



Kekkaku 結核

▼ 読みたい項目をクリックしてください

Vol. 95 No.3 May-June 2020

- 短 報** 93……[寝たきり高齢者における肺結核の胸部 CT 所見の検討](#) ■平井 潤他
- 症例報告** 99……[Mycobacterium kansasii と結核菌の混合感染として治療を行った後に多剤耐性結核を発症した 1 例](#) ■松本錦之介他
- 103……[診断に難渋した不明熱であり、緩和的ステロイド投与後に顕在化した粟粒結核の 1 例](#) ■渡部晃平他
- 109……[Mycobacterium avium complex 症治療中にクラリスロマイシン併用下でリファブチンによる薬剤性多発関節痛/関節炎症状を発症した HIV 感染者の 1 例](#) ■篠原 浩他
- 委員会活動報告** 115……[非結核性抗酸菌症治療において審査事例として承認を受けたアミカシン、アジスロマイシンについて](#) ■日本結核・非結核性抗酸菌症学会社会保険委員会
- 93……[Evaluation of Chest Computed Tomography Scan Results amongst Elderly Bedridden Patients with Pulmonary Tuberculosis](#) ■ Jun HIRAI et al.
- 99……[A Case of Multi-Drug Resistant Tuberculosis Developed after Chemotherapy for Co-Infection of Mycobacterium kansasii and Mycobacterium tuberculosis](#) ■ Kinnosuke MATSUMOTO et al.
- 103……[A Case of Miliary Tuberculosis as a Fever of Unknown Origin Actualized by Palliative Steroid](#) ■ Kohei WATANABE et al.
- 109……[A Case with Polyarthralgia Syndrome Induced by Low-Dose Rifabutin Concurrent Use with Clarithromycin during the Treatment of Mycobacterium avium Complex in a Patient with HIV](#) ■ Koh SHINOHARA et al.

会 告

[第 95 回・第 96 回 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 総会・学術講演会の日程変更について](#)

2020年5月8日

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会
会員 各位

理事長 藤田 明

第95回・第96回 日本結核・非結核性抗酸菌症学会
総会・学術講演会の日程変更について

平素は学会運営に関し、ご高配を賜り御礼申し上げます。

今般の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の感染拡大を受けまして、第95回および第96回総会・学術講演会の日程を下記のとおり変更することになりました。過日、理事会の承認を得ました。

記

第95回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 総会・学術講演会

会期：2020年10月11日（日）～10月13日（火）

会場：パシフィコ横浜

会長：藤田 明（東京都保健医療公社多摩北部医療センター）

※理事会、社員総会（旧 代議員会）の日程を含みます。

※学術講演会のプログラムは調整中となります。正式に日程が決まり次第、改めてウェブサイトにてご案内致します。

2020年6月10日に予定しておりました社員総会は、緊急事態宣言発令の影響で規定の時期における開催が困難となったため、10月の総会・学術講演会の会期に延期することと致します。ご理解、ご協力のほどよろしく申し上げます。

また、今後の各委員会の開催予定については、委員長にご検討いただいております。

第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 総会・学術講演会

会期：2021年6月17日（木）～19日（土）

会場：名古屋コンベンションホール

会長：小川 賢二（国立病院機構東名古屋病院）

※6月17日（木）：各委員会・理事会・社員総会

6月18日（金）・19日（土）：学術講演会プログラム

【連絡先】

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会

E-mail: nintei@kekaku.gr.jp

寝たきり高齢者における肺結核の胸部CT所見の検討

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

要旨：〔目的〕 単一老健施設において肺結核のアウトブレイクを経験したため、寝たきり高齢者（入所者）と健常者（職員）における胸部CT画像所見の比較を行う。〔対象〕 X年10月～X+1年9月に、肺結核を発症し、胸部CTを撮影した入所者と職員。〔方法〕 患者背景や胸部CT所見を後方視的に検討した。〔結果〕 対象は入所者7例、職員9例の合計16例。職員との比較で、入所者は発熱や体重減少、炎症反応高値を示す傾向を認めた。胸部CTでは、入所者は気管支壁肥厚、気管支拡張症、結節影を全例に認め、職員は小葉中心性結節影を全例に認めた。入所者は全例で両側びまん性に陰影を呈し、職員よりも下葉に陰影を呈する傾向を認めた。〔考察〕 本検討と過去の報告から、低栄養、PS不良の場合には、典型的な肺尖部優位の陰影は呈さず、下葉や両側びまん性に陰影を呈する傾向にあることが示唆された。また、高齢者の肺結核は高齢者の市中肺炎や医療介護関連肺炎と比べて、結節影やtree-in-budの所見が多く、びまん性に陰影を示す傾向を認めた。〔結論〕 寝たきり高齢者の肺結核は下葉にも高頻度で起こるため誤嚥性肺炎との鑑別を有し、細菌性肺炎と比較して多数の肺野に陰影を呈する傾向を示す。

キーワード：肺結核、胸部CT画像、高齢者、パフォーマンスステータス、低栄養、介護施設

はじめに

厚生労働省より発表された「医療機器の配置及び安全管理の状況等について」のCT台数の国際比較によると¹⁾、CTの保有台数（100万人当たり）は、日本が101.3台で、2位以下のオーストラリア53.7台、米国43.5台から大きく飛び抜けており、本邦では日常診療において比較的手軽にCTを撮影できる環境にある。

これまで、結核アウトブレイク時における胸部CTの有用性や²⁾、高齢者における肺結核の胸部CT画像の特徴³⁾の報告は認めるものの、1つのアウトブレイク事例において、ベッド上で寝たきりの生活を送っている高齢入所者と職員（健常者）の胸部CT画像の比較を検討した報告は認められない。特に、高齢化を迎えている本邦にとって、誤嚥性肺炎を発症する頻度の高い寝たきり高齢者において、肺結核がどのような陰影を呈するのかを認識

しておくことは、結核治療や感染対策において重要だと考えられる。

今回、われわれは沖縄県内の老健施設において、当初は誤嚥性肺炎と診断された肺結核患者をきっかけに入所者と施設職員の結核アウトブレイクを経験した。肺結核を発症した寝たきり高齢者と職員における胸部CT画像の比較を行い、寝たきり高齢者の肺結核画像の特徴を明らかにすることを目的に検討を行ったので報告する。

対象と方法

対象者はX年10月～X+1年9月の1年間に単一老健施設のアウトブレイクにおいて肺結核を発症し、胸部CTを撮影された入所者と職員。調査内容は、患者背景〔年齢、性別、body mass index (BMI)、performance status (PS)、誤嚥性肺炎の既往〕、肺と全身の基礎疾患、臨床症状〔発熱、咳嗽、体重減少；過去3カ月に2 kg以上の減

¹琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学（第一内科）、²琉球大学医学部附属病院総合臨床研修・教育センター、³沖縄県立宮古病院呼吸器内科、⁴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、〒903-0215 沖縄県西原町字上原207 (E-mail: j.eichi419@gmail.com)

(Received 6 Dec. 2019/Accepted 18 Mar. 2020)

少], 喀痰抗酸菌塗抹陽性の有無, 血液検査結果, 胸部X線所見, 胸部CT所見を後方的に検討した。

結 果

アウトブレイク発見のきっかけとなった入所者の肺結核患者2例に加え, 対象期間に職員103名, 利用者58名, 家族を含む11名に接触者健康診断を行った結果, 入所者は8人, 職員が11人の合計19例が肺結核と診断された。そのうち, 胸部CTが撮影され, 調査内容が得られた症例は入所者7例, 職員9例の合計16例であった。

入所者と職員の背景をTableに示す。臨床症状に関して入所者は発熱(85%)と体重減少(57%)を呈している症例が多く認められたが($p < 0.01$), 職員では発熱者を1人認めるのみであった。血液検査に関して, 入所者は白血球数やCRPが高値である傾向を認めた(それぞれ $p = 0.04$ と $p = 0.07$)。

胸部X線所見について, 入所者では主に気管支壁肥厚(71%), 浸潤影(42%), スリガラス陰影(85%)などを認めた。しかし, 結核を疑う空洞は1例のみでしか確認できず, 粒状影も認めなかった。職員では2例(22%)のみで結節影などの所見を認めたのみで, 結核を疑う所見は認めなかった。胸部X線では特に職員において明らかな陰影所見を得られなかった(入所者では1例, 職員では5例で $p = 0.09$)。

胸部CT所見は, 入所者において気管支壁肥厚, 気管支拡張症, 結節影が全例に認められ, 空洞は3例(42%)で認められた。一方, 職員においては小葉中心性結節影を全例に認めており, 結節影(33%)や浸潤影(22%)などの所見は少ない傾向にあった。両群において, リンパ節腫大や粟粒陰影, 胸水は認めなかった。

陰影の区域に関しては, 入所者は全例S¹⁻²の肺尖部に陰影を認め, S⁴以外の肺葉においてびまん性に陰影を呈する傾向を認めた。一方, 職員は上葉と中葉に所見が多い傾向にあり, 下葉に陰影を認めた症例は1例(11%)にすぎなかった。

陰影の分布に関しては, 入所者は全例で両側肺に陰影を認めた($p < 0.01$)。

考 察

近年, 本邦は各国と比較しても高齢化社会が進行しており, 特に75歳以上の高齢者では脳血管疾患後遺症や衰弱などの理由で4人に1人が介護認定を受けている状況である⁴⁾。結核患者の高齢化が進行していることも考慮すると, 寝たきり生活で誤嚥性肺炎を繰り返す高齢者の肺結核画像の特徴を把握することは重要である。

本検討の臨床所見において, 入所者が職員よりも発熱や体重減少の割合が多く, 白血球数やCRPなどの炎症反

応も高い傾向を示していた。これまで, 65歳以上と18~65歳の肺結核患者において, 発熱や体重減少の割合は差が無いと報告されているものの³⁾, 本検討では入所者の結核診断まで時間を要し, 病変が広がったことで, 全身性の炎症が高まり, 発熱や体重減少の割合が高くなったと推測された。結核患者では, ①PS不良, ②抗酸菌塗抹陽性, ③空洞病変の合併, ④多数の肺葉病変などの患者では白血球数やCRPが高値の傾向を示すことが報告されている⁵⁾⁶⁾。また, 空洞や結節影を認める場合の白血球数は8,600~10,600であることも報告されている⁷⁾。本検討でも入所者は職員と比較してPS不良であり, 塗抹陽性者や空洞病変の合併, びまん性の陰影を呈しており, 白血球数高値に影響していると考えられた。

これまで, 高齢者など細胞性免疫が低下した状態で肺結核を発病すると, 肉芽腫の形成不全や結核菌の抑制不全が生じるために, 病変が広範囲に拡がりやすいことが報告されている⁸⁾。本検討における入所者は上葉・中葉に加え, 特に下葉に多様な陰影を呈する傾向を認めていた。要因として, 寝たきりで生活している状況で, 入所者7人中6人(85%)に誤嚥性肺炎の既往歴があることから, 高齢や基礎疾患により咳嗽反射が低下しており, 下葉に結核菌が落ち込みやすいことなどが推測された。また, 二次結核症における胸部CT画像所見の検討では, ①PS不良の場合には下葉優位に陰影を呈し, 特にPS4の患者では全例で両側びまん性に陰影を呈していること⁹⁾, ②低アルブミン血症患者では典型的な肺尖部優位の陰影は呈さず, 下葉や両側びまん性の広範囲の肺葉で病変を認める傾向があることも報告されている⁹⁾。そのため, 特に寝たきり高齢者では誤嚥性肺炎と誤診される可能性があるため, 注意が必要である。実際に, 本アウトブレイクの初発患者も当初は誤嚥性肺炎として治療されていた。

寝たきり高齢患者の肺炎では, 画像所見に注目して結核を想起することは重要である。65歳以上の高齢者における肺結核と市中肺炎のCT画像を比較した報告では, 浸潤影(96% vs 70%)や結節影(71% vs 2%), tree-in-bud(93% vs 24%), 小葉中心性陰影(79% vs 56%), スリガラス陰影(93% vs 82%)は肺結核で頻度が高く, 浸潤影の分布は肺結核がびまん性に分布する一方, 市中肺炎は下葉に多い結果(44% vs 59%)であった³⁾。また, 本検討と患者背景が同様の介護施設入所者かつPS3 or 4の医療介護関連肺炎における宮下らの報告では¹⁰⁾, 浸潤影(63%)やスリガラス陰影(75%)の頻度は比較的高いものの, 結節影(32%)は少なく, 下葉優位に陰影が多い(80%)傾向を認めていた。そのため, 高齢者肺炎において, 結節影やtree-in-budが認められる場合, びまん性に陰影を示すような場合には, 特に肺結核の可能性を考

Table Clinical characteristics and CT findings of pulmonary TB in residents and staff

	Residents (%)	Staff (%)	P value
Number of patients	7	9	
Background			
Age, mean \pm SD	87.4 \pm 7.2	45.0 \pm 11.7	<0.01
Gender (M/F)	4/3	2/7	0.15
Body mass index \pm SD	17.3 \pm 3.4	23.2 \pm 5.4	0.03
Performance status			
0	0	9 (100)	<0.01
\geq 3	7 (100)	0	<0.01
Past medical history			
Aspiration pneumonia	6 (85)	0	<0.01
Underlying pulmonary disease			
Old TB	4 (57)	0	<0.01
Asthma	0	0	–
Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	–
Interstitial pneumonia	0	0	–
Lung cancer	0	0	–
Systemic underlying disease			
Cerebrovascular disease	0	0	–
Chronic heart failure	1 (14)	0	0.24
Chronic kidney disease	0	0	–
Dementia	5 (71)	0	<0.01
Diabetes mellitus	1 (14)	0	0.24
Hypertension	2 (28)	1 (11)	0.37
Hyperlipidemia	0	0	–
Solid tumor	1 (14)	0	0.24
Clinical manifestation			
Fever	6 (85)	1 (11)	<0.01
Cough	2 (28)	0	0.08
Loss of weight	4 (57)	0	<0.01
Acid-fast staining for sputum			
Positive	2 (28)	0	0.08
Laboratory data			
White blood cell, mean \pm SD	9028 \pm 3554	5662 \pm 1138	0.04
Neutrophil, mean \pm SD	75.1 \pm 17.7	59.7 \pm 6.5	0.08
C-reactive protein, mean \pm SD	8.6 \pm 9.7	0.5 \pm 1.1	0.07
Serum albumin, mean \pm SD	2.3 \pm 0.7	4.2 \pm 0.3	<0.01
T-Bil, mean \pm SD	0.7 \pm 0.3	0.6 \pm 0.2	0.93
AST, mean \pm SD	21.8 \pm 11.5	19 \pm 6	0.57
ALT, mean \pm SD	13.8 \pm 8	12.5 \pm 5	0.7
ALP, mean \pm SD	366 \pm 168	208 \pm 90	0.07
LDH, mean \pm SD	215 \pm 71.8	168 \pm 40	0.18
γ -GTP, mean \pm SD	44.6 \pm 66.8	27.8 \pm 25.3	0.58
BUN, mean \pm SD	11.1 \pm 4.8	10.5 \pm 1.9	0.8
Cre, mean \pm SD	0.4 \pm 0.1	0.61 \pm 0.1	<0.01
Chest X-ray findings			
Bronchial wall thickening	5 (71)	0	<0.01
Cavity	1 (14)	0	0.24
Consolidation	3 (42)	0	0.02
Ground glass opacities	6 (85)	1 (11)	<0.01
Nodules	2 (28)	1 (11)	0.37
None	1 (14)	5 (55)	0.09
CT findings			
Bronchial wall thickening	7 (100)	1 (11)	<0.01
Bronchiectasis	7 (100)	1 (11)	<0.01
Calcification	4 (57)	0	<0.01
Cavity	3 (42)	0	0.02
Centrilobular nodules	6 (85)	9 (100)	0.24
Consolidation	6 (85)	2 (22)	0.01
Ground glass opacities	5 (71)	0	<0.01
Lymph node enlargement	0	0	–
Miliary nodules	0	0	–

Table Continued

	Residents (%)	Staff (%)	P value
Nodules	7 (100)	3 (33)	<0.01
Pleural effusion	0	0	–
Pleural thickening	4 (57)	0	<0.01
Tree-in-bud appearance	6 (85)	3 (33)	0.03
Zone			
S ¹ , S ²	7 (100)	4 (44)	0.01
S ³	6 (85)	1 (11)	<0.01
S ⁴	5 (71)	3 (33)	0.13
S ⁵	6 (85)	2 (22)	0.01
S ⁶	6 (85)	1 (11)	<0.01
S ⁷	5 (71)	0	<0.01
S ⁸	5 (71)	1 (11)	0.01
S ⁹	5 (71)	0	<0.01
S ¹⁰	5 (71)	0	<0.01
Distribution			
Superior lobe	7 (100)	5 (55)	0.04
Middle lobe	6 (85)	5 (55)	0.19
Inferior lobe	7 (100)	1 (11)	<0.01
Bilateral	7 (100)	1 (11)	<0.01

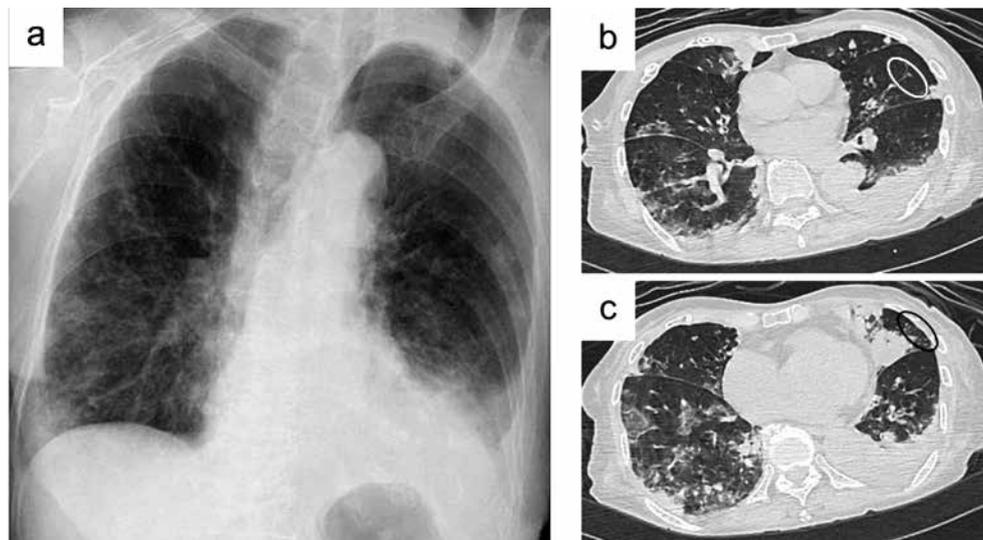


Fig. An 80-year-old female with smear-positive active pulmonary TB. Frontal chest X-ray showed ground glass opacities and bronchial wall thickening of the bilateral middle-lower lung fields (a). Chest CT showed ground glass opacities, bronchial wall thickening, consolidation, centrilobular nodule, bronchiectasis and nodules in the bilateral lung fields. White and black circles also indicated tree-in-bud appearance. Atelectasis was also observed in the left inferior lobe (b and c).

慮すべきであると考えられた。

過去の検討における結核アウトブレイク時の胸部CT撮影の有用性は、潜在性結核症との鑑別においては有用であるものの、胸部X線で陰影を認めない症例でも限定的だとされている〔87例中9例（10.3%）のみでCTで肺結核を診断²⁾〕。一方、本検討の入所者・職員の多くの症例において、胸部X線のみで典型的な肺結核を疑う所見（上葉優位の陰影や空洞影、粒状影など）は得られず（Table），早期発見のため積極的に胸部CT撮影を行うことは有用であると思われた。今後さらに、患者数を増や

した検討が望まれる。

なお、今回のアウトブレイクの初発患者は発熱や咳嗽を繰り返していたものの、誤嚥性肺炎の診断でレボフロキサシンの投与が行われていたこともあり、肺結核の診断までに7カ月を要した。そのため、施設内の入所者は「濃厚接触者」（免疫抑制剤使用や糖尿病罹患はなくハイリスク接触者ではない）、介護を行う職員も喀痰吸引などの処置を行っていたため「濃厚接触者」と推定された（入所者と職員の曝露期間の差はなし）。

結 論

- 寝たきり高齢者における肺結核像は、肺結核を疑う空洞や小葉中心性陰影、tree-in-bud appearanceの他に、気管支壁肥厚、気管支拡張症、浸潤影、スリガラス陰影、結節影など多彩な陰影を認めていた。
- 陰影の分布は両側びまん性で、特に下葉に陰影が多く見られたが、過去の報告もあわせると、高齢や低栄養（低アルブミン血症）による細胞性免疫不全、咳嗽反射低下による誤嚥の影響以外に、PS不良による影響が考えられ、誤嚥性肺炎との区別を要する。
- 高齢者の肺結核は、市中肺炎や医療介護肺炎における肺炎像と比較して、結節影やtree-in-budの所見が多く認められ、かつ下葉のみでなく多数の肺野に陰影を呈する傾向を認める。
- 結核アウトブレイク時における胸部CTの有用性は、今後さらに患者数を増やした検討が望まれる。

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28年医療機器の配置及び安全管理の状況等について。 <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingi-kai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000130336.pdf> (2019. 12. 1 アクセス)
- 2) Lee SW, Jang YS, Park CM, et al.: The role of chest CT scanning in TB outbreak investigation. *Chest*. 2010 ; 137 : 1057-64.
- 3) Yeh JJ, Chen SC, Chen CR, et al.: A high-resolution computed tomography-based scoring system to differentiate the most infectious active pulmonary tuberculosis from community-acquired pneumonia in elderly and non-elderly patients. *Eur Radiol*. 2014 ; 24 : 2372-84.
- 4) 内閣府：平成30年版高齢社会白書（概要版）。 https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2019/zenbun/pdf/1s2s_02_01.pdf (2019. 12. 1 アクセス)
- 5) Singanayagam A, Manalan K, Connell DW, et al.: Evaluation of serum inflammatory biomarkers as predictor of treatment outcome in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 ; 20 : 1653-1660.
- 6) Goto A, Komiya K, Kan T, et al.: Factors associated with atypical radiological findings of pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2019 ; 14 : e0220346.
- 7) Abakay O, Abakay A, Sen HS, et al.: The relationship between inflammatory marker levels and pulmonary tuberculosis severity. *Inflammation*. 2015 ; 38 : 691-6.
- 8) 藤田次郎：第88回総会教育講演「患者さんの人生を理解した肺結核の画像診断」。 *結核*. 2013 ; 88 : 763-73.
- 9) Okamura K, Nagata N, Kumazoe H, et al.: Relationship between computed tomography findings and nutritional status in elderly patients with pulmonary tuberculosis. *Intern Med*. 2011 ; 50 : 1809-14.
- 10) Miyashita N, Kawai Y, Tanaka T, et al.: Detection failure rate of chest radiography for the identification of nursing and healthcare-associated pneumonia. *J Infect Chemother*. 2015 ; 21 : 492-6.

Short Report

EVALUATION OF CHEST COMPUTED TOMOGRAPHY SCAN RESULTS
AMONGST ELDERLY BEDRIDDEN PATIENTS
WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

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

Abstract [Background] We experienced an outbreak of pulmonary tuberculosis (TB) in a long-term care facility (LTCF).

[Objective] This study aimed to compare the clinical characteristics and chest computed tomography (CT) findings of pulmonary TB between the elderly bedridden residents and the LTCF staff.

[Methods] This retrospective study included patients with pulmonary TB who underwent chest CT on admission to hospital between October X and September X+1 year.

[Results] During the study period, we identified seven residents and nine staff with active pulmonary TB. The residents were more likely to complain of fever and loss of weight than those of the staff ($p < 0.01$). Blood test revealed that the residents were more likely to have elevated white blood cell count ($p = 0.04$) and C-reactive protein levels ($p = 0.07$) than those of the staff. Analysis of CT findings revealed that bronchial wall thickening, bronchiectasis, and nodules were observed in all residents. On the other hand, centrilobular nodules was predominant findings in staff. Compared to staff, pulmonary TB in residents were more likely to have diffuse infiltration in bilateral lung fields, particularly in lower-lobe ($p < 0.01$).

[Discussion] Based on the present and previous studies, a low nutritional status and poor performance status can lead to a more diffuse distribution, predominantly affecting the lower lobe. Furthermore, nodules and tree-in-bud are more

likely to be observed on chest CT in the elderly pulmonary tuberculosis compared to community-acquired pneumonia and nursing and healthcare associated pneumonia in elderly.

[Conclusion] Pulmonary TB in elderly bedridden patients highly affects the lower lung lobes. Therefore, clinical physicians should exclude pulmonary TB before diagnosing aspiration pneumonia in such patients. It is also noted that pulmonary TB in elder is more likely to progress in the entire lung fields than bacterial pneumonia.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Chest computed tomography, Elderly, Performance status, Low nutrition condition, Long-term care facility

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

Correspondence to: Shusaku Haranaga, Department of Infectious Diseases, Respiratory and Digestive Medicine, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, 207 Aza-Uehara, Nishihara-cho, Okinawa 903-0215 Japan.
(E-mail: haranaga@med.u-ryukyu.ac.jp)

Mycobacterium kansasii と結核菌の混合感染として治療を行った後に多剤耐性結核を発症した1例

¹松本錦之介 ¹小林 岳彦 ¹倉原 優 ²嶋谷 泰明
²木原 実香 ³吉田志緒美 ³露口 一成 ¹鈴木 克洋
¹林 清二

要旨：症例は30代女性。2年前から受診直前まで東南アジアに居住していた。感冒様症状で近医を受診し、胸部CTで空洞を伴う薄壁結節を認めた。喀痰塗抹検査および結核菌群LAMP法が陽性であったため、肺結核治療目的で当院に入院した。結核菌群rifampicin (RFP) 耐性遺伝子は感受性であり、isoniazid (INH), RFP, ethambutol (EB), pyrazinamide (PZA) による治療を開始した。培養からは *Mycobacterium kansasii* のみが検出された。結核菌との混合感染と判断し、INH, RFP, EB, PZA を2カ月投与後、INH, RFP, EB を12カ月投与する方針とした。治療終了前のCTで空洞は縮小していたが、その直上に新規浸潤影が出現し、喀痰塗抹検査が陽転化していたため、肺結核再発として再入院となった。今回は結核菌のみが培養され、INH, RFP, EB にのみ耐性であった。本症例は、当初 *M. kansasii* とINH, EB耐性の結核菌が混在し、長期間のINH, RFP, EBの投与により多剤耐性が獲得されたと考えられた。

キーワード：肺結核, *Mycobacterium kansasii*, 混合感染, 多剤耐性肺結核

序 文

結核菌と非結核性抗酸菌 (Nontuberculous mycobacteria: NTM) の混合感染はこれまでに複数報告されている^{1)~6)}。しかし、そのほとんどが *Mycobacterium avium* や *Mycobacterium intracellulare* などの *M. avium* complex (MAC) であり、*Mycobacterium kansasii* と結核菌との混合感染に関する報告はわれわれが検索したかぎりでは認めなかった。

今回、われわれは *M. kansasii* と結核菌の混合感染に対して標準療法を行い、抗酸菌培養陰性を確認した後に、多剤耐性結核 (Multi-drug resistant tuberculosis: MDR-TB) を発症した1例を経験したので報告する。

症 例

症 例：30代、女性。
 主 訴：咳嗽、喀痰。
 既往歴：特記事項なし。

家族歴：祖父と叔母が結核 (接触なし)。

生活歴：2年前から受診直前まで東南アジア在住。

喫煙歴：1日6本×6年間 (20代)。

現病歴：X年5月下旬から咳嗽、喀痰などの症状が継続したため近医を受診し、胸部X線写真で右上肺野に結節陰影、CTでは右S²に空洞を伴う結節影を認めたため当院に紹介された。喀痰塗抹検査および結核菌群Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法が陽性であったため、肺結核治療目的に即日入院となった。

入院時現症：身長168 cm, 体重55 kg, 体温36.7℃, 血圧106/65 mmHg, 脈拍98/分, SpO₂ 99% (室内気)。結膜貧血なし, 胸部ラ音なし, 心雑音なし, その他異常所見なし。

検査所見 (Table)：WBC 6200/μL, CRP 0.20 mg/dL。クオンティフェロン3G陽性。喀痰の抗酸菌検査では塗抹2+, 結核菌群LAMP法が陽性。

画像所見：胸部X線写真では右上肺野に結節陰影を認

Table Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Mycobacteria	
WBC	6200 / μ L	Alb	5.2 g/dL	Sputum smear	2+
RBC	438 $\times 10^4$ / μ L	T-Bil	0.41 mg/dL	Sputum Tb-LAMP	(+)
Hb	12.7 g/dL	AST	16 U/L	Sputum MAC-PCR	Not tested
Ht	38.7 %	ALT	14 U/L	Sputum <i>kansasii</i> -PCR	Not tested
Plt	24.5 $\times 10^4$ / μ L	LDH	135 U/L		
		ALP	114 U/L		
		γ -GTP	12 U/L		
		CPK	34 U/L		
		BUN	8.5 mg/dL		
		Cre	0.77 mg/dL		
		UA	9.3 mg/dL		
Serology					
CRP	0.20 mg/dL				
MAC-Ab	<0.50 U/mL				
QFT-COI	1.09				
QFT	(+)				

Tb: tuberculosis LAMP: Loop-Mediated Isothermal Amplification
 PCR: Polymerase chain reaction MAC: *Mycobacterium avium* complex

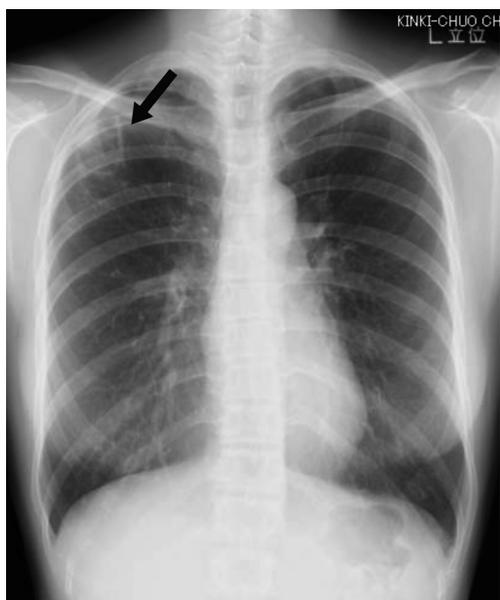


Fig. 1 Chest X-ray showed a thin-walled cavitory lesion in the right upper lung field.

めた (Fig. 1)。胸部CTでは右上葉S²に空洞を伴った29 mm大の結節影を認めた (Fig. 2A)。

臨床経過：肺結核として第1病日より isoniazid (INH) 300 mg/日, rifampicin (RFP) 600 mg/日, ethambutol (EB) 750 mg/日, pyrazinamide (PZA) 1000 mg/日による標準療法を開始した。第3病日にジェノスカラー®・RFP-TB II (ニプロ) により結核菌群検出用プローブが陽性となりかつ結核菌群RFP耐性遺伝子が感受性であることを確認し、既治療を継続した。第21病日、初診時喀痰の抗酸菌培養陽性となったが光発色性の菌コロニーを有する遅発育菌が分離された。同菌株に対するキャピリアTB-Neo®法 (タウンズ) による結核菌群同定は陰性であり、DDH法 (DDHマイコバクテリア：極東製薬工業) では *M. kansasii* と同定されたため、*M. kansasii* と結核菌の混合感染例と判断した。なお、培養された菌株を希釈し7H11C寒天培地に

再度塗布して分離培養を試みたが、結核菌様のコロニーの発育はみられなかった。分離された *M. kansasii* は小川比率法による薬剤感受性検査キット (ビットスペクトルSR: 極東製薬工業) でINH, RFP, EBに感受性と判定された。肺結核とRFP感受性肺 *M. kansasii* 症の合併と考えると、INH, RFP, EB, PZAを2カ月間投与した後に、同量でINH, RFP, EBを12カ月間投与する方針とした。その後、特に副作用は認めず、抗酸菌培養陰性を確認し、第58病日に退院となった。退院後は保健師によるDOTSを行い服薬コンプライアンスは良好であった。第184病日の胸部CTでは結節影は縮小し、空洞は完全に閉鎖していた (Fig. 2B)。第415病日、胸部CTで既存の結節は縮小していたものの、その直上に新規浸潤影を認めた (Fig. 2C)。無症状であったが、喀痰抗酸菌検査を施行すると、抗酸菌塗抹検査2+、結核菌群LAMP法陽性、MAC-polymerase chain reaction (PCR) 法および *M. kansasii*-PCR法 (GenecubeMAI, Genecubeカンサシ研究用：東洋紡) 陰性であり、翌日緊急入院となった。INH, RFP, EBを計14カ月間投与中の再発であり、MDR-TBの可能性を考慮し、PZA, levofloxacin (LVFX), kanamycin, ethionamide, cycloserineによる5剤治療を開始した。ほどなく結核菌群RFP耐性遺伝子が耐性パターン (R5) に変化していることが判明した。その後の喀痰培養からは結核菌のみが検出され、感受性試験ではINH, RFP, EBにのみ耐性であった。最終的にPZA, LVFX, linezolid, streptomycin, delamanidの5剤を使用することで喀痰培養は陰性となり、胸部CTでも指摘された浸潤影は著明に縮小していたため、入院73日後に退院となった。退院3カ月後も喀痰培養は陰性、胸部CTでも浸潤影はさらに縮小しており、新規陰影を認めていない。

考 察

肺 *M. kansasii* 症は、肺NTM症では肺MAC症に次いで頻度が高く、約5%程度と報告されている。その臨床像、



Fig. 2 Chest computed tomography during the clinical course.

A nodular shadow with a cavity of 29 mm was detected in the right upper lobe on admission (A). The nodule shrank and the cavity was occluded completely 6 months after the initiation of therapy (B). A new consolidation appeared just before the end of combination therapy (C).

画像所見、治療経過は肺結核に類似しており⁶⁾⁷⁾、INH、RFP、EBによる治療を喀痰培養陰性化から12カ月程度継続すれば治癒可能な疾患である。

当院で2012年4月から2019年3月までの7年間で肺結核と診断された1676例中、MACと結核菌の混合排菌と判断されたのは24例であった。一方で、同期間で*M. kansasii*が検出された患者は308例存在したが、*M. kansasii*と結核菌の混合排菌は本症例以外には認めなかった。本症例は喀痰からの*M. kansasii*の検出は一度のみで厳密には診断基準を満たしておらず、本論文の問題点と考えられるが、初診時に結核菌を含めてほかの抗酸菌が培養されず、また典型的な画像所見（右上葉の薄壁空洞で比較的周辺病巣が乏しい）を認めたことより、肺*M. kansasii*症の感染発病は間違いないと考えた。一方、初診時の喀痰で、培養では結核菌の発育は認めなかったもののLAMP法とジェノスカラー®・RFP-TB IIでいずれも結核菌群陽性であり、肺結核の発病も確実と考えられる。本症例では両疾患の併存と考えて治療を行った。

Huangらは台湾での新規肺結核患者2133例の検討を行っており、NTMを混合排菌したのは154例であったと報告している。中でも*M. kansasii*を混合排菌したのは7例であり、全体の0.3%に過ぎなかった⁸⁾。また、Keukeleireらもベルギーにおける培養陽性結核患者2569例を対象とした後方視的研究を行っており、*M. kansasii*を混合排菌したのは1例と報告している⁹⁾。結核菌と*M. kansasii*の混合排菌は稀なことであると考えられた。

MorimotoらはNTM症治療後にMDR-TBを発症した2例を報告している。症例1では、肺*M. kansasii*症に対してINH、RFP、LVFXを12カ月間投与した後にMDR-TBを発症しており、症例2では、肺MAC症に対してINH、RFP、EBを12カ月以上投与した後にMDR-TBを発症したと報告している。Morimotoらは、MDR-TB発症の機序に関して、NTM感染時からINHあるいはRFP耐性の結

核菌が共存し、長期間のINH、RFPの曝露により耐性を獲得したと推察している¹⁰⁾。われわれの症例では、当初から結核菌群LAMP法は陽性で、結核菌群RFP耐性遺伝子も感受性を示したことから、肺結核は確実に存在していると考えた。本症例において再入院時にMDR-TBとなった機序として、①初回入院時にINH+EB耐性、RFP感受性であったが、INH+RFP+EB治療により事実上のRFP単剤治療となりRFP耐性が誘導された、②初回入院時にINH+RFP耐性菌であったがRFP耐性遺伝子検査が偽陽性を示し、後に再燃した、③初回入院時は全剤感受性で治癒したがその後に多剤耐性結核菌の再感染を受け発病した、等が考えられる。②については初回入院時のRFP耐性遺伝子検査で結核菌群検出用プローブと感受性プローブがすべて陽性でかつ耐性プローブがすべて陰性であったため偽陽性の可能性は乏しいと考えた。また、再入院時の結核菌が、初回治療時に投与したINH、RFP、EBの3剤にのみ耐性となっていたことから、③の再感染よりは①の耐性誘導の可能性が高いと考えた。日本以外のアジア圏や諸外国のINH耐性菌の増加が報告されており¹¹⁾、本例のように外国での感染が疑われるが結核菌が培養されない場合に備えて、RFP以外の主要薬剤（INH、EB、PZAなど）の耐性遺伝子もできるかぎり検索しておくことが望ましいと痛感した次第である。

以上、*M. kansasii*と結核菌との混合感染として治療を行った後にMDR-TBを発症した症例を経験した。本邦において、この2菌が同時に感染した症例の報告は本例が初めてである。また、標準療法を行った後に、MDR-TBを発症した点からも、本症例は非常に貴重であると考えられた。*M. kansasii*と結核菌との混合感染の場合、INH、RFP、EBが比較的長期間投与されるため、当初の結核菌の薬剤感受性が判明していないケースでは、MDR-TB発症の危険性が少ないながら存在する。本症例のように無症状の場合でも、喀痰検査と画像の慎重な経過観察が重

要であると考えられた。

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

- 1) 斎藤慎爾, 河崎雄司, 矢野修一, 他：非定型抗酸菌 (MAC) の同時排菌を認めた若年肺結核の1例. 日本胸部臨床. 1999; 58: 451-454.
- 2) 東 賢次, 山中 徹, 鈴木智子, 他：結核性肺炎像を呈した結核菌とイントラセラー菌による重複感染の1例. 呼吸. 2009; 28: 174-175.
- 3) 小橋吉博, 沖本二郎, 原 義人, 他：家族内感染により結核菌と *Mycobacterium intracellulare* の混合感染を認めた1例. 日本呼吸器学会雑誌. 2002; 40: 35-39.
- 4) 勝部乙大, 吉川弥須子, 滝澤秀典, 他：非結核性抗酸菌の併存が肺結核診療に及ぼす影響. 結核. 2015; 90: 607-612.
- 5) Nafiye Y, Elif YU, Leyla S: *Mycobacterium tuberculosis* and nontuberculous mycobacteria coinfection of the lung. Turk Thorac J. 2017; 18: 23-26.
- 6) Canueto-Quintero J, Caballero-Granado FJ, Herrero-

Romero M, et al.: Epidemiological, clinical, and prognostic differences between the diseases caused by *Mycobacterium kansasii* and *Mycobacterium tuberculosis* in patients infected with human immunodeficiency virus: a multicenter study. Clin Infect Dis. 2003; 37: 584-590.

- 7) 井上恵理, 妹尾真実, 長山直弘, 他：肺 *Mycobacterium kansasii* 症と肺結核症における「拡がり1」の画像の比較・検討. 結核. 2013; 88: 619-623.
- 8) Huang CT, Tsai YJ, Shu CC, et al.: Clinical significance of isolation of nontuberculous mycobacteria in pulmonary tuberculosis patients. Respir Med. 2009; 103: 1484-1491.
- 9) De Keukeleire S, Mathys V, Wijngaert S, et al.: Nontuberculous mycobacteria among pulmonary tuberculosis patients: a retrospective Belgian multicenter study. Acta Clin Belg. 2017; 72: 45-48.
- 10) Morimoto K, Yoshiyama T, Okumura M, et al.: Multidrug-resistant tuberculosis with a history of nontuberculous Mycobacteriosis: a brief report of two cases. Intern Med. 2012; 51: 3435-3437.
- 11) Jenkins HE, Zignol M, Cohen T: Quantifying the burden and trends of isoniazid resistant tuberculosis, 1994-2009. PLoS One. 2011; 6: e22927.

Case Report

A CASE OF MULTI-DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS DEVELOPED AFTER CHEMOTHERAPY FOR CO-INFECTION OF *MYCOBACTERIUM KANSASII* AND *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

¹Kinnosuke MATSUMOTO, ¹Takehiko KOBAYASHI, ¹Yuu KURAHARA, ²Yasuaki SHIMATANI, ²Mika KIHARA, ³Shiomi YOSHIDA, ³Kazunari TSUYUGUCHI, ¹Katsuhiro SUZUKI, and ¹Seiji HAYASHI

Abstract A 30s female, who lived in Southeast Asia from two years ago to just before visit to our hospital, went to see a nearby doctor complaining cold-like symptoms and chest CT showed a thin-walled cavitary shadow. She was admitted for the treatment of pulmonary tuberculosis (TB) because the sputum smear test for acid fast bacilli and TB-LAMP were positive. Rapid drug susceptibility testing directly on sputum revealed susceptible to rifampicin (RFP) and she was treated with isoniazid (INH), RFP, ethambutol (EB), and pyrazinamide (PZA). Sputum culture yielded *Mycobacterium kansasii* only. Under the diagnosis of co-infection of *M. kansasii* and *M. tuberculosis*, we determined to administer INH, RFP, EB for 12 months sequentially after INH, RFP, EB, PZA for 2 months. Just before the completion of chemotherapy, new consolidations appeared above the cavity that was shrunk by the treatment. As her sputum smear test became positive again, she was readmitted for possible recurrence of tuberculosis. Sputum culture yielded *M. tuber-*

culosis alone this time, which showed resistance to only INH, RFP and EB. We speculated that this case was co-infection of *M. kansasii* and *M. tuberculosis* which was initially resistant to INH and EB and subsequently became multidrug resistant induced by long-term treatment with INH, RFP, and EB.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii*, Co-infection, Multi-drug resistant tuberculosis

¹Department of Pulmonary Medicine, ²Department of Clinical Laboratory, ³Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

Correspondence to: Kinnosuke Matsumoto, Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, 1180 Nagasone-cho, Kita-ku, Sakai-shi, Osaka 591-8555 Japan.
(E-mail: m.kinnosuke@gmail.com)

診断に難渋した不明熱であり，緩和的ステロイド投与後に顕在化した粟粒結核の1例

渡部 晃平 青山 眞弓 武岡慎二郎

要旨：粟粒結核は時に致死的な転帰をとる重篤な病態だが，典型的な所見を欠き不明熱の様相を呈することもある。不明熱として発症した粟粒結核が，ステロイド投与により顕在化した症例を報告する。症例は61歳女性，1カ月持続する原因不明の発熱と，胸部CTで認めた肺野のすりガラス陰影の精査目的に当院紹介受診となった。CTでは複数の結節影，肝脾腫，腹腔内リンパ節の腫大も認めた。経過中に呼吸状態の悪化も認めたことから，ステロイド治療を行った。肝腫大の精査目的に施行した肝生検で，壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫の多発を認め，入院後33病日に尿中結核菌PCRが陽性となったことから粟粒結核の診断とした。診断確定後に骨髓生検で肉芽腫所見を，頭部MRIで多発する脳結核腫の所見も認めた。胸部CTでも粒状陰影の顕在化を認めた。このように多臓器播種に，ステロイド投与が関連した可能性は否定できない。高熱が持続する消耗性の病態に対し，やむをえない緩和的ステロイド投与は一般に許容される。しかし粟粒結核の可能性を念頭に置き，詳細なフォローを行うべきである。

キーワード：粟粒結核，脳結核腫，不明熱，ステロイド，汎血球減少

緒 言

粟粒結核は血行性に散布した2つ以上の臓器に病変が生じた結核であり，若年者の初感染に引き続き起こる早期蔓延型粟粒結核と，初感染から長時間を経過した成人に起こる晩期蔓延型粟粒結核に大別される。

粟粒結核は胸部CTでランダムに分布する小粒状影を典型的な所見として示すが，発症早期には欠くことも多く，時に不明熱の原因となりうる。粟粒結核では症状が出てから医療機関を最初に受診するまでの期間である患者遅延に加え，受診から診断が確定するまでの期間である医師遅延もしばしば問題となる。

診断に難渋する不明熱では患者の消耗も強く，緩和的なステロイド投与も時に選択される。感染症であれば増悪するリスクも懸念したが，本症例では急速に進行する呼吸不全を伴ったため，投与は避けられなかった。ステロイドにより一時的な発熱の軽減，酸素化の改善は得られたものの，結果として病態の顕在化を招いた可能性も

ある。粟粒結核を否定し難い不明熱にどのように対応するか，同様の症例に対する方針決定の一助になると考え，治療経過を論じたうえで報告する。

症 例

症 例：61歳女性。

主 訴：発熱，呼吸困難。

既往歴：特記すべき既往なし。10歳頃に定期的に胸部X線を受けていたが理由は不明とのこと。

職 業：2018年までスーパー勤務。退職後は内縁夫と同居し，専業主婦。

嗜 好：喫煙なし。飲酒なし。

内服歴：常用薬なし。

現病歴：当院入院30日前より食思不振，37℃台の発熱を主訴に近医受診し，感冒として処方を受けるも改善がなかった。前医受診し，咳嗽が出現していたことから呼吸器感染症疑いで胸部CT施行され，結節影を伴う網状陰影を認めた。間質性肺炎を疑われたが，マイコプラズ

マ抗原が陽性であったことからアジスロマイシン、ミノマイシンで加療された。しかし改善なく体温は40℃まで上昇し、肝逸脱酵素高値や腎機能悪化も伴ったことから前医入院となった。レボフロキサシン、タゾバクタム/ピペラシリンで加療受けるも改善なく、肺野にすりガラス陰影が出現したこともあり、15日間の入院期間の後に当院へ転院となった。

入院時現症：身長168 cm, 78 kg。意識清明, 体温38.0℃, 血圧144/90 mmHg, 脈拍73/分, SpO₂ 94% (室内気)。体表に触知できるリンパ節なし。呼吸音清。皮疹なし。下腿浮腫なし。関節変形なし。

入院時画像所見 (Fig. 1)：胸部X線では両側下肺野優位のすりガラス陰影を背景として、左中肺野に結節性病変を認める。胸部CTではすりガラス陰影に加え、辺縁明瞭で結節にも見える斑状の浸潤影の散在あり。右肺尖部には石灰化を伴う結節陰影あり。明らかな粒状影なし。小葉間隔壁は肺底部で肥厚を認める。腹腔内のリン

パ節はやや腫大しており、腹背方向で17 cmの肝腫大、最大径11 cm程度の脾腫を認める。

入院時血液検査所見 (Table)：CRP高値を認め、肝酵素高値、腎障害の所見あり。HbA1c 9.9%とコントロール不良な糖尿病を認めた。KL-6, SP-Dは軽度高値であり、腫瘍マーカーとしてはシフラが高値であった。

経過：抗菌薬に不応の発熱、肺炎であり、多岐にわたる疾患が鑑別対象となった。入院時胸部CTですりガラス陰影を認めたことから間質性肺炎を疑った。結節性病変は辺縁がやや不整であり、斑状の浸潤影も疑う所見だった。コントロール不良な糖尿病があり、ニューモシスチス肺炎やサイトメガロウイルスなどの日和見感染も疑った。また全身のリンパ節腫脹から、全身性の炎症性疾患も鑑別とした。その時点の胸部CT画像では肺結核、粟粒結核を典型的に疑うものではなかったが、喀痰抗酸菌塗抹検査を3回施行して全て陰性であることを確認し、培養や組織評価の結果を待つこととした。

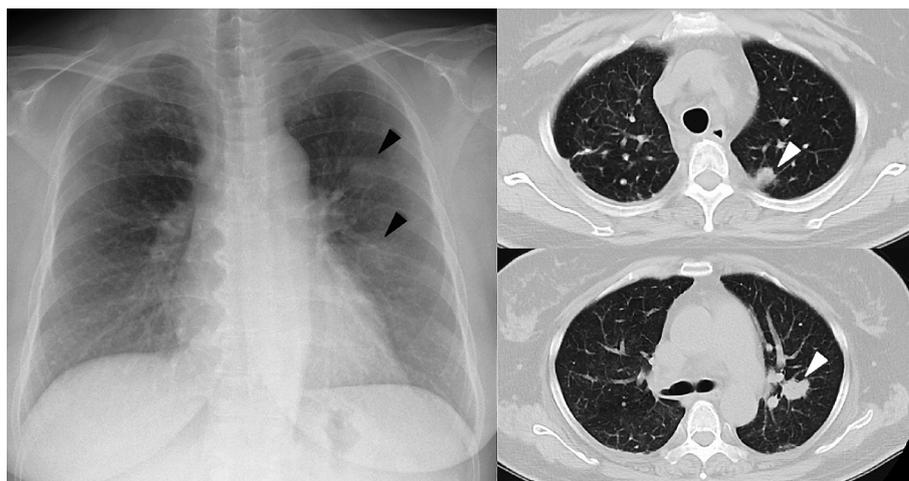


Fig. 1 Both chest X-ray and chest CT on admission show solid nodules on bilateral ground glass appearance.

Table Laboratory Findings

WBC	3720 / μ l	TP	5.1 g/dl	sIL-2R	8538 IU/ml
Neu	59.4 %	ALB	2.4 g/dl	CEA	1.4 ng/ml
Eos	0.3 %	AST	187 IU/l	CYFRA	5.6 ng/ml
Baso	0.0 %	ALT	53 IU/l	pro-GRP	42.2 pg/ml
Mono	10.5 %	LDH	540 IU/l	Antinuclear antibody	(-)
Lympho	29.8 %	BUN	27.6 mg/dl	PR3-ANCA	(-)
Hb	11.6 g/dl	CRE	1.1 mg/dl	MPO-ANCA	(-)
PLT	12.6 $\times 10^4$ / μ l	BNP	100.4 pg/ml	Anti-CCP antibody	0.7 IU/ml
HbA1c	9.9 %	KL-6	552 IU/l	RF	10 IU/ml
BS	131 mg/dl	SP-D	214.9 ng/ml	VCA-IgG	640
HIV-Ab	(-)	ACE	39.4 IU/l	EA-IgG	<10
T-SPOT	(+)	Lysozyme	18.5 μ g/ml	EBNA	20
		β -D glucan	1.0 pg/ml		
		C7-HRP	(-)		

組織学的評価目的に気管支鏡検査を施行した。結節性病変のうち、ガイドシース併用気管支腔内超音波断層法でアプローチ可能な左肺門部の腫瘤の組織採取を試みたが、得られたのは正常組織の所見のみであった。ランダム肺生検でも間質性肺炎の所見や肉芽腫などは認めず、気管支洗浄液の培養も陰性であった。またBALF中のCD4/8比も正常範囲であった。

気管支鏡検査で有意な所見が得られなかったことから、その他の組織採取として肝生検、悪性リンパ腫を疑ったランダム皮膚生検を行った。また左肺尖部の結節性病変に対する外科的肺生検を予定したが、検査当日に心不全と考えられる呼吸状態の悪化を認めたことから中止とせざるを得なかった。後に進行する貧血あり、上部消化管内視鏡検査で十二指腸潰瘍に対する止血を行ったが、その際に潰瘍部位の他に胃壁粘膜生検も施行した。

各種生検結果を待つ間も38℃台の発熱が持続しており、患者の消耗は強く、苦痛の訴えも続いた。経過中に酸素化の悪化も続き、血液検査ではDICを呈していた。

T-SPOTは陽性であったが、それ以外には粟粒結核を疑う所見に乏しく、患者に説明したうえで緩和的なステロイド治療を導入した。メチルプレドニゾン1g/日で

3日間のステロイドパルス療法を行い、プレドニゾン80mg/日を後療法とした。一過性の酸素化や画像所見の改善を認めたが、消耗性の発熱は改善せず、治療効果は不良であった。

ランダム皮膚生検、胃壁粘膜生検では正常所見を認めたのみであり、潰瘍部位でも病態に関連を疑う所見はなかった。しかし肝生検では標本内に多発する肉芽腫を認め(Fig. 2)、サルコイドーシス、結核を疑う所見であった。T-N染色で肉芽腫内に菌体が確認できなかったこと、肉芽腫に壊死所見を認めなかったこと、ACEとリゾチーム高値であったことなどから、結核よりサルコイドーシスの可能性が高いと考えた。

ステロイド不応性のサルコイドーシスカ、粟粒結核であるかの診断がつかず、メトトレキサートの追加もしくは抗結核薬の導入を検討していたが、肝多発肉芽腫を認めたことから追加した尿中結核菌群PCRが第33病日に陽性となり、粟粒結核の確定診断となった。同日よりイソニアジド300mg、リファンピシン450mg、エタンブトール1000mg、ピラジナミド1.5g開始した。内服開始後にイソニアジドの処方薬に見覚えがあると発言あり、疎遠になっていた兄と連絡が取れた際に詳細な病歴聴取を

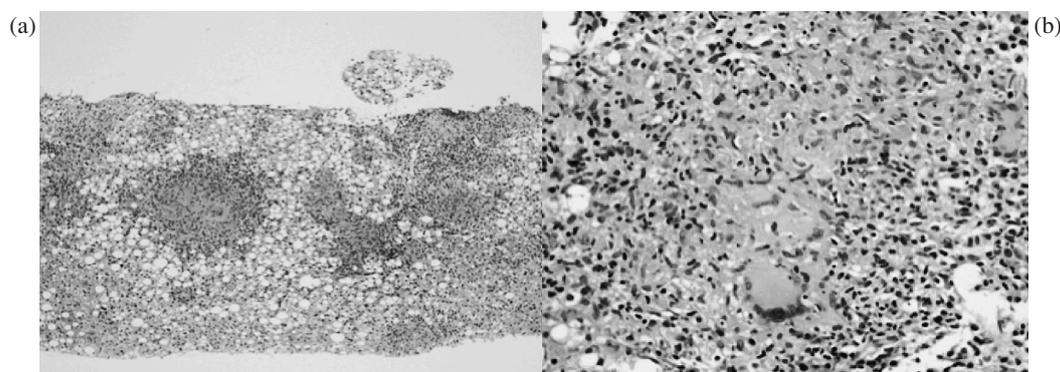


Fig. 2 Liver biopsy specimen shows noncaseating granulomas ((a) ×4, and (b) ×40, hematoxylin and eosin staining).

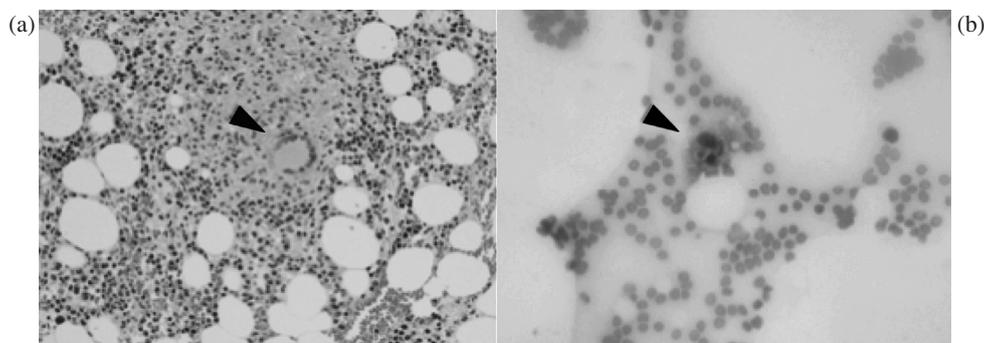


Fig. 3 (a) Bone marrow aspiration specimen shows noncaseating granuloma (×20, hematoxylin and eosin staining), (b) the smear shows a few macrophages with marked hemophagocytosis (×40, Giemsa staining).

行ったところ、50年前の結核治療歴が判明した。抗結核薬の導入後に著明な血球減少を認めたことから、薬剤の中止を余儀なくされた。フェリチンは774.4 ng/mlと比較的軽度な上昇にとどまったが、血球貪食症候群の評価、その他の造血障害の鑑別目的に骨髓生検を施行した。こちらでも類上皮細胞肉芽腫を認めたことから、結核病巣の播種と考えたが、血球貪食を伴うマクロファージは少数確認できたのみにとどまった (Fig. 3)。

治療導入後の経過中に頭痛を訴えたが、髄液検査で細胞数増多なく、結核性髄膜炎は否定的であった。またコントロール困難な全身性強直性痙攣が出現したため、気管内挿管し全身麻酔での加療を要した。施行した頭部造影MRIで脳実質内に多発する造影効果を伴う高信号域を認め、脳結核腫と考えた (Fig. 4)。神経症状自体はセフェピム投与中であったことから薬剤性と考え、中止後に意識障害は改善し痙攣も認めなくなった。

胸部X線で粒状影の出現を認めたため施行した胸部CTでは、両側にランダム分布の多発する粒状影を認めた (Fig. 5)。

抗結核薬はレボフロキサシンなども併用しながら順次再開を行うも、血球数は安定せず調整に難渋した。週に1度の喀痰抗酸菌塗抹を確認していたが、喀痰塗抹Gaffky 1号を認めたことから、他医へ転院となった (Fig. 6)。

考 察

コントロール不良な糖尿病と、ステロイド投与を背景に顕在化した粟粒結核の症例であった。胸部X線で粒状陰影を認めるには発症から一定の期間が経過してからとされており、しばしば不明熱の原因となる。本症例が胸部X線で典型的な粒状陰影を示したのは発症後80日程度経過してからであり、診断を遅延させる一因となった。

患者が発熱などの症状を自覚してから医療機関を受診するまでの期間を患者遅延、患者が受診してから結核の診断が確定するまでの期間を医師遅延といい、時にその期間が問題視される。平塚らは、粟粒結核症例の患者遅延を 31.4 ± 41.7 日、医師遅延を 13.5 ± 13.3 日と報告している¹⁾。本症例での患者遅延は10日、医師遅延は前医受

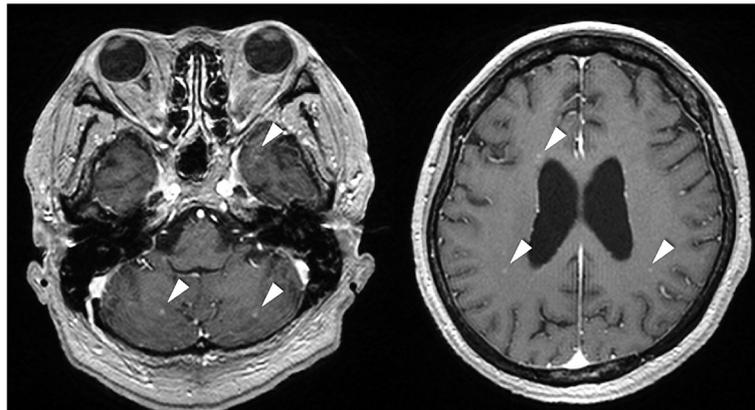


Fig. 4 Gadolinium-enhanced T1-weighted MRI of the brain shows multiple high intensity lesions.



Fig. 5 Miliary shadows appeared in hospital, and the nodule in the scan below has got unclear.

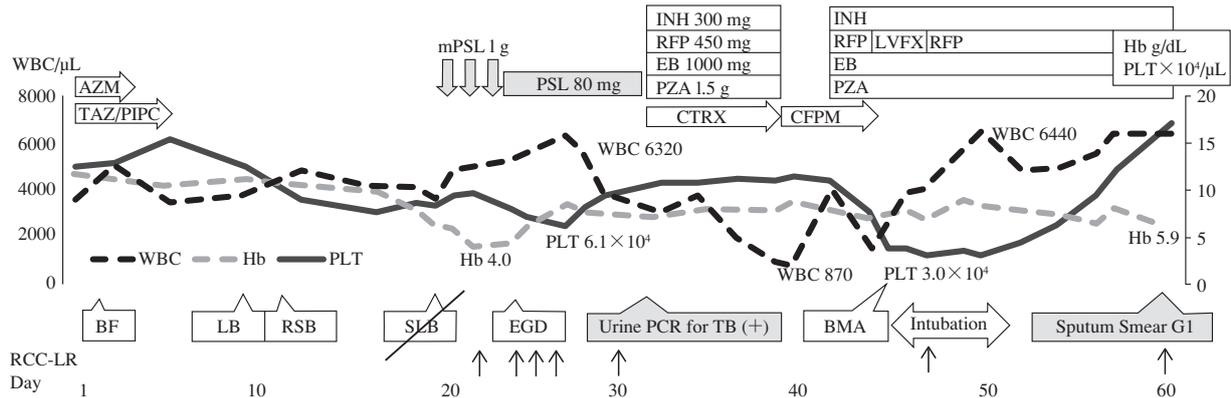


Fig. 6 Clinical course of the case

WBC: white blood cell Hb: hemoglobin PLT: platelet mPSL: methylprednisolone
 PSL: prednisolone RCC-LR: red cell concentrates leukocytes reduced
 INH: isoniazid RFP: rifampicin EB: ethambutol PZA: pyrazinamide LVFX: levofloxacin
 AZM: azithromycin TAZ: tazobactam PIPC: piperacillin CTRX: ceftriaxione CFPM: cefepime
 BF: bronchofiberscopy LB: liver biopsy RSB: random skin biopsy SLB: surgical lung biopsy
 EGD: esophagogastroduodenoscopy BMA: bone marrow aspiration

診から数えて49日であった。本症例における医師遅延の原因として、第4病日に施行した気管支鏡検査で有意な所見が得られなかった点にある。気管支洗浄液培養も陰性であったが、前医で投与されていたレボフロキサシンの影響も否定できない。

本症例ではインターフェロン- γ 遊離試験が陽性であったものの、疾患既往も反映してしまうため確定診断に直結しないという問題がある。培養やPCRといった方法で細菌学的な証明を行うのが理想だが、本邦の報告では粟粒結核の培養陽性率は尿中58.6%、脊髄液33.3%、骨髓穿刺液6.1%と高いとは言えない²⁾。それに加え液体培地を用いた培養でも6週間程度の期間を要することもあり、早期の診断が困難であることも多い。

消耗性の不明熱に対し、緩和的ステロイド投与は一般に許容される。結核が否定できない状況ではステロイド投与は当然避けるべきであるが、本症例では呼吸不全を伴う消耗性の発熱が持続しており、十分な検討の末、投与に至った。その際に抗結核薬の導入を見送ったが、T-SPOT陽性所見を重く考え、LTBIとして、また粟粒結核として多剤併用療法を行うべきだったかもしれない。投与により尿所見が消失し、確定診断を逸した可能性はあるが、その躊躇が病変の顕在化を招いた可能性もある。

粟粒結核において多臓器に病巣を認めることは稀ではないが、肺野に急激に顕在化した粒状陰影や、汎血球減少などの経過を考えるとステロイド投与の関与は否定し難いと思われる。

経時的に増大傾向であった肝腫大に対し施行した肝生検で肉芽腫を証明できたことは、診断を行ううえで非常に有効であった。肝生検は粟粒結核の組織学的診断では

最も感度が高く、91~100%と報告されている³⁾⁴⁾。粟粒結核の他に、本症例で鑑別とした悪性リンパ腫や慢性活動性EBV感染症の診断に有用でもあることから、不明熱では検討すべき検査である。

しかし本症例では組織学的に肉芽腫を証明してからも、サルコイドーシスと粟粒結核の診断には決め手を欠いた。抗酸菌症は塗抹やPCR、培養検査で組織学的に証明できる可能性はあるが、本症例ではT-N染色で菌体の確認はできなかった。サルコイドーシスとしては、組織からPropionibacterium acnesなどPropionibacteria類のDNAが検出されうることも報告され⁵⁾、またPropionibacterium acnes抗体(PAB抗体)免疫染色が肺結核との鑑別に有用であった⁶⁾報告もみられる。

経過中に著明な骨髄抑制が出現したことから、原因検索目的に骨髄穿刺を施行した。粟粒結核に汎血球減少を伴うことは知られている⁷⁾が、血球貪食症候群を合併した報告も散見される。本症例ではわずかに血球貪食細胞を認めたものの、臨床的に有意な所見を認めるには一定数の細胞増加が必要とされており⁸⁾、本症例では血球貪食症候群とは考えなかった。しかし類上皮細胞肉芽腫を複数認めており、結核病巣であると考えた。

多臓器に病巣を認めたものの、結核菌を証明できたのはステロイド投与後の尿、喀痰のみだった。補助診断であるが、ACE、リゾチーム、可溶性IL-2Rのいずれも上昇を認めており、サルコイドーシスの併存を否定することも困難である。結核性胸膜炎など、細菌学的に結核菌を証明することが困難な病態も多いが、典型的な所見であれば臨床診断で治療を行うことも多い。しかし本症例のように多数の鑑別を残した不明熱では、抗結核薬を導

入すべきか悩ましいものとする。ステロイド治療が避け難い不明熱診療に際し、方針決定の一助となるものと思われ本症例を報告する。ステロイド治療を行う際には粟粒結核の可能性を十分念頭に置き、慎重な経過観察を行う必要がある。

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) 平塚雄聡, 有村保次, 伊井敏彦, 他：当院における粟粒結核の臨床的検討. 感染症誌. 2004; 78: 929-934.
- 2) 永井英明, 倉島篤行, 赤川志のぶ, 他：粟粒結核の臨床的検討. 結核, 1998; 73: 611-617.
- 3) Maartens G, Willcox PA, Benatar SR: Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med.* 1990; 89: 291-296.
- 4) Kim JH, Langston AA, Gallis HA: Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and outcome. *Rev infect Dis.* 1990; 12: 583-590.
- 5) Hiramatsu J, Kataoka M, Nakata Y, et al.: Propionibacterium acnes DNA detected in bronchoalveolar lavage cells from patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003; 20: 197-203.
- 6) 永川博康, 山口哲生, 青山真弓, 他：急性の呼吸器症状と下肺野の浸潤陰影を呈した肺サルコイドーシスの1例. 日呼吸誌, 2013; 2: 244-248.
- 7) 谷川元昭, 伊藤有平, 井谷英敏, 他：肺結核に起因した血球貪食症候群の1例. 結核. 2019; 94: 355-359.
- 8) 今宿晋作：血球貪食症候群とは. 血液・腫瘍科. 1996; 3: 433.

Case Report

A CASE OF MILIARY TUBERCULOSIS AS A FEVER OF UNKNOWN ORIGIN ACTUALIZED BY PALLIATIVE STEROID

Kohei WATANABE, Mayumi AOYAMA, and Shinjiro TAKEOKA

Abstract Miliary tuberculosis is a form of tuberculosis that is characterized by a wide dissemination into the human body, and occasionally presents as a fever of unknown origin. We encountered a case of miliary tuberculosis with difficulty in diagnosis, and widespread to multiple organs by steroid. A 61-year-old woman presented our hospital with fever of unknown origin, and diffuse ground glass attenuations shown bilaterally in chest CT scans. The CT also revealed several nodular lesions in lungs, hepatosplenomegaly and abdominal lymphadenopathy. We treated her with steroid because she suffered from severe fever, progressive respiratory failure.

Many noncaseating granulomas were identified in the liver specimen. It was not until the tuberculosis polymerase chain reaction of urine study came back positive on 33 day of admission that the definitive diagnosis was made.

After the diagnosis was confirmed, we found granulomas also in the bone marrow specimens, and multiple high intensity lesions in the brain MRI gadolinium-enhanced T1-

weighted images. The diffuse nodular shadows on chest X-ray got clear. It is possible that steroid made tuberculosis active.

In some cases, in order to relieve patient distress we can not avoid treating with steroid to fever of unknown origin. Although it is permitted to administer palliative steroid to such patients, we must consider the possibility of miliary tuberculosis and monitor the patient carefully.

Key words: Miliary tuberculosis, Brain tuberculoma, Fever of unknown origin, Steroid, Pancytopenia

Department of Respiratory Medicine, Tokyo General Hospital

Correspondence to: Kohei Watanabe, Department of Respiratory Medicine, Tokyo General Hospital, 3-15-2, Ekoda, Nakano-ku, Tokyo 165-8906 Japan.

(E-mail: watanabe.inradio@gmail.com)

Mycobacterium avium complex 症治療中にクラリスロマイシン併用下でリファブチンによる薬剤性多発関節痛/関節炎症状を発症した HIV 感染者の 1 例

^{1,3}篠原 浩 ⁴寺前 晃介 ²村田 龍宣 ¹清水 恒広

要旨：リファブチン (RBT) は薬剤性多発関節痛/関節炎を誘発することが知られている。600 mg/日以上の高用量使用に伴う報告が多いが、クラリスロマイシン (CAM) との併用下では 300 mg/日など低用量で発症した報告がある。今回、HIV 感染者の *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症に対する CAM を含む多剤併用治療中に、RBT によると考えられる多発関節痛/関節炎症状を発症した 1 例を経験したため報告する。多発関節痛/関節炎症状は RBT の中止により改善した。症例は HIV 感染症を有する 47 歳男性。抗レトロウイルス治療開始後、免疫再構築症候群として発症した肺・縦隔リンパ節の MAC 症に対する CAM・RBT・エタンブトールの併用治療中、投与開始 4 カ月後に対称性の多発関節痛/関節炎症状および両手に朝のこわばり症状を呈した。精査によりリウマチ性関節炎等を鑑別し、白血球減少も伴うことから薬剤性関節痛を第一に考えた。RBT を中止し、4 カ月程度で関節症状は消失した。CAM と RBT を併用投与中に多発関節痛/関節炎症状を呈した場合、RBT による薬剤性関節炎を鑑別に挙げ評価を行う必要がある。

キーワード：リファブチン、有害事象、薬剤性関節痛、MAC 症、HIV 感染症

はじめに

リファブチン (RBT) はリファマイシン系抗菌薬で、結核症、*Mycobacterium avium* complex (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症 (Nontuberculous mycobacteriosis: NTM) の治療および HIV 感染者における播種性 MAC 症発症抑制を効能として 2008 年に国内承認された¹⁾。RBT に伴う主な副作用には、消化器症状、白血球減少、皮膚症状、肝機能障害、腎機能障害などが挙げられる²⁾³⁾。まれな副作用として多発関節痛/関節炎の報告があるが、欧米において初期に用いられていた高用量 (1 日量で 1 g 以上) での報告が多い³⁾。ただ、クラリスロマイシン (CAM) との併用により RBT の血中濃度が上昇し、国外では CAM との併用治療において 300~450 mg/日の低用量の RBT でも多発関節痛をきたした症例が報告されている⁴⁾。しかしながら、日本における RBT による薬剤性多発関節痛/

関節炎の報告は見当たらない。今回、HIV 陽性患者の肺・縦隔リンパ節に生じた MAC 症の治療中に多発関節痛/関節炎症状を生じ、RBT 中止により軽快した 1 例を経験したので報告する。

症 例

症 例：47 歳男性。

主 訴：朝のこわばり、対称性の多発関節痛。

既往歴：25 歳時に梅毒、クラミジア尿道炎。44 歳時にアキレス腱断裂。46 歳時にニューモシスチス肺炎を契機に HIV 感染症・AIDS と診断。

家族歴：特記すべきことなし。

内服薬：クラリスロマイシン 800 mg/日、リファブチン 300 mg/日、エタンブトール 1000 mg/日、ラルテグラビル 800 mg/日、テノホビル/エムトリシタビン配合錠 (テノホビル 300 mg/日、エムトリシタビン 200 mg/日)、酪

¹京都市立病院感染症内科、²同薬剤科、³京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学、⁴道東勤医協桜ヶ岡医院内科

連絡先：篠原 浩、京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学、〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54 (E-mail: shinoharakoh@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

(Received 11 Sep. 2019/Accepted 18 Mar. 2020)

酸菌製剤錠。

アレルギー歴：20歳代にアジスロマイシンで皮疹を生じた。

生活歴：飲酒習慣なし，喫煙習慣なし。男性間性交渉の既往あり。

現病歴：X年7月にニューモシチス肺炎発症を契機にHIV感染症・AIDSと診断され，同年8月からエルビテグラビル・コビシタット・エムトリシタピン・テノホビルアラフェナミドフマル酸塩錠（EVG/COBI/FTC/TAF）による抗レトロウイルス療法（ART）を開始された。ART開始3週間後，無症状であったが胸部CTで左上葉に小結節の新規出現が確認され，経時的に増大した（Fig. 1）。気管支鏡を含む精査を行い，複数検体よりMACが検出されたため，免疫再構築症候群（IRIS），すなわちunmasking IRISの形態をとった肺MAC症と考え，X年10月よりCAM 800 mg/日・エタンブトール（EB）1000 mg/日・RBT 300 mg/日の3剤併用治療を開始した。ARTは相互作用の観点から，ドルテグラビル（DTG）50 mg・テノホビル/エムトリシタピン配合錠（TDF/FTC）に変更していたが，眩暈，白血球減少を認めたため，DTGをラルテグラビル（RAL）800 mg/日に変更した。しかし，ART

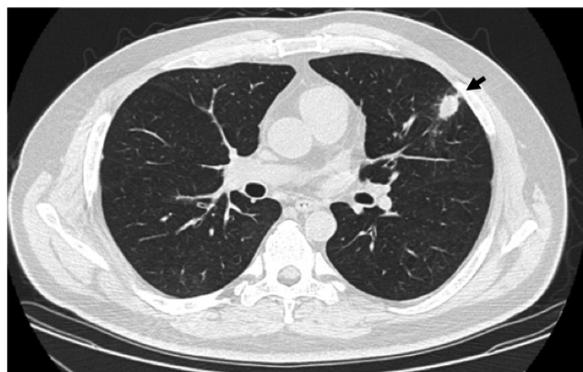


Fig. 1 The CT findings of the nodule on the left upper lobe (arrowed)

変更後も白血球数は $2,500/\mu\text{L}$ 前後と低値が遷延した。MAC症に対する治療開始後，今度は縦隔リンパ節の腫大が認められ，経時的に増大した（Fig. 2）。当初はMAC症のparadoxical IRISによるものと考え経過を見ていたが，MAC治療開始2カ月後（ART開始100日後），X年12月の時点でもリンパ節の増大が続いたため，悪性リンパ腫など他疾患の除外目的にX+1年1月に胸腔鏡補助下の縦隔リンパ節生検を施行した。リンパ節組織からPCR法でMACを検出，病理検査でも乾酪壊死を伴う肉芽腫形成が認められ，悪性所見を認めなかったことから，paradoxical IRISの病態をとったMACによる縦隔リンパ節炎と診断した。CAM/EB/RBTによる治療を継続し，肺野・縦隔病変ともに縮小を認めた。X+1年2月（MAC治療開始4カ月後）ごろから，両手関節・肘関節・膝関節に疼痛を訴えるようになり，徐々に症状は増悪した。NSAIDsを中心とした対症治療を開始したが，疼痛の訴えは経時的に悪化，両手に朝のこわばりも出現したため，X+1年4月，当科外来を予約外受診した。

受診時身体所見：体温 36.2°C ，血圧 $137/86\text{ mmHg}$ ，脈拍 97 回/分 ，呼吸数 16 回/分 。意識清明。眼球結膜に蒼白・充血なし。心音はリズム整で，過剰心音や心雑音を聴取しない。呼吸音は清。両手関節・肘関節・膝関節には腫脹発赤は認めず，可動域制限も認めないが，圧痛を認める。また，両側手指近位指節間（PIP）関節，中手指節間（MCP）関節には軽度の腫脹と圧痛を認めた。

血液検査所見（Table）：好中球減少に伴うと思われる白血球の軽度減少を認める。CRPの上昇を認めない。軽度のAST/ALT上昇およびクレアチニン上昇が認められるが，HIV治療開始前から大きな値の変化はなかった。CD4陽性Tリンパ球数は $159/\mu\text{L}$ ，HIV-RNA量は $<20\text{ コピー/mL}$ 。リウマトイド因子（RF），抗CCP抗体，抗核抗体，ANCAはいずれも陰性であった。

臨床経過（Fig. 3）：多発関節痛/関節炎症状と判断し，関節リウマチを疑いRFや抗CCP抗体を測定したがいず

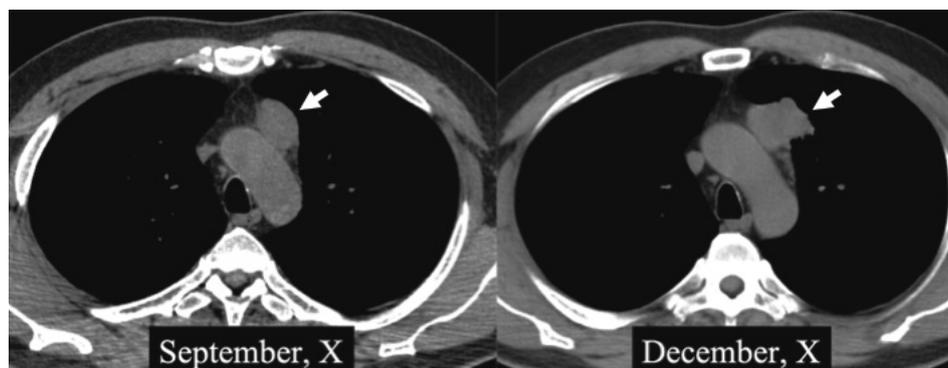
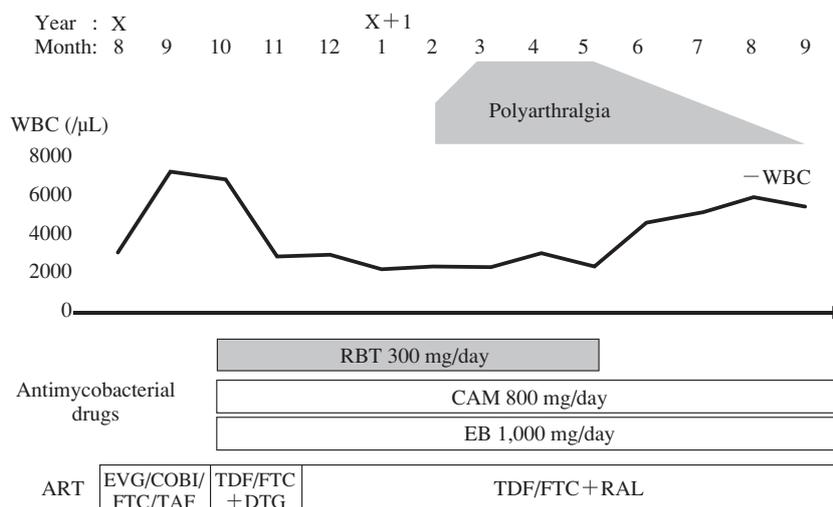


Fig. 2 The CT findings of the lymphadenopathy in the mediastinum (arrowed)

Table Laboratory findings at consultation

Hematology		BUN	12.9 mg/dL	CD4 ⁺ T cell	159 / μ L
WBC	2360 / μ L	Cre	1.08 mg/dL	CD8 ⁺ T cell	399 / μ L
Neutr	45.3 %	Na	143 mEq/L	CD4/CD8 ratio	0.4
Lymph	42.4 %	K	4.3 mEq/L	HIV-1 RNA	<20 copies/mL
Mono	7.2 %	Cl	111 mEq/L	IgG	1855 mg/dL
Eosin	4.7 %	Ca	9.3 mg/dL	IgA	267 mg/dL
Hgb	13.4 g/dL	Glu	130 mg/dL	IgM	56 mg/dL
Plt	13.7 $\times 10^4$ / μ L	TSH	5.247 μ IU/mL	IgE	718 IU/mL
Biochemistry		FT4	1.00 ng/dL	Anti-CCP Ab	<0.5 IU/mL
TP	7.6 g/dL	Serology		RF	8.7 IU/mL
Alb	4.2 g/dL	CRP	0.07 mg/dL	ANA	<40 titer
T-bil	0.6 mg/dL	Infectious diseases and immunology		PR-3 ANCA	0.7 IU/mL
AST	40 IU/L	HBsAg	(-)	MPO ANCA	<0.5 IU/mL
ALT	48 IU/L	RPR	(-)	CH50	>64.0 IU/mL
LDH	145 IU/L	TPHA	(+)	C3	141.7 mg/dL
CK	39 IU/L			C4	37.8 mg/dL
				ASO	13 IU/mL

Abbreviations: RPR, rapid plasma reagin; TPHA, Treponema pallidum hemagglutination assay; RF, rheumatoid factor; ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody; CH50, 50% hemolytic complement activity; C3, complement 3; C4, complement 4; ASO, Anti-streptolysin-O antibody.

**Fig. 3** Clinical course of the case

れも陰性であった。また、手関節のエックス線写真でも関節リウマチを示唆する所見を認めなかった。白血球減少も遷延していたことから、薬剤性の関節痛症状および白血球減少を疑った。変更あるいは中止可能な薬剤を検討し、RBTを中止することとした。X+1年5月にRBT中止後、白血球数は速やかに回復した。また、両手関節のこわばりおよび疼痛に関しても緩やかながら経時的に症状の改善を認め、RBT終了後4カ月で完全に症状は消失した。肺および縦隔のMAC症に対してはCAM+EBで治療を継続した。治療開始1年半経過時点で肺野病変についてはわずかな癒痕を残し消失、縦隔リンパ節も縮小を認めており、再燃兆候もなく経過している。

考 察

薬剤性関節痛/関節炎は稀な副作用であるが、様々な薬剤が原因となる。症状も軽度で可逆性であるものから、遷延し時に関節破壊を伴うものまで、多彩な病像を取りうる³⁾。HIV陽性者のMAC症に対するRBT投与に伴い多発関節痛/関節炎症状を呈することは欧米で使用され始めた1990年代にはすでに報告が認められる。開発時臨床試験でRBTの投与された3216名においては、関節痛が23例(0.72%)で報告されている⁶⁾。しかしながら、投与量の記載がある文献的報告の多くは600 mg/日あるいは1 g/日以上の高用量での使用に伴うもので³⁾⁷⁾、300~450 mg/日の低用量での投与に伴う報告は少ない⁴⁾。すなわち、過去の報告によれば、RBTによる多発関節痛/関節

炎症は用量依存的に生じていることが示唆される。例えば、16例のAIDS症例に対しRBT 300 mg/日から2400 mg/日に漸増して治療を行ったところ、1050 mg/日以上投与された10例のうち9例で関節炎ないし関節痛をきたしたと報告されている⁷⁾。一方で、Nightingaleらは、AIDS患者における播種性MAC症予防のためのRBT 300 mg/日単剤内服に関する2つのRCTの結果をまとめた報告で、RBT投与群566例のうち多発関節痛を発症した症例は一例もなかったとしている⁸⁾。しかしながら、これらはRBTを単剤で使用した場合の報告である。現在のNTM治療ガイドラインでは、MAC症の治療にRBTを使用する場合、RBTはCAMあるいはアジスロマイシン(AZM)などのマクロライド系とEBとの併用レジメンを用いることが推奨されているが⁹⁾、RBTとCAMの間には薬剤相互作用があり、CAMを併用することでRBTは2倍程度AUCが上昇する¹⁰⁾¹¹⁾。Griffithらの報告では、肺MAC症に対しRBT 600 mg/日、EB、ストレプトマイシン(SM)にCAMあるいはAZMを併用したレジメンで治療を行った26例のうち、5例(19%)で多発関節痛を発症し、いずれの症例でも薬剤の減量ないし中止が必要であった⁷⁾。この報告ではRBTは600 mg/日と比較的高用量で投与されていたが、ぶどう膜炎など他の副作用も含めるとCAMを併用していた15例中6例、AZMを併用していた11例中3例でRBTの減量ないし中止が必要となった。これを受けてGriffithらは考察において、MAC症に対してRBTとマクロライドを含む多剤併用レジメンを使用する場合、多発関節痛およびぶどう膜炎の副作用発現を減らすために300 mg/日の低用量でのRBT投与を提案した⁷⁾。最新のNTM治療ガイドラインでもMAC症治療でCAMと併用する場合のRBTの投与量は300 mg/日ないし450 mg/日が推奨されている⁹⁾。また、日本におけるRBTの用量は150~300 mg/日(多剤耐性結核に対する適応のみ300~450 mg/日)とされ、300 mg/日を超えて使用の場合は副作用発現のリスクが高くなると使用上の注意に明記している⁹⁾。ただ、低用量での使用であれば薬剤性多発関節痛/関節炎症状を生じないというわけではない。Le Garsらは、300 mg/日もしくは450 mg/日のRBTをCAMと併用していた2例で多発関節痛症状を発症したと報告し、CAMとの併用が低用量のRBTでも多発関節痛症状の発症に関与した可能性を指摘している⁴⁾。本症例でもRBTをCAMと併用しており、このことが影響して低用量のRBT投与でも副作用発現に至った可能性がある。

前述のように、RBTによる薬剤性多発関節症状はHIV感染者での報告がほとんどであるが、非HIV感染者での症例報告もある¹²⁾。HIV感染者での報告が多いのは、HIV感染者ではART薬剤との相互作用によりリファンピシ

ン(RFP)が使用できないため、NTM症や結核症治療の際、必然的にRBT使用の頻度が多いことが考えられる。また、HIV感染自体やそれによる免疫不全が発症のリスクとなっている可能性もある。

RBTによる多発関節痛症状について詳細に記載された報告は限られているが、先述のAIDS患者における高用量使用で発症したcase seriesで9例の臨床像が記述されている³⁾。それによれば、症状は対称性であり、罹患関節は、足関節・膝関節・PIP関節が6症例で、遠位指節間(DIP)関節・MCP関節・肘関節が4例と多かった。腰痛が5例で、手のこわばりは3例で認められた。また、4症例では関節周囲の腫脹や関節の圧痛、軽度の滑膜肥厚などの客観的な関節炎所見を合併した。一方で、身体診察上の関節液の貯留は認められず、滑膜生検や関節液検査は施行されていなかった。血液検査が行われている症例では、抗核抗体は全て陰性であり、RFが1例(ぶどう膜炎合併例)のみで320倍と高値を示していた。本症例では、PIP関節・MCP関節・手関節・肘関節・膝関節が罹患関節であり、朝のこわばりを合併、PIP関節・MCP関節では関節の腫脹など関節炎所見を呈しており、また、抗核抗体やRFが陰性であった点は、既報の臨床像とよく一致しているものと考えた。

日本においてRBTは2008年に国内承認された比較的新しい薬剤であり、国内での副作用についての報告は多くない。結核症に対するRBTの使用経験に関する森本らの報告では、主にRFPに対する副作用や薬剤相互作用により使用困難であった症例でRFPの代替薬として用いられていた。同報告ではRBT使用に伴う副作用は39例中10例(25.6%)で認められており、内訳は消化器関連4例、皮膚障害、肝機能障害がそれぞれ2例、腎機能障害、薬剤相互作用がそれぞれ1例であった²⁾。比較的新しい薬剤ゆえ頻度の低い副作用の報告が少ない可能性があり、今後もRBTによる副作用の報告を蓄積していくことが重要である。例えば、既報によるとRBTによる薬剤性関節痛は可逆性の症状で、投与を中止することにより数週間で改善が得られるとされている³⁾⁶⁾。一方で、本症例では症状の消失に4カ月程度要しており、症状が比較的長く遷延した。中止後の症状消失までの期間や全ての症例で薬剤中止のみで症状が消失するかなど、より詳しい臨床像を明らかにするためには今後の症例の蓄積が重要である。

なお、MACが手関節等に滑膜炎を生じうることは文献的にも報告が認められ¹³⁾、本症例では関節穿刺等での微生物学的検査が施行されていないことから、MACによる多発関節炎であった可能性は否定できていない。また、HIV感染者ではIRISの一症状として多発関節痛の症状を生じることがある¹⁴⁾。これは免疫再構築に伴い、subclinical

な感染症に対する免疫応答や自己免疫機序の免疫応答が顕在化することによって考えられている。こうした原因による関節症状である可能性は否定できないが、RBT中止に伴い関節症状や白血球減少の改善が得られた臨床経過は、RBTによる薬剤性関節痛を強く示唆するものと考ええる。

結論として、HIV感染者の非結核性抗酸菌症をRBTとCAMを含む多剤併用レジメンで治療するとき、仮に300 mg/日の低用量であったとしても、多発する関節痛を生じた場合にはRBTによる薬剤性関節痛を鑑別に挙げるべきである。

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) 倉島篤行, 森 亨, 朝野芳郎, 他：新規抗酸菌治療薬リファブチン. 結核. 2010 ; 85 : 743-56.
- 2) 森本耕三, 吉山 崇, 久世眞之, 他：結核症へのリファブチンの使用経験. 結核. 2013 ; 88 : 625-8.
- 3) Siegal FP, Eilbott D, Burger H, et al.: Dose-limiting toxicity of rifabutin in AIDS-related complex: syndrome of arthralgia. AIDS. 1990 ; 4 : 433-41.
- 4) Le Gars L, Collon T, Picard O, et al.: Polyarthralgia-arthritis syndrome induced by low doses of rifabutin. J Rheumatol. 1999 ; 26 : 1201-2.
- 5) Adwan MH: An update of drug-induced arthritis. Rheumatol Int. 2016 ; 36 : 1089-97.
- 6) ミコブティン®カプセル医薬品インタビューフォーム (第6版). 2018年11月改訂. https://www.google.co.jp/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwii8MTMm97hAhWF62EKHTMVAR4QFjAAegQIBhAC&url=http%3A%2F%2Fwww.info.pmda.go.jp%2Fgo%2Finterview%2F%2F671450_6169001M1026_2_1F&usg=AOvVaw12czoAQD1RhSkyHB6BCFoo
- 7) Griffith DE, Brown BA, Girard WM, et al.: Adverse events associated with high-dose rifabutin in macrolide-containing regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. Clin Infect Dis. 1995 ; 21 : 594-8.
- 8) Nightingale SD, Cameron DW, Gordin FM, et al.: Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. N Engl J Med. 1993 ; 329 : 828-33.
- 9) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee American Thoracic Society Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007 ; 175 : 367-416.
- 10) Blaschke TF, Skinner MH: The clinical pharmacokinetics of rifabutin. Clin Infect Dis. 1996 ; 22 (Suppl 1) : S15-22.
- 11) Hafner R, Bethel J, Power M, et al.: Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and clarithromycin in human immunodeficiency virus-infected volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 1998 ; 42 : 631-9.
- 12) Ramon PM, Tillie-Leblond I, Labalette P, et al.: [Uveitis, arthralgia and pseudo-jaundice in a HIV seronegative patient due to rifabutin]. (Article in French) Rev Mal Respir. 1998 ; 15 : 204-6.
- 13) Hellinger WC, Smilack JD, Greider JL Jr, et al.: Localized soft-tissue infections with *Mycobacterium avium/Mycobacterium intracellulare* complex in immunocompetent patients: granulomatous tenosynovitis of the hand or wrist. Clin Infect Dis. 1995 ; 21 : 65-9.
- 14) Mehsen-Cetre N, Cazanave C: Osteoarticular manifestations associated with HIV infection. Joint Bone Spine. 2017 ; 84 : 29-33.

Case Report

A CASE WITH POLYARTHRALGIA SYNDROME INDUCED BY
LOW-DOSE RIFABUTIN CONCURRENT USE WITH CLARITHROMYCIN
DURING THE TREATMENT OF *MYCOBACTERIUM AVIUM*
COMPLEX IN A PATIENT WITH HIV

^{1,3}Koh SHINOHARA, ⁴Kosuke TERAMAE, ²Tatsunori MURATA, and ¹Tsunehiro SHIMIZU

Abstract We herein report a case with HIV infection who developed drug-induced polyarthralgia syndrome by rifabutin (RBT) for the treatment of *Mycobacterium avium* complex (MAC) diseases, concurrent administration with clarithromycin (CAM). A case is a 47-year-old male with HIV/AIDS who developed MAC-IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome) after the induction of anti-retroviral therapy. Triple drug regimen with RBT, CAM, and ethambutol (EB) was initiated. Four months after the beginning of the MAC treatment, he complained of bilateral arthralgia in his wrist, elbow, and knee joints, and also morning stiffness of his hands and fingers. Laboratory exams showed leukopenia. Suspected as drug-induced polyarthralgia syndrome and leukopenia due to RBT, RBT was discontinued. After stopping RBT administration, leukopenia recovered rapidly, and polyarthralgia diminished as time goes, disappeared in 4 months after discontinuation. Clinicians should suspect drug-induced polyarthralgia syndrome when patients complained

of joint symptoms during the treatment with RBT, even in lower daily doses, in case RBT is co-administered with CAM.

Key words: Rifabutin, Adverse effect, Drug-induced arthralgia, *Mycobacterium avium* complex, HIV

¹Department of Infectious Diseases, and ²Department of Pharmacy, Kyoto City Hospital; ³Department of Clinical Laboratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine; ⁴Department of Internal Medicine, Dotoh-Kinikyo Sakuragaoka Hospital

Correspondence to: Koh Shinohara, Department of Clinical Laboratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54 Kawaharacho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507 Japan.

(E-mail: shinoharakoh@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

非結核性抗酸菌症治療において審査事例として承認を受けたアミカシン，アジスロマイシンについて

日本結核・非結核性抗酸菌症学会社会保険委員会

1. はじめに

本邦の保険診療上，海外で投与可能な薬剤の適応が本邦では認められない場合がある。非結核性抗酸菌症 (Non-tuberculosis Mycobacterial Infection: NTM症) は完治に至ることが困難であり，欧米のガイドラインで推奨されている薬剤について健康保険における適応拡大が切望されてきた。

新規薬剤が独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) に承認された後に適応拡大を行うには，内科系保険連合 (以下，内保連) への申請，公知申請，社会保険連合への審査事例申請の3つの方策がある。日本結核・非結核性抗酸菌症学会社会保険委員会 (以下，社会保険委員会) では，内保連を通じNTM症治療薬について申請を行ってきたものの，承認は得られなかった。

2019年2月以前は，NTM症の保険適応がある薬剤は，リファンピシン (rifampicin: RFP)，エタンブトール (ethambutol: EB)，クラリスロマイシン (clarithromycin: CAM)，ストレプトマイシン (streptomycin: SM) のみであり，最も患者数が本邦で多く，かつ，増加の一途をたどっている *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の治療レジメンにおいても，海外ガイドラインに記載されているアジスロマイシン (azithromycin: AZM)，アミカシン (amikacin: AMK) は適応を外れていた。社会保険委員会はNTM症において保険診療可能となるよう，AMK，AZMについて社会保険連合への審査事例として申請を行い，2019年2月にAMK，2020年2月にAZMが承認された。今回，適応拡大を行った経緯と海外の治療方式を報告する。

2. 審査事例とは

海外で用いられている治療方式と本邦の保険適応に乖離が生じる場合があり，その対応について，厚生労働省保険局医療課長，厚生労働省保険局歯科医療管理官名にて以下が通知されている¹⁾。「保険診療における医薬品の取扱いについては，厚生労働大臣が承認した効能又は効果，用法及び用量 (以下「効能効果等」という。) によ

ることとされているところであるが，『保険診療における医薬品の取扱いについて』²⁾により，有効性及び安全性の確認された医薬品 (副作用報告義務期間又は再審査の終了した医薬品をいう。) が薬理作用に基づき処方された場合には，診療報酬明細書の医薬品の審査に当たり，学術的に正しく，また，全国統一的な対応が求められているところである。これを踏まえ，今般，当該効能効果等の適応外使用の事例について，社会保険診療報酬支払基金が設置している『審査情報提供検討委員会』において検討が行われ，(以下略)」とある。この通知に基づき，定められた書式と資料をもって申請を行い，「審査事例」として認められた場合，健康保険の範囲で適応外使用が可能となりレセプト審査で査定とはならない。

3. 公知申請

公知申請とは，厚生省健康政策局研究開発振興課長と厚生省医薬安全局審査管理課長通知³⁾において，「十分な科学的根拠のある適応外使用は薬事法による製造または輸入の承認を受けるべきであるが，海外で既に当該効能または効果等により承認され，医療における相当の使用実績があり，その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合，海外において既に当該効能または効果等により承認され，医療における相当の使用実績があり，国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文または国際機関で評価された総説等がある場合，あるいは，公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性，科学性および信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合は，治験の全部または一部を省略しても医薬品を承認申請できる」制度と述べられ，「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて審議されるが，公募期間は限られ，過去4回募集された。

2014年2月，現・公益財団法人宮城県結核予防会理事長 渡辺彰先生のご尽力のもと，Meiji Seika ファルマ株式会社は，アミノグリコシド系抗生物質製剤『硫酸ストレプトマイシン注射用1g「明治」』について，「MAC症を含む非結核性抗酸菌症」の適応追加および適応菌種

の「結核菌」を「マイコバクテリウム属」に拡大する画期的な公知申請を行い承認された。これによりNTM診療においてアミノグリコシド系注射薬をNTM症に保険適応とする道が開けたが、この背景に、川崎医科大学小橋吉博先生によるストレプトマイシンの有効性に関する無作為二重盲検⁴⁾が高く評価された点が挙げられる。

4. AMK, AZM申請の経緯

先行した米国⁵⁾、英国⁶⁾のガイドラインによれば、肺MAC症の加療として、マクロライド系抗菌薬+リファマイシン系抗菌薬+EB、重症例にはアミノグリコシド系薬投与併用と記されている。本邦では2008年に肺NTM症にCAM, リファブチン(RBT)が適応となり、ついで2011年にRFP, EBが適応となったが、2013年にSMが適応を獲得した後、新たな薬剤の適応拡大承認に至らなかった。

Namkoongらの報告⁷⁾により、肺NTM症患者が菌陽性結核患者を超えて増加していることが推定され、それらを支持する疫学研究も多集積された反面、治療には明らかな進展がない。未だに新薬の開発に至らず、また、本邦の保険診療上の適応薬剤が欧米ガイドラインに比べて少なかったことから、医療者、患者両者に不安が昂じていた。実際、キードラッグであるマクロライド系薬剤として承認されているものはCAM1種のみであり、副作用でCAM投与不可となった場合、治療の道を閉ざすことになる。また、空洞を有する肺MAC症患者、他迅速発育菌のNTM症患者にはAMK投与が必須であることは、本邦でもたびたび論じられた。

日本結核・非結核性抗酸菌症学会社会保険委員会として、内保連、公知申請の道は閉ざされたと判断し、2019年にAMK, 2020年AZMを審査事例として申請し、幸い両剤とも承認された。肺MAC症など数種のNTMによる感染症の治療や治療研究において、ようやく海外と肩を並べることが可能となった。また、米国、英国、欧州連合、豪州でもAMKの適応病名としてNTM症が公式に挙げられている国はなく、本邦の快挙である。

5. AMK使用上の注意⁸⁾

NTMによる感染症を示す病名では以下の範囲であれば、国民健康保険、社会保険の両方で診療報酬上査定の対象とはならない。すなわち、AMK投与はAMK感受性の非結核性抗酸菌症では査定されない。しかし、*M. abscessus*症以外のNTM症に対しては一次治療薬としての使用は不適當であり、盲目的な投与を行ってはならない。今回の承認で、欧米と同様に、年齢や体重によって投与量が定められ、かつ、血中濃度を適切に測定する必要性にも言及されていることは画期的といえよう。

6. AZMの使用上注意⁹⁾

AZMも、NTM症治療において以下に注意して使用すれば査定されることはない。第一選択薬とする場合は、原則としてCAMを検討した後に投与し、単剤で用いてはならない。画期的な点は、連日250 mg 1回投与に加え、結節・気管支拡張型の肺MAC症の場合は、海外と同様に500 mg 隔日投与(週3回)が認められたこと、また、喀痰検査を行い培養陰性化達成後概ね1年以上投与を継続する必要があることが明記されたことである。

7. MAC症の海外の治療ガイドライン

(1) 米国胸部学会⁵⁾

①結節気管支拡張型初回治療：CAM 500 mg 2回/日ないしはAZM 500~600 mg 1回/日、EB 25 mg/kg 1回/日、RFP 600 mg 1回/日を、週3回、隔日で内服する。

②線維空洞型初回治療：CAM 500 mg 2回/日ないしはAZM 250~300 mg 1回/日、EB 15 mg/kg 1回/日、RFP 450~600 mg 1回/日を、連日内服する。SMないしAMKを加える場合もある。

③進行(重症)例：CAM 500 mg 2回/日ないしはAZM 250~300 mg 1回/日、EB 15 mg/kg 1回/日、RFP 450~600 mg 1回/日を、連日内服する。SMないしAMKを加える。

(2) 英国胸部疾患学会⁶⁾

①Non-severe 肺MAC症：RFP 600 mg 1回/日、EB 25 mg/kg 1回/日、AZM 500 mg 1回/日ないしはCAM 500 mg 2回/日を、週3回、隔日で内服する。

②Severe 肺MAC症：RFP 600 mg 1回/日、EB 15 mg/kg 1回/日、AZM 250 mg 1回/日ないしはCAM 500 mg 2回/日を、連日内服する。AMK点滴静注を3カ月まで、あるいはAMK吸入を併用する。

③CAM耐性肺MAC症：RFP 600 mg 1回/日、EB 15 mg/kg 1回/日、INH 300 mg (+pyridoxine 10 mg) 1回/日ないしはmoxifloxacin 400 mg 1回/日を、連日内服する。AMK点滴静注を3カ月まで、あるいはAMK吸入を併用する。

8. 今後の薬剤承認について

社会保険委員会としては、結核症、NTM症について海外で有用でありガイドラインに掲載され、その効果が強く期待されるものについて今後も申請を継続する予定である。しかしどの薬剤を申請するかについては、原則を明らかにする必要があり、以下に示す。今後本学会会員から申請の希望があれば、本学会事務局ないしは社会保険委員会にご連絡をいただきたい。

申請を行ううえでの原則

(1) 国内外の学会で有効性について一致した見解があ

ること。

- (2) 副作用に対して十分検討がなされていること。
- (3) 耐性菌対策の観点から、漫然とした投与が行われ
ないよう薬剤感受性試験が実施可能な薬剤である
こと。

〔文 献〕

- 1) 厚生労働省保険局医療課長, 厚生労働省保険局歯科医療管理官: 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて. 保医発0226第1号, 平成30年2月26日. <https://www.jssoc.or.jp/other/info/info20180317-01.pdf>
- 2) 厚生省保険局長: 保険診療における医薬品の取扱いについて. 保発第51号, 昭和55年9月3日. <https://www.jssoc.or.jp/other/info/info20180317-02.pdf>
- 3) 厚生省健康政策局研究開発振興課長, 厚生省医薬安全局審査管理課長: 適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて. 研第4号, 医薬審第104号, 平成11年2月1日. <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/dl/s0124-9h1.pdf>
- 4) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M: A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Respir Med.* 2007; 101: 130-138.
- 5) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 367-416.
- 6) Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al.: British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017; 72: 1-64.
- 7) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al.: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22: 1116-1117.
- 8) 厚生労働省保険局医療課長, 厚生労働省保険局歯科医療管理官: 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて. 保医発0225第8号, 平成31年2月25日. http://jns.umin.ac.jp/jns_wp/wp-content/uploads/2019/03/2019313.pdf
- 9) 厚生労働省保険局医療課長, 厚生労働省保険局歯科医療管理官: 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて. 保医発0226第2号, 令和2年2月26日. http://www.hospital.or.jp/pdf/14_20200226_01.pdf

日本結核・非結核性抗酸菌症学会社会保険委員会

委員長	佐々木結花				
委員	藤兼 俊明	齋藤美和子	高橋 典明	安井 正英	
	早川 啓史	南方 良章	谷本 安	川崎 雅之	
	川島 正裕				

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，田辺嘉也，
西井研治，宮崎英士，守 義明，山崎善隆

結 核 第 95 卷 第 3 号（5 - 6 月号） 隔月 15 日発行

2020年 5 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

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, μ 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