症の疫学調査が可能である。

【目的】

ナショナルデータベースを用いて、NTM症の疫学及び治療状況を明らかにする。

【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が付された全てのレセプト情報を抽出した。抽出したレセプト情報を、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、肺NTM症の罹患率及び有病率を算出すると共に、患者治療実施状況及び治療観察期間に関して検討した。

【結果】

厚生労働省に対してレセプト情報の開示申請を行い、対象期間にNTM症と診断された者のレセプト情報約1億件を抽出した。抽出データから約37万人分の解析用データセットを作成し解析した。新規に発生した肺NTM症患者は2011年に31,951人(人口10人対

25.0)、2012年に32,265人(人口10人対25.3)、そして2013年に31,008人(人口10人対24.4)と概ね一定数で推移していた。一方で、肺NTM症の有病者数は2010年の95,182人(人口10人対74.3)から、2013年には148,029人(人口10人対116.3)と年間12~22%で上昇していた。新規患者の年齢は平均71.2(SD: ±12.3)であり、女性が66.1%を占めていた。男女別年齢階層別に見た罹患率のピークは、女性は75~79歳で人口10万対100.1、男性は85歳以上で人口10人対99.9であった。また、女性は男性に比べて年齢調整後でも約1.6倍感染発病リスクが高いことが示された。20歳以上の患者における治療実施割合は32.3%であり、治療未実施の割合は67.7%であった。治療及び健診を含めた経過観察期間の中央値は全体で46ヶ月、男性で34ヶ月、女性で54ヶ月であった。また、女性の45~64歳の群において最も長く70ヶ月と推定された。

【考察】

本研究は、本邦で初めての全国民を対象としたNTM症疫学研究である。本結果は、これまでに国内及び諸外国で示してきた患者数よりも多く、世界的にも我が国ではNTM症が蔓延している実態が示された。高い未治療割合と長期間の経過観察が有病率を上昇させている可能性が示唆された。先行研究では、診断から6ヶ月以内の薬剤未使用の経過観察の割合は、69.1%(Hayashi, 2012, AJRCCM)や80.4%(Gochi, BMJ Open, 2015)等が示されており、前者の未治療割合は本研究結果とも一致している。今後、更なる詳細な治療実施状況の検討が必要である。

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)の支援によって行われた。

S3-2

菌検査における知識と診断のポイント

中川 拓（国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科）

非結核性抗酸菌 (NTM) 症は感染症であるから、その診断には菌の分離培養がもっとも重要である。しかし培養されたら即確定診断となる結核と異なり、NTM は水や土壌などに常在する環境菌なので、培養同定されたからといって確定診断とはいえない。そのためかつては検出回数および菌量を重視した非常に複雑な診断基準が存在したが、2007 年の ATS/IDSA ガイドラインでは診断基準が大幅に緩和され、喀痰なら 2 回、気管支洗浄液なら 1 回の培養陽性で菌量は問わずに診断できることになった。これをふまえて 2008 年に発表された日本の診断基準でも同様の細菌学的基準が示された。菌量は診断に関係ないため、抗酸菌塗抹検査や喀痰直接核酸増幅法の役割は限定的であり、抗酸菌培養検査および同定検査が診断に重要である。

実際の臨床では画像所見から肺 NTM 症を疑うことが診断の入り口になることが多い。特徴的な中葉・舌区の気管支拡張所見と散布性陰影をみればかなり強く疑うことができるが、菌が培養されなければ診断にはいたらない。肺 NTM 症だとしても菌種がわからなければ治療法も異なるわけで培養同定されていない段階で治療はできない。喀痰検査が重要だが喀出できない患者も多い。高張食塩水吸入やラングフルートは喀痰を誘発する方法として用いられる。喀痰検査で診断がつかない場合、気管支鏡検査を行い診断する。もし肺 NTM 症と診断されたとしても治療の適応ではない、と考えられる場合には気管支鏡検査を行わず経過観察も選択肢になりうるが、結核など他疾患の可能性には十分注意する必要がある。

抗酸菌の同定検査はきわめて重要である。かつては発育速度や集落の形態・色調、ナイアシンテストほか生化学的性状などから総合的に判断していたが、近年は遺伝子を用いた同定が主流となっている。PCR などの核酸増幅法は結核の迅速な鑑別という大きな役割があるが、MAC など限られた菌種しか市販キットが存在しない。MAC 以外の菌種の同定には通常 DDH 法が用いられている。現在 NTM の菌種は 170 以上あるといわれており、DDH で同定可能な菌種は 18 菌種とごく一部にすぎないが、日常臨床で遭遇する菌種はほぼカバーしてい

る。DDH で同定できない稀な菌種の場合、これまで専門施設に菌を送付して遺伝子解析を依頼するしか方法がない、手間と時間がかかっていた。近年 MALDI-TOF MS 技術を用いた質量分析法が抗酸菌同定にも応用され、保険診療で使用可能となった。質量分析法により多くの菌種の同定が比較的迅速に、低コストでおこなえるようになった。今後臨床分離株のデータベース蓄積がすすめば、同定精度の向上が期待される。

M. abscessus complex は *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *massiliense*, *M. abscessus* subsp. *bolletii* の 3 つの亜種に分類され、治療反応性や予後が異なる。これらの亜種鑑別は臨床的に重要であるはずだが、実際の臨床においては DDH では不可能で、質量分析法でも今のところ区別できない。保険診療で *M. abscessus complex* の亜種鑑別ができる検査が切望されている。

菌検査の役割は診断だけではない。治療効果の評価のために、治療している間ずっと定期的に検痰を繰り返し行う必要がある。診断されたとたんに菌検査をやめてしまわないようにしなければならない。

NTM 治療における薬剤感受性試験の役割については、必ずしも治療効果を予測できるとはいはず議論があるところだが、肺 MAC 症に対する CAM の感受性試験の重要性は確立されている。本学会の治療指針では再治療例や経過不良例のみ薬剤感受性試験を実施することになっているが、BTS のガイドラインでは必ず治療開始前に行なうえ反応不良時および再排菌時に再検するよう推奨されている。日本では市販されているプロスマック NTM が用いられるが、迅速発育菌には使えないという問題点がある。CLSI ガイドラインに準拠した検査キットの市販化が望まれる。

われわれは以前より NTM の菌側因子に着目し、とくに MAC の菌遺伝子研究を行ってきた。期待されることは感染源・感染経路の研究、再燃か再感染の鑑別、悪化(安定)症例の抽出、治療反応性の予測、進行悪化に関わる病原因子さらには創薬の標的の探索などである。これについても簡単に現状を解説する。

S3-3

非結核性抗酸菌症 治療の実際とコツ

田中 栄作（天理よろづ相談所病院感染症管理センター・呼吸器内科）

天理よろづ相談所病院は奈良県北部を医療圏とする850症の結核病棟を持たない急性期病院であり、2002年から2016年の15年間に、994人がNTM症と確定診断されている。菌種の内訳は、MAC症85.9%、*M. kansasii*症2.2%、*M. abscessus*症2.1%、*M. fortuitum*症1.6%、*M. chelonae*症1.2%の順であった。迅速発育菌群による感染症の比率が次第に増加し、*M. kansasii*症は減少傾向にあった。治療に関しても、*M. kansasii*症の治療法は確立しており良好な治療成績が得られているのに対して、MAC症、*M. abscessus*症の治療については多くの課題が指摘されている。これら2菌種による感染症に対する当院の治療成績を後方視的に検討し、既報の治療成績と比較して、実際の臨床現場における問題点を明らかにしていきたい。MAC症の治療 MAC症の治療法としては、「リファンピシン(RFP)+エタンプトール(EB)+クタリスロマイシン(CAM)に、必要に応じてストレプトマイシン(SM)あるいはカナマイシン(KM)を加える。」という多剤併用療法が、2007年ATS/IDSA、2008年本学会からも標準療法として推奨されている。初回治療例での排菌陰性化率は70-90%と比較的良好だが、再治療例では40-70%と低下する事、排菌陰性化例の22-50%で再発が見られる事が報告されている。さらにCAM単剤治療等の不十分な治療が施行された症例では、高率に23SrRNAの遺伝子変異による獲得耐性が出現し、CAM耐性菌感染症例では排菌陰性化率11.1%と惨憺たる成績であった事が報告されている。当院では、特別な理由がない限り、標準治療法を遵守した治療を施行してきた。しかしながら実際には、高齢でPSが低下した症例も多く、当初から標準治療を開始できな

い症例や、副作用などの理由で標準治療を途中で変更あるいは中止せざるを得ない脱落症例も多く見られた。より副作用の少ないレジメン、新たな薬剤の開発が待たれる。*M. abscessus*症の治療 2007年のATS/IDSAガイドラインでは、「治療に当たっては薬剤感受性検査の結果に基づいて、複数の薬剤を選択し併用する」ことが推奨されている。米国臨床検査標準委員会(CLSI)は、「Ca, Mgイオン濃度を補正したミューラーヒントンプロスを用い30°Cで培養し3日後に判定する。CAM感受性については、3日目に感受性と判定した場合は、培養を延長して14日目にも判定する。」という方法を推奨している。3日目に耐性であれば、23S rRNA遺伝子の変異による耐性、3日目に感受性でも14日に耐性であれば、erm(41)遺伝子の誘導による耐性と推測する事ができる。*M. abscessus*は、*M. abscessus* subsp. *abscessus*、*M. abscessus* subsp. *massiliense*、*M. abscessus* subsp. *bolletii*の亜種毎に誘導耐性発現頻度が異なっている点にも注意が必要である。ところが通常の16SrRNAのシーケンスやHPLC、MALDI-TOF mass spectrometryでは亜種までの正確な同定ができない事が、治療レジメンの決定や既報の治療成績についての解釈を困難としている。当院でも、実際にCLSIの推奨する方法に基づいて、薬剤感受性検査を行うと、IPM、AMK以外に感受性の薬剤が乏しく、CAMについても誘導耐性のため有効性に乏しいのが現状である。既報での奏功 rateは*M. abscessus* subsp. *abscessus*で30-50%、*M. abscessus* subsp. *massiliense*で50-90%とされている。*M. abscessus* subsp. *abscessus*の治療法の開発が喫緊の課題と考えられる。

S3-4

知っておくべき副反応対策

佐々木 結花（公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター呼吸器内科）

1はじめに

非結核性抗酸菌症に用いる治療薬は選択肢が少ない。副反応によって治療内容が変更された場合効果が低下するため、標準的治療に戻す必要がある。今回、抗抗酸菌治療に用いられる薬剤の副反応と対策について報告する。

2薬剤別副反応

標準的に用いられている薬剤別に代表的な副反応を示す。

- 1) クラリスロマイシン (clarithromycin : CAM)
苦味、発熱、消化器症状、骨髓抑制
- 2) エサンブトール (ethambutol : EB)
中毒性視神経障害(視力低下、視野狭窄、色覚異常、飛蚊症、など)、末梢神経障害、搔痒感、薬剤アレルギー、骨髓抑制、
- 3) リファマイシン系薬剤 (リファンピシン rifampicin : RFP, リファブチン rifabutin : RBT)
肝障害、皮膚障害、骨髓抑制、腎障害、薬剤アレルギー、消化器症状
- 4) アミノグリコシド系薬剤 (aminoglycoside : AGs)
第八脳神経障害、腎障害、薬剤アレルギー
- 5) スタフロキサシン (sitafloxacin : STFX)
関節痛、筋痛、肝障害、骨髓抑制、薬剤アレルギー、消化器症状
- 6) イミペネム/シラスタチン (imipenem/Cilastatin : IPM/CS)
中枢神経障害、肝障害、腎障害、薬剤アレルギー

3代表的な副反応と予防対策

治療開始後は定期的に血液生化学検査を行い、患者の訴えに注意深く対応する必要がある。使用薬剤によって、視機能、聴覚・前庭機能等を適宜検査する。

1) 神経症状

1. 中毒性視神経障害 EBは視神経内でミエリン蛋白質のリン酸化阻害作用を有することが悪化要因となる。EBでは容量依存性に発症率が高くなるため、初期は20mg/kg/day(上限1000mg/body/day)で処方しても8週間を超える場合は15mg/kg(上限750mg/body/day)が望ましい。対応として定期的に専門医で視機能測定を行うこと、患者に内服当初から毎日同じものを見て変化があるか観察するよう指導すること、が挙げられる。異常が疑われる場合は中止をするようあらかじめ理解を得る。

2. 末梢神経障害 EBは軸索障害により末梢神経障害を来し、手指の巧緻運動障害、足の位置覚や振動覚の低下を生じる。アキレス腱反射の減弱ないし消失、重症例では筋萎縮を生じる。

2) 皮膚障害

薬疹、紅皮症が一般的であるが、Steven-Jonson症候群、中毒性皮膚壞死症の報告は、RFP, EBで報告されている。軽症のものは軟膏、抗ヒスタミン薬内服で経過を観察するが、発熱を同時に生じる場合や進行するものについては内服を中断する。原因薬剤の同定は困難である場合がある。

3) 肝障害

RFP, EB, CAMのいずれも肝障害を生じることがあり、好酸球数の增多、アレルギー性皮膚炎の症状を呈する場合がある。RFPの肝障害は肺結核と同様に中止基準を遵守する。

4) 腎障害

RFPは尿細管性障害を呈することがある。EBはeGFR30以下では隔日投与とする。CAMは、高齢者では高度のやせを呈する症例が多いため、腎機能に特に注意を払う。カナマイシン、アミカシンは腎障害時には投与は投与による利益と副反応を勘案し投与を決定する。

5) 関節痛・筋痛

保険適応ではないがフルオロキノロン系薬剤を投与する場合は、関節痛・筋痛の発症に注意する。アキレス腱などの膠原線維組織の断裂を生じた報告がある。

4間欠的治療

肺MAC症の治療で副作用を減じるための間欠的治療について、国外では知見が集積され実施されている。2007年のATS/IDSAガイドラインでnodular/bronchiectatic diseaseの維持期治療法に、マクロライドではCAM1000mg週3回ないしはアジスロマイシン500～600mg週3回、EB25mg/kg週3回、RFP600mg週3回を投与する治療レジメを示した。また2017年のBTSガイドラインにおいても空洞を有さない、重篤な病状、自覚症状である場合、この間欠的治療を行うとしている。Wallaceらは2014年にCAM, EB, RFP投与における副反応が、3剤を連日で内服した群で67%、間欠投与で4%と報告した。治療成績に差は認めず、本邦でも早期に用いるべき治療法と考えられる。

5今後の治療のあり方

肺非結核性抗酸菌症は人から人に感染しない病原体であるため、副作用で治療が中断したのち再投与を行わないで経過観察された症例、レボフロキサシンなどのフルオロキサシンを漫然と投与された症例が散見され、悪化して治療に難渋する場合がある。

副反応対策はオーダーメードであるが、薬剤の副反応を見極め、患者に理解を得て、なるべく標準治療に近いものとする対応が必要である。

S3-5

肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症に対するフルオロキノロン系抗菌薬の位置付け

朝倉 崇徳¹⁾、長谷川 直樹²⁾
(慶應義塾大学医学部呼吸器内科¹⁾、慶應義塾大学医学部感染制御センター²⁾)

肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症は世界中で増加し、中でも肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症は本邦の肺 NTM 症の約 9割を占める (Emerg Infect Dis. 2016; 22: 1116)。肺 MAC 症に対する標準治療はクラリスロマイシン (CLA)、エタンブトール、リファンピシンによる多剤抗菌化学療法を 1年以上行う必要がある。しかし、抗菌薬の忍容性の問題や治療抵抗性の肺 MAC 症の存在により治療成績は十分ではない。近年の 16 研究・合計 1462 人を対象としたメタアナリシスではマクロライド系抗菌薬を含む治療での成功率は 60% と報告されている (Clin Infect Dis. 2017; 65: 1077)。さらに、治療終了後の再発が多いことや肺 MAC 症の CLA 耐性化が難治化の原因となっている。

現行の標準的な多剤併用化学療法にて排菌陰性化が達成されなかった肺 MAC 症に対して、近年フルオロキノロン系抗菌薬を用いた治療が検討されてきた。中でも *in vitro*, *in vivo* で有効な活性を示したモキシフロキサシン (MFLX)、シタフロキサシン (STFX) が着目され

(Int J Antimicrob Agents. 2011; 37: 296.)、実臨床での効果が近年報告された。Koh らは、6ヶ月以上のマクロライドを含む多剤抗菌化学療法後に培養陽性が持続した肺 MAC 症に対して、MFLX を含む治療を行った 41 名を検討し、29% に培養陰性化を得られたと報告した (Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57: 2281)。また、Fujita らは再発もしくは難治性の肺 MAC 症に対して STFX を含む治療を行った 18 名を検討し、44% に培養陰性化を得られたと報告した (Open Forum Infect Dis. 2016; 13: 147.)。

本シンポジウムではこれまでのフルオロキノロン系抗菌薬を用いた治療成績を確認とともに、当院における STFX の使用成績を提示する。さらに、難治性肺 MAC 症に対するその他の抗菌薬 (アミカシン点滴・吸入療法など) や手術治療の成績を示し検討する。これらにより、難治性肺 MAC 症に対するフルオロキノロン系抗菌薬の位置付けを確認しながら、今後の診療の一助になれば幸いである。

シンポジウム 4

抗酸菌に対する免疫応答の最新知見

座長 泉川 公一（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学分野）
座長 松本 壮吉（新潟大学大学院医歯学総合研究科細菌学分野）

結核は、現在 AIDS を凌ぎ、世界で単独病原体感染症として最も人命を奪っている感染症である。また日本を含む先進国では、非結核性抗酸菌症の増加が著しく、難治性で予後不良となることから昨今、社会的な問題となっている。このような抗酸菌感染症の脅威に対して制御の道を拓くには、疾患の素因を紐解く基礎研究も重要である。感染症は、宿主と病原体のせめぎ合いで生じるが、特に殆どの抗酸菌は目立った外毒素を産生せず、宿主免疫応答自体が疾患であることを鑑みると、抗酸菌に対する免疫応答を理解することの重要性がおもんばかり。このような観点から本会では、「抗酸菌に対する宿主応答の最新知見」と銘打ったシンポジウムを企画した。本邦における該当領域の研究蓄積には著しいものがありトピックスを全てとりあげることは難しいが、今回は四名の演者に登壇いただき成果をお話しいただく。大阪大学の山崎 晶氏は、C型レクチンレセプターの研究に端を発し、昨今それらがコードファクターやリポアラビノマンナンなどの抗酸菌糖脂質を認識し自然免疫を活性化することを示された。長年、不明であったこれら抗酸菌に特徴的な糖脂質によるアジュバント活性を、分子レベルで解明する画期的な成果をあげられている。医薬基盤研の保富 康宏氏は、結核菌の感染ルートから粘

膜免疫の重要性に着目し、細胞ゲノムへの挿入を伴わない気道感染性ウイルスベクターを利用して、強力な結核粘膜ワクチンの作成に取り組まれている。世界的にも貴重な靈長類の大型飼育施設を整備され、猿でのワクチン試験をリードされている。島根大学の佐野 千晶氏は、抗酸菌の細胞内寄生の標的であるマクロファージの応答に関する研究を積み、*Mycobacterium avium* 感染マクロファージが、炎症惹起性のM1マクロファージと抗炎症的なM2マクロファージの中間の性質を持つことを明らかにされた。本知見は、NTM症の難治化や免疫抑制のメカニズムとの関連を想起させる。結核研究所の慶長 直人氏は、国内はもとより、海外の結核高蔓延地区でのフィールド試験を指揮され、結核やNTM症の疾患感受性遺伝子とアジアにおける病勢との相関を精緻に解析してきた。その経緯に加え最近は、発病や再発リスクを解析し、特定の結核菌系統が有意に高い再燃を引き起こすことを報告されており、結核・抗酸菌感染症に関する知見の裾野を広げられた。このように本シンポジウムでは、第一線の研究者の方々に最新の研究成果を披露いただき、理解を深め、その意義や今後の疾患制御への貢献について議論したい。

S4-1

レクチン受容体による結核菌脂質認識とその応答

山崎 晶^{1,2)}（大阪大学微生物病研究所分子免疫制御分野¹⁾、大阪大学免疫学フロンティア研究センター分子免疫学²⁾）

結核菌は宿主の細胞性免疫を強く活性化することが知られている。強力な細胞内寄生菌に対抗するために宿主が進化上獲得してきた生存戦略であると考えられる。この強力な作用を免疫賦活に活用する試みは古くから行われており、結核死菌を主成分とする完全フロイントアジュバント（CFA）の効果は広く知られるところである。一方、結核菌中には、特徴的な糖脂質成分が存在することも知られている。これらの糖脂質並びにその合成誘導体は様々な免疫応答を強く惹起し、アジュバントとしても用いられているが、その作用を担う宿主側の受容体の理解は十分ではない。近年我々は、C型レクチンレセプター群が、結核菌由来糖脂質の受容体として機能し、免疫応答を惹起することを見出してきた。

結核菌糖脂質の中で、トレハロースジミコール酸（TDM）は、古くから“cord factor”と呼ばれるアジュバント糖脂質として知られていたが、その受容体は長年不明であった。我々は、Mincleと呼ばれるC型レクチン受容体がFcR γ と会合し、TDMを認識して自然免疫を賦活化することを見出した。Mincle欠損マウス由来のマクロファージでは、TDMによる自然免疫応答が完全に失われた。また、TDMによる抗原特異的抗体産生誘導も、Mincle欠損マウスで消失したことから、Mincleは自然免疫、獲得免疫を誘導するアジュバント受容体として機能することが明らかとなった。

Mincleはゲノム上で、多くのC型レクチン受容体がクラスターを形成する領域に存在する。これらの遺伝子は進化上遺伝子重複を繰り返して來た痕跡が認められることから、周囲の受容体の結核菌認識能を調べたところ、MCLと呼ばれるC型レクチン受容体がFcR γ 鎖と会合し、TDMを認識し得ることを見出した。MCL欠損マウスではMincleの発現も著しく減少し、TDMのアジュバント活性が失われることも判明した。MCLはタ

ンパク質レベルでMincleと会合してヘテロダイマーを形成し、お互いのタンパク質発現、細胞表面発現を安定化させることも明らかとなった。

結核菌細胞壁に存在する最も豊富なりポグリカンとして、リポアラビノマンナン（LAM）が知られている。LAMには免疫系を活性化する働きと、抑制する働き、両方を有することが知られており、また、丸山ワクチンに含まれる成分としても有名であるが、その多様な機能を説明する分子機構は不明であった。我々は、同じくC型レクチン受容体に属するDectin-2がLAMのマンノースキヤップを直接認識することを見出した。LAMによる特徴的なサイトカイン産生プロファイル（IL-2, IL-10）は、Dectin-2欠損樹状細胞では失われ、Dectin-2がLAMの多様な機能を説明する受容体であったことが明らかとなった。

結核菌に特徴的なリン脂質として、ホスファチジルイノシトールマンノシド（PIM）が知られており、アジュバントとして働くことも報告されていた。我々は、dendritic cell activation receptor（DCAR）と呼ばれる受容体がアルキル化PIM（AcPIM2, Ac2PIM2）の受容体であることを見出した。他のC型レクチン受容体と異なり、この受容体は単球由来マクロファージに限局して発現しており、特有のケモカインやサイトカイン産生を介してTh1応答誘導に寄与することが明らかとなった。以上の解析から、C型レクチン受容体は、様々な糖脂質を認識し、協調して免疫賦活に寄与していることがわかつてきた。今後、これらの糖脂質誘導体を個別に、また複合的に用いることで、免疫賦活の質的・量的な調節が可能になってくるものと期待される。本シンポジウムでは、これらC型レクチン受容体を介する結核菌の認識機構と新たな治療法の可能性について議論したい。

S4-2

粘膜免疫誘導型新規結核ワクチンの開発

保富 康宏^{1,2)}（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所霊長類医科学研究センター¹⁾、三重大学大学院医学系研究科免疫制御²⁾）

結核予防ワクチンとしては世界中でBCGが使用されているが、成人の肺結核においての予防効果が十分でないことはよく知られている。現在までに多くの新たな結核ワクチンの開発研究が行われているが、いまだ実用化に至ったものはない。組み換えワクシニアウイルスを用いた新規ワクチンが期待されていたが、Phase IIで断念された。呼吸器や消化器等の粘膜での免疫反応を誘導するためには粘膜面に直接抗原を運ぶ必要がある。このことから現在では肺結核予防のためには粘膜免疫誘導型ワクチンの開発が必須であると考えられている。演者らは

ヒトに呼吸器感染を示す、ヒトパラインフルエンザ2型ウイルス(HPIV2)をベクターとし用いるリコンビナントウイルスワクチンが粘膜免疫誘導をすることを報告した。今回はこのHPIV2ベクターを用いて多種の結核抗原を組み込んだリコンビナントHPIV2結核ワクチンの詳細と、結核感染動物モデルとして最も有用であると考えられているカニクイザルにおけるリコンビナントHPIV2結核ワクチンのワクチン効果について述べる。

S4-3

マクロファージの役割と抗酸菌感染

佐野 千晶¹⁾、多田納 豊²⁾、富岡 治明³⁾(島根大学医学部地域医療支援学¹⁾、国際医療福祉大学薬学部薬学科²⁾、安田女子大学教育学部児童教育学科³⁾)

通性細胞内寄生菌である抗酸菌によって刺激をうけたマクロファージ (MΦ) は、速やかにシグナル伝達経路を活性化させ、炎症性サイトカインやケモカインなどの遺伝子発現誘導ならびに産生を行うといった免疫応答を引き起こす。近年、種々の刺激シグナルや特定の病態により、MΦ が機能的に分極化することが明らかになってきた。MΦ を機能から少なくとも大きく 2つに分類する場合、細菌やウイルス感染に応答する「classically activated macrophage : M1 マクロファージ (M1-MΦ)」と、抗炎症反応、組織修復、アレルギーに関わる「alternatively activated macrophage : M2 マクロファージ (M2-MΦ)」に分けられる。結核菌、*Mycobacterium bovis* BCG 株の感染で誘導される MΦ では、M1-MΦ に特徴的な多くの遺伝子群の発現が up-regulate される。Roy らによると、結核菌感染あるいは IFN- γ 刺激 MΦ では、M1-MΦ に特異的な basic leucine zipper transcription factor ATF-like 2 (Batf2) が強く発現する。Batf2 の発現は、結核菌に対する宿主抵抗性発現に重要であり、結核菌感染早期に M1-MΦ 誘導されることが、宿主の免疫応答として重要であると考えられる。しかしながら、M1-MΦ により產生される炎症メディエーターは、強い細胞毒性を示し近隣の組織に傷害をもたらすことになる。このため、こうした過剰な組織傷害反応を軽減し終息するために、抗炎症作用を有する M2-MΦ を誘導することが有効な手段と考えられている。

これまでに我々は、*Mycobacterium avium* complex (MAC) 感染マウスの脾臓において誘導される免疫抑制

性マクロファージ (MAC-MΦ) についての一連の研究を進めてきている。この MAC-MΦ は、T 細胞の TCR 刺激に対する増殖性応答、IL-2 受容体発現、および IL-2 産生に対する抑制作用を示すが、最近の検討では MAC-MΦ は、IL-6、TGF- β 、抗 IFN- γ 抗体、抗 IL-4 抗体を添加した培養系において、正常マウスの脾由来 T 細胞から Th17 細胞を強く誘導した。この MAC-MΦ は、M1-MΦ と M2-MΦ の中間の性質を有し MAC 感染特異的な MΦ サブセット (IL-12⁺, IL-1 β ^{high}, IL-6⁺, TNF- α ⁺, iNOS⁺, CCR7^{high}, IL-10^{high}, Arg1⁻, mannose receptor^{low}, Ym1^{high},Fizz^{low}, CD163^{high}) であった。

このように近年、M1 や M2 への MΦ 分極化に加え、病態特異的な新規サブセットといった多様な特徴を有する MΦ についての研究が進んでいる。例えば、Satoh らは、肺の線維化マウスモデルの実験において、線維化には Ceacam1⁺Msrl1⁺Ly6C F4/80 Mac1⁺といった M1-MΦ と M2-MΦ の分類には該当しない新規サブセットの単球の役割が重要であると報告している (Nature 2017)。また、Cronan らの研究では、抗酸菌感染による肉芽腫形成は、肉芽腫を構成する MΦ 表面で E-cadherin が発現し、MΦ が上皮細胞様の挙動をとるといった MΦ のリプログラミング作用によるもので、肉芽腫形成が宿主にとって病態増悪の促進因子であることを報告している (Immunity 2016)。

今回のシンポジウムでは、抗酸菌感染の病態に関連していると考えられる MΦ の役割やその多様性について、我々の成績を含め考察したい。

S4-4

ヒト抗酸菌症における宿主関連遺伝子と疾患感受性

慶長 直人¹⁾、松下 育美¹⁾、瀬戸 真太郎¹⁾、土方 美奈子¹⁾、前田 伸司²⁾
 (公益財団法人結核予防会結核研究所¹⁾、北海道科学大学薬学部²⁾)

世界保健機関によると、2016年に地球上で結核を発病した患者数は、1040万人と推定されている。その約5%は、結核治療の主要薬剤であるイソニアジドとリファンピシンに耐性を獲得した多剤耐性結核である。わが国の結核患者数は減少を続けているが、2016年においても、年間新規登録者数17,625人、人口10万人当たり13.9人の罹患率を示し、さらなる対策の強化が必要とされる。一方、昨今、非結核性抗酸菌の罹患率の増加が著しいことも知られている。

従来、結核免疫の分野では、CD4+T細胞の亜集団であるTh1系リンパ球の機能と制御、Toll-likeレセプターなどパターン認識受容体を発現するマクロファージの活性化と、結核菌のファゴソーム成熟阻害などの免疫回避メカニズム、さらにTh17リンパ球と好中球の関与などのトピックが研究されてきた。

研究の着実な進展にもかかわらず、宿主免疫応答の質と量の変化に着目した発病リスク、再発リスクの推定、host-directed therapy、BCGを凌ぐ成人にも効果的なワクチン開発については、今もなおブレークスルーが模索されている。結核菌に対する生体防御機構をより深く解明することにより、潜在性結核感染症、活動性結核の新しい治療法と予防法を開発し、薬剤耐性を増加させることなく、その罹患率をこれまで以上の速度で低下させることが、結核制圧への最優先研究課題である。

特に病原菌側要因と宿主/環境要因の相互作用に力点を置いて、定説にとらわれない見方で、ヒトの結核病態への理解を深めることが望まれる。

我々は、2002年から、東南アジア地域で結核研究を実施している。結核高まん延国であるベトナムにおけるJ-GRID研究（日本医療研究開発機構）においては、両国の多くの共同研究者とともに、宿主と病原体の包括的研究を実施している。

宿主研究の最近の知見として、DUSP14脱リン酸酵素の一塩基多型がアフリカ系集団の結核症とゲノムワイドに関連がみられると報告されているが、ベトナム人集団

でも、血液中のIFN- γ 遺伝子発現量と関連し、45歳以下の患者の結核発病との関連が認められた。

病原体研究の最近の知見としては、ゲノム上、大きく7系統に分けられる世界の結核菌のうち、特に第2系統の主要な部分をしめる北京型結核菌の亜系統で、新興型(modern Beijing type)と称される一群の株により発病した結核患者が、第1系統East African Indian(EAI)株を中心とした非北京型に比べて、同一地域、同一の治療で、薬剤耐性を考慮に入れても、有意に再発しやすいとの知見が得られた。

第二世代の大量同時並列ゲノム配列分析機器(いわゆる次世代シークエンサー)により、結核菌の薬剤耐性遺伝子変異の検出、菌の遺伝系統、地域や国の推定、同一菌による伝播(集団感染事例の裏付け)、同一菌による再燃、再発(再感染の否定)を判定することが可能になり、さらに新しい機序を持つ抗結核薬の開発、伝播力の新たな指標の探索、潜在感染状態からの発病、再燃、再発に関連する菌側遺伝子の同定、遺伝型表現型連関、宿主病原体相互作用などの知見が急速に蓄積されつつある。特に、結核菌に特徴的な膜の脂質構造、そしてその厚い脂質膜と外界との間に介在する複数のタンパク分泌装置は、抗酸菌の進化の過程でヒトに定着した結核菌が宿主環境からの攻撃をいかにして回避するかの巧妙な分子機構と密接に関わっており、結核菌感染防御、潜伏感染後の発症防御を考える上で重要な分子生物学的課題である。

病原体である結核菌と宿主であるヒト、双方のゲノムの関係性を見ながら、結核感染/発病リスク、潜在感染期間の長さ、再発リスクなどにアプローチする試みはまだ萌芽の段階であるが、これまで単純な症例対照研究では明らかにできなかった結核の疾患感受性に関わる宿主側要因を菌系統/亜系統による違いを考慮に入れることで、より確かな関連性を見出せるものと期待される。

【非会員共同研究者】 Nguyen T.L. Hang, Pham H. Thuong, Nguyen P. Hoang, Nguyen V. Hung

シンポジウム5

低蔓延時代の結核院内感染対策

座長 桑原 克弘（国立病院機構西新潟中央病院呼吸器科）
座長 加藤 誠也（公益財団法人結核予防会結核研究所）

2016年の結核罹患率は10万人対13.9と減少している。70才以上の割合が59%、80才以上でみてもほぼ40%に達しており高齢化は著しい。戦中・戦後の高度蔓延期を経験した高齢者の実数は減少に向かうため、さらに罹患率は減少していく可能性が高い。いまだに大都市部の罹患率は先進国としては高値だが北海道・東北・甲信越を中心に10の県が低蔓延の水準となる罹患率10を下回った。

このような地域では結核患者の減少により結核病床の集約が進み、従来のような結核診療体制の維持が困難となっている。それだけでなく地域の基幹病院であっても医療者の経験不足による結核の診断や対応の遅れが散見されるようになってきた。迅速診断装置の導入・更新の遅れや陰圧隔壁室があっても診断確定まで有効に利用できないなどの問題もみられ結核感染対策が十分に行われているとは言いかた。また生物学的製剤投与時のガイドライン等により免疫抑制治療を行う場合の結核発病対策も広く浸透しているとはいえ、新規薬剤の増加、適応疾患の拡大により不慣れな医師による不適切な投与前検査、潜在性結核治療例を経験しており低蔓延時代であっても院内感染がおきると拡大しやすく、社会的にも大きな問題となる可能性がある。

このように問題のある結核の院内感染対策であるが低蔓延時代に移行したことにより過去と同じような労

力やコストをかけることは困難となってきたことでも事実である。当院でもすべての入職者を対象にIGRA検診を行っていたが過去に陽性者を認めていないため縮小も検討している。低蔓延化により地域の罹患率やどのような背景の患者が多いかによっても検診方法を含めた対策の必要性が異なると考えられる。

このシンポジウムでは罹患率の低い地域から結核病棟を有しない病院での感染対策と低蔓延地域でより困難となる医療者への教育の問題を山本善裕先生に発表していただく。低蔓延地域の結核対策の現状を座長の桑原より低蔓延によっておきている問題点や苦労している要因を提示する。次に医療従事者に対するIGRA検診の問題、特に陽性率の職種別の変化や現在の陽性率の動向を大石貴幸先生、IGRA検診の持つ意義と問題点を猪狩英俊先生に発表していただく。最後に共同座長の加藤誠也先生よりIGRA検診を含む低蔓延にむけて何が必要で、何の必要性が低いのか総括的に提示していただく予定である。

多くの病院が各種の感染対策、安全対策に注力している中で、過去のガイドラインに基づく対策がどの程度必要なかエキスパートの意見を集約し、地域の実情や病院の形態にあった対策法をあらためて提示し、今後の議論の参考となることを期待して企画した。

S5-1**結核病棟を持たない大学病院での結核教育と感染対策**

山本 善裕（富山大学附属病院感染症科）

わが国の結核罹患率は近年順調に低下してきているが、医療機関は高齢者や結核を発症しやすい基礎疾患を持つ患者が集中するリスクの高い施設である。また、医療従事者は基本的に結核に罹患しておらず、結核に関する教育と感染対策は極めて重要である。

現在、全国 80 の大学病院のうち結核病床を有するものはわずか 10 施設となっていた。急性期病院の機能を考えると仕方がないと思われるが、結核に対する医学部卒前教育の質の低下は否めない。もちろん、結核患者収容モデル事業を実施している大学病院や近隣の結核病床を有する医療機関への臨床実習を行って対策を取っている大学も多いと考える。富山大学附属病院は結核病床を持たず、結核患者収容モデル事業も実施していない。そのため遅ればせながら私が赴任した 5 年前より医学部 5 年生全員に対して、これまでの座学教育に加えて近隣の結核病床を有する医療機関での診療参加型の院外

臨床実習を開始している。

富山県の結核罹患率は 11.7（2015 年）と全国平均（14.4）より少ないが、新登録結核患者中 65 歳以上の患者の割合は 77.6%（2015 年）と全国平均（66.6%）より高い。また、外国出生者数の割合も 8.8%（2015 年）と全国平均（6.4%）より高い。富山大学附属病院（612 床）における過去数年の潜在性結核感染症を除く結核発生届出は平均 5 件/年であり、喀痰塗抹陽性患者は 1 件/年である。しかしながら院内で 1 例でも喀痰塗抹陽性結核が診断されると、職員および患者への接触者検診に加え、場合によっては潜在性結核感染症としての治療を行う必要があり、色々な意味でかなりの負担となる。高齢者に加え、結核高蔓延国出身の外国人に対しての初診からの感染対策を含めた対応に工夫が必要である。当日は最近経験した当院での事例を交えてご報告したい。

S5-2**低蔓延地域における結核感染 結核病床をもつ病院の立場から**

桑原 克弘（国立病院機構西新潟中央病院呼吸器科）

当院のある新潟県の結核罹患率は人口10万人対9.4人と低蔓延といえる水準まで低下している。入院患者の年令中央値は80才をこえており、今後も罹患率は低下していくと予測される。罹患率の低下により結核病床の必要性が低下し、2018年には全県で結核病床が当院1カ所となるところまで結核診療は縮小している。

結核感染対策として当院では2006年から結核患者に接する頻度の高い職員にIGRA検診を行ってきた。また2011年からは結核病学会予防委員会による「医療施設内結核感染対策について」に従いベースラインとして利用するために医療職に対し採用時IGRA検診を行ってきた。過去11年間で初回検査の陽性者は29名で経験年数の長い看護師と検査技師が多く、検査時40才以上が多かった。年間40人以上の採用時検査を行ったが過去6年間に陽性者は2名のみで、採用前の職歴があった。また結核病床の定期健診では過去に陽転化した例はなく結核病床での感染はほぼないと考えられた。結核病床以外の定期健診と濃厚接触者の定期外検査では3例の陽転化した例があったが、2例が未診断患者に対する濃厚接触者であった。低値の陽性者は再検査することで陰性化した例が1例あり、慎重に治療適応を検討する必要があると考えられた。

以上に示したように当院では職歴のない新採用者では陽性例はないことが判明し、新採用者全員に対するIGRA検診の取りやめを検討している。一方で未診断患者との接触では少ないながら陽性例が出ており、接触直

後の検診によるベースライン確認と接触3ヶ月後の検診による潜在性感染者の拾い上げは必要と考えている。ベースラインの確認という意義もあり範囲を広めにとって積極的に検診を行っている。過去5年間で接触者検査を行った事例は8件あり、呼吸器疾患が多かった。接触期間はほとんどが3日以内で、喀痰吸引を4例で行っていたがIGRAの陽性化例は全事例で認めていない。

当院のような低蔓延地域では一律に採用時検査をしても有用性に乏しく、今後はリスクの高い部署に集中的に検診を進める方針とした。リスクの高い部署とは結核患者を直接診療する部門だけではない。初回陽性であった医師2名は肺がん診療を専門としており、気管支鏡が大きなリスクと考えられる。そのため気管支鏡検査全例にN95マスクの着用を義務付けている。外来もリスクの高い部署と考え咳が強い患者や、紹介状に少しでも結核の疑い患者のトリアージは徹底しておりIGRAの陽性化した職員はいない。検査科は最も高いIGRA陽性率であったが微生物検査室、病理検査室でのN95マスクの徹底と安全キャビネット、換気装置の設置により40才未満の職員の陽性例は認めていない。

65才未満の結核入院患者の約1/3が医療、介護関連の職種につく患者であり低蔓延地域でも医療関連の感染予防は重要な課題となる。地域の罹患率、病院の役割、部署の特性などを考慮した結核対策が必要であり、若い医療者への教育も大きな課題となっている。

S5-3

結核を院内感染させないための課題

大石 貴幸（済生会横浜市東部病院感染管理対策室）

日本が結核低蔓延国になることは結核感染対策上、非常に喜ばしいことである。しかし、低蔓延国となった安堵感から、結核はもはや過去の疾患で、近い将来自然消滅するであろうとする楽観論が支配的になる可能性がある。その楽観論から、それまでの対策が不十分になつたり、早期発見が遅れたりする事例を未然に防ぐ必要がある。近年では、抗がん治療薬やリウマチ薬などの生物学的製剤の使用による結核発症や、結核にも効力を有する一般細菌用の抗菌薬を服用することによって発生する doctor's delay なども問題となっている。このため、たとえ低蔓延となったとしても、結核対策の手を緩めてはいけない。

特に病院は結核発症のリスクが高い施設であり、知らぬ間に結核が院内感染し、マスクをいざわすことも少なくない。結核の院内感染対策としては、早期診断、適切なトリアージ、疑った時点での空気予防策、防護具の正しい使用、接触者検診の確実な実行などがあり、これらに関わるスタッフへの教育も結核の院内感染を防ぐために重要な項目である。

本セッションでは、結核を院内感染させないために、doctor's delay を未然に防ぐ抗菌薬の適正使用、空気予防策のピットフォール、接触者検診に必要不可欠なインタフェロン γ 遊離試験 (IGRA) の正しい解釈を中心に講演する。

抗菌薬の適正使用では、肺炎へのレボフロキサシン (LVFX) 初期投与により肺結核の診断が遅延した症例を紹介する。患者は透析患者で、1ヵ月間の発熱、咳嗽があり、左上葉に肺炎像が認められたため、喀痰の塗抹培養検査（一般細菌、抗酸菌）を施行し、透析ごとに静注 LVFX の投与を開始した。塗抹結果は一般細菌、抗酸菌ともに陰性で、LVFX 投与直後は咳嗽・発熱が改善したが、次第に悪化の傾向を辿り、MEPM→AZM と抗菌薬を変更したが咳嗽がさらに悪化した。このとき喀痰の一般塗抹培養検査を施行したところ、グラム染色にて抗酸菌様の菌が確認され、蛍光染色による再検で菌量 3+ の抗酸菌と確定した。患者は翌日に死亡し、抗酸菌は TB/PCR 陽性、のちの培養株による抗原検査にて結核と同定され、感受性検査で LVFX のみ耐性であることが判明した。

空気予防策のピットフォールとしては、陰圧室の適切な管理と N95 レスピレータのフィットテストについて解説する。陰圧室は排菌患者が入室している最中は確実に陰圧状態でなければならないため、差圧計が設置され、常時モニタリングできる環境を整備するのが望ましい。差圧計の設置が困難な施設は、排菌患者が入院する前に、スマートチューブを用いて陰圧が保たれているかを確認し、記録することが結核対策として重要となる。また、誰がスマートチューブを管理し、実際に陰圧を確認するかも事前に決めておかなければ、運用が叶わない。フィットテストは、N95 レスピレータが使用者に確実にフィットしているかを機器や器具を使用して確認する検査である。筆者の前赴任先では関係職員にフィットテストを実施してきたが、ある製品の N95 レスピレータは 142 名中 58 名しか適合しなかった（適合率 40.8%）。残り 84 名に他社の N95 レスピレータでテストしたところ、83 名が適合となった。このように N95 レスピレータは 1 製品だけの導入では、不適合となる職員が発生する可能性が高く、最低でも 2 製品以上を採用し、個人毎にどの N95 レスピレータが適合するかを、フィットテストを通じて把握しておくことが、結核の確実な感染対策につながる。

日本での IGRA はクォンティフェロン TB ゴールド (QFT) と T-SPOT.TB (T-SPOT) が発売されているが、このふたつは似て非なる検査であり、単純な比較では有益な情報が得られない可能性が高い。また、T-SPOT に関しては検査に至るまで、適切な管理をしないと精度の悪い結果となり得る。前赴任先で職員 1,359 名を対象に、T-SPOT を検査したが陽性は 10 名 (0.7%) であった。これは海外からの報告や過去の接触者検診の際に測定した QFT の結果と乖離があった。特に感度は 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く、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。

S5-4

結核感染対策の課題とインターフェロン γ 遊離試験の意義

猪狩 英俊（千葉大学医学部附属病院感染制御部・感染症内科）

インターフェロン γ 遊離試験（IGRA）については、日本結核病学会予防委員会より「インターフェロン γ 遊離試験使用指針」と「潜在性結核感染症治療指針」が公表されている。本シンポジウムの私の担当として、結核低蔓延時代におけるIGRAの役割を明確にしていく。また、IGRAは潜在性結核感染症（LTBI）の診断の補助、活動性結核感染症の診断の補助として適応を取っている。IGRAはLTBIの治療に繋がるものであり、両者をセットで私の担当を進みたい。

「結核院内感染がおきる背景」日本の結核罹患率（2016）は10万人対13.9となり、結核低蔓延国に近づいて来ている。患者構成の高齢化も顕著になり、70歳以上の患者が59%を占めている。結核院内感染対策の構図は、結核既感染率が高く活動性結核を発症するリスクが高い高齢者と、結核未感染の若い医療従事者となる。医療従事者への教育、医療機関における感染対策など、様々な介入素地がある。それ以外には、結核に対する関心の低下、密閉された空間が多くなっている、気管支鏡など咳を誘発する医療行為の増加などが挙げられる。

「LTBIの診断の重要性」結核罹患率が高い時代には、胸部X線による健診は効率的な患者発見方法であった。罹患率が低下てくると、接触者健診などリスクの高い集団を対象とした方法に軸足が移ってきていている。日本結核病学会の潜在性結核感染症の治療指針においても、LTBIの診断と治療は、結核低蔓延時代の結核対策として重要な戦略であることを明記してある。IGRAはLTBIの診断方法として期待されている。

「潜在性結核感染症からの結核発病」活動性結核を発症する因子として、最近の結核感染（2年以内）は、相対リスク15倍となっている。医療機関にて結核の発症があった場合には、接触者健診が実施される可能性がある。実際、医療従事者の結核発症リスクの高さは指摘されており、重点的に実施されるところである。IGRA

は接触者健診の重要な検査方法になっている。当日は、医療機関での結核接触者健診の事例を提示する。

「新採用医療従事者に実施するIGRA」新採用職員に対するIGRAを実施する医療機関が増えている。本シンポジウムでは千葉大学医学部附属病院で実施した新採用職員に対するQFT-3Gについて提示する。

「医療従事者に実施したIGRA」千葉県内の医療機関で実施したIGRA（QFT-3G）の結果を示す。20歳台の陽性率は1.3%、30歳台の陽性率は2.8%、40歳台の陽性率は4.4%、50歳台の陽性率は7.6%、60歳台の陽性率は15.6%であった。60歳台を除くと一般の人と同じ程度の陽性率であった。N95マスクなどが普及し、医療従事者の結核対策が効果を示しているのかもしれない。また、国内臨床試験ではIGRAは比較的良好な感度・特異度を有する検査方法であることが示されている。上記調査を元に、感度・特異度を推測する試みを行ったところ40歳台までは比較的良好な感度・特異度が保たれるが、50歳台60歳台になると不十分になることがみえてきた。

「IGRAの意義」IGRAの意義は、LTBIを診断することである。現在使用されているIGRAには、QFT-3GとTSPOTがある。ツベルクリン反応の欠点を補って、接触者健診では極めてコアな役割を担うまでに現場での利用が進んできている。しかし、高齢者、免疫抑制宿主などでは十分な診断ができていない可能性があるなどの課題がある。これらは今後の新規技術などの開発に期待したい。

IGRAが導入されて以降、様々な知見が公表されるようになってきた。陽性・陰性といった検査結果のみではなく、集団における有病率、感度、特異度などを考慮した判断をすることによって、より有意義な診断になっていくと考える。

S5-5

結核院内感染の現状と対策の課題

加藤 誠也（公益財団法人結核予防会結核研究所）

厚生労働省の集計結果によると、年平均40件程度発生している結核集団感染事例の2割程度が医療機関で発生しており、過去20年間で大きな変化はない。感染源となる塗沫陽性患者の数が徐々に減少していることから、感染源あたりの集団感染事例はむしろ増加していると考えられる。精神科病院での集団感染事例発生は時々報告されており、接触者検診で多くの患者が発見されている。一方、結核病床を持つ医療機関における集団感染事例の発生はほとんどない。医療従事者の結核発病リスクが高いことは從来から知られており、医療施設内で感染性患者に接することによって感染を受けて発病すると考えられる。インターフェロン γ 遊離試験の年代別陽性率を算出した結果によると、一般人口と医療従事者の陽性率に違いはないと報告されている。集団感染の最大の要因は、感染性の結核患者の発見の遅れ（受診の遅れ・診断の遅れ）によって、周囲の人々に感染を広めるためと考えられる。しかし、サーベイランスのデータで発見の遅れは大きくなっている事実はない。

以上のような事実から、結核の医療機関における集団感染事例が減少していない原因是、結核に関する関心が薄れていることや高齢者では典型的な症状を持たない場合が多いことなどによって、結核に接する機会が少ない医療施設や呼吸器科以外の診療科における大幅な診断の遅れが原因で感染が広まり、発病に至る例が多いと推定される。

院内感染対策に関する課題は、以下のようなことが考えられる。平成25年の厚生労働科学研究の成果として「結核院内（施設内）感染予防の手引き」を作成され、自治体や医療機関において、院内感染をテーマとして講演会

等の啓発が行われているが、研修会に参加するのは結核院内感染対策の必要性を自覚している医療従事者であり、結核患者が減少するなかで、関心が低い施設や医療従事者にどのように広めていくかは大きな課題であり、今後低蔓延化の中ではますます大きな問題になるとを考えられる。

院内感染対策の実施にあたっては、N95型マスクなど医療材料等の費用が発生するが、その負担の問題から十分に実施できていない場合もある。医療従事者は感染症法によって、デンジャーグループ（発病した場合に多くの人に感染を広める可能性がある職業）として、定期健康診断の対象になっているが、医療機関によっては必ずしも十分な受診率が確保されていない場合がある。今後、医療機関でも、看護・介護の現場に高蔓延国出身の外国人の医療従事者が増加する可能性が考えられる。このような状況において、スクリーニングの方法、特にインターフェロン γ 遊離試験の適用とその事後措置について、検討が必要になると考えられる。

医療機関で感染性が高い患者が登録された場合の接触者健診は、医療法の規定に基づき医療機関が費用を負担する場合が多いが、対象の選定等の実施方法や事後措置については、経験の少ない医療機関においても、確実に実施できるように、保健所の支援が重要である。

低蔓延の中で結核に関する関心の低下は院内感染を引き起こす原因になっている。保健所は一般住民や医療機関に対する地道な啓発活動を継続する必要があり、患者発生時には医療機関に対する技術支援を行わなければならない。医療機関においては院内感染防止のための系統的な対策を確実に実施していくことが重要である。

シンポジウム 6

IGRA と LTBI

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）
座長 猪狩 英俊（千葉大学医学部附属病院感染制御部・感染症内科）

わが国の結核罹患率は順調に減少し低蔓延期に入ろうとしている。今後さらに罹患率を低下させていくためには、インターフェロン γ 遊離試験 (IGRA) を用いて適切に潜在性結核感染 (LTBI) の診断を行い、積極的に治療を行って活動性結核の発症を防止していくことが結核対策の柱となる。本シンポジウムは、IGRA と LTBI をテーマとして取り上げ、これらについての4つのトピックにつき各シンポジストの先生方にご講演いただき、現時点における最新の情報を得ることを目的とした。

IGRA にはクォンティフェロン (QFT) と T スポットがある。このうち QFT はこれまで、使用する抗原の改良により感度の向上が図られてきた。QFT-Plus は CD4 陽性リンパ球に加えて CD8 陽性リンパ球からの反応も測定できるように抗原を設定した新たな QFT 検査であり、感度の改善とともに、活動性結核と LTBI の鑑別や感染時期の推定などが可能となることが期待された。猪狩英俊先生には、QFT-Plus の概要につき解説いただき、わが国で行われた臨床試験の成績を紹介いただく。また先生には、IGRA の診断性能について概観いただき、IGRA の解釈についての注意点を整理していただく。

BCG 接種を広く行っているわが国において、結核感染を診断する手段として IGRA がツベルクリン反応 (TST) よりさまざまな面で優れていることは異論のないところであるが、唯一議論の残るのが小児における有用性である。徳永修先生は、IGRA が登場した初期の頃から、わが国での小児における IGRA の成績について検

討を続けてこられている。先生には、小児での結核感染の診断において IGRA と TST をどのように使用していくかにつき、これまでの文献のレビューも含めて解説いただく。

LTBI 治療のレジメンは、過去に多数の大規模臨床試験が行われて有効性や危険性が検討された上で確立したものである。INH 単剤に加えて RFP 単剤、INH+RFP、INH+リファベンチンなどさまざまなレジメンが推奨されるに至っている。佐々木結花先生には、LTBI 治療の実際につき副作用の管理、耐性誘導のリスク等も含めて解説していただく。また、現在のところ多剤耐性結核菌の曝露を受けた LTBI 患者に対する治療については充分なエビデンスがなく、その是非を含め確立していないが、先生には今後の課題として触れていただく。

LTBI 治療は活動性結核の発症予防のために行うものであるから、薬剤の副作用にはより細心の注意を払わなければならない。特に高齢者では肝障害のリスクが高く注意が必要である。また無症状の者に行う治療であるから、どうしても活動性結核に比べると服薬の遵守には困難がつきまとうし、全例で DOTS を行うことはリソースの面から難しい。小向潤先生には、大阪市における LTBI 治療の取り組みについて紹介いただき、より効果的に LTBI 治療を行うためのポイントにつき解説いただく。

本シンポジウムは生涯教育セミナーにも指定されており、いずれのご講演も、幅広い先生方にとって有用な内容であると確信している。多数の先生方にご参集いただき、活発な議論が行われることを期待したい。

S6-1

これからのインターフェロン γ 遊離試験

猪狩 英俊（千葉大学医学部附属病院感染制御部・感染症内科）

潜在性結核感染症 (LTBI) の診断と治療は、結核低蔓延時代の結核対策上、重要な戦略になってくる。LTBI の診断のコアとなるのはインターフェロン γ 遊離試験 (IGRA) である。

【新規のIGRAについて】QuantiFERON-TB Plus (QFT-Plus) は第4世代のクォンティフェロンである。現在、日本で利用されているクォンティフェロン TB-Gold in Tube (QFT-GIT) との違いは、CD4陽性リンパ球に加えて、CD8陽性リンパ球の免疫応答も評価可能になったことである。具体的には、QFT-GITでは結核菌特異的抗原刺激用の採血管は1本であったが、QFT-Plusでは2本 (TB1とTB2) になった。TB1はCD4陽性リンパ球による免疫応答を評価するものであり、QFT-GITに近いものである。TB2はCD4陽性リンパ球とCD8陽性リンパ球による免疫応答を評価するものである。

【リウマチ患者を対象とした臨床試験】私どもは、国立病院機構千葉東病院との共同研究を行い、関節リウマチ患者を対象に臨床試験を実施した。(QFT-PlusとTSPOTの比較試験 N=154) QFT-PlusとTSPOTの陽性率9.7%と4.5%であり、QFT-Plusの陽性率は有意に高かった。QFT-PlusのTB1とTB2の陽性率は9.1%と7.1%で有意差はなかった。陽性者はそれぞれ14名と11名であり、TB2のみが陽性であったのは1名であり、TB2の追加効果は確認できなかった。QFT-PlusもTSPOTもCD4陽性リンパ球とCD8陽性リンパ球の影響を受けた。具体的にはCD4陽性リンパ球数とCD8陽性リンパ球数のカットオフを650と400に設定すると、 $CD4 \geq 650, CD8 \geq 400$ において高い陽性率を示した。

結核菌特異的抗原に対する免疫応答として、CD4陽性リンパ球とCD8陽性リンパ球が共同的に働くことが示された。

CD4陽性リンパ球とCD8陽性リンパ球数は末梢血リンパ球数とは線形の関係にあり、今回我々が設定したカットオフは末梢血リンパ球数が1200-1400に相当する。

末梢血リンパ球数に及ぼす因子として、メトトレキサートの使用はCD8陽性リンパ球数が400に達しない因子であり、RAに対する治療が結核の免疫応答に影響する可能性が示された。IGRAは宿主の免疫応答を評価する検査方法であり、新規のIGRAにおいても限界がありそうである。

【IGRAをより効果的に利用するために必要なこと】QFT-Plusを使用した場合においても、LTBIの診断性能には限界がある。改めて、IGRA導入以降の知見を整理してみたい。検査性能の指標として、感度・特異度があるが、もう一つ活動性結核への進展リスクを評価するPPV (positive predictive value) とNPV (negative predictive value) についてのデータが揃ってきている。IGRAのPPVは10%未満であり、活動性結核を発症するリスクを正確に診断できる検査ではない。逆に、NPVは100%に近い高い数値が報告されている。

IGRAを実際にに行う場面は、結核を疑って実施するために、陽性結果が評価基準になる。しかし、上記の検査特性を考慮すると、IGRAは陰性結果の評価に重きが置かれる検査になる。また、IGRAが陽性になった場合、どの程度信頼のあるものか、評価して判断することが求められる。

S6-2

小児を対象とした結核感染診断におけるIGRA—その有用性と限界、推奨される使用方法—

徳永 修（国立病院機構南京都病院小児科）

【緒言】小児、特に乳幼児では1) 結核に感染したのち、発病に至る頻度が年長児・者に比して高い、2) 感染したのち発病に至るまでの時間経過が短い、さらに3) 発病後は早期に髄膜炎や粟粒結核などの重症化に至る、等が知られており、結核感染リスクを有する小児(感染性を有する結核患者との接触が明らかになった小児やBCGワクチン接種後早期にコッホ現象が疑われる局所所見を認めた乳児など)に対して精度の高い結核感染診断検査を適用して結核感染例を確実に見つけ出し、発病例を早期に発見して有効な発病治療を適用すること、及び未発病感染例に対して発病予防を目的とした治療を確実に適用することが極めて重要である。わが国では乳児期でのBCGワクチン接種が勧奨されているが、ツベルクリン反応(TST)と異なり、先行するBCGワクチン接種の影響を受けないとされるIGRA導入に伴って、より精度の高い感染診断が可能となることが期待されてきた。本シンポジウムでは小児を含む結核診療の現場にIGRAが導入されて10年余が経過した時点で、小児を対象とした結核感染診断におけるIGRAの有用性と限界を総括し、さらに使用指針についてまとめてみたい。

【小児結核診断におけるIGRAの感度と特異度】小児症例シリーズにおけるIGRA結果を報告した論文の蓄積は未だ少ないが、これらに基づき小児結核診断におけるIGRAの感度・特異度を検討した、複数のSystematic review/Meta-analysisが報告されている。それぞれの検討で検討対象のInclusion criteriaが異なるため、その結果は若干異なるが、概ね2種のIGRAとTSTがほぼ同等の感度を有すること、また、2種のIGRAがTSTに比して優れた特異度を有することが報告されている。一方で、これらの検討対象に低年齢小児(概ね5才未満)を対象とした適用例が非常に少ないと、発病例を対象とした感度評価であり、未発病感染例を対象としても同様に優れた感度を有するか否かの評価は困難である、などの限界を伴っている。【本邦における検討】わが国においても小児結核を多く診療する医療機関における

IGRA適用データを集積し、小児におけるIGRAの反応特性に関する検討を続けてきた。その結果、・第2世代QFT(QFT-G)ではMitogen刺激に対するINF γ 産生が不良であるために「判定不可」を呈する例が0歳児適用例の約3割を占めた、現在適用されている第3世代QFT(QFT-GIT)及びT-SPOTではこのような傾向は確認されていない。・2種のIGRA(QFT-GIT及びT-SPOT)を同時に適用した例で2種の判定結果が乖離する例は極めて少数であり、同様の反応特性を持つことが推測された。・発病が明らかとなった小児では乳児例を含めて、高い陽性率=感度(80~90%)が確認された。・喀痰塗抹陽性肺結核患者と同居していた小児例を対象にQFT-Gを適用した例では、0~2才児群でその陽性頻度がそれ以上の年齢群に比して有意に低く、当該集団における推定感染率を大きく下回る値であった(但し、QFT-GITを適用した例では同様の傾向は確認されていない)。・BCGワクチン接種後早期の局所所見やTST結果よりコッホ現象の可能性が強く疑われた例でIGRAが陽性を示す例は極めて少数例であった。等が明らかとなった。【小児に対するIGRAの適用方法】これまでに示した反応特性、1)乳児を含め発病例を対象としては優れた感度を有する、2)TSTに優る特異度を有する、3)乳幼児における未発病感染例診断における感度不良が懸念される、などに配慮したIGRAの適用及び結果解釈が強く望まれる。即ち、・結核感染・発病が疑われる場合には、小児(低年齢の乳幼児)であることを理由にIGRAの適用を躊躇する必要はない。・乳幼児結核発病例の見落としを防ぐため、結核患者との接触歴などから感染リスクが高く、発病の可能性も疑われるケースでは、TSTに加えて積極的にIGRAを併用することが望まれる。・就学前の乳幼児においてはIGRAによる未発病感染例(=LTBI症例)診断の感度が低い可能性を考慮し、IGRAが陰性であっても安易に未感染と判断せず、TST結果や結核患者との接触状況も含めて総合的に感染判断を行う。等の注意が必要である。

S6-3

潜在性結核感染治療について

佐々木 結花（公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター呼吸器内科）

1はじめに

結核感染から発病までの期間は「潜在性結核感染症」(latent tuberculosis infection : LTBI)と称される。この時期は、臨床症状や画像検査では発見されず、少數の抗結核薬で治療可能な時期である。LTBI治療は、短期で副作用が最小限であり、低コストかつ服薬支援が実施しやすく、将来的に結核発病が生じる確率が極めて低いことが望まれるという、厳しい条件を満たす必要がある。現在本邦では、LTBIで感受性がある患者では、イソニアチド (isoniazid : INH) を6から9か月、INH耐性またはINH投与不可の患者ではRFPを4から6か月投与する治療が推奨されている。

2 LTBI治療の歴史

Lincolnによる提案後、1955年に米国公衆衛生局がINHによる二次結核予防の無作為割り当て対照実験を行い、二次結核の発症が76.5%抑制されたことなど予防効果が検証されINHによる発病予防投与が開始された。INH6ないしは9か月投与が開始されたが、副反応を生じた者および2名の死者を生じたCapitol Hill事件が起り、米国ではINHの肝障害の検討が行われた。現在のLTBI治療、すなわち発病予防投与から「LTBI治療」という概念が明確化したのは、2000年にATS/CDCガイドラインTargeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infectionで、LTBI治療の重要性。積極的な感染の診断と適切な潜在的結核感染症の治療が示されたことによる。

3 多様なLTBI治療方式

現行のLTBI治療方式については、単剤投与による耐性化、副反応、治療期間、DOTSなど、懸念される問題点がある。現在WHOによれば4つの治療方式が比較され、発病Odd比が示されている。INH6か月vsRFP3～4か月0.78、INH6か月vs INH+RFP 3～4か月0.89、INH6か月vs INH+リファペンチン (Rifapentine : RPT) 週1回3か月1.08、INH9か月vs INH+RPT 週1回3か月0.44とあり、複数薬剤による投与が行われている。しかし本邦ではRPTの保険適応はなく、週1回の内服の見守りを行える体制の確立は近々では困難であり、比較的に安全性の高いINH+RFP治療の導入が検討されるべきである。

4 INHの副反応

INH単独投与でも副反応は出現する。INHはビタミンB6欠乏から精神神経症状を生じる報告がなされてお

り、頭痛、眩暈、恶心、末梢神経障害によるしづれや疼痛を認める場合がある。従来知られている副反応として、肝障害、骨髓抑制、間質性肺炎等の報告がなされており、内服中注意すべきである。特にINHはNAT2遺伝子変異によってアセチル化の速度に差が生じ、肝障害を生じるリスクが高い人が存在すること、高齢者は肝障害が高率になること、など、INHの副反応の特徴を知る必要がある。

5 INH耐性の誘導

INH単独投与とINH耐性活動性結核の発症について報告がなされている。CattamunchiらはINH単独投与がINH耐性結核の発現と有意に関連していたと報告し、Malcellsらも13報告のsystematic reviewからINH単独投与がINH耐性の危険因子となることを否定できないとしている。

現在、本邦におけるINHを用いたLTBI治療もDOTSの対象ではあるが、服薬支援順位は高くなく、飲み忘れや中断を能動的に防ぐことはできない。また6から9か月、自己管理で内服を継続することは困難であり、今後複数薬剤による短期治療が必要とされる。

6 多剤耐性結核患者のLTBI治療

多剤耐性結核患者と接触を有し菌の暴露を受けたLTBI患者に対する治療方式は確立されていない。精度の高い感染診断を必要とすることから、結核高蔓延国と低蔓延国は異なる対応をすべきである。また、感染源であるMDR、XDR患者の薬剤感受性結果に合わせたオーダーメード治療とすべきであるが、その有効性を検討することは困難である。感受性結核菌に比しMDRTBは感染率が低いとされてきたが、結核罹患率が低い国における家庭内のMDR患者からの感染率は、米国で61.9%，57.1%，スペインで55.6%，イスラエルで38.5%とやはり高率である。結核低蔓延国においてはMDRTB接触者への対応は、さらに慎重とならざるを得ない。

7 おわりに

結核菌曝露を受けた人が活動性結核発症に至った場合、就労停止ないしは勧告入院という経済的・社会的制限、多量の内服薬投与による身体的負担、二次感染を生じたのではないかという精神的負担など、様々な負荷が生じる。適切なLTBI治療によって活動性結核を発症せねば、人々の負担は軽減される。本邦でもさらに適切なLTBI治療が望まれる。

S6-4

LTBIの治療成績とDOTS

小向 潤、松本 健二
(大阪市保健所)

LTBIの発生動向をみると高齢者および免疫不全宿主の増加が見られる。またLTBIの治療成績を見ると、LTBI治療を拒否する事例が見られたり、肺結核と比べ中断割合が高いという課題がある。LTBIに対する未治療や治療中断は、治療完遂した場合と比べてその後の結核発病につながりやすいため、LTBI治療完遂を目指した対策の推進は結核低まん延化に向けて重要である。

本講演では、大阪市におけるLTBIの発生動向から、高齢者および免疫不全宿主のLTBI治療における課題について述べたい。高齢者は若年者と比べ肝障害によるLTBI治療中断のリスクが高い。しかしINHによる肝障害で治療中断となてもRFPに変更することにより

LTBI治療が完遂できる事例があり、適切な服薬支援がなされたうえでのRFP投与がLTBI治療完遂の方策の一つかになることを紹介したい。

次に、大阪市におけるLTBI未治療者の状況を見た上で、治療開始者における治療成績を紹介する。治療中断についてはその理由を明らかにし、服薬支援(DOTS)の状況と治療中断との関連についても考察する。

またLTBI登録後に発病した事例(2次患者)について、感染源の感染性(咳・胸部X線・塗抹菌量)と接触状況(同居・別居など)・結核発病リスク要因・IGRA結果・LTBI治療状況・服薬支援などについて調査し、2次患者発生を防ぐための方策について考えてみたい。

シンポジウム 7

いまの検査体制でよいのか？抗酸菌検査の精度保証はどうあるべきか

座長 樋口 武史（彦根市立病院臨床検査科）
座長 松本 智成（大阪府結核予防会大阪病院内科）

昨今、新規分析機器の開発・導入により、抗酸菌検査の技術は飛躍的に向上している。しかし、その最新技術の性能を遺憾なく發揮できているかというと疑問の残るところである。これら最新技術を駆使する前段階として、検体採取に問題があることは明白であり、喀痰性状の違いが抗酸菌検査の結果に大きな影響を及ぼしていることは周知の事実である。この喀痰採取の問題は長年、抗酸菌検査の重要な課題であるにもかかわらず、多くの医療機関において未だになおざりにされているようを感じる。さらに現在、抗酸菌検査担当者間の知識と技能に、明らかな差があることも抗酸菌検査の精度保証を考えた場合、大きな問題である。抗酸菌検査の精度を保証するためにはまず、知識と技能を兼ね備えた抗酸菌検査担当者が、患者の病態を反映した良質の喀痰を採取するために積極的にアプローチする必要があると考える。そこで本シンポジウムでは、この領域で造詣が深い4名の演者の方々から、それぞれの視点で抗酸菌検査の精度保証について発表いただくことにした。最初に結核予防会結核研究所抗酸菌部の御手洗聰先生には、「良質な喀痰採取の必要性」と題して、精度保証の概念から抗酸菌検査ガイド2016推奨法の紹介や、2013年に世界保健機関から出版された「Laboratory Diagnosis of Tuberculosis by Sputum Microscopy」に掲載されている喀痰採取法の紹介など、国内外の状況を紹介いただき、その

上で今後の課題として標準的排痰法の必要性について言及いただく予定である。次に、東京都保健医療公社多摩南部地域病院の藤田明先生には、「新規保険収載されたラングフルートを用いた喀痰誘発法の評価と今後の展望」と題して、平成28年度診療報酬改定で新規収載された非能動型呼吸運動訓練装置ラングフルートに関する最新の知見と同装置を用いた抗酸菌検査に対する今後の展望について発表いただく予定である。次に、一般財団法人大阪府結核予防会大阪病院臨床検査科の伏脇猛司先生には、「抗酸菌検査担当者の教育と力量評価および採痰指導の実際」と題して、患者の病態を反映した良質の喀痰を採取する手段として、自施設での採痰指導の取り組みを紹介いただき、また臨床医が求める知識と技能を兼ね備えた抗酸菌検査担当者の人材育成には、ISO15189などを基準とした力量評価の標準化の必要性にも言及していただく予定である。最後に、昭和大学大医学院保健医療学研究科呼吸ケア領域の宮川哲夫先生には、「気道クリアランス法を用いた喀痰採取法」と題して、生理学的に採痰メカニズムを解説いただいた後、各医療機関で実施可能な気道クリアランス法に関して、その特徴と効果について発表いただく予定である。本シンポジウムに参加いただいた方々にとって、今後の抗酸菌検査の精度保証を構築していく上で、積極的な一歩を踏み出すきっかけとなることを期待する。

S7-1

良質な喀痰採取の必要性

御手洗 聰（公益財団法人結核予防会結核研究所抗酸菌部）

抗酸菌検査に限らず、検査の精度保証は今や世界的常識であり、何らかの方法で精度保証されていないデータは科学的にも信頼されない状況になりつつある。精度評価には基本的に二つのアプローチがあり、ISO(International Organisation for Standardisation)的なプロセス評価と最終産物評価である。バイオセーフティとバイオセキュリティの関係の如く、一部は重複している。どちらも完全な方法ではないが、標準化された方法で精度を保証しようとする点に意義がある。上記の考え方を検体採取にあてはめてみると、前者は「標準的な採痰方法の設定」ということになるであろう。抗酸菌検査ガイド2016には「喀痰の採取」の項目があり、通常喀痰は早朝に採取し、診断時には三回連続の採痰を行うとしている。具体的な排痰指導として、1)事前に患者情報を把握し、主治医に禁忌などの注意事項等がないか確認する、2)唾液と痰の違いを説明し唾液だけでは検査できないことを説明する、3)検査の依頼項目について概説し、それらの検査結果が患者自身の診療・治療に直結することを説明する、4)喀痰軟化のため水を飲んでもらうか、ネブライザー吸入を行う、5)リラックスした状態を促すために軽く首や肩をまわして運動させる、6)理学療法における体位ドレナージ、7)ゆっくりと時間をかけて深呼吸を複数回行う、8)呼気の急速な気流による痰の喀出を促すためハフィングを行う、9)ハフィングや深呼吸の呼気時にスクイージングを行うことなどが奨められている。近年では超音波ネブライザーの共通使用による感染も危惧されるため、音響式の排痰誘発装置（ラングフルート：アコースティックイノベーションズ）も発売されており、阪下らの研究によると超音波ネブライザーでの喀痰誘発と比較して差がないことが示されている（Sakashita K et al. Clin Respir J 2017）。事後の材料評価

としては、一般的に肉眼的観察（Miller & Jones の分類）や顕微鏡下での観察（Geckler の分類）が用いられる。Miller & Jones の分類は膿性痰と唾液の混入度合いをM1、M2、P1～P3と5段階で表記する方法である。膿性部分が多いほど検査に適した材料となり、検査結果（感度）にも反映する。一方 Geckler 分類では扁平上皮が少なく多核白血球が多いほど検体として適切と判断するが、Geckler 分類は成人市中肺炎の指標と評価されるものであり、肺結核のように慢性の肉芽腫性病変や高齢者肺炎が重複した場合には膿性痰の量が少なくて結核菌が検出されることがある。世界保健機関も2013年に「Laboratory Diagnosis of Tuberculosis by Sputum Microscopy」という冊子を出版し、その中で感染管理を含めた喀痰採取方法を図説している（途上国では識字率が必ずしも高ないので、図による指示は必須である）。排痰のための指示内容は日本よりもむしろ簡素化されているが、一方で検査室での「Rejection criteria（拒絶基準）」が示されており、採痰容器が破損していたり内容物が漏れたりしているものは受領しなくて良いとしている。さらにラベリングや申込用紙が不完全なものも拒絶対象となる。日本でも見習うべき点かと思われる。検体の質を維持する目的では保管や輸送も精度保証対象となる。迅速に検査が行われない場合は検体を冷蔵することが推奨される。また、輸送中も同様に冷蔵状態が維持されることが望ましい。これらの点についても標準的な取扱規程を設けるべきと思われる。日本の抗酸菌症の主体は呼吸器感染症であるため、喀痰検査の質は診断精度に直接影響を与える。ある程度のエビデンスは既に存在しており、それらを基礎とした標準的排痰法を設定する必要があると思われる。

S7-2

新規保険収載されたラングフルートを用いた喀痰誘発法の評価と今後の展望

藤田 明¹⁾、阪下 健太郎²⁾
 (東京都保健医療公社多摩南部地域病院¹⁾、東京都立松沢病院内科²⁾)

結核の確定診断には菌検査が基本である。肺結核を疑う場合にはまず喀痰を採取し、抗酸菌塗抹検査、培養検査、遺伝子（核酸増幅法）検査を行い、結核菌と同定された場合には薬剤感受性試験まで実施する。従って、結核診断に遅れを生じさせないためには、できるだけすみやかに痰を採取することが肝要である。この際に、適切な痰を採取するための排痰指導が重要なポイントであるにもかかわらず、排痰の方法はしばしば患者任せであることが問題である。

ラングフルート (Lung Flute) は、2002年に新たな喀痰誘発の方法として米国で開発され、日本にはFDAの承認後の2006年に初めて紹介された。この機器は、小型のたて笛状で長さが約38cm、重さは約112gで、マウスピースから息を吹くことによりリードという膜が振動する単純な仕組みになっている。息を吹き込むと、16~25Hz、2.5cmH₂O圧で出力110~115dBの音波が発生し、気管・気管支の線毛を振動させて粘膜線毛クリアランスを高めることにより、痰の喀出を促す。

ラングフルートによる排痰手技は標準化されているので、排痰指導は比較的容易である。座位にて2回続けてマウスピースから息を吹くことを1セットとし、通常20セット行う。各セット間に2呼吸分ほど間をおくのがコツである。ラングフルートの使用法については、<http://acoustic-innov.com/LFposter2012a.pdf> を参照されたい。マウスピースとリードは再使用不可で、それ以外の本体は70~77°Cで30分間低温消毒処理後に再利用可能である。

演者らは、外来受診時点で痰をすぐに出せない肺結核（疑い）患者34例に対してラングフルートを使用し、88%の例で喀痰誘発に成功した。肺結核確定15例のうち47%の例で結核迅速診断（塗抹またはPCR陽性）が得られたことから、肺結核診断におけるラングフルートの有用性を世界で初めて報告した (Fujita, et al. Respirology. 2009; 14: 899–902)。この後、平成28年度の診療報酬改定で、「J115-2 排痰誘発法：結核を疑う患者

に対し、非能動型呼吸運動訓練装置を用いて患者の排痰を促し、培養検査等を実施した場合に1日につき44点算定する」が新規収載された。非能動型呼吸運動訓練装置として認可されているものはラングフルートである。

排痰誘発法としては、従来から3%高張食塩水のネブライザー吸入が行われていることから、全国6施設の共同研究として、肺結核患者64例を対象にラングフルート法と高張食塩水吸入法とのクロスオーバー比較試験を実施した。自発痰では塗抹陰性であった35例について検討した結果、ラングフルート法では25.7%、高張食塩水吸入法では22.9%において塗抹陽性となり（自発痰との比較ではいずれも $p=0.001$ ）で、ラングフルート法と高張食塩水吸入法との間では有意差を認めなかった。PCR陽性はそれぞれ72%、60%であった（2つの方法間ではNS）。一方、誘発後にSpO₂が3%以上低下した例はラングフルート法では3.1%、高張食塩水吸入法で11.1%であり、高張食塩水吸入後に低酸素血症を起こしやすい傾向がみられた。全有害事象の発生率は高張食塩水吸入の方が有意に多かった ($p=0.023$) (Sakashita, Fujita, et al. Clin Respir J. 2017; 1-7)。

ラングフルートは単純な構造で、携帯可能、電源不要であり、使いやすさ、有害事象を加味すると、肺結核診断における喀痰誘発においては、高張食塩水吸入法に比して優っていると考えられる。「自発痰：塗抹陰性、誘発痰：塗抹陽性」の例が存在したことから、自発痰が得られたとしても塗抹陰性の場合、症例によっては誘発痰を採取することも勧められるだろう。

一方、結核の治療成績評価において「治癒」区分は、培養検査での陰性を2回以上確認できたもの（1回は治療終了前3ヶ月以内）であるが、日本では経過の喀痰検査がなされないまま治療を完了している例も少なくない。治療開始後の経過が順調にみえても、痰が提出されない場合、ラングフルートによる誘発痰採取を行って菌陰性を確認することも一方法であろう。

S7-3

抗酸菌検査担当者の教育と力量評価および採痰指導の実際

伏脇 猛司（一般財団法人大阪府結核予防会大阪病院臨床検査科）

【はじめに】近年、遺伝子検査や質量分析など新たな検査法が次々に登場し、抗酸菌検査の分野も着実に進歩しているが、臨床現場においては、肺抗酸菌症を画像所見などから疑うものの、菌検査を行っても菌が検出されず、診断や空気感染対策の適応是非に苦慮するケースがいまだに多くみられる。これを改善するためには、各抗酸菌検査法（塗抹検査、核酸増幅検査、培養・同定検査、薬剤感受性試験）の特性を理解し、最新の検査法を把握したうえで、施設状況に応じた検査法を取り入れ、結果報告には詳細なコメント記載が不可欠となるが、そもそも検査材料が不適切であれば、これらの労力は水泡に帰す。本項では喀痰検査の精度向上を目指した採痰指導の導入効果、検査結果の総合判断と、適切な検査コメントを目指した人材育成について考えていくたい。【塗抹検査】塗抹検査では抗酸菌の有無や菌量は判明するが、菌種は判別できない。しかし、塗抹検査は結核症の入院適否の主たる判断材料であり、NTM症の診断基準にも必要な検査項目であるが、検査精度を左右する標本作成法や染色法に施設ごとで差異があるため、標準化が今後の課題と考えられる。また、喀痰性状も検査精度を大きく左右するため、精度保証の一環として採痰指導の具体例やラングフルートの紹介が抗酸菌検査ガイド2016に記載された。【核酸増幅検査】CDC（Center for Disease Control and Prevention）の抗酸菌検査に関する勧奨では、塗抹検査の結果は1日以内、培養同定結果を21日以内、薬剤感受性試験の結果を30日以内に報告することとされているが、最近では核酸増幅検査についても検体受領から48時間以内に報告することが勧められ、日本結核病学会では精度の確保のため2~3日分の検体を混ぜて使用することも勧められている。しかし、施設内感染対策の観点からは肺結核の疑いのある患者（特に塗抹陽性）の診断を2~3日も待っていられないため、初診当日の迅速かつ確実な結核診断が望まれる。そのため、核酸増幅検査に供する検査材料は、特に膿性検体の採取に努める必要がある。【抗酸菌培養、同定】抗酸菌用培地にはいくつかの種類があるが、どの培地を用いても雑菌汚

染のリスクがあり、複数種抗酸菌の発育を認めるケースもある。これらのイレギュラーをいち早く察知し、適切なコメント記載を行うためには、検査工程ごとの確認作業の積み重ねが必要となる。また、菌種同定においてもMPB64欠損株の結核菌など、例外的な菌が存在するため、患者背景や菌の形態的特徴、薬剤感受性パターンなどとの整合性を確認する必要がある。【薬剤感受性試験】培養における雑菌汚染や複数種抗酸菌の発育が薬剤感受性試験の判定時に初めて発覚するケースもあるが、これに気付かず誤った薬剤感受性試験結果報告を行ってしまうケースもみられる。薬剤感受性試験においても、工程ごとの確認作業の積み重ねと、特異な事例においては詳細なコメント記載が必要となる。【さいごに】結核症、NTM症、ともに肺に感染・発病する症例が多いため、これらが疑われた際には、まず喀痰を採取することになる。ところが、喀痰として提出された検体の中には、唾液のみのものもみられる。上気道にある唾液腺由来の検体をそのまま検査材料としても、下気道に由来する情報は得られない。人間は努力するためには理由が必要であるが、喀痰は努力なしには検査に適した十分量得られない。そのため、患者に喀痰検査の意義を説明し、理解を得る必要がある。その際、事前に患者情報を医師から得ておくと、より患者ごとに適した説明ができ、共感が得られやすい。喀痰検査が重要であると理解された患者は、俄然やる気を出し、排痰運動などを積極的に行ってもらえる。しかし、高齢者などでは最後の喀出が困難なケースもみられるが、その際には看護師に協力を求め、経気管吸引痰の採取を行う。また、いくら努力しても痰の出ないケースもあるが、その際には医師と相談しながら代替策を講じる。採痰指導の最後には、患者へ日常的な排痰をお願いしているが、過度の痰の貯留に苦しむ患者においては医師に伝え、呼吸リハビリテーションの依頼などを行ってもらう。この様な患者を中心としたチーム医療を担う人材を育成していくこともまた、重要な精度保証の一環と考える。

S7-4

気道クリアランス法を用いた喀痰採取法

宮川 哲夫（昭和大学大学院保健医療学研究科呼吸ケア領域）

採取された検体の性状は検査精度を大きく作用するため、抗酸菌検査では病態を反映した良質の膿性喀痰を病巣部から採取することが重要であり、それは早期診断・治療・感染対策へと進展する。臨床診断が結核であっても結核菌が検出されない症例では、提出された喀痰の中に唾液、咽頭粘液、血液などの不良検体が混在している。活動性結核と診断された患者検体でも、唾液で検査を行うと1/3程度しか陽性とならない。また、5%以上の血液が混入した検体では偽陰性になることもある。診断時には3日連続の採痰（3連痰）を行うが、採痰回数が多いと抗酸菌陽性率も増大する。喀痰の喀出が困難な場合には、高張食塩水の吸入により誘発された喀痰を用いた検査を行う。喀痰の採取は患者努力に依存するので、如何に楽に効果的に喀痰採取できるかが重要である。

下気道からの良質な膿性痰を採取するためには、気道クリアランス法を用いる。その方法は種々開発されているが、排痰の生理学は共通している。喀痰の移動には、咳嗽・線毛運動・気流が大きく関与しており、喀痰のレオロジカルな要素も影響している。粘液腺毛クリアランスは、線毛殴打周波数と喀痰の粘弾性により決定され、肺局所の炎症によりTNF α は分泌物粘弾性を増加させるが、線毛細胞には細胞内Ca $^{2+}$ を増加させ、線毛殴打周波数の虚脱を防ぐ自動調節機能があり、気道クリアランスを維持しようとしている。膿性痰は弹性と曳糸性が低く粘性が高いので、線毛による輸送速度が遅く末梢気道に蓄積しやすいが、咳による除去がしやすいのが特徴である。これに対し粘性痰は逆の性質があり、輸送速度は速いが咳による除去はしにくいという特性がある。この粘液腺毛クリアランスも十分な換気がなければ機能しない。また、末梢気道からの喀痰の移動にも気流が大きく関与しており、critical opening pressureを作り閉

塞した喀痰を突き破って末梢気道にair entryを促し、速い呼気流量で喀痰を押し出すことが最も重要な因子である。一方、中枢気道からの移動には咳が重要な働きをしており、等圧点より口側では胸腔内圧の上昇により気道が狭小化し、呼気流量が増加し速い二相流により喀痰を喀出させる働きがある。喀痰促進には、squeezingによる胸郭圧迫>16.5cmH₂O、周波数>5Hzの振動で13Hzが最適、振動圧>0.5cmH₂O、PEEP>13cmH₂O、吸気ホールド>3秒が必要であり、呼気流量は>30~60L/分、呼気流量10%>吸気流量が必要とされる。

気道クリアランス法には、1) 体位排痰法(排痰体位、排痰手技、咳)、2) PEEP(呼気終末陽圧)、CPAP(EzPAP)、HFNC(ネーザルハイフロー)、NPPV、IPPB、PEP(呼気陽圧：TheraPEP、PARIPEPsystem)、TPEP(Temporary PEP)、3) 振動呼気陽圧：Flutter弁、Acapella、Quake、Vibralung、AerobiKa、RC-cornet、Lung Flute、4) 自律性排痰法(autogenic drainage)、5) 自動周期呼吸法(active cycle of breathing techniques：ACBT)、6) ELTGOL(L'Expiration Lente Totale Glotte Ouverte en decubitus Lateral)、7) bagによる加圧換気(hyperinflation)、肺リクルートメント法、8) 呼吸練習、incentive spirometry、9) 気管支鏡による気道内分泌物の吸引、10) kinetic bed、11) Intrapulmonary percussive ventilation：IPV肺内パーカッション換気、Percussive Neb、12) High frequency chest wall oscillation：HFCWO高頻度胸壁振動法(SmartVest、HAYEK HRTX)、13) Mechanical Insufflation-Exsufflation MI-E機械的咳介助(Cough AssistE70、Comfort Cough 2、Pegaso、Pulsor)、14) FREE ASPIRE、15) 運動、早期離床、16) 加湿療法、吸入療法、薬物療法などがあげられ、それぞれの特性とその効果を述べたい。