



Kekkaku 結核

▼ 読みたい項目をクリックしてください

Vol. 97 No.1 January-February 2022

- 原 著** 1…… [結核接触者健診における QuantiFERON-TB ゴールドプラス陽性に関連する因子](#)
■岡田奈生他
- 第96回総会教育講演**
- 総 説** 7…… [結核・非結核性抗酸菌症治療中の薬疹マネジメント
—見逃してはいけない初期病変は何か？](#) ■加藤雪彦
- 13…… [がんと結核・非結核性抗酸菌症](#) ■田村厚久
- 非結核性抗酸菌症対策委員会 総説シリーズ**
- 総 説** 21…… [肺 MAC \(*Mycobacterium avium* complex\) 症の治療](#) ■中川 拓他
- 委員会報告** 29…… [アミカシン硫酸塩吸入用製剤 \(amikacin liposome inhalation suspension: ALIS\)
に関する使用指針](#) ■非結核性抗酸菌症対策委員会
- 31…… [エタンブトール \(EB\) による視神経障害に関する見解](#) ■非結核性抗酸菌症対策委員会
- 1…… [Factors Related to QuantiFERON-TB Gold Plus Positive in Tuberculosis Contact Investigation](#) ■ Nao OKADA et al.
- 7…… [Management of Drug Eruption in the Treatment for Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infection](#) ■ Yukihiro KATO
- 13…… [Cancer and Tuberculosis/Nontuberculous Mycobacteriosis](#) ■ Atsuhisa TAMURA
- 会 告** [結核・抗酸菌症認定医・指導医および抗酸菌症エキスパートの認定
2021年度役員・委員名簿、名誉会員・功労会員名簿](#)

結核・抗酸菌症認定医・指導医および抗酸菌症エキスパートの認定

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会
 理事長 磯部 威
 認定制度委員長 三木 誠
 エキスパート委員長 永田 容子

2022年度日本結核・非結核性抗酸菌症学会 結核・抗酸菌症認定医・指導医, および抗酸菌症エキスパートについて
 2021年11月開催の認定制度審議委員会において承認されましたのでここに公示します。

記

結核・抗酸菌症認定医 新規：66名（認定期間：2022.4.1～2027.3.31）

青野ひろみ	浅井 一久	渥實 潤	天野 雅子	生島 弘彬	池田 貴登	石井 知也
伊藤 理	伊藤 優志	稲木 俊介	今倉 健	上野沙弥香	蛭原 愛子	大上 康広
大嶋 智子	大西 涼子	奥野 峰苗	温 麟太郎	柿崎有美子	嘉藤 邦彦	加藤 真人
金田 桂	鎬木 翔太	川合 祥子	川口 陽史	川端 宏樹	北岡 有香	日下 祐
熊本 牧子	小泉 吉輝	佐々木真一	笹谷悠惟果	佐藤 宏紀	佐野 寛仁	島田 大嗣
鈴木 康仁	瀬戸まなび	高橋 太郎	立田可菜美	田村 大介	陳 昊	出嶋 仁
飛田 哲志	中津留広成	永野 達也	中村 祐之	中村 祐太	西脇 道子	濡木 真一
長谷川幸保	濱田 直樹	久富 恵子	平井 潤	平林 亮介	廣瀬 和紀	藤田 琢也
増田 和記	松浦 英夫	丸岡 美貴	森永 大亮	山中 英樹	吉田 誠	米田 浩人
和田 昌教	渡辺 綾乃	渡部 淳子				

結核・抗酸菌症認定医 更新：191名（認定期間：2022.4.1～2027.3.31）

浅井麻理子	浅井 保清	足立 規子	阿野 哲士	阿部 秀一	有住 俊広	安藤 輝彦
石本 裕士	泉 祐介	磯部 全	板野 純子	市村 浩一	伊藤 博之	稲塚 信郎
稲葉 敦	井上 卓	井上 幸久	入來 豊久	岩神 直子	岩田 勝	岩橋 慶美
植田 史朗	上村 剛大	内田 義孝	内野 順治	宇野 友康	梅田 啓	浦松壮一郎
浦松 睦実	潤間 励子	江口 典孝	江田清一郎	大島 俊克	大塚 義紀	大西 真裕
大野善太郎	岡藤 浩平	岡部 浩典	小川 良子	奥崎 健	渡橋 剛	加賀美 武
角田 裕美	加澤 敏広	片山 均	加藤 亜希	加藤 香織	加藤 幹	金井信一郎
金澤 裕信	金澤 嘉夫	金敷 真紀	金森 斎修	金村 晋吾	河合 泰宏	川口 智史
川尻 智子	川田 一郎	河野 昌也	川端 厚	川村 昌史	神田 響	岸 一馬
木下賀央里	木平百合子	木村 研吾	木村 陽介	國井 英治	國定 薫	國武 律子
熊澤 文雄	黒澤 隆行	小島 淳	小林 弘美	小林 裕康	小松 典子	小森 千佳
小山信一郎	近藤 修治	酒井 珠美	坂下 拓人	笹井 祐之	佐々木溪円	笹田 真滋
佐野 正明	塩野 文子	執行 睦実	島田 千秋	島田 裕之	嶋村 尚子	白山 裕士
進藤 丈	杉本 章二	鈴木 雅	鈴木 幸男	須田 博喜	相馬 逸郎	曾根 一輝
高岡 俊夫	高木 陽一	高田 美里	高橋 秀徳	高橋 誉	田代 律子	田中 彩加
田中 修也	田端 千春	玉城 仁	長神 康雄	塚越 正章	塚本 宏壮	辻 泰佑
土屋 公威	土屋 麻耶	津端由佳里	寺山 敬介	照内 聡美	戸田万里子	内藤明日香
内藤 博道	中尾 裕太	中川 隆行	中島 裕康	中野 泰克	中原 博紀	中村 秀範
西垣 明子	西村 幸晴	丹羽 一貴	貫井 陽子	根本 悦夫	野口 佳子	野田 和司
野田 康信	橋爪 一光	橋永 一彦	橋本 幾太	橋本 俊夫	橋本 博行	長谷川浩嗣
長谷川万里子	蜂谷 勤	花岡 健司	花岡 淳	濱 峰幸	濱口 俊一	林 誠

林 昌功	原口 典博	樋田 豊明	日比野佳孝	平沼 修	廣瀬 正裕	福井 伸
福岡 俊彦	藤澤 朋幸	藤本英利子	舟木 佳弘	穂苅 諭	前原光治郎	間瀬 裕司
松岡多香子	松梨 達郎	松梨真知子	松原 弘明	松本 裕	三浦 聖高	水落 章
三井いづみ	宮崎 泰斗	村瀬 享子	村松 司	元木 由美	森 彩	森 裕二
森 祐太	守口 知	森山 耕成	安田 憲生	矢田 吉城	矢野 達俊	山口昭三郎
山口 悠	山田 秀哉	山田 崇央	倭 正也	山本 勝丸	吉井 千春	吉岡 優一
吉澤 正文	若井 安理					

結核・抗酸菌症認定医 更新：6名（認定期間：2021.4.1～2026.3.31）

井手 聡	小川 和雅	神本裕喜子	鈴木 陽	高岩 卓也	野村 由至
------	-------	-------	------	-------	-------

結核・抗酸菌症認定医 更新：3名（認定期間：2018.4.1～2023.3.31）

水堂 祐広	高坂 直樹	東元 一見
-------	-------	-------

* * * * *

結核・抗酸菌症指導医 新規：31名（認定期間：2022.4.1～2027.3.31）

赤木 隆紀	穴澤 梨江	伊東 友好	糸賀 正道	井上 雄太	井本 和紀	内田 賢典
卜部 尚久	大橋 佳奈	岡村佳代子	鏑木 孝之	金城 武士	合地 美奈	小宮 幸作
白石 裕治	杉田 孝和	高柳 晋	竹田 悟志	田中瑛一朗	内藤 雅大	長井 桂
中村さつき	橋本 成修	橋本 理生	長谷川幸裕	古橋 一樹	松林 沙知	間宮 繁夫
村田 順之	山岸 一貴	山中友美絵				

結核・抗酸菌症指導医 更新：252名（認定期間：2022.4.1～2027.3.31）

青木 孝弘	青山 克彦	秋山也寸史	阿彦 忠之	阿部 聖裕	網島 優	荒井他嘉司
荒井 秀夫	有川 圭介	飯田慎一郎	飯沼 由嗣	池上 達義	池田 拓也	池田 雄史
池堂ゆかり	池ノ内紀祐	石井 幸雄	石垣 昌伸	石川 成範	石川 威夫	石川 博一
石田 直	市川 元司	伊藤 穰	稲本 元	今井誠一郎	妹川 史朗	彌永 和宏
岩嶋 大介	上田 幹雄	上山 雅子	内山 美寧	梅田 幸寛	浦野 哲哉	遠藤 健夫
大角 晃弘	大久保泰之	大倉真喜子	大河内 稔	大坂 喜彦	大澤 真	大島 謙吾
大島 信治	大西 司	大西 尚	大野 秀明	大場 泰良	大本 恭裕	大湾 勤子
岡田 全司	岡田 明子	岡野 哲也	小川 賢二	沖本 二郎	奥村 昌夫	桶谷 典弘
角 泰人	笠松 美宏	柏木 秀雄	加藤 和宏	加藤 達雄	加藤 聡之	上村 知子
川崎 剛	川田 博	川波 敏則	河村 哲治	川村 光夫	菊地 和博	木村 智樹
木村 弘	草島 健二	久保 秀一	倉島 篤行	黒田 文伸	桑原 克弘	後藤 正志
古西 満	小林 理	小林賀奈子	小林 信之	小林 英夫	駒崎 義利	近藤 芳正
齋藤 武文	齊藤 大雄	笹岡 彰一	佐藤 一洋	佐藤 研	佐藤 秀隆	佐藤 浩昭
座安 清	塩谷 隆信	四竈 純	重藤えり子	重原 克則	宍戸雄一郎	篠澤 陽子
篠原 岳	白井 敏博	白井 正浩	白石 訓	白濱 知広	末安 禎子	杉江 琢美
杉田 博宣	杉田 裕	鈴木 克典	鈴木 公典	鈴木 純子	鈴木 学	駿田 直俊
清家 彩子	田尾 義昭	多賀 収	高橋 洋	高橋 隆二	高原 誠	瀧川 修一
田口 修	田口 善夫	武内 健一	竹田 宏	多田 敦彦	多田 公英	田中 剛
田中 健彦	田中 良明	谷口 浩和	谷本 安	玉置 伸二	田村 嘉孝	垂水 修
塚田 義一	土屋香代子	東條 泰典	富岡 洋海	永井 英明	長尾 光修	中川 勝
中下 珠緒	中嶋 賢尚	永田 忍彦	中西 徳彦	中西 文雄	中根 幸雄	中野 孝司
長嶺 路子	中村祐太郎	仲本 敦	中山 雅之	新實 彰男	西井 研治	西尾 和三

西尾 昌之	西平 隆一	西堀 武明	野崎 博之	野村 史郎	萩原 恵里	橋本 健一
長谷川直樹	畑地 治	濱田美奈子	濱田 雅史	早川 啓史	林 彰仁	林 宏紀
林原 賢治	原田 泰子	韓 由紀	東 賢次	平間 紀行	肥留川一郎	福島 一雄
福島喜代康	藤川 健弥	藤田 明	藤田 香織	藤田 次郎	藤田 昌樹	藤山 理世
藤原 宏	布施川久恵	古田健二郎	帆足 茂久	堀場 昌英	本田 芳宏	本間 光信
前田 浩義	益田 公彦	増田 貴史	増山 英則	町田 和子	松井 隆	松井 芳憲
松島 秀和	松永 和子	松永 伸一	馬庭 幸二	丸毛 聡	三浦 直樹	三木 誠
水橋 啓一	光宗 皇彦	南 貴博	源 誠二郎	宮沢 直幹	宮下 修行	宮下 義啓
宮良 高維	迎 寛	武藤 真	村上 亜紀	村上 一生	村松 秀樹	本島 新司
森 孝志	森 俊之	森 正明	森 由弘	森下 宗彦	森田 悟	森田 博紀
森高 智典	森本 耕三	諸井 文子	八戸 敏史	八木 哲也	山岡 直樹	山岸 文雄
山口 統彦	山口 真弘	山崎 泰宏	山崎 善隆	山田 孝	山田 憲隆	山根 喜男
山本 善裕	油田 尚総	吉川 公章	吉川 雅則	芳野 詠子	吉信 尚	吉松 哲之
吉山 崇	米丸 亮	若松謙太郎	若山 尚士	和田 暁彦	渡辺 彰	渡辺 勇夫

結核・抗酸菌症指導医 更新：3名（認定期間：2021.4.1～2026.3.31）

中村 造 藤川 貴浩 吉川 秀夫

結核・抗酸菌症指導医 更新：1名（認定期間：2018.4.1～2023.3.31）

猪狩 英俊

* * * * *

登録抗酸菌症エキスパート 新規：16名（認定期間：2022.4.1～2027.3.31）

上野 佑斗	馬越 大知	小倉 智子	河野友紀子	熊谷 明子	小林 友里	塩原 美和
篠原 沙織	田中 萌	戸根 英子	西 裕美	西澤ひろ美	富士原美由紀	古川 愛子
三宅 敦子	山口めぐみ					

登録抗酸菌症エキスパート 更新：18名（認定期間：2022.4.1～2027.3.31）

池田 浩幸	伊藤 和恵	加藤 公人	川端 直樹	窪田 誠	佐々木理恵	宍倉 文
志村 裕介	大茂 浩	武下 公子	富田いゆき	西井 千恵	西原 寿代	堀 誠
丸岡 実	本島みどり	吉田 友香	渡邊 恵美			

登録抗酸菌症エキスパート 更新：6名（認定期間：2021.4.1～2026.3.31）

安齋 麻美 小林 智子 昆 亜紀子 坂根 圭子 松岡 友里 山田 奈月

* * * * *

認定抗酸菌症エキスパート 新規：13名（認定期間：2022.4.1～2027.3.31）

旭 将来	内海 友美	上柳加代美	黒木 美弥	小島三千代	佐藤 良子	長尾有希子
西本 辰徳	野原 千明	橋本 光	藤坂 由佳	別所 裕二	星野ひとみ	

認定抗酸菌症エキスパート 更新：6名（認定期間：2022.4.1～2027.3.31）

竹中日登美 田中 孝治 玉井 清子 辻村 美保 森山 誠 吉本 雄太

認定抗酸菌症エキスパート 更新：2名（認定期間：2021.4.1～2026.3.31）

有馬 和代 木下 和久

結核接触者健診における QuantiFERON-TB ゴールドプラス陽性に関連する因子

¹岡田 奈生 ²猪狩 英俊 ¹露崎みづ枝 ¹鈴木 公典

要旨：〔目的〕 QuantiFERON-TB ゴールドプラス (QFT-Plus) は最も新しいIGRA (インターフェロン γ 遊離試験) であり接触者健診等での導入が進んでいる。陽性, すなわち潜在性結核感染症の診断となる因子を分析し, 接触者健診の効果的運用について検討することを目的とした。〔方法〕 2015年7月から2017年4月に接触者健診対象者を対象にQFT-Plusを実施し, 喀痰塗抹情報と胸部X線情報と最終曝露からの時間経過が, 接触者健診の結果に及ぼす影響を分析した。〔結果〕 研究対象者は412人で, QFT-Plus陽性者31人(陽性率7.5%)であった。年齢の調整オッズ比1.1(1歳年齢が上昇するごとに), 結核患者と接触後90日以内の受診の調整オッズ比4.1, 初発患者の排菌情報(2+または3+)の調整オッズ比3.7で, これら3要因がQFT-Plus陽性に影響を及ぼす因子となった。〔結語〕 QFT-Plus陽性の関連因子として, 加齢に加え, 初発患者の排菌量が多いこと, 接触者健診までの期間が90日以下の場合, に陽性率が高かった。今後の効果的接触者健診を展開する場合は塗抹情報が有力な情報になると考えられた。

キーワード：接触者健診, QuantiFERON-TB ゴールドプラス, 潜在性結核感染症

はじめに

2020年の結核罹患率は10万対10.1¹⁾まで低下し, 日本の結核罹患率は欧米先進国の水準に年々近づいている。今後の結核対策は, 結核低蔓延時代に対応したものが求められてくる。

潜在性結核感染症の診断と治療は, 結核低蔓延時代の結核対策として重要な戦略に位置付けられている²⁾³⁾。インターフェロン- γ (IFN- γ) 遊離試験 (IGRA: IFN- γ release assay) は, 潜在性結核感染症の診断ツールとして有用性が認識され, 利用機会も増加していることが背景にある⁴⁾。本研究で注目したのは, QuantiFERON-TB ゴールドプラス (QFT-Plus) (QIAGEN, Hilden, Germany) である。これは, 第4世代QFTである。QFT-Plusは, 結核菌特異的抗原刺激用の試験管が2本 (TB1とTB2) 用意され, これによってCD4+ T細胞とCD8+ T細胞の免疫応答を評価できることが特徴である。QFT-Plusは, 第3世代QFTであるクオンティフェロンTBゴールド (QFT-G)

(QIAGEN, Hilden, Germany) の特異度を保ったまま, 感度を向上することが期待されている。

結核低蔓延時代の効果的接触者健診のあり方を探索する目的で本研究を計画した。接触者健診の目的は, 大きく3つである。①潜在性結核感染症の発見と進展防止, ②新たな結核患者の早期発見, ③感染源・感染経路の探求である⁵⁾。今回のわれわれの研究目的は, ①の潜在性結核感染症の発見と進展防止である。活動性結核患者と接触し, 結核菌に感染した者 (潜在性結核感染症) は, 活動性結核を発病するリスクが高い⁶⁾。結核低蔓延時代においては, このような感染リスクの高いところ, そして発病リスクの高いところに, 焦点を絞った結核対策が求められる²⁾。接触者健診を請け負う医療機関においては, 保健所から提供される情報は限定されている。初発患者の排菌情報 (喀痰塗抹結果) など保健所から提供された情報の中から特に重要な情報が何かを把握し, それらの情報をもとに効率的に接触者健診を実施することが必要とされる。

¹公益財団法人ちば県民保健予防財団, ²千葉大学医学部附属病院

連絡先: 岡田奈生, 公益財団法人ちば県民保健予防財団, 〒261-0002 千葉県千葉市美浜区新港32-14
(E-mail: na-okada@kenko-chiba.or.jp)
(Received 3 Jun. 2021 / Accepted 29 Oct. 2021)

接触者健診を対象に、公益財団法人ちば県民保健予防財団ではQFT-G（研究開始時に承認）に並行し、QFT-Plus（研究開始時は未承認）を接触者健診に導入した。接触者健診を効率的に実施するために、初発患者の情報は欠かせないものであるが、入手できる情報は限定される。今回われわれは、喀痰塗抹情報と胸部X線情報と最終曝露からの時間経過等の情報から、QFT-Plusの陽性（潜在性結核感染症の診断）に影響を及ぼす因子を分析し、接触者健診の効果的運用について検討することを目的とした。

方 法

千葉市保健所の接触者健診対象者で、公益財団法人ちば県民保健予防財団を受診した者を対象とした。期間は、2015年7月から2017年4月である。千葉市保健所からは初発患者の喀痰抗酸菌塗抹情報と胸部X線情報の提供があった。公益財団法人ちば県民保健予防財団では、結核の既往歴と治療歴についての情報収集を行った。接触者健診受診者に対して、研究内容について説明を行い、同意を得た場合にQFT-Plusを実施した。QFT-Plusは、国内承認前であったため、公益財団法人ちば県民保健予防財団の倫理審査委員会で承認後、QIAGEN（Hilden, Germany）より輸入した。

統計解析：統計処理には、統計ソフトウェアJMP13を使用した。単変量解析を実施する場合、カテゴリー変数の解析にはフィッシャーの正確検定を実施し、P値が0.05未満であった場合に有意とした。多変量解析では、単変量解析の結果P値が0.15未満であったものを変数として採用し、変数増加法を用いた。

本研究の実施にあたっては、公益財団法人ちば県民保健予防財団の倫理審査委員会で審査承認（2015年5月7日、承認番号045）を受けた。

結 果

接触者健診を受診し、本研究対象となった者は、10歳代から60歳代までの412人であった。年齢階級別には、10～19歳が16人、20～29歳が67人、30～39歳が86人、40～49歳が103人、50～59歳が101人、60～69歳が39人であった。

QFT-Plus陽性者は31人（陽性率7.5%）であった。QFT-Plusの陽性に影響を及ぼす要因分析を行った（Table 1）。

年齢階級別では、10～19歳が0%、20～29歳が1.5%、30～39歳が4.7%、40～49歳が5.8%、50～59歳が13.9%、60～69歳が15.4%であった。年齢階級が上昇するごとに陽性率は高くなり有意差があった（ $P < 0.01$ ）。

初発患者の結核登録日から接触者健診までの時間（日数）別に分析を行った。60日以内の受診は22人で3人

陽性（13.6%）、61～90日の受診は119人で17人陽性（14.3%）、91～120日の受診は132人で8人陽性（6.1%）、121日以降の受診は139人で3人陽性（2.2%）であった。初発患者の結核登録日から接触者健診まで時間別で、陽性率に有意差があった（ $P < 0.01$ ）。

初発患者となる結核患者の排菌情報別に分析を行った。喀痰塗抹陰性は96人で4人陽性（陽性率4.2%）、陽性1+は164人で7人陽性（4.3%）、陽性2+は93人で10人陽性（10.8%）、陽性3+は59人で10人陽性（16.9%）であった。初発患者の排菌量が大きくなると陽性率が高くなり、有意差がみられた（ $P < 0.01$ ）。

初発患者となる結核患者の胸部X線について分析を行った。空洞ありは214人で19人陽性（8.9%）、空洞なしは198人で12人陽性（6.1%）であった。両群間に有意差はなかった。同様に拡がり（学会分類）については、拡がり1は89人で4人陽性（4.5%）、拡がり2は235人で18人陽性（7.7%）、拡がり3は88人で9人陽性（10.2%）であった。3群間に有意差はなかった。

多変量解析の結果をTable 2に示す。年齢（1歳ごと）の調整オッズ比1.07（95%信頼区間1.03-1.1）、結核患者と接触後90日以内の受診の調整オッズ比4.1（95%信頼区間1.9-9.6）、初発患者の排菌情報（2+または3+）

Table 1 Univariable analysis of factors of positive QFT-Plus

	n	Positive (%)	P value
Age (year)			
10-19	16	0 (0.0)	< 0.01
20-29	67	1 (1.5)	
30-39	86	4 (4.7)	
40-49	103	6 (5.8)	
50-59	101	14 (13.9)	
60-69	39	6 (15.4)	
Days after registration of index cases			
≤ 60	22	3 (13.6)	< 0.01
61-90	119	17 (14.3)	
91-120	132	8 (6.1)	
> 120	139	3 (2.2)	
Information of index cases			
Sputum smear for AFB*			
Negative	96	4 (4.2)	< 0.01
1+	164	7 (4.3)	
2+	93	10 (10.8)	
3+	59	10 (16.9)	
Cavity in chest X-ray			
Yes	214	19 (8.9)	ns
No	198	12 (6.1)	
Extension of pulmonary regions in chest X-ray**			
1	89	4 (4.5)	ns
2	235	18 (7.7)	
3	88	9 (10.2)	

*acid-fast bacilli

**Gakkai classification

Table 2 Multivariable analysis of factors of positive QFT-Plus

	aOR	95% CI
Age (by 1-year increase)	1.07	1.03-1.1
Cavity in chest X-ray in index cases	0.8	0.3-1.9
Extension 3 of pulmonary regions in chest X-ray in index cases ¹⁾	0.9	0.3-3.6
Within 90 days after registration of index cases	4.1	1.9-9.6
AFB smear classification of 2 or 3 in sputum in index case	3.7	1.5-10.1

AFB: acid-fast bacilli aOR: adjusted odds ratio CI: confidence interval

の調整オッズ比3.7 (95%信頼区間1.5-10.1)であった。これら3要因がQFT-Plus陽性に影響を及ぼす因子となった。

考 察

潜在性結核感染症の診断と治療は、結核低蔓延時代の結核対策として重要性を増してきた。このような結核をめぐる医療環境の変化に対応した、効果的接触者健診方法について本研究では検討した。日本結核病学会 (現・日本結核・非結核性抗酸菌症学会) では、IGRAの陽性者は潜在性結核感染症と診断され、積極的治療対象と考えている²⁾。この指針が公表されたのは2013年であり、日本の結核罹患率は確実に減少し、2020年には10万対10.1¹⁾まで低下している。

QFT-Plusの特徴は、従来のCD4+ T細胞による免疫応答に加えて、CD8+ T細胞による免疫応答を評価することである。このような改良によって感度の向上が期待されていた。先行研究⁷⁾⁸⁾でもQFT-Plusの陽性率はQFT-Gに比べて有意に高く、感度向上の結果が反映されていると考えられた。加藤ら⁹⁾は、一般人のIGRA陽性率を公表している。本研究では、QFT-Plusの陽性率はほぼすべての年齢で一般人よりも高い値を示し、接触者健診対象者は、一般人と異なることが示された。

初発患者の結核登録日から接触者健診までの日数を分析すると、90日までの陽性率が有意に高い結果になった。接触者健診の対象者選定と優先順位が反映されたと考えられる。通常は、初発患者から近い者、曝露時間が長い者を優先し、同心円状に対象を拡大していく。接触者健診の実施日程は、保健所ごとに異なるので、一般化は難しい。それでも、本研究の接触者健診対象者においては感染リスクの高い者は、90日以内に実施され、それ以降に設定された者は陰性確認と接触者健診の終了確認的な側面が重視されてくると考えられる。感染・発病リスクの高い集団を優先して段階的に (同心円方式により) 接触者健診を進める場合の最初の優先集団 (第一同心円) とする方法が有効に機能していることが示された。

結核の感染性期間については、CDC (米国疾病予防管理センター Centers for Disease Control and Prevention) や WHO (世界保健機関 World Health Organization) は、患者

の診断日 (あるいは治療開始日) から遡及して3カ月間を基本とする考え方を支持している¹⁰⁾¹¹⁾。今回の保健所の対応も、リスクの高い接触者の健診を90日以内に実施できていること、そしてその陽性率が高い結果が得られた。CDCやWHOの推奨を遵守していたこと、また、陽性者を発見するうえで90日という期間設定の妥当性が示された。

初発患者情報については、喀痰塗抹、空洞、拡がりについて分析した。空洞や拡がり陽性率に影響しなかった。多変量解析からも、塗抹2+と3+は陽性因子であった。喀痰塗抹2+, 3+では陽性率が高く、潜在性結核感染症を推定するうえで、重要な情報であることが示された。逆に、塗抹陰性、塗抹1+については、一般人のQFT陽性率と同等である。接触者健診において、QFT陽性をもって、直近の感染と判断することは難しい。さらには、最近の抗酸菌塗抹検査の技術は向上しており、遠心集菌法や蛍光法を用いることで、従来の直接塗抹法よりも検出感度が上昇するとされている。このため抗酸菌塗抹1+の解釈についても変化してくる可能性が考えられる。

接触者健診では、初発患者症例に対する説明と個人情報の保護が重要である⁵⁾。このため、接触者健診の受診者は、初発患者症例に関する情報を持ち合わせていないことも多い。健診を請け負う医療機関では、初発患者に関する情報提供をどのようにして受けるか、その情報をどの程度まで受診者に提供できるか、といった課題がのこった。

本研究の限界は、単一の自治体、施設で実施した接触者健診であることが挙げられる。他施設あるいは他の自治体での健診にも応用できるか、という点についてさらなる研究が必要である。また、本研究の接触者健診の対象者の多くが20歳から69歳となっており、70歳を超える高齢者、20歳未満の若年者や小児の分析ができていない。

QFT-Plusは2018年6月より日本国内でも臨床利用され、前世代QFTであるQFT-Gよりも陽性率が高く、感度の向上が示されている。本研究では接触者健診対象者に対してQFT-Plusを行い、QFT-Plusの陽性に影響を及ぼす因子を分析し、接触者健診の効果的運用について検討し

た。QFT-Plus陽性に影響を及ぼす要因として、加齢に加えて、初発患者の排菌量が多い（塗抹2+または3+）こと、接触者健診までの期間が90日以下の場合、に陽性率が高かった。今後の効果的接触者健診を展開する場合は塗抹情報が有力な情報になると考えられた。塗抹情報等の患者情報や接触状況をもとに、より感染の可能性の高い人を抽出して接触者健診を行うことで、さらに効果的な接触者健診を行うことができると考える。そのためには初発患者の情報や初発患者との接触状況をより正確に把握することが重要だと考える。

謝 辞

本研究の実施にあたって、千葉市保健所の山口淳一所長はじめ結核感染症課スタッフのご協力に深く感謝申し上げます。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）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「結核低蔓延化を踏まえた国内の結核対策に資する研究（研究代表者 加藤誠也）の支援を受けました（研究番号JP20fk0108127）。

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：2019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/stf/seisakunitsuite/bunya/0000175095_00004.html（2021年10月4日閲覧）
- 2) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会：潜在性結核感染症治療指針。結核。2013；88：497-512.
- 3) American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. Am J Respir Crit Care Med. 2000；161 (4 Pt 2) : S221-47.
- 4) 日本結核病学会予防委員会：インターフェロン γ 遊離試験使用指針。結核。2014；89：717-725.
- 5) 石川信克, 阿彦忠之：厚生労働科学研究（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」結核の接触者健康診断の手引き（改訂第5版）。<http://www.jata.or.jp/rit/rj/2014.3sessyokusya1.pdf>（2020年12月13日閲覧）
- 6) Landry J, Menzies D: Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? Int J Tuberc Lung Dis. 2008；12：1352-1364.
- 7) Tsuyuzaki M, Igari H, Okada N, et al.: Variation in interferon- γ production between QFT-Plus and QFT-GIT assays in TB contact investigation. Respir Investig. 2019；57(6)：561-565.
- 8) Tsuyuzaki M, Igari H, Okada N, et al.: Role of CD8 T-cell in immune response to tuberculosis-specific antigen in QuantiFERON-TB Gold Plus. J Infect Chemother. 2020；26：570-574.
- 9) 加藤誠也, 太田正樹, 末永麻由美, 他：日本におけるインターフェロン γ 遊離試験の年代別陽性率に関する検討。結核。2017；92：365-370.
- 10) CDC: Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, United States. MMWR 54 (RR-15), 2005.
- 11) WHO: Recommendations for Investigating Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis in Low- and Middle-Income Countries. WHO, Geneva, 2012.

Original Article

FACTORS RELATED TO QuantiFERON-TB GOLD PLUS POSITIVE
IN TUBERCULOSIS CONTACT INVESTIGATION¹Nao OKADA, ²Hidetoshi IGARI, ¹Mizue TSUYUZAKI, and ¹Kiminori SUZUKI

Abstract [Purpose] QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) is the newest IGRA (interferon gamma release assay) and is being introduced in contact investigations. The purpose of this study is to analyze the factors that are positive, that is, to diagnose latent tuberculosis infection, and to examine the effective operation of contact investigation.

[Method] From July 2015 to April 2017, QFT-Plus was conducted for the subjects of the contact investigation, and the sputum smear information, chest X-ray information, and the time elapsed from the final exposure were shown in the contact investigation. The effect on the results was analyzed.

[Results] The number of subjects in the study was 412, and 31 were QFT-Plus positive (positive rate 7.5%). Age (by 1-year increase)-adjusted odds ratio 1.1, adjusted odds ratio for consultations within 90 days of contact with tuberculosis patients 4.1, adjusted odds ratio for smear information (2+ or 3+) for index cases in 3.7, these three factors affected QFT-Plus positivity.

[Conclusion] As related factors for QFT-Plus positivity, in addition to aging, the positive rate was high when the amount of bacteria excreted in the index case was large and the period until contact investigation was 90 days or less. It was considered that smear information would be useful when developing effective contact investigations in the future.

Key words: Contact investigation, QuantiFERON-TB Gold Plus, Latent tuberculosis infection

¹Chiba Foundation for Health Promotion and Disease Prevention, ²Division of Infection Control, Chiba University Hospital

Correspondence to: Nao Okada, Chiba Foundation for Health Promotion and Disease Prevention, 32-14, Shin-Minato, Mihama-ku, Chiba-shi, Chiba 261-0002 Japan.
(E-mail: na-okada@kenko-chiba.or.jp)

第96回総会教育講演

結核・非結核性抗酸菌症治療中の薬疹マネジメント

— 見逃してはいけない初期病変は何か? —

加藤 雪彦

キーワード：薬疹，スティーブンスジョンソン症候群，中毒性表皮壊死剝脱症

はじめに

体外から侵入した物質あるいはその代謝産物により惹起される皮膚/粘膜の発疹を中毒疹と総称し，その原因が薬剤である場合を薬疹，その他または不明である場合を狭義の中毒疹と区別して称する。一部の薬疹の病態にウイルスの関与¹⁾が明らかになりつつあり薬疹と中毒疹の境界は曖昧になりつつある。

薬疹の多くはT細胞が関与するとされるが，薬剤単独あるいはその他の要因により皮膚にホーミングするT細胞²⁾³⁾を活性化させることにより発疹が生じると考えられている。

薬疹の中には急速に致死的な重篤な状態に進行するものもあるため，結核・非結核抗酸菌症の治療にはその鑑別が重要である。ここでは，重症薬疹の中で最も頻度の高いスティーブンスジョンソン症候群（SJS）/中毒性表皮壊死剝脱症（TEN）（SJS/TEN）を中心にその初期症状の捉え方，皮膚科医へのコンサルテーションの適切な時期などを中心に概説する。

薬疹の臨床型

一般的に薬疹は臨床型により分類される。発症頻度から播種性紅斑丘疹型，固定薬疹，光線過敏型が多いが，重症薬疹のDiHS，TEN型，SJS型も6.1，4.1，3.3%と決して少なくない（表1）⁴⁾。しかし，薬疹は，SLE型，瘡瘡型薬疹などあらゆる発疹を呈し，同一薬剤でも異なる発疹を現し，発疹から原因薬剤を特定することは困難である。

SJS/TENの発症機序

結核治療中の薬疹として頻度の高い重症薬疹として重要な，SJS/TENの発症機序については，表皮細胞が死に至るパスウェイが複数存在することが明らかになっている。細胞障害T細胞，NK細胞，NKT細胞から産生されるgranulysinが可溶性FasL，granzymeB，perforinなどの細胞障害メディエーターとともに皮膚・粘膜を障害する⁵⁾。そして，表皮細胞やMΦが産生し皮膚の水疱や血漿中に存在する炎症性サイトカインTNF α は細胞死を促進し⁶⁾，最近では，necroptosisというネクロシスとアポトーシスの両方の性格をもつ表皮の細胞死がannexin A1とFPR1の相互作用によっておこる⁷⁾と報告されている。

表1 薬疹の臨床病型と頻度 (%)

1. 播種性紅斑丘疹型（MP型）	12.5
2. 固定薬疹	9.1
3. 光線過敏型	8.9
4. DiHS	6.1
5. 多型紅斑	5.3
6. 局所反応型	4.1
7. TEN型	4.1
8. 扁平苔癬型	3.8
9. アナフィラキシー型	3.7
10. 蕁麻疹型	3.6
11. SJS型	3.3
12. 紅皮症型	2.3
13. 水疱型	2.3
14. 乾癬型	1.7
15. 膿疱型	1.2
16. アスピリン不耐症	1.1
17. その他	26.9

2015, 薬疹情報1980-2014 福田クリニック

結核・非結核性抗酸菌症治療中に見逃しては いけない重症薬疹とその初期症状

- ①TEN型 (toxic epidermal necrolysis, 中毒性表皮壊死剥脱症)
- ②SJS型 (Stevens-Johnson syndrome, 粘膜皮膚眼症候群)
- ③紅皮症型
- ④DiHS (Drug-induced Hypersensitivity Syndrome, 薬剤過敏症候群)

いわゆる重症薬疹は上記4型であるが、SJSは剝奪面積が体表の10%未満の状態をいうが、10% (欧州は30%) 以上をTENと呼び、短期間でSJSからTENに移行しうる (SJS進展TEN) (図1A, B, C) ことや、健常色の皮膚に見えても指やセッシなどの外力で剝離してしまうニコルスキー現象 (図2)⁹⁾がTENの特徴でもあり、その2つは同じ病態で重症度が異なるというよい。致死率はSJSが5%, TENが12~30%とされる^{9)~11)}。SJSを疑う多型紅斑は同心円状に濃さの異なる紅斑 (図3A, B) が特徴で弓道やアーチェリーの的に似ることからTarget lesion (標的的病変) といわれる (図3C)。病理組織検査

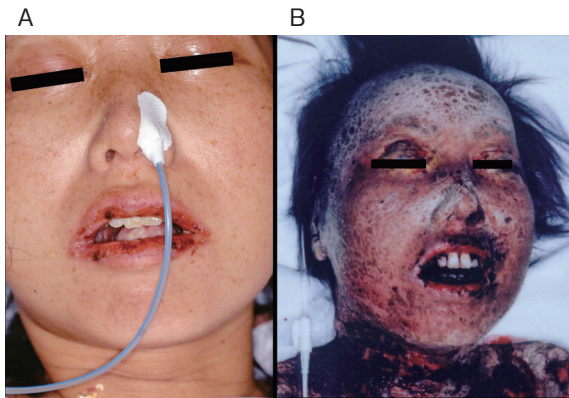


図1A, B SJS (A) からTEN (B) へ2~3週間で進展したSJS進展TEN型薬疹



図1C 体表面積の97%剝脱したTEN型薬疹

ではすでに表皮は真皮内の主にT細胞からの攻撃により壊死しており (図3D), 数日で図3Eの状態に移行する。③紅皮症型は明らかな多型紅斑を経ずいきなり紅皮症から皮膚剝奪する病型である。④の薬剤過敏症候群 (DiHS) は、HHV-6の再活性化とある種の薬剤がもたらす皮膚だけでなく多臓器病変を伴う重症薬疹で、SJS/TENより長期の免疫抑制剤による治療が必要である。抗結核薬治療中に見られたDiHSも報告されている^{12) 13)}。

結核・非結核性抗酸菌症治療中の薬疹の対処法

前述のように、あらゆる発疹は薬疹の可能性があるが、重症薬疹かどうかという観点から対処法をアルゴリズム化したのが図4である (私案)。SJS/TENへの移行が疑われる多型紅斑とびまん発赤の有無で区別し、さらに粘膜疹の有無と皮膚剝脱の有無で、皮膚科コンサルテーションの必要なタイミングを区別した。すなわち、粘膜疹も皮膚剝脱も見られる場合は、少なくともSJSと診断できる可能性が高く、可及的早期に皮膚科医に連絡すべきである。1~2日で急速に進行するため、仮に週末であっても週明けを待たないほうがよい。粘膜疹はあるものの、皮膚剝脱を認めない場合は、それほど緊急性をもたなくてもよいと思われる。また、粘膜疹を認めない場合は、薬疹ではなくウイルス性発疹症などの可能性もあり、薬剤の変更・中止後皮膚症状が消褪しなければ皮膚科コンサルテーションしたほうがよい。その際、病理組織検査は非常に有用で、将来の予測が立てやすいが、ステロイドを全身投与されてしまうと診断が困難になるた



図2 結核治療中に認めたTEN型薬疹。Aの皮膚は洗浄により容易に剝脱してBの状態となるニコルスキー現象を認める。

め、皮膚科医へのコンサルテーションまでステロイドの全身投与は待つのが望ましい。

DiHSを診断するのは皮膚科専門医でも容易ではないが、臓器障害を伴い長期の治療が必要な薬疹であるため、診断基準（表2）¹⁴⁾を参考にして臨床所見を検討すべきだが、高熱、白血球上昇と口囲の紅斑/丘疹が特徴である。しかし、原因薬剤が抗けいれん薬、サラゾスルファピリジン、アロプリノールなどある程度限定されているとされるため、頻度は低いと思われる。しかし、近年上記以

外の薬剤たとえばREFによる本症の報告¹²⁾¹⁵⁾もあり、注意が必要である。

SJS/TENの治療法と後遺症

SJS/TENの進行は急速で致命的なためランダム化比較試験が施行できず後方視的研究が多く、世界的なコンセンサスを得た治療法が確立されたとは言い難い。しかし、日本皮膚科学会のガイドラインでは、ステロイドの早期大量療法が第一選択とされており、プレドニゾロン換算

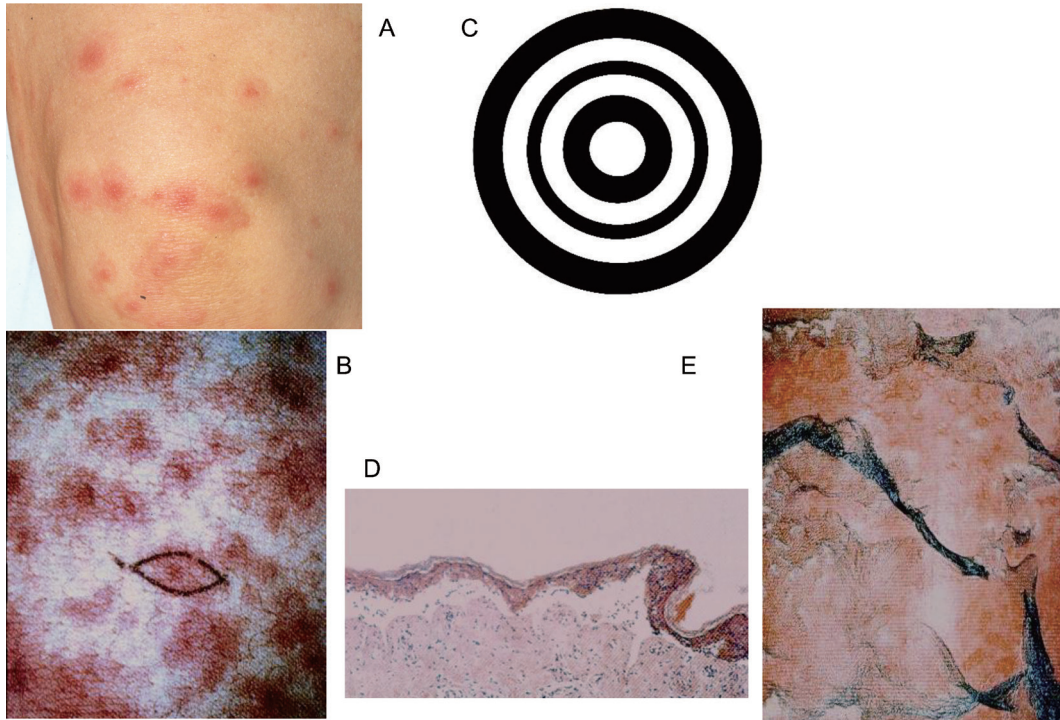


図3 多型紅斑 (A, B) はTarget lesionといわれ、病理組織学的に表皮はすでに壊死しており (D)、数日でEの状態に至る。

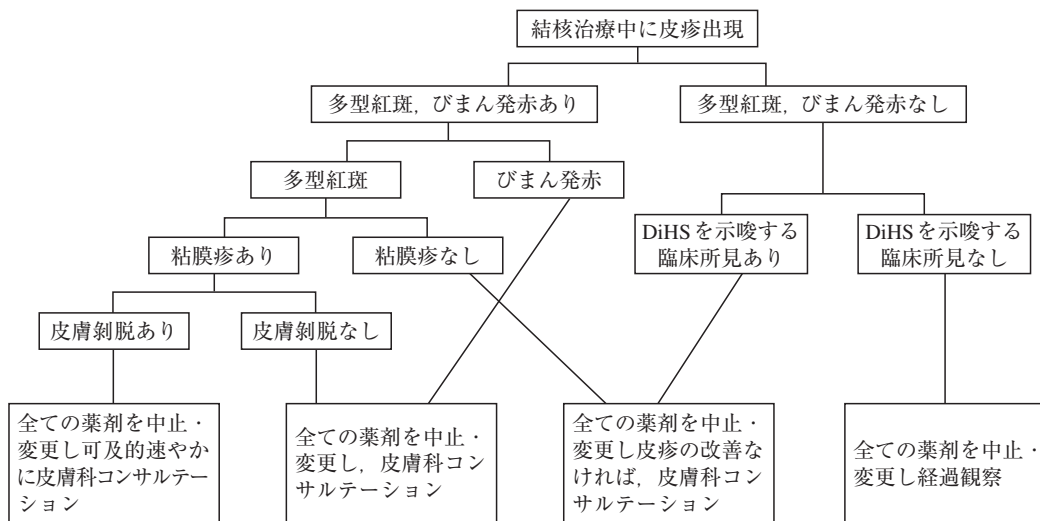


図4 結核・非結核性抗酸菌症治療中の重症薬疹マネジメント（私案）

表2 薬剤性過敏症候群 Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS) 診断基準 (2005)

概念	高熱と臓器障害を伴う薬疹で、薬剤中止後も遷延化する。多くの場合、発症後2～3週間後にHHV-6の再活性化を生じる。
主要所見	<ol style="list-style-type: none"> 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。多くの場合紅皮症に移行する 原因薬剤中止後も2週間以上遷延する 38度以上の発熱 肝機能障害 血液学的異常：a, b, cのうち1つ以上 <ol style="list-style-type: none"> 白血球増多 (11000/mm³以上) 異型リンパ球の出現 (5%以上) 好酸球増多 (1500/mm³以上) リンパ節腫脹 HHV-6の再活性化
典型DiHS: 1～7全て	
非典型DiHS: 1～5全て、ただし4に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。	
参考所見	<ol style="list-style-type: none"> 原因薬剤は、抗けいれん剤、ジアフェニルスルホン、サラゾスルファピリジン、アロプリノール、ミノサイクリン、メキシレチンであることが多く、発症までの内服期間は2週から6週間が多い。 皮疹は、初期には紅斑丘疹型、多形紅斑型で、後に紅皮症に移行することがある。顔面の浮腫、口囲の紅色丘疹、膿疱、小水疱、鱗屑は特徴的である。粘膜には発赤、点状紫斑、軽度のびらんが見られることがある。 臨床症状の再燃がしばしばみられる。 HHV-6の再活性化は、①ペア血清でHHV-6 IgG抗体価が4倍 (2管) 以上の上昇、②血清 (血漿) 中のHHV-6 DNAの検出、③末梢血単核球あるいは全血中の明らかなHHV-6 DNAの増加のいずれかにより判断する。ペア血清は発症後14日以内と28日以降 (21日以降で可能な場合も多い) の2点にすると確実である。 HHV-6以外に、サイトメガロウイルス、HHV-7、EBウイルスの再活性化も認められる。 多臓器障害として、腎障害、糖尿病、脳炎、肺炎、甲状腺炎、心筋炎も生じうる。

0.5 mg～1.5 mg/kg/dayの投与またはステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン500～1000 mg/day, 3日間) を施行することが推奨されている。進行が止まらないか上皮化を示さない場合は大量免疫グロブリン静注療法 (IVIg療法) や血漿交換療法を併用する¹⁶⁾。

SJS/TENの生命予後に大きく影響するのが、細菌感染である。皮膚・粘膜の病変は上皮化傾向が見られても、細菌感染から肺炎、敗血症を併発して救命できないことも少なくないからである。そこで、全身熱傷に準じた補液、全身外用療法がきわめて重要であり、熟達した皮膚科医による治療が必要である。

皮膚・粘膜の上皮化が進み敗血症も治療した後に、致死的な呼吸障害が発症する場合もあり、閉塞性汎細気管支炎によるものと考えられている¹⁷⁾。

そして、皮膚の治療後も視力障害や呼吸障害などの後遺症を残し、長期にわたりQOLを阻害する。

結核治療中の薬疹の治療の難しさ

あらゆる疾患の中で、薬疹の精査、治療が最も困難な疾患が結核であると思われる。それは以下の3つの理由

からである。

(1) 結核・非結核性抗酸菌症は他剤併用療法が原則なため、被疑薬特定が困難である。

(2) 限られた薬剤で治療を継続するため、被疑薬であっても再投与が必要な場合がある。特に、イソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP) を治療導入できないと治療期間が大幅に延長されるため、優先して再投与せざるを得ない。

(3) 再投与後は、薬疹と抗結核薬の多彩な有害事象との鑑別が困難である。

結核治療中の薬疹に関する今後の課題

薬疹に対して薬物減感作療法が施行されるのは、結核・非結核性抗酸菌症と一部の膠原病のみとあってよい。皮膚科専門医、アレルギー専門医にとって、通常考えられない治療法であり、大変興味深い。これらの疾患の治療選択肢の少なさ、特殊で困難な状況が生み出した臨床上の知恵と思われるが、詳細な検討や臨床研究により、一般の薬物アレルギーの発症機序解明や治療につながる可能性がある。

おわりに

あらゆる発疹は薬疹である可能性がある。そのため発疹を見たとき必ず鑑別診断の1つに薬疹を念頭におく必要がある。原因薬剤の検査法は再投与誘発試験以外に確実なものはないが、補助的な検査法を駆使して原因薬剤を同定することが望ましい。診断において重要な点は、まず薬疹を疑うことである。

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) Shiohara T, Inaoka M, Kano Y: Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): A Reaction Induced by a Complex Interplay among Herpesviruses and Antiviral and Antidrug Immune Responses. *Allergology International*. 2006 ; 55 : 1-8.
- 2) Teraki Y, Shiohara T: IFN-gamma-producing effector CD8+ T cells and IL-10-producing regulatory CD4+ T cells in fixed drug eruption. *J Aller Clin Immunol*. 2003 ; 112 : 609-615.
- 3) Teraki Y, Fukuda T: Skin-Homing IL-13 producing T cells expand in Circulation of patients with drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. *Dermatology*. 2017 ; 233 : 242-249.
- 4) 福田英三：薬疹情報，第16版，福岡，2015.
- 5) Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al.: Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med*. 2008 ; 14 : 1343-50.
- 6) Viard-L I, Gaide O, Jankovic D, et al.: TNF- α and IFN- γ are potential inducers of Fas-mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2013 ; 133 : 489-98.
- 7) Saito N, Qiao H, Yanagi T, et al.: An annexin A1-FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions. *Sci Transl Med*. 2014 ; 6 : 245ra95
- 8) 佐藤 祐, 村田研吾, 佐々木茜, 他：肺結核治療中に抗結核薬による中毒性表皮壊死症を発症した全身性エリテマトーデスの1例. *結核*. 2014 ; 89 : 807-812.
- 9) 北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦, 他：Stevens-Johnson症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査. 平成20年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）重症多形滲出性紅斑に関する調査研究. *日皮会誌*. 2011 ; 121 : 2467-87.
- 10) Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M. et al.: Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2013 ; 133 : 1197-204.
- 11) Schwartz R, McDonough P, Lee B: Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2013 ; 69 : 173-86.
- 12) Sekine A, Saito T, Ito S, et al.: Two cases of tuberculosis with multiple drug hypersensitivity after drug-induced hypersensitivity syndrome. *Respiratory Investigation*. 2012 ; 50 : 70-75.
- 13) 勝部乙大, 安西真紀子, 野村由至, 他：肺結核治療中に薬剤性過敏症候群を呈し、レボフロキサシンが被疑薬と考えられた1症例. *結核*. 2014 ; 89 : 51-56.
- 14) 相原道子：ガイドラインのワンポイント解説 重症薬疹の診断基準 重症薬疹の鑑別のポイント. *アレルギー*. 2012 ; 61 : 1061-66.
- 15) Sim DW, You HS, Yu JE, et al.: High occurrence of simultaneous multiple-drug hypersensitivity syndrome induced by first-line anti-tuberculosis drugs. *World Allergy Org Journal*. 2021 ; 14 : 100562.
- 16) 塩原哲夫, 狩野葉子, 水川良子, 他：重症多形滲出性紅斑 ステイバーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症. *診療ガイドライン日本皮膚科学会誌*. 2016 ; 126 : 1637-85.
- 17) Saeed H, Mantagos IS, Chidosh J: Complications of Stevens-Johnson syndrome beyond the eye and skin. *Burns*. 2016 ; 42 : 20-27.

Review Article

MANAGEMENT OF DRUG ERUPTION IN THE TREATMENT FOR TUBERCULOSIS AND NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL INFECTION

Yukihiko KATO

Abstract A skin or mucosal rash caused by an exogenous substance or its metabolites is called toxicoderma; when the causative agent is a drug, the phenomenon is known as a drug eruption. Since some drug eruptions can rapidly become life-threatening or fatal, speedy diagnosis and appropriate countermeasures are important. Severe drug eruption comprises the following four types: 1) TEN (toxic epidermal necrolysis); 2) SJS (Stevens-Johnson syndrome); 3) erythroderma; and 4) drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS). Herein we will focus on Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) as the two, most common types of severe drug eruption to clarify the initial presentations and the appropriate timing for a consultation with a dermatologist.

Erythema multiforme, sometimes called 'target lesion' owing to its resemblance to the concentric rings of a shooting target, is characterized by concentric erythema of varying densities. Because erythema multiforme can be the initial skin manifestation in both SJS and TEN, early consultation with a dermatologist is necessary. The first choice of treat-

ment for SJS and TEN is high-dose steroid therapy. However, as the conditions are often associated with severe bacterial infections, such as sepsis, it is important that the treatment include fluid replacement and full body dressings similar to those used for extensive burns. Treatment by an experienced dermatologist is required.

Any rash can be a symptom of a drug eruption. Whenever a patient presents with a rash, drug eruption should be considered in the differential diagnosis. Although no reliable test exists for causative drugs other than the provocation test, identifying the causative agent by making full use of an auxiliary test method is desirable. The important point in diagnosing a rash is to suspect a drug eruption first.

Key words: Drug eruption, Steven-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis

Correspondence to: Yukihiko Kato, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center, 1163 Tatemachi, Hachioji-shi, Tokyo 193-0998 Japan. (E-mail: y-kato@tokyomed.oc.jp)

第96回総会教育講演

がんと結核・非結核性抗酸菌症

田村 厚久

要旨：かつて肺癌は肺結核の疫学的後継者とされたが、今日でも結核既往は肺癌リスク因子である。がん患者には結核の内因性再燃が起きる場合があり、血液腫瘍や肺癌は結核リスクの高い腫瘍である。近年、免疫治療中の結核が注目されているが、実際には様々ながん診療状況下で結核が発症し、特にステロイド治療中の発症が多いことを熟知すべきである。がん診療時の結核対策では、がん治療前の問診や胸部CTと必要に応じてインターフェロン- γ 遊離試験や潜在性結核感染症治療も考慮すべきである。がんと結核の合併例ではがん治療開始を遅らせることを避け、積極的に両疾患同時治療を行わなければならない。近年、がんと非結核性抗酸菌（nontuberculous mycobacteriosis: NTM）症にも関心が向けられ、NTM症も肺癌リスクが高いことが判明した。両疾患の合併では、以前は男性、肺扁平上皮癌の肺 *M. kansasii* 症例が多かったが、最近では女性、肺腺癌の肺 *M. avium* complex 症例が多数である。がんと抗酸菌症合併例の画像診断では様々な知覚的課題の影響下に発生する doctor's delay に留意すべきである。

キーワード：がん、肺癌、結核、潜在性結核感染症、非結核性抗酸菌症、治療

1. はじめに

「がんと抗酸菌症」という命題については19世紀から今日まで、洋の東西を問わず、がんと結核、特に肺癌と肺結核という領域に大きな関心が寄せられてきた。近年、わが国の結核罹患率は低下し続け、中蔓延国から低蔓延国へ移行する時期になっているが、がんの好発年齢である高齢者、特に団塊の世代以前における日本人の推定結核既感染率は1940年代生まれで30~40%、1930年代生まれでは60~70%と非常に高く¹⁾、内因性再燃による結核発症はがん患者の診療における課題であり続けている²⁾。本稿では「がんと抗酸菌症」について、まず「がんと結核」を結核からみたがんという歴史的な視点から疫学的、病因論的な研究を紹介、临床上の注意事項に触れ、次いでがんからみた結核という視点で、がん診療中の結核発症について、疫学的研究や臨床像、結核発症の背景などについて論じる。なお世界の結核罹患率は地域ごとに顕著な違いが長期間厳存しているため、がん患者の結核内因性再燃の報告にも地域差が明らかである。このため、本

稿に紹介した様々な研究報告に対しては、地理的な背景も含めて理解する必要がある。

わが国の非結核性抗酸菌（nontuberculous mycobacteria: NTM）症推定罹患率は1970年代の1/10万人以下から漸増し、2007年に5.7/10万人、2014年には14.7/10万人と結核罹患率を超え、世界最高レベルの罹患率となっていることやNTM症の89%を *M. avium* complex (MAC) 症が占めていることが明らかにされている³⁾。このNTM/MAC症増加を背景として近年、がんとNTM症についての研究も増えてきている。本稿ではこの分野の研究の大半を占める肺癌と肺非結核性抗酸菌症、特に肺MAC症について、最近の報告を中心に概説する。

2. がんと結核

2-1. 結核からみたがん

疫学的には以前より“肺癌は肺結核の疫学的後継者である”ことが知られ、1961年にCampbell⁴⁾は1900年から1950年の半世紀の間、減っていく結核の死亡率を補うように肺癌の死亡率が増加し、両者の死亡率の和は一定で

あることを示している。わが国でもかつて Aoki⁵⁾は活動性結核後の患者は肺癌発生リスクが高く、他の悪性腫瘍より肺癌で死ぬ確率が高いことを指摘している。最近でも肺結核の既往は肺癌の発症リスク因子であることが広く知られており^{6)~8)}、また近年、疾患概念として注目されている潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection: LTBI) も肺癌を含めたがんの発症リスクが高い⁹⁾ことが報告されている。なお結核既往のある肺癌患者の予後については既往のある患者が既往のない患者より予後不良といわれている¹⁰⁾¹¹⁾。

病因論的には結核とがん、特に肺結核と肺癌について様々なセオリーが提唱されてきたが、最も有名なものは Friedrich¹²⁾が1939年に発表した癆痕がん説である。この癆痕がんは後に Shimosato¹³⁾が1980年に指摘し、今日では臨床上重要な因子となっている腺癌内部の scar とは全く異なるもので、結核病変による癆痕組織に発生したものを指す。しかし結核既往者では肺癌の発生は多いものの、結核病巣とは関係ないところに発生する場合はほとんどで、実際には癆痕がんといえるものは稀である⁵⁾¹⁴⁾。他方、慢性炎症からがん化へ至る過程については数多くの知見があり¹⁵⁾、呼吸器疾患領域では慢性膿胸患者における膿胸関連リンパ腫がその代表例とされている¹⁶⁾。慢性膿胸患者に発生する肺癌も膿胸周囲に発生する場合は非常に多く、その背景には膿胸周囲の持続的な炎症の存在があると考えられることから、一種の癆痕がんともみることができる¹⁷⁾。

なお結核既往者に発生する肺癌の臨床上、重要な課題として肺癌診断のおくれ、いわゆる doctor's delay が挙げられる。Doctor's delay の要因としては visual search (妨害陰影である陳旧性結核陰影の中から肺癌を発見することが困難) と misdirection (注意を向けた陳旧性結核陰影以外の場所にある肺癌を発見することが困難) などの知覚課題が挙げられる。

2-2. がんからみた結核

がん患者における活動性結核合併はがん治療の妨げになるが、合併頻度はがん種により異なり、また基本的に高齢者であるがん患者の結核発症は内因性再燃によるものであるため、その地域での結核既感染率に大きく影響を受けることになる。結核を合併する悪性腫瘍についての過去の報告では、米国では血液腫瘍や頭頸部癌が多い¹⁸⁾のに対して、わが国ではかつては胃癌¹⁹⁾、その後肺癌が多く²⁰⁾、そして最近の当院の経験ではより高齢者層のがんである前立腺癌が最多となっている (未発表データ)。

2017年、悪性腫瘍患者における活動性結核発症リスクについて2つの大きなメタアナリシスが報告された。一つは Cheng ら²¹⁾による米国のデータを用いたもので、こ

れによれば、血液腫瘍で incidence rate ratio (IRR) 26 (95% CI 20-34) と非常に高く、頭頸部癌 (IRR 16, 95% CI 10-25) に加えて肺癌 (IRR 9, 95% CI 4-20) でも結核発症リスクが高いことが示されている。もう一つの Dobler ら²²⁾によるメタアナリシスはアジアのデータをまとめたもので、肺癌 (IRR 6.14, 95% CI 1.97-19.20)、血液腫瘍 (IRR 3.53, 95% CI 1.63-7.64)、胃癌 (IRR 2.63, 95% CI 1.96-3.52) などで結核発症リスクが高いことが示されている。わが国では以前より肺癌と結核の合併に興味もたれ、1980年代からこれまで、数多くの症例集積研究が発表されており、それらをまとめるとおよそ肺癌の2~5%に肺結核が合併し、肺結核の1%に肺癌が合併することが示されている²⁾。また肺癌患者における結核発症率が約1%/年である²³⁾ことや結核既往のある肺癌患者では約8%/5年と結核発症率が上がる¹¹⁾ことも報告されている。なおわが国では血液腫瘍、頭頸部癌患者の結核発症はなぜか注目されておらず、その実態には不明が多い。

がん治療と結核発症について、わが国の肺癌患者にみられる結核は、以前は支持緩和医療の時期になってからの発症がほとんどを占めていたが、最近ではがん治療、特に抗がん剤治療中の結核発症が増加している²⁾。この抗がん剤と結核の関係では抗がん剤単独でも結核リスクが高くなるが、結核既往や胃切除といった既知の結核発症因子が加わると結核リスクが非常に高くなることが示されている²⁴⁾²⁵⁾。近年、導入された免疫チェックポイント阻害剤 (Immune Checkpoint Inhibitor: ICI) はがん患者の薬物療法に大きな発展をもたらし、その予後の延長に大きく寄与している。このICIによる結核内因性再燃が注目を集めており、その機序として、従来の内因性再燃 (防御免疫の低下で被包乾酪巣が崩壊し、結核菌の再増殖が開始) とは異なり、免疫再構築症候群に類似したメカニズム、すなわちICIによる免疫応答の抑制解除、再賦活化からの結核内因性再燃が示唆されている²⁶⁾²⁷⁾。頻度についてはICI治療中の結核発症が1/1000例というフランスの報告²⁷⁾やICI治療中の非小細胞肺癌症例の1.7%に結核をみたとするわが国の報告があり²⁸⁾、2020年のESMO Open誌にはICI治療がん患者の結核発症 reporting odds ratio (ROR) が1.79 (95% CI 1.42-2.26) と記載されている²⁹⁾。最近ではICI治療に伴い、結核のみならず、B型肝炎、サイトメガロウイルス感染症、アスペルギルス症など様々な感染症の発生が報告されるようになり、Morelli ら³⁰⁾はこれらの感染症の発生には結核と同様、ICIによる“dysregulated immunity”が関与していると述べている。

がん薬物療法に関連して、ステロイド剤による結核発症は以前より最も注意が必要な命題であり、プレドニゾ

ロン 15 mg/日 1 カ月以上の内服は結核発病のリスク要因として広く知られ、プレドニゾロン経口治療の結核発症 odds ratio (OR) は 4.9 (95% CI 2.9–8.3), 15 mg/日以上で OR 7.7 (95% CI 2.8–21.4) と非常に高いものになっている³¹⁾。2005 年～2019 年に当院の結核病棟に入院した肺癌治療中の肺結核 39 例 (結核既感染率の高い、いわゆる団塊の世代以前の患者が大半を占める) においては手術、放射線療法、薬物療法、支持療法などがん治療の様々な状況下での結核発症がみられ、うち 13 例に長期ステロイド剤治療歴 (脳転移 5 例, 放射線肺臓炎 3 例, 薬剤性肺障害 2 例など) を認め、さらに薬剤以外の既知の結核発症リスク因子 (喫煙 34 例, 結核既往 6 例など) もみられていた。またがん薬物療法の内容については細胞障害薬 25 例の他、チロシンキナーゼ阻害薬 4 例, ICI 2 例の使用歴があったが、LTBI の評価、治療が行われていた症例はなかった³²⁾。上述した 2017 年の 2 つの大きなメタアナリシス^{21) 22)} では肺癌は血液腫瘍に次いで結核発症リスクが高いため、肺癌患者全体への LTBI スクリーニング・治療も有益であろうと記載されている。上記の実地診療での経験も踏まえ、今後の日本の肺癌患者に対しては治療内容のいかんにかかわらず、がん治療を導入する時、そして遅くとも ICI による免疫関連有害事象や他の抗がん剤による薬剤性肺障害などでステロイド剤治療を開始する前には必ず結核発症リスクの評価を行い、インターフェロン- γ 遊離試験 (interferon-gamma release assays: IGRA) による LTBI スクリーニングおよび治療についても積極的に検討していくことが望まれる。

がん患者、特に上述してきた肺癌患者に対する IGRA を用いた LTBI スクリーニングには 2 つの大きな問題点がある。まず一つ目は免疫低下による IGRA 反応の低下、すなわち偽陰性の問題である。特にがんが進行し、支持緩和療法の状態での IGRA の信頼性は低く、実際、上述した当院での担癌結核患者の結核発病時の IGRA 陽性率

は約 70% に過ぎなかった³²⁾。この対策としては IGRA 測定時期をがん診断時など、まだ全身状態が悪化していない時期に行うことや免疫低下状態でもより感度が高い可能性があるクオンティフェロン® TB ゴールドプラス (QFT-4G)³³⁾ を使用することなどが挙げられる。もう一つの問題点は IGRA 反応の減弱である。森らのフィールドワーク³⁴⁾ によれば 1930 年代後半生まれ (推定既感染率 53%) の住民における IGRA 陽性率は 9.8%, 1940 年代後半生まれのいわゆる団塊の世代 (推定既感染率 30%) で 5.9% と著明に低く、当院の肺癌日本人患者においても 1930 年代生まれで陽性率 21%, 1940 年代生まれで陽性率 15% と同世代の推定既感染率より明らかに低かった³⁵⁾。IGRA による判断には経年的な IGRA 反応の減弱という大きな弱点があることも忘れてはならない。

わが国の肺癌患者の年齢中央値はここ 10 年以上 70 歳台で推移している³⁶⁾。今後、団塊の世代以降の結核推定既感染率が低い肺癌患者が増加していくため、内因性再燃による結核発症は減少することが予想される³⁵⁾。他方、免疫治療薬や分子標的薬の導入等により長期継続治療が可能になったことを背景に、最近、非小細胞肺癌の予後の延長が明らかになっている³⁷⁾。この長期継続治療症例の増加は必然的に薬剤性有害事象へのステロイド剤治療投与例の増加につながるため、内因性再燃の症例数は著明には減らないかもしれない。なお団塊の世代より後の世代は結核標準治療を受けている世代になってくるため、未治療陳旧性結核陰影を呈する患者は減り、陳旧性結核陰影を有する場合には治療歴を有する結核既往例が多数を占めるようになるものと思われる。こうした結核治療歴のある肺癌患者では、経過中の結核再燃への慎重な追跡が必要であろう。

本章の終わりに現在のわが国の LTBI 治療ガイドライン³¹⁾ に、上述してきた文献的考察や当院の経験を加味し、抗がん剤治療中の結核対策の試案を Table 1 [がん治

Table 1 Countermeasures against tuberculosis during anti-cancer treatment (tentative plan)

Risk factors for developing active TB* And lung cancer (advisory level B) [†] And born before 1950 (advisory level C) [†]	Chest CT image diagnosis			
	Not TB	Inactive TB (treated)	Inactive TB (untreated)	Active TB suspected
Negative	Observation	Careful follow-up	— (not applicable)	AFB tests [‡] IGRA MACAb ± BFS
Positive	IGRA ± LTBI treatment	AFB tests [‡] careful follow-up	AFB tests [‡] IGRA ± LTBI treatment	AFB tests [‡] IGRA ± BFS ± LTBI treatment

*: According to the Treatment Guideline for Latent Tuberculosis Infection (Kekkaku. 2014; 89: 21–37)

[†]: These factors depend on the literature described in this paper, [‡]: sputum/gastric juice acid-fast bacilli tests

TB: tuberculosis, IGRA: interferon- γ release assay, LTBI: latent tuberculosis infection,

MACAb: *M. avium* complex anti-glycopeptidolipid antibody, BFS: bronchofiberscopy

療導入前の患者には、ガイドライン記載にがん種（肺癌のみ勧告レベルB、血液腫瘍はわが国でのデータなく非該当とした）や生年（1940年代以前の日本出生で勧告レベルC）も加えて結核発症リスク因子を評価、勧告レベルAもしくは勧告レベルB 2つ以上に該当すれば結核既治療例以外ではIGRA検査を積極的に検討する。次いで胸部CTで結核性病変の有無や活動性の評価を行い、必要に応じて喀痰検査や胃液検査、気管支鏡検査など精査を考慮する]のように提案する。

2-3. がんと結核合併例の治療—同時発見例における治療について

がん診断時に同時に活動性結核の合併が判明する場合があり、その場合、がん治療が結核の経過に悪影響を与えるという判断で、がん治療開始のタイミングが非常に遅れている場合を見聞きすることがある。しかしがん治療が結核治療の妨げにはならないことは以前から指摘されており³⁸⁾、わが国でも抗がん剤・抗結核薬同時治療は効果的かつ安全であることが示されている³⁹⁾。肺癌と結核合併例の検討においても、以前には結核合併肺癌は非合併例より生存期間が短いとする報告もあった⁴⁰⁾が、最近では肺癌を合併していても標準結核治療ができれば2カ月以内の菌陰性化率は90%以上であること²⁾や結核合併例と非合併例の肺癌治療成績に有意差はない⁴¹⁾ことなどが報告されている。

活動性結核を合併した肺癌の治療については明確な基準は存在しない。最近、香港のHoら⁴²⁾は肺癌治療のタイミングについて、肺癌手術や細胞障害薬については抗結核療法開始後2～3週後（手術では塗抹陰性化も必要）に行うこと、他方、分子標的薬や免疫治療薬については結核治療による薬物相互作用や肝機能の評価を行うことなどを提案している。しかし抗結核療法後2～3週後の肺癌手術はわが国の医療現状に合致したのではなく、わが国では肺結核合併肺癌の手術タイミングについて、国立療養所肺癌研究会（現・国立病院機構肺癌研究会）が2000年に傘下21施設の結核診療に精通した外科

医へのアンケート調査から抗結核療法開始後4週以上かつ喀痰塗抹陰性確認後が適当である、と提言しているが、残念ながらこの提言は学会発表にとどまり、論文化されていない²⁾。以上の報告や同時合併例に対する当院の診療経験も踏まえ、Table 2に塗抹陽性PCR陽性活動性肺結核を合併する肺癌の治療タイミングに関する試案〔手術は抗結核療法開始後4週かつ塗抹陰性化で可、放射線治療は結核、肺癌同時治療開始可、がん薬物療法では抗結核療法開始後2～3週かつ肝機能障害なければ可〕を提示する。いずれにせよ、塗抹陽性結核とがんの同時発見例に対しては、がん治療が結核に与える影響を重要視するあまり、がん治療のタイミングを失うことのないよう、積極的に両疾患の治療を同時に進めていくことが肝要である。なおrifampicin (RFP)によるCYP3A酵素誘導の影響を受け、分子標的薬の効果が減弱することが広く知られている。近年のドライバー遺伝子探索の進歩により、使用できる分子標的薬は目覚ましく増加しているが、ほとんどの薬剤でAUC_∞、Cmaxが大幅に低下するため、実地診療ではRFPに代わって酵素誘導の弱いrifabutinが用いられることが多い。Table 3に製薬会社各社の資料に基づいて作成した、肺癌に用いられている主だった分子標的薬のRFPによる影響を提示する。

病理像からみた肺癌と結核の共存・混在には両疾患が隣接する場合と肺癌病巣内に結核病巣がみられる場合がある⁴³⁾。前者の例としては肺門部肺癌が隣接する陳旧性/石灰化結核性リンパ節病変へ浸潤、結核再燃を起し、癌末梢に乾酪性肺炎をきたした病態が挙げられ、後者の例としては肺野型肺癌が隣接する被包乾酪巣へ浸潤し、被包乾酪巣が軟化融解して結核再燃をきたした病態が挙げられる（Fig. 1）。こうした病態、特に前者では乾酪性肺炎を閉塞性肺炎と誤って判断することに起因するdoctor's delayが臨床上の課題となっている。このdoctor's delayの要因としては、いわゆるOccam's razor（思考節約の結果、両疾患の陰影合併を不必要な仮定として削除）の関与が想定される。

Table 2 Timing of lung cancer treatment in patients with comorbid sputum-smear/PCR positive active pulmonary tuberculosis (tentative plan)

Lung cancer treatment	Requirements for the treatment
Resection	(1) 4 weeks after induction of TB treatment (2) Negative conversion of sputum smear for AFB
Radiation	(1) Simultaneous start at induction of TB treatment
Medication*	(1) 2-3 weeks after induction of TB treatment (2) Evaluation of liver function before drug administration (3) Changing of RFP to RBT when using TKI

*Consists of chemotherapy, immunotherapy, and molecular target therapy
TB: tuberculosis, AFB: acid-fast bacilli, RFP: rifampicin, RBT: rifabutin, TKI: tyrosine kinase inhibitors

Table 3 Pharmacokinetic drug-drug interactions of molecular targeted drugs with rifampicin

Drug	Target	Metabolic mediator	Decrease of AUC $_{\infty}$	Decrease of C $_{max}$
Gefitinib	EGFR	CYP3A4	83%	65%
Erlotinib	EGFR	CYP3A4	69%	39%
Afatinib	EGFR	P-glycoprotein	34%	22%
Osimertinib	EGFR	CYP3A	78%	73%
Dacomitinib	EGFR	CYP2D6	—	—
Alectinib	ALK	CYP3A4	73%	51%
Ceritinib	ALK	CYP3A4	70%	44%
Lorlatinib	ALK	CYP3A, UGT1A4	85%	76%
Brigatinib	ALK	CYP2C8, 3A4/5	80.4%	59.5%
Crizotinib	ALK, ROS1	CYP3A4	82%	69%
Entrectinib	ALK, ROS1	CYP3A	76.7%	55.6%
Tepotinib	MET	CYP2C8,9, CYP 3A4	no data	no data
Capmatinib	MET	CYP3A4, etc	67%	56%
Dabrafenib	BRAF	CYP2C8,9, CYP3A4	34%	27%
Trametinib	MEK	(CYP3A4)	—	—

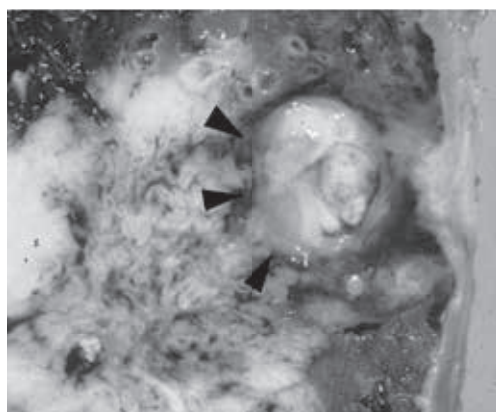


Fig. 1 A macroscopic image shows that a fibrocaceous nodule located in the edge of a lung cancer (arrowheads). Note the wall of the nodule is destroyed by the cancer invasion. Numerous mycobacteria are positive for Ziehl Neelsen's stain in the destroyed area (images omitted).

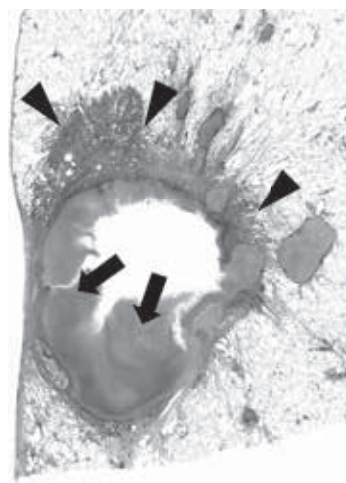


Fig. 2 A microscopic image shows that necrotic *M. avium* complex lesions (arrows) are seen inside the lung cancer (arrowheads).

3. がんとNTM症

かつて肺NTM症の診断基準は非常に複雑で、大規模研究を実施するのが困難であったが、2007年のAmerican Thoracic Society/Infectious Diseases Society of AmericaによるNTM症ステートメント⁴⁴⁾、わが国でも「肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年」⁴⁵⁾と診断基準が確立されたところから、研究報告が急増している。この中で悪性腫瘍とNTM症の疫学的な研究もなされるようになっており、わが国では肺MAC症634例の死因の10.6%は肺癌によるものとした報告⁴⁶⁾、肺NTM症患者からの肺癌発生率が124.6/10万人と高率であるものとした報告⁴⁷⁾、そして最近では大規模医療データベースの検討からNTM症患者における肺癌合併率がOR 15.24 (95% CI 7.08–33.86)と非常に高いことなどが報告されている⁴⁸⁾。

悪性腫瘍とNTM症の合併の実態について、1976年に

Feldらは悪性腫瘍では頭頸部や肺の扁平上皮癌が、NTM症としては*M. kansasii*症が最も多いと述べており⁴⁹⁾、2004年のわが国の合併例の報告⁵⁰⁾でも中年以降の重喫煙男性の扁平上皮癌、小細胞癌が多数を占め、肺NTM症でもMAC症と*M. kansasii*症がほぼ同数と報告されている。しかし前述した診断基準の確立後、肺NTM症、とりわけ肺MAC症が増加していることを背景に、肺癌に合併する肺NTM症の多くを高年齢女性のnodular-bronchiectasis (NB)型肺MAC症が占めるようになってきている^{47)51)~53)}。なお肺癌の組織型については米国からの報告では扁平上皮癌が多い⁵¹⁾ものの、わが国の報告ではいずれも腺癌が多数を占め、その他、肺NTM症患者における肺癌合併率は2~3%であることや肺癌患者の2%が気管支鏡検体でMAC陽性(1%がMAC症合併)で、特に高齢女性に陽性者が多いことなどが示されている^{47)52)~54)}。

肺癌に合併した肺NTM症の治療については、本症が

肺癌に比べて非常に長い経過をたどる疾患であることや、結核症とは異なり本症の存在が社会生活の妨げにはならないこともあって、実地診療上は肺癌治療が優先され、肺NTM症治療は待機となる場合が多い。他方、肺癌の経過中、肺NTM症が増悪した場合には積極的な肺NTM症治療を勧める報告が多い⁵⁰⁾⁵²⁾⁵³⁾が、治療の奏功率は通常の場合よりも低いことが指摘されている⁵⁵⁾。

肺癌と肺NTM症の混在・共存について、肺癌と肺NTM症が同一部位に混在している症例の報告が散見される⁵⁶⁾⁵⁷⁾ (Fig. 2)。Daleyらは肺癌とMAC症の関係について、Chicken or Egg? Both?という表現を用いて、MAC症による慢性炎症環境から肺癌が発生する可能性、肺癌の存在がMAC感染を容易にさせる環境が発生する可能性、あるいはその両者が関与している可能性を指摘している⁵⁸⁾が、個々の症例においてどちらの機序が働いているのか、決定するのは必ずしも容易ではない。また内因性再燃による結核発症とは異なり、NTM症の背景には癌のみならず、既存肺の障害が存在するため、肺悪性腫瘍切除後の後遺症として残存肺や切除端など、非癌部におけるNTM症の発症、増悪にも注意する必要がある⁵⁹⁾⁶⁰⁾。なお前述したESMO Open誌ではICI治療がん患者のatypical mycobacterial infectionのRORが5.49 (95% CI, 3.15-9.55)と高いことも記載されている²⁹⁾。通常、既感染が発症条件として必要になる結核に比べ、環境からの感染によって発症するNTM症でリスクがより高くなることについては前述の“dysregulated immunity”³⁰⁾も関与している可能性が想定されるが、その詳細については今後、様々な角度からの検証が必要であろう。

4. 結 語

結核は疫学的にも病因論的にもがんと密接な関係があり、最近では肺NTM症と肺癌の間にも関連が論じられるようになってきている。がん患者の診療においては免疫治療薬も含めた抗がん剤、ステロイド剤使用に加えてがん種や年齢など、結核発症リスク因子を十分評価し、LTBIスクリーニング・治療の検討を行うべきである。またがん患者、特に肺癌患者の診療においては結核や肺NTM症の合併の可能性を考慮して、画像診断を慎重に行い、doctor's delayの回避を心掛ける必要がある。結核合併のがん患者においては、いたずらにがん治療導入を遅らせることなく、両疾患の同時治療に積極的に踏み切るべきであり、他方、肺癌と肺NTM症合併例については両疾患の治療優先順位を個々の症例で検討することが適当と思われる。

文 献

1) Ohmori M, Ishikawa N, Yoshiyama T, et al.: Current

- epidemiological trend of tuberculosis in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002 ; 6 : 415-23.
- 2) Tamura A: Tuberculosis and lung cancer. *Kekkaku.* 2016 ; 91 : 17-25.
- 3) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al.: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2016 ; 22 : 1116-7.
- 4) Campbell AH: The relationship between cancer and tuberculosis mortality rates. *Br J Cancer.* 1961 ; 15 : 10-18.
- 5) Aoki K: Excess incidence of lung cancer among pulmonary tuberculosis patients. *Jpn J Clin Oncol.* 1993 ; 23 : 205-220.
- 6) Brenner AV, Wang Z, Kleinerman RA, et al.: Previous pulmonary diseases and risk of lung cancer in Gansu Province, China. *Int J Epidemiol.* 2001 ; 30 : 118-124.
- 7) Wu CY, Hu HY, Pu CY, et al.: Pulmonary tuberculosis increases the risk of lung cancer: a population-based cohort study. *Cancer.* 2011 ; 117 : 618-624.
- 8) Simonsen DF, Farkas DK, Sogaard M, et al.: Tuberculosis and risk of cancer: a Danish nationwide cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014 ; 18 : 1211-1219.
- 9) Su VY, Yen YF, Pan SW, et al.: Latent tuberculosis infection and the risk of subsequent cancer. *Medicine (Baltimore).* 2016 ; 95 : e2352.
- 10) Heuvers ME1, Aerts JG, Hegmans JP, et al.: History of tuberculosis as an independent prognostic factor for lung cancer survival. *Lung Cancer.* 2012 ; 76 : 452-456.
- 11) Tamura A, Kusaka K, Shimada M, et al.: Latent tuberculosis infection in lung cancer: a retrospective study from a single center. *Kekkaku.* 2018 ; 93 : 1-9.
- 12) Friedrich G: Periphere Lungenkrebs auf dem Boden Pleuranaher Narben. *Virchows Arch (Pathol Anat).* 1939 ; 304 : 230-247.
- 13) Shimosato Y, Suzuki A, Hashimoto T, et al.: Prognostic implications of fibrotic focus (scar) in small peripheral lung cancer. *Am J Surg Pathol.* 1980 ; 4 : 365-373.
- 14) Tamura A, Hebisawa A, Hayashi K, et al.: Lung cancer in patients who had received thoracoplasty for pulmonary tuberculosis. *Jpn J Clin Oncol.* 1999 ; 29 : 541-545.
- 15) Moss SF, Blaser MJ: Mechanisms of Disease: inflammation and the origins of cancer. *Nat Clin Pract Oncol.* 2005 ; 2 : 90-97.
- 16) Fukayama M, Ibuka T, Hayashi Y, et al.: Epstein-Barr virus in pyothorax-associated pleural lymphoma. *Am J Pathol.* 1993 ; 143 : 1044-1049.
- 17) Tamura A, Hebisawa A, Iuchi K, et al.: Lung cancer in patients with chronic pyothorax. *Respirology.* 2008 ; 13 : 585-589.
- 18) Kamboj M, Sepkowitz KA: The risk of tuberculosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2006 ; 42 : 1592-1595.
- 19) 小松彦太郎, 永井英明, 佐藤紘二, 他: 悪性腫瘍と活動性肺結核合併症例の臨床的検討. *結核.* 1995 ; 70 : 281-284.
- 20) Fujita T, Endo M, Gu Y, et al.: *Mycobacterium tuberculosis* infection in cancer patients at a tertiary care cancer center in

- Japan. *J Infect Chemother.* 2014 ; 20 : 213–216.
- 21) Cheng MP, Abou Chakra CN, Yansouni CP, et al.: Risk of active tuberculosis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2017 ; 64 : 635–644.
 - 22) Dobler CC, Cheung K, Nguyen J, et al.: Risk of tuberculosis in patients with solid cancers and haematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2017 ; 50 (Pt 2) : 1700157.
 - 23) Suzuki Y, Imokawa S, Sato J, et al.: Cumulative incidence of tuberculosis in lung cancer patients in Japan: A 6-year observational study. *Respir Investig.* 2016 ; 54 : 179–83.
 - 24) Kim DK, Lee, Yoo CG, et al.: Clinical characteristics and treatment responses of tuberculosis in patients with malignancy receiving anticancer chemotherapy. *Chest.* 2005 ; 128 : 2218–22.
 - 25) Huang SF, Li CP, Feng JY, et al.: Increased risk of tuberculosis after gastrectomy and chemotherapy in gastric cancer: a 7-year cohort study. *Gastric Cancer.* 2011 ; 14 : 257–65.
 - 26) 河村伊久雄 : 結核菌による宿主感染防御の発現制御. *結核.* 2013 ; 88 : 315–21.
 - 27) Picchi H, Mateus C, Chouaid C, et al.: Infectious complications associated with the use of immune checkpoint inhibitors in oncology: reactivation of tuberculosis after anti PD-1 treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2018 ; 24 : 216–8.
 - 28) Fujita K, Yamamoto Y, Kanai O, et al.: Incidence of active tuberculosis in lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Open Forum Infect Dis.* 2020 ; 9 : 7ofaa126.
 - 29) Anand K, Sahu G, Burns E, et al.: Mycobacterial infections due to PD-1 and PD-L1 checkpoint inhibitors. *ESMO Open.* 2020 ; 5 : e000866.
 - 30) Morelli T, Fujita K, Redelman-Sidi G, et al.: Infections due to dysregulated immunity: an emerging complication of cancer immunotherapy. *Thorax.* 2021 ; thoraxjnl-2021-217260.
 - 31) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会 : 潜在性結核感染症治療指針. *結核.* 2013 ; 88 : 497–512.
 - 32) Tamura A, Ikeda M, Shimada M, et al.: Tuberculosis during lung cancer treatment—A case series. (*J Infect Chemother*, in press)
 - 33) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会予防委員会 : インターフェロン γ 遊離試験使用指針 2021. *結核.* 2021 ; 96 : 173–182.
 - 34) Mori T, Harada N, Higuchi K, et al.: Waning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 ; 11 : 1021–1025.
 - 35) Tamura A, Fukami T, Hebisawa A, et al.: Recent trends in the incidence of latent tuberculosis infection in Japanese patients with lung cancer: A small retrospective study. *J Infect Chemother.* 2020 ; 26 : 315–317.
 - 36) Hori M, Matsuda T, Shibata A, et al.: Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol.* 2015 ; 45 : 884–891.
 - 37) Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al.: The Effect of advances in lung-Cancer treatment on population mortality. *N Engl J Med.* 2020 ; 383 : 640–649.
 - 38) Kim DK, Lee SW, Yoo CG, et al.: Clinical characteristics and treatment responses of tuberculosis in patients with malignancy receiving anticancer chemotherapy. *Chest.* 2005 ; 128 : 2218–2222.
 - 39) Hirashima T, Tamura Y, Han Y, et al.: Efficacy and safety of concurrent anti-Cancer and anti-tuberculosis chemotherapy in Cancer patients with active *Mycobacterium tuberculosis*: a retrospective study. *BMC Cancer.* 2018 ; 18 : 975.
 - 40) Chen YM, Chao JY, Tsai CM, et al.: Shortened survival of lung cancer patients initially presenting with pulmonary tuberculosis. *Jpn J Clin Oncol.* 1996 ; 26 : 322–327.
 - 41) Cheng HN, Zhang Z, Deng S, et al.: Efficacy and safety of concurrent anti-tuberculosis treatment and chemotherapy in lung cancer patients with co-existent tuberculosis. *Ann Transl Med.* 2020 ; 8 : 1143.
 - 42) Ho JC, Leung CC: Management of co-existent tuberculosis and lung cancer. *Lung Cancer.* 2018 ; 122 : 83–87.
 - 43) 田村厚久, 蛇沢 晶, 相良勇三, 他 : 肺癌と活動性肺抗酸菌症の混在する病態の検討. *結核.* 2005 ; 80 : 413–419.
 - 44) 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.
 - 45) 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診断に関する指針—2008. *結核.* 2008 ; 83 : 525–526.
 - 46) Hayashi M, Takayanagi N, Kanauchi T, et al.: Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 ; 185 : 575–583.
 - 47) Kusumoto T, Asakura T, Suzuki S, et al.: Development of lung cancer in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Respir Investig.* 2019 ; 57 : 157–164.
 - 48) Uno S, Asakura T, Morimoto K, et al.: Comorbidities associated with nontuberculous mycobacterial disease in Japanese adults: a claims-data analysis. *BMC Pulm Med.* 2020 ; 20 : 262.
 - 49) Feld R, Bodey GP, Gröschel D: Mycobacteriosis in patients with malignant disease. *Arch Intern Med.* 1976 ; 136 : 67–70.
 - 50) 田村厚久, 蛇沢 晶, 相良勇三, 他 : 肺癌を合併した肺非結核性抗酸菌症. *結核.* 2004 ; 79 : 367–373.
 - 51) Lande L, Peterson DD, Gogoi R, et al.: Association between pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection and lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012 ; 7 : 1345–1351.
 - 52) 細田千晶, 萩原恵里, 篠原 岳, 他 : 肺癌を合併した肺 *Mycobacterium avium* complex 症13例の臨床的検討. *結核.* 2014 ; 89 : 691–695.
 - 53) Tsuji T, Tsuyuguchi K, Tachibana K, et al.: Analysis of the impact of lung cancer treatment on nontuberculous

- mycobacterial lung diseases. *Respir Investig.* 2017 ; 55 : 45-50.
- 54) Tamura A, Hebisawa A, Kusaka K, et al.: Relationship between lung cancer and *Mycobacterium avium* complex isolated using bronchoscopy. *Open Respir Med J.* 2016 ; 10 : 20-28.
- 55) Meier E, Pennington K, Gallo de Moraes A, et al.: Characteristics of *Mycobacterium avium* complex (MAC) pulmonary disease in previously treated lung cancer patients. *Respir Med Case Rep.* 2017 ; 22 : 70-73.
- 56) 徳島 武, 荒木邦夫, 目次裕之, 他: 肺非結核性抗酸菌症と同一肺葉内に合併した肺癌の3手術例. *日呼外会誌.* 2006 ; 20 : 33-39.
- 57) Taira N, Kawasaki H, Takahara S: The presence of coexisting lung cancer and non-tuberculous *Mycobacterium* in a solitary mass. *Am J Case Rep.* 2018 ; 19 : 748-751.
- 58) Daley CL, Iseman M: *Mycobacterium avium* complex and lung cancer: chicken or egg? Both? *J Thorac Oncol.* 2012 ; 7 : 1329-1330.
- 59) Tanaka H, Matsumura A, Ohta M, et al.: Late sequelae of lobectomy for primary lung cancer: fibrobullous changes in ipsilateral residual lobes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 ; 32 : 859-862.
- 60) 小松弘明, 泉 信博, 月岡卓馬, 他: ステープルラインに発生した肺MAC症の1例. *気管支学.* 2018 ; 40 : 130-133.

————— Review Article —————

CANCER AND TUBERCULOSIS/NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS

Atsuhisa TAMURA

Abstract Previously, lung cancer was believed to be an epidemiological successor to pulmonary tuberculosis, and even today, previous tuberculosis is a risk factor for lung cancer. Endogenous reactivation of tuberculosis can occur in cancer patients, and hematologic tumors and lung cancer are high-risk tumors for tuberculosis. The emergence of tuberculosis during immune checkpoint inhibitor therapy has been recently attracting attention; in practice, it should be well-known that tuberculosis occurs in various cancer treatment situations, especially during corticosteroid administration. To maximize tuberculosis control during cancer treatment, medical check and chest CT are required before starting cancer treatment. Moreover, interferon- γ release test and treatment for latent tuberculosis infection should be also considered if necessary. In patients with both cancer and tuberculosis, cancer treatment should not be delayed and simultaneous treatment of both diseases should be aggressively pursued. In recent years, greater attention has been paid to cancer and nontuberculous mycobacteriosis (NTM), and NTM patients have also exhibited a higher incidence of lung cancer. In

cases with comorbid lung cancer and NTM, a combination of factors including male gender, squamous cell carcinoma, with *M. kansasii* disease was common in the past. However, a different combination of factors (female gender, adenocarcinoma, and *M. avium* complex disease) currently predominates. It is important to avoid delays in consideration of the perceptive issues present at the diagnostic imaging of lung cancer patients comorbid with mycobacteriosis.

Key words: Cancer, Lung cancer, Tuberculosis, Latent tuberculosis infection, Nontuberculous mycobacteriosis, Treatment

Center for Pulmonary Diseases, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Correspondence to: Atsuhisa Tamura, Center for Pulmonary Diseases, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan. (E-mail: tamura.atsuhisa.py@mail.hosp.go.jp)

肺MAC (*Mycobacterium avium complex*) 症の治療

中川 拓 小川 賢二

要旨：肺MAC症の標準治療はマクロライドをベースとした多剤併用療法であるが、治療成功率は不十分である。肺MAC症は診断即治療開始とは限らず、リスクベネフィットを考慮して開始すべきである。海外の標準治療を日本と比較すると、クラリスロマイシンよりアジスロマイシンを優先する点、結節・気管支拡張型に対して間欠的治療を行う点が異なる。アミカシンおよびアジスロマイシンが社会保険連合の審査事例として承認され、保険審査上認められるようになった。リファンピシンが使いにくい場合マクロライド+エタンプトール (EB) の2剤治療も選択肢になりうる。難治性肺MAC症に対するアミカシンリポソーム吸入用懸濁液の追加の有効性がCONVERT試験で証明され、2020ガイドラインで推奨された。予後不良なマクロライド耐性を防ぐためにはEB併用を維持することの重要性が示されている。手術療法は治療不応例、空洞例、耐性菌、咯血や重症気管支拡張症などの患者を選別して、専門家との相談のうえ内科的治療の補助療法として行う。非薬物療法として、呼吸リハビリテーションや栄養管理、心理的・社会的・教育的支援などを含む包括的なアプローチが必要である。

キーワード：2020ガイドライン、アジスロマイシン、間欠的治療、アミカシン、アミカシンリポソーム吸入用懸濁液

1. はじめに

近年、非結核性抗酸菌 (NTM: nontuberculous mycobacteria) による肺NTM症の患者が世界的に増加してきている。もっとも多いのが肺MAC (*Mycobacterium avium complex*) 症であり、日本の肺NTM症の約9割を占める¹⁾。

肺MAC症は緩徐に進行する慢性難治性肺感染症であり、標準治療が国内外のガイドライン²⁾³⁾にまとめられているものの、そのアウトカムはメタアナリシスで治療成功率50~60%であり^{4)~6)}十分とは言えない。本稿では肺MAC症の治療についての現状をまとめた。

2. 肺MAC症の治療適応および開始時期

肺MAC症は確定診断されても即治療開始すべきとは限らない。その理由として、他者への感染性がない、自覚症状が比較的軽い、進行が緩徐である、副作用がある、さらに治療しても根治できるとは必ずしも言えないこと

があげられる。患者ひとりひとりのリスクベネフィットについて年齢、基礎疾患、自覚症状、画像所見、進行速度、患者の希望を総合的に判断して患者と対話して決定するのが望ましい⁷⁾。肺MAC症を無治療経過観察した報告ではおよそ2~3年で5~6割の患者に治療が開始されており、悪化して治療開始される予測因子として空洞や喀痰抗酸菌塗抹陽性、浸潤影、広範囲の陰影、若年などが示されている^{8)~10)}。米国胸部学会 (ATS)、欧州呼吸器学会 (ERS)、欧州臨床微生物学・感染症学会 (ESCMID)、米国感染症学会 (IDSA) が共同で作成した2020年ATS/ERS/ESCMID/IDSAガイドライン (以下2020ガイドライン)³⁾では、とくに空洞を有する例あるいは喀痰抗酸菌塗抹陽性例では様子を見るのではなく早急に治療を開始することが推奨されている。一般に軽微な陰影は薬物治療に反応して改善しやすい一方、巨大空洞や高度気管支拡張をもつ進行例では効果があがりにくい。Oshitaniらは、空洞が1 cm以上で周囲に浸潤影を伴うと

治療しても増悪しやすいと報告した¹¹⁾。Imらの報告では診断から治療開始までの期間は6カ月以内の培養陰性化および全死亡との関連はみられなかったが、6カ月以内の培養陰性化は死亡と有意な負の相関を示した¹²⁾。この結果は「watchful waiting」戦略を支持するが、培養陰性化達成が困難になるほどまで悪化させる前に治療介入する必要が示唆されたとも言えるだろう。

3. 肺MAC症の標準治療

a. 日本と海外の標準治療レジメンの違い

日本における肺MAC症の標準治療は「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂」²⁾に示されている。リファンピシン (RFP)、エタンブトール (EB)、クラリスロマイシン (CAM) の3剤併用療法に必要に応じてストレプトマイシン (SM) あるいはカナマイシン (KM) を加える、というものである。一方海外の標準治療は2020ガイドライン³⁾で示されており、2007年のATS/IDSAガイドライン¹³⁾ (以下2007ガイドライン) がベースとなっている。重症を除く結節・気管支拡張型 (Nodular Bronchiectatic type: 以下NB型) に対しては週3回の間欠的治療、空洞を伴う場合には連日治療とアミノグリコシド注射薬の併用が推奨されている。標準治療を6カ月以上行っても培養陽性の場合にはアミカシンリポソーム吸入用懸濁液amikacin liposome inhalation suspension (ALIS) あるいはアミノグリコシド注射薬の追加が推奨されている。しかし、ほとんどのClinical Questionに対し推奨度conditional, 確実性very lowとなっておりエビデンスは乏しい (表1)。

従来肺MAC症の治療薬でNTM症の保険適応がある薬

剤はRFP, EB, CAM, SM, リファブチン (RBT) のみであり、アジスロマイシン (AZM), アミカシン (AMK) は適応外であった。しかしながら本学会社会保険委員会の申請により、社会保険連合への審査事例として2019年2月にAMK, 2020年2月にAZMが承認され、保険審査上認められるようになった¹⁴⁾。ただ現在でもKMはNTM症の保険適応が認められていない。

b. マクロライドの選択について

2007ガイドラインでは、CAMとAZMを直接比較した試験がなく、どちらを選択すべきかは未解決の問題のひとつとしている¹³⁾。ガイドライン治療の妥当性を検討した後方視的解析では、CAMレジメンとAZMレジメンは忍容性、有効性ともに同等であった¹⁵⁾が、propensity score解析を用いた報告では副作用による中止率がCAMレジメンよりAZMレジメンのほうが少なく、有効性は同等であった¹⁶⁾ (表2)。2020ガイドラインでは、マクロライド感受性肺MAC症にはCAMよりもAZMをベースとしたレジメンを推奨している。その理由として、忍容性が高い、薬物相互作用が少ない、錠剤の負担が少ない、1日1回投与である、おそらくコストが低い、有効性は同等としており、AZMが使用できない地域ではCAMは許容できると述べている³⁾。社会保険診療報酬支払基金の審査事例ではAZMを肺NTM症に処方した場合に審査上認めるが、留意事項として、AZM単剤で治療しない、第一選択薬とする場合に原則としてCAMを検討した後に投与する、用法用量は1日1回250mg内服だがNB型の場合には1日1回500mg週3回投与も可能、投与開始後も喀痰検査を行い培養陰性化後1年以上投与継続する、などと述べられている¹⁷⁾。

表1 2020ガイドラインにおける肺MAC症治療に関するClinical Question (CQ) と推奨のまとめ (文献3より作成)

CQ	推奨	推奨度	確実性
I. 観察 vs 治療開始	空洞や塗抹陽性は観察より治療開始	conditional	very low
II. 感受性試験	CAM, AMKの感受性に基づく治療	conditional	very low
III. マクロライド必要性	マクロライドを含む多剤併用療法	strong	very low
IV. AZM vs CAM	CAMよりもAZMをベースとした治療	conditional	very low
V. アミノグリコシド	空洞例や重症例では初期からAMKまたはSM併用	conditional	moderate
VI. 吸入AMK	新規症例には吸入AMKもALISも推奨しない 6カ月以上ガイドライン治療失敗例にはALIS併用	conditional strong	very low moderate
VII. 3剤 vs 2剤	2剤治療よりも3剤治療	conditional	very low
VIII. 連日 vs 間欠的治療	空洞のないNB型には連日より週3回間欠的治療 有空洞や進行/重症例では間欠より連日治療	conditional conditional	very low very low
IX. 治療期間	少なくとも菌陰性化12カ月以上	conditional	very low

CAM: クラリスロマイシン AMK: アミカシン AZM: アジスロマイシン SM: ストレプトマイシン
ALIS: アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 NB: 結節・気管支拡張

c. 間欠的治療

間欠的治療は日本の標準治療に入っていないが、国際的には2007ガイドライン時点で軽症NB型肺MAC症の初回治療は週3回の間欠的治療が標準治療であった¹³⁾。間欠的治療と連日治療を比較した大規模な後方視的研究が2つある¹⁵⁾¹⁸⁾ (表3)。Wallaceらの報告では副作用によるレジメン修正が間欠的治療で3%と圧倒的に少なかったが、菌陰性化率は両者とも80%以上であった¹⁵⁾。Jeongらのヒストリカルコントロール研究でもレジメン修正は46%と21%で間欠的治療に少なく、とくにEB中止率が24%から1%に激減したが、両群間の菌陰性化率に統計学的有意差はなかった¹⁸⁾。ただし中等症から重症の肺MAC症に対する間欠的治療の報告では、空洞があると培養陰性化はわずか4.1%であった¹⁹⁾。少なくとも空洞例には間欠的治療をすべきでないとされるが、空洞がな

くても重症例に対する成績は芳しくないと思われる。2007ガイドラインでは再発例は重症と同じ扱いになっていた¹³⁾が、初回治療に成功した肺MAC症患者の再発に対する連日治療と間欠的治療はいずれも良好な菌陰性化率を示し、差がないことが報告された²⁰⁾。2020ガイドラインでは初回に限らず間欠的治療を行ってよいとされる。日本と海外の標準治療が乖離しているが、連日治療と間欠的治療を直接前向きに比較した臨床試験は過去になく、現在国内でランダム化比較試験 (iREC-MAC 試験: jRCTs031190008) が進行中である。

d. EB について

EBは単剤でMACに対する効果はなく、薬剤感受性試験を行うと *in vitro* のMICは高い。しかし臨床的にはマクロライドと併用する companion drug として有効で、EB含有レジメンで菌陰性化率が高く、EB継続が菌陰性化

表2 肺MAC症に対するCAMレジメンとAZMレジメンの比較

著者	マクロライド	忍容性	有効性
Wallace et al. 2014 (文献15) 後方視的解析 主治医の裁量で選択	CAM	レジメン修正 17/95 (18%)	菌陰性化率 78/91 (86%) 治療中再発率 14/94 (15%) 治療後再発率 41/77 (53%)
	AZM	レジメン修正 13/85 (15%)	菌陰性化率 76/89 (85%) 治療中再発率 11/89 (12%) 治療後再発率 33/78 (42%)
Kwon et al. 2020 (文献16) propensity score 解析	CAM	副作用による中止 115/466 (24.6%)	治療成功率 204/246 (82.9%) 1年再発率 12/177 (6.8%) 3年再発率 40/129 (31.0%)
	AZM	副作用による中止 9/94 (9.6%)	治療成功率 59/70 (84.3%) 1年再発率 3/50 (6.0%) 3年再発率 12/32 (37.5%)

表3 結節・気管支拡張型肺MAC症に対する連日治療と間欠的治療の比較

著者	レジメン	レジメン修正	菌陰性化
Wallace et al. 2014 (文献15) 後方視的解析 主治医の裁量で 選択	連日	RFP 600 mg EB 15 mg/kg CAM 1000 mg (50 kg 未満 15 mg/kg) または AZM 250 mg	24/34 (71%) ※開始時 連日投与
	間欠	RFP 600 mg 週3回 EB 25 mg/kg 週3回 CAM 1000 mg 分2週3日 または AZM 500 mg 週3回	5/180 (3%) ※開始時 間欠投与
Jeong et al. 2015 (文献18) ヒストリカル コントロール	連日	RFP 600 mg (50 kg 未満 450 mg) EB 15 mg/kg CAM 1000 mg または AZM 250 mg (± SM 10~15 mg/kg 週3回)	46/99 (46%) EB 中止 24/99 (24%)
	間欠	RFP 600 mg 週3回 EB 25 mg/kg 週3回 CAM 1000 mg 分1週3回 または AZM 500 mg 週3回	25/118 (21%) EB 中止 1/118 (1%)

RFP: リファンピシン EB: エタンプトール CAM: クラリスロマイシン AZM: アジスロマイシン
SM: ストレプトマイシン

と関連し²¹⁾、マクロライド耐性菌の発生を減らす²²⁾²³⁾。視力障害は総投与量が多いほどおこりやすく、1回投与量が15 mg/kg/day以下では発症が少ないと報告されている²⁴⁾。マクロライド耐性の抑制に必要なEB投与量は不明である。Andoらによれば12.5 mg/kg/day以下の低用量EB群では12.5 mg/kg/dayをこえる高用量EB群と比較して眼の副作用が少なかったが治療成功率・画像改善率・マクロライド耐性出現率には差がなかった²⁵⁾。第95回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会において、EBによる視神経障害について日本眼科学会・日本神経眼科学会とのジョイントシンポジウムが行われた²⁶⁾。EB投与前に行うこととして、患者への説明、初期症状とセルフチェックの説明、投与前の眼科診察、投与開始後には定期的な眼科フォローの内容について述べられている²⁶⁾。

e. リファマイシン系薬剤 (RFP, RBT)

リファブチン (RBT) はMACに対する抗菌力があり保険適用もある。RFPと比較すると薬剤相互作用が少ないため、歴史的にHIV感染症に伴う播種性MAC症にはRBTが用いられてきた。後天性免疫不全症候群の播種性MAC症患者を対象としたランダム化比較試験ではCAM+EB+RBTの3剤治療はCAM+EB群およびCAM+RBT群と比較して生存率を改善させた²⁷⁾。播種性MAC症患者よりも高齢である肺MAC症患者に対してRBTは副作用(消化器症状、肝障害、ぶどう膜炎など)が多く使いにくいいためRFPが好まれてきた。肺MAC症に対するRFPとRBTレジメンを比較したメタアナリシスではRFP群の推定治療成功率(67.5%)はRBT群(54.7%)と同等であった²⁸⁾。RFPが使いにくい場合マクロライド+EBの2剤治療とする選択肢もある。日本で行われたCAM, EB, RFPの3剤治療とCAM, EBの2剤治療をランダム化比較した非劣性試験において、intention-to-treat解析では2剤治療の菌陰性化率の3剤治療に対する非劣性が示された²⁹⁾。2020ガイドラインでは、マクロライド耐性獲得が3剤レジメンと2剤レジメンとの間で変わらないことを示す追加の証拠が提供されるまでは、3剤レジメンを推奨するとしている³⁾。その後、後ろ向き検討でCAM+EB治療群がCAM+EB+RFP治療群と比較してマクロライド耐性を増加させなかったと報告された³⁰⁾。この報告の結果、2剤治療も十分選択肢となったといえよう。

f. アミノグリコシド

RFP, EB, CAMの3剤治療に初期3カ月間SM注射を併用するプラセボ対照二重盲検比較試験では、主要評価項目に有意差はなかったが、菌陰性化率は有意にSM併用群で高かった³¹⁾。2020ガイドラインでは、①空洞をもつ、②重度に進行したNB型、③マクロライド耐性の肺MAC症患者、には初期治療レジメンに注射用AMKある

いはSMを含めることを提言している。投与期間は2~3カ月がリスクとベネフィットのバランスがよいとしている³⁾。空洞をもつ肺MAC症にアミノグリコシド注射剤を用いた116例の検討により、3カ月以上アミノグリコシドを使用すると治療成功率が高いことが示された³²⁾。総投与量と関連する副作用との兼ね合いになるが、可能なら3カ月以上使用したほうがよいと思われる。アミカシンの用量について、国際的な用量を使用できるように社会保険診療報酬支払基金の審査事例において留意事項として詳しく記載された³³⁾。

4. 肺MAC症の治療期間と再燃再発の問題

肺MAC症は治療終了後に高率に再発をおこすことが知られている。再排菌した菌の遺伝子型を治療開始前の菌の遺伝子型と比較することにより、再発は内因性再燃と環境からの再感染に分類される。NB型肺MAC症では反復性に複数の遺伝子型によるポリクローナル感染を繰り返すとされる³⁴⁾。Kohらの報告では、治療完了した肺MAC症の29%に再発がみられ、異なる菌種のNTMによる再発も多くみられた。NB型が肺MAC症再発に関連する独立した危険因子であり、NB型の再発のうち82%が再感染であった³⁵⁾。

肺MAC症の治療期間について、2020ガイドラインでは喀痰抗酸菌培養陰性となってから少なくとも12カ月以上の治療が推奨されている³⁾。治療期間と再発率の検討により、喀痰培養陰性化後15カ月未満の治療が再発と関連したという報告³⁶⁾があり、培養陰性化15カ月間は治療したほうがいいのかもしい。

5. 難治性肺MAC症の治療について

肺MAC症の微生物学的治癒(喀痰培養陰性化して治療終了時まで培養陰性が続く)³⁷⁾の達成は長期的な治療成功を示す重要な因子である³⁸⁾。微生物学的治癒は生命予後¹²⁾、画像所見悪化や肺機能低下の抑制³⁹⁾⁴⁰⁾、QOLの改善⁴¹⁾と関連する。2020ガイドラインでは、6カ月以上ガイドラインに基づく標準治療を行っても喀痰抗酸菌培養陽性が持続する場合に難治性肺MAC症と定義しており、AMKまたはSMの注射剤、あるいはALISの追加投与が推奨されている³⁾。

ALISはAMKをリポソームで被包化した吸入用製剤で肺胞マクロファージへのAMKの取り込みを増加させ、バイオフィームに浸透・拡散しやすくなっており、より高濃度のAMKが局所的に投与できるのが特徴である。成人難治性肺MAC症を対象としてALISを追加投与する第Ⅲ相無作為化非盲検比較試験、CONVERT試験が行われた。ガイドラインに基づく治療Guideline based therapy (GBT)に加えてALIS吸入を行う群と行わない群に2:1

で無作為化割付して、有効性および安全性を比較した。主要評価項目は6カ月以内に培養陰性化を達成した患者の割合で、GBT群8.9%に対しALIS群は29.0%まで菌陰性化率が改善し、ALISの有効性が証明された⁴²⁾。日本でも2021年3月に製造販売承認された。

マクロライド耐性MACは治療反応性・予後が明らかに悪く、専門家へのコンサルテーションが推奨されている³⁾。マクロライド耐性肺MAC症の耐性同定までの治療レジメンの検討ではEB併用継続の重要性が示唆されている²²⁾²³⁾。マクロライド耐性肺MAC症に対する治療としてはアミノグリコシド注射と外科的切除の組み合わせが有用であることが示されている²²⁾²³⁾。

肺MAC症の空洞や高度気管支拡張病変には菌量が多く、抗菌薬の組織移行性が悪いために化学療法 of 十分な効果が得られにくい。外科治療の目的は、菌のリザーバーとなり悪化や再発の原因となる気道破壊性病変を切除することにより菌量を減らして病状をコントロールすることである。対側肺や同側他葉の散布性小結節や粒状影は切除範囲に含めなくてよい⁴³⁾。2020ガイドラインでは、内科的治療が奏効しない患者、空洞例、耐性菌、咯血や重症気管支拡張症などの合併症を有する一部の患者に対して、専門家の意見を聞いたうえで内科的治療の補助療法として外科的切除することを推奨し、外科的切除を行うかどうかは手術のリスクとベネフィットを考慮して決定しなければならないとしている³⁾。

6. 他の薬剤など

キノロン系抗菌剤については臨床的なエビデンスが不足しており、2020ガイドラインでは言及されていない。症状の改善は経験するが、他の菌に効いている可能性もある。キノロン系抗菌剤を含む治療の後ろ向き検討では、リファマイシンあるいはEBの副作用、薬物相互作用の回避などの理由でリファマイシンあるいはEBが使用できない場合の代替薬としてキノロン系抗菌剤が用いられることが多く、キノロン含有レジメンは標準治療と同等の治療効果があったが副作用による中止が多かった⁴⁴⁾。NTM症に対する保険適用がない薬剤であり長期投与による副作用には注意が必要である。

クロファジミンはらい病の薬剤として本邦で認可されており、多剤耐性結核や*M. abscessus* speciesの治療にも用いられる。肺MAC症に対してもマクロライド+EB+クロファジミン治療はマクロライド+EB+RFP治療よりも菌陰性化率が良好であったとの報告⁴⁵⁾があるが、日本では保険診療でMACに対して使用はできない。海外ではRFPやEBが使えない場合の代替薬としてクロファジミンが使用されている⁴⁶⁾。

多剤耐性結核の治療薬であるベダキリンも *in vitro* で

はMACに対する効果があり、肺MAC症への使用が試みられている⁴⁷⁾が今後の研究が必要である。

また薬物治療以外にも、長期的な治療プログラムを維持して転帰を改善するためには、運動能力を向上させ息切れを減少させる呼吸リハビリテーション、虚弱な患者のための食事・栄養管理、心理的・社会的・教育的支援などを含む包括的なアプローチが必要である⁴⁸⁾。

7. 終わりに

MACを根治させるような殺菌力のある薬剤がないという根本的な課題が残されている。多発空洞など重症化してからでは病状コントロールが困難なので、早期診断して治療開始が遅れないようにする、定期的な喀痰検査を含む治療効果のモニタリングを行い、適切な期間の治療を行う、難治例は手術適応も含め専門家へコンサルテーションを行う、治療終了後も定期的にフォローして再発時には再治療を行う、という一連の努力で重症化を防止することが重要である。

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) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al.: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2016 ; 22 : 1116-1117.
- 2) 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.
- 3) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al.: Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J.* 2020 ; 56 : 2000535.
- 4) Diel R, Nienhaus A, Ringshausen FC, et al.: Microbiologic Outcome of Interventions Against *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease. *Chest.* 2018 ; 153 : 888-921.
- 5) Kwak N, Park J, Kim E, et al.: Treatment Outcomes of *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2017 ; 65 : 1077-1084.
- 6) Pasipanodya JG, Ogbonya D, Deshpande D, et al.: Meta-analyses and the evidence base for microbial outcomes in the treatment of pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease. *J Antimicrob Chemoth.* 2017 ; 72 : i3-i19.
- 7) 日本結核病学会編：非結核性抗酸菌症診療マニュアル. 医学書院. 2015.
- 8) Hwang JA, Kim S, Jo K-W, et al.: Natural history of *Mycobacterium avium* complex lung disease in untreated patients with stable course. *Eur Respir J.* 2017 ; 49 : 1600537.

- 9) Koh W-J, Jeong B-H, Jeon K, et al.: Clinical Significance of the Differentiation Between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* in *M avium* Complex Lung Disease. *Chest*. 2012 ; 142 : 1482-1488.
- 10) Lee G, Lee KS, Moon JW, et al.: Nodular Bronchiectatic *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease. Natural Course on Serial Computed Tomographic Scans. *Ann Am Thorac Soc*. 2013 ; 10 : 299-306.
- 11) Oshitani Y, Kitada S, Edahiro R, et al.: Characteristic chest CT findings for progressive cavities in *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: a retrospective cohort study. *Respir Res*. 2020 ; 21 : 10.
- 12) Im Y, Hwang NY, Kim K, et al.: Impact of time between diagnosis and treatment for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease on culture conversion and all-cause mortality. *Chest*. 2021 Nov. 15 ; S0012-3692 (21) 04293-8. Online ahead of print. doi : 10.1016/j.chest.2021.10.048.
- 13) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Resp Crit Care*. 2007 ; 175 : 367-416.
- 14) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会社会保険委員会：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. *結核*. 2020 ; 95 : 115-117.
- 15) Wallace RJ, Brown-Elliott BA, McNulty S, et al.: Macrolide/Azalide Therapy for Nodular/Bronchiectatic *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. *Chest*. 2014 ; 146 : 276-282.
- 16) Kwon YS, Han M, Kwon BS, et al.: Discontinuation rates attributed to adverse events and treatment outcomes between clarithromycin and azithromycin in *Mycobacterium avium* complex lung disease: A propensity score analysis. *J Glob Antimicrob Re*. 2020 ; 22 : 106-112.
- 17) 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
- 18) Jeong B-H, Jeon K, Park HY, et al.: Intermittent Antibiotic Therapy for Nodular Bronchiectatic *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. *Am J Resp Crit Care*. 2015 ; 191 : 96-103.
- 19) Lam PK, Griffith DE, Aksamit TR, et al.: Factors Related to Response to Intermittent Treatment of *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. *Am J Resp Crit Care*. 2006 ; 173 : 1283-1289.
- 20) Jhun BW, Moon SM, Kim S-Y, et al.: Intermittent Antibiotic Therapy for Recurrent Nodular Bronchiectatic *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. *Antimicrob Agents Ch*. 2018 ; 62 : e01812-17.
- 21) Kim H-J, Lee JS, Kwak N, et al.: Role of ethambutol and rifampicin in the treatment of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Bmc Pulm Med*. 2019 ; 19 : 212.
- 22) Morimoto K, Namkoong H, Hasegawa N, et al.: Macrolide-Resistant *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease: Analysis of 102 Consecutive Cases. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 ; 13 : 1904-1911.
- 23) Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, et al.: Clinical and Molecular Analysis of Macrolide Resistance in *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. *Am J Resp Crit Care*. 2006 ; 174 : 928-934.
- 24) Yang HK, Park MJ, Lee J-H, et al.: Incidence of toxic optic neuropathy with low-dose ethambutol. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 ; 20 : 261-264.
- 25) Ando T, Kage H, Matsumoto Y, et al.: Lower dose of ethambutol may reduce ocular toxicity without radiological deterioration for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Respir Investigation*. 2021 ; 59 : 777-782.
- 26) 小川賢二, 敷島敬吾：第95回総会ジョイントシンポジウム「エタンプトール (EB) による視神経障害」. *結核*. 2021 ; 96 : 71-81.
- 27) Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al.: A Prospective, Randomized Trial Examining the Efficacy and Safety of Clarithromycin in Combination with Ethambutol, Rifabutin, or Both for the Treatment of Disseminated *Mycobacterium avium* Complex Disease in Persons with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003 ; 37 : 1234-1243.
- 28) Hajikhani B, Nasiri MJ, Adkinson BC, et al.: Comparison of Rifabutin-Based Versus Rifampin-Based Regimens for the Treatment of *Mycobacterium avium* Complex: A meta-Analysis Study. *Front Pharmacol*. 2021 ; 12 : 693369.
- 29) Miwa S, Shirai M, Toyoshima M, et al.: Efficacy of Clarithromycin and Ethambutol for *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease. A Preliminary Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 ; 11 : 23-29.
- 30) Ito Y, Miwa S, Shirai M, et al.: Macrolide resistant *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease following clarithromycin and ethambutol combination therapy. *Resp Med*. 2020 ; 169 : 106025.
- 31) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M: A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Resp Med*. 2007 ; 101 : 130-138.
- 32) Kim O-H, Kwon BS, Han M, et al.: Association Between Duration of Aminoglycoside Treatment and Outcome of Cavitory *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. *Clin Infect Dis*. 2018 ; 68 : 1870-1876.
- 33) 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
- 34) Wallace RJ, Zhang Y, Brown BA, et al.: Polyclonal *Mycobacterium avium* Complex Infections in Patients with Nodular Bronchiectasis. *Am J Resp Crit Care*. 1998 ; 158 : 1235-1244.
- 35) Koh W-J, Moon SM, Kim S-Y, et al.: Outcomes of *Mycobacterium avium* complex lung disease based on clinical

- phenotype. *Eur Respir J*. 2017 ; 50 : 1602503.
- 36) Furuuchi K, Morimoto K, Kurashima A, et al.: Treatment Duration and Disease Recurrence Following the Successful Treatment of Patients With *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. *Chest*. 2020 ; 157 : 1442-1445.
- 37) Ingen J van, Aksamit T, Andrejak C, et al.: Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an NTM-NET consensus statement. *Eur Respir J*. 2018 ; 51 : 1800170.
- 38) Ingen J van, Obradovic M, Hassan M, et al.: Nontuberculous mycobacterial lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex-disease burden, unmet needs, and advances in treatment developments. *Expert Rev Resp Med*. 2021 ; 15 : 1387-1401.
- 39) Pan S-W, Shu C-C, Feng J-Y, et al.: Microbiological Persistence in Patients With *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease: The Predictors and the Impact on Radiographic Progression. *Clin Infect Dis*. 2017 ; 65 : 927-934.
- 40) Park HY, Jeong B-H, Chon HR, et al.: Lung Function Decline According to Clinical Course in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Chest*. 2016 ; 150 : 1222-1232.
- 41) Kwak N, Kim SA, Choi SM, et al.: Longitudinal changes in health-related quality of life according to clinical course among patients with non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease: a prospective cohort study. *Bmc Pulm Med*. 2020 ; 20 : 126.
- 42) Griffith DE, Eagle G, Thomson R, et al.: Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by *Mycobacterium avium* Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. *Am J Resp Crit Care*. 2018 ; 198 : 1559-1569.
- 43) 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.
- 44) Khadawardi H, Marras TK, Mehrabi M, et al.: Clinical efficacy and safety of fluoroquinolone containing regimens in patients with *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2020 ; 55 : 1901240.
- 45) Jarand J, Davis JP, Cowie RL, et al.: Long-term Follow-up of *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease in Patients Treated With Regimens Including Clofazimine and/or Rifampin. *Chest*. 2016 ; 149 : 1285-1293.
- 46) Ingen J van, Aliberti S, Andrejak C, et al.: Management of drug toxicity in *M. avium* complex pulmonary disease—an expert panel survey. *Clin Infect Dis*. 2021 ; 73 : e256-e259.
- 47) Phillely JV, Wallace RJ, Benwill JL, et al.: Preliminary Results of Bedaquiline as Salvage Therapy for Patients With Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Chest*. 2015 ; 148 : 499-506.
- 48) Ali J: A multidisciplinary approach to the management of nontuberculous mycobacterial lung disease: a clinical perspective. *Expert Rev Resp Med*. 2021 ; 15 : 1-11.

アミカシン硫酸塩 吸入用製剤 (amikacin liposome inhalation suspension: ALIS 販売名 アリケイス®吸入液590 mg) に関する使用指針

日本結核・非結核性抗酸菌症学会 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

2016年より日本も参加して実施された第Ⅲ相国際共同治験の結果¹⁾に基づき、2021年3月に厚生労働省よりアミカシン硫酸塩 吸入用製剤 (ALIS, 販売名 アリケイス®吸入液590 mg) の医療用医薬品としての製造販売が承認された。肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症を対象として開発された世界初の薬剤である。2020年に発表されたATS/ERS/ESCMID/IDSAの肺非結核性抗酸菌症に関する診療ガイドライン²⁾では、上記治験の結果¹⁾を根拠として、通常の治療 (最低2剤以上の薬剤) を6カ月以上継続しても喀痰培養にて排菌陰性化が達成されない例に対し、ALISの追加治療が強く推奨されている。今後、わが国でも期待されるALIS治療に関し、その適正使用のために、日本結核・非結核性抗酸菌症学会および日本呼吸器学会として使用指針を示す。

使用にあたって満たすべき要件

(1) 患者要件：以下のすべてを満たすこと。

- ①本剤投与開始時に2剤以上による多剤併用療法を6カ月以上実施しても、細菌学的効果が不十分な患者。
- ②本剤投与開始時に喀痰抗酸菌培養にてMACの排菌が認められていること。

(2) 医師要件：原則的に以下のいずれかを満たす医師の管理・指導の下で使用する。

- ①日本結核・非結核性抗酸菌症学会認定医*であること。
- ②日本呼吸器学会専門医*であること。

*難治性肺MAC症の診療経験を有することが望ましい。

(3) 施設要件：原則的に以下のすべてを満たすこと。

- ①添付文書等、使用上の注意に記載された副作用に関して、その診断や適切な処置ができる体制が整っていること。
- ②本剤を投与するに当たり、吸入指導や副作用への対応が薬剤師、看護師など専門の医療スタッフにより可能であり、継続的に相談できる体制が整っていること。
- ③薬剤感受性を含む細菌学的検査を、外注を含め、実施できる体制が整っていること。

使用にあたっての留意点

(1) ALISを単剤で使用しないこと。多剤併用療法の一部として使用すること。

(2) ALIS使用を考慮する場合には、2018年のCLSI M24 3rd ed/M62に準拠した感受性試験 (pH 7.3~7.4に調整したMueller-Hinton液体培地を用いる) にてAMKの最小発育阻止濃度 (MIC) を評価する。AMKのMICが $\geq 128 \mu\text{g}/\text{mL}$ であれば原則ALISを使用できない。

現在使用されているプロスミック-NTMは2003年のCLSIのM24-Aに準拠しており (Middlebrook7H9培地を使用) AMKのMIC値を $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ までしか評価できない。本法 (プロスミック-NTM) を用いたAMKのMICの結果については症例ごとに判断する。なお、喀痰あるいは分離培養菌を用いたCLSI M24 3rd ed/M62に基づく薬剤感受性試験については付記を参照すること。

(3) ALIS使用開始後は可能なかぎり4週間以上の間隔をあけて定期的に喀痰抗酸菌培養検査を実施すること。

(4) 本剤の効果は、投与後6カ月を目安に、投与開始前の臨床症状、画像所見 (少なくとも本剤開始前3カ月以内に撮影した胸部HRCT)、細菌学的検査結果などを併せて総合的に判断する。排菌陰性化が達成されなくても臨床経過およびMIC値を参考にして継続の可否について検討する。ただし感受性試験でAMKのMICが $\geq 128 \mu\text{g}/\text{mL}$ であれば休薬して経過を観察し、その後感受性試験を含めて細菌学的検査を再検する。

副作用と対策

以下の副作用に留意し、その発現を最小化し、発現時には適切な処置を行い、重症化を防ぐように努める。なお、詳細については「添付文書³⁾」を参照すること。

(1) 重大な副作用

- 過敏性肺臓炎 (2.7%)

→ 投与中：酸素飽和度やKL-6のモニタリング等、適正な管理を行う。

- 発現時：本剤の投与を中止し、適切な処置を行う。
- 気管支痙攣（21.5%）
 - 休薬し、改善後に再開する。
 - β 2刺激薬の前投与を考慮する。
- 第8脳神経障害（15.1%）
 - 投与前：問診で家族性難聴の可能性を聴取する。
 - 投与中：腎機能障害患者、高齢者、長期間投与患者等、本剤の血中濃度が高くなる可能性がある患者には、適宜聴力検査を実施しモニタリングを行う。難聴がすでにある患者には、自覚症状や聴力検査で悪化を認めた場合には直ちに吸入を中止し、医師の指示のもと聴力検査を受けるよう指導する。
 - 発現時：第8脳神経障害発現時には本剤の投与を中止し、適切な処置を行う。
- 急性腎障害（3.2%）
 - 腎機能障害が既知または疑われる患者には、綿密なモニタリングを行う。
- ショック、アナフィラキシー
 - 事前に十分な問診を行い、アミノグリコシド系薬によるアレルギー歴を確認する。

（2）主な副作用（5%以上発現）

耳鳴、疲労、発声障害、咳嗽、呼吸困難、咯血、口腔咽頭痛など。

- 発声障害⁴⁾
 - 休薬し、改善後に再開する。
 - 吸入の頻度を減らし（隔日投与など）、状態により調整する。
 - 吸入を夜に実施する。
 - 吸入前に水を飲む、うがいをするなどし、口腔、咽頭が乾燥した状態での吸入を避ける。
 - 吸入後の温湯等によるうがいを徹底する。
 - トローチなどを使用する。
- 咳嗽、呼吸困難

- 休薬し、改善後に再開する。
- 吸入の頻度を減らし（隔日投与など）、状態により調整する。
- β 2刺激薬の前投与を考慮する。
- なお、吸入中に咳嗽や呼吸困難、違和感を認めた場合には吸入を中止し呼吸を整えてから再開する。

〔参考文献〕

- 1) Griffith DE, Eagle G, Thomson R, et al.: Amikacin liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex (CONVERT): a prospective, open-label, randomized study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 ; 198 : 1559-1569.
- 2) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al.: Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: An official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Clin Infect Dis.* 2020 ; 71 : e1-e36/*Eur Respir J.* 2020 ; 56 : 2000535.
- 3) アリケイス添付文書（第2版）2021年7月改訂.
- 4) Swenson C, Lapinel NC, Ali J, et al.: Clinical management of respiratory adverse events associated with amikacin liposome inhalation suspension: results from a patient survey. *Open Forum Infect Dis.* 2020 ; 7 : ofaa079.

〔付記1〕

CLSI M24 3rd ed/M62に準拠したAMKの薬剤感受性試験についてはインスメッド合同会社に連絡すること（病院担当者あるいはインスメッド合同会社 メディカルインフォメーションセンターまで）。

電話：0120-118808 受付時間 9:00～17:30（土曜・日曜・祝日及び同社休業日を除く）

メール：medicalinformation@insmed.com

〔付記2〕

現在AMED研究班にてCLSI M24 3rd ed/M62に準拠した遅発育性抗酸菌用MICプレートが開発中である。当該キットが承認、保険収載に至れば、それを使用する。

日本結核・非結核性抗酸菌症学会 非結核性抗酸菌症対策委員会

委員長：長谷川直樹	前委員長：小川 賢二		
委員：岸本 伸人	木田 博	佐藤 和弘	鈴木 克洋
	鈴木 博貴	中川 拓	藤田 昌樹
	山崎 泰宏	原田 敏之	森本 耕三
	南宮 湖	葉久 貴司	小林 岳彦

エタンブトール (EB) による視神経障害に関する見解

日本結核・非結核性抗酸菌症学会 非結核性抗酸菌症対策委員会

エタンブトール (EB) は結核および非結核性抗酸菌症の標準治療薬として日常的に使用されている。特に非結核性抗酸菌症の場合には1年以上の長期にわたる使用や、再発再燃例に対して繰り返し使用することにより、重大な副作用として視神経障害による視力障害の発生が危惧される。そこで日本結核・非結核性抗酸菌症学会、日本眼科学会、日本神経眼科学会の3学会合同で「EB投与に際して行うべき眼科的副作用対策」を提言する。

1. EB投与前に行うこと

投与前に、副作用、早期発見のための最適な自己検査法、診察間隔、眼科医との連携について患者へ十分に説明する。

(1) 患者への説明

まず、EB内服の必要性、副作用として視神経障害による視力低下や視野狭窄を生じる可能性、症状が出現した後も内服を継続した場合には不可逆性の視力障害が残る可能性があることを説明する。

(2) 視神経障害の初期症状と自己評価

初期の自覚症状について説明し、理解してもらう。すなわち、かすんで見える (霧視)、注視しているものが見づらい、黒ずんで見える、色調が変わって見えるなどの視神経障害の初期に出現するわずかな変化を見逃さず、早期発見に努める。

早期発見のために患者自身で実施可能な評価法として、以下の具体的な方法を教育する。

「裸眼もしくは常用眼鏡を用いて、毎朝、片眼ずつ、一定の距離で新聞・雑誌・コンピューター・スマートフォンなどの文字を読み、前日に比べて見にくくなっていないかを確認する」。もし見にくくなった場合にはまずEB内服を中止する。

(3) 投与前の眼科診察

投与前にEB処方医は眼科に診療情報提供書を作成し、眼科にて、眼科一般検査 (細隙灯顕微鏡検査、眼底検査)、視力検査等を行う。視神経炎、糖尿病、アルコール依存症、乳幼児は原則、EB投与は禁忌である。

2. 診察間隔

投与中は定期的に眼科で評価を受ける。自覚症状がなければ1~3カ月ごと、自身で毎日自己評価できる患者は3カ月に一度、眼科で定期的に評価を受けることが早期発見に重要である。

3. 眼科での検査内容

視力検査 (矯正視力) は必須で、視野検査も行う。最近ではコンピューターによる自動静的視野計が普及しているが、視力低下が高度で、中心暗点がある場合には自動視野計は不向きで、可能であれば手動のGoldmann動的視野計が適している。また、可能であれば、中心フリッカ検査、色覚検査 (石原式)、アムスラーチャート (簡易な中心視野検査) も早期発見に有用である。

上記の提言を順守することを前提に、EB使用を判断した処方医が患者に説明すべき要点を以下に示す。

患者への説明内容

- 治療上EB内服の必要性があること。
- 副作用として視神経障害による視力低下や視野狭窄がおこることがあり、症状が出現した後も内服を継続した場合には不可逆性の視力障害が残る可能性があること。
- EB服薬開始前にEB処方医が作成した診療情報提供書を持って眼科を受診し、EB投与に支障がないかを判定してもらうこと。
- 投与中は定期的に眼科を受診し、視力検査や視野検査などにより副作用の有無を評価をしてもらう必要があること。
- 自身で「毎朝、片眼ずつ一定の距離で新聞・雑誌・コンピューター・スマートフォンなどの文字を読み、前日に比べて見にくくなっていないかを確認する」こと。
- 視力に異常を感じた場合にはまずEB内服を中止し、すみやかに眼科を受診して再度評価を受けること。

以上が視神経障害の早期発見に重要であることを説明する。

薬剤の副作用を完全に抑止することは不可能であるが、本提言に従って診療することにより、EBによる視神経障害の回避に努められたい。

〔参考文献〕

小川賢二, 敷島敬悟: 第95回総会ジョイントシンポジウム
日本眼科学会・日本神経眼科学会「エタンブロール (EB)
による視神経障害」, 結核, 2021; 96 (3): 71-81.

日本結核・非結核性抗酸菌症学会

理事長 磯部 威 前理事長 藤田 明

同 非結核性抗酸菌症対策委員会

委員長: 長谷川直樹 前委員長: 小川 賢二

委員: 岸本 伸人 木田 博 佐藤 和弘 鈴木 克洋

鈴木 博貴 中川 拓 藤田 昌樹 森本 耕三

山崎 泰宏 原田 敏之 葉久 貴司 小林 岳彦

南宮 湖

日本眼科学会 理事長 大鹿 哲郎

日本神経眼科学会 理事長 石川 均 理事 敷島 敬悟

2021年度 日本結核・非結核性抗酸菌症学会役員

(五十音順 敬称略)

理事長 磯部 威 会長 大崎 能伸
 常務理事 (総務) 佐々木結花 (編集) 菊地 利明 (将来計画) 迎 寛

理事 (36名) *支部長

北海道支部 (3名) 網島 優* 黒沼 幸治 辻 忠克
 東北支部 (3名) 阿彦 忠之 木村 啓二 三木 誠*
 関東支部 (11名) 猪狩 英俊* 石井 幸雄 權 寧博 佐々木結花 白石 裕治 高橋 典明
 田村 厚久 長谷川直樹 船山 康則 御手洗 聡 吉山 崇
 北陸支部 (3名) 菊地 利明 桑原 克弘 山本 善裕*
 東海支部 (4名) 今泉 和良 小林 哲 須田 隆文 新實 彰男*
 近畿支部 (5名) 露口 一成 富岡 洋海 中野 恭幸 平井 豊博* 松本 智成
 中国四国支部 (3名) 磯部 威* 谷本 安 森高 智典
 九州支部 (4名) 藤田 次郎 藤田 昌樹* 迎 寛 矢寺 和博
 監事 (3名) 小倉 高志 高橋 洋 宮崎 泰成

代議員 (211名)

北海道支部 (6名)
 網島 優 黒沼 幸治 今野 哲 辻 忠克 長井 桂 原田 敏之
 東北支部 (12名)
 阿彦 忠之 阿部 修一 宇部 健治 木村 啓二 鈴木 博貴 関 雅文 高橋 洋
 田坂 定智 中山 勝敏 本田 芳宏 三木 誠 守 義明
 関東支部 (76名)
 青野 昭男 安部 光洋 飯島 弘晃 猪狩 英俊 石井 幸雄 石川 哲 石川 博一
 市村 康典 伊藤 玲子 稲瀬 直彦 井上恵美子 内村 和広 潤間 勸子 遠藤 健夫
 大石 修司 大角 晃弘 大瀬 寛高 大塚 真人 岡田 耕輔 小川 良子 奥村 昌夫
 小倉 高志 金澤 潤 鏑木 孝之 川崎 剛 川島 正裕 川名 明彦 熊澤 文雄
 黒田 文伸 慶長 直人 權 寧博 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 鈴木 純子 高崎 仁 高橋 典明 高森 幹雄 田川 斉之
 滝口 裕一 田邊 信宏 田村 厚久 徳江 豊 永田 容子 根本 健司 橋詰 寿律
 橋本 健一 長谷衣佐乃 長谷川直樹 羽田 憲彦 濱田 雅史 坂東 政司 土方美奈子
 平尾 晋 船橋 秀光 船山 康則 益田 公彦 松山 政史 水野 里子 御手洗 聡
 宮崎 泰成 村田 研吾 森澤 朋子 森野英里子 森本 耕三 八木 毅典 野内 英樹
 山崎 善隆 山田 嘉仁 吉山 崇 和田 曉彦 渡辺 哲 渡部 厚一
 北陸支部 (9名)
 赤井 雅也 石塚 全 大平 徹郎 菊地 利明 桑原 克弘 佐藤 和弘 西 耕一
 西堀 武明 山本 善裕
 東海支部 (30名)
 池田 拓也 市川 元司 伊藤 稜 伊藤 亮太 井端 英憲 今泉 和良 妹川 史朗
 奥野 元保 木村 智樹 小清水直樹 小林 哲 近藤 康博 白井 敏博 白井 正浩
 進藤 丈 進藤有一郎 須田 隆文 豊嶋 幹生 中川 拓 中村 敦 中村 秀範
 中村祐太郎 新實 彰男 西尾 昌之 前田 浩義 三嶋 廣繁 八木 哲也 山田 孝
 横山 敏之 若山 尚士
 近畿支部 (33名)
 池上 達義 池上裕美子 今井誠一郎 江村 正仁 大澤 真 河村 哲治 北 英夫
 佐藤 敦夫 重松三知夫 杉田 孝和 鈴木雄二郎 多田 公英 田中 栄作 玉置 伸二
 月野 光博 露口 一成 富岡 洋海 永井 崇之 中治 仁志 中野 恭幸 中村 敬哉
 羽白 高 長谷川吉則 花岡 淳 平井 豊博 藤山 理世 前川 晃一 松本 智成
 松本 久子 丸毛 聡 南方 良章 吉川 雅則 渡辺 創
 中国四国支部 (17名)
 阿部 聖裕 池上 靖彦 石田 直 磯部 威 大森慶太郎 岡野 義夫 國近 尚美
 佐野 千晶 谷本 安 玉置 明彦 千酌 浩樹 西岡 安彦 葉久 貴司 濱口 俊一
 森高 智典 山本 晃義 横山 彰仁

九州支部(28名)

青木 洋介 安東 優 伊井 敏彦 泉川 公一 大湾 勤子 岡元 昌樹 川崎 雅之
 小宮 幸作 是枝 快房 近藤 晃 澤井 豊光 重永 武彦 田尾 義昭 仲本 敦
 橋口 浩二 原田 英治 比嘉 太 藤田 次郎 藤田 昌樹 宮崎 英士 迎 寛
 安岡 彰 矢寺 和博 柳原 克紀 山中 徹 吉井 千春 吉川 裕喜 若松謙太郎

2021年度 各種委員会委員 2021.6.17就任

(オブザーバー*)

委員会	編集	学会賞選考	治療	社会保険	予防	非結核性抗酸菌症対策	将来計画	エキスパート	認定制度
委員長	菊地 利明	大崎 能伸	吉山 崇	佐々木結花	露口 一成	長谷川直樹	迎 寛	永田 容子	三木 誠
北海道	長井 桂	網島 優	網島 優	黒沼 幸治	原田 敏之	原田 敏之	今野 哲	辻 忠克	大崎 能伸*
東北	守 義明	中山 勝敏	高橋 洋	木村 啓二	田坂 定智	鈴木 博貴	阿部 修一	本田 芳宏	関 雅文
関東	潤間 励子	船山 康則	奥村 昌夫	高橋 典明	吉山 崇	森本 耕三	村田 研吾	永田 容子	小倉 高志
北陸	田邊 嘉也	石塚 全	桑原 克弘	西堀 武明	赤井 雅也	佐藤 和弘	大平 徹郎	西 耕一	山本 義裕
東海	伊藤 穰	今泉 和良	横山 敏之	豊嶋 幹生	稲葉 静代	中川 拓	新實 彰男	須田 隆文	小林 哲
近畿	中野 恭幸	平井 豊博	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	玉置 明彦	谷本 安	池上 靖彦	阿部 聖裕	千酌 浩樹	葉久 貴司	濱口 俊一	森高 智典	岡野 義夫
九州	宮崎 英士	小宮 幸作	泉川 公一	川崎 雅之	迎 寛	藤田 昌樹	安藤 優	若松謙太郎	矢寺 和博
委員長推薦	萩原 恵里 松山 政史 山崎 善隆	磯部 威	齋藤 武文* 佐々木結花	川島 正裕 小林 岳彦 吉山 崇	加藤 誠也* 藤山 理世	小林 岳彦 南宮 湖	磯部 威 掛屋 弘 高園 貴弘 (副)矢寺和博	阿彦 忠之 大嶋 圭子	

委員会	倫理	教育・用語	広報・ホームページ	抗酸菌検査法検討	ガイドライン施行	国際交流	禁煙推進	財務	認定制度審議
委員長	新實 彰男	藤田 昌樹	松本 智成	御手洗 聡	平井 豊博	石井 幸雄	網島 優	權 寧博	磯部 威
委員長推薦	磯部 威 菊地 利明 白井 敏博 長谷川直樹 松本 久子	(副)石塚 全 今野 哲 佐野 千晶 進藤有一郎 杉山 温人 関 雅文 富岡 洋海 吉井 千春 吉山 崇	阿部 修一 池上 達義 磯部 威 大石 修司 大崎 能伸* 中村 祐太郎	網島 優 伊藤 穰 岩本 朋忠 佐野 千晶 高木 明子 樋口 武史 本間 光信 柳原 克紀 吉田志緒美	猪狩 英俊 磯部 威 菊地 利明 權 寧博 進藤有一郎 須田 隆文 徳永 修 藤田 正樹 吉山 崇	岡田 耕輔 加藤 誠也* 近藤 康博 齋藤 武文* 長谷川直樹 松山 政史 森本 耕三 成田 昌弘 (非会員)	大角 晃弘 桑原 克弘 若松謙太郎	磯部 威 菊地 利明 佐々木結花 迎 寛	(副)三木 誠 菊地 利明 佐々木結花 永田 容子 藤田 昌樹 迎 寛

■結核診療ガイドライン統括委員会 委員長：猪狩英俊

委員：加藤誠也、菊地利明、近藤康博、齋藤武文、進藤有一郎、徳永修、御手洗聡、吉山崇

診療ガイドライン作成委員 (下線：非会員)

委員：石井幸雄、桑原克洋、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、森野英里子、森兼啓太、藪内英剛、矢野修一、山城恒雄、吉山崇

■100年記念誌編纂委員会 委員長：磯部威

委員：大崎能伸、小川賢二、加藤誠也、菊地利明、齋藤武文、佐々木結花、永田容子、藤田明、御手洗聡、迎寛、森亨

■第97回プログラム委員会 委員長：大崎能伸 運営事務局長：佐々木高明

委員：網島優、磯部威、齋藤武文、佐々木結花、進藤有一郎、辻忠克、中村敦、長谷川直樹、三木誠

■第98回プログラム委員会 委員長：加藤誠也

委員：阿彦忠之、伊藤穰、慶長直人、関雅文、露口一成、永田容子、藤田昌樹、森本耕三、吉山崇

- 対外委員会 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：禁煙推進委員長
 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：國近尚美、潤間励子

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 (41名)

(称号授与年・五十音順 敬称略)

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
令和2：石崎 武志，河野 茂，重藤えり子，山岸 文雄 令和3：網谷 良一，武内 健一

功勞会員 (110名)

(五十音順 敬称略)

赤川 清子	赤川志のぶ	秋山也寸史	浅川 三男	阿部 庄作	荒川 正昭	有田 健一
安藤 正幸	池田 東吾	泉 三郎	泉 孝英	一山 智	稲垣 敬三	岩永 知秋
上田 暢男	大泉耕太郎	大串 文隆	大崎 能伸	大城 盛夫	大谷 信夫	岡田 全司
尾形 英雄	小川 賢二	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	加藤 誠也	門田 淳一	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	小松彦太郎	齋藤 武文	佐藤 研	佐藤 博	塩谷 隆信
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 榮一
鈴木 克洋	鈴木 公典	鈴木 光	高鳥毛敏雄	高梨 信吾	高橋 弘毅	高本 正祇
瀧澤 弘隆	田口 修	竹山 博泰	田代 隆良	多田 敦彦	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	榎 博久	飛世 克之	中井 準
永井 英明	長尾 光修	中富 昌夫	中西 敬	中西 洋一	新妻 一直	二木 芳人
西井 研治	西村 正治	長谷 光雄	長谷川鎮雄	長谷川好則	早川 啓史	林 清二
原田 登之	坂東 憲司	福島喜代康	藤岡 正信	藤兼 俊明	藤田 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
矢野 修一	吉川 公章	吉田 稔	力丸 徹	渡辺憲太郎		

編集委員 委員長：菊地利明 委員：伊藤 穰，潤間 勸子，田邊嘉也，玉置明彦，中野恭幸，
長井 桂，萩原恵里，松山政史，宮崎英士，守 義明，山崎善隆

結 核 第 97 卷 第 1 号（1-2 月号） 隔月 15 日発行

2022年 1 月 15 日 発行

編 集 兼 儀 部 威
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著者の権利は、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

2021年12月3日一部改訂

- 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。
- 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。
- 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は、すべて著者負担とする。
- 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充分でも、情報価値の高い研究報告の掲載を目的とする。
- 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付記する。
- 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。
- 原稿は横書きとし、口語体を用いる。
- 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。
- 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。
- 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。
10. 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。
11. 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。
12. 投稿方法は、ScholarOne オンライン査読システムからとする。
13. 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。
14. 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。
15. 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)
16. 全文を英文で投稿することができる。

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.

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
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
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
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
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
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
7.	資料 Materials	有用な資料	6頁、図5個以内
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

2021年12月3日一部改訂

- 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、④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：
 - 1) 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。
 - 2) 表の各欄を分ける横罫、縦罫は、できるだけ省く。
 - 3) 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）。
 - 4) 図・表は、本文中に挿入箇所を明示する。
 - 5) 表タイトルは上に、図と写真のタイトルは下に付ける。
 - 6) 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：本文中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にお願ひしています。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。
 - 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) データが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
- 〔付記〕
- ・投稿された論文全てはレフェリー1人以上による査読を行う（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

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

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