



Kekkaku 結核

▼ 読みたい項目をクリックしてください

Vol. 97 No.6 September-October 2022

- 原 著** 311…… 肺非結核性抗酸菌症における疾患活動性評価としての FDG-PET/CT 検査の有用性についての検討 ■細萱直希他
- 317…… 高齢者施設入所者における QuantiFERON®TB ゴールドプラスの検討 ■露崎みづ枝他
- 323…… 活動性結核を発症した悪性腫瘍終末期患者の臨床像 ■横須賀響子他
- 症例報告** 329…… 肺 MAC 症に気胸を合併し胸膜炎、膿胸に至った 3 例 ■河野謙人他
- 335…… 分画肺内に *Mycobacterium intracellulare* 感染を合併した肺葉内肺分画症の 1 例 ■穴井盛靖他
- 341…… 右仙腸関節痛を主訴とする右結核性仙腸関節炎・流注膿瘍の 1 例 ■福井独歩他
- 345…… Pulmonary *Mycobacterium shimoidei* Infection: A Case Report and Review of Japanese Literature ■Seiichiro IMAI et al.
- 活動報告** 353…… アミカシン硫酸塩吸入用製剤（販売名アリケイス®吸入液 590 mg）導入における医薬連携および調剤薬局へのアンケート調査 ■倉原 優他
- 非結核性抗酸菌症対策委員会 総説シリーズ**
- 361…… 肺 *Mycobacterium kansasii* 症のアップデート ■小林岳彦
- 会 報** 367…… 定例理事会・社員総会 議事録

肺非結核性抗酸菌症における疾患活動性評価としてのFDG-PET/CT検査の有用性についての検討

1,2 細萱 直希 2,4 高園 貴弘 2,7 小出 容平 8 井手口 怜子
2,3 芦澤 信之 2,5 平山 達朗 2,6 山本 和子 8 工藤 崇
4,3 泉川 公一 2,6 迎 寛

要旨：〔目的と方法〕2010年1月から2018年12月に長崎大学病院で¹⁸F-Fludeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography (FDG-PET/CT) 検査を実施された患者のうち、肺非結核性抗酸菌症 (Non-tuberculous mycobacteriosis) の確定診断を受けた13例 (21検査) について検討した。〔結果〕感染巣におけるSUVmax (平均±標準偏差) は、early phase 4.17 ± 3.48 , delayed phase 5.83 ± 4.95 (変化率 $24.23 \pm 16.18\%$, $p=0.0004$) であり、有意にSUVmaxの上昇がみられた。病変サイズとSUVmaxの関係については、弱い正の相関がみられ (決定係数 $r^2=0.2468$, $p=0.022$)、空洞病変を伴う症例ではSUVmaxが高い傾向であった。治療期間とSUVmaxの関係は、明らかな相関関係は認められなかった (決定係数 $r^2=0.0282$, $p=0.4671$)。〔結語〕FDG-PET/CT検査は疾患活動性評価指標として有用である可能性が考えられた。

キーワード：肺非結核性抗酸菌症, NTM, FDG-PET/CT, SUVmax, 疾患活動性評価

はじめに

肺非結核性抗酸菌症 (Non-tuberculous mycobacteriosis, NTM) は、自然界の土壌、水系、都市の給水システム等に生息する環境生息菌であり、通常経気道的に感染する。有効な抗菌薬は限られており、慢性の経過をたどる難治性の慢性炎症性疾患である。現在死亡者数は増加傾向にあり、ガイドラインにおいても抗微生物薬による治療を少なくとも排菌陰性化後1年間は継続すべきと推奨されている¹⁾。しかしながら、疾患活動性評価の特異的なマーカーがないため、治療終了判断が困難であることが実臨床における問題点である。

¹⁸F-Fludeoxyglucose-Positron Emission Tomography (FDG-PET) 検査は、2005年に保険適用となった悪性腫瘍の診断や虚血性心疾患による心不全患者における心筋組織のバイアピリティ診断等に用いられる検査の一つであるが、炎症部位にも集積するため局在診断にも用いられており、また2018年には大血管炎の診断における炎症部

位の可視化としても保険適用となり、今後炎症部位の局在診断に対する応用が期待される。NTMや同じ慢性呼吸器感染症である慢性肺アスペルギルス症においても、FDG-PETは病巣に集積することが報告されており²⁾³⁾、また動物実験においては、ウサギ肺結核感染モデルでの治療有効性マーカーとしてのFDG-PETの有用性が示されている⁴⁾。ヒトにおいても、報告はわずかではあるものの多剤耐性結核やNTMでの治療効果のバイオマーカーとしてFDG-PETの有用性が検討されている⁵⁾⁶⁾。

今回われわれは、FDG-PETがNTMの活動性評価におけるバイオマーカーとしての可能性について検討を行った。

方 法

2010年1月から2018年12月の間に長崎大学病院にてFDG-PET/Computed Tomography (CT) 検査を実施された成人患者のうち、読影報告書内に「非結核性抗酸菌症」という記載がある症例を抽出した。NTMについて

¹長崎大学病院臨床研究センター、²同呼吸器内科、³同感染制御教育センター、⁴長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学講座、⁵同薬物治療学講座、⁶同呼吸器内科学講座、⁷福岡大学筑紫病院呼吸器内科、⁸長崎大学原爆後遺障害医療研究所原爆・ヒパクシャ医療部門 アイソトープ診断治療学研究分野

連絡先：高園貴弘，長崎大学病院呼吸器内科，長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学講座，〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1
(E-mail: takahiro-takazono@nagasaki-u.ac.jp)
(Received 23 May 2022 / Accepted 11 Jun. 2022)

は日本結核病学会・日本呼吸器学会による非結核性抗酸菌症の診断基準¹⁾を満たす症例を診断確定例とし、撮影時点での血清学的および培養学的検査により結核やアスペルギルス症等の他の呼吸器感染症を合併している、またはその後の経過で他の呼吸器感染症の合併を診断された症例は除外した。NTM診断時およびFDG-PET/CT検査実施時の患者背景情報（年齢、性別、PET/CT実施原因疾患診断名・部位、併存疾患、呼吸器感染症診断名、NTM病歴）、血液検査、微生物学的検査、NTM画像病変最大径（横断面の最大径、複数病変がある場合は最大病変の最大径）、FDG-PET/CT検査結果を収集した。FDG-PET/CT画像での解析対象については、NTMとして典型的な結節、粒状影、浸潤影を対象とした。また、既知の腫瘍性病変や、その後の画像所見経過から腫瘍性病変の合併が否定できない病変は解析の対象外とした。NTM肺病巣のFDG-PET集積値Standardized Uptake Value max (SUVmax)、SUVmax変化、感染症治療効果等を評価することで、NTMの疾患活動性評価指標としてのFDG-PET/CT検査の有用性について後方視的に検討した。FDG-PET集積値および治療効果の統計解析については、GraphPad Prism version 9.3.1を用いた。

本研究は、長崎大学病院研究倫理委員会による審査許

可を得て行った（承認番号19061728）。

結 果

2010年1月から2018年12月の9年間に長崎大学病院で実施されたFDG-PET/CT検査読影報告書内に「非結核性抗酸菌症」と記載された症例は74例であり、NTM未確定診断例（58例）、結核症例（2例）、および治療経過が不明であった症例（1例）を除いた13症例（21検査）に対し検討を行った。13例については、男性6例、女性7例であり、平均年齢（範囲）は67.6歳（48～86歳）、FDG-PET/CT撮影原疾患は肺癌5例、悪性リンパ腫2例、軟骨肉腫、卵巣癌、子宮体癌、耳下腺多型腺腫悪性転化、肝内胆管癌、および膵管内乳頭粘液性腫瘍各1例であった（Table 1）。2回以上FDG-PET/CT検査を実施された症例は5例であり、いずれも再発疑いによる転移巣検索のため実施された。各症例における経過等はTable 2に示す。

感染病巣におけるSUVmaxの平均±標準偏差は、early phase 4.17 ± 3.48 であった。delayed phaseが評価されていた11例（16検査）のSUVmaxの平均±標準偏差は 5.83 ± 4.95 （変化率 $24.23 \pm 16.18\%$ ）であり、いずれもdelayed phaseにおいて有意にSUVmaxの上昇がみられた [$p =$

Table 1 Patient backgrounds and PET/CT findings

Case	Sex	Age	DM	Bacterial strain	Duration of therapy (days)	Disease activity	Lesion	Maximal lesion diameter (mm)	Cavity	SUVmax early phase	SUVmax delayed phase	% change
1	M	80	—	<i>M.kansasii</i>	—	Aggravation	Lingula	6	—	3.73	N/A	
2	M	66	+	<i>M.intracellulare</i>	1365	Aggravation	Left upper lobe, lingula	20	+	3.48	3.98	14.4
3	F	85	—	<i>M.avium</i>	—	Stable	Both lower lobe	10	—	1.30	N/A	
3-2	F	86	—	<i>M.avium</i>	—	Aggravation	Both lower lobe	10	—	10.19	13.83	35.8
4	F	83	—	<i>M.avium</i>	—	Aggravation	Right middle lobe	6	—	9.51	13.05	37.3
5	F	77	—	<i>M.avium</i>	—	Stable	Both middle and lower lobe	21	—	0.07	N/A	
5-2	F	79	—	<i>M.avium</i>	512	Aggravation	Both upper lobe, lingula	11	—	4.69	N/A	
5-3	F	80	—	<i>M.avium</i>	595	Stable	Both upper lobe, lingula	11	—	4.44	N/A	
6	F	58	—	<i>M.avium</i>	—	Unknown	Both upper, middle, lower lobe	10	—	2.21	3.11	41.0
6-2	F	61	—	<i>M.avium</i>	1070	Stable	Both upper lobe	3	—	1.14	1.27	11.6
6-3	F	62	—	<i>M.avium</i>	1270	Stable	Both upper lobe	3	—	1.04	1.22	17.2
6-4	F	64	—	<i>M.avium</i>	2120	Stable	Both upper lobe	3	—	1.40	1.59	12.9
7	M	58	+	<i>M.intracellulare</i>	—	Unknown	Right upper lobe	27	+	4.31	5.27	22.2
8	M	67	—	<i>M.intracellulare</i>	5	Unknown	Right upper lobe	54	+	10.60	13.98	31.9
9	M	56	—	<i>M.avium</i>	—	Stable	Both upper, middle, lower lobe	18	+	2.97	2.48	−16.5
9-2	M	59	—	<i>M.avium</i>	75	Aggravation	Both upper, middle, lower lobe	24	+	10.28	12.03	17.1
10	F	48	—	<i>M.intracellulare</i>	—	Stable	Left upper lobe	17	—	0.83	0.90	7.7
10-2	F	50	—	<i>M.intracellulare</i>	1100	Aggravation	Left upper lobe	31	—	9.31	11.83	27.0
11	F	75	—	<i>M.abscessus</i>	—	Stable	Right middle lobe	17	—	1.20	1.64	36.6
12	M	61	—	<i>M.intracellulare</i>	—	Stable	Left upper lobe, lingula	11	—	2.78	3.97	42.6
13	F	65	—	<i>M.avium</i>	—	Stable	Right upper, middle lobe	3	—	2.14	3.19	49.2

Case-number: test result of the same case performed at different times, M: male, F: female, DM: diabetes mellitus, *M.*: *Mycobacterium*, Disease activity Unknown: only FDG-PET/CT were conducted in Nagasaki University Hospital, N/A: not applicable

Table 2 Clinical course of patients who underwent multiple FDG-PET/CT examinations

Case	Days after the first FDG-PET/CT	Duration of therapy (days)	Antimycobacterial agent continuation	Maximal lesion diameter (mm)	SUVmax early phase	Clinical course of NTM
3	—	—	N/A	10	1.30	Discontinued due to adverse event 88 days after treatment initiation, the patient was under observation.
3-2	322	—	no	10	10.19	
5	—	—	N/A	21	0.07	197 days after the first FDG-PET/CT examination, the patient started to receive the treatment for NTM due to deterioration of NTM. After the treatment start, the treatment course was good.
5-2	709	512	yes	11	4.69	
5-3	792	595	yes	11	4.44	
6	—	—	N/A	10	2.21	266 days after the first FDG-PET/CT examination, the patient started to receive the treatment for NTM due to deterioration of NTM. After the treatment start, the treatment course was good.
6-2	1337	1070	yes	3	1.14	
6-3	1545	1270	yes	3	1.04	
6-4	2379	2120	yes	3	1.40	
9	—	—	N/A	18	2.97	1173 days after the first FDG-PET/CT examination the patient started to receive the treatment for NTM due to deterioration of NTM.
9-2	1248	75	yes	24	10.28	
10	—	—	N/A	17	0.83	After the first FDG-PET/CT examination, the patient received the surgical resection for the suspicion of metastatic lung tumor. However, it was pathologically diagnosed with NTM. Two months after the resection, a nodular shadow appeared at the postoperative margin. The patient started to receive the treatment for NTM from 199 days after the operation. Nevertheless, the nodal shadow continued to increase during the antibiotic treatment.
10-2	856	1100	yes	31	9.31	

N/A: not applicable

0.0004 (Wilcoxon matched-pairs signed rank test)], (Fig. 1)。NTM肺病変最大径とSUVmaxの関係については、弱い正の相関がみられ [決定係数 $r^2=0.2468$ (Pearson product-moment coefficient of determination), $p=0.022$], 空洞病変を伴うNTM症例ではSUVmaxが高い傾向であった (Fig. 2)。NTMに対する治療期間とSUVmaxの関係については、明らかな相関関係は認められなかった [決定係数 $r^2=0.0282$ (Pearson product-moment coefficient of determination), $p=0.4671$] (Fig. 3)。

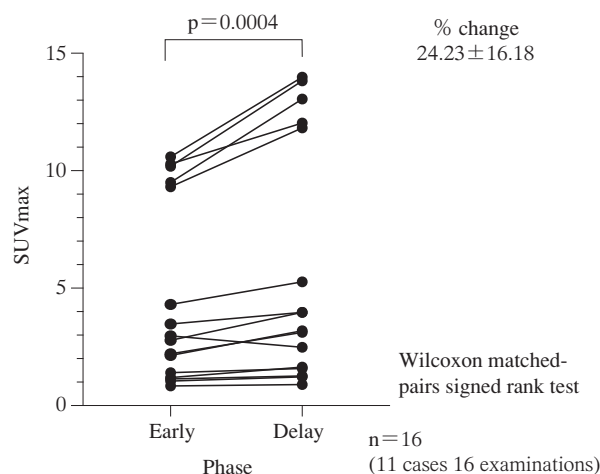
考 察

今回の検討において、NTMの病変に対しFDG-PETの集積、および時相の変化により集積率の上昇が認められることが確認できた。また、空洞病変や、治療不応性の症例でSUVmaxが高値を示す傾向があったことから病変の活動性を評価できる可能性が示唆された。

FDG-PETは良性疾患においても上昇することが報告されている⁵⁾⁷⁾。撮像相による変化としてもFDGの集積率変化は低下から上昇までであり一定の見解を得ていないが³⁾⁸⁾⁹⁾、本研究においては有意にdelayed phaseで上昇が認められていた。delayed phaseについては、FDG-PETの生理的集積と病的集積の鑑別には有用とされているが¹⁰⁾、悪性腫瘍と良性疾患との鑑別の有用性についてはさらなる症例集積による検討が必要である。また、NTM病変の最大径が20 mm以上の症例や空洞を伴う病変については、FDG-PETの集積が高い傾向が認められた。NTM

における病変の拡がりや空洞形成病変は予後不良因子であるという報告もあり^{11)~13)}、FDG-PETの集積が高いことは疾患活動性が高い結果を反映している可能性がある。特にNTMの空洞性病変における疾患活動性はCT画像評価のみでは困難であることが多く、疾患活動性の評価には有用であるものと考えられた。

NTM治療期間とSUVmaxとの関係性については、今回の検討では、治療期間が長いほどFDG-PETの集積が減少している印象はあったものの相関関係は認めなかった。しかし、複数回FDG-PET/CT検査を実施された症例についてみると、治療適用となり治療が開始されたcase

**Fig. 1** Change in SUVmax between early and delayed phase

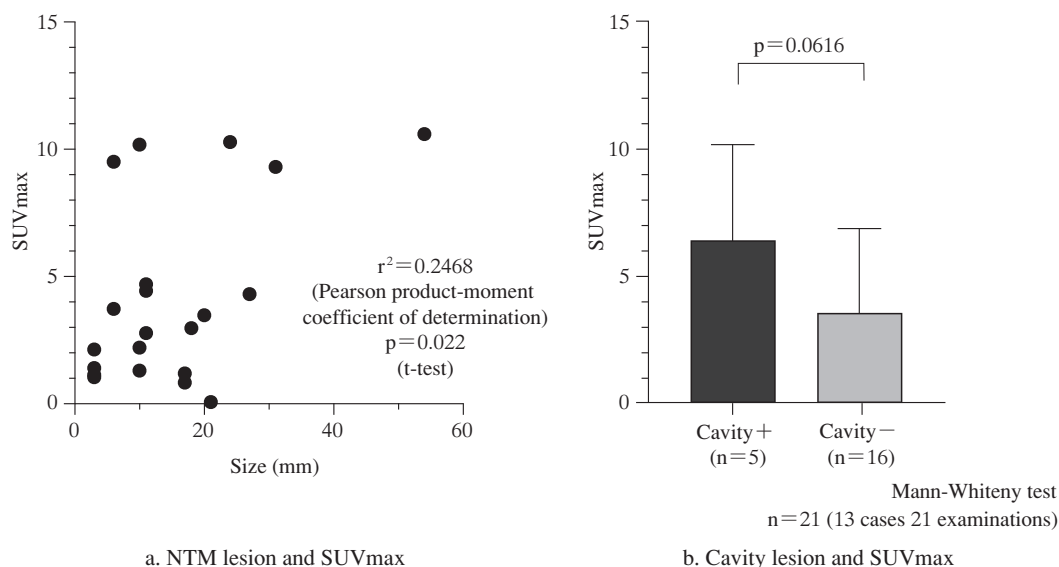


Fig. 2 Difference between NTM lesion and SUVmax

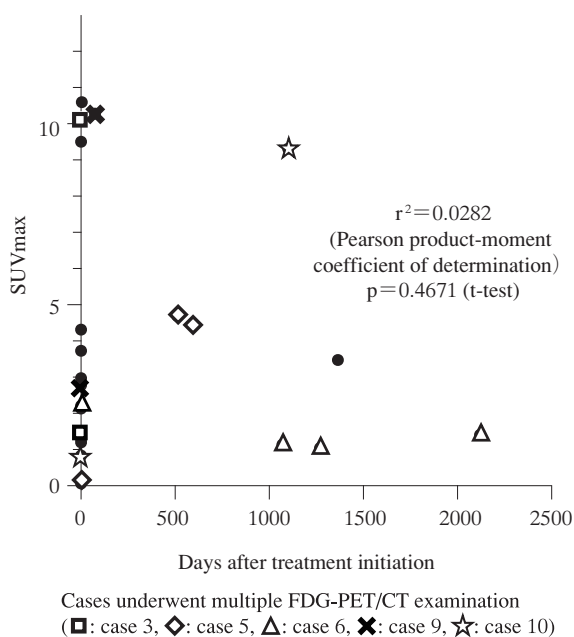


Fig. 3 Difference between duration of therapy and SUVmax

5や長期間治療継続されていたcase 6はFDG-PET集積が低下傾向にあり、また治療適用副作用により治療中断となったcase 3、治療開始直後のcase 9、治療不応であったcase 10はFDG-PET集積の上昇がみられていることから、FDG-PET/CTは疾患活動性評価に有用である可能性が考えられた (Table 2, Fig. 3)。本検討については観察研究かつ13例と少ないものの、治療難渋例と比べ治療成功例は治療期間が長く集積低下もみられているため、今後のさらなる症例集積で検討する必要がある。NTMでは、治療期間が定まっていないことから¹⁾¹⁴⁾、適切な治療中

止の判断に難渋することが多く、症例によっては不必要な長期投薬を受けている可能性がある。本研究では症例数は限られるものの、感染症の病勢を示唆するような結果が得られたため、今後の治療開始前後でのFDG-PET/CT検査による評価を行う前向き研究の結果次第では治療反応性の指標として用いることができるかもしれない。

本研究については、以下の限界がある。まずは、FDG-PET/CT検査の実施目的が悪性腫瘍に対する評価でありNTMに焦点を当てた検査ではないことがあげられる。また、本研究は単施設後ろ向き研究かつ症例数が少ないこと、撮影時期が症例により様々であり経時的なFDG-PET/CT評価ではないこと、その他感染症の合併を完全には否定できていないこと、NTMの疾患活動性評価の指標としてSUVmaxより適切に病変評価ができる指標 (SUV値を測定された関心領域内の1 cm³球体内平均値の最高値であるSUV peakや関心領域内のSUV値の平均値であるSUV mean等) があるかもしれないこと等である。

結 語

今回われわれは、NTMの疾患活動性評価指標としてのFDG-PET/CT検査の有用性について後方視的に検討し、本研究では症例数は限られるものの、治療反応性の指標として有用である可能性が考えられた。既報および本検討に基づき、現在われわれは前向きのFDG-PET/CT検査研究を実施中 (<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs071190035>) であり、さらなる検討を進めていく。

なお、本研究成果は、第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第62回日本感染症学会中日本地方会学術集会にて発表した。

謝 辞

本研究は、特定非営利活動法人「長崎県地域医療の研究支援を目的とした医師団」における研究補助金の補助を受けて実施した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表の内容に関して利益相反はない。

文 献

- 1) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 教育・用語委員会：結核症の基礎知識（改訂第5版）VII. 非結核性抗酸菌症。結核。2021；96：119-123.
- 2) Caroline GB, Paul B, Su EL, et al.: Pulmonary aspergillosis: an alternative diagnosis to lung cancer after positive [^{18}F] FDG positron emission tomography. Thorax. 2011；66：638-640.
- 3) Uruga H, Ishihara M, Hanada S, et al.: Evaluation of mycobacterial infections using ^{18}F -fluorodeoxyglucose-positron emission tomography: results of nine cases. Kekkaku. 2014；89：39-43.
- 4) Laura EV, Dan S, Danielle MW, et al.: Infection dynamics and response to chemotherapy in a rabbit model of tuberculosis using [^{18}F]2-fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography. Antimicrob Agents Chemother. 2012；56：4391-4402.
- 5) Deuma Y, Tsuchida T, Uesaka D, et al.: Usefulness of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosing disease activity and monitoring therapeutic response in patients with pulmonary mycobacteriosis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009；36：632-639.
- 6) Ray YC, Lori ED, Myungsun L, et al.: PET/CT imaging correlates with treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis. Sci Transl Med. 2014；6：265ra166.
- 7) Kawate E, Yamazaki M, Kohno T, et al.: Two cases with solitary pulmonary nodule due to non-tuberculous mycobacterial infection showing intense ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography scan. Geriatr Gerontol Int. 2010；10：251-254.
- 8) Abdul H, Abdul N, Nordin A: Dual time point imaging of FDG PET/CT in a tuberculous spondylodiscitis. Biomed Imaging Interv J. 2010；6：e18.
- 9) Sathekege MM, Maes A, Pottel H, et al.: Dual time-point FDG PET-CT for differentiating benign from malignant solitary pulmonary nodules in a TB endemic area. S Afr Med J. 2010；7：598-601.
- 10) 日本核医学会PET核医学分科会編：「FDG-PETがん検診ガイドライン」第3版，日本核医学会，2019.
- 11) 白井正浩，早川啓史，中野泰克，他：肺 *Mycobacterium avium* complex 感染症の予後に関する検討。日呼吸誌。2004；42：875-879.
- 12) Kitada S, Uenami T, Yoshimura K, et al.: Long-term radiographic outcome of nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2012；16：660-664.
- 13) Okumura M, Iwai K, Ogata H, et al.: Clinical Factors on Cavitary and Nodular Bronchiectatic Types in Pulmonary *Mycobacterium avium* Complex Disease. Intern Med. 2008；47：1465-1472.
- 14) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al: Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. CID. 2020；71：e1-e36.

高齢者施設入所者における QuantiFERON®TB ゴールドプラスの検討

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

要旨：〔目的〕 QuantiFERON®TB ゴールドプラス（QFT-Plus）は、CD8⁺T細胞（CD8）による免疫応答を評価することで感度の上昇が期待される。高齢者においてQFT-Plusの有用性を検討した。〔対象と方法〕 高齢者66歳から104歳の計127例（中央値90歳）を対象としQFT-PlusとT-スポット®TB（T-SPOT）の陽性率を比較した。QFT-Plusでは、TB1とTB2の結果を比較した。リンパ球サブセット（CD4およびCD8の数）と陽性結果との関連性をROC曲線を使用して分析した。〔結果〕 陽性率は、QFT-Plus 13.4%、T-SPOT 12.6%で有意差はなかった。TB1とTB2の結果の一致率κ係数は0.93となり高い一致を示した。ROC分析の結果、リンパ球サブセット（CD4およびCD8の数）はQFT-PlusとT-SPOTの陽性率に寄与しなかった。〔結語〕 今回の検討での高齢者においては、QFT-PlusとT-SPOTの陽性率は同等であった。QFT-Plusに追加されたTB2による感度上昇効果は確認できなかった。

キーワード： 高齢者、QuantiFERON®TB ゴールドプラス、T-スポット®TB、リンパ球サブセット、免疫応答

はじめに

QuantiFERON®TB ゴールドプラス（QFT-Plus）は、結核菌特異的抗原刺激チューブTB1とTB2を使用する第4世代のクオンティフェロン（QFT）である。従来の結核菌特異抗原CFP-10の長鎖ペプチドにCFP-10の短鎖ペプチドが追加され、CD4⁺T細胞（CD4）に加えて、CD8⁺T細胞（CD8）の免疫応答も利用するようになった。従来のクオンティフェロン-TB ゴールド（QFT-3G）と比較するとQFT-Plusの感度は同等以上であるが、活動性結核あるいは潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection: LTBI）の陽性率は、HIV（human immunodeficiency virus: ヒト免疫不全ウイルス）感染、免疫抑制剤治療、および加齢による免疫機能低下などの群では、QFT-Plusにおいて性能の優位性が報告されている^{1)~3)}。実際に、75歳以上の高齢者ではQFT-Plusの陽性率はQFT-3Gよりも高いことが報告されている³⁾。国内においては、2020年の統計では、70歳以上の新登録患者が全体に占める割合は

62.6%⁴⁾と結核患者の高齢化はますます進行し、高齢者の結核対策が問題になっている。感度が向上したQFT-Plusは、高齢者のLTBIの診断に有用と考えられる。しかし、これまで高齢者においてQFT-Plusの性能を検討した報告は少ない。本研究では高齢者施設入所者において、CD8の免疫反応を利用するTB2を導入することで、感度上昇効果があるか評価した。また、先行するIGRA（interferon-gamma release assay: インターフェロンγ遊離試験）であるT-スポット®TB（T-SPOT）とQFT-Plusの陽性率を比較した。さらに、リンパ球サブセット（CD4およびCD8の数）が陽性結果にもたらす影響についても検討した。

対象と方法

2018年10月から12月の間に、社会福祉法人施設（特別養護老人ホーム3カ所、介護老人保健施設2カ所）において、本研究に同意を得た本人15例と代諾者から同意を得た112例の66歳から104歳の計127例〔中央値90

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

連絡先：露崎みづ枝、公益財団法人ちば県民保健予防財団、〒261-0002 千葉県千葉市美浜区新港32-14
(E-mail: mi-tsuyuzaki@kenko-chiba.or.jp)
(Received 21 Dec. 2021/Accepted 13 Jul. 2022)

歳（四分位範囲IQR: 84-93）を対象とし、QFT-Plus、T-SPOT、リンパ球サブセット（CD4およびCD8の数）、末梢血液一般検査を実施した。本研究は当財団の倫理審査委員会の承認（承認日2018年10月16日、承認番号30-23）を受けた。

QFT-PlusおよびT-SPOT用に採取された末梢血液は、8時間以内にそれぞれ定められた温度で管理され当財団の検査室に搬送された。QFT-Plusは、リチウム採血管を用いて採血し、搬送後、添付文書⁵⁾に従い専用採血管（Nilチューブ、TB1チューブ、TB2チューブ、Mitogenチューブ）に1 mLずつ分注した。16~24時間培養後、遠心分離し血漿中のインターフェロン- γ 量をELISA（enzyme-linked immunosorbent assay: 酵素結合免疫吸着測定）法で測定した。T-SPOTはナトリウム採血管を用いて採血し、搬送後、添付文書⁶⁾に従いインターフェロン- γ のスポット数をELISPOT（Enzyme-Linked Immunospot: 酵素免疫スポットアッセイ）法で測定した。採血後8時間以内に検査を開始したので、T-Cell Xtend[®]試薬を使用しなかった。また、スポット数はUSB接続のできる顕微鏡を用いて目視で計測された。白血球数、リンパ球サブセット（CD4およびCD8の数）、末梢血液一般検査は臨床検査センター（SRL社、東京）にて実施された。リンパ球サブセット（CD4およびCD8の数）はフローサイトメトリ法により評価された。検査手順および判定基準は、各検査キットの添付文書⁵⁾⁶⁾に従った。

対象者127例を、85歳を基準に85歳未満と85歳以上の2群に分け、QFT-Plus、T-SPOTの陽性率およびリンパ球サブセット（CD4、CD8の数）を比較した。QFT-PlusについてはTB1とTB2の関連性から、CD8の免疫応答について評価した。ROC曲線（receiver operating characteristic curve: 受信者動作特性曲線）を使用して、陽性に関与するCD4およびCD8の意義を評価した。

データは中央値とIQRで表記した。統計処理は、陽性率の比較にはカイ二乗検定あるいはMcNemer Testを使用し、QFT-PlusとT-SPOTとの一致率は、 κ 統計を用いて定量化した。統計解析はR version 4.0.2（The R Project

for Statistical Computing）を用いP値0.05未満をもって有意差ありとした。

結 果

対象者127例（Table 1）の年齢の中央値は90歳（IQR: 84-93）で、男性21例、女性106例であった。白血球数の中央値は5500/ μ L（IQR: 4650-6700）であり、リンパ球数の中央値は1549/ μ L（IQR: 1223-1955）であった。末梢血CD4の中央値は603/ μ L（IQR: 455-750）、CD8の中央値は490/ μ L（IQR: 324-639）であった。高齢者（65歳以上）の貧血の基準値⁷⁾とされているヘモグロビン濃度11.0 g/dL以下は、33例（男性2例、女性31例）の26.0%であり、白血球数の基準値⁸⁾である3300~8600/ μ Lを逸脱するものは4例で、免疫機能低下の指標であるCD4が200/ μ L以下の例は127例中1例であった。

既往歴の記載があった66例の内訳は、高血圧症18例、脳梗塞後遺症15例、認知症14例、心不全11例、悪性腫瘍8例、糖尿病8例、狭心症4例で、免疫機能低下をきたしうる疾患は慢性腎不全2例（うち透析中1例）、腎障害1例、副腎皮質ステロイド薬服用中6例（関節リウマチ3例、類天疱瘡1例、膠芽腫1例、IgG4胆管炎1例）であった。QFT-Plus、T-SPOTとも判定不可例はなかった。

全例の陽性率は、QFT-Plus 13.4%（95% confidence interval (CI) 8.0-20.6）、T-SPOT 12.6%（95%CI 7.4-20.0）で有意差はなかった（McNemer Test）。85歳を基準に85歳未満と85歳以上の2群に分けた場合の陽性率は、QFT-

Table 1 Characteristics of residents

Characteristic	Median	IQR
Age (yr.)	90	84-93
Female, n (%)	106	83.5%
WBC (/ μ L)	5500	4650-6700
Lymphocyte (/ μ L)	1549	1223-1955
CD4 ⁺ T cell (/ μ L)	603	455-750
CD8 ⁺ T cell (/ μ L)	490	324-639
RBC ($\times 10000$ / μ L)	394	358-428
Hb (g/dL)	12.3	10.9-13.3

IQR, Interquartile range

Table 2 Positive rate, CD4 and CD8 values separated by age 85

		66-84 (yr)	≥ 85 (yr)	P value
		n=33	n=94	
QFT-Plus	Positive	5	12	0.73
	% (95%CI)	15.2 (6.2-31.4)	12.8 (7.3-21.1)	
T-SPOT	Positive	4	12	0.92
	% (95%CI)	12.1 (4.2-27.9)	12.8 (7.3-21.1)	
CD4 ⁺ T-cell (μ L)	Median	658	558	0.04
	(IQR)	(576-911)	(430-714)	
CD8 ⁺ T-cell (μ L)	Median	548	439	0.15
	(IQR)	(395-712)	(287-616)	

Plusでは85歳未満15.2% (5/33), 85歳以上12.8% (12/94), T-SPOT では 85 歳 未 満 12.1% (4/33), 85 歳 以 上 12.8% (12/94) で統計学的な有意差はなかった。末梢血CD4とCD8は加齢とともに減少傾向にあり, 85歳以上ではCD4は有意に低値であった ($P=0.04$) (Table 2)。

QFT-Plus と T-SPOT の陽性・陰性の判定結果が一致したのは116例 (91.3%) で, κ 係数は0.62であった (Table 3)。陽性, 陰性の判定結果が異なるのは11例 (8.7%) で, 内訳はQFT-Plus陽性・T-SPOT陰性が6例, QFT-Plus陰性・T-SPOT陽性が5例であった。

QFT-Plus の TB1 と TB2 に基づくそれぞれの陽性および陰性の判定について結果が一致したのは125例 (98.4%) で, κ 係数は0.93であった (Table 4)。QFT-Plus の陽性17例中, TB1のみ陽性は1例 (TB1値0.57, TB2値0.33), TB2のみ陽性は1例 (TB1値-0.07, TB2値1.21), TB1, TB2ともに陽性は15例であった。

結果が乖離した11例を含め, QFT-PlusあるいはT-SPOT

で陽性を示した22例について検査結果を示す (Table 5)。乖離例の性別では, 陽性と判定された男性10例中, 乖離なしが4例, 乖離ありが6例であった。年齢では, 84歳以下の陽性例5例中, 乖離なしが4例, 乖離ありは1例であった。既往歴では, 乖離なしのNo.6がリウマチ性多発筋痛 (プレドニゾン服用), 乖離ありのNo.20に腎機能低下があった。リンパ球サブセットに関しては, 免疫機能低下の基準とされるCD4が $200/\mu\text{L}$ 未満は1例であり乖離はなかった。No.12はQFT-PlusのTB2のみが強く反応し, TB1とT-SPOTは反応しなかった。No.18はQFT-Plusの陰性コントロールが高値を示し, QFT-PlusとT-SPOTの測定値が大きく乖離した。

ROCを使用して分析したAUCは, QFT-Plusの陽性については, $\text{CD4}^+\text{T細胞}$ 0.51, $\text{CD8}^+\text{T細胞}$ 0.49であった。T-SPOTの陽性については, $\text{CD4}^+\text{T細胞}$ 0.53, $\text{CD8}^+\text{T細胞}$ 0.56であった。

Table 3 Comparison between QFT-Plus and T-SPOT

		T-SPOT		
		Positive	Negative	Total
QFT-Plus	Positive	11	6	17
	Negative	5	105	110
	Total	16	111	127
Concordance rate		91.3%		
κ statistic		0.62 (0.39-0.78)		

Table 4 The results of TB1 and TB2 in QFT-Plus

		TB1		
		Positive	Negative	Total
TB2	Positive	15	1	16
	Negative	1	110	111
	Total	16	111	127
Concordance rate		98.4%		
κ statistic		0.93 (0.76-0.98)		

Table 5 Match/mismatch example of QFT-Plus and T-SPOT

No.	Age	Sex	QFT-Plus				T-SPOT				CD4 (/ μ L)	CD8 (/ μ L)
			IFN- γ (IU/mL)			Result	IFN- γ (spot)			Result		
			Nil	Tb1-Nil	Tb2-Nil		Nil	Panel A	Panel B			
1	76	M	0.19	0.84	0.79	(+)	0	6	16	(+)	630	877
2	74	F	0.12	1.42	1.70	(+)	0	12	3	(+)	150	171
3	94	M	0.08	>10	>10	(+)	0	>20	>20	(+)	1022	1068
4	81	F	0.14	0.94	0.68	(+)	0	6	0	(+)	814	733
5	91	M	0.05	0.40	0.43	(+)	0	10	>20	(+)	515	501
6	92	F	0.07	5.06	4.05	(+)	0	16	>20	(+)	752	1900
7	91	F	0.03	0.57	0.33	(+)	0	7	3	(+)	946	383
8	95	F	0.40	2.73	3.14	(+)	0	>20	>20	(+)	538	260
9	84	F	0.15	2.25	3.20	(+)	0	5	20	(+)	637	346
10	100	F	0.27	3.54	4.35	(+)	0	>20	>20	(+)	627	338
11	100	M	0.08	1.60	1.29	(+)	0	8	18	(+)	1335	562
12	67	F	0.14	−0.07	1.21	(+)	0	0	0	(−)	485	562
13	92	M	0.18	1.32	1.15	(+)	0	4	0	(−)	511	623
14	90	F	0.08	0.43	0.57	(+)	0	1	2	(−)	372	328
15	94	F	0.14	0.36	0.62	(+)	0	0	5	(−)	1643	586
16	86	M	0.04	0.45	0.40	(+)	0	5	0	(−)	376	263
17	93	M	0.16	0.49	0.38	(+)	0	0	0	(−)	587	399
18	86	F	3.86	−2.7	−0.34	(−)	0	>20	7	(+)	556	231
19	89	M	0.12	0.16	0.21	(−)	0	9	4	(+)	637	1307
20	99	F	0.02	0.15	0.08	(−)	0	8	5	(+)	423	470
21	87	M	0.02	0.28	0.34	(−)	0	8	6	(+)	393	301
22	92	M	0.03	0.23	0.21	(−)	0	19	>20	(+)	478	921

考 察

本研究は、高齢者集団を対象としてQFT-PlusとT-SPOTを同時に実施し検査成績を検討した小規模な検討である。

80歳代以上のQFTの陽性率に関する報告では、瀬戸ら⁹⁾の2010年9月から2013年5月までにQFT-3Gを実施した102例中19例の18.6%、加藤ら¹⁰⁾の2013年5月から2015年10月までにQFT-3Gを実施した283例中38例の13.4%、T-SPOTを実施した55例中11例の20.0%であった。2018年10月から12月に実施した本研究では、80歳以上の陽性率は、112例中14例で、QFT-PlusとT-SPOTはともに12.5% (95%CI 7.4-20.0) であった。加藤らの報告における陽性率が瀬戸らの報告に比べて低いのは、感染リスクが高い接触者を除外していることに関連すると考察している。結核罹患率は、2010年18.2、2011年17.7、2012年16.7、2013年16.1、2014年15.4、2015年14.4、2018年12.3と年々減少している。瀬戸ら⁹⁾が実施した2010年、加藤ら¹⁰⁾が実施した2013年、本研究が実施された2018年とQFTの陽性率が経年的に低下したのは結核罹患率の経年的減少との関連性が示唆されるが、今後高齢者におけるIGRAに関してさらなる検討が必要である。

本研究では、QFT-PlusとT-SPOTでの乖離例が認められたが、乖離する要因については、性別、年齢、基礎疾患、既往歴、CD4、CD8との関連性は認められなかった。

本研究では、QFT-PlusのTB1とTB2は一致率が高くTB1陰性かつTB2陽性は1例であり、QFT-Plusに追加されたTB2によって、QFT-Plusの感度上昇に寄与したとは考えにくい結果であった。

CD4とCD8の数については、CD4値が200/ μ L未満の免疫機能低下症例は1例であり、免疫低下が認められない高齢者集団であると思われた。QFT-PlusおよびT-SPOTの陽性率にリンパ球サブセット (CD4およびCD8の数) が寄与するかをROC曲線を用いて分析したが有意な関連性は認められなかった。

福島ら¹¹⁾は、活動性肺結核においてQFT-Plus、QFT-3G、T-SPOTの感度を直接比較検討し、QFT-Plus 93.5%、QFT-3G 90.9%、T-SPOT 74.0%で、QFT-Plus、QFT-3GはT-SPOTに比べて有意に高かったとしている。また、CD4、CD8についても検討し、CD4が200/ μ L未満の患者の割合は、80歳未満では0% (0/20) であるのに対し80歳以上では40.4% (23/57) と多く、80歳以上の群とCD4が200/ μ L未満の群においてQFT-Plusの感度は、QFT-3G、T-SPOTに比べ高かったとしている。本研究においてはCD4が200/ μ L未満の免疫機能低下症例は80歳以上では0% (0/112) であり、80歳以上の陽性率はQFT-Plus、T-SPOTとも12.5% (14/112) であった。福島ら¹¹⁾は、CD4およびCD8と年齢の間には有意な負の相関を認め、加齢

とともにCD4およびCD8は低下したと報告しているが、本研究ではCD4およびCD8は加齢とともに減少傾向は認められるが、有意な相関はなかった。これは、福島らはCD4が低下している免疫機能低下症例が多い集団を対象にしているのに対して、本研究の対象集団には免疫機能低下例は1例しか含まれていなかったことが関連していると考えられる。

Chienら³⁾は、台湾の長期療養施設に入所している高齢者229例 (年齢の中央値80歳、男性117例) において、QFT-3G、QFT-Plusを同時に実施し、その陽性率は、QFT-3Gでは28.8% (66例)、QFT-Plusでは32.3% (74例) であった。さらにQFT-Plusの陽性率は、75歳から84歳では34.3%、85歳以上では29.5%と報告している。一方、本研究では75歳から84歳では13.0%、85歳以上では12.8%でありChienらの報告に比べ陽性率は低かった。QFT陽性率は結核既感染を反映するが、台湾からのChienら³⁾の報告と同国のQFTで評価した既感染率、結核統計に基づく罹患率¹²⁾を鑑みると、高齢者のQFTの陽性率はそれぞれの国、地域における過去の結核蔓延状態の程度を反映する可能性がある。QFT陽性率の解釈には対象が属する地域などにおける結核の過去からの疫学的背景を考慮することが重要である。

WHO (世界保健機関 World Health Organization) はLTBIに関するガイドラインを発出し、LTBI治療は重要な結核撲滅のための戦略とされており¹³⁾、最近の感染やHIV感染者、免疫抑制剤等、発病リスクの高い場合にはLTBI治療を推奨している。

日本では、結核発症者のなかで高齢者が占める割合は増加傾向にあり、2020年の統計では、65歳以上の結核は、全体の68.5%となっている⁴⁾。今回の調査でも、高齢者施設の入所者のうち13%がQFT-Plusが陽性であり、活動性結核を発症する要因となることが懸念される。現在、日本結核・非結核性抗酸菌症学会の潜在性結核感染症の治療指針¹⁴⁾においては、高齢者というだけではIGRA陽性でもLTBIとして積極的に治療することは勧奨されないが、高齢者施設入所時にIGRAを実施することは、高齢者に多い症状の乏しい活動性結核を発見する一助になること、結核発病のリスク要因を有する場合にはLTBIとして治療を実施する根拠となること、長引く咳や体重減少などの症候を認めた場合に結核の可能性を念頭にすること、などが考えられ、検討の余地があると考える。

本研究の限界としては以下の諸点が挙げられる。第一に、限られた社会福祉法人施設で実施されたことである。第二に、入所者の日常生活活動状況、合併症などの詳細が十分に得られなかったため、分析においてそれらの影響を評価できなかった点が挙げられる。第三に、症例数

が少なく QFT-Plus に追加された TB2 が CD8 の免疫応答に有効に作用したかを十分に知ることはできなかったことである。これらの諸点を鑑み、本検討の結果を解釈する必要がある。

結 語

本研究対象の高齢者において QFT-Plus と T-SPOT を同時に行い比較検討した結果、両検査の陽性率は同等であった。しかし、2つの IGRA の κ 係数は 0.62 と高くなく、同じ結核菌特異抗原に対する免疫応答が検査法により異なる可能性が示唆された。本検討では、CD4 および CD8 の IGRA 陽性に及ぼす影響は乏しく、および QFT-Plus の感度上昇についても認められなかったが、臨床的背景の明らかな多数例での検討を要する。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表の内容に関して利益相反はない。

文 献

- 1) Telisinghe L, Sekyi AM, Maluzi K, et al.: The sensitivity of the QuantiFERON®-TB Gold Plus assay in Zambian adults with active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017 ; 21 (6) : 690-696.
- 2) Igari H, Ishikawa S, Nakazawa T, et al.: Lymphocyte subset analysis in QuantiFERON-TB Gold Plus and T-Spot.TB for latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis. *J Infect Chemother.* 2018 ; 24 (2) : 110-116.
- 3) Chien JY, Chiang HT, Lu MC, et al.: QuantiFERON-TB Gold Plus Is a More Sensitive Screening Tool than QuantiFERON-TB Gold In-Tube for Latent Tuberculosis Infection among Older Adults in Long-Term Care Facilities. *J Clin Microbiol.* 2018 ; 56. pii: e00427-18.
- 4) 「結核の統計2021」. 結核予防会, 東京, 2021
- 5) 株式会社キアゲン：QuantiFERON®TBゴールド プラス 添付文書. 2019年3月改訂 (第2版).
- 6) オックスフォード・イムノテック：T-スポット®TB添付文書. 2020年3月改定 (第9版).
- 7) 堤 久, 大田雅嗣：高齢者の貧血. *日本内科学会雑誌.* 2006 ; 95 (10) : 2021-2025.
- 8) 日本臨床検査標準協議会基準範囲共用化委員会：日本における主要な臨床検査項目の共用基準範囲—解説と利用の手引き. 2019/01/25修正版. 共用基準範囲一覧.
- 9) 瀬戸順次, 阿彦忠之：接触者健康診断における高齢者に対するインターフェロン- γ 遊離試験の有用性の検討. *結核.* 2014 ; 89 : 503-508.
- 10) 加藤誠也, 太田正樹, 末永麻由美, 他：日本におけるインターフェロン γ 遊離試験の年代別陽性率に関する検討. *結核.* 2017 ; 92 : 365-370.
- 11) 福島喜代康, 久保 亨, 金子祐子, 他：活動性肺結核における新規QuantiFERON®TBゴールドプラスと既存IGRAsの比較検討. *結核.* 2018 ; 93 : 517-523.
- 12) Statistics of Communicable Diseases and Surveillance Report 2008-2017. for Disease Centers Control, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan).
- 13) Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf> (2021年11月8日閲覧)
- 14) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会：潜在性結核感染症の治療指針. *結核.* 2013 ; 88 : 497-512.

活動性結核を発症した悪性腫瘍終末期患者の臨床像

^{1,2}横須賀響子 ¹永井 英明 ¹川島 正裕 ¹山根 章

要旨：〔方法〕悪性腫瘍終末期に活動性結核を発症した患者の結核の臨床像を検討した。2012年1月から2016年8月に結核で入院した患者のうち、悪性腫瘍終末期であった者を対象に、背景、臨床経過を後方視的に検討した。〔結果〕対象は32例で、男性24例、結核診断時の年齢は中央値82.5歳であった。入院時Performance statusはPS4が17例、PS3が9例であった。診断時上気道症状を呈したのは13例、有空洞例14例、粟粒結核8例であった。結核治療を内服薬で開始が20例、注射薬のみで開始が10例、治療導入困難が1例で、結核治療を完遂できたのは10例であった。21例が入院中に死亡し、結核診断から死亡までの期間は中央値27.5日であった。死亡例は生存例より血清アルブミン値が低かった。緩和ケア病棟入院前後に診断された症例が4例あった。〔結論〕悪性腫瘍終末期に肺結核を発症した場合、治療完遂率は低く、予後不良で、死亡率も高かった。画像や症状が非典型的な場合も多く、緩和ケア病棟入院時も結核発症を念頭におくことが重要である。結核は隔離を要し、悪性腫瘍終末期の療養に大きな影響を与えることが示唆された。

キーワード：悪性腫瘍終末期、粟粒結核、治療中断、緩和ケア病棟、結核死亡

緒 言

日本は近年結核中蔓延国から低蔓延国に移行しつつあるが、高齢者結核が主体であり70歳以上の結核患者が62.6%を占める¹⁾。結核発症のリスクに担がん状態が含まれる^{2)~4)}ことを勘案すると、高齢の悪性腫瘍終末期患者において結核を発症する可能性が高いことが推察されるが、悪性腫瘍終末期に絞った結核の臨床像、療養に及ぼす影響についての報告は少ない。悪性腫瘍終末期に活動性結核を発症した症例について検討を行った。

対象と方法

2012年1月から2016年8月に当院へ入院した活動性結核症例のうち、結核診断時に既に悪性腫瘍終末期であった症例を対象とした。なお本検討での悪性腫瘍終末期とは、悪性腫瘍に対する手術や化学療法といった積極的な治療の適応がないと医学的に判断された状態とし、遠隔転移の検索の有無や病期は不問とした。対象症例の診療録、検体培養検査結果、血液・画像所見よりデータを収

集し、患者背景、治療内容、予後を後方視的に検討した。入院時身体状態は、Eastern Cooperative Oncology GroupによるPerformance statusの日本臨床腫瘍研究グループによる日本語訳を用い、0から4までの5段階で分類した。統計学的分析はSPSS15.0J for Windows（日本IBM、東京）を用い、Fisher's exact probability testもしくは、Mann-Whitney's U-test にて $p < 0.05$ を有意と判断した。なお本検討については所属施設の倫理審査委員会の承認を得た（承認番号220027）。

結 果

当該期間の結核患者総数2044例のうち32例が対象として抽出された。内訳をTable 1に示す。男性24例、女性8例で、診断時の年齢は中央値82.5歳（61～93歳）であった。悪性腫瘍の原発巣は肺11例、膵臓5例、胃5例、大腸3例、肝臓2例、食道2例、胆管2例、後腹膜1例、脳1例であった。9例に結核の既往を認めた。また3例は当院あるいは他院の緩和ケア病棟に入院後に結核と診断され、他1例は他院緩和ケア病棟入院直前に結

¹国立病院機構東京病院呼吸器センター、²東京都立松沢病院内科

連絡先：横須賀響子、東京都立松沢病院内科、〒156-0057 東京都世田谷区上北沢2-1-1
(E-mail: kyouko_yokosuka@tmhp.jp)
(Received 5 Jun. 2022/Accepted 14 Jul. 2022)

核と診断された。診断時のPerformance status (PS) ではPS0の症例はおらず、PS1および2がそれぞれ3例、PS3が9例、PS4が17例であった。結核診断時、呼吸器症状を呈した症例は13例 (40.6%) で、全身倦怠感や意識障害など非特異的症状のみで発見された症例が19例 (59.4%) であった。肺結核のみが23例 (71.9%)、粟粒結核を含む肺外結核が9例 (28.1%) と肺外結核の占める割合が多かった。結核性胸膜炎1例を除く31例 (96.9%) は、喀痰培養で結核と診断した。胸部単純写真で明らかな空洞影を呈していた症例は14例 (43.8%) であった。入院時の血清アルブミン値 (Alb) は中央値2.1 mg/dL (1.2~3.8) でありAlbが2.0未満であった症例が13例 (40.6%) を占めた。

死亡退院後に結核が判明した1例を除く31例について結核治療内容および転帰を検討した。内訳をTable 2

Table 1 Characteristics of the patients diagnosed TB at the end stage of malignancy

Variables	TB patients (n=32)
Age (years), median [range]	82.5 [61-93]
Male	24 (75%)
Malignant diseases	
Lung carcinoma	11
Pancreatic carcinoma	5
Gastric carcinoma	5
Colon carcinoma	3
Hepatocellular carcinoma	2
Esophageal carcinoma	2
Bile duct carcinoma	2
Retroperitoneal sarcoma	1
Malignant brain tumor	1
Tuberculosis history	9 (31.3%)
Timing of diagnosis	
While receiving medical care at home	15 (46.9%)
After hospitalization at a general hospital	12 (37.5%)
After admission to PCU	3 (9.3%)
Before admission to PCU	1 (3.1%)
After admission to a medical facility	1 (3.1%)
Performance states [0/1/2/3/4]	0/3/3/9/17
With respiratory symptoms at diagnosis	13 (40.6%)
Type of tuberculosis	
Pulmonary, only	23 (71.9%)
Extra pulmonary	9 (28.1%)
Miliary tuberculosis	8 (25.0%)
Tuberculous pleurisy	1 (3.1%)
Radiological findings on Gakkai classification	
Bilateral [Ⅲ 3/Ⅲ 2/Ⅲ 1/Ⅱ 3/Ⅱ 2/Ⅱ 1]	23 [8/3/1/5/5/1]
Lateral [Ⅲ 2/Ⅲ 1/Ⅱ 2]	8 [4/1/3]
Pleural lesion	1
Microbiological feature	
Direct smear examination [0/±/1/2/3]	8/3/11/9/1
Smear positive	24 (75.0%)
Albumin (mg/dL), median [range]	2.1 [1.2-3.8]
Albumin < 2.0 mg/dL	13 (40.6%)

PCU: palliative care unit

に示す。内服薬のみ、あるいは内服薬と注射薬の併用で治療を開始できたのは20例 (64.5%) で、内服困難なため経静脈あるいは筋肉注射のみで治療を開始した症例は10例 (32.3%) であった (1例は全身状態がきわめて悪く抗結核薬を投与できずに死亡)。治療開始時の抗結核薬は、内服のみで、isoniazid (INH) + rifampin (RFP) + ethambutol (EB) + pyrazinamide (PZA) 6例、INH + RFP + EB 11例、内服と筋肉注射の併用でINH + RFP + streptomycin (SM) 2例、EB + SM + levofloxacin (LVFX) 1例、静脈注射でINH + LVFX + SM 9例、静脈および筋肉注射の併用でINH + LVFX + kanamycin (KM) 1例であった。また結核治療を開始した30例のうち10例 (33.3%) で生存中に薬剤投与が中断され、治療開始から中断までの期間は中央値9日 (2~68日) であった。中断の理由は、肝障害7例、腎障害1例、内服困難1例、家族からの中止希望が1例であった。治療導入後10例 (32.3%) は生存退院 (自宅退院6例、前医へ転院3例、一般病院へ転院1例) したが、21例 (67.7%) が結核病棟で死亡した。結核診断から死亡までの期間は中央値27.5日 (2~130日) であり、7例 (22.6%) が結核診断後10日以内に死亡した。死因については、治療医判断で、結核8例 (38.1%)、結

Table 2 Clinical outcomes after diagnosis of tuberculosis

Variables	TB patients (n=31)
TB treatment status	
Oral administration	17 (54.8%)
Combination of oral and intramuscular administrations	3 (9.7%)
Intravenous and intramuscular administrations	10 (32.3%)
Unable to initiate treatment	1 (3.2%)
Treatment withdrawal	10 (32.3%)
Duration from initiation to withdrawal (days), median [range]	9 [2-68]
Survival discharge from tuberculosis hospital	10 (32.3%)
Death in tuberculosis hospital	21 (67.7%)
Duration from diagnose to death (days), median [range]	27.5 [2-130]
Death within 10 days after diagnosis	7 (22.6%)
Tuberculous death	Total 8
Acute progression	2
Debility	4
Cardiorespiratory disorder	0
Hemoptysis	0
Pneumothorax	2
Non-tuberculous death	Total 11
Malignant neoplasm	7
Aspiration Pneumonia	1
Acute kidney injury	1
Acute suppurative cholangitis	1
Gastrointestinal bleeding	1
Unknown cause of death—tuberculous or malignant neoplasm	Total 2

核以外の病態 11 例 (52.4%), 結核か結核以外か判別困難 2 例 (9.5%) であった。結核以外の病態の内訳は, 悪性腫瘍の増悪 7 例, 慢性腎臓病の急性悪化 1 例, 急性化膿性胆管炎 1 例, 誤嚥性肺炎 1 例, 消化管出血 1 例であった。同じ 31 例を死亡退院した群 (死亡群 $n=21$) と生存退出した群 (生存群 $n=10$) に分け比較検討した (Table 3)。死亡群では, 胸水を随伴する割合と白血球分画における好中球割合が有意に高く, Alb が有意に低かった。

本検討では, 緩和ケア病棟入院の前後で結核が判明した症例が 4 例あり, そのうち 2 例を提示する。症例 1

(Fig. 1) は 85 歳男性。肺癌の原発巣に対し放射線治療後に, 放射線肺臓炎となりステロイドを投与。診断 11 カ月後に多発脳転移が出現し緩和ケア病棟へ入院。全脳照射を施行したが 26 日後に永眠。死亡後, 入院時に採取した喀痰より結核菌が発育し肺結核と診断した。症例 2 (Fig. 2) は 88 歳女性。肝細胞癌と診断後, 高齢を理由に積極的治療は行わない方針となった。2 年後, 食思不振, 意識障害が出現, 全肺野に小粒状影・粟粒影が出現し前医で多発肺転移と診断されたが, 1 カ月後に発熱し, その際に採取された喀痰で抗酸菌塗抹陽性, 結核菌 PCR 陽性となり粟粒結核と診断。当院へ転院したが結核診断

Table 3 Comparison of patients' backgrounds and peripheral blood findings between death and survival at discharge from tuberculosis hospital

	Death group ($n=21$)	Survival group ($n=10$)	P value
Age (years), median	82.5	83.3	0.819
Sex, female	6 (28.6%)	2 (20.0%)	1.000
With cavity lesions of lung	10 (47.6%)	4 (40.0%)	1.000
Pleural lesion	11 (52.4%)	1 (10.0%)	0.046*
Positive sputum smear	17 (80.9%)	7 (70.0%)	0.985
Tuberculosis history	6 (28.6%)	3 (30.0%)	1.000
Poor PS (3+4)	18 (85.7%)	7 (70.0%)	0.358
WBC (/ μ L)	6800	5900	0.917
Neutrophil%	87.0	78.0	0.025*
Lym%	7.1	11.6	0.217
Hb (g/dL)	10.1	10.8	1.000
Alb (mg/dL)	1.8	2.8	0.007*
AST (U/L)	31.0	22.0	0.072
ALT (U/L)	15.0	17.5	0.950
ALP (U/L)	327.0	273.0	0.725
γ GTP (U/L)	32.0	39.0	0.766
BUN (mg/dL)	19.7	14.0	0.124
Cr (mg/dL)	0.7	0.7	0.724
CRP (mg/dL)	9.5	3.2	0.105

* $p < 0.05$ by Mann-Whitney's U-test, or Fisher's exact probability test.

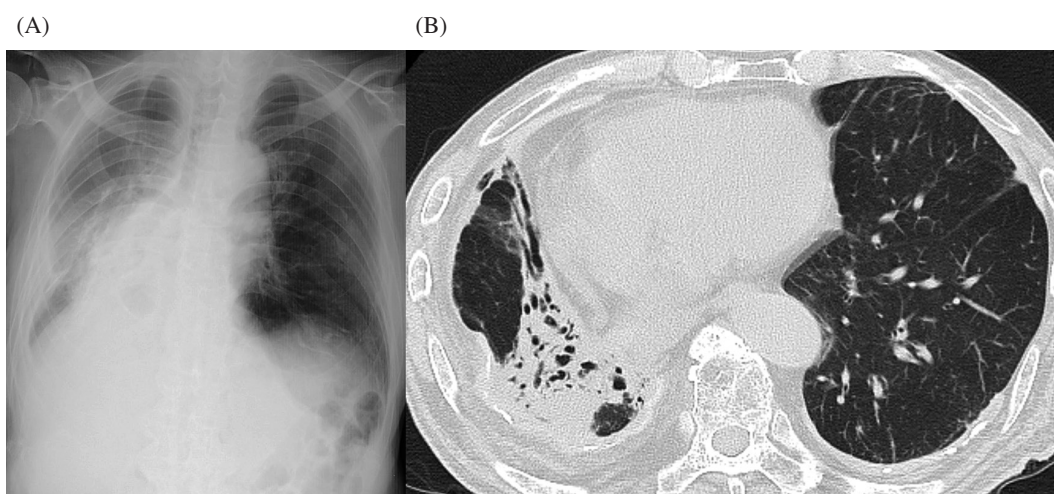


Fig. 1 Chest radiograph (A) and CT scan (B) on admission are shown. A new infiltrating shadow is seen within the post-irradiated area of the right lower lobe.

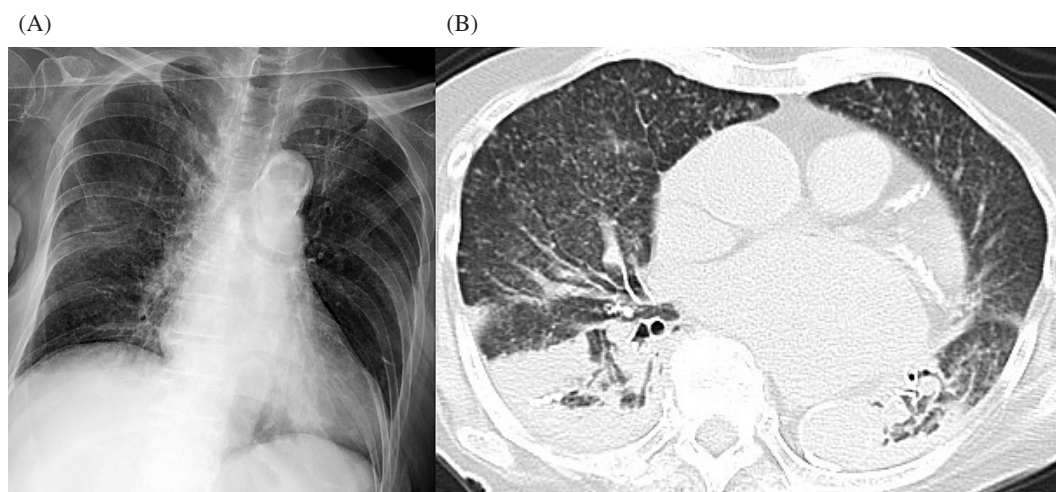


Fig. 2 Chest radiograph (A) and CT scan (B) at the time of transfer are shown. Infiltrative shadows are seen in both lower lobes, and small granular shadows randomly spread over the entire lung field.

10日後に永眠した。

考 察

本検討において、高齢の悪性腫瘍終末期患者に、結核を発症しうることが改めて確認された。日本は1975年に結核高蔓延国から中蔓延国となった⁵⁾が、現在の高齢者のほとんどは、高蔓延国の時期に少年期から壮年期を過ごしている。同時期に結核に罹患し、潜在性結核感染状態のまま、あるいは不十分な結核治療を受けたまま高齢となり、悪性腫瘍終末期に免疫機能の低下した状態で結核を発症する内因性再燃の機序が考えられ⁶⁾⁷⁾、今後も同様の結核罹患率は一定の確率で生じることが予想される。

悪性腫瘍終末期に結核を発症した場合、肺外結核が多く予後不良であることも明らかになった。本検討での死亡率(67.7%)は、2018年の新登録結核患者数における死亡率(23.1%)⁵⁾に比してきわめて高い。これまでの研究では結核罹患後の死亡患者の特徴として、高齢^{8)~11)}、肺病変の高度進展⁹⁾、PS不良¹⁰⁾¹²⁾、Alb低下¹⁰⁾、炎症マーカー(C reactive protein)上昇¹⁰⁾が挙げられ、年齢やAlbは予測因子ともされている¹³⁾¹⁴⁾。本検討でも、死亡群ではAlbが低く、好中球分画が高く、胸水を随伴するものが多かった。高齢やPS低下が死亡群で特異的でなかったのは、生存群も高齢でPSが低下していたからであろう。悪性腫瘍終末期には悪液質で活動性の低下やAlbの低下が生じることが明らかにされており¹⁵⁾¹⁶⁾、両疾患の合併によりこれらの要因が複雑に重なることで予後はさらに短縮されることが推測される。

また、多くの症例で結核治療を完遂できなかったことも特徴的であった。死亡群では約半数で治療が中断となり他は治療中に死亡した。高齢者での治療成功率が若年

に比して低い¹⁷⁾ことはこれまでも報告されているが、治療中断・薬剤変更が30%程度¹⁸⁾との報告や、未完遂率が12%程度¹⁹⁾といった報告、後期高齢者活動性肺結核における標準治療遵守率が6割²⁰⁾との報告に比して、本検討における中断率は有意に高く、悪性腫瘍終末期に治療を完遂することはきわめて難しいことが明らかになった。

それでは、悪性腫瘍終末期に結核を発症した場合、その治療はどこまで行うべきか。2017年度の「成人肺炎診療ガイドライン」²¹⁾において、院内肺炎や医療・介護関連肺炎の場合、患者が疾患末期や老衰状態といった不可逆的な死の過程にあり、最善の肺炎治療により病状の好転や進行の阻止が期待できないと判断される場合は、患者本人の意思やQOLを考慮した治療・ケアを行うという選択肢が提示された。結核治療を同様に考えることはできるだろうか。本検討では30例で結核治療が導入され、10例は治療が奏効し治療継続のまま生存退院に至った。結核治療は病状の改善や排菌の回避などの効果により、悪性腫瘍終末期患者が一般病棟や緩和ケア病棟、自宅で最期を過ごすチャンスを広げる。一方でその効果が発揮されない場合、結核治療を行わないまま非隔離環境下で療養を行うことは難しい。本検討のうち8例(25%)は入院時抗酸菌塗抹陰性であったが、結核治療が困難となった後の排菌を憂慮して結核病棟への入院となった。この実態は悪性腫瘍終末期の結核患者が結核病棟外で療養することがいかに難しいかを示している。終末期の結核治療に関する報告は未だ少ないが、それでも近年緩和ケア病棟で結核治療を行った事例²²⁾や、結核病棟での治療継続の是非について倫理コンサルテーションが行われた事例²³⁾が報告されている。これらの報告では医療者・介護者、家族や易感染性の他患者への蔓延や耐性菌の発育を回避するといった公衆衛生上の観点と、患者本人の

意向の尊重やQOLの維持といったケアの観点を両立させる取り組みが示された。疾患終末期の療養の場が多岐にわたる昨今，排菌のない結核患者が可能なかぎり治療を継続しながら一般病院や自宅で療養できる方法や，結核病棟で可能なかぎり患者のQOLを維持する方法などを探っていくことが必須であり，ここでは感染症，公衆衛生，緩和ケア，臨床倫理など各方面からのアプローチを多職種で検討することが求められる。

本検討では4例で緩和ケア病棟入院前後に結核が判明した。一般病棟のみならず緩和ケア病棟入院時も結核の発症を想定することが重要である。高齢発症の結核では空洞影，散布影など結核に典型的な陰影を呈する症例が少ないことが報告されている^{24) 25)}。したがって上気道症状や発熱がある場合は喀痰抗酸菌検査を行うことが望ましい。悪性腫瘍終末期に胸部陰影が変化する病態として，細菌性肺炎，転移性肺腫瘍，がん性リンパ管症に加え結核も検討することは，免疫機能が低下している患者の多い緩和ケア病棟で結核の伝播を回避するためにも重要である。

結 語

悪性腫瘍終末期患者の上気道症状や発熱では，結核を鑑別するために喀痰抗酸菌検査を行うことが重要である。本検討では多くは予後不良で結核治療を遂行できないまま結核病棟で永眠した。治療にあたっては，蔓延防止の観点と合わせ，終末期患者の意向の尊重やQOL維持の視点からの検討が必要である。

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

文 献

- 厚生労働省：2020年結核登録者情報調査年報集計結果について。 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000824655.pdf>. [accessed June 5, 2022]
- Kmeid J, Kulkarni PA, Batista MV, et al.: Active *Mycobacterium tuberculosis* infection at a comprehensive cancer center, 2006–2014. *BMC Infect Dis.* 2019; 19: 939–941.
- Dobler CC, Cheung K, Nguyen J, et al.: Risk of tuberculosis in patients with solid cancers and haematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2017; 50: 1700157.
- Cheng MP, Abou Chakra CN, Yansouni CP, et al.: Risk of active tuberculosis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2017; 64: 635–644.
- 公益財団法人結核予防会：新登録結核患者数及び罹患率の年次推移。「結核の統計2020」，結核予防会，東京，2020，27.
- 赤川志のぶ：高齢者の結核の現状と治療の実際。 *日老医誌.* 2010; 47: 166–173.
- 横山俊伸，力丸 徹，合原るみ，他：困難な条件下での結核治療—高齢者における結核治療。 *結核.* 2003; 78: 479–482.
- 豊田恵美子，町田和子，長山直弘，他：高齢者結核の臨床的検討。 *結核.* 2010; 85: 655–660.
- 矢野修一，小林賀奈子，加藤和宏，他：当院における超高齢者結核の特徴。 *結核.* 2004; 79: 297–300.
- 高原 誠：肺結核死亡症例の臨床的検討。 *結核.* 2004; 79: 711–716.
- 川崎 剛，佐々木結花，西村大樹，他：死亡退院した肺結核症例52例の検討。 *結核.* 2009; 84: 667–673.
- Honjo K, Komiya K, Kan T, et al.: The impact of performance status on tuberculosis-related death among elderly patients with lung tuberculosis. *J Infect Chemother.* 2020; 26: 69–75.
- 永田忍彦，松永和子，若松謙太郎，他：結核患者の入院時の栄養状態と退院時の転帰の関係に関する研究。 *結核.* 2009; 84: 611–616.
- 堀田信之，宮沢直幹，吉山 崇，他：結核患者の生命予後。 *結核.* 2013; 88: 565–570.
- Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, et al.: Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer.* 2014; 14: 754–62.
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al.: Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011; 12 (5): 489–95.
- Wang CS, Chen HC, Yang CJ, et al.: The impact of age on the demographic, clinical, radiographic characteristics and treatment outcomes of pulmonary tuberculosis patients in Taiwan. *Infection.* 2008; 36: 335–340.
- 中村茂樹，河野 茂：世界におけるわが国の結核疫学の特徴。 *治療.* 2013; 95: 1136–1140.
- 布施 閔，竹田雄一郎，豊田恵美子，他：高齢者肺結核患者において治療完遂不能を予測する因子についての検討。 *結核.* 2007; 82: 803–808.
- 千野 遥，萩原恵里，関根雅雅，他：後期高齢者肺結核症における標準治療遵守率と抗結核薬最適用量の後方視的検討。 *結核.* 2016; 91: 495–502.
- 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン2017製作委員会編：「成人肺炎診療ガイドライン2017」，日本呼吸器学会，東京，2017.
- 中西雅樹，児玉真衣，藤友結実子，他：肺結核を併発した終末期悪性黒色腫患者の緩和ケアと感染対策—症例から。 *Infection Control.* 2019; 28: 282–287.
- 恋水諄源，山本千明，向山和加乃，他：人生の最終段階における結核治療について倫理コンサルテーションを行った一事例。 *臨床倫理.* 2021; 9: 41–47.
- 佐々木結花：結核を治療するということ。 *結核.* 2021; 96: 217–223.
- Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres-Cruz A, et al.: Does aging modify pulmonary tuberculosis? : A meta-analytical review. *Chest.* 1999; 116: 961–967.

肺MAC症に気胸を合併し胸膜炎，膿胸に至った3例

河野 謙人 津端由佳里 吉原 健 堀江 美香
田中 聖子 河角 敬太 天野 芳宏 濱口 愛
堀田 尚誠 磯部 威

要旨：2010年10月～2018年4月の期間に当院で3例が*Mycobacterium avium* complex (MAC) による胸膜炎，有癭性膿胸と診断された。いずれも女性で70歳以上だった。胸部CTでは全例で気管支拡張，2例で空洞形成を認め，全例で胸水抗酸菌培養からMACが同定された。ステロイドの内服や糖尿病の合併など2例が易感染性宿主であった。全例でMACに対する薬物治療と胸腔ドレナージを行った。その後，2例が難治性気胸を呈したが，自己血による胸膜癒着術，または携帯型胸腔ドレナージキットを用いながら3回の気管支充填術を行ったことでいずれも気胸は改善した。MAC症による有癭性膿胸をきたした症例では難治性の癭孔を生じる。気胸・癭孔のコントロールが予後に強く影響を与えるため外科的治療以外にも自己血による胸膜癒着術や携帯型胸腔ドレナージキット，気管支充填術を検討する必要がある。

キーワード：*Mycobacterium avium* complex，有癭性膿胸，胸膜炎

緒 言

近年，非結核性抗酸菌（NTM）による感染症は本邦で増加傾向である。また，本邦においてはNTMの中で*Mycobacterium avium* complex (MAC) が88.8%を占めている¹⁾。MACは土壌などに広く存在する環境常在菌であり，エアロゾルを吸入することで呼吸器系に病変を形成する²⁾が，肺外病変を呈することは珍しく，胸膜炎の頻度は3%と報告されている³⁾。

今回われわれは，肺MAC症に気胸を合併することで胸膜炎，膿胸に至った3例を経験した。肺MAC症による膿胸は感染のコントロールと並行して気胸の治療も必要であることから一般的に予後不良である。同様の病態はこれまでも症例報告が散見されるがまとまった報告はなく，適切な治療法については不明である。われわれが経験した3例は稀な病態である本症の治療方針に寄与する症例と考え，報告する。

症 例

症例1は80歳女性。腎細胞癌，重症大動脈弁狭窄症，関節リウマチ，糖尿病の既往歴があった。2010年10月，持続する右背部痛のため受診した。胸部X線検査では右肺虚脱，右中肺野に浸潤影を認めた（Fig. 1A）。胸部CT検査で右気胸に加え，右下葉には浸潤影，気管支拡張，空洞影を認めた（Fig. 1B）。全身状態は保たれており，右気胸に対して単回ドレナージを行い肺の虚脱は一時的に改善したが，第5病日に胸水の増加を認め，胸腔ドレーンを留置した。胸水は血糖，pH低下を伴わない淡黄色の滲出性胸水であり，ADA 92.5 U/Lと上昇を認めた。胸水一般細菌培養は陰性であったが，胸水抗酸菌塗抹検査は陽性であり第8病日に*M. avium*が同定された。また喀痰抗酸菌培養は陰性であった。肺MAC症に伴う空洞性病変が穿破し，気胸と胸膜炎を発症したと考えた。MACによる胸膜炎に対してクラリスロマイシン（CAM）400 mg/day，リファンピシン（RFP）300 mg/day，エタンブトール（EB）600 mg/dayの内服を開始した。第27病日に薬剤性

を疑う発熱を認めたため3剤治療は中断されたが、第33～40病日にかけ1剤ずつ再開し、以降は副作用なく継続が可能であった。解熱し、血液検査にて白血球、CRPの低下を認めたが気胸は難治性であった。気管支充填術や外科的治療も検討されたが、重症大動脈弁狭窄症のため困難であった。第43病日までに4回の自己血による胸膜癒着術を行い気胸は改善し、第51病日に退院した。以降は気胸、胸膜炎ともに再燃なく経過したが2011年3月左腎細胞癌増悪のため死亡した。

症例2は70歳女性。関節リウマチの既往歴がありプレドニゾロン5 mg/dayを長期内服していた。2012年4月呼吸困難、左胸痛のため受診した。胸部X線検査では左肺の虚脱を認めた (Fig. 2A)。胸部CT検査で左気胸の他、広範な気管支拡張と左下葉背側には空洞影を認めた

(Fig. 2B)。肺NTM症に伴う空洞病変の穿破を疑い胸腔ドレーンを留置した。胸水一般細菌培養は陰性であったが、胸水抗酸菌塗抹検査が陽性であり、第6病日よりCAM 400 mg/day, RFP 300 mg/day, EB 600 mg/dayを開始した。後日、胸水抗酸菌培養から *M. avium* が同定された。また喀痰抗酸菌培養からも *M. avium* が同定された。第18病日に胸腔ドレーンは滑脱があり抜去し、その後も肺の虚脱はわずかであったため再留置は行わなかった。第27病日に行った胸水検査で再度 *M. avium* が検出され、pHの低下も認めたことから有癭性膿胸と診断した。気胸の進行も認めたため、胸腔ドレーンの再留置を行ったが全身状態が悪化し、第30病日に死亡した。

症例3は92歳女性。特記すべき既往歴はない。2018年4月発熱、全身倦怠感のため前医を受診した。胸部X

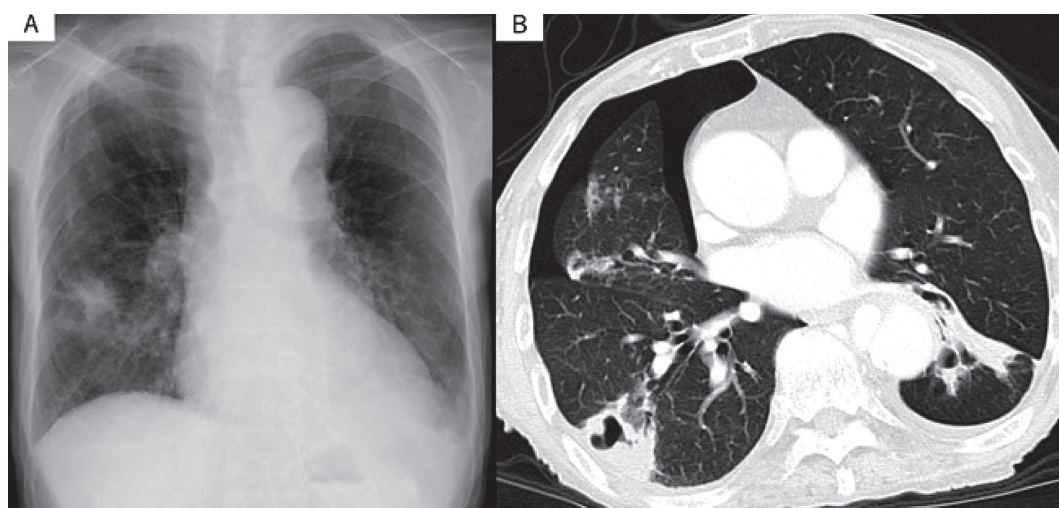


Fig. 1 In October 2010, chest radiograph of case 1 showed consolidation in the right middle lung field and right pneumothorax (A). Chest CT showed right pneumothorax, cavitory consolidation and bronchiectasis in the right lower lobe, so NTM infection were suspected (B).

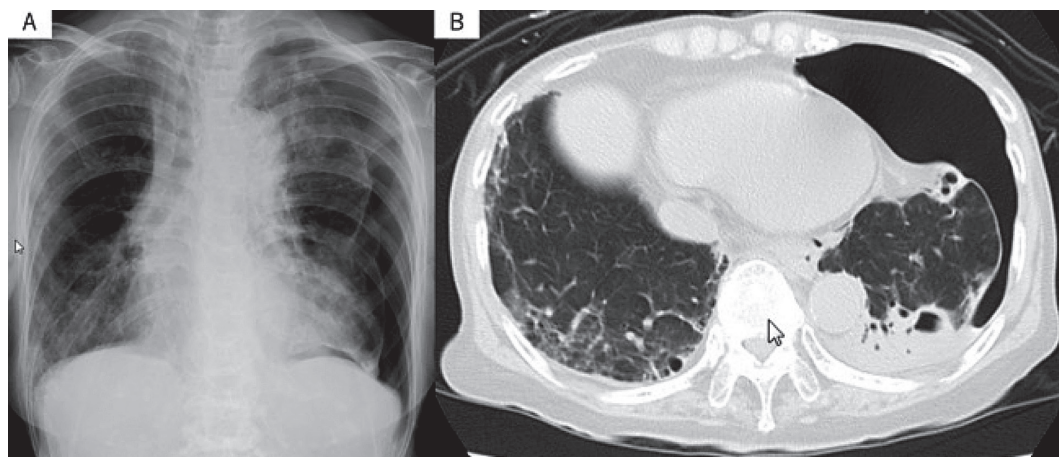


Fig. 2 In April 2012, chest radiograph of case 2 showed left pneumothorax (A). Chest CT showed left pneumothorax and cavity suspected to be the cause of pneumothorax in the left lower lobe (B).

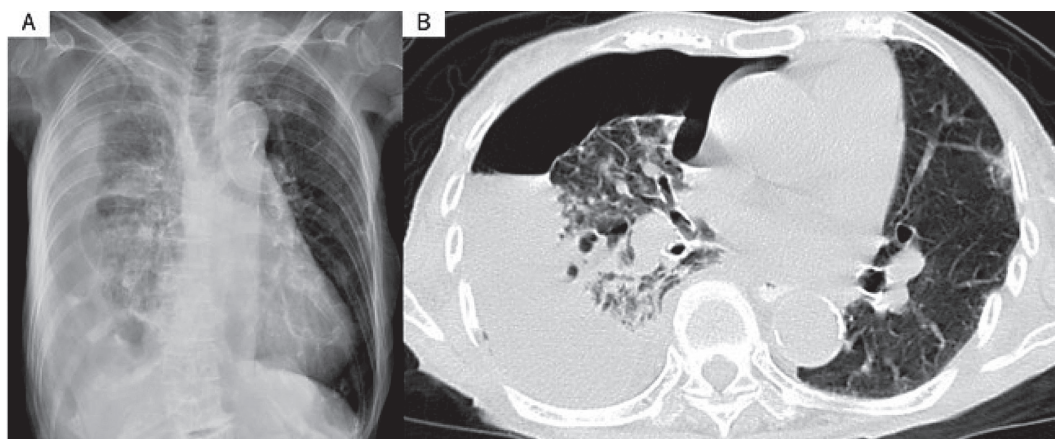


Fig. 3 In April 2018, chest radiograph of case 3 showed left large pleural effusion (A). Chest CT showed right pneumothorax and bronchiectasis in the lingular segment and right lower lobe (B).

線検査で右大量胸水 (Fig. 3A), CT検査で右気胸, 胸水貯留を認め, 舌区や右下葉には高度な気管支拡張像を認めた (Fig. 3B)。胸水検査を行い外観は膿性であり, pHの低下を伴う滲出性胸水で, 細胞分画では単核球74%であった。喀痰培養は症状がなく実施できなかった。急性細菌性膿胸を疑い, スルバクタム・アンピシリンの投与と胸腔ドレナージを開始した。しかし炎症反応やエアリークの改善が得られず, 2018年5月胸腔鏡下肺瘻閉鎖術を試みた。S⁶に瘻孔を認めたが炎症が強く縫合閉鎖は困難であり, 術後もエアリークが持続した。その後, 入院時胸水培養から *M. intracellulare* が同定され, 胸水一般細菌培養は陰性であったことからMACによる有癭性膿胸と診断した。CAM 400 mg/day, RFP 300 mg/day, EB 375 mg/dayによる治療を開始し, CRPは低下したがエアリークは持続した。2018年5月, 6月にそれぞれEndobronchial Watanabe Spigot (EWS) を用いた気管支充填術を試みるも気胸は改善しなかった。全身状態は良好であったため, 携帯型胸腔ドレナージキットに入れ替え退院し, 3剤治療を継続した。2018年8月, 瘻孔周囲の炎症のコントロールが得られたと判断し3回目の気管支充填術を施行した。術後エアリークは消失し胸腔ドレーンを抜去することができた。以降は自宅生活が可能であったが, 2019年4月急性心不全のため死亡した。

考 察

NTMによる胸膜炎, 膿胸は結核菌によるものと比較して稀である。神宮ら⁴⁾は, NTMが塵埃, 土壌, 水などの環境常在菌であるため, 減感作が自然に成り立ち, アレルギー機序が起こりにくいためであると考察している。また, NTMによる広範な炎症を示唆する浸潤影は一般的ではなく, 直接的機序による胸膜への炎症波及がないことも要因と述べている。

今回, われわれは肺MAC症に気胸を合併し胸膜炎, 膿胸に至った3例を経験した。いずれの症例も気胸の合併によって瘻孔を介してMACが胸腔内に直接播種することで発症に至ったと推察する。

これまでにNTMによる有癭性膿胸はわれわれの報告を除いて10例が報告されている (Table)^{5)~14)}。患者背景は女性6例/男性4例, 年齢中央値は67歳, 同定された菌種はMAC9例/*M. abscessus*1例であり, 本邦における一般的な肺NTM症の患者像と類似していた¹⁵⁾。一方で糖尿病, ステロイド内服, 悪性腫瘍, 慢性肝障害など患者の免疫抑制に関わる合併症を6例 (60%) で認めた。Oshitaniら¹⁶⁾は進行性空洞病変をもつ肺MAC症患者の21.2%に糖尿病の合併を認め, 慢性肝障害や膠原病も5.8%の患者で合併すると報告しているが, 今回の検討で有癭性膿胸を発症した患者は高い確率でimmunocompromised hostであることが示唆された。われわれが経験した3例中2例も悪性腫瘍の合併, ステロイドの内服のため免疫不全状態であった。肺NTM症の有癭性膿胸への進展には高度な肺病変だけでなく, 患者の全身状態, 免疫状態も深く関連すると考える。また, 今回われわれが経験した3例の初診時からの平均生存期間は177日であり, 9例 (90%) で有癭性膿胸が治癒し, 全例で抗菌薬を安定して継続, もしくは投与終了できた既報と比べて予後不良であった。これは, われわれが経験した3例は発症時平均年齢が80.7歳と既報と比べ高齢であったことが関連していると考えられる。

治療において, 10例の既報 (Table)^{5)~14)} ではいずれも抗菌薬治療と胸腔ドレナージによってNTMによる感染は良好にコントロールされた一方で, 難治性気胸を呈した報告が7例 (70%) ある。そのうち6例では外科的治療が選択されいずれも改善している。1例¹⁰⁾では, 気管支充填術によって気胸の治癒に成功している。われわれ

Table Clinical case of empyema with fistula due to non-tuberculous mycobacteriosis

Author	Age	Gender	Species of NTM	Comorbidity	Medication for NTM	Treatment for empyema with fistula	Outcome of empyema with fistula
Hayashi et al, 2006 ⁽⁵⁾	74	F	<i>M. avium</i>	Diabetes	INH, RFP, EB, SM	Thoracentesis	Healing
Kotani et al, 2005 ⁽⁶⁾	80	F	<i>M. intracellulare</i>		CAM, RFP, EB, EVM	Drainage, thoracic fenestration	Cure
Park et al, 2006 ⁽⁷⁾	56	M	<i>M. intracellulare</i>	Previous treatment for tuberculosis, asthma	CAM, RFP, EB, SM	Drainage	Cure
Asai et al, 2011 ⁽⁸⁾	57	M	<i>M. avium</i>	Diabetes, rheumatoid arthritis	CAM, RFP, EB	Drainage, closing pulmonary fistula, and talc pleurodesis	Cure
Orihashi et al, 2012 ⁽⁹⁾	68	F	<i>M. abscessus</i>	Cirrhosis	CAM, AMK, IPM/CS, changed to CAM, LVFX, FRPM	Drainage	Cure
Fujita et al, 2012 ⁽¹⁰⁾	64	F	<i>M. avium</i>	Breast cancer	CAM, RFP, EB, changed to LVFX, RFP, EB, SM	Drainage, endoscopic bronchial occlusion	Cure
Kanazawa et al, 2016 ⁽¹¹⁾	73	F	<i>M. avium</i>	Rheumatoid arthritis	CAM, RFP, EB, SM	Drainage, endoscopic bronchial occlusion, closing pulmonary fistula	Cure
Marui et al, 2017 ⁽¹²⁾	71	F	<i>M. intracellulare</i>		CAM, RFP, EB	Drainage, closing pulmonary fistula, lobectomy	Cure
Kojima et al, 2017 ⁽¹³⁾	66	M	<i>M. intracellulare</i>	IPF, hepatitis C, diabetes	CAM, RFP, EB, SM	Drainage, closing pulmonary fistula	Cure
Uyama et al, 2020 ⁽¹⁴⁾	64	M	<i>M. avium</i>	Hypertension	CAM	Drainage, endoscopic bronchial occlusion, thoracic fenestration, VAC therapy	Cure
Kono et al, 2022	80	F	<i>M. avium</i>	Aortic valve stenosis, renal cell carcinoma, rheumatoid arthritis, diabetes	CAM, RFP, EB	Drainage, autologous pleurodesis	Cure
	70	F	<i>M. avium</i>	Rheumatoid arthritis	CAM, RFP, EB	Drainage	Death
	92	F	<i>M. intracellulare</i>		CAM, RFP, EB	Drainage, closing pulmonary fistula, endoscopic bronchial occlusion	Cure

NTM: nontuberculous mycobacteriosis *M.*: *Mycobacterium*

IPF: idiopathic pulmonary fibrosis

INH: isoniazid RFP: rifampicin EB: ethambutol SM: streptomycin CAM: clarithromycin EVM: enviomycin AMK: amikacin

IPM/CS: imipenem/cilastatin LVFX: levofloxacin FRPM: faropenem

VAC: vacuum-assisted closure

が経験した3例も難治性気胸を呈したが、症例1では重症大動脈弁狭窄症のため外科的治療は困難と判断された。症例2では外科的治療が検討されたが全身状態悪化のため実施できず、症例3では肺瘻閉鎖術が行われたが治癒には至らなかった。よってわれわれは自己血による胸膜癒着術や携帯型胸腔ドレナージキット、EWSを用いた気管支充填術などの内科的アプローチを選択し、難治性気胸がコントロール可能となり2例は自宅退院した。NTMによる有癭性膿胸によって生じた難治性気胸に対して、既報では多くの場合に外科的治療が選択されている。藤田ら¹⁰⁾は術式が肺全摘になることから外科的治療を回避し、気管支充填術を選択したと報告している。Himejiら¹⁷⁾は起因菌については言及していないが有癭性膿胸に対しての気管支充填術を行い、7/7例(100%)で治療が成功したと報告しており、症例3や藤田ら¹⁰⁾の報告でも気胸の改善に寄与していることから、NTMによる有癭性膿胸であっても気管支充填術は有効な治療であると考えられる。また、自己血による胸膜癒着術は、特に術後気胸においてはその有効性が多く報告されている。既報では術後気胸において成功率83.7%とされているが、合併症として1.5%で膿胸の発症が報告されている¹⁸⁾。症例1はNTMによる有癭性膿胸によって生じた難治性気胸に対して自己血による胸膜癒着術を行った貴重な報告である。われわれは処置前に胸水抗酸菌塗抹検査が陰性であることを確認しているが、ドレナージと薬物療法で適切に感染がコントロールされている状況であれば、自己血による胸膜癒着術は安全に実施が可能であり効果も期待できると考える。

非結核性抗酸菌症による有癭性膿胸を発症した患者では高い頻度でその後に難治性気胸を呈する。外科的治療だけでなく内科的な気胸の治療も有効である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表の内容に関して利益相反はない。

文 献

- 1) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al.: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. Emerg Infect Dis. 2016; 22: 1116-1117.
- 2) Falkingham JO 3rd: Mycobacterium aerosols and respiratory disease. Emerg Infect Dis. 2003; 9: 763-7.
- 3) 市木 拓, 植田聖也, 渡邊 彰, 他: 胸膜炎を合併した肺非結核性抗酸菌症の検討. 日呼吸会誌. 2011; 49: 885-889.
- 4) 神宮浩之, 豊田恵美子, 小林信之, 他: 胸水貯留を認めた肺 *Mycobacterium kansasii* 症の1例. 結核. 2004; 79: 397-400.
- 5) 林 達哉, 高山 聡, 富永慎一郎, 他: *Mycobacterium avium* による膿胸の1例. 日呼吸会誌. 2006; 44: 117-121.
- 6) Kotani K, Hirose Y, Endo S, et al.: Surgical treatment of atypical *Mycobacterium intracellulare* infection with chronic empyema: A case report. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005; 130: 907-908.
- 7) Park S-U, Koh W-J, Kwon OJ, et al.: Acute Pneumonia and Empyema Caused by *Mycobacterium intracellulare*. Intern Med. 2006; 45: 1007-1010.
- 8) Asai K, Urabe N: Acute empyema with intractable pneumothorax associated with ruptured lung abscess caused by *Mycobacterium avium*. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2011; 59: 443-446.
- 9) 渡橋 剛, 矢寺和博, 松尾正樹, 他: 膿胸を伴った *Mycobacterium abscessus* による肺感染症の1例. 日呼吸会誌. 2012; 1: 213-218.
- 10) 藤田哲雄, 坂入祐一, 寺田二郎, 他: 気管支充填術が有用であった *Mycobacterium avium* complex による気胸・胸膜炎の1例. 日呼吸会誌. 2012; 1: 609-613.
- 11) 金沢 豪, 尹 亨彦, 内海朝喜, 他: 非結核性抗酸菌症 (*Mycobacterium avium*) による有癭性膿胸に対して外科的・内科的アプローチにて治癒し得た1例. 日呼外会誌. 2016; 30: 467-471.
- 12) 丸井 努, 村川真司: 肺非結核性抗酸菌症による有癭性膿胸の一手術例. 日呼外会誌. 2017; 31: 828-833.
- 13) 小島健介, 尹 亨彦, 名越章裕, 他: 膿胸胸膜剥皮と有茎肋間筋弁被覆により治癒した非結核性抗酸菌症 (*Mycobacterium intracellulare*) に合併した難治性膿気胸の1例. 日呼外会誌. 2017; 31: 880-884.
- 14) 宇山 攻, 住友弘幸, 山田, 亮, 他: 気管支充填とVAC療法を併用した非結核性抗酸菌症に伴う有癭性膿胸の1例. 日臨外会誌. 2020; 81: 1989-1994.
- 15) Morimoto K, Iwai K, Uchimura K, et al.: A Steady Increase in Nontuberculous Mycobacteriosis Mortality and Estimated Prevalence in Japan. Ann Am Thorac Soc. 2014; 11: 1-8.
- 16) Oshitani Y, Kitada S, Tsujino K, et al.: Characteristic chest CT findings for progressive cavities in *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: a retrospective cohort study. Respir Res. 2020; 21: 10.
- 17) Himeji D, Tanaka G, Fukuyama C, et al.: Clinical Evaluation of Endoscopic Bronchial Occlusion with an Endobronchial Watanabe Spigot for the Management of Intractable Pneumothorax, Pyothorax with Bronchial Fistula, and Postoperative Air Leakage. Intern Med. 2020; 59: 1835-1839.
- 18) Karampinis I, Galata C, Arani A, et al.: Autologous blood pleurodesis for the treatment of postoperative air leaks. A systematic review and meta-analysis. Thorac Cancer. 2021; 12: 2648-2654.

分画肺内に *Mycobacterium intracellulare* 感染を合併した肺葉内肺分画症の 1 例

¹穴井 盛靖 ^{1,3}岡本真一郎 ²山田 竜也 ²本岡 大和
¹塩見 太郎 ^{1,3}濱田 昌平 ¹富田 雄介 ¹佐伯 祥
¹一安 秀範 ^{1,3}坂上 拓郎

要旨：症例は33歳男性。咳嗽を主訴に近医を受診，肺炎として抗菌薬治療を行われたが改善なく，胸部CTで右下葉に液体貯留を伴う嚢胞性病変の集簇と他葉に分布する散在性粒状影を指摘され精査・加療目的に当院へ転院となった。胸部造影CTでは，右下葉の病変部に腹部大動脈からの流入血管，病変部より肺静脈への流出血管が描出され肺葉内肺分画症が示唆された。喀痰および気管支洗浄液で *Mycobacterium intracellulare* が陽性となった。肺葉内肺分画症に *M. intracellulare* 感染が合併したと判断し，clarithromycin (CAM)，ethambutol (EB) および，rifampicin (RFP) による多剤併用治療を導入したが，短期間での改善に乏しく，外科に相談し胸腔鏡下右下葉切除術，気管支断端心膜脂肪組織被覆術を実施した。術後も3剤併用化学療法を継続したところ，術後3カ月後には残存肺の粒状影は消退し，術後1年間化学療法継続し再発なく経過している。

キーワード：肺非結核性抗酸菌症，肺 *Mycobacterium avium* complex 感染症，肺葉内肺分画症，若年者，外科手術

緒 言

肺分画症は稀な先天性肺形成異常の一つであり，分画肺と正常肺が同一の胸膜で囲まれる肺葉内肺分画症と，分画肺が独自の被膜で囲まれる肺葉外分画症がある¹⁾。肺葉内肺分画症は肺分画症の75%を占め，呼吸器感染症を繰り返すことにより発見されることが多いが，非結核性抗酸菌 (Nontuberculous mycobacteria: NTM) 感染を合併した報告は少ない。今回われわれは分画肺内の *Mycobacterium intracellulare* 感染および複数葉にまたがる散在性病変を認め，外科的治療と多剤併用化学療法の併用にて治療した1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：33歳，男性。
主 訴：咳嗽，発熱。

既往歴：幼少期にマイコプラズマ肺炎。25歳，26歳，29歳で肺炎に罹患し，いずれも抗菌薬で軽快。

喫煙歴：なし。

職 歴：会社員。

現病歴：8月上旬に咳嗽を主訴に近医を受診し，胸部X線写真で肺炎像を認め，精査・加療目的に同院へ入院となった。入院後に tazobactam/piperacillin, sulbactam/cefoperazone 点滴の投与を行われたが症状は改善せず，8月末に levofloxacin 内服に変更され退院，外来治療となった。その後も症状改善なく，9月初旬に総合病院へ紹介された。胸部CT検査にて右下葉の嚢胞性病変集簇および複数葉にまたがる多発粒状影を指摘され，喀痰抗酸菌塗抹1+，喀痰検体の直接核酸増幅検査にて *M. intracellulare* 陽性となり，精査・加療目的に当院へ転院となった。

初診時現症：身長164 cm，体重78.6 kg，BMI 29.2 kg/m²。体温37.4℃，脈拍88/分。血圧121/72 mmHg，SpO₂ 96%（室内気）。診察中は頻回の乾性咳嗽を認める。眼

¹熊本大学大学院生命科学研究部 呼吸器内科学分野，²同呼吸器外科学分野，³熊本大学病院新興感染症対策寄附講座

連絡先：穴井盛靖，熊本大学大学院生命科学研究部呼吸器内科学分野，〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘1-1-1 (E-mail: anau0843@yahoo.co.jp)

(Received 12 May 2022/Accepted 3 Jun. 2022)

喉結膜蒼白なし。心音：整，心雑音を認めず。呼吸音：右下肺野の呼吸音減弱あり。下腿浮腫なし。四肢・体幹の皮疹なし。

血液検査所見（Table 1）：CRP 2.53 mg/dLと軽度の炎症反応上昇を認めた。

胸部CT：右下葉に多発嚢胞性病変を認め，嚢胞内部には液体貯留し液面形成を認めた。右下葉の嚢胞性病変の周囲に浸潤影，すりガラス影を認め，右下葉，右中葉，左下葉に多発粒状影が広がっていた（Fig. 1a）。胸水の貯留は認めなかった。造影CTでは病変部に腹腔動脈直

上の腹部大動脈から流入血管が分岐しており，病変部から肺静脈へ灌流していた（Fig. 1b）。

気管支鏡検査：内腔観察では気管支の分岐は正常で膿性分泌物の増加も認めなかった。右B⁸からの気管支洗浄液培養では一般細菌は口腔内常在菌のみ，抗酸菌は液体培養（MGIT法）で6日目に陽性となり，核酸増幅法で *M. intracellulare* と同定された。

術前経過：以上の検査結果から，右下葉の多発嚢胞性病変に関しては造影CT検査で腹部大動脈からの流入血管が同定され肺葉内肺分画症が，嚢胞性病変周囲の粒状

Table 1 Laboratory data on admission

Biochemistry		γ -GTP	26 U/L	Coagulation test	
TP	7.0 g/dL	ALP	216 U/L	PT	13.6 sec
Alb	3.9 g/dL	CK	172 U/L	APTT	37.8 sec
Na	138 mmol/L	CRP	2.53 mg/dL	D-dimer	1.5 μ g/mL
K	4.0 mmol/L	BNP	< 5.8 pg/dL	Immunologic test	
Cl	102 mmol/L	Blood count		β -D glucan	< 6.0 pg/ml
Ca	8.9 mg/dL	WBC	6300 / μ L	MAC antibody	(-)
BUN	7.7 mg/dL	Neut	56.0 %	QuantiFERON	(-)
Crea	0.95 mg/dL	Eosin	1.6 %	HTLV-1 antibody	(-)
T-Bil	0.5 mg/dL	Lymph	31.2 %		
AST	21 U/L	Hb	15.6 g/dL		
ALT	23 U/L	Plt	267×10^3 / μ L		
LDH	263 U/L				

PT: prothrombin time, APTT: activated partial thromboplastin time

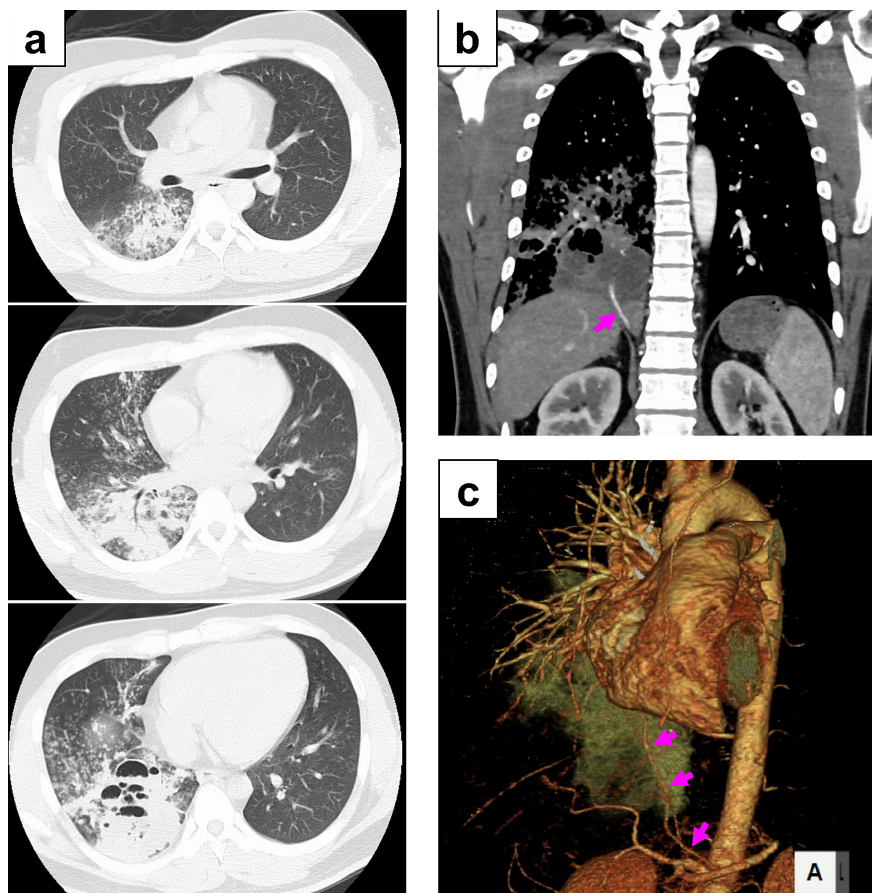


Fig. 1 a) Chest CT scan on admission showed multiple cystic lesions with fluid retention in the right lower lobe, and granular shadows in the right middle and lower lobe and left lower lobe. b), c) Contrast-enhanced CT and 3D-CT showed an inflow vessel branching from the abdominal aorta just above the celiac artery into the lesion (arrows).

影に関しては抗酸菌検査からNTM症の合併が考えられた。これまでも肺炎を繰り返しており、感染源となる肺葉内肺分画症に対しては病変部の外科的切除が必要と判断したが、呼吸器外科との相談の結果、術前にまずは内科的介入による感染症のコントロールを優先させる方針となった。*Mycobacterium avium* complex (MAC) 症として clarithromycin (CAM) 800 mg/日, ethambutol (EB) 750 mg/日, rifampicin (RFP) 600 mg/日の経口治療を、また一般細菌による肺炎合併を否定できなかったため tazobactam/piperacillin 13.5 g/日の点滴治療を開始した (Fig. 3)。しかし、治療開始後も咳嗽症状は持続し37℃台の発熱が持続し改善を認めなかった。胸部X線写真上も肺野の浸潤影や粒状影の改善はなく、内科的治療での短期間での改善は難しいと判断し、再度呼吸器外科と協議のうえ、右下葉の分画症に対する外科的切除術を早期に実施する方針とした。入院22日目に胸腔鏡補助下右下葉切除術、気管支断端心膜脂肪組織被覆術が施行された。

術中所見：異常流入動脈は肺靱帯経由で下葉に入り込んでおり肺葉内肺分画症に矛盾せず。胸水は認めなかった。

手術検体病理所見：切除肺は全体的に硬結で重く (Fig.

2a), 肉眼的に嚢胞や線維化を認める (Fig. 2b)。一部に乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫が散見され (Fig. 2c), Ziehl-Neelsen染色陽性の桿菌が数個認められた (Fig. 2d)。周囲の間質には線維化やリンパ球, 形質細胞, 好中球, 好酸球浸潤が認められた。気腔内あるいは気管支内には急性炎症性滲出物が認められた。先天性嚢胞性腺腫様肺奇形を示唆する所見は認めなかった。

手術検体組織培養：一般細菌は菌の検出なし。抗酸菌培養では固形培地にて6週目に *M. intracellulare* が培養された。

術後経過：術後、大きな周術期合併症を認めず、術後12日目に自宅退院となった。手術検体病理所見および組織培養から、本症例では分画肺に *M. intracellulare* 感染を合併したものと最終的に診断した。術後の胸部CT検査では右中葉, 左下葉にも肺MAC症として矛盾しない粒状影が残存しており、退院後も肺MAC症に対するCAM, EB, RFPの内服治療を継続したところ、術後3カ月の胸部CT検査では肺野の粒状影がほぼ消失しており、炎症反応も改善していた。さらに術後1年目まで薬物療法を継続し、その後は経過観察に移行した。

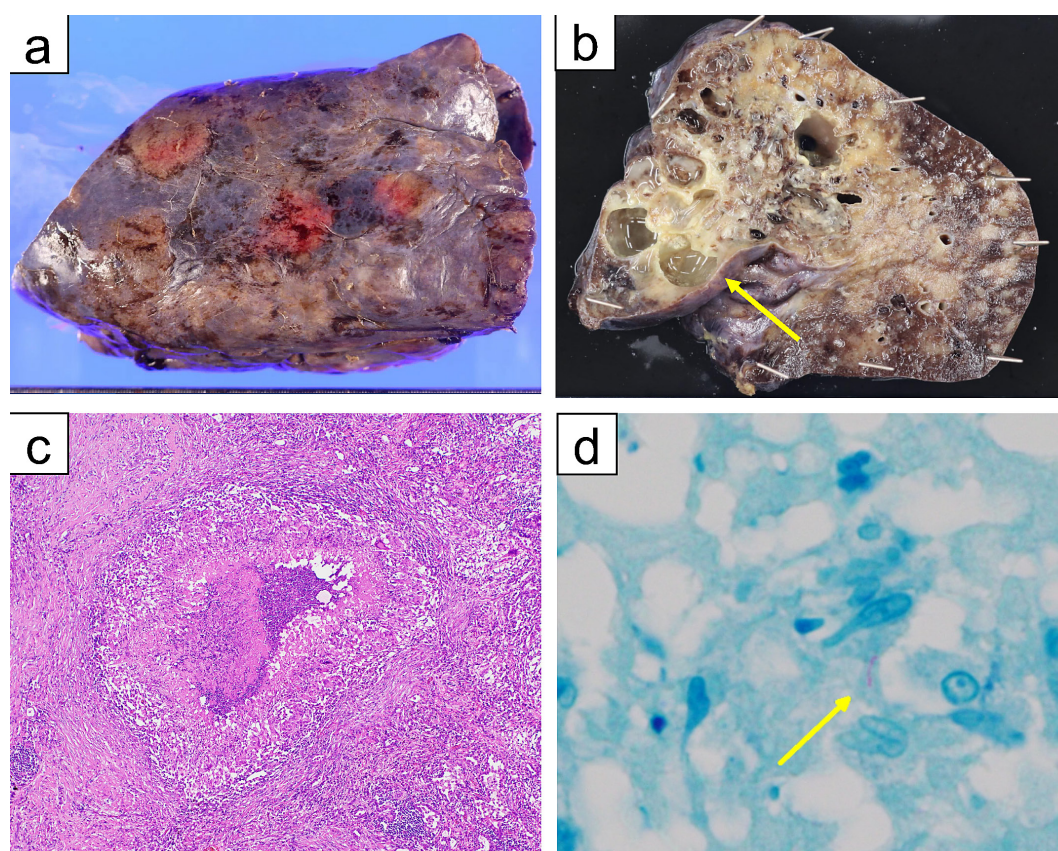


Fig. 2 a) Cross section of the resected lobe. b) Cut section of the resected lobe shows the cystic spaces caused by repeated infection (arrow). c) Pathological finding of the resected lung tissue shows epithelioid cell granulomas. d) Ziehl-Neelsen staining of the resected lobe shows a few number of acid-fast bacilli (arrow).

考 察

本症例は若年成人に生じた遷延性の肺感染症の原因が肺葉内肺分画症および二次性に合併したNTM感染であった症例である。若年者において肺葉内肺分画症は繰り返す肺炎を契機に発見されることが多く、本症例も幼少期に加え20歳代に3回の肺炎の既往を認めたことから肺分画症を含む先天性肺形成異常を鑑別に挙げた。肺分画症では体循環系から分画肺への流入動脈が特徴的であり診断に重要となる。かつては血管造影検査が主流であった異常血管の証明は、近年では3D造影CTの発達に伴いより低侵襲で体循環系からの流入動脈の同定が可能と

なっており²⁾、本症例でも3D造影CTの実施により肺葉内肺分画症の術前診断が得られ、有用であった。本症例の感染病態は一般細菌に対する抗菌薬に抵抗性で、肺葉内肺分画症病変へNTMである *M. intracellulare* 感染が主因と考えられた。肺葉内肺分画症病変内への同菌感染は、切除肺の病理像および、組織検体から菌同定により証明された。

検索しえた範囲で現在までに肺葉内肺分画症にNTM感染を合併し、分画肺の外科的切除を行った症例は本邦内での報告も含めて11例が報告されている^{3)~11)} (Table 2)。本症例を含めた12例を後方視的に検討すると、性別は女性7症例、男性5症例で、分画肺の区域は右下葉

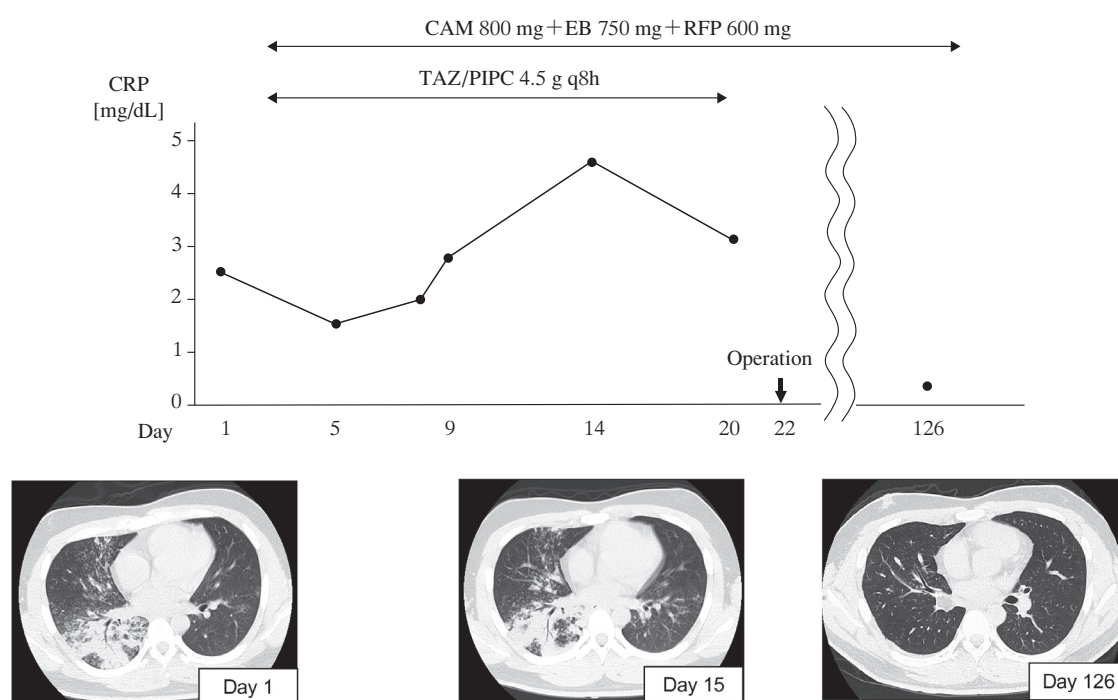


Fig. 3 Clinical course of levels of CRP, antibiotics and chest CT
CAM: clarithromycin EB: ethambutol RFP: rifampicin TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin

Table 2 Case reports of pulmonary intralobar sequestration complicated by nontuberculous mycobacterial infection

Author	Year	Age	Sex	Location	Species of NTM	Preoperative medication of NTM	Duration of postoperative medication
Mooney ³⁾	1975	24	M	RLL	MAC	(+)	Unknown
Shirai ⁴⁾	1990	20	F	RLL	MAC	(-)	(-)
Sekine ⁵⁾	1998	30	F	RLL	MAC	(-)	(-)
Hara ⁶⁾	2001	43	M	RLL	<i>M. intracellulare</i>	(+)	1.5 months
Shiota ⁷⁾	2002	29	F	LLL	<i>M. intracellulare</i>	(+)	2 months
Miyazaki ⁸⁾	2004	28	F	RLL	<i>M. avium</i>	(+)	12 months
Miyazaki ⁸⁾	2004	25	F	RLL	<i>M. avium</i>	(+)	4 months
Lin ⁹⁾	2005	33	M	LLL	<i>M. kansasii</i>	(-)	(-)
Koh ¹⁰⁾	2012	37	M	RLL	<i>M. avium</i>	(+)	2 months
Koh ¹⁰⁾	2012	26	F	RLL	<i>M. abscessus</i>	(-)	(-)
Noguchi ¹¹⁾	2013	37	F	RLL	<i>M. avium</i>	(+)	20 months
Present case		33	M	RLL	<i>M. intracellulare</i>	(+)	2 weeks

RLL: right lower lobe LLL: left lower lobe M.: *Mycobacterium*

が10症例, 左下葉が2症例, 年齢に関しては1症例が40代だが他の症例は20~30代でNTM感染を発症していた。肺葉内肺分画症は左下葉内に発生することが多いとされるが, NTM感染を合併した例では右下葉の分画症の報告が多い傾向にあり, また一般的な結節・気管支拡張型のNTM症は中年女性に好発するが, 肺分画症に合併するNTMは比較的若年に発症しており性差も認めなかった。肺葉内肺分画症ではKohn孔などの側副換気孔や感染により正常気管支と交通し, air trappingにより感染を反復するため一般的に分画肺の感染症治療は難治とされる。そのため肺分画症に合併するNTM症では経気道的に分画肺へ到達するとドレナージが不良となり感染巣を形成しやすいと考えられ, 正常気管支を介した気道クリアランスの障害により通常のNTM症の臨床像とは異なる可能性がある。また, 本症例では分画肺のみならず中葉や左下葉にもNTM症と思われる浸潤影, 粒状影を認めていた。肺葉内肺分画症では側副換気孔を介した感染経路が想定され, 術前に正常肺内に散布状に認められた多発粒状影が分画肺摘出後, 短期間で改善したことなどから, 側副換気孔を介して感染が分画肺へ進展, 拡大した結果, 排菌源となって正常肺へ急速に拡大した可能性が高いと推察する。

本症例では術前にNTM症に対する化学療法を行ったものの熱型や炎症反応, 画像上の改善に乏しく, 内科的治療単独での効果発現は非常に限定的であった。肺分画症に合併したNTM症に対して術前に化学療法を行った症例は現在までに7症例報告されている^{3) 6) ~ 8) 10) 11)}。いずれの症例においても化学療法後に画像上NTM症の陰影の改善を認め, その後に感染巣である肺分画症に対する外科的切除が行われた。本症例で術前の化学療法が奏効しなかった理由として, 多発嚢胞内における嚢胞内液体の貯留が多く化学療法の嚢胞内感染への移行性が十分ではなかった可能性, NTMの菌量が多かった可能性, 臨床症状の改善に乏しく化学療法を2週間程度投与した時点で手術に方針を切り替えたため治療期間が短かった可能性などが考えられる。また, 本症例では右下葉切除後にNTM症に対する術後の化学療法を継続したところ, 右中葉や下葉に残存していた粒状影や浸潤影は約3カ月間の経過ではほぼ消退し, さらに指針¹²⁾に基づき術後1年間の投与を行ったところ再発は認めなかった。術前の化学療法は周術期の合併症を減らすうえで有効であると思われるが, 本症例のように感染した分画肺の切除を先行して行う必要がある症例もあり, また大量排菌源となる粗大病変を摘除することは病勢コントロールに有用とされ

ているため, 呼吸器外科医師と相談し外科的介入を行う適切な治療時期に関して適宜議論することが重要と考えられる。

肺分画症は稀な呼吸器疾患であり, さらにNTM症を合併した症例の報告は非常に少ない。その病態や周術期の治療法に関しても不明な点が多く, 今後のさらなる症例の集積が待たれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表の内容に関して利益相反はない。

文 献

- 1) Corbett HJ, Humphrey GM: Pulmonary sequestration. *Paediatr Respir Rev.* 2004 ; 5 : 59-68.
- 2) Lee EY, Boiselle PM, Cleveland RH: Multidetector CT evaluation of congenital lung anomalies. *Radiology.* 2008 ; 247 : 632-648.
- 3) Mooney LR, Brown JW III, Saunders RL Jr.: Intralobar pulmonary sequestration infected with a mycobacterium of the Battey-avium complex. *Chest.* 1975 ; 68 : 594-595.
- 4) 白井 敏, 佐藤 篤, 谷口 正, 他: 正常気管支と交通し, 非定型抗酸菌感染を伴った肺葉内肺分画症の1例. *日本胸部臨床.* 1990 ; 49 : 926-932.
- 5) 関根 隆, カレドレシャード, 小鯖 覚: 肺内分画症に発症した非定型抗酸菌症の1例. *日呼吸会誌.* 1998 ; 36 : 399-402.
- 6) 原 政樹, 松崎泰憲, 枝川正雄, 他: 難治性の非定型抗酸菌症を伴った肺葉内肺分画症の1切除例. *日呼外会誌.* 2001 ; 15 : 779-784.
- 7) Shiota Y, Arikita H, Aoyama K, et al.: Pulmonary sequestration associated by *Mycobacterium intracellulare* infection. *Intern Med.* 2002 ; 41 : 990-992.
- 8) 宮崎洋生, 源馬 均, 小清水直樹, 他: 肺葉内肺分画症に続発した若年者の肺非結核性抗酸菌症の2例. *日呼吸会誌.* 2004 ; 42 : 277-283.
- 9) Lin SH, Lee LN, Chang YL, et al.: Infected pulmonary sequestration caused by *Mycobacterium kansasii*. *Thorax.* 2005 ; 60 : 355.
- 10) Koh WJ, Hong G, Kim K, et al.: Pulmonary sequestration infected with nontuberculous mycobacteria: a report of two cases and literature review. *Asian Pac J Trop Med.* 2012 ; 5 : 917-919.
- 11) 野口未紗, 奥村典仁, 中野 淳, 他: 分画肺内に非結核性抗酸菌症を合併した肺葉内肺分画症の1例. *日呼外会誌.* 2013 ; 27 : 832-836.
- 12) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会: 肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針. *結核.* 2008 ; 83 : 527-528.

右仙腸関節痛を主訴とする右結核性仙腸関節炎・流注膿瘍の1例

¹福井 独歩 ¹木本 昌伸 ²渡邊 憲弥 ¹小坂 充
³吾妻 俊彦 ³出浦 弦 ¹山崎 善隆

要旨：20歳代女性，ベトナムからの留学生。主訴は右臀部から大腿後面の痛み。骨盤MRIで右仙腸関節に炎症性変化と膿瘍形成，胸部CTで右胸腔に分画化した被包化胸水，右肺尖部に微小結節を認めた。関節膿瘍穿刺検体は抗酸菌塗抹陽性，結核菌群PCR陽性であり，胸水検査ではadenosine deaminase 高値。また喀痰検査では抗酸菌塗抹陰性，結核菌群PCR陰性であったが，培養陽性で結核菌と同定され，右結核性仙腸関節炎／流注膿瘍，結核性胸膜炎，肺結核と診断された。抗結核薬（リファンピシン，イソニアジド，ピラジナミド，エタンブトール）で治療開始し，膿瘍に対しては全身麻酔下で搔爬術と術後持続ドレナージを行い，症状の改善を認めた1例を経験した。文献的考察を加えて報告する。

キーワード：結核性仙腸関節炎，結核性胸膜炎，肺結核

緒 言

結核性仙腸関節炎は稀な疾患であるが，抗結核薬治療単独では治療に難渋することもあり，病態に応じて外科的な治療が推奨されることがある¹⁾。今回われわれは結核性仙腸関節炎に対し，抗結核薬治療に加え外科的搔爬術と持続ドレナージを施行し著効した症例を経験したため報告する。

症 例

患 者：20歳代，女性。

主 訴：右臀部から大腿後面にかけての痛み。

既往・内服歴：特になし。

生活歴：ベトナム出身。日本には留学のため居住している。喫煙・飲酒はなし。

アレルギー歴：特になし。

現病歴：X-2年来日。X年4月23日右臀部から大腿後面の痛みを自覚し，5月4日に近医受診した。鎮痛剤および仙骨ブロックを行うも著効せず，疼痛が持続していたため前医整形外科紹介となった。

前医入院後，X年6月30日撮影の骨盤部MRI脂肪抑制T2強調画像で右仙骨・腸骨の高信号と仙腸関節の腹側・背側に高信号の膿瘍を認めた（Fig. 1）。X年7月8日撮影の胸部X線写真で，臥位で右肺野の透過性低下を認め（Fig. 2a），胸部CTでは右肺尖部に微小結節（Fig.

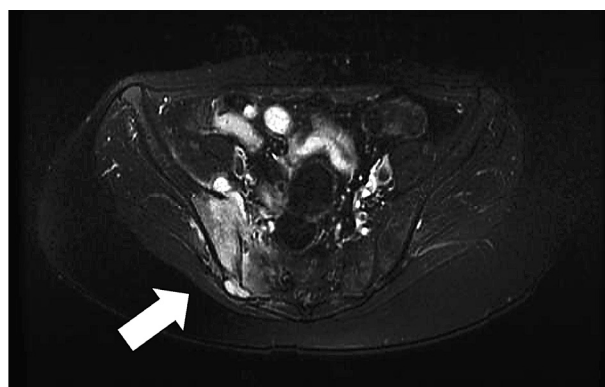


Fig. 1 Magnetic resonance image taken at a previous hospital on 30 June X. Contrast-enhanced coronal fat-suppressed T2-weighted image showed high-signal sacrum and ilium and high-signal abscesses ventral and dorsal to the sacroiliac joint (arrow).

¹長野県立信州医療センター 呼吸器・感染症内科，²同整形外科，
³信州上田医療センター呼吸器内科

連絡先：福井独歩，長野県立信州医療センター感染症センター，
 〒382-8577 長野県須坂市大字須坂1332
 (E-mail: f-08-07-doppo@frontier.hokudai.ac.jp)
 (Received 4 May 2022/Accepted 6 Jun. 2022)

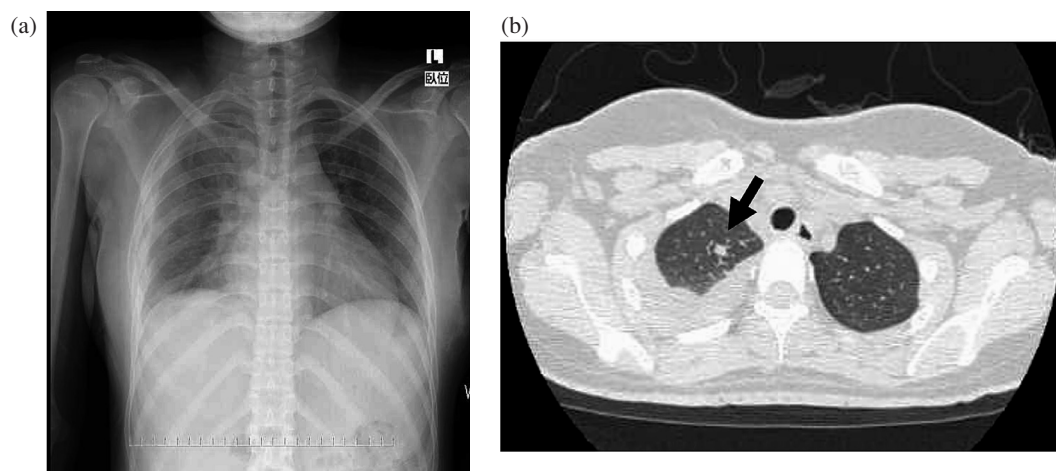


Fig. 2 (a) Chest radiographs taken on July 8 X showed decreased permeability in the right lung field in the supine position. (b) Computed tomography of the chest taken on the same day showed a pleural effusion in the right pleural cavity and a micro-nodule in the right pulmonary apex.

Table 2 Laboratory findings on admission

Table 1 Laboratory findings of the pleural fluid		Hematology		Biochemistry		K	
Gravity	1.017	WBC	5,800 / μ l	Alb	2.5 g/dl	Cl	4.3 mEq/l
Protein	5.7 g/dl	Neut	69.2 %	AST	14 U/L	FBS	106 mEq/l
Glucose	91 mg/dl	Lym	22.8 %	ALT	8 U/L	HbA1c	68 mg/dl
LDH	917 IU/l	Mono	7.2 %	LDH	196 U/L	CRP	6.4 %
CEA	0.6 ng/dl	Eos	0.5 %	γ -GT	18 U/L		14.78 mg/dl
ADA	131.5 IU/l	Baso	0.3 %	T-Bil	0.5 mg/dl	Infection	
TB-PCR	negative	RBC	369 $\times 10^4$ / μ l	CK	23 U/L	HBs Ag	0.01 IU/ml
		Hb	9.5 g/dl	BUN	5.8 mg/dl	HCV Ab	negative
		Hct	29.3 %	Cre	0.55 mg/dl	HIV Ag/Ab	negative
		Plt	43.6 $\times 10^4$ / μ l	Na	143 mEq/l		

2b), 右胸腔内に分画化した胸水, 右腋窩・右頸部リンパ節の腫脹を認めた。

Tスポット®TB (T-SPOT) 陽性, 右仙腸関節の膿瘍穿刺検体では抗酸菌塗抹陽性, 結核菌群PCR (TB-PCR) 検査陽性であり, 組織診の結果も結核性肉芽腫として矛盾しない像であったため結核性仙腸関節炎と診断された。また, 喀痰検体, 胸水検体は抗酸菌塗抹およびTB-PCRともに陰性であったが, 胸水 adenosine deaminase (ADA) は高値であり (Table 1), 結核性胸膜炎の合併もあると判断され, 当院呼吸器・感染症内科紹介となった。

当院入院時現症: 身長149.1 cm, 体重47.8 kg。意識清明。体温39.0℃, 血圧95/62 mmHg, 脈拍105/分・洞調律, 経皮的動脈血酸素飽和度94% (室内気)。松葉杖歩行。咳・喀痰などの明らかな呼吸器症状は認めない。胸部聴診所見では明らかな副雑音なし。右大腿筋萎縮あり。右股関節外旋位で疼痛が誘発される。仙腸関節由来の疼痛を誘発する一般的な手技ではPatrick testは陰性, Gaenslen test陽性, Newton test陽性であった。

当院入院時検査所見 (Table 2): 血算・生化学検査で

は貧血と高度な炎症反応上昇を認めるものの, その他特記すべき所見はなく, HIV抗原・抗体は陰性であった。入院後行った骨シンチグラフィ (Tc-99m-MDP) では右仙腸関節部に集積を認めたがその他骨に集積は認めなかった。

臨床経過: X年7月10日より陰圧個室管理の上, 抗結核薬4剤〔リファンピシン (RFP) 600 mg, イソニアジド (INH) 250 mg, ピラジナミド (PZA) 1200 mg, エタンプトール (EB) 750 mg〕で化学療法開始した。肺結核の合併もありうると考え喀痰抗酸菌検査も入院中行うこととした。7月13日右臀部より血性滲出物を認め, 結核性皮下膿瘍と考えた。7月17日採取した喀痰にて抗酸菌塗抹陰性, TB-PCR陰性であったが, 4週後小川培地にて結核菌が検出されたため肺結核の合併も診断された。治療開始2週間後に撮影された胸腹仙骨部CTでは胸水の減少を認める (Fig. 3) もの, 右仙腸関節の膿瘍に変化は認めず, 疼痛の改善も乏しく, 日常生活動作の改善が得られなかったため, 当院整形外科紹介をした。病巣は画像所見上, 仙腸関節内の膿瘍形成を認め, Kimらの



Fig. 3 Computed tomography of the chest taken on July 27. Images showed reduced nodular shadows at the pulmonary apex and decreased pleural effusion compared with Fig. 2 (b).

分類におけるType 4に当てはまるため手術適応ありと判断した。8月17日全身麻酔下にて右仙腸関節膿瘍搔爬術施行, 術中にドレーン用のチューブを残し, 携帯用低圧持続吸引機を使用し約100~120 mmHgの陰圧でドレーンを施行した。排液は淡血性のものが計10 mLとわずかであったため8月21日ドレーンを抜去した。術中ドレーン検体の抗酸菌学的結果は塗抹鏡検査でGaffky 2号, TB-PCR陽性, 培養で結核菌陽性であった。術後, 徐々に疼痛は改善し, 9月4日には独歩可能となった。その後, 発熱など再発を疑わせる所見は認めず, 血液検査上も炎症反応の再燃を認めなかったため(9月10日CRP 3.01 mg/dl), 9月16日退院, 以降のフォローを前医で行うこととした。

7月17日採取喀痰培養の薬剤感受性結果よりINH (1.0 μ g/ml) 耐性, ストレプトマイシン (10 μ g/ml) 耐性結核と判明したため, 退院後の治療はRFP 600 mgとEB 750 mgとレボフロキサシン (LVFX) 500 mgで6カ月投与, その後RFP 600 mg, LVFX 500 mgの2剤で3カ月治療を行う方針とした。治療開始1年7カ月後の骨盤MRIでは治療前と比較して, 脂肪抑制T2強調画像で右仙腸関節の液体貯留, 高信号域は消失し, 関節部に認めていた活動性炎症の改善が確認された (Fig. 4)。その後再発は認めていない。

考 察

日本国内における直近10年間の新規登録結核患者のうち脊椎結核が0.8~1.0%, 脊椎結核以外の骨関節結核は0.5~0.7%²⁾と骨関節結核は稀な疾患ではあるが, 感染性関節炎の鑑別として結核が原因のものは忘れてはならない。結核性仙腸関節炎は骨関節結核のおよそ5~10%に報告され³⁾⁴⁾, 特に結核性仙腸関節炎は, 症状が曖昧なため, 見逃されることが多い⁵⁾。また, 医療機関受診時,

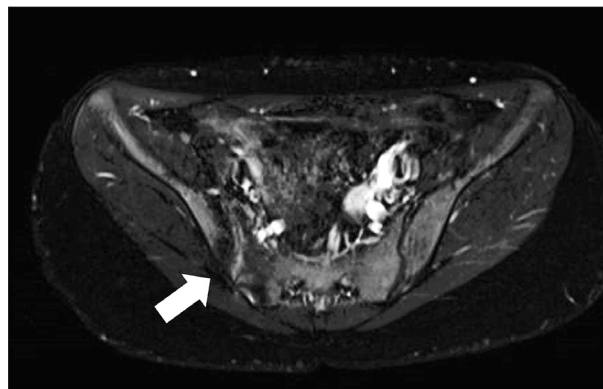


Fig. 4 Magnetic resonance image taken on 12 January X+2, 1 year and 7 months after the start of treatment. Compared with before treatment (Fig. 1), fluid retention and high-signal areas in the right sacroiliac joint on fat-suppressed T2-weighted images had disappeared, and active inflammation was no longer seen in the joint (arrow).

仰臥位で診察を受けることが多いため, 仙腸関節が発症部位であることを見落とすことが多い⁶⁾。

発症は通常緩やかであり, 痛みは鈍く持続する⁷⁾。症状は臀部と腰部の痛み, 患側下肢の放散痛, 歩行困難¹⁾などが多い。また, 結核性仙腸関節炎は膿瘍の発生率も高いため皮膚腺病をきたす症例も多い⁸⁾。身体所見ではNewton test, lateral pelvic compression test, Gaenslen test, Patrick testが患側で陽性となる¹⁾。診断には結核の既往, 臨床症状, ツベルクリン反応, CRP, 赤沈値, 白血球数, MRI, CTが参考になるが, 最終的には針生検あるいは切開生検による結核菌の同定が必要である⁶⁾⁹⁾。肺結核やその他の骨・関節結核の合併を認めることも多く¹⁰⁾, 骨およびGaシンチグラフィやFluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸F-FDG PET/CT)による病変検索も有用である。

治療方針としてKimらは結核性仙腸関節炎を4つに分類している。Type 1: 関節裂隙の開大と不鮮明化, Type 2: 関節の骨びらん化, Type 3: 腸骨および仙骨に嚢胞形成のある関節破壊, Type 4: 仙腸関節内の膿瘍形成あるいは他椎体への感染の波及, である。そのうちType 3, 4は抗結核薬治療に加えて, 外科的治療を推奨している。手術適応であるType 3, 4の中でも, 病態によって搔爬術に加えて関節固定を行うかどうか異なっており, 関節の著しい破壊と仙腸関節の不安定性を伴う患者には関節固定術も適応とされる¹⁾。また, Luoらは結核性膿瘍の単純な切開・排膿は死腔形成の危険性があるため推奨せず, 膿瘍腔からの瘻孔を伴う結核性仙腸関節炎症例においては, 抗結核薬の投与と並行して陰圧閉鎖療法 (negative pressure wound therapy: NPWT) による膿瘍の排出を推奨している⁸⁾。

本症例は右仙腸関節に膿瘍を認め、膿瘍穿刺検体から結核菌を同定したため、結核性仙腸関節炎と診断された。血液検査上、CRP高値を認めた。CRPや赤血球沈降速度は結核性仙腸関節炎に特異的な検査結果ではないが、結核性仙腸関節炎の活動期には上昇を認め、治療奏効すると減少していく。特に活動性が高いものは高値となる⁶⁾⁸⁾¹⁰⁾。本症例では結核性胸膜炎、肺結核も合併しており、病変の活動性が高かったと考えられ、血液検査学的動態も過去の結核性仙腸関節炎の報告と矛盾しないものであった。治療方針に関しては、画像所見上、Kimらの分類ではType 4に当てはまり、外科的治療の適応と判断したが、仙腸関節の不安定性は認めなかったため関節内搔爬術のみの適応と考えた。さらに持続ドレナージも施行した。膿瘍排出による菌量の減少は病変の進行と感染性を抑えると考えられる⁸⁾。結核性仙腸関節炎の診断をした場合は理学所見、各種画像所見による病態の把握によって、外科的治療を含めた適切な治療方針の決定を行うことが重要である。

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

文 献

- 1) Kim NH, Lee HM, Yoo Jd, et al.: Sacroiliac Joint Tuberculosis Classification and Treatment. Clin Orthop Relat Res. 1999 ; 358 : 215-222.
- 2) 結核予防会：結核発生動向概況・外国生まれ結核. 「結核の統計 2020」. 結核予防会, 東京, 2022.
- 3) Papadopoulos EC, Papagelopoulos PJ, Savvidou OD, et al.: Tuberculous Sacroiliitis. Orthopedics. 2003 ; 26 : 653-657.
- 4) Pouchot J, Vinceneux P, Barge J, et al.: Tuberculosis of the sacroiliac joint: clinical features, outcome, and evaluation of closed needle biopsy in 11 consecutive cases. Am J Med. 1988 ; 84 : 622-628.
- 5) Gorden G, Kabins SA: Pyogenic sacroiliitis. Am J Med. 1980 ; 69 : 50-56.
- 6) 中瀬雅司, 平田哲郎, 平田美幸, 他：結核性仙腸関節炎の1例. 日関病誌. 2009 ; 28 : 261-264.
- 7) Jain VK, Iyengar KP, Botchu R, et al.: Sacroiliac joint tuberculosis revisited—A clinico-radiological review. J Clin Orthop Trauma. 2021 ; 24 : 101707.
- 8) Luo X, Tang X, Ma Y, et al.: The efficacy of negative pressure wound therapy in treating sacroiliac joint tuberculosis with a chronic sinus tract: a case series. J Orthop Surg Res. 2015 ; 10 : 120.
- 9) Ramlakan RJS, Govender S: Sacroiliac joint tuberculosis. Int Orthop. 2007 ; 31 : 121-124.
- 10) Gao F, Kong XH, Tong XY, et al.: Tuberculous Sacroiliitis: a study of the diagnosis, therapy and medium-term results of 15 cases. J Int Med Res. 2011 ; 39 : 321-335.

1) Kim NH, Lee HM, Yoo Jd, et al.: Sacroiliac Joint Tuber-

Case Report

PULMONARY *MYCOBACTERIUM SHIMOIDEI* INFECTION:
A CASE REPORT AND REVIEW OF JAPANESE LITERATURE^{1,2}Seiichiro IMAI, ²Isao ITO, and ²Toyohiro HIRAI

Abstract: This study reports pulmonary *Mycobacterium shimoidei* infection in an 83-year-old man with diabetes and a history of childhood tuberculosis, cerebral infarction, and prostate cancer. An abnormal shadow was first noted on a chest radiograph at age 76, which worsened on follow-up at age 83. He visited a hospital with a productive cough. Thoracic computed tomography scan showed a cavity lesion, thickening of bronchial walls, and consolidations in the upper right lung. Although acid-fast bacilli were isolated from his sputum, they could not be identified by TB-PCR, MAC-PCR, or DNA-DNA hybridization. Treatment with erythromycin for 3 months was ineffective, and the patient was referred to our hospital. On two occasions, acid-fast bacilli were isolated from his sputum and identified as *M. shimoidei* by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). Although treatment with rifampicin, ethambutol (EB), and clarithromycin was initiated, EB was replaced with levofloxacin due to loss of appetite. The patient's symptoms improved after 3 months, and his sputum smear and culture were negative after nine months. Treatment was stopped after 15 months, and chest radiography showed an enlarged cavity and improved consolidation. After 21 months, the patient had no recurrence. MALDI-TOF MS has facilitated the diagnosis of *M. shimoidei*, as evidenced from our review of 18 reported Japanese cases, including ten abstract forms. Only one report of an appropriate drug susceptibility test for nontuberculous mycobacteria exists. We report a case with longitudinal imaging changes in pulmonary *M. shimoidei* infection and expect more cases with effective treatment regimens and duration to be reported in the future.

Key words: Nontuberculous mycobacteriosis, MALDI-TOF MS, *M. shimoidei*, Pulmonary infections, Rifampicin, Rifabutin

INTRODUCTION

Mycobacterium shimoidei is a rare nontuberculous mycobacterium (NTM) that causes pulmonary infections, first reported by Tsukamura et al. in 1975¹⁾. Earlier reports by Mayall et al.²⁾ and the 2007 American Thoracic Society (ATS)/Infectious Diseases Society of America (IDSA) joint guidelines³⁾ describe infected patients as predominantly male who either had underlying lung disease (including scarring from previous tuberculosis) or were immunocompromised. Symptoms include fever, weight loss, productive cough, and hemoptysis. Imaging studies often show cavities, mainly in the upper lung, and consolidation around them. Although identification of *M. shimoidei* was originally described as a combination of various biochemical tests, with the development of molecular techniques, genetic tests have mainly used homology of 16S rRNA gene sequences in basic isolates

as a standard for defining new species. Recently, matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS), which compares and evaluates the molecular weight information (mass spectrum) of ribosomal proteins from acid-fast bacilli using a database library, has been widely used⁴⁾.

We diagnosed and treated pulmonary NTM infection with *M. shimoidei* identified by MALDI-TOF MS. Here, we report long-term image changes and consider the clinical features and treatment details of 18 previous reports in Japan, including our case.

CASE REPORT

An 83-year-old man with a productive cough was referred to our hospital for identification of NTM and treatment of pulmonary infection. He had a history of childhood pulmonary tuberculosis, cerebral infarction at 57 years of age,

¹Kyoto University Hospital Preemptive Medicine and Lifestyle Related Disease Research Center; ²Department of Respiratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine

Correspondence to: Seiichiro Imai, Kyoto University Hospital Preemptive Medicine and Lifestyle Related Disease Research Center, 53 Shogoin Kawaramachi, Sakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 606–8397 Japan. (E-mail: seimai@kuhp.kyoto-u.ac.jp)
(Received 6 Mar. 2022/Accepted 1 Aug. 2022)

prostate cancer at 67 years of age, and was being treated for type 2 diabetes. He had quit smoking at age 55 (26.3 packs per year) and drank socially. Chest radiography performed at 67 years of age showed no abnormalities except for an old tuberculosis scar in the lower right lung field (Fig. 1A). At 76 years of age, he was referred to Hospital X because of an abnormal chest radiograph during a health check. Chest radiograph showed consolidation in the right middle, and lower lung (Fig. 1B), and a thoracic computed tomography scan (CT) showed consolidation in the right upper lung and a small nodular shadow in the parenchyma (Fig. 2A). After 5 years of follow-up of the shadow on chest radiograph without treatment, the patient showed improvement. However, two years later, the follow-up examination at 83 years of age showed worsening of the shadow in the right middle and lower lung fields, and he again visited Hospital X. Chest radiography showed enlargement of the cavity in the upper right lung field and increasing consolidation in

the middle and lower lung fields. His sputum smear was positive for acid-fast bacilli, which could not be detected by polymerase chain reaction (PCR) for *M. tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex (MAC), and the cultured acid-fast bacilli were not identified by DNA-DNA hybridization (DDH). He was administered 400 mg/day of erythromycin to improve the symptoms of cough and sputum, but no improvement was observed. After 3 months, the radiographic chest shadow intensified (Fig. 1C), and the patient was admitted to our hospital.

The patient's physical findings were as follows: Height 163.3 cm; weight 45.4 kg (BMI 17.0 kg/m²), body temperature 36.3 °C, blood pressure 135/103 mmHg, pulse 114/min, and arterial oxygen saturation measured by pulse oximeter (SpO₂) 97% (room air). The patient had decreased breath sounds in the right middle and lower lung fields, and his heartbeat was regular. The patient's blood counts and other laboratory test results are shown in Table 1. The white blood cell

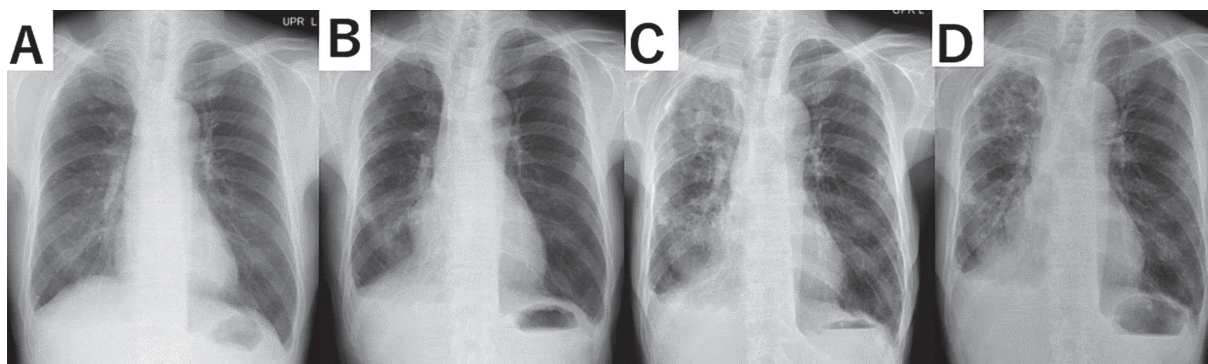


Fig. 1 Chest radiography (A) At 67 years of age: shows a small granular shadow in the right lower lung due to childhood tuberculosis. (B) At 76 years of age: shows consolidation in the right, predominantly lower, lung. (C) At 83 years of age, before treatment: shows developing consolidation in the right lung with a cavity in the right upper area. (D) At 85 years of age, after treatment: shows reducing consolidation in the right lung field: but the cavity has increased in the right upper area.

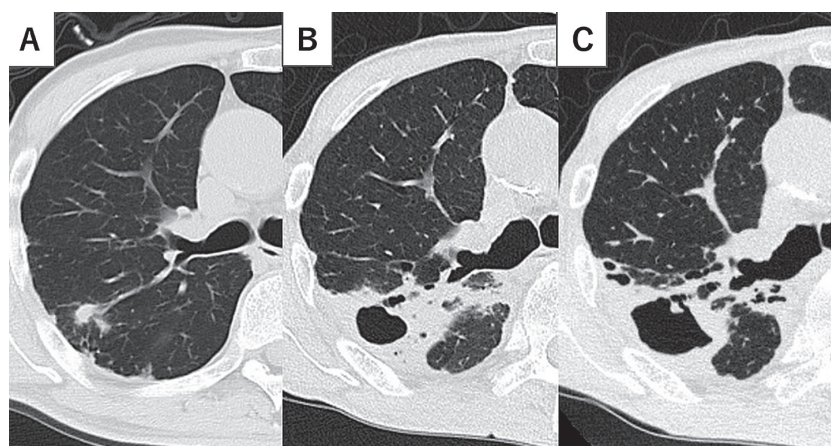


Fig. 2 Thoracic computed tomography. (A) At 76 years of age: shows nodular consolidation in the S² field and wedge-shaped consolidation in the S² parenchyma. (B) At 83 years of age, before treatment: shows cavities, nodules, thickening of bronchial walls, and consolidation in the right S² field. (C) Eleven months after commencement of treatment (age, 84 years): shows a large cavity with reduced consolidation.

Table 1 Laboratory data

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	5970 /mL	TP	7.8 g/dL	CRP	0.7 mg/dL
Neutrophil	78.4 %	Albumin	3.8 g/dL	<i>Aspergillus</i> antigen	(-)
Lymphocyte	14.2 %	T-Bil	0.5 mg/dL	(1, 3) β -D glucan	4 > pg/mL
Monocyte	6.9 %	AST	24 IU/L	T-SPOT. TB	(+)
Eosinophil	0.2 %	ALT	10 IU/L	Anti-glycopeptidolipid-	
Basophil	0.3 %	ALP	214 IU/L	core IgA antibody	(-)
RBC	388 $\times 10^4$ /mL	LDH	146 IU/L	Sputum	
Hemoglobin	11.6 g/dL	γ -GTP	17 IU/L	Bacterial	Normal flora
Hematocrit	35.3 %	BUN	23 mg/dL	Acid-fast bacterium	
Platelet	25 $\times 10^4$ /mL	Creatine	1.0 mg/dL	Smear	(2+), (2+)
		Sodium	134 mmol/L	PCR	MTB (-), MAC (-)
		Potassium	4.5 mmol/L	Culture	<i>Mycobacterium</i> species
		Chloride	97 mmol/L	DDH	Undetected
		Glucose	318 mg/dL	MALDI-TOF MS	<i>Mycobacterium shimoidei</i>
		HbA1c	7.9 %		

PCR: polymerase chain reaction, MTB: *Mycobacterium tuberculosis*, MAC: *Mycobacterium avium* complex,

DDH: DNA-DNA hybridization, MALDI-TOF MS: matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry

count of 5,970/mL and C-reactive protein level of 0.7 mg/dL indicated mild inflammation. Diabetes was poorly controlled with a blood glucose level of 318 mg/dL and a hemoglobin A1c level of 7.9%. Thoracic CT showed a cavity in the upper right side (S²), thickening of the bronchial walls, and worsening of consolidation. On immunological examination, the patient tested negative for glycopeptidolipid core immunoglobulin A antibody and positive for T-SPOT. TB[®] was presumably due to a history of pediatric tuberculosis. No bacteria or fungi were detected in his sputum, and acid-fast bacilli were identified twice at our hospital. *Mycobacterium* species were detected in his sputum culture within 2 weeks, and they were identified twice as *M. shimoidei* (MALDI-TOF MS). The drug sensitivity test (DST) was not performed. Based on the clinical course results, imaging, and sputum tests, we diagnosed the patient with pulmonary NTM infection due to *M. shimoidei*. His treatment with rifampicin (RFP), ethambutol (EB), and clarithromycin (CAM) was initiated. Anorexia occurred during the first 2 weeks; therefore, EB was discontinued and CAM and RFP were continued. When the patient regained his appetite, levofloxacin (LVFX) was added to the CAM and RFP treatment regimen. Since his cough and sputum production improved after 3 months and no acid-fast bacilli were detected in his sputum smears or cultures from his sputum after 9 months, the treatment plan was continued for 21 months according to the 2007 ATS/IDSA guidelines³. Thoracic CT 11 months after treatment initiation showed that the thickening of bronchial walls had improved and areas of consolidation had reduced with the enlargement of the cavity (Fig. 2C). After treatment, chest radiography showed enlargement of the cavity in the upper right lung area; however, consolidation around the cavity had slightly improved (Fig. 1D). At the patient's request, treatment was stopped after 15 months, but no recurrence of symptoms or worsening of chest radiograph findings has

been observed for 21 months.

DISCUSSION

M. shimoidei, an acid-fast Runyon-class III bacillus, was first reported in 1975¹, but remained unrecognized as a bacterial species until 1982, after the second case was reported in Australia⁵. Regarding cases in Japan, we searched the Ichushi Web, a Japanese online literature search system provided by the Japan Medical Abstracts Society, and PubMed[®] for literature published between January 1975 and December 2021, using the following terms as keywords: "*Mycobacterium*" and "*shimoidei*," and cited articles in this literature. Twenty-two articles were found in Ichushi Web, six articles from Japan were found in PubMed[®], and the cited cases were summarized to 17 cases, excluding duplicates and our case (Table 2)^{1) 6)~20}. Sixteen infected men and two women aged 45–83 years (median, 68 years) were reported. The chief complaints at diagnosis were cough in ten cases, sputum production in seven cases (including two cases with blood-streaked sputum), fever in four cases, and hemoptysis in three cases. Comorbidities included old pulmonary tuberculosis in five cases, COPD in five cases, and pneumoconiosis, interstitial pneumonia, bronchiectasis, and pneumothorax in one case each. Imaging findings included cavities in 13 cases, consolidations in six cases, and tumors or nodules in four cases. These findings are consistent with those of a previous report by Mayall et al.² and 2007 ATS/IDSA³. In this case, there were only massive consolidations and nodules at the initial presentation, and the findings did not expand over the 5 years. However, after the areas of consolidation increased, a cavity and thickening of bronchial walls were observed. Although the thickening of bronchial walls improved after treatment, the cavity increased. Tsukamura et al.¹ and Yasuda et al.¹⁵ reported that the causes of death were related to pulmonary infections, in which delay

Table 2 Clinical characteristics, treatment, and outcomes of *Mycobacterium shimoidae* infections, Japan

Reporter ^{Ref)}	Report year	Specimen (x isolates)	Identified methods	Age year/sex	Symptom	Radiology	Comorbidity	Treatment (duration)	Outcome
Tsukamura ¹⁾	1975	Sp (x7)	BI	56/M	None	Cavity		Not reported	Died of lung disease
Murakami ⁶⁾	2004	Sp (x2), Br (x1)	GA	77/M	Fe, anorexia	Cavity, consolidation		RFP, EB, CAM, SM, GTFX (T: > 3m)	Improved
Takayama ⁷⁾	2006	Sp (x4)	GA (16S)	68/M	Fe, cough, Sp	Consolidation	COPD, old TB, GU, pneumothorax	RFP, EB, CAM, PZA (8w) → RFP, EB, CAM, CPFX (T: 6m)	Improved
Saito H ⁸⁾	2007	Sp (x2)	BI, HPLC, GA (16S)	45/M	Bloody Sp	Cavity	Old TB	INH, RFP (T: 6m)	Stable
Saito H ⁸⁾	2007	Sp (x4)	BI, HPLC, GA (16S)	75/M	Fe, cough, weight loss	Cavity, consolidation	Old TB	RFP, EB, SM, CAM (T: 11m)	Improved
Ogawa ⁹⁾	2007	Sp (x1), Br (x1)	GA (16S)	68/M	Cough, Sp	Calcified, linear		Not reported	Not reported
Hazawa ¹⁰⁾	2009	Sp (x1), Br (x1)	GA (16S, <i>dnaJ</i>)	68/M	Not reported	Cavity	HT	Observe	Not reported
Yamamoto ¹¹⁾	2010	Br (x2)	GA (16S)	75/F	Fe, cough	Micronodular opacities	IP, HTLV-1 positive	RBT, EB, CAM	Not reported
Kodera ¹²⁾	2010	L Tis (x1)	HPLC, GA (<i>Hsp65</i>)	54/M	None	Cavity with mass		RFP, INH, EB, PZA (T: 12m) → operation	Stable → Improved
Omae ¹³⁾	2013	Sp (x3)	GA (<i>dnaJ</i>)	77/M	Cough	Cavity, consolidation	BE, COPD, GU	RFP, EB, CAM (1m) → RFP, EB, AZM (T: 4m)	Improved
Kanaji ¹⁴⁾	2013	Sp (x2)	GA (<i>rpoB</i> , 16S)	83/M	Cough	Cavity, nodules, BE	MG	RFP, EB, CAM (T: 18m)	Improved
Yasuda ¹⁵⁾	2015	Sp (x2)	Not reported	62/M	Cough, Sp, hemoptysis	Not reported	Pneumoconiosis, COPD, BLI, <i>Asp</i>	Antibiotic drugs for bacterial pneumonia and <i>Asp</i>	Died of lung disease
Saito M ¹⁶⁾	2018	Sp (x1), Br (x1)	MS (MALDI)	47/M	Cough, hemoptysis	Cavity		RBT, EB, CAM, SM (T: 18 m)	Improved
Yabuki ¹⁷⁾	2019	Sp (x2), Br (x1)	MS	72/M	Cough, Sp	Cavity	Old TB, COPD	RFP, EB, CAM (plan)	
Iwanaga ¹⁸⁾	2019	Not reported	Not reported	66/M	Not reported	Cavity, consolidation		Three TB drugs (T: 12m)	Improved
Nagano ¹⁹⁾	2019	Sp (x2)	MS (MALDI)	61/M	Hemoptysis	Cavity, pleural wall thickening	COPD, RA	CAM, EB, LVFX (T: 18m)	Improved
Ando ²⁰⁾	2020	Sp (x2)	MS	67/F	Bloody Sp	Nodules, BE		RFP, EB, CAM	Improved
Present case	2022	Sp (x2)	MS (MALDI)	83/M	Cough, Sp	Cavity, consolidation, bronchial wall thickening	Old TB, DM, HT	RFP, EB, CAM (2w) → RFP, CAM, LVFX (T: 15m)	Improved (Cavity enlarged)

Ref: reference number, Sp: sputum, Br: washing by bronchoscopy, L Tis: lung tissue,

BI: biochemical identification, GA: genetic assay, 16S: 16S rRNA sequencing, HPLC: high performance liquid chromatography,

MS: mass spectrometry, MALDI: matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, M: male, F: female,

Fe: fever, BE: bronchiectasis, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, TB: pulmonary tuberculosis, GU: gastric ulcer,

HT: hypertension, IP: interstitial pneumonia, HTLV-1: human T-lymphotropic virus type 1 antibody, MG: membranous glomerulonephritis,

BLI: bacterial lung infection, *Asp*: *Aspergillus*, RA: rheumatoid arthritis, DM: diabetes mellitus,

RFP: rifampicin, EB: ethambutol, CAM: clarithromycin, SM: streptomycin, GTFX: gatifloxacin, PZA: pyrazinamide,

CPFX: ciprofloxacin, INH: isoniazid, RBT: rifabutin, AZM: azithromycin, LVFX: levofloxacin,

T: total treatment duration, m: months, w: weeks

in diagnosis led to a fatal outcome. According to their findings, in the early stages, the disease manifests as consolidation or nodules, and as the disease progresses, the consolidation areas expand and cavities develop. Subsequently, peripheral blood vessel involvement leads to blood-streaked sputum or hemoptysis with progressive cavitation. Therefore, treatment measures are required soon after diagnosis.

Microbial identification has been performed using a combination of different physiological methods^{1) 8) 9)}, but it is difficult to perform routinely. Since *M. shimoidei* cannot be detected by the DDH method, which can distinguish 18 species of mycobacteria, genetic diagnostic techniques have been mainly performed using the 16S rRNA sequencing method and sometimes the *DnaJ* or *rpoB* sequencing method. MALDI-TOF MS has been introduced for the identification of bacterial species using mass spectrometry and is mentioned in the 2016 Guide to Acid-fast Bacilli in Japan⁴⁾. The main issue with using this method is the misclassification of the baseline isolates. In a study involving 12 European institutions, the concordance rate of the resulting score of MALDI-TOF-MS was checked against clinical and reference strains; some institutions gave an erroneous score compared to the reference strain²¹⁾. This occurred only between certain bacterial species, and there was no wrong score with respect to *M. shimoidei*. In the reports of 11 cases in Japan up to 2013, *M. shimoidei* was detected by biochemical or genetic methods, and in the most recent five reports after 2018, identification was by mass spectrometry. The identification of rare NTM is expected to increase with the use of MALDI-TOF MS.

The most commonly used treatment regimen has been the combination of RFP, EB, and CAM with or without other drugs^{6)~8)11)14)16)20)} for 3–18 months, and treatment outcomes have been reported to improve, but there is no clearly established therapeutic regimen or duration. For effective treatment of *M. shimoidei* infection, Mayall et al.²⁾ proposed a combination of three drugs, rifabutin (RBT), CAM, and EB, based on a review of DST and treatment outcomes. Galizzi et al.²²⁾ reported that *M. shimoidei* isolates in Italy were susceptible to RBT, CAM, EB, and moxifloxacin and resistant to RFP based on antimicrobial susceptibility to a large panel of drugs potentially effective against slow-growing mycobacteria according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) methods. The Japanese Clinical Manual, published by the Japanese Society for Tuberculosis in 2015²³⁾ recommends the use of CLSI methods or a commercially available drug susceptibility kit for NTM (Kyokuto Pharmaceutical Industrial Co. Ltd., Tokyo, Japan). Since the Japanese results of DST without Nagano et al.¹⁹⁾ were not based on these recommended methods, the relationship between clinical course and DST for *M. shimoidei* cannot be discussed. In the joint guidelines of ATS, European Respiratory Society (ERS), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), and IDSA for the treatment of NTM published in 2020²⁴⁾, it was

shown that treatment-based DST was effective for antibiotic selection for four strains according to the results of the 2018 CLSI guidelines. An appropriate DST is required to investigate the association between the *in vitro* activity of *M. shimoidei* and *in vivo* treatment outcomes in Japan, especially for the use of RFP.

The limitations of this review were the small number of cases and contained reports that have not been peer-reviewed. However, at least, multiple cultures from sputum, a single culture from washing by bronchoscopy, or a single culture from lung tissue met the 2007 ATS/IDSA guidelines in all cases without one case. We reported that long-term lung injury from *M. shimoidei* infection was observed and that the infection was treated with RFP, CAM, and LVFX. However, since the number of reported cases of *M. shimoidei* infection is limited and a standard treatment method is yet to be established, an accumulation of cases is needed in the future.

ACKNOWLEDGEMENT

We would like to thank Editage (www.editage.com) for the English language editing.

Conflict of interest: None of the authors have any conflict of interest to declare.

REFERENCES

- 1) Tsukamura M, Shimoide H, Shaefer WB: A possible new pathogen of group iii Mycobacteria. J Gen Microbiol. 1975 ; 88 : 377–380.
- 2) Mayall B, Gurtler V, Irving L, et al.: Identification of *Mycobacterium shimoidei* by molecular techniques: case report and summary of the literature. Int J Tuberc Lung Dis. 1999 ; 3 : 169–173.
- 3) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007 ; 175 : 367–416.
- 4) The Japanese Society for Tuberculosis ed.: Acid-fast bacillus test guide 2016. Nankodo Co. Ltd., Tokyo, 2016. Japanese.
- 5) Tsukamura M: *Mycobacterium shimoidei* sp. Nov. nom. Rev., a lung pathogen. Int J Syst Bacteriol. 1982 ; 32 : 67–69.
- 6) Murakami K, Eda R, Maeda T, et al.: A case of pulmonary *M. shimoidei* disease for which chemotherapy was effective. Kekkaku. 2004 ; 79 : 328. Japanese. only abstract.
- 7) Takayama S, Tominaga S, Tsukada Y, et al.: A case of pulmonary *Mycobacterium shimoidei* infection. Kekkaku. 2006 ; 81 : 537–541. Japanese. abstract in English.
- 8) Saito H, Zayasu K, Shigeto E, et al.: Two cases of lung infection due to *Mycobacterium shimoidei*, with special reference to bacteriological investigation. Kansenshogaku Zasshi. 2007 ; 81 : 12–19. Japanese. abstract in English.
- 9) Ogawa R, Kimura T, Naito A, et al.: A case of *Mycobacterium shimoidei* disease. Ibaragiken Rinsyoigaku zasshi. 2007 ; 42 : 5–6. Japanese. only abstract.

- 10) Hazawa S, Satou K, Nara N, et al.: A case of *Mycobacterium shimoidei* isolated from a cavity of the lung. Tohoku igakukensagakkai kouenkai syorokusyu. 2009 ; 50 : 96. Japanese. only abstract.
- 11) Yamamoto Y, Kaku N, Izumikawa K, et al.: A case of *Mycobacterium shimoidei* infection associated with HTLV-1-related lung lesions. Kekkaku. 2010 ; 85 : 425. Japanese. only abstract.
- 12) Kodera H, Fujimoto G, Ibata H, et al.: A case of *Mycobacterium shimoidei* infection with cavity and difficult diagnosis. Kekkaku. 2010 ; 85 : 499-500. Japanese. only abstract.
- 13) Omae M, Yokomura K, Yoshimura K, et al.: A case of pulmonary infection resulting from *Mycobacterium shimoidei*. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2013 ; 2 : 622-626. Japanese. abstract in English.
- 14) Kanaji N, Kushida Y, Bandoh S, et al.: Membranous glomerulonephritis associated with *Mycobacterium shimoidei* pulmonary infection. Am J Case Rep. 2013 ; 14 : 543-547.
- 15) Yasuda I, Taguchi Y, Tanaka E, et al.: A case of hemoptysis death possible involvement of *Mycobacterium shimoidei*. Kekkaku. 2015 ; 90 : 492. Japanese. only abstract.
- 16) Saito M, Kawamata T, Suzuki T, et al.: A case of *Mycobacterium shimoidei*. Kekkaku. 2018 ; 93 : 379. Japanese. only abstract.
- 17) Yabuki Y, Hatakeyama N, Okano Y, et al.: A case of nontuberculous mycobacteriosis caused by *Mycobacterium shimoidei* with cavity. Kekkaku. 2019 ; 94 : 59. Japanese. only abstract.
- 18) Iwanaga S, Kitagawa S, Yamamoto M, et al.: A case of nontuberculous mycobacteriosis caused by *Mycobacterium shimoidei* at our hospital.: Nihonkekkaku/Kokyukigakkai Kantou-chihoukai Syourokusyu. 2019 ; 176/236 : 24. Japanese. only abstract.
- 19) Nagano H: *Mycobacterium shimoidei*, a rare non-tuberculous mycobacteria pathogen identified by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. Respirol Case Rep. 2019 ; 7 : e00428.
- 20) Ando M, Kan T, Yasuda T, et al.: A case of *Mycobacterium shimoidei* showing CT images of nodules and bronchiectasis. Kekkaku. 2020 ; 95 (5) : 130. Japanese. only abstract.
- 21) Rodriguez-Temporal D, Alcaide F, Mareković I, et al.: Multicentre study on the reproducibility of MALDI-TOF MS for non-tuberculous mycobacteria identification. Sci Rep. 2022 ; 12 : 1237.
- 22) Galizzi N, Tortoli E, Gori A, et al.: A case of mild pulmonary disease due to *Mycobacterium shimoidei* with a favorable outcome. J Clin Microbiol. 2013 : 51 : 3467-8.
- 23) The Japanese Society for Tuberculosis ed.: Clinical manual of nontuberculous mycobacteriosis. Igaku-Shoin Co. Ltd., Tokyo, 2016. Japanese.
- 24) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C. et al.: Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Eur Respir J. 2020 ; 56 : 2000535.

肺 *Mycobacterium shimoidei* 感染症：1 例報告と日本文献による考察

今井誠一郎 伊藤 功朗 平井 豊博

要旨：肺 *Mycobacterium shimoidei* 感染症の 1 例は 83 歳男性で，糖尿病を治療中，小児結核，脳梗塞，前立腺癌の既往があった。以前に胸部 X 線で指摘された肺野異常は，83 歳で増悪した。症状は喀痰と咳嗽，胸部 CT では右肺上葉に空洞，気管支壁肥厚，浸潤影を認めた。喀痰検査では抗酸菌培養が 2 回陽性も，PCR 法，DDH 法で同定されず，3 カ月エリスロマイシン治療を受けた。陰影増悪し，当院へ紹介された。抗酸菌は，喀痰より 2 回培養され，MALDI-TOF MS にて *M. shimoidei* と同定された。治療は，リファンピシン，エタンプトール（EB），クラリスロマイシンにて開始も，食欲不振を認め，EB をレボフロキサシンに変更し，15 カ月で終了した。症状は 3 カ月後に消失し，喀痰塗抹と培養は 9 カ月後に陰性化，胸部 X 線所見では浸潤影が軽快し，空洞が拡大した。治療後 21 カ月再発していない。抄録のみを含めた日本 18 症例をまとめると，*M. shimoidei* 同定に MALDI-TOF MS は，近年有用であった。非結核性抗酸菌症に対する適切な薬剤耐性検査報告は 1 例のみであった。われわれは，肺 *M. shimoidei* 感染症での長期的な画像変化を報告し，効果的な治療の組み合わせと治療期間には今後の症例集積が必要と考える。

キーワード：非結核性抗酸菌症，*M. shimoidei*，MALDI-TOF MS，肺感染症，リファンピシン，リファブチン

アミカシン硫酸塩吸入用製剤（販売名アリケイス®吸入液590 mg）導入における医薬連携および調剤薬局へのアンケート調査

^{1,2}倉原 優 ³東 崇皓 ³川崎 咲姫 ³安井みのり
³岸本 歩 ⁴新谷 亮多 ¹小林 岳彦 ^{1,4}橘 和延
^{1,2,4}露口 一成

要旨：肺 *M. avium complex* (MAC) 症に対するアミカシン硫酸塩吸入用製剤 (amikacin liposome inhalation suspension [ALIS], 販売名アリケイス®吸入液590 mg) は2021年7月に発売され、標準治療を6カ月以上適用しても菌陰性化が得られない症例に用いられている。国立病院機構近畿中央呼吸器センターでは、2021年8月1日から2022年6月30日までに計16症例にALISを導入した。円滑に薬剤指導ができるよう、導入チェックリストを作成した。また、ALIS処方箋を受け付けた全国調剤薬局97施設に対するアンケート調査では、専用ネブライザを用いた製剤であり、薬価が高いことから、納入・在庫に関して不安を感じている施設が多いことが分かった。ただし、処方元医療機関で薬剤指導が十分できた症例については、薬剤指導上の不安が少ないことと有意に関連していた ($P < 0.05$)。ALISを円滑に導入するためには密な医薬連携が重要と考えられる。

キーワード：アミカシン硫酸塩吸入用製剤, 肺MAC症, 非結核性抗酸菌症

はじめに

国際ガイドライン (ATS/ERS/ESCMID/IDSA)¹⁾において、ガイドラインに沿った化学療法を6カ月以上継続しても喀痰培養の陰性化が達成されない肺 *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症に、アミカシン吸入を追加することが推奨されている。2021年3月に厚生労働省においてアミカシン硫酸塩吸入用製剤 (ALIS [amikacin liposome inhalation suspension], 販売名アリケイス®吸入液590 mg) の製造販売が承認された。その後2021年7月にALISが発売となり、肺MAC症に対してすでに用いられている。

導入に際してメンテナンス機器の事前購入が必要で、またALISの吸入手技だけでなくメンテナンス指導も必須であることから、外来ベースで導入することは容易ではない。スムーズな導入ができるよう、国立病院機構近畿中央呼吸器センターの薬剤部と診療部で検討を重ね、当初入院にて薬剤指導を行うこととした。

また退院後、処方箋を発行して院外薬局でALISを受け取る必要があることから、これに関する問題点や課題を無記名アンケート調査で抽出することとした。

方 法

国立病院機構近畿中央呼吸器センターでは、2021年8月1日から2022年6月30日までに計16症例にALISを導入した。円滑に薬剤指導ができるよう、導入チェックリストを作成した。その経緯と指導上の注意点等について記述する。

また、調剤薬局との医薬連携について評価するため、アンケート調査を行った。アンケートは無記名で、リッカート尺度による5件法を用い、郵送法にて行った。集計結果のうち、回答動向に変化を与えられとされる質問同士についてはクロス集計表分析を行った。質問ごとの偏りをFisherの直接法で検証し、調整済み残差の絶対値が1.96を超える項目を統計学的に有意な関連とした。解析はStata version 16.1 (StataCorp, College Station, TX,

国立病院機構近畿中央呼吸器センター¹臨床研究センター、²感染症内科、³薬剤部、⁴内科

連絡先：露口一成、国立病院機構近畿中央呼吸器センター臨床研究センター、〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町1180 (E-mail: tsuyuguchi.kazunari.ky@mail.hosp.go.jp) (Received 6 Jul. 2022/Accepted 13 Jul. 2022)

USA)を用いた。

本研究は、国立病院機構近畿中央呼吸器センターの倫理審査委員会（IRB）において承認された（#825）。

結 果

1. 当院におけるALISの導入

1-1. 患者選定および導入前外来

ALISに関する使用指針²⁾にあるように、①2剤以上による多剤併用療法を6カ月以上実施しても細菌学的効果が不十分な患者で、②喀痰抗酸菌培養にてMACの持続排菌が認められていることを導入要件とした。

まず、導入前の外来において、主治医により対象患者にALISに関する情報提供を行った。その後、入院でALISの初回導入と薬剤指導を実施することとした。外来で初回処方することも制度上は可能であるが、手技の指導や習得が困難と予想された。ゆえに、少なくとも数日間は、実際にベッドサイドにて毎日指導する必要があると考えた。

また、ALISの薬価は1日あたり4万2408.40円であり、当該1剤の導入により高額療養費制度の適用にいたる可能性があることから、二の足を踏む患者は多い。そのためALISに関する情報提供と同時に高額療養費制度の説明、導入が決まった際には、全例に限度額適用認定証を事前に取得するよう勧めた。

ALISに関連する機器のメンテナンスについて、日本国内で規格に適合している蒸気式消毒器および超音波洗浄機は、研究期間中はアーストレック社のものだけであ

ったことから、当院のALIS症例では全例同社の製品を使用した（蒸気式消毒器：ET-SS011，超音波洗浄機：JP-900S）（図1）。これらは病院内に在庫として保管することが難しいため、事前に患者に同社から購入してもらい、入院時に持参するようお願いした。この購入については医療保険適用外であり、実費で約1万円の支払いとなった。

1-2. 入院時吸入指導・メンテナンス手技指導

ALIS吸入に関して、通常医療機関内で用いられているネブライザシステムを用いたデータがないことから、ALISに関しては専用ネブライザシステム（ラミラ®）（図1）を使用する必要がある。ハンドセットは毎日分解洗浄・消毒（煮沸消毒もしくは蒸気式消毒）が必要で、ハンドセットの内部にあるエアロゾルヘッドは通常の洗浄に加えて、週1回の超音波洗浄機での洗浄が必要となる。ネブライザ本体とハンドセットの1セットを院内に常備し、初回薬剤指導時に薬剤師がこれらを病室に持参することとした。

機器のメンテナンス手技についてはインスメッド合同会社から提供されているパンフレットや動画を見ながら、薬剤師が一緒に行うこととした（図2）。退院後、調剤薬局で機器の対応が困難であることから、インスメッド合同会社のサポートセンターについての案内も行った。



ラミラ®ネブライザシステム



超音波洗浄機



蒸気式消毒器

図1 ALISに必要な物品（インスメッド合同会社および株式会社アーストレックより許諾）

■薬剤指導時に病室に持参するもの

- 専用ネブライザシステム（ラミラ®）（図1）
- サポートセンター登録用紙
- 患者説明用パンフレット
- ウェルカムパック（インスメッド合同会社から提供される保冷機能つきバッグ，準備マット）：指導時または退院までに渡す



図2 薬剤指導風景（国立病院機構近畿中央呼吸器センター，患者様の同意を得て撮影）

副作用なく吸入が可能な場合、退院までにかかりつけ薬局を選定した。退院後、院外薬局に処方箋を持参することになるが、調剤薬局の混乱を避けるためにも、インスメッド合同会社担当者として調剤薬局が連絡を取る必要がある。全国的には処方例が多くないため、調剤薬局が選定されればインスメッド合同会社の担当者が直接薬局に赴いてALISの説明をすることとなっている。

1-3. 退院後の継続処方

2022年5月末までは14日ごとの処方が必要であったものの、2022年6月より長期処方が可能となった。専用ネブライザシステムラミラ®の新しいハンドセットを月1回医療機関に受け取りに来院する必要があることから、現実的にはALISの処方期間は1カ月程度が妥当と考えられる。嘔声などの副作用で一時的にALISを中止することもあり、残薬が発生しない配慮も必要となる。なお、ALISは1箱7瓶入りであることから、基本的に7の倍数で処方することとなる（例：28日等）。ラミラ®のハンドセットの耐用期間については概ね1カ月とされており、約40日までは問題ないとされている。

1-4. 医療費の自己負担

高額療養費制度における自己負担上限額を医療従事者が把握しておく必要がある。収入に応じて細かく規定が

あるため概算は算出しにくいだが、入院にてALISの吸入指導をまず行う場合、初月の医療費はどの区分であっても高めになる。70歳以上で年金生活が主体であれば、外来に移行した後、月あたり8,000円～18,000円で済む患者も多く、また69歳以下であっても多数回該当によって4カ月目以降の自己負担額の軽減が見込める（表1）。月をまたぐと、高額療養費を適用した入院が2カ月にわたることから、同月に入院を完遂することが望ましい。したがって、高額療養費制度を活用することがALIS導入の鍵となることは言うまでもない。

2022年6月から長期処方が可能となったものの、月に1回専用ネブライザシステムラミラの新しいハンドセットを医療機関に受け取りに来院する必要がある。ハンドセット処方の際に在宅抗菌薬吸入療法指導管理料、在宅抗菌薬吸入療法用ネブライザ加算が月に1回算定可能である。専用ネブライザシステムのハンドセットの受け取りが月に1回あり、診療実状としては月に1回診察することが適切と考えられる。

1-5. 導入チェックリスト

1-1～1-4に基づいて、作成した当院の導入チェックリストを表2に示す。導入前の来院で高額療養費制度の説明およびメンテナンスに必要な蒸気式消毒器と超音波

表1 ALISに関する医療費の自己負担額シミュレーション（厚労省資料などを基に筆者作成）

■高額療養費制度における毎月の医療費の自己負担額上限額概算（69歳以下）	
(1) 住民税非課税者の場合：	
1～3カ月目：約3.5万円 → 4カ月目以降（多数回該当）：約2.5万円	
(2) 年収約370万円以下（健保：標準報酬月額26万円以下、国保：旧ただし書き所得210万円以下）の場合：	
1～3カ月目：約5.8万円 → 4カ月目以降（多数回該当）：約4.4万円	
(3) 年収約370万円～約770万円（健保：標準報酬月額28万～50万円、国保：旧ただし書き所得210万～600万円）の場合：	
1～3カ月目：約8万円～（高くても*10万円程度） → 4カ月目以降（多数回該当）：約4.4万円	
(4) 年収約770万円～約1,160万円（健保：標準報酬月額53万～79万円、国保：旧ただし書き所得600万～901万円）の場合：	
1～3カ月目：約16.7万円～（高くても*19万円程度） → 4カ月目以降（多数回該当）：約9.3万円	
(5) 年収約1,160万円～（健保：標準報酬月額83万円以上、国保：旧ただし書き所得901万円超）の場合：	
1～3カ月目：約25.3万円～（高くても*28万円程度） → 4カ月目以降（多数回該当）：約14万円	
■高額療養費制度における毎月の医療費の自己負担額上限額概算（70歳以上）	
(1) 住民税非課税世帯の場合：	
1カ月目：約1.5～2.5万円 → 2カ月目以降（外来）：8,000円	
(2) 年収156万～約370万円（標準報酬月額26万円以下、課税所得145万円未満等）の場合：	
1カ月目：約5.8万円 → 2カ月目以降（外来）：1.8万円（年上限14.4万円）	
(3) 年収約370万円～約770万円（標準報酬月額28万円以上、課税所得145万円以上）の場合：	
1～3カ月目：約8万円～（高くても*10万円程度） → 4カ月目以降（多数回該当）：約4.4万円	
(4) 年収約770万円～約1,160万円（標準報酬月額53万円以上、課税所得380万円以上）の場合：	
1～3カ月目：約16.7万円～（高くても*19万円程度） → 4カ月目以降（多数回該当）：約9.3万円	
(5) 年収約1,160万円～（標準報酬月額83万円以上、課税所得690万円以上）の場合：	
1～3カ月目：約25.3万円～（高くても*28万円程度） → 4カ月目以降（多数回該当）：約14万円	

*「高くても」とはICUに入室するなどの極めて高額の治療を適用される場合を想定した状況であり、現実的にこれ以上の値段になることは考えにくいという意味である。

表2 ALIS導入のチェックポイント（国立病院機構近畿中央呼吸器センター）

職種	導入前来院 その1	導入前来院 その2	治療開始日（入院）	次回来院（2週間後等）
医 師	ALISの治療 選択肢の紹介 「治療ガイド」を渡す	☐ ALIS・専用ネブライザの説明 （理解力が十分にある患者か 確認）	☐ ALIS・専用ネブライザの説明： 副作用の確認、特に投与初期 の呼吸器障害に注意	☐ 副作用・効果および毎日の吸 入・メンテナンスができてい るか
		☐ 高額療養費制度の説明（限度 額適用認定証の申請）	☐ 指導・技術料（初回のみ）： 8780点を算定	☐ 指導・技術料（2回目以降）： 2600点を算定（月に1回）
		☐ メンテナンス用品の購入案内： メンテナンス器具の注文用は がきをポストに投函するよう 説明 受取場所は自宅。機器が自宅 に届き次第、入院日を調整す る 機器は入院時に持ってきても らう	☐ 注意点を口頭で説明： ・受診時の喀痰の採取 ・毎日メンテナンスを行うよ うに指導	☐ 器具の不具合がないか確認す る
			☐ 入院時処方・退院時処方： ・なるべく1箱（7瓶）単位 で処方 ・嘔声予防のためのトローチ や含嗽薬など	☐ 外来処方： ・ハンドセットの交換は院内 （処方医療機関） ・なるべく1箱（7瓶）単位 で処方
看護師 薬剤師 （ソーシャルワ ーカーが必要 に応じてサ ポート）		☐ （患者さんから質問があった 際に） 吸入器の操作説明、メンテナ ンスの説明 →デモ機を使つての説明は入 院で行う	☐ 吸入指導・メンテナンス指導： ・吸入指導と導入は薬剤師が 主に行う ・日々の確認は病棟看護師、 適宜薬剤師も確認	☐ ハンドセットは1カ月に1度 交換なので、次回来院時は新 しいセットを渡すことを事前 に伝えておく
		☐ 専用ネブライザ・ハンドセッ トを病院で購入： ・ハンドセットは外来で月に 1回交付	☐ ALISを吸入45分以上前に冷 蔵庫から出して常温に戻して おく	☐ 外来受診日までにハンドセッ トの準備・発注
		☐ 入院の説明： 高額療養費制度の適用となる ため月をまたがないように注 意	☐ ・メンテナンスについては、 動画や資料と一緒に確認 ・サポートウェブサイト、タ ブレットで組み立て動画が見 られることを紹介	☐ 保冷剤は毎回冷やした状態で 持ってきてもらう
		☐ 高額療養費制度の説明（限度 額適用認定証の申請）	☐ ・販売元サポートの説明・登 録（交換対応のため必須）： 電話やインターネットから申 込or紙に記入しポストに投函	
		☐ メンテナンスに使用する中性 洗剤とペーパータオルを購入 して入院時に持ってきてもら うよう説明する	☐ かかりつけ薬局の確認・連絡： ・退院までに販売元担当者に 連絡 ・薬局への説明、退院日・次 回外来日の連絡	
			☐ ウェルカムバックの交付	
調剤薬局				☐ ALISの調剤： ・吸入指導 ・メンテナンス指導
				☐ 販売元サポート： ・アプリの使い方の説明など ・最初の1カ月は週1回、そ の後は毎月1回ずつサポート から電話
患 者		☐ ・限度額適用認定証の申請を しておく（約1週間かかる） ・メンテナンス器具の購入 （はがきを投函する） ・中性洗剤、ペーパータオル を購入しておき入院時に持参 する	☐ ・説明書や動画を見ながら吸 入する ・むせるようであれば口をつ けずに少しずつ吸入する ・洗浄、消毒をする（毎日） ・わからないことがあればコ ールセンターに連絡する	☐ ・毎日の吸入と機器メンテナ ンス ・週に1度、超音波クリーナ ーを実施する（エアロゾルヘ ッドのみ） ・ハンドセットは月に1度新 しいものを病院から受け取る （古いセットは自治体の指示 に従い廃棄）

「アミカシン硫酸塩吸入用製剤（販売名アリケイス®吸入液590 mg）」に
関するアンケート（調剤薬局向け）

該当する箇所「○」をつけてください。

質問1. 薬剤の納入・在庫に関する不安はありましたか？

あった 少しあった どちらでもない あまりなかった なかった

質問2. 患者様は病院にて吸入指導を受けていましたか？

しっかり受けていた 多少受けていた どちらでもない あまり受けていない ほとんど受けていない

質問3. 薬剤指導に関する不安・戸惑いはありましたか？

あった 少しあった どちらでもない あまりなかった なかった

質問4. 吸入手順・メンテナンス法は理解しやすいですか？

困難 やや困難 普通 あまり困難でない 困難でない

質問5. 毎日の吸入・メンテナンスを患者様ができているか心配になりますか？

心配になる やや心配になる どちらでもない あまり心配にならない 心配にならない

質問6. 副作用が気になりますか？

気になる やや気になる どちらでもない あまり気にならない 気にならない

質問7. 患者様からの問い合わせの電話は多いですか？

多い やや多い どちらでもない あまり多くない 多くない

質問は以上です。回答いただきありがとうございました。

図3 調剤薬局に対するALISの処方に関するアンケート調査

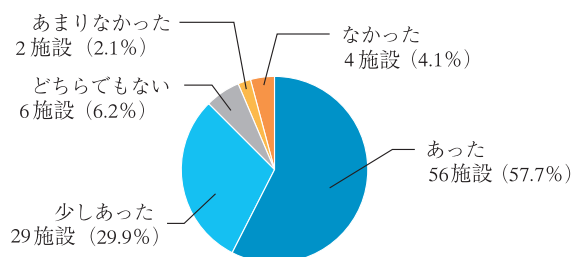
式洗浄機の購入について案内することが重要である。また、来院後の薬剤指導については調剤薬局に移行することから医薬連携が必要となる。多くの調剤薬局はALIS初導入となることから、処方医療機関がバックアップする体制を構築しておくことが望ましい。

2. 調剤薬局へのアンケート調査

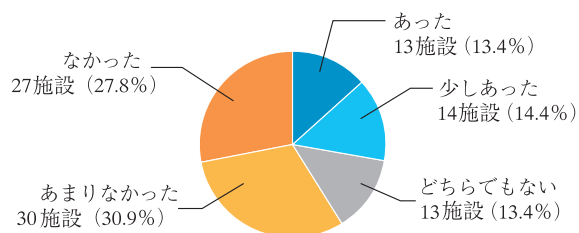
結核・抗酸菌症の指導医・認定医が在籍している病院の門前薬局216施設に無作為にアンケート調査を郵送法にて行った（図3）。リッカート尺度の5件法で質問を7つ設定し、無記名で返信してもらうようお願いした。回答が得られた97施設（回答率44.9%）の集計結果を図4に示す。全体の87.6%がALISの納入・在庫に関して不安を有していることが分かった。反面、薬剤指導に不安・戸惑いを抱えていたのは、全体の27.8%にとどまった。

質問2「病院にて吸入指導を受けていましたか？」の回答によって、質問3「薬剤指導に関する不安・戸惑いはありましたか？」の回答動向が変わるかどうかをクロス集計表分析により検証した。今回の調査範囲内では、Fisherの直接法により質問2と質問3の回答には有意な偏りが確認された（ $P<0.01$ ）。残差分析においては吸入指導を受けている集団では薬剤指導に対する不安・戸惑いが少なかった（ $P<0.05$ ）。よって、病院吸入指導と薬剤指導不安の関連が推察された。

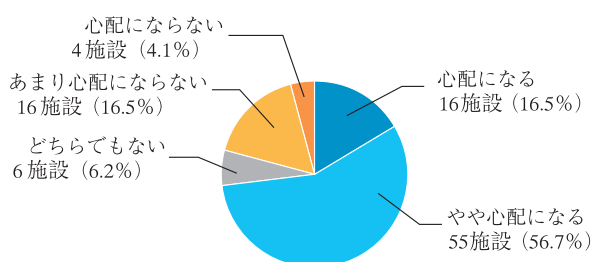
処方箋が院外薬局に発行されてから納入を決定する調剤薬局もあり、患者に手渡しするうえでタイムラグが発生し、複数回薬局に足を運ばなければならない現状への提言もあった。突然嘔声などが出現した場合、調剤本数を減らすかゼロにすることもあるが、事前に複数本数を



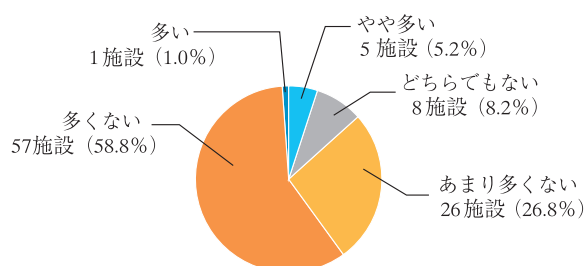
質問1 薬剤の納入・在庫に関する不安はありましたか？
(n=97)



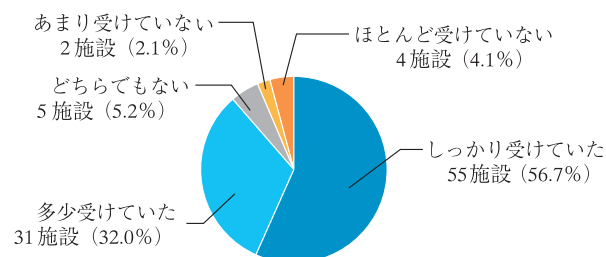
質問3 薬剤指導に関する不安・戸惑いはありましたか？
(n=97)



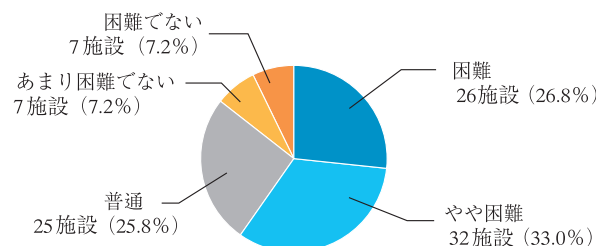
質問5 毎日の吸入・メンテナンスを患者様ができているか心配になりますか？ (n=97)



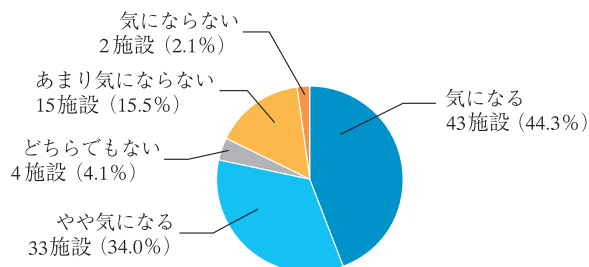
質問7 患者様からの問い合わせの電話は多いですか？
(n=97)



質問2 患者様は病院にて吸入指導を受けていましたか？
(n=97)



質問4 吸入手順・メンテナンス法は理解しやすいですか？
(n=97)



質問6 副作用が気になりますか？ (n=97)

図4 調剤薬局に対するALISの処方に関するアンケート調査結果

納入していた場合、ALISは冷蔵保存であることから調剤薬局から流通元へそれを返品することが難しい現状も見受けられた。

考 察

肺MAC症に対する標準治療+ALISは、投与6カ月目までの培養陰性化率が29.0%と、標準治療群の8.9%より有意に高かったことが示されている¹⁾。そのため、ALISに耐性を有さない難治性肺MAC症においては積極的に

検討してもよい治療と考えられる。基本的に2018年のCLSI M24 3rd ed/M62に準拠した感受性試験(pH 7.3~7.4に調整したMueller-Hinton液体培地を用いる)において、アミカシンの最小阻止濃度(MIC)が $\geq 128 \mu\text{g/mL}$ でないことを確認してから用いるよう推奨されているものの²⁾、執筆時点で使用されているプロミックNTMは2003年のCLSIのM24-Aに準拠していることから、アミカシンのMIC値は $16 \mu\text{g/mL}$ までしか評価できず、症例ごとにALISの適応を判断せざるを得ない。CONVERT

試験ではアミカシンのMICが $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ の症例は除外されているものの、ALISを使用することで全体の10.3%においてMICが $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ にいたることが分かっている。そのため、一定数がALIS開始後にアミカシン耐性化のリスクを有することを認識して同薬を使用しなければならない。

標準治療にALISを上乗せすることで、15.2%の患者が投与1カ月目に喀痰培養陰性となるとされており、また、嘔声、咳嗽、呼吸困難といった呼吸器系の副作用初回発現は、投与1カ月までに多くみられることが分かっている¹⁾。ゆえに、開始直後～1カ月の期間の副作用マネジメントがきわめて肝要となる。特に嘔声は、初期に相談される頻度が高い副作用であり、エビデンスは十分ではないものの、温水でのうがいやトローチなどの対策について医師・薬剤師とも情報提供を行うべきである⁴⁾。強い嘔声が認められた場合、声帯の炎症を含む喉頭炎が起きていることが示唆されるが、これについては一時的な休業や、1～2日おきの吸入などやむを得ないこともある。当院では嘔声出現後、間欠的投与によって培養陰性化が達成された症例を経験しており、アミカシン耐性化のリスクはあるかもしれないが、継続性を重視して一時的な間欠的投与から毎日投与にエスカレーションしていく戦略も容認されるかもしれない。

吸入製剤であり全身性の副作用は少ないと考えられるものの、臨床試験では投与中止にいたった聴力低下が0.9%、聴器毒性を全て合わせると18.4%にのぼったとされており⁴⁾、定期的な問診や聴力検査が推奨される。ただし、報告された事象の半数は、ALISを継続してもデータカットオフまでに消失していたことから、不可逆的な内耳の有毛細胞の障害が大半を占めるわけではない。

ALISの処方医の要件として、①日本結核・非結核性抗酸菌症学会認定医であること、②日本呼吸器学会専門医であること、また施設要件として、①添付文書等、使用上の注意に記載された副作用に関して、その診断や適切な処置ができる体制が整っていること、②本剤を投与するに当たり、吸入指導や副作用への対応が薬剤師、看護師など専門の医療スタッフにより可能であり、継続的に相談できる体制が整っていること、③薬剤感受性を含む細菌学的検査を、外注を含め、実施できる体制が整っていること、が挙げられている²⁾。難治性肺MAC症の診療経験を有する医療機関での処方が望ましいが、全国的にそう多くないことから、当該施設と連携しながらクリニック等でALISの処方を継続することも多い。実際、2022年6月までは長期処方ができなかったことから、かかりつけ医に副作用等の情報提供を行い、併診していた事例も少なくない。

喘息やCOPDに用いる吸入薬と同様、ALISの吸入手

技の薬剤指導が重要になるが、専用ネブライザのメンテナンスも含まれるため、通常の吸入薬よりははるかに指導手順が多いことに留意が必要である。綿密な指導が可能であれば、外来におけるALIS導入は可能だが、毎日機器を医療機関や調剤薬局に持参して実施するなどの工夫が必要である。確実に初期の吸入手技を確立するためには短期間でも入院で指導するほうがアドヒアランス向上を望めるが、販売元のサポートもあることから、理解が得られる患者では外来での導入も検討される。入院で実施した場合、退院後に院外処方へ切り替わる前に、かかりつけ薬局を決めておく必要がある。そのため、処方病院とインスメッド合同会社と調剤予定薬局が事前に連絡を取っておくことが望ましい。事前連絡なしにALISの処方箋を持って調剤薬局を訪れるという事態は避ける必要がある。

本研究のアンケート調査では、入院による薬剤指導が十分行えていたと思われる症例では、薬剤指導の不安・戸惑いが有意に少ないことが示された。繰り返し薬剤指導が必要であることは言うまでもないが、入院にて吸入手技・メンテナンス手技を初期に学んでもらうほうが、結果的に調剤薬局での混乱を回避することにつながるだろう。しかし反面、アンケート調査では「どのように病院内で吸入指導を受けていたのかが見えにくい」という意見もあり、調剤薬局にうまく伝達できていない事例が散見された。今回のアンケート調査の結果に関しては、ALISに否定的な感想を抱いていた調剤薬局からのアンケート回収率が良かったバイアスを孕む可能性は残り、これは郵送法によるアンケート調査の限界であろう。

結 語

ALISを開始する患者を中心として、医師、薬剤師、販売元が一層の連携をとることで、副作用や機器トラブルを早期に発見・対処でき、治療継続の確度が高まるものと考えられる。ALISに関する機器については販売元のサポートダイヤルが充実しているが、医療機関でALISの処方・導入を行い、調剤薬局で継続的な薬剤指導を行うためには、密な医薬連携が欠かせない。

謝 辞

本研究に際して製剤の流通・機器の管理面で助言いただいたインスメッド合同会社様に、心より感謝申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：発表内容に係るCOI状態に特記すべき開示事項なし。

文 献

- 1) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al.: Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Clin Infect Dis. 2020 ; 71: e1-e36.
- 2) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: アミカシン硫酸塩 吸入用製剤 (amikacin liposome inhalation suspension: ALIS 販売名アリケイス®吸入液590 mg) に関する使用指針. 結核. 2022 ; 97 (1) : 29-30.
- 3) Griffith DE, Eagle G, Thomson R, et al.: Amikacin liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex (CONVERT): a prospective, open-label, randomized study. Am J Respir Crit Care Med. 2018 ; 198 (12) : 1559-1569.
- 4) Swenson C, Lapinel NC, Ali J, et al.: Clinical management of respiratory adverse events associated with amikacin liposome inhalation suspension: results from a patient survey. Open Forum Infect Dis. 2020 ; 7 (4) : ofaa079.

肺 *Mycobacterium kansasii* 症のアップデート

小林 岳彦

キーワード：肺 *Mycobacterium kansasii* 症

はじめに

肺 *Mycobacterium kansasii* 症（カンサシ症）は、わが国では肺 *Mycobacterium avium* complex 症（MAC 症）に次いで多い肺非結核性抗酸菌症（NTM 症）である。抗菌薬の効果が限定的で難治性である肺 MAC 症に比べると肺 *M. kansasii* 症は比較的治療の効果が期待できる疾患であるが、いまだ課題も残されている。ここでは近年発表された臨床研究を中心に本疾患について概説する。

1. 疫 学

M. kansasii は、1955 年 Hauduroy により、初めて菌種が分離された米国 Kansas 市にちなんで命名された¹⁾。他の NTM と異なるのは、自然界の水系や土壌から分離されることはほとんどなく、飲料用の水道水が主な生息環境であることである。ヒトではほとんどが肺感染症であるが、稀にリンパ節、皮膚などの肺外感染症を生じることがある。ヒト以外では、アカゲザル²⁾、犬³⁾、猫⁴⁾などでの感染症も報告されている。

M. kansasii 症の罹患率については、地域によっても大きく差異があり、また経時的な傾向についても報告によってさまざまである。世界における NTM 症の地域多様性に関する Hoefsloot らの報告⁵⁾によれば、呼吸器検体から分離された NTM のうち、世界全体では *M. kansasii* は 6 番目に多かったが、南アメリカでは 2 番目であった。*M. kansasii* はヨーロッパ全体では 5% であったが、スロバキアでは 36%、ポーランドでは 35% を占め、もっとも多い NTM であった。さらに、都市部に局在化して多発するとの報告もあり、例えば、ロンドン（イギリス）、パリ（フランス）、ヨハネスブルク（南アフリカ共和国）、

蔚山広域市（韓国）⁶⁾などにおける多数例の報告がある。また、採掘業や重金属業などで多くみられたとの報告もあり、発症における粉塵曝露歴との関連が示唆される。経時的な変化の報告としては、バルセロナ（スペイン）では、1994～2004 年には肺 NTM 症のうち *M. kansasii* 症が最多であったが、2004 年以降に急激に減少し、2014 年には MAC 症が最多となった⁷⁾。一方、ポーランドからは、2013～2017 年の間は *M. kansasii* の検出率はほぼ同じ水準で推移したとの報告がある⁸⁾。

日本国内における疫学としては、全国の主要病院における肺 NTM 症と結核の症例数を調査し、結核の罹患率を元に NTM 症の罹患率を推計した Namkoong の報告⁹⁾があり、肺 MAC 症、肺 *M. kansasii* 症、肺 *M. abscessus* 症の人口 10 万人・年あたりの推計罹患率はそれぞれ 13.1、0.6、0.5 であった。また、全国の市中ラボでの分離抗酸菌のデータを元にした Morimoto らの報告¹⁰⁾でも、もっとも多いのは MAC 症、次いで *M. kansasii* 症、*M. abscessus* 症であった。この報告では地域ごとの数も検討されており、特に近畿地方で *M. kansasii* 症が多いことが報告されている。経年的な変化としては、単施設からの報告ではあるが、2006～2016 年の間で *M. abscessus* species 症の患者数は増加傾向にある一方、*M. kansasii* 症は変化していないことが指摘されている¹¹⁾。

2. 自覚症状

咳嗽、発熱、血痰、体重減少などの症状が主なものである¹²⁾。他の NTM 症と比較して、無症状での発見（検診経由の受診）が少なく、有症状で医療機関を受診して発見される例が多い。

3. 診断

M. kansasii は病原性が強く1回だけの検出で肺感染症と診断してよいのではないかと意見もあるが、喀痰培養で1回しか検出しなかった例の検討で多くがその後発症しなかったとの報告もある¹³⁾。現状では、他の肺NTM症と同様に、確定診断には喀痰検体中から、2回以上*M. kansasii*が検出されること、あるいは気管支鏡で採取された気道系検体もしくは組織検体から菌を培養にて検出し同定することが確定診断となる。

結核菌の特異抗原であるESAT-6とCFP-10は*M. kansasii*にも存在するため、理論的には*M. kansasii*症でもインターフェロン γ 遊離試験(IGRA)が陽性となるはずだが、実際の陽性率は約30%と報告されており¹⁴⁾診断における有用性は限定的である。一方、MAC症診断の補助的役割を担う抗GPL(グリコペプチドリッド)-IgA抗体は、MAC症や*M. abscessus* species症では上昇することが知られている¹⁵⁾が*M. kansasii*症では上昇しない。

肺*M. kansasii*症は男性に多く、肺に何らかの基礎疾患を有していることが多い。また喫煙歴や粉塵曝露歴をもつことも多い。画像所見としては結核に類似した上肺野の画像所見を呈することが多く、38.5~61%で空洞性病変を呈するとされている^{16) 17)}。ただし特に女性で結節・気管支拡張型の肺MAC症に類似した画像所見を呈する例も報告されている¹⁸⁾。

4. *M. kansasii*の亜型分類、分子疫学

*M. kansasii*は、*hsp65*遺伝子の多型を基に7つのsubtypeに分類されていた¹⁹⁾。現在ではそのうちsubtype VIIを除いた6 subtypeが、全ゲノムシーケンス解析を用いて6つの近縁菌種として再分類されている^{20) 21)}。すなわち、subtype Iが*M. kansasii*, subtype IIが*M. persicum*, subtype IIIが*M. pseudokansasii*, subtype IVが*M. ostraviense*, subtype Vが*M. innocens*, subtype VIが*M. attenuatum*である。ヒトの*M. kansasii*症から分離されるのはほとんどがここで再分類されたsubtype Iである狭義の*M. kansasii*である²²⁾。また、HIV感染者における*M. kansasii*症ではsubtype IIである*M. persicum*が分離されることがある²³⁾。それ以外の4菌種はほとんどがコロナイゼーションであり、感染症として報告されることはきわめて稀である²⁴⁾。近年、菌の蛋白分泌に関わるEspACDの遺伝子が*M. ostraviense*, *M. innocens*, *M. persicum*では欠損しているとの報告があり、*M. kansasii*の病原性因子として注目されている²⁵⁾。

• subtype I	<i>M. kansasii</i>
• subtype II	<i>M. persicum</i>
• subtype III	<i>M. pseudokansasii</i>

• subtype IV	<i>M. ostraviense</i>
• subtype V	<i>M. innocens</i>
• subtype VI	<i>M. attenuatum</i>

5. 薬剤感受性試験

2020年のATS/ERS/ESCMID/IDSAによるNTM症ガイドラインでは、肺*M. kansasii*症において感受性試験を行うべき薬剤としてリファンピシン(RFP)とクラリスロマイシン(CAM)を挙げている。中でもキードラッグとなるRFPが重要である²⁶⁾。

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)が推奨しているのは、Mueller-Hinton培地をpH 7.3-7.4に調整し、Oleic Albumin Dextrose Catalase Growth Supplementを最終濃度5%に添付した培地を用いて最小発育阻止濃度(MIC)を測定する方法である。ただしこの基準に沿ったキットは現時点で日本国内では入手不可能である。判定基準として、RFPはMICが1.0 $\mu\text{g/ml}$ 以下で感受性、2.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上で耐性、CAMはMICが8 $\mu\text{g/ml}$ 以下で感受性、16 $\mu\text{g/ml}$ で判定保留、32 $\mu\text{g/ml}$ 以上で耐性としている。なおCLSIはRFP耐性の場合はアミカシン(AMK)、エタンブトール(EB)、リネゾリド(LZD)、ストレプトマイシン(SM)、モキシフロキサシン(MFLX)、シプロフロキサシン(CPFX)、ST合剤など二次薬の検査を行うことを推奨しており、それぞれの薬剤のブレイクポイントも記載しているが、これらが臨床面で薬剤効果を予測するうえで有用とのエビデンスはなく、あくまでも参考程度にとどめる。

RFPについては、結核菌に対して行っている小川培地を用いた比率法で実施してもよいことになっているため、わが国では現実的にはこの方法で検査を行っていることが多いと思われる。この場合、イソニアジド(INH)など他薬剤の結果については全く役立たないため無視する。

RFP耐性例は、多くが過去にRFPによる治療歴を有しており、初回治療例ではほとんどみられない。RFP耐性は、RNAポリメラーゼの β サブユニットをコードする*rpoB*遺伝子の点突然変異によることが報告されている²⁷⁾。また未治療の*M. kansasii*株はマクロライド感受性であり、MICは0.125~0.25 $\mu\text{g/ml}$ で分布すると報告されている。CAM耐性は23S rRNA遺伝子の点突然変異によるとされている²⁸⁾。

RFP耐性例では治療成績が劣ることが報告されており、2020年のATS/ERS/ESCMID/IDSAガイドラインでは、肺*M. kansasii*症の診断時にRFPの感受性試験を行いその結果を踏まえた治療を行うことを提案している²⁶⁾。一方、2012年の日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員

会による見解では、RFP耐性例が1%未満と少なく、特に初回治療例ではほとんどないことから、全例に感受性試験を行う必要はなく、再発例もしくは標準治療で治療効果の乏しい場合にのみ実施することを勧めている。今後どのような例に感受性試験を行っていくべきかが問題となるが、RFP耐性例での不良な治療成績や *M. kansasii* の病原性の強さも考慮すると、全例に対して治療開始時にRFP感受性試験を実施することが望ましいと考えられる。

6 治療の適応

肺 *M. kansasii* 症は薬剤の効果が強く、治療可能なNTM症と認識されており、治療介入のメリットが大きいNTM症である。また、*M. kansasii* は病原性が高いとされており、近年の報告では待機的治疗を実施された例ではその6割で治療開始までに画像所見の悪化が認められたとしている¹²⁾。診断基準を満たした例では積極的な治療が勧められる。

7. 薬物療法

(a) 治療レジメン

2020年のATS/ERS/ESCMID/IDSAガイドラインを受け、2021年に開催された第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会での特別企画「わが国の肺NTM症の診断・治療に関する見解の改訂に向けて」において、筆者は肺 *M. kansasii* 症の治療マネジメントについて示したが、その発表内容に基づき肺 *M. kansasii* 症の治療レジメンを以下に記す。

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

1. RFP・EBは分1投与、CAMは分2投与を原則とする。
 2. CAMの代わりにアジスロマイシン (AZM) (250 mg/day) あるいはINH (5 mg/kg/day, 最大300 mg) あるいはレボフロキサシン (LVFX) (体重<40 kgの場合375 mg/day, 体重≥40 kgの場合500 mg/day) を用いてもよい。INHとLVFXは保険適応外である。
 3. 空洞のない軽症例では、特にEBによる視神経障害のリスクを軽減する意味で週3回投与でもよい〔RFP 600 mg + CAM or AZM + EB (最大量1000 mg)〕。
 4. RFPは十分な量を投与するように配慮する。
 5. RFPが耐性／忍容性のために使用できない場合は、例えばCAM or AZM + EB + LVFXによる治療を検討するが、専門家へのコンサルトが望ましい。
 6. 治療開始後4カ月後で培養陰性化が得られない場合も専門家へのコンサルトが望ましい。
-

RFPが導入される前の肺 *M. kansasii* 症の治療成績は不良であり、治療開始後6カ月目における喀痰培養陰性化率は52~81%であり、また一時的に改善した例においても再発率が10%にのぼるとされていた²⁹⁾。しかしRFPを含むレジメンにより喀痰培養陰性化率はほぼ100%に近くなったとの成績が得られている²⁶⁾。RFPは肺 *M. kansasii* 症の治療の根幹となる薬剤であるといえる。

RFPと併用する薬剤としては、従来EBとINHが用いられており、2007年のATSガイドライン²⁹⁾や2012年の日本結核病学会 (JSTB) の見解でもこの3剤によるレジメンが推奨されていた。しかし、INHの効果を疑問視する声もあること、またマクロライド系薬剤を含むレジメンで良好な治療成績が報告されていることより、2017年のBTSガイドライン³⁰⁾と2020年のATS/ERS/ESCMID/IDSAガイドラインでは、RFP、EBと併用する薬剤としてマクロライド系薬剤 (CAMあるいはAZM)、INHいずれを用いてもよいとの記載に変わっている。加えて日本における事情として、非結核性抗酸菌症に対してCAMおよびAZMは保険適用があるが、INHは認可されていないという背景があり、本邦における標準レジメンとしてはRFP、EB、CAM (またはAZM) の3剤が望ましいと考え、上記の記載とした。

肺 *M. kansasii* 症に対するマクロライド系薬剤の単剤での効果は、ヒトにおいては実証されていないが、マウスの感染モデルでは、マクロライド系薬剤がRFPやLZDに比べても良好な抗菌活性を示すこと、またCAMとAZMの効果が同程度であることを示す報告がある³¹⁾。一方、近年の報告では、*M. kansasii* に対するMICはCAMのほうがAZMより低いとの報告もあり、CAMとAZMのいずれがよいかという点については結論が出ていない。また、長期の内服となるため副作用のマネジメントも重要であるが、肺MAC症で議論されたように、味覚障害などの副作用、薬剤相互作用、服用錠数などの面からはAZMが優れており²⁶⁾、RFP、EB、AZMによる3剤併用療法が、肺 *M. kansasii* 症に対してはもっとも使用しやすいレジメンとして挙げられる。

(b) 治療期間

肺 *M. kansasii* 症の治療期間としては、以前は2007年のATSガイドライン、2012年のJSTB見解ともに、RFP、EB、INHの3剤による治療を喀痰培養陰性化から12カ月行うことが推奨されていた。しかし、12カ月を超える治療によって再発がより防止できたとのエビデンスはないため、2020年のATS/ERS/ESCMID/IDSAガイドラインでは、「少なくとも12カ月の治療を行うべきである」との推奨に変わっている。ただし、RFPを含むレジメンで4カ月治療を行っても喀痰培養が陰性化しない場合には専門家へコンサルトすべきである、との付記がつけられ

ている。

(c) 治療にあたっての留意点

RFPはキードラッグであるため、忍容性があるかぎり、十分な用量を投与する。肝障害や血小板減少などが主な副作用である。また、チトクロームP450を誘導し多くの薬剤の血中濃度を低下させるため注意が必要である。CAMに関しては、胃腸障害、皮疹、肝障害、口内炎、味覚障害などに注意する。EBに関しては使用期間が長期に及ぶので、視力障害に注意する。患者への個別指導としては、両眼を開けたまま片方ずつ覆い片眼視で新聞が読みづらくないか、などの自己チェックを適宜行うように伝える。EBによる視力障害は容量依存性であるため一日の投与量が15 mg/kg以上にならないように注意する。視力低下はQOLに大きく影響するので、全症例においてEB内服前には眼科にフリッカーテスト・視力検査を依頼する必要がある。内服後も定期的な眼科診察を要する。INHを使用する場合には末梢神経障害・肝障害・皮疹に注意し、糖尿病、HIV感染、栄養不良、高齢など末梢神経障害を生じやすいリスクを有するものではビタミンB₆を併用しておく。

8. 肺 *M. kansasii* 症における今後の課題

肺 *M. kansasii* 症に対する標準レジメンでの治療期間は12カ月と長期であり、より短期で実施可能なレジメンが望まれる。例えば、hollow-fiber system modelを用いた検討により、RFP、MFLX、テジゾリド (TZD) の3剤治療や、INH、RFP、EB、MFLXによる4剤治療では、INH、RFP、EBによる標準治療に比べて排菌陰性化が早かったことが報告され、これらのレジメンにより治療期間の短縮を実現できる可能性があると報告されている³²⁾。

もう一つの課題は、RFPが使用できない肺 *M. kansasii* 症に対する適切な治療レジメンの確立である。海外ではRFP耐性肺 *M. kansasii* 症患者数の増加が報告されている³³⁾。また実臨床では、肺アスペルギルス症合併でアゾール系抗真菌薬服用中の肺 *M. kansasii* 症など、薬剤の相互作用のためにRFP投与が困難な例もよく経験する。*M. kansasii* に対してRFPと同等の強い抗菌活性を有する新規薬剤の開発が待望される。

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

文 献

- 1) Hauduroy P, Bel F, Hovanessian A: Technics permitting a precise diagnosis of *Mycobacterium kansasii* (Hauduroy). Ann Inst Pasteur. 1966; 111 (1): 84-86.
- 2) Shipley ST, Johnson DK, Roodgar M, et al.: *Mycobacterium*

- kansasii* Isolated from Tuberculinpositive Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*) in the Absence of Disease. Comp Med. 2017; 67 (4): 368-375.
- 3) Murai A, Maruyama S, Nagata M, et al.: Mastitis caused by *Mycobacterium kansasii* infection in a dog. Vet Clin Pathol. 2013; 42 (3): 377-381.
- 4) Fukano H, Terazono T, Hirabayashi A, et al.: Human pathogenic *Mycobacterium kansasii* (former subtype I) with zoonotic potential isolated from a diseased indoor pet cat, Japan. Emerg Microbes Infect. 2021; 10 (1): 220-222.
- 5) Zweijpfenning SMH, Ingen JV, Hoefsloot W: Geographic Distribution of Nontuberculous Mycobacteria Isolated from Clinical Specimens: A Systematic Review. Semin Respir Crit Care Med. 2018; 39 (3): 336-342.
- 6) Kim JH, Seo KW, Shin Y, et al.: Risk factors for developing *Mycobacterium kansasii* lung disease: A case-control study in Korea. Medicine (Baltimore). 2019; 98 (5): e14281.
- 7) Santin M, Barrabeig I, Malchair P, et al.: Pulmonary Infections with Nontuberculous Mycobacteria, Catalonia, Spain, 1994-2014. Emerg Infect Dis. 2018; 24 (6): 1091-1094.
- 8) Kwiatkowska S, Augustynowicz-Kopeć E, Korzeniewska-Kosela M, et al.: Nontuberculous mycobacteria strains isolated from patients between 2013 and 2017 in Poland. Our data with respect to the global trends. Adv Respir Med. 2018 Dec 30. doi: 10. 5603.
- 9) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al.: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. Emerg Infect Dis. 2016; 22 (6): 1116-1117.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Liu CJ, Huang HL, Cheng MH, et al.: Outcome of patients with and poor prognostic factors for *Mycobacterium kansasii*-pulmonary disease. Respir Med. 2019; 151: 19-26.
- 13) Moon SM, Park HY, Jeon K, et al.: Clinical Significance of *Mycobacterium kansasii* Isolates from Respiratory Specimens. PLoS One. 2015; 10 (10): e0139621.
- 14) Sato R, Nagai H, Matsui H, et al.: Interferon-gamma release assays in patients with *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection: A retrospective survey. J Infect. 2016; 72 (6): 706-712.
- 15) 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): 793-797.
- 16) Moon SM, Choe J, Jhun BW, et al.: Treatment with a macrolide-containing regimen for *Mycobacterium kansasii*

- pulmonary disease. *Respir Med.* 2019 ; 148 : 37-42.
- 17) Wu TS, Leu HS, Chiu CH, et al.: Clinical manifestations, antibiotic susceptibility and molecular analysis of *Mycobacterium kansasii* isolates from a university hospital in Taiwan. *J Antimicrob Chemother.* 2009 ; 64 (3) : 511-514.
- 18) 神宮浩之, 生島壮一郎, 坂本 徹, 他 : *Mycobacterium kansasii* 症の女性例の検討. *結核.* 2008 ; 83 (2) : 73-79.
- 19) Alcaide F, Richter I, Bernasconi C, et al.: Heterogeneity and clonality among isolates of *Mycobacterium kansasii*: implications for epidemiological and pathogenicity studies. *J Clin Microbiol.* 1997 ; 35 (8) : 1959-1964.
- 20) 吉田志緒美, 鈴木克洋, 露口一成, 他 : *Mycobacterium kansasii* 株における分子疫学的解明. *結核.* 2007 ; 82 (2) : 103-110.
- 21) Jagielski T, Borówka P, Bakuła Z, et al.: Genomic Insights Into the *Mycobacterium kansasii* Complex: An Update. *Front Microbiol.* 2019 ; 10 : 2918.
- 22) 森元耕三, 前田伸司, 吉山 崇, 他 : 肺 *Mycobacterium kansasii* 症の臨床・分子生物学的検討. *結核.* 2015 ; 90 (4) : 453-456.
- 23) Tagini F, Aeby S, Bertelli C, et al.: Phylogenomics reveal that *Mycobacterium kansasii* subtypes are species-level lineages. Description of *Mycobacterium pseudokansasii* sp. nov., *Mycobacterium innocens* sp. nov. and *Mycobacterium attenuatum* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2019 ; 69 (6) : 1696-1704.
- 24) Murugaiyan J, Lewin A, Kamal E, et al.: MALDI Spectra Database for Rapid Discrimination and Subtyping of *Mycobacterium kansasii*. *Front Microbiol.* 2018 ; 9 : 587.
- 25) Tagini F, Pillonel T, Bertelli C, et al.: Pathogenic Determinants of the *Mycobacterium kansasii* Complex: An Unsuspected Role for Distributive Conjugal Transfer. *Microorganisms.* 2021 ; 9 (2) : 348.
- 26) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al.: Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J.* 2020 ; 56 (1).
- 27) Klein JL, Brown TJ, French GL: Rifampin resistance in *Mycobacterium kansasii* is associated with *rpoB* mutations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 ; 45 (11) : 3056-3058.
- 28) Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ Jr.: Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. *Clinical Microbiol Rev.* 2012 ; 25 (3) : 545-582.
- 29) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 ; 175 (4) : 367-416.
- 30) Haworth CS, Floto RA: Introducing the new BTS Guideline: Management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017 ; 72 (11) : 969-970.
- 31) Klemens SP, Cynamon MH: Activities of azithromycin and clarithromycin against nontuberculous mycobacteria in beige mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994 ; 38 (7) : 1455-1459.
- 32) Srivastava S, Wang JY, Magombedze G, et al.: Nouveau short-course therapy and morphism mapping for clinical pulmonary *Mycobacterium kansasii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 ; 65 (5) : e01553-20.
- 33) de Carvalho LD, de Queiroz Mello FC, Redner P, et al.: Drug susceptibility profile of *Mycobacterium kansasii* clinical isolates from Brazil. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019 ; 19 : 228-230.

一般社団法人 日本結核・非結核性抗酸菌症学会

定例理事会議事録

2022年度第1回

理 事 会 報 告

日 時：2022年6月30日14時40分～16時00分
場 所：星野リゾート OMO7 旭川（旭川市六条通）

出 欠：出席：理事（36名中出席24名）礒部理事長、
菊地・迎・佐々木常務理事、網島・猪狩・石井・
今泉・黒沼・桑原・小林・高橋・谷本・田村・
露口・富岡・中野・新實・長谷川・藤田昌樹・
松本・森高・山本・吉山理事
委任状（9名）阿彦・権・白石・須田・平井・
船山・藤田次郎・三木・御手洗理事
欠席（3名）木村・辻・矢寺理事
出席監事：宮崎監事
欠席監事：小倉・高橋監事

議 案

- 第1号議案 2021年度事業報告
- 第2号議案 2021年度決算報告・監査報告
- 第3号議案 2022年度事業計画
- 第4号議案 2022年度予算（案）
- 第5号議案 今村賞・研究奨励賞の受賞候補
- 第6号議案 名誉会員・功労会員の推薦
- 第7号議案 委員会報告
- 第8号議案 規程の改定について
- 第9号議案 その他

佐々木常務理事より会の成立が宣言され、礒部理事長の議長により開始。

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

第1号議案 2021年度事業報告

会員状況、事業報告（第96回学術講演会報告・地方会会計報告）がなされた。

第2号議案 2021年度決算報告・監査報告（承認された。）

第96回学術講演会はWEB開催。参加者約1,700名。準

備金300万円を規程に従い本部へ返金した。

第3号議案 2022年度事業計画（承認された。）

- ・第98回学術講演会（加藤誠也会長）：2023年6月10日(土)・11日(日)の日程で「京王プラザホテル新宿」にて会場開催の予定。
- ・第99回学術講演会（迎寛会長）：2024年5月31日(金)・6月1日(土)の日程で「出島メッセ長崎」にて会場開催の予定。
- ・第100回学術講演会（長谷川直樹会長）：2025年6月6日(金)・7日(土)の日程で「パシフィコ横浜」にて会場開催の予定。

第4号議案 2022年度予算（承認された。）

第5号議案 今村賞・研究奨励賞の受賞候補（承認された。）

今村賞：受賞者なし

研究奨励賞2名：北岡有香「当院における外国生まれ結核自験23名の臨床的検討」。林大樹「当院で経験した不法滞在外国人の結核症例に関する臨床的検討」

第6号議案 名誉会員・功労会員の推薦

名誉会員：鈴木公典

功労会員：鎌田有珠・田中栄作・藤田次郎

第7号議案 委員会報告

1. 編集委員会

昨年より学会誌への投稿数を増やす取り組みをしている。① Vol. 97 支部別の投稿原稿数が報告された。② 委員会総説シリーズ（治療・予防・非結核性抗酸菌症対策・抗酸菌検査法検討 各委員会）の掲載状況が報告された。

今後も継続して、若い方へ学会誌への症例報告の投稿を促していただきたい。各委員会の原稿には原稿執筆料を支払っている。内容は委員会にお任せしているが、継続して、各委員会の活動が活発となる内容をお願いしたい。

2. 治療委員会

①「総説」シリーズ2稿を学会誌に掲載した。②社会

保険委員会の「クロファジミンの指針」作りに参加した。
③日本での治療のあり方について検討する。④「イソニコチン酸ヒドラジドが使用できない場合の結核治療について」(2022年3月)、「多剤耐性結核の治療におけるリネゾリドの使用について」(2021年9月)を学会誌に掲載した。⑤デラマニド・バダキリン適格性確認システムの運用状況について報告された。

3. 社会保険委員会

(1) 2024年診療報酬改定：加算等に関しては、内保連からの申請では厚生労働省のヒアリングを受けることが不可となったため、今後は新技術の申請を行っていく。

2022年度改定では以下の申請はヒアリング対象とならなかった〔結核入院基本料、重症者等環境管理加算、救急医療管理加算、緩和ケア診療加算、呼吸ケアサポートチーム加算、二類感染症入院診療加算〕。

新技術の申請について：申請希望者は社会保険委員長へメール申し込みをすること。書式、申請期限が定まった時点で希望者へメール配信を行う。2022年11月前後となる見通し。

(2) 薬事申請：①承認事例から公費負担への申請：多剤耐性結核、CFZ, LZD。②適応拡大：多剤耐性結核→多剤耐性「肺」結核、BDQ, DLM。本申請の書類作成は、提案者に依頼する。

4. 教育・用語委員会

第97回学術講演会の講演内容の一部を学会ホームページ(会員専用サイト)で公開予定。

5. 予防委員会

(1)「インターフェロン γ 遊離試験使用指針2021」(2021年9月)を発表した。クオンティフェロンTBゴールドプラス(QFT-4G)の登場を受けての改訂である。

(2) LTBI治療について：2021年10月18日、「結核医療の基準」が一部改正された。LTBI治療のレジメンとして、①INHの単独療法(6カ月または9カ月)、②INH + RFPの併用療法(3カ月または4カ月)、③RFP単独療法4カ月、が記載され、原則として①または②を行い、INHが使用できない場合に③を行うとされた。今後これらのレジメンの使い分けについて議論する。多剤耐性結核の接触者に対するLTBI治療について。

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

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

6. 非結核性抗酸菌症対策委員会

(1) 今後の予定：①「肺非結核性抗酸菌症化学療法の見解—2022年改訂」の発出に向けてドラフトが完成し、委員会内で意見交換を行う。今後、日本呼吸器学会感染症・結核学術部会にも意見を求め、さらにパブリックコメントを経て発出予定。②「肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年」見直し。③「非結核性抗酸菌症診療に関するガイドライン」作成について。④非結核性抗酸菌症をテーマとする市民公開講座の企画。

(2)「結節・気管支拡張型肺MAC症に対する間欠的治療と連日治療の多施設共同非盲検ランダム化比較試験H30-NHO(呼吸)-01」は、2021年12月に目標症例数(140例)に到達し登録を終了した。最終登録例の経過観察は2022年12月に終了予定である。現在まで試験継続に支障をきたすような有害事象などはみられない。

7. 抗酸菌検査法検討委員会

昨年の理事会で承認された抗酸菌検査に関するアンケート調査については、全国の臨床検査技師を適切にカバーするリストをもつ団体との協力体制が確立できていないため、実施に至っていない。現在、臨床微生物学会との協力を進めている。

DLM適格性確認システム上では、使用前にDLMの感受性試験を実施することになっている。これまでは結核研究所で感受性培地を作成して各施設で試験を実施していたが、本年度から結核研究所でMICを測定する方法に切り替えた。これにより少なくともDLM使用症例についてはBDQ, LZD及びMFLX/LVFXのMICを測定可能である。

現在唯一の結核菌比率法検査キットであるビットスペクトルSRがあと数年で製造不可となるため、代替法が必要となる。プロスミックMTB-IによるMIC測定しか二次薬をカバーする方法がないが、MICは技術的に困難な方法であり、適切な精度保証が必要となるため、委員会として教材の作成を含めて外部精度評価を検討したい。

8. 将来計画委員会

前将来計画委員会によるアンケートの結果も踏まえ、下記内容について今後各委員会と協力して検討を進めていく予定である。①会費の見直し。②ホームページの改編(FAQコーナーなど)。③今後の学術講演会のあり方(開催場所の固定化、参加費、共催企業の募集、本部主導、他学会との共同開催など)。④認定医・指導医・エキスパート制度の意義について明確化。⑤学会名に「非結核性抗酸菌症」が加わることに對しての委員会の方向性。⑥感染症学会、化学療法学会、環境感染学会、臨床微生物学会において、抗酸菌症エキスパート制度を紹介・啓発していく。⑦呼吸器学会、感染症学会との合同企画で、本学会への入会を勧める。若手医師を対象としたセミナー

ーや、診断・治療・感染症対策など抗酸菌の診療全般について、基礎的な学びの場を提供する。⑧学会員を増やすためにはどうする必要があるかを検討する。特に薬剤師、看護師など他職種に入会していただく方策（認定薬剤師単位付与など）。

9. 国際交流委員会

今後の活動について審議した。

(1) 海外の学術団体との連携について：アメリカ胸部疾患学会（ATS）をはじめとして、海外の結核・非結核性抗酸菌症に関する学術団体との連携・交流を図っていくことを再確認した。齋藤前委員長の築いてこられた米国研究者との関係を今後も深め、これらの方々を通じたATSとの交流を模索していく。ATSのAssemblyを通じた交流を今後考えたい。交流の第一歩として、Assembly of Pulmonary Infections and TuberculosisのChairやCommittee memberの招聘を検討。ATSは日本呼吸器学会と長く関係があるので、日本呼吸器学会と共同で進めていくことを検討。

(2) 内規では、海外調査事業と、国際学会においては正式に招請の依頼があったもののみが助成の対象となっている。今後、個人の学会発表など、国際学会への支援をもう少し積極的に行ってもいいのではとの意見。また、呼吸器関連学会の多くは、海外留学助成を行っている。これらは予算を伴うものであり、またその予算規模により助成範囲も変わってくる。今後当委員会の意見をまとめ、理事会に諮っていききたい。

(3) 今後の活動テーマについて：2013年までは、「ツベルクリン反応の国際標準化」、「入国時の外国人労働者・学生の結核持ち込み」など、具体的なテーマを定め活動を行ってきた。今後国際交流に関するテーマを広く学会員から募集し、検討していききたい。

10. 認定制度審議委員会

第1回委員会では多くの意見が寄せられた。将来計画委員会アンケート結果により進めていききたい。認定制度のカリキュラムを作成し、今後理事会に諮りたい。

11. 認定制度委員会

(1) 2021年度「結核・抗酸菌症認定医・指導医」資格の申請／更新者

認定医：新規66名／更新200名

指導医：新規31名／更新257名

(2) 2021年度ICD 新規申請：4名

(3) 「結核・抗酸菌症認定医・指導医」登録者（2022年5月30日現在）：認定医946名、指導医570名 合計1516名

(4) 呼吸器学会（第62回京都）、感染症学会（第96回埼玉）との共同企画を終了した。

(5) 資格取得のレベルは現状のままとする。間口を広

げ、資格取得者を増やしていく。インセンティブの方向性を検討する。

12. エキスパート委員会

新型コロナの大流行においては、積極的疫学調査は医師以外の職域が担当したが、その基本を習得する場がない。エキスパート資格取得者もできるよう、基本的な考え方を取り入れていきたい。2021年、2022年と会員数が減少しているが、全ての県にエキスパート会員が配置されるよう啓発していきたい。

(1) 2021年度「登録／認定抗酸菌症エキスパート」の申請／更新者

登録エキスパート：新規16名／更新24名

認定エキスパート：新規13名／更新8名

(2) 2021年度「登録／認定抗酸菌症エキスパート」登録者：登録エキスパート210名、認定エキスパート48名 合計258名

(3) 第96回（名古屋）、第97回（旭川）学術講演会
エキスパートセミナー：NTMも取り入れている。

(4) 禁煙推進委員会と本委員会のワーキンググループによる「結核患者（潜在性結核感染者を含む）のための禁煙支援指針（案）～呼吸器疾患との関連も含めて～」を作成中。本学会のエキスパート会員職種である保健師・看護師・薬剤師等は、結核患者および潜在性結核感染者の治療戦略（DOTS）に関わる中で、禁煙支援（禁煙治療を含む）にも積極的に関与することができる。禁煙支援はDOTSを構成する重要な要素の一つであるとの観点から、本学会のエキスパート委員会では禁煙推進委員会の協力を得ながら、DOTSと連動した禁煙支援を効果的に実施するための手段や禁煙支援のための各種資料の活用方法などを検討し、その結果をマニュアル（指針）として作成するものである。今年度中の完成を目指して取り組んでいる。

13. ガイドライン施行委員会

ガイドライン、診療マニュアル等作成手順、提案書を定めた。

14. 結核診療ガイドライン作成統括委員会

2021年度は、システマティックレビュー（SR）を本稼働させた。3月にSRチームのCOI申告書を要請し、4月以降とりまとめた。ガイドライン統括委員・作成委員を対象として、専門家の講習を受講した。目的は、Mindsのガイドライン作成マニュアルの改訂を受け、これをガイドライン作成に反映させるため。SR活動の活性化と便宜を図るため、DropboxとZoomのライセンス契約を行っている。ガイドラインSRを論文化する場合はオーサーシップの取り決めを行っている。ガイドライン作成にあたり進捗の早いところと、遅れがでていところがあり、これを調整する作業に入っている。

15. 禁煙推進委員会

エキスパート委員会と協力し、禁煙支援のための指針を作成する予定である。

16. 広報・ホームページ委員会

将来計画委員会アンケート結果により、学会ホームページを見直していく。FAQ等、他委員会からの要請に対応していく。

17. 倫理委員会

審議事項は特になし。症例報告の同意書について検討する予定。

18. 100年記念誌編纂委員会

第8号議案 規程の改定について

「各種委員会規程」「代議員および役員選挙施行細則」「総会・学術講演会申合せ」について改定が承認された。

第9号議案 その他

理事・支部長選挙の準備スケジュール（会告）、委員会委員の立候補届が承認された。

2022年度 定例社員総会議事録

社員総会報告

日 時：2022年6月30日16時10分～17時10分

場 所：星野リゾート OMO7 旭川（旭川市六条通）

出 欠：代議員（211名中）委任状を含め163名出席

議 案

- 第1号議案 2021年度事業報告
- 第2号議案 2021年度決算報告・監査報告
- 第3号議案 2022年度事業計画
- 第4号議案 2022年度予算(案)
- 第5号議案 研究奨励賞（表彰）
- 第6号議案 名誉会員・功労会員の推薦
- 第7号議案 委員会報告
- 第8号議案 規程の改定について
- 第9号議案 その他

大崎会長挨拶の後、佐々木常務理事が会の成立を宣言し、磯部理事長の議長により進行。会員逝去の報告と黙禱。定款の規定により、議事録署名人として宮崎泰成監事が選任された。

報告事項に引き続き、第1号から第9号議案について、理事会同様承認された。

以上で社員総会は閉会。

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

結 核 第 97 巻 第 6 号（9－10月号） 隔月 15 日発行

2022 年 9 月 15 日 発行

編 集 兼 儀 部 威
発 行 人

発 行 所 一般社団法人日本結核 非結核性抗酸菌症学会

〒108-0074 東京都港区高輪 4-11-24-A101

電話 (03) 6721-9983 FAX (03) 6721-9986

学会ホームページ <http://www.kekkaku.gr.jp>

© The Japanese Society for Tuberculosis and Nontuberculous
Mycobacteriosis

4-11-24-A101, Takanawa, Minato-ku, Tokyo 108-0074 Japan.

依田印刷株式会社

本誌に掲載する著作物の著作権者の権利は、日本結核 非結核性抗酸菌症学会が保有します。
本会は、学会誌の複写に係る著作権管理を、一般社団法人学術著作権協会に権利委託しています。
本誌に掲載された著作物を複写される場合は、その都度、学術著作権協会より許諾を受けて複写
してください。

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、日本結核 非結核性抗酸菌症学会へ
ご連絡ください。

権利委託先：一般社団法人 学術著作権協会（JAC）

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3 階

TEL：03-3475-5618 FAX：03-3475-5619 E-mail: info@jaacc.jp

投 稿 規 程

2021年12月3日一部改訂

1. 論文は結核ならびにその周辺領域に関する学問の進歩に寄与するもので、原著、短報、症例報告、活動報告、総説、論壇、資料、通信とし、他誌に発表されていないもの。また、掲載される論文に対する査読者の意見を論説として掲載することができる。
2. 論文の採否は編集委員会の決定による。概ね受付順に掲載する。
3. 原稿は原則として、原著・活動報告・総説・資料の場合は刷上り6頁(400字詰原稿用紙25枚程度)、症例報告・論壇の場合は刷上り4頁(同15枚程度)とする。図・表及び文献もこれらに含める。ただし図は5個以内とする。上記制限をこえた場合は、すべて著者負担とする。
4. 短報は刷上り2頁以内(400字詰原稿用紙10枚程度)。図は2個までとし、文献は最小限にとどめる。原著としての体裁は不充分でも、情報価値の高い研究報告の掲載を目的とする。
5. 論文内容を代表し、文献索引作成に役立つと思われる用語(キーワード)5～6語を、結核用語事典等を参照して付記する。
6. 掲載された論文に対する意見などを「通信」の欄に掲載することがある(2000字以内)。同一主題に関する討論は1回限りとするが、その採否は編集委員会の決定による。意見は過去6カ月以内に掲載された論文に対するものとする。
7. 原稿は横書きとし、口語体を用いる。
8. 日本語化した外国語は片かなで書き、無用な外国語はさけ、雑誌名、外国人名等のやむをえないものは原語(活字体)のままとする。
9. 引用文献については、本文に引用された順に番号を付し、末尾に一括して、著者名(3名まで):題名、誌名(一般に通用する略称でよい)、年(西暦);巻:頁-頁、の順に掲載する。単行本の場合は、著者名(上記に準ずる):題名、書名(邦文の場合は特に「」をつけること)、版数、編者名、発行所、発行地、年(西暦)、引用頁、の順に記載する。

例:(定期刊行物)

- 1) 木野智慧光, 佐藤瑞枝, 岩崎龍郎, 他: 非空洞性肺結核に対するINH・RFP 2剤併用による短期化学療法(9カ月)の治療成績ならびに遠隔成績. 結核. 1991; 66: 291-297.
- 2) Samson PC, Barnwell J, Litting J, et al.: Tuberculous tracheobronchitis. JAMA. 1937; 108: 1850-1855.

- 3) Wiegshauss EH: Evaluation of the protective potency of new tuberculosis vaccines. Rev Infect Dis. 1989; 11 Suppl 2: S484-90 (19 ref.)

(単行本)

- 4) 松岡緑郎, 玉田太朗: 咯血, 血痰. 「診断ハンドブック」, 第1版, 中尾喜久監修, 南江堂, 東京, 1985, 86-87.
- 5) Heightsman ER, Raasch BN: Diseases of the pleura. In: The Lung, 2nd ed., Heightsman ER, ed., C.V. Mosby Co., Toronto, 1988, 502-540.

引用論文数は原則として、原著30編以内、症例報告20編以内、総説は制限なし、短報は6編以内とする。

10. 度量衡の単位の書き方は、

例: m, cm, mm, ml, kg, g, mg, μ g等を用いる。

11. 査読の後、著者返送された原稿の再投稿期間は60日以内とする。60日を経て再投稿された場合は新投稿とする。

12. 投稿方法は、ScholarOne オンライン査読システムからとする。

13. 別刷は著者の希望により校正時に申し込むこと。費用は著者負担とする。

14. 本学会誌に掲載された記事、または論文の内容に関する責任は原則的には著者にあり、必ずしも学会の公的見解ではない。但し、著作権(=著作財産権, Copyright)は、日本結核・非結核性抗酸菌症学会に帰属する。

15. 著作権使用については届け出を必要とする。

掲載論文の著作権使用料 3,000円×頁数+10円*×部数
(*当学会賛助会員は5円)

16. 全文を英文で投稿することができる。

投稿分類の定義

基本：結核ならびにその周辺領域に関する学問の進歩に寄与するもの

	種 類	内 容	掲載頁数
1.	原著 Original article	これまでになされていない実験、観察に基づくオリジナリティのある成果と深い考察に基づく論文	6 頁，図 5 個以内
2.	短報 Short report	情報価値の高い研究報告と小論文	2 頁，図 2 個以内
3.	症例報告 Case report	貴重な症例や臨床的な経験の報告	4 頁，図 5 個以内
4.	活動報告 Activity report	フィールド実践活動・保健看護活動などの価値ある報告	6 頁，図 5 個以内
5.	総説 Review article	ある課題に関する網羅的な解説（文献）と議論	6 頁，図 5 個以内
6.	論壇 Opinion	研究，活動，政策などに関する議論や提言	4 頁，図 5 個以内
7.	資料 Materials	有用な資料	6 頁，図 5 個以内
8.	通信 Letter-to-the Editor	過去 6 カ月以内に学会誌に掲載された論文に対する意見，学会参加報告，見聞録など	2000 字以内 図表なし
9.	論説 Editorial	掲載される論文に対する査読者の意見	4000 字以内

原稿作成についてのお願い

2021 年 12 月 3 日一部改訂

- 原稿の体裁
 - ①投稿分類・題，②著者および共著者（10 名以内），全員の所属，連絡先（氏名・所属・住所・E-mail アドレス），③キーワード，④抄録（掲載用 500 字以内），⑤本文，⑥文献，⑦図・表の順に，③④⑤⑥⑦は頁を替えて組む。①②を第 1 ページとしたページ番号を記入し，行番号を第 1 ページからの通し番号で付加する。
- 英文原稿の場合，タイトルは前置詞，冠詞，接続詞以外は大文字。ただし，タイトルの副題またはただし書き，カッコ内の文等は最初のみ大文字（表も同様）。
- 原著・短報の抄録は，目的，対象，方法，結果，考察，結論等を項目立てにする。
- 図・表の書き方：
 - 図表はできるだけ簡略にし，それに付する用語もできるだけ短くすること。
 - 表の各欄を分ける横罫，縦罫は，できるだけ省く。
 - 図の線・面種は，明確に区別できるものにする（データがある場合は添付）。
 - 図・表は，本文中に挿入箇所を明示する。
 - 表タイトルは上に，図と写真のタイトルは下に付ける。
 - 表，図中の説明文および単語等は最初のみ大文字。
- 略語の用い方：本文で最初に用いる時は全記のあと（ ）内に記す。図表で略語を用いる場合は，最初の図表のみ略語と全記を脚注に記す。結核用語事典もしくは日本医学会用語辞典の略語を用いる。
- ホームページ等からの引用については，（URL/アクセス年月日）を記載すれば使用可とする。読者が閲覧不能な文献は引用文献として認めない。
- 「資料」を投稿する際，データ以外については，目的，考察，結論等を記載する。
- データ共有に関するポリシー。「結核」では，論文に用いられているデータの共有を著者をお願いしています。特に，投稿される論文に臨床試験データが含まれるような場合には，著者は論文内に下記の内容を含むデータ共有ステートメントを記載してください。
 - 1) 非特定化された試験データの可否
 - 2) 誰に共有されるのか
 - 3) データが共有されるまでの流れ
 - 4) 共有されるデータの種類
 - 5) 共有される関連文書
 - 6) いつデータが共有されるのか

〔付記〕

- ・投稿された論文全てはレフェリー 1 人以上による査読を行う（特別に編集委員会から依頼した原稿を除く）。
- ・英文は英語に堪能な人の校閲を受けること。
- ・招請講演，特別講演，会長講演，教育講演，シンポジウム等の構成は別に定める。
- ・支部学会の一般演題抄録は本文 200 字以内，特別講演・シンポジウム等は 1200 字以内。

共著者の同意書

著 者 _____

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