



# Kekkaku 結核

▼ 読みたい項目をクリックしてください

Vol. 97 No.7 November-December 2022

- 症例報告** 371……[循環アダプターからのエアロゾル曝露が発症に関与したと考えられた hot tub lung の1例](#) ■中積広貴他
- 377……[多剤併用化学療法により排菌陰性化した肺 \*Mycobacterium heckeshornense\* 症の1例](#) ■中村慧一他
- 381……[内視鏡下に声帯炎を観察しえたアミカシン硫酸塩吸入用製剤による失声の2例](#) ■倉原 優他
- 387……[FDG-PET/CT が診断の一助となった腹膜炎先行肺結核合併結核性腹膜炎の2例](#) ■堀口智也他

**治療委員会 総説シリーズ**

- 391……[治療レジメンの変更—薬剤耐性—耐性判明時にどう考えるか](#) ■奥村昌夫

**非結核性抗酸菌症対策委員会 総説シリーズ**

- 395……[肺非結核性抗酸菌症の診断基準](#) ■木田 博他

- 論 壇** 403……[多剤耐性結核治療にて、他の細菌の薬剤耐性化がおこりえる：多剤耐性結核治療における Infection Control Team と Antimicrobial Stewardship Team 活動の重要性](#) ■松本智成他

## 循環アダプターからのエアロゾル曝露が発症に関与したと考えられた hot tub lung の 1 例

<sup>1</sup>中積 広貴   <sup>2</sup>掛下 和幸   <sup>1</sup>谷 まゆ子   <sup>1</sup>西辻 雅  
<sup>1</sup>西 耕一

**要旨**：46歳男性。発熱，呼吸困難の精査目的で当院に紹介された。胸部CTで両側びまん性小粒状影を認めた。経気管支肺生検で肺胞内器質化および肉芽腫様の組織球の集簇を認め，気管支肺胞洗浄液（Bronchoalveolar lavage fluid: BALF）から *Mycobacterium avium* が培養された。自宅の浴槽の循環アダプターおよびシャワーヘッドからも *M. avium* が検出され，VNTR（Variable numbers of tandem repeats）法によりいずれも遺伝的に同一であることが証明された。抗原回避療法により症状，画像所見の改善を認め，hot tub lung と診断した。患者は浴槽の湯張りの際に浴槽内ベンチに座っており，*M. avium* を含むエアロゾルに曝露されていたことが判明した。入浴方法の指導および浴室内の清掃を行うと，再発を防ぐことができた。Hot tub や24時間風呂以外でもエアロゾルに曝露しやすい入浴方法により hot tub lung を発症する可能性もあり，診断のためには入浴方法を含む詳細な問診が重要である。

**キーワード**：Hot tub lung, Hypersensitivity-like disease, 過敏性肺炎, 非結核性抗酸菌, *Mycobacterium avium*

### はじめに

*Mycobacterium avium* は非結核性抗酸菌（Non-tuberculous mycobacteria: NTM）の1つであり，臨床的にはしばしば呼吸器感染症を発症する。稀に，過敏性肺炎様疾患を発症することがあり，欧米では hot tub lung として報告されている。Hot tub lung は非結核性抗酸菌に汚染された浴槽内の水が強力なエアージェットによりエアロゾル化し，繰り返し吸入曝露することで発症するとされる。一般に浴槽水の水蒸気内に非結核性抗酸菌は存在しないとされており，浴槽水が *M. avium* に汚染されていても，入浴して水蒸気を吸入するだけでは *M. avium* に曝露されることはない。今回，われわれは特殊な入浴方法により，*M. avium* を含むエアロゾルに曝露され，hot tub lung を発症したと考えられる症例を経験したので，報告する。なお，hot tub lung は hot tub や24時間風呂に関連する表現であるが，過敏性肺炎診療指針2022において，「hot tub lung（浴槽肺）」は抗酸菌を抗原として過敏性肺炎様の

病態が浴室内に生息する抗酸菌に起因することが多い，と記載されていることから，hot tub や24時間風呂ではないが本症例においても hot tub lung と呼称することとした。

### 症 例

**症 例**：46歳，男性。事務職。

**主 訴**：発熱，呼吸困難。

**既往歴**：なし。

**喫煙歴**：なし。

**生活歴**：加湿器，24時間循環型風呂，ジェットバスの使用歴なし。ペットなし。風呂の掃除は主に妻が行っていた。毎年10月頃職場前にムクドリが集まっている。アレルギー歴はなし。築20年の木造住宅に居住している。

**現病歴**：20XX年9月初旬新型コロナウイルスワクチン（ファイザー社製）2回目を接種した。3日後から間欠的に37度台の微熱が続いていた。10月初旬38℃の発熱を認めるようになり，前医を受診した。血液検査で

<sup>1</sup>石川県立中央病院，<sup>2</sup>小松市民病院

連絡先：中積広貴，石川県立中央病院，〒920-8530 石川県金沢市鞍月東2-1（E-mail: 2019naka1009@gmail.com）

（Received 17 Jun. 2022/Accepted 23 Aug. 2022）

KL-6高値, 胸部CTでびまん性粒状影を指摘され, 1週間後当科に紹介された。

初診時現症: 身長173 cm, 体重83 kg, 体温36.1°C, 血圧132/75mmHg, 脈拍82/分・整, SpO<sub>2</sub> 96% (室内気)。貧血 (-), 黄疸 (-), 表在リンパ節腫大 (-), 心雑音 (-), 両側肺野に fine crackles を聴取, 浮腫 (-), ばち指 (-)。

検査所見 (Table 1): CRPは3.47 mg/dlと軽度上昇。KL-6は1637 U/mlと高値であった。喀痰検査では, 抗酸菌塗抹は陰性であったが, 培養で *M. avium* が検出された。

胸部X線, CT (Fig. 1): 両肺野に小葉中心性小粒状影を含むびまん性のスリガラス影および結節影を認めた。

肺機能検査: 肺活量は%VCが80.2%と軽度低下, 拡散能も%DLCOが55.7%と低下を認めた。

鑑別としてムクドリによる鳥関連過敏性肺炎, 新型コロナウイルスワクチンによる薬剤性肺炎が挙げられ, 気管支鏡検査を行った。気管支肺胞洗浄液 (Bronchoalveolar lavage fluid: BALF) (回収率54%) では, リンパ球が85%と上昇し, CD4/CD8比は5.57と高値であった。経気管支肺生検では, 肺胞内器質化および肉芽腫様の組織球の集簇を認めた (Fig. 2)。追加したトリコスポロン抗体, 特異的鳥抗体はいずれも陰性であり, BALFから *M. avium* が培養されたことで hot tub lung の可能性が考えられた。詳細な問診を行ったところ, 浴槽の湯張りの際に

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Serology		BALF	
WBC	8,800 / $\mu$ L	CRP	3.47 mg/dL	Recovery	36/150 mL
Neu	73 %	KL-6	1637 U/mL	Total cells (Fr3)	$8.6 \times 10^5$ /mL
Eos	0.3 %	IgG	1147 mg/dL	M $\Phi$	9 %
Ly	18.1 %	IgA	229 mg/dL	Neu	6 %
Mon	8 %	IgM	70 mg/dL	Ly	85 %
RBC	$531 \times 10^4$ / $\mu$ L	IgE	203 mg/dL	Eos	0 %
Hb	15.9 g/dL	BNP	28.4 pg/mL	CD4/CD8	5.57
Plt	$31.5 \times 10^4$ / $\mu$ L	RF	12 U/mL	Culture	<i>M. avium</i>
Biochemistry		ANA	<40		
TP	7.4 g/dL	Anti-SS-A antibody	<1.0		
Alb	4.4 g/dL	Anti-ARS antibody	negative		
AST	23 U/L	Anti- <i>Trichosporon asahii</i> antibody	negative		
ALT	40 U/L	Budgerigar antibody	5.75		
LDH	209 U/L	Pigeon antibody	11.5		
BUN	12 mg/dL	Interferon- $\gamma$ release assay	negative		
Cr	0.95 mg/dL	MAC antibody	negative		
Glu	97 mg/dL				
HbA1c	6.1 %				

RF: Rheumatoid factor, ANA: Antinuclear antibody, MAC: *Mycobacterium avium* complex, BALF: Bronchoalveolar lavage fluid



Fig. 1 Chest radiography revealed bilateral ground glass opacity. A high-resolution computerized tomography (HRCT) scan of the chest showed bilateral diffuse, and centrilobular ground-glass nodules.

浴槽内のベンチで座りながら待機し、循環アダプターから出る水のエアロゾルを吸入していることが判明した (Fig. 3)。浴槽の循環アダプターに褐色のコロニー形成を認め、同所およびシャワーヘッド、シャワーや浴槽の水を提出したところ、循環アダプターとシャワーヘッドから *M. avium* が培養された。BALF で培養された *M. avium* と VNTR (Variable numbers of tandem repeats) 法で比較したところ、遺伝子的に一致することが判明し、hot tub lung と確定診断した (Fig. 4)。仕事の都合ですぐに入院して抗原曝露を回避することはできず、*M. avium* に対する抗菌化学療法 [リファンピシン (RFP) 450 mg/日, エタンブトール (EB) 750 mg/日, クラリスロマイシン (CAM) 800 mg/日] を行うも症状に変化を認めなかった。2 週間抗原回避目的に入院したところ、入院翌

日には解熱し、経過で CRP の低下を認めた。入院中に循環アダプターを洗浄し、業者による浴室の清掃を行い、退院した。*M. avium* に対する抗菌化学療法は継続し、入浴方法の改善を指導したうえで、自宅の浴室使用を継続とした。胸部 CT で粒状影は消失し、6 カ月で *M. avium* に対する抗菌化学療法を終了したが、その後症状の再燃なく経過している。

考 察

*M. avium* は NTM の 1 つであり、臨床的にはしばしば呼吸器感染症を発症する。稀に、過敏性肺炎様の病態をきたすことがあり、欧米では hot tub lung として報告されている。Hot tub lung は 1997 年に Kahana らにより最初に報告されたびまん性の肺疾患であり、NTM のエアロゾ

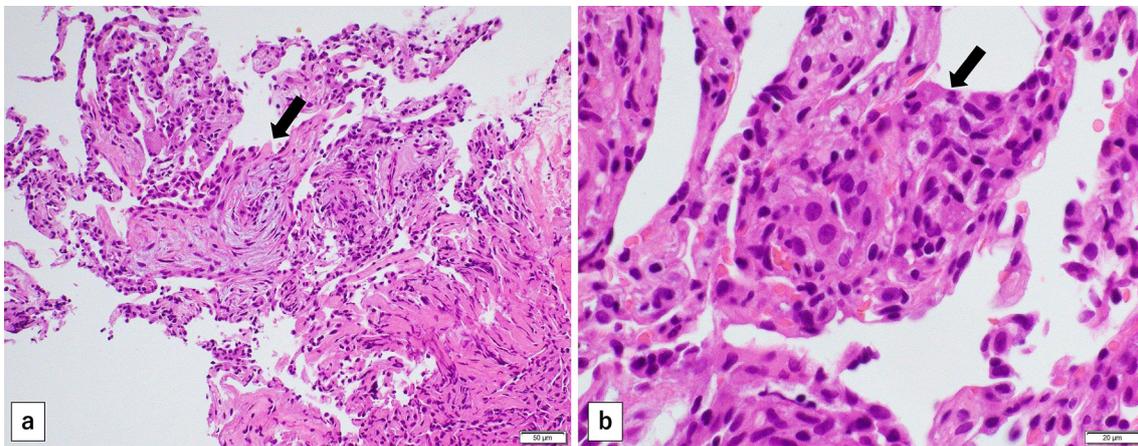


Fig. 2 Microscopic findings of transbronchial lung biopsy specimen showing, (a) intra-alveolar organization (arrow) and (b) granuloma histiocyte aggregation (arrow).



Fig. 3 The bathtub in the patient's house: Cultures of circulation adapter showed the growth of *Mycobacterium avium* (red circle). The patient was sitting on a bench in the bathtub while the hot water was being poured (blue circle).

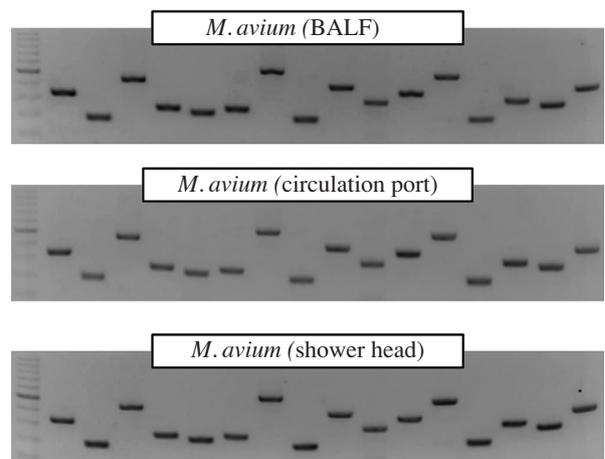


Fig. 4 Variable numbers of tandem repeats (VNTR) analysis of *Mycobacterium avium* in the bronchoalveolar lavage fluid (BALF), circulation port, and shower head. The number of iterations in all lanes was the same. VNTR analysis shows that the specimens are identical to those of *M. avium*.

ル吸入によって発症する<sup>2)</sup>。2020年ATS/JRS/ALATガイドラインの病理の表では、hot tub lungは典型的な非線維性過敏性肺炎、ならびに線維性過敏性肺炎とは異なるとして含まれていないが、本邦における過敏性肺炎診療指針2022では、抗酸菌が吸入抗原として過敏性肺炎様の病態を引き起こすとして項目が記載されている<sup>1)3)</sup>。診断方法としては環境検体と患者検体から同一の*M. avium*を分離できれば診断は確定的となる<sup>4)</sup>。Hot tub lungに特異的な治療法は確立していないが、過敏性肺炎に対する治療に準じ、抗原曝露の回避による指導を行い、症状改善が乏しい場合、ステロイド療法や抗菌化学療法の追加および併用を行う。抗菌化学療法を行う場合、通常の肺MAC症と比較すると病勢改善が速く、他の病型よりも短期間（3～6カ月）の治療で改善するという報告もある<sup>5)</sup>。治療により増悪例や死亡例は認められず、おおむね予後は良好とされている。

本邦での非結核性抗酸菌による過敏性肺炎様疾患（浴槽関連以外も含む）の報告を検索したところ、本例を入れて13例であった（Table 2, 3）<sup>6)~17)</sup>。診断の正確性を

考慮して、少なくとも宿主から非結核性抗酸菌が培養された症例に限った。年齢中央値は63歳 [26～89歳]、男性が85%（11例/13例）であった。主にシャワーヘッド、シャワーの水から検出される例が多かったが、一部加湿器や環境因子が不明なものがあった。いずれも予後良好で、ステロイド投与例は6例、抗結核治療が8例、77%（10/13例）で抗原回避が行われていた。臨床検査では、BALFで細胞分画のリンパ球優位が85%（11/13例）、CD4/8比が中央値5.57 [0.81-24.5]、CRPが中央値0.645 [0.08-11.4]、KL-6が中央値1340 [484-25,200]であった。環境因子との遺伝子的同一性が調べられた症例は5例であった。本症例での検査所見は、既報の中では標準的なものであった。

本症例の特異的な点として、循環アダプターでコロニーが形成されており、給湯時に発生したエアロゾルの曝露により hot tub lung が発症した可能性が高いことである。1年前に浴室を改装したばかりであったため、浴室の全改装が困難であった。循環アダプターを含めて清掃を行い、入浴方法も浴槽に湯が貯まってから入浴するよ

Table 2 Current cases of hot tub lung in Japan

	Age	Sex	Bacterial species	Culture location of environmental factors	Treatment	Duration of treatment with antimycobacterial therapy	Outcome	Reference
1.	26	M	MAC	Tub water (circulating water system)	Avoidance of the antigen, corticosteroid, antimycobacterial therapy	8 months	Survival	6)
2.	56	M	<i>M. avium</i>	ND	Corticosteroid, antimycobacterial therapy	1 year over	Survival	7)
3.	74	M	MAC	Shower water, drainage pipes	Avoidance of the antigen, corticosteroid, antimycobacterial therapy	ND	Survival	8)
4.	59	M	<i>M. avium</i>	ND	Corticosteroid, antimycobacterial therapy	9 months	Survival	9)
5.	49	F	MAC, <i>M. fortuitum</i>	Tub water (circulating water system)	Avoidance of the antigen, antimycobacterial therapy	6 months	Survival	10)
6.	66	M	<i>M. avium</i>	Bathtub drainage	Avoidance of the antigen	—	Survival	11)
7.	63	M	<i>M. avium</i>	Tub water	Avoidance of the antigen, antimycobacterial therapy	6 months	Survival	12)
8.	78	M	<i>M. avium</i>	Shower head	Avoidance of the antigen, antimycobacterial therapy	ND	Survival	13)
9.	89	F	<i>M. gordonae</i>	Humidifier	Avoidance of the antigen, corticosteroid	—	Survival	14)
10.	59	M	<i>M. avium</i>	Bathtub faucet, adapter, drainage	Avoidance of the antigen	—	Survival	15)
11.	79	M	<i>M. intracellulare</i>	Moldy rotten wood from under the sink	Corticosteroid	—	Survival	16)
12.	67	M	<i>M. avium</i>	Tub water, air outlet of the air-heater, showerhead	Avoidance of the antigen	—	Survival	17)
13.	49	M	<i>M. avium</i>	Circulation adapter, shower head	Avoidance of the antigen, antimycobacterial therapy	6 months	Survival	this case

MAC: *Mycobacterium avium-intracellulare* complex, ND: No data, CAM: Clarithromycin

**Table 3** Current cases of hot tub lung in Japan (findings)

	BAL	CD4/8	WBC (/μL)	CRP (mg/dL)	KL-6 (U/mL)	Genetic identity	Reference
1.	Lymphocytosis	3.06	4,800	0.48	25,200	ND	6)
2.	Lymphocytosis	0.9	8,100	0.8	484	ND	7)
3.	Lymphocytosis	24.5	9,100	0.8	2,098	ND	8)
4.	Lymphocytosis	18.57	9,700	11.4	ND	ND	9)
5.	Lymphocytosis	5	7,400	1.07	1,117	ND	10)
6.	Lymphocytosis	18.2	7,000	0.1	1,090	+	11)
7.	Lymphocytosis	5.29	8,600	0.8	1,370	+	12)
8.	Neutropenia and lymphocytosis	7.9	7,000	0.38	1,440	ND	13)
9.	Lymphocytosis	7.1	6,500	0.08	2,485	+	14)
10.	Lymphocytosis	0.81	10,700	0.28	589	ND	15)
11.	ND	ND	ND	ND	839	ND	16)
12.	ND	ND	6,500	0.49	1,310	+	17)
13.	Lymphocytosis	5.57	8,800	3.47	1,637	+	this case

BAL: Bronchoalveolar lavage, ND: No data

う指導した。シャワーヘッドについては清掃のみで、ヘッドの交換は行わなかった。*M. avium* に対する治療はCT所見の改善および呼吸機能の改善を確認しつつ、既報を参考に6カ月で投与終了したが、その後再発なく経過している。

特殊な入浴方法により *M. avium* による hot tub lung を発症したと考えられ、入浴方法の指導や浴室の清掃、抗菌化学療法併用の改善を得た症例を経験した。Hot tub や24時間風呂以外でもエアロゾルに曝露しやすい入浴方法により hot tub lung を発症することもあり、診断のためには入浴方法を含めた詳細な問診が重要である。

謝 辞

稿を終えるにあたり、培養された *M. avium* の VTNR 法による解析を施行していただきました、新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器・感染症内科学分野教授 菊地利明先生、また病理診断にご協力いただいた当院病理診断科 湊宏先生に深謝申し上げます。

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

文 献

- 1) 日本呼吸器学会 過敏性肺炎診療指針2022作成委員会：「過敏性肺炎診療指針2022」, 克誠堂, 東京, 2022, 1-110.
- 2) Kahana LM, Kay JM, Yakus MA, et al.: *Mycobacterium avium* complex infection in an immunocompetent young adult related to hot tub exposure. *Chest*. 1997 ; 111 : 242-245.
- 3) Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al.: Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit*

- Care Med. 2020 ; 202 : 36-69.
- 4) Khoo A, Leslie KO, Tazelaar HD, et al.: Diffuse pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria in immunocompetent people (hot tub lung). *Am J Clin Pathol*. 2001 ; 115 : 755-762.
- 5) 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.
- 6) 釧持広知, 本多淳郎, 馬場智尚, 他 : 24時間循環風呂に関連したMACに対するhypersensitivity pneumonitisの1例. *日本呼吸器学会雑誌*. 2005 ; 43 : 689-692.
- 7) 佐藤長人, 河端美則, 永田 真, 他 : Hot Tub Lungが強く疑われた肺 *Mycobacterium avium* complex 症の1例. *日本呼吸器学会雑誌*. 2006 ; 44 : 962-967.
- 8) 小山正平, 貫和敏博 : Hot tub lung が疑われた過敏性肺臓炎の症例. *治療学*. 2006 ; 40 : 1251-1254.
- 9) 大橋里奈, 赤川志のぶ, 倉島篤行, 他 : 過敏性肺炎類似のびまん性陰影を呈した肺 *Mycobacterium avium* 症の1例. *結核*. 2006 ; 81 : 19-23.
- 10) 土屋典子, 高柳 昇, 米田紘一郎, 他 : ジェットバス使用後に症状・所見の再現することを確認した Hot tub lung の1例. *日本呼吸器学会雑誌*. 2008 ; 46 : 726-731.
- 11) Daito H, Kikuchi T, Sakakibara T, et al.: Mycobacterial hypersensitivity pneumonitis requires TLR9-MyD88 in lung CD11b+ CD11c+ cells. *Eur Respir J*. 2011 ; 38 : 688-701.
- 12) 菅野貴世史, 赤井雅也, 加藤篤浩, 他 : 自宅浴槽水中の *Mycobacterium avium* complex により過敏性肺炎様の病態を呈した1例. *結核*. 2012 ; 87 : 403-407.
- 13) 山内浩義, 坂東政司, 小松 有, 他 : 自然冷媒ヒートポンプ給湯器の貯湯タンクユニット使用中に発症した hot tub lung の1例. *日本呼吸器学会誌*. 2014 ; 3 : 525-529.
- 14) Utsugi H, Usui Y, Nishihara F, et al.: *Mycobacterium gordonae*-induced humidifier lung. *BMC Pulm Med*. 2015 ; 15 : 108.

- 15) Minomo S, Tachibana K, Tsuyuguchi K, et al.: A unique case of hot tub lung worsening during the winter. Intern Med. 2015 ; 54 : 491-495.
- 16) Kitahara Y, Araki Y, Nakano K, et al.: A case of familial hot tub lung. Respir Med Case Rep. 2016 ; 17 : 71-74.
- 17) Katsuda R, Yoshida S, Tsuyuguchi K, et al.: A case report of hot tub lung: identical strains of *Mycobacterium avium* from the patient and the bathroom air. Int J Tuberc Lung Dis. 2018 ; 22 : 350-352.

## 多剤併用化学療法により排菌陰性化した肺 *Mycobacterium heckeshornense* 症の 1 例

<sup>1</sup>中村 慧一    <sup>1</sup>遠藤 哲史    <sup>2</sup>黒田 光    <sup>1</sup>梁田 啓  
<sup>1</sup>鳴海 圭倫    <sup>1</sup>堂下 和志    <sup>1</sup>山崎 泰宏    <sup>1</sup>藤田 結花  
<sup>1</sup>藤兼 俊明    <sup>1</sup>辻 忠克

**要旨**：症例は70歳代男性。検診の胸部X線写真で異常を認め、血痰もあり当科を受診した。胸部CTで左上葉に空洞影があり気管支鏡検査を施行したが確定診断できなかった。5年間で左肺上葉の空洞影が拡大し、両肺に結節影や粒状影が出現・増大した。喀痰抗酸菌塗抹と培養検査で陽性となり肺 *Mycobacterium heckeshornense* 症と診断した。rifampicin (RFP), ethambutol (EB), clarithromycin (CAM) で治療を開始し排菌陰性化した。9カ月後に悪化し発熱や喀痰量の増加を認めた。levofloxacin や moxifloxacin (MFLX) を追加すると排菌量は減少したが症状が改善しなかった。amikacin (AMK) を約1カ月間併用すると症状は改善した。現在、RFP, EB, CAM, MFLXの投与で排菌陰性を維持している。*M. heckeshornense* 症に対する標準治療は確立していないが、本症例の経験からRFP, EB, CAMの3剤を基本に、病勢に応じてフルオロキノロン系抗菌薬やAMKの併用が有効となりうることが示唆された。

**キーワード**：非結核性抗酸菌症, *Mycobacterium heckeshornense*, 喀痰検査, 質量分析法, 化学療法

### はじめに

*Mycobacterium heckeshornense* は、2000年に最初に報告された菌で、非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria: NTM) の中で稀な菌の一つである<sup>1)</sup>。近年は質量分析法の登場により、抗酸菌培養陽性の症例では *M. heckeshornense* を同定しやすくなっているが、本菌による感染症に対し標準的な治療方法や治療期間は確立しておらず課題となっている<sup>2)3)</sup>。今回われわれは、多剤併用化学療法により排菌陰性化した肺 *M. heckeshornense* 症の1例を経験したので報告する。

### 症 例

患 者：70歳代、男性。  
 主 訴：血痰。  
 既往歴：胃癌で幽門側胃切除（4年前）。  
 併存症：肺嚢胞。

喫煙歴：1日40本（20歳～40歳）。

飲酒歴：なし。

職業歴：大工。

現病歴：検診の胸部X線写真で異常陰影を指摘され、血痰の自覚もあり5年前に当科を受診した。胸部CTで左上葉に空洞影を認めた。気管支鏡検査を施行し左上葉空洞影に対しブラシ擦過、鉗子生検、気管支洗浄を行ったが、病理組織診断では壊死組織のみで、培養検査では細菌や真菌、抗酸菌の所見がなく、確定診断できなかった。血清診断を含め確定診断は得られていないが、肺アスペルギルス症と臨床診断し itraconazole 200 mg/day を投与した。しかし、胸部CTでは左上葉の空洞影が拡大し、両側に結節影や粒状影が出現・増大した。5カ月前と2カ月前の喀痰抗酸菌塗抹検査で陽性（2+）、培養検査（液体培地・固形培地）で陽性となった。いずれも質量分析法で *M. heckeshornense* と同定し、本菌による感染症と診断した。加療目的に当科へ入院した。

<sup>1</sup>独立行政法人国立病院機構旭川医療センター呼吸器内科、<sup>2</sup>独立行政法人国立病院機構下志津病院リウマチ科

連絡先：中村慧一、国立病院機構旭川医療センター呼吸器内科、〒070-8644 北海道旭川市花咲町7-4048 (E-mail: nakamura.keiichi.fu@mail.hosp.go.jp) (Received 13 Aug. 2022/Accepted 21 Sep. 2022)

入院時現症：身長161.6 cm, 体重51.2 kg, BMI 19.6。意識清明, 体温36.8℃, 脈拍71回/分で整脈, 血圧120/71 mmHg, SpO<sub>2</sub> 97% (室内気吸入下)。

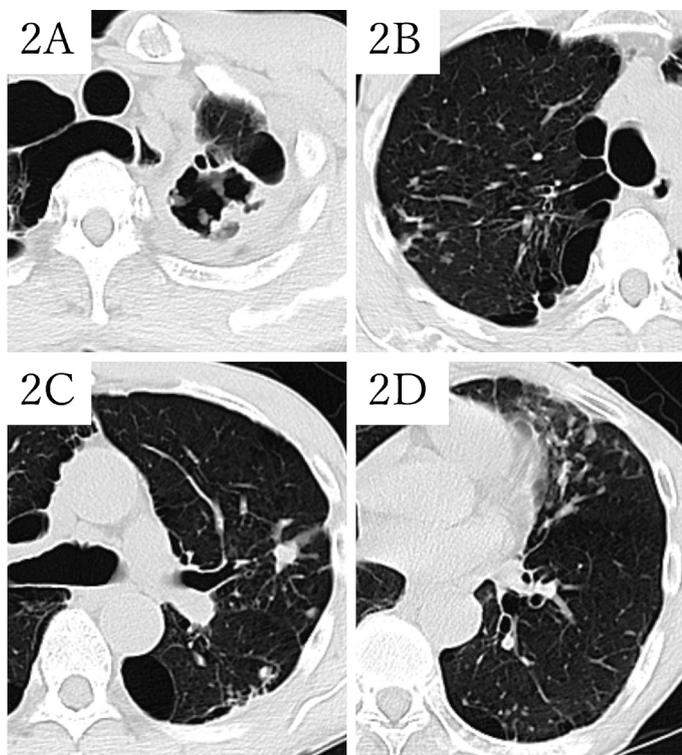
入院時血液検査 (Table 1)：白血球5,800/ $\mu$ l, CRP 0.05 mg/dlで炎症所見はなかった。Alb 4.2 g/dlであり低栄養はなかった。肝機能障害や腎機能障害, 糖尿病はなかった。アスペルギルス抗原はわずかに陽性だが, アスペルギルス抗体と $\beta$ -D-グルカンは陰性だった。PR3-ANCA, クリプトコッカス抗原は陰性だった。

入院時画像検査：胸部X線写真では左上肺野に空洞影, 両肺野に結節影や粒状影を認めた (Fig. 1)。胸部CTでは左上葉に空洞影 (Fig. 2A), 両側に多発する結節影や粒状影 (Fig. 2B, 2C, 2D) を認めた。

経過：入院後より rifampicin (RFP) 450 mg/day, ethambutol (EB) 750 mg/day, clarithromycin (CAM) 600 mg/dayで化学療法を開始した。重篤な副作用はなく, 治療開始14日目に退院した。治療開始25日目の喀痰抗酸菌培養検査から陰性となり, 排菌陰性を約7カ月間維持した。治療開始9カ月後の喀痰抗酸菌塗抹検査で再び陽性 (2+) となった。肺 *M. heckeshornense* 症の悪化を疑い, levofloxacin (LVFX) 500 mg/dayを22日間追加投与した。喀痰抗酸菌塗抹検査は1+となり改善を認めた。しかし, 発熱の出現や喀痰量の増加, 胸部CTでは左上葉の空洞影や両側の結節影と粒状影の増悪, 血液検査 (Table 2) では炎症所見の悪化を認め, 再入院した。喀痰培養検査では有意な細菌を検出できていないが, 細菌



**Fig. 1** A chest radiograph on admission showed a cavitary shadow in the left upper lung field, and nodular and granular shadows in both lung fields.



**Fig. 2** A chest CT on admission showed a cavitary shadow in the left upper lobe (2A), and multiple nodular and granular shadows bilaterally (2B, 2C, 2D).

**Table 1** Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry			
WBC	5,800 / $\mu$ l	TP	6.7 g/dl	CRP	0.05 mg/dl
Neut	66.8 %	Alb	4.2 g/dl	Glu	89 mg/dl
Lymph	21.3 %	AST	23 IU/l	HbA1c	5.5 %
Eosino	6.7 %	ALT	18 IU/l	$\beta$ -D-glucan	16.8 pg/ml
Mono	4.7 %	LDH	176 U/l	aspergillus antigen	0.6
Baso	0.5 %	BUN	11.1 mg/dl	anti-aspergillus antibody	(-)
RBC	$5.16 \times 10^6$ / $\mu$ l	Cre	0.77 mg/dl	PR3-ANCA	(-)
Hb	13.3 g/dl	Na	142 mEq/l	cryptococcal antigen	(-)
Plt	$21.1 \times 10^4$ / $\mu$ l	K	4.1 mEq/l		

Table 2 Laboratory data on readmission

Hematology		Biochemistry			
WBC	7,000 / $\mu$ l	TP	6.4 g/dl	CRP	7.76 mg/dl
Neut	72.5 %	Alb	3.3 g/dl	Glu	81 mg/dl
Lymph	15.8 %	AST	14 IU/l	HbA1c	5.7 %
Eosino	6.3 %	ALT	14 IU/l	$\beta$ -D-glucan	14.5 pg/ml
Mono	4.8 %	LDH	145 U/l	aspergillus antigen	1.3
Baso	0.6 %	BUN	9.1 mg/dl	anti-aspergillus antibody	(-)
RBC	$4.45 \times 10^6$ / $\mu$ l	Cre	0.58 mg/dl		
Hb	13.1 g/dl	Na	138 mEq/l		
Plt	$24.6 \times 10^4$ / $\mu$ l	K	4.1 mEq/l		

感染の合併を否定できず piperacillin/tazobactam を 8 日間投与した。しかし治療効果はなく、細菌感染症は否定的と考えた。血液検査 (Table 2) では、アスペルギルス抗原は陽性のままだが、アスペルギルス抗体と  $\beta$ -D-グルカンは陰性であり、喀痰培養検査で真菌は検出されず真菌感染症は否定的と考えた。肺 *M. heckeshornense* 症の悪化と考え、moxifloxacin (MFLX) 400 mg/day を追加投与した。MFLX 投与 6 日目の喀痰抗酸菌塗抹検査は陰性となり排菌量は減少したが、自覚症状が改善しなかった。さらに amikacin (AMK) 400 mg/day を追加投与したところ、解熱が得られ喀痰量は徐々に減少し、血液検査では炎症所見が徐々に改善した。症状が消失したため患者の退院希望が強くなり、AMK は 36 日間の投与で終了し、自宅に退院した。退院後は、RFP, EB, CAM, MFLX の 4 剤で化学療法を継続しているが、自覚症状の悪化はなく、排菌陰性を約 5 カ月間維持している。

## 考 察

*M. heckeshornense* は 2000 年に Roth らが最初に報告した菌であり、菌種名は本菌が同定されたドイツの Heckeshorn 肺クリニックに由来する<sup>1)</sup>。 *Mycobacterium xenopi* の近縁菌であり、遅発育菌で、発育温度は 37~45°C とされる<sup>1)</sup>。 *M. heckeshornense* は NTM の中で稀な菌の一つだが、本菌による感染症は日本でも複数の報告例がある。肺疾患の他に、骨髄炎や椎間板炎、リンパ節炎などが報告されている<sup>2)</sup>。

*M. heckeshornense* 症が発病する原因は不明であり、免疫抑制状態の患者でも健常者でも発症の報告がある<sup>2)</sup>。本症例は胃癌の既往があり、*M. heckeshornense* 症を発病する一因になった可能性がある。

肺 *M. heckeshornense* 症の胸部 CT 所見は、上葉の空洞影や浸潤影が多いとされる<sup>2)</sup>。本症例は胸部 CT で左上葉に空洞影があり、過去の報告例と合致する。

NTM の同定検査で従来用いられた DNA-DNA ハイブリダイゼーション (DDH) 法では、近縁菌である *M. xenopi* と区別できず *M. heckeshornense* を同定できなかった<sup>2)</sup>。

しかし近年は質量分析法の登場により、抗酸菌培養検査で陽性の症例では *M. heckeshornense* と同定できるようになった<sup>3)</sup>。本症例も質量分析法を用いて *M. heckeshornense* と同定できた。質量分析法は、NTM のうち *M. heckeshornense* を含む稀な菌種の同定に役立つと考える。

肺 NTM 症に対する治療の開始時期については、患者の年齢や病状、感染した菌種、治療による効果と副作用などを考慮して判断することが求められるが、喀痰抗酸菌塗抹陽性や肺空洞影を有して確定診断された症例では治療の開始を推奨されている<sup>4)</sup>。本症例では初診時より左肺上葉に空洞影を認めていたが、5 年後に喀痰抗酸菌塗抹・培養検査が陽性となり、肺 NTM 症と確定診断できた。また年齢は 70 歳代で、日常生活は自立して過ごされている。肺 NTM 症の進行を抑えるため、治療の開始時期としては妥当であったと考えている。

*M. heckeshornense* 症に対する標準的な治療方法や治療期間は確立していない<sup>2)</sup>。Iitoh ら (2020) によれば、肺 *M. heckeshornense* 症に関する過去の症例報告は 11 例あった<sup>2)</sup>。そのうち化学療法により改善した症例は、RFP+EB+CAM が 2 例、RFP+EB+CAM+MFLX が 1 例、RFP+EB+CAM+LVFX+isoniazid (INH) が 1 例、RFP+EB+sitafloxacin+INH が 1 例、CAM 単剤が 1 例あり、*M. xenopi* 症で推奨されている RFP, EB, CAM, フルオロキノロン系抗菌薬を基本に治療し奏効した症例が多い<sup>2)4)</sup>。しかし CAM やフルオロキノロン系抗菌薬を含まず、肺結核に準じて INH+RFP+EB+pyrazinamide で治療し奏効した症例が 1 例あった<sup>5)</sup>。2020 年に米国胸部疾患学会 (ATS)/欧州呼吸器学会 (ERS)/欧州臨床微生物感染症学会 (ESCMID)/米国感染症学会 (IDSA) が合同で発表した肺 NTM 症の治療に関する臨床診療ガイドラインによると、*M. heckeshornense* の近縁菌である *M. xenopi* による肺感染症では、RFP, EB, マクロライド系抗菌薬、フルオロキノロン系抗菌薬のうち 3 つ以上の薬剤を用いること、空洞影や進行性で重度の気管支拡張症を有する症例では AMK を追加することが推奨されている<sup>4)</sup>。上記を参考に、本症例では最初に RFP, EB, CAM の 3 剤に

よる化学療法を開始し、排菌陰性を約7カ月間維持できた。しかし排菌が再び陽性となり、肺 *M. heckeshornense* 症が悪化した。免疫抑制状態となるような他疾患の合併や薬物療法はないので、排菌が再発し病勢が悪化した理由としては、肺 *M. heckeshornense* 症自体の進行により RFP, EB, CAM の3剤では病勢を抑えきれなくなったためと考える。フルオロキノロン系抗菌薬 (LVFX や MFLX) を追加すると排菌量は減少した。しかし自覚症状の改善がなく、AMK を約1カ月追加したところ自覚症状が改善した。その後は、RFP, EB, CAM, MFLX の4剤による化学療法で排菌陰性を維持している。なお、本症例で投与した LVFX や MFLX は日本において NTM 症に対する保険適用がない点に留意する必要がある。注射剤の AMK と streptomycin は NTM 症に対し保険適用があるが、注射剤であり侵襲性が高いことと、長期投与における耳毒性の懸念がある。外来で長期に治療することを考慮して、経口剤がある LVFX や MFLX を先行して使用した。本症例の経験から、*M. heckeshornense* 症の初期治療において、RFP, EB, CAM の3剤併用療法は有効と考える。しかし、その3剤を投与中に *M. heckeshornense* 症の病勢が悪化した際には、フルオロキノロン系抗菌薬や AMK の併用が有効であると考えられる。

肺 NTM 症では、化学療法の効果が不十分である、空洞影を有する、薬剤耐性菌がある、咯血や重度の気管支拡張症のような合併症を有する症例において、肺病変の外科的切除が推奨されているが、外科的切除の利点や合併症について十分に検討すべきであり、肺 NTM 症の手術経験を積んだ医師が施行することが奨められている<sup>4)</sup>。*M. heckeshornense* 症に対する標準的な化学療法は確立していないので、肺病変が限局していて化学療法の効果が不十分な症例では、外科治療を検討する必要がある<sup>6)</sup>。本症例は両肺に結節影や粒状影が多発しており、外科的切除による根治は難しい。しかし、主病巣である左肺上葉の空洞影に対する化学療法の効果が不十分で、血痰や咯血などの症状を伴う場合は、肺 NTM 症の手術経験を積んだ呼吸器外科医師と外科的切除の適応について検討す

べきと考える。

## 結 語

多剤併用化学療法により排菌陰性化した肺 *M. heckeshornense* 症の1例を経験した。*M. heckeshornense* 症に対する標準治療は確立していないが、本症例の経験からは RFP, EB, CAM の3剤を基本に、病勢に応じてフルオロキノロン系抗菌薬や AMK の併用が有効となりうることが示唆された。

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

## 文 献

- 1) Roth A, Reischl U, Schönfeld N, et al.: *Mycobacterium heckeshornense* sp. nov., a new pathogenic slowly growing *Mycobacterium* sp. causing cavitory lung disease in an immunocompetent patient. J Clin Microbiol. 2000 ; 38 : 4102-4107.
- 2) Iitoh E, Tominaga M, Okamoto M, et al.: A case of pulmonary *Mycobacterium heckeshornense* infection in a healthy Japanese man. Respiratory Medicine Case Reports. 2020 ; 30 : 101093.
- 3) Yokoyama A, Kage H, Ohama Y, et al.: *Mycobacterium heckeshornense* lung infection diagnosed by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). J Infect Chemother. 2018 ; 24 : 763-765.
- 4) 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.
- 5) 久本晃子, 小崎佐恵子, 佐久川亮, 他: 肺 *Mycobacterium heckeshornense* 感染症が疑われた1例. 日呼吸会誌. 2008 ; 46 : 1019-1023.
- 6) Kurosaki F, Yoshimoto T, Nakayama M, et al.: Pulmonary *Mycobacterium heckeshornense* infection in a healthy woman. J Infect Chemother. 2018 ; 24 : 483-486.

# 内視鏡下に声帯炎を観察しえたアミカシン硫酸塩吸入用製剤による失声の2例

1,2倉原 優 1,2露口 一成

**要旨**：症例は、難治性肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の76歳女性(症例1)と74歳女性(症例2)。いずれもアミカシン硫酸塩吸入用製剤 (Amikacin liposome inhalation suspension; ALIS) を開始したが、開始2週間以内に嗄声を起こし、その後失声にいたった。喉頭ファイバーにより観察したところ、両側声帯に発赤・腫脹がみられた。いずれも ALIS の中止により音声障害の改善がみられた。症例1は中止継続を希望された。症例2は投与継続を希望されたため、治療を再開したが、音声障害が出現しやすいことから間欠的投与を行った。ALIS再開後3カ月目で喀痰抗酸菌培養の陰性化が達成された。ALIS開始2週間以内に失声を発生した場合、声帯炎を起こしている可能性を考慮する必要がある。音声障害は一時的な休薬によって軽快するが、回復後にALISを再開することで喀痰培養陰性化の達成が可能かもしれない。

**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

## 緒 言

非結核性抗酸菌による肺感染症において、*Mycobacterium avium* complex (MAC) は、最も高頻度で分離される菌種である。難治性の肺MAC症に対して、リファンピシン、エタンブトール、マクロライド、および静脈内投与あるいは吸入アミカシンを含む多剤併用レジメンが推奨される。国際ガイドライン (ATS/ERS/ESCMID/IDSA)<sup>1)</sup>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7月に国内においてアミカシン硫酸塩吸入用製剤 (Amikacin liposome inhalation suspension; ALIS) が発売となり、すでに難治性肺MAC症に対して用いられている。

ALISは、全身への曝露を最小限に抑えながら、肺組織および肺胞でアミカシンが高濃度に分布するよう設計されている<sup>2)</sup>。CONVERT試験<sup>3)</sup>では、ALISと標準治療を併用することで、標準治療単独よりも高い培養陰性率を達成したが、患者の45.7%に嗄声が発生し、患者のQOL

に影響を与える可能性がある。

今回、ALIS開始1週間以内に失声を呈した2例に喉頭ファイバーを行い、内視鏡下に声帯炎が確認されたため報告する。このうち、1例はその後ALISを断続的ながらも再開し、培養陰性化を達成した。なおこの報告では、音声の聴取者の観察において嗄れていると認識される性質のものを嗄声、有声音を発生することができずささやき声様の無声音のみが出せるものを失声と記載した。

## 症 例

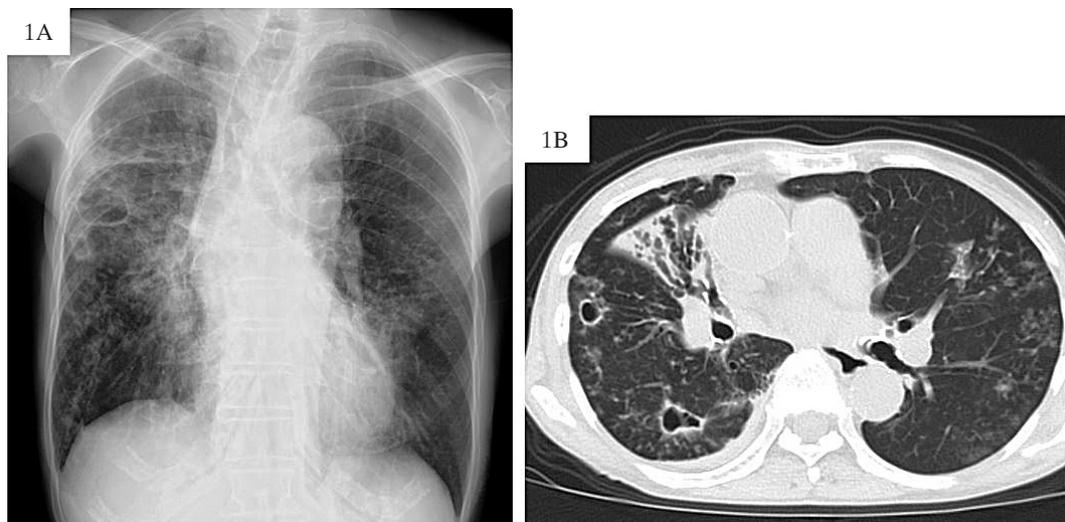
症例1は76歳女性。既往歴として不眠症と高血圧を有し、難治性肺MAC症の治療のため当院へ紹介となった。他院にてすでにクラリスロマイシン、エタンブトール、リファンピシンを1年以上服用していたが、胸部画像上の進行 (Fig. 1A, 1B) および喀痰抗酸菌塗抹・培養検査における *M. avium* の持続排菌があることから、ALISを開始することとなった。ALISは入院にて開始し、吸入手技や、吸入後のうがいなど嗄声の予防について薬剤指導を受け、4日後に退院となった。しかし、ALISの6回目投与時から、嗄声が生じるようになった。このとき、発

国立病院機構近畿中央呼吸器センター<sup>1</sup>臨床研究センター、<sup>2</sup>感染症内科

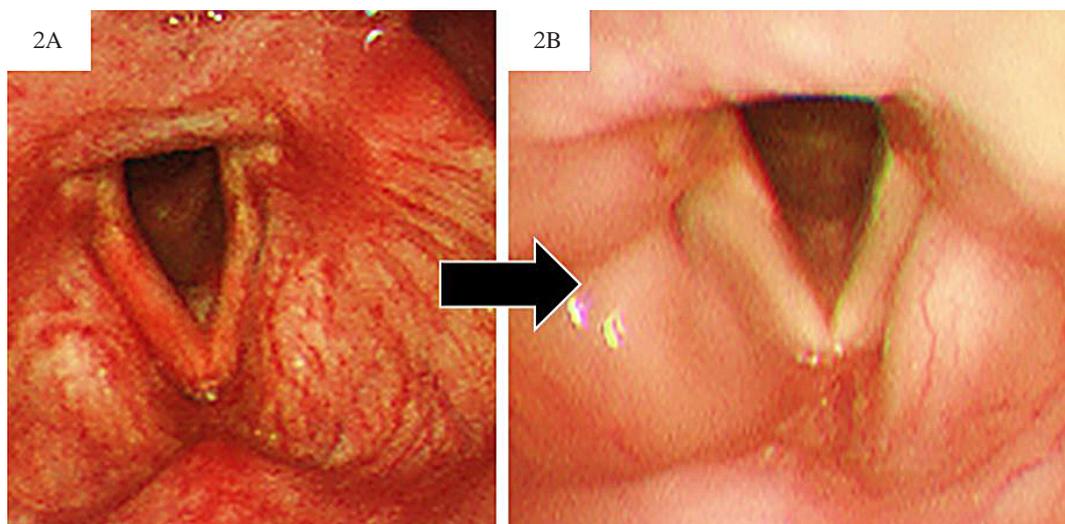
連絡先：露口一成，国立病院機構近畿中央呼吸器センター 臨床研究センター，〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町1180 (E-mail: tsuyuguchi.kazunari.ky@mail.hosp.go.jp) (Received 1 Oct. 2022/Accepted 10 Oct. 2022)

熱や咽頭痛などのウイルス感染の兆候は認められなかった。電話にて相談があったため、同日ALISの投与を中止し、吸入開始から7日目に耳鼻咽喉科を受診した。同科を受診した時点で、失声の状態にあった。喉頭ファイバースコープにおいて、両側声帯に発赤および腫脹が確認された (Fig. 2A)。声帯可動性は保たれていた。デカリニウム塩化物のトローチによる治療と発声抑制、水分摂取、加湿などのセルフケアにより、2週間で嗄声・失声は改善した (Fig. 2B)。その後、ALISの再開に懸念を示されたため、間欠的投与についても検討したが、それ以降は継続を希望されなかった。喀痰抗酸菌塗抹・培養検査における *M. avium* の持続排菌は改善しなかった。

症例2は74歳女性。既往歴として糖尿病と骨粗鬆症を有しており、これまで肺 *M. intracellulare* 症に対してクラリスロマイシンとリファンピシンの2剤で2年間治療された経験がある。緑内障を有していることと、過去に内服したときに掻痒感が悪化したことから、エタンブトールは投与されていない。治療開始から2年以上が経過しても、痰の症状や胸部画像所見 (Fig. 3A, 3B) が改善せず、微熱症状があり、喀痰抗酸菌塗抹・培養検査が持続的に陽性であったことから、ALISを開始した。10回のALIS治療後、嗄声が悪化傾向にあったことからALISを中止した。翌日耳鼻咽喉科を受診したところ、失声の状態であり、両側声帯に発赤と腫脹がみられた (Fig.



**Fig. 1** A 76-year-old female (Case 1) with MAC pulmonary disease. Chest radiograph showed bilateral consolidation in the right middle lung field (A). Chest CT showed cavitary lesions, severe bronchiectasis, centrilobular nodules, and consolidation (B).

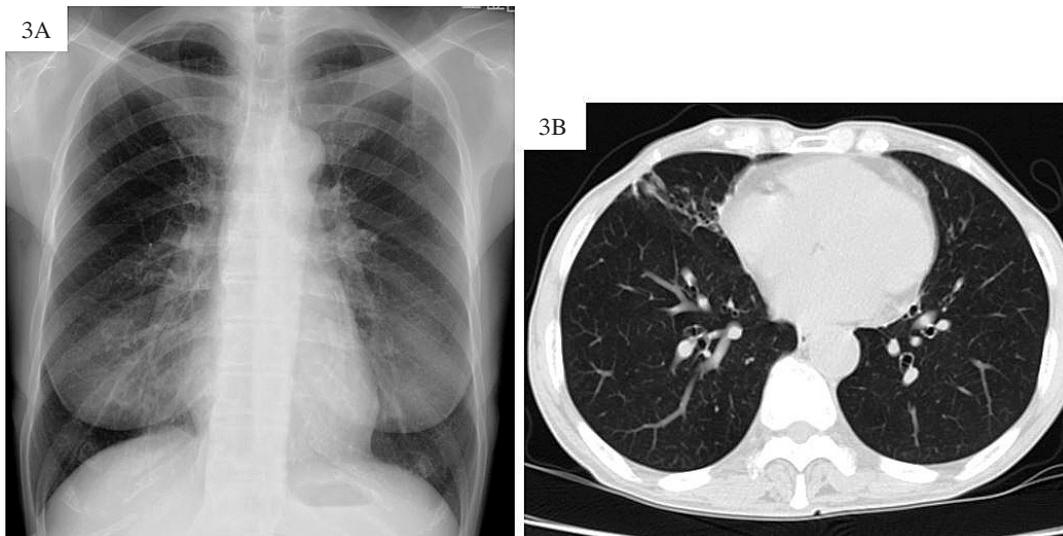


**Fig. 2** A 76-year-old female (Case 1) with ALIS induced laryngitis (A). Improvement of laryngitis was confirmed laryngoscopically after discontinuation of ALIS (B).

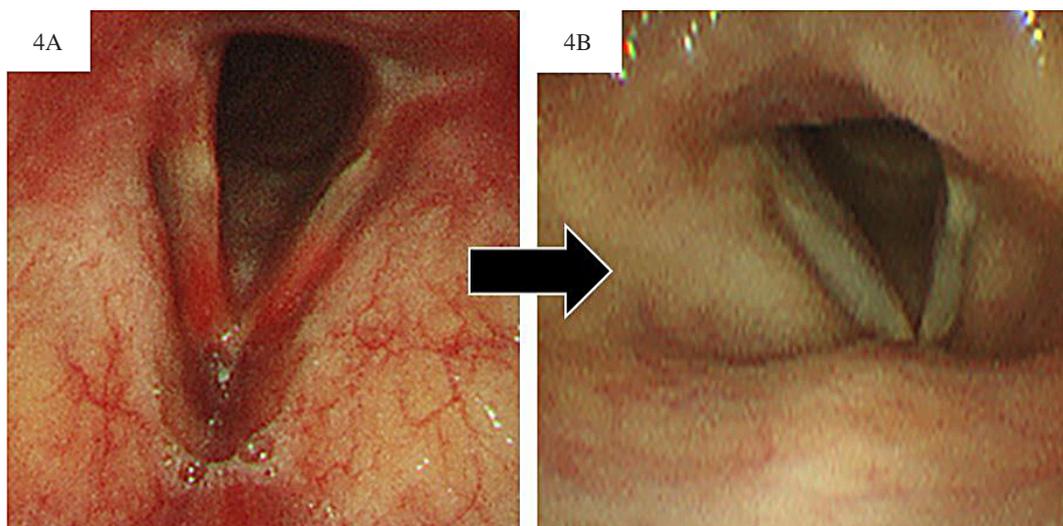
4A)。声帯可動性は保たれていた。発熱や咽頭痛などのウイルス感染の徴候は認められなかった。生活指導と声の休養を提案した。症例2の女性はカラオケが趣味であったため、これの一時的な休養も勧めた。その後、2週間以内に嗄声・失声は改善した (Fig. 4B)。その後ALISの再開を試みたが、2日間連続で吸入すると嗄声が出現するという訴えがあり、本人の希望もふまえ、2～3日に1回の間欠的吸入を開始した。最終的に週あたり3～5日のALIS投与を希望され、以降、嗄声の再発は認めていない。間欠的吸入下で、ALIS再開後3カ月目で喀痰抗酸菌培養の陰性化が達成された。

考 察

声帯炎を含む喉頭炎は、一般的に感染性上気道炎に関連している。吸入薬による発声障害においては、通常原因が明らかであるため、喉頭炎の診断のために喉頭ファイバーを用いた検査が行われないこともある。音声障害は、器質性音声障害と機能性音声障害に大別される<sup>4)</sup>。吸入薬によって声帯に炎症などが惹起され、声帯の閉鎖に支障をきたすものは器質性に分類される。ただし、喉頭ファイバーで喉頭の異常が観察されない場合、機能性に分類されることもあるが、吸入ステロイドのように顕微



**Fig. 3** A 74-year-old female (Case 2) with MAC pulmonary disease. Chest radiograph showed consolidation in the right middle lung field (A). Chest CT showed bronchiectasis and focal consolidation in the right middle lobe (B).



**Fig. 4** A 74-year-old female (Case 2) with ALIS induced laryngitis confirmed by laryngoscopy (A). Intermittent inhalation was started once every 2-3 days with a gradual dosage increase. Her dysphonia improved within two weeks (B).

鏡的なミオパシーや粘膜変化が惹起されるケースもあり、その判断は難しい<sup>5)6)</sup>。

このケースシリーズでは、内視鏡下に声帯炎を観察することができた。開始後に出現し、中止後軽快していることから、偶発的なウイルス感染を完全には否定できないものの、ALISによって声帯炎が起こった可能性が高いと考えられる。吸入ステロイドは、抗炎症効果を有するため、明確な声帯炎が観察されずに嗄声を起こすこともある。上述のようにミオパシーの関連が強いと考えられている。ALISに類似した吸入薬として、同系統のアミノグリコシド系抗菌薬である吸入トブラマイシンが販売されている。現在、吸入トブラマイシンは嚢胞性線維症に対して用いられており、トブラマイシン吸入粉末を用いた患者の13.6%、トブラマイシン吸入液を使用した患者の3.8%が音声障害を経験しているものの<sup>7)</sup>、CONVERT試験<sup>3)</sup>ほど頻度は高くない。ALISは、肺組織および肺胞でアミカシンが高濃度に分布するよう設計されており<sup>2)</sup>、平均吸入粒子径は3.6 μmとされている<sup>8)</sup>。声帯へのALISの沈着率について現在使用されている専用ネブライザのデータはないものの、同じ会社のジェット式ネブライザによるALISの中咽頭/胃の沈着率は噴霧量の12.0±2.7%と報告されている<sup>9)</sup>。完全に肺へ吸入されなかったALISが喉頭に残存あるいは直接炎症を惹起することによって、刺激性に声帯炎を惹起しているものと推察される。

吸入薬投与後の音声障害は、基本的に急性期にみられる副作用である。例えば吸入ステロイドによる嗄声は治療開始直後や用量増加直後にみられる<sup>10)</sup>。日本の9例を観察した研究では、ALISによる音声障害が発生する時期は投与開始約1週間前後とされている<sup>11)</sup>。CONVERT試験<sup>3)</sup>では、ほとんどの音声障害が1カ月以内に発症しており、開始後早期に出現する副作用として患者への啓発が重要である。開始早期に音声障害が出現するほど、失声になりやすいかどうかは、現時点ではまだ不明である。

一般的に、女性では音声障害の発生率が高いとされている。この理由は、女性の喉頭が男性のそれと比べて基本周波数が高いためである<sup>12)</sup>。実際、現在または過去にドライパウダー吸入器による吸入ステロイドで治療を受けた喘息患者のうち、女性や高齢者に音声障害の訴えが多くみられることが分かっている<sup>13)</sup>。肺MAC症は中高年の女性に多くみられる疾患であることから、ALISによる音声障害についても、特に女性において注意が必要と考えられる。

嗄声・失声などの音声障害の治療について、明確なエビデンスはない。経験的な治療として、声の安静から始まることが多い<sup>14)</sup>。ALISによる音声障害に対しては、デカリニウム塩化物トローチやうがいを用いた喉頭の抗炎症治療、音声療法などの非薬物治療、吸入時間を夕方に変更するなどのタイミング療法などが検討されているもの<sup>11)15)</sup>、強いエビデンスがあるわけではない。本ケースシリーズでもこうした経験的な治療を導入した。失声にいたらない嗄声であれば、ALISを継続したまま保存的な治療を並行する形でよいと考えられるが、失声にいたると日常生活に支障が出る可能性があることから、ALISの中止を検討せざるを得ない。音声障害が回復すれば、生活指導を継続した状態でALIS吸入は再開可能と考えられる。しかしながら、本ケースシリーズで行ったようなALISの間欠的投与についてはエビデンスがなく、中期的にアミカシン耐性MACを惹起するリスクが否定できない。例えば、肺MAC症のキードラッグであるマクロライドは間欠投与を行うことでマクロライド耐性化の頻度が上昇すると考えられている<sup>16)</sup>。抗菌薬の低濃度曝露が菌の最小阻止濃度の上昇を惹起するならば、ALISの間欠的投与でも薬剤感受性が影響する可能性があるかもしれない。

本ケースシリーズから考察すると、ALISによる音声障害は喉頭炎、特に両側声帯炎が原因と考えられる。吸入ステロイドにみられるようなミオパシーは証明されていないが、ALISそのものが刺激となって声帯炎を起こしている可能性が高い。ALIS開始2週間以内に進行性の嗄声のみられた後、両側声帯炎による失声にいたることもあり、ALISの一時的な中止を検討すべきである。回復後の対応について、ALISの間欠投与や減量投与のエビデンスはないが、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。実際、本ケースシリーズの症例2では長期の間欠投与により喀痰培養陰性化が達成された。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：第2著者：インスメッド合同会社より講演料。

## 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) Olivier KN, Maas-Moreno R, Whatley M, et al.: Airway Deposition and Retention of Liposomal Amikacin for Inhalation in Patients with Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2016 ; 193 : A3732.
- 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 : 1559-1569.
- 4) 日本音声言語医学会/日本喉頭科学会 : 音声障害診療ガイドライン2018年版. 金原出版.
  - 5) Shang W, Wang G, Wang Y, et al.: The safety of long-term use of inhaled corticosteroids in patients with asthma: A systematic review and meta-analysis. Clin Immunol. 2022 ; 236 : 108960.
  - 6) Acar GO, Adatepe NU, Kaytaz A, et al.: Evaluation of laryngeal findings in users of inhaled steroids. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010 ; 267 (6) : 917-23.
  - 7) Konstan MW, Flume PA, Kappler M, et al.: Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. J Cyst Fibros. 2011 ; 10 : 54-61.
  - 8) Wenzler E, Fraidenburg DR, Scardina T, et al.: Inhaled Antibiotics for Gram-Negative Respiratory Infections. Clin Microbiol Rev. 2016 ; 29 : 581-632.
  - 9) Weers J, Metzheiser B, Taylor G, et al.: A gamma scintigraphy study to investigate lung deposition and clearance of inhaled amikacin-loaded liposomes in healthy male volunteers. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2009 ; 22 (2) : 131-8.
  - 10) DelGaudio JM: Steroid inhaler laryngitis: dysphonia caused by inhaled fluticasone therapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002 ; 128 (6) : 677-81.
  - 11) Morita A, Namkoong H, Yagi K, et al.: Early-Phase Adverse Effects and Management of Liposomal Amikacin Inhalation for Refractory *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease in Real-World Settings. Infect Drug Resist. 2022 Jul 26 ; 15 : 4001-4011.
  - 12) Titze IR: Physiologic and acoustic differences between male and female voices. J Acoust Soc Am. 1989 ; 85 : 1699-1707.
  - 13) Ishizuka T, Hisada T, Aoki H, et al.: Gender and age risks for hoarseness and dysphonia with use of a dry powder fluticasone propionate inhaler in asthma. Allergy Asthma Proc. 2007 ; 28 (5) : 550-6.
  - 14) House SA, Fisher EL: Hoarseness in Adults. Am Fam Physician. 2017 ; 96 : 720-728.
  - 15) Swenson C, Lapinel NC, Ali J: Clinical Management of Respiratory Adverse Events Associated With Amikacin Liposome Inhalation Suspension: Results From a Patient Survey. Open Forum Infect Dis. 2020 ; 7 : ofaa079.
  - 16) Griffith D, Brown-Elliott B, Langsjoen B, et al.: Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Oct 15 ; 174 (8) : 928-34.

## FDG-PET/CTが診断の一助となった腹膜炎先行肺結核合併結核性腹膜炎の2例

堀口 智也 重康 善子 廣地真理子 伊奈 拓摩  
前田 侑里 相馬 智英 岡村 拓哉 後藤 康洋  
今泉 和良

**要旨**：稀な肺外結核である結核性腹膜炎に対しFluorodeoxyglucose (FDG)- Positron emission tomography (PET)/Computed tomography (CT)が診断の一助となった2症例を報告する。症例1は85歳男性。不明熱で発症し、関節リウマチ、IgG4関連疾患などの疑いでステロイド治療中だったが腹水貯留を認め精査目的に入院。腹部の触診所見は軽微だったが、FDG-PET/CTでは腹膜への広範かつ高度のFDG集積を認めた。T-SPOT陽性で腹水抗酸菌検査は陰性だったが腹膜生検で類上皮細胞肉芽腫が認められ、繰り返し行った喀痰検査で結核菌が証明され診断が確定した。症例2は38歳女性。3カ月前からの発熱、腹水貯留の精査目的で紹介された。やはり腹部所見は軽微だったがFDG-PET/CTで肥厚した腹膜に広範かつ著明なFDG集積を認め、喀痰検査で結核菌が検出された。2症例とも腹部症状や触診所見が軽微でFDG-PET/CT所見との乖離が特徴的だった。原因不明の腹膜炎では結核性腹膜炎の可能性を考慮する必要がある、FDG-PET/CTは診断の一助となりうる。

**キーワード**：結核性腹膜炎, FDG-PET/CT, T-SPOT, CA125, Adenosine deaminase

### はじめに

結核性腹膜炎は稀な肺外結核であり、症状が非特異的であることや腹水からの結核菌検出率が高くないことから早期診断は難しいことが少なくない。一方で治療開始の遅れは腸閉塞などの重篤な症状につながりうるため、腹膜炎の鑑別診断に本症をあげ、病理検査のみでなく繰り返しの細菌学的検査など、より積極的な検索が必要となる。今回われわれはFluorodeoxyglucose (FDG)- Positron emission tomography (PET)/Computed tomography (CT)で肥厚した腹膜への広範なFDG集積を認め、診断の一助となった結核性腹膜炎2症例を経験したため報告する。

### 症 例

〔症例1〕85歳、男性。

主 訴：発熱。

既往歴：骨髄異形成症候群（経過観察）。

現病歴：X-1年12月からの不明熱のため他院で亜急性甲状腺炎、関節リウマチの疑いでプレドニゾロン15 mg/日、サラゾスルファピリジンでの治療を行われていたが、IgG4高値（232 mg/dL）とCTでの腹水貯留を指摘され、精査目的にX年8月に入院した。

入院時現症：身長162 cm、体重53 kg、体温36.6℃、血圧98/76 mmHg、脈拍78回/分、呼吸数18回/分、経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）99%（室内気）、心音・呼吸音は正常、腹部は平坦・軟で圧痛を認めなかった。

検査所見（Table 1）：Hb 11.2 g/dLと軽度の貧血とAlb 2.6 g/dLと軽度栄養障害を認めた。生化学検査ではCRP 12.11 mg/dLと炎症反応高値を認め、肝機能はγ-GTPのみ77 U/Lと軽度高値で腎機能にCRE 1.09 mg/dLと軽度障害を認めた。Tスポット®. TB（T-SPOT）は陽性であったが、喀痰抗酸菌の塗抹・培養検査は陰性だった。

腹水検査：adenosine deaminase（ADA）は30 U/L、細胞診では悪性所見を認めず、抗酸菌塗抹・培養、結核菌

PCR検査はいずれも陰性であった。

入院時腹部CT所見：腹水貯留を認め、腹膜の肥厚と濃度上昇を認めた (Fig. 1A, B)。

入院時胸部CT所見：穿刺困難なごく少量の右胸水と両側上葉の軽度線状影を認めたが、いずれも病変活動性は乏しいものと判断された。

FDG-PET/CT所見：腹膜全体にびまん性に広がる高度のFDG集積を認めた。腸管・腹部臓器に悪性腫瘍を示唆する局所集積は認めなかった (Fig. 1C, D, E)。

入院後経過：T-SPOT陽性および腹部症状の軽さとは乖離する腹膜のびまん性FDG集積所見から結核性腹膜炎の可能性も考え第16病日にCTガイド下腹膜生検を行ったところ、腹膜組織に類上皮細胞肉芽腫が検出された。腹膜生検組織培養、骨髓液・血液培養検査は陰性で

あったが、再度の喀痰検査で結核菌PCRが陽性となり、最終的に結核性腹膜炎と腹膜炎が先行した肺結核と診断した。薬剤感受性試験では標準治療薬に耐性は認めなかったが、治療直前に発熱による体調不良を認めHRE〔INH (isoniazid) 300 mg/日, RFP (rifampicin) 600 mg/日, EB (ethambutol) 1000 mg/日〕で治療を開始し、結核病床を有する医療機関へ転院となった。

〔症例2〕38歳、女性。

主訴：発熱。

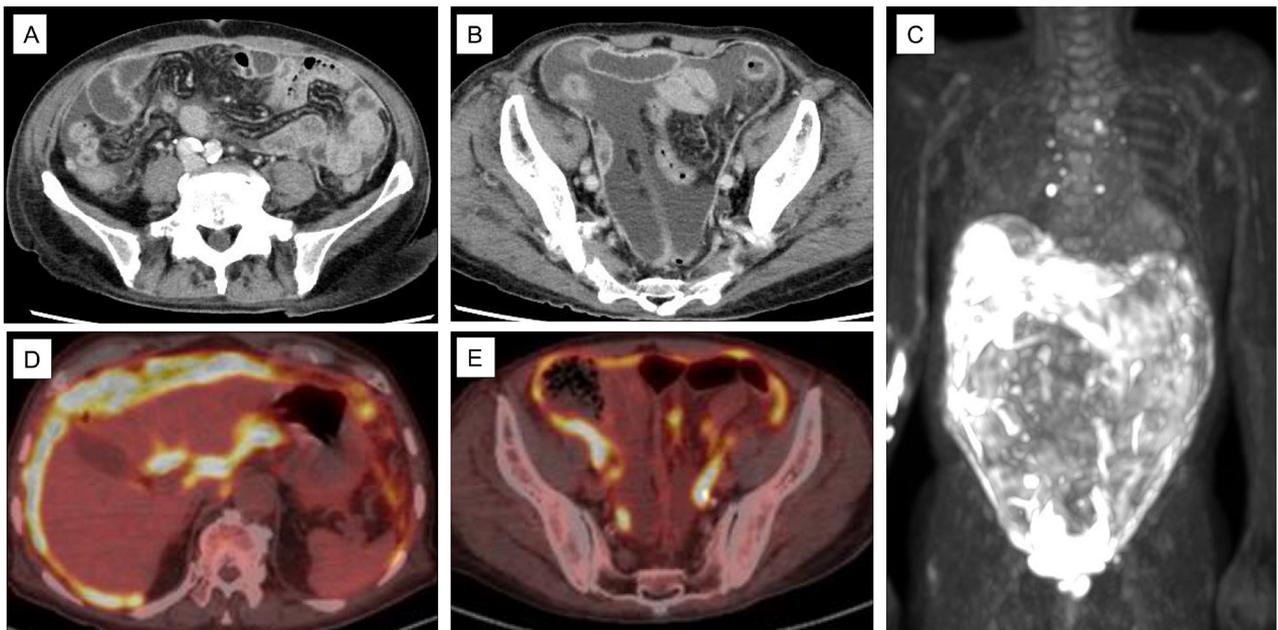
既往歴：特記事項なし。

現病歴：X年5月より2カ月間続く不明熱で他院を受診し、腹水貯留と血清CA125, CA19-9上昇を指摘され、X年7月に癌性腹膜炎の疑いにて精査目的に紹介された。

初診時現症：身長156 cm, 体重51 kg, 体温36.6℃, 血

**Table 1** Laboratory findings on admission (Case 1)

Hematology		Biochemistry		CRE	1.09 mg/dL
WBC	4,800 / $\mu$ L	TP	5.8 g/dL	eGFR	49.3 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
Neu	72.0 %	Alb	2.6 g/dL	Na	133 mmol/L
Ly	9.0 %	CRP	12.11 mg/dL	K	4.0 mmol/L
Eosino	0.0 %	T-Bil	0.7 mg/dL	Cl	95 mmol/L
Mono	19.0 %	AST	22 U/L	T-SPOT	positive
RBC	3.63 $\times 10^6$ / $\mu$ L	ALT	15 U/L	Ascites examination	
Hb	11.2 g/dL	LD	275 U/L	ADA	30 U/L
Hct	35.1 %	ALP	64 U/L	Acid-fast bacilli smear	negative
Plt	13.4 $\times 10^4$ / $\mu$ L	$\gamma$ -GTP	77 U/L	Acid-fast bacilli culture	negative
		AMY	63 U/L	Tuberculosis PCR	negative
		CK	19 U/L		
		BUN	30.8 mg/dL		
		UA	3.6 mg/dL		



**Fig. 1** Enhanced abdominal CT showed ascites (A, B). FDG-PET/CT showed prominent (18) F-fluorodeoxyglucose ((18) F-FDG) accumulation at whole peritoneum without any local uptake suggesting malignant tumor (C, D, E).

圧 125/81 mmHg, 脈拍 90 回/分, 呼吸数 15 回/分, SpO<sub>2</sub> 99% (室内気), 心音・呼吸音は正常で腹部は平坦, 軟で右下腹部にごく軽度の圧痛を認めた。

検査所見 (Table 2): 炎症反応はCRP 0.78 mg/dLと軽度高値。肝機能はAST 52 U/L, ALT 24 U/L,  $\gamma$ -GTP 103 U/Lと軽度障害を認めたが腎機能は正常。sIL-2R 1692 U/ml, CA19-9 57.1 U/ml, CA125 114.5 ng/mlと腫瘍マーカー高値を認めた。T-SPOTは陽性であった。

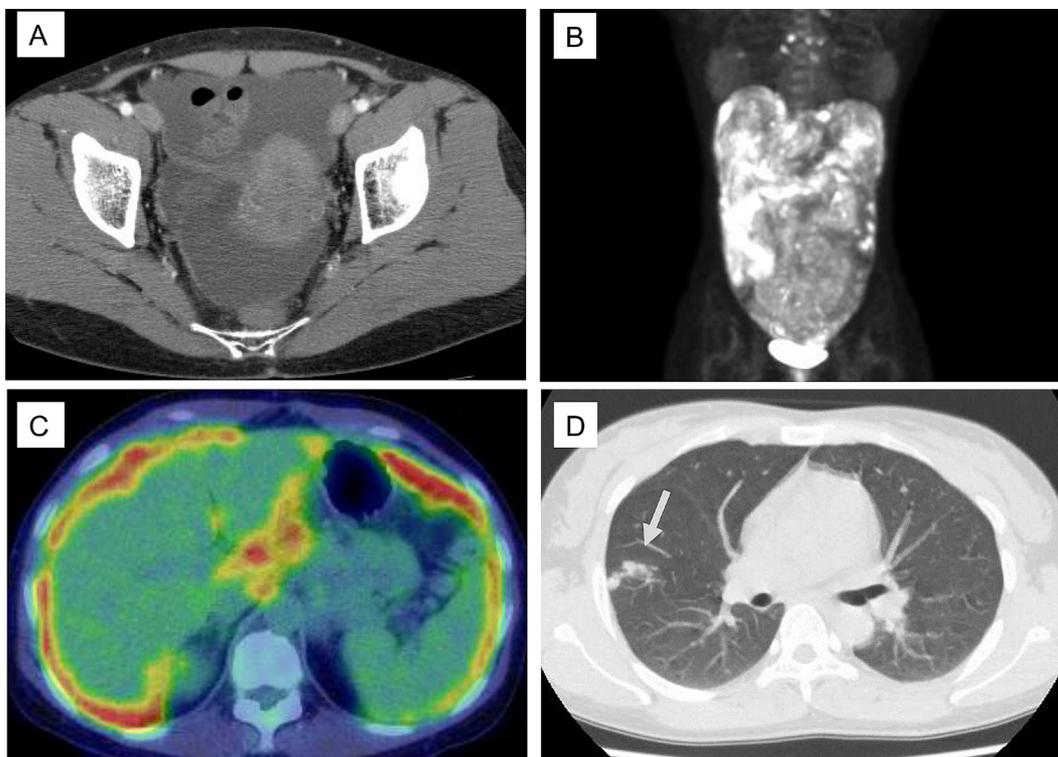
腹部CT: 腹水貯留を認め腹膜に軟部陰影濃度上昇を認めた (Fig. 2A)。

FDG-PET/CT所見: 腹膜全体に広範なFDG集積を認めるが, 悪性腫瘍を示唆する腫瘤, 結節への局所取り込みは認めなかった (Fig. 2B, 2C)。

受診時に行った胸部CTではX年5月には認めていなかった右S<sup>3</sup>末梢に気管支周囲に散布様に分布する小結節影の集簇の出現が認められた (Fig. 2D)。腹水は少量であり穿刺は困難であったが, 同時に行った喀痰検査にて結核菌PCR陽性と判明し, 総合的に肺結核と結核性腹膜炎と診断した。受診後28日目からHREZ [INH 300 mg/日, RFP 450 mg/日, EB 750 mg/日, PZA (pirazinamide)

**Table 2** Laboratory findings on admission (Case 2)

Hematology		Biochemistry		CRE	0.59 mg/dL
WBC	5100 / $\mu$ L	TP	8.2 g/dL	eGFR	89.9 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
Neu	62.2 %	Alb	3.8 g/dL	Na	133 mmol/L
Ly	24.4 %	CRP	0.78 mg/dL	K	4.0 mmol/L
Eosino	2.4 %	T-Bil	0.6 mg/dL	Cl	95 mmol/L
Baso	0.8 %	AST	52 U/L		
Mono	10.2 %	ALT	24 U/L	T-SPOT	positive
RBC	4.39 $\times 10^6$ / $\mu$ L	LD	206 U/L		
Hb	12.5 g/dL	ALP	92 U/L	Tumormarker	
Hct	37.8 %	$\gamma$ -GTP	103 U/L	sIL-2R	1692 U/ml
Plt	29.9 $\times 10^4$ / $\mu$ L	AMY	113 U/L	CEA	<1.7 ng/ml
		CK	39 U/L	CA19-9	57.1 U/ml
		BUN	10.3 mg/dL	CA125	114.5 ng/ml
		UA	6.9 mg/dL		



**Fig. 2** Enhanced abdominal CT showed ascites with thickened peritoneum (A). FDG-PET/CT showed strong (18) F-FDG accumulation at whole peritoneum (B, C). Chest CT at the time of administration showed a newly appeared granular shadow on the right lung (arrow) (D).

1500 mg/日〕による抗結核治療を開始，治療開始62日後の胸腹部CTにて腹水の消失，肺野陰影の縮小を認めた。喀痰抗酸菌からの培養も陽性となり薬剤耐性のないことを確認し，2カ月後からHR治療に切り替え全治療期間6カ月で治療終了とし，現在まで再発所見はない。

## 考 察

結核性腹膜炎は全結核患者の中で0.1~0.7%程度と稀な肺外結核である<sup>1)</sup>。通常は緩徐に進行するとされるものの，治療開始が遅ればイレウスや腹水大量貯留，急性腹症など重篤な症状をきたすこともあり<sup>2)3)</sup>，早期の診断・治療開始が重要である。一方で，その症状は発熱，全身倦怠感，腹水，腹痛，下痢，腹部膨満感など非特異的なものも多く，その他の腹膜炎との鑑別は難しく<sup>4)</sup>，確定診断には抗酸菌培養での結核菌の検出や組織中の乾酪性類上皮細胞肉芽腫の証明が必要だが，腹水の結核菌塗抹の陽性率は約3%，培養検出率は20~50%，PCR陽性率は60~80%と低く<sup>5)6)</sup>，確定診断は容易ではない。このため結核性腹膜炎の早期診断には早期から鑑別診断に結核をあげて積極的な菌検索あるいは病理検査を進めることが必要である。

結核の補助診断としてT-SPOT等のInterferon-gamma release assay (IGRA) が用いられるが，これだけで活動性結核と診断し腹水の原因を結核性と確定することはできない。また，結核性腹膜炎では血清CA125，sIL-2R高値が見られることが報告されており<sup>7)~9)</sup>，腹部悪性腫瘍による癌性腹膜炎の鑑別が重要となることが多い。腹水ADAは高値であれば結核性腹膜炎に対して高い感度・特異度は有するものの，今回の症例のように低値を示すこともあり，そのみで確定診断とすることはできない。

今回の2症例ではともにFDG-PET/CTで腹膜全体に広範なFDG集積を認め，また悪性腫瘍を示唆する腫瘍への集積などは認めなかった。いずれの症例も広範な腹膜全体のFDG取り込みが見られるにもかかわらず腹部症状，腹部理学所見はきわめて軽微であったことが特徴的であった。結核をはじめとする抗酸菌症の病変においてFDG-PET/CTは陽性となることは知られており<sup>10)</sup>，結核性腹膜炎ではFDG-PET/CTで今回の2症例と同様に，腹膜に広範かつびまん性の異常集積を生ずることが報告されており<sup>11)12)</sup>，腹膜転移結節への集積を示す不均一な集積を呈する癌性腹膜炎とは画像パターンが異なる<sup>13)</sup>。これらの所見はFDG-PET/CTが結核性腹膜炎の補助診断の一つとして利用できる可能性を示唆しており，今回の症例もPET-CTの所見から，より積極的に結核を疑い検査を進めるきっかけとなった。

結核性腹膜炎は早期診断して，適切な抗結核標準治療を行えば，予後は比較的良好であることが知られている<sup>14)</sup>。

原因不明の腹膜炎症例では結核性腹膜炎を念頭に置き結核菌や乾酪性類上皮細胞肉芽腫の証明に努めることが肝要であり，PET-CT検査で腹部症状と乖離した広範な腹膜FDG取り込み所見が見られる場合には，有力な鑑別診断として結核性腹膜炎を念頭に置くことが重要と考えられた。

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

## 文 献

- 1) Sanai FM, Bzeizi KI: Systematic review: tuberculous peritonitis-presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22: 685-700.
- 2) 米嶋聡子, 永田忍彦, 熊副洋幸, 他: 当院で入院加療した結核性腹膜炎8例の検討. *結核.* 2011; 86: 431-436.
- 3) Tanrikulu AC, Aldemir M, Gurkan F, et al.: Clinical review of tuberculous peritonitis in 39 patients in Diyarbakir, Turkey. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 20: 906-909.
- 4) 米山公康: 穿孔性腹膜炎をきたした結核性腹膜炎の1例. *日臨外会誌.* 2008; 69: 946-949.
- 5) Hillebrand Dj, Runyon BA, Yasmineh WG, et al.: Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. *Hepatology.* 1996; 24: 1408-1412.
- 6) 原 信之, 尾崎真一, 中西洋一, 他: 結核診療の今日の問題 診断と鑑別診断 不明発熱の原因疾患としての結核. *臨牀と研究.* 1998; 75: 728-731.
- 7) 鈴木聡一郎, 佐野力哉, 西村広健, 他: 腹腔鏡検査にて確定診断に至った結核性腹膜炎の1例. *川崎医学会誌.* 2019; 45: 19-26.
- 8) 脇ノ上史朗, 笠原恭子, 山本嘉昭, 他: 癌性腹膜炎との鑑別が困難であった結核性腹膜炎の1例. *産婦の進歩.* 2007; 59: 244-248.
- 9) Tao L, Ning HJ, Nie HM, et al.: Diagnostic value of adenosine deaminase in ascites for tuberculosis ascites: a meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014; 79: 102-110.
- 10) 高倉裕樹, 砂田幸一, 清水邦彦: PETを契機に発見された結核性収縮性心膜炎. *結核.* 2016; 91: 65-68.
- 11) Tsujimoto N, Saraya T, Takizawa H, et al.: Tuberculous Peritonitis Incidentally Diagnosed on FDG-PET/CT. *Intern Med.* 2013; 52: 841-842.
- 12) 呉林秀崇, 高嶋吉浩, 宗本義則: FDG-PET/CTで特徴的な画像所見を呈し，審査腹腔鏡にて診断しえた結核性腹膜炎の1例. *日外科系連会誌.* 2015; 40: 1185-1188.
- 13) 荒木太亮, 岩波直弥, 濱 峰幸, 他: 診断に難渋し外科的腹膜炎検により診断した肺結核・結核性腹膜炎の1例. *結核.* 2019; 94: 45-50.
- 14) Cho JK, Choi YM, Lee SS, et al.: Clinical features and outcomes of abdominal tuberculosis in southeastern Korea: 12 years of experience. *BMC Infect Dis.* 2018; 18: 699.

## 治療レジメンの変更—薬剤耐性

— 耐性判明時にどう考えるか —

奥村 昌夫

**要旨**：結核治療の原則は化学療法が中心であり、大半の結核は化学療法で治癒させることができる。しかし、実際には治療中断、不規則な服薬等にて薬剤耐性化を起し、治療失敗例が後を絶たず、また副作用にて薬剤変更が必要となることもしばしば起こる。多剤耐性肺結核の治療薬としてデラマニド (delamanid)、ベダキリン (bedaquiline) が認可され、また新たにリネゾリド (linezolid)、クロファジミン (clofazimine) が適応外ながら多剤耐性結核の治療薬として保険適応となり、薬剤の選択肢が増えてきている。新規抗結核薬の使用によって外科的治療を選択する機会は減っている。

**キーワード**：結核、化学療法、多剤耐性結核、新規抗結核薬

### はじめに

結核の治療は、結核医療の基準に従うこと、とされている。結核医療の基準は、感染症法に規定された審査協議会において結核診療として妥当であるかどうかを判断する基準である。

結核治療の原則は化学療法である。大半の結核は化学療法で治癒させることができ、イソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP)、ピラジナミド (PZA)、エタンブトール (EB) もしくはストレプトマイシン (SM) による標準治療を行うことができれば、再発率は2~3%程度である。しかし、実際には治療中断、不規則な服薬等にて薬剤耐性化を起し、治療失敗例が後を絶たず、また副作用にて薬剤変更が必要となることもしばしば起こる。

今回、薬剤耐性もしくは薬剤の副作用や合併症のため、INHあるいはRFPが使えない場合、INH、RFPどちらもが副作用あるいは薬剤耐性 (多剤耐性結核) にて使用できない場合の治療の選択について述べる。

#### 1. INHが使用できないとき (RFPは感受性で使用可能)

従来の日本の結核医療の基準<sup>1)</sup>によると、RFP、EB、PZA

にもう1剤レボフロキサシン (LVFX) あるいはSMを加えて4剤で6カ月治療後、RFP、EBで残り3カ月の合計9カ月治療が標準として行われていた。PZAが使用できない場合には、RFP、EB、SM、LVFXの4剤で菌陰性化後6カ月間治療し、その後RFP、EBの2剤を全治療期間12カ月または菌陰性化後9カ月のいずれかを継続とした。いずれもSMが使用できないときにはカナマイシン (KM) あるいはエンピオマイシン (EVM) を使用するとした。また使用できる薬剤が不足するときにはエチオナミド (TH)、パラアミノサリチル酸 (PAS)、サイクロセリン (CS) を選択する、と示されていた。

しかし国際的には、INHが使用できない場合の結核治療についての指針の変更が最近みられている。世界保健機関 (WHO)<sup>2)</sup>においては、RFP、EB、PZA、LVFXの4剤による6カ月治療を標準として推奨している。またINH耐性RFP感受性結核では、SMほか注射薬を推奨しない、としている。その根拠の一つとして、①LVFXを加えたほうが加えないより治療成績が良好である、②PZAについては2カ月より3カ月以上使用したほうが治療成績が良好である、③SMを使用した成績がSMを使用しなかった成績よりも不良であった、等とするFregoneseらのメタアナリシスの解析<sup>3)</sup>の結果を基にしている。ATS/CDC/ERS/IDSA<sup>4)</sup>では、INH耐性結核に対して、RFP、EB、

PZAの6カ月治療にLVFX等のフルオロキノロン剤の追加を推奨し、PZAを使用することによって肝障害が予測される場合や、非空洞例等軽症例ではPZAを短縮することも考慮する、と示されている。またPZAを6カ月ではなく2カ月間の短期間使用した場合については、フルオロキノロンを含んだレジメンであればPZAを6カ月でなくても2カ月でも可能、としている。またATS/CDC/ERS/IDSA<sup>4)</sup>では、PZAが使用できない場合については、RFP、EBにもう1剤、すなわちフルオロキノロン剤あるいはCSまたはSM等の注射薬で12~18カ月の治療としている。

PZAが使用できてフルオロキノロン剤が使用できない場合については、Stagg HRら<sup>5)</sup>の英国からの報告では、RFP、EB、PZAを2カ月使用した場合にはRFP、EB10カ月の計12カ月治療を行うことによって、フルオロキノロン剤を使用した場合と差はみられなかったとしている。またNolan CMら<sup>6)</sup>も、RFP、EB、PZAの6カ月治療を行ったところ良好な成績が得られたとしている。

WHO<sup>2)</sup>、ATS/CDC/ERS/IDSA<sup>4)</sup>どちらも、RFP、EB、PZA、LVFXが有害事象などにより使用できない場合については言及していない。

これらの報告を受けて、日本結核・非結核性抗酸菌症学会<sup>7)</sup>では、INHが耐性等などで使用できないが、RFP、EB、PZA、LVFXが使用できる場合には、RFP、EB、PZA、LVFXの6カ月治療を推奨する、とした。PZAの使用については、6カ月使用するのが望ましいが、重症例でなければ2カ月間の使用でも可能とした。ただしこの治療レジメンにおける再発率についてモニターする必要がある、としている。一方で、INHに加えPZAが使用できない場合は、明確なレジメンの推奨はしないとしているが、従来のガイドライン<sup>1)</sup>によるRFP、EB、LVFXに注射薬1剤を加えた4剤による12カ月治療、あるいは以前米国で示されたRFP、EB、LVFXの12カ月治療を、推奨するまでではないが考慮すると示している。またINH、LVFXが使用できず、RFP、EB、PZAが使用できる場合は、明確なレジメンの推奨はしないが、前述のRFP、EB、PZAを2カ月使用し、その後RFP、EBを10カ月使用する計12カ月治療<sup>5)</sup>、従来の日本のガイドライン<sup>1)</sup>が示しているRFP、EB、PZAに注射薬を併用し4剤で6カ月治療を行った後、3カ月RFP、EBで治療を行うことが考慮される、としている。

## 2. RFPが使用できない場合 (INHは感受性で使用可能)

従来日本では<sup>1)</sup>、INH、PZAにSM、EB、LVFXのうちから2剤以上を選択し、4~5剤を菌陰性化後6カ月継続後、INH、EB、LVFXの3剤を菌陰性化後18カ月まで

継続する。PZAが使用できない場合は、INH、SM、EB、LVFXの4剤で菌陰性化後6カ月間治療し、その後INH、EB、LVFXの3剤を菌陰性化後18カ月治療する、としている。

一方、世界的にはGeneXpert<sup>®</sup>によるRFP感受性検査しか施行できない地域も多く、またRFP耐性結核(RR-TB: rifampicin resistant tuberculosis)のほとんどが多剤耐性結核症(MDR-TB: multi-drug resistant tuberculosis)であることから、WHOではMDR-TBとして下記に述べる治療を推奨している。

## 3. INHまたはRFPのいずれも副作用で使用できない場合、あるいはINH、RFP耐性(多剤耐性結核)の場合

多剤耐性結核症(MDR-TB)は、抗結核薬の中でもINH、RFPの2剤に耐性の結核と定義される。さらにその後、WHOが、第二次抗結核薬の注射薬〔カプレオマイシン(CPM)、アミカシン(AMK)、カナマイシン(KM)]の1剤以上、かつ何らかのフルオロキノロン1剤以上にも耐性を示す耐性結核を超多剤耐性結核症(XDR-TB: Extensively-drug resistant tuberculosis)と定義した。その後、新規抗結核薬ベダキリン(BDQ)、デラマニド(DLM)やリネゾリド(LZD)が新たな治療レジメンに加わるなどして、2020年にWHOが新たに改訂を行い、INH、RFPにキノロン系抗菌薬のいずれかが耐性の結核をpre-XDR-TBと定義し、さらにフルオロキノロンとBDQ、LZDに耐性の結核をXDR-TBと定義した。

多剤耐性結核の治療においては、日本においては以前の結核医療の基準<sup>1)</sup>では、Table 1に掲げる薬剤の優先順位に従って、PZA、LVFX、EB、SM(またはKMまたはEVM)、THのうちの4~5剤を選択する、また使用できる薬剤数が少ない場合にはDLM、BDQの多剤耐性薬も選択できる、としていた。

一方、WHO<sup>2)</sup>、ATS/CDC/ERS/IDSA<sup>4)</sup>では、BDQ、フルオロキノロン〔モキシフロキサシン(MFLX)、LVFX]などを優先的に使用するとしている。

WHO<sup>2)</sup>ではTable 2に挙げるように、第1選択薬がBDQ、フルオロキノロン〔MFLX、LVFX]、LZD、第2選択薬がクロファジミン(CFZ)とサイクロセリン(CS)、第3選択薬がEB、PZA、DLM、SM、カルバペネム(carbapenem)とクラブラン酸(clavulanic acid)の併用、AMK、TH、PASとなっている。

またWHOでは、フルオロキノロンに耐性のない1カ月以上治療を受けていない多剤耐性結核患者に対して、BDQを含んだ9~12カ月の経口の抗結核薬、すなわちBDQを6カ月、フルオロキノロン〔LVFXあるいはMFLX]、TH、EB、INH高容量、PZA、CFZで4~6カ月にて治療を行い、残る5カ月間をフルオロキノロン、

CFZ, EB, PZAで治療を行う短期治療のレジメンも推奨している。

ATS/CDC/ERS/IDSA<sup>4)</sup>では、6カ月間は5剤、その後は4剤使用することを推奨し、第1選択薬がBDQとフルオロキノロン、第2選択薬がLZD, CFZ, CS, AMK, SM, EB, PZA, カルバペネムとクラブラン酸の併用, DLMを推奨している。またTH, PAS, KMについてはできるだけ使用しないこととしている。

その後、日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会が本邦での多剤耐性結核治療に対する考え方<sup>8)</sup>として以下のような提言を行い、結核医療の基準の一部改正が行われた<sup>9)</sup>。内容は以下のとおりである。

患者の結核菌がINHおよびRFPに対して耐性を有する場合、5剤併用療法を行うこととし、治療期間につい

ては結核菌培養検査が陰性となった後18カ月間とする。薬剤の選択にあたっては、原則、LVFXおよびBDQを基本薬とし、EB, PZA, DLMまたはCSの使用を検討することとする。ただし、これらの薬剤から選ぶことが困難な場合には、これらに代わってSM, KM, EVM, THまたはPASの薬剤を検討することとする。日本においてはDLM, BDQの適応は多剤耐性肺結核に限られ、新たな薬剤耐性の誘導や安全な使用のために当面これらの薬剤の使用開始および継続においては、適切に使用できる施設および症例の要件に関しては専門家が検討し、必要に応じて助言することとしている。また多剤耐性結核の新しい治療指針ではLZD<sup>10)</sup>, CFZ<sup>11)</sup>が適応外ながら保険適応となり、薬剤の選択肢が増えてきている。

最近Francesca Cら<sup>12)</sup>によって、超多剤耐性結核患者に

**Table 1** 抗結核薬のグループ化と使用の原則

First-line drugs (a)	最も強力な抗菌作用を示し、菌の撲滅に必須の薬剤	リファンピシン (RFP) リファブチン (RBT) イソニアジド (INH) ピラジナミド (PZA)
First-line drugs (b)	First-line drugs (a)との併用で効果が期待、多剤併用で効果が期待される薬剤	ストレプトマイシン (SM) エタンブトール (EB)
Second-line drugs	First line drugs に比して抗菌力は劣るが、多剤併用で効果が期待される薬剤	レボフロキサシン (LVFX) カナマイシン (KM) エチオナミド (TH) エンビオマイシン (EVM) パラアミノサリチル酸 (PAS) サイクロセリン (CS)
Multi-drug resistant tuberculosis drugs	使用対象は多剤耐性結核のみ	デラマニド (DLM) ベダキリン (BDQ)

**Table 2** Grouping of medicines recommended for use in longer MDR-TB regimens

Groups and steps	Medicine	Abbreviation
Group A: Include all three medicines	Levofloxacin <i>or</i> Moxifloxacin Bedaquiline Linezolid	Lfx Mfx Bdq Lzd
Group B: Add one or both medicines	Clofazimine Cycloserine <i>or</i> Terizidone	Cfz Cs Ted
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Ethambutol Delamanid Pyrazinamide Imipenem-cilastatin <i>or</i> Meropenem Amikacin ( <i>or</i> Streptomycin) Ethionamide Prothionamide P-aminosalicylic acid	E Dlm Z Ipm-Cln Mpm Am (S) Tto Pto PAS

において、BDQ、プレトマニド (pretomanid) と LZD による 3 剤治療を 6 カ月間行い、81% に LZD による副作用と思われる末梢神経障害、48% に骨髄抑制が出現したものの、90% に有効であったとする報告が行われ、今後多剤耐性結核治療の短期化が模索されている。

#### 4. 薬剤感受性結果がわからないときの治療

治療歴がなく接触歴もはっきりしない場合、あるいは感受性結核治療歴がある場合は、標準治療で治療を行うことになる。また、耐性結核との接触歴あるいは耐性結核治療歴がある場合は、耐性結核として治療を行うこととなる。

#### ま と め

新規抗結核薬 BDQ、DLM や LZD も多剤耐性結核の治療において重要な薬剤である。不適切な使用によって耐性を誘導してしまうと、患者本人のみならず他者への感染等、公衆衛生上も大きな問題となる。BDQ、DLM については適格性確認システムによって使用が可能となる。また LZD、CFZ の適応外使用の審査事例において保険適応が認められるのは多剤耐性結核のみであり、感受性結核に使用することはできない。これら薬剤を使用するには上記ガイドラインの推奨に従って少なくとも 5 剤以上にて治療を行うべきである。

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

#### 文 献

- 1) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の改訂—2018年. 結核. 2018; 93 (1) : 61-68.
- 2) WHO: WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment: Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, 2019.
- 3) Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, et al.: Comparison of difficult treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Respir Med. 2018; 6 : 265-275.
- 4) Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al.: Treatment of drug-resistant tuberculosis. An official ATS/CDC/ERS/IDSA. Clinical Practice Guideline. Am J Respir Care Med. 2019; 200 : e93-e142.
- 5) Stagg HR, Bothamley GM, Davidson JA, et al; on behalf of the London INH-R TB study group: Fluoroquinolones and isoniazid-resistant tuberculosis: implications for the WHO guidance. Eur Respir J. 2019; 54 : 1900982; DOI : 10.1185/13993003.00982-2019.
- 6) Nolan CM, Goldberg SV: Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. In J Tuberc Lung Dis. 2002; 6 : 952-958.
- 7) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会：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. 結核. 2022; 97 (2) : 125-127.
- 8) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会：本邦での多剤耐性結核治療に対する考え方. 結核. 2020 ; 95 (2) : 79-84.
- 9) 健感発1018第1号「結核医療の基準」の一部改正について. 令和3年10月18日.
- 10) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会：多剤耐性結核の治療におけるリネゾリドの使用について. 結核. 2021; 96 (6) : 183-185.
- 11) 吉山 崇, 露口一成：多剤耐性結核治療におけるクロファジミンの使用について. 結核. 2022; 97 (2) : 121-124.
- 12) Francesca C, Andreas HD, Nosipho N, et al.: Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. NEJ. 2020 ; 382 (10) : 893-902.

# 肺非結核性抗酸菌症の診断基準

<sup>1</sup>木田 博 <sup>2</sup>北田 清悟 <sup>3</sup>福島 清春 <sup>3</sup>安部 祐子  
<sup>1,4</sup>前倉 亮治

キーワード：抗GPL-core IgA抗体，胃液培養，核酸増幅法，肺NTM症治療開始基準，非嚢胞性線維症性気管支拡張症

## 序 論

一般に診断基準は、その時節における最新の知見、研究成果を取り入れながら改訂されていくものである。診断基準は、科学的信頼性が高いものであるとともに、各国の医療環境において遵守可能で使い勝手の良いものである必要がある。また、グローバルな薬剤開発や研究論文の発表に不利にならぬよう国際基準との整合性も、診断基準に求められる大事な要件である。肺非結核性抗酸菌症（肺NTM症）の診断基準もまた、肺NTM症の増加、肺結核症の減少、空洞を伴う肺NTM症患者の減少、抗酸菌診療の入院から外来へのシフト、抗酸菌検査が可能な病院内検査室の減少などの医療環境変化とともに診断技術も進歩しており、改訂を必要としている。現在、日本結核・非結核性抗酸菌症学会では、本邦の肺NTM症診断基準<sup>1)</sup>の改訂に向け、議論が行われている。本総説では、最初に肺NTM症診断の歴史を振り返り、次に改訂のポイントとなる、抗糖ペプチド脂質（Glycopeptidolipid, GPL)-core IgA抗体検査、胃液培養検査、遺伝子検出検査、治療開始基準との関係、非嚢胞性線維症性気管支拡張症との関係、それぞれについて改訂に向けた論点を整理したい。

## 肺NTM症診断の歴史

かつて、肺NTM症の診断・治療は、結核病床をもつ病院と結核療養所の医師が担ってきた。核酸増幅法がなかったため、喀痰抗酸菌検査塗抹陽性の肺NTM症患者はこれらの病院に紹介され、結核病床に命令入所となっ

た。入院後3日連続喀痰検査が行われ、引き続き月1～2度喀痰検査が行われた。培養結果とRunyon分類Group I～IV結果が判明し、Niacin試験が陰性であればNTM菌と判定され<sup>2)</sup>、同定菌が*Mycobacterium kansasii* (Group I) でなければ、治療を中止し、退院が許可された。

そのような状況下、1961年第36回日本結核病学会にNTM症の診断基準が報告され、1967年、山本らにより論文文化された<sup>3)</sup>。この診断基準では、Major criteria ①非定型菌を頻回（4回以上）、大量（100コロニー以上：小川培地）に排出し、その菌と密接に関連すると考えられる病巣または症状が認められる症例、②非定型菌を病巣より証明し、その菌に由来すると思われる組織変化が認められる症例とあり、Minor criteriaには、非定型菌の培養濾液から調整したツベルクリン（PPD）による「ツ」反応が陽性（発赤で10×10 mm以上）かつヒト型菌「ツ」反応より大である、という基準も含まれていた<sup>3)</sup>。1963年、American Thoracic Society（ATS）もステートメントを出し、非定型菌の排菌量と一定期間の排菌回数の基準に加えて、③The absence of other recognized etiologic agents for observed diseaseが追加された<sup>4)</sup>。この中で、遅延型アレルギー反応や血清学的反応については、「最終的には有用になるかもしれないが、現時点では十分な特異的な抗原が得られていない」と記されている。

1990年、ATSから最初のofficial statementが報告され、胸部X線上の空洞病変の有無で患者を分けた診断基準が示された<sup>5)</sup>。また、気管支鏡を使った経気管支肺生検所見がこの時初めて診断基準に追加された。この診断基準では、肺NTM症における空洞の特徴は、「satellite lesion

<sup>1</sup>独立行政法人国立病院機構大阪刀根山医療センター、<sup>2</sup>北田内科・呼吸器内科、<sup>3</sup>大阪大学呼吸器・免疫内科学講座、<sup>4</sup>前倉医院

連絡先：木田 博，国立病院機構大阪刀根山医療センター呼吸器内科，〒560-8552 大阪府豊中市刀根山5-1-1

(E-mail: hiroshi.kida@icloud.com)

(Received 20 Sep. 2022)

の少ない薄壁空洞である」と記載されている。この当時、われわれも胸部疾患の既往がない一次型肺MAC症の胸部X線所見の特徴として、「空洞のない肺野末梢の淡い粒状影の散布像、薄壁の小輪状空洞、線維化を認めない」を報告した<sup>6)</sup>。日常診療ではこの頃より、胸部CT検査と抗酸菌核酸増幅法検査が普及することになる。遅延型アレルギー反応や血清検査については、1992年、非定型抗酸菌症研究協議会で非定型抗酸菌ツベルクリン反応の多施設共同研究が行われ、非定型抗酸菌ツベルクリン反応の特異性を確認する一方、各菌種より調製されたツベルクリンタンパク質には交差反応も認められた<sup>7)</sup>。

1997年、ATSから詳細な診断基準が報告された<sup>8)</sup>。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性患者とHIV陰性患者に分け、HIV陰性患者はさらに、局所性免疫不全（COPD、気管支拡張症、肺線維症など）と全身性の重症免疫不全（白血病など）に分けている。診断基準は、①臨床的基準、②画像的基準、③細菌学的基準の3つからなり、全てを満たして診断となる。高分解能CT（HRCT）における小結節散布像を伴う気管支拡張像が、初めて画像所見として記載された。本邦では、1998年、日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会より非定型抗酸菌症の治療に関する見解が出され、胸部X線像で①新たに空洞を含む病巣または乾酪性病変と思われる病巣が出現した場合、②すでに硬化巣中空洞または硬化壁空洞、または排菌源と考える気管支拡張症などの既存の病巣のある場合に分けて基準が作られていた<sup>9)</sup>。この日米間の違いは、結核の罹患率低下の違いによるものだと考える。またこの時期、肺 *Mycobacterium avium* complex（MAC）症の多様性（生命予後は予測できないこと）についても認識され、化学療法が繰り返されるも病巣は悪化を繰り返し、呼吸不全に至り死亡する例がある一方、未治療でも10年間以上病状が安定して経過する例があることは、われわれも経験している<sup>10) 11)</sup>。

2007年、ATS/IDSA（Infectious Diseases Society of America）からNTM症の診断と治療に加え予防に対するofficial statementが出された<sup>12)</sup>。臨床的基準と細菌学的基準に加え、①稀な排菌や環境菌の汚染、②診断基準を満たさないが肺NTM症疑い患者の経過観察の必要性、③診断基準を満たしたことが、すぐに治療を開始することを意味しない、個々の患者で多剤併用化学療法の効果（菌陰性化率と再発率）と副作用リスクを考慮して決定される、とある。2008年には、本邦でも診断基準を満たしても、治療開始時期は個別に検討するとの指針が出された<sup>1)</sup>。結節気管支拡張型（NB）病変が増加し、検診発見される自覚症状のない高齢女性も増えてきた。肺MAC症は、年余にわたり病変が少しずつ形成されるため、軽い咳や痰はいつもどおりで、喀痰は白色で漿液性であることが

多く、自覚症状として認識されていない場合があることも問題となっている。

### 抗GPL-core IgA抗体

GPLは、遅発育菌ではMAC、*Mycobacterium scrofulaceum*、迅速発育菌では*Mycobacterium abscessus*（MAB）、*Mycobacterium chelonae*、*Mycobacterium fortuitum*等NTM菌のエンベロープに存在する脂質で、長鎖脂肪酸にペプチドが結合したGPL-coreと呼ばれる構造に糖鎖が結合している<sup>13)</sup>。キャピリア®MAC抗体は、GPL-coreに対する血清IgA抗体（抗GPL-core IgA抗体）を測定する検査で、GPLをもつ抗酸菌全てによる感染症で陽性となる<sup>14)</sup>。粘膜免疫に重要なIgA型の抗体であり、血中半減期がIgG型抗体と比較して短いこと等IgA型抗体としての性状も測定結果に影響していると考えられる<sup>15)</sup>。開発の過程で、抗GPL-core IgA抗体血清濃度カットオフ値（0.7 U<sub>A</sub>/mL）が決定され<sup>14)</sup>、国内外のデータを集積したメタ解析では、診断時の感度、特異度はそれぞれ概ね70%、90%とされた<sup>16)</sup>。早期肺MAC症患者でも良好な感度を有する一方<sup>17)</sup>、診断時抗GPL-core IgA抗体陰性でも、長期経過観察中に陽転化する症例も存在し、最終的には肺MAC症患者の86%が抗GPL-core IgA抗体陽性となる<sup>11)</sup>。抗GPL-core IgA抗体は、肺MAB症でも<sup>18) 19)</sup>、関節リウマチに合併する肺MAC症でも<sup>20) 21)</sup>、遜色ない感度を有している。

血清抗GPL-core IgA抗体検査を診断基準に活用する方法について、画像上肺NTM症が疑われ、喀痰培養で既に1回MAC菌が陽性の場合、抗GPL-core IgA抗体陽性であれば診断可能とする案が検討されてきた<sup>22)</sup>。この案は体内に入って増殖した抗酸菌に対する免疫応答の成立（抗GPL-core IgA抗体陽性）=感染の成立（定着ではない）という考え方を背景にしている。また後述のごとく、喀痰培養1回陽性に加えて今後、胃液培養陽性あるいは、喀痰PCR等検査陽性でも細菌学的基準を満たすと判断できるかにつき検討の余地があると考えられている。われわれは976例の当院症例を後方視的に検討した結果、①画像的に肺NTM症が疑われ、かつ既に喀痰抗酸菌培養が1回陽性の場合、抗GPL-core IgA抗体の陽性的中率は、全体で97.4%、肺MAC症で97.5%、肺MAB症で96.7%であった<sup>19)</sup>。一方、この案に対する問題点としては、健常人における偽陽性が比較的高頻度で検出される国・地域が報告されている点にある<sup>23) 24)</sup>。しかし、その背景には十分に細菌学的検査が行われていないことが関係している可能性もある。抗GPL-core IgA抗体のカットオフ値はそれぞれの国・地域における肺NTM症の原因菌の種類と分離頻度や衛生状態、健常人における抗体値の分布に応じて調整が必要となる可能性がある。本邦の現状

においては、肺MAC症診断基準として血清抗GPL-core IgA抗体を活用することに問題はないと考える。また肺MAB症診断基準についても今後データ集積のうえ、血清抗GPL-core IgA抗体を活用することを検討してもよいと考える。

播種性MAC症については、後天性免疫不全症候群における播種性MAC症においては抗GPL抗体の感度が低下すること<sup>25)</sup>、抗インターフェロン $\gamma$ 抗体保有患者における播種性MAC症においてはIgA型抗体よりIgG型抗体のほうが高い診断能を示すこと等が報告されているが<sup>24)</sup>、本稿では触れない。

### 胃液培養

感染症診療では、感染局所から病原菌を分離することが基本である。では、抗酸菌胃液培養陽性はどのように捉えるべきだろうか？胃液から検出される抗酸菌株と同一患者の喀痰より検出される抗酸菌株は一致すると報告されており<sup>26)</sup>、喀痰の嚥下により胃に到達した抗酸菌が胃液より検出されると考えられる。肺結核においては、胃液培養検査の診断的有用性は既に確立されている。臨床画像的に肺抗酸菌感染を疑うが、良質な喀痰検体が得られないために確定診断に手間取ることがあるが、胃液検体は経鼻カテーテルから気管支鏡検査よりも、より簡便、低コストに採取できる。高佐らは、胃液検体を喀痰同様の検体と扱い、胃液培養陽性を含まない2回以上の培養陽性で暫定診断された肺MAC症77例と、喀痰培養陽性のみで確定診断された肺MAC症308例では、臨床像に差を認めず、また暫定診断された肺MAC症例中、長期経過観察できた47例中を検討すると34例(72%)が経過中に確定診断に至ったことを報告している<sup>27)</sup>。最近われわれは、475例を対象とした肺NTM症における胃液培養の診断的有用性を検討し報告した<sup>28)</sup>。最終的に診断基準を満たす肺NTM症を基準にした胃液培養検査の診断精度は、肺MAC症では感度63.9%、特異度95.8%、陽性的中率83.5%、陰性的中率88.8%、肺*M. kansasii*症では感度82.4%、特異度99.6%、陽性的中率87.5%、陰性的中率99.3%であった。この結果からこれら2菌種については、胸部画像上、肺NTM症が疑われる所見を認める場合には、胃液抗酸菌培養は肺NTM症の診断補助に有用であることが示された。その他のNTMについては、検討症例数が少なく結論に至らなかったが、病原性が低く、環境からの混入の機会が多いため、培養陽性であってもその診断的意義についてはより慎重に判断すべきであると考えられる。

### 核酸増幅法

現行の肺NTM症診断基準では、細菌学的基準として

NTM菌培養陽性であることが必須である。遅発育菌では、液体培地でも2~4週間、固形培地では4~6週間の培養期間が必要となるが、直接喀痰核酸増幅法を用いれば、数時間以内に抗酸菌の検出と菌種が判明する。このため日常臨床では核酸増幅法を用いて菌の検出を行うことが多い。核酸増幅法を肺NTM症の診断基準に追記することが可能であれば、時間、労力を節約することができる。

核酸増幅法には(real-time) polymerase chain reaction (PCR)法、transcription reserve transcription connected reaction (TRC)法がある。PCR法はNTM菌内の特異的標的遺伝子を人為的に増幅し、(喀痰等)検体中のNTM菌の存在を証明する検査であるが、近年は、増幅中の標的遺伝子量をリアルタイムでモニターし、検体中に含まれるNTM菌量のある程度定量可能なreal-time PCR法が用いられている。PCR法では、3段階の設定温度を繰り返しながら標的遺伝子を増幅するが、TRC法では一定の設定温度下で標的遺伝子を増幅することができる。PCR法はDNAを標的とするが、TRC法ではRNAを標的としている。培養法をゴールドスタンダードとすると核酸増幅法の診断精度は、塗抹陰性の喀痰検体では感度(57.1-92.9%)が若干劣るが、良好な特異度(97-100%)を示すことを報告しており、核酸増幅法で陽性の場合、培養にこだわらなくてもよいと考えられる(表1)<sup>29)30)</sup>。

抗酸菌培養陽性を経ずに肺NTM症と診断した場合、初回治療前の薬剤感受性検査施行は省略可能であろうか。現行の2020ATS/ERS/ESCMID/IDSAガイドラインでは、肺MAC症や肺MAB症などでは主要な薬剤の感受性試験に基づいて治療を開始することが記載されている<sup>31)</sup>。しかしながら、マクロライド耐性の肺MAC症連続90症例中、初回治療時に既にマクロライド耐性であったものは2例(2.2%)のみと報告され<sup>32)</sup>、またわれわれが肺MAC症初回治療症例295例を対象に行った検討でも、クラリスロマイシン耐性例は、295例中1例(0.4%)であった<sup>33)</sup>。初回治療前からマクロライド耐性例はきわめて稀である。しかし、確定診断後に早期治療を行う必要がある未治療症例(塗抹陽性例、空洞例、広範囲病巣例等)においてはマクロライド耐性化の可能性が高まることや、アミカシン等の感受性試験結果が必要になる症例が想定されるため、治療開始にはこれらの薬剤に対する耐性の有無について慎重な判断が必要と考える。

核酸増幅法で結果が陰性でもNTM菌の存在を否定できないこと、rule-out testではなくrule-in testであることを念頭に<sup>34)</sup>、喀痰核酸増幅法によるNTM菌検出を肺NTM症診断基準の細菌学的基準として検討してもよいと考えられるが、治療開始については抗酸菌培養陽性を要件とすべきと考える。

### 治療開始基準との関係

日本結核病学会（現 日本結核・非結核性抗酸菌症学会）からは、「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂」が出されており、早期治療がより望ましいが、治療開始時期は、診断基準に合致した場合でも即治療開始ではなく、抗菌化学療法による治療成功率、抗菌化学療法による副作用も鑑みて治療開始時期は別個に検討するとされている<sup>35)</sup>。

現行のATS/ERS/ESCMID/IDSA ガイドラインでは、肺MAC症や肺MAB症などの治療開始時期に関して、病変が進行することが予想される症例、すなわち喀痰塗抹陽性例や胸部画像上で空洞を有する例などには、治療開始の推奨が明記されている一方、十分な推奨エビデンスがなく、エキスパートオピニオンに委ねられた<sup>31)</sup>。症例によって慎重な経過観察が適切な選択肢であり、経過観察期間による治療開始遅延が生命予後に影響していないことを示すデータも発表された<sup>36)</sup>。

2015年肺非結核性抗酸菌症診療マニュアルに、2010年日本結核病学会総会シンポジウムPro & Con「非結核性抗酸菌症は治療すべきか」からの考察として、現状における指針が提案されている<sup>37)</sup>。この中で、(A) 診断後

すぐに治療すべき症例として、(a) 空洞形成を伴う線維空洞型症例、(b) 結節・気管支拡張型症例でも、病変の範囲が一側肺の3分の1を超える症例、気管支拡張病変が高度な症例、塗抹排菌量が多い症例、血痰・咯血症状を呈する症例が挙げられ、(B) 診断後経過観察してもよい症例として、(a) 結節・気管支拡張型症例で、病変の範囲が一側肺の3分の1以内で、気管支拡張病変が軽度、かつ自覚症状がほとんどなく、喀痰塗抹排菌が陰性の症例、(b) 75歳以上の高齢者が挙げられた。

生命予後に影響するリスク因子については様々な報告がなされており、一定のコンセンサスがある（表2）<sup>38)</sup>。上記治療開始すべき症例、経過観察してもよい症例に加えて、生命予後に影響するリスク因子のリストを併記してもよいのではないかと考える。

抗mycobacterium glycolipid (MBGL) 抗体はtrehalose-6,6'-dimycolate (TDM) を主とする抗酸菌糖脂質に対する血清IgGを測定する検査である。われわれは、血清抗MBGL抗体が肺MAC症の長期経過において、進行増悪とともに漸増していくこと、抗MBGL抗体価が肺MAC症の生命予後を予測することを報告した<sup>11)</sup>。前述の抗GPL-core IgA抗体には肺MAC症患者における生命予後予測能はないが、血清抗GPL-core IgA抗体は疾患活動性

表1 *Mycobacterium avium/Mycobacterium intracellulare* 菌に使用される核酸増幅法検査<sup>30) 34)</sup>

製品名	増幅法	感度	特異度	検出時間
GENECUBE®MAC	PCR	76.9% 塗抹陽性検体 91.7% 塗抹陰性検体 78.6%	100%	約50分
コバス®TaqMan®MAI	PCR	88.5% 塗抹陽性検体 100% 塗抹陰性検体 85.7%	100%	約3時間
ミュータスワコー g1	PCR	61.5% 塗抹陽性検体 83.3% 塗抹陰性検体 57.1%	98.5%	約40分
TRCReady®MAC	TRC	88.5% 塗抹陽性検体 100% 塗抹陰性検体 92.9%	97.1%	約40分

表2 肺NTM症の予後リスク因子（参考文献<sup>38)</sup>より改変）

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 高齢</li> <li>• 男性</li> <li>• BMI 低値</li> <li>• 画像所見               <ul style="list-style-type: none"> <li>空洞</li> <li>結節気管支拡張型以外</li> </ul> </li> <li>• 血液学的所見               <ul style="list-style-type: none"> <li>貧血</li> <li>炎症反応高値</li> <li>リンパ球数低値</li> <li>アルブミン低値</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 合併症               <ul style="list-style-type: none"> <li>糖尿病</li> <li>悪性腫瘍</li> <li>間質性肺疾患</li> <li>呼吸機能の低下（% FEV1 低値）</li> <li>肺高血圧症</li> <li>慢性心疾患</li> <li>慢性肝疾患</li> <li>肺アスペルギルス症の併発</li> </ul> </li> <li>• CAM 耐性</li> <li>• <i>M. intracellulare</i></li> <li>• <i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i></li> </ul>
--	--

を反映し、疾患進行、治療効果を比較的短期的に予測しうるとする報告もある<sup>39)~42)</sup>。

客観的に病気のステージを把握できる汎用性の高い簡便なスコアリングシステムが存在すれば、非専門医でも容易に治療開始の判断が可能で、治療開始の遅延をより防ぐことができる。また診断後、主治医による治療方針の違いが長期予後に与える影響を最小限にすることも可能である。予後を示唆するスコアリングとして、熊谷らはBMI、年齢、性別、空洞の存在、悪性腫瘍の有無、末梢血リンパ球数、血清アルブミン値の7項目の要素を使用したシステムを報告している<sup>43)</sup>。他にはBMI、年齢、性別、空洞の存在、血沈の項目で評価する韓国からのBACESスコア<sup>44)</sup>、当院からのBMI、年齢、空洞の存在、喀痰抗酸菌塗抹、抗MBGL抗体で評価するスコアリングシステムが報告されている<sup>11)</sup>。

### 非嚢胞性線維症性気管支拡張症との関係

肺MAC症の病型は線維空洞型(FC)とNBに大別される。NBはさらに空洞を伴うCavitary NBと空洞を伴わないnon-cavitary NB型に分類される<sup>45)</sup>。non-cavitary NBはFCやCavitary NBと比べ明らかに生命予後良好である<sup>46)47)</sup>。

近年、非嚢胞性線維症性気管支拡張症(non-CF BE)を多様な病態を含む疾患群としてとらえ、粘液貯留→細菌定着→抗中球性炎症(プロテアーゼ)→気管支壁破壊の悪循環仮説が提唱されている<sup>48)</sup>。この悪循環の中でNTMが果たす役割については明確にされていない。

個々の症例をnon-cavitary NBと診断すべきか、non-CF BEと診断すべきかについては今後の検討課題である。Non-CF BEが主病態であるが、non-cavitary NBと診断されている症例も一定数存在すると考えられる。画像的に両者を明確に区別することは困難であるが、non-cavitary NBと診断する前に、自己免疫疾患、免疫不全症などを含めた系統的なnon-CF BEの原因疾患鑑別診断を行うことが必要であり、ここでも抗GPL-core IgA抗体は一定の役割を果たすことが考えられる<sup>14)15)</sup>。

### 結 語

診断基準の変遷と、今後診断基準改訂のポイントとなる項目について個別に述べた。近年米国において、現在の診断基準における細菌学的基準「2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性」の遵守率の低さが報告されている<sup>49)</sup>。細菌学的基準がその根拠とするエビデンスの質が低いことに一因があるとも指摘されており<sup>50)</sup>、今後、細菌学的基準の見直しとともに質の高いエビデンス創出が必要である。

菌種や、宿主の免疫状態によって異なる臨床像を呈する肺NTM症の診断基準を一括りにすることの是非につ

いても今後検討すべき課題であると思われる。

NTM菌の感染成立には、NTM菌の気道への侵入、定着、増殖、宿主の反応などの過程が考えられる。現在、抗酸菌感染を検出する方法としては、interferon-gamma release assay (IGRA)と抗体検査がある。抗原としては、結核菌、*M. kansasii*に特異的な抗原(ESAT-6, CFP-10)、MAC菌、MAB菌に特異的な抗原(GPL)、抗酸菌共通抗原(TDM, lipoarabinomannan [LAM])、休眠期菌で産生増加する抗原(mycobacterial DNA binding protein-1 [MDP-1], alpha-crystallin protein [Acr], heparin-binding hemagglutinin [HBHA])、などがあるが、これらを複数利用したパネル抗体検査等により、体内におけるNTM菌の状況が検知され、より正確な肺NTM症の診断が可能になると期待される<sup>51)</sup>。

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

### 文 献

- 1) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会：肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年. 結核. 2008; 83: 525-526.
- 2) 日比野進：本邦における非定型抗酸菌症. 医療. 1973; 27: 879-894.
- 3) Yamamoto M, Sudo K, Taga M, et al.: A study of diseases caused by atypical mycobacteria in Japan. Am Rev Respir Dis. 1967; 96: 779-787.
- 4) Corpe RF, Runyon EH, Lester W: Status of disease due to unclassified mycobacteria a statement of the subcommittee on unclassified mycobacteria of the committee on therapy. Am Rev Respir Dis. 1963; 87: 459-461.
- 5) ATS board of directors: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am Rev Respir Dis. 1990; 142: 940-953.
- 6) 上田英之助, 田中茂治, 前倉亮治, 他：一次型*Mycobacterium avium* complex症の臨床的特徴. 結核. 1992; 67: 587-593.
- 7) 重藤えり子, 田坂博信, 山本正彦, 他：抗酸菌症患者における非定型抗酸菌ツベルクリン反応—PPDs, PPD-B, PPD-Y, PPD-F, PPD-Cの検討. 結核. 1992; 68: 351-360.
- 8) ATS board of directors: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: S1-S25.
- 9) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998年. 結核. 1998; 73: 599-605.
- 10) Maekura R, Okuda Y, Hirofumi A, et al.: Clinical and prognostic importance of serotyping *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* complex isolates in human immunodeficiency virus-negative patients. J Clin Microbiol. 2005; 43: 3150-3158.

- 11) Maekura R, Miki K, Tateishi Y, et al.: Long-term prognosis and antimycobacterial glycolipid antibody as biomarker in *Mycobacterium avium-intracellulare* complex pulmonary disease. *Microbiol Spectr.* 2022 ; e0053022.
- 12) 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.
- 13) Schorey JS, Sweet L: The mycobacterial glycopeptidolipids: structure, function, and their role in pathogenesis. *Glycobiology.* 2008 ; 18 : 832-841.
- 14) 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 : 793-797.
- 15) Le Moigne V, Roux AL, Mahoudo H, et al.: IgA serological response for the diagnosis of *Mycobacterium abscessus* infections in patients with cystic fibrosis. *Microbiol Spectr.* 2022 ; 18 : e0019222.
- 16) Shibata Y, Horita N, Yamamoto M, et al.: Diagnostic test accuracy of anti-glycopeptidolipid-core IgA antibodies for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016 ; 6 : 29325.
- 17) Kitada S, Kobayashi K, Nishiuchi Y, et al.: Serodiagnosis of pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex proven by bronchial wash culture. *Chest.* 2010 ; 138 : 236-237.
- 18) Jeong BH, Kim SY, Jeon K et al.: Serodiagnosis of *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium abscessus* complex pulmonary disease by use of IgA antibodies to glycopeptidolipid core antigen. *J Clin Microbiol.* 2013 ; 51 : 2747-2749.
- 19) Kawasaki T, Kitada S, Fukushima K, et al.: The diagnosis of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease by single bacterial isolation plus anti-GPL-core IgA antibody. *Microbiol Spectr.* 2022 ; 10 : e0140621.
- 20) Komazaki Y, Miyazaki Y, Fujie T, et al.: Serodiagnosis of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in rheumatoid arthritis. *Respiration.* 2014 ; 87 : 129-135.
- 21) Iwata K, Oka S, Tsuno H, et al.: Biomarker for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in patients with rheumatoid arthritis: Anti-glycopeptidolipid core antigen immunoglobulin A antibodies. *Mod Rheumatol.* 2018 ; 28 : 271-275.
- 22) 小川賢二, 長谷川直樹 : 第96回総会特別企画「わが国の肺NTM症の診断・治療に関する見解の改訂に向けて」. *結核.* 2022 ; 97 : 213-228.
- 23) Dewi DNS, Mertaniasih NM, Soedarsono, et al.: Characteristic profile of antibody response to PPD, ESAT-6, and CFP-10 of *Mycobacterium tuberculosis* in pulmonary tuberculosis suspected cases in Surabaya, Indonesia. *Braz J Infect Dis.* 2019 ; 23 : 246-253.
- 24) Nithichanon A, Samer W, Chetchotisakd P, et al.: Evaluation of plasma anti-GPL-core IgA and IgG for diagnosis of disseminated nontuberculous mycobacteria infection. *PLoS ONE.* 2020 ; 15 : e0242598.
- 25) Ashino Y, Guio H, Iwamoto A, et al.: Serological response against *Mycobacterium avium* complex glycolipid antigens in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Microbiol Immunol.* 2008 ; 52 : 36-39.
- 26) Mitarai S, Tanoue S, Sugita C, et al.: Potential use of amplicor PCR kit in diagnosing pulmonary tuberculosis from gastric aspirate. *J Microbiol Methods.* 2001 ; 47 : 339-344.
- 27) 高佐顕之, 萩原恵里, 関根朗雅, 他 : 胃液培養陽性で暫定診断した肺 *Mycobacterium avium* complex 症の臨床的検討. *結核.* 2014 ; 89 : 489-493.
- 28) Hara R, Kitada S, Iwai A, et al.: Diagnostic validity of gastric aspirate culture in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2020 ; 17 : 1536-1541.
- 29) Hida Y, Hisada K, Shimada A, et al.: Rapid detection of the *Mycobacterium tuberculosis* complex by use of quenching probe PCR (geneCube). *J Clin Microbiol.* 2012 ; 50 : 3604-3608.
- 30) 海原弘貴, 大塚ゆうか, 井上恭太郎, 他 : 全自動遺伝子検出法3機種とコバス TaqMan 48 および培養法との *Mycobacterium avium* complex における検出性能の同時比較検討. *医学検査.* 2021 ; 70 : 423-432.
- 31) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al.: Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Clin Infect Dis.* 2020 ; 71 : 905-913.
- 32) Morimoto K, Namkoong H, Hasegawa N, et al.: Macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease: analysis of 102 consecutive cases. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 ; 13 : 1904-1911.
- 33) Fukushima K, Kitada S, Komukai S, et al.: First-line treatment selection modifies disease course and long-term clinical outcomes in *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Sci Rep.* 2021 ; 11 : 1178.
- 34) 御手洗聡 : 抗酸菌の臨床検査 遺伝子診断法も含めて. 特集 どう診る? 急増する非結核性抗酸菌症 見逃さない結核 II 非結核性抗酸菌症 各論. *呼吸器ジャーナル* 70巻. 医学書院, 東京, 2022.
- 35) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会 : 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂. *結核.* 2012 ; 87 : 83-86.
- 36) Im Y, Hwang NY, Kim K, et al.: Impact of time between diagnosis and treatment for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease on culture conversion and all-cause mortality. *Chest.* 2021 ; 161 : 1192-1200.
- 37) 小川賢二 : 第4章 I 肺MAC症の治療. 「肺非結核性抗酸菌症診療マニュアル」第1版, 日本結核病学会編, 医学書院, 東京, 2015, 76-88.
- 38) 福島青春, 木田 博 : 非結核性抗酸菌症の診断 血清診断法も含めて. 特集 どう診る? 急増する非結核性抗酸菌症 見逃さない結核 II 非結核性抗酸菌症 各論. *呼吸器ジャーナル* 70巻. 医学書院, 東京, 2022.

- 39) Kitada S, Maekura R, Yoshimura K, et al.: Levels of antibody against glycopeptidolipid core as a marker for monitoring treatment response in *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: a prospective cohort study. *J Clin Microbiol.* 2017 ; 55 : 884-892.
- 40) Fukushima K, Miki M, Matsumoto Y, et al.: The impact of adjuvant surgical treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease on prognosis and outcome. *Respir Res.* 2020 ; 21 : 153.
- 41) Fukushima K, Kitada S, Matsumoto Y, et al.: Serum GPL core antibody levels are associated with disease activity and treatment outcomes in *Mycobacterium avium* complex lung disease following first line antibiotic treatment. *Respir Med.* 2021 ; 187 : 106585.
- 42) Matsuda S, Asakura T, Morimoto K, et al.: Clinical significance of anti-glycopeptidolipid-core IgA antibodies in patients newly diagnosed with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Respir Med.* 2020 ; 171 : 106086.
- 43) Kumagai S, Ito A, Hashimoto T. et al.: Development and validation of a prognostic scoring model for *Mycobacterium avium* complex lung disease: an observational cohort study. *BMC Infect Dis.* 2017 ; 17 : 436.
- 44) Kim HJ, Kwak N, Hong H, et al.: BACES Score for Predicting Mortality in Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 ; 203 (2) : 230-236.
- 45) Koh WJ, Moon SM, Kim SY, et al.: Outcomes of *Mycobacterium avium* complex lung disease based on clinical phenotype. *Eur Respir J.* 2017 ; 50 : 1602503.
- 46) 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.
- 47) Fukushima K, Kitada S, Abe Y, et al.: Long-term treatment outcome of progressive *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *J Clin Med.* 2020 ; 9 : 1315.
- 48) McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, et al.: Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 ; 188 : 647-656.
- 49) Abate G, Stapleton JT, Roupheal N, et al.: Variability in the management of adults with pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Clin Infect Dis.* 2021 ; 72 : 1127-1137.
- 50) Salfinger M, Somoskovi A: Is it time to move the goalposts? *Clin Infect Dis.* 2021 ; 72 : 1138-1140.
- 51) Maekura R, Kitada S, Osada-Oka M, et al.: Serum antibody profiles in individuals with latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Microbiol Immunol.* 2019 ; 63 : 130-138.

# 多剤耐性結核治療にて、他の細菌の薬剤耐性化がおこりえる： 多剤耐性結核治療における Infection Control Team と Antimicrobial Stewardship Team 活動の重要性

<sup>1,2</sup>松本 智成    <sup>2</sup>松井あかね    <sup>3</sup>伏脇 猛司    <sup>3</sup>畠山 大樹  
<sup>4</sup>竹中日登美    <sup>1</sup>東口 将佳    <sup>1</sup>西岡 紘治    <sup>1</sup>酒井 俊輔  
<sup>1</sup>木村 裕美    <sup>1</sup>小牟田 清

**要旨：**Antimicrobial Resistance (AMR) アクションプランにおいて、治療開始時に広域なスペクトラムを有する抗生剤をできるだけ短期間投与し、目的とする菌に対して狭域スペクトラムの抗生剤に変更して使用することが重要である。結核治療においては数カ月にわたり抗結核薬を投与することになる。抗結核薬として使用される薬剤には、キノロン系抗菌薬、リネゾリド、イミペネム-シラスタチン、メロペネム等の通常ならば薬剤耐性化を防ぐために短期間使用が望ましい薬が含まれる。つまり多剤耐性結核症の治療にて他の細菌の多剤耐性菌をつくる可能性がある。実際、本報告で多剤耐性結核治療中に、喀痰中の *K. pneumoniae* が ESBL 産生 *K. pneumoniae* に耐性化した症例を掲載した。したがって他の細菌の耐性化をきたしうる多剤耐性結核治療は ICT, AST の介入すべき分野であり上述の薬剤使用時には結核菌のみならず他の細菌における耐性菌を増やさない対策の開発が必要であるし耐性菌増加の有無の監視が必要である。また、多剤耐性結核そのものをつくらない、感染拡大を起ささない対策も重要である。

**キーワード：**多剤耐性結核, ICT 活動, AST 活動

## はじめに

結核は世界最大の感染症の一つでありエイズ、マラリアを抑えて世界の死因であった。しかしながら新型コロナウイルス感染症の蔓延により2020年には新型コロナウイルス感染症が世界の死因の第1位となっている。新型コロナウイルス感染症の影響により2020年における新規結核登録者数は、2019年と比較して低下した<sup>1)</sup>。それにもかかわらず2020年における結核による死亡者数は増加している<sup>1)</sup>。結核は世界的に見て重要な感染症であり、結核に対する対策は今後も引き続き強化していかなければならない。薬剤感受性結核の治療と比較して多剤耐性結核は、より多くの治療費、より長期の期間がかかる。したがって、さらなる感染拡大を防ぐこと、ならびに服薬

遵守にてさらなる耐性化を防ぐとともに治療完遂を確実にすることが重要であり、これらのことに重点がおかれてきた。

しかしながら、理論上、切実な問題は薬剤耐性結核治療の問題である。抗結核薬を長期に使用するにあたり他の細菌の薬剤耐性菌の発生のリスクは常につきまとう。われわれは、多剤耐性結核治療中に喀痰中の *Klebsiella pneumoniae* が Extended Spectrum beta ( $\beta$ ) Lactamase (ESBL) *K. pneumoniae* に耐性化した症例を3症例中1例において経験したので報告するとともに、多剤耐性結核治療において他の細菌の耐性化の監視ならびに感染拡大対策の重要性について提言する。

一般財団法人大阪府結核予防会大阪複十字病院<sup>1</sup>内科,<sup>2</sup>感染防止対策室,<sup>3</sup>検査科,<sup>4</sup>看護部

連絡先：松本智成，一般社団法人大阪結核予防会複十字病院内科，〒572-0854 大阪府寝屋川市打上高塚町3-10

(E-mail: tom\_matsumoto@sutv.zaq.ne.jp)

(Received 10 May 2022/Accepted 10 Oct. 2022)

## 症 例

2019年から当院に入院し治療開始した多剤耐性結核患者3名において、入院期間中に経時的に喀痰一般細菌検査を施行し薬剤感受性を監視する前向き観察研究を行った。臨床的な特徴ならびに結果をTable 1, 2に示す。3名とも多剤耐性結核の治療導入とともに菌の陰性化を達成した (Table 1)。すべての症例で消化管症状による食欲低下が認められCase 3では中心静脈ルートから高カロリー輸液を行いながら治療を行った。また3名ともリネゾリド (LZD) によると考えられる血小板低下が認められCase 1, Case 2ではLZDを中止にて、Case 3では高カロリー輸液の開始にて血小板数は正常化した。3名ともQT延長は認められなかった。

3名のうち、Case 3の1名は治療期間中に*K. pneumoniae*のESBL耐性化が認められた (Table 1)。その感受性をTable 2に示す。すべての患者は個室対応であったので他の患者への感染は認められなかった。

## 考 察

## 〔ESBL耐性化〕

ESBLは器質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase) の略で、 $\beta$ -ラクタマーゼはペニシリン系、セファロスポリン系などの抗菌薬を分解する酵素でありその遺伝子はプラスミド上に存在する<sup>2)</sup>。ESBL産生菌は、ペニシリン系、1~4世代のセファロスポリン系およびモノバクタム系といった $\beta$ -ラクタム系抗菌薬を広く分解する。ESBL産生菌は、多剤耐性菌であり、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) や多剤耐性緑膿菌 (Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: MDRP) と同様に院内感染対策における重要な菌である。ESBL産生細菌は大腸菌やクレブシエラ等のグラム陰性桿菌である。グラム陰性桿菌は、尿や便、創部などの病変や、水道シンクなどの水まわりの環境に生息し、そのためMRSAのように接触で簡単に伝播するというのではないが、何らかの原因、たとえば尿道カテーテルの不適切な取り扱いなどで院内感染として広がることもある<sup>3)</sup>。複数のESBL産生

Table 1 Patients' profiles

Case	Age	Sex	Results of drug susceptibility of tuberculosis	Therapeutic regimen	Negative culture conversion	Results of bacteria culture
Case 1	50s	Female	INH (R), RFP (R), RBT (R), SM (R), PZA (S), EB (S)	DLM+BDQ+LVFX+PZA +LZD+EB → DLM+BDQ+LVFX+PZA +EB → DLM+BDQ+LVFX+PZA → BDQ+LVFX+PZA	Achieved	IBO
Case 2	60s	Male	INH (R), RFP (R), RBT (R), SM (R), PZA (S), EB (S)	DLM+BDQ+LVFX+PZA +LZD+EB → DLM+BDQ+LVFX+EB	Achieved	IBO
Case 3	80s	Male	INH (R), RFP (R), RBT (R), SM (R), PZA (S), EB (R)	DLM+BDQ+LVFX+PZA +LZD+CFZ → DLM+BDQ+LVFX+CFZ	Achieved	IBO, <i>K. pneumoniae</i> (drug susceptible) → IBO, <i>K. pneumoniae</i> (ESBL)

INH: isoniazid, RFP: rifampicin, RBT: rifabutin, SM: streptomycin, PZA: pyrazinamide, EB: ethambutol, (S): susceptible, (R): resistant, DLM: delamanid, BDQ: bedaquiline, LVFX: levofloxacin, LZD: linezolid, CFZ: clofazimine, IBO: indigenous bacteria only

From 2020 to April 2022, three multidrug-resistant tuberculosis patients were treated at Osaka Fukujji Hospital. The age structure is from 50s to 80s, with 2 males and 1 female. As a result of the drug resistance test, the tubercle bacilli obtained from each patient were found to be resistant to several types in addition to INH and RFP. Treatment was performed according to WHO guidelines. Negative conversion was achieved in the sputum tubercle bacillus culture test in all patients.

The treatment process for three multidrug-resistant tuberculosis patients from Case 1 to Case 3 is shown. All patients achieved positive to negative tuberculosis culture tests. In Case 1, only resident bacteria other than *Mycobacterium tuberculosis* were detected by bacterial tests in all processes. In Case 2, *Escherichia coli* was detected twice in the culture test, but both were sensitive to all drugs. In Case 3, *Klebsiella pneumoniae* was detected prior to the start of tuberculosis treatment, but it was sensitive to antibiotics other than AMPC. Once *K. pneumoniae* was no longer detected, it became detected as tuberculosis treatment progressed, and *K. pneumoniae* had the characteristics of ESBL.

菌が分離されても病棟が異なっていたり、菌種が異なっていたりして、いわゆる院内感染として広がっているのではなく、抗菌薬の投与などで元々患者が保有している細菌が増殖分離されているものもある<sup>3)</sup>。ESBL 産生菌は増加傾向にあり、これらの増加の背景には抗菌薬適正使用による ESBL 産生菌に有効なカルバペネム系薬の使用減少や<sup>2)3)</sup>、市中感染における経口第 3 世代セファロsporin 系薬、およびキノロン系薬の使用増加が考えられている<sup>2)</sup>。今回の当院の症例においても同時期に ESBL 産生菌保有患者が結核病棟には入院しておらず、多剤耐性結核治療においてキノロン系抗菌薬であるレボフロキサシンを長期に使用したのでその可能性は否定できない。

ESBL 産生遺伝子はプラスミド上にあるので菌種をこえて伝達可能（たとえば *Escherichia coli* から *K. pneumoniae* に伝達）である。そのため、様々な菌種に ESBL 産生遺伝子が伝播していく可能性があり、早期発見・早期対策が重要である。現在、特に問題となっている菌種は *E. coli*, *K. pneumoniae*, および *Proteus mirabilis* である<sup>2)</sup>。そのため、結核治療、特に多剤耐性結核治療前には喀痰抗酸菌塗抹・培養検査のみならず喀痰、理想を言えば便、尿も

ふくめた一般細菌検査を行い、入院時のベースとなる細菌叢の把握と結核菌以外の一般細菌の耐性化の早期発見・早期対策のためのアクティブサーベイランスとして経時的な培養検査のみならず環境培養をするのが望ましい。

#### 〔薬剤耐性結核〕

2021 年の Global TB report によると、2019 年の推計の新規全結核患者数は 990 万人（人口 10 万人に対して 127 人）報告されており、治療に組み込まれた多剤耐性 / リファンピシン耐性結核の 2018 年から 2020 年までの累積患者数は約 48 万 3000 人であると報告されている<sup>1)</sup>。

ここで多剤耐性結核とは結核治療の主要な薬剤であるイソニアジド (INH) とリファンピシン (RFP) に対して同時に耐性の結核である。近年、INH および RFP に少なくとも 1 つのフルオロキノロン薬およびいずれかの二次注射薬に耐性を有する結核菌を超多剤耐性結核と定義されてきた。

多剤耐性結核治療の場合、結核医療の基準（令和 3 年 10 月 18 日施行）によると、「患者の結核菌が INH（イソニアジド）及び RFP（リファンピシン）に対して耐性を

**Table 2** The results of drug susceptibility of *K. pneumoniae* designated \*) and \*\*) in Table 1

	<i>K. pneumoniae</i> *)		<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)**)	
	MIC	CLSI	MIC	CLSI
ABPC	=16	R	≥ 32	R
PIPC	≤ 4	S	≥ 128	R
ABPC/SBT	≤ 4	S	≥ 32	R
TAZ/PIPC	≤ 4	S	= 16	S
CEZ	≤ 2	S	≥ 32	R
CXM	≤ 4	S	≥ 32	R
CPDX-PR	≤ 1	S	≥ 8	R
CMZ	≤ 8	S	≤ 8	S
CTX	≤ 1	S	≥ 8	R
CAZ	≤ 2	S	≥ 16	R
CFPM	≤ 1	S	≥ 32	R
LMOX	≤ 4	S	≤ 4	S
AZT	≤ 2	S	≥ 16	R
IPM/CS	= 1	S	≤ 0.25	S
MEPM	≤ 0.13	S	≤ 0.13	S
AMK	≤ 8	S	≤ 8	S
GM	≤ 2	S	≤ 2	S
LVFX	≤ 1	S	≥ 8	R
CPFX	≤ 0.5	S	≥ 4	R
ST	≤ 19	S	≥ 152	R

MIC: minimum inhibitory concentration, CLSI: Clinical & Laboratory Standards Institute, S: susceptible, R: resistant, ABPC: ampicillin, PIPC: piperacillin, ABPC/SBT: ampicillin/sulbactam, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, CEZ: cefazolin, CXM: cefuroxime, CPDX-PR: cefpodoxime proxetil, CMZ: cefmetazole, CTX: cefotaxime, CAZ: ceftazidime, CFPM: cefepime, LMOX: latamoxef, AZT: aztreonam, IPM/CS: imipenem/cilastatin, MEPM: meropenem, AMK: amikacin, GM: gentamicin, LVFX: levofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim

*K. pneumoniae* marked with \*) was a strain obtained before the start of tuberculosis treatment and was sensitive to antibiotics other than AMPC. *K. pneumoniae* marked with \*\*) was a strain obtained during tuberculosis treatment and had a drug sensitivity peculiar to ESBL. Since there were no ESBL-infected patients in the ward during tuberculosis treatment, it is assumed that the ESBL detected this time appeared in association with tuberculosis treatment.

有する場合、5剤併用療法を行うこととし、治療期間については結核菌培養検査が陰性となった後18月間とする。薬剤の選択に当たっては、原則、LVFX（レボフロキサシン）及びBDQ（ベダキリン）を基本薬とし、EB（エタンブール）、PZA（ピラジナミド）、DLM（デラマニド）又はCS（サイクロセリン）の使用を検討することとする。ただし、これらの薬剤から選ぶことが困難な場合には、これらに代わってSM（硫酸ストレプトマイシン）、KM（硫酸カナマイシン）、EVM（硫酸エンビオマイシン）、TH（エチオナミド）又はPAS（パラアミノサリチル酸）の薬剤の使用を検討することとする。」となっている<sup>4)</sup>。

また、日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会からは、「多剤耐性結核治療において優先的に使用するべき薬としては、感受性が確認されている場合、LVFX、BDQの2剤を基本的な薬剤として使用することが望ましい。次いで、個々の抗結核薬としての殺菌効果からLZD、さらに感受性が確認された場合、EB、PZA、DLM、CFZおよびCSの6剤が使用を考慮すべき薬と考えられる。これら8剤のうち5剤を用いて菌陰性化の後18カ月治療をすることを原則とする。」とあり<sup>5)</sup>、LZDの使用の優先順位が高くなっている。なお、「原則として、「リネゾリド【内服薬】」を「多剤耐性結核」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める。」とある<sup>6)</sup>。

WHOにおける多剤耐性結核治療の方針では<sup>7)</sup>、多剤耐性結核の長期レジメンとしては、Table 3のようにグループAの3剤＋グループBの少なくとも1剤を効果のある

4剤として選ぶとされている。グループA、Bで構成できない場合はグループCから使用するとしている。多くの場合治療期間は18～20カ月、培養陰性後15～17カ月、しかし薬剤への反応によっては修正可としている。またWHOは原則注射薬を使用しないが、AMK（アミカシン）もしくはSMを含む場合において強化期は6～7カ月としている。

LZDに関しては上述したとおりであるが、クロファジミン（CFZ）に関しても、「原則として、「クロファジミン【内服薬】」を「多剤耐性結核」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める。」とある<sup>8)</sup>。

このように、結核医療の基準、日本結核・非結核性抗酸菌症学会、WHOにおいても根本的な治療薬の種類、およその治療期間は同じであり、これらの治療薬には他の細菌の治療において必要最小限の投与期間が望まれることより他の細菌における耐性化のリスクはある。

〔結核治療とICT (Infection Control Team) およびAST (Antimicrobial Steward Team) 活動〕

Antimicrobial Resistance (AMR) アクションプラン<sup>9)</sup>において広域なスペクトラムを有する抗生剤をできるだけ短期間投与し、目的とする菌に対して狭域スペクトラムの抗生剤に変更して使用することが重要である<sup>10)</sup>。結核治療においては潜在性結核感染症治療にて最低3カ月、薬剤感受性結核治療にて最低6カ月、超多剤耐性結核となると菌陰性化後18カ月の期間抗結核薬を投与することになる。

抗結核薬として使用される薬剤には、上述のように

**Table 3** WHO recommended menu for multidrug-resistant tuberculosis treatment (edited from<sup>10)</sup>)

Group	Medicine	
A: Strongly recommended for inclusion in all regimens unless contraindicated	Levofloxacin <i>or</i>	LVFX
	Moxifloxacin*	MFLX*
	Bedaquiline	BDQ
	Linezolid*	LZD*
B: Conditionally recommended as agents of second choice	Clofazimine*	CFZ*
	Cycloserine <i>or</i>	CS
	Terizidone**	TRD**
C: Included all other medicines that can be used when a regimen cannot be composed with Group A and B agents	Ethambutol	EB
	Delamanid	DLM
	Pyrazinamide	PZA
	Imipenem-cilastatin* <i>or</i>	IPM-CS*
	Meropenem*	MEPM*
	Amikacin*	AMK*
	( <i>or</i> Streptomycin)	(SM)
	Ethionamide <i>or</i>	TH
	Prothionamide**	PTO**
P-aminosalicylic acid	PAS	

\*Not approved in Japan, \*\*Not released in Japan

The WHO recommended multidrug-resistant tuberculosis treatments are shown. The drugs included in Group A are highly recommended for use. Use them if there are no contraindications. The drugs in Group B are conditionally used as a second choice. If the tuberculosis drugs included in Group A and Group B alone cannot form a regimen, the drugs included in Group C drugs are used to create a regimen.

RFP, LVFX, MFLX, LZD, IPM-CS, MEPM等の通常ならば薬剤耐性を防ぐために短期間使用が望ましい薬が含まれる<sup>11)</sup>。多剤耐性緑膿菌や、多剤耐性アシネトバクターの定義は、カルバペネム系、キノロン系、アミノグリコシド系の3系統に耐性の菌であるが多剤耐性結核治療においてこれらの系統の抗菌薬を長期に使用することがガイドライン上で推奨されている。つまり多剤耐性結核症の治療にて他の多剤耐性菌をつくる可能性がある。したがってICT, ASTの介入すべき分野であり、上述の薬剤使用時には耐性菌を増やさない対策の開発が必要である。しかも耐性菌増加の有無の監視が必要である。今回は喀痰におけるサーベイランスであったが、尿、糞便や環境におけるアクティブサーベイランスも必要と思われる。今回は3症例での検討であったが1例ESBL産生菌の検出がされた。治療開始時から*K. pneumoniae*が検出されていたことより、常在菌のみの検出よりも特定の菌種がレボフロキサシンによる薬剤耐性結核治療で耐性化した可能性はある。この研究の限界は症例数が少ないことではあるが、3例中において1例の耐性化を認めたことより耐性化頻度は少なくない可能性がある。

また、多剤耐性結核そのものをつくらない、社会全体として感染拡大を起ささない対策も重要である。

## 結 論

多剤耐性結核は、コスト、治療期間、他の細菌の耐性化に多大なる影響をあたえる。したがって、多剤耐性結核を治療の失敗によりつuturaないことのみならず、社会全体の取り組みとして多剤耐性結核の感染伝播を防ぐことが重要である。また多剤耐性結核治療は、AMRアクションプランにおいて長期使用をさける抗菌薬を使用する治療であり、ICTならびにAST活動により治療中の他の微生物の耐性菌出現の監視、隔離等の対策が必要である。

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

## 文 献

- 1) World Health Organization: Global Tuberculosis Report. 2021.
- 2) 中村竜也：特集 基質拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ. Ignazzo. Published online September 2009. <https://www.bdj.co.jp/safety/articles/ignazzo/index.html> (2022.11.1閲覧)
- 3) 阪大病院ICT：増加傾向を示すESBL産生菌. ICT Mon. no. 145. Published online August 2008.
- 4) 厚生労働省健康局結核感染症課長：「結核医療の基準」の一部改正について. 健感発1018第1号. 2021.
- 5) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 治療委員会：本邦での多剤耐性結核治療に対する考え方. 結核. 2020; 95(2): 79-84.
- 6) 社会保険診療報酬支払基金：344リネゾリド (結核病3). [https://www.ssk.or.jp/smph/shinryohoshu/teikyojirei/yakuzai/no600/jirei\\_344.html](https://www.ssk.or.jp/smph/shinryohoshu/teikyojirei/yakuzai/no600/jirei_344.html) (2022.11.1閲覧)
- 7) World Health Organization: WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment — Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. Published online 2020. doi: ISBN: 978 92 4 000704 8
- 8) 社会保険診療報酬支払基金：350クロファジミン<sup>®</sup> (結核・非結核性抗酸菌症3). [https://www.ssk.or.jp/shinryo-hoshu/teikyojirei/yakuzai/no600/jirei\\_350.html](https://www.ssk.or.jp/shinryo-hoshu/teikyojirei/yakuzai/no600/jirei_350.html) (2022.11.1閲覧)
- 9) The Government of Japan: National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR) 2016-2020. Published 2016. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000138942.pdf> (2022.11.1閲覧)
- 10) 厚生労働省：薬剤耐性 (AMR) について. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000120172.html>. (2022.11.1閲覧)
- 11) 松本智成：抗酸菌診療研究における今後の課題 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (2016-2020) と結核対策の比較. 日本結核病学会関東支部学会・日本呼吸器学会関東地方会合同学会プログラム・抄録集. 2018; 173回・228回: 25.

# 結 核

第 97 卷

2 0 2 2

日本結核 非結核性抗酸菌症学会

## 総 目 次

## 原 著

結核接触者健診における QuantiFERON-TB ゴールドプラス陽性に関連する因子	岡田 奈生他	1
治療中に出国した外国生まれ結核患者および潜在性結核感染者に関する保健所調査		
— 第2報 患者紹介手続きに関する状況	大角 晃弘他	33
大分県における COVID-19 拡大が与えた新規肺結核患者への影響	藤島 宣大他	41
当院における肺結核臨床診断例の後方視的検討	尾下 豪人他	135
医療従事者における QuantiFERON TB ゴールドプラスの検討	岡田 奈生他	141
結核患者の服薬指導に用いられる治療継続阻害リスク要因に関する統計学的検討	永田 容子他	147
全国保健所への質問紙調査に基づく技能実習生の結核患者の実態と課題, 2018	高柳 喜代子他	155
孤立結節型肺 <i>Mycobacterium avium</i> complex 症に対する術後化学療法の必要性	稲葉 龍之介他	163
外国人技能実習生受け入れ監理団体における結核と潜在性結核感染症に関する意識および健診体制に関する調査	河津 里沙他	249
簡易懸濁法を用いた結核標準治療におけるリファンピシンの安定性	友田 吉則他	257
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	311
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	317
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	323

## 短 報

医学部学生の結核病棟での診療科臨床実習における N95 マスクのフィットテスト	平 湯 洋 一他	45
A Study from the First QFT-Plus Test's TB Value of Examinees with 29 Positives for the Retest, and a Comparative Study of the Retest Rate of QuantiFERON®TB Gold Plus and QuantiFERON®TB Gold	Asuna ISHII et al.	263

## 症例報告

肺癌を合併した抗 IFN- $\gamma$ 中和自己抗体陽性の播種性非結核性抗酸菌症の1例	安宅 拓磨他	49
点状石灰化病変から paradoxical reaction により発症した胸胸結核の1例	伊藤 日向子他	55
粟粒結核治療中に半月体形成性 IgA 腎症を発症した1例	矢野 光一他	61
結核性胸膜炎の治療後8年を経過して発生し、肺内に進展した胸膜結核腫の1例	大内 政嗣他	67
癌性胸膜炎・心膜炎との鑑別を要した結核性胸膜炎・心膜炎の1例	御園生 昌史他	73
地域 DOTS 移行後に服薬状況の把握が困難になり、治療中に再発した肺結核の2例	藤原 美貴他	79
繰り返す咯血に対し肺切除術を要し肺ノカルジア症の合併を認め、その後 <i>Rothia aeria</i> 感染も合併した肺 <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) 症・気管支拡張症の1例	小林 都仁夫他	171
一般市中病院において活動性肺結核の鑑別を要した <i>Mycobacterium intracellulare</i> 症例の検討	阿野 哲士他	179
外国より来日した40歳女性に発症した結核性腹膜炎の1例	鈴木 克典	183
血清可溶性インターロイキン2受容体高値と汎血球減少症をきたした粟粒結核の1例	山田 千晶他	189
内科的、外科的加療でコントロールできた clarithromycin 耐性の <i>Mycobacterium intracellulare</i> による胸膜炎、皮下膿瘍の1例	嶋田 有里他	195
当初肺非結核性抗酸菌症と考えられていたが遺伝子解析により <i>Tsukamurella</i> 感染症と診断された1例	温 麟太郎他	269
若年女性に発症した結核性ぶどう膜炎の1例	里村 緑他	273

膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法後に結核性頸部リンパ節炎を発症した結果,

頸動脈瘤破裂をきたした 1 例	篠崎 聖 兒他	279
抗結核薬が奏効した肺 <i>Mycobacterium chelonae</i> 症の 1 例	塩屋 萌 映他	285
気管支鏡下ドレナージにより診断しえた <i>Mycobacterium fortuitum</i> による		
感染性肺嚢胞の 1 例	山城 朋 子他	291
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	329
分画肺内に <i>Mycobacterium intracellulare</i> 感染を合併した肺葉内肺分画症の 1 例	穴井 盛 靖他	335
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	341

**Pulmonary *Mycobacterium shimoidei* Infection: A Case Report and Review of**

Japanese Literature	Seiichiro IMAI et al.	345
---------------------	-----------------------	-----

循環アダプターからのエアロゾル曝露が発症に関与したと考えられた

hot tub lung の 1 例	中積 広 貴他	371
多剤併用化学療法により排菌陰性化した肺 <i>Mycobacterium heckeshornense</i> 症の 1 例	中村 慧 一他	377
内視鏡下に声帯炎を観察しえたアミカシン硫酸塩吸入用製剤による失声の 2 例	倉原 優 他	381
FDG-PET/CT が診断の一助となった腹膜炎先行肺結核合併結核性腹膜炎の 2 例	堀口 智 也他	387

**活動報告**

支援者からみた Web 版結核療養支援ツールの操作性と有用性に関する検討	浦川 美奈子他	201
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	353

**総説**

結核・非結核性抗酸菌症治療中の薬疹マネジメント — 見逃してはいけない

初期病変は何か? (第96回総会教育講演)	加藤 雪 彦	7
がんと結核・非結核性抗酸菌症 (第96回総会教育講演)	田村 厚 久	13
肺非結核性抗酸菌症の胸部画像の定量的評価法	内田 賢 典他	85
生薬による抗酸菌症治療 — Th17 の免疫機能調節との関連から	多田 納 豊他	229

**総説・クロファジミン特集**

日本結核・非結核性抗酸菌症学会が申請した審査事例承認薬について	佐々木 結 花	99
クロファジミンの歴史の変遷	倉原 優	105
肺非結核性抗酸菌症におけるクロファジミンの使用について	渡辺 史 也他	111
多剤耐性結核の治療におけるクロファジミンの使用について	吉山 崇, 露口一成	121

**非結核性抗酸菌症対策委員会 総説シリーズ**

肺 MAC ( <i>Mycobacterium avium</i> complex) 症の治療	中川 拓 他	21
肺 <i>Mycobacterium abscessus</i> 症	藤原 啓 司他	301
肺 <i>Mycobacterium kansasii</i> 症のアップデート	小林 岳 彦	361
肺非結核性抗酸菌症の診断基準	木田 博 他	395

**治療委員会 総説シリーズ**

結核治療 — その 1	吉山 崇	93
結核治療 — その 2 有害事象 — どのような有害事象時にどう考えるか		
— 結核標準治療時の副作用対策 前編	佐々木 結 花	243
結核治療 — その 3 結核の標準治療とモニタリング	桑原 克 弘	297
結核治療 — その 4 治療レジメンの変更 — 薬剤耐性 — 耐性判明時にどう考えるか	奥村 昌 夫	391

**抗酸菌検査法検討委員会 総説シリーズ**

結核菌感受性試験基準の変更と対応	御手洗 聡	239
------------------	-------	-----

**論壇**

新型コロナウイルス感染症に対するステロイド投与後に塗抹陽性肺結核と

診断された事例	小向 潤 他	211
---------	--------	-----

多剤耐性結核治療にて、他の細菌の薬剤耐性化がおりえる：多剤耐性結核治療

における Infection Control Team と Antimicrobial Stewardship Team 活動の重要性 …… 松 本 智 成他 …… 403

#### 第96回総会特別企画

わが国の肺 NTM 症の診断・治療に関する見解の改訂に向けて …… 座長：小川賢二，長谷川直樹 …… 213

#### 委員会報告

アミカシン硫酸塩吸入用製剤 (amikacin liposome inhalation suspension: ALIS)

に関する使用指針 …… 非結核性抗酸菌症対策委員会 …… 29

エタンブトール (EB) による視神経障害に関する見解 …… 非結核性抗酸菌症対策委員会 …… 31

イソニコチン酸ヒドラジドが使用できない場合の結核治療について …… 治療委員会 …… 125

エタンブトール (EB) による視神経障害に関する見解 (一部改訂) …… 非結核性抗酸菌症対策委員会 …… 129

#### 会 報

定例理事会議事録 (2021 年度第 2 回) …… 131

定例理事会 (2022 年度第 1 回)・社員総会議事録 …… 367

CONTENTS

**Original Article**

Factors Related to QuantiFERON-TB Gold Plus Positive in Tuberculosis Contact Investigation ..... 1  
 A Survey on Foreign-Born Tuberculosis or Latent Tuberculosis Infection Patients Who Transferred-Out  
 of Japan during Treatment — (2) Cross-Border Referral ..... 33  
 Impact of COVID-19 Pandemic on Newly-Diagnosed Pulmonary Tuberculosis Patients in Oita, Japan ..... 41  
 Retrospective Study of Clinical Diagnosed Cases of Pulmonary Tuberculosis at Yoshijima Hospital ..... 135  
 Review of QuantiFERON TB Gold Plus in Health Care Workers ..... 141  
 Statistical Analysis of the Risk Assessment List of Potential Barrier Factors to Regular Drug Taking  
 of Tuberculosis Patients ..... 147  
 Tuberculosis among Foreign-Born Technical Intern Trainees in Japan: A Questionnaire Survey, 2018 ..... 155

**Short Report**

Fit Test of N95 Respirator in the Medical Students under the Clinical Clerkship at the TB Ward ..... 45  
 A Study from the First QFT-Plus Test's TB Value of Examinees with 29 Positives for the Retest, and  
 a Comparative Study of the Retest Rate of QuantiFERON®TB Gold Plus and QuantiFERON®TB Gold ..... 263

**Case Report**

A Case of Disseminated Non-Tuberculous Mycobacteriosis Complicated with Lung Cancer Associated  
 with Anti-Interferon-Gamma Autoantibody ..... 49  
 Chest Wall Tuberculosis Arisen from a Dot Calcification Lesion through the Mechanism of  
 the Paradoxical Reaction: A Case Report ..... 55  
 Crescentic Immunoglobulin A Nephropathy during Treatment of Miliary Tuberculosis ..... 61  
 A Case of Pleural Tuberculoma Spreading to the Lung that Occurred Eight Years after Treatment  
 for Tuberculous Pleurisy ..... 67  
 A Case of Tuberculous Pleurisy and Pericarditis Resembling Carcinomatous Pleurisy and Pericarditis ..... 73  
 Two Cases of Tuberculosis Recurrence after Transitioning to Community DOTS ..... 79  
 A Case of *Mycobacterium avium* Complex (MAC) Lung Disease/Bronchiectasis Complicated  
 with Pulmonary Nocardiosis Revealed by Surgery and Followed by *Rothia aeria* Infection ..... 171  
 A Case of Pulmonary *Mycobacterium intracellulare* Infection that Required Differentiation from  
 Active Pulmonary Tuberculosis in a Municipal Hospital ..... 179  
 A Case of Tuberculous Peritonitis in a Forty-Year-Old Woman Who Came to Japan from Abroad ..... 183  
 A Case of Miliary Tuberculosis Complicated with Pancytopenia and High Serum Soluble Interleukin-2 Receptor ..... 189  
 Multidisciplinary Treatment of Pleuritis and Subcutaneous Abscess Caused by Clarithromycin-Resistant  
*Mycobacterium intracellulare*: A Case Report ..... 195  
 Pulmonary *Mycobacterium shimoidei* Infection: A Case Report and Review of Japanese Literature ..... 345

**Activity Report**

Evaluation of Operability and Usefulness of a Web-Based Tuberculosis Patient Support Cloud  
 Software Application — Perspectives of Treatment Supporters ..... 201

**Review Article**

Management of Drug Eruption in the Treatment for Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infection ..... 7  
 Cancer and Tuberculosis/Nontuberculous Mycobacteriosis ..... 13  
 A Quantitative Method for Evaluating Chest Images of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease ..... 85  
 Historical Evolution of Clofazimine ..... 105

Treatment of Mycobacteriosis Based on Control of Th17 Cell Lineages with Herbal Medicines.....	229
Recent Changes in Anti-Tuberculosis Drug Susceptibility Testings .....	239

## 編集委員だより

結核患者数の減少に伴い、本誌への投稿数は近年減少傾向となっておりました。そこで、藤田明前理事長のご指示で二つの企画を立て、本年1月の第97巻から実行してきました。

一つは、各支部の代議員数に応じて年間投稿数の目標を定め、各支部内で投稿を働きかけていただきました。投稿形式は原著論文に限らず、症例報告、活動報告、論壇、短報など広く受け入れる方針です。特に、これからの医療を担っていく方々に結核や非結核性抗酸菌症への興味を持っていただきたいという願いから、実際経験された患者さんの症例報告をお勧めしているところです。その結果、本年1年間の第97巻では、当初の目標を上回る計45報の論文を発行することができました。

もう一つは、治療委員会、非結核性抗酸菌症対策委員会、抗酸菌検査法検討委員会、予防委員会に委員会総説シリーズの執筆をお願いいたしました。ご専門の先生方にご執筆いただき、本年1年間の第97巻で計13報の総説シリーズを発行いたしました。これらの改訂も含めて総説シリーズを今後も続けていくことによって、「『結核』を見れば結核や非結核性抗酸菌症の最新の情報が得られる」と広く認められるようになることを目指しております。

ご執筆いただいた先生方、査読していただいた先生方、投稿を勧めていただいた代議員の先生方、編集委員の先生方、さらに事務局と多くの方々に支えられて、これらの企画がなんとか滑り出すことができました。この場を借りて皆様に御礼申し上げます。本学会の会員の先生方の情報共有や情報発信のツールとして、本誌が今後さらに発展していけるように引き続きご支援の程をお願い申し上げます。 (編集委員長 菊地 利明)

査読者(第97巻第1号～第7号) 赤川志のぶ、秋原志穂、阿部修一、網島 優、安東 優、猪狩英俊、池上達義、池上靖彦、石井幸雄、伊藤 穰、稲葉静代、井上修平、今井誠一郎、大石修司、大澤 真、小川賢二、小川良子、奥村昌夫、川崎 剛、川島正裕、河村哲治、菊地利明、慶長直人、小橋吉博、小松 茂、小宮幸作、佐藤敦夫、白井敏博、白石裕治、鈴木純子、鈴木博貴、妹川史朗、高橋典明、高橋 洋、谷川元昭、坪井知正、徳田 均、富岡洋海、長井 桂、長尾啓一、中川 拓、中西徳彦、中村敬哉、中村祐太郎、西尾昌之、萩原恵里、長谷衣佐乃、長谷川直樹、原田登之、林原賢治、福島喜代康、藤山理世、松山政史、三木 誠、守 義明、森本耕三、山崎善隆、山田勝雄、吉井千春、吉田志緒美、若松謙太郎、和田 広、和田雅子(五十音順)

編集委員 委員長:菊地利明 委員:伊藤 穰、潤間勲子、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 7 号 (11 - 12 月号) 隔月 15 日 発行

---

2022年11月15日 発行

編 集 兼 儀 部 威  
発 行 人

発 行 所 一般社団法人日本結核 非結核性抗酸菌症学会

〒108-0074 東京都港区高輪4-11-24-A101

電話 (03) 6721-9983 FAX (03) 6721-9986

学会ホームページ <http://www.kekkaku.gr.jp>

© The Japanese Society for Tuberculosis and Nontuberculous  
Mycobacteriosis

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

---

依田印刷株式会社

本誌に掲載する著作物の原作者の権利は、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](mailto: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。
  - 3) Wiegshaus EH: Evaluation of the protective potency of new tuberculosis vaccines. Rev Infect Dis. 1989; 11 Suppl 2: S484-90 (19 ref.)  
(単行本)
  - 4) 松岡緑郎, 玉田太朗: 咯血, 血痰. 「診断ハンドブック」, 第1版, 中尾喜久監修, 南江堂, 東京, 1985, 86-87.
  - 5) Heightsman ER, Raasch BN: Diseases of the pleura. In: The Lung, 2nd ed., Heightsman ER, ed., C.V. Mosby Co., Toronto, 1988, 502-540.
- 引用論文数は原則として、原著30編以内、症例報告20編以内、総説は制限なし、短報は6編以内とする。
10. 度量衡の単位の書き方は、  
例: m, cm, mm, ml, kg, g, mg,  $\mu$ g等を用いる。
  11. 査読の後、著者返送された原稿の再投稿期間は60日以内とする。60日を経て再投稿された場合は新投稿とする。
  12. 投稿方法は、ScholarOne オンライン査読システムからとする。
  13. 別刷は著者の希望により校正時に申し込むこと。費用は著者負担とする。
  14. 本学会誌に掲載された記事、または論文の内容に関する責任は原則的には著者にあり、必ずしも学会の公的見解ではない。但し、著作権(=著作財産権, Copyright)は、日本結核・非結核性抗酸菌症学会に帰属する。
  15. 著作権使用については届け出を必要とする。  
掲載論文の著作権使用料 3,000円×頁数+10円\*×部数  
(\*当学会賛助会員は5円)
  16. 全文を英文で投稿することができる。

例:(定期刊行物)

- 1) 木野智慧光, 佐藤瑞枝, 岩崎龍郎, 他: 非空洞性肺結核に対するINH・RFP2剤併用による短期化学療法(9カ月)の治療成績ならびに遠隔成績. 結核. 1991; 66: 291-297.
- 2) Samson PC, Barnwell J, Litting J, et al.: Tuberculous tracheobronchitis. JAMA. 1937; 108: 1850-1855.

## 投稿分類の定義

基本：結核ならびにその周辺領域に関する学問の進歩に寄与するもの

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

## 原稿作成についてのお願い

2021年12月3日一部改訂

- 原稿の体裁
    - ①投稿分類・題，②著者および共著者（10名以内），全員の所属，連絡先（氏名・所属・住所・E-mailアドレス），③キーワード，④抄録（掲載用500字以内），⑤本文，⑥文献，⑦図・表の順に，③④⑤⑥⑦は頁を替えて組む。①②を第1ページとしたページ番号を記入し，行番号を第1ページからの通し番号で付加する。
  - 英文原稿の場合，タイトルは前置詞，冠詞，接続詞以外は大文字。ただし，タイトルの副題またはただし書き，カッコ内の文等は最初のみ大文字（表も同様）。
  - 原著・短報の抄録は，目的，対象，方法，結果，考察，結論等を項目立てにする。
  - 図・表の書き方：
    - 1）図表はできるだけ簡略にし，それに付する用語もできるだけ短くすること。
    - 2）表の各欄を分ける横罫，縦罫は，できるだけ省く。
    - 3）図の線・面種は，明確に区別できるものにする（データがある場合は添付）。
    - 4）図・表は，本文中に挿入箇所を明示する。
    - 5）表タイトルは上に，図と写真のタイトルは下に付ける。
    - 6）表，図中の説明文および単語等は最初のみ大文字。
  - 略語の用い方：本文中で最初に用いる時は全記のあと（ ）内に記す。図表で略語を用いる場合は，最初の図表のみ略語と全記を脚注に記す。結核用語事典もしくは日本医学会用語辞典の略語を用いる。
  - ホームページ等からの引用については，（URL/アクセス年月日）を記載すれば使用可とする。読者が閲覧不能な文献は引用文献として認めない。
  - 「資料」を投稿する際，データ以外については，目的，考察，結論等を記載する。
  - データ共有に関するポリシー。「結核」では，論文に用いられているデータの共有を著者にお願ひしています。特に，投稿される論文に臨床試験データが含まれるような場合には，著者は論文内に下記の内容を含むデータ共有ステートメントを記載してください。
    - 1）非特定化された試験データの可否
    - 2）誰に共有されるのか
    - 3）データが共有されるまでの流れ
    - 4）共有されるデータの種類
    - 5）共有される関連文書
    - 6）いつデータが共有されるのか
- 〔付記〕
- ・投稿された論文全てはレフェリー1人以上による査読を行う（特別に編集委員会から依頼した原稿を除く）。
  - ・英文は英語に堪能な人の校閲を受けること。
  - ・招請講演，特別講演，会長講演，教育講演，シンポジウム等の構成は別に定める。
  - ・支部学会の一般演題抄録は本文200字以内，特別講演・シンポジウム等は1200字以内。

# 共著者の同意書

著者 \_\_\_\_\_

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

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

筆頭著者名： \_\_\_\_\_

共著者名（本人、但し、集計の際は全員）： \_\_\_\_\_

論文題名： \_\_\_\_\_

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

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

（本 COI 申告書は論文掲載後 2 年間保管されます）

（申告日） 年 月 日

Corresponding author（署名） \_\_\_\_\_

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

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

本自己申告は平成 25 年 1 月から開始する。

本報告書の記載事項（あるいはその一部）は、掲載誌に記載される。

### <記入例>

- (1) 著者名：筆頭著者を先頭に、順に共著者を記載する。

○○○夫, □□□子, △△△代, ●●●郎

報酬額：○○○夫：アルプス製薬, △△△代：ヒマラヤ試薬

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

以上 内科学会の例に基本的には倣う。

ご不明な点がございましたら、事務局までお問い合わせください。

照会先：日本結核 非結核性抗酸菌症学会事務局

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