

シンポジウム 1

免疫不全に合併した NTM 症

座長 藤田 昌樹（福岡大学医学部呼吸器内科学）

座長 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）

非結核性抗酸菌（NTM/nontuberculous mycobacterium）は、抗酸菌から結核菌群とらい菌を除いた総称で、180 種類以上の菌種が含まれています。水系や土壌などの自然環境から浴室などの生活環境に至るまで広く棲息しています。時に環境からの曝露によって感染症である NTM 症を引き起こします。NTM 症自体は健常者に発症しうる感染症であり、その患者数の増加が指摘されています。しかし、その感染病態には不明な点も多く残されています。そこで、本シンポジウムでは、NTM 症の発症リスクが増える特殊病態に着目し、その

特殊病態下の NTM 症で得られている知見を整理することによって、一般の NTM 症病態の理解もさらに深まることを期待しております。本シンポジウムで取り上げる特殊病態は、IFN- γ 自己抗体陽性、免疫性炎症性疾患に対する生物学的製剤による治療、肺がんの薬物治療、肺移植後の免疫抑制治療、原発性免疫不全症である MonoMAC 症候群です。それぞれ特殊な病態下での NTM 症ではありますが、日常診療で遭遇する一般的な NTM 症の発症病態を考える上で、有用な示唆を与えてくれるものと考えております。

S1-1

抗インターフェロン γ 自己抗体がもたらす非結核性抗酸菌症 ―看過される免疫不全―

坂上 拓郎 (熊本大学大学院生命科学研究部呼吸器内科学分野)

世界的に有病率の増加が報告される非結核性抗酸菌 (NTM) 症は、肺だけでなく全身に病巣をきたしうるが、その感染経路や重症化のメカニズムは明らかではない。特定の微生物に対する個体における感染症の成立、または治療ストラテジーを考察する際に、病原微生物要因と宿主要因を双方向から検討することが必須である。NTM 症の病原微生物要因に限って論じた場合には、現在知られている 150 種以上の抗酸菌のなかで 30 種程度がヒトに対しての感染性を持つことが言われており、これは異なる形質による病原微生物要因と言えるであろう。また、MAC の中でも特定の菌株はマウスを用いた実験的肺 NTM 症の重症化を引き起こすことが証明されており、なんらかの病原微生物要因が存在することは示唆される。肺 NTM 症において、個人における疾患感受性を規定する要因は疫学的な検討から、高身長、やせ型、中高年女性などが明らかになっているが、その病理学的な意味づけは不明である。一方で播種性 NTM 症では宿主要因として HIV 感染症による後天性免疫不全、IFN- γ -IL-12 経路に関わる分子の遺伝的欠損を背景とした先天性免疫不全が知られる。近年、こうした既知の明らかな免疫不全症を有さないにも関わらず播種性 NTM 症 (dNTM 症) を発症した患者の一部から抗インターフェロン γ 自己抗体 (IFN γ -Ab) が検出されることが報告され、感受性に関わる因子または後天性免疫不全の部分症として注目を集めている。自己抗体が認識するエピトープは IFN- γ の C 末端付近に限局していることも報告され、NTM 症の宿主感受性を規定する自己免疫学的な要因である可能性が高い。

本邦からは 2007 年、2009 年に症例報告がなされたが、以後は報告例がない期間が続いていた。我々は 2009 年の報告症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. 2018)。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でない 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。本抗体が関与する後天性免疫不全により NTM 症を発症した際には、罹患部位が多岐にわたるため様々な科で診療が行われている可能性が高い。看過されている症例があると思われる、このような病態が存在することを認知することが重要である。

S1-2

抗 TNF 製剤と NTM

松本 智成（大阪府結核予防会大阪病院）

抗 TNF 製剤はいわゆる生物学的製剤に分類される。生物学的製剤とは、バイオ (bio) 製剤とも呼ばれ、通常は関節リウマチ等に用いられる抗サイトカイン製剤を指すことが一般的である。

かつて関節リウマチの治療は、どのように炎症や疼痛を治療によって改善させても関節破壊を抑制することが出来なかった。しかしながら、発症早期の関節リウマチ患者に生物学的製剤を使うことにより、関節破壊の抑制のみならず修復までもが夢ではなくなり、このため、ADL の維持のみならず生命予後の改善もが可能になった。2015 年の世界の全ての薬の売り上げでは、1 位ヒュミラ、2 位レミケード、4 位エンブレルと関節リウマチに使用される生物学的製剤がランキングされリウマチ医以外の医師にもその名前、特徴は知っておかなければならない時代になってきた。

では、生物学的製剤とステロイドや免疫抑制剤はどのように違うのだろうか。ポイントは、この 3 種類の薬剤はともに現在の症状は改善するものの、ステロイドや免疫抑制剤では発症早期に使用しても関節破壊の抑制、改善に伴う長期予後の改善が見られない、という点である。それに対し、生物学的製剤では発症早期に使用すると関節破壊の抑制、修復による長期機能の維持が認められる。従って、生物学的製剤使用の大きなポイントは、発症早期の関節リウマチ患者に長期に使用することである (松本智成、結核と非結核性抗酸菌症 抗酸菌症と抗 TNF 製剤を中心とするバイオ製剤 Pharma Medica 2012 : Vol. 30 No.6 p53-63)。

非結核性抗酸菌症 (NTM) 合併患者における抗 TNF 製剤投与

抗 TNF 製剤は結核を発症しやすいと言われており、一部の NTM 症合併関節リウマチ患者に投与すると増悪させるとも言われている。結核菌と非結核性抗酸菌症 (NTM) との大きな違いはヒトに対して病原性があるか

ないか、ヒト-ヒト感染が起こるか起こらないか、である。ただし一部の NTM は病原性を持つと言われている。また、極論すると免疫状態と解剖学的に正常な肺組織には結核症は起こるが NTM 症は起こらないと言われている。肺 NTM 症は、正常な肺構造が破壊されて外来異物のクリアランスの低下した組織、血流が途絶え壊死した組織に感染する。結核症は、感染源となる結核患者が周囲にいないれば感染しないが、NTM は環境中に存在するので繰り返し感染曝露される。また、特に NTM 症で問題なのは有効な治療薬がないことであり、基本的には多剤耐性肺結核の治療状況と同じである。さらに、NTM はクリアランスが悪い組織、壊死組織に感染するので、黄色ブドウ球菌、嫌気性菌、アスペルギルス等の真菌等の菌類と混合感染しているという報告もあるし、壊死組織故に抗菌薬の移行が悪いという問題もある。

生物学的製剤の利点は、早期発症患者に長期に使用する事により ADL の改善、さらには寛解が期待出来る事である。したがって、短期間しか使用出来ないのであればステロイド剤を含む既存薬剤と変らず、投与の意味はあまりない。自験例ではあるが、生物学的製剤投与中に NTM の排菌が認められても画像上悪化がない症例では、全例が NTM に対する治療なしに排菌の陰性化が認められたことを経験しており、このことから NTM 排菌が認められても画像上の悪化がなければ生物学的製剤の投与の継続は可能な場合があると考ええる。しかしながら NTM 合併患者に生物学的製剤を初めて投与する場合は、投与という行動を起こす以上、増悪時の対応を常に考えながら患者の強い希望を文章等で確認した上でリスクとベネフィットをよく考慮して投与すべきである。副作用の為に生物学的製剤を長期投与出来ない場合は医療費の無駄であるばかりでなく、一時的な関節症状の改善が見られても呼吸機能障害が増悪し ADL が低下すれば、投与した意味が全くないことを考慮すべきである。

S1-3

肺がんと肺非結核性抗酸菌症について

小林 岳彦 (NHO近畿中央呼吸器センター内科)

肺がんは、死亡数が年々増加傾向である悪性疾患である。日本の悪性疾患での死亡者数は、男性では第1位であり、女性では第2位である。また、一方、肺非結核性抗酸菌症は、罹患率が増加中の慢性肺感染症である。治療が難渋化し、課題の多い肺感染症である。臨床現場においては、両疾患を合併した症例を経験することが多い。予後が不良である肺がんの治療を優先することが多いが、実際に薬物化学療法を行う際に肺非結核性抗酸菌症に対してどのようなマネージメントをとっていくべきなのか、またどのような臨床像をきたすのか、不明な点が多い。

がん薬物療法の種類は、大きく分けて3種類あり、非特異的にがん細胞を攻撃する殺細胞性抗がん剤、がん細胞の遺伝子変異をターゲットとする分子標的薬、患者自身に本来備わっている免疫システムへ作用する機序を利用した免疫チェックポイント阻害薬である。

肺非結核性抗酸菌症を合併する肺がん患者において、各薬物療法が患者への影響が異なると考えられる。ここでは、殺細胞性抗がん剤と免疫チェックポイント阻害薬が肺非結核性抗酸菌症に与える影響を中心に述べる。

まず、殺細胞性抗がん剤の多くは、DNA代謝にはたらく、がん細胞の増殖抑制効果や殺細胞効果を引き起こし、有害事象として高頻度に骨髄抑制が起きる。好中球減少症を中心とした免疫抑制状態のために、肺非結核性抗酸菌症の病勢の悪化が引き起こされる可能性がある。また、肺がんにおいて殺細胞性抗がん剤での骨髄抑制

は、一定期間のみであることが多いため、肺非結核性抗酸菌症の悪化する症例自体は少ないということも考えられる。講演中に、殺細胞性抗がん剤を導入した肺がん症例における肺非結核性抗酸菌症の臨床経過をしめす(Tsuji *et al*, Respir investigation, 2017)。

次に、免疫チェックポイント阻害薬は、Programmed death-1 (PD-1)・PD-L1, または Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA4) を阻害する抗体であり、その結果、T細胞の不活性化を解除することで抗腫瘍免疫応答の増強を利用した薬剤である。一方、抗酸菌に関して、感染成立に患者の細胞性免疫の抑制が関連すると報告されている。さらに近年、肺非結核性抗酸菌症患者のリンパ球のPD-1・PD-L1の発現は健常者と比べて高いと報告された(Shu CC *et al*, Scientific Reports, 2017)。免疫チェックポイント阻害薬が、肺非結核性抗酸菌症の臨床像に何らかの影響を与える可能性がある。当院では、肺がん患者において免疫チェックポイント阻害薬の一つであるNivolumabの投与で併存症の肺 *Mycobacterium abscessus* complex 症が改善した症例を経験した(Ishii *et al*, Internal Medicine, 2018)。肺非結核性抗酸菌症に対する免疫チェックポイント阻害薬の影響について他症例も含めて報告する予定である。

現在、肺がん診療は、免疫療法によるパラダイムシフトが起きている。免疫応答は、肺非結核性抗酸菌症においても重要な機序であり、今後も肺がんに合併した肺非結核性抗酸菌症の臨床像について注目をしていきたい。

S1-4

肺移植と NTM

松本 武格（福岡大学病院呼吸器内科）

肺移植は1997年10月16日臓器移植に関する法律が施行され2000年3月に日本で脳死肺移植が東北大学と大阪大学で行われ、1998年岡山大学で生体肺移植が行われている。2017年3月31日までに本邦では当院を含め10施設が脳死肺移植認定施設として認定され407件の肺移植が行われており呼吸不全に対し効果的な治療法の1つである。ただ、移植後は拒絶反応を抑制するため、免疫抑制療法が必須となるが、一方で免疫抑制に伴い様々な日和見感染症が発生し移植臓器の生着や予後に関連すると言われている。この事より迅速かつ的確な感染症治療が必要とされている。現在、移植後1ヶ月以内に発症する初期、1～6ヶ月以内に発症する中期、6ヶ月以降に発症する晩期と分類し感染症、原因微生物を推定し治療を行っている。

一方非結核性抗酸菌感染症は中年女性に多く認められ、推定値でこの10年間約2倍の上昇を認めており今後も注意が必要な疾患である。ただ、非結核性抗酸菌の多くは広く環境中に存在するため、分離同定≡感染症という図式が成り立たない。診断基準は当学会である日本結核病学会の診断基準が有りそれにより診断している。また、一旦診断基準に合致し非結核性抗酸菌感染症と診断されても予後不良とされる線維空洞型では、速やかに最大限の化学療法を実施し、外科適応も積極的に考慮する。しかし、本邦で多い気管支拡張型の場合は、無治療でも進行が緩徐であり、一度治療しても再燃することが多く根治は困難であることから経過観察する場合も多々ある。また播種性非結核性抗酸菌症は、HIV感染症

や悪性疾患、生物学製剤使用、臓器移植後状態等で発症し、近年増加が指摘されている。このように肺移植患者について非結核性抗酸菌症は、レシピエントが治療前に既に感染している状態、もしくは移植後感染で発症する可能性が推測できる。しかし、肺移植症例での患者で非結核性抗酸菌症の頻度、転帰転機、治療効果については報告が少ない。他の移植については、日本造血細胞移植学会の第4版のガイドライン（2017年）では、移植前に非結核性抗酸菌感染症の病歴があれば、再燃リスクが高いと推定されると記載されている。

今回我々は、2006年10月から2018年8月までに当院で行われた肺移植症例33例を対象とした。電子カルテを用いて非結核性抗酸菌検出の有無と治療状況、予後について後方視的に調査した。33例中、男性19例、女性14例、年齢中央値は51歳だった。肺移植前に非結核性抗酸菌症と診断された症例が2例あり、*M. abscessus* と *M. intracellulare* が検出された。いずれも非結核性抗酸菌に対する治療導入後に肺移植が行われており、移植後の再発はなく経過している。肺移植後に診断された症例が2例あり、*M. intracellulare* と *M. fortuitum* が検出された。現在治療中で安定している。非結核性抗酸菌感染の有無で生存率に有意差は認めなかった。肺移植症例でも非結核性抗酸菌症を合併するが、現在のところ生存率に影響を与えていないという結果が得られた。海外の文献でも同様な報告がなされている。肺移植と非結核性抗酸菌感染症について本シンポジウムでは他の報告をふまえ考察したい。

S1-5

MonoMAC 症候群

福原 規子、藤原 亨、張替 秀郎
(東北大学病院血液免疫科)

MonoMAC 症候群 (monocytopenia and *Mycobacterium avium* complex infections) は、単球の減少と *Mycobacterium avium* complex (MAC) をはじめとする細胞内寄生菌に対する易感染性を示し、骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndrome; MDS) /急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia; AML) を発症する原発性免疫不全症として、2010 年に米国で初めて報告された (*blood* 2010; 115: 1519)。2011 年には、樹状細胞や B 細胞、NK 細胞の欠損を特徴とする免疫不全症である DCML (dendritic cell, monocyte, B- and NK-lymphoid deficiency) が英国から報告されたが (*J Exp Med* 2011; 208: 227)、両疾患の原因遺伝子が GATA2 であることが同定された。さらに、家族性 MDS/AML やリンパ浮腫と難聴・MDS/AML 発症を特徴とする Emberger 症候群も GATA2 遺伝子の胚細胞ヘテロ変異 (常染色体優性遺伝) を共通基盤とすることが判明し、これらの疾患群を GATA-2 欠損症候群と総称されることもある。このように単一遺伝子の先天的変異が原因であり、高率に若年性 MDS/AML を発症するのが特徴であり、おもに MDS/AML 進展に関わる分子機序を中心に研究が進められてきたことから、これらの疾患群の表現

型が異なる機序については十分に明らかにされていないのが現状である。

MonoMAC 症候群に特徴的な臨床所見は、単球減少を含む血球減少と易感染性である。血液分画では単球の減少と B 細胞・NK 細胞の減少が特徴的ではあるが、これを通常の血算や検診などで拾い上げるのは難しく、MDS/AML に先行して生じる骨髄不全症の時期に、汎血球減少を指摘されるか、重症感染などを契機に診断されることが多いだろう。易感染性としては MAC 症と並んでヒトパピローマウイルス感染に伴う難治性尋常性疣贅が特徴的とされ、ヘルペスウイルス属や真菌による重症感染症も認め、MDS/AML 発症前は感染症のコントロールが治療の主体である。汎血球減少症の進行とともに MDS/AML への進展が明らかとなると、免疫不全状態も同時に進行するため、感染をコントロールしつつ速やかに造血幹細胞移植を行うことが望ましい。

本題では、稀少疾患である MonoMAC 症候群患者で合併した MAC 症を含む感染症の経過などを提示させていただき、臨床的特徴やマネジメントについて議論を深めたい。

シンポジウム 2

結核・非結核性抗酸菌症に対する antimicrobial stewardship team の活動

座長 長谷川 直樹（慶應義塾大学医学部感染制御センター）
座長 八木 哲也（名古屋大学医学部臨床感染症学講座）

昨今、薬剤耐性菌対策の重要な柱として、その拡大を抑制する感染制御に加えて耐性菌を生み出さない抗菌薬の適正使用を推進する Antimicrobial stewardship (AS) が世界的に注目されている。その実践には、医師、薬剤師、看護師、臨床検査技師からなる Antimicrobial stewardship Team (AST) を組織し、各職種の特徴を活かすことが重要である。特に我が国では 2018 年 4 月からは、基準を満たす AST を組織し活動すると入院一人当たり 100 点の診療報酬が加算されている。ところで、昨今の結核病床の相次ぐ閉鎖と、高齢者結核がますます増える現実を鑑み、2018 年には結核病床としての指定がなくても空気感染対策が可能な病室で結核患者を管理できるように法律が改正された。今後は従来結核病床に転送していた活動性結核をその治療経験の少ない病院で管理をしてゆくことになる。また高齢者や免疫抑制状態の患者も増え、肺外結核を含め多彩な臨床像を呈する結核も稀ではない。その結果、一般細菌による感染症を想定していた AS は抗酸菌症にも必要になると思われる。また結核は空気感染するため疑い患者発生時から適切な感染対策を要する。一般細菌に比べ、結核菌の分裂速度は 18~24 時間と遅く、遺伝子検査により迅速に感受性が判明する薬剤もあるが結核では基本的に経験的に多剤併用治療が開始される。昨今進歩が著しい新たな検査を駆使して、迅速かつ正確に起因菌の同定、薬剤感受性検査を実施しそれを確実に臨床現場に報告することは感染制御と AS 活動に必須である。そのためには、臨床像から感染臓器を正しく見極め、適切な検体採取することは必須である。薬剤感受性試験の判明には 1~2 ヶ月を要するが、結核では耐性薬剤の種類により使用薬剤、治療期間が異なること、症例によっては薬剤感受性不明のまま治療を継続しなければならない場合もあるため AST の専門的な知識は重要である。さらに高齢者や免疫抑制状態にある者が多いため AST は結核診

断だけでなく、糖尿病などの併存疾患の的確な評価と管理、年齢、体重、肝・腎臓機能さらにポリファーマシーと薬物相互作用などを総合的に勘案した適切な薬剤の選択および病状に応じた治療期間設定、そして確実な服薬の確保、などを患者ごとに行う必要がある。感染性消失後は外来通院となるが、結核の特徴は治療期間が最低 6 ヶ月間と長期に及ぶことである。そのため自覚症状改善後も、最低 6 ヶ月の治療期間を確保するため直視下服薬確認 (DOT) の実践や調剤薬局との連携なども重要である。結核治療成功の鍵はまず患者自身が適切な感染対策及び服薬の意義を含めて結核について正しく理解することであり、病院の AST 及び ICT としての看護師の役割は重要である。結核は公衆衛生の視点から厳しい行政の管理下にあるが、薬剤の選択、使用期間、服薬確認など抗菌薬の適正使用が最も強く求められる感染症であることを忘れてはならない。非結核性抗酸菌は環境に常在し、人への病原性は高くなく、通常人から人に感染しないため感染対策上は重視されないが、最近、呼吸器感染症は著増し、すでに結核を凌駕し死亡者数も増え続けている。しかし、臨床に必要な微生物検査法も実用化されておらず、保険適応の薬剤も限られており、治療開始時期、治療期間も定まっていないがその難治性のため、通常治療は数年に及ぶ。抗菌薬を最も長期に使用する慢性感染症の一つであり、AS の観点からは課題は多い。本シンポジウムでは、結核における AST について小林 信明先生(医師)、品川 雅明先生(微生物検査技師)、平野 淳先生(薬剤部)、大嶋 圭子先生(看護師)にそれぞれの立場からお話を、山崎 善隆先生からは非結核性抗酸菌症における AST 活動の意義と課題についてお話を伺い、今後、間違いなく重要性が高まる抗酸菌感染症の“Antimycobacterial stewardship”について考える機会としたい。

S2-1

結核における AST 活動 医師の立場から

小林 信明（横浜市立大学大学院医学研究科呼吸器病学）

Antimicrobial Stewardship (AS) では、医師を含めた他職種感染症専門家が、個々の症例に応じた適切な介入を行い、最も効果的な治療を提供することで、患者の治療効果が向上するのみならず、耐性菌の蔓延を防ぐことにつながる事が示されている。また、効果的な AS には、介入と抗菌薬適性使用の推進に加えて、AS の評価、微生物検査の適切な利用、院内や学生に対する教育、などの対応が必要である。

横浜市立大学附属病院は病床数 674 床の内、16 床の結核病床と 3 床の感染症病床を有する大学附属の総合病院であることから重症例や合併症を有する結核症例の入院が多い。合併症としては、悪性腫瘍、慢性腎不全、HIV/ AIDS、脊椎カリエスなどの結核関連の合併症、自己免疫性疾患などが多く、治療に難渋する症例も少なくない。

また近年では多くの診療科で自己免疫性疾患に対する生物学的製剤などの強力な免疫抑制療法が行われており、他疾患治療中に結核が発症することもあり、結核診療に慣れていない診療科が結核症例を担当する場面が多く存在する。

このような状況で、特に有効な薬剤が限られている結核診療では、Antimicrobial Stewardship Team ; AST による多面的な取り組みが望まれるが、一般細菌感染症に対する取り組みに比較して、結核診療に関する AS は当院も含めて未だ一般的ではないのが現状と思われる。

本シンポジウムでは、当院で経験した重症例や合併症を有する結核症例を提示し、現状で行っている当院での対応を紹介し問題点を共有しながら、結核診療における有効な AST についてディスカッションを行いたい。

S2-2

結核における AST 活動 臨床検査技師の立場から

品川 雅明¹⁾、黒沼 幸治²⁾、高橋 聡^{1,3)}
(札幌医科大学附属病院検査部¹⁾、札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座²⁾、
札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座³⁾)

2016 年 4 月に薬剤耐性 (AMR: antimicrobial resistance) 対策アクションプランが公表されたが、その背景の一つとして多剤耐性・超多剤耐性結核が世界的に拡大していることがあげられている。また、AMR 対策では、抗菌薬が効かない微生物を広げない、作らせないことが重要であり、前者は ICT (infection control team) として、後者は AST (antimicrobial stewardship team) として、互いに連携することが必要である。そこで、多剤耐性・超多剤耐性結核を含めた結核における AMR 対策として、臨床検査技師がどのように関わりを持つことができるか、院内感染対策、抗菌薬適正使用それぞれの視点から考えてみる。

結核の院内感染対策は、感染者を早期に発見し、対策を講じることが原則である。すなわち、迅速かつ正確に結核菌を検出し結果報告できる体制づくりが臨床検査技師の大きな役割の一つである。米国 CDC では 2005 年に、抗酸菌検査において「検査所要時間 (turn around time: TAT)」に関する勧奨を行っている。その中で、結核菌の検出に関する事項として、「採取した検体は迅速に検査室へ送られること」、「迅速検査に関して最新の検査法を用いること (蛍光塗抹、液体培養、迅速同定法など)」、「塗抹検査の結果は 1 日以内に報告すること」、「結核菌群の培養同定結果を 21 日以内に報告すること」、「検査結果が得られてから 1 日以内に依頼者に報告すること」があげられている。わが国の標準的な抗酸菌検査法に関しては、日本結核病学会より「抗酸菌検査ガイド 2016」で示されている。本ガイドでは CDC の TAT に関する勧奨が考慮され、塗抹検査については、均等化集菌塗抹標本作製し、蛍光染色により判定すること、培養検査に関しては、迅速性と高感度化を考慮し、診断時の 3 回検査には液体培地と固形培地の使用が推奨されている。また、CDC では高感度かつ迅速に結核菌を検出することが可能な核酸増幅法検査の結果報告についても、最近では検体採取から 48 時間以内になされるべきとしている。近年ではその技術が目覚ましい進歩を遂げており、従来からの検査機器に加え、新たにリアルタ

イム PCR を原理とする「GeneXpert」、PCR とキャピラリー電気泳動を組み合わせた「μTAS Wako gl」や TRC 法を原理とする「TRCReady-80」などが開発、発売されている。これら新たな検査機器は、抽出・増幅・検出を完全自動化しており、さらに用手工程が非常に簡便であるため、Molecular Point Of Care Testing (mPOCT) として、これまで核酸増幅法を外部委託していた施設においても、今後、多くの施設で導入されることが期待されている。

抗菌薬適正使用においては、薬剤感受性を迅速に検査し報告することであり、CDC では、「薬剤感受性試験の結果を 30 日以内に報告すること」としている。多剤耐性結核 (MDR-TB) は世界的に問題となっており、中でも結核の標準治療薬であるリファンピシン耐性 (RR) の場合、発展途上国などではイソニアジドにも耐性となっていることが多いため、RR の場合 MDR-TB に準じた治療が開始されている。2018 年 WHO GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT では、世界全体の未治療群における MDR/RR-TB の割合は、3.9%、国別で最も高いベラルーシ共和国では 38% と報告している。一方、本邦においては、結核療法研究協議会による 2007 年から 2008 年の調査では、未治療群におけるリファンピシン耐性は、2,097 例中 15 例 (0.7%)、MDR-TB は 9 例 (0.4%) と少ない状況ではあるが、今後はロシア (32%) や中国 (7.1%) などの近隣諸国からの持込にも注意しなければならない。「GeneXpert」の測定試薬である Xpert MTB/RIF では、結核菌群の検出と同時にリファンピシン耐性遺伝子を 110 分で確認することができるため、抗菌薬適正使用に大きく貢献できる。当院においても 2017 年から導入しており、迅速に RR を判定する体制をとっている。

結核における AST 活動の臨床検査技師の役割としては、迅速かつ正確に結核菌を検出すること、薬剤耐性情報の迅速対応できる体制づくりが重要であり、従来の迅速・高感度検査体制に加え、mPOCT の要素もある全自動遺伝子解析装置などの新たな技術の開発により、体制づくりの強化が期待されている。

S2-3

結核における AST 活動 薬剤師の立場から

平野 淳¹⁾、小川 賢二²⁾(独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター¹⁾、独立行政法人国立病院機構東名古屋病院²⁾)

2016年に厚生労働省から薬剤耐性（AMR）対策アクションプランが発出され、各施設においても antimicrobial stewardship team（AST）が整備されるなど抗菌薬の適正使用に向けた取り組みが活発化してきているのではないだろうか。一般的に antimicrobial stewardship は抗菌薬適正使用支援を意味し、個々の患者に対して主治医が抗菌薬を使用する際、感染症専門医や薬剤師、臨床検査技師、看護師らが協働して、最大限の治療効果が得られるよう適切な抗菌薬の選択や投与量、投与方法に関する支援を行うとともに、有害事象を可能な限り最小限にとどめ、いち早く感染症治療を最適化できるよう支援を行うこととされている。これにより、患者予後の改善ならびに耐性菌の出現を防ぐことができ、また医療コストの削減にも繋がることが報告されている。

さて、結核医療において antimicrobial stewardship を実践するにあたっては、抗結核薬の適正使用はもちろんであるが、治療継続支援、副作用対策、薬物間相互作用対策の実践がより重要であると考えている。

【治療継続支援】結核治療の中心である化学療法は最短でも6ヶ月の治療期間を要するため、長期内服に伴う服薬の自己中断や不規則服薬などの問題が生じる可能性がある。これらは結核治療の失敗を招くばかりでなく、結核の蔓延、多剤耐性結核の出現の要因となりうる。よって、入院期間中に薬剤師による患者教育と院内DOTSの導入、退院後は院外薬局との連携を含めたDOTS戦略の推進および継続した服薬支援、情報提供が重要となる。

【副作用対策】結核に対する化学療法では多剤併用が必須であるため、肝・腎機能障害、血液毒性、末梢神経障

害、薬疹など多種多様な副作用出現の可能性がある。患者にとって予期せぬ副作用の発現や副作用対策の遅れは、治療継続を困難にする可能性がある。従って、これらの副作用に関する患者への適切な説明と早期発見、副作用対策の支援に努めることが必要である。

【薬物間相互作用対策】結核を発症する患者は、HIV陽性、糖尿病、関節リウマチなどの併存疾患を有している場合も多く、この管理のための併用薬がある場合も多く見受けられる。結核治療にはほぼ全例で肝薬物代謝酵素の強力な誘導剤であるRifampicinを用いるため、例えばHIVプロテアーゼ阻害剤や一部の血糖降下剤、副腎皮質ホルモン剤、免疫抑制剤などとの併用は禁忌または注意となることが多い。併存疾患の適切な管理を継続するために、薬物間相互作用の存在を念頭に置いた併用薬の用量調整ならびに併存疾患管理の支援も、治療を継続する上で不可欠である。

ASTは組織横断的に編成されたチームであり、それぞれの職種の個性が集結する場である。このチーム活動においては、チームの目的や目標を共有した上で個々の役割を実践することが重要で、それにより相加効果以上の効果が得られる可能性がある。前述のような点についても、特定の職種が単独で対応するのではなくASTで共有することで、多職種による多面的な介入を実現し、結果として結核医療水準の更なる向上と患者予後の向上、耐性菌抑制を目指すことが可能になるものと考えている。本講演では、結核におけるAST活動として、薬剤師の立場からこれら3点の具体的介入について報告したい。

S2-4

結核における AST 活動 看護師の立場から

大嶋 圭子（群馬大学医学部附属病院）

抗菌薬が効かない薬剤耐性（Antimicrobial resistance：AMR）を持つ細菌が増加し、AMR に起因する死亡者が少なくない。2016 年日本では、AMR 対策アクションプランとして AMR の発生を遅らせ、拡大を防ぐため 6 つの項目が掲げられている。「普及啓発・教育」、「動向調査・監視」、「感染予防・管理」、「抗微生物剤の適正使用」、「研究開発・創薬」、「国際協力」である。抗結核薬に関しても日常的に使用される抗微生物薬と同様に適正使用を行い、多剤耐性結核や超多剤耐性結核の発生をできる限り抑えとともに、感染対策の強化にて蔓延を防止し、低蔓延を目指し取り組んで行かなくてはならないと考える。6 つの取り組みの中で、「感染予防・管理」、「抗微生物剤の適正使用」の視点で感染管理看護師（Infection Control Nurse：ICN）の立場で考えたい。当院は、抗菌薬適正使用支援加算を契機に感染対策チーム（Infection Control Team：ICT）と並行し抗菌薬適正使用支援チーム（Antimicrobial Stewardship Team：AST）を発足した。抗菌薬適正使用を組織的にを行い、医療の質改善を目的とし活動している。結核治療における、AST での ICN の役割の一つ「感染予防・管理」としては、確実な空気感染予防策の実施を確認している。空気感染予防策を実施することで、二次感染を起こさないことも AST の役割である。当院では、紹介で受診する結核疑い患者の場合には、事前に把握できるため、屋外より直接陰圧診察室へ入室する。外来受診後に結核疑いとなった場合は速やかに陰圧診察室へ誘導することとしている。このように、無防備による結核菌曝露者を最小限に抑えられるよう診療システムを運用している。また、副腎皮質ホルモン剤や生物学的製剤等使用の免疫抑制状態にある患者のスクリーニング検査としての抗原特異的インターフェロン- γ 遊離検査や画像評価により結核が疑われる場合には、優先的な個室管理のもと、活動性結核が否定できるまでは、空気感染予防策の実施を行っている。救急部や集中治療部との抗菌薬カンファレ

ンス時は、緊急入院患者の画像所見の確認を行い結核発症のリスクがある患者を見落とさないよう、抗酸菌検査を推奨し、早期発見をするとともに結核診断の遅れを防いでいる。次に「抗微生物剤の適正使用」では、結核の標準治療が行われ、目標期間の内服が確実にでき治療が完遂できるよう、患者に寄り添った包括的な結核対策（Direct Observed Treatment, Short-course：DOTS）を行うことが最も重要な役割であると考え。当院では、抗結核薬を内服しているすべての患者へ入院 DOTS、外来 DOTS を行っている。さらに、保健所を始め、地域との連携を密にとり、院内だけではなく地域 DOTS や薬局 DOTS へ繋げ、確実に内服ができるよう支援をしている。結核患者の退院時には、退院 DOTS カンファレンスを開催し、患者の背景や生活パターンを考慮し、患者や家族も含めた多職種で話し合い、最良な方法を検討している。さらに、月 1 回の DOTS カンファレンスは抗結核薬を内服している全患者を対象に実施し、病院と保健所での情報共有と、問題定義による事例検討会の場として活用している。さらに「抗微生物剤の適正使用」のもう一つの役割として、肺外結核等で結核治療に慣れていない医師による治療の場合には、適切な抗結核薬の量、期間に関して治療開始前に一緒に確認し、標準治療が確実に実施できるよう支援している。その為には、AST としていつでも相談体制を整え、院内で幅広く AST を活用して貰えるよう日常から積極的な支援を心がけている。また、事例により結核専門医の判断が必要である場合には、診療科相互の調整役を行い、患者が速やかに結核治療へ繋がるようサポートしている。最後に、先に示したように、結核治療における AST での ICN の役割を考えると結核患者への確実な内服支援により、薬剤耐性結核患者を一人でも作らないことが最大の役割であると考え。今回のシンポジウムでは、当院の AST 活動を紹介しながら、ICN の役割を報告したいと考えている。

S2-5

非結核性抗酸菌症治療における AST 活動の意義と課題

山崎 善隆（長野県立信州医療センター感染症センター）

2018年診療報酬改定において、抗菌薬適正使用支援加算が新設された。病院内に抗菌薬適正使用支援チーム（AST）を設置し、感染症治療の早期モニタリングとフィードバック、微生物検査・臨床検査の利用の適正化、抗菌薬適正使用に係る評価、抗菌薬適正使用の教育・啓発等を行うことによる抗菌薬の適正な使用の推進を目的としている。本シンポジウムのテーマである肺非結核性抗酸菌症は治療法、治療期間がまだ十分に確立していないため、長期にわたる抗菌薬多剤併用療法が適正に施行できるよう AST と連携することは重要である。

肺非結核性抗酸菌症（肺 NTM 症）は報告数が増加し重要な感染症となっている。*Mycobacterium avium* complex (MAC) が80%を占め、他に *M. kansasii*、*M. abscessus* などが存在する。MAC は1980年代 AIDS 末期状態に全身播種性 MAC 感染症を併発し、致命的な日和見感染の起因菌として注目された。その後、抗酸菌液体培養法や PCR 法など優れた診断技術が開発された。また、抗結核治療に加えて、アミカシン（AMK）、キノロン系抗菌薬、クラリスロマイシン（CAM）を併用したレジメにより静菌的な治療が試みられ、さらに1996年に抗 HIV 療法が確立して、細胞性免疫が回復することにより全身性播種性 MAC 感染症は制圧された。このような背景から、肺 MAC 症の治療もクラリスロマイシンを含む多剤併用療法が行われている。肺 MAC 症は結節気管支拡張型と線維空洞型に大別され、さらに非結核性抗酸菌症診療マニュアル（日本結核病学会編2015年）によると、診断後すぐ治療すべき症例と経過観察としてもいい症例とに分けられ、治療開始のタイミングは明快になった。非専門医や AST スタッフと治療方針の共有しやすくなった。治療が必要となった場合、CAM、リファンピシン（RFP）、エタンブトール（EB）の併用療法を一般的に2年間程度継続するため、その内

服コンプライアンスを保つことが重要である。また、副反応として、薬疹、肝機能障害などの他、EB ではまれに視神経障害や末梢神経障害を生じることが知られ、発現早期に休薬しないと不可逆的な障害を残すので細心の注意が必要である。また、EB を中断した場合には、キノロン系抗菌薬を代用薬として用い EB と同程度の臨床効果を経験しているが、*in vitro* での効果性しか報告がなく、臨床的なエビデンスが求められている。副反応による薬剤中止、CAM 単剤、CAM+RFP、CAM+キノロン系抗菌薬、など不十分なレジメを継続した場合に CAM 耐性菌に変化すると生命予後不良となると報告されている。それぞれの薬剤の変更や中止は注意深く行う必要があるので、AST スタッフとも議論して、薬剤（特にキノロン系抗菌薬）や細菌の情報を共有することは有意義である。

さらに *M. abscessus* の治療に関して、imipenem/cilastatin (IPM/CS)、AMK 点滴や faropenen (FRPM) 内服を併用した治療が行われるが、いずれも保険適応になっていないことや多剤耐性腸内細菌の出現が危惧されるので、AST の薬剤師や臨床検査技師などに積極的に協力を求めて、AMR に配慮する姿勢を示すことが大切である。

肺 NTM 症を治療するにあたり長期にわたる抗菌薬治療は必須となっている。一方で、薬剤耐性（AMR）対策が広まり、抗菌薬適正使用に関心が集まっている。いま私たち抗酸菌治療に関わる医師は AST スタッフに向けて肺 NTM 症の診療情報を提供する一方で、AST の薬剤師は PK/PD に基づく最適投与量の設定、副反応の早期発見に、細菌検査技師は CAM 耐性や多剤耐性腸内細菌などのサーベイランスに注目して、患者にとって最適な抗菌薬治療を支援するとともに、適切な AMR 対策を構築していくことが課題である。

シンポジウム 3

抗酸菌症と真菌症の interaction

座長 掛屋 弘（大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学）

座長 時松 一成（昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門）

肺結核や非結核性抗酸菌（NTM）症は肺の構造を破壊し、空洞や気管支拡張などの器質的な変化を残すことが多い。空洞性肺病変にはアスペルギルスが感染しやすいことより、抗酸菌症の治療中や治療後の経過観察時には、特に慢性肺アスペルギルス症（CPA）の合併に注意が必要である。これらの合併での最大の問題点は、治療に難渋し不良な転機をとることが多いことである。その要因には、両者の鑑別や合併した場合の診断の難しさ、治療開始のタイミングや優先度、治療期間、リファンピシンとトリアゾール系の相互作用の問題などがあげられる。本シンポジウムでは、「抗酸菌症と真菌症の interaction」と題して、4名の演者にそれぞれの専門家の視点から多角的に本課題に切り込んでいただく。

まず、画像診断専門医である岡田文人先生の講演「抗酸菌症および真菌症の画像所見について」では、咯血・血痰を予知する画像サインをご紹介いただき、抗酸菌症

と肺真菌症、細菌性肺炎などの画像診断における鑑別のポイントを解説いただく。次に、薬剤の専門家として浜田幸宏先生には講演「抗酸菌症治療薬と抗真菌薬の相互作用：Drug-Drug interaction」の中で、NTM症とCPAの治療時の薬剤相互作用について解説いただく。さらに、二人の呼吸器専門医、田代将人先生、鈴木純子先生には、それぞれ、講演「慢性肺アスペルギルス症の臨床的特徴」、「肺アスペルギルス症・非結核性抗酸菌症合併例の臨床」において、肺結核後に発生するCPA、NTM症に合併するCPAについて解説いただき、臨床上的の問題点を議論いただく予定である。

抗酸菌症とCPAをめぐる臨床上的の様々な諸問題について、整理でき、解決の一助となり、そして明日からの診療に役立てることができるシンポジウムとなるものと期待する。

S3-1

抗酸菌症および真菌症の画像所見について

岡田 文人（大分市医師会立アルメイダ病院放射線科）

抗酸菌症の画像所見については多数の報告があり、典型的な画像所見を呈する場合には診断は比較的容易と思われる。しかしながら、遭遇する頻度が比較的少なく、細気管支病変を伴わない結核腫については腫瘍性病変との鑑別に苦慮することがある。さらに、免疫抑制患者に発症した結核は、しばしば非典型的な画像所見を呈するため診断に苦慮することが少なくない。

陳旧性肺結核病変は、慢性肺アスペルギルス症が発生する最も頻度の高い基礎病態である。慢性肺アスペルギルス患者の約15-79%に咯血・血痰が認められ、その基礎病態として陳旧性肺結核病変が最も高頻度であると報告されている。

昨年、Satoらは2007年1月から2017年2月の間に慢性肺アスペルギルス症と診断された連続する120人の

829件の胸部HRCTを検討した。それによると発症の基礎病態として最も高頻度で認められたのは陳旧性肺結核であり、37人（30.8%）で認められた。その観察期間に咯血・血痰は51人（42.5%）に認められ、そのうち49人にscab-like signが認められている。咯血・血痰のため緊急CTが施行された90件のCTのうち、scab-like signは87件（96.7%）に認められた。さらに、経過観察目的で施行された739件の胸部CTでscab-like signは55件（7.4%）に認められ、その54件でそのCT撮像後に咯血・血痰が認められ、scab-like signは咯血・血痰を予知することができるsignと報告している。

本講演では、結核、慢性肺アスペルギルス症、ムーコル症の胸部CT所見を中心に、細菌性肺炎などとの鑑別診断を含めて解説を行う。

S3-2

抗酸菌症治療薬と抗真菌薬の相互作用：Drug-Drug interaction

浜田 幸宏（東京女子医科大学病院）

平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬新発 0723 第 4 号の「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」では以下のように記載されている。薬物相互作用は、発現機序により薬物動態学的相互作用（pharmacokinetic drug interaction）と薬力学的相互作用（pharmacodynamic drug interaction）に大別される。前者は薬物の吸収、分布、代謝又は排泄における相互作用の結果、薬物又は代謝物の血中濃度又は組織分布が変化することにより引き起こされるものである。後者は薬理作用が重なり合ったり打ち消しあったりすることにより、あるいは併用薬物が薬物感受性を変化させることにより生じる現象である。

薬物相互作用の多くは、薬物の吸収、分布、代謝、排泄過程で起こる。その中で代謝過程における相互作用、特に cytochrome P450 (CYP、14 α -sterol demethylase) が関連した相互作用が最も临床上、問題になることが多い。言い換えると、薬物相互作用の約 4 割が代謝部位での相互作用とされ、その 90% 以上が CYP を介した機序

と言われることから、特に CYP を介した相互作用の程度には十分な注意が必要である。しかしながら、極めて多くの薬物が CYP により代謝されるため、その組み合わせで生じる薬物相互作用の組み合わせの数は莫大なものとなり、添付文書上ですべての組み合わせを網羅して記載することは事実上不可能である。

抗酸菌薬の相互作用で留意すべき代表例として、肺 MAC 症の標準治療に用いられるクラリスロマイシン (CAM) とリファンピシン (RFP) であり、RFP は CYP 3A4 を誘導し、キードラッグの CAM の血中濃度を低下させる。

抗真菌薬の相互作用で留意すべきアゾール系抗真菌薬は、主要な薬物代謝酵素である CYP3A を強く阻害する。これは分子内にイミダゾール環やトリアゾール環を有しており、含窒素複素環が CYP3A のヘム鉄に配位結合することで CYP3A の活性を可逆的に阻害する。本シンポジウムでは RFP やアゾール系薬の相互作用を中心に概説する。

S3-3

慢性肺アスペルギルス症の臨床的特徴

田代 将人^{1,2)} (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学分野¹⁾、長崎大学病院感染制御教育センター²⁾)

抗酸菌症は肺に空洞を形成する代表的な疾患であり、特に肺結核治療後に肺空洞がしばしば遺残する。肺空洞では気道の纖毛運動が損なわれており、日常的に吸入している環境真菌の排除に失敗し、空洞内に真菌が腐生することがある。その中で最も多い真菌がアスペルギルス属である。肺空洞内に長期に渡りアスペルギルス属が腐生する疾患は慢性肺アスペルギルス症 (chronic pulmonary aspergillosis; CPA) と呼ばれている。肺結核は我が国における CPA の主要な原因であり、我々の検討では、273 例の CPA 症例の中で 111 例 (40.7%) が陳旧性肺結核を背景疾患としていた。

CPA は 1 ヶ月以上の経過を示す肺アスペルギルス症を指すが、種々の病態が含まれるため、さらにいくつかの疾患名が用いられる。本邦では、単一の空洞に菌球 (fungus ball) を認め、かつ非活動性であり、手術による治療が望める慢性肺アスペルギルス症を単純性肺アスペルギローマ (simple pulmonary aspergilloma; SPA) と呼ぶ。活動性の炎症を伴うものや、病変が複数の空洞に存在する場合は切除による治療は望めず、抗真菌薬による内科的治療が第一選択となり、これらの慢性肺アスペルギルス症は慢性進行性肺アスペルギルス症 (chronic progressive pulmonary aspergillosis; CPPA) と呼ぶ。CPPA は必ずしも菌球を伴うわけではない。一方、近年欧州から発表された CPA のガイドラインは、CPA の病型を simple aspergilloma, CCPA, CFPA (chronic fibrosing pulmonary aspergillosis), aspergillus nodule, SAIA (subacute invasive aspergillosis) の 5 つに分類している。Simple aspergilloma と CCPA に関しては我が国と変わりはないが、さらに CCPA による線維化が進行し肺の 2 葉以上に病変が広がるものを CFPA としている。Aspergillus nodule は結節状の病変のものをいう。また、1~3 ヶ月で進行するものを SAIA としている。これら 5 つの病型の中でも CFPA を除く 4 病型は中間型、移行型、混合型もあり、明確に区別できない場合も多い。CFPA も CCPA と連続したものである。我が国の定義に当てはめると、臨床的には CCPA, CFPA, aspergillus nodule, SAIA いずれも抗真菌薬による治療という点において違いはなく、

これらは CPPA に内包される。CFPA, aspergillus nodule および SAIA の病名に関しては本邦で使用されていないが、我が国の分類と海外の分類は相反するものではない点に注意が必要である。

SPA 根治のためには、外科的切除が第一選択である。一方で、手術不能な SPA 症例や CPPA に対する抗真菌薬のエビデンスは少ない。慢性肺アスペルギルス症の治療には内服薬による維持療法が重要であるが、現在本邦で使用できるものはイトラコナゾール (ITCZ) と VRCZ の 2 種類のみである。CPPA の治療導入におけるミカファンギン (MCFG) とボリコナゾール (VRCZ) 注射薬の比較試験では、両者とも同等の治療成績をおさめる一方で、MCFG の副作用発現率が VRCZ よりも低かったデータがあるため、わが国のガイドラインでは、MCFG も VRCZ と同様に第一選択薬に挙げられている。CPPA に対する抗真菌薬の治療期間に定まった見解はないが、長期維持療法の重要性は指摘されている。欧州のガイドラインでは 6 ヶ月間という 1 つの目安が記載されているが、長期維持療法に関するエビデンスは乏しく、抗真菌薬の選択や維持療法が長期予後に与える影響など、未だ不明な点が多い。そこで、我々は本邦で実施された慢性肺アスペルギルス症に対する 2 つの多施設共同試験の後追い調査を行うことで、急性期の点滴治療後の維持療法や長期予後について検討を行った。その結果、急性期点滴治療後の内服維持療法は、ITCZ 内服と VRCZ 内服のどちらで開始しても、予後に差を認めなかったが、VRCZ 内服に比べ、ITCZ 内服は再入院および薬剤を変更するリスクが高かった。

近年アゾール系薬に耐性を示すアスペルギルスの検出が報告されており、その増加が懸念されている。アゾール系薬はアスペルギルス症治療の中心となる薬剤であり、かつ、外来で使用可能な経口薬の剤型を有する唯一の抗アスペルギルス薬である。従って、アゾール耐性アスペルギルスの出現は臨床的な脅威となる可能性がある。

本シンポジウムでは結核性空洞に後発した慢性肺アスペルギルス症の病態、治療、耐性化の問題などについて、我々の知見も加えて解説する。

S3-4

肺アスペルギルス症・非結核性抗酸菌症合併例の臨床

鈴木 純子（国立病院機構東京病院呼吸器センター）

2014年に行われた全国調査から推定される日本の現在の非結核性抗酸菌症（NTM症）の罹患率は14.7人で上昇傾向にあり、一方結核罹患率は減少傾向で2017年13.3人となり、今やNTM症の推定罹患率は結核の罹患率を上回っている。

結核と異なり人から人への感染はないとされるNTM症は、公衆衛生上は問題とならないものの、標準治療により多くが治癒を望める結核と異なり、内服治療のみでの完治は難しい。病勢コントロールに有効と考えられる治療はCAMを中心にEB、RFP、SM/KM等を加えた多剤併用化学療法を行うとともに、可能な例ではタイミングを逸することなく散布源となる空洞などの粗大病変を外科的に切除することであるが、なかにはこれらの治療を行うにもかかわらず気管支拡張や空洞形成など肺の構造破壊が進む症例もある。

このような構造破壊の進んだNTM症に慢性アスペルギルス症（CPA）を合併する例をしばしば経験するが、その予後は非合併NTM症例に比較し悪いとの報告が散見される。

慢性肺アスペルギルス症側から見ても、その基礎疾患として以前は陳旧性肺結核が多かったが、近年は肺気

腫、間質性肺炎などとともにNTM症例も多い。CPA/NTM症合併例の臨床的特徴を把握することは両疾患を管理するにあたり有用と考えられる。

CPA/NTM症合併例の問題点として、①CPA発症の診断：構造破壊を有する肺病変にはアスペルギルスがコロニゼーションしている可能性があり、喀痰培養やアスペルギルス抗体は陽性になりうるため、これらの所見のみで発症の診断とはならない。またCPAの空洞性病変とNTM症増悪に伴い出現した空洞性病変の鑑別はしばしば困難である。②NTM症治療中のAzole系抗真菌薬の併用：VRCZはRFP、RBTと併用した場合血中濃度は上昇せず併用禁忌である。ITCZはRFP、RBTとの併用注意となっており禁忌にはなっていないものの併用時ITCZの血中濃度も著しく低下するため、TDM（therapeutic drug monitoring）を行い、有効血中濃度にあることを確認できなければ併用すべきではない。その他CPA合併時のNTM症の活動性、血液検査・画像所見の変化、転帰など、これまでの報告と、当院の症例でのデータを比較検討し、CPA/NTM症合併例の臨床上の問題点をみていきたい。

シンポジウム4

免疫チェックポイント阻害剤使用中に発症する抗酸菌感染症

座長 磯部 威（島根大学医学部内科学講座呼吸器・臨床腫瘍学）
座長 大崎 能伸（旭川医科大学病院呼吸器センター）

近年の呼吸器疾患治療薬の開発は目覚ましいものがあり、重症気管支喘息、COPD、特発性肺線維症、LAMなど、よくみる疾患から希少疾患まで新たな治療効果が期待できるようになってきました。肺癌の内科的治療に対しても、従来の抗癌剤治療や分子標的薬治療に加えて、免疫チェックポイント阻害薬が導入されて、進行肺癌でも治癒するかもしれないという希望が生まれてきました。

免疫チェックポイント阻害薬の開発では、既存の治療との比較により有用性が検証されてきました。そのため、癌に対する治療薬という面では抗癌剤と言えなくもありませんが、いわゆる抗癌剤と誤解されているところもあります。免疫チェックポイント阻害薬は、ニボルマブに代表される抗PD-1抗体製剤、PD-1のリガンドの一つであるPD-L1に対する抗PD-L1抗体製剤、両者に対する抗PD-1/PD-L1抗体製剤が肺癌治療に導入されています。また、近々抗CTLA-4抗体製剤のイビリマブが肺癌治療に認可される予定です。細胞性免疫の機構から鑑みますと、PD-1/PD-L1系の阻害とCTLA-4の阻害は全く異なる機序により、癌に対する細胞性免疫を賦活します。

マウスモデルを用いた検討では、PD-1/PD-L1系は自

己免疫疾患の発生を抑止していることが示されています。事実、抗PD-1抗体製剤を用いた癌の治療では、自己免疫性糖尿病、甲状腺機能低下症、下垂体不全、神経筋疾患、皮膚炎など、様々な自己免疫に関連する有害事象が経験されています。PD-1/PD-L1系はCD4、CD8陽性リンパ球の働きを制御する機能だけではなく、自然免疫やプライミングの調節にも広く関与していることが示されています。このことから、PD-1/PD-L1系は過度な炎症を制御するという重要な働きを持っていると考えられています。

本シンポジウムでは、1題目に免疫チェックポイント阻害薬を用いた癌の治療時の結核の発症の可能性について、2題目に抗癌剤による癌治療時の予防的な抗結核薬の投与の必要性について、3題目に免疫チェックポイント阻害薬による癌治療時の感染症の診断についての3つの講演を組んで、免疫チェックポイント阻害薬の作用機序の理解を深め、免疫チェックポイント阻害薬を用いた癌の治療時での感染症の発症や、その重症化の可能性について検討を加えてみたいと思います。このシンポジウムにより、大きな期待を持って受け入れられている免疫チェックポイント阻害薬による癌治療が、より有効で安全な治療になるように願っています。

S4-1

免疫チェックポイント阻害薬治療による肺結核の発生と今後の課題

大崎 能伸¹⁾、佐々木 高明¹⁾、山本 泰司¹⁾、渡 智久²⁾
(旭川医科大学病院呼吸器センター¹⁾、旭川医科大学微生物学講座²⁾)

PD-1 は CD28 ファミリーに属する、細胞性免疫での補助因子である。T 細胞にアポトーシスを誘導する因子の研究の過程で、培養 T 細胞株 2B4.11 が強い TCR 刺激でアポトーシスする際に発現が増強する遺伝子として同定された。未刺激の 2B4.11 に強制発現させてもアポトーシスは誘導されなかったことから、単独では機能しないことが想定された。PD-1 は、T 細胞活性化における興奮性受容体の CD28 及び抑制性の補助受容体 CTLA-4 と 20-30% のアミノ酸相同性をもつ。PD-1 欠損マウスでは自己免疫疾患を発症し、原受容体刺激を負に制御する補助受容体であることが判明した。

PD-1 のリガンドには、PD-L1 と PD-L2 がある。PD-L1 は樹状細胞、リンパ球、マクロファージ、肥満細胞、抗原提示細胞を中心とした多くの免疫系細胞に発現がみられ、サイトカインの刺激で発現量が増加する。PD-L2 は樹状細胞、マクロファージ、肥満細胞に発現し、サイトカインの刺激で増加する。PD-L1 と PD-L2 は肺癌を始めとする癌での発現が検討され、リガンドが発現している癌では生存期間が短いことが示された。これらの成果より、癌が PD-1 を利用して、細胞性免疫から逃避していることが明らかになり、PD-1、PD-L1/PD-L2 系を阻害する癌の治療法が臨床に導入された。PD-1 は癌に対する細胞性免疫の抑制機構としての機能のみではなく、自己免疫疾患、感染症にも広く関連することが示さ

れている。CD8 陽性の細胞の殺細胞効果を抑制するのみではなく、自然免疫の調整、プライミングなどに関連することが示されている。感染症の重症化に関連することも示唆される。

免疫チェックポイント阻害薬を用いた患者での感染症の発生では、ICIs 治療 740 人中重症感染症は 54 人 (7.3%) に発生したという報告がある。自己免疫疾患関連副作用 (irAEs) でステロイド治療 (OR 7.71 95%CI 3.71-16.18 $p < .0001$) したものに有意に発生率が高い。インフリキシマブ (OR 4.74 95%CI 2.27-9.45 $p < .0001$) の使用患者で感染症の発生が多く、これはバリアの破綻で易感染になることが原因と考察されている。

PD-1 抗体の使用では、肝炎や慢性白血病などのウイルス感染症では T 細胞が疲弊することが報告されている。また、抗酸菌感染症のマウスモデルを用いた検討では、PD-1 が抗酸菌の肉芽組織への封じ込めに関連することが示されている。これらの結果により、免疫チェックポイント阻害剤を用いた抗癌治療時に、結核菌感染症が増悪することが懸念される。事実、日本と中国からニボルマブ治療中に発症した 2 例の結核症例が報告されている。

ここでは、免疫チェックポイント阻害薬による癌の治療時に懸念される、結核の発生について検討して報告したい。

S4-2

肺がん治療中における肺結核の問題点

滝口 裕一（千葉大学医学部附属病院腫瘍内科）

肺結核の既往が肺がん発症のリスクになるかどうかについては内外に多くの研究があり、これらのメタ解析では肺結核既往は肺がん発症の有意なリスク因子 (hazard ratio は 1.7 程度) とされている。しかし結核と診断されてからの期間毎に解析すると、期間が長くなるにつれて HR は低くなるとする報告もある。このことは診断バイアスの可能性を示唆する一方で、細胞性免疫能の低下などを介した相互関連も否定することはできない。そもそも担がん患者は免疫抑制状態にあり、そこに細胞障害性抗腫瘍薬、副腎皮質ステロイドなどが投与されればさらに免疫抑制は強くなり、それによる肺結核既感染巣の再燃は日常臨床においてしばしば問題になる。抗がん治療中は画像検査を定期的に行うが、終末期においては画像検査を控えることも理にかなった対応であり、このことにより肺結核再燃の診断が遅延することもあり得る。細胞障害性 T リンパ球表面の CTLA-4 や PD-1 を含む免疫チェックポイント分子の発現は腫瘍細胞に対する免疫寛容の機序の一つである。一方、結核菌感染は IFN- γ の誘導を介して PD-1 発現を亢進し、これによりやはり結核感染に対する免疫寛容が生じる。

日本では 2014 年に抗 PD-1 抗体が切除不能進行メラノーマに適応承認されて以来、進行非小細胞肺がんを含む多くの悪性疾患に保険適応され、抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-L1 抗体、およびこれらの併用療法が次々に承認されている。非小細胞肺がんでは進行期だけでなく、治療可能な局所進行がんに対しても化学放射線療法後の地固めとして有用性が示され保険適応になるなど、適応疾患はさらに拡大され、今後もこの傾向はしばらく続く予測される。一方で、免疫チェックポイント阻害薬の臨床試験において、帯状疱疹、口腔カンジダ症、尿路感染症、重症肺炎などが副作用として報告されている。この中には免疫関連副作用に対して投与された副腎皮質ステロイド、抗 TNF 抗体などによる免疫抑制療法による日和

見感染症も含まれている。しかし免疫抑制療法を行っていない患者での肺結核急性発症も複数例報告され、注目されている。免疫チェックポイント阻害薬による細胞性免疫の賦活化は抗原非特異的であるため、マラリア、HIV や HBV を含むウイルス性慢性感染症に対する治療としても期待がかけられている反面、PD-1 欠損マウスにおいては結核感染に対する過剰な免疫応答により生存期間が短くなることも示されている。免疫チェックポイント阻害薬によるニューモシステイス肺炎に対する免疫再構築症候群 (IRIS) が生じることが示されているので、肺結核においても IRIS による顕在化が生じている可能性もある。しかし、これとは別に免疫チェックポイント阻害薬による結核菌の増殖促進効果があるかどうか検証する必要もありそうである。腫瘍においても免疫チェックポイント阻害薬による hyperprogression という現象が知られており、正確な機序は不明ながら、PD-1 抑制による腫瘍関連マクロファージや抑制性 T リンパ球 (Treg) の脱抑制による機序を示唆する報告がある。これが事実であれば理論的には感染症においても同様の機序による増悪の可能性もあると思われる。

免疫チェックポイント阻害薬の臨床開発はこれまで結核の非蔓延国を中心に行われてきた。今後こうした治療薬がより広く使用されるようになると、さらに問題が大きくなることも予想される。今後は、細胞障害性抗腫瘍薬との併用も広く行われるようになる。当然、骨髄機能低下を含むより広範な副作用の危惧が高まるわけであるが、感染症に対する影響もこれまで以上に重視する必要がある。免疫チェックポイント阻害薬による感染症修飾の頻度を含めた臨床像を明らかにすると同時にその機序を解明し対処法を確立することが求められる。とりあえず現状においては、免疫チェックポイント阻害薬による治療開始前、治療中の肺結核など感染症モニタリングに心がけることが重要であろう。

S4-3

ICI 治療の現状と免疫関連有害事象としての感染症診療

磯部 威（島根大学医学部内科学講座呼吸器・臨床腫瘍学）

免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor：以下 ICI）が非小細胞肺癌の治療薬として日本で 2015 年に承認されて 3 年が経過した。非小細胞肺癌に対しては現在 4 種類の ICI が使用可能となり、悪性胸膜中皮腫についても適応が拡大された。進行非小細胞肺癌の 2 次治療として承認された ICI は、1 次治療へと適応が拡大され、さらには局所進行肺癌に対する放射線化学療法後の維持療法として使用することが可能となった。また、呼吸器領域のみならず、胃癌、頭頸部癌など多くの癌腫への適応が拡大されつつあり、本薬剤が使用される患者数が今後増加することが予測される。

ICI の作用機序から考察すると、PD-1（Programmed death-1）、PD-L1（Programmed death-ligand 1）阻害薬、CTLA-4（Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4）阻害薬のいずれも、免疫担当細胞の癌細胞に対する攻撃回避を解除することが主たる作用であるため、好中球減少や免疫

抑制による日和見感染は来しにくいと考えられる。しかしながら、ICI による特有の有害事象（免疫関連有害事象：immune-related adverse event 以下 irAE）に対しては薬剤の中止とともに副腎皮質ステロイドや TNF（Tumor Necrosis Factor, ）- α 阻害薬の投与が必要となり、日和見感染症のリスクが増大する可能性がある。一方で、ICI 治療の有害事象としての感染症の特徴やその発生率に関してはあきらかではない。

また、現時点では ICI 投与予定患者に対して、事前に IGRA のスクリーニングや、潜在性結核の可能性が高い患者に対して、治療開始前よりイソニアジド（INH）内服等が日常診療において一般的には行われていない。

本シンポジウムでは、まず ICI 治療の現状について概説し、さらに治療後に生じる感染症の報告状況についてレビューし、新たに迎えるがん免疫療法と呼吸器感染症診療について考察する。

シンポジウム5

途上国における結核対策

座長 森野 英里子（国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院）
座長 太田 正樹（公益財団法人結核予防会結核研究所）

2017年の結核統計によれば、本邦の結核患者数は16,789人、結核罹患率は人口10万人あたり13.3となり、結核低蔓延国化の目標である結核罹患率10.0はもう目前となっている。一方、外国出生者の結核患者数は増加の一途をたどっており、2017年には全結核患者に占める外国出生者が1530人と、その割合が全結核患者数の9.1%まで増加した。特に、20-24歳、25-29歳の若年層では、それぞれ外国出生者の占める割合が69%、57%と半数を超えるまでに増加しており、今後も来日外国人の増加に伴い増加し続けることが予想される。これらの外国出生者の出身国内訳を見ると、フィリピン（318人、24%）、中国（272人、20%）、ベトナム（212人、16%）、ネパール（135人、10%）、インドネシア（80人、6.0%）、ミャンマー（58人、4.3%）の6カ国が全外国出生結核患者の約8割を占めている。

このような近年の日本の結核の疫学状況の変化を鑑みると、途上国における結核の疫学と結核対策について理解することは、今後の日本の結核対策、特に治療、そして予防・患者発見戦略を構築する上で重要と考えられる。

日本で診断される結核患者の多い上記の国々の患者報告率は中国（55.7）を除き、いずれも人口10万人あたり100を超えており、1970年以前の日本とほぼ同等の、高い結核罹患率である。ここ10年ほど途上国における結核対策は大きく変容し、今では本邦における結核対策を先んじて途上国で様々なツールが普及してきている。たとえば、GeneXpert MTB/RIF（以下 Xpert）である。以前は多くの途上国では喀痰塗抹検査（顕微鏡検査）のみしか実施できていなかったが、2010年に世界保健機関（WHO）が Xpert の使用を推奨して以来、各国で導入が進み、現在では多くの国で、都市部の一次病院レベルで検査可能となってきた。これにより途上国における結核患者発見方法は劇的に改善した。加えて、リファンピシン（RFP）耐性の有無が結核の診断と同時に判明することから、中国東北部や旧ソ連圏のようにリファンピシンの初回耐性率が高い国々において、早期に

リファンピシン耐性患者を発見し、より適切な治療を行うことができるようになった。また、世界基金（Global Fund）や主要先進国からの資金援助により、抗結核薬や主な検査機材（喀痰容器、スライド、試薬、Xpert）へのアクセスが改善し、多くの途上国で WHO の推奨する多剤耐性結核治療が行えるようになってきている。

一方、途上国ならではの事情や課題も依然としてある。たとえば、胸部 X 線検査は多くの途上国で実施されているが、その読影の質にはかなりばらつきがあり、結核診断をつけるプロセスにおいての課題である。また治療に関しても、公的医療機関では標準的な結核治療（HRZE4 剤による 6 ヶ月療法）が普及しているが、地域には独自の非標準的治療を行う者も多く、治療成績の評価も不十分である。また、結核対策の極めて重要な患者発見戦略である接触者検診もほとんど行われていない、などである。

本シンポジウムでは、途上国の結核対策、外国出生結核患者の診療に貢献されてきた大角晃弘先生（公益財団法人結核予防会結核研究所）、宮野真輔先生（国立国際医療研究センター 国際医療協力局 運営企画部 保健医療開発課）、高崎仁先生（国立国際医療研究センター病院 呼吸器内科）の3名のシンポジストをお招きする。大角先生には、フィリピンでの結核対策の経験を交えて、途上国における結核対策の状況についてお話しいただく予定である。宮野先生には、JICA や WHO の専門家としてザンビアおよびパプアニューギニアにおける結核対策の経験をもとに、日本と対比を交えて現地の結核対策についてご紹介いただく予定である。高崎先生には、日本における外国出生結核患者の診療を通して、日本からみた諸外国の結核対策や臨床上の課題、治療・患者支援のあり方についてお話しいただければと考えている。

本シンポジウムにより、途上国における昨今の結核の疫学、結核対策への理解が深まり、ボーダーレス化の進む現代において私たちが行っていくべき結核対策について考える機会となれば幸いである。

S5-1

日本と途上国をつなぐ結核対策

宮野 真輔、野崎 威功真
(国立研究開発法人国立国際医療研究センター国際医療協力局)

アフリカやアジアの途上国と言われてきた国々においても経済発展は目覚ましく、それとともに彼らの結核対策も古典的な方法から新しい技術を活用した新しい対策に大きく変化しつつあり、我が国の結核対策と変わらないまたは進んでいる場合も出てきている。またそれらの国々と我が国の間の人々の移動も観光や労働を通し

て年々増加しており、彼らの結核対策も広い意味では我々の結核対策とも言える。本発表では我々が支援している途上国（ザンビア、パプアニューギニアなど）における結核プログラムの現状や課題を理解し、どのような取り組みが行われているかを紹介する。

S5-2

日本から見た途上国の結核とその対策（外国出生者の結核）

高崎 仁、森野 英里子、杉山 温人
（国立国際医療研究センター病院）

【背景】

結核高蔓延国から急速に脱して久しい日本では、結核既感染者のほとんどが高齢者であり、その発病者数は緩徐だが着実に減少している。一方で、外国生まれ結核患者数は、近年急速に増加しており、2017年の新登録結核患者に占めるその割合は9.1%に達した。うち半数は来日後5年以内の発病で、圧倒的に若年層に多く、20歳台の新登録結核患者に占める外国出生者の割合は62.9%に及んだ。外国から持ち込まれる結核菌の特徴として最も重要なのは、多剤耐性率が高いこと、その伝播力が決して低くないことである。日本で登録された多剤耐性結核患者に占める外国出生者の数および割合は、近年明らかに増加傾向にある。在留外国人の増加、とりわけ高蔓延国からの入国者の増加に伴い、輸入結核・輸入多剤耐性結核への対策は、日本の結核対策の将来を考えると、ますます重要な課題となった。

結核対策の基本は、結核患者および潜在性結核感染症患者に対する患者中心のDOTSを前提とした確実な治療、病原体サーベイランスや研究開発の推進、健診や結核医療体制の確保などに集約されるが、在留外国人を対象としたこれらの対策は、まだ十分とはいえない。

【目的】 当院で診療を行った外国生まれ結核患者についての調査を行い、問題点を抽出する。

【方法】 2010年1月から2015年12月までに当院（単施設）で診断・治療を行った外国出生の活動性結核患者217名の後方視的検討を行った。調査項目は、年齢、出身国、入国後の期間、病型、薬剤感受性、職業、発見の動機、治療成績（調査中）など。中断例に対しては、アドヒアランスを低下させるリスク因子についての検討。

【結果】

年齢の中央値は27（18-91）歳（29歳以下が130名）、男性132名（60.8%）で、出身国の内訳は、中国48名、ネパール35名、フィリピン25名、ベトナム23名、ミャンマー21名、韓国17名、タイ10名、インド8名その他であり、東アジア・東南アジアおよびネパール出身者がほとんどであった。

薬剤感受性が判明した200例（感受性判明率92.1%）のうち、全感受性が172名（86.0%）、INH耐性

が16例（8.0%）、RFP耐性が5例（2.5%）、EB耐性が6例（3.0%）、SM耐性が21例（10.5%）、LVFX耐性が2例（2%）、多剤耐性が4例（2%）であった。

入国後から結核診断に至る期間は、6カ月未満が53名（うち47名が29歳以下）、6カ月以上2年未満が55名（うち39名が29歳以下）、2年以上5年未満が43名（うち23名が29歳以下）、5年以上が56名（うち11名が29歳以下）であった。職業は、学生93名、労働者86名、主婦22名その他であった。学生93名中64名が日本語学校留学生であった。日本語学校生のうち34名（53.1%）が入国6カ月未満で診断されていた。日本語学校留学生の年齢は 23 ± 3.5 歳であった。日本語学校における接触者発病の集団感染事例もあった。

【考察】

当院で診療を行った外国生まれ結核のうち、29歳以下の若年者が全体の60%を占め、うち40%が入国後6カ月未満、71.6%が入国後2年未満に結核と診断されていた。20歳前後で来日する外国人の多くは、母国で地元の学校を卒業し、就業を契機に社会的交流が大幅に拡大し、初感染を受ける機会が急速に増大するものと考えられる。すなわち、感染後間もない時期と入国時期が重なるため、入国後間もなく発病するリスクが高い集団と捉える必要がある。途上国出身の外国人に長期滞在の機会を提供する日本語学校留学制度や外国人技能実習制度の枠内で来日する若年外国人は、発病リスクの高い集団であると認識すべきである。入国前健診に加えて、彼らを対象に健診・教育を実践することにより、日本で発病する外国人結核患者および感染後間もない潜在性結核感染症の早期発見が、日本の都市、若年層における結核蔓延防止に寄与できる可能性がある。現在、保健所が中心となって日本語学校健診（問診とX線撮影）が行われているが、より入学時に焦点を絞ったX線健診（発病の診断）、特に若年者を対象としたIGRAを用いた潜在性結核感染症の診断と積極的な治療導入の有用性などが検討されるべきである。日本国内に居住する未感染者（特に若年層）の低い既感染率を維持するためにも、さらに積極的な輸入結核症対策が重要である。

S5-3

途上国における結核対策について

大角 晃弘（（公財）結核予防会結核研究所）

[はじめに]

世界保健機構（WHO）による推定では、2017年に世界で約1000万人が結核を発病し（人口10万対133）、約160万人が結核により死亡しており、結核は単一病原体を原因とする死因としては、HIV感染症を抜いて世界最大の疾患である。世界で発生している結核患者のうち、約3分の2は、インド・中国・インドネシア・フィリピン・パキスタン・ナイジェリア・バングラデシュ・南アフリカ共和国の8カ国で占められており、アジア・アフリカの新興工業国と途上国における結核患者の発生をいかにコントロールするかが、世界における結核患者抑制の鍵である（Global TB Report 2018, WHO）。

[WHOを中心とする途上国における結核対策骨子—End TB Strategy]

WHOは、2015年に採択された「持続可能な開発のための2030アジェンダ」のゴール3に呼応して“End TB Strategy”を発表し、現在この戦略に基づいた活動を推進している（The End TB Strategy, WHO, 2015）。この戦略の特徴の一つは、結核罹患率と死亡率の大幅な削減を目標としていることに追加して、「結核医療費にさいなまれる世帯を作り出さない」という、結核患者の経済的側面を保護することを目標の一つとして掲げていることである。“End TB Strategy”を支える3本柱の一つは、「統合された患者中心の結核治療と予防」とされており、早期診断のための喀痰結核菌遺伝子検査の普及、薬剤耐性結核患者に対応するための抗結核薬剤感受性試験の普及、結核発病危険集団としての結核患者の接触者とHIV感染患者とに対する潜在性結核感染治療の普及を目指したものである。2つ目の柱は、「骨太の政策と支援システム」で、政治・行政の強い関与、結核対策への公的・私的医療施設の積極的関与、ユニバーサル・ヘルス・カバレッジ（UHC）の普及・促進、結核サーベイランス強化等を含めている。最後の柱は、「研究と技術革新の強化」で、新しい結核の診断技術、新薬、ワクチン等の開発促進とオペレーショナル研究の推進である。現在、途上国における結核対策は、この戦略の枠組みで推

進されている。

[フィリピンにおける結核対策概要]

人口約1億人で、わが国と同様な島国であるフィリピンは、国民一人当たりのGDPが約3000米ドルで、近年高い経済成長率を維持している。一方、2017年の同国における推定年間結核罹患患者数は約58万人（人口10万対554人）で、年間結核患者届出数は約32万人（人口10万対317人）と報告されており、結核高負担国の中でも結核の負担が大きい国の一つである。また、2012年に実施された全国抗結核薬剤感受性調査では、初回治療結核患者における多剤耐性結核割合は、約2%と報告されている（Second National Drug Resistance Survey on Tuberculosis in the Philippines, Technical Report, Department of Health, 2014）。

同国では、1990年代から2000年代にかけて、当時WHOが推進していたDOTS（直接服薬確認・短期化学療法）の普及を行い、プライマリ・ヘルス・ケア（Primary Health Care）レベルとしての保健所（Health Center）での、標準的な結核診断・治療サービス提供体制が確立した。また、結核対策に協力する医師の協議会であるPhil-CAT（Philippine Coalition Against Tuberculosis）と保健省との協力を進め、私的医療機関における標準的結核診断と治療の普及を図ってきた。近年では、上記“End TB Strategy”に沿った結核対策強化を目指して、喀痰結核菌遺伝子検査の普及、薬剤耐性結核患者の診断と治療促進、結核発病のハイリスク集団に焦点を当てた結核健診の推進、接触者健診と潜在性結核感染治療の普及、HIV感染対策との連携強化等を総合的に進めている。

[まとめ]

わが国は、今後も主にアジアからの外国生まれ結核患者の数が増加することが推察され、アジア諸国における結核患者発生と対策の状況について情報を入手しつつ、各結核患者の必要に応じた結核ケアを提供する必要がある。

シンポジウム6

増加する外国生まれ結核患者への対応

座長 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）
座長 藤山 理世（神戸市保健所）

わが国の結核登録患者情報システムによると、2017年における新届出結核患者数は16,789人（人口10万対13.3）で、16,063人（95.6%）において出生国情報が入力されている（（公財）結核予防会、結核の統計2018）。その内、外国生まれ結核患者の割合は9.5%（1,530人）で、近年増加傾向にある。外国生まれ結核患者の割合は年齢階層毎に大きく異なっており、15歳から19歳では56.3%、20歳から29歳では64%に達している（TB in Japan 2018, RIT/JATA, 2018）。しかも、これら若年層での外国生まれ結核患者の割合は、近年急激に増加する傾向を示している。2017年の外国生まれ結核患者の出生国別割合で大きかったのは、フィリピン（21.0%）、中国（16.9%）、ベトナム（16.8%）、ネパール（10.7%）で、ベトナム生まれ結核患者とネパール生まれ結核患者の増加傾向が目立っている。近年、入国時から結核と診断されるまでの期間は短くなる傾向にあり、2017年に届け出された入国年が判明している外国生まれ結核患者中では、半分以上の結核患者が入国2年以内に結核と診断されていた。また、2017年に届け出された多剤耐性結核患者数は、全体で55人であるが、半数近くの26人が外国生まれ結核患者であった。isoniazid単剤耐性結核患者では、81.9%を外国生まれ結核患者が占めており、外国生まれ結核患者では、抗結核薬剤耐性結核を考慮しつつ対応する必要がある。一方、2015年に届け出された外国生まれ結核患者は1,421人で、その内170人（12.0%）が治療終了理由で「転出」とされており、日本生まれ結核患者における転出率2.7%よりも高い傾向を示している（河津他、結核2018；93（9）：495-501.）。

結核低蔓延状況を目の前にしたわが国では、日本生まれ結核患者数の減少傾向に対して、今後も、外国生まれ結核患者の数・全体に占める割合がともに増加傾向を示すことが推定される。上記に示したアジア近隣諸国出身の人々が日本に入国した後、比較的早期に結核を発病している状況を考えると、外国生まれ結核患者の必要に応じた適切な支援体制をいかに構築するかが喫緊の課題である。

本シンポジウム6「増加する外国生まれ結核患者への対応」では、まず、神戸市を含む兵庫県を診療地域とする神戸市立西神戸医療センターにおいて、外国生まれ結核患者の診療に携わっておられる多田公英先生に、医療提供の立場からの外国生まれ結核患者への対応の現状、課題、今後の展望について提示していただく。次に、管内に留学生を多く受け入れている2つの大学を有する大分県東部保健所の立場から、2013年以降留学生結核患者に関連する機関の連携強化により、大学留学中に結核を発病した学生の必要に応じた支援を提供する取り組みについて、工藤佳代子先生に情報提供していただく。結核患者に必要な情報を、本人が理解できるように提供することは、患者支援の第一歩であり、日本語理解が不十分な外国生まれ結核患者に、患者への支援やそれに関連する情報を伝えるためには、医療通訳者の役割が大変重要である。大阪市とその近隣地方自治体から委託を受けて、保健所の保健師が外国生まれ結核患者に必要な支援を行う際の通訳を実施しているNPO法人CHARMの青木理恵子先生により、医療通訳者の視点から、技能実習生や留学生として日本に滞在している間に結核を発病した患者への支援について、その課題と展望を提示していただく。最後に、入国前の活動性肺結核の早期発見と確実な治療をめざして、外国生まれ結核患者割合が高い国々が導入している、査証申請時における入国前結核健診の海外における実施状況、課題、展望等について、結核予防会結核研究所の河津里沙先生から情報提供していただく。

本シンポジウムにおいて、医療・公衆衛生・医療通訳の各視点から、わが国における外国生まれ結核患者に関する様々な課題と展望を提示して頂き、海外における活動性肺結核の早期発見と確実な治療の提供の機会としての入国前結核健診の実施状況も考慮して、今後のわが国としての外国生まれ結核患者支援のあり方について、参加者の皆様と共に考える機会となることを希望している。

S6-1

外国生まれ結核患者への対応—医療提供の立場から

多田 公英（神戸市立西神戸医療センター呼吸器内科）

【はじめに】兵庫県の2017年の結核罹患率15.9（全国のワースト4位）、神戸市の2017年の結核罹患率19.7（政令指定都市のワースト3位）、といずれも国内では未だ結核罹患率の高い地域である。総務省の2018年1月1日の人口動態調査では、外国人人口は兵庫県104,056人、その内神戸市46,880人を数え、外国人人口の多い地域も存在し、日本語学校も兵庫県内に30校前後存在している。入院の必要な外国生まれの結核患者を受け入れる立場から症例をもとに検討を行った。

【目的】神戸市を含む兵庫県内が診療域である当院における外国生まれ結核患者の臨床像を検討し、現状と今後の課題について検討した。

【対象】平成27年4月から平成30年3月までの3年間に当院結核病棟に入院した外国生まれの結核患者21例（男性11例女性10例）を後方視的に検討した。同時期の結核病棟入院患者490例の4.3%であった。

【結果】1) 結核の種類 全例肺結核あり。粟粒結核・結核性髄膜炎合併1例、頸部縦隔リンパ節結核合併1例。2) 年齢 18～83歳、平均36歳、20歳代が11例(52%)、29歳以下が12例(57%)と半数以上が若年層。3) 生まれた国 ベトナム10例(48%)、フィリピン4例(19%)、中国4例(19%)、インドネシア2例(9%)、モンゴル1例(5%)。ベトナム生まれが増加している。4) 日本語の能力 ほとんどできない5例、簡単な日本語まで8例、日常生活可能7例、日本人と同等1例。6割が直接の日本語での疎通に支障あり。5) 職業・身分 日本語学校学生8例(38%)、技能実習生3例(14%)、日本で就労やパート勤務8例(38%)。6) 来日から入院までの期間 1年以内11例(52%)その内3か月以内5例(24%)と来日早期の発症が多い。7) 発見動機 有症状受診13例(62%)、健診発見8例(38%)。日本語学校学生では発症8例中4例が入学時健診発見であった。8) 居住地 神戸市内16例(76%)、神戸市以外の兵庫県内5例

(24%)。神戸市内では外国人居住比率の高い中央区5例、兵庫区6例、長田区4例が多い。9) 合併症 なし16例(76%)、あり5例（肝炎3例、DM1例、血管炎1例）。10) 結核の既往 治療歴あり1例、陳旧影の指摘あり2例。11) 結核病型 II型空洞あり12例(57%)、III型9例(43%)。12) 治療 HREZ19例、HRE1例、HRES1例 治療できた全例で排菌停止。13) 結核菌薬剤感受性 検出19例でINH耐性3例(16%)、SM耐性2例(11%)、多剤耐性例は今回認めず。14) 転機 軽快退院18例(85%) 転院2例(10%) 離院1例(5%)。平均在院日数49日。2か月以内の退院15例(71%)、3か月以内の退院19例(91%)。15) 退院後治療先 国内18例（病院14例、診療所4例）、帰国2例、出国1例。

【考察】入院診療上問題になる点を列挙する。

1. 言語と意思疎通 スマホ翻訳アプリや音声翻訳器を利用して簡単な疎通は可能であるが、医療内容の説明と理解には困難を感じる。医療通訳者や遠隔医療通訳を利用する方法はあり、神戸市では保健師の活用は増えているが、費用の負担から当院では十分活用できていない。2. 生活習慣の不適應 病院食がすすまず、食欲不振になる例や、宗教上の制限で食事が不十分になる例もある。各国にあわせて対応できる医療機関は限定され、結核病棟のみならず国際的な対応のできる医療体制が望まれる。3. 隔離病棟に伴う不自由 通信手段や購買やATMの利用など自由にできず、長期入院で不安や悲嘆を伴い無断外出する例もある。4. 医療費・生活費 入院費用は公費で対応できるが、外来通院で医療費負担が生じる。特に多剤耐性結核では医療費の負担が大きい。また入院中は収入がなくなり困窮に至る例や、退院時に帰国を強制され来日時の借金を負う例もある。【まとめ】外国生まれの結核患者に対応するためには、人材、設備、体制など様々な課題があり、地域の実状にもあわせていく必要がある。

S6-2

留学生結核患者支援システムについて

工藤 佳代子、内田 勝彦、力徳 広子、山本 八重美、佐藤 愛奈
(大分県東部保健所)

1. はじめに

管内の結核罹患率は、例年全国、県平均より高い状況で推移しており、また、国内でも在留外国人の多い地域である。加えて、留学生を受け入れている大学が2校あり、80カ国以上から留学生が来日し、毎年結核患者が発生している。平成23年の結核新登録患者の年齢構成比率を全国と比較すると、全国平均の2倍以上となっており、15～29歳の患者の約9割が留学生であった。アジアなど結核高蔓延国からの留学生が多く、入国直後だけでなく数年後に発病しているケースも少なくない。留学生結核患者は、突然の入院に伴う学業中断の不安から、無断離院や経過観察中に連絡が取れなくなる等のケースが見られ、集団感染リスクが懸念された。そこで、留学生結核患者の適切な治療等の支援の充実を図るため、平成25年度から関係機関(結核拠点病院、大学、保健所)と連携した支援システム構築に取り組んだので報告する。

2. 内容

実務者会議、管理者会議を推進母体として支援システムの構築に取り組んだもの。

3. 結果および考察

(1) 課題の明確化

文化や言語の違いが顕著な留学生の結核治療を支援するためには、大学、拠点病院等関係機関の共通理解が重要であり、まず、管理者会議において留学生を取り巻く結核治療の現状を提示し、支援システムの必要性について理解を得た。翌年以降は、実務者会議が中心となり、事例の振り返りから課題を抽出し、関係機関の役割を明確にした。

(2) 結核対策フロー図の作成

発病から各治療ステージに応じた関係機関の役割等を「見える化」するためフロー図を作成した。フロー図には担当者の連絡先を明記し、いつ・だれが・どのタイミングで対応するかを明確にした。フロー図は支援をする中で加筆修正され、さらに支援に繋がった。当初は、治療期間中の支援が中心であったが、治療終了後の精密検査受診の徹底が難しく、連絡が取れなくなるケースに対応するため、経過観察期間中の支援をフロー図に加え

るなどの充実を図った。また、大学独自のネットによる連絡を活用する等工夫したことで、連絡が取れなくなるケースや無断離院、保健所や学校が未把握のまま帰国するケースが減少した。

(3) 拠点病院との連携

留学生支援の際に、事例検討資料を共通の患者管理台帳として活用することで、拠点病院からの未受診時・退院時等の連絡がしやすくなり、迅速な対応が可能となった。病院からのタイムリーな情報発信が支援の大きな鍵となっている。

(4) 大学との連携

①健康管理担当者には、患者発生時の初回面接を始め、治療中の服薬確認の際には、必ず同席を依頼した。留学生は、身近に治療中の支援者がおらず、孤独な状況での治療継続に不安を抱える者も少なくない。健康管理担当者は、通訳として確実に疾患や治療・経過観察等の説明を留学生に伝えることができるだけでなく、いつでも相談できる専門職として、留学生の安心感に繋がる存在となった。また、治療中の体調変化や副作用出現時の急な受診にも、まず大学側に相談することでタイムリーに医療機関に繋ぐことができた。

②突然の入院は、生活費等捻出のためのアルバイトができないことや、単位履修や奨学金受給の要件に支障を来す場合もあり、精神的な不安定から無断離院に繋がったケースもみられた。留学生が安心して加療するためには、学業への配慮が不可欠であることから、留学生担当者を実務者会議メンバーとした。留学生担当者が、入院に伴う学校の対応について留学生に十分説明し、安心して加療できるよう調整の役割を担ったことにより、無断離院や学業中断への不安の訴えがなくなった。

4. おわりに

管内B市は、人口に対する留学生居住者比率が全国上位の市(・区)である。母国との往来、旅行等海外との交流頻度が高い地域であり、当保健所は感染症発生に常に備えている。今回の取組みにより、大学関係者との連携が強化され、感染症発生時の迅速な対応に繋がっている。今後も、地域の特性を踏まえ、関係機関と連携し、結核を始め感染症対策の充実強化に努めたい。

S6-3

外国生まれの結核患者の背景と通訳の効果-医療通訳の立場から

青木 理恵子（特定非営利活動法人CHARM）

近年日本に暮す外国人の結核患者が増加している。NPO 法人 CHARM（以下 CHARM）は、大阪市の他 5 つの地方自治体から委託をうけて保健師がこれからの治療計画の説明、DOTS 指導、接触者健診などを行う際に通訳の派遣を行っている。依頼のある通訳言語の主なもの、中国語、ベトナム語、タガログ語である。中でもベトナム語の派遣が著しい。

外国人結核患者の特徴は年齢が若いことであり、祖国で日常的に結核患者と接し感染していたものが日本に来て生活環境の変化、過労や栄養状態の悪化などから発症したと考えられる。

外国人結核患者の多くは、就労を目的に来日した人達である。技能実習生として来日している人々は規定により医療保険に加入しているが、就労現場における管理が厳しく又休みを自由にとることができず受診をあきらめてしまうことが多い。又技能実習生の就労現場は、漁業関連、農業、食品加工や縫製などが多いことから公共交通機関を利用できない場所にあることも通院を阻む要因である。体調不良を覚えても市販薬や国から送ってもらった薬で対処しており、結核の場合でも悪化してから医療機関につながることが多い。又技能実習生は、出国前に渡航費用等を業者に借金をして来日しているため、問題を起こして国に帰らされることになれば借金だけが残ることになるため上司に目を付けられないようにしている。

技能実習生はれっきとした労働者なので、重症化して入院が必要となった際には傷病手当などの社会保障を受けることができるが、入院治療の後に職場復帰させるかどうかは雇用者が決めるため労働者は、会社に迷惑をかけることに極度に神経質になっている。そのため職場の接触者健診の実施に抵抗する人もいる。本人の心配を十分に受けとめ、検査への協力をていねいに説明をする必要がある。法律で決まっているから実施する必要がある

というような一方的な決定を押し付けることは避けたい。

一方留学生は、資格外就労の許可を入管に認めてもらうことで週 28 時間以内の就労が可能である。日本語学校、大学での授業の出席とアルバイトを両立させるために睡眠を削っている人達が多い。アルバイトの収入は生活費と学費の支払いに充てられる。

このような背景をもった外国人に結核の治療や生活指導をして行く際、次のことに配慮する必要がある。

1. 病状、治療計画など本人以外にも聞いておいて欲しい場合に家族の代わりに会社からの同行者に説明することは控える必要がある。本人の病状や今後の見通しが直接会社に報告されることにより解雇や契約途中の帰国などの措置が本人の意志と関係なく決められる可能性がある。医療通訳を導入して本人が理解し、誰に情報を伝えたいかの選択も本人ができることを保障する必要がある。

2. 外国人は職場で常に力関係の弱い立場に居るため権力を持っている人に対して逆らわない、失礼にしない、ことを身につけている。これは何を言っても「はい」という答えに表れている。「はい」と言う答えは理解しているということの現れではない場合もあることを注意する必要がある。

3. 結核の治療を完了するまで日本に滞在することが望ましいが、在留資格や雇用主の事情で日本に滞在できない場合も多い。結核予防会を通して国を越えた治療継続連携が必要である。

結論：外国人に関わる際には医療面だけではなく背景事情にも配慮する必要がある。本人がどう感じるのか、どうしたいのかを聞く姿勢が必要である。

外国人患者のプライバシーを保護し正確な理解促進のためには、医療通訳の活用が有効である。

S6-4

欧米諸国における入国前結核健診の現状と課題

河津 里沙（公益財団法人結核予防会結核研究所）

【はじめに】

入国時結核健診は具体的には査証申請の一環として入国前、すなわち外国出生者の母国の医療機関で実施される場合、入国時に空港や港で実施される場合と入国後に実施される場合があり、新登録結核患者における外国出生者の割合が大きい欧米諸国や外国人労働者や難民・難民申請者の受け入れが多い国で導入が進んでいる。入国前結核健診の主たる目的は入国者における活動性肺結核を早期に発見し、入国前に治療を義務付けることで入国後の発病と二次感染の拡大を防ぐことにある。

【諸外国における実施例】

諸外国における実施例を紹介する。英国ではビザの種類に関わらず、6か月以上滞在予定で尚且つ結核高蔓延国出生者を対象に入国前結核健診を義務付けている。米国では短期滞在者は対象としておらず、全ての永住ビザ申請者を対象、豪州では全ての永住ビザ申請者及び滞在期間が6か月以上で尚且つ結核高蔓延国出生者等の一部の短期滞在ビザ申請者を対象に入国前結核健診を実施している。アジアでも中国、韓国、シンガポール、マレーシアなどが外国出生者に対して入国前、もしくは入国後に結核健診を実施している。健診アルゴリズムとしては胸部レントゲンにおいて肺結核を疑う所見が認められた場合に喀痰及び培養検査にて確定診断を行うといった流れが一般的である。小児や妊婦に関しては国によって取り扱いが異なり、小児に対してツベルクリン反応検査若しくはインターフェロン γ 遊離試験(IGRA)による潜在性結核感染症のスクリーニングを実施している国もある。

【入国前結核健診の有用性とその評価】

入国前結核健診の有用性に関しては既に多くの報告がされている。最新ののものによると長期滞在者を対象とした入国前結核健診の発見率は豪州で受診者10万人対80、英国で158.1、米国で229.8 (Douglas et al. 2017) と幅が広い。特筆すべき点は、英国、米国、カナダ、豪州、ニュージーランドといった国では出生国別、年齢別等で発見率を算出し、入国前結核健診のモニタリングと評価を可能とするシステムが構築されていることである。政治的、経済的、社会的変動によって人口移動は顕著に変化する。入国前結核健診のモニタリングと評価は、健診の有用性に対するエビデンスの構築のみならず、人口移動の変動に適時に対応するためにも不可欠である。

【世界結核戦略への貢献】

前述したとおり入国前結核健診を実施する国にとって、その主たる目的は感染性のある結核患者を入国前に発見することで自国での感染を防ぐことである。しかし今、入国前結核健診は一国の「水際作戦」を超えた、国際的な結核対策の一部を担う政策として注目を浴びている。入国前結核健診は対象となる国での積極的な患者発見に貢献し、さらに入国前結核健診を実施する医療施設への技術支援や健診を行う医師への研修などを通して保健医療体制の強化にも貢献し得る。2018年2月には日本政府もビザ発給手続きの運用を一部変更することとし、東南アジアなどからの90日を超える長期滞在者に対し、ビザ申請時に指定の医療機関での胸部レントゲン検査の受診と、「非罹患(りかん)証明書」を求める方針を決めた。本邦における入国前結核健診も「世界結核戦略」の一部として位置づけ、そのような認識のもとに進めていくべきであろう。

シンポジウム7

結核菌ゲノム研究の進歩 ―基礎と応用―

座長 瀬戸 順次（山形県衛生研究所）

座長 慶長 直人（公益財団法人結核予防会結核研究所）

結核菌ゲノム研究は、約 440 万塩基対の結核菌ゲノムを対象として取得した精緻な塩基配列情報を解析することで、基礎・臨床・疫学など結核に関係する全ての方面に正確かつ新しい知見をもたらす研究領域と要約される。技術革新が進む中で、一世代前までは技術的・金銭的に高嶺の花であった次世代シーケンサー(NGS)による菌株解析が身近な存在に近づきつつあり、中長期的には、結核関係者が結核菌ゲノム研究のことを知らないでは済まされない時代に突入していくと想定される。本シンポジウムでは、臨床・疫学に携わる結核関係者を主な対象として、一見難しそうなこの研究領域の現状と将来展望をわかりやすく説明することを目的とする。

和田氏には、NGS を用いた菌株解析技術の基礎を説明いただくとともに、諸外国の状況と比較した我が国の結核菌ゲノム研究の現状と問題点、およびその先の将来展望を示していただく。御手洗氏には、日本を含むアジア地域での結核菌ゲノムデータベース構築の取り組み、取得したゲノム情報を簡便に解析することが可能なプラットフォームを紹介いただきながら、結核菌ゲノム研究を用いた結核マネジメントの将来構想をお示しいた

だく。後半の2題は、前半の俯瞰的視点を踏襲しながら、より具体的な結核菌ゲノム解析の利用価値についての発表を地方衛生研究所の2人をお願いした。岩本氏には、都市部において長年実践してきた結核分子疫学に、新たに結核菌ゲノム解析を付加することで見えてきた成果、具体的には薬剤耐性結核菌サーベイランスへの寄与と最近の結核感染伝播の見える化についてご発表いただき、併せて都市部における結核菌ゲノム解析活用の道筋を紹介いただく。瀬戸氏には、非都市部における現状の結核分子疫学が抱える限界を打破するための技術としての結核菌ゲノム解析の価値について、事例を交えながら説明いただくとともに、公衆衛生の現場において結核菌ゲノム解析を付加した結核対策を進展していくための構想をご披露いただく。

既存の枠を超えようとするとき、批判的な意見が出るのは当然のことと思われる。そのため、本シンポジウムでは、結核菌ゲノム研究に関するフロアからの疑義・反論を歓迎したい。様々な意見を総合して、我が国が目指すべき結核菌ゲノム研究の将来に向けた光明がわずかでもみえれば本望である。

S7-1

ゲノム科学の進展がもたらす結核対策への恩恵とわが国の状況

和田 崇之（長崎大学熱帯医学研究所）

近年、生物の遺伝情報が刻まれた DNA 配列を解読するシーケンシング技術は、1 反応あたり数 100 bp の配列を解読できるサンガー法から爆発的な進化を遂げた。高精度かつ大量の配列データは、正確性が求められる医学的应用と相性がよく、がんゲノム医療、すなわちがん細胞の遺伝子変異検出に基づくテーラーメード医療は、今や現場実装されるまでに至っている。様々な方法原理が実用化される中で、Illumina 社の高出力シーケンサーは出力データ量、配列精度において秀でており、いわゆる次世代シーケンサー (Next generation Sequencer, NGS) の代表格と言える。小中規模の研究室や検査機関でも導入できる低コストタイプの機種も充実し、そうした機種であっても 1 ランあたり 150 億塩基対 (MiSeq kit version 3 における最大出力値) もの配列データを出力するスペックを誇っている。

感染性病原体の遺伝子解析でも、高出力、高精度な配列データの応用が盛んに進められている。病原細菌では、全ゲノムサイズが約数 100 万塩基対にとどまり、上述したキットを利用すれば 1 ランあたり数 10 株ものゲノム配列情報を一度に入手できる。例えば、任意の薬剤耐性遺伝子や病原遺伝子の有無を検出したり、菌株間のごく僅かな違いでさえも (たとえ 1 塩基差であっても) 区別することが可能となっており、これまでになかった網羅性、完全性をもたらす手法として注目されている。

結核対策における応用としては、菌株の違いをきわめて精巧に判定できるだけでなく、分子系統解析に基づいた伝播経路推定を可能とすることから、結核分子疫学への活用が期待されている。イギリスやオランダなどでは国内で発生した結核事例由来株とメタデータ (患者情報) を国家規模で収集し、国内で発生した集団事例の網羅的な同定のほか、海外からの流入株をモニタリングすると同時に、薬剤耐性遺伝子の分析も並行できる体制が整いつつある。

一方日本は、患者数が多いこともあり、国レベルでの体制づくりにはなお時間を要するものと思われる。さらに重要なことには、患者情報の体系的な収集には目処が立っておらず、技術の発展が本来目的とすべき疫学調査の向上と噛み合っていない現状がある。罹患率の低下に伴う「結核先進国入り」が期待される現況にあって、「結核体制は後進国止まり」と揶揄されぬような努力を続けていく必要があるだろう。

本シンポジウムでは、NGS 応用としての菌株解析技術の基礎的な知見を共有するとともに、最新の状況を概説する。海外における菌株ゲノム解析の現状を紹介し、日本における結核疫学研究と医療応用がゲノミクスと融合する将来性について展望する。

S7-2

ゲノムデータベース+TGS-TB（結核菌ゲノム解析プラットフォーム）+将来像

御手洗 聡（結核予防会結核研究所抗酸菌部）

結核は現在も毎年1,000万人以上が罹患する感染症であり、結果として170万人程度が死亡していると推定されている。さらに主要抗結核薬であるイソニコチン酸ヒドラジド（INH）とリファンピシン（RIF）の両方に耐性を有する多剤耐性結核菌（multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* : MDR-TB）が毎年60万人程度あらたに出現している。日本国内では過去の高まん延期に感染して潜在性結核感染症のまま高齢化し、免疫の低下に伴って発病する高齢者が結核患者の主体である一方、若年者では外国出生者の割合が急速に増加しており、耐性結核菌の再増加も伴って輸入感染症としての性質も帯びている。つまり日本国内の結核菌は過去ほぼ「日本固有株」のモノポリーであった状況が、海外株の「輸入」によってコンテックスミックスが進行している状態である。これは結核の感染環境に幾許かの変化をもたらす可能性がある。既に低下させたはずの耐性結核菌の再増加や、結核菌の系統が変化していくことによる感染性・発病性・治療反応性の変化、などである。これらの問題に対処するには結核菌株の現在の分布状況、地域的動態、耐性率の推移などを迅速かつ正確に知る必要がある。その基礎となるのが、ある一時期および経時的な状況のモニタリングであり、系統的にはサーベイランスということになる。これは基礎データの集積体としてのデータベースを要求する。

具体的に考えた場合、日本にはNESIDに基礎をおく結核登録者情報システムが存在する。これは結核患者のサーベイランスシステムとしては有効であるが、その病原体としての結核菌情報については一部の薬剤感受性結果以外ほとんど情報がない。この状況を改善し、前述の細菌学的動態変化の基礎情報を提供する目的で、結核菌ゲノムデータベースの構築が開始された。このデータベースは基本的にアジア地域で広範に分離された結核菌のゲノム情報とメタデータを収載していくことを目的としており、Genome Research for Asian Tuberculosis (GReAT) と名付けられている。2018年10月時点で

日本、中国（北京、上海、深圳）、韓国、台湾、モンゴル、ベトナム、フィリピン及びイランの組織が参加しており、各地での薬剤耐性調査や有病率調査などによって収集された結核菌のゲノム情報登録を進めている。

しかしながら、従来のサンガーシーケンス情報に比べて膨大な情報量を有するショットガンシーケンスデータを有効に利用するには、ゲノムデータを迅速かつ効率的に処理して利用可能な情報として提供するためのコンピュータソリューションが必須である。現時点で「完全無欠」なソリューションは存在しないが、国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センターが開発したTotal Genotyping Solution for Tuberculosis (TGS-TB) はショートリードのショットガンシーケンスとしては比較的長いリードをペアエンドでマージすることにより、*in silico* でのVNTRやRFLPを可能としている。またGReATデータベースとの協働により新たな薬剤耐性遺伝子変異の検出でも成果を挙げており、特に感受性試験の困難なピラジナミドで感度・特異度共に95%を上回る精度を示している。さらにゲノム間のSNV情報に基づいてリンケージネットワーク情報を提供することも可能であり、分子疫学・診断ツールとして有用性が期待される。

ゲノム解析技術は日々進歩しており、情報量は飛躍的に増大している。それに伴って時間的あるいは物理的コストは減少している。これは従来の環境に比べてゲノム解析が迅速・安価に実施可能になっていることを示している。将来的には、ゲノム情報だけで結核の診断や薬剤感受性検査が可能になり、感染経路に関する分子疫学的情報も同時に取得できるようになると思われる。さらに進めば、現在必要な培養検査をスキップして検体から直接ゲノム情報を取得して、結核マネジメントに利用可能となる。トランスクリプトームやプロテオーム解析を組み合わせれば、ゲノムだけでは把握できない薬剤耐性や治療経過も即時に把握可能になることも考えられる。

S7-3

全ゲノム解析を活用した地域内分子疫学調査

岩本 朋忠（神戸市環境保健研究所）

演者が所属する神戸市環境保健研究所は、神戸市が直轄する地方衛生研究所である。地方衛生研究は都道府県、政令指定都市（岡山市を除く）と中核市、特別区の一部に設置されている。地域における科学的かつ技術的に中核となる機関として、結核を含む、多種多様な感染症・食中毒に対応しており、当該地域における保健衛生分野の課題の解決が使命である。ボーダレス社会にも対応できる検査体制の維持が求められており、最新の検査技術の導入は、業務の根幹を担う。現在、最も注目されている技術が、病原体の網羅的解析や当該生物の全ゲノム情報を取得できる次世代シーケンサー（NGS）である。公衆衛生対策の高度化への寄与と機器およびランニングコストの低価格化（300万円台の機器も上市している）を背景として、今後ますますNGSを導入する施設が増えてくるだろう。

さて、我が国における結核分子疫学でのNGS活用の現状はどうだろうか？今後の展開に対しての展望は拓けているのか？当研究所では、平成28年度にMiseq（イルミナ社）を導入し、薬剤耐性菌のゲノム解析や試料の菌叢解析とともに、結核分子疫学への活用を試みている。本シンポジウムでは、これまでの取り組みから実感したゲノム解析により付加される情報の価値について共有したい。

1. ゲノム解析は薬剤耐性結核菌のサーベイランスに寄与しうる。

結核菌の薬剤耐性化はゲノム上の耐性関連遺伝子の変異による。我々は多剤耐性結核菌を中心にした198株について、主要な抗結核薬に対する最小発育阻止濃度の測定とゲノム解析をおこない、前演者が報告するTGS-TBを活用することでゲノム情報から高精度に薬剤感受性が判定できることを確認した。精度管理に難のある培養法による結核菌薬剤感受性試験に依存しないサーベイランス情報の標準化が可能となる。

2. 感染伝搬連鎖マップの再構築による最近の感染伝搬の見える化が可能となる。

神戸市では2002年からJATAの12領域を基本に高度変異領域4領域を加えた16領域の反復配列数多型解析（VNTR）を用いた地域内分子疫学を継続している。本事業により、複数年に渡り継続的に出現し続ける

VNTR 遺伝型が検出された。これらは、VNTR 法による時空間的ラージクラスター形成株と分類できる。神戸市では、このような事例を10事例（205株）見出している。現在、ならびに、近い将来へのリスクが高い対象を包含しているものと推測されるものの、同時に、過去における流行の名残を包含している可能性も高い。我々はこれまでに4事例についてゲノム解析を行い、一塩基多型に基づいて感染伝搬連鎖マップを再構築し、最近の感染伝播の指標（一塩基多型5か所以内）を適用することで、現在、ならびに、近い将来へのリスクが高い対象を絞り込めることを確認した。

3. ゲノム解析は、VNTR 結果から真に最近の結核感染伝播に関連した患者を選別できる。

保健所に「結核対策を効果的に実施するためのヒント（ノーマークの感染源、感染伝搬への気付き）」を提供するための地域内結核分子疫学であるが、VNTR 法による遺伝型別一致を論拠としたクラスターは最近の感染伝搬を過大評価している可能性がある。実際に、2016年分離株200株とその前後1年でVNTR クラスター形成した株81株を加えた281株についてゲノム解析し、一塩基多型5か所以内で形成されるクラスター（ゲノムクラスター）とVNTRでのクラスターを比較したところ、VNTRでは42クラスター、110株（クラスターサイズ2～7）にたいして、ゲノム解析では22クラスター、53株（クラスターサイズ2～5）に集約された。一方、ゲノムクラスターを形成した全ての株はVNTR クラスターに含まれていた。本母集団のみでのデータではあるが、VNTR 法をスクリーニングとしてゲノム解析で対象を絞り込むというアプローチの妥当性を支持するものといえる。

要望・展望・期待

ゲノム解析により、最近の感染伝搬に関連した患者が精度高く選別できる。そのメリットは明らかではあるが、現状では、高コストへの懸念が強く残っている。一方で、特に、都市部ではヒトの移動範囲が自治体の枠を超えて頻繁に起こっていることから、広域でのゲノムデータの取得、比較が求められる。ゲノム解析を加速させる国レベルでのリーダーシップに期待したい。

S7-4

公衆衛生のための結核菌ゲノム解析

瀬戸 順次、阿彦 忠之
(山形県衛生研究所)

【はじめに】

2019年現在、「日本の公衆衛生の現場において、結核菌ゲノム解析が有効に活用されているか？」という問いに対する答えは、残念ながらNoである。本発表は、(1)そもそも結核菌ゲノム解析は公衆衛生の現場、具体的には保健所における結核対策、に貢献し得るのか、(2)結核菌ゲノム解析を公衆衛生に活かすためにはどうすればよいか、を考える場としたい。

【菌を調べるという発想】

結核は、人から人に伝播する感染症であるため、患者間の疫学的関連性の把握が感染源・感染経路の究明と同義である。しかし、人の行動範囲は広く、また行動様式も複雑であるため、関連性の把握は容易ではない。そのような中、患者間の関連性追究を菌側からのアプローチにより支援することを目的として普及が進んでいるのが結核分子疫学である。現状、国内では、地方衛生研究所が中心となって結核菌臨床株の反復配列多型(VNTR)分析を実施し、その結果を保健所に還元している。

【VNTR 分析の限界】

VNTR 分析は、遺伝子を扱う実験室に必須のPCR機器を用いた方法であり導入が容易、分析コストが安価、24領域など多くの領域を分析することで結核菌が遺伝的に同一か否かを一定程度識別可能などの利点をもつ一方、結核菌ゲノムの一部を調べる方法であるため高精細な識別まではできない。そのため、複数の結核菌株のVNTR分析結果が一致(以降、クラスタ形成)しても、それらが全て由来患者間の最近の結核感染伝播を示唆するわけではない。特に、結核は感染から発病まで、時として数十年を要する感染症であるため、過去の結核高蔓延期の流行株に感染した現代の高齢者が最近になって発病し、分離された結核菌がクラスタ形成することも想定される。そのような時空を超えた現象が、「クラスタ形成したのに由来患者間の関連性を見出せない」という「気持ち悪さ」を生む要因になっている。

【結核菌ゲノム解析の利点】

結核菌ゲノム解析を結核患者の感染源・感染経路追究に用いる最大の利点は、絶対的な菌株識別能にある。例えば、2009年以降、結核菌臨床株を原則全株収集してVNTR分析を実施している山形県において、2009～

2017年に見出された24領域(24^{Beijing}セット)完全一致40クラスタに含まれる121株の結核菌に、ゲノム解析における由来患者間の最近の感染伝播の指標(一塩基多型5か所以内)を適用したところ、患者間の最近の感染伝播のみで構成されたのは21クラスタ(52.5%)に留まり、42株(34.7%)は最近の感染伝播に依らない株と判定された。このように、ゲノム解析は、真に最近の結核感染伝播に関連した患者を選別し、保健所に「現代の結核患者を減らすための科学的ヒント」を提供可能な優位性をもつ。

また、ゲノム解析の高精細な識別能は、VNTR分析と実地疫学調査の組み合わせにより見出された患者間の関連性に揺るぎない科学的根拠を付加する。本発表では、山形県において、ゲノム解析結果で担保された驚くべき結核分子疫学調査結果を関係機関と共有することで、施設の運営管理の改善につなげた事例をいくつか紹介したい。

【公衆衛生のための結核菌ゲノム解析】

結核患者減少に貢献し得る先進的な科学技術が目の前にあるのならば、それを利用しない手はない。しかし、現状では全国の保健所に結核菌ゲノム解析の有用性は広く知られていない。原因として、ゲノム解析の高額な機器・維持費・分析コスト、および高い専門性など活用に向けた大きな壁があることで、各自治体においてゲノム解析を実施する機会が少ないことが挙げられる。そのような状況を打開するためにはどうしたらよいか、その一案についてシンポジウムの中で申し述べたい。

感染症の流行状況の解明に向けて科学の力を利用することは、現代社会における普遍的な方向性といえる。結核に関しても、各自治体でこれまで培われてきたVNTR分析ベースの結核分子疫学に結核菌ゲノム解析を付加することが、最近の結核感染伝播事例の確実な証明、それら事例の蓄積による重点的な対策を取るべき対象の選定、ひいては全国におけるそれら対象への徹底的な介入につながっていくものと期待される。「結核菌ゲノム解析を公衆衛生のために活用している」と言える時代を夢見て、今、公衆衛生の現場における結核菌ゲノム解析の利活用に向けた第一歩を踏み出すべきではないだろうか。

シンポジウム 8

結核低蔓延に向けた医療体制の課題と展望

座長 阿彦 忠之（山形県健康福祉部）
座長 徳永 修（国立病院機構南京都病院）

わが国の2017年の結核罹患率（人口10万対）は13.3まで低下し、都道府県別には10道県で同年の結核罹患率が低蔓延国の基準（10未満）を満たす状況となった。結核低蔓延に向けた医療提供体制の確保について、感染症法第11条に基づき厚生労働大臣が策定・公表した「結核に関する特定感染症予防指針」（2016年11月改定。以下、予防指針という）では、「都道府県では、標準治療のほか、多剤耐性結核や管理が複雑な結核の治療を担う中核的な病院を確保すること」、「地域ごとに合併症治療を主に担う基幹病院を実情に応じて確保すること」、「それらの中核的な病院及び基幹病院並びに結核病床を有する一般の医療機関が連携し、結核患者が身近な地域において個別の病態に応じた治療を受けられる地域医療連携体制を整備すること」、及び「中核的な病院での対応が困難な結核患者を受け入れ、地域医療連携体制を支援する高度専門施設を国内に確保すること」が重要であるとしている。また、患者数が激減した小児結核の医療については、「小児結核を診療できる医師の育成、小児結核に係る相談対応、重症患者への対応等、小児結核に係る診療体制の確保のための新たな取り組みが必要である」としている。さらに、「国は、低蔓延国化を達成した後の結核の医療提供体制のあり方について検討する」と明記している。

予防指針の改定から2年以上経過するが、結核医療体制の実態は、指針に示された方向で整備が進む地域がある一方で、先行して低蔓延となった道県の多くは非常に厳しい局面に立たされている。結核の低蔓延化に伴い、結核病床の利用率が低下しており、結核病床を有する病院（結核拠点病院）の多く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。このため、二次医療圏内に結核病床の無い地域が増え、感染性結核患者を別の医療圏の病院に紹介して入院勧告を行うことが多くなっている。国内低蔓延地域の山形県（2015年以降3年連続で結核罹患率<7.5）では、2018年4月から結核病床が県全域で皆無となり、いわゆる結核モデル病床（医療法上は一般病床）と感染症指定医療機関の感

染症病床等の連携により結核医療体制を確保しているのが実情である。

このように、わが国の結核医療体制は、予防指針改定当時の想定を超えるスピードで結核病床の廃止や減床が進み、新たな課題が指摘されるとともに、課題解決のための工夫も提案されつつある。本シンポジウムでは、予防指針に示された方向性を踏まえながらも、最近の全国各地の結核医療体制の実態からみた新たな課題、及び課題解決に向けた取り組みの現状や今後の展望などをご発表いただく。

最初に加藤誠也先生から、予防指針に示された結核医療体制について解説していただくとともに、AMED研究班（結核低蔓延化に向けた国内の結核対策に資する研究）の代表者として全国の結核医療体制に関する調査を実施された立場から、調査結果の紹介と考察及び今後のあり方についてご提言をいただく。千葉県久保秀一先生からは、中核的役割を果たしていた拠点病院の結核病床が休床となり、県内の結核病床が少なくなったなかで、各地域に整備した結核モデル病床等の活用による医療体制の運用状況や課題などをご報告いただく。駿田直俊先生からは、低蔓延下で予想される結核診療環境の変化を概観しながら、結核医療における地域連携と人的ネットワークの重要性、及び保健所の役割などについて、和歌山県でのこれまでの成果を踏まえてご報告いただく。露口一成先生からは、低蔓延に向けた結核医療の質の確保、及び外国人結核の増加等を背景とした多剤耐性結核患者の増加が懸念されるなどの課題を踏まえて、高度専門医療施設の役割と今後の課題についてご報告いただく。最後に徳永からは、わが国の小児結核の現状と課題を概観しながら小児結核の医療体制のあり方について提案するとともに、低蔓延に向けた課題の一つとして、結核の予防接種（BCG）の今後の方向性についても触れたいと考えている。まもなく結核低蔓延国の仲間入りを果たそうとするわが国において、質の高い適切な結核医療体制を確保できるようにするために、有意義な討論ができれば幸いである。

S8-1

結核低蔓延に向けた医療体制の現状と今後のあり方

加藤 誠也（結核予防会結核研究所）

わが国の結核医療は結核罹患率の減少、入院期間の短縮化を背景に、結核必要病床数は減少しているが、病床数の調整はそれに伴っていないため病床利用率は低い。これに加えて、低い診療報酬評価、必要な院内感染対策のコスト負担等から結核医療は著しい不採算になっている。このため、結核病棟や病床の閉鎖が続いており、結核医療へのアクセスが著しく悪化している地域もある。結核患者の高齢化のために重篤な合併症を持つ患者が増加しているが、総合的な診療機能を有していない病院では専門的な医療を必要とする合併症への対応が難しい。

このような状況の中で、国は2011年に改正した「結核に関する特定感染症予防指針」において医療提供体制の再構築が必要性を明示した。この中では、都道府県域で多剤耐性結核や管理が複雑な結核の治療を担う中核的な病院を確保するとともに、地域ごとに合併症治療を主に担う基幹病院を実情に応じて確保することにより、中核的な病院を中心として、各地域の実情に応じた地域医療連携体制を整備するとした。さらに、2016年の改正では、患者を中心とした医療の提供に向けて、病床単位で必要な結核病床を確保すること、結核病床とその他の病床を一つの看護単位として治療を行うこと等により医療提供体制の確保に努めるが掲げられている。

都道府県別では患者数、結核病床を持つ医療機関数、結核病床数、在院期間、病床利用率、モデル病床数などにかかなりの地域がある。人口規模が小さく、罹患率が低い県では結核患者のための必要病床数は数床になっている。この場合、結核に特化した病床として維持することになると、患者数の変動のために必要な空床の割合が高くなるため、病床利用率は低くなる。このようなことから、結核の入院患者がいない場合には他疾患の患者を入院させることができる病床単位で確保することが望ましい。また、医療従事者の中で結核医療に関する経験の蓄積が少なくなることから、相談体制を整備する必要がある。

人口規模が大きく罹患率が高い一部の都市においては、結核病床を病棟単位で維持することになるが、結核患者数は徐々に減少することと予想されることから、結核患者の収容スペースを縮小できるような構造から設備にしておく必要がある。

2018年に全国の医療機関に対して実施したアンケート調査では、結核病床を持つ医療機関の1割強が結核病床を廃止、2割強が減少を予定している。病院の課題として医師・専門医師の不足、看護師当のスタッフ不足、スタッフ過剰・病床利用率が低いことや感染対策費用による不採算が挙げられていた。モデル病床を持つ医療機関の中で結核診療を行っているのは8割程度であった。ここでも医師・スタッフの不足、不採算の問題が挙げられていた。空気感染隔離室を持っている感染症指定医療機関の中で、結核患者を感染症病床で診療していいとの通知が出ても、結核の診療をしないと回答したのが、約半数であった。その理由として医師・専門医師がいないこと、スタッフの不足や教育の問題などがあげられていた。2018年3月には、厚生労働省から、結核患者を急性感染症病床に入院させることを認める通知が発せられた。

患者にとっては、重篤な合併症を持つあるいは発症しても、可能な限り居住地に近い医療機関において、質の担保された医療を受けられる体制が求められる。都道府県はそれぞれの地域的なバランスに配慮しながら、医療機関が妥当な病床利用率を維持できるような適正な基準病床数を設定することが望まれる。結核医療の不採算は上述のアンケート調査結果からも結核医療によって極めて大きな問題となっている。行政は診療報酬の評価の適正化や必要な空床に対する補助金によって、結核患者の医療に必要な病床が確保できるようにすべきである。国、都道府県、医療機関、関係団体が必要な対応をとることによって、地域の実情に沿った患者中心の医療体制を構築していく必要がある。

S8-2

結核モデル病床等の活用による入院医療機関の確保

久保 秀一^{1,2)} (千葉県習志野健康福祉センター (習志野保健所)¹⁾、千葉県健康福祉部²⁾)

昨年度の千葉県の結核の入院医療の動きで最も大きかったのは長年、千葉県の結核医療を牽引してきた国立病院機構千葉東病院(千葉市)の結核病床の休床です。150床あった結核病床を平成20年に50床、平成27年に25床、平成29年に病棟をユニット化して19床としています。結核罹患率の低下に合わせて病棟の改築をすすめていましたが、その中で、医師の確保問題が浮かび上がり、必要な数の呼吸器内科医を確保できないため平成30年4月より休床となっています。県内93床あった結核病床の20%に相当します。千葉県としては、千葉東病院の呼吸器内科医確保が困難になった時点で、結核病床、結核モデル病床を有する全医療機関を集め各地域で別々に行われていた医療を相互に情報交換をするとともに助け合うことを目的として会議を開催し、以降、毎年開催することとしています。現時点では、千葉県内で結核病床を多く持つ医療機関としては、国際医療福祉大学市川病院(市川市)に45床、国保直営総合病院君津中央病院(木更津市)に18床あります。その他に本多病院(香取市)に10床あります。

千葉東病院の結核病床が休床になる中、結核病床以外の結核モデル病床の重要性もさらに増してきています。もともと千葉県内には、結核モデル病床を地域に開かれた形で運営してきている総合病院国保旭中央病院(4床)、亀田総合病院(3床)があります。それぞれ、海匝地域、安房地域で、地域の医療機関の紹介患者を受け入れてきています。保健所ともDOTS会議等を実施して、結核モデル病床というよりも小さな結核病棟に近いイメージの活動を地域でしています。しかも、それぞれの病院で結核診療に携わっているのは結核専門医でなく消化器内科医、感染症医です。この2つの病院は、結核を誰が診療するのかという点でも新たな視点を与えてくれます。地域で開かれた結核モデル病床があることは、患者が自分の住んでいる地域の中で入院ができ、家族が病院に頻繁にお見舞いに行くことも可能になります。

千葉県では、2つの先進的な結核モデル病床の持つ地域性という大きな利点に着目して、平成29年策定の千葉県結核対策プランの目標の1つに全2次医療圏で結核モデル病床の設置を目指すこととしています。平成30年11月現在、9医療圏の中で8医療圏に結核モデル病床を設置しています。8病院17床となっています。千葉医療圏(千葉市)については千葉東病院があったので結核モデル病床の設置は急いでいみせんでしたが、千葉東病院の休床を受けて今年度中に1か所の結核モデル病床が確保を目指しています。

旭中央病院や亀田総合病院以外の結核モデル病床を持つ6病院は、まだ、地域に完全な形で開かれた病院としての運営が行われていません。自分の病院で患者が発生した場合、あるいは、歩けない人なら受け入れるなど条件付きでの運営になっています。部屋や病棟の構造的な問題、医療機関のスタッフの体制など、それぞれ課題を抱えています。

結核モデル病床だけでなく結核患者の地域での入院を可能にするために感染症病床での結核患者の受け入れをはじめています。一部の感染症病床を持つ医療機関では、すでに患者の受け入れが始めています。

さらに、入院患者だけでなく、地域の中での結核の早期診断を目指し、それぞれの地域で結核疑いの患者の確定診断を行う医療機関を決めて、結核を疑った場合のスムーズな診断を目指しています。例えば、習志野保健所では人口44万人に3個所の結核を疑った場合の紹介医療機関を決めて医療機関に周知しています。

千葉県としては、結核罹患率が低下しても結核患者が自分の住んでいる地域で診断を受け、必要なら入院できる体制の確保を目指しています。それを実現するためには、結核モデル病床・感染症病床の運営上の課題、結核を診療する医師の確保・育成など多くの課題はありますが、結核を診療する医療機関・医療スタッフと対話を続けながらひとつひとつの課題に丁寧に対応していこうと考えています。

S8-3

低蔓延に向けた結核医療の地域連携

駿田 直俊（独立行政法人国立病院機構和歌山病院）

結核の低蔓延化の進展とともに、結核診療の環境が変化している。結核専門病院では治療・管理が困難となる合併症を有する患者の専門的医療を提供できる体制をどのように整えていくかという点、および高齢者が多くなる中、それぞれの居住地域で治療の継続・終了を行うための地域 DOTS 確立の点、などから結核医療の地域連携がますます重要となってきた。前者は、行政の後押しや地域基幹病院の理解などが必要であるが、行政の後押しという点では、平成 30 年 3 月に厚労省健康局より、第 1 種 2 種感染症医療機関でも結核患者の入院治療が可能であることの通知が出されたところであり、その運用の拡がりに期待したい。地域基幹病院の理解については、現時点で十分であるとは言いがたく、当院においても感染性結核として入院治療中の患者に専門外の救急対応が必要となった場合に窮することも経験する。こちらに対しては、日常の地域医療における診療交流の中での関係を地道に築き上げていくことで深まると考えられ、地域 DOTS の確立を目指すなかで、医療機関間の連携関係を深めていく必要がある。また、結核診療を行う専門施設が減少し、中核を担ってきた結核拠点施設ですらその存続が困難となってきたという状況からも、地域 DOTS の確立を目指した結核医療における地域連携体制の普遍的な確立が急がれる。

2012 年本学会の第 87 回総会のシンポジウム「続・結核医療体制の整備」にて、和歌山県における地域 DOTS を目指した地域連携の取り組みについて、当時の活動として、地域連携クリティカルパスの取り組み、DOTS カンファレンスの強化などを紹介した。そのまとめとして「結核診療において、結核専門施設と保健所が責任をもった関わりを持ち、保健所がコーディネーターとして、他の医療機関など関連施設との連携を密にすることにより、完結型の結核医療連携の実現が可能と考える」と述べている（Kekkaku Vol.87, No 12 : 809-, 2012）。この基本理念をもとに、和歌山県では行政と県の結核拠

点病院である当院の協働のもと結核医療連携について体制づくりを進めている。その後の活動は、県内診療所を含めた医療施設へのアンケートを実施し、結核日常診療における意識調査を行い、感染対策を含めた診療支援の必要性が示され、電話相談、研修活動を主たるとした拠点型結核支援センターが県の事業として設立された。また、地域で結核の診断から治療の関わることの多い、モデル病床を有する病院、第 1 種 2 種感染症医療機関、地域で感染症ネットワークの中心となる感染防止対策加算 1 をもつ医療機関、当院を含め 16 施設で研修および情報交換を行う「結核地域医療に関する検討会」を年 1 回定期的に開催することとし、人的ネットワークの形成に努めている。これらの活動につき紹介する。

地域連携について、コーディネーターとして行政の役割が重要であり、そして私共のような結核専門基幹病院と協働した活動が必要である、と 7 年前のシンポジウムで述べた状況は全く変わらないものと考えるが、一方で、これまで地域で結核診療の中心となり、私共の手本として活動されていた結核専門医療機関が結核診療から撤退するとの情報を聞くこととなり、今後さらに低蔓延となるであろう結核感染症に対して、我々がどのように進むことができるのか大きな不安を感じるころである。和歌山県でも、2010 年活動性結核新規登録患者数は 208 例であり、人口 10 万対罹患率は 20.8 であったが、2016 年、新規登録患者数 131 人、喀痰塗抹陽性患者数が 59 人、罹患率は 13.7 と減少している。また 2015 年から 17 年の 3 年間の結核登録患者の推移をみると 90 歳代の患者は増加しているが、70、80 歳代の患者数は減少傾向をみせ、和歌山県における高齢者の既感染者からの発症のピークが過ぎた可能性が考えられ、ますます当県も低蔓延化へすすむ可能性があり、患者数およびマンパワーの減少の中で、さらに先を見据えた対策の検討が必要である。

S8-4

結核低蔓延に向けた高度専門医療施設の役割

露口 一成（国立病院機構近畿中央呼吸器センター）

厚生労働省による「結核に関する特定感染症予防指針」では、結核標準治療を行う医療機関として地域の基幹病院（感染症指定医療機関、合併症治療を担うモデル病床など）、管理が複雑な結核の治療を行う医療機関として都道府県ごとに中核的な病院（国立病院機構の病院など）を確保することを定めているが、さらに中核的な病院での対応が困難な結核患者を受け入れ、地域医療連携体制を支援する高度専門施設を国内に確保することが重要であるとしている。現在、高度専門施設としては東日本では結核予防会複十字病院、西日本では国立病院機構近畿中央呼吸器センターが指定されている。本シンポジウムでは、結核低蔓延に向けてさらに有効な結核対策を行っていくために高度専門施設の果たすべき役割について考察する。

1) 多剤耐性結核の対応

専門医療施設としてもっとも重要なのが多剤耐性結核への対応である。多剤耐性結核は通常感受性結核に比べてきわめて難治性であり、少なくとも4剤以上の感受性薬による18ヶ月以上の長期投薬が必要となる。症例によっては外科治療の併用も必要とする。多剤耐性結核は結核の非常事態であり、最大級の治療努力により治癒を目指さなければならない。治療に失敗すれば治癒不可能な持続排菌患者をつくり出すことになり、患者本人の人生に大きな影響を与えるとともに公衆衛生上も脅威となる。

2) 外科治療

専門医療施設の必要条件として、結核に対する外科治療が行えることが要求される。多剤耐性結核の治療においても外科治療の果たす役割は大きい。また結核性膿胸や咯血例などで手術が必要となることがある。

3) 副作用に難渋する例の対応

結核の治療には多剤併用による長期の投与が必要となるため、薬剤による副作用の対処は重要である。重篤な副作用の場合、その薬剤を中止せざるを得ない場合もあり、その場合は耐性結核と同様の治療が必要となる。適切な副作用の対処、代替薬の投与にあたっては経験を要する。

4) 新規治療法の研究

最近わが国で使用可能となった新規抗結核薬のデラマニド、ベダキリンはいずれも複十字病院、近畿中央呼吸器センターの2施設で治験を行った。今後開発される多数の新規抗結核薬や、ワクチンなども含めて新たな治療法の研究、治験も専門医療施設の役割である。

5) 教育

罹患率の低下に伴い結核診療をする機会は少なくなっており、それを補うための教育、研修も重要である。結核研究所では、結核対策に指導的な役割を果たせる専門家の育成のために結核対策指導者養成研修を実施している。国立病院機構では、近畿中央呼吸器センター、東京病院、東名古屋病院のスタッフを中心として若手医師向けの抗酸菌症・真菌症に関する研修を行っている。

S8-5

低まん延に向けた小児結核の医療・対策 ―その課題と必要な取り組みを考える―

徳永 修（国立病院機構南京都病院）

わが国における小児結核の現状

近年、わが国の年間新登録小児結核症例は50例前後で推移しており、罹患率も対象年齢人口10万対0.3～0.4と非常に低い数字に至っている。小児に限っては、結核低まん延国の代表である米国を下回る、きわめて低いまん延状況へと至っている（2017年の米国における罹患率 0～4才 1.1、5～14才 0.5）。結核性髄膜炎、粟粒結核などの重篤な病型の症例数も非常に少数となってきた。

全年齢の罹患率が未だ「中まん延」と評価される状況に留まる中で、小児に限って「超低まん延」へと至った理由としては、1)「結核に弱い」子どもたちの結核発病予防を目的に、乳児期でのBCGワクチン接種を積極的に勧奨し、高いワクチン接種率（近年は概ね97%以上）を維持してきたこと、2)感染性を有する結核患者との接触が明らかとなった小児を対象に、適切な時期に、注意深く接触者健診を適用し、的確な感染診断、慎重な事後対応（＝感染の可能性が否定できない例に対する積極的なLTBI治療適用を含む）をとってきた、ことなどが挙げられる。

現在、わが国の小児結核が抱える課題

順調に症例数が減少してきたことは非常に喜ばしいことである一方で、症例に遭遇する機会が少なくなったことにより、小児結核に対する関心が低下し、結果として小児結核診療レベルの低下につながっていることが危惧される。現実には、結核診療に対応可能な小児科医療機関が極めて少数となり、質の高い小児結核診療へのアクセスが不良となっていることは大きな課題としてクローズ・アップされている。

また、小児においても結核高まん延国からわが国に転入した後に、発病・診断に至った例の占める割合が増加している（近年は全登録例の約25%を高まん延国から転入した小児が占めている）。今後、さらにこの傾向が顕著となることが予想される。

人口全体の結核低まん延化に向けた、小児結核医療・対策の課題と必要な取り組み

1. 今後、さらに小児結核症例数は減少することが予想さ

れ、地域における小児結核診療体制の維持が困難となる可能性が考慮される。

結核感染・発病が疑われるすべての子どもたちが等しく、質の高い診療（的確な診断と必要十分な治療）を受けることが可能となるよう、国レベルの診療コンサルト体制を構築することが必要と考える。

2. 結核高まん延国から転入した小児の結核感染・発病例がさらに増加することが予想される。

学校検診の確実な実施を含め、転入時健診を徹底することが強く望まれる。転入時発病例を発見するだけではなく、今後、発病に至る可能性を持つ未発病感染例も抽出し、一定期間慎重な観察を続ける、あるいは予防的治療の適用する、などの介入方法も検討すべきであろう。また、高まん延国から転入した小児が結核発病も疑われる症状（繰り返す発熱、遷延する咳嗽、表在リンパ節腫脹など）を主訴に医療機関を訪れた際には、結核も念頭においた診療がされるよう、注意喚起を行う取り組みも必要である。

3. 子どもたちにとっての結核感染機会はさらに低下することとなり、発病予防を目的に接種勧奨されている乳児期BCGワクチン接種の変更・廃止などに関する議論も必要に。

議論に備えて、ワクチン接種継続に伴う損益（特に副反応による健康被害と接種により予防可能な発病例とのバランスなど）の詳細な検討、全小児結核発病例を対象とした背景要因、感染・発病の予防可能性などの情報収集、さらに先行して全例接種を廃止し、選択的接種へと移行した国々における制度変更前後における小児結核疫学状況の変化や直面した課題を整理することが必要である。

4. BCGワクチン全例接種が中止された際には、BCGワクチンで守られていない「結核に弱い」乳幼児が増加し、結果として発病に至る例が一時的に増加することも予想される。

重症化に至る前の早期の段階で正確な診断に至るため、慎重な接触者健診の適用や小児結核診療レベルの維持・向上に向けた取り組みを継続することが必要である。

シンポジウム9

In vivo 研究の視点から見た抗酸菌感染症

座長 佐野 千晶（島根大学医学部地域医療支援学）

座長 藤田 次郎（琉球大学医学部附属病院、琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学）

抗酸菌症の病態解明や新たな治療法・ワクチン開発には、動物を用いた *in vivo* 研究が必須である。歴史的に、抗酸菌の *in vivo* 研究において、結核菌 (MTB) では、ウサギ、マウス、モルモットが感性動物として用いられ、病変形成、進行、免疫応答、ならびにこれらに関わる遺伝子について重要な知見が得られてきた。MTB は、ヒトに最も究極的適応を遂げた細菌の一種であり、ヒトと動物とのさまざまな違いに先人の研究者達が *in vivo* 研究結果の解釈について多くの困難に対峙してきたものと想像する。一方、非結核性抗酸菌 (NTM) については、ウサギ、モルモットには通常病原性は無く、マウスが最も感受性が強いとされている。NTM は土壌や水系といった環境中にユビキタスに存在しているものが多いが、例えば菌名の *Mycobacterium avium complex* の「*avium*」はトリを意味し、*M. avium* subsp. *hominissuis* の「*hominis*」がヒト、「*suis*」が豚を意味している。このように、ヒトから分離される NTM が環境や動物からも分離されるため、環境や動物の NTM の挙動を解明することが、NTM の分布や感染様式について重要な知見となり得る。

抗酸菌症の *in vivo* 研究には、従来、吸入暴露や経静脈、経皮下注射といった古典的な感染実験手法が駆使されてきたが、新規あるいは改変された感染手法も報告されつつある。もちろん研究活動が活性化することが医学の発展には非常に重要であるが、前提条件として、抗酸菌を用いる研究者は、供試菌のバイオセーフティレベル、感染症法などの法的規制、自施設規約を遵守し、感染事故がおこらないよう周到な準備を行うことが必要である。また、研究者倫理、動物福祉に基づき、実験動物に関わる法規制ならびに自施設規約を遵守することは言うまでもない。具体的な菌の取扱いには抗酸菌検査ガイド（日本結核病学会 抗酸菌検査法検討委員会編集）をご参照されたい。

これまでマウスを用いた抗酸菌の実験では、BALB/c、C3H といったマウス系統、更にノックアウトマウス

やトランスジェニックマウスの作製により、抗酸菌に関連する主要な宿主の遺伝子や分子の役割が明らかとなってきた。現在では *in vitro*, *in vivo* の範疇を越えたオミックス解析と呼ばれる、遺伝子 (ゲノミクス)-修飾をうけた遺伝子 (エピジェネティクス)-タンパク質 (プロテオミクス) 等を包括的かつ網羅的に解析する実験手法が主流となりつつある。慢性感染様式をとり後天的な宿主因子の関与がある抗酸菌症において、宿主のオミックス解析は病態解明にむけて大いに期待できる。

このような現状を踏まえ、当シンポジウムでは、*in vivo* 研究手法を取り入れた基礎研究の豊富なご経験をお持ちである4名の演者に、ストラテジーなども含め研究内容をご講演いただく予定である。日比谷先生は、ヒトとブタの NTM 症の病理学的所見を多数かつ詳細に検討され、ヒト (中でも human immunodeficiency virus 感染症) とブタとの NTM 症の病態、および菌種が類似していることを明らかにされてきている。これら膨大なデータから解析された知見について解説頂く。川上先生は、MTB、クリプトコッカスといった細胞内寄生性病原体に対する生体防御について、動物を用いた研究を活発に継続されており、今回は MTB に対する宿主認識機構 (サイトカイン産生能も含め) についての知見をお話し頂く。多田納先生には、静脈感染マウスモデルを用いた免疫応答に関するこれまでの実験内容に加え、経胸壁から菌の接種を行う新規モデルを試みについてご紹介頂く。瀬戸先生は、抗酸菌感染により形成された肉芽腫についてプロテオミクス解析を行っておられ、肉芽腫という病態についての最新情報を、ご発表頂く。

本シンポジウムでは、抗酸菌症の複雑性、難治性に果敢に挑まれている研究者にご発表頂く。臨床での疑問に対するエビデンスにつながる内容も含まれている。基礎研究の重要性を再認識して頂ける機会、ひいては若手研究者が抗酸菌基礎研究ワールドの面白さ・魅力を感じて頂ける機会となれば、この上なく幸いである。

S9-1

ブタを用いた non-tuberculous mycobacteria (NTM) 研究の可能性

日比谷 健司^{1,2)}、健山 正男²⁾、藤田 次郎²⁾(徳島大学大学院医歯薬学研究部口腔分子病態学分野¹⁾、琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学講座 (第一内科)²⁾)

近年の NTM 症の増加, 病態の多様性, しばしば治療に難渋すること, 標準治療が確立されていない NTM 症の存在などから *in vivo* 研究のための動物モデルは必要とされてきたが, いまだにヒトの抗酸菌症を再現できるモデル動物はない。かつては霊長類が用いられ, ヒトの結核症に類似した結果を生み出してきたものの, 現代社会では動物福祉, 倫理の問題, 飼育上の問題で難点がある。その代わりとしてげっ歯類やウサギが用いられてきた。ウサギは病理組織学的にも評価でき有用であるが, やはり愛玩動物の問題がある。近年, ヒトと生理学的特徴が類似するブタの利用が欧州を中心に増えている。ブタは食用となるため愛玩動物としてのハードルが低い。特に近年開発されたマイクロミニブタの利用によりその流れはより加速している。これまで問題であった特殊な施設を必要とする問題や薬用量の問題, 未成熟の問題がクリアされている。抗酸菌の感染実験として利用することを考えた場合, ブタを用いる利点として, i) 抗酸菌に感受性が高く免疫応答性が高いこと, ii) 免疫システムがヒトに近いこと, iii) 発育が急速であること, iv) 致死的でないこと, などが上げられる。従来, 家畜ブタが用

いられてきたが, マイクロミニブタ, および免疫不全ブタも開発されており, これまでブタ利用を阻害してきた要因が排除されつつある。人工飼育下のブタでは, しばしば *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の集団発生がみられる。これらはいずれも経腸感染であり, その中の一部の個体では免疫能が維持された状態で容易に播種している。病理組織学的には, 被包化した肉芽腫, 乾酪壊死, 石灰化を短期間で起こし得る。経腸感染である場合, それは播種性 MAC 症の病態モデルとして使われ得るであろう。経気道感染は自然界では少ないが, 肺感染も起こり得るため肺 MAC 症のモデルとしての利用も可能であろう。また自然界で感染する MAC のほとんどが *M. avium* subsp. *hominis* であり, 他種動物と異なりヒトと同様の亜種を中心に感染している。その分離株は AIDS 患者から分離される株と同じ遺伝子クラスターに入る。かつ遺伝子学的に幅広い系統あるいは亜種に感染しうることから, NTM 症の *in vivo* 研究の動物モデルの第一選択枝としてブタが候補に上がると考える。

S9-2

抗酸菌感染の宿主認識に関する in vivo 解析

川上 和義（東北大学大学院医学系研究科感染分子病態解析学分野・
感染制御インテリジェンスネットワーク寄付講座）

病原微生物が体内に侵入すると、最初に微生物関連分子パターン（PAMPs）が宿主細胞のパターン認識受容体（PRRs）によって認識され自然免疫応答の引き金が引かれるとともに、その後の獲得免疫の質をも決定する重要なプロセスである。病原微生物ごとに種々の PAMPs が知られており、宿主細胞との相互作用も複雑である。そのために、感染免疫応答機序を詳細に理解するためには動物モデルを用いた in vivo 実験が重要となり、結核においてもこれまで多くの研究が報告されている。

結核菌は細胞壁にミコール酸やリポアラビノマンナンなど多量な脂質を含むことから、他の微生物とは異なる特有な PAMPs が存在する。これまでの報告では、19 kDa lipoprotein や phosphor-myo-inositol-capped lipoarabinomannan (PILAM)、non-capped lipoarabinomannan (AraLAM)、phosphatidyl-myo-inositol mannosides (PIMs)、ESAT-6 は宿主細胞の TLR2 によって認識される。一方、TLR4 は結核菌の熱ショック蛋白 (Hsp65) を、TLR9 は結核菌の DNA を、そして NOD

2 は結核菌の muramyl dipeptide (MDP) 認識することが報告されている。NOD2 の刺激により NLRP3 インフラマソームが形成され、カスパーゼの活性化を介して IL-1 β や IL-18 の分泌に重要な役割を担うとされている。一方、スカベンジャーレセプターや、C 型レクチン受容体 (CLRs) のマンノースレセプターや DC-SIGN は、マクロファージや樹状細胞による結核菌の取り込みの受容体として機能する。最近の研究では、CLRs の Mincle や Dectin-2 が、それぞれ trehalose dimycolate、mannose-capped lipoarabinomannan (Man-LAM) を認識することで結核菌の感染防御に重要な役割を担うことが報告された。

本シンポジウムでは、これまでに明らかにされている知見を解説するとともに、当研究室での Mincle や Dectin-2、そしてこれらの下流分子として重要な CARD 9 の遺伝子を欠損したマウスを用いた in vivo 実験の結果を紹介し、宿主細胞による結核菌の認識機構と結核の病態との関連性について考えてみたい。

S9-3

In vivo 手法を用いた MAC に対する免疫応答解析多田 納 豊¹⁾、佐野 千晶²⁾、磯部 威³⁾、富岡 治明⁴⁾(国際医療福祉大学薬学部¹⁾、島根大学医学部地域医療支援学²⁾、島根大学医学部呼吸器・臨床腫瘍学³⁾、
安田女子大学教育学部児童教育学⁴⁾)

Mycobacterium avium complex (MAC) は非結核性抗酸菌症起炎菌の中で大多数を占め、中高年女性を中心に肺 MAC 症が増加している。MAC に対する免疫応答についての基礎的知見は、治療レジメンの開発の際の有効性の検証や、治療方法を比較検討する上で欠かすことが出来ない。MAC などの抗酸菌に対する免疫応答の主軸は、マクロファージ-Th1 系であり、活性化されたマクロファージ内で MAC は殺菌される。我々はマクロファージに注目し、特に、マウスに経静脈的に MAC を感染させた後に脾臓に誘導される免疫抑制性マクロファージについて研究を行ってきた。当然のことながら、ヒトとマウスの免疫系の差、経気道か経静脈かといった感染経路の差など、ヒト肺 MAC 症との違いが大きい。しかし、*In vivo* 手法を取り入れることにより、複雑な抗酸菌-宿主相互作用のメカニズムの一端が明らかになることが少なくない。この経静脈的感染マウスは、脾臓腫脹がみられ、抗酸菌感染独自のポピュレーションをもつマク

ロファージの誘導が認められた。

また、我々は、ヒト肺 MAC 症を再現すべく、MAC 菌を経胸壁により感染させる、新規の肺 MAC 症感染マウスモデル作製方法について検討している。特に、MAC が肺内で持続感染し、ヒト肺 MAC 症での肉芽腫、空洞病変を再現できるような実験モデルの確立を目指している。このマウスモデルは、長期生存が可能で、MAC 菌の肺内への定着が認められた。また、肺内病変は、小肉芽形成や組織球集簇といったヒト結節・気管支拡張型肺 MAC 症と類似した病理組織所見が認められた。加えて、血清中サイトカインのプロフィールについて検討した。

今回のシンポジウムでは、*In vivo* 手法を取り入れた抗酸菌研究の内容を中心に非結核性抗酸菌症での免疫応答について考察したい。(会員外共同演者 谷野良輔 島根大学医学部)

S9-4

プロテオミクスで明らかにする結核肉芽腫のタンパク質ダイナミクス

瀬戸 真太郎¹⁾、土方 美奈子¹⁾、慶長 直人^{1,2)}
(結核予防会結核研究所生体防御部¹⁾、結核予防会結核研究所²⁾)

結核菌は細胞内寄生性菌であり、ヒト肺に感染して肺胞マクロファージに貪食されても殺菌、分解されずに、マクロファージ内で増殖することができる。その後、感染細胞を中心に免疫細胞が集合して肉芽腫を形成する。肉芽腫内での感染結核菌は、サイトカインによって活性化されたマクロファージ内で殺菌される、もしくは増殖が阻害される。しかし、結核菌の増殖が阻害されずに炎症反応が持続すると、肉芽腫の中心で乾酪壊死が形成される。乾酪壊死に存在する結核菌は、抗菌物質や低酸素によって菌数を減少させて殺菌されるが、その一部は持続感染状態に移行すると考えられている。炎症反応が持続すると、最終的には空洞が生じて排菌源になる。このことは、乾酪壊死の存在が結核肉芽腫を特徴づけていることを示唆する。我々は、多剤耐性結核や肺 MAC 症などの難治抗酸菌症における免疫治療法や宿主タンパク質を標的とした化学療法の開発基盤の構築を目指して、肉芽腫の構造に着目して、乾酪壊死とその周辺の細胞層を

構築するタンパク質のプロテオミクス解析を行った。外科手術で切除した多剤耐性結核症および肺 MAC 症 FFPE 組織標本からレーザーマイクロダイセクション法で乾酪壊死を伴う肉芽腫を分画して、LC-MS/MS によるタンパク質同定を行った。それぞれの感染組織から 2000 以上のタンパク質を同定することができた。両感染組織において、肉芽腫乾酪壊死層では血漿タンパク質や自然免疫に関与するタンパク質などが蓄積していた。肉芽腫細胞層では細胞増殖に関与するタンパク質が蓄積していた。結核乾酪壊死層と肺 MAC 症乾酪壊死層で発現しているタンパク質を比較した結果、それぞれの乾酪壊死層において特異的なタンパク質の発現を見出した。このことは、結核および肺 MAC 症肉芽腫での乾酪壊死で特異的に発現している分子マーカーが存在することを示唆する。本研究によって、結核を含む抗酸菌症肉芽腫を構築するタンパク質が構造依存的に異なることを明らかにすることができた。

シンポジウム 10

結核接触者検診での IGRA と低線量 CT スクリーニングの位置づけ

座長 三木 誠（日本赤十字社仙台赤十字病院呼吸器内科）
座長 武内 健一（公益財団法人岩手県予防医学協会）

インターフェロン γ 遊離試験（interferon-gamma release assay：IGRA）は結核の補助診断すなわち感染診断として有用であることは明らかである。さらに、潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection：LTBI）治療を開始する際に総合的な判断基準の主座に位置している。一方、結核の発病診断には胸部 X 線写真は必須であるし、CT（低線量 CT を含む）が有力なツールであることは議論を待たない。

問題は結核の接触者検診において発病診断目的に胸部 X 線写真の撮影は行うものの、果たして CT 撮影まで行うべきか、という点にある。つまり、胸部 X 線写真では明らかな所見がないにもかかわらず、CT では微細だが明らかな tree-in-bud を含む肺胞性陰影を認める症例にどう対応するかで意見が分かれる。さらに輪をかけ

るようにそのような微細病変は自然治癒もあり得る、などとやや根拠に乏しい事を主張される向きもある。

LTBI として抗結核薬単剤治療を始めようとする症例の中に微細ながらも肺結核として発病している症例が紛れ込んではいまいか？ それでは、わずかではあるもののそのような症例を見つけるために、（コスト・ベネフィットの点で問題があるかもしれないが）一律に網羅的に低線量 CT を行うのが良いのか？

おおいに悩むところであり議論が尽きないところでもあろう。

今回のシンポジウムではこの周辺の問題を患者発見、IGRAs、低線量 CT、被曝、コスト、CT 検診などをキーワードにしてお話をいただくことにする。

S10-1

IGRA と低線量胸部 CT の併用による LTBI と初期肺結核の診断

福島 喜代康（日本赤十字社長崎原爆諫早病院）

本邦の2017年の新規結核罹患率は13.3と減少傾向であるがまだ中蔓延国である。さらなる結核罹患率の減少のために潜在性結核感染症 (LTBI) の早期発見、早期治療が重要である。この LTBI とは明らかな臨床的な症状、細菌学的所見がなく、さらに X 線画像上でも結核を疑う所見はないが、結核菌が感染していること自体が潜在的な疾患であるという疾患概念である。この LTBI の診断に必須の検査として結核の新しい免疫学的診断法がインターフェロン- γ (IFN- γ) 遊離検査 (IFN- γ releasing assay ; IGRA) である。この IGRA 検査には、QFT TB-ゴールド検査 (QFT) および QFT TB-ゴールドプラス検査 (QFT-Plus) と T-スポット、TB 検査 (T-SPOT) が市販されている。共に診察又は画像診断等により結核感染が強く疑われる患者を対象として測定した場合のみ保険診療算定できるため、活動性肺結核や LTBI の診断に臨床応用されている。

一方、従来、接触者検診に用いられる胸部画像として一般に胸部単純 X 線 (CXp) が用いられてきた。近年、CT 機器の進歩によりヘリカルスキャンによる CT 撮影が標準的撮影法となり、2000 年頃より多列検出器型 CT (Multi Detector-row CT, 以下 MDCT) の普及に伴い通常の横断像のみだけでなく MRI 同様に冠状断像や矢状断像も可能な多断層面再構成 (multiplanar reconstruction : MPR) も用いられている。当初は 4 列検出器の MDCT も更なる多列化が進み 8 列、16 列、32 列、64 列、80 列、128 列、320 列が開発され、保険診療も 4 例以上、16 列以上、64 列以上と算定も異なるが、MDCT による詳細な画像解析が臨床応用されている。

日本 CT 検診学会は低線量薄層胸部 CT 撮影による人間ドックの肺がん検診やじん肺・石綿検診を推奨して

おり、各種検診での CT 検査は低線量薄層胸部 CT 検診が標準的検査として普及している。低線量薄層胸部 MDCT を用いて肺結核の初期病変である微小陰影、例えば胸膜直下の tree-in-bud appearance や既感染の石灰化結節、石灰化リンパ節像なども検出可能である。実際、結核接触者検診に用いられる胸部画像として胸部 CT 検査がどの程度使用されているかは不明であるが、最近の結核療法研究協議会内科会の報告 (Kekkaku Vol. 93, No. 7 : 447-457, 2018) では LTBI 治療対象者 1570 名の胸部 CT 実施率は 66.5% (1044/1570) であり、施設間のバラツキはあるものの本邦では多くの結核専門施設で施行されている。その結果は、無所見 653 名 (62.5%)、石灰化および非活動性結核所見 93 名 (8.9%)、活動性結核所見 28 名 (2.7%)、非結核性所見 268 名 (25.7%)、初感染病巣所見 2 名 (0.2%) で、CXp 正常で CT にて活動性結核の診断は 28 名 (2.7%) であった。初期肺結核の胸部画像での定義は明確なものがないが、今回、CXp 正常で CT で活動性結核所見 (初感染病巣所見を含む) を呈するものと提唱したい。さらに、LTBI の診断基準を最近の明らかな結核菌の曝露歴を有する濃厚接触者で IGRA (QFT) が陽性となり、低線量高分解胸部 CT 画像で明らかな結核の所見を呈しない症例とすることを提唱したい。

最後に、LTBI 診断の Gold standard はないため、CXp のみの接触者検診では、低線量高分解胸部 MDCT で発見された初期結核と LTBI の鑑別が十分になされていない可能性がある。当院で行っている結核の接触者検診における QFT/QFT-Plus と低線量薄層胸部 MDCT を併用したアルゴリズム案 (LTBI 診断基準-諫早日赤案) を提示し、実際の診療例を述べる予定である。

S10-2

当院における結核診療の現状と結核菌曝露リスクの把握

関 雅文（東北医科薬科大学医学部感染症内科・感染制御部）

仙台市と宮城県の平成 26 年の結核罹患率はそれぞれ人口 10 万対 9.5 および 9.0 で、いずれも全国平均 (15.4) を下回りながら減少し続けている。結核病床も減少し続け、平成 22 年 3 月には仙台市内の結核病棟は全廃された。また、日本結核病学会の会員数も若干減少傾向にある。これらの傾向もあって、結核は結核専門の病院や診療科で専門医が診るのではなく、総合病院の一般内科で診るべき疾患(重症を除く)と考える潮流もあることは、ある意味望ましい傾向かもしれない。

但し、一方で、肺癌患者や非結核性抗酸菌症患者の受診は増加傾向にあり、結核との鑑別診断の必要性、または、これらの非結核性疾患に紛れて、真の結核患者が気管支鏡検査を含む検査や手術を含む入院治療を受ける

可能性も増加しており、結核を念頭においた感染症内科もしくは呼吸器内科での診療の重要性は高まっている。

当院でも、結核病棟は持たないが、陰圧室およびそれに準じた対応可能な部屋を準備しており、結核疑い患者の収容を中心に使用頻度はむしろ増加傾向にある。その中で、実際に結核と判明し、それまでに関わった医師やスタッフも少なからず存在するケースも多く、保健所と連携の上で、IGRA をベースにした接触者健診や、新入職者を含めた定期的な IGRA 健診を継続している。

今回は、当院での結核および結核疑い患者への診療状況を紹介しつつ、医師や医療スタッフらが実際に接触者健診で陽性となり、対応した事例を、これまでの CT や IGRA データとともに紹介したい。

S10-3

低線量胸部CT検診におけるリスクとベネフィットの評価

潤間 隆宏 (谷津保健病院呼吸器内科)

[低線量胸部CTとは]

適切な撮影プロトコール(自動露出機構や逐次近似法等)を使用した低線量胸部CT(LDCT)は、肺野の診断能は通常線量CTと同等[1-4]とされ、欧米の肺癌CT検診では経過観察も含めてLDCTで施行されており、Fleischner Societyガイドラインでも肺結節や間質性肺炎の経過観察はLDCTを用いることが推奨[5,6]されている。肺癌CT検診認定機構では、LDCTを標準体格でCT dose index (CTDI) 2.5mGy以下としている。CTDI 2.2mGyでは、実効線量(ED)は男1.5mSv女2mSvであり、胸部正面単純X線(cXP) 0.05mSv[7]の30-40倍となる。

[肺癌LDCT検診のベネフィットとリスク]

検診(screening)とは、「無症状の者に検査を実施してがんを早期に発見し早期治療を図ることでその疾患の予後を改善させる(当該がん死亡率を減少させる)こと」[8]である。50歳以上の重喫煙者を対象とした高リスク群を対象としたコホート研究では、肺癌の検出率が1%前後と高く、早期肺癌の比率が高いこと[9]が報告されてきた。ランダム化比較試験として、米国で行われたNational Lung Screening Trial (NLST)は、55-74歳で30pack-years以上かつ喫煙中止後15年以内の重喫煙者(高リスク群)を対象として、cXP群と比較してLDCT群で有意な20%の肺癌死亡率減少[10]が得られた。この結果を受けて、2013年U.S. Preventive Services Task Forceが高リスク群へのLDCT肺癌検診を推奨し、2015年、メディケアでのLDCT肺癌検診の給付も開始された。2018年9月に、もう一つのランダム化比較試験であるNELSON試験で、CT検診群の男性で26%の有意な肺癌死亡率減少が得られたことが発表された。リスクとしては、放射線被曝による癌のリスク、偽陽性、過剰診断、検査や治療に伴う合併症など[9]が指摘されている。

[放射線の癌リスクの推定]

放射線の癌リスクは、年齢が若いほど高く、男性より女性の方が高い[11]。放射線による発癌リスクの推定として、BEIR VII[11]の生涯リスク(LAR)モデルが使用されている。LDCT肺癌検診においては、50歳未満では癌リスクが検診の効果を上回る場合がある[12]との報告があり、Cystic Fibrosisにおける肺病変のCTモニタリングでは0-17歳の間にLDCTを9回行う場合、累積CTDIは20mGyでLARは0.2%となり、ベネフィットは放射線リスクを上回る[13]とされている。CTDI 2.22

mGyのLDCT(肺線量3.7mGy 乳腺線量3.8mGy, ED男1.47mSv 女1.95mSv)におけるLAR(/10万)を、Liらの方法[14]で計算すると、年齢15, 20, 30, 40, 50, 60, 70歳それぞれ男17, 13, 9, 8, 8, 6, 4, 女54, 42, 25, 19, 15, 12, 8となる。

[医療における放射線防護]

医療における放射線防護の原則は、合理的にできる限り線量を低く(ALARA)、合理的にできる限り安全に(ASARA)、合理的にできる限り医学的利益を高く(AHARA)である。日本では、医療における放射線防護の施策として、医療機関を対象としてCT検査等における放射線診療の正当化と最適化(被曝線量の記録と管理等)の義務化が検討されている。

[結核接触者検診]

接触者検診では、cXPとIGRAが行われる。cXPで異常所見がない場合、CTは、「LTBI治療を行う時点で発病している可能性が高いと考えられる者には実施するのが妥当」[15]とされているが、若年者が対象となる場合はLDCTで施行することが望ましい。検診としてLDCTを施行するには、ベネフィットの定義とリスクの評価が必要である。

1. Am J Roentgenol, 2012. 199 (4) : p. W477-85.
2. Am J Roentgenol, 2013. 200 (3) : p. 545-52.
3. Am J Roentgenol, 2013. 201 (2) : p. W235-44.
4. Am J Roentgenol, 2014. 203 (4) : p. 772-81.
5. Radiology, 2017. 284 (1) : p. 228-243.
6. Lancet Respir Med, 2015. 3 (6) : p. 483-96.
7. Chest, 2012. 142 (3) : p. 750-760.
8. 検診. 科学的根拠に基づくがん検診推進のページ : <http://canscreen.ncc.go.jp/yougo/yougo.html>.
9. JAMA, 2012. 307 (22) : p. 2418-29.
10. N Engl J Med, 2011. 365 (5) : p. 395-409.
11. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation : BEIR VII Phase 2. 2006, The National Academies Press.
12. J Med Screen, 2008. 15 (3) : p. 153-8.
13. Am J Respir Crit Care Med, 2014. 189 (11) : p. 1328-36.
14. Med Phys, 2011. 38 (1) : p. 408-19.
15. 潜在性結核感染症治療指針. 結核, 2013. 88 (5) : p. 497-512.

S10-4

IGRA と低線量 CT スクリーニングの費用効果分析

小和田 暁子 (大田区役所)

結核接触者健診の目的には、結核接触者の中から、潜在性結核感染者を発見して発病予防のための潜在性結核感染症の治療を行うことと、活動性結核患者を早期発見・早期治療することがある。現行の単純 X 線検査は、活動性結核の診断精度について大きな限界をもっている。結核接触者の結核発病の有無を診断するために、より精度の高い胸部の画像診断を導入することが求められている。

近年、広く普及している低線量 CT 検査は、撮影時の被ばく線量を低く抑えているばかりでなく、単純 X 線検査と比較して分解能に優れて解像度が高く、画像検査としての感度・特異度ともに優れている。しかし、CT 検査にかかる費用は高く、CT 検査を結核接触者検診に導入するためには医療経済学的評価が必要である。私は、2013 年、日本の結核接触者検診における IGRA と組み合わせた CT 検査に関するツベルクリン反応検査・単純 X 線検査と比較した費用効果分析を行った。(Kowada A. Cost effectiveness of high resolution computed tomography with interferon-gamma release assay for tuberculosis contact investigation. *European Journal of Radiology*. 2013 Aug ; 82(8) : 1353-8.) この論文の中で、結核接触者検診における 6 つの戦略(ツベルクリン反応検査と単純 X 線検査、ツベルクリン反応検査と HRCT 検査、IGRA と単純 X 線検査、IGRA と HRCT 検査、単純 X 線検査のみ、HRCT 検査のみ)について、費用効果分析を行った。方法は、対象を 20 歳の結核接触者を仮説コホートとし、6 つの戦略の決定樹とマルコフモデルを作成した。各々の戦略について費用と効果を計算し、費用の差を効果の差で割って求められる増分費用効果比を求めた。費用と効果はともに 3% の割引率を用いた。効果の指標は、質で調整された生存年数 (quality-adjusted life years ; QALYs) であった。また、不確実性による影響を確認するために、感度分析・確率的感度分析も実施した。分析結果では、IGRA と HRCT

検査を組み合わせた戦略が最も費用対効果が高かった。同時に行った感度分析では、BCG 接種率を動かしたときに結果が変化した。即ち、BCG 接種率が低くなると、ツベルクリン反応検査と HRCT 検査を組み合わせた戦略の方が、IGRA と HRCT 検査を組み合わせた戦略よりも費用対効果が高くなった。結論として、日本では、IGRA と HRCT 検査を組み合わせた結核検診が最も費用対効果が高く、日本の結核接触者検診において、現行の単純 X 線検査に代わって HRCT 検査を導入することは、画像検査の精度を高めるのみならず、医療経済学的評価の結果からも推奨された。

日本では、IGRA がツベルクリン反応検査に代わって結核接触者検診に導入されている。IGRA は、過去の BCG 接種の影響を受けず、感度・特異度が高く (特に BCG 接種者)、ブースター現象がなく、検査実施者による測定誤差が生じず、検査のための受診回数が 1 回で済み、検査実施者による測定誤差が少ないが、検査にかかる費用が高いため、IGRA の政策的導入には医療経済学的評価が必要である。私は、これまでに、日本における様々な結核検診の場面(結核接触者検診、学校結核検診、医療従事者の入職時・ハイリスク職場での定期結核検診、高齢者結核検診、刑務所入所時結核検診、高齢者施設入所時結核検診、高蔓延国への長期出張者結核検診、人工透析患者の結核検診、TNF α 阻害剤導入前の関節リウマチ患者の結核検診、HIV 陽性妊婦の結核検診、臓器移植患者の移植時の結核検診)において、ツベルクリン反応検査や単純 X 線検査と比較して、IGRA の費用効果分析を行ってきた。これまでの研究成果から、日本における様々な結核検診の場面において、IGRA はツベルクリン反応検査や単純 X 線検査と比較して費用対効果が高いことを明らかにしてきた。

このシンポジウムでは、日本の結核接触者健診における IGRA と低線量 CT 検査の費用効果分析について、up-to-date した研究成果を発表する。

S10-5

結核接触者検診における低線量 CT 検査の役割と課題

中川 徹（株式会社日立製作所日立健康管理センタ）

感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引きによると、「最優先接触者に対しては、初発患者の登録直後（または2～3ヶ月後）の健診時から、IGRA（ツ反）陽性者等を対象に胸部単純X線検査を実施する」とあります。確かに胸部単純X線検査は低被曝・繰り返し検査可能・低コストで感染症の経過観察に優れた“gold standard”な検査法であり、今後も変わりません。ただ接触者健診で発見すべき症例のほとんどは無症状・軽症であり、IGRA（ツ反）陽性であっても胸部単純X線検査で確定的な所見を拾い上げることに難渋いたします。これら繁殖性から増殖性の時期の細葉性から小葉性単位の微小病変はCT検査、特にHRCTによる検出が可能ですが高被曝・繰り返し検査不可能（特に小児）・高コストのため採用はできません。

近年、CT多列化技術革新に伴い、低線量かつ高精密画像再構成の撮像が可能となり、IGRA（Interferon-Gamma Release Assays）（QFT-GまたはT-SPOT-TB）陽性者に対する胸部単純X線検査をすべてまたは一部を胸部低線量CT検査に置き換えることは夢の話ではなくなっております。

日本CT検診学会からのご提言として結核接触者健康診断に『低線量CT検診』を導入すべく、貴学会と協働して政策提言をまとめさせていただけないでしょうか。そのために、結核接触者低線量CT検診検討委員会（仮称）の立ち上げをご提案いたします。

結核の接触者健康診断の手引きの接触者健康診断の実際・接触者健診の外部委託の項目によると、保健所が接触者健診（医学的検査部分）を他の医療機関に委託して実施する場合は、受診者の利便性や健診内容の質的確保などを念頭に置いて、次のことを考慮すべきとあります。ハイリスク接触者（乳幼児等）で、かつ、感染性結核患者との接触が濃厚であったものなど、迅速な検査と事後処理（LTBI治療等）が必要と考えられる場合、通勤・通学の都合により保健所の健診日程（開設時間）での受信が困難で、医療機関の方が時間的・距離的な近接性が高い場合、乳幼児（未就学児）に対するIGRAとツ反の同時実施に対応できない場合です。その際の委託先

医療機関選定条件には、接触者健診の手引きの内容を十分理解している医師が健診を担当する医療機関であること、接触者健診実施のため十分な検査能力（胸部X線写真の二重読影体制等を含む）を有していること、乳幼児（未就学児）に対するIGRAとツ反の同時実施に対応できること、保健所の企画した健診計画（時期、検査内容）に基づいて実施できること、集団感染等の事態が発生した場合に、保健所と健診結果の合同検討等を行うことについて協力が得られることとされています。

この外部委託施設に、低線量肺がんCT検診実施施設が候補として挙げられないでしょうか。肺がんCT検診認定機構による低線量肺がんCT検診認定施設要件は以下の通りです。

CT装置ならびにCT撮影に関する要件として、装置：4列以上の多列検出器型CT（MDCT）を用いている。撮影条件：標準体型の受診者（BMI20-22）で、CTDIvolが2.5 mGy以下となる撮影条件で検査が行われている。呼吸停止時間が15秒以下の深吸気位で撮影されている。スライス厚は5mm以下、スライスピッチはスライス厚以下で再構成されている。なお認定後、毎年、機構が定めるフォーマットにしたがって、指定された期間の連続した受診者20名の線量指標（CTDIvol, DLP）を機構に報告すること。CT画像評価：男性2名（標準体型ならびにBMI25以上の体型）の肺がん検診受診者のCT画像のDICOMデータを線量指標とともに機構に提出し、審査に合格している。なお、認定後、機構指定の胸部標準ファントムのCT画像のDICOMデータを、線量指標とともに機構に2年以内に提出すること。などがあります。この施設認定も2017年4月より開始され順調に運営が進んでおるところです。

まずは胸部画像検査の初回と6ヵ月後は少なくともCTでの検査に置き換えることで、潜在性結核感染症の正確な検出をめざすべきではないでしょうか。そのためのモノ・ヒト・カネの条件が整いつつあるいまだからこそ、貴学会と日本CT検診学会、肺がんCT認定機構および関連団体の総力を挙げて結核撲滅に取り組むべきではないでしょうか。