



Kekkaku

結核

▼ 読みたい項目をクリックしてください

Vol. 97 No.2 March-April 2022

原 著	33……治療中に出国した外国生まれ結核患者および潜在性結核感染者に関する保健所調査 — 第2報 患者紹介手続きに関する状況 ■大角晃弘他
短 報	41……大分県における COVID-19 拡大が与えた新規肺結核患者への影響 ■藤島宣大他
症例報告	45……医学部学生の結核病棟での診療科臨床実習における N95 マスクのフィットテスト ■平潟洋一他 49……肺癌を合併した抗 IFN- γ 中和自己抗体陽性の播種性非結核性抗酸菌症の1例 ■安宅拓磨他 55……点状石灰化病変から paradoxical reaction により発症した胸膜結核の1例 ■伊藤日向子他 61……粟粒結核治療中に半月体形成性 IgA 腎症を発症した1例 ■矢野光一他 67……結核性胸膜炎の治療後8年を経過して発生し、肺内に進展した胸膜結核腫の1例 ■大内政嗣他 73……癌性胸膜炎・心膜炎との鑑別を要した結核性胸膜炎・心膜炎の1例 ■御園生昌史他 79……地域 DOTS 移行後に服薬状況の把握が困難になり、治療中に再発した肺結核の2例 ■藤原美貴他
総 説	85……肺非結核性抗酸菌症の胸部画像の定量的評価法 ■内田賢典他 93……結核治療 — その1 ■吉山 崇
クロファジミン特集	99……日本結核・非結核性抗酸菌症学会が申請した審査事例承認薬について ■佐々木結花 105……クロファジミンの歴史的変遷 ■倉原 優 111……肺非結核性抗酸菌症におけるクロファジミンの使用について ■渡辺史也他 121……多剤耐性結核の治療におけるクロファジミンの使用について ■吉山 崇, 露口一成
委員会報告	125……イソニコチン酸ヒドラジドが使用できない場合の結核治療について ■治療委員会 129……エタンブトール (EB) による視神経障害に関する見解 (一部改訂) ■非結核性抗酸菌症対策委員会
会 報	131……定例理事会議事録
	33……A Survey on Foreign-Born Tuberculosis or Latent Tuberculosis Infection Patients Who Transferred- Out of Japan during Treatment — (2) Cross-Border Referral ■Akihiro OHKADO et al. 41……Impact of COVID-19 Pandemic on Newly-Diagnosed Pulmonary Tuberculosis Patients in Oita, Japan ■Nobuhiro FUJISHIMA et al. 45……Fit Test of N95 Respirator in the Medical Students under the Clinical Clerkship at the TB Ward ■Yoichi HIRAKATA et al. 49……A Case of Disseminated Non-Tuberculous Mycobacteriosis Complicated with Lung Cancer Associated with Anti-Interferon-Gamma Autoantibody ■Takuma ATAGI et al. 55……Chest Wall Tuberculosis Arisen from a Dot Calcification Lesion through the Mechanism of the Paradoxical Reaction: A Case Report ■Hinako ITO et al. 61……Crescentic Immunoglobulin A Nephropathy during Treatment of Miliary Tuberculosis ■Koichi YANO et al. 67……A Case of Pleural Tuberculoma Spreading to the Lung that Occurred Eight Years after Treatment for Tuberculous Pleurisy ■Masatsugu OHUCHI et al. 73……A Case of Tuberculous Pleurisy and Pericarditis Resembling Carcinomatous Pleurisy and Pericarditis ■Masashi MISONOU et al. 79……Two Cases of Tuberculosis Recurrence after Transitioning to Community DOTS ■Yoshiki FUJIHARA et al. 85……A Quantitative Method for Evaluating Chest Images of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease ■Yoshinori UCHIDA et al. 105……Historical Evolution of Clofazimine ■Yu KURAHARA
会 告	結核・抗酸菌症 認定医／指導医／抗酸菌症エキスパート 資格申請・更新手続きのお知らせ, 他

会 告

結核・抗酸菌症 認定医/指導医 資格申請受付について

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会
認 定 制 度 審 議 委 員 会

2022年度 結核・抗酸菌症 認定医/指導医の資格申請受付を下記により行います。

1. 受付期間：2022年4月1日～2022年9月30日（必着）
2. 応募資格
 - （1）認定医
 - 1）本学会の会員であること
 - 2）医師歴が2年以上の医師で、結核・抗酸菌症診療について研鑽を積もうとする者
 - 3）過去5年以内の本学会の生涯教育セミナーに参加（必須）し、研修単位50単位を取得した者
 - （2）指導医
 - 1）会員歴：申請時まで継続して5年以上（2018年3月以前に入会）
 - 2）認定医歴2年以上の医師（認定医番号121001～201999）
 - 3）過去5年以内の本学会の生涯教育セミナーに参加（必須）し、研修単位80単位を取得した者。ただし、生涯教育セミナーについては認定医に認定された後に受講したものを単位として認める。
 - 4）学会誌「結核」に、結核・抗酸菌症に関する論文（原著・総説・症例報告等）、または本学会（総会・支部会）における発表を3篇（題）以上（うち1篇は筆頭著者（演者）とする）。発表の期限はありません。
 - 5）次のいずれかを満たす者
 - ・結核・抗酸菌症10症例以上を診療し、所属施設長が承認した者
 - ・ICDの資格を持ち結核院内感染対策に従事し、所属施設長が承認した者
 - ・保健所（保健所に準ずる行政機関等を含む）勤務歴3年以上、かつ結核等感染症対策に関与している者
3. 「申請用紙」は学会ホームページ（<https://www.kekkaku.gr.jp>）
認定医・指導医制度に掲載されています。

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会 認定制度審議委員会

〒108-0074 東京都港区高輪4-11-24-A101

TEL：03-6721-9983

FAX：03-6721-9986

E-mail: nintei@kekkaku.gr.jp

2022年3月

会 告

結核・抗酸菌症 認定医/指導医 資格更新受付について

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会
認定制度審議委員会

2022年度 結核・抗酸菌症 認定医/指導医の資格更新受付を下記により行います。

1. 受付期間：2022年4月1日～2022年9月30日（必着）

2. 対 象 者：認定医番号：131001～131999, 181001～181999

指導医番号：132000～132999, 182001～182999

※「現在の指導医」または「本年度指導医の新規申請者」は認定医の更新手続きは不要です。

3. 研修単位：認定医（50単位）、指導医（80単位）

研修単位に、「本学会の生涯教育セミナー」、「本学会と日本呼吸器学会、または本学会と日本感染症学会との共同企画」のいずれか1つの受講（必須）が含まれること。

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

認定医・指導医制度に掲載されています。

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

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会 認定制度審議委員会

〒108-0074 東京都港区高輪4-11-24-A101

TEL：03-6721-9983 FAX：03-6721-9986 E-mail: nintei@kekkaku.gr.jp

2022年3月

会 告

登録/認定 抗酸菌症エキスパート 資格申請受付について

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会
認定制度審議委員会

2022年度 登録/認定 抗酸菌症エキスパートの資格申請受付を下記により行います。

1. 受付期間：2022年4月1日～2022年9月30日（必着）
2. 応募資格
 - （1）登録 抗酸菌症エキスパート
 - 1）会員歴：非会員は、申請時に本学会への入会を申し込むことを必須とする。
 - 2）看護師，准看護師，保健師，理学療法士，栄養士・管理栄養士，薬剤師，診療放射線技師，臨床検査技師，その他，認定制度審議委員会が認めた資格を有する者
 - 3）前項に掲げた資格の職歴が合わせて3年以上を有する者
 - 4）過去5年以内の，本学会の生涯教育セミナーまたはエキスパートセミナーに参加（必須）し，研修単位50単位を取得した者
 - （2）認定 抗酸菌症エキスパート
 - 1）会員歴：5年以上（2018年3月以前に入会）
 - 2）看護師，准看護師，保健師，理学療法士，栄養士・管理栄養士，薬剤師，診療放射線技師，臨床検査技師，その他，認定制度審議委員会が認めた資格を有する者
 - 3）過去5年以内の，本学会の生涯教育セミナーまたはエキスパートセミナーに参加（必須）し，研修単位80単位取得した者
3. 「申請用紙」は学会ホームページ（<https://www.kekkaku.gr.jp>）エキスパート制度に掲載されています。

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会 認定制度審議委員会

〒108-0074 東京都港区高輪4-11-24-A101

TEL：03-6721-9983 FAX：03-6721-9986 E-mail: nintei@kekkaku.gr.jp

2022年3月

会 告

登録/認定 抗酸菌症エキスパート 資格更新受付について

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会
認定制度審議委員会

2022年度 登録/認定 抗酸菌症エキスパートの資格更新受付を下記により行います。

1. 受付期間：2022年4月1日～2022年9月30日（必着）
2. 対 象 者：登録エキスパート番号：918001～918999
認定エキスパート番号：818001～818999
3. 研修単位：登録エキスパート（50単位）、認定エキスパート（80単位）
研修単位に、「本学会の生涯教育セミナー」、「本学会のエキスパートセミナー」または「本学会と日本呼吸器学会、または本学会と日本感染症学会との共同企画」のいずれか1つの受講（必須）が含まれること。
4. 「申請用紙」は学会ホームページ（<https://www.kekkaku.gr.jp/>）
エキスパート制度に掲載されています。

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

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会 認定制度審議委員会

〒108-0074 東京都港区高輪4-11-24-A101

TEL：03-6721-9983 FAX：03-6721-9986 E-mail: nintei@kekkaku.gr.jp

2022年3月

会 告

資格更新期限延長の扱いについて

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会
認 定 制 度 審 議 委 員 会

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

「資格更新期限延長申請書」は学会ホームページ (<https://www.kekkaku.gr.jp/>)
認定医・指導医制度、エキスパート制度に掲載されています。

※資格更新延長の場合の認定期間は遡った認定日から5年間となります。

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会 認定制度審議委員会

〒108-0074 東京都港区高輪4-11-24-A101

TEL：03-6721-9983 FAX：03-6721-9986 E-mail: nintei@kekkaku.gr.jp

治療中に出国した外国生まれ結核患者および 潜在性結核感染者に関する保健所調査

— 第2報 患者紹介手続きに関する状況 —

¹大角 晃弘 ¹河津 里沙 ²濱口 由子 ²山口 梓
²内村 和広

要旨：〔目的〕結核または潜在性結核感染症（LTBI）治療中に出国した、外国生まれ患者の出国前後の状況について記述し、国境を越えて移動する患者の医療連携メカニズム構築のための基礎資料を提供する。〔方法〕2016年と2017年に、活動性結核（2,868人）またはLTBI者（1,407人）として保健所に届け出された外国生まれ患者（出生国不明を除く）のうち、治療中に出国した355人を調査対象として保健所に調査票を郵送して情報収集し、出国後の治療継続の有無や治療成績に関する情報の有無について集計した。また、出国先関係者と連絡調整を行うことに関する課題・改善点に関する自由記載内容について、類似性と相違点を考慮して分類し、記述した。〔結果〕275人を今回の研究対象とした。患者出国後の治療継続の有無や治療成績については、それぞれ14.2%（39人）と4.7%（13人）についてのみ確認されていた。出国先関係者との連絡調整における課題・改善点については、連絡調整機関、出国先の医療機関情報、保健所職員のコミュニケーション、保健所側準備、登録除外手続き、に分類された。〔結論〕保健所が患者出国後の治療継続を支援するためには、国内での連絡調整機関構築、必要な情報提供、保健所職員と患者および出国先関係者とのコミュニケーション等の課題がある。

キーワード：結核，治療，外国生まれ，患者紹介，医療連携

背景・目的

わが国で2018年に登録された外国生まれ結核患者1,673人のうち13.1%（219人）が、2019年末時点で国内・外を含めた「転出」とされており、その後の治療成績は不明である¹⁾。外国生まれ結核患者でその治療結果が「転出」とされている人のうち、約半数が国外への転出と推定されているが²⁾、今のところ、日本から国外の医療施設への患者紹介体制は未確立であるため、出国した外国生まれ結核患者における治療の転帰は不明である³⁾。外国生まれ潜在性結核感染症（Latent Tuberculosis Infection, 以下LTBI）者が治療中に出国した場合の治療転帰についても、結核患者同様に不明である。

本研究は、日本で結核またはLTBIの治療が開始され、

その治療中に出国した外国生まれ患者の出国前後の状況について、保健所が把握している情報のうち、患者紹介状況に関する情報について記述し、国境を越えて移動する患者の治療継続を目指した医療連携メカニズム構築のための基礎資料を提供することを目的とした。

方 法

2016年と2017年の2年間に、活動性結核またはLTBI者として保健所に届け出された外国生まれ患者のうち、治療途中に出国した患者を調査対象とした。調査票はスプレッドシートで作成してCD-ROMに保存し、結核登録者情報システムから調査対象者が登録されていた保健所と対象者をとを抽出したうえ、各保健所長宛の調査依頼書とともに郵送した。使用した調査票の情報収集項目、

¹公益財団法人結核予防会結核研究所臨床疫学部，入国前結核健診精度管理センター，²公益財団法人結核予防会結核研究所臨床疫学部

連絡先：大角晃弘，公益財団法人結核予防会結核研究所臨床疫学部，入国前結核健診精度管理センター，〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24（E-mail: rit.epi.9305@jata.or.jp）
（Received 30 Aug. 2021/Accepted 7 Jan. 2022）

情報収集方法については、本誌の第1報において記載した⁴⁾。第2報では、調査票から得られた情報のうち、出国前後の患者紹介に関する情報について回答項目ごとに集計し、その割合を算出して記述した。調査票の情報収集項目は、「誰が」転出先国の「誰と」連絡調整をしたのか、連絡調整をしなかった場合の理由、出国後の治療継続と治療成績についての情報収集の有無に関する内容で、半構造様式による調査票を用いて情報収集した。

調査票から得られた情報のうち、外国生まれ結核患者およびLTBI者の出国後治療継続を支援するための連絡調整における課題や改善すべき点で自由記載された情報について、①誰が、②誰にまたはどこに、③どのように、④いつ、⑤何をどこまで行うのか、保健所側から得られた情報について、各記載内容の類似性と相違点とを考慮して分類して記述した。2群間の割合の差の検定には、 χ^2 検定またはフィッシャーの正確確率検定を行い、*P*値が0.05未満を統計的有意差ありと判定した。

本研究の計画内容は、予め公益財団法人結核予防会結核研究所の研究倫理審査委員会の承認を得た（RIT/IRB 2019-12）。

結 果

今回の保健所調査で対象となったのは、2016年と2017年の2年間に、全国156カ所の保健所に登録されていた外国生まれの活動性結核患者2,868人およびLTBI者1,407人のうち（出生国不明を除く）、治療中に出国したことになっていた活動性結核患者297人とLTBI者58人の合計355人であった。そのうち、保健所から回答が得られて、調査対象者として情報が得られた275人（全結核患者236人、LTBI者39人）を研究対象者とした。研究対象者275人の基本情報は、本調査結果報告の第1報に記載した⁴⁾。

出国前に、患者の治療継続に関して出国先関係者と連絡調整を実施したか否かについては、全体の21.5%（59/275）、全結核患者の24.6%（58/236）で実施したと回答されていた。一方、LTBI者においては2.6%（1/39）のみであり、全結核患者と比較して、出国前の連絡調整がされている患者の割合が有意に低かった（*P*=0.001）。

出国前に出国先関係者との連絡調整が実施された全結核患者58人について、（日本国内の）「誰が」、（出国先の）「誰と」実施していたのかについては、日本国内の「医療機関関係者が実施していた」と回答していた割合が高く（44.8%、26/58）、連絡調整した相手については、（公的・私的医療機関関係者含む）「現地医療機関関係者」と回答していた割合が高かった（54.5%、複数回答66件中36件）（Fig. 1.1, Fig. 1.2）。

「出国前に、出国後の患者の治療継続に関して出国先

の関係者と連絡調整を取らなかった主な理由」としては複数回答273件中100件（36.6%）で「必要が無かった」と回答していた（Fig. 2）。

出国した外国生まれ結核患者およびLTBI者が、その後「治療を継続していること」や「治療成績」の確認の可否については、全275人中、それぞれ39人（14.2%）と13人（4.7%）についてののみ「確認した」と回答していた（Fig. 3.1, Fig. 3.2）。全結核患者とLTBI者で比較すると、LTBI者において、確認している割合がいずれも有意に高かった（治療継続の確認：全結核患者12.3%、LTBI者25.6%、*P*=0.036。治療成績の確認：全結核患者3.4%、LTBI者12.8%、*P*=0.048）。

外国生まれ結核患者およびLTBI者の出国後治療継続における出国先関係者との連絡調整における課題・改善方法についての自由記載内容を、①誰が、②誰にまたはどこに、③どのように、④いつ、⑤何をどこまで行うのか、について分類した結果、〈A1〉国内で連絡調整を行う機関、〈A2〉出国先受け入れ医療機関・連絡先に関する情報、〈A3〉保健所職員と患者・出国先関係者とのコミュニケーション、〈A4〉外国生まれ患者が出国することについての保健所側の準備、〈A5〉保健所における登録除外手続きに関する内容、に分類された。

〈A1〉「国内で連絡調整を行う機関」に関する課題としては、以下の内容の記載があり、患者が治療中に出国する場合に、国内で連絡調整を行う機関が不明確であることが指摘されていた。

- ・連絡調整を誰がするのか（例：医療機関、保健所、監理団体等）不明。

- ・一つの保健所の力だけで、病院を探したり帰国先の結核医療の情報を集めるのは限界があり、労力がかかる。

〈A2〉「出国先受け入れ医療機関・連絡先に関する情報」における課題としては、以下の内容の記載があり、出国先における結核医療機関についての情報が不足していることが指摘されていた。

- ・転出先国によって医療事情も違うため、どの機関に連絡するとスムーズなのか情報が少ない。

- ・どこまで対応が必要なのか、また出国先において公衆衛生上の観点から、どの程度患者管理がされているかの情報がなく、DOTS（Directly Observed Treatment, Short-course, 服薬確認短期化学療法）を所管している機関もわからないので、連絡する先がわからない。

〈A3〉「患者・出国先関係者とのコミュニケーション」に関する課題としては、ことばの違いに基づく患者とのコミュニケーション困難のために、意思疎通が思うようにできないことが指摘されていた。

- ・専門用語をわかっている通訳を介さないと、患者さんにうまく伝わらないことも考えられる。

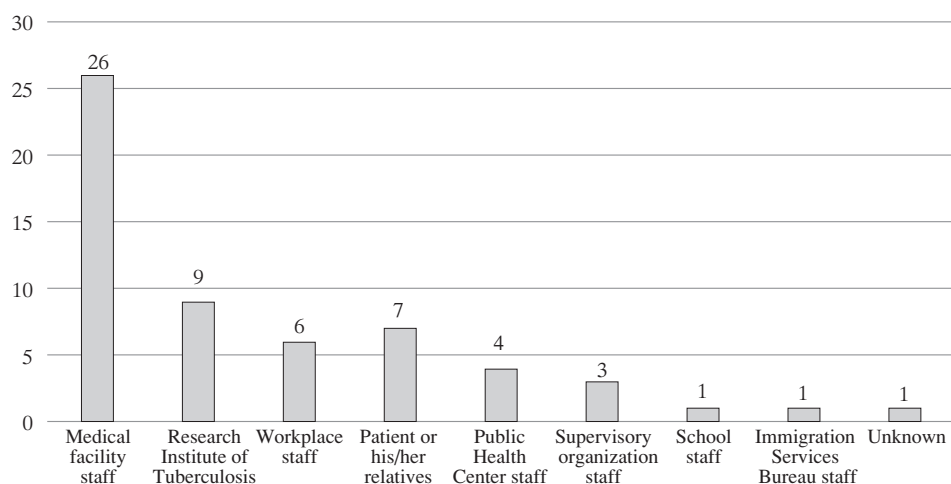


Fig. 1.1 Who coordinated the communication with the staff concerned in the destination country? (all TB, n=58)

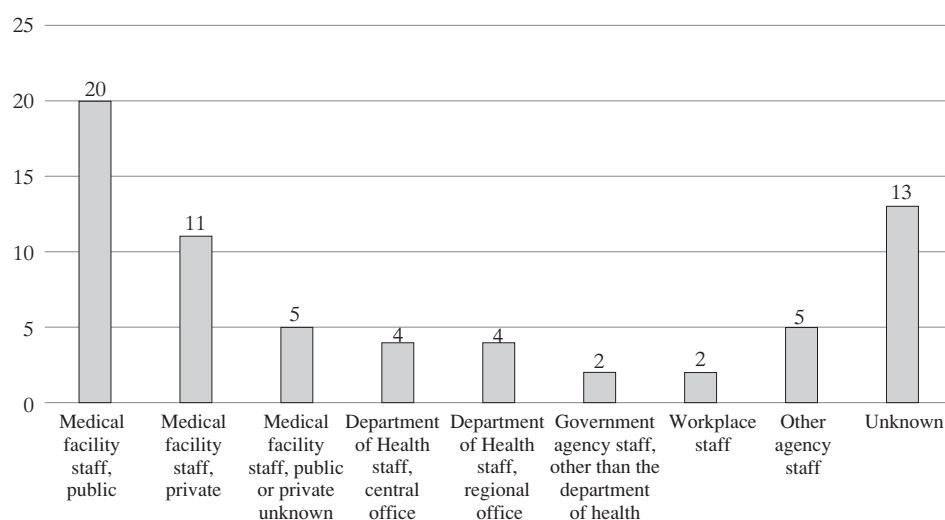


Fig. 1.2 Who did he/she coordinate with in the destination country? (multiple choices allowed) (all TB, n=66)

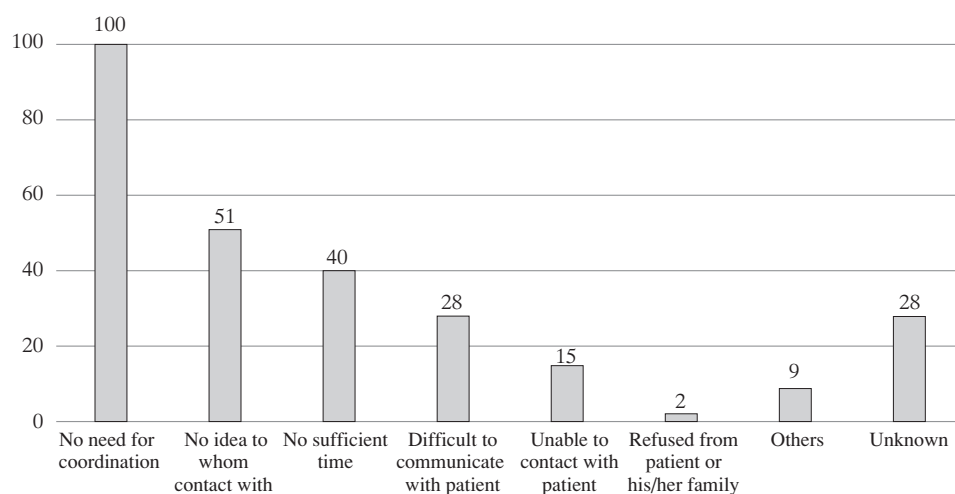


Fig. 2 What was the main reason you did not contact officials in the destination country? (multiple choices allowed) (n=273 responses)

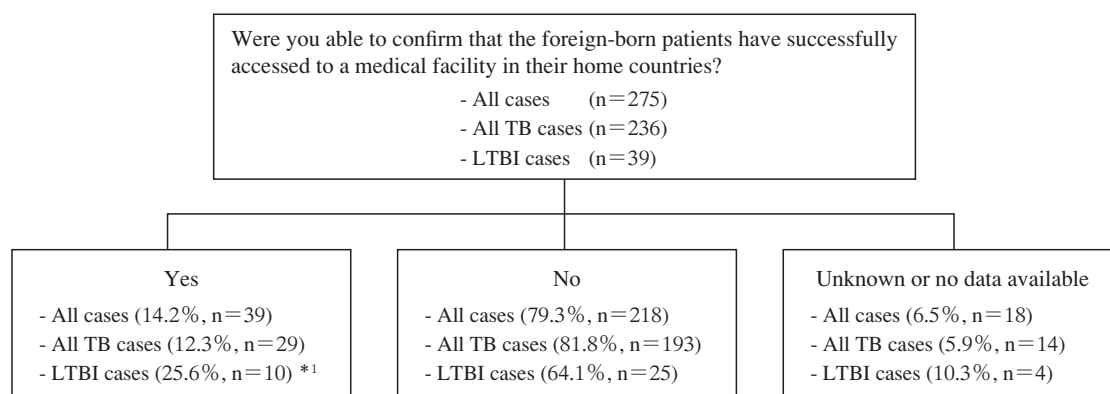


Fig. 3.1 Confirmation of the access of the foreign-born patients referred to a medical facility in their home countries, patients registered in 2016 and 2017, Japan, n=275

*¹ All TB cases vs. LTBI cases: Fisher's exact test, $P=0.036$

TB: tuberculosis, LTBI: latent tuberculosis infection

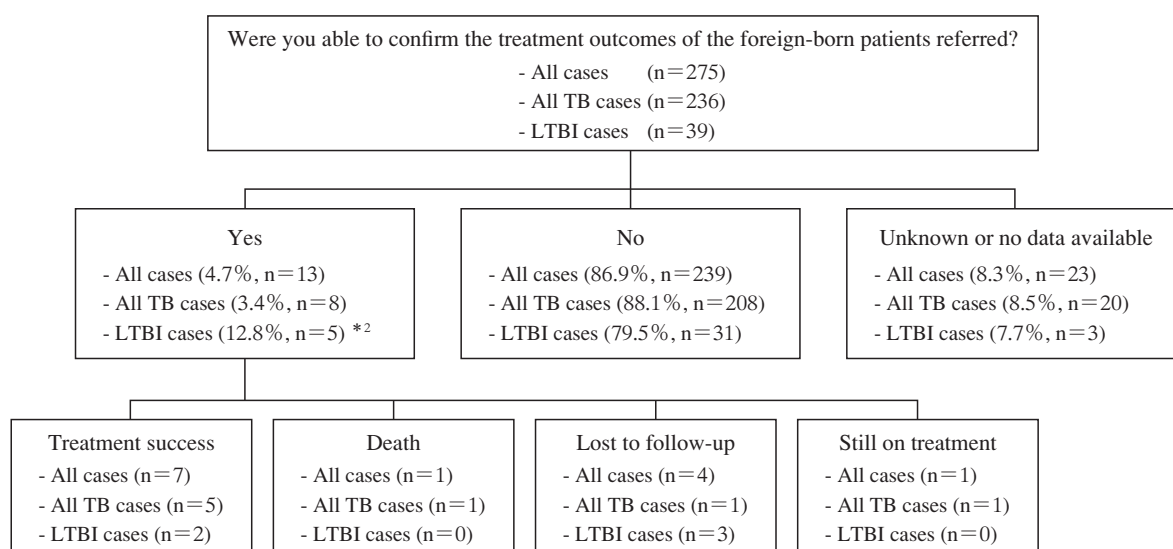


Fig. 3.2 Confirmation of the treatment outcomes of the foreign-born patients referred to a medical facility in their home countries, patients registered in 2016 and 2017, Japan, n=275

*² All TB case vs. LTBI cases: Fisher's exact test: $P=0.048$

- 英語で作成した診療情報提供書だけで情報が足りるのか不明（英語が通じないことも考慮する必要がある）。
- 国外転出後の治療継続のために紹介状は作成するが、転出先の医療機関の調整までは言葉の問題も大きく、行っていない。

〈A4〉「保健所側の準備と経験」については、保健所が経験する事例数が少ないため、担当者がその都度対応を模索することが多いことが指摘され、〈A5〉「保健所が登録除外手続きをした後の治療成績把握」については、国の方針として、保健所が国外転出となった外国生まれ患者の治療成績を把握することになっていないことが指摘されていた。

上述した課題に対する改善方法としては、〈A1〉国内

外の関係機関で連絡調整を行う第三者機関または仕組みがあること、〈A2〉出国先の国における結核医療に関する情報を提供されるようにすること、が指摘されていた。

- 国外の結核を治療できる医療機関についても未知のため、情報を提供してくれる機関が必要である。
- 外国生まれ結核患者が国外転出する際に、連絡調整を行う関係機関の窓口や対応の流れ、保健所の担う役割がわかりやすいマニュアルになっていると、動きやすいのではないか。
- 転出先の国の医療機関の情報や紹介方法に関する相談先や情報源を知りたい。

〈A3〉「患者・出国先関係者とのコミュニケーション」の課題については、医療通訳者の確保や患者が状況をよ

く理解できるようにパンフレット等のコミュニケーションツールを充実させることが挙げられていた。〈A4〉「保健所側の準備と経験」に関する課題については、治療中の出国の可能性について予め考えておくこと、日本での結核治療を継続することの意義を患者に認識してもらうこと、地域ごとに治療中に出国する患者への対応事例に関する情報共有を行い、準備しておくことの必要性が挙げられていた。また、〈A5〉「保健所が登録除外手続きをした後の治療成績把握」については、帰国した患者の治療成績が把握できるシステムが必要であることが挙げられていた。

考 察

今回の研究対象の治療継続に関して、患者が出国する前に出国先の関係者と連絡調整が行われたのは全結核患者で58人であり、LTBI者では1人のみであった。LTBI者の治療継続を目的とした事前の連絡調整は、全結核患者の場合と比較してあまり実施されていないことが判明した。連絡調整が行われていた全結核患者58人では、連絡調整を実施したのは医療関係者が最も多く、約4割(26人)であった。患者の出国先関係者と連絡調整を行う場合は、国内の医療関係者が実施している割合が高く、保健所が積極的に出国先関係者との連携調整を実施しているとは言いがたい状況であった。患者の出国前に出国先関係者と連絡調整を取らなかった主な理由として、保健所が挙げている中で最も頻度が高かったのは、「必要が無かった」との回答であった。出国先関係者との連絡調整をすることについて、保健所が「必要が無かった」と感じていた理由としては、「残りの服薬期間が短く、治療完了がほぼ確実」「患者の服薬について心配する必要は無い」「出国後の連絡調整自体が不要」等、様々なことが考えられるが、今回の調査では詳しい理由は情報収集していないため、不明である。外国生まれ結核患者の治療継続を目的とした出国先関係者との事前の連絡調整における課題について、自由記載で指摘されていたように、患者が国外転出となると、結核患者登録システムから登録除外となることで、保健所が出国先関係者との連絡調整をする「必要が無かった」と感じていた可能性がある。

出国した外国生まれ結核患者およびLTBI者の治療継続状況と治療成績とについて、保健所が把握していた割合は、それぞれ14.2%と4.7%で非常に低かった。このことは、保健所として国外転出する外国生まれ患者の転帰について把握できるシステムがないことが強く影響していると推定される。国外に患者が転出した場合には、患者や転出先関係者とのコミュニケーションの困難さが重なるため、患者の出国後、その転帰についての情報収集

をすることが少ないと推察される。

外国生まれ患者ケアにおける保健所職員が経験する困難の一つに「言葉の壁」があり、患者と関わり始める時点から、患者の治療中に出国の有無について把握することが困難な場合があると考えられる。その結果、患者の出国前に、出国先関係者と連絡調整をする時間的余裕がなくなってしまうことは容易に推察される。また、患者の治療中に、患者が出国することが分かったとしても、保健所職員と患者の間における「言葉の壁」があると、出国後の医療機関への受診・治療継続・検査実施等の重要性について、患者が認識していることを確認することも困難となる。「言葉の壁」の問題を克服する手段の一つとして、医療通訳者の支援が重要である。結核患者との意思疎通改善のために、保健所や医療機関が必要に応じて医療通訳サービスを利用できるように整備することは、国内における外国生まれ結核患者ケア改善のためには必須であり、喫緊の課題である⁵⁾。

現在の結核登録者情報システムにおいては、結核患者やLTBI者がその治療中に国外に転出した場合においても、その転出先において患者として登録され、治療を無事終了したことが確認されれば、転出元の日本における保健所での治療成績を「転出」から、出国先での治療成績に変更することは可能である⁶⁾。ただし、出国先における治療成績情報の入手方法およびその信頼性の担保については、今後検討する必要がある⁷⁾⁸⁾。

外国生まれ結核患者の出国後治療継続のための出国先関係者との連絡調整における課題・改善方法についての自由記載内容から、保健所職員が連絡調整するための国内窓口、出国先での結核医療・連絡先に関する情報入手、患者や転出国関係者とのコミュニケーション、保健所側の準備・経験等が分類された。これらの内容に関する問題点・課題が改善されることで、保健所が、治療中の外国生まれ患者が転出する場合に関係者間における連携調整をより積極的に実施し、結核患者やLTBI者が出国後も中断することなく治療を継続するための支援を強化することにつながることを期待される⁹⁾。米国においては、結核患者が治療中に国外に移動する場合に、結核治療を継続するための支援体制構築に取り組み、原則対象国を限定せずに、国外に転出した患者の治療成績についても情報収集しており、わが国においても同様のシステム構築を検討する必要がある¹⁰⁾。世界保健機関西太平洋事務局は、2016年に国境を越えて移動する結核患者の治療継続ガイドを発行し、各国政府間での連携強化とともに、治療成績把握の重要性を強調している¹¹⁾。結核予防会結核研究所は、2020年から、結核治療中に出国する患者の出国後の治療継続を支援するグループとして、結核医療国際連携支援(Bridge TB Care, BTBC)を開始した¹²⁾。現時

点では、日本国内で治療を開始した結核患者が、治療中にアジアの国々（中国・フィリピン・ベトナム・インドネシア・ミャンマー・ネパール・韓国等）に出国する場合を支援対象としている。治療中に出国する結核患者の治療継続支援を行う連絡調整窓口の構築は、国の結核対策の一環として整備する必要があると考えられるが、そのためには、結核患者やLTBI者が治療中に出国する場合において、保健所が行うべき事項を明確化するとともに、BTBCのような外国生まれ結核患者の治療継続支援体制の有用性についての評価が必要である^{13) 14)}。また、国境を越えた結核患者の移動に対応した患者の結核治療継続支援を行う可能性のある機関として、世界保健機関や国際移民機関等の既存の国際機関があり、各国保健省と日本国内の支援機関とがこれらの国際機関と連携する体制を構築する可能性についても、今後検討する必要がある。

今回の調査・研究における限界としては、調査対象が保健所であるため、外国生まれ結核患者・LTBI者や家族および友人・学校、監理団体、医療機関等の保健所職員以外の関係者からの問題点・課題・改善方法等についての情報は反映されていないことがある。わが国における結核対策においては、保健所が、結核患者およびLTBI者のケアに関係する人および機関の連絡調整に関して中心的役割を果たしており、治療中に出国する外国生まれ患者ケアに関しても、同様に中心的役割を果たすことが期待されている。また、今回の調査・研究においては、調査対象である保健所の特性についての詳しい情報収集は行わなかった。そのため、各保健所における人員配置やこれまでの外国生まれ結核患者の経験等の特性が、調査結果にどれほど寄与していたのか分析することはできなかった。今後同様の調査・研究を実施する場合には、保健所の特性についてのより詳しい情報収集をする必要がある。

今回の保健所を対象とする調査から得られた情報は、調査対象保健所の8割以上から回答を得られたことと併せて、治療中に出国する外国生まれ結核患者に関わる課題と改善方法について検討するうえで、保健所の視点から見た中心的な事項については含まれていると考えられる。今後は、今回得られた情報内容のさらなる検討のため、出国する外国生まれ結核患者やLTBI者本人、保健所職員以外で外国生まれ患者のケアに関わる人々からの情報収集をすることが必要である。

結 論

外国生まれ結核患者（含LTBI者）が治療中に出国する場合に、出国前に転出先関係者と連絡調整を実施していた保健所は少なく、回答が得られたうちの約2割であ

った。連絡調整を行った場合でも、医療機関関係者同士で連絡調整を行っていた場合が最も多く、保健所が実施している場合は少なかった。さらに、患者出国後の治療継続の可否とその治療成績について確認できたのは、非常に少なかった。保健所職員が、外国生まれ結核患者およびLTBI者の出国後の治療継続を支援するための課題としては、国内における連絡調整機関の構築、必要な情報提供、患者・出国先関係者とのコミュニケーションの改善、保健所側における事前準備と連絡調整経験の蓄積、さらに、保健所が治療継続と治療成績を把握するためのメカニズム構築等の課題があることが明らかとなった。

謝 辞

本研究は、日本学術振興会平成31年度科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）「国境を越えて移動する結核患者の医療継続支援制度構築とその有用性の評価」（基盤研究（C）（一般）19K10635）の支援を受けて実施されました。

調査対象となった全国保健所の結核担当の皆様に、ご協力を深謝します。

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) 公益財団法人結核予防会：「結核の統計2020」, 結核予防会, 東京, 2020.
- 2) 河津里沙, 大角晃弘, 内村和広, 他：肺結核患者の治療成績における「転出」の検討—国外転出の検討も含めて. 結核. 2018; 93: 495-501.
- 3) Kawatsu L, Ohkado A, Uchimura K, et al.: Evaluation of “international transfer-out” among foreign-born pulmonary tuberculosis patients in Japan—what are the implications for a cross-border patient referral system? BMC Public Health. 2018; 18: 1355.
- 4) 大角晃弘, 河津里沙, 濱口由子, 他：治療中に出国した外国生まれ結核患者および潜在性結核感染者に関する保健所調査—第1報 出国前の概況. 結核. 2021; 96: 195-202.
- 5) 高柳喜代子：外国出生結核患者の現状と対策—外来診療での取り組みを中心に. 結核. 2019; 94: 541-546.
- 6) 結核予防会結核研究所疫学情報センター：結核登録者情報システム入力項目の説明. 2019年1月10日. <https://jata-ekigaku.jp/wp-content/uploads/2021/06/nyuryokukoumoku2019.1.pdf> (2021年8月1日アクセス)
- 7) Ohkado A, Querri A, Shimamura T, et al.: Referral and Treatment Outcomes of Tuberculosis Patients who Crossed the Border from Japan to the Philippines. Int J Mycobacteriol. 2019; 8: 180-4.
- 8) Aiona K, Lowenthal P, Painter JA, et al.: Transnational

- Record Linkage for Tuberculosis Surveillance and Program Evaluation. Public Health Reports. 2015 ; 130 : 475-484.
- 9) Kawatsu L, Uchimura K, Izumi K, et al.: Profile of tuberculosis among the foreign-born population in Japan, 2007-2014. WPSAR. 2016 ; 7 : 7-16.
 - 10) Tschampl CA, Garnick DW, Zuroweste E, et al.: Use of Transnational Services to Prevent Treatment Interruption in Tuberculosis-Infected Persons Who Leave the United States. Emerg Infect Dis. 2016 ; 22 : 417-425.
 - 11) World Health Organization Regional Office for the Western Pacific: Tuberculosis Control in Migrant Populations: Guiding Principles and Proposed Actions, World Health Organization, Geneva, 2016.
 - 12) 結核予防会結核研究所：BRIDGE TB CARE（結核医療国際連携支援）. <https://jata.or.jp/bridge.php>（2021年8月8日アクセス）
 - 13) 河津里沙：外国出生者の結核対策 患者さんのために日本と世界の結核医療をつなぎたい—結核医療国際連携支援Bridge TB Careの挑戦. 保健師・看護師の結核展望. 2020 ; 58 : 23-30.
 - 14) 林 大樹, 松倉しほり, 田口真人, 他：当院で経験した不法滞在外国人の結核症例に関する臨床的検討. 結核. 2021 ; 96 : 11-17.

————— Original Article —————

A SURVEY ON FOREIGN-BORN TUBERCULOSIS OR LATENT TUBERCULOSIS INFECTION PATIENTS WHO TRANSFERRED-OUT OF JAPAN DURING TREATMENT

— (2) Cross-Border Referral —

¹Akihiro OHKADO, ¹Lisa KAWATSU, ²Yuko HAMAGUCHI, ²Azusa YAMAGUCHI,
and ²Kazuhiro UCHIMURA

Abstract [Objective] This study aims to describe the pre- and post-departure status of foreign-born patients who left Japan during treatment for tuberculosis (TB) or latent tuberculosis infection (LTBI) and to provide essential data for the establishment of health care coordination mechanisms for patients moving across national borders.

[Methods] In 2016 and 2017, foreign-born patients reported to health centers with active TB or LTBI who left Japan during treatment were surveyed. Information was collected by mailing questionnaires to each of the health centers the patients registered, then summarized the data collection status on the post-departure TB treatment and the treatment outcomes of the patients. The contents of the open-ended questions regarding challenges and improvements in liaison and coordination were categorized considering similarities and differences.

[Results] 275 persons (236 total TB patients and 39 LTBI persons) were included in the study. Only 14.2% (39) and 4.7% (13) of patients were checked for “continued treatment” and “treatment outcome” after patient departure, respectively. The “issues and improvements in liaison and coordination with destination country officials” were classified into the following categories: liaison and coordination organization, information on medical institutions in the destination country, communication skills by health-center staff, preparation by the

health center, and procedures for exclusion from registration.

[Conclusion] For public health centers to support the continuation of treatment after a patient departs from Japan, issues addressed by health center staff in Japan are: liaison and coordination organizations, provision of the necessary information on cross-border patient referral, and communication between public-health-center staff and patients and medical staff in the destination country.

Key words: Tuberculosis, Treatment, Foreign-born, Patient referral, Medical cooperation

¹Department of Epidemiology and Clinical Research, Centre for Japan Pre-Entry Tuberculosis Screening Quality Assessment, Research Institute of Tuberculosis (RIT), Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA); ²Department of Epidemiology and Clinical Research, RIT, JATA

Correspondence to: Akihiro Ohkado, Department of Epidemiology and Clinical Research, Centre for Japan Pre-Entry Tuberculosis Screening Quality Assessment, Research Institute of Tuberculosis (RIT), Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan. (E-mail: rit.epi.9305@jata.or.jp)

大分県における COVID-19 拡大が与えた 新規肺結核患者への影響

^{1,4}藤島 宣大 ^{1,2,4}山末 まり ^{2,4}小宮 幸作 ¹瀧川 修一
³宮崎 英士 ²平松 和史

要旨：〔目的〕 COVID-19 拡大後、多くの地域で結核の新規届け出数が一定期間減少した。受診控えや健診機会の減少が影響したことが考えられるが、診断の遅れと、それによって重症後に発見される症例の増加が懸念される。本研究では、大分県の COVID-19 流行が肺結核の診断の遅れ、および診断時の臨床像に与えた影響を明らかにすることを目的とする。〔方法〕 流行前として 2019 年 6～12 月、流行後として 2020 年同月に、西別府病院に入院した肺結核患者を対象とした。両観察期間において、患者の診断までの期間、および診断時の臨床背景を比較した。〔結果〕 流行前 46 名、流行後 29 名が対象となった。流行前後で発症から受診までの期間に差はなかったが、受診から診断までの期間は流行後に有意に延長していた。流行前後の患者背景において、排菌量、呼吸不全、陰性化までの期間、入院中死亡の割合に差はなかった。〔結論〕 大分県では、流行後に受診後から診断までの期間が延長した。患者の重症度には差は認めなかったが、今回の研究では観察期間が限られる。中長期的には重症化して発見される懸念もあり、より一層の慎重な肺結核の鑑別が重要と考えられる。

キーワード：肺結核、COVID-19、重症度、診断の遅れ

1. はじめに

COVID-19 の流行を契機として、多くの国や地域で結核新規届け出数が一定期間減少していることが報告されており、本邦においても 2020 年初めから明らかに減少している¹⁾。その理由として、COVID-19 に対する飛沫感染予防励行による副次的効果²⁾が挙げられるが、内因性再燃を発症の主因とする高齢者が患者の大半を占める本邦においては考えにくい。われわれは、過去に本邦での新規届け出数の減少は、受診控えや健診機会の減少が大きく影響していることを想定し、実際に全国の喀痰抗酸菌検査件数の減少があったことを報告した³⁾。つまり、診断されていない高齢者の活動性結核が潜在することで、近い将来に重症化して発見される症例が増加することが懸念される。

本研究では COVID-19 パンデミック前後における、大分県内の新規届け出肺結核患者を対象に、発症から受診

までの期間、受診から診断までの期間、および診断時の重症度などの臨床像について調査しその差異の評価を行った。

2. 対象と方法

本研究は単施設後方視的観察研究であり、2019 年 6 月 1 日～12 月 31 日および翌年の同時期にあたる 2020 年 6 月 1 日～12 月 31 日に、喀痰の塗抹検査および培養検査にて細菌学的に肺結核と診断され、国立病院機構西別府病院に入院した患者を対象とした。対象期間については、大分県にて COVID-19 の流行が始まった 6 月を開始月とし、患者情報が得られる同年 12 月までとした。比較する対照期間としては、報告月によるバイアスを考慮したうえで流行前の同時期に設定した。前期間および後期間に入院した患者を、それぞれ流行前 (before pandemic) 群、流行後 (during pandemic) 群と定義した。診療録より、発症から診断までの期間、患者が症状を自覚してか

¹国立病院機構西別府病院呼吸器内科、²大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座、³同総合診療・総合内科学講座、⁴大分県結核医療体制強化事業

連絡先：小宮幸作、大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座、〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1 (E-mail: komiyakh1@oita-u.ac.jp)
(Received 19 Dec. 2021/Accepted 24 Jan. 2022)

ら医療機関を受診するまでの期間、受診から診断までの期間を算出した。なお、同院は大分県における喀痰塗抹陽性結核患者を受け入れる県内唯一の入院施設であり、肺結核の診断後に紹介を受けている。また、結核病床がCOVID-19患者用に転用されることはなかった。

診断時の臨床情報〔年齢、性別、身長、体重、Performance status: PS、併存疾患、呼吸不全の有無、血液検査所見、胸部単純X線所見、治療内容、排菌陰性化までの期間、入院中死亡、入院期間、診断までの期間〕を抽出し、両群間で比較した。肺結核の重症度の指標には、Ralph APらが提唱したTimika score⁴⁾を使用した。

統計解析として、カテゴリー変数についてはchi-square test、期待数が5未満の場合はFisher's exact probability testを用いた。連続変数については、Mann-Whitney U testを用いた。有意水準は、*P*値が0.05以下と定義した。

なお、本研究は西別府病院の倫理委員会にて研究実施の承認を得たうえで実施した（承認番号：3-6、承認日：2021年6月30日）。

3. 結 果

（1）COVID-19流行前後における肺結核患者の発症から診断までの期間の比較

75名の肺結核患者が対象となり、COVID-19流行前が46名、流行後が29名であった。発症からの診断までの期間は、有意差は認めないものの流行後が流行前よりも延長する傾向が見られた。期間別には、患者の症状発症から受診までの日数に流行前後で差はなかったが、受診から診断までの日数が流行後に有意に延長していた（Table 1）。

（2）COVID-19流行前後における肺結核患者の診断時における背景の比較

流行前後の両群とも、年齢中央値がそれぞれ86歳および87歳と高齢者が多くみられた。その他、診断時の患者背景や血液検査結果にも有意差はなく、喀痰塗抹数、Timika score、入院時呼吸不全、喀痰培養陰性化までの期間、および入院中死亡といった重症度に関連する因子に差は認めなかった（Table 2）。

4. 考 察

本調査では、大分県におけるCOVID-19流行前後の結核患者において、流行後は流行前に比較して、発症から診断までに要する期間は延長する傾向を認めており、特に受診から診断までの期間が延長する結果が示された。一方で、診断時の重症度などの患者背景には有意差を認めなかった。

診断の遅れに関しては、イタリアおよび中国からの報告では、COVID-19流行後では有意に診断の遅れを認め、医療者側でなく患者側の受診遅延が要因であることが示されている⁵⁾⁶⁾。さらに前者の報告では、COVID-19流行後の患者において体重減少や呼吸不全をきたした患者の割合が増加し、Timika scoreが上昇したことを示し⁵⁾、後者では、COVID-19流行後に喀痰塗抹陽性率の上昇、空洞病変を有する患者が増加したと報告している⁶⁾。スペインからの報告においても、流行後に両側性陰影を呈する症例の比率が上昇し、重症例が増加したことが示されている⁷⁾。

本調査では、流行前に比べ流行後に受診から診断までの期間が有意に延長した。すなわち、医療従事者側に診断の遅れがあった可能性がある。遅延した理由の一つには、COVID-19感染予防として、エアロゾルの飛散が予想される検査や手技を控える傾向があり、肺結核の診断に必要な喀痰をはじめとした気道検体を用いた抗酸菌検査の実施が躊躇された可能性が考えられる。われわれは、既述のようにパンデミック初期に全国的な喀痰抗酸菌検査の実施数の減少を報告している³⁾。このことは、受診や健診の差し控えとともに、医療者側の要因が関与していることを推測させる。

一方、本研究でCOVID-19流行後に患者の重症化を認めなかった理由としては、発症から診断までの期間の延長が中央値で8日と比較的短いことが影響していることが考えられる。これは、流行前後で重症度に有意差を示した海外に比較し、観察期間内のCOVID-19の流行が小規模であったことが関連している可能性がある。事実、流行後の観察期間にあたる2020年6月～12月（第2波、第3波）の県内は、COVID-19は市街地のみの局所的な

Table 1 Comparison of time from symptom onset to visit, and time from visit to diagnosis in patients with pulmonary tuberculosis, before and during COVID-19 pandemic

	Before pandemic (n=46)	During pandemic (n=29)	<i>P</i>
Time from symptom onset to diagnosis (days)	14 (6-28)	22 (8-47)	0.160
Time from symptom onset to visit (days)	3 (0-10)	0 (0-7)	0.087
Time from visit to diagnosis (days)	3 (2-16)	8 (3-34)	0.040

Data are presented as median (interquartile range).

Table 2 Characteristics of patients with pulmonary tuberculosis before and during COVID-19 pandemic

	Before pandemic (n=46)	During pandemic (n=29)	P
Age (in years)	86 (74–90)	87 (81–88)	0.659
Female	27 (59)	13 (45)	0.241
BMI (kg/m ²)	18.7 (17.1–20.7)	20.3 (18.0–21.8)	0.071
Performance status	3 (1–4)	2 (1–3)	0.067
Respiratory failure	10 (22)	6 (21)	0.577
Diabetes melitus	9 (20)	2 (7)	0.118
COPD	1 (2)	2 (7)	0.331
Heart failure	8 (17)	6 (21)	0.473
CKD	4 (9)	3 (10)	0.556
Hepatic disease	4 (9)	2 (7)	0.573
Cerebrovascular disease	4 (9)	3 (10)	0.556
Malignancy	7 (15)	5 (17)	0.529
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6.8 (5.2–8.6)	6.3 (5.5–7.6)	0.456
Hemoglobin (g/dL)	11.4 (10.1–12.5)	11.2 (10.3–13.0)	0.790
C-reactive protein (mg/dL)	3.3 (1.5–8.1)	3.2 (1.1–6.5)	0.870
Albumin (g/dL)	2.8 (2.3–3.7)	2.8 (2.5–3.3)	0.802
AST (IU/L)	21 (17–29)	25 (22–39)	0.073
ALT (IU/L)	16 (11–22)	19 (13–34)	0.137
eGFR (mL/min/1.73m ²)	71.4 (56.6–83.1)	63.5 (42.0–80.0)	0.140
Smear grade	1 (1–2)	1 (1–2)	0.119
Standard therapy	31 (67)	15 (52)	0.133
Timika score	33 (8–52)	20 (10–50)	0.819
Time to sputum conversion	29 (17–44)	24 (6–54)	0.255
In-hospital death	9 (20)	6 (21)	0.565

Data are presented as number (%) or median (interquartile range).

ALT: alanine transaminase, AST: aspartate aminotransferase, BMI: Body mass index, CKD: Chronic kidney disease, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, WBC: white blood cell.

流行に留まっており、辺縁地域の多くで結核診療に多大な影響を与えるような流行を認めなかった。COVID-19流行の規模やその持続期間により、診断が遅れる期間、および重症化して診断される危険性に影響することが考えられる。

本研究の限界としては、本施設は大分県唯一の結核病棟をもつものの、単施設で行った調査である点である。そのため、都市部よりも高齢者が多くを占めており、必ずしも全国的な特徴を示すものではない。また、COVID-19の全国および県域全体への拡大は、第2波、第3波より、第4波、第5波でより強くみられた。そのため、より正確にCOVID-19流行による結核診療への影響を評価するためには、第4波、第5波の前後で調査することも今後検討する必要がある。また、本研究では観察期間が流行前後の7カ月としている。より長期的な影響については解析しておらず、感染拡大後の時期によって異なる可能性も考慮される。さらに、受診から診断までの期間が延長した背景として、担当医による因子も考慮する必要があるが、本研究では該当する情報まで詳細に遡れないため検討できていない。本施設には結核の診断が確定した後に紹介されており、診断した医師はクリニックや市中病院など毎年様々な印象がある。そのため、主治医による影響はあまり大きくないと推測する。

2021年度のWHOによる報告では、世界的に結核患者は、COVID-19流行初期にこそ減少したが、その後急速に増加したことが示されている⁸⁾。すなわち本邦においても、今後の新規結核届け出数が急増する可能性が危惧される。さらに、一部は診断の遅れにより重症化した状態で発見されるかもしれない。COVID-19が与える結核診療への影響においては、診断の遅れや重症化以外にも、パンデミックによってもたらされる貧困や、保健所の結核対策に関する限界も問題になっている。COVID-19感染対策とともに、結核の診断の遅れが患者側のみならず、医療者側にも生じうることを認識し、結核診療に取り組む必要がある。

5. 結 論

大分県において、COVID-19の流行第2波、第3波後では、発症から診断までの期間は延長する傾向があり、特に受診から診断までの遅れ、すなわち医療者側の要因が考えられた。COVID-19の感染予防対策を行うとともに、医療者が積極的に肺結核を疑う必要がある。

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) 結核予防会結核研究所疫学情報センター：結核の統計.
<http://www.jata.or.jp/rit/ekigakud3/>
- 2) Lai C-C, Yu W-L: The COVID-19 pandemic and tuberculosis in Taiwan. *J infect.* 2020 ; 81 : e159-161.
- 3) Komiya K, Yamasue M, Takahashi O, et al.: The COVID-19 pandemic and the true incidence of tuberculosis in Japan. *J Infect.* 2020 ; 81 : e24-25.
- 4) Ralph AP, Ardian M, Wiguna A, et al.: A simple, valid, numerical score for grading chest x-ray severity in adult smear-positive pulmonary tuberculosis. *Thorax.* 2010 ; 63 : 863-869.
- 5) Francesco DG, Gina G, Laura T, et al.: Increase in Tuberculosis Diagnostic Delay during First Wave of the COVID-19 pandemic. *Antibiotics.* 2021 ; 10 : 272.
- 6) Wang X, He W, Lei J, et al.: Impact of COVID-19 Pandemic on Pre-Treatment Delays, Detection, and Clinical Characteristics of Tuberculosis Patients in Ningxia Hui Autonomous Region, China. *Front Public Health.* 2021 ; 9 : 644536.
- 7) Aznar ML, Espinosa-Pereiro J, Saborit N, et al.: Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis management in Spain. *Int J Infect.* 2021 ; 108 : 300-305.
- 8) World Health Organization (WHO): Global tuberculosis report 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>.

Original Article

IMPACT OF COVID-19 PANDEMIC ON NEWLY-DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS IN OITA, JAPAN

¹Nobuhiro FUJISHIMA, ^{1,2}Mari YAMASUE, ²Kosaku KOMIYA, ¹Shu-ichi TAKIKAWA,
³Eishi MIYAZAKI, and ²Kazufumi HIRAMATSU

Abstract [Objective] The number of newly reported cases of tuberculosis has declined in many areas with the global spread of COVID-19. This could be as a result of hesitation to visit the hospital or undergo health checkup, which consequently causes delay in diagnosis and severe disease progression. The aim of this study was to compare the time from symptom onset to diagnosis and severity between patients with pulmonary tuberculosis, who were diagnosed before and during the COVID-19 pandemic.

[Methods] We consecutively included patients with pulmonary tuberculosis who were admitted to the Nishi-beppu Hospital between June and December 2019 and between June and December 2020. The time from onset to hospital visit, time from visit to diagnosis, and clinical characteristics, including severity at diagnosis, were compared between the two groups.

[Results] Forty-six and 29 patients were diagnosed in the pre-pandemic and pandemic periods, respectively, and their data were analyzed. While no difference was observed in the time from onset to visit, the time from visit to diagnosis was significantly longer in patients diagnosed in the pandemic

period than those diagnosed in the pre-pandemic period (median 3 days vs. 8 days, $p=0.04$). There was no significant difference in severity, such as the Timika score, proportion of respiratory failure, smear grade, time to sputum negative conversion, and in-hospital mortality between both groups.

[Conclusion] Screening for tuberculosis even during the pandemic remains crucial to avoid the delay in diagnosis.

Key words: Pulmonary tuberculosis, COVID-19 pandemic, Severity, Diagnostic delay

¹Respiratory Medicine, National Hospital Organization Nishi-Beppu Hospital; ²Department of Respiratory Medicine and Infectious Diseases, ³Department of General Medicine, Oita University Faculty of Medicine

Correspondence to: Kosaku Komiya, Department of Respiratory Medicine and Infectious Diseases, Oita University Faculty of Medicine, 1-1 Idaigaoka, Hasama-machi, Yufu-shi, Oita 879-5593 Japan. (E-mail: komiyakh1@oita-u.ac.jp)

医学部学生の結核病棟での診療科臨床実習における N95マスクのフィットテスト

¹平潟 洋一 ²関 雅文 ³石川 知美 ³佐野 奈月
³須藤 裕子 ³猪股 寛子 ⁴寺嶋 勉 ⁴上野 賀子
³阿部 明美 ³千葉 一枝 ³渡辺 明美 ⁵宇佐美 修

要旨：〔目的・対象・方法〕栗原市立栗原中央病院では、2019年10月より東北医科薬科大学医学部学生の診療科臨床実習学外施設実習を受け入れている。2019年10月より2020年9月末までの一期生96名のうち、緊急事態宣言などで参加不能になった17名を除く79名について、結核病棟入室前にN95マスクのフィットテストを行った。KOKENのハイラック350型®を装着してMT-05U®（SIBATA）でフィットテストを行い、3回不合格だった場合は3MのAura 1870+®に切り替えた。漏れ率5%未満を“PASS”，5%以上を“FAILE”とした。〔結果〕データが確認できなかった1名を除く78名のうち、72名（92.3%）がKOKENのマスクでPASSし、残り6名も3Mのマスクで全員PASSした。1回目でPASSしたのは52名（66.7%）だった。〔結論〕全員がフィットテストに合格し、結核病棟に入室し安全に実習ができた。両マスクともきわめて高いフィット性を有していた。PubMedおよび医中誌検索したかぎり、医学部学生を対象としたN95マスクのフィットのデータは、全世界で初めてである。

キーワード：N95マスク（N95レスピレーター）、フィットテスト、学生実習、医学部学生

緒 言

2019年4月1日に、旧・宮城県立循環器・呼吸器病センターより、宮城県唯一の結核病棟が栗原市立栗原中央病院に移管され、2階に結核病棟、1階に第2CT室、講義室、研修室、リハビリピロティを擁する感染制御センターが稼働した。隣接する第2MRI棟があるため、本館と完全にゾーニングされ、CTおよびMRI撮影が可能で、積極的なリハビリテーションが可能な、日本国内で唯一の施設である。

当院では、2019年10月より東北医科薬科大学医学部学生の診療科臨床実習学外施設実習を受け入れている。診療科臨床実習は4年生の10月より5年生の9月末までの1年間で、すべての学生が4名一組で当院の感染制御センターにおいて、Tableに示したスケジュールで1日間の実習を受けている。国内の大学病院で結核病棟を有する施設は限られており、医学部生がN95マスクのフ

ィットテストを行い、結核病棟内で実習を行っている大学はさらに少ない。そこで、午前中のショートレクチャーにおいて、N95マスクの意味や規格の詳細、サージカルマスクや一般のマスクとの違いを含めて講義した。その上で、実際にN95マスクのフィットテストを行い、結核病棟内で実習を行ったので、その成績を発表する。

対象と方法

対象は、2019年10月より2020年9月末までの一期生96名のうち、緊急事態宣言のため参加不能になった16名と病欠1名を除く79名について、感染制御センター内の結核病棟入室前に、ナースステーション内でN95マスクのフィットテストを行った。毎回4名一組で学生が実習に来た。KOKENのハイラック350型®を装着してMT-05U®（SIBATA）でフィットテストを行い、3回不合格だった場合は3MのAura 1870+®に切り替えた。漏れ率5%未満を“PASS”，5%以上を“FAILE”とした。

¹栗原市立栗原中央病院内科・感染制御センター、²東北医科薬科大学病院感染症内科、³栗原市立栗原中央病院看護部・感染制御センター、⁴同看護部・感染管理認定看護師、⁵同内科・呼吸器内科

連絡先：平潟洋一、栗原市立栗原中央病院感染制御センター長、〒987-2205 宮城県栗原市築館宮野中央3-1-1 (E-mail: hiraichi@med.tohoku.ac.jp) (Received 30 Nov. 2021/Accepted 30 Dec. 2021)

Table Schedule for the Clinical Clerkship in Treatment Departments of students of Tohoku Medical and Pharmaceutical University at Infection Control Center, Kurihara Central Hospital, Miyagi, Japan

1. Orientation
2. Short lecture for the basic clinical knowledge of TB
3. Walk the way of TB patient in Infection Control Center with critical zoning
4. Case presentation
5. Information exchanges with early residents
6. Fit test of N95 respirator
7. Let's walk in the TB ward
8. How to use "POKETALK®"
9. Discussion

結 果

データが確認できなかった1名を除く78名のうち、72名(92.3%)がKOKENマスクでPASSした。KOKENマスクでPASSした72名の内訳は、52名(全体の66.7%)が1回目で、11名(全体の14.1%)が2回目で、9名(全体の11.5%)が3回目で、それぞれPASSした(Fig.)。

また3回のKOKENマスクでPASSしなかった6名についても、3Mマスクに切り替えることで、全員PASSすることができた。その6名のうち、5名は1回目の3MマスクでPASSし、残り1名も2回目の3MマスクでPASSした。最終的に全員がフィットテストに合格し、結核病棟に入室し安全に実習ができた。

考 察

PubMedおよび医中誌で検索したところ、海外からは多くのN95マスク(N95レスピレーター)のフィッティングに関する報告がなされており^{1)~15)}、JAMAのようなhigh impact Journalにも報告されている⁷⁾⁹⁾。小児を対象とした報告が1例⁴⁾ある以外は、医療従事者を対象にしたものである。

一方国内では、英文抄録のない報告や会議録がほとんどであり¹⁶⁾、PubMedで検索可能だった日本からの報告はわずかに1例のみであった¹⁷⁾。

KOKENのマスクは国産のため、海外のデータはない。FAILになった理由は髪形、顔の形など様々と考えられるが、FAILになった学生数が少なく細かい解析は困難であった。当院に結核病棟が移管される前の、旧・宮城県立循環器・呼吸器病センターで、詳細に各社のN95マスクのフィット性を比較し、KOKENマスクが最もフィット性に優れており、2番目が3Mであったため、当院ではルチンではKOKENマスクを使用しており、今回の研究でもKOKENマスクを第一選択に用いた。

医学生は医師になった直後から、結核やCOVID-19、麻

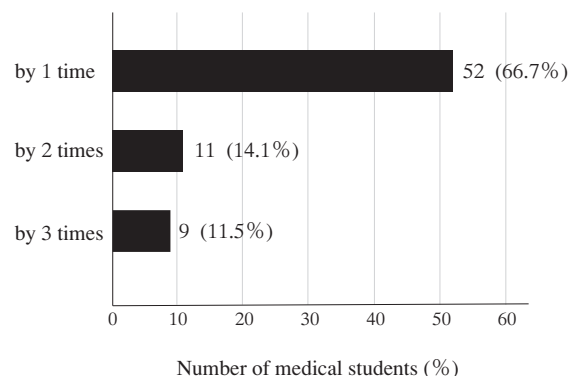


Fig. The number (%) of medical students passed of fit test by KOKEN N95 respirator (n=78)

疹、水痘などに対しN95マスクを装着する必要があるが、そのような教育はほとんどされていないのが現状である。N95マスク(N95レスピレーター)のフィッティングに関して、医学部学生について検討したものは世界中にないため、本論文で示したデータは貴重であると考えられた。

本論文の要旨は、2021年9月4日に第143回日本結核・非結核性抗酸菌症学会東北支部学会で報告した。

謝辞：データの保存と整理をして頂いた、栗原中央病院総務課の教育担当係の鈴木さゆり氏と佐藤瀬菜氏に深謝申し上げます。

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) Regli A, Sommerfield A, von Ungern-Sternberg BS: The role of fit testing N95/FFP2/FFP3 masks: a narrative review. *Anaesthesia*. 2021 ; 76 : 91-100.
- 2) O'Kelly E, Arora A, Pirog S, et al.: Comparing the fit of N95, KN95, surgical, and cloth face masks and assessing the accuracy of fit checking. *PLoS One*. 2021 ; 16 : e0245688. doi: 10.1371/journal.pone.0245688. eCollection 20
- 3) Suen LKP, Guo YP, Ho SSK, et al.: Comparing mask fit and usability of traditional and nanofibre N95 filtering facepiece respirators before and after nursing procedures. *J Hosp Infect*. 2020 ; 104 : 336-343.
- 4) Goh DYT, Mun MW, Lee WLJ, et al.: A randomised clinical trial to evaluate the safety, fit, comfort of a novel N95 mask in children. *Sci Rep*. 2019 ; 9 : 18952.
- 5) Jung J, Kim J, Yang H, et al.: Fit-failure rate associated with simulated reuse and extended use of N95 respirators assessed by a quantitative fit test. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021 ; 42 : 1313-1317.

- 6) Kim H, Lee J, Lee S, et al.: Comparison of fit factors among healthcare providers working in the Emergency Department Center before and after training with three types of N95 and higher filter respirators. *Medicine* (Baltimore). 2019 ; 98 : e14250.
- 7) Pompeii LA, Kraft CS, Brownsword EA, et al.: Training and fit testing of health care personnel for reusable Elastomeric half-mask respirators compared with disposable N95 respirators. *JAMA*. 2020 ; 323 : 1849–1852.
- 8) Regli A, von Ungern-Sternberg BS: Fit testing of N95 or P2 masks to protect health care workers. *Med J Aust*. 2020 ; 213 : 293–295.
- 9) Cramer A, Tian E, Galanek M, et al.: Assessment of the qualitative fit test and quantitative single-pass filtration efficiency of disposable N95 masks following gamma irradiation. *JAMA Netw Open*. 2020 ; 3 : e209961. doi : 10.1001/jamanetworkopen.2020.9961.
- 10) Ozog D, Parks-Miller A, Kohli I, et al.: The importance of fit testing in decontamination of N95 respirators: A cautionary note. *J Am Acad Dermatol*. 2020 ; 83 : 672–674.
- 11) Williams DL, Kave B, Lee K, et al.: A randomised crossover study to compare the user seal check and quantitative fit test between two types of duckbill N95 particulate respirator masks: The Halyard Fluidshield N95 and the BSN Medical ProShield N-95 particulate respirator masks. *Anaesth Intensive Care*. 2021 ; 49 : 112–118.
- 12) Williams DL, Kave B, Begg F, et al.: Randomized crossover study comparing quantitative fit tests between Trident and 3M Aura N95/P2 respirators. *Infect Dis Health*. 2021 : S2468–045100096-1.
- 13) Lee K, Slavcev A, Nicas M: Respiratory protection against *Mycobacterium tuberculosis*: quantitative fit test outcomes for five type N95 filtering-facepiece respirators. *J Occup Environ Hyg*. 2004 ; 1 : 22–8.
- 14) Moschella P, Liao W, Litwin A, et al.: Repeated vaporised hydrogen peroxide disinfection of 3M 1860 N95 mask respirators does not degrade quantitative fit performance. *Br J Anaesth*. 2021 ; 126 : e125-
- 15) McMahon E, Wada K, Dufresne A: Implementing fit testing for N95 filtering facepiece respirators: practical information from a large cohort of hospital workers. *Am J Infect Control*. 2008 ; 36 : 298–300.
- 16) 黒須一見, 小林寛伊, 大久保憲: 各種N95微粒子用マスクの漏れ率に関する基礎的研究. *日本環境感染学会誌*. 2011 ; 26 : 345–349.
- 17) 川辺芳子, 田中 茂, 永井英明, 他: マスクフィッティングテストを用いたN95マスクの顔面密着性の定量的評価と装着指導. *結核*. 2004 ; 79 : 443–8.

Short Report

FIT TEST OF N95 RESPIRATOR IN THE MEDICAL STUDENTS
UNDER THE CLINICAL CLERKSHIP AT THE TB WARD

^{1,2}Yoichi HIRAKATA, ³Masafumi SEKI, ^{2,4}Tomomi ISHIKAWA, ^{2,4}Natsuki SANO,
^{2,4}Yuko SUDOUH, ^{2,4}Hiroko INOMATA, ^{2,4}Tsutomu TERASHIMA, ^{4,5}Yoriko UENO,
^{2,4}Akemi ABE, ^{2,4}Kazue CHIBA, ^{2,4}Akemi WATANABE, and ^{1,6}Osamu USAMI

Abstract [Purpose/Subject/Method] Since October 2019, Kurihara Central Hospital has been accepting clinical training and off-campus training for Tohoku Medical and Pharmaceutical University students. Among the first class of 96 students from October 2019 to the end of September 2020, 79 of them excluding 17 who were unable to participate due to a state of emergency, were given an N95 mask fit test before entering the tuberculosis ward. First, they tested KOKEN N95 respirator® with Mask Fitting Tester MT-05U® (SIBATA). If failed three times, a respirator was swapped to 3M Aura 1870+® respirator. A leak rate of less than 5% was designated as "PASS", and a leakage rate of 5% or higher was designated as "FAILE".

[Results] Out of the 78 subjects, excluding the one whose data could not be confirmed, 72 (92.3%) subjects passed with the KOKEN mask, and the all of remaining 6 subjects passed with the 3M mask. It was 52 (66.7%) subjects who passed in the first trial with the KOKEN.

[Conclusion] All students passed a fit testing of N95

respirator and were able to enter into TB ward and train there safely. Both respirators showed the excellent fitting performance. As far as searched in PubMed and Ichushi, this is the first data of N95 mask fitting in medical students in the world.

Key words: N95 respirator, Fit test, Clinical clerkship, Medical students

¹Department of Internal Medicine, ²Infection Control Center, Kurihara Central Hospital; ³Department of Infectious Diseases, Tohoku Medical and Pharmaceutical University; ⁴Nursing Department, ⁵Infection Control Nurse, ⁶Department of Respiratory Medicine, Kurihara Central Hospital

Correspondence to: Yoichi Hirakata, Director of Infection Control Center, Kurihara Central Hospital, 3-1-1, Miyano-chuo, Tsukidate, Kurihara-shi, Miyagi 987-2205 Japan.
(E-mail: hiraichi@med.tohoku.ac.jp)

肺癌を合併した抗IFN- γ 中和自己抗体陽性の播種性非結核性抗酸菌症の1例

¹安宅 拓磨 ²小坂 充 ²木本 昌伸 ³坂口 幸治
²山崎 善隆

要旨：75歳男性。右頸部の腫瘍を主訴に受診した。全身評価したところ、頸部のみならず胸部から腹部にかけて複数のリンパ節腫大を認めた。頸部リンパ節生検の結果、炎症性肉芽組織であり、抗酸菌染色で多数の抗酸菌が観察され、核酸増幅法で*Mycobacterium avium*と判明した。喀痰検査においても同菌が培養同定され、播種性非結核性抗酸菌症と診断された。既知の免疫不全がなく検索を行ったところ抗インターフェロン γ 中和自己抗体が陽性であった。多剤併用療法を開始したところ非結核性抗酸菌症においては稀な気道内腫瘍が出現した。治療を継続したところ気道内腫瘍は消失したが、後に非小細胞肺癌を合併した。非常に興味深い症例であり、若干の文献的考察を加えて報告する。

キーワード：播種性非結核性抗酸菌症、抗インターフェロン γ (IFN- γ) 中和自己抗体、非小細胞肺癌、気道内腫瘍、免疫再構築症候群、腫瘍免疫

緒 言

非結核性抗酸菌 (non-tuberculous mycobacteria: NTM) による全身播種型感染症 (以下、播種性NTM症) は、AIDS症例や免疫抑制療法施行中の症例など、細胞性免疫の低下をきたす何らかの基礎疾患をもって発症に至る疾患と考えられている。播種性NTM症において抗インターフェロン γ (interferon-gamma: IFN- γ) 中和自己抗体を有する症例があるということが2004年より報告され始めた¹⁾²⁾。その後、明らかな免疫不全背景の推測されない播種性NTM症患者において、抗IFN- γ 中和自己抗体が陽性である割合が81%に上ることが報告され³⁾、細胞性免疫を阻害する因子の中でも抗IFN- γ 中和自己抗体は注目されるものの一つとなった。IFN- γ は細胞性免疫に関わるサイトカインであり、抗酸菌の感染防御において重要な役割をもつ。今回われわれは、抗IFN- γ 中和自己抗体陽性の播種性NTM症患者に対する多剤併用療法中に気道内腫瘍の出現と消失を確認し、後に非小細胞肺癌の併発を診断したというきわめて稀な症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：75歳男性。

主 訴：リンパ節腫脹。

既往歴：1年前に細菌性肺炎。

生活歴：喫煙は20本/日を44年、飲酒は日本酒を1合/日、農業に従事、アレルギーなし。

現病歴：201X-1年12月、右頸部の腫大したリンパ節に気づき、前医を受診した。全身computed tomography (CT) 検査で頸部・縦隔・肺門・傍腹部大動脈・傍左総腸骨動脈・鼠径リンパ節の腫大を認めたが、抗酸菌感染を積極的に疑う肺病変はなく、この時点では気道内病変も存在しなかった。201X年1月右頸部リンパ節生検を施行したところ、炎症性肉芽組織であり、抗酸菌染色で多数の抗酸菌が観察され、polymerase chain reaction (PCR) 法で*Mycobacterium avium*と判明した。喀痰検査においても同菌が培養同定され、播種性NTM症と診断された。clarithromycin (CAM), ethambutol (EB), rifampicin (RFP) の3剤による併用療法を開始されたが、副作用のため中断となり、減感作による薬剤継続を試みられてい

¹信州大学医学部内科学第一教室、²長野県立信州医療センター感染症センター、³長野県立信州医療センター呼吸器外科

連絡先：安宅拓磨，信州大学医学部内科学第一教室，〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1 (E-mail: m13005ta@jichi.ac.jp)
 (Received 1 Aug. 2021/Accepted 17 Dec. 2021)

た。201X年5月の胸部X線写真およびCTで既知の縦隔・肺門リンパ節腫大に加え、右上葉および中葉の気管支狭窄を認め (Fig. 1 a-c), 精査加療目的で当院へ紹介された。

当院初診時現症：身長157 cm, 体重44.5 kg。意識は清明。体温37.6℃, 血圧100/50 mmHg, 脈拍86/分・洞調律, 経皮的動脈血酸素飽和度95% (室内気)。眼瞼結膜に貧血あり。右頸部に大豆大のリンパ節を複数触知した。呼吸音は正常肺胞呼吸音で左右差なし, 心雑音なし。腹部は平坦, 軟。黄疸なし。

検査所見 (Table 1)：血算・生化学検査では軽度な炎症反応上昇以外に, 特記すべき所見はなく, HIV抗原・抗体は陰性であった。結核菌特異的IFN- γ 遊離試験とし

て行ったクオンティフェロン®TBゴールド (QFT-3G) は, 陽性コントロールが感度以下となり, 判定不可であった。

気管支鏡所見 (Fig. 2a)：右主気管支の縦隔側や上葉および中葉の入口部などにポリープ状の気道内腫瘍を認め, 気道は狭窄していた。同病変に対して生検を行ったところ, 悪性所見は認めず, 炎症性肉芽組織であり, 抗酸菌染色で陽性を示した。PCR法では結核菌群および *M. avium* complex は陰性であったが, *M. avium* による病変として矛盾しないと考えられた。

経過：既知の免疫不全がなく, QFT-3Gが判定不可であったため, 抗IFN- γ 中和自己抗体の存在を確認したところ陽性であった。副作用に対し適宜減感作を行い,

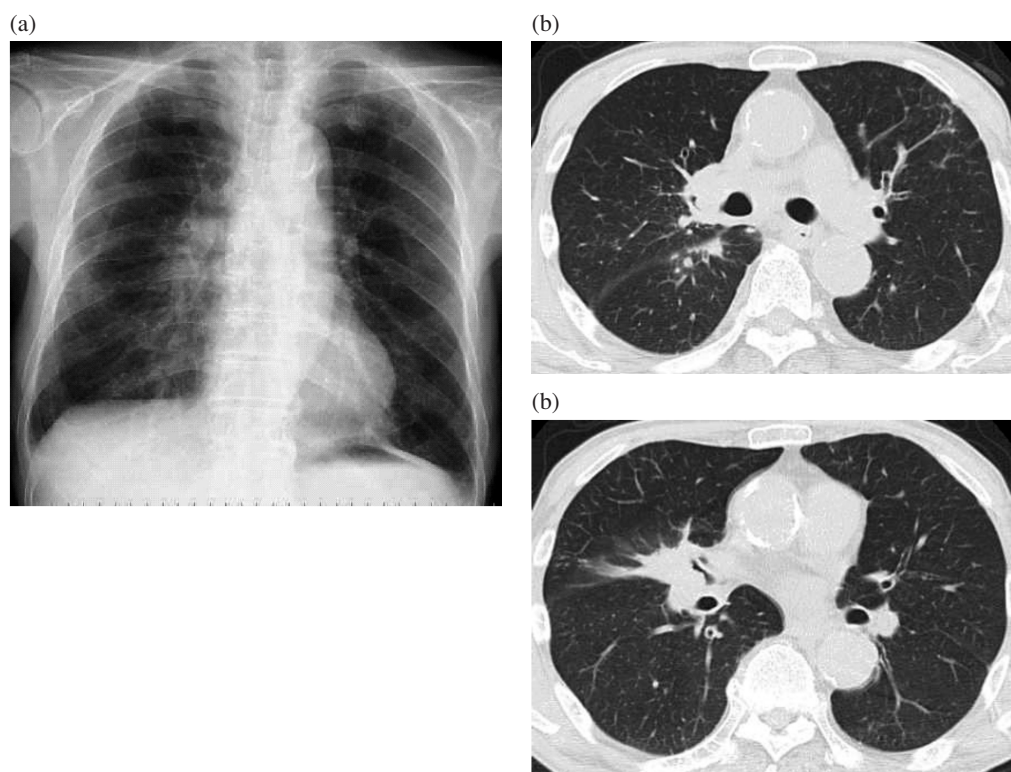


Fig. 1 (a) Chest X-ray on admission. (b, c) Chest computed tomography images on admission.

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology			Biochemistry			K		
WBC	11,000	/ μ l	Alb	3.5	g/dl	Cl	4.4	mEq/L
Neut	51	%	AST	17	U/L	CRP	101	mEq/L
Lym	37	%	ALT	12	U/L		1.11	mg/dl
Mono	5	%	LDH	129	U/L	Infection		
Eos	5	%	γ -GT	59	U/L	QFT-3G	indeterminate	
Baso	1	%	T-Bil	0.3	mg/dl	TPHA	negative	
RBC	429	$\times 10^4/\mu$ l	CK	69	U/L	HBs Ag	negative	
Hb	12.5	g/dl	BUN	15.7	mg/dl	HCV Ab	negative	
Hct	37.8	%	Cre	1.13	mg/dl	HIV Ag/Ab	negative	
Plt	23.4	$\times 10^4/\mu$ l	Na	138	mEq/L	Anti-IFN- γ Ab	positive	

CAM, EB, RFP, sitafloxacin (STFX), kanamycin (KM) による多剤併用療法を継続したところ、気管支内の隆起性病変はほぼ消失した (Fig. 2b)。その後、CAM, EB, RFP の3剤で治療を継続した。

当院初診時から14カ月目の胸部CTで、右下葉に腫瘤性病変が出現したため (Fig. 3), 気管支鏡検査を行った。病変は末梢領域にあり直接観察することはできなかったが、生検を行ったところ非小細胞肺癌と診断された。外科的切除の方針となり、中下葉切除を検討したが、葉間剝離操作が困難であり右肺全摘術となった。腫瘍の主体

は腺癌であり、一部に扁平上皮癌の成分も混在していた。また、病変内に肉芽腫は認めなかった。pT2bN0M0, stage IIA (第7版)であり、術後補助化学療法も検討されたが、播種性NTM症の併存を鑑みて慎重に経過観察の方針となった。*M. avium*に対する多剤併用療法を継続していたが、徐々に衰弱が進み、術後1年で永眠された。剖検は希望がなく行わなかった。

考 察

気道内腫瘍を伴う抗IFN- γ 中和自己抗体陽性の播種性

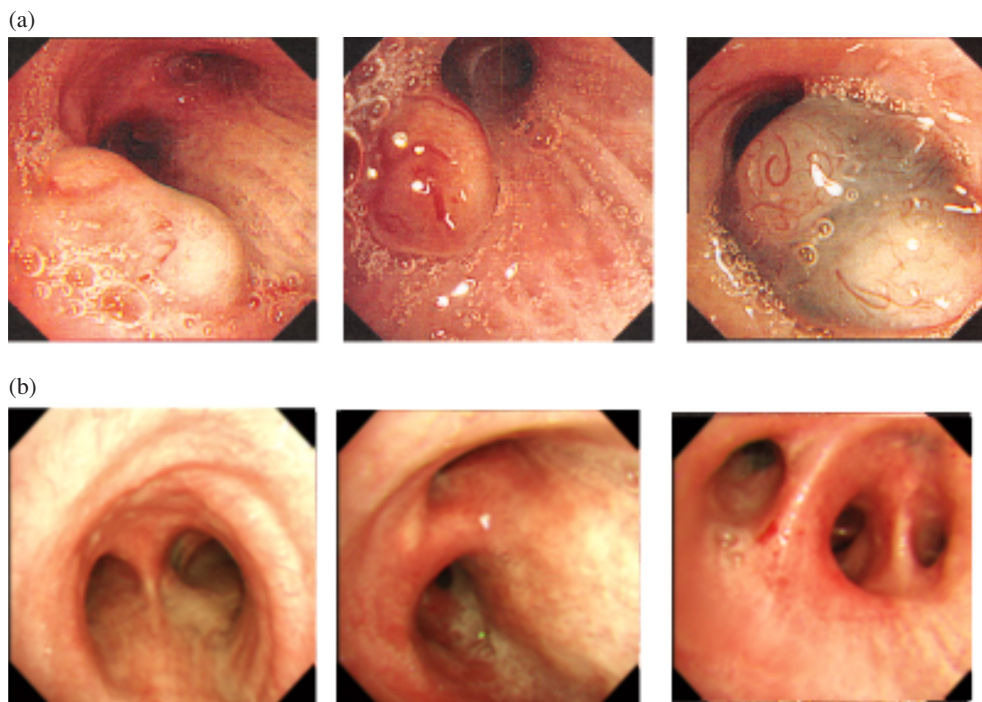


Fig. 2 (a) Images of bronchoscopy on admission. Left: carina of trachea, center: right superior lobar bronchus, right: right middle lobar bronchus. (b) Images of bronchoscopy after chemotherapy for nontuberculous mycobacteriosis. Left: carina of trachea, center: bifurcation of right superior lobar bronchus and intermediate bronchus, right: bifurcation of right middle lobar bronchus and inferior lobar bronchus.

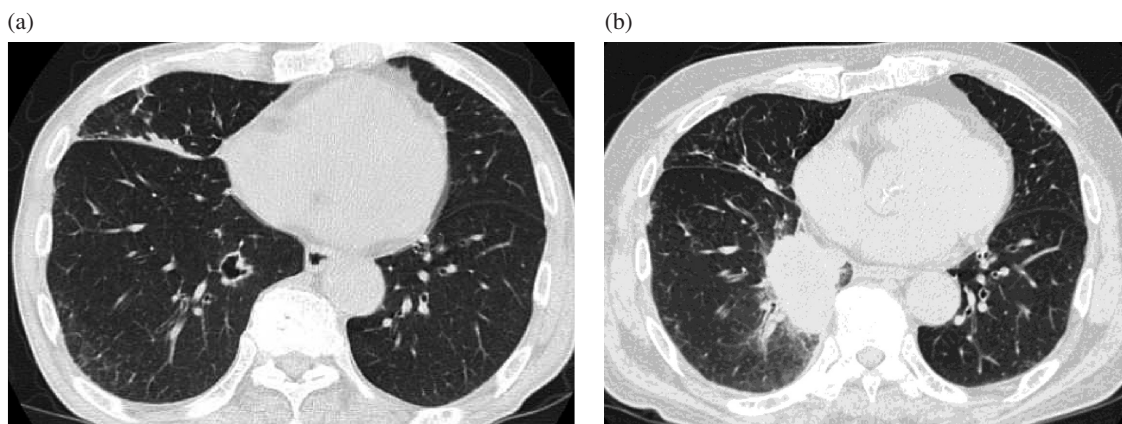


Fig. 3 (a) Chest computed tomography image on admission. (b) Chest computed tomography image on a day 14 months after admission.

NTM症で、後に非小細胞肺癌を合併した症例を経験した。

NTM症において気道内に腫瘍性病変が形成されることは稀である。結核でときにみられる気道内腫瘍は、縦隔リンパ節病変の気道内への進展や穿破、血行性およびリンパ行性の転移などが原因と考えられている。本症例では、気道内腫瘍が形成された部位は縦隔・肺門リンパ節と近接していたことから、単純に疾患進行により気道内へ病変が露出したという可能性もある。一方、抗IFN- γ 中和自己抗体陽性という免疫学的な背景が気道内腫瘍を形成した一因となった可能性も考えられる。気道内腫瘍を有するNTM症について医中誌およびPubMedで検索したところ菌種の確認ができたものは合計10編の10例^{4)~13)}であった (Table 2)。明らかな免疫不全がないと記述されているものが5例、免疫状態について記載されていないものが2例あった。播種性NTM症において抗IFN- γ 中和自己抗体が高率に陽性となることが認知され³⁾、その検査法が確立してきたのも最近であることを考慮すると、これら6例の中には当時不明であった抗IFN- γ 中和自己抗体陽性の症例が含まれている可能性もある。AIDS関連播種性NTM症患者において、抗HIV療法開始に伴って生じる過剰な免疫反応、いわゆる免疫再構築症候群として気道内病変を呈したという報告がある⁹⁾。HIV感染によって細胞性免疫は抑制されるが、抗IFN- γ 中和自己抗体陽性の場合もまた細胞性免疫が抑制された状態と考えられる。本症例における気道内腫瘍の形成に、治療開始に伴う過剰な免疫反応が関わっていた可能性もあると考える。

次に、肺癌の合併について考察する。肺癌および肺NTM症は国内外で近年罹患率が上昇している疾患である。肺NTM症患者における肺癌の罹患率は、人口10万人当たり126.4と一般人口における肺癌の罹患率よりも高く、NTM症は肺癌の独立したリスク因子と考えられている¹⁴⁾。細田らは、肺癌とNTM症の合併13例中9例

において、肺癌はNTMの病巣と隣接、混在していることが特徴であると述べている¹⁵⁾。本症例では、手術標本においてNTM感染を示唆する肉芽腫病変は確認されなかった。NTM症とは関係なく偶然に肺癌を合併しただけかもしれないが、抗IFN- γ 中和自己抗体の存在が腫瘍免疫にも影響を与えた可能性はないだろうか。IFN- γ は、活性化T細胞、NK細胞、NK/T細胞によって産生され、腫瘍に対する免疫反応を調整する役割も担っている¹⁶⁾。非小細胞肺癌や尿路上皮癌において、IFN- γ 誘導性mRNAの遺伝子発現レベルが抗PD-L1抗体製剤による治療反応性を予測するバイオマーカーになりうると報告されている¹⁷⁾。これらのことから、IFN- γ の作用に直接影響を及ぼす抗IFN- γ 中和自己抗体は、腫瘍免疫にも関与する可能性があると考えられる。吉澤らは、播種性NTM症患者において抗IFN- γ 中和自己抗体価は病状に応じて変動するが、仮に抗体価が低下したとしてもその中和能力は維持されると報告している¹⁸⁾。本症例では、抗IFN- γ 中和自己抗体価を継続して観察することはできなかったが、NTM症の治療を行ってもIFN- γ に対する中和能力が維持されているとすれば、肺癌の発生や進行に影響を与えた可能性がある。調べた範囲で、NTM症と肺癌の合併例において抗IFN- γ 中和自己抗体との関連を報告されたものはなく、現時点ではその関与についてこれ以上の言及は困難である。NTM症と悪性腫瘍の鑑別や合併の判明には時間がかかる傾向にあることも知られており¹⁹⁾、NTM症の治療後も継続して悪性腫瘍の発生に注意を向ける必要がある。

抗IFN- γ 中和自己抗体陽性の播種性NTM症患者においてQFT-3G検査を施行したところ、全例で判定不可の結果であったと報告がある²⁰⁾。本症例でも、QFT-3Gが判定不可であったことが抗IFN- γ 中和自己抗体の存在を疑う契機となった。現在広く用いられている第4世代のクオンティフェロン®TBゴールドプラス (QFT-plus) は、QFT-3Gと測定原理は同様だが、測定結果の解釈と判定

Table 2 Endobronchial lesions of nontuberculous mycobacteriosis

No.	Age	Sex	Bacteria	Immune status	Reporter	Published year	Others
1	55	M	<i>M. avium</i> complex	Non-immunocompromised	Goto, et al. ⁴⁾	1990	Disseminated
2	51	F	<i>M. avium</i>	HIV (−), non-immunocompromised	Watanabe, et al. ⁵⁾	1996	
3	45	F	<i>M. intracellulare</i>	HIV (−), non-immunocompromised	Asano, et al. ⁶⁾	2002	Disseminated
4	79	M	<i>M. abscessus</i>	No details	Kasai, et al. ⁷⁾	2004	History of pulmonary tuberculosis
5	40	M	<i>M. avium</i>	HIV (+)	Kim, et al. ⁸⁾	2007	Suspect of IRIS*
6	36	F	<i>M. avium</i>	HIV (+)	Ogawa, et al. ⁹⁾	2008	Disseminated, suspect of IRIS*
7	33	F	<i>M. avium</i> complex	HIV (+)	Gulati, et al. ¹⁰⁾	2012	Suspect of IRIS*
8	59	F	<i>M. avium</i>	HIV (−), non-immunocompromised	Kang, et al. ¹¹⁾	2013	
9	37	F	<i>M. avium</i>	HIV (−), non-immunocompromised	Kim, et al. ¹²⁾	2015	History of pulmonary tuberculosis
10	67	M	<i>M. fortuitum</i>	No details	Inoue, et al. ¹³⁾	2017	History of sigmoid colon cancer

*IRIS, immune reconstitution inflammatory syndrome.

基準がやや異なるため注意が必要である。また、QFT-plusと並び多くの施設で採用されているTスポット®TBは、測定原理が異なるため抗IFN- γ 中和自己抗体のスクリーニング法としては適さない。既知の免疫不全がないにもかかわらず播種性NTM症を発症した場合、QFT検査が可能ならばその陽性コントロール（mitogen）値を確認し、積極的に抗IFN- γ 中和自己抗体の評価を行うことが望まれる。

結 語

播種性NTM症患者で確認されることの多い抗IFN- γ 中和自己抗体について、疫学的にも病態学的にもいまだ不明な点が多い。本症例において、治療開始後に形成された気道内腫瘍やその後に合併した肺癌が、抗IFN- γ 中和自己抗体と関連したものか定かでない。しかし、IFN- γ が抗酸菌に対する免疫のみならず抗腫瘍免疫の側面を有することを考慮すると、これらの関連は非常に興味深くさらなる知見の蓄積が待たれる。

謝 辞

新潟大学呼吸器感染内科（現 熊本大学呼吸器内科教授）坂上拓郎先生に検査のご協力を頂きました。この場を借りて深謝申し上げます。

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) Döffinger R, Helbert MR, Barcenas-Morales G, et al.: Autoantibodies to interferon-gamma in a patient with selective susceptibility to mycobacterial infection and organ-specific autoimmunity. Clin Infect Dis. 2004 ; 38 : e10-14.
- 2) Höflich C, Sabat R, Rosseau S, et al.: Naturally occurring anti-IFN-gamma autoantibody and severe infections with *Mycobacterium chelonae* and *Burkholderia coccovenans*. Blood. 2004 ; 103 : 673-675.
- 3) Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, et al.: Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. N Engl J Med. 2012 ; 367 : 725-734.
- 4) 後藤武近, 藤井恒夫, 平盛法博, 他 : 多発性気管支ポリープを認めた全身播種型非定型抗酸菌症の1例. 日胸疾患会誌. 1990 ; 28 : 1628-1634.
- 5) 渡辺 篤, 野口雅弘, 西脇敬祐, 他 : 気管支腔内にポリープ状の発育をきたした *Mycobacterium avium* 症の1例. 日胸疾患会誌. 1996 ; 34 : 1140-1144.
- 6) Asano T, Itoh G, Itoh M.: Disseminated *Mycobacterium intracellulare* infection in an HIV-negative, nonimmunosuppressed patient with multiple endobronchial polyps. Respiration. 2002 ; 69 : 175-177.
- 7) 笠井昭吾, 徳田 均, 吉川充浩, 他 : 大量排菌が持続し, 気管内潰瘍が唯一の病巣であった *Mycobacterium abscessus* 感染症の1例. 日呼吸会誌. 2004 ; 42 : 919-923.
- 8) Kim HC, Bae IG, Ma JE, et al.: *Mycobacterium avium* complex infection presenting as an endobronchial mass in a patient with acquired immune deficiency syndrome. Korean J Intern Med. 2007 ; 22 : 215-219.
- 9) 小川栄一, 村田昌之, 大西八郎, 他 : 免疫再構築症候群により, 稀な気管支腔内病変を合併したAIDS関連播種性 *Mycobacterium avium* 症の1例. 感染症誌. 2008 ; 82 : 341-346.
- 10) Gulati A, Singh S, Moussa R, et al.: *Mycobacterium avium-intracellulare* presenting as an endobronchial tumour due to immune reconstitution inflammatory syndrome. Int J STD AIDS. 2012 ; 23 : 441-442.
- 11) Kang SH, Mun SK, Lee MJ, et al.: Endobronchial *Mycobacterium avium* infection in an immunocompetent patient. Infect Chemother. 2013 ; 45 : 99-104.
- 12) Kim HI, Kim JW, Kim JY, et al.: Isolated endobronchial *Mycobacterium avium* disease associated with lobar atelectasis in an immunocompetent young adult: a case report and literature review. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2015 ; 78 : 412-415.
- 13) 井上勝博, 古川里恵, 岡松佑樹, 他 : *Mycobacterium fortuitum* による気管支病変が疑われた1例. 気管支学. 2017 ; 39 : 170-175.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Parker BS, Rautela J, Hertzog PJ: Antitumour actions of interferons: implications for cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2016 ; 16 : 131-144.
- 17) Higgs BW, Morehouse CA, Streicher K, et al.: Interferon gamma messenger RNA signature in tumor biopsies predicts outcomes in patients with non-small cell lung carcinoma or urothelial cancer treated with durvalumab. Clin Cancer Res. 2018 ; 24 : 3857-3866.
- 18) Yoshizawa K, Aoki A, Shima K, et al.: Serum anti-interferon- γ autoantibody titer as a potential biomarker of disseminated non-tuberculous mycobacterial infection. J Clin Immunol. 2020 ; 40 : 399-405.
- 19) Aoki A, Sakagami T, Yoshizawa K, et al.: Clinical significance of interferon-gamma neutralizing antibodies against disseminated nontuberculous mycobacterial disease. Clin Infect Dis. 2018 ; 66 : 1239-1245.
- 20) Wu U, Chuang Y, Sheng W, et al.: Use of QuantiFERON-TB Gold in-tube assay in screening for neutralizing anti-interferon- γ autoantibodies in patients with disseminated nontuberculous mycobacterial infection. Clin Microbiol Infect. 2018 ; 24 : 159-165.

Case Report

A CASE OF DISSEMINATED NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS
COMPLICATED WITH LUNG CANCER ASSOCIATED WITH
ANTI-INTERFERON-GAMMA AUTOANTIBODY

¹Takuma ATAGI, ²Makoto KOSAKA, ²Masanobu KIMOTO, ³Kouji SAKAGUCHI,
and ²Yoshitaka YAMAZAKI

Abstract A 75-year-old man was complaining of a mass on his right neck and visited a local hospital. The computed tomography scan found general lymphadenopathy in his body. The biopsy of his cervical lymph node found inflammatory granulomas in the lymph tissues. The further laboratory examinations showed that these inflammatory granulomas were positive in the staining for acid-fast bacilli and also positive in the polymerase chain reaction test for *Mycobacterium avium*. Moreover, the *M. avium* was detected in the sputum culture. He was diagnosed with disseminated non-tuberculous mycobacteriosis. For knowing his immunosuppressive status, the serum anti-interferon-gamma autoantibody was measured and the results showed it was positive. He was administrated with multi-drugs for the treatment. During the treatment, endobronchial protruding lesions were raised, which was uncommon in the non-tuberculous mycobacteriosis. However, with the treatment continuously, these lesions were disappeared. Unexpectedly, a non-small cell lung cancer

was found on his right lung after the treatment on a well-controlled condition of his mycobacteriosis. Hereby, we report this interesting case with some literature review.

Key words: Disseminated non-tuberculous mycobacteriosis, Anti-interferon-gamma autoantibodies, Non-small cell lung cancer, Endobronchial lesions, Immune reconstitution inflammatory syndrome, Tumor immunity

¹First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine; ²Center of Infectious Diseases, Nagano Prefectural Shinshu Medical Center; ³Department of Thoracic Surgery, Nagano Prefectural Shinshu Medical Center

Correspondence to: Takuma Atagi, First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1, Asahi, Matsumoto-shi, Nagano 390-8621 Japan.
(E-mail: m13005ta@jichi.ac.jp)

点状石灰化病変から paradoxical reaction により 発症した胸囲結核の 1 例

¹伊藤日向子 ²小高 英達 ²高橋 晋 ³黒川 博一

要旨：石灰化病変は結核では免疫成立による炎症の終息を示す。今回、点状石灰化病変から発症した胸囲結核例を経験した。右胸膜炎既往のある60歳女性が肺結核（*r*Ⅲ1）に対し、isoniazid（INH）、rifampicin（RFP）、ethambutol（EB）、pyrazinamide（PZA）、その後INH、RFPによる治療を受けた。6カ月の治療終了時に造影computed tomography（CT）で壁側胸膜外に辺縁が濃染され内部に低吸収域を含む腫瘍性病変を認めた。CTガイド下生検で乾酪性肉芽腫を認め、結核菌検査も塗抹およびpolymerase chain reactionで陽性であった。胸囲結核と診断し、同様の治療で腫瘍は縮小した。培養陰性で菌は死菌と判明した。それらより、胸膜炎が結核性であった可能性があり、点状石灰化病変からparadoxical reactionで胸囲結核が発症した機序が示唆された。点状石灰化病変からでも胸囲結核は発症しうる。CTガイド下生検はその診断に有用である。点状石灰化病変を認めた場合、肺結核治療中は本疾患発症も考慮すべきである。

キーワード：点状石灰化、胸囲結核、奇異性反応、結核性胸膜炎、CTガイド下生検

はじめに

石灰化病変は結核では免疫成立による炎症の終息所見と結論付けられている。しかし、石灰化巣という空気と遮断された環境でも結核菌は生き延びている。今回、点状石灰化病変から発症し、その診断にCTガイド下生検が有用であった胸囲結核例を経験した。

症 例

症 例：65歳、女性。

主 訴：胸部異常陰影。

既往歴：60歳、右胸膜炎。

生活歴：喫煙：1本/日×3年（18～21歳）。飲酒：なし。

家族歴：結核の家族歴なし。

職業歴：看護師。

アレルギー：なし。

現病歴：20XX-5年4月から咳嗽が出現し、改善しないため同年5月にA病院を受診した。白血球4,300/ μ l、C-reactive protein（CRP）1.35 mg/dlであり、胸部CTで右

胸水貯留を指摘された。胸水採取は行われず、細菌性胸膜炎の診断的治療で、levofloxacin 500 mg/日15日間とmoxifloxacin 400 mg/日7日間とが投与された。胸水は減少し、経過良好で通院は終了していた。

20XX年9月の健康診断で胸部異常陰影を指摘された。同年10月に当科に紹介され、受診した。その後気管支鏡検査目的に入院した。

入院時身体所見：身長151 cm、体重46 kg、血圧115/81 mmHg、脈拍71/分、呼吸数16/分、体温36.6℃、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし、頸部・腋窩リンパ節は触知せず、心音は整で心雑音なく、呼吸音も異常を認めなかった。腹部平坦・軟、圧痛なし、四肢に明らかな皮疹や浮腫を認めなかった。

入院時検査所見（Table）：血液検査では赤血球沈降速度が20 mmと軽度上昇し、T-SPOT陽性だった。他に特記すべき所見は認めなかった。

胸部画像所見（Fig. 1, 2）：入院時の胸部単純X線写真では、右肺門部に20 mm大の結節影を認めた。胸部CTでは、右肺S⁶に20 mm大の結節影と周辺の小結節影を認

¹秋田赤十字病院臨床研修センター、²同呼吸器内科、³日本赤十字秋田看護大学看護学部

連絡先：小高英達、秋田赤十字病院呼吸器内科、〒010-1495 秋田県秋田市上北手猿田字苗代沢222-1

(E-mail: hidesato_odaka@akita-med.jrc.or.jp)

(Received 29 Sep. 2021/Accepted 24 Dec. 2021)

め、抗酸菌症が疑われた。また、右第9肋骨内側縁には点状石灰化病変を認めた。

臨床経過 (Fig. 3) : 入院後に気管支鏡検査を施行した。右B⁶での気管支洗浄液は抗酸菌塗抹陰性であったが、その後4週で培養陽性となり、polymerase chain reaction (PCR) で *Mycobacterium tuberculosis* が同定された。肺結核 (rⅢ1) と診断し、11月より isoniazid (INH) 300 mg/日, rifampicin (RFP) 450 mg/日, ethambutol (EB) 750 mg/日, pyrazinamide (PZA) 1.5 g/日の4剤併用化学療法を開始した。薬剤感受性は、INH, RFP, EB, PZA に対して全て感性であった。20XX+1年1月からINH 300 mg/日, RFP 450 mg/日の2剤併用化学療法を経て、20XX+1年5月に治療を終了した。同日の胸部CTで、右第9肋骨に接する壁側胸膜外に、辺縁が濃染され内部に低吸収域を含む腫瘍性病変を認めた。胸壁腫瘍に対する精査目的で20XX+1年6月にCTガイド下生検を行った。穿刺吸引液は抗酸菌塗抹陽性、結核菌PCRが陽性で、胸囲結核と診断した。INH 300 mg/日, RFP 450 mg/日, EB 750 mg/日, PZA 1.5 g/日の4剤併用療法を開始した。生検組織

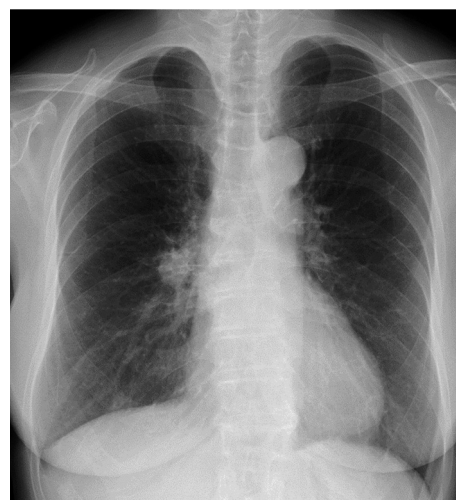


Fig. 1 Chest X-ray film on admission shows a 20-mm nodular shadow in the right hilum of the lung.

Table Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Erythrocyte sedimentation rate
WBC	5100 / μ l	TP	7.3 g/dl	20 mm/h
Neu	68.7 %	Alb	4.4 g/dl	
Lym	19.4 %	GOT	31 IU/L	Serology
Mono	8.6 %	GPT	19 IU/L	CRP 0.07 mg/dl
Eosino	2.4 %	LDH	208 IU/L	HIV* antibody (—)
Baso	0.9 %	BUN	15.3 mg/dl	
RBC	413 $\times 10^4$ / μ l	Cr	0.69 mg/dl	Acid fast test
HGB	13.1 g/dl	Na	141 mEq/l	Bronchial lavage fluid
HCT	39.3 %	K	3.7 mEq/l	Smear (—)
PLT	21.9 $\times 10^4$ / μ l	Cl	105 mEq/l	PCR (+)
				Culture (+)

*Human Immunodeficiency Virus

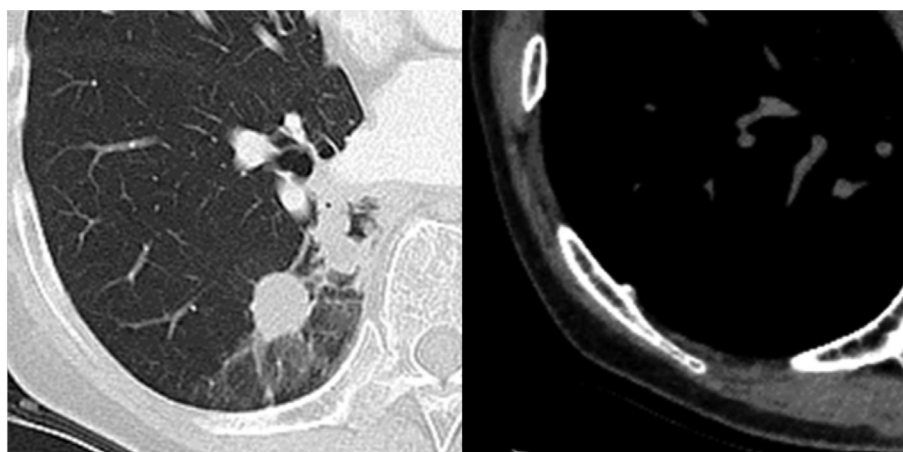


Fig. 2 A 20-mm nodular shadow and surrounding small nodular shadows were detected in the right lung S⁶, and a dot calcified lesion was found on the medial margin of the right ninth rib.

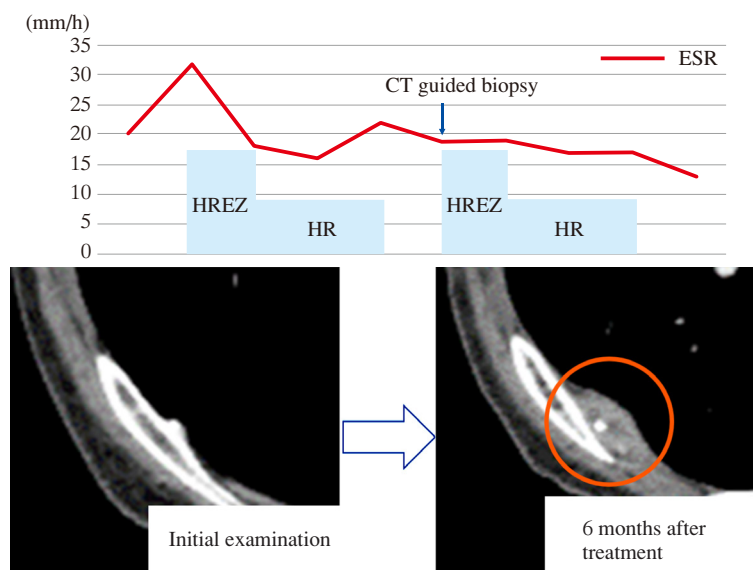


Fig. 3 Clinical course

A CT scan at 6 months after the treatment showed a mass in the pleura adjacent to the right ninth rib.

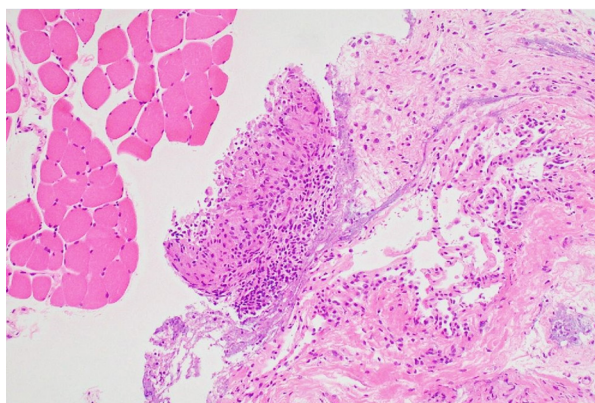


Fig. 4 A tissue sample of the chest wall taken from a CT-guided biopsy. Epithelioid cell granuloma is seen near the pleura, and inflammatory cell infiltration is seen around it ($\times 100$, H-E stain).

の病理検査では壁側胸膜に類上皮細胞肉芽腫を認めた (Fig. 4)。抗酸菌培養は陰性であり、菌は死菌と判明した。8月からINH 300 mg/日、RFP 450 mg/日の2剤併用化学療法に変更し、結核治療を継続したところ、腫瘍は徐々に縮小した。

考 察

本症例で以下2点が示された。点状石灰化病変から治療終了時でも paradoxical reaction の機序で胸囲結核が発症しうる。CTガイド下生検が胸囲結核の診断に有用であること。

第1点、点状石灰化病変から治療終了時でも paradoxical reaction の機序で胸囲結核が発症しうる。本症例では抗結核薬治療によって点状石灰化部位に潜伏していた結核菌

が死菌となり、それに対してアレルギー反応が起きたことで胸囲結核を発症した paradoxical reaction の機序¹⁾が示唆される。

Paradoxical reaction は適切な抗結核療法中の臨床症状や画像所見の増悪で、他の原因を除外できる場合、あるいはいったん改善後の増悪と定義される²⁾。いずれの場合にも、治療の継続により改善を認めた例である³⁾。本症例もこの定義にあてはまる。結核に対して過剰な炎症反応が起こることによって考えられ、治療開始の1~2カ月後に出現することが多い。しかし、本症例のような半年後以降の報告もある⁴⁾。この発症時期の遅れについては薬剤移行性の問題が推測されている⁵⁾が、結論は出していない。Paradoxical reaction は、薬剤を変更せずに同一の治療を継続すれば通常は病変の改善が認められ⁶⁾⁷⁾、本症例も同様の治療を行った。本症例の胸囲結核発症が結核の悪化か、paradoxical reaction による機序かについては亀田⁸⁾の提唱している「臨床的悪化の取り決め」も参考になる。この中では悪化を「多量の培養陽性菌の再出現」と定義しており、培養陽性を重視している。本症例は、実際にはCTガイド生検施行時には paradoxical reaction かどうかの判断がつかず、再燃の可能性が完全に否定できなかったこともあり、標準A法の再導入に至った。結果としてみれば、治療の再導入は行わず慎重に経過をみる⁹⁾、また培養陰性が確認された時点での治療終了や、INHとRFPによる2剤での治療延長⁴⁾も選択肢として検討された。なお、paradoxical reaction に対してのステロイド使用は、本症例では呼吸不全症例や全身状態不良例⁷⁾でもないことから行わなかった。

胸囲結核の発症部位が点状石灰化病変からであったこ

とは、決して偶然ではないと考えられる。結核性胸膜炎の治癒過程で石灰化病変の形で結核菌がpersisterとして生存していた¹⁰⁾と考えられるためである。実際に、結核の石灰化巣は結核菌培養を行うと25%に培養陽性との結果があり、結核菌が少数生存しているとされている¹¹⁾。また、赤田ら¹²⁾の報告でも石灰化病巣内に封じ込まれていた結核菌またはその死菌が胸腔内に浸潤して宿主側の遅延型過敏反応が生じた病態を推察している。石灰化病変とparadoxical reactionの関係についてはさらなる症例の蓄積が望まれる。本症例は5年前の胸膜炎が結核性であった可能性があり、結核菌がリンパ行性に¹³⁾胸壁軟部組織に到達したが、点状石灰化の形でいったん終息した。しかし、同部位に潜伏していた結核菌が抗結核薬治療により死菌となったことが推測される。胸囲結核からみるとその40.8%に結核性胸膜炎の既往があり¹³⁾、病側が明らかな例はすべて同側に胸囲結核が発症していることもこの機序を推察するうえで重要である。胸囲結核の発症部位は、実際本症例のように下位肋骨や右側胸部に多い¹⁴⁾。本症例では5年前の胸膜炎に対してlevofloxacinやmoxifloxacinが使用されているが、結果的にその抗結核薬としての効果により、結核性胸膜炎の診断がマスクされた可能性がある。徳安ら¹⁵⁾はlevofloxacinにより胸水が著明に減少した結核性胸膜炎症例を報告し、その中でその不要な投与は避けるべきとしている。

石灰化陰影についてみると赤田ら¹²⁾の報告では腫瘤影を縁取る厚い石灰化陰影であり、慢性膿胸化していた点が本症例とは異なる。点状石灰化病変からparadoxical reactionの機序で胸囲結核の発症を確認できた例は、われわれが検索した範囲では認められなかった。

第2点、CTガイド下生検が胸囲結核の診断に有用であった。本症例は治療終了時の胸部CTで胸囲結核の他、放線菌を含めた感染症、孤立性繊維性腫瘍や悪性胸膜中皮腫も鑑別として挙げられた。それら他疾患を鑑別するうえで組織診断が必要であった。また抗酸菌検査も行えたことでparadoxical reactionの機序が推察できた。胸囲結核の診断・治療として外科的切除の報告^{14) 16)}は複数あるが、より非侵襲的な方法として有用な手段である。

点状石灰化病変から結核治療終了時でもparadoxical reactionの機序で胸囲結核が発症しうる。CTガイド下生検が胸囲結核の診断に有用であることがわかった。肺結核治療中は点状石灰化病変であっても注意深い観察が必要であり、胸囲結核を疑った場合は積極的にCTガイド下生検を行うことを考慮すべきである。また、本症例のような事態の遠因となりうる、結核が否定できていない

段階でのキノロン系抗菌薬使用にも注意したい。

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) 蛸井浩行, 角田義弥, 林 士元, 他：標準治療後、管内性進展による死菌播種から肺胸腔内器質化をきたした気管支結核の1例. 日呼吸誌. 2013; 2: 401-404.
- 2) Chahed H, Hachicha H, Berriche A, et al.: Paradoxical reaction associated with cervical lymph node tuberculosis: predictive factors and therapeutic management. Int J Infect Dis. 2017; 54: 4-7.
- 3) 西野亮平, 矢野 潤, 佐野由佳, 他：肺結核治療終了直前に出現し、初期悪化と考えられた気管支ポリープの1例. 結核. 2020; 95: 13-18.
- 4) 山入和志, 杉中美穂, 古川皓一, 他：Paradoxical reactionにより気道狭窄を来した気管結核の1例. 気管支学. 2018; 40: 226-231.
- 5) 迎 寛, 岩本雅典, 森理比古, 他：肺結核治療中に生じた肋骨周囲膿瘍の1症例. 結核. 1989; 65: 359-364.
- 6) 山本正彦：結核の悪化. 第57回日本結核病学会シンポジウム. 結核. 1982; 57: 537.
- 7) 阿彦忠之, 猪狩英俊, 小栗豊子, 他：結核の診断. 「結核診療ガイドライン」, 改訂第3版, 山岸文雄監修, 南江堂, 東京, 2015, 29, 90.
- 8) 亀田和彦：悪化の概念. 第57回日本結核病学会シンポジウム. 結核. 1982; 57: 537.
- 9) 森 彩, 益田公彦, 田村厚久, 他：37. 胸壁の結核. 日本胸部臨床. 2015; 74: S227-30.
- 10) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会教育・用語委員会：結核症の発生病理. 「結核症の基礎知識」改訂第5版, 結核. 2021; 96: 95-97.
- 11) 負門克典, 富永循哉, 佐藤嘉尚：肺の石灰化・骨化. 臨床画像. 2015; 31: 1124-1139.
- 12) 赤田憲太郎, 矢寺和博, 川波敏則, 他：潜在性膿胸の石灰化病変の破綻により急速に進展した胸囲結核の1例. 結核. 2014; 89: 607-611.
- 13) 是枝快房, 廣津泰廣, 福永秀智, 他：結核性胸膜炎後の胸膜肥厚に発症した胸囲結核1例—最近10年間の文献的考察. 日胸疾会誌. 1997; 35: 1013-1019.
- 14) 春名 茜, 富岡洋海, 大竹洋介, 他：胸囲結核10例の臨床的検討. 結核. 2005; 80: 69-74.
- 15) 徳安宏和, 渡部悦子, 岡崎亮太, 他：急速に胸水が減少した肺結核随伴性胸膜炎の1例. 日呼吸会誌. 2007; 45: 884-888.
- 16) 野中 誠, 荒井他嘉司, 稲垣敬三, 他：結核性胸壁膿瘍手術症例の検討. 日呼外会誌. 1991; 5: 30-33.

Case Report

CHEST WALL TUBERCULOSIS ARISEN FROM A DOT CALCIFICATION
LESION THROUGH THE MECHANISM
OF THE PARADOXICAL REACTION: A CASE REPORT¹Hinako ITO, ²Hidesato ODAKA, ²Susumu TAKAHASHI, and ³Hirokazu KUOKAWA

Abstract Tuberculous lesions with calcification indicate the end of inflammation. We report a case of chest wall tuberculosis that occurred around a dot calcification lesion. A 60-year-old woman with a history of pleuritis, was treated for pulmonary tuberculosis with isoniazid (INH), rifampicin (RFP), ethambutol (EB), and pyrazinamide (PZA) for the initial two months, and then with INH and RFP for the next 4 months. At the end of therapy, contrast-enhanced computed tomography (CT) revealed a right chest wall tumorous lesion with enhancement in the peripheral area. A CT-guided biopsy revealed caseating granuloma; in addition, acid-fast bacillus smear and polymerase chain reaction test were positive. The patient was diagnosed with chest wall tuberculosis that arose from a dot calcification. The same treatment was repeated, and the tumorous lesion reduced in size. A subsequent acid-fast bacillus culture was negative, suggesting elimination of the bacterium. These findings suggest that her past history was tuberculous pleuritis, and chest wall tuberculosis was

presumed to have developed from a dot calcification lesion through the mechanism of the paradoxical reaction. CT-guided biopsy was useful for the diagnosis of this condition. Chest wall tuberculosis should be considered when a dot calcification lesion of chest is detected.

Key words: Dot calcification, Chest wall tuberculosis, Paradoxical reaction, Tuberculous pleuritis, CT-guided biopsy

¹Post Graduate Clinical Education Center, Japanese Red Cross Akita Hospital; ²Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Akita Hospital; ³Faculty of Nursing, Japanese Red Cross Akita College of Nursing

Correspondence to: Hidesato Odaka, Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Akita Hospital, 222-1, Naeshirosawa, Saruta, Kamikitate, Akita-shi, Akita 010-1495 Japan. (E-mail: hidesato_odaka@akita-med.jrc.or.jp)

粟粒結核治療中に半月体形成性IgA腎症を発症した1例

^{1,2}矢野 光一 ¹村田 研吾 ^{1,4}宮腰 純 ¹北園美弥子
¹山本 美暁 ¹和田 暁彦 ³羽田 学 ¹高森 幹雄

要旨：57歳男性。1カ月続く食欲不振・倦怠感を契機に粟粒結核と診断された。イソニアジド・リファンピシン・エタンブトールによる治療が開始された。治療開始5週間後から急激に腎機能が低下したため、透析が緊急導入された。腎生検を行い、半月体形成性IgA腎症と診断した。ステロイドによる治療を行ったが、腎機能の改善はみられず透析の離脱は困難であった。抗結核薬の治療後に急激な腎機能低下を認めた場合、腎生検を行うことでリファンピシンによる薬剤性腎障害の除外診断ができ、標準治療が継続できる可能性がある。また結核感染が合併している場合、半月体形成性IgA腎症に対する免疫抑制について標準治療は不明であり、症例の蓄積が必要である。

キーワード：粟粒結核, IgA腎症, 半月体形成性腎炎, リファンピシン

はじめに

IgA腎症は成人の原発性糸球体腎炎の40%近くを占めており、病理学的特徴はメサンギウム領域へのIgAの優位な沈着とされる¹⁾。感染症により二次性のIgA腎症が生じることは知られているが²⁾、結核治療中のIgA腎症の報告は少ない³⁾。

肺結核治療中に半月体形成性IgA腎症を発症し、治療抵抗性であった症例を報告する。

症 例

症 例：57歳男性。

既往歴：アルコール性肝硬変（Child-Pugh 5点, Grade A）。

内服薬：ロキソプロフェン。

アレルギー：なし。

生活歴：喫煙30本×40年、現喫煙者。飲酒、日本酒2合を毎日摂取。

職 業：建築業。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：X-3月、食欲不振と倦怠感が出現していたが、医療機関の受診は行わなかった。

X-2月、緩徐に腹部膨満と労作時呼吸困難が出現し、A病院を受診した。胸部CTで粟粒結核が疑われた（Fig. 1）。喀痰抗酸菌塗抹検査は3回連続で陰性だったが、PCRで結核菌が陽性となった。右胸水・腹水の貯留も認め、精査の結果、ともにリンパ球優位・ADA 100 U/L以上であることから結核性胸膜炎・腹膜炎の診断となった。イソニアジド・リファンピシン・エタンブトールで治療

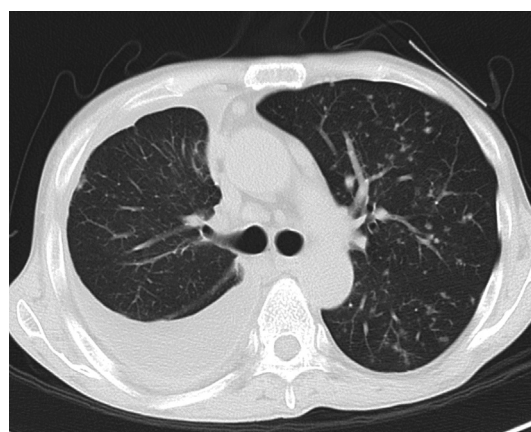


Fig. 1 Computed tomography scan obtained at the time of diagnosis showing pleural effusion and miliary shadows.

¹東京都立多摩総合医療センター呼吸器・腫瘍内科, ²国立病院機構相模原病院アレルギー・呼吸器内科, ³東京都立多摩総合医療センター腎臓内科, ⁴行政法人労働者健康安全機構東京労災病院呼吸器内科

連絡先：矢野光一, 国立病院機構相模原病院アレルギー・呼吸器内科, 〒252-0392 神奈川県相模原市南区桜台18-1 (E-mail: yano.koichi.az@mail.hosp.go.jp)
 (Received 1 Mar. 2021/Accepted 30 Dec. 2021)

が開始された。治療開始2週間後の胸部単純写真では右胸水は減少したが、左肺野の粒状影および左胸水が新規に出現した (Fig. 2)。その後喀痰抗酸菌塗抹陽性となり、B病院へ転院した。

X-1月、治療開始約5週後に腎機能の急激な低下を認め、薬剤性腎障害が疑われたため抗結核薬は休薬された。しかし腎機能が悪化し続けたため、その1週間後に透析可能な当院へ転院となった。

X月、入院当日に高カリウム血症・尿毒症による倦怠感があり、緊急に透析が導入された (Table)。尿蛋白・尿潜血が陽性であることから急速進行性腎炎症候群 (RPGN: rapidly progressive glomerulonephritis) の可能性を考え、腎生検を行い、半月体を確認した (Fig. 3)。半

月体形成性腎炎に対する治療は粟粒結核が併存していたことから、ステロイドパルス (メチルプレドニゾロン 1000 mgを3日間投与) のみを行い、シクロフォスファミドの併用は行わなかった。後日、腎病理所見でメサンギウム細胞の増生とIgA沈着 (Fig. 4) などが認められ、半月体形成性IgA腎症の診断となった。

なお結核治療については、腎生検の結果判明前からリファンピシンによる薬剤性腎障害の可能性を考え、イソニアジド・エタンブトール・ピラミナジド・レボフロキサシンヘレジメンを変更し、治療を再開していた。腎生検の結果から、結核感染に関連した腎炎と判断し、リファンピシンを含めたレジメンへの再変更を考慮したが、患者が薬剤変更を希望しなかったため、治療はイソニア

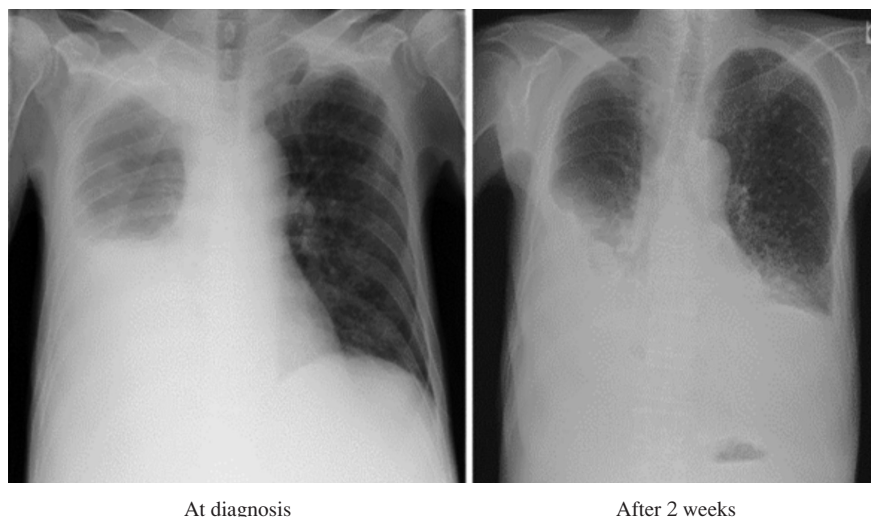


Fig. 2 Chest radiograph obtained at the time of diagnosis showing pleural effusion, however, miliary shadows were not prominent. Two weeks after diagnosis, pleural effusion decreased and miliary shadows increased.

Table Laboratory findings on admission

Hematology			Blood chemistry			Serology	
WBC	8700	/ μ L	TP	8.5	g/dL	CRP	2.44 mg/dL
Neut	80	%	Alb	2.5	g/dL	ANA	1:40
Lym	6	%	BUN	106.0	mg/dL	SS-A	(-)
Mon	14	%	Cr	7.4	mg/dL	MPO-ANCA	(-)
Eos	0	%	T-Bil	0.4	mg/dL	PR3-ANCA	(-)
Bas	0	%	Na	126.0	mEq/L	GBM	(-)
Hb	10.8	g/dL	K	6.5	mEq/L	Cryoglobulin	(-)
Plt	219×10^3	/ μ L	Ca	8.0	mg/dL	C3	104 mg/dL
Urinalysis			P	13.2	mg/dL	C4	20.4 mg/dL
			UA	11.1	mg/dL	IgG	3636 mg/dL
			AST	37	U/L	IgM	133 mg/dL
			ALT	15	U/L	IgA	705 mg/dL
			HbA1c	4.6	%	Bence-Jones Protein	(-)
			HBs Ag	(-)		Urine	
			HCV ab	(-)			
			TPHA	(-)			
Protein	2+		RPR	(-)		Ziehl-Neelsen stain	(-)
Occult blood	3+					Mycobacterial culture	(-)
WBC	(-)						
Protein/Cr	4.895	g/day					
RBC	>100	/HPF					

ジド・エタンブトール・ピラミナジド・レボフロキサシンの4剤を継続した。

ステロイド単剤による維持療法へ移行した後も腎機能は改善せず、無尿の状態も続いたため、透析を離脱することはできなかった (Fig. 5)。

入院時所見：E4V5M6。体温36.1度，血圧130/79 mmHg，脈拍75回/分，呼吸数16回/分，SpO₂ 98%（室内気）。皮膚：紫斑なし。心音：亢進・雑音なし。呼吸音：右下肺野で呼吸音を聴取しない。腹部：膨隆あり，腹部皮静脈の拡張なし。両側下肢の浮腫を認める。関節痛なし。

腹部CT：腹水を認めるが，肝辺縁の鈍化・脾腫はない。腎の萎縮はない。

腎生検病理所見（病理医，腎臓内科医の評価）：左腎針生検：9 mm長2本。皮質：髓質＝9：1。15個の糸球体が含まれ，うち2個がglobal sclerosisに陥っている。6個の糸球体は細胞性半月体を示し，係蹄の破壊や虚脱・癒着を伴う。線維性半月体は認めない。びまん性にメサンギウム基質の増生が認められ，巣状，分節性にメサンギウム細胞の増多が認められる。また，一部の傍メサンギウム領域には半球状の沈着物の存在が疑われる。フィブリノイド壊死は認めない。小葉間動脈に軽度内膜の線維性肥厚が認められる。細動脈には内皮細胞や平滑筋細胞の腫大を伴う軽度の壁肥厚が認められる。部分的に尿細管の萎縮と周囲の軽度線維増生・炎症細胞の浸潤が見

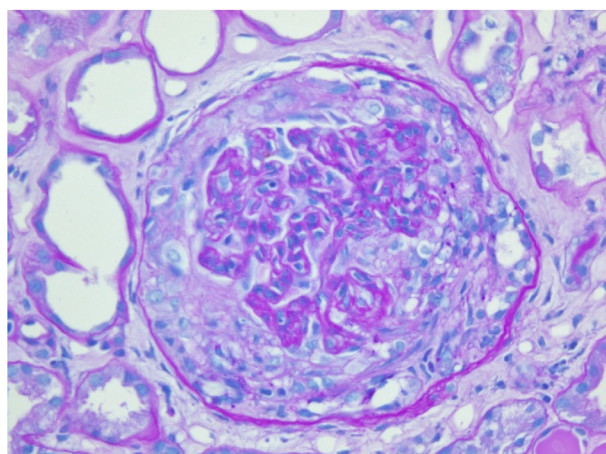


Fig. 3 Histopathological examination of a kidney biopsy specimen (HE stain, ×400) showing renal glomeruli with crescentic lesions but no granuloma.

HE: hematoxylin-eosin

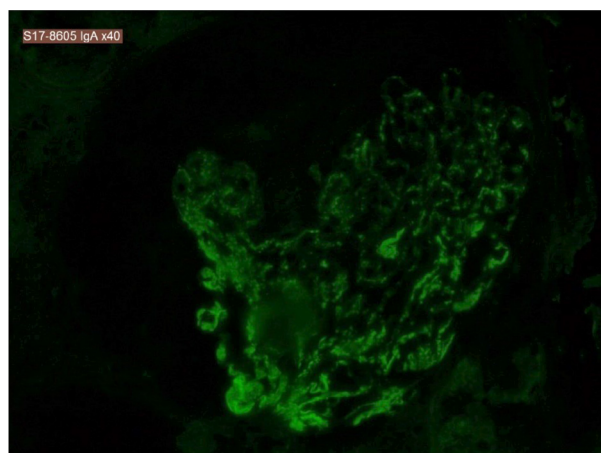


Fig. 4 Immunostaining showed IgA deposits in the mesangial region.

IgA: immunoglobulin A

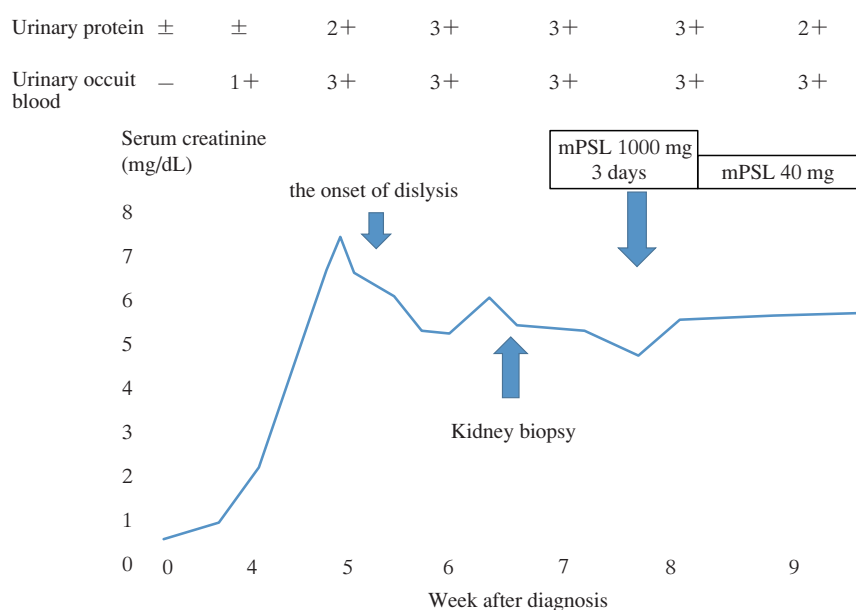


Fig. 5

られる。炎症細胞はリンパ球や形質細胞が主体である。傍尿細管細血管周囲に島状の好中球・リンパ球浸潤を認め、傍尿細管細血管炎の所見である。

免疫染色：IgA, C3がメサングウム領域に沈着している。IgG, IgM, C1qの沈着はない。

電子顕微鏡所見：傍メサングウム領域の高電子密度沈着物を認めた。

考 察

本例は、結核感染に関連して半月体形成を伴うIgA腎症を発症した症例と考えられる。IgA腎症は尿蛋白・血尿といった腎炎兆候を示唆する尿所見を呈し、優位なIgA沈着を糸球体に認める疾患である。その原因としては肝疾患、膠原病、炎症性腸疾患、悪性腫瘍、感染症が挙げられている。またIgA腎症の病理像の94%はメサングウム増殖像を示すが、2%以下の頻度で半月体を形成することが知られている¹⁾。

結核に関連した半月体形成性腎炎の報告も散見される。結核による腎炎の発症は結核の再活性化に伴い引き起こされていると考えられており⁴⁾、その推定される病態としては、感染した結核菌が抗原となり、免疫複合体を形成し、それが腎臓に沈着するとされている⁵⁾。しかし結核に関連した腎炎の明確な診断基準はなく、従来の症例報告は、①結核の発症と同時期に腎機能の低下がみられること、②腎生検で腎炎の病理像が確認されたこと、③血清学的に腎炎の原因となりうるマーカーがすべて陰性であること、を診断の根拠としている。

本症例では、②腎病理と③血清学的マーカー陰性は確認されているが、結核発症の時期が腎機能低下の2カ月前であることが問題となる。このことを説明できる事象として初期悪化がある。

結核治療を開始した後に臨床的・画像的な悪化を認めるものが初期悪化として知られており、その機序として治療に伴い死滅した大量の結核菌の菌体成分に対する免疫反応の異常応答が考えられている⁶⁾。実際、結核患者で結核治療中に抗TNF- α 製剤中止後や粟粒結核患者で抗結核薬治療後に初期悪化を起こした症例の報告がされている⁷⁾⁸⁾。

一方、IgA腎症の病態としてはメサングウム細胞から分泌されるTNF- α ・IL-6・IL-8・TGF- β や、結核感染を契機に $\gamma\delta$ T細胞から分泌されるTGF- β といったサイトカインの関与が推定されている^{9)~11)}。

本症例では、粟粒結核に対し抗結核薬開始1カ月後に右胸水が増加し、また左肺野の結節影も新規に出現しており、初期悪化が起きたと推測される。つまり治療により結核菌の死菌が大量に放出され、免疫複合体の形成や $\gamma\delta$ T細胞の活性化を引き起こし、TNF- α やTGF- β とい

ったサイトカインが放出されたことでIgA腎症の形成に関与した可能性がある。

患者は既往症にアルコール性肝硬変があり、それに続発したIgA腎症の可能性も検討する必要がある。

肝性IgA腎症が惹起される病態の一つとして、本来腸管粘膜固有層の形質細胞で産生されたIgAは腸管内腔に分泌されるもの以外は門脈を経由して肝臓に達し胆汁に排泄されるが、肝硬変では門脈圧亢進やそれに続発する側副血行路の発達によりIgAが肝で処理されず糸球体に到達・沈着することで引き起こされるというのが想定されている¹²⁾¹³⁾。今回の症例患者ではアルコール性肝硬変の指摘はあるものの、画像所見では肝形態の変化や脾腫はなく、門脈圧が亢進している状況とは考えにくい。また「IgA腎症診療指針」で持続的顕微鏡的血尿は必須項目となっている¹⁴⁾。しかし本症例ではA病院入院時の尿沈査で赤血球1-4/HPFで顕微鏡的血尿は認められていなかった (Fig. 5)。

以上から、IgA腎症は粟粒結核診断時に発症しておらず、アルコール性肝硬変に続発した可能性は低いと考えられた。

一般的にIgA腎症のうち半月体形成を伴う症例の腎予後は不良と考えられている¹⁾¹⁵⁾。治療は半月体形成を伴わないIgA腎症と同様に、ステロイドの使用についてコンセンサスは得られている。しかし、シクロフォスファミドの併用については、有効とする報告¹⁶⁾がある一方、有効性は明らかではないとする研究もあり¹⁷⁾、本邦のガイドラインでもシクロフォスファミドの併用については積極的に推奨されていない。さらに結核感染に関連した半月体形成性IgA腎症の症例報告は少なく、免疫抑制に関する最適な治療は不明である。本症例は粟粒結核の症例であり、結核の再燃を懸念しシクロフォスファミドの併用は行わず、ステロイドパルスおよび維持療法を行ったがステロイド抵抗性であり腎機能の回復は認めず維持透析となった。

本症例では、当初リファンピシンによる腎障害が鑑別となった。結核の治療中に生じる腎障害の多くは薬剤性で、その原因薬剤の93.3%をリファンピシンが占めると報告されている¹⁸⁾。リファンピシンによる腎障害は病理学的に尿細管間質性腎炎が多いとされるが¹⁸⁾、半月体形成性腎炎も報告されている³⁾。本例では病理学的に半月体形成はあるが、IgAの沈着を伴うことから腎機能障害は結核関連によるものと判断することができた。腎障害は薬剤性のみならず、結核感染に関連して生じることもある。結核治療においては有効な薬剤が限られることから、腎障害が生じた場合に薬剤性であるのか、結核感染に関連するのかの判断が重要となり、積極的に腎障害について腎生検も含めて検討する必要があると考えられた。

結 語

粟粒結核治療中に半月体形成IgA腎症を発症した症例を経験した。腎結核がない場合でも、腎機能低下が認められた際は薬剤性だけでなく、初期悪化に伴う腎炎の可能性を鑑別に挙げ、腎生検を考慮する必要があると考えられた。

謝 辞

腎生検病理所見の公表について、東京都立多摩総合医療センター病理検査科 下山田博明先生にご快諾をいただきました。この場を借りて、深くお礼申し上げます。

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) 成田一衛, 後藤 真, 金子佳賢: IgA腎症の病態解明. 日本内科学会誌. 2015; 104: 1930-1935.
- 2) Manish K Saha, Bruce A Julian, Jan Novak, et al.: Secondary IgA Nephropathy. *Kidney International*. 2018; 94: 674-681.
- 3) Kistler A, Lappin DW, Coward RA: Therapeutic dilemma: Crescentic mesangiocapillary glomerulonephritis type 1 in a patient on antituberculous therapy with rifampicin. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1999; 14: 243-244.
- 4) Kanodia KV, Vanikar AV, Patel RD, et al.: Crescentic Glomerulonephritis associated with pulmonary tuberculosis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016; 10: ED01-ED02.
- 5) Rajesh Waikhom Dipankar Sarkar, Mahesh Bennikal, et al.: Rapidly progressive glomerulonephritis in tuberculosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014; 25: 872-875.
- 6) 平澤康孝, 寺田二郎, 巽浩一郎, 他: 初期悪化を繰り返した結核性髄膜炎・粟粒結核の1例. *日本呼吸器学会誌*. 2016; 5: 326-330.
- 7) Tanaka T, Sekine A, Tsunoda Y, et al.: Central Nervous System Manifestations of Tuberculosis associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome during Adalimumab Therapy. *Internal Medicine*. 2015; 54: 847-85.
- 8) Gupta A, Srivastava VK, Khanna VN, et al.: Paradoxical reaction to antitubercular therapy in miliary tuberculosis. *BMJ Case Reports*. 2012; 2012: bcr0320126142.
- 9) Tomino Y: Diagnosis and treatment of patients with IgA nephropathy in Japan. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2016; 35: 197-203.
- 10) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 編: エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2017. 2017, 18-19.
- 11) Yamei Wang, Yuhong Tao: Tuberculosis-associated IgA nephropathy. *Journal of International Medical Research*. 2018; 46: 2549-2557.
- 12) 谷口英明, 上春美奈, 柴垣広太郎, 他: 肝性IgA腎症と乳糜腹水を合併したアルコール性肝硬変の1例. *肝臓*. 2016; 57: 117-124.
- 13) 谷口智基, 富田真弓, 池田紘幸, 他: 肝性IgA腎症に対するステロイド治療中に肝性脳症をきたした1例. *日本腎臓学会誌*. 2019; 61: 105-111.
- 14) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業: 進行性腎障害に関する調査研究班報告 IgA腎症分科会IgA腎症診療指針—第3版. *日本腎臓学会誌*. 2011; 53: 123-135.
- 15) Edström Halling S, Söderberg MP, Berg UB: Predictors of outcome in paediatric IgA nephropathy with regard to clinical and histopathological variables (Oxford classification). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012; 27: 715-722.
- 16) Sengul E, Eyileten T, Ozcan A, et al.: A case of crescentic IgA nephropathy treated with prednisolone and cyclophosphamide. *Hippokratia*. 2009; 13: 172-174.
- 17) Mark Haas: A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017; 28: 691-701.
- 18) Sakashita K, Murata K, Takahashi Y, et al.: A Case Series of Acute Kidney Injury During Anti-tuberculosis Treatment. *Internal Medicine*. 2019; 58: 521-527.

Case Report

CRESCENTIC IMMUNOGLOBULIN A NEPHROPATHY DURING
TREATMENT OF MILIARY TUBERCULOSIS

^{1,2}Koichi YANO, ¹Kengo MURATA, ^{1,4}Jun MIYAKOSHI, ¹Miyako KITAZONO,
¹Maïke YAMAMOTO, ¹Akihiko WADA, ³Manabu HANEDA, and ¹Mikio TAKAMORI

Abstract A 57-year-old man with a 1-month history of malaise and loss of appetite was diagnosed with miliary tuberculosis and received isoniazid, rifampicin, and ethambutol. Five weeks after treatment initiation, rapid deterioration of kidney function necessitated urgent dialysis therapy. We performed a kidney biopsy, and he was diagnosed with crescentic immunoglobulin (Ig) A nephropathy. Treatment with steroid did not improve his kidney function, and dialysis was continued.

A kidney biopsy may be useful to exclude rifampicin-induced kidney injury and ensure continuation of standard treatment in patients who develop rapid deterioration of renal function during antituberculosis therapy.

Standard immunosuppressive treatment for crescentic IgA nephropathy in a setting of concomitant tuberculosis is unknown, and further research is warranted in this regard.

Key words: Miliary tuberculosis, Crescentic glomerulonephritis, IgA nephropathy, Rifampicin

¹Department of Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center; ²Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, National Hospital Organization Sagami-hara National Hospital; ³Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center; ⁴Department of Respiratory Medicine, Japan Organization of Occupational Health and Safety Tokyo Rosai Hospital

Correspondence to: Koichi Yano, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, National Hospital Organization Sagami-hara National Hospital, 18-1, Sakuradai, Minami-ku, Sagami-hara-shi, Kanagawa 252-0392 Japan.
(E-mail: yano.koichi.az@mail.hosp.go.jp)

結核性胸膜炎の治療後 8 年を経過して発生し、 肺内に進展した胸膜結核腫の 1 例

¹大内 政嗣 ¹井上 修平 ¹尾崎 良智 ²和田 広
³上田 桂子 ⁴苗村 佑樹 ⁴北村 将司

要旨：症例は33歳，女性。肺結核症，右結核性胸膜炎に対する抗結核治療終了から8年後，咳嗽の精査で撮影されたCT検査において右胸壁腫瘍を指摘，当科紹介となった。胸部CTで右第9肋間，椎体右側の胸壁から胸腔側に突出する15 mmの腫瘤性病変を認めた。CTガイド下生検を施行し，病理組織学的検査で類上皮細胞肉芽腫を認めたが，抗酸菌塗抹，培養検査および結核菌核酸増幅検査は陰性であった。胸囲結核を疑い，再治療を行った。再治療初日に皮疹を伴うアナフィラキシー症状が出現し，薬剤リンパ球刺激試験でイソニアジドが陽性であったため，減感作療法後に再治療を行った。再治療開始7週間後に血痰が出現，CTで腫瘤影はやや縮小傾向であったが，肺内への浸潤を認め，気管支との交通が疑われた。経気管支肺生検でリンパ球浸潤を伴う炎症性変化を認めた。気管支洗浄液の抗酸菌塗抹，培養検査および結核菌核酸増幅検査は陰性であった。血痰は自然に停止し，その後腫瘤影は消失した。これらの所見から肺内に穿破した胸膜結核腫と診断した。胸膜結核腫が抗結核薬治療後数年以上経過して発生する症例は非常に稀であり，発生機序としてアレルギー反応の関与が示唆された。

キーワード：胸膜結核腫，肺内結核腫，結核性胸膜炎，奇異性反応，CTガイド下生検，経気管支肺生検

はじめに

胸膜結核腫は，結核性胸膜炎の治療中に出現する胸膜の腫瘤性病変であり，壁側胸膜を基底部として突出し，肺と明瞭な境界を有する病変とされている¹⁾。そのほとんどは抗結核治療開始2～3カ月後に発生し，治療継続数カ月で消失することが多い²⁾。

今回われわれは，肺結核症，結核性胸膜炎の治療後8年を経過して胸膜結核腫が発生し，経過中に肺内に進展し気道出血を呈した症例を経験したので報告する。

症 例

症 例：33歳，女性。

主 訴：咳嗽。胸壁腫瘍の精査加療目的。

既往歴：13歳時にネフローゼ症候群を発症，prednisolone (PSL) 10 mgを内服中の24歳時に肺結核症，右結核

性胸膜炎を発症，isoniazid (INH)，rifampicin (RFP)，ethambutol (EB)，pyrazinamide (PZA) の4剤を2カ月間，INH，RFP，EB 3剤を7カ月間投与された。抗結核薬治療終了と同時期にPSLの投与も終了となり，その後はPSLの投与を行うことなく，ネフローゼ症候群の再燃は認めず経過した。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2カ月間持続する咳嗽のため近医を受診，胸部CTで右胸壁の腫瘤陰影を指摘され，当科に紹介となった。

身体所見：身長160 cm，体重52.5 kg，体温36.7℃，血圧135/94 mmHg，脈拍79/分，SpO₂ 98%，呼吸音清，胸部体表に膨隆は認めなかった。

検査所見：白血球数7,520/ μ L，CRP 0.07 mg/dLであった。その他，血算，血液生化学検査に異常所見を認めなかった。

¹独立行政法人国立病院機構東近江総合医療センター呼吸器外科，²同呼吸器内科，³国立大学法人滋賀医科大学呼吸器外科，⁴医療法人医仁会武田総合病院呼吸器外科

連絡先：大内政嗣，国立病院機構東近江総合医療センター呼吸器外科，〒527-8505 滋賀県東近江市五智町255 (E-mail: ohuchi@belle.shiga-med.ac.jp)
(Received 17 Nov. 2021/Accepted 5 Jan. 2022)

画像所見：胸部X線で右下肺野の心陰影に接して腫瘤影を認めた (Fig. 1a)。右上肺野の石灰化を含む浸潤影は5年前の肺結核症、結核性胸膜炎の最終経過観察時と比較して増悪を認めなかった。胸部造影CT検査では、右第9肋間に椎体右側の胸壁から右胸腔に突出するextra-pleural sign陽性の約15 mmの腫瘤性病変を認め、内部はlow densityを呈していた (Fig. 1b, c)。なお、5年前のCTでは同部位の壁側胸膜に石灰化を含む微小な膨隆を認めていた (Fig. 1d)。胸部MRI上、この胸膜腫瘤は壁側胸膜を中心に胸腔側、体表側に突出していた (Fig. 1e)。Positron emission tomography-CT (PET-CT) 検査では右胸壁腫瘤にSUVmax 10.68のfluorodeoxyglucose (FDG) 集積を認めた (Fig. 1f)。造影CTでlow densityを呈した部分を含めて腫瘤影全体にFDG集積がみられた。

経過：画像所見より神経原性腫瘍などの胸壁腫瘍を疑い、CTガイド下生検を行った。病理組織学的に類上皮細胞と少数の多核巨細胞からなる肉芽腫を認めた (Fig. 2)。明らかな膿汁は採取されなかった。Ziehl-Neelsen染色で抗酸菌は確認できず、組織の抗酸菌塗抹・培養検査は陰性、核酸増幅法も結核菌陰性であった。胸囲結核による再燃と判断し、INH, RFP, EB, PZAの4剤による再

治療を開始したが、治療開始2日目より皮疹を含むアナフィラキシー症状が出現したため治療を中断した。薬剤リンパ球刺激試験ではINH陽性であったため、減感作療法を行ったのち、35日目より4剤を再開した。治療開始後84日目の定期受診時のCT検査では腫瘤影の辺縁が不鮮明となり肺との連続性が疑われた (Fig. 3a)。87日目に咯血が出現、症状は数日で自然に軽快した。91日目のCT検査では腫瘤は縮小傾向を認めたが、拡張した気管支が腫瘤に連続していた (Fig. 3b)。93日目に気管支鏡検査、超音波ガイドシース下経気管支肺生検を行った。組織学的にはリンパ球浸潤を伴う炎症性変化を認めたが、明らかな肉芽腫はみられなかった。気管支洗浄液の抗酸菌塗抹・培養検査は陰性、核酸増幅法も結核菌陰性であった。その後、気道出血は再燃を認めず、6カ月間の抗結核治療を継続した。腫瘤性病変はしだいに縮小 (Fig. 3c, d)、治療後2年半のCTでは陰影は消失した (Fig. 3e)。これらの治療経過から結果的に胸膜結核腫と判断した。治療後5年が経過し、再燃は認めていない。

考 察

本症例では「胸壁軟部組織内の結核性病変」とされる

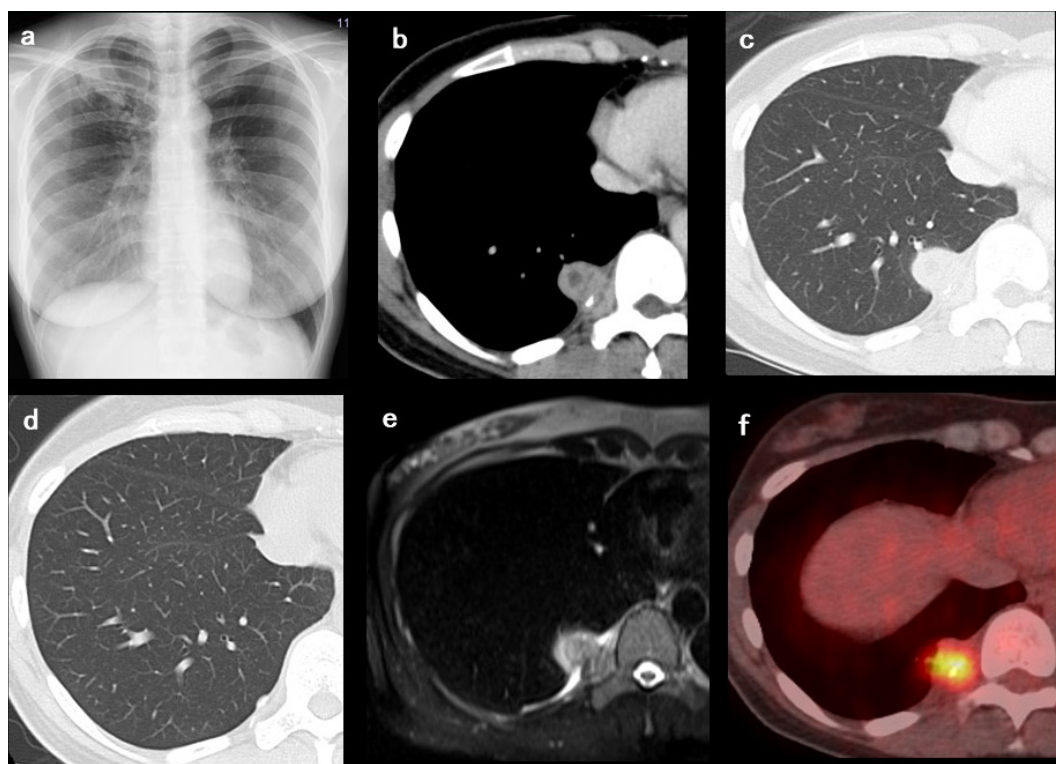


Fig. 1 Chest X-ray revealed a mass shadow in the right lower lung field (a). Contrast-enhanced computed tomography (CT) showed a 15-mm mass lesion with a low-density area protruding from the right 9th intercostal space into the thoracic cavity on the right side of the ninth thoracic vertebra (b, c). Chest CT scan 5 years ago showed calcification on the pleura without the mass lesion (d). Chest MRI on T2-weighted image showed that the mass protruded around the parietal pleura to both thoracic cavity and intercostal muscles (e). Positron emission tomography/CT showed increased uptake of fluorodeoxyglucose in the mass and the maximum standardized uptake value (SUVmax) is 10.68 (f).

胸囲結核³⁾との鑑別が問題となった。胸膜結核腫の病変の正確な位置については複数の意見が存在し、壁側胸膜と臓側胸膜の間すなわち胸膜腔であるという意見⁴⁾や、胸膜外に存在し壁側胸膜と内肋間筋との間という意見⁵⁾が存在する。本症例では初回治療3年後の最終経過観察時のCTにおいて、胸膜結核腫発生部位の壁側胸膜に胸

腔側に突出する小さな石灰化を有する病変を認めており、これを基底として胸腔側、体表側に突出するように増大し腫瘤を形成していた。

これまでに本邦で報告され、検索しえた胸膜結核腫の症例を表に示す (Table)。臨床経過、画像所見、さらに病理組織学的に類上皮細胞肉芽腫を証明することにより

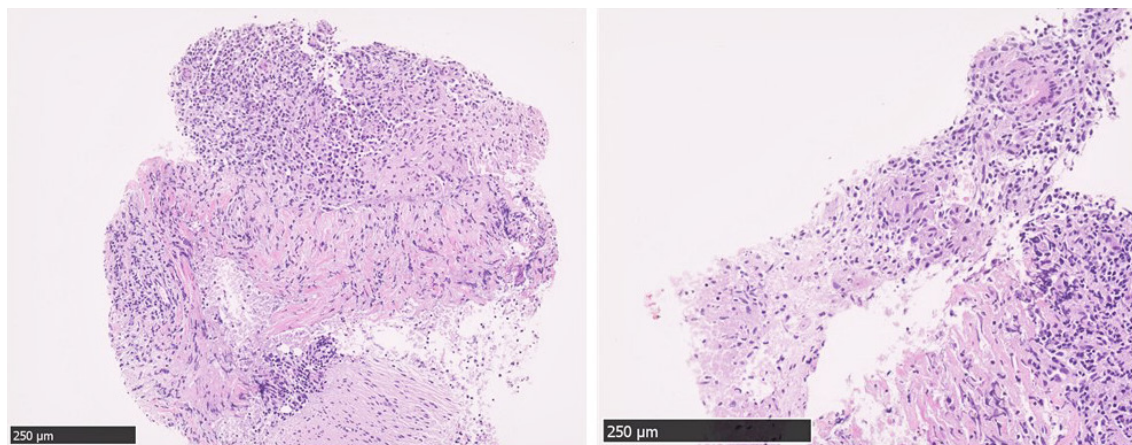


Fig. 2 A CT-guided biopsy for the chest wall tumor was performed and the histopathologic examination of the specimen revealed granulomatous inflammation with epithelioid cells and multinucleated giant cells.

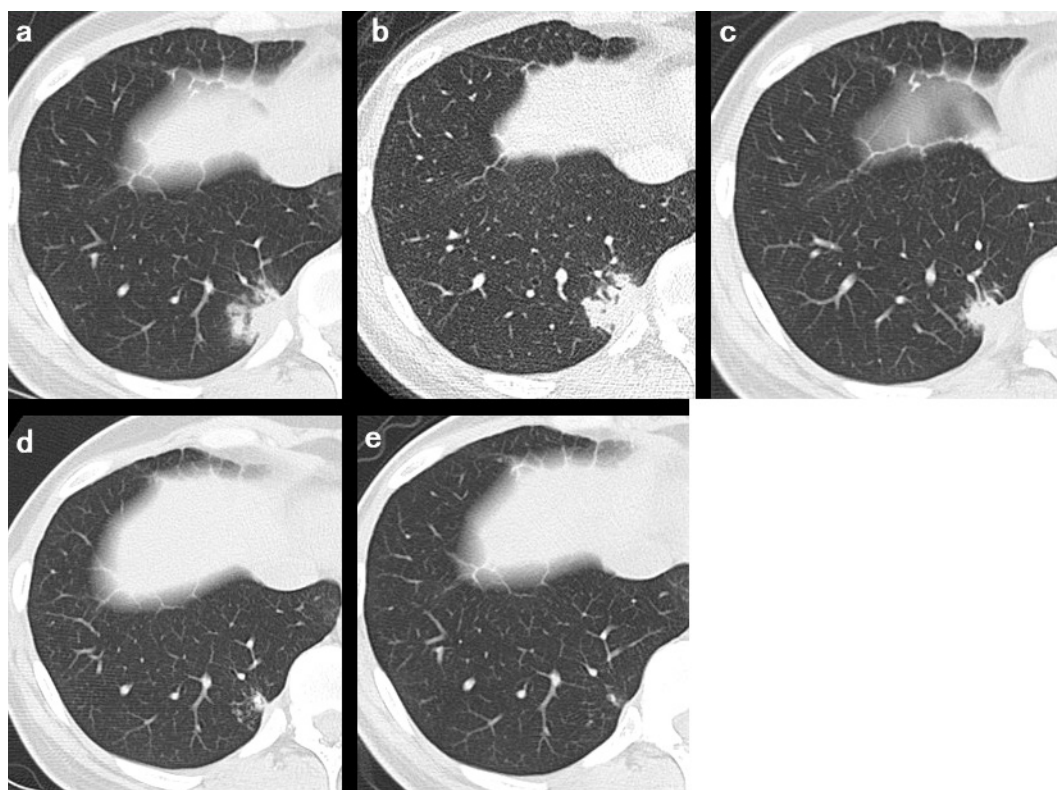


Fig. 3 A CT scan on the 84th day after the start of the treatment revealed unclear margin of the mass lesion and suspected continuity with the right lung (a). A CT scan on the 91th day showed that the mass became smaller and bronchiectasia around the mass (b). The mass gradually decreased in the 5th (c) and 9th (d) months of CT scan. The mass shadow disappeared in a CT scan of two and half years after the treatment (e).

Table Summary of 10 Japanese cases previously reported and our case of pleural tuberculoma

Year	Author	Age	Sex	Symptoms	Tuberculosis		LDA on CT	Histopathological findings				Acid-fast bacillus test			Duration	Additional treatments
					Pleuritis	Lung		Biopsy	Granuloma	Necrosis	Bacilli	Smear	Culture	PCR		
1989	Fujieda ⁽⁸⁾	24	M	pain	-	+	+	Operation	+	N/A	+	N/A	-	N/A	3 months	operation
1994	Suzuki ⁽²⁾	21	M	fever, pain	+	+	unclear	None							2 months	none
2007	Fujita ⁽¹¹⁾	36	M	pain	+	-	+	Operation	+	+	-	-	-	+	5 years	operation
2011	Okamoto ⁽¹⁰⁾	27	F	pain	-	+	+	Needle (US)	+	+	-	N/A	-	N/A	3 months	none
2012	Takao ⁽¹⁴⁾	21	F	none	-	+	unclear	Needle (CT)	+	-	-	N/A	N/A	N/A	11 months	none
2013	Haranaga ⁽²⁰⁾	61	F	none	+	-	+	Needle (CT)	+	-	-	N/A	N/A	N/A	2 months	none
2014	Uruga ⁽⁹⁾	70	F	none	+	+	unclear	Needle (CT)	+	+	N/A	N/A	-	-	6 months	none
2016	Kawano ⁽⁵⁾	38	M	none	+	-	unclear	TBLB, Needle (CT)	+	-	-	-	-	-	3 months	none
2018	Okayama ⁽²¹⁾	37	F	fever	+	-	+	Needle (US)	+	-	-	N/A	-	+	1 month	SM, LVFX
2021	Sumiya ⁽²²⁾	44	M	none	-	+	+	Operation	+	+	+	+	-	+	N/A	operation
	Our case	33	F	cough	+	+	+	Needle (CT)	+	-	-	-	-	-	8 years	HRZE

LDA: low density area, PCR: Polymerase chain reaction, Duration: The duration from the start of anti-tubercular treatment to the detection of the pleural tuberculoma, Needle: needle biopsy, US: ultrasonography, CT: computed tomography, SM: streptomycin, LVFX: levofloxacin, H: isoniazid, R: rifampicin, Z: pyrazinamide, E: ethambutol

診断されており、抗酸菌培養検査は陰性とされている。過去の報告例において、手術症例では4例中3例で組織学的に乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫を認めているが、生検検体から診断された9例において乾酪壊死が存在した症例は3例のみであった。

本症例では経皮生検検体、経気管支肺生検時の気管支洗浄液のいずれにおいても核酸増幅法は陰性であった。また、組織学的にも乾酪壊死や菌体は認められていない。これらの検査結果には、菌量や検体採取部位が影響すると推測される。本症例の経皮生検では、中心の壊死が疑われる部分を避けて、腫瘍辺縁部分からの生検であった。造影CTでlow densityを呈した部位にもPET-CTでFDG集積を認めていることから、この部分から生検を行えば、組織学的に典型的な乾酪性類上皮細胞肉芽腫や菌体を検出でき、また核酸増幅法も陽性となった可能性はあるのではないかと考える。今回は胸壁軟部組織内への明らかな膿瘍の拡大はみられず、また経皮生検検体も膿汁ではなく、臨床経過も加えて、最終的に胸囲結核ではなく胸膜結核腫と診断した。

本症例の特徴として、経過中に肺内に進展し、穿破、気道出血を呈したことと初回治療後8年を経過していたことが挙げられる。結核性胸膜炎の治療中あるいは治療後に出現する病変として、胸膜結核腫のほか、胸膜直下の肺内腫瘍性病変を主体とする肺内結核腫が知られている^{6)~9)}。藤野らは結核性胸膜炎治療開始数カ月後に胸膜の一部が肥厚し次第に肺野に向かって拡大した2症例を報告している⁹⁾。この2症例は肺内結核腫と診断されており、胸膜結核腫として報告されている症例の一部は肺内結核腫の早期の病変の可能性があると述べている。われわれの経験した症例は、経過がこの2症例と類似している。岡本らは、肺内結核腫と胸膜結核腫に明確な定義、区別はなく、大きく初期変化群ととらえて、その中に肺内結核腫、胸膜結核腫、その中間型などがあると考えるのが現実的と述べているが¹⁰⁾、本症例はその意見を示唆するものと考えられる。すなわち、胸膜結核腫と肺内結核腫は連続するスペクトラムの病態であると考えてよいだろう。

表に示すように胸膜結核腫、肺内結核腫の多くは、抗結核薬治療開始半年以内に発生している。藤田らは結核性胸膜炎治療から約5年後に発症した胸膜結核腫症例を¹¹⁾、また山中らは治療から2年後に発症した肺内結核腫症例をそれぞれ報告している¹²⁾。発生機序に関しては諸説あるものの^{2) 4) 13)}、近年では初期悪化、いわゆる paradoxical reactionやアレルギーの可能性を述べている報告が多いようである^{6) 9) 12) 14) 15)}。本症例においても軽微な石灰化を有する胸膜病変を基底として治療から8年後に発生したことを考えると、鈴木らの提唱した死滅した結核

菌に対するアレルギー反応によるとする説²⁾が最も考えやすい。さらに、再治療開始時に皮疹、アナフィラキシーといった有害事象を認めた。Jungらは薬剤性過敏症症例でparadoxical reactionが有意に多く出現することを報告しており¹⁶⁾、この点からも生体の過剰な免疫反応、アレルギー反応の可能性が推測される。

一般的に抗結核薬治療終了後の症例では塗抹検査が陽性でも培養検査が陰性であれば、新たな治療は不要であるとされている¹⁷⁾。一般的には胸膜結核腫合併例には通常以上の治療の追加が必要とは考えられておらず、遠隔期発生の報告例でも再治療は行われていないが陰影は軽快している¹¹⁾。本症例では、当初、胸囲結核としての再燃を疑っていたため再治療を行ったが、結果的に胸膜結核腫であったことを考えると、再治療を行わなくとも自然消退していた可能性がある。

結 語

初回結核治療後から8年を経過して発生した胸膜結核腫の報告はこれまでになく、結核治療中の合併のみならず、治療終了から時間を経過してからも胸膜結核腫や肺内結核腫が出現する可能性があると考えられた。

なお、本論文の要旨は第94回日本結核病学会総会（大分市）で発表した。

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

- 宮本 忍：「肺切除」．南光堂，東京，1953，51-53.
- 鈴木恒雄，豊田恵美子，可部順三郎：当院における過去3年間の胸膜結核腫の臨床的検討．結核．1994；69；345-350.
- 春名 茜，富岡洋海，大竹洋介，他：胸囲結核10例の臨床的検討．結核．2005；80：69-74.
- 佐藤陸平，戸田千之，富士原正保，他：限局性肋膜結核．胸部外科．1960；13：570-575.
- 古賀良平，森岡 亨：肋膜外被包乾酪巣．日本臨牀結核．1957；16；261.
- 西尾和三，会田信治，中野 泰，他：結核性胸膜炎加療中，一過性に新たな肺内病変を認めた1例．結核．2010；85：667-671.
- 山下陽子，赤川志のぶ，橘 俊一，他：結核性胸膜炎の治療中，胸水消失後に肺内結核腫を形成した2症例．日本胸部臨床．1990；49：207-212.
- 山本宏司，小島哲弥，渋谷英二，他：結核性胸膜炎の治療中に新たな肺内病変が出現した1例．日本胸部臨床．1997；56；769-773.
- 藤野通宏，中野浩輔，秋山也寸史，他：結核性胸膜炎の治療過程に肺内結核腫を伴った2例．日本内科学会雑誌．2006；95；1368-1370.
- 岡本裕子，望月吉郎，中原保治，他：肺結核治療中に肺内進展を認めた胸膜結核腫の1例．結核．2011；86：757-761.
- 藤田純一，金本幸司，栗島浩一，他：結核性胸膜炎治療後，約5年の経過で診断された胸膜結核腫の1例．日本胸部臨床．2007；66；326-330.
- 山中澄隆，坂本穆彦，友安 浩：空洞性病変を有する肺内結核腫の1例．日本胸部臨床．2016；75：666-670.
- 青柳安誠：肺結核．診断と治療（臨時増刊）．1950：285-293.
- 高尾 匡，塙平孝夫，善家義貴，他：乾酪性肺炎の治療経過中に異時性，多発性に胸膜結核腫が出現した1例．日本呼吸器学会雑誌．2012；48；55-59.
- 河野修一，叶宗一郎，藤倉雄二，他：結核性胸膜炎治療中に胸膜・肺内結核腫を同時に生じた1例．日本胸部臨床．2016；75；96-100.
- Jung JW, Shin JW, Kim, JY, et al.: Risk factors for development of paradoxical response during anti-tuberculosis treatment in HIV-negative patients with pleural tuberculosis. Tohoku Journal of Experimental Medicine. 2011；223；199-204.
- 伊藤邦彦：壊死物質の排出による塗抹陽性偽再発．結核．2004；79；449-451.
- 藤枝一雄，伊藤敏雄，大久保修一，他：肺結核治療中に胸膜に生じた多発性結核腫（いわゆる胸膜結核腫）の1症例．結核．1989；64：367-372.
- 宇留賀公紀，石原真木子，花田豪郎，他：FDG-PET/CTが施行された抗酸菌症に関する検討．結核．2014；89；39-43.
- 原永修作，平井 潤，比嘉 太，他：結核性胸膜炎治療中に胸膜結核腫と肺内病変を呈した1例．結核．2013；88：735-738.
- 岡山雄亮，木下 隆，外山貴之，他：両側性結核性胸膜炎治療中に胸腹部結核腫をきたした1例．結核．2018；93：615-620.
- Sumiya R, Nagasaka S, Ikeda T, et al.: Solitary pleural tuberculoma diagnosed by thoracoscopic surgical resection. J Surg Case Reports. 2021；9：1-3.

Case Report

A CASE OF PLEURAL TUBERCULOMA SPREADING TO THE LUNG
THAT OCCURRED EIGHT YEARS AFTER
TREATMENT FOR TUBERCULOUS PLEURISY

¹Masatsugu OHUCHI, ¹Shuhei INOUE, ¹Yoshitomo OZAKI, ²Hiroshi WADA,
³Keiko UEDA, ⁴Yuki NAMURA, and ⁴Shoji KITAMURA

Abstract A 33-year-old woman was referred to our hospital because computed tomography (CT) examination indicated a tumor on her right chest wall for further examination of persistent cough, eight years after anti-tubercular treatment for pulmonary tuberculosis and right tuberculous pleurisy. Chest CT showed a 15-mm mass lesion protruding from the right 9th intercostal space into the thoracic cavity on the right side of the ninth thoracic vertebra. A CT-guided biopsy was performed, and histopathological examination revealed epithelioid cell granulomas, but acid-fast bacillus smear, culture examinations and a *Mycobacterium tuberculosis* nucleic acid amplification test were negative. Suspecting chest wall tuberculosis, re-treatment was started. On the first day of re-treatment, she developed symptoms suggestive of anaphylaxis including skin eruptions. Since a drug-induced lymphocyte stimulation test was positive for isoniazid, anti-tubercular treatment was continued after desensitization therapy. Hemoptysis appeared seven weeks after the start of re-treatment. Chest CT at this time revealed that the mass had spread to the lung and communicated with the bronchi despite diminution of the size of the mass. A transbronchial lung biopsy was performed, and histopathological examination revealed inflammatory changes with lymphocyte infiltration. Acid-fast bacillus smear, culture examinations and a *Mycobacterium tuberculosis* nucleic acid amplification test

of a bronchial lavage were negative. With continued anti-tubercular treatment, the hemoptysis resolved spontaneously, and the mass disappeared. Based on these findings, the patient was diagnosed with pleural tuberculoma that had penetrated into the lung. It is extremely rare for pleural tuberculoma to develop more than several years after anti-tubercular treatment, suggesting the involvement of an allergic reaction as the pathogenic mechanism.

Key words: Pleural tuberculoma, Intrapulmonary tuberculoma, Tuberculous pleurisy, Paradoxical reaction, CT-guided biopsy, Transbronchial lung biopsy

¹Department of General Thoracic Surgery, ²Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Higashi-Ohmi General Medical Center; ³Division of General Thoracic Surgery, Department of Surgery, Shiga University of Medical Science; ⁴Department of Thoracic Surgery, Ijinkai Takeda Hospital

Correspondence to: Masatsugu Ohuchi, Department of General Thoracic Surgery, National Hospital Organization Higashi-Ohmi General Medical Center, 255 Gochi-cho, Higashi-Ohmi-shi, Shiga 527-8505 Japan.
(E-mail: ohuchi@belle.shiga-med.ac.jp)

癌性胸膜炎・心膜炎との鑑別を要した 結核性胸膜炎・心膜炎の1例

¹御園生昌史 ¹和田 広 ²田中 妥典 ³井上 修平
³尾崎 良智 ³大内 政嗣 ³赤澤 彰

要旨：症例は72歳女性。労作時呼吸困難、両側下腿浮腫を主訴に近医受診。胸部X線で左胸水貯留を指摘され、当院紹介受診となった。胸部CTで左優位の両側胸水貯留、心嚢水貯留を認めた。左胸腔穿刺を実施したところ、胸水は血性でリンパ球優位の漏出性胸水であり、細菌学的検査は陰性、細胞診で悪性細胞は検出されなかった。血液検査でsIL-2Rが高値であったことから、悪性リンパ腫による癌性胸膜炎、心膜炎を疑った。精査目的の局麻下胸腔鏡検査で左背側下部の壁側胸膜に局限する発赤、粘膜不整があり、同部位からの胸膜生検で肉芽腫を認めた。また心嚢穿刺を行ったところHb 7.3 g/dLの血性心嚢水590 mLを排液し、心嚢水中ADAは48.8 U/Lと高値を示した。これらの結果より結核性胸膜炎、心膜炎と診断し、心嚢水貯留により心不全症状を呈していると判断した。4剤の結核標準治療を開始後、自覚症状は改善し、胸水、心嚢水は増加なく経過した。結核性心膜炎はまれな肺外結核である。血性の心嚢水は癌性心膜炎との鑑別を要するが、心嚢水中のADAと胸膜生検が診断に有用であった症例を経験したので報告する。

キーワード：結核性心膜炎、結核性胸膜炎、心嚢水、ADA

はじめに

結核性心膜炎はまれな肺外結核であり、結核全解剖例の0.4～1.1%、肺結核症例の約1～2%にみられるとされる¹⁾。本邦においても、2019年の新規登録結核患者数は14,460人で、そのうち結核性心膜炎はわずか50人で全結核患者の0.3%であった²⁾。しかし、南アフリカ、東南アジアなどの地域ではhuman immunodeficiency virus (HIV)感染に伴う結核が多発し、それら地域での心嚢水貯留の原因病態として、結核性心膜炎が上位を占めている³⁾。本邦における2020年のエイズ患者年間新規報告数は4年ぶりに増加しており、HIV感染症が蔓延すると結核性心膜炎が増加する可能性がある⁴⁾。一方で結核性胸膜炎や結核性心膜炎などの肺外結核は肺結核と比較すると、結核菌を証明することができず、早期診断や的確な治療実施に難渋する症例が多い。今回われわれは、胸水と心嚢水が貯留している患者に対して、胸膜生検と心嚢水中の

adenosine deaminase (ADA) 値から、結核性胸膜炎、心膜炎と診断し、治療が奏効した1例を経験したので報告する。

症 例

症 例：72歳、女性。

主 訴：労作時呼吸困難。

既往歴：69歳、狭心症（ステント留置）。68歳、変形性股関節症（右股関節手術）。

内服薬：clopidogrel 75 mg/日、amlodipine 5 mg/日、rosuvastatin 2.5 mg/日。

喫煙歴：なし。

アレルギー歴：なし。

現病歴：X年10月頃から労作時呼吸困難を自覚し、同年12月に両側下腿浮腫を認めた。X+1年1月に近医を受診し、胸部X線撮影で左胸水貯留を指摘され、精査目的に当院紹介受診となった。胸部CTでは左優位の両側

東近江総合医療センター¹呼吸器内科、²循環器内科、³呼吸器外科

連絡先：御園生昌史、東近江総合医療センター呼吸器内科、〒527-8505 滋賀県東近江市五智町255
(E-mail: misonou1@belle.shiga-med.ac.jp)
(Received 4 Dec. 2021/Accepted 16 Jan. 2022)

胸水貯留と著明な心嚢水貯留を認め、血液検査では可溶性インターロイキン2レセプター (sIL-2R) が高値を示した。左胸腔穿刺を実施し、血性でリンパ球優位の漏出性胸水1000 mLを採取した。悪性リンパ腫による癌性胸膜炎、心膜炎を疑ったが、胸水細胞診で悪性細胞の検出はなく、また細菌学的検査は陰性であり、確定診断には至らなかった。精査のため局所麻酔下胸腔鏡検査、心嚢穿刺実施目的に入院となった。

入院時現症：身長153.9 cm、体重58.1 kg、意識清明、体温36.4℃、血圧136/82 mmHg、脈拍104回/分、SpO₂ 97% (室内気)。聴診で心音は整、心雑音なし、肺音は左呼吸音減弱、両側下腿に圧痕性浮腫を認めた。

入院時検査所見 (Table 1)：血液検査ではsIL-2Rの上昇を認めた。結核菌特異的インターフェロン γ 遊離試験 (T-SPOT) は陰性であった。抗MAC抗体は陽性であった。

胸部X線所見 (Fig. 1A)：左胸水貯留、心拡大があった。

胸部CT所見 (Fig. 1B)：左優位の両側胸水貯留、心嚢水貯留を認めた。肺門リンパ節、縦隔リンパ節の腫大なし。肺野に明らかな異常陰影なし。

12誘導心電図：胸部誘導で低電位を示したが、明らかなST-T変化はなし。

心エコー：多量の心嚢水と振り子様運動があり、心嚢水貯留による右房、右室の虚脱を認めた。安静呼吸時下大静脈径は21 mm、安静吸気時下大静脈最小径は20 mmで下大静脈径の呼吸性変動を認めなかった。EFは51%で左室収縮能は正常下限であった。

胸水所見 (Table 2)：胸水は赤色で混濁があり、リンパ球優位の漏出性胸水であった。胸水中ADAは17.9 U/Lであった。また胸水の一般細菌培養は陰性で、抗酸菌塗抹およびPCR検査は陰性であった。胸水細胞診で悪性所見は認めなかった。

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry			
WBC	4520 / μ L	TP	6.8 g/dL	CRP	0.18 mg/dL
Neut	74.6 %	Alb	4.2 g/dL	Glu	104 mg/dL
Lymph	17.5 %	T-Bil	1.1 mg/dL	HbA1c	6.1 %
Mono	6.6 %	AST	30 U/L	BNP	19.3 pg/mL
Eo	0.9 %	ALT	21 U/L	CEA	1.6 ng/mL
Baso	0.4 %	LDH	274 U/L	SLX	30.5 U/mL
RBC	424 $\times 10^4$ / μ L	ALP	260 U/L	SCC	0.4 ng/mL
Hb	11.5 g/dL	γ GTP	43 U/L	CYFRA	2.8 ng/mL
Ht	35.9 %	CPK	120 U/L	NSE	14.8 ng/mL
Plt	27.0 $\times 10^4$ / μ L	UN	10 mg/dL	ProGRP	45 pg/mL
		Cre	0.72 mg/dL	sIL-2R	1111 U/mL
		Na	142 mmol/L		
		K	3.6 mmol/L	T-SPOT	(-)
		Cl	103 mmol/L	Anti-MAC antibody	(+)

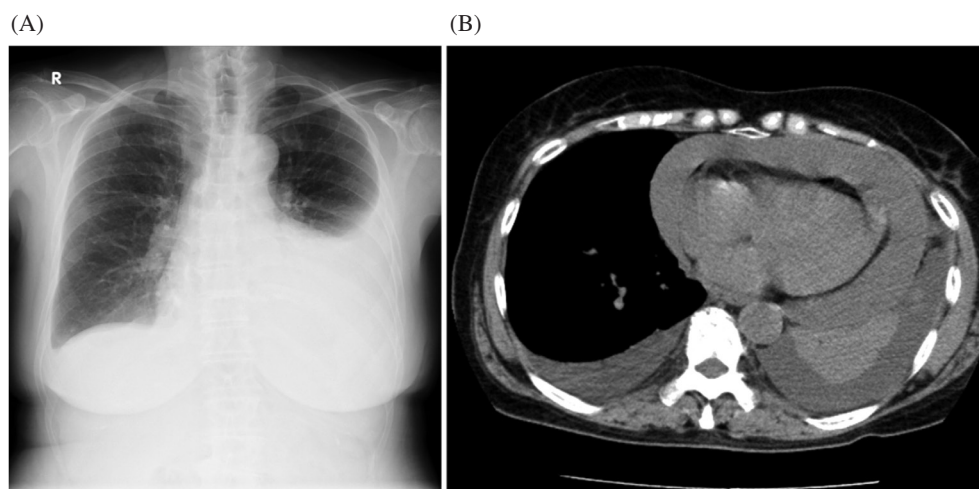


Fig. 1 Chest radiography examination on admission. (A) Chest X-ray showed cardiomegaly and left pleural effusion. (B) Chest computed tomography demonstrated a large amount of pericardial effusion and bilateral pleural effusion.

入院後経過：第1病日に左胸腔に対し局所麻酔下胸腔鏡検査を実施した。背側下部壁側胸膜に局限した発赤、粘膜不整所見があり、同部位より生検を施行した (Fig. 2A)。病理所見では、線維性の組織内に多数の肉芽腫形成を認めた (Fig. 2B)。胸膜組織の抗酸菌塗抹、PCR検査は陰性で Ziehl-Neelsen 染色も陰性であった。また、第6病日に心嚢穿刺を施行し、Hb 7.3 g/dL の血性心嚢水 590 mL を排液した。心嚢水中の ADA は 48.8 U/L と高値

を示した。心嚢水の一般細菌培養は陰性で、抗酸菌塗抹検査および PCR 検査は陰性であった。また、心嚢水細胞診で悪性所見を認めなかった (Table 3)。

胸膜生検から肉芽腫が同定されたこと、心嚢水中の ADA が高値であったことより結核性胸膜炎、心膜炎と診断した。胸水は漏出性胸水であったが、胸膜炎による滲出性胸水と心嚢水貯留による漏出性胸水が併発していると判断した。第14病日より isoniazid (INH) 300 mg/日、

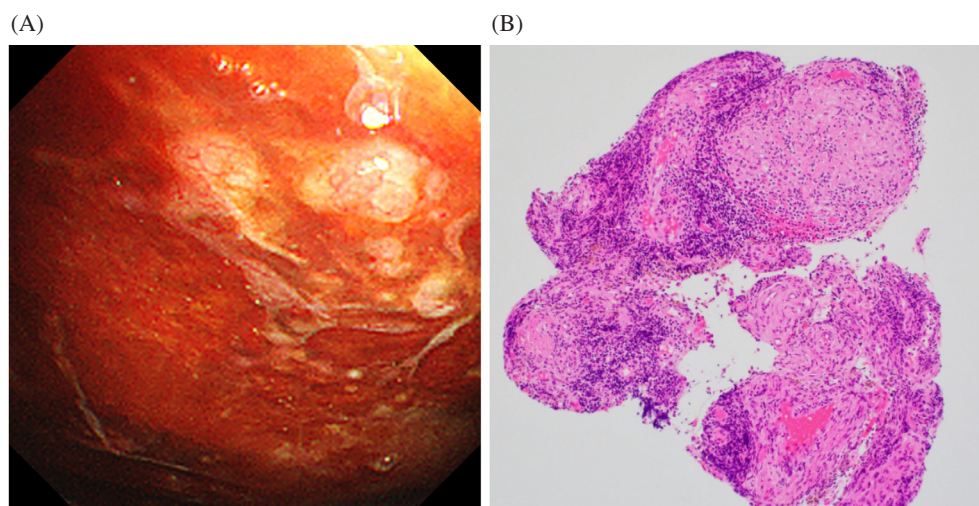


Fig. 2 (A) Thoracoscopy under local anesthesia demonstrated redness of the parietal pleura and mucosal irregularity. (B) Histopathological evaluation of the pleura using hematoxylin-eosin staining revealed inflammatory cell infiltration and many granulomas.

Table 2 Analysis of pleural effusion

Color	red	Amy	34 IU/L
Cell count		ADA	17.9 U/L
total number of cells	1285 / μ L	CEA	< 0.5 ng/mL
Cell populations		Hyaluronic acid	8675 ng/mL
Neut	9 %	Bacterial culture	(-)
Lymph	79 %	Acid-Fast Bacilli smear	(-)
Hist	12 %	M.TB-PCR	(-)
TP	3.0 g/dL	<i>M. avium</i> -PCR	(-)
Alb	2.1 g/dL	<i>M. intracellulare</i> -PCR	(-)
LDH	95 U/L	Cytodiagnosis	(-)
Glu	119 mg/dL		

Table 3 Analysis of pericardial effusion

Color	red	Amy	40 IU/L
Cell count		ADA	48.8 U/L
total number of cells	4513 / μ L	CEA	0.7 ng/mL
Cell populations		Hyaluronic acid	7880 ng/mL
Neut	6 %	Bacterial culture	(-)
Lymph	94 %	Acid-Fast Bacilli smear	(-)
Hb	7.3 g/dL	M.TB-PCR	(-)
TP	4.8 g/dL	<i>M. avium</i> -PCR	(-)
Alb	3.0 g/dL	<i>M. intracellulare</i> -PCR	(-)
LDH	430 U/L	Cytodiagnosis	(-)
Glu	64 mg/dL		

rifampicin (RFP) 450 mg/日, ethambutol (EB) 750 mg/日, pyrazinamide (PZA) 1200 mg/日の抗結核薬4剤による治療を2カ月間実施した。胸水, 胸膜生検組織, 心嚢水の抗酸菌培養検査は陰性であり, 薬剤感受性が不明であったことから, 結核菌の薬剤耐性を懸念してINH, RFP, EBによる治療を4カ月実施し, 計6カ月の抗結核薬治療を行った。抗結核薬治療開始後, 労作時呼吸困難や両側下腿浮腫は改善し, 胸水や心嚢水は増加することなく経過した。治療終了3カ月後の胸部X線撮影でも胸水は減少しており再発なく経過している。

考 察

胸水と心嚢水が貯留している患者に対して, 胸膜生検と心嚢水中のADA値測定が結核性胸膜炎, 心膜炎の診断に有用であった1例を経験した。2019年の本邦新規登録結核患者数は14,460人で, そのうち2,800人が肺外結核であった。肺外結核のうち, 結核性胸膜炎は2,671人であり全結核患者の18.5%に及ぶ一方, 結核性心膜炎は50人と全結核患者の0.3%であった²⁾。また, 結核性胸膜炎と結核性心膜炎の合併については, 結核性心膜炎のうち71%に胸水貯留を認め, そのうち36%が結核性胸膜炎と診断されたと報告されている⁵⁾。本邦においては患者数が少ない結核性心膜炎であるが, 南アフリカ共和国での心嚢水貯留患者233例を対象とした検討では, そのうち162例(69.5%)が結核性心膜炎と判明し, その半数の81例はHIV感染者であったとされている³⁾。今後, 本邦でもHIV感染症が蔓延すると, 結核性心膜炎が増加し, その診断機会が増加する可能性がある。また, 結核性心膜炎は収縮性心膜炎に移行しやすいとされており, 診断の遅れが致命的になりうる疾患でもある⁶⁾。

結核性心膜炎の診断には, 心嚢水から結核菌を証明するか, 心膜生検によって結核菌もしくは肉芽腫を証明する必要がある。結核性心膜炎の心嚢水の外観については80%が血性であり, 本症例においてもHb 7.3 g/dLの血性心嚢水であった。しかしながら本患者は抗血小板薬を内服しており, 血性心嚢水への関与は否定できない。既報によると結核性心膜炎による心嚢水からの結核菌塗抹陽性率は0~42%⁷⁾, 結核PCR陽性率は30%, 抗酸菌培養の陽性率も52%と低く, 心嚢水の細菌学的検査のみでは診断が困難な疾患といえる⁷⁾。また心膜生検の病理所見の陽性率も44%⁸⁾と決して高いものではなく, 実施可能な施設が限られていることから容易には診断に結びつかない。そこで結核性心膜炎の補助的診断法として心嚢水のADA測定が有用とされている。本症の診断におけるADA値に関する報告は多いが, カットオフ値を40 U/Lとすると感度は83~100%, 特異度は72~97%とされている。本症例でも心嚢水中ADAは48.8 U/Lであった。また,

心膜切除術が施行された結核性心膜炎の症例で, 本症例のように心嚢水中ADA値は高値で, 胸水中ADA値は上昇していなかった1例が報告されている。水谷らは胸膜では心膜組織にみられたような収縮性変化が認められなかったことから, 結核菌感染による炎症の程度の差がADA値の差異に関与していると結論付けている⁹⁾。

心嚢水のADA測定は癌性心膜炎や細菌性心膜炎との鑑別においてはその特異度が低下することが知られている。ADAは細胞内で核酸代謝に関連する酵素であり, 細胞分裂が盛んな腫瘍や感染によりリンパ球が刺激を受けている状態ではADAが増加するためと考えられる。また, 癌性心膜炎の心嚢水外観も血性であることが多く, 心嚢水の性状やADA値のみで癌性心膜炎と結核性心膜炎を判別することは困難である。実際に, 胸水貯留, 心嚢水貯留患者に対して, 胸水中のADAは低値であったが, 心嚢水中のADA値が40.5 U/Lであったため結核感染症と診断し, 抗結核薬治療を開始したが奏効せず, 収縮性心膜炎となり心膜切除, 後に腫瘍性病変と判明し, 死亡に至った例も報告されている¹⁰⁾。よって結核性心膜炎の診断には血性心嚢水, 心嚢水中のADA高値以外の結核を示唆する病変や所見があることが望ましい。本症例においては, 局所麻酔下胸腔鏡検査と心嚢穿刺を実施したことにより結核性胸膜炎, 結核性心膜炎と診断することができた。結核感染症が疑われた場合は全身の病変を検索し, 積極的な精査を行うことが確定診断に重要である。

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) Fowler NO: Tuberculous pericarditis. JAMA. 1991 ; 266 : 99-103.
- 2) 結核予防会結核研究所疫学情報センター: 結核年報2019. <https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/data/2020/nenpo/r02gaiyo.pdf> (2021年11月14日アクセス)
- 3) Reuter H, Burgess LJ, Doubell AF: Epidemiology of pericardial effusions at a large academic hospital in South Africa. Epidemiol Infect. 2005 ; 133 : 393-399.
- 4) 厚生労働省エイズ動向委員会: 令和2 (2020) 年エイズ発生動向一概要. <https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/data/2020/nenpo/r02gaiyo.pdf> (2022年1月16日アクセス)
- 5) Rooney JJ, Crocco JA, Lyons HA: Tuberculous pericarditis. Ann Intern Med. 1970 ; 72 : 73-78.
- 6) Desai HN: Tuberculous pericarditis. A review of 100 cases. S Afr Med J. 1979 ; 55 : 877-880.
- 7) Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Soler-soler J: Tuberculous pericarditis: ten-year experience with a prospective protocol for diagnosis and treatment. J Am Coll Cardiol. 1988 ; 11 : 724-728.

- 8) Reuter H, Burgess L, Vuuren W, et al.: Diagnosing tuberculous pericarditis. QJM. 2006 ; 99 : 827-839.
- 9) 水谷 宏, 堀場通明, 進藤 丈, 他 : 収縮性心膜炎をきたした結核性心膜炎の1例. 結核. 2001 ; 76 : 71-75.
- 10) 伊藤 豊, 進士和也, 為西顕則, 他 : 結核性心膜炎として治療されていた悪性心膜中皮腫の1例. 心臓. 2006 ; 36 : 481-485.

Case Report

A CASE OF TUBERCULOUS PLEURISY AND PERICARDITIS RESEMBLING CARCINOMATOUS PLEURISY AND PERICARDITIS

¹Masashi MISONOU, ¹Hiroshi WADA, ²Yasunori TANAKA, ³Shuhei INOUE,
³Yoshitomo OZAKI, ³Masatsugu OHUCHI, and ³Akira AKAZAWA

Abstract A 72-year-old female was referred to our hospital with pleural effusion. Chest computed tomography demonstrated a large amount of pericardial effusion and bilateral pleural effusion. *Mycobacterium tuberculosis* was not detected on culture of the pleural effusion. The pleural effusion was bloody and transudative, and cytological examination showed no malignant cells. Based on an increase in the serum sIL-2R level, we suspected carcinomatous pleurisy and pericarditis. Thoracoscopy under local anesthesia demonstrated redness of the parietal pleura and mucosal irregularity, while histopathological evaluation of the pleura showed many granulomas. Pericardial puncture revealed that the pericardial effusion was bloody and had high levels of adenosine deaminase. These findings led to a diagnosis of tuberculous pleurisy and pericarditis. Her symptoms improved and the pleural effusion decreased with isoniazid, rifampicin, ethambutol and pyrazinamide treatment. Tuberculous pericarditis is often difficult to distinguish from carcinomatous pericarditis because the pericardial effusion of tuberculous pericarditis

has similar properties as carcinomatous pericarditis. Here, we report a case of tuberculous pleurisy and pericarditis, in which the findings of thoracoscopy under local anesthesia and adenosine deaminase levels in the pericardial effusion were useful for making a diagnosis.

Key words: Tuberculous pleurisy, Tuberculous pericarditis, Pericardial effusion, Adenosine deaminase

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Cardiovascular Medicine, ³Department of General Thoracic Surgery, National Hospital Organization Higashi-ohmi General Medical Center

Correspondence to: Masashi Misonou, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Higashi-ohmi General Medical Center, 255 Gochi-chou, Higashiohmi-shi, Shiga 527-8505 Japan.
 (E-mail: misonou1@belle.shiga-med.ac.jp)

地域DOTS移行後に服薬状況の把握が困難になり、治療中に再発した肺結核の2例

藤原 美貴 林 大樹 中嶋 真之 谷田貝洋平
船山 康則

要旨：すべての結核患者に対する服薬支援としてDOTSが世界的に普及し、排菌患者は退院後に入院DOTSから地域DOTSに移行して服薬支援が継続される。入院DOTSの治療経過は良好でありながら、地域DOTS移行後に服薬状況の把握が困難になり、治療中に再排菌が確認された2例を経験したため報告する。症例1は52歳男性、退院6カ月後に再増悪し、頸椎疾患により薬剤を確実に嚥下できていなかったこと、服薬確認者に精神疾患があり服薬管理を理解できていなかったことが判明した。症例2は52歳女性、退院5カ月後に再増悪したが、同治療継続により改善したことから怠薬の可能性が疑われた。より厳密な服薬確認方法を提示したが、同意を得られず対応に苦慮した。2症例とも再指導を行うことでその後は再燃を認めず治療終了に至った。DOTSとは直接服薬確認だけでなく、再発や薬剤耐性出現を防止するための包括的支援であることを意識し、患者および服薬確認者の理解度を丁寧に確認する必要がある。治療を行う医療機関だけでなく、保健所、薬局と適切に連携し患者ごとに最適な方針設定を行うことが重要である。

キーワード：結核、DOTS、再発、服薬支援

はじめに

DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course) とは世界保健機関により提唱された、直接服薬確認を基本として確実な治療成功に向けた包括的結核対策であり、海外での導入以降、有効性についての報告が多数なされている¹⁾。退院後の地域DOTSでは、保健所を中心として患者の服薬中断リスクに応じて服薬支援頻度を決定し、様々な方法を用いて服薬確認を行うなど柔軟な対応が求められている²⁾。今回、われわれは地域DOTS移行後の服薬状況を把握しきれず、治療継続中に再排菌が確認された肺結核の2例を経験した。

症 例

【症例1】52歳、男性

生活歴：生活保護受給者。喫煙歴：10本/日を15歳から、現喫煙者。

既往歴：X-3年に強直性脊椎炎に対して抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤であるゴリムマブを開始された際、潜在性結核感染症と診断されイソニアジド (INH) を9カ月内服した。

現病歴：X年2月に胸部CTで両肺の結節影、粒状影を指摘され (Fig. 1A)、肺結核の診断で入院した。アルコール性肝障害の既往があることからINH、リファンピシン (RFP)、エタンブトール (EB) の3剤で治療開始され、治療継続により喀痰塗抹が陰性化し陰影も改善がみられた。服薬確認者として同居人に服薬指導を行い、外来受診時に看護師が空袋を確認する方針として3月に退院した。その後、全剤感性菌であることが確認されINH、RFPの2剤に変更して治療を継続していたが、9月の定期受診時に、右肺浸潤影は改善していたが左肺上葉に空洞が出現しており (Fig. 1B)、喀痰抗酸菌塗抹Gaffky 1号、結核菌PCR陽性より肺結核再増悪の診断で再入院した。

再入院後経過：再増悪時の喀痰培養は3週陽性であっ

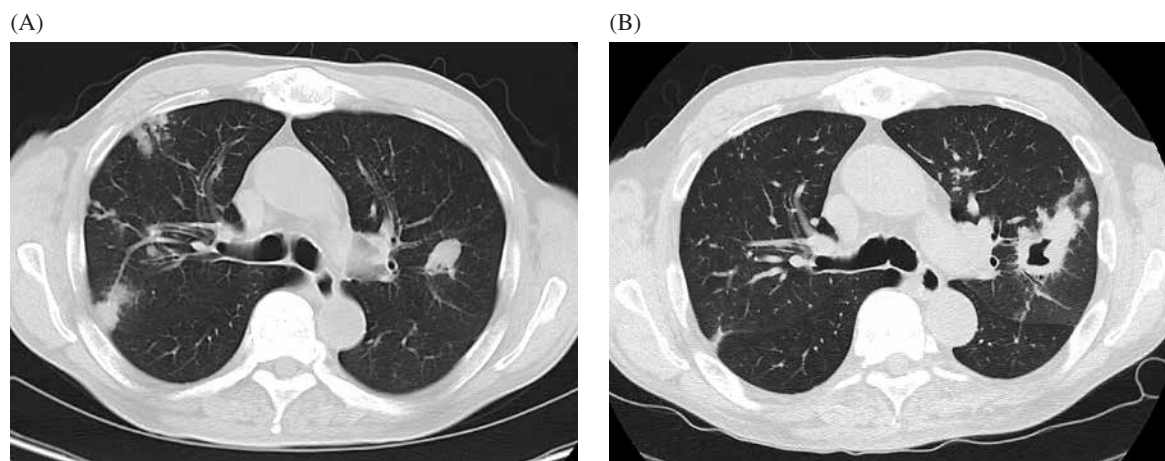


Fig. 1 (A) Chest CT on first admission showed multiple nodular shadows in both lungs.
(B) The new consolidation with cavitation appear in left upper lobe.

た。感受性検査を再度提出しつつINH, RFPを継続したところ陰影は再び改善傾向となり、その後全薬剤に感受性であることが判明した。再燃の原因として退院後の服薬状況に問題がある可能性を疑い聴取したところ、飲み忘れは数日であったが、強直性脊椎炎による頸部の可動域制限により嚥下時に薬剤が咽頭に引っかかり結局吐き出してしまうことが週に数回程度あったこと、服薬確認者の同居人が精神疾患を有しており、初回指導時に服薬管理の必要性を十分に理解できていなかったことが判明した。なお、X-3年の潜在性結核感染症の治療時には服薬管理に問題はなかったと評価されていたようだが、実際にどの程度確実に内服できていたかは不明であった。

正確な服薬状況が不明であるため、感受性結果を受けてINH, RFP, EBに戻し、その日を治療開始日と再設定して再発例に準じて3カ月延長し12カ月間の治療方針とした。また、内服時に飲み込みやすい方法を患者と模索し、バナナや卵かけご飯などと一緒に内服するようになった。なお、同居者は治療により精神状態が改善していたため引き続き毎日の服薬確認を依頼したが、週に1度自宅近くの調剤薬局で空袋の確認および次の1週間分の薬剤を渡すという方法を追加した。11月に退院して以降は上記の治療を継続することで再燃なく経過し、X+1年12月に治療を終了した。

【症例2】52歳、女性

生活歴：配送業。喫煙歴：20本/日を25歳から、現喫煙者。

既往歴：Y-23年、Y-18年にそれぞれ6カ月間、12カ月間の肺結核治療歴があり、いずれも全薬剤に感受性があることを確認されている。Y-11年に結核菌の検出はないものの頸部リンパ節結核と診断され15カ月間治療が行われている。

現病歴：Y年2月に近医で両肺に多発する空洞影を指摘され（Fig. 2A）、肺結核再燃の診断で入院した。INH, RFP, EB, ピラジナミド（PZA）で治療を開始され、全剤感受性菌であることを確認してINH, RFPに変更した。治療継続により喀痰塗抹が陰性化し空洞影も浸潤影も縮小した（Fig. 2B）ことから、服薬確認者として夫に服薬指導を行い、外来受診時に看護師が空袋を確認する方針として6月に退院した。同治療を継続していたが、11月に受診した際発熱と咳嗽を訴え、左肺の空洞影と周囲の浸潤影の増悪が認められた（Fig. 2C）。喀痰抗酸菌塗抹Gaffky 8号、結核菌PCR陽性より肺結核再増悪の診断で再入院した。

再入院後経過：再増悪時の喀痰培養は2週陽性であった。感受性検査を再度提出しつつINH, RFPを継続したところ、陰影は再び改善傾向となり、その後全薬剤に感受性があることが判明した。退院後の服薬状況について詳細に聴取すると、当初は夫も薬剤の準備を行っていたが次第に機会が減少し、内服する場面には同席していなかったことが判明した。怠薬の可能性が疑われたが、本人、夫とも強く否定しており、信頼関係の破綻が懸念されたためそれ以上の追及は行わないことにした。

正確な服薬状況が不明であるため、感受性結果を受けてINH, RFP, EB, PZAに戻し、その日を治療開始日と再設定して再発例に準じて3カ月延長し9カ月間の治療方針とした。退院条件を「喀痰培養3回陰性」および「退院後の医療者による毎日の服薬確認」と設定し、保健所職員の自宅訪問、医療機関や薬局での服薬確認、メールによる内服動画送信などの案を提示し各機関との調整を行った。しかし、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づいた保健所からの指導に対して、法的強制力がないことを理由に夫とともに拒否

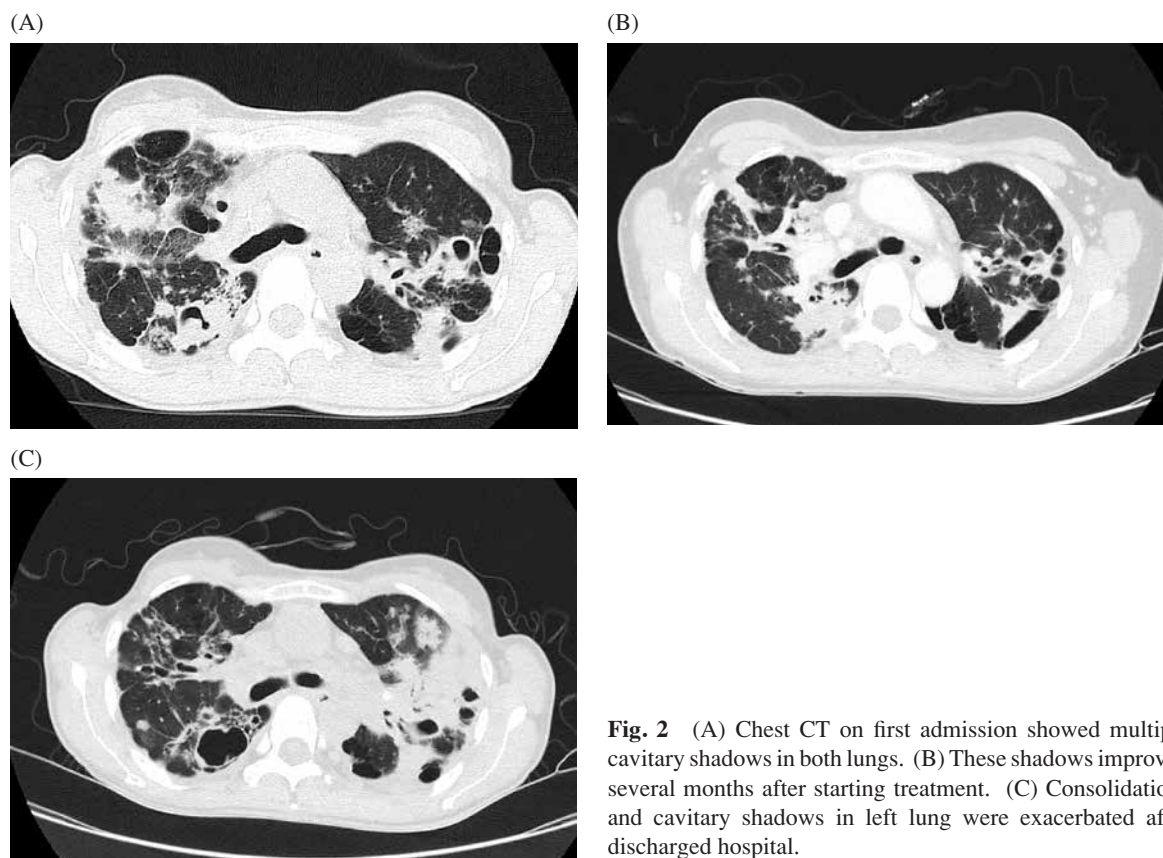


Fig. 2 (A) Chest CT on first admission showed multiple cavitary shadows in both lungs. (B) These shadows improved several months after starting treatment. (C) Consolidations and cavitary shadows in left lung were exacerbated after discharged hospital.

し、入院の長期化や見通しの立たない治療方針設定に怒りを表し医療者に対して攻撃的となった。一定の距離を保ちつつ患者との信頼関係の維持に努めたが、喀痰塗抹は陰性化したものの培養陽性が遷延した。退院の目途が立たない状況に次第に本人の精神状態が不安定となり抑うつ状態が悪化したため、やむを得ず毎日の家族による服薬確認と週1回の保健所による服薬確認を条件に、塗抹陰性での退院を許可せざるを得なくなり、Y+1年5月に退院した。結局、保健所による服薬確認を退院直後から拒否したが、間もなく培養陰性が確認された。退院後も同治療方針を継続し、喀痰検査を繰り返したがいずれも培養陰性であり、Y+1年10月に治療終了した。

考 察

治療継続中に再排菌に至った肺結核の2例を経験した。いずれの症例も薬剤耐性や吸収不良、薬剤相互作用などによる効果低下などの可能性を検討したが、全薬剤に感受性があると判明し、怠薬の可能性が最も高いと判断した。実際に、治療内容を変更せずに服薬確認を強化したことで再燃なく治療を完遂できたことは、それを支持する経過であったと考えられる。再発例に関しては、治療後2年以内の再発が多いこと³⁾⁴⁾や、多剤耐性であった症例⁵⁾の報告がある。症例2において前回治療から長期経過していたことについては、不十分な治療によ

り、いわゆる persister として結核菌が生存していたと考えることが自然だが、再感染の可能性も完全には否定できず、特定は困難であった。怠薬を見抜くことは容易ではないが、地域DOTS移行後の外来受診時には、内服できていたかどうかだけでなく、内服時の工夫、生活環境や内服できなかった原因など、多方面から中断リスクを評価することが重要である。

排菌結核患者に対する院内DOTSは、結核に関する教育指導、服薬支援を行うことで確実な内服の習慣づけを行うことを目的としており、治療完了率を改善させる⁶⁾。退院後の地域DOTSにおける服薬支援者とは患者の服薬を直接見届ける者であり、主に医療者が担うことが想定されているが、患者が日常的に接する家族や職場の同僚なども服薬支援の協力者となりうる⁷⁾。そのため当院では治療の必要性や服薬確認の方法について本人だけでなく基本的に毎日服薬を直接確認できる者を服薬確認者として指導している。しかし、服薬確認者も高齢である場合や服薬確認を依頼できる者がいない場合などでは、繰り返し理解度を確認しないと指導が不十分になりやすいと推測される。今回の2症例とも服薬確認者の理解度には問題ないように見受けられたが、実際には適切に評価できていなかった。同居家族による服薬確認に関しては、服薬中断リスクの低い症例では有効である一方、問題点として専門的知識が乏しいことで再発したときの影響や

耐性菌のリスクの重大性が理解できないことや、閉鎖環境の中で服薬支援が行われるなどの点が挙げられる⁸⁾。家族であっても結核治療への理解や家族間の関係性に十分配慮し、どの程度協力が得られるかによって柔軟に対応することで服薬の確実性を向上させる可能性がある。

今回の2症例はいずれも結核治療歴を有している再発例であることから、初回入院時により厳密な方針を慎重に検討すべきであったと考えられる。しかし、松本らは地域DOTSにおいてはDOTS実施方法と治療成功率には有意差がなく、患者のニーズに合わせた方法の選択をすることで治療を完遂させることが最も重要であると報告しており⁹⁾、むやみに厳密な方法を選択して治療継続が難しくなるよりも、現実的に実行可能な場所・頻度・服薬支援者を選択する必要がある。症例1において薬局に週1回の服薬確認を依頼し経過を追えたことは、治療完遂につながった大きな要因の一つであった。また、池田らは服薬確認頻度としてのDOTSではなく治療中断リスクに応じて一人一人に合わせた患者中心の支援設定が必要であると報告している¹⁰⁾。DOTSという名称から医療者の意識は直接の服薬確認に向きやすい傾向にあるが、単に目の前で確認する方法というだけではなく、治療成功に向けた包括的支援であることを実感させられた2症例であった。また、結核治療の指示に従わない患者に対して現状では強制力がなく、しばしば治療継続が困難な状況に直面する。重藤は、治療を中断する患者を放置することは薬剤耐性結核の増加につながるため、患者支援の強化とともに入院勧告の法的強制力に実効性をもたせることも検討すべきであると述べている¹¹⁾。人権問題とも深く関連するため実現は容易ではないが、耐性結核の増加や感染拡大の防止といった公衆衛生上の有益性という観点から十分な議論が期待される。

今回の2症例を受け当院では、院内DOTSガイドライン¹²⁾に沿って入院中の指導、教育内容を見直し、退院後にもつながる内服習慣づけのために、入院中から患者が主体性をもって自己管理を行えるような指導を目指すこととした。これまでは入院患者の服薬管理は1回ごとに薬剤部から払い出された薬剤を看護師が患者に手渡ししていたが、若年患者を中心に、高齢者でも病識が良好で内服管理や服薬動作が自ら行える患者を選定し、毎日服

薬予定時間になると患者から医療者に申告して当日の抗結核薬を服薬する運用を始めている。今後、効果を検証しながら指導内容を修正し、より効果的な服薬支援方法を検討していきたい。

本論文の要旨は第180回日本結核・非結核性抗酸菌症学会関東支部学会、第246回日本呼吸器学会関東地方会合同学会で発表した。

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) Fujiwara PI: A decade of successful tuberculosis control in New York City — the role of DOT vs DOTS. 結核. 2002; 77: 29-35.
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課長通知：結核患者に対するDOTS（直接服薬確認療法）の推進について。健感発第1221001号, 2004年12月21日.
- 3) 結核療法研究協議会内科会：肺結核治療終了後再発要因に関する前向き調査研究. 結核. 2018; 93: 409-415.
- 4) 結核療法研究協議会内科会：ピラジナミドを含む標準治療後の再発率. 結核. 2009; 84: 617-625.
- 5) 若林規良, 矢野修一, 小林賀奈子, 他：2度の結核治療完遂後に再燃し多剤耐性結核が判明した1例. 結核. 2008; 83: 513-517.
- 6) 豊田恵美子, 小林信之, 放生雅章, 他：日本式DOTSとしての「院内DOT」の有用性の検討. 結核. 2003; 78: 581-585.
- 7) 日本結核病学会エキスパート委員会：地域DOTSを円滑に進めるための指針. 結核. 2015; 90: 527-530.
- 8) 芦達麻衣子, 松本健二, 小向 潤, 他：大阪市における肺結核患者に対する家族DOTSに関する検討. 結核. 2018; 93: 433-437.
- 9) 松本健二, 小向 潤, 津田侑子, 他：地域DOTS実施方法別のDOTS完遂率と治療成績. 結核. 2015; 90: 431-435.
- 10) 池田優美, 松本健二, 高野智恵, 他：治療中断リスクスコア別のDOTSの有効性の評価. 結核. 2020; 95: 149-154.
- 11) 重藤えり子：感染症法の下での結核治療困難者への対応—アンケート調査から. 結核. 2011; 86: 445-451.
- 12) 日本結核病学会エキスパート委員会：院内DOTSガイドライン（改訂第2版）. 結核. 2015; 90: 523-526.

Case Report

TWO CASES OF TUBERCULOSIS RECURRENCE AFTER
TRANSITIONING TO COMMUNITY DOTSYoshiki FUJIHARA, Hiroki HAYASHI, Masayuki NAKAJIMA, Yohei YATAGAI
and Yasunori FUNAYAMA

Abstract The use of DOTS has become globally widespread as a medication support system for all patients with tuberculosis (TB). After discharge, patients with TB are transferred from hospital DOTS to community DOTS for continued medical support. We herein report two cases in which patients were treated effectively during hospital DOTS, but sputum smear test became positive again after transitioning to community DOTS where it was difficult to manage medication use. Case 1 was a 52-year-old man who had a re-exacerbation 6 months after discharge from the hospital. The patient was unable to swallow medication due to a cervical disease. Furthermore, the person who checked his medication confirmed that he was mentally unstable, affecting his ability to manage his medication. Case 2 was a 52-year-old woman who had recurrence of exacerbation 5 months after discharge from the hospital; however, her condition improved with continued treatment, suggesting medication neglect. We proposed a stricter method of medication confirmation, but it was difficult

to obtain her consent. Both patients were re-instructed; as there was no subsequent recurrence, the treatments were terminated. It is necessary to ensure that patients and medication checkers understand the importance of DOTS. It is not only for direct drug confirmation, but also for preventing recurrence of infection and reducing the risk of drug resistance.

Key words: Tuberculosis, DOTS, Recurrence, Medication support

Department of Respiratory Medicine, Tsukuba Gakuen Hospital

Correspondence to: Hiroki Hayashi, Department of Respiratory Medicine, Tsukuba Gakuen Hospital, 2573-1, Kamiyokoba, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0854 Japan.
(E-mail : h-hayashi@gakuen-hospital.or.jp)

肺非結核性抗酸菌症の胸部画像の定量的評価法

^{1,2}内田 賢典 ²小松 茂 ²萩原 恵里 ²小倉 高志

要旨：様々な肺非結核性抗酸菌症（肺NTM症）の胸部画像の評価法が報告されている。2013年に倉島らが¹*Mycobacterium avium complex*（MAC）による肺MAC症の胸部画像の半定量的評価法としてNICEスコア法を報告した。同手法では陰影を4つに分け、6領域で陰影別に強弱を含めて評価する。以前われわれはNICEスコア法を用い、肺NTM症患者の治療導入に至る因子を調査した。若年、空洞あり、NICEスコアの高値が治療導入のリスク因子となった。領域ごとの陰影の変化を追跡可能な点、スコアから全体像を想起できる点、スコアをつけるのにcomputed tomographyを必要としない点、煩雑となりすぎない点、経時的な画像変化を数値化できる点などから、NICEスコア法は定量的評価法として有用である。同手法を用いた報告が増えており、MAC以外の肺NTM症にも利用されている。本報告では嚢胞性線維症の画像スコア法を改変した評価法など、様々な肺NTM症の画像スコア法を比較検討し、求められる定量的画像評価法について考察した。肺NTM症のさらなる病態の理解のためにも胸部画像の定量的評価の普及が望まれる。

キーワード：肺非結核性抗酸菌症、定量的画像スコア法、画像スコア法、NICEスコア法、胸部単純X線写真、computed tomography

はじめに

肺非結核性抗酸菌症（肺 non-tuberculous mycobacteria: NTM症）は慢性進行性の呼吸器疾患で、症状、検査所見に変化が乏しくとも陰影のみ悪化する場合がある。陰影の変化は肺NTM症患者の病状把握のために必須であり、臨床医は胸部単純X線写真（chest X-ray: CXR）の変化の確認を要する。CXRの変化は重要だが、評価の段階で読影者による解釈の幅があり、客観化には数値化するのが望ましい。肺NTM症の画像を数値化するためのツールとして様々なスコア法が考案されており、今回われわれは様々な画像スコア法を比較検討し、求められる肺NTM症の定量的画像スコア法を考察する機会を得たため報告する。

肺NTM症の画像スコア法

結核が猛威を振るっていたころ、結核の克服がまず求められ、肺NTM症の研究のニーズは高くなかった。結核

の画像スコア、欧米で多い嚢胞性線維症（cystic fibrosis: CF）の画像スコアが先に発展し、それらが肺NTM症に応用された。1990年代に出たCFのスコア法の応用が多く報告でみられる。Helbich法¹⁾、Bhalla法²⁾、Brody法³⁾などが挙げられる。

定量的画像スコア法の要素

定量的画像スコア法の要素として、所見の有無、部位、その強弱を表すことが必要となる。臨床上重要な所見と軽微な所見とがあり、所見ごとに点数に差をつけねば重症度を表すことは困難である。実臨床でも所見の強弱と重症度は必ずしも一致しない。また、正確に評価可能であることが求められるが、実臨床に応用するにはよりシンプルであることが望ましい。

肺NTM症の様々な画像スコア法

既報にある肺NTM症の様々な画像スコア法を用いた報告をTableに示す。画像をカテゴリーで分け、領域ご

¹山梨大学医学部附属病院第2内科、²神奈川県立循環器呼吸器病センター

連絡先：内田賢典，山梨大学医学部附属病院第2内科，〒409-3898 山梨県中央市下河東1110
(E-mail: youchida@yamanashi.ac.jp)
(Received 27 Jul. 2021/Accepted 30 Dec.)

とに評価しているが、陰影の強弱を評価している場合にそれを主要な陰影 (main findings) とした。

1993年, Mooreらは左右の肺野を解剖学的分割に沿って5領域, 合計10領域に分割し, 各領域で気管支拡張, 結節をその分布の強弱に応じ, 3段階の尺度で評価した⁴⁾。

2002年, Hollingsらは *Mycobacterium avium* complex (MAC) と MAC 以外のNTM症患者の画像所見をスコア化し比較を行った⁵⁾。舌区を独立した肺葉とし, 左右の肺を合計6領域に分け, 気管支拡張と結節に重点を置いたものであった。

2005年のKimらの報告では, CF遺伝子型と abnormal α 1-antitrypsin 表現型が正常, 異常の患者における肺NTM症の画像所見を比較した⁶⁾。Hollingsらと同様に左右の肺を合計6領域に分け, 陰影を6つの所見に分けて評価した。陰影の強弱の比較はなされなかった。

2005年のChungらの報告では, 陰影を9つの所見に分け, 6つの肺葉別に評価する評価法を用いた⁷⁾。結節影を大小と空洞を伴うかで分け, 均等影も空洞の有無で分けた。肺葉別にスコアを出し, 所見ごとにMAC, *Mycobacterium abscessus* の陰影を比較した。

2007年の北田らの報告では, 両肺を計18の解剖学的区分で分け, 所見は7つの所見で表し, 所見のある区分の数で点数化した⁸⁾。結節影の大きさのみ3段階に分け, computed tomography (CT) 画像の陰影の強弱と抗MAC抗体に正の相関があると報告した。

嚢胞性線維症の画像スコア法の改変

Helbich法の改変

2008年, Songらの報告では, 気管支拡張を4つの要素, 気管支炎, 空洞とともに2つの要素に分けた。それに結節, 均等影, プラ, 容積減少を加え, それぞれの項目に0点から3点をつけ, 気腫とモザイク陰影を0~2点とし, 葉別に点数化した。舌区を1つの葉とみなし, 合計6領域で評価した⁹⁾。

上記Songらの画像スコアを改変する形で報告したのが2012年のKimらの報告である。気管支拡張を3要素, 気管支炎を2要素, 空洞を3要素に分け, 結節, 均等影を加えて各々に0~3点で評価した¹⁰⁾。Kimらの報告ではモザイク陰影, 容積減少, 気腫, プラの項目がなくなったが, 空洞が直径, 壁の厚さ, 個数に細分化された。葉別に評価されるのは同様である。2019年にYoonらがKimらと同一の手法を用い¹¹⁾, ChoiらはKimらの手法を簡略化して用いている¹²⁾。

Bhalla法の改変

2012年, McEvoyらの報告ではCFに対するBhalla法を改変する形で肺NTM症の画像スコアを作成した¹³⁾。肺野全域で12の所見の有無と強弱を評価した。2017年に

McDonnellらが, 2020年にEisenbergらが同一の手法を修正して用いた^{14) 15)}。McDonnellらは領域ごとに評価する形をとり, その代わり評価する主要な陰影を少なくした。Eisenbergらは肺の領域を評価に加えることはせず, 評価する主要な陰影を少なくした。

2014年のZoumotらの報告では, こちらも修正Bhalla法を用いているが, 肺葉別に陰影を評価し, アスペルギローマ, 半侵襲性のアスペルギルス症の有無を評価するなど改変した¹⁶⁾。CT画像を経時的に評価し, 画像スコア悪化の予後因子は年齢の上昇, 結節性空洞の存在と報告した。このZoumotらの手法を2018年にCowmanらが修正して用いている¹⁷⁾。こちらでは領域の区別はなくなっている。

Brody法の改変

2018年, Lamらの報告では, CFにおける肺 *Mycobacterium abscessus* 感染症の画像所見をCFに用いられていたBrody法を修正した形で用いて描写した¹⁸⁾。これも舌区を1つの葉と数えた合計6領域で評価しており, 7種の陰影の程度を評価した。

上記の画像スコア法では, 所見に強弱をつけるにしても所見の種類によって強弱を設けたり設けなかったり, 統一した評価法がなかった。また, 領域ごとに分けて肺陰影を評価している報告では解剖学的な境で評価すべき領域を区別しており, CXRのみで評価することは困難であった。

NICEスコア法

2013年, 倉島らは肺NTM症の画像所見の表現法にNICEスコア法を報告した¹⁹⁾。NICEスコア法では陰影をNodules, Infiltrations, Cavities, Ectasiaの4つに分けた。Nodulesは直径1cm未満の丸い, 不規則な, あるいは枝分かれした陰影, Infiltrationは直径1cm以上の不特定の形状の均質な陰影, Cavitiesは嚢胞性気管支拡張症でない厚さ1mm以上の環状影, Ectasiaはtram lineとして定義した。気管分岐部で区切られた左右の上部領域, 気管分岐部と下部肺静脈の間の左右の中間領域, および左右の下部領域で両肺を6領域に分割し, 右肺の上, 中, 下肺野を順に1, 3, 5と設定し, 左肺の上, 中, 下肺野を順に2, 4, 6と設定した。それぞれの領域でN, I, C, Eの0~4点がつき, 合計6領域であるため, 合計スコアは0~96点となる。総得点の高さは画像の広範さ, 多様さを示すことになる。自験例のスコア例をFig. 1に示す。NICEスコア法の領域の分け方は結核の画像スコア法からヒントを得たものと考えられる²⁰⁾。本報告以降, 本邦からの画像スコア法を用いた多くの報告はNICEスコア法でなされており, 画像スコアを用いた報告で最多となっている。また, NICEスコア法はコンピューターソフトウェアで, 患者ID, 氏名, 性別, 生年月日, 結節・気

Table Various image scoring methods of lung non-tuberculous mycobacterium

Year of publication	Author	Original method	Number of main findings	Main findings	All evaluated regions
1993	Moore ⁴⁾		2	bronchiectasis, nodule	10
2002	Hollings ⁵⁾		2	bronchiectasis, nodule	6
2005	Kim ⁶⁾		0		6
2005	Chung ⁷⁾		1	nodule	6
2007	Kitada ⁸⁾		1	nodule	18
2008	Song ⁹⁾	Helbich	14	a	6
2012	Kim ¹⁰⁾	Helbich	10	b	6
2019	Yoon ¹¹⁾	Helbich	10	b	6
2019	Choi ¹²⁾	Helbich	5	c	6
2012	McEvoy ¹³⁾	Bhalla	12	d	1
2017	McDonnell ¹⁴⁾	Bhalla	6	e	6
2020	Eisenberg ¹⁵⁾	Bhalla	9	f	1
2014	Zoumot ¹⁶⁾	Bhalla	6	g	5
2018	Cowman ¹⁷⁾	Bhalla	5	h	1
2018	Lam ¹⁸⁾	Brody	7	i	6
2013	Kurashima ¹⁹⁾	NICE	4	j	6
2013	Yamada ²²⁾	NICE	4	j	6
2014	Morimoto ²³⁾	NICE	4	j	6
2016	Furuta ²⁴⁾	NICE	4	j	6
2017	Furuuchi ²⁵⁾	NICE	4	j	6
2018	Urabe ²⁶⁾	NICE	4	j	6
2019	Uchida ²¹⁾	NICE	4	j	6
2021	Minomo ²⁷⁾	NICE	4	j	6
2021	Takao ²⁸⁾	NICE	4	j	6

Main findings: findings assessed by degrees of image

a: bronchiectasis severity, bronchiectasis extent, bronchial wall thickening, mucus plugging, bronchiolitis severity, bronchiolitis extent, cavity severity, cavity extent, nodules, (consolidation, lobular, segmental, or peribronchial), bullae, emphysema, mosaic perfusion, lobar volume decrease

b: bronchiectasis severity, bronchiectasis extent, mucus plugging, cellular bronchiolitis severity, cellular bronchiolitis extent, cavity diameter, cavity wall thickness, cavity extent, nodules, consolidation

c: bronchiectasis, cellular bronchiolitis, cavity, nodule, consolidation

d: severity of bronchiectasis, peribronchial thickening, extent of bronchiectasis, extent of central airways mucous plugging, sacculations/abscesses, generations of bronchial divisions, No. of bullae, collapse/consolidation, air trapping, ground-glass opacities, feeding bronchus sign, tree-in-bud/centrilobular nodules

e: bronchiectasis, bronchial wall dilatation, bronchial wall thickening, mucus plugging in small airways, mucus plugging in large airways, decreased attenuation

f: severity of bronchiectatic dilatation, peribronchial thickening, extent of the bronchiectasis, extent of mucus plugs, abscesses or sacculations, generation of the bronchial division involved, number of bullae, emphysema, atelectasis/infiltrate

g: bronchiectasis extent, bronchiectasis severity, tree-in-bud, nodules, mosaicism, consolidation

h: bronchiectasis extent, bronchiectasis severity, tree-in-bud, nodules, consolidation

i: bronchiectasis, mucous plugging, peribronchial thickening, consolidation, ground glass opacity, cysts/bullae, air trapping

j: nodule, infiltration, cavity, bronchiectasis

管支拡張型や線維空洞型といった病型、病原体、治療薬、CXRやCTといった評価する画像、撮影日、読影者、読影回数、領域1～6それぞれのNICEスコア、総スコアを入力する形となっている。領域ごとのNICEスコアを入力することで各領域のN、I、C、Eのスコアの合計、比率が出るようになっており、自動で表示される。この自動計算自体はMicrosoft Excelを使用することで代用可能である。

NICEスコア法を用いた報告

以前われわれはNICEスコア法を用いて肺NTM症患者の治療導入契機となるリスク因子を評価した²¹⁾。ま

た、排菌量、血痰・咯血症状の有無について、NICEスコアとの関連を検討した。既報にあるコンピューターソフトは使わず、実際に画像を評価して検討した。肺NTM症に対する治療導入群で因子別スコア、総スコアいずれも有意に高値となった (Fig. 2 (a))。多変量解析で空洞の存在、年齢、NICEスコアの高値が治療導入のリスク因子となった (Fig. 2 (b))。咯痰で2+以上の排菌がある場合 (Fig. 2 (c))、そして血痰・咯血症状がある場合 (Fig. 2 (d)) にも因子別スコア、総スコアいずれも有意に高値となった。

実際に検討を行ううえでの問題点として、領域の境目の病変をどちらの領域病変とするか、無気肺や気胸の合

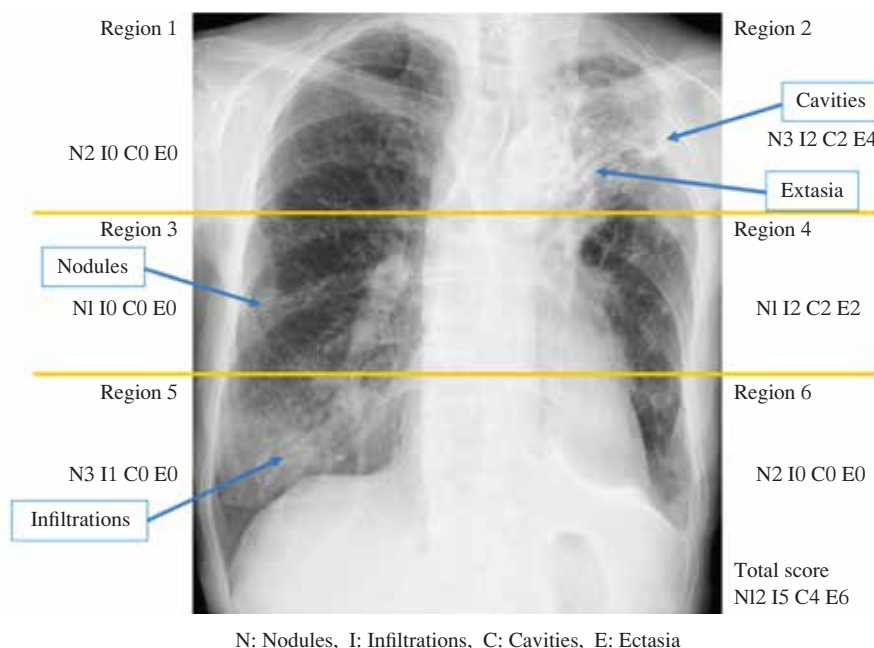


Fig. 1 Chest radiograph of a patient with nontuberculous mycobacterial lung disease in our department was scored by the NICE scoring method.

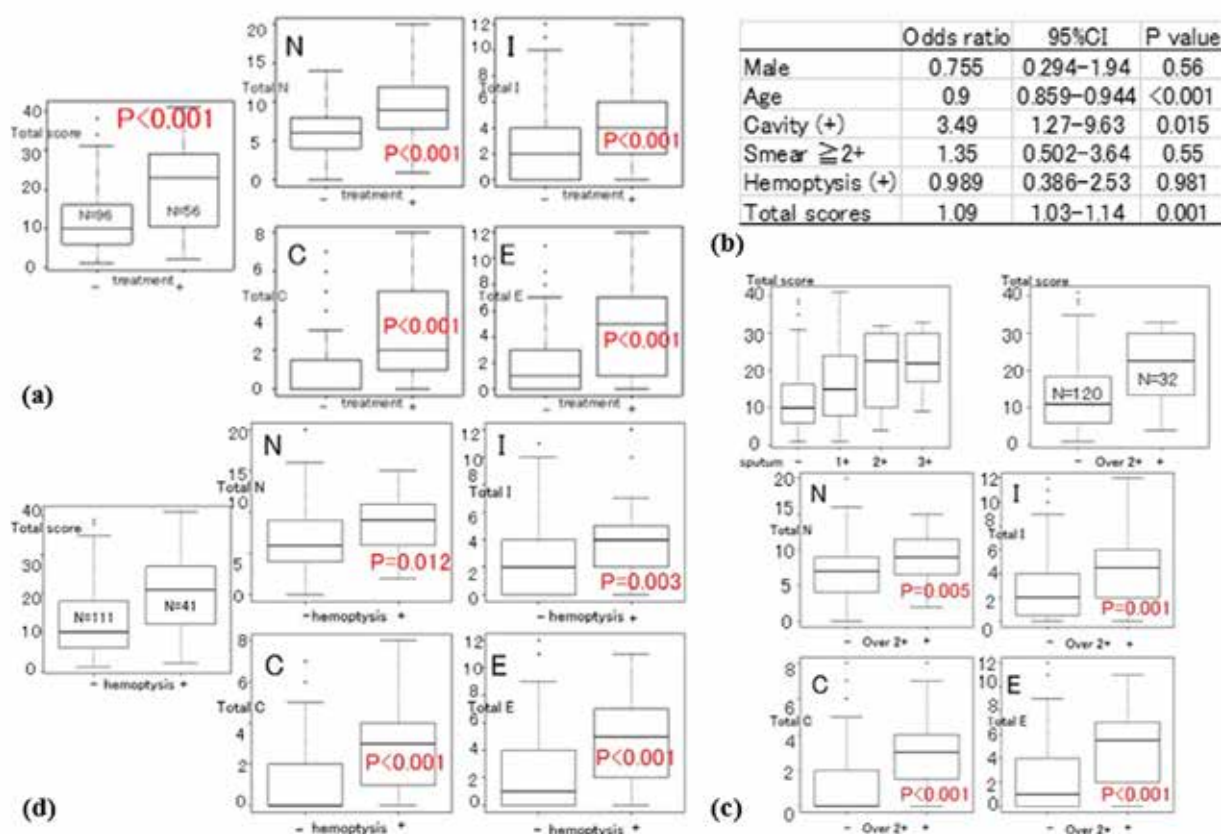


Fig. 2 (a) Comparison of the total score between the treatment group and no treatment group, and comparison according to the factor of NICE score between the treatment group and no treatment group. (b) Logistic regression of the treatment starts for pulmonary NTM diseases. (c) Relationship between the total score and hemoptysis, and comparison according to the factor of NICE score between hemoptysis presence. (d) Relationship between the total score and the bacteria discharge amount in 152 examples, and comparison according to the factor of NICE score between a bacteria discharge amount $< 2+$ and $> 2+$.

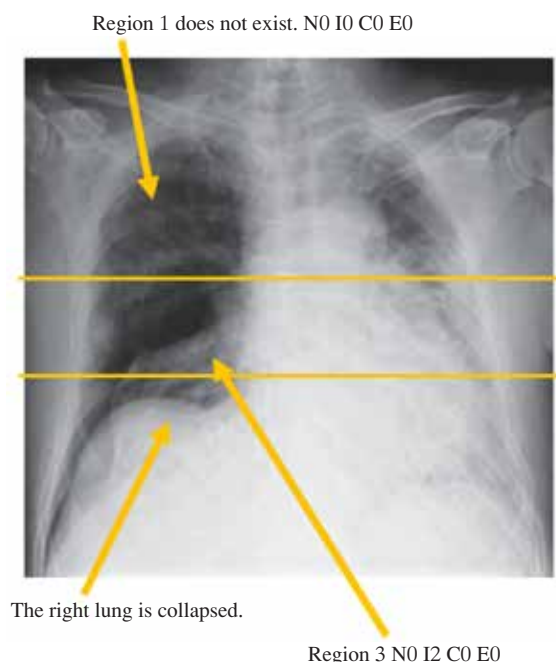


Fig. 3 A right lung is shown to be collapsed due to pneumothorax. There is no right lung in region 1. The collapsed lung appears to be consolidation in region 3; therefore, region 3 is N0 I2 C0 E0.

併患者をどう扱うか、肺切除後の患者をどのように扱うかなど定められていないことが挙げられる。定義どおり陰影を表現すると、Fig. 3のCXRで領域1を表す場合にN0 I0 C0 E0となる。領域3は25～50%の均等影と読影できるため、N0 I2 C0 E0となる。軽微な陰影に見えるが、スコアのみから気胸をきたしていることは分からず、気胸は別記すべき所見と考えられる。

気管支拡張について、CTを撮影しなければ評価が難しいのではないかという意見もある。軽度の気管支拡張の場合、CXRでの検出は難しいが、高度の気管支拡張がある場合は判別可能となる。われわれの検討では診断確定前後に胸部CTが撮影されている症例が119例（78.2%）と多く、評価したのはCXRだが、CT所見、前後のCXRも読影の参考とした。また、NICEスコア法は倉島らよりCXR、CTの読影で差がないと報告されている。読影の際にはCXRかCTかというように、評価した画像の記録は必要だろう。2013年に山田ら、2014年に森本ら、2016年に古田ら、2017年にFuruuchiら、2018年にト部ら、2021年に養毛ら、TakaoらがNICEスコア法を利用した報告をしている^{22)～28)}。より有用な定量的画像評価法の出現も期待されるが、NICEスコア法は一定の評価基準としての有用性が期待できる。

海外のスコア法とNICEスコア法との違い

海外のスコア法はCFで用いられたスコア法を改変し

た報告が多いが、各々の研究目的ごとにアレンジされており、まとめて比較することは困難で、統一された方法がなく雑多である。定量的ではあっても、評価すべき所見が多く設定され、解剖学的な区分で分けており、実際にスコアをつけるにはCT画像が必要で、評価に時間を要する。本邦からの報告は倉島らの報告以降、NICEスコア法が用いられることが多く、それゆえ異なる研究でもより容易に陰影の比較が可能となる。NICEスコア法は陰影の分類は4種類で細かすぎず、肺NTM症の特徴を捉えている。CXRでも評価可能で、早い評価が可能である。実臨床でCTを頻繁に行わないため、実践的と言える。NICEスコア法には上述の問題点もあるが、経過観察時に領域ごとの陰影の変化が追跡可能な点、スコアから全体像を想起できる点、経時的な画像変化を数値化できる点、必ずしもスコアをつけるのにCT検査を必要としない点、スコアが煩雑となりすぎない点など、胸部画像の定量的評価法として優れている。

スコアに重症度の要素を組み入れるとしたら

スコアに重症度の要素を組み入れる場合、画像スコアではなく重症度分類となる。その場合は陰影の種類の要素、菌種の要素、薬剤感受性の要素、キードラッグへの耐性の有無、他のNTM、緑膿菌、アスペルギルスなど複数菌の感染の有無、その薬剤感受性、手術治療が可能か、といった点を考慮せねばならない。NICEスコアを重症度分類に組み込むと煩雑になりすぎてしまうだろう。

ま と め

肺NTM症の胸部画像の定量的評価法についてレビューした。画像の定量化、研究への積極的な利用によりさらなる肺NTM症の病態の理解が望まれる。

謝 辞

シンポジウムの機会を与えていただきました第95回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会会長 藤田明先生に深く感謝申し上げます。英文校正でEditage (www.editage.com) を利用させていただきました。深謝申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) Helbich TH, Heinz-Peer G, Fleischmann D, et al.: Evolution of CT findings in patients with cystic fibrosis. *AJR*. 1999; 173: 81-88.
- 2) Bhalla M, Turcios N, Aponte V, et al.: Cystic fibrosis: scoring

- system with thin-section CT. *Radiology*. 1991 ; 179 (3) : 783-788.
- 3) Brody AS, Kosorok MR, Li Z, et al.: Reproducibility of a scoring system for computed tomography scanning in cystic fibrosis. *J Thorac Imaging*. 2006 ; 21 (1) : 14-21.
 - 4) Moore EH: Atypical mycobacterial infection in the lung: CT appearance. *Radiology*. 1993 ; 187 (3) : 777-82.
 - 5) Hollings NP, Wells AU, Wilson R, et al.: Comparative appearances of non-tuberculous mycobacteria species: a CT study. *Eur Radiol*. 2002 ; 12 (9) : 2211-7.
 - 6) Kim JS, Tanaka N, Newell JD, et al.: Nontuberculous Mycobacterial Infection CT Scan Findings, Genotype, and Treatment Responsiveness. *Chest*. 2005 ; 128 (6) : 3863-9.
 - 7) Chung MJ, Lee KS, Koh W-J, et al.: Thin-Section CT Findings of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Diseases: Comparison Between *Mycobacterium avium-intracellulare* Complex and *Mycobacterium abscessus* Infection. *J Korean Med Sci*. 2005 ; 20 (5) : 777-83.
 - 8) Kitada S, Nishiuchi Y, Hiraga T, et al.: Serological test and chest computed tomography findings in patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Eur Respir J*. 2007 ; 29 (6) : 1217-23.
 - 9) Song JW, Koh W-J, Lee KS, et al.: High-Resolution CT Findings of *Mycobacterium avium-intracellulare* Complex Pulmonary Disease: Correlation with Pulmonary Function Test Results. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 ; 191 (4) : W160.
 - 10) Kim HS, Lee KS, Koh W-J, et al.: Serial CT Findings of *Mycobacterium massiliense* Pulmonary Disease Compared with *Mycobacterium abscessus* Disease after Treatment with Antibiotic Therapy. *Radiology*. 2012 ; 263 (1) : 260-70.
 - 11) Yoon HJ, Chung MJ, Koh W-J, et al.: Computed tomographic findings of macrolideresistant *Mycobacterium massiliense* pulmonary disease and changes after antibiotic treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2019 ; 98 (36) : e16826.
 - 12) Choi Y, Lee KS, Kim SK, et al.: Unilateral Lung Involvement of Nodular Bronchiectatic *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Diseases: Proportion and Evolution on Serial CT Studies. *AJR Am J Roentgenol*. 2019 ; 212 (5) : 1010-1017.
 - 13) McEvoy S, Lavelle L, Kilcoyne A, et al.: High-resolution CT of nontuberculous mycobacterium infection in adult CF patients: diagnostic accuracy. *Eur Radiol*. 2012 ; 22 (12) : 2736-42.
 - 14) McDonnell MJ, Ahmed M, Das J, et al.: Patterns of Disease in Patients with Middle-Lobe Predominant Bronchiectasis. *Respiration*. 2017 ; 93 (6) : 406-414.
 - 15) Eisenberg I, Yasin A, Fuks L, et al.: Radiologic Characteristics of Non-tuberculous Mycobacteria Infection in Patients with Bronchiectasis. *Lung*. 2020 ; 198 (4) : 715-722.
 - 16) Zoumot Z, Boutou AK, Gill SS, et al.: *Mycobacterium avium* complex infection in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology*. 2014 ; 19 (5) : 714-22.
 - 17) Cowman SA, Jacob J, Obaidee S, et al.: Latent class analysis to define radiological subgroups in pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *BMC Pulm Med*. 2018 ; 18 (1) : 145.
 - 18) Lam DL, Kapnadak SG, Godwin JD, et al.: Radiologic computed tomography features of *Mycobacterium abscessus* in cystic fibrosis. *Clin Respir J*. 2018 ; 12 (2) : 459-466.
 - 19) Kurashima A, Morimoto K, Horibe M, et al.: A method for visual scoring of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease: "NICE scoring system". *J Mycobac Dis*. 2013 ; 3 : 127. doi : 10.4172/2161-1068.1000127.
 - 20) Casarini M, Ameglio F, Alemanno L, et al.: Cytokine levels correlate with a radiologic score in active pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 ; 159 (1) : 143-8.
 - 21) 内田賢典, 柿崎有美子, 宮下義啓 : 当院におけるNICE scoring systemを用いた肺非結核性抗酸菌症患者の治療導入状況の検討. *結核*. 2019 ; 94 : 389-394.
 - 22) 山田勝雄, 杉山燈人, 安田あゆ子, 他 : 肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療後の再燃／再発症例の検討. *結核*. 2013 ; 88 : 469-475.
 - 23) Morimoto K, Yoshiyama T, Kurashima A, et al.: Nutritional Indicators are Correlated with the Radiological Severity Score in Patients with *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease: A Cross-sectional Study. *Intern Med*. 2014 ; 53 (5) : 397-401.
 - 24) Furuta K, Ito A, Ishida T, et al.: 18 Cases of pulmonary *Mycobacterium abscessus*: Clinical difference depending on the presence or absence of *Mycobacterium avium* complex. *J Infect Chemother*. 2016 ; 22 (9) : 622-8.
 - 25) Furuuchi K, Ito A, Hashimoto T, et al.: Clinical significance of the radiological severity score in *Mycobacterium avium* complex lung disease patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017 ; 21 (4) : 452-457.
 - 26) Urabe N, Sakamoto S, Sano G, et al.: Characteristics of patients with bronchoscopy-diagnosed pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection. *J Infect Chemother*. 2018 ; 24 (10) : 822-827.
 - 27) Minomo S, Kobayashi T, Katayama K, et al.: Risk factors for hemoptysis in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Respir Investig*. 2021 ; 59 (2) : 218-222.
 - 28) Takao S, Tabusadani M, Yamane K, et al.: Is the Leicester Cough Questionnaire useful for nontuberculous mycobacterial lung disease? *Respir Investig*. 2021 ; 59 (1) : 120-125.

Review Article

A QUANTITATIVE METHOD FOR EVALUATING CHEST IMAGES OF NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL LUNG DISEASE

^{1,2}Yoshinori UCHIDA, ²Shigeru KOMATSU, ²Eri HAGIWARA, and ²Takashi OGURA

Abstract Studies have described various methods for evaluation of chest images of patients with pulmonary nontuberculous mycobacterial (NTM) infection. In 2013, Kurashima et al. reported the nodule, infiltration or consolidation, cavity, ectasis (NICE) scoring system for semiquantitative evaluation of chest images in cases of pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) infection caused by the MAC bacteria. According to the NICE scoring system, shadows are categorized into nodules (N), infiltration (I), cavity (C), and ectasia (E), and the degree of each shadow is evaluated in the following six lung areas: upper right lung, upper left lung, middle right lung, middle left lung, lower right lung, and lower left lung.

We have previously used this method for evaluation of imaging findings in patients with NTM lung disease and investigated the factors associated with treatment initiation. Multivariate analysis showed that young age, cavities, and high NICE scores were risk factors for treatment initiation. Additionally, patients with $>2+$ organisms on sputum examination and hemoptysis showed higher factor-specific and total scores.

The NICE scoring system is useful for quantitative evaluation of chest images because it facilitates identification of changes in each lung region, provides a comprehensive impression of the disease based on the score, does not necessitate computed tomography evaluation for scoring, is a user-friendly scoring system, and can quantify changes in

images over time. The NICE scoring system is useful for quantitative evaluation of chest images because the scoring method is uncomplicated and can quantify changes in images over time. An increasing number of studies have reported the usefulness of this method in Japan, and it is being used for NTM lung diseases other than MAC in addition to pulmonary MAC evaluation. In this report, we compared various imaging scoring methods for pulmonary NTM, including a modified version of the imaging scoring method for cystic fibrosis that is widely used overseas, and discussed the required quantitative imaging evaluation method for pulmonary NTM. It is desirable to promote the use of quantitative evaluation of chest images to further understand the pathogenesis of pulmonary NTM disease.

Key words: Nontuberculous mycobacterial lung disease, Quantitative image scoring method, Image scoring method, NICE scoring method, Chest X-ray, Computed tomography

¹Department of Internal Medicine 2, University of Yamanashi Hospital; ²Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

Correspondence to: Yoshinori Uchida, Department of Internal Medicine 2, University of Yamanashi Hospital, 1110 Shimo-kato, Chuo-shi, Yamanashi 409-3898 Japan.
(E-mail: youchida@yamanashi.ac.jp)

結核治療 — その 1

吉山 崇

要旨：「結核治療」の総論を 6 回に分けて報告する。今回は、結核治療の必要性、多剤治療の必要性、抗結核薬、治療開始時のレジメンである。治療の必要性については、菌が見つからないが画像のみの判断で結核と診断された場合、放置すると菌陽性の結核となるが、菌を見つせずに治療した場合に不適切な治療となる危険を考える必要がある。菌の量が多い場合 1 剤治療では耐性の株の増殖によるその患者の菌の耐性化を考えての多剤併用治療であるが、菌の量の少ない潜在性結核の場合は 1 剤治療が許容される。治療開始時のレジメン選択としては、治療開始時にわかる耐性遺伝子検査、治療歴および接触歴に基づいて結核治療の選択を行う必要がある。

キーワード：結核、治療、原則

結核誌で結核治療についての総説を治療委員会で執筆することとなり、以下の項目について記載することとした。本稿はその 1 と 2.1. の部分までである。

1. 結核治療の原則
 - 1.1. 治療はなぜ必要か
 - 1.2. 多剤併用療法による適切な治療はなぜ必要か
2. 結核治療の実際
 - 2.1. 治療開始時のレジメン — 何を考慮するか？
 - 2.2. 標準治療
 - 2.3. 併存症と結核治療 — HIV, 糖尿病, 他
 - 2.4. 治療の延長 — 併存症, 併用薬剤, 菌陰性化の遅れ
 - 2.5. 治療のモニタリング — 菌検査, 有害事象
3. 治療レジメンの変更：有害事象 — どのような有害事象時にどう考えるか
4. 治療レジメンの変更：薬剤耐性 — 耐性判明時にどう考えるか
5. 結核治療の法的背景と治療を完遂させるための支援

1. 結核治療の原則

1.1. 結核治療の必要性

結核菌塗抹陽性の患者は他者への感染の危険があり、また致死率が高い¹⁾²⁾が、治療により治癒の可能性が高くなるため、結核治療をしないという選択肢は通常ない。

結核菌塗抹陰性だが培養陽性の場合、結核の診断は確定しており、軽症であっても長期的には予後が悪く、通常は結核治療をしないという選択肢はない。

画像上活動性と判断されたが喀痰検査で培養陰性であった者を追跡したところ、1 年以内に 42% が培養陽性³⁾となっており、そのため、かつては画像上活動性だが菌陰性とされた者に対して積極的に結核治療を行っていた時代もあった。しかし後に述べるように、菌を確認せずに治療すると、使用する薬のうちの一部に耐性・一部に感性の結核に対して、不適切な治療を行うことになり、新たに耐性を増幅させる危険があるので、今日では菌を確認してから治療を行うことが通常となっている。しかし、菌を確認するためには、喀痰検査のほか、胃液検査、さらに気管支鏡検査などを行うことが望ましいことが多く、本人の全身状態から検査ができない場合がある。また、検査を行っても陰性の場合は経過観察が必要となるが、住居変更が頻繁に行われるなど経過観察が困難と思われるケースも含め、菌検査陰性であっても治療を行うことにより将来の悪化の危険を減らすことが正当化される場合もある。裏からいうと、生活基盤が不安定な者が多かった時代には、より積極的に治療を行う必要があったという言い方もできよう。

画像上活動性なしと判断された者からの結核発病の危

険は、画像上異常が全くなかった者よりも高い⁴⁾。結核治療歴がなければ年率1%、治療歴があっても年率0.2%となる。とはいえ、ここまで発病の危険が低くなると、経過観察、有症状時の結核発病の危険を念頭に置いた検査は必要となるが、結核治療に伴う有害事象と比較すると、結核治療自体は正当化されない。

1.2. 多剤併用療法の必要性

結核治療の原則は多剤併用治療である。結核菌は一定の確率で突然変異を起こし薬剤耐性結核となる。その確率は一定で、 10^8 個の菌のうち1個のリファンピシン(RFP)耐性の菌が、 3.5×10^6 個のうち1個のイソニコチン酸ヒドラジド(イソニアジド, INH)耐性の菌が含まれる⁵⁾。空洞内の結核菌の量は 10^8 より多いので、RFP耐性菌、あるいはINH耐性の菌が1個以上は空洞内に存在する。RFPあるいはINH単剤治療を行うと、感性菌は死ぬが少数の耐性菌は生き残り、治療とともに2カ月程度後の段階ですべての結核菌は耐性菌で置き換わる。これを耐性獲得という。ただ、全例が耐性を獲得するわけではない。自然治癒する人がいるように1剤治療でも治癒する人もいれば、治療にもかかわらず死亡する人もいる。ストレプトマイシン(SM)単剤治療を行った場合の予後は20%の耐性化⁶⁾であった。

通常、空洞があっても体内の結核菌の量は 10^{14} をこえることはないので、INHとRFPの2剤を併用すれば、両剤に耐性の結核菌は通常存在しない。しかしながら、INH耐性を獲得した患者に、INHとRFP治療を行うと実質的にはRFP単剤治療と同じこととなり、RFP耐性獲得の危険が生じる。結核標準治療、INHおよびRFPを含んで4剤、少なくとも3剤以上の治療が行われるのは、いずれか1剤耐性である可能性を考慮し1剤耐性であっても治療失敗する危険を減らすためである。

菌の量が少なければ、耐性化の危険は低くなる。その極端な状態が潜在性結核感染症で、INHまたはRFP 1剤

治療も許容される。よって、治療開始時はより多くの薬が必要で、菌が少なくなれば薬を減らすことが可能となる。

2. 結核治療の実際

2.1. 治療開始時のレジメン

2021年12月現在、結核薬として承認されているのは、イソニコチン酸ヒドラジド(INH)、リファンピシン(RFP)、エタンブトール(EB)、ピラジナミド(PZA)、レボフロキサシン(LVFX)(内服)、ストレプトマイシン(SM)、カナマイシン(KM)、エチオナミド(TH)、パラアミノサリチル酸(PAS)、サイクロセリン(CS)、エンビオマイシン(EVM)、多剤耐性結核の薬として承認されているのが、デラマニド(DLM)とベダキリン(BDQ)(表)^{7,8)}である。また、結核薬として承認されていないが、結核薬として国際的には承認され^{9)~10)}、保険診療上結核に使用しても査定されない薬として、アミカシン(AMK)、多剤耐性結核のリネゾリド(LZD)、クロファジミン(CFZ)が挙げられる。

原則として、結核標準治療で治療を開始することが望まれる。INH, RFP, PZA, EBもしくはSMである。

しかしながら、標準治療で治療を開始できない条件がいくつかある。①経口摂取の可否、②合併症、③薬剤感受性、である。

(1) 経口摂取の可否

腸閉塞状態であれば経口摂取は不可能で、注射薬を使わなければならない。現在抗結核薬として承認されている薬は、INHの注射(筋注、静注)、SMまたはKM(筋注)のみである。LVFXの内服薬は結核薬として承認されているが、注射薬は結核に有効であっても結核薬としては承認されていない。AMKの点滴静注も結核薬として承認されていないが有効である。ただしSM, KMとは併用できない⁷⁾。よって、経口摂取不能の場合、3剤

表 結核薬一覧表

(ア) INH	イソニコチン酸ヒドラジド	5 mg/kg (小児は10 mg/kg) 最大300 mg
(イ) RFP	リファンピシン (またはRBT リファブチン)	10 mg/kg (小児は10~20 mg/kg) 最大600 mg 5 mg/kg 最大300 mg
(ウ) PZA	ピラジナミド	25 mg/kg 最大1.5g
(エ) SM	硫酸ストレプトマイシン	15 mg/kg 腎機能、年齢で減らす
(オ) EB	エタンブトール	15 mg/kg (国際的には2カ月まで20 mg/kg)
(カ) LVFX	レボフロキサシン	500 mg (国際的には1g まで)
(キ) KM	硫酸カナマイシン	15 mg/kg 腎機能、年齢で減らす
(ク) TH	エチオナミド	300 mg から開始 500~700 mg (米国は15 mg/kg)
(ケ) EVM	硫酸エンビオマイシン	1 g (90日間毎日、その後週2回)
(コ) PAS	パラアミノサリチル酸	200 mg/kg 最大12g
(サ) CS	サイクロセリン	500 mg
(シ) DLM	デラマニド	200 mg を1日2回
(ス) BDQ	ベダキリン	2週間は毎日400 mg, その後週3回200 mg

以上有効な薬剤を確保することができないが、実際においては、LVFXの点滴を用いることが多い。なお、これらの薬が耐性などで使用できない場合、LZDの点滴薬が結核菌に対して有効である。LZDは多剤耐性結核に対して使用するとき保険審査において査定されないが、多剤耐性でない場合には、保険審査上査定されるおそれがある。INH耐性結核に、SMまたはKMまたはAMK+LVFXの2剤使用をすることは、これらの2剤耐性化の危険を考慮しなければならない。

(2) 合併症

結核の標準治療として用いられる薬のうち、INH、RFP、PZAの3剤は肝機能障害の危険があり、肝硬変など肝障害が著しい場合、これらの薬を使用することは困難である。

SM、KM、AMKなどの注射薬は腎障害の危険があり、すでに腎障害がありかつ透析になっていない状態の場合、使用の指針はあるものの¹¹⁾¹²⁾使用しにくい薬でもある。ただしその中で、AMKについては血中濃度を測定できるので、血中濃度を測りながら使用するという選択肢はある。

様々な薬を使用している場合、薬剤相互作用を考慮する必要がある。抗痙攣薬などは血中濃度測定が可能、ワーファリンはプロトロンビン時間など指標があるが、結核薬の血中濃度は測定できないし個々の薬の効果の指標もない。HIVの治療薬としてNevirapinを使用している場合は、RFPとの併用が困難である¹¹⁾。結核薬あるいは併用薬を変更する（結核薬の場合、RFPをリファブチン(RBT)に変更するなど）必要がある場合がある。合併症としてのHIVの詳細については「2.4 合併症」で記載する。

(3) 薬剤感受性

薬剤感受性検査のためには、培養検査で陽性になった検体に対して、培養を用いた薬剤感受性検査を行うことが必要である。結核の診断から薬剤感受性検査結果の判明まで3～8週間かかるため、治療開始の時点では薬剤感受性検査結果が得られていないというのが、これまでの通常であった。核酸増幅法で結核の診断と同じように結核菌の耐性遺伝子を調べるジェノスカラー¹³⁾が保険収載され、喀痰から直接RFP(2007年)、INH(2013年)、PZA(2012年)の薬剤感受性検査結果が得られるようになったが、大手の検査センターではどこも採用せず、実際に導入している病院は数少なかった。2017年、Xpert MTB®-RIF¹⁴⁾が保険収載され、この方法により喀痰から結核の遺伝子診断とともにRFPの薬剤感受性も判明することとなった。大手の検査センターではどこも採用していないが、ジェノスカラーに比して検査方法が簡便であるため、2021年現在採用する病院は増えつつある。ま

だ、一般的に使用されているというほどではない。本稿では、Xpert MTB®-RIFが使用できない環境下および使用できる環境下での考え方を記載する。

(3-1) Xpert MTB®-RIFが使用できない場合

薬剤感受性を推定する方法は、過去の結核発病歴と過去の結核患者との接触歴である。

結核患者が初発であり、耐性結核との接触歴がない場合は感性結核と仮定し、原則として結核標準治療を開始する。標準治療とは、INH、RFP、PZA、EBもしくはSMによる2カ月治療ののちINHとRFPによる4カ月治療を意味する⁷⁾。実際には、INHとRFP感性結核とわかったら、EBなどは不要で3剤2カ月ののち2剤4カ月で十分である¹¹⁾。にもかかわらず、治療開始時の薬として4剤を挙げているのは、万一、INHのみ耐性であった場合に、早期に感受性がわかれば、RFPおよびPZA耐性をつくる危険を減らすためである。INH耐性結核に対して標準治療を行うと15%程度再発する¹⁶⁾が、薬剤感受性がわかるまでの初期治療がそれほど長い期間でなければ、標準治療で開始しても再発の危険は高くなく、標準治療が選択肢となる。

しかし、あらかじめ治療歴または接触歴から耐性結核が予測される場合は、その耐性を予測したうえでの治療が必要である。まず考慮すべきは治療歴で、再治療の多くの場合は、自分の以前の結核菌と同じ菌¹⁷⁾であり、その感受性検査結果に従う。まれに接触者の菌と同じ場合もある¹⁸⁾が、多くはないので、治療開始時には自分の結核菌の再燃として対応することとなる。ただし、以前の薬剤感受性検査結果が得られていない場合もあり、その場合は、以前の薬剤感受性検査結果を推定しなければならない。有害事象等はないが慢性経過をたどっている場合は、薬剤耐性が疑われる。順調に治癒している場合は感受性のことが多い。薬剤が登場する以前の発病のみの場合は、その薬剤の耐性は考えにくい。たとえば1951年以前のINH、1971年(RFP発売)以前のRFPやRBT、1985年(タリビッド発売)以前のLVFXやモキシフロキサシン、2001年以前のLZD、2014年以前のDLM、2019年以前のBDQなどである。

接触歴は、明示的な接触歴と明らかではない接触歴について考慮が必要である。明示的な接触歴とは、家族、学校、職場ほかでの接触である。事後的にVNTR(variable number tandem repeat)や全ゲノム解析遺伝子解析で感染-被感染の有無が判明し、また、薬剤感受性検査も早期にわかるが¹⁵⁾、治療開始前に薬剤感受性を推定するには役に立たない。接触歴が明示的な場合、すでに判明している結核患者の感受性検査結果と同じことが多い。明示的ではない接触歴としては、蔓延国出身者が挙げられる。蔓延国の多くは日本より耐性結核が多いため、蔓

延国出身者には耐性結核が多い^{19) 20)}。しかしながら、蔓延国出身者でも数としては感性結核のほうが多い²⁰⁾。そのため治療開始時には標準治療で結核治療を開始することが多いが、薬剤感受性検査結果を得るための培養検体の入手の努力は必要となる。

(3-2) Xpert MTB®-RIFが使用できる場合

現在日本においては、結核診断時に判明しうる薬剤感受性検査として一般的に用いられているRFPに対する、Xpert MTB®-RIFのRFP耐性について記載する。国際的には、Hainのline probe assayによりキノロンに対する薬剤感受性を遺伝子から調べる方法²¹⁾が一般的であり、RFP耐性とわかったら、治療を開始する前にキノロンの薬剤感受性検査結果を入手して治療を開始する、というのが国際的には一般的である。日本では、RFP以外の薬剤感受性の遺伝子検査は一般的ではなくRFPの感受性のみがわかっている状況での対応を記載する。

(3-2-1) Xpert MTB®-RIFでRFP耐性遺伝子変異がなかった場合

通常は、接触歴・治療歴からINH耐性が予測されない場合は標準治療、予測される場合はINH耐性に対応できる薬で治療を開始する。

(3-2-2) Xpert MTB®-RIFでRFP耐性遺伝子変異があり耐性が予測されていた場合

耐性が予測されていたとは、RFP耐性結核の発病歴がある、あるいは、RFP耐性結核患者との接触歴がある場合である。この場合は、過去の発病歴・接触歴からRFP以外の薬剤の感受性も推定し、その感受性検査結果に従って耐性結核の治療を開始する。

(3-2-3) Xpert MTB®-RIFでRFP耐性遺伝子変異があり耐性が予測されなかった場合

耐性が予測されなかったとは、過去RFP耐性結核の発病歴がなく、RFP耐性結核患者との接触歴がない場合である。この場合は、RFP以外の薬剤の感受性を推定できない。現在、この場合の治療薬の選択については3つの考え方がある。考え方としては、①新薬を温存し、既存薬を多数併用し耐性化を予防する、②治療せず感受性検査の結果を待つ、そして、③WHOの多剤耐性結核レジメンのA、B 5剤併用もしくは新薬全部使用^{8)~10)}、もしくは、WHOの推奨する短期化学療法^{9) 23)}である。③の選択は少なくともBDQもしくはCFZを含むレジメンであるが、現在日本ではBDQは多剤耐性と判明するまでは使用できず、CFZも保険診療で査定されないのは多剤耐性結核のみである。国際的には③の考え方が一般的ではあるが、実際には現在日本でこの選択肢は用いられない。薬剤耐性結核に対する治療の基本的な考え方²⁴⁾は、総説4の「薬剤耐性結核」で詳述するが、本稿の議論は、薬剤感受性検査結果判明前にどう治療を考慮するかで

ある。

①新薬温存は、新薬以外の既存の結核薬（INH高用量、RBT, EB, PZA, LVFX, SMまたはKMまたはAMKまたはEVM, TH, PAS, CS）から使用薬剤を選ぶ方法である。新薬が登場する以前2000年から2015年頃まで、多剤耐性と判明したが他の薬剤の感受性検査がほとんど得られない途上国においては、WHOが多剤耐性結核に当時の推奨する薬を用いた治療^{22) 23)}として用いられた、7剤治療（INH高用量, EB, PZA, LVFX, KM, TH, CS）がある。多数の薬を併用することによって、感受性判明までの耐性化を予防するという戦略である。

②薬剤感受性検査結果待ちは、患者の状態が落ち着いていて急いで治療しなくてもよい場合の対処法である。

③④いずれにするかは、全身状態、緊急性に応じた判断になると思われる。

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) Alling DW, Bosworth EB, Lincoln NS: The after-history of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc.* 1954; 70: 519-528.
- 2) Alling DW, Lincoln NS, Bosworth EB: The after-history of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc.* 1954; 70: 995-1008.
- 3) Cheung-Yam LYC: Smear-negative pulmonary tuberculosis. Controlled trial of 3 month and 2 month regimens. *Bull IUAT.* 1979; 54: 48-60.
- 4) Grzybowski S, Fishaut H, Rowe J, et al.: Tuberculosis among patients with various radiologic abnormalities, followed up by the chest clinic service. *Am Rev Respir Dis.* 1971; 104: 605-608.
- 5) David HL: Probability Distribution of Drug-Resistant Mutants in Unselected Populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Applied Microbiology.* 1970; 20: 810-814.
- 6) Canada RO, Allison ST, D'Esopo ND, et al.: Three-year Follow-up Study on 202 Cases of Pulmonary Tuberculosis Treated with Streptomycin. *American Review of Tuberculosis.* 1950; 62: 563-571.
- 7) 厚生労働省健康局結核感染症課長：「結核医療の基準」の一部改正について。健感発1018第1号，令和3年10月18日通知。
- 8) Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al.: Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *AJRCCM.* 2019; 200: e93-e142. <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201909-1874ST>
- 9) WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment—Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>
- 10) Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual

- Patient Data in MDR-TB treatment-2017, Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, et al.: Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018 Sep 8 ; 392 (10150): 821-834. doi: 10.1016/S0140-6736 (18) 316 44-1
- 11) Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al.: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016 Oct 1;63(7):e147-e195. doi: 10.1093/cid/ciw376. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27516382
 - 12) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の改訂—2018年. *結核*. 2018 ; 93 : 61-68.
 - 13) 吉田志緒美, 富田元久, 木原実香, 他 : LiPAの実用性評価と耐性結核状況の推測. *日本臨床微生物学雑誌*. 2012 ; 22 : 42-48.
 - 14) Chang K, Lu W, Wang J, et al.: Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: a meta-analysis. *J Infect*. 2012 ; 64 : 580-8. doi: 10.1016/j.jinf.2012.02.012. Epub 2012 Feb 27. PMID: 2238145
 - 15) Papaventsis D, Casali N, Kontsevaya I, et al.: Whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* for detection of drug resistance: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Feb ; 23 (2) : 61-68. doi: 10.1016/j.cmi.2016.09.008. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27665704
 - 16) Gegia M, Winters N, Benedetti A, et al.: Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Feb ; 17 (2) : 223-234. doi: 10.1016/S1473-3099 (16) 30407-8. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27865891
 - 17) 土屋俊晶：第80回総会ミニシンポジウム「結核の外來性再感染」. *結核*. 2006 ; 81 : 79-91.
 - 18) Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, et al.: Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med*. 1993 ; 328 : 1137-1144.
 - 19) 結核予防会：「結核の統計2021」. 東京, 2021, 16. ISSN 0389-4479.
 - 20) WHO global tuberculosis report 2020 ; 56. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>
 - 21) Feng Y, Liu S, Wang Q, et al.: Rapid diagnosis of drug resistance to fluoroquinolones, amikacin, capreomycin, kanamycin and ethambutol using genotype MTBDRsl assay: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013 ; 8 (2) : e55292. doi: 10.1371/journal.pone.0055292. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23383320
 - 22) WHO: Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, Geneva, 2014, 83. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf
 - 23) Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, et al.: A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019 Mar 28 ; 380 (13) : 1201-1213. doi: 10.1056/NEJMoa1811867. Epub 2019 Mar 13
 - 24) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会：本邦での多剤耐性結核治療に対する考え方. *結核*. 2020 ; 95 : 79-84.

総説・クロファジミン特集 (1)

日本結核・非結核性抗酸菌症学会が申請した
審査事例承認薬について

佐々木結花

要旨：日本結核・非結核性抗酸菌症学会社会保険委員会は、2019年以降5薬剤6事例について社会保険支払基金に審査事例として申請し、承認された。未承認薬、適応外薬については、患者および医療従事者の希望をうけ、日本医学会分科会である各学会が申請を行う。この「適応外投与」はいわゆる「55年通知」以来、多くの議論を経て申請・承認のシステムが確立した。国民皆保険という本邦が世界に誇る医療システムにおいて、海外における多剤耐性結核・非結核性抗酸菌症のガイドラインが改訂され、新規レジメンが公開されており、ドラッグ・ラグが生じ本邦の治療が海外に遅れて患者に不利益とならないよう申請を行った。しかし適応外投与であるため、リネゾリド、クロファジミンは保険上査定されないものの公費負担の対象とはならず、今後実績を積み上げ公知申請を行う必要がある。結核・非結核性抗酸菌症治療では、本邦で投与可能でかつ副作用の少ない薬剤について、今後も学会主導で申請を行っていく必要がある。

キーワード：未承認薬、適応外薬、審査事例

はじめに

本邦では国民皆保険制度の下、医薬品・医療機器には、適応疾患が定まっており、その医薬品・医療機器が発売される時点での適応疾患を拡大する際には、製薬会社などの企業側のみの努力によると考える医療関係者は多い。

本邦では適応拡大を医療従事者が望めば拡大可能とする方策があるが、その流れを知る機会は少ない。今回、本学会社会保険委員会の活動の一環として、5薬剤6事例の審査事例承認が得られたため、この流れについて報告を行う。

未承認薬および適応外薬

未承認薬は、世界中のどの国でも承認されていない開発中の医薬品の候補物質や、米国や欧州など海外では承認されているが日本では承認されていない医薬品をいい、適応外薬は日本で承認を得て製造販売されているが、承認範囲外の効能・効果や用法・用量で臨床使用されている医薬品をいう¹⁾。

海外で承認された薬剤が本邦では適応にならず、国民皆保険の下適切な治療に至れない期間があり、これを「ドラッグ・ラグ」と呼ぶ。ドラッグ・ラグは、本邦では、治験着手までの遅れの期間、国内臨床開発期間、国内審査の合算であり、欧米の臨床開発期間と審査の合算とは差が生じ、長期となる場合が多い²⁾。

いわゆる「55年通知」からの流れ

1979年、時の厚生労働大臣であった橋本龍太郎氏が、日本医師会長の武見太郎氏に対し書簡³⁾を送り、その中で、「社会保険支払基金においても、学術上誤りなきを期して、審査の一層の充実を図ることとし、またこの点で、都道府県間のアンバランスを生じないように、保険局に指示したこと、医師の処方権の確立が保証されたこと」と記載した。翌年の1980年、当時の厚生省保険局長名で社会保険診療報酬支払基金幹事長に対しTable 1に示す通知³⁾を行った。これがいわゆる「55年通知」であり、その後の未承認薬および適応外薬の使用に大きな影響を与えた。

Table 1 55年通知

有効性及び安全性が確認された医薬品（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。）を薬理作用に基づいて処方した場合の取り扱いについては学術上誤りなきを期し一層の適正化を図ること。診療報酬明細書の医薬品の審査に当たっては、厚生大臣の承認した効能効果を機械的に運用することによって都道府県の間においてアンバランスをきたすことのないようにすること

Table 2 「薬剤性肝炎事件の検証および再発防止のための医薬品行政の在り方委員会」報告⁵⁾

臨床上の必要性があり、安全性と有効性に関する一定のエビデンスが備わっている適応外使用については、患者の意思と医師の判断によることは当然として、速やかに保険診療上認められる仕組みを整備するとともに、最終的には適切な承認手続の下で、承認を得られるように体制を整備し、製薬企業はもとより、国、学会が積極的な役割を果たすべきである。同時に使用実態に基づく患者や医療関係者からの要望を把握し、医療上の必要性が高いものについては、届出・公表等による透明性を確保し、承認に向けた臨床試験の実施に対して必要な経済的支援を行うべきである。また医療上の必要性が高く、すでに十分なエビデンスがあって、新たに臨床試験を実施する必要性がない場合には、患者の当該医薬品へのアクセスが遅れることがないように、上記の医療保険上認められる仕組みや、医学薬学上公知のものとして、承認申請を速やかに行う等の柔軟な対応を併せて検討すべきである。

2000年以降ドラッグ・ラグの期間短縮について国民から強い要望があり、社会保険診療報酬支払基金は、2004年7月審査情報提供委員会を設置し、2007年8月医薬品の薬理作用による適応外使用審査を保険局医療課から委託した。同年9月支払基金の各支部間であいまいな保険審査基準を整理し、審査の透明性を高める目的で支払基金が設置した「審査情報提供検討委員会」の検討に基づく47例を初承認し、「審査事例」は全国共通のものとなった。

一方、2010年8月に開かれた中央社会保険医療協議会総会において、ドラッグ・ラグ問題から「55年通知」が再び討議された。患者からの要望の強い抗がん剤について特に適応外使用が多い実態、保険給付外のために患者および医療機関の負担が大きい実情を踏まえ、適切な「55年通知」の運用および審査の標準化を図ることとし、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において公知申請の問題も含め議論していくこととなった⁴⁾。

この討議の前に、適応外使用の薬剤の副作用による健康被害が生じたことが大きな問題となり、2010年4月に「薬剤性肝炎事件の検証および再発防止のための医薬品行政の在り方委員会」から報告⁵⁾がまとめられた（Table 2）。この報告書が、並行して検討されていた「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」につながることは容易に推測できる。

薬剤の適応拡大の方策

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuti-

Table 3 PMDA承認後の薬剤の適応拡大

- 1) 内科系保険連合への申請
- 2) 公知申請
- 3) 社会保険連合への審査事例申請

cals and medical devices Agency: PMDA) に承認された後に適応拡大を行うには3つの方策がある（Table 3）。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、審査事例承認によってアミカシン（amikacin: AMK）、アジスロマイシン（azithromycin: AZM）の承認を得たことについて報告した⁶⁾。

公知申請は、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⁷⁾において、Table 4に示すような要件を満たす必要がある。臨床試験として無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表状況、Peer-reviewed journalの総説やメタ・アナリシス等の報告状況の記載が求められ、当該薬剤がこの6カ国で承認されていない場合は、公知申請は認められない。審査事例は、『保険診療における医薬品の取扱いについて』⁸⁾による。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、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

Table 4 公知申請の要件

- 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る。
- 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。
- 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。
- 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。
- 医療上の必要性の評価基準を満たす。
適応疾病の重篤性が生命の重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患のいずれか
- 医療上の有用性が、未承認薬、適応外薬では、既存の両方が国内になく、欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べ明らかに優れている。
- 欧米等において標準的療法に位置付けられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。
- 未承認薬の場合は欧米等6カ国（米、英、独、仏、加、豪）のいずれかの国で承認されている医薬品であること。
- 適応外薬の場合は欧米等6カ国（米、英、独、仏、加、豪）のいずれかの国で承認（一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されている場合を含む）されている医薬品であること。

ト審査で査定とはならないと定められている。適応拡大ではないため、添付文書やインタビューフォーム上の記載はなく、したがって、教科書にも記載されない。現在、社会保険委員会が申請した5薬剤6事例も含め2021年12月に266薬剤が承認されている。

本学会の審査事例承認薬剤について

現在、多剤耐性結核については、2020年にリネゾリド（linezolid: LZD）、2021年にクロファジミン（clofazimine: CFZ）が承認されている。また非結核性抗酸菌については、2019年にAMK、2020年にAZM、2021年に*M. abscessus* complexについてイミペネム・シラスタチン（imipenem/cilastatin: IPM/CS）、CFZが承認されている。CFZの投与については、別途専門的な解説が本学会誌に掲載されている。

社会保険委員会がなぜ審査事例承認に積極的に動かざるを得なかったか、という背景は、以下である。本邦は結核患者の減少、非結核性抗酸菌患者の上昇、という局面を迎えている。結核については、多剤耐性結核症例が他国ほど大きな問題となっていないことから、新しい治療薬を取り込んだ新しいレジメンの導入へのひっ迫感が乏しく、治療における安全性の担保のため、新規薬剤の投入には慎重とならざるを得ない。しかし患者や医療従事者が、効果が高く短期で確実な治療を望むのは当然であり、また、耐性薬剤数が多い場合、救命目的にて海外で標準的に使われている薬剤を投入せねばならない場合があり、米国疾病対策予防センター（Centers for Disease

Control and Prevention: CDC）を中心としたガイドライン⁹⁾、世界保健機構（World Health Organization: WHO）のガイドライン¹⁰⁾を参考とした治療レジメンを考慮する必要がある。非結核性抗酸菌症においては、2019年の時点で本邦の健康保険で承認された抗非結核性抗酸菌薬は、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）のみであった。しかし欧米ではすでに*Mycobacterium avium* complex症の空洞例・難治例ではAMKの点滴静注が併用され、マクロライド系抗菌薬はCAMと同時にAZMが併記され、RFPとの併用の相互作用や投与量からAZMを先行させている¹¹⁾。また*Mycobacterium abscessus*症では治療開始時にIPM/CS、AMK、マクロライド薬の併用がなされていたが、保険適応の下ではCAMのみ投与可能薬剤であり、「海外で当たり前のように使える薬剤が、なぜ日本の患者には使用できないのか」という声が患者から高まるのは当然である。また医療機関が海外のガイドラインで標準的に用いられている薬剤を患者のために用いる場合、診療報酬上査定を受け「持ち出し」となることは、長い目でみればどこかで医療をゆがめることにつながりかねない。多くの薬剤がジェネリック医薬品として販売されている現在、企業主導の治験を行うことは困難であること、医師主導治験の実施が待てない患者や医師の強い危機感を察知し、審査事例申請へ踏み込んだ。

本学会社会保険委員会は格別の資格をもってこれら申請に及んだのではなく、本学会員は本学会を通して申請

可能である。患者の利益、医療機関の適切な保険診療の実施を継続する必要性から実施したものであり、本学会の使命の一つであると認識している。

副作用救済制度

審査事例は副作用救済事例対象薬に当たらないのではないかと質問を受ける。しかし審査事例については、保医発0927第1号において「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」¹²⁾という通達を、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が示しており、

「「保険診療における医薬品の取扱いについて」(昭和55年9月3日付保発第51号厚生省保険局長通知)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、検討結果が取りまとめられたところである。厚生労働省としては、別添の検討結果は妥当適切なものと考えているので、その取扱いに遺漏のないよう関係者に対し周知徹底を図られたい。」

と述べており、厚生労働省認可の下に審査事例医薬品は的確であるという検討が行われたことを示している。2021年11月に示された「医薬品副作用被害救済制度の概要と制度への協力をお願いについて」¹³⁾において、健康被害申し立てにおける不支給理由の中で「使用目的または使用方法が適正とは認められない」は14%を占めていたが、審査事例承認薬は厚生労働省がその審査を認めており該当しない。PMDAのホームページ上にある「健康被害救済業務」における医薬品副作用救済制度に関する業務¹⁴⁾において、

「給付の請求があった健康被害について、その健康被害が医薬品等の副作用によるものかどうか、医薬品等が適正に使用されたかどうか等の医学・薬学的な判定の申し出を厚生労働大臣に行い、厚生労働大臣はPMDAからの判定の申し出に応じ、薬事・食品衛生審議会(副作用・感染等被害判定部会)に意見を聴いて判定すること」

とあり、先に示したように審査事例医薬品は「妥当適切なもの」とあるため、救済の対象となる。

審査事例が不利となる場合

2021年10月、結核医療の基準が改定された¹⁵⁾が、多

剤耐性肺結核治療について、

「患者の結核菌がINH及びRFPに対して耐性を有する場合については、患者の結核菌が感受性を有すると想定される抗結核薬を5剤選んで併用療法を行う。この場合において、薬剤の選択に当たっては、まず、LVFX及びBDQの使用を検討し、その後PZA、EB、CS及びDLMの使用を検討しなければならない。ただし、これらの薬剤から5剤選ぶことが困難な場合には、これらの薬剤に代えてSM、KM、TH、エンビオマイシン(enviomycin: EVM)又はPASを使用することもできる。これらの場合の治療期間は、菌陰性化後18月間とする。」

と定まった¹²⁾。欧米のガイドラインで高い位置にあるLZD、CFZは先行して審査事例として承認されていたが、保険適応外医薬品として公費負担の対象とはならなかった。今後これらの薬剤を投与した結果を本邦で収集し、公知申請という形式で申請し公費負担の対象医薬品となるよう検討を重ねねばならない。

おわりに

海外で用いている薬剤が本邦で用いられるまでのドラッグ・ラグについて、制度や企業側の問題だけではなく、医療関係者自身も積極的な活動を行うことで、医療の仕組み自体が変わる可能性がある。本学会社会保険委員会は、適正な医療を行うために活動を継続したい。

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) 佐藤弘之: 未承認薬・適応外薬に対する製薬企業の取組みと今後の課題. RSMP. 2015; 5: 135-140.
- 2) 八木 崇, 高島登志郎: 医薬品開発にみる日本企業のグローバル化. 政策研ニュース. 2008; 24: 17-18.
- 3) 厚生省保険局長: 保発第51号, 昭和55年9月3日. <https://square.umin.ac.jp/~massie-tmd/hashimoto.pdf>
- 4) 日本医師会ニュース第1174号, 平成22年8月5日号.
- 5) 薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会: 薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて(最終提言). 平成22年4月28日. <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0428-8a.pdf>.
- 6) 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.
- 7) 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り扱いについて. 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
- 8) 厚生労働省：医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集について. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_12946.html
 - 9) Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al.: Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2019 ; 200 : e93-e142.
 - 10) World Health Organization: WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Recommendation, WHO, Geneva, 2020, 4-53.
 - 11) Daley CL, Laccarino 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.
 - 12) 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0927第1号, 令和3年9月27日. <https://www.jspnm.com/topics/data/kaiin20211006B.pdf>.
 - 13) 厚生労働省：1. 医薬品副作用被害救済制度の概要と制度への協力をお願いについて. 医薬品・医療機器安全情報. No387. <https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000851821.pdf>.
 - 14) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：医薬品副作用救済制度に関する業務. <https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0001.html>.
 - 15) 厚生労働省健康局結核感染症課長:「結核医療の基準」の一部改正について. 健感発1018第1号, 令和3年10月18日. <https://www.mhlw.go.jp/content/000844766.pdf>

総説・クロファジミン特集 (2)

クロファジミンの歴史的変遷

倉原 優

要旨：クロファジミンはリミノフェナジン系抗菌薬であり、結核やハンセン病などの抗酸菌感染症治療薬として開発された。作用機序については不明な点が多いものの、細胞内の酸化還元サイクルおよび膜破壊、抗炎症効果、免疫抑制作用などが確認されている。結核はその他の抗結核薬のエビデンスが示されたことから、クロファジミンが結核の標準治療薬として位置付けられることはなかった。そのため、主にハンセン病での多剤併用療法においてクロファジミンの使用経験が国内外で積み重ねられてきた。近年、結核菌の耐性化が増加し、非結核性抗酸菌症も難治例が報告されるようになった。これらに対してクロファジミンの使用が再評価されつつあり、抗酸菌症診療医による処方が増加することが予想される。

キーワード：クロファジミン、結核、ハンセン病、非結核性抗酸菌症

1. クロファジミンの概要

クロファジミンは、リミノフェナジン系抗菌薬である (分子式： $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$ ，分子量：473.14Da，図1)。クロファジミンのイミノ基は抗酸菌活性に関わる部分であり、塩基性窒素原子はカチオン性両親媒性の特性に寄与しているとされている。

作用機序には不明な点も多いが、クロファジミンによる抗酸菌に対する活性には、細胞内の酸化還元サイクルと膜破壊という少なくとも2つのメカニズムが存在することが示唆される (図2)¹⁾。

還元されたクロファジミンが細胞内で酸化されると、抗菌作用のある活性酸素種が生成される。たとえば、*Mycobacterium smegmatis* の単離膜にクロファジミンを添加したところ、呼吸鎖阻害に関与するシアン化カリウムとNADHの存在下で、クロファジミンが還元され、スーパーオキシドと過酸化水素の生成が確認された²⁾。酸化還元サイクル以外に、カチオン性両親媒性や膜破壊性による直接的な殺菌作用があると考えられている³⁾⁴⁾。

その他、抗菌作用に加えて、抗炎症・免疫抑制作用も有している (図3)³⁾。抗酸菌感染症においては、こうしたクロファジミンの免疫抑制作用がネガティブに作用す

る可能性もある。たとえば、HIV感染症などの高度な免疫抑制を伴う重症抗酸菌症患者では、クロファジミンの使用に関する安全性はまだ確立されたわけではない。

以上のことから、幅広い抗菌スペクトラムを有し、細菌だけでなく、寄生虫、真菌など多くの病原微生物に作用する。

抗酸菌に関して、クロファジミンは静菌作用と弱い殺菌作用を有し、*M. leprae* に対しては強い殺菌作用を有することからハンセン病の治療薬に位置付けられている。また上述のごとく抗炎症作用を有することから、らい性結節性紅斑 (erythema nodosum leprosum) の治療にも用いられる。抗酸菌に関しては、遅発育菌と比べると迅速

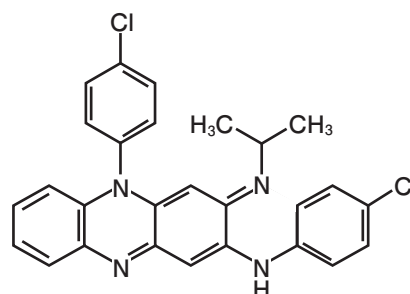
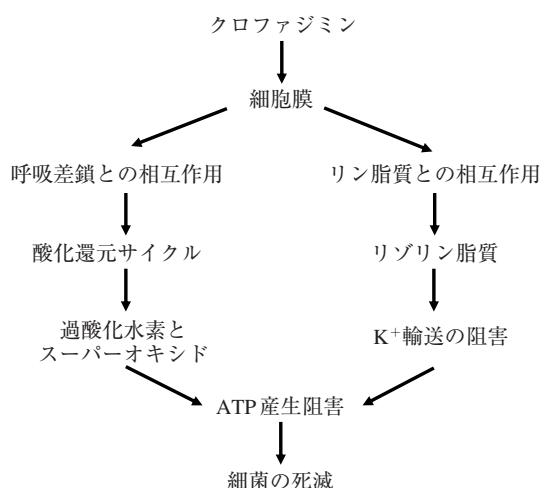
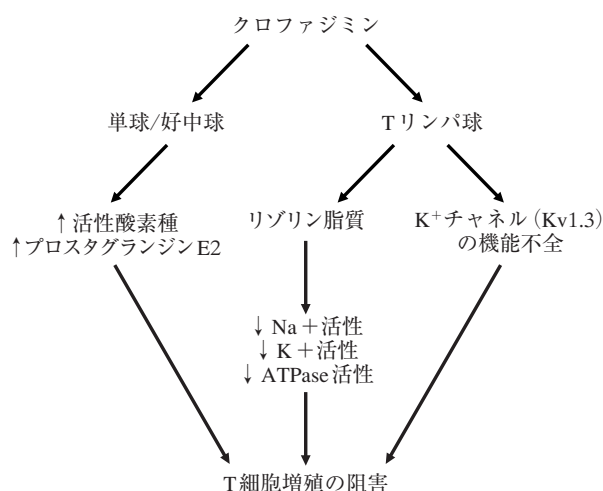


図1 クロファジミンの化学構造式

図2 クロファジミンの作用機序 その1³⁾図3 クロファジミンの作用機序 その2³⁾

発育菌では *in vitro* の効果はやや低くなると考えられている⁵⁾。また、投与初期1週間ではまったく抗菌活性がないとされており⁶⁾、抗酸菌感染症においては初期強化治療で用いられるというよりも、維持的な効果が期待されている。

ヒトに200 mg単回経口投与で8時間後に最高血漿濃度(0.4 $\mu\text{g/ml}$)に達し、血中半減期は10.6日と長いことが知られている⁷⁾。それよりも長いとする報告もある⁸⁾⁹⁾。本剤は皮膚を着色し、脂肪組織中および細網内皮系のマクロファージ中に蓄積することから血中濃度上昇および尿排泄速度は遅い。ゆえに、副作用でクロファジミンを中止した場合、再開は数十日後にしたほうがよいとされる。

2. 結核におけるクロファジミンの歴史

クロファジミンは、もともと結核の治療薬として1954年に開発されたリミノフェナジン系抗菌薬である¹⁰⁾。地衣類の *Buellia canescens* から得られた diploicin という化合物から、結核菌に対して高い活性を示すアニリノアポサフラニンが合成された。このアニリノアポサフラニンの構造を変化させて合成されたものが、クロファジミンである。*in vitro* では結核菌に対して優れた抗菌活性が示されたが、霊長類やヒトを対象とした初期の研究では、クロファジミン単独療法は失敗に終わり¹¹⁾、皮膚着色などが臨床応用の妨げとなった。同時期に開発されたピラジナミドとエタンブトールに、優れた治療効果と副作用の少なさが確認されたことから、クロファジミンの使用は控えられた。その後1968年にリファンピシンが開発され、治療期間の短縮に大きく貢献した。ピラジナミド、エタンブトール、リファンピシン3剤に加えてすでに世に出ていたイソニアジドやストレプトマイシンがキードラッグに位置付けられ、結核の世界では標準治療として

クロファジミンが用いられることはなかった。

過去に複数のクロファジミンアナログが設計・合成された¹²⁾。開発時、クロファジミンと比べて、体脂肪に取り込まれないため皮膚の変色が少ない、マクロファージ内で結晶化せずに体内半減期が短くなる、クロファジミンよりも高レベルで組織内に蓄積するといった利点があったが、実臨床化までにはいたらなかった。また、長期の治療にわたる感染症に対する治療薬であることから、クロファジミンのリボソーム製剤、ナノサスペンション製剤についても検討されたが、前臨床試験の段階にすらいっていない。

世界で、イソニアジド・リファンピシンの多剤耐性結核が流行していることから、サルベージ治療としてクロファジミンに注目が集まっている。クロファジミンは抗結核薬やその他新規化合物とシナジー効果を示すことが知られており、多剤耐性結核への適用が推奨されている。また、クロファジミンのアナログ製剤やリボソーム製剤についても、将来実用化される可能性がある。

なお、多剤耐性結核に対するクロファジミンは1日1回100 mgを内服するレジメンが一般的である。

3. ハンセン病におけるクロファジミンの歴史

1900年代初頭から第二次世界大戦後までの日本においては、ハンセン病の治療に有用な薬剤は大風子油のみであった。当時、ハンセン病は不治の病とされていたが、アメリカで1940年代に始まった化学療法が終戦後日本にも導入された。グルコシルホンナトリウム(プロミン)の注射剤から、経口剤のジアフェニルスホン(DDS, ダブソン)に切り替わり、この単剤治療が20年以上続いた。隔離されるという非人道的なハンセン病対策にDDSは光明となったが、服薬期間が年単位におよび、DDS耐性菌が出現し始めたため、新たな化学療法が

必要となった。世界保健機関は1960年代にリファンピシンやクロファジミンなどの抗菌薬を組み合わせた多剤併用療法の評価をおこない、エビデンスが示されたことからこれを広く用いるよう推奨した。その後、国内外で、リファンピシン、ジアフェニルスルホン、クロファジミンによる多剤併用療法が適用されるようになった¹³⁾¹⁴⁾。多剤併用療法により日本の新規ハンセン病患者数は激減し、らい予防法も1996年に廃止されることとなった。

クロファジミンとダブソンを併用することで、どちらかの単剤よりも *M. leprae* に対する活性が高く、マウスを用いた研究では3カ月以内に99.999%の菌を死滅させることができるシナジー効果があるとされている¹⁵⁾。

ハンセン病に対するクロファジミンは月1回300 mg および1日1回50 mgを、少菌型で6カ月、多菌型12カ月内服することが推奨されている。

4. *M. avium* complex, *M. abscessus* species におけるクロファジミンの歴史

非結核性抗酸菌（NTM）症に対する治療薬はある程度確立されているが、難治性の症例を時に経験することから、既存の抗酸菌治療薬を代替あるいは追加治療として用いることがある。その1つにクロファジミンが含まれている。

肺 *M. avium* complex（MAC）症に関しては、HIV感染症における播種性MAC症に対して1980～1990年代に検証された¹⁶⁾。すでに *in vitro* で有効性が期待されていたため標準治療の候補薬にも位置付けられていた。その後、リファマイシンの代用としてのクロファジミン¹⁷⁾、あるいは多剤併用療法に追加的にクロファジミンを用いることの有効性¹⁸⁾が報告されている。初期に報告された、HIV感染症の播種性MAC症患者に関しては、クロファジミンを加えることで超過死亡が発生する可能性が指摘されており¹⁹⁾、いまだ懸念は払拭されていない。

M. abscessus species に対しては、皮膚感染症に対して感受性検査に合わせて使用された症例が1997年に報告され²⁰⁾、その後 *M. abscessus* におけるクロファジミンのMICが低いことが示され²¹⁾、肺感染症に対してもエビデンスが積み重ねられてきた。特に日本では肺 *M. abscessus* 症に対するキードラッグが保険適用外であるものが多いことから、わが国でもクロファジミンを「*M. abscessus* 症」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認めることが2021年9月に通達された。

使用例において審査上認める留意事項として、100 mg 1日1回のレジメンが推奨されている。

5. 皮膚障害の歴史

クロファジミンの副作用として問題になるのは、高率

に発生する色素沈着、魚鱗癬様変化といった皮膚障害である。特に女性では美容上問題になることがあり、長期に及ぶ治療ではなかなか受け入れがたい歴史があった。

多剤耐性結核では、クロファジミン使用例の94.3%に皮膚着色がみられ、その約半数が魚鱗癬だった²²⁾。ハンセン病でも全例に皮膚着色がみられ、半数以上が魚鱗癬とされている²³⁾。ハンセン病という疾患は、皮膚症状にも苦しめられる疾患であるが、クロファジミンによる皮膚障害が上乘せられることで、その苦痛ゆえ抑うつ状態に陥る患者も相当数いると考えられる。*M. abscessus* 症における皮膚障害は21.4～66.4%²⁴⁾²⁵⁾と報告データは限られている。

ハンセン病で用いられる通常量50 mg/日であれば、4～5カ月ほどかけて皮膚着色が出現することが多いが、用量が多いほどすみやかに出現し、100 mg/日であれば2カ月以内、200 mg/日であれば4週間以内に出現する。200 mg/日を超えてくると皮膚だけでなく消化管の副作用が増す。

皮膚着色の機序は、マクロファージ内部に脂質とクロファジミンが含まれている、いわゆるセロイドリポフスチン症である。組織内の薬剤濃度が高い場合に皮膚の色素沈着は増すが、主原因は可逆的なセロイドリポフスチン症である²⁶⁾。皮膚着色は、顔面を含む日光に曝される部分に顕著であり、肌の色が白い人ほど目立つ結果となる。そのため、人種によっては頻度が低めに報告される可能性がある²⁷⁾。クロファジミンによる皮膚着色は約3カ月目に出現しはじめ、中止すると6カ月程度で消退していく可逆的なものである。なお、皮膚だけでなく、尿などの体液も着色する。現在、複十字病院において「非結核性抗酸菌症患者における血中薬物濃度モニタリング」（UMIN000041053）が進行中で、被検者の皮膚の色素沈着の有無が主要評価項目として検討されている。

6. おわりに

主にハンセン病での多剤併用療法においてクロファジミンの使用経験が国内外で積み重ねられてきた。近年、結核菌の耐性化が増加し、非結核性抗酸菌症も難治例が報告されるようになった。これらに対してクロファジミンの使用が再評価されつつあり、抗酸菌症診療医による処方が今後増加することが予想される。

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) van Rensburg CE, Jooné GK, O'Sullivan JF, et al.: Anti-microbial activities of clofazimine and B669 are mediated

- by lysophospholipids. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992 ; 36 : 2729-2735.
- 2) Yano T, Kassovska-Bratinova S, The JS, et al.: Reduction of clofazimine by mycobacterial type 2 NADH: quinone oxidoreductase: a pathway for the generation of bactericidal levels of reactive oxygen species. *J Biol Chem.* 2011 ; 286 : 10276-87.
 - 3) Cholo MC, Steel HC, Fourie PB, et al.: Clofazimine: current status and future prospects. *J Antimicrob Chemother.* 2012 ; 67 : 290-8.
 - 4) Te Brake LH, Russel FG, van den Heuvel JJ, et al.: Inhibitory potential of tuberculosis drugs on ATP-binding cassette drug transporters. *Tuberculosis (Edinb).* 2016 ; 96 : 150-7.
 - 5) Luo J, Yu X, Jiang G, et al.: In Vitro Activity of Clofazimine against Nontuberculous Mycobacteria Isolated in Beijing, China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 ; 62 : e00072-18.
 - 6) Ammerman NC, Swanson RV, Tapley A, et al.: Clofazimine has delayed antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* both in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother.* 2017 ; 72 : 455-461.
 - 7) Schaad-Lanyi Z, Dieterle W, Dubois JP, et al.: Pharmacokinetics of clofazimine in healthy volunteers. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1987 ; 55 : 9-15.
 - 8) Levy L: Pharmacologic studies of clofazimine. *Am J Trop Med Hyg.* 1974 ; 23 : 1097-109.
 - 9) Holdiness MR: Clinical pharmacokinetics of clofazimine. A review. *Clinical pharmacokinetics.* 1989; 16: 74-85.
 - 10) Barry VC, Belton JG, Conalty ML, et al.: A new series of phenazines (rimino-compounds) with high antituberculosis activity. *Nature.* 1957 ; 179 : 1013-5.
 - 11) Barry VC, Conalty ML: The antimycobacterial activity of B663. *Lepr Rev.* 1965 ; 36 : 3-7.
 - 12) Franzblau SG, O'Sullivan JF.: Structure activity relationships of selected phenazines against *Mycobacterium leprae* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1988 ; 32 : 1583-5.
 - 13) 後藤正道, 野上玲子, 岡野美子, 他 : ハンセン病治療指針 (第3版). *Jpn J Lepr.* 2013 ; 82 : 141-182.
 - 14) World Health Organization: Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy. (URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274127/9789290226383-eng.pdf?ua=1>)
 - 15) Ji B, Perani EG, Petinom C, et al.: Bactericidal activities of combinations of new drugs against *Mycobacterium leprae* in nude mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996 ; 40 : 393-9.
 - 16) Masur H, Tuazon C, Gill V, et al.: Effect of combined clofazimine and ansamycin therapy on *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* bacteremia in patients with AIDS. *J Infect Dis.* 1987 ; 155 : 127-9.
 - 17) 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 : 1285-93.
 - 18) Zweijpfenning S, Kops S, Boeree MJ, et al.: Treatment of severe *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease with adjunctive amikacin and clofazimine versus standard regimen alone: a retrospective study. *ERJ Open Res.* 2021 ; 7 : 00466-2021.
 - 19) Fournier S, Burguière AM, Flahault A, et al.: Effect of adding clofazimine to combined clarithromycin-ethambutol therapy for *Mycobacterium avium* complex septicemia in AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999 ; 18 : 16-22.
 - 20) Vogels MT, Tjan-Heijnen VC, Alkemade JA, et al.: Cutaneous infection due to *Mycobacterium abscessus*. A case report. *Acta Derm Venereol.* 1997 ; 77 : 222-4.
 - 21) Shen GH, Wu BD, Hu ST, et al.: High efficacy of clofazimine and its synergistic effect with amikacin against rapidly growing mycobacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2010 ; 35 : 400-4.
 - 22) Tang S, Yao L, Hao X, et al.: Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clin Infect Dis.* 2015 ; 60 : 1361-7.
 - 23) Ram G, Iyer GG: Side effects of clofazimine therapy. *Lepr India.* 1976 ; 48 : 722-31.
 - 24) Yang B, Jhun BW, Moon SM, et al.: Clofazimine-Containing Regimen for the Treatment of *Mycobacterium abscessus* Lung Disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 ; 61 : e02052-16.
 - 25) Yang J, Chew KL, Tambyah P: 1350. Clofazimine as an Oral Companion Drug for Treatment of *Mycobacterium abscessus* complex Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2019 ; 6 : S488-S489.
 - 26) Pai V: Role of clofazimine in management of reactions in leprosy: A brief overview. *Indian J Drugs Dermatol.* 2015 ; 1 : 12-5.
 - 27) Dalcolmo M, Gayoso R, Sotgiu G, et al.: Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil. *Eur Respir J.* 2017 Mar 22 ; 49 (3) : 1602445.

HISTORICAL EVOLUTION OF CLOFAZIMINE

Yu KURAHARA

Abstract Clofazimine is a liminophenazine compound that developed for the treatment of mycobacterial infection such as tuberculosis and leprosy. Although the mechanism of action remains unclear, it has been shown to have effects on intracellular redox cycle, membrane disruption, anti-inflammatory effects, and immunosuppression. Clofazimine was never positioned as a standard treatment for tuberculosis because of the evidence for other anti-tuberculosis drugs. Therefore, experience with clofazimine has been accumulated mainly in multidrug therapy for leprosy. In recent years, multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* has increased, and refractory cases of non-tuberculous mycobacteria have also been reported. The efficacy of clofazimine is now reevaluated for these diseases, therefore, the use of clofazimine

would increase hereafter.

Key words: Clofazimine, Tuberculosis, Leprosy, Non-tuberculous mycobacteria

Department of Internal Medicine, Department of Infectious Diseases, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

Correspondence to: Yu Kurahara, Department of Internal Medicine, Department of Infectious Diseases, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, 1180, Nagasone-cho, Sakai-shi, Osaka 591-8555 Japan.
(E-mail: krawelts@yahoo.co.jp)

総説・クロファジミン特集 (3)

肺非結核性抗酸菌症におけるクロファジミンの使用について

^{1,2} 渡辺 史也 ³ 古内 浩司 ³ 藤原 啓司 ³ 上杉夫彌子
^{5,6} 南宮 湖 ³ 倉島 篤行 ^{5,6} 長谷川直樹 ¹ 花田 和彦
^{3,4,6} 森本 耕三

要旨：ハンセン病治療薬として使用されてきたクロファジミンは、近年クラリスロマイシン・アミカシンの相乗効果が*in vitro*で確認され、肺非結核性抗酸菌（NTM）症治療において注目されてきている。特に *Mycobacterium abscessus* species 症においては欧米、および日本において使用が認められた。一方で実臨床では基本的に多剤併用療法が実施されることからクロファジミンによる有効性を独立評価することは難しいと考えられ、有効性を担保する投与量、最小発育阻止濃度のカットオフ値などは判明していない。しかし治療薬の選択肢が少ない肺NTM症治療において、日本ではクロファジミンを保険適用の下で使用可能になったことは意義が高く、今後さらなる報告が待たれるところである。そこで、今後肺NTM症治療においてクロファジミンの国内使用が進むことを念頭に、クロファジミンによる胃腸障害、色素沈着、QTc延長症候群などの有害事象や、薬物動態／薬力学的視点を加えた適正使用のための情報を整理した。

キーワード：肺非結核性抗酸菌症、クロファジミン、薬物動態、薬力学、有効性、安全性

1. はじめに

ハンセン病治療薬として使用されてきたクロファジミン（CFZ）は、1997年に播種性 *Mycobacterium avium*-*Mycobacterium intracellulare* complex 症に対して使用された。これは、播種性 *M. avium*-*M. intracellulare* complex 症に対してクラリスロマイシン（CAM）が生存率を大きく改善させたものの、CAM単剤治療では耐性株が高率に出現したことを受け¹⁾、CAMの耐性化を抑える併用薬を探索することが目的であった。

Dubéらは、HIV感染者における播種性MAC症に対してCAM+CFZの2剤治療レジメンとCAM+CFZ+エタンブロール（EB）の3剤治療レジメンによる36週間後の再燃率、マクロライド耐性化までの日数を比較した²⁾。2剤治療レジメン、3剤治療レジメンにおける再燃率はそれぞれ68%と12%、マクロライド耐性化までの日数中央値がそれぞれ16週間と40週間であった。加えてCAM

+CFZの2剤治療レジメンでは、追跡が可能であった症例が48週間以内に全てマクロライドに対して耐性化したことから、EBのみが耐性化を抑制する有効な併用薬であると報告した。同じく1997年にChaissonらは同様の対象例にCAM+EB+CFZの3剤レジメンで治療された群はCAM+EBの2剤レジメンで治療された群と比較して有意に死亡率が高かった（3剤レジメン：61%、2剤レジメン：38%）ことを報告した³⁾。なおChaissonらの報告では、3剤レジメンを投与された群においてベースラインの菌量が有意に高かったことから、CFZ自体が真に生存率を低下させたかについては明確ではないが、その後肺NTM症治療においてCFZが脚光を浴びることは暫くなかった。

しかし、2012年、2015年にCFZ+CAMおよびCFZ+アミカシン（AMK）の併用が *M. avium* および *Mycobacterium abscessus* species（MABS）に対して相乗的な抗菌効果（シナジー効果）を示した*in vitro*の実験結果が報告され⁴⁾⁵⁾、

¹ 明治薬科大学薬物動態学研究室、² 公益財団法人結核予防会複十字病院薬剤部、³ 同複十字病院呼吸器センター、⁴ 同複十字病院臨床医学研究科、⁵ 慶応義塾大学医学部感染症学教室、⁶ 非結核性抗酸菌症対策委員会

連絡先：森本耕三、公益財団法人結核予防会複十字病院、〒204-8522 東京都清瀬市松山3-1-24
 (E-mail: morimotok@fukujiji.org)
 (Received 3 Feb. 2022)

British Thoracic Society は2017年の肺NTM症に関するガイドラインにおいてMABS症に対するCFZの使用をGrade Dと位置付けた⁶⁾。さらに2020年に欧米の4学会 (American Thoracic Society, European Respiratory Society, European Society of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America) から共同で発出された肺NTM症のガイドラインにおいてもCFZはMABS症に対する優先的使用薬剤として記載された⁷⁾。本邦においても2021年に社会保険診療報酬支払基金が、CFZをMABS症に対して処方した場合、当該使用を審査上認めることが承認された⁸⁾。

CFZはハンセン病治療から肺NTM症治療にリポジショニングされた薬剤である。しかしCFZは長い使用実績があるものの特に有効性に関する情報が少ない。そこで今回、CFZの薬物動態/薬力学的な視点を加えて適正使用のための情報を整理した。

2. CFZの化学的特性と有効性/安全性

CFZは化学的特性として水にほとんど溶けない「疎水性」であり⁹⁾、CFZの高用量投与 (200~300 mg/day 以上) や長期投与において、生体組織やマクロファージ中にCFZの結晶が析出することが報告されている (Fig.)^{10)~12)}。さらにCFZ 100 mg/day が27年間使用された症例において肺組織にCFZの結晶が析出し、薬剤誘発性肺疾患により死亡したケースも報告されている¹³⁾。なお、CFZは有機溶媒に溶出するためルーチンで行われる処理後の組織検体からは検出されず、凍結切片で観察できる¹⁴⁾。

薬物動態学理論では標的臓器 (ここでは肺) 中の非結合形薬物のみが効果を発揮することから¹⁵⁾、肺組織中にCFZの結晶が析出している状態では、CFZを増量しても結晶が増えるだけで有効性は増強しない可能性が考えら

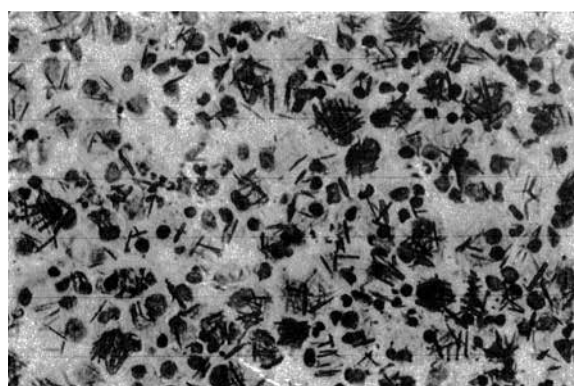


Fig. 気管支洗浄液中で確認されたマクロファージ中CFZ結晶¹¹⁾

31歳男性、HIV感染に伴う*M. avium*感染症患者に対し、クラリスロマイシン1日2回500 mg、エタンブトール1日1回1000 mg、クロファジミン1日1回100 mgで5年間治療された症例。

れる。よって安易な高用量投与 (200~300 mg/day 以上) はリスクベネフィットの観点から臨床薬理学的意義は乏しい可能性がある。なお、CFZが結晶化する投与量、投与期間、結晶化しやすい個人の特性については明確にされていない。

CFZの結晶蓄積に伴う有害事象としてCFZ誘発性腸疾患が挙げられる¹⁶⁾。発生メカニズムは好酸球性アレルギー、または結晶蓄積組織球症であると考えられており¹⁷⁾、いずれもCFZの結晶と免疫系との相互作用により引き起こされる。主訴としては、繰り返す、または持続性の激しい腹痛を訴えることが多く、下痢などの症状が随伴することもある^{18)~33)}。しかし腸内細菌叢のバランスが崩れることにより発現する抗生物質関連性下痢³⁴⁾とは異なり、稀な有害事象である¹⁶⁾。発現部位は空腸や回腸の粘膜固有層、腸間膜リンパ節などの報告が多い (Table 1)^{18)~33)}。CFZは弱塩基性の化合物であるため塩酸性下では溶解度が上昇するが³⁵⁾、十二指腸において胃酸が中和されるとCFZの溶解度は著しく低下すると考えられ、これが小腸においてCFZ誘発性腸疾患の報告が多いことに関連すると推察される。CFZは食事により胆汁酸が分泌されると、ミセル化により可溶化され腸管からの吸収量が増大する³⁶⁾。このことから脂肪成分の少ない食事をしている者では胆汁酸による可溶化が十分でなく、CFZ誘発性腸疾患が多い可能性が考えられる。投与量別には200~600 mg/dayでCFZ誘発性腸疾患の報告が多いが (Table 1)^{20)~33)}、100 mg/dayでもCFZ誘発性腸疾患が発現した報告もあることから^{18) 19)}、投与量によらずCFZ投与時には腹痛に留意し、腸炎を想起する必要がある。

一方、CFZによる最も一般的な副作用である色素沈着は、MurashovらによりCFZの結晶沈着とは無関係であったと報告された³⁷⁾。この報告ではCFZ処理マウスの凍結組織断片からCFZ結晶が認められない組織においても色素沈着が発現していたため、皮下脂肪へCFZが多く分配して着色することが色素沈着発現のメカニズムであると考察している。色素沈着は可逆性の副作用であり、CFZの投与中止後6カ月で消失するとされている³⁸⁾。ヒトにおいては、ハンセン病治療のためCFZを50~100 mg/dayで治療された患者で、特に病変部皮下組織にCFZが多く集積し、正常組織よりも色素沈着が顕著であったと報告されている³⁹⁾。

3. CFZの薬物動態/薬力学的特性と有効性/安全性

3.1. 薬物動態学的特性

CFZは腎臓からほとんど排泄されない^{40) 41)}。代謝物の割合も少なく、大部分は未変化体として糞便中から排出される^{40) 41)}。これまでヒト体内から検出された代謝物は

Table 1 CFZ 誘発性腸疾患に関する報告

報告者	年齢	性別	国籍	疾患	CFZ 投与量	腸疾患発症部位	発症までの日数
Chong ら ¹⁸⁾	41 歳	女性	中国	ハンセン病	100 mg/day 週 5～6 回	小腸リンパ節	10 年
Jagadeesan ら ¹⁹⁾	32 歳	男性	インド	ハンセン病	100 mg/day	小腸粘膜下層リンパ節	3 カ月
Parizhskaya ら ²⁰⁾	11 歳	男性	アメリカ	播種性 MAC	150 mg/day	回腸粘膜固有層	2 年
Jopling ²¹⁾	NA	男性	NA	ハンセン病	200 mg/day (3 年) 100 mg/day (1 年)	腸間膜リンパ節	4 年
Hameed ら ²²⁾	16 歳	男性	イギリス	壊疽性膿皮症	200 mg/day	小腸腸間膜リンパ節	4 年
Venencie ら ²³⁾	47 歳	女性	フランス	ハンセン病	200 mg/day	空腸粘膜	5 年
Sukpanichnant ら ²⁴⁾	32 歳	男性	タイ	ハンセン病	200 mg/day (5 カ月) 300 mg/day (10 カ月)	小腸粘膜下層， 腸間膜リンパ節	1 年
Singh ら ²⁵⁾	19 歳	男性	インド	ハンセン病	300 mg/day (1 カ月) 200 mg/day (15 日)	空腸粘膜固有層	2 カ月
Desikan ら ²⁶⁾	12 歳	女性	インド	ハンセン病	300 mg/day	小腸粘膜	4 カ月
Belaube ら ²⁷⁾	46 歳	女性	フランス	結節性痒疹	300 mg/day	腸絨毛，腸間膜リンパ節	6 カ月
Bergeyck ら ²⁸⁾	38 歳	女性	イタリア	ブルーリ潰瘍 (<i>M. ulcerans</i>)	300 mg/day	回腸	9 カ月
Karat ²⁹⁾	NA	NA	NA	ハンセン病	300 mg/day	回腸	6 カ月
	NA	NA	NA	ハンセン病	300 mg/day	回腸	2 年
McDougall ら ³⁰⁾	68 歳	男性	イギリス	壊疽性膿皮症	400 mg/day (5 カ月) 300 mg/day (6 カ月)	脾臓，腸間膜リンパ節	11 カ月
Bryceson ³¹⁾	24 歳	男性	インド	ハンセン病	500 mg/day	腸間膜リンパ節	1 年
Atkinson ら ³²⁾	19 歳	男性	メキシコ	ハンセン病	300～600 mg/day	空腸粘膜固有層	6 カ月
Mason ら ³³⁾	29 歳	女性	サモア	ハンセン病	600 mg/day	腸間膜リンパ節	3 年

MAC: *Mycobacterium avium-intracellulare* complex, *M. ulcerans*: *Mycobacterium ulcerans*, NA: Not available

3 種あるが，これらはいずれも腸内細菌により生成された可能性が示唆されている^{40) 41)}。そのため CFZ の消失には腎排泄および肝代謝の寄与はほとんどないと考えられる。主要な消失経路は明らかにされていないが，CFZ は多くの薬剤の排出に関わるトランスポーター「p-糖タンパク質」の基質であることが報告されている⁴²⁾。p-糖タンパク質は小腸，腎臓，肝臓，血液脳関門などの臓器に発現しており，生体中から生体外へ異物を排出する方向に機能している⁴³⁾。南アフリカの結核患者 139 例を対象とした母集団薬物動態解析では，統計的有意差はなかったものの p-糖タンパク質を強力に阻害する抗 HIV 薬を併用すると CFZ の血中濃度が上昇する傾向が観察されている⁴⁴⁾。肺 NTM 症の治療で使用されるリファンピシン (RFP) は薬物代謝酵素以外にこの p-糖タンパク質を誘導することが知られていることから⁴⁵⁾，RFP と CFZ を併用すると CFZ の曝露量が低下する可能性が考えられる。

CFZ のヒトにおける半減期は，12 人の健康成人に対し単回投与した際は 10 日と報告されているが³⁶⁾，結核患者に対し 2 カ月以上投与した際は 34 日と報告されている⁴⁴⁾。マウスモデルにおいては CFZ 投与 4 週間後では半減期が 10 日，20 週間後では 54 日と，投与期間依存的に CFZ の半減期が延長することが報告されている⁴⁶⁾。CFZ

の半減期が報告ごとに大きく異なるのは人種差や体格差などが影響した可能性もあるが，マウスモデルで観察されたように投与期間依存的に半減期が延長していた可能性がある。なお，半減期が延長するメカニズムは明らかにされていない。

3.2. MIC と組織移行性

NTM に対する CFZ の最小発育阻止濃度 (MIC) についてはいくつか報告がある。しかし結果は報告ごとに大きく異なっており (Table 2)^{47)～52)}，治療効果と関連する MIC のカットオフ値は明確ではない。Kwak らは肺 NTM 症治療に対して CFZ が使用された 58 例を後ろ向きに調査したところ，CFZ の MIC が 0.25 µg/mL 以下では菌陰性化を達成しやすい傾向が認められたことから MIC のカットオフ値として 0.25 µg/mL を提案した⁵⁰⁾。しかし，この報告ではマクロライド系薬およびアミカシンの MIC 値が報告されていないことから，CFZ のカットオフ値を 0.25 µg/mL とする意義については懐疑的な報告もある⁵³⁾。

ここまでは MIC のみに関して述べてきたが，重要な点は感染巣である肺組織中 NTM が MIC 以上の CFZ に曝露されているかどうかである。この点については CFZ の組織移行性は良好であり，血中濃度と比較し肺組織中では 100 倍以上の高い濃度になることが報告されている⁵⁴⁾。しかし繰り返しになるが薬物動態学理論では，標的臓器

Table 2 代表的なNTM臨床分離株に対するCFZのMIC値 (μg/mL)

報告者	国	測定培地	菌のフェーズ	NTM菌株	MIC ₅₀	MIC範囲
Shen ら ⁴⁷⁾	台湾	CaMH broth	対数増殖期	<i>M. abscessus</i> (n=117)	0.25	0.031~2
Li ら ⁴⁸⁾	中国	SGM: CaMH+ADC broth RGM: CaMH broth	対数増殖期	<i>M. avium</i> (n=97)	0.063	NA
				<i>M. intracellulare</i> (n=172)	0.125	NA
				<i>M. abscessus</i> (n=53)	0.125	NA
				<i>M. massiliense</i> (n=9)	128	NA
Luo ら ⁴⁹⁾	中国	SGM: CaMH+OADC broth RGM: CaMH broth	対数増殖期	<i>M. avium</i> (n=22)	0.062	0.031~8
				<i>M. intracellulare</i> (n=35)	0.5	0.031~8
				<i>M. kansasii</i> (n=45)	0.031	0.031~2
				<i>M. abscessus</i> (n=40)	4	0.031~8
Kwak ら ⁵⁰⁾	韓国	MB7H9+OADC broth	対数増殖期	<i>M. avium-intracellulare</i> (n=133)	1	0.031~8
				<i>M. abscessus</i> (n=40)	4	0.031~16
Fujiwara ら ⁵¹⁾	日本	CaMH broth	対数増殖期	<i>M. abscessus</i> (n=46)	0.5	0.06~1
				<i>M. massiliense</i> (n=40)	0.5	0.25~2
Kim ら ⁵²⁾	韓国	SGM: CaMH+OADC broth RGM: CaMH broth	対数増殖期	<i>M. avium</i> (n=63)	0.125	0.062~2
				<i>M. intracellulare</i> (n=57)	0.25	0.062~2
				<i>M. kansasii</i> (n=52)	0.062	0.062~2
				<i>M. abscessus</i> (n=64)	0.5	0.125~0.5
				<i>M. massiliense</i> (n=67)	0.5	0.062~0.5

MIC₅₀: 50%の菌株の発育を阻止した最小発育阻止濃度。

RGM: 迅速発育抗酸菌, SGM: 遅発育抗酸菌, CaMH: 陽イオン調製ミューラーヒントン, MB7H9: ミドルブルック 7H9, ADC: Albumin Dextrose Catalase, OADC: Oleic Albumin Dextrose Catalase, NA: Not available

M. abscessus: *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus*, *M. massiliense*: *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense*

中の特に生体高分子と結合していない「非結合形薬物」の挙動が重要であり¹⁵⁾, それを評価するために必要な指標はCFZの生体高分子(アルブミンや α 1-酸性糖タンパク質)との結合率である。CFZのヒトにおける生体高分子との結合率は低く、25%程度と報告されているが⁵⁵⁾, この報告では具体的な実験方法が述べられておらず検証できないため信頼性は低い。従ってCFZの生体高分子との結合率は未だ不明であるため、組織に移行したCFZの何パーセントが菌に曝露しているか不明である。加えてCFZは肺組織の乾酪壊死層へは浸透しにくいことが報告されており^{56) 57)}, 肺組織中CFZ総濃度だけでは薬物動態学理論的な評価は困難である。また、NTMは通性細胞内寄生菌でありヒトマクロファージ中で増殖することが可能である⁵⁸⁾。CFZはマクロファージ中に高濃度に蓄積するものの、それらはマクロファージ中で結晶様封入体を形成し細胞内で別の区画に含有されるため⁵⁹⁾, マクロファージ中のNTMに対して実際にはCFZが十分に曝露されていない可能性がある。このようにCFZは複雑な薬物動態/薬力学的特性を有しており、未解明な事象も多いため最適な投与量が判明していない。

3.3. シナジー効果

肺 *M. avium*, *M. intracellulare*, MABS症に対してはCAMおよびAMKの感受性に基づく治療が推奨されており⁷⁾, この2剤が一部の菌株を除いた肺NTM症治療の中心的存在である。近年CFZが肺NTM症治療に対して着目されるようになったのは、CAMおよびAMKの両剤とシナジー効果を有し^{4) 5)}, さらにNTMのAMKに対する耐性

化を抑制したとする報告⁴⁾が注目されたことに関連すると思われる。ただしCFZによるシナジー効果はMIC×1倍以下の濃度では認められていない点に注意が必要である。これまで述べたようにCFZの半減期は30日以上と非常に長い⁴⁴⁾。薬物動態学的には半減期が長く、蓄積しやすい薬物は、半減期の4~5倍の時間をかけて単回投与時と比較して $[1/\{1-\exp(-0.693/\text{半減期} \times \text{投与間隔})\}]$ 倍まで濃度が上昇する¹⁵⁾。CFZ連日投与の場合には、およそ6カ月かけて単回投与時の40~50倍まで濃度が上昇し続けると推定される。そのため投与初期には血中濃度が低くシナジー効果を期待できない可能性が考えられる。しかしCFZがシナジー効果を示す血液中・肺組織中濃度のカットオフ値は明らかにされていないため、今後さらなる検討が必要である。

4. CFZによるQTc延長症候群について

薬剤誘発性QTc延長症候群は、臨床的に危険な心室性頻拍であるTorsades de Pointesの明確なリスク因子である^{60) 61)}。QTc間隔は心筋活動電位の外向き電流「再分極層」を示し、急速遅延整流カリウムチャネル(IKr)と低速遅延整流カリウムチャネル(IKs)により形成される^{60) 61)}。薬剤誘発性QTc延長症候群はIKrチャネルを細胞内から遮断することにより誘発されると報告されている⁶²⁾。CFZはIKrチャネルを遮断することが報告されており(*in vitro*)⁶³⁾, 薬剤性QTc延長症候群を起こす可能性がある。

Pymらはアジア、東ヨーロッパ、南アフリカ、および

ペルーから多剤耐性結核患者を組み入れて24週間ベダキリンを投与し、194例の心電図を測定した⁶⁴⁾。この報告にはCFZを併用していた患者が17例含まれ、Fridericia-corrected QT (QTcF) がベースラインから平均31.9 mSec増加していた。一方CFZ非服用の177例では平均12.3 mSecの増加に留まっていた。QTcFが500 mSecを超えた症例は2例あり、いずれもCFZを服用していた。

Radtkeらは南アフリカの小児結核症を対象としてモキシフロキサシンのQTcF延長に及ぼすCFZ併用の影響をモデル解析により評価した⁶⁵⁾。CFZ非併用の27例では平均8.8 mSec増加すると推定されたが、CFZが併用された29例では平均でQTcFが28.4 mSec増加すると推定され、CFZを併用するとQTcFが有意に延長しやすいと報告した。

肺NTM症に対してCFZを含むレジメンで治療された18例の心電図を評価した報告では、CFZ投与開始後3カ月で平均39.2 mSec QTcFが増加したが500 mSecを超えた症例は確認されなかった⁶⁶⁾。

いずれの報告においても臨床的に危険とされるQTcF間隔500 mSec以上、またはベースラインからの60 mSec以上の増加^{60) 61)}が観察された症例は稀で、Torsades de Pointesも確認されていないが、既にQTcF間隔を延長することが報告されているベダキリンやキノロン系薬など^{60) 61)}と併用する際には注意が必要である。また、1例報告ではあるが、CFZ 300 mg/dayで11カ月間治療された66歳の男性でTorsades de Pointesと思われる心室性頻脈が出現しており⁶⁷⁾、CFZ使用時には定期的な心電図検査が望ましいと考えられる。

5. 肺MABS症治療におけるCFZの臨床転帰

ガイドラインに、CFZが肺MABS症治療に用いられる薬剤として記載されたことを受け⁶⁷⁾、近年複数の臨床研究が報告されている。肺MABS症を含む肺NTM症患者にCFZが使用された際の臨床成績をTable 3に概略した。

Yangらは、CFZを含むレジメンで治療された42例の肺MABS症患者の転帰を遡及的に調査し、10例(24%)で菌陰性化が得られたと報告した⁶⁸⁾。この報告では初期治療にCFZを使用した群(15例)と、難治例にCFZを追加した群(27例)が含まれていたが、CFZ非使用の対照群が設けられておらずCFZの効果であるかは明確にされていない。

Martinianoらは、CFZが投与された嚢胞性肺線維症患者を含むNTM症患者112例(54例がMABS症)を観察し、嚢胞性肺線維症の有無によらずCFZの忍容性は高かったと報告した⁶⁹⁾。内訳は、74例(66%)の患者で皮膚の色素過剰沈着や光過敏症、62例(55%)で下痢や吐き気などの消化管障害、47例(42%)で倦怠感や目眩などの

神経学的有害事象であった。しかし多くの有害事象の程度としては軽微であり、中止を要する有害事象はCFZ使用中(使用日数中央値383日)に16例(14%)であった。中止を要した最大の原因は消化管障害(16例中6例)であり、皮膚関連の有害事象の多くは許容されていた。

以上のことからCFZは臨床においても有用性が示されつつある。最も多い有害事象は色素沈着であるが、患者希望により中止されない限りは許容できるため、QTc間隔の延長や腹痛などの症状に注意することにより比較的安全に使用できると考えられる。

6. CFZは肺*M. avium*-*M. intracellulare*症治療において選択肢の1つとなりうるか

CFZは肺MABS症に対しては海外のガイドラインに組み込まれ⁶⁷⁾、本邦においても適応を取得していないが保険適用下で使用可能となった⁸⁾。これは肺MABS症の治療奏効率が低くキードラッグが無い⁶⁷⁾ことが一因と考えられる。一方で肺*M. avium*-*M. intracellulare*症ではマクロライド(CAM, AZM)というキードラッグがあることから⁶⁷⁾、CFZの積極的な適応には慎重になると思われる。しかし基礎的な知見が集積しており、肺*M. avium*-*M. intracellulare*症治療への応用が期待されている。

CFZは*M. avium*に対してもCAMおよびAMKとの組み合わせでシナジー効果が報告されている(*in vitro*)^{4) 5)}。さらに*M. avium*感染BALB/cマウスにおいてもCAMを含む標準治療よりもそこにCFZを追加した場合に有意に菌数を減少させたと報告されている⁷⁰⁾。Leeらは、マクロファージに*M. avium*および*M. intracellulare*を感染させCAM+EB+RFPまたはCAM+EB+CFZで治療したところCFZを含むレジメンのほうが有意に菌数を減少させたことを報告した⁷¹⁾。この報告では同時に*M. avium*感染BALB/cマウスモデルをCAM+EB+RFPまたはCAM+EB+CFZで治療し、CFZレジメンのほうが各臓器中の*M. avium*菌量を低下させ、さらに病理学的に肺の炎症像を有意に改善したことが示された。

実臨床からは、後ろ向きに6カ月以上治療を継続できた肺*M. avium*-*M. intracellulare*症107例を調査した報告において、CAM+EB+CFZレジメンで治療された群で90例中90例が排菌陰性化、CAM+EB+RFPレジメンで治療された群で14例中10例が排菌陰性化し、CFZレジメンの陰性化率が有意に高かった⁷²⁾。重症肺*M. avium*-*M. intracellulare*症44例を対象とした後ろ向き研究では、統計的有意差は検出されなかったが、ガイドライン推奨3剤治療よりもガイドライン推奨治療にCFZとAMKを加えた5剤治療において菌陰性化が得られやすかった(3剤治療: 80.0%, 5剤治療: 89.5%, $p=0.68$)と報告している⁷³⁾。

Table 3 肺NTM症患者にCFZが使用された際の臨床成績

報告者	研究目的	対象患者	主要評価項目	方法	主な結果	主な結論と限界点
Dubéら ²⁾	EBの追加が再発、耐性化を抑制するか評価する	播種性MAC症	●再燃率	患者をランダムにCAM+CFZ±EBの2群に分け、非盲検で経過を観察する	2剤レジメン (N=46) では細菌学的治癒した24例中9例で再燃した。3剤レジメン (N=49) では細菌学的治癒した31例中3例で再燃した	CAMの用量が多いために有害事象によるレジメン変更が多かったが、EBによる再燃、耐性化抑制効果が確かめられた。CFZによる効果は限定的だった
Chaissonら ³⁾	CFZの有無が安全性・有効性に及ぼす影響を評価する	播種性MAC症	●MAC菌量 ●症状 ●生存率	患者をランダムにCAM+EB±CFZの2群に分け、非盲検で経過を観察する	2剤レジメン (N=55) と3剤レジメン (N=51) 間で菌量の減少率に有意差はなかった。試験中の死亡率は2剤レジメン:38%、3剤レジメン:61%だった	CFZが死亡率を上昇させた可能性があると結論付けられた。しかし3剤レジメンのペーสลイン菌量が有意に高かったことが影響している可能性も排除できない
Yangら ⁴⁸⁾	肺MABS症に対するCFZの有効性を評価する	肺MABS症	●陰性化率 ●症状 ●画像所見	CFZが使用された肺MABS症を週及的に調査する	組み入れられた42例のうち、81%で症状が改善し、31%でX線所見が改善し、24%で陰性化した	CFZは中等度の治療効果があると結論付けられているが、比較対象群が設けられておらず、CFZによる効果が評価できない
Martinianoら ⁶⁹⁾	CFZの安全性・有効性を評価する	嚢胞性肺線維症を含むNTM症	●副作用発現率 ●陰性化率	CFZを服用している患者を、3~6カ月ごとに経過観察する	16例がCFZによる副作用により中止した。最多の中止原因は消化管障害だった。41例が12カ月以内に陰性化した	副作用報告バイアスが想定されただが、CFZは忍容性が高い薬剤であると考えられた
Jarandら ⁷²⁾	CFZによる治療転帰を評価する	肺MAC症	●陰性化率 ●再発率 ●再治療率	6カ月以上治療が継続された肺MAC症を週及的に調査し、CFZまたはRFPを含むレジメン間で転帰を比較した	107例が週及的に調査され、CFZを含むレジメンで治療されていた群(90例)はRFPを含むレジメン(14例)より有意に陰性化率が高かった。再発率、再治療率は両群で同程度だった	CFZを含むレジメンの有用性は既存のCAM+EB+RFPレジメンの合理的な代替手段である可能性が示された。一方でレジメン選択バイアスが含まれている可能性がある
Zweipfemmingら ⁷³⁾	肺MAC症治療にCFZとAMKを追加する意義を評価する	肺MAC症	●陰性化率 ●治癒率	週及的に調査し、AMKまたはCFZのいずれかだけを投与された患者は除外された	CAM+EB+RFPの3剤で治療された25例と、CAM+EB+RFP+CFZ+AMKの5剤で治療された19例が週及的に調査された。統計的有意差はなかったが5剤で治療された群の陰性化率が高かった(3剤治療:80.0%、5剤治療:89.5%)	CFZとAMKを既存の治療に加えることにより治療効果が高くなる可能性が示唆された。しかしその後向き検討であるためレジメン間に選択バイアスが存在する可能性がある

HIV: ヒト免疫不全ウイルス, MABS: *Mycobacterium abscessus* species, CAM: クラリスロマイシン, EB: エタゾンブトール, RFP: リファンピシン, CFZ: クロファジミン, AMK: アミカシン, CFU/mL: コロニー形成単位/mL

RFPは薬物代謝酵素CYP3A4を誘導し、キードラッグであるCAMの血中濃度を著しく低下させる⁷⁴⁾。一方CFZはCYP3A4を介した薬物動態学的相互作用を起こさなかったことが報告されていることから⁷⁵⁾、薬物間相互作用の観点からはRFPより有利であると考えられる。このようにCFZは今後肺*M. avium*および*M. intracellulare*症に対してRFPの代用となりうる可能性が考えられる。しかし肺*M. avium*および*M. intracellulare*症に対するCFZの治療効果を検討した前向きの試験の報告はないため、今後さらなる検討が必要である。

7. 終わりに

CFZは*in vitro*および*in vivo*で肺NTM症に対して効果が認められ、臨床使用実績も少しずつ積み上がっている。腹痛・QTc間隔の変化に注視しながら使用すれば、比較的忍容性のある薬剤であると考えられる。しかし有効性を示す血中濃度、MIC値のカットオフ値など臨床薬理学的に不明の点も多い。臨床上也有効性を示唆する後ろ向き検討はあるが、前向きの臨床試験について実績、情報も乏しく、今後さらなる検討が必要である。

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) Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al.: Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. AIDS Clinical Trials Group Protocol 157 Study Team. Ann Intern Med. 1994 ; 121 (12) : 905-11.
- 2) Dubé MP, Sattler FR, Torriani FJ, et al.: A randomized evaluation of ethambutol for prevention of relapse and drug resistance during treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia with clarithromycin-based combination therapy. California Collaborative Treatment Group. J Infect Dis. 1997 ; 176 (5) : 1225-32.
- 3) Chaisson RE, Keiser P, Pierce M, et al.: Clarithromycin and ethambutol with or without clofazimine for the treatment of bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease in patients with HIV infection. AIDS. 1997 ; 11 (3) : 311-7.
- 4) Ferro BE, Meletiadi J, Wattenberg M, et al.: Clofazimine Prevents the Regrowth of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium avium* Type Strains Exposed to Amikacin and Clarithromycin. Antimicrob Agents Chemother. 2015 ; 60 (2) : 1097-105.
- 5) van Ingen J, Totten SE, Helstrom NK, et al.: In vitro synergy between clofazimine and amikacin in treatment of nontuberculous mycobacterial disease. Antimicrob Agents Chemother. 2012 ; 56 (12) : 6324-7.
- 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 (Suppl 2) : ii1-ii64.
- 7) 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 (4) : e1-e36.
- 8) 社会保険診療報酬支払基金, 第25次審査情報提供事例 (医科), 令和3年9月27日提供分.
- 9) Bodart L, Derlet A, Buol X, et al.: Combining Two Anti-tubercular Drugs, Clofazimine and 4-Aminosalicylic Acid, in Order to Improve Clofazimine Aqueous Solubility and 4-Aminosalicylic Acid Thermal Stability. J Pharm Sci. 2020 ; 109 (12) : 3645-3652.
- 10) Desikan KV, Balakrishnan S: Tissue levels of clofazimine in a case of leprosy. Lepr Rev. 1976 ; 47 (2) : 107-13.
- 11) Alfandari S, Chidiac C, Guery B, et al.: Pulmonary clofazimine crystals in two patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Int J Tuberc Lung Dis. 1997 ; 1 (1) : 88-9.
- 12) Sandler ED, Ng VL, Hadley WK: Clofazimine crystals in alveolar macrophages from a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. Arch Pathol Lab Med. 1992 ; 116 (5) : 541-3.
- 13) Wu Q, Ganzert C, Lücke E, et al.: Fatal course of clofazimine-induced pulmonary crystal deposition in a patient with Melkersson-Rosenthal syndrome. Int J Clin Pharmacol Ther. 2020 ; 58 (9) : 518-522.
- 14) Sukpanichnant S, Hargrove NS, Kachintorn U, et al.: Clofazimine-induced crystal-storing histiocytosis producing chronic abdominal pain in a leprosy patient. Am J Surg Pathol. 2000 ; 24 (1) : 129-35.
- 15) Rowland M, Tozer TN: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2010, 49-241.
- 16) Garrelts JC: Clofazimine: a review of its use in leprosy and *Mycobacterium avium* complex infection. DICP. 1991 ; 25 (5) : 525-31.
- 17) Geboes K, De Hertogh G, Ectors N: Drug-induced pathology in the large intestine. Current Diagnostic Pathology. 2006 ; 12 (4) : 239-247.
- 18) Chong PY, Ti TK: Severe abdominal pain in low dosage clofazimine. Pathology. 1993 ; 25 (1) : 24-6.
- 19) Jagadeesan K, Visweswaran MK, Iyer KH: Acute abdomen in a patient treated with lamprone. Int Surg. 1975 ; 60 (4) : 208-9.
- 20) Parizhskaya M, Youssef NN, Di Lorenzo C, et al.: Clofazimine enteropathy in a pediatric bone marrow transplant recipient. J Pediatr. 2001 ; 138 (4) : 574-6.
- 21) Jopling WH: Complications of treatment with clofazimine (Lamprone: B663). Lepr Rev. 1976 ; 47 (1) : 1-3.
- 22) Hameed A, Beach FX, Kennedy RH, et al.: A case of clofazimine enteropathy. Int J Clin Pract. 1998 ; 52 (6) : 439-40.

- 23) Venencie PY, Cortez A, Orieux G, et al.: Clofazimine enteropathy. *J Am Acad Dermatol*. 1986 ; 15 (2 Pt 1) : 290-1.
- 24) Sukpanichnant S, Hargrove NS, Kachintorn U, et al.: Clofazimine-induced crystal-storing histiocytosis producing chronic abdominal pain in a leprosy patient. *Am J Surg Pathol*. 2000 ; 24 (1) : 129-35.
- 25) Singh H, Azad K, Kaur K: Clofazimine-induced enteropathy in a patient of leprosy. *Indian J Pharmacol*. 2013 ; 45 (2): 197-8.
- 26) Desikan KV, Ramanujam K, Ramu G, et al.: Autopsy findings in a case of lepromatous leprosy treated with clofazimine. *Lepr Rev*. 1975 ; 46 (3) : 181-9.
- 27) Belaube P, Devaux J, Pizzi M, et al.: Small bowel deposition of crystals associated with the use of clofazimine (Lamprene) in the treatment of prurigo nodularis. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1983 ; 51 (3) : 328-30.
- 28) de Bergeyck E, Janssens PG, de Muynck A: Radiological abnormalities of the ileum associated with the use of clofazimine (Lamprene ; B663) in the treatment of skin ulceration due to *Mycobacterium ulcerans*. *Lepr Rev*. 1980 ; 51 (3) : 221-8.
- 29) Karat AB: Long-term follow-up of clofazimine (Lamprene) in the management of reactive phases of leprosy. *Lepr Rev*. 1975 ; 46 (2 Suppl) : 105-9.
- 30) McDougall AC, Horsfall WR, Hede JE, et al.: Splenic infarction and tissue accumulation of crystals associated with the use of clofazimine (Lamprene; B663) in the treatment of pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*. 1980 ; 102 (2) : 227-30.
- 31) Bryceson A: Unnecessary laparotomy for abdominal pain and fever due to clofazimine. *Lepr Rev*. 1979 ; 50 (3) : 258-9.
- 32) Atkinson AJ Jr, Sheagren JN, Rubio JB, et al.: Evaluation of B.663 in human leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1967 ; 35 (2) : 119-27.
- 33) Mason GH, Ellis-Pegler RB, Arthur JF: Clofazimine and eosinophilic enteritis. *Lepr Rev*. 1977 ; 48 (3) : 175-80.
- 34) McFarland LV: Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis*. 1998 ; 16 (5): 292-307.
- 35) Levy L, Randall HP: A study of skin pigmentation by clofazimine. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1970 ; 38 (4) : 404-16.
- 36) Schaad-Lanyi Z, Dieterle W, Dubois JP, et al.: Pharmacokinetics of clofazimine in healthy volunteers. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1987 ; 55 (1) : 9-15.
- 37) Murashov MD, LaLone V, Rzezeczycki PM, et al.: The Physicochemical Basis of Clofazimine-Induced Skin Pigmentation. *J Invest Dermatol*. 2018 ; 138 (3) : 697-703.
- 38) World Health Organization: Action Programme for the Elimination of Leprosy. The final push strategy to eliminate leprosy as a public health problem: questions and answers, 2nd ed, 2003.
- 39) Bishnoi A, Chatterjee D, Narang T, et al: Clofazimine-induced hyperpigmentation of leprosy plaques. *Br J Dermatol*. 2019 ; 181 (4) : e88.
- 40) Feng PC, Fenselau CC, Jacobson RR: Metabolism of clofazimine in leprosy patients. *Drug Metab Dispos*. 1981 ; 9 (6) : 521-4.
- 41) Feng PC, Fenselau CC, Jacobson RR: A new urinary metabolite of clofazimine in leprosy patients. *Drug Metab Dispos*. 1982 ; 10 (3) : 286-8.
- 42) Horita Y, Doi N. Comparative study of the effects of antituberculosis drugs and antiretroviral drugs on cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 ; 58 (6) : 3168-76.
- 43) Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, et al.: Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 ; 9 (3) : 215-36.
- 44) Abdelwahab MT, Wasserman S, Brust JCM, et al.: Clofazimine pharmacokinetics in patients with TB: dosing implications. *J Antimicrob Chemother*. 2020 ; 75 (11): 3269-3277.
- 45) Niemi M, Backman JT, Fromm MF, et al.: Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 2003 ; 42 (9) : 819-50.
- 46) Swanson RV, Adamson J, Moodley C, et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clofazimine in a mouse model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 ; 59 (6) : 3042-51.
- 47) Shen GH, Wu BD, Hu ST, et al.: High efficacy of clofazimine and its synergistic effect with amikacin against rapidly growing mycobacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 ; 35 (4) : 400-4.
- 48) Li G, Pang H, Guo Q, et al.: Antimicrobial susceptibility and MIC distribution of 41 drugs against clinical isolates from China and reference strains of nontuberculous mycobacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 ; 49 (3) : 364-374.
- 49) Luo J, Yu X, Jiang G, et al.: In Vitro Activity of Clofazimine against Nontuberculous Mycobacteria Isolated in Beijing, China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 ; 62 (7) : e00072-18.
- 50) Kwak N, Whang J, Yang JS, et al.: Minimal Inhibitory Concentration of Clofazimine Among Clinical Isolates of Nontuberculous Mycobacteria and Its Impact on Treatment Outcome. *Chest*. 2021 ; 159 (2) : 517-523.
- 51) Fujiwara K, Uesugi F, Furuuchi K, et al.: Minimum Inhibitory Concentrations before and after Antibacterial Treatment in Patients with *Mycobacterium abscessus* Pulmonary Disease. *Microbiol Spectr*. 2021 ; 9 (3) : e0192821.
- 52) Kim DH, Kim BG, Kim SY, et al.: In Vitro Activity and Clinical Outcomes of Clofazimine for Nontuberculous Mycobacteria Pulmonary Disease. *J Clin Med*. 2021 ; 10 (19) : 4581.
- 53) Aksamit TR, Marras TK: Clofazimine Drug Susceptibility Testing for Nontuberculous Mycobacteria: A Call to Arms. *Chest*. 2021 ; 160 (1) : e90.
- 54) Mansfield RE: Tissue concentrations of clofazimine (B663) in man. *Am J Trop Med Hyg*. 1974 ; 23 (6) : 1116-9.
- 55) Venkatesan K: W15 Therapeutic drug monitoring in leprosy

- in the light of recent clinical pharmacokinetic studies an overview. *Indian J Lepr.* 1992 ; 64 (3) : 431-2.
- 56) Prideaux B, Via LE, Zimmerman MD, et al.: The association between sterilizing activity and drug distribution into tuberculosis lesions. *Nat Med.* 2015 ; 21 (10) : 1223-7.
 - 57) Strydom N, Gupta SV, Fox WS, et al.: Tuberculosis drugs' distribution and emergence of resistance in patient's lung lesions: A mechanistic model and tool for regimen and dose optimization. *PLoS Med.* 2019 ; 16 (4): e1002773.
 - 58) Rocco JM, Irani VR: *Mycobacterium avium* and modulation of the host macrophage immune mechanisms. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 ; 15 (4): 447-52.
 - 59) Baik J, Rosania GR: Macrophages sequester clofazimine in an intracellular liquid crystal-like supramolecular organization. *PLoS One.* 2012 ; 7 (10) : e47494.
 - 60) Roden DM: Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol.* 2016 ; 594 (9) : 2459-68.
 - 61) Cubeddu LX: Drug-induced Inhibition and Trafficking Disruption of ion Channels: Pathogenesis of QT Abnormalities and Drug-induced Fatal Arrhythmias. *Curr Cardiol Rev.* 2016 ; 12 (2) : 141-54.
 - 62) Mitcheson JS, Chen J, Lin M, et al.: A structural basis for drug-induced long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 ; 97 (22) : 12329-33.
 - 63) Leanza L, O'Reilly P, Doyle A, et al.: Correlation between potassium channel expression and sensitivity to drug-induced cell death in tumor cell lines. *Curr Pharm Des.* 2014 ; 20 (2) : 189-200.
 - 64) Pym AS, Diacon AH, Tang SJ, et al.: TMC207-C209 Study Group. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2016 ; 47 (2) : 564-74.
 - 65) Radtke KK, Hesseling AC, Winckler JL, et al.: Moxifloxacin pharmacokinetics, cardiac safety, and dosing for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis in children. *Clin Infect Dis.* 2021 : ciab641.
 - 66) Zweijpenning SMH, van Groningen H, van Ingen J, et al.: NTM-NET. Clofazimine does not lead to significant QT interval prolongation: a multicentre study. *Eur Respir J.* 2018 ; 52 (5) : 1801386.
 - 67) Choudhri SH, Harris L, Butany JW, et al.: Clofazimine induced cardiotoxicity—a case report. *Lepr Rev.* 1995 ; 66 (1) : 63-8.
 - 68) Yang B, Jhun BW, Moon SM, et al.: Clofazimine-Containing Regimen for the Treatment of *Mycobacterium abscessus* Lung Disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 ; 61 (6) : e02052-16.
 - 69) Martiniano SL, Wagner BD, Levin A, et al.: Safety and Effectiveness of Clofazimine for Primary and Refractory Nontuberculous Mycobacterial Infection. *Chest.* 2017 ; 152 (4) : 800-809.
 - 70) Lanoix JP, Joseph C, Peltier F, et al.: Synergistic Activity of Clofazimine and Clarithromycin in an Aerosol Mouse Model of *Mycobacterium avium* Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 ; 64 (5) : e02349-19.
 - 71) Lee JM, Park J, Choi S, et al.: A Clofazimine-Containing Regimen Confers Improved Treatment Outcomes in Macrophages and in a Murine Model of Chronic Progressive Pulmonary Infection Caused by the *Mycobacterium avium* Complex. *Front Microbiol.* 2021 ; 11 : 626216.
 - 72) 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 (5) : 1285-93.
 - 73) Zweijpenning SMH, Kops SEP, Boeree MJ, et al.: Treatment of severe *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease with adjunctive amikacin and clofazimine versus standard regimen alone: a retrospective study. *ERJ Open Res.* 2021 ; 7 (4) : 00466-2021.
 - 74) Iketani O, Komeya A, Enoki Y, et al.: Impact of rifampicin on the pharmacokinetics of clarithromycin and 14-hydroxy clarithromycin in patients with multidrug combination therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection. *J Infect Chemother.* 2022 ; 28 (1) : 61-66.
 - 75) Vonk SEM, Terheggen-Lagro SWJ, Mouissie LM, et al.: Amsterdam Mucociliary Clearance Disease (AMCD) research group: No drug-drug interaction between tezacaftor-ivacaftor and clofazimine: A case report. *J Cyst Fibros.* 2021 : S1569-1993 (21) 02105-6.

総説・クロファジミン特集 (4)

多剤耐性結核の治療におけるクロファジミンの使用について

¹吉山 崇 ²露口 一成

要旨：多剤耐性結核症に対して新薬の開発が進められてきた。フルオロキノロン、リネゾリドとともに、クロファジミンも他疾患に広く使われてきた薬だが、多剤耐性結核に対しても有効性が証明された。日本では結核薬としては承認されていないため、国の結核医療の基準には記載されていないが、社会保険診療報酬支払基金は、クロファジミンを多剤耐性結核に対して処方した場合に、保険診療として認可することとなった。ベダキリンとの交差耐性のため、クロファジミン耐性化がベダキリンという貴重な薬の無効化につながる。結核薬の数は限られており、耐性化させないために十分な数の有効薬剤との併用が必要である。WHOほか各国の指針では、クロファジミンをフルオロキノロン、ベダキリン、リネゾリドにつぐ第二選択薬として挙げており、日本結核・非結核性抗酸菌症学会の指針では優先8薬剤の1つとして挙げています。一方、QT延長という、ベダキリン、デラマニド、モキシフロキサシンと共通する有害事象があるため、併用時には心電図（ECG）のチェックと対応が重要となる。皮膚着色も含め、十分な説明と適切な有害事象管理が必要である。

キーワード：多剤耐性結核，治療，クロファジミン

はじめに

多剤耐性結核はイソニアジドとリファンピシンの両剤に耐性である結核と定義される。多剤耐性結核は難治性であり、従来のメタアナリシスでは治療成功率は6割程度とされていた¹⁾が、新規抗結核薬としてわが国では2014年にデラマニド、2018年にベダキリンが発売となり、治療成績は格段に向上している。世界的には、このほかに、リネゾリドとクロファジミンが多剤耐性結核に有効とされ²⁾標準的な治療薬として用いられている³⁾⁴⁾。2021年9月27日に社会保険診療報酬支払基金は、クロファジミンを多剤耐性結核に対して処方した場合に認可するとの判断を示した。これにより、クロファジミンは、感染症法による公費負担の対象外ではあるが、保険診療薬として多剤耐性結核に使用することが承認され、デラマニド、ベダキリン、リネゾリドに加えて、あらたな多剤耐性結核症に対する治療薬として使用できることとなった。

ただし、抗結核薬の常として、単剤治療や併用薬不足など不適切な治療を行うと容易に治療失敗や耐性誘導につながるおそれがある。その場合、その患者本人のみならず、耐性菌の感染により幅広い人々に不利益を与えてしまう。そのためデラマニド、ベダキリンが登場した際、およびリネゾリドが保険診療薬として使用されるようになった際には、当委員会は薬剤が適正に使用されるための指針を発表してきた^{5)~7)}。今回クロファジミンが多剤耐性結核に使用できることになるにあたり、クロファジミンについても治療についての考え方を記載する。

クロファジミンの多剤耐性結核に対する有効性と安全性

クロファジミンは、細菌のDNAのグアニン塩基に結合することで、DNAの鋳型機能を障害し、細菌の増殖を抑制する⁸⁾⁹⁾。また、細菌のホスホリパーゼA2の活性を高め、毒性のあるリゾリン脂質を放出・蓄積させ⁸⁾⁹⁾、細菌の増殖を抑制する¹⁰⁾¹¹⁾。従来は主としてハンセン病に

¹結核予防会結核研究所、²国立病院機構近畿中央呼吸器センター

連絡先：吉山 崇，結核予防会結核研究所，結核予防会複十字病院，〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24
(E-mail: yoshiyama@jata.or.jp)
(Received 17 Feb. 2022)

対する薬として用いられてきた。2010年に発表されたバングラデシュにおける多剤耐性結核の短期治療の臨床試験では、治療レジメンの薬剤の1つとして用いられた¹²⁾。RCTでも個別化治療にクロファジミンを加えたほうが治療成績が良く¹³⁾、早く菌陰性化した¹⁴⁾、高い菌陰性化率を示した¹⁵⁾が、キノロンおよび注射薬耐性（旧XDR）では治療成績の改善を示さなかった¹⁶⁾との報告もある。

クロファジミン投与量は国際的には毎日100 mgを原則とする。クロファジミン副作用発生率は他の多剤耐性結核の薬に比して比較的少ない（レボフロキサシン1.3%、エタンブトール1.8%、リネゾリド14.1%に比して1.6%¹⁷⁾）。心血管障害（4.3%）、皮膚着色（5.4%）、皮疹（2.2%）、胃腸障害（1.8%）などが挙げられる¹⁷⁾。重篤な有害事象として、腸閉塞、脾梗塞、血栓塞栓症の注意が必要である。皮膚着色については、100 mg使用した場合5.4%と表現しているが、ある程度の皮膚着色はほぼ全例にみられる（50 mgの低用量では皮膚着色は軽微となるが、50 mgでの結核治療の効果については明確ではない）。年余の経過で改善するとされているが、遷延することもあり、使用にあたっては患者への十分な説明が必要である。

QT延長も報告されているが、クロファジミンを使用する症例では、ベダキリン、デラマニドなど他のQT延長を起こす薬剤を併用しており、QTcF延長時の対応としては、結核の病勢と、Torsade de pointes（トルサードポアン）や心室細動などの致命的となりうる有害事象の危険を比較勘案して、一部の薬の中止が必要となることがある。他の薬とその重要性を勘案してどの薬を中止するか検討する必要がある。例として、「QTcFが500以上となった場合、上記3剤使用中の場合は、使用中の薬をすべて一時中止し、改善ののち、重要な薬から再開とする。薬としての重要性、他の副作用を勘案すると、肝障害の併発と耐性を思わせる所見がなければ、ベダキリンをまず再開し、500以上とならなければ、ついでデラマニドまたはクロファジミンのうち1剤の再開を考慮する。または、QTcFが500以上となった場合でかつ入院中など綿密な心電図（ECG）チェックができる場合は、まずクロファジミンのみを中止しその後のECGを綿密にチェックする」などが考えられる。

結核菌のクロファジミン耐性のメカニズム、 薬剤感受性試験

結核菌のクロファジミン耐性にかかわる主な遺伝子としては、efflux pump MmpL5にかかわるrv0678の関与が報告されて¹⁸⁾おり、これはベダキリンと共通の耐性遺伝子であり、交差耐性が報告されている¹⁹⁾。そのほかrv1979cとrv2535cの変異がクロファジミン耐性症例で報

告されている¹⁸⁾。薬剤感受性試験としてWHOは、Critical concentrationを1.0 $\mu\text{g/ml}$ としたMGITによる試験を提案している²⁰⁾が、現在のところキットは販売されていない。

ガイドラインにおける多剤耐性結核の治療方針

ATS/CDC/ERS/IDSAは2019年に³⁾、WHOは2020年に⁴⁾、それぞれ耐性結核のガイドラインを発表し、クロファジミンも耐性結核の重要な治療薬とされている。また日本結核・非結核性抗酸菌症学会（JSTB）も2020年に指針を発表している²¹⁾。これらは少しずつ異なる点があるが、多剤耐性結核治療の原則は概ね共通しており、以下に記載する。多剤耐性結核に対してクロファジミンを使用する際にも、これらの原則を遵守しなければならない。

（1）使用する薬剤としては、フルオロキノロン（レボフロキサシンあるいはモキシフロキサシン）、ベダキリン、リネゾリドの3剤を第一選択とし、次いでクロファジミン、サイクロセリンの2剤が第二選択となる。JSTB指針では、5剤に加えて第二選択にデラマニド、感性を確認したエタンブトールと感性を確認したピラジナミドも含めて8剤を優先薬としている。交差耐性はあるが、耐性を確認されていない場合ベダキリンと併用可能である。治療開始時の薬剤数についてはATSは5剤、WHOは4剤としているが、JSTBは塗抹陰性で空洞を有さない菌量の少ない例などを除いては5剤による治療開始を原則としている。耐性や副作用のため上記の8剤のみでレジメンが組み立てられない場合は、アミカシンやストレプトマイシンの注射薬、パラアミノサリチル酸、イミペネムあるいはメロペネムにクラブラン酸を加えた薬の中から感受性結果等を踏まえて選択する。なおカナマイシンについてはATSやWHOは、使用例でむしろ治療成績が悪化したため使用すべきでないとしているが、JSTBは選択肢に含めている。使用中の薬の有害事象のため使用薬剤が少なくなり、使い続けられる薬が上記の薬剤数以下となった場合、耐性化の危険が高くなるため、専門家の意見をたずねる必要がある。

（2）治療期間は、強化期はATSが培養陰性化後5～7カ月、WHOが6～7カ月としている。維持期における薬剤数はATSが少なくとも4剤、WHOが少なくとも3剤となる。全治療期間は、ATSが培養陰性化後15～21カ月、WHOが培養陰性化後15～17カ月としている。なおATSは、超多剤耐性結核を含む高度耐性例については培養陰性化後15～24カ月としている。JSTBは従来どおり培養陰性化後18カ月としている。

（3）ATS、WHO、JSTBいずれも症例によっては手術を考慮すべきとしている。

（4）WHOでは、キノロン感性株でいくつかの条件を

満たした症例に対するクロファジミンを含む9～12カ月の短期治療を提唱しており、結核蔓延国で広く使われている。在日外国人結核が多い国の中では、フィリピン、ベトナムなどである。併用薬は、モキシフロキサシン、ベダキリンもしくはアミカシン、イソニアジドの高用量、ピラジナミド、エタンブトール、エチオナミドである⁴⁾。モキシフロキサシンに代えてレボフロキサシンを用いた試みもある²²⁾が、エビデンスが十分ではなく、一般的にはまだ用いられていない。短期治療は今後の課題である。

多剤耐性結核治療薬としてのクロファジミンが適正に使用されるために

クロファジミンもデラマニドやベダキリン、リネゾリドと同様、多剤耐性結核に対する貴重な薬剤である。不適切な使用のために治療失敗し耐性を誘導してしまうと、患者本人のみならず公衆衛生上も大きな損失となる。適正使用のために求められることを列挙する。

(1) 抗結核薬としてのクロファジミンの保険適用が認められるのは多剤耐性結核のみである。感受性結核に対して使用することはできない。なお、多剤耐性の肺外結核にも使用可能である。

(2) クロファジミンの使用にあたっては、上述したようにガイドラインの推奨に従って少なくとも4剤との併用により治療を行うべきである。またその併用薬が本当に臨床的に有効であるかどうか、薬剤感受性やそれまでの使用歴を踏まえて十分に検討する。薬の優先順位、有害事象の頻度を考えると、クロファジミン使用症例は同時にベダキリンやデラマニド等適格性確認システムを使用している薬も併用することが多いと想定されるため、それらの適格性確認システムの中でクロファジミン投与の妥当性についても検討されることが考えられる。

(3) 十分な数の併用薬を確保するために、クラブラン酸と併用するカルバペネムなどの薬剤についても多剤耐性結核に対する保険適用が認可されることが望ましい。

(4) 信用できる薬剤感受性検査がまだ確立されていない。クロファジミンはベダキリンと交差耐性が推定されている。ベダキリン耐性で使用する場合、クロファジミン耐性の可能性を考慮しつつ他の薬の選択が必要である。信頼性のあるクロファジミン感受性試験キットの発売が待望される。

(5) 有害事象については、十分な説明と適切な有害事象管理の下で使用する必要がある。

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) Orenstein EW, Basu S, Shah NS, et al.: Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2009 ; 9 : 153-161.
- 2) Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment-2017; Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, et al.: Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet.* 2018 ; 392 (10150) : 821-834. doi: 10.1016/S0140-6736 (18) 31644-1.
- 3) Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al.: Treatment of drug-resistant tuberculosis. An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 ; 200 : e93-e142.
- 4) World Health Organization: WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment-drug-resistant tuberculosis treatment. 2020, Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 5) 日本結核病学会治療委員会：デラマニドの使用について (改訂). *結核.* 2017 ; 92 : 47-50.
- 6) 日本結核病学会治療委員会：ベダキリンの使用について. *結核.* 2018 ; 93 : 71-74.
- 7) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会：多剤耐性結核の治療におけるリネゾリドの使用について. *結核.* 2021 ; 96 : 183-185.
- 8) Arbiser JL, Moschella SL: Clofazimine: a review of its medical uses and mechanisms of action. *J Am Acad Dermatol.* 1995 ; 32 : 241-7. doi: 10.1016/0190-9622 (95) 90134-5
- 9) Morrison NE, Morley GM: The mode of action of clofazimine: DNA binding studies. *Int J Lepr.* 1976 ; 44 : 133-135. PMID 945233.
- 10) Dennis EA: Phospholipases. In: Boyer PD ed., *The enzymes*, 3rd ed., vol. 16. Lipid enzymology. Academic Press, Inc., New York, 1983, 307-353.
- 11) Kagan VE: Tocopherol stabilizes membrane against phospholipase A, free fatty acids and lysophospholipids. *Ann NY Acad Sci.* 1989 ; 570 (1) : 121-135. doi:10.1111/j.1749-6632.1989.tb14913.x. PMID 2698101.
- 12) Van Deun A, Maug AK, Salim MA, et al.: Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 ; 182 : 684-92. doi: 10.1164/rccm.201001-0077OC. Epub 2010 May 4
- 13) Duan H, Chen X, Li Z, et al.: Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect.* 2019 ; 25 : 190-195. doi: 10.1016/j.cmi.2018.07.012. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30036672
- 14) Tang S, Yao L, Hao X, et al.: Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clin Infect Dis.* 2015 ;

- 60 : 1361-7. doi: 10.1093/cid/civ027. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25605283
- 15) Du Y, Qiu C, Chen X, et al.: Treatment Outcome of a Shorter Regimen Containing Clofazimine for Multidrug-resistant Tuberculosis: A Randomized Control Trial in China. Clin Infect Dis. 2020 Aug 14 ; 71 : 1047-1054. doi: 10.1093/cid/ciz915. PMID: 31549147
- 16) Wang Q, Pang Y, Jing W, et al.: Clofazimine for Treatment of Extensively Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis in China. Antimicrob Agents Chemother. 2018 ; 62 : e02149-17. doi: 10.1128/AAC.02149-17. Print 2018 Apr. PMID: 29378718
- 17) Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, et al.: Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Respir Med. 2020 ; 8 : 383-394. doi: 10.1016/S2213-2600 (20) 30047-3. Epub 2020 Mar 17.
- 18) Zhang S, Chen J, Cui P, et al.: Identification of novel mutations associated with clofazimine resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. J Antimicrob Chemother. 2015 ; 70 : 2507-10. doi: 10.1093/jac/dkv150. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26045528 PMCID: PMC4539095 DOI: 10.1093/jac/dkv150
- 19) Somoskovi A, Bruderer V, Hömke R, et al.: A mutation associated with clofazimine and bedaquiline cross-resistance in MDR-TB following bedaquiline treatment. Eur Respir J. 2015 ; 45 : 554-7. doi: 10.1183/09031936.00142914. Epub 2014 Oct 30. PMID : 25359333
- 20) World Health Organization: Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 21) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会：本邦での多剤耐性結核治療に対する考え方. 結核. 2020 ; 95 : 79-84.
- 22) Anh LTN, Kumar AMV, Ramaswamy G, et al.: High Levels of Treatment Success and Zero Relapse in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients Receiving a Levofloxacin-Based Shorter Treatment Regimen in Vietnam. Trop Med Infect Dis. 2020 ; 5 : 43. doi: 10.3390/tropicalmed5010043. PMID: 32164231

イソニコチン酸ヒドラジドが使用できない 場合の結核治療について

日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会

背 景

国際的にはイソニコチン酸ヒドラジド (INH) が使用できない場合の結核治療についての指針の変更が最近見られている¹⁾²⁾。背景には、これまでの報告のメタアナリシスが行われたことが大きい³⁾。

目 的

INHが使用できない場合の結核治療について学会の勧告を行う。

方 法

文献レビューおよび専門家意見の聴取。

結 果

WHOの勧告¹⁾は、

1.1 In patients with confirmed rifampicin-susceptible and isoniazid-resistant tuberculosis, treatment with rifampicin, ethambutol, pyrazinamide and levofloxacin is recommended for a duration of 6 months (conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect).

INH耐性でリファンピシン (RFP) 感性の結核では、RFP, エタンブトール (EB), ピラジナミド (PZA) およびレボフロキサシン (LVFX) を用いた6カ月治療を推奨する。

1.2 In patients with confirmed rifampicin-susceptible and isoniazid-resistant tuberculosis, it is not recommended to add streptomycin or other injectable agents to the treatment regimen (conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect).

INH耐性RFP感性結核では、ストレプトマイシン (SM) ほかの注射薬を加えることを推奨しない、

となっている。

LVFXを加えたほうが加えないほうより治療成績が良く、PZAは2カ月より3カ月以上のほうが治療成績が良く、SMは使用したほうが使用しなかった場合より治療成績がわるい、という分析結果³⁾をもとにしている。

ATS/CDC/IDSA/ERSの勧告²⁾も同じ文献³⁾を基礎として、

We conclude that in patients with isoniazid resistant TB, the addition of a later-generation fluoroquinolone to 6 months of daily rifampin, ethambutol, and pyrazinamide improves treatment success rates. In patients in whom toxicity from pyrazinamide is anticipated or experienced, or in patients with active TB with lower burden of disease (i.e., noncavitary), the committee viewed the balance of benefits and harms to favor shortening the duration of pyrazinamide when a later-generation fluoroquinolone is included in the regimen, acknowledging that the certainty in the evidence is very low and more research is needed.

INH耐性結核に対して、RFP, EB, PZAの6カ月治療にLVFXなどのlater generationフルオロキノロンの追加を推奨し、PZA肝障害が予測される場合や非空洞例など軽症例ではPZAを短縮することも考慮する、

としている。

いずれも、INH耐性RFP感性の結核に、LVFX, PZA, EBが使用できる場合の勧告で、PZA, LVFX, EBがRFPとともに使用できる場合は6カ月治療で問題ないと考えられる。一方、RFP, PZA, EB, LVFXが有害事象、耐性などにより使用できない場合についての記載はない。

PZAが使用できない場合については、ATS/CDC/IDSAのガイドラインでは、

Treatment without INH and PZA: For advanced liver disease patients, RIF and EMB with a fluoroquinolone, injectable, or cycloserine for 12-18 months, depending on the extent of the disease and response could be considered⁴⁾.

と、RFP, EBとあと1剤〔フルオロキノロンか注射薬かサイクロセリン (CS)〕で12~18カ月としているが、明確な根拠は示していない (引用文献⁵⁾ではフルオロキノロンを含まない治療となっている)。日本結核・非結核性抗酸菌症学会 (JSTB, 旧称・日本結核病学会) のこれまでの推奨 (RFP, EB, フルオロキノロン, 注射薬の併用で4剤で開始する)⁶⁾では12カ月治療であるが、これを支持する論文も不十分とする論文もない。PZAを6カ月でなく2カ月の短期間使用した場合について (つま

り, 2REZQ4REQ, Q=フルオロキノロン), メタアナリシスに基づき米国では³⁾,

When evaluating the impact of shortening the duration of pyrazinamide (ranging from 1-3 mo) in a regimen that contains a fluoroquinolone, the treatment success was very high, with 117 of 118 patients achieving treatment success.

としており, フルオロキノロンを含んだレジメンであれば, PZAは6カ月でなく2カ月であっても治療成績はよい, としている。

フルオロキノロン剤が使用できない場合については, INH耐性結核でRFP, EB, PZAを2カ月使用した12カ月治療では, フルオロキノロン剤があってもなくても治療成績は同じ⁷⁾というイギリスの報告, および, ATS/CDC/IDSAのガイドライン⁸⁾と同じく, RFP, PZA, EBの6カ月治療をした2002年の米国の治療成績⁹⁾では44例で失敗0再発2などが報告されており, 先進国ではフルオロキノロンがなくてもほぼ容認できる治療成績を報告しているところが多い。EBの薬剤感受性検査はINH, RFPより難しく, 日本も含め先進国ではINH薬剤感受性検査とともに信頼できるEBの感受性検査を行ったうえで治療しているのに対して, 途上国ではINH感受性は信頼できてもEBの感受性検査は信頼できない結果のうえに治療している可能性があり, 実は有効ではないEBを用いている危険があることなどが背景にあると推定される。フルオロキノロン剤が使用できない場合でもPZAとEBが使用できれば, 6REZまたは2REZ10REまたはこれまでのJSTBの推奨である6REZS (またはカナマイシン (KM)) 3REを不可とする根拠はなさそうである。また, 以前の米国の方針とこれまでのJSTBの方針の間にあたるRFP, EB, PZA 3剤6カ月ののちRFP, EBの2剤3カ月で合計9カ月治療の場合の治療成績もないが, 両治療の中間として考慮してよいと考える。

EBが使用できない場合についての論文はないが, EBよりLVFXのほうが強力であることを考慮すると, 上記, LVFXが使えない場合のEBをLVFXに置き換えた, 6RLZまたは2RLZ10RLまたは6RLZS (またはKM) 3RLまたは6RLZ3RLが考慮されるが, エビデンスはない。

INH耐性かつ, PZA, EB, フルオロキノロンのうち2剤が使用できない場合についての記載はない。結核医療の基準のこれまでの考え方からは, RFP, PZAかEBかLVFXの1剤の次に優先される薬はアミノグリコシド (SMかKM), ついでエチオナミド (TH) である。一方, 最近の, 多剤耐性結核の治療についての文献では, アミノグリコシド, THよりも, リネゾリド (LZD), ベダキリン (BDQ), CS, クロファジミン (CFZ) を優先している。BDQはRFPとの併用は不可にて除外される。LZD,

CFZは併用禁忌からは除外されないが, 保険審査において査定されない薬としては多剤耐性結核症のみが適応となっており, RFPが使用可能な場合は査定される場合があり, また, これらの薬のRFPとの併用時の有効性についての報告はない。

なお, RFPが使えないがリファブチンが使える場合についての記載はないが, 代替可能と考えられる。

まとめと勧告

システマティックレビュー³⁾およびそれに基づくWHOおよびATS/CDC/IDSA/ERSの勧告¹⁾²⁾に従い, INH耐性などで使用できないが, RFP, PZA, EB, LVFXが使用できる症例については, RFP+PZA+EB+LVFXの4剤の6カ月治療を推奨する。PZAの使用期間は6カ月が望ましいが, 2カ月への短縮も, 重症例ではなければ許容範囲と考える。ただし, RFP+PZA+EB+LVFXの4剤の6カ月治療での再発率の報告がないことから, この治療レジメンにおける再発率についてモニターする必要があると考えられる。

INH, PZAが使用できず, RFP, EB, LVFXが使用できる場合, 明確なレジメンの推奨はしないが, RFP+EB+LVFXの3剤で12カ月というかつての米国の指針の一例⁴⁾, RFP+EB+LVFXに注射薬1剤を加えた4剤治療による12カ月治療 (4剤は6カ月) というこれまでのJSTBの指針⁶⁾を変更する根拠が今のところない。しかしながら, この治療方針における治療成績の報告はなく, 今後, 情報を収集する必要がある。

INH, LVFXが使用できず, RFP, EB, PZAが使用できる場合, 明確なレジメンの推奨はしないが, RFP+EB+PZAの3剤6カ月という以前の米国の指針⁸⁾, RFP+EB+PZAを2カ月使用し残り10カ月RFP+EBを使用する12カ月治療⁷⁾, RFP+EB+PZAに加えて注射薬などを併用し4剤6カ月ののち3カ月のRFP+EBの9カ月治療というこれまでのJSTBの指針⁶⁾が考慮される。しかしながら, この治療方針における治療成績の報告はなく, 今後, 情報を収集する必要がある。また, 以前の米国の方針とこれまでのJSTBの方針の間にあたるRFP+EB+PZA 3剤6カ月ののちRFP+EBの2剤3カ月で合計9カ月治療の場合の治療成績はないが, この9カ月治療も考慮してもよいかもしれない。

INH, EBが使用できず, RFP, LVFX, PZAが使用できる場合, 明確なレジメンの推奨はしないが, 上記, LVFXが使用できずEBが使用できる場合のレジメンの, EBをLVFXに変更した治療レジメンが考慮される。しかしながら, この治療方針における治療成績の報告はなく, 今後, 情報を収集する必要がある。

RFPは使用できるが, INHおよびPZA, EB, LVFXの

3 剤中 2 剤以上が使用できない場合の治療については勧告を行わず個別の治療を行う。感性薬剤 4 剤以上で開始し、治療期間 12 カ月以上を原則とする。

〔文献〕

- 1) WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO, 2019, 12- ISBN 978-92-4-155052-9.
- 2) Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al.: Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. AJRCCM; 2019 : e93-e142
- 3) Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, et al.: Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Respir Med. 2018 ; 6 (4) : 265-75.
- 4) Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al.: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016 Oct 1 ; 63 (7) : e147-e195. doi: 10.1093/cid/ciw376. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27516382
- 5) Hong YP, Kim SC, Chang SC, et al.: Comparison of a daily and three intermittent retreatment regimens for pulmonary tuberculosis administered under programme conditions. Tubercle. 1988 ; 69 : 241-53.
- 6) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の改訂—2018年. 結核. 2018 ; 93 : 61-68.
- 7) Stagg HR, Bothamley GM, Davidson JA, et al.; on behalf of the London INH-R TB study group: Fluoroquinolones and isoniazid-resistant tuberculosis: implications for the 2018 WHO guidance. European Respiratory Journal. 2019 54 : 1900982 ; DOI : 10.1183/13993003.00982-2019
- 8) Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al.; American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003 ; 167 : 603-662.
- 9) Nolan CM, Goldberg SV: Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. Int J Tuberc Lung Dis. 2002 ; 6 : 952-8.

日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会

委員長	吉山 崇				
委員	網島 優	池上 靖彦	泉川 公一	奥村 昌夫	
	桑原 克弘	齋藤 武文	佐々木結花	高橋 洋	
	露口 一成	横山 敏之			

エタンブトール (EB) による視神経障害に関する見解

(2022年2月一部改訂)

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、症状が出現した後に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。必要に応じて、中心フリッカ検査も行う。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「エタンプトール (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

一般社団法人 日本結核・非結核性抗酸菌症学会

定例理事会議事録

2021年度第2回

理 事 会 報 告

日 時：2021年12月3日17時00分～19時00分
場 所：ステーションコンファレンス東京（東京都千代田区）

出 欠：出席：理事（36名中出席33名）磯部威理事長、菊地・迎・佐々木常務理事、阿彦・網島・猪狩・石井・今泉・木村・桑原・小林・白石・須田・高橋典明・谷本・田村・辻・露口・富岡・中野・新實・長谷川・平井・藤田次郎・船山・松本・三木・御手洗・森高・矢寺・山本・吉山理事。
出席監事（3名中2名）：高橋洋・宮崎監事。
出席会長・委員長（4名）大崎・小川・加藤会長・永田委員長。
欠席により委任状（2名）黒沼・藤田昌樹理事。
欠席：権理事。小倉監事。

議 案

- 第1号議案 第96回（名古屋）学術講演会 会計報告
- 第2号議案 第97回（旭川）・第98回（東京）・第99回（長崎）・第100回（東京）学術講演会の準備状況
- 第3号議案 名誉・功労会員の推薦
- 第4号議案 委員会報告
- 第5号議案 支部会報告
- 第6号議案 規程の改定について（代議員および役員選挙施行細則）
- 第7号議案 その他

磯部理事長より会の成立が宣言され、磯部理事長の議長により開始。

一般社団法人法により議事録の作成が必要であり、定款第36条「理事会に出席した理事長及び監事が署名又は記名押印しなければならない」の規定に従い、監事の高橋洋先生、宮崎泰成先生が議事録署名人として署名され、承認された。

- 第1号議案 第96回（名古屋）学術講演会 会計報告
小川会長による報告。承認された。

- 第2号議案 第97回（旭川）・第98回（東京）・第99回（長崎）・第100回（東京）学術講演会の準備状況
第98回プログラム委員9名が承認された。

- 第3号議案 名誉・功労会員の推薦
名誉会員1名、功労会員2名が承認された。

第4号議案 委員会報告

1. 編集委員会

①学会誌「結核」充実プロジェクトについて：学会誌への投稿が減少しているため、対策案を提案する。

(1)各委員会（治療・予防・非結核性抗酸菌症対策・抗酸菌検査法検討委員会）に、各号1稿ずつ年6回のシリーズで、総説の企画と執筆を依頼する。

(2)投稿によるメリット案：代議員被選挙権者名簿へ投稿実績マークを付与する。認定制度で投稿実績を重視する。

②投稿規程の改訂：次の2文を削除する。「5. 図・表は原則として英文とする。6. 投稿には英文抄録を添付すること」。査読人数の変更：投稿された論文はレフェリー「1人以上」による査読を行う。

2. 治療委員会

①リネゾリドの指針が9月27日に学会HPに掲載された。

②抗酸菌検査法検討委員会とともに日本BD社に、既存の5剤以外の薬剤感受性検査の販売についての問い合わせを8月に送ったが、返事がない。

③これからの治療委員会の活動

(1)学会誌の「総説」を作成する予定。

(2)世界的には新たな推奨がいろいろなされている。これに基づいて日本での治療のあり方について検討している。

・INH耐性RFP感性結核については、国際的にRFP+PZA+LVFX+EBの6カ月治療が標準となりつつあるが、これについての委員会の見解を作成する方向である。

・世界的には、日本の結核医療の基準に載っていない薬、とくに、日本では使用できない薬による治療が広がりつつある。感性結核については、モキシフロキサシンおよびリファベンチンを含む4剤治療、多剤耐性結核については、6カ月（BPAL）あるいは9カ月（ガチフロキサシンまたはレボフロキサシン、クロファジミン、ベダキリ

ンまたはアミカシンを軸とするバングラデシュレジメン治療)がWHOでは推奨されている。

・社会保険委員会を中心とするクロファジミンの指針作りに治療委員会も参加予定。

3. 社会保険委員会

今回の診療報酬改定に提出した項目は全て加算であり、厚労省ヒアリングの対象とはならなかった。

診療報酬改定 ①結核病棟入院基本料の10%アップ、②重症者等療養環境特別加算適応拡大、③当日受け入れ患者に対する救急医療管理加算の承認、④緩和ケア診療加算適応拡大、⑤呼吸ケアチーム加算適応拡大、⑥難病等特別入院診療加算(1日につき)二類感染症患者入院診療加算の適応拡大

薬事 支払基金審査事例承認は、以下2薬剤3事例。

①多剤耐性結核:CFZ、② *M. abscessus*:CFZ, IPM/CS

4. 教育・用語委員会

①2021年6月「結核症の基礎知識 改訂第5版」を学会誌、学会ホームページへ公開した。

②第96回総会の教育講演の動画配信をした。

今後の活動は委員会規程に従い、認定審議委員会などから企画への要請があれば積極的に協力する。

5. 予防委員会

①IGRAについて:2021年6月「インターフェロン γ 遊離試験使用指針」を発表した。

②LTBI治療について:2021年10月18日「結核医療の基準」が一部改訂された。LTBI治療のレジメンとして、(1)INHの単独療法(6カ月または9カ月)、(2)INH+RFPの併用療法(3カ月または4カ月)、(3)RFP単独療法4カ月、が記載され、原則として(1)または(2)を行い、INHが使用できない場合に(3)を行うこととされた。今後これらのレジメンの使い分けについて議論を行っていききたい。

③BCGワクチンについて:低蔓延期に入るとしているわが国で、これまで同様にBCGワクチン接種を継続していくべきかどうか。選択的接種への移行の是非について、またその場合は対象をどう選定すべきか。

④検診のあり方:低蔓延期における検診のあり方を検討する。効果的な患者発見のために、どのように検診の対象を設定するか。ハイリスク集団として高齢者、外国人などが問題となる。

6. 非結核性抗酸菌症対策委員会

①2020年に発出された肺非結核性抗酸菌症の診療ガイドラインの改訂を参考にして我が国の診断(2008年)、治療(2012年)に関する見解の改訂を行う。第96回学術講演会の特別企画「我が国の肺NTM症の診断・治療に関する見解の改定に向けて」を踏まえて作業を進める予定。

②2015年3月に医学書院より、日本結核病学会編にて、当時の非結核性抗酸菌症対策委員会委員長を責任編集者として「非結核性抗酸菌症マニュアル」が出版されたが、本書の改訂も予定しており、医学書院と協議を開始している。

③中川拓先生を研究代表医師として、「結節・気管支拡張肺MAC症に対する間欠的治療と連日治療の他施設共同非盲検ランダム化比較試験H30-NHO(呼吸)-01」が特定臨床研究として実施されている。

④EB使用時に留意すべき眼科関連副作用への対策について、学会としての考え方を定めるため、日本眼科学会の推薦により、神経眼科を専門とする先生にご講演いただいた。その内容を本学会と日本眼科学会、日本神経眼科学会との共同で見解として発出する。

⑤2021年3月に製造承認があり、5月に薬価搭載された難治性肺MAC症を対象とするリボソーム化アミカシンの実用化にあたり、適正使用を推進するため日本呼吸器学会と合同で使用の指針を準備中である。

(④⑤は、学会誌 Vol.97 No.1に掲載済み)

7. 抗酸菌検査法検討委員会

日本の抗酸菌検査の現状を把握し、検査指針等に適切に反映することを目的に、アンケート調査を実施する。全国の検査技師を対象に、肺抗酸菌症の菌検査に関するアンケート調査を行い、抗酸菌検査の現状を把握し、問題点、課題を明らかにする。google フォームによる。アンケート結果は学会誌へ掲載する。

8. 将来計画委員会

前回の将来計画委員会によるアンケートの結果も踏まえ、下記の内容について今後検討を委員会で進めていく予定である。

①会費の見直し、②ホームページの改編(FAQコーナーなど)、③今後の学術講演会のあり方(開催場所の固定化、参加費、共催企業の募集、本部主導、他学会との共同開催など)、④認定医・指導医・エキスパート制度の意義についての明確化、⑤学会名に「非結核性抗酸菌症」が加わることに對しての委員会の方向性、⑥感染症学会、化学療法学会、環境感染学会、臨床微生物学会において、抗酸菌症エキスパート制度を紹介、啓発していく。呼吸器学会、感染症学会との合同企画、本学会への入会を勧める。若手医師を対象としたセミナーや診断・治療・感染症対策など抗酸菌の診療全般について、基礎的な学びの場を提供する。学会員を増やすためにはどうする必要があるかを検討する。特に薬剤師、看護師など他職種に入会してもらう方策(認定薬剤師単位付与など)。

9. エキスパート委員会

「禁煙支援マニュアル(DOTS支援者向け)」作成ワーキンググループを設置する。ワーキンググループ委員7

名を選出する。

① 2021 年度抗酸菌症エキスパートの申請／更新者

登録エキスパート 新規：16 名／更新：24 名

認定エキスパート 新規：13 名／更新：8 名

② 抗酸菌症エキスパート登録者（2021/10/14 現在）

登録エキスパート：227 名／認定エキスパート：36 名

合計 263 名

10. 国際交流委員会

コロナ蔓延下により、活動は来年以降にする。

11. 認定制度委員会

将来計画委員会のアンケート結果を今後検討していく。

① 2021 年度結核・抗酸菌症 認定医／指導医の申請／更新者

認定医 新規：66 名／更新：200 名

指導医 新規：31 名／更新：256 名

② 2021 年度結核・抗酸菌症 認定医／指導医の登録者（2021/10/14 現在）

認定医：981 名／指導医：591 名 合計 1572 名

③ 2021 年 ID（Infection Control Doctor）新規申請：4 名

12. 広報・ホームページ委員会

① HP の機能（現在の HP 運用ルール）の見直し

・他団体情報（日本医学会、厚生労働省等）は、原則として本学会 HP に掲載しないが、指示があれば一時的に「学会関連情報」「学会ニュース」に掲載、メール発信することがあることを再確認した。

・学会ニュース：掲載件数 20 件までを、件数制限なしとする。ただし主に 20 件とし、20 件を超えたものはボタンでアーカイブとして閲覧できるようにする。適宜メール発信するようにする。

・「学会関連情報」を「重要トピックス」に変更し、学会ニュース枠の上に掲載する。掲載件数 5 件まで。

② 市民啓発を行っていくようにする。

③ 生涯教育：教育・用語委員会（藤田昌樹委員長）と連携し、生涯教育を当委員会としても行う。

④ 重要な案件は会員へのメール発信を行っていくようにする。その都度メール発信を行うが、最低四半期に 1 回は行うようにする。頻度が多くなれば掲載回数を今後委員会として検討する。

13. 認定制度審議委員会

「結核・抗酸菌症認定医・指導医認定制度施行細則」「抗

酸菌症エキスパート制度施行細則」を一部改訂する。

・結核・非結核性認定医・指導医認定制度施行細則（申請料：20,000 円、認定料：0 円）

・抗酸菌症エキスパート制度施行細則（申請料：10,000 円、認定料：0 円、更新料：10,000 円）

14. 倫理委員会

代議員・理事選挙の実施に伴い、理事・各種委員の COI 審議を実施した。

15. ガイドライン施行委員会

ガイドライン・診療マニュアル等の作成手順・提案書を定める。統括委員会は作成開始後、年 1 回、経過をガイドライン施行委員会へ報告する。発行まで複数年を要する場合は、COI を毎年、倫理委員会へ提出する。

16. 禁煙推進委員会

① エキスパート委員会ワーキンググループと協力し、「禁煙マニュアル」を作成する。

② 禁煙治療、禁煙指導のための指導者トレーニングプログラムを、学会ホームページに掲載した。

17. 100 年記念誌委員会

第 5 号議案 支部会報告

第 6 号議案 規程の改定について

「代議員および役員選挙施行細則」を下記のように改定した。

第 14 条 2：次の文を削除した。「開票立合人として監事、および支部長を当てる。支部長は開票に立ち会うことができる」

第 16 条 2：次の文を追加した。「当選順位の得点票の等しい者が 2 名以上あったときは、次の基準に従って当選者を確定する。①学会員歴の長い者 ②代議員歴の長い者 ③生年月日の早い者 本基準でも決まらない場合には抽選により決定する。」

第 7 号議案 その他

以上で理事会は閉会。

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 2 号（3－4 月号） 隔月 15 日発行

2022 年 3 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著作権者の権利は、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

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充分でも、情報価値の高い研究報告の掲載を目的とする。
5. 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。
6. 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。
7. 原稿は横書きとし、口語体を用いる。
8. 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。
9. 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・RFP 2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) Wiegshauss 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。

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：
 - 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付ける。
 - 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。
 - 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。

〇〇〇夫, □□□子, △△△代, ●●●郎

報酬額：〇〇〇夫：アルプス製薬, △△△代：ヒマラヤ試薬

- (2) 旅費・贈答品等の受領：有 〇〇〇夫：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