



Kekkaku 結核

▼ 読みたい項目をクリックしてください

Vol. 97 No.5 July-August 2022

- 原 著** 249……[外国人技能実習生受け入れ監理団体における結核と潜在性結核感染症に関する意識および健診体制に関する調査](#) ■河津里沙他
- 257……[簡易懸濁法を用いた結核標準治療におけるリファンピシンの安定性](#) ■友田吉則他
- 短 報** 263……[A Study from the First QFT-Plus Test's TB Value of Examinees with 29 Positives for the Retest, and a Comparative Study of the Retest Rate of QuantiFERON®TB Gold Plus and QuantiFERON®TB Gold](#) ■Asuna ISHII et al.
- 症例報告** 269……[当初肺非結核性抗酸菌症と考えられていたが遺伝子解析により *Tsukamurella* 感染症と診断された1例](#) ■温麟太郎他
- 273……[若年女性に発症した結核性ぶどう膜炎の1例](#) ■里村 緑他
- 279……[膀胱癌に対するBCG膀胱内注入療法後に結核性頸部リンパ節炎を発症した結果、頸動脈瘤破裂をきたした1例](#) ■篠崎聖兒他
- 285……[抗結核薬が奏効した肺 *Mycobacterium chelonae* 症の1例](#) ■塩屋萌映他
- 291……[気管支鏡下ドレナージにより診断しえた *Mycobacterium fortuitum* による感染性肺嚢胞の1例](#) ■山城朋子他
- 治療委員会 総説シリーズ**
- 297……[結核の標準治療とモニタリング](#) ■桑原克弘
- 非結核性抗酸菌症対策委員会 総説シリーズ**
- 301……[肺 *Mycobacterium abscessus* 症](#) ■藤原啓司他
- 会 告**
- [理事・支部長選挙について（お知らせ）](#)
- [投稿論文の「共著者の同意書」の記入方法について](#)
- [ICD 認定資格の申請手続きについて](#)

会 告

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会
選挙管理委員会

理事・支部長選挙について（お知らせ）

会員各位

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

記

1. 選挙権者：（2022年8月31日において会費を完納している）本学会代議員
2. 被選挙権者：（2022年8月31日において会費を完納している）本学会代議員
2023年3月31日までに満65歳になる者は、被選挙権を失う。

3. 投票方法：マークシート方式
4. 所属支部：学会誌送付先の県
5. 今後のスケジュール

2022年9月30日	各支部の「理事・支部長選挙権者名簿」及び「被選挙権者名簿」を学会HP「会員専用サイト」へ掲載 理事定数について選挙権を有する代議員へ通知
10月31日	異議申し立て締切日
11月21日	理事選挙の投票用紙を発送（予定）
12月25日	理事の投票締切日（消印有効）
2023年1月下旬	開票
2月上旬	新理事・新支部長への内定通知（任期：2023年6月社員総会開催日～2025年第1回社員総会） COI報告書の郵送と回収
4月	倫理委員会開催 推薦委員会開催（新理事長・新常務理事・新監事・新理事・新支部長・各種委員長・各種委員の推薦） *委員長選出は未定、第100回会長は前回推薦委員会で推薦済み 新委員長へ委員長推薦委員の推薦依頼状を郵送。COI報告書の郵送と回収
6月9日	各種委員会・理事会・社員総会・新理事会開催 委嘱状郵送
6月10～11日	第98回学術講演会（東京）
7月15日	新役員名簿を学会誌「結核」・学会ホームページに掲載

投稿論文の「共著者の同意書」の記入方法について

2022年6月9日付 編集委員会において、下記のとおり決まりましたので、ご協力をお願い申し上げます。

1. 「共著者の同意書」は、著者、共著者が、それぞれ直筆でご記入ください。
2. 「共著者の同意書」, 「COI報告書」をご提出いただきました後、編集委員会では、投稿論文を受付いたします。

ICD（Infection Control Doctor）認定資格の申請手続きについて

当学会の推薦を受けて ICD 認定申請を希望する者は、申請書類に記載し日本結核・非結核性抗酸菌症学会宛お送りください。

応募期間：2022年5月1日～2022年10月31日（必着）

申請書の送付先：〒108-0074 東京都港区高輪4-11-24-A101 日本結核・非結核性抗酸菌症学会（ICD申請）

1. 申請書：ICD制度協議会 HP（<http://www.icdjc.jp/sinsei.html>）からダウンロード

ICD制度協議会事務局：TEL: 03-5842-5845 FAX: 03-5842-5846 E-mail: icd@theia.ocn.ne.jp

2. 申請提出書類

1) ICD認定申請書

- 申請者印
- 推薦希望学会（日本結核・非結核性抗酸菌症学会の会員であること。会員歴は問わない）
- 推薦学会を退会されると ICD 資格喪失となります。
- 資格認定5年後の更新までは推薦学会の変更はできません。

2) 感染制御活動記録一覧表（1）

- 感染対策実務歴が5点以上あり、所属施設長の証明があること。
- 選択項目について具体的活動内容を記載して下さい。「感染対策委員」のみの記載は不可。
- 活動証明は院長または感染対策委員会の委員長にお願いして下さい。

3) 感染制御活動記録一覧表（2）

- ICD制度協議会の主催する講習会または厚生労働省の委託による院内感染対策講習会への参加実績が3回（45点）以上あること。（講習会参加実績に有効期限はありません）

ICD制度協議会の主催する講習会（第〇〇回 ICD講習会）……15点

厚生労働省の委託による院内感染対策講習会（令和〇〇年度院内感染対策講習会）……15点

4) 感染制御活動記録一覧表（3）

- 感染制御に関する論文または学会・研究会発表があること（筆頭1編または共同2編）。
論文の場合：学術論文の表紙、論文のタイトル・著者名・所属名・要旨が記載されている頁のコピーを添付する。学会誌またはレフリー制度の整った学術誌に掲載されたものであること。オンラインジャーナルなど表紙がない場合は、雑誌名・巻・号・出版年が分かる頁のコピーを添付すること。
発表の場合：抄録（プログラム）の表紙、本文のコピーを添付する。発表予定では認められません（会期前不可）。2編が同じ内容の場合は認められません。

5) 所属施設長の推薦状

- 所属施設長の役職名を氏名の前に記入していただき、公印を押印して下さい。

6) 所属学会の推薦状

- 申請者の氏名のみご記入下さい。

7) 医師免許証または学位記のコピー

- 2022年度申請対象は2017年10月31日までに医師免許証あるいは学位記を取得した者。

8) 申請料振込受領証のコピー（振込人氏名は必ず申請者の氏名を記入すること）

- インターネットバンキングの場合は、振込完了画面をプリントアウトして添付する。
- 申請料 金10,000円
- 振込先（手数料は申請者負担）

郵便振替口座番号 00180-7-127467 ICD制度協議会（アイシーディセイドキョウギカイ）

三菱 UFJ 銀行東恵比寿支店 普通預金 5079571 ICD制度協議会（アイシーディセイドキョウギカイ）

外国人技能実習生受け入れ監理団体における結核と潜在性結核感染症に関する意識および健診体制に関する調査

河津 里沙 内村 和広 大角 晃弘

要旨：〔目的〕監理団体を対象に、結核と潜在性結核感染症（LTBI）に関する意識、および技能実習生に対する結核健診の実態の調査を行った。〔方法〕外国人技能実習機構のホームページにおいて掲載されていた2,103の一般および特定監理団体に対して、オンラインアンケート調査を実施した。〔結果〕250団体から回答を得た。LTBIに関し、感染と発病の違いや、LTBIの人は症状がないこと、他人にうつす心配がないこと、健常者と同様に社会生活が送れることなどについて正答率が低かった。特定監理団体と比較して一般監理団体のほうが正答率が高く、「わからない」と答えた割合が低かった。96.8%が技能実習生に対して、入国前に健康診断を実施していたが、健康診断の項目に結核健診が含まれていると答えたのは55.8%であった。また特定監理団体と比較して、一般監理団体のほうが結核健診とLTBIスクリーニングともに、実施率が高かった。〔考察〕監理団体に対して結核とLTBIに関する正確な知識をもってもらふことは、技能実習生に対する不適切な雇止めや自宅待機命令など、労務トラブルの防止の観点からも重要である。今後、いかに本調査に「参加しなかった」監理団体にアプローチしていくかを模索する必要がある。

キーワード：結核、潜在性結核感染症、外国出生者、監理団体

背景

新型コロナウイルス感染症の世界的流行の影響で、人の国際移動は一時的には大きく制限された。しかし日本における少子高齢化と労働力人口の減少の状況を鑑みると、外国人労働者の流入は、今後も増加の一途をたどることが想定される。なかでも、技能実習制度を利用して入国する外国出生者は、「外国人労働人口」の約7割を占めている¹⁾。技能実習生の送り出し国の多くは、日本の外国出生結核患者の主な出生国と重なるため、技能実習生に対する結核対策は、日本の外国出生者結核対策の要の一つである。また、技能実習生の受け入れ機関である監理団体は、技能実習生に対する結核対策において重要な役割を果たしうる。一方で、結核対策と監理団体に関する先行研究は限定的であった。この度、監理団体を対象に、結核と潜在性結核感染症に関する意識、および

技能実習生に対する結核健診の実態の調査を行ったのでここに報告する。

方法

外国人技能実習機構（Organization for Technical Intern Training, 以下OTIT）のホームページにおいて、調査時点（2021年8月）で掲載されていた3,277監理団体（うち一般監理団体1,701件、特定監理団体1,576件）のうち、連絡先としてEメールアドレスを公開していた2,103監理団体（うち一般監理団体1,211件、特定監理団体892件）に対して、オンラインアンケート調査を実施した。具体的には、2021年8月から9月までの1カ月間に、掲載されていたEメールアドレスに本調査に関する概要、参加を依頼する文書とオンラインアンケートのリンクを送った。回答締め切り日1週間前に、リマインダーのメールを再送し、回収率の向上を試みた。なお、様々な制

約上、Eメールアドレスの掲載がなかった監理団体、およびEメールが何らかの理由で送信できなかった監理団体に関しては、電話等でEメールアドレスの入手を試みることはせず、調査対象外とした。主な調査項目は、結核と結核健診に関する知識、潜在性結核感染症（Latent tuberculosis infection: LTBI）とLTBIスクリーニングに関する意識、監理団体の入国前および入国後の健康診断の実施状況とした。

データの統計処理はRを使用した（version 3.4.1, Development Core Team: R, A language and environment for statistical computing. In R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2009）。本研究は、事前に公益財団法人結核予防会結核研究所の倫理審査委員会による承認を得た（承認番号：RIT/IRB 2021-07）。

用語の説明：監理団体は、外国人技能実習生を受け入れ、その活動および受け入れ企業へのサポート等を行う非営利団体であり、企業の依頼を受け、技能実習生の募集、受け入れまでの手続きや現地での面接、受け入れ後は各企業が適正な技能実習を行っているかどうか、監査と指導を行う。監理団体として事業を行うためには、主務大臣から許可を受ける必要があり、特定監理団体と一般監理団体とがある。特定監理団体とは、1号または2号技能実習のみを行わせる団体監理型実習実施者について実習監理を行う監理団体を指しており、許可の有効期間は3年または5年。一般監理団体とは、1号2号に加えて、一定の条件を満たした優良な監理団体として3号技能実習を行わせることができる監理団体。許可の有効期間は5年または7年²⁾。

結 果

オンラインアンケート調査の対象となった監理団体2,103件（うち一般監理団体1,211件、特定監理団体892件）のうち、250団体から回答を得た（回収率11.9%）。本調査に参加した監理団体の特徴をTable 1に示す。

参加した監理団体の70.4%（176/250）が一般監理団体であり、25.6%（64/250）と25.2%（63/250）がそれぞれ関東、および中部地域を拠点としていた。参加対象となった監理団体数を母数とした参加率は、特定監理団体と比較して一般監理団体のほうが高く（176/1,211, 14.5% vs 74/892, 8.3%）、東北地域に拠点を置く監理団体が最も高かった（12/91, 13.2%）。参加した監理団体が受け入れている技能実習生の出生国として最も多かったのはベトナム（n=174）、次いで中国（n=124）、インドネシア（n=60）であった。監理団体の多くにおいては、複数国からの技能実習生を受け入れていた。また参加した監理団体の技能実習2号への移行対象職種で最も多かったのは「その他」（n=186）、次いで「建設関係」（n=151）、「機械、金属関係」（n=146）であった。「その他」には19職種35作業が含まれ、家具製作、印刷・製本作業、プラスチック成形作業、塗装作業、溶接作業などが含まれる²⁾。

結核と潜在性結核感染症に関する知識

Table 2および3に回答者の結核とLTBIに関する知識をまとめた。結核に関しては、70.8%（177/250）が結核は「人にうつさない場合もある」と回答した一方で、17.2%（43/250）が「必ずうつしてしまう」と回答していた。また、33.2%（83/250）が「必ず入院を要する」と認識

Table 1 Characteristics of study participants (n=250)

	Organizations registered with OTIT		Organizations invited to participate in the survey (a)		Organizations which participated in the survey (b)		Participation rate (b)/(a)×100
	n	%	n	%	n	%	%
Total	3277	100	2103	100	250	100	11.9
Type of organization							
“Normal”*	1576	48.1	892	42.4	74	29.6	8.3
“Excellent”**	1701	51.9	1211	57.6	176	70.4	14.5
Region							
Hokkaido	98	3.0	65	3.1	6	2.4	9.2
Tohoku	149	4.5	91	4.3	12	4.8	13.2
Kanto	878	26.8	548	26.1	64	25.6	11.7
Chubu	762	23.3	490	23.3	63	25.2	12.9
Kinki	572	17.5	301	14.3	38	15.2	12.6
Chugoku/Shikoku	457	13.9	366	17.4	41	16.4	11.2
Kyushu	361	11.0	242	11.5	26	10.4	10.7

OTIT: Organization for Technical Intern Training

*Normal: “tokutei kanri dantai” i.e. organizations that are permitted to supervise for a maximum of 5 years.

**Excellent: “ippan kanri dantai” i.e. organizations that are permitted to supervise for a maximum of 7 years.

していたが、結核は「必ずうつしてしまう」と回答した者のうち、79.1% (34/43) が「必ず入院を要する」と答えていた。「人にうつさない場合もある」と回答した者のうち、「必ず入院を要する」と答えたのは24.9% (44/177) であった。結核の治療に関しては、91.2% (228/250) が「基本的には治療すれば治る」と回答しており、82.0% (205/250) が技能実習生に対しても公費負担制度が利用できることを知っていた。44.8% (112/250) が技能実習生の出生国では「結核にかかっている人が多い」と認識しており、85.2% (213/250) が技能実習生にとって「結核は重要な健康課題である」と回答していた。

また全体的な傾向として、特定監理団体と比較して、一般監理団体のほうが結核についてより正しい知識を有しており（例：一般監理団体と特定監理団体において、結核は「人にうつさない場合もある」と回答した割合はそれぞれ75.0%と60.8%）、「わからない」と回答した割合が低かった（例：一般監理団体と特定監理団体において、「結核患者は必ず入院する必要がある」との問いに対して、「わからない」と回答した割合はそれぞれ4.0%と14.9%）。

LTBIについては、61.2% (153/250) がLTBIは「結核菌に感染しているが、結核を発病していない状態である」ことを理解しており、60.4% (151/250) が「LTBIの人は症状がない」と回答していた。その一方で、「LTBIの人が他人に結核菌をうつすことはない」ことを理解していたのは39.6% (99/250) にとどまった。結核菌の感染の有無を調べる検査として聞いたことがあるものとしては、ツベルクリン反応検査が最も頻度が高く挙げられた (n=180)。またLTBIの結核発病予防の方法に関しては、「LTBIの人は薬を飲むことで結核の発病をある程度予防することができる」と知っていた者は54.8% (137/250) であった。「LTBIの人が治療を始めた場合には、結核と同様に保健所に登録され、服薬の支援を受けることができる」、「LTBIの人が治療を始めた場合でも、LTBIではない人と同様に就業・就学など、通常の生活ができる」と知っていた者はそれぞれ45.6% (114/250) と53.6% (134/250) で、全体の約半数であった。

また結核と同様に、特定監理団体と比較して一般監理団体のほうがLTBIに関してもより正しく理解している傾向が認められた。さらに感染と発病の違いや、症状や

Table 2 Knowledge and attitude towards TB among the study participants, by type of organization (n=250)

Question items	Number and percentage of those who responded "yes" to each item					
	Total		"Excellent"		"Normal"	
	n	%	n	%	n	%
Total	250	100.0	176	100.0	74	100.0
On infectiousness of TB.						
A TB patient always risks passing his or her disease to others.	43	17.2	29	16.5	14	18.9
A TB patient does not always risk passing his or her disease to others.	177	70.8	132	75.0	45	60.8
A TB patient does not pass on his or her disease to others.	3	1.2	1	0.6	2	2.7
I do not know.	27	10.8	14	8.0	13	17.6
On the need for hospitalization.						
A TB patient must always be hospitalized.	83	33.2	55	31.3	28	37.8
A TB patient does not always have to be hospitalized.	145	58.0	112	63.6	33	44.6
A TB patient does not have to be hospitalized.	4	1.6	2	1.1	2	2.7
I do not know.	18	7.2	7	4.0	11	14.9
On TB treatment.						
In principle, TB is treatable.	228	91.2	159	90.3	69	93.2
In principle, TB is not treatable.	11	4.4	10	5.7	1	1.4
I do not know.	11	4.4	7	4.0	4	5.4
On public subsidy for TB care and treatment.						
A foreign technical intern is also eligible for public subsidy.	205	82.0	151	85.8	54	73.0
A foreign technical intern is not eligible for public subsidy.	2	0.8	2	1.1	0	0.0
I do not know.	43	17.2	23	13.1	20	27.0
On TB burden among countries of birth of foreign technical interns.						
TB burden is high in countries of birth of foreign technical interns.	112	44.8	86	48.9	26	35.1
TB burden is not high in countries of birth of foreign technical interns.	62	24.8	45	25.6	17	23.0
I do not know.	76	30.4	45	25.6	31	41.9
On importance of TB as a health issue for foreign technical interns.						
TB is an important health issue for foreign technical interns.	213	85.2	152	86.4	61	82.4
TB is not an important health issue for foreign technical interns.	16	6.4	13	7.4	3	4.1
I do not know.	21	8.4	11	6.3	10	13.5

TB: tuberculosis

Table 3 Knowledge and attitude towards LTBI among the study participants, by type of organization (n=250)

Question items	Number and percentage of those who responded "yes" to each item					
	Total		"Excellent"		"Normal"	
	n	%	n	%	n	%
Total	250	100.0	176	100.0	74	100.0
LTBI is a state when a person is infected with the TB germ, but the person has not developed sickness.						
I know.	153	61.2	114	64.8	39	52.7
I did not know.	97	38.8	62	35.2	35	47.3
A person with LTBI does not have any symptoms.						
I know.	151	60.4	112	63.6	39	52.7
I did not know.	99	39.6	64	36.4	35	47.3
A person with LTBI cannot pass on the germ to others.						
I know.	99	39.6	79	44.9	20	27.0
I did not know.	151	60.4	97	55.1	54	73.0
Choose all that you have heard of as tests for TB infection.						
Tuberculin skin test	180	72.0	125	71.0	55	74.3
QuantiFERON®	26	10.4	22	12.5	4	5.4
T-Spot. TB®	24	9.6	20	11.4	4	5.4
I have not heard of any.	53	21.2	36	20.5	17	23.0
A person with LTBI can reduce his or her risk of developing the active disease by taking preventive medicines.						
I know.	137	54.8	107	60.8	30	40.5
I did not know.	113	45.2	69	39.2	44	59.5
A person with LTBI, if and when he or she starts preventive treatment, will be registered to the Public Health Center and receive the necessary support, as with TB.						
I know.	114	45.6	95	54.0	19	25.7
I did not know.	136	54.4	81	46.0	55	74.3
A person with LTBI, if and when he or she starts preventive treatment, can live, work and study as with a person without LTBI.						
I know.	134	53.6	103	58.5	31	41.9
I did not know.	116	46.4	73	41.5	43	58.1

LTBI: latent tuberculosis infection, TB: tuberculosis

服薬など一般的な知識に加えて、保健所の役割に関しても、一般監理団体のほうが正しい知識を有していた（例：一般監理団体と特定監理団体において、「潜在性結核感染症の人が治療を開始した場合は、結核と同様に保健所に登録され、服薬に関する支援がある」との問いに対して「知っている」と回答した割合はそれぞれ54.0%と25.7%）。

入国前および入国後の結核健診の実施状況

Table 4および5に監理団体の入国前および入国後の結核健診の実施状況についてまとめた。96.8%（242/250）が技能実習生に対して、入国前、すなわち母国で健康診断を受けさせていたが、健康診断の項目に結核健診が含まれていると答えたのは55.8%（135/242）であった。結核健診として実施している検査としては胸部エックス線写真撮影が最も多く（n=122）、次いで喀痰結核菌検査であった（n=29）。また健康診断の項目に結核菌の感染の有無を調べる検査（以下、LTBIスクリーニング）が含まれていると答えたのは30.6%（74/242）であった。LTBIスクリーニングとして実施している検査としては

ツベルクリン反応検査が最も多かった（n=25）。また問診の一環として技能実習生に対して結核の既往歴、および結核患者との接触歴の確認を行っているとしたのはそれぞれ52.1%（126/242）と11.2%（27/242）であった。

一般監理団体と特定監理団体の比較においては、一般的な健康診断の実施の有無に関しては大きな差は認められなかったが（97.7% vs 94.6%）、結核健診とLTBIスクリーニングについては一般監理団体のほうが、実施率が高かった（61.6% vs 41.4%と33.1% vs 24.3%）。また問診項目として、結核既往歴に関する情報収集の有無に差は認められなかったが、活動性結核患者との接触歴については一般監理団体のほうが「収集している」と回答した割合がより高かった（12.8% vs 7.1%）。また、全ての質問項目において、一般監理団体と比較して特定監理団体のほうが「わからない」と回答した割合が高かった。

入国直後の研修期間中（雇入れ時健康診断の前）の健康診断に関しては、90.4%（226/250）が実施していたが、そのうち結核健診も行っていると答えたのは39.4%（89/226）であった。結核健診として実施している検査

Table 4 Pre-entry health screening for foreign technical interns, by type of organization (n=250)

Question items	Number and percentage of those who responded "yes" to each item					
	Total		"Excellent"		"Normal"	
	n	%	n	%	n	%
Total	250	100.0	176	100.0	74	100.0
Does your organization conduct pre-entry health check for the foreign technical interns?						
Yes	242	96.8	172	97.7	70	94.6
No	2	0.8	1	0.6	1	1.4
I do not know.	6	2.4	3	1.7	3	4.1
Does the health check include TB screening?						
Yes	135	55.8	106	61.6	29	41.4
No	38	15.7	27	15.7	11	15.7
I do not know.	69	28.5	39	22.7	30	42.9
If yes, what is conducted as TB screening? (multiple answers allowed)						
Chest X-ray	122	90.4	97	91.5	25	86.2
Smear examination	29	21.5	23	21.7	6	20.7
Others	7	5.2	6	5.7	1	3.4
I do not know.	12	8.9	8	7.5	4	13.8
Does the health check include LTBI screening?						
Yes	74	30.6	57	33.1	17	24.3
No	51	21.1	39	22.7	12	17.1
I do not know.	117	48.3	76	44.2	41	58.6
If yes, what is conducted as LTBI screening? (multiple answers allowed)						
Tuberculin skin test	25	33.8	21	36.8	4	23.5
QuantiFERON®	4	5.4	3	5.3	1	5.9
T-Spot. TB®	6	8.1	6	10.5	0	0.0
I do not know.	41	55.4	29	50.9	12	70.6
In the pre-migration health check, do you collect information on history of previous TB treatment?						
Yes	126	52.1	91	52.9	35	50.0
No	38	15.7	28	16.3	10	14.3
I do not know.	78	32.2	53	30.8	25	35.7
In the pre-migration health check, do you collect information on history of contact with a TB patient?						
Yes	27	11.2	22	12.8	5	7.1
No	76	31.4	57	33.1	19	27.1
I do not know.	139	57.4	93	54.1	46	65.7

としては胸部エックス線写真撮影が最も多かった (n=85)。LTBIスクリーニングを実施していると答えたのは11.1% (n=25) で、最も多い検査方法はツベルクリン反応検査 (n=11) であった。また問診の一環として技能実習生に対して結核の既往歴、および結核患者との接触歴の確認を行っているとは答えたのはそれぞれ40.7% (92/226) と12.8% (29/226) であった。

また、入国前の健康診断と同様に入国後の一般的な健康診断についても、一般監理団体と特定監理団体の比較において、実施の有無に関しては大きな差は認められなかったが、結核健診については一般監理団体のほうが、実施率が高かった (45.0% vs 25.8%)。その一方でLTBIスクリーニングに関しては大きな差は認められなかった (10.6% vs 12.1%)。問診項目に関しては、既往歴と活動性結核患者との接触歴の両方の情報収集の有無につい

て、一般監理団体のほうが「収集している」と回答した割合がより高かった (43.8% vs 33.3% と15.0% vs 7.6%)。また、全ての質問項目において、一般監理団体と比較して特定監理団体のほうが「わからない」と回答した割合が高かった。

入国前／入国後の健康診断のいずれにおいても「結核菌を調べるための調査を実施していない」と回答した者に対して、今後その実施を検討するかを聞いた。有効回答数43のうち、51.2% (n=22) が「検討すると思う」、11.6% (n=5) が「特定の職種 (介護など) で検討すると思う」、9.3% (n=4) が「検討しないと思う」、27.9% (n=12) が「わからない」「その他」と回答していた。一般監理団体と特定監理団体において、「検討する」と回答した割合はそれぞれ45.7% (16/35) と75.0% (6/8) であった。

Table 5 Post-entry health screening for foreign technical interns, by type of organization (n=250)

Question items	Number and percentage of those who responded “yes” to each item					
	Total		“Excellent”		“Normal”	
	n	%	n	%	n	%
Total	250	100.0	176	100.0	74	100.0
Does your organization conduct post-entry health check for the foreign technical interns?						
Yes	226	90.4	160	90.9	66	89.2
No	18	7.2	14	8.0	4	5.4
I do not know.	6	2.4	2	1.1	4	5.4
Does the health check include TB screening?						
Yes	89	39.4	72	45.0	17	25.8
No	92	40.7	65	40.6	27	40.9
I do not know.	45	19.9	23	14.4	22	33.3
If yes, what is conducted as TB screening? (multiple answers allowed)						
Chest X-ray	85	95.5	71	98.6	14	82.4
Smear examination	9	10.1	5	6.9	4	23.5
Others	4	4.5	4	5.6	0	0.0
I do not know.	3	3.4	1	1.4	2	11.8
Does the health check include LTBI screening?						
Yes	25	11.1	17	10.6	8	12.1
No	130	57.5	100	62.5	30	45.5
I do not know.	71	31.4	43	26.9	28	42.4
If yes, what is conducted as LTBI screening? (multiple answers allowed)						
Tuberculin skin test	11	44.0	8	47.1	3	37.5
QuantiFERON®	0	0.0	0	0.0	0	0.0
T-Spot.TB®	2	8.0	2	11.8	0	0.0
I do not know.	12	48.0	7	41.2	5	62.5
In the pre-migration health check, do you collect information on history of previous TB treatment?						
Yes	92	40.7	70	43.8	22	33.3
No	69	30.5	49	30.6	20	30.3
I do not know.	65	28.8	41	25.6	24	36.4
In the pre-migration health check, do you collect information on history of contact with a TB patient?						
Yes	29	12.8	24	15.0	5	7.6
No	108	47.8	83	51.9	25	37.9
I do not know.	89	39.4	53	33.1	36	54.5

技能実習生に対する結核・LTBI対策に関する情報収集について

技能実習生に対する結核とLTBI対策について、それぞれガイドラインや情報を入手しているかを聞いた。結核に関しては21.2% (53/250) が何らかの情報を入手しており、67.6% (169/250) が特に入手していないと回答した。「入手している」と回答した割合は、特定監理団体と比較して一般監理団体のほうが高かった〔25.6% (45/176) vs 10.8% (8/74)〕。入手していない理由としては74.6% (126/169) が「どこに情報があるかわからない」ことを挙げていた。また7.7% (13/169) が「技能実習にとって結核は問題ないと思う」と回答した。一方で、「今後情報を入手したいか」という質問に対しては、74.0% (125/169) が「入手したい」と回答していた。LTBIに関しては10.4% (26/250) が何らかの情報を入手しており、76.4% (191/250) が特に入手していないと回答した。結

核に関する情報と同様に、LTBIに関して情報を「入手している」と回答した割合は、特定監理団体と比較して一般監理団体のほうが高かった〔13.6% (24/176) vs 2.7% (2/74)〕。入手していない理由としては78.5% (150/191) が「どこに情報があるかわからない」ことを挙げていた。また7.3% (14/191) が「技能実習にとって結核は問題ないと思う」と回答した。74.9% (143/191) が今後、技能実習生に対するLTBI対策に関する情報を「入手したい」と回答した。

考 察

本調査は日本において監理団体における結核とLTBIに関する意識調査の初の報告である。回収率は約10%と低かったが、その数値自体が監理団体、特に特定監理団体への結核・LTBI対策に関する働きかけの必要性を示唆していると考えられる。一方で、参加していただ

た監理団体においては、結核に関しては特に感染性の有無と、それに関連して入院の必要性の有無について啓発する必要が示唆された。またLTBIに関しては、感染と発病の違いや、LTBIは症状がないこと、他者へ感染させないこと、予防内服やその日常生活への影響などについて、正しく回答した者は半数が半数以下であった。これらの知識は技能実習生に対する不適切な雇止めや自宅待機命令など、労務トラブルの防止の観点からも重要である。

これまでに、保健所や自治体主導の監理団体や技能実習生の実習先となる企業を対象とした結核に関する啓発活動や、保健所と監理団体の連携の構築などに関して報告がされている³⁾⁴⁾。また結核予防会より2016年には「外国人技能実習生を受け入れる企業向けの結核パンフレット」⁵⁾、2020年には外国人技能実習生を受け入れる監理団体および企業向けのDVDが作成されている⁶⁾。しかし本調査の結果からは、回答者の約70%が結核・LTBIに関して情報を入手していない、あるいはできていない、と答えており、継続的な情報発信に加えて、今後は発信の方法や情報の形態の見直し、またその効果について評価していくことが必要と考える。

また入国前の健康診断の体制については、結核健診を実施していると回答した者が全体の約半分であった。現在、厚生労働省が準備を進めている入国前結核スクリーニングが開始されれば、入国前の胸部エックス線による結核健診は、多くの技能実習生に対しては必須となる。実施の有無よりも懸念すべき点は健康診断に「結核健診」や「LTBIスクリーニング」が含まれているかという問いに対して、「わからない」と答えた回答者の多さであろう（19.9%～31.4%）。愛知県の保健所が行った監理団体や受け入れ企業へのアンケートからも、技能実習生の雇用時の健康診断について、結果を把握する機関が決まっておらず、場合によっては、誰も健診結果を把握していないこともありうるという問題が指摘されている⁷⁾。これらのことから、まずは監理団体に対して、技能実習生に対する健康診断の結果に対する責任の所在を明確にすることや、技能実習生の健康管理において監理団体が重要な役割を果たしうることを伝えていく必要があると言える。

本調査の限界としては、回答率が低かったことが挙げられる。OTITのホームページに掲載されている監理団

体の情報も不完全ではあったが、実際にEメールを送ることができた監理団体の参加率も10%強であり、本調査の結果を全ての監理団体に対して一般化できるとは言い難い。むしろ、技能実習生に対する結核やLTBIに対してより意識がある監理団体が参加した可能性もあり、選択バイアスは否定できない。今後、同様の調査や、情報提供・啓発活動において、いかに「参加しなかった」監理団体にアプローチしていくかを模索する必要がある。

謝 辞

本研究は新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業：「結核低蔓延化を踏まえた国内の結核対策に資する研究（代表：加藤誠也）（JP22fk0108127）」の助成を受けたものです。また本研究にあたり多大なご協力を賜りました全ての監理団体の皆様より感謝申し上げます。

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

文 献

- 1) 出入国管理統計, 2020. 在留資格別在留資格認定証明書交付人員. https://www.moj.go.jp/isa/policies/statistics/toukei_ichiran_nyukan.html (2022.5.10 アクセス)
- 2) 外国人技能実習機構：移行対象職種情報. <https://www.otit.go.jp/ikoutaishou/> (2022.5.10 アクセス)
- 3) 森本絵美：外国人労働者を雇用する事業所等への啓発～外国生まれ結核患者の早期発見に向けた取り組み. 保健師・看護師の結核展望. 2019; 114: 14-18.
- 4) 小林繁子, 大久保沙織, 蛭沢宏美, 他：外国人技能実習生結核患者への支援における監理団体との連携構築. 日本公衆衛生雑誌. 2019; 66 (10): 491.
- 5) 栗津真麗, 篠原幸一：「企業で役立つ結核の正しい知識」外国人技能実習生を受け入れる企業向け結核パンフレット. 保健師・看護師の結核展望. 2016; 107: 54-57. (パンフレットはhttps://jata.or.jp/dl/pdf/outline/support/taisaku_corporate.pdfよりダウンロード可能)
- 6) 永田洋子, 浦川美奈子：外国人技能実習生を受け入れる監理団体・企業向け教材（DVD）の紹介. 保健師・看護師の結核展望. 2020; 115: 31-34. (動画は<https://www.youtube.com/watch?v=IKJuxB9JxXA>より視聴可能)
- 7) 小林由佳：結核高まん延国から来日した外国人技能実習生への結核対策. 保健師・看護師の結核展望. 2019; 114: 8-13.

簡易懸濁法を用いた結核標準治療における リファンピシンの安定性

友田 吉則 横山 奈々 小林 昌宏

要旨：〔目的〕抗結核薬を簡易懸濁法で経管投与することの適否を判断するために、標準治療で多剤を同時に懸濁した際のリファンピシン（RFP）の安定性について、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて検討した。〔方法〕簡易懸濁法の崩壊懸濁試験法に準じ、RFP、イソニアジド（INH）、ピラジナミド（PZA）、エタンブトール（EB）を組み合わせて10分間懸濁し、懸濁液のpHを測定した。ジメチルスルホキシドを加えて溶解後、HPLCを用いて定量し、RFPの残存率を算出した。〔結果〕懸濁液のpHは、EB混合により低下したが、製剤規格内の変動であった。RFPの残存率は、RFP、INH、EBの3剤（ $91.2 \pm 1.3\%$ ）、RFP、INH、EB、PZAの4剤（ $90.4 \pm 1.9\%$ ）の組合せで製剤規格を逸脱した。主な分解物は、RFPとINHの反応によって生成したヒドラゾン体であった。〔考察〕RFPは、簡易懸濁法の条件下でINHと速やかに反応し、EBが反応を促進することが明らかになった。簡易懸濁法を用いて抗結核薬の標準治療を行う場合、多剤の同時懸濁を避け、それぞれ単剤で懸濁して投与することが望ましい。

キーワード：結核、簡易懸濁法、リファンピシン、抗結核薬、安定性

背 景

結核の標準治療では、リファンピシン（RFP）、イソニアジド（INH）、ピラジナミド（PZA）に、エタンブトール（EB）またはストレプトマイシンの4剤を併用し、服用時点をそろえるなどして確実な服薬と治療の継続を保証する直接服薬確認療法（DOTS）が推奨されている。わが国における新登録結核患者数の62.6%は70歳以上の高齢者で¹⁾、2%以上は経口投与困難例とされる²⁾。経口投与困難例では経管投与が試みられ、それでも確実な投与が困難な場合は使用可能な注射剤の投与で対応している施設が大半を占める²⁾。RFP注射剤のないわが国では、経管投与は経口投与困難例に対する重要な投与方法である。

経管投与の方法は簡易懸濁法が主流であり、8割以上の病院施設で導入されている³⁾。簡易懸濁法は、服薬時点の同じ錠剤やカプセル剤を、そのまま55℃のお湯で同時に崩壊、懸濁させ、シリンジ等を用いて経管から投与

する方法で、薬剤の品質維持、粉碎後の飛散による薬剤損失の軽減、調剤者や投薬者の薬剤曝露の回避等が期待できる⁴⁾。

しかしながら、簡易懸濁法の適否は一般に単一薬剤の条件で判断され、抗結核薬のように多剤併用が前提であっても、複数の薬剤を同時に懸濁した際の物理化学的安定性の評価はほとんどなされていない。海外で販売されているRFP、INHを含む多剤配合の固定用量併用製剤fixed dose-combination (FDC) formulationsでは、各種条件下においてRFP分解物の3-formylrifamycinやRFPとINHの反応物3-formyl rifamycin isonicotinyl hydrazone (HYD)とといった分解生成物が確認され、品質低下をもたらすことが指摘されている^{5)~9)}。そのため、複数の抗結核薬を簡易懸濁法にて同時に処理すると、同様にRFPの品質が損なわれるおそれがある。

そこで、抗結核薬を簡易懸濁法で経管投与することの適否を判断するために、標準治療で多剤を同時に懸濁した際のRFPの安定性について、高速液体クロマトグラフ

イー (HPLC) を用いて評価した。

方 法

(1) 懸濁操作と pH 測定

結核標準治療として, RFP, INH, EB, PZA を使用した。各製剤は, それぞれリファジン®カプセル 150 mg (第一三共株式会社, 東京), イスコチン®錠 100 mg (アルフレッサファーマ株式会社, 大阪), エサンプトール®錠 250 mg (サンド株式会社, 東京), およびピラマイド®原末 (アルフレッサファーマ株式会社) を用いた。懸濁操作は, 簡易懸濁法の崩壊懸濁試験法⁴⁾に準じて行った (Fig. 1)。すなわち, 結核標準治療に準じた量の RFP 単剤, または RFP と INH, PZA, 砕いた EB の 2~4 剤が入ったポリボトルに 55℃のお湯 20 mL を加え, 室温で 10 分間または 30 分間静置した。静置後, 転倒混和した懸濁液の pH を測定した。

(2) RFP の抽出

懸濁液中の RFP は, 有機溶媒により抽出した¹⁰⁾。懸濁操作後に 40 mL のジメチルスルホキシド (DMSO) を加えて激しく攪拌した後, 定性ろ紙およびメンブレンフィルター (0.45 μm) でろ過し, このろ液を測定用試料とした。各組合せ 3 検体ずつ行った。

(3) HYD の合成

Singh ら¹¹⁾の方法に準じ, 簡易懸濁法によって生成される可能性のある分解生成物の標準物質として HYD を合成した。3-formylrifamycin (Cayman Chemical, MI, USA) 20 mg に 0.1 M 塩酸 0.5 mL, メタノール 0.8 mL を加えて溶解後, 50℃で 1 時間加温した。その後, INH (富士フイルム和光純薬株式会社, 東京) を 3 mg 加え攪拌し, 50℃で 15 分加温した。この反応溶液に 1.2% アンモニア水 75 μL を加えて中和し, メンブレンフィルターでろ過後,

窒素気流下で蒸発乾固し HYD の結晶を得た。

(4) 分析装置および分析条件

抽出した RFP は, 既報の分析法^{12) 13)}を参考に, HPLC で測定した。ポンプ LC-20AD, 脱気装置 DGU-20A, カラムオープン CTO-20AC, オートサンプラー SIL-20A, フォトダイオードアレイ検出器 SPD-M20A, 解析ソフト LabSolutions® Ver.5.81 (島津株式会社, 京都) を用いた。カラムは Inertsil C8-3, 150 mm×4.6 mm I.D., 粒子径 5 μm (GL サイエンス株式会社, 東京), 移動相は 10 mM リン酸緩衝液 (pH7.2): アセトニトリル = 60:40 (v/v) を用い, 流速 1.2 mL/min, カラム温度 30℃, 測定波長 340 nm とした。

合成した HYD および分解生成物は, 液体クロマトグラフィー/質量分析 (LCMS) 法にて同定した。液体クロマトグラフィーは Acquity UPLC H-class plus, 飛行時間型質量分析計は Xevo G2-XS QToF を用いた (Waters Corporation, USA)。カラムは Acquity C18, 50 mm×2.1 mm I.D., 粒子径 2.7 μm (Waters), 移動相は A: 5 mM 酢酸アンモニウム水溶液, B: アセトニトリルとし, A:B = 70:30 (0 分) から 0:100 (3 分) のグラジエント法を用いた。流速 0.3 mL/min, カラム温度 40℃とした。検出はエレクトロスプレーイオン化法 (ESI) のポジティブモードで行い, 各化合物の精密質量から分子式を算出した。

(5) RFP 安定性の評価

RFP 安定性は, 製剤規格 (93~105%) を基準として RFP 残存率 (%) で判定した。残存率は, 単剤懸濁時の残存量に対する多剤懸濁時の残存量の割合とし, 静置時間 10 分と 30 分において算出した。また, RFP の喪失分として分解生成物の HPLC ピーク面積を評価し, 分解生成物を同定した。

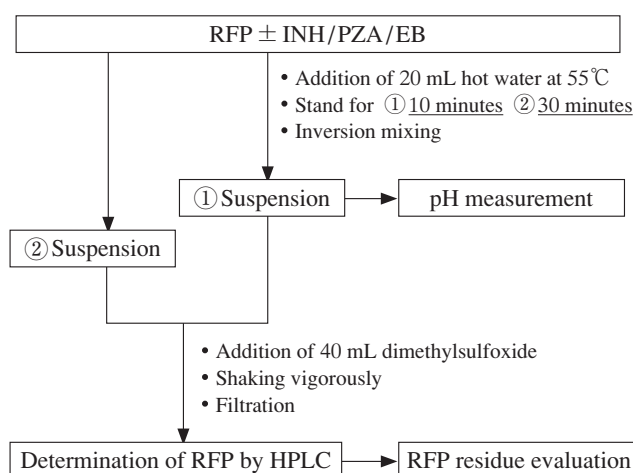


Fig. 1 Flow diagram of a simple suspension method of rifampicin (RFP), isoniazid (INH), pyrazinamide (PZA), ethambutol (EB) for pH measurement and RFP residue evaluation. HPLC: High performance liquid chromatography

$$\text{RFP残存率 (\%)} = \frac{\text{多剤懸濁時のRFP残存量}}{\text{RFP単剤懸濁時のRFP残存量}} \times 100$$

静置時間10分と30分における残存率は、Studentの*t*検定を用いて比較した。分解生成物のピーク面積は、RFPとINHの2剤懸濁時を基準とし、一元配置分散分析およびTukey-KramerのHSD検定を用いて比較した。統計解析ソフトはJMP® Pro 16.2.0 (SAS Institute Inc.) を使用し、統計学的有意水準を5%とした。

結 果

(1) 懸濁液のpH

RFP単剤を懸濁した際のpHは6.3であった。多剤懸濁時は、RFPとINHまたはPZAの2剤 (pH 6.3) で変化せず、RFPとEBの2剤 (pH 4.6) で低下した。3剤、4剤 (pH 4.7~6.2) はその間の範囲であった。いずれもRFPの製剤規格内 (pH 4.5~6.5) の変動であった (Table)。

(2) RFPの安定性

RFP単剤を懸濁後の抽出液から全RFPが回収でき、この時のRFP残存量を残存率100%とした。10分間静置後の残存率は、RFPにINH、PZAまたはEBを加えた2剤懸濁でそれぞれ97.4±2.5%, 96.0±1.3%, 98.9±0.6%, RFPとPZAにINHまたはEBを加えた3剤懸濁でそれぞれ96.0±1.1%, 96.1±0.3%であり、RFPの製剤規格内 (93~105%) であった。一方、RFPにINH、EBを加えた3剤懸濁では91.2±1.3%, RFPにINH、EB、PZAを加えた4剤懸濁では90.4±1.9%まで低下し、製剤規格を逸脱した。いずれの条件も、静置時間10分と30分とでは、残存率に統計学的な有意差を認めなかった (Fig. 2)。

RFPとINHを含む2剤以上の懸濁液のクロマトグラムには、分解生成物のピークが観察された。RFPとINHの2剤懸濁時に対し、EBを加えた3剤、あるいは4剤懸濁時は、ピーク面積が統計学的に有意 ($p < 0.05$) な増大を認めた (Fig. 3)。

Table Combinations of anti-tuberculosis agents for a simple suspension method and pH of the suspensions

Combination	RFP	INH	PZA	EB	pH
RFP	600 mg	—	—	—	6.3
RFP + INH	600 mg	300 mg	—	—	6.3
RFP + PZA	600 mg	—	1500 mg	—	6.3
RFP + EB	600 mg	—	—	750 mg	4.6
RFP + PZA + EB	600 mg	—	1500 mg	750 mg	4.7
RFP + INH + EB	600 mg	300 mg	—	750 mg	4.8
RFP + INH + PZA	600 mg	300 mg	1500 mg	—	6.2
RFP + INH + PZA + EB	600 mg	300 mg	1500 mg	750 mg	5.0

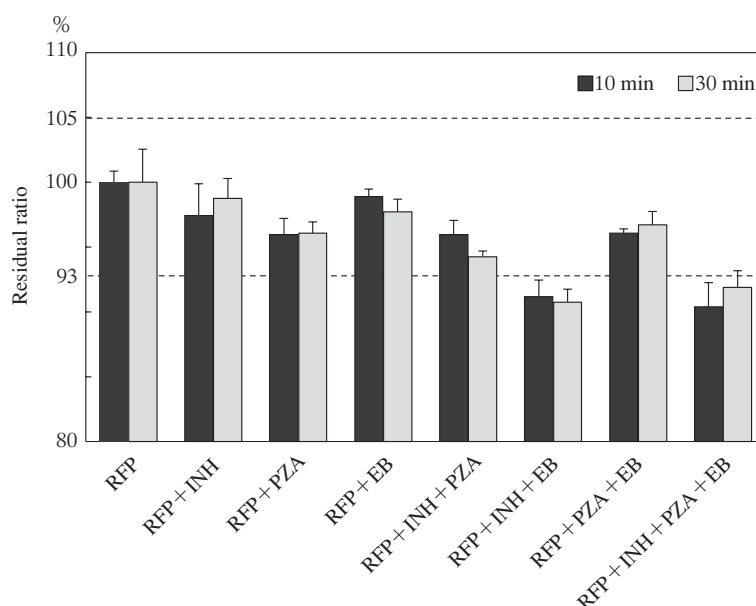


Fig. 2 Residual ratio of rifampicin in combinations with each other component using a simple suspension method (Mean±SD, n=3). There were no significant differences in the residual ratio between 10 minutes and 30 minutes (Student's *t*-test).

(3) 分解生成物の同定

分解生成物と考えられるピークの保持時間は2.9分であった。これは分解生成物の1つ 3-formylrifamycin (4.7分)と異なり、標準物質として合成したHYD (2.9分)と一致した (Fig. 4)。LCMS分析により、合成したHYD (m/z 845.36 $[M+H]^+$, 分子式 $C_{44}H_{53}N_4O_{13}$) と分解生成物は完全に一致し、分解生成物はHYDと同定された。

考 察

RFPは、簡易懸濁法の条件下で他の抗結核薬と懸濁すると分解することが明らかになった。RFPはINHと速やかに反応しヒドラゾン体を生成し、さらにEBがこの反

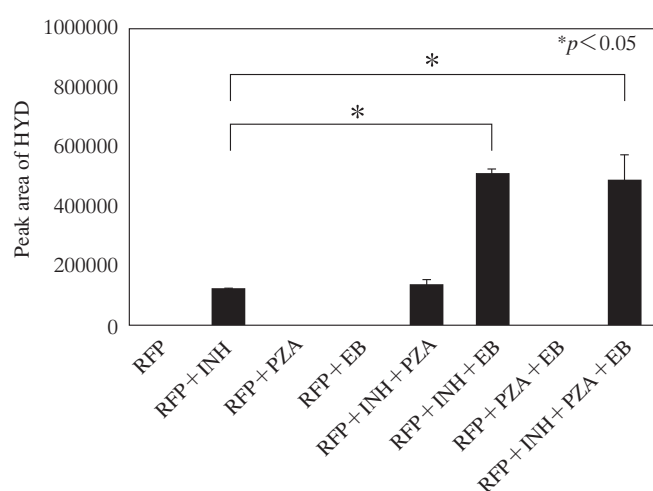


Fig. 3 Peak areas of HYD on chromatogram at 2.9 min in each suspension (Mean $\pm$ SD, $n=3$).

* $p < 0.05$ vs RFP+INH (Tukey's HSD test).

応を促進させた。RFP残存率は、RFP, INH, EBの3剤, PZAを加えた4剤懸濁において製剤規格を逸脱した。簡易懸濁法を用いて抗結核薬の標準治療を行う場合、多剤同時の懸濁は避け、それぞれ単剤で懸濁して投与することが望ましいと考えられた。

本研究の懸濁操作は、崩壊懸濁試験⁹⁾に準じて行った。各薬剤の懸濁量は肺結核および結核症における1日量と1回量を考慮し、体重当たりで計算するEBは体重40 kg以上の投与量とした。静置時間は、崩壊懸濁試験法 (10分) および実臨床 (30分)³⁾を踏まえて2種類設定した。RFPはお湯に安定であるものの¹⁴⁾溶解性はきわめて低く、HPLC定量用サンプルを得るために有機溶媒による抽出操作¹⁰⁾を加えた。

多剤懸濁時はRFP残存率が低下し、RFPとINHの両者を含む組合せでは全てHYD生成が確認された。HYDはカルボニル化合物であるRFPとヒドラジン誘導体のINHの脱水縮合反応により生成するヒドラゾン体とされ⁵⁾, HYD生成時はRFPのみならずINHも同時に残存率が低下していることが示唆される⁶⁾。またRFP残存率が製剤規格を逸脱した組合せは、いずれもRFP, INH, EBの3剤を含み、EB存在下ではさらにHYD生成量が増大しRFP残存率が低下することが示された。Bhutaniらは、このメカニズムをRFPとINHの直接的な反応に対するEBの触媒作用と説明しており⁹⁾, 簡易懸濁法の条件下において同様の現象が生じるものと考えられた。一方、RFPは酸性条件下で不安定とされるが⁵⁾ ⁶⁾ ⁸⁾, EBとの2剤懸濁時 (pH 4.6) に3-formylrifamycinおよびHYDは確認されず残存率が保たれ、製剤規格内での変動であれば安定と考

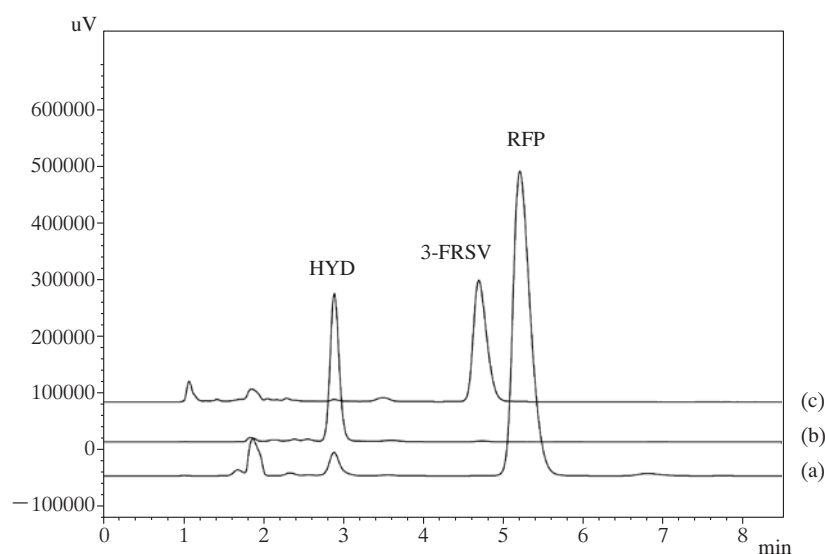


Fig. 4 Chromatograms of (a) RFP in combination with INH, EB, and PZA after suspension, (b) synthetic 3-formyl rifamycin isonicotinyl hydrazone (HYD), and (c) standard of 3-formylrifamycin (3-FRSV).

えられた。

HYDの抗結核菌活性はRFPに比較し著しく低く¹⁵⁾、結核菌H37Rv感染マウスを用いた検討では、抗結核作用を全く認めなかったことが報告されている¹⁶⁾。海外のFDC製剤では、3-formylrifamycinやHYD等の生成による主成分のバイオアベイラビリティ低下がしばしば指摘されており^{17)~19)}、消化管吸収前におけるHYD生成は潜在的な臨床アウトカムへの悪影響が懸念されている⁵⁾⁶⁾。HYDの安全性については現時点で検討された報告が見当たらず、LD₅₀など毒性に関するデータは不明である。

単一成分としてのRFPは世界的にカプセル製剤が主流で、経口懸濁製剤が登場するまで小児や経口投与困難事例に対しては注射剤やカプセル内容物をシロップへ懸濁して投与する方法が採られてきた²⁰⁾²¹⁾。現在でも経口懸濁製剤、RFP注射剤のいずれもないわが国では、簡易懸濁法が有用な投与方法であることは医療現場の実態を鑑みても明らかである²⁾。しかしながら今回、RFP、INH、EBの3剤、PZAを加えた4剤の同時懸濁時は、崩壊懸濁試験法の静置時間内にRFP分解およびHYD生成反応が生じることが示された。したがって、主成分の分解および分解生成物の生成を避けるために、多剤の同時懸濁は避けるべきと考えられる。

本研究の限界は、RFPを対象とした検討でありINH、EB、PZAについては評価していないこと、同一成分の他製品では検討していないこと、RFP残存率の低下やHYD生成がもたらす臨床的なアウトカムへの影響を評価していないことなどである。

抗結核薬を簡易懸濁法で経管投与することの適否を判断するために、RFPを他の抗結核薬と同時に懸濁した際のRFP安定性を評価した。RFPは、簡易懸濁法の条件下でINHと速やかに反応して分解し、EBがその反応を促進することが明らかになった。簡易懸濁法を用いて抗結核薬の標準治療を行う場合、多剤の同時懸濁は避け、それぞれ単剤で懸濁して投与することが望ましい。

謝 辞

本研究のHYDの分析および同定にご協力いただきました、北里大学薬学部化学系共有機器室講師の長井賢一郎先生に深謝いたします。

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) 厚生労働省：2020年結核登録者情報調査年報集計結果。
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000824655.pdf>
(2021年12月1日閲覧)

2) 日本結核病学会治療委員会：抗結核薬の経口投与困難例についての調査。結核。2005；80：749-750。
3) 倉田なおみ，秋山滋男，新井克明，他：経管投与患者への安全で適正な薬物療法に関する調査・研究。日本病院薬剤師会雑誌。2014；50：1060-1064。
4) 倉田なおみ，石田志朗：「簡易懸濁法マニュアル」，じほう，東京，2017，17-50。
5) Shishoo CJ, Shah SA, Rathod IS, et al.: Stability of rifampicin in dissolution medium in presence of isoniazid. Int J Pharm. 1999；190：109-123。
6) Sankar R, Sharda N, Singh S: Behavior of decomposition of rifampicin in the presence of isoniazid in the pH range 1-3. Drug Dev Ind Pharm. 2003；29：733-738。
7) Singh S, Mohan B: A pilot stability study on four-drug fixed-dose combination anti-tuberculosis products. Int J Tuberc Lung Dis. 2003；7：298-303。
8) Agrawal S, Panchagnula R: In vitro analysis of rifampicin and its effect on quality control tests of rifampicin containing dosage forms. Pharmazie. 2004；59：775-781。
9) Bhutani H, Singh S, Jindal KC, et al.: Mechanistic explanation to the catalysis by pyrazinamide and ethambutol of reaction between rifampicin and isoniazid in anti-TB FDCs. J Pharm Biomed Anal. 2005；39：892-899。
10) 矢野勝子，竹澤 崇，望月 俊，他：簡易懸濁法による薬剤経管投与時の主薬の安定性の検討。医療薬学。2006；32：1094-1099。
11) Singh S, Mariappan TT, Sharda N, et al.: The reason for an increase in decomposition of rifampicin in the presence of isoniazid under acid conditions. Pharm Pharmacol Commun. 2000；6：405-410。
12) Shimomura H, Nogami R, Shigeno A, et al.: Influence of food on rifampicin pharmacokinetics in rats. Biol Pharm Bull. 2016；39：49-53。
13) Smith PJ, van Dyk J, Fredericks A: Determination of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide by high performance liquid chromatography after their simultaneous extraction from plasma. Int J Tuberc Lung Dis. 1999；3：S325-328。
14) Swamy N, Basavaiah K, Vamsikrishna P: Stability-indicating HPLC determination of rifampicin in bulk drug and dosage form. Pharm Chem J. 2019；53：580-588。
15) Cocco MT, Congiu C, Onnis V, et al.: Synthesis and antimycobacterial activity of some isonicotinohydrazone. Eur J Med Chem. 1999；34：1071-1076。
16) Prasad B, Singh S: LC-MS/TOF and UHPLC-MS/MS study of in vivo fate of rifampicin isonicotinyl hydrazone formed on oral co-administration of rifampicin and isoniazid. J Pharm Biomed Anal. 2010；52：377-383。
17) Immanuel C, Curumurthy P, Ramachandran G, et al.: Bioavailability of rifampicin following concomitant administration of ethambutol or isoniazid or pyrazinamide or a combination of the three drugs. Indian J Med Res. 2003；118：109-114。
18) Shishoo CJ, Shah SA, Rathod IS, et al.: Impaired bioavailability of rifampicin in presence of isoniazid from fixed

- dose combination (FDC) formulation. *Int J Pharm.* 2001 ; 228 : 53-67.
- 19) Singh S, Mariappan TT, Shankar R, et al.: A critical review of the probable reasons for the poor variable bioavailability of rifampicin from anti-tubercular fixed-dose combination (FDC) products, and the likely solutions to the problem. *Int J Pharm.* 2001 ; 225 : 5-17.
- 20) Danckwerts MP, Ebrahim S, Pillay V: Pharmaceutical formulation of a fixed-dose anti-tuberculosis combination. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003 ; 7 : 289-297.
- 21) Allen LV Jr, Erickson MA: Stability of bethanechol chloride, pyrazinamide, quinidine sulfate, rifampin, and tetracycline hydrochloride in extemporaneously compounded oral liquids. *Am J Health Syst Pharm.* 1998 ; 55 : 1804-1809.

Short Report

A STUDY FROM THE FIRST QFT-PLUS TEST'S TB VALUE OF EXAMINEES WITH 29 POSITIVES FOR THE RETEST, AND A COMPARATIVE STUDY OF THE RETEST RATE OF QuantiFERON®TB GOLD PLUS AND QuantiFERON®TB GOLD

Asuna ISHII, Kyoko TOMIOKA and Hirokazu FUKUSHIMA

Abstract [Introduction] Due to the decision criteria changes to adopt the QuantiFERON®TB Gold Plus (QFT-Plus) for diagnostic tests, clinicians may lose the opportunity to retest, thereby overlooking some positive results. Therefore, this study compared the QFT-Plus and QuantiFERON®TB Gold (QFT-3G) test results from tuberculosis (TB) screening based on the laws and ordinances at health centers in Saitama. Then, we discussed the risk of overlooking examinees who were susceptible to TB infection and pathogenesis based on the reagent change from QFT-3G to QFT-Plus. [Materials and Methods] We examined 7,018 examinees who agreed to undergo TB screening from April 2019 to September 2021. Subsequently, we investigated (1) the results of the first QFT-Plus test's measured value of examinees who tested negative or positive based on the second QFT-Plus test's result. Then, (2) the retest and positivity rates of examinees within the QFT-Plus test and QFT-3G test result's conventional indeterminate decision criteria. [Results] We observed that the first test's measured value of 29 positives on the retest was within the conventional indeterminate decision criteria. However, the retest rate for the QFT-3G test was 48.9% higher than 14.0% for the QFT-Plus test. [Discussion] Based on our results, the 549 negatives whose TB values were within the conventional indeterminate decision criteria on the first QFT-Plus test would test indeterminate before they were introduced to QFT-Plus, leading to the opportunity for early detection of examinees susceptible to TB infection and pathogenesis. Furthermore, after we measured the conventional indeterminate value for the QFT-Plus test, we discovered that it is essential to make comprehensive decisions rather than focusing on only the results. [Conclusion] Therefore, we propose that the findings of this study be used in public health centers for future TB screening based on laws and ordinances.

Key words: Tuberculosis, QFT-Plus, QFT-3G, indeterminate

INTRODUCTION

This year is the fifth since QuantiFERON®TB Gold Plus (QFT-Plus) was launched in June 2018 as an exclusive reagent for Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs), a diagnostic method for tuberculosis (TB) infections. Due to the reagent change from QuantiFERON®TB Gold (QFT-3G) to QFT-Plus, the indeterminate ($0.1 \text{ IU/mL} \leq$ and $< 0.35 \text{ IU/mL}$) was removed from the decision criteria. The previous introduction of this indeterminate was based on Japan's judgments. Therefore, no indeterminate exists in the overseas decision criteria. It had been considered to help reduce false negatives in examinees with a high risk of infections, such as those with mass infections who undergo TB screening based

on laws and ordinances (TB screening)¹⁾. However, although we had interpreted it as negative in principle, it was necessary to make comprehensive decisions, considering the examinees' degree of infection risk.

Our previous report discussed the test results of examinees who tested indeterminate on the QFT-3G test and then changed to positive on the T-SPOT®.TB (T-SPOT) retest²⁾. Particularly, we suggested that clinicians might lose the opportunity for retesting and overlook examinees who were at risk of TB infection and pathogenesis because the indeterminate decision criteria on the QFT-Plus test had been abolished.

According to the Guideline for using IGRAs 2021 drafted by the prevention committee of the Japanese Society for Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteriosis, when the

QFT-Plus test's measured value (TB value) is within the conventional indeterminate decision criteria ($0.1 \text{ IU/mL} \leq$ and $<0.35 \text{ IU/mL}$) (indeterminate decision criteria), it is judged as negative³⁾. However, if the risk of tuberculosis infection is extremely high, it is essential to make comprehensive decisions as before. Yet, it has only been a few years since the introduction of QFT-Plus, and a few reports/new findings still exist on examinees whose TB value is within the indeterminate decision criteria on the QFT-Plus test.

Therefore, we introduced QFT-Plus at the Saitama Prefectural Institute of Public Health in April 2019 to collect and study the obtained test results. In this study, negatives on the first QFT-Plus test among all who took the QFT-Plus test twice during the period were compared with the first test's TB value between the two groups who tested negative or positive on the second QFT-Plus test. Additionally, we compared the retest and positivity rates of examinees within the indeterminate decision criteria on the QFT-Plus test, based on our previous report on the QFT-3G test. Then, we report findings on the possibility of overlooking examinees who are at risk of TB infection and pathogenesis.

I. MATERIALS and METHODS

We collected QFT-Plus test results from 7,018 examinees who agreed to undergo a TB screening from April 2019 to September 2021 and studied the outcome of adopting QFT-Plus for diagnostic tests.

(1) Comparison of the first QFT-Plus test's TB value of examinees who took the QFT-Plus test twice

Of all examinees who took the QFT-Plus test twice during the period, we analyzed 886 negatives on the first QFT-Plus test. Accordingly, we defined negatives on the second QFT-Plus test ($n=857$) as the negative group and positives ($n=29$) as the positive group. Subsequently, we performed a t-test on the first test's TB value (higher value of TB1 or TB2) of the negative and positive groups and compared them. We also examined the test results of the positive group during the first and retest. Then, we compared them with the number of days from the last exposure date based on the contact health examination questionnaire. Finally, we performed the QFT-Plus test according to the manufacturer's instructions (QIAGEN) and interpreted the test results, following the

QFT-Plus decision criteria (Table 1)³⁾.

(2) Comparison of the retest and positivity rates between the QFT-Plus and QFT-3G tests

We investigated examinees ($n=549$) whose TB value before Nil correction (higher value of TB1 or TB2) was 0.35 IU/mL or less and after was within the indeterminate decision criteria ($0.1 \text{ IU/mL} \leq$ and $<0.35 \text{ IU/mL}$). Then, we compared examinees who took the second QFT-Plus test (retest) with those from our previous report on the QFT-3G test. We also investigated the retest and positivity rates after reagent change.

II. RESULTS

(1) Comparison of the first QFT-Plus test's TB value of examinees who took the QFT-Plus test twice

Although the average first QFT-Plus test's TB value of the negative group was 0.009 IU/mL (range: -2.02 – 0.33), that of the positive group was 0.12 IU/mL (range: -0.28 – 0.32), and there was a significant difference between them ($P<0.005$).

The positive group comprised 14 examinees whose first test's TB value was less than 0.1 IU/mL and 15 whose TB value was between 0.1 IU/mL and 0.35 IU/mL (Table 2). From the average number of days from the last exposure date to the first test date, that of the former examinees was 23.5 d (range: 1–118), and the latter was 62.7 d (range: 22–153). Of the former, 13 had less than 60 d from the last exposure date to the first test date, and the remaining had 60 d or more. However, of the latter, nine had less than 60 d from the last exposure date to the first test date, and the remaining 6 had 60 days or more.

(2) Comparison of the retest and positivity rates between the QFT-Plus and QFT-3G tests

During this study, 77 of the 549 examinees (14.0%) took the second QFT-Plus test. Of those, 15 (19.5%) changed positively on the second test. However, in our previous report, of the 951 indeterminates on the first QFT-3G test conducted from April 2014 to March 2018, 465 (48.9%) took the T-SPOT test as the retest after the first QFT-3G test²⁾. Of those, 59 (12.7%) changed positively on the T-SPOT test.

Table 1 The interpretation of the QFT-Plus test results

Nil (IU/mL)	TB1 minus Nil (IU/mL)	TB2 minus Nil (IU/mL)	Mitogen minus Nil (IU/mL)	Result	Report/Interpretation
≤ 8.0	≥ 0.35 and $\geq 25\%$ of Nil value	Any	Any	Positive	<i>M. tuberculosis</i> infection likely
	Any	≥ 0.35 and $\geq 25\%$ of Nil value			
	<0.35 or ≥ 0.35 and $<25\%$ of Nil value		≥ 0.5	Negative	<i>M. tuberculosis</i> infection not likely
> 8.0	Any		< 0.5	Indeterminate	Likelihood of <i>M. tuberculosis</i> infection cannot be determined

Table 2 The test results on the first and retest of examinees who changed positively at the retest (29 examinees)

No.	First test			Retest			
	Days from the last exposure date	TB value* (IU/mL)	Result	Days from the first test date	Days from the last exposure date	TB value* (IU/mL)	Result
1	153	0.23	Negative	46	199	0.44	Positive
2	37	0.12	Negative	63	100	0.42	Positive
3	38	0.29	Negative	63	101	0.43	Positive
4	38	-0.03	Negative	56	94	6.19	Positive
5	23	0.15	Negative	70	93	0.47	Positive
6	13	0.09	Negative	90	103	0.55	Positive
7	106	0.26	Negative	86	192	0.4	Positive
8	22	0.3	Negative	56	78	1.18	Positive
9	13	0.07	Negative	195	208	1.25	Positive
10	69	0.3	Negative	28	97	0.38	Positive
11	118	-0.03	Negative	91	209	1.13	Positive
12	146	0.13	Negative	97	243	0.51	Positive
13	4	-0.04	Negative	91	95	2.59	Positive
14	1	0.05	Negative	105	106	3.11	Positive
15	37	0.29	Negative	51	88	0.51	Positive
16	13	0.06	Negative	69	82	0.51	Positive
17	32	0.32	Negative	99	131	0.74	Positive
18	8	-0.02	Negative	78	86	>10	Positive
19	8	0.05	Negative	78	86	0.99	Positive
20	69	0.29	Negative	125	194	0.35	Positive
21	10	-0.28	Negative	76	86	0.48	Positive
22	29	0.32	Negative	96	125	0.42	Positive
23	50	0.23	Negative	42	92	0.4	Positive
24	81	0.1	Negative	173	254	0.54	Positive
25	8	0.01	Negative	85	93	7.69	Positive
26	19	-0.01	Negative	77	96	0.57	Positive
27	51	0.05	Negative	42	93	0.37	Positive
28	25	-0.02	Negative	85	110	0.69	Positive
29	48	0.11	Negative	69	117	0.44	Positive

*Higher value of TB1 or TB2

III. DISCUSSION

(1) Comparison of the first QFT-Plus test's TB value of examinees who took the QFT-Plus test twice

The average first test's TB value of the positive group (n=29) was 0.12 IU/mL, which was within the indeterminate decision criteria. Also, it was significantly different from the average TB value of the negative group (n=857).

Regarding the number of days from the last exposure date to the first QFT-Plus test date of the positive group, 13 of 14 examinees whose first test's TB value was less than 0.1 IU/mL and 9 of 15 whose TB value was between 0.1 IU/mL and 0.35 IU/mL took the first test within 60 d. Therefore, the results suggested that they took the first test during the window period. However, considering the window period, the remaining 7 examinees took the first test 60 d or more after the last exposure date. Generally, it is said that false negatives can occur in HIV and immunosuppressed conditions. Nevertheless, the 7 examinees had no complications or immune disorders. Furthermore, we compared them with the remaining 22 examinees in terms of age and the number of Gaffky scales in the first TB patients, and there were no

significant differences between them.

The guidelines state that the appropriate time for IGRAs is 2 or 3 months after the exposure date³⁾. However, of 2 reports on the QuantiFERON®-TB second generation, one suggested that the diseases were confirmed 180 and 270 days after testing negative⁵⁾. The other reported that it identified several positive cases even 180 and 270 days after the contact investigation in a follow-up study of mass infection at a medical facility⁶⁾. Moreover, we previously reported that one of the indeterminates on the first QFT-3G test changed positively on the T-SPOT test as a retest about 270 d or more after the last exposure date²⁾. Therefore, one possible factor was that the 7 examinees were still in their window period during the first test date based on the above studies. Notwithstanding, we could not deny another possibility: they had contact with different patients with TB before the retest. Therefore, we were unable to determine the cause of their positive changes.

Additionally, the average first test's TB value of the positive group was within the indeterminate decision criteria. However, some examinees' results became positive on the retest after testing negative on the first test conducted at an appropriate

time, considering the window period. Therefore, it is essential to make comprehensive judgments, including retesting, etc., considering the risk degree of TB infection and pathogenesis, rather than focusing on the negative test results of examinees whose TB value is within the indeterminate decision criteria of the QFT-Plus test.

(2) Comparison of the retest and positivity rates between the QFT-Plus and QFT-3G tests

In our previous report, the retest rate was 48.9% of indeterminates on the first QFT-3G test²⁾. However, it was only 14.0% of negatives whose TB value was within the indeterminate decision criteria on the first QFT-Plus test in this study. We hypothesized in our previous report that a change in the decision criteria due to the reagent change might have led to a risk of overlooking examinees who had the risk of TB infection and pathogenesis based on issues with interpreting results as negative within the indeterminate decision criteria or focusing on only the negative test results²⁾. In the report on the effect due to the reagent change, Kon et al. reported that the correlation coefficient was 0.99 between the TB values on the QFT-3G and QFT-Plus tests and the sensitivity of both was comparable if the TB value (higher value of TB1 or TB2) before Nil correction was 3.5 IU/mL or less⁴⁾. This result proposed that the concordance of the TB value between the QFT-Plus and QFT-3G test was high. Furthermore, if the 549 negatives whose first QFT-Plus test's TB value within the indeterminate decision criteria took the first QFT-3G test before introducing QFT-Plus, they would test indeterminate. It would provide further opportunity for the early detection of examinees at risk of TB infection and pathogenesis. Moreover, the change in the decision criteria due to the reagent change might have decreased the retest rate on the QFT-Plus test in this study.

Alternatively, we also observed that the positivity rate of examinees who took the retest after the first QFT-Plus test was higher than that on the QFT-3G test. It might be because after examinees tested negative on the first QFT-Plus test, the public health center staff selected subjects to retest more appropriately, increasing the positivity rate. Moreover, this might also be due to the small number of QFT-Plus test results since it had only been a few years since the introduction of QFT-Plus. Therefore, it is necessary to continue using the QFT-Plus test to better accumulate and analyze test results.

IV. CONCLUSIONS

We discussed the possibility of overlooking examinees who had the risk of TB infection and pathogenesis due to the reagent change. Based on the average first QFT-Plus test's TB values of the positive group in this study, making

comprehensive judgments is necessary, including retesting, etc., considering the degree of risk of TB infection and pathogenesis, rather than focusing on the negative test results of examinees whose TB value is within the indeterminate decision criteria of the QFT-Plus test.

Additionally, there is the risk of overlooking examinees who have the risk of TB infection and pathogenesis compared to before the introduction of QFT-Plus because we might lose the opportunity for retesting based on the decrease in the retest rate on the QFT-Plus test in this study. Therefore, we want to propose the findings of this study to public health centers and medical institutions, then continue collecting and analyzing the QFT-Plus test results from TB screening, to provide examinees with opportunities to consider, including retesting, etc. Furthermore, we would like to link them to the objectives of tuberculosis screening, which are essential in tuberculosis control: (1) early detection of latent tuberculosis infection before the onset of disease, (2) early detection of new disease cases, and (3) investigation of the source and route of infection.

Conflicts of interest: The authors state that they have no conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Health, Labour and Welfare Sciences Research: Research on strengthening effective tuberculosis control in the community. Guide for tuberculosis contact investigation based on the Infectious Diseases Control Law, Revised 5th edition, 2014.
- 2) Ishii A, Hamamoto N, Fukushima H, et al.: T-SPOT®. TB conducted among patients whose test results for QuantiFERON®TB Gold were indeterminate — A Discussion based on the TB test results. *Kekkaku*. 2019 ; 94 : 367-371.
- 3) The Prevention Committee of the Japanese Society for Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteriosis: Guideline for using Interferon-Gamma Release Assays 2021. *Kekkaku*. 2021 ; 96 : 173-182.
- 4) Kon M, Inomata A, Aoki J, et al.: Study on validity of QuantiFERON®TB Gold Plus in tuberculosis contact investigation. *Kekkaku*. 2020 ; 95 : 9-12.
- 5) Yamaguchi J, Ohba Y, Kaneda M, et al.: Outbreak of pulmonary tuberculosis in which tuberculosis developed from QuantiFERON®-TB second generation (QFT-2G) test negative persons. *Kekkaku*. 2007 ; 82 : 629-634.
- 6) Nigorikawa H, Kazama H, Miyokawa S, et al.: Contact investigation using QuantiFERON®-TB Gold test to evaluate TB exposure in 61 subjects in a hospital setting: (1) Outline of the outbreak and its clinical picture. *Kekkaku*. 2012 ; 87 : 635-640.

クオンティフェロン®TBゴールドプラス検査における陽転者の 初回検査でのTB値および再検査の実施状況から得た一考察

石井明日葉 富岡 恭子 福島 浩一

要旨：〔目的〕 QFT-Plusでの判定基準の変更により、再検査の機会が失われ陽性の見逃しが危惧される。埼玉県域保健所で実施した接触者健診における QFT-Plus および QFT-3G 検査結果を比較検討し、試薬変更に伴う感染・発病リスクのある受検者の見逃しについて考察した。〔対象および方法〕 2019年4月から2021年9月に行政依頼があった QFT-Plus 検査受検者のうち、①再検査で陰性および陽性となった受検者の初回の測定値を比較した。②従来の判定保留域となった受検者の再検査率および陽性率を QFT-3G 検査結果と比較した。〔結果〕 ①再検査で陽性だった29人の初回の平均測定値は従来の判定保留域だった。② QFT-3G での再検査率が48.9%だったのに対し、QFT-Plus では14.0%だった。〔考察〕 QFT-Plus で陰性となった549人は、QFT-Plus 導入前初回の QFT-3G 検査で判定保留となり、早期発見の機会につながったと考えられる。従来の判定保留域にある場合は、判定結果のみを重視するのではなく総合的判断が必要である。〔結論〕 本研究で得た知見を保健所等に還元し、今後の接触者健診に役立てたい。

キーワード：結核, QFT-Plus, QFT-3G, 判定保留

当初肺非結核性抗酸菌症と考えられていたが 遺伝子解析により *Tsukamurella* 感染症と診断 された 1 例

¹温 麟太郎 ¹中尾 明 ¹海老 規之 ¹井上 博之
²藤 洋美 ²小川 正浩 ¹藤田 昌樹

要旨：症例は58歳の女性。血痰を主訴に当科へ紹介された。胸部CTで中葉・舌区に気管支拡張症を認め、経過を診ていた。年に数回、血痰や少量の咯血を認め、中葉・舌区・両下葉に小葉中心性粒状影を認めるようになった。喀痰検査のMALDI-TOF MSで、*Mycobacterium marseillense*が同定された。その後もう一度行われた喀痰検査でも nontuberculous mycobacteria が示唆された。再度MALDI-TOF MSを行ったところ、同定不能だったため、16S rRNA, *hsp65* (heat shock protein 65), *rpoB* (RNA polymerase, β subunit) 遺伝子解析を行い、その結果、*Tsukamurella tyrosinosolvens*と同定された。のちに通常細菌として処理したMALDI-TOF MSでは*Tsukamurella* speciesと同定された。*Tsukamurella*属は*Mycobacterium*, *Corynebacterium*, *Nocardia*属と性状が類似しているため、これらの菌種に誤同定される可能性がある。MALDI-TOF MSは、使いやすく、迅速で、費用対効果も高いが、本症例のように検査手技に注意が必要ながある。

キーワード：非結核性抗酸菌症, *Tsukamurella*, MALDI-TOF MS, *Mycobacterium marseillense*, 16S rRNA

緒 言

*Tsukamurella*属は偏性好気性のグラム陰性桿菌で、無芽胞、弱抗酸性のミコール酸を有する放線菌であり、土壌、水、汚泥に常在する¹⁾。悪性腫瘍や白血病、AIDS、ステロイド投与、肺移植後などの免疫不全者において肺炎、慢性気道感染症、菌血症、髄膜炎、腹膜炎を起こす^{2)~5)}。また、健常者においてもカテーテル関連血流感染症や結膜炎を起こすことが報告されている⁶⁾⁷⁾。結核・非結核性抗酸菌症患者においても喀痰から検出されることがあり、*Corynebacterium*, *Mycobacterium*, *Rhodococcus*, *Nocardia*, *Gordonia*属と近縁であり性状が類似しているため、これらの菌種に誤同定される可能性がある。今回、われわれは当初肺非結核性抗酸菌症と考えられていたが遺伝子解析により*Tsukamurella*感染症と診断された症例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

症 例

症 例：58歳，女性。

主 訴：血痰。

既往歴：アトピー性皮膚炎，虫垂炎。

生活歴：喫煙歴はない，機会飲酒。

現病歴：生来健康。58歳時に特に誘因なく少量の血痰が出現し，当科紹介となった。

初診時現症：身長152 cm，体重52 kg，体温36.8℃，血圧137/70 mmHg，脈拍72回/分，呼吸数16回/分，SpO₂ 99%（室内気）。心音，呼吸音は正常。その他異常所見なし。

検査所見（Table）：血液検査では，軽度の肝酵素上昇を認め，glycopeptidolipid（GPL）-core IgA抗体が陽性であった。

胸部単純X線写真および胸部CT（Fig. 1, 2）：胸部単純X線写真では左下肺野に浸潤影を認め，胸部CTでは

中葉・舌区に気管支拡張症と浸潤影を認めた。

臨床経過：20XX年10月に紹介となり，気管支拡張症，非結核性抗酸菌症を疑い経過観察していたが，年に数回，血痰や少量の咯血があり，中葉舌区・両下葉に軽度の小葉中心性粒状影を認めるようになった。20XX+1年8月の喀痰抗酸菌検査が培養1週で陽性となり，Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) を用いた質量分析 (MALDI Biotyper®, Brucker Daltonics) で *Mycobacterium marseillense* が同定された。その後再度提出された喀痰抗酸菌検査も培養1週で陽性となり，結核菌群抗原陰性であったことから同様に非結核性抗酸菌症 (*M. marseillense*) と判断した。症状軽微で画像上の悪化もなかったため経過観察を継続していた。20XX+2年10月に再度喀痰抗酸菌検査を提出したところ培養1週で陽性となり，結核菌抗原陰性であり非結核性抗酸菌症と考えられた。MALDI-TOF MSで同定を試みたが同定不能であったため，16S rRNA，

hsp65 (heat shock protein 65), *rpoB* (RNA polymerase, β subunit) 遺伝子それぞれについてシーケンスを行い，得られた塩基配列を Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) 解析し，菌種同定を行った。16S rRNA の解析の結果，*Tsukamurella* species (相同性98.95%) と同定され，*hsp65* (相同性97.66%)，*rpoB* (相同性97.77%) の解析の結果，*Tsukamurella tyrosinosolvens* と同定された。MALDI-TOF MSで同定不能だった検体を通常細菌として処理し再度検査したところ *Tsukamurella* species と同定された。

その後経過観察を継続しているが，症状，画像ともに悪化なく，喀痰抗酸菌は陰性が続いている。

考 察

今回，われわれは非結核性抗酸菌症を疑ったため MALDI-TOF MSで同定できなかった *Tsukamurella* 属の症例を経験した。ヒトに慢性肺感染症を起こす非結核性抗

Table Laboratory findings

Hematology		Biochemistry		Serology		
WBC	6400 / μ l	T-bill	1.3 mg/dl	CRP	0.05 mg/dL	
Neut.	63.7 %	AST	35 U/l	Immune serum Anti-GPL-core IgA Ab +0.99		
Mono.	4.4 %	ALT	36 U/l			
Lymph.	28.6 %	LDH	193 U/l			
Hb	13.4 g/dl	γ -GTP	88 U/l			
RBC	436 $\times 10^4/\mu$ l	CPK	56 U/l			
Ht	40.7 %	TP	6.8 g/dl			
Plt	32.4 $\times 10^4/\mu$ l	Alb	4.5 g/dl			
		BUN	20 mg/dl			
		Cr	0.65 mg/dl			
		Na	142 mEq/l			
		K	4.2 mEq/l			
		Cl	105 mEq/l			



Fig. 1 Chest radiograph showing consolidation in the lower left lung field.

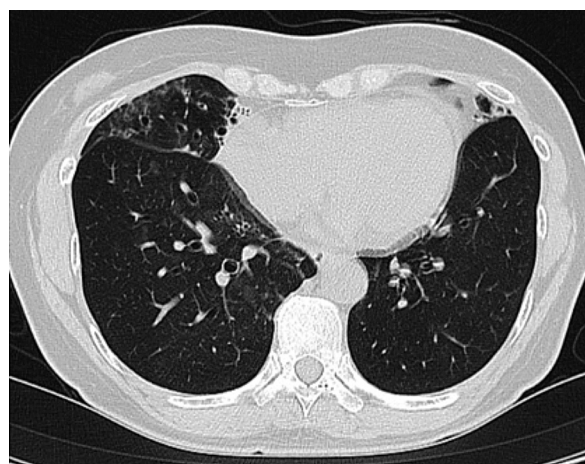


Fig. 2 Chest computed tomogram at first time showing bronchiectasis in the middle lobe and consolidation in the lingular segment.

酸菌症において、最も頻度の高い菌種は *Mycobacterium avium* complex (MAC) であり、主に *M. avium* と *M. intracellulare* の2菌種により構成されている。しかし近年の16S rRNA等の分子系統解析により、複数の sequence variant (sequevar) の存在が明らかとなった。*M. marseillense* もその一つであるが、微生物学および臨床的特徴については明らかとなっていない⁸⁾。一方、*Tsukamurella* 属は土壌・汚泥・水などの環境に生息する、無芽胞・弱抗酸性のミコール酸を有する放線菌である。悪性腫瘍や白血病、AIDS、ステロイド投与、肺移植後などの免疫不全者において肺炎、慢性気道感染症、菌血症、髄膜炎、腹膜炎を起こすことが報告されている。また、健常者においてもカテーテル関連血流感染症や結膜炎を起こすことが報告されている。結核・非結核性抗酸菌症患者においても喀痰から検出されることが報告されており、本邦での発見の契機も、束村らが1968年に始まった国立療養所13施設による非結核性抗酸菌症共同研究で集められた菌株の中に特異な弱抗酸性のグラム陰性桿菌を見出したことによる⁹⁾。しかし *Tsukamurella* 属関連の感染症は報告が少なく、その病的意義や臨床像が明らかになっていないとは言い難い。

本症例では、MALDI-TOF MSで非結核性抗酸菌症の稀な菌種である *M. marseillense* が検出された。その後の喀痰抗酸菌培養が陽性となった際、結核菌抗原が陰性だったので同様に *M. marseillense* が検出されたものと考えた。3回目の喀痰抗酸菌培養が陽性の際、確認のため再度MALDI-TOF MSを行ったが同定できず遺伝子シーケンスで *Tsukamurella tyrosinosolvens* と判明した。2回目の喀痰抗酸菌培養陽性の菌株も、*T. tyrosinosolvens* だった可能性がある。*Tsukamurella* 属は *Mycobacterium*, *Corynebacterium*, *Nocardia* 属と性状が類似しているため、これらの菌種に誤同定されることが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。MALDI-TOF MSは *Tsukamurella* 属および *Mycobacterium* 属、いずれにおいても同定において有用である¹²⁾¹³⁾。しかし本症例のようにMALDI-TOF MSを用いても同定できないことがあることは認識しておくべきである。また、3回目の培養の際に液体培地を使用したことも同定を困難にした。液体培地は感度および迅速性に優れるが、コロニーを形成しないため塗抹所見を確認できない。液体培地培養で陽性となったためKinyoun法で染色を行い、抗酸菌と思われる赤色に染まる菌体を確認し、さらに小川培地で培養したため塗抹所見での鑑別ができなかった。

MALDI-TOF MSの質量分析計を用いた微生物同定は、導入さえしてしまえば1回のコストは安価であり、操作が簡便で、菌株を得てからの同定結果までの時間が短いなど有用である。一方、培地上に発育した菌株をそのまま用いてタンパク質由来のピークを測定するため、培養

条件、サンプル調整法によってピークパターンが変化し、同定結果に影響する。したがって質量分析計を用いた微生物同定では、同定試験に用いる菌株の準備方法には留意しておかねばならない。一般的な細菌は新鮮な集落を直接サンプルプレートに載せて解析を行うが、抗酸菌では95℃で30分加温する前処理操作があり、今回 *Tsukamurella* 属をうまく同定できなかった原因と考えられる¹⁴⁾。また、サブカルチャー培地として2%小川培地(極東製薬工業株式会社)のみを使用したことで *Tsukamurella* 属の特徴的なコロニー形成が見られず同定を難しくした。その後、70%ギ酸を加えたオンプレート法を行うと同定可能であることが確認された。*Tsukamurella* 関連の感染症は報告が少なく、稀に散発的に経験するため、予想が難しいこともあり、分離・同定が困難で誤認しやすいと考えられる。

抗酸菌培養が陽性でMALDI-TOF MSで同定不能の場合、*Tsukamurella* 属のような近縁な他の菌種である可能性がある。遺伝子シーケンスは一般病院では行いづらいが、通常細菌として処理し直し、MALDI-TOF MSで調べ直すなど、全ての菌を確実に同定する努力が必要である。*Tsukamurella* 感染症に関しては未だ臨床像が明らかでなく、今後の症例の集積が必要である。

なお、本論文の要旨は第91回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第69回日本化学療法学会西日本支部総会(2021年10月、岐阜)において発表した。

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

文 献

- 1) Safaei S, Fatahi-Bafghi M, Pouresmaeil O: Role of *Tsukamurella* species in human infections: first literature review. *New Microbes New Infect.* 2018; 22: 6-12.
- 2) Kattar MM, Cookson BT, Carlson LD, et al.: *Tsukamurella strandjordae* sp. nov., a proposed new species causing sepsis. *J Clin Microbiol.* 2001; 39 (4): 1467-76.
- 3) Yassin AF, Rainey FA, Brzezinka H, et al.: *Tsukamurella pulmonis* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol.* 1996; 46 (2): 429-36.
- 4) 永松麻希, 高木妙子, 大柳忠智, 他: *Tsukamurella pulmonis* による腹膜透析関連腹膜炎の1例. *日本臨床微生物学雑誌.* 2012; 22: 154-60.
- 5) Menard A, Degrange S, Peuchant O, et al.: *Tsukamurella tyrosinosolvens*—an unusual case report of bacteremic pneumonia after lung transplantation. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2009; 8: 30.
- 6) Ochi K, Mukai T, Ota S, et al.: *Tsukamurella pulmonis* central venous catheter infection mimicking proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA)-associated vasculitis. *Immunol Med.* 2021; 44 (3): 211-5.

- 7) Teng JLL, Fong JYH, Fok KMN, et al.: *Tsukamurella asaccharolytica* sp. nov., *Tsukamurella conjunctivitis* sp. nov. and *Tsukamurella sputi* sp. nov., isolated from patients with bacteraemia, conjunctivitis and respiratory infection in Hong Kong. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2020 ; 70 (2) : 995-1006.
- 8) Ben Salah I, Cayrou C, Raoult D, et al.: *Mycobacterium marseillense* sp. nov., *Mycobacterium timonense* sp. nov. and *Mycobacterium bouchedurhonense* sp. nov., members of the *Mycobacterium avium* complex. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2009 ; 59 (Pt 11) : 2803-8.
- 9) 松本武格, 白石素公, 渡辺憲太朗, 他 : *Tsukamurella* が 喀痰から検出された1症例. *結核.* 2006 ; 81 : 487-90.
- 10) Stanley T, Crothers L, McCalmont M, et al.: The potential misidentification of *Tsukamurella pulmonis* as an atypical *Mycobacterium* species: a cautionary tale. *J Med Microbiol.* 2006 ; 55 (Pt 4) : 475-8.
- 11) Cho AR, Kim HR, Lee M-K, et al.: A Case Report of *Tsukamurella pulmonis* Infection Misidentified as Atypical Mycobacteria. *Korean J Clin Microbiol.* 2010 ; 13 (2).
- 12) Teng JLL, Tang Y, Wong SSY, et al.: MALDI-TOF MS for identification of *Tsukamurella* species: *Tsukamurella tyrosinosolvens* as the predominant species associated with ocular infections. *Emerg Microbes Infect.* 2018 ; 7 (1) : 80.
- 13) 鈴木弘倫, 吉田 敦, 樽川友美, 他 : 比較的まれな非結核性抗酸菌臨床株を対象としたMALDI-TOF MSによる同定性能の評価. *日本臨床微生物学雑誌.* 2016 ; 26 : 105-11.
- 14) 関口幸恵 : MALDI-TOF MSによる微生物同定の現状と活用にあたっての留意点. *腸内細菌学雑誌.* 2015 ; 29 : 169-76.

若年女性に発症した結核性ぶどう膜炎の1例

里村 緑 美園 俊祐 米 未紀子 富岡 勇也
大脇 一人 松山 崇弘 高木 弘一 三山 英夫
末次 隆行 井上 博雅

要旨：症例は25歳女性。右眼の見えにくさを主訴に当院眼科を受診し、蛍光眼底検査で結核性ぶどう膜炎を疑われた。インターフェロンガンマ遊離試験（Interferon-gamma release assay: IGRA）が陽性であり、胸部単純X線検査で右上肺野に粒状影を認め、体幹部CTで右肺上葉S²に小葉中心性の粒状影と浸潤影を、左肺上葉にもわずかに粒状影を認めた。喀痰抗酸菌検査は陰性であり、経気管支生検でランゲハンス型多核巨細胞を伴う壊死性肉芽腫を認めた。画像所見、IGRA陽性およびその他の検査結果とあわせて、肺結核および結核性ぶどう膜炎と診断した。抗結核薬の標準治療（イソニアジド、リファンピシン、エタンブトール、ピラジナミド）を開始し、治療2カ月後のCTで両側肺野の粒状影、浸潤影は消退傾向であった。右眼の症状については、経過中に硝子体出血を合併したため、硝子体手術を施行し、症状は回復した。結核性ぶどう膜炎は診断の遅れが失明につながる可能性がある。そのため、眼科と密な連携をとり、早期診断、早期治療介入を行う必要がある。

キーワード：結核性ぶどう膜炎、眼結核、硝子体手術、肺外結核、若年女性

はじめに

結核性ぶどう膜炎は、ぶどう膜炎全体の1.4%¹⁾と比較的まれな疾患である。しかし、国内における新登録結核患者数はいまだに年1万4000人以上²⁾であり、ぶどう膜炎の鑑別において重要な疾患と考えられる。結核性ぶどう膜炎は発症の遅れにより、失明に至る可能性があり、早期診断と早期治療介入が重要である。今回われわれは、右眼の見えにくさを契機として診断に至った結核性ぶどう膜炎の1例を経験したので報告する。

症 例

症 例：25歳，女性。
主 訴：右眼の見えにくさ。
既往歴：発達障害。
家族歴：特記事項なし。
結核患者との接触歴：なし。
現病歴：2021年5月に右眼の見えにくさを自覚し、同

年6月に当院眼科を受診した。眼底所見から結核性ぶどう膜炎を疑われた。IGRA陽性で、胸部単純X線検査で異常影を認め、当科紹介となった。

現 症：身長159 cm，体重46.8 kg，BMI 18.5 kg/m²，体温36.9度，血圧118/70 mmHg，脈拍82回/分，呼吸数18回/分，SpO₂ 96%（室内気下），呼吸音は清で副雑音は聴取せず，表在リンパ節は触知せず，その他身体所見に異常は認めなかった。

当科受診時検査所見（Table 1）：血算および生化学検査で異常を認めず，ACEやCRPの上昇も認めなかった。

眼科的所見（Fig. 1）：視力は右（1.0），左（1.0）で，右眼底において網膜静脈に白鞘形成と網膜出血を認め，フルオレセイン蛍光眼底検査で広範囲の網膜血管からの蛍光色素漏出と血管閉塞所見を認めた。左眼に異常所見はなし。右前房水より提出したウイルスDNA検査はいずれも陰性であった（Table 2）。

画像検査所見：胸部単純X線検査では右上肺野に粒状影を認めた（Fig. 2A）。体幹部CTでは右肺上葉S²に小

Table 1 Laboratory data on 16th June, 2021

WBC	6780 / μ L	AST	15 U/L	T-SPOT	(+)
Neu	71.1 %	ALT	9 U/L	RPR	(-)
Eos	1.8 %	LDH	169 U/L	TPLA	(-)
Bas	0.7 %	ALP	69 U/L	HBsAg	(-)
Mon	5 %	T-Bil	0.7 mg/dL	HBsAb	(-)
Lym	21.4 %	γ -GTP	14 U/L	HBcAb	(-)
RBC	$4.97 \times 10^6/\mu$ L	Alb	4.5 g/dL	HCVAb	(-)
Hb	13.5 g/dL	BUN	18.1 mg/dL	HTLV-1Ab	(-)
Plt	$303 \times 10^3/\mu$ L	Cre	0.64 mg/dL	ACE	15.3 U/L
PT-INR	1.15	Ca	9.9 mg/dL		
APTT	35 sec	Na	140 mEq/L		
D-dimer	0.6 μ g/mL	K	4.0 mEq/L		
		Cl	104 mEq/L		
		CRP	0.04 mg/dL		

**Fig. 1** Fundoscopy of the right eye showing retinal hemorrhages and perivascular sheathing involving the veins. Fundus fluorescein angiography of the same eye demonstrating retinal extravascular leakage and occlusive vasculitis.**Table 2** The right aqueous humor's viral DNA-PCR tests

VZV DNA-PCR	(-)
HSV DNA-PCR	(-)
CMV DNA-PCR	(-)

葉中心性の粒状影と浸潤影を認め (Fig. 2B), 左肺上葉にもわずかに粒状影を認めた (Fig. 2C)。

臨床経過：喀痰抗酸菌検査では塗抹は陰性で, *Mycobacterium tuberculosis* のPCR検査も陰性であった。診断確定のため, 気管支鏡検査を施行した。気管支内腔は可視範囲内に異常所見を認めず, 右B²aより気管支擦過, 気管支洗浄, 経気管支生検を施行した。いずれの検体においても抗酸菌塗抹, 培養検査は陰性で, *M. tuberculosis* のPCR検査も陰性であった。同部位の経気管支生検の組織診でラングハンス型多核巨細胞を伴う壊死性肉芽腫を認めたことから, CT画像所見, IGRA陽性および眼科的所見とあわせて, 肺結核および結核性ぶどう膜炎 (結核性

網膜静脈炎) と診断した。

標準治療に基づいて, イソニアジド250 mg/日, リファンピシン450 mg/日, エタンブトール750 mg/日, ピラジナミド1.2 g/日の4剤で治療を開始した。3カ月目よりイソニアジド, リファンピシンの2剤で7カ月間の投与を行った。治療2カ月後のCTでは両側肺野の粒状影, 浸潤影は消退傾向であった (Fig. 3)。眼病変については, 閉塞性網膜血管炎による無血管野に対してレーザー光凝固術を行っていたが, 経過中に硝子体出血を起こしたため, 硝子体手術を施行した。硝子体液の *M. tuberculosis* のPCR検査は陰性であった。その後, 視力は徐々に改善傾向であった (Fig. 4)。

考 察

眼結核は, すべての眼組織に発症する可能性がある。好発部位はぶどう膜であるが, 結核性ぶどう膜炎の頻度は高くない。2009年の日本における疫学研究では, ぶどう

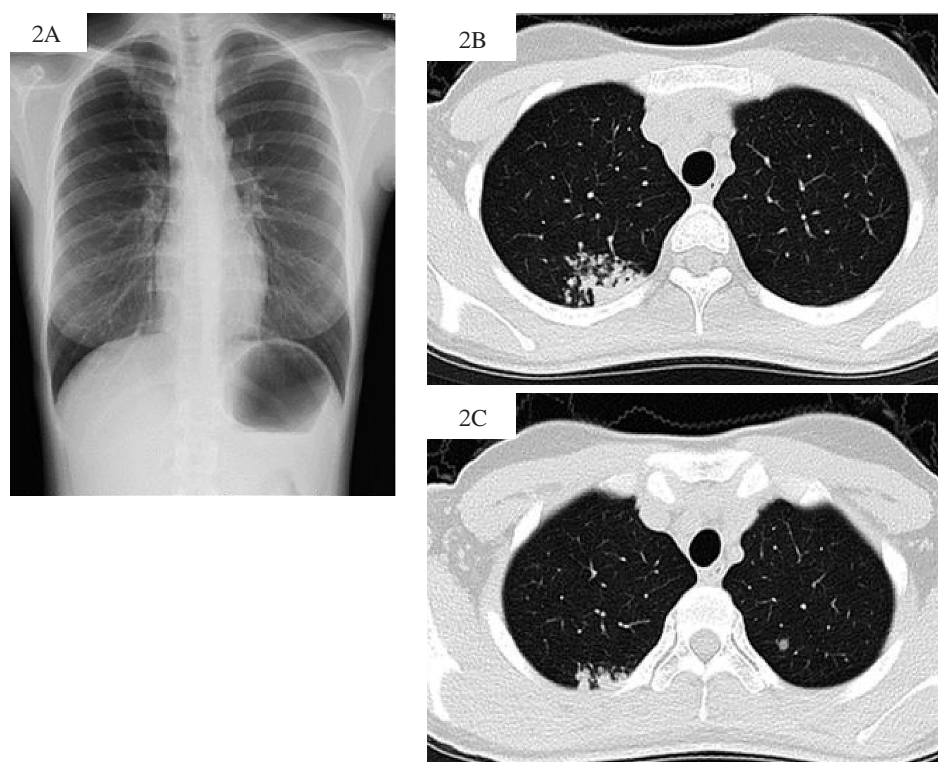


Fig. 2 Chest X-ray on the same day showing right apical consolidation (2A). Computed tomography on the same day revealing centrilobular micronodular opacities and consolidation markedly in the right S² (2B) and slightly in the left upper lobe (2C).

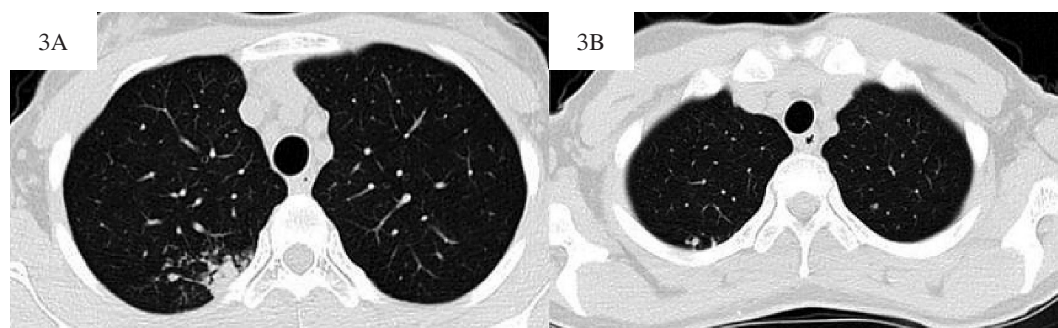


Fig. 3 Computed tomography after 2 months of the antitubercular therapy showing improvement of the opacities and consolidation in the right S² (3A) and the left upper lobe (3B).

膜炎と診断された3830症例のうち、結核性ぶどう膜炎は54症例（1.4%）であった¹⁾。

眼結核の特徴的な所見として、血栓性静脈炎を伴うことが多く、網膜無灌流領域や血管周囲に出血を伴うことが多い。本邦では稀であるが、地図状脈絡膜の眼底所見を呈することもある³⁾。本症例では網膜静脈に白鞘・網膜出血を認め、眼底造影検査で広範囲に蛍光色素漏出と血管閉塞所見がみられたことから結核性ぶどう膜炎が疑われた。

眼結核は、肺病変または肺外病変から *M. tuberculosis* が血行性に感染する機序が多いことから眼のあらゆる部

位に発症する。また、外因性の直接感染や免疫の過剰反応といった機序も考えられている⁴⁾。後天性免疫不全症候群（HIV）患者における抗ウイルス治療の際に、免疫再構築症候群として、眼結核を発症した症例も報告されている⁵⁾。

眼結核の確定診断には、眼組織からの結核菌の分離が必要であるが、侵襲性が高く、陽性率も低いため、困難なことが多い。そのため一定の診断基準はなく、①眼以外の結核の存在（特に肺結核病変の存在、抗酸菌塗抹培養の陽性）、②結核に対する免疫反応が陽性（IGRA陽性やツベルクリン反応陽性）、③典型的な結核眼病巣の存

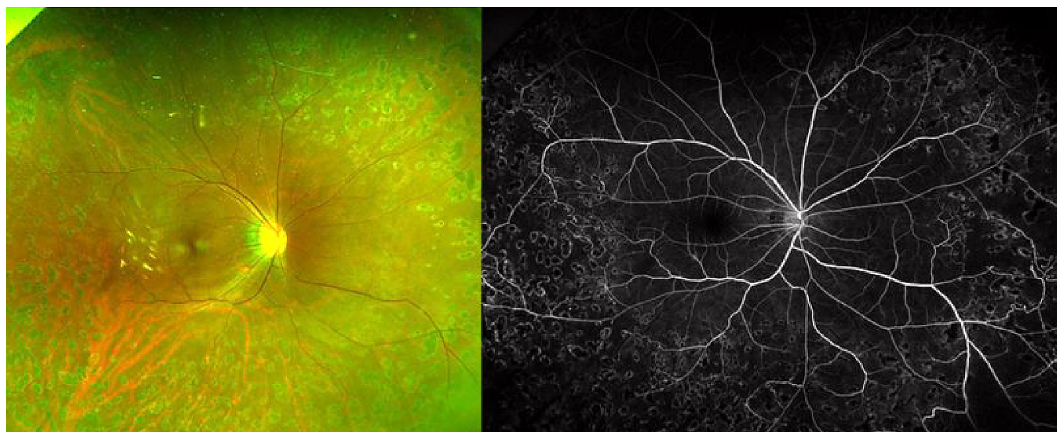


Fig. 4 Fundoscopy of the same eye after the vitrectomy and antitubercular therapy showing the resolution of the perivascular sheathing. Fundus fluorescein angiography of the same eye demonstrating the resolution of the leakage.

在などを総合的に判断し、診断することが多い³⁾⁶⁾。本症例は、経気管支生検の組織診断で多核巨細胞を伴う壊死性肉芽腫を認め、IGRA陽性所見と合わせて診断した。

なお、眼組織からの結核菌の検出率は高くないものの、結核性ぶどう膜炎と診断された症例を対象にした報告⁷⁾によると、眼以外に全身の結核が併存していた症例では10.8%と少なく、結核による所見が眼所見のみであった症例が9割近く存在した。ぶどう膜炎の患者については、頻度は高くないものの積極的に結核菌検査を検討する必要があると考えられる。IGRAは眼所見のみの症例でも陽性率が高く、簡便であることから有用であると考えられる。

眼結核の治療法については確立されたものはないが、抗結核薬を導入することで、結核の再燃防止や、視力予後の改善が得られることが報告されている⁸⁾。肺結核と同様の標準治療が導入されることが多い⁸⁾⁹⁾。

近年、眼結核の診断や治療導入の判断の難しさから、抗結核薬の治療導入が遅れないよう、The Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS) による抗結核薬の治療開始に関するガイドラインが発表された。それによると、地図状脈絡膜や結核腫のような特徴的な所見を認め、免疫反応 (IGRA やツベルクリン反応) 陽性を確認できた場合、他に結核を示唆する所見がなくても治療を開始することを推奨している。また、結核流行地域においては、特徴的な眼所見とレントゲンで結核を疑う所見があれば、治療導入をすすめている。上記のような特徴的な所見がない脈絡膜炎の場合は、免疫反応とレントゲン所見の両方で結核 (もしくは既感染) を疑う場合に、治療薬を導入すべきとしている¹⁰⁾。

ステロイドの併用や導入時期についても一定のコンセンサスは得られていない。併用することで視力予後に違

いはないという報告や、抗結核薬を使用する前にステロイドを単独投与することで、視力が低下したという報告もある⁸⁾¹¹⁾。しかしながら、これらは後方視的研究による報告がほとんどであり、ステロイド導入した症例が重症であった可能性や、ステロイドを使用した症例数が少ないものもあり、ステロイドの有用性を一概には判断しにくい。網膜病変、特に視力に関係する黄斑や視神経乳頭の炎症が強い症例や治療導入で初期増悪をきたした症例において、ステロイドを併用することで炎症を抑制し、治療予後の改善が得られた報告もあり、ステロイドの有用性についてはさらなる検討が必要と考えられる¹²⁾。

また、結核性ぶどう膜炎は、定期的な眼底検査で経過観察し、必要に応じてレーザー光凝固術を併用することが重要である。結核性ぶどう膜炎による視機能低下の機序は、毛細血管の無灌流領域や毛細血管新生の発生による、黄斑浮腫や黄斑部への循環障害とされている。そのため、網膜光凝固術によって黄斑部への障害を防ぐことで、良好な視力予後が期待できる¹³⁾。

治療期間については、本症例は、肺結核と眼結核の2カ所に病変を認めたため、粟粒結核の治療に準じ、維持治療を3カ月延長する方針とした。

今回、若年女性に発症した眼結核と肺結核の合併症例を経験した。眼結核は診断や治療にいまだ一定の基準はないが、抗結核薬の早期治療介入が視力予後の改善や再発防止に重要であるとの見解は得られている。眼科と密な連携をとりながら、早期診断・治療に努めることが重要である。

謝 辞

本論文を作成するにあたり、鹿児島大学医歯学総合研究科先進治療科学専攻感覚器病学講座眼科学分野 中尾

久美子准教授からご指導を賜りました。ここに感謝の意を表します。

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) Ohguro N, Sonoda KH, Takeuchi M, et al.: The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2012 ; 56 : 432-435.
- 2) 厚生労働省：2020年結核登録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 (参照2022年1月17日).
- 3) 後藤 浩：結核性ブドウ膜炎の現状と診断，治療上の問題点. *日本眼科紀要.* 2001 ; 52 : 461-467.
- 4) Jabbour NM, Faris B, Trempe CL: A case of pulmonary tuberculosis presenting with a choroidal tuberculoma. *Ophthalmology.* 1985 ; 92 : 834-837.
- 5) Rathinam SR, Lalitha P: Paradoxical worsening of ocular tuberculosis in HIV patients after antiretroviral therapy. *Eye (Lond).* 2007 ; 21 : 667-668.
- 6) 安積 淳：結核性眼疾患. *日本の眼科.* 1999 ; 70 : 1043-1046.
- 7) 多田明日美, 岩橋千春, 中井 慶, 他：結核性ぶどう膜炎の臨床像と治療の検討. *日本眼科学会雑誌.* 2021 ; 125 : 415-424.
- 8) Kee AR, Gonzalez-Lopez JJ, Al-Hity A, et al.: Anti-tubercular therapy for intraocular tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol.* 2016 ; 61 : 628-653.
- 9) Testi I, Agrawal R, Mehta S, et al.: Ocular tuberculosis: Where are we today? *Indian J Ophthalmol.* 2020 ; 68 : 1808-1817.
- 10) Agrawal R, Testi I, Mahajan S, et al.: Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Guidelines on the Management of Tubercular Uveitis—Report 1: Guidelines for Initiating Antitubercular Therapy in Tubercular Choroiditis. *Ophthalmology.* 2021 ; 128 : 266-276.
- 11) Hamade IH, Tabbara KF: Complications of presumed ocular tuberculosis. *Acta Ophthalmol.* 2010 ; 88 : 905-909.
- 12) Bansal R, Gupta A, Gupta V, et al.: Tubercular serpiginous-like choroiditis presenting as multifocal serpiginoid choroiditis. *Ophthalmology.* 2012 ; 119 : 2334-2342.
- 13) Parchand S, Tandan M, Gupta V, et al.: Intermediate uveitis in Indian population. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2011 ; 1 : 65-70.

膀胱癌に対するBCG膀胱内注入療法後に 結核性頸部リンパ節炎を発症した結果、 頸動脈瘤破裂をきたした1例

¹篠崎 聖児 ²河野 拓 ³中津留広成 ¹櫻井 優子
¹二階堂靖彦 ¹山本 宣男

要旨：膀胱癌に対するBCG膀胱内注入療法後に結核性頸部リンパ節炎および頸動脈瘤破裂をきたした稀な症例を経験したので報告する。症例は86歳男性。膀胱癌に対し、X-1年1月以降計12回のBCG膀胱内注入療法が施行された。X年2月より左頸部に腫瘤が出現したため、頸部リンパ節穿刺が施行された結果、抗酸菌塗抹、結核菌群核酸同定検査が陽性でありBCG感染による結核性頸部リンパ節炎が疑われた。加療目的にX年3月に当科紹介となり、イソニアジド、リファンピシン、エタンブトールでの結核化学療法を開始したが治療は奏効せず、左頸部腫瘤は増大傾向にあった。X年6月に頸部膿瘍開放術およびデブリドメントを施行し、結核化学療法を継続した。X年9月に結核性頸部リンパ節炎に起因した左頸動脈瘤が破裂し、術後に多数の合併症を発症したため自宅退院不能な状態となり、病院での療養生活を送ることとなった。BCG感染は確立した薬物療法はないものの、早期に診断をつけ治療介入することが重要である。また時として動脈瘤のような致死的な合併症を引き起こしかねないため、治療介入後も慎重な経過観察が必要である。

キーワード：BCG、結核性リンパ節炎、結核性動脈瘤、膀胱癌、膀胱内BCG注入療法

緒 言

膀胱癌に対するBCG（Bacille Calmette-Guérin）膀胱内注入療法は、抗腫瘍効果および再発予防効果に優れた治療法として有用性が確立している¹⁾。一方で、頻度は低いがBCG膀胱内注入療法後にBCG感染に伴う結核性病変が出現することも報告されている。今回BCG膀胱内注入療法後に結核性頸部リンパ節炎を発症した結果、頸動脈瘤破裂をきたした稀な症例を経験したため報告する。

症 例

症 例：86歳、男性。

既往症：膀胱癌（pT1N0M0, pStage I）、高血圧症。結核罹患歴なし。

生活歴：アレルギー歴なし。喫煙歴なし。飲酒なし。

現病歴：X-2年3月に膀胱癌に対して前医にて経尿

道的膀胱腫瘍切除術が施行されたが、X-1年1月に再発したためBCG膀胱内注入療法が計12回施行された。X年2月より左頸部に腫瘤が出現し、増大傾向にあったため前医にて頸部リンパ節穿刺が行われた。その結果、抗酸菌塗抹染色が陽性となり、結核菌群核酸同定検査（TB-PCR）も陽性だったためX年3月に当科紹介となった。

初診時現症：体温36.8℃、血圧122/58 mmHg、心拍数74回/分、SpO₂ 98%（室内気）。血液検査所見：AST 16 IU/L、ALT 9 IU/L、LDH 152 IU/L、BUN 18.3 mg/dl、Cr 1.5 mg/dl、CRP 0.44 mg/dl、WBC 7,400/mm³、赤血球440×10⁴/mm³、Hgb 12.8 g/dl、Plt 20.0×10⁴/mm³。T-SPOTは陰性であり、喀痰や尿から抗酸菌は同定されなかった（Table）。初診時の胸部X線写真、胸部CTでは両肺に活動性病変を認めなかった。頸部CTでは左頸部に皮下から深部に広がるリング状エンハンスを伴った腫瘤を認め

¹JCHO福岡ゆたか中央病院呼吸器科、²国家公務員共済組合連合会浜の町病院呼吸器科、³九州大学病院呼吸器科

連絡先：篠崎聖児, JCHO福岡ゆたか中央病院呼吸器科, 〒822-0001 福岡県直方市感田523-5
(E-mail: seiji106044@gmail.com)
(Received 8 Apr. 2022/Accepted 27 Apr. 2022)

た (Fig. 1)。

経過：BCG感染による結核性頸部リンパ節炎を疑い、X年3月にイソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP)、エタンブトール (EB) を用いた結核化学療法を開始した。しかし頸部腫瘍は徐々に増大し、X年6月に腫瘍が自壊排膿した (Fig. 2B)。結核化学療法のみでの根治は困難と考え、耳鼻咽喉科により頸部膿瘍開放術およびデブリドメントが施行された。その手術の際に採取した検体を用いてマルチプレックスPCR法を行ったところ、検体はBCGと同様のパターンを示したため、BCG感染による結核性頸部リンパ節炎と確定診断した (Fig. 3)。術後も開放創部の洗浄と並行して結核化学療法を継続したが、X年9月に創部から動脈性の多量出血があった。造影CT検査を行ったところ、結核性頸部リンパ節

炎により新たに形成された左頸動脈瘤を認めた (Fig. 4)。頸動脈瘤破裂の診断で脳神経外科による緊急手術が実施され、右浅側頭動脈-左中大脳動脈バイパス術および左総頸動脈結紮術が施行された。また、一連の経過により脳虚血をきたし意識障害が遷延したこともあり、気管切開術および胃瘻造設が行われた。X+1年1月には病変の縮小を認めたが (Fig. 2C)、自宅退院不能な状態となったため療養型病院へ転院とし、X+1年9月までの計18カ月間、結核化学療法を継続する方針とした。

考 察

BCGは結核を予防するワクチンとして広く用いられているが、これは生菌であるウシ型強毒結核菌 (*Mycobacterium bovis*) を弱毒化した *M. bovis* BCG を用いたものである。

Table Laboratory findings at initial consultation

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	$7.4 \times 10^3/\mu\text{l}$	TP	7.3 g/dl	CRP	0.3 mg/dl
Neut	63.6 %	ALB	3.6 g/dl	T-SPOT	(-)
Ly	26.7 %	T-Bil	0.49 mg/dl	Acid fast test	
Mono	6.0 %	AST	16 IU/l	Sputum and urine	
Eo	3.3 %	ALT	9 IU/l	Smear	(-)
Ba	0.4 %	LDH	152 IU/l	Tb-PCR	(-)
RBC	$440 \times 10^4/\mu\text{l}$	CK	67 IU/l	Culture	(-)
Hb	12.8 g/dl	γ -GTP	7 IU/l	Needle aspiration in cervical lymph node (at previous hospital)	
Ht	38.7 %	BUN	18.3 mg/dl	Smear	(+)
Plt	$20.0 \times 10^4/\mu\text{l}$	CRE	1.50 mg/dl	Tb-PCR	(+)
		Na	143 mEq/l	Culture	(+)
		K	4.2 mEq/l		
		Cl	109 mEq/l		
		Ca	9.3 mg/dl		

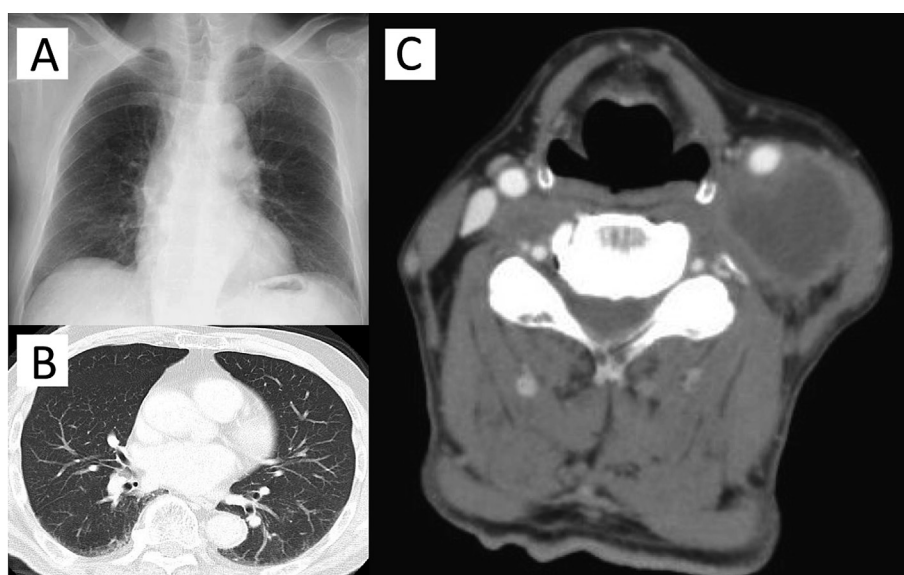


Fig. 1 Chest X-ray (A) and chest CT (B) performed at initial consultation showing no active lesions in both lungs, and neck CT (C) showing a subcutaneous to deep soft-tissue mass in the left neck.

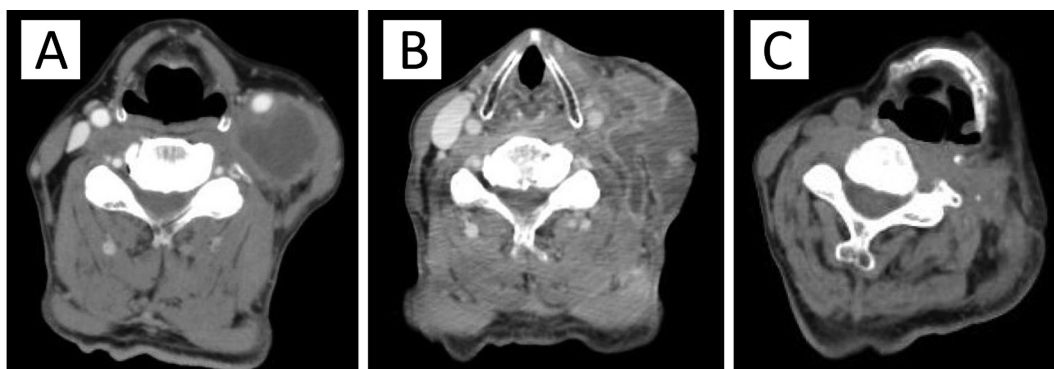


Fig. 2 Neck CT (A) performed at initial consultation in March 20XX. Neck CT (B) performed in June 20XX showing the mass had self-destructed. Neck CT (C) performed in January 20XX+1 showing the mass had shrunk.

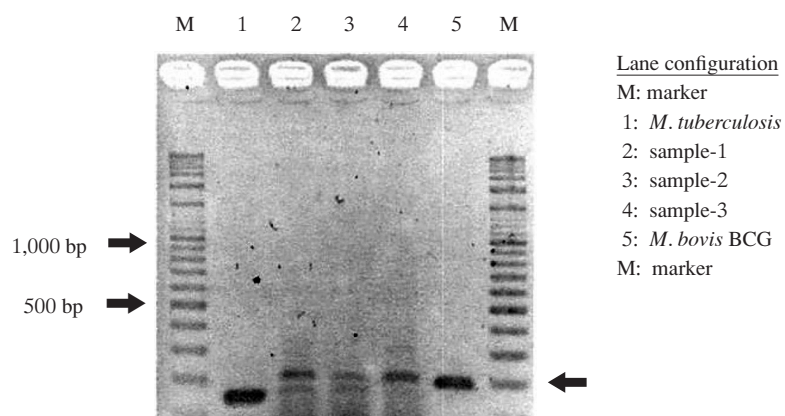


Fig. 3 We submitted a Multiplex PCR and found that the tuberculous lymphadenitis was caused by BCG.



Fig. 4 A left carotid artery aneurysm was observed (white arrow). No aneurysm was found on previous CT images.

BCGは筋層非浸潤性膀胱腫瘍に対しても用いられており、BCG膀胱内注入療法は、膀胱癌に対する抗腫瘍効果および再発予防効果に優れた治療法として有用性が確立している¹⁾。BCG膀胱内注入療法は生菌を用いる特性上、特徴的な副作用を伴う。乾燥BCG膀胱内用（日本株）の市販後調査成績では、主たる副作用として排尿痛・頻尿・発熱・血尿・膀胱刺激症状などが挙げられているが、一部には膀胱結核や腎結核などBCG感染による副作用が報告されている²⁾。

しかし、本症例のような結核性頸部リンパ節炎はBCG接種の合併症としては知られているものの³⁾、BCG膀胱内注入療法による結核性リンパ節炎発症の報告は少ない。われわれがPubMedで検索したかぎりでは6例の症例報告にとどまり^{4)~9)}、結核性頸部リンパ節炎に限ると、Geldmacherらの報告1例のみと、非常に稀な合併症である⁴⁾。

BCG感染を正確に診断することで、医療従事者は疫学的情報を得て治療計画を練ることができる。*M. bovis* BCGと*M. tuberculosis*などの他の結核菌株は遺伝的にも構造的にも類似しているため鑑別が困難であり、診断には本症例でも用いたマルチプレックスPCR法が有用とされている。*M. bovis* BCGは*M. tuberculosis*とウシ型結核菌強毒株*M. bovis*に存在するRD1領域を欠失している。マルチプレックスPCR法では、この欠失を利用して*M. bovis* BCGと*M. tuberculosis*との判別が可能である¹⁰⁾。

BCG感染に最適な治療法は臨床試験で検証されておらず、薬物療法、治療期間、投与量も確立したものはないため、一般的な結核化学療法に準ずるのが現状である。ただ*M. bovis*はINH, RFP, EBには感受性があるが、ピラジナミド（PZA）には抵抗性を有するとされており¹¹⁾、本症例でもINH, RFP, EBを用いた3剤併用療法を行った。BCG感染の治療期間は6~12カ月が一般的とされるが¹²⁾、前述のようにエビデンスには乏しい。本症例では結核化学療法単独での治療効果は芳しくなく、デブリドメント後に開放創部の洗浄を継続したにもかかわらず、経過中に結核性頸部リンパ節炎により形成されたとおぼしき頸動脈瘤が破裂した結果となった。この時点で6カ月間の化学療法を実施していたが、結核性頸部リンパ節炎のコントロールは依然として不十分であると判断し、このイベントからさらに12カ月間化学療法を継続することとし、計18カ月の治療期間をとった。

また、本症例では左頸動脈瘤破裂に対する緊急手術が行われたが、先述のGeldmacherらの症例でも結核性頸部リンパ節炎に伴う頸動脈瘤破裂のため、緊急手術が行われている⁴⁾。結核性動脈瘤の発症経路に関しては、①アテローム硬化により障害された血管内皮に血行性に播種する経路、②血管外膜や動脈壁の栄養血管から播種す

る経路、③隣接するリンパ節からの直接感染する経路が説明されている¹³⁾。本症例では、頸動脈瘤が破裂した際のCTで頸動脈背側域など頸動脈に隣接した部位に膿瘍の残存を認めたことから、*M. bovis* BCGが血管壁に直接感染し、頸動脈瘤が形成されるに至ったと思われる。深頸部の膿瘍の洗浄が困難だったことにより頸動脈近傍の薬剤の組織移行が不十分で、局所の感染制御ができなかったことが頸動脈瘤が形成されるまでに至った主たる原因と考えられた。また、BCG膀胱内注入療法により*M. bovis* BCGが血行性に播種し、障害された頸動脈内皮に感染した後に、血管内膜の破綻をきたしたことが頸動脈瘤形成に寄与した可能性も考えられる。いずれにしてもBCG膀胱内注入療法による動脈瘤形成自体もきわめて稀な合併症であり、Duvnjakらはこれまでに32例の報告があるとしている¹⁴⁾。この希少性から、本症例のように術前に結核性動脈瘤を疑うに至らない症例が今後も出現すると思われる。

膀胱癌に対するBCG膀胱内注入療法後に腫大リンパ節を認めた際には、リンパ節転移だけではなく結核性リンパ節炎を疑い、早期に診断をつけ治療介入することが重要である。特に大血管が隣接する際には、結核性リンパ節炎による特異的な炎症反応が周辺組織に波及することで、本症例のような重篤な合併症を引き起こしかねない。そのため、治療介入後も動脈瘤形成など致死的な合併症が並存していないか慎重な経過観察が必要であることを、本症例の報告を通じて認知されるよう願う。本疾患は多くの症例を経験することが困難であり、本症例で得られた経験が今後の本邦における結核診療の一助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) Sarosdy MF, Lamm DL: Long-term results and complications of intracavitary bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder cancer. *J Urol*. 1989; 142: 719-22.
- 2) 大島勝利, 岡部 洋, 田村秀明, 他: イムノブラダー®膀胱注用（乾燥BCG膀胱内用「日本株」）の市販後調査成績—使用成績調査. *泌尿器外科*. 2006; 19: 1409-1420.
- 3) Grange JM: Complications of bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and immunotherapy and their management. *Commun Dis Public Health*. 1998; 1: 84-88.
- 4) Geldmacher H, Taube C, Markert U, et al.: Nearly fatal complications of cervical lymphadenitis following BCG immunotherapy for superficial bladder cancer. *Respiration*. 2001; 68: 420-421.
- 5) Abello A, Das AK: BCG-Induced Granulomatous Balano-

- proctitis and Lymphadenitis Unresponsive to Isoniazid Therapy: A Case Report and Review of the Literature. Clin Genitourin Cancer. 2018 Jun; 16 (3) : e533-e534.
- 6) Dogan D, Zor M, Ozkisa T, et al.: Mediastinal granulomatous lymphadenitis after intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment mimicking distant metastasis of primary bladder carcinoma. Arch Bronconeumol. 2015 Oct ; 51 (10) : 526-7.
- 7) Katz DS, Wogalter H, D'Esposito RF, et al.: *Mycobacterium bovis* vertebral osteomyelitis and psoas abscess after intravesical BCG therapy for bladder carcinoma. Urology. 1992 Jul ; 40 (1) : 63-6.
- 8) Ali-el Dein B, Nabeeh A: Tuberculous iliac lymphadenitis: a rare complication of intravesical bacillus Calmette-Guerin and cause of tumor over staging. J Urol. 1996 Nov; 156 (5) : 1766-7.
- 9) Karthikeyan VS, Manikandan R, Jacob SE, et al.: Metastatic squamous cell carcinoma urinary bladder coexisting with tuberculosis in pelvic lymph nodes. BMJ Case Rep. 2013 Dec 2 ; 2013 : bcr2013202173.
- 10) Talbot EA, Williams DL, Frothingham R, et al.: PCR identification of *Mycobacterium bovis* BCG. J Clin Microbiol. 1997 ; Mar ; 35 (3) : 566-9.
- 11) Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al.: Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. J Urol. 1992 ; 147 : 596-600.
- 12) Safdar N, Abad CL, Kaul DR, et al.: Clinical problem-solving. An unintended consequence — a 79-year-old man with a 5-month history of fatigue and 20-lb (9-kg) weight loss presented to his local physician. N Engl J Med. 2008 ; 358 : 1496-1501.
- 13) Long R, Guzman R, Greenberg H, et al.: Tuberculous mycotic aneurysm of the aorta: review of published medical and surgical experience. Chest. 1999 ; 115 : 522-531.
- 14) Duvnjak P, Laguna M: Left Anterior Descending Coronary Artery and Multiple Peripheral Mycotic Aneurysms Due to *Mycobacterium bovis* Following Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Therapy: A Case Report. Radiology Case. 2016 Aug ; 10 (8) : 12-27.

抗結核薬が奏効した肺 *Mycobacterium chelonae* 症の 1 例

¹塩屋 萌映 ²入江 珠子 ¹早川 翔 ¹若林 宏樹
¹岩崎広太郎 ¹内堀 超 ¹高島 健太 ¹村上 悠
¹松澤 康雄

要旨：症例は77歳男性。直腸癌の肺転移に対し、原発巣および肺転移巣を切除し、術後補助化学療法を受けた。術後1年目のCTで左肺下葉に浸潤影を認めた。気管支鏡検査で類上皮肉芽腫を認め、肺結核を考慮して、isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamideの抗結核薬を開始した。その後、喀痰を検体とした抗酸菌培養検査から *Mycobacterium chelonae* が検出され肺 *M. chelonae* 症と診断した。抗結核薬を9カ月間継続し、治療終了後も5年間再発はみられていない。*M. chelonae* による肺感染症は稀であるが、免疫抑制患者や医療処置後には鑑別に挙げる必要がある。

キーワード：非結核性抗酸菌症, 抗結核薬, 迅速発育菌, *Mycobacterium chelonae*

はじめに

Mycobacterium chelonae 感染症は皮膚科領域に報告が多く、肺病変は比較的稀である。医療処置後や外傷後、免疫抑制患者に発症することが大半で、治療法は確立されていない。今回われわれは、医療処置後に発症した肺 *M. chelonae* 感染症に抗結核薬が著効した症例を経験したため文献的考察を交えて報告する。

症 例

症 例：77歳，男性。

主 訴：なし。

既往歴：糖尿病（未治療）、白内障手術後（X年5月）。

生活歴：飲酒：日本酒2合/日。喫煙：X年6月に禁煙した。20歳から77歳まで1日20本。職業：元事務職。

現病歴：X-1年5月に便秘を主訴に来院され、下部消化管内視鏡検査の結果、直腸癌と診断された。病期分類のための胸部造影CTで左肺下葉肺門部に28 mmの結節影を認め（Fig. 1）、同年6月に原発性または転移性肺癌の疑いで当科へ紹介された。超音波気管支鏡下針生検（Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration; EBUS-TBNA）を施行したが確定診断がつか

かった。直腸は腫瘍によって高度に狭窄しており、肺結節の確定診断を待たずに腹腔鏡下高位前方切除術を施行された。後日、胸腔鏡下小開胸併用左肺腫瘍核出術を施行され、直腸癌の肺転移と診断された。10月より術後補助化学療法としてXELOX療法（capecitabine 2,000 mg/m² 1日目夕～15日目朝, oxaliplatin 130 mg/m² 1日目：21日毎）をX年3月まで8クール施行した。治療終了後の胸部CTで左肺下葉に浸潤影が出現した。直腸癌の再発時のマーカーとして定期的に測定していたCEA（Carcinoembryonic antigen）が軽度上昇し、癌の再発との鑑別を要するため当科へ再紹介となった。

身体所見：身長163.0 cm, 体重67.3 kg, BMI 25.3, 体温36.7℃, 脈拍60回/分・整, 血圧120/82 mmHg, 酸素飽和度（室内気）98%。呼吸音に異常なく、表在リンパ節は触知しなかった。

検査所見：血算、生化学検査では異常を認めなかった。CEAはそれまで2.5 ng/ml程度であったが再紹介時には5.9 ng/mlへ上昇していた。「T-スポット®.TB」（オックスフォード・イムノテック社, ELISPOT法）とβDグルカンは陰性、キャピリア®MAC抗体ELISA法（以下、抗MAC抗体）とアスペルギルス抗原は陽性であった（Table 1）。

胸部単純X線写真：左肺門部に腫瘤様陰影を認めた。

胸部造影CT：胸腔鏡手術部位に近接して左下葉に42 mmの浸潤影を認めた（Fig. 2）。

臨床経過：X年4月、気管支鏡検査を施行したが確定診断は得られなかった。6月にFDG-PET/CT検査を施行し、左肺下葉にFDGの異常集積（SUVmax: 早期17.0, 後期21.0）を認めた。気管支鏡検査を再施行したところ、類上皮肉芽腫を認め、肺抗酸菌感染症であることが推測された。本来であれば、抗酸菌培養検査をくり返し行って起炎菌を確定するべきであったがCEAとともに次第に陰影が広がり、転移性肺癌の再発である可能性が否定できないため早期に肺抗酸菌感染症への治療介入が必要と考えた。治療後に陰影の消失がなければ転移性肺癌再発の混在を疑って開胸肺生検を行う方針とした。これまでの複数回の気管支洗浄液や喀痰を検体とした抗酸菌培養検査では有意な菌が検出されず、治療薬の選択に苦慮

した。糖尿病を基礎疾患にもち、抗癌剤投与に伴う免疫低下がある易感染者であることや、空気感染を起こし公衆衛生上も問題となる肺結核症を最も鑑別すべき疾患と考えて、8月上旬よりイソニアジド（isoniazid, INH）5 mg/kg/日、リファンピシン（rifampicin, RFP）10 mg/kg/日、エタンブトール（ethambutol, EB）15 mg/kg/日、ピラジナミド（pyrazinamide, PZA）25 mg/kg/日を開始した。治療開始後に、喀痰を検体とした抗酸菌培養検査にて*M. chelonae*が検出されたため、2007年のATS/IDSA statementの診断基準に従って¹⁾肺*M. chelonae*症と診断した。培養・同定法としては、ベクトンディッキンソン® BDミジット分離培養液に37℃下で形成されたコロニーをDDHマイコバクテリア「極東」キットを使用して菌種を同定した。

*M. chelonae*が検出されたため、クラリスロマイシン（clarithromycin: CAM）を含む薬剤への変更を検討したが、

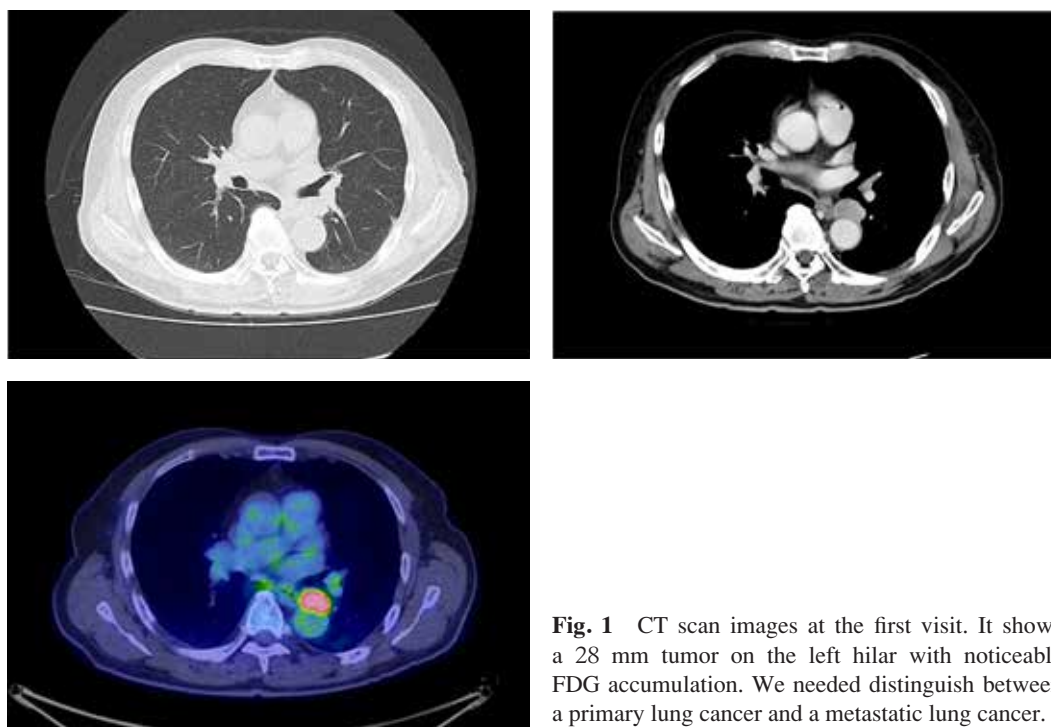


Fig. 1 CT scan images at the first visit. It shows a 28 mm tumor on the left hilum with noticeable FDG accumulation. We needed to distinguish between a primary lung cancer and a metastatic lung cancer.

Table Laboratory findings after postoperative chemotherapy

Hematology		Biochemistry		T.Bil	1.1 mg/dL
WBC	3670 / μ l	TP	7.8 g/dL	LDH	154 U/L
Neut	45.8 %	Alb	4.1 g/dL	γ GTP	29 IU/dL
Eos	4.1 %	BUN	9.1 mg/dL	CRP	0.09 mg/dL
Baso	1.1 %	Cre	0.65 U/L	Glu	134 mg/dL
Lymph	42.5 %	Na	138 mEq/L	HbA1c	6.2 %
Mono	6.5 %	K	4.1 mEq/L	T-SPOT	negative
RBC	495 $\times 10^4$ / μ l	Cl	104 mEq/L	Ab for MAC	positive
Hb	14.3 g/dl	UA	4.4 mg/dL	Asper AG	0.7
Plt	23.3 $\times 10^4$ / μ l	AST	27 U/L	β DG	16 pg/ml
		ALT	11 U/L	CEA	5.9 ng/mL

投薬 1 カ月後の胸部CT検査では陰影は縮小傾向であったため抗結核薬治療を継続した。抗結核薬 4 剤を 2 カ月間投薬した後に INH 5 mg/kg/日と RFP 10 mg/kg/日の 2 剤を 7 カ月間投与した。陰影はほぼ消失し (Fig. 3),

CEA は陰影とともに低下して正常範囲内となった。X + 5 年 2 月現在, 無治療経過観察中であるが直腸癌とともに再発はみられてない。

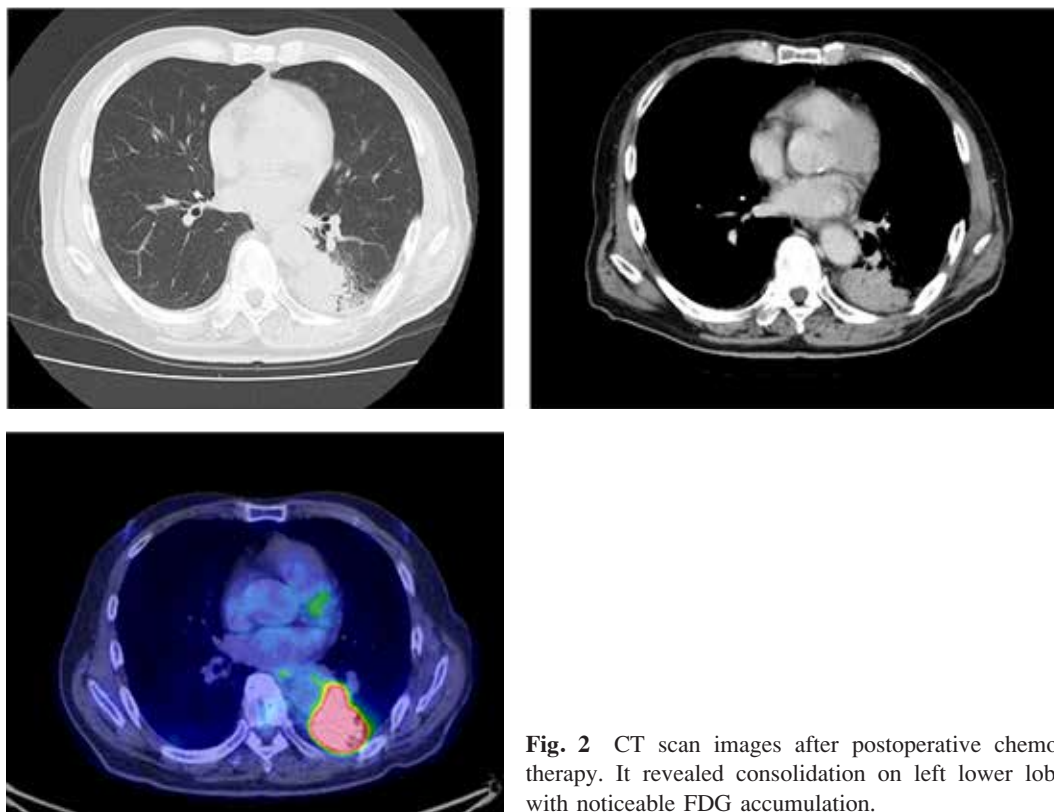


Fig. 2 CT scan images after postoperative chemotherapy. It revealed consolidation on left lower lobe with noticeable FDG accumulation.

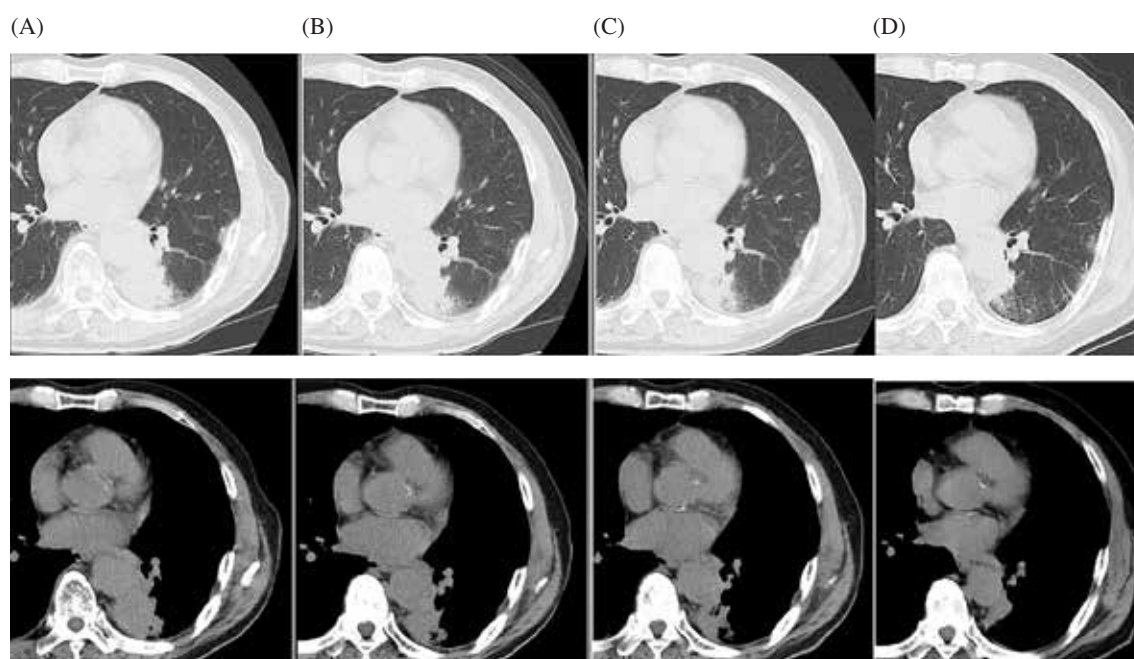


Fig. 3 (A) CT scan images after postoperative adjuvant chemotherapy. It showed the consolidation in the left lower lobe (S⁶, S¹⁰). (B) After treatment with antituberculosis for one month, (C) for two months, (D) for nine months. It showed gradual improvement of the shadow in the left lower lung field under treatment with antituberculosis.

考 察

非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria: NTM) は土壌や河川水の他に、塩素耐性があるため水道水にも広く存在し、2022年4月現在、*Mycobacterium* 属 194 種 (14 亜種) が確認されている²⁾。

M. chelonae は 1903 年に Freidmann によって亀から最初に分離された³⁾。1992 年頃までは *M. abscessus* と同一と考えられていたが遺伝的解析が進み、異なるものと認識されるようになった⁴⁾。

M. chelonae は *M. abscessus* と同様に Runyon 分類 IV 群に属する迅速発育菌であるが、発育至適温度は 30~32℃ と低く、大半は 7 日以内にコロニーを形成するが、37℃ 培養では増殖が遅くなる場合があるため、分離培養に注意が必要である。

本症例も 37℃ での培養であったため陽性となるまで 19 日間を要した。鹿住らの報告によると、*M. chelonae* 株は 28℃ における培養では概ね 5 日で培養陽性になったが、37℃ における培養では 75% の株がコロニーを形成しなかったとされている⁵⁾。

M. chelonae の感染部位としては皮膚、軟部組織が最も多く、角膜が次に多いが、これは体表面は温度が低く発育しやすいためと考えられる。ATS のガイドラインでは皮膚軟部組織感染症においては 37℃ と 30℃ での抗酸菌培養を推奨しているが、肺抗酸菌症では言及されていない。本例のように肺抗酸菌症を疑うが有意菌が検出されない場合には 30℃ での培養検査を行う必要があると考えた。また、2008 年のわが国のガイドラインでは *M. gordonae* や *M. chelonae* などの環境汚染を疑う菌は気管支鏡検査で組織学的所見が得られた場合でも、喀痰培養であれば 2 回以上の検出が必要とされる。このため本例は診断基準としては不十分であったが、複数回の培養検査でその他の抗酸菌は検出されておらず、迅速発育菌で陽性となることが多い抗 MAC 抗体が陽性であったことや経過とあわせて臨床的に診断できたと考えている。

肺 *M. chelonae* 症は比較的稀であり、画像所見では他の迅速発育菌と同様で、気管支炎、肺結節、空洞影、浸潤影など多彩であるが特異的なものはない⁶⁾。

感染者の特徴としては担癌患者、透析患者、移植後やステロイド使用など免疫抑制者に発症しやすい。重症化すると、骨髄炎、播種性皮膚結節、敗血症や心内膜炎、髄膜炎などにより時に死にいたる⁷⁾。また、医療処置後、外傷後、慢性嘔吐に伴って発症することもあり⁸⁾、誘因のない健常人に発症した報告もある⁹⁾。医療処置後の *M. chelonae* による感染事例としてはレーシック¹⁰⁾や腹腔鏡手術後のポート部位感染¹¹⁾、カテーテルトンネル感染¹²⁾などが多数報告されている。本症例は気管支内視鏡検査

後かつ胸腔鏡下手術部周囲の病変であり、医療処置後に肺に侵入した可能性がある。また、気管支内視鏡による院内のアウトブレイクの報告があるため¹³⁾、当院の抗酸菌培養陽性例を後方的に検討したが、X-1 年から X+5 年までに *M. chelonae* の検出は年間数例であり、アウトブレイクを思わせる続出はみられなかった。

M. chelonae 感染症の標準的な治療法は確立されていないため、多剤抗菌薬併用療法、温熱療法、外科的切除などが行われる。ATS ガイドラインによれば薬剤感受性試験を参考に CAM をキードラッグとして、トブラマイシン (tobramycin, TOB)、リネズリド (linezolid, LZD)、イミペネム/シラスタチン (imipenem/cilastatin, IPM/CS) などを含む多剤併用療法を、肺 MAC 症と同様に菌陰性化後 1 年間を推奨している¹⁾。CAM を含む 1 剤と、感受性試験を参考にしてもう 1 剤以上を 6 カ月行うという報告もある¹⁴⁾。しかし *M. chelonae* を含む NTM の薬剤感受性試験についても治療法と同様に確立されていない。

実際に本邦で使用されている薬剤について検討した。医中誌で "*Mycobacterium chelonae*" を検索すると、皮膚に限局した病変が多いこと、外来で導入しやすいことなどから、内服薬の CAM、RFP、レボフロキサシン (levofloxacin, LVFX) の使用頻度が多かった。治療難渋例や再発例では、CAM 単剤治療によるものが大半であった。CAM は 1952 年にエリスロマイシン (erythromycin, EM) が発見されてから、EM の改良を目的として日本の大村らが 1980 年に開発し、1991 年から承認・販売されている NTM のキードラッグである¹⁵⁾。*M. chelonae* は *M. abscessus* と異なり *erm* (41) 遺伝子による CAM 耐性化は見られない¹⁶⁾、CAM 単剤使用は 23S rRNA の 2058 または 2059 番の点突然変異を起こすことにより耐性が誘導されることが知られており、肺 MAC 症と同様に *M. chelonae* 感染症でも CAM 単剤投与は行ってはならない。薬剤数を増やしたり、温熱療法や外科的治療と組み合わせで加療する必要がある¹⁷⁾。

また、先述のように *M. chelonae* は抗結核薬については自然耐性を獲得しているといわれ、結核治療後の菌交代菌として検出される報告がある¹⁸⁾。しかし、抗結核薬の投与で軽快した症例も報告されており^{19) 20)}、本例のように著効することもある。最善の治療レジメンも投与期間も確立されていないのが現状である。

結 語

転移性肺癌術後の *M. chelonae* による肺感染症例を経験した。癌の再発や肺結核との鑑別を要し、診断に難渋した。自然耐性があるとされている抗結核薬が奏効した。

肺抗酸菌症が疑われるが診断に苦慮する場合には、30℃前後での抗酸菌培養を行うことが必要であると考えら

れた。今回は抗MAC抗体も診断の補助となった。また、*M. chelonae*は環境汚染の原因菌となりうるため真の感染かの見極めが重要で、もしも続発する場合にはアウトブレイクを考慮する必要がある。

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

文 献

- 1) American Thoracic Society: An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Non-tuberculous Mycobacterial Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 367-416.
- 2) Parte AC, Carbasse JS, Meier-Kolthoff JP, et al.: List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2020; 70: 5607-5612.
- 3) Bergy DH, Harrison FC, Breed RI: Manual of determinative bacteriology. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1923, 134-5.
- 4) Brown-Elliott BA, Philley JV: Rapidly Growing Mycobacteria. *Microbiol Spectr*. 2017; 5 (1)
- 5) 鹿住裕子, 村瀬吉朗, 石井加津恵, 他: 非結核性抗酸菌 (*Mycobacterium chelonae* chemovar *niacinogenes*) による院内感染事例の発生と拡大原因の考察. *感染症学雑誌*. 2013; 87: 424-430.
- 6) Hazelton TR, Newell JD Jr., Cook JL, et al.: CT findings in 14 patients with *Mycobacterium chelonae* pulmonary infection. *ART Am J Roentgenol*. 2000; 175: 413-416.
- 7) Henkle E, Winthrop K: Nontuberculous Mycobacteria Infections in Immunosuppressed Hosts. *Clin Chest Med*. 2015; 36: 91-99.
- 8) 藤原清宏, 伊藤武文, 小林真也, 他: 慢性嘔吐により発症した肺 *Mycobacterium chelonae* 症の1例. *内科*. 2015; 116: 165-169.
- 9) 堤 真宏, 松田光弘, 川村みゆき, 他: サブロー培地に発育したコロニーより診断にいたった *Mycobacterium chelonae* 皮膚感染症の1例. *西日本皮膚科*. 2018; 80: 358-361.
- 10) Freitas D, Alvarenga L, Sampaio J, et al.: An outbreak of *Mycobacterium chelonae* infection after LASIK. *Ophthalmology*. 2003; 110: 276-285.
- 11) Vijayaraghavan R, Chandrashekar R, Sujatha Y, et al.: Hospital outbreak of atypical mycobacterial infection of port sites after laparoscopic surgery. *J Hosp Infect*. 2006; 64: 344-347.
- 12) 山田拓司, 上村 治, 牛嶋克実: 当センターの非定型抗酸菌症による腹膜透析カテーテル感染の拡大. *日本小児腎臓不全学会雑誌*. 2008; 28: 261-264.
- 13) Fraser VJ, Jones M, Murray PR, et al.: Contamination of flexible fiberoptic bronchoscopes with *Mycobacterium chelonae* linked to an automated bronchoscope disinfection machine. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: 853-855.
- 14) Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ Jr.: Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2012; 25: 545-582.
- 15) 大村貞文, 森本繁夫, 長手尊俊, 他: クラリスロマイシンの開発研究. *薬学雑誌*. 1992; 112: 593-614.
- 16) Nash KA, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr.: A novel gene, *erm* (41) confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* but is absent from *Mycobacterium chelonae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 1367-76.
- 17) 栗田伸一, 大石和徳, 渡辺 浩, 他: 内科的治療に苦慮し肺切除に至った *Mycobacterium chelonae* の1例. *日呼吸器会誌*. 2007; 45: 977-981.
- 18) 児玉裕三, 植木 純, 高橋英気, 他: 約12年間経過観察し複種類 (3種類) の感染をみた非結核性抗酸菌症の1例. *日本呼吸器学会雑誌*. 2000; 38: 67-72.
- 19) 齋藤まるみ, 川上佳夫, 尾山徳孝, 他: 長期ステロイド投与中に発症した播種状 *Mycobacterium chelonae* 皮膚感染症. *臨床皮膚*. 2005; 59: 967-970.
- 20) 池田 彩, 藤井麻美, 永松麻紀, 他: 左下腿に生じた *Mycobacterium chelonae* 皮膚感染症. *皮膚病診療*. 2016; 38: 25-28.

気管支鏡下ドレナージにより診断しえた *Mycobacterium fortuitum* による感染性肺嚢胞の1例

¹山城 朋子 ²原永 修作 ¹知花 凜 ¹山入端一貴
¹兼久 梢 ¹喜友名 朋 ¹池宮城七重 ¹鍋谷大二郎
¹宮城 一也 ¹藤田 次郎

要旨：症例は60代男性。急性骨髄性白血病同種移植後、気腫合併肺線維症で通院中に発熱と左前胸部痛で受診。胸部CTで既知の左巨大嚢胞の壁肥厚を認め、感染性肺嚢胞と考え抗菌薬の投与を行ったが解熱せず、嚢胞内液も増加したため、診断目的に気管支鏡下ドレナージを行った。内容液の一般培養は陰性で、抗酸菌塗抹が陽性、培養が1週目で陽性となったため、迅速発育菌を想定し、imipenem/cilastatin + clarithromycin + levofloxacin + amikacin で治療を開始し、解熱および嚢胞内液も減少した。後日 *Mycobacterium fortuitum* と判明し同菌による感染性嚢胞と診断した。同4剤を5週投与し、薬剤感受性を確認後に sulfamethoxazole-trimethoprim + levofloxacin に変更し、治療継続中である。*M. fortuitum* による感染性肺嚢胞の報告は少なく、気管支鏡下ドレナージの報告はない。一般抗菌薬に反応しない感染性肺嚢胞症例では、抗酸菌感染も鑑別に挙げ、診断や治療を目的とした気管支鏡検査を積極的に施行することも重要と考えられた。

キーワード：*Mycobacterium fortuitum*, 非結核性抗酸菌, 感染性肺嚢胞, 気管支鏡, ドレナージ

症 例

患 者：62歳，男性。

主 訴：発熱，左前胸部痛。

既往歴：急性骨髄性白血病（同種移植後）寛解後。

家族歴：母親が間質性肺炎。

喫煙歴：ex-smoker 20～30本/day × 30年間。

職業歴：会社員。

現病歴：X-2年3月急性骨髄性白血病診断時の胸部CTで気腫合併肺線維症および左巨大肺嚢胞が指摘され、当科紹介となったが、活動性が乏しいと判断し、定期的に画像の経過を追う方針となっていた。X年3月に肺炎およびCOPD増悪で当院入院となり、その時からチオトロピウムが開始となった。X年10月上旬より吸気時に左前胸部に痛みを自覚していた。来院3日前より37度台の発熱を認め近医を受診し、解熱剤処方でも帰宅となった。その後も発熱が続き、当院救急を受診した際の血液検査

でCRP値8.77 mg/dLと上昇し、胸部単純CTでは既知の左巨大肺嚢胞の壁肥厚および周囲にすりガラス陰影を認めており、感染性肺嚢胞を考え amoxicillin + amoxicillin/clavulanate 処方でも帰宅した。しかしその後も解熱せず、6日後の再診時にはCRP値も17.18 mg/dLとさらに上昇し、胸部単純CTでは嚢胞壁肥厚や周囲のすりガラス陰影は増悪傾向で、嚢胞内液貯留も認めた。現行抗菌薬は無効と判断し、levofloxacin (LVFX) に変更し帰宅とした。再診時のCRP値は10.32 mg/dLと低下傾向を認めるものの解熱はしておらず、精査加療目的に同日入院となった。

入院時現症：身長167.5 cm，体重72.7 kg，体温38.0℃，SpO₂ 96%（室内気），呼吸数20回/分，血圧110/62 mmHg，脈拍118回/分。呼吸音は両側背部で断続性雑音を聴取，心雑音は聴取せず。

胸部単純X線写真（Fig. 1A）：左肺尖部から中肺野にかけて巨大嚢胞を認め、嚢胞の壁肥厚および液体貯留が

¹琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学講座（第一内科），²琉球大学病院総合臨床研修・教育センター

連絡先：山城朋子，琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学講座（第一内科）〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207（E-mail: tmk.yamashiro@gmail.com）

（Received 11 Apr. 2022/Accepted 11 May 2022）

みられる。

胸部単純CT (Fig. 1B)：左上葉の巨大嚢胞の壁は肥厚しており、嚢胞内に液体貯留あり。嚢胞周囲にはすりガラス様陰影がみられる。

入院時検査所見 (Table 1)：CRP値は10.32 mg/dLと上昇していたが、白血球数は正常であった。クオンティフェロンやMAC抗体は陰性で、 β -Dグルカンおよびアスペルギルス抗原も陰性であった。

経過：入院後sulbactam/ampicillin 12 g/dayによる治療を開始したが発熱は持続し、第4病日の胸部X線写真では嚢胞内貯留液は増加傾向であった。そのため抗菌薬をtazobactam/piperacillin 13.5 g/dayに変更したが、嚢胞内貯留液は増加し、原因病原体の特定および嚢胞内ドレナージ目的に第8病日に気管支鏡検査を施行した。左B3aにガイドシースを装着した誘導子を透視下で嚢胞に向か

って挿入し、誘導子で嚢胞壁を穿破した (Fig. 2)。嚢胞内にガイドシースを留置し、20 mL シリンジを用いて手動的に嚢胞内容物を吸引した。嚢胞容積縮小に伴い混濁した淡黄色の液体が60 mL回収された。嚢胞穿刺液の一般細菌培養は陰性であったが、第11病日に抗酸菌塗抹陽性が判明し、PCRで結核、*Mycobacterium-avium complex* (MAC) 共に陰性であったことからMAC以外の非結核性抗酸菌 (non-tuberculous mycobacteria: NTM) が起病菌として考えられた。1週目に培養陽性となり、臨床経過とあわせ迅速発育型のNTMが強く疑われた。菌種同定には至っていなかったが、発熱も持続しており、患者の全身状態の悪化など考慮し、*M. abscessus*等の迅速発育菌を標的に第18病日よりamikacin (AMK), imipenem/cilastatin (IPM/CS), clarithromycin (CAM), LVFXでの治療を開始した。その後第22病日に*M. fortuitum*と同定

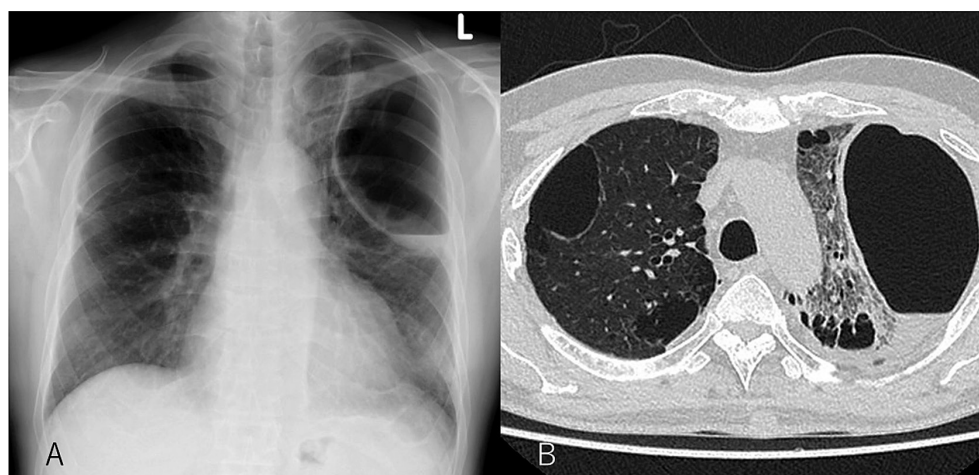


Fig. 1 Chest radiograph (A) and chest CT (B) on admission.

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Susceptibility		
WBC	$7.9 \times 10^3/\mu\text{L}$	TP	6.7 g/dL	Antibiotics	MIC	SIR
Neut	66.2 %	Alb	3.1 g/dL	AMK	≤ 4	S
Lym	25.8 %	AST	29 U/L	CAM	> 64	I
Eos	1.5 %	ALT	50 U/L	LVFX	≤ 1	I
Bas	0.3 %	LDH	199 U/L	IPM	4	S
Mon	6.2 %	BUN	10 mg/dL	FRPM	16	I
RBC	$4.03 \times 10^6/\mu\text{L}$	Cre	0.89 mg/dL	MFLX	≤ 0.25	S
Hb	13.3 g/dL	Na	139 mmol/L	AZM	> 64	R
Hct	40.6 %	K	4.7 mmol/L	ST	20	S
Plt	$213 \times 10^3/\mu\text{L}$	Cl	100 mmol/L	DOXY	≤ 0.5	S
				MEPM	8	I
		Serology		LZD	≤ 1	S
		CRP	10.32 mg/dL	CLF	0.25	I
		β -D-glucan	10.9 pg/mL	TOB	16	R
		KL-6	485 U/mL	STFX	≤ 0.25	I

AMK: amikacin CAM: clarithromycin LVFX: levofloxacin IPM: imipenem FRPM: faropenem
MFLX: moxifloxacin AZM: azithromycin ST: sulfamethoxazole-trimethoprim DOXY: doxycycline
MEPM: meropenem LZD: linezolid CLF: clofazimine TOB: tobramycin STFX: sitafloxacin

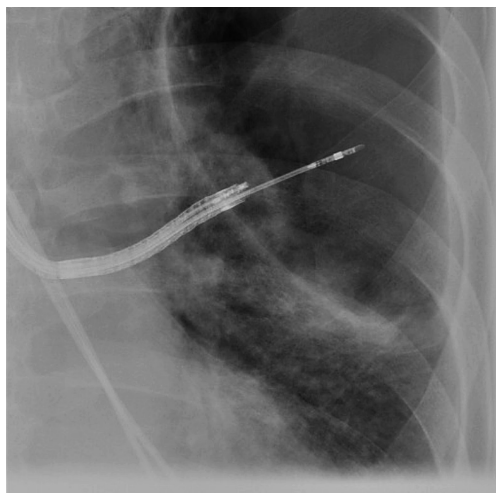


Fig. 2 Bronchoscopic drainage of infectious bulla using guide sheath with curette.

され、最終的に同菌による感染性肺嚢胞と診断した。抗菌薬は米国胸部学会/米国感染症学会のステートメント¹⁾を参考にし、感受性判明までは同4剤を継続の方針とした。その後第27病日より解熱傾向を認め、画像上も徐々に嚢胞内貯留液は減少し、嚢胞壁肥厚も改善傾向を認めた (Fig. 3)。4剤での治療を5週間継続し、プロスミックRGM (極東製薬工業株式会社) を用いた感受性結果 (Table 1) 判明後、第54病日よりST合剤とLVFXの2剤に変更し、副作用や発熱がないことを確認して第60病日に退院となった。以降外来で治療継続しており、現在までに感染の増悪は認めていない。

考 察

感染性肺嚢胞は気腫性肺嚢胞の合併症の一つであり、その起因菌は一般細菌が多く、抗酸菌や真菌による報告もあるが正確な頻度は不明である²⁾。NTMが原因とされる感染性肺嚢胞の報告は少なく、その起因菌の頻度や患者背景、臨床症状は不明である。本症例を含め検索しえた12例^{3)~13)}中、MACが5例 (41.6%) と最も多く、次いで *M. fortuitum* が3例、*M. kansasii* が2例、*M. szulgai* と *M. goodii* がそれぞれ1例であった (Table 2)。主訴は咳・痰や発熱、胸痛などで、起因菌による違いは明らかではなかった。呼吸器関連の既往は12例中7例に認めた。萩原らは *M. fortuitum* による肺感染症6例を検討し、背景として4例に肺結核、3例にNTMの既往があり、3例に慢性閉塞性肺疾患を有しており、全例上葉の病変であったと報告している¹⁴⁾。また、*M. fortuitum* による肺病変の画像所見は、粒状影や空洞性病変など他の迅速発育型と類似しているが、*M. abscessus* と比較して線維空洞型が多いとも報告されている^{15) 16)}。

M. fortuitum は通常 AMK, ciprofloxacin や ofloxacin, sul-

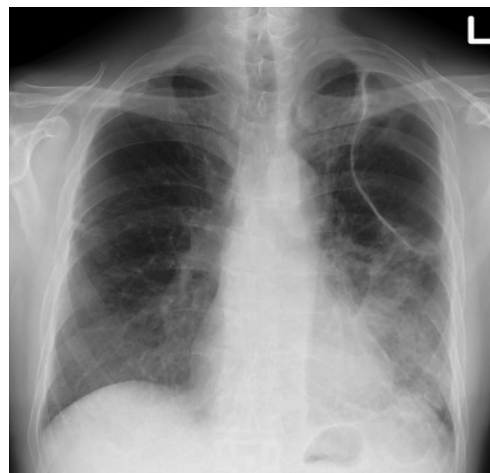


Fig. 3 Chest radiograph on day 28 after admission.

fonamide, IPMに100%感受性があるとされ、CAM, doxycycline, cefoxitinにもそれぞれ80%, 50%, 50% 感受性があるとされている¹⁾。有効な治療を行うためには感受性を確認することが重要であり、*in vitro* で有効とされている抗菌薬を2種類以上使用し、12カ月以上投与することとされている¹⁾。今回われわれは菌種判明前に迅速発育型のNTMを想定しAMK, IPM/CS, CAM, LVFXでの治療を開始したが、*M. fortuitum* と同定後感受性がわかるまでに25日要した。本症例の分離菌は使用した薬剤のうちCAMに対し耐性を示していた。このように抗酸菌の場合、菌種や感受性が判明するまでに時間を要することが多い。抗酸菌治療においては耐性化により治療が難渋することがあるため、過去の報告を参考に有効性がある可能性の高い抗菌薬を複数選択し治療することも必要と考えられた。

感染性肺嚢胞の治療の原則は経気道的ドレナージと適切な抗菌薬の投与である。しかしながら感染をきたした肺嚢胞は気道との交通を失い嚢胞内に貯留した滲出液や膿の経気道的ドレナージがされにくいことが少なくない¹⁷⁾。感染性嚢胞に対し経皮的肺嚢胞ドレナージが施行された報告もみられる^{5) 6) 8)~11)}が、経皮的肺嚢胞ドレナージには気胸・血胸・膿胸や胸膜気管支瘻・胸膜皮膚瘻を合併する危険性があるため経皮的ドレナージの選択は慎重になされるべきであるとしている¹⁷⁾。また、外科的に嚢胞切除を施行した報告も見られるが^{3) 4) 7)}、背景肺や患者状態によっては外科的切除が困難な場合もある。

今回、われわれは感染性肺嚢胞に対して気管支鏡下に誘導子とガイドシースを用いたドレナージ¹⁸⁾を行い、病原体として *M. fortuitum* の確定および適切な抗菌薬治療に結び付けることができた。感染性肺嚢胞に対して同様の手技を行った症例報告は検索しえた範囲ではなく、一

Table 2 Reporter cases of infected bullae caused by non-tuberculous mycobacteria

Case	Author	Reference	Pt.	Underlying respiratory diseases	Location of infectious bulla	Smoking history	Chief complaint	Organism	Specimens for diagnosis	Treatment
1	Shimoyama (2010)	3)	37/M	pneumothorax	RUL	+	chest pain	<i>M. avium</i>	surgical specimen	surgical resection
2	Morimoto (2020)	4)	37/M	none	RUL	+	fever, chest pain	<i>M. avium</i>	surgical specimen	surgical resection
3	Seike (2018)	5)	68/M	emphysematous bullae	RUL	-	back pain	<i>M. avium</i>	intrabullous fluid	percutaneous drainage
4	Kodama (2021)	6)	29/M	none	RLL, LLL	-	fever, chest pain	<i>M. intracellulare</i>	bronchial washing specimen intrabullous fluid (percutaneous)	percutaneous drainage
5	Kobashi (2005)	7)	24/M	none	RLL	+	cough	<i>M. intracellulare</i>	surgical specimen	surgical resection
6	Minami (2004)	8)	62/M	none	RUL	+	fever	<i>M. kansasii</i>	sputum, intrabullous fluid	percutaneous drainage
7	Usuda (2008)	9)	40/M	emphysematous bullae	RLL	unknown	fever, chest pain	<i>M. kansasii</i>	intrabullous fluid	endoscopic drainage
8	Inoue (1998)	10)	73/M	pulmonary tuberculosis	LUL	+	cough	<i>M. szulgai</i>	intrabullous fluid	percutaneous drainage
9	Goto (2002)	11)	65/M	pulmonary tuberculosis	RLL	+	dyspnea on effort, malaise	<i>M. gordonae</i>	intrabullous fluid	percutaneous drainage
10	Hisamori (2003)	12)	66/F	interstitial pneumonia emphysematous bullae	LUL	+	cough, fever, chest pain	<i>M. fortuitum</i>	sputum	percutaneous drainage
11	Okimoto (2012)	13)	68/M	none	RUL	+	cough, fever, chest pain	<i>M. fortuitum</i>	sputum	bronchoscopic drainage
12	Our case		62/M	interstitial pneumonia emphysematous bullae	LUL	+	fever, chest pain	<i>M. fortuitum</i>	intrabullous fluid	

RUL: right upper lobe RLL: right lower lobe LLL: left lower lobe LUL: left upper lobe

般抗菌薬に反応しない感染性肺嚢胞をみた場合には、抗酸菌感染も鑑別に挙げ、検体採取およびドレナージ目的に気管支鏡による検査および処置を積極的に施行することも重要と考えられた。

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

文 献

- 1) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al., on behalf of the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee: An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 367-416.
- 2) 磯本晃佑, 山川英晃, 萩原恵里, 他: *Nocardia nova*による感染性肺嚢胞の1例. *感染症誌*. 2018; 92: 376-9.
- 3) 下山武彦, 木村文平: *Mycobacterium avium*による感染性肺嚢胞の1切除例. *日呼外会誌*. 2010; 24: 78-82.
- 4) Morimoto T, Uchimura K, Yamasaki K, et al.: A Case of pulmonary infectious bulla caused by *Mycobacterium avium*. *J UOEH*. 2020; 42: 203-8.
- 5) 清家則孝, 宮本篤志, 柳生恭子, 他: *Mycobacterium avium*による感染性肺嚢胞の1例. *結核*. 2018; 93: 459-62.
- 6) Kodama T, Kurokawa A, Kokuto H, et al.: Multiple infected lung bullae associated with *Mycobacterium intracellulare* in a Japanese man. *Respirol Case Rep*. 2021; 9: e0734.
- 7) Kobashi Y, Yoshida K, Miyashita N, et al.: Infectious bulla of the lung caused by *Mycobacterium intracellulare*. *J Infect Chemother*. 2005; 11: 293-6.
- 8) 南 誠剛, 鈴木克洋, 露口一成, 他: *Mycobacterium kansasii*による感染性肺嚢胞の1症例. *日呼吸会誌*. 2004; 42: 440-5.
- 9) 白田亮介, 鈴木 隆, 鈴木秀一, 他: 細径内視鏡を用いて排膿を行った *Mycobacterium kansasii*による感染性肺嚢胞の1例. *気管支学*. 2008; 30: 129-32.
- 10) 井上祐一, 石井 寛, 平湯洋一, 他: 気腫性嚢胞に感染し透視下肺吸引生検にて診断した *Mycobacterium szulgai* 感染症の1例. *感染症誌*. 1998; 72: 1236-41.
- 11) 後藤里江, 桂 秀樹, 山田浩一, 他: 肺嚢胞内に *Mycobacterium gordonae*による感染を来した1例. *日呼吸会誌*. 2002; 40: 26-30.
- 12) 久森重夫, 種田和清, 田口善夫, 他: 多剤併用化学療法により治癒した肺 *Mycobacterium fortuitum* の1例. *感染症誌*. 2003; 77: 451-5.
- 13) 沖本二郎, 林 敏清, 岸本道博, 他: 感染性肺嚢胞を呈しメロペネムが有効であった *Mycobacterium fortuitum* 症の1例. *日呼吸会誌*. 2012; 1: 404-7.
- 14) 萩原恵里, 関根朗雅, 佐藤友英, 他: *Mycobacterium fortuitum*による肺感染症の臨床的検討. *日呼吸会誌*. 2008; 46: 788-92.
- 15) Yano Y, et al.: Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria; a retrospective study of 44 cases in Japan.

Respiration. 2013 ; 85 : 305-11.

- 16) 和田 広, 坂下拓人, 井上修平, 他: 多剤併用の治療が奏効した肺 *Mycobacterium fortuitum* 症の1例. 日呼吸会誌. 2017 ; 6 : 368-72.
- 17) 柳瀬賢次, 中村美加栄, 豊田高彰, 他: 経皮的嚢胞ドレナージにより軽快した結核菌による感染性肺嚢胞の1例. 日呼吸会誌. 1998 ; 36 : 81-5.
- 18) 原永修作, 他: 気管支内視鏡的嚢胞内ビッグテールカテーテル留置が保存的治療に有用であった巨大肺嚢胞症の1例. 気管支学. 2013 ; 35 : 626-31.

結核の標準治療とモニタリング

桑原 克弘

要旨：主として感受性結核に対する標準治療と治療モニタリングについて海外の治療ガイドラインと日本の診療ガイドラインをもとに現状のレビューを行った。欧米のガイドラインでは設定したクリニカルクエストション（CQ）に対し治療推奨を出しているが、エビデンスレベルの低いエキスパートオピニオンも少なくない。更新された海外のガイドラインや最新のmeta-analysisなどから標準治療の現状の理解と今後の展望について考察した。

キーワード：結核, 標準治療, モニタリング

結核の標準治療

（1）結核標準治療の基本

結核の標準治療はイソニアジド（INH: isoniazid）、リファンピシン（RFP: rifampicin）、ピラジナミド（PZA: pyrazinamide）にストレプトマイシン（SM: streptomycin）もしくはエタンブトール（EB: ethambutol）の4剤を併用した6カ月の短期化学療法である。結核がいまだ高蔓延状態にある発展途上国を含む世界で共通の治療法として推奨されている。

直近の治療ガイドラインとしてはWHOの2010年のガイドライン¹⁾や2016年ATS/CDC/IDSAによる感受性結核のガイドライン²⁾があり、日本の2018年の「結核医療の基準」の改訂³⁾も上記ガイドラインを参考に作成されている。

感受性結核に対する基本的方針はすべてのガイドラインで4剤併用療法（2HRE(S)Z/4HR）が推奨されている。「結核医療の基準」では、First-line drugs (a) のRFP, INHおよびPZAとFirst-line drugs (b) のEBもしくはSMいずれか1剤を加えた2カ月の初期強化期治療を行い、RFP, INHで4カ月の維持期治療を行う。ATS/CDC/IDSAガイドラインではINH, RFPの感受性が判明した時点でEB (SM) は不要としており、症例によっては従ってもよいと考える。基本的には肺外結核であっても中枢神経系結核、骨関節結核を除き6カ月の標準治療が推奨され

ている。

言うまでもなくただ内服させるだけでなく、直接観察下治療（DOTS）により規則正しい内服を支援し治療完了に導くことが重要となる。

（2）高齢者の治療

2018年の「結核医療の基準」改訂以前は重篤な肝障害をきたすおそれのあるPZAを除くINH, RFP, EB (SM) による3剤9カ月治療も高齢者や肝硬変、C型慢性肝炎など肝障害での重篤化リスクの高い例では「B法」として容認されていた。しかし80歳以上の高齢者でも4剤治療に対し十分忍容性があると判断され、4剤による標準治療に一本化された。結核療法研究協議会の報告では、80歳以上でも有用性があるがINHを含む標準治療で重症肝障害のリスクが高い可能性があり注意を要するとしている⁴⁾。投与量については各ガイドラインで言及はないが、代謝の低下した超高齢者では減量を考慮すべきだと考える。

（3）SMとEBどちらを選択するか

日本ではFirst-line drug (b) としてSMとEBのどちらかを選択する。聴器障害や腎障害がある患者ではSMは使えず、視力障害があるとEBは選択しにくい。またSMは殺菌性が高いが、日本の調査（2012～2013年）では初回治療での耐性率7.1%でEBの1.7%よりも4～5倍程度高いこと⁵⁾がデメリットとなる。さらに注射薬のため外来治療では頻回に通院が必要なことも考慮するとEBが

優先される。

ATS/CDC/IDSA, WHOのガイドラインではEBはfirst-lineだがSMはsecond-lineに記載されている。多剤耐性結核でもアミノグリコシド注射薬の優先順位が低くなっている。WHO, ATS/CDC/IDSAともに標準治療は内服薬のみの2HREZ/4HRと記載されており, EBの選択が優先される。

(4) 間欠治療

標準治療では基本的には毎日の内服が基本となる。一方で内服アドヒアランスに問題があるような例では初期の2カ月間のHRE(S)Z終了後に感受性菌であることが確認できれば週3回のHRによる4カ月治療が認められる。ただし間欠治療期間では必ず直接観察下治療(DOTS)を行う必要がある。間欠治療の用量に関しては, RFPは毎日法と同一の10 mg/kg, INHについては通常の2倍量の10 mg/kg(1日最大900 mg)とする²⁾³⁾。

WHOではさらに非HIV患者, HIV高蔓延地域を除き, 毎回のDOTSを条件にHRE(S)Zも週3回とするoptionも提示している。しかし医療環境, 行政支援が整備され入院も難しい日本においては強化期の間欠治療の必要性は低いと考えられる。

(5) さらなる治療期間短縮

6カ月の標準治療は短期治療とされているが, 多くの患者や医療者にとって決して短いとは感じられないであろう。6カ月におよぶDOTSによる服薬支援の負担も大きい。さらなる治療期間短縮を目指しEBやINHをフルオロキノロン薬で置き換えた臨床研究が行われたが, 4カ月治療の非劣性は証明できていなかった^{6)~8)}。2021年にRFPを長時間作用型のリファマイシンであるリファベンチン(RPT: rifapentine), EBをモキシフロキサシン(MFLX: moxifloxacin)に置き換え, 初期8週をRPT, INH, PZA, MFLX, 後期9週をRPT, INH, MFLXとした4カ月レジメンでの検討がなされ, 6カ月の標準治療に対し非劣性を証明した初めての研究となった⁹⁾。2343例を対象とした大規模な研究であり, 従来と異なり長時間作用型のRPTを連日投与していることが特徴となる。一方で副作用の有意な増加はないとされ, 標準治療の短縮が現実的になってきている。RPTの日本への導入予定がないことや広域のフルオロキノロン薬を長期に使うことで一般菌の耐性をさらに誘導する懸念などの問題があるが, 今後検討される治療法と考えられる。

(6) 新規薬剤

多剤耐性結核の治療薬としてデラマニド(DLM: delamanid), ベダキリン(BDQ: bedaquiline)が認可され, 多剤耐性結核の新しい治療指針ではリネゾリド(LZD: linezolid), クロファジミン(CFZ: clofazimine)が適応外ながら保険適用となっており, 薬剤の選択肢が増えてき

ている。さらに2019年に米国で多剤耐性結核に認可されたプレトマニド(Pa: pretomanid)に加え, 現在治験段階の薬剤もBDQ類似のdiarylquinoloneやLZDに似たdelplazolid, sutezolidなどいくつか報告されている¹⁰⁾。しかし感受性菌に対しBDQやPaなどの新規薬剤による置き換えで標準治療の期間短縮を目指す研究ではまだ成果が出ていない¹⁰⁾¹¹⁾。

併存症と結核治療

(1) HIV/AIDS

HIV感染症は免疫力低下の問題に加え, Anti-retroviral Therapy(ART)と併用する場合は主としてRFPによる薬剤相互作用が問題となる。また治療初期の免疫再構築症候群, paradoxical worseningの警戒も必要となる。

すでにARTの導入されている安定したHIV感染患者については標準的な2HREZ/4HR連日内服で問題ないとされている¹²⁾。結核治療のタイミングでARTが導入されていない場合はHRの維持期を3カ月延長し, 全体で9カ月治療が推奨されている¹⁾²⁾。RFPを含む8カ月以上の延長治療に対し, 標準6カ月では再発リスクが2.5(95%CI 1.2-5.0)と高いことが指摘されている¹²⁾。また通常感受性結核で用いられる間欠療法は再発が多いため選択してはならない^{13)~15)}。

結核とHIVの両者に感染している患者では抗結核薬にARTを併用することは予後を改善させるため必須である。ARTの併用がないと再発リスクが14.3(95%CI 2.1-97.8)とわけて高いことが報告されている¹²⁾。ARTの開始時期について明らかなエビデンスはないが, ATS/CDC/IDSAのガイドラインでは結核治療開始からART導入まではCD4 < 50/μlでは2週以内, CD4 ≥ 50 μlでは8~12週までの導入が望ましいとしている。例外的に結核性髄膜炎では重篤な免疫再構築症候群が問題となるため8週以内の併用開始は推奨されない。免疫再構築症候群は軽症から中等症の場合が多く, ステロイドなどの併用でARTは継続できる例が多いとされる。

(2) 糖尿病

糖尿病は結核患者のおよそ20%に合併し, 空洞を有する比率が高く, 排菌量が多くかつ菌陰性化が遅いため治療の失敗や死亡リスクが高いとされている¹⁶⁾。治療成功率に関するmeta-analysisでは糖尿病のない患者に比べ治療失敗・死亡のリスクは1.69(95%CI 1.36-2.12), 再発リスクが3.89(95%CI 2.46-6.23)とされ難治で予後が悪い¹⁷⁾。再発リスクを考慮し日本の「結核医療の基準」を含む各ガイドラインでも標準治療維持期の3カ月延長を推奨している。実際の治療延長効果については, 台湾での研究によると9カ月治療での再発が6カ月に比べ0.76(95%CI 0.59-0.97)と低下したという報告がある¹⁸⁾。し

かし同研究ではDOTSをきちんと行ったサブグループ間での比較では有意差が消失したとも報告している。治療期間延長がすべてではなく標準治療をDOTSにより完遂させることの重要性が示唆される。また糖尿病全例で延長する必要はなく、重症度、罹患期間などを考慮のうえで治療期間延長を決定する必要がある。

治療の延長

治療の3カ月延長は前項で示したような免疫低下を伴う疾患や薬剤投与中の患者、空洞病変を有する例、治療2カ月後の培養陽性などが各種ガイドラインで推奨されている。しかし空洞病変の形成自体や排菌持続は糖尿病、喫煙・COPD、低体重等の基礎疾患や結核の既往など様々な要因の影響を受けており、空洞や排菌持続が単独で治療失敗、再発のリスクとなるのか評価は簡単ではない。

標準治療終了1年後の再発リスクの検討では、空洞病変のみや培養持続のみでは明らかな1年後の再発リスクとならないが、空洞+2カ月後の培養陽性例ではOR15.56 (95%CI 2.56-98.7) と劇的に再発率が高かったと報告している¹⁹⁾。また空洞の有無でみた再発率の検討では、空洞のない例の再発率0.4% (1/244) に対し、空洞を有する例は平均30日程度の治療延長があっても3.0% (5/166) と有意に増加し、空洞例では低体重、結核既往、喫煙、糖尿病、診断時塗抹陽性が再発のリスク因子になったとしている²⁰⁾。別の有空洞例に対する治療成功率の検討では、2カ月目の培養陰性例では39/40 (97.5%) が治癒し再発も1例のみであったことに対し、2カ月目の培養陽性例では治療成功が18/26 (69.2%) にとどまったと報告されている²¹⁾。これらの結果から空洞を有し、かつ2カ月後の培養陽性例では6カ月治療で治療失敗、再発が高くなることは明らかであり、全例で延長を検討すべきであろう。治療延長期間については結核療法研究協議会による再発要因に関する前向き調査研究で糖尿病や2カ月時の培養陽性などの理由により治療完了例284例中127例が治療延長され、そのほとんどが3カ月延長であったが再発は全体で5例 (1.8%) と低率であったと報告しており²²⁾、3カ月の延長は妥当であろう。

HIV/AIDSを除く免疫抑制状態での再発リスクについては病態が様々であり、一律に延長の推奨を決め難い。例えば糖尿病患者での2カ月後の喀痰培養陽性率が検討されているが非糖尿病患者と有意差はなかったとされており¹⁶⁾、同じ基礎疾患でもリスクの程度に差があり、疾患名のみで延長の推奨を出すことの難しさを示している。

治療のモニタリング

日本では喀痰塗抹陽性患者に対しては感染症法で入院勧告がかかるため原則入院となる。また培養陽性例全例

で薬剤感受性検査を行うことが推奨される。初期強化治療期間は多くの施設で2週に1回程度の抗酸菌検査を行っており、隔離解除の基準としても喀痰塗抹、培養検査が用いられる。従って治療のモニタリング上で喀痰検査は必須となる。

一方で細菌学的検査が困難な発展途上国を対象に含むWHOガイドラインでは、2カ月の治療強化期の終わりに行った塗抹検査が陽性である場合はさらに3カ月の終わりで塗抹検査を行い、塗抹陽性の場合は培養と感受性検査を行うように推奨している。また塗抹陽性例では治療期間後期の5~6カ月で喀痰検査を行い陰性であることを確認することも推奨されている。この時期の培養陽性例は治療の失敗とみなされる。日本においてもWHOの判定基準に従い治療後半での培養陰性が確認できないと治療成功とはみなされない。またWHOは、診断時塗抹陰性例では2カ月後の抗酸菌検査で塗抹陰性であればそれ以上の検査を推奨していない。

2カ月の強化治療期以降の培養陽性例は、前項で述べたように維持期治療の延長が検討される。2カ月終了時の塗抹陽性が治療失敗を予測できるかどうかに関するmeta-analysisでは感度24% (95%CI 12-42%) と低く、特異度も81% (95%CI 82-87%) と中等程度であり、単純に治療延長をするべきか確定していない²³⁾。WHOガイドラインでも2010年の第4版から、2カ月目の塗抹陽性だけでは治療延長を推奨していない。世界的に見ると、結核治療のモニタリングに喀痰検査はその煩雑性、技術格差などにより必ずしも最適な経過観察の方法ではない。そこで血清マーカーや免疫マーカーなどの非喀痰検査により診断や治癒判定、経過予測ができないか多くの検討がなされている。治療2カ月後に特徴的に低下するバイオマーカーとしてCRP、IL-6、IP10 (interferon γ -induced protein 10)、TNF- α がmeta-analysisで指摘されている^{10) 24)}。また特異的な免疫細胞の比率の違いや特徴的遺伝子発現の組み合わせ (RISK6, RISK11, Sweeney3 など) による診断、治療経過判定についても研究されている^{24) 25)}。現在のところ非特異的な炎症マーカーが主体で確実に治癒を証明するマーカーや強化期終了時に予後を推定させるマーカーは知られていない。バイオマーカーやPET (positron emission tomography) などの画像診断で治療経過判定ができれば、治療延長の判断や一部の症例での治療期間短縮などが実現する可能性がある。非喀痰検査での診断、治療モニタリングの発展が期待される。

おわりに

最新のシステマティックレビューにより日本でも診療ガイドライン作成が進められている。しかし臨床的に有用なCQを設定してもエビデンスの高い研究が少なく、

強い推奨が出しにくいことも現実である。治療期間短縮、新しいモニタリング手法などの新規の研究に加え、標準治療のように確立した分野であっても強いエビデンスをつくるための新たな臨床研究の進展が望まれる。

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

文 献

- 1) World Health Organization: Treatment of Tuberculosis: Guidelines 4th edition, WHO, Geneva, 2010.
- 2) Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al.: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016 ; 63 : e147-e195.
- 3) 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.
- 4) 結核療法研究協議会内科会：80歳以上の結核標準治療の検討. 結核. 2017 ; 92 : 485-491.
- 5) 結核療法研究協議会：日本国内における結核菌の薬剤耐性状況に関する研究：2012-2013. 結核. 2019 ; 94 : 439-449.
- 6) Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, et al.: Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014 ; 371 : 1577-87.
- 7) Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, et al.: High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014 ; 371 : 1599-608.
- 8) Grace AG, Mittal A, Jain S, et al.: Shortened treatment regimens versus the standard regimen for drug-sensitive pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 ; 12 : CD012918.
- 9) Doman SE, Nahad P, Kurbatova VA, et al.: Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2021 ; 384 : 1705-1718.
- 10) Gill CM, Dolan L, Laura M, et al.: New developments in tuberculosis diagnosis and treatment. *Breathe*. 2022 ; 18 : 210149.
- 11) Gils T, Lynen L, de Jong BC, et al.: Pretomanid for tuberculosis: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2022 ; 28 : 31-42.
- 12) Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, et al.: An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2012 ; 55 : 1154-63.
- 13) Vernon A, Burman W, Benator D, et al.: Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. *Tuberculosis Trials Consortium. Lancet*. 1999 ; 353 : 1843-7.
- 14) Burman W, Benator D, Vernon A, et al.: Acquired rifamycin resistance with twice-weekly treatment of HIV-related tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 ; 173 : 350-6.
- 15) Narendran G, Menon PA, Venkatesan P, et al.: Acquired rifampicin resistance in thrice-weekly antituberculosis therapy: impact of HIV and antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2014 ; 59 : 1798-804.
- 16) Jiménez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, García-García L: Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*. 2013 ; 68 : 214-20.
- 17) Baker MA, Harries AD, Jeon CY, et al.: The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med*. 2011 ; 9 : 81.
- 18) Wang JY, Lee MC, Shu CC, et al.: Optimal duration of anti-TB treatment in patients with diabetes: nine or six months? *Chest*. 2015 ; 147 : 520-528.
- 19) Jo KW, Yoo JW, Hong Y, et al.: Risk factors for 1-year relapse of pulmonary tuberculosis treated with a 6-month daily regimen. *Respir Med*. 2014 ; 108 : 654-9.
- 20) Kim SH, Shin YM, Yoo JY, et al.: Clinical Factors Associated with Cavitory Tuberculosis and Its Treatment Outcomes. *J Pers Med*. 2021 ; 11 : 1081.
- 21) Lee H, Sohn JW, Sim YS, et al.: Outcomes of extended duration therapy for drug-susceptible cavitory pulmonary tuberculosis. *Ann Transl Med*. 2020 ; 8 : 346.
- 22) 結核療法研究協議会内科会：肺結核治療終了後再発要因に関する前向き調査研究. 結核. 2018 ; 93 : 409-415.
- 23) Horne DJ, Royce SE, Gooze L, et al.: Sputum monitoring during tuberculosis treatment for predicting outcome: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 ; 10 : 387-94.
- 24) Zimmer AJ, Lainati F, Vasquez NA, et al.: Biomarkers That Correlate with Active Pulmonary Tuberculosis Treatment Response: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2022 ; 60 : e01859-21.
- 25) Goletti D, Arlehamn CSL, Scriba TJ, et al.: Can we predict tuberculosis cure? What tools are available? *Eur Respir J*. 2018 ; 52 : 1801089.

肺 *Mycobacterium abscessus* 症

1,2 藤原 啓司 1,3 森本 耕三

要旨：近年、難治性肺非結核性抗酸菌症である、肺 *Mycobacterium abscessus* 症の診療機会は増加しており、本疾患に対する関心が高まっている。しかしながら、本邦では薬剤感受性試験が実施できない、国際ガイドライン推奨の抗菌薬を十分に使用できない等の事情が長く続いていたため、臨床的知見の集積が不足している。さらに治療に際して、亜種同定や薬剤感受性結果に基づく複雑なレジメン選択が必要であることが本疾患の理解を困難にし、診療へのハードルを上げている。本稿では、*M. abscessus* 症の疫学的動向、菌種分類の歴史、薬剤耐性機序、臨床的特徴、内科的・外科的治療法、感染対策および交差感染の可能性について整理した。

キーワード：非結核性抗酸菌症、アブセッサス症、亜種、治療、疫学

1. 疫学的動向

2014年に行われた全国アンケート調査により、肺非結核性抗酸菌（NTM: Nontuberculous mycobacteria）症罹患率は、人口10万人あたり14.7と推定され、菌陽性肺結核罹患率を超えたことが明らかとなった¹⁾。菌種は肺 *Mycobacterium avium* complex（MAC）症が約9割を占めたが、それまで希少菌種と考えられていた肺 *Mycobacterium abscessus* 症（3%）が、肺 *M. kansasii* 症（4%）に迫り、2007年調査結果から約5倍に増加していた。複十字病院からは、肺 *M. abscessus* 症と新規診断された患者数は2013年に肺 *M. kansasii* 症を超えたことが報告されている²⁾。

大手検査センターの抗酸菌データ解析（2012～2013年）でも同様の傾向が認められ、また、地域分布解析では、肺 *M. abscessus* 症は九州・沖縄地方で有病率が高いことが明らかとなった³⁾。沖縄2施設の報告では肺NTM症の原因として *M. abscessus* が最も多く（36%）、次いで *M. intracellulare*（27%）の順であった⁴⁾。海外の肺NTM症の菌種分布はMACが最も多いことが共通しているが、レビューにより、特に韓国、台湾などでは、*M. abscessus* が2番目に多いことが報告されている⁵⁾⁶⁾（表1）。日本の九州・沖縄地域を含む東アジア地域では、*M. abscessus* が優勢な病原体であることは注目に値する⁷⁾。限られたデータではあるが、米国ハワイ州の調査では日本人集団

表1 各国の肺非結核性抗酸菌症の原因菌種および割合

国名	1位	2位	3位
日本 ¹⁾	MAC (89%)	<i>M. kansasii</i> (4%)	<i>M. abscessus</i> (3%)
韓国 ⁷⁶⁾	MAC (76%)	<i>M. abscessus</i> (18%)	<i>M. fortuitum</i> (2%)
台湾 ⁷⁷⁾	MAC (40%)	<i>M. chelonae-M. abscessus</i> (30%)	<i>M. kansasii</i> (11%)
アメリカ ⁷⁸⁾	MAC (80%)	<i>M. chelonae-M. abscessus</i> (12%)	<i>M. fortuitum</i> (6%)
カナダ ⁷⁹⁾	MAC (64%)	<i>M. xenopi</i> (23%)	<i>M. abscessus</i> (3%)
ブラジル ⁸⁰⁾	MAC (35%)	<i>M. kansasii</i> (33%)	<i>M. abscessus</i> (19%)
フランス ⁸¹⁾	MAC (48%)	<i>M. xenopi</i> (25%)	<i>M. kansasii</i> (13%)
デンマーク ⁸²⁾	MAC (57%)	<i>M. malmoense</i> (8%)	<i>M. xenopi</i> (8%)
オーストラリア ⁸³⁾	MAC (74%)	<i>M. kansasii</i> (8%)	<i>M. abscessus</i> (5%)

MAC: *Mycobacterium avium* complex, *M.*: *Mycobacterium*

¹⁾公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター、²⁾公益財団法人結核予防会結核研究所抗酸菌部、³⁾公益財団法人結核予防会複十字病院臨床医学研究科

連絡先：藤原啓司、公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター、〒204-8522 東京都清瀬市松山3-1-24
(E-mail: fujiwarak@fukujuji.org)
(Received 25 May 2022)

が他の人種と比較し *M. abscessus* への感染確率が約2倍程度であったと報告されている⁸⁾。また、大手検査センターおよび全国45施設から収集した迅速発育菌 (RGM) の調査では、下気道 (68.4%) および非下気道検体 (35.9%) とともに *M. abscessus* の占める割合が最も高いことが示された⁹⁾。

2. 分類の歴史

2022年6月現在 *M. abscessus* は *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *massiliense*, *M. abscessus* subsp. *bolletii* の3亜種に分類されているが、これまでに菌名が複数回変更されてきた経緯があり、過去の文献からの情報把握を困難にしている。*M. abscessus* は1953年に Moore と Frerichs により63歳女性の外傷性膝関節損傷後の膿瘍から初めて分離したと報告されている¹⁰⁾。生化学的特徴が *M. chelonae* と類似していたため、当時は同一菌であると考えられていた¹¹⁾。その後、1972年に *M. chelonae* の亜種とされたが¹¹⁾、1992年DNA-DNAハイブリダイゼーション (DDH) 法により *M. abscessus* は独立した種と認められた¹²⁾。*M. massiliense* は、2004年に気管支拡張症患者から分離され、16S rRNA 遺伝子は *M. abscessus* と一致、*rpoB* および *recA* 遺伝子配列はそれぞれ96%、98%の類似性を示し、系統解析の結果から *M. abscessus* から派生した菌種である可能性が高いとされた¹³⁾。2006年、RGMの臨床分離株59株の *rpoB* 遺伝子配列解析が行われたところ15.3%が新種であり、そのうち1菌種として *M. bolletii* が報告された¹⁴⁾。2011年に Leao らは、上記3菌種を *M. abscessus* の亜種に含め、*M. abscessus* subsp. *massiliense*, *M. abscessus* subsp. *bolletii* の2亜種は統合して *M. abscessus* subsp. *bolletii* の1亜種とすべきと提案した¹⁵⁾。マクロライド感受性が異なる2亜種が *M. abscessus* subsp. *bolletii* の1亜種に統合されたことにより混乱が生じた。2013年に、全ゲノムシーケンセス (WGS) データにより作成された系統樹から3つが異なる亜種であることが明確となり¹⁶⁾、2016年に Tortoli らが亜種分類の重要性を強調

し修正記述を発表してから現在の分類となっている¹⁷⁾。以上の分類の変遷を理解して、過去の文献を参考にする必要がある。

本邦で用いられることが多い同定法において、以前の DDH 法¹⁸⁾や現在の質量分析法 (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計: MALDI-TOF MS) では亜種同定することはできない。このため、専門機関への依頼や研究用試薬を用いた亜種同定が選択肢になる¹⁹⁾。

本邦では *M. abscessus* subsp. *bolletii* の占める割合は低く、本稿では主に *M. abscessus* subsp. *abscessus* と *M. abscessus* subsp. *massiliense* に注目していく (表2)。

3. マクロライド耐性

マクロライド耐性機序は *erm* (41) 遺伝子の活性化と *rrl* 遺伝子変異の2つがあることを理解する必要がある。*erm* (41) 遺伝子は、*M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *bolletii* の多くでマクロライド曝露により活性化し薬剤標的部位がメチル化することで、マクロライド誘導耐性が生じる²⁰⁾。一方、*M. abscessus* subsp. *massiliense* は *erm* (41) 遺伝子に欠失があり活性化しないため、マクロライド感受性となる。一部 *M. abscessus* subsp. *abscessus* の中で *erm* (41) 遺伝子に点変異のある T28C sequevar は *erm* (41) 遺伝子が活性化せず *M. abscessus* subsp. *massiliense* と同様に感受性となる。T28C sequevar の割合は約10~20%と報告されている^{21) 22)}。23S rRNA の *rrl* 遺伝子の点突然変異による獲得耐性は、MAC 菌の耐性機序と同様であり、いずれの亜種でも生じうる。

メタアナリシスの結果から、*M. abscessus* subsp. *abscessus* と *M. abscessus* subsp. *massiliense* の治療成功率はそれぞれ23.3~41.2%、56.7~84.0%と大きく異なり、それはマクロライド感受性の違いによるものと報告されている^{23) 25)}。また、マクロライド感受性である *M. abscessus* subsp. *abscessus* の喀痰培養陰性化率は92.9%であり *M. abscessus* subsp. *massiliense* とほぼ同等の治療効果と考えられる²⁶⁾。

表2 各国の肺 *Mycobacterium abscessus* 症の亜種の割合

国名	筆頭著者	論文出版年	症例数	<i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i>	<i>M. abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i>	<i>M. abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i>
日本	Harada ⁸⁴⁾	2012	102	71%	26%	3%
日本	Yoshida ²¹⁾	2013	143	63%	35%	2%
日本	Nakanaga ⁸⁵⁾	2014	115	60%	37%	3%
日本	Morimoto ³²⁾	2018	121	56%	44%	0%
韓国	Lee ⁸⁶⁾	2014	404	50%	49%	1%
台湾	Huang ⁸⁷⁾	2013	79	43%	56%	1%
アメリカ	Zelazny ⁸⁸⁾	2009	40	68%	28%	5%
オランダ	van Ingen ⁸⁹⁾	2009	39	64%	21%	15%
フランス	Roux ⁹⁰⁾	2009	50	60%	22%	18%

本邦では2019年よりRGM評価用のパネルを用いた薬剤感受性試験（DST）が行われている²⁷⁾。クラリスロマイシン（CAM）の3日目、14日目の最小発育阻止濃度（MIC）値を観察することで、*erm* (41) 遺伝子、*rhl* 遺伝子の変異を推測することができる²⁸⁾（図）。3日目耐性の場合には*rhl*遺伝子による獲得耐性、3日目感受性だが14日目耐性の場合には*erm* (41) 遺伝子による誘導耐性と推測する。ただしDSTのみでは、T28C sequevarと*M. abscessus* subsp. *massiliense*、および*rhl*遺伝子変異を有する亜種間の区別はできないことを理解する必要がある。

4. 臨床的特徴

肺 *M. abscessus* 症は中高年の非喫煙女性に多く、慢性咳嗽、体重減少、倦怠感などの症状を呈する²⁹⁾。慢性閉塞性肺疾患、気管支拡張症、嚢胞性線維症（CF）、結核感染などの肺基礎疾患、また、胃食道疾患、アカラシア、反復性嘔吐など胃内容物の反復性誤嚥が危険因子として報告されている^{16) 29) 30)}。画像所見は線維空洞型や結節気管支拡張型を呈することが多く、画像のみで肺MAC症、および亜種間の区別は困難である^{31) 32)}。他の肺NTM症と同様に空洞性病変は予後不良因子となる^{33) 34)}。

肺 *M. abscessus* 症の診断基準は他の肺NTM症同様に、臨床的基準および細菌学的基準（喀痰検査2回または気管支洗浄液1回培養陽性）の両方を満たすことである³⁵⁾。*M. abscessus* は非無菌環境に広く存在するため、colonization、偽発生（気管支内視鏡自体の汚染など）、検体汚染（検体採取前の汚染された水道水でのうがいなど）等が原因で分離される可能性があるため、肺疾患の診断確定は慎重に行う^{36)～39)}。肺 *M. abscessus* 症患者の約20～50%に肺MAC症の既往があり^{29) 32) 33) 40) 41)}、さらに、肺 *M.*

abscessus 症患者の15～30%にMACが分離されることが報告されている⁴¹⁾。これらの症例では、原因菌および治療判断がさらに困難になる^{41) 42)}。

肺MAC症の補助診断に広く用いられるキャピリア® MAC抗体ELISAは、NTM細胞壁を構成する糖脂質抗原に対する抗Glycopeptidolipid (GPL)-core IgA抗体を測定する血清診断法である⁴³⁾。GPLは結核や*M. kansasii*の細胞壁には存在しないが、*M. abscessus*を含む一部迅速発育菌などに存在し偽陽性となりうるため、陽性であっても複数回の菌種確認が必須となる^{44) 45)}。さらに、肺MAC症の治療経過中にも*M. abscessus*へ菌交代することもあり、定期的な細菌学的検査を行う必要がある^{33) 34) 40)}。

5. 治療

5.1 内科的治療

以下、2020年米国胸部疾患学会/欧州呼吸器学会/欧州臨床微生物感染症学会/米国感染症学会（ATS/ERS/ESCMID/IDSA）による肺NTM症治療ガイドラインを中心に解説する⁴²⁾（表3）。治療は、静注抗菌薬を併用する初期治療期と経口抗菌薬を中心とする維持期に分けて計画する。この段階的アプローチは、静注抗菌薬よりも経口抗菌薬などの使用を推奨するものではなく、長期の静注抗菌薬投与による毒性回避や治療選択肢の欠如による。治療レジメンはマクロライド感受性結果に基づき、感受性の場合にはマクロライドを含む多剤抗菌薬治療を行う。一方、耐性例へのマクロライド投与の意義は明らかでなく、他の共感染症に対する抗菌作用や免疫調節作用を期待して投与を判断する。ただし、この場合マクロライドを併用薬剤数に数えずにレジメンを構成する。マクロライド選択については、CAMよりアジスロマイシン

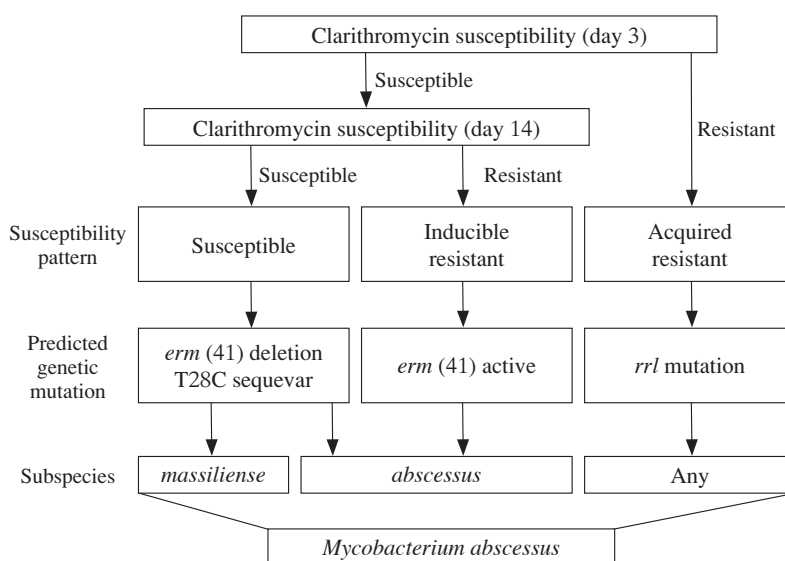


図 *M. abscessus* のマクロライド感受性結果と亜種・遺伝子型

表3 肺 *Mycobacterium abscessus* 症の治療レジメン (ATS/ERS/ESCMID/IDSA ガイドライン⁴²⁾ より改変)

マクロライド感受性 (14日目)	併用薬剤数	推奨薬剤	投与間隔
感受性	初期 ≥ 3	〔静注 (1~2 剤)〕 アミカシン イミペネム (またはセフォキシチン) チゲサイクリン 〔経口 (2 剤)〕 アジスロマイシン (クラリスロマイシン) クロファジミン リネゾリド	毎日 (アミノグリコシドは週 3 回でもよい)
	維持期 ≥ 2	〔経口/吸入 (2~3 剤)〕 アジスロマイシン (クラリスロマイシン) クロファジミン リネゾリド 吸入アミカシン	
耐性	初期 ≥ 4	〔静注 (2~3 剤)〕 アミカシン イミペネム (またはセフォキシチン) チゲサイクリン 〔経口 (2~3 剤)〕 アジスロマイシン (クラリスロマイシン)* クロファジミン リネゾリド	毎日 (アミノグリコシドは週 3 回でもよい)
	維持期 ≥ 2	〔経口/吸入 (2~3 剤)〕 アジスロマイシン (クラリスロマイシン)* クロファジミン リネゾリド 吸入アミカシン	

*マクロライド耐性の場合はアジスロマイシン (クラリスロマイシン) は併用薬剤数に含めない。

ATS/ERS/ESCMID/IDSA: American Thoracic Society/European Respiratory Society/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases/Infectious Diseases Society of America.

(AZM) の使用が推奨されているが, *erm* (41) 遺伝子誘導の差異は不明である^{46)~48)}。

マクロライド感受性 (誘導耐性なし・獲得耐性なし) では初期治療期にマクロライドを含む 3 剤以上, マクロライド耐性 (誘導耐性・獲得耐性のいずれかが有り) の場合は含めずに 4 剤以上の薬剤使用が推奨される。本邦で現在使用可能な薬剤は, 初期治療期の静注抗菌薬ではイミペネム (IPM), アミカシン (AMK), 初期治療期および維持期の経口抗菌薬では AZM (または CAM), クロファジミン (CFZ) が挙げられる。その他の候補薬剤であるセフォキシチン (FOX), チゲサイクリン (TGC), リネゾリド (LZD), 吸入 AMK は保険適応外である。特にマクロライド耐性例では, ガイドラインが推奨する「感受性がある薬剤を初期治療期 3 剤以上, 維持期 2 剤以上」を本邦で満たすことは困難である。治療期間は肺 MAC 症同様に菌陰性化後少なくとも 12 カ月以上が推奨されている。

初期治療期に用いられる静注抗菌薬に関して, AMK はトラフ値と最高血中濃度をモニタリングして投与する⁴⁹⁾。副作用では, 女性や体重あたりの総 AMK 投与量が耳毒

性と関連すると報告されている⁵⁰⁾。AMK は治療成功率に関連することがシステマティックレビューで示されており, 特に *M. abscessus* subsp. *abscessus* 治療のキードラッグである²³⁾。IPM 感受性の臨床分離株の割合は 20.7~25.6 % のみであったと報告されている^{27) 51)}。しかし, *in vitro* で CAM や LZD との相乗効果が^{52) 53)}, さらにシステマティックレビューでは肺 *M. abscessus* 症治療成功への関連が報告されており²³⁾, IPM は初期治療薬に選択されている。

CFZ は 2021 年 9 月に多剤耐性結核感染症および *M. abscessus* 感染症への使用が保険審査上認められた。CFZ 含有レジメンは肺 *M. abscessus* subsp. *abscessus* 症患者の喀痰培養陽性率を低下させるとの報告がある⁵⁴⁾。また, *in vitro* で AMK や CAM との相乗効果が確認されている⁵⁵⁾。現在 MIC 値のブレイクポイントは定められていないが, 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 以下の分離株は喀痰培養陰性化率が高いとの報告がある⁵⁶⁾。副作用として皮膚着色がよく知られているが, 胃腸障害が治療中断の原因として多い⁵⁷⁾。その他, QT 延長など特有の副作用が生じうるため, 日本結核・非結核性抗酸菌症学会から治療に精通した医師に相談し

てから使用するよう喚起されている。

ガイドラインでは抗菌薬の選択を *in vitro* の DST 結果に基づいて行うべきとされているが、この指針に従って治療レジメンを選択しても、期待はずれの結果になることが少なくない⁴²⁾。マクロライドと AMK の MIC カットオフ値は臨床的意義があると考えられているが、他の薬剤では明らかではない^{42) 58) 59)}。また、治療方針は示されているが、あくまで「最適な薬剤、レジメン、治療期間は不明である」としている⁴²⁾。これは前向き研究や無作為化された研究が少なく、小規模な後ろ向き研究、他の NTM 感染症治療での知見、*in vitro* 研究、専門家の意見などに大きく依存しているためと考えられる。

肺 *M. abscessus* 症の治療において、マクロライド感受性の T28C sequevar と *M. abscessus* subsp. *massiliense* の耐性化は避けなければならない重要なポイントであり、ガイドラインに準じた多剤併用療法を心がけるべきである。マクロライド耐性肺 *M. abscessus* subsp. *massiliense* 症 15 例の報告では、14 例 (93.3%) が 23S rRNA 遺伝子の 2058 位または 2059 位に点変異を有した獲得耐性であり、3 例はマクロライド単独療法、4 例は MAC 感染を想定した治療が行われていた⁶⁰⁾。この中で良好な治療経過を得たのは手術を追加した 1 名のみであった。マクロライド耐性 *M. abscessus* 症の抗菌薬の選択肢は不十分であり、有効なレジメンは明らかではない。*in vitro* では活性を示すものの臨床的有用性が証明されていない薬剤や、新薬を組み合わせた効果的なレジメンの開発が望まれる。

5.2 外科的治療

肺 NTM 症治療において、外科治療は、①薬剤耐性など内科的治療の失敗、②難治性咯血などの症状管理、③肺内伝播のコントロール目的の状況下で推奨されている⁶¹⁾。③は空洞や気管支拡張などの感染性分泌物の発生源となる難治性の病巣を切除し、影響を受けていない健常肺や残存肺の保護を目的とする。手術患者は、十分な心肺予備能を有し、栄養状態が最適化されていることが望ましい⁴²⁾。同じ抗酸菌である肺多剤耐性結核症治療における外科的補助治療の有効性は十分検証されているが⁶²⁾、肺 NTM 症ではその効果はまだ検討過程である。肺 *M. abscessus* 症患者 69 例の検討では、内科単独治療の患者より外科的治療併用患者のほうが培養陰性化後、1 年培養陰性を継続した割合が高かった²⁹⁾ (28% vs 57%, $p=0.022$)。Togo らは外科的治療を併用した肺 *M. abscessus* 症患者 33 例を検討し、術後 31 例 (93.9%) が喀痰抗酸菌培養陰性の状態を維持、再発は 2 例 (6.5%) のみであり、無再発率は 1 年、3 年、5 年でそれぞれ 96.3%、96.3%、80.2% であったと報告している⁶³⁾。肺 NTM 症の手術療法は、呼吸器外科医、呼吸器内科医、薬剤師、リハビリテーションセラピスト、栄養士などからなるチームが意思決定に

関与する、経験豊富な専門施設で実施されるべきである⁶⁴⁾。特にマクロライド耐性 *M. abscessus* 症は最難治性であり、手術適応について早期に検討する必要がある。手術の最適なタイミング、術前・術後の抗菌薬治療の期間も含めて多くの検討課題が残るが、気管支断端瘻などの術後合併症を減らすために、十分な術前後の治療期間が推奨される^{28) 65)}。

6. 感染管理および交差感染の可能性

NTM は水系、土壌などの環境から獲得するというのが一般的な考え方である^{66)~68)}。主に欧米から、シャワーヘッドが NTM のバイオフィルム形成に適することが報告されている^{66) 69)}。肺 *M. abscessus* 症患者の分離株と家庭用水中の環境分離株との間に遺伝的関連性を示した報告もあるが^{70)~72)}、多数例で家庭環境での *M. abscessus* 曝露と感染との明確な関連性を報告したものはない⁷³⁾。

一般的に NTM は環境からヒトに感染し、ヒトからヒトへの感染は起こらないと考えられてきたが、2013 年英国 CF センターでの WGS データ解析およびネットワークアナリシスにより *M. abscessus* subsp. *massiliense* 交差感染の可能性が報告された¹⁶⁾。環境調査で、病院の水道水、シャワーヘッド、食器洗い機、気管支鏡、また家庭用水、地元の川や CF センターの池から *M. abscessus* subsp. *massiliense* は分離されなかった。さらに、同じ遺伝子関連クラスターに属する患者同士が同時に病院に訪れていたことから、環境からではなく患者から患者へ感染したと推察された¹⁶⁾。正確な交差感染のメカニズムは不明とされたが、英国の CF ガイドラインに従い個々の患者は隔離されていたため、ヒトからヒトへの直接的な接触感染ではなく、fomite やエアロゾルなどを介した感染が疑われた。

さらに、欧州、英国、オーストラリアの CF 患者 517 人から分離された臨床分離株 (1,080 株) の WGS データ解析により、約 74% が 2 つの *M. abscessus* subsp. *abscessus* または 1 つの *M. abscessus* subsp. *massiliense* の遺伝的類似性は高いが同一ではない、いわゆる「Dominant circulating clone (DCC)」に感染していることが判明した⁷⁴⁾。DCC 株は、非 DCC 株に比べて AMK および CAM に対する薬剤耐性変異割合が高く、慢性感染に関連する可能性が高かった。DCC が大陸間伝播により世界的に広がったのか、あるいは地域環境に生息し、偶然ヒトへの感染に最も適した遺伝子型であるのかは不明である。

このように CF 患者間を伝播する DCC の存在は明らかとなってきたが、CF 患者が少ないアジア地域の実情は不明であった。日本・台湾の *M. abscessus* 臨床分離株の WGS データ解析により、日本・台湾には DCC および地域特異的なクラスターが存在することが報告された²²⁾。また、複十字病院の研究で、日本の非 CF 患者にも遺伝的

に非常に近縁な *M. abscessus* subsp. *massiliense* 株が存在することが報告された⁷⁵⁾。疫学的解析により、病院内において患者間で直接または間接的に伝播したことが疑われるクラスターが存在したが、伝播経路および臨床的影響は不明であった。

以上より、日本を含む非CF集団でもDCCのような遺伝的に近縁な株による感染が起きていることが明らかとなったが、感染経路は未だ不明である。交差感染の可能性および合理的感染経路を明らかにすることが、従来の抗菌薬治療のみではなく、感染/再感染対策などを加えた新たな治療戦略の確立へと繋がると考えられる。

7. 終わりに

肺 *M. abscessus* 症を診療する機会は徐々に増えてきており、本邦の実情を明らかにしていく必要がある。しかし、肺 *M. abscessus* 症に対する確固たるエビデンスをもった治療法は乏しく、さらに重複感染や交差感染の可能性がより病態を複雑にしている。現在知見が不足している環境分離株を含む大規模なゲノム研究や *in vivo* での抗菌薬の有効性検証など同症への対策へと繋がる研究が望まれている。

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

- Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al.: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2016 ; 22 (6) : 1116-7.
- Furuuchi K, Morimoto K, Yoshiyama T, et al.: Interrelational changes in the epidemiology and clinical features of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease and tuberculosis in a referral hospital in Japan. *Respir Med.* 2019 ; 152 : 74-80.
- Morimoto K, Hasegawa N, Izumi K, et al.: A Laboratory-based Analysis of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease in Japan from 2012 to 2013. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 ; 14 (1) : 49-56.
- Nagano H, Kinjo T, Nei Y, et al.: Causative species of nontuberculous mycobacterial lung disease and comparative investigation on clinical features of *Mycobacterium abscessus* complex disease: A retrospective analysis for two major hospitals in a subtropical region of Japan. *PLoS One.* 2017 ; 12 (10) : e0186826.
- Prevots DR, Marras TK: Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med.* 2015 ; 36 (1) : 13-34.
- Simons S, van Ingen J, Hsueh PR, et al.: Nontuberculous mycobacteria in respiratory tract infections, eastern Asia. *Emerg Infect Dis.* 2011 ; 17 (3) : 343-9.
- Griffith DES: Nontuberculous Mycobacterial Disease A Comprehensive Approach to Diagnosis and Management. 2019.
- Adjemian J, Frankland TB, Daida YG, et al.: Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease and Tuberculosis, Hawaii, USA. *Emerg Infect Dis.* 2017 ; 23 (3) : 439-47.
- Kamada K, Yoshida A, Iguchi S, et al.: Geographical distribution and regional differences in 532 clinical isolates of rapidly growing mycobacterial species in Japan. *Sci Rep.* 2021 ; 11 (1) : 4960.
- Moore M, Frerichs JB: An unusual acid-fast infection of the knee with subcutaneous, abscess-like lesions of the gluteal region; report of a case with a study of the organism, *Mycobacterium abscessus*, n. sp. *J Invest Dermatol.* 1953 ; 20 (2) : 133-69.
- Kubica GP, Baess I, Gordon RE, et al.: A co-operative numerical analysis of rapidly growing mycobacteria. *J Gen Microbiol.* 1972 ; 73 (1) : 55-70.
- Kusunoki S, Ezaki T: Proposal of *Mycobacterium peregrinum* sp. nov., nom. rev., and elevation of *Mycobacterium chelonae* subsp. *abscessus* (Kubica et al.) to species status: *Mycobacterium abscessus* comb. nov. *Int J Syst Bacteriol.* 1992 ; 42 (2) : 240-5.
- Adekambi T, Reynaud-Gaubert M, Greub G, et al.: Amoebal coculture of "*Mycobacterium massiliense*" sp. nov. from the sputum of a patient with hemoptoic pneumonia. *J Clin Microbiol.* 2004 ; 42 (12) : 5493-501.
- Adekambi T, Berger P, Raoult D, et al.: *rpoB* gene sequence-based characterization of emerging non-tuberculous mycobacteria with descriptions of *Mycobacterium bolletii* sp. nov., *Mycobacterium phocaicum* sp. nov. and *Mycobacterium aubagnense* sp. nov.. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2006 ; 56 (Pt 1) : 133-43.
- Leao SC, Tortoli E, Euzeby JP, et al.: Proposal that *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bolletii* be united and reclassified as *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* comb. nov., designation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* subsp. nov. and emended description of *Mycobacterium abscessus*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2011 ; 61 (Pt 9) : 2311-13.
- Bryant JM, Grogono DM, Greaves D, et al.: Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2013 ; 381 (9877) : 1551-60.
- Tortoli E, Kohl TA, Brown-Elliott BA, et al.: Emended description of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* and *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* and designation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* comb. nov.. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2016 ; 66 (11) : 4471-79.
- Kusunoki S, Ezaki T, Tamesada M, et al.: Application of colorimetric microdilution plate hybridization for rapid genetic identification of 22 *Mycobacterium* species. *J Clin*

- Microbiol. 1991 ; 29(8) : 1596-603.
- 19) Yoshida M, Sano S, Chien JY, et al.: A novel DNA chromatography method to discriminate *Mycobacterium abscessus* subspecies and macrolide susceptibility. *EBio Medicine*. 2021 ; 64 : 103187.
 - 20) Bastian S, Veziris N, Roux AL, et al.: Assessment of clarithromycin susceptibility in strains belonging to the *Mycobacterium abscessus* group by *erm* (41) and *rrl* sequencing. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 ; 55 (2) : 775-81.
 - 21) Yoshida S, Tsuyuguchi K, Suzuki K, et al.: Further isolation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* and subsp. *bolletii* in different regions of Japan and susceptibility of these isolates to antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 ; 42 (3) : 226-31.
 - 22) Yoshida M, Chien JY, Morimoto K, et al.: Molecular Epidemiological Characteristics of *Mycobacterium abscessus* Complex Derived from Non-Cystic Fibrosis Patients in Japan and Taiwan. *Microbiol Spectr*. 2022 : e0057122.
 - 23) Kwak N, Dalcolmo MP, Daley CL, et al.: *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2019 ; 54 (1) : 1801991.
 - 24) Pasipanodya JG, Ogbonna D, Ferro BE, et al.: Systematic Review and Meta-analyses of the Effect of Chemotherapy on Pulmonary *Mycobacterium abscessus* Outcomes and Disease Recurrence. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 ; 61 (11) : e01206-17.
 - 25) Diel R, Ringshausen F, Richter E, et al.: Microbiological and Clinical Outcomes of Treating Non-*Mycobacterium avium* Complex Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2017 ; 152 (1) : 120-42.
 - 26) Choi H, Jhun BW, Kim SY, et al.: Treatment outcomes of macrolide-susceptible *Mycobacterium abscessus* lung disease. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018 ; 90 (4) : 293-95.
 - 27) Fujiwara K, Uesugi F, Furuuchi K, et al.: Minimum Inhibitory Concentrations before and after Antibacterial Treatment in Patients with *Mycobacterium abscessus* Pulmonary Disease. *Microbiol Spectr*. 2021 ; 9 (3) : e0192821.
 - 28) 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.
 - 29) Jarand J, Levin A, Zhang L, et al.: Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 2011 ; 52 (5) : 565-71.
 - 30) Billinger ME, Olivier KN, Viboud C, et al.: Nontuberculous mycobacteria-associated lung disease in hospitalized persons, United States, 1998-2005. *Emerg Infect Dis*. 2009 ; 15 (10) : 1562-9.
 - 31) 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 (3) : 405-10.
 - 32) 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.
 - 33) Fujiwara K, Furuuchi K, Aono A, et al.: Clinical risk factors related to treatment failure in *Mycobacterium abscessus* lung disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 ; 40 (2) : 247-54.
 - 34) Tung YJ, Bittaye SO, Tsai JR, et al.: Risk factors for microbiologic failure among Taiwanese adults with *Mycobacterium abscessus* complex pulmonary disease. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015 ; 48 (4) : 437-45.
 - 35) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 他: 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年. 結核. 2008 ; 83 (7) : 525-26.
 - 36) Benwill JL, Wallace RJ Jr.: *Mycobacterium abscessus*: challenges in diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2014 ; 27 (6) : 506-10.
 - 37) Lee MR, Sheng WH, Hung CC, et al.: *Mycobacterium abscessus* Complex Infections in Humans. *Emerg Infect Dis*. 2015 ; 21 (9) : 1638-46.
 - 38) Blossom DB, Alelis KA, Chang DC, et al.: Pseudo-outbreak of *Mycobacterium abscessus* Infection Caused by laboratory contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 ; 29 (1) : 57-62.
 - 39) Guimaraes T, Chimara E, do Prado GV, et al.: Pseudooutbreak of rapidly growing mycobacteria due to *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* in a digestive and respiratory endoscopy unit caused by the same clone as that of a countrywide outbreak. *Am J Infect Control*. 2016 ; 44 (11) : e221-e26.
 - 40) Koh WJ, Jeong BH, Kim SY, et al.: Mycobacterial Characteristics and Treatment Outcomes in *Mycobacterium abscessus* Lung Disease. *Clin Infect Dis*. 2017 ; 64 (3) : 309-16.
 - 41) Griffith DE, Philley JV, Brown-Elliott BA, et al.: The significance of *Mycobacterium abscessus* subspecies *abscessus* isolation during *Mycobacterium avium* complex lung disease therapy. *Chest*. 2015 ; 147 (5) : 1369-75.
 - 42) 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) : 905-13.
 - 43) Kitada S, Kobayashi K, Ichiyama S, et al.: Serodiagnosis of *Mycobacterium avium*-complex pulmonary disease using an enzyme immunoassay kit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 ; 177 (7) : 793-7.
 - 44) Kasperbauer SH, De Groote MA: The treatment of rapidly growing mycobacterial infections. *Clin Chest Med*. 2015 ; 36 (1) : 67-78.
 - 45) Jeong BH, Kim SY, Jeon K, et al.: Serodiagnosis of *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium abscessus* complex pulmonary disease by use of IgA antibodies to

- glycopeptidolipid core antigen. *J Clin Microbiol.* 2013 ; 51 (8) : 2747-9.
- 46) Maurer FP, Castelberg C, Quiblier C, et al.: *Erm* (41)-dependent inducible resistance to azithromycin and clarithromycin in clinical isolates of *Mycobacterium abscessus*. *J Antimicrob Chemother.* 2014 ; 69 (6) : 1559-63.
 - 47) Choi GE, Shin SJ, Won CJ, et al.: Macrolide treatment for *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* infection and inducible resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 ; 186 (9) : 917-25.
 - 48) Richard M, Gutierrez AV, Kremer L: Dissecting *erm* (41)-Mediated Macrolide-Inducible Resistance in *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 ; 64 (2) : e01879-19.
 - 49) Ferro BE, van Ingen J, Wattenberg M, et al.: Time-kill kinetics of antibiotics active against rapidly growing mycobacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2015 ; 70 (3) : 811-7.
 - 50) Aznar ML, Marras TK, Elshal AS, et al.: Safety and effectiveness of low-dose amikacin in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease treated in Toronto, Canada. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019 ; 20 (1) : 37.
 - 51) Cho EH, Huh HJ, Song DJ, et al.: Drug susceptibility patterns of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* isolated from respiratory specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019 ; 93 (2) : 107-11.
 - 52) Bernut A, Le Moigne V, Lesne T, et al.: In vivo assessment of drug efficacy against *Mycobacterium abscessus* using the embryonic zebrafish test system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 ; 58 (7) : 4054-63.
 - 53) Shirata M, Yoshimoto Y, Marumo S, et al.: In vitro efficacy of combinations of eight antimicrobial agents against *Mycobacteroides abscessus* complex. *Int J Infect Dis.* 2020 ; 97 : 270-77.
 - 54) Yang B, Jhun BW, Moon SM, et al.: Clofazimine-Containing Regimen for the Treatment of *Mycobacterium abscessus* Lung Disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 ; 61 (6) : e02052-16.
 - 55) Ferro BE, Meletiadiis J, Wattenberg M, et al.: Clofazimine Prevents the Regrowth of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium avium* Type Strains Exposed to Amikacin and Clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 ; 60 (2) : 1097-105.
 - 56) Kwak N, Whang J, Yang JS, et al.: Minimal Inhibitory Concentration of Clofazimine Among Clinical Isolates of Nontuberculous Mycobacteria and Its Impact on Treatment Outcome. *Chest.* 2021 ; 159 (2) : 517-23.
 - 57) Martiniano SL, Wagner BD, Levin A, et al.: Safety and Effectiveness of Clofazimine for Primary and Refractory Nontuberculous Mycobacterial Infection. *Chest.* 2017 ; 152 (4) : 800-09.
 - 58) Griffith DE, Daley CL: Treatment of *Mycobacterium abscessus* Pulmonary Disease. *Chest.* 2022 ; 161 (1) : 64-75.
 - 59) Brown-Elliott BA, Iakhiaeva E, Griffith DE, et al.: In vitro activity of amikacin against isolates of *Mycobacterium avium* complex with proposed MIC breakpoints and finding of a 16S rRNA gene mutation in treated isolates. *J Clin Microbiol.* 2013 ; 51 (10) : 3389-94.
 - 60) Choi H, Kim SY, Lee H, et al.: Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Macrolide-Resistant *Mycobacterium massiliense* Lung Disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 ; 61 (2) : e02189-16.
 - 61) Mitchell JD: Surgical approach to pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Clin Chest Med.* 2015 ; 36 (1) : 117-22.
 - 62) Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, et al.: Surgery as an Adjunctive Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis : An Individual Patient Data Metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2016 ; 62 (7) : 887-95.
 - 63) Togo T, Atsumi J, Hiramatsu M, et al.: Outcomes of Surgical Treatment for *Mycobacterium abscessus* Complex Pulmonary Disease. *Ann Thorac Surg.* 2022 ; 113 (3) : 949-56.
 - 64) Mitchell JD, Bishop A, Cafaro A, et al.: Anatomic lung resection for nontuberculous mycobacterial disease. *Ann Thorac Surg.* 2008 ; 85 (6) : 1887-92 ; discussion 92-3.
 - 65) Strnad L, Winthrop KL: Treatment of *Mycobacterium abscessus* Complex. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018 ; 39 (3) : 362-76.
 - 66) Feazel LM, Baumgartner LK, Peterson KL, et al.: Opportunistic pathogens enriched in showerhead biofilms. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009 ; 106 (38) : 16393-9.
 - 67) Honda JR, Hasan NA, Davidson RM, et al.: Environmental Nontuberculous Mycobacteria in the Hawaiian Islands. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 ; 10 (10) : e0005068.
 - 68) De Groote MA, Pace NR, Fulton K, et al.: Relationships between *Mycobacterium* isolates from patients with pulmonary mycobacterial infection and potting soils. *Appl Environ Microbiol.* 2006 ; 72 (12) : 7602-6.
 - 69) Gebert MJ, Delgado-Baquerizo M, Oliverio AM, et al.: Ecological Analyses of Mycobacteria in Showerhead Biofilms and Their Relevance to Human Health. *mBio.* 2018 ; 9 (5) : e01614-18.
 - 70) Thomson R, Tolson C, Carter R, et al.: Isolation of nontuberculous mycobacteria (NTM) from household water and shower aerosols in patients with pulmonary disease caused by NTM. *J Clin Microbiol.* 2013 ; 51 (9) : 3006-11.
 - 71) Thomson R, Tolson C, Sidjabat H, et al.: *Mycobacterium abscessus* isolated from municipal water—a potential source of human infection. *BMC Infect Dis.* 2013 ; 13 : 241.
 - 72) Morimoto K, Aono A, Murase Y, et al.: Prevention of aerosol isolation of nontuberculous mycobacterium from the patient's bathroom. *ERJ Open Res.* 2018 ; 4 (3) : 00150-2017.
 - 73) Prevots DR, Adjemian J, Fernandez AG, et al.: Environmental risks for nontuberculous mycobacteria. Individual exposures and climatic factors in the cystic fibrosis population. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 ; 11 (7) : 1032-8.
 - 74) Bryant JM, Grogono DM, Rodriguez-Rincon D, et al.:

- Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. *Science*. 2016 ; 354 (6313) : 751-57.
- 75) Fujiwara K, Yoshida M, Murase Y, et al.: Potential Cross-Transmission of *Mycobacterium abscessus* among Non-Cystic Fibrosis Patients at a Tertiary Hospital in Japan. *Microbiol Spectr*. 2022 : e0009722.
 - 76) Lee SK, Lee EJ, Kim SK, et al.: Changing epidemiology of nontuberculous mycobacterial lung disease in South Korea. *Scand J Infect Dis*. 2012 ; 44 (10) : 733-8.
 - 77) Shu CC, Lee CH, Hsu CL, et al.: Clinical characteristics and prognosis of nontuberculous mycobacterial lung disease with different radiographic patterns. *Lung*. 2011 ; 189 (6) : 467-74.
 - 78) Prevots DR, Shaw PA, Strickland D, et al.: Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 ; 182 (7) : 970-6.
 - 79) Marras TK, Mendelson D, Marchand-Austin A, et al.: Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Ontario, Canada, 1998-2010. *Emerg Infect Dis*. 2013 ; 19 (11) : 1889-91.
 - 80) de Mello KG, Mello FC, Borga L, et al.: Clinical and therapeutic features of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Brazil, 1993-2011. *Emerg Infect Dis*. 2013 ; 19 (3) : 393-9.
 - 81) Dailloux M, Abalain ML, Laurain C, et al.: Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients. *Eur Respir J*. 2006 ; 28 (6) : 1211-5.
 - 82) Andrejak C, Thomsen VO, Johansen IS, et al.: Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 ; 181 (5) : 514-21.
 - 83) Thomson RM: Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. *Emerg Infect Dis*. 2010 ; 16 (10) : 1576-83.
 - 84) Harada T, Akiyama Y, Kurashima A, et al.: Clinical and microbiological differences between *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* lung diseases. *J Clin Microbiol*. 2012 ; 50 (11) : 3556-61.
 - 85) Nakanaga K, Sekizuka T, Fukano H, et al.: Discrimination of *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* from *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* in clinical isolates by multiplex PCR. *J Clin Microbiol*. 2014 ; 52 (1) : 251-9.
 - 86) Lee SH, Yoo HK, Kim SH, et al.: The drug resistance profile of *Mycobacterium abscessus* group strains from Korea. *Ann Lab Med*. 2014 ; 34 (1) : 31-7.
 - 87) Huang CW, Chen JH, Hu ST, et al.: Synergistic activities of tigecycline with clarithromycin or amikacin against rapidly growing mycobacteria in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 ; 41 (3) : 218-23.
 - 88) Zelazny AM, Root JM, Shea YR, et al.: Cohort study of molecular identification and typing of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium massiliense*, and *Mycobacterium bolletii*. *J Clin Microbiol*. 2009 ; 47 (7) : 1985-95.
 - 89) van Ingen J, de Zwaan R, Dekhuijzen RP, et al.: Clinical relevance of *Mycobacterium chelonae-abscessus* group isolation in 95 patients. *J Infect*. 2009 ; 59 (5) : 324-31.
 - 90) Roux AL, Catherinot E, Ripoll F, et al.: Multicenter study of prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis in France. *J Clin Microbiol*. 2009 ; 47 (12) : 4124-8.

編集委員 委員長：菊地利明 委員：伊藤 穰，潤間励子，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 5 号（7－8 月号） 隔月 15 日発行

2022 年 7 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つける。
 - 表，図中の説明文および単語等は最初のみ大文字。
- 略語の用い方：本文で最初に用いる時は全記のあと（ ）内に記す。図表で略語を用いる場合は，最初の図表のみ略語と全記を脚注に記す。結核用語事典もしくは日本医学会用語辞典の略語を用いる。
- ホームページ等からの引用については，（URL/アクセス年月日）を記載すれば使用可とする。読者が閲覧不能な文献は引用文献として認めない。
- 「資料」を投稿する際，データ以外については，目的，考察，結論等を記載する。
- データ共有に関するポリシー。「結核」では，論文に用いられているデータの共有を著者をお願いしています。特に，投稿される論文に臨床試験データが含まれるような場合には，著者は論文内に下記の内容を含むデータ共有ステートメントを記載してください。
 - 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 _____

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。

(必ず共著者本人が自署すること)

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

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

☐ 筆頭著者名：_____

☐ 共著者名（本人、但し、集計の際は全員）：_____

論文題名：_____

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

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

（本 COI 申告書は論文掲載後 2 年間保管されます）

（申告日） 年 月 日

Corresponding author （署名）_____

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

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

本自己申告は平成 25 年 1 月から開始する。

本報告書の記載事項（あるいはその一部）は、掲載誌に記載される。

<記入例>

- (1) 著者名：筆頭著者を先頭に、順に共著者を記載する。

〇〇〇夫, □□□子, △△△代, ●●●郎

報酬額：〇〇〇夫：アルプス製薬, △△△代：ヒマラヤ試薬

- (2) 旅費・贈答品等の受領：有 〇〇〇夫：穂高財団 ●●●郎：北岳協会

以上 内科学会の例に基本的には倣う。

ご不明な点がございましたら、事務局までお問い合わせください。

照会先：日本結核 非結核性抗酸菌症学会事務局

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