

## 教育講演1

## 外国出生結核患者の現状と対策～外来診療での取り組みを中心に～

高柳 喜代子（公益財団法人結核予防会総合健診推進センター）

## 【はじめに】

結核高蔓延国からの入国者の急増に伴い、外国生まれの結核患者数および罹患率は年々増加しています。半数以上が若年層で、2017年の統計でも新登録活動性結核の外国出生者1,530人のうち20代が774人と50.6%を占めています。その多くが留学生または技能実習生です。外国出生患者の特徴として、転出の多さ、薬剤耐性、コミュニティ内での感染伝播などがあります。

## 【総合健診推進センターについて】

当院は都内中心部に位置する病床を持たない診療機関で、学校や実習先のレントゲン健診で要精密となった、接触者健診の対象となった外国出生者が多数受診されます。2017年に呼吸器外来に初来院した2,177人のうち531人が外国出生者でした。日本人には当たり前の受付、検査、結果説明、治療の流れでも、外国出生者にとっては日本での受診自体が初めてという人も多く、戸惑いが多く見られます。外国出生結核患者の初診発見時から治療完了まで、できるだけ受診者の不安を少なくし、スムーズに診療できるように、当院では以下のような取り組みを行っています。

## 【外来診療での取り組み】

1. 問診票、検査説明、薬局案内などの多言語化
2. 指さしツール、翻訳アプリや音声翻訳機の活用
3. 母国語の服薬支援パンフレット、DOTSノートの利用
4. 医療通訳による診療補助（中国、英語、ハングル、ミャンマー、ベトナム）
5. 結核予防会の本部事業「外国人結核相談室」との連携  
結核研究所対策支援部と相談室の保健師による患者支援
6. 薬局での一包化、累積処方日数と残薬、DOTS手帳の照らし合わせによる服薬確認
7. 診療予約制、未受診者には当日中に受診勧奨、本人不在時は登録保健所へ連絡
8. 外国人DOTSカンファランス 隔月開催し、医師、看護師、保健所、外国人結核相談室、医療通訳、対策支援部が参加、服薬状況や課題の確認、転出の連携などを行う
9. 複十字病院との連携 結核高度専門施設による多

## 剤・超多剤耐性例への対応

10. 東京都の外国人治療・服薬支援員派遣事業や結核対策多言語動画の活用

## 【外国出生結核患者に多い課題】

2017年の結核統計では、20代の新登録活動性肺結核患者で外国出生者は646人、そのうち塗抹陽性は175人（27%）であり、残りの約3/4は塗抹陰性でした。多くの症例で診断から治療完了まで外来で行われていることとなります。菌陰性結核で問題となるのは、以下のようなことです。

1. 勧告入院をしていないので、結核についての基礎知識が十分でないことがある
2. 健診発見の軽症例が多く、自覚症状もないため、治療継続の意義を理解しづらい
3. 治療初期に薬剤感受性が不明で、治療後期になって耐性が判明する場合がある  
また、外国出生者に共通の課題として、
1. 初回治療でも薬剤耐性の可能性がある。
2. 転居、転出が多く、学校、職場、担当保健所なども変わりやすい
3. 帰国（一時帰国を含む）、所在不明、連絡がとれなくなるなどが多い
4. 在留資格の消失、保険証の期限切れ、無保険、所持金不足などが起こりやすい
5. 副作用での薬剤休止や治療変更が、中断のきっかけとなりやすい
6. 帰国した場合、その後の治療継続に懸念があるなどが挙げられます。

当院では、患者背景を念頭に置き、できるだけ母国語を示しながら、意思疎通をはかるようにしています。支援者（保健所、学校、職場など）の存在を常に意識し、国内での治療完遂を大原則として、日々診療にあたっています。本講演では、当院での経験や実際の対応苦慮事例に基づき、具体的な対応についてお話しします。さまざまな課題の多い外国出生者ですが、日本人と同様、患者中心の結核医療の実現に向けて、何らかの参考になれば幸いです。

## 教育講演2

## 結核分子疫学研究における全ゲノム解析の役割

瀧井 猛将 (公益財団法人結核予防会結核研究所)

分子疫学とは、分子生物学の知識や手法による分子生物学的マーカーを用いて、環境要因と疾病の関連を究明する疫学の一領域である。

結核の分子疫学では、結核ゲノム中に存在する特徴的な配列をマーカーとして利用しており、具体的な手法として、スポリゴタイピング法、制限酵素断片長多型 (RFLP; Restriction Fragment Length Polymorphism) 法、縦列反復配列多型 (VNTR; Variable Number of Tandem Repeat) 法と全ゲノム解析 (WGS; Whole Genome Sequencing) がある。

スポリゴタイピング法では、結核菌ゲノム中に存在する direct repeat (DR) 領域の有無をハイブリダイゼーション法で検出している。この手法では、決められた43のDR領域の有無をデジタル化した情報 (スポリゴタイプ) として扱うことが出来ることから、他施設での解析結果と比較することが容易である。加えて、菌株が分離された国・地域の情報とその菌株のスポリゴタイプ、系統等の情報を合わせて収載した国際データベースが利用できることから、結核菌の系統と地理的な分布が解析できる。

RFLP法では、DNA-DNAハイブリダイゼーション法で検出されたゲノム中のトランスポゾン IS6110 の数について、菌株間の、一致、不一致を比較する。VNTR法では、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR; Polymerase chain reaction) 法で増幅したゲノム中のミニサテライト領域の遺伝子長から割り出した反復数について、菌株間の、一致、不一致を比較する。これらの手法は、スポリゴタイピング法に比べて解析対象の菌株集団を複数のクラスターに分ける分解能が高い。これらの手法によるクラスター解析から、地域における結核菌遺伝子型の推移や結核菌の伝播状況に関する情報をより詳細に得ることが出来る。得られた情報は、研究だけではなく、結核菌の伝播や集団発生が起きている場所の推定、感染リスクの推定に利用され、感染拡大の防止に役立っている。

そして、WGSでは次世代シーケンサー (NGS; Next Generation Sequencer) で得られたゲノム配列を参照株 (通常は H<sub>37</sub>Rv 株) と比較することにより、解析対象株のゲノムの挿入・欠失 (InDel; Short Insertion/Deletion)、一塩基変異多型 (SNPs; Single nucleotide polymorphisms) 等の変異を検出する。WGSは、菌の遺伝子型別 (系統解析、クラスター解析) に加えて、薬剤耐性遺伝子変異の検出も一度に解析することが可能である。特に、WGSは経時的な遺伝子変異の経過を詳細に解析することが出来ることから、感染経路の特定、再発、再感染の判別、複数株による重感染 (ポリクローナル感染) の検出や薬剤耐性化機構の研究にも活用されている。

WGSの具体的な解析のフローとしては、菌体からのDNA抽出とライブラリー作成、NGS器機によるリード情報 (FASTQ) の取得、そして、バイオインフォマティクス解析ソフトによるマッピングと SNPs、InDel の検出、アノテーションを行い、系統樹解析によるクラスター解析、薬剤耐性遺伝子変異の有無などの必要情報を取得する。これらの情報と結核患者登録情報等を合わせて研究目的にあった解析等を行う。近年、WGSの関連した革新的な手法として、喀痰試料から培養を経ずにWGSを実施する研究が試みられている。この手法は解析の時間を短縮だけでなく、ポリクローナル感染の解析等にも有用である。一方、WGSを用いた研究が普及するために、今後解決すべき問題点として、NGSが実施出来る施設、費用、バイオインフォマティクス解析ツールの開発が挙げられる。

このように克服すべき問題は残されているが、WGSによって得られる有益な情報は多く、また、様々な研究テーマや目的に活用できることから、今後、WGSを用いた研究が主流になってくる。本講演では、演者らが行っている解析例や他の研究者らの活用例の紹介を含め、結核の分子疫学におけるWGSの役割について概説したい。

## 教育講演3

## 抗酸菌感染症診断の現在と未来-細菌学的検査を中心に-

樋口 武史 (彦根市立病院)

抗酸菌感染症診断の現在と未来について、検査技師の立場から細菌学的検査を中心に考えてみたい。結核菌はヒトの生体内には存在しないので、臨床検体から分離されれば結核症と診断できる。一方、非結核性抗酸菌 (NTM) は、自然環境に広く生息しており、単に臨床検体から分離されただけでは、コンタミネーションなどの可能性もあるため起炎菌とは判断できない。NTM 症の診断には、日本結核病学会・日本呼吸器学会合同で発表された診断基準を満たすことが条件となる。いずれにしても、抗酸菌感染症診断において起炎菌を分離・同定することは最も重要である。

近年開発された血清学的診断法や遺伝子増幅法、質量分析法などの検査技術の飛躍的發展には目を見張るものがあるが、ロベルト・コッホが結核菌を発見してから137年が経過した今日でも、抗酸菌感染症診断のための細菌学的検査の基本スタイルは変わっていない。すなわち、臨床検体から塗抹標本を作製し、顕微鏡を用いて染色された菌体を目視で観察する塗抹検査に続き、臨床検体を前処理後、人工培地を用いて培養を行い、発育した菌を同定し、薬剤感受性試験に至る一連の流れは、今後も基本スタイルは変わらず、発展し続けるものと考えられる。加えて、近年の臨床検査領域の潮流として、国際規格 ISO15189 による標準化の動きが普及しつつあり、抗酸菌検査にも大きな影響があるものと考えられる。今後は塗抹検査など、検査技師の力量の差が検査結果に大きな影響を及ぼすような検査法は、画像イメージング技術や人工知能 (AI) を応用した精度の高い結果を保証できるようなシステムの導入と普及が望まれる。さらに、臨床医のニーズに答えるために、より迅速に起炎菌を同定可能

な遺伝子増幅法の開発と導入が必要と考える。そこで我々は、外来診療時にも対応できるように臨床検体から半時間程度で起炎菌を検出する検査システムの開発に取り組んでいる。概要としては、リアルタイム PCR を原理とした微小流体デバイスを用いた超高速遺伝子定量システム (GeneSoC<sup>®</sup>) とアパタイト粒子 (ストロンチウム含む) を用いた新規 DNA 精製技術を組み合わせて、結核菌および薬剤耐性遺伝子を検出する系を開発しており、当日は本研究データの一部を紹介する。

今後も、抗酸菌感染症診断における検査技術はとどまるところなく発展し続けるであろう。しかし、細菌学的検査の現在と未来共通の課題は、検査前プロセスである臨床検体の採取、特に喀痰採取の問題が挙げられる。これまでも患者の病態を反映した喀痰採取の必要性がしばしば関連学会などでもテーマとして取り上げられ、その都度議論がなされているが、十分な成果が得られているとは言い難い状況である。細菌学的検査の精度向上のためには、今一度原点に立ち返って喀痰採取に取り組む必要がある。そこで今回は、患者の病態を反映した良質な喀痰を採取するために必要な知識と技術について再確認してみたい。まず、解剖生理学的に喀痰の生成から排痰に至るメカニズムについて解説し、次に排痰誘発デバイスや排痰指導をコンビネーションした場合の有効性を提示する予定である。最後に、抗酸菌感染症診断において、今後も新しく開発される検査技術の性能を遺憾なく発揮させるためにも、医療従事者はこれまで以上に検査前プロセス、すなわち喀痰採取に積極性をもって取り組まなければならない。

## 教育講演4

## IGRA

永井 英明 (国立病院機構東京病院)

結核感染の診断はツベルクリン反応にかわって、Interferon-Gamma (IFN- $\gamma$ ) Release Assay (IGRA) が行われている。IGRA は結核菌に特異的な抗原で血液中のリンパ球を刺激し、結核感染者の抗原特異的な T 細胞の IFN- $\gamma$  産生能を測定することによって結核感染の診断を行う方法であり、BCG 接種の影響を受けない。現行の IGRA は T-SPOT<sup>®</sup> TB (T-SPOT) と QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold (QFT-3G) とであったが、後者は 2018 年 12 月末日をもって販売終了となり、QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold Plus (QFT-Plus) に切り替わった。T-SPOT は IFN- $\gamma$  の産生量を産生細胞の数で表し、QFT は産生量を ELISA 法で測定する方法である。いずれの検査法も感度、特異度の優れた結核感染診断法である。

IGRA は基本的には潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection : LTBI) を診断するための検査法であり、活動性結核の診断に用いられるものではない。結核菌を吸入し感染が成立した場合、直ちに発病する人は約 5% であり、残りの人の中から約 5% が一生涯のうちに発病してくる。LTBI とは結核菌に感染しているが発病していない状態を指すが、積極的に治療する対象となっている。

IGRA が用いられるのは、(1) 接触者健診、(2) 医療従事者の健康管理、(3) 発病危険のある患者、免疫抑制状態にある患者の健康管理、(4) 活動性結核の補助診断の 4 つの場合である。IGRA は主に前 3 者のために行われる。IGRA は、事前に何のために行われるのかを明確にし、結果をどう扱うか決めてから施行されるべきである。

LTBI の診断では、対象集団の推定結核感染率を想定し、これに「感度」「特異度」の数値を利用して陽性的中

率、陰性的中率が計算できる。結核の有病率の高い集団ほど、IGRA の陽性的中率は高率となるが、有病率の低い先進国では陽性的中率は低下し、偽陽性が増える。陽性と出た場合、それが「真」の陽性かどうかについては画像や過去の接触歴なども含め、総合的に判断することが肝要となる。特に推定感染率が低い病院職員の健診などで陽性が出た場合、必ずしも感染を示すわけではないことを念頭において対応を考えることが重要である。

IGRA は将来の結核発病を予測できることを期待されているが、発病予測的中率はきわめて低い。

結核発病危険度が大きい疾患としては、関節リウマチや乾癬、炎症性腸疾患など生物学的製剤使用患者や、透析、移植、悪性腫瘍、AIDS など、免疫抑制状態にさらされるものがあげられる。免疫低下例では全血で反応させる QFT-3G に比べ細胞数をそろえる T-SPOT のほうが有利とされていたが、QFT-Plus は免疫低下例でも感度が低下しないのではと期待されている。しかし、おそらく免疫抑制下ではいずれの検査でも感度は落ちてくるので、適切な時期に検査をすることがより重要である。仮に陰性と出た場合でも、結核の中蔓延国であるわが国では、結核を視野に入れた経過観察・対応をしていくことが求められる。

IGRA は優れた検査法であるが、経験を積むにつれ、検体の扱い・処理の仕方が結果に及ぼす影響、免疫不全状態の影響、リンパ球数の結果に及ぼす影響、不安定な再現性・変動の問題などが指摘されてきた。IGRA では生きた細胞を扱うので、検体の扱いを含めた精度管理が重要である。

IGRA を用いる場合、以上のような検査の特性を十分理解した上で日常臨床に利用するべきである。

## 教育講演5

## 結核サーベイランスの現状と課題

松本 健二 (大阪市保健所)

結核サーベイランスにはいくつもの要素が含まれていますが、本講演では「現場における結核対策にいかにかに活用するか」というところに焦点を合わせました。

結核サーベイランスとは、結核の感染・発生や対策の状況に関する情報の収集、解析結果を報道、伝達することで、他の感染症サーベイランスとの違いとなっているのは、結核の場合は治療結果を含むなど、対策の状況についての情報も扱うところです。すなわち、結核サーベイランスは結核対策に反映させるためのものであり、かつ結核対策の効果判定の科学的根拠となる貴重なものとなっています。

サーベイランスを結核対策に反映させるということに関連して、「サーベイランスは、実際に現場の結核対策に役立っているのか?」という疑問があります。多くの保健所ではサーベイランスは「現状の確認」あるいは「他の地域との比較」、「結果としてついてくるもの」、「入力が大変」等といった印象があるのではないのでしょうか?・・・罹患率が下がった。あるいは多剤耐性率が下がった。国としての結核統計、地域の結核統計、こういったことも、サーベイランスの目的であって、大事ではあるが・・・現場から見ると、サーベイランスが実際の結核対策に深く結びついていないとはいえない。成果としては見えづらいものがあります。

しかし、サーベイランスをうまく活用しているところがあります。発生動向から何を読み取るか? 診断や治療の状況からどういったことを想定するか? サーベイランスの分析は対策の必要性に根拠を与えます。たとえば、外国生まれの結核患者が増えてきた。特に20歳代において顕著である。さらに分析すると、学生が多く、発見の遅れを伴っていた。そこで、対策として、外国人学生に対する健診の実施と普及啓発の強化に取り組んだ。そして、サーベイランスによってその対策が評価される。患者の発見率であったり、重症度であったりする。その結果、対策の見直しが行われ、より適切なものに変わっていく。サーベイランスは、こういった根拠に基づいた取り組みの一助となります。すなわち、サーベ

ランスの成果を考える上では、対策に与えた影響を重視し、その中で浮かび上がってきた課題を抽出することが必要です。

サーベイランスには、他にもいくつかの課題がありますが、そのうちのひとつは、サーベイランスそのものの課題です。まずは調査・分析する項目の選択ですが、こういった項目を選択するのか? 結核統計を作るために必要なもの? 診断や治療に関連するもの? そして、対策に役立つもの? 国レベルのものもあれば、地域レベルのものもある。それぞれ実情に合わせた中身にする必要があります。また、サーベイランスの精度管理の問題もあります。いかに高率に、そして、正確に入力するか? そのためには、入力者の熱意や、マンパワーの確保、スキルアップなどが必要で、さらに、システム運用の技術支援や、エラーチェック機能などが求められます。

結核サーベイランスの主たる目的は、「結核対策のあり方を決定するため」、「結核対策の効果判定するため」の2つに集約することもできるわけですが、これをしっかりと念頭に入れて、これまでのサーベイランスの成果と課題、そしてサーベイランスの今後について考える必要があります。

本講演では、大阪市で実施している「解析評価検討会」(以下、検討会)の結核対策への活用についての概要とその成果について紹介します。検討会には、現場でサーベイランス情報を活用するために必要な体制(対策の立案と評価、外部委員会の必要性)や結核発病リスクの高い集団(高齢者、高蔓延国出身の外国人等)に対するサーベイランスの活用、薬剤感受性検査と遺伝子タイピング(VNTR)(VNTRの対策への活用)、治療成績(服薬中断リスクとDOTSの効果等)等様々な要素が含まれています。この大阪市の検討会における具体的な現状と課題を示します。

本講演が、今後のわが国における結核サーベイランスの更なる充実と結核対策推進のため十分活用されることを願うものであります。

## 教育講演6

## 低蔓延下での結核医療と地域包括ケア

阿彦 忠之（山形県健康福祉部）

わが国の結核患者は減少を続け、2017年の結核罹患率を都道府県別にみると10道県で低蔓延国の基準（人口10万対10未満）を満たす状況となった。結核の低蔓延化に伴い結核病床の利用率が低下し、結核拠点病院では経営的に結核病床を維持できず、その廃止や大幅減床が相次いでいる。二次医療圏内に結核病床の無い地域が増え、感染性結核患者を他医療圏又は他県の拠点病院に紹介して入院勧告を行う事例が増えており、特に高齢患者では転院・搬送等にかかる本人及び家族の身体的・精神的負担が大きくなっている。全国的に各二次医療圏には、感染症法に基づく一類又は二類感染症の患者の入院先として、感染症指定医療機関（第1種又は第2種）に感染症病床が整備されている。しかし、感染症病床は、医療法上、一類感染症、二類感染症（結核を除く）及び新型インフルエンザ等の患者を収容する病床と規定されている。このため、結核は二類感染症に分類されているにもかかわらず、感染症病床への入院は（緊急的な対応を除いて）認められていなかった。感染病床の多くは空気感染予防対応となっており、結核患者がその所在地の二次医療圏内の感染症病床に入院することができれば、患者及び家族等の負担の軽減が期待できるが、前述の法制度上の理由により、そのような運用は行われていなかった。

このようななか、結核病床の維持や結核患者の入院先の調整などに苦慮していた山形県では（複数の県等との共同で）、2017年度地方分権改革に関する提案として、政府に対して「感染症病床と結核病床の区分解消による結核入院体制の見直し」に関する提案を行った。この提案への対応方針に関する政府の閣議決定を踏まえ、2018年3月1日に厚生労働省から、感染症指定医療機関の感染症病床（空気感染予防対応）での入院治療も可能である旨の通知（健感発0301第1号）が発出された。国内低蔓延地域の山形県では、2018年3月末に県内唯一の結核拠点病院の結核病床（30床）が廃止され、同年4月か

ら医療法に基づく結核病床は皆無となった。結核患者の優先的な入院先としては、結核拠点病院の結核病床を一般病床に転換したうえで改めて整備した、いわゆる結核モデル病床（6床）のみとなった。しかし、上記の厚生労働省通知を受け、各二次医療圏の感染症指定医療機関（いずれも常勤の呼吸器内科医が勤務）でも入院勧告となった結核患者の受け入れができるように医療体制を整備し、入院先の調整を行う保健所と結核モデル病床を運営する病院および感染症指定医療機関の関係者が協議しながら入院医療の確保に努めている。（結核モデル病床と感染症病床の連携状況や課題等については、当日の講演の中で紹介する。）

結核の低蔓延化が進む一方で、わが国では80歳以上の高齢者への偏在が顕著となっている。山形県（2017年罹患率=7.4）における結核患者の年齢をみると、2009年以降は80歳以上が5割を超えており、最近では特に90歳以上の患者が増加している。高齢結核患者では、(1)結核発病の危険因子となる疾患または病態の合併率が高い、(2)病院・高齢者施設等に入院・入所中又は介護保険サービス利用中の結核診断例が多い、(3)他の傷病で救急受診時または入院した際などの胸部X線検査で異常陰影を指摘されたことを契機として結核の診断につながった例が多いなどの特徴が明らかであった。県では、このような高齢結核患者の実態と特徴に関する分析結果を県内の医療・介護関係者に還元するとともに、各保健所では病院、高齢者施設及び介護事業者等の関係者を対象に、結核の早期発見や適切な院内・施設内感染対策、及び結核患者の治療支援（地域DOTSを含む）の促進を目的とした研修会を開催している。結核患者の早期発見や適切な治療支援が、高齢者の医療・介護・日常生活支援などを含めた地域包括ケアシステムに組み込まれる形で展開されるのが理想であり、そのための人材育成や関係機関の連携促進に向けた調整などにおいて、今後も保健所の役割は大きいと考えている。

## 教育講演7-1

結核治療中の薬疹マネジメント～見逃してはいけない重症薬疹の初期病変とは何か？

加藤 雪彦（東京医科大学八王子医療センター）

結核治療中の薬疹はマネジメントが難しいが、その理由は3つある。まず、抗結核療法は多剤併用療法であり3剤ないし4剤が同時に投与開始され、薬剤リンパ球刺激試験（DLST）の限界から原因薬剤を特定しにくい。次に、仮に原因薬剤が特定できたとしても代替薬に限られており、結核治療の完遂が困難である。そして、結核とその治療が惹起する特有の皮膚症状が、薬疹との鑑別を一層困難にしているからである。

重症薬疹には、粘膜皮膚眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（TEN型薬疹）、紅皮症

型薬疹、薬剤過敏症症候群があるが、TEN型薬疹の致死率は約25%と高率である。講演では、結核治療中に発症したTEN型薬疹を供覧しながら、見逃してはいけない重症薬疹の初期病変、皮膚科にコンサルトすべきタイミングなど、結核治療にあたる内科医に必要な重症薬疹のポイントを概説する。

また、結核治療には免疫再構築症候群という側面も持ち、通常の薬疹治療には用いられない減感作療法を施行する稀な疾患と言える。これらの免疫学的意味についても触れる予定である。

## 教育講演7-2

## 抗結核薬を中心とした薬剤性視神経症

中馬 秀樹 (宮崎大学医学部感覚運動医学講座眼科学分野)

薬剤性視神経症は、薬物摂取後に両眼性に発症し、中心視力の低下、色覚異常、視野検査で中心盲暗点をきたし、初期は視神経乳頭に検眼鏡の変化を示さない。薬剤中止により視機能が可逆性に改善するものもあれば非可逆的な例も存在する。視神経乳頭は時間経過とともに萎縮に至る。視神経症を生じたと報告されている薬剤は数多く存在するが、その代表的なものがエタンブトールである。

エタンブトールは発売当初より視神経症の報告がなされており、当初はL型とD型が販売されていた。D型が抗結核菌に有効で、一方L型は視神経症を多く発症したため、市場からなくなった。サルを用いた動物実験では視交叉に軸索障害が認められている。一方ウサギを用いた実験では視神経に軸索障害が認められている。視神経症の発症機序は明らかにされていない。現時点では、エタンブトールの抗菌作用が、菌複製に必要な金属含有酵素をキレートすることに関連していると考えられているので、ヒトのミトコンドリア内の銅または亜鉛を含む酵素をキレート化することによりミトコンドリアの機能異常を生じ、視神経症を発症すると考えられている。血清中の亜鉛が減少している症例が存在することや、血清中の亜鉛の減少が視神経症発症の危険因子であるとの報告もある。またほかのキレート剤である disulfiram や DL-penicillamine も視神経症をきたすことが知られている。

エタンブトール視神経症は投与されている患者の6%に生ずるとされる。エタンブトール視神経症の発症は容量依存性であることが知られている。25mg/kg/日以上

投与されている症例に発症しやすいとされる。しかし、推奨されている15-25mg/kg/日で投与されている例の中でも約1%で発症すると報告されている。投与後2ヶ月以内では発症するのはまれで、4から12ヶ月の間、平均7ヶ月で発症する。腎機能不全、糖尿病、肝機能不全、低栄養状態タバコアルコール摂取者が危険因子とされる。

最も速い視機能の変化は色覚異常で、青黄色異常が多いとされる。視力低下は通常両眼性で、視野は中心盲暗点が多い。しかし、周辺部視野欠損や両耳側半盲を生じる例もある。初期は視神経乳頭に異常はみられないが、次第に視神経萎縮に至る。しかし、初期に乳頭腫脹を生じる例もある。

投与を中止することにより、数ヶ月かけて次第に視機能が改善してくる症例がある。しかし、改善しない症例も多い。報告では視機能が改善する例は40-50%で、改善した症例もある程度の視機能障害を残す。また、少量投与でも、急速な、両眼性の、重篤な視機能障害を生じ、速やかに中止しても改善しない例があるということを知っておくべきである。

薬剤投与中止以外に有効な治療法はない。投与中の患者は、視機能異常を自覚したら速やかに投与を中止すべきである。また、コミュニケーション障害があり、視機能障害を自覚して表現できない患者、またはベースラインを評価できない患者には相対的投与禁忌とすべきである。投与前、投与後の視機能検査は推奨されるが、どの程度の期間で何の視機能検査をどこまで行えばよいかは現時点では明らかにされていない。

## 教育講演8

## 高齢者看護・介護と結核感染対策

鈴木 奈緒子（国立病院機構名古屋医療センター感染制御対策室）

近年のわが国の結核罹患率は減少傾向にあるといわれるが、医療機関においては高齢者、社会経済的弱者、高まん延国出身者、免疫低下者など患者の結核感染、発病のハイリスク者が社会的な問題となっている。2012年にわが国で発生した2万人を超える新規結核患者では、55%の菌陽性のうち58%は咳などを訴えて医療機関を受診してから発見され、その4分の1は診断されるまでに1か月以上かかっている。一方、2015年の統計では全国的に結核患者が減っているのに反し医療従事者の結核発症は増えている。これは医療機関で結核が診断されるまでの期間の長さに加え、医療機関では結核に未感染の医療従事者が増加していることと、高齢者への気管支鏡、気管内挿管、吸引、胃管挿入など咳を誘発する処置が増加していることが要因として推察される。

当院は結核罹患率の国内一二を争う高さの名古屋市に位置し、救命救急センターやがんセンターを有す地域医療支援病院であり、年間8,000件の救急搬送を受けるが結核病床は有さない。その中、入院時には結核を疑われず、入院治療後に結核が診断される「診断の遅れ(Doctor's Delay)」が発生する事例は後をたたない。結核感染対策として Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) を2010年より導入し、雇入時健診、ハイリスク者健診、結核接触者健診を実施し、早期の結核院内感染の発生発見に努めているが、院内での結核発生後に当室が行う接触者健診では潜在性結核感染(Latent tuberculosis infection: LTBI)が散見される。この結核曝露リスクの高さは、同地域内で必ずしも十分な感染対策資源を有さない中小規模病院においても深刻である。2016年に当室より地域連携する施設を対象に行った調査では、病床数平均100床余りの82施設において、入院患者の結核発生(44%)や職員の結核発生(6%)を3年以内に経験している中、結核の院内発生に備えた個人防護具の整備や抗酸菌検査実施などの結核感染対策は十分に整備されていない実態が課題として浮かび上がっている。

これら的高齢者結核に対する医療施設内の結核対策はどうあるべきか。それらを考察することを目的とし、2016年～2017年の2年間に、当院に入院した65歳以上の高齢者で、入院後に結核が判明する「診断の遅れ(Doctor's Delay)」が生じた事例を検証した。対象事例は15例、平均83.2歳、男性が10例(67%)であった。入院時症状は体重減少、体動困難、ふらつき、転倒、倦怠感、消化管出血、食欲低下、下腿浮腫、咳、鼻水、発熱、呼吸困難等であり、7例(47%)は救急搬入での入院であった。入院診療科は呼吸器科5例、血液内科2例、循環器科2例、その他産婦人科、神経内科、総合内科、腎臓内科、臨床腫瘍科等で、入院時診断は、誤嚥性肺炎、胸膜炎、閉塞性肺疾患、気胸、貧血、心不全、慢性腎不全などであった。入院時にCT、胸腔ドレーン挿入、気管支鏡などの処置を行なっている事例もあった。6例(40%)には入院前に介護施設入所やデイサービス利用があった。入院から結核の診断までに要した日数は6日～153日で、平均35.7日であった。結核を疑わずにケアに関わった医療関係者は延べ800名で、看護師236名(50%)、医師61名(13%)、放射線技師67名(14%)、理学療法士等50名(11%)、その他58名(12%)であった。接触者健診でLTBIを認めた事例は2例あり、LTBIの診断で予防内服治療を行なったのは3名で作業療法士、看護師、薬剤師であった。

高齢者の結核症状は必ずしも呼吸器症状が典型的ではなく、病状急変により救急受診するケースも少なくない。結核は慢性炎症による消耗疾患のため、発熱、寝汗、全身倦怠感、易疲労感、体重減少、食欲不振などの全身症状が起こることに注視すべきである。特に高齢者のケアに関わる全ての関係者はこのことをよく知る必要がある。今回、当院受診時前に多くの高齢者が介護サービスを受けていた実態を考えると、高齢者介護関係者への結核の知識の普及と施設における結核感染対策整備が急ぎ望まれる。

## 教育講演9

## 肺 MAC 症の病型 FC 型と NB 型の根本的な違いは何か

菊地 利明 (新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器・感染症内科学分野)

肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症は、本邦の肺非結核性抗酸菌症の約9割を占めている。そして肺 MAC 症には、画像所見から、線維空洞 (FC/fibrocavitary) 型と結節・気管支拡張 (NB/nodular bronchiectatic) 型の二病型が知られている。FC 型は喫煙男性に多く、肺尖や上肺野中心に多発する空洞性病変が特徴的である。一方、NB 型は50代以降の非喫煙女性に多く、中葉・舌区を中心に気管支拡張と小結節が多発する胸部画像を呈する。FC 型は NB 型と比べて一般に進行が早く、診断後早期の治療介入が勧められている。近年肺

MAC 症患者の増加が指摘されているものの、FC 型と NB 型の肺 MAC 患者が均等に増えているわけではない。新たに診断される肺 MAC 症患者の大部分は NB 型であり、FC 型として診断される肺 MAC 症患者はまれである。このように明らかに異なる FC 型と NB 型の二病型ではあるが、診断当初は NB 型を呈していた肺 MAC 症患者であっても、その進行に伴って空洞性病変が目立つようになり、FC 型と区別が付きにくくなる症例もある。本講演では、FC 型と NB 型の二病型の臨床的特徴を概説した上で、その違いについて考えてみたい。

## 教育講演10

## NTM の治療：どのような治療をいつから、いつまで

藤田 昌樹（福岡大学病院呼吸器内科）

近年、肺非結核性抗酸菌症症例、特に *M. avium* 症が増加傾向を示している。治療に対して抵抗性ということもあり、おそらく近い将来結核死亡者数を追い越すのではないかという推計も出されている。治療の進歩が求められる呼吸器感染症の一つであることは異論がない。クラリスロマイシンを key drug として、エタンプトール、リファンピシンを軸とした治療が導入されることが多いが、はっきりとしたエビデンスが構築されていない。治療を行っても高頻度に再燃することが知られている。また、治療時の菌が必ずしも再発するのではなく、新たな菌が再感染することも多いことが明らかになっている。治療に伴う有害事象も多く、全症例が治療適応という訳ではなさそうである。このように、長年に亘る、治療が

必ずしも完治に至ることが少ない本症に対して、どのような治療を、どのような症例を対象にして、いつから、いつまで治療をするのか？今までの報告をもとに、コンセンサスを醸すためのたたき台を提供したい。感染症に対する新規薬剤が数少なくなる中、本症への新規薬剤開発も厳しい状況である。今後導入される新規治療についても触れていきたい。

多々の疑問に対する直接的な回答を与えることは困難ですが、肺非結核性抗酸菌症の現状への理解を深め、新たな治療戦略の端緒となればと考へ、教育講演をさせていただきます。

## 教育講演11

Clarithromycin 耐性 *Mycobacterium avium* complex 症

長谷川 直樹 (慶應義塾大学医学部感染制御センター)

1970-80年代に我が国でエリスロマイシンの側鎖構造に変化を加えることにより胃酸での分解を抑制し、高いバイオアベイラビリティを達成するクラリスロマイシン (clarithromycin : CAM) が開発された。1991年には実用化され、マクロライドに経口薬としての可能性が開かれ、静菌的とは言え一般菌に対する広い抗菌作用が期待された。同じころに、後天性免疫不全症候群が出現したが、有効な抗ウイルス薬がないためにその進行とともに細胞性免疫が著しく低下すると、平素無害である *Mycobacterium avium* complex (MAC) が主として腸管から侵入し、菌血症を経て播種性感染症を惹起した。このような状況においてCAMのMACに対するMICの低いことが注目され、MACの菌血症に対するCAMの効果が確認された。一方CAM単独使用では耐性を獲得しやすく、併用療法、特にEBを含む多剤併用が耐性化抑制作用を有することが *in vitro*、*in vivo* 及び臨床的に示された。一方、時を同じくして結核や呼吸器系の基礎疾患を有する者に合併する2次感染症としだけではなく、基礎疾患のない主として中高年の痩せ型の女性に小結節・気管支拡張を呈する肺MAC症の増加が報告されるようになった。1990年代になりCAMを含む多剤併用療法が導入され、肺MAC症の排菌陰性化達成率は明らかに向上し肺MAC症におけるkey drugとしての位置付けが確立した。一方、マクロライドの耐性化機序としては、透過性の低下や排出ポンプの過剰発現、CAM結合部位の変化などが知られているが、CAMのMACに対する耐性化機序としては23rRNAの一塩基変異によりCAMが作用点に結合できなくなることが知られている。一方、CAMは迅速発育菌が有するマクロライドにより誘導されるメチル化酵素 (*erm* : erythromycin-resistance methylase) を保有しないとされているが、CAMの治療標的である23rRNAの変異以

外にMACのCAM耐性に関与するメカニズムについても検討の余地がある。CAM耐性菌による肺MAC症に関してはGriffithらの報告がありCAM耐性化のリスクとしてCAMによる単剤治療、CAMの耐性化誘導抑制作用を有するEBとの併用のないこと、CAMとキノロンとの2剤併用などが挙げられている。また、排菌陰性化を達成するには、アミカシンを中心とするアミノグリコシド系薬剤の併用と適切なタイミングでの外科的処置を要するとしている。最近、我々も多施設にてCAM耐性MAC症を集積しその耐性化に寄与する要因や治療選択肢、予後について検討した。その結果、CAM耐性化の要因としてはGriffithらの報告に合致するものであったが、CAMを含むレジメでも肺MAC症の排菌陰性化達成率は60%前後と言われており、CAM耐性例の肺MAC症の予後は多剤耐性結核に匹敵するものであることも判明した。有効な治療薬が乏しいため肺MAC症は蓄積する一方であるが、近年NTMに対するrepositioning, repurposingや新規の創薬が盛んになってきた。しかし有望な薬剤が見出されてもその薬剤単独で治療が行われることはなく、おそらくCAMとの併用により強力なレジメの創出が可能になると思われる。一方、CAM耐性例に対して免疫調整剤としての作用を期待してCAMを継続する意義についても不明である。また、CAM耐性菌検出後、CAMを中止し経過観察すると感受性株に復する例も散見されるが、CAMによるantibiotic pressure消失に関連する可能性もあるがその詳細についても検証されていない。そのためにも臨床現場においてはCAMの耐性化を避けることが極めて重要である。本セッションではCAM耐性MACおよびMAC症について最近の情報にもふれながら概説したい。

## 教育講演12

*M. abscessus* の診断・治療、最新情報

森本 耕三 (公益財団法人結核予防会複十字病院)

非結核性抗酸菌は Runyon 分類により、固形培地上でのコロニー形成に7日以上培養を要する遅速発育菌と7日以内に観察される迅速発育菌に分けられる。迅速発育菌の中で臨床上最も問題となるのが *M. abscessus* complex (MABC) 菌である。同菌について2018年6月現在 *M. abscessus* subsp. *abscessus* (以後 *M. abscessus*)、*M. abscessus* subsp. *massiliense* (以後 *M. massiliense*) および *M. abscessus* subsp. *boletii* (*M. boletii*) の3亜種に分けられている。

2014年に行われた全国疫学調査により、それまで希少菌種とされていたMABC菌がNTM症の約3%程度と、*M. kansasii* に迫る罹患率であることが示された。また、検査センターの抗酸菌データ分析により、肺MABC症は九州沖縄地方で有病率が高いことが明らかとなった。関東の専門病院でもその増加傾向が報告されており、同症は全国な増加がある可能性が示唆されている。

*M. abscessus* と *M. massiliense* はクラリスロマイシンに対する反応が異なるが、その主たる原因である *erm* 遺伝子について理解することが重要である。*M. abscessus* はマクロライド暴露により耐性誘導遺伝子 (*erm* gene) が活性化し、マクロライドのリボゾーム結合部位が修飾されることにより治療早期に無効となる。一方、*M. massiliense* は *erm* 遺伝子に欠失があり活性化しないためにマクロライド感受性となる。また、*M. abscessus* でも点変異の起こった C28 sequevars (T28C) は *M. massiliense* と同様に *erm* gene が活性化しないために感受性となる。この C28 sequevars の割合は我々の検討では約10%であったが、他の報告では10-20%程度である。実臨床では亜種分類およびシーケンスによる sequevars の確認はできないが、少なくとも *erm* gene 活性が確認できる CLSI 推奨の迅速発育菌用の感受性試験が利用可能となることが望まれている。