



Kekkaku

# 結核

▼ 読みたい項目をクリックしてください

Vol. 95 No.2 March-April 2020

- |              |  |
|--------------|--|
| 原 著          | 33…… <a href="#">看護ケアによる N95 微粒子マスクのフィットファクターの推移</a> ■浅田道幸他  |
|              | 41…… <a href="#">全国保健所アンケート調査に基づく 2016 年新登録の外国出生結核患者に対する医療通訳者の利用状況</a> ■永田容子他  |
|              | 47…… <a href="#">肺非結核性抗酸菌症治療における血小板減少症発症の危険因子に関する研究</a> ■脇田恵里他   |
|              | 55…… <a href="#">術前未確認の肺抗酸菌症・肺切除例の術前診断の検討</a> ■杉浦八十生他  |
| 症例報告         | 61…… <a href="#">ヒドロキシクロロキンが奏効したイソニアジドによる薬剤誘発性ループスの 2 症例</a> ■中屋順哉他  |
|              | 67…… <a href="#">レボフロキサシン投与が診断遅れの要因となったと考えられる介護施設における結核集団感染事例</a> ■平井 潤他   |
|              | 73…… <a href="#">エタンブトールによる脱髄性末梢神経障害により急速進行性の歩行障害を呈した結核性胸腹膜炎の 1 例</a> ■福家麻美他   |
| 委員会報告<br>会 報 | 79…… <a href="#">本邦での多剤耐性結核治療に対する考え方</a> ■日本結核非結核性抗酸菌症学会治療委員会  |
|              | 85…… <a href="#">理事会議事録、役員・委員名簿、名誉会員・功労会員名簿</a>  |
|              | 33…… <a href="#">Changes in the Fit Factor of the N95 Respirator Due to Nursing Care</a> ■ Michiyuki ASADA et al.  |
|              | 41…… <a href="#">Utilization of Medical Interpreters for Tuberculosis Patients in Japan: A Questionnaire Survey, 2016</a> ■ Yoko NAGATA et al.   |
|              | 47…… <a href="#">Risk Factors for the Development of Thrombocytopenia in Treatment of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease</a> ■ Eri WAKITA et al.   |
|              | 55…… <a href="#">Pre-Operative Assessment of Surgical Cases of Lung Mycobacteriosis</a> ■ Yasoo SUGIURA et al.   |
|              | 61…… <a href="#">Two Cases of Isoniazid-Induced Lupus Successfully Treated with Hydroxychloroquine</a> ■ Junya NAKAYA et al.   |
|              | 67…… <a href="#">A Tuberculosis Outbreak in a Long-Term Care Facility; Treatment Delay Due to the Usage of Levofloxacin in Elderly Patients Initially Diagnosed with Aspiration Pneumonia</a> ■ Jun HIRAI et al. |
|              | 73…… <a href="#">A Case of Tuberculous Pleuroperitonitis with Rapidly Progressive Gait Disturbance Due to Ethambutol-Induced Demyelinating Peripheral Neuropathy</a> ■ Asami FUKUYA et al.                       |
| 会 告          | 代議員選挙について<br><a href="#">結核・抗酸菌症 認定医/指導医 資格申請・更新手続きのお知らせ</a><br><a href="#">抗酸菌症エキスパート 資格申請・更新手続きのお知らせ</a><br><a href="#">資格更新期限延長の扱いについて</a>  |

日本結核 非結核性抗酸菌症学会誌

# 会 告

一般社団法人日本結核 非結核性抗酸菌症学会  
選挙管理委員会

## 代議員選挙について（お知らせ）

会員各位

一般社団法人日本結核 非結核性抗酸菌症学会の代議員選挙に関し、役員選挙施行細則第6章および第7章に基づき、下記要領により選挙を行いますのでお知らせ致します。

### 記

1. 選挙権者：2020年8月31日において会費を完納している正会員
2. 被選挙権者：2020年8月31日において通算5年以上正会員であって、会費を完納している者。ただし、2021年3月31日までに満65歳になる者は、被選挙権を失う。
3. 投票方法：マークシート方式
4. 所属支部：選挙が行われる直近の8月31日における学会届出の主たる連絡先（選挙施行細則第8条）
5. 今後のスケジュール

#### 代議員選挙

2020年9月上旬	「代議員選挙権者及び被選挙権者名簿」を学会HP「会員専用サイト」へ掲載
9月中旬	異議申し立て締切日
10月上旬	代議員の投票用紙を発送（予定）
10月30日	代議員の投票締切日（消印有効）
11月上旬	開票。新代議員に内定を通知

#### 支部長・理事選挙

2020年11月上旬	新代議員へ支部長・理事選挙投票用紙を発送（予定）
11月20日	支部長・理事の投票締切日（消印有効）
11月下旬	開票。新理事・新支部長へ内定通知 新理事へCOI報告書の郵送と回収 新支部長へ支部推薦委員の推薦依頼状を郵送。新委員へCOI報告書の郵送と回収
2020年12月～2021年1月	推薦委員会開催：新理事長・新監事・新理事・新支部長・新委員長内定 新委員長へ委員長推薦委員の推薦依頼状を郵送。 委員長推薦新委員へCOI報告書の郵送と回収。
2021年3月18日（第96回総会）	倫理委員会開催：新理事長・新監事・新理事・新支部長・新委員長・新委員内定
6月頃	理事会・新理事会・社員総会開催：新代議員・新理事・新理事長・第98回総会学術講演会会長・新監事・新支部長・新委員長・新委員就任。委嘱状郵送
7月	新役員名簿を学会HPに掲載

## 会 告

### 2020年 結核・抗酸菌症 認定医/指導医 資格申請手続きのお知らせ

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会  
認定制度審議委員会

結核・抗酸菌症 認定医/指導医 資格取得希望者は、2020年9月30日までに申請をお願いします。

1. 受付期間：2020年5月1日～2020年9月30日（消印有効）
2. 応募資格
  - (1) 認定医
    - 1) 本学会の会員であること
    - 2) 医師歴が2年以上の医師で、結核・抗酸菌症診療について研鑽を積もうとする者
    - 3) 過去5年以内の本学会の生涯教育セミナーに参加し、研修単位50単位を取得した者
  - (2) 指導医
    - 1) 会員歴：申請時まで継続して5年以上（2016年2月以前に入会）
    - 2) 認定医歴2年以上の医師（認定医番号121001～181999）
    - 3) 過去5年以内に、本学会の生涯教育セミナーに参加し、研修単位80単位を取得した者。  
ただし、生涯教育セミナーについては認定医に認定された後に受講したものを単位として認める。
    - 4) 学会誌「結核」に、結核・抗酸菌症に関する論文（原著・総説・症例報告等）、または本学会（総会・支部会）における発表を3篇（題）以上（うち1篇は筆頭著者（演者）とする）
    - 5) 次のいずれかを満たす者
      - ① 結核・抗酸菌症10症例以上を診療し、所属施設長が承認した者
      - ② ICDの資格を持ち結核院内感染対策に従事し、所属施設長が承認した者
      - ③ 保健所（保健所に準ずる行政機関等を含む）勤務歴3年以上、かつ結核等感染症対策に関与している者
3. 申請用紙：学会ホームページ（<https://www.kekkaku.gr.jp>）  
認定医・指導医制度 [結核・抗酸菌症認定医/指導医 資格申請手続き] よりダウンロードして下さい。

#### 【お問合せ先】

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会 事務局

TEL：03-6721-9983 FAX：03-6721-9986

E-mail：nintei@kekkaku.gr.jp

2020年3月

## 会 告

### 2020年 結核・抗酸菌症 認定医/指導医 資格更新手続きのお知らせ

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会  
認定制度審議委員会

2016年3月1日に結核・抗酸菌症 認定医/指導医の資格取得者は、2020年9月30日までに更新手続きをお願いします。

1. 受付期間：2020年5月1日～2020年9月30日（消印有効）
2. 対 象 者：認定医番号：161001～161999  
指導医番号：162001～162999（指導医は認定医更新の手続き不要です）
3. 研修単位：認定医（50単位）、指導医（80単位）  
研修単位には「本学会生涯教育セミナー」または「日本呼吸器学会、日本感染症学会と本学会との共同企画」のいずれかの受講が必須となっています。
4. 申請用紙：学会ホームページ（<https://www.kekkaku.gr.jp>）  
認定医・指導医制度〔結核・抗酸菌症認定医/指導医 資格更新手続き〕よりダウンロードして下さい。

※単位不足等のやむを得ない理由で、本年度の更新を行えない方は、理由を付して「資格更新期限延長の扱いについて（資格更新期限延長申請書）」を提出して下さい。

#### 【お問合せ先】

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会 事務局

TEL：03-6721-9983 FAX：03-6721-9986

E-mail: [nintei@kekkaku.gr.jp](mailto:nintei@kekkaku.gr.jp)

2020年3月

## 会 告

### 2020年 抗酸菌症エキスパート 資格申請手続きのお知らせ

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会  
認定制度審議委員会

抗酸菌症エキスパート資格取得希望者は、2020年9月30日までに申請をお願いします。

1. 受付期間：2020年5月1日～2020年9月30日（消印有効）
2. 応募資格
  - (1) 登録抗酸菌症エキスパート
    - 1) 会員歴：非会員は、申請時に本学会への入会を申し込むことを必須とする。
    - 2) 看護師，准看護師，保健師，理学療法士，栄養士・管理栄養士，薬剤師，診療放射線技師，臨床検査技師，その他，認定制度審議委員会が認めた資格を有する者
    - 3) 前項に掲げた資格の職歴が合わせて3年以上を有する者
    - 4) 本学会の生涯教育セミナーまたはエキスパートセミナーに参加し，研修単位50単位を取得した者
  - (2) 認定抗酸菌症エキスパート
    - 1) 会員歴：5年以上（2016年2月以前に入会）
    - 2) 看護師，准看護師，保健師，理学療法士，栄養士・管理栄養士，薬剤師，診療放射線技師，臨床検査技師，その他，認定制度審議委員会が認めた資格を有する者
    - 3) 本学会の生涯教育セミナーまたはエキスパートセミナーに参加し，研修単位80単位を取得した者
3. 申請用紙：学会ホームページ (<https://www.kekkaku.gr.jp>)  
エキスパート制度 [抗酸菌症エキスパート 資格申請手続き] よりダウンロードして下さい。

#### 【お問合せ先】

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会 事務局  
TEL：03-6721-9983 FAX：03-6721-9986  
E-mail：nintei@kekkaku.gr.jp

2020年3月

## 会 告

### 2020年 抗酸菌症エキスパート 資格更新手続きのお知らせ

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会  
認定制度審議委員会

2016年3月1日に抗酸菌症エキスパートの資格取得者は、2020年9月30日までに更新手続きをお願いします。

1. 受付期間：2020年5月1日～2020年9月30日（消印有効）
2. 対 象 者：登録エキスパート番号 916001～916999  
認定エキスパート番号 816001～816999
3. 研修単位：登録エキスパート（50単位）、認定エキスパート（80単位）  
研修単位には、「本学会生涯教育セミナー」、「本学会エキスパートセミナー」または「日本呼吸器学会・日本感染症学会と本学会との共同企画」のいずれかの受講が必須となっています。
4. 申請用紙：学会ホームページ（<https://www.kekkaku.gr.jp/>）  
エキスパート制度 [抗酸菌症エキスパート 資格更新手続き] よりダウンロードして下さい。

※単位不足等のやむを得ない理由で、本年度の更新手続きを行えない方は、理由を付して「資格更新期限延長の扱いについて（資格更新期限延長申請書）」を提出して下さい。

#### 【お問合せ先】

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会 事務局

TEL：03-6721-9983 FAX：03-6721-9986

E-mail：nintei@kekkaku.gr.jp

2020年3月

## 会 告

### 資格更新期限延長の扱いについて

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会  
認定制度審議委員会

2016年3月に「結核・抗酸菌症 認定医/指導医」または「抗酸菌症エキスパート」の資格を取得された方で、単位不足等のやむを得ない理由で、本年度の更新手続きを行えない方は、理由を付して「資格更新期限延長申請書」を認定制度審議委員会宛に提出して下さい。

次年度に資格更新された場合には、遡った従来の認定期間となります。

申請用紙：学会ホームページ (<https://www.kekkaku.gr.jp/>)

認定医・指導医制度，エキスパート制度 [資格更新期限延長の扱いについて] よりダウンロードして下さい。

#### 【送付先】

〒108-0074 東京都港区高輪4-11-24-A101

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会 認定制度審議委員会

TEL：03-6721-9983 FAX：03-6721-9986

E-mail: [nintei@kekkaku.gr.jp](mailto:nintei@kekkaku.gr.jp)

## 看護ケアによるN95微粒子マスクのフィットファクターの推移

<sup>1</sup>浅田 道幸    <sup>2</sup>西村 基記    <sup>3</sup>田野 将尊    <sup>3</sup>竹内 朋子

**要旨：**〔目的〕結核病棟で実施する看護ケアによって、N95微粒子マスクのフィットファクター（マスクと顔面の密着性の指標）はどのように推移するのか明らかにする。〔方法〕看護師経験5年以上の女性22名を対象とし、N95微粒子マスクを装着して5分間坐位をとり、その後人体モデル人形に対して5つの看護ケアを実施してもらった。実施前後にフィットテスト（マスクと顔面の密着性の確認）を行い、1秒ごとにフィットファクターを計測した。5分間坐位と各看護ケア実施前後のフィットファクターの差を、paired-t検定で比較し、さらに多重比較検定（Bonferroni法）によって、フィットファクターの低下量を比較した（ $p < .05$ ）。本研究は、研究者の所属する機関の研究倫理委員会の承認を得て実施した。〔結果〕全ての看護ケアでフィットファクターは有意に低下した。また、5分間坐位と比べ、車椅子移乗はフィットファクターが有意に低下した（ $p = .022$ ）。〔考察〕結核病棟に勤務する看護師は、看護ケアによって自己の感染リスクが上昇する可能性があることを認識し、定期的なフィットテストを行い、N95微粒子マスクの確実な装着を確認する必要性が示唆された。

**キーワード：**結核、看護師、看護ケア、N95微粒子マスク、フィットファクター

### はじめに

日本の看護師の結核罹患率は、同年代の女性に対して3～4倍程度高いことが報告されている<sup>1)</sup>。看護師・保健師の潜在性結核感染症（Latent Tuberculosis infection; LTBI）はここ数年増加傾向にあり、平成29年新登録結核患者数は216名と、平成28年の191名から増加している<sup>2)</sup>。また、結核病棟と一般病棟の勤務場所に分けてインターフェロン $\gamma$ 放出試験（Interferon-gamma release assay; IGRA）の陽性率を比較した調査では、結核病棟の看護師において有意に陽性率が高い結果が得られている<sup>3)</sup>。これらの理由として、結核病棟看護師の結核患者と接する機会の多さ、結核の診断に必要な喀痰の採取やネブライザー吸入、吸引など、エアロゾルに曝露する危険性の高さなどが推測されている<sup>4)</sup>。さらに、医療現場の第一線で働いている若い看護師は、結核に対する特異的防御機構が形成されていない人が多いと考えられている<sup>5)</sup>。看護師が結核に罹患した場合、若年患者や抵抗力の弱い患

者に結核を感染させる恐れがあり<sup>6)</sup>、医療機関等における組織的な院内感染対策のみではなく、看護師個人における感染対策が必要である。

臨床において看護師個人が実施可能な感染対策として、N95微粒子マスクの使用がある。N95とは、米国国立労働安全衛生研究所（National Institute of Occupational Safety and Health; NIOSH）にてフィルターの性能を評価した規格である。N95微粒子マスクに期待される効果を得るためにはマスクを正しく装着することが必要であり<sup>7)</sup>、フィットテストにて装着者の顔面に十分にフィットしているか確認することが重要である<sup>8)</sup>。N95微粒子マスクが顔面にフィットしているかを示す指標として、フィットファクターがある。フィットファクターは、マスクの外側の粒子数をマスクの内側の粒子数にて除することによって算出され、下限1から上限200までの値をとる。フィットファクターが100以上である場合、マスクの漏れが1%以下であることを意味し、N95微粒子マスクが顔面に十分フィットしていることを示している<sup>9)</sup>。しかし、

<sup>1</sup>国立病院機構旭川医療センター看護部統括診療部、<sup>2</sup>国立病院機構北海道医療センター看護部、<sup>3</sup>東京医療保健大学大学院看護学研究科

連絡先：浅田道幸、国立病院機構旭川医療センター看護部統括診療部、〒070-8644 北海道旭川市花咲町7-4048  
(E-mail: Asada.michiyuki.mp@mail.hosp.go.jp)

(Received 6 Apr. 2019/Accepted 16 Dec. 2019)

フィットテストにてN95微粒子マスクの正しい装着を確認しても、看護ケアの際にマスクがずれ、漏れが生じる可能性が指摘されている<sup>10)</sup>。

先行研究では、顔を左右、上下に振る動作や、頭部を牽引するような動作はN95微粒子マスクの密着性を低下させる可能性が報告されており<sup>11)12)</sup>、看護学生を対象とした先行研究<sup>12)</sup>では、気管吸引と胃液吸引を行うことでマスクのフィットファクターが低下することも明らかになっている。

個々の看護師が十分な感染対策を行うためには、N95微粒子マスクを正しく装着して日々の看護ケアを行うことが必要である。しかし、結核病棟で日常的に看護師が行うケアを想定してN95微粒子マスクのフィットファクターの変化を調査した先行研究は見当たらず、日々の看護ケアに伴うN95微粒子マスクのフィットファクターの変化については明らかになっていない。

## 目 的

本研究は結核病棟で日常的に実施されている看護ケアによって、N95微粒子マスクのフィットファクターはどのように推移するのか明らかにすることを目的とする。

## 対象と方法

本研究は準実験研究により行った。研究対象は1種類のN95微粒子マスクがフィットする確率が男性では90%以上であるのに対し、40歳以上の女性では85%、40歳以下の女性では80%の割合で低下している<sup>13)</sup>というデータが得られている。また、奥村らはIGRA陽性率が高い結核治療歴のある職員はすべて女性看護師である<sup>3)</sup>と示している。ベナーの看護論より臨床経験年数5年以上では技術到達度が一定である<sup>14)</sup>と考えられている。したがって、看護師経験年数5年以上の女性看護師を対象とし、募集を募り22名から協力を得た。調査は2018年1月～3月の期間に実験を行った。

データ収集方法は対象者へ「研究説明書」を使用して研究内容の説明を行い「研究同意書」と「研究同意撤回書」、「研究参加希望日調査用紙」を配付した。後日署名した「研究同意書」を提出してもらい、研究参加への同意と判断し、「研究希望日調査用紙」を基に対象者と日程調整を行った。

先行研究<sup>15)~20)</sup>を基に4種類のN95微粒子マスクを選択し、二面折りたたみ式PFR95ハリヤード・ヘルスケア・インクSとMサイズ、三面折りたたみ式は3M™ Aura™ N95微粒子用マスク1870+、カップ型は3M™ 1860S、調節紐および接顔布付きカップ型は興研株式会社ハイラック350型を準備した。はじめに対象者にマスクの着け方、外し方の動画<sup>21)</sup>を閲覧してもらい、N95微粒子マスクを

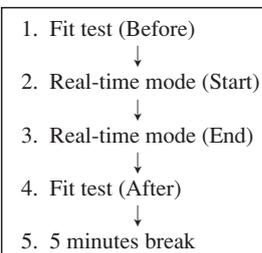
二面折りたたみ式から順に着用した。着用ごとに米国労働安全衛生局 (Occupational Safety and Health Administration; OSHA)<sup>9)</sup>が指定するフィットテストを実施し、フィットファクターが基準値の100以上を達成したN95微粒子マスクを使用して実験を行った。4種類のN95微粒子マスク全てがフィットテストの基準値に達しない者は対象から除外した。フィットファクターを計測する機器として、米国TSI社製ポータカウントプロ・プラスIP8038を使用した。調査前の喫煙と食事は呼気中の微粒子数が多くなり計測値に影響が生じるため、喫煙および食後30分以上経過してから調査に参加するよう対象者に事前に説明した。

続いて、先行研究<sup>15)22)</sup>を参考として、対象者にまず5分間坐位をとってもらい、その後人体モデル人形に対して5つの看護ケア (バイタルサイン測定、清拭とオムツ交換、車椅子移乗、シーツ交換、気管吸引と胃液吸引)を実施してもらった (Fig. 1)。5分間坐位および看護ケアは連続して実施せず、それぞれ5分間の休憩を挟み、看護ケアごとに毎回新しいN95微粒子マスクでフィットテストを行ってから実施してもらった。研究者は、5分間坐位および各看護ケアの開始から終了のその間にフィットファクターをリアルタイムモード (1秒ごとの連続測定モード) で計測した (Fig. 2)。さらに、5分間坐位および各看護ケアのそれぞれ終了直後にはフィットテストを実施した (Table 2)。

調査項目は対象者の基本属性として、年齢、看護師経験年数、経験診療科、結核病棟勤務歴、喫煙歴、N95微粒子マスクの装着経験を調査した (Table 1)。また、実

View the video on how to attach the N95 respirator

↓  
4 types of N95 respirators confirm by fit test



Implement for each

- ① Sitting for 5 minutes
  - ② Vital sign measurement
  - ③ Cleaning and diaper change
  - ④ Wheelchair transfer
  - ⑤ Sheet exchange
  - ⑥ Tracheal aspiration and gastric fluid aspiration
- \*Implementation of ①-⑤ for human model dolls

Fig. 1 Experiment protocol

験当日の対象者の環境として、実験中に適合したN95微粒子マスクの種類、髪型、髪留め・眼鏡・イヤリング着用の有無、室温、湿度を調査した (Table 1)。さらに、5分間坐位および看護ケアの実施前と実施中、実施後のフィットファクターを計測した。

分析方法は、はじめに対象者の基本属性、5分間坐位および看護ケアの実施前と実施中、実施後のフィットファクターに関する基本統計量を算出した。

次に、5分間坐位および看護ケアの実施前後のフィットファクターの差を比較するためにpaired-t検定を行った。また、5分間坐位および看護ケア別のフィットファクターの低下量を比較するために、Bonferroni法により多重比較検定を行った。

以上のデータの集計および解析にあたっては、IBM SPSS Statistics 23.0 for Windowsを使用し、統計学的有意

水準を5%とした。

倫理的配慮について本研究は、研究者の所属する機関の研究倫理審査委員会の承認を得たのち、対象者へ研究の目的と内容、研究への参加・不参加の自由や途中辞退をしても不利益を被ることはないこと、研究成果の発表等について書面と口頭による説明を行い、「研究同意書」への署名と提出をもって研究参加の同意を得た。

研究前に対象者の健康状態に問題がないか確認するとともに、体調不良時には速やかに申し出るよう説明を行った。機器の原理、構造、操作方法、注意等について、機器提供者から十分な説明を得て使用した。

## 結 果

(1) 対象者の基本属性および実験当日の環境

対象者の平均年齢は36.1±7.8歳、看護師経験平均年

**Table 1** Basic attributes of the target person and environment on the day of the experiment

		n (%)		mean	SD
Age (years)				36.1	7.8
	20s	5			
	30s	10			
	40s	6			
	50s	1			
Nurse experience (years)				13.4	7.1
	5 to 10 years	8			
	11 to 15 years	7			
Department where experience was acquired (multiple answers)	Over 16 years	7			
	ICU	14	(63.6)		
	Surgical department	12	(54.5)		
	Emergency department	11	(50.0)		
	Internal medicine department	9	(40.9)		
TB ward work history	Other	7	(31.8)		
	Yes	1	( 4.5)		
Smoking history	None	21	(95.5)		
	Yes	4	(18.2)		
Experience of wearing the N95 respirator	None	18	(81.8)		
	Yes	21	(95.5)		
No. of days of experience with the N95 respirator (days)	None	1	( 4.5)	72.3	152.6
Particle mask					
	Two-sided folding type	9	(40.9)		
	Three-folding type	3	(13.6)		
	Cup type	3	(13.6)		
Hair style	Cup type with adjustment cord and face cloth	7	(31.8)		
	Long	5	(22.7)		
Hair clamp	Semi-long	4	(18.2)		
	Short	13	(59.1)		
	Hair rubber	12	(54.5)		
Spectacles	Barrette	1	( 4.5)		
	None	9	(40.9)		
	Yes	2	( 9.1)		
Earrings	None	20	(90.9)		
	Yes	2	( 9.1)		
Room temperature (°C)	None	20	(90.9)	23.3	1.2
Humidity (%)				32.2	9.8

数は13.4±7.1年であった。経験診療科(複数回答)は、ICUが14名(63.6%)、外科系が12名(54.5%)、救急救命科が11名(50.0%)、内科系が9名(40.9%)、その他が7名(31.8%)であった。喫煙歴のある者は4名(18.2%)であった。N95微粒子マスク装着経験がある者は21名(95.5%)、N95微粒子マスク装着経験平均日数は72.3±152.6日であった(Table 1)。

フィットテストにより、4種類のN95微粒子マスクがどれも適合しない対象者はいなかった。適合したN95微粒子マスクの種類は、二面折りたたみ式が9名(40.9%)、三面折りたたみ式が3名(13.6%)、カップ型が3名(13.6%)、調節紐および接顔布付きカップ型が7名(31.8%)であった。髪型は、ロングが5名(22.7%)、セミロングが4名(18.2%)、ショートが13名(59.1%)であった。髪留めを着用していた者のうち、その種類は、ヘアゴムが12名(54.5%)、ヘアクリップが1名(4.5%)であった。眼鏡をかけていた者は2名(9.1%)、イヤリングを着けていた者は2名(9.1%)であった。実験中の室温は23.3±1.2℃、湿度は32.2±9.8%であった(Table 1)。

#### (2) 看護ケアによるフィットファクターの推移

看護師それぞれケアにかかる時間は異なるため、ケアにかかった総時間を10分割し、その時点の数値を22名で平均した(Fig. 2)。5分間坐位では、フィットファクターの推移に大きな変化はみられなかった。一方、5つの看護ケア(バイタルサイン測定、清拭とオムツ交換、車椅子移乗、シーツ交換、気管吸引と胃液吸引)のフィットファクターは、全て徐々に低下を示した。

#### (3) 看護ケア実施後のフィットファクターと100以下の分布

看護ケア実施後には全体でフィットファクターの合格基準100を26.4%が下回っていた。各看護ケアでは、バイタルサイン測定の実施後は22名中5名(23%)、清拭とオムツ交換の実施後は22名中7名(32%)、車椅子移

乗の実施後は22名中8名(36%)、シーツ交換の実施後は22名中5名(23%)、気管吸引と胃液吸引の実施後は22名中4名(18%)であった(Fig. 3)。

#### (4) 看護ケア前後のフィットファクターの差

5分間坐位のフィットファクターの平均値は、実施前が170.4±25.9、実施後が163.3±44.2であった。看護ケア前後のフィットファクターの平均値は、バイタルサイン測定の実施前が172.2±36.6、実施後が150.2±65.7、清拭とオムツ交換の実施前が183.0±31.9、実施後が140.9±64.8、車椅子移乗の実施前が185.0±29.2、実施後が130.5±67.4、シーツ交換の実施前が178.5±31.6、実施後が152.1±52.8、気管吸引と胃液吸引の実施前が181.3±26.4、実施後が147.6±57.3であった(Table 2)。

実施前後のフィットファクターの差の平均値は、5分間坐位が-7.1(p=.398)、バイタルサイン測定が-22.0(p=.005)、清拭とオムツ交換が-42.1(p=.006)、車椅子移乗が-54.5(p=.001)、シーツ交換が-26.4(p=.005)、気管吸引と胃液吸引が-33.6(p=.003)であった(Table 2)。

#### (5) 5分間坐位と看護ケア前後のフィットファクターの差の比較

車椅子移乗実施後のフィットファクターは、5分間坐位と比較して有意に低下した(p=.022)。その他の看護ケアについては、5分間坐位との有意差は認められなかった。

## 考 察

看護ケアによるフィットファクターの推移では、結核病棟で看護師が日常的に行う看護ケアによって、N95微粒子マスクのフィットファクターは有意に低下することが明らかになった。看護学生を対象とした先行研究<sup>15)</sup>でも同様に、気管吸引と胃液吸引の看護ケア実施によってフィットファクターが有意に低下することが示されている。

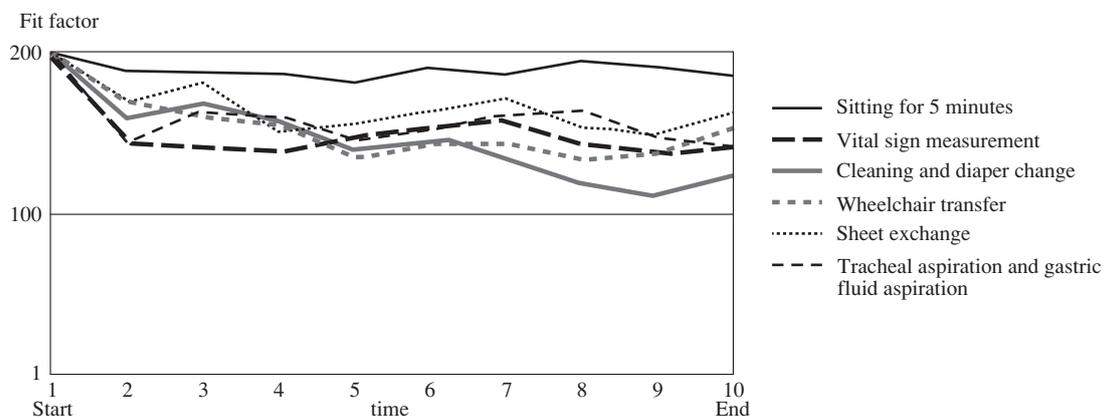


Fig. 2 Changes in fit factors due to nursing care

るが、本研究の結果から、吸引だけでなく、結核病棟で日常的に実施されている多くの看護ケアによってフィットファクターが低下することが示された。看護ケアには、頭部を動かし腰を曲げたりするなど様々な動作が含まれ、これらの動作はN95微粒子マスクのフィットファクターに影響を与えているとされている<sup>23)</sup>。特に頭部の運動は、マスクの輪郭を変形させ、マスク鼻部の密着性を低下させることが示されている<sup>11) 15) 24)</sup>。さらに、看護ケアに伴う会話や表情の変化によっても、N95微粒子マスクと顔面との接触圧力が変化する<sup>25)</sup>。このような看護ケア

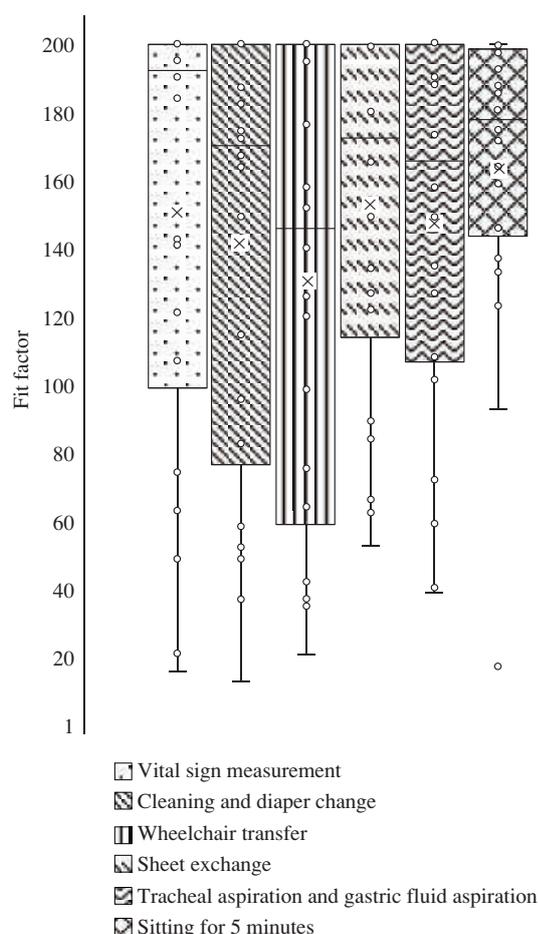


Fig. 3 Fit factor and distribution below 100 after nursing care

中の様々な動作が、N95微粒子マスクと顔面との密着性を低下させる原因になると考えられる。

また、先行研究<sup>15)</sup>の対象者である看護学生と同様に、本研究の対象者である看護師経験のある看護師においても、看護ケアによってフィットファクターが低下することが明らかになった。したがって、看護師経験年数にかかわらず、結核病棟に勤務する全ての看護師は、看護ケアによって自己の感染リスクが上昇する可能性があることを認識しておく必要がある。

看護ケアによるフィットファクターの差の比較では、看護ケアのうち、車椅子移乗、清拭とオムツ交換、気管吸引と胃液吸引、シーツ交換、バイタルサイン測定の順にフィットファクターの低下量が大きいことが示された。また、車椅子移乗はフィットファクターの低下量が特に大きい看護ケアであることが明らかになった。

車椅子移乗は、臥位の患者をベッドに端坐位にし、患者の体を抱え込んで車椅子へ移動させるといった動作を要する。車椅子移乗は、他の看護ケアよりも看護師の体幹を含めた全身の動作が複合的に連続するケアであるため、フィットファクターの低下量が大きいリスクのある看護ケアであることが考えられる。

実践への示唆について本研究の結果から、結核病棟に勤務する看護師は、日常の看護ケアによって感染リスクが上昇している可能性が明らかになった。また、看護ケア実施後にはフィットファクターの合格基準100を全体で26.4%が下回っていることも明らかとなった。フィットファクターが低下した状態では、N95微粒子マスクは感染防御機能を発揮することができない<sup>7)</sup>。臨床において結核病棟の看護師は1勤務帯に複数の看護ケアを実施しているが、フィットテストを全く実施していない施設は82.3%にも及ぶ<sup>26)</sup>ことから、実際の看護師は本研究の結果よりもさらにフィットファクターが低下した状態で勤務している可能性が推察される。本研究の結果から、定期的なフィットテストを行い、N95微粒子マスクの確実な装着を確認する必要があることが示唆された。

本研究は、女性看護師に限定して実験を行ったため、性別により差があるのか検討していく必要がある。また、フィットファクターの機器とN95微粒子マスクをサ

Table 2 Comparison of differences in fit factors before and after nursing care

	Before implementation (mean ± SD)	After implementation (mean ± SD)	Difference before and after	p*
Vital sign measurement	172.2 ± 36.6	150.2 ± 65.7	-22.0	.005
Cleaning and diaper change	183.0 ± 31.9	140.9 ± 64.8	-42.1	.006
Wheelchair transfer	185.0 ± 29.2	130.5 ± 67.4	-54.5	.001
Sheet exchange	178.5 ± 31.6	152.1 ± 52.8	-26.4	.005
Tracheal aspiration and gastric fluid aspiration	181.3 ± 26.4	147.6 ± 57.3	-33.6	.003
Sitting for 5 minutes	170.4 ± 25.9	163.3 ± 44.2	-7.1	.398

\*paired t-test

ンプリング管によって接続しながら看護ケアを実施したため、ベッドサイドでの動作や会話などに制約があった。このことにより、実際の臨床よりフィットファクターが上昇、もしくは低下している可能性も考えられる。今後はこれらの要因を考慮して、より実際の臨床に近い状況で検証していくことが必要である。

## 謝 辞

最後に、本研究にご協力頂きました対象者の皆様に厚く御礼申し上げます。本研究をまとめるにあたり、ご指導、ご助言を頂きました皆様に心より感謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文内容に関して特になし。

## 文 献

- 1) 大森正子, 星野齊之, 山内祐子, 他：職場の結核の疫学的動向—看護師の結核発病リスクの検討. 結核. 2007 ; 82 : 85-93.
- 2) 厚生労働省：平成29年結核登録者情報調査年報集計結果. 2017. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000347468.pdf> (2020/2/23閲覧)
- 3) 奥村昌夫, 佐藤厚子, 吉山 崇, 他：当院職員の職場、職種別に分けて比較したQFT検査の検討. 結核. 2013 ; 88 : 405-409.
- 4) 黒須一見：Special feature 今, 改めて見直す結核予防策医療従事者の結核曝露問題と予防策. 感染対策ICTジャーナル. 2014 ; 9 : 247-250.
- 5) 四元秀毅, 山岸文雄, 永井英明：「医療者のための結核の知識」第4版, 医学書院, 東京, 2013, 107-108.
- 6) 山岸文雄, 阿彦忠之, 猪狩英俊, 他：「結核診療ガイドライン」. 日本結核病学会編, 改訂第3版, 南江堂, 東京, 2015, 115-117.
- 7) Noti JD, Lindsley WG, Blachere FM, et al.: Detection of Infectious Influenza Virus in Cough Aerosols Generated in a Simulated Patient Examination Room. *Clinical Infectious Diseases*. 2012 ; 54 : 1569-1577.
- 8) 和田耕治, 吉川 徹, 黒須一見, 他：「感染対策としての呼吸用防護具フィットテストインストラクター養成講座テキスト」, フィットテスト研究会, 東京, 2014, 11.
- 9) Occupational Safety and Health Administration. <https://www.osha.gov/laws-regs/regulations/standardnumber/1910/1910.134AppA> (2020/2/23閲覧)
- 10) 黒須一見：N95微粒子マスク各種着用運動時の身体への影響 (博士論文), 2013, 1. <https://www.thcu.ac.jp/uploads/imgs/20150522044017.pdf> (2020/2/23閲覧)
- 11) 片野恵美子, 嶋野ひさ子, 大橋優美子：N95粒子用マスクの装着における動作時の漏れ率の実態. 松陰大学看護学部紀要. 2018 ; 3 : 43-50.
- 12) 雲井直美, 杉山佳代子, 中村卓臣, 他：定量的フィットテストによるN95微粒子用マスクの静止時と動作時の密着性に関する検討. 日本環境感染学会総会プログラム・抄録集. 2017 ; 32 : 267.
- 13) McMahon E, Wada K, Dufresne A: Implementing fit testing for N95 filtering face piece respirators: Practical information from a large cohort of hospital workers. *Am J Infect Control*. 2008 ; 36 : 298-300.
- 14) 井部俊子：「Patricia Benner ベナー看護論 新訳版—初心者から達人へ」, 医学書院, 東京, 2016, 1-269.
- 15) Suen LKP, Yang L, Ho SSK, et al.: Reliability of N95 respirators for respiratory protection before, during, and after nursing procedures. *Am J Infect Control*. 2017 ; 45 : 974-978.
- 16) 川辺芳子, 田中 茂, 永井英明, 他：マスクフィッティングテスターを用いたN95マスクの顔面密着性の定量的評価と装着指導. 結核. 2004 ; 79 : 443-448.
- 17) 川島正敏, 和田耕治, 久保公平, 他：改良型N95マスク (DS2マスク) のフィットする割合の向上に関する研究. 環境感染雑誌. 2009 ; 24 : 155-161.
- 18) 黒須一見, 小林寛伊, 大久保憲：各種N95微粒子用マスクの漏れ率に関する基礎的研究. 環境感染雑誌. 2011 ; 26 : 345-349.
- 19) 満田年宏：「医療環境における結核菌の伝播予防のためのCDCガイドライン」, メディカ出版, 東京, 2006, 1-328.
- 20) 山下尚美, 久松桂子, 嶋野ひさ子, 他：N95マスクの定量的フィットテストを導入した看護学生への教育実践報告. 松陰大学看護学部紀要. 2016 ; 2 : 55-62.
- 21) フィットテスト研究会：マスクの使い方・はずし方. 興研ハイラック350. <https://www.youtube.com/watch?v=hgQ39IESWoo> (2020/2/23閲覧)
- 22) 秋原志穂, 藤村一美：結核病棟看護師の看護実践の特徴. 大阪市立大学看護学雑誌. 2017 ; 13 : 11-19.
- 23) Kim H, Baek JE, Seo HK, et al.: Assessing real-time performances of N95 respirators for health care workers by simulated workplace protection factors. *Industrial Health*. 2015 ; 53 : 553-561.
- 24) Lei Z, Ji X, Li N, et al.: Simulated effects of head movement on contact pressures between headforms and N95 filtering facepiece respirators part 2 : simulation. *Annals of Work Exposures and Health*. 2014 ; 58 : 1186-1199.
- 25) Cai M, Shen S, Li H : The effect of facial expressions on respirators contact pressures. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2017 ; 20 : 1122-1131.
- 26) 満田年宏, 森澤雄司：N95マスク適正使用に関するアンケート調査. 日本感染環境学会誌. 2012 ; 27 : 296.

## Original Article

CHANGES IN THE FIT FACTOR OF THE N95 RESPIRATOR  
DUE TO NURSING CARE<sup>1</sup>Michiyuki ASADA, <sup>2</sup>Motoki NISHIMURA, <sup>3</sup>Masataka TANO, and <sup>3</sup>Tomoko TAKEUCHI

**Abstract** [Purpose] The purpose of this study was to clarify how the fit factor (an index of the adhesion of the mask to the face) of the N95 respirator changes due to nursing care given in the TB ward.

[Methods] 22 women with nursing experience of more than 5 years took a sitting position for 5 minutes with the N95 respirator attached, and then gave 5 types of nursing care to human body model dolls. Before and after the nursing care, a fit test (to check the adhesion of the mask to the face) was performed, and the fit factor was measured every second. The difference in the fit factor between the sitting position for 5 minutes, and before and after giving each nursing care, was measured compared by a paired-t test, and the reduction in the fit factor was further measured by a multiple comparison test (Bonferroni method) ( $p < .05$ ). This research was conducted with approval by our research ethics committee.

[Results] In all types of nursing care, the fit factor decreased significantly. Also, compared to sitting for 5 minutes, transfer to a wheelchair significantly reduced the fit factor

( $p = .022$ ).

[Conclusion] It was found that for a nurse working in a tuberculosis ward, there is a possibility that nosocomial-infection risk may increase due to the giving of nursing care, and it was suggested there is a need to perform regular fit tests and confirm secure fit of the N95 respirator mask.

**Key words** : Tuberculosis, Nurse, Nursing care, N95 respirator, Fit factor

<sup>1</sup>National Hospital Organization Asahikawa Medical Center,

<sup>2</sup>National Hospital Organization Hokkaido Medical Center,

<sup>3</sup>Department of Nursing, Tokyo Healthcare University Post-graduate School

Correspondence to: Michiyuki Asada, National Hospital Organization Asahikawa Medical Center, 7-4048, Hanasaki-cho, Asahikawa-shi, Hokkaido 070-8644 Japan.  
(E-mail: Asada.michiyuki.mp@mail.hosp.go.jp)

# 全国保健所アンケート調査に基づく2016年新登録の外国出生結核患者に対する医療通訳者の利用状況

<sup>1</sup>永田 容子    <sup>1</sup>高柳喜代子    <sup>2</sup>矢野 亮佑    <sup>3</sup>沢田 貴志  
<sup>4</sup>森田 直美    <sup>5</sup>村上邦仁子    <sup>6</sup>高崎 仁

**要旨：**〔目的〕全国の保健所で外国出生結核患者（潜在性結核感染症者を含む，以下同じ）に支援する際，医療通訳者を利用するか否か，利用しない場合どのように対応しているかを明らかにすることを目的とした。〔方法〕全国の保健所を対象に，自記式調査票を郵送し，記載を依頼した。〔結果〕全491保健所中432保健所から回答を得た（回答率88.0%）。外国出生結核患者の登録があった保健所の割合は，県型保健所（59.2%）と比較して区型（100%，95%信頼区間[CI]: 85.2-100%）および市型（88.2%，95%CI: 78.1-94.8%）の保健所において統計学的有意に高かった。医療通訳者利用は1809人中357人（19.7%，95%CI: 17.9-21.6%），通訳代行者利用は1809人中1067人（59.0%，95%CI: 56.7-61.3%）であった。〔結論〕専門の医療通訳者を利用できていない実態が明らかとなった。医療通訳派遣や電話通訳制度，それに対する公的支出制度の整備を早急に行う必要がある。これにより，外国出生結核患者の対応に苦慮する事例を減少させることが期待される。

**キーワード：**外国出生者，結核，通訳，アンケート調査

## I. 緒言

本邦の結核罹患率は，過去50年余りの間，人口10万人あたり400人（1962年）から12.3人（2018年）まで，大幅に低下した。しかしながら，結核患者（潜在性結核感染症を除く）における外国出生者の割合は2003年の3.2%から2018年には10%と著増しており，その半数以上が34歳以下の若年層である。とりわけ20歳代の新登録患者のうち外国出生者の占める割合はすでに70.4%に達している。また，2018年の潜在性結核感染症における外国出生者の割合も増加しており13.0%を占めていた。外国出生者の結核罹患率は日本出生者と比較して4.5倍ほど高いため，東南アジアの結核高蔓延国からの入国者の急増により，今後も外国出生結核患者が増加することが予想される。結核低蔓延を実現した欧米諸国がすでにそうであるように，今後日本においても，結核対策の中で外国出生者に対する支援の重要性の占める割合はますます大きくなっていくことが予想される。

保健所職員が外国出生結核患者に対応する際の課題の一つとして，言語の違い等による意思疎通の困難が挙げられる。2016年に「グローバルヘルスの保健所機能強化への活用方法確立および開発途上国に対する日本の衛生行政経験の伝達可能性の模索事業」（地域保健総合推進事業）（以下，全国保健所長会グローバルヘルス研究班）が，保健所における地域保健業務への国際化の影響について行った調査<sup>1)</sup>においても，対象者または関係者が外国出生者や外国と往来がある日本人であったために，課題や業務遂行への影響があった事例を経験した保健所は，県型・市型保健所の人口規模によらず約6割認められた。特に業務遂行に影響があった分野としては，結核対策が最多であった。外国出生結核患者の対応には，医療内容の説明と同意の取得，質疑等において，多くの場合医療通訳者が必要であるが，医療通訳の利用状況は地域での格差も大きく，外国出生結核患者に対する対応においてその利用実態は明らかではない。

本研究は，保健所において外国出生結核患者に対応す

<sup>1</sup>公益財団法人結核予防会結核研究所，<sup>2</sup>青森県三戸地方保健所，<sup>3</sup>特定非営利活動法人シェア，<sup>4</sup>一般社団法人全国医療通訳者協会，<sup>5</sup>東京都多摩府中保健所，<sup>6</sup>国立研究開発法人国立国際医療研究センター

連絡先：永田容子，公益財団法人結核予防会結核研究所対策支援部，〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24

(E-mail: nagata@jata.or.jp)

(Received 2 Aug. 2019/Accepted 22 Dec. 2019)

る際、医療通訳者を利用するか否か、医療通訳者が利用できない場合の代替手段を明らかにすることを目的として、全国の保健所にアンケート調査を実施した。

## II. 研究方法

### (1) 調査方法

全国491保健所（2017年12月時点）を対象に、各保健所に自記式調査票を郵送し記入を依頼した。2017年11月23日～12月23日の間に郵送あるいは電子メールでの返信を依頼した。調査対象期間は2016年1月～12月とした。

### (2) 調査内容

「医療通訳」とは、医療の現場で異なる言語と文化をもつ医療従事者と外国出生患者の間に入り、通訳を行うことと定義した。「医療通訳者」とは、研修などで守秘義務や通訳の倫理、基礎的な医学知識を習得した利害関係のない第三者の通訳者と定義した。「通訳代行者」とは、行政職員、学校や職場、組合の関係者、家族や友人など通訳を代行した者で、アドホック通訳者、日本語の分かる同行者のこと、と定義した。

調査項目、①新登録の外国出生結核患者（活動性結核および潜在性結核感染症、以下同）の有無、②外国出生結核患者の登録数、出身国、③医療通訳者の利用の有無、④通訳代行者の利用の有無、⑤医療通訳が利用できなかった患者数、理由、対処方法、とした。これらの調査内容は、全国保健所長会グローバルヘルス研究班の調査結果<sup>1)</sup>を参考にして決定した。

### (3) 分析方法

得られたデータはエクセル2013 (Microsoft Corp. Seattle, WA, USA)に入力した。都道府県型保健所（県型とする）と、指定都市・中核市・政令市保健所（市型とする）および特別区保健所（区型とする）との割合の比較には Pearson's chi-squared test, 相関分析には Pearson's correlation test を用いて統計解析を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。統計ソフトウェアはStata (Ver. 15)を使用した。95%信頼区間の算出にはR (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)を使用した。

### (4) 倫理的配慮

結核研究所の倫理審査委員会の承認を得た（承認番号RIT/IRT29-18, 2017年11月28日）。

## III. 研究結果

全国491保健所中、432保健所から回答を得た（回答率88.0%）。調査対象期間に外国出生の新登録結核患者がいた保健所はFig. 1のとおりであり、県型保健所（59.2%）と比較して区型（100%, 95%信頼区間[CI]: 85.2-100%）および市型（88.2%, 95%CI: 78.1-94.8%）の保健所にお

いて、外国出生の新登録結核患者の割合が統計学的有意に高かった。登録された外国出生結核患者の出身国別内訳はFig. 2のとおりで、フィリピン（407, 22.5%）、中国（360, 19.9%）、ベトナム（319, 17.6%）が多く、その他は35カ国におよび、非常に多岐にわたっていた。外国出生結核患者の登録、医療通訳派遣、および通訳代行者利用の有無についてブロック別にその割合を検討した（Fig. 3）。登録が最も多いのは関東甲信越地区であり、127保健所中109カ所（85.8%）、最も少ないのが北海道地区であり、30保健所中で9カ所（30%）だった（Fig. 3-A）。外国出生結核患者の登録者数は全部で1809人であり、内訳は活動性結核が1221人、潜在性結核感染症が588人であった。医療通訳者の利用の有無の割合についてはFig. 3-Bのとおり、通訳代行者の利用の有無の割合についてはFig. 3-Cのとおりであった。医療通訳者利用は1809人中357人（19.7%, 95%CI: 17.9-21.6%）、通訳代行者利用は1809人中1067人（59.0%, 95%CI: 56.7-61.3%）（Fig. 4）であった。医療通訳者の利用実績があったのは、47都道府県のうち10都府県（21%）のみであった。その内訳は、東京都が222人、大阪府が41人、神奈川県が28人などであった。また、自治体の関与する医療通訳制度があるにもかかわらず、通訳者との調整がつかない、対応言語がなかったなどの理由で利用できないケースや、初回や勧告時の面接には利用が難しい、行政手続きや積極的疫学調査などでは利用しにくいとの記載もあった。

通訳代行者を利用した場合、どのような人だったかという問いに対しては、「職場や団体、組合などの関係者」

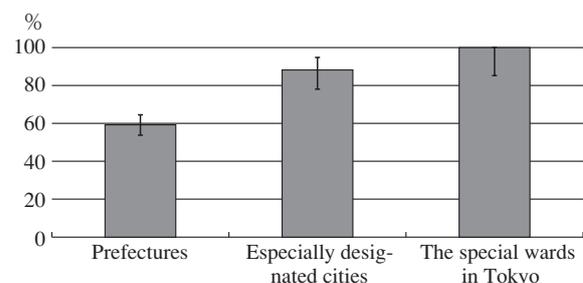
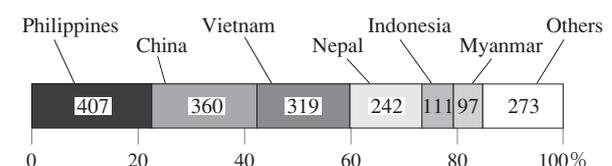


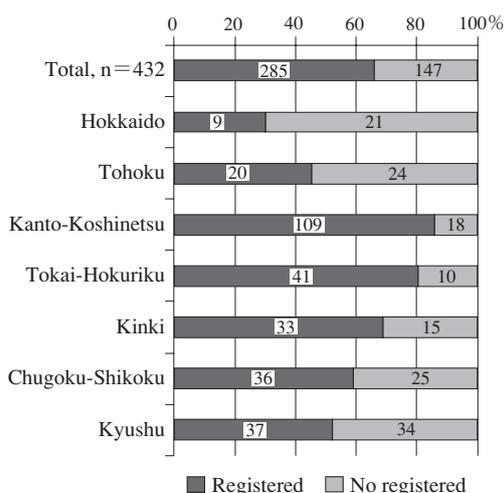
Fig. 1 Proportions of local health offices that had foreign-born tuberculosis patients by entity (Prefectures, especially designated cities, and the special wards in Tokyo)



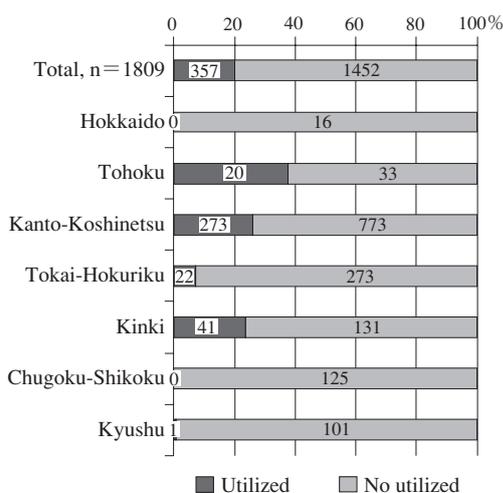
Others: East Asia (82), South Asia (58), Southeast Asia (50), Central West Asia (4), South America (47), Africa (20), Other (12)

Fig. 2 Proportions of foreign-born tuberculosis patients by country of birth

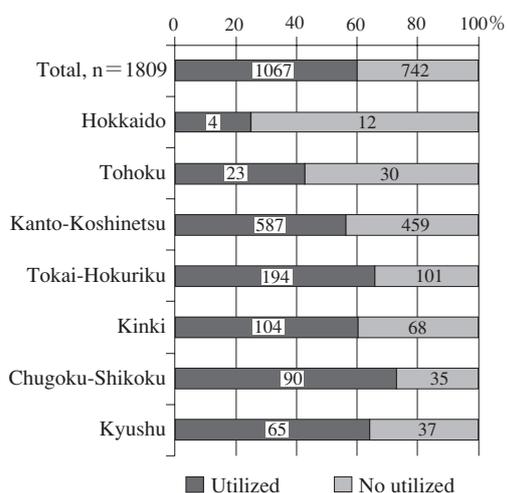
(A) Proportions of local offices that had foreign-born tuberculosis patients by region



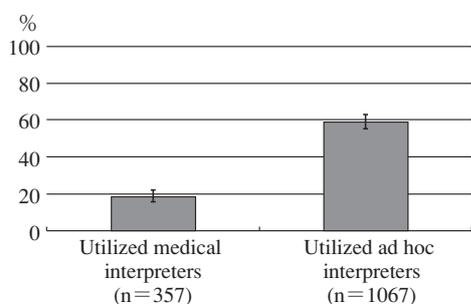
(B) Proportions of tuberculosis patients who utilized medical interpreters by region



(C) Proportions of tuberculosis patients who utilized ad hoc interpreters by region



**Fig. 3** Proportions of local health offices that had foreign-born tuberculosis patients and the proportions of the patients utilized medical or ad hoc interpreters.



**Fig. 4** Proportions of foreign-born patients at the local health offices who utilized medical or ad hoc interpreters.

が134人と最も多く、次いで「家族や知人・友人」104人、「学校の関係者」61人、「自治体の職員」13人となっていた（複数回答）。事例については、「患者の家族や友人は、感染症法に係る説明も理解できず、適切な通訳になりえなかった」「職場の方から説明してもらったが十分伝わらず間違って解釈された」「会社の通訳を通して企業が勝手に帰国させてしまった」「通訳者が一般人の場合、診断までの経過や周囲との接触状況等の聴取はかなり困難であった」「通訳のレベルにより医療用語を理解できない」などが記載されていた。

医療通訳者が利用できなかった理由としては、「派遣制度がない」が53人と最も多く、次いで「派遣予算がない」41人、「派遣団体を知らない」38人、「派遣調整ができない」17人、「対応言語がない」17人であった（複数回答）。医療通訳が利用できなかった場合のように意思疎通を図ったか、という問いに対しては、「身振り手振り」が98人と最も多く、次いで「翻訳アプリなどの Information and Communication Technology (ICT) の利用」80人、「筆談や指差し会話本」60人、「母国語の患者支援資材」26人、「電話通訳」が16人となっていた（複数回答）。アプリを使った事例としては、「直訳になってしまい初回面接など細かなことを聞き取る場面等では相手に伝わっているのか不明、返ってくる返事も的外れになってしまう」「正しく翻訳されているかわからない」「一方的に聞き取りをする形になり、患者の不安な思いなどを聞き取ることができなかったことが悔やまれる」などの記載があった。その他、患者支援資材は、結核予防会のホームページや特定非営利活動法人アムダの診療補助表がよく利用されていた。医療通訳制度や多言語資材の拡充について、具体的には、多言語の各種資料がタイムリーに確保できないことがある、既存の資料（言語の種類・健診

の通知文等のバリエーション)を増やしてもらえると助かる、作成されていない言語の対応に苦慮する、丁寧な案内が必要と感じる、などの意見があった。また、派遣体制はあるもの実際には調整ができない、などの記載があった。

#### IV. 考 察

著者らは全国の保健所を対象として、2016年に登録された外国出生結核患者の対応における医療通訳者の利用等についてアンケート調査を実施した。医療通訳者の利用は全外国出生結核患者の約5分の1にとどまり、大半は通訳代行者を利用したり、ICTや筆談、指差し会話帳等を利用することにより応急的に対処している実態を明らかにした。

本アンケート調査による研究は、著者らの知るかぎり、保健所における外国出生結核患者の支援に関する初めての研究である。今回のアンケート調査の回収率は88.0%と高いので、9割方の状況を反映している。また、アンケート調査で報告のあった2016年の外国出生結核患者数は1809人であったが、これは2016年の外国出生の新登録結核患者数(1988人、うち活動性結核1221人、潜在性結核感染症588人)の91.0%を占め、結果の代表性が高かったと考えられる<sup>2)</sup>。

本調査結果で、医療通訳団体の利用実績があったのは、東京都、大阪府、神奈川県、愛知県、宮城県、栃木県、富山県、佐賀県などで、いずれも自治体の関与する医療通訳派遣制度を整備しているためであると考えられる<sup>3)~7)</sup>。成田ら<sup>8)</sup>は電話による医療通訳の精度と有用性について検討し、通訳精度は良好であったが、費用が高いことや、医療者に利用方法の知識が乏しいことなどを指摘している。また電話による通訳では患者の表情を確認することができず支援が困難であったという米国の報告<sup>9)</sup>もある。本調査結果の実例からも、知人などが通訳した場合には様々な問題が指摘されていた。対面で確実に支援を行う通訳制度と、電話などで随時に利用できる通訳制度の両者を整備する必要があると考える。

医療通訳者を利用できない理由としては、医療通訳派遣制度がないこと、医療通訳派遣のための予算を確保できていない等の理由が明らかになった。今回の調査で利用されていた通訳代行者は、職場や団体、組合などの関係者が最も多く、次いで家族や知人・友人、学校の関係者となっていた。結核患者の支援に積極的な会社の通訳代行者の協力で、治療が順調に進む事例も多い反面、会社の通訳代行者が帰国を強制した事例もあった。通訳代行者には、医療や保健に関する知識不足による省略・言い換え・追加など正確性に問題がある、代行者自身の意見が反映される、プライバシーなどの倫理面で不安がある

など、様々な問題点が指摘されている<sup>10)11)</sup>。また、家族や友人など患者の近親者が通訳代行者となるケースでは、医療専門知識の不足による正確な通訳が行われない危険性に加えて、患者と通訳代行者との関係に関連して患者が真の情報を提供しない可能性も指摘されている。このような理由から、通訳代行者の利用は、緊急かつ医療通訳者が得られない場合にのみ限定することが望まれる。

一方、医療通訳者の派遣の調整が困難な状況に対して、タブレット端末や音声翻訳機などの補助的な翻訳アプリ<sup>12)</sup>が普及し始めている。医療通訳者(専門の通訳)の利用に追加して、東京都福祉保健局は2018年に結核対策多言語動画のDVDを作成し、患者自身が直接視聴できるようにYouTubeに公開している<sup>13)</sup>。VoiceTra<sup>®</sup>などの翻訳アプリの精度も向上しているが、本調査の結果の実例でもあったように個別の事情の説明や、患者からの事情や気持ちを聞き出すのが困難であり、医療用語や通訳の正確性には不安が残ることから、ICTを用いる際にはこうした現状や限界に配慮する必要があると思われる。

母子保健分野においては、いくつかの先行研究<sup>14)15)</sup>において、外国人の受療では言語の違いによる意思疎通が大きな問題であることが指摘されている。井上ら<sup>16)</sup>は外国人妊産婦の支援に関する研究において、言語の壁によって医療者と患者との適切な意思伝達が阻害され、医療者の負担が増加すると報告している。山下らによる母子保健分野におけるアンケート調査<sup>17)</sup>では、保健師が在住外国人に対して満足のいくサービスを提供できていないと分析されており、一層の専門の通訳者の利用、多言語資料の充実の必要性が指摘されている。また、乳幼児健診で通訳者導入後の受診率を評価した研究<sup>18)</sup>もある。このことから、結核対策分野においても医療通訳者の利用率の向上により、保健所や医療機関と外国出生結核患者との意思疎通が改善され、ひいては結核対策の改善に寄与する可能性が示唆された。米国では保健福祉省のCLAS国家基準<sup>19)</sup>において、連邦政府から何らかの形で補助金の交付を受けている医療機関に対して、適切な医療通訳者による無料言語サービスの提供を義務化している。通訳代行者に関する課題は多い<sup>20)</sup>ことから、適切に訓練された医療通訳者が対面で確実に支援を行う制度と、電話などで随時に利用できる制度の両者について、どの自治体でも利用できるような費用の公的支出制度の整備が必要と考えられる。

本研究はアンケート調査であり、保健所結核対策担当者が回答しているため、保健所結核対策担当者が認識した外国出生結核患者への対応、特に医療通訳者利用に関連した課題が抽出されたが、これがどの程度実態を反映しているかは把握できなかった。これはアンケートによ

る調査に特有の限界と考えられる。

## V. 結 語

本研究から、外国出生結核患者の対応において、医療通訳者の利用は全外国出生結核患者のおよそ5分の1にとどまり、大半は通訳代行者を利用したり、ICTや筆談、指差し会話帳等を利用することにより応急的に対処している実態を明らかにした。医療通訳派遣や電話通訳制度、それに対する公的支出制度の整備を早急に行う必要がある。これにより、外国出生結核患者の対応に苦慮する事例を減少させ、治療完遂に導けることが期待される。

## 謝 辞

アンケート調査にご協力いただきました全国保健所の結核ご担当者様に深謝いたします。本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の平成29年度「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業」の「結核低蔓延化に向けた国内の結核対策に資する研究」JP18fk0108041の支援を受けた。

著者を含め研究班の関係者全員に利益相反（conflicts of interest）はありません。

## 文 献

- 石丸泰隆：平成28年度地域保健総合推進事業 グローバルヘルスの保健所機能強化への活用方法確立および開発途上国に対する日本の衛生行政経験の伝達可能性の模索事業。保健所における地域保健業務へのグローバル化の影響調査報告書 全国保健所長会グローバルヘルス研究班（分担事業者 長谷川麻衣子），2017。
- 結核予防会：新登録患者数一登録時総合患者分類コード，出生国，性，年齢階級別，「結核の統計2016」，結核予防会，東京，2016，80。
- 山本裕子：東京都との連携で目指す外国人結核患者の治療完了。自治体国際化フォーラム。2019；355：27-28。
- 中 由美：外国人結核患者に対する大阪府の取り組み～医療通訳事業。複十字。2015；363：6-7。
- 岩元陽子：神奈川の医療通訳派遣システム—16年間を振り返って。自治体国際化フォーラム。2017；338：11-12。
- 和泉かほる，新澤 緑：保健・医療通訳サポーターを活用した外国人結核患者の支援について。平成29年度保健福祉部業務研究等報告会抄録集。宮城県保健福祉総務課。https://www.pref.miyagi.jp/soshiki/hohusom/h29gyoumuhokoku.html（2019年5月2日アクセス可能）
- 浦野真紀子：外国人結核患者に対する東京都の取り組み 治療・服薬支援員派遣制度の導入。保健師・看護師の結核展望。2009；90：28-35。
- 成田有吾，林 智世，原田理恵，他：携帯電話を介した医療通訳を試用して—精度，有用性，問題点。病院。2006；65（9）：739-743。
- Villarruel AM, Portillo CJ, Kane P: Communicating with limited English proficiency persons: implications for nursing practice. *Nursing outlook*. 1999；47（6）：262-270。
- 津田侑子，松本健二，小向 潤，他：外国人肺結核の治療成績と背景因子の検討。結核。2015；90：387-393。
- 永田文子，濱井妙子，菅田勝也：在日ブラジル人が医療サービスを利用する時のにわか通訳者に関する課題。国際保健医療。2010；25（3）：161-169。
- 総務省国際戦略局：多言語音声翻訳の社会展開に向けて。平成30年11月。http://www.soumu.go.jp/main\_content/000584935.pdf（2019年5月2日アクセス可能）
- 深澤 健，坂本珠江，杉下由行：外国人に向けた多言語による結核対策ツールの開発—東京都の取り組み。保健師ジャーナル。2019；75（1）：13-18。
- 田口奈緒，松尾博哉：神戸市内の医療機関における在日外国人の母子保健に関するアンケート調査。兵庫県医師会医学雑誌。2002；45（2）：121-125。
- 新井香里，佐々木（乙丸）晶世，佐藤千史：外国人妊産婦に対する産科病棟の対応。助産雑誌。2006；60（4）：355-360。
- 井上千尋，松井三明，李 節子，他：日本語によるコミュニケーションが困難な外国人妊産婦の周産期医療上の問題点と支援に関する研究—医療機関における12年間の分娩事例の分析より。国際保健医療。2006；21（1）：25-32。
- 山下 正，松尾博哉：保健師による外国人への母子保健サービス提供の現状と課題—愛知県の市町村に勤務する保健師へのアンケート調査の分析から。国際医療保健。2012；27：4。
- 伊藤美保，中村安秀，小林敦子：在日外国人の母子保健における通訳の役割。小児保健研究。2004；63（2）：249-255。
- U.S. Department of Health and Human Services Office of Minority Health: National Standards for Culturally and Linguistically Appropriate Services in Health Care. EXECUTIVE SUMMARY. http://minority-health.hhs.gov/assets/pdf/checked/executive（2019年5月2日アクセス可能）
- Karliner LS, Jacobs EA, Chen AH, et al.: Do professional interpreters improve clinical care for patients with limited English proficiency? A systematic review of the literature. *Health Services Research*. 2007；42（2）：727-754。

## Original Article

UTILIZATION OF MEDICAL INTERPRETERS FOR TUBERCULOSIS PATIENTS  
IN JAPAN: A QUESTIONNAIRE SURVEY, 2016

<sup>1</sup>Yoko NAGATA, <sup>1</sup>Kiyoko TAKAYANAGI, <sup>2</sup>Ryosuke YANO, <sup>3</sup>Takashi SAWADA,  
<sup>4</sup>Naomi MORITA, <sup>5</sup>Kuniko MURAKAMI, and <sup>6</sup>Jin TAKASAKI

**Abstract** [Objective] The objective of this study is to assess the situation in which whether local health offices in Japan utilize medical interpreters when they deal with foreign-born tuberculosis (TB) patients, including latent TB infection.

[Methods] We sent a self-administered structured questionnaire to local health offices in Japan and asked them to fill out and return.

[Results] Four hundred thirty-two (88.0%) out of 491 local health offices responded. The special wards of Tokyo (100%, 95% confidence interval [CI]: 85.2–100%) and city health offices (88.2%, 95%CI: 78.1–94.8%) were likely to have foreign-born TB patients than health offices under prefectural governments (59.2%). Out of 1809 foreign-born TB patients, medical interpreters were utilized for 357 (19.7%, 95%CI: 17.9–21.6%) whereas for 1067 (59.0%, 95%CI: 56.7–61.3%) cases, ad hoc interpreters such as friends, relatives, supervisors, teachers of the patients or local health office staff were used.

[Conclusion] The study revealed that medical interpreters were underutilized at most local health offices and the authors recommend that the government should expedite to establish

a system under which medical interpreters, including online/telephone medical interpreting services, are utilized expensed by the government. With the system, it is expected that staff members of local health offices can communicate with foreign-born TB patients and reduce challenges communicating with them.

**Key words** : Foreign-born, Tuberculosis, Interpreters, Questionnaire survey

<sup>1</sup>Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), <sup>2</sup>Aomori Prefecture Sannohe Local Public Health Center, <sup>3</sup>Services for the Health in Asian and African Region (SHARE), <sup>4</sup>National Association for Medical Interpreters, <sup>5</sup>Tokyo Metropolitan Tamafuchu Health Center, <sup>6</sup>Center Hospital of the National Center for Global Health and Medicine

Correspondence to: Yoko Nagata, Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan. (E-mail: nagata@jata.or.jp)

## 肺非結核性抗酸菌症治療における血小板減少症 発症の危険因子に関する研究

<sup>1,3</sup>脇田 恵里    <sup>4</sup>杉村 勇人    <sup>1</sup>中村あゆみ    <sup>5</sup>笠井 俊典  
<sup>5</sup>垣越 咲穂    <sup>1</sup>鈴木 亮平    <sup>1</sup>佐合 健太    <sup>1</sup>杉浦 有香  
<sup>2</sup>中川 拓    <sup>2</sup>小川 賢二

**要旨：**〔目的〕肺非結核性抗酸菌（NTM）症の治療中問題となる血液毒性として、リファンピシン（RFP）による血小板減少が挙げられる。今回、肺NTM症で薬物療法を実施している患者において血小板減少の危険因子を検討した。〔対象と方法〕2012年4月1日から2016年3月31日の期間に東名古屋病院で肺NTM症の治療を開始した患者192例を対象とし、診療録から後方視的調査を行った。〔結果〕血小板減少は66例（34.4%）に認められ、RFP服用群の40.7%、RFP非服用群の11.9%にみられた。多変量解析の結果、RFP服用が独立した有意な危険因子であった。血小板減少発現までの日数の中央値はRFP服用群50日（4～939日）、RFP非服用群167日（41～287日）であった。RFP服用群の2例で10万/mm<sup>3</sup>以下の血小板減少がみられた。また、RFP服用群において血小板減少の危険因子を検索したが、有意な危険因子は見つからなかった。〔結論〕肺NTM症治療において血小板減少は頻度の高い副作用であり、RFP服用が危険因子であることが示唆された。治療開始直後は定期的なモニタリングが必要と考えられた。

**キーワード：**リファンピシン、非結核性抗酸菌、血小板減少、危険因子、*Mycobacterium avium complex*

### 緒 言

非結核性抗酸菌（nontuberculous mycobacteria: NTM）症とは結核菌・らい菌以外の抗酸菌による感染症である。感染者は全国的にみられ、1971年より増加傾向である<sup>1)</sup>。NTMは環境中に広く生息しており、湿潤な環境や水辺の多い環境、経済的に豊かな人口密集地、銅・ナトリウムの含有量が多くマンガンの含有量が少ない土壤が危険因子とされている<sup>2)</sup>。30種類以上の菌種による感染症が報告されているが、わが国においては*Mycobacterium avium complex* (MAC), *M. kansasii*, *M. abscessus* 等の菌種による感染の報告が多い。これらが肺に感染した場合、肺NTM症と呼ばれる。菌種により臨床像、治療法、予後は異なるが、本邦でおよそ90%を占める肺MAC症の治療においては、クラリスロマイシン（CAM）をキードラッグとし、リファンピシン（RFP）、エタンブトール（EB）

を加えた3剤併用化学療法が標準治療とされている。肺NTM症の治療開始時期は定まっていないが、空洞がある場合や血痰喀血がある場合、病変の範囲が広い場合は診断後早期に治療が必要とされている。また培養陰性化後1年間は治療継続が必要とされており、これらの薬剤は長期に服用しなければならない<sup>1)3)</sup>。

肺NTM症に対する治療薬の一つであるRFPは、グラム陽性菌、グラム陰性球菌および抗酸菌に対して強い抗菌力を示す。作用機序として細菌のDNA依存性RNAポリメラーゼの阻害により抗菌作用を現し、低濃度では静菌的であるが、高濃度では殺菌的に作用する<sup>4)</sup>。RFPの副作用としては肝障害・皮疹・溶血性貧血・無顆粒球症・血小板減少・発疹・消化器症状等があり、これらはRFP中止の原因となりうる<sup>4)5)</sup>。

肺NTM症の治療において問題となる血液毒性として、RFPによる血小板減少があり、その頻度は0.96%と報告

<sup>1</sup>国立病院機構東名古屋病院薬剤部, <sup>2</sup>同呼吸器内科, <sup>3</sup>国立病院機構長良医療センター薬剤部, <sup>4</sup>国立病院機構金沢医療センター薬剤部, <sup>5</sup>国立病院機構豊橋医療センター薬剤部

連絡先：脇田恵里, 国立病院機構長良医療センター薬剤部, 〒502-8558 岐阜県岐阜市長良1300-7

(E-mail: wakita.eri.jt@mail.hosp.go.jp)

(Received 11 Oct. 2019/Accepted 24 Dec. 2019)

されている<sup>4)</sup>。血小板減少には骨髓巨核球が薬剤により障害され、血小板産生が低下する非免疫機序の他に、抗原抗体反応によるものが報告されている。RFPによる血小板減少では、後者の機序で報告されていることが多い<sup>5)</sup>。

RFPによる血小板減少の症例報告はあるが、その多くは結核患者によるものであり、肺NTM症治療における血小板減少の頻度は明らかではない。RFPによる血小板減少は10万/mm<sup>3</sup>以上で推移することが多く、重篤なものは少ないとされているが、結核診療ガイド<sup>6)</sup>においてはRFPを含む治療中に重篤な血小板減少が発症した場合、再投与は不可とされている。肺NTM症治療ではRFPを結核治療よりも長期に服用することが多いため、RFPによる血小板減少の発現時期や危険因子が明らかになれば、肺NTM症における薬物療法の支援および副作用モニタリングに有用な情報となると考えられる。従って、本研究では、肺NTM症で化学療法を行っている患者を対象として血小板減少を発症する危険因子について検討した。次に、RFPをレジメンの一部として使用した肺NTM症患者を対象として、RFP関連血小板減少症の危険因子の調査を行った。

## 方 法

### (1) 研究対象者

2007 ATS/IDSAガイドラインにて肺NTM症の診断基準を満たし、2012年4月1日から2016年3月31日の期間に東名古屋病院（以下、当院）で肺NTM症の治療を開始した患者を対象とした。がん化学療法治療中の患者、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）、播種性血管内凝固症候群（DIC）、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、血栓性血小板減少症（TTP）など、血小板減少を主体とする疾患と診断された患者は対象外とした。

### (2) 調査方法と調査項目

対象患者について、性別、年齢、身長、体重、肺NTM症の診断日、同定されているNTMの種類、肺NTM症に対する治療薬の種類と投与量、併用薬、治療期間、治療の初回治療・再治療例、臨床検査値〔血小板数、赤血球数（RBC）、白血球数（WBC）、ヘモグロビン（Hb）、ヘマトクリット値（Ht）、血清クレアチニン（CRE）、AST、ALT、Alb〕、転帰について診療録より後方視的に調査した。

### (3) 血小板減少の定義

血小板減少の明確な定義がなく、また先行研究も行われていなかったため、白血球減少の研究<sup>7)</sup>を参考に、肺NTM症の化学療法開始時の血小板数をベースライン値とし、NTM治療中に血小板数の20%以上の低下を認め、治療中に前値まで回復がみられないものを血小板減少と定義した。

### (4) 統計学的解析

RFP服用群とRFP非服用群の2群間、RFP服用群における血小板減少発症群と非血小板減少発症群の2群間の比較はMann-Whitney U-test、 $\chi^2$ 検定あるいはFisher's exact testを用いた。血小板減少発症の危険因子の検討では、血小板減少の有無を目的変数、患者背景および臨床検査値を独立変数とし、単変量解析および多変量ロジスティック解析を行った。多変量ロジスティックモデルに加える独立変数は、前述の2群間の比較において、P値0.1未満の因子を用いた。解析にはSPSS Statistics ver. 22（日本IBM株、東京）を用い、各検定における有意水準はP値0.05未満で有意差ありとした。

### (5) 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（厚生労働省平成26年12月22日）」を遵守し、倫理審査委員会の承認（承認番号：28-10）を得て実施した。既存資料のみを用いる観察研究に該当し、研究対象者へのインフォームドコンセントは不要とした。

## 結 果

対象患者は192名であった。患者背景をTable 1に示す。男性53例/女性139例で、年齢中央値は64歳（21~86歳）であった。NTMの菌種割合はMAC 162例（*M. avium* 123例、*M. intracellulare* 37例、*M. avium*+*M. intracellulare* 2例）、*M. abscessus* 11例、その他15例、菌種不明が4例であった。NTM症治療薬はRFP 150例、EB 148例、CAM 180例、シタフロキサシン（STFX）が52例、カナマイシン（KM）が10例、その他22例であった。また、併用薬に関しては厚生労働省の重篤副作用マニュアルに薬剤性血小板減少症が報告されている薬剤に関して調査を行い、プロトンポンプ阻害薬（PPI）22例、H<sub>2</sub>ブロッカー 6例、バルプロ酸ナトリウム 1例、カルバマゼピン 2例が抽出された。

血小板減少は192名中66名（34.4%）に認められた。血小板減少の危険因子として性別、年齢（75歳以上）、アルブミン値（4 g/dl未満）、血清クレアチニン値（男1.1 mg/dl、女0.7 mg/dl以上）、ヘモグロビン値（男13.5 g/dl、女11.5 g/dl未満）、血小板数（15万/mm<sup>3</sup>未満）、WBC（3500/mm<sup>3</sup>未満）、好中球（1500/mm<sup>3</sup>未満）、併用薬〔RFP服用あり、CAM服用あり、EB服用あり、STFX服用あり、KM使用あり〕について単変量解析を行った結果をTable 2に示す。単変量解析においてP値0.1未満の項目〔年齢75歳以上、RFP服用あり、EB服用あり〕について多変量解析を行った結果、RFP服用ありの項目のみが血小板減少の危険因子として有意差を認めた（オッズ比4.487；95%信頼区間1.527-13.182；P=0.006）（Table 3）。

RFP服用の有無によって2群に分別したところ、血小

**Table 1** Baseline characteristics (n=192)

	With RFP (n=150)		Without RFP (n=42)	
Gender				
Male	44	29.3%	9	21.4%
Female	106	70.7%	33	78.6%
Age	64 (21–84)		71 (35–86)	
Etiologic organism				
MAC	137	91.3%	25	59.5%
Other	11	7.3%	15	35.7%
Unknown	2	1.3%	2	4.8%
RFP treatment initiation dose				
300 mg	49	32.7%	—	—
450 mg	73	48.7%	—	—
600 mg	1	0.7%	—	—
Other	27	18.0%	—	—
Chemotherapy other than RFP				
EB	132	88.0%	16	38.1%
CAM	143	95.3%	37	88.1%
STFX	35	23.3%	17	40.5%
KM	10	6.7%	—	—
Other	7	4.7%	15	35.7%
Concomitant medication				
PPI	16	10.7%	6	14.3%
H <sub>2</sub> blocker	4	2.7%	2	4.8%
Sodium valproate	—	—	1	2.4%
Carbamazepine	2	1.3%	—	—
Treatment				
Initial treatment	103	68.7%	32	76.2%
Recurrence treatment	47	31.3%	10	23.8%
Laboratory test				
WBC (/mm <sup>3</sup> )	5200 (2400–16900)		6000 (4200–12800)	
Neut ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	3066.3 (1253.2–13689)		4026.5 (2356.9–9766.4)	
Plt (/mm <sup>3</sup> )	22.05 (9.6–48.1)		21.9 (13.9–33.8)	
Hb (g/dl)	13.3 (8.8–17.5)		13.15 (9–15.8)	
Alb (g/dl)	4.2 (1.5–4.9)		4.1 (2.3–4.8)	
Cre (mg/dl)	0.65 (0.42–1.24)		0.645 (0.39–1.11)	
AST (U/L)	21 (12–200)		22 (11–69)	
ALT (U/L)	16 (6–161)		15 (4–45)	

Data are presented as median (range) or numbers (%)

MAC: *Mycobacterium avium* complex

RFP: rifampicin EB: ethambutol CAM: clarithromycin STFX: sitafloxacin KM: kanamycin

PPI: proton pump inhibitors

**Table 2** Factors associated with thrombocytopenia (univariate analysis)

	With thrombocytopenia n = 66	Without thrombocytopenia n = 126	P value
Female*	52	87	0.152
Age $\geq 75$ *	7	27	0.062
Use of RFP*	61	89	0.001
Use of CAM**	63	117	0.481
Use of EB*	56	92	0.064
Use of STFX*	14	38	0.185
Use of KM**	4	6	0.701
Leukocyte less than 3500/mm <sup>3</sup> **	4	6	0.701
Neutrophils less than 1500/mm <sup>3</sup> **	4	3	0.198
Platelets less than 150000/mm <sup>3</sup> **	2	9	0.245
Hb standard value or*	8	22	0.333
Alb less than 4.0 g/dl*	17	35	0.765
CRE reference value or more*	14	16	0.117

\* $\chi^2$  test \*\*Fisher's exact test

血小板減少症はRFP服用群150例中61例(40.7%)、RFP非服用群42例中5例(11.9%)であり、RFP服用群で有意に頻度が高かった(P=0.001)。血小板減少発症までの日数の中央値はRFP服用群50日(4~939日)、RFP非服用群167日(41~287日)であった。RFP服用開始時より血小板数が20%以上の低下を認め、RFP服用中に前値まで回復が見られなかった61例において、10万/mm<sup>3</sup>以下の血小板減少はRFP服用群で2例あり、RFPが中止された。一方、RFP非服用群において血小板減少を生じた5例においては、全例10万/mm<sup>3</sup>以下への低下はなく、薬剤の中止例はなかった。全例において血小板減少が要因となる死亡例は見られなかった。

RFP服用群で血小板減少を認めた61例中20例においてRFPの服用終了後に血小板数は回復し、回復までの期間の中央値は203.5日(7~1112日)であった。また、治療終了後からの観察期間の中央値は498日(0~1267日)であった。

またRFP服用群(150例)に対して、RFP服用の有無以外の血小板減少に対する危険因子について検索を行った。血小板減少発症群(61例)と非血小板減少発症群(89例)に分け、RFP投与量450 mg以上、RFP使用歴、併用薬(CAM服用あり、EB服用あり、STFX服用あり、KM使用あり)、性別、年齢(65歳以上、75歳以上)、アルブ

ミン値(4 g/dl未満)、血清クレアチニン値(男1.1 mg/dl、女0.7 mg/dl以上)、ヘモグロビン値(男13.5 g/dl、女11.5 g/dl未満)、血小板数(15万/mm<sup>3</sup>未満)、WBC(3500/mm<sup>3</sup>未満)、好中球(1500/mm<sup>3</sup>未満)について単変量解析を行ったが有意差のある危険因子は認められなかった(Table 4)。

## 考 察

今回の研究では、肺NTM症治療を行った患者の34.4%に血小板減少がみられ、発現頻度の高い副作用であることが示された。肺NTM症治療におけるRFP服用は血小板減少の危険因子であり、血小板減少の発症時期は、RFP非服用群と比較し、RFP服用群は早期に発症することが明らかとなった。

RFP服用群において血小板減少の発症が有意に高く(P=0.001)、多変量解析においてもRFP服用が血小板減少の危険因子であった。また、RFP服用群においてRFP服用以外の血小板減少発症の危険因子について検討したが、有意な危険因子を認めなかった。過去の薬剤性血小板減少症の報告においても危険因子は明らかにされておらず<sup>8)</sup>、本研究においてもRFP服用以外の危険因子は明らかにされなかった。そのため、肺NTM症における血小板減少発症に関連する因子はRFP服用の有無が強く影響していると示唆された。

1976年に行われたRFPの市販後調査において、9,950例中、95例(0.95%)に血小板減少が報告されている<sup>4)</sup>が、発症時期、重症度などの詳細は明らかにされていない。本研究ではRFPの血小板減少発症期間の中央値は50日(4~939日)であった。過去のRFPによる血小板減少の報告<sup>5)9)~15)20)~27)</sup>において、血小板減少発症時期

**Table 3** Risk factors for thrombocytopenia (multivariate analysis)

	Odds ratio	95% CI	P value
Age ≥ 75	0.508	0.202–1.277	0.150
Use of RFP	4.487	1.527–13.182	0.006
Use of EB	1.124	0.460–2.743	0.797

CI: Confidence interval

**Table 4** Factors associated with thrombocytopenia in RFP dose group

	With thrombocytopenia n=61	Without thrombocytopenia n=89	P value
Female*	47	59	0.777
Age ≥ 65*	25	41	0.939
Age ≥ 75*	5	17	0.076
Use of CAM**	59	84	0.407
Use of EB*	54	78	0.620
Use of STFX*	10	25	0.124
Use of KM**	4	6	0.859
History of RFP use*	16	25	0.764
RFP dose 450 mg or more*	31	48	0.638
Leukocyte less than 3500/mm <sup>3</sup> **	4	6	0.485
Neutrophils less than 1500/mm <sup>3</sup> **	3	3	0.432
Platelets less than 150000/mm <sup>3</sup> **	2	7	0.247
Hb standard value or less*	8	14	0.316
Alb less than 4.0 g/dl*	13	21	0.357
CRE reference value or more*	13	10	0.166

\* $\chi^2$  test \*\*Fisher's exact test

は、Lee CHら<sup>20)</sup>の報告では4日、小野田ら<sup>15)</sup>の報告では5日など、服用開始後短時間で血小板減少を発症している。免疫学的機序による抗原抗体反応で血小板減少を発症する薬剤は、服用開始後約1～2週間で発症すると報告されている<sup>16)</sup>。一方で、RFPによる血小板減少が遅発性に発症する症例も報告されているが<sup>5) 21) 26)</sup>、全ての血小板減少の報告に免疫学的機序が証明されている訳ではない。本研究における血小板減少の多くは遅発性に発症しており、免疫学的機序による血小板減少とは発症時期が異なる傾向にあった。

薬剤性血小板減少の発症機序はヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) や血栓性血小板減少症 (TTP) を除くと、大きく免疫機序と非免疫機序によるものに分けられる。免疫学的機序によるRFPの血小板減少は、RFPが可逆的に血小板膜蛋白 GPIIb/IX 複合体と結合して新たな抗原を露出し、その抗原に対する抗体が産生されることで抗原抗体反応が生じる<sup>21)</sup>。一方で、非免疫学的機序によるものは、骨髓巨核球の薬剤による障害で生じると言われているが<sup>16)</sup>、機序の詳細は明らかにされていない。非免疫学的機序で血小板減少が生じる代表的な薬剤にリネゾリドが挙げられる。その機序は骨髓抑制によるものとされており、詳細は明らかにされていないが、14日以上長期投与により血小板減少が起こりやすいと報告されている<sup>18)</sup>。また、その血小板減少は10～12.5万/mm<sup>3</sup>への血小板減少が最も多く、重症度は低いとの報告があり<sup>17)~19)</sup>、これらはRFPによる血小板減少の結果と類似している。本研究では、免疫学的機序による血小板減少の発症時期である1～2週間以内で血小板減少を発症しているのは61例中5例であった。発症機序により薬剤性血小板減少の出現時期が異なる可能性もあり、臨床現場において血小板減少出現時のGPIIb/IX複合体の測定が可能となれば、発症機序の特定および発症時期を明らかにすることができると思われる。

抗原抗体反応による血小板減少は、一般的にRFPの連日投与時には見られず、RFPの間欠投与時やRFP休薬後の再開時に早期に発症することが多いと報告されている<sup>11)</sup>。また、小野田ら<sup>15)</sup>はRFPを過去に使用している場合ではRFPに対して感作を受けていることで早期に免疫学的機序が成立し、RFPを初めて投与するよりも短時間で血小板減少をきたす傾向があると考察している。しかし、本研究においてRFPの過去の服用歴の有無について検討を行ったが有意な差は認めなかった。これらのことから遅発性に生じる血小板減少は免疫学的機序でなく、非免疫学的な機序による血小板減少と推察される。

血小板減少が発症した61例のうちRFPが中止されていたのは6.6% (4例) であり、血小板減少が発症しても多くの症例でRFPを継続可能であった。RFPが中止され

ていた4例はいずれも臓器障害や出血はなく、血小板数10万/mm<sup>3</sup>以下の悪化症例は2例と少なかった。2例は外来症例で血小板数10万/mm<sup>3</sup>近くまで低下したため中止されていた。過去の報告の中でも、RFPによる血小板減少はほとんどが非重篤であり、投与継続が可能であると報告されている<sup>3)</sup>。一方で、10万/mm<sup>3</sup>以下で出血傾向が認められるような重篤な血小板減少症も報告されており<sup>5) 15) 20)~27)</sup>、われわれの研究においても臓器障害や出血傾向は認められなかったものの、同様に10万/mm<sup>3</sup>以下の悪化例が認められた。軽度な血小板減少が発症した際にも、悪化する可能性があり、採血による慎重なフォローアップを行っていくことが重要である。

本研究には、いくつかの研究の限界点が存在する。まず、単施設における後方視的調査研究であり、選択バイアスが存在する。肺NTM症は外来治療が行われている場合が多く、採血検査期間の違いや診療録情報が不足している可能性がある。実際、体重に関してデータの欠損が多く解析することができていない。次に、RFPは相互作用が多い薬剤であるが、本研究においては併用薬の影響の検討が十分でない。これらを前向きに調査し、RFP服用以外の危険因子を検討することが望まれる。

## 結 語

肺NTM症におけるRFP服用は血小板減少発症の危険因子であり、RFP非服用群と比較しRFP服用群のほうが早期に血小板減少を発症する傾向にあることが示唆された。重篤な血小板減少はまれであるが、採血検査による長期的なフォローアップを行っていくことが望ましい。

## 謝 辞

今回の研究にご協力いただいた東名古屋病院血液・腫瘍内科 神谷悦功先生、名古屋医療センター薬剤部 平野淳先生に感謝いたします。

利益相反 (conflicts of interest) : 開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) 日本結核病学会教育委員会：結核症の基礎知識，改訂第4版。Ⅶ. 非結核性抗酸菌症。結核。https://www.kekkaku.gr.jp/medical\_staff/ (2018年3月10日閲覧)
- 2) Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, et al.: Spatial clusters of nontuberculous mycobacterial lung disease in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 15: 553-558.
- 3) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会，日本呼吸器学会感染症・結核学術部会：肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂。結核。2012; 87: 83-86.

- 4) リファジンカプセル®インタビューフォーム.
- 5) Blajchman MA, Lowry RC, Pettit JE, et al.: Rifampicin-induced immune thrombocytopenia. *Br Med J.* 1970 ; 3 : 24-26.
- 6) 日本結核病学会編:「結核診療ガイド」, 第1版, 南江堂, 東京, 2018, 104.
- 7) Nagayama N, Shishido Y, Masuda K, et al.: Leukopenia due to anti-tuberculous chemotherapy including rifampicin and isoniazid. *Kekkaku.* 2004 ; 79 : 341-348.
- 8) van den Bemt PM, Meyboom RH, Egberts AC: Drug-induced immune thrombocytopenia. *Drug Saf.* 2004 ; 27 : 1243-52.
- 9) 河合 建: RFPの作用動態—副作用の面から. *結核.* 1979 ; 54 : 578-580.
- 10) Arnold CJ, Ericson J, Kohman J, et al.: Rifampin use and safety in hospitalized infants. *Am J Perinatol.* 2015 ; 32 : 565-570.
- 11) Poole G, Stradling P, Worledge S: Potentially serious side effects of high-dose twice-weekly rifampicin. *Br Med J.* 1971 ; 3 : 343-347.
- 12) Eule H, Werner E, Winsel K: Intermittent chemotherapy of pulmonary tuberculosis using rifampicin and isoniazid for primary treatment: the influence of various factors on the frequency of side-effects. *Tubercle.* 1974 ; 55 : 81-89.
- 13) Addington WW: The side effects and interactions of antituberculosis drugs. *Chest.* 1979 ; 76 : 782-784.
- 14) Dutt AK, Jones L, Stead WW: Short-course chemotherapy of tuberculosis with largely twice-weekly isoniazid-rifampin. *Chest.* 1979 ; 75 : 441-447.
- 15) 小野田哲也, 村上一生, 江田良輔, 他: Rifampicin (RFP) による著明な薬剤性血小板減少をきたした粟粒結核の1例. *結核.* 2003 ; 78 : 491-496.
- 16) Kenney B, Stack G: Drug-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 ; 133 : 309-314.
- 17) Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, et al.: Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev.* 2013 ; 27: 137-145.
- 18) Attassi K, Hershberger E, Alam R, et al.: Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 695-698.
- 19) Aster RH, Bougie DW: Drug-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2007 ; 357 : 580-587.
- 20) Lee CH, Lee CJ: Thrombocytopenia—a rare but potentially serious side effect of initial daily and interrupted use of rifampicin. *Chest.* 1989 ; 96 : 202-203.
- 21) Burgess JK, Lopez JA, Gaudry LE, et al.: Rifampicin-dependent antibodies bind a similar or identical epitope to glycoprotein IX-specific quinine-dependent antibodies. *Blood.* 2000 ; 95 : 1988-1992.
- 22) Mehan V, Valqui W, Vilchez L, et al.: Rifampicin induced thrombocytopenia in daily antituberculous regimen treatment. *CABI.* 2010 ; 71 : 132-134.
- 23) Mori M, Izawa K, Fujikawa T, et al.: A case of acute and severe thrombocytopenia due to readministration of rifampicin. *J Infect Chemother.* 2011 ; 17 : 288-290.
- 24) 橋口波子, 古山和人, 金 民姫, 他: 肺結核治療中に高度な血小板減少症を合併した症例. *結核.* 2012 ; 87 : 345-349.
- 25) Mehta YS, Jijina FF, Badakere SS, et al.: Rifampicin-induced immune thrombocytopenia. *Tuber Lung Dis.* 1996 ; 77 : 558-562.
- 26) Pereira J, Hidalgo P, Ocqueteau M, et al.: Glycoprotein Ib/IX complex is the target in rifampicin-induced immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2000 ; 110 : 907-910.
- 27) Martinez E, Muniz E, Domingo P: Evidence implicating rifampicin-antiplatelet antibodies in the pathogenesis of rifampin-induced immune thrombocytopenia. *Clin Infect Dis.* 1994 ; 19 : 351-353.

## Original Article

RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF THROMBOCYTOPENIA  
IN TREATMENT OF PULMONARY  
NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL DISEASE

<sup>1,2</sup>Eri WAKITA, <sup>3</sup>Hayato SUGIMURA, <sup>1</sup>Ayumi NAKAMURA, <sup>4</sup>Toshinori KASAI,  
<sup>4</sup>Sakiho KAKIGOSHI, <sup>1</sup>Ryohei SUZUKI, <sup>1</sup>Kenta SAGO, <sup>1</sup>Yuka SUGIURA,  
<sup>1</sup>Taku NAKAGAWA, and <sup>1</sup>Kenji OGAWA

**Abstract** [Objective] Thrombocytopenia is a common problem associated with the chemotherapy in patients with pulmonary nontuberculous mycobacterial (NTM) disease. This study aimed to examine the incidence of thrombocytopenia and to identify the risk factor for thrombocytopenia in NTM patients receiving chemotherapy.

[Materials and Methods] According to the diagnostic criteria of pulmonary NTM disease at ATS/IDSA guideline 2007, we enrolled 192 NTM patients who received chemotherapy at National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital between April 2012 and March 2016. Information about patient's characteristics, chemotherapy dose, and laboratory data were retrospectively obtained from the clinical records.

[Results] In this study, 66 out of 192 patients (34.4%) developed thrombocytopenia. The incidence of thrombocytopenia in patients with and without rifampicin (RFP) was 40.7% and 11.9%, respectively. Multivariate analysis showed that the use of RFP was independently associated with thrombocytopenia. The median time to development of thrombocytopenia was 50 days (range: 4–939) in patients with RFP and 167 days (range: 41–287) in patients without RFP. Severe thrombocytopenia (platelet count <100,000/

mm<sup>3</sup>) was observed in 2 patients receiving RFP. In 150 patients with RFP, no significant risk factor for thrombocytopenia was found.

[Conclusion] In patients with pulmonary NTM disease, thrombocytopenia was a common side effect, and the use of RFP was a significant risk factor for the thrombocytopenia. Therefore, the platelet count should be carefully monitored when treating NTM patients with regimens containing RFP.

**Key words:** Rifampicin, Nontuberculous mycobacteria (NTM), Thrombocytopenia, Risk factor, *Mycobacterium avium* complex

<sup>1</sup>National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital, <sup>2</sup>National Hospital Organization Nagara Medical Center, <sup>3</sup>National Hospital Organization Kanazawa Medical Center, <sup>4</sup>National Hospital Organization Toyohashi Medical Center

Correspondence to: Eri Wakita, Department of Pharmacy, National Hospital Organization Nagara National Hospital, 1300-7, Nagara, Gifu-shi, Gifu 502-8558 Japan.  
(E-mail: wakita.eri.jt@mail.hosp.go.jp)

## 術前未確診の肺抗酸菌症・肺切除例の術前診断の検討

<sup>1</sup>杉浦八十生    <sup>1</sup>加藤 良一    <sup>2</sup>河合 治    <sup>2</sup>荒木 規仁  
<sup>2</sup>布施川久恵    <sup>1</sup>根本 悦夫    <sup>2</sup>大久保泰之    <sup>1</sup>橋詰 寿律

**要旨：**〔目的〕術前気管支鏡検査施行も未確診の肺切除症例では、術中・術後に肺結核・肺非結核性抗酸菌症と判明する症例がある。手術室・病理検査室で感染対策上問題になる。術前検査のうち予測因子になりうるものがあるか検討した。〔方法〕2010年1月から2018年12月の期間の肺抗酸菌症肺切除例、気管支鏡施行も未確診であった肺癌切除症例を対象とした。(A)術前に肺抗酸菌症と診断のついた群、(B)術前気管支鏡施行も未確診で術後肺抗酸菌症であった群、(C)術前気管支鏡施行も未確診で術後肺癌であった群、の3群に分け、術前検査項目を比較した。〔結果〕(B)と(C)の両群でInterferon-Gamma Release Assays (IGRA)の特異度は90.5%であった。(A)と(B)の両群で有意差があった項目は、年齢、platelet lymphocyte ratio, neutrocyte lymphocyte ratioであった。〔結論〕術前未確診病変に対してIGRAはTB陰性の予測因子となりうる。術前検査から把握できる栄養状態、炎症所見、呼吸機能検査から、肺癌と肺抗酸菌症を鑑別することは困難であった。

**キーワード：**肺抗酸菌症、術前診断、気管支鏡、肺結核、非結核性抗酸菌症、IGRA

### はじめに

術前気管支鏡施行も未確診の肺切除症例では、術中・術後に肺結核 (TB) や非結核性抗酸菌症 (NTM) と判明する症例がある。この場合、polymerase chain reaction (PCR) などの検査結果が出るまで結核菌と非結核性抗酸菌症との鑑別はできず、手術室や病理検査室などの感染対策上問題になる。今回、術前検査のうち予測因子になりうるものがあるか検討した。

### 対象と方法

2010年1月から2018年12月の期間に国立病院機構神奈川病院呼吸器外科で経験した、肺抗酸菌症肺切除例および気管支鏡を施行した肺癌切除症例を対象とした。肺抗酸菌症の切除症例は21例あり、そのうちTBは9例、NTMは12例であった。そのうち、術前診断がついた10例をA群、術前未確診だった11例をB群とした。肺癌の切除症例は293例あり、術前気管支鏡施行も未確診だった46例をC群とした。手術適応の根拠は、A群のTBは

多剤耐性結核、咯血で、NTMは日本結核病学会のガイドラインに沿って決めり、B群とC群は肺癌の可能性が否定できないことであり、いずれの症例も肺抗酸菌症を考えていないため術前に診断的治療は試みられなかった。

術前検査項目のうち、年齢、body mass index (BMI)、肺活量 (vital capacity: VC)、努力性呼気一秒量 (forced expiratory volume in the first second: FEV1)、好中球・リンパ球比 (neutrocyte lymphocyte ratio: NLR)、血小板・リンパ球比 (platelet lymphocyte ratio: PLR)、予後栄養指数 (prognostic nutritional index: PNI) [=(10×血清アルブミン [g/dL]) + (0.005×総リンパ球数 [mm<sup>3</sup>])], carcino-embryonic antigen (CEA)、術前fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) のstandard up-take value (SUV) max、CTによる画像所見を後方視的に検討した。

統計学的検討は、2群間の比較はt検定、3群間の比較は一元配置分散分析を用いて、p<0.05をもって有意差ありとした。解析にはSPSSを用いた。

## 結 果

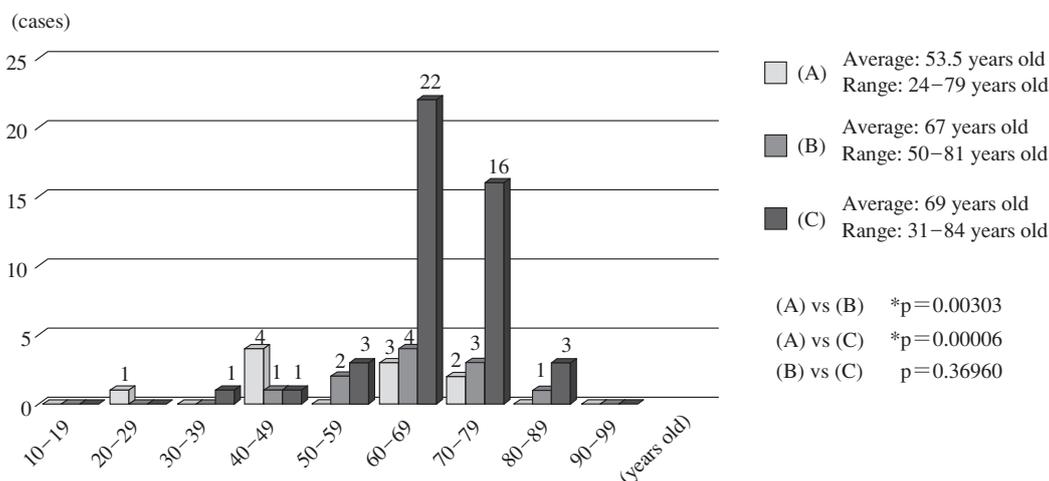
年齢は、平均値と範囲はそれぞれA群で53.5歳（24～79歳）、B群は67歳（50～81歳）、C群は69歳（31～84歳）であった。A群とB群（ $p=0.00303$ ）、A群とC群（ $p=0.00006$ ）で統計学的に有意差を認め、B群とC群（ $p=0.36960$ ）では有意差はなかった（Fig. 1）。

BMIは、平均値と範囲はA群で18.2（15.1–25.2）、B群で20.5（15.1–24.6）、C群で22.3（13.3–36.1）であった。有意差はA群とC群（ $p=0.00947$ ）で有意差を認めた。A群とB群（ $p=0.35263$ ）、B群とC群（ $p=0.09038$ ）では有意差はなかった。PNIは、平均値と範囲はA群で45.0（27.7–53.5）、B群で46.8（38.5–60.7）、C群で50.0（31.3–58.2）で、A群C群間で有意差を認めた（ $p=0.00033$ ）。NLRと

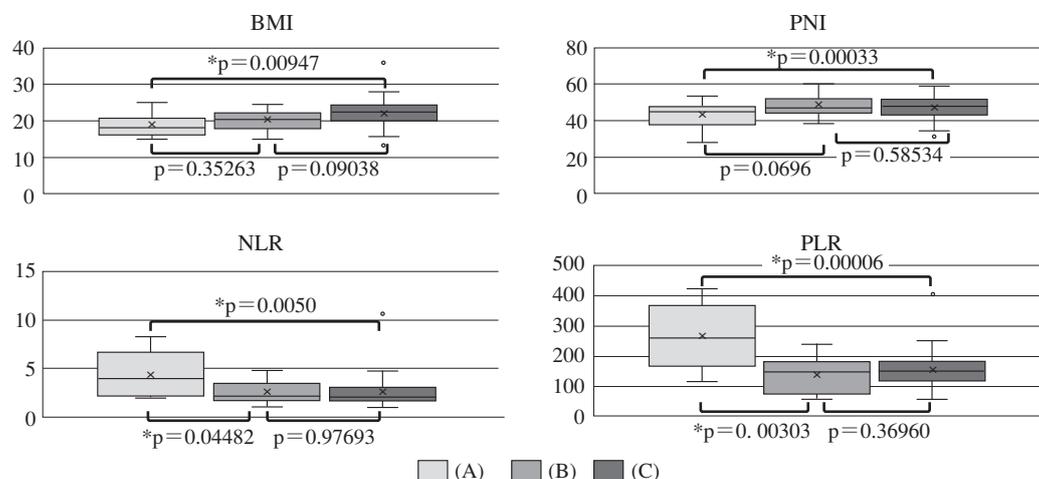
PLRは、平均値と範囲はそれぞれA群で3.82（1.90–8.27）、260.1（115.2–422.5）、B群で2.08（1.00–4.78）、147.2（58.5–238.8）、C群で2.23（0.95–10.6）、150.7（55.2–405.0）であった。NLR、PLRともにA群C群間に統計学的に有意差を認めた（ $p=0.0050$ 、 $p=0.00006$ ）。NLRはA群B群間でも有意差を認めた（ $p=0.04482$ ）（Fig. 2）。

呼吸機能検査では、VC、FEV1それぞれ平均値と範囲はA群で2.68（1.09–4.83）、1.93（0.68–5.13）、B群で2.50（1.88–3.34）、1.82（0.92–2.45）、C群で3.08（1.63–4.26）、2.24（1.04–2.95）であった。VC、FEV1とも3群間に有意差はなかった（Fig. 3）。

PETはB群では11例中8例で施行し8例中6例で異常集積があった。C群では46例中33例で施行、30例で異常集積があった。SUVmaxの平均値と範囲はB群で



**Fig. 1** Age distribution. In 21 cases of lung resection of mycobacteriosis, 10 diagnosed cases before surgery were categorized into Group A and 11 non-diagnosed cases before surgery were categorized into Group B. Forty-six resected lung cancer cases which bronchoscopy examination could not diagnose were categorized into Group C. The average age and range were 53.5 years old (24–79), 67 (50–81) and 69 (31–84) respectively.



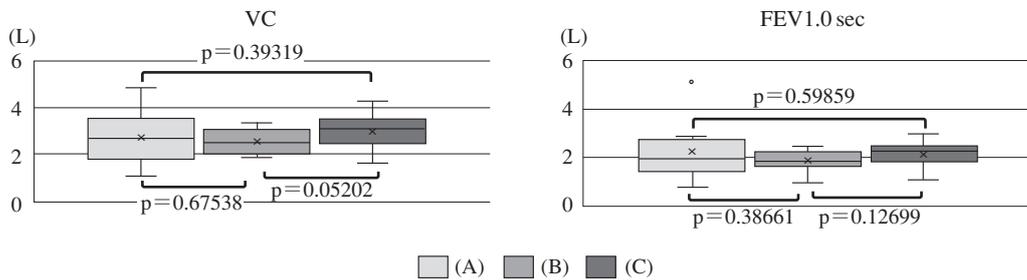
**Fig. 2** The results of comparison between Group A, Group B and Group C in BMI, PNI, PLR and NLR. BMI: body mass index, PNI: prognostic nutritional index, PLR: platelet lymphocyte ratio, NLR: neutrocyte lymphocyte ratio.

2.9 (0-3.6), C群で4.8 (0-18.3)であった。両群に統計学的有意差は認めなかった (p=0.06622)。CEAはB群では11例中9例で測定, C群では46例中44例で測定していた。CEAの平均値と範囲はB群で3.5 (0.6-8.1), C群で3.4 (0.8-52.6)であった。両群で統計学的有意差を認めなかった (Fig. 4)。

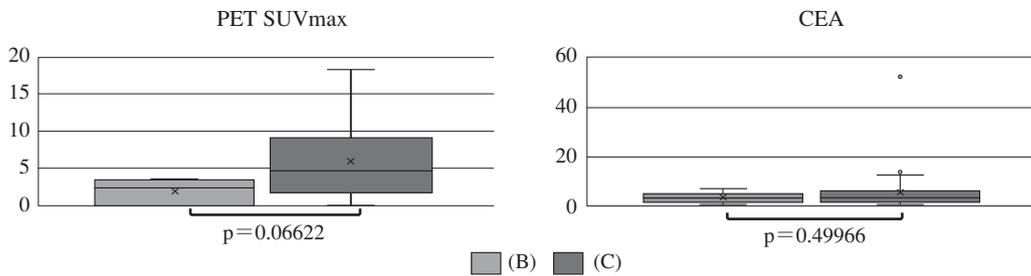
CTによる画像所見では, A群, B群でそれぞれ線維空洞病変が4例, 1例, 空洞・結節気管支拡張型が3例, 2例, 非空洞・結節気管支拡張型が1例, 3例, 孤立結節が0例, 5例, 荒蕪肺2例, 0例であった。

免疫学的検査である T-SPOT® およびクオンティフェロ

ン®TBゴールド (QFT), 抗 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 抗体の結果は, A群ではT-SPOT®を実施していた症例はなく, QFTは1例で測定し陰性で術前の培養結果で *M. avium* と診断されていた。抗MAC抗体は3例で測定され3例で陽性, 術前に *M. avium* と診断されていた。B群では1例でT-SPOT®が実施され陰性で術後TBと診断された。5例でQFTが測定され2例で陰性, うち1例で術後 *M. avium* と診断, うち1例で術後TBと診断され, 判定不可の3例中2例は術後 *M. avium* と診断, 1例は術後TBであった。抗MAC抗体は2例測定され2例で陽性で, 1例は *M. avium*, 1例はTBであった。C群では8例



**Fig. 3** The results of comparison between Group A, Group B and Group C in VC and FEV1.0sec. VC: vital capacity, FEV1.0 sec: forced expiratory volume in the first second.



**Fig. 4** The results of comparison between Group B and Group C in PET and CEA. CEA: carcinoembryonic antigen, PET SUVmax: standard up-take value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography.

IGRA					
	TB	Not-TB			
Positive	0	2	2	Sensitivity	0%
Negative	2	19	21	Specificity	90.5%
	2	21	23	Accuracy	82.6%

Anti-MAC Ab					
	MAC	Not-MAC			
Positive	2	2	4	Sensitivity	100%
Negative	0	0	0	Specificity	0%
	2	2	4	Accuracy	50.0%

**Fig. 5** The results of interferon-gamma release assays (IGRA) and anti-*Mycobacterium avium* complex antibody (anti-MAC Ab) in Group B and C. Three cases of undeterminable results in the QuantiFERON® test were excluded. The sensitivity, specificity and accuracy in IGRA were 0%, 90.5%, and 82.6%, respectively. The sensitivity, specificity and accuracy in anti-MAC Ab were 100%, 0%, and 50.0%, respectively. TB: tuberculosis, MAC: *Mycobacterium avium* complex

でT-SPOT®を実施しすべて陰性、10例でQFT検査を行い2例で陽性、8例で陰性であった。抗MAC抗体は2例測定され1例陽性、1例陰性であった (Fig. 5)。

## 考 察

近年、本邦において肺抗酸菌症、肺癌の患者数は増加傾向である<sup>2)</sup>。肺抗酸菌症の中でも特にTBは感染性があり、術前の鑑別は手術にかかわる医療スタッフの感染対策上重要である。

A群はB群、C群よりも有意に若く、BMIと栄養状態を示すPNIはC群と比べて低かった。炎症の程度を示すNLR、PLRも同様の傾向を示し、A群はB群、C群の両群との間に有意差があった。これらの結果は、術前に起病菌が判明する症例は、若く、やせていて、栄養状態が悪く、炎症反応が高いという特徴を示し、TB発症のハイリスク群、NTM感染のリスク因子と重複する<sup>3)4)</sup>。一方、A群に若年者が多い理由は手術を行う症例に限られたためと考えられた。

CEA、FDG-PETでB群、C群間で有意差を認めなかった。それらの理由は下記のことが考えられる。CEAは肺癌全体での感度は40~50%で、慢性肺疾患でも上昇する<sup>5)</sup>。TB患者の16.9%で陽性となるとの報告や軽度上昇するとの報告がある<sup>6)7)</sup>。一方、FDGは癌細胞では一般的に嫌気性解糖とグルコース輸送量が亢進しFDGの高集積を示すが、活動性炎症においては活発化したマクロファージ、炎症細胞に起因する高度集積が生じて偽陽性となりやすい<sup>8)</sup>。FDG-PETは肺癌のみならず呼吸器良性疾患においても陽性になる<sup>9)10)</sup>。B群をTB (B群-TB: 3例)とNTM (B群-NTM: 8例)に分けC群との3群間で比較した。PET SUVmaxでB群-NTMとC群との間に有意差を認め、年齢、BMI、PNI、PLR、NLR、CEAでは有意差はなかった。術前未確定症例で術前に抽出したい症例はTBであり、この結果は手術の際に有効な感染防御の診断予測因子にはならない。

CTの画像所見ではA群とB群の間で異なる傾向がみられた。術前に菌が同定できる症例の画像所見は、空洞病変を示すことが多く線維空洞病変や空洞・結節/気管支拡張の所見が多く、菌が気管支から排出、採取可能な病変であった。一方、術前に菌が同定できなかった症例の画像所見は空洞病変がなく、孤立結節や非空洞・結節/気管支拡張型が多かった。

術前の免疫学的検査は、B群・C群ではIGRAは判定保留を除くと感度0%、特異度90.5%、正確度82.6%、抗MAC抗体は感度100%、特異度0%、正確度50%であった (Fig. 5)。特異度が高かったIGRAは未確定病変のTB症例を抽出することは困難であるが陰性症例はTBである可能性が低いことを示していた。抗MAC抗体は測定

症例が少ないため結論を導けないが正確度が低かった。この違いは、IGRAは結核感染者のTリンパ球が結核抗原刺激によりインターフェロン $\gamma$ を生産する現象を用いていて病巣の大きさと関係がなく、一方で抗MAC抗体は病巣の拡がり抗体価に有意な正の相関があることに起因すると考えられた<sup>11)12)</sup>。

次に手術室の感染対策について検討する。結核菌と非結核性抗酸菌の鑑別法は、臨床では培養は時間がかかるため核酸増幅法検査が多く用いられている。日本国内で保険適用されている核酸増幅法はtranscription mediated amplification (TMA)、real-time polymerase chain reaction (real-time PCR)、transcription reserve transcription concerted reaction (TRC)、loop-mediated isothermal amplification (LAMP)などがあり、それぞれ結果が出るまでの時間は5時間、3時間、1.5時間、50分程度である<sup>13)</sup>。当院の手術室での流れは、術前未確定病変に対して肺部分切除を行い、切除検体の一部を迅速病理診断に提出して30分前後で病理診断の返答がある。悪性所見を認めなかった場合に切除検体の一部を細菌検査室に提出し塗抹検査、PCRと培養の依頼を行う。したがって、最短でも3時間30分は切除検体に結核菌が存在するか不明である。現時点での当院の運用規則ではこの間の手術室の使用が制限される。一般の手術室での換気回数は20~23回程度で8回換気されると病原体は検出限界以下に希釈される<sup>14)</sup>。当院での2つの手術室の換気回数は27回転/時、28回転/時であり、仮に手術によって病原菌が手術室中に存在することになったとしても、手術室の運用に大きな支障はない。結核病床がない一般病院での対応は、術前に肺癌を疑うような排菌の可能性が低い病変症例の陰圧室への隔離は不要である。一方で、厚労省の結核院内 (施設内) 感染対策の手引き (平成26年版) では臨床検査技師のTB罹患率の相対危険度は高いと推定されるという記載があり、切除検体を処理する手術室スタッフ、病理診断医、技師は、未確定の検体はTBの可能性を念頭に、N-95マスクの装着や換気装置のもとで行うことが必要である。

本検討の限界は後ろ向きの検討であり、全例でCEA、FDG-PETのSUVmax、IGRA、抗MAC抗体が測定されていないこと、症例数が少ないため統計的に検出不足である可能性がある。手術に関わるスタッフの感染対策を充実させるために更なる検討が必要である。

## 結 論

IGRAは未確定の肺切除症例で手術室・病理検査室の感染対策上、TB陰性の予測因子となりうる。一方、術前に未確定の病変は、術前検査から把握できる栄養状態、炎症所見、呼吸機能検査から肺癌と肺抗酸菌症を鑑

別することは困難であった。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

## 文 献

- 1) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会：肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針. 結核. 2008 ; 83 : 527-528.
- 2) 泉 清彦, 森本耕三, 長谷川直樹：非結核性抗酸菌症の疫学 疫学研究手法—レセプト情報を中心として, 日本と諸外国の疫学実態. 呼吸器ジャーナル. 2018 ; 66 : 542-548.
- 3) 猪狩英俊：結核のハイリスクグループ. 成人病と生活習慣病. 2018 ; 48 : 51-55.
- 4) Chan ED, Iseman MD: Underlying host risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013 ; 34 : 110-123.
- 5) 駒形浩史, 米田修一：肺癌における腫瘍マーカーとその利用の仕方. 成人病と生活習慣病. 2005 ; 35 : 643-647.
- 6) 市木 拓, 宍戸道弘, 西谷一志, 他：肺結核症における血清CEA, SLX, CA 125値の検討. 日本胸部疾患学会雑誌. 1993 ; 31 : 1522-1527.
- 7) 豊田恵美子, 井上裕史, 三上裕一郎, 他：肺癌および肺結核症における腫瘍マーカー (CEA, CA19-9, SCC, NSE) の検討, 医療. 1988 ; 42 : 1138-1141.
- 8) Kubota R, Yamada S, Kubota K, et al.: Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med.* 1992 ; 33 : 1972-1980.
- 9) 寺井秀樹, 副島研造, 猶木克彦, 他：悪性腫瘍を疑いFDG-PETを施行した呼吸器良性疾患54症例の臨床的検討. 臨床放射線. 2010 ; 55 : 163-172.
- 10) Sugiura Y, Kawamura M, Nemoto E, et al.: [Foreign body granuloma with positive 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDGPET) 3 years after thymectomy]. *Kyobu Geka.* 2013 ; 66 : 387-390.
- 11) Pottumarthy S, Morris AJ, Harrison AC, et al.: Evaluation of the tuberculin gamma interferon assay: potential to replace the Mantoux skin test. *J Clin Microbiol.* 1999 ; 37 : 3229-3232.
- 12) Kitada S, Nishiuchi Y, Hiraga T, et al.: Serological test and chest computed tomography findings in patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Eur Respir J.* 2007 ; 29 : 1217-1223.
- 13) 御手洗聡：抗酸菌検査：結核菌群核酸検出. 医学のあゆみ. 2017 ; 263 : 1136-1142.
- 14) 堀 賢：空調と感染症. 空気清浄. 2009 ; 47 : 19-23.

## Original Article

PRE-OPERATIVE ASSESSMENT OF SURGICAL CASES  
OF LUNG MYCOBACTERIOSIS

<sup>1</sup>Yasoo SUGIURA, <sup>1</sup>Ryoichi KATO, <sup>2</sup>Osamu KAWAI, <sup>2</sup>Norito ARAKI,  
<sup>2</sup>Hisae FUSEGAWA, <sup>1</sup>Etsuo NEMOTO, <sup>2</sup>Yasuyuki OHKUBO, and <sup>1</sup>Toshinori HASHIZUME

**Abstract** [Objectives] In some surgical cases, bronchoscopic examination before surgery cannot distinguish lung mycobacteriosis and lung cancer. Therefore, in the operation room and the pathological laboratory, the non-diagnosed lung mycobacteriosis cases have infectious risk. The purpose of this study is to find a predictive factor to differentiate lung mycobacteriosis from lung cancer in the pre-operative assessment.

[Methods] In our institution between January 2010 and December 2018, we analyzed surgical cases of lung mycobacteriosis and lung cancer. In 21 cases of lung resection of mycobacteriosis, 10 diagnosed cases before surgery were categorized into Group A and 11 non-diagnosed cases before surgery were categorized into Group B. Forty-six resected lung cancer cases which bronchoscopic examination could not diagnose were categorized into Group C. Body mass index, vital capacity, forced expiratory volume in the first second, neutrocyte lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio, prognostic nutritional index, carcinoembryonic antigen, standard up-take value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography, interferon-gamma release assays (IGRA), anti-*Mycobacterium avium* complex antibody and the findings of computed tomography were compared retrospectively in each category.

[Results] The specificity of IGRA in Group B and C was

90.5%. There was no statistic significant predictive factor to distinguish Group B and Group C in the pre-operative assessment. The significant factors between Group A and C were age, platelet lymphocyte ratio and neutrocyte lymphocyte ratio.

[Conclusion] The negative results of IGRA in undiagnosed cases before surgery suggested that the cases were not-tuberculosis. In the cases which bronchoscopic examination could not diagnose before surgery, there was no significant predictive pre-operative assessment to differentiate lung mycobacteriosis from lung cancer.

**Key words** : Lung mycobacteriosis, Pre-operative diagnosis, Bronchoscope, Pulmonary tuberculosis, Non-tuberculous mycobacteria, IGRA

<sup>1</sup>Departments of General Thoracic Surgery, and <sup>2</sup>Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kanagawa National Hospital

Correspondence to: Yasoo Sugiura, Department of General Thoracic Surgery, National Hospital Organization Kanagawa National Hospital, 666-1, Ochiai, Hadano-shi, Kanagawa 257-8585 Japan. (E-mail: dryasoo@outlook.com)

## ヒドロキシクロロキンが奏効したイソニアジドによる薬剤誘発性ループスの2症例

中屋 順哉 藤井 裕也 堀江 秀行 塚尾 仁一  
堺 隆大 山口 航 小嶋 徹

**要旨：**〔症例1〕52歳女性。肺結核，腸結核に対してHREZで2カ月治療を行った。HRで治療継続となったが，治療8カ月より，手指関節炎，蝶形紅斑が出現し，抗核抗体，抗ss-DNA抗体が陽性となった。INHを1カ月間中止したが改善が得られなかったため，ヒドロキシクロロキンの投与を開始し，4カ月後に症状は完全に消失した。〔症例2〕76歳男性。肺結核に対してHREZにて2カ月，HRにて4カ月間で治療を行った。その後，喀痰抗酸菌塗抹が陽性となったため，HREZで治療を再開し，培養陰性の確認まで50日間投与した。投与終了後より手掌と足底の紅斑，手指関節痛が出現し，抗核抗体，抗ss-DNA抗体が強陽性となった。2カ月間症状が持続したため，ヒドロキシクロロキンを投与し，3カ月間で症状の改善が得られた。INHによる薬剤誘発性ループスは稀であり，ヒドロキシクロロキンの投与を行った症例を経験したので報告する。

**キーワード：**薬剤誘発性ループス，イソニアジド，ヒドロキシクロロキン，結核

### 緒 言

薬剤誘発性ループスはある特定の薬剤を使用することによって全身性エリテマトーデス（SLE）に類似した症状を呈する疾患である。現在までヒドララジン，プロカイニアミド等多くの報告がある<sup>1)~3)</sup>。一方，イソニアジド（INH）は抗結核薬の中で最も多く使用される薬剤であるが，薬剤誘発性ループスの頻度は低く，本邦においては7症例<sup>4)~9)</sup>の報告がなされるのみである。今回われわれは，抗結核薬治療中に発症し，INHによる薬剤誘発性ループスと診断した2症例で，SLEの治療薬であるヒドロキシクロロキン（HCQ）の投与を行って改善した症例を経験したので報告する。

### 症 例

〔症例1〕52歳，女性

主 訴：腹痛，下痢。

既往歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：なし。

現病歴：腹痛を主訴に紹介医を受診し，下部消化管内視鏡検査にて炎症性腸疾患が疑われた。全身検索に行われた胸部CT検査にて両側上葉優位にランダムパターンの多発小粒状影が認められ，クオンティフェロン®TBゴールドも陽性であったことから，肺結核，腸結核が疑われ当科に紹介となった。再度の下部消化管内視鏡検査にて，横行結腸や回盲部に全周性の潰瘍形成があり，同部の生検にて多核巨細胞を伴う類上皮細胞肉芽腫が認められた。喀痰抗酸菌塗抹陽性，TB-PCR陽性，培養陽性となり，肺結核，腸結核の診断に至った。INH（200 mg/日），リファンピシン（RFP）（450 mg/日），エタンブトール（EB）（500 mg/日），ピラジナミド（PZA）（1.0 g/日）にて治療開始した。全剤感受性であり，治療開始2カ月でINH，RFPに変更した。治療開始3カ月目に菌陰性化を確認でき，粟粒結核として9カ月間の治療予定であった。しかし，治療開始後8カ月頃より，両側手指関節の腫脹疼痛，顔面頬部に紅斑が出現し，当科再受診となった。受診時に日光過敏，口腔内潰瘍，眼球および口腔内乾燥症状，神経症状は認められなかった。

身体所見：身長146 cm，体重36 kg，体温36.7℃，脈拍86回/分，血圧124/76 mmHg，胸部ラ音なし，両手指第2-5 PIP関節および第2-3指MP関節に腫脹，圧痛，熱感，顔面頬部に蝶形紅斑が認められた（Fig. 1）。

検査所見（Table 1）：血沈亢進，CRPの上昇，抗核抗体homogenous 40倍，speckled 40倍，抗ss-DNA抗体64 IU/ml，抗SS-A抗体49.6 U/mlと上昇が認められた。

治療経過：過去にSLEやシェーグレン症候群の既往はなく，INHの投与期間，臨床症状，抗核抗体，抗ss-DNA抗体陽性からINHによる薬剤誘発性ループスと診断した。胸部X線では胸水貯留および，心嚢水貯留を疑う心拡大は指摘できず，胸膜炎，心膜炎の合併はなかった。結核治療はINHを中止し，RFP（450 mg/日），PZA（1.0 g/日），EB（500 mg/日），レボフロキサシン（500 mg/日）にて，菌陰性化確認から6カ月以上となる治療開始後10

カ月まで継続した。薬剤誘発性ループスに対してはINH休薬のほか，セレコキシブ（400 mg/日）を投与したが，1カ月の経過で疼痛の増強が認められた。ステロイドの全身投与を検討したが，粟粒結核の治療中で再燃が危惧され，またステロイド投与により更に治療期間が延びることに患者の同意が得られなかったため，HCQ（200 mg/日）単独での治療を開始した。投与後1カ月半で顔面の紅斑は消退傾向となり，2カ月で関節腫脹は軽快し，投与後4カ月で疼痛，紅斑は完全に消失した。HCQの副作用モニタリングに定期的な採血検査のほか，眼科も併診したが，網膜症は認められず，HCQは約6カ月間の投与で中止することができた。その後，粟粒結核，薬剤誘発性ループスとも再発を認めていない。

〔症例2〕76歳，男性

主訴：咳嗽。



Fig. 1 Clinical appearance of case 1; finger arthritis (a) and butterfly erythema (b)

Table 1 Laboratory findings for case 1

Hematology		Biochemistry		Autoimmune	
WBC	5100 / $\mu$ l	T.Bil	0.5 mg/dl	C3	139 mg/dl
Neu	66.8 %	ALP	266 IU/l	C4	18 mg/dl
Eos	2.0 %	AST	18 IU/l	CH50	60.7 U/ml
Baso	0.8 %	ALT	23 IU/l	Anti-ds-DNA Ab	12 IU/ml
Mono	7.1 %	LDH	187 IU/l	Anti-ss-DNA Ab	64 IU/ml
Lym	23.3 %	BUN	14 mg/dl	Anti-RNP Ab	<2.0 U/ml
RBC	431 $\times 10^4$ / $\mu$ l	Cr	0.54 mg/dl	Anti-Sm Ab	<1.0 U/ml
Ht	36.9 %	K	4.06 mg/dl	Anti-SS-A Ab	49.6 U/ml
Hb	11.7 g/dl	Na	141 mEq/l	Anti-SS-B Ab	<1.0 U/ml
Plt	25.4 $\times 10^4$ / $\mu$ l	Cl	103 mEq/l	Anti-CCP Ab	<0.6 U/ml
				ANA	40 $\times$
ESR 1h	37 mm	Serology		homogenous	40 $\times$
ESR 2h	64 mm	CRP	3.8 mg/dl	speckled	40 $\times$
Urinalysis	normal				

既往歴：25歳時に肺結核に罹患。心筋梗塞，大腸癌，糖尿病，高血圧症，高脂血症。

喫煙歴：20本/日×8年間。

現病歴：白内障手術の術前検査で胸部異常陰影を指摘された。胸部CTにて左胸水，左下葉に空洞性病変が認められ，T-スポット®.TBで陽性となったため，肺結核が疑われて当科に紹介となった。喀痰・胃液検査で診断に至らず，気管支検査を実施した。気管支洗浄液検体にてTB-PCR陽性となり，肺結核の診断に至った。左胸水はリンパ球優位でADA高値であり，結核性胸膜炎に矛盾しない所見であった。INH（200 mg/日），RFP（450 mg/日），EB（500 mg/日），PZA（1.0 g/日）にて治療開始した。RFPによると思われる皮疹が出現したが，減感作療法に成功し，治療継続可能であった。全剤感受性であり，治療開始1カ月目に塗抹陰性化，2カ月目に培養陰性化を確認でき，INH，RFPに投与を変更し，6カ月の治療で終了となった。しかし，治療終了3カ月後に行った喀痰抗酸菌塗抹が陽性となったため，いったんINH，RFP，EB，PZA

で治療を再開し，その検体の培養が陰性で死菌と確認できるまで50日間投与を行った。投与終了直後から手掌・足底の発赤，手指関節腫脹疼痛が出現して次第に増強したため，当科再受診となった。受診時に日光過敏，口腔内潰瘍，眼球および口腔内乾燥症状，神経症状は認められなかった。

身体所見：身長165 cm，体重45 kg，体温36.4℃，脈拍89回/分，血圧158/77 mmHg，左胸部呼吸音減弱，手掌・足底の発赤，両手指2-4 PIP関節に腫脹発赤，圧痛，熱感が認められた（Fig. 2）。

検査所見（Table 2）：血沈の亢進，抗核抗体homogenous 640倍，speckled 640倍，抗ss-DNA抗体252 IU/mlと上昇が認められた。

治療経過：過去にSLEの既往はなく，抗核抗体，抗ss-DNA抗体が強陽性であり，INHによる薬剤誘発性ループスと臨床診断した。経過中に行った胸部X線では胸水再貯留はなく，心嚢水貯留を疑う心拡大も認められず，胸膜炎，心膜炎の合併はなかった。セレコキシブ（200 mg/



Fig. 2 Clinical appearance of case 2; finger joint swelling (a) and sole erythema (b).

Table 2 Laboratory findings for case 2

Hematology		Biochemistry		Autoimmune	
WBC	4900 / $\mu$ l	T.Bil	0.6 mg/dl	CH50	45.8 U/ml
RBC	$465 \times 10^4$ / $\mu$ l	ALP	242 IU/l	Anti-ds-DNA Ab	10 IU/ml
Ht	42.7 %	AST	13 IU/l	<u>Anti-ss-DNA Ab</u>	<u>252 IU/ml</u>
Hb	14.0 g/dl	ALT	7 IU/l	Anti-RNP Ab	<2.0 U/ml
Plt	$14.7 \times 10^4$ / $\mu$ l	LDH	153 IU/l	Anti-Sm Ab	<1.0 U/ml
		BUN	13.2 mg/dl	Anti-SS-A Ab	<1.0 U/ml
		Cr	0.70 mg/dl	Anti-SS-B Ab	<1.0 U/ml
		K	4.02 mg/dl	Anti-CCP Ab	<0.6 U/ml
		Na	139.4 mEq/l	<u>ANA</u>	<u>640×</u>
		Cl	103.5 mEq/l	<u>homogenous</u>	<u>640×</u>
				<u>speckled</u>	<u>640×</u>
Urinalysis	normal	Serology			
		CRP	0.05 mg/dl		

日)の投与を行ったが、2カ月の経過で改善はなかった。結核治療後早期でもあり、ステロイドは使用せず、HCQを200 mgと400 mgの隔日投与で行った。3カ月投与後に症状が軽減し、約3カ月半の投薬で治療終了となった。その後、再燃なく経過している。

## 考 察

薬剤誘発性ループスには明確な診断基準はないが、次のような診断のためのガイドラインが使用される。①薬剤誘発性ループスを引き起こす疑いのある薬剤を少なくとも1カ月以上使用している。②関節痛、筋痛、発熱、漿膜炎や皮膚の発疹などの症状や臓器病変。③抗核抗体、抗ヒストン抗体陽性。ただし他の特異抗体(抗Sm抗体や抗ds-DNA抗体など)は陰性。④過去にSLEを示唆する既往歴がない。⑤薬剤中止後、数日から数週以内に症状が改善する<sup>1)</sup>。INHによる薬剤誘発性ループスの発症頻度は1%未満でlow riskではあるものの、原因薬剤であることが明確であり<sup>1)2)10)</sup>、症例1, 2ともに①を満たす。また過去にSLEの既往はない。自覚症状は、症例1は手指関節痛、蝶形紅斑、症例2は手指関節痛、手掌足底の発疹であり、薬剤誘発性ループスで多いとされている漿膜炎はないものの、典型的な症状である。③に関しては、今回、抗ヒストン抗体の検討は行っていないが、2症例ともSLEの疾患標識抗体は陰性で、抗核抗体、抗ss-DNA抗体がともに陽性となっている。抗ss-DNA抗体は抗ヒストン抗体と共存しやすく、INH誘発性も含まれる古典的な薬剤誘発性ループスでは陽性となりやすいとされている<sup>11)</sup>。また、抗ヒストン抗体はSLEでも陽性となることがあるため特異的ではなく<sup>11)</sup>、抗核抗体、抗ss-DNA抗体の評価でも薬剤誘発性ループスとして矛盾しないと考える。⑤に関しては、一定期間の薬剤中止にて症状が遷延した症例や、難治性でステロイド投与が必要な症例の報告も散見されており、2症例ともINHによる薬剤誘発性ループスと臨床診断可能と思われる。

INHにおいては発症機序として、薬剤の反応性代謝産物がリンパ球などの免疫系に作用することが考えられており、薬剤がハプテンとして作用すること、胸腺におけるT細胞成熟の妨害などが仮説として示されている<sup>1)12)</sup>。また、INHは肝臓でN-アセチルトランスフェラーゼによりアセチル化を受けるため、N-アセチルトランスフェラーゼの活性が遅い例(Slow Acetylator)でINHの血中濃度が高く保たれ<sup>13)</sup>、発症に関与すると考えられている<sup>1)4)12)</sup>。薬剤誘発性ループス発症に必要なINHの投与量は、4週から14カ月の間で300~900 mg/日<sup>14)</sup>とされている。本邦の報告で詳細なINH投与量が確認できるものは3例のみであったが、2例は長期間大量に投与されており、約11カ月に総量約270 g<sup>4)</sup>、約17カ月に総量204 g<sup>5)</sup>

であった。残りの1例は比較的短期間の投与であったが、600 mg/日で80日間、総量約48 g<sup>6)</sup>で1日量として標準A法の2倍量の投与が行われていた。われわれの症例でも症例1は粟粒結核として加療されていたため、INHが200 mg/日で約8カ月、総量47.2 gの投与量となった。症例2は結核再燃が疑われたため、INHが再投与となり、200~250 mg/日で約8カ月、総量50.5 gの投与となり、ともに標準治療より長期間の投与がなされた症例であった。N-アセチルトランスフェラーゼの活性が遅いSlow Acetylatorは日本人では10%程度<sup>13)</sup>と頻度は低いとされている。今回検索はできていないが、Slow Acetylatorで、かつわれわれの報告した症例のように標準治療より長期間の投与がなされれば薬剤誘発性ループス発症のリスクが高まると考えられる。

治療は原因薬剤の中止が原則であり、難治性の場合にステロイドが使用される。また、皮膚、筋骨格症状が数カ月以内に消失しなければ、SLEの治療薬であるHCQの使用も考慮される<sup>14)</sup>。HCQは抗マalaria薬であるが、SLEの病態ではToll-like receptorの伝達を阻害し、サイトカインの産生を抑制することが効果に寄与していると考えられている<sup>15)</sup>。薬剤誘発性ループスでも、薬剤中止にて改善が得られなかった難治性症例に対して、HCQの投与を行った報告が散見される<sup>16)17)</sup>。症例1は粟粒結核治療中、症例2は治療後早期であり、再燃も危惧される病態であった。また、ステロイド使用患者では更に長期の結核治療期間となる可能性がある。そのため、HCQ単独での治療となったが、良好な治療効果が得られた。HCQは重篤な副作用として網膜症の報告があるため、ガイドラインでは、SLEの治療経験をもつ医師が、網膜障害に対して十分に対応できる眼科医との連携のもとに使用するべきとされている<sup>18)</sup>。われわれは、膠原病科、眼科と連携し、眼底検査等の定期的なモニタリングを行った。症状軽減が得られた場合に速やかに薬剤投与を中止し、できるかぎり短期間の投与に努めることが重要であると考えられた。

## 結 語

INHによる薬剤誘発性ループスは高用量や長期投与で発症リスクが高まると考えられ、抗結核薬治療が長期となる肺外結核や粟粒結核では留意が必要である。また、難治例ではSLEの治療薬であるHCQもガイドラインに準拠すれば安全に使用できる薬剤と考えられ、ステロイドが投与しがたい病態では選択肢になりうる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

## 文 献

- 1) Antonov D, Kazandjieva J, Etugov D, et al.: Drug-Induced Lupus Erythematosus. *Clinics in Dermatology*. 2004 ; 22 : 157-166.
- 2) Rubin RL: Drug-induced lupus. *Toxicology*. 2005 ; 209 : 135-147.
- 3) Arnaud L, Mertz P, Gavand PE, et al.: Drug-induced systemic lupus: revisiting the everchanging spectrum of the disease using the WHO pharmacovigilance database. *Ann Rheum Dis*. 2019 ; 78 : 504-508.
- 4) 滝下佳寛, 螺良英郎, 元木徳治, 他: Isoniazid大量投与により誘発されたと思われる全身性エリテマトーデスの1例. *内科*. 1979 ; 44 (3) : 495-499.
- 5) 戸津崎茂雄: Isoniazidによる「薬剤誘発性ループス」の一例. *京都南病院医学雑誌*. 1989 ; 8 : 79-81.
- 6) 梅木茂宣: Isoniazid誘起性全身性エリテマトーデスの1例. *結核*. 1988 ; 63 : 713-717.
- 7) 植田保子, 藤田紀代, 河野浩太, 他: INH誘発ループスの1例. *結核*. 1989 ; 64 : 613-619.
- 8) 高森幹雄, 和田暁彦, 成澤恵理子, 他: INHによると思われる急性薬剤誘発性ループスを来した結核性胸膜炎の1例. *結核*. 2007 ; 82 : 555. (関東支部学会抄録)
- 9) 穂久英明, 松田敏宣, 金谷邦夫, 他: INHによる薬剤誘発性ループス症候群と考えられた2症例. *結核*. 1988 ; 63 : 816.
- 10) Rubin RL: Etiology and mechanisms of drug-induced lupus. *Current Opinion in Rheumatology*. 1999 ; 11 : 357-363.
- 11) 濱口儒人, 藤本 学: 膠原病とアレルギー薬剤誘発性ループス. *皮膚アレルギーフロンティア*. 2011 ; 7 : 87-91.
- 12) Araújo-Fernández S, Ahijón-Lana M, Isenberg DA.: Drug-induced lupus: Including anti-tumour necrosis factor and interferon induced. *Lupus*. 2014 ; 23 : 545-553.
- 13) Fukino K, Sasaki Y, Hirai S, et al.: Effects of N-acetyltransferase 2 (NAT2), CYP2E1 and Glutathione-S-transferase (GST) genotypes on the serum concentrations of isoniazid and metabolites in tuberculosis patients. *J Toxicol Sci*. 2008 ; 33 : 187-195.
- 14) Pretel M, Marquès L, et al.: Drug-Induced Lupus Erythematosus. *Actas Dermosifiliogr*. 2014 ; 105 : 18-30.
- 15) Floris A, Piga M, et al.: Protective Effects of Hydroxychloroquine against Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Mediators of Inflammation*. Volume 2018, Article ID 3424136, 11 page.
- 16) Layer P, Engelhard M: Tuberculostatics-induced systemic lupus erythematosus. *Dtsch Med Wochenschr*. 1986 ; 17 ; 111 : 1603-5.
- 17) Ozaslan E, Eroglu E, Gok K: Drug Induced Lupus Erythematosus Due to Capecitabine and Bevacizumab Treatment Presenting with Prolonged Thrombocytopenia. *Rom J Intern Med*. 2015 ; 53 : 282-5.
- 18) 日本リウマチ学会: 皮膚エリテマトーデスおよび全身性エリテマトーデスに対するヒドロキシクロロキン使用のための簡易ガイドライン (2015.10.20版)

## Case Report

TWO CASES OF ISONIAZID-INDUCED LUPUS  
SUCCESSFULLY TREATED WITH HYDROXYCHLOROQUINE

Junya NAKAYA, Yuya FUJII, Hideyuki HORIE, Hitokazu TSUKAO,  
Takahiro SAKAI, Wataru YAMAGUCHI, and Toru KOJIMA

**Abstract** [Case 1] A 52-year-old woman with pulmonary and intestinal tuberculosis was treated with HREZ therapy (isoniazid, rifampicin, ethambutol, and pyrazinamide) for two months and was consecutively treated with HR. However, eight months after initiating HREZ therapy, she developed arthralgia of the fingers on both sides and butterfly erythema. The results of tests for ANA and anti-ss-DNA antibody were positive. Although administration of isoniazid was discontinued, her symptoms did not improve in a month. Therefore, hydroxychloroquine was initiated, and four months later, her symptoms completely disappeared.

[Case 2] A 76-year-old man with pulmonary tuberculosis was treated with HREZ therapy for two months and was consecutively treated with HR for four months. However, his sputum stained positive for acid-fast bacilli. HREZ therapy was reinitiated, and treatment was continued for 50 days until culture was negative. However, after termination of the HREZ therapy, erythema of his palms and soles and pain in

his finger joints appeared. The results of tests for ANA and anti-ss-DNA antibody were strongly positive. His symptoms did not improve in two months. Thus, hydroxychloroquine was initiated, and his symptoms disappeared three months later.

We reported rare experiences of two isoniazid-induced lupus cases treated with hydroxychloroquine.

**Key words:** Drug-induced lupus, Isoniazid, Hydroxychloroquine, Tuberculosis

Department of Respiratory Medicine, Fukui Prefectural Hospital

Correspondence to: Junya Nakaya, Department of Respiratory Medicine, Fukui Prefectural Hospital, 2-8-1, Yotsui, Fukui-shi, Fukui 910-0846 Japan.  
(E-mail: j-nakaya-f1@pref.fukui.lg.jp)

# レボフロキサシン投与が診断遅れの要因となったと考えられる介護施設における結核集団感染事例

<sup>1</sup>平井 潤      <sup>2</sup>原永 修作      <sup>1</sup>柴原 大典      <sup>1</sup>金城 武士  
<sup>3</sup>百瀬 匡      <sup>4</sup>與那覇忠宏      <sup>4</sup>与那覇 翔      <sup>4</sup>湧川 朝雅  
<sup>4</sup>本永 英治      <sup>1</sup>藤田 次郎

**要旨：**誤嚥性肺炎の診断でレボフロキサシン（LVFX）が投与された症例が初発患者と推測される介護施設での結核集団感染事例を経験したので報告する。80代男性（症例1）が発熱を主訴に受診。当初誤嚥性肺炎として治療されたが、最終的に肺結核と判明し抗結核薬で治療を行った。その1カ月後、症例1と同室の80代女性（症例2）が7カ月前から繰り返す発熱・咳嗽の精査で来院。胸部画像で多発空洞を認め、精査後に肺結核と診断された。症例2は過去7カ月間に複数回誤嚥性肺炎の診断でLVFX投与が行われていたことが判明し、臨床経過・画像などから初発患者と判断した。その後の接触者健診で、入所者11人、職員30人の結核感染が判明し、症例2を含む肺結核と診断された入所者3名に対し誤嚥性肺炎の診断でLVFXの投与が行われていた。LVFX投与により発熱・咳嗽などの症状が一時的に軽快し、結核感染の発見が遅れ集団感染へとつながったと推測された。本邦の新登録結核患者は80代以上で最も多い状況のため、特に高齢者が入所する施設においては安易にフルオロキノロン系薬剤（FQ）の使用は避けるべきであり、「FQを使用する際には必ず結核を除外する」ことを厳守する必要がある。

**キーワード：**レボフロキサシン，結核，集団感染，高齢者，介護施設

## はじめに

厚生労働省の「平成30年結核登録者情報調査年報集計結果について」によると<sup>1)</sup>、本邦における平成30年の新登録結核患者数は15,590人で、年齢階級別では80～89歳が29.1%と最も多く、新規発症患者の40%以上は80歳以上の高齢者が占めている。また、本邦における高齢化社会に伴い平成29年には約100万人の高齢者が介護施設に入所している背景を考慮すると<sup>2)</sup>、高齢者介護施設に勤務する職員と入所者への結核の知識の普及と、施設における結核感染対策の強化が望まれる。

現在、高齢者の肺炎診療において懸念されている問題の一つに、結核感染が認識されない状況でフルオロキノロン系薬剤（FQ）が投与されるという事例がある。これまで、FQの100日以内に5日以上の使用が喀痰抗酸菌

塗抹陰性に関連し、診断の遅れにつながる可能性があること<sup>3)</sup>、10日を超えるFQ使用や複数回のFQ投与でFQ耐性結核のリスクが上昇すること<sup>4)</sup>などが報告されていることから、「特に高齢者の肺炎患者を診療する際には、必ず結核のリスクアセスメントを行う」ことが重要視されている。

今回、パフォーマンスステータス（PS）4の割合が高く、コミュニケーションをとるのが困難な入居者が多い介護施設において、誤嚥性肺炎に対するレボフロキサシン（LVFX）投与が結核診断の遅れの要因となったと考えられる結核集団感染事例を経験したため、検討した対策を含め報告する。

## 事 例

X年10月、特別養護老人ホームに入所中の80代男性

<sup>1</sup>琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学（第一内科），<sup>2</sup>琉球大学医学部附属病院総合臨床研修・教育センター，<sup>3</sup>沖縄県立宮古病院呼吸器内科，<sup>4</sup>同総合診療科

連絡先：平井 潤，琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学（第一内科），〒903-0215 沖縄県西原町字上原207 (E-mail: j.eichi419@gmail.com)

(Received 21 Nov. 2019 / Accepted 14 Jan. 2020)

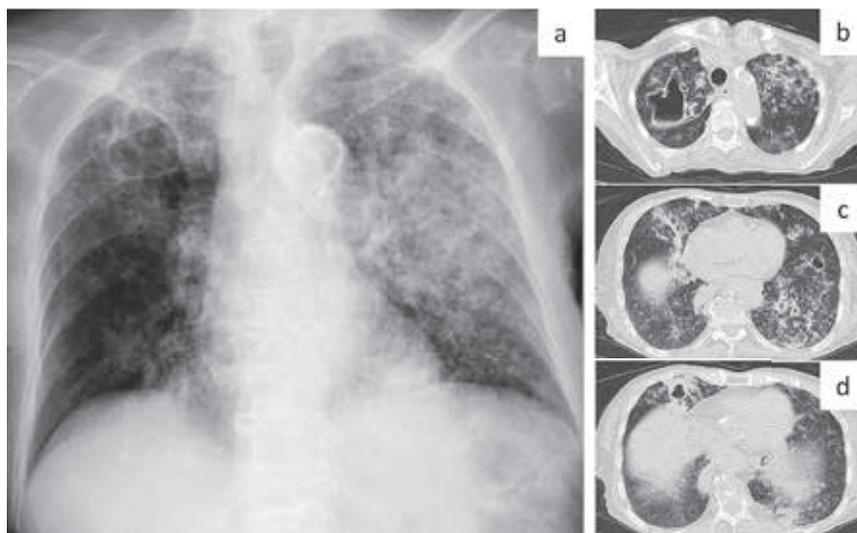
(症例1) が2日前から出現した発熱を主訴に近医を受診。もともとPS4で、肺底部・肺側優位に浸潤影を認め、喀痰Gram染色でも口腔内常在菌を疑う複数の菌を認めたため「誤嚥性肺炎」と診断され、セフトリアキソン (CTRX) 投与を開始して入院加療となった(入院時の抗酸菌喀痰塗抹は陰性)。抗菌化学療法施行後は解熱し、全身状態も回復したため、合計10日間の治療で施設へ転院した。しかし、退院3週間後に入院時に提出していた抗酸菌培養の陽性が判明、結核菌PCR陽性となったため、肺結核の診断で同病院へ再入院となった。再入院時に発熱・咳嗽などの症状はなく、過去3カ月で2kgの体重減少を認めていた。また、同病院再入院時も喀痰抗酸菌塗抹は陰性であり、胸部CT画像で両側陰影は認めるものの、空洞は認めなかった(結核分類bⅢ3)。抗結核薬であるisoniazid (INH), rifampin (RFP), ethambutol (EB), pyrazinamide (PZA) の4剤で治療を開始。検出された株は各種抗結核薬にいずれも感性であった。治療経過中に肝障害が出現したため、INH, RFP, EBの3剤へ変更し、外来にて治療継続を行う方針でX年12月に退院となった。

その1カ月後、X+1年1月に、症例1と同じ介護施設で同室に入所中であった80代女性(症例2)が7カ月前から繰り返す発熱・咳嗽を主訴に来院。画像上、多発する空洞や浸潤影、スリガラス陰影、tree-in-bud陰影などを認め(Fig. 1)、喀痰抗酸菌塗抹が3+ (Gaffky 9号)であり肺結核の疑いで入院となった。入院2週間後に喀痰の抗酸菌培養陽性が判明、PCRで結核菌と同定された(結核分類bⅡ3)。後日、症例2は過去7カ月間の繰り返

す発熱・咳嗽に対してLVFXが2回投与(投与期間はそれぞれ7日間)されていたことが判明した。LVFX投与により、いったんは解熱し、咳嗽症状は消退傾向を示したものの、数カ月の間に微熱や発熱、咳嗽を繰り返していた。経過中に抗酸菌を含む喀痰培養検査や画像検査などは行われておらず、臨床診断でLVFXが投与されていたと考えられた。また、入所時の胸部X線画像は確認できなかったが、肺結核診断2年前に撮影された胸部X線画像では肺尖部胸膜肥厚は見られたが、粒状影や結節影、空洞などの所見はなく、7カ月前に肺結核を発症したと考えられた。そのため、症例2が症例1の感染源(初発患者)であり、胸部CT画像でリンパ節の石灰化病変も確認できたことから、二次結核症を発症したと推測した。

同一施設から短期間に連続して2人の肺結核患者が発見されたことから、その他に発熱や咳嗽を認める入所者のさらなる調査を行ったところ、同月にさらに3人の肺結核患者〔1人は喀痰抗酸菌塗抹陽性2+ (Gaffky 5号)、残り2人は喀痰抗酸菌塗抹陰性〕と、2人の結核性胸膜炎患者の存在が明らかとなった。陰圧独立換気空調システム病床が足りず、簡易陰圧装置も使用して感染対策を行った。症例2に加え、肺結核と診断された3人中2人は過去数カ月の間にLVFXの投与を受けていた。その後、結核集団感染として職員103名、利用者58名、家族を含む11名に接触者健康診断(以下、接触者健診)を行った結果、1年間のフォローアップ期間に、入所者から計11人、職員30人の結核感染が判明した(Fig. 2)。

入所者と職員の背景をTable 1に示す。入所者の平均



**Fig. 1** Chest images on admission in case 2.

Chest X-ray revealed a large cavity on right upper lobe, and ground glass opacities and consolidation in the entire left lung field (1a). Chest CT scan showed bronchial wall thickening, bronchiectasis, centrilobular nodules, and consolidation in addition to multiple cavities on both lung fields (1b, 1c, and 1d).

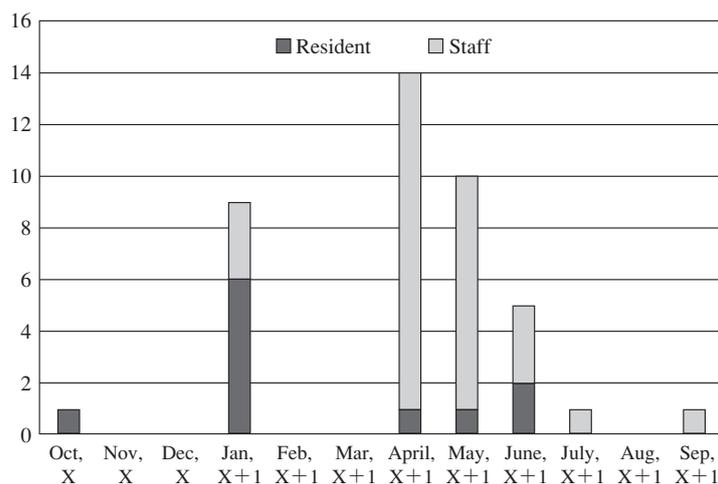


Fig. 2 The number of tuberculosis cases (residents and medical staff) in the outbreak

Table 1 Clinical difference between residents and working staff in a long-term care facility

	Residents (%)	Staffs (%)
Number	11	30
Background		
Age, mean $\pm$ SD	85 $\pm$ 8	46 $\pm$ 12
Sex (male/female)	4/7	2/28
Past medical history of tuberculosis treatment	0	0
Performance status		
3	3 (27.3)	0
4	8 (72.7)	0
Test		
Positive sputum smear in acid-fast staining	4 (36.4)	0
Positive results of QFT or T-SPOT	4 (36.4)	30 (100)
Diagnosis		
Lung tuberculosis	8 (72.7)	11 (36.7)
Tuberculous pleuritis	2 (18.2)	0
Miliary tuberculosis	1 (9.1)	0
Latent tuberculosis infection	0	19 (63.3)
Symptoms		
Fever	8 (72.7)	0
Cough	3 (27.3)	0
Loss weight (more than 2 kg in the past three months)	6 (54.5)	0
None	3 (27.3)	30 (100)
Outcome		
Death	2 (18.2)	0

年齢は85歳（66～100歳，80歳以上が11人中10人）で，11人中7人（64%）が女性であった。一方，施設職員の平均年齢は46歳（21～70歳）で，30人中28人（93%）が女性であった。両群共に結核の治療歴は認めなかった。罹患した入所者は全員，ベッド上で寝たきりの生活を行っていた。喀痰抗酸菌塗抹陽性者は入所者4人（36%）に認められたが，職員には塗抹陽性者は存在しなかった。病巣としては，入所者11人中8名が肺結核，2名が結核性胸膜炎，1名は粟粒結核であった。一方，職員30人中11名が肺結核，19名が潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection; LTBI）と診断された。入所者の結

核患者は発熱，咳嗽，体重減少などの症状を呈していたが，肺結核と診断された11人の職員は，胸部X線やCTで結節影や粒状影などを認めたものの，いずれも呼吸器症状などは認めなかった。フォローアップ期間中に入所者2名の死亡を認めたが，結核感染が原因ではなく，誤嚥性肺炎と悪性腫瘍が死因であった。

なお，担当保健所の精査における縦列反復配列多型（variable numbers of tandem repeats; VNTR）解析にて，入所者・職員の肺結核症例のうち，症例1と2を含む6例は同一株であることを確認できたため，同一株の集団感染であると判断した。培養で検出された株はいずれも

LVFXには感性であった。

## 考 察

近年、日本における結核患者の高齢化が進行しており、特に80～89歳、90歳以上では新登録結核患者に占める比率と新登録結核患者数が共に増加し、2009年以降の年代別新登録結核患者数は80～89歳が最も多い状況である<sup>5)</sup>。高齢者は低栄養や免疫力低下などにより結核発病率が高いものの、認知症などの問題で、症状を訴えられない者も多い。そのため、今回のように高齢者施設で発病した結核患者を早期診断することは、重要な課題だと考えられる。

本邦における結核集団感染は、「1人の感染源が2家族以上にまたがり、20人以上に感染させた場合（ただし、発病者1人は感染者6人と見なして感染者数を数える）」と定義される<sup>6)</sup>。今回は、発病者19人×6に加えLTBI19人の合計133人に感染させたこととなり、集団発生に該当した。施設の居住区域に関する情報は不明であるが、少なくとも初発患者の発熱、咳嗽期間が半年以上続いており、初発患者と同室者・介護職員との接触時間が長時間であったこと、頻回の接触などにより感染が拡大したと推定した。

今回の集団感染となった特徴の一つは、初発患者を含む肺結核と診断された入所者3名においてLVFXの投与が行われていたことである。いずれの患者も誤嚥性肺炎の既往が複数回あり、発熱・咳嗽時に断続的なLVFXの投与を受けており、一時的に症状の軽快を示していた。誤嚥性肺炎は、各介護施設において頻回に遭遇する疾患であるため、「FQを使用する際には、必ず結核をリスクアセスメントに含める」ということを厳守する必要があると考えられた。

FQは、結核に対する二次治療レジメンとして各国のガイドラインで推奨されている重要な薬剤である。特に

高齢者の結核治療においては、INHやRFPによる肝障害などの有害事象や耐性のため、FQの代表的薬剤であるLVFXが代替薬として使用されることも多い。実際、本邦における2つの単一施設の使用状況調査において、LVFXは有効性および忍容性の面から、約15%の症例で使用されていることが報告されている〔それぞれ16.7%（257例中43例）、14.5%（331例中48例）〕<sup>7)8)</sup>。LVFXは、2016年に肺結核およびその他の結核症に対する適応が保険承認され、FQの中で唯一結核への保険適用がある薬剤となった。そのため、多剤耐性結核や他の抗結核薬が副作用で使用できない場合には代替薬として使用する頻度が増加することが予想されるため、今後も適正使用が望まれる。

今回の集団感染において、入所者における呼吸器症状は約30%の症例にしか認められなかった（Table 1）。本邦における平成30年の届け出においても、85歳以上の高齢者における結核診断時の病状では、3人に1人が呼吸器症状を呈さず、発熱、体重減少などの全身症状のみとなっている<sup>9)</sup>。結核感染診断遅延を防ぐためにも、高齢者のケアに関わる施設職員はふだんの検温測定以外に食事摂取量や体重変動に留意することも必要であると考えられた。

それらの点を踏まえ、高齢者介護施設における結核集団感染を予防するための具体的な項目をTable 2に提示する。介入する医師は、①発熱・呼吸器症状が出現した入所者に対してFQの使用を避ける<sup>3)</sup>、②誤嚥性肺炎を疑う場合には、FQの代わりにアンピシリン/スルバクタム（ABPC/SBT）やCTRXを使用する<sup>10)</sup>、③マイコプラズマ肺炎など非定型肺炎を考慮する際には、FQではなく、マクロライド系やテトラサイクリン系薬剤を使用する<sup>10)</sup>、④FQを使用する前に結核のルールアウトを必ず行う<sup>10)</sup>、⑤FQ投与前に必ず喀痰抗酸菌培養の提出を行う<sup>10)</sup>、などが推奨される。また、介護施設に対しては、①本邦で

**Table 2** Recommendations for preventing pulmonary tuberculosis outbreak and advice for working staff in a long-term care facility

[For physicians]

- Avoid using fluoroquinolone for a patient with fever and respiratory symptoms.
- Choice ampicillin/sulbactam or ceftriaxone for a patient diagnosed with aspiration pneumonia.
- Use macrolide or tetracycline for a patient diagnosed with atypical pneumonia.
- Rule out a diagnosis of tuberculosis before administrating a fluoroquinolone.
- Do not forget to check sputum culture for tuberculosis before prescribing a fluoroquinolone.

[For working staff]

- Remember that over 40% of new tuberculosis infections occur among those aged over 80 in Japan.
- Note that about one-third of pulmonary TB patients aged over 85 do not show respiratory symptoms.
- Suspect tuberculosis infection for a patient presenting with fever and cough for more than two weeks.
- Pay attention to changes in weight and appetite in addition to body temperature.
- Check medical and family history of tuberculosis infection before accepting a new resident into a facility.
- If possible, carry out a physical checkup including a chest X-ray for a resident entering a facility.
- For medical staff, perform a chest X-ray and QFT/T-SPOT testing upon employment in a facility.

の新規結核発症の40%以上は80歳以上の高齢者であること<sup>1)</sup>, ②85歳以上の肺結核患者の約30%は呼吸器症状を呈さないこと<sup>1)</sup>, ③長期(2週間以上)の発熱・咳嗽を認めた場合には結核感染を疑うこと<sup>1)</sup>, ④体温以外に体重減少や食欲低下の出現にも気を付けること<sup>1)</sup>, ⑤入所者の結核既往と結核家族歴を確認すること<sup>10)</sup>, ⑥可能であれば入所者が入所する前に胸部X線を撮影し, 定期的な健診を行うこと<sup>10)</sup>, ⑦スタッフ自身も就職時に胸部X線撮影やインターフェロング遊離試験などの血液検査を行うこと<sup>12)</sup>, などの教育・アドバイスが必要であると考えられた。

### ま と め

- 高齢者施設における結核集団感染事例を経験し, 1年間のフォローアップで合計41人の感染者を確認した。
- 感染源を含む患者3人は肺炎症状が出現した際にLVFXを投与したことが, 肺結核の発見が遅れる原因となった。
- 特に寝たきり要介護高齢者は認知症などでコミュニケーションをとることが困難で, 排痰ができないことも多いため, 発熱・咳嗽以外に体重減少や食欲低下などの症状に注意する。
- 高齢化や老健施設への入所増加に伴い, 同様の集団感染が起こる可能性がある。誤嚥性肺炎などで抗菌薬曝露が高い高齢者施設において, 結核が原因菌である可能性があることを常に考慮する。
- 誤嚥性肺炎を疑う場合には, 結核感染診断の遅れを防ぐためにもFQは選択せず, アンピシリン/スルバクタム(ABPC/SBT)やCTRXを使用する。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特になし。

### 文 献

- 1) 厚生労働省: 平成30年結核登録者情報調査年報集計結果について. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/00538633.pdf> (2019.10.3アクセス)
- 2) 厚生労働省平成29年介護サービス施設・事業所調査の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kaigo/service17/dl/kekka-gaiyou.pdf> (2019.10.3アクセス)
- 3) Jeon CY, Calver AD, Victor TC, et al.: Use of fluoroquinolone antibiotics leads to tuberculosis treatment delay in a South African gold mining community. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011; 15: 77-83.
- 4) Long R, Chong H, Hoepfner V, et al.: Empirical treatment of community-acquired pneumonia and the development of fluoroquinolone-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2009; 48: 1354-60.
- 5) 山岸文雄: 高齢者結核の特徴と治療上の問題点. *結核.* 2016; 91: 691-7.
- 6) 厚生省保健医療局結核・感染症対策室監修: 結核定期外健康診断ガイドラインとその解説, 結核予防会, 1993.
- 7) 中島 誠, 佐野公泰, 大西涼子, 他: 結核治療薬としてのlevofloxacinの使用状況調査. *日病薬師会誌.* 2012; 48: 869-71.
- 8) 久能木真喜子, 川辺芳子, 鈴木純子, 他: 結核標準治療が行えない症例におけるlevofloxacinの使用状況と治療成績の検討. *結核.* 2011; 86: 773-9.
- 9) 結核予防会結核研究所疫学情報センター: 患者発見・診断時病状. *結核年報.* 2018.
- 10) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン2017作成委員会: 成人肺炎診療ガイドライン2017. 日本呼吸器学会, 2017.
- 11) 日本呼吸器学会咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019作成委員会: 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019. 日本呼吸器学会, 2019.
- 12) 柳原博樹: 介護職の結核感染リスク—高齢者施設の結核集団感染事例の分析. *結核.* 2014; 89: 631-6.

### Case Report

## A TUBERCULOSIS OUTBREAK IN A LONG-TERM CARE FACILITY; TREATMENT DELAY DUE TO THE USAGE OF LEVOFLOXACIN IN ELDERLY PATIENTS INITIALLY DIAGNOSED WITH ASPIRATION PNEUMONIA

<sup>1</sup>Jun HIRAI, <sup>2</sup>Shusaku HARANAGA, <sup>1</sup>Daisuke SHIBAHARA, <sup>1</sup>Takeshi KINJO,  
<sup>3</sup>Masashi MOMOSE, <sup>4</sup>Tadahiro YONAHA, <sup>4</sup>Sho YONAHA, <sup>4</sup>Tomomasa WAKUGAWA  
<sup>4</sup>Eiji MOTONAGA, and <sup>1</sup>Jiro FUJITA

**Abstract** We experienced a tuberculosis (TB) outbreak, the detection of which was delayed, due to an initial misdiagnosis of aspiration pneumonia (AP) and its subsequent treatment with levofloxacin (LVFX). In this report, based on the present

case, we offer recommendations for the prevention of a tuberculosis outbreak and treatment advice for physicians and staff in a long-term care facility (LTCF).

An elderly bedridden male (case 1) was admitted to our

hospital complaining of fever. Physical examination revealed fine crackles over both lower lung fields without cough, respiratory distress, or hypoxemia. He was initially diagnosed as having AP and treated with an antimicrobial agent for 10 days. Although an acid-fast stain of his sputum was negative on admission, his sputum culture for tuberculosis became positive three weeks after discharge. This microorganism was promptly identified as *Mycobacterium tuberculosis* by a polymerase chain reaction test. He was diagnosed as having pulmonary TB (PTB) and antituberculous treatment was initiated immediately. One month after this episode, another elderly female (case 2) sharing a room with the case 1 patient was also referred to our hospital for investigation of fever, cough, and weight loss. Her medical history indicated multiple episodes of AP for which LVFX treatment was administered in the last seven months. Contrary to case 1, her acid-fast sputum smear was positive (2+) on admission, and chest computed tomography demonstrated multiple cavities and nodules with a tree-in-bud appearance. Case 2 was also diagnosed with PTB.

With two confirmed PTB cases from the same facility, we initiated an investigation with medical check-ups for other residents and working staff including their families (n=172). As a result, two smear positive PTB cases were diagnosed in residents, with 20 PTB smear negative cases in residents and staff, and with 19 latent tuberculosis cases among staff identified in one year follow up. All but two of the medicated patients in the present outbreak completed their antituberculous therapy. Two patients died due to AP and cancer, respectively. No deaths resulted from tuberculosis. A public health center examination confirmed through genotyping that the 6 active cases, including cases 1 and 2, were infected with identical strains.

Detection of the present outbreak was delayed because the source resident received LVFX every time she was misdiagnosed with AP. Therefore, PTB was left undiagnosed for seven months due to partial treatment by LVFX. Based on this experience, we propose the following recommendations for preventing another LTCF tuberculosis outbreak. For physicians; 1) avoid prescribing fluoroquinolone for patients presenting with fever and respiratory symptoms, 2) choice

ampicillin/sulbactam or ceftriaxone for a patient diagnosed with aspiration pneumonia, 3) prescribe macrolide or tetracycline for patients diagnosed with atypical pneumonia, 4) rule out a diagnosis of tuberculosis before administering a fluoroquinolone, 5) obtain a sputum culture before prescribing fluoroquinolone. For staff in a LTCF; 1) remember that 40% of the newly diagnosed tuberculosis cases occur among those aged over 80 in Japan, 2) one-third of diagnosed PTB patients over 85 do not show respiratory symptoms, 3) suspect tuberculosis infection for a patient presenting with a fever and cough for more than two weeks, 4) pay attention to changes in weight, appetite and body temperature, 5) check medical and family history for tuberculosis infection before accepting a new resident in a facility, 6) if possible, carry out a physical checkup including a chest X-ray for a resident entering a facility, 7) staff should undergo chest X-ray examination and QFT/T-SPOT testing upon employment in a LTCF.

In conclusion, we experienced a TB outbreak in a LTCF. Staff should consider the possibility of PTB when taking care of a resident with persistent fever, cough, and loss of appetite. To prevent another tuberculosis outbreak, carefully screen an elderly patient in a LTCF who presents with pneumonia, and avoid use of LVFX until TB is ruled out.

**Key words:** Levofloxacin, Tuberculosis, Outbreak, The elderly, Long-term care facility

<sup>1</sup>Department of Infectious, Respiratory, and Digestive Medicine, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus; <sup>2</sup>Comprehensive Health Professions Education Center, University of the Ryukyus Hospital; <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, and <sup>4</sup>Department of General Practice, Okinawa Miyako Hospital

Correspondence to: Jun Hirai, Department of Infectious, Respiratory, and Digestive Medicine, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, 207 Uehara, Nishihara-cho, Okinawa 903-0215 Japan.

(E-mail: j.eichi419@gmail.com)

# エタンブトールによる脱髄性末梢神経障害により急速進行性の歩行障害を呈した結核性胸腹膜炎の1例

<sup>1</sup>福家 麻美    <sup>1</sup>荻野 広和    <sup>1</sup>坪井 未希    <sup>1,2</sup>近藤 真代  
<sup>1</sup>香川 耕造    <sup>1,4</sup>埴淵 昌毅    <sup>3</sup>山崎 博輝    <sup>3</sup>宮本 亮介  
<sup>1,2</sup>豊田 優子    <sup>1,2</sup>西岡 安彦

**要旨：**症例は56歳女性。腹部リンパ節腫大を契機にサルコイドーシスと診断され、経過観察中に胸腹水貯留がみられた。胸水・腹水の検査ではともにadenosine deaminase (ADA) 高値で結核が疑われたが細菌学的には診断に至らず、胸腔鏡下胸膜生検を実施し、結核性胸腹膜炎と診断した。イソニアジド、リファンピシン、エタンブトール、ピラジナミドの4剤で治療開始したが、治療開始2週間後より下肢の痺れを自覚したためイソニアジドによる末梢神経障害を疑いイソニアジドを中止した。その後も症状は改善せず歩行困難をきたしたが、全ての抗結核薬の中止により症状は改善し、エタンブトールによる末梢神経障害が疑われた。神経伝導検査では脱髄性の末梢神経障害を認め、薬剤中止後、比較的速やかに症状が改善した経過からも脱髄性末梢神経障害に矛盾しなかった。エタンブトールを除く3剤で治療を再開し、神経障害が再燃することなく結核治療を完遂できた。エタンブトールによる末梢神経障害は多くはないが、結核治療中に末梢神経障害を認めた際には、イソニアジドのみならずエタンブトールによる副作用を念頭におく必要があると考えられた。

**キーワード：**結核性胸膜炎、結核性腹膜炎、エタンブトール、末梢神経障害

## はじめに

抗結核薬による神経障害としては、イソニアジド (INH) による末梢神経障害とエタンブトール (EB) による視神経障害がよく知られている。しかしEB服用者の4~30%に下肢の痺れが認められることが報告されており<sup>1)</sup>、またEBにより病理組織学に末梢神経の変性、萎縮等が生じることが実験的、臨床的に証明されている<sup>2)3)</sup>。今回われわれはEBによる脱髄性末梢神経障害のため急速に進行する歩行障害を呈した1例を経験したので報告する。

## 症 例

**症 例：**56歳，女性。

**主 訴：**両下肢の痺れと脱力，歩行困難。

**既往歴：**サルコイドーシス，子宮頸癌，卵巣嚢腫，脂質異常症。

**家族歴：**祖父 胃癌，父 脳梗塞，姉 悪性リンパ腫。

**接触歴：**前夫 肺結核。

**生活歴：**喫煙歴なし，機会飲酒。

**現病歴：**X-1年に腹部リンパ節腫大の精査にて組織学的にサルコイドーシスと診断され，当科外来で経過観察中であった。X年5月，発熱・右季肋部痛を契機に，腹部CTおよび腹部超音波検査が施行され，腹膜肥厚，胸腹水貯留，胆嚢周囲の脂肪織濃度上昇を認めた。胆嚢炎・腹膜炎と診断し，セフトリアキソンの点滴静注を行い，その後はレボフロキサシン内服にて諸症状はいったん改善した。しかし7月中旬より微熱と労作時呼吸困難が出現し，CTにて肺野には病変は認めなかったが，再度胸腹水貯留を認めた。胸水および腹水の検査ではいずれもadenosine deaminase (ADA) が高値であることから結核性胸腹膜炎が疑われた。喀痰および胸腹水の抗酸菌検査では診断がつかなかったため，精査目的で入院し，胸

<sup>1</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野，  
<sup>2</sup>同地域リウマチ・総合内科学分野，<sup>3</sup>同臨床神経科学分野，<sup>4</sup>公立学校共済組合四国中央病院呼吸器内科

連絡先：西岡安彦，徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野，〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3-18-15  
(E-mail: yasuhiko@tokushima-u.ac.jp)

(Received 29 Oct. 2019/Accepted 20 Jan. 2020)

腔鏡下胸膜生検を実施した。採取した組織において乾酪壊死およびZiehl-Neelsen染色陽性の菌体を認め、結核菌PCR検査は陽性であり、後日、培養検査にて結核菌陽性を確認した。以上より結核性胸膜炎と診断し、腹水も同様に結核性腹膜炎と考えた。INH 5 mg/kg (=250 mg)/日、EB 15 mg/kg (=750 mg)/日、リファンピシン (RFP) 10 mg/kg (=500 mg)/日、ピラジナミド (PZA) 25 mg/kg (=1.25 g)/日の4剤で治療を開始した。治療開始後、胸腹水は減少し、また薬剤の有害事象がないことを確認して治療開始後day 13に退院した。しかし退院翌日より口唇と舌の痺れが出現し、その後両下肢の脱力と痺れおよび疼痛を認めたためday 17に当科外来を受診した。INHによる末梢神経障害を疑いビタミンB<sub>6</sub>製剤の内服を開始したが、症状は改善せず、右下肢優位の筋力低下と歩行困難感を自覚したためday 19よりINHを中止した。しかしその後も症状が悪化し、day 33に歩行不能となったため、day 34より他の抗結核薬も全て中止した。その結果、day 37より徐々に症状の改善傾向がみられたが、結核治療再検討および末梢神経障害の精査目的でday 49に再入院した。

入院時現症：身長158 cm、体重56 kg、体温35.9℃。血圧154/98 mmHg、脈拍83/分・整、SpO<sub>2</sub> 98% (室内気)、呼吸音清、心音清、腹部平坦、軟、圧痛なし、両側下肢浮腫あり。神経学的所見：脳神経系に異常なし。右側優位に両下肢遠位筋に筋力低下あり。両側拇趾に振動覚低下あり。両側膝蓋腱反射、アキレス腱反射の低下あり。

入院時検査所見：血液検査所見では軽度の白血球減少と肝機能障害を認めるのみであった (Table 1)。髄液検査所見では蛋白量の増加を認めたが細胞数の増加は認めず、髄液の結核菌PCR検査は陰性で、後に抗酸菌培養陰性を確認した。

入院時画像所見：胸部単純X線写真では右下肺野に索状影を認めた。胸腹部CTでは右中葉と下葉に線状影を

認め、軽度の腹水貯留あり、大動脈周囲や縦隔に軽度腫大したリンパ節を認めたが、過去と同程度であり結核の増悪を示唆する所見はなかった。

神経伝導検査：右脛骨神経の複合筋活動性電位 (compound muscle action potential: CMAP) にて遠位潜時の延長 (5.1 ms: 正常値3.96±1.00 ms) および時間的分散が認められ、脱髄性末梢神経障害を示唆する所見であった (Fig., Waveform A)。感覚神経の障害はみられなかった。

経過：神経伝導検査で脱髄性末梢神経障害の所見を呈することからギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome: GBS) や慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: CIDP) が鑑別疾患の上位として考えられた。しかし、症状は全ての抗結核薬の中止後から入院までの2週間で痺れが軽減し、歩行も可能となった。この経過からは抗結核薬による脱髄性末梢神経障害が第一に考えられた。INH中止後も症状が増悪したが4剤全て中止後に改善を認めたこと、およびEBによる末梢神経障害の既報告 (Table 2) から、EBが被疑薬であると考えられた。治療はday 55よりRFP、PZAの2剤で再開し、day 58よりINHを加えるも症状の増悪はなく、day 71に退院し、外来にて治療を継続した。神経症状はその後も改善し、下肢に軽度の痺れを残すのみとなったため免疫グロブリン療法等の追加治療は行わなかった。EB中止から約2カ月後 (day 98) に施行した神経伝導検査では、遠位潜時の短縮 (4.6 ms) および時間的分散の改善を認めた (Fig., Waveform B)。

## 考 察

今回われわれは結核性胸膜炎の治療中に急速に進行する歩行障害を呈し、その原因がEBによる薬剤性の脱髄性末梢神経障害であった1例を経験した。歩行障害の原因として神経伝導検査所見と髄液の蛋白細胞乖離からGBSやCIDPといった炎症性脱髄性末梢神経障害が疑わ

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	3,700 / $\mu$ L	TP	7.3 g/dL	CRP	0.08 mg/dL
Neutrophils	70.5 %	ALB	4.2 g/dL	ACE	22.6 IU/L
Eosinophils	5.6 %	BUN	9 mg/dL		
Basophils	0.6 %	Cr	0.55 mg/dL	Cerebrospinal fluid	
Lymphocytes	14.9 %	T-bil	0.7 mg/dL	Opening pressure	10 cmH <sub>2</sub> O
Monocytes	7.1 %	AST	64 IU/L	Protein	97 mg/dL
RBC	518×10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	ALT	76 IU/L	Glucose	48 mg/dL
Hb	12.8 g/dL	LDH	175 IU/L	WBC count	2 cells/mL
PLT	26.7×10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	ALP	173 IU/L	Polymorphonuclear	
		$\gamma$ -GTP	32 IU/L	leukocyte	20 %
		Na	140 mEq/L	monocyte	10 %
		K	4.3 mEq/L	Mycobacteria smear	-
		CL	103 mEq/L	PCR	-
		Glucose	104 mg/dL		

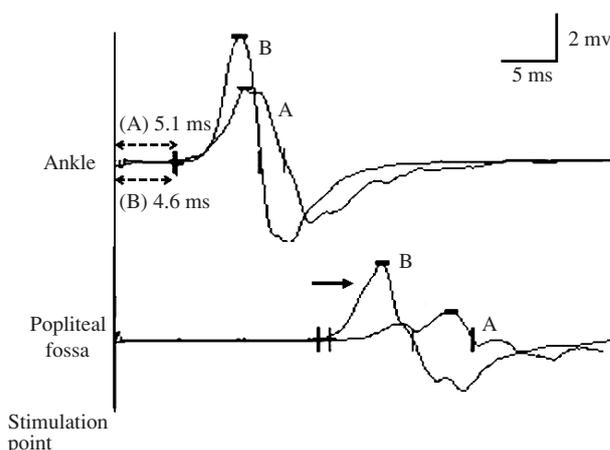
れたが、過去の報告ではGBSと結核の合併は非常に稀であり<sup>4)~6)</sup>、CIDPとの合併の報告は検索しえた範囲ではみられなかった。抗結核薬を開始した後、短期間で出現していること、INH中止にて改善しなかったが全抗結核薬の中止にて軽快し、EBを除く3剤の抗結核薬の再開によって悪化しなかったことから、EBによる薬剤性末梢神経障害の可能性が考えられた。薬剤性末梢神経障害では一般的に髄液蛋白は正常ないし軽度増加にとどまるとされ<sup>7)</sup>、本症例では髄液蛋白が増加しておりやや非典型的ではあるものの、神経伝導検査の所見と無治療で自然軽快となった経過からもEBによる薬剤性の脱髄性末梢神経障害と診断した。

その他の鑑別疾患としては、INHによる薬剤性末梢神経障害、結核性髄膜炎、神経サルコイドーシスが挙げられる。INHによる末梢神経障害は、感覚障害が古くから知られるが本症例では運動障害が主であったこと、リスクとなる栄養障害、糖尿病、腎不全、アルコール依存症の既往はないこと<sup>8)</sup>、同薬中止後の症状改善を認めなかったことから否定的と考えた。結核性髄膜炎は、髄液中の細胞数の増加はなく髄液の結核菌PCRも陰性であり可能性は低いと考えた。神経サルコイドーシスに関しては、本症例にサルコイドーシスの既往があり、同疾患に伴う末梢神経障害の可能性を考慮した。ただし顔面神経麻痺などの脳神経麻痺が多い、脳神経以外の末梢神経病変の頻度は低くサルコイドーシスの1%にすぎない<sup>9)</sup>、GBSなどと比較すると経過が長い、髄液中の蛋白増加に加え細胞数増加がみられることが一般的である、など種々の特徴が本症例とは異なった。また神経筋組織内にサルコイドーシスに合致する所見は認めず、神経サルコイドーシスは否定的と考えた。

薬剤性末梢神経障害の頻度は全末梢神経障害の2~4%程度とされ決して多くはないが<sup>10)</sup>、被疑薬の休薬を余儀なくされる場合もあり、原疾患の治療に対して大きな影響を与える。臨床症状としては、手足の痺れなど日常よくみられる症状で発症することが多く、原因となる

薬剤も多彩である。末梢神経障害をきたす抗結核薬としてはINHが知られており、INHを低用量から標準用量の使用下での発症頻度は2~12%<sup>11)</sup>とする報告があるが、本邦のINHによる潜在性結核治療においては0.4%であったとする報告<sup>12)</sup>もある。一方、EBでは視神経障害がよく知られており、末梢神経障害は多くはなく<sup>13)~15)</sup>報告が散見される (Table 2)。

末梢神経障害の発症機序には、病理組織学的障害による分類にて、軸索障害、神経細胞体障害、脱髄をはじめとする髄鞘障害に分けられ、代表的薬剤としてそれぞれパクリタキセル、シスプラチン、アミオダロンがある<sup>16)</sup>。EBによる末梢神経障害は軸索型が主とされているが<sup>17)</sup>、本症例では脱髄型であった。本症例のように神経伝導検査にて脱髄性末梢神経障害と診断された症例は検索しえた範囲ではなかった。



**Fig.** The results of nerve conduction tests of the left tibial nerve. Waveform A: on admission: 49 days after starting treatment. Waveform B: two months after discontinuation of ethambutol: 98 days after starting treatment. Discontinuation of ethambutol improved temporal dispersion (indicated by arrows) and conduction slowing: distal latency was reduced 5.1 millisecond to 4.6 millisecond, and it indicated improvement of the peripheral neural function.

**Table 2** Case reports of peripheral neuropathy induced by ethambutol (EB)

No.	Reference	Age	Sex	Dose of ethambutol	The timing of peripheral neuropathy*	The timing of optic neuropathy**
1	Tugwell P, et al. <sup>13)</sup>	52	M	50 mg/kg/day	36 weeks	48 weeks
2		50	F	18.5 mg/kg/day	Not mentioned	No development
3		50	M	13 mg/kg/day	Not mentioned	No development
4	Nair VS, et al. <sup>14)</sup>	57	F	20 mg/kg/day	19 weeks	48 weeks
5	Geyer HL, et al. <sup>20)</sup>	72	M	90 mg/kg/day	11 weeks	11 weeks
6	Holla S, et al. <sup>21)</sup>	42	M	2 g/day	95 weeks	No development
7	Takeuchi H, et al. <sup>22)</sup>	60	M	0.5 g/kg/day	25 weeks	31 weeks
8		45	M	1 g/day	20 weeks	23 weeks

\*The timing of peripheral neuropathy development after EB administration

\*\*The timing of optic neuropathy development after EB administration

EBによる末梢神経障害の発症因子として20 mg/kg/日の長期服用が指摘されており、特に高齢者、アルコール依存症、糖尿病、腎移植患者などに起きやすいとされる<sup>7)</sup>。DonomaeらはEBを1 g/日または25 mg/kg/日投与した患者で、知覚障害の発生率が高くなることを指摘した<sup>18)</sup>。しかし、EBを週2回50 mg/kgの容量で78週間まで投与しても、視覚障害もしくは末梢神経障害とは関連しないとの報告もある<sup>19)</sup>。過去に報告されているEBによる末梢神経障害の症例<sup>13) 14) 20) ~ 22)</sup> (Table 2) ではEBの投与量と末梢神経障害を発症するまでの期間には相関はなく、末梢神経障害の発症は視力障害に先行する症例が多かった。また、障害は感覚神経と運動神経のいずれにも認められていた。本症例ではEBを適正量使用し、過去に報告されたリスク因子<sup>7)</sup>をもたないにもかかわらず、内服開始後約2週間で末梢神経障害が発症していることは既報と比べて比較的早期だったが、肝障害を伴う患者にEBの末梢神経障害が生じやすいとする報告もあり<sup>23)</sup>、少なからず影響した可能性があったかもしれない。

## 結 語

今回われわれはEBによる脱髄性末梢神経障害を原因とする急速進行性の歩行障害を呈した結核性胸腹膜炎の1例を経験した。EBによる末梢神経障害はINHと比較すると稀ではあるが、結核治療中に末梢神経障害を認め際にはINHのみならずEBによる副作用を念頭におく必要があると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

## 文 献

- 安藤一也, 大橋照美, 松岡幸彦, 他: 抗結核剤Neuropathyの臨床. 最新医学. 1970; 25: 901-908.
- 松岡幸彦, 祖父江逸郎: ときほぐし線療法による末梢神経病変の研究. 臨床神経学. 1971; 11: 208-214.
- 松岡幸彦, 向山昌邦, 祖父江逸郎: 実験的Ethambutol Neuropathyの病理組織学的研究. 臨床神経学. 1972; 12: 453-460.
- Leneman F: The Guillain-Barré syndrome. Definition, etiology, and review of 1,100 cases. Arch Intern Med. 1966; 118: 139-144.
- Vyranathan S, Senanayake N: Guillain-Barré syndrome associated with tuberculosis. Postgrad Med J. 1983; 59: 516-517.
- Lakhotia AN, Chouksey D, Jain R, et al.: Guillain-Barré Syndrome following Tuberculosis: A Rare Association. J Neurosci Rural Pract. 2017; 8: 296-299.
- 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル. 末梢神経障害. 2009, 1-30. <http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0905001.pdf> (2019.6.18アクセス)
- American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. CDC MMWR. 2003; 52: 1-77.
- 大矢 寧: サルコイドニューロパシー. 末梢神経. 2015; 26: 39-47.
- 中瀬浩史: 薬剤性末梢神経障害. 医学のあゆみ. 2014; 251: 781-787.
- van der Watt JJ, Harrison TB, Benatar M, et al.: Polyneuropathy, anti-tuberculosis treatment and the role of pyridoxine in the HIV/AIDS era: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis. 2011; 15: 722-728.
- 伊藤邦彦, 星野齊之, 中園智昭, 他: イソニアジドによる潜在性結核治療での肝障害以外の副作用. 結核. 2007; 82: 1-9.
- Tugwell P, James SL: Peripheral neuropathy with ethambutol. Postgrad Med J. 1972; 48: 667-670.
- Nair VS, LeBrun M, Kass I: Peripheral neuropathy associated with ethambutol. Chest. 1980; 77: 98-100.
- Kass JS, Shandera WX: Nervous system effects of anti-tuberculosis therapy. CNS Drugs. 2010; 24: 655-667.
- 河野 豊, 永田博司: 末梢神経障害の機序. 日本内科学会雑誌. 2007; 96: 1585-1590.
- 松岡幸彦, 高柳哲也, 山村安弘, 他: 生検末梢神経の病理組織学的研究. 臨床神経学. 1970; 10: 464-472.
- Donomae I, Yamamoto K: Clinical evaluation of ethambutol in pulmonary tuberculosis. Ann N Y Acad Sci. 1966; 135: 849-881.
- Albert AK, Sbarbaro JA, Hudson LD, et al.: High-dose ethambutol: its role in intermittent chemotherapy. A six-year study. Am Rev Respir Dis. 1976; 114: 699-704.
- Geyer HL, Herskovitz S, Slamovits TL, et al.: Optochiasmatic and peripheral neuropathy due to ethambutol over-treatment. J Neuroophthalmol. 2014; 34: 257-258.
- Holla S, Amberkar MB, Bhandarypanambur R, et al.: Cycloserine Induced Late Onset Psychosis and Ethambutol Induced Peripheral Neuropathy Associated with MDR-TB Treatment in an Indian Patient — A Rare Case Report. J Clin Diagn Res. 2015; 9: FD01-3.
- 竹内博明, 津本忠治, 高橋光雄, 他: 重症Ethambutol Neuropathyの2例. 臨床神経学. 1972; 12: 266-73.
- 早川鉄哉, 宇佐美一彪, 柳沢佳代子, 他: Ethambutol Neuropathyの実験的研究—特に肝障害の末梢神経に及ぼす影響について. 交通医学. 1977; 31: 184-190.

## Case Report

## A CASE OF TUBERCULOUS PLEUROPERITONITIS WITH RAPIDLY PROGRESSIVE GAIT DISTURBANCE DUE TO ETHAMBUTOL-INDUCED DEMYELINATING PERIPHERAL NEUROPATHY

<sup>1</sup>Asami FUKUYA, <sup>1</sup>Hirokazu OGINO, <sup>1</sup>Miki TSUBOI, <sup>1,2</sup>Mayo KONDO,  
<sup>1</sup>Kozo KAGAWA, <sup>1,4</sup>Masaki HANIBUCHI, <sup>3</sup>Hiroki YAMAZAKI, <sup>3</sup>Ryosuke MIYAMOTO,  
<sup>1,2</sup>Yuko TOYODA, and <sup>1,2</sup>Yasuhiko NISHIOKA

**Abstract** A 56-year-old woman developed a pleural and peritoneal effusion during the follow-up of sarcoidosis. We found elevated adenosine deaminase (ADA) in the pleural and peritoneal effusion, however, no *Mycobacterium tuberculosis* was detected in culture of the effusion. Therefore, we performed the thoroscopic pleural biopsy and diagnosed her as tuberculosis pleuroperitonitis. Two weeks after the initiation of anti-tuberculosis treatment with isoniazid (INH), rifampicin (RFP), ethambutol (EB), and pyrazinamide (PZA), she had numbness in the lower extremities. Discontinuation of only INH did not improve her symptom and got developed the gait disorder. However, discontinuation of all anti-tuberculosis drugs improved it after three weeks. From this clinical course we thought that EB was the cause of peripheral neuropathy. The type of peripheral neuropathy caused by EB is mainly reported to be axonal neuropathy, but the results of nerve conduction tests showed demyelinating peripheral neuropathy. It was consistent with the clinical course. Her symptom was not flared after the readministration of anti-tuberculosis drugs except for EB. These obser-

vations indicate that we should consider the drug induced peripheral neuropathy due to not only INH but also EB, when we see the severe peripheral neuropathy during the treatment of anti-tuberculosis drugs.

**Key words:** Tuberculous pleurisy, Tuberculous peritonitis, Ethambutol, Peripheral neuropathy

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine & Rheumatology, <sup>2</sup>Department of Community Medicine for Rheumatology, <sup>3</sup>Department of Clinical Neuroscience, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University; <sup>4</sup>Department of Respiratory Medicine, Shikoku Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers

Correspondence to: Yasuhiko Nishioka, Department of Respiratory Medicine & Rheumatology, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, 3-18-15, Kuramoto-cho, Tokushima-shi, Tokushima 770-8503 Japan. (E-mail: yasuhiko@tokushima-u.ac.jp)

# 本邦での多剤耐性結核治療に対する考え方

2020年3月

日本結核 非結核性抗酸菌症学会治療委員会

昨年、WHOおよびATS/CDC/ERS/IDSAから多剤耐性結核の新しい治療ガイドライン<sup>1)2)</sup>が発刊された。しかし、従来の本邦での治療法と異なる推奨が記載されていることから、臨床現場に混乱が生じている。このため本委員会として、本邦での状況を踏まえて多剤耐性結核の治療に対する考え方をまとめることにした。また、本論は、多剤耐性肺結核に適応のあるデラマニド (DLM)、ベダキリン (BDQ) が適切に使用されるよう治療委員会として示した両薬剤の使用に関する見解<sup>3)4)</sup>を一部、更新するものである。ただし、両薬剤併用の有用性、QT延長などの有害事象を含む各論については、今後、順次発刊する同見解の改訂に含む予定である。

本論は、イソニアジド (INH) およびリファンピシン (RFP) [リファブチン (RBT)] 両剤が耐性のため使用できない結核患者の治療について論じるものであるが、備考でINH耐性結核治療についても触れた。なお、RFP (RFB) は、「2.2. 薬剤間相互作用について」を除き、RFPと表記する。

## 1. 背景

INHおよびRFPが使用できない場合、従来、わが国の結核医療の基準では、抗結核薬の順位付けを行い、薬剤感受性を有し、有害事象などを考慮し、リストの上位薬剤から使用するものとしてきた<sup>5)</sup>。その順位に従うと、INH-RFP-ピラジナミド (PZA)-ストレプトマイシン (SM)-エタンブトール (EB)-レボフロキサシン (LVFX)-カナマイシン (KM)-エチオナミド (TH)-エンビオマイシン (EVM)-サイクロセリン (CS)-パス (PAS) の順になり [ただし、注射薬であるSM, KM, EVMは同時には使用できない]、INH, RFPが使用できないときは、PZA-SM-EB-LVFX-KM-TH-EVM-CS-PASとなる。

しかしながら、WHOの新しい治療ガイドラインでは多剤耐性結核においては、フルオロキノロン剤 [FQ: LVFXもしくはモキシフロキサシン (MFLX)], BDQ, リネゾリド (LZD) を第一選択とし、クロファジミン (CFZ), CSもしくはテリジドン (CSの誘導体) を第二選択とし、ついで、EB, PZA, DLM, アミノグリコシド系注射薬 [SMもしくはアミカシン (AMK)], カルバペ

ネム系抗菌薬 [イミペネムシラスタチン (IPM/CS) もしくはメロペネム (MEPM)], TH, PASを第三選択として挙げている。また、ATS/CDC/ERS/IDSAのガイドラインでは、フルオロキノロン剤 [FQ: LVFXもしくはMFLX], BDQを第一選択とし、LZD, CFZ, CSもしくはテリジドンを第二選択とし、ついで、上記5剤中使用できない薬がある場合のEB, 感受性を確認できたPZA, DLM, 感受性を確認できたアミノグリコシド系注射薬 (SMもしくはAMK), カルバペネム系抗菌薬 [IPM/CSもしくはMEPM] を第三選択とし、これらの薬が使用して5剤になる場合は、TH, PASは使用しないとしている。KMについては、以前のガイドライン<sup>6)</sup>では使用する薬剤として挙げていたが、今回は「使用するべきでない」としている。

これら2つのガイドラインでは幾つか異なる記載がある。強化期の治療期間についてWHOは6~7カ月としているのに対し、ATS/CDC/ERS/IDSAは、培養陰性化後5~7カ月としている。治療開始時の薬剤数について前者は4剤も認めているが、後者は5剤としている。また、超多剤耐性結核、FQ, 注射薬のいずれかが感受性のある多剤耐性結核の治療期間について、前者は触れていないのに対し、後者は総治療期間を培養陰性化後15~24カ月としている。

## 2. 日本における考え方—治療薬剤を選択するために考慮すべき事項

抗結核薬による多剤耐性結核治療に関する考え方の基本は、臨床的に有効で副作用の少ない薬剤を用いることである。しかし、薬剤の適応承認など、また患者の費用負担の問題なども含め、日本における多剤耐性結核医療体制の課題についても考慮すべきである。

### 2.1. 臨床的に有用な薬剤—個々の薬剤の効果

上記のガイドラインの基礎となっている論文<sup>7)</sup>は世界各国の最近の治療成績をまとめたものである。これは個々の治療レジメンではなく、それぞれの薬剤を含むレジメンでの治療成績から、個々の薬剤の有用性について、多変量解析を用いて検討したものである。それによると薬剤感受性が確認できた薬剤により治療した場合の治療

成功に関する修正Odds比が高い第一選択薬は、LVFXもしくはMFLX, BDQ, LZDであり、次いでCSまたはテリジドン, CFZであった。この結果から同ガイドラインはこの5剤を用いることを推奨した。なお、前述の論文の解析はカルバペネム, AMK, SMも治療成功に寄与する薬剤と評価しているが、KM, カプレオマイシン使用例では治療成績はむしろ悪化し死亡が増加したとし、さらにEB, PZA, TH, PASは治癒への有意な貢献は認められなかったとしている。

日本において同様に個々の薬剤の治療成績への寄与を調べた報告<sup>8)</sup>によるとLZD, LVFX, EB, PZAは治療成功に寄与し、TH, KMにはその効果が認められなかった。

わが国ではDLMはBDQとともに適格性確認システムが導入されている。そのシステムに登録されたDLMは既に200例を超えているが、BDQ併用例を含めて重篤な有害事象はこれまで見られていない。また十分な数の有効薬が併用されているバイアスはあるが、大多数の例で排菌陰性化が得られている。この結果から多剤耐性結核に対しDLMの有用性が示唆される。

## 2.2. 薬剤間相互作用について

RFPはその定義から多剤耐性結核治療に使用されない薬剤であり、BDQとは現状では併用することはないが、併用した場合、RFPのCYP3A4誘導によりBDQの血中濃度が低下するので、両薬剤の併用はすべきではない。一方、RFPの誘導体であるRBTは、感受性である場合があり、BDQと併用される例がある。その際はある程度BDQ血中濃度の低下作用があることを認識し処方する必要がある。ほかに、多剤耐性結核で使用する抗結核薬剤間で現在判明している相互作用はない。

## 2.3. 有害事象

今まで、または最近の結核に対する、わが国での使用経験が少ない薬剤の有害事象を中心に述べる。FQは関節痛など膠原繊維への影響、QT延長、BDQはQT延長と肝障害、DLMはQT延長がある。LZDは、WHOガイドラインが第一の選択薬グループに含めたように強力な抗結核薬であることは確かであるが、視神経障害、末梢神経障害、血液毒性ほか有害事象により治療を完了できないことが多く、WHO報告でも最も有害事象の多い薬剤である。CFZにもQT延長を認める。さらに皮膚への着色が必発であるために患者が抑うつ状態となることがあるので、患者へ十分に説明し、理解を得ることが必要である。なお、その着色は使用中止後、月単位で徐々に軽快する。CSは精神症状による自殺企図が知られており、これまで、予測されない自殺例が見られている。上記有害事象のうち、QT延長は多くの薬剤で報告されている

が、BDQとDLM併用での報告は少なく、確定的ではないが、今のところ相加的に増えるとはされていない<sup>9)</sup>。またBDQとCFZの併用ではQT延長発生率が高まると報告<sup>10)</sup>されている。いずれにしても個々の症例で心電図測定を行い慎重に観察すべきである。

## 2.4. 薬剤感受性試験

多剤耐性結核を治療する際の抗結核薬の選択にあたっては、薬剤感受性試験が基本的に必要となる。同検査には、結核菌を人工培地上で薬剤に曝露し、その発育の有無を評価する表現型(Phenotypic)検査と、結核菌ゲノム上の遺伝子変異(欠失・挿入を含む)から薬剤耐性を推定する遺伝子(Genotypic)検査があるが、日本国内での現在の主要な方法は依然としてPhenotypic検査であり、特に二次薬の感受性検査を考慮すると鶏卵固形培地による比率法あるいは微量液体希釈法による最小発育阻止濃度(Minimum Inhibitory Concentration: MIC)の測定しか保険適用上の方法がない。実際にはKM, LVFX, TH, PAS, CSについては、固形培地比率法としてピットスペクトルSR(極東製薬工業)が市販されている。MIC測定法としては、RBT, LVFX, シプロフロキサシン(CPFX), EB, KMについてプロスミックMTB(極東製薬工業)が利用できる。PZAは液体培地でしか感受性試験が実施できないが、MGIT AST PZA(ベクトン・ディッキンソン)と極東薬剤感受性PZA試薬(極東製薬工業)が市販されている。ただしMGIT PZAでは偽耐性が3分の1程度発生することが報告されている<sup>11)</sup>。また極東PZAでは判定保留となる場合が1割程度あることも報告されている<sup>12)</sup>。PZAの感受性検査は後述するGenotypic法(プロモーター領域を含む*pncA*変異解析)でも検査可能であるが、ピラジナミダーゼ試験でも同等の精度が得られる。

BDQ, DLMについては、使用にあたり大塚製薬株式会社、ヤンセンファーマ株式会社より医療機関/検査機関に無償で感受性検査用培地(DLMは寒天培地比率法、BDQはMIC)が提供され実施可能である。DLMの比率法検査におけるCritical Concentration(CC)は日本では0.2 µg/mlに設定されているが、WHOではミドルブルック7H11で0.016 µg/mlであり、CCの差異が指摘されている。BDQのCCはMGITで1.0 µg/mlとなっており、MICは0.25 µg/mlと報告されている<sup>13)</sup>。BDQには薬剤使用とは関連のないResistant associated variant(RAV: 耐性関連変異体)が存在することが知られており、日本国内でも確認されている。その比率はおおよそ5%程度とされている<sup>14)</sup>。そのため、BDQによる治療歴がない患者であっても治療前のBDQ感受性検査は必須と考えられる。いずれにしても、本委員会は、多剤耐性結核治療における両薬剤の薬剤感受性の科学的データが不十分であることが

ら積極的に検査することを勧めている。

LZD, CFZおよびAMKの感受性検査キットは現時点では市販されていない。ただしMGITのCCはWHOによりそれぞれ1.0 µg/mlとされているので、in houseで薬剤含有培地を準備することができれば実施は可能である。これはWHOがCCを設定している他の二次薬についても同様である。

多剤耐性結核におけるEB, SM, TH, KM, LVFX, MFLXに対する耐性は日本では一般的であり、50~75%程度見られる<sup>15)</sup>。LZD, BDQ, CFZ, DLMは抗結核薬としては新しい薬剤であり、現在のところ、比較的耐性が少ない薬剤である。しかし既にBDQ, DLM, LZDの獲得耐性の報告はあり、近い将来、さらにこれら抗結核薬への耐性が課題になる日が来ると想定される。そのためにも信頼できる薬剤感受性試験は必須である。加えて従来、必ずしも信頼性があるとは言えない二次薬の薬剤感受性試験の精度保証 (Quality Assurance: QA) も課題である。

Genotypic検査は、検体もしくは培養陽性検体から薬剤耐性遺伝子変異を検出することにより薬剤感受性を推定することができ、Phenotypicな方法よりも結果報告までの時間を短縮できる。Genotypic検査法としては、Xpert MTB/RIF (Beckman Coulter)、ジェノスカラー・シリーズが保険収載され、前者はRFP、後者はRFP, INH, PZAの薬剤感受性を調べられる。また、検体から15の標的遺伝子群を同時に増幅し、その産物をディープシーケンシングしてクラウド上で解析する方法も開発されている (Deeplex® Myc-TB, GenoScreen)。さらに近い将来、全ゲノム解析 (whole genome sequencing: WGS) にもとづいて多種の薬剤感受性の情報が一度に得られると考えられる。現時点で国内では広く行われてはいないが、培養菌からのゲノム解析手順とデータソリューションは既に開発されている。

## 2.5. オフラベル使用

未承認抗結核薬は、AMK, LZD, CFZ, IPM/CS, MEPMがあり、公費負担の対象外である。また、LZD, CFZ, IPM/CS, MEPMは結核症に対して保険診療での使用が基本的に認められていない。適応外使用により有害事象が発生した場合、医薬品医療機器救済制度の対象外となる。

## 2.6. 患者個人の費用負担

抗結核薬として承認されている薬剤のうちでは、BDQは1錠21,872.5円で初めの2週間は毎日4錠服用するので1,224,860円、5%負担だと6.1万円、その後は週3回2錠なので28日間で524,940円、5%で2.6万円、DLMは1錠6,119.1円で毎日4錠28日間で685,339円、5%で3.4万円を要する。

また、抗結核薬として承認されていない薬剤であるLZD 600 mg 1錠は後発品でも1日6,169円と高額である。

## 3. 本邦における多剤耐性結核治療方針に関する提言

① 薬剤感受性試験結果がすべて判明した時点での治療の考え方

これまで述べたことを考えると、多剤耐性結核治療において優先的に使用すべき薬としては、感受性が確認されている場合、LVFX, BDQの2剤を基本的な薬剤として使用することが望ましい。次いで、個々の抗結核薬としての殺菌効果からLZD、さらに感受性が確認された場合、EB, PZA, DLM, CFZおよびCSの6剤が使用を考慮すべき薬と考えられる。これら8剤のうち5剤を用いて菌陰性化の後18カ月治療をすることを原則とする。ただし、これらの薬剤のうち、CSについては重篤な有害事象を起こしうることを考慮する必要があり、保険で承認されていないLZD, CFZとともに日本においては、他の薬剤より優先度を低くするべきかもしれない。また、もし上記8薬剤から耐性、有害事象のため5剤を確保できない場合は、SM, KM, EVM, TH, AMK, PAS, IPM/CS, MEPMから薬剤を選択し (ただし、SM, KM, EVM, AMKは同時に使用できない)、5剤を確保することとする。IPM/CS, MEPMを使用する場合は、クラブラン酸 (CVA, 日本ではアモキシシリン/クラブラン酸の合剤が発売されているが、IPM/CS, MEPM同様に保険適応外である) を併用する。

また、塗抹陰性、空洞なし、肺外結核に代表される菌量が少ない例、および治療により菌量が減少した場合、および手術により空洞を切除することを予定する場合は、5剤未満の薬剤により治療することも考慮されるが、多剤耐性結核専門家の意見を求めることが必要である。また、多剤耐性ではないが、INH, RFPが有害事象や合併疾患のため使用できない場合、およびBDQ, DLMの保険適応外である肺外多剤耐性結核症に対しては、今後BDQ, DLMが使用できるようになることが切望される。

LZD, CFZ, AMK, IPM/CS, MEPMなど保険未承認薬については、今後、公費負担のもとで使用できることが切望され、そのための仕組みが必要である。また、現在、DLMとBDQに対しては、適格性確認システムがあるが、LZDなどについても、同様なシステムのもとで、公的に使用を認める薬剤とすることが望ましい。なお、これら薬剤についてWHOが推奨する<sup>1)</sup>投与量を別表1に記載する。

LZDについては有害事象の頻度が高く、治療経過中、有害事象で使用できなくなることが多いと予測されるが、使用により結核菌数を減らす効果が高いことから治

別表1 保険未承認薬の投与量

薬剤	投与量
LZD	1日1回600mg
CFZ	1日1回100mg
MEPM	1日3回1gずつ、もしくは1日2回2gずつ
IPM/CS	1日2回1gずつ
クラブラン酸 (CVA)	1日2回125mg (MEPM, IPM/CS使用の際、併用する)
AMK	15~20mg/kgで最大量1g

(WHOの表によれば上記のとおりだが、日本においてはAMKは血中濃度測定が可能であり、血中濃度を測定して増減することも考慮される)

(CVAは日本でも単剤で発売されていない。オーグメンチンRS 250mgがCVA 125mgを含む)

別表2 使用薬剤選択の原則

優先薬 (基本薬)	LVFX, BDQ
次いで選択する薬剤	LZD*
上記に加える薬剤	EB, PZA, DLM, CFZ, CS*
上記8剤から (検査が可能な薬剤は) 感受性の確認できた5剤を選択。 *本文参照	
上記の薬剤から5剤を確保できない場合に追加を検討する薬剤	SM* KM* EVM* TH AMK* PAS IPM/CS☆ MEPM☆

\*併用不可 ☆CVAを併用する

注1: 薬剤感受性が判明する前に治療を開始する場合は、治療歴等を考慮し6剤以上の選択も考慮。

注2: 菌量が少ないと考えられる場合 (塗抹陰性、空洞なし、肺外結核など) は専門家との相談のうえ、5剤未満での治療も考慮。

注3: 上記薬剤には抗結核薬や肺外結核治療薬としては国内で承認されていない薬剤があり、注意が必要 (本文参照)。

療開始時には使用し、有害事象発生時には優先度の低い他の薬剤へ変更することが望ましい。

抗結核薬の選択にあたっては、薬剤感受性試験が必須である。CFZやCSなどのように現在信頼できる薬剤感受性試験がない薬剤については、使用中に治療失敗歴がある場合は耐性であると想定し、使用歴および感染源が判明している場合は感染源の臨床経過から有効と思われるかどうかを判断する。しかしながら、繰り返しになるが、すべての抗結核薬について信用できる薬剤感受性試験を利用することは必須であり、培養による方法、WGSによる方法その他の方法であっても、信頼できる薬剤感受性試験を担保することが望まれる。

また、外来治療においては、保険負担の10~30%から本人負担5%に軽減する医療費の公費負担制度は結核医療の患者負担軽減にきわめて有効である。しかし、最近登場した抗結核薬の薬価を鑑みるに、5%であっても重大な負担となる場合がある。長期にわたる負担が治療の継続を困難にし、中断のリスク要因とならないよう、本人負担の軽減が望まれる。

② Genotypicな方法などで早期に一部の薬剤への感受性結果が得られた際の治療レジメンの考え方

一部の薬剤感受性試験結果のみを入手でき、残りの薬剤感受性試験の結果が分かる前に治療開始する場合は、抗結核薬治療歴などから、感受性である可能性が高い薬を上記①で記載した薬の順番で5剤使用する。しかし、感受性である可能性が高い薬を5剤確保できないことも多く、その場合は感受性ありと必ずしも判断できない薬剤を含めて5剤以上の薬剤の使用を考慮する。以上、抗結核薬の使用法のまとめを別表2に記載する。

いくつか具体例を挙げる。

多剤耐性結核を疑った際、Xpert® MTB/RIFを使用する機会が増えることが考えられるので、同検査法の解釈を中心に具体例を解説する。

②A: Xpert® MTB/RIFのみが行われ、RFP耐性と判明したが、その他の薬剤感受性が不明の場合で、治療歴・接触歴からRFP耐性が予測された場合

本人の過去または感染源の薬剤感受性試験結果から、他の薬剤感受性も推定可能な場合、推定に基づき、上記①の治療方針で治療を開始し、薬剤感受性試験結果を待つ。薬剤感受性試験結果が確認できた時点で、再検討し、必要なら薬剤変更する。

②B: Xpert® MTB/RIFのみが行われ、RFP耐性と判明したが、その他の薬剤感受性が不明の場合で、治療歴・

接触歴からRFP耐性が予測されていなかった場合

Xpert® MTB/RIFの特異度は100%ではなく、また本邦における初回治療例のRFP耐性は1%程度と非常に少ない。同検査法の感度95%、特異度98%、RFP耐性率を1%とすると、予測陽性正診率は約30%となり、7割程度はRFP感受性であることに留意したい。すなわち同検査法でREP耐性と判定しても、同検査法陽性の多くはRFP耐性とはならないことに留意すべきである。よって、培養検査または他のGenotypicな方法による薬剤感受性試験が判明するまで治療しない、あるいは、INH, RFP, PZA, EBの標準治療を行いつつ感受性試験結果を待つという選択肢も考慮する。

治療する場合は、治療中に使用薬剤の耐性化を防ぐことを考慮すべきである。BDQ, DLM, LZDは現状、日本においては感受性である可能性が高いと考えられるが、INH, LVFX, CS, EB, PZAの感受性は不明である。現在可能な選択肢としては、BDQ, DLM, LZD, CFZなど、日本ではこれまでほとんど使用されていない薬剤を温存し、その他の抗結核薬をできるだけ多数使用し治療を開始する。具体的には、INH, PZA, EB, LVFX, SM (KM, EVM, もしくはAMK), TH, CS, PASのすべてを併用するレジメンで治療を開始し、薬剤感受性試験結果を待つ。結果が確認できた時点で再検討し、必要なら薬剤を変更する。なお、上記①の方針に従えば、BDQ, DLM, LZDを軸として治療を開始し、薬剤感受性試験結果を待つのが正しいが、その時点ではINH耐性が判明していないため、多剤耐性肺結核のみを適応疾患としているBDQ, DLMを用いることはできない。BDQ, DLMなしでLZD, CFZなどを使用した場合、INH, PZA, EB, LVFX, SM (KM, EVM もしくはAMK), TH, CS, PASが耐性であった場合にはLZD耐性をつくる危険性があり、妥当ではないと考えられる。

②C：MGITでの薬剤感受性試験が行われ、INH, RFP耐性と判明した場合

上記①の方針に従い治療を行う。MGITによりEB, PZAの感受性が判明しているが、LVFXの感受性が不明である場合、仮にLVFX耐性であっても5剤が確保できる場合は、その5剤に加えてLVFXを併用し治療を開始し、感受性が判明した時点で継続または変更する。5剤を確保できない場合、耐性と分かっていない全薬剤を併用して治療を開始し、感受性が判明した時点で継続または変更することを原則とする。ただし現状ではLZDとCFZは抗結核薬として承認されていないため使用しないことを選択すると、BDQ, DLM, CS, EB, PZA, LVFXのうち感受性と強く推定される薬剤が2～3剤程度と少なくなる場合、耐性と分かっていないが感受性不明のLVFX, SM (KM, EVM もしくはAMK), TH, PASのす

べて併用による治療を開始し、薬剤感受性試験結果を待つ、という選択肢もありうる。

備考：本邦でも初回治療時に3～4%見られるINH単独耐性結核治療に対し、WHOおよびATS/CDC/ERS/IDSAのガイドラインは、RFP, PZA, EBとFQを毎日投与し、FQを追加した日より6カ月間の治療を勧めている。後者はPZAの副作用や空洞を有さない、喀痰塗抹陰性のような菌量が少ない場合、PZAを最初の2カ月間のみ投与する選択肢を提示している。

#### 〔文 献〕

- 1) World Health Organization: WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment 2019. (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1>)
- 2) ATS/CDC/ERS/IDSA: Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200 (10) : 93-142.
- 3) 日本結核病学会治療委員会：デラマニドの使用について（改訂）. *結核.* 2017; 92 : 47-50.
- 4) 日本結核病学会治療委員会：ベダキリンの使用について. *結核.* 2018; 93 : 71-74.
- 5) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の改訂—2018年. *結核.* 2018; 93 : 61-68.
- 6) World Health Organization: WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis October 2016 Revision. (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf?sequence=1>)
- 7) Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment—2017: Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet.* 2018; 392 (10150) : 821-834.
- 8) 吉山 崇, 尾形英雄, 佐々木結花, 他：多剤耐性結核症の外来治療の有効性と限界について. *結核.* 2017; 92 : 529-534.
- 9) Ferlazzo G, Mohr E, Laxmeshwar C, et al.: Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18 (5) : 536-544.
- 10) Guglielmetti L, Le Dû D, Jachym M, et al.: Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clin Infect Dis.* 2015; 60 (2) : 188-94.
- 11) 御手洗聡, 山田博之, 青野昭男, 他：結核菌のpyrazinamide感受性試験に関する外部精度評価. *結核.* 2017 ; 92 : 519-527.
- 12) 青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 他：Pyrazinamide薬剤感受性試験法の評価. *日本臨床微生物学会雑誌.* 2015; 25 : 314-319.

- 13) Kaniga K, Cirillo DM, Hoffner S, et al.: A multilaboratory, multicountry study to determine bedaquiline MIC quality control ranges for phenotypic drug susceptibility testing. *J Clin Microbiol.* 2016 ; 54 : 2956-2962.
- 14) Villellas C, Coeck N, Meehan CJ, et al.: Unexpected high prevalence of resistance-associated Rv0678 variants in MDR-TB patients without documented prior use of clofazimine or bedaquiline. *J Antimicrob Chemother.* 2017 ; 72 : 684-690.
- 15) 結核療法研究協議会（療研）：日本国内における結核菌の薬剤耐性状況に関する研究：2012-2013. *結核.* 2019 ; 94 : 439-449.

日本結核 非結核性抗酸菌症学会治療委員会

委員長	齋藤 武文				
委員	網島 優	高橋 洋	鈴木 純子	桑原 克弘	
	加藤 達雄	露口 一成	山岡 直樹	泉川 公一	
	近藤 康博	佐々木結花	吉山 崇		
	重藤えり子	(アドバイザー)			

## 日本結核病学会 定例理事会議事録

(2019年度第2回)

日 時 2019年11月29日14時00分～16時00分  
 場 所 ステーションコンファレンス東京（東京都千代田区）  
 出 欠 出席：理事（36名中28名）藤田明理事長、齋藤・磯部・菊地常務理事、網島・大崎・高橋弘毅・阿彦・鈴木博貴・三木・猪狩・加藤・権・佐々木・船山・御手洗・山本・小川・須田・新實・長谷川好規・露口・平井・松本・西井・森高・藤田昌樹・迎理事、計28名。稲瀬・小倉・坪井監事。永田，長谷川直樹委員長。  
 欠席により委任状（8名）：小山・高橋典明・永井・桑原・鈴木克洋・田中・門田・藤田次郎理事。

### 議 案

第1号議案 理事長報告  
 第2号議案 第94回総会会計報告  
 第3号議案 第95回（横浜）総会準備状況・事前登録について／第96回（名古屋）総会準備状況／第97回（旭川）総会準備状況  
 第4号議案 名誉・功労会員の推薦  
 第5号議案 委員会報告  
 第6号議案 その他

齋藤常務理事より会の成立が宣言され、藤田明理事長の議長により開始。物故会員への黙禱。

（理事長）一般社団法人法により議事録の作成が必要ですが、定款第36条により「理事会に出席した理事長及び監事が署名又は記名押印しなければならない」と規定されておりますので、監事の稲瀬直彦先生・小倉高志先生・坪井知正先生に議事録署名をお願いします。

### 第1号議案 理事長報告

①代議員及び役員選挙施行細則の改定：新理事の中から改めて支部長を選出する2段階方式については、委員の推薦、COI審議のスケジュールの関係から、支部長選挙と理事選挙を同時に実施することを提案し、承認された。これに従って、第24条「開票は1番に支部長の開票を行い、支部長はその支部の支部長有効投票数の最も多い者とし、支部長を欠くこととなる場合に備えて、優先順位をつけて補欠の支部長を決定しておく。なお、支部

長は理事とする。」（得票数、投票数の文言は整備の上）、および第8章の支部長選挙の条項を削除すること、等の改定が承認された。（註：2020年6月の社員総会議決を経て施行予定。）

役員選挙日程（会告：前付参照）（承認された。）

②委員推薦：結核診療ガイドライン作成委員，社会保険委員，女性医師支援担当者，専門医制度ワーキング委員の追加を承認。

③総会保険契約について：2019年6月の理事会で総会保険契約について承認を得たが、その後、保険会社と話聞いたところ、契約時期、保険料の変動がかなり大きいことがわかり、保険加入を見送ることにしたい。会場までの公共交通機関が止まる場合を主に想定しているため、支部地方会（結核病学会主催分）においても委託契約書に中止時の支払い規定を確認して対応してほしい。学術講演会・地方会コンベンション会社との業務委託契約書（ひな型）について承認された。第96回総会についても新しいひな型を使用し契約する。

④「総会・学術講演会に関する申し合わせ」の改定（承認された。）

⑤「支部学術講演会申し合わせ」の改定：支部学術講演会では、抄録集の事前配布はなく、開催当日の配布でも可とする。抄録集は、学会HPにパスワードを外して掲載し、会終了後には学術講演会のURLを学会に移管し、その記録を保存する。（承認された。）

### 第2号議案 第94回総会会計報告（門田会長欠席のため議長代読）

2019年6月7日，8日に大分市で開催，参加者数1,300名。余剰金816万円を学会本部に返金。（承認された。）

### 第3号議案 第95回（横浜）総会準備状況・事前登録について（藤田明会長）

第95回総会より「日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会」に改称する。

会期：2020年6月11日(木)～12日(金)

会場：パシフィコ横浜

従来の「エキスパートセミナー」を「めざせ！エキスパート」セミナーと呼称する。一般演題募集は11月20日に応募を終了した。多数のご応募ありがとうございました。

①事前登録制度施行について：事前登録をしない場合の参加費は、正会員15,000円、エキスパート会員4,000円であるが、事前登録者（本学会会員）が当日に支払う金額を事前登録参加費（正会員13,000円、エキスパート会員3,000円）とする。事前登録者は会場での「参加申し込み用紙」の記入を省略。事前決済システムは今回導入しない。非会員は事前登録の対象外とする（エキスパート会員になって事前登録すると、非会員のコメディカルの参加費よりも2,000円安くなる計算である）。（承認された。）事前登録者用のカウンターを設置する予定である。第95回的事前登録状況を見て、次の総会で事前決済を導入するかどうかを第96回総会会長に判断してほしい。

②第95回総会時の委員会・役員会日程（2020年6月10日）について承認された。

③第95回総会の収入の見込みについて：共催セミナーの募集をかけているが厳しい状況である。学会本部からの準備金を300万円として第95回総会の予算案を一旦組んだが、2019年6月の社員総会で、準備金を1000万円に引き上げることが承認されている。理事より、予算確保のための総会会長の負担が大きいため、一部の学会では共催セミナーなしで運営されているとの意見が出された。第95回総会についても準備金1000万円に改めて予算案を組むことの提案が承認された。

#### 第96回（名古屋）総会準備状況（小川会長）

会期：2021年3月19日（金）～20日（土） ※各種委員会のみ3月18日開催（理事会・社員総会は6月開催予定）

会場：名古屋コンベンションホール

テーマ：抗酸菌症マネジメントのUP TO DATE—基礎・臨床研究の成果を臨床現場に活かし、適切な医療を目指す—

会長：小川賢二（国立病院機構東名古屋病院副院長）

事務局長：中川 拓（国立病院機構東名古屋病院）

運営事務局：(株)コンベンションアカデミア

演題募集：2020年7月中旬～8月中旬

#### 第97回（旭川）総会準備状況（大崎会長）

会期：2022年7月1日（金）～2日（土） ※理事会・社員総会・各種委員会は6月30日（木）開催

会長：大崎能伸（旭川医科大学病院呼吸器センター教授）

運営事務局：(株)コンベンションアカデミア

#### 第4号議案 名誉・功労会員の推薦

名誉会員：石崎武志・河野 茂・重藤えり子・山岸文雄  
功労会員：一山 智・大崎能伸・門田淳一・鈴木榮一・高橋弘毅・永井英明・林 清二・矢野修一・力丸 徹  
（承認された。社員総会へ提出する。）

（理事長）「名誉会員並びに功労会員推薦規程」については、2019年6月の理事会で文言を整理したが、「代議員でありながら功労会員」を推薦するのはいかがなものか、との意見があった。そこで、定年制は維持するという考えに則り、65歳時に代議員の任期が終了するよう規定を改定することを、2020年6月の理事会・社員総会に提案することを考えている。2019年6月の委員会規程の改定に従って、委員は、オブザーバーとしては引き続き委員会のメンバーに入ることができるので、結核に関する委員会活動の世代交代の懸念についてはクリアできると思う。なお、今回の推薦に関しては現行規程どおりに、「代議員かつ功労会員」を認めている。

#### 第5号議案 委員会報告

##### 1. 財務委員会

非会員への謝金（慣行）の廃止：旅費規程（旅費申請書）に「会員・非会員を問わず委員会出席に謝金の支払いをしない」ことを明記する。但し、非会員が本学会活動に関連して講演・執筆した場合、講演料・執筆料を支払うことができる。（承認された。）

##### 2. 編集委員会

学会誌「結核」は、2020年1月号より紙媒体の冊子が廃止となり、電子媒体のみとなる。学会名が変更となるが、学会誌名は「結核」のまま、隔月発行する。海外からの投稿を受け付けてはどうかということになり、編集委員会では和文投稿規程をもとに英文投稿規程を作成したのでこれをご審議いただきたい。英文の投稿規程を作るにあたり、和文の投稿規程を変更する必要が生じた。投稿数が少ないことを編集委員会で話し合い、投稿規程1「Corresponding authorは日本結核病学会会員に限る」を削除することにしたため、ご承認いただきたい。和文の投稿規程にある投稿分類の定義の英文の標記を一部変更したい。

①論文投稿時、演題登録時のCOIの対象期間について：日本医学会ガイドラインのフォームおよび日本呼吸器学会に倣って、投稿時、演題登録時とも「前年の12月までの3年間」に統一する。

②データ共用に関するポリシー：学会誌がPubMedから削除されたので、PubMedに申請するにあたり、必要条件のため下記のように掲載する。「結核」では、論文に用いられているデータの共有を著者にお願している。特に、投稿される論文に臨床試験データが含まれるような場合には、著者論文内に下記の内容を含むデータ共有ステートメントを記載する。(1)非特定化された試験データの可否、(2)誰に共有されるのか、(3)データに共有されるまでの流れ、(4)共有されるデータの種類、(5)共有される関連文書、(6)いつデータが共有されるのか。

③別刷の料金改定：紙媒体の廃止により、投稿規程に別刷料金表を設定したい。印刷会社からの請求金額が値上げされたため、実費に事務手数料を20%加算という料金設定で値上げする。(承認された。)

投稿料については繰越事項とする。編集委員会内で基準を統一して immediately rejection のシステム作りも検討する。

### 3. 治療委員会

①デラマニド・ベダキリン適格性確認システムの運用状況について

②WHOおよびCDC/ATS/ERS/IDSAの多剤耐性結核治療ガイドラインとの整合性のために「本邦での多剤耐性結核治療に対する考え方」を作成中であり、2020年に代議員に対しパブリックコメントを求める予定。2019年初めWHOから多剤耐性結核治療ガイドラインが出され、同年11月CDC/ATS/ERS/IDSAのガイドラインが発行された。これらのガイドラインは日本では保険適用になっていない薬剤を多々使うことになり、高額となるため現実に即していない。また、ガイドラインではカナマイシンを使用すべきでないとしているが、アメリカなどではモニタリングなしに使われており、難聴になったりすることがある。日本では実地臨床で注射製剤が使われているので、日本で使えるよう指針に含めたい。

### 4. 社会保険委員会

アミカシンを使えるようにした実績を踏まえて、日本で使えない薬剤を使えるように次々と申請している。

①アジスロマイシンをNTMに適用拡大するように、2020年7月26日締切に間に合うよう日本医学会へ提出している。

②リネゾリドをMDRに適用拡大する：2019年12月26日締切のため申請書類を作成して、日本医学会に提出した。

③イミペネムシラスチンの*M.abscessus*に対する投与日数を28日~30日で申請する。50日、60日というご意見もある。後者では入院費が上がってしまい認められないため、28日~30日で一度申請している。シタフロキサシンに関して今後申請していきたい。

④アミカシンの適用拡大を再度行っていただけないか、という希望が寄せられた。審査事例の適用を2度提出した前例はないが、アミカシンの2度目の申請書類を2020年提出する。アジスロマイシンは2020年2月26日に返信が届く予定である。

MDR等でガイドラインが変更された時に申請する薬剤を考慮したい。書類の作成が大変なため、多数の希望があった薬剤を社会保険委員会としては優先させていたいただいているのでご了解いただきたい。

### 5. 教育・用語委員会（議長代読）

WEB版「新しい結核用語事典」を学会ホームページへ掲載した。

今後の委員会活動の予定：①「結核症の基礎知識」の改訂、②第95回総会「教育講演」の動画配信についてホームページ委員会と検討する。

### 6. 予防委員会

①2019年6月のWHO技術戦略諮問委員会の情報をお伝える。新薬を含んだ治療レジメンの臨床治験の結果が得られており、WHOから多剤耐性ガイドラインを2020年に再び改訂する方針が示されたが、関係国からは現場では短期間の改訂についていけないという声も出ている。なお、注射薬については市民社会の発言が大きくなっており、使用しない方向となっている。専門家の中には、有効性と副作用のバランスを考慮した専門家としての冷静な判断も必要との意見もある。

②「潜在性結核感染症治療レジメンの見直し」が学会誌10月号に掲載された。変更点はリファンピシンRFPとイソニアジドINH連日3~4カ月及びRFP単剤4カ月を加えたことである。RFP単剤療法に関しては会員の先生方にも議論があり、記述としてはINH6または9カ月の代替であることを原則としながら、INHによる副作用が予想される場合には使用できることとした。RFPとINH併用療法の公費負担については、正式には厚生科学審議会の議論を経て医療基準の改定が必要である。

### 7. 非結核性抗酸菌症対策委員会

①2019年5月にグラスで開催されたATS conferenceにおけるPulmonary Infections and TuberculosisのAssembly meetingでも公表されると報告されたATS/IDSA/ERS/ESCMIDからのNTM症に関するガイドラインがいまだ公表されず、前々委員長、前委員長からの懸案である、わが国の肺NTM症の診断・治療に関する見解の改訂作業に着手できていない。

②わが国では血清診断法も利用できる点を鑑み、わが国独自の診断基準案を作成中であり、委員会委員間で審議の予定である。

③治療については本年2月に社会保険委員長からの申請が承認され、点滴用アミカシンが他国に先駆けて難治性非結核性抗酸菌症に保険適用になったこと、さらに現在、社会保険委員会からアジスロマイシンについても保険適用取得のための申請が進められており、それらの審査結果、ATS/IDSA/ERS/ESCMIDのガイドラインの発表を待つ、治療の見解の改訂を予定する。

④日本呼吸器学会から、エタンブトールEBの副作用にて失明した事例の訴訟案件について当委員会に問い合わせがあり、慈恵医大眼科の敷島敬悟先生よりEB使用にあたっての眼科的な注意事項を日本神経眼科学会の見解としていただいた。第95回総会（横浜）では、本課題

を日本神経眼科学会との共同企画で予定している。その後、学会誌にその内容を掲載の予定である。

⑤2019年4月より本委員会委員が研究責任者となり、特定臨床研究法に則り、結節・気管支拡張型の肺MAC症を対象とした間欠療法に関する前向き他施設共同研究が進められている。

## 8. 抗酸菌検査法検討委員会

『抗酸菌検査ガイド2020』(仮称)が2020年1月発行予定である。書籍名については、『抗酸菌検査ガイド2016』の改訂版のため、『抗酸菌検査ガイド2020』とする。(承認された。)執筆者については、『抗酸菌検査ガイド2016』と全く同じであることを報告する。(承認された。)

## 9. 将来計画委員会

今後の学会の将来について過去5年間の議事録を確認した。

①会員数の獲得、財政面について検討が必要。

②支部長会議の定期的開催。各支部の足並みを揃えるという方針が進められている。

③会員数の獲得は支部活動による。

④学会名の変更による各種委員会の名称変更、規程について再検討が必要。

理事会へお諮りして進める。現将来計画委員長は呼吸器学会の将来計画委員長も15年している。呼吸器学会は円滑に運営されているので、その知識を応用したい。

⑤ドクターとメディカルスタッフのコラボレーションに向けての動き、認定医・指導医を含め、他の関連学会との関係性を構築していくことが必要。専門医等の更新のために単位を取得する可能性があるため、協議を積極的に行っていく。

⑥学会誌の冊子がVol.95 No.1から廃止される。今後どのように会員へ情報発信するか、広報・ホームページが重要なポイントとなる。インターネット、電子メールでの会員のやりとりが50%しかないため、どのように解決すべきか。

⑦総会抄録号は冊子として郵便で年1回は配布するため、第95回総会抄録号に同封する形で、全学会員のニーズを探るアンケート調査を行いたい。(承認された。)

## 10. エキスパート委員会

①ワーキンググループにより「感染症病床における結核管理と地域医療連携のための指針」を、学会誌 Vol.94 No.7に掲載したので周知していきたい。

②エキスパート資格を更新しないエキスパート会員が6割ある。結核ではない部署に異動するなど、結核から離れると更新されない。もう一度見直しをして、事務局から更新の案内を再度郵送したい。

③エキスパートのいない県が何県かあるので、資格をPRしていきたい。

④登録抗酸菌症エキスパート(新規25名,更新34名) / 認定抗酸菌症エキスパート(新規9名,更新8名)  
認定期間:2020年4月1日~2025年3月31日

⑤登録・認定抗酸菌症エキスパート登録者数(2019年11月現在):合計279名(登録249名,認定30名)

⑥第95回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会「めざせ!エキスパート」セミナー(案)

## 11. 国際交流委員会

①学会として海外調査事業に2名派遣した。第95回総会で発表する。

(1)森本耕三(結核予防会複十字病院) 派遣期間:2019年4月26日~5月5日(7日間)。訪問国:アメリカ,コロラド州デンバー。調査機関名称:National Jewish Health, Chief of the Division of Mycobacterial and Respiratory Infection。調査課題:NTM症の診断・フォロー・治療の実際,他施設との連携,NTM症研究体制を学ぶ。

(2)渥美潤(結核予防会複十字病院) 派遣期間:2019年9月3日~9月8日(6日間)。訪問国:ロシア,ノボシビルスク。調査機関名称:Novosibirsk Tuberculosis Research Institute。調査課題:多剤耐性結核に対する近代的肺虚脱療法 Endobronchial valve Minimally invasive thoracoplasty の調査。

②国際交流委員会の出席に関わる海外委員(非会員)の旅費:現在1名のみのため,海外在住の非会員に総会の座長・演者や委員会の出席を依頼する場合の旅費は,当該総会・学術講演会会長は,国際交流委員長と協議のうえ,総会予算と分担することができる。(承認された。)

## 12. 認定制度委員会

主な活動内容は認定医・指導医の更新と審査,総会における生涯教育セミナー・エキスパートセミナーの企画立案。関連学会の共同企画6つのシンポジウム(案)のうち4つを生涯教育セミナーに指定する予定。

①2019年度 結核・抗酸菌症認定医・指導医 認定者  
・認定医 新規96名/更新67名:認定期間2020年4月1日~2025年3月31日

・認定医 更新12名:認定期間2019年4月1日~2024年3月31日

・認定医 更新1名:認定期間2017年3月1日~2022年3月31日

・指導医 新規34名/更新9名:認定期間2020年4月1日~2025年3月31日

・指導医 更新2名:認定期間2018年4月1日~2023年3月31日

②2019年 ICD (Infection Control Doctor) 認定資格の申請者:12名

③結核・抗酸菌症認定医・指導医 登録者数(2019年11月5日現在):合計1,426名(認定医893名,指導医

533名) 新規認定者を含まない。

④第95回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会 生涯教育セミナー

⑤第95回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会 ICD講習会

⑥第94回日本感染症学会総会(日本感染症学会との共同プログラム) 日時:2020年4月18日(土)。会場:グランドニッコー東京台場

⑦第60回日本呼吸器学会学術講演会(日本呼吸器学会との共同プログラム) 日時:2020年4月24日。会場:名古屋国際会議場

### 13. 広報・ホームページ委員会

理事のみなさんに本学会のホームページを閲覧いただきたい。iPad, スマホで見ることが多いため、学会誌、委員会報告が診療中でも見られるよう、見やすく変更したい。学会誌の配布がなくなるので、学会誌の表紙をPDFでスクロールして閲覧できるようにしていく。最初に学会誌の表紙が見えるよう変更する。広告をのせれば、広告収入ももらえる。冊子はなくなるが、HPをみれば最新号の目次に会告が見えるよう、改訂を考えている。非結核性抗酸菌が重要になってくるので、非会員、開業医にも使っていただけるような改訂をしっかりと進めていきたい。意見があれば、HP委員会、事務局を通していただきたい。

### 14. 倫理委員会

学会誌の投稿時のCOI報告について申し上げる。本学会の規程では、投稿時から遡って1年間であったが、前年の12月までの3年間の場合は3年分を1回にまとめて提出している。前年、前々年のチェック欄を入れ、負担が少ないように事務局でフォーマットを考えていただく。投稿時、役員就任のCOI報告書については、比較的事務作業が簡単になるよう、フォーマットを整理して、倫理委員会に確認して作成したい。

### 15. 結核診療ガイドライン施行委員会

統括委員会が統括して、その下に作成委員会をつくり、レビューしていく方向で順調に進んでいる。呼吸器学会の場合、COI報告書の役員の登録は1年度ごと。英文誌など学会誌への投稿は3年間まとめて提出している。

### 16. 結核診療ガイドライン統括・作成委員会

2019年6月と11月29日に統括委員会、作成委員会の合同会議を開催した。MINDSの基準を満たすガイドライン作成を進めているが、経験の浅い者が集まっているため、2020年1月8日、医療評価機構のセミナーを受講する。病院だけでなく患者の視点を加えて外部評価委員を入れないとMINDSの基準を満たさない。

システムティックレビューチームをつくるため公募する。日本呼吸器学会、日本臨床微生物学会、日本感染症

学会、日本化学療法学会、放射線関係の学会へ公募する。できるだけ多くの人が目を通し、よいガイドラインを作成したい。

### 17. 禁煙推進委員会

2019年6月、新設された委員会。2017年より本学会は禁煙推進学術ネットワークに加入している。結核病学会で十分に活動されていない経緯があり、新設された。皆様にご協力をお願いしたいこともあるので宜しくお願いする。

### 第6号議案 その他

①総会保険契約について(第1号議案参照)

②第63回日本医真菌学会総会(亀井克彦会長:千葉大学真菌医学研究センター)における日本結核病学会とのジョイントシンポジウム「アスペルギルスと非結核性抗酸菌の肺共感染症の克服をめざして」(座長:宮崎泰可・時松一成)が、日本医学会連合「加盟学会連携フォーラム共催事業」として2019年10月11日に開催された。第64回日本医真菌学会総会(2020年、澁谷和俊会長)においても本学会とのジョイントシンポジウムを開催することが承認された。

③第63回日本細菌学会総会・学術集會に本学会が協賛する。(報告)

④賛助会員を募ることについて:総会・学術集會の収入が厳しい状況に関連し、学会としても本部会計の収入源として、積極的に賛助会員を募ることが常務理事会で承認された。2010年に、当時の渡辺彰理事長が賛助会員入会について結核・抗酸菌症関係団体に賛助会員加盟の依頼状を送付したが、今回、内容を更新して作成する。(承認された。)利益相反に関しては、賛助会員であることを情報開示する。

⑤公衆衛生学会との連携フォーラム:次回(年末~2020年初め)開催予定について、大角晃弘代議員を担当とし、公衆衛生学会と企画を相談する。(承認された。)

⑥精製ツベルクリンの薬価に関する要望書(報告):2019年9月3日、理事長、予防委員長により厚生労働大臣宛てに提出した。

⑦日本呼吸器内視鏡学会との合同セッション(報告):第43回日本呼吸器内視鏡学会学術集會(会長:大崎能伸、会期:2020年6月26日~27日)において「癌治療に伴う呼吸器感染症の変貌」(演者:田村厚久)を開催する。

次回の理事会日程:2020年6月10日(水)15時10分~16時40分(開催時間等は多少変更になる場合あり)会場:パシフィコ横浜

以上で理事会は終了。

## 日本結核 非結核性抗酸菌症学会役員および委員名簿

(2020年2月20日)  
(五十音順 敬称略)

## 役 員

理事長 藤田 明

会長 藤田 明

常務理事 (総務) 齋藤 武文

(編集) 菊地 利明

(将来計画) 磯部 威

理事 (36名) 任期: 2021年定例総会開催日

\*支部長

北海道支部 (3)	網島 優	大崎 能伸*	高橋 弘毅			
東北支部 (3)	阿彦 忠之	鈴木 博貴	三木 誠*			
関東支部 (11)	猪狩 英俊	加藤 誠也*	小山信一郎	権 寧博	齋藤 武文	佐々木結花
	高橋 典明	永井 英明	藤田 明	舩山 康則	御手洗 聡	
北陸支部 (3)	菊地 利明	桑原 克弘	山本 善裕*			
東海支部 (4)	小川 賢二	須田 隆文	新實 彰男*	長谷川好規		
近畿支部 (5)	鈴木 克洋*	田中 栄作	露口 一成	平井 豊博	松本 智成	
中国四国支部 (3)	磯部 威*	西井 研治	森高 智典			
九州支部 (4)	門田 淳一	藤田 次郎	藤田 昌樹*	迎 寛		

監事 (3名) 任期: 2021年定例総会開催日

稲瀬 直彦 小倉 高志 坪井 知正

代議員 (218名) 任期: 2021年定例総会開催日

北海道支部 (6) - 2 + 2	秋山也寸史	網島 優	大崎 能伸	高橋 弘毅	辻 忠克	山崎 泰宏	
東北支部 (12) - 3 + 3	阿彦 忠之	阿部 修一	海老名雅仁	木村 啓二	鈴木 博貴	高梨 信吾	高橋 洋
	坪井 永保	本田 芳宏	三木 誠	守 義明	山田 敬子		
関東支部 (77) - 1 - 10 + 11 - 1	青野 昭男	安部 光洋	飯島 弘晃	猪狩 英俊	石井 幸雄	石川 博一	市村 浩一
	伊藤 玲子	稲瀬 直彦	井上恵美子	潤間 励子	遠藤 健夫	大石 修司	大角 晃弘
	大瀬 寛高	大塚 真人	岡田 耕輔	岡本 直樹	小川 良子	奥村 昌夫	小倉 高志
	鹿住 祐子	加藤 誠也	鎗木 孝之	川崎 剛	河村 俊明	熊澤 文雄	黒田 文伸
	慶長 直人	小山信一郎	小山 大輔	権 寧博	齋藤 武文	櫻井 隆之	佐々木結花
	佐藤 良博	白石 裕治	杉戸 一寿	杉山 温人	高崎 仁	高橋 典明	高森 幹雄
	滝口 裕一	田邊 信宏	戸島 洋一	永井 英明	永田 容子	橋詰 寿律	橋本 健一
	長谷川直樹	羽田 憲彦	濱田 雅史	林原 賢治	坂東 政司	福岡 俊彦	藤田 明
	舩山 康則	星野 齐之	松本 建志	水野 里子	御手洗 聡	宮本 牧	村田 研吾
	森澤 朋子	森野英里子	森本 耕三	八木 毅典	山口 文夫	山崎 善隆	野内 英樹
	山田 嘉仁	吉井 明弘	吉山 崇	和田 曉彦	渡辺 哲	渡部 厚一	
北陸支部 (10) - 1 + 1	赤井 雅也	大平 徹郎	菊地 利明	桑原 克弘	佐藤 和弘	鈴木 栄一	中積 泰人
	西 耕一	西堀 武明	山本 善裕				
東海支部 (30) - 3 + 3	池田 拓也	伊藤 穰	稲葉 静代	井端 英憲	今泉 和良	妹川 史朗	小川 賢二
	奥野 元保	加藤 達雄	加藤 聡之	小林 哲	近藤 康博	白井 敏博	白井 正浩
	進藤 丈	進藤有一郎	鈴木 雅之	須田 隆文	谷口 博之	中村 秀範	中村祐太郎
	新實 彰男	西尾 昌之	野村 史郎	長谷川好規	早川 啓史	堀口 高彦	八木 哲也
	山口 悦郎	若山 尚士					
近畿支部 (33) - 4 + 4	池上 達義	池上裕美子	一山 智	江村 正仁	大澤 真	北 英夫	佐藤 敦夫
	重松三知夫	杉田 孝和	鈴木 克洋	鈴木雄二郎	高鳥毛敏雄	多田 公英	田中 栄作
	玉置 伸二	陳 和夫	坪井 知正	露口 一成	徳永 修	富岡 洋海	永井 崇之
	中野 恭幸	中原 保治	橋本 章司	長谷川吉則	花岡 淳	平井 豊博	藤山 理世
	松本 智成	松本 久子	南方 良章	安場 広高	吉川 雅則		

中国四国支部 (18) - 1 - 1 + 2 - 1

阿部 聖裕 石田 直 磯部 威 岡野 義夫 岸本 伸人 國近 尚美 小橋 吉博  
 佐野 千晶 多田 敦彦 谷本 安 中西 徳彦 西井 研治 西岡 安彦 森高 智典  
 矢野 修一 山岡 直樹 山本 晃義

九州支部 (31) - 3 + 4

青木 洋介 安東 優 伊井 敏彦 泉川 公一 井上 博雅 大湾 勤子 門田 淳一  
 川上 健司 川崎 雅之 川波 敏則 小宮 幸作 近藤 晃 澤井 豊光 重永 武彦  
 田尾 義昭 永田 忍彦 仲本 敦 橋口 浩二 橋永 一彦 原田 英治 比嘉 太  
 福島喜代康 藤田 次郎 藤田 昌樹 宮崎 英士 迎 寛 安岡 彰 柳原 克紀  
 山中 徹 吉井 千春 力丸 徹 若松謙太郎

各種委員会委員

任期：2021年定例総会開催日，\*2020年6月10日

	編集委員	学会賞 選考委員	治療委員	社会保険 委員	予防委員	非結核性抗酸 菌症対策委員	将来計画 委員	エキスパート 委員	認定制度 委員
委員長	菊地 利明	会長/理事長 藤田 明	齋藤 武文	佐々木結花	加藤 誠也	長谷川直樹	磯部 威	永田 容子	大崎 能伸
北海道	網島 優	藤兼 俊明	網島 優	藤兼 俊明	西村 伸雄	山崎 泰宏	秋山也寸史	高橋 弘毅	辻 忠克
東北	守 義明	佐藤 一洋	高橋 洋	齋藤美和子	高梨 信吾	鈴木 博貴	阿部 修一	本田 芳宏	三木 誠
関東	石井 幸雄	権 寧博	鈴木 純子	高橋 典明	吉山 崇	森本 耕三	慶長 直人	永田 容子	高森 幹雄
北陸	田邊 嘉也	鈴木 榮一	桑原 克弘	安井 正英	赤井 雅也	佐藤 和弘	大平 徹郎	西 耕一	山本 善裕
東海	伊藤 稜	今泉 和良	加藤 達雄	早川 啓史	稲葉 静代	中川 拓	新實 彰男	須田 隆文	小林 哲
近畿	下内 昭	鈴木 克洋	露口 一成	南方 良章	徳永 修	木田 博	松本 智成	大槻登季子	佐藤 敦夫
中国四国	西井 研治	西岡 安彦	山岡 直樹	谷本 安	岡野 義夫	岸本 伸人	磯部 威	阿部 聖裕	森高 智典
九州	宮崎 英士	門田 淳一	泉川 公一	川崎 雅之	迎 寛	藤田 昌樹	安東 優	力丸 徹	青木 洋介
委員長推薦	山崎 善隆		重藤えり子 近藤 康博 佐々木結花 吉山 崇	川島 正裕		鈴木 克洋 小川 賢二		阿彦 忠之 大嶋 圭子	磯部 威 (将来計画 委員長)

	倫理委員	教育・用語 委員	広報・ホーム ページ委員	抗酸菌検査法 検討委員	ガイドライン 施行委員	結核診療 ガイドライン 統括委員	国際交流 委員	*第95回プロ グラム委員	第96回プロ グラム委員
委員長	新實 彰男	藤田 次郎	田中 栄作	御手洗 聡	長谷川好規	猪狩 英俊	齋藤 武文	藤田 明	小川 賢二
委員長推薦	長谷川直樹 藤田 明 (理事長) 白井 敏博 露口 一成 菊地 利明 (編集委員長)	飯沼 由嗣 磯部 威 今泉 和良 小倉 高志 掛屋 弘 田坂 定智 田中 栄作 三木 誠 八木 哲也 國近 尚美	磯部 威 大石 修司 中村祐太郎 池上 達義 井上 博雅	樋口 武史 網島 優 本間 光信 高木 明子 伊藤 稜 岩本 朋忠 佐野 千晶 柳原 克紀	猪狩 英俊 権 寧博 齋藤 武文 徳永 修 永井 英明 藤田 明 八木 哲也 柳原 克紀 進藤有一郎 (委員長補佐)	進藤有一郎 (委員長補佐) 齋藤 武文 (治療委員長) 加藤 誠也 (予防委員長) 徳永 修 御手洗 聡 近藤 康博 菊地 利明 岡田 文人# 川崎 洋平# 吉山 崇	加藤 誠也 長谷川直樹 森本 耕三 藤田 次郎 吉山 崇 成田 昌弘#	猪狩 英俊 (事務局長) 青木 洋介 岡田 耕輔 小高 高志 佐野 千晶 高森 幹雄 中川 拓 永田 容子 長谷川直樹 松本 智成 山本 善裕	中川 拓 進藤有一郎 泉川 公一 近藤 康博 露口 一成 長谷川直樹 三木 誠 御手洗 聡 森本 耕三 吉山 崇

アドバイザー #非会員

- 診療ガイドライン作成委員 石井幸雄，桑原克弘，佐々木結花，高森幹雄，露口一成，釣永雄希，樋口武史，藤山理世，\*松下彰一郎，三木 誠
  - 財務委員 森野英里子，\*森兼啓太，\*敷内英剛，矢野修一，\*山城恒雄，吉山 崇
  - 禁煙推進委員 永井英明 (委員長)，鈴木克洋，理事長，常務理事
  - 対外委員会 三木 誠 (委員長)，大角晃弘，中村秀範，永井英明
- 日本医学会評議員・連絡員：理事長，総務常務理事  
 日本医学会利益相反会議：倫理委員長，編集委員長  
 日本医学会用語委員：教育用語委員長・副委員長  
 禁煙推進ネットワーク委員：永井英明  
 内保連呼吸器関連委員，感染症関連委員：社会保険委員長  
 ICD制度協議会：認定制度委員長  
 日本医学会・日本医師会：女性医師支援：稲葉静代，國近尚美

## 日本結核 非結核性抗酸菌症学会名誉会員，功勞会員名簿

## 特別名誉会員

秋篠宮皇嗣妃殿下

## 名誉会員 (37名)

(2020年2月20日  
称号授与年・五十音順 敬称略)

平成6：山本 恵一      平成7：鳥尾 忠男  
 平成11：青木 國雄，池田 宣昭，岩井 和郎，久世 文幸，福士 主計  
 平成15：志村 昭光      平成17：小山 明      平成18：東 市郎  
 平成19：荒井他嘉司      平成21：露口 泉夫      平成22：斎藤 厚，那須 勝  
 平成24：石川 信克      平成25：阿部千代治，工藤 翔二，倉島 篤行，森 亨  
 平成26：岸 不盡彌，下方 薫，四元 秀毅      平成28：西村 一孝  
 平成29：倉岡 敏彦，長尾 啓一，中島 由槻，西脇 敬祐，藤原 寛，森下 宗彦  
 平成30：金澤 實，倉澤 卓也，菅 守隆，徳田 均，富岡 治明，豊田恵美子，和田 雅子，渡辺 彰

## 功勞会員 (94名)

(2020年2月20日  
五十音順 敬称略)

赤川 清子      赤川志のぶ      浅川 三男      阿部 庄作      荒川 正昭      有田 健一      安藤 正幸  
 池田 東吾      石崎 武志      泉 三郎      泉 孝英      稲垣 敬三      岩永 知秋      上田 暢男  
 大泉耕太郎      大串 文隆      大城 盛夫      大谷 信夫      岡田 全司      岡田 慶夫      尾形 英雄  
 沖本 二郎      小倉 剛      小栗 豊子      折津 愈      賀来 満夫      柏木 秀雄      片山 透  
 萱場 圭一      河合 健      川島 辰男      川城 丈夫      川辺 芳子      菊池 功次      喜多 舒彦  
 北村 論      木村 清延      工藤宏一郎      久保 恵嗣      栗山 喬之      河野 茂      小松彦太郎  
 佐藤 研      佐藤 博      塩谷 隆信      重藤えり子      志摩 清      下内 昭      下出 久雄  
 杉浦 孝彦      杉田 博宣      杉山幸比古      鈴木 公典      鈴木 光      高本 正祇      瀧澤 弘隆  
 田口 修      武内 健一      竹山 博泰      田代 隆良      立花 暉夫      田中 健彦      田野 正夫  
 蝶名林直彦      津田 富康      土屋 俊晶      梅 博久      飛世 克之      中井 準      長尾 光修  
 中富 昌夫      中西 敬      中西 洋一      新妻 一直      二木 芳人      西村 正治      長谷 光雄  
 長谷川鎮雄      原田 登之      坂東 憲司      藤岡 正信      藤兼 俊明      藤野 忠彦      藤村 政樹  
 蛇澤 晶      馬島 徹      増山 英則      町田 和子      光山 正雄      森岡 茂治      山岸 文雄  
 吉川 公章      吉田 稔      渡辺憲太郎

## 日本結核 非結核性抗酸菌症学会名誉会員並びに功勞会員推薦規程

1. 支部は名誉会員候補および功勞会員候補を理事長に推薦できる。
2. 理事長は，推薦された候補者について理事会，代議員会の議を経て推挙する。
3. 功勞会員は，代議員歴通算3期以上，かつ次の3項目のいずれかを満たし，満65歳以上（3月31日現在）の者を基準とする。
  - (1) 会長経験者
  - (2) 本学会の理事もしくは監事併せて2期（通算4年）以上
  - (3) 各種委員会の委員を異なる期間において3期（通算6年）以上
4. 名誉会員は，代議員歴通算4期以上，かつ次の2項目のいずれかを満たし，年齢70歳以上（3月31日現在）の者を基準とする。
  - (1) 会長経験者
  - (2) 本学会の理事もしくは監事併せて3期以上

## 附 則

この内規は，平成11年4月17日より施行する。

平成30年6月22日 一部改定

令和元年6月6日 一部改定

編集委員 委員長：菊地利明 委員：網島 優，石井幸雄，伊藤 穰，下内 昭，田邊嘉也，  
西井研治，宮崎英士，守 義明，山崎善隆

---

結 核 第 95 卷 第 2 号 ( 3 - 4 月号 ) 隔月 15 日 発行

---

2020 年 3 月 15 日 発行

編 集 兼 藤 田 明  
発 行 人

発 行 所 一般社団法人日本結核 非結核性抗酸菌症学会

〒 108-0074 東京都港区高輪 4-11-24-A101

電話 (03) 6721-9983 FAX (03) 6721-9986

学会ホームページ <http://www.kekkaku.gr.jp>

© The Japanese Society for Tuberculosis and Nontuberculous  
Mycobacteriosis

4-11-24-A101, Takanawa, Minato-ku, Tokyo 108-0074 Japan.

---

依田印刷株式会社

本誌に掲載する著作物の原作者の権利は、日本結核 非結核性抗酸菌症学会が保有します。  
本会は、学会誌の複写に係る著作権管理を、一般社団法人学術著作権協会に権利委託しています。  
本誌に掲載された著作物を複写される場合は、その都度、学術著作権協会より許諾を受けて複写  
してください。

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、日本結核 非結核性抗酸菌症学会へ  
ご連絡ください。

権利委託先：一般社団法人 学術著作権協会 (JAC)

〒 107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3 階

TEL : 03-3475-5618 FAX : 03-3475-5619 E-mail : [info@jaacc.jp](mailto:info@jaacc.jp)

# 投稿規程

2019年11月29日一部改訂

1. 論文は結核ならびにその周辺領域に関する学問の進歩に寄与するもので、原著、短報、症例報告、活動報告、総説、論壇、資料、通信とし、他誌に発表されていないもの。また、掲載される論文に対する査読者の意見を論説として掲載することができる。
2. 論文の採否は編集委員会の決定による。概ね受付順に掲載する。
3. 原稿は原則として、原著・活動報告・総説・資料の場合は刷上り6頁(400字詰原稿用紙25枚程度)、症例報告・論壇の場合は刷上り4頁(同15枚程度)とする。図・表及び文献もこれらに含める。ただし図は5個以内とする。上記制限をこえた場合、及びカラー写真掲載については、すべて著者負担とする。
4. 短報は刷上り2頁以内(400字詰原稿用紙10枚程度)。図は2個までとし、文献は最小限にとどめる。原著としての体裁は不十分でも、情報価値の高い研究報告の掲載を目的とする。
5. 図・表は原則として英文とする(校閲用に和文を付記)。
6. 原稿には英文抄録を添付すること。英文抄録は300ワード以内とする。英文抄録の書き方は「原稿作成について」を参照。なお、論文内容を代表し、文献索引作成に役立つと思われる用語(キーワード)5~6語を、結核用語事典等を参照して英語ならびに日本語で付記する。
7. 掲載された論文に対する意見などを「通信」の欄に掲載することがある(2000字以内)。同一主題に関する討論は1回限りとするが、その採否は編集委員会の決定による。意見は過去6カ月以内に掲載された論文に対するものとする。
8. 原稿は横書きとし、口語体を用いる。
9. 日本語化した外国語は片かなで書き、無用な外国語はさけ、雑誌名、外国人名等のやむをえないものは原語(活字体)のままとする。
10. 引用文献については、本文に引用された順に番号を付し、末尾に一括して、著者名(3名まで):題名. 誌名(一般に通用する略称でよい). 年(西暦); 巻: 頁-頁. の順に掲載する。単行本の場合は、著者名(上記に準ずる): 題名. 書名(邦文の場合は特に「」をつけること), 版数, 編者名, 発行所, 発行地, 年(西暦), 引用頁. の順に記載する。

例:(定期刊行物)

- 1) 木野智慧光, 佐藤瑞枝, 岩崎龍郎, 他: 非空洞性肺結核に対するINH・RFP2剤併用による短期化学療

法(9カ月)の治療成績ならびに遠隔成績. 結核. 1991; 66: 291-297.

- 2) Samson PC, Barnwell J, Litting J, et al.: Tuberculous tracheobronchitis. JAMA. 1937; 108: 1850-1855.
- 3) Wiegshaus EH: Evaluation of the protective potency of new tuberculosis vaccines. Rev Infect Dis. 1989; 11 Suppl 2: S484-90 (19 ref.)

(単行本)

- 4) 松岡緑郎, 玉田太朗: 咯血, 血痰. 「診断ハンドブック」, 第1版, 中尾喜久監修, 南江堂, 東京, 1985, 86-87.
- 5) Heightsman ER, Raasch BN: Diseases of the pleura. In: The Lung, 2nd ed., Heightsman ER, ed., C.V. Mosby Co., Toronto, 1988, 502-540.

引用論文数は原則として、原著30編以内、症例報告20編以内、総説は制限なし、短報は6編以内とする。

11. 度量衡の単位の書き方は、

例: m, cm, mm, ml, kg, g, mg,  $\mu$ g等を用いる。

12. 査読の後、著者返送された原稿の再投稿期間は60日以内とする。60日を経て再投稿された場合は新投稿とする。

13. 投稿方法は、ScholarOne オンライン査読システムからとする。

14. 別刷は著者の希望により校正時に申し込むこと。費用は著者負担とする。

15. 本学会誌に掲載された記事、または論文の内容に関する責任は原則的には著者にあり、必ずしも学会の公的見解ではない。但し、著作権(=著作財産権, Copyright)は、日本結核・非結核性抗酸菌症学会に帰属する。

16. 著作権使用については届け出を必要とする。

掲載論文の著作権使用料 3,000円×頁数+10円\*×部数  
(\*当学会賛助会員は5円)

17. 全文を英文で投稿することができる。

## 投稿分類の定義

基本：結核ならびにその周辺領域に関する学問の進歩に寄与するもの

	種類	内容	掲載頁数
1.	原著 Original article	これまでになされていない実験、観察に基づくオリジナリティのある成果と深い考察に基づく論文	6頁，図5個以内 (図・表：英)
2.	短報 Short report	情報価値の高い研究報告と小論文	2頁，図2個以内 (図・表：英)
3.	症例報告 Case report	貴重な症例や臨床的な経験の報告	4頁，図5個以内 (図・表：英)
4.	活動報告 Activity report	フィールド実践活動・保健看護活動などの価値ある報告	6頁，図5個以内 (図・表：英 or 和)
5.	総説 Review article	ある課題に関する網羅的な解説(文献)と議論	6頁，図5個以内 (図・表：英)
6.	論壇 Opinion	研究，活動，政策などに関する議論や提言	4頁，図5個以内 (図・表：英)
7.	資料 Materials	有用な資料	6頁，図5個以内 (図・表：英)
8.	通信 Letter-to-the Editor	過去6カ月以内に学会誌に掲載された論文に対する意見，学会参加報告，見聞録など	2000字以内 図表なし
9.	論説 Editorial	掲載される論文に対する査読者の意見	4000字以内

## 原稿作成についてのお願い

2019年11月29日一部改訂

### 1. 原稿の体裁

- ①投稿分類・題，②著者および共著者(10名以内)，全員の所属，連絡先(氏名・所属・住所・E-mailアドレス)，③キーワード(和)，④和文抄録(掲載用500字以内)，⑤本文，⑥文献，⑦図・表の順に③④⑤⑥⑦は頁を替えて組む。①②を第1ページとしたページ番号を記入し，行番号を第1ページからの通し番号で付加する。
- 英文抄録は，⑧題，⑨著者および共著者，全員の所属，連絡先(氏名・所属・住所・E-mailアドレス)，⑩キーワード(英)，ランニングタイトル(スペースを含む30文字数以内)，⑪英文抄録の順に，⑪は頁を替えて組む。ただし，保健看護に関わる活動報告については英文抄録は添付しなくともよい。
- 英文原稿の場合，タイトルは前置詞，冠詞，接続詞以外は大文字。ただし，タイトルの副題またはただし書き，カッコ内の文等は最初のみ大文字(表も同様)。
- 原著・短報の抄録(和文・英文)は目的，対象，方法，結果，考察，結論等を項目立てにする。
- 図・表の書き方(原則的に英文)：
  - 図表はできるだけ簡略にし，それに付する用語もできるだけ短くすること。
  - 表の各欄を分ける横罫，縦罫は，できるだけ省く。
  - 図の線・面種は，明確に区別できるものにする(データがある場合は添付)。
  - 図・表は，本文中に挿入箇所を明示する。
  - 表タイトルは上に，図と写真のタイトルは下につける。
  - 表，図中の説明文および単語等は最初のみ大文字。

- 略語の用い方：本文で最初に用いる時は全記のあと( )内に記す。図表で略語を用いる場合は，最初の図表のみ略語と全記を脚注に記す。結核用語事典もしくは日本医学会用語辞典の略語を用いる。
- ホームページ等からの引用については，(URL/アクセス年月日)を記載すれば使用可とする。読者が閲覧不能な文献は引用文献として認めない。
- 「資料」を投稿する際，データ以外については，目的，考察，結論等を記載する。
- データ共有に関するポリシー。「結核」では，論文に用いられているデータの共有を著者をお願いしています。特に，投稿される論文に臨床試験データが含まれるような場合には，著者は論文内に下記の内容を含むデータ共有ステートメントを記載してください。
  - 非特定化された試験データの可否
  - 誰に共有されるのか
  - データが共有されるまでの流れ
  - 共有されるデータの種類
  - 共有される関連文書
  - いつデータが共有されるのか

### 〔付記〕

- 投稿された論文全てはレフェリー2人による査読を行う(特別に編集委員会から依頼した原稿を除く)。
- 英文は英語に堪能な人の校閲を受けること。
- 招請講演，特別講演，会長講演，教育講演，シンポジウム等の構成は別に定める。
- 支部学会の一般演題抄録は本文200字以内，特別講演・シンポジウム等は1200字以内。

# 共著者の同意書

著者 \_\_\_\_\_ 会員番号： \_\_\_\_\_

論文名 \_\_\_\_\_

私は本論文の共著者として投稿することに同意致します。

共著者氏名 \_\_\_\_\_ 会員番号： \_\_\_\_\_ 年 月 日

様式1 日本結核 非結核性抗酸菌症学会誌「結核」：自己申告による COI 報告書

筆頭著者名： \_\_\_\_\_

共著者名（本人、但し、集計の際は全員）： \_\_\_\_\_

論文題名： \_\_\_\_\_

（投稿時、学会員・非学会員の別を問わず、著者全員は、投稿時から遡って過去1年間以内での発表内容に関する企業・組織または団体とのCOI状態を記載し、筆頭著者へ提出。筆頭著者は各報告書を集約し、本報告書を作成し、著者全員のCOI報告書と共に事務局に提出する）（なお、1年間とは1月から12月までとする）

項目	該当の状況	有であれば、著者名：企業名などの記載
①顧問 営利企業との契約に基づいた有償の顧問	有・無	
②株式の利益 1つの企業から年間100万円以上、あるいは当該株式の5%以上保有	有・無	
③特許使用料（特許等に係るロイヤリティ収入を含む） 1つにつき年間100万円以上	有・無	
④講演料 1つの企業・団体から年間合計50万円以上	有・無	
⑤原稿料 1つの企業・団体から年間合計50万円以上	有・無	
⑥寄付金（奨学寄附）等の総額 1つの企業・団体からの研究経費を共有する所属部局（講座、分野あるいは研究室など）に支払われた年間総額が200万円以上	有・無	
⑦委受託研究（治験を含む）の総額 1つの企業・団体からの奨学寄付金を共有する所属部局（講座、分野あるいは研究室など）に支払われた年間総額が200万円以上	有・無	
⑧企業等が提供する寄付講座 （企業などからの寄付講座に所属している場合に記載）	有・無	
⑨裁判等における専門的助言・証言 1つの企業・団体から年間100万円以上	有・無	
⑩旅費、贈答品等の受領 1つの企業・団体から年間5万円以上（学会からの旅費は含まない）	有・無	

（本 COI 申告書は論文掲載後 2 年間保管されます）

（申告日） 年 月 日

Corresponding author（署名） \_\_\_\_\_

## 日本結核 非結核性抗酸菌症学会誌「結核」：自己申告による COI 報告書の 記載方法について

- 1) 投稿前に、筆頭著者は共著者全員から、様式 1（日本結核 非結核性抗酸菌症学会誌「結核」：自己申告による COI 報告書）を集める。
- 2) 筆頭著者は、集めた全員の COI について、代表して、様式 1 の各項目に該当するものがあればすべて転記する。書ききれない場合は、別紙にし、様式 1 と一緒にまとめて提出する。
- 3) 最後に、集計した申告書に Corresponding author の署名、捺印をし、提出する。
- 4) 投稿時に、様式 1 の自己申告による COI 報告書は、学会事務局内 COI 担当者まで提出する（投稿時に論文に同封し、事務局宛送付でも可）。
- 5) 原則、投稿時、筆頭著者は共著者全員分の申告書及び集計した申告書 1 枚（共に様式 1：自己申告による COI 報告書）を提出することとなる。

本自己申告は平成 25 年 1 月から開始する。

本報告書の記載事項（あるいはその一部）は、掲載誌に記載される。

### <記入例>

- (1) 著者名：筆頭著者を先頭に、順に共著者を記載する。

○○○夫，□□□子，△△△代，●●●郎

報酬額：○○○夫：アルプス製薬，△△△代：ヒマラヤ試薬

- (2) 旅費・贈答品等の受領：有 ○○○夫：穂高財団 ●●●郎：北岳協会

以上 内科学会の例に基本的には倣う。

ご不明な点がございましたら、事務局までお問い合わせください。

照会先：日本結核 非結核性抗酸菌症学会事務局

TEL：03-6721-9983 FAX：03-6721-9986 E-mail: info@kekaku.gr.jp