



Kekkaku

結核

▼ 読みたい項目をクリックしてください

Vol. 97 No.3 May-June 2022

- 原 著** 135…… 当院における肺結核臨床診断例の後方視的検討 ■尾下豪人他
 141…… 医療従事者における QuantiFERON TB ゴールドプラスの検討 ■岡田奈生他
 147…… 結核患者の服薬指導に用いられる治療継続阻害リスク要因に関する統計学的検討 ■永田容子他
 155…… 全国保健所への質問紙調査に基づく技能実習生の結核患者の実態と課題, 2018 ■高柳喜代子他
 163…… 孤立結節型肺 *Mycobacterium avium* complex 症に対する術後化学療法必要性 ■稲葉龍之介他
- 症例報告** 171…… 繰り返す咯血に対し肺切除術を要し肺ノカルジア症の合併を認め、その後 *Rothia aeria* 感染も合併した肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症・気管支拡張症の1例 ■小林都仁夫他
 179…… 一般市中病院において活動性肺結核の鑑別を要した *Mycobacterium intracellulare* 症症例の検討 ■阿野哲士他
 183…… 外国より来日した40歳女性に発症した結核性腹膜炎の1例 ■鈴木克典
 189…… 血清可溶性インターロイキン2受容体高値と汎血球減少症をきたした粟粒結核の1例 ■山田千晶他
 195…… 内科的、外科的加療でコントロールできた clarithromycin 耐性の *Mycobacterium intracellulare* による胸膜炎、皮下膿瘍の1例 ■嶋田有里他
- 活動報告** 201…… 支援者からみた Web 版結核療養支援ツールの操作性と有用性に関する検討 ■浦川美奈子他
論 壇 211…… 新型コロナウイルス感染症に対するステロイド投与後に塗抹陽性肺結核と診断された事例 ■小向 潤他
- 第96回総会特別企画** 213…… わが国の肺 NTM 症の診断・治療に関する見解の改訂に向けて ■座長：小川賢二，長谷川直樹
総 説 229…… 生薬による抗酸菌症治療 — Th17 の免疫機能調節との関連から ■多田納豊他
委員会総説シリーズ 239…… 結核菌感受性試験基準の変更と対応 ■御手洗聡
 243…… 有害事象—どのような有害事象時にどう考えるか— 結核標準治療時の副作用対策 前編 ■佐々木結花
- 135…… Retrospective Study of Clinical Diagnosed Cases of Pulmonary Tuberculosis at Yoshijima Hospital ■ Hideto OSHITA et al.
 141…… Review of QuantiFERON TB Gold Plus in Health Care Workers ■ Nao OKADA et al.
 147…… Statistical Analysis of the Risk Assessment List of Potential Barrier Factors to Regular Drug Taking of Tuberculosis Patients ■ Yoko NAGATA et al.
 155…… Tuberculosis among Foreign-Born Technical Intern Trainees in Japan: A Questionnaire Survey, 2018 ■ Kiyoko TAKAYANAGI et al.
 171…… A Case of *Mycobacterium avium* Complex (MAC) Lung Disease/Bronchiectasis Complicated with Pulmonary Nocardiosis Revealed by Surgery and Followed by *Rothia aeria* Infection ■ Tonio KOBAYASHI et al.
 179…… A Case of Pulmonary *Mycobacterium intracellulare* Infection that Required Differentiation from Active Pulmonary Tuberculosis in a Municipal Hospital ■ Satoshi ANO et al.
 183…… A Case of Tuberculous Peritonitis in a Forty-Year-Old Woman Who Came to Japan from Abroad ■ Katsunori SUZUKI
 189…… A Case of Miliary Tuberculosis Complicated with Pancytopenia and High Serum Soluble Interleukin-2 Receptor ■ Chiaki YAMADA et al.
 195…… Multidisciplinary Treatment of Pleuritis and Subcutaneous Abscess Caused by Clarithromycin-Resistant *Mycobacterium intracellulare*: A Case Report ■ Yuri SHIMADA et al.
 201…… Evaluation of Operability and Usefulness of a Web-Based Tuberculosis Patient Support Cloud Software Application — Perspectives of Treatment Supporters ■ Minako URAKAWA et al.
 229…… Treatment of Mycobacteriosis Based on Control of Th17 Cell Lineages with Herbal Medicines ■ Yutaka TATANO et al.
 239…… Recent Changes in Anti-Tuberculosis Drug Susceptibility Testings ■ Satoshi MITARAI
- 会 告** 今村賞に関する申し合わせ・募集要項／研究奨励賞に関する申し合わせ・推薦書提出要項

日本結核 非結核性抗酸菌症学会 今村賞に関する申し合わせ

I. 総 則

1. 本賞は、結核および非結核性抗酸菌症に関する優れた研究業績を上げた本会会員に対して、選考の上、本学会総会において授与する。
2. 本賞は賞状ならびに賞金をもってこれにあてる。
3. 受賞者は受賞後、本学会総会において記念講演を行い、すみやかに講演内容を英文で本学会の会誌上に発表する。

II. 選 考

4. 受賞候補業績（以下、受賞業績という）の主論文は、応募時までの約3年以内に本学会の会誌に掲載された論文を必須とし、併せて別途定める応募要項の書類が必要である。
5. 受賞業績は学会賞選考委員会において選考され、理事会において承認を受け、選考年度の今村賞として社員総会へ報告するものとする。
6. 受賞者は原則として1名とする。

2019年6月6日 一部改定

2020年10月11日 一部改定

今村賞募集要項

2022年度今村賞受賞候補業績の募集を下記の募集要項に従って行いますので、ふるってご応募くださるようご案内申し上げます。

I. 選 考

1. 受賞候補業績（以下、単に受賞業績という）の主論文は、3年以内に本学会の機関誌に掲載された論文を必須とし、本会会員より応募されたものとする。
2. 受賞業績は、個人研究または共同研究のいずれでもよい。
3. その他の事項については、「今村賞に関する申し合わせ」を参照のこと。

II. 提出書類（A4判にて1～6を1部とし、11部提出）

1. 表紙のタイトルは2022年度今村賞応募者とし、氏名・生年月日・所属・業績の題目を記載。
2. 業績の題目および要旨（2,000字以内、提出論文との関連を明確に記載したもの）。
3. 応募者の学歴および研究歴。なお、研究歴の下に当該業績または他の業績に対して受賞したことのある場合はその旨付記すること。
4. 業績一覧。
5. 当該業績（提出論文）およびそれに関連する業績の論文（5篇以内）の別刷。
6. 業績一覧には、応募者の名前に下線を引き、提出日直近の評価で、1) Impact Factor（数値）2) Citation Index（引用数）を各原著論文に付し、3) 応募者がCorresponding Authorである論文には自身の名前に*を付して明示すること。なお、1), 2)についてはThomson ReutersのWeb of Scienceを使用すること。

III. 締切日

2022年10月1日（土）消印。

IV. 応募書類の送付先等

表書に今村賞応募書類と明記し、特定記録郵便や（簡易）書留等で日本結核 非結核性抗酸菌症学会事務局宛に送付。

付記：

1. 受賞者は第98回日本結核 非結核性抗酸菌症学会総会で記念講演を行い、講演内容を英文で結核誌上に発表する。
2. 今村賞に関する書類は特別の事情がないかぎり返戻しない。

日本結核 非結核性抗酸菌症学会 研究奨励賞に関する申し合わせ

I. 総 則

1. 本賞は本会会員の若手研究者の研究を奨励することを目的とし、結核および非結核性抗酸菌症に関する優れた研究業績を発表した本会会員に対して、選考の上、本学会総会において授与する。
2. 本賞は賞状ならびに賞金をもってこれにあてる。

II. 選 考

3. 受賞候補業績（以下、受賞業績という）の範囲は、原則として過去1年以内に（選考年度の9月号までの1年以内）本学会の会誌に掲載された論文、および本学会の会員の推薦による業績とする。なお、本学誌掲載論文は原則として、原著、短報、症例報告、活動報告とする。
4. 受賞業績は、将来の発展が期待される40歳未満の若手研究者によるものとする。
5. 受賞業績は、申請業績を中心に評価し、原則として、First Authorである論文を重視する。
6. 会員推薦の場合には、自薦・他薦を問わないが、別途定める「研究奨励賞推薦書提出要項」記載の書類が必要である。なお、学会賞選考委員は、同所属機関の者を推薦も選考もできない。
7. 受賞業績は学会賞選考委員会において選考され、理事会において承認を受け、選考年度の研究奨励賞として社員総会へ報告するものとする。
8. 受賞者は原則として2名以内とする。

2019年6月6日 一部改定

2020年10月11日 一部改定

2021年6月17日 一部改定

研究奨励賞推薦書提出要項

2022年度研究奨励賞受賞候補業績の推薦書を下記の要項に従って提出してください。

I. 提出書類（A4判にて1～6を1部とし、11部提出）

1. 表紙（タイトルは2022年度研究奨励賞被推薦者とし、氏名・生年月日・所属・業績の題目を記載）。
2. 推薦者名（多数の場合は連記）ならび推薦理由（1,000字以内）。
3. 被推薦者の学歴および研究歴。なお、研究歴の下に当該業績または他の業績に対して受賞したことのある場合はその旨付記すること。
4. 業績一覧。
5. 当該業績（掲載論文）およびそれに関連する業績の論文（3篇以内）の別刷。
6. 業績一覧には、被推薦者の名前に下線を引き、提出日直近の評価で、1) Impact Factor（数値） 2) Citation Index（引用数）を各原著論文に付し、3) 被推薦者がCorresponding Authorである論文には自身の名前に*を付して明示すること。なお、1), 2) についてはThomson ReutersのWeb of Scienceを使用すること。
7. その他の事項については、「研究奨励賞に関する申し合わせ」を参照のこと。

II. 締切日

2022年10月1日（土）消印。

III. 推薦書類の送付先等

表書に研究奨励賞推薦書類と明記し、特定記録郵便や（簡易）書留等で日本結核 非結核性抗酸菌症学会事務局宛に送付。

付記：

1. 研究奨励賞に関する書類は特別の事情がないかぎり返戻しない。

当院における肺結核臨床診断例の後方視的検討

尾下 豪人 妹尾 美里 井上亜沙美 佐野 由佳
吉岡 宏治 池上 靖彦 山岡 直樹

要旨：〔目的と方法〕肺結核臨床診断例の診療実態と問題点を明らかにするため、菌未検出で抗結核薬投与を開始した肺結核臨床診断例55例を後方視的に検討した。〔結果〕年齢中央値46歳、31例が男性だった。結核を示唆する所見として、小葉中心性粒状影（50例）、IFN γ 遊離試験（IGRA）陽性（48例）、肺尖部病変（47例）、肺外所見（20例）、結核患者との接触歴（17例）が多かった。45歳未満では45歳以上と比べ、高蔓延国滞在歴、IGRA陽性の頻度が有意に高かった。結核死の1例を除いて54例で画像的改善を認め、抗結核薬治療が完遂された。20例は培養で結核菌が検出された。結核菌未検出35例のうち4例では、抗結核薬開始以降の喀痰から非結核性抗酸菌（NTM）が検出され、NTMの混合感染や二次感染、実際にはNTM症であった可能性が考えられた。〔結論〕画像所見、IGRA、接触歴、肺外所見、高蔓延国滞在歴などに基づき、肺結核臨床診断例への抗結核治療は許容されるが、他疾患の顕在化がないかは慎重な観察を要する。特に臨床的に結核とNTM症を鑑別することは困難である。

キーワード：肺結核、臨床診断、インターフェロン γ 遊離試験、外国人、非結核性抗酸菌

緒 言

結核菌の培養検出には長期間を要するため、実臨床においては気道検体での抗酸菌迅速検査（塗抹鏡検・結核菌PCR）の結果をもって治療介入が行われ、後日培養検査で菌種同定と薬剤感受性の検討がなされることが多い¹⁾。しかし、肺結核が疑われるものの気道検体の抗酸菌迅速検査が陰性を示し、確定診断に苦慮する症例も少なからず経験する。感染症診療において菌の検出は診断のgold standardであるが、結核診療においては感染蔓延を防ぐために速やかな治療介入が求められるというジレンマがある。例えば結核性胸膜炎では胸水からの結核菌検出率が低い²⁾ため、診断的治療が行われることも稀ではない。肺結核においても気道検体で結核菌が確認できず、画像所見やインターフェロン γ 遊離試験（interferon gamma release assay: IGRA）などに基づく臨床診断で治療が行われた症例の報告も散見される³⁾⁴⁾が、そのような症例に焦点を当てた検討は乏しく、これまで十分に議論され

ていない。

われわれは肺結核臨床診断例に対する診療の実態と問題点を明らかにするため、当院において菌未検出の状態での抗結核薬投与を開始した肺結核症例を後方視的に検討した。臨床診断で肺結核治療を行うことが妥当と判断される状況についての考察を加えて報告する。

対象と方法

研究デザインと対象者

単一施設の電子カルテ情報を参照する後方視的研究である。2014年4月から2020年3月までの期間に、当院で抗結核薬による初回治療を開始した患者のうち、結核患者発生届出の病名に「肺結核」と記載され、抗結核薬治療終了から1年間以上の経過が追跡できた患者は629例であった。そのうち、抗結核薬開始時点で喀痰・胃液・気管支鏡検体の抗酸菌迅速検査（抗酸菌塗抹・結核菌PCR）あるいは抗酸菌培養検査で陽性が確認されていた患者566例、併存する肺外結核からの検体で陽性が確認

されていた患者8例を除外した。残りの55例（全体の8.7%）は抗酸菌迅速検査が陰性、抗酸菌培養検査が未判明であったが、臨床診断で抗結核薬の投与を開始されており、「肺結核臨床診断例」と定義して検討対象とした。なお、本研究のプロトコールは当院医業倫理委員会の承認を得た（承認番号00079）。

統計解析

電子カルテ情報および結核患者発生届出を参照して肺結核臨床診断例の臨床情報を収集した。対象患者を45歳未満の若年層と45歳以上の中老年層に分けて、治療開始時点における学会分類、結核を示唆する所見、施行検査、培養結果、治療に対する効果などを比較した。すべての統計解析にはEZRを使用した。EZRはRおよびRコマンドの機能を拡張した統計ソフトウェアである⁵⁾。連続変数はウィルコクソン順位和検定、カテゴリー変数は χ^2 検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

対象患者55例について、年齢、性別、学会分類、治療開始前に施行された検査を、45歳未満と45歳以上の比較とともにTable 1に提示する。年齢中央値は46歳（範囲23～86歳）、男性が31例（56.4%）だった。学会分類における病巣の性状としては、III型（不安定非空洞型）の患者が52例（94.5%）、病巣の拡がりは、1（第2肋骨

前端上縁を通る水平線以上の肺野の面積を超えない範囲）の患者が43例（78.2%）と大半を占めた。胸水を伴う患者は15例（27.3%）だった。治療開始前に施行された検査としては、IGRAが53例（96.4%）で測定された。54例で喀痰抗酸菌検査が施行され、26例（47.3%）では気管支鏡検査が施行された。若年層と中老年層の比較ではいずれの項目にも有意差を認めなかった。

Table 2では、治療開始時点における結核を示唆する所見、治療開始前の検体における結核菌検出状況、治療効果、予後を提示する。結核を示唆する所見としては、CT検査における小葉中心性粒状影（50例、90.9%）、主要病変が肺尖部（S¹⁻³およびS⁶）に存在（47例、85.5%）、IGRA陽性（48例、87.3%）、結核に合致する肺外所見（20例、36.4%）、結核患者との接触歴（17例、30.9%）が多かった。若年層では中老年層に比べて高蔓延国滞在歴（42.3% vs. 0%, $p < 0.001$ ）、IGRA陽性（100% vs. 75.9%, $p = 0.011$ ）の頻度が有意に高かった。

治療開始前に採取した検体の抗酸菌培養では20例で結核菌が検出された。抗結核薬治療の効果としては、54例で画像的改善を認めた。残り1例は抗酸菌培養で結核菌が検出され、抗結核薬治療中に死亡（結核死）した高齢患者であった。抗酸菌培養で結核菌が検出されなかった35例は、全例で画像的改善が認められたため、抗結核薬治療を完遂された。抗結核薬治療中あるいは治療後

Table 1 The clinical characteristics before anti-tuberculosis treatment and comparison between young patients and middle-aged/elderly patients

	All patients (n=55)	Age <45 (n=26)	Age ≥45 (n=29)	p value
Age, median [range]	46 [23, 86]	28.5 [23, 44]	71 [46, 86]	<0.001
Male, n (%)	31 (56.4)	12 (46.2)	19 (65.5)	0.18
Classification of tuberculosis				
Location, n (%)				0.218
Bilateral	13 (23.6)	4 (15.4)	9 (31.0)	
Left	19 (34.5)	8 (30.8)	11 (37.9)	
Right	23 (41.8)	14 (53.8)	9 (31.0)	
Type, n (%)				0.099
II	3 (5.5)	3 (11.5)	0 (0.0)	
III	52 (94.5)	23 (88.5)	29 (100)	
Spread, n (%)				0.646
1	43 (78.2)	21 (80.8)	22 (75.9)	
2	10 (18.2)	5 (19.2)	5 (17.2)	
3	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (6.9)	
Hilar lymphadenopathy, n (%)	3 (5.5)	2 (7.7)	1 (3.4)	0.598
Pleural effusion, n (%)	15 (27.3)	5 (19.2)	10 (34.5)	0.239
Acid-fast bacillus test before starting treatment				
IGRA, n (%)	53 (96.4)	26 (100)	27 (93.1)	0.492
Sputum, n (%)	54 (98.2)	26 (100)	28 (96.6)	1
Gastric juice, n (%)	15 (27.3)	10 (38.5)	5 (17.2)	0.129
Pleural effusion, n (%)	14 (25.5)	5 (19.2)	9 (31.0)	0.367
Bronchoscopy, n (%)	26 (47.3)	15 (57.7)	11 (37.9)	0.181

IGRA, interferon gamma release assay.

に採取した喀痰から非結核性抗酸菌（non-tuberculous mycobacteria: NTM）が検出された症例が4例あり、全例が結核菌非検出例であった。4例の臨床情報をTable 3に提示する。3例は排菌が陰性化した、1例は*Mycobacterium intracellulare*の排菌が持続し、画像的に悪化を認めたため、抗結核薬治療終了から1年後に多剤併用化学療法（クラリスロマイシン＋リファンピシン＋エタンブトール）が開始された。

考 察

当院での検討では、肺結核として治療を開始した患者の8.7%が臨床診断例に該当した。そのうち、後日抗酸

菌培養検査で結核菌が証明されたのは半数以下の55例中20例にとどまった。残りの35例は結核菌が証明されなかったものの、画像的改善が見られたため肺結核としての治療を完遂した。後述するNTM検出例を除いて、重大疾患の顕在化はなかったことから、臨床診断による抗結核薬治療は妥当な判断で行われていたと考えている。そこで菌未検出の肺結核疑い例に対して治療を行う際、どのような臨床所見を根拠とすべきなのかを考察したい。肺結核を示唆する所見として高頻度に見られたのは、CT検査における小葉中心性粒状影、肺尖部病変、IGRA陽性、結核に合致する肺外所見、結核患者との接触歴であった。小葉中心性粒状影、肺尖部病変はほとん

Table 2 Comparison of clinical findings suggesting tuberculosis and outcomes between young patients and middle-aged/elderly patients

	All patients (n=55)	Age <45 (n=26)	Age ≥45 (n=29)	p value
Clinical findings suggesting tuberculosis				
History of contact with tuberculosis patients, n (%)	17 (30.9)	5 (19.2)	12 (41.4)	0.089
History of staying in a country with high tuberculosis prevalence, n (%)	11 (20.0)	11 (42.3)	0 (0.0)	<0.001
Currently immunosuppressive therapy, n (%)	4 (7.3)	1 (3.8)	3 (10.3)	0.613
Health care workers, n (%)	3 (5.5)	3 (11.5)	0 (0.0)	0.099
Positive IGRA, n (%)	48 (87.3)	26 (100)	22 (75.9)	0.011
Centrilobular granular shadows on chest CT scan, n (%)	50 (90.9)	25 (96.2)	25 (86.2)	0.355
Main lesions present at the apex of the lung, n (%)	47 (85.5)	25 (96.2)	22 (75.9)	0.054
Cavity shadow on chest CT scan, n (%)	6 (10.9)	4 (15.4)	2 (6.9)	0.406
Presence of extrapulmonary findings consistent with tuberculosis, n (%)	20 (36.4)	7 (26.9)	13 (44.8)	0.262
Pleural effusion with proven high titer of ADA, n (%)	14 (25.5)	5 (19.2)	9 (31.0)	0.367
Multiple miliary shadow on chest CT scan, n (%)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (6.9)	0.492
Outcome after starting anti-tuberculosis treatment				
Detection of <i>M. tuberculosis</i> in pretreatment cultures, n (%)	20 (36.4)	13 (50.0)	7 (24.1)	0.056
Response to anti-tuberculosis treatment, n (%)				
Response	54 (98.2)	26 (100)	28 (96.6)	1
Progressive	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.4)	
Prognosis, n (%)				
Survival	54 (98.2)	26 (100)	28 (96.6)	1
Death	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.4)	

Table 3 Four cases in which non-tuberculous mycobacteria (NTM) were detected after the start of anti-tuberculosis treatment

No.	Age	Gender	History of staying in a country with high tuberculosis prevalence	History of contact with tuberculosis patients	Currently immunosuppressive therapy	Main lesions present at the apex of the lung
1	29	Female	Yes (China)	No	No	Yes
2	48	Male	No	Yes	No	Yes
3	54	Female	No	No	Yes	Yes
4	85	Male	No	No	No	No

No.	Middle lobe and lingula lesions	IGRA	Timing of first NTM detection	Species	Treatment for NTM
1	No	Positive	Five months after the start of ATT	Not identifiable	No
2	No	Positive	Five months after the start of ATT	<i>M. abscessus</i>	No
3	Yes	Positive	One year after the end of ATT	<i>M. intracellulare</i>	Yes
4	Yes	Positive	Four months after the start of ATT	<i>M. avium</i>	No

NTM, non-tuberculous mycobacteria; ATT, anti-tuberculosis treatment

どの症例で確認されており、肺結核の臨床診断がこれらの画像所見を重視してなされていることが示唆された。肺結核が肺尖部に好発することに加え、コントラストの高い小葉中心性粒状影は、排菌の乏しい早期の肺結核においてしばしば見られる⁶⁾⁷⁾ため、菌検出困難例では特に注視すべき重要な所見と考えられる。

また、2014年以降の症例を対象としたため、本邦で2006年以降に普及したIGRAが、多くの症例で測定されていた。特にIGRAの感度・特異度が高いとされる若年層では全例でIGRA陽性が確認され、有力な診断根拠となっていた。一方、中高年層ではIGRA陽性が確認された症例は75.9%にとどまった。IGRAは高齢者ほど免疫能の低下から偽陰性が増加する⁸⁾⁹⁾。また、過去の既感染によっても陽性となりうるため⁹⁾、日本の高蔓延期を経験している高齢者ではIGRA単独での判断は難しく、臨床診断に際しては画像所見など他所見を重視した判断が求められる。

結核診療における近年のトピックと言えるのが、結核高蔓延国からの研修生・留学生の増加による若年外国人結核の増加である¹⁰⁾¹¹⁾。本検討でも45歳未満に限ると26例中11例(42.3%)に高蔓延国滞在歴があり、うち10例が外国籍であった。職場健診や接触者健診などで画像異常を指摘され、IGRA陽性のために肺結核を疑われるケースが多かった。高齢者結核と比較して、若年者の多い外国人結核では軽微な陰影にとどまるために菌検出が難しく、臨床診断によって治療せざるをえない症例も多いと推測される。このような症例に対して排菌のないうちに診断・治療介入し、集団感染を防ぐことは、現在の結核診療の重要課題と考えられる。

なお、結核菌未検出35例のうち4例において、後にNTMが検出されたが、その解釈は以下の3通りが考えられる。つまり、①結核菌とNTMの混合感染、②結核治癒後病巣へのNTMの二次感染、③実際には肺結核ではなくNTM症であった、の3通りである。4例ともにIGRAが陽性であったが、85歳の症例4は既感染による陽性であった可能性がある。加えて、症例4は結核の好発部位である肺尖部ではなく、NTM症の好発部位である中葉舌区に主病巣が存在した点、比較的早期にNTMが検出された点から、実際には肺結核ではなく、NTM症であった可能性が高いと考えられた。一方、比較的若年齢の症例1～3は、IGRA陽性の信頼性が高く、主病巣が肺尖部に存在した点からも、肺結核にNTMが混合感染あるいは二次感染した可能性が高いと考えられた。

同じ抗酸菌症である肺結核と肺NTM症は、症状や画像所見に共通点が多いだけでなく、同時性あるいは異時性に合併しうる^{12)~14)}。臨床診断においては他疾患の除外も重要だが、肺結核の場合は肺NTM症の除外が特に

難しい。気管支鏡検査によって病変部からの良質な検体を採取して鑑別に努めるべきだが、施行困難あるいは施行できても菌検出困難な症例では、IGRAや患者背景、画像所見などから総合的に判断すべきである。特に肺尖部に好発する肺結核と、中葉舌区に好発するNTM症の局在の違いは、両疾患の重要な鑑別点である。結核蔓延防止の観点で考えると、肺結核を示唆する所見が認められれば臨床診断での治療を検討する必要がある。

本検討の限界として、単一施設の少数例の検討であるため、結果を一般化できるとは限らないことが挙げられる。例えば、肺結核疑い例に対する精査方法は医療機関によって異なると考えられ、当院では気管支鏡検査が積極的に行われたために臨床診断例の頻度が低くなった可能性がある。

以上、当院における肺結核臨床診断例の後方視的検討を報告した。結核菌が検出されなくとも、画像所見、IGRA、接触歴、肺外所見、高蔓延地域滞在歴などに基づいた臨床診断で治療することは許容されると考えられるが、他疾患の顕在化がないかどうかは慎重な観察を要する。特に肺結核と肺NTM症の鑑別は困難であり、肺結核臨床診断例では、後になって診断や治療方針が変更となる可能性を患者に伝えておくなど、慎重に対応すべきである。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文の内容に関して申告なし。

文 献

- 1) 御手洗聡：結核—古くて新しい感染症. 新しい診断法. 核酸増幅法を基礎とする結核の迅速診断. 最新医学. 2013; 68: 2472-2478.
- 2) 河地英昭, 下方 薫：結核性胸膜炎の臨床的研究. 結核. 1985; 60: 567-571.
- 3) 高柳 晋, 水野里子, 永吉 優, 他：肺結核を合併し、胸膜生検が有用であった胸膜 amyloid light-chain アミロイドシスの1例. 日呼吸会誌. 2012; 1: 359-362.
- 4) 齊木雅史, 本多隆行, 曾我美佑介, 他：肺外病変を伴う肺結核に対してイソニアジドを使用し、酪酊感が出現した慢性腎不全の1例. 結核. 2013; 88: 703-708.
- 5) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013; 48: 452-458.
- 6) 徳田 均：肺結核症の画像所見—細葉性病変とその諸相. 結核. 2009; 84: 551-557.
- 7) 田中裕士, 山田裕一, 伊藤英司：肺抗酸菌症に類似する画像所見を呈する疾患. 結核. 2009; 84: 585-590.
- 8) 細田千晶, 沼田尊功, 渡邊直昭, 他：活動性肺結核におけるT-SPOT. TB偽陰性に関わる患者背景因子の検討. 結核. 2018; 93: 87-92.

- 9) 日本結核病学会予防委員会：インターフェロン γ 遊離試験使用指針. 結核. 2014; 89: 717-725.
- 10) 沢田貴志：在日外国人の感染症対策の課題と医療アクセス支援の取組み. モダンメディア. 2019; 65: 227-232.
- 11) 西村知泰, 森 正明：外国人留学生の結核感染調査(第二報). 慶應保健研究. 2019; 37: 35-39.
- 12) 下出久雄, 喜多舒彦：非定型抗酸菌症の臨床的研究—第15報, 結核菌との混合感染について. 日本胸部臨床. 1984; 43: 379-388.
- 13) 伊井敏彦, 飯干宏俊, 三好かほり, 他：最近7年間に当院で経験した肺非結核性抗酸菌症173例の検討. 宮崎医学会誌. 2006; 30: 8-12.
- 14) 小橋吉博, 沖本二郎, 原 義人, 他：家族内感染により結核菌と*Mycobacterium intracellulare*の混合感染を認めた1例. 日呼吸会誌. 2002; 40: 35-39.

————— Original Article —————

RETROSPECTIVE STUDY OF CLINICAL DIAGNOSED CASES OF PULMONARY TUBERCULOSIS AT YOSHIIJIMA HOSPITAL

Hideto OSHITA, Misato SENOO, Asami INOUE, Yuka SANO,
Koji YOSHIOKA, Yasuhiko Ikegami, and Naoki YAMAOKA

Abstract [Purpose and method] This study aimed to clarify the actual state and problems in treatment for clinical diagnosed cases of pulmonary tuberculosis by retrospectively examining 55 patients with suspected pulmonary tuberculosis who received anti-tuberculosis drug therapy.

[Results] The median age of the patients was 46 years, and 31 patients were male. Centrilobular granular shadows on computed tomography (CT) (50 patients), positive interferon gamma release assay (IGRA) (48 patients), main lesions at the apex of the lung (47 patients), extrapulmonary findings consistent with tuberculosis (20 patients), and a history of contact with tuberculosis patients (17 patients) were frequently observed, suggesting tuberculosis. The patients had a history of staying in a country with high tuberculosis prevalence, and positive IGRA were seen more frequently in those aged under 45 years than in those over 45 years. Excluding 1 patient who died due to tuberculosis, improvement on imaging was observed in 54 patients, and who completed anti-tuberculosis drug treatment. *Mycobacterium tuberculosis* was identified in pretreatment cultures from 20 patients. Non-tuberculous mycobacteria (NTM) were detected in sputum cultures after the start of anti-tuberculosis treatment in 4 patients, suggest-

ing mixed infections or secondary infections with NTM or actually NTM disease.

[Conclusion] Anti-tuberculosis treatment for clinical diagnosed cases of pulmonary tuberculosis is acceptable based on imaging findings, IGRA, contact history, extrapulmonary findings, history of staying in a country with high tuberculosis prevalence, but the presence of other diseases should be carefully monitored. In particular, it is difficult to distinguish tuberculosis from NTM disease.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Clinical diagnosis, Interferon gamma release assay (IGRA), Foreigners, Non-tuberculous mycobacteria (NTM)

Department of Respiratory Medicine, Federation of National Public Service and Affiliated Personnel Mutual Aid Associations, Yoshijima Hospital

Correspondence to: Hideto Oshita, Department of Respiratory Medicine, Yoshijima Hospital, 3-2-33, Yoshijima-higashi, Naka-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima 730-0822 Japan.
(E-mail: oshita1978@gmail.com)

医療従事者における QuantiFERON TB ゴールドプラスの検討

¹岡田 奈生 ²猪狩 英俊 ¹露崎みづ枝 ¹鈴木 公典
³林 文 ¹藤澤 武彦

要旨：〔目的〕 QuantiFERON TB ゴールドプラス（QFT-Plus）は結核菌刺激抗原を追加し，CD4⁺T細胞に加えてCD8⁺T細胞の免疫反応も利用するようになった。本研究では医療従事者における QFT-Plus の年代別，職種別陽性率について検討した。〔対象と方法〕 2018 年 10 月から 12 月の間に社会福祉法人施設において，本研究に同意を得た計 369 例（平均年齢 41.5 ± 12.4 歳）の職員を対象として QFT-Plus を実施した。〔結果〕 QFT-Plus の全体の陽性率は 8.1%（30 例），職種別陽性率は看護師 15.5%，事務職 9.1%，介護職員等 5.2%，理学療法士・作業療法士 3.4% であった。多変量解析の結果，結核・潜在性結核感染症治療歴（adjusted odds ratio (aOR) : 81.2, 95% confidence interval (CI) : 8.5-775），看護師（aOR: 3.1, 95%CI: 1.2-8.3）がリスク因子となった。〔考察〕 本研究では 8.1% と比較的高い陽性率であり，看護師と結核既往が陽性要因であった。看護師は医療職のなかでもリスクが高いことがわかった。

キーワード： QuantiFERON TB ゴールドプラス，医療従事者，高齢者施設職員，陽性率

はじめに

QuantiFERON TB ゴールドプラス（QFT-Plus）は第 4 世代のクオンティフェロン（QFT）検査として，2018 年 6 月に販売が開始された。QFT-Plus は結核菌刺激抗原を追加し，CD4⁺T細胞（CD4）に加えてCD8⁺T細胞（CD8）の免疫反応も利用するようになった。これにより CD4 が減少する HIV（human immunodeficiency virus: ヒト免疫不全ウイルス）感染者などにおける感度の上昇が期待されている¹⁾。また，接触者健診や医療従事者においても QFT-3G よりも陽性率が高いという報告^{2)~4)}もある。現在では第 3 世代であるクオンティフェロン TB ゴールド（QFT-3G）から QFT-Plus に置き換わっているが，日本国内での QFT-Plus に関する報告は少ない。医療従事者は感染リスクが高く，発病した場合に集団感染になるなど，結核の感染対策として入職時のベースライン検査や結核病棟などでは定期健診時の QFT 実施が推奨されている。本研究では医療従事者における QFT-Plus の年代別，職種

別陽性率等について検討した。

対象および方法

2018 年 10 月から 12 月の間に，一般病院を中心として特別養護老人ホーム 4 カ所，老人保健施設 2 カ所，養護老人ホーム 1 カ所をもつ社会福祉法人施設において，本研究に同意を得た計 369 例（高齢者施設 284 例，病院 85 例）の職員を対象とし QFT-Plus を実施した。

QFT-Plus はヘパリンリチウム採血管を用いて病院および各高齢者施設にて採血後，当施設検査室に搬送し，4 本の QFT-Plus チューブ（QFT Nil チューブ，QFT TB1 チューブ，QFT TB2 チューブ，QFT Mitogen チューブ）に各 1 mL ずつ分注した。16~24 時間培養後，遠心し，血漿中のインターフェロン γ を ELISA（enzyme-linked immunosorbent assay: 酵素結合免疫吸着測定）法で測定した。QFT-Plus は当施設にて行い，手順および判定基準は添付文書⁵⁾に従った。

対象者は 10 代，20 代，30 代，40 代，50 代，60 歳以上

¹公益財団法人ちば県民保健予防財団，²千葉大学医学部附属病院感染制御部，³九十九里ホーム病院

連絡先：岡田奈生，公益財団法人ちば県民保健予防財団，〒261-0002 千葉県千葉市美浜区新港 32-14
(E-mail: na-okada@kenko-chiba.or.jp)
(Received 22 Jan. 2022/Accepted 21 Feb. 2022)

の年代別、職種別に陽性率を比較し、また陽性例等についても検討した。

統計学的分析はR version 4.0.4を用いて行い、年代別陽性率についてはCochran-Armitage検定を、陽性率の比較にはフィッシャーの正確検定を、TB1とTB2の比較にはMcNemar検定を使用し、有意水準を5%に設定した。また、多変量解析を行い、職種や年齢等のリスク因子に関して検討した。なお、本研究は当財団の倫理審査委員会の承認（承認日2018年10月16日、承認番号30-23）を得て行った。

結 果

対象者は男性75例、女性294例で、平均年齢は41.5±12.4歳（18～71歳）であった（Table 1）。職種別では多い順に介護職員等（看護師以外で患者あるいは入所者のケアをする職員）212例、看護師84例、理学療法士・作業療法士29例、事務職11例であり、その他は相談員、クラーク、栄養士、調理師、給食調理員等であった。過去に結核治療歴ありが3例、潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection: LTBI）治療歴ありが5例、過去に結核患者との接触歴ありが25例であった。既往歴では高血圧症26例、喘息9例、脂質異常症8例、糖尿病4例、貧血4例等があり、その他、免疫低下をきたしやすい疾患として慢性腎不全1例、ネフローゼ1例があった。

QFT-Plusの全体の陽性率は8.1%（30例）であり、各年代の陽性率は10代0%、20代6.2%、30代3.9%、40代8.0%、50代13.8%、60歳以上15.2%であった（Table 2）。

Table 1 Characteristics of subjects

Number of implementation (male/female)	369 (75/294)
Age Mean ± SD	41.5 ± 12.4
Number of implementations by job type	
Doctor	1 (0.3%)
Nurse	84 (22.8)
Physical therapist/Occupational therapist	29 (7.9)
Clerk	11 (3.0)
Caregiver	212 (57.5)
Others	24 (6.5)
Unknown	8 (2.2)
History of tuberculosis treatment or LTBI treatment	7*
History of TB contact	25

*One case has both a history of tuberculosis treatment and a history of treatment for LTBI.

Table 2 QFT-Plus age-specific results

Age group	Total	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-
n	369	3	65	103	100	65	33
Positive	30 (8.1%)	0 (0%)	4 (6.2%)	4 (3.9%)	8 (8.0%)	9 (13.8%)	5 (15.2%)
Negative	339 (91.9)	3 (100)	61 (93.8)	99 (96.1)	92 (92.0)	56 (86.2)	28 (84.8)
Indeterminate	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

結核あるいはLTBI治療歴のある7例（このうち1例はLTBI治療をした後に結核治療を行っている）のうち結核治療歴のある3例は全員が陽性で、LTBI治療歴のある5例のうち4例が陽性であった。また、接触歴のある25例のうち2例が陽性であった。陽性者30例中、TB1のみ陽性は5例、TB2のみ陽性は5例、TB1・TB2ともに陽性は20例であった（Table 3）。TB1とTB2の一致率は97.3%、 κ 係数は0.79で、TB1とTB2に有意差はなかった。TB1のみ陽性であった5例のうち、アトピー性皮膚炎で副腎皮質ステロイド薬使用が1例、貧血1例、2016年にLTBI治療歴のある者が1例いたものの、多くは既往歴等ではなかった。職種別の陽性率では、看護師が15.5%と高く、事務職9.1%、介護職員等5.2%、理学療法士・作業療法士3.4%の順であった（ $p < 0.05$ ）（Table 4）。治療歴、看護師、年齢、性別、接触歴について多変量解析を行った（Table 5）。治療歴（adjusted odds ratio (aOR): 81.2, 95% confidence interval (CI): 8.5-775）および看護師（aOR: 3.1, 95%CI: 1.2-8.3）がリスク因子となり、年齢、性別、接触歴はリスク因子とはならなかった。

Table 3 Results of TB1 and TB2

		TB2	
		Positive	Negative
TB1	Positive	20	5
	Negative	5	339

concordance rate 97.3%, $\kappa = 0.79$

Table 4 QFT-Plus positive rate by occupation

	n	Positive (%)
Nurse	84	13 (15.5%)
Physical therapist/Occupational therapist	29	1 (3.4)
Clerk	11	1 (9.1)
Caregiver	212	11 (5.2)

Table 5 Multivariable analysis of risk factors

	aOR	95%CI
History of tuberculosis treatment or LTBI treatment	81.2	8.5-775
Nurse	3.1	1.2-8.3
Age (by 1-year increase)	0.99	0.95-1.02
Male	1.6	0.5-4.9
History of TB contact	0.44	0.07-2.9

考 察

加藤ら⁶⁾は医療従事者の年代別QFT-3G陽性率を報告しており、全体の陽性率は5.0%だが、20歳代の1.6%から70歳代の20.0%へと年齢とともに上昇している。日本における結核既感染率は年齢が上がるほど高く、IGRA (interferon-gamma release assay: インターフェロン γ 遊離試験) 陽性率も同様に年齢が上がるが高くなるとされており、本研究においてもほぼ同様の結果となった。本研究におけるQFT-Plusの全体の陽性率は8.1% (30例) と高く、QFT-PlusはQFT-3Gよりも陽性率が高いという報告^{2)~4)}もあることから、このような高い陽性率になったとも考えられる。しかし、今回の対象者には結核治療歴、LTBI治療歴のある者が含まれており、本研究では結核治療歴、LTBI治療歴のある7例中6例が陽性であった。このことも陽性率を高くしている要因の一つと考えられる。そこで結核治療歴、LTBI治療歴のある7例を除いた場合の陽性率では、6.6% (24/362) であり、阿部ら⁷⁾の一般病院のQFT-3G陽性率6.7%と同程度であった。

結核あるいはLTBI治療歴のある7例のうちLTBI治療を行った1例のみがQFT-Plus陰性であり、今回のQFT-Plusの陽性率は85.7% (6/7例) である。有賀ら⁸⁾や樋口ら^{9) 10)}の報告では結核治療後の陰性化率は50%程度としている。また、武田ら¹¹⁾の報告では3年以上経過した結核既往患者においてQFT-Plus: 52.9%, QFT-3G: 58.8%, T-スポット: 70.6%が陽性であったとしている。本研究ではLTBI治療歴のある7例中1例のみ治療年が不明で、その症例はQFT-Plusが陽性であった。一番古い治療年の1962年から最も新しい治療年の2016年2例のうち、2016年の1例のみ陰性で他は陽性であった。もともとのIGRAの値がどの程度であったかは不明だが、陽性の値を2年から56年の長い間保っていることになる。本研究での症例数が少ないため、QFT-2GとQFT-Plusの検査特性の違いによるのかわからないが、結核治療歴例、LTBI治療歴例において治療後のQFT値がどのような推移をたどるか検討が待たれる。

今回、免疫低下をきたしやすい疾患をもつ者が2例いたが、判定不可例は1例もなかった。

われわれは2005年9月から2016年3月までにQFT (QFT-2G, QFT-3G) をのべ75,625検体実施しており、判定不可率は0.7%¹²⁾であった。また、免疫低下をきたしやすい疾患を対象としたQFT-3Gの判定不可率では、末期腎不全例5.6%, 腎移植例2.3%, 関節リウマチ例5.7%という報告¹³⁾もある。これに対しQFT-PlusではHIV感染症例、慢性腎不全例、関節リウマチ例の検討^{14)~16)}においてそれぞれ0.5% (1/184例), 0% (0/136例), 0.6% (1/154例) であり、免疫低下をきたしやすい疾患の患者に

においても判定不可例は少なく、QFT-Plusは検査として性能が上がっていることが考えられる。

第3世代QFTであるQFT-3GはCD4の細胞性免疫反応を利用していた。QFT-Plusでは2種類のTB抗原チューブがあり、TB1チューブはQFT-3Gと同様にCD4の細胞性免疫反応を誘導するペプチドが入っており、TB2チューブにはTB1チューブのペプチドに加えてCD8の細胞性免疫反応を誘導するペプチドが入っている⁵⁾。QFT-PlusではCD8の細胞性免疫反応を利用するTB2チューブを加えることで、陽性率の上昇が期待され、特にCD4の減少するHIV感染者や高齢者等においては、CD8の免疫反応を利用するTB2の働きが期待される。本研究における陽性者は30例であり、TB1のみ陽性は5例、TB2のみ陽性は5例、TB1・TB2ともに陽性は20例であった。TB1とTB2の一致率は高く、有意差はなかった。このことからTB1とTB2は同等であると考えられた。しかし、TB1の陽性率は6.8% (25例) であり、TB2を加えたことにより陽性率は8.1% (30例) に上昇していた。5例はQFT-Plusにて新しく追加されたTB2のみ陽性となっていることから、QFT-Plusの陽性率はQFT-3Gよりも上昇している可能性が考えられた。TB1とTB2の判定が乖離した10例については、症例数が少なく、詳細な検討はできなかったが、TB2のみ陽性となった5例についてはTB2が有効に働いた例であると考えられた。TB2にはTB1と同じ結核菌刺激抗原がはいっていることから、理論上TB1はTB2と同程度か、あるいはTB2よりも低い値となると考えられたが、5例がTB1のみ陽性となった。QFTは免疫を利用する検査であることから、被験者の免疫状態が影響しており、個人差も大きいと考えられる。そして、TB1やTB2のIFN- γ 値にはCD4やCD8のリンパ球の数だけでなく、機能的な部分の影響もあるのではないかと考える。また、TB2-TB1>0.6 IU/mL症例では最近の感染と関連する³⁾という報告もあるが、TB1、TB2とインターフェロン γ 値との関係は解明されていないことも多い。

職種別陽性率では看護師が15.5%と他の職種に比べ高い陽性率であった。介護職員等の陽性率は5.2%であった。阿部ら⁷⁾の報告では一般病院看護師のQFT-3G陽性率は6.4%, 奥村ら¹⁷⁾の結核病床のある病院看護師では10.3% (8.4~12.2%) で、本研究よりも低い結果であった。また、職種による差はあるものの今回の研究対象となった高齢者施設職員の陽性率も比較的高かった。日本の結核患者の多くは高齢者であり、常に多くの高齢者と接している高齢者施設職員も病院職員と同様に、結核に感染するリスクは高いのではないかと考えられた。

多変量解析の結果、本研究においては結核・LTBI治療歴、看護師がリスクとなった。本研究の年代別陽性率は従来の報告と同様に年齢が高くなるほど陽性率が高く

なっていたが、年齢自体はリスク因子ではなかった。結核治療後の陰性化率は50%程度であり、本研究で結核治療歴、LTBI治療歴のある7例中6例が陽性となっている。また、看護師は結核発病リスクが高い¹⁸⁾とされており、本研究においても看護師の陽性率は高かった。従来報告と同様、看護師はリスクが高いことが示された。

LTBIは臨床症状がなく、結核菌に対する免疫反応が持続している状態とされており、LTBI診断にはIGRAが用いられる。WHO（世界保健機関）のガイドラインや潜在性結核感染症治療指針において、LTBI治療は結核根絶のための重要な戦略とされており^{19) 20)}、最近の感染やHIV感染者、免疫抑制剤等、発病リスクの高い場合にはLTBI治療を推奨している。潜在性結核感染症治療指針²⁰⁾では、医療従事者は感染リスクが高いとしているものの、発病リスクは低く、最近の感染が疑われる者に対してはLTBI治療を推奨している。また、高齢者は既感染率が高く、免疫低下による結核の再燃が危惧されている。高齢者施設においては集団で生活していることから、職員や入所者に結核患者が出た場合、より多くの人に感染させる可能性がある。そのため、日頃の健康観察や、職員の入職時・高齢者の入所時にはIGRA検査等を行い、ベースラインを把握しておく等の対応が重要となる。

本研究は単独のグループ施設での実施であり、対象者数や得られた情報も限られている。さらに、日本では結核罹患率が低いため、陽性者数も少ない。そのため、TB1とTB2の差が十分に出なかった可能性もある。また、LTBIのゴールドスタンダードがなく、さらにQFT-3Gとの直接比較ではないため、一概にQFT-Plusは陽性率が高いとは言えない。

本研究では医療従事者に対してQFT-Plusを実施し陽性率を検討した。全体の陽性率は8.1%、各年代の陽性率は0%から15.2%であった。陽性者30例中TB1のみ陽性は5例、TB2のみ陽性は5例、TB1・TB2ともに陽性は20例であったが、一致率は高く、有意差はなかった。多変量解析の結果、本研究においては結核・LTBI治療歴、看護師がリスク因子となり、さらに職種別陽性率において看護師は従来報告よりも高い陽性率となっていた。また、本研究では比較的高い陽性率であり、高齢者施設職員も医療従事者同様に結核感染リスクが高いと考えられる。高齢者施設職員においてもQFT検査等の実施により入職時のベースラインを把握しておき、結核患者が出た場合に速やかに感染者を見つけることが重要と考える。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文の内容に関して申告なし。

文 献

- 1) Telisinghe L, Sekyi AM, Maluzi K, et al.: The sensitivity of the QuantiFERON-TB Gold Plus assay in Zambian adults with active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017; 21: 690-696.
- 2) Tsuyuzaki M, Igari H, Okada N, et al.: Variation in interferon- γ production between QFT-Plus and QFT-GIT assays in TB contact investigation. *Respir Investig.* 2019; Nov; 57 (6): 561-565.
- 3) Barcellini L, Borroni E, Brown J, et al.: First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening. *Eur Respir J.* 2016; 48: 1411-1419.
- 4) Moon H, Gaur R, Tien S, et al.: Evaluation of QuantiFERON-TB Gold-Plus in Health Care Workers in a Low-Incidence Setting. *J Clin Microbiol.* 2017; 55 (6): 02498-16.
- 5) 株式会社キアゲン：QuantiFERON TBゴールド プラス 添付文書. 2019年3月改訂（第2版）.
- 6) 加藤誠也, 太田正樹, 末永麻由美, 他：日本におけるインターフェロン γ 遊離試験の年代別陽性率に関する検討. *結核.* 2017; 92: 365-370.
- 7) 阿部達也, 橋本貴尚, 小林隆夫, 他：結核病床をもたない一般病院環境における職員の結核菌曝露リスク—インターフェロン γ 遊離試験陽性率を用いた検証. *結核.* 2015; 90: 625-630.
- 8) 有賀晴之, 川辺芳子, 永井英明, 他：結核既往者におけるQuantiFERON-TB 2G testの検討. *日本呼吸器学会雑誌.* 2005; 43: 154.
- 9) 樋口一恵, 原田登之, 森 亨：結核化学療法および予防内服終了者におけるQuantiFERON®TB-2Gのパフォーマンス. *結核.* 2005; 80: 332. (第80回総会抄録)
- 10) Higuchi K, Harada T, Mori T: Effect of Isoniazid Chemotherapy for Latent Tuberculosis on Whole Blood Interferon- γ Responses. *Respirology.* 2008; 13: 468-472.
- 11) 武田啓太, 永井英明, 鈴木真穂, 他：肺結核既往患者の結核発症からの年数によるQFT Gold Plus, QFT Gold In Tube, T-SPOT TBの検討. *結核.* 2019; 94: 315. (第94回総会抄録)
- 12) 岡田奈生, 鈴木公典, 露崎みづ枝, 他：当財団におけるInterferon-Gamma Release Assay検査—10年間の実施状況と成績. *調査研究ジャーナル.* 2018; 77 (1): 21-26.
- 13) 露崎みづ枝, 岡 馨, 柳堀朗子, 他：同一対象者におけるクオンティフェロンTBゴールド検査とT-CellXtend無添加T-スポット. TB検査結果の比較. *結核.* 2016; 91: 396. (第91回総会抄録)
- 14) Igari H, Takayanagi S, Yahaba M, et al.: Prevalence of positive IGRAs and innate immune system in HIV-infected individuals in Japan. *J Infect Chemother.* 2021; 27: 592-597.
- 15) Igari H, Akutsu N, Ishikawa S, et al.: Positivity rate of interferon- γ release assays for estimating the prevalence of latent tuberculosis infection in renal transplant recipients in Japan. *J Infect Chemother.* 2019; 25: 537-542.
- 16) Igari H, Ishikawa S, Nakazawa T, et al.: Lymphocyte subset

- analysis in QuantiFERON-TB Gold Plus and T-Spot. TB for latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis. *J Infect Chemother.* 2018 ; 24 : 110–116.
- 17) 奥村昌夫, 佐藤厚子, 吉山 崇, 他 : 当院職員の職場, 職種別に分けて比較したQFT検査の検討. *結核.* 2013 ; 88 : 405–409.
- 18) 大森正子, 星野齊之, 山内祐子, 他 : 職場の結核の疫学的動向—看護師の結核発病リスクの検討. *結核.* 2007 ; 82 : 85–93.
- 19) WHO: Latent tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf> (2021年11月12日閲覧)
- 20) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会 : 潜在性結核感染症治療指針. *結核.* 2013 ; 88 : 497–512.

————— Original Article —————

REVIEW OF QuantiFERON TB GOLD PLUS IN HEALTH CARE WORKERS

¹Nao OKADA, ²Hidetoshi IGARI, ¹Mizue TSUYUZAKI, ¹Kiminori SUZUKI,
³Aya HAYASHI, and ¹Takehiko FUJISAWA

Abstract [Purpose] QuantiFERON TB Gold Plus (QFT-Plus) has newly added a tubercle bacillus stimulating antigen, and now uses the immune response of CD8⁺ T cells in addition to CD4⁺ T cells. In this study, we examined the positive rate of QFT-Plus by age group and occupation type among medical professionals.

[Subjects and methods] QFT-Plus was conducted at a social welfare corporation facility between October and December 2018, targeting a total of 369 employees (average age 41.5 ± 12.4 years) who consented to this study.

[Results] The positive rate of QFT-Plus was 8.1% (30 cases), and the positive rate by occupation was 15.5% for nurses, 9.1% for clerical workers, 5.2% for caregivers, and 3.4% for physical therapists and occupational therapists. As a result of multivariate analysis, in this study, tuberculosis/latent tuberculosis infection treatment history (adjusted odds ratio (aOR): 81.2, 95% confidence interval (CI): 8.5–775),

nurse (aOR: 3.1, 95% CI: 1.2–8.3) became a risk factor.

[Discussion] In this study, the positive rate was relatively high at 8.1%, and the positive factors were the nurse and the history of tuberculosis. Nurses were found to be at high risk in the medical profession.

Key words: QuantiFERON TB Gold Plus, Health care worker, Nursing care facility staff, Positive rate

¹Chiba Foundation for Health Promotion and Disease Prevention; ²Division of Infection Control, Chiba University Hospital; ³Kujukuri Home Hospital

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

結核患者の服薬指導に用いられる治療継続阻害 リスク要因に関する統計学的検討

¹永田 容子 ²井上恵美子 ¹座間 智子 ¹森 亨

要旨：〔目的〕これまで提唱されていた総数24個の結核患者の服薬継続を阻害すると考えられるリスク要因について、それらに含まれる患者の治療継続関連因子を統計的に抽出し、服薬継続に対するリスクとの関連を検討する。〔方法〕2013年1月1日～2014年12月31日にF病院で結核治療を開始した外来・入院患者を対象に、DOTS個人カード兼退院連絡票から得られた基本情報を基に、それらの相互の関連について統計学的分析（因子分析）を行った。〔結果と考察〕肺結核患者は634人、肺外結核患者は98人、計732人について分析した。総数24個の「リスク要因」の関連の大半は5個の相互に無相関な「因子」で説明されることが知られた。これらの因子は、それぞれ①生活困窮・孤独、②医学的困難、③生活習慣上の問題、④人間関係関連、⑤脱落歴・再発、に分類された。名称で代表される因子の意味づけは、対象者における各因子の得点と属性の関連分析からもその妥当性が支持された。〔結論〕結核保健指導担当者の経験に基づき提唱された総数24個の「リスク要因」は、5個の「因子」で説明された。

キーワード：結核患者、リスク要因、因子分析、リスク評価、DOTS

I. 緒 言

結核の治療中断およびそれによって生じる様々な問題は、公衆衛生分野における重要課題として、古くから世界的に研究され¹⁾、1970年代までには「人間は本質的に脱落するものである」という結論が導き出された²⁾。それによりWHOは脱落防止策としてDOTS戦略を提唱し³⁾、その実施が対策・行政側の責務として規定された。このWHOの方針を受けて、2004年には日本版21世紀型DOTS戦略が示され⁴⁾、入院患者の院内DOTSが広がるとともに地域DOTSも促進されることとなった。

その後さらに、この制度の改正通知⁵⁾によって、全患者がDOTSの対象となり、「リスクと支援頻度を関連づけた患者中心の地域DOTSの推進」が明記された。ここでいうリスク（要因）とは、結核患者の治療継続を阻む、治療予後によくない影響を及ぼすと考えられる患者の個人特性ないし要因である。具体的にはこれまで国際結核

予防連合、WHOなどが様々なものを提唱している¹⁾²⁾⁶⁾。日本でも国が「治療中断リスクが高い」患者や要因として、「住所不定者」「アルコール依存症」「治療中断歴のある者」等の5項目および「介護を必要とする在宅高齢者」や「独居高齢者で退院後の治療継続に不安があるため入院を余儀なくされている患者」等を服薬中断リスクが高い者として挙げている⁵⁾。より具体的・体系的なものとしては、全国の保健所や病院が地域DOTSタイプを決める基礎となる客観的指標として、それぞれ独自に策定し用いているものがある。これら一連のリスク要因のリストは「アセスメント票 [表]」として保健所、病院で独自のものとして作成され使用されている⁷⁾。

結核患者の治療における日本版DOTSを良質にかつ広範に普及させる方法として、厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業（研究代表者：加藤誠也）⁸⁾において平成19（2007）年に「結核看護システム保健所版（医療機関版をのちに追加）」が開発された。これは、

¹公益財団法人結核予防会結核研究所、²公益財団法人結核予防会複十字病院

連絡先：永田容子，公益財団法人結核予防会結核研究所対策支援部，〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24
(E-mail: nagata@jata.or.jp)
(Received 20 Nov. 2021/Accepted 28 Feb. 2022)

ひとりの患者の治療経過・その関連要因とその変化を治療開始時から入院中・外来治療中を通して一画面で捉えることができるようにしたソフトウェアである。このソフトウェアで扱う患者特性の一つとして「リスク要因」が含まれている。これは全国の多くの保健所・病院から提供された「アセスメント票〔表〕」に含まれているリスク要因について、治療成功率との関連を個々に検討し重要性が高いと認識された25項目を選抜したものである。これらは、現在、国の結核登録者情報システムのコホート情報の入力項目ともなっており、結核患者保健指導の指標として活用が可能となっている⁹⁾。これに本研究ではF病院で独自に用いられているリスク要因「家族とのかかわり」「外科治療」「慢性排菌」を追加し、合計28個のリスク要因を観察の対象とした。

これらのリスク要因は上述のように、DOTS担当職員が経験上、「治療不成功に結びつきやすい」と判断し一般的に広く受け入れられているものであり、必ずしも統計学的に「選定された」ものではない。したがって2つ以上のリスク要因が本質的には患者の同じ面を少し違った角度から見ているにすぎないものもあるかもしれないが、本分析ではそれらのリスク要因は同一「因子」に含まれることになる。治療不成功とは無関連のものもあるかもしれない、その場合には別の因子が抽出される可能性がある。また患者の治療不成功は別個の2つ以上の原因で起こる可能性もある。

そこで本研究では現在用いられているリスク要因に対して統計的処理（因子分析）を行って、それらの互いに相関のある要因（変量）のもっている情報をより少数個の潜在的な「因子」に縮約し抽出した。そしてこれらの抽出された「因子」の意味するところを検討することにより、①20を超える多くの「リスク要因」の集合が少数の因子で説明され、②「リスク要因」の集合で意図されるものが、本来意図した治療成功/不成功といかに適合しているかが明らかになり、そして③「リスク要因」を用いる患者支援の妥当性の検証にもなりうる、と期待される。これからも明らかなように、この研究は個々のリスク要因の患者の治療継続への影響を直接観察しようとするものではない。

Ⅱ. 研究方法

1. 研究対象者

研究対象者は、2013年1月1日～2014年12月31日にF病院で結核治療を開始した外来・入院患者（検査のための入院を除く）とする。F病院は厚生労働省から結核の高度専門施設として指定された結核医療の専門病院の1つである。

2. データ収集の方法

研究対象者は、F病院のDOTS個人カード兼退院連絡票およびオーダーリングシステムから得られた基本情報、F病院における治療終了もしくは転院、中断までの情報を「結核看護システム医療機関版」に個々に入力した。

（1）患者情報

患者背景としての以下の項目について基本統計分析を行った。

①基本属性：年齢、性別、職業、診断時の菌検査情報、薬剤耐性、合併症の有無、使用抗結核薬、診断時の病型など

②各リスク要因の有無

③月ごとの情報：使用抗結核薬、菌検査結果、副作用の有無、中断の有無

④地域DOTS計画：タイプA（毎日）、タイプB（週単位）、タイプC（月単位）

⑤地域DOTS実施：外来、家族、保健所、福祉事務所、薬局、病棟空袋、他施設、その他

⑥F病院の治療結果および治療終了日：治療結果の判定は「日本版DOTS治療成績判定基準」¹⁰⁾によった。

（2）分析方法（因子分析）

上述した合計28のリスク要因のうち上記の対象者に全く該当する者がいない4要因（小児、思春期、HIV感染、薬物使用）を除いて合計24個の「リスク要因」（Table 1）

Table 1 Risk items included in the analyses and their frequency in the study subjects

Risk item	N (%)
I. Clinical problems	
1. History of treatment defaulting	12 (1.6)
2. Drug resistance	101 (13.8)
3. Side effect	270 (36.9)
4. Relapse/Retreatment	55 (7.5)
5. Diabetes	130 (17.8)
6. Kidney disease	49 (6.7)
7. Alcoholism	62 (8.5)
8. Dementia/Mental disorder	82 (11.2)
9. Other complications	345 (47.1)
10. Chronic excretor of tubercle bacilli	4 (0.5)
11. Surgical TB treatment	16 (2.2)
II. Life style and environment	
1. Smoking	91 (12.4)
2. Change of doctors	289 (39.5)
3. Comprehension ability	97 (13.3)
4. Human relationship problem	14 (1.9)
5. Living alone	203 (27.7)
6. Old age	45 (6.1)
7. Foreign-born	52 (7.1)
8. Family commitment in treatment	86 (11.7)
III. Socio-economic (SE) background	
1. Unstable daily living and job	59 (8.1)
2. No health insurance	3 (0.4)
3. Under public welfare support	97 (13.3)
4. Unstable housing	32 (4.4)
5. Other SE problems	154 (21.0)

の有無を検討の対象として、因子分析を行う。

手順としては、各リスク要因を変量とし、当該患者がそれを有していればその変量値として1、なければ0を付与し、これにより全24変量の相関行列を求める。これに基づき、まず主因子分析を行った後、その結果にバリマックス回転を施す。得られた因子から固有値が1以上のものを5因子取り上げ、もとのリスク要因のなかでこれら5因子に対する因子負荷量の大きいものに注目して各因子の意味を検討した。さらに各患者におけるこれら5因子の因子得点と患者背景要因との関連から因子の意味づけの妥当性を検討した。

これらの解析には統計パッケージSTATA® 13.0 (Stata Corp, Texas, USA) を用いた。

3. 倫理的配慮

患者の個人識別は本研究用のコード番号で行い、連結名簿は作成しない。DOTS個人カード兼退院連絡票およびオーダーリングシステム以外の情報は使わず、あらためて患者の面接は行わない。

倫理に関しては、F病院倫理委員会（2015年6月15日）の承認を受け（複倫発15003号）、さらに結核研究所倫理委員会（2015年6月23日）でも承認されている（27-8）。

Ⅲ. 結 果

1. 研究対象の概況および治療成績

対象となる患者のうち肺結核患者は634人（うち喀痰塗抹陽性初回治療356人、再治療64人、その他の菌陽性150人、菌陰性64人）、肺外結核98人、計732人であった。年齢は平均62.6歳（60歳以上52.1%、70歳以上39.2%）、性別では男68.4%、女31.6%、また外国出生者は7.1%を占めていた（Table 4）。

治療開始時1カ月時点の入院患者（F病院で事実上結核の治療を開始した者）は528人、外来患者は204人であった。

肺結核患者（634人）の治療成績は、成功47.8%、死亡13.8%、失敗1.3%、中断0.8%、転出36.4%であった。

2. 個々のリスク要因の概況

732人中、合計24個のリスク要因のうち何らかの要因をもつ者は697人（95.2%）であった。個々の要因について、それらをもつ者は、頻度順に「その他の合併症」47.1%、「医療機関変更」39.5%、「副作用」36.9%、「一人暮らし」27.7%、「糖尿病」17.8%、「薬剤耐性」13.8%、「生活保護」・「理解力の問題」がそれぞれ13.3%、「喫煙」12.4%、「家族のかかわり」11.7%、「認知症/精神障害」11.2%、「アルコール依存」8.5%、「生活就労不安定」8.1%、「再発」7.5%、「外国人」7.1%などであった。また対象者ごとの該当リスク要因の個数の分布では、1～3個が399人（54.5%）、4～5個が261人（35.7%）、7～9個が

Table 2 Correlation matrix of selected risk factors

	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	9)	10)	11)	12)	13)	14)	15)	16)
1) Public welfare support	1.0000															
2) Unstable housing	0.4091	1.0000														
3) Living alone	0.3789	0.2407	1.0000													
4) Surgical TB treatment	0.0242	0.0137	0.0326	1.0000												
5) Drug resistance	0.0189	0.0501	0.0265	0.3195	1.0000											
6) Chronic excretor	0.0257	0.0748	0.0045	0.2424	0.1853	1.0000										
7) Smoking	0.0726	0.0004	0.1735	0.0280	0.0413	0.0279	1.0000									
8) Unstable living/Job	0.0767	0.1085	0.1305	0.0244	0.0998	0.0461	0.2991	1.0000								
9) Alcoholism	0.1271	0.0309	0.1294	0.0119	0.0221	0.0225	0.2125	0.1262	1.0000							
10) Dementia/Mental	0.0400	0.0088	0.0168	0.0235	0.1044	0.0324	0.0944	0.0893	0.0303	1.0000						
11) Comprehension ability	0.1681	0.0938	0.0369	0.0242	0.0539	0.0290	0.0115	0.0323	0.0692	0.2061	1.0000					
12) Change of doctors	0.0635	0.0323	0.0196	0.1086	0.0172	0.0220	0.0587	0.0749	0.0951	0.1828	0.1542	1.0000				
13) Family commitment	0.1077	0.0672	0.0962	0.0615	0.0016	0.0305	0.0811	0.0790	0.1328	0.1125	0.0826	0.0525	1.0000			
14) Human relationship	0.0631	0.0677	0.0917	0.0473	0.0309	0.0104	0.0381	0.0047	0.0650	0.1401	0.1219	0.0300	0.1039	1.0000		
15) Past defaulter	0.1082	0.1302	0.0642	0.0193	0.1667	0.1364	0.0166	0.0013	0.0006	0.0224	0.0447	0.0498	0.0197	0.0180	1.0000	
16) Relapse/Retreatment	0.0262	0.0658	0.0029	0.0637	0.1564	0.0492	0.0654	0.0273	0.0250	0.0519	0.0350	0.0454	0.0396	0.0020	0.3305	1.0000

1) Public welfare support = Under public welfare support, 6) Chronic excretor = Chronic excretor of tubercle bacilli, 8) Unstable living/Job = Unstable daily living and job, 10) Dementia/Mental = Dementia/Mental disorder, 13) Family commitment = Family commitment in treatment, 14) Human relationship = Human relationship problems, 15) Past defaulter = History of treatment defaulting

33人(4.5%), 10個以上が4人(0.5%), 平均5.1個, 標準偏差2.0個, レンジ2~14であった。

3. 因子分析の結果

(1) リスク要因の相関関係

全対象者における24個のリスク要因の保有状況はTable 1のとおりである。要因間の相関関係をみたが, ここではそのうち特徴的と思われる16要因を任意にとってそれらの相関行列を示す(Table 2)。

(2) 因子の選択とリスク要因の因子負荷量

(1)で得られた相関行列に主因子分析を適用し, さらにその結果にバリマックス回転を施して得られた因子群の中から固有値が1以上のもの5因子を選んで, それらの因子に対する全24リスク要因の因子負荷量を示すとTable 3のようになった。見やすさの便宜上因子負荷量の値が大きいもの(絶対値0.2以上)には数値に網掛けを施した。Table 2と比較してみると, 各因子により関係づけられた(因子負荷量が大きい)複数の要因が比較的大きな相関係数でそれぞれの因子のもとお互いにつながっていることも確認できる。

このようなことから, 因子1~5に反映される問題点を, それぞれ①生活困窮・孤独, ②医学的困難, ③生活習慣上の問題(以下, 生活習慣), ④人間関係関連, ⑤脱落歴・再発, と意味づけし, 因子の名称とした。個々

の因子の意味づけについては「考察」であらためて検討する。

(3) 対象者の因子得点と背景要因との関連

因子の構造から個々の対象者が因子1~5にどの程度影響されているかを, 対象者の因子得点として計算した。以下これらの5因子について, 対象者の因子得点(平均値)と対象者の属性の関連をみた(Table 4)。ここでも便宜上因子得点平均値が絶対値0.2以上の項目には網掛けを施した。まず, 年齢との関連で最も明確なのは因子3で若いほど因子得点が高く, 高齢では逆に低く(負で高値)なる。また因子4は逆に高齢者で得点が高い。他に因子1では高齢で得点が高い。

性との関連では, 因子1と3において男>女の性差が特に大きい。これら2因子における男女差ほど著しくはないが, 女>男の性差がみられるのが因子4においてであった。

病状区分との関連では, 喀痰塗抹陽性再治療の患者で因子1, 2, 5の得点が高い。肺外結核の患者では因子1, 3で得点が低かった。

次に当初患者が入院していたか, 外来治療を受けていたかについてみると, 外来患者では因子1, 4の得点が比較的低かった。治療成績に関して「治療成功(治癒または治療完了)」となった者の各因子の得点は, 因子3

Table 3 Factor loadings of risk items (variables) after varimax rotation

Risk item	Factor 1	Factor 2	Factor3	Factor 4	Factor 5
I-1. Past defaulting	0.1318	0.0825	-0.011	0.0371	0.4966
I-2. Drug resistance	0.0304	0.4743	0.0647	-0.0575	0.1964
I-3. Side effect	-0.0541	0.0672	-0.0795	-0.0335	-0.0533
I-4. Relapse/Retreatment	0.0247	0.084	0.0272	-0.0492	0.4896
I-5. Diabetes	0.1031	0.0774	0.0434	0.06	0.0057
I-6. Kidney disease	0.0093	-0.0041	-0.0284	-0.0493	-0.0376
I-7. Alcoholism	0.1285	-0.0586	0.3426	0.0037	0.006
I-8. Dementia	0.0292	-0.0529	-0.11	0.4822	-0.0199
I-9. Other complications	-0.0053	-0.0835	-0.1682	0.1841	-0.1192
I-10. Chronic excretor	0.0431	0.3677	-0.0286	-0.0018	0.1036
I-11. Surgical TB treatment	0.016	0.5313	-0.0161	0.0366	-0.0062
II-1. Smoking	0.0853	-0.0198	0.4952	-0.0551	0.0456
II-2. Change of doctors	0.0464	0.0806	-0.1259	0.33	0.0645
II-3. Comprehension ability	0.1703	0.022	0.0286	0.3708	-0.0123
II-4. Human relationship	0.1142	0.0482	0.064	0.2154	-0.0428
II-5. Living alone	0.4799	0.0192	0.193	-0.0263	-0.0141
II-6. Old age	-0.1189	-0.0058	-0.0502	0.1809	0.0329
II-7. Foreign-born	-0.0786	0.1836	-0.0449	0.0022	-0.0425
II-8. Family commitment	0.1221	0.0749	0.1695	0.2214	-0.0445
III-1. Unstable living	0.1271	0.0793	0.444	-0.0802	-0.0362
III-2. No health insurance	0.0438	-0.0207	0.1309	-0.0489	-0.0392
III-3. Public welfare support	0.6352	0.0055	0.0445	0.0621	0.0372
III-4. Unstable housing	0.5302	0.0319	-0.0002	0.017	0.0931
III-5. Other SE problems	0.0113	0.0762	-0.0287	0.2091	-0.007
Meaning of factors	Poverty/ Loneliness	Medical difficulties	Lifestyle/ Habits	Human relationship	Defaulting/ Relapse

Note: Factor loadings greater than 0.2000 are shaded for reference. Full names of the risk items are given in Table 1 according to the same numbering system.

で高く、因子4で低かった。

IV. 考 察

1. 因子の意味づけ

結核保健指導担当者の経験に基づき客観的指標として提唱され使われてきた「リスク要因」について、それらの相互の関連の統計学的分析（因子分析）の結果、これらの関連の大半は概ね5個のお互いに無相関な「因子」で説明されることが知られた。これらの因子は、それぞれに強く反映するもとのリスク要因（複数）から解釈・意味づけすることができ、それぞれ①生活困窮・孤独（に関連する因子、以下同様）、②医学的困難、③生活習慣、④人間関係関連、⑤脱落歴・再発、と名付けられた。名称に代表される因子の意味は、対象者における各因子の得点と属性の関連分析からもその妥当性が支持された。以下には「結果」でみた各因子と個々の患者の特性との関連から各因子の意味づけについてさらに考察する。

因子1「生活困窮・孤独」: 性差（男＞女）が特に大きい。結核の社会経済的決定要因との関連が男でより顕著であることを示している。これはこの因子が喀痰塗抹陽性再治療という病状に強く関連していることにもみられる。これらが入院患者でこの因子の得点が高いことにもつながる。

因子2「医学的困難」: 薬剤耐性結核や外科治療対象が若年に多いこと、病状上、喀痰塗抹陽性再治療の患者の得点が高いことも同様の関連と考えられる。

因子3「生活習慣」: 中年～初老期で得点が高いが、それぞれ生活習慣の問題などがこの年齢層に多いことも知られている。男＞女の性差も大きく、男性結核患者における生活習慣の問題の基本的側面を示している。肺外結核の患者ではこの因子の得点が（因子1とともに）負で高値であり、この病類の患者では他に比して生活習慣や「生活困窮」の面で恵まれていることが示されている。この因子は治療成功例で得点が高くなるが、この因子に関

Table 4 Factor scores by patients' background (mean value)

Patient's attribute	N	1. Poverty/ loneliness	2. Medical difficulties	3. Lifestyle /Habits	4. Human relation	5. Past defaulting/ relapse
Age						
-29	79	-0.196	0.259	0.044	-0.221	-0.051
30-44	103	-0.202	0.075	0.201	-0.284	-0.048
45-64	157	0.368	0.043	0.360	-0.186	0.053
65-74	124	0.182	-0.056	-0.052	0.037	0.078
75-84	143	-0.049	-0.065	-0.248	0.250	-0.051
85+	126	-0.294	-0.148	-0.309	0.282	-0.014
Test p	—	0.0000	0.0005	0.0000	0.0000	0.3871
Sex						
Male	501	0.121	0.011	0.099	-0.049	0.031
Female	231	-0.263	-0.023	-0.215	0.107	-0.068
Test p	—	0.0000	0.5260	0.0000	0.0026	0.0452
Disease type						
Smear positive Initial	356	0.089	-0.042	0.079	0.078	-0.147
Smear positive Retr.	14	0.226	0.376	0.008	-0.039	0.996
Culture positive	150	-0.131	0.006	-0.076	-0.095	-0.022
Bact. negative	64	-0.148	0.015	-0.004	-0.226	-0.022
Extra-pulmonary	98	-0.176	-0.112	-0.171	0.035	-0.067
Test p	—	0.0000	0.0001	0.0075	0.0000	0.0000
Place of treatment						
Hospital	528	0.075	0.025	0.020	0.089	0.001
Outpatient	204	-0.193	-0.066	-0.052	-0.231	-0.002
Test p	—	0.0000	0.1001	0.1787	0.0000	0.9591
Treatment outcome						
Success	282	-0.007	0.032	0.252	-0.269	-0.047
Other	450	0.005	-0.020	-0.158	0.169	0.030
Test p	—	0.8384	0.3130	0.0000	0.0000	0.1049

Test p's are based on F values of ANOVA.

[Abbreviations] Disease Type: Initial: Initial treatment, Retr.: Retreatment, Bact.: Bacteriologically

Treatment outcome: Success (cure or completed), Other: Not including "Transferred out"

For reference, columns where the absolute value of mean factor score is 0.2 or more is shaded.

連する問題をもった患者に効果的な支援が行われたことによる可能性もある。

因子4「人間関係関連」: Table 3にみるようにこのリスク要因に対しては、「認知症・精神障害」のほかに理解力、医療機関変更、家族のかかわりなどのリスク要因が大きな因子負荷をもっており、伊藤ら¹¹⁾が示した治療中断要因「結核治療に関する不信感や思い込み（副作用以外）」がこの因子の意味に該当することから、この因子を「人間関係関連」と理解し命名した。高齢者・女性で因子得点が高いが、とくにリスク要因「認知症・精神障害」が女性・高齢の患者に多いことを反映している。入院患者では因子4の得点が高く、上記のような問題が入院の重要な背景となることを示唆している。精神障害のある患者では逆に治療成功しにくく、支援の困難さがうかがわれる。

因子5「脱落歴・再発」: この因子は全般的に年齢・性との関連は薄いですが、どちらかといえば中年～初老期で得点が高い。治療中断・再発などがこの年齢に多いことも知られている。病状との関連では、塗抹陽性再治療の患者の得点が高いのは自明である。

2. 先行研究との比較

因子「医学的困難」に関してはこれまで多くの研究がなされている。大阪市保健所の観察において、医学的リスク要因で服薬中断に有意の影響を示した項目は、「薬剤耐性」「免疫抑制剤・抗がん剤使用」「副作用」であり、社会的リスク項目では「介護が必要な高齢者」であった¹²⁾。これらはいずれも本研究の因子「医学的困難」に該当する。

別の専門病院での高齢肺結核患者の治療完遂に関する医学的リスク要因の影響に関する観察では、治療完遂不能を予測する要因として「糖尿病」「パフォーマンス・ステータス(PS)」「低酸素血症」「睡眠時間不足」「薬剤耐性結核」の5項目のモデルを用いた解析の結果、PSのみが統計学的に有意の要因であった。治療前の結核に関連した全身状態が悪いほど治療が完遂できないことから、PSを改善させるには、その原因を同定し、早くから栄養状態の改善、服薬指導に注意を払うことが重要と述べている¹³⁾。これも本研究で同定された因子「医学的困難」に該当するが、PSという本研究のリスク要因に含まれない観点について追加の問題点が提起されている。

また、「定式化されたリスクアセスメント」という本研究の端緒となった、和歌山県の結核治療支援におけるリスクアセスメントの実践では、治療中断に大きく影響を与えたリスク要因としては、「合併症」「副作用」が高頻度であった¹⁴⁾。やはり本研究の「医学的困難」に該当する。ただ橋本らは、これらの要因に関して患者管理の視点での活用を論じており、「医学的困難」を臨床的な

問題とのみ扱わないようにすることも必要である。

ある呼吸器専門病院外来における結核患者の服薬中断や脱落のリスクについて検討した研究では、飲酒・独居・経済的問題のある人で治療不規則が有意に多く、またこれらのリスク要因の数が多い人ほど服薬が不規則になる傾向があることを明らかにしている¹⁵⁾。本研究における因子「生活困窮・孤独」および「生活習慣」に該当する所見と考えられた。

その他、治療中断の要因を探索・検討した研究では、患者側の要因として、経済的問題や結核の知識の理解不足等、また医療者側とのコミュニケーション不足が報告されている^{16)~18)}。

3. リスク要因による評価の妥当性と今後の課題

上記1で検討した因子と患者関連要因との関連の検討から、先に暫定的に付与した因子の呼称はその内容をおおむね表しているものと思われる。今後、医療機関や保健所で、これまで用いてきた20数個の「リスク要因」を、今回得られた①生活困窮・孤独、②医学的困難、③生活習慣、④人間関係関連、⑤脱落歴・再発、の5つの「リスク因子」のもとに整理・分類し（例えば、Table 3）、問題をより包括的に検討することができるようになる。場合によっては因子負荷量の小さいリスク要因を省略する、同一因子に含まれる2つ以上のリスク要因を併合して1つの要因とする、などによりアセスメント表を簡素化することなども、本研究の利用として可能であろう。

4. リスク評価に残された課題

本研究は治療中断をもっぱら患者側の問題として論じてきたが、いうまでもなく、問題に対処すべき行政の側の要因（「モチベーターのモチベーションが肝心」²⁾）も重要であり、最近の研究でも例えば入院から外来への不十分な組織的連絡が挙げられていた¹⁹⁾。医療者側の要因としては、さらに医療従事者の非友好的な態度が治療継続の障壁となることが報告されている²⁰⁾。これらのことから、患者側の要因のみでなく行政や医療者側からの要因をもリスクアセスメントに反映させていくことも検討する必要がある。

一方、リスク評価の実施方法の問題もある。山田ら²¹⁾は、東京都新宿区保健所における独自のリスクアセスメント表を用いた服薬支援の中で、評価の時期や回数等について検討している。とくにこの保健所でリスク評価を治療開始時とその後4カ月で再度行っていることは、患者に対するモニタリングを終始緩めないことと同時に、評価の反復を支援者側の意識維持やモチベーションに援用しているものとみることができる。これはリスク評価の有用な要素として取り組んでいく必要がある。そしてこれらすべてが治療者側からの「介入」の基礎とならなければならない²²⁾。

さらにリスク要因に関しては当該患者がそれをもって
いるか否か（有無）のみでなく、それがどの程度厳しい
か（量的評価）も無視できない。今後の分析で考慮すべ
き課題である。

最後に、研究対象はF病院という結核専門施設で、都
心・近郊のほか全国から紹介されてくる患者が少なく
なく、今の日本の結核患者を代表するとは言い難い面が
あり、これによる偏りについては同種の観察を他で行う
などが必要である。

V. 結 論

結核保健指導担当者の経験に基づき提唱された総数
24個の「リスク要因」について、それらの相互の関連の
統計学的分析（因子分析）の結果、これらの関連の大半
は5個のお互いに数学的に無相関な「因子」で説明され
ることが知られた。これらの因子は、それぞれに強く反
映するもとのリスク要因（複数）から意味づけし、その
性格を区別することができ、それに基づきそれぞれ①生
活困窮・孤独、②医学的困難、③生活習慣、④人間関係
関連、⑤脱落歴・再発と名付けられた。名称で代表され
る因子の性質は、対象者における各因子の得点と属性の
関連分析からもその妥当性が支持された。これは結核患
者の治療完遂に関する検討にとって重要な基礎的知見と
なることが期待される。

謝 辞

本研究の実施にあたり元結核研究所臨床疫学部 山内
祐子研究員にはデータ分析および解析の協力をいただき
ました。また統計学的問題に関しては同研究所臨床疫学
部 内村和広副部長の助言を受けました。深く感謝いた
します。

本研究は、AMEDの課題番号（JP17fk0108304）の支援
を受けて実施されました。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文の内容
に関して申告なし。

文 献

- 1) 森 亨：治療効果をより確実にするために—治療から
の「脱落」について。臨床薬理。1974；5（3）：221-226。
- 2) Rouillon A: Problems in organizing effective ambulatory
treatment of tuberculosis patients. Bull Int Union Tuberc.
1971；47：68-83。
- 3) WHO Tuberculosis Programme: Framework for Effective
Tuberculosis Control. WHO/TB/94.179, 1994。
- 4) 厚生労働省健康局結核感染症課長：結核患者に対する
DOTS（直接服薬確認治療）の推進について。平成16
（2004）年12月21日、健感発第1221001号。

- 5) 厚生労働省健康局結核感染症課長：「結核患者に対す
るDOTS（直接服薬確認療法）の推進について」の一
部改正について。平成23（2011）年10月12日、健感発
1012第5号。
- 6) Fox W: Self-administration of medicaments. A review of
published work and a study of the problem. Bull Int Union
Tuberc. 1962；32（2）：307-331。
- 7) 小林典子：日本版DOTSの技術強化。厚生労働科学研
究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研
究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開
発・実用化に関する研究」, 研究代表者 加藤誠也, 平
成23年度研究分担報告書, 2012, 124-136。
- 8) 森 亨：耐性結核予防のための保健所・主治医連絡シ
ステム, 患者支援システムの策定。厚生労働科学研究
費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研
究事業「結核菌に関する研究」, 研究代表者 加藤誠也,
平成20年度研究報告書, 2009, 67-72。
- 9) 永田容子：新「結核登録者情報システム」コホート情
報リスク評価について—服薬支援を円滑に行うための活
用をめざして。保健師・看護師の結核展望。2018；111：
73-78。
- 10) 結核研究所疫学情報センター：結核登録者情報システム。
<https://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/resist/attention/>（2021年1
月22日閲覧）
- 11) 伊藤邦彦, 吉山 崇, 永田容子, 他：結核治療中断を防
ぐために何が必要か？ 結核。2008；83：621-628。
- 12) 松本健二, 小向 潤, 笠井 幸, 他：大阪市における肺
結核患者の服薬中断リスクと治療成績。結核。2014；89：
593-599。
- 13) 布施 閔, 竹田雄一郎, 豊田恵美子, 他：高齢者肺結核
患者において治療完遂不能を予測する因子についての
検討。結核。2007；82：803-808。
- 14) 橋本容子, 野村繁雄, 和田圭司, 他：地域DOTSの推
進—服薬支援計画票を活用して。結核。2009；84：165-
172。
- 15) 樋上香織：外来DOTSの取り組みと今後の展望。第84
回総会シンポジウム「地域DOTSの課題と今後の展望」。
結核。2010；85：182-184。
- 16) Bam TS, Gunneberg C, Chamroonsawasdi K, et al.: Factors
affecting patient adherence to DOTS in urban Kathmandu,
Nepal. Int J Tuberc Lung Dis. 2006；10（3）：270-276。
- 17) Epcu H, Khodjikhonov M, Sayfiddinova S, et al.: Why do
tuberculosis patients default in Tashkent City, Uzbekistan?
A qualitative study. Int J Tuberc Lung. 2010；14（9）：1132-
1139。
- 18) O'Boyle SJ, Power JJ, Ibrahim MY, et al.: Factors affecting
patient compliance with anti-tuberculosis chemotherapy
using the directly observed treatment, short-course strategy
(DOTS). Int J Tuberc Lung Dis. 2002；6（4）：307-312。
- 19) Epcu H, Maksad K, Shakhnoz U, et al.: Default from
tuberculosis treatment in Tashkent, Uzbekistan; Who are
these defaulters and why do they default? BMC Infect Dis.
2008；8:97. Published online 2008 Jul 22. doi:10.1186/1471-
2334-8-97。

- 20) Alfred WW, Paul MW, Jana G, et al.: Factors associated with interruption of tuberculosis treatment among patients in Nandi County, Kenya 2015, *The Pan African Medical Journal*. Published online, doi: 10.11604/pamj.supp. 2017. 28.1.9347
- 21) 山田万里, 大森正子, 神楽岡澄, 他: 新宿区保健所におけるリスクアセスメント表を用いた服薬支援. 結核. 2010; 85: 69-78.
- 22) Alipanah N, Jarlsberg L, Miller C, et al.: Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *PLoS Med*. 2018; 15 (7): 1-44. e1002595. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002595>

—————Original Article—————

STATISTICAL ANALYSIS OF THE RISK ASSESSMENT LIST OF POTENTIAL BARRIER FACTORS TO REGULAR DRUG TAKING OF TUBERCULOSIS PATIENTS

¹Yoko NAGATA, ²Emiko INOUE, ¹Tomoko ZAMA, and ¹Toru MORI

Abstract [Purpose] Total 24 problems (conventionally called “risk items”) that are supposed to be or are associated with barriers to good drug compliance in tuberculosis (TB) patients were analyzed for their relevance in terms of correlation among these items.

[Methods] TB patients who have started undergoing chemotherapy at a hospital, as either an outpatient or an inpatient from January 1, 2013 to December 31, 2014, were assessed for their risk items, based on their DOTS case record and other related documents. The statistical procedure of factor analysis was applied to these datasets, with principal factor analysis followed by varimax rotation.

[Results] The data of 732 patients, including 634 pulmonary and 98 extrapulmonary cases, were analyzed. The problems related to TB treatment and patient support expressed in 24 risk items can be summarized under five factors that were reciprocally uncorrelated, each influencing risk items with varying intensity.

[Discussion] The factors are characterized by the patterns

and intensity of their effect on the risk items. Based on these patterns, the factors were named as follows: 1. Poverty/Loneliness, 2. Medical difficulties, 3. Problems of life style, 4. Problems in personal relationships, and 5. Past defaulting/Relapse. The correlation between individual patients' scores of these factors and their attributes support the relevance of the factors' interpretation.

Key words: Tuberculosis, Risk factor, Factor analysis, Risk assessment, Treatment adherence, DOTS

¹Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), ²Fukujuji Hospital, JATA

Correspondence to: Yoko Nagata, Public Health Nursing Division, Department of Program Support, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan.
(E-mail: nagata@jata.or.jp)

全国保健所への質問紙調査に基づく技能実習生の結核患者の実態と課題, 2018

高柳喜代子 永田 容子 太田 正樹

要旨：〔目的〕技能実習生の結核患者について質問紙による実態調査を行い課題を明らかにする。〔結果〕全国485保健所中、428保健所から回答を得た（回答率88.2%）。技能実習生の結核患者は501人（活動性結核332人、潜在性結核感染症〔LTBI〕169人）登録されていた。20代が76%、出身国はベトナム、インドネシア、フィリピンで全体の7割を占めた。活動性結核の約半数は職場健診で、喀痰塗抹陽性者の半数は有症状受診で発見された。治療成績は、活動性結核で治療成功77.4%、脱落0.3%、転出21.4%、LTBIで治療完了79.3%、脱落1.8%、転出13.6%であった。国外転出の約半数が実習終了に伴う在留資格喪失により帰国した。母国で治療継続が確認できたのは国外転出の8分の1だった。全結核患者の約半数は日本語が理解できず、職場から通訳が派遣されていた。中立的な立場の通訳の利用は3.6%だった。〔結論〕技能実習生の結核患者の治療成功率は、同年の日本全体のそれよりも良好であり、治療脱落率は低かった。結核治療のための査証の延長、医療通訳の利用、定期健診の機会の付与等が重要である。

キーワード：結核、外国出生、技能実習生、医療通訳、転出、国外転出

I. 緒 言

2020年の国内の結核罹患率（人口10万人対）は10.1¹⁾で、1998年の32.4から低下を続け、WHOの定義²⁾によるところの「結核低蔓延国」（結核罹患率10以下）まであと少しとなった。一方、結核登録患者に占める外国出生者の割合は年々増加し、2020年にはその割合は全結核患者の11.1%、20歳代の全結核患者では71.3%と、若年層で特に高い¹⁾。2019年の厚生労働省の外国人雇用状況³⁾によると、国内の外国人労働者の多くが結核高蔓延国の出身である。

技能実習生とは、「技能実習」という在留資格および技能実習法上の認定を受けた技能実習計画に基づいて、日本において企業や個人事業主等の実習実施者と雇用関係を結び、出身国において修得が困難な技能等の修得・習熟・熟達を図る者である⁴⁾。前出の外国人雇用状況³⁾において、外国人労働者の在留資格では、永住者、定住者、日本人配偶者など「身分に基づく在留資格」の32.1%に

次いで、「技能実習」が23.1%と多い。「技能実習」は2018年から2019年にかけて約25%増加し、在留資格の中での伸び率も最も高い。

技能実習制度では、一般の外国人労働者の雇用関係と異なり自由に転職ができない。従来から強制労働や賃金未払いなどがあり、実習生の権利の保護が問題となっていた⁵⁾。この是正のため2017年11月に「外国人の技能実習の適正な実施及び技能実習生の保護に関する法律（技能実習法）」が施行され、受け入れ機関には、実習生の実習状況や健康状態を把握し報告する義務が生じ、実習の強制や強制貯蓄、外出制限などの禁止行為に対して、懲役や罰金が課せられた⁶⁾。また、入国直後の講習期間中は雇用関係が成立していないため、この期間に活動性結核を発症し勧告入院となった場合、実習が開始できず、勧告解除後に在留資格を喪失し帰国となる可能性がある。

結核統計上、技能実習生の結核は「その他の常用勤労者」に分類されるため、疫学的なデータを直接得ることができず、技能実習生の結核患者について記述した研究

はこれまでなかった。本研究では、技能実習生における結核患者の実態を把握し、特有の課題を明らかにすることを目的として、全国の保健所に対して、質問紙による調査を行った。

Ⅱ. 研究方法

(1) 調査方法

保健所支所を含め、全国485保健所を調査対象とした。146自治体本庁の結核感染症担当部署に自記式質問紙および事例調査票を電子メールで送付し、傘下の保健所の結核担当者に記入を依頼した。本庁担当部署が回答を収集し、2020年1月末までに電子メールでの返信を依頼した。調査対象期間は2018年1月～12月とした。

(2) 調査内容

調査項目は、調査期間中の新登録の外国出生結核患者数（潜在性結核感染症含む）の有無、新登録者数と出身国（転入除く、治療中転出は国内国外含む、以下同）、調査期間中の技能実習生の新登録者数など、とした。技能実習生の結核患者がいた場合、その患者背景（年齢、性別、国籍、来日時期、日本語の理解度、健康保険など）、発見方法および状況、薬剤感受性、DOTSタイプ、治療成績、転出理由、業種、職場の協力内容、通訳の利用状況など、とした。

(3) 分析方法

得られたデータはエクセル2013（Microsoft Corp. Seattle, WA, USA）に入力した。割合の比較検定にはFisherの正確確率検定を用い、有意水準を $p < 0.05$ とした。

(4) 倫理的配慮

本研究は保健所が感染症法に基づき収集した疫学的情報の二次利用であり、個人情報（氏名、保健所所管地域以下の詳細な住所、生年月日等）は含まない。公益財団法人結核予防会結核研究所研究倫理審査委員会の承認を得た（承認番号RIT/IRB: 2019-15）。

Ⅲ. 結 果

全国485保健所中、428保健所（88.2%）から回答を得た。技能実習生の結核患者は501人登録（活動性結核332人、潜在性結核感染症169人）されていた。これは、調査期間に回答のあった保健所で登録された外国出生結核患者2177人（活動性結核1352人、潜在性結核感染症825人）の23.0%を占めた。

Table 1に技能実習生、全501人の背景についてまとめた。男性が324人（64.7%）、20代が381人（76.0%）を占めた。出身国では、ベトナム（155人、30.9%）、インドネシア（152人、30.3%）、フィリピン（62人、12.4%）であり、これら上位3カ国で全体の7割以上を占めた。全体の87%で過去に何らかの胸部X線撮影歴があった。

活動性結核332人の内訳は、喀痰塗抹陽性肺結核初回治療72人（21.7%）、喀痰塗抹陽性肺結核再治療3人（0.9%）、その他の菌陽性肺結核107人（32.2%）、菌陰性肺結核83人（25%）、肺外結核67人（20.2%）であった。薬剤感受性検査が実施された183人のうち、初回治療の180人では全剤感受性145人（80.6%）、イソニコチン酸ヒドラジド（以下INHまたはH）耐性16（8.9%）、INHとリファンピシン（以下RFPまたはR）耐性2（1.1%）、その他の耐性17（9.4%）であった。再治療の3人では全剤感受性1、RFP耐性1、HR耐性1だった。

Table 2に菌所見別活動性結核および潜在性結核感染症の診断時の日本滞在年数と発見方法を示した。活動性結核の発見時期は来日1年目が94人（28.3%）、2年目が107人（32.2%）、3年目以降は125人（37.7%）であっ

Table 1 Characteristics of technical intern trainees with tuberculosis (TB) or latent tuberculosis infection (LTBI), 2018

	n (%)
Total	501 (100)
Male sex	324 (64.7)
Age group	
<19	24 (4.8)
20-29	381 (76.0)
30-39	80 (16.0)
40+	16 (3.2)
Country of birth	
Vietnam	155 (30.9)
Indonesia	152 (30.3)
Philippines	62 (12.4)
China	45 (9.0)
Myanmar	42 (8.4)
Others*	45 (9.0)
Occupation	
Agriculture	44 (8.8)
Fishery	21 (4.2)
Textile industry	51 (10.2)
Food manufacturing	74 (14.8)
Machine manufacturing	172 (34.3)
Construction industry	43 (8.6)
Other manufacturing	64 (12.8)
Service industry	20 (4.0)
Under training	12 (2.4)
Number of employees of their workplace	
<50	134 (26.7)
50-100	61 (12.2)
100+	180 (35.9)
Unknown	126 (25.1)
History of chest X-ray taken	
Routine medical checkups at workplaces	211 (42.1)
Pre-entry medical checkups	104 (20.8)
Pre-employment medical checkups	60 (12.0)
Medical checkups under initial training	54 (10.8)
Others	7 (1.4)
No previous medical checkups	13 (2.6)
Unknown	52 (10.4)

*Others: Cambodia 13, Laos 13, Mongolia 9, Thailand 3, India 2, Brazil 2, Peru 2, Nepal 1

た。活動性結核の発見方法は、何らかの定期健診が164人（49.4%）と約半数を占め、一方、有症状受診が126人（38.0%）、接触者健診が38人（11.4%）だった。喀痰塗抹陽性肺結核は75人で、その約半数の38人（50.7%）は有症状受診で発見されていた。なお、潜在性結核感染症169人のうち141人（83.4%）が接触者健診で発見されていた。

健康保険の種別では、社会保険83.6%、国民健康保険15.0%、無保険者はいなかった。

Table 3に治療成績と治療中に国外転出（帰国）した者の理由を示した。活動性結核の治療成功率は77.4%、潜在性結核感染症の治療完了率は79.3%だった。転出の割合は活動性結核で21.4%、潜在性結核感染症で13.6%だった。脱落中断の理由は、喀痰塗抹陰性肺結核（1人）

Table 2 Timing of diagnosis and mode of detection among technical intern trainees with active TB and LTBI, 2018

	Active tuberculosis					Latent TB infection	
	All types of TB		Smear positive*		p-value		
	n	%	n	%		n	%
Total	332	(100)	75	(100)		257	(100)
Timing of diagnosis since entry to Japan					p (1)		p (2)
First year	94	(28.3)	21	(28.0)	73 (28.4)	1.000	75 (44.4)
2nd year	107	(32.2)	21	(28.0)	86 (33.5)	0.402	46 (27.2)
3rd year	87	(26.2)	26	(34.7)	61 (23.7)	0.072	31 (18.3)
4th year	23	(6.9)	5	(6.7)	18 (7.0)	1.000	10 (5.9)
More than 4 years	15	(4.5)	2	(2.7)	13 (5.1)	0.534	2 (1.2)
Unknown	6	(1.8)	0	(0.0)	6 (2.3)	0.343	5 (3.0)
Mode of detection							
Routine medical checkups at workplaces	148	(44.6)	29	(38.7)	119 (46.3)	0.291	19 (11.2)
Individual medical checkups	10	(3.0)	2	(2.7)	8 (3.1)	1.000	2 (1.2)
Other mass medical checkups	6	(1.8)	1	(1.3)	5 (1.9)	1.000	1 (0.6)
Visit to clinics with TB symptoms	126	(38.0)	38	(50.7)	88 (34.2)	0.014	3 (1.8)
Contact investigation	38	(11.4)	5	(6.7)	33 (12.8)	0.155	141 (83.4)
Others and unknown	4	(1.2)	0	(0)	4 (1.6)	0.578	3 (1.8)

*among pulmonary TB

Table 3 Treatment outcome of technical intern trainees with active TB and LTBI, 2018

	Active tuberculosis					Latent TB infection	
	All types of TB		Smear positive*		p-value		
	n	(%)	n	(%)		n	(%)
Total	332	(100)	75	(100)		257	(100)
Treatment outcome					p (1)		p (2)
Treatment succeeded or completed	257	(77.4)	55	(73.3)	202 (78.6)	0.348	134 (79.3)
Lost to follow up	1	(0.3)	0	(0)	1 (0.4)	1.000	3 (1.8)
Failed	0	(0)	0	(0)	0 (0)		0 (0)
Died	0	(0)	0	(0)	0 (0)		0 (0)
Still on treatment	3	(0.9)	2	(2.7)	1 (0.4)	0.129	0 (0)
Transferred-out	71	(21.4)	18	(24.0)	53 (20.6)	0.525	23 (13.6)
Moved inside Japan during treatment	18	(5.4)	4	(5.3)	14 (5.4)	1.000	13 (7.7)
Transferred out overseas during treatment	45	(13.6)	14	(18.7)	31 (12.1)	0.178	10 (5.9)
Transferred out overseas before treatment	8	(2.4)	0	(0.0)	8 (3.1)	0.206	0 (0)
Unknown	0	(0)	0	(0.0)	0 (0)	n/a	9 (5.3)
Total	45	(100)	14	(100)	31 (100)		10 (100)
Reason for transferred out overseas							
Expired residency status due to completion of training	22	(48.9)	9	(64.3)	13 (41.9)	0.207	5 (50.0)
Request to return to home country	14	(31.1)	2	(14.3)	12 (38.7)	0.165	2 (20.0)
Laid off	4	(8.9)	2	(14.3)	2 (6.5)	0.577	0 (0.0)
Stigma in the workplace	0	(0)	0	(0)	0 (0)		1 (10.0)
Mental health problems	1	(2.2)	0	(0)	1 (3.2)	1.000	1 (10.0)
Unkown	4	(8.9)	1	(7.1)	3 (9.7)	1.000	1 (10.0)

*among pulmonary TB

Table 4 Transferred-out classified by the timing of diagnosis since entry to Japan

Timing of diagnosis since entry to Japan	All	Transferred-out	Moved inside Japan during treatment	Transferred out overseas during treatment	Transferred out overseas during treatment / total in each year
Total	501	86	31	55	(11.0%)
First year	169	26	20	6	(3.6%)
2nd year	153	12	2	10	(6.5)
3rd year	118	31	6	25	(21.2)
4th year	33	11	1	10	(30.3)
More than 4 years	17	3	2	1	(5.9)
Unknown	11	3	0	3	(27.3)

Table 5 Japanese language proficiency and support environments

	n (%)
Total	501 (100)
Japanese language proficiency	
Proficient	8 (1.6)
Can read and write	23 (4.6)
Daily conversation*	187 (37.3)
Only know a few greetings	169 (33.7)
Hardly understand	82 (16.4)
Not evaluated or unknown	32 (6.4)
Utilization of interpreters from	
Company or supervisor organization	335 (66.9)
Clinic or health care office	18 (3.6)
Others	21 (4.2)
No interpreter	123 (24.6)
Unknown	4 (0.8)
Treatment supporter	
Available	458 (91.4)
Not available	35 (7.0)
Transferred-out before starting treatment	8 (1.6)
Type of DOTS	
Daily	18 (3.6)
Weekly	66 (13.2)
Monthly	392 (78.2)
Not evaluated or unknown	25 (5.0)
Main supporter (multiple answers were allowed)	
Co-workers	340
Supervisor organization	59
Family or friends	20
Occupational health nurse	15
Interpreter	11
Roommates	10
Pharmacist	10
Coordinator	8
Temp agency	3
Unknown	8

Daily conversation*: can say a few phrases in Japanese

が処方日数不足、潜在性結核感染症（3人）は所在不明2（そのうち1人は後に帰国が判明）、副作用による医師の指示1だった。多剤耐性結核は3人で、1名（初回治療）が国外転出（理由不明）、2名（初回治療1、再治療1）が治癒完了であった。

活動性結核332人のうち、治療開始前に帰国していたのは8人（いずれも喀痰塗抹陰性）で、その理由は会社都合解雇2人、医師の勧め1人、不明5人だった。活動性結核治療中に帰国していたのは45人、その3分の1は喀痰塗抹陽性肺結核で、入院勧告解除後に帰国していた。治療中に帰国した理由は、在留資格の喪失が22人と約半数で最も多かった。潜在性結核感染症では治療開始前の帰国はいなかった。潜在性結核感染症の治療中の帰国は10人で、理由は在留資格の喪失5、本人の帰国希望2、職場の差別1、メンタル不調1、不明1だった。

帰国後の転帰については、帰国55人のうち帰国後の治療継続を確認できたのが7人（活動性結核7、潜在性結核感染症0）、最終処方まで国内で処方されて帰国したのが22人（活動性結核19、潜在性結核感染症3）、残りの26人（活動性結核19、潜在性結核感染症7）については、帰国後の治療状況は把握されていなかった。

Table 4に全患者数（活動性結核および潜在性結核感染症）、国内転出数、国外転出数を、診断時の日本滞在年数別に示した。各年度の全患者数に対する国外転出の割合は、1年目が3.6%、2年目が6.5%であったがそれ以降は急増し、3年目が21.2%、4年目が30.3%となっていた。

Table 5に技能実習生の結核患者の日本語の理解度および、通訳の利用やDOTSタイプ、療養支援者について示した。日本語は「読み書きができる」「習熟している」が合わせて6.2%だった。「挨拶程度」33.7%と「ほとんど理解できない」16.4%を合わせると50.1%で、患者の半数は日本語があまり理解できないと評価されていた。職場や監理団体の通訳を利用した割合はほぼ3分の2を占めており、通訳を利用しなかった割合も約4分の1見られた。中立的な立場の通訳の利用は3.6%であった。

IV. 考 察

全国の保健所を対象として、2018年に新登録された外国出生結核患者における技能実習生について質問紙調査を実施した。本研究は、著者らの知るかぎり、技能実習

生の結核患者の実態と支援に関する初めての研究である。質問紙の回収率は約9割と高く、また回答した保健所に登録された外国出生結核患者数は2018年の全新登録外国出生患者数の約8割に相当し、結果の代表性が高いと考えられる。結核患者の年齢階層については20代が7割を占め、国別ではベトナム、インドネシアがそれぞれ3割を占めていた。治療成功率は8割、脱落率は1%程度、転出が2割であった。職場の療養支援は9割に行われていたが、中立的な通訳の利用が少ないこと、国外転出後の治療状況については把握が難しいなどの技能実習生の結核患者における課題を明らかにした。

なお、本調査では、技能実習生以外の外国人労働者の結核患者については調査していないため、両者を比較することは難しいが、外国人労働者の内訳³⁾として、「技能実習」に次いで多いのは「資格外活動」であり、これは、大学へ進学するか国内での就職を希望する日本語教育機関および専門学校の留学生のアルバイトが多数を占め、都市部に多い傾向にある。また、技能実習法が改正される前の技能実習生の結核の実態については調査されておらず、技能実習法の改正の前後で変化があったかどうかを知ることはできない。

技能実習生の結核患者では20代の者の割合が4分の3を占めているが、これは2018年の技能実習生では20代が全体の約7割を占めているからと考えられる⁷⁾。同年の技能実習生の出身国の構成比率では、ベトナム50.0%、中国23.7%、フィリピン9.2%、インドネシア8.2%、その他8.7%⁸⁾と、中国出身者が2番目に多いのに対して、技能実習生の結核患者で中国出身者の割合は9%であった。この理由は中国の結核罹患率（人口10万人対61²⁾）が他の高蔓延国よりも低く中国人技能実習生の数の割には結核患者数が少ないためと考えられる。

本調査における技能実習生の活動性結核の3分の2以上は、入国2年目以降に診断されている。これは高蔓延国で既感染未発病の状態で入国し、来日後に発病したものと考えられる。既感染者が入国後に発病するリスクは今後も決して軽視できず、入国後も定期健康診断を確実に実施する必要がある。今後、結核入国前スクリーニング⁹⁾が開始されれば、入国後早期に発見される結核患者数は減少すると予想されるが、一方、入国後1年以上経過して発病する者については、これを予防することは困難であると考えられる。

治療成績は、活動性結核の治療成功率が約8割、脱落率は1%前後であったが、2018年の日本の新登録結核患者総数の治療成功率65.6%、脱落率1.6%¹⁰⁾よりも良好であった。また、津田らが報告した外国人肺結核の治療成功率の67.9%よりも高い¹¹⁾。この理由は職場の同僚、監理団体、コーディネーターなどによって、多岐にわたる

療養支援が実施されており、治療完遂は患者本人および職場や支援者、保健所の努力によるところが大きいと考えられた。

今回の調査では、中立的な立場の通訳は数パーセントでしか利用されていなかった。日本語の能力は各保健所で独自に評価されていたが、日本語能力試験など基準になる共通した指標は用いられておらず、担当者の判断に任されている。外国出生結核患者を多く診療する医療機関では4段階の日本語能力スケールを用いて外国出生結核入院患者のアセスメントを行い、医療通訳の必要性を判断している¹²⁾。必要に応じて医療通訳が利用できる体制を構築する必要がある。保健と医療の現場が共通のスケールを用いて日本語の能力を評価できるツールの開発が期待される。

治療成績においては、従来から指摘されているように¹³⁾外国出生結核患者において転出が多いことが大きな課題である。河津らは、外国出生結核患者で国外転出が多いのは、在留資格の喪失が要因となっている可能性を指摘している¹⁴⁾。今回の調査でも帰国理由の約半数が実習終了に伴う在留資格の喪失であった。治療期間中に実習が終了する場合や、入院による実習の中断で在留資格を喪失する懸念がある場合は、本人の希望をよく聞き取りながら、職場、監理団体や技能実習生機構、出入国管理局などと話し合い、治療完了まで在留可能な資格への変更や実習の延長なども視野に入れた支援が必要である。

国境を超えた結核治療の連続性も新たな課題である。河津らによると¹⁵⁾日本出生結核患者の転出の約7割は国内で治療完了するのに対し、外国出生患者では転出の約6割が国外転出であり、帰国後の治療成績も不明であった。治療途中の国境を超える移動は結核治療の脱落リスクであり¹⁶⁾、母国での感染拡大や多剤耐性結核にもつながる。国内で発見した結核は国内で治療を完了することが大原則であるという前提で、療養支援にあたる必要がある。結核研究所では2019年から結核医療国際連携支援サービス¹⁷⁾を試行しており、やむをえない事情で帰国して治療継続となる場合は、帰国前に利用が可能である。今後の制度の整備と拡充、公的な支援が期待される。

なお、本研究は質問紙調査であり、保健所結核対策担当者が回答しているため、保健所結核対策担当者が認識した課題のみが抽出されており、受け入れ団体や患者の視点では情報を収集していない。これは質問紙調査に特有の限界と考えられる。

V. 結 語

技能実習生の結核患者の治療成績は日本の総数よりも良好であった。療養支援では職場の担う役割が大きく、保健所と受け入れ機関の連携によって治療脱落率は低か

った。課題は国外転出が多いことで、転出の主な理由は実習終了に伴う在留資格の喪失だった。活動性結核をより早期に発見し、確実に治療完遂するために、定期健診の確実な実施と日々の健康観察、受診しやすい環境づくり、医療通訳の利用、技能実習生や受け入れ機関への結核の知識普及、治療完了まで在留可能な資格変更などの対策が求められる。

謝 辞

質問紙調査にご協力いただきました全国の保健所の結核担当者様に深謝いたします。本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の、令和元年度「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業」の「結核低まん延化に向けた国内の結核対策に資する研究」における「患者中心の予防と支援の強化に関する研究」JP19fk0108041の支援を受けた。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文の内容に関して申告なし。

文 献

- 1) 結核予防会結核研究所疫学情報センター：年報2020. <https://jata-ekigaku.jp/nenpou/>（2021年12月31日閲覧）
- 2) WHO: Global Tuberculosis Report 2018: TB burden estimates, notifications and treatment outcomes. https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr_2018_annex4.pdf（2021年12月31日閲覧）
- 3) 厚生労働省：「外国人雇用状況」の届出状況についてのまとめ（令和元年10月末現在）、2021年. <https://www.mhlw.go.jp/content/11655000/000590310.pdf>（2021年12月31日閲覧）
- 4) 国際人材協力機構：外国人技能実習制度とは、2021年. <https://www.jitco.or.jp/ja/regulation/>（2021年12月31日閲覧）
- 5) 厚生労働省：技能実習生の実習実施者に対する監督指導、送検等の状況（平成31年・令和元年）、2020年. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_13980.html（2021年12月31日閲覧）
- 6) 出入国在留管理庁：外国人技能実習制度について、2021年. <https://www.moj.go.jp/isa/content/930005177.pdf>（2021年12月31日閲覧）
- 7) 外国人技能実習機構：平成30年度業務統計 年齢・男女別 技能実習計画認定件数、2019年. <https://www.otit.go.jp/files/user/191001-18-1-2.pdf>（2021年12月31日閲覧）
- 8) 国際人材協力機構教材センター：2020年度版 外国人技能実習・特定技能・研修事業実施状況報告書. JITCO白書、2020年12月.
- 9) 厚生労働省：入国前結核スクリーニングの実施について、2020年. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou03/index_00006.html（2021年12月31日閲覧）
- 10) 結核予防会：「結核の統計2020」、2020年9月30日、初版.
- 11) 津田侑子, 松本健二, 小向 潤, 他：外国人肺結核の治療成績と背景因子の検討. 結核. 2015; 90: 387-393.
- 12) 前田愛子, 白石省子, 堀井久美, 他：当院における外国人結核患者の入院受け入れ状況—言語能力スケールを用いた検討. 結核. 2016; 91: 284.（第91回総会抄録）
- 13) 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.
- 14) 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; Dec 7; 18 (1): 1355. doi: 10.1186/s12889-018-6273-0.
- 15) Kawatsu L, Uchimura K, Ohkado A: Trend and treatment outcomes of latent tuberculosis infection among migrant persons in Japan: retrospective analysis of Japan tuberculosis surveillance data. BMC Infect Dis. 2021. doi: 10.1186/s12879-020-05712-1
- 16) Dara M, Sulis G, Centis R, et al.: Cross-border collaboration for improved tuberculosis prevention and care: policies, tools, and experiences. Int J Tuberc Lung Dis. 2017; 21: 727-736.
- 17) 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12月31日閲覧）

Original Article

TUBERCULOSIS AMONG FOREIGN-BORN TECHNICAL INTERN
TRAINEES IN JAPAN: A QUESTIONNAIRE SURVEY, 2018

Kiyoko TAKAYANAGI, Yoko NAGATA, and Masaki OTA

Abstract [Purpose] To characterize tuberculosis (TB) cases among foreign-born technical intern trainees (TITs) in Japan.

[Methods] A questionnaire survey was conducted to local health offices regarding active TB patients and latent TB infection (LTBI) among TITs in 2018.

[Results] Four hundred twenty-eight (88.2%) of 485 local health offices responded. There were 2177 foreign-born patients registered in 2018, of which 501 were TITs; 332 had active TB, and 169 LTBI. A total of 324 (65%) were males, 381 (76.0%) were aged 20–29 years, 155 (30.9%) were from Vietnam, 152 (30.3%) from Indonesia, and 62 (12.4%) from the Philippines. One hundred and sixty-four (49.4%) of the active TB cases were detected by health checkups. Two hundred and thirty-two (69.9%) were diagnosed after the second year of entry. Seventy-five sputum smear-positive pulmonary TB accounted for 22.6% of active TB. Besides, 141 (83.4%) LTBI were detected during contact investigation. Treatment outcomes were not very bad with 77.4% treatment success, 21.4% transfer-out and 0.3% lost to follow up (LTFU) for active TB. For LTBI, 79.3% completed their treatment, 13.6% transferred out and 1.8% were LTFU. Fifty-five (11%) patients returned to their countries of origin during treatment and for 27 (49.1%) because of expiration of residency visas. Treatment outcomes after they returned to the

countries were not known. Half (251, 50.1%) of TITs spoke little or no Japanese. Interpreters from the workplace were utilized for 335 (66.9%) cases. Medical interpreters were used for 18 (3.6%) cases.

[Conclusion] TB in TITs are relatively well-managed with support of the workplaces and the health offices. However, there are still rooms for improvement, including utilization of medical interpreters, implementation of periodic health checkups, and consideration for extending the permit of their stay for treatment.

Key words: Tuberculosis, Foreign-born, Technical intern trainees, Medical interpreter, Transfer-out, International transfer

Department of Programme Support, Research Institute of Tuberculosis (RIT), Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

Correspondence to: Kiyoko Takayanagi, Department of Programme Support, Research Institute of Tuberculosis (RIT), Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan.
(E-mail: kiyo.takayanagi@gmail.com)

孤立結節型肺 *Mycobacterium avium* complex 症に対する術後化学療法必要性

¹稲葉龍之介 ¹横村 光司 ¹志村 暢泰 ¹山田耕太郎
¹伊藤 大恵 ¹中村 隆一 ¹金崎 大輝 ¹長谷川浩嗣
¹松井 隆 ²棚橋 雅幸

要旨：〔目的〕外科的切除により診断された孤立結節型肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の長期経過から術後化学療法の要否を検討する。〔方法〕2001年4月から2020年4月の間に孤立結節の診断目的に外科的手段が選択され肺MAC症と診断された26症例のうち、孤立結節を認める肺葉以外に気管支拡張・小葉中心性粒状影・分岐線状影などMAC症を疑う画像所見を伴わない21症例を対象として、患者背景、術後化学療法の有無、再発の有無、予後を後方視的に検討した。〔結果〕結節は境界明瞭で、径は平均17.8 mm (10–28)、辺縁の性状は整が13例 (62%)、不整が8例 (38%)、空洞を伴う結節が4例 (19%)、4例 (19%) は結節周囲に粒状影を認めた。術後化学療法は5例 (24%) で行われ、そのうち3例は1年未満で治療を終了していた。平均観察期間2632日 (314–6640) で、1例 (5%) のみ術後6640日で再発が確認された。他疾患で死亡した3例 (14%) を除き、術後化学療法の有無にかかわらず経過は良好であった。〔結論〕孤立結節型肺MAC症に術後化学療法は不要と思われる。

キーワード：非結核性抗酸菌症、孤立結節型、外科的切除術、術後再発、術後化学療法

背景

孤立結節型の肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症は画像的に悪性腫瘍との鑑別が必要となる。多くは無症候性で、喀痰検査、血液検査、Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) 検査、気管支鏡検査などでは有意所見は得られないため外科的切除が行われ、摘出されて初めて診断される場合が大半である¹⁾。術後経過は良好なことが多く、再発率は低いと報告されている²⁾が、術後化学療法の要否を検討した質の高い研究はないためAmerican Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) statement, British Thoracic Society (BTS) ガイドラインにおいても「非結核性抗酸菌による他病変が画像上認められなければ、孤立結節の外科的切除により治癒が期待できるため追加の薬物治療は不要である」と推奨度C-3のexpert consensusとして述べるにとどまっている^{3) 4)}。単施設での後方視的な検討

とはなるが、外科的切除により診断された孤立結節型肺MAC症多数例の長期経過を検討することは、本疾患の術後治療の要否を考える一助になると思われる本研究を行った。

対象と方法

2001年4月1日から2020年4月1日の間に当院で孤立結節影の診断目的で外科的手段が選択され、組織学的に他疾患の合併がなく肺MAC症に矛盾しない所見が得られており、組織培養でMACが陽性となった症例と、培養陰性だが組織検体での *Mycobacterium avium* complex-polymerase chain reaction 検査 (MAC-PCR) が陽性となった症例を抽出した。切除範囲に含まれる孤立結節近傍の小粒状影の存在は許容し、孤立結節を認める肺葉以外に気管支拡張・小葉中心性粒状影・分岐線状影などMAC症を疑う画像所見を伴わない症例を孤立結節型肺MAC症と定義し、培養陽性例を「確定診断例 (確定例)」、培

養陰性例を「疑い例」とした。対象となった症例の臨床背景〔年齢、性別、Body mass index (BMI)、Performance status (PS)、既往歴・併存症、使用薬剤、喫煙歴、症状・受診契機〕、呼吸機能、動脈血酸素分圧 (PaO₂)、画像所見〔結節の最大径、存在部位、辺縁の性状、同一肺葉内の散布影の有無、PET/CT検査の有無とStandardized uptake value 最大値 (SUVmax)〕、喀痰抗酸菌検査 (塗抹、MAC-PCR、培養)・気管支鏡検査 (擦過検体および気管支洗浄液の塗抹、気管支洗浄液のMAC-PCR・培養、経気管支肺生検)の有無と結果、術式、手術検体の組織所見・細菌学的結果 (抗酸菌塗抹検査、MAC-PCR、培養検査)、術後化学療法の有無・使用レジメン・治療期間、再発の有無、観察期間、最終転帰を診療録より後方視的に検討した。

本研究の実施にあたっては、聖隷三方原病院倫理委員会での審査承認を受けた (研究番号：第21-47)。

結 果

(1) 臨床背景 (Table 1)

外科的切除によりMACによる結節と診断された26例のうち、他の肺葉に肺MAC症に伴う異常陰影を認めた症例を除外した21例が対象となった。組織培養陽性の「確定例」は12例 (57%)、組織培養陰性・MAC-PCR陽性の「疑い例」は9例 (43%)であった。平均年齢は65歳 (36-87)、性別は男性16例 (76%)、女性5例 (24%)であった。PSは0が18例 (86%)、1が2例 (9%)、2が1例 (5%)であった。既往歴・併存症がない症例は6例 (29%)あり、高血圧を4例、糖尿病・脂質異常症・気管支喘息・脳梗塞後遺症を各2例、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)・前立腺肥大症・関節リウマチ・肺癌・陳旧性肺結核を各1例に認めていた。免疫抑制につながる可能性のある薬剤としては、吸入ステロイド薬が2例、免疫抑制剤が1例に使用されていた。喫煙歴はCurrent-smoker 4例 (19%)、Former-smoker 9例 (43%)、Never-smoker 8例 (38%)であった。診断契機は検診もしくは他科通院中に偶発的に指摘された無症状例が19例 (90%)で、有症状の2例 (呼吸困難1例、咳嗽・血痰1例)も肺MAC症に伴う症状ではなかった。

(2) 術前呼吸機能検査、動脈血血液ガス検査 (Table 1)

呼吸機能検査は21例中16例 (76%)が正常、4例 (19%)に閉塞性換気障害、1例 (5%)に拘束性換気障害を認めた。Forced vital capacity (FVC)の平均は3.53 L (1.71-4.74)、%FVCの平均は105.2% (51.0-142.2)、Forced expiratory volume in 1 second (FEV1)の平均は2.60 L (1.29-3.91)、FEV1/FVCの平均は76.6% (61.7-98.3)、%Diffuse capacity of the lung carbon monoxide (DLCO)は平均117.6% (67.8-177.6)で、拡散障害は1例に認めていた。室

内気での動脈血酸素分圧 (PaO₂)は平均88.1 Torr (68.6-105.1)であった。

(3) 画像所見 (Table 2)

孤立結節影の存在部位は右肺が13例 (62%)、左肺が8例 (38%)で、肺葉ごとでは上葉が13例 (62%)、中葉が2例 (9%)、下葉が6例 (29%)であった。結節径は平均17.8 mm (10-28)で、辺縁の性状は13例 (62%)が整、8例 (38%)が不整で、4例 (19%)で結節内に空洞を認め、4例 (19%)で結節周囲に気道散布性粒状影を認めていた (Fig. 1)。PET/CT検査は14例 (67%)で行われ、11例/14例 (79%)はSUVmax > 2.5であった。

(4) 喀痰抗酸菌検査、気管支鏡検査 (Table 2)

術前に6例 (29%)で喀痰抗酸菌検査が行われていたが、MAC-PCRが1例/6例 (17%)で陽性となったのみで、塗抹・培養検査は全例陰性であった。気管支鏡検査は術前に13例 (62%)で行われていた。ブラシ擦過検体の抗酸菌塗抹は全て陰性で、気管支洗浄液での抗酸菌塗抹は1例でのみ陽性、抗酸菌培養は3例で陽性となった。経気管支生検は13例に行われていたが、有意所見を認めたものはなかった。

(5) 術式、手術検体所見 (Table 3)

肺癌が強く疑われ手術に至ったのは9例 (43%)、感染症が疑われたが肺癌が否定できず手術に至ったのは10例 (48%)、感染症が疑われ起炎菌検索目的に手術に至ったのは2例 (9%)であった。

手術術式は15例 (71%)が部分切除術、4例 (19%)が区域切除術、2例 (9%)が肺葉切除術で、21例全てで組織学的に類上皮肉芽腫が証明されていた。病変内部のZiehl-Neelsen染色が陽性であったのは12例 (57%)、組織検体のMAC-PCRは20例 (95%)で陽性、抗酸菌培養は12例 (57%)で陽性であった。菌種は*M. avium*が16例 (76%)、*M. intracellulare*が5例 (24%)であった。

(6) 術後多剤併用化学療法、転帰 (Table 3)

術後に多剤併用化学療法を行ったのは5例 (24%)で、治療期間の中央値は196日 (168-1799)であった。術後平均観察期間2632日 (314-6640)で、3例 (14%)は他疾患で死亡したが、明らかな肺MAC症の再発を認めたのは21例中1例で、術後6640日での再発であり再発率は5%であった。再発が認められたCase 1は、左肺S⁴の長径2 cmの空洞を伴う結節影に対し左肺S⁴区域切除術が行われ、組織検体で*M. avium*が培養同定され、術後rifampicin + ethambutol + clarithromycinによる多剤併用化学療法が168日間行われた症例であった。術後6498日目に胸部異常陰影のため当科を受診し、胸部CT検査で左肺S³に孤立結節影を認めたものの気管支鏡検査で診断が得られず (Fig. 2)、術後6640日目に左肺S³区域切除術が行われた。

Table 1 Backgrounds, pulmonary function test results and PaO₂ of patients with solitary pulmonary nodule caused by *Mycobacterium avium* complex (MAC)

Case (No.)	Age (years)	Gender	BMI (kg/m ²)	Performance status	Comorbidities & past history	Corticosteroids & immuno- suppressants	Smoking status (Pack-year)	Symptoms	Pulmonary function test and PaO ₂						
									FVC (L)	%FVC (%)	FEV1 (L)	%FEV1 (%)	FEV1/ FVC (%)	%DLCO (%)	PaO ₂ (Torr)
1	54	Male	21.0	0	Asthma	ICS	Current (12)	(-)	3.63	99.2	2.70	82.9	74.4	115.7	96.1
2	67	Female	33.9	0	TB, HT, HL	(-)	Never (0)	(-)	2.14	80.5	1.67	79.5	78.0	75.7	81.9
3	58	Male	22.3	0	(-)	(-)	Former (37.5)	(-)	3.87	98.7	2.84	99.2	75.3	160.0	89.7
4	75	Male	22.6	0	(-)	(-)	Never (0)	(-)	3.45	121.5	2.96	132.7	85.8	131.5	81.1
5	72	Male	23.4	0	Af, AT	(-)	Former (10)	(-)	2.82	87.3	1.74	67.2	61.7	155.6	91.8
6	68	Female	22.5	1	Stroke	(-)	Never (0)	(-)	2.39	104.8	1.73	96.1	72.4	109.6	68.6
7	76	Male	27.7	0	ALD, HT, HL	(-)	Former (45)	(-)	3.87	122.1	2.26	90.0	73.6	94.1	92.7
8	65	Female	20.0	0	(-)	(-)	Never (0)	(-)	3.07	118.5	2.43	118.0	79.2	125.8	75.7
9	67	Male	20.8	0	COPD	(-)	Current (57)	bloody sputum, productive cough	3.86	106.6	3.30	111.5	85.5	67.8	101.6
10	71	Male	23.7	0	HT	(-)	Never (0)	(-)	3.50	105.1	2.53	94.8	72.3	133.2	105.1
11	76	Male	19.1	1	AP, DM, BPH	(-)	Former (37)	(-)	3.90	121.1	3.05	119.6	98.3	177.6	83.7
12	87	Male	22.3	2	HT	(-)	Former (7.5)	(-)	3.24	112.9	2.10	96.8	64.8	141.5	77.9
13	45	Male	21.7	0	DM	(-)	Former (2.5)	(-)	4.74	112.6	3.91	107.7	82.5	130.9	101.0
14	58	Female	20.2	0	RA	PSL, MTX	Never (0)	(-)	3.43	122.5	2.71	119.4	79.0	102.6	78.8
15	49	Male	25.7	0	(-)	(-)	Former (5)	(-)	4.27	100.2	3.09	84.9	72.4	100.7	76.6
16	46	Male	20.6	0	Asthma	ICS	Current (43)	(-)	4.73	106.3	3.77	97.9	79.7	119.3	94.5
17	71	Male	17.1	0	LC, Stroke, GU	(-)	Former (57)	(-)	3.09	93.1	2.54	95.1	82.2	99.5	89.9
18	65	Male	20.1	0	(-)	(-)	Never (0)	(-)	4.23	110.2	2.83	89.6	66.9	126.3	100.2
19	36	Female	16.1	0	(-)	(-)	Never (0)	(-)	3.20	93.3	2.57	88.3	80.3	107.5	97.2
20	75	Male	18.4	0	ASO	(-)	Current (82.5)	(-)	3.10	142.2	2.12	125.4	68.4	115.1	94.5
21	74	Male	20.4	0	Angina	(-)	Former (12)	Dyspnea	1.71	51.0	1.29	48.1	75.4	78.8	72.5

BMI: Body mass index,

TB: Tuberculosis, HT: Hypertension, HL: Hyperlipidemia, Af: Atrial fibrillation, AT: Adrenal tumor, ALD: Alcoholic liver disease,

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, AP: Angina pectoris, DM: Diabetes mellitus, BPH: Benign prostatic hyperplasia,

RA: Rheumatoid arthritis, LC: Lung cancer, GU: Gastric ulcer, ASO: Arteriosclerosis obliterans,

ICS: Inhaled corticosteroid, PSL: Prednisolone, MTX: Methotrexate,

FVC: Forced vital capacity, FEV1: Forced expiratory volume in 1 second, DLCO: Diffusing capacity for carbon monoxide

Table 2 Image findings, preoperative bacteriological test results of solitary pulmonary nodule caused by MAC

Case (No.)	CT findings of nodule					PET/CT (SUVmax)	Sputum examination			Bronchofiberscopic examination				
	Location	Segment	Size (mm)	Edge	Cavity		Satellite lesions	ZN	MAC-PCR	Culture	Bronchial brushing ZN	BL ZN	BL MAC- PCR	BL Culture
1	LUL	S ⁴	20	smooth	(+)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Negative
2	RUL	S ²	22	irregular	(-)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Negative
3	RML	S ⁴	15	smooth	(+)	(-)	ND	ND	ND	ND	(-)	(-)	(+)	Negative
4	LLL	S ⁹	25	irregular	(-)	(-)	5.2	ND	ND	ND	(-)	(-)	(-)	Negative
5	RUL	S ¹	28	smooth	(-)	(-)	ND	ND	ND	ND	(+)	(+)	(+)	Negative
6	RUL	S ¹	15	irregular	(-)	(-)	6.7	ND	ND	ND	(-)	(-)	(-)	Negative
7	LLL	S ¹⁰	22	irregular	(-)	(-)	11.7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
8	LLL	S ⁶	15	smooth	(-)	(-)	5.7	ND	ND	ND	(-)	(-)	(+)	Negative
9	RUL	S ¹	22	smooth	(+)	(+)	2.8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Negative
10	RUL	S ²	20	smooth	(-)	(-)	13.0	ND	ND	ND	(-)	(-)	(-)	Negative
11	RML	S ⁴	15	irregular	(-)	(+)	8.9	(-)	(+)	ND	ND	ND	ND	ND
12	RUL	S ¹	15	smooth	(+)	(-)	2.6	ND	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	Negative
13	LLL	S ⁶	15	smooth	(-)	(-)	ND	ND	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	Negative
14	RUL	S ³	12	irregular	(-)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Negative
15	LUL	S ¹⁺²	20	irregular	(-)	(+)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Negative
16	RUL	S ¹	15	smooth	(-)	(-)	4.8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
17	LUL	S ¹⁺²	15	smooth	(-)	(-)	2.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
18	RLL	S ⁶	15	smooth	(-)	(+)	3.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
19	RUL	S ¹	12	smooth	(-)	(-)	2.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
20	LUL	S ¹⁺²	10	irregular	(-)	(-)	4.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
21	RLL	S ⁹	25	smooth	(-)	(-)	2.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

CT: Computed tomography,
RUL: Right upper lobe, RML: Right middle lobe, RLL: Right lower lobe, LUL: Left upper lobe, LLL: Left lower lobe,
PET/CT: Positron emission tomography/computed tomography, SUVmax: The maximal standardized uptake value,
ZN: Ziehl-Neelsen stain, MAC-PCR: *Mycobacterium avium* complex-polymerase chain reaction test, BL: Bronchial lavage

Table 3 Surgical findings and postoperative clinical course of patients with solitary pulmonary nodule caused by MAC

Case (No.)	Type of surgical resection	Tissue mycobacteriology study		Postoperative chemotherapy		Postoperative observation period (days)	Recurrence	Outcome
		ZN	MAC-PCR	Culture	Mycobacterium species	(+) or (-)	Duration (days)	
1	Segmentectomy	(+)	(+)	(+)	<i>M. avium</i>	(+) REC	168	Recurrence
2	Wedge resection	(+)	(+)	(+)	<i>M. avium</i>	(+) REC	168	Death from pneumonia
3	Wedge resection	(+)	(+)	(+)	<i>M. avium</i>	(-)		No recurrence
4	Wedge resection	(-)	(+)	(+)	<i>M. intracellulare</i>	(-)		No recurrence
5	Lobectomy	(-)	(+)	(+)	<i>M. avium</i>	(-)		No recurrence
6	Wedge resection	(-)	(+)	(+)	<i>M. avium</i>	(-)		No recurrence
7	Wedge resection	(-)	(+)	(+)	<i>M. avium</i>	(-)		No recurrence
8	Wedge resection	(-)	(-)	(+)	<i>M. avium</i>	(-)		No recurrence
9	Wedge resection	(+)	(+)	(+)	<i>M. avium</i>	(+) REC → RC + LVFX	676	Death from aspergillosis
10	Segmentectomy	(+)	(+)	(+)	<i>M. avium</i>	(-)		No recurrence
11	Lobectomy	(-)	(+)	(+)	<i>M. avium</i>	(-)		No recurrence
12	Wedge resection	(+)	(+)	(+)	<i>M. avium</i>	(-)		No recurrence
13	Wedge resection	(-)	(+)	(-)	<i>M. avium</i>	(-)		No recurrence
14	Segmentectomy	(-)	(+)	(-)	<i>M. intracellulare</i>	(-)		No recurrence
15	Segmentectomy	(+)	(+)	(-)	<i>M. avium</i>	(+) REC	196	No recurrence
16	Wedge resection	(+)	(+)	(-)	<i>M. avium</i>	(+) REC	1799	No recurrence
17	Wedge resection	(+)	(+)	(-)	<i>M. intracellulare</i>	(-)		No recurrence
18	Wedge resection	(+)	(+)	(-)	<i>M. intracellulare</i>	(-)		No recurrence
19	Wedge resection	(+)	(+)	(-)	<i>M. avium</i>	(-)		No recurrence
20	Wedge resection	(-)	(+)	(-)	<i>M. intracellulare</i>	(-)		No recurrence
21	Wedge resection	(+)	(+)	(-)	<i>M. avium</i>	(-)		Death from lung cancer

M. avium: *Mycobacterium avium*, *M. intracellulare*: *Mycobacterium intracellulare*,
REC: rifampicin + ethambutol + clarithromycin, RC: rifampicin + clarithromycin, LVFX: levofloxacin

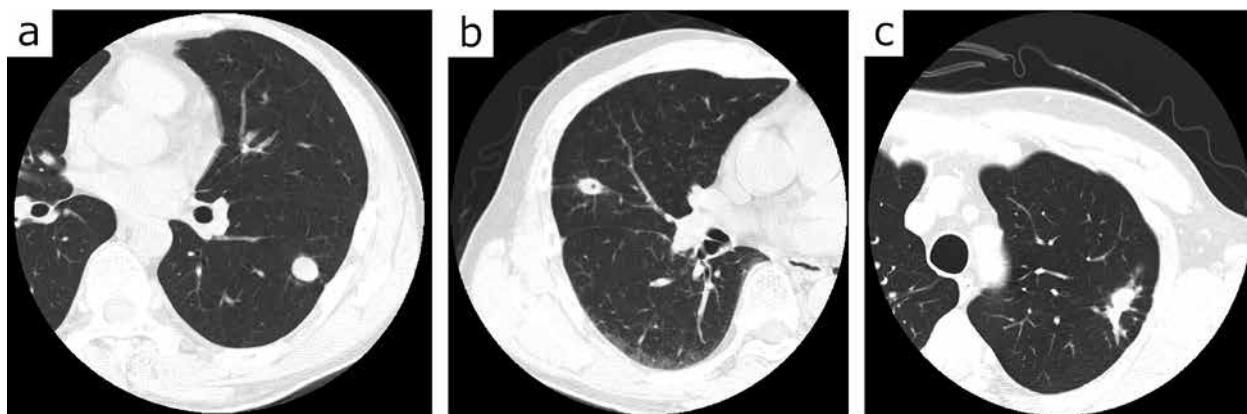


Fig. 1 Chest computed tomography (CT) findings of typical solitary pulmonary nodule, solitary cavitating pulmonary nodule and solitary pulmonary nodule with satellite lesions. (a) Case 13 (solitary pulmonary nodule). (b) Case 3 (solitary cavitating pulmonary nodule). (c) Case 15 (solitary pulmonary nodule with satellite lesions).

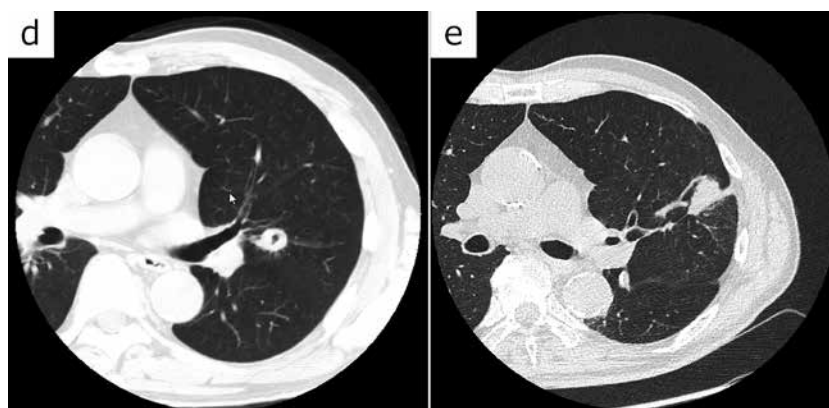


Fig. 2 Serial examinations of chest CT (Case 1)
(d) Chest CT on first medical examination. (e) Chest CT on day 6498 from surgery.

組織検体のMAC-PCRおよび抗酸菌培養は陰性であったが、病理組織学的にはZiehl-Neelsen染色陽性の類上皮肉芽腫の所見であり、インターフェロン γ 遊離試験は陰性であったため臨床的に肺MAC症の可能性が高いと判断された。

考 察

今回の研究では、平均2632日の観察期間において、外科的切除が行われた孤立結節型肺MAC症における術後再発は21例中1例で再発率は5%と低く、術後化学療法が行われなかった16例において再発は認められなかった。また、手術が選択可能な症例であることから年齢は65歳(36-87)と比較的若く、PSは0が18例(86%)、1が2例(9%)、肺機能も%FVCが平均105.2%(51.0-142.2)、FEV1/FVCが平均76.6%(61.7-98.3)、%DLCOが平均117.6%(67.8-177.6)と良好な症例での検討となるが、死亡例3例はいずれも他疾患による死亡であり、肺MAC症としての予後は良好であった。

本研究と同様に孤立結節型肺非結核性抗酸菌症の術後経過が検討されていた過去の報告を表にまとめた(Table 4)。いずれも後方視的な観察研究で、無症状例の割合が多く、術式は多くが部分切除となっていたことは当院での検討と同様であった。2016年のOseらの報告では、全28例のうち、術後化学療法が行われた9例と無治療の19例において、再発は各1例のみであったとしている²⁾。またChoiらは全49例のうち44例は術後無治療であったが再発は1例のみであり³⁾、Huangらの報告では全43例のうち39例は無治療で再発は1例のみと、いずれの報告も再発率は低かったとしている⁶⁾。2021年にOseらは多施設共同研究で101例という多数例での報告を行っており、術後化学療法を施行した21例中4例、無治療の80例中6例での再発が確認されていた。ただし、1年以内の再発は各群1例ずつで、残り8例は1年以上経過しての再発(1~62カ月)であることから再感染の可能性があると述べている⁷⁾。当院における検討でも、全21例のうち再発はわずか1例で、術後6640日目での

Table 4 Literature review of the clinical characteristics and postoperative clinical course of patients with solitary pulmonary nodule caused by NTM

Cases	Female	Age (years)	Size of nodule (mm)	No symptom	Mycobacterium species		Type of surgical resection			Postoperative chemotherapy		Recurrence n (%)	Duration of observation period
					MAC	Others or unidentified	Wedge resection	Segment- ectomy	Lobectomy	n (%)	n (%)		
Ose N, et al. ²⁾ (2016)	28	16 (57%)	58.6±13.2	16 (13–22)	25 (89%)	1 (4%)	22 (79%)	1 (4%)	5 (17%)	9 (32%)	2 (7%)	21M (12–42.8)	
Choi Y, et al. ⁵⁾ (2019)	49	24 (49%)	59 (51–68)	18 (12.5–28.5)	25 (51%)	22 (45%)	43 (88%)	1 (2%)	5 (10%)	5 (10%)	1 (2%)	18M (5–57.5)	
Huang HL, et al. ⁶⁾ (2019)	43	26 (60%)	61.7±13.4	18±1.0	43 (100%)	17 (40%)	38 (88%)	2 (5%)	3 (7%)	4 (9%)	1 (2%)	4.2Y (2.5–7)	
Ose N, et al. ⁷⁾ (2021)	101	42 (42%)	61.8±11.4	19.1 (7–59)	92 (92%)	24 (24%)	87 (86%)	3 (3%)	11 (11%)	21 (21%)	10 (10%)	27M	
Our cases	21	5 (24%)	64.5±12.7	17.8 (10–28)	19 (90%)	0	15 (71%)	4 (19%)	2 (9%)	5 (24%)	1 (5%)	7.2Y (0.9–18.2)	

NTM: nontuberculous mycobacteriosis, M: months, Y: years

発症であった。術後に肺非結核性抗酸菌症が再度認められた場合に再発であるのか、あるいは再感染であるのかを判断する基準はなく、一般の医療機関で細菌学的に区別することも容易ではない。Boyleらは、初感染時の分離株と臨床的再発時の分離株の電気泳動パターンを検討することで真の再発と再感染を区別したところ、46例のうち前者が25例（54%）で後者が21例（46%）であり、治療終了からの期間は中央値でそれぞれ210日、671日と真の再発で有意に短かったとしている⁸⁾。本症例では分離株での細菌学的な検討が行えていないため断定できないが、術後6640日目での発症であることから再感染である可能性が高いと思われた。術後の観察期間については、最も長いHuangらの報告⁶⁾でも4.2年であったのに対し、当院での検討は平均7.2年であり、5年以上の観察例が11例（うち10年以上が5例）と過去の報告よりも長期観察での報告となっている。

今回の検討での結節径は平均17.8 mm（10-28）と過去の報告例とはほぼ同様で、辺縁の性状は必ずしも整ではなく、空洞を4例、散布影を4例（1例は両所見の重複）に認めていたが、陰影の性状や術式、組織検体の抗酸菌培養結果、術後化学療法の有無にかかわらず、明らかな再発は認められなかったことになる。「肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針」では、周辺散布巣を伴わない非結核性抗酸菌による周辺明瞭な孤立結節の外科摘除例においては、「術後化学療法が必要かどうかはエビデンスがなく今後データの集積が必要と考える」⁹⁾とされているが、今回の結果から、切除範囲に含まれる結節周囲のわずかな散布影程度であれば、術後化学療法は不要である可能性が示唆された。孤立結節型肺MAC症の大半は、結節の診断目的に行われる手術で診断されることになるため、孤立結節の手術適応を検討する際には、指針⁹⁾でも推奨されているようにthin section high-resolution CTによる画像評価を行い、結節周囲の散布影の有無や拡がり、結節以外の肺MAC症を疑う所見の有無について、事前に十分に検討しておくことが肝要と思われた。

術後多剤併用化学療法が不要になることで臨床的には複数のメリットがある。第1に、rifampicin+ethambutol+clarithromycin併用化学療法では薬疹、肝障害、ethambutol視神経症、悪心・嘔吐、食思不振、薬物相互作用、等が問題となる可能性があるが、術後多剤併用療法を行わないことで長期にわたるこれらのリスクが回避されることになる。第2に、医療費と患者の通院負担が削減される点も大きいと思われる。肺MAC症に対する多剤併用化学療法は、少なくとも排菌陰性化後1年間は継続するべきとされており¹⁾、術後化学療法を行わないことで、薬剤費や検査費用、患者の通院負担のいずれも削減されることになる。なお、今回の検討結果から、孤立結節型肺

MAC症と診断された場合の術後の経過観察方法については、術後合併症などの問題を生じていなければ、再発の有無を追跡する目的に短期間での画像検査の繰り返しや、長期にわたり経過観察を行う必要性は低いと思われる。

本研究は単一施設における少数例での後方視的な観察研究ではあるが、平均2632日という長期の観察期間において、結節性状や術後化学療法の有無にかかわらず、再発する可能性はきわめて低いと示すことができた意義は大きいと考える。

結 論

外科的切除により診断が得られた孤立結節型肺MAC症21例について検討を行った。平均2632日という長期の観察でも、陰影性状や術式、組織検体の抗酸菌培養結果、術後化学療法の有無にかかわらず明らかな再発は認められなかったことから、孤立結節型肺MAC症の術後に多剤併用化学療法を行う必要はないと考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文の内容に関して申告なし。

文 献

- 1) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会教育・用語委員会：結核症の基礎知識（改訂第5版）Ⅶ．非結核性抗酸菌症．結核．2021；91：119-122.
- 2) Ose N, Maeda H, Takeuchi Y, et al.: Solitary Pulmonary Nodules due to Non-Tuberculous Mycobacteriosis among 28 Resected Cases. Int J Tuberc Lung Dis. 2016；20：1125-1129.
- 3) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007；175：367-416.
- 4) 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.
- 5) Choi Y, Jhun BW, Kim J, et al.: Clinical Characteristics and Outcomes of Surgically Resected Solitary Pulmonary Nodules Due to Nontuberculous Mycobacterial Infections. J Clin Med Res. 2019；8：1898.
- 6) Huang HL, Liu CJ, Lee MR, et al.: Surgical Resection Is Sufficient for Incidentally Discovered Solitary Pulmonary Nodule Caused by Nontuberculous Mycobacteria in Asymptomatic Patients. PloS One. 2019；14：e0222425.
- 7) Ose N, Takeuchi Y, Kitahara N, et al.: Analysis of pulmonary nodules caused by nontuberculous mycobacteriosis in 101 resected cases: multi-center retrospective study. J Thorac Dis. 2021；13：977-985.
- 8) Boyle DP, Zembower TR, Qi C: Relapse versus Reinfection of *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease. Patient Characteristics and Macrolide Susceptibility. Ann Am Thorac Soc. 2016；13：1956-1961.
- 9) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会：肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針．結核．2008；83：527-528.

繰り返す咯血に対し肺切除術を要し肺ノカルジア症の合併を認め、その後 *Rothia aerea* 感染も合併した肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症・気管支拡張症の 1 例

¹小林都仁夫 ¹中尾 彰宏 ¹小林 直人 ¹谷本 光希
¹住田 敦 ¹平野 晋吾 ¹池山 賢樹 ²福本 紘一
²森 正一

要旨：症例は57歳の女性。2007年（43歳時）に両側（右S⁵、左舌区、左S⁶）の肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症と診断。リファンピシン (RFP)・エタンブトール (EB)・クラリスロマイシン (CAM) による治療を1年4カ月施行しその後は経過観察。2020年3月、約200 mlの大量の咯血が出現。同年6月にも再度の大量咯血あり。気管支鏡検査にて出血部位は左上葉と確認し同部位の気管支洗浄液から *M. avium* を検出。RFP・EB・CAMによる治療を再開後に、気管支動脈塞栓を施行。しかしその後も咯血が頻回に出現するため、2021年2月左上葉切除術を施行。切除肺の病理検査でフィラメント状のグラム陽性菌の集簇を認め、手術3日後の喀痰から *Nocardia farcinica* を検出し、肺ノカルジア症と診断。スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) 合剤による治療を開始したが6週後に副作用のため中止。その3カ月後に今度は同じ放線菌属である *Rothia aerea* による肺炎を合併した。肺MAC症とノカルジアあるいは放線菌症との合併には注意が必要と考えられる。

キーワード：肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症、気管支拡張症、ノカルジア、*Rothia aerea*、肺放線菌症

はじめに

肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症は、長期の治療期間を要し難治性の場合も多く、しばしば治療中・後の再感染あるいは再燃も見られる疾患である¹⁾。肺MAC症の経過中に気道感染症状や画像の増悪を認めた場合、肺MAC症自体の増悪、アスペルギルスなど他の微生物の感染の合併、肺癌など非感染性の疾患の合併などを鑑別しながら総合的に対処していくことが多い。

ノカルジア菌および放線菌はどちらもフィラメント状を呈するグラム陽性桿菌で、一般細菌に比べて発育が遅いことを特徴とする。主に免疫能が低下した患者に発症する日和見感染症の原因菌の1つとされているが²⁾³⁾、気管支拡張症などの慢性の呼吸器疾患の患者においては免疫不全がなくても発症しうるとされる⁴⁾⁵⁾。気管支拡張

症は形態学的に定義された疾患概念でありその原因の1つに肺MAC症があるが⁶⁾、免疫不全のない肺MAC症とノカルジアの合併例の報告は多くはない^{7)~9)}。

今回われわれは、長期間の肺MAC症・気管支拡張症の経過中に頻回に大量咯血をきたすようになり、咯血の治療として肺切除術を行ったところ切除肺の病理検査にて肺ノカルジア症の合併が判明し、さらにその後の経過で今度は放線菌の1種である *Rothia aerea* による肺炎を合併した症例を経験した。どちらも肺MAC症に対してリファンピシン (RFP)・エタンブトール (EB)・クラリスロマイシン (CAM) の治療継続中に発症しており、肺MAC症の経過中に注意すべき疾患と考えられ報告する。

¹津島市民病院呼吸器内科、²日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院呼吸器外科

連絡先：小林都仁夫、津島市民病院呼吸器内科、〒496-8537 愛知県津島市橘町3-73 (E-mail: tnokobayashi06@gmail.com)

(Received 21 Dec. 2021/Accepted 5 Feb. 2022)

症 例

患 者：57歳，女性。

主 訴：咳・痰・血痰・咯血。

既往歴：特になし。

喫煙歴：なし。

アレルギー歴：アモキシシリン/クラブラン酸（AMPC/CVA）の内服で顔面の浮腫が出現。

臨床経過（Table 1）：2007年2月（43歳時），咳・痰症状にて初診。胸部X線・胸部CTにて，左舌区・左S⁶，右S⁵に気管支拡張を伴うコンソリデーションを認め（Fig. 1A），喀痰抗酸菌検査にて，塗抹陽性，培養にて *M. avium* を検出。肺MAC症と診断し，RFP 450 mg・EB 750 mg・CAM 600 mgの3剤による内服治療を開始した。菌を検出したのは初回のみで，その後の喀痰抗酸菌検査は塗抹・培養ともに陰性であり，胸部画像所見もある程度の改善を認め，2008年6月，通算1年4カ月で3剤内服治療を終了した。

その後も咳・痰症状は持続し，2011年3月頃からは血痰も出現するようになったが，抗酸菌検査はずっと陰性であり，対症的に去痰剤・止血剤の内服を行いながら経過観察をしていた。2015年12月頃からは，気道感染症状や血痰の頻度が増加したため，エリスロマイシン（EM）600 mg/日の内服を開始した。その後も症状は一

進一退で経過。

2018年4月，右下葉の細菌性肺炎を合併。この時の血液検査で血清中MAC抗体が10 U/ml<と高値を呈し肺MAC症の再治療も検討されたが，抗酸菌は検出されず，EMの内服治療を継続した。

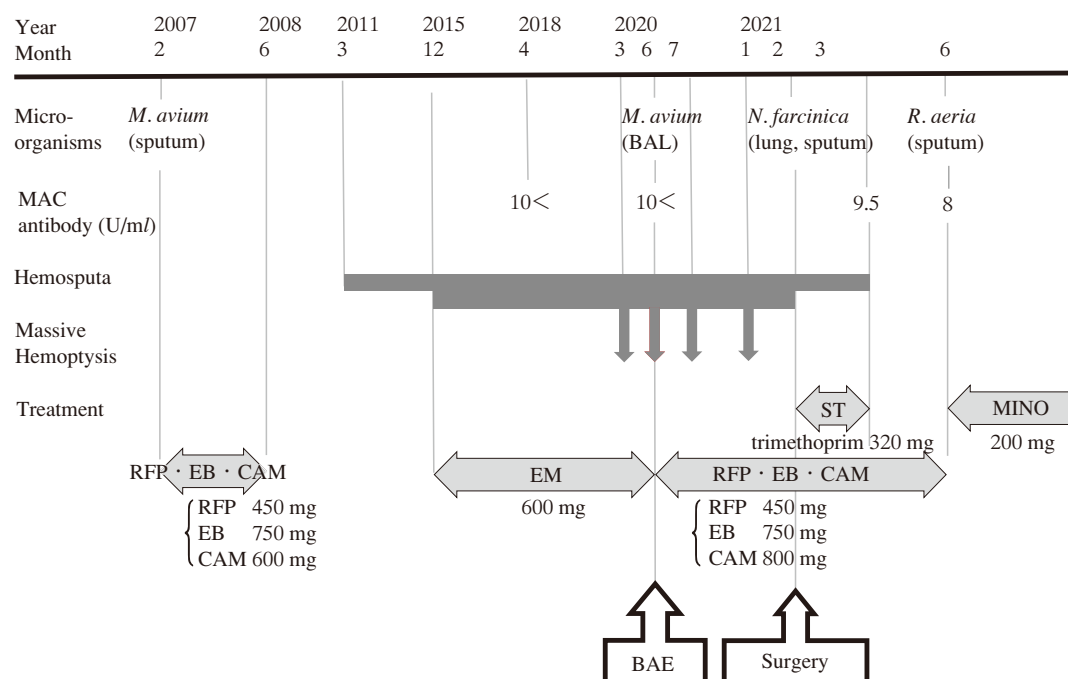
胸部X線・胸部CTの画像所見は年単位でゆっくりと増悪を呈し，病変の範囲が左は上区も含む左上葉全体に，右はS⁴も含む右中葉全体に広がり，性状としては気管支拡張やエアープロンコグラムを伴ったコンソリデーション，肺の委縮の進行などが認められた（Fig. 1B, C）。

2020年3月，約200 mlの大量の咯血が出現。胸部画像はMAC症の病巣部位には短期間での有意な変化はなく（Fig. 1B），この時も喀痰抗酸菌検査は陰性であり，対症的な止血剤・抗菌薬にて軽快した。

2020年6月，再度の大量咯血が出現。気管支鏡検査では，出血は左上葉からと確認。気管支洗浄液検査にて，抗酸菌塗抹は陰性であったが培養にて *M. avium* を検出。CAMの感受性は0.5 µg/mlと良好であった。血中MAC抗体はこの時も10 U/ml<と高値を示した。同月，RFP 450 mg・EB 750 mg・CAM 800 mgの3剤による肺MAC症の再治療を開始。同月，左気管支動脈塞栓（BAE）を施行した。

2020年7月，再々度の大量咯血が出現。気管支鏡検査にて出血部位は前回と同様に左上葉からと確認。気管支

Table 1 Clinical course



M. avium: *Mycobacterium avium* *N. farcinica*: *Nocardia farcinica* *R. aeria*: *Rothia aeria*
 MAC: *Mycobacterium avium* complex RFP: rifampicin EB: ethambutol CAM: clarithromycin
 EM: erythromycin ST: sulfamethoxazole-trimethoprim MINO: minocycline
 BAE: bronchial artery embolization

洗浄液からの抗酸菌検査は塗抹・培養ともに陰性であった。

2021年1月、通算4度目の大量咯血にて通算4度目の緊急入院となった。

入院時身体所見：身長160 cm、体重40.5 kg、BMI 15.8。体温36.5℃。脈拍90回/分、整。血圧112/63 mmHg。SpO₂

94%（室内気）。口腔内に齲歯を認めない。胸部聴診にてラ音を認めない。

入院時検査所見（Table 2）：軽度の好中球増加を伴う白血球増加、軽度の貧血、軽度のPaO₂の低下、軽度のCRPの上昇を認めた。

入院時画像所見：胸部X線・胸部CTでは、それ以前

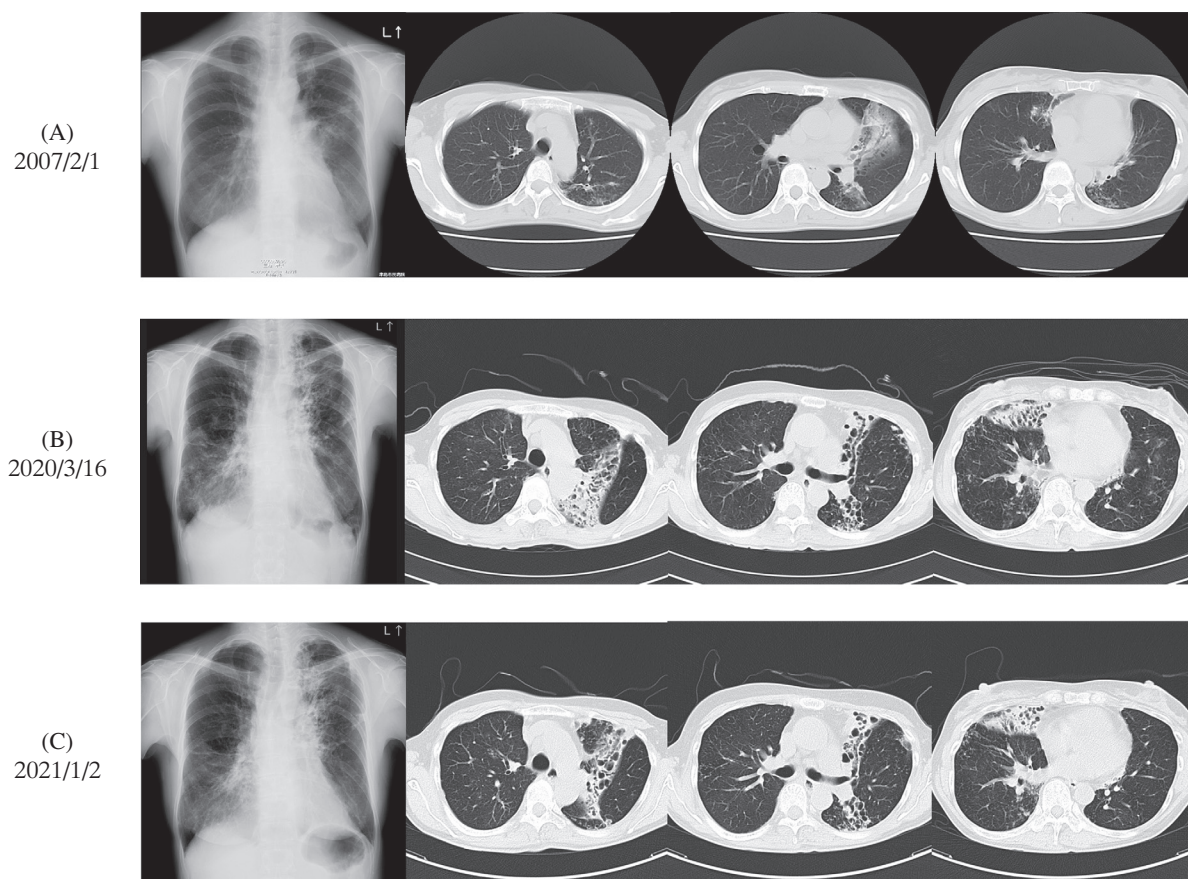


Fig. 1 Chest X-ray and chest CT changes over time; at the first visit (2007/2/1), shadows were seen in S⁴ and S⁵ in the left upper lobe, S⁶ in the left lower lobe, and S⁵ in the right middle lobe (A). After that, the shadow gradually spread to the entire left upper lobe and to the entire right middle lobe. Bronchiectasis, consolidation around it, and overall volume loss progressed (B)(C).

Table 2 Laboratory findings on the 4th admission

Blood cell counts			Biochemistry		Arterial blood gas analysis (room air)	
WBC	12700	/μl	TP	7.0 g/dl	pH	7.431
Neutro	84.3	%	Alb	3.4 g/dl	PaCO ₂	37.9 mmHg
Lymph	7.2	%	BUN	0.9 mg/dl	PaO ₂	75.2 mmHg
Mono	7.7	%	Cre	0.47 mg/dl	Coagulation	
Eosino	0.2	%	AST	16 IU/l		
Baso	0.2	%	ALT	10 IU/l		
RBC	433×10 ⁴	/μl	LDH	187 U/L	PT-INR	1.17
Hb	11.3	g/dl	T-Bil	0.7 mg/dl	APTT	31.7 sec (normal)
Ht	36.3	%	Na	139.8 mEq/l		
MCV	84	fl	K	3.79 mEq/l		
MCH	26.1	pg	Cl	102.6 mEq/l		
MCHC	31.1	%	CRP	1.239 mg/dl		
PLT	23.7×10 ⁴	/μl	Glu	93 mg/dl		
			HbA1c	5.5 %		

と同様に、左上葉や左S⁶、右中葉に、気管支拡張やエアーブロンコグラムを伴ったコンソリデーション、肺の委縮などを認めたが、短期間での新たな変化は認めなかった (Fig. 1C)。

入院後経過：気管支鏡検査では出血部位は前回・前々回と同様に左上葉からと確認。気管支洗浄液の抗酸菌・一般細菌検査では有意菌を認めなかった。安静および止血剤投与にて咯血は小康状態となったが、BAEでも制御困難な大量咯血を繰り返しており手術治療を選択した。

2021年2月、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院に転院の上、胸腔鏡下に左肺上葉切除術 (左S⁶の一部も部分切除) を施行した。切除肺の病理検査では、気管支の拡張、拡張した気管支内への喀痰の貯留を認め、グロコット染色では気管支内にフィラメント状の細い菌体を有する細菌の集簇が観察され、それらはグラム染色では陽性を呈した (Fig. 2)。手術後2日目から発熱と喀痰の増加が出現。手術後3日目に施行した喀痰検査では、塗抹にて好中球と共にグラム陽性の長桿菌を認め、培養検査の質量分析にてノカルジア (*Nocardia farcinica*) と診断した。切除肺の組織培養は施行していないが、組織学的な形態、および上記の喀痰培養結果とも併せて肺ノカルジア症と診断した。ノカルジアの肺病変が切除した左上葉のみに限るのか、またノカルジアはいつから発症

しているのか等不明な部分もあったが、スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) 合剤の内服をトリメトプリム換算で320 mg/日開始後、当院に再度転院した。

ST合剤開始後には呼吸器症状は軽快していたが、2021年3月、WBC 2600/ μ l、TNC 954の白血球減少・好中球減少が出現。原因はST合剤と考えられた。頭部MRI検査にて脳膿瘍を認めないことを確認。複数回の喀痰検査の追跡にてノカルジアが陰性であることを確認。RFP・EB・CAMの内服はそのまま継続しながら、ST合剤の内服は通算6週間で終了とし、以後ノカルジアの再発については慎重に経過を観察とした。ST合剤の内服中止後、白血球数は正常化した。

2021年6月、連日38度を超える発熱と黄色から褐色の痰の増加が出現。胸部X線・胸部CTにて、右上葉に新規の陰影が出現 (Fig. 3A)。ノカルジアの再発を想定して施行した喀痰検査にて、2回中2回とも塗抹でグラム陽性のフィラメント状の長桿菌を検出。血液寒天培地による培養では通常的一般細菌とは明らかに性状の異なるコロニーを認め、その純培養では、非溶血性で、白色から灰白色を呈し、中心部が隆起し周辺に皺を有するコロニーを認めた (Fig. 4)。質量分析による同定検査では、今度はノカルジアではなく、2回中2回共に放線菌の1種である *R. aeria* と判明。この時、繰り返し日和見菌

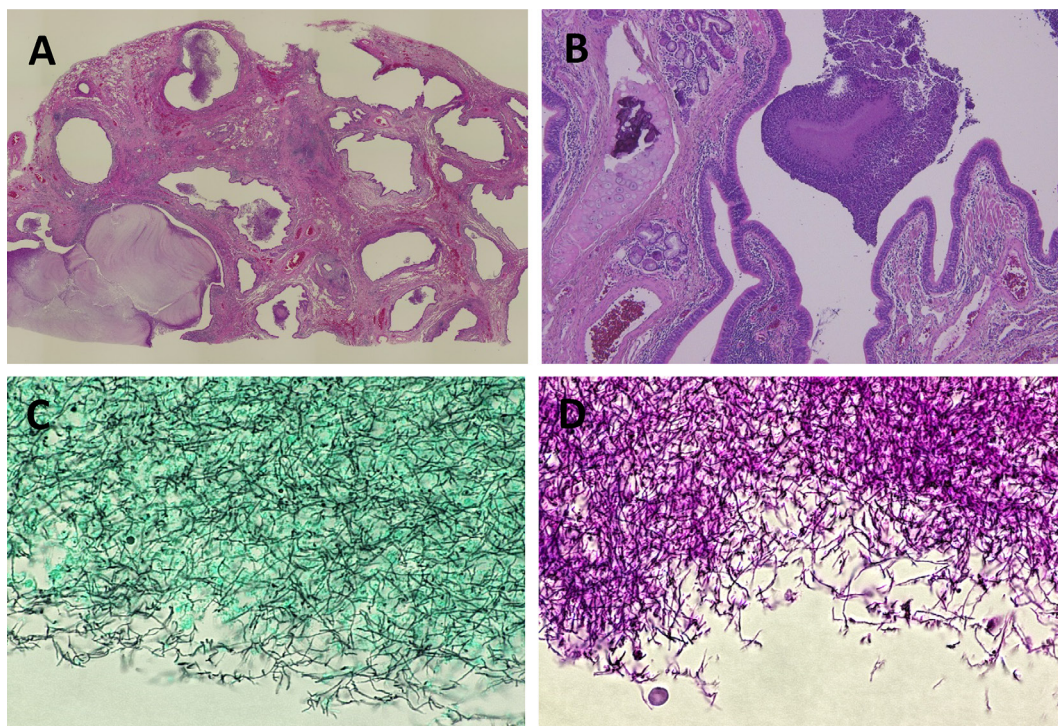


Fig. 2 Pathological findings of the resected upper lobe of the left lung; hematoxylin eosin stain $\times 10$ (A), hematoxylin eosin stain $\times 40$ (B), Grocott stain $\times 1000$ (C), Gram stain $\times 1000$ (D). The bronchi are dilated with sputum retention (A) (B). In the bronchi, Grocott stain showed numerous filamentous bacteria (C) which were Gram-positive (D).

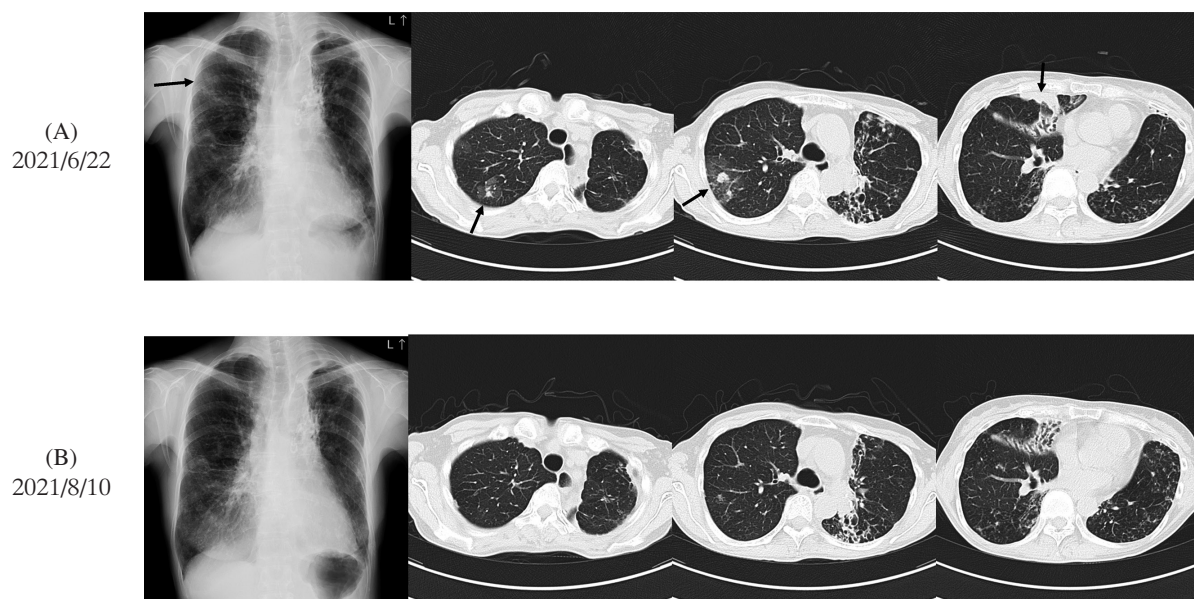


Fig. 3 Changes in chest X-ray and chest CT during infection and improvement of *Rothia aeria*; chest X-ray and chest CT on 2021/6/22 (A) showed a new shadow in the upper lobe of the right lung (Arrow). Treatment with minocycline eliminated those shadows on 2021/8/10 (B).

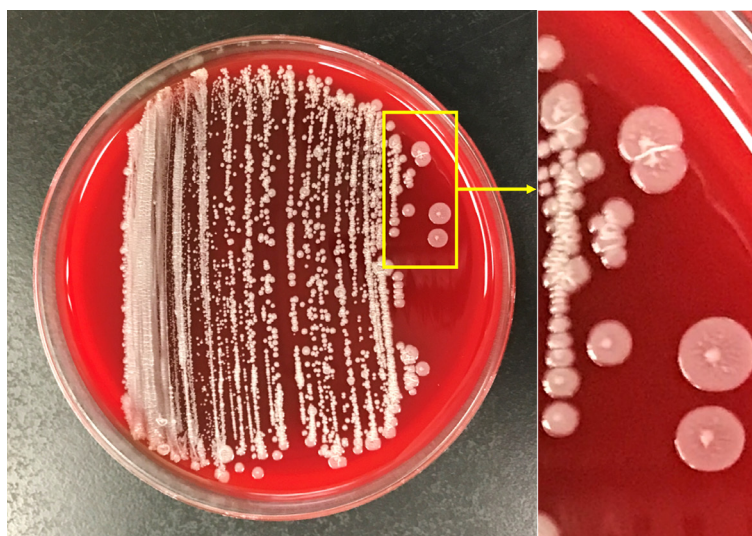


Fig. 4 Colonies obtained from sputum on blood agar plates

に感染するため、全身的免疫不全の有無に関する検査を一通り行ったが免疫に関する異常は認められなかった。*R. aeria*の感受性の結果は、アンピシリン：感受性あり(S)，AMPC/CVA：S，セフォチアム：S，セフォタキシム：S，イミペネム/シラスタチン：S，EM：耐性(R)，クリンダマイシン：R，ミノサイクリン(MINO)：S，バンコマイシン：S，レボフロキサシン：Sであった。*R. aeria*は口腔内・咽喉頭にも常在しうが、検査に用いた喀痰は2回とも、Miller & Jones分類でP3，Geckler分類でG5の「P3，G5」の喀痰であること、また患者自身からの症状の聴取では普段と異なり明らかに下気道からの黄色から

褐色の喀痰が増加している自覚がありその喀痰を提出したという供述から、下気道由来の喀痰であると考えられた。喀痰の抗酸菌塗抹培養検査は陰性であった。感受性があるMINO 200 mg/日の内服にて、その後症状は改善し右上葉に出現していた陰影も消失した(Fig. 3B)。肺MAC症の治療については、最後の*M. avium*を検出してから1年が経過するため、RFP・EB・CAMの内服は終了とした。その後MINOの内服をしながら経過をみているが、症状の増悪はなく白血球減少もみられず安定している。

考 察

本症例は、繰り返す大量喀血の治療として左肺上葉切除手術を行ったところ、切除肺の病理検査で肺ノカルジア症が合併していたことが判明した症例である。切除した左肺上葉の多くの部分にノカルジアとして矛盾しないフィラメント状のグラム陽性桿菌の集簇を認めたこととその後の喀痰培養結果から、左肺上葉にノカルジアの病巣があることは確実であるが、その他の部分にもノカルジア病巣が存在したかどうかは不明である。手術およびST合剤による治療前後で残存肺には画像上の有意な変化はみられず、手術後3日目の喀痰からノカルジアが検出されたことは手術操作により他部位に流入した分泌物を反映している可能性もあり必ずしも残存肺のノカルジア病巣の存在を断定するものではない。また感染した時期についても、手術前には全くノカルジアを想定しておらずノカルジアを選択的に狙っての培養検査を行っていないため不明である。

本症例はいわゆる結節気管支拡張型のMAC症で、長期の罹病期間によって肺実質の気管支拡張性変化が著明に進行していた。気管支拡張症では、気管支の構造破壊や粘膜上皮細胞の線毛運動の障害により気道クリアランスの低下や局所的な感染防御機能が低下することにより感染を繰り返しやすいとされる⁶⁾。起因微生物は、初期には肺炎球菌やインフルエンザ菌が多くその後は緑膿菌が多くなり、感染を起こす度に病変が進行していくとされている⁶⁾。本例のように高度に進行してくれば、たとえ全身的な免疫不全がなくてもノカルジアのような日和見菌による感染も起こしうると推定される⁴⁾。

肺MAC症とノカルジア症の合併の報告数は多くはないが、この主な原因はノカルジアが遅発育菌であり培養に時間がかかるため積極的に疑って検査をしないと見逃してしまうためと考えられている。RFPもCAMも、MACに限らず肺炎球菌などを含む数多くの微生物に対して有効であるが、ノカルジアに関してはRFP・EB・CAM治療中であることが感染防止に働くということはおそらくないと考えられる。CAMは*N. nova*以外のノカルジアについては無効であるとされ²⁾、RFPが有効とされる菌種のリストにノカルジアは含まれていない¹⁰⁾。国内の免疫不全がない肺MAC症とノカルジアとの合併例の報告で、RFP・EB・CAM治療との関係がわかる症例はわれわれが検索した範囲では3例あり^{7)~9)}、大西らの症例は治療歴なし⁷⁾、Yagiらの症例は治療終了4年後⁸⁾、佐野らの症例はRFP・EB・CAMの治療継続中⁹⁾での発症であった。本症例もRFP・EB・CAMの治療継続中での発症であり、ノカルジアは免疫能が正常で、さらにRFP・EB・CAMの内服中でも実際に発症している。

本症例は、その後放線菌の1種である*R. aeria*による肺炎を合併した。放線菌もノカルジアと同様に免疫不全に合併しやすいとされるがノカルジアよりもさらに発見されにくいとされている。これはノカルジア同様に遅発育菌であることに加えて、多くは嫌気性であること、ペニシリンやEMを含む多くの薬剤に感受性があるために先行する抗菌薬の影響を受けてしまう等の理由によるとされている³⁾⁵⁾。本症例では、当初はノカルジアの再発を強く疑っており、積極的に遅発育菌を疑って喀痰の長期培養検査を行っていたために発見に至ることができた。

*R. aeria*は2004年に発見された新菌種であり¹¹⁾、放線菌の1種とされ系統的には*Actinomyces israelii*に似ているが、好気性である点などが異なるとされる¹²⁾。肺膿瘍¹³⁾、卵管卵巣膿瘍¹²⁾、心内膜炎¹⁴⁾¹⁵⁾などの報告はあるが、MAC症に合併した報告例はわれわれの検索した範囲では見当たらなかった。*R. aeria*に対する抗菌薬の感受性についてのまとまった報告は見当たらないが、既報でいくつか感受性に関して記載されているものを見ると他の放線菌と同様にペニシリンを含む多くの抗菌薬に感受性のものが多い。本症例はRFP・EB・CAMの内服中での発症でありCAMおよびRFPに注目して見てみると、CAMについての直接の記載はないがEMについては感受性ありと報告されており¹³⁾¹⁴⁾、RFPについても感受性あり¹⁵⁾との報告がある。本症例は既報と異なりEMは耐性で、RFPについては未検査のため不明であるが、RFP・EB・CAMの内服中での発症であり事実上はCAMもRFPも無効であった。RFP・EB・CAMの長期間の内服によりそれらに耐性の株が誘導された可能性もありうると考えられ、最後にMACを検出してからちょうど1年を経過したこともありRFP・EB・CAMは中止とし、*R. aeria*に感受性があるMINOのみ継続し、喀痰の検査を頻回に行いながら慎重に経過を見ている。

おわりに

気管支拡張症・肺MAC症に合併した、肺ノカルジア症および*R. aeria*を経験した。ノカルジアや放線菌症は、気管支拡張症を伴う肺MAC症においては、免疫能が正常であっても、またRFP・EB・CAMを内服中であっても、発症しうると考えられる。肺MAC症の治療中に病状の増悪を認めた場合、肺MAC症自体の増悪、一般細菌や真菌感染の合併の他に、ノカルジアや放線菌など遅発育菌感染の合併も念頭に置く必要がある、と考えられた。

本論文の内容の一部は、2021年11月13日、第138回日本結核/非結核性抗酸菌学会東海支部学会（ウェブ開催）にて発表した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文の内容に関して申告なし。

文 献

- 1) Koh WJ, Moon SM, Kim SY, et al.: Outcomes of *Mycobacterium avium* complex lung disease based on clinical phenotype. *Eur Respir J*. 2017 ; 27 : 50 (3) : 1602503.
- 2) Sharon CAC, Matthew RW, Susan M, et al.: *Nocardia* Species. In: Mandell, Douglas, & Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases, 9th ed., 2019, 3059-3070.
- 3) Thomas AR: Agents of Actinomycosis. In: Mandell, Douglas, & Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases, 9th ed., 2019, 3071-3081.
- 4) Steinbrink J, Leavens J, Kauffman CA, et al.: Manifestations and outcomes *Nocardia* infections: Comparison of immunocompromised and nonimmunocompromised adult patients. *Medicine*. 2018 ; 97 (40) e12436.
- 5) Cardoso CG, Freitas C, Gomes I, et al.: Enlightening clinical and therapeutic heterogeneity in thoracic actinomycosis: A review in bronchiectasis and non-bronchiectasis patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021 ; 24 ; 71 : 102078.
- 6) 石浦嘉久, 澤井祐介, 野村昌作：気管支拡張症の鑑別診断と治療のアプローチ. 呼吸器ジャーナル. 2020 ; 68 : 558-564.
- 7) 大西 尚, 藤山理世, 富岡洋海, 他：非定型抗酸菌症に合併した肺*Nocardia farcinica*の1例. 感染症学雑誌. 2000 ; 74 : 274-277.
- 8) Yagi K, Ishii M, Namkoong H, et al.: Pulmonary nocardiosis caused by *Nocardia cyriacigeorgica* in patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease: two case reports. *BMC Infect Dis*. 2014 ; 14 : 684.
- 9) 佐野由佳, 井上亜沙美, 前田憲志, 他：肺*Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の治療経過中に肺ノカルジア症を発症した1例. 日本内科学会雑誌. 2020 ; 109 : 2539-2543.
- 10) Melanie JM, Cynthia PC: Antimicrobial Activity of Rifampin. In: Mandell, Douglas, & Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases, 8th ed., 2014, 340-341.
- 11) Li Y, Kawamura Y, Fujiwara N, et al.: *Rothia aeria* sp. nov., *Rhodococcus baikonurensis* sp. nov., and *Arthrobacter russicus* sp. nov., isolated from air in the Russian space laboratory Mir. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2004 ; 54 : 827-835.
- 12) Taira Y, Aoki Y.: Tube-ovarian abscess caused by *Rothia aeria*. *BMJ Case Rep*. 2019 ; 12 (8) : e229017.
- 13) 冷牟田浩人, 鶴田伸子, 松山友美, 他： *Rothia aeria* による初の呼吸器感染症の1例. 日本呼吸器学会雑誌. 2010 ; 48 : 219-223.
- 14) Uh-Jin K, Eun JW, Ji-Eun K, et al.: *Rothia aeria* Infective Endocarditis: a First Case in Korea and Literature Review. *Ann Lab Med*. 2014 ; 34 (4) : 317-320.
- 15) Dustin G, Annette M, Malte CK, et al.: *Rothia aeria* and *Rothia dentocariosa* as biofilm builders in infective endocarditis. *Int J Med Microbiol*. 2021 ; 311 (2) : 151478.

Case Report

A CASE OF *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX (MAC) LUNG DISEASE/
BRONCHIECTASIS COMPLICATED WITH PULMONARY NOCARDIOSIS
REVEALED BY SURGERY AND FOLLOWED BY *ROTHIA AERIA* INFECTION

¹Tonio KOBAYASHI, ¹Akihiro NAKAO, ¹Naoto KOBAYASHI, ¹Mitsuki TANIMOTO,
¹Atsushi SUMIDA, ¹Shingo HIRANO, ¹Yoshiki IKEYAMA, ²Koichi FUKUMOTO,
and ²Shoichi MORI

Abstract The case is a 57-year-old female. In 2007 (at the age of 43), she was diagnosed with bilateral (right S⁵, left tongue section, left S⁶) *Mycobacterium avium* complex (MAC) lung disease. Treatment with rifampicin (RFP), ethambutol (EB) and clarithromycin (CAM) was performed for 1 year and 4 months. In March 2020, a large amount of hemoptysis of about 200 ml appeared. She had another massive hemoptysis in June 2020. Bronchoscopy confirmed that the bleeding site was the upper left lobe, and *M. avium* was detected in the bronchial lavage fluid at the same site. After resuming treatment with RFP, EB and CAM, bronchial artery embolization was performed. However, since hemoptysis appeared frequently after that, left upper lobectomy was performed in February 2021. A pathological test of the resected lung revealed a collection of filamentous Gram-positive rods, and *Nocardia farcinica* was detected in the sputum 3 days after the operation, and we diagnosed the patient with pulmonary Nocardiosis. Treatment with Sulfamethoxazole Trimethoprim was started, but it was

discontinued 6 weeks later due to side effects. Three months later, she had pneumonia caused by *Rothia aeria*, which is the same actinomycete genus. We consider that attention should be paid to the complication of MAC lung disease and pulmonary Nocardiosis or Actinomycosis.

Key words: *Mycobacterium avium* complex (MAC) lung disease, Bronchiectasis, *Nocardia*, *Rothia aeria*, Actinomycosis

¹Department of Respiratory Medicine, Tsushima Municipal Hospital; ²Department of Respiratory surgery, Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daiichi Hospital

Correspondence to: Tonio Kobayashi, Department of Respiratory Medicine, Tsushima Municipal Hospital, 3-73, Tachibana-cho, Tsushima-shi, Aichi 496-8537 Japan.
(E-mail: tnokobayashi06@gmail.com)

一般市中病院において活動性肺結核の鑑別を要した *Mycobacterium intracellulare* 症症例の検討

¹阿野 哲士 ¹菊池 教大 ¹大澤 翔 ¹増田美智子
^{1,2}石井 幸雄

要旨：症例は78歳女性。持続する食欲不振と体重減少に加え、乾性咳嗽も出現したため近医で胸部X線を施行されたところ、両側肺野に浸潤影を指摘され当科を紹介受診した。胸部単純CTにて両側肺野に浸潤影や粒状影、結節影を認められ左気管支上葉枝手前外側に石灰化も伴っており、気管支鏡検査を施行した。気管支洗浄液にて抗酸菌塗抹陽性を確認し、PCR検査で*M. intracellulare*陽性と判明した。当初はスルバクタム/アンピシリンの点滴治療を行っていたが目立った改善なく、肺MAC症の診断とともにリファンピシン、エタンブトール、クラリスロマイシンの3剤併用療法へ変更したところ、まもなく改善がみられた。一般細菌との混合感染の可能性も考えられたが、主に結節・気管支拡張型の肺MAC症が主体と考えられた。臨床経過や画像所見からは活動性肺結核との判別が困難である一方で、一般市中病院においてしばしば遭遇する症例でもあったため、診療手順を確認する意味も踏まえて、文献的考察を加えて報告する。

キーワード：肺MAC症、肺非結核性抗酸菌症、結節・気管支拡張型、市中病院

序 文

一般的に画像所見のみでは、肺非結核性抗酸菌 (Non-tuberculous mycobacteria: NTM) 症の確定診断はできず、菌種の鑑別もできない。CTで、5葉に広がる気管支拡張を伴う細気管支炎、小葉性の浸潤影、空洞がみられることが肺NTM症の特徴である¹⁾。鑑別診断として、肺結核をはじめ、真菌症、肺癌、その他の原因による気管支拡張症が重要である。特に肺結核に関しては、公衆衛生的にも院内感染対策的にも早期に鑑別が必要な疾患と考えられており、多くの検査を外注に頼らざるをえない一般市中病院では、どのようにして診断遅延を起こさないようにするかは以前からの課題である。今回、われわれは活動性肺結核と鑑別を要した肺MAC症症例を経験した。当院のような一般市中病院において、できるかぎり速やかに最短の患者隔離期間で肺結核の鑑別が可能なかを肺MAC症症例を通して検討した。

症 例

症 例：78歳，女性。
主 訴：食欲不振，咳嗽。
既往症：脂質異常症，逆流性食道炎，緑内障，アルツハイマー型認知症，帯状疱疹，頸椎打撲。
家族歴：結核なし。
生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし，粉塵吸入歴なし。
現病歴：X年6月に食欲不振と咳嗽を主訴に近医を受診し，胸部単純X線にて両側肺野に浸潤影を指摘され，同月に当院を紹介受診。ガレノキサシンの内服処方を受けるも改善なく，胸部単純CTにて左肺上葉，両側肺野下葉に浸潤影を指摘され，気管支鏡による精査目的に個室隔離のうえ，当科入院となった。
入院時現症：154.2 cm，39.8 kg，BMI 16.74 kg/m²，意識清明。体温37.2℃，血圧114/70 mmHg，脈拍90/min（整），SpO₂ 95%（室内気）。結膜貧血・黄疸なし，心音清・雑音なし，肺音清，腹部軟・圧痛なし，下腿浮腫なし。

¹ 国立病院機構霞ヶ浦医療センター呼吸器内科，² 筑波大学医学医療系呼吸器内科

連絡先：阿野哲士，国立病院機構霞ヶ浦医療センター呼吸器内科，〒300-8585 茨城県土浦市下高津2-7-14
(E-mail: ano.satoshi.ab@mail.hosp.go.jp)
(Received 13 Jan. 2022/Accepted 15 Feb. 2022)

入院時検査所見 (Table)：血液検査所見では、血算で明らかな異常を認めず、生化学検査にてアルブミン値の軽度低下、肝胆道系酵素の軽度上昇、CRPとSP-Dの軽度上昇を認めるのみであった。

入院時画像所見：入院時の胸部X線では、左中肺野を中心に結節影の集簇と、右の中肺野内側に濃度上昇を認めた (Fig. 1A)。入院時の胸部単純CTでは、肺野条件では左肺上区にtree-in-bud appearanceを思わせる粒状影や結節影、左肺舌区にも浸潤影や結節影を認め、両側肺下葉に浸潤影を認めた。縦隔条件では左気管支上葉枝手前外側に石灰化病変を認めた (Fig. 1B)。気管支鏡検査で

は、両側気管支内腔に白色分泌物の付着を認め、左上区枝入口部から白黄色の分泌物があふれるほど認められており、同粘膜面にびらん様変化を認めた (Fig. 1C)。

入院後経過：入院当日に行った気管支鏡検査の結果、気管支洗浄液の抗酸菌塗抹検査にてガフキー3号相当、院内LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) 法で結核菌群が陰性であることを第1病日中に確認できた。これに伴い第2病日には隔離解除とし、第3病日にはMAC (*M. intracellulare*)-PCR陽性と判明し、入院前に提出していたクオンティフェロン®TBゴールドプラス検査 (QFT®-Plus) も陰性と判明した。気管支鏡検査に伴う

Table Laboratory findings on admission

Hematology		BUN	10 mg/dl	QFT test	Negative
WBC	9000 / μ l	Cre	0.66 mg/dl	SARS-Cov-2 PCR	Negative
Neu	80.6 %	Na	142 mEq/l		
Lym	14.7 %	Cl	105 mEq/l	Bronchial lavage fluid	
Mono	4.2 %	K	3.7 mEq/l	Cytology	Class II
Eos	0.3 %	CRP	2.63 mg/dl	Bacteria	Staphylococcus aureus (MRSA)
Baso	0.2 %	CEA	3.1 ng/ml		
RBC	428 $\times 10^4$ / μ l	CYFRA	2.7 ng/ml	Mycobacteria	
Hb	12.2 g/dl	ProGRP	50.7 pg/ml	Smear	G3
Plt	35.8 $\times 10^4$ / μ l	Glu	165 mg/dl	LAMP method	<i>M. tuberculosis</i> (–)
		MPO-ANCA	0.5 IU/ml (–)	PCR method	<i>M. intracellulare</i> (+)
Biochemistry		PR3-ANCA	0.5 IU/ml (–)	Culture	<i>M. intracellulare</i>
Alb	3.2 g/dl	ANA	<40		
AST	35 U/l	KL-6	377 U/ml		
ALT	43 U/l	SP-D	222.0 ng/ml		
LDH	178 U/l	β -glucan	9.7 pg/ml		
γ GTP	49 IU/l				

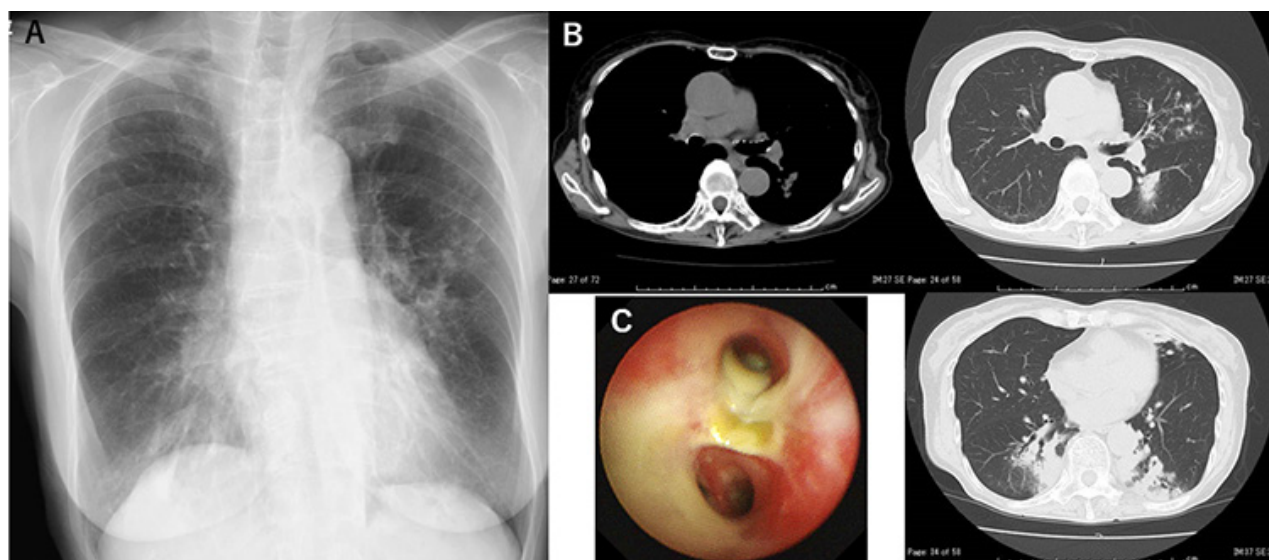


Fig. Chest X-ray showed nodular and granular shadow in the left middle lung field (A). Chest computed tomography revealed centrilobular granular and nodular shadows with tree-in-bud appearance in the superior segment of the left lung lobe, and consolidations in the bilateral lower lung lobe in the lung window. It also revealed a calcified lesion at the front of the superior lobar left bronchus in the mediastinal window (B). Bronchoscopy showed erosion of the spur of the left upper and lower bronchus with white and yellow secretions (C).

一般細菌培養結果よりMRSAを検出したが、直接肺炎の原因とは考え難く、一般細菌による誤嚥性肺炎合併の可能性を考え、スルバクタム/アンピシリン (SBT/ABPC) の投与を気管支鏡検査後3日間行っていた。しかし目立った症状の改善なく、その後よりリファンピシン、エタンブトール、クラリスロマイシンの3剤併用療法を開始したところ、まもなく咳や食欲不振症状からの改善がみられた。目立った副作用の出現なく、第7病日に退院し、以降は外来にて治療継続の方針となった。

考 察

本症例のような活動性肺結核を否定できない臨床経過や患者背景、血液画像所見の症例に遭遇する機会は一般市中病院で診療している医師にとっては珍しいことではない。画像所見で空洞性変化ではなく、結節性変化が主体であったり、インターフェロン γ 遊離試験 (IGRA) を行うも陰性であったりすることで診断に時間を要することも一般的に経験されていることと思われる。そのため何をもって活動性肺結核の存在を否定し、鑑別診断・治療を進めていくのかを整理することは重要と考える。

われわれはまず、食欲不振と咳嗽が主訴であり、るい瘦を認めている高齢女性が、肺のCT画像にてtree-in-bud patternを認めたことから、肺結核の鑑別を第一に考えた。このいわゆるtree-in-bud appearanceは炎症性の滲出液や細気管支内腔に粘液栓をきたしながら末梢気管支壁に炎症細胞を伴う活動性細気管支炎の状態を表し、活動性肺結核に代表されるCT画像所見である。こうした変化を外来受診時に認めたことは、その後の診療手順においてもまずは活動性肺結核の鑑別を重視していくこととなった。この観点は感染予防の点から重要と考え、次のステップとして喀痰抗酸菌検査やIGRAを予定することとなった。本症例は最終的に肺MAC症の診断であり、画像所見上は肺門リンパ節の石灰化が疑われ、肺野では左肺上葉と両側肺下葉に認められた結節影や浸潤影主体の病変を認めるも、当初喀痰が得られず、IGRAは結果待ちの状況で、気管支鏡検査を施行した結果、気管支内腔に多量に認めた分泌物の洗浄液に関して細菌学的検査を行ったところ、診断に至った症例である。

肺MAC症の画像病型は5つに大別され、臨床的には結節・気管支拡張型 (nodular/ bronchiectatic type: NB型) と線維空洞型 (fibrocavitary type: FC型) が重要で、その他、過敏性肺炎型、孤立結節型、全身播種型が存在するもきわめて稀とされている²⁾。わが国においては、近年NB型が急増しており、この病型では既存の肺疾患を有しておらず、中・高年の女性に多いとされている。一方FC型は、主として上肺野を主体に空洞形成を示すもので、高齢者、喫煙者、アルコール依存症、あるいは塵肺

など既存の肺疾患を有するものに多く認められるとされており、この病型においては肺結核との鑑別が困難である。従来、肺MAC症は、このFC型が主体であったが、最近ではFC型は減少しつつある³⁾。また、空洞のないNB型はFC型、cavitary NB型と比較して治癒成功率が高いとされており、一方でFC型の予後は、NB型と比較し悪く、空洞には多量の菌が含まれており、散布元となるため治療経過や予後に影響を与えることから、空洞の有無は治療方針を検討するうえで重要である²⁾。

次に肺結核と肺MAC症との鑑別点としては、一般的に、患者の性別、基礎疾患の有無を考慮し、女性でかつ糖尿病などの基礎疾患がないときや、病変の場所が中葉・舌区主体であったり、病変内に気管支拡張所見を認めたりすれば、肺MAC症を考慮すべきであり、肺結核では胸水を認めやすい一方で、tree-in-bud appearanceや空洞など特徴的な所見を認めても、空洞壁が薄く均一で、気管支拡張性変化や嚢胞性変化が多く、病変の範囲が広い場合には肺MAC症を考慮すべきである^{4)~7)}。

本症例では、体重減少が先行した咳嗽を主訴に受診となった高齢女性であったため、肺結核の他にも肺癌や他の慢性肺感染症を念頭に精査を開始した。今回検出の*Mycobacterium intracellulare*は*Mycobacterium avium*よりも検出頻度は低いが、居住地域や基礎疾患の有無、高齢者割合に差があるとの報告がある⁸⁾。当初CT画像では、空洞を有し肺結核と鑑別が困難とされるFC型とは異なるNB型の肺MAC症と考えられたが、tree-in-bud appearanceのような変化や石灰化のような変化が認められたため、再燃した二次結核症を否定できず、IGRAの結果確認にも時間を要したため、入院当初はN95マスク使用での隔離対応となった。初診時にNB型であった症例は、最後までNB型で推移し、FC型には移行しなかったとの報告もあり⁹⁾、今回の症例もFC型とは分けて考える必要があるが、FC型とNB型において*M. intracellulare*と*M. avium*の分布に差はなかったと報告されている一方で、結核既感染者にFC型が多く、結核未感染者にNB型が多い点も活動性結核との鑑別に重要と考えられる¹⁰⁾。

COVID-19禍でもあり、誘発喀痰採取の実施が難しい昨今であり、気管支内視鏡検査の結果、細菌学的診断により肺MAC症と肺結核との鑑別診断を行った。また、誤嚥性肺炎の合併と思われる両側下肺野背側の浸潤影も認めたため、画像診断をやや困難にさせた。

今回、われわれは活動性肺結核と鑑別を要した肺MAC症の1例を経験した。本例のように肺MAC症としていささか非典型的な画像所見を呈する症例を認めた際は、CT画像の詳細な検討によりある程度診断を絞り込める可能性があると考えられた。また、当院のように、このCOVID-19禍にLAMP法などの核酸増幅迅速診断検査を

導入した施設は、結核の迅速診断も可能となっているため、今後は全国的にこうした検査設備の導入を推進していく必要があると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文の内容に関して申告なし。

文 献

- 1) Koh WJ, Lee KS, Kwon OJ, et al.: Bilateral bronchiectasis and bronchiolitis at thin-section CT: diagnostic implications in nontuberculous mycobacterial pulmonary infection. *Radiology*. 2005 ; Apr 235 (1) : 282-8.
- 2) 長谷川直樹, 朝倉崇徳編：「症例で学ぶ肺非結核性抗酸菌症」, 医学書院, 東京, 2021, 14-17.
- 3) 藤田次郎：結核・非結核性抗酸菌症の教育—肺結核と肺非結核性抗酸菌症を対比して. *結核*. 2018 ; 93 : 569-577.
- 4) 倉島篤行, 堀部光子：肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症における空洞画像の分布とその経過の検討. *結核*. 2012 ; 87 : 397-402.
- 5) Primack SL, Logan PM, Hartman TE, et al.: Pulmonary tuberculosis and *Mycobacterium avium-intracellulare*: a comparison of CT findings. *Radiology*. 1995 ; 194 : 413-7.
- 6) Chu HQ, Li B, Zhao L, et al.: Chest imaging comparison between nontuberculous and tuberculosis mycobacteria in sputum acid fast bacilli smear-positive patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 ; 19 : 2429-39.
- 7) Kim C, Park SH, Oh SY, et al.: Comparison of chest CT findings in nontuberculous mycobacterial diseases vs. *Mycobacterium tuberculosis* lung disease in HIV-negative patients with cavities. *PLoS One*. 2017 ; 12 : e0174240.
- 8) Suzuki K, Kurashima A, Tatsuno K, et al.: Clinical significance and epidemiologic analyses of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* lung disease from post-marketing surveillance. *Respir investig*. 2018 ; 56 (1) : 87-93.
- 9) 奥村昌夫, 岩井和郎, 尾形英雄, 他：肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の結核類似空洞型と結節性気管支拡張型, その発症要因ならびに予後因子に関する臨床的検討. *日呼吸会誌*. 2006 ; 44 (1) : 3-11.
- 10) 奥村昌夫, 岩井和郎, 矢野郁也, 他：肺 *Mycobacterium avium* complex 症の結核類似空洞型と結節性気管支拡張型, その発症要因に対する基礎的立場からの検討. *日呼吸会誌*. 2006 ; 44 (2) : 91-98.

Case Report

A CASE OF PULMONARY *MYCOBACTERIUM INTRACELLULARE* INFECTION THAT REQUIRED DIFFERENTIATION FROM ACTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS IN A MUNICIPAL HOSPITAL

¹Satoshi ANO, ¹Norihiro KIKUCHI, ¹Hajime OSAWA, ¹Michiko MASUDA, and ^{1,2}Yukio ISHII

Abstract A 78-year-old woman visited a local clinic for the management of continuing fatigue, body weight loss, and dry cough. Chest X-ray revealed bilateral infiltrates in the lung area. Computed tomography revealed infiltrates and nodules in the bilateral lung areas with a calcification at the left lateral upper area of the bronchus. The computed tomography image was similar in appearance to that of active pulmonary tuberculosis. Via bronchoalveolar lavage, *Mycobacterium intracellulare* infection was diagnosed. Upon treatment with rifampicin, ethambutol, and clarithromycin, the patient gradually recovered. The type of image in this case was nodular bronchiectatic. We often need to distinguish *Mycobacterium* infection from active pulmonary tuberculosis because it is difficult to diagnose either condition by means of radiological imaging and clinical course, especially if we work in a

municipal hospital.

Key words: Pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) infection, Non-tuberculous mycobacteria (NTM), Nodular/ bronchiectatic type, Municipal hospital

¹Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kasumigaura Medical Center; ²Department of Respiratory Medicine, University of Tsukuba

Correspondence to: Satoshi Ano, Department of Respiratory Medicine National Hospital Organization Kasumigaura Medical Center, 2-7-14, Shimotakatsu, Tsuchiura-shi, Ibaraki 300-8585 Japan. (E-mail: satoshi.ano@gmail.com)

外国より来日した40歳女性に発症した結核性腹膜炎の1例

鈴木 克典

要旨：アフリカに渡航歴がある40歳外国生まれの女性に発症した結核性腹膜炎を経験した。2020年、コロナ禍による受診抑制などの要因によって日本国内における結核の新規登録結核患者数は減少傾向にあるが、新規登録結核患者における外国生まれの者の割合は、特に30歳以上では増加傾向にあり注意が必要である。外国生まれの者で、胸部単純エックス線に異常所見がない原因不明の腹水の精査を行う場合には、結核を鑑別の1つとして念頭に置いておかなければならない。結核性腹膜炎は、きわめて稀な疾患であり、全結核に対しても国外において0.1～0.7%、国内において0.04～0.5%と報告されている。肝硬変に伴う腹水や癌性腹膜炎の鑑別が困難であるが、結核性腹膜炎を診断することができれば、十分に治療しうる。診断、治療介入が遅れれば、腹膜癒着など後遺症を示す危険性もあるので、早期診断、早期治療が必要である。

キーワード：結核性腹膜炎、外国生まれの新規登録結核患者、Adenosin deaminase (ADA)、CA-125、結核低蔓延国

はじめに

2020年、コロナ禍による受診抑制などの要因によって日本国内における結核の新規登録結核患者数は減少傾向にあるが、新規登録結核患者における外国生まれの者の割合は、特に30歳以上では増加傾向にあり注意が必要である¹⁾。

結核性腹膜炎はきわめて稀で、全結核に対しても国外において0.1～0.7%²⁾、国内において0.04～0.5%³⁾と報告されている。結核性腹膜炎は、原因不明の腹水として発症することがあり、腹水の性状分析で結核菌の存在を証明できない場合、確定診断のため悪性腫瘍を疑って実施された、腹腔鏡、あるいは開腹による生検で偶発的に発見されるのが一般的である。

今回、アフリカに渡航歴があるフィジーから来日した40歳女性が、IGRA陽性、半年以上持続する腹水から細胞診正常、リンパ球優位の腹水、ADA上昇により結核性腹膜炎と診断した症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：40歳、フィジー人女性。

主 訴：発熱・半年間以上持続し、最近急速に増大傾向にある腹部膨満。

現病歴：20XX年4月に来日した。10月に腹痛・腰痛を自覚し、婦人科と消化器内科を受診した。婦人科では超音波検査で腹水貯留を指摘されたが、原因不明とされた。消化器内科では回盲部に腸炎の所見を指摘されたが、非特異的な腸炎の所見として経過観察となった。

20XX+1年1月頃から、発熱、頭痛、腹部膨満感を自覚するようになった。1月20日から頭痛、倦怠感が出現して、1月21日から39℃台の発熱を認めた。アセトアミノフェンを内服しても解熱せず、腹部膨満が増大したため、1月22日に当院受診となった。

既往歴：2002年から2003年までの2年間、アフリカに滞在し、以降、来日までフィジーに在住していた。アフリカ滞在時に病型は不明だったがマラリアに感染して、現地で2回、フィジーに帰国して2回、合計4回の薬剤は不明ながらマラリアに対する治療を受けた。

理学所見：身長163 cm，体重55.2 kg，体温：39.1℃，
 血圧132/64 mmHg，脈拍91/分で整，胸部聴診上，正常
 呼吸音，ラ音聴取せず，心音正常。腹部診察上，腹部全
 体的に膨満（ウエスト85 cm）していたが，肝脾触知せ
 ず，明らかな圧痛，反跳痛などを認めなかった。腹部超
 音波検査にて腹水を認め（Fig. 1），腹水穿刺を施行した。

臨床検査所見：Tableに示す。炎症所見の上昇とQFT
 陽性を認めた。

胸部単純X線所見：異常なし（Fig. 2）。

胸部CT：異常なし。

婦人科受診時の腹部超音波検査所見：腹水の存在を指
 摘された。

腹部CT所見：多量の腹水を認めた（Fig. 3）。

消化器内科受診時の下部消化管内視鏡所見（Fig. 4）：
 回盲部に小隆起を伴った潰瘍を認めた。潰瘍底部の炎症
 性肉芽組織，粘膜固有層のびらん性炎症と浮腫を認めた。
 多核巨細胞の浸潤は少なく，特異的な所見はなかった。
 非特異的炎症と評価された。

腹水所見（Fig. 1, Table）：明らかな異型細胞なく，リ

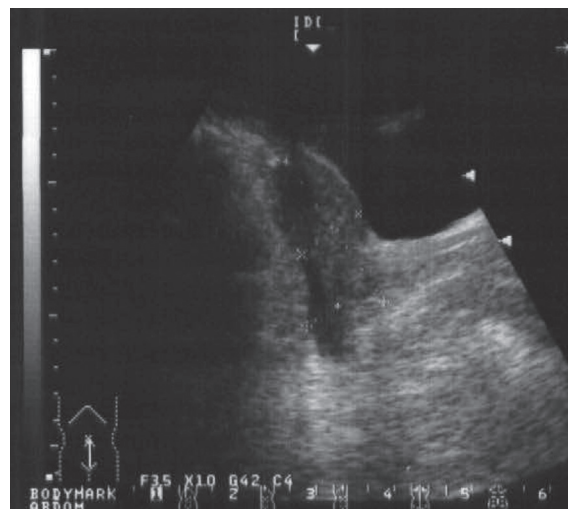


Fig. 1 Findings of abdominal ultrasound during gynecological examination. Cytology revealed Class 1 (neutrophils 1+, lymphocytes 3+, histiocytes 1+). Bacteriological examination showed no evidence of general bacterial growth. Cytology and biochemistry tests showed Table.

Table Laboratory findings

Blood tests showed elevated CRP, ESR, and CA-125, and IGRA was positive for QFT. Ascites findings showed exudative ascites with elevated ADA. Sputum examination showed no bacterial or *Mycobacterium tuberculosis* growth.

Urinalysis			Tuberculin test		negative		
pH	5.0		IGRA	QFT	positive		
Protein	(+2)		Ascites				
Occult blood	(+3)						
WBC	(+1)						
Bacillus	(+)						
Blood count			Color tone		pale yellow		
WBC	4900	/μL	Cloudiness		(+)		
Neut	61	%	Fibrin		(−)		
Lym	21	%	Specific gravity		1.038		
RBC	381 × 10 ⁴	/μL	Rivalta reaction		(+)		
Plt	34.7 × 10 ⁴	/μL	Occult blood		(+3)		
Biochemistry			TP		5.4	g/dL	
			Alb		2.5	g/dL	
			LDH		585	IU/L	
			TC		86	mg/dL	
			TG		26	mg/dL	
			Na		137	mEq/L	
			K		3.7	mEq/L	
			Cl		104	mEq/L	
			BUN		8.0	g/dL	
			Cre		1.0	mg/dL	
			TP		7.2	g/dL	
			Alb		2.7	g/dL	
AST		32	IU/L	Acid-fast bacilli			
ALT		30	IU/L				
LDH		238	IU/L				
CRP		13.2	mg/dL				
ESR		102	mm/hr				
CA125		394.4	U/mL	Sptum			
				Acid-fast bacilli		Smear	negative
						Culture	negative
						TB PCR	negative
						MAC PCR	negative

ンパ球優位の浸出性, 抗酸菌塗抹染色検査は抗酸菌を認めなかった。ADA 151.9 U/L, CA-125 394.4 U/mLと上昇していた。以上から, ①フィジーからの入国者である40歳女性, ②アフリカへの渡航歴がある, ③半年以上持続する腹水(最近, 増加)を認め, ④腹水細胞診でリン



Fig. 2 Chest radiographic findings at the time of this visit. There are no obvious active lesions (including chest CT).

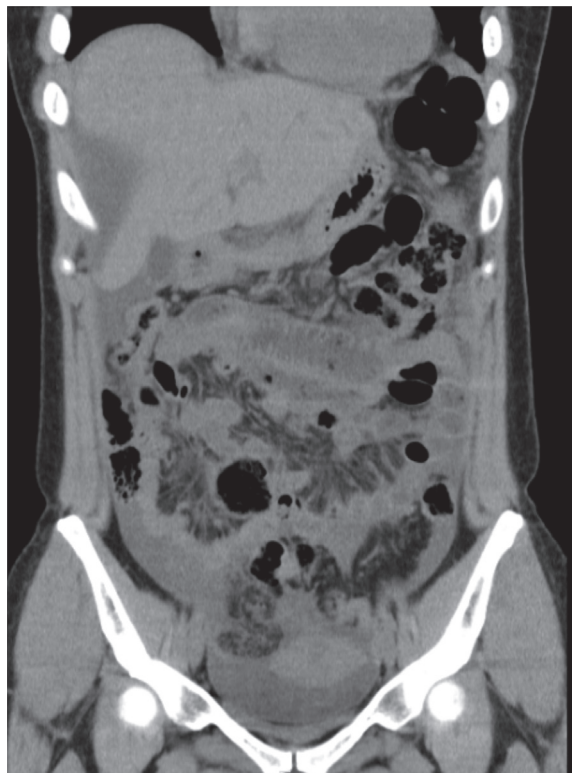


Fig. 3 Findings of abdominal CT scan. Ascites is present.

パ球優位の浸出性腹水, ⑤ADA 151.9 U/Lと上昇, ⑥血液検査でCRP 13.2 mg/dL, ESR 102 mm/hrと炎症反応高値持続, ⑦QFT陽性, また, ⑧腹部CTでは実質臓器に占拠性病変の指摘なく, 肝臓の萎縮などの所見なかった, ⑨腹水細胞診では異型細胞の指摘なく, 腹水の鑑別として悪性腫瘍・肝硬変が考えられるが, 画像検査, 腹水検査でともに示唆する所見を認めないことから, 結核性腹膜炎と診断した。結核標準治療に準じ, イソニアジド400 mg, リファンピシン450 mg, エタンブトール1500 mg, ピラジナミド1 gにて治療開始した。その後, 抗酸菌培養が8週間後に陽性となり, *Mycobacterium tuberculosis*と同定された。

治療開始後, 解熱, 腹囲も縮小傾向を認め, 抗結核薬の6カ月の治療を完遂した。現時点まで再燃の徴候なく経過している。

考 察

本症例はアフリカへの渡航歴がある40歳女性がフィジーより来日して, 原因不明の腹水を認め, 精査の結果結核性腹膜炎と診断した症例である。本患者がどこで結核に感染したかは不明である。

WHOのFactsheetによると, 結核は世界の10大死因の1つであるとされている。2018年1000万人が発病し, 150万人が死亡している。結核による死亡の95%以上は低・中所得国で発生している⁴⁾。世界のあらゆる地域で

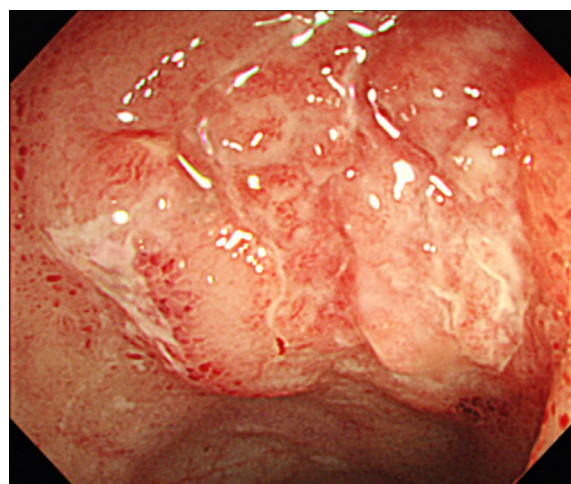


Fig. 4 Findings of endoscopy at the time of gastroenterology consultation.

An ulcer with a small ridge was observed in the ileocecal region. Inflammatory granulation tissue at the base of the ulcer, erosive inflammation and edema of the native mucosal layer were noted. Biopsy specimen revealed there were few multinucleated giant cell infiltrates with no specific findings. The gastroenterologist evaluated the patient as having non-specific inflammation.

発生しているが、2015年の新規結核患者数はアジアが61%と最も多く、次いでアフリカが26%となっている。

2020年度の結核罹患率は、人口10万対、南アフリカでは554.0、フィジーでは66.0、日本は10.1である¹⁾。結核低蔓延国の定義としては、「人口10万人あたりの活動性結核患者の発生数が10未満であること」⁵⁾であるので、日本の結核罹患率は近隣アジア諸国に比べ低い水準にあり、米国など他の先進国の水準に年々近づいている。2020年の結核罹患率減少については新型コロナウイルスの影響による受診抑制なども要因の1つと考えられている¹⁾。アメリカ、カナダ、イギリス、フランス、ドイツ、イタリアなどの多くの結核低蔓延国では、発生する結核患者のうち大きな割合を外国出身者が占めている。上記の国々では6割から7割にも達している。自国出生の結核患者の減少に加えて、近年のグローバル化によって結核低蔓延国での外国出生結核患者の割合は増加している^{6)~8)}。2020年度、外国生まれ新登録結核患者における外国生まれの者の割合は11.1%と前年の10.7%から0.4ポイントの増加となっている¹⁾。これは、上記の国々と比較するとまだまだその割合は低い、今後、コロナ禍が収束傾向になれば、留学生や就労者だけでなく、その家族など外国出身者の流入の増加が予想されるので、十分に警戒する必要がある。

結核性腹膜炎はきわめて稀で、全結核に対して国外において0.1~0.7%²⁾、国内において0.04~0.5%³⁾と報告されている。原因不明の腹水として発症することがあり、腹水の性状分析で結核菌の存在を証明できない場合、腹腔鏡や開腹術によって初めて診断がなされる症例も多い。今回われわれは半年以上持続する腹水からIGRA陽性、腹水の細胞診正常でリンパ球優位、腹水のADA上昇より結核性腹膜炎と早期診断し、抗結核薬を開始することができ、良好な経過をたどった。後に抗酸菌培養陽性が判明して、*M. tuberculosis*が同定された。

結核性腹膜炎は特異的な臨床徴候や所見に乏しいため、診断が困難である。15~20%程度しか活動性肺結核病変を有しない症例⁹⁾があると言われており、診断や治療が遅れるケースがある。だからこそ、原因がはっきりしない腹水を認めた場合、結核性腹膜炎を必ず考慮しなければならない。仮に、肺病変を認めていなくても、炎症性疾患に用いられる生物学的製剤投与中の患者では肺外結核病変が多いと言われており¹⁰⁾、腹膜炎の症例が報告されている¹¹⁾。さらに、肝硬変、腹膜透析、糖尿病、ステロイド全身投与、後天性免疫不全症候群などが、危険因子のない健常人の結核性腹膜炎の原因の20%を占めている¹²⁾。

実際に本症例においても、胸部エックス線、胸部CT上、明らかな肺病変の存在は指摘されなかった。腹腔鏡

や開腹術による生検は診断という意味においては非常に有用な選択肢である^{13)~16)}。ただし、侵襲的である^{17) 18)}。本症例においても診断のための生検術について、患者自身が非常に拒否的であった。下部消化管内視鏡検査や腹部超音波検査を行っていたが、非特異的な所見と判断されて精査には至っていない。

腹水のADAやCA-125はあくまで補助的な検査であるが、結核性腹膜炎を鑑別として考えるうえで重要である¹⁰⁾。ADAは、結核性腹膜炎の診断に有用であるという報告はある¹⁹⁾。癌性腹膜炎、悪性リンパ腫、細菌性腹膜炎でも上昇することがあることも知っておく必要がある²⁰⁾。CA-125も結核性腹膜炎で上昇することが報告されている^{21)~23)}が、特に、卵巣癌の腫瘍マーカーとして用いられている²⁴⁾。ADAやCA-125のみが単独で高値であることは、癌性腹膜炎、悪性リンパ腫、細菌性腹膜炎を鑑別することができれば、結核性腹膜炎を想起する重要なツールとなる。本症例では、補助診断として有用であった。

結核性腹膜炎の感染経路としては腹膜の潜在性感染巣の再活性化、活動性肺病変からの血行播種、腸管、血管など腹腔内臓器病変からの進展などがあるとされている²⁵⁾。本症例では明らかな活動性肺病変はなく、下部消化管内視鏡検査で非特異的ではあるが病変を認めていることから、腸管からの腹腔内臓器病変からの進展が考えられた。

本症例は、アフリカへの渡航歴があり、フィジーは結核中蔓延国である。明らかな肺病変を認めなかったもののIGRAが陽性であり、非特異的ではあるものの回盲部に病変を認め、ADA、CA-125が高値を認めたことにより結核性腹膜炎と診断、抗結核薬を開始した。速やかに腹囲の縮小と微熱の消失を認めた。8週間後に腹水の抗酸菌培養陽性を確認、*M. tuberculosis*を同定した。患者背景、ADA、CA-125などの補助診断の積み重ねであったとしても、結核性腹膜炎を総合的な判断として積極的に疑うことで診断に至った。

医療の高度化だけでなく、今後も外国人の国内への流入増加が予想される。特に結核の発生者が多いアフリカやアジアの国々から来日した患者の診察の際には、明らかな肺病変がなくても、原因不明の腹水を認めた場合には、結核も病態の鑑別の1つとして必ず頭に入れておかなければならない。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文の内容に関して申告なし。

文 献

- 1) 2020年結核登録者情報調査年報集計結果について。 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000175095_00004.html (2022年1月15日検索)

- 2) Gilinsky NH, Marks IN, Kottler RE, et al.: Abdominal tuberculosis: a 10-year review. *S Afr Med J*. 1983 ; 64 : 849-57.
- 3) 望月福治, 藤田直孝, 長南明道: まれな腹膜炎2 結核性腹膜炎, 肉腫性腹膜炎. *臨床消化器内科*. 1995 ; 10 : 1389-94.
- 4) WHO TB Facts. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/> (2022年1月15日検索)
- 5) Clancy L, Rieder HL, Enarson DA, et al.: Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. *Eur Respir J*. 1991 Nov ; 4 : 1288-95.
- 6) WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control: Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019-2017 data.
- 7) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Reported Tuberculosis in the United States, 2017. Atlanta, GA : US Department of Health and Human Services, CDC ; 2018.
- 8) Government of Canada. Tuberculosis: Monitoring. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/tuberculosis/surveillance.html> (2022年1月15日検索)
- 9) Vaid U, Kane GC: Tuberculous peritonitis. *Microbiol Spectr*. 2017 ; 5 : 1-6.
- 10) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al.: Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor α -Neutralizing Agent. *N Engl J Med*. 2001 ; 345 : 1098-1104.
- 11) 佐藤新太郎, 川辺梨恵, 天野雅子, 他: 関節リウマチに対するアダリムマブの使用中に発症した結核性腹膜炎の1例. *結核*. 2018 ; 93 : 421-426.
- 12) Chen KM, Chow VC, Hung LC, et al.: Tuberculous peritonitis-associated mortality is high among patients waiting for the results of mycobacterial cultures of ascitic fluid samples. *Clin Infect Dis*. 2002 ; 35 : 409-413.
- 13) 杉戸一寿, 鈴木公典, 山岸文雄, 他: 胃粘膜下腫瘍が疑われ, 開腹術後に結核性腹膜炎の局所再燃と考えられた1例. *結核*. 1993 ; 68 : 755-760.
- 14) 古賀丈晴, 石井邦英, 島 一郎, 他: リンパ節生検が診断に有用であった肝硬変に合併した結核性腹膜炎, 結核性リンパ節炎の1例. *結核*. 2012 ; 87 : 765-769.
- 15) 川股聖二: SIRSを合併した小腸結核による乾性型結核性腹膜炎の1例. *結核*. 2013 ; 88 : 553-558.
- 16) 荒木太亮, 岩波直弥, 濱 峰幸, 他: 診断に難渋し外科的腹膜生検により診断した肺結核・結核性腹膜炎の1例. *結核*. 2019 ; 94 : 45-50.
- 17) Chow KM, Chow VC, Sze CC: Indication for peritoneal biopsy in tuberculous peritonitis. *Am J Surg*. 2003 ; 185 : 567-573.
- 18) Vardareli E, Kebapci M, Saricam T, et al.: Tuberculous peritonitis of the wet ascitic type: clinical features and diagnostic value of image-guided peritoneal biopsy. *Dig Liv Dis*. 2004 ; 36 : 199-204.
- 19) 頼冠名, 栗本悦子, 草野展周, 他: 腹水ADA高値が診断に寄与した若年女性結核性腹膜炎の1例. *日本感染症学会誌*. 2004 ; 78 : 916-921.
- 20) 青木秀俊, 栗永篤信, 美馬伸章, 他: 腹水中Adenosin Deaminase (ADA) 活性高値と腹腔鏡検査が診断に有用であった結核性腹膜炎の1例. *消化器内視鏡*. 2001 ; 13 : 1491-1496.
- 21) Mirand P, Jacobs AJ, Roseff L, et al.: Pelvic tuberculous presenting as an asymptomatic pelvic mass with rising serum CA-125 levels. *J Reprod Med*. 1996 ; 41 : 273-275.
- 22) 廣瀬 敬, 太田 斉, 佐藤郁世, 他: 両側胸水と腹囲が貯留し, 血清および胸水中のCA125高値を示した結核性胸腹膜炎の1例. *日胸疾会誌*. 1997 ; 35 : 196-200.
- 23) 川口龍二: 腹水中Adenosin Deaminase (ADA) 活性高値が診断の契機となった結核性腹膜炎の1例. *産科と婦人科*. 2005 ; 1 : 2215-2219.
- 24) 米嶋聡子, 永田忍彦, 熊副洋幸, 他: 当院で入院加療した結核性腹膜炎8例の検討. *結核*. 2011 ; 86 : 431-436.
- 25) Dineen P, William PH, William RG: Tuberculous peritonitis. *Ann Surg*. 1976 ; 184 : 717-722.

Case Report

A CASE OF TUBERCULOUS PERITONITIS IN A FORTY-YEAR-OLD
WOMAN WHO CAME TO JAPAN FROM ABROAD

Katsunori SUZUKI

Abstract We experienced tuberculous peritonitis in a 40-year-old foreign-born woman with a history of travel to Africa. People stopped coming to the hospital under the epidemic of COVID-19 in 2020. Although the number of newly registered tuberculosis (TB) cases in Japan is decreasing, the proportion of foreign-born registered TB patients, especially those over 30 years old, is increasing. In foreign-born patients with unexplained ascites in the absence of abnormal findings on chest radiography, we need to keep tuberculosis in mind as a differential diagnosis. Tuberculous peritonitis is an extremely rare disease. We often diagnose tuberculous peritonitis by laparoscopic or laparotomy biopsy. We have difficulty in differentiating tuberculous peritonitis from cirrhosis-associated ascites or carcinomatous peritonitis. If we are able to diagnose tuberculous peritonitis, the patient can be treated well. If we delay diagnosis and treatment, the

patient may have sequelae such as peritoneal adhesions. It is important to diagnose and treat tuberculous peritonitis as early as possible.

Key words: Tuberculous peritonitis, Newly registered foreign-born tuberculosis patient, Adenosin deaminase (ADA), CA-125, Low tuberculosis endemic country

Division of Infection Control and Prevention, University of Occupational and Environmental Health

Correspondence to: Katsunori Suzuki, Division of Infection Control and Prevention, University of Occupational and Environmental Health, 1-1, Ishigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu-shi, Fukuoka 807-8555 Japan.
(E-mail: k-suzuki@med.uoeh-u.ac.jp)

血清可溶性インターロイキン2受容体高値と汎血球減少症をきたした粟粒結核の1例

¹山田 千晶 ²西山 誉大 ¹浅岡 るう ¹清水 隆宏
¹西永 侑子 ¹福島 曜 ¹麻生 裕紀

要旨：症例は87歳男性。既往歴は狭心症、高血圧。発熱、体動困難があり当院へ救急搬送され、胸部CT写真にて粟粒結核が疑われたため入院となった。喀痰抗酸菌検査により、結核菌が同定された。また、入院時に血清可溶性インターロイキン2受容体（sIL-2R）高値と汎血球減少症を認めたため、造血管疾患鑑別のため骨髄穿刺を施行した。病理組織では造血管疾患の所見はなく、高度の乾酪性肉芽腫、Ziehl-Neelsen染色陽性の抗酸菌が指摘され、粟粒結核に伴う骨髄不全と診断した。抗結核薬治療を開始したが、反応を得られず、第17病日に死亡した。粟粒結核に伴う血球減少の原因は様々であり、骨髄検査を行うことで本症例における結核感染症が造血障害の直接的な原因であることが示唆された。
キーワード：粟粒結核、可溶性IL-2レセプター、汎血球減少症

緒 言

粟粒結核は結核菌の血行性伝播により起こる全身性かつ多臓器にわたる播種性の結核感染症である。臨床症状は非特異的であり、大多数の症例では発熱、寝汗、食思不振、衰弱や体重減少が発症時の症状とされる¹⁾。今回、診断時に汎血球減少症を合併し、重急性に死の転帰をとった粟粒結核の1例を経験した。近年、本邦の結核患者の総数は減少傾向にあるが、粟粒結核の患者数はほぼ横ばい²⁾にあり²⁾、本症例は予後不良な粟粒結核として示唆に富む例と考えられ、文献学的考察を加えて報告する。

症 例 提 示

症 例：87歳、男性。

主 訴：発熱、体動困難。

既往歴：高血圧、狭心症。結核治療歴なし。

内 服：アムロジピン、フロセミド、ジピリダモール、硝酸イソソルビド、ジルチアゼム、フレカイニド、フルニトラゼパム、トリアゾラム、センノシド。ステロイド・免疫抑制剤などの服用歴なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙30本/日（18～80歳）。粉塵曝露歴なし。アレルギー歴なし。輸血歴なし。

現病歴：20XX年2月まで屋内での生活は自立しており、介護保険の申請はしていたがサービスの利用はなかった。20XX年3月中旬より体動困難があり、オムツ排泄となった。3月25日に発熱があり、体動困難となっている患者を家族が発見し、当院の救急外来へ救急搬送となった。救急外来での胸骨盤部CT検査で両側肺にびまん性の粒状影を認めたため、粟粒結核が疑われ、同日入院となった。

入院時現症：身長160 cm、体重55 kg、体温38.1℃、血圧79/48 mmHg、脈拍94回/分、SpO₂（経皮静脈的酸素飽和度）100%（来院時救急車でO₂マスク10L投与下）、意識レベル：Glasgow Coma Scale（GCS）E3V4M5、表在リンパ節は触知せず、右肺野にラ音聴取、心雑音聴取せず、肝臓・脾臓を触知せず、腹部の皮膚ツルゴール低下を認めた。

入院時検査所見（Table 1）：WBC 2600/ μ L（リンパ球比率の減少あり）、Hb 7.1 g/dL、Plt 12.6万/ μ Lと血球減少を認めた。凝固能では大きな異常を認めず、血液生化学検査ではCRP 13.7 mg/dl、ferritin 384 ng/mlと炎症性マ

ーカーの高値を示し、血清クレアチニンが4.17 mg/dlと急性腎不全を疑う所見であった。血清sIL-2Rは著明に上昇していた。喀痰抗酸菌検査は2+、結核菌PCR陽性、T-SPOT. *TB*（結核菌IFN- γ 測定）検査は陽性であった。胸部X線写真では右上肺野に結節影と両側肺野に広がるびまん性小粒状影と散在する網状影を認めた。胸部CT写真では右上肺野（S¹）に空洞を伴う結節影を認め、両肺にびまん性の小粒状影を認めた（Fig. 1）。

臨床経過（Fig. 2）：画像所見より粟粒結核を鑑別に挙げ、細菌性肺炎の合併を考慮してセフトリアキソン（CTRX）2.0 g/日での治療を開始した。第3病日に喀痰抗酸菌塗抹および結核菌PCRが陽性と判明し肺結核と診断した。病歴では年齢以外に肺結核のリスク因子を認

めず、血清sIL-2R高値を示していたことから血球減少の原因として悪性リンパ腫や骨髄異形成症候群などの造血器腫瘍の合併が疑われたため、第3病日に骨髄穿刺を施行した。有核細胞数が $1.9 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、巨核球数が $15/\mu\text{L}$ と減少しており造血能低下を認めた。骨髄の病理組織において血球貪食像は一部に認めるのみで、骨髄液での抗酸菌塗抹、抗酸菌培養、抗酸菌PCRの結果はいずれも陰性であったが、多くは乾酪性肉芽腫で占められていた（Fig. 3）。Ziehl-Neelsen染色でも赤色に染まる抗酸菌が確認され、粟粒結核の診断に至ったため、イソニアジド（INH）250 mg/日、レボフロキサシン（LVFX）250 mg/日の点滴治療を導入した。また、第5病日に血小板数が7.8万/ μL まで低下し汎血球減少症の基準を満たし、播

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Chemistry		IgG	1139 mg/dl
WBC	2600 / μl	TP	5.6 g/dl	IgA	509 mg/dl
Neutro	90 %	AST	112 U/l	IgM	35 mg/dl
Lymp	7 %	ALT	63 U/l	Aninuclear Ab	(-)
Mono	3 %	LDH	415 U/l	sIL-2R	5152 U/ml
RBC	215×10^4 / μl	TG	140 mg/dl	T-SPOT. <i>TB</i>	(+)
Hb	7.1 g/dl	Alb	2.4 g/dl	HIV	(-)
MCV	101.4 fl	T-Bil	0.42 mg/dl	Microbiology	
Plt	12.6×10^4 / μl	BUN	155.4 mg/dl	Acid-fast bacteria smear	2+
Reticulo	9 %	Cre	4.17 mg/dl	Direct PCR	
Coagulation Study		Glu	128 mg/dl	<i>M. tuberculosis</i> (+)	
PT-INR	1.12	Na	145 mEq/l		
APTT	44 %	K	6.4 mEq/l		
Fibrinogen	350 mg/dl	Cl	109 mEq/l		
FDP	6.5 $\mu\text{g/ml}$	CRP	13.74 mg/dl		
D-dimer	2.1 $\mu\text{g/ml}$	Ferritin	384 ng/ml		

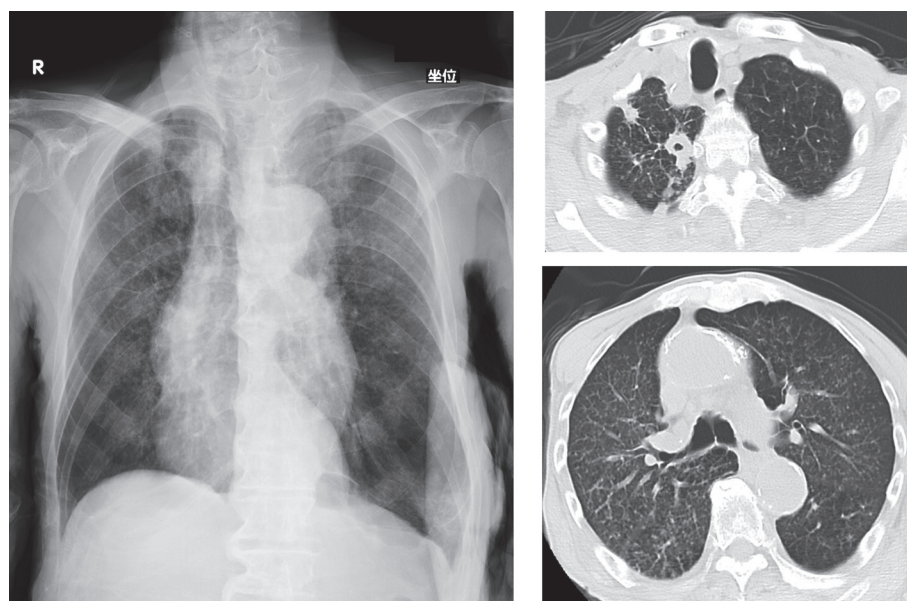


Fig. 1 A chest X ray and CT obtained on admission revealed disseminated miliary shadows in both lungs and a cavitary lesion in right S¹.

種性血管内凝固異常症（DIC）に至ったためトロンボモデュリンアルファ（rTM）380U/kg/日を開始した。その後も全身状態の改善は得られず、結核菌が多臓器に病巣を形成したことが原因と思われる多臓器不全をきたし第17病日に死亡した。死後、剖検の承諾は得られなかった。

考 察

血清 sIL-2R は一般に抗原により活性化された T リンパ球が細胞表面に IL-2R を発現させる際に、細胞外にその可溶性部分が遊離したものとされるが、B リンパ球や単

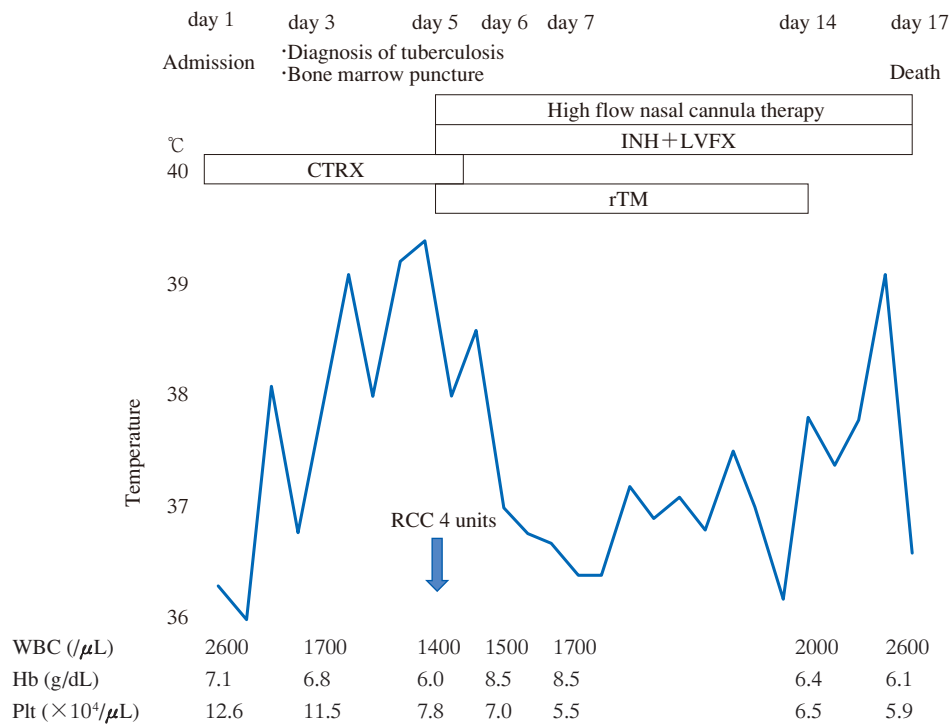


Fig. 2 Clinical course
INH: isoniazid LVFX: levofloxacin CTRX: ceftriaxone rTM: Thrombomodulin alfa RCC: Red cell concentrate

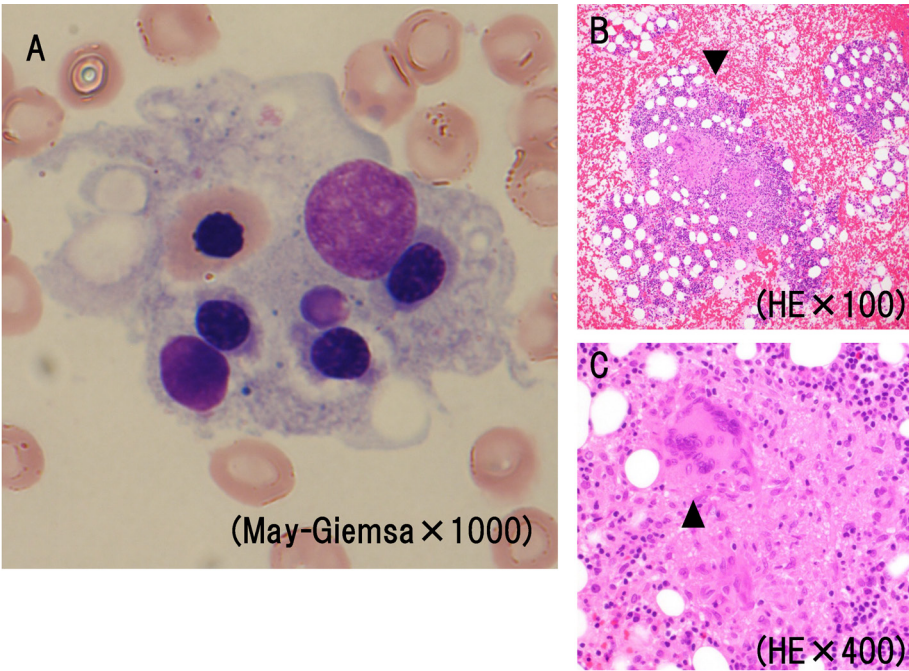


Fig. 3 Bone marrow aspiration showed hemophagocytosis (A) and caseating granuloma (B), (C).

球などからも産生され、その測定値は病巣局所での免疫担当細胞の活性化の状態を反映している。リンパ増殖性疾患や細胞性免疫が活性化する疾患、悪性リンパ腫、成人T細胞白血病、サルコイドーシス、SLEなどで認められ、これらの疾患活動性の評価、治療効果判定、病態解明などに有用とされている。結核感染症における血清sIL-2R値は、結核病巣が広範であるもの、排菌が多いものの、CRPや赤沈など炎症反応が大きいものほど高値であるとの報告があり³⁾、本症例においても、多臓器にわたる結核感染を背景とした高度の炎症によりsIL-2Rが高値を示したと考えられた。本症例において、sIL-2R高値と汎血球減少を認め悪性リンパ腫の合併も考えられ骨髄検査を施行し除外が可能となった。

粟粒結核に伴い血球減少が発症する背景としては、①リファンピシン（RFP）をはじめとする抗結核薬が影響した場合⁴⁾、②先行する血液疾患に粟粒結核が合併した場合⁵⁾、③結核感染が誘因となり血球貪食症候群（HPS）を合併した場合⁶⁾、④直接的骨髄への結核感染が造血不全を引き起こした場合⁷⁾、がそれぞれ報告されている。本症例では、抗結核薬治療を開始する前の入院時より汎血球減少を合併しており、骨髄病理組織では血液疾患を認めず、①、②の可能性は低いと判断した。③であった場合、原病に対する抗菌治療が第一ではあるが、種々の

サイトカインの過剰産生が病態の本体であり、それらサイトカインの産生を抑制する免疫調整療法が有効であり積極的に原病の治療に併用することを考慮すべきとの報告があることから⁸⁾、高サイトカイン血症に対する治療としてステロイド、シクロスポリン、エトポシド、 γ グロブリン大量静注、血漿交換などの使用を検討すべきである⁹⁾¹⁰⁾。しかし、本症例では血球貪食像が少数示唆されたものの、HLH-2004診断ガイドライン¹¹⁾の診断基準を満たさず、骨髄内の乾酪性肉芽腫が高度であったことから、④による汎血球減少症と考え、ステロイドは病態を悪化させるおそれがあるため使用せず、抗結核薬治療とDICに対する抗凝固療法を行ったが状態改善には至らなかった。結核に関連した汎血球減少を認め、骨髄病理組織にて血球貪食像を認めた症例の治療選択、転帰を比較検討すると（Table 2）、10例中5例はHPSの診断基準を満たし、その全ての症例でステロイドが導入されていた。転帰としては3例¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁸⁾は改善、1例¹²⁾は去痰不全による窒息を起こし救命は困難であったが、血球減少の改善は見られた。良元らの症例⁶⁾では、入院後すぐに結核およびHPSの診断がつき両疾患の治療が導入されたが、救命困難であった。原因としてHPSの治療が不十分であったことに加えて、結核感染が急速に進行したことが挙げられている。5例の結果から、結核感染が誘因

Table 2 Summary of previous reports of tuberculosis-associated pancytopenia with blood cell phagocytosis in Japan

Reference	Age/ Sex	Medical history	sIL-2R (U/mL)/ Ferritin (ng/mL)	Diagnostic criteria of HLH ¹¹⁾	Sites where TB was isolated	Immunotherapy	Outcome
6)	59/F	Thoracic aortic aneurysm	11,000/ 6,525	Meet	Lungs	Yes (PSL 60 mg/day)	Death
7)	35/M	No	NA/NA	Not meet	Lungs, bone marrow	No	Survive
8)	76/F	No	9,610/ 2,451	Not meet	Lungs, urine, bone marrow	Yes (mPSL pulse)	Survive
12)	54/M	CKD Type 2 diabetes	NA/ 5,190	Meet	Lungs, bone marrow	Yes (mPSL pulse)	Death
13)	68/F	Hashimoto's disease Budd-Chiari syndrome	8,800/ 240	Not meet	Bone marrow	Yes (PSL 60 mg/day, γ globulin)	Survive
14)	61/M	Type 2 diabetes	NA/ 2,242	Meet	Lungs, liver	Yes (hydrocortisone →mPSL 160 mg/day)	Survive
15)	83/F	Atrial fibrillation	NA/ NA	Not meet	Lungs, bone marrow, blood	Yes (mPSL 125 mg/day)	Death
16)	61/M	No	NA/ 12,000	Meet	Lungs, intestinal	Yes (mPSL 125 mg/day)	Survive
17)	81/F	Type 2 diabetes	19,400/ 2,275	Not meet	Lungs, bone marrow	Yes (mPSL pulse)	Death
18)	70/M	No	5,577/ 4,914	Meet	Mediastinal lymph node	Yes (mPSL pulse)	Survive
Our case	87/M	Hypertension Angina pectoris	5,152/ 384	Not meet	Lungs, bone marrow	No	Death

HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis PSL: prednisolone mPSL: methylprednisolone
CKD: chronic kidney disease NA: not available

となりHPSを合併した症例では高サイトカイン血症に対する積極的な治療を行うことで救命率を上げることができる可能性が示唆される。残りの5例^{7) 8) 13) 15) 17)}はHPSの診断基準を満たしていなかった。その中で安田らが報告した症例⁷⁾は本症例と同様に高度な造血機能不全を認めたが抗結核薬治療のみで改善している。安田らの症例と本症例の転帰の違いの原因を考えると、安田らの症例は既往歴のない35歳男性であり元々のADLが異なることは大きな要因かとは思いますが、抗結核薬の内容を検討すると、安田らはINH, RFP, ストレプトマイシン (SM) の3剤を使用していたが、本症例は入院時より全身状態不良のため経口摂取が困難であり経鼻胃管挿入での内服治療を試みるも経鼻胃管を自己抜去してしまうためINH, LVFXでの点滴投与を選択するしかなく、重篤な腎機能障害を認めSMを併用することができなかった。直接的骨髄への結核感染が骨髄造血機能不全に伴う汎血球減少を引き起こしている中で、結核治療の中核となる薬剤を十分に使用できなかったことが本症例で改善を得られなかった要因になったと考える。HPSの診断を満たさなかった残りの4例^{8) 13) 15) 17)}では免疫調整剤が使用されていたが改善した症例と改善しなかった症例があり、免疫抑制剤の有用性についてははっきりしないが、少なくとも本症例では高サイトカイン血症を示唆する所見に乏しく、免疫調整剤を導入していたとしても救命は難しかっただろう。

粟粒結核のリスク因子としては、高齢者、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群、腎不全、糖尿病、妊娠、ステロイドや免疫抑制剤の使用などが挙げられる¹⁹⁾。骨髄不全につながるような重症結核の免疫異常として特異的なものは明らかとはなっていない。本症例は80歳以上の超高齢者である以外に、粟粒結核の誘因となるような免疫不全を疑う併存疾患や既往症を認めておらず、剖検により免疫不全につながる基礎疾患が明らかになった可能性がある。

今回、われわれはsIL-2R上昇と汎血球減少を伴い鑑別を要した粟粒結核の1例を経験した。結核感染症において造血障害をきたした場合、病態や治療を考えるうえで注意が必要であると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文の内容に関して申告なし。

文 献

- 1) 日本結核病学会編：「結核診療ガイドライン」，第2版，南江堂，東京，2012.
- 2) 結核研究所疫学情報センター：結核年報2013 (1) 結

- 核発生動向概況・外国生まれ結核. 結核. 2015; 90: 437-443.
- 3) 多田敦彦, 河原 伸, 堀田尚克, 他：肺抗酸菌症患者における血清可溶性インターロイキン2受容体. 結核. 1999; 74: 499-505.
- 4) 橋口波子, 古山和人, 金 民姫, 他：肺結核治療中に高度な血小板減少症を合併した症例. 結核. 2012; 87: 345-349.
- 5) 前川嵩太, 田中康博, 新里偉咲, 他：初診時に播種性結核を合併した急性骨髄性白血病. 結核. 2015; 90: 469-474.
- 6) 良元章浩, 藤村政樹, 中村裕行, 他：結核起因性血球貪食症候群の1例. 日呼吸会誌. 2002; 40: 889-893.
- 7) 安田厚子, 高桜英輔, 牧野 博, 他：粟粒結核に伴う汎血球減少症の1例. 日本内科学会雑誌. 1989; 78: 1201-1202.
- 8) 藤木 玲, 白石 香, 野田和人, 他：粟粒結核に起因した血球貪食症候群の1例. 結核. 2003; 78: 443-448.
- 9) 高見昭良：血球貪食症候群 (HPS) の治療. 臨床血液. 1999; 40: 106-109.
- 10) Tsuda H: Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. Int J Hematol. 1997; 65: 215-226.
- 11) Henter JJ, Horne A, Aricó M, et al.: HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007; 48: 124-131.
- 12) 荒木 真, 西岡敬祐, 岸 誠司, 他：維持透析中に汎血球減少をきたし発見された粟粒結核の1例. 透析会誌. 2007; 40: 663-668.
- 13) 土至田勉, 阿久津靖, 児玉雄介, 他：骨髄結核に起因する血球貪食症候群を示したBudd-Chiari症候群の1例. 日本内科学会会誌. 2001; 90: 2491-2493.
- 14) 井上智彰, 葛城武文, 國本政瑞沖, 他：粟粒結核に血球貪食症候群・播種性血管内凝固症候群・成人呼吸窮迫症候群・急性腎不全を合併した糖尿病患者の1例. 糖尿病. 2010; 53: 699-705.
- 15) 町田久典, 篠原 勉, 畠山暢生, 他：汎血球減少を呈し血液培養で結核菌陽性であった粟粒結核の1例. 医療. 2011; 65: 618-622.
- 16) 谷川元昭, 伊藤有平, 井谷英敏, 他：肺結核に起因した血球貪食症候群の1例. 結核. 2019; 94: 355-359.
- 17) 貝梅紘子, 住 昌彦, 佐藤慶二郎, 他：可溶性interleukin-2レセプターの著明な上昇を来した血管内大細胞型B細胞リンパ腫との鑑別に苦慮した粟粒結核. 臨床血液. 2019; 60: 203-208.
- 18) 川口健太郎, 秦 雄介, 河瀬成徳, 他：ステロイドと抗結核薬により軽快した結核起因性血球貪食症候群の1例. 気管支学. 2019; 41: 176-180.
- 19) Mert A, Arslan F, Kuyucu T, et al.: Miliary tuberculosis: Epidemiological and clinical analysis of large-case series from moderate to low tuberculosis endemic Country. Medicine. 2017; 96: e5875.

Case Report

A CASE OF MILIARY TUBERCULOSIS COMPLICATED WITH PANCYTOPENIA AND HIGH SERUM SOLUBLE INTERLEUKIN-2 RECEPTOR

¹Chiaki YAMADA, ²Takahiro NISHIYAMA, ¹Ru ASAOKA, ¹Takahiro SHIMIZU,¹Yuko NISHINAGA, ¹Akira FUKUSHIMA, and ¹Hiromichi ASOU

Abstract An 87-year-old man was transported to our hospital and admitted because of fever and fatigue. His medical history is angina and hypertension. Computed tomography revealed disseminated miliary shadow in both lungs. *Mycobacterium tuberculosis* was isolated from his sputum, then a diagnosis of miliary tuberculosis was confirmed. In addition, since high serum-soluble IL2R and pancytopenia were observed at the time of admission, bone marrow aspiration was performed to distinguish hematopoietic disease. Bone marrow aspiration revealed many caseating granulomas and acid-fast bacilli detected with Ziehl-Neelsen stain without evidence of hematological malignancies. Anti-tuberculosis drug treatment was started, but no response was obtained, and he died on the 17th hospital day. The causes of cytopenia associated with miliary tuberculosis are diverse. In this

case, bone marrow examination suggested that severe tuberculosis was the direct cause of his pancytopenia and high serum-soluble IL2R.

Key words: Miliary tuberculosis, Soluble interleukin-2 receptor, Pancytopenia

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Hematology, Ichinomiya Municipal Hospital

Correspondence to: Chiaki Yamada, Department of Respiratory Medicine, Ichinomiya Municipal Hospital, 2-2-22, Bunkyo, Ichinomiya-shi, Aichi 491-8558 Japan.
(E-mail: chiaki.zorro.1123@gmail.com)

内科的，外科的加療でコントロールできた clarithromycin 耐性の *Mycobacterium intracellulare* による胸膜炎，皮下膿瘍の 1 例

¹嶋田 有里 ¹平林 亮介 ²甲 貴文 ³川端 智也
⁴黒田 浩一 ²高橋 豊 ³片岡 和哉 ¹富井 啓介

要旨：症例は77歳男性。入院12年前に *Mycobacterium intracellulare* を起炎菌とした肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症と診断した。clarithromycin (CAM), rifampicin, ethambutol (EB) で化学療法を施行していたが，CAM耐性であることが判明，副作用により治療を中止した。入院1カ月前に肺MAC症による続発性気胸に対し胸腔ドレーンを留置した。気胸の制御ができたため退院したが，右胸水貯留を認め，皮下膿瘍が形成されたため再入院となった。*M. intracellulare* による胸膜炎，皮下膿瘍と診断，isoniazid (INH), EB, streptomycin (SM), moxifloxacin (MFLX) で化学療法を行った。創処置および胸腔内洗浄を併用して加療を継続，入院141日目に自宅退院した。CAM耐性MAC症による胸膜炎および皮下膿瘍に対し，INH, EB, SM, MFLXの4剤併用レジメンが有用である可能性が示唆された。

キーワード：非結核性抗酸菌症，胸膜炎，皮下膿瘍，ドレナージ，クラリスロマイシン耐性

緒 言

Mycobacterium avium complex (MAC) 症による胸膜炎および皮膚感染は，頻度は多くないが治療に難渋することがあり¹⁾²⁾，内科的加療と外科的加療を併用して治療することが有用であると報告されている¹⁾³⁾。

米国胸部疾患学会 (ATS)/欧州呼吸器学会 (ERS)/欧州臨床微生物感染症学会 (ESCMID)/米国感染症学会 (IDSA) が合同で発表した肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症の治療ガイドラインおよび英国胸部疾患学会 (BTS) が発表した肺NTM症の治療ガイドラインでは，clarithromycin (CAM) 耐性肺MAC症はrifampicin (RFP) やアミノグリコシド系抗菌薬を含めた多剤併用療法を使用することが推奨されている⁴⁾⁵⁾。CAM耐性の肺外MAC症に対する化学療法に関する報告がないか検索をしたが，検索しうる範囲でそのような報告は見られなかった。

今回われわれは，RFPが副作用のため使用できない状況で，CAM耐性MAC症による胸膜炎および皮下膿瘍を

isoniazid (INH), ethambutol (EB), streptomycin (SM), moxifloxacin (MFLX) の4剤併用療法と外科治療を組み合わせた集学的治療によって，その病勢を制御しえた症例を経験したため，報告する。

症 例

症 例：77歳，男性。

主 訴：発熱。

既往歴：慢性腎不全，高血圧，2型糖尿病（テネグリブチン20 mg 1錠/日内服中），閉塞性動脈硬化症。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙70本×40年（60歳まで喫煙）。

現病歴：X-12年に血痰を主訴に当院に入院した。胸部X線で右上肺野に空洞影を認め，喀痰から *Mycobacterium intracellulare* を認めたため，肺MAC症と診断した（治療開始時は薬剤感受性試験を施行していなかった）。CAM, RFP, EBで加療を開始したが，加療開始6カ月後に皮疹によりRFPを中止した。CAM, EBで治療継続し，

神戸市立医療センター中央市民病院 ¹呼吸器内科，²呼吸器外科，³形成外科，⁴感染症科

連絡先：嶋田有里，神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科，〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2-1-1 (E-mail: shima.yuri.2021@gmail.com)
 (Received 27 Jan. 2022/Accepted 25 Mar. 2022)

症状は改善していたが、排菌は継続していた。X-9年に痰培養から検出された *M. intracellulare* がCAM耐性であることが判明したため、いったん治療を中止した。その後、血痰が再度出現し、胸部CTで右上葉空洞の増大を認めたため、X-8年に levofloxacin (LVFX), SM, EB に変更し治療を再開したものの、変更3カ月後に皮疹が出現、再投与試験でLVFX投与後に皮疹が再発した。本人の希望で治療を中止し、以後は経過観察していた。

X年4月に右胸痛、呼吸困難を自覚し受診、胸部CTにて右気胸を認めた。入院のうえ胸腔ドレーンを挿入したが気胸の改善に乏しく、著明な皮下気腫を合併した。全身麻酔下に胸腔鏡下右肺瘻閉鎖術を施行したが、術後肺瘻があり、自己血癒着術施行したところ、気胸のコントロールを得た。ドレーンの挿入から9日後にドレーンを抜去して退院したものの退院後より発熱を自覚し、手術創部より滲出液が認められたため、X年5月に外来を受診した。造影CTにて皮下膿瘍があると判断され、加療のため入院となった。

入院時現症：身長162.2 cm、体重50.9 kg、BMI 19.3、体温36.8℃、脈拍64/分、血圧148/79 mmHg、SpO₂ 96% (室内気)。右前腋窩のドレーン挿入部周囲に発赤、硬結あり、膿汁が排出しており、中腋窩創部からも膿汁の排出が見られた (Fig. 1a)。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球12,100/ μ Lと上昇あり、核の左方移動を伴い、炎症反応の上昇を認めた。生化学ではアルブミンの低下を認めた。胸水は淡黄色で、

胸水中の糖の低下を求め、アデノシンデアミナーゼおよび乳酸脱水素酵素の上昇を認めた。

入院時画像所見：胸部X線では右胸腔内に液面形成を伴う胸水を認めたが、気腫を認めなかった (Fig. 2a)。胸部CT (Fig. 2b) では手術創部の胸腔への瘻孔、気胸時の皮下気腫沿いにniveauを伴う液貯留を認めた。

細菌学的検査：X年4月の胸水の検査で抗酸菌塗抹陽性 (2+)、*M. intracellulare* polymerase chain reaction (PCR) 法陽性であった。培養で *M. intracellulare* が検出され、薬剤感受性試験でCAM耐性が確認された (Table 2)⁶⁾⁷⁾。X年5月の胸水および膿汁の検査で抗酸菌塗抹陽性 (2+)、培養陽性であった。膿汁の一般細菌培養では *Corynebacterium striatum* が検出された (*C. striatum* は皮膚常在菌であり、胸水培養では検出されなかったことを踏まえ、汚染菌と判断した)。

臨床経過 (Fig. 3)：X年4月に肺MAC症による続発性気胸に対し加療を行っていたが、胸腔ドレーン挿入後の胸水培養で *M. intracellulare* が検出されており、その時点で気胸に *M. intracellulare* による胸膜炎が合併していたことが、X年5月の入院時に考えられた。さらに、X年5月の入院時の胸水および皮下膿瘍の膿汁からも *M. intracellulare* が検出され、*M. intracellulare* による胸膜炎および皮下膿瘍への進展と診断した。局所麻酔下に切開排膿したが改善に乏しかったため、入院10日目に全身麻酔下に膿瘍掻爬術を施行した。術中所見では、手術時の創部は胸腔内と交通しており、うち1カ所では壁側胸膜が感

Table 1 Blood test data, pleural fluid data and bacteriological examination data on admission

Laboratory findings		Pleural effusion	
WBC (/ μ L)	12,100	Cell count (/ μ L)	84,200
Neu (%)	88	Neu (%)	93
Lym (%)	8	Lym (%)	1
Mon (%)	2	Mon (%)	0
Eos (%)	0	Eos (%)	0
Bas (%)	0	TP (g/dL)	4.4
Hb (g/dL)	9.3	LDH (U/L)	14741
Plt (/ μ L)	47.4×10^4	Glu (mg/dL)	5
		CEA (ng/mL)	8.0
TP (g/dL)	6.5	ADA (U/L)	242.4
Alb (g/dL)	2.2	pH	7.64
AST (U/L)	19	Hyaluronic acid (ng/mL)	110,000
ALT (U/L)	15		
LDH (U/L)	147	Bacteriological examination	
γ -GTP (U/L)	60	Mycobacteria	
T-bil (mg/dL)	0.2	Pleural effusion	
BUN (mg/dL)	16.1	Smear	(2+)
Cre (mg/dL)	1.23	Culture	(+)
Na (mmol/L)	136	PCR	<i>M. intracellulare</i> (+)
K (mmol/L)	4.2	Pus	
Cl (mmol/L)	101	Smear	(2+)
Glu (mg/dL)	284	Culture	(+)
CRP (mg/dL)	8.18	PCR	<i>M. intracellulare</i> (+)
HbA1c (%)	7.3		

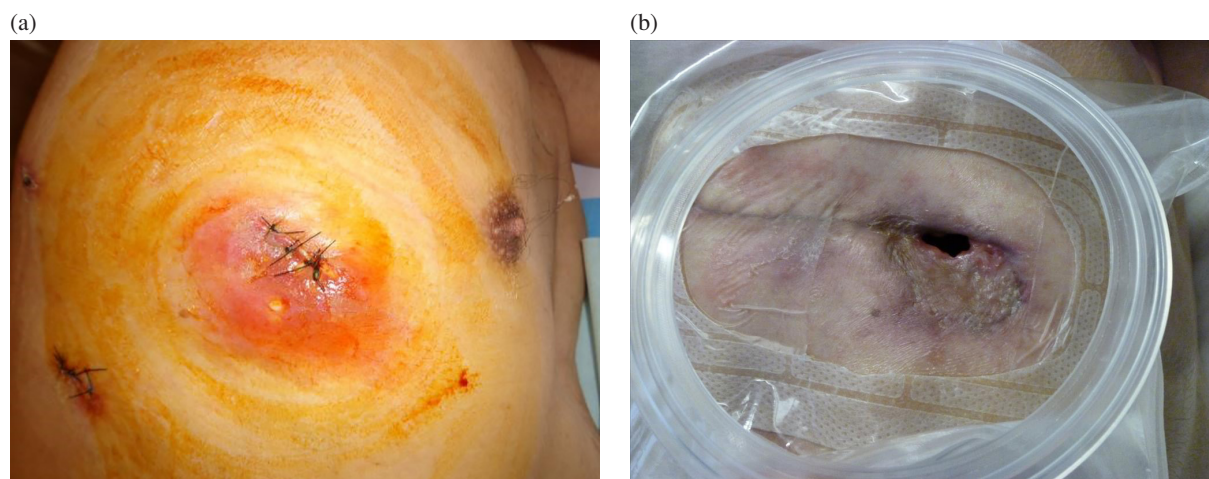


Fig. 1 The course of the surgical wound. (a) The wounds at admission become red and stiff. The pus is oozing out from the wounds. (b) The cutaneous fistula at discharge.

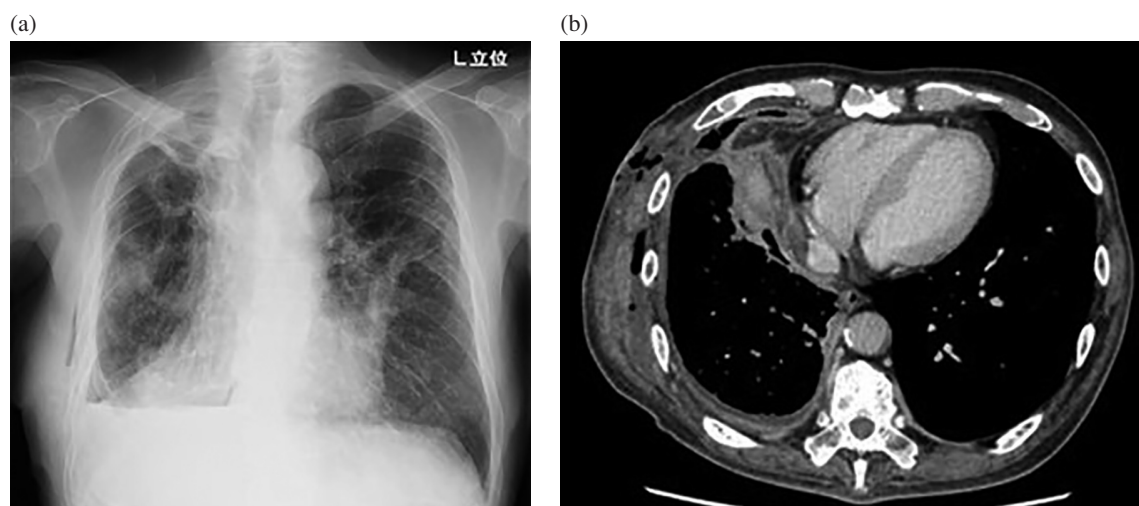


Fig. 2 Chest X-ray and chest computed tomography findings at admission.

(a) Chest X-ray shows pleural effusion of the right lung, but does not show any emphysema.

(b) Chest CT shows the fistula to the thoracic cavity and the effusion collection along the subcutaneous emphysema.

染により完全に破綻していたため、胸腔瘻の閉鎖は困難と判断した。皮下膿瘍の開放とデブリードマンを行い、術後10日目より膿瘍の開放創に局所陰圧閉鎖療法を開始した。CAM耐性であることを考慮し、RFP, LVFXへの薬剤アレルギーがあることを考慮し、入院17日目よりINH 250 mg/日, EB 750 mg/日 週3回, SM 750 mg/日 週3回の投与を開始した（クレアチニンクリアランス30~40 mL/minの腎障害があったため、投与回数を減らして投与した）。副作用がないことを確認し、入院27日目よりMFLX 400 mg/日を追加した。MFLX投与開始後に全身に紅斑を認めたが、抗ヒスタミン薬内服やステロイド外用により消退傾向となったため、4剤の投与を継続した。入院107日目でSMは終了し、以後はINH, EB, MFLXを継続した。創処置および胸腔内洗浄を行いつつ加療を継続し

Table 2 Drug susceptibility testing^{6) 7)}

	MIC (μ g/mL)	
AMK (amikacin)	2	S
CAM (clarithromycin)	> 32	R

S: sensitive R: resistant I: intermediate

たところ、胸膜炎および皮下膿瘍は改善した。胸腔への瘻孔は閉鎖が得られなかったため、開放創を縮小して皮膚瘻にパウチを当てることで対応し（Fig. 1b）、入院141日目に自宅退院した。しかし退院13日後に胸膜および皮膚瘻の*C. striatum*の感染により発熱、胸痛、および皮膚瘻からの排液の増加を認めたため、一般細菌性膿胸と診断し、皮膚瘻の箇所より開窓術（右第6肋骨切除）を施行した。その後は自宅で胸腔内洗浄を定期的に行いな

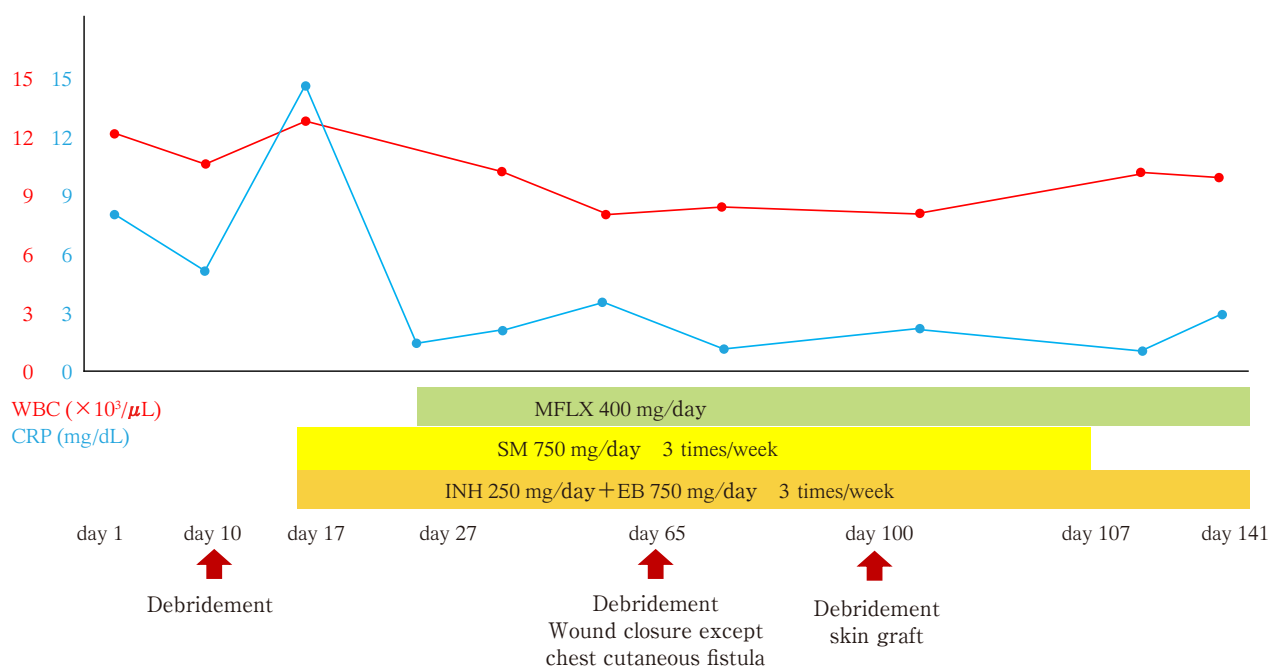


Fig. 3 The clinical course during hospitalization

がら、MAC症による胸膜炎および皮下膿瘍の悪化はなく、化学療法を継続している。

考 察

NTM症に気胸や胸膜炎を合併する頻度は多くないが、気胸および胸膜炎合併例は予後不良であることが示されている⁸⁾⁹⁾。気胸と胸膜炎の合併例も報告されており、NTMの胸膜炎の機序として肺病変が直接胸膜に及んで胸膜炎を起こすという機序、ブラの破裂などで気胸を併発し肺野病変から抗酸菌が胸腔内へ漏れ、胸膜炎を発症させるという機序が提唱されている¹⁰⁾。MACの皮膚感染はまれであり、外傷、ペディキュアや足湯などの美容処置、術後感染が感染経路になる¹¹⁾。本症例は肺MAC症の進行による肺の破壊により気胸および胸膜炎が合併したと考えられる。胸腔ドレーンが挿入され、かつ気胸により著明な皮下気腫が形成されたことにより、胸膜から皮膚に感染が広がり、皮下膿瘍の形成が起きたと考えられる。皮膚感染はドレーンの挿入に伴い二次性に起きたものであるが、本症例のように胸腔ドレーン挿入により胸膜炎が皮膚に波及した報告は検索しうる範囲では見つけられなかった。

MAC症の化学療法の第一選択はCAM, RFP, EBの3剤併用療法であるが、CAM耐性MAC症は治療効果に乏しく、死亡率が増加することが示されている¹²⁾。英国胸部疾患学会(BTS)のNTM症の治療ガイドラインではCAM耐性肺MAC症に対し、RFP, EB, INHまたはMFLXの4剤併用治療もしくはそれらにアミノグリコシド系を

追加した5剤併用治療が推奨されている⁵⁾。CAM感性肺MAC症では、CAM, RFP, EBの3剤併用療法にSMを追加した4剤併用療法は3剤併用療法と比較して、喀痰陰性化率が高かったことが報告されている¹³⁾。RFPまたはEBのかわりにフルオロキノロン系を追加した3剤併用療法は標準的な3剤併用療法(マクロライド, リファマイシン, EB)と治療効果が同等であることが報告されている¹⁴⁾。MFLXの追加によってCAMをベースとした標準治療に反応せず、培養陽性が継続する肺MAC症の3分の1の症例の治療結果が改善したことが示されている¹⁵⁾。また、CAM耐性肺MAC症に対しEBを他の薬剤と併用することで喀痰陰性化率が改善する可能性があることが示唆されている¹⁶⁾。さらに、肺MAC症患者にINHを投与した報告では、RFP, EB, INHの3剤併用療法はRFP, EBの2剤併用療法と比較して治療失敗率および再発率が低かったことが示されている¹⁷⁾。過去にCAM耐性肺外MAC症に対し同様の併用療法で治療をした報告がないか検索をしたが検索しうる範囲でそのような報告は見られなかった。RFPの副作用のため、RFPからrifabutin(RFB)に変更した結核患者の28%が副作用によりRFBを中止する必要があるが、RFPで皮疹が生じた場合RFBでも皮疹が出現するリスクが高いことが示されている¹⁸⁾。RFBの投与も検討したが、皮疹によりRFPを中止にした経緯があり、RFBの投与はしがたいと判断した。CAM耐性肺外MAC症に対する化学療法に関する報告は少ないが、アレルギー等の理由でRFPを使用できない場合、本症例で使用したINH, EB, SM, MFLXの4剤併用療法

はMAC症の病勢の制御に有用な可能性がある。

また、本症例はLVFXに対するアレルギー歴があり、フルオロキノロン系抗菌薬の交差反応性の懸念があった。フルオロキノロン系抗菌薬の交差反応性に関する報告では、MFLXは他のフルオロキノロン系抗菌薬と交差反応性があることが示されている^{19) 20)}。そのため、フルオロキノロン系抗菌薬アレルギーのある患者に他のフルオロキノロン系抗菌薬を使用する場合はアレルギー反応が起こる可能性を考慮し、慎重に経過をみるべきである。MFLX投与開始後に皮疹を認めたが、抗ヒスタミン薬内服やステロイド外用により皮疹を制御し、MFLXを継続投与することができた。

結 語

本報告でCAM耐性MAC症による胸膜炎および皮下膿瘍に対し、外科的介入に加えてINH, EB, SM, MFLXの4剤併用レジメンが局所の病勢の制御に有用である可能性が示唆された。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文の内容に関して申告なし。

文 献

- Ando T, Kawashima M, Matsui H, et al.: Clinical Features and Prognosis of Nontuberculous Mycobacterial Pleuritis. *Respiration*. 2018 ; 96 (6) : 507-513.
- 道端寛子, 延藤俊子, 幸田 衛, 他 : *Mycobacterium intracellulare*による皮膚非定型抗酸菌症を生じた全身性エリテマトーデス. *臨床皮膚科*. 1997 ; 51 : 833-836.
- 奥田康輔, 高橋秀明, 中澤英子, 他 : 維持血液透析中に非結核性抗酸菌皮下膿瘍を発症した全身性エリテマトーデス (SLE) の1例. *透析会誌*. 2006 ; 39 (3) : 207-212.
- 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) : 905-913.
- 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 (2) : 1-64.
- Woods GL, Wengenack NL, Lin G, et al.: Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardia spp., and Other Aerobic Actinomycetes, 3rd Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2019 ; 38 : 1-110.
- Woods GL, Wengenack NL, Lin G, et al.: Performance Standards for Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardia spp., and Other Aerobic Actinomycetes, 1st Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2019 ; 38 : 1-36.
- 萩原恵里, 椎原 淳, 榎本崇宏, 他 : 気胸を合併した非結核性抗酸菌症16例の臨床的検討. *日呼吸会誌*. 2010 ; 48 : 104-107.
- Yagi K, Ito A, Fujiwara K, et al.: Clinical Features and Prognosis of Nontuberculous Mycobacterial Pleuritis: A Multicenter Retrospective Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 ; 18 : 1490-1497.
- Kotani K, Hirose Y, Endo S, et al.: Surgical treatment of atypical *Mycobacterium intracellulare* infection with chronic empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 ; 130 : 907-908.
- Franco-Paredes C, Marcos LA, Henao-Martínez AF, et al.: Cutaneous Mycobacterial Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2018 ; 32 (1) : e00069-18.
- Kadota T, Matsui H, Hirose T, et al.: Analysis of drug treatment outcome in clarithromycin-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease. *BMC Infect Dis*. 2016 ; 16 : 31.
- Kobashi Y, Matsushima T, Oka M: A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Respir Med*. 2007 ; 101 (1) : 130-138.
- Khadawardi H, Marras TK, Mehrabi M, et al.: Clinical efficacy and safety of fluoroquinolone containing regimens in patients with *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2020 ; 55 (4) : 1901240.
- Koh WJ, Hong G, Kim SY, et al.: Treatment of refractory *Mycobacterium avium* complex lung disease with a moxifloxacin-containing regimen. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 ; 57 (5) : 2281-2285.
- Adachi Y, Tsuyuguchi K, Kobayashi T, et al.: Effective treatment for clarithromycin-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease. *J Infect Chemother*. 2020 ; 26 (7) : 676-680.
- Research Committee of the British Thoracic Society: First randomised trial of treatments for pulmonary disease caused by *M. avium intracellulare*, *M. malmoense*, and *M. xenopi* in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol. *Thorax*. 2001 ; 56 (3) : 167-72.
- Chien JY, Chien ST, Huang SY, et al.: Safety of rifabutin replacing rifampicin in the treatment of tuberculosis: a single-centre retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2014 ; 69 (3) : 790-6.
- González I, Lobera T, Blasco A, et al.: Immediate hypersensitivity to quinolones: moxifloxacin cross-reactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005 ; 15 (2) : 146-149.
- Lobera T, Audicana MT, Alarcón E, et al.: Allergy to quinolones: low cross-reactivity to levofloxacin. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010 ; 20 (7) : 607-611.

Case Report

MULTIDISCIPLINARY TREATMENT OF PLEURITIS AND
SUBCUTANEOUS ABSCESS CAUSED BY CLARITHROMYCIN-RESISTANT
MYCOBACTERIUM INTRACELLULARE: A CASE REPORT

¹Yuri SHIMADA, ¹Ryosuke HIRABAYASHI, ²Takafumi KABUTO, ³Tomoya KAWABATA,
⁴Hirokazu KURODA, ²Yutaka TAKAHASHI, ³Kazuya KATAOKA, and ¹Keisuke TOMII

Abstract Clarithromycin-resistant *Mycobacterium avium* complex (MAC) is an indicator of poor treatment outcome. To the best of our knowledge, there are no prior case reports on the treatment of clarithromycin-resistant extrapulmonary MAC infections. Here, we report a case of clarithromycin-resistant *Mycobacterium intracellulare* complications and describe the successful treatment strategy we had undertaken for the patient.

A 77-year-old man was admitted to the hospital after experiencing fever and purulent discharge. Twelve years prior, he had been diagnosed with MAC lung disease caused by clarithromycin-resistant *M. intracellulare* and had undergone standard combination therapy with clarithromycin, rifampicin, and ethambutol. However, the therapy was discontinued because of bacterial resistance and other side effects. A month before this hospitalization, he was admitted for secondary pneumothorax caused by MAC lung disease. A chest tube was inserted, and the pneumothorax was cured. We diagnosed him with pleuritis and subcutaneous abscess caused by clarithromycin-resistant *M. intracellulare*. The ab-

scesses were drained, and the lesions were managed with combination therapy of isoniazid, ethambutol, streptomycin, and moxifloxacin. The treatment was successful, and he was discharged on the 141st day.

The treatment regimen of isoniazid, ethambutol, streptomycin, and moxifloxacin may be useful for clarithromycin-resistant MAC-derived pleurisy and subcutaneous abscess.

Key words: Nontuberculous mycobacteriosis, Pleuritis, Subcutaneous abscess, Drainage, Clarithromycin-resistant

Department of ¹Respiratory Medicine, ²General Thoracic Surgery, ³Plastic Surgery, and ⁴Infectious Diseases, Kobe City Medical Center General Hospital

Correspondence to: Yuri Shimada, Department of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center, 2-1-1, Minatojima-minamimachi, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo 650-0047 Japan. (E-mail: shima.yuri.2021@gmail.com)

支援者からみたWeb版結核療養支援ツールの操作性と有用性に関する検討

浦川美奈子 河津 里沙 太田 正樹

要旨：〔目的〕本研究所で開発したWeb版結核療養支援ツール「飲みきるミカタ」の操作性や有用性等を評価する。〔方法〕結核患者の支援者を対象とし、1週間の本ツールの試用後に質問紙調査への回答を依頼した。〔結果〕都道府県の本庁47カ所と保健所472カ所、医療機関5カ所の計524カ所の対象施設のうち、結核業務を担当する108名から回答を得た。本ツールの操作性は「簡単」「やや簡単」の評価が約8割であった。「やや難しい」「難しい」の理由は、セキュリティによるメール受信困難への意見が多かった。有用との評価が多かった機能は、“メッセージのやり取りができる交流欄”で、約8割が選択した。活用にあたり「結核の理解と信頼関係の構築」「ツールだけに頼らない支援策の検討が必要」との意見があった。〔考察〕操作性の評価理由として活用ハンドブックの配布や設定のシンプルさなどが挙げられた。また、有用性として交流欄の高評価の理由は、日本版DOTSが服薬確認だけを行うのではなく、患者や関係者間のコミュニケーションを重視し連携による療養支援を行うものであり、活用の主目的として日本版DOTSのコミュニケーション重視の姿勢が反映されたと言えるだろう。

キーワード：結核，DOTS，療養支援，デジタルヘルス，飲みきるミカタ，DATs

はじめに

本邦においては、結核患者の治療脱落や失敗を防止して、患者が服薬治療を完遂するよう日本版DOTS¹⁾により療養支援が行われている。2019年の新登録結核患者における治療脱落率は1.4%だが、先行研究により働き盛りの世代や日中に連絡が取りづらい職種など、特定の集団において治療脱落率が高いことが示唆されている²⁾。また、潜在性結核感染症者における脱落中断率は7.9%と活動性結核患者のそれより高率である³⁾。

治療脱落のリスク要因の一つとして、患者と医療職や保健師など療養支援者とのコミュニケーションや情報共有の不足が考えられる。筆者らは、患者と関係者のコミュニケーションや情報共有に活用できる選択肢を増やすことを目的として、2013年度より患者発信・双方向交流型の服薬アプリ⁴⁾の開発を開始し、2016年度にAndroid版療養支援ツール（飲みきるミカタ）の公開と調査を実施

して、その結果から開発したWeb版療養支援ツール（Web版飲みきるミカタ：以下、本ツール）⁵⁾を2019年度に公開した。

本ツール公開後、大嶋⁶⁾は、医療機関の立場から、本ツールを活用して支援を行った事例を報告し、患者とのコミュニケーションや保健所との連携機能の有用性を提示した。また、原田ら⁷⁾は、保健所の立場から、外来DOTSとDOTSカンファレンスでの医療機関連携と共に、本ツールを支援に併用し、治療完遂に至った経過を報告している。

しかしながら、本ツールの操作性や有用性に関する広範な調査は行っておらず、日本の結核患者は高齢者が多く、現在の活用数は多くない。このため、導入の窓口となる保健所等の支援者に、模擬患者と支援者として、操作性や有用性に関する構造化質問紙調査を行い、その結果の報告をすることで、本ツールを含むDigital adherence technologies（デジタルを活用した服薬遵守技術：以下、

DATs)の活用役に役立つデータを地域に提供することを目的とする。

方 法

(1) Web版結核療養支援ツール「飲みきるミカタ」について

今回、評価を行う本ツール(図1)は、Windows, Android, iOSなどのオペレーティングシステムによらず利用可能なクラウドを用いたWeb版ツールであり、服薬手帳と同様にスマートフォンやパソコン上で患者が日々の内服状況を記録し、カレンダー形式のデータを支援者と共有できるものである。また、デジタル機能として、3回の再通知付きの内服予定時刻のメール通知と、カレンダー画面における内服日数のカウントや円グラフ表示、および結核菌の菌量が患者の内服日数と連動して段階的に減少する写真画像を表示することで、治療の進行状況のイメージを示しており、加えて結核情報サイトへのリンクを搭載している。

さらに、初めに開発されたAndroid版の飲みきるミカタでは、患者と支援者間の連絡をメールにより行っており、支援者からアプリとメールの併用は面倒との意見があったことから、Web版の本ツールにはLINE形式で患者と支援者がメッセージをやり取りできる交流欄(以下、交流欄)を設けている。また、5人(5カ所)まで支援者登録が可能なネットワーク構築機能をもっており、患者が内服記録をつけたときに登録された支援者へメール通知が発信され、交流欄に患者や支援者がメッセージを記載したときにも患者のネットワークの構成員にメッセージが書き込まれた旨のメール通知が届く仕組みがある。

セキュリティ対策としては、本ツールのクラウドへの

認証を結核研究所が発行する仮パスワードで行い、その後、保健所が本パスワードに変更することとしている。また、患者情報と支援者の療養支援リストの紐づけは、患者側の本ツール設定画面に支援者メールアドレスを入力することにより行っている。

(2) 質問紙調査の対象と実施内容

結核業務を担う都道府県の本庁47カ所および政令市等保健所設置市107カ所に依頼文および本ツールの活用ハンドブックを送付し、模擬患者や支援者としての1週間の本ツールの試用と、その後の質問紙調査への協力を依頼した。本庁に文書等の転送を依頼した傘下の保健所等を含め、本調査の対象は、本庁47カ所と保健所472カ所、本ツールを用いていた医療機関5カ所の計524カ所である。

質問紙調査の主な項目は、①試用形態、②設定や機能の操作性、③機能の有用性、④本ツールの利用を患者に提案するときの考慮条件、⑤多言語化への希望言語、である。項目ごとに単数回答と複数回答の質問があり、自由意見の欄を設けたものもある(表1)。

なお、統計学的解析にはR(The R Project for Statistical Computing, Vienna, Austria)を使用した。相対危険度は、Fisherの直接確率法を用いて検定した。

(3) 倫理的配慮

本研究が収集する情報には、研究協力者の個人情報是不含まない。本研究は2019年度公益財団法人結核予防会結核研究所における倫理審査の承認(承認番号RIT/IRB 2019-05, 2019年6月7日)を得て実施した。

結 果

2019年10月15日から同年12月14日までに、都道府県の本庁47カ所および政令市等保健所設置市107カ所、



図1 Web版飲みきるミカタ(カレンダー)と交流欄に新たに追加した自動翻訳システム

表1 「服薬支援ツールの開発」質問紙調査の内容

「服薬支援ツールの開発」アンケート			
	質問項目	回答形式	選択項目 ほか
1	試用形態（必須）	単数	1 模擬患者, 2 模擬患者と支援者, 3 患者と共に, 4 その他
2	利用開始時の設定		
	1) 設定した機種	複数	a: PC (パソコン), b: iOS, c: Android
	2) 設定の難易度	単数	上記a～cそれぞれについて回答 1 簡単～5 難しい
	3) 利用開始時の設定	自由意見	
3	本ツールの機能		
	1) 服薬時間の設定について	単数	1 簡単～5 難しい
	2) 内服薬の登録について	単数	1 簡単～5 難しい
	3) 薬の変更時の再設定	単数	1 簡単～5 難しい
	4) 3 回分のリマインダー	単数	1 不要, 2 有用, 3 要改善, 4 その他
	5) 結核菌殺菌イメージ画像	単数	1 不要, 2 有用, 3 要改善, 4 その他
	6) ライン形式の「交流欄」について	単数	1 不要, 2 有用, 3 要改善, 4 その他
	7) 支援者種別等の追加希望	自由意見	
	8) ゲーム的要素の追加等	自由意見	
4	本ツール利用提案時の考慮条件	複数	(下記の項目より選択)
			日常的IT使用, 活用意欲, 若い年代, 連絡の取りづらさ, 意思疎通ツール, 信頼関係の有無, 中断リスクの高低, 交通不便
	このようなIT機器による服薬支援への意見	自由意見	
5	多言語化への希望言語	複数	(下記より選択, その他に自由記載)
			タガログ語, 中国語, ベトナム語, ネパール語, インドネシア語, ミャンマー語, 韓国語, タイ語, モンゴル語, ポルトガル語, ヒンディー語, 英語, フランス語, シンハラ語, ウルドゥ語, スペイン語, ラオス語, その他
6	昨年の新登録結核患者人数	単数	
7	本ツールの活用対象推定割合	単数	
8	多言語化での活用増加推定割合	単数	
9	回答者の所属, 職種, 年代	単数	

医療機関 5 カ所へ模擬患者や支援者としての 1 週間の本ツールの試用と, その後の質問紙調査への協力を依頼した。その結果, 傘下の保健所等を含め, 全対象 524 カ所の本庁・保健所・医療機関のうち, 結核業務に関わる担当者 108 名から回答を得た。

この 108 名の職種は, 保健師 93 名 (86.1%), 看護師 4 名 (3.7%), 医師 3 名 (2.8%), 薬剤師 1 名 (0.9%), 診療放射線技師 1 名 (0.9%), 事務職 1 名 (0.9%), その他 5 名 (4.6%) であった。

また, 回答者の年齢階層は, 20 代が 30 名 (27.8%), 30 代が 39 名 (36.1%), 40 代が 25 名 (23.1%), 50 代が 14 名 (13.0%) であった。

所属機関別では, 保健所 96 名 (88.9%), 都道府県等本庁 6 名 (5.6%), 医療機関 5 名 (4.6%), 保健所と本庁の両方所属 1 名 (0.9%) の回答があった。

このうち, 所属先が保健所の立場であった回答者 96 名の所属機関の 2018 年新登録結核患者数は, 10 人未満が 17 (17.7%), 10～50 人未満が 48 (50.0%), 50～100 人未満が 19 (19.8%), 100～160 未満が 8 (8.3%), 未回答

4 (4.2%) であった。

また, 飲みきるミカタの試用は, パソコン (以下, PC: Windows), スマートフォン (iOS, Android) の 3 種の OS により行われ, 複数の OS の試用者による試用形態別の評価の回答の母数は 142 件となり, 本ツールの機能や設定等に関する自由意見は, 延べ 453 件であった。

1. 試用形態

本ツールの試用形態は, 支援者自身が模擬患者として試用 54 名 (50.0%), 支援者自身が模擬患者と支援者の両方の役割で試用 49 名 (45.4%) であった (表 2)。

2. 設定や機能の操作性の評価

2.1. 利用開始時の設定

使用機種と年代による本ツールの利用開始時設定の操作性の評価を表 3 に示す。Android での試用者 34 名において, 「簡単」ないし「やや簡単」を選択した者は全体で 21 名 (61.8%) であり, 他の OS 試用者で同じ項目を選んだ者 89 名 (82.4%) と比較して, 0.75 倍 (95% 信頼区間: 0.57～0.99 倍) と低く, これは統計学的に有意であった。この Android での試用者 34 名において「やや難

しい」との回答が5名,「難しい」の回答が2名であり,内容として,「初期設定のメールが受け取れなかった」等の支援者の所属機関のセキュリティや,キャリアメールのセキュリティによりメール受信が困難であったとの意見があった。Androidでの試用者以外の「やや難しい」「難しい」と回答した内容は,Android試用者と同様に,「初期設定メールが受信できない」など「セキュリティ解除の困難」と,「(本ツールの)操作手順やWebページをホーム画面に貼り付ける作業に慣れていないことの困難」「高齢者は利用が難しいのでは」「高齢者が多いので利用できる患者が少ないと思う」といった意見があった。

また,本ツールの設定を「簡単」と評価した意見としては,「設定のシンプルさ」「活用ハンドブックがあった」

「使い勝手の良いシステム選択」などの意見があった。

2.2. LINE形式の交流欄について

本ツールの交流欄には,108名より,有用85名(78.7%),要改善15名(13.9%),不要1名(0.9%),未使用・未回答7名(6.5%)の評価があった。

有用とされた点は,「双方向の意思疎通が可能」「保健所から連絡を取りやすい(患者の都合にも配慮できる)」「使い慣れたLINE形式のツール」「外国人とのコミュニケーションに,交流欄のメッセージを翻訳して返信することで活用できる」などである。「実際に患者が利用した場合,交流欄が一番重要である」「(交流欄への)レスポンスがあると,モチベーションの向上や,応援してくれる人がある実感が湧き心強い」という意見が聞かれた

表2 ツールの試用形態と使用機器

試用形態	使用機器別件数 (%)							計 n=108 (100.0)
	PC	iOS	Android	PC・iOS	PC・Android	iOS・Android	PC・iOS・Android	
	n=37 (34.3)	n=24 (22.2)	n=17 (15.7)	n=13 (12.0)	n=11 (10.2)	n=2 (1.9)	n=4 (3.7)	
模擬患者として	23 (21.3)	16 (14.8)	9 (8.3)	3 (2.8)	3 (2.8)	—	—	54 (50.0)
模擬患者と支援者として	11 (10.2)	6 (5.6)	8 (7.4)	10 (9.3)	8 (7.4)	2 (1.9)	4 (3.7)	49 (45.4)
患者と共に	1 (0.9)	2 (1.9)	—	—	—	—	—	3 (2.8)
模擬患者と支援者・患者と共に	2 (1.9)	—	—	—	—	—	—	2 (1.9)

表3 使用機種と試用者の年代による利用開始時設定の操作性の評価(複数回答(%))

試用形態	評価	試用者の年代				計 n=142
		20代 n=39	30代 n=53	40代 n=33	50代 n=17	
全体	簡単	27 (69.2)	34 (64.2)	7 (21.2)	9 (52.9)	77 (54.2)
	やや簡単	7 (17.9)	12 (22.6)	10 (30.3)	4 (23.5)	33 (23.2)
	普通	2 (5.1)	4 (7.5)	7 (21.2)	3 (17.6)	16 (11.3)
	やや難しい	1 (2.6)	2 (3.8)	9 (27.3)	1 (5.9)	13 (9.2)
	難しい	2 (5.1)	1 (1.9)	—	—	3 (2.1)
	計	39 (100.0)	53 (100.0)	33 (100.0)	17 (100.0)	142 (100.0)
パソコン	簡単	14 (70.0)	17 (70.8)	3 (20.0)	3 (50.0)	37 (56.9)
	やや簡単	4 (20.0)	4 (16.7)	7 (46.7)	2 (33.3)	17 (26.2)
	普通	1 (5.0)	2 (8.3)	2 (13.3)	1 (16.7)	6 (9.2)
	やや難しい	—	1 (4.2)	3 (20.0)	—	4 (6.2)
	難しい	1 (5.0)	—	—	—	1 (1.5)
	計	20 (100.0)	24 (100.0)	15 (100.0)	6 (100.0)	65 (100.0)
スマートフォン (iOS)	簡単	11 (73.3)	9 (60.0)	1 (14.3)	4 (66.7)	25 (58.1)
	やや簡単	3 (20.0)	5 (33.3)	1 (14.3)	1 (16.7)	10 (23.3)
	普通	1 (6.7)	—	2 (28.6)	1 (16.7)	4 (9.3)
	やや難しい	—	1 (6.7)	3 (42.9)	—	4 (9.3)
	難しい	—	—	—	—	—
	計	15 (100.0)	15 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	43 (100.0)
スマートフォン (Android)	簡単	2 (50.0)	8 (57.1)	3 (27.3)	2 (40.0)	15 (44.1)
	やや簡単	—	3 (21.4)	2 (18.2)	1 (20.0)	6 (17.6)
	普通	—	2 (14.3)	3 (27.3)	1 (20.0)	6 (17.6)
	やや難しい	1 (25.0)	—	3 (27.3)	1 (20.0)	5 (14.7)
	難しい	1 (25.0)	1 (7.1)	—	—	2 (5.9)
	計	4 (100.0)	14 (100.0)	11 (100.0)	5 (100.0)	34 (100.0)

反面、「(患者が薬を) 飲み忘れたときに、支援者が書き込みをしないと、患者は大した問題ではないと感じてしまうのでは」、つまり適切な支援者の反応が必要との意見や、「土日や担当者の休日に、緊急相談が入ったときの体制を保健所が考える必要あり」と、システムの利用前に考えておくべき活用目的や方法の指摘もあった。

また、交流欄の改善要望として、「既読マーク」「スタンプ」「副作用なしのチェック欄」「印刷機能」「自動翻訳機能」「写真の添付機能」「文章の行替え機能」などが欲しいとの意見があったが、交流欄は不要との評価に関する意見の記述はなかった。

2.3. 服薬予定時間の再通知機能について

服薬予定時間を知らせた後、その何分後と設定して3回まで再通知する機能は、有用75名(69.4%)、要改善19名(17.6%)、不要8名(7.4%)、未使用・未回答6名(5.6%)の回答があり、有用の理由として「1日に複数回、内服する患者も活用可能」との意見があった。また、要改善内容として「メール通知を消している、メールを開かないためプッシュ通知を希望」「(何分後ではなく)時刻指定をしたい」等が挙げられた。

2.4. 追加を希望する機能について

本ツールに追加を希望された機能は、①療養支援システムに関する機能、②結核や治療の理解に役立ち、モチベーションを維持する機能、そして③多言語化に関する機能に大別できた。

①療養支援システムに関して追加希望があったものは、連絡が見逃されないように「プッシュ通知」と、プッシュ通知が可能な「アプリ開発」「複数の種類の内服薬をまとめて内服したとチェックできる欄」や「受診日や検査結果の入力欄」「治療完了時の内服予定時間通知の自動停止」「LINE等ソーシャル・ネットワーキング・サービスとの連携」等であった。

②結核や治療の理解に役立ち、モチベーション維持の

ための機能として、各種メッセージとゲーム的な機能への要望があった。メッセージの内容としては、「日替わりの結核豆知識の提供や患者への応援メッセージの発信」「治療が成功した患者から治療中の患者に贈る言葉」「内服〇日達成おめでとうの通知」があり、ゲーム的な機能としては「内服記録の入力でキャラクターが成長する機能」「1週間、内服できたら(結核菌を殺菌するといった)ゲームができる機能」などの意見が寄せられた。

③言語が異なる患者の療養支援に本ツールを利用するために、「多言語化」と「交流欄に自動翻訳機能をつけてほしい」との要望があった。このうち「多言語化」への要望において最も多く挙げられた言語は英語(84名)、次いで中国語(79名)、ベトナム語(72名)、タガログ語(67名)、インドネシア語(55名)、ネパール語(40名)、韓国語(35名)、ミャンマー語(33名)、タイ語(24名)、ポルトガル語(23名)、モンゴル語(19名)の順であり、その他の希望言語を合わせて計22言語であった。

3. 本ツールの利用を患者に提案する際に考慮する条件

患者に本ツールを提案するときの考慮条件は、質問紙で提示した選択肢において、「患者の属性に関する条件」と「患者と支援者の関係性に関する条件」に分けられる。選択肢の複数選択において、「患者の属性に関する条件」として多く選択された条件は、日常的にITを利用している(72名)、若い年代である(53名)、活用意欲がある(48名)、中断リスクの低さ(16名)、中断リスクの高さ(14名)であり、「患者と支援者の関係性に関する条件」として多く選択された条件は、連絡の取りづらさがある(54名)、信頼関係あり(23名)、(支援機関との)交通の不便さ(7名)、信頼関係なし(3名)であった(図2)。

また、選択肢としては挙げなかったが、自由記載において以下の意見が認められた。

①有用と考えられる対象者は、「日中の連絡が困難」「現役世代」「不規則勤務・夜勤従事者」「結核への理解があ

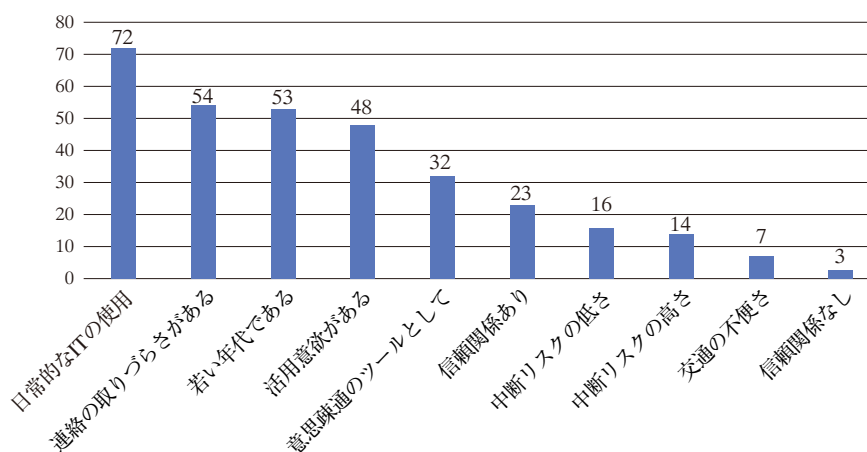


図2 本ツールの利用を患者に提案する時の考慮条件(複数回答:n=108)

る」「支援者との信頼関係がある」といった条件をもつ患者であった。

②有用と考えられた活用方法は、「服薬忘れを防ぐツール」「IT機器単独ではなく、面接や電話と組み合わせで利用」「服薬ノートの代わりと連絡補助ツール」が挙げられた。そして、「通常は月1回の服薬確認で、薬剤変更や副作用の有無に気づくのが遅れるケースがある。そのような患者に対して活用することにより変化にいち早く気づくことができる」といった意見があった。

③利用が困難と考えられた対象者の条件は、「高齢者」「言語が異なる者」であり、利用の提案には多言語化が必要である、といった意見が聞かれた。これらの意見は、追加を希望する機能③多言語化につながるものである。

一方、本ツールの使用上のリスクや効果等の疑問を述べた意見として、「顔を合わせる機会を減らすことになるので、中断や信頼関係という部分でいうと、リスクがあるのも事実」「面接と合わせて活用するにはいいと思うが、このツールのみに頼っていいかは疑問」「本人の結核の理解や信頼関係がなければ使用しても期待する効果は得にくいように感じる」等の意見があった。

また、本ツールの利用負担について、「支援者側のメールチェックの負担がある」「対象が多くなったとき、タイムリーな対応が難しい」といった意見があった。これらの意見は2018年の新登録結核患者数50人前後の保健所から得られた回答であり、同年の新登録結核患者数が100名を超える保健所からは聞かれなかった。

さらに、有用な支援策とするために、「内服継続には、支援者がこまめに交流欄からメッセージを送信するなど、(患者の)頑張りを認める支援が必要不可欠」といった意見が寄せられた。

考 察

今日、世界の結核対策における療養支援には、DATsによるショートメッセージサービス(以下、SMS)での内服の促しと患者の内服応答、電子薬箱の開閉信号送信による内服の代用記録、同期(リアルタイム)または非同期(録画)ビデオの内服確認といった形で導入されている⁸⁾。

今回、評価したWeb版飲みきるミカタはSMSやビデオ機能によらず、内服予定時刻のメール通知を行い、カレンダー形式の内服記録やLINE形式の交流欄により患者と支援者間のコミュニケーション・ネットワーク機能をもつツールである。

筆者らは、本ツール評価のため、都道府県本庁および保健所、医療機関など524カ所を対象に、本ツールの試用と質問紙調査を依頼し、実人数108名、試用形態別の

計142件の評価に関する回答と、本ツールの機能や設定等に関する自由意見を延べ453件得た。回答の概要として、PC、iOS、Androidの3システムにおける本ツール設定時の操作性は、簡単なしやや簡単との評価が約8割であった。また、最も有用性の高い機能として、約8割がLINE形式の交流欄を挙げた。

今回、日頃から結核患者への療養支援や対策に関わる支援者より、本ツールを1週間ほど試用後に質問紙調査への回答を得たことは本研究の特徴である。

まず、本ツールの操作性に関して、回答者の約8割が簡単なしやや簡単であると評価した理由は、記載された回答にもあった以下の3点であろう。①このシステムを研究前に先行して試用した支援者の意見から、活用ハンドブックを用意し配布したこと、②使い勝手の良いシステム選択、③設定のシンプルさ、である。

反面、一般的なアプリではないため、「Webページをホーム画面に貼り付ける煩雑さ」、プッシュ通知が使えないことによる「連絡の見逃し」、支援者の所属機関や患者のメールシステムのセキュリティにより「初期設定メールの受信不可」といった事態が起りえること、「メールのセキュリティ解除」の手間があるといった指摘があった。

結核の療養支援におけるDATsの活用は、「技術的な困難によって支援者、または患者が使用をあきらめてしまう、あるいは途中で使用を中止してしまう」⁹⁾との報告がなされている。

本ツールへの操作性に関する意見や指摘は、この先行研究と同様「技術的な課題」の部分も多く、アプリ開発は今後の検討が必要であるが、できるかぎり利用への障壁を除くため、本ツール利用開始前にメールのセキュリティ解除を行ってもらえるよう、本ツールの紹介チラシに説明を追加した。また、交流欄の入力文の行替え機能、治療完了時(設定した内服予定日数終了日)に内服予定時間の通知も自動停止する機能などを追加したが、カレンダーへの受診日や検査結果の入力欄の構築など、要望にすべて応えられたわけではなく、今後、順次改修の予定である。

特に、高齢患者の本ツールの操作性に関連して「利用が難しいのでは」といったコメントが寄せられた。IT機器を日常的に利用していない高齢者のDATs活用については、「高齢化はDATsを使用する際の障害となること」があったが、短期の練習によりビデオDOTに慣れて、治療を完了した¹⁰⁾との報告があり、入院中からの利用や活用練習、支援者による初期設定などにより対象者が広がる可能性がある。また、DATsを結核療養支援ネットワークツールとして活用した研究は確認できなかったが、本ツールは患者本人が認知症などで利用できない場

合であっても、家族の支援や介護サービスからの療養支援が受けられる場合、支援者が内服記録をチェックしたり、連絡事項を交流欄に入力したりすることで、ネットワーク機能の活用も可能であるため、連絡帳としての活用も提案したい。

次に、本ツールの利用や機能に関する有用性であるが、交流欄が最も有用との回答結果であった。実際に利用した場合、「交流欄が一番重要である」とのコメントもあり、患者とのコミュニケーションを、「LINE形式の使い慣れた形」で、「保健所から連絡を取りやすく、患者の都合にも配慮可」といった点が評価されたと考える。

この交流欄について、模擬患者としての本ツール試用者から「(交流欄に支援者からの)レスポンスが返ってくることで心強かった」との意見が聞かれた反面、「土日や担当者の休日に緊急相談が入ったときの体制を考える必要あり」とのコメントがあり、非同期で互いの都合のよい時間に連絡できるツールだからこそ、支援者応答のタイミングに関する事前の説明や、患者の了解、特に緊急時や休日の対応について、使用開始前に患者と支援者間の取り決めや確認が必要と考えられる。この点は、支援者用の活用ハンドブックに、「緊急の連絡には使えないことを患者に説明する」ことや、複数の支援者と活用する場合には「担当する曜日等も含め役割分担の確認をする」ことを記載した。

また、この交流欄にデジタルツールの利点を生かし、言語の異なる患者支援のための「自動翻訳機能をつけてほしい」との期待が寄せられた。本ツールシステム全体の多言語化の要望もあり、これらの背景として外国出生結核患者割合が増加傾向にあること¹¹⁾、「外国人肺結核患者の脱落中断の背景として言語の問題を含めたコミュニケーションの困難さがあり、医療通訳を含めたさらなる患者支援策の充実が必要」¹²⁾との状況があることが考えられる。そのため、「治療中断や脱落の契機となる診断・治療に関する不信感や思い込み、経済的問題、仕事・学業要因、副作用など」¹³⁾に対処する支援機会の増加につながることを目指し、言語の異なる患者であっても簡便に利用できるよう、要望の多かった中国語、ベトナム語、タガログ語、インドネシア語、ネパール語、韓国語、ミャンマー語、タイ語、ポルトガル語、モンゴル語の10バージョンを開発し、日本語とルビ付き日本語、英語を含む13バージョンの本ツールと各言語の患者用活用の手引きを本研究所ホームページに公開した。加えて、本ツールの交流欄にGoogle翻訳を利用した自動翻訳システムを導入した(図1)。

また、本ツールを含めDATsの導入については面接機会の減少を心配する声や、DATs導入の効果を得るためにも結核の理解や信頼関係の構築が必要であり、面接等

と組み合わせて利用すべき、との意見も寄せられたことから、支援者は、患者との「コミュニケーションの質」や「患者の結核の理解や患者との信頼関係構築の状況に合わせた支援策」を重要と考えていることが推察された。

世界的に活用されているDATsのうち、ある程度、患者の内服を確実に確認することができるものはビデオによる内服確認であるが、今回の調査結果では、453件の自由意見において、ビデオでの内服確認機能を求める意見はなく、交流欄の有用性が最も評価されて、多言語化への要望も多かったことから、本ツール活用の主目的は「患者と支援者間のコミュニケーション」と想定していることが示唆された。このことは、日本版DOTS¹⁾の療養支援において、患者と関係者のコミュニケーションが重要視されていることの反映と考えられる。また、結核療養支援におけるDATsの活用について、ビデオによる観察治療であっても、エビデンスの確実性は低いとの報告があり¹⁴⁾、対象ごとの支援策の効果に関する調査により、エビデンスの構築につながるものと思われる。

これまでのことから、結核の療養支援におけるDATsの活用は、今後どのようなツールを使うとしても、患者の「結核の理解」や、患者と支援者の「信頼関係」を高める働きかけと、「支援の質も担保したツールだけに頼らない支援策の検討」が、重要な指針になると思われる。そのためにも患者の視点から本ツールを含むDATsの活用を考えていくことが必要である。

ただし本調査は、結核患者の療養支援に係る支援者のうち主に保健師の意見を聞いており、関係者全体の意見ではない。また、結核業務担当者の母数を把握しておらず、全体の調査対象者の意見を反映するものではない。加えてAndroidによる本ツール試用者に、有意に「簡単」ないし「やや簡単」を選択した者の割合が低かった点について、Androidでの試用者はiOSやPCの試用者よりも40代の年齢階層が多かった状況が認められたが、インタビュー調査等の追加調査を行っておらず、明確な解釈には至っていない。

本ツールは、今回の調査結果から追加開発・修正を行い、多言語化した13バージョンで活用可能であり、「日中、支援者とのコミュニケーションをとることが難しい患者」で、「情報通信技術の利用が可能な患者」への療養支援策の一つとして推奨したい。具体的には、今後、さらなる増加が予測されている「若年かつ言語の異なる患者」や、結核患者よりも治療中断率の高い「潜在性結核感染症患者」への支援策の一つとして患者と活用の検討を行うことを提案する。

結 語

本研究では、飲みきるミカタの操作性や有用性、その

対象を検証することを目的に、本ツールを試用した支援者に構造化質問紙調査を行い、その回答を検討した。PC, iOS, Androidの3システム全体の本ツール設定時の操作性は、簡単なしやや簡単との評価が約8割となり、最も有用性の高い機能として交流欄が評価された。本ツールを言語が異なる患者を含め、支援者と連絡をとることが困難な結核患者のコミュニケーション・ネットワークツールとして、活用することを提案したい。

謝 辞

本研究はAMED新興再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進事業、結核低蔓延化を踏まえた国内の結核対策に資する研究（「20fk0108127h0001」）の一環として行われました。また、本稿作成にあたって、貴重ご意見を頂戴し、ご協力いただきました都道府県および保健所、医療機関の皆様、田中教育研究所の神田尚先生、結核研究所企画主幹の吉山崇先生に心より感謝いたします。

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

- 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」の一部改正について。健感発1012第5号，平成23年10月12日。
- Kawatsu L, Uchimura K, Ohkado A, et al.: A combination of quantitative and qualitative methods in investigating risk factors for lost to follow-up for tuberculosis treatment in Japan—Are physicians and nurses at a particular risk? *PLoS ONE*. 2018 ; Jun 15 ; 13 (6) : e0198075. doi: 10.1371/journal.pone.0198075.
- 結核予防会：表24-1 令和元年（2019）新登録肺結核患者数-登録時総合患者分類コード，治療成績，都道府県（政令市・中核市を含む），指定都市別その1.「結核の統計2021」. 2021, 90.
- 浦川美奈子：【IT（mHealth）を利用した服薬支援】患者発信・双方向交流型服薬アプリ「飲みきるミカタ」の開発. 保健師・看護師の結核展望. 2015 ; 53 (1) : 65-69.
- 浦川美奈子：多言語版モバイルアプリ（Web版飲みきるミカタ）. 保健師・看護師の結核展望. 2020 ; 58 (1) : 42-47.
- 大嶋圭子：モバイルDOTSでの結核支援. 複十字. 2020 ; 395 : 16-17.
- 原田明子，橋爪千秋，松本弘子，他：『Web版飲みきるミカタ』を活用したDOTSを経験して—不規則勤務者への支援. 保健師・看護師の結核展望. 2021 ; 59 (1) : 37-43.
- Subbaraman R, de Mondesert L, Musiimenta A, et al.: Digital adherence technologies for the management of tuberculosis therapy: mapping the landscape and research priorities. *BMJ Glob Health*. 2018 ; 3 : e001018. doi : 10.1136/bmjgh-2018-001018.
- Haberer JE, Subbaraman R: Digital Technology for Tuberculosis Medication Adherence: Promise and Peril. *American Thoracic Society*. 2020 ; 17 (4) : 421-423. doi : 10.1513/AnnalsATS.202001-027ED.
- Garfein RS, Liu L, Cuevas-Mota J, et al.: Evaluation of recorded video-observed therapy for anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020 ; 24 (5) : 520-525.
- 結核予防会：外国出生者の結核.「結核の統計2021」. 2021, 16.
- 津田侑子，松本健二，小向 潤，他：外国人肺結核の治療成績と背景因子の検討. 結核. 2015 ; 90 : 387-393.
- 伊藤邦彦，吉山 崇，永田容子，他：結核治療中断を防ぐために何が必要か？ 結核. 2008 ; 83 : 621-628.
- World Health Organization: Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. 2017 ; <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf>（2021年12月2日）

Activity Report

EVALUATION OF OPERABILITY AND USEFULNESS OF A WEB-BASED
TUBERCULOSIS PATIENT SUPPORT CLOUD SOFTWARE APPLICATION
—PERSPECTIVES OF TREATMENT SUPPORTERS

Minako URAKAWA, Lisa KAWATSU, and Masaki OTA

Abstract [Objective] We evaluated the operability and usefulness of “NOMIKIRU MIKATA,” a web-based tuberculosis (TB) patient support cloud software application that can be installed in personal computers, iPhones, and Android devices, that was developed by the authors.

[Methods] We invited public health nurses and other staffs of prefectural governments and local government health offices, who are the main patient supporters in Japan, to take part in a one-week trial of the software. After the trial, a structured questionnaire was administered to those who agreed to participate in the trial.

[Results] The questionnaire was sent to 524 prefectural governments and local government health offices and hospitals from which 108 supporters responded. As the software can be operated on Windows, iOS or Android, some respondents used the software on multiple devices. A total of 142 responses were therefore analyzed. Of these, 110 (77.5%) of the respondents rated the operability of the software “easy” or “somewhat easy.” The main difficulties regarding operability were related to the security settings for receiving emails and accessing data. The feature most frequently rated as useful was a chat function via which messages can be exchanged between the patient and multiple supporters,

selected by 85 (78.7%) of the 108 users. On the other hand, supporters expressed their opinion that “use of such tool should be built on patient education and a relationship of trust” and that “they should not rely solely on such tools for communication.”

[Discussion] The software was evaluated as being relatively easy to use, probably because of the simple set up process and we also provided an instruction handbook. The reason why the chat function was evaluated as being most useful probably is a reflection of Japanese DOTS, where emphasis is placed not simply on “direct observation” but on supporting adherence through communication with patients.

Key words: Tuberculosis, DOTS, Treatment support, Mobile health, NOMIKIRU MIKATA, DATs

Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

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

新型コロナウイルス感染症に対するステロイド投与後に塗抹陽性肺結核と診断された事例

¹小向 潤 ²松本 健二 ¹康 史朗 ¹蒲田脩圭里
¹米田 佳美 ¹永石真知子 ¹吉田 英樹

要旨：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対するステロイド投与後に塗抹陽性肺結核と診断された3事例を経験した。症例は58歳男性。既往歴：糖尿病。X-1年3月の胸部画像上肺野に陰影を認め、3日連続で喀痰抗酸菌検査を実施し塗抹、培養ともに陰性。X-1年4月インターフェロン γ 遊離試験陽性より陳旧性結核と診断。X年4月に発熱、呼吸困難感が出現したのちX年5月にCOVID-19と診断され、人工呼吸管理の上メチルプレドニゾロンが投与された。その1カ月後喀痰塗抹陽性肺結核と診断された。上記以外にも糖尿病を有しCOVID-19罹患後にステロイドを投与され、その後塗抹陽性肺結核と診断された事例を2例経験し、うち1例は結核診断から1カ月後に死亡した。COVID-19に対するステロイド投与後は活動性結核の早期発見が重要であり、潜在性結核感染症に対しては治療の必要性を検討すべきである。

キーワード：新型コロナウイルス感染症、副腎皮質ステロイド、塗抹陽性肺結核、早期発見、治療成績

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の中等症Ⅱ以上、すなわち酸素投与が必要な症例に対してはステロイドの使用により予後改善効果が認められるため強く推奨されている¹⁾。一方、潜在性結核感染症（LTBI）治療指針²⁾では、ステロイドの使用は結核発病リスクを高めるため、用量が大きく発病リスクが高い場合にはLTBI治療を検討することが提唱され、Gopalaswamyら³⁾は、COVID-19におけるステロイド投与が結核再燃のリスクを高める可能性を指摘している。本邦ではCOVID-19診断後に塗抹陽性肺結核と診断された2例の報告⁴⁾があるが、肺結核の治療成績まで言及した報告は限られている。今回われわれは、次のようなCOVID-19に対するステロイド投与後に塗抹陽性肺結核と診断された事例を経験した。

症例は58歳男性。既往歴は、糖尿病（HbA1c: 8.5%）、糖尿病性網膜症。喫煙は8年前まで、1日20本を30年間認めた。基本的日常生活動作に制限なし。Body Mass Indexは24.8。結核曝露歴に特記事項なし。COVID-19診断から結核診断までの日数は26日、喀痰抗酸菌塗抹最大菌量：1+、結核診断時の日本結核病学会病型分類は

bⅢ3であった。

COVID-19診断までの経過は以下のとおりである。X-1年3月より呼吸困難感が出現し近医を受診した。胸部X線およびCT上、肺野に陰影を認め、3日連続で抗酸菌検査を実施したところ塗抹、培養ともに陰性であり、X-1年4月のインターフェロン γ 遊離試験（IGRA）陽性より陳旧性結核と判断された。またX-1年12月の胸部X線上陰影の変化を認めなかった。X年4月に発熱、呼吸困難感が出現しX年5月に近医を受診した。胸部X線上両肺野にスリガラス影を認め入院し、鼻腔ぬぐい液のSARS-CoV-2 PCR陽性よりCOVID-19と診断された。酸素7L/分投与下にて経皮的動脈血酸素飽和度が90%のため、挿管し人工呼吸管理のうえ、メチルプレドニゾロンを12日間投与され、入院16日目に抜管された。

結核診断までの経過は、X年5月下旬の胸部CT上左上葉に粒状・結節影を認め、X年6月の喀痰抗酸菌塗抹陽性と判明し、TB-PCR陽性より肺結核と診断された。

われわれは上記症例以外にも、糖尿病を有し、中等症Ⅱ以上のCOVID-19に罹患後ステロイドを投与され、そ

¹大阪市保健所、²大手前大学

連絡先：小向 潤、大阪市保健所感染症対策課、〒545-0051
 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-2-7-1000 あべのメディックス11F
 (E-mail: jnkmki@gmail.com)
 (Received 7 Feb. 2022/Accepted 8 Apr. 2022)

の後塗抹陽性肺結核と診断された事例を2例経験し、うち1例は結核の診断から1カ月後に死亡していた。

Tadoliniら⁵⁾は、結核が先に診断された26例およびCOVID-19と結核の診断がほぼ同時の9事例を含む49例の死亡が5例(10.2%)と報告した。本邦では、COVID-19診断から8日目および20日目に塗抹陽性肺結核と診断された2例の報告⁴⁾がありいずれもデキサメサゾンが投与されていたが、報告時点での死亡はなかった。本事例は診断の間隔が26日～136日と上記の報告よりCOVID-19診断から結核診断までの間隔が長く、うち1例は結核診断から1カ月後に死亡していることから、COVID-19罹患後の結核早期診断の重要性を示唆していた。

COVID-19に対するステロイド投与後は肺結核の早期発見が重要である。酸素投与を要するCOVID-19ではステロイド投与が推奨されており、結核の発症リスクを高める、あるいは結核を重症化させる可能性がある。実際われわれはこのような症例を3例経験しており、COVID-19と診断された際には、肺結核の合併を念頭においた胸部画像の評価が大切であると痛感させられた。

したがって、COVID-19に対しステロイドを投与する際には、胸部画像の比較により結核を疑う陰影の出現がないか慎重に経過観察を行い、結核を否定できない陰影を認めた場合には抗酸菌検査を繰り返し行うなど、肺結核の早期診断・早期治療につなげることが患者の予後改善や結核の院内感染防止にも寄与すると考えられた。

COVID-19と診断されステロイド投与を実施する場合にはIGRAの実施も考慮すべきである。結核感染後にCOVID-19に罹患し、かつステロイドを投与された場合、結核の発症リスクが高まると推察される²⁾。上記症例ではCOVID-19診断の1年前にIGRA陽性の陈旧性結核と判断されており、LTBI治療により結核の発病を阻止で

きた可能性がある。ステロイド投与前にIGRAを実施し陽性であり、LTBI治療による発病予防効果が肝障害等の副作用出現のリスクを上回ると判断される場合には、LTBI治療を積極的に実施することが重要と考えられた。

謝 辞

本論壇は国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「JP22fk0108127」結核低蔓延化を踏まえた国内の結核対策に資する研究(研究代表者 加藤誠也)の一環として行われました。また、本稿作成にあたり貴重なご意見を頂戴しご協力いただきました、大阪市保健所結核対策担当の職員の皆様に心より感謝いたします。

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

文 献

- 1) 診療の手引き検討委員会:新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き,第7.1版. 2022.
- 2) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会:潜在性結核感染症治療指針. 結核. 2013;88:497-512.
- 3) Gopalaswamy R, Subbian S: Corticosteroids for COVID-19 Therapy: Potential Implications on Tuberculosis. Int J Mol Sci. 2021;22:3773. Published 2021 Apr 6.
- 4) 武藤義和, 佐藤智則, 近藤貴大, 他: 活動性肺結核の共感染を認めた新型コロナウイルス感染症の2例. 結核. 2021;96:203-208.
- 5) Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, et al.: Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. Eur Respir J. 2020;56:2001398.

第96回総会特別企画

わが国の肺NTM症の診断・治療に関する
見解の改訂に向けて座長 ¹小川 賢二 ²長谷川直樹

キーワード：血清診断法、肺MAC症、肺*M. abscessus* species症、肺*Mycobacterium kansasii*症、細菌学的検査

はじめに

わが国の肺非結核性抗酸菌（NTM）症に関する2000年以降の診断指針および治療見解は、「肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年」「肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針」「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2008暫定」「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂」が発出されているが、現在の本疾患診療に対応できない状況になりつつある。また2018年のBTSガイドラインの改訂、2020年のATS/ERS/ESCMID/IDSAガイドラインの改訂を受け、日本の指針・見解を可能な限り実態に即したものに改訂する準備段階として、特別企画「わが国の肺NTM症の診断・治療に関する見解の改訂に向けて」を行うことになった。

国立病院機構大阪刀根山医療センターの木田博先生には診断基準の見直しと治療開始基準の検討、またわが国発出の血清診断法を診断基準に組み入れることができないかの検討をお願いした。国立病院機構東名古屋病院の中川拓先生にはアミカシン（AMK）およびアミカシンリポソーム吸入用懸濁液（ALIS）の使用法、また世界で初めての前向き研究であるNB型肺MAC症の間欠療法の進捗状況などをお話いただいた。結核予防会複十字病院の森本耕三先生にはいまだ有効な薬剤が少なく治療困難な肺*M. abscessus* species症について、現実に即した治療法と今後の問題点を解説していただいた。国立病院機構近畿中央呼吸器センターの小林岳彦先生には肺*Mycobacterium kansasii*症の薬物治療の現状と今後の標準治療案を提示していただいた。最後に結核予防会結核研究所抗酸菌部の御手洗聡先生にはわが国で可能な細菌学

的検査と課題をレクチャーしていただいた。なお5人の先生方から寄せられた原稿をオリジナルのまま掲載したため、それぞれ違った形式になっている点についてはご容赦いただきたい。

本特別企画がわが国の肺NTM症診断治療の新しい指針・見解に寄与し、さらにはガイドライン作成の礎になれば幸いである。

演者と演題

1. 診断基準と治療開始基準 血清診断法を活かす可能性

木田 博（国立病院機構大阪刀根山医療センター呼吸器内科）

2. 肺MAC症の薬物治療

中川 拓（国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科）

3. 肺*M. abscessus* species症の治療

森本耕三（公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター）

4. 肺*Mycobacterium kansasii*症の薬物治療と肺NTM症の治療期間

小林岳彦（国立病院機構近畿中央呼吸器センター内科）

5. 肺NTM症診療に必要な細菌学的検査（わが国で可能な検査と課題）

御手洗聡（公益財団法人結核予防会結核研究所抗酸菌部）

¹国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科、²慶應義塾大学医学部感染症学教室

連絡先：長谷川直樹、慶應義塾大学医学部感染症学教室、〒160-8582 東京都新宿区信濃町35（E-mail: n-hasegawa@keio.jp）
(Received 14 Jan. 2022)

おわりに

今回の特別企画では、2020年にATS/ERS/ESCMID/IDSAから13年ぶりに肺非結核性抗酸菌症の診療ガイドラインがPICO形成でまとめられ発出されたことを受け、診断や主要な肺NTM症の治療について今後のわが国の方向性も見据えてエキスパートを演者に迎えてお話しいただき議論を行った。

診断については、従来の診断基準と大きく変わるところはないものの、わが国で最も多い肺MAC症をより迅速に、より簡便に診断するため、わが国で開発された血清抗体価を生かす方向性について示された。胸部CTを撮影する機会も多く軽症例が発見される機会の多いわが国では、画像所見と抗体価陽性であり、喀痰培養あるいはPCR検査でMACが1回陽性であれば診断を可能とする方向性も見えてきた。治療については、わが国で最多の肺MAC症に関して、至適な治療開始の時期、病型による使用レジメンの違い、治療期間などについて今回初めて2020年ATS/ERS/ESCMID/IDSAのガイドラインに記載されたことで重みが増したが、実際には前向きの比較試験による評価を経て確立しているものではない。NB型に対する週3回の間欠療法についても世界初となる前

向き試験が現在わが国で進められている。一方、新薬として日本も治験に参加した国際共同治験の結果に基づき、リボソーム化AMKの吸入療法が2021年3月にはわが国でも承認され、同7月より難治性例に使用可能となった。今後の治療成績の蓄積が待たれる。肺*M. kansasii*症については、治療のkey drugがリファンピシンであることは変わらないが、長年使用されてきたイソニアジド(INH)が適応を取得していないことやマクロライドを用いるレジメンの意義が示され、今後は同剤を用いる肺MAC症に準じたレジメンが主流になることが予想される。肺*M. abscessus* species症に関しては、数は少ないものの確実に増加傾向にあり、点滴のAMKが保険適用にて使用可能になったことは大きな進歩である。しかしマクロライドを除きガイドラインに記されている薬剤は全てわが国ではoff labelである。肺*M. abscessus* speciesは、有効な治療レジメンはなく、現在わが国では対応に最も苦慮する肺NTM症であり、今後既存薬のrepositioningや新規薬剤の開発・導入が期待される。2020年のATS/ERS/ESCMID/IDSAのガイドラインには、治療開始前には薬剤感受性試験にてkey drugのMICを評価することが記されているが、MAC菌については最新の推奨法に基づく評価法の確立が待たれる。

1. 診断基準と治療開始基準 血清診断法を活かす可能性

国立病院機構大阪刀根山医療センター 木田 博
北田内科・呼吸器内科 北田 清悟
滋慶医療科学大学院大学医療安全管理学 前倉 亮治

要旨：現在の本邦肺NTM症診断基準は、2008年日本結核病学会・日本呼吸器学会共同の診断指針として発表された。この診断基準における細菌学的基準、「2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性」は陽性的中率を重視した要件であるが、感度が低く、早期発見に適していない可能性がある。北田・前倉らが開発した抗GPL-core IgA抗体は、特異度が非常に高い迅速血清検査法であり、「喀痰培養1回陽性かつ抗GPL-core IgA抗体陽性」は、陽性的中率が高く、さらに早期病変の発見にも適しているため、診断基準に同項目を併記することは有用と考えられた。一方、肺NTM症治療開始基準は2008指針に記載されていないが、2015年肺非結核性抗酸菌症診療マニュアルにおいて、治療開始基準が記載されている。この中で診断後すぐに治療すべき症例として、「空洞形成を伴う線維空洞型症例」が挙げられているが、結節・気管支拡張症例でも空洞形成を伴う症例は線維空洞型症例と同様に予後不良であり、診断後すぐに治療すべき症例として追記するべきであると考えられた。また、近年エビデンスが集積している肺NTM症増悪因子を併記することも有用と考えられた。

キーワード：抗GPL-core IgA抗体、血清診断、治療開始基準

診断基準

「2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性」～その問題点

肺非結核性抗酸菌症（肺NTM症）の国際診断基準は、最新の米国胸部医学会（ATS）／欧州呼吸器学会（ERS）／欧州臨床微生物感染症学会（ESCMID）／米国感染症学会（IDSA）肺NTM症臨床ガイドラインでも変化なく¹⁾、2007年ATS/IDSAガイドラインが踏襲された²⁾。臨床症状と胸部画像の両方で肺NTM症が疑われる症例を前提とし、さらに細菌学的基準（喀痰検査を用いて確定診断する場合は）「2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性」を満たす必要がある。本邦の診断基準（肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年）においても、この細菌学的基準は同じである³⁾。環境菌であるNTM菌のコンタミネーションを除外し、臨床的に看過できない（進行性の）症例を診断することを目的としているからである⁴⁾。しかし現実的には、米国3次医療機関においてすら、この細菌学的基準に対する遵守率の低さが問題提起されている⁵⁾。また日常臨床では「1回のみ喀痰検体で培養陽性」であっても、進行する症例をしばしば経験する。“肺NTM症が増加の一途を辿り、広く市中病院、クリニックで無視できない疾患となり、非専門医でも分かりやすい適切な指針が必要”、“健診や人間ドックで画像的に発見される臨床症状出現前の症例が増加”という指

針発表当時の要請は現在も続いており⁶⁾⁷⁾、本邦診断基準には、さらなる簡便性、早期診断に対する有用性も求められている。さらに、肺NTM症増加は、高齢者や合併症を有する症例において認められるため¹⁾、低侵襲化、診断に要する時間短縮化といった要請も存在している。

抗GPL-core IgA抗体

北田・前倉らが開発した血清抗glycopeptidolipid (GPL)-core IgA抗体検査は、肺MAC (*Mycobacterium avium-intracellulare* complex) 症に対して優れた特異度を示す迅速血清検査法である⁸⁾⁹⁾。また、抗GPL-core IgA抗体は、肺MAC症早期病変に対しても優れた診断能をもつことも報告されている¹⁰⁾。

Sero-microbiological diagnosis

私たちは、画像的に肺NTM症が疑われ、かつ既に喀痰NTM培養検査が1回陽性時における血清抗GPL-core IgA抗体検査の診断能を検討した¹¹⁾。当院にて2006年1月1日～2020年12月31日の期間中、喀痰抗酸菌培養検査で*M. avium*, *M. intracellulare*, あるいは*Mycobacterium abscessus* (MAB) の培養陽性が1度確認され (1st isolation), 1st isolationの検体採取日の前後3カ月間で抗GPL-core IgA抗体が測定されていた症例1465例を抽出した。組入れ基準（経過観察期間が1年以上あること、喀痰抗酸菌培養検査が3回以上施行されていること、画像上肺

NTM症が疑われる)を満たす976例を研究対象とした。経過中、合計2回以上喀痰培養検査が陽性となり診断基準を満たした症例を“Definite”、2回目の喀痰培養陽性を待たずに肺NTM症治療が開始された症例を“Probable”、2回目の喀痰培養陽性が得られず肺NTM症疑いのまま無治療で経過観察された症例を“Possible”と定義した。2×2分割表を表1に示す。結果、①画像上肺NTM症が疑われ、かつ既に喀痰抗酸菌培養が1回陽性的の場合、抗GPL-core IgA抗体のDefinite/Probableに対する陽性的中率は全体で97.4%、肺MAC症で97.5%、肺MAB症で96.7%であった。②抗GPL-core IgA抗体陽性のDefinite症例において、2回目培養陽性までにかかった期間は1回目陽性から中央値51日(四分位範囲12~196日)であった。③2回目培養陽性(2nd isolation)がなく、かつ治療が開始されず、経過観察されていた症例を詳細に検討したところ、コンタミネーションと判断された症例は、抗MAC抗体がすべて陰性であった。④Possible症例でも抗GPL-core IgA抗体陽性例の70.5%、陰性例の45.2%が経過観察中に画像的進行を示す、臨床的に看過できない症例であった。

診断基準改訂案

以上の結果を受けて、肺非結核性抗酸菌症の診断基準A. 臨床的基準、B. 細菌学的基準に加えて「C. 血清学的基準、細菌学的(*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. abscessus*の場合)1回以上の喀痰検体で培養陽性かつ抗GPL-core IgA抗体陽性」を追記する改訂案を提案したいと考えている。

今後の課題

上記の結果は、当院単施設のレトロスペクティブ研究の結果であり、よりエビデンスレベルの高い研究が必要である¹²⁾。抗GPL-core IgA抗体の肺MAC症に対する感

度は70%前後であり⁸⁾⁹⁾、残り約30%の肺MAC症を検出できる新たな血清検査の開発が課題である。喀痰より抗酸菌が検出できない場合、日常臨床では、胃液抗酸菌培養検査が行われる¹³⁾。胃液培養検査にてMAC菌あるいは*M. abscessus*菌陽性時における抗GPL-core IgA抗体の役割を明らかにする必要がある。長期的課題として、遺伝子診断と血清検査の組み合わせによる迅速診断、迅速診断された初期症例の重症化予防治療法の開発などが挙げられる。

治療開始基準

Watchful waiting～治療開始

ATS/ERS/ESCMID/IDSA肺NTM症臨床ガイドラインでは、治療開始すべき症例として、①喀痰抗酸菌塗抹陽性例、②胸部画像上空洞病変を認める症例を挙げ、治療開始時期は診断とは切り離して考慮するよう記載されている¹⁾。そして、症例によっては“Watchful waiting”が妥当な選択肢であるとしている¹⁴⁾。2015年肺非結核性抗酸菌症診療マニュアルに、2010年日本結核病学会総会シンポジウムPro & Con「非結核性抗酸菌症は治療すべきか」からの考察として、現状における指針が記載されている¹⁵⁾。この中で、A. 診断後すぐに治療すべき症例として、a. 空洞形成を伴う線維空洞型症例、b. 結節・気管支拡張症例でも、病変の範囲が一側肺の3分の1を超える症例、気管支拡張病変が高度な症例、塗抹排菌量が多い症例、血痰・咯血症状を呈する症例が挙げられ、B. 診断後、経過観察してよい症例として、a. 結節・気管支拡張症例で、病変の範囲が一側肺の3分の1以内で、気管支拡張病変が軽度、かつ自覚症状がほとんどなく、喀痰塗抹排菌量が陰性の症例、b. 75歳以上の高齢者が挙げられている。さらに注意点として、10年間の経過観察でも病変が進行しない症例もあるが、1~2年で急速に悪化する症例もあり注意が必要である。高齢者でも病状の進行

表1 2×2分割表(文献11より引用)

	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率
全体 (n=976)				
Definite	74.9 (72.0-77.7)	63.5 (52.9-73.0)	95.6 (93.8-96.9)	19.5 (15.3-24.6)
Definite/Probable	74.9 (72.0-77.6)	73.1 (61.5-82.3)	97.4 (96.0-98.3)	17.7 (13.6-22.6)
Definite/Probable Possible	73.0 (70.1-75.7)	100 (82.4-100)	100 (99.5-100)	6.5 (4.2-10.0)
MAC (n=930)				
Definite	75.4 (72.5-78.2)	63.4 (52.6-73.0)	95.5 (93.7-96.8)	20.0 (15.6-25.3)
Definite/Probable	75.4 (72.4-78.2)	73.4 (61.5-82.7)	97.5 (96.0-98.4)	18.1 (13.9-23.2)
Definite/Probable Possible	73.5 (70.5-76.2)	100 (82.4-100)	100 (99.4-100)	6.9 (4.4-10.7)
MAB (n=46)				
Definite	65.1 (50.2-77.6)	66.7 (20.8-93.9)	96.6 (82.8-99.4)	11.8 (3.3-34.3)
Definite/Probable	65.1 (50.2-77.6)	66.7 (20.8-93.9)	96.7 (82.8-99.4)	11.8 (3.3-34.3)
Definite/Probable Possible	63.0 (48.6-75.5)		100 (88.3-100)	0

データは% (95%信頼区間)で表示した。

が早い症例には、副作用に充分注意を払いながら治療を行うと、さらに具体的な記載がされている。治療開始決定は、菌種（亜種）、薬剤感受性などの菌側と、病気の重症度・年齢・栄養状態・合併症などの宿主側、双方のリスク因子を総合的に評価する作業であり、専門家でも方針決定にしばしば迷う。肺NTM症が増加している現状では、非専門医の行動変容にも繋がるより分かりやすい、より具体的な治療開始基準が必要と考えられる。

生命予後に対するリスク因子

私たちは、肺MAC症初回治療後のアウトカム（喀痰培養転換、クラリス耐性獲得、生命予後）に影響するリスク因子を繰り返し検討してきた^{16)~20)}。これらの検討の中で、生命予後に対するリスク因子として、高齢、男性、低BMI、CRP上昇、結核既往、糖尿病合併、アスペルギルス感染合併、（起因菌として）*M. intracellulare*が予後不良リスク因子として抽出された。近年、基本的に結節・気管支拡張型（NB型）でありながら、空洞病変を併せもつCavitary NB（C-NB）型という病型の存在が意識されるようになった²¹⁾。当院のレトロスペクティブ研究では、Cavitary NB型と線維空洞型（FC型）との間にはMAC-PD関連死の累積発生率に差がなく、空洞病変のあるなしが予後を左右していた（図1）¹⁶⁾。

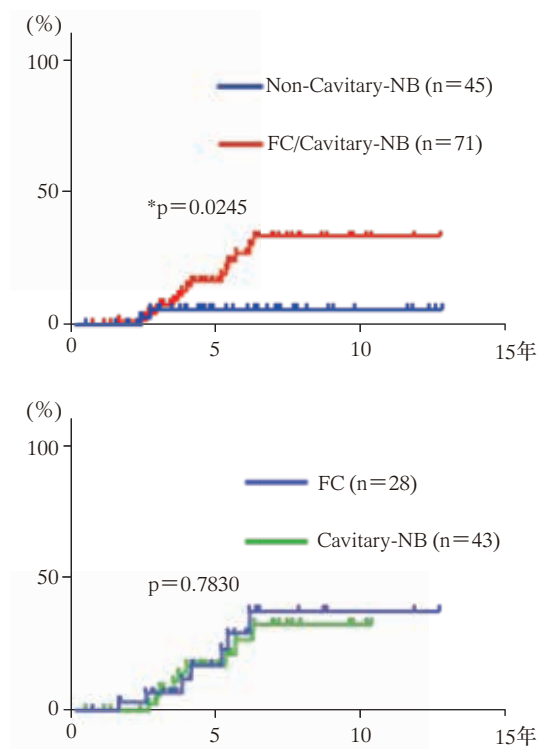


図1 肺 *Mycobacterium avium* complex 症関連死累積発生率 NB, nodular bronchiectasis; FC, fibrocavitary. 文献16より引用。

治療開始基準改訂案

そこで、肺MAC症治療開始基準に対するわれわれの提案は、A. 診断後すぐに治療すべき症例として、「a. FC型とC-NB型をまとめて、空洞形成を伴う症例」とし、元々 b. に一つの文章として記載されていた内容を箇条書きにし、「b. 空洞形成を伴わない結節気管支拡張型症例でも、病変の範囲が一側肺の3分の1を超える症例、c. 塗抹排菌が陽性の症例、d. 血痰、咯血症状を呈する症例」とし、また、B. 診断後経過観察としてよい症例として、「a. 空洞形成を伴わない結節気管支拡張型症例で病変の範囲が一側肺の3分の1以内で、気管支拡張病変が軽度、かつ自覚症状がほとんどなく、喀痰塗抹排菌が陰性の症例、b. 75歳以上の高齢者」とすることを提案する。また注意点の文頭に、「空洞形成を伴わない結節・気管支拡張型症例では、」の文言を追加し、「生命予後に対するリスク因子」を追記すべきではないかと考えた。

今後の課題

非専門医にも分かりやすい治療開始基準が必要とされている。方針決定に資するスコアリングシステム開発は、一つの方法である²²⁾。

謝 辞

本稿の内容は、第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会、特別企画「我が国の肺NTM症の診断・治療に関する見解の改訂に向けて」において発表させていただきました。座長の労をお取りいただいた、小川賢二先生（国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科）、長谷川直樹先生（慶應義塾大学医学部感染症学教室）に深謝致します。

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) 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 : 905-913.
- 2) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial disease. Am J Respir Crit Med. 2007 ; 175 : 367-416.
- 3) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年. 結核. 2008 ; 83 : 525-526.
- 4) Tsukamura M: Diagnosis of disease caused by *Mycobacterium avium* complex. Chest. 1991 ; 99 : 667-669.

- 5) Abate G, Stapleton JT, Roupheal N, et al.: Variability in the management of adults with pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Clin Infect Dis.* 2021 ; 72 : 1127-1137.
- 6) 倉島篤行：第3章Ⅲ NTM症の診断基準とその運用. 「肺非結核性抗酸菌症診療マニュアル」第1版, 日本結核病学会編, 医学書院, 東京, 2015, 76-88.
- 7) Namkoog H, Kurashima A, Morimoto K, et al.: Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Emerg Infect Dis.* 2016 ; 22 : 1116-1117.
- 8) Kitada S, Kobayashi K, Ichiyama, et al.: Serodiagnosis of *Mycobacterium avium*-complex pulmonary disease using enzyme immunoassay kit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 ; 177 : 793-797.
- 9) Shibata Y, Horita N, Yamamoto M, et al.: Diagnostic test accuracy of anti-glycopeptidolipid-core IgA antibodies for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016 ; 6 : 29325.
- 10) Kitada S, Kobayashi K, Nishiuchi Y, et al.: Serodiagnosis of pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex proven by bronchial wash culture. *Chest.* 2010 ; 138 : 236-237.
- 11) Kawasaki T, Kitada S, Fukushima K, et al.: The diagnosis of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease by single bacterial isolation plus anti-GPL-core IgA antibody. *Microbiol Spectrum.* 2021 in press.
- 12) Salfinger M, Somoskovi A: Is it time to move the goalposts? *Clin Infect Dis.* 2021 ; 72 : 1138-1140.
- 13) Hara R, Kitada S, Iwai A, et al.: Diagnostic validity of gastric aspirate culture in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2020 ; 17 : 1536-1541.
- 14) Im Y, Hwang NY, Kim K, et al.: Impact of time between diagnosis and treatment for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease on culture conversion and all-cause mortality. *Chest.* 2021 ; S0012-3692 (21) 04293-8.
- 15) 小川賢二：第4章Ⅰ 肺MAC症の治療. 「肺非結核性抗酸菌症診療マニュアル」第1版, 日本結核病学会編, 医学書院, 東京, 2015, 76-88.
- 16) Fukushima K, Kitada S, Abe Y, et al.: Long-term treatment outcome of progressive *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *J Clin Med.* 2020 ; 9 : 1315.
- 17) Fukushima K, Kitada S, Komukai S, et al.: First line treatment selection modifies disease course and long-term clinical outcomes in *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Sci Rep.* 2021 ; 11 : 1178.
- 18) Fukushima K, Kida H: New/Different look at the presence of aspergillus in mycobacterial pulmonary diseases. Long-term retrospective cohort study. *Microorganisms.* 2021 ; 9 : 270.
- 19) Fukushima K, Kitada S, Matsumoto Y, et al.: Serum GPL core antibody levels are associated with disease activity and treatment outcomes in *Mycobacterium avium* complex lung disease following first line antibiotic treatment. *Respir Med.* 2021 ; 197 : 106585.
- 20) Oshitani Y, Kitada S, Eda Hiro R, et al.: Characteristic chest CT findings for progressive cavities in *Mycobacterium avium* complex disease: a retrospective cohort study. *Respir Res.* 2020 ; 21 : 10.
- 21) Koh WJ, Moon SM, Kim SY, et al.: Outcomes of *Mycobacterium avium* complex lung disease based on clinical phenotype. *Eur Respir J.* 2017 ; 50 : 1602503.
- 22) Kim HJ, Kwak N, Hong H, et al.: BACES score for predicting mortality in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 ; 203 : 230-236.

2. 肺MAC症の薬物治療

国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科 中川 拓

要旨：わが国の肺非結核性抗酸菌症の診断・治療に関する見解の改訂に向けて、肺MAC症の治療レジメンについて最新の情報を収集し、どのような改訂が必要かについて検討した。「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012改訂」にわが国の標準治療が示されているが、国際的な最新ガイドラインである2020ATS/ERS/ESCMID/IDSA治療ガイドラインの内容と乖離がみられる部分もある。一方で、これまで保険適応の問題で使用できなかったアミカシンおよびアジスロマイシンが、本学会社会保険委員会の申請により社会保険連合の審査事例として承認され、保険審査上認められるようになった。今後の学会見解の改訂においては、重症を除く非空洞結節・気管支拡張型に対する間欠的治療の選択肢追加、マクロライドの選択肢にアジスロマイシンの追加、重症例に治療初期併用するアミノグリコシドの選択肢にアミカシンの追加、アミノグリコシド併用期間を3～6カ月とする、難治例にアミノグリコシドあるいはアミカシンリポソーム吸入用懸濁液の追加などを提案した。

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

1. 日本と海外の標準治療の違い

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

肺MAC症の治療薬でNTM症の保険適応がある薬剤はRFP, EB, CAM, SM, リファブチン (RBT) のみであり、アジスロマイシン (AZM)、アミカシン (AMK) は適応外であった。本学会社会保険委員会の申請により、社会保険連合への審査事例として2019年2月にAMK、2020年2月にAZMが承認され、保険審査上認められるようになった⁴⁾。KMはNTM症の保険適応が認められていな

い。肺MAC症治療の論点として、治療適応および開始時期や治療期間、環境からの再感染対策、外科治療の適応などもあるが、本稿では治療レジメン内容についてレビューを行い新しい日本の標準治療を提案する。

2. マクロライドの選択について

2007ガイドラインでは、CAMとAZMを直接比較した試験がなくどちらを選択すべきかは未解決の問題のひとつとしている³⁾。ガイドライン治療の妥当性を検討した米国の後方視的解析では、CAMレジメンとAZMレジメンは忍容性、有効性ともに同等であった⁵⁾。韓国からのpropensity score解析を用いた報告では、副作用による中止率がCAMレジメン24.6%に対しAZMレジメンで9.6%と忍容性にすぐれており、有効性は同等であった⁶⁾。2020ガイドラインでは、マクロライド感受性肺MAC症にはCAMよりもAZMをベースとしたレジメンを推奨している。その理由として、忍容性が高い、薬物相互作用が少ない、錠剤の負担が少ない、1日1回投与である、おそらくコストが低い、有効性は同等としており、AZMが使用できない地域ではCAMは許容できると述べている²⁾。社会保険診療報酬支払基金の審査事例ではAZMを肺NTM症に処方した場合に審査上認めるが、留意事項として、AZM単剤で治療しない、第一選択薬とする場合に原則としてCAMを検討した後に投与する、用法用量は1日1回250 mg内服だがNB型の場合には1日1回500 mg週3回投与も可能、投与開始後も喀痰検査を行い培養陰性化後1年以上投与継続する、などと述べられている⁷⁾。今回の見解改訂ではCAMとAZMを並列で扱い選択肢を増

やすのが妥当と考える。日本での長期使用の経験が少ないことには留意すべきである。

3. 間欠的治療

間欠的治療は日本の標準治療に入っていないが、国際的には2007ガイドライン時点で軽症NB型肺MAC症の初回治療は週3回の間欠的治療が標準治療であった³⁾。間欠的治療と連日治療を比較した大規模な後方視的研究が2つある⁵⁾⁸⁾。米国の報告では副作用によるレジメン修正が連日治療で71%だったのに対し間欠的治療で3%であった。菌陰性化率は両者とも80%以上であった⁵⁾。韓国のヒストリカルコントロール研究ではレジメン修正は46%と21%で間欠的治療に少なく、とくにEB中止率が24%から1%に激減した⁸⁾。菌陰性化率に統計学的有意差はなかった。中等症から重症の肺MAC症に対する間欠的治療の報告では、空洞があると培養陰性化はわずか4.1%であった⁹⁾。少なくとも空洞例には間欠的治療をすべきでないとされるが、空洞がなくても重症例に対する成績は芳しくないと思われる。2007ガイドラインでは再発例は重症と同じ扱いになっていた³⁾が、韓国から初回治療に成功した肺MAC症患者の再発に対する連日治療と間欠的治療はいずれも良好な菌陰性化率を示し差がないことが報告された¹⁰⁾。2020ガイドラインでは初回に限らず間欠的治療を行ってよいとされる。日本と海外の標準治療が乖離しているが、連日治療と間欠的治療を直接前向きに比較した臨床試験は過去になく、現在国内でランダム化比較試験(iREC-MAC試験:jRCTs031190008)が進行中である。間欠的治療ではCAM 1000 mg, RFP 600 mg, EB 25 mg/kgと1日あたり投与量が多くなっているが、EBの添付文書には、適宜増減するが1日量として1 gを超えない、と記載されている。iREC-MAC試験の間欠的治療群は国際的な投与量としたが、EBのみ最大1000 mgとしたため多くの症例では海外より少なくなっている。本試験はまだ継続中であるが、今回の学会見解改訂では国際的な標準治療を考慮して、空洞のないNB型に対しては連日治療と間欠的治療の両者を並列で挙げることを提案したい。

なお日本の抗菌薬の規格は海外と異なっている。海外のCAMは500 mg錠なので、1日1000 mgが自然となる。EBは海外では1錠400 mgであり、連日で800 mg、間欠では1200 mg処方が多い。

4. EBの諸問題

「EBの謎」がある。EBは単剤でMACに対する効果はなく、薬剤感受性試験を行うと*in vitro*のMICは高い。しかし臨床的には有効で、EB含有レジメンで菌陰性化率が高く、EB継続が菌陰性化と関連し¹¹⁾、マクロライド耐

性菌の発生を減らす¹²⁾。視力障害は総投与量が多いほどおこりやすく、1回投与量が15 mg/kg/day以下では発症が少ないと報告されている¹³⁾。マクロライド耐性の抑制に必要なEB投与量は不明である。昨年の本学会でEBによる視神経障害について、日本眼科学会・日本神経眼科学会とのジョイントシンポジウムが行われた¹⁴⁾。EB投与前に行うこととして、患者への説明、初期症状とセルフチェックの説明、投与前の眼科診察、それから診察間隔や眼科での検査内容について述べられている¹⁴⁾。

5. マクロライド+EBの2剤治療

2020ガイドラインでは、マクロライド耐性獲得が3剤レジメンと2剤レジメンとの間で変わらないことを示す追加の証拠が提供されるまでは、3剤レジメンを推奨すると書かれている²⁾。CAM, EB, RFPの3剤治療とCAM, EBの2剤治療をランダム化比較した非劣性試験が日本で行われ、intention-to-treat解析では2剤治療の菌陰性化率の3剤治療に対する非劣性が示された¹⁵⁾。さらに、長期に観察した結果2剤治療でマクロライド耐性は増えないというdataが最近報告された¹⁶⁾。この報告の結果、2剤治療も十分選択肢となったといえよう。

6. アミノグリコシドの使い方

RFP, EB, CAMの3剤治療に初期3カ月間SM注射を併用するプラセボ対照二重盲検比較試験では、主要評価項目に有意差はなかったが、菌陰性化率は有意にSM併用群で高かった¹⁷⁾。2020ガイドラインでは、①空洞をもつ、②重度に進行したNB型、③マクロライド耐性の肺MAC症患者には、初期治療レジメンに注射用AMKあるいはSMを含めることを提言している。投与期間は2〜3カ月がリスクとベネフィットのバランスがよいとしている²⁾。空洞をもつ肺MAC症にアミノグリコシド注射剤を用いた116例の検討により、3カ月以上アミノグリコシドを使用すると治療成功率が高いことが示された¹⁸⁾。総投与量と関連する副作用との兼ね合いになるが、可能なら3カ月以上使用したほうがよいと思われる。アミカシンの用量について、添付文書上は1回100〜200 mgを1日2回であるが、社会保険診療報酬支払基金の審査事例では留意事項として、以下のように詳しく記載されている¹⁹⁾。①成人の場合、1回15 mg/kgを1日1回または7.5 mg/kgを1日2回連日投与するか、あるいは15〜25 mg/kgを週3回投与する。②50歳以上の場合、8〜10 mg/kgを週2〜3回投与する。なお、年齢、体重および症状によって適宜増減するが、1日の最高投与量は500 mgまでとする。③投与開始1週間後から必ず定期的に血中濃度測定を行い、トラフ値<5 mg/L、最高血中濃度25〜35 mg/L(週3回投与の場合65〜85 mg/L)となるよう至

適投与量に調節する。さらに小児や著しい肥満の場合も記載があるので参照されたい。

7. ALIS吸入などの位置づけ

アミノグリコシド注射は通院の必要があることや、副作用のために断念せざるをえないこともあり、長期に継続することが現実的に困難なことも多い。そこで注射用AMKの吸入、あるいはALIS吸入が候補となる。注射用AMK吸入は一部の症例に一定の効果はあると思われるが、本邦未承認であり使用できない。ALISはAMKをリポソームで被包化した吸入用製剤で肺胞マクロファージへのAMKの取り込みを増加させ、バイオフィルムに浸透・拡散しやすくなっており、より高濃度のAMKが局所的に投与できるのが特徴である。2021年3月に本邦で製造販売承認された。治療抵抗性の成人肺MAC症を対象としてALISを追加投与する第Ⅲ相無作為化非盲検比較試験、CONVERT試験が行われた。ガイドラインに基づく治療 Guideline based therapy (GBT) に加えてALIS吸入を行う群と行わない群に2:1で無作為化割付して、有効性および安全性を比較した。主要評価項目は6カ月以内に培養陰性化を達成した患者の割合で、GBT群8.9%に対しALIS群は29.0%まで菌陰性化率が改善し、ALISの有効性が証明された²⁰⁾。2020ガイドラインでは難治例すなわちガイドラインに基づく6カ月以上の治療に失敗した肺MAC症患者に対してALISまたはAMK注射剤またはSMの追加投与を推奨している²⁾。

アミノグリコシド注射剤とALISを比較すると、薬剤費用はALISが高価であり高額療養費制度などの利用が必要である。注射剤は治療初期から使用可能なのに対し、ALISは多剤併用療法による前治療で効果不十分な患者に限定している。難治例に追加投与した場合のエビデンスはALISにしかない。注射剤の副作用は第8脳神経障害、腎機能障害が主であるがALISは吸入薬なので発声障害、咳嗽、呼吸困難が多い。注射の場合週2～3回通院しなければならない。ALISは自宅で吸入可能だが、組み立て、洗浄、乾燥が必要で、発売開始から1年間は2週間処方が必要となる。注射薬は通院の負担や副作用から長期に継続しにくいのに対し、ALISは経済的に許されれば長期継続が可能と思われる。患者により適切に使い分けることが望ましい。

他の薬剤について、リファブチン (RBT) は抗菌力がありNTM症の保険適応もある。RFPと比較して薬剤相互作用は軽減されるが、副作用 (消化器症状、肝障害、ぶどう膜炎など) が多く使いにくい。RFPが使いにくい場合マクロライド+EBの2剤治療とすることが多くなっている。キノロン系抗菌薬については臨床的なエビデンスが不足しており、2020ガイドラインでは言及されていない。症状の改善は経験するが、他の菌に効いている可能性もある。NTM症に対する保険適応がない薬剤であり長期投与による副作用には注意が必要である。クロファジミンはハンセン病、ベダキリンは多剤耐性結核の薬剤でいずれも日本で使うにはハードルが高い。

表1 肺MAC症標準治療の私案

病型	治療レジメン	
空洞のない結節・気管支拡張型 (重症は除く)	A法かB法のいずれかを用いる	
	A法: 連日投与 CAM 800 mg or AZM 250 mg RFP 10 mg/kg (600 mg まで) EB 10~15 mg/kg (750 mg まで)	B法: 週3日投与 CAM 1000 mg or AZM 500 mg RFP 600 mg EB 20~25 mg/kg (1000 mg まで)
・線維空洞型 ・空洞のある結節・気管支拡張型 ・重症の結節・気管支拡張型	A法+治療初期 (3~6カ月) に以下を併用する ・SMまたはKM各々 15 mg/kg 以下 (1000 mg まで) 週2~3回筋注 あるいは ・AMK 15 mg/kg 連日 or 15~25 mg/kg 週2~3回点滴, TDMで調節 (50歳以上の場合 8~10 mg/kg 週2~3回, 最大500 mg まで, TDMで調節) 必要に応じて外科治療の併用を検討	
・難治例 (多剤併用療法を6カ月以上実施しても細菌学的効果が不十分な患者)	A法に以下のいずれかを併用する ・ALIS 590 mg/日吸入 あるいは ・SMまたはKM各々 15 mg/kg 以下 (1000 mg まで) 週2~3回筋注 あるいは ・AMK 15 mg/kg 連日 or 15~25 mg/kg 週2~3回点滴, TDMで調節 (50歳以上の場合 8~10 mg/kg 週2~3回, 最大500 mg まで, TDMで調節) 必要に応じて外科治療の併用を検討	

CAM: クラリスロマイシン RFP: リファンピシン EB: エタンブトール AZM: アジスロマイシン

SM: ストレプトマイシン KM: カナマイシン AMK: アミカシン

ALIS: アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 TDM: 治療薬物モニタリング

8. 新しい標準治療案について

最後に新しい学会見解で示す肺MAC症標準治療の私案を提示する(表1)。重症を除く noncavitary NB型は連日投与だけでなく週3日の間欠的治療も並列の選択肢とすることを提案する。マクロライドの選択について、AZMも選択肢に加える。EBの投与量は連日の場合15 mg/kgを超えないことが重要であり、添付文書の体重別投与量を参考に10~15 mg/kg、最高750 mgとする。間欠的投与時のEB投与量は添付文書の関係で最大1000 mgとする。

アミノグリコシドの選択肢としてAMKを追加し、AMKの投与量は2019年の社会保険診療報酬支払基金の審査事例の記載を参考とした。アミノグリコシドの使用期間は有効性の観点から可能なら3~6カ月とする。

マクロライド+EBの2剤治療およびRBTについても選択肢となるため、本文あるいは注釈の中で言及する。また注意喚起のため重症例、難治例に「必要に応じて外科治療の併用を検討」の一文を入れる。

以上、日本の肺MAC症治療の見解改訂のたたき台となれば幸いである。

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) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂. 結核. 2012; 87: 83-86.
- 2) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al.: Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Eur Respir J. 2020; 56: 2000535.
- 3) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. Am J Resp Crit Care Med. 2007; 175: 367-416.
- 4) 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.
- 5) Wallace RJ, Brown-Elliott BA, McNulty S, et al.: Macrolide/Azalide Therapy for Nodular/Bronchiectatic *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. Chest. 2014; 146: 276-282.
- 6) Kwon YS, Han M, Kwon BS, et al.: Discontinuation rates attributed to adverse events and treatment outcomes between clarithromycin and azithromycin in *Mycobacterium avium* complex lung disease: A propensity score analysis. J Glob Antimicrob Resist. 2020; 22: 106-112.
- 7) 厚生労働省保険局医療課長, 厚生労働省保険局歯科医療管理官: 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて. 保医発0226第2号, 令和2(2020)年2月26日. http://www.hospital.or.jp/pdf/14_20200226_01.pdf
- 8) Jeong B-H, Jeon K, Park HY, et al.: Intermittent Antibiotic Therapy for Nodular Bronchiectatic *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. Am J Resp Crit Care Med. 2015; 191: 96-103.
- 9) Lam PK, Griffith DE, Aksamit TR, et al.: Factors Related to Response to Intermittent Treatment of *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. Am J Resp Crit Care Med. 2006; 173: 1283-1289.
- 10) Jhun BW, Moon SM, Kim S-Y, et al.: Intermittent Antibiotic Therapy for Recurrent Nodular Bronchiectatic *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62: e01812-17.
- 11) Kim H-J, Lee JS, Kwak N, et al.: Role of ethambutol and rifampicin in the treatment of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. BMC Pulm Med. 2019; 19: 212.
- 12) Morimoto K, Namkoong H, Hasegawa N, et al.: Macrolide-Resistant *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease: Analysis of 102 Consecutive Cases. Ann Am Thorac Soc. 2016; 13: 1904-1911.
- 13) Yang HK, Park MJ, Lee J-H, et al.: Incidence of toxic optic neuropathy with low-dose ethambutol. Int J Tuberc Lung Dis. 2016; 20: 261-264.
- 14) 小川賢二, 敷島敬吾: 第95回総会シンポジウム「エタンブトール(EB)による視神経障害」. 結核. 2021; 96: 71-81.
- 15) Miwa S, Shirai M, Toyoshima M, et al.: Efficacy of Clarithromycin and Ethambutol for *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease. A Preliminary Study. Ann Am Thorac Soc. 2014; 11: 23-29.
- 16) Ito Y, Miwa S, Shirai M, et al.: Macrolide resistant *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease following clarithromycin and ethambutol combination therapy. Resp Med. 2020; 169: 106025.
- 17) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M: A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. Resp Med. 2007; 101: 130-138.
- 18) Kim O-H, Kwon BS, Han M, et al.: Association Between Duration of Aminoglycoside Treatment and Outcome of Cavitary *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. Clin Infect Dis. 2018; 68: 1870-1876.
- 19) 厚生労働省保険局医療課長, 厚生労働省保険局歯科医療管理官: 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて. 保医発0225第8号, 平成31(2019)年2月25日. http://jns.umin.ac.jp/jns_wp/wp-content/uploads/2019/03/2019313.pdf
- 20) Griffith DE, Eagle G, Thomson R, et al.: Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment—Refractory Lung Disease Caused by *Mycobacterium avium* Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. Am J Resp Crit Care Med. 2018; 198: 1559-1569.

3. 肺 *M. abscessus* species 症の治療

結核予防会複十字病院 呼吸器センター・臨床医学研究科 森本 耕三

非結核性抗酸菌 (NTM) は2020年現在200種以上が登録されている。肺NTM症の原因となるのは30種程度とされているが、その中で最も難治性であるのが *Mycobacterium abscessus* species (MABS) である。同菌について2021年7月現在 *M. abscessus* subsp. *abscessus* (以下 *M. abscessus*)、*M. abscessus* subsp. *massiliense* (以下 *M. massiliense*) および *M. abscessus* subsp. *boletii* (以下 *M. boletii*) の3亜種に分けられている。2020年のATS/ERS/ESCMID/IDSAガイドラインには3亜種をまとめて *M. abscessus* と記載している¹⁾。しかし、種と亜種の区別が困難であり混乱を避けるために、後者の総称として *M. abscessus* complex と記載している論文が多い。しかし、*Mycobacterium avium* complex (MAC) のように複数種による構成ではないため complex との記載は正しくない。このため、ここでは *M. abscessus* species (MABS) と記載する。また、肺 *M. boletii* 症は、肺MABS症の1%以下であるため、本邦では、*M. abscessus* か *M. massiliense* の区別を行うことが重要である²⁾。

M. abscessus はマクロライド曝露により耐性誘導遺伝子 (*erm* gene) が活性化し、マクロライドのリボゾーム結合部位がメチル化することにより、蛋白質合成を阻害できず無効となる。一方、*M. massiliense* は *erm* gene に欠失があり活性化しないために (メチル化が起らず) マクロライド感受性となる。また、*M. abscessus* でも *erm* gene に点変異の起こった C28 sequevar (T28C) も *erm* gene が活性化しないために感受性となる。この C28 sequevar の割合は、関東を中心とした多施設の検討では約9%であった²⁾³⁾。さらに、MABSの耐性機序には *Mycobacterium avium* complex (MAC) 等と同様に *rrl* 変異 (変異耐性) がある点に注意が必要である。C28 sequevar または *M. massiliense* 症例はマクロライド系抗菌薬の反応が期待できるが、単剤治療などにより耐性化することで、肺MAC症のCAM耐性例と同様にキードラッグを無くしてしまうことを認識しておく必要がある。

以上より、亜種および遺伝子型の把握のためにシーケンスなどの追加検査が必要であるが、一部検査会社や専門施設以外で遺伝子検査を行うことは困難である。このため、感受性試験を行うことによって *erm* gene の活性を予測することが望ましい (この場合、*M. massiliense* と

M. abscessus の C28 sequevar は区別できない)。CLSI推奨の感受性検査はプロスミック RGM® 極東で行うことができる (MACの感受性で用いるプロスミック NTM® 極東とは異なる)⁴⁾。 *erm* gene の活性は、感受性検査で3日目に感受性を示すが、培養延長により14日後には耐性へと変化することにより確認できる。

治療は、ATS/ERS/ESCMID/IDSAの治療ガイドラインを参考とする¹⁾。点滴併用の初期 (強化) 期間と、外来での内服を中心とした継続 (維持) 期間に分ける。使用する薬剤数は、マクロライド感受性により判断し、感受性 (*M. massiliense* または C28 sequevar) であればマクロライドを含めて初期期間は3剤以上、継続期間は2剤以上を投与し、マクロライド耐性 (誘導耐性または変異耐性) であればマクロライド系抗菌薬を含めずに、初期期間4剤以上、維持期間は2剤以上を投与することが推奨されている。治療反応性は初期期間が最も期待されるため、過去のほとんどの報告で4週以上継続されている。初期期間の薬剤は、アミカシン、イミベネム (またはセフォキシチン)、チゲサイクリンの注射剤、アジスロマイシン (またはクラリスロマイシン)、クロファジミン、リネゾリドの経口3剤から選択し、維持期には、アジスロマイシン (またはクラリスロマイシン)、クロファジミン、リネゾリド、および吸入アミカシンの4剤から選択する。

ガイドラインに準じた治療は困難な場面もあるが、臨床現場で行ってはいけないこと、最低限行うべきことを提案する。行ってはいけないことは、マクロライド感受性菌を耐性化させることである。マクロライド単剤治療や、耐性を示す薬剤 (faropenem などを含む) との併用を、外来で開始することは避けなければならない。最低限行うべき点は、プロスミック RGM® 極東によりマクロライド感受性を把握することである。感受性であれば、初期治療を3剤以上用いて充分期間投与し、治癒を目指す。耐性菌の場合には、ガイドラインに準じた治療を行うことはできないのが現状である。このため、長期プランを想定できるかがポイントになり、病勢抑制を含めた手術療法の検討など専門医にコンサルトを行うことが必要と考える。

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) 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 : 905-913.
- 2) Morimoto K, Nakagawa T, Asami T, et al.: Clinico-microbiological analysis of 121 patients with pulmonary Mycobacteroides abscessus complex disease in Japan — An NTM-JRC study with RIT. Respir Med. 2018 ; 145 : 14-20.
- 3) Koh WJ, Jeon K, Lee NY, et al.: Clinical significance of differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*. Am J Respir Crit Care Med. 2011 ; 183 : 405-410.
- 4) 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: e0192821, 2021.

4. 肺 *Mycobacterium kansasii* 症の薬物治療と肺NTM症の治療期間

国立病院機構近畿中央呼吸器センター内科 小林 岳彦

2020年ATS/ERS/ESCMID/IDSAのofficial statementの発表を受け、肺 *Mycobacterium kansasii* (カンサシ) 症の標準治療法についてわが国での事情も含めて考察する。

1. 薬剤選択

肺カンサシ症は、リファンピシン (RFP) を含むレジメンの使用にて治癒可能な肺NTM症と認識されるようになった。2020年ATS/ERS/ESCMID/IDSA¹⁾のofficial statementでRFPと併用する薬剤の選択は重要なテーマとしてClinical Question (CQ) に挙げている。イソニアジド (INH) とマクロライド系薬剤では、いずれも広く使

用されて良好な成績が示されているため²⁾³⁾「RFP・エタンブトール (EB) に加えてINHかマクロライド系薬剤を含む治療を提案する」と記載された。レボフロキサシン (LVFX) などのフルオロキノロン系薬剤はエビデンスが乏しいため、RFPが使用できない例での選択肢として記載された。

2. 薬剤投与間隔

前述のofficial statementでは、軽症の結節・気管支拡張型 *Mycobacterium avium* complex 症と同様に、カンサシ症での空洞のない結節・気管支拡張型でもRFP+EB+マクロライド系薬剤の週3回投与方法が提示されるようになった。より副作用が少ない投与方法を選択する視点も重要と考えられる¹⁾。

以上をもとに、肺カンサシ症の標準治療 (案) を提示する。

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

文 献

- 1) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al.: Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J*. 2020 ; 56.
- 2) Moon SM, Choe J, Jhun BW, et al.: Treatment with a macrolide-containing regimen for *Mycobacterium kansasii* pulmonary disease. *Respir Med*. 2019 ; 148 : 37-42.
- 3) Griffith DE, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr.: Thrice-weekly clarithromycin-containing regimen for treatment of *Mycobacterium kansasii* lung disease: results of a preliminary study. *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003 ; 37 (9) : 1178-1182.

肺カンサシ症の標準治療 (案)

RFP (10 mg/kg/day, 最大600 mg)
+EB (10~15 mg/kg/day, 最大750 mg)
+CAM (800 mg/day 体重<40 kgの場合は600 mgを考慮)

1. RFP・EBは分1投与、CAMは分2投与を原則とする。
2. CAMの代わりにAZM (250 mg/day)あるいはINH (5 mg/kg/day, 最大300 mg) あるいはLVFX (体重<40 kgの場合375 mg/day, 体重≥40 kgの場合500 mg/day) を用いてもよい。なおINHとLVFXは保険適応外である。
3. 治療は排菌陰性化後1年間行う。長期となるので特にEBの視神経障害に注意する。
4. 空洞のない軽症例では、特にEBによる視神経障害のリスクを軽減する意味で週3回投与でもよい (RFP 600 mg +CAM or AZM+EB)。
5. RFPは十分な量を投与するように配慮する。
6. RFPが耐性/忍容性のために使用できない場合は、例えばCAM or AZM+EB+LVFXによる治療を検討するが、専門家へのコンサルトが望ましい。
7. 治療開始4カ月後で培養陰性化が得られない場合も専門家へのコンサルトが望ましい。

RFP: リファンピシン EB: エタンブトール
CAM: クラリスロマイシン AZM: アジスロマイシン
LVFX: レボフロキサシン INH: イソニアジド

5. 肺NTM症診療に必要な細菌学的検査（わが国で可能な検査と課題）

結核予防会結核研究所抗酸菌部 御手洗 聡

要旨：〔目的〕肺非結核性抗酸菌症診療に必要な細菌学的検査について最新の情報を収集し、必要性和課題について検討することを目的とする。〔方法〕肺、感染症、非結核性抗酸菌、臨床検体、菌種同定、感受性試験等のキーワードを用い、PubMedにて論文検索を行った。〔結果と考察〕臨床検体からの検出においては、現在の前処理法が非結核性抗酸菌に適正でないことから、培養陽性率がさほど高くないことを考慮し、定量的核酸増幅法も診断基準とするべきであると考えられた。消化器系の検体は従来肺非結核性抗酸菌症診断には意味がないとされてきたが、それを否定する論文も多かった。さらに尿中のリポアラビノマンナン抗原を検出するキットの利用も考えられた。また、近年*Mycobacterium avium/intracellulare*以外の稀少菌種による肺非結核性抗酸菌症が増加していることから、同定検査として質量分析が有用と考えられた。ただし非結核性抗酸菌は同じ菌種内であっても性質にバラツキがあるため、最終的には最小発育阻止濃度測定を基本とする定量的感受性試験が必要であると考えられた。

キーワード：非結核性抗酸菌、抗酸菌検査

肺非結核性抗酸菌感染症（肺NTM症）は結核の減少と反比例するように増加している。本邦では特に肺疾患として診断される場合がほとんどであり、さらにそのほとんどを*Mycobacterium avium*あるいは*Mycobacterium intracellulare*が占めている。両者の肺NTM症に占める割合は90%程度であり、近年*Mycobacterium abscessus* species等迅速発育性抗酸菌の感染が増加しているものの、*M. avium/intracellulare*の割合が低下する様子はない。肺NTM症の検査においては、これら2種を中心に稀少菌種まで含めて検出同定し、さらには必要に応じて感受性試験を行わねばならないことを意味している。今回最新の抗酸菌検査技術とその利用法について文献的に検討した。

抗酸菌検査は基本的に結核菌を主対象とした技術であり、非結核性抗酸菌の検出はあくまで二次的な目的である。したがって喀痰前処理の際にNaOHを使用することなど非結核性抗酸菌を主体に考えた場合不適当と思われるプロセスも多々含まれるが、結核の罹患率が比較的高い日本（11.5/10万人、2019年）のような環境では、菌種が確定するまでは全ての抗酸菌検査を結核菌を前提として実施する必要がある。これは抗酸菌臨床検体検査時のバイオリスク対応の基本であり、確率的には非結核性抗酸菌を検出する可能性が高い現在でも遵守されるべき点である。具体的には結核菌を取扱い可能な検査室で適切な個人防御措置をとり、全ての操作を安全キャビネット内で実施する¹⁾。

具体的検査法として、塗抹鏡検、核酸増幅法、質量分

析による菌種同定、抗酸菌培養およびその他の検査法が挙げられる。抗酸菌塗抹鏡検では、蛍光染色のほうが古典的Ziehl-Neelsen染色法よりも5～10%感度が高いとされている（診断時）。核酸増幅法検査に関して、British Thoracic Society（BTS）は評価が完全でないことを理由に培養によらない直接検出法をルーティンで使用することを推奨していない²⁾。しかしながら、核酸増幅法検査の検出感度は300 CFU/mL程度であり、液体培養のそれ（100 CFU/mL程度）に比べて低いことから、特異度が同程度であれば診断基準として核酸増幅法陽性の結果を採用しても診断時であれば問題ないと考えられる。全身性播種性感染症など診断に迅速性が求められる場合を考慮すれば、核酸増幅法の非結核性抗酸菌症診断への応用は積極的であるべきと考える。

培養検査は液体培地を主に固形培地の併用が奨められている。非結核性抗酸菌培養において注意すべきは発育至適温度の違いであろう。一部の非結核性抗酸菌は37℃よりも低温で発育が促進される場合があり、推定される病原体によって培養温度を考慮する。さらに病原体によっては特殊な栄養要求性をもつ種（*Mycobacterium haemophilum*など）があるため、網羅的核酸増幅同定法があれば、先に菌種を知ることによって培養条件を適正化できると考えられ、そのような検査法の導入が俟たれる。

培養が陽性になり、生菌が得られた場合に最初に行うことは、結核菌でないかどうかを鑑別することである。これはバイオハザード対策上の必須事項であり、身を守るためのプロセスである。薄層免疫クロマトグラフィー法による同定が一般的であるが、0.5%程度遺伝子変異に

よる偽陰性がありうるので、液体培地の場合は培養液中での分散の状態（不均一か均一か）を観察し、固形培地であればコロニー性状を必ず観察しておく。

非結核性抗酸菌診断における胃液培養の意義については以前より議論があり、環境菌であることを理由に消化器系検体からの非結核性抗酸菌培養陽性結果は臨床的に意義が低いと言われている。しかしながら、実際に検査を行うと胃液培養と気道系検体の培養結果は比較的良好一致する。私見であるが16例の非結核性抗酸菌感染症患者から*M. avium* 9株、*M. intracellulare* 2株、*M. chelonae* 2株、*M. kansasii* 2株、unknown NTM 1株分離し、呼吸器由来菌種と一致したことを報告している³⁾。またMAC-PDにおける胃液培養の感度・特異度は63.9%および95.8%であるという報告もあり⁴⁾、特異度は臨床評価に耐えるほど高いと考えられる。

非結核性抗酸菌症の診断には非結核性抗酸菌の同定が必須（必要条件）である。従来のDNA-DNAハイブリダイゼーションでは限定的な菌種同定しかできず、稀少菌種を同定する場合は複数のハウスキーピング遺伝子を対象としたMulti-Locus Sequence Typing (MLST)を専門の研究機関で実施するより方法がなかった。しかしながら、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析法 (MALDI-TOF MS) が導入されたことにより、同定可能な抗酸菌種は劇的に増加した。2021年6月現在日本国内では臨床検査用にブルカー・ダルトニクス社のバイオタイパーとバイオメリュー社のバイテックMSがある。ブルカー・ダルトニクス社のホームページによると、現在のデータベース ver. 6.0を使用すると178菌種の抗酸菌を同定することが可能とされている（株ベース）。同様にバイテックMSでは37菌種と2菌群の抗酸菌を同定可能である（菌種ベース）。MLSTに関してもMinION (Oxford Nanopore Technologies, Oxford, UK) で抗酸菌ゲノムをリアルタイムでシークエンスしながら同

定可能な技術も開発されている⁵⁾。ただし検体を直接ゲノム解析すると、複数の非結核性抗酸菌が同時検出される可能性がある。当然ながら様々な割合で分離されるため、どれが起炎菌かわからない、という事態も今後は想定される。

現在日本国内では5種の核酸増幅法検査が非結核性抗酸菌 (*M. avium* と *M. intracellulare* のみ) の検出に利用可能（保険適用）であり、半定量性を有している (Table)。培養検査も厳密には定量検査ではないこと、前述の感度差を考慮すれば、核酸増幅法も非結核性抗酸菌症の診断基準に加えて何ら問題はないと考える。もちろん経過観察には使えないうえ、2回以上陽性という培養の基準をそのまま適用すれば、1月以内に複数回核酸増幅法検査を実施する必要性が生じるとされる。核酸増幅法検査も既に開発から30年経過し、今や古典的となりつつある。複数回検査すれば感度が上昇して迅速診断に貢献することは明白であるから、塗抹・培養検査とともに核酸増幅法検査も診断時3回（あるいはそれ以上）検査すべきと考える。

非結核性抗酸菌の薬剤感受性試験は、基本的に確立されていない。結核に用いる比率法のようなブレイクポイントテストは非結核性抗酸菌の特性から適用できない。したがって、対象となる非結核性抗酸菌の最小発育阻止濃度を測定する方法が一般的であるが、対象菌種は限られる。2021年時点で基準となりうる方法はCLSI M24 3rd ed と M62 しかない⁶⁾⁷⁾。迅速発育性抗酸菌のMIC検査プレートは市販されているが、遅発育性抗酸菌用のプレートが利用できないことを考えると、迅速な標準化が必要である。その他の診断法として、近年注目されているのは尿中からのリポアラビノマンナン (LAM) 抗原検出である。FujiFILMが開発したSILVAMP TB-LAMはHIV陽性の結核患者での診断感度が高く、CD4陽性細胞数が100/μl以下の患者では感度87.1%、特異度80.5%と

Table Nucleic acid amplification methods with semi-quantitative capacity

Kit	Amplification method	Target organisms	Turn-around time	Semi-quantitative capacity
Cobas®TaqMan® MTB/MAI	Real-time PCR	TaqMan probe <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i>	3 h	positive
TRC Rapid M. TB/MAC/M. KS	TRC	INAF probe <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>M. kansasii</i>	1.5 h	positive
GENECUBE MTB/MAC	PCR	Q-Probe (melting curve analysis) <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i>	50 min	positive
TRCReady MTB/MAC	TRC	INAF probe <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i>	40 min	positive
μTAS WAKO g1	PCR	μTAS (electrophoresis) <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i>	40 min	positive

されている⁸⁾。HIV陰性でも感度53.2%, 特異度98.9%と報告されており, 診断上の有用性が期待されている⁹⁾。

*M. avium*と*M. intracellulare*という二大起炎菌(MACという呼称は菌種同定が容易な現代においては不適切である。今後は廃止すべきである)以外の稀少菌については, 同定可能菌種が増加しているものの, それらの菌種について利用可能な臨床情報は少ない。可能なかぎり起炎菌を同定し, 細菌学的検査情報を収集・蓄積・解析していくことが重要である。

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

文 献

- 1) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会抗酸菌検査法検討委員会:「抗酸菌検査ガイド2020」. 南江堂, 東京, 2020.
- 2) 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: ii1-ii64.
- 3) Mitarai S, Tanoue S, Sugita C, et al.: Potential use of amplicor PCR kit in diagnosing pulmonary tuberculosis from gastric aspirate. *J Microbiol Methods*. 2001; 47: 339-344.
- 4) Hara R, Kitada S, Iwai A, et al.: Diagnostic Validity of Gastric Aspirate Culture in Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 Dec; 17(12): 1536-1541. doi: 10.1513/AnnalsATS.201911-852OC. PMID: 32915655.
- 5) Matsumoto Y, Kinjo T, Motooka D, et al.: Comprehensive subspecies identification of 175 nontuberculous mycobacteria species based on 7547 genomic profiles. *Emerg Microbes Infect*. 2019; 8: 1043-1053.
- 6) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Susceptibility testing of *Mycobacteria*, *Nocardiae* spp., and Other Aerobic *Actinomycetes*. M24, 3rd ed., CLSI, Wayne, PA, 2018.
- 7) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Susceptibility testing of *Mycobacteria*, *Nocardiae* spp., and Other Aerobic *Actinomycetes*. 1st ed., CLSI supplement, M62. Wayne, PA, 2018.
- 8) Broger T, Nicol MP, Szekely R, et al.: Diagnostic accuracy of a novel tuberculosis point-of-care urine lipoarabinomannan assay for people living with HIV: a meta-analysis of individual in- and outpatient data. *PLoS Med*. 2020; 17(5): e1003113.
- 9) Broger T, Nicol M, Sigal G, et al.: Diagnostic accuracy of three urine lipoarabinomannan tuberculosis assays in HIV-negative outpatients. *J Clin Invest*. 2020; Jul 21: 140461.

生薬による抗酸菌症治療

— Th17の免疫機能調節との関連から —

¹多田 納 豊 ²佐野 千晶 ³清水 利朗 ^{4,5}富岡 治明

要旨：多剤耐性結核とHIV感染者での難治性結核の増加が結核治療をますます困難なものにしているが、治療期間の短縮と多剤耐性結核への対応に欠かせない新規抗結核薬、特に休眠型の結核菌に有効な薬剤の開発は進んでいない。本稿では、生薬と抗菌薬との併用療法の可能性について、結核菌をはじめとする抗酸菌による感染症に対する宿主抵抗性の発現においてTh1細胞系に並んで重要な役割を演ずるとされるTh17細胞系の感染防御免疫反応に対する生薬の与える影響について概説する。

キーワード：結核菌、多剤耐性結核、抗結核薬、薬剤ターゲット、休眠型結核菌

はじめに

多剤耐性結核（MDR-TBやXDR-TB）の増加とHIV感染者での難治性結核の増加が、結核治療をますます困難なものにしている¹⁾。ところが、治療期間の短縮と多剤耐性結核への対策に欠かせない新しい抗結核薬、特に潜伏感染宿主体内に生存しているdormant type（休眠型）や、抗菌薬治療に応答して増殖能を極度に低下させるかあるいは欠如するに至ったpersistent type（持続型生残型）の結核菌に有効な抗結核薬の開発は遅々として進んでいない²⁾³⁾。既に結核菌の全ゲノムが解明され、結核菌をはじめとする種々の病原性抗酸菌の増殖能や病原性に関わる遺伝子に関する多くの知見も蓄積されてきており、新しいタイプの抗結核薬やMycobacterium avium complex（MAC）症に対する抗菌治療薬の開発のための分子創薬研究が近年精力的に進められているが、まだその道のりは厳しいものと言わざるを得ない⁴⁾。こうした現状に鑑み、本稿では既存の抗菌薬に生薬を併用した免疫補助療法の可能性について考えてみたい。なお本稿では、抗酸菌感染症に対する宿主抵抗性の発現においてTh1細胞系に並んで重要な役割を演ずるとされるTh17細胞系の感染防御免疫反応に焦点を当て、Th17細胞の免疫機能に対する生薬の及ぼす影響について概説したい。

抗酸菌症に対する生薬を用いた免疫補助療法

結核をはじめとする種々の抗酸菌症に対する生薬を用いた免疫補助療法については、著者らの総説⁵⁾に詳しく記載されているので、本稿ではその概略を説明するに留めたい。結核やMAC感染症などの治療に、生薬単独あるいは抗菌化学療法に生薬を併用した場合には、下記のような臨床成績が報告されている。①結核に対する標準化療レジメンに生薬投与を加えた1000人以上の症例についてのメタ解析では、結核に対する治療効果の増強がみられており、副作用も少なく、化療後の再発頻度は生薬併用で増加する傾向を認めていない⁶⁾。②難治性結核患者に対する生薬を用いたQi-boostingとYin-nourishing処方では、喀痰陰性化に要する期間の短縮、肺病巣の軽減化の促進がみられる⁷⁾。③補中益気湯、人參養榮湯、柴陷湯、炙甘草湯、竹葉石膏湯、四逆湯などが難治性のMAC症、M. fortuitum感染症、M. xenopi感染症の患者の治療に使われているが、抗菌化学療法との間にある程度の併用効果が認められている^{8)~10)}。従って、特定の難治性抗酸菌感染症に対して生薬を抗菌化学療法の免疫補助剤として用いた場合には、ある程度の臨床効果が期待できそうである。

¹ 国際医療福祉大学福岡薬学部薬学科、² 島根大学医学部地域医療支援学、³ 安田女子大学家政学部管理栄養学、⁴ 安田女子大学現代心理学科看護学科、⁵ 島根大学医学部

連絡先：多田納豊，国際医療福祉大学福岡薬学部，〒831-8501 福岡県大川市榎津137-1（E-mail: tatano@iuhw.ac.jp）
（Received 29 Nov. 2021/Accepted 15 Feb. 2022）

抗酸菌感染症に対する宿主の感染防御システムへのTh17細胞の関わり

近年の研究により、Th17細胞サブセットは細菌感染症に対する宿主抵抗性の発現に深く関わっていることが知られている^{11)~14)}。Th17細胞は、自己免疫疾患や炎症反応の誘導に関わっているが、他方、細菌感染症に対する宿主防御システムのための免疫反応の成立・発現にも関わりが強い。そうした感染防御免疫反応におけるTh17細胞の関わりは、抗原提示能を有する樹状細胞の機能調節、好中球の感染部位への動員、Th1細胞の機能亢進、さらにはTreg細胞誘導に対する制御反応をベースとしている¹⁵⁾。Th17応答は、細胞外寄生菌や真菌感染に対する宿主抵抗性発現に重要とされているが^{11) 16)}、Th17細胞は肺炎桿菌や*Citrobacter rodentium*などの細胞外寄生菌に対する宿主感染抵抗性の成立・発現にTh1細胞機能を補完する形で関わっていると考えられている (Table 1)¹⁷⁾。さらに、Th17細胞は感染菌に対する自然免疫と獲得免疫との間のTLR蛋白などを介した免疫シグナルの橋渡しにも一定程度の役割を演じていることが知られている¹⁴⁾。Th17細胞は、主にIL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22を産生するが、これらのTh17に特異的なサイトカインは粘膜上皮細胞や線維芽細胞などの粘膜に存在している種々の細胞を標的にしている^{11) 15) 16)}。例えば、IL-17ファミリーのサイトカインは肺胞上皮細胞上のレセプターに結合し、肺胞上皮細胞の抗菌タンパク産生のup-regulationを

介して肺胞上皮細胞の抗菌機能を増強する¹⁸⁾。加えて、Th17細胞は顆粒球形成、好中球動員、組織修復に関与しているとされている¹⁸⁾。

他方、Th17細胞は、結核菌、*Listeria monocytogenes*, *Chlamydia*, *Salmonella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Leishmania donovani*などの細胞内寄生菌に対する宿主感染防御システムにも深く関わっていると報告されている (Table 1)^{19)~25)}。Liらの総説¹⁵⁾によれば、実際にIL-23とIL-12を欠損するマウスでは、結核菌や細胞内寄生性原虫*Toxoplasma gondii*に対する感受性が、IL-12のみの欠損マウスに比して高まるという。特記すべきことに、Th17細胞系は肺での好中球のみならずTh1細胞の活性化にも関わっている²⁶⁾。KhaderらのBCGワクチンモデル系での検討によると、Th17細胞はCXCL9, CXCL10, CXCL11ケモカインの発現増強やIFN- γ 産生細胞の動員を介して、宿主マクロファージ内での抗酸菌の増殖を抑制する²⁰⁾。加えて、Th17細胞は、宿主マクロファージによるTNF- α , IL-1 β , GM-CSF, IL-6などの炎症性サイトカインやCC, CXCケモカインの産生増強に働いている¹⁵⁾。こうした仕組みにより、Th17細胞は細胞外寄生性細菌のみならず結核菌をはじめとする諸種の細胞内寄生性菌や真菌あるいは原虫による感染症に対する宿主防御免疫系の成立とその機能発現に関わっていると考えられる (Table 1)。付言するに、著者らはMAC感染マウスの脾細胞中にM17マクロファージと称するユニークなマクロファージポピュレーションが誘導されることを見出しているが²⁷⁾、この

Table 1 Role of Th17 cells and their effector cytokines IL-17 and IL-23 in protection against bacterial infection

Bacterial and fungal pathogen	<i>In vivo</i> action	Effects of IL-17 and IL-23
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Protection	Prevents colonization
<i>Bordetella pertussis</i>	Protection	Required for vaccine-primed protection
<i>Citrobacter rodentium</i>	Protection	Increases survival of host animals
<i>Escherichia coli</i>	Protection	Reduces bacterial burden
<i>Salmonella enterica</i>	Protection	Reduces bacterial burden
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Protection	Reduces bacterial burden, Increases survival of host animals
<i>Listeria monocytogenes</i>	Protection	Reduces bacterial burden in liver, Contributes to granuloma formation
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Protection	Prevents periodontal bone destruction
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Protection	Enhances Th1 memory response, Reduces mycobacterial burden after vaccination
<i>Mycobacterium bovis</i> BCG	Protection	Contributes to acute neutrophil-mediated inflammation and granuloma formation
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Protection	Enhances the kinetics of bacterial clearance
<i>Candida albicans</i>	Protection	Reduces fungal burden, Increases survival of host animals
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Protection	Reduces fungal burden, Increases survival of host animals
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Protection	Reduces fungal burden

Cited from the review article written by Curtis and Way. With some modifications: Curtis MM and Way SS. Interleukin-17 in host defence against bacterial, mycobacterial and fungal pathogens. *Immunology*, 126 : 177-185, 2009.

M17マクロファージサブセットは、今までに知られているM1タイプやM2タイプのマクロファージサブセットとは異なる形質を有しており (IL-12⁺, IL-1 β ^{high}, IL-6⁺, TNF- α ⁺, NOS2⁺, CCR7^{high}, IL-10^{high}, Arg⁻, MR^{low}, Ym1^{high}, Fizz^{low}, and CD163^{high}), 興味深いことにTh1細胞サブセットの分化・活性化は抑制するが、反面, Th17細胞サブセットの分化・活性化には強力な亢進作用を及ぼすことが明らかになっている²⁷⁾。こうした特定のマクロファージポピュレーションによってTh17細胞が誘導されるというメカニズムもまた、抗酸菌感染症に対する宿主感染防御システムの構築に大きな役割を演じているのかもしれない。

Th17細胞の抗酸菌感染症の病態への関わり

上述のごとく, Th17細胞が抗酸菌感染症に対する宿主抵抗性の発現に重要な役割を演じていることが示唆されている一方で, 病態の悪化への関与が示唆される報告もある。Th17細胞が自己免疫疾患や慢性炎症疾患の病因として役割を果たしていることはよく知られているが¹¹⁾, 例えば, *M. avium* subsp. *paratuberculosis* 感染により発症するクローン病やI型糖尿病などの自己免疫症状の発現にTh17が関与している²⁸⁾。また, 結核において, Th17かつ・またはその主要なサイトカインであるIL-17が誘発する過剰な好中球性の免疫応答が, 結核の病態の悪化を引き起こすことが示唆されている¹¹⁾。Cruzらは, 結核菌感染後のマウスに繰り返しBCGワクチンを接種することにより抗原特異的なIL-17産生T細胞の増加とIL-17の過剰発現が誘導され, 好中球の誘導に基づく病態の悪化を引き起こすことを示した²⁹⁾。また, IL-17が肺における一次感染後の結核菌の播種を促進するという報告もある³⁰⁾。他方, 最近では, 結核における自然免疫細胞の一種である自然リンパ球 (ILC) の役割について明らかになりつつあるが, IL-17産生型ILC (IL-17⁺ILC) の血液中の存在割合と結核患者の臨床症状の悪化との相関が認められるという興味深い報告もある³¹⁾。このように, Th17かつ・またはIL-17の過剰な発現が組織傷害の増大と病態の悪化を導いている可能性が示唆される。

生薬とその有効成分によるTh17細胞機能の調節

Table 2に示すように, 種々の疾患モデルを用いて, Th17細胞機能に対する各種漢方薬, 薬用植物およびその有効成分の薬理効果についての多くの検討がなされている。

特に, 各種の生薬の免疫反応に及ぼす薬効については, Asadi-Samaniらの総説に詳しい³²⁾。下記に示すほとんどの生薬とそれらの有効成分はTh1細胞とTh17細胞の生体での免疫細胞の分化やサイトカイン産生などの免疫応答に対して抑制作用を示し, ひいては抗炎症作用を示すこ

とが報告されている。Asadi-Samaniらの総説³²⁾では, 生薬として, *hyungbangpaedok-san*, *Salvia plebeia*, *Wedelia chinensis*, *Plectranthus barbatus*, *Ulmus davidiana*, *Atropa accuminata*, *Scutellaria baicalensis*, *Perilla frutescens*が, 生薬の有効成分として, celastrol (*Celastrus*), proanthocyanidin (*Metasequoia glyptostroboides*), berberine (*Berberis vulgaris*), salvianolic acid B (*Salvia miltiorrhiza*), curcumin (*Curcuma longa*), astragaloside IV (*Astragalus membranaceus*), ligustrazine (*Ligusticum chuanxiong*), plumbagin (*Droseraceae*, *Plumbaginaceae*, *Ancistrocladaceae*, *Dinophyllaceae*), matrine (*Radix sophorae*), arctigenin (*Arctium lappa*), eriocalyxin B (*Isodon eriocalyx*), baicalin (*Scutellaria baicalensis*), oleanolic acid (一般の植物), erythrodol (oleanolic acid前駆体), icariin (horny goat weed), daphnetin (*Daphne odora*), paeoniflorin (*Radix paeoniae*), triptolide (*Tripterygium wilfordii*), sinomenine (*Sinomenium acutum*), puerarin (*Radix puerariae*), artesunate (*Artemisia annua*); 生薬の処方: Ma Huang Tang, Daikenchuto, Bu Shen Yi Sui Capsule, Bu Shen Yi Qi formula, Huang-Lian-Jie-Du-Tang, Qingkailing, DCB-SLE1などが紹介されている。

他方, 数は少ないが, Th17細胞の機能増強に働く生薬も知られており, Liらによれば, *Leonurus japonicus*, *Codonopsis pilosula*, *Astragalus membranaceus*, *Prunus persica*, *Angelica sinensis*, *Ligusticum chuanxiong*, *Glycyrrhiza uralensis*などの生薬はTh17細胞の分化とIL-17Aの産生をupregulateするという³³⁾。

生薬とその有効成分がTh17細胞の分化と機能発現に及ぼす影響について調べた代表的な研究報告は以下のとおりである。まずTh17細胞の分化・機能発現の促進に働く生薬とその有効成分については, 下記の2つの報告がある。

(1) Murakamiらによれば, 2種類の生薬 *Cyclopia genitoides*, *C. subternata*のエタノール/水抽出成分は特異抗原で刺激した視細胞のIL-4, IL-17, IFN- γ 産生能を増強する薬効が認められている³⁴⁾。

(2) Wongkajornsilpらによると, 鎮痛作用と食欲増進作用を有するAyurved Siriraj Wattana処方には抗酸化作用, 抗炎症作用, 抗がん作用が知られているが, この処方は転写因子STAT3, RORCを介してTh17細胞の分化に作用し, この処方で樹状細胞を処理するとTh1細胞の分化に働くIL-12と, Th17細胞の分化に働くIL-6とIL-23の再生誘導が起こる³⁵⁾。

次に, その他の生薬とその有効成分に関しては, Th17細胞の分化と機能発現に対しては, 以下に示すように抑制的に働くという報告が多い。

(1) ウコン (*Curcuma longa*) の主要な有効成分である

Table 2 Pharmacological effects of various Chinese herbs, medicinal plants, and their chemical components on Th17 cell function

Herbal medicines, medicinal plants, and their concoctions	Biological effects related to Th17	Disease model (animal) tested
Hyungbangpaedok-san	Decreased the elevated population of CD4 ⁺ /IFN- γ ⁺ (Th1), and CD4 ⁺ /IL-17 ⁺ (Th17) T cells in the spinal cord in the onco-treatment. Increased the elevated population of CD4 ⁺ /CD25 ⁺ /Foxp3 ⁺ (Treg) and CD4 ⁺ /Foxp3 ⁺ /Helios ⁺ (thymus-derived Treg) T cells.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
<i>Salvia plebeia</i> extract	Decreased Th1, Th2 and Th17 expansion in the lymph node and the expression of Th1, Th2 and Th17 cytokines.	Collagen-induced arthritis (mouse)
Specific extract of <i>Wedelia chinensis</i>	Suppressed the Th1 and Th17 response in dendritic cells.	Dextran sulfate sodium-induced colitis (mouse)
Ethanol extract of <i>Plectranthus barbatus</i>	Decreased in cytokine production of pro-inflammatory cytokines IL-2, IL-6, IL-10, TNF and IL-17A.	Peripheral blood mononuclear cells and the T2M-bl cell line
Containing elements of the bark of <i>Ulmus davidiana</i> var <i>japonica</i> Nakai	The numbers and frequencies of Th1 and Th17 cells significantly decreased by downregulating the Th1 and Th17 responses via IL-4 secretion in the small intestine.	Normal (mouse)
Ethanol extract of <i>Atropa accuminata</i>	Promoted Th2 cytokines (IL-4 and IL-10), and suppressed Th1-Th17 cytokines (IL-2, TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-17, IL-6) and pro-inflammatory mediators (PGE2, NO, IL-1 β and LTB4).	CFA induced arthritis (rat)
<i>Scutellaria baicalensis</i> extract	Reduced Th17 cytokines (IL-17) and Th2-related cytokines (IL-4, IL-5, IL-10 and IL-13) enhanced by food allergies.	Food allergy (mouse)
<i>Perilla frutescens</i> leaf extract	Decreased generation of proinflammatory cytokines, including IL-1 β , IL-6, IL-17A and TNF- α .	Dextran sulfate sodium-induced colitis (mouse)
Luteolin	Reduced the secretion of IL-17A and enhanced the antiinflammatory cytokine IL-10.	
Apigenin	Enhanced the regulatory T cell population.	
Rosmarinic acid	Decreased Th17 cells but enhanced Treg in the joints, and reduced Th17 differentiation.	Rheumatoid arthritis (rat)
Celastrol (<i>Celastrus</i>)	Down-regulated the mRNA expression levels in activated T-cells and reduced the generation of Th1/Th17 specific cytokines (IL-2, IFN- γ and IL-17).	2,4-dinitrofluorobenzene-induced allergic contact dermatitis (mouse)
Proanthocyanidin fraction from the bark of <i>Metasequoia glyptostroboides</i>	Decreased differentiation of Th1 and Th17 cells directly through JAK/STAT pathway.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
Berberine (<i>Berberis vulgaris</i> L)	Downgraded the infiltration of inflammatory cells, reduced Th1 responses and astrogliosis rather than that of Th17.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
Salvianolic acid B (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)	Decrease pro-inflammatory Th1 and Th17 cells and increase regulatory T cells.	Collagen-induced arthritis (rat or mouse), complete Freund's adjuvant (CFA)-induced monoarthritis (rat), etc.
Curcumin (<i>Curcuma longa</i>)	Inhibited the differentiation of pro-inflammatory Th1/Th17 cells and promoted Th2 cells. Inhibit differentiation and development of Th17 cells depends on down-regulating expression of IL-6, IL-21, ROR γ t signaling and inhibition STAT3-phosphorylation. Decreased the Th1/Th2/Th17 cell populations.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
	Suppressed the inflammatory cell accumulation and the expression of IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , and IL-17.	Immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome (mouse)
Astragaloside IV (<i>Astragalus membranaceus</i>)	Down-regulated the enhanced expressions of IL6, IFN- γ and TNF- α . Suppressed IFN- γ , TNF- α and IL-17 secretion from the CD4 ⁺ cells.	Experimental autoimmune neuritis (rat)
		Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
Ligustrazine (<i>Ligusticum chuanxiong</i>)	Alleviated allergic airway inflammation by reducing the influx of eosinophils and neutrophils, which was mediated the correction the Treg/Th17 and Th1/Th2 imbalance.	Asthma (mouse)
Matrine (<i>Radix sophorae</i>)	Inhibited the TLR4/MD2 pathway, which plays an important role in the induction of Th1 and Th17 cells.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (rat)

Table 2 (Continued)

Herbal medicines, medicinal plants, and their concoctions	Biological effects related to Th17	Disease model (animal) tested
Arctigenin (<i>Arctium lappa</i>)	Suppressed the differentiation of Th17 cells.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
Eriocalyxin B (<i>Isodon eriocalyx</i>)	Blockage of Th1 and Th17 cell differentiation through JAK-STAT and NF- κ B signaling pathways.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
Baicalin (<i>Scutellaria baicalensis</i>)	Inhibited splenic Th17 cell population expansion. Decreased Th17 cells through stimulation of Treg cells and inhibition of IL-6 and IL-23. Suppressed Th1 and Th17 cell differentiation via STAT /NF- κ B signaling pathways.	Adjuvant-Induced Arthritis (mouse) Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
Oleanolic acid and erythrodiol	Induced Th2 cytokines in both serum and spinal cord, and suppressed Th1 and Th17 cytokines.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
Icariin (horny goat weed)	Inhibited the production of Th1 and Th17 through inhibition of phosphorylations of STAT1 and STAT3 in CD4 ⁺ T cells.	Experimental colitis (mouse)
Daphnetin (<i>Daphne odora</i>)	Attenuated the levels of Th1, Th2 and Th17 type cytokines in spleen lymphocytes.	Collagen-induced arthritis (rat)
Paeoniflorin (<i>Radix paeoniae</i>)	Attenuated the expression of Th17 cytokines and phosphorylation of STAT3 in spleen cells under Th17 polarizing conditions.	Imiquimod-induced psoriasis (mouse)
Triptolide (<i>Tripterygium wilfordii</i>)	Attenuated the expression of both Th1/Th17 as well as Th2 cytokines in spleen mononuclear cells and spinal cord tissues.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
Sinomenine (<i>Sinomenium acutum</i>)	Suppressed Th17, but not Treg and cell differentiation.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
Puerarin (<i>Radix puerariae</i>)	Enhanced Th1 immunity and decreased Th2 and Th17 responses. Ameliorated the smoke inhalation-induced Th1, Th2 and Th17 imbalance.	Gunpowder smog-induced acute lung injury (rat)
Artesunate (<i>Artemisia annua</i>)	Attenuated TNF- α expression and Th1/Th17 response.	Dextran sulfate sodium salt, 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid or oxazolone induced colitis (mouse)
Carnosol (<i>Rosmarinus officinalis</i> and <i>Salvia officinalis</i>)	Inhibited Th17 cell differentiation and STAT3 phosphorylation, and blocked NF- κ B nuclear translocation.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
Quercetin	Shifted balance in Th17 and Treg cells from Th17 dominance to Treg dominance.	Triptolide-induced liver injury (mouse)
Ma Huang Tang ^{a)}	Modulation of Th1 and Th2 cytokines and inhibition of Th17 cells.	Asthma (mouse)
Daikenchuto ^{b)}	Decreased Th17 cytokines in colons.	Colitis (mouse)
Bu Shen Yi Sui Capsule ^{c)}	Decreased the cytokines of IL-17A, IL-6, IL-23 and TGF- β 1 in the brain. Dropped the ratio of IL-17A and FoxP3 mRNA and protein in the brain or spinal cord.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
Bu Shen Yi Qi formula ^{d)}	Reduction in IL-6, IL-10 and IL-17A levels in serum. Improved IL-6 and IL-10 as well as a decrease in TGF- β 1 and IL-17A levels in bronchoalveolar lavage fluid (BALF).	Asthma (mouse)
Huang-Lian-Jie-Du-Tang ^{e)}	Suppressed the production of proinflammatory cytokines, including TNF- α , IL-1, IL-6 and IL-17A.	Cecal ligation and puncture (rat)
Qingkailing ^{f)}	Inhibited the differentiation toward Th1 and Th17 effector cells and the secretion of relevant cytokines.	Experimental autoimmune (rat)
DCB-SLEI ^{g)}	Suppressed of Th1 and Th17 cytokine production and NF- κ B activation.	
Sheng-Hua Decoction ^{h)}	Increased the proportions of Th1 and Th17 cells whereas decreased those of Th2 and Treg cells. Expression of Th1- and Th17-type cytokines (IFN- γ and IL-17A) was up-regulated, while that of Th2-type and Treg-produced cytokines (IL-4 and TGF- β) was down-regulated significantly.	Excessive uterine bleeding
<i>Cyclopia genistoides</i> and <i>Cyclopia subternata</i>	Significantly enhanced production of several types of cytokines, including IL-4, IL-17, and IFN- γ .	Antigen-stimulated splenocytes (mouse)

Table 2 (Continued)

Herbal medicines, medicinal plants, and their concoctions	Biological effects related to Th17	Disease model (animal) tested
Ayurved Siriraj Wattana recipe ¹⁾	Increased of the expression of STAT4, T-bet, and IFN- γ (Th1 markers), and STAT3, RORC and IL-17 (Th17 markers) in AVS073-treated CD3 ⁺ CD56 ⁺ cells. Decreased of the expression of STAT6 (Th2 marker), and STAT5A, STAT5B and IDO (Treg markers) in AVS073-treated CD3 ⁺ CD56 ⁺ cells. Increased the level of IL-12, IL-6 and IL-23 in AVS073-treated mDCs.	CD3 ⁺ CD56 ⁺ cells and mature dendritic cells generated from peripheral blood Mononuclear cells (PBMCs) of healthy donors
Gu-Ben-Fang-Xiao-Tang ¹⁾	Decreased Th17 and increased Treg cell proportions.	Ovalbumin (OVA)-induced allergic inflammation (mouse)

^{a)} Ma Huang Tang consists of Ephedra stem (Ma Huang), Cinnamon twig (Gui Zhi), Apricot kernel (Xing Ren) and Honey Fried Licorice (Zhi Gan Cao).

^{b)} Daikenchuto consists of Zanthoxylum piperitum (Japanese paper), processed ginger, ginseng, and maltose syrup powder.

^{c)} Bu Shen Yi Sui Capsule composed of Rehmanniae radix praeparata, Radix Rehmanniae, Radix Polygoni Multiflori, Radix et Rhizoma Rhei, Leonurus japonicus Houtt., Bulbus Fritillariae Thunbergii, Hirudo, Scorpio, Rhizoma Gastrodiae and Fructus Forsythiae.

^{d)} Bu Shen Yi Qi formula composed of A. membranaceus (Fisch.) Bunge., Epimedium brevicornu Maxim. and Rehmannia glutinosa Libosch.

^{e)} Huang-Lian-Jie-Du-Tang composed of Rhizoma Coptidis, Radix Scutellariae, Cortex Phellodendri and Fructus Gardeniae

^{f)} Qingkailing mainly comprising of eight medicinal materials or extracts composed of adenosine, geniposide, chlorogenic acid, baicalin, ursodeoxycholic acid, cholic acid and hyodeoxycholic acid

^{g)} DCB-SLE1 composed of Atractylodis macrocephalae Rhizoma, Eucommiae cortex, Loniceriae caulis and Hedyotis diffusae Herba.

^{h)} Sheng-Hua Decoction consists of Leonurus japonicus Houtt, Codonopsis pilosula (Franch.) Nannf., Astragalus membranaceus (Fisch.) Bge., Prunus persica (L.) Batsch, Angelica sinensis Diels, Ligusticum chuanxiong Hort. and Glycyrrhiza uralensis Fisch. References.

ⁱ⁾ Ayurved Siriraj Wattana recipe consists of Aegle marmelos (L.) Corrêa., Boesenbergia rotunda (L.) Mansf., Caesalpinia sappan L., Carthamus tinctorius L., Cinnamomum siamense Craib, Citrus sinensis L. Osbeck, Cladogynos orientalis Zipp. ex Span., Cryptolepis. buchmanii Roem. & Schult., Cyperus rotundus L., Derris scandens (Roxb.) Benth., Drypetes roxburghii Wall., Ferula assa-foetida L., Ligusticum sinense Oliv., Mallotus repandus (Willd.) Müll. Arg., Piper nigrum L., Saussurea lappa (Decne.) Sch. Bip., Terminalia chebula Retz., Tinospora crispa (L.) Hook. f. & Thomson.

^{j)} Gu-Ben-Fang-Xiao-Tang consists of Radix Astragali preparata, Ginseng radix, Largehead Atractylodes rhizome, Glabrous greenbrier rhizome, Calcined oyster shells, Periostracum cicadae, Pericarpium citri reticulatae, Sileris radix, Flos magnoliae, Schisandra chinensis (Turcz.) bail, Radix Glycyrrhizae.

ポリフェノール curcumin には、血流の乱れの軽減作用、鎮静・鎮痛作用、健胃作用が知られており、それらの薬効の他に抗酸化作用、抗菌作用、抗炎症作用も知られているが、Th17細胞を介した炎症に対する抑制作用やTreg細胞のIL-10産生増強を介する免疫抑制作用が報告されている。これらの知見は、Asterioらの総説に詳しい³⁶⁾。Leeらの検討では、自己免疫疾患IPEX症候群 (immuno-dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) 患者への curcumin の投与により Th1細胞のIFN- γ 産生能、Th2細胞のIL-4産生能の抑制に加えて、Th17細胞によるIL-17Aの産生の抑制も認められている³⁷⁾。また、Xieらによる実験的自己免疫性脳脊髄炎についての検討では、curcuminによりTh17細胞のIL-17産生の抑制が起こり、ひいては脊髄炎の症状が軽減されることが明らかにされている³⁸⁾。

(2) Gubenfangxiao 処方 は 11 種類の生薬 (*Astragalus membranaceus*, *Codonopsis pilosula*, *Poria cocos*, *Atractylodes macrocephala*, *Citrus reticulata*, *Saposhnikovia divaricata*, *Cryptotympana pustulata* など) を含んでいるが、古来喘息の治療に使われている。Ruanらは、マウスにオバロブミンで誘導されるアレルギー性喘息モデルでの検討で、Gubenfangxiao 処方により気道過敏症、methacholine 誘導性気道狭窄の軽減が起こるが、肺への好中球の遊走の抑制効果が関係しているとしている³⁹⁾。さらにRuanら

は、Gubenfangxiao 処方によりTh17細胞機能の抑制が起こり、IL-17Aの分泌が減少すること、逆にTreg細胞の増加によってIL-10の分泌が亢進し、結果として気道でのアレルギー性炎症反応の軽減がもたらされるとしている³⁹⁾。

(3) 各種の炎症性疾患の治療に使われている生薬 *Scutellaria baicalensis* の根から抽出されるフラボノイド baicalin は、Zhangらの報告によると、自己免疫疾患性脳脊髄炎に有効であり、炎症反応や中枢神経系での脱髄反応に対して抑制的な作用を示すという⁴⁰⁾。この機序としては、STAT/NF- κ Bシグナル伝達系のブロック作用を介してのTh1細胞とTh17細胞の分化と機能発現の抑制作用を裏付ける成績が得られている⁴⁰⁾。興味深いことに、baicalinの抗炎症作用はSOCS-3が関与するTh17細胞内でのシグナル伝達系に影響を及ぼすことに起因している⁴⁰⁾。

(4) エゴマ (*Perilla frutescens*) は抗炎症作用を有するが、Urushimaらの検討によると、エゴマ抽出物はdextran sulfate sodiumで誘導される炎症性大腸炎の発症と進展に有効であるという⁴¹⁾。この場合、エゴマ抽出物の投与によりTNF- α 、IL-17A、IL-10の血清中のレベルが低下し、大腸組織でのTNF- α とIL-17AのmRNA発現が低下する⁴¹⁾。彼らは、エゴマの有効成分であるフラボノイド luteolin, フラボン apigenin, ポリフェノール rosmarinic acid について検討し下記の成績を得ている⁴¹⁾。

① Luteolin は TNF- α , IL-1 β , IL-6, and IL-17A などの炎症性サイトカインの産生を抑制する。

② Apigenin は IL-17A の産生を抑制し、逆に IL-10 の産生を増強する。

③ Rosmarinic acid は Treg 細胞の分化を促進する。

以上の成績より、エゴマ抽出物は Th1 細胞と Th17 細胞機能に対する抑制作用と、Treg 細胞機能に対する増強作用を介して生体内での抗炎症効果を発現しているものと考えられる⁴¹⁾。

(5) 免疫疾患の治療に使われているローズマリー (*Rosmarinus officinalis*) やセージ (*Salvia officinalis*) の有効成分であるジテルペン carnosol の薬効については、Li らの自己免疫性脳脊髄炎のマウス実験モデル系での検討により、中枢神経系への炎症性細胞の浸潤の抑制を介して脱髄反応を軽減することが報告されている⁴²⁾。この場合 carnosol は、Th17 細胞の分化の抑制作用と、NF- κ B の活性化と核への移行をブロックすることによる Th17 細胞機能の down-regulation を介して、Th17 細胞の炎症への関わりを制御しているという成績を得ている⁴²⁾。

(6) リンゴ、ブドウ、柑橘類などのフルーツ類に含まれるフラボノイド quercetin は肝保護効果を示すことが知られているが、Wei らによれば、quercetin は Th17/Treg バランスを Treg 優位な方向に向けることにより、triptolide で誘導される実験的肝傷害を軽減する作用を示すという⁴³⁾。Quercetin は、細胞内シグナル伝達系での転写因子 ROR γ t の働きをブロックすることにより、Th17 細胞の分化をブロックし、ひいては Th17 細胞の IL-17, IL-6 産生能を抑制する⁴³⁾。興味深いことに、TLR4 のシグナル伝達系をブロックすると、quercetin の Th17/Treg バランスを Treg 優位な方向に向ける作用が阻害されるという成績も得られている⁴³⁾。いずれにしても quercetin は Th17 細胞系の down-regulation を介して、肝傷害を引き起こす炎症反応を顕現しているらしい。

おわりに

以上本稿では、各種の生薬の抗酸菌症治療への臨床適用の現状について、特に諸種の生薬の有効成分が Th17 細胞の分化と機能発現にどのような影響を及ぼすのかに関しての基礎研究で得られてきている知見に焦点を当てて概説した。約めて言うと、一部の生薬は結核などの特に難治性抗酸菌感染症を発症している患者に処方した場合、ある程度の有効性が得られると結論付けてもよさそうに思われる。状況によっては、抗酸菌症に対する宿主の感染防御系に対して、Th17 細胞系は Th1 細胞に比肩しうような重要な役割を演じている。ところが、Th17 細胞が産生するサイトカイン (IL-17, IL-22 など) は炎症反応の増強を惹起するため、Th17 細胞の過剰な活性化と

炎症反応の増強は、必然的に組織傷害をもたらす抗酸菌症の病状の悪化を招くという両刃の剣のような現象が知られている。本稿では、この Th17 細胞に焦点を当て、生薬とその有効成分が宿主の Th17 細胞系にどのような作用を及ぼすのかについて、近年に報告された知見を基に考察してみたが、一部の生薬では Th17 細胞の分化と機能発現に対して亢進作用がみられるものの、その他多くの生薬では、逆に Th17 細胞の分化と機能発現には抑制的に働くという成績が報告されている。従って、多くの生薬とその有効成分は、Th17 細胞の機能発現には負の作用を示すものと考えてよさそうである。すなわち、Th17 細胞の分化と機能発現という観点で考えるかぎり、ほとんどの生薬には抗炎症作用が期待されるものと考えられる。なお、少数の生薬では Th17 細胞に依拠した炎症反応を増強することが報告されているので、抗酸菌症への生薬の臨床適用においては、その辺の事情を鑑みることが重要であると思われる。すなわち、Th17 や IL-17 の抗酸菌感染症における宿主防御機構における役割と病状の進行および重症化への影響について、かつ、様々な生薬およびその化学成分の免疫学的作用に関する詳細な解明が必要であり、それらの知見の蓄積が大前提ではあるが、その上で実践的な生薬の臨床適用を想定すると、患者の病態の変化に応じて、その症状を改善する目的での生薬またはその有効成分の流動的な選択が、長期に及ぶ抗菌薬治療の成功率の向上につながるのではないかと考える。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文の内容に関して申告なし。

文 献

- 1) World Health Organization: A Ministerial Meeting of High M/XDR-TB Burden Countries: The Key Bottlenecks Hampering the Prevention and Scale-up of M/XDR-TB Control and Patient Care. 2009. http://www.who.int/tb/challenges/ndr/bottlenecks/bottlenecks_full_version.pdf
- 2) Tomioka H: Current status of some antituberculosis drugs and the development of new antituberculous agents with special reference to their in vitro and in vivo antimicrobial activities. *Curr Pharm Des.* 2006 ; 12 : 4047-4070.
- 3) Janin YL: Antituberculosis drugs: ten years of research. *Bioorg Med Chem.* 2006 ; 15 : 2479-2513.
- 4) Tomioka H: New approaches to tuberculosis — novel drugs based on drug targets related to Toll-like receptors in macrophages. *Curr Pharm Des.* 2014 ; 20 : 4404-4417.
- 5) Tomioka H: Usefulness of Chinese herbal medicines as host-directed therapeutics against mycobacterial infections: A review. *Am J Chinese Med.* 2017 ; 45 : 1-15.
- 6) Jiang RH, Xu HB, Fu J: Outcomes of Chinese herb medicine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis:

- A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2015 ; 23 : 544–554.
- 7) Shi G, Zhang L: Effects on type 2 diabetes complicated with pulmonary tuberculosis: Regiment of insulin, isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol versus the regiment plus Qi-boosting and Yin-nourishing decoction of Traditional Chinese Medicine. *J Tradit Chin Med.* 2015 ; 35 : 260–265.
 - 8) Enomoto Y, Hagiwara E, Komatsu S, et al.: Pilot quasi-randomized controlled study of herbal medicine Hochuekkito as an adjunct to conventional treatment for progressed pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *PLoS One.* 2014 ; 9 : e104411.
 - 9) Inagaki M: A case of patient with pulmonary atypical micobacteriosis to whom administration of Ninjin-Youei-To was effective. *Gendai Toyo Igaku.* 1994 ; 15 : 108–109.
 - 10) Hikizuna H, Terasawa K: A case of atypical micobacteriosis with chronic potent inflammatory reactions, to which the administration of Saikan-To was very efficacious. *Cur Ther.* 1997 ; 15 : 1403–1406.
 - 11) Lyadova IV, Pantelev AV: Th1 and Th17 cells in tuberculosis: Protection, pathology, and biomarkers. *Mediators Inflamm.* 2015 ; 2015 : ID 854507.
 - 12) Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, et al.: Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity.* 2011 ; 34 : 149–162.
 - 13) Bystrom J, Taher TE, Muhyaddin MS, et al.: Harnessing the therapeutic potential of Th17 cells. *Mediators Inflamm.* 2015 ; 2015 : ID 205516.
 - 14) Graeber KE, Olsen NJ: Th17 cell cytokine secretion profile in host defense and autoimmunity. *Inflamm Res.* 2012 ; 61 : 87–96.
 - 15) Li Y, Wei C, Xu H, et al.: The immunoregulation of Th17 in host against intracellular bacterial infection. *Mediators Inflamm.* 2018 ; 2018 : 6587296.
 - 16) Rathore JS, Wang Y: Protective role of Th17 cells in pulmonary infection. *Vaccine.* 2016 ; 34 : 1504–1514.
 - 17) Curtis MM, Way SS: Interleukin-17 in host defence against bacterial, mycobacterial and fungal pathogens. *Immunology.* 2009 ; 126 : 177–185.
 - 18) Liang SC, Tan X-Y, Luxenberg DP, et al.: Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med.* 2006 ; 203 : 2271–2279.
 - 19) Orgun NN, Mathis MA, Wilson CB, et al.: Deviation from a strong Th1-dominated to a modest Th17-dominated CD4 T cell response in the absence of IL-12p40 and type I IFNs sustains protective CD8 T cells. *J Immunol.* 2008 ; 180 : 4109–4115.
 - 20) Khader SA, Bell GK, Pearl JE, et al.: IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4⁺T cell responses after vaccination and during *Mycobacterium tuberculosis* challenge. *Nat Immunol.* 2007 ; 8 : 369–77.
 - 21) Scriba TJ, Kalsdorf B, Abrahams DA, et al.: Distinct, specific IL-17- and IL-22-producing CD4⁺T cell subsets contribute to the human anti-mycobacterial immune response. *J Immunol.* 2008 ; 180 : 1962–70.
 - 22) Bai H, Cheng J, Gao X, et al.: IL-17/Th17 promotes type 1 T cell immunity against pulmonary intracellular bacterial infection through modulating dendritic cell function. *J Immunol.* 2009 ; 183 : 5886–95.
 - 23) Schulz SM, Kohler G, Holscher C, et al.: IL-17A is produced by Th17, $\gamma\delta$ T cells and other CD4-lymphocytes during infection with *Salmonella enterica* serovar Enteritidis and has a mild effect in bacterial clearance. *Intern Immunol.* 2008 ; 20 : 1129–138.
 - 24) Wu Q, Martin RJ, Rino JG, et al.: IL-23-dependent IL-17 production is essential in neutrophil recruitment and activity in mouse lung defense against respiratory *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Microb Infect.* 2007 ; 9 : 78–86.
 - 25) Pitta MGR, Romano A, Cabantous S, et al.: IL-17 and IL-22 are associated with protection against human kala azar caused by *Leishmania donovani*. *J Clin Invest.* 2009 ; 119 : 2379–87.
 - 26) Umemura M, Yahagi A, Hamada S, et al.: IL-17-mediated regulation of innate and acquired immune response against pulmonary *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin infection. *J Immunol.* 2001 ; 178 : 3786–3796.
 - 27) Tatano Y, Shimizu T, Tomioka H: Unique macrophages different from M1/M2 macrophages inhibit T cell mitogenesis while upregulating Th17 polarization. *Sci Rep.* 2014 ; 4 : 4146.
 - 28) Brand S: Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut.* 2009 ; 58 : 1152–67.
 - 29) Cruz A, Fraga AG, Fountain JJ, et al.: Pathological role of interleukin 17 in mice subjected to repeated BCG vaccination after infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *J Exp Med.* 2010 ; 207 : 1609–1616.
 - 30) Redford PS, Boonstra A, Read S, et al.: Enhanced protection to *Mycobacterium tuberculosis* infection in IL-10 deficient mice is accompanied by early and enhanced Th1 responses in the lung. *Eur J Immunol.* 2010 ; 40 : 2200–10.
 - 31) Pan L, Chen X, Liu X, et al.: Innate lymphoid cells exhibited IL-17-expressing phenotype in active tuberculosis disease. *BMC Pulm Med.* 2021 ; 21 : 318.
 - 32) Asadi-Samani M, Bagheri N, Rafieian-Kopaei M, et al.: Inhibition of Th1 and Th17 cells by medicinal plants and their derivatives: A systematic review. *Phytother Res.* 2017 ; 8 : 1128–1139.
 - 33) Li X, Zhang M, Wang B, et al.: Shenghua decoction reduces uterine bleeding and regulates T-cell paradigm in human deciduas of RU486 medical abortion. *J Ethnopharmacol.* 2013 ; 150 : 907–917.
 - 34) Murakami S, Miura Y, Hattori M, et al.: Cyclopia extracts enhance Th1-, Th2-, and Th17-type T cell responses and induce Foxp3⁺ cells in murine cell culture. *Planta Med.* 2018 ; 84 : 311–319.

- 35) Wongkajornsilp A, Numchaisersuk N, Sa-Ngiamsumton K, et al.: Effects of the Ayurved Siriraj Wattana recipe on functional and phenotypic characterization of cytokine-induced killer cells and dendritic cells in vitro. *BMC Complement Altern Med.* 2016 ; 16 : 489.
- 36) Asterio E, Gkoutzourelas A, Mavropoulos M, et al.: Curcumin for the management of periodontitis and early ACPA-positive rheumatoid arthritis: killing two birds with one stone. *Rev Nutrients.* 2018 ; 10 : 908.
- 37) Lee G, Chung H-S, Lee K, et al.: Curcumin attenuates the scurfy-induced immune disorder, a model of IPEX syndrome, with inhibiting Th1/Th2/Th17 responses in mice. *Phytomedicine.* 2017 ; 33 : 1–6.
- 38) Xie L, Li X-K, Funeshima-Fuji N, et al.: Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by curcumin treatment through inhibition of IL-17 production. *Int Immunopharmacol.* 2009 ; 9 : 575–581.
- 39) Ruan G, Tao B, Wang D, et al.: Chinese herbal medicine formula Gu-Ben-Fang-Xiao-Tang attenuates airway inflammation by modulating Th17/Treg balance in an ovalbumin-induced murine asthma model. *Exp Ther Med.* 2016 ; 12 : 1428–1434.
- 40) Zhang Y, Li X, Ciric B, et al.: Therapeutic effect of baicalin on experimental autoimmune encephalomyelitis is mediated by SOCS3 regulatory pathway. *Sci Rep.* 2015 ; 5 : 17407.
- 41) Urushima H, Nishimura J, Mizushima T, et al.: *Perilla frutescens* extract ameliorates DSS-induced colitis by suppressing proinflammatory cytokines and inducing anti-inflammatory cytokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015 ; 308 : G32–41.
- 42) Li X, Zhao L, Han JJ, et al.: Carnosol modulates Th17 cell differentiation and microglial switch in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Front Immunol.* 2018 ; 9 : 1807.
- 43) Wei CB, Tao K, Jiang R, et al.: Quercetin protects mouse liver against triptolide-induced hepatic injury by restoring Th17/Treg balance through Tim-3 and TLR4-MyD88-NF- κ B pathway. *Int Immunopharmacol.* 2017 ; 53 : 73–82.

Review Article

TREATMENT OF MYCOBACTERIOSIS BASED ON CONTROL OF Th17 CELL LINEAGES WITH HERBAL MEDICINES

¹Yutaka TATANO, ²Chiaki SANO, ³Toshiaki SHIMIZU, and ^{4,5}Haruaki TOMIOKA

Abstract The increase in multidrug-resistant tuberculosis and refractory tuberculosis in HIV-infected persons makes its treatment increasingly difficult. However, the progress of new anti-tuberculosis drugs, which are indispensable for shortening the treatment period and treating multidrug-resistant tuberculosis, is very slow. It is also very difficult to develop a drug that effectively addresses the dormancy of *Mycobacterium tuberculosis*. In this paper, we focus on the possibility of combination therapy using herbal medicines as immuno-adjunctive agents and antibacterial drugs. We outline the effects of herbal medicines on the immune response of Th17 cell lines, which are thought to play an important role in the development of host resistance to infections caused by *M. tuberculosis* and other mycobacteria.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, Multidrug-resistant

tuberculosis, Antituberculous agents, Drug target, Dormant *Mycobacterium tuberculosis*

¹Department of Pharmaceutical Sciences, International University of Health and Welfare; ²Department of Community Medicine Management, Shimane University School of Medicine; ³Department of Nutrition Administration, Yasuda Women's University; ⁴Department of Contemporary Psychology and Department of Basic Medical Science for Nursing, Yasuda Women's University; ⁵Shimane University School of Medicine

Correspondence to: Yutaka Tatano, Department of Pharmaceutical Sciences, International University of Health and Welfare, 137-1, Enokizu, Okawa-shi, Fukuoka 831-8501 Japan. (E-mail: tatanoy@iuhw.ac.jp)

結核菌感受性試験基準の変更と対応

御手洗 聡

要旨：結核菌の薬剤感受性試験は結核症の適切なマネジメントに必須の情報である。日本国内ではマイクロタイター法およびMGIT ASTによる比率法が標準的方法として示されているが、対応する薬剤は2000年以降変更されていない。世界保健機関は2021年にExtensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (XDR-TB: 超多剤耐性結核菌)の定義を変更し、定義薬剤としてmoxifloxacin, bedaquiline およびlinezolidを加えた。またrifampicin (RFP)の耐性遺伝子診断と表現型薬剤感受性試験の結果を一致させるため、RFPの比率法基準薬剤濃度を1.0 µg/mlから0.5 µg/mlへ変更すると発表した。これは従来の薬剤感受性試験法の変更および追加を要求するものであるが、日本国内の現状を見るかぎりその対応は簡単ではない。三種病原体等の定義変更、企業の設備投資あるいは新規体外診断薬の開発が必要であるが、日本には結核の市場がすでにないからである。厚生労働省、関連学会および体外診断薬製造メーカーを巻き込んだ議論が必要とされる。

キーワード：結核菌、薬剤感受性試験、Rifampicin, Bedaquiline, Linezolid, Moxifloxacin

はじめに

結核菌の薬剤感受性試験は治療法の確定に必要な検査である。日本では2000年の結核菌検査指針改訂以降比率法を基準として使用している¹⁾。具体的には1%小川培地を基礎とする鶏卵培地でLöwenstein-Jensen (L-J) 培地との比較検討が行われ、isoniazid (INH), rifampicin (RFP), streptomycin (SM) およびethambutol (EB)の小川培地における基準濃度が設定されたという経緯がある。その後rifabutin (RBT)が臨床的に利用できるようになり²⁾、さらに多剤耐性結核に対してbedaquiline (BDQ)³⁾, delamanid (DLM)⁴⁾あるいはlinezolid (LZD)が利用可能になっているが、国内でのこれらの薬剤に対する感受性試験法は微量液体希釈法による最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration: MIC) 測定 (BDQで実施)あるいはMiddlebrook 7H11を基礎とする寒天培地比率法 (DLMで実施)であり、一定の方法に統一されていない。またLZDについては基準となる方法も示されていない。clofazimine (CFZ)も臨床的に使用される機会が増えているが、同様に基準となる薬剤感受性試験法が示されていない。

本稿では日本あるいは世界における表現型薬剤感受性試験の問題点について概説する。

鶏卵培地による感受性試験の限界

現在、日本国内で結核菌の感受性試験を実施しようとする場合、具体的に利用可能であるのはビットスペクトルSR (極東製薬工業)⁵⁾, MGIT AST SIRE/PZA (ベクトン・ディッキンソン)⁶⁾およびブロスミック MTB-I (極東製薬工業)⁷⁾の3者である。それぞれ1%小川培地比率法, Middlebrook 7H9基礎培地での比率法およびMiddlebrook 7H9基礎培地でのMICである。MGIT ASTはINH, RFP, SM, EBおよびpyrazinamide (PZA)を試験することができるが、日本国内ではその他の二次薬に対応していない (EUではフルオロキノロンあるいは注射剤を対象としたキットが販売されている)。MICに関しては、INH, RFP, RBT, EB, SM, kanamycin (KM), levofloxacin (LVFX), ciprofloxacin (CPFX)が測定可能であるが、現時点でMICに関するブレイクポイントはCLSI M62を見るかぎりEB, INHおよびRFPにしか設定がない⁸⁾。したがって、para-aminosalicylate (PAS) や enviomycin (EVM), cycloserine

(CS), ethionamide (TH) などの感受性試験を実施しようとした場合、日本国内ではビットスペクトルSRに頼るより方法がない。ビットスペクトルSRはマイクロタイター法なので比較的迅速ではあるものの、液体培地による感受性試験と比較するとより多くの時間を必要とするので、効率的とは言えない。さらに世界的には新しい薬剤が利用可能となった際はMICやMGITによる試験法しか検討されない状況となっており⁹⁾、当然の結果として鶏卵培地での実施基準は設定されない。これはL-J培地でさえ同様であり、今後鶏卵固形培地による感受性試験の実施は徐々に廃れていくものと考えられる。鶏卵培地による薬剤感受性試験に未来はない。

液体培地による感受性試験

前述のとおり、鶏卵培地による比率法の基準が新たに示される可能性はないと考える。世界保健機関は新薬に関する感受性試験の基準を寒天培地比率法あるいはMGITでしか示しておらず、現実的には液体培地による感受性試験に切り替えていく必要がある。しかし、MGIT ASTを製作・販売しているベクトン・ディッキンソン社は現時点でEU以外の地域で二次薬に対応したMGIT ASTキットを販売していない。さらにBDQ, DLM, LZD, moxifloxacin (MFLX) に関する比率法基準濃度は示されているものの、これらの薬剤に対応したキットを作製していない。したがってこれらの薬剤感受性試験をMGITで実施しようとした場合、*in house*で薬剤含有培地を調製しなければならない⁹⁾。これらの培地を、これらの感受性試験が真に必要な発展途上国で作成し適正に実施することが可能であるかという疑問が残る。内部精度管理と外部精度評価を行う必要があるが、それらを実施するのに必要な適切に標準化された新薬耐性菌が利用できないという問題もある。したがって、液体培地による感受性試験も現状では容易に実施できない。この状況は日本でも同じである。

世界保健機関による超多剤耐性結核菌の定義変更

世界保健機関が2021年1月27日にホームページ上で公表した「Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020」¹⁰⁾によると、Extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (XDR-TB: 超多剤耐性結核菌) の定義が変更され、2021年1月から適用される。この背景には旧XDR-TBの定義が複雑であり、なおかつ2020年にアップデートされた結核治療プログラムの内容に合わなくなっている事実がある¹¹⁾。また、世界保健機関は将来的にまた定義が変更されることも想定し、今回のXDR-TBの変更に至っている。

2020年までのXDR-TBの定義はINHおよびRFPの両方に耐性を有するMultidrug-resistant *M. tuberculosis* (MDR-TB) に加えて、少なくとも1つのフルオロキノロン薬および少なくとも1つの二次注射薬 (amikacin: AMK, KM および capreomycin: CPM) に耐性を有していることとされている¹²⁾。世界保健機関によると、新しいXDR-TBの定義は、従来のMDR-TBに加えて、少なくとも1つのフルオロキノロン薬およびもう1つのGroup A薬剤に耐性を有すること、となっている。ここでGroup Aの薬剤とはLVFX, MFLX, BDQおよびLZDである。LVFXとMFLXはフルオロキノロン薬であるから、LVFXとMFLXのどちらか一方に耐性で、なおかつBDQとLZDのどちらかに耐性を有するMDR-TBがXDR-TBという定義となる。当然ながら新しいXDR-TBを同定するには、Group Aの薬剤感受性試験の実施が必須となるが、現状ではMFLXとLZDに関して日本国内では感受性試験の方法がない。

Rifampicinの薬剤感受性試験基準濃度変更

世界保健機関は2021年当初にrifampicinの基準濃度を1.0 µg/mLから0.5 µg/mLに変更した¹³⁾。これは遺伝子変異によるRFP耐性診断の精度を低下させる、いわゆるDisputed mutation (議論のある変異) による遺伝子診断精度の低下を補正することを目的としている。Disputed mutationの代表的な変異とされるL430PやH445Nなどは*rpoB*の変異として検出されるが、従来の薬剤感受性試験では「感受性」と診断される確率が高く、結果として表現型を基準に考えると「偽陽性 (偽耐性)」という解釈になる。これは遺伝子変異による結果としてのMICの上昇が信頼性の高い変異 (confident mutation) に比べて低いことによるものであるが、実際に治療した場合の再発率は同じであるという報告から、従来法の「偽感受性結果」として考えられるようになったものである¹⁴⁾。

RFPの基準濃度を半分に言うと言うと簡単に聞こえる

Table Anti-tuberculosis drug classification of World Health Organization for use in MDR-TB

Group	Medicine
Group A	Levofloxacin or Moxifloxacin Bedaquiline Linezolid
Group B	Clofazimine Cycloserine or Terizidone
Group C	Ethambutol Delamanid Pyrazinamide Imipenem/cilastatin or Meropenem Amikacin (or Streptomycin) Ethionamide or Prothionamide Para-aminosalicylic acid

が、実際はそう簡単ではない。まず鶏卵固形培地の場合、現在蛋白による吸着を考慮して40 µg/mlという基準濃度が設定されているが、液体培地での0.5 µg/mlが鶏卵固形培地の20 µg/mlに一致するという保証はない。少なくとも数百株の結核菌を使用して一致率を評価する必要があると思われる。MGIT ASTで濃度を半分にするには薬剤を4 mlではなく8 mlで溶解すればよいだけの話であるが、これは使用説明書の指示から外れた方法である。この方法で感受性試験結果に問題が発生し、患者に不利益が生じたとしても、メーカーはPL法の対象外として責任を負わないと思われる。したがって、メーカーが製品として0.5 µg/mlとなるよう使用説明書を変更するまで私的に変更するのは困難である。世界保健機関はそのようなアレンジメントなしに濃度変更を行っており、無責任としか言いようがない。

現状での日本国内での対応

現状ではRFPの比率法基準濃度を1.0 µg/mlから0.5 µg/mlに変更するのは困難である。日本ではRFPの遺伝子変異による耐性検査を行う頻度は高くないので、変異が検出された場合、推定される変異ごとに個別相談あるいはMIC測定という方法で対応するのが適切かと考える。XDR-TBの定義変更に関しては、日本では三種病原体等の定義と一致しないのでバイオセキュリティ上どのように対処すればよいか困ることになる¹⁵⁾。さらに新しいXDR-TBを同定しようとした場合、市販されていない検査を行わなければならないので、一般病院や検査センターでは対処できない。一刻も早く世界保健機関の新基準に対応した薬剤感受性試験キットが日本国内で市販されるようになることを期待する。

結核菌薬剤感受性試験の将来

結核菌の薬剤感受性試験は固形培地から液体培地に完全移行しようとしている。日本も対応しなければならないが、単に技術的問題ではなく社会的問題を含んでいるため容易ではない。さらに結核菌の薬剤感受性試験はこれまでの定性的検査法から定量的検査法（主としてMIC）に移行しようとしている¹⁵⁾。患者の個別化診療という点では望ましいかもしれないが、さらに薬物動態・薬力学に関するデータを利用できるようにシステムを構築していく必要があると考えられる。

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

文 献

- 1) 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会編：第7章 薬剤感受性試験。「新結核菌検査指針2000」。結核予防会、東京、2000、95-106.
- 2) 倉島篤行、森 亨、朝野芳郎、他：新規抗酸菌症治療薬リファブチン。結核。2010；85（10）：743-756.
- 3) 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（1）：71-74.
- 4) 重藤えり子：新規抗結核薬「デラマニド」とその使用について。結核。2014；89（12）：837-840.
- 5) 極東製薬工業株式会社：極東 結核菌感受性ピットスベクトル-SR。東京、2020年5月改訂（第3版）.
- 6) 日本ベクトン・ディッキンソン株式会社：クラスI細菌検査用シリーズ薬剤感受性（抗酸菌）キット ミジットシリーズ ストレプトマイシン、イソニアジド、リファンピシン、エタンブトール。東京、2010年7月改訂（第2版）.
- 7) 極東製薬工業株式会社：プロスミックMTB-I。2018年6月改訂（第4版）.
- 8) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Susceptibility testing of *Mycobacteria*, *Nocardiae* spp., and Other Aerobic *Actinomycetes*. 1st ed. 2018. CLSI supplement, M62. Wayne, PA.
- 9) 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.
- 10) Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. World Health Organization, Geneva, 2021. CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 11) WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment — drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization, Geneva, 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 12) World Health Organization: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. (WHO/HTM/TB/2006.361). World Health Organization, Geneva, 2006.
- 13) Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of isoniazid and the rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine). World Health Organization, Geneva, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 14) Van Deun A, Aung KJ, Bola V, et al.: Rifampin drug resistance tests for tuberculosis: challenging the gold standard. J Clin Microbiol. 2013 ; 51 (8) : 2633-2640.
- 15) 厚生労働省健康局長通知：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の一部を改正する法律の一部の施行に伴う関係省令の整備等に関する省令の施行等について。健発0121第1号、平成27（2015）年1月21日.

Review Article

RECENT CHANGES IN ANTI-TUBERCULOSIS DRUG SUSCEPTIBILITY TESTINGS

Satoshi MITARAI

Abstract The drug susceptibility testing (DST) information is essential for the management of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) infection. In Japan, BspSpectre-SR (microtitre) and MGIT AST are available as standard proportion method, but the drugs tested are not updated since 2000. The World Health Organization (WHO) has changed the definition of extensively drug-resistant MTB (XDR-TB) and replaced injectable drugs with bedaquiline (BDQ) and linezolid (LZD), leaving levofloxacin (LVFX) and moxifloxacin (MFLX) as fluoroquinolones. WHO has changed the critical concentration of rifampicin (RFP) from 1.0 µg/ml to 0.5 µg/ml to increase the consistency of genotypic and phenotypic resistance. This situation requires the changes of DST drugs and method, but it is not easy even to modify a part in current Japanese setting. Though the definition change of class III MTB pathogen, capital investment and/or new DST kit development are required, there is no enough market to make profit in Japan.

The Ministry of Health, Labour and Welfare, the affiliated academic societies and the manufacturers shall be involved in the discussion how to cope with the current DST problems in Japan.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, Drug susceptibility testing, Rifampicin, Bedaquiline, Linezolid, Moxifloxacin

Department of Mycobacterium Reference and Research, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Satoshi Mitarai, Department of Mycobacterium Reference and Research, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan.

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

有害事象—どのような有害事象時にどう考えるか

— 結核標準治療時の副作用対策 前編 —

佐々木結花

要旨：日本結核・非結核性抗酸菌症治療委員会は、結核治療について「結核」誌に連載しており、本論文は「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」という、臨床現場で遭遇する副作用への対応がテーマである。今回は前編として、肝障害と腎障害時について報告する。肝障害については、標準治療で用いられる全ての薬剤で生じるが、INH、リファマイシン系薬剤、PZAでの頻度が高い。肝細胞型肝障害ではINH、PZAを、胆汁うっ滞型肝障害ではRFPを原因薬剤と考え、患者の症状や肝障害の程度によって抗結核薬投与を全て中止し改善を図る。再投与時も原因となる薬剤によって再投与の順序が定まっているが、再投与時の初回投与量、漸増するのかは定まてはいない。腎障害については、リファマイシン系薬剤、アミノグリコシド系薬剤、LVFXは薬剤性間質性腎炎を生じることが報告されている。キードラッグであるRFPは、免疫学的機序による尿細管性障害の報告がなされており再投与を行うべきではない。両副作用ともINH、RFPという主要薬剤が投与不可能となる場合があり、その場合には、本委員会が示した「『結核医療の基準』の改訂—2018年」に沿って治療を再考するが、難渋する場合には結核治療の経験が豊富である結核・非結核性抗酸菌症指導医へのコンサルトを行うべきである。

キーワード：肺結核、抗結核薬、副作用

1. はじめに

抗結核治療は標準治療方式が世界的に定められており、ガイドラインで体重当たりの投与量や上限が定められ、医師誰でもが治療できる状況である。抗結核薬治療は標準化されているため、機械的に投与しがちであるが、患者に薬剤別の副作用について説明し理解を得ておく必要がある。副作用を疑う場合は症状ごとに迅速に対応し、悪化を防ぐ必要がある。しかし、副作用が生じた際の次の一手をどうするかについては、標準化されているものの全てのケースに当てはまるわけではない。

本論文は、本学会編集委員会 菊地利明委員長のご依頼により、結核治療について臨床現場の先生方にご理解いただく目的でシリーズとして連載される解説の一つである。臨床上、患者背景や病状によって、この対応が全て当てはまらないことが数多く生じることにご留意いた

だきたい。また、複雑な副作用や稀な副作用に遭遇した場合、初手の対応に苦慮する場合は、本学会の結核・非結核性抗酸菌症指導医が地域におられるので、ぜひ直接相談していただきたい。

副作用への対応としてレボフロキサシン (levofloxacin: LVFX)、カナマイシン (kanamycin: KM) 以外の Second-line drugs については一般的に用いられる薬剤ではなく、また、副作用の頻度がやや高い薬剤であるため、本論文では First-line drugs (a), (b), Second-line drugs の中から LVFX, KM のみを取り上げる¹⁾。多剤耐性肺結核に対して用いられるデラマニド、ベダキリン、審査事例承認薬であるアミカシン、リネゾリド、クロファジミンは除外した。なお、クロファジミンについては2022年3月に発行された「結核」第97巻第2号²⁾をご参照いただきたい。

2. 肝 障 害

(1) 肝障害の特徴

抗結核薬標準治療First-line drugsとして用いられる5薬剤全てに薬剤性肝障害の報告がある^{3)~8)}が、頻度が高いものはイソニアジド (isoniazid: INH)³⁾、リファンピシン (rifampicin: RFP)⁴⁾、リファブチン (rifabutin: RBT)⁵⁾、ピラジナミド (pyrazinamide: PZA)⁶⁾である。肝機能障害のタイプには肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型があり⁹⁾、INH、PZAは肝細胞障害性ないしは混合型³⁾⁶⁾⁹⁾、RFP、RBTは胆汁うっ滞型ないしは混合型⁴⁾⁵⁾⁹⁾を示すことが多い。エタンブトール (ethambutol: EB)は肝不全⁷⁾、ストレプトマイシン (streptomycin: SM)は肝酵素上昇をきたす⁸⁾ことが、各薬剤のインタビューフォームにて報告されている。LVFXは同薬剤のインタビューフォーム¹⁰⁾において、「劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害(0.01%未満)、黄疸(頻度不明):劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(初期症状:嘔気・嘔吐、食欲不振、倦怠感、そう痒等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」とあり、頻度は低いものと考えられる。KMのインタビューフォーム¹¹⁾には肝障害について触れていないので、頻度は不明、かつ低いと考えられる。

日本結核病学会(現・日本結核・非結核性抗酸菌症学会)治療委員会は、2007年に治療委員会報告として「抗結核薬使用中の肝障害への対応について」¹²⁾を示しており、本論文では、この報告を中心として、厚生労働省が示した重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害(肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患)⁹⁾、DDW-J2004ワークショップ薬剤性肝障害診断基準の提案¹³⁾を参考とさせていただき、その他、海外のガイドライン、報告を参考とさせていただいた。

(2) 治療前の肝障害について

治療開始前に肝機能異常が認められており、肝不全、非代償性肝硬変、またはそれに準じた状態、ASTまたはALTが基準値上限の3倍以上である慢性活動性C型肝炎では、PZAを避け¹⁾¹¹⁾¹²⁾、特に肝不全、非代償性肝硬変、またはそれに準じた状態ではINH使用を避けることも検討する¹¹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。重症の肝不全では、INH、RFP、PZAのいずれも投与できない場合もある。アルコール性肝障害では禁酒により肝障害が大半の場合改善するため、禁酒させ肝毒性のある薬剤投与を行えることが多い¹⁾¹¹⁾。HB抗原陽性者はPZA投与を行ってもよいが、肝障害の頻度が高いとの報告もあり¹⁴⁾、肝機能に十分配慮する。他合併症により肝障害が生じている場合には、かかりつけ医に確認しつつ薬剤を選択する。

粟粒結核では血行散布病変により肝障害をきたす場合は、むしろ抗結核薬にて改善する場合もあるため、肝障害の原因を精査しキードラッグの投与を行う必要がある。

(3) 標準治療により生じた肝障害について

筆者の私見も含まれるが、薬剤性肝障害の発症は治療後半の維持期より導入時期の4薬剤投与中に高率である¹¹⁾。しかし、INH、RFPによる肝障害は維持期中でも生じるため、最終投薬まで注意が必要である。なお、初期2カ月間は2週間に1回以上の血液検査を行い、維持期でも1カ月に1回以上の血液検査を行う¹¹⁾。

「抗結核薬使用中の肝障害への対応について」¹¹⁾より、治療開始後に生じた肝障害の中止について述べる。治療開始後の対応については、自覚症状がなければ、ASTまたはALTが基準値上限の5倍以下であれば肝機能検査を1週間ごとに繰り返し、上昇傾向がなければ治療を継続する。ASTまたはALTが5倍以上となった場合は全抗結核薬を中止する。自覚症状があった場合は、ASTまたはALTが基準値上限の3倍以上の場合、また3倍未満でも治療前値から3倍以上になった場合、ASTまたはALTの上昇が急な場合、AST、ALTにかかわらず総ビリルビン値が2 mg/dl以上となった場合は全ての薬剤を中止する。AST、ALTにかかわらず総ビリルビン値が2 mg/dl以上となった場合は全抗結核薬を中止する。

臨床現場では、肝細胞性肝障害ではPZAのみ中止し、2~3日後に再検し、悪化していなければPZAを除いた3薬剤投与を継続して経過観察する場合もあると聞くが、この方法はガイドラインの中で定められてはいない、いわゆる「経験」によってもたらされたものである。INHによる肝障害の場合はさらに悪化をするため、きめ細かい観察が可能な入院している患者の場合で、かつ、結核治療経験の豊富な医師以外には行うべきではない。

(4) 中止時の対応

薬剤性肝障害(drug-induced liver injury: DILI)への対応として、通常は原因薬剤と疑われる全ての薬剤の中止によって改善する。しかし、全身状態が悪化している場合、黄疸例(例えば総ビリルビンで4 mg/dl以上)、ALT高値(例えば300 IU/L以上)、プロトロンビン時間延長例では、入院治療とする⁹⁾¹⁶⁾。

(5) 中止後の対応

入院加療の場合は、急性肝炎の治療に準じ安静臥床とし、消化のよい食事を与え、摂食できない場合は5%ブドウ糖溶液等を用いた輸液を行うことが勧められる⁹⁾¹⁶⁾。

肝細胞性肝障害時、グリチルリチン、ウルソデオキシコール酸を投与する場合がある。エビデンスはない⁹⁾¹⁶⁾が、中等度以上肝細胞障害例(ALT 300 IU/L以上)においては、グリチルリチン製剤の静注と同時に肝細胞膜保護作用を有するウルソデオキシコール酸の経口投与を行

う⁹⁾¹⁶⁾との報告がある。

胆汁うっ滞性肝障害の場合、低脂肪食とし、ウルソデオキシコール酸を用いるが、重症例には副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン）を使用する場合もある⁹⁾¹⁶⁾。

なお、外来で薬剤性肝障害を管理する場合、他薬剤の服用を控えること、食欲不振や倦怠感など症状の悪化があった際には早めに受診するように指導を行う。

（6）再開の目安

重症例で何らかの抗結核治療を行わねばならない場合は、肝機能が正常化しつつある時期に、肝障害を生じる頻度の低いSM、EB、LVFXから2薬以上で再開する。抗結核薬を急いで投与しなくてもよい場合は、肝機能が正常化するまで抗結核薬の投与を行わず、正常化した後、SM、EB、LVFXから2薬以上で再開する¹²⁾。

肝細胞性肝障害の場合、INHないしはPZAが原因薬剤である可能性が高い。EB、SM、LVFXから2薬以上で再開した後、RFP投与を行う。1週間後の肝機能検査で悪化がなければINHを追加する。さらに1週間後の肝機能検査でも安定していれば、PZAによる肝炎の可能性が高いと考え、最終的にはINH、RFP、EBまたはSMの3剤の治療を行う¹²⁾。

胆汁うっ滞性肝障害の場合、RFPが原因薬剤と考えられるので、まずINHを開始する。それまでにEBなどを使用していなかった場合にはINHとEBまたはSMの2剤、または3剤を同時に開始する。1週間後の肝機能検査で悪化がなければPZAを追加する¹²⁾。

なお、いずれの場合も再投与時に肝障害が生じた場合には、最後に追加した薬剤が被疑薬であると考えやすいが、必ずしもそうでない場合もある。

（7）再投与

他の抗菌薬による肝障害後には同じ薬剤の再投与を行うことはないが、数少ない抗結核薬でありキードラッグになるので、肝酵素の低下および症状軽快時には、INH、RFPについて慎重に再投与を行う。

再投与時の投与量についての報告は少ない。1996年の英国からの報告では、INHは50 mg/日投与し、2～3日観察し問題が生じねば徐々に目標量へ増量、次にRFPを75 mg/日で投与し2～3日観察し問題がなければ次に300 mg、次に2～3日観察し問題がなければ目標量まで増量。最後に、PZAは250 mg/日を投与し、2～3日後1000 mg、問題なければ2～3日後1500 mgとすると報告されている¹⁷⁾。しかし本邦では再導入時の投与量は定められてはおらず、医師の経験則にのっとっている場合が多い。後編で示すアレルギー機序の場合は減感作法も有用であるが、薬剤性肝障害では必ずしも減感作のような漸増は必要ない。薬剤による肝障害は、薬剤自体あるいは代謝産物による中毒性の場合と、アレルギーあるいは

代謝性の特異体質性に分類されており、多くの薬剤性肝障害はほぼ後者によって生じると報告されている⁹⁾。特にINHにおけるN-acetyltransferase 2 (NAT2) 遺伝子変異によるアセチル化が遅れるslow acetylatorと肝障害の発現について検討されている¹⁸⁾。INH代謝では、NAT2以外の多くの代謝酵素の遺伝子多型が存在する¹⁸⁾¹⁹⁾。再投与は慎重に行われねばならず、本件は、今後検討の余地を残している。

（8）レジメン変更後の治療期間

日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会による『『結核医療の基準』の改訂—2018年』¹⁾の、標準治療が行えない場合の治療法を参照し、レジメンの投与期間を設定する。

3. 腎 障 害

（1）腎障害の特徴

一般的に、薬剤性腎障害は、i. 中毒性腎障害、ii. アレルギー機序による急性間質性腎炎（過敏性腎障害）、iii. 薬剤による電解質異常、腎血流量減少などを介した間接毒性、iv. 薬剤による結晶形成、結石形成による尿路閉塞性腎障害に分類され、尿細管間質障害型が最も高頻度と報告されている²⁰⁾。

結核標準治療においては、RFP、アミノグリコシド薬（SM、KM）、ニューキノロン薬（LVFX）による急性尿細管壊死、アミノグリコシド薬、RFP、キノロン薬による急性尿細管間質性腎炎、RFPによる糸球体腎炎、ニューキノロン薬による横紋筋融解症における腎障害が挙げられる¹⁸⁾。欧米の薬剤間質性腎炎の報告では原因薬剤として、INH、EBも挙げられている²¹⁾。

RFPは腎障害の頻度が高いという印象ではなく、あらかじめ腎障害に注意しつつ投与する薬剤というより、腎障害が生じてから慌てる場合が多い。尿沈渣を含め血液生化学検査を適切に行い、早期発見できるように注意する。RFPによる腎障害は免疫学的機序により生じ、非常に稀であると報告されている²²⁾が、間欠投与や過去に投与歴のある患者に偏在するという報告²¹⁾と、間欠投与で生じる場合と連日投与で生じる場合の2つの機序によって生じるという報告がなされている²³⁾。

急性尿細管壊死は血清クレアチニン値の上昇を示し、血清クレアチニン値や尿素窒素が上昇する前から尿細管機能障害が生じるため、尿量の増加、尿比重低下、正常血糖下での尿糖、尿pH 5.9以上、尿ナトリウム分画排泄率（fractional excretion of sodium: FENa）上昇が認められる²⁴⁾。RFPは結核治療において最も重要な薬剤であるため再投与を行いたいところであるが、腎障害時の再投与について容認するガイドラインや勧告は認められない²⁰⁾²⁴⁾²⁵⁾。

(2) 腎障害時の治療中止について

中止基準はガイドライン等で定められていない。厚生労働省の「重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎不全」²⁶⁾による急性腎不全の定義としては、『医薬品服用後1～4週の間「血清クレアチニン値が1日0.5 mg/dL, 血清尿素窒素が1日10 mg/dL以上上昇する」, 「血清クレアチニン値が前値の150%以上に上昇する」, 「クレアチニークリアランスが投与前にくらべて15～50%以上低下する」』などの基準があり, また確定したものではないが, 「血清クレアチニン値が前値の150%以上に上昇する」を基本と考えると簡潔である, と記載されている。この状態に至った場合は, 原因と考えられる薬剤を全て中止する必要がある。また, 上記の検査成績に至らない場合であっても, 尿量の減少や浮腫の出現などの出現時には治療中止を考慮する。高齢者や, 結核罹患時発熱や食思不振で脱水症状にある患者で, 血清クレアチニン高値, 尿素窒素高値である場合も稀ではなく, 補液等を行い補正してから抗結核薬投与を考慮すべきであろう。

(3) 投与中止時の対応

薬剤中止のみで回復する症例と遷延する症例がある。副腎皮質ステロイド投与については結論が出ていないが, 早期に投与が行われなければ効果が乏しいとの報告があり²⁷⁾, 腎臓病専門医にコンサルトすべきである。

(4) 再投与

RFPが原因の場合, 抗結核薬投与期間が長期になるという深刻な事態となる。しかし原因として免疫反応, すなわちRFPに対するアレルギー機序が挙げられており, 再投与時には容易に悪化すると考えられ, 再投与は行うべきではない。同じリファマイシン系薬剤であるリファブチン(RBT)は, インタビューフォーム⁵⁾にて「本剤の成分又は他のリファマイシン系薬剤(リファンピシン)に対し過敏症の既往歴のある患者」には禁忌であるという記載があること, また「腎機能障害患者(男性12例, 女性6例)にリファブチン300 mgを単回経口投与したとき, AUC及びCmaxはクレアチニークリアランスの低下に伴い, 増加傾向を示した。」との記載があることから, 本邦では代替成功例の報告はあるものの, 代替投与は行うべきではない。

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) 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.
- 2) 吉山 崇, 露口一成: 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。結核。2022; 97: 121-

124.

- 3) アルフレッサファーマ株式会社: 医薬品インタビューフォーム イスコチン®原末 イスコチン®100 mg錠。https://image.packageinsert.jp/pdf.php?mode=1&yjcode=6222001F3037. (最終閲覧日2022年4月8日).
- 4) サンド株式会社: 医薬品インタビューフォーム リファンピシン150 mgカプセル「サンド」。https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/270428_6164001M1186_1_R10_1F.pdf. (最終閲覧日2022年4月8日).
- 5) ファイザー株式会社: 医薬品インタビューフォーム ミコブテインカプセル150 mg。https://www.pfizermedicalinformation.jp/jaip/system/files/content_files/mbt01if.pdf?pmidf. (最終閲覧日2022年4月8日).
- 6) アルフレッサファーマ株式会社: 医薬品インタビューフォーム ピラマイド®原末。https://file.wuxuwang.com/jpyaopin/530258_6223001X1037_2_001_1F.pdf. (最終閲覧日2022年4月8日).
- 7) サンド株式会社: 医薬品インタビューフォーム エサンブトール®125 mg錠 エサンブトール®250 mg錠。http://image.packageinsert.jp/pdf.php?mode=1&yjcode=6225001F1044. (最終閲覧日2022年4月8日).
- 8) Meiji Seikaファルマ株式会社: 医薬品インタビューフォーム 硫酸ストレプトマイシン1 g「明治」。https://www.meijiseikapharma.co.jp/medical/product_med/item/000076/upload/revision/interview/000076_ITV.pdf (最終閲覧日2022年4月8日).
- 9) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害 (肝細胞障害型薬物性肝障害, 胆汁うっ滞型薬物性肝障害, 混合型薬物性肝障害, 急性肝不全, 薬物起因の他の肝疾患)。https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1i01.pdf.2009. (最終閲覧日2022年4月8日).
- 10) 第一三共(株): 医薬品インタビューフォーム クラビット錠250 mg クラビット錠500 mg。https://www.medicallibrarydsc.info/di/cravit/pdf/if_cvh_1911_16.pdf (最終閲覧日2022年4月8日).
- 11) Meiji Seikaファルマ株式会社: 医薬品インタビューフォーム 硫酸カナマイシン注射液1000 mg「明治」。https://www.meiji-seikapharma.co.jp/medical/product_med/item/000053/upload/revision/interview/000053_ITV.pdf (最終閲覧日2022年4月8日).
- 12) 日本結核病学会治療委員会: 抗結核薬使用中の肝障害への対応について。結核。2007; 82: 115-118.
- 13) 滝川 一, 恩地森一, 高森頼雪, 他: DDW-J2004ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案。肝臓。2005; 46: 85-90.
- 14) Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al.: An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 174: 935-52.
- 15) 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: 603-62.
- 16) 滝川 一: 薬物性肝障害の診断と治療。日内会誌。2015; 104: 991-997.

- 17) Ormerod LP, Skinner C, Wales J: Hepatotoxicity of antituberculosis drugs. *Thorax*. 1996 ; 51 : 111-113.
- 18) Sotsuka T, Sasaki Y, Hirai S, et al.: Association of isoniazid-metabolizing enzyme genotypes and isoniazid-induced hepatotoxicity in tuberculosis patients. *In Vivo*. 2011 ; 25 : 803-12.
- 19) 佐々木結花, 山岸文雄, 川崎 剛, 他: 肺結核治療における肝障害とINH代謝. *医療*. 2009 ; 63 : 312-321.
- 20) 薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会: 薬剤性腎障害診療ガイドライン2016. <https://cdn.jsn.or.jp/academicinfo/report/CKD-guideline2016.pdf>. (最終閲覧日2022年4月8日).
- 21) Rossert J: Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2001 Aug ; 60 (2) : 804-17.
- 22) Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al.: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016 ; 63 : e147-e195.
- 23) Martínez E, Collazos J, Mayo J: Hypersensitivity reactions to rifampin. Pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactic-like reactions. *Medicine (Baltimore)*. 1999 ; 78 : 361-9.
- 24) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性腎炎 (尿細管間質性腎炎). <https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1e29.pdf>. (最終閲覧日2022年4月8日).
- 25) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎障害 (急性尿細管壊死). <https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1e25.pdf>. (最終閲覧日2022年4月8日).
- 26) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎不全. <https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1e01.pdf>. (最終閲覧日2022年4月8日).
- 27) Gonzalez E, Gutiérrez E, Galeano C, et al.: Early steroid treatment improves renal function recovery in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2008 ; 73 : 940-946.

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 3 号（5－6 月号） 隔月 15 日発行

2022 年 5 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。

○○○夫, □□□子, △△△代, ●●●郎

報酬額：○○○夫：アルプス製薬, △△△代：ヒマラヤ試薬

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

以上 内科学会の例に基本的には倣う。

ご不明な点がありましたら、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