

新春放談

# 新しい技術が支える結核診療の展望



語り手

岩田 敏 先生

慶應義塾大学医学部 感染症学教室 教授・慶應義塾大学病院 感染制御センター センター長

加藤誠也 先生

公益財団法人結核予防会 結核研究所 副所長

長谷川直樹 先生

慶應義塾大学医学部 慶應義塾大学病院 感染制御センター 教授

樋口武史 先生

京都大学医学部附属病院 検査部 副臨床検査技師長

(五十音順)

聞き手

東條尚子 先生

東京医科歯科大学医学部附属病院 検査部 部長

(2014年12月5日収録)

## はじめに

**東條** 本日はお忙しいところ、どうもありがとうございます。今日のタイトルは「新しい技術が支える結核診療の展望」ということで開催させていただきます。進行を務めさせていただきますのは、モダンメディアの編集委員で東京医科歯科大学医学部附属病院検査部の東條尚子です。よろしくお願いいたします。

まず、企画の趣旨を簡単にご説明いたします。結核は、昭和20年代前半、日本の主要死因別死亡率第1位で「国民病」と恐れられていました。その後、国を挙げて予防や治療に取り組んだ結果、平成25年の死亡率（人口10万人対）が1.7、死因順位は第26位まで低下しました。しかし、結核罹患率（人口10万人対）は16.1と減少傾向にあるものの、アメリカの5.2倍、ドイツの3.3倍であり、欧米諸国に比べると依然高く、いまだに「中蔓延国」に位置付けられています。

本座談会では、結核の現状と、最近の検査や治療の進歩、小児の結核、感染対策についてお話しいただいた後に、結核撲滅に向けての将来展望について意見交換をしたいと思います。

本日は、「結核」の領域でご活躍されています4人の先生にお集まりいただいております。

公益財団法人結核予防会結核研究所副所長の加藤誠也先生には、日本の結核の疫学的な話題と、結核対策についてお話しいただければと思います。

京都大学医学部附属病院検査部微生物検査部門副臨床検査技師長の樋口武史先生には、結核感染や発病に関わる検査法と、最近の進歩についてお話をいただきたく存じます。

慶應義塾大学病院感染制御センター教授の長谷川直樹先生には、結核の治療法とその進歩についてお話しいただきたいと思います。

また、モダンメディアの編集委員で、慶應義塾大学医学部感染症学教室 教授・慶應義塾大学病院感染制御センター センター長の岩田敏先生には、小児結核の特殊性についてお話をいただければと思います。

## I. 疫学的な話題

**東條** では、新春にふさわしい夢のある放談となりますよう、よろしく願いいたします。まず、結核の疫学と結核対策について、加藤先生からお話をさせていただければと存じます。

**加藤** はい。日本の結核の現状ですけれども、厚生労働省から発表されています平成25年のデータによりますと、患者数が2万495人。ご案内のとおり罹患率は人口10万人対16.1ということで、欧米に比べて非常に高い状況でございます。

この理由は何かというのが、いつも聞かれることですが、大きな理由の一つは、戦後欧米に比較して著しい高蔓延時代であったということがあります。例えば1950年代に、アメリカではすでに罹患率は人口10万対100を大きく割って、50年代後半には30台になっておりました。ところが日本では、1951年の罹患率が人口10万対698と、極めて高い罹患率で、60年まで500以上を記録しておりました。この頃は日本人の9割が50歳までに結核菌に感染していたと推計されています。現在、WHOの推計で2013年、アジアの中で最も罹患率が高いのはカンボジアで、約400ですので、当時のわが国は非常に高蔓延で悲惨な時代でした。

日本は1951年に結核予防法を制定し、国を挙げて対策に力を入れまして、1980年までに罹患率は年率約10%の減少ということでありました。この当時、アメリカでは5~7%くらいの減少ですから、アメリカよりずっと早いスピードで減少しておりました（図1）。

その後、一時、1980年代に罹患率の鈍化があって3%くらいの減少になり1990年代の終わりに逆転上昇したということで、厚生労働省、日本医師会、保健所長会、学会など関連機関・団体が緊急事態宣言を出し、また罹患率の減少速度が4%強になって現在に至っております。

結核は慢性感染症であり、ずっと昔に感染した人が体内に菌を休止菌状態で持っているということが、なかなか簡単に制御、さらに根絶ができない理由であります。

また、1980年代に罹患率が下がらなくなった原因の一つは、戦後の著しい高蔓延に多くの人が感染



加藤 誠也 先生

を受けた年代が高齢化したことと都市化の問題があります。結核はそういった社会的要因によっても罹患率が増加するというので、なかなか対策のみでは簡単に下がらないといった性質を持った疾患と考えられます。

**東條** ありがとうございます。都市化をすると、どういった人たちの感染リスクが高くなるのでしょうか。

**加藤** 社会経済的弱者といわれる人たちですね。経済的な問題が背景にあってなかなか受診しない、あるいはそのような人たちが住んでいる住居環境が、感染しやすいような密集した状態であるといったこと、また、そういった人たちが感染の場に集まりやすいといった要因があるのだらうと思います。

**岩田** 特殊な地区にいらっしゃるような方たちですね。

**加藤** そうですね。日本の中で非常に罹患率が高い

都市としては、あいりん地区がある大阪が有名ですし、東京ですと新宿や山谷あたりには、いわゆる社会経済的弱者、ホームレスあるいは日雇い労働者の人たちが多いのですが、そういった人たちの間の罹患率はきわめて高いということになります。

同じような問題が実は中国でも起きています。経済的な発展に伴い地方から都市に入ってくる人たちが、非常に高い罹患状態をつくっているといわれています。

**東條** 結核に対しては国がいろいろな政策をとってきたわけですが、平成 23 年に「結核に関する特定感染症予防指針」が改正になりましたね。最近では、どのようなところに力点が置かれるようになってきているのでしょうか。

**加藤** 特定感染症予防指針自体は結核対策全般の対策です。患者発見から治療、医療提供体制から、研究、啓発、普及といった、結核に関するあらゆることを含んでいます。後半の予防の話にも出てきますが、一つは患者発見の強化ということで、定期健康診断よりも接触者健診あるいは有症状者の早期受診を促すといった方向が一つです。治療については、患者に確実に服薬してもらうよう支援することで DOTS (Directly observed treatment short-course) を保健所と医療機関を中心にやるといったことがあります。患者中心の服薬支援を行うために地域連携体制の構築が求められています。

また、平成 23 年の改正の大きな目玉としては、医療提供体制を再編成しなければいけないというこ

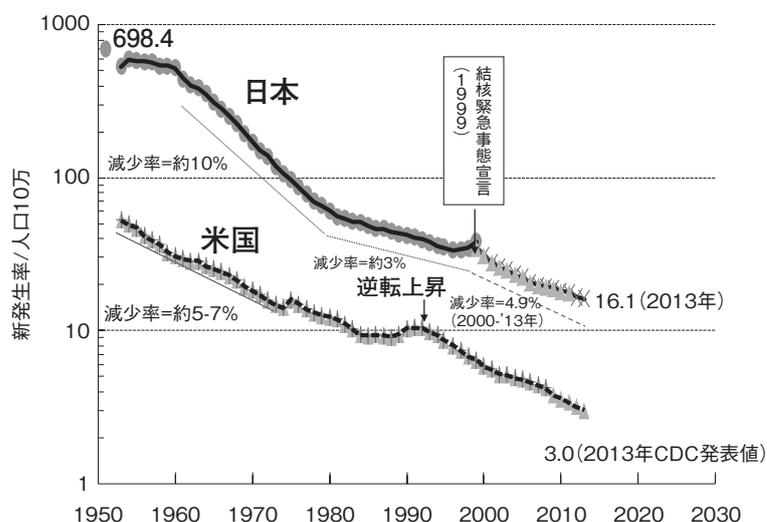


図1 日米結核罹患率の推移

とです。これはアメリカでも人口10万対20くらいを切ると医療提供体制の再編成が必要になったという歴史がありまして、日本もそういう状況になってきています。患者の減少および入院期間の短縮化、さらに結核病床の不採算が問題となって結核病床の閉鎖が続いています。また、高齢の結核患者が大半を占めるようになって、合併症を持った患者の対応も問題となっています。そうしたことから、患者中心の医療提供体制をつくるということが大きな目標になり、そういった医療提供体制の編成が必要になっています。さらに、インターフェロンγ遊離試験や結核菌遺伝子タイピングなどの新しい技術を取り入れて、接触者健康診断などを積極的に進めることも入ってきています。

東條 ありがとうございます。

## II. 検査・診断の話題

東條 では次に、樋口先生にお伺いします。結核の感染や発病に関する検査法には、従来からのもの、それから最近新たに出てきたもの、いろいろあると思いますが、最近の進歩についてお話いただければと思います。

樋口 はい、まず結核菌検査は、この二十数年間で従来の結核菌を検出する検査法から、非結核性抗酸菌 NTM (Nontuberculous Mycobacteria) の感染症を含めた抗酸菌感染症を対象とした検査法へと大きく進歩してまいりました。主にその立役者としては、分子生物学的技術の臨床検査への応用が非常に大きいだろうと思います。

それでは順に各検査項目についてご説明いたします。まず塗抹検査法ですが、従来は、検体を直接スライドガラスに塗りつけて、ガフキー号数を報告しておりましたが、現在は検体を全て均一化して、それを高速遠心し、濃縮した検体をスライドに塗抹するという方法に変更されています。濃縮遠心することで、検体中に不均一に存在する結核菌を効率よく顕微鏡で観察できるようになりました。また抗酸菌染色法としましては、蛍光法が推奨されています。以前は高価であった蛍光顕微鏡ですが、昨今、顕微鏡にも LED の技術が導入されるようになり、安価で簡便な LED 装置を用いた蛍光顕微鏡が普及してまいりました。集菌蛍光法は、従来の直接塗抹法よ



樋口 武史 先生

りも塗抹陽性率が向上したことがメリットとして挙げられます。その反面、検体を濃縮することで検査側の感染リスクが高まりますので、しっかりとしたバイオハザード対策を行ったうえで検査することが重要になります。

次に培養検査ですが、いわゆる卵をベースとしたものから現在は、ミドルブルック 7H 系の液体培地や寒天培地が推奨されています。ミドルブルック 7H 系培地のメリットとしましては、卵ベースの培地に比べますと結核菌を含む抗酸菌に対して発育支持力が優れている点が挙げられます。液体培地には、酵素反応性蛍光センサーをインディケーターとして用いておりますので肉眼で菌を検出するよりも、より早く自動機械で検出できるようになりました。これにより培養陽性までの検出期間が大幅に短縮されました。

次に培養陽性となった菌体を同定する方法としましては、従来はナイアシン検査が用いられておりました。ナイアシン検査の結果を判定するまでには、数週間から1カ月程度の日数が必要でした。しかし今では、液体培地を用いますと数日間で培養陽性となりますので、その菌液の一部を用いて、イムノクロマト法により、15分程度で結核菌か否かを同定できるようになりました。

先ほど、分子生物学的技術ということに少し触れましたが、DNA-DNA ハイブリダイゼーション法は、わが国が世界に先駆けて開発した技術になります。こういった分子生物学的技術を導入した同定法を皮切りに、PCR (polymerase chain reaction) をはじめとした核酸増幅法というものが急速に普及してまい

りました。現在では、迅速法として次世代型の核酸増幅法が各社から出てまいりました。これらを用いますと、結核菌が1時間以内に検出可能となります。

次に、薬剤感受性検査についてご説明いたします。適切な治療という意味では、薬剤感受性検査の結果が必須であることはいまでもありません。従来の小川培地を用いた絶対濃度法と呼ばれるものから、現在はプロポーションメソッド、いわゆる比率法を用いた方法がスタンダードになっております。比率法のうち迅速法としては、液体培地を用いたものがございます。この方法を用いますと数日間で結果報告が可能となります。また、CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) から NTM に対しても判定基準が出てまいりました。これにより各メーカーから、NTM 感染症を含めた抗菌薬の MIC を測れるようなキットも発売されるようになり、現在われわれは、NTM 感染症の薬剤感受性検査に対しても対応できるようになってまいりました。

最近、リファンピシン耐性遺伝子を検体から直接検出できるような技術も開発されました。この方法もすでに保険収載されておりまして、多剤耐性結核菌の迅速診断に関しましてもかなり進歩してきております。

**東條** 従来に比べて感度もスピードもかなり上がってきている、それによって診断がより早くできるようになったということですね。

**樋口** はい、そうです。また、多剤耐性結核菌を含めて NTM の感染症が非常に増えてきておりますので、検査側としましては今後さらにそれらの状況に対しても積極的に対応していかないといけないと考えております。

**東條** はい、ありがとうございました。

### Ⅲ. 治療の話題

**東條** 次に、結核の治療法とその進歩について、長谷川先生からお話したいかと思います。

**長谷川** 結核は感染症法において二類感染症に指定されています。空気感染という感染対策の難しい感染経路で拡がるので、感染拡大防止、薬剤耐性結核の増加を防ぐために、発見された結核患者は確実に治療される必要があります。そのため、結核の治療は国の定める結核医療の基準に沿って行われます

し、治療費の公的負担制度もあります。また、患者の登録時から、治療後の経過観察終了まで保健所がしっかり管理することになっています。

結核の治療は、基本的に化学療法です。つまり薬で治す病気と考えていいと思います。過去、日本でも有効な薬がなかった時代は、人工気胸療法や胸郭形成術のような手術をたくさんやりました。胸郭形成術は日本独自の治療法で、結核が繁殖できるスペースをなくして結核菌が増殖しにくい嫌気的な状況をつくるという、ある意味では理論的な治療法だと思いますが、そういった外科療法がたくさん行われた時代がありました。その後、特に 1950 年代後半からリファンピシンという薬が導入されて、そこで一気に結核の治療法が変わったと思います。

複数の薬を併用して治療する多剤併用療法の意義がはっきり確立している感染症だと思います。結核における多剤併用の意義は効果を上げるだけではなく、耐性能をつくらないことです。今は、基本的にできるだけ PZA (ピラジナミド) を含む 4 種類の薬を用いて治療を開始します。一般的に使われるのはイソニアジド、リファンピシンの最も重要な 2 剤に、ピラジナミドを加えさらに、治療初期の 2 カ月間はストレプトマイシンあるいはエタンプトールを加えて、4 種類の薬を使います。これが結核治療開始時の治療です。

ピラジナミドについては、昔は少し使用量が多目であり肝機能障害などの副作用が問題になり、日本では一時、ピラジナミドを使わない時代がありましたが、1990 年代後半から、ピラジナミドの見直しがあり、ピラジナミドを含めた 4 種類の薬剤による治療法導入が普及しました。その結果、耐性結核の出現頻度減少と治療効果の向上が認められました。

最初の 2 カ月間に 4 剤による治療を行うことに引き続いて大事なものは、その後の 4 カ月間の維持期の治療です。この 4 カ月間にかつては日本では 3 剤を使っていましたが、最近は薬剤感受性が良好な結核であれば、リファンピシンとイソニアジドの 2 剤を 4 カ月間しっかりと継続すれば結核の治療を終了してよいという、いわゆる短期化学療法が浸透してきていると思います。

今、お話ししましたように、ピラジナミドを初期の 2 カ月間にしっかりと使うことが非常に大事なポイントになるわけですが、ピラジナミドが使えない

状況があります。それは、もともとウイルス肝炎等の肝疾患がある方。それから高齢者、特に80歳以上の方に使うと肝障害の頻度が増えるといわれています。それでも治療初期の2カ月間はしっかりと肝機能等をモニターしながら、ピラジナミドを含んだ4剤の治療を行うことが結核治療において非常に大事なポイントと考えます。

維持期の治療では、先ほどお話ししましたようにリファンピシンとイソニアジドの2剤をしっかりと、薬剤感受性の結果を見ながら確実に継続することが非常に大事です。

今、お話しした6カ月間の治療が結核の化学療法の基本ですが、もしもピラジナミドが使えない場合には、治療初期はリファンピシン、イソニアジドにエタンプトール、あるいはストレプトマイシンを加えた3剤による治療を開始し、薬剤感受性試験の結果により、その後の維持期に関してはやはり感受性であると判明すれば、リファンピシンとイソニアジドの2剤を7カ月間使って、9カ月間の治療を行うということになります。これが日本でも非常に浸透し徹底されてきているということが、おそらく必要最小限の薬で十分な効果を上げるためにも非常に重要だと思います。

治療期間については、過去に多数の患者さんを対象とした臨床研究で明らかにされており、決められた期間を必ず完遂することが重要です。結核の治療薬の中でも重要なものとしてフルオロキノロンがあります。フルオロキノロンは世界の結核治療のガイドラインでも必須の抗結核薬として位置付けられています。特に、リファンピシンやイソニアジドに耐性のある場合や、これらの一次結核薬の副作用がある場合などでは、フルオロキノロンは重要になります。わが国ではレボフロキサシンが使われることが多いですが、現在適応症として結核が追加申請されています。承認されれば結核医療の基準にも盛り込まれると思います。世界的にはレボフロキサシン以外にはモキシフロキサシンが用いられています。一方でこれらのフルオロキノロンは呼吸器感染症の治療薬としてよく使われますが、すぐれた抗結核作用を有するため結核がよくなってしまい、結核の診断が遅れてしまうことがあるので注意が必要です。そういった薬の使い方が日本でもはっきりと認められてきたということがあります。

治療が難しい多剤耐性結核が世界的に大きな問題でしたが、特に最近の結核治療に関するニュースとしては、新しい作用機序を持つ結核の薬の開発が進み、日本でも9月にデラマニドが承認されました。しかし、新しい薬を使う上では、耐性化を防ぐためにも使い方を間違えずにしっかりとモニターして使っていこうということで、しばらくはその使用は特別な条件を満たす医療施設において、特別な条件を満たす場合に限るべきであるとされています。<sup>\*1</sup>

また、ATP合成阻害剤であるベダキリンという新規の抗結核薬もあります。ベダキリンはまだ日本では承認されていませんが、近い将来日本にも導入されると思います。それから、実際にわれわれが日常で使っている薬の中で結核に対して非常に効力が強いものとしてフルオロキノロン以外には、もともとはバンコマイシン耐性腸球菌に対する抗菌薬として導入され、今はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌にも使われるリネゾリドがあります。リネゾリドの属するオキサゾリジン系薬は、結核に対して非常に強い抗菌力を持っています。オキサゾリジン系薬にも結核の新しい薬として開発が進められているものがあります。

このように、40年間くらい全く新しい薬の誕生がなかったところに、この数年間で新しい作用機序を持った抗結核薬が臨床現場に出てくる期待が非常に高まっています。まだまだ副作用や薬物相互作用などについての検討も必要であり、ある程度の時間を要すると思いますが、もしかすると近い将来、初期治療を含めて、結核治療のレジメンが大きく変わる可能性があります。これは、非常に明るい、希望に満ちた話題だと思います。

**東條** 新しい薬の登場は、久しく聞きませんでしたからね。でも安易に投与すると、またそれに対する耐性ができてしまうので、使い方はきちっと慎重にということですね。

**長谷川** そうですね。やはり新規薬剤についてはしっかりと専門医がいて、しっかり精度管理ができる薬剤感受性の試験ができるということが重要でしょうね。当面对象となるのは、多剤耐性結核の患者さんですから、十分な空気感染対策が可能な収容設備があること、それから保健所などと密接な連携を取り確実にDOTSができること、そういった条件がしっかりと満たされるところで導入される必要

\*1 [http://www.kekkaku.gr.jp/pub/vol89\(2014\)/vol89no7p679-682.pdf](http://www.kekkaku.gr.jp/pub/vol89(2014)/vol89no7p679-682.pdf) 日本結核病学会治療委員会. デラマニドの使用について. 結核. 2014; 89(7): 679-682.



長谷川 直樹 先生

があると思います。

**東條** 多剤耐性の結核は非常に治療率が悪いといわれている中で、とても明るい話題かと思えます。

**長谷川** 本日のお話の中でも出てきましたが、結核治療の成績を上げるために最も重要なことは、服薬の確認です。その最も確実な方法として、直視下で患者さんが実際に薬を口に入れ嚥下するまでを確認する、直視下服薬確認療法 (DOTS) があります。日本では 1980 年代後半に入院患者に対して導入が進められました。DOTS の基本は治療期間を通してすべての服薬を直視下で確認することが目標ですが、今後、わが国では患者さんの病状や背景にあわせて感染性を考えた隔離入院が解除された後も、主治医と保健所との連携のもと、調剤薬局、訪問看護や介護施設の担当者を含め、様々な職種の方が連携して、地域ぐるみで服薬支援の体制を作ることが重要だと思います。

#### Ⅳ. 小児の結核

**東條** では続きまして、小児の結核は大人とは違うところがあると思います。岩田先生、小児の結核の診断あるいは治療についてお話しください。

**岩田** 小児の場合、多くが家族内感染あるいは学校や幼稚園などの施設内での感染ということで、やはり診断の上では周囲の方の結核のヒストリーが非常に重要になると思います。

多くは接触者健診という形で見つかる場合が多いのですが、ご承知のとおり、乳幼児と学童では病態が少し違っており、学童の場合は基本的には

大人と同様に発症した場合は呼吸器症状が中心に出てまいります。乳幼児の場合には肺門や縦隔のリンパ節腫脹などを伴い、さらに菌が血行撒布して粟粒結核や髄膜炎へ発展し、重症化しやすいところが大きな特徴ではないかと思えます。

診断面では、乳幼児の場合には、呼吸器症状などはあまり強く出ず、何となく元気がないとか、体重の増えが悪い、微熱が続くなど、症状が続き、それがひどくなると髄膜炎や粟粒結核を起こして突然、発熱やけいれんなどの症状で発病するというようなことが起こり得るのだと思えます。

もちろん小児結核は成人の結核減少とともに減少しており、最近の新規登録患者数 (0～14 歳) は、年間 100 未満で推移しています。また、小児では以前から BCG の接種が行われており、それによって重症化を防いでいると考えられていますが、BCG も以前は生後 4 カ月くらいまでに初回の接種をする、それもツベルクリン反応をまずやって、陰性の方に BCG を打つという形です。ところが接種が行われてきましたが、平成 17 年 (2005 年) から、生後 6 カ月までに、ツベルクリン反応は行わず全員に BCG を接種する直接接種という方法に変わりました。多くの場合、だいたい 3～4 カ月くらいのところで接種が行われているケースが多く、その結果、接種率も非常に高くなりました。小児結核の新規登録数はそれまでもだいぶ減ってはいたのですが、平成 17 年の BCG の接種方法が変わったあと、さらに減ってきています。同時に、髄膜炎や粟粒結核といった重症の結核になるお子さんも激減し、今は、年にかいなくらいの報告になっているかと思えます。

私が若いころには、たまたま出向先の病院に結核病棟があったものですから、小児の結核を実際に診る機会が少なからずありました。中には粟粒結核や心膜炎、頭蓋内結核腫を起こした患者さんもいらっしゃいましたが、最近ほとんどそういう例は見られなくなりました。そういう意味では、本当に重症の患者さんというのはいなくなったのだなということを実感しています。

治療に関しては、基本的に成人と同様で、乳幼児ですとイソニアジド、リファンピシン、ピラジナミドの 3 剤併用で開始し、そのあとは先ほど長谷川先生がおっしゃったようにリファンピシンとイソニアジドの 2 剤にして、全部で 6 カ月間投与するという



岩田 敏 先生

のが一般的な方法だと思います。学童になると、成人と同じようにリファンピシン、イソニアジド、ピラジナミド、エタンブトールの4剤併用でスタートして、それから2剤に変えるという方法で行われるのが標準だと思います。

エタンブトールは副作用として視神経障害があり、小さいお子さんですと視覚異常を早期に的確に見つけることが難しいので、一応、禁忌ということになっています。そういうこともあって、乳幼児ではエタンブトールが使われないレジメンになっています。ただ、海外では多少は使っているようです。

問題は、結核の治療に古くから使われているような薬でも、小児に対しての国内における用法・用量が添付文書上で示されていないものが多いという点です。実際に小児適応が承認されているのは、イソニアジドぐらいで、リファンピシン、エタンブトール、ピラジナミドは現段階では未承認です。エタンブトールとリファンピシンに関しては、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で検討中なので公知申請が承認されれば、小児に対してもきちんと用法・用量が示されるはずですが、ピラジナミドについてはまだ小児への適応拡大作業は行われていないと思いますが、もし今後小児に対して使っていくのであれば、きちんとした形で小児への適応を承認していただくことがやはり必要なのではないかと思っています。その辺りが今後の課題かと思えます。

もう一つ、BCGに関しては前述したように、これまで生後6カ月までの接種が勧奨されていたため、だいたい3～4カ月くらいで接種されていたの

ですが、どうもそのようなかたちになってからBCGによる骨炎や骨髄炎の症例が問題視されるようになってまいりました。また、ちょうど生後3～4カ月くらいの頃は、BCG以外にも、ヒブワクチン、肺炎球菌ワクチン、ジフテリア・百日咳・破傷風・不活化ポリオ四種混合ワクチンなど、多くのワクチンの接種が開始される時期にあたります。ワクチン接種スケジュールがかなり立て込んでいることもあって、昨年、平成25年から、BCGの接種を1歳までに完了するというように少し幅が広がり、標準的な接種は5カ月から8カ月にしましょうという形に変わりました。それによって小児の結核の重症化の症例が若干増加する懸念はありますが、問題になっている骨炎や骨髄炎に関しては減少する可能性があるだろうし、また予防接種スケジュールへの影響も少し緩くなるということになります。ただ、BCGの標準的な接種時期を遅らせたことの影響について今後きちんと見ていかなければいけないと思います。

**東條** 今後の結核発症や副作用の頻度を見ながら、予防接種のスケジュールを調整していくということですね。

**岩田** そうですね。小児の粟粒結核や髄膜炎が逆に増えてきたりはしないか、骨炎や骨髄炎が減ってくるかどうか。その辺のところはこれから見ていく必要があるだろうと思います。

**東條** BCGによる骨炎や髄膜炎は、より小さい子に起こりやすいのですか。

**岩田** そうではないかと推定されています。骨炎を起こした方は3～4カ月齢くらいの方が多いのですが、実際にBCGの接種自体がほとんどその月齢で行われていたものですから当然のことであり、より月例の高いお子さんで起きないのかどうかについては、今後の観察が必要だろうと思います。

**東條** これからの状況ということですね。

**加藤** 発生が非常に少ないため、疫学的証明が難しいのです。

**岩田** そうです、めったにない。

**加藤** 100万人に対して1桁なので、なかなか解析上、正確にできないというのが難しいところです。いろいろなデータを見ると、やはり幼少時のほうが発症度は多いのではないだろうか、というようなことはいわれていますが。

東條 なるほど。

岩田 あとは周囲の状況から結核に曝露されるリスクが高いと判断されるような場合は、なるべく早めにBCGを接種していただくよう勧奨するということも考えておく必要がありますね。もちろん無理に1歳まで接種を待つ必要はございません。

東條 ありがとうございます。

## V. 発生の予防

東條 今、それぞれのお立場から、今までの結核の状況、それから、新しく変わってきたことについてのお話をいただきました。結核をさらに減らしていくためには、治療だけではなく、発生の予防や蔓延の防止も重要な課題だと思われま。次は、発生の予防あるいは蔓延の防止という観点から、ご意見をいただければと思います。

発生の予防に関しては、いわゆる定期健康診断が大きな役割を果たしていると思いますが、健康診断は、今、どのように実施されているのでしょうか。

加藤 考え方として、感染症防止のための健診は大きく3つに分かれています(図2)。一つは集団感染防止の観点ということで、高校、大学は入学時の健診に実施します。高齢者施設や社会福祉施設の入所等については、入所時と、65歳以上は毎年度。刑務所については、20歳以上は毎年度、それから法律上は「必要時」と書いてあるのですが、入所時を想定した形で実施することになっています。

二つ目の考え方として、感染の高低にかかわらず、発症した場合は二次感染を起こしやすい人たちとい

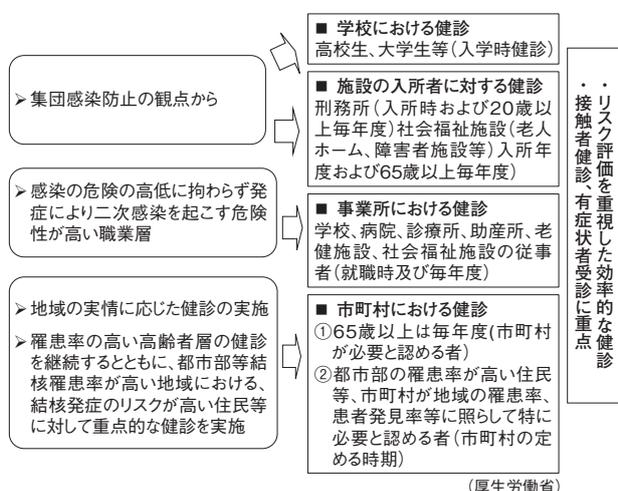


図2 感染症に基づく結核定期健診の概要

うことで、学校、病院、診療所、助産所、介護老人保健施設、社会福祉施設等の従事者については、就職時と毎年度の健診ということになります。

三つ目の市町村における健診については、地域の実情に応じた健診を実施するというのが基本的な考え方です。規定上は、65歳以上は毎年度になっていますが、ただし「市町村が必要と認める場合」ということで、かかりつけの先生がX線検査を実施される場合には健診の対象になりません。

また、都市部の罹患率が高い住人と市町村が地域の罹患状況を照らし合わせて、特に必要と認める者は健診対象となります。これについては年齢の制限がありません。したがって、先ほど少し申し上げましたようなホームレスや日雇いの労働者、また、規定を作ったときには外国人も一応想定されているのですが、そのような結核の発病のリスクが高いと考えられる人たちが健診対象になっています。

また、小中学校における結核健診は一昨年マニュアルが変わりまして、基本的には高蔓延国から来た子がレントゲンの対象になっています。

それから、会社等の事業所ですね。労働安全衛生法上は、これまで全ての労働者に毎年健診の機会があったのですが、平成22年から、40歳未満については医師が必要と認めない場合はレントゲン対象にしなくてもよいと変わっています。

以上のように定期健康診断は基本的には、リスク評価を中心とした効率的な健診であって、この患者発見のポイントを少し接触者健診に移行するべきという考え方です。

東條 接触者健診についてはどのような体制がとられているのでしょうか。

加藤 基本的には、感染症法第15条により都道府県知事が感染症の原因などの調査権限を持っていますから、実際は保健所が調査した上で、感染症法第17条に基づいて保健所が実施する。医療機関の場合には、医療法上の規定によって医療機関が実施する。いずれかの方法によって実施することになっています。

先ほど少しお話に出ました予防指針の中では、このIGRA (Interferon-Gamma Release Assays: インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験)などを積極的に用いる。もう一つは、結核の分子疫学的方法を活用するといったことで、こちらのほうも新しい技術を活用し

て、必要な範囲で積極的に実施するという考え方になっています。

**東條** ありがとうございます。IGRAの話が出ましたが、樋口先生、今、大きく2種類ありますよね。

**樋口** はい、おっしゃるとおりです。現在、IGRAには2種類ありまして、一つはクオンティフェロンTBゴールドと呼ばれるもので、産生されたIFN- $\gamma$ の測定にはELISAを用いております。もう一つは、精製リンパ球を検体として用いるT-SPOT.TBと呼ばれるもので、産生されたIFN- $\gamma$ の測定法にはELISPOT法を用いております。現在は、いずれの方法も保険収載されておりますので、どちらを採用するかは施設ごとにご判断いただければと思います。わが国ではまだ新しい検査法のため、両者の蓄積されたデータも少ない現状ですので、もう少し時間をかけて両者のデータをしっかりと見ていく必要があるのではないかと思います。

**東條** 長谷川先生、この点で何かございますか。

**長谷川** QFTとT-スポットの原理は同じだと思いますが、検査としては根本的に違うという認識を私は持っています。T-スポットは確かに採血をしてから、検査を開始するまでの時間がある程度許されているというメリットもあるとは思いますが、逆にいえばIGRAというのはバイオアッセイなので、バイオアッセイの本当の観点からいえば、できるだけフレッシュなものをできるだけ早く検査することが基本中の基本なので、ある程度時間を長く置けるというメリットが、実はバイオアッセイの根本的なメリットを損なっている可能性があるのではないかと考えています。

自施設で、非常に統一された手段で採血をして、自施設の検査下でしっかりとした検査がすぐできるのであれば、おそらくQFTのほうがもしかするとバイオアッセイの本来の考え方に沿うのではないかとこの認識を持っています。

**東條** おそらく施設の置かれている状況によっても違うのではないかと思います。今後のいろいろな結果の集積によってまた変わるでしょうし、またさらにグレードアップした測定試薬が出てくる可能性がありますよね。

**長谷川** そうですね。それからもう一つ、やはり末梢血の中のいわゆるインターフェロン- $\gamma$ を産生する細胞の数によって明らかにQFTの結果が変わっ



東條 尚子 先生

てきますので、その点を考えると、反応を起こすウイルスの細胞数をそろえて検査するT-スポットはQFTに比べてメリットがあるのではないかと思います。

今後は、QFTも例えば結果を細胞数で補正をするなどの形に進化していく可能性もあるでしょうし、T-スポットも採血後に検査を開始するまでの時間に保存血液の細胞の活性を保つようにさらに工夫すれば、より精度の高い検査になっていくのではないかと思います。

**東條** 小児の場合はどうですか。

**岩田** 小児の場合も学童以上ではIGRAは大人の人と同じように判定できるでしょうし、使えると思いますが、乳幼児に関しては、一つはデータが少ないということと、大量の血液が必要なこと、採血自体が難しいということなどもあって、一応、乳幼児ではツベルクリン反応のほうが優先されている状況ではないかと思います。

また、新生児や乳幼児では、実際に発症していてもIGRAで陽性にならないこともあるといわれていますので、今後、もう少しデータを集積して見ていく必要があるのではないかと思います。

**長谷川** 成人でもそうだと思いますが、結局、感度が9割なので、発症している人のうち陽性にならない人が10%いるというのは非常に不思議なところです。感染診断に用いる検査が、発症者で陽性にならない場合は10%もあります。一方でそのメカニズムを逆に突き詰めると結核の根本にさらに迫れるのではないかと思います。

**加藤** 小児でのIGRAのデータが、まだ発表されて

いませんが、最近、日本でも少し出てきています。活動性結核のほうが結構感度が高いということで、今年の3月に改定された「感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き」では、IGRAを小児においても基本事項にするという考え方になってきています。ただ、おっしゃったとおり感度が少し落ちる部分があるので、やはりツ反を併用しなければいけないというところは変わらないですね。

**岩田** やはり潜在性の結核のときには陽性に出にくいのでしょうか。

**加藤** 低い可能性があるということですね。

**岩田** 分かりました。

**東條** ありがとうございます。発生の予防について、他に何かご意見はございますか。

**加藤** 一つ、やはり考えなければいけないのは、潜在性結核感染症の治療の問題だと思います。欧米の低蔓延国を目指している国では、より積極的に実施するという考え方なので、発病するのを待って発見するよりも、感染して発病しやすい可能性がある人を発症させないような治療を行うことが今後の課題だと思います。それに当たっては、本当にリスクがある人をどうやって選ぶか、なおかつ安全な治療をどこまでできるかということが大変重要な課題になってくるだろうと思います。

**東條** 結核患者との接触歴があって結核感染が陽性ならば、積極的に治療するというのでしょうか。

**加藤** 日本結核学会は、一昨年からLTBI (Latent Tuberculosis Infection: 潜在性結核感染症) の治療指針を作りました。<sup>\*2</sup> 一つは接触者、新たな感染者は非常にリスクが高いということで、これは治療対象です。二つ目として、各学会の勧告にもよりますが、免疫抑制剤などを使っていて発病リスクの高い人への積極的治療ということがあります。

また、従来からいわれているのは、じん肺を持っていたり、古い結核があってその治療をしていない人。この人たちはリスクが高いということで、考え方としてはリスクからいくと治療対象なのですが、そういった方は日本ではかなり高齢化していますので、その辺りも鑑みて治療対象とするかどうかを診断していただくということです。

医療従事者のスクリーニングで陽性だったものについては非常に議論が…。

**長谷川** ありますね。

**加藤** ええ。多いのですが、一つはIGRAで判定しても、発病に対する陽性的中率が必ずしも高くはないといったことがありますので、学会としては積極的に治療ということにはなっていません。

**東條** ハイリスクの方を中心にとということですね。

**加藤** そうですね。ただ、医療従事者も万が一発病したときは多くの人に感染させるから、治療したほうが良いという考え方もあります。

**長谷川** それはありますね。

**加藤** そこは本当に議論が尽きないところですが。

**岩田** 慶應ではわりと積極的に治療していますね。

**東條** そうなんですか。

**長谷川** そうです、やっていました。慶應はいち早くツベルクリン反応検査を全廃してQFTを導入し、判定保留、陽性者には積極的に潜在的結核感染症の治療を行っていました。ただ、やはりQFTを含め、IGRAの性能が分かってくるにしたがって、その結果をどのように利用するかということには、いろいろな意見が出されてきました。つまり検査対象の結核感染のリスクを考慮して結果を解釈し、状況によっては陽性者には全て治療を行う必要性はないという考え方もあります。IGRAについて先ほど加藤先生がお話になったような考え方がなされるようになってきました。

あとは、IGRAの測定値が大きく変動することも結果の解釈を難しくしています。最近の発表を見ますと、実際、カットオフ付近のIGRAの陽性が何を意味しているのか、非常に迷うほどばらつくことがありますので、例えばもう少しQFTについてもカットオフを上げるなどの変更を含めて、発売後、臨床での使用例が蓄積し新たな事実が分かってくるように模索が始まったといえるのではないのでしょうか。

**東條** まだまだ今後の課題だということでしょうか。

## VI. 蔓延の防止

**東條** 結核の蔓延防止にはどのようにしたらよいのでしょうか。医療従事者の感染も結構多いのではないかと思います。例えば長谷川先生のところでは、実際の感染対策はどのように行っているのでしょうか。

**長谷川** 病院の視点からいうと、来院患者さんの中

\*2 <http://www.kekkaku.gr.jp/pdf/news-sisin20130627.pdf> 日本結核病学会予防委員会・治療委員会. 潜在性結核感染症治療指針. 結核. 2013; 88(5): 497-512.

に常に患者さんが来ているといえます。うちの病院でも最終的に菌が検出されて結核と診断される方が年間30～40人くらいいますので、約10日に1人は検出されて、排菌陽性の結核患者が来院していることとなります。さらに、その中には感染性があると判断される、いわゆる抗酸菌塗抹検査で陽性になる方もおられます。感染性を有する方になりますと少し数は減りますが、それでもおそらく平均すると月に1人くらいは発生していると思います。

ですから、病院には感染源になる患者さんが常に来院しているということをまず念頭に置いておくことが重要です。結核の感染対策というと、結核患者が見つかったからがスタートで、その患者の接触者対応を行うという捉え方もありますが、そうではなくいつ結核患者が来院するか分からないと認識し、常時それに備える必要があります。といっても、常時、N95マスクをしているわけにはいきませんからね(笑)。やはりいつも同じ議論になるのですが、結核を疑って、いかに早く適切に正確な検査をするかが重要です。なかでも、胸部画像検査で影があったら、次はやはり抗酸菌検査をしっかりとすることが重要だと思えます。われわれも思うのですが、実は胸部X線写真の読影は難しいです。確かに胸部CTまでやればよく分かり、単純写真では分からないことが臨床であります。CTを全例にやるわけにもいきません。ですからやはり、胸部レントゲンを撮影し正常ではない、少しでも結核の疑いがあった時点で、積極的に抗酸菌検査を心がけることが重要です。

**加藤** それに関して樋口先生は大変いいお仕事をされているので、ぜひご紹介いただきたいと思えます。やはりいい痰を採ることが非常に大事ですよ。

**樋口** はい、おっしゃるとおりです。体内から結核菌を証明できれば結核と確定診断できます。そういう意味で菌検査は、結核の診断において非常に重要な位置を占めていると思えます。しかし、実際に画像上で結核を疑うような陰影があったとしましても、簡単に結核菌が証明できるかと申しますと、そう簡単に確定診断に至らないケースも多くみられます。この件につきましては、当該患者さんに対して医療従事者が適切に肺の中の痰を喀出させるために、しっかりと指導できていないことが原因として挙げられます。患者さん自身は一生懸命痰を出そう

と努力しているつもりなのですが、どれだけやっても出てこないのが最後は結局、「もう無理、やめた」となってしまう訳です。まず、医療従事者にしっかりと痰を採取するための教育を行うことが大切です。

簡単に説明しますと、細気管支などの末梢付近にある喀痰を体外に喀出させるためには、二つの方法があります。一つはその気管支の奥(肺胞側)に空気を送り込み、空気鉄砲の要領で圧縮空気の力を利用して、喀痰を気管支の方へ押し上げることにより体外へと喀出する方法で、もう一つは、気管支を拡張させて肺胞まで十分に空気を送り込み、気管支内壁に付着した喀痰を剥ぎ取るように体外へと喀出する方法があります。いずれの方法も横隔膜の動きが重要で、深呼吸によって肺全体の容積を拡張させ十分に空気を取り入れることがポイントとなります。肺のすみずみまで十分に空気が取り込まれた状態から腹筋を一気に収縮させ咳嗽をさせます。このとき、約200cmH<sub>2</sub>Oに高められた気道内圧によって気管に生じる気流速度は、約1,000km/時に達することが知られております。これはジェット気流に匹敵する速度となります。このすさまじい気流を効率よく利用することで、喀痰は気道へと押し上げられ体外に喀出されます。この原理に基づいた呼吸運動を行わなければ簡単には痰を体外に喀出することはできません。具体的に痰を喀出させる手段としましては、スクイーピングなどの理学療法的手法を用いることとなります。

私が以前に勤務しておりました結核専門病院時代に行いました菌検査に対する採痰指導の有用性についての臨床的評価研究データをご紹介します。対象期間と対象者につきましては、2000年9月1日から2001年8月31日の1年間に呼吸器内科外来を受診された患者さん163人(指導無群)と2001年9月1日から2002年8月31日の1年間に同外来を受診された患者さん161人(指導有群)を対象といたしました。喀痰性状別では、M1およびP1喀痰については、指導無群で共に21.5%、指導有群では8.1%と36.6%でありました。M2、P2、P3喀痰では両群で大きな差を認めませんでした(図3)。塗抹陽性率については、指導無群で10.4%、指導有群で21.1%でありました(図4)。M2、P1、P2の肉眼的性状別での陽性率につきましては、指導無群で

11.1%、11.4%、30.8%で、指導有群では17.6%、28.8%、26.3%でありました(図5)。塗抹陽性の患者さん、指導無群17名と、指導有群34名での空洞形成の有無、および病巣の拡がりから判定した胸部X線画像の所見におきまして、指導無群については

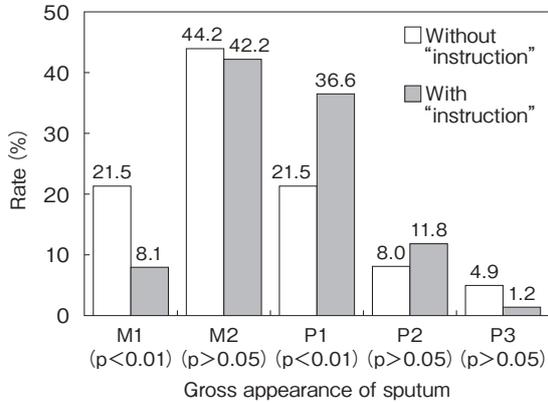


図3 Gross appearance of expectorated sputum\* in cases with and without "instruction"

\*According to Miller and Jones' classification

廣岡徹久 樋口武史ほか. 抗酸菌検査における採痰指導の有用性. 結核. 2004; 79(2): 33-37.

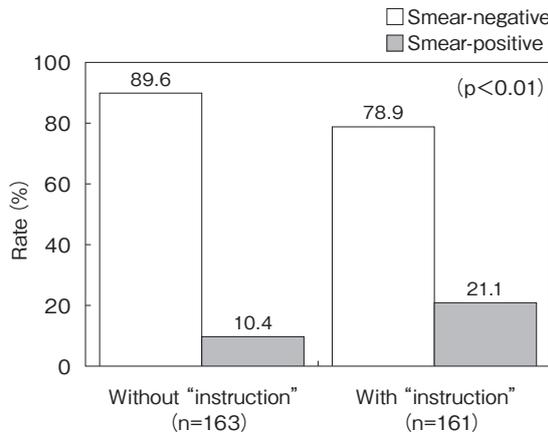


図4 Smear-positive and negative rates in cases without and with "instruction"

廣岡徹久 樋口武史ほか. 抗酸菌検査における採痰指導の有用性. 結核. 2004; 79(2): 33-37.

指導有群に比べまして、空洞型で中～高範囲の病巣を有した重症型を多く含んでおりました(表1)。このことから採痰指導有群でみられました喀痰の肉眼的性状や塗抹陽性率の向上に関しましては、患者さんの重症度の差に由来する可能性を否定することができましたので、そこでわれわれは、抗酸菌塗抹陽性率を向上させるために採痰指導を行うことは、臨床的に有用であるとの結論に至りました。

近年、菌検査の技術は冒頭でお話しましたように非常に進歩しておりますが、そのパフォーマンスがまだまだ十分発揮されていないように私自身は現場で感じております。菌検査のパフォーマンスを上げるためには、患者さんに菌検査の意味をしっかりと説明し、十分理解をいただいた上で一緒に痰を出せるように協力してやっていくことが重要であると思います。やり方次第で、まだまだ菌検査の精度は上がるのではないかと私自身は思っております。

東條 いかにも良質な検体を採るかということですね。

樋口 はい、そうですね。

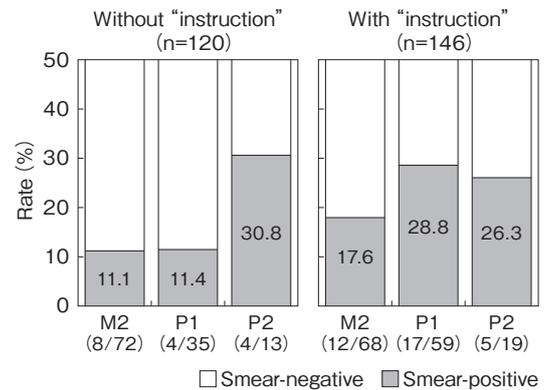


図5 Rate of smear-positive sputum according to Miller and Jones' classification in cases without and with "instruction"

廣岡徹久 樋口武史ほか. 抗酸菌検査における採痰指導の有用性. 結核. 2004; 79(2): 33-37.

表1 Chest X-ray findings of pulmonary tuberculous lesion in smear-positive cases

	No. of cases	Tuberculous lesion in the lung*			
		Type		Extent	
		Cavitory II	Non-cavitory III	Minimally advanced 1	Moderately and Far advanced 2 + 3
Without instruction	17	15 (88.2%)	2 (11.8%)	1 (5.9%)	16 (94.1%)
With instruction	34	27 (79.4%)	7 (20.6%)	16 (47.1%)	18 (52.9%)

\* According to classification of chest X-ray findings by the Japanese Society for Tuberculosis

廣岡徹久 樋口武史ほか. 抗酸菌検査における採痰指導の有用性. 結核. 2004; 79(2): 33-37.

**岩田** 小児、特に乳幼児は痰を出せないの、われわれ小児科医は胃液を検体として検査せざるを得ない場合が多くなります。成人を診られている先生方にお聞きしたいのですが、やはり胃液だとかなり感度は落ちるものなのでしょうか。

**加藤** 診断上は胃液もちろん有用なのですが、感染性の評価のためには塗抹検査が非常に大事なので、ぜひ忘れずに実施してほしいですね。

**岩田** やはり呼吸器系検体からということですね。

**長谷川** 一応、検出率に関しては誘発喀痰と胃液はほぼ同等だといわれているので、やはり積極的に、胃液を無理に採るよりは誘発喀痰が良いのではないかと思います。ただし誘発喀痰を採るときには飛沫が大量に飛散しますので、その点に対するインフェクションコントロールは大事になってくると思います。採痰室や採痰ボックスといったものを、感染制御の視点からも積極的に取り入れていかなければならないと思います。

**東條** そのためには、まず結核を疑ってかかるということですね。

**長谷川** それが一番最初ですね。

**東條** 今のお話とつながると思うのですが、症状が出てから結核と診断されるまでに時間がかかっている方がいまだに結構いらっしゃるのではないかと思います。その辺の改善策は何かございますか。

**加藤** 非常に長期で見ますと、やはり核酸増幅法の出現によって、診断の遅れは減ってはいるのですが、今のお話のとおり、結核を全然思いつかないところで診断に非常に時間がかかって、それが院内感染や集団感染の原因になっているというのがしばしばあると思います。

**長谷川** 結核の検査に関しては、やはりオーダーをしないと進みません。せっかく痰を採って出しても、一般菌検査だけをやっていただけでは意味がない。結局、結核菌を見つけるには、抗酸菌検査をオーダーしないと技師さんに検査をやっていただけないので、医師が結核を忘れないでしっかりとオーダーをすることが大切だと思います。

**東條** 結核患者さん自身はやはり減っているという印象がありますので、もしかすると、診たことがない医師が結構多いのではないのでしょうか。

**加藤** 多くなっていますね。

**東條** 昔なら、誰もが「診たことがあります」とい

う時代だったと思うのですが。

**岩田** ただ、現在の超高齢化社会において、高齢の方は皆さんハイリスクですから、やはりそういうつもりでやっていかないと、時々「えっ？」ということになるので常に結核のことは念頭に置いておく必要があると思います。

**樋口** おっしゃるように、まず、臨床の先生方が結核を疑い、オーダーをしていただく、というところが大事ですね。

**加藤** そうですね。

**樋口** そういう意味で、当院では、年に十数回行っている院内感染対策講習会の一つのテーマとして結核の講習会を必ずとり入れております。「まず結核を疑ったら菌検査をしましょう」ということを臨床医に周知していただき、常に結核という感染症を念頭に定着させるような教育と啓蒙が大事なのではないかと思います。

**岩田** そうですね。「肺がんの影だから」といつて放置しておいたら、実は結核だったということがありますからね。

**長谷川** 最初に習うときに典型例として、結核というのは肺の真ん中から上側に影がでて空洞ができると習います、しかしこのような典型的なパターンを呈さない例が増えてきています。今は肺結核は様々な影を呈して来ますので、そういう一見結核を疑いにくい、疑わない影で結果的に結核だったという症例の経過や画像を繰り返し見せることによって、結核の画像所見に関するステレオタイプを脱することも重要だと思います。今後典型的な印影を呈さない高齢者結核や免疫抑制者の結核が増えることを考えると、このような研修が大事になると思います。

**東條** そうですね。ありがとうございました。

## Ⅶ. 将来展望

**東條** 最後に将来展望ということで、今後の撲滅に向けての課題や展望をお話いただければと思います。

**加藤** WHOは今、2015年以降の世界的な戦略を立てています。非常に野心的な戦略で、2035年までに世界の罹患率を10以下にしようという目標を掲げています(図6)。

**東條** 全世界の罹患率をですか。

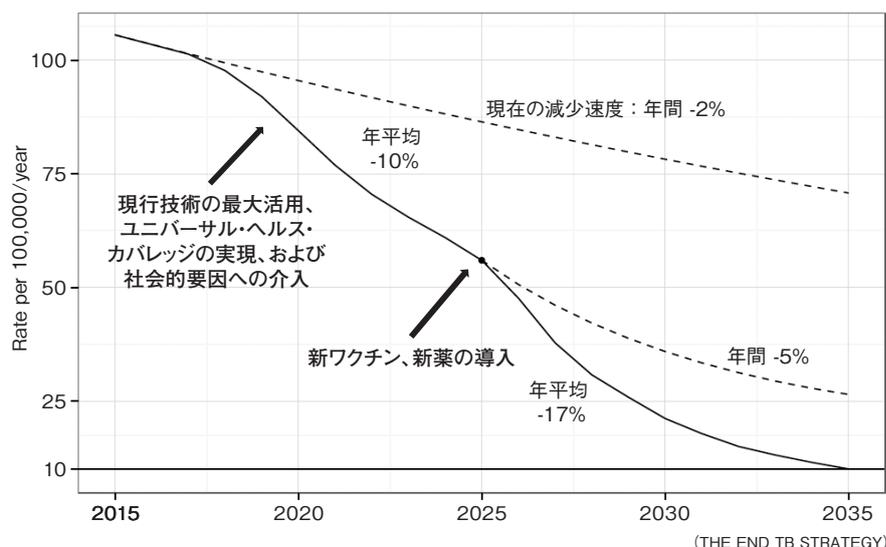


図6 数値目標達成のための結核罹患率減少促進計画

加藤 はい、非常に野心的です。中間の目標もありまして、最初の10年、すなわち2025年までは従来の方法を最大限に活用し、誰もが医療を受けられるような体制（Universal health coverage）を構築することによって、年率10%ずつ下げていく。それ以降においては新しいワクチンを導入することによって加速化させるということで、2025年から2035年は年率17%下げるといって、非常に野心的な戦略です。

その中で、今少し触れたように新しいワクチンが必須ということになっています。ワクチン自体も従来のような発病予防ワクチンだけではなく、感染した人を発病させないワクチンというものも考えられていて、新たな発想のワクチンも必要ということで世界中のいろいろな研究を奨励していますが、現時点ではまだ、これといったものはありません。

東條 期待できそうなワクチンはまだ出てきていないということですか。

加藤 そうですね。

東條 でも、あと10年の間には有望なワクチンが開発され、実際に使えるようになるであろうことが期待できるということですね。

加藤 ええ。そうならなければ、その野心的な目標は達成できないということです。

東條 結核ワクチンができれば展望は非常に明るいですね。

加藤 そうですね。現時点でも世界人口の約3分の2が感染していると考えられていますので、その人

たちに介入し発病させないようにしなければ、2035年までの低蔓延化、もっと先のことまでいって根絶は難しいと思います。ですから、感染した人を発病させないワクチンの必要性は非常に高いわけです。

東條 あと、これからの検査に求められるものとしてはいかがでしょうか。どのような検査をするにしても、適切な検体が一番になるわけですが…。

樋口 基本的に先生方が求められるものとして、検査に対する迅速性はさることながら、やはり検査の精度保証ですね。やればよいというものではなくて。

厚生労働省は、2013年7月1日付で治験における臨床検査等の精度管理に関する基本的考え方について、国際共同治験や医師主導治験をはじめとした治験又は臨床研究を積極的に実施している医療機関では、当該医療機関の検査精度を確保するため、ISO15189等の外部評価による認定を取得する。といった内容の文章を出しました。それに応じて、今、国立大学病院を中心として臨床検査室に特化したISO15189の認定を取得する動きがありまして、私共も2014年3月に本国際規格の認定を取得いたしました。もちろん結核菌検査にしましても、検査オーダー受付のところから結果を臨床側に報告するところまでを含めた一連のプロセスの精度を保証しなくてはなりません。

従来、われわれの精度管理に対する意識と申しますと、とかく検査結果のところだけにとらわれがちであったように思います。検査結果が病態を反映した正しい結果であるということを保証するために

は、適切な菌検査を行う、つまり検体の品質評価を行い、適切に検体採取が行われているのかをしっかりと確認し、万一不適切な検体採取であった場合には、いかに病態を反映した適切な検体を採取することができるのかということに対して具体的な改善策を講ずるように努力しなければなりません。

このことは、偶然にもまさに私が従来からいい続けてきたことであり、まさに菌検査の原点ではないかと思っております。これはごく当たり前のことなのですが、しかし、現実はなかなか簡単なことではありません。ですが、今後さらに ISO15189 の国際規格の認定施設が増加し、この国際規格の要求事項の考え方がわが国の細菌検査室全体へ拡大し、浸透されていくことを考えますと、ますます良質な検体を採取するということが菌検査にとって非常に重要な位置づけになってくるのではないかと考えます。

一方で個人的には、喀痰というものは先ほどおっしゃられたように小児や高齢者では、どれだけ頑張っても喀出できないという現実問題もありまして、これらの当該患者さんに対しては正直、菌検査の限界といった感が否めません。こういった菌検査が不得意とするところに対して、何か別の良い診断法が開発されれば良いのではないかと思っております。これまでも、結核に対する血清学的診断法がありますとか、欧米では結核菌由来の尿中抗原を検出する研究用医薬品というものも開発されておりますが、いかんせん現在の菌検査に取って代わるようなものはありません。

しかし、将来的には尿中抗原などのように手軽でありながら、かつ、患者さんの状態に影響を受けないさらに精度の高いものが開発されるように期待しております。

**東條** 細菌検査の場合、外部精度管理評価は難しいと思います。それぞれの病院でそれぞれの検査室が実施している細菌検査が、同じ精度であることを保証するのは非常に難しいですよ。

**樋口** そうですね。おっしゃるとおりです。細菌検査室の外部精度管理というのは、他の臨床検査と比べましてもかなり立ち遅れているところがあります。ほとんどの施設が、細かく検査項目ごとに精度管理されていないというのが現状ではないでしょうか。

特に結核菌検査について申しますと、国内では外部のサーベイランスは全く存在いたしませんので、

言葉は悪いですが、やりっぱなしというような施設も少なくありません。結核療法研究協議会では、全国の病院施設から結核菌の菌株を集めて結核菌に対する薬剤感受性検査の実態調査を行っておりますが、その中で多剤耐性結核として送られてきた菌株の一部に MAC が含まれているなど、非常に劣悪というか、それが実際に臨床の現場に報告されているという驚きも含めて、真摯に受け止めなければならない残念な現状がございます。

この問題に関しましては、日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会の委員として早急に何とか改善していかなければならない問題であると認識しております。

**東條** ありがとうございます。

先ほど長谷川先生から、新しい抗結核薬の話をお聞きしましたが、もう一度最後にまとめてお話しただけですでしょうか。

**長谷川** 今後、従来の抗結核薬とは異なる作用機序の薬が複数出てきますが、これは非常に大きなことだと思います。結核の薬剤耐性化が出現してくる原因の一つとして、薬の効かない人に感受性のある薬を一つずつ替えていく、あるいは一つずつ加えていくといったことが結果的には用いた薬の単剤治療になってその薬剤の耐性化が進み、ますます耐性度が増していく、ということがあります。これが、耐性結核というのは基本的には医原性だろうともいわれるゆえんなのですが、それを考えると複数の新しい治療薬が出てくることになると、薬剤耐性結核の患者さんについては場合によっては治療を少し待って、新しく使用できることになった複数の薬を組み合わせ、新たなレジメンで治療をすることによって、従来の治療では治せなかった耐性結核を治すことができるようになるかもしれません。そうなると、現在の耐性結核の様子が大きく変わる可能性があります。

あとは結核だけではなく、これから増えてくることが予想されますが、有効な治療法が確立していない非結核性抗酸菌などへの効果も期待される場所ですので、新たな薬剤の誕生は抗酸菌全体にとって大きなターニングポイントになり、新しい時代に入りつつあるところだと思います。

**加藤** 2014年11月にバルセロナであった国際結核肺疾患予防連合の国際会議で発表されたところによ

りますと、新しい治療のトライアルが、今、計画中也含めて10幾つあります。それらの結果が2018、2019年から2022年ごろにかけて出てくるということです。

**岩田** それは複数の薬剤の組み合わせということですか。

**加藤** はい、コンビネーションなどいろいろなものを含めて走り始めています。

**長谷川** そうですね。治療期間を半年から5カ月に、あるいは4カ月に短縮できないかというような試みもありますね。

**加藤** はい。それが多剤耐性の臨床試験だけで10数本、今、走っているまたは計画中のことです。

**東條** それだけの多くのプロトコルが出てくるということは、今までもあったことなのですか。

**加藤** 先ほど出たデラマニドやベダキリン、あるいはデラマニドと同じようなPA-824という薬や、リネゾリドの仲間のステゾリドといったものなど、開発中であります。今後ますますそういった新しい多剤耐性の治療の試験が進み、そのデータが出てきだすと、結核の治療はまた新しい時代になるのではないかと期待されます。

**長谷川** 変わりますね。

**東條** それはとても明るい話題です。

**長谷川** 例えば潜在性結核感染症の治療でも、リファペンチンとイソニアジドの組み合わせで、週1回、12回飲めばいいというような、服薬回数が非常に少なくてすむ治療法も出てきましたね。そのためにはコンプライアンス、DOTSが非常に重要になってくるのでしょうかけれど、今後、結核の治療法が大きく変わる可能性がありますね。

**加藤** そうですね。外国出生者、社会経済的弱者など結核の発病リスクが高いと考えられる人の中で、確実な服薬の継続が極めて難しいため、潜在性結核感染症の治療がためられるようなケースであっても、週1回3カ月12回であれば、治療を積極的に考慮できるようになると思います。

**岩田** あとは、途上国の結核を撲滅していかないと、なかなか世界的には克服できないですよ。

**東條** そうですね、多いところをたたいていかないと。

**加藤** それも非常に大事なことだと思います。ヨーロッパの国々といいますか先進国ですと、少ないところで結核患者の4割、多いところでは6~7割以

上が外国出生者になっているという状況です。

**東條** 高蔓延国からの移民の中には、結核を発病した人が未治療で入国してくることがあるかもしれません。

**加藤** そうですね。日本では現在のところ5%くらいですが、日本人の結核が少なくなればなるほど、外国人の結核の比率が多くなっていくということになります。

もう一つは、現状でも外国人のほうが、多剤耐性が多いということが分かっています、ヨーロッパでいえば例えばドイツでは、東ヨーロッパから来る移民によって多剤耐性が増えたということも過去に経験されています。

**長谷川** 東欧からですね。

**加藤** やはり近隣の国々への対策の支援というものが、単なる国際協力ではなく、自国の問題になってきているわけです。そのような観点からも、やはり積極的に支援をしていくことが必要だと思います。

**樋口** 多剤耐性結核といいますと、わが国では北京株の脅威ということをよく耳にしますが、具体的にはどのような特徴をもった結核菌なのでしょうか。

**加藤** 北京型の中でも古代型と近代型があるのですが、近代型のほうが感染力が強く多剤耐性になりやすいのではないかと議論があります。

**樋口** 結核菌の中でもとりわけ高病原性菌といった理解でよろしいのでしょうか。

**加藤** はい。おそらくその中でサブタイプがあって、特定の株で非常に感染性が高いということが、これもまた新しい遺伝子タイピングの研究が進むと分かるようになると思います。近年は特に次世代シーケンサーを用いた結核菌の全ゲノム解析技術が非常に急速に進んでいますので、それによって患者さんの検体の全ゲノム解析によって薬剤耐性から、遺伝子型別、もしかすると感染性、病原性まで見えてくる時代が来るかもしれません。

**長谷川** と同時に、ホストのサステナビリティなど、いろいろなことがどんどん分かっていますので、菌側の因子とホスト側の因子が合致するとすごい重症結核になるということがあるのかもしれない。それが早期に分かるようになるのかもしれないですね。

**加藤** そうですね。そういった時代が来るかもしれないということです。

**東條** 本日は「新しい技術が支える結核診療の展

望」をテーマに、先生方からご意見を伺い、意見交換をすることができました。結核ワクチン、新しい検査法、新しい治療など、さまざまな新しい話題について大変有益に語っていただきました。また、診断に必須の検査には良質な検体採取が重要であり、確実な服薬をサポートする支援体制の整備など、検査法や治療薬が新しくなっても従来と変わらず基本を守ることも大切です。2035年、すなわち20年後の全世界の撲滅を目指して結核診療は着実に前進していることがよく分かりました。

**加藤** 低蔓延化ですね。世界で10万対10ですから。

**東條** でも、世界全体を低蔓延化するという目標は、すごいことですね。

**長谷川** すごいことですよ。世界の罹患率が10というのは大変なことですよ。

**岩田** 日本のレベルと同等か、少なくなるということですからね。

**加藤** 日本は今、16ですから。

**東條** まず日本が低蔓延国にならなければ世界の目標は達成できません。

**長谷川** しかし世界が10になると、やはりBCGは廃止ですか(笑)。

**東條** またそのときは新しいものが出ているのかもしれないですね。

**加藤** はい、新しいワクチンが出ているかもしれませんね(笑)。

**岩田** アメリカではBCGをやっていませんが、子供の重症の結核は日本よりアメリカのほうが多いですよ。

**加藤** はい、多いですね。

**東條** そうすると日本のBCGの接種は小児に対し非常に効果があるということですね。

**岩田** はい、効果は上がっていると思います。

**加藤** 小児で、高い予防効果があるということは間違いありません。

**東條** 分かりました。本日は結核診療の明るい展望について語り合うという、新春放談に相応しい内容となりました。長時間にわたり貴重なご意見をいただきまして、ありがとうございます。厚く御礼申し上げます。