

R-01 当院における外国人結核患者診療の現状と課題

阿部 聖裕、川上 真由、佐藤 千賀、渡邊 彰、伊東 亮治

独立行政法人国立病院機構愛媛医療センター

【背景・目的】日本における結核新規発症患者数は減少してきているが全患者に占める外国人結核患者の比率は増加している。今回、われわれは当院で治療を行った外国人結核患者について検討したので報告する。

【対象・方法】2010年1月から2017年12月までの8年間で当院にて治療開始した外国人結核患者22症例を対象とした。年齢、性別、出生国、在日目的、在日期間、受診動機、肺結核の有無、排菌の有無、IGRA検査、薬剤耐性状況、管理上の問題点などについて後方視的に検討した。

【結果・考案】男性9例、女性13例で、18歳～56歳で20歳代が15例と最も多くを占めていた。出生国は中国が最も多く、他フィリピン、インドネシア、ベトナム、インドなど多くがアジア出身者であった。在日目的は就労関連が最も多く、留学生は4例であった。在日期間は数ヶ月の短期から長期までさまざまであった。受診動機は有症状が12例、検診での胸部異常影が10例であった。IGRA検査は18例に行われ15例が陽性、判定保留が1例、陰性の2例であった。肺結核は18例で、うち気管支鏡検査を含め培養・核酸同定など結核菌を確認したのは9例で、残りの9例は結核菌を確認できなかった臨床診断例であった。全結核の培養陽性12例中、多剤耐性、RFP耐性症例を各々1例認めた。診断の問題点として菌陰性の患者に対しての気管支鏡検査の同意が得られず、臨床的判断での治療となった症例が多かった点が挙げられた。その中の1例は治療終了後の管理検診中に再燃し、気管支洗浄液で多剤耐性結核と診断された。今後はより積極的な菌を同定する努力が必要である。管理上の問題点としては、特に入院時においての言語、食文化の違いなどであった。最近では診療に関する外国人向けのツールや行政機関やボランティア、インターネット環境の整備など改善傾向にあるが、地方においても更に進めていく必要がある。また留学生の場合は来日早期段階での画像検査、また職場においては日頃の健康管理の留意が必要と思われた。

【まとめ】当院における外国人結核診療の現状を検討した。地方においても今後外国人労働者の増加が予想され、行政機関や雇用責任者を含めた細かな対応が必要と思われる。

R-02 最近3年間の当院受診外国出生結核患者の検討

田尾 義昭、中野 貴子、吉見 通洋、高田 昇平

NHO福岡東医療センター

【はじめに】

日本での結核患者数は減少傾向にあるが、外国出生の患者数は増加している。特に結核高負担国のアジア圏からの就学や就労世代の流入が問題となってきている。

【対象・方法】

2015年7月から2018年6月までに当院を受診した外国出生結核患者を対象とし、カルテに基づき後ろ向きに臨床的検討を行った。

【結果】

期間中、結核受診患者は329名、外国出生者は42名であった。男性18名、女性24名、年齢は21～74歳にわたり、20歳代が33名と多かった。出身国は上位からネパール13名、中国11名、ベトナム9名の順であった。来日理由は、留学27名、就業9名、日本の医療希望3名などであった。入国から1年未満が29名、1～2年未満が4名であった。

症状では咳、痰など呼吸器症状は24名にみられ、健診異常での紹介は18名であった。空洞性病変は18名にみられ、喀痰塗抹陽性は24名、喀痰塗抹陰性培養陽性は9名、また気管支洗浄液培養陽性は7名であった。

感受性検査では、INH耐性は8名、RFP耐性は2名、多剤耐性は1名であった。治療は大半がHREZによる導入がなされた。

日本語での会話が困難な場合が相当数あり、病状説明などスムーズにいかない場合がしばしば見られた。その後の経過など報告予定である。

【考察・結論】

就学や就労目的に結核高負担国からの外国人流入が多く、耐性結核の割合も多い傾向を示した。入国前検査の確認、入国後早期発見、適切な治療、経過観察とともに医療通訳体制の充実が必要と思われる。

【会員外共同演者】

上野 剛史、中西 喬之、大田 恵一、山下 崇史

R-03 当院における外国生まれ結核の検討

小西 一央、佐藤 幸佑、神宮 大輔、生方 智、
木村 望、庄司 淳、渡辺 洋、高橋 洋

坂総合病院

結核の罹患率が低い地域において、高罹患率国からの輸入結核症例は患者および受け入れ医療機関の双方に大きなインパクトが生じる。特に外国生まれ結核患者は症例の希少さや特殊なケアを要することから医療者にとっても治療やケアに困難を伴うが、国境間の人口流動が盛んになるにつれて今後増加することが予想される。我々の施設が位置する宮城県は人口10万人あたりの結核罹患率が7.9人（平成24年）と全国平均13.9人（同）と比較しても低蔓延地域に該当するが、主に高蔓延国とされる地域からの輸入結核症例4例を経験したので報告する。これらの症例はいずれも高蔓延地域とされる海外からの輸入結核症例であり年齢は20代～30代であった。いずれの症例も過去5年以内に結核高蔓延国から宮城県へ転入、もしくは短期訪問目的で宮城県を訪れている間に結核を発症した。予後に関しては喀痰塗抹が陰性化した症例、塗抹陽性が持続したため他施設へ転院となった症例、あるいは重症化のため死亡の転機となった症例など多様であった。それぞれの症例において臨床的および公衆衛生的マネジメントの側面で多彩なタスクが生じた。特筆すべき点としては4例中2例が船員であり船舶上の業務中に結核を発症したことが挙げられる。我々の経験例は日本においても高蔓延国からの輸入結核症例に対する準備、およびこれらの症例を受け入れる施設側が十分なケアを提供することの重要性を示唆し、更なる症例蓄積ならびに検討を要することが考えられる。

R-04 当院での過去3年間の外国出生者における結核の検討

山下 修司、古田 健二郎、金子 正博、富岡 洋海

神戸市立医療センター西市民病院

2015年4月から2018年3月までの過去3年間に於ける当院での外国出生の新届出結核患者を後方視的に検討した。新届出結核患者は外国出生者12人、日本人98人の合計110人で、外国出生者の出生国はベトナム5人、ミャンマー3人、中国・韓国・モンゴル・スリランカがそれぞれ1人であった。男性5人、女性7人で半数以上が若年層（うち学生6人）であった。日本語でのコミュニケーション困難者は7人であった。検診契機の受診者が7人、非検診での受診者が5人であった。検診受診の7人中の初診前の排菌者は0人で非検診受診の5人中の排菌者は4人であった。肺結核10人（粟粒結核・結核性髄膜炎合併1人、結核性胸膜炎合併1人）、潜在性結核感染症2人であった。T-SPOT陽性11人、未実施1人、結核菌検出検体は喀痰5人、胃液2人、気管支洗浄液3人、胸水1人（重複あり）であった。薬剤耐性の特定できた9人は、耐性なし4人、INH・SM・TH耐性1人、INH・SM耐性1人、SM・KM耐性1人、SM耐性1人、PAS耐性1人であった。外国出生者における結核について文献的考察も加え報告する。

R-05 当院で外来治療を開始した外国人肺結核患者の臨床像の検討

名嘉山 裕子¹⁾、藤田 香織¹⁾、知花 賢治¹⁾、仲本 敦¹⁾、比嘉 太¹⁾、大湾 勤子¹⁾、藤田 次郎²⁾

国立病院機構沖縄病院呼吸器内科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²⁾

目的：近年我が国では結核蔓延地域からの転入による結核患者の増加が報告されており、沖縄県でも2013年以降増加している。当院で外来治療を開始した在日外国人肺結核患者の臨床像を報告する。

対象と方法：2013年5月から2018年7月まで当院にて外来治療を開始した在日外国人肺結核患者19例を診療録より後方視的に検討した。

結果：性別は男性14例、女性5例。29歳以下は15例、30-59歳は3例、60歳以上は1例。出身国は、すべて東南アジア(フィリピン、ベトナム、ネパール、インドネシア)であった。語学学校の学生が14例、大学院学生が1例、就労者4例であった。在日期間は、1年以内が17例、1年以上が2例。外来治療開始時には喀痰抗酸菌塗抹はすべて陰性であった。すべて画像所見は結核感染を疑うものであり、そのほかの診断根拠として患者背景で治療を開始したものが9例、IGRA陽性が6例、喀痰中核酸増幅法陽性が2例、喀痰抗酸菌培養陽性が1例、気管支鏡検査による塗抹陽性が1例であった。治療開始前に行った喀痰検査の回数は1回が12例、2回が2例、3回が5例であり抗酸菌培養陰性例はすべて2回以下であった。病型ではI/II/III：0/6/13例。発見動機は、有症状に伴う病院受診が3例、接触者検診での発見が3例、健診発見が13例であった。確定診断のため気管支鏡検査が実施できたのは1例であった。喀痰抗酸菌培養陽性で薬剤感受性検査が行えたのは10例であり、1例に多剤耐性菌が確認された。治療終了後の再発が、語学学校の学生1例でみられた。治療に伴う副作用として軽度肝障害2例、皮膚障害2例、倦怠感1例、腎機能悪化1例がみられた。いずれも抗結核薬中止の必要はなく腎機能悪化例に関しても減量で対応できた。

治療中の問題点：語学学校職員と保健師の協力により外来受診の継続とDOTSを行ったが、1例で再発がみられた。8例は抗酸菌培養が陰性であり薬剤感受性検査を行えないまま、治療を継続となっており薬剤耐性結核の可能性を含めて慎重に治療経過を観察している。

R-06 当院で発生届出書を提出した外国籍結核患者13例の臨床的検討

岸 建志、矢部 道俊、牛嶋 量一

大分県厚生連鶴見病院

【目的】

当院が在する大分県別府市は人口118,197人で、うち外国人住民は4,406人である(平成30年9月30日現在)。当院で診断した外国籍を有する結核患者の臨床的特徴について検討した。

【対象】

2012年から2018年までに結核と診断して発生届出書を提出した患者46例中、外国籍を有する患者13例を対象とした。

【結果】

男性7例、女性6例で年齢は18歳～39歳、平均年齢23.2歳と比較的若年者が多かった。そのほとんどが留学生(11例)であり、国籍はベトナム5例、インドネシア3例、フィリピン2例、中国1例、ネパール1例、エチオピア1例と東南アジア出身が多かった。病型は肺結核9例、リンパ節炎2例、胸膜炎1例、腸結核1例で、発見動機は健康診断8例、他疾患検査中での偶然発見が2例であり、リンパ節炎、胸膜炎の症例は症状契機に受診されている。胸部HRCTは12例に施行しており、全ての症例に小粒状～結節状陰影を認められた。抗原特異的インターフェロン- γ 遊離検査(IGRA: Interferon-Gamma release assay)は11例(QFT-2G 2例、T-SPOT 9例)に施行しており、いずれも陽性である。結核菌が培養同定できたのは7例(喀痰5例、組織2例)であり、いずれも薬剤感受性は良好で、耐性株はなかった。診断後県指定の専門病院へ紹介したのが7例であり、6例は喀痰中Gaffkyが陰性であることから当院外来で治療を行った。

【考察】

当院では健康管理センターを併設しており、そのため外国人の結核患者を診る機会が少なくない。今回の検討では結核蔓延国からの留学生が多く、無症状で検診異常から診断にいたるケースがほとんどである。厚生労働省の報告では外国生まれの新規登録結核患者は増加する傾向にあることから、対象となる患者の診療においては今後も十分に留意する必要があると考える。

R-07 入院加療が必要であった外国生まれの結核患者の検討

堀場 昌英¹⁾、廣瀬 友城¹⁾、中野 滋文¹⁾、
諸井 文子¹⁾、芳賀 孝之²⁾、下田 学¹⁾

国立病院機構東埼玉病院呼吸器科¹⁾、
国立病院機構東埼玉病院臨床検査科²⁾

【背景】近年、海外から就労や就学目的の入国者が増加したために本邦における外国生まれの結核患者数の増加が報告されている。このような症例では日本生まれの結核患者と比して社会的問題により結核の早期診断や治療継続が困難な場合がある。これらの問題点を検証する目的で当院での外国生まれの結核症例について病状と背景について検討した。

【対象と方法】平成25年1月から平成30年10月の期間に当院の結核隔離病棟へ入院して結核治療を行った外国生まれの結核症例28人について診療記録を後方視的に検討した。

【結果】女性14人、男性14人、年齢は20~70歳で中央値は31歳であった。出生時の国籍は中国8人、フィリピン7人、インドネシア3人、タイ2人、ベトナム2人、ミャンマー2人、ネパール1人、ペルー1人、韓国1人、ガーナ1人であった。本邦での居住期間は1年未満が9人、1年以上5年未満が6人、5年以上が13人であった。検討期間中における結核入院患者総数(742人)に対する外国生まれの結核症例は3.8%であった。内訳では女性は女性全体の5.5%、男性は2.9%で女性での頻度が高かった。診断時の症状は26人にあり、主訴は咳嗽20人、発熱2人、胸痛2人、咯血1人、倦怠感1人で、他の2人は検診Xpにおける胸部異常陰影から診断された。基礎疾患ではHIV感染症が1人で、糖尿病が4人であった。結核の既往が5人にあり全例で前治療があった。結核菌の薬剤感受性検査では多剤耐性結核が2人で、初発女性でINH、RFP、EB、SMの耐性と、再発結核の男性でINH、RFP、EB、SM、THの耐性を認めた。その他の耐性菌例ではSMとTHの耐性が1人とLVFX耐性が1人であった。治療経過は退院後に当院または紹介元へ通院した26人において結核治療は本邦で完遂され、残る2人は退院後に治療途中で母国へ帰国した。

【考察】外国生まれの結核症例においては比較的長期滞在している患者においては問題が少ないが、今回1人多剤耐性結核を初発で発症した。従って、出身国によっては初回治療であっても耐性菌に注意が必要と考えられる。短期滞在者ではコミュニケーションの問題が重要で、早期診断とともに治療途中で帰国など治療継続のための準備が必要となる。

R-08 当院における外国生まれ結核患者の背景とその管理における問題点の検討

林 大樹、田口 真人、谷田貝 洋平、船山 康則

筑波学園病院呼吸器内科

2016年4月から2018年9月までの期間に当院に入院した外国生まれ結核患者18人を対象とし、診療録から検討した。年齢は19歳~76歳で、20歳台が11人と最多だった。性別は男性9人、女性9人、国籍は、フィリピン(4人)、中国(3人)、ベトナム、インドネシア、インド、ブラジル(各2人)、ミャンマー、ネパール、モンゴル(各1人)であった。日本に在住している方が10人、技能実習生4人、家族が日本に在住していて短期間訪日した方が2人、大学院生1人、不法滞在者が1人であった。発見動機は、有症状受診が11人、胸部X線で発見された方(他疾患による定期受診を含む)が7人であった。薬剤感受性検査では、超多剤耐性結核が1人、INH耐性が2人であった。退院後の治療は、自院外来に通院が8人、紹介元病院の外来に通院が7人、3人は退院後に帰国した(1人はその後再来日して日本で治療している)。

近年外国生まれ結核患者数は増加しており、特に20歳台では新規登録結核患者の半数以上が外国生まれである。茨城県では新規登録患者に占める外国人割合が12.7%と全国平均より高く、特に県南地区ではその比率が高い。技能実習生の受け入れが増え、来日した際の健康診断で結核が発見される事例も増えており、仕事を続けながら外来治療を継続している例もある。外国生まれの結核の問題点として、コミュニケーションの問題(母国語のみ話せ、日本語と英語が話せない)、接触者検診の問題(同じ国から来日した人と共同生活したり、コミュニティで多数と接触している例が多い)、DOTSの問題(退院後に仕事に戻れなかったり帰国したりする例があった)、耐性結核の問題などが挙げられた。

症例を増やし、さらに検討を加え報告する。

R-09 滞在年数別在留外国人数をもとにした結核の
国籍別感染リスク推定

安齋 麻美、西浦 博

北海道大学大学院医学院

R-10 多文化共生地域における外国人結核の検討

西平 隆一、水堂 祐広、松本 裕

大和市立病院

【背景】

日本の結核罹患率は人口10万人対13.3(2017年)と確実に低下しているが、外国出生者の占める割合が増加傾向である。このような状況下で、患者数が多い国を対象としてビザ申請時の結核健診を実施する方針が固められつつあるため、外国出生者の感染・発病リスクの推定が必須である。本研究の目的は、既存の統計データから滞在年数別の在留外国人の人口動態を再構築し、国籍別の結核感染リスクを推定することである。

【方法】

日本における外国出生結核患者の78%(2017年)を占め、入国前健診の対象国であるフィリピン、中国、ベトナム、ネパール、インドネシア、ミャンマーの6か国を対象に、出入国管理統計データを用いて在留外国人数を滞在年数ごとに再構築した。各年の滞在年数別の人数を把握可能にし、それをもとに結核登録者情報を用いて在留外国人が出生国で経験した結核感染リスクの推定を実施した。

【結果】

2017年時点での入国5年以内の滞在者数は、フィリピンで68,028人、中国で287,727人、ベトナムで240,548人、ネパールで57,481人、インドネシアで33,486人、ミャンマーで16,102人であった。それらを基に国籍別の結核感染リスクを推定した。

【考察】

対象6か国において、各国籍の母国の罹患率と推定された結核感染リスクは異なる傾向を認めた。在留外国人数を分母とした罹患率について、滞在期間による傾向も国により異なっていた。結核リスクは極めて異質性が高く、在留者の年齢構成や社会的背景を反映している可能性がある。

【結論】

既存のデータを用いて、在留外国人中の国籍別結核感染リスクを推定した。推定結果は日本における出生国別、滞在期間別の対策を決定する際に参考にし得るものと考えられた。

【緒言】当院の医療圏には、過去に外国紛争地からの他国籍難民等を多く受け入れた実績のある地域を含み、他地域と比し日常診療にて在留外国人診療に携わる機会が比較的多い特徴を有する。入院結核病床を有さない当院にて診療を実施した外国人結核の実情につき諸検討を行った。

【方法】過去5年間(2013年11月～2018年10月)に当院にて結核発生届を提出し、結核症としての診療歴のある外国人結核患者を対象に後方視的調査と検討を行った。

【結果】当該期間中に当院にて診療を実施した結核患者(潜在性結核感染症を含む)は140名。内、日本国籍外の外国人結核患者は14名(10%)。

国籍はすべてアジア圏であった。結核症の内訳は、活動性肺結核8名、リンパ節結核2名(2例とも肺結核症と合併)、潜在性結核感染症6名。病型は有空洞病変が2例、病変の拡がりは3が1例、多剤耐性結核は2名。内1例は喀痰塗抹陰性の為専門医医療機関にて薬剤選択を行い、ストレプトマイシン筋注は当院で行うなど連携して治療を行った。他1例は喀痰塗抹陽性の為、結核専門施設に転院し加療を行った。転院例以外は予定治療を完遂し、治療後の経過観察は当院で行い、自己治療中断等による脱落例は無かった。

【結語】外国人結核では耐性結核の割合が多い可能性がある。関係機関、施設との連携により適切な外国人結核の診療対応が可能であった。

R-11 都内日本語教育機関における結核集団感染事例報告と課題

水田 渉子¹⁾、安中 めぐみ²⁾、永島 広枝³⁾、森 亨⁴⁾

板橋区保健所予防対策課¹⁾、
東京都健康安全研究センター微生物部病原細菌研究科²⁾、
東京都健康安全研究センター健康危機管理情報課³⁾、
公益財団法人結核予防会結核研究所⁴⁾

【背景】平成29年の東京都特別区における15～19歳、20～29歳の罹患率は、それぞれ8.3、21.7であり、全国の2.5、9.8と比較すると3.3倍、2.2倍と高い。その要因の一つと考えられるのが外国出生者である。15～19歳の65.7%、20～29歳の63.4%を外国出生者が占めており年々増加している。今回、中国での出生者が多く占める都内日本語教育機関で結核二次発病者13名という集団感染を経験したので報告する。

【事例】当該日本語教育機関が自主的に行った健診により1名の学生が肺結核(喀痰塗抹2+)と診断され、保健所が発生病を受理した。その後の1週間でさらに2名の発病が確認された。この3名は同じクラスだった。

【結果】初発患者と同じクラスのQFT陽性率は87.5%で発病5名(初発1名除く)であり、接触者健診の対象を、同じフロアにある7教室を使用した12クラス全てに拡大した。クラス毎のQFT陽性率は、初発患者の教室からの距離と比例しなかった。初発患者を除いた対象243名中QFT陽性者54名(22.2%)、このうち発病13名、LTBI登録32名だった。在学中は、保健所と学校でDOTSを実施し治療中断はなかったが、卒業後に登録された1名が、進学がきっかけで治療中断となった。LTBIでは2名が副作用等から治療中断となった。培養陽性となった6名の菌株を東京都健康安全研究センターで検査したところ、全てでVNTRが一致したため、集団感染と判断した。

【考察】結核対策においては、年々増加する外国出生者への対策が不可欠であり、国が示した結核入国前スクリーニングの早期実現と、入国後の発病を早期発見するために、日本語教育機関の入学後に、胸部レントゲン検査が実施できる体制が必要である。今回、対象集団ではQFT陽性率のベースラインがないため、陽性率の解釈が難しく、対象者を広く設定することになった。都内日本語教育機関で実施した接触者健診のIGRA陽性率を集積し、外国出生者のベースラインを検討することも必要と考える。治療完遂のためには、初回面接の迅速な実施と、初回面接において進学先等へ情報提供することの同意を本人から得ることが必要である。

会員外共同研究者：高橋あずさ¹⁾、白石穰¹⁾、横山敬子²⁾、草深明子³⁾

R-12 全国保健所アンケートに基づく外国出生者の結核対策に関する実態調査

高柳 喜代子¹⁾、永田 容子²⁾

公益財団法人結核予防会総合健診推進センター¹⁾、
公益財団法人結核予防会対策支援部保健看護学科²⁾

【背景】国内の外国出生結核患者の割合は増加の一途で、20代では新登録の64.0%が外国生まれとなった。外国出生結核患者の対応苦慮事例は自治体の規模によらず経験があるが、医療通訳の利用状況などは地域格差も見られている。今回、日本医療研究開発機構の結核低蔓延化に向けた国内の結核対策の研究として、全国保健所に外国出生者の結核対策に関するアンケート調査を行ったので、その実態を報告する。

【調査対象および期間】対象：全国491保健所、調査期間：一次調査2017年11月23日～12月23日、二次調査2018年1月11日～1月31日、一次調査は2016年1月～12月の1年間、二次調査は2016年1月～2017年12月の二年間の状況について調査した。

【調査内容】一次調査：1. 新登録外国出生結核患者数、出身国、対応苦慮事例数、医療通訳、個別通訳の利用状況 2. 結核あるいは疑い患者の帰国事例、3. 結核定期健診対象外の日本語教育機関への対応 二次調査：対応困難事例、中断や早期帰国事例の回収

【結果】全回答率は87.8%(431/491)。保健所型別では県型89.3%(341/382)、市型77.9%(67/86)、区型100%(23/23)。外国出生患者の新登録があった保健所は66.4%(286/431)で、地区別では東京都が100%(30/30)で最も多く、最も少ないのが北海道で30%(9/30)だった。対応に苦慮した事例は全事例1760件のうち540件(30.7%)あった。医療通訳の手配は自治体の関与する医療通訳派遣制度の利用が多かったが、制度が整備されていない自治体では学校、職場や知人などの個別通訳に頼っていた。医療通訳が必要だったが利用できなかった事例を経験した保健所は76か所あり、その理由として派遣制度がない、対応言語がない、派遣予算がないなどが挙げられていた。外国出生者の新登録があった保健所のうち、登録1か月以内の帰国事例を経験した保健所は39か所、帰国後の治療に懸念があった事例を経験した保健所は51か所あった。国内登録に至らず帰国となった事例の相談を受けていた保健所も26か所あった。所轄管内に結核定期健診対象外の日本語学校があるのは88か所(20.3%)で、検診費用負担や学校の実態把握に課題があった。

R-13 RFPを除く化学療法中に異なるRFP耐性遺伝子変異を持つ臨床分離株が誘導された耐性結核の1例

吉田 志緒美¹⁾、露口 一成¹⁾、岩本 朋忠²⁾、
村瀬 良朗³⁾、青野 昭男³⁾、高木 明子³⁾、
御手洗 聡³⁾、井上 義一¹⁾、鈴木 克洋¹⁾

NHO近畿中央呼吸器センター¹⁾、
神戸市環境保健研究所²⁾、
公益財団法人結核予防会結核研究所³⁾

【背景】結核の多剤併用療法は(1)各薬剤に対する結核菌の耐性は一定の確率で起こる突然変異と、(2)耐性となる確率は系統の異なる薬剤間では独立する、という根拠を基に有用とされている。通常、耐性結核の場合、その薬剤に対する耐性度(MIC)は耐性薬剤を使用しない限り上昇しない。今回われわれは、RFPを除く化学療法下においてRFP耐性結核患者由来の分離株のRFPのMIC値が変動する耐性結核症例を経験したため、分離菌株の耐性遺伝子の確認と治療経過との相関を検討した。【症例】53歳男性、前医にてMDR-TBと判明し、当院紹介となる。当院初診時の分離株はRFP高度耐性であった(MIC>32)。RFPを除く化学療法により、いったん排菌停止となったが、1年後の再発時にはRFPのMICは0.03となった。【方法】本症例由来の分離株からMIC値を測定し、MiSeqを用いてゲノム配列を取得し、耐性遺伝子変異と服薬状況を比較した。【結果】初診時のRFP耐性株は*rpoB*のコードン176(V→F)の変異を有していたのに対し、再発時のRFP感受性株はV176L変異を有していた。V176L変異株がLVFXに対して感受性であったのに対し、V176F変異株は*gyrA*変異を有するLVFX耐性であった。その後、自己中断によりV176L変異株が分離されたが、LVFXを含む服薬のコンプライアンスを遵守した場合にはV176F変異株が分離された。この患者から分離されたすべての株はゲノムレベルで一致した。【考察】本症例はLVFX服薬の有無によりRFP、LVFXの耐性度の異なる株が優勢となり、治療は難渋した。本現象は、キノロンとRFP間における薬剤相互作用が関係している可能性が考えられ、耐性結核の治療の繰り返しによる生体内での感受性菌と耐性菌の構成比率の揺らぎが、治療奏効に影響する事例と考えられた。通常の検査ではこれらの現象をとらえることは難しく、ゲノム解析により菌の生体内での挙動が明らかとなった貴重な報告といえる。【会員外協力研究者：黒田 誠、関塚剛史】

R-14 最近経験した多剤耐性結核の4症例

大湾 勤子¹⁾、仲本 敦¹⁾、名嘉山 裕子¹⁾、
藤田 香織¹⁾、知花 賢治¹⁾、比嘉 太¹⁾、
久場 睦夫²⁾、藤田 次郎³⁾

国立病院機構沖縄病院¹⁾、
沖縄県健康づくり財団²⁾、
琉球大学大学院感染症呼吸器消化器内科学³⁾

【はじめに】2017年の新規の多剤耐性結核患者数は52人で、新登録肺結核培養陽性結核患者の0.5%を占めていた。当院では2012年に2人、2018年に2人の多剤耐性結核患者を経験した。今回はこれら4例について報告する。

【対象】2012年から2018年6月の期間に発症した多剤耐性結核患者4例

【症例1】80代女性。在宅からデイケア通院中。遷延する発熱の精査結果で粟粒結核と診断されHREZを開始。経過良好であったが感受性結果で、INH、RFP、SM、EB、KM、TH、CS耐性と判明。治療開始6カ月後に治療内容を変更。同時期に再び発熱が出現し再排菌が確認された。LVFX、PASに変更し、再排菌した菌株はSM、EB、TH、CSが感受性になっていたためEBを追加して3剤で2年間の治療を実施。【症例2】40代男性。接客業。主訴は乾性咳嗽。胸部画像所見より肺癌が疑われた。気管支鏡検査実施6週後に気管支洗浄液より抗酸菌培養陽性となり肺結核と診断。HREZ開始後、INH、RFP、EB、LVFX、PASに耐性と判明。SM、CS、PZA、THに変更し、残存陰影に対して薬剤変更5カ月後に肺切除を実施。SM50g終了後、3剤で全経過2年間治療を実施。

【症例3】20代男性。外国人留学生。就学時検診で胸写異常を指摘され胃液抗酸菌検査で結核と診断。HREZ開始後2カ月にINH、RFP、PAZ、EB、SM、LVFX耐性と判明し、KM、TH、CS、DEL、PASで治療中。【症例4】20代男性。外国人留学生。就学時検診で胸写異常を指摘され経過観察中に、初回喀痰抗酸菌培養陽性が判明。HREZで治療開始後、INH、RFP、PAZ、EB、SM耐性と判明。KM、TH、CS、DEL、LVFXで治療中。

【考察】全例初回治療で最初の2例は感染源不明。外国人留学生は入国後数カ月内の発見であり母国での感染と思われた。幸い全症例接触者の発症例はなかった。1例は手術を実施し、2例は新規結核薬を導入し治療経過は良好であった。外国人留学生は多剤耐性菌に対する治療に不安が強かったが、母国語の資料を提供しながら、学校関係者、保健師のサポートも得て治療の継続が出来ている。

R-15 当院における多剤耐性肺結核症例の検討

八木 光昭、小川 賢二、山田 憲隆、中川 拓、
林 悠太、垂水 修、福井 保太

国立病院機構東名古屋病院

＜背景＞多剤耐性肺結核は治療に難渋し、治療成功率も不良である。

＜目的＞当院における多剤耐性肺結核症例の臨床経過を明らかにすること。

＜対象と方法＞2010年4月から2018年3月までの間に当院に多剤耐性肺結核で入院となった28例につき背景、薬剤感受性、治療内容、治療成績について後方視的に検討した。治療成績は2018年10月30日時点で評価した。

＜結果＞男性18例、女性10例、年齢中央値61歳、BMI中央値18.3 kg/m²、外国出生者は6例だった。基礎疾患は糖尿病5例、胃切後3例、肝疾患3例だった。画像所見では両側陰影は17例、空洞は20例に認めた。イソニアジド、リファンピシン以外の薬剤耐性を認めたのは25例で、エタンブトール耐性が22例と最も多く、ストレプトマイシン (SM) 耐性13例、カナマイシン (KM) 耐性8例、エチオナミド (TH) 耐性8例、ピラジナミド (PZA) 耐性7例、レボフロキサシン (LVFX) 耐性7例、パラアミノサリチル酸耐性5例だった。超多剤耐性肺結核は3例だった。使用薬剤数の中央値は4剤だった。治療薬として最も多く使用されていたのはLVFXの21例で、PZA、SMが14例、TH12例、デラマニド (DLM) 使用例は9例だった。外科治療は3例に行われていた。治療成績については、治療完遂12例、死亡6例、治療失敗2例、追跡不能1例、転出6例 (転院3例、帰国3例)、治療中1例だった。

R-16 当院における多剤耐性結核症例の臨床微生物学的検討

西村 正¹⁾、野村 綾香¹⁾、坂倉 康正¹⁾、
渡邊 麻衣子¹⁾、内藤 雅大¹⁾、井端 英憲¹⁾、
大本 恭裕¹⁾、岡野 智仁²⁾、藤本 源²⁾、小林 哲²⁾

国立病院機構三重中央医療センター呼吸器内科¹⁾、
三重大学医学部附属病院呼吸器内科²⁾

【背景】三重中央医療センターは三重県における結核診療の最終拠点病院である。当院開院20年間で電子カルテ及び微生物検査システムから検索可能であった多剤耐性結核 (MDR-TB) と超多剤耐性結核 (XDR-TB) について、患者背景と微生物学的耐性所見を検討したので、若干の考察を加えて報告する。

【方法】2002年から2018年の16年間に当院で新規に多剤耐性結核菌を検出した16例 (MDR-TB 11名、XDR-TB 5名) について、患者背景、薬剤耐性パターン、治療歴 (初回、再燃、再々燃)、併存症、転帰等を後方視的に検討した。

【結果】耐性結核診断時の平均年齢は54.0歳 (22歳-79歳)、男性10名、女性6名。出生地は日本14名、外国出生2名。薬剤耐性パターンでは、MDR-TB 11例では全例でRFP・INH耐性だが、EB耐性9例、SM耐性9例、TH耐性1例を認めた。XDR-TB 5例では、全例でRFP・INH・LVFX耐性だが、更に全例でEB耐性・KM耐性、4例でSM耐性、3例でPAS耐性、1例でEVM耐性を認めた。治療歴では初回耐性3例、再燃10例、XDR-TBの内3例は再々燃であった。併存症は糖尿病5例、肝疾患3例、腎不全1例、呼吸器疾患4例。治療は多剤併用療法を施行し、デラマニド使用は1例、手術療法を2例に施行した。転帰は軽快7例、死亡9例 (結核関連死7例、他疾患2例) であった。

【考察】本邦の多剤耐性結核症例の内、初回耐性率は1%未満と報告されているが、今後は、超高齢者結核と外国出生者結核での初回単剤耐性例では不適正治療で容易に多剤耐性菌になる危険があり注意を要する。

【会員外共同研究者：中野学】

R-17 新規抗結核薬の使用経験

奥村 昌夫、吉山 崇、中本 啓太郎、森本 耕三、
宮本 牧、倉島 篤行、尾形 英雄、佐々木 結花、
大田 健

結核予防会複十字病院呼吸器センター

新規抗結核薬デラマニド (delamanid) が日本で2013年3月に申請され、2014年7月に多剤耐性肺結核の治療薬として承認された。当院では2017年度までに多剤耐性肺結核 (multi-drug resistant pulmonary tuberculosis; MDR-TB) 24例、超多剤耐性肺結核 (extensively-resistant pulmonary tuberculosis; XDR-TB) 3例に対してデラマニドを使用した。男性が11例で平均年齢は49.3歳 (21~72歳)、女性が9例で37.1歳 (20~58歳)であった。副作用のうち placebo 群と有意差が認められたのは心電図上のQT延長であり、当院では27例中2例にみられたが不整脈の出現など中断に至らなかった。消化器症状も1例みられたが中断には至らなかった。治療中断が3例みられた。1例は死亡中断、1例はリネゾリド (linezolid) 併用にて骨髓抑制の疑いにて中断、もう1例が外科的切除後中断した症例であった。27例のうち10例が外科的切除術を併用した。結果は全症例に使用期間内に培養陰性化が得られた。一方で新規抗結核薬ベダキリン (bedaquilin) が日本においても2018年7月承認された。デラマニドと同様QT延長の有害事象が報告されている。2種類の新薬の併用効果に期待がもたれたが、動物モデルを用いた実験においては、ベダキリンとニトロイミダゾールは相互に拮抗作用を示して併用効果は認められなかったとする報告がある。一方で、臨床においても問題なく使用できたとする報告もある。デラマニドとベダキリンのヒトにおける併用効果を確認するための臨床試験が進行中である。今回、我々はデラマニドとベダキリンを使用する機会を得たので、その治療経過について報告する。

R-18 レボフロキサシン耐性結核の臨床的特徴

瀧川 修一、吉松 哲之、後藤 昭彦、大津 達也

独立行政法人国立病院機構西別府病院

【背景】2016年1月にレボフロキサシン (以下LVFX) が結核医療の基準に記載され、LVFXは抗結核薬として正規に使用されるようになった。しかし、LVFX耐性結核については明らかになっていない。

【目的】LVFX耐性結核の臨床的特徴を明らかにすること。

【対象と方法】2008年から2017年までの10年間に当院で治療を行った未治療結核菌陽性結核症患者のうちLVFX耐性であった症例を対象とし、診断までの背景、診断時の状況についてレトロスペクティブに検討した。

【結果】調査期間における未治療結核菌陽性患者1097例のうちLVFX耐性症例は25例 (2.3%)、男性12例、女性13例、平均年齢71.2歳であり、全て肺結核であった。年次別分布は、2008年から2017年までそれぞれ、1、4、6、4、4、1、1、2、2、0例であり、2008年から2012年の5年間に19例 (76.0%)と集中していた。抗酸菌検査所見は、塗抹陽性18例、陰性7例、病型はI型1例、II型15例、III型9例、拡がり1は4例、2は17例、3は4例であった。結核診断前に抗菌薬が投与されていた症例は15例であり、そのうち10例 (40%) にフルオロキノロン系抗菌薬 (以下FQs) が投与されていた。1例は超多剤耐性であり、4例は院内感染であった。受診から診断までの平均日数は52.0日であり診断の遅れは10例に認められた。

【考察】2007年の結核療法研究協議会の報告によると、未治療結核症患者ではINH耐性3.1%、RFP耐性0.7%、SM耐性5.6%、EB耐性1.3%であり、今回の検討でLVFX耐性が2.3%であったことはLVFXが歴史の浅い薬剤であることを考慮すると決して少なくない比率である。LVFX耐性結核において、塗抹陽性、有空洞、病巣の拡がり2、3、診断の遅れが多く、その原因として結核診断前のFQs投与の影響が推測される。肺炎の治療において肺結核が否定できない場合には、FQsの投与は慎重に行うべきである。

R-19 Bedaquiline および Delamanid 耐性関連遺伝子変異の解析

高木 明子¹⁾、吉多 仁子²⁾、近松 絹代¹⁾、
青野 昭男¹⁾、村瀬 良朗¹⁾、五十嵐 ゆり子¹⁾、
森重 雄太¹⁾、山田 博之¹⁾、田村 嘉孝^{2,3)}、
永井 崇之³⁾、御手洗 聡¹⁾

結核予防会結核研究所抗酸菌部細菌科¹⁾、
地方独立行政法人大阪はびきの医療センター臨床検査科²⁾、
地方独立行政法人大阪はびきの医療センター感染症内科³⁾

【目的】Bedaquiline (BDQ) 及び Delamanid (DLM) が承認され、多剤/超多剤耐性結核 (M/XDR-TB) 患者の治療に選択肢が増えた。しかし、薬剤関連遺伝子変異による野生耐性の存在が懸念される。BDQ の主な耐性関連遺伝子として *Rv0678* があり、Clofazimine (CLF) との交叉耐性が報告されている。また DLM の耐性関連遺伝子として、*fgd1* (*Rv0407*)、*fbic* (*Rv1173*)、*fbib* (*Rv3262*)、*fbia* (*Rv3261*)、*ddn* (*Rv3547*) などが知られる。今回、BDQ、CLF および DLM を使用していない耐性結核菌株の関連遺伝子変異解析を行った。

【方法】1998 年から 2016 年までに大阪はびきの医療センターにて M /XDR-TB 患者より分離された結核菌 178 株を対象とした。クローン化し Isoplant (ニッポンジーン) にて DNA を抽出、QIAseq FX DNA Library Kit (Qiagen) にてライブラリーを作成し、MiSeq (illumina) を用いて全ゲノム解析を行った。TGS-TB を用いて BDQ、CLF および DLM 耐性関連遺伝子の変異を検出した。薬剤感受性試験は、耐性遺伝子変異を認めた株及び対照群として無作為に抽出した (基準株含む) 株について、BDQ 及び CLF は TB-eXiST を使用して MGIT 960 (Becton Dickinson) にて、DLM は 7H11 培地による比率法にて実施した。BDQ については、微量液体希釈法にて最小発育阻止濃度 (MIC) も測定した。

【結果】178 株のうち 10 株 (5.6%) に *Rv0678* 変異を認め、9 株にアミノ酸置換を認めた。BDQ 耐性は 7 株、CLF 耐性は 4 株であり、対照群 9 株は全て感受性であった。BDQ の MIC 値は、MGIT 耐性株で 0.125-1µg/ml、感受性株では 0.008-0.25µg/ml、対照群で 0.03-0.125 µg/ml であった。DLM 耐性関連遺伝子については 81.5% に *fgd1* 遺伝子変異 c.960T>C (同義置換) を検出し、その他 *fbic*、*fbia*、*ddn* などにも変異を認めたが、耐性との関連が報告されている変異はなかった。

【考察】Villellas C らは MDR-TB での *Rv0678* の変異頻度を 6.3% と報告している。*Rv0678* の変異頻度は本邦においても高いが、一方で BDQ 耐性株の半数近くは CLF 感受性株であることから、BDQ/CLF 使用歴が無い場合も使用前には薬剤感受性試験の実施が必須と考えられた。

R-20 新しい多剤耐性肺結核治療 DNA ワクチンの開発・第 1 相医師主導治験研究

岡田 全司、橋元 里実、井上 義一、露口 一成、
林 清二、喜多 洋子

国立病院機構近畿中央呼吸器センター臨床研究センター

【目的】

強力な新しい結核治療ワクチンの開発が切望されている。我々は、ヒト結核菌由来の HSP65 DNA と IL-12 DNA を plasmid ベクターに導入した、ワクチン (HVJ-エンベロープ/Hsp65 DNA+IL-12 DNA ワクチン) はマウスの系およびヒトの結核感染に最も近いカニクイザルの系で結核治療効果を示した。したがって、このワクチンの臨床応用を試みるための、非臨床試験研究を行い、PMDA 対面助言で第 I 相医師主導治験計画に進むことのできることを得た。

【方法と結果】

ヒトの結核感染に最も近いカニクイザルのモデルで結核治療効果を発揮した (延命、免疫反応、赤沈)。さらに、このワクチンを大阪大学、国立病院機構、結核予防会大阪病院、PMDA、企業らとの産学官共同研究で非臨床試験を行った。

PMDA 対面助言 (品質試験及び非臨床安全性試験) を行った。またサル血漿中の pDNA を測定した結果、染色体への組込みリスクは極めて低く、PMDA より治験へ進む理解を得た。したがって、対象は多剤耐性肺結核患者とした、治療ワクチンの筋肉内投与の安全性/忍容性及び予備的な有効性検討の第 I 相医師主導治験を計画した。

【考察】

本ワクチン治験 (国立病院機構で実施) のための治験実施計画書、治験製品概要書、同意説明文書をすでに作成し、PMDA に相談中である。

(本試験は AMED 感染症実用化研究事業の支援による)

共同研究者【齋藤武文 (茨城東病院)、山根章 (東京病院)、松本智成 (結核予防会大阪病院)、仲谷均、西松志保、木岡由美子、西田泰子 (国立病院機構近畿中央呼吸器センター臨床研究センター)、中島俊洋 (ジェノメディア研究所)、金田安史、朝野和典、熊ノ郷淳、木田博 (大阪大学大学院医学系研究科)、庄司俊輔 (東京病院)、三上礼子 (東海大学)、David McMurray (Texas A&M 大学)、Dr. Esterlina Tan, Dr. Paul Saunderson, Dr. Marjorie Cang (レオナルドウッド研究所)】

R-21 肺 *Mycobacterium shinjukuense* 感染症の
1 例

北 俊之、酒井 珠美

国立病院機構金沢医療センター

症例は 77 歳、女性。主訴は胸部異常陰影の精査。基礎疾患なし。喫煙歴なし。74 歳頃から検診の際、胸部異常陰影を指摘されていたが、自覚症状を認めなかったことから経過観察の方針となっていた。2015 年 9 月の検診で右肺に異常陰影を指摘されたため、2015 年 9 月 28 日、精査加療目的に当院を紹介受診した。胸部 X 線では、両側中下肺野に多発性斑状陰影を認めた。CT では、中葉舌区に気管支拡張を伴う浸潤影、結節状陰影を認め、非結核性抗酸菌症が疑われた。喀痰検査では抗酸菌塗抹陰性、抗酸菌培養陽性となり、質量分析では *Mycobacterium shinjukuense* と診断された。自覚症状が乏しいことから、経過観察の方針となった。PCR や DDH 法では菌種同定できないため、遺伝子配列による菌種同定の報告が散見されるが、本症例は質量分析法で同定可能であった。肺 *Mycobacterium shinjukuense* 感染症の 1 例を経験した。

R-22 16SrRNA gene Sequence を用いて診断し得た *M. shinjukuense* 肺感染症の 1 例

池野 義彦¹⁾、福島 史哉²⁾、奥住 捷子³⁾、鈴木 弘倫⁴⁾、薄井 啓一郎⁵⁾、崎尾 浩由²⁾、福島 篤仁³⁾、吉田 敦⁷⁾、倉沢 和宏⁶⁾、阿久津 郁夫²⁾

那須赤十字病院リウマチ科¹⁾、
那須赤十字病院呼吸器・アレルギー内科²⁾、
獨協医科大学感染制御センター³⁾、
獨協医科大学臨床検査センター⁴⁾、
那須赤十字病院検査部⁵⁾、
獨協医科大学リウマチ・膠原病内科⁶⁾、
東京女子医科大学病院感染症科⁷⁾

Background：非結核性抗酸菌症は全国的に増加を示しており臨床上大きな問題となっている。また、DNA Sequence 法による菌種同定が確立してから、新たな菌種の非結核性抗酸菌症が報告されるようになり、診断・治療レジメンの確立が急務となっている。

Materials/Methods：症例は 64 歳男性、35 歳頃に気管支拡張症指摘、2011 年 12 月に小咯血認め、当院受診、右肺優位の粒状陰影、気管支拡張所見、一部小空洞病変を認め、肺抗酸菌示唆された。喀痰及び気管支鏡下で気管支肺胞洗浄液採取し抗酸菌検査実施、共に抗酸菌検鏡±、培養陽性を認めたものの、結核菌・MAC-PCR 陰性であり、DDH 法で同定不能確認された。肺非結核性抗酸菌症として経過観察進めるも、その後も徐々に肺病変進行を認めたため、2016 年 9 月喀痰抗酸菌培養 2 回実施した。共に培養陽性認めたものの、結核菌 LAMP 法、MAC-PCR 法陰性、DDH 法にて同定不能であった。起因菌同定目的で 16S rRNA gene Sequence を実施した。Results：16S rRNA 遺伝子配列で *M. shinjukuense* と 100% の相動性を確認し、同菌と同定した。米国胸部疾患学会ガイドラインの臨床所見、細菌学的所見を満たし、同菌による肺非結核性抗酸菌症と診断した。

Conclusion：*M. shinjukuense* は 2011 年に本邦で報告された Ruyon 分類で 3 群菌に属する新種の非結核性抗酸菌である。結核菌群迅速診断法である MTD テストや TRC 法で擬陽性を示すことがあり、注意が必要とされる。報告が極めて少なく治療レジメンが確立されていない。本邦で CAM, RFP, EB 及び INH, RFP, EB の化学療法の症例報告あり、それぞれ有効性が示されている。今後データを蓄積し、菌の病原性や感染症としての病態の解明、化学療法レジメンの確立が望まれる。

R-23 DNA-DNA hybridization で同定できず、遺伝子解析をおこなった比較的稀な肺非結核性抗酸菌症の3例

内田 そのえ¹⁾、大谷 哲史¹⁾、門田 淳一²⁾

大分県立病院呼吸器内科¹⁾、
大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座²⁾

【症例1】57歳、女性。胸部異常陰影でX-13年に受診した。胸部CTで右S2、S5に粒状陰影があり、X-8年に気管支洗浄を施行した。抗酸菌培養は陽性だったが同定できなかった。経年的に胸部病変が悪化し、X年に再度気管支洗浄をおこなった。抗酸菌培養が陽性となり、DNA-DNA hybridization (DDH) を施行したが確定診断に至らず、引き続き16SrRNA解析を施行し、*Mycobacterium shinjukuense* を同定した。【症例2】73歳、男性。狭心症で抗血小板薬を内服していた。X年に血痰を主訴に受診した。胸部CTで右肺尖部の気管支拡張を伴う器質化および右S3に粒状陰影がみられた。気管支洗浄で抗酸菌培養陽性となったがDDHで確定診断に至らず結核研究所で16SrRNA および rpoB 解析を施行していただき、*Mycobacterium kyorinense* を同定した。【症例3】92歳、女性。咳嗽および右中肺野の浸潤影で近医からX年に紹介受診となった。完全房室ブロックでペースメーカーを留置されていた。胸部CT上、右S3やS6主体に小粒状陰影が多発し、喀痰培養で二回にわたり抗酸菌培養が陽性となった。DDHで確定診断に至らず、16SrRNA および rpoB 解析で *Mycobacterium shigaense* を同定した。【考察】今回我々は遺伝子解析で同定できた比較的稀な肺非結核性抗酸菌症の3例を経験した。我が国では保険診療の問題もあり、希少菌種の同定をDDHに依っている。近年では matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) による微生物同定も臨床現場で普及しているが、非結核性抗酸菌の同定におけるMALDI-TOF MSの導入は検討すべき点もあり、遺伝子解析は今後も重要な役割を占めると考える。*Mycobacterium avium* complex や *Mycobacterium kansasii* などの主要菌種では多くの治療成績やガイドラインでの勧告が示されているが、本症例のような希少菌種による肺非結核性抗酸菌症は症例数の集積が不十分で病原性や最適な治療法について明らかでない点も多い。遺伝子解析は高い知識や技術が必要で、費やす金銭や時間を考慮すると全例に施行することは困難であるが、菌種の確実な同定が有効な治療選択につながる可能性があり、検討することは重要であると考えらる。

R-24 肺 *Mycobacterium mageritense* 症の自験4例

桂田 雅大、上領 博、寺下 智美、関谷 怜奈、
吉崎 飛鳥、堂國 良太、梅澤 佳乃子、西村 善博

神戸大学医学部附属病院呼吸器内科

質量分析及び、遺伝子シーケンス解析により様々な非結核性抗酸菌症が同定できるようになった。Runyon 分類の迅速発育菌に分類される *Mycobacterium mageritense* 感染症は稀で、さらに肺 *M. mageritense* 症の報告例は極わずかである。当院では2013年から2018年までに細菌学的に肺 *M. mageritense* 症の確定症例を4例認めた。【症例1】小児結核・腎結核による腎不全、血液透析の既往を有する76歳男性。右副咽頭間隙腫瘍および特発性脳神経障害で当院受診。喀痰培養より *M. mageritense* を同定した。胸部CT所見は軽微な結節・気管支拡張型であった。半年後髄膜炎で死亡した。【症例2】慢性閉塞性肺疾患、感染性心内膜炎、完全房室ブロックの既往を有する63歳男性。胸部異常陰影で紹介受診。胸部CT所見は結節・気管支拡張型であった。軽微な画像所見であり、経過観察したところ画像所見は自然軽快した。【症例3】糖尿病、喘息、狭心症、脳梗塞、睡眠時無呼吸症候群の既往を有する55歳男性。慢性咳嗽で受診。胸部CT所見は結節・気管支拡張型であった。経過観察にてわずかに肺野異常陰影が増強しているが、軽微な変化であり現在も経過観察中である。【症例4】めまいの既往を有する62歳女性。血痰を主訴で紹介受診。数年の経過で浸潤影が増悪し、胸部CT所見は線維空洞型であった。血痰の増加、画像所見と全身倦怠感が増悪したため、複数の抗菌薬併用による化学療法を開始した。自覚症状の改善と浸潤影の一部改善を認め、現在も治療継続中である。

これら4例の画像所見および臨床経過につき報告し、文献的考察を含めて議論したいと考えている。

R-25 浸潤陰影を呈し診断に苦慮した *Mycolicobacterium mageritense* 肺感染症の1例

林 悠太¹⁾、八木 光昭¹⁾、福井 保太¹⁾、垂水 修¹⁾、
中川 拓¹⁾、山田 憲隆¹⁾、近松 絹代²⁾、
高木 明子²⁾、小川 賢二¹⁾

独立行政法人国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科¹⁾、
結核予防会結核研究所抗酸菌部細菌科²⁾

症例は65歳男性。51歳時に胃癌にて胃全摘術を施行。X-10年に他院で喀痰抗酸菌培養陽性だが菌種同定不能の肺非結核性抗酸菌(NTM)症と診断され、CAM+RFP+EBによる3剤併用療法を2年間行い、排菌陰性化したためX-8年6月に治療終了となった。しかし治療終了して3ヶ月後に陰影の悪化を認めたため、同年9月にセカンドオペニオンを求めて当院受診。気管支鏡検査を行ない、気管支鏡検体の抗酸菌培養は陰性であったが、検査後の喀痰抗酸菌培養が陽性となり、DDH法で *Mycolicobacterium fortuitum* と同定され、肺NTM症再燃と診断された。同年11月よりCAM+LVFXによる2剤併用療法を2年間行ない、画像および症状の改善、排菌陰性化したためX-6年11月に治療を終了した。その後は経過観察となり、軽快、増悪を繰り返すスリガラス影を認めていたが、咳嗽などの症状はみられず無治療で経過していた。

しかし、X-1年7月より咳嗽、喀痰の増加を認め、画像上も悪化傾向であり、同年8月に気管支鏡検査を施行したところ、有意菌は検出されず病理組織所見より特発性器質性肺炎と診断された。経過観察中に陰影が更に悪化し、発熱を認めるようになったため、同年12月よりステロイド治療(プレドニゾロン:0.5mg/kg/日)を開始した。一旦陰影の改善傾向を認めたが、その後悪化するため、X年3月29日に再度気管支鏡検査を施行した。この時も有意菌は検出されなかったため、器質性肺炎の増悪として、4月10日よりステロイド増量、シクロスポリンを追加した。しかし、更に陰影悪化傾向なため4月19日に3回目の気管支鏡検査を施行した。気管支洗浄液の抗酸菌培養が陽性となり、MALDI Biotyperによる質量分析法で *M. mageritense* と同定された。16S rRNAおよび *rpoB* 遺伝子シーケンス解析もおこない、*M. mageritense* であることを確認した。3回目の気管支鏡検査後にシクロスポリンを中止し、ステロイドを減量しつつCAM+STFXによる治療を開始し、薬剤感受性結果をもとにSTFX+MINOに変更して治療継続し改善傾向である。

稀な菌種による肺NTM症を繰り返しており、浸潤陰影を呈し特発性器質性肺炎との鑑別を要し診断に苦慮した貴重な症例であり、治療経過および文献的考察を含めて報告する。

R-26 約20年の長期経過を観察できた *Mycobacterium simiae* による肺感染症の1例

大西 涼子、浅野 幸市、鱸 稔隆、安田 成雄、
加藤 達雄

国立病院機構長良医療センター呼吸器内科

【背景】*M. simiae* による肺感染症の報告は少なく、長期予後に関する報告はない。【症例】80歳女性。既往歴：3歳時肺炎。免疫不全を来たす合併症なし。喫煙歴：なし。粉塵吸入歴：なし。海外渡航歴：インド、スリランカ、ネパールに旅行歴あり。現病歴：60歳時に咳嗽にて発症し、61歳時に当院紹介受診された。両側肺に空洞、結節、気管支拡張を認め、喀痰抗酸菌培養にて繰り返し *M. simiae* (DDHで同定) を分離した。16SrRNAにて *M. simiae* と確認した。CAM, RFP, EBによる治療を継続したが、排菌が持続した。70歳時に皮疹の悪化により、抗菌剤治療を中断した。75歳時より、喀痰より *M. avium* complex, *M. simiae* が分離され、混合感染を来したと考えられた。80歳時、両側肺病変は緩徐に増悪し、喀痰、血痰も増悪傾向にあるが、呼吸不全には至っていない。【考察】*M. simiae* による肺感染症の報告は、米国南部、西アジアにて報告が見られるが、本邦の報告は非常に稀である。20年の経過を観察できた貴重な症例と考えられ報告した。

R-27 活動性肺結核合併腎細胞癌に対してニボルマブ使用中に肝障害を来すも再投与可能であった1例

平井 星映、田村 賢太郎、高崎 仁、草場 勇作、
辻本 佳恵、松林 沙知、長野 直子、坂本 慶太、
下田 由季子、橋本 理生、石井 聡、鈴木 学、
森野 英里子、仲 剛、飯倉 元保、泉 信有、
竹田 雄一郎、杉山 温人

国立国際医療研究センター病院呼吸器内科

54歳男性。左乳頭状腎細胞癌 pT3N3M1 pStageIVの診断で、術前から投与されたパゾパニブを術後も継続投与した。術後5か月目に同僚が結核に罹患し、接触者検診でIGRA陽性となった。その時の精査で左肺舌区に気道散布影を認め、細菌学的検査は全て陰性で、無治療経過観察された。術後10か月目に多発肺内転移増大し、パゾパニブはPDの判断とした。左舌区の散布影が悪化し、胃液検査で塗抹陰性、結核菌PCR陽性となり、活動性肺結核(学会分類bIII2)の診断で、イスコチン・リファンピシン・エタンブトール・ピラジナミドによる強化療法を開始した。後に培養陽性となり、薬剤感受性検査は全感受性と判明した。強化療法8日目から腎癌に対してニボルマブを導入した。ニボルマブ4回目投与(結核治療開始2か月)後に肝細胞性肝障害(CTCAE Grade3)を認めた。抗結核薬の全休薬で肝障害が改善した(Grade1)ため、ニボルマブ5回目を投与した。5回目投与3日目から、イスコチン・リファンピシンによる維持療法を開始した。5回目投与4週間目に肝障害が再増悪した(Grade4)ため、ニボルマブ・抗結核薬を全休薬した。同時期に喀痰抗酸菌塗抹陽性、結核菌PCR陽性となり、当院結核病棟に入院した。入院後は安静のみで肝機能が改善したため、肝生検の適応外だった。イスコチン・ニボルマブを被疑薬と考え、休薬2週間後からリファンピシンを再開し、その2週間後にレボフロキサシンを追加した。入院後は結核菌の塗抹・培養ともに陰性が持続し、維持療法1か月後に退院した。維持療法4か月後に原発巣増大を認め、ニボルマブを再開し、現在まで計20回投与継続している。肝機能の悪化なく、癌の病勢も制御できている。結核も再燃なく良好な経過をたどり、抗結核薬は計12か月の投与で完遂した。

今回、我々は腎癌合併結核に対して抗結核薬とニボルマブの併用療法を行った一例を経験した。薬剤性肝障害が疑われ一時的に両者の休薬を要したが、いずれも安全に再投与可能であった。併用例の報告は少なく、文献的考察を加えて報告する。

R-28 Nivolumab投与中に結核性心膜炎を発症した進行非小細胞肺癌の1例

西 耕一

石川県立中央病院

症例：60歳代、女性。併存症/既往歴：高血圧、慢性閉塞性肺疾患、右網膜静脈分枝閉塞症、ぶどう膜炎。家族歴：結核なし。喫煙歴：15本/日×45年。臨床経過：進行非小細胞肺癌(扁平上皮癌, cT4N3M1a, 臨床病期IVA, PD-L1:100%)に対して、20XY年10月25日から一次治療として全身化学療法(CBDCA+S-1)を開始した。20XY+1年1月20日にPD(疾患進行)が判明。1月24日から二次治療としてNivolumab(NIVO)を開始した。最良治療効果はPR(部分奏功)で、20XY+2年1月9日まで計25回投与した。その後労作時呼吸困難を認めるようになり、1月23日に心嚢液貯留が判明した。心嚢液穿刺を行うと、心嚢液の性状は浸出性で、炎症細胞分画は単核球優位、ADA49.4IU/Lであった。また、細胞診は陰性で抗酸菌塗抹検査も陰性であった。4週後の心嚢液抗酸菌培養検査が陽性と判明し、結核菌が同定された。結核性心膜炎と診断し、2月27日からHREZを開始し、良好な治療効果を得た。考察：本症例はNIVO投与中にIGRA陽性が判明しており、二次結核として結核性心膜炎が発症したと考えられた。抄録作成時にはNIVOのような免疫チェックポイント阻害薬投与中の結核発症例は3例報告されていた。NIVOのような免疫チェックポイント阻害薬は結核菌に対する過剰な炎症反応を引き起こす可能性があり、治療合併症として常に注意する必要がある。

R-29 当院における非結核性抗酸菌症合併肺癌患者
に対する免疫チェックポイント阻害薬の使用
経験

岡野 智仁¹⁾、樋口 友里恵¹⁾、齊木 晴子¹⁾、
藤原 拓海¹⁾、浅山 健太郎¹⁾、都丸 敦史¹⁾、
高橋 佳紀¹⁾、藤原 研太郎¹⁾、中原 博紀¹⁾、
藤本 源¹⁾、小林 哲¹⁾、ガバザ エステバン²⁾

三重大学病院呼吸器内科¹⁾、
三重大学免疫学講座²⁾

【背景】進行期非小細胞癌 (non small cell lung cancer : NSCLC) 患者に対して免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) が使用できるようになりこれまでの殺細胞性抗癌剤とは異なる合併症管理が必要となってきている。しかし現状で非結核性抗酸菌症 (nontuberculous mycobacteria : NTM) 合併 NSCLC 患者において ICI が安全に使用できるかは根拠が乏しい。【目的・方法】当院における ICI を投与した NTM 合併 NSCLC 患者 2 名を後方視的に解析しその転帰、特徴を検討する。【症例 1 : 80 歳代、男性 ex-smoker】X 年に M. avium、M. abscessus 合併感染で抗生剤加療を受けた既往あり。X+8 年糖尿病悪化を契機に右上葉扁平上皮癌 cT2aN0M0 StageI (PD-L1 TPS : 50~79%) と診断。高齢、基礎肺も悪く NTM 症合併のため外科治療困難と判断し肺癌原発巣に放射線治療 60Gy 施行。その後増大認め ICI 投与とした。NTM 症の悪化は無かったが状態悪化著しく 1 コースで緩和医療へ移行。【症例 2 : 60 歳代、男性 ex-smoker】Y 年右下葉切除した腺扁平上皮癌 pT1aN0M1b (脳) StageIV (PD-L1 TPS : 1~24%)。M. kansasii に対して erythromycin 単剤療法を行われた。肺癌術後再発に対して ICI 投与前に NTM 症に対して RFP+INH+EB3 剤併用で治療強化を開始。しかし嚥下機能低下により誤嚥性肺炎を来し治療中止、ICI 療法開始した。経過中 NTM 症の悪化は無かったが癌の制御困難で緩和医療へ移行となった。【結論】当院の検討では ICI を投与しても NTM 症の悪化は認めなかった。しかし基礎肺の荒蕪化から肺癌治療の選択肢が制限され、PD-L1 高発現患者でも ICI の効果は乏しかった。