

R-01 当院におけるデラマニドの治療成績

奥村 昌夫、佐々木 結花、吉山 崇、大藤 貴、
森本 耕三、宮本 牧、倉島 篤行、尾形 英雄、
後藤 元

結核予防会複十字病院呼吸器センター

新規抗結核薬デラマニドが2012年ヨーロッパにおいて多剤耐性結核の治療薬として申請され、2014年4月に承認された。日本でも2013年3月に申請され2014年7月に承認された。我々の施設において2014年から2016年3月までデラマニドを使用した症例は、多剤耐性結核症例が13例、超多剤耐性結核症例が1例の合計14例であった。14例のうち日本国籍が9例、外国籍が6例であった。男性が9例で、平均年齢は50.5歳(20~72歳)であった。女性が4例で28.3歳(20~32歳)であった。初回治療が11例、再治療が3例であった。抗結核薬の耐性薬剤数は、INH、RFPを含めて平均5.5剤(2~7)剤であった。デラマニド以外に使用した薬剤数は、4.0剤(2~7剤)であった。有害事象のため中止した症例が2例で、そのなかの1例が貧血で、もう1例が細菌性肺炎合併のため死亡した症例であった。全例がデラマニド使用期間中、培養陰性化が得られた。デラマニドを使用可能となってから2年以上経過し、治療終了した症例もみられることから再発の有無についても検討を加えていく。

R-02 多剤耐性結核菌に対するデラマニドのMIC分布

青野 昭男、近松 絹代、五十嵐 ゆり子、
村瀬 良朗、山田 博之、高木 明子、御手洗 聡

結核予防会結核研究所抗酸菌部細菌科

【背景】デラマニドは2014年9月に抗結核薬として承認され臨床での使用が開始された。ニトロ-ジヒドロイミダゾ-オキサゾール誘導体で、細胞壁のミコール酸の合成阻害により抗菌作用を発揮し、既存の抗結核薬との交差耐性は認められない。使用にあたって基本は多剤耐性結核菌を対象としてのみ用いられ、精度の高い薬剤感受性試験が実施または利用が可能であること、確実なDOTSの実施、多剤耐性結核菌の治療に十分な経験を持つ医師の関与、院内感染対策ができていなど耐性菌の出現を抑えるための配慮がなされている。薬剤の供給においては販社による適格性審査システムが構築されており、審査に適合した場合にのみ薬剤が供給される。このように不適切な薬剤の使用は抑制され、現時点で国内でのデラマニド耐性は報告されていない。現在わが国で実施しているデラマニドの薬剤感受性試験の濃度は0.2 µg/mLである。しかし臨床分離株における結核菌のデラマニドのMICは0.02-0.08 µg/mLが中心であり、薬剤感受性試験濃度と比較し大きくかけ離れている。また、近年WHOが発表したデラマニドのMGITシステムによる基準濃度も0.06 µg/mLとなっている。このことから臨床より分離された多剤耐性結核菌に対するデラマニドのMIC分布と、現行の薬剤感受性試験濃度の妥当性を評価する意味合いは大きいと考える。【方法と方針】臨床より分離された多剤耐性結核菌100株を用いたデラマニドのMIC測定は、Middlebrook7H9プロス(OADC+glycerol)にて1-0.001 µg/mLの幅で連続した2倍希釈系列を作製し、薬剤を含まないコントロールウェルに十分な発育を認めた時点でMICを判定する。得られたMICから現時点での我が国におけるデラマニドのMIC分布と、現行の薬剤感受性試験におけるデラマニド試験濃度の妥当性を評価する。

R-03 当院で多剤耐性結核に対しデラマニドを用いた症例

松林 沙知、森野 英里子、高崎 仁、安藤 尚克、
太田 雅之、橋本 理生、松本 周一郎、
草場 勇作、角和 珠妃、鈴木 学、石井 聡、
仲 剛、飯倉 元保、泉 信有、杉山 温人

国立国際医療研究センター病院呼吸器内科

【背景・目的】2014年7月に多剤耐性肺結核に対する治療薬としてデラマニドが承認され、他の二次薬と併用することによって菌陰性化が有意に改善することが報告されている。本邦におけるデラマニド使用に関しては臨床情報がまだ乏しく、今後の適正使用のためにも情報の集積および分析が必要と考えられる。【方法】これまで当院で多剤耐性結核(MDR-TB)に対しデラマニドの投与を行った症例について、その年齢、性別、出身国、治療歴、感受性、結核の診断からデラマニド投与までの期間、有害事象等について検討した。【結果】2013年1月から2017年10月までの間に当院で多剤耐性結核と診断されたのは14例で、そのうち5例に対しデラマニドの投与を行った。年齢の中央値は33歳(24-48歳)で、4例が男性であった。2例は東南アジア出身であり、日本出身の3例のうち、2例には結核治療歴があった。イソニアジド・リファンピシに加え、エタンブトール耐性5例、ストレプトマイシン耐性4例、レボフロキサシン耐性2例、カナマイシン耐性0例、エチオナミドとパラアミノサリチル酸はそれぞれ1例で耐性であった。ピラジナミド耐性は0例であった。結核の診断からデラマニド開始までの期間の中央値は66日(37-208日)であり、1例を除き、MDR-TBの確定診断から15日以内にデラマニドが導入されていた。1例ではgeneXpertを用い診断後早期にリファンピシン耐性が判明したものの、その後感受性検査が判明しデラマニド投与を開始するまでに36日を要した。有害事象については、QT延長に伴い投与を中止したのが1例で、投与期間は151日であった。中止によりQT延長は回復した。その他有害事象としてはデラマニド中断で改善する筋痛・嘔気をそれぞれ1例認めたが、その後再開しても症状再燃は認めなかった。治療を完遂したのは1例(投与期間:595日)であり、投与中止した1例を除く3例では現在も内服を継続している。【考察】上記に抄録提出後の症例を追加し、文献的考察を加えて報告予定である。

R-04 デラマニドを使用した多剤耐性結核の3例

田尾 義昭、白石 祥理、中野 貴子、吉見 通洋、
高田 昇平

国立病院機構福岡東医療センター呼吸器内科

【はじめに】デラマニド(DLM)の適応は多剤耐性肺結核で、既存の抗結核薬に4-5剤目として使用できる薬剤がない症例が対象となる。当院でDLMを使用した3症例について報告する。【症例1】71歳男性。糖尿病、B型肝炎の基礎疾患あり。2か月続く咳嗽、血痰があり、喀痰G2号、肺野病型III2であった。薬剤感受性はHRES耐性で、KM/TH/LVFX/PZAを開始し、2か月目からCS/DLMを追加した。3か月目に肝機能低下しTH/PZAを中止した。排菌は3週目から培養陰性が継続した。肝機能が落ち着いた6か月目に左下葉切除を行った。7か月目に認知症が進行しCSを中止した。現在KM/LVFX/DLM治療継続中である。【症例2】30歳男性。基礎疾患なし。肺野病型bIII1、排菌なし。1年前から腰痛があり、MRI検査により結核性腸腰筋膿瘍、脊椎カリエスが疑われた。膿瘍部位から結核菌が同定された。薬剤感受性はPZA/CS以外耐性であった。PZA/CS/LZD/clofazimine(CLO)/DLMを開始し、膿瘍部の縮小化がみられている。6か月目に角膜障害でCLOを中止した。9か月目に視力障害でLZDを中止し、その後視力改善をみた。有効薬剤数が足りず、治療終了し経過観察している。【症例3】58歳男性。アルコール性肝障害、7歳レベルの精神遅滞あり。半年続く咳嗽があり、喀痰G1号、肺野病型III2であった。薬剤感受性はEVM/CS以外耐性であった。飲酒にて一時精神科病院へ転院し、帰院後EVM/CS/LZD/CLO/DLMを開始した。4か月目に胆道系酵素上昇にてCLOを一時中止した。4.5か月目に骨髓抑制にてLZDを中止し、CLOを再開した。排菌はDLM投薬1か月後から培養陰性が継続している。精神遅滞があることより、訪問看護、ヘルパーなど在宅サービスや就業支援を導入し退院とした。外来では度々飲酒した状態で保健師付添いの受診であった。定期EVM筋注や投薬は訪問でほぼ確認できていたが、最終受診3日後自宅で死亡が確認された。死因は不明であった。【考察】本邦においてもDLMは多剤耐性結核に対して有効な薬剤と思われるが、2次薬以下の抗結核薬との多剤併用が必要である。様々な基礎疾患、合併症を持つ患者に対し、副作用を含め外来管理のあり方など詳細に検討していかなければならない。

R-05 肺腺癌における EGFR 変異と潜在性結核感染症

田村 厚久¹⁾、河野 史歩¹⁾、金野 史¹⁾、
 新福 響太¹⁾、松木 明¹⁾、武田 啓太¹⁾、
 赤司 俊介¹⁾、成木 治¹⁾、田下 浩之¹⁾、
 川島 正裕¹⁾、山根 章¹⁾、松井 弘稔¹⁾、
 永井 英明¹⁾、赤川 志のぶ¹⁾、深見 武史²⁾、
 木谷 匡志³⁾、蛇澤 晶³⁾、大田 健¹⁾

国立病院機構東京病院呼吸器センター内科¹⁾、
 国立病院機構東京病院呼吸器センター外科²⁾、
 国立病院機構東京病院病理科³⁾

【目的】肺癌と結核の関連性についてはこれまで様々な視点から論じられてきたが、近年、epidermal growth factor receptor (EGFR) 変異陽性肺癌においても結核既往との病因論的關係や治療に関する結核既往の影響が報告されている。今回我々は肺腺癌における EGFR 変異と潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection, LTBI) の関係を後ろ向きに検討した。【方法】2010 年から 2015 年の当院肺腺癌例から EGFR 変異と interferon-gamma release assays (IGRA) を測定した腺癌症例を抽出、IGRA 結果に加えて性、年齢、喫煙、PS、肺癌の部位や病期をレビューし、LTBI 例を中心に解析した。【成績】活動性結核合併 (1 例) および結核既往例 (22 例) を除く EGFR 変異陽性腺癌は 656 例で、その内訳は男性 375 例、女性 281 例、年齢中央値 70 歳 (IQR 64~76 歳)、喫煙/非喫煙 396/260 例、PS0~1/2~541/115 例、I~II 期/III~IV 期 245/411 例であった。EGFR 変異陽性は 233 例 (36%)、陰性 423 例で、陽性例は陰性例より女性、非喫煙者が多かった。T spot 法による IGRA 測定は 344 例 (52%) でなされ、EGFR 変異陽性 121 例の IGRA 陽性 (LTBI) は 19 例 (16%)、IGRA 陰性 (non LTBI) 101 例、判定保留 1 例、変異陰性 223 例の LTBI は 35 例 (16%)、non LTBI 175 例、判定保留・不可 13 例で、変異陽性、陰性を問わず、LTBI 例と non LTBI 例の背景因子には差がなかった。EGFR 変異陽性率は LTBI (54 例) 35%、non LTBI (276 例) 37%、変異の型も LTBI で exon 19/exon 21/その他 9/9/1 例、non LTBI で 49/48/4 例と差がなかった。なお LTBI 例と non LTBI 例の予後比較では EGFR 変異陽性でも陰性でも差がなかった。【結論】本研究では LTBI 例と non-LTBI 例の間に EGFR 遺伝子変異陽性率、変異の型や予後に差異がなく、EGFR 変異肺腺癌と LTBI の間に有意な関連性は示されなかった。

R-06 当院における抗癌剤使用および免疫抑制状態患者の潜在性肺結核感染症治療の現状

大井 肇¹⁾、近藤 康博¹⁾、木村 智樹¹⁾、
 片岡 健介¹⁾、松田 俊明¹⁾、横山 俊樹¹⁾、
 武藤 義和²⁾

公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科¹⁾、
 公立陶生病院感染症内科²⁾

【背景】潜在性肺結核感染症 (LTBI) は後に結核発症リスクが高く、その治療と有効性は確立している。しかし多くは接触者検診で基礎疾患を背景に診断された LTBI を検討した報告は少ない。また抗癌剤や生物学的製剤を含めた免疫抑制剤の種類や適応拡大に伴い、LTBI 治療の重要性は高まっている。【目的】当院で LTBI 治療された患者のうち抗癌剤使用・免疫抑制状態患者について検討する。【方法】2013 年 1 月から 2016 年 12 月に当院で LTBI と診断し、保健所へ届け出た症例を対象とした。そのうち悪性腫瘍に対する抗癌剤および免疫抑制状態患者を抽出し、患者情報および基礎疾患、診療科、LTBI 治療状況などに関して後ろ向きに検討した。【結果】期間中に LTBI と診断された 117 名のうち、抗癌剤使用 43 例 (悪性リンパ腫 22 例、肺癌 11 例)、免疫抑制状態 48 例 (間質性肺炎 15 例、関節リウマチ 13 例) の計 91 例を対象とした (除外：接触者感染 22 例とその他 4 例)。男/女：63/28 人、平均年齢 72.5±8.1 歳、診療科は呼吸器内科と血液内科で各 27 例、次いで腎臓内科 17 例、整形外科 9 例、消化器内科 4 例だった。診断は T-SPOT：87 例、QFT-TB：3 例、その他：1 例。全症例で INH を使用していた。LTBI 治療を完遂したのは 70 例 (77%) だった。5 例で有害事象を認め、全て肝障害で 2 例は INH 休薬後に再開し完遂したが、3 例は RFP に切り替え治療完遂した。抗癌剤使用と免疫抑制状態で 29 例 (67%) vs 41 例 (85%) と治療完遂に差を認めた。治療未完遂の理由として原病悪化 7 例 vs 3 例、肝障害による中止 3 例 vs 0 例、結核発症し治療切り替え 2 例 vs 1 例、その他 2 例 vs 3 例となっていた。LTBI 治療した症例のうち 4 例 (4.4%) で肺結核の発症した。2 例は治療中に臨床判断し、1 例は治療中に結核菌検出し結核治療へ移行した。1 例は 17 ヶ月後に臨床的に結核発症と判断し結核治療を行った。【結語】当院では抗癌剤使用・免疫抑制状態の症例で LTBI 治療を多く行っており、抗癌剤使用と免疫抑制状態の割合はほぼ同等だった。免疫抑制状態患者の方で抗癌剤使用者より多く LTBI 治療を完遂していた。当院では LTBI 治療後でも 1 例の結核発症を認めており、結核発症を抑制するために今後も LTBI 治療は重要であると考えられる。

R-07 癌合併結核患者における抗癌剤と抗結核薬の同時併用の安全性と有効性

高田 宏宗¹⁾、平島 智徳²⁾、田村 嘉孝¹⁾、
吉多 仁子³⁾、新井 剛¹⁾、韓 由紀¹⁾、橋本 章司¹⁾、
永井 崇之¹⁾

大阪はびきの医療センター感染症内科¹⁾、
大阪はびきの医療センター肺腫瘍内科²⁾、
大阪はびきの医療センター臨床検査科³⁾

【背景】結核と癌を合併した場合、抗がん剤使用の安全性に関する知見は少ない。我々は過去に、薬剤耐性のない結核を合併した大腸癌患者は、適切に結核治療を行えば結核非合併大腸癌と同等に抗癌剤治療を行うことを示した(BMC cancer 2014)。今回、肺癌およびその他の癌腫を含めて両剤(抗結核薬と抗癌剤)同時併用の安全性と有効性を後方視的に検討した。【方法】2006年1月から2016年2月までに両剤同時併用を行った30症例を対象とした。【結果】男性/女性:24/6、年齢中央値:66.5歳、performance status 0-1/2/3-4:24/4/2、Stage 2B-3C/4/recurrence:6/22/2、癌腫 肺癌/大腸癌/その他:15/10/5、結核診断時期 抗癌剤使用前/使用中:20/10だった。抗癌剤投与のレジメン 多剤併用(EGFR-TKI含む)/単剤あるいはEGFR-TKI:23/7、抗癌剤の奏効率は36.7%だった。Grade3以上の抗癌剤の副作用は、血液毒性/非血液毒性:11/5、ペメトレキセドによる間質性肺炎で1例が死亡した。結核治療については標準法A/標準法B/その他:15/7/8だった。結核治療の結果は、成功/失敗/死亡:21/0/9、死亡はすべて癌関連死だった。【結論】癌を合併した結核患者において適切に結核治療を行うことで、結核を悪化させることなく抗癌剤を使用することができると考えられる。

R-08 肺 Mycobacterium avium complex 症のフォローアップ中の肺癌合併患者の検討

楠本 竜也¹⁾、朝倉 崇徳¹⁾、鈴木 翔二¹⁾、
岡森 慧¹⁾、南宮 湖¹⁾、藤原 宏²⁾、八木 一馬¹⁾、
鎌田 浩史¹⁾、石井 誠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症制御センター²⁾

【背景】肺非結核性抗酸菌症の有病率は増加しており、その中でも日本では肺 Mycobacterium avium complex (MAC) 症が最も多い。肺癌と肺 MAC 症の合併について、いくつかの報告はあるが、肺 MAC 症の経過観察中における肺癌の発症に関する報告はほとんどない。【目的】肺 MAC 症の経過観察中に肺癌を発症した患者の特徴を明らかにする。【方法/対象】以下の2つの方法で肺 MAC 症患者を抽出し、肺癌の合併の有無について検討した:(1)2012年6月から2017年1月までに慶應義塾大学病院の前向きコホート研究に登録された20歳以上の肺 MAC 症患者280人を抽出した。加えて、人年法で罹患率を算出した。(2)2010年1月から2012年5月までのカルテ診療録の情報を基に、国際疾病分類(ICD-10)を用いて後方視的に抽出した。【結果】肺 MAC 症の経過観察中に肺癌を発症した7人の患者(男性2人、女性5人、全て喫煙歴なし)を抽出した。3人は前向きコホート研究の280人(女性227人;喫煙歴ありは26人;全患者は年1回の胸部CT検査を受けていた)から抽出され、4人はカルテ診療録から後方視的に抽出された。人年法で肺 MAC 症における肺癌罹患率は106.8人/10万人年であった。診断時の平均年齢は、肺 MAC 症が63.6歳、肺癌が75.0歳であった。7人の患者のうち、6人が結節・気管支拡張(nodular bronchiectatic:NB)型であり、1人は線維空洞(fibro-cavitary:FC)型であった。4人で肺 MAC 症の病変がある肺葉に肺癌が発生した。合併した肺癌の組織学的は6人が腺癌、1人が扁平上皮癌であった。TNM病期分類第8版による病期は6人がstage IA、1人がstage IVBであった。6人のstage IAの患者のうち、3人が外科治療、2人が放射線治療、1人は緩和的治療を受けた。【結論】我々は、肺 MAC 症の経過観察中に発症した喫煙曝露がない肺癌患者7人の臨床的特徴を明らかにした。肺 MAC 症患者における胸部CT検査での定期的なフォローアップは良好な転帰をもたらす可能性がある。