



Kekkaku 結核

▼ 読みたい項目をクリックしてください

Vol. 98 No.1 January-February 2023

- 原著** 1……若手医師に対する結核研修強化の試み—大分県結核医療体制強化事業 ■小宮幸作他
治療委員会総説シリーズ「結核治療—その5」
7……結核治療の法的背景と治療を完遂させるための支援 ■池上靖彦
抗酸菌検査法検討委員会総説シリーズ
13……利用者の視点から見た抗酸菌症検査の現状と課題 ■網島 優

- 第97回学術講演会特集** 第97回学術講演会の開催報告 ■大崎能伸
教育講演 17……肺 MAC 症での薬剤耐性化と難治化 ■浅見貴弘
23……非結核性抗酸菌感染症管理での感染対策 ■桑原克弘
27……肺結核の微細 HRCT 所見～関係する小葉内構造～ ■伊藤春海
33……高齢者での重症非結核性抗酸菌症の治療—どのような治療をいつまで ■佐々木結花
37……エビデンスに基づいた結核治療法の選択と変更法 ■吉山 崇

- 会報** 41……定例理事会議事録（2022年度第2回）

- 会告** 結核・抗酸菌症認定医・指導医および抗酸菌症エキスパートの認定



第97回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 学術講演会の開催報告

第97回学術講演会会長 大 崎 能 伸
(旭川医科大学名誉教授／慶友会吉田病院)

2022年7月1日・2日にOMO7旭川において、第97回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会を開催しました。第1回日本結核病学会学術講演会は1923（大正12）年に北里柴三郎先生が会長を務められて、東京で開催されました。戦時中に中止になった3年も加えると今回は100年目ということで、まさに節目の学会を市制100周年の旭川市で開催できたことになります。北海道での開催は、第7回の有馬英二先生、第41回の高橋義夫先生、第51回の立野誠吾先生、第63回の山本健一先生、第72回の東市郎先生、第84回の岸不盡彌先生について7回目です。大会長の名簿に、日本の医学の歴史を築かれた諸先生に連なって名前が掲載されるのは光栄の至りと存じます。

第97回学術講演会は、COVID-19を克服していることを期待して対面式の開催にしたいと思っていました。COVID-19は2019年11月中旬以降に武漢市場から始まったとされます。COVID-19のアウトブレイクでは、そのウイルスの起源よりも、武漢からの正確な感染症の情報が流れなかったこと、COVID-19が蔓延しているにもかかわらず中国からの旅行が制限されなかったことなどにより世界に広まった責任は重いと思います。北海道での第1症例は武漢からの旅行者です。旭川市の第1症例は中国の団体客から列車内で感染した患者さんでした。2020年の年明けから我が国での症例が散発し、当時、呼吸器内視鏡学会理事長を務めていた私は、2月29日に福岡で開催されるはずであった気管支鏡専門医大会の紙上開催への変更を決断せざるを得ませんでした。その後、COVID-19の蔓延により2020年6月に旭川市で開催予定だった第43回日本呼吸器内視鏡学会学術集会を、会場での開催を見送って紙上開催といたしました。そのような経験があり、コロナの蔓延に打ち勝つ日が早く来ることを願っていました。第97回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会を開催する2022年7月はCOVID-19が発生して3年目になります。治療薬、有効なワクチン、感染予防策などが確立しているもの

と予想して、対面式でできると考えて準備を進めていました。学会当日は、感染予防のため、会場内はできるだけ広々と設営しました。学会には多くの参加登録をいただき、また、多くの方々に現地参加していただきました。振り返ると、6月30日の社員総会、7月1日・2日の学術講演会は、運よく COVID-19 の第6波と第7波の間の風の状態で開催となりました。盛会裏にプログラムをこなすことができ、無事に閉会することができましたことは、ひとえに皆様のご協力の賜物と感謝しています。

我が国の結核患者は、先人の努力のおかげで劇的に減少してきました。2022年には我が国の結核有病率が人口10万人あたり10をきって、ついに結核低蔓延国の仲間入りを果たしました。結核診療を普及し、結核対策を構築するという日本結核病学会の目標は、いまだに耐性菌や海外からの患者流入などの問題はありますが、100年の時を経てようやく達成されてきました。その反面、結核菌と同属の非結核性抗酸菌による感染症は急速に増加してきています。日本結核病学会は、先人の経験を繋ぐことで、反復して難治化することが多い非結核性抗酸菌症、さらには COVID-19 のように大きなアウトブレイクを起こして診断や治療を複雑にする新たな呼吸器感染症に挑んでゆくために、2020年より名称を日本結核・非結核性抗酸菌症学会と変更してより多くの情報を交換していくことを明確にしました。第97回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会はこの方向に沿って、非結核性抗酸菌症の診療での問題点をできるだけ多く取り上げて議論を交わすことができました。

第97回学術講演会では3題の特別講演、10セッションのシンポジウム、12セッションの教育講演、12セッションのエキスパートセミナー、8題のランチョンセミナーに加え、要望演題、一般演題にも多くの応募をいただきました。プログラムの企画時からご指導いただきました第97回学術講演会プログラム委員会の皆様に深くお礼を申し上げます。学会員以外の方にもご講演、座長をお願いしたところ、皆様快くお引き受けくださいました。また、抗酸菌感染管理に関する素晴らしいICD講習会も企画していただきました。学術講演会はこのような皆様のご協力なしではとても開催することができないと心から実感したところです。改めてこの場を借りてお礼を申し上げます。

私自身経験していたところですが、プログラムの都合上、どうしても聴きたい発表が重複することがあります。第97回学術講演会では、座長と演者のご承諾が得られた特別講演、シンポジウム、教育講演、エキスパートセミナーなどを期間限定ではありましたがオンデマンド配信して、改めて閲覧できるようにいたしました。それらのうち、教育講演、エキスパートセミナーは学会の教育資料として、引き続き学会ホームページから閲覧することができますのでどうぞご利用ください。

結核・抗酸菌症認定医・指導医および抗酸菌症エキスパートの認定

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会

理事長	磯部 威
認定制度委員長	三木 誠
エキスパート委員長	永田 容子

結核・抗酸菌症認定医・指導医認定制度規則，抗酸菌症エキスパート制度規則に基づき審査の結果，2023年度日本結核・非結核性抗酸菌症学会 認定医，指導医，登録エキスパート，認定エキスパートとして認定します。

記

結核・抗酸菌症認定医 新規：92名（認定期間：2023.4.1～2028.3.31）

青野 泰正	赤司 俊介	旭 ルリ子	新垣 若子	飯田 崇博	池田 早織	池田 敏裕
石井 聡	石井 達也	泉谷 有可	伊藤 光佑	伊藤 三郎	薄井 真悟	大本 瑛己
小澤 優	勝野 貴史	上井 康寛	亀田 優美	川崎 貴裕	川島 亮	岸野 康成
北山 貴章	桐生 辰徳	工藤正一郎	小島 絵里	児玉 達哉	小玉 勇太	小林 大祐
齋藤 孝仁	佐々木奈保	笹本 磨央	佐野 由佳	塩谷 優	志谷 映璃	篠崎 聖兒
島田 健吾	城間 紀之	末竹 諒	鈴木 友里	先成このみ	相馬 智英	高橋 鮎子
武田 和明	武田健一郎	田島 弘貴	谷江 智輝	谷口 隆介	田村 祐規	辻 博行
都筑 隆太	鶴賀 龍樹	土井 将史	富田 大	長島 哲理	中村 裕子	中山 勝敏
二階堂雄文	二階堂靖彦	西村 知子	西村 匡司	布宮 慶子	橋岡 寛恵	畑 妙
畑 亮輔	林 章人	原田 雅教	東口 将佳	平間隆太郎	平松久弥子	藤井 俊吾
堀 朱矢	堀口 智也	前田 憲志	増田 考祐	松木 怜	松田 英佑	三浦 陽介
美甘 真史	水守 康之	南 和宏	南 幸範	宮田まりな	武藤 壮平	村井 淳二
森 裕太	山崎 啓	山下 優	山本 直宗	山本 宣男	横田 陽	吉田 順一
吉富 宗重						

結核・抗酸菌症認定医 更新：125名（認定期間：2023.4.1～2028.3.31）

芥川 博史	浅井 偉信	阿部 修一	天久 康絢	池田 知佳	池田 秀樹	井田 徳彦
市川 昌子	伊藤 源士	伊藤 伸朗	伊藤 有平	稲嶺 盛史	井野 秀一	井上 直征
上田 章人	上谷かおり	江崎 紀浩	榎本 紀之	海老名雅仁	大井 裕子	尾本由美子
金城 和美	金田 俊彦	鴨井 博	川崎 雅之	川野 亮二	菅野 芳明	菊池 教大
鬨目美穂子	工藤 博徳	久良木隆繁	栗田 裕輔	黒木 基夫	黄 英文	合原 るみ
河面 孝	小嶋 徹	小林 玄機	小山 佳子	是枝 快房	斎藤 純平	齋藤 弘明
佐伯 裕子	櫻中 晴康	佐々島朋美	佐藤 広之	篠原 勉	柴田 英徳	嶋田奈緒子
島本 亮	嶋本 貴之	清水 泰生	須加原一昭	菅原まり子	杉田 知妹	鈴木 千穂
鈴木 宏俊	鈴木 雄	鈴村 滋生	高木 陽	高久洋太郎	田口 和仁	武智 浩之
橋 洋正	館野 直	田中有紀子	谷本 琢也	玉置 嘉輝	玉置 岳史	田宮 基裕
荏原 雄一	水流添 覚	富岡 竜介	富田 和宏	中尾 栄男	長倉 秀幸	中島 隆裕
中村 晃	中山 哲規	中山 智子	西田 知弘	根本 健司	葉久 貴司	橋本 大
長谷川 功	濱崎 哲郎	濱田 彩佳	林 伸好	伴 直昭	坂東 修二	坂東 琢磨
東 幸助	福井 保太	藤井 雅人	藤崎 育実	藤田 和恵	藤本 由貴	細田 智弘
堀 和美	堀口 高彦	本田 樹里	本田なつ絵	本多 英俊	本田 亮一	眞川 幸治
松尾 晃次	松本 建志	松本 良二	三上 智	三沢 和央	南端 朝美	宮崎 由貴
宮本 篤	村田 幸治	毛利 圭二	森島 祐子	森田 喜紀	山川 育夫	山田 厳雄
雪上 晴弘	横山 俊彦	吉川 充浩	和佐本 諭	渡邊 裕之	渡辺 恭孝	

結核・抗酸菌症認定医 更新：22名（認定期間：2022.4.1～2027.3.31）

青木 亜美	朝田 和博	安達 倫文	飯島 弘晃	入谷 栄一	上田 桂子	小野 元嗣
岸本 伸人	桑野 秀規	小林 功	笹野 元	島田 尚登	杉浦 誠治	住吉 誠
寺田 央巳	中務 博信	中山 均	原田 一暁	原田 英博	宮地喜久子	元根 正晴
柳瀬 賢次						

結核・抗酸菌症認定医 更新：1名（認定期間：2020.4.1～2025.3.31）

高橋浩一郎

* * * * *

結核・抗酸菌症指導医 新規：35名（認定期間：2023.4.1～2028.3.31）

青野 純典	新井 剛	安藤 尚克	井手昇太郎	井上信一郎	右藤 智啓	漆原 崇司
奥田慶太郎	恐田 尚幸	小高 英達	北 俊之	佐竹 康臣	佐藤 研人	塩屋 萌映
新福 響太	水堂 祐広	高木 陽一	田所 明	中川 拓	中西 好子	長原 慶典
名嘉山裕子	濱田 昇	林 誠	原永 修作	平潟 洋一	福井 伸	本多紘二郎
町田 久典	松浦 彰伸	三浦 聖高	森田 弘子	山本 晃義	弓場 達也	吉岡 優一

結核・抗酸菌症指導医 更新：122名（認定期間：2023.4.1～2028.3.31）

五十嵐知之	猪狩 英俊	池田貴美之	石井 誠	石浦 嘉久	石川 哲	内田 泰樹
内山 啓	宇部 健治	宇留賀公紀	江田 良輔	榎本 優	大内 政嗣	大串 文隆
大平 徹郎	大藤 貴	岡崎 彰仁	岡野 義夫	岡林 賢	岡村 拓哉	尾崎 良智
鹿見島 崇	籠橋 克紀	加藤 誠也	門田 淳一	金子 正博	川上 健司	河田 典子
川山 智隆	北田 清悟	木下 明敏	木下 隆	草薨 芳明	久場 睦夫	古賀 丈晴
小島 英嗣	後藤 俊介	後藤 康洋	小西 龍也	小橋 吉博	是枝 快泉	近藤 晃
齊藤 雄二	酒井 浩光	坂下 博之	匂坂 伸也	佐藤 潤	佐藤 純子	佐藤新太郎
佐藤 雅樹	塩出 昌弘	島田 昌裕	洲鎌 芳美	杉戸 一寿	杉野 安輝	鈴村 智子
高梨 信吾	高橋 典明	高森 幹雄	高柳喜代子	武田 直也	田里 大輔	玉置 明彦
田村 厚久	田村 猛夏	垂井 愛	知花 賢治	辻 博	津島 久孝	坪田 典之
富永慎一郎	富山由美子	友田 恒一	友安 浩	豊嶋 幹生	鳥居 貞和	長尾 啓一
中尾 心人	中川 美和	中積 泰人	中野万有里	中野 恭幸	中村 守男	成田 友代
新美 岳	西岡 慶善	西村 伸雄	西村 正道	沼田 尊功	根井 貴仁	野崎 裕広
橋本 章司	長谷川吉則	埴淵 昌毅	林 悠太	平井 豊博	平間 崇	深見 武史
福島 曜	藤田 薫	本田 明	前川 晃一	前田 光一	眞垣 一成	眞智 俊彦
宮崎 邦彦	宮本 牧	守 義明	安田 順一	野内 英樹	山里 将也	山添 雅己
山中 澄隆	山中 徹	山本 景三	横村 光司	吉田 敦	吉田 正宏	レシャードカレット
若林 規良	渡辺憲太郎	渡辺 真純				

結核・抗酸菌症指導医 更新：27名（認定期間：2022.4.1～2027.3.31）

石崎 武志	礪部 威	井上 考司	井上 義一	江原 尚美	小江 俊行	沖 良生
門脇 徹	川島 正裕	國近 尚美	小清水直樹	佐々木結花	佐藤 留美	鈴木 俊郎
谷川 吉政	露口 一成	豊田恵美子	中村 憲二	新妻 一直	二宮 茂光	平尾 晋
松本 智成	森野英里子	森松 嘉孝	柳原 博樹	横山 俊伸	渡邊 尚	

* * * * *

登録エキスパート 新規：32名（認定期間：2023.4.1～2028.3.31）

阿部 悦子	池田 朋生	石橋 亜希	ト部 侑華	大矢内文美恵	小川 美紀	川中 理央
小林 延行	坂本 直樹	櫻庭 裕子	志村美沙子	杉浦 智美	鈴木麻衣子	田辺 颯也
戸枝 則子	鳥羽英理子	長谷川梨絵	畑中かおる	福山あすか	松原 友紀	丸谷美保子
宮北美由季	宮崎 未来	三好 剛史	森下 奨太	森部 茉莉	森本有咲子	矢内 優
山田 早織	山根有美子	山本美和子	和田 訓代			

登録エキスパート 更新：8名（認定期間：2023.4.1～2028.3.31）

アニン 祥子	網野 麻里	伊東 加苗	伊藤 正美	伊原美和子	寺嶋 勉	藤内 聖子
藤原 弘光						

登録エキスパート 更新：2名（認定期間：2022.4.1～2027.3.31）

新家 陽子	渡邊衣里子
-------	-------

* * * * *

認定エキスパート 新規：9名（認定期間：2023.4.1～2028.3.31）

江原 淳子	三水 夕季	高田 茜	中尾 元紀	仲田 佑未	前川 典子	松下 美加
宮島 寛幸	山崎由布子					

認定エキスパート 更新：2名（認定期間：2023.4.1～2028.3.31）

大塚 崇通	森 礼子
-------	------

若手医師に対する結核研修強化の試み

— 大分県結核医療体制強化事業 —

¹小宮 幸作 ¹山末 まり ³瀧川 修一 ²平松 和史
¹門田 淳一

要旨：〔目的〕結核患者数の減少に伴い、若手医師における結核診療の機会が減少している。このことは、結核の早期診断を含めた診療水準の低下につながることを懸念される。本事業では、若手医師が効率的に結核研修を行い、かつ医師としてのキャリア形成を支援することを目的とする。〔方法〕2017年より医学部卒業10年目以内の呼吸器内科医に対し、結核基幹病院において6カ月間の臨床研修を行い、さらに同期間内に臨床研究の実施、その成果を英語論文として発表する。研修の前後で、結核診療に関する臨床能力の自己評価を行う。〔結果〕2017年から2022年の5年間に、10名の若手医師が研修を修了した。臨床研修を通して、結核の診断および治療に関する自己評価能力が有意に向上した。全医師が1編以上の英語論文を発表し、本事業の5年間で和文1編を含む合計17編の臨床研究を国際雑誌に掲載した。〔結論〕若手医師に対する結核研修は効率的に行える可能性があり、同時に臨床研究を通じたキャリア形成も達成可能と考える。結核低蔓延化において、若手医師の結核研修の一つのモデルとなりうることを示された。

キーワード：結核, 研修, 教育, 臨床研究

1. はじめに

日本における結核罹患数は、戦後の公衆衛生の改善および結核対策の強化により著しく減少した。その後人口の高齢化に伴い、内因性再燃（二次結核）を特徴とする高齢者結核が結核患者の多くを占めるようになった。90歳以上の結核新規届け出数は2014年頃までは増加していたものの、その後減少に転じている。したがって、日常診療において肺結核を診る機会を着実に少なくなっている。一方で、このことは若手医師にとって結核の実地研修の機会が限られていることを意味する。結核は公衆衛生の視点からも早期診断が重要であることから、本領域における若手医師の教育および研修の維持が急務となる。大分県では、これらの課題に取り組むことを目的とし、2017年より結核医療体制強化事業を展開した。本稿では、その内容と成果を紹介するとともに、今後の若手医師への結核教育の在り方について議論する。

2. 対象と方法

2017年、大分県と大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座が共同して、大分県結核医療体制強化事業を開始した。目的は、結核患者数の減少を鑑み、将来の結核医療を担う医師を確保するため、若手医師が効率的に結核の臨床研修、および医師としてのキャリア形成ができるように支援することである。対象は、医学部卒業10年目までの若手の呼吸器内科医とし、結核基幹病院に常勤医として6カ月間勤務する。入院する結核患者を主に担当し、臨床面では同院の結核診療に精通した医師が指導にあたり、日本結核・非結核性抗酸菌症学会結核・抗酸菌症認定医の取得を目標とする。また、大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座の担当教員が定期的に結核基幹病院に出向し、6カ月間の研修期間内において結核に関連した臨床研究を指導し、最終的には英語論文の作成を目標とする。この臨床と研究の組み合わせにより、臨

¹大分大学医学部 呼吸器・感染症内科学講座, ²同 医療安全管理医学講座, ³国立病院機構西別府病院呼吸器内科

連絡先：小宮幸作, 大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座, 〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

(E-mail: komiyakh1@oita-u.ac.jp)

(Received 21 Oct. 2022/Accepted 5 Nov. 2022)

床能力の向上、臨床研究の経験を介した論理的思考の醸成、さらには医師としてのキャリアを積むことが可能になる (Fig. 1)。

臨床研修の成果評価として、研修の前後における結核の診断および治療に関する臨床能力について各医師に自己評価を依頼する。それぞれの変化については、Wilcoxon testによって検定する。各々の臨床研究の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言に従い、適切に倫理委員会への実施申請を行った。

3. 結果

(1) 臨床研修成果

若手医師1人あたり6カ月の研修期間であるため、2017年から2022年までの5年間に10名が研修を修了した。期間中に結核患者が入院した場合、積極的に担当医となり指導医とともに入院診療を行った。各期間、概ね10名程度の入院患者を担当した (Fig. 2)。このうち、5名が結核・抗酸菌症認定医を取得している。研修を修了した10名を対象に行ったアンケート調査では、研修の前後で結核の診断および治療に対する自己評価が明

らかに高くなったことが示された (Fig. 3)。

現在これら10名の医師は、結核基幹病院以外の大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座の関連施設に勤務している。結核病床をもたない施設においても、排菌のない結核患者を中心に積極的な診療を行っている。

(2) 臨床研究成果

5年間のうち、各若手医師から1編以上の英語論文が出版された (Table)。結核基幹病院にて研修した医師以外からも、結核に関連する研究が報告された。以下、研修時期順に研究内容を概説する。

[1] 高齢者結核における予後因子 (システムティックレビュー)¹⁾

事業開始直後であることを考慮して、臨床情報を直接使用しない研究デザインとした。高齢者に限定した結核の予後予測因子が明らかにされていないため、PubMedを用いて系統的レビューを行った。高所得地域においては、より高齢であること、基礎疾患、栄養状態が関連し、低所得地域ではHIV感染や結核自体の重症度が影響していることが示された。

[2] 競合解析を用いた高齢者結核の予後因子の抽出 (後

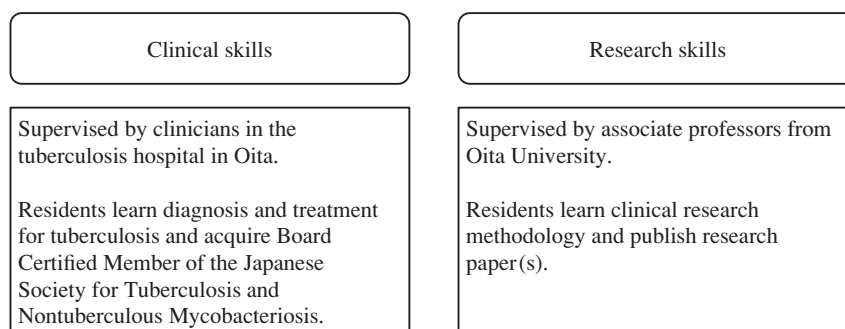


Fig. 1 Concept of the Oita tuberculosis training project

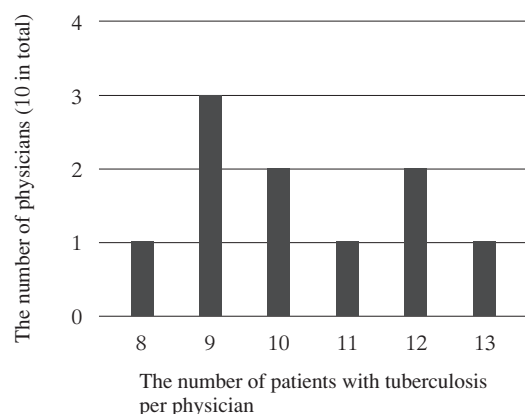


Fig. 2 The number of patients as an attending physician in six months.

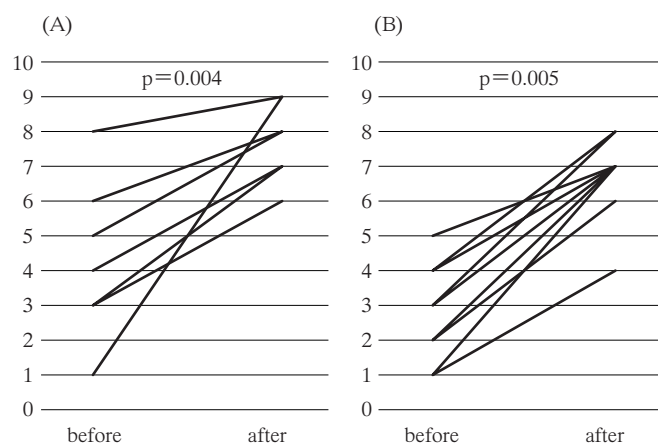


Fig. 3 Self-assessments of skills for tuberculosis diagnosis (A) and treatment (B) before and after the training programs. P-values were calculated by Wilcoxon test.

ろ向きコホート)²⁾

高齢者結核の死因の実態として、基礎疾患等が多いことから必ずしも結核そのものによって死亡しているとは限らない。そのため、結核以外の原因による死亡を結核死に対する競合事象とみなし、そのバイアスを調整するために競合解析を行った。自施設の65歳以上の症例を

用いたところ、低い日常活動度、低アルブミン血症が、有意に入院中の結核死と関連することが示された。

[3] 一般細菌が検出された肺結核に対する追加抗菌薬の効果（後ろ向きコホート）³⁾

高齢の結核患者では、喀痰からしばしば結核菌以外の一般細菌が検出される。自施設の症例では、約6割に結

Table Published clinical studies in the Oita tuberculosis training project

Training year	A post graduate year of the first author	Study design	Title (Journal, publication year)
2017	4	Systematic review	A mini systematic review of prognostic factors in elderly patients with tuberculosis. (<i>Respir Investig.</i> 2019) ¹⁾
2017	5	Retrospective cohort	The impact of performance status on tuberculosis-related death among elderly patients with lung tuberculosis: A competing risk regression analysis. (<i>J Infect Chemother.</i> 2020) ²⁾
2018	7	Retrospective cohort	Impact of additional antibiotics on in-hospital mortality in tuberculosis isolated general bacteria: A propensity score analysis. (<i>J Infect Chemother.</i> 2019) ³⁾
		Cross-sectional study	Comparison of chest computed tomography features between pulmonary tuberculosis patients with culture-positive and culture-negative sputum for non-mycobacteria: A retrospective observational study. (<i>Medicine.</i> 2021) ⁴⁾
2018	9	Cross-sectional study	Factors associated with atypical radiological findings of pulmonary tuberculosis. (<i>PLoS One.</i> 2019) ⁵⁾
2019	5	Retrospective cohort	Efficacy and safety of fluoroquinolone-containing regimens in treating pulmonary <i>Mycobacterium avium</i> complex disease: A propensity score analysis. (<i>PLoS One.</i> 2020) ⁶⁾
2019	8	Cross-sectional study	Features of active pulmonary tuberculosis without abnormal chest X-ray findings. (<i>Infect Dis.</i> 2020) ⁷⁾
2020	5	Retrospective cohort	Quantitative assessment of the association between erector spinae muscle and in-hospital mortality in elderly patients with pulmonary tuberculosis. (<i>BMC Res Notes.</i> 2021) ⁸⁾
2020	10	Case report	A solitary pulmonary nodule caused by <i>Mycobacterium tuberculosis</i> var. BCG after intravesical BCG treatment: a case report. (<i>BMC Pulm Med.</i> 2021) ⁹⁾
2021	9	Retrospective cohort	Association between sputum conversion and in-hospital mortality in elderly patients with pulmonary tuberculosis: a retrospective study. (<i>BMC Infect Dis.</i> 2021) ¹⁰⁾
2021	7	Retrospective cohort	Impact of COVID-19 Pandemic on newly-diagnosed pulmonary tuberculosis patients in Oita, Japan [in Japanese] (<i>Kekkaku.</i> 2022) ¹¹⁾
		Case report	A pitfall of treatment with tosufloxacin for pneumonia that might be lung tuberculosis. (<i>Intern Med.</i> 2019) ¹²⁾
N/A	13	Systematic review	Factors associated with false negative interferon- γ release assay results in patients with tuberculosis: A systematic review with meta-analysis. (<i>Sci Rep.</i> 2020) ¹³⁾
N/A	17	Retrospective cohort	A high C-reactive protein level and poor performance status are associated with delayed sputum conversion in elderly patients with pulmonary tuberculosis in Japan. (<i>Clin Respir J.</i> 2020) ¹⁴⁾
N/A	17	Epidemiological study	The COVID-19 pandemic and the true incidence of Tuberculosis in Japan. (<i>J Infect.</i> 2020) ¹⁵⁾
N/A	8	Cross-sectional study	Correlation between tuberculosis-specific interferon- γ release assay and intrathoracic calcification: A cross-sectional study. (<i>PLoS One.</i> 2022) ¹⁶⁾
N/A	19	Cross-sectional study	High-resolution computed tomography features associated with differentiation of tuberculosis among elderly patients with community-acquired pneumonia: a multi-institutional propensity-score matched study. (<i>Sci Rep.</i> 2022) ¹⁷⁾

N/A: Not applicable

核菌以外の一般細菌が検出されていた。かつてより、肺結核患者で一般細菌による肺炎の合併が疑われた場合、追加抗菌薬の必要性について議論されている。その背景には、リファンピシンが一般細菌にも効果があるため、追加抗菌薬は必要としないとする考え方がある。本研究では、後ろ向き研究であるため、一般抗菌薬の追加については担当医師による判断が選択バイアスになる。そのため、患者の背景を傾向スコアによって調整したうえでその効果を検証した。結果として、一般細菌を検出した患者に対する一般抗菌薬の追加は、アウトカムである入院中の死亡に関連しなかった。

〔4〕 一般細菌検出の有無で分類した高齢者結核の胸部CT所見の比較（横断研究）⁴⁾

前研究に関連して、一般細菌が検出される患者の胸部CT所見を明らかにした。すなわち、気腫、すりガラス陰影、浸潤影、気管支拡張などがある場合には、結核菌以外の細菌が喀痰から検出されやすいことが示された。

〔5〕 非典型的な胸部画像を呈する因子の解析（横断研究）⁵⁾

ヒトの二次結核では、換気血流比の高い上葉や下葉のS⁶といった肺の上方に病変を形成しやすいことが知られている。そのため、四足歩行の動物では背面に、コウモリではいわゆる下葉に病変が見られやすい。高齢者の結核では、寝たきりの状態が多いことから、換気血流比は健常人とは異なる可能性を考えた。つまり、仰臥位で生活する傾向にある高齢者では、上葉ではなく腹側に病変が形成され得ることを仮説とし、日常活動度と肺結核の病変の分布を調査した。結果、日常活動度が悪くなると、腹側優位の分布という結果ではなかったものの、上葉やS⁶優位にはなりにくい結果が得られた。高齢者結核の胸部画像は非典型的になることを、患者の日常活動度に注目した報告となった。

〔6〕 肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症に対するキノロン系抗菌薬併用の効果（後ろ向きコホート）⁶⁾

肺MAC症において、難治例や抗菌薬による副作用がみられた場合、キノロン系抗菌薬が使用されることがある。しかし、キノロン系抗菌薬を併用することが、肺MAC症の病勢をコントロールするうえで有益かよくわかっていない。そのため、自施設の肺MAC症患者において、キノロン系抗菌薬の併用の有無を傾向スコアにて調整したうえで検証したところ、キノロン系抗菌薬の併用は標準治療と比べ有効性において有意な差はなかったことが示された。

〔7〕 胸部単純X線にて異常陰影を認めない活動性肺結核の特徴（横断研究）⁷⁾

活動性結核であっても、胸部単純X線では異常を認めない症例をしばしば経験する。自施設270例の塗抹陽性

患者の胸部X線読影を再読影したところ、4名（1.5%）に異常所見が指摘されなかった。その4例は、異常所見がみられた症例と比較し、有意に若年であり、炎症反応が低く、血清アルブミン値が高い特徴があった。

〔8〕 高齢者結核における脊柱起立筋の断面積と予後との関連（後ろ向きコホート）⁸⁾

胸部CTにおける脊柱起立筋の断面積は、間質性肺炎や肺MAC症において生命予後を規定する因子として知られている。これを自施設の高齢者結核に応用したところ、単変量解析では断面積が小さいほど入院中死亡に関連したものの、多変量解析では統計学的有意性が消失した。これは、肺結核は比較的急性の感染症であることや、その他日常活動度や血清アルブミン値が交絡している可能性が考えられた。

〔9〕 *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) 膀胱内注入後の肺孤発性結節（症例報告）⁹⁾

早期の膀胱癌に対し、BCGの膀胱内注入療法が行われることがあるが、稀に血行性に移動し肺病変を呈することが知られている。本症例は、肺の孤発結節が指摘され、喀痰の結核菌群PCRで陽性であるものの、インターフェロン γ 遊離試験（Interferon- γ release assay, IGRA）は陰性の結果であった。1年前にBCGの膀胱内注入が行われた病歴があることから、*Mycobacterium tuberculosis* var. BCGによる病変を疑いmultiplex PCRを行ったところ、同菌種が検出された。通常BCGの膀胱内注入後の肺病変はびまん性に生じるものの、孤発結節を示す例はこれまでに報告がなかった。

〔10〕 高齢者結核における喀痰培養陰転化までの期間と予後との関連（後ろ向きコホート）¹⁰⁾

一般的に治療開始2カ月後の喀痰培養陽性肺結核は、予後不良になると考えられている。しかし、高齢者では陰転化までに時間を要するため、2カ月という目安が適切か不明である。自施設の高齢者肺結核症例を用いた解析では、治療開始後2カ月経過した時点の陰転化は予後には影響せず、3カ月および4カ月の陰転化の有無が有意に関連したことが示された。

〔11〕 大分県におけるCOVID-19前後の新規結核患者への影響（後ろ向きコホート）¹¹⁾

COVID-19パンデミックによる、結核の診断および治療への影響を解析した。パンデミック前後で発症から受診までの日数に差はなかったものの、受診から診断までの日数はパンデミック後に有意に延長していた。前後の患者背景において、排菌量、呼吸不全、陰性化までの期間、入院中死亡の割合に差はなかったものの、COVID-19パンデミックによる医療者側の診断の遅れが示唆された。

〔12〕 高齢者肺炎に対するトスフロキサシン投与のピットフォール（症例報告）¹²⁾

日本呼吸器学会の成人肺炎診療ガイドライン2017では、結核が除外できない肺炎に対しキノロン系抗菌薬を使用する場合には、結核菌をカバーしないトスフロキサシンの選択が推奨されている。本症例では、高齢者の市中肺炎に対しトスフロキサシンを使用し一旦は改善したものの、後に肺結核が判明した。背景には、一般細菌との混合感染の存在が推測され、トスフロキサシンの投与で改善した状況でも結核が否定できないことを示した。

[13] IGRAの偽陰性に関連する因子（システマティックレビュー）¹³⁾

IGRAの偽陰性は、潜在性結核や活動性結核の補助診断において問題となる。17の研究論文をもとに、高齢（pooled odds ratio 2.06; 95%CI, 1.68-2.52）および末梢血リンパ球数低下（pooled odds ratio 2.68; 95%CI, 2.00-3.61）が主要な関連因子となることを示した。

[14] 高齢者結核における喀痰培養陰転化に関連する因子（後ろ向きコホート）¹⁴⁾

高齢者に限定し、喀痰培養陰転化に関連した因子は十分に検討されていない。自施設の症例を用いて解析したところ、治療開始時の高いsmear grade、高CRP、低い日常活動度が有意に関連したことが示された。

[15] 日本におけるCOVID-19パンデミックと結核患者数（疫学調査）¹⁵⁾

COVID-19パンデミック後に、世界各国における結核罹患数の減少が報告された。マスク着用などの感染対策が奏功したと考えられていたが、日本のような高齢化が進行した地域においては、そのほとんどが二次結核であるため感染対策による短期的な結核罹患数の減少は考えにくい。したがって、国内大手検査会社の協力を得て、結核菌検査の提出数がパンデミック後明らかに減少していることが判明し、検査控えによる活動性結核患者の潜在を警告した。

[16] IGRAの結果と胸郭内石灰化病変の関連（横断研究）¹⁶⁾

縦隔や肺野の石灰化病変は、過去の結核感染との関連が推測されているものの、十分に検証した報告はない。そのため、大分大学病院の症例を用いて、IGRA陽性に関連する臨床背景と胸部CT所見を解析した。その結果、問診による結核曝露歴の有無に独立して、縦隔リンパ節の石灰化がIGRA陽性と有意に関連することが示された。

[17] 高齢者の市中肺炎において肺結核を鑑別するための胸部高分解能CT（high-resolution CT, HRCT）所見（横断研究）¹⁷⁾

近年では、市中肺炎および肺結核患者にHRCTを撮影する機会が増加している。高齢者においては、市中肺炎から肺結核を高い精度で鑑別することが困難であるが、HRCT所見を用いた有用性は明らかにされていない。臨

床背景をマッチングさせたうえでHRCT所見を比較したところ、空洞の存在が最も陽性的中率が高かったが、陰性的中率は約60%と低いことが示された。本研究は、AMED加藤班の分担研究も兼ねた。

4. 考 察

2017年から2022年の5年間に、10名の若手医師を主な対象として大分県結核医療体制強化事業を行った。結核患者を集中的に担当することで、結核診療に対する臨床能力の自己評価が有意に上昇した。特に、治療に対する自己評価が顕著に改善したことは、結核基幹病院以外においては、既に結核の治療経験を積むことが困難になっていることを示唆している。

一方、臨床研究においては、若手医師全員がその研究成果を1人1編以上、英語論文で報告した。研究デザインとしては、既存データを用いた観察研究や横断研究が多くを占めていた。これは6カ月間という限られた期間内で行うため、前向き研究や介入研究は行いにくい理由があった。既存資料を用いた研究であっても、競合解析や傾向スコア解析などの統計的な手法を加えることで、研究の新規性を担保することが可能になった。臨床研究は、原則若手医師と協議しながら研究テーマを決定し、定期的な指導医との面談を行い実施した。また、国内外の学会での発表を励行し、論文発表までのモチベーションを維持するよう努めた。

今回の研修を行った結核基幹病院は、急性期の呼吸器疾患の受け入れは原則行っていない。そのため、結核の診療のみの研修とすると、急性期疾患に興味をもちやすい若手医師にとっては魅力を感じにくいことが懸念された。したがって、本事業はそこに臨床研究の遂行、論文発表という学術的な要素を組み合わせた。これにより、研修希望者が絶えることはなく、事業の継続が可能であったと考えられる。指導医の一人は、公衆衛生大学院を修了し、臨床研究における試験デザインの選定、統計解析、論文執筆の指導に精通していたことも本事業にとっては重要であった。若手医師の中には、研修修了後も他の呼吸器感染症をテーマに継続して臨床研究を行っている者もいる。本事業を通して、一般的に研究材料の少ない地方の施設において、公衆衛生の視点から臨床研究を励行し、地域医療とともに若手医師のキャリア形成を活性化できる可能性が示された。

5. 結 語

若手医師に対する結核に関する研修強化の試みとして、大分県結核医療体制強化事業の概要と成果を報告した。結核診療における臨床能力の向上と研究遂行によるキャリア形成に対して、概ね良好な結果が得られた。結

核低蔓延国となった日本において、若手医師の結核研修体制の参考になると考えられる。

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) Uchida S, Komiya K, Honjo K, et al.: A mini systematic review of prognostic factors in elderly patients with tuberculosis. *Respir Investig*. 2019 ; 57 (3) : 207-212.
- 2) Honjo K, Komiya K, Kan T, et al.: The impact of performance status on tuberculosis-related death among elderly patients with lung tuberculosis: A competing risk regression analysis. *J Infect Chemother*. 2020 ; 26 (1) : 69-75.
- 3) Kan T, Komiya K, Honjo K, et al.: Impact of additional antibiotics on in-hospital mortality in tuberculosis isolated general bacteria: A propensity score analysis. *J Infect Chemother*. 2019 ; 25 (9) : 714-719.
- 4) Kan T, Komiya K, Yamasue M, et al.: Comparison of chest computed tomography features between pulmonary tuberculosis patients with culture-positive and culture-negative sputum for non-mycobacteria: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 ; 100 (31) : e26897.
- 5) Goto A, Komiya K, Kan T, et al.: Factors associated with atypical radiological findings of pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2019 ; 14 (7) : e0220346.
- 6) Shuto H, Komiya K, Goto A, et al.: Efficacy and safety of fluoroquinolone-containing regimens in treating pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease: A propensity score analysis. *PLoS One*. 2020 ; 15 (7) : e0235797.
- 7) Matsumoto H, Komiya K, Yamasue M, et al.: Features of active pulmonary tuberculosis without abnormal chest X-ray findings. *Infect Dis (London, England)*. 2020 ; 52 (7) : 520-523.
- 8) Tanaka A, Komiya K, Yamasue M, et al.: Quantitative assessment of the association between erector spinae muscle and in-hospital mortality in elderly patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Res Notes*. 2021 ; 14 (1) : 134.
- 9) Itai M, Yamasue M, Takikawa S, et al.: A solitary pulmonary nodule caused by *Mycobacterium tuberculosis* var. BCG after intravesical BCG treatment: a case report. *BMC Pulm Med*. 2021 ; 21 (1) : 115.
- 10) Nakamura Y, Yamasue M, Komiya K, et al.: Association between sputum conversion and in-hospital mortality in elderly patients with pulmonary tuberculosis: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2022 ; 22 (1) : 339.
- 11) 藤島宣大, 山末まり, 小宮幸作, 他：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. *結核*. 2022 ; 97 (2) : 41-44.
- 12) Fujishima N, Komiya K, Matsunaga N, et al.: A pitfall of treatment with tosufloxacin for pneumonia that might be lung tuberculosis. *Intern Med (Tokyo, Japan)*. 2019 ; 58 (2) : 263-266.
- 13) Yamasue M, Komiya K, Usagawa Y, et al.: Factors associated with false negative interferon- γ release assay results in patients with tuberculosis: A systematic review with meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 ; 10 (1) : 1607.
- 14) Komiya K, Goto A, Kan T, et al.: A high C-reactive protein level and poor performance status are associated with delayed sputum conversion in elderly patients with pulmonary tuberculosis in Japan. *Clin Respir J*. 2020 ; 14 (3) : 291-298.
- 15) Komiya K, Yamasue M, Takahashi O, et al.: The COVID-19 pandemic and the true incidence of Tuberculosis in Japan. *J Infect*. 2020 ; 81 (3) : e24-e25.
- 16) Yamatani I, Komiya K, Shuto H, et al.: Correlation between tuberculosis-specific interferon- γ release assay and intra-thoracic calcification: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2022 ; 17 (7) : e0270785.
- 17) Komiya K, Yamasue M, Goto A, et al.: High-resolution computed tomography features associated with differentiation of tuberculosis among elderly patients with community-acquired pneumonia: a multi-institutional propensity-score matched study. *Sci Rep*. 2022 ; 12 (1) : 7466.

結核治療の法的背景と治療を完遂させるための支援

池上 靖彦

キーワード：発生届，入院勧告，公費負担制度，服薬確認，患者支援

はじめに

結核を診断し、治療を行うことの目的は、患者を治療して症状改善に努めることであるが、同時に結核を発症した患者の中で、排菌を認め、他人への感染性を有する者を隔離することにより感染をそれ以上上げないように努めることも重要である。長い間の国民、行政と医療者の努力により、この度、わが国は低蔓延国となっているが、患者を隔離することは人権に対する侵害を意味することであり、どのような患者に対して、どのような場合に隔離を行ってよいのかに関しては法律的に規定されており、厳密に運用される必要がある。また、患者を隔離入院させて、治療してゆくことの妥当性について、行政も関わって（保健所や感染症診査協議会）、検討を行う必要がある。

以上のことから、疾患そのものに関してどのように定義付けられているか、またどのような場合に入院をする必要があるかなど、結核診療の法的な背景について基本的な知識を得ておくことは重要と考える。

本稿では、結核という疾患について法律上の定義や隔離入院の判断基準など結核診療の法的な背景について解説する。

結核治療の法的背景

もともとは結核予防法（昭和26年法律第96号）で規定をされていた。その後、平成11（1999）年4月に「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」いわゆる感染症新法が施行され、この中で結核は「二類感染症」に分類されている。

結核に関しては、(1) 定義、(2) 臨床的特徴、(3) 届出

基準として記載されている。

(1) 定義

感染症法による届出基準において「結核」は結核菌群（*Mycobacterium tuberculosis* complex、ただし *Mycobacterium bovis* BCGを除く）による感染症であると規定されている。

結核菌群には、*M. tuberculosis*（ヒト型菌）の他、*M. bovis*（牛型菌）、*M. africanum*（アフリカ菌群）なども含まれている。近年、膀胱癌の治療に対するBCG膀胱内注入後に *M. bovis* BCGが血行性感染を生じた症例の報告が散見され^{1)~3)}、排菌を認めた症例も報告されている⁴⁾。この場合には、*M. bovis*が排菌していることが確認できれば、届出基準を満たす感染症とは認定されず、隔離が必要とは判断をされない。一般的なPCR検査では *M. tuberculosis* と *M. bovis* の区別はできないために、地域の衛生研究所もしくは結核研究所などにも相談をして同定検査を行ってゆく必要がある。また、*M. bovis* の場合にはVNTRによって特定の型が認められる⁵⁾ため、これも判別に有用である。

(2) 臨床的特徴

感染は主に気道を介した飛沫核感染による。感染源の大半は喀痰塗抹陽性の肺結核患者であるが、時に培養のみ陽性の患者、まれに菌陰性の患者や肺外結核が感染源になることもある。感染後数週間から一生涯にわたり臨床的に発病の可能性があるが、発病するのは通常30%程度である。若い患者の場合、発病に先立つ数カ月～数年以内に結核患者と接触歴を有することがある。

感染後の発病のリスクは感染後間もない時期（特に1年以内）に高く、年齢的には乳幼児期、思春期に高い。また、特定の疾患（糖尿病、慢性腎不全、エイズ、じん肺

等)を合併している者、胃切除の既往歴をもつ者、免疫抑制剤(副腎皮質ホルモン剤、TNF- α 阻害薬等)治療中の者等においても高くなる。

多くの場合、最も一般的な侵入門戸である肺の病変として発症する(肺結核)が、肺外臓器にも起こりうる。肺外罹患臓器として多いのは胸膜、リンパ節、脊椎・その他の骨・関節、腎・尿路生殖器、中枢神経系、喉頭等であり、全身に播種した場合には粟粒結核となる。

肺結核の症状は咳、喀痰、微熱が典型的とされており、胸痛、呼吸困難、血痰、全身倦怠感、食欲不振等を

伴うこともあるが、初期には無症状のことも多い。

(3) 届出基準

確定例、無症状病原体保有者、擬似症患者、感染症死亡者の死体、感染症死亡疑い者の死体について規定をされているいずれの場合にも、法第12条第1項による届出を直ちに行うことと規定をされている(表1)。

発 生 届

感染症法で発生届に関して表2のように規定をされている。

表1 結核の届出基準

ア) 患者(確定例) 医師は、(2)の臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見から結核が疑われ、かつ、喀痰や胃液、気管支肺胞洗浄液などの各種検体を用いた病原体検査や画像検査の結果に基づき、結核患者と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。 ただし、病原体及び病原体遺伝子の検出検査方法以外による検査方法については、当該検査所見に加え、問診等により医師が結核患者であると診断するに足る判断がなされる場合に限り届出を行うものである。
イ) 無症状病原体保有者 医師は、診察した者が(2)の臨床的特徴を呈していないが、IGRAまたはツベルクリン反応検査の結果から結核の無症状病原体保有者と診断し、かつ、結核医療を必要とすると認められる場合(潜在性結核感染症)に限り、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。 5歳未満の者においては、この検査方法で病原体保有の確認ができない場合であっても、患者の飛沫のかかる範囲での反復、継続した接触等の疫学的状況から感染に高度の蓋然性が認められる者に限り、届出を行うこと。
ウ) 擬似症患者 医師は、(2)の臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見から、結核の疑似症患者と診断するに足る高度の蓋然性が認められる場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。 疑似症患者の診断に当たっては、集団発生状況、疫学的関連性なども考慮し判断する。
エ) 感染症死亡者の死体 医師は、(2)の臨床的特徴を有する死体を検案した結果、症状や所見から、結核が疑われ、かつ、次の表の左欄に掲げる検査方法により、結核により死亡したと判断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。
オ) 感染症死亡疑い者の死体 医師は、(2)の臨床的特徴を有する死体を検案した結果、症状や所見から、結核により死亡したと疑われる場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。

表2 発生届の規定

医師は結核の患者(届出基準を満たすもの)を診断したときは、厚生労働省令で定める場合を除き、直ちにその者の氏名、年齢、性別その他厚生労働省令で定める事項を、最寄りの保健所長を経由して都道府県知事に届け出なければならない(感染症法第12条)。
患者の届出を受けた場合において、当該届出が、その者の居住地を管轄する保健所長以外の保健所長を経由して行われたときは、直ちに居住地の保健所長に通知をしなければならない(感染症法第53条の10)。
病院の管理者は、結核患者が入院したとき、又は入院している結核患者が退院をしたときは、7日以内に、当該患者について厚生労働省令で定める事項を、最寄りの保健所長に届け出なければならない(感染症法第53条の11)。

患者発生の届出を受けて、保健所は医療機関との連携をしながら患者への聞き取りや治療の支援、接触者検診などの業務を実施しているために、遅滞なく、また、記載漏れがないよう確実にしてゆく必要がある。結核患者を診断した医師による届出は、これを怠った場合の罰則（50万円以下の罰金）付きの義務規定となっている。

余談ではあるが、本邦では獣医師の届出基準として疾患とそれぞれに対して対象の動物が決められており、結核がサルに発症した場合には届出が義務づけられている。また、ゾウでも感染を起こすことが報告されており、死亡してから判明することも多いが、治療によって改善したという報告もなされている⁶⁾。

〔発生届のオンライン化〕

令和4（2022）年9月までは、全数報告対象の感染症の発生届や、定点把握対象の感染症の報告については、保健所にFAXを送付し、その内容を保健所が入力していたが、令和4年10月に現在の感染症サーベイランスシステムを更改し、次期システムに各自治体で切り替えを行っている。このシステムでは、新型コロナウイルス感染症に対するHER-SYSと同様に、医療機関等がオンライン入力によって発生届を保健所へ報告することが可能となる。結核に関しても、インターネット環境がある医療機関に関しては、アカウントの申請後、オンラインでの届出・報告を行うことが可能となった。ただし、インターネットがない医療機関に関しては、今までどおりFAXでの報告も可能である。

入院勧告

「感染源隔離」を目的とする入院は、基本的人権を制限する措置である。現在は、入院を「お勧めする」という形となっているが、以前の結核予防法では、「入所命令」と呼んでいた。

感染症法では入院の勧告に応じない時には、強制的な入院措置が制度的には可能となっているが、入院範囲の適応範囲は必要最小限に限定される必要があり、このた

め厚生労働省から結核の入退院基準が示されている。「結核のまん延を防止するため必要があると認めるとき」とは、平成19年9月7日付健感発第0907001号 厚生労働省健康局結核感染症課長通知（平成26年1月29日一部改正）において、表3のように規定をされている。

治療を完遂させるための支援

〔公費負担制度〕

結核と診断された人が安心して適正な医療を受けられるように、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律に基づき、医療費の一部（または全額）を公費負担する制度であり、公費負担制度は2種類ある。また、それぞれの適応の決定について法律に基づいて決定をする必要性から感染症診査協議会が設置されている。それぞれについて説明をする。

（1）勧告に基づく入院患者の公費負担医療（感染症法第37条）

対象者：周囲の人に感染をさせる恐れがあり、保健センターから入院勧告を受けた結核患者（肺結核・肺外結核）

公費負担の内容：医療費のほぼ全額を保険給付と公費で負担をし、原則、自己負担額はないものの、世帯員全員の市町村民税所得割額の合計が56万4000円を超える者は、月額2万円を限度として自己負担額が生じる。

対象となる医療：診察、薬剤または治療材料の支給、医学的処置、手術及びそのほかの治療、病院への入院（食事療養費を含むほぼ全額が公費負担の対象になる。ただし、個室使用料や寝衣、リネン類については公費負担の対象とならない）。

（2）一般患者の公費負担医療（感染症法第37条の2）

対象者：入院勧告を受けていない結核患者（肺結核・肺外結核）

公費負担の内容：結核医療に必要な費用の95%を保険と公費で負担をする。残りの5%が自己負担額となる。ただし、診断書料、初診料、再診料、指導料、合併症の

表3 結核の入院基準

「結核患者（確定例）」に該当する者が、

- (1) 肺結核、咽頭結核、喉頭結核又は気管・気管支結核の患者であり、喀痰塗抹検査の結果が陽性であるとき。
- (2) (1) の喀痰塗抹検査の結果が陰性であった場合に、喀痰、胃液又は気管支鏡検体を用いた塗抹検査、培養検査又は核酸増幅法の検査のいずれかの結果が陽性であり、以下のア、イ又はウに該当するとき。
 - ア 感染防止のために入院が必要と判断される呼吸器等の症状がある。
 - イ 外来治療中に排菌量の増加がみられている。
 - ウ 不規則治療や治療中断により再発している。

治療費等は公費負担の対象にはならない。

対象となる医療：結核指定医療機関で受けた医療であり、法律で定められた適正医療（結核医療の基準）の範囲内に限られる。結核医療の基準に基づいて行う化学療法（投薬や注射）、検査（エックス線検査、結核菌検査）、外科的療法及び骨関節結核の装具療法に必要な処置や入院であり、食事療養費やリハビリテーション等については対象とならない。

（3）感染症診査協議会

感染症法による一類及び二類感染症などの患者に対する入院勧告や就業制限の必要性について知事などの諮問に応じて審議を行うため、感染症診査協議会が感染症法第24条に基づき、都道府県（保健所を設置する政令市、特別区）において、各保健所にひとつ、または、複数保健所にひとつ設置されている。診査案件の多くは結核に関することとなるため、感染症部会と結核部会に分けて開催をされていることも多い。委員は法律で3人以上（うち過半数は医師）と定められており、感染症指定医療機関の医師、感染症の医療に関する学識経験者、及び法律や人権擁護に関する学識経験者などが任命されている。

協議会では、入院勧告と就業制限の適否に関する審議や、公費負担医療の適否に関しての診査が行われる。

服薬確認

結核治療は長期にわたり内服を続ける必要があるため、治療中断を起こさず、治療を完遂させるためにサポートをしていくことが非常に重要である。表4にその根拠となる法律を示す。

患者の確実な服薬を進めていくための支援として、DOT（Directly Observed Therapy、直接服薬確認療法）を主軸とする包括的な結核対策が用いられており非常に重要である。平成21（2009）年2月の新結核医療基準見直しのなかで、「医療機関と保健所の連携の下に策定された服薬支援計画に基づく患者指導および質の高い

DOTSの実施」が推奨され、さらに、平成28年の結核に関する特定感染症予防指針の改定の中でも国の積極的なDOTS推進施策の姿勢が打ち出されている。院内DOTSガイドライン⁷⁾と地域DOTSを円滑に進めるための指針⁸⁾として、結核病学会エキスパート委員会がまとめている。

院内DOTS戦略は、「服薬確認」を中核として、「確実な診断」「治療施設や薬剤の確保」「治療の評価」を「行政の責任」の下で行う包括的な結核対策戦略である。世界保健機関（WHO）のDOTS戦略の5要素を参考に院内DOTSを推進するにあたっての基本姿勢を、①院内の合意形成、②確実な結核の診断に基づく治療方針の明確化、③患者への十分な説明、④医療従事者による確実な服薬の確認、⑤保健所等関係機関との連携体制、⑥コホート分析による治療成績の評価、⑦国および地方自治体の強力な関与、の7項目にまとめられている⁷⁾。

地域DOTSの目的は、保健所と結核専門医療機関および一般医療機関、薬局および在宅医療または社会福祉施設などとの連携を構築し、患者の規則的な内服が継続できるよう支援することにより、結核患者の確実な治癒をめざすことである⁸⁾。治療中のすべての結核患者が対象で、保健所は、リスクアセスメントをもとに、服薬支援の頻度と方法、場所、服薬支援者を決定し、個別患者支援計画を作成する。作成にあたっては、患者退院前にDOTSカンファレンスを行い、院内DOTSの状況とのすり合わせをし、保健所と結核専門医療機関で協議して決定する。

その他の患者支援

ICTを利用して結核患者の治療支援を行う試みが始まっており、2020年にはWHOより *Quick guide to video-supported treatment of tuberculosis* として冊子も発行されており⁹⁾、2022年のWHOのガイドラインの中にも記載をされている¹⁰⁾。

VOT（Video-Observed Treatment）は、スマートフォンのアプリケーションを用いた遠隔監視による治療支援であり、SMS（ショートメッセージサービス）による治療

表4 服薬確認の法的根拠

保健所長は、結核登録票を備え、これに、その管轄する区域内に居住する結核患者及び厚生労働省令で定める結核回復者に関する事項を記録しなければならない（感染症法第53条の12）。

保健所長は、結核登録票に登録されている者について、結核の予防又は医療上必要があると認めるときは、保健師又はその他の職員をして、その者の家庭を訪問させ、処方された薬剤を確実に服用する指導その他必要な指導を行わせるものとし、また、保健所長は、結核登録票に登録されている者について、結核の予防又は医療を効果的に実施するため必要があると認めるときは、病院、診療所、薬局その他厚生労働省令で定めるものに対し、厚生労働大臣が定めるところにより、処方された薬剤を確実に服用する指導その他必要な指導の実施を依頼することができる（感染症法第53条の14）。

支援と比較しても効果が高いとされている。この遠隔監視の方法についても、患者の内服をビデオでリアルタイムに確認する方法と、ビデオで撮影をしてもらい確認する方法がある。

VST (Video-Supported Treatment) が、DOTと比較して同等の治療のアウトカムを達成するというエビデンスが増加している¹¹⁾。また、2020年4月の時点で、アルメニア、アゼルバイジャン、ベラルーシ、ジョージア、モルドバ共和国、ウクライナでVST使用の評価が開始されており、VSTが治療オプションとして世界中で足場を固めつつある。こうした中で、低蔓延国である英国からもスマートフォンを利用したVOTがDOTS（週に3～5回、自宅、地域〔薬局など〕または診療所で直接監視下に行う治療）と比較されている¹²⁾。対象として、英国以外の国で出生した若年成人が多く、ホームレス、禁固刑、薬物使用、アルコールや精神的健康の問題の経歴をもつ患者の割合が高かったという対象群ではあるが、VOT群77%（78/101例）で、DOT群63%（35/56例）と比較して有意に80%以上の治療終了者を認めた（補正後OR: 2.52, 95%CI: 1.17～5.54, $p=0.017$ ）と報告されている。

厚生労働省のホームページ「結核（BCGワクチン）」でも、最近の動きを含めてまとめられているため、こちらにも目を通しておくことも有用と思われる（https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/kekkaku-kansenshou03/）。

また、平成28（2016）年には厚生科学審議会結核部会における議論を踏まえ、結核に関する特定感染症予防指針（平成19年厚生労働省告示第72号）が、改正されており、今後の結核治療の国として目指す方向も示唆されている。

以上、結核治療の法的背景と治療を完遂させるための支援について述べた。今後も、多くの方の協力により、現在の低蔓延国の状態が続いてゆくことを希望する。

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) 織井恒安, 本田二郎, 平井雄喜: 膀胱内BCG注入療法後の結核性腹部大動脈瘤の1例. 日血外会誌. 2012; 21: 803-808.
- 2) 善岡幸央, 田邊 敦, 栗山充仁, 他: 膀胱癌に対するBCG膀胱内注入療法に起因した感染性動脈瘤の1例. 日心外会誌. 2012; 41: 312-315.
- 3) 浅見冬樹, 山口裕己, 中尾達也, 他: bacillus Calmette-Guerin (BCG) 膀胱内注入療法後に発生した *Mycobacterium bovis* による感染性腹部大動脈仮性瘤に対する1手術例. 日心外会誌. 2013; 42: 197-199.
- 4) 佐伯宗弘, 柚木継二, 栗山充仁, 他: BCG膀胱内注入療法後に発生した結核性感染性胸部大動脈瘤に対するTEVARの1例. 日心外会誌. 2017; 46: 45-48.
- 5) 前田伸司, 藤原永年, 瀧井猛将, 他: 反復配列多型(VNTR) 分析を利用した結核菌とBCG推定の可能性. 感染症学会誌. 2018; 92: 705-709.
- 6) Ishikawa S, Ozeki Y, Suga S, et al.: Monitoring IgG against *Mycobacterium tuberculosis* proteins in an Asian elephant cured of tuberculosis that developed from long-term latency. Sci Rep. 2022; 12: 4310.
- 7) 日本結核病学会エキスパート委員会: 院内DOTSガイドライン. 結核. 2015; 90: 523-526.
- 8) 日本結核病学会エキスパート委員: 地域DOTSを円滑に進めるための指針. 結核. 2015; 90: 527-530.
- 9) Quick guide to video-supported treatment of tuberculosis. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 10) WHO operational handbook on tuberculosis Module 4: Treatment—drug-susceptible tuberculosis treatment. World Health Organization, Geneva, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 11) Ngwatu BK, Nsengiyumva NP, Oxlade O, et al.: The impact of digital health technologies on tuberculosis treatment: a systematic review. Eur Respir J. 2018; 51.
- 12) Story A, Aldridge RW, Smith CM, et al.: Smartphone-enabled video-observed versus directly observed treatment for tuberculosis: a multicentre, analyst-blinded, randomised, controlled superiority trial. Lancet. 2019; 393: 1216-24.

利用者の視点から見た抗酸菌症検査の現状と課題

網島 優

要旨：検査の指示を行い報告された結果を利用して診療を行う臨床医として、ユーザーの立場から抗酸菌症検査の日頃からの疑問点や改善希望点について述べた。同定検査においては結核菌と *M. avium* complex (MAC) の核酸増幅検査が同時に行えないことから、多くはないが併発を見逃す可能性があること、また質量分析法の普及により病的意義が不明な菌種が報告されることが増えており、対応に苦慮する相談症例も増加していることを指摘した。結核菌の薬剤感受性試験については、わが国でも耐性遺伝子の検出による遺伝子型試験を普及させ、より速く適切な薬剤選択を可能にすることが今後の増加が予測される耐性結核対応には必要と考える。非結核性抗酸菌の薬剤感受性試験は解釈が難しいことが多くあり、diagnostic stewardship の面からも結果報告での助言があることが望ましいと考えた。

キーワード：抗酸菌、質量分析法、薬剤感受性試験、diagnostic stewardship

はじめに

臨床検査のなかでも微生物学的検査は検査のタイミングや結果の解釈が難しい検査と思われるが、その中でも抗酸菌関連の検査は塗抹、培養、核酸増幅検査以外については呼吸器内科医でも指示する頻度がそれほど多くはなく、ましてそれ以外の臨床医ではそもそものようにオーダーすべきか、また結果の解釈にも困難を覚えることが多いと推察される。近年抗菌薬の適正使用の観点からも diagnostic stewardship の推進が重要視されているが、今回抗酸菌検査法検討委員会で総説を担当するにあたり、同委員会で唯一検査を専門としていない臨床医である筆者から、検査を指示し結果を解釈して診療を行うユーザーの視点から見た抗酸菌検査の日頃からの疑問点や改善を希望したい点等について述べさせていただきたい。

菌種同定検査

現在、菌種同定は検体採取時の核酸増幅検査（PCR 法や TRC 法など）により結核菌（群）と *M. avium*, *M. intracellulare* (MAC) に関しては短時間で結果が判明するが、通常外注先である臨床検査センターでは結核菌（群）の反応が陽性になるとオーダーされていても MAC の検査

はキャンセルになるというシステムになっている。これは診療点数表に関する通知で MAC の核酸増幅法（保険点数項目としては核酸検出法）は結核菌（群）が陰性の場合のみ算定できるとなっているためであるが、時に見られる肺結核と肺 MAC 症の合併を見逃す可能性がある。また Roche 社のコバス TaqMan MAI ではプローブ検知部と想定される部位の核酸の相同性が高い *M. lentiflavum* を *M. intracellulare* として検出する可能性が指摘されており¹⁾, *M. intracellulare* の検出が少ない北海道にある当院では一定の割合で *M. intracellulare* と報告された菌株の中に *M. lentiflavum* が認められている（現在は核酸増幅法の変更により解消）。このような状況が明らかになってきたのは抗酸菌同定に質量分析法が導入され広く利用可能になったことが大きい。従来は DNA-DNA hybridization を用いた DDH 法により結核菌ならびに MAC 以外の菌種は同定されていたが、カバーされている菌種が 18 菌種（結核菌（群）含む）だけであったため、同定できない場合はさらに詳しい同定を結核研究所などの研究機関に依頼する必要があり結果判明まで時間がかかる難点があったが、質量分析法の普及により時間を置かず 190 種以上ある抗酸菌の多くが同定可能となった²⁾。その分病原性があるかどうか不明であったり、まれに病原性を示すと

されていた菌種が臨床検体から分離され、コンサルテーションを受けても対応に苦慮する事例が増えてきている。病原性があると考えられているかどうか、contaminationの可能性が高いか（ただし複数回分離で他に病原菌が想定できない場合は専門医へ紹介することも加えて）等の情報を検査結果にコメントとして示していただくと、抗酸菌症診療に慣れていない医師には有用ではないかと考える。

また近年分離が増えている *M. abscessus* については clarithromycin (CAM) に対する薬剤感受性の異なる3つの亜種 (subsp. *abscessus*, subsp. *massiliense*, subsp. *bolletii*) の同定が質量分析法では今のところ難しく、臨床検査としてはDNAクロマトグラフィによるキット^{3,4)}が利用可能であるが本稿執筆時点では保険適応がなく、治療法の適切な選択のためには今後の改善が望まれる。

結核菌の薬剤感受性試験

結核菌の薬剤感受性試験は発育阻止による表現型 (phenotype) 試験によるものが基本であり、培養されない場合や発育不良の場合は結果が得られないか、得られるまで長期間かかることを時に経験する。順調に培養されても薬剤感受性試験の結果が得られるまでは通常1か月以上は必要であり、複数薬剤に耐性がある場合はその間に感性であった薬剤への耐性誘導を起こす可能性も懸念される。液体培地での培養陽性検体を利用した薬剤感受性試験の場合は培養が良好ならば結果判明までの期間の短縮が期待され、ピラジナミドの感受性もあわせて得られるものの二次薬については国内では現時点では臨床検査としては実施できず、改めて他法での検討が必要となる。世界的には培養検査の実施が困難である地域も多く薬剤耐性遺伝子検出 (genotype) による検査が行われており、日本でもCOVID-19の流行によって普及した核酸増幅装置によるリファンピシン (RFP) 耐性遺伝子検査が各医療機関で行うことができるようになってきているものの、その他の薬剤耐性遺伝子検査に関しては医療機関や検査センターでの実施が難しい現状があり、RFP耐性遺伝子が検出されたとしてもその時点での薬剤選択は疫学や臨床情報を勘案する必要がある⁵⁾。イソニアジド (INH) に関しては耐性に関する遺伝子が複数あることもあって genotype と phenotype での一致率がRFPよりは低いとされており実際の臨床応用には注意が必要だが、耐性遺伝子の存在が検出されれば早期に適切な治療薬への変更が可能となる。将来的には結核菌の全ゲノム解析によるより詳細な薬剤耐性遺伝子の検出も可能になると推測されるが、わが国でもさらに多くの薬剤に対する genotype ならびに phenotype による感受性試験の普及が望まれる。

非結核性抗酸菌の薬剤感受性試験

日本では非結核性抗酸菌症の約9割がMACによるものであり⁶⁾、治療におけるキードラッグはマクロライド系抗菌薬であるCAMとazithromycin (AZM) とされている。CAMの感受性は臨床効果と相関が高いとされており²⁾、治療開始時や再治療時には検討することが望ましい。一方2020年のATS/ERS/ESCMID/IDSAガイドライン⁷⁾ではCAMよりもAZMの使用が薬剤相互作用の面などから推奨されているが、AZMの薬剤感受性試験の実施はまだ推奨されておらず、今後の検討が望まれる。一方その他の薬剤ではamikacin (AMK) の感受性が有用とされており、従来の注射用の濃度設定に加えて2021年より保険収載された吸入用liposomal AMKに対応した高濃度での感受性の検討ができるキットの導入が検討されている。一方MAC症の治療に標準的に用いられるその他の薬剤に関しては、*in vitro*での感性・耐性の判定基準は示されているものの臨床効果との相関は明らかではないため、感受性試験の結果だけで薬剤選択を行うと標準治療とは異なる内容となるおそれもある。結果報告の際にあくまでも参考的な判定であること、薬剤選択についてはガイドライン等を参照することをコメントとして加えていただくような取り組みが有用と考える。また当院に紹介される症例で結核菌用のキットを使用して非結核性抗酸菌の薬剤感受性試験を実施して結果を報告し、肝心のCAMの感受性が示されていないことが時にあるため適切な実施をお願いしたい。

おわりに

2021年に日本は結核の低蔓延国の仲間入りをしたが、今後国際交流の回復による外国出生者の結核発症、特に耐性結核の発症増加が懸念される。また国内人口の高齢化に伴い非結核性抗酸菌症の罹患率も増加してきており、抗酸菌検査がさらに臨床医にわかりやすく、容易に診療に活かせるような整備を期待したい。

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

文 献

- 1) 富田元久, 吉田志緒美, 露口一成, 他: *Mycobacterium lentiflavum* のコバス TaqMan MAI における *Mycobacterium intracellulare* 偽陽性反応についての遺伝子学的検討. 結核. 2014; 89: 703-709.
- 2) 御手洗聡: 「抗酸菌検査について」菌種同定と非結核性抗酸菌症の薬剤感受性試験を中心に. モダンメディア. 2021; 67: 200-204.
- 3) Yoshida M, Sano S, Chien J-Y, et al.: A Novel DNA

- Chromatography Method to Discriminate *Mycobacterium abscessus* Subspecies and Macrolide Susceptibility. *EBio Medicine*. 2021, 64, 1-11, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103187>, (cited 2022-11-28)
- 4) 株式会社カネカ：KANEKA DNA Chromatography MABC/erm41. 東京, 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 : 79-84.
 - 6) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al.: Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Japan. *Emerg Infect*. 2016 ; 22 : 1116-1117.
 - 7) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al.: Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline: Executive Summary. *Clin Infect Dis*. 2020 ; 71 : e1-e36.

肺MAC症での薬剤耐性化と難治化

浅見 貴弘

要旨：肺MAC症の標準治療はマクロライド（クラリスロマイシン、アジスロマイシン）、エタンブトール、リファンピシンの3剤併用療法で、アミノグリコシドの追加が選択肢となるが、このうちマクロライドはMACに対して唯一単剤で治療効果が示されたキードラッグである。薬剤感受性検査は薬物の治療効果を予測するために実施されるが、MACに対して感受性検査と治療効果の関連が示されているのはクラリスロマイシンとアミカシンのみである。日常診療で用いられるブロスミックNTMの結果はクラリスロマイシンのみ参考にできる。マクロライド耐性肺MAC症は難治で予後が悪く、アミノグリコシドや手術を含めた集学的治療を検討する必要がある。マクロライド耐性菌を生じさせないためにエタンブトールを安全に使用することが重要である。

キーワード：肺MAC症、薬剤感受性、マクロライド耐性

1. MAC症の治療レジメン

歴史的に *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症の治療レジメンは、AIDS合併MAC菌血症の治療の検討により確立してきた。クラリスロマイシン、およびイソニアジド、リファンピシン、エタンブトール、クロファジミンの投与の組み合わせで、クラリスロマイシンを投与している期間のみ血液培養の菌量が減少したこと¹⁾によりMAC症の治療のキードラッグはクラリスロマイシンとされた。さらにAIDS合併MAC菌血症に対して、クラリスロマイシン、クロファジミンにエタンブトールを加えることで、再発までの期間およびクラリスロマイシン耐性菌が検出されるまでの期間が延長した²⁾。また、クラリスロマイシン、エタンブトール、リファブチンの3剤併用は、クラリスロマイシンとエタンブトールまたはクラリスロマイシンとリファブチン2剤の組み合わせよりも、12週間および16週間の治療成績が良好で生存期間を延長した³⁾。肺MAC症においても、クラリスロマイシン単剤治療で58%⁴⁾、クラリスロマイシンに加え、エタンブトール、リファンピシンまたはリファブチンとの組み合わせで82%⁵⁾、さらにカナマイシンなどの追加で72%⁶⁾が菌陰性化を達成した。これらにより、1997年の

米国胸部疾患学会のガイドラインでは、MAC症に対して、効果が示された薬剤としてクラリスロマイシンが挙げられ、治療レジメンとして、クラリスロマイシン（またはアジスロマイシン）、エタンブトール、リファンピシン（またはリファブチン）による3剤併用療法が示された⁷⁾。その後の比較試験において、3剤治療にストレプトマイシンを加えることにより、菌陰性化率が50.2%から71.2%に改善し⁸⁾、6カ月の菌陰性化未達成の重症・難治MAC症に対しては、リボソーム化アミカシン吸入の追加により開始4カ月後の菌陰性化率は8.9%から29.0%に改善し⁹⁾、アミノグリコシドの上乗せ効果が示された。2020年の米国および欧州呼吸器学会、感染症学会の治療ガイドラインでは、肺MAC症について結節・気管支拡張型ではアジスロマイシンまたはクラリスロマイシン、リファンピシンまたはリファブチン、エタンブトールの3剤の週3回の間欠投与、空洞型では3剤の連日投与、さらにアミカシン静注またはストレプトマイシン筋注を考慮、再発難治例では、3剤の連日投与にリボソーム化アミカシンの吸入または、アミカシン静注またはストレプトマイシン筋注による4剤治療が示され¹⁰⁾、標準治療とされている。日本の保険診療では、リファンピシン、エタンブトール、クラリスロマイシン、ストレ

プトマイシンは非結核性抗酸菌症が適応症となっている。リボソーム化アミカシン吸入用製剤、リファブチンは非結核性抗酸菌症が適応症となっているが、アミカシン吸入用製剤は、前治療で治療不十分な肺MAC症、リファブチンはリファンピシンの使用が困難な場合に使用可能となっている。リファブチンは血球減少や消化器症状などの副作用のため、実際に使用される頻度は低い。アジスロマイシンとアミカシン静注製剤、カナマイシンは適応症となっていないが、アジスロマイシンはクラリスロマイシンが使用困難な場合、アミカシン静注はMAC症については難治性の場合の使用が社会保険診療報酬支払基金で審査情報提供事例として示されている¹¹⁾¹²⁾。これらにより、日本においても国際ガイドラインに掲載されているレジメンと同等の治療が選択できるようになった。

2. MACの薬剤感受性

薬剤感受性試験は、本来生体内で起こっている薬剤と病原体の相互反応を試験管内で模擬的に再現し、治療による臨床効果を推定する検査であり、感受性susceptible (S)とは治療効果が見込めること、耐性resistance (R)とは治療失敗の可能性が高いということを意味する。薬剤感受性試験の方法には、菌を薬剤に曝露して発育の有無・程度を評価する「表現型試験」と薬剤耐性に関連する遺伝子変異の有無を評価する「遺伝子型試験」がある。環境菌である非結核性抗酸菌は多くの抗菌薬に自然耐性を示し、最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) の分布は幅広く、薬剤感受性試験の結果と臨床効果の関連は必ずしも十分に証明されていない。MACにおいては薬剤感受性試験と臨床効果の関連はマクロライド (クラリスロマイシンとアジスロマイシン) とアミカシンのみで示されている。米国臨床・検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI) の基準により表現型試験であるMICを測定し薬剤感受性を判定するが、日本ではCLSIのMACを含む遅発育菌の基準で使用する培地 (5%OADC + cation adjusted Mueller-Hinton broth) を用いたMICプレートは市販されておらず、異なる培地 (7H9 broth) を用いたブロスミックNTM (極東製薬) のみ市販されている。ブロスミックNTMは培地が異なるため、CLSIのブレイクポイントをそのまま適用できないことが問題点であり、CLSIの基準に準拠した遅発育菌用のMICプレートが現在日本でも開発中である。

結核菌ではイソニアジド、リファンピシン、フルオロキノロン、アミノグリコシドなどのMICの分布は、感受性菌と耐性菌の二峰性となり、感受性菌と耐性菌の分別能が高い。また、耐性遺伝子変異とMIC高値の関連が強

い¹³⁾。例えば、リファンピシンでは*rpoB* 遺伝子変異があれば耐性と判定され (遺伝子型)、表現型の薬剤感受性試験であるMICも高値で耐性と判定されることが予想される。一方、MACではクラリスロマイシンのみ二峰性の分布を示し、エタンプトール、リファンピシン、アミカシンは連続的な分布を示す。CLSIの基準ではエタンプトールやリファンピシンにはブレイクポイントは示されていないため感受性か耐性かの判定はできないが、参考として過去に報告された基準で判定するとエタンプトール、リファンピシンが耐性と判定される株が多数となる^{14)~16)}。また、MICの分布が広く連続的であり、ブレイクポイントを定めて感受性と耐性を分別することは困難である。

マクロライドおよびアミノグリコシドは、リボソームに薬剤が結合し、蛋白合成を阻害することで抗菌力を発揮する¹⁷⁾が、このリボソームの薬剤結合部位の遺伝子変異が起こると薬剤が結合できず抗菌作用を示すことができず耐性となる。MACにおいては、23S rRNA 遺伝子の点突然変異によりマクロライドの高度耐性化、16S rRNA 遺伝子の点突然変異によりアミカシンの高度耐性化が起こる¹⁸⁾。

マクロライドは23S rRNAのドメインVにある2058, 2059位のアデニンの点突然変異により、結合部位にマクロライドが結合できなくなることで耐性化する。この位置に変異が起こると、クラリスロマイシンのMICは128 $\mu\text{g/mL}$ 以上になり耐性となる¹⁹⁾²⁰⁾。MICの基準による耐性株51例の検討では、治療前は感受性株であった例が97%、治療前に遺伝子変異があった株はなく、治療後検出された耐性株のうち96%に23S rRNA 遺伝子の突然変異があった。一般には治療前は感受性株と考えてよく、23S rRNA 遺伝子の2058, 2059位の突然変異以外の耐性機序もあると考えられる²¹⁾。AIDS合併クラリスロマイシン感受性MAC菌血症に対してクラリスロマイシンの単剤治療で当初は菌量が減少するものの、経過で再燃し菌量が増加し、再燃後の株のクラリスロマイシンのMICは耐性カテゴリーであることから²²⁾、MICが感受性カテゴリーであればクラリスロマイシンの効果が期待でき、MICが耐性カテゴリーであればクラリスロマイシンの効果が期待できないと考えられる。さらに、肺MAC症において、MICが8 $\mu\text{g/mL}$ 以下で菌陰性化が得られ、2 $\mu\text{g/mL}$ 以下で良好な臨床経過が得られたという、MIC値と臨床効果の関連の報告²³⁾がある。

アミカシンは、16S rRNAの1408位のアデニンの点突然変異 (A1408G)、それ以外にC1409T, G1491C, G1491T, C1496T, T1498Aが報告され、これらの変異により結合部位にアミカシンが結合できなくなり耐性化する。CLSIの基準では、アミカシンはMIC = 64 $\mu\text{g/mL}$ 以上が耐性

カテゴリーであり、これを満たす 54 株の検討では、MIC 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ではこれらの変異がみられない株も 37% (20/54) で認められた²⁴⁾。MAC 462 株のアミカシンの MIC を測定した報告では、10 株が MIC > 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、そのうち 7 株で再現性があり A1408G 変異を有していた。このうち臨床情報が得られた 5 株は、いずれも 6 カ月以上の治療歴があり、4 株はアミカシンの治療歴がある患者から分離されていた。一方、452 株は MIC $\leq$ 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、変異がみられた株はなかった²⁵⁾。一方、リボソーマル化アミカシン吸入の臨床試験では、MIC 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でも菌陰性化例があり、CLSI の基準では MIC $\leq$ 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が感受性、MIC $\geq$ 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が耐性カテゴリーとなっているが、この試験の評価時点では MIC < 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でも菌陰性化に至っていない症例もあり²⁶⁾、MIC $\leq$ 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で臨床効果が高い確率で見込めるかどうかはさらに検討が必要と考えられる。

AIDS 合併 MAC 菌血症の検討では、エタンブトール、リファンピシン、クロファジミンは MIC と臨床効果の関連は示されなかった²⁷⁾。肺 MAC 症に対する、リファンピシン、エタンブトールに、イソニアジドの上乗せ効果をみた研究では、イソニアジドの上乗せ効果は示されず、一方リファンピシンとエタンブトールの薬剤感受性と治療の成功・失敗は関連がなかった²⁸⁾。エタンブトールとリファンピシンの MIC がいずれも 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上 (耐性カテゴリー) の場合には治療成功率が 64.9% で、それ以外 (85.3%) と比較し治療成功が低かったとの報告²⁹⁾がある一方、エタンブトールとリファンピシンの MIC と治療効果は関連性がみられないという報告³⁰⁾もあり、さらにこの報告ではエタンブトールあるいはリファンピシン耐性と判定された株も、エタンブトールやリファンピシンの耐性と関連のある遺伝子変異 (*embB*, *rpoB*, *rpoC*) は 4% でしかみられなかった³⁰⁾。

MAC に対してフルオロキノロンのうちシタフロキサシン、モキシフロキサシンの MIC は低濃度で分布しているが、MAC に対するフルオロキノロンの臨床効果および感受性と治療効果の検討は不十分である。CLSI ではモキシフロキサシンが二次薬として記載されているが、国際ガイドラインでは治療レジメンに記載されていない。モキシフロキサシンの検討では、耐性にカテゴリーされる株でフルオロキノロンの耐性遺伝子変異とされる *gyrA* および *gyrB* 遺伝子の変異を認める株はみられなかった³¹⁾。

以上より MAC では、マクロライドは MIC の値と臨床効果の関連が示されており、MIC が耐性カテゴリーであることと遺伝子変異の強い関連がみられ、アミカシンは MIC が高い場合には遺伝子変異がみられるという関連がある。リファンピシン、エタンブトール、フルオロキノ

ロンについては、MIC と臨床効果の関連および MIC と耐性と関連があるとされる遺伝子変異の関連は明らかではない。

米国の CLSI 基準による MIC 測定対象薬剤は、一次治療薬として、クラリスロマイシン、静注アミカシン、吸入リボソーマル化アミカシンが示されている。アジスロマイシンの感受性はクラリスロマイシンの感受性で判断することになっており、エタンブトール、リファンピシン、リファブチン、ストレプトマイシンのブレイクポイントは示されていない。モキシフロキサシン、リネゾリドは二次治療薬に示されているが、MIC と臨床効果との関連は十分ではないと注意書きに記載されている。また、治療にかかわらず臨床症状が改善せず、培養陽性が継続する場合には、播種性感染症では 3 カ月後、肺感染症では 6 カ月後に感受性検査を再検する³²⁾。また、国際ガイドラインでは、初回治療前にマクロライドとアミカシンの感受性試験を実施し、この結果に基づいたレジメン選択を推奨している¹⁰⁾。前述のように、日本の日常診療においては、MAC を含めた遅発育菌の感受性試験はプロスミック NTM で実施されているが、CLSI 基準の方法と異なるため、CLSI のブレイクポイントをそのまま適用できない。プロスミック NTM の添付文書には、MIC の参考判定カテゴリーが記載されているが、「S, I, R は必ずしも該当薬剤の臨床効果を直接反映するものではありません」と注意書きがある³³⁾。プロスミック NTM によるクラリスロマイシンの MIC は、二峰性に分布しており、プロスミックで MIC $\geq$ 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の場合には、CLSI 基準の MIC $\geq$ 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と同等で耐性と考えてよい³⁴⁾。プロスミック NTM を用いた MIC 測定では、クラリスロマイシンは MIC $\geq$ 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を耐性と判定し、クラリスロマイシンの判定でアジスロマイシンの感受性を判断する。エタンブトール、リファンピシンはプロスミックの判定カテゴリーで耐性であっても、この耐性判定と臨床効果の関連は定まっていないため、薬剤を使用しない理由にはならない。アミカシンの感受性は、プロスミック NTM では判断できない。

3. マクロライド耐性肺 MAC 症

マクロライドの耐性株の突然変異による出現頻度は 1.1×10^{-10} から 1.2×10^{-6} であり³⁵⁾、マクロライドの単剤治療により偶発的に生じたマクロライド耐性菌が残存し、病巣内で耐性菌が増加する。未治療のマクロライド感受性肺 MAC 症の 1 年間以上の 3 剤治療での培養陰性化率は 65.7%³⁶⁾とされるが、マクロライド耐性になるとキードラッグであるマクロライドが治療薬として使用できないため定められた治療レジメンはなく治療成績が低下する。マクロライド耐性肺 MAC 症の特徴としては、女

性が73%, 線維空洞型が52%で, 治療成績は, 菌陰性化は21%, 1年全死亡率は10%であった³⁷⁾。マクロライド耐性肺MAC症の治療では, リファンピシン, エタンブトールに加え, クロファジミン, モキシフロキサシン, ベダキリン, 吸入アミカシン, 静注アミカシンが薬物治療の選択肢として考えられるが³⁸⁾, モキシフロキサシンを使用しても菌陰性化は得られなかった³⁹⁾, マクロライド, モキシフロキサシン, クロファジミン, ストレプトマイシンの使用は治療効果に関連せず, 外科手術のみが治療効果に寄与していた⁴⁰⁾, エタンブトールのみ使用継続が菌陰性化に関連していた⁴¹⁾, フルオロキノロンやリファブチンの追加投与は予後を改善せずアミノグリコシドの追加投与と手術の組み合わせが治療成績を改善させた⁴²⁾との報告があり, 薬物治療のみでは治療効果は限定的で手術を含めた集学的治療の検討が必要である。

マクロライド耐性肺MAC症の検討から, マクロライド耐性をきたしやすい治療レジメンは, マクロライド単剤, マクロライドとフルオロキノロンの併用, エタンブトールを含まないレジメン⁴²⁾²¹⁾とされる。MAC症に対してのマクロライド単剤治療以外にも, 当初はMAC症ではなかったがマクロライド長期投与中にMAC症となり, 結果的にマクロライド耐性となることも考えられる⁴³⁾。エタンブトールはMACに対して単剤で治療効果を発揮するわけではないが, 併用により相乗作用を示したり, クラリスロマイシンの耐性化を予防することが基礎研究で示されている^{44)~49)}。また, 肺MAC症ではエタンブトールの併用が菌陰性化率を改善させ⁵⁰⁾, エタンブトールの投与中止で, 治療成績が下がる可能性があり, エタンブトールの継続ができない原因としては視神経障害が最多であった⁵¹⁾。エタンブトールによる視神経症は総投与量, すなわち投与量, 投与期間と関連しているとされ⁵²⁾, 通常内服開始数カ月後に発症する。投与中止後も数カ月は症状が進行し, 中止後数月から半年で回復傾向となるが中止後1年以降の回復は難しい場合もあるとされ⁵³⁾, 視神経症が出現した場合には継続は困難である。視神経障害が生じた場合に内服を継続した場合には視力障害が不可逆になる場合もあり, 投与前の適切な患者への説明, 眼科診察により視神経障害を早期発見の重要性が示されている⁵⁴⁾。12.5~15 mg/kg/日以下の低用量の投与では視神経症が少ないとの報告⁵⁵⁾⁵⁶⁾もあり, クラリスロマイシン耐性の予防, 治療効果の増強, 副作用を最低限にすることができるエタンブトールの投与量・投与法は今後の課題である。

マクロライド耐性MAC症は治療が困難であり予防のために以下の4点が重要である。①肺MAC症の治療に, マクロライド単剤, マクロライドとフルオロキノロンの2剤併用による治療は選択しない。②クラリスロマイシ

ンやアジスロマイシンでの低用量マクロライド長期療法前および治療中は, 非結核性抗酸菌症の併存がないか(結果的にMAC症にマクロライド単剤治療を行っていないか)注意する。③エタンブトール併用はマクロライド耐性予防とMAC症の治療効果に一定の役割をもっており, エタンブトールをできるかぎり使用するが, 視神経症には留意する。④菌量が多い場合などは, 3剤治療でもマクロライド耐性菌が出現する可能性はあり, 適切な経過観察をする。

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) Dautzenberg B, Truffot C, Legris S, et al.: Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infection in patients with the acquired immune deficiency syndrome. A controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis*. 1991 ; 144 (3 Pt 1) : 564-569.
- 2) Dubé MP, Sattler FR, Torriani FJ, et al.: A randomized evaluation of ethambutol for prevention of relapse and drug resistance during treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia with clarithromycin-based combination therapy. California Collaborative Treatment Group. *J Infect Dis*. 1997 ; 176 (5) : 1225-1232.
- 3) Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al.: A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003 ; 37 (9) : 1234-1243.
- 4) Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, et al.: Initial clarithromycin monotherapy for *Mycobacterium avium-intracellulare* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 ; 149 (5) : 1335-1341.
- 5) Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, et al.: Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex. The first 50 patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 ; 153 (6 Pt 1) : 1766-1772.
- 6) Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, et al.: Effect of clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 ; 160 (3) : 866-872.
- 7) Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. This official statement of the American Thoracic Society was approved by the Board of Directors, March 1997. Medical Section of the American Lung Association. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 ; 156 (2 Pt 2) : S1-S25.
- 8) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M: A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex

- disease. *Respir Med.* 2007 ; 101 (1) : 130-138.
- 9) Griffith DE, Eagle G, Thomson R, et al.: Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by *Mycobacterium avium* Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 ; 198 (12) : 1559-1569.
 - 10) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al.: Treatment of Non-tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline [published correction appears in *Clin Infect Dis.* 2020 Dec 31 ; 71 (11) : 3023]. *Clin Infect Dis.* 2020 ; 71 (4) : e1-e36.
 - 11) 社会保険診療報酬支払基金 第22次審査情報提供事例 (医科), 令和2年2月26日提供分.
 - 12) 社会保険診療報酬支払基金 第20次審査情報提供事例 (医科), 平成31年2月25日提供分.
 - 13) CRyPTIC Consortium: Epidemiological cut-off values for a 96-well broth microdilution plate for high-throughput research antibiotic susceptibility testing of *M. tuberculosis*. *Eur Respir J.* 2022 ; 60 (4) : 2200239. Published 2022 Oct 13.
 - 14) Wang W, Yang J, Wu X, et al.: Difference in drug susceptibility distribution and clinical characteristics between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* lung diseases in Shanghai, China. *J Med Microbiol.* 2021 ; 70 (5) : 10.1099/jmm.0.001358.
 - 15) Cho EH, Huh HJ, Song DJ, et al.: Differences in drug susceptibility pattern between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* isolated in respiratory specimens. *J Infect Chemother.* 2018 ; 24 (4) : 315-318.
 - 16) van Ingen J, Egelund EF, Levin A, et al.: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 ; 186 (6) : 559-565.
 - 17) Nasiri MJ, Haeili M, Ghazi M, et al.: New Insights in to the Intrinsic and Acquired Drug Resistance Mechanisms in Mycobacteria. *Front Microbiol.* 2017 ; 8 : 681. Published 2017 Apr 25.
 - 18) Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ Jr.: Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2012 ; 25 (3) : 545-582.
 - 19) Meier A, Kirschner P, Springer B, et al.: Identification of mutations in 23S rRNA gene of clarithromycin-resistant *Mycobacterium intracellulare*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994 ; 38 (2) : 381-384.
 - 20) Lee SH, Park YK, Kim CK, et al.: Isolation and characterizations of clarithromycin-resistant *Mycobacterium avium* clinical isolates. *J Clin Lab Anal.* 2011 ; 25 (1) : 33-36.
 - 21) Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, et al.: Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 ; 174 (8) : 928-934.
 - 22) Heifets L, Mor N, Vanderkolk J: *Mycobacterium avium* strains resistant to clarithromycin and azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 ; 37 (11) : 2364-2370.
 - 23) Kobashi Y, Yoshida K, Miyashita N, et al.: Relationship between clinical efficacy of treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease and drug-sensitivity testing of *Mycobacterium avium* complex isolates. *J Infect Chemother.* 2006 ; 12 (4) : 195-202.
 - 24) Kim SY, Kim DH, Moon SM, et al.: Association between 16S rRNA gene mutations and susceptibility to amikacin in *Mycobacterium avium* Complex and *Mycobacterium abscessus* clinical isolates. *Sci Rep.* 2021 ; 11 (1) : 6108.
 - 25) Brown-Elliott BA, Iakhiaeva E, Griffith DE, et al.: In vitro activity of amikacin against isolates of *Mycobacterium avium* complex with proposed MIC breakpoints and finding of a 16S rRNA gene mutation in treated isolates [published correction appears in *J Clin Microbiol.* 2014 Apr ; 52 (4) : 1311]. *J Clin Microbiol.* 2013 ; 51 (10) : 3389-3394.
 - 26) Griffith DE, Eagle G, Thomson R, et al.: Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by *Mycobacterium avium* Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 ; 198 (12) : 1559-1569.
 - 27) Sison JP, Yao Y, Kemper CA, et al.: Treatment of *Mycobacterium avium* complex infection: do the results of in vitro susceptibility tests predict therapeutic outcome in humans?. *J Infect Dis.* 1996 ; 173 (3) : 677-683.
 - 28) The Research Committee of the British Thoracic Society: Pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium-intracellulare* in HIV-negative patients: five-year follow-up of patients receiving standardised treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002 ; 6 (7) : 628-634.
 - 29) Kwon BS, Kim MN, Sung H, et al.: *In vitro* MIC Values of Rifampin and Ethambutol and Treatment Outcome in *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 ; 62 (10) : e00491-18. Published 2018 Sep 24.
 - 30) Moon SM, Kim SY, Kim DH, et al.: Relationship between Resistance to Ethambutol and Rifampin and Clinical Outcomes in *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022 ; 66 (4) : e0202721.
 - 31) Kim SY, Jhun BW, Moon SM, et al.: Mutations in *gyrA* and *gyrB* in Moxifloxacin-Resistant *Mycobacterium avium* Complex and *Mycobacterium abscessus* Complex Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 ; 62 (9) : e00527-18. Published 2018 Aug 27.
 - 32) CLSI. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardia Spp., and Other Aerobic Actinomycetes. 3rd ed. CLSI standard M24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
 - 33) プロスミックNTM 添付文書 2019年10月改訂 (第5版)
 - 34) Morimoto K, Hasegawa N, Izumi K, et al.: A Laboratory-based Analysis of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease in Japan from 2012 to 2013. *Ann Am Thorac Soc.*

- 2017 ; 14 (1) : 49-56.
- 35) Heifets L, Mor N, Vanderkolk J: *Mycobacterium avium* strains resistant to clarithromycin and azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 ; 37 (11) : 2364-2370.
 - 36) Diel R, Nienhaus A, Ringshausen FC, et al.: Microbiologic Outcome of Interventions Against *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Chest.* 2018 ; 153 (4) : 888-921.
 - 37) Park Y, Lee EH, Jung I, et al.: Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2019 ; 20 (1) : 286. Published 2019 Dec 18.
 - 38) Daley CL, Winthrop KL: *Mycobacterium avium* Complex: Addressing Gaps in Diagnosis and Management. *J Infect Dis.* 2020 ; 222 (Suppl 4) : S199-S211.
 - 39) Koh WJ, Hong G, Kim SY, et al.: Treatment of refractory *Mycobacterium avium* complex lung disease with a moxifloxacin-containing regimen. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 ; 57 (5) : 2281-2285.
 - 40) Moon SM, Park HY, Kim SY, et al.: Clinical Characteristics, Treatment Outcomes, and Resistance Mutations Associated with Macrolide-Resistant *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 ; 60 (11) : 6758-6765. Published 2016 Oct 21.
 - 41) Adachi Y, Tsuyuguchi K, Kobayashi T, et al.: Effective treatment for clarithromycin-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease. *J Infect Chemother.* 2020 ; 26 (7) : 676-680.
 - 42) 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 (11) : 1904-1911.
 - 43) Kipourou M, Manika K, Papavasileiou A, et al.: Immunomodulatory effect of macrolides: At what cost?. *Respir Med Case Rep.* 2016 ; 17 : 44-46. Published 2016 Jan 15.
 - 44) Hoffner SE, Svenson SB, Källénus G: Synergistic effects of antimycobacterial drug combinations on *Mycobacterium avium* complex determined radiometrically in liquid medium. *Eur J Clin Microbiol.* 1987 ; 6 (5) : 530-535.
 - 45) Rastogi N, Goh KS, David HL: Enhancement of drug susceptibility of *Mycobacterium avium* by inhibitors of cell envelope synthesis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990 ; 34 (5) : 759-764.
 - 46) Rastogi N, Labrousse V: Extracellular and intracellular activities of clarithromycin used alone and in association with ethambutol and rifampin against *Mycobacterium avium* complex. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991 ; 35 (3) : 462-470.
 - 47) Nash KA: Effect of drug concentration on emergence of macrolide resistance in *Mycobacterium avium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 ; 45 (6) : 1607-1614.
 - 48) Ji B, Lounis N, Truffot-Pernot C, Grosset J: Selection of resistant mutants of *Mycobacterium avium* in beige mice by clarithromycin monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992 ; 36 (12) : 2839-2840.
 - 49) Bermudez LE, Nash KA, Petrofsky M, et al.: Effect of ethambutol on emergence of clarithromycin-resistant *Mycobacterium avium* complex in the beige mouse model. *J Infect Dis.* 1996 ; 174 (6) : 1218-1222.
 - 50) Kim HJ, Lee JS, Kwak N, et al.: Role of ethambutol and rifampicin in the treatment of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2019 ; 19 (1) : 212. Published 2019 Nov 11.
 - 51) Jang HJ, Yang HR, Ko JS, et al.: Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Glycogen Storage Disease: a Single Center Retrospective Study. *J Korean Med Sci.* 2020 ; 35 (1) : e5. Published 2020 Jan 6.
 - 52) Talbert Estlin KA, Sadun AA: Risk factors for ethambutol optic toxicity. *Int Ophthalmol.* 2010 ; 30 (1) : 63-72.
 - 53) 敷島敬悟: エタンブトール視神経症の診断と検査. 第95回総会ジョイントシンポジウム「エタンブトール (EB) による視神経障害」. *結核.* 2021 ; 96 : 78-81.
 - 54) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 非結核性抗酸菌症対策委員会: エタンブトール (EB) による視神経障害に関する見解 (2022年2月一部改訂). *結核.* 2022 ; 97 : 129-130.
 - 55) Yang HK, Park MJ, Lee JH, et al.: Incidence of toxic optic neuropathy with low-dose ethambutol. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016 ; 20 (2) : 261-264.
 - 56) Watanabe F, Kaburaki S, Furuuchi K, et al.: Low-dosage ethambutol, less than 12.5 mg/kg/day, does not worsen the clinical outcomes of pulmonary *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* disease: a retrospective cohort study. *Infection.* 2022 ; 50 (4) : 879-887.

非結核性抗酸菌感染症管理での感染対策

桑原 克弘

要旨：非結核性抗酸菌症は基本的にヒト-ヒト感染をきたすことはなく、管理上の感染対策は限定的である。しかし免疫抑制宿主や環境汚染など特殊な状況下では医療関連感染のリスクがあり、感染対策が必要となる場合がある。また従来ないと考えられていた、ヒト-ヒト感染が*M. abscessus*で初めて報告され注目されている。最後に、感染対策が必須である結核症を非結核性抗酸菌症と誤認しないために、画像や微生物検査の特性から鑑別診断上の注意点を提示する。

キーワード：非結核性抗酸菌症、感染対策

はじめに

非結核性抗酸菌症（NTM症）では基本的にヒト-ヒト感染はなく感染対策は必要ない。しかし医療関連感染などの特殊な状況では非結核性抗酸菌の感染対策が必要となることがある。また結核をNTM症と誤認すると感染リスクが生じるため鑑別診断上のピットフォールを提示する。

1. 医療関連感染

抗酸菌のもつミコール酸はグルタラールやホルムアルデヒドなどに強く、バイオフィルムを形成することから消毒薬に耐性があることが知られている。日本の水道水の塩素濃度では死滅せず、滅菌・消毒が不十分な場合は医療関連感染が起きうる。免疫抑制状態では*M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. mucogenicum*, *M. chelonae*などの迅速発育菌による血流感染、特に医療関連である透析や腹膜透析のカテーテルからの感染が多く報告されている。28例の迅速発育菌血流感染の検討では臓器移植、幹細胞移植、糖尿病などの基礎疾患を有し、ステロイドなどの免疫抑制薬投与中の患者が多かったとしている¹⁾。血管内カテーテル感染が14例、除細動器などのデバイス挿入が4例、などの医療関連感染が多く注意が必要となる。

外科手術における医療器具からの創部感染として、眼科のLASIK手術における*M. chelonae*による結膜炎、腹

腔鏡による*M. abscessus*感染などが報告されている。特に注目されたのは発展途上国での美容整形手術、いわゆるmedical tourismによる感染症である。2004年には米国CDCによりドミニカの特定の病院で脂肪吸引と豊胸術を行った12例の*M. abscessus*による創部感染症の報告がなされている²⁾。衛生管理が不十分な一部の発展途上国でのmedical tourismには抗酸菌感染リスクが伴う。

医療機器からの感染は先進国でも報告されている。欧米、オーストラリアなど複数の国から*M. chimaera* (*M. intaracellulare*の亜種)による心臓術後の重篤な菌血症、人工弁感染が2013年以降に100例を超えて報告された³⁾。心臓手術中に体外循環で使用するheater-cooler unitからの感染と考えられ、ゲノム解析から特定の会社のユニットからの感染と確定された。製造工場のため水、エアロゾルに汚染があり、出荷工程での混入が疑われた。現場での衛生管理が厳重になされている場合でもcriticalな処置ではわずかなNTMの混入で重大な結果を招くことがある。

また実際の感染症ではないが不適切な消毒に伴うNTMによる内視鏡処置などへのコンタミネーションが臨床上問題となることがある。内視鏡検査の手引きに従った機械洗浄による消毒方法の普及により抗酸菌混入が劇的に減少している現在の日本でも報告がある。聖マリアンナ医科大学病院は2009～2018年に大腸ファイバー検査での腸液の培養から263例中154例に抗酸菌 (*M.*

*intracellulare*が125例)が検出されたが組織培養陽性は2例のみであり、感染ではなくpseudo-outbreakであったと報告している⁴⁾。消泡剤に使う水道水を供給する給水栓の交換で*M. intracellulare*の検出は認めなくなっており、蛇口へのNTMの定着が原因としており、医療機器消毒だけでは不十分で環境汚染対策が必要であることが示された。

2. NTM症のヒト-ヒト感染はあるか？

肺NTM症の代表的な菌種であるMAC (*M. avium-intracellulare* complex)の感染源は家庭の浴槽、給湯栓、シャワーヘッド、排水口などの水回りと庭土やプランターなどの土壌等の環境由来であると考えられている^{5)~7)}。過去の家族内発病例の分子遺伝学的検討⁸⁾などからもヒト-ヒト感染は基本的にないことが示され、日常的な感染対策は不要であることは周知の事実である。

一方で2016年に初めてヒトからヒトにNTMが感染、拡散することが報告された。重篤な気管支拡張症を合併する遺伝性疾患である嚢胞線維症に罹患した複数の患者から検出された*M. abscessus*が分子疫学的に同一菌によるクラスターを形成し、感染が環境由来ではなくヒト-ヒト感染であったと結論づけられている⁹⁾。病原性が強く、薬剤耐性傾向の強い強毒菌株が欧州だけでなく患者を介して米国、オーストラリアの専門クリニックに拡大していることが示された。限定された疾患、条件の患者ではあるが特定の抗酸菌株がヒトによって拡散することを初めて証明した事例であり注目されている。

3. 結核をNTM症と誤認する可能性はないのか？

最後にNTM症の感染対策とは離れるが、肺結核症を肺MAC症と誤認することによって感染リスクが生じるため、鑑別診断上の注意点について示したい。

肺MAC症の典型的画像所見は中葉舌区の気管支拡張、粒状陰影であり、中葉舌区主体の病変を見たら、肺MAC症を強く疑うことになる。しかし中葉舌区の気管支拡張所見はMAC症82%に対し頻度は少ないものの結核でも14.3%に認め、粒状陰影はMAC症が84%に対し結核でも61.9%に認められることから特異的所見ではない¹⁰⁾。特に中葉舌区に限局した病変ではMAC症を強く疑うことになるが、主として気管支結核による中葉舌区症候群を呈した結核の報告が散見され診断困難例が少なくない^{11) 12)}。診断には菌同定が必須であることを理解しておく必要がある。

結核菌とMACの培養特性の違いから診断が困難となる場合もある。広く普及している液体培地を用いたMGIT法は小川法に比べ感度も良好で、発育までの期間も短い。注目すべきは結核菌に比べMACはより発育速度が

速いことである。当院で行った結核菌とMACの混合検体を用いた実験的検討では、 10^5 CFU/mlと菌量が多ければ混合比率が結核菌1:MAC 9以外は両者を培養陽性菌液から核酸増幅で検出できたが、 10^2 CFU/mlの菌量の少ない混合検体では結核菌7:MAC 3であっても培養陽性検体からMACのみが検出され、結核菌に先行しMACの発育がきわめて優勢になることが示された¹³⁾。事例であるが、MGIT法でMAC培養陽性でMAC症と診断後に小川法で結核菌も同時に培養検出された例を経験している。小川法の結果が出るまでの間、患者は感染対策を指導されておらず感染拡大のリスクがあった。喀痰検体では同時排菌例であっても結核菌量が十分あれば核酸増幅で直接検出できるため、結核が疑わしい例では必ず結核菌の核酸増幅検査を行う必要がある。

おわりに

NTM症のヒト-ヒト感染に対する対策は必要ないことは事実である。しかし医療関連感染や結核との鑑別診断でのピットフォールに陥らないように注意が必要となる。

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) Comba IY, Tabaja H, Almeida NEC, et al.: Bloodstream infections with rapidly growing nontuberculous mycobacteria. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2021 ; 14 : 25.
- 2) Singh M, Dugdale CM, Solomon IH, et al.: Rapid-Growing Mycobacteria Infections in Medical Tourists. *Aesthet Surg J.* 2016 ; 36 : 246-53.
- 3) van Ingen J, Kohl TA, Kranzer K, et al.: Global outbreak of severe *Mycobacterium chimaera* disease after cardiac surgery: a molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 2017 ; 17 : 1033-1041.
- 4) Satta Y, Yamashita M, Matsuo Y, et al.: Non-tuberculous Mycobacterial Pseudo-outbreak of an Intestinal Culture Specimen Caused by a Water Tap in an Endoscopy Unit. *Intern Med.* 2020 ; 59 : 2811-2815.
- 5) Nishiuchi Y, Maekura R, Kitada S, et al.: The recovery of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) from the residential bathrooms of patients with pulmonary MAC. *Clin Infect Dis.* 2007 ; 45 : 347-51.
- 6) Nishiuchi Y, Tamura A, Kitada S, et al.: *Mycobacterium avium* complex organisms predominantly colonize in the bathtub inlets of patients' bathrooms. *Jpn J Infect Dis.* 2009 ; 62 : 182-6.
- 7) Fujita K, Ito Y, Hirai T, et al.: Genetic relatedness of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex isolates from patients with pulmonary MAC disease and their residential

- soils. Clin Microbiol Infect. 2013 ; 19 : 537-41.
- 8) 桑原克弘, 渡辺 靖, 和田光一, 他 : 肺 *Mycobacterium avium* 症の家族内発症例に対するIS1245をプローブとした分子疫学的検討. 結核. 2004 ; 79 : 519-523.
- 9) Bryant JM, Grogono DM, Rodriguez-Rincon D, et al.: Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. Science. 2016 ; 354 : 751-757.
- 10) Miura K, Nakamura M, Taooka Y, et al.: Comparison of the chest computed tomography findings between patients with pulmonary tuberculosis and those with *Mycobacterium avium* complex lung disease. Respir Investig. 2020 ; 58 : 137-143.
- 11) Garg T, Gera K, Shah A: Middle lobe syndrome: an extraordinary presentation of endobronchial tuberculosis. Pneumonol Alergol Pol. 2015 ; 83 : 387-91.
- 12) Kim HC, Kim HS, Lee SJ, et al.: Endobronchial tuberculosis presenting as right middle lobe syndrome: clinical characteristics and bronchoscopic findings in 22 cases. Yonsei Med J. 2008 ; 49 : 615-9.
- 13) 渡辺 靖 : 結核性抗酸菌検査法の現状. 新潟県臨床検査技師会誌. 2004 ; 44 : 117-122.

肺結核の微細 HRCT 所見～関係する小葉内構造～

伊藤 春海

要旨：肺結核症に見られる微細病変の HRCT は、肺末梢構造に関する知識を深めるための最適の材料である。対象となる主な肺構造は、気腔と総称される細気管支、呼吸細気管支、肺胞道、肺胞、と共に気腔外の小～細血管である。構造解析には、ほぼ正常の連続薄層スライス肺を用い、実体顕微鏡と標本 X 線像による観察を併用した。小葉内に発症する肺結核の微細分岐病変部位は、細気管支から肺胞道とその所属肺胞である。今回特に検討したのは、互いに隣接する「肺胞道」と、それを囲む「肺胞群」が構造上どう関係し、そしてそれぞれが示す標本 X 線像の所見の違いについてである。それに基づき、最新の HRCT の正常肺野の画像について新たな提案を試みた。

キーワード：肺結核微細病変、HRCT、小葉、肺胞道、細血管、標本 X 線像

1. はじめに

肺結核症の特徴的 HRCT 所見の一つが、およそ 10 mm 四方の範囲におさまる、幅約 1 mm の柱状病変が連なる分岐状病変である（図 1）。この病変の病理組織像所見は、小葉内の細気管支から肺胞道にわたる気腔が、結核性滲出物により充満した像である。この病理組織所見は、画像診断の立場からは、一見細かすぎる異常に思えるかもしれない。しかし、丁寧に膨張固定された剖検肺の剖面上では、裸眼で観察可能な病変であることが岡、隈部により約 80 年前に確認されている¹⁾²⁾。

その古典的な肺結核のマクロ像が、現在の肺結核症例で、技術革新の著しい肺 HRCT を用いて再現できつつある。それをさらに進めるために、今回、小葉内の正常構造を精査し、正常呼吸実質の HRCT 像について考察する。

本稿では、小葉内の細気管支から、肺胞道の中樞部、末梢部へと繋がる通気路の、正常形態について述べる。材料は、剖検肺から作製された、伸展固定肺の連続薄層スライス標本である。スライス標本の観察には、裸眼による観察に続いて、実体顕微鏡と標本 X 線像による解析を重視した。他に肺標本の気管支造影、肺血管造影も利用した。

2. 小葉内の微細構造について

（1）肺結核の HRCT と細気管支樹

肺結核症に見られる HRCT 上の微細病変は、小葉内の通気路（air passages）を病変で造影したかのような明瞭分岐状の高吸収体である（図 1）。病変は小葉 1 個に当たるおよそ 10 mm 四方の領域内におさまる。この病変が均質な性格を保ちつつ、両肺に集合した状態を、古くから細葉性肺結核症と呼んでいる。

図 1 の病変を標本気管支造影で再現したのが図 2 である。小葉 1 個分の領域内に、ミリメートルパターン³⁾を示す細気管支樹があり、その末梢の気道末端まで造影されている。気道末端は、終末細気管支、呼吸細気管支、肺胞道の中樞側を含む。気道末端では肺胞が開口し、それに多分岐流路の性格も加わるため、気道末端は中樞側の細気管支より太く膨れて見える。この像に似た結核病変の HRCT パターンに、tree-in-bud appearance というニックネームが付けられた。これは、軽く膨れた木の芽様の病変に、小枝の病変が連続する様子を表現している。

（2）小葉の枠組みの決定

細気管支樹の先端を、実体顕微鏡と同じ標本の X 線像とすり合わせて観察することにより、終末細気管支と呼吸細気管支が同定できた。それを基に、隣接する複数の

肺小葉の範囲を決定したのが図3である。このトレース図を得るには、①気管支・肺血管などの連続する管状構造を追跡できる標本X線像の利用、さらに②標本X線像に加えて実体顕微鏡を用い、肺胞道の走行とその小葉辺縁における端を同定することが必要であった³⁾。トレース

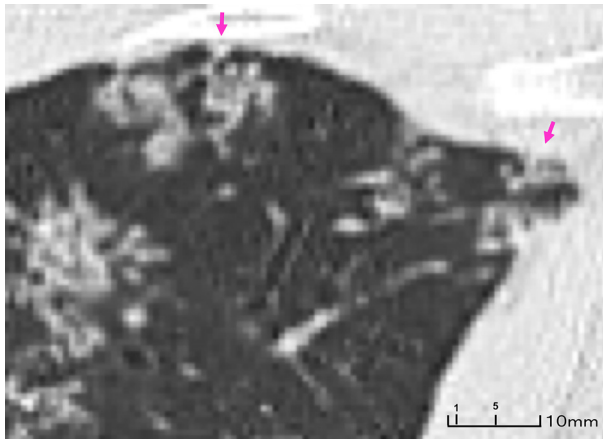


図1. 肺結核症のHRCT

右肺に空洞、両肺に撒布性病巣のある症例。右肺腹側の拡大像にて、肺外側縁に接する微細分岐状病変を認める（矢印）。病変の幅はおよそ1mmである。これらの病変は、気管支・肺動脈束を中枢側から追跡して、その延長上にあることを確認している。併走する肺動脈との分離は困難であるが、細気管支から肺胞道とその所属肺胞の病変が示唆される（tree-in-bud appearance）。病変のない肺野については、図13と異なり詳細は不明である。その理由は、CT技術に付随するアーチファクトの影響が大きいからである。

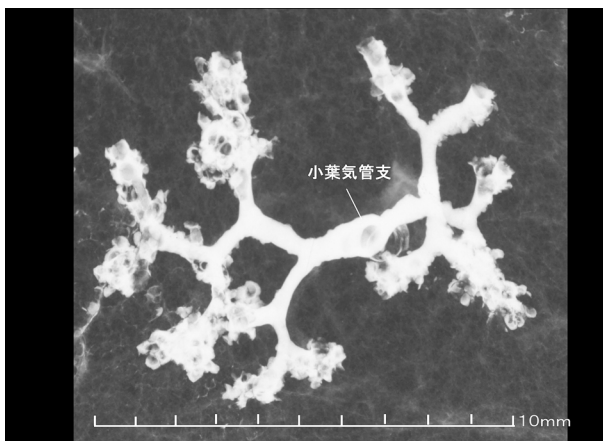


図2. 肺標本気管支造影像

小葉気管支以下の末梢気道が造影されている。直径1mm以下の細気管支は、小葉の骨格を成すmmパターンの特徴を示している。造影された気道の末端は、肺胞が開口する呼吸細気管支から肺胞道の中核側であり、細気管支より膨れて見える。注入された造影剤を、肺結核による乾酪物質に置き換えれば、図1の病変に類似した像となる。但し本図と図1の違いは、図1の病変は肺胸膜のある、肺胞道の末梢端まで及んでいることである（図1の矢印）。

ス図は全スライスにわたって作成し、図3はそのうちの1枚である。図3で描かれていないのが、小葉内の実質であり、その中には裸眼では見難い、肺胞道、肺胞、肺細血管などが含まれる。

肺胞隔壁もここでは実質の重要な要素として含みたいので、肺実質（肺胞上皮細胞+空気）という用語は用いなかった。そこで図3で用いたスライス肺の、大切片組織標本像を示す（図4）。図4で分かることは、離散的な管状構造（気道、肺血管）に比べ、圧倒的に数が多く、

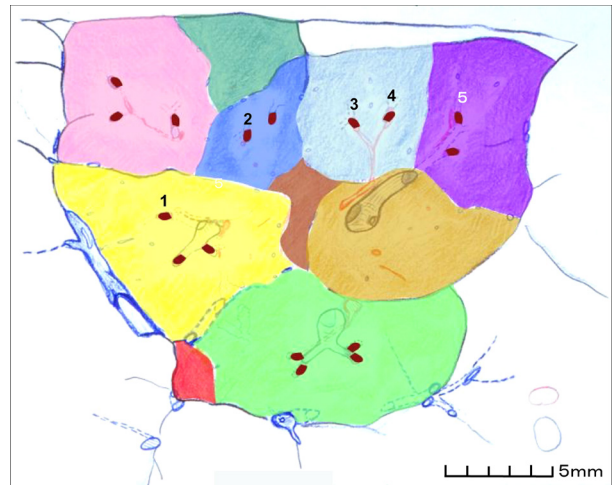


図3. 肺小葉の集合

右上葉胸膜側の小葉群を、色別に表示している。各小葉を決定する鍵となる構造は、終末～呼吸細気管支であり、それらの同定は実体顕微鏡と標本X線像に拠る。図中、終末細気管支は各小葉の内側域にあり（茶色で示す）、それらのうち番号を付してあるものは、図4の組織像中で示されている。図の各小葉について、ガス交換を目的とする呼吸実質の構造の詳細は描かれていない。

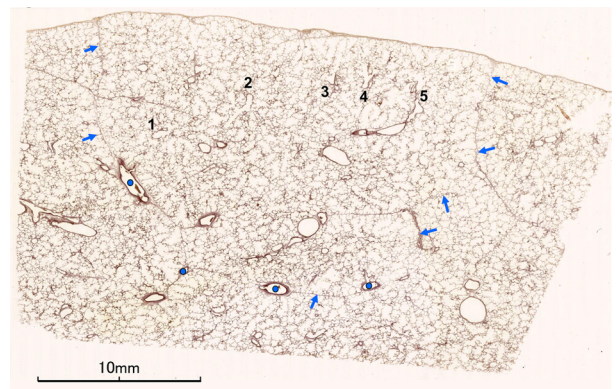


図4. 組織像

図3とほぼ同じ領域から採取された切片の組織像である。小葉間隔壁（青矢印）肺静脈（青丸）で囲まれた領域が、図3で彩色された領域に一致する。番号1～5は終末・呼吸細気管支の位置を示す。図3で描かれなかった、小葉内の呼吸実質を広く占めるのは、肺胞道と肺胞である。

しかも高密度に充満しているのが肺胞道とそれに開口する肺胞であるという事実である。肺胞道と肺胞をまず画像診断の立場でどう捉えるかが今回の主目標である。

(3) 小葉内呼吸器実質の、弱拡大および強拡大観察

図5は、厚さ1mmの薄層スライスの実体顕微鏡像である。部位は異なるが、図4をおよそ200枚重ねた、呼吸実質の言わば立体像であり、肺胞道と肺胞の空間配置について、組織像とは異質の見方を提供する。すなわち、

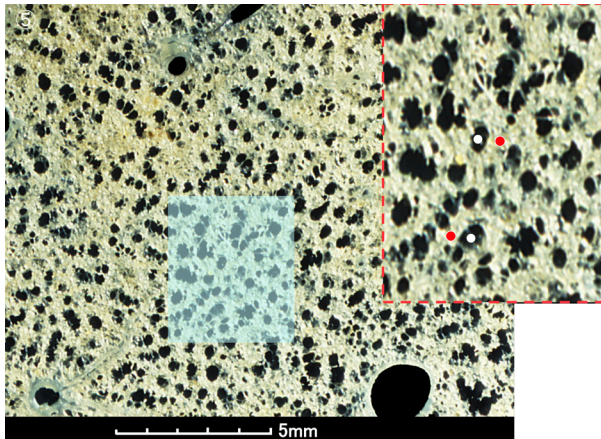


図5. 薄層肺標本の実体顕微鏡像（弱拡大）

本図で、呼吸実質の主役である、肺胞道と肺胞の位置関係について説明する。約1mm厚のスライス肺である。標本を置く載物台の黒色を背景に、主に幅1mm以内の肺胞道で構成された通気路が黒く抜けて見える。肺胞道は裁断方向により横断～縦断像として見えている。図中、右上に図中で薄青に彩色した領域の拡大像を示す。以下に3つのポイントを挙げる。①肺胞道（白丸）内縁は凸凹不整である、②隣接する肺胞道との間は、やや幅のある実組織で仕切られる（赤丸）、③その仕切りと肺胞道とのセットで、本スライス肺の全体が占められている。図の端に見える肺血管などの導管は、以上述べた呼吸実質で囲まれる。

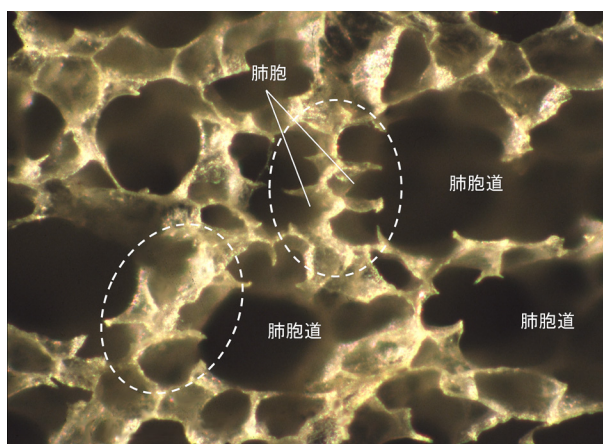


図6. スライス肺の実体顕微鏡像（中等度拡大）

前図5にて肺胞道間にある仕切り様構造は、互いに反対を向く肺胞が、背中合わせに組み合わされた肺胞群であることが理解される。背中合わせ肺胞：点線丸括弧

図5のレベルでは、肺胞の存在が見難いため、観察しやすい①通気路（肺胞道）と、それらを囲み、かつそれらの間を仕切る②微細構造体の、2つのcompartmentに便宜上分ける。

肺胞道どうしを仕切る構造の詳細を説明したのが図6である。図6から、肺胞道の切断方向に関係なく、隣接肺胞道の間には背中合わせ肺胞が挟まり、かつ肺胞道を囲むことが理解される。

(4) 小葉内の肺細血管

図7は肺標本肺動脈造影像の末梢部分である。小葉内呼吸実質の構造を理解するには、細気管支、肺胞道、肺胞に加えて細血管の走行について知る必要がある。本稿では細血管として肺動脈のみを扱う。手法は異なるが、細動脈と細静脈を同時に扱ったデータは松本のテキストに詳しい⁴⁾。

肺動脈のうち、径200 μ mのものは呼吸細気管支に沿う。それより末梢の血管樹は、次第に径を減じて散開する主軸枝と、主軸枝から直接分岐する、極端に細い側枝の両方から成る。図7では側枝の前肺胞毛細血管（precapillary arteriole）の手前ぐらいまで追跡できる。以上の小～細動脈は、背中合わせ肺胞と同居する（図8、9）。

(5) 呼吸実質：標本X線像から臨床HRCTへ

解析には、正常の薄層スライス肺とその密着X線像が必要である（図10、11）。呼吸実質は肺の気管支、肺血管などの管状構造を全周性に囲む（図10）。そのため、気道

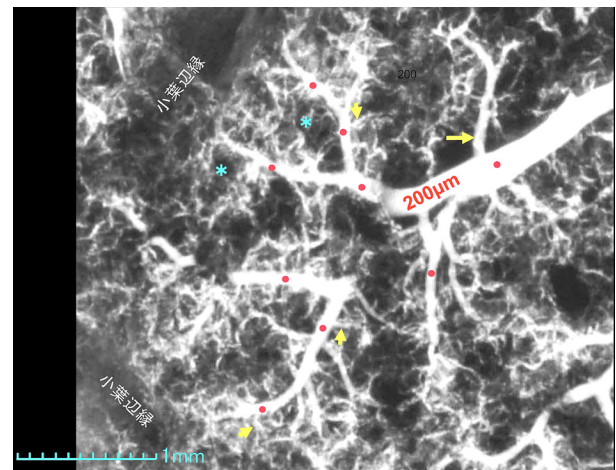


図7. 標本肺動脈造影像

約5mm厚にスライスされた、肺動脈造影X線像である。内径200～250 μ mの主軸枝末梢の血管樹が描出されている。最初は呼吸細気管支（図では特定できない）に併走しつつ、その後小葉末梢に向かって散開する（赤丸）。ここで注目すべきは、主軸枝から分岐する側枝の存在である（大小の黄矢印）。特に50 μ m内外の側枝細動脈（小黄矢印）は、細気管支を離れ、主軸肺動脈周囲に分布する。細動脈による血管樹の間に、血管のない空間（青*）があるが、そこは小～細静脈があると推定される領域である。

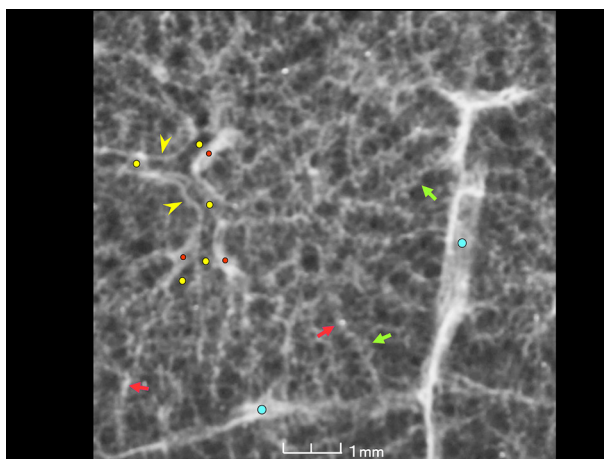


図 12. 別のスライス肺の X 線像

図 11 同様に、明瞭な細気管支壁（黄矢頭）と、ほけた肺胞道の仕切り（緑矢印）の違いが示されている。肺胞道の仕切りには、短い点状～線状の高吸収体（赤矢印）が含まれ、肺細血管（動・静脈どちらもありうる）と推定される。肺胞道の仕切りに挟まれた低吸収域が肺胞道であるが、仕切り構造の重なりが避けられず、肺胞道は必ずしも明瞭でない。

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) 伊藤春海：肺結核の画像診断—Radiologic-Anatomic-Pathologic Correlation. 結核. 2016 ; 91 : 667-676.
- 2) Itoh H: HRCT Diagnosis of Pulmonary TB. In: Pulmonary

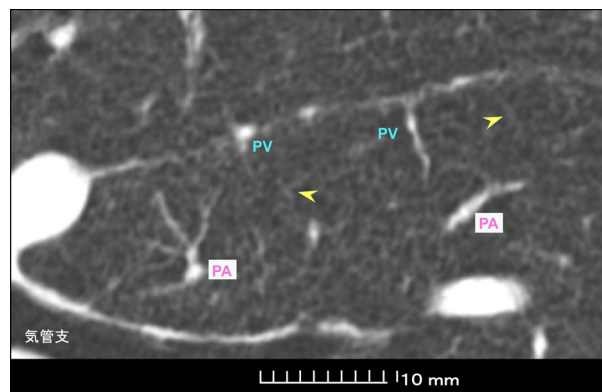


図 13. 臨床 HRCT

左肺の葉間近傍で得られた、正常 uHRCT の拡大像である（スライス厚：250 μm ）。小肺動脈（PA）と小肺静脈（PV）が中枢側からの追跡で確定されている。以上の肺血管影とは別に、図 5, 11, 12 で見られた、淡くほけた分岐状構造体（黄矢頭）が視野全体に網目状に見られる。これは、背中合わせ肺胞と細血管が重積し、肺胞道を背景にコントラストを得たと考えられる。本 HRCT の中枢気道、胸壁、体外のアーチファクトは最少に抑制されていた。（神奈川県立循環器呼吸器病センター提供）

Tuberculosis and its Prevention, Saito T, Narita M and Daley CL, eds., Springer, 2022, 121-132.

- 3) 伊藤春海：肺結核の HRCT 診断に必要とされる肺小葉の形態. 結核. 2021 ; 96 : 31-37.
- 4) 松本武四郎：第 10 章 肺. 「岩波講座 現代生物学 10 組織と器官 II」, 飯島宗一, 他編, 岩波書店, 東京, 1977, 315-372.

第97回学術講演会教育講演

高齢者での重症非結核性抗酸菌症の治療

— どのような治療をいつまで —

佐々木結花

要旨：本邦において肺非結核性抗酸菌症患者数の増加が報告されており，高齢の患者に罹患率，有病率が高いことから，治療介入をどう行っていくか問題となる場合がある。複数の薬剤を同時に開始することから，治療開始のタイミングはきわめて重要である。日本結核・非結核性抗酸菌症学会では診断時に治療開始する場合，経過観察をする場合について報告しているが，75歳以上の高齢者は後者に分類されてはいるものの，進展が速い場合には治療を開始するべきである。高齢者は合併症を有する場合も少なからずあることから，抗抗酸菌薬の有効性だけでなく，副作用や相互作用を考慮し，治療方針を決定する。高齢者において，リファンピシン投与の可否，アミノグリコシド薬の導入についても，今後の知見を集積する必要がある。最も肺非結核性抗酸菌症の罹患率が高いのは70歳代であり，高齢者にどのように治療を行っていくか，今後も検討を継続しなくてはならない。

キーワード：高齢者，非結核性抗酸菌症

はじめに

高齢者の定義は，世界的には65歳から74歳を前期高齢者，75歳以上を後期高齢者としている。本邦は諸外国に比し高齢化が進んでおり，医療も年齢による忍容性を考慮しなくてはならない。高齢者が非高齢者と異なる点は，個人差が大きいこと，加齢による構造的変化としての呼吸筋力，粘液線毛クリアランスの悪化，弾性線維の減少，薬物代謝に影響があると報告されている¹⁾²⁾。

本邦だけでなく諸外国においても，成年では，年齢だけを判断材料とした医療内容の区切りはない。医師は，その医療が高齢者に行われたときに現状を損なう危険性や，治療がその後の生命の維持に危機をもたらすか，などを考慮し，治療内容を制限する，あるいは行わない，という見極めをしなくてはならない。その見極めには，患者や患者家族の理解が必須となる。

今回，高齢者における肺非結核性抗酸菌症（pulmonary non-tuberculosis infectious disease: NTM-PD）の治療について報告する。

NTM-PD 治療開始時期

NTM-PD 治療について本学会が示した治療開始時期の目安を示す³⁾。診断時に治療開始となる場合は，血痰・咯血がある，空洞がある，高度な気管支拡張がある，病変範囲が一側肺の3分の1を超える，喀痰塗抹菌量が2+以上，という場合を挙げている。経過を観察する場合は，自覚症状がほぼなく，画像で空洞病変を認めず，気管支拡張病変が軽度で，病変範囲が一側肺の3分の1以内の喀痰塗抹陰性例か，75歳以上の高齢者症例，と述べられている。しかし，経過観察で10年くらい進行しない場合もあるが，1～2年で急速に進展する場合もあり注意が必要であること，また高齢者でも病状の進行が速い場合には副作用に十分注意を払いながら治療を行う，とも示されており，高齢者でも予後改善が期待できる場合治療を開始する。また，欧米のガイドライン⁴⁾⁵⁾では年齢による制限は記載がなく，副作用，抗菌薬治療の有効性が不確かであること，再発再感染のことなどを患者に十分伝えて治療開始を決めると記載がある。

高齢者におけるNTM-PD治療

(1) クラリスロマイシン⁶⁾

クラリスロマイシン (clarithromycin: CAM) の血中濃度は、腎機能が低下するほど最高血中濃度 (maximum drug concentration: Cmax) の上昇、血中濃度半減期の延長、血中濃度曲線下面積 (area under the blood concentration time curve: AUC) の上昇をもたらす。基礎疾患のない高齢者も Cmax, AUCは高値となると記載があり、血中濃度測定が一般的に行われる薬剤ではないため、注意する。血中濃度が上昇した場合、腹痛、嘔吐、嘔気、下痢などの消化器症状が出現するため、Ccr 30 mL/分以下なら投与量を半量とすると注意が示されている⁹⁾。

CAMの薬剤相互作用として、チトクローム P450 (CYP) 3A阻害作用、P糖蛋白質に対する阻害作用が報告されている。

(2) アジスロマイシン

アジスロマイシン (azithromycin: AZM) は健康保険上の適応拡大によってNTM症に投与可能となった薬剤ではない。海外で通常用いられておりガイドラインに記載されている薬剤であって、本邦で健康保険上適応申請がなされていないことで、医療者、患者両者が不利にならないよう、適応外使用を支払い基金で審査し承認された審査情報提供事例⁷⁾であり、国保でも査定対象にはならない。2020年2月に日本結核・非結核性抗酸菌症学会社会保険委員会が申請し承認された。そのため本邦の教科書では、AZMはNTM症治療において記載されない。

AZMは高齢者においても、加齢によるCmax上昇はなく、AUCの平均値は若干高くなる傾向であるが年齢による明らかな上昇を認めない、という特徴を有し、チトクローム P450 (CYP) 3A阻害作用、P糖蛋白質に対する阻害作用を有しない。1日投与量250 mg (1錠相当)、間欠治療 (隔日週3回投与) でも1回500 mg量 (2錠相当) であり、忍容性が高いと考えられる。組織内半減期が長いこと、市販後報告で、肝機能障害、QT延長、心室性頻脈の集積があったため注意する⁸⁾。

欧米のガイドラインでは、*Mycobacterium avium/intracellulare* 症治療において、CAMよりAZMが推奨されるが、その理由として、アジスロマイシンの相互作用の少なさ、錠数、苦みなどの問題、費用の点でより忍容性があるとされている⁴⁾。

(3) エタンブトール

エタンブトール (ethambutol: EB) 投与時の高齢者に対する注意として、生理機能の低下から少量から投与するなど注意すること、視力障害に注意すべきとある⁹⁾。EBの視機能障害については、投与量、累積投与量の影響が示唆されるとの報告がなされている¹⁰⁾。腎機能低下の場

合、結核治療時には正常からCcr 30 mL/分までは減量、Ccr 30 mL/分未満では隔日または週3回全量投与、と示されている⁹⁾。

(4) リファンピシン

リファンピシン (rifampicin: RFP) は、一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど慎重に投与するとの注釈があるが、具体的な量の提示は行われていない。相互作用が多い薬剤であること、肝障害だけでなく、胃腸障害、骨髄抑制、腎障害など注意すべき副作用の多い薬剤として知られている。

(5) アミノグリコシド薬^{11) 12)}

アミノグリコシド薬として健康保険下で査定されない薬剤は、ストレプトマイシンと、2019年審査事例として承認されたアミカシンである。腎障害と第8脳神経障害は古くから知られる副作用であり、不可逆であることから、特に高齢者では慎重に投与を行う。また、稀ではあるが神経筋遮断作用を生じることがあり、投与早期から下顎の痙攣が観察されることがある。高齢者では特に腎機能低下によるアミノグリコシド薬の排泄の低下からアミノグリコシド薬血中濃度上昇が生じ、第8脳神経障害の発症リスクが上がること、ビタミンK欠乏に注意する。

(6) イミペネム

イミペネムシラスタチンは*Mycobacterium abscessus* 症治療の初期導入に必須な薬剤であるが、腎機能によって投与量を変更する。審査事例承認であり¹³⁾、成人には1回0.5~1.0 g (力価) を1日2~3回、90日まで投与が可能であるが、アミカシン等との併用が原則であり、腎機能を注意深く観察する必要がある。

(7) クロファジミン

クロファジミンについては添付文書上も高齢者への注意は記載されていない。しかしこの薬剤の特徴として、色素沈着があることは、高齢者にも必ず説明し理解を得る必要がある。また、本薬剤の蓄積が腸間膜や脂肪組織に生じることから、消化器症状には慎重な対応が必要である。本薬剤も審査事例承認薬であるが、*M. abscessus* 症のみへの適応外承認であり、他のNTM菌への適応は認められていない¹⁴⁾。

高齢者における治療上の問題点

(1) RFP投与

高齢者では、菌陰性化が図られている場合、ないしは排菌量が少なく病状が安定している場合、RFP, EB, CAM (RECレジメン) 併用からEB, CAM (ECレジメン) の2者投与のstep down、ないしは終了を早めるという選択肢はあるのであろうか。Miwaらは、RFPによるチトクローム P450の誘導のためCAMおよびCAM代謝産物の血中濃度は低下すること、RFPを含んだRECレジメンと

ECレジメンを比較し、12カ月後の菌陰性化率に有意差がない¹⁵⁾と報告した。また同じグループのItoらは、RECレジメンとECレジメンでCAM耐性率を比較したところ、ECレジメン群でむしろ低かった、と報告した¹⁶⁾。高齢者において治療安定期に、step downとしてRFPを終了するという治療の可能性について、知見の集積が望まれる。

(2) 高齢者に対するアミノグリコシド投与

アミノグリコシド薬を高齢者に投与するのは一概に危険であろうか。アミカシンの投与時の留意事項には、血中濃度測定の記事を付記しており¹¹⁾¹²⁾、アミカシンは血中濃度の安定が早いので、投与開始後2～3日で測定可能である¹⁷⁾。特に、高齢者、特にいらい瘦を生じた患者や腎障害のある患者では、投与量を減量または投与間隔をあけ慎重に投与量を調節することで、投与可能な場合もあると考えられるが、不適切な投与で耐性を獲得しないよう注意する。

(3) アミカシンリポソーム吸入用懸濁液

アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 (Amikacin liposome inhalation suspension: ALIS) においても年齢制限はなく、有用性、副作用の点から考慮する必要がある。有効性は、ネブライザー使用状況、薬理学的作用、副作用、呼吸パターンに左右される。ALIS治療が不向きではないかと考えられる要件は、私見ではあるが、ALIS吸入を連日行えない生活背景、器具洗浄ができない環境、呼吸状態悪化時、自覚症状を訴えられない患者、認知機能の低下のある患者と考える¹⁸⁾。家族の補助にも限界があり、長期に連日継続する治療であるため、高齢者への導入は慎重に行うべきである。

(4) エリスロマイシンへの置き換え

自覚症状および画像検査が軽微あるいは軽症であり、喀痰から非結核性抗酸菌が検出されるものの、治療をためらう場合は少なくない。本邦では保険適応外であるが、びまん性汎細気管支炎患者にエリスロマイシン少量長期療法が導入されその有効性が確認されており、エリスロマイシン少量長期投与が、気管支拡張症ないしはごく軽症のNTM患者にも行われてきた。欧州呼吸器学会の気管支拡張症のガイドライン¹⁹⁾では、年間3回以上増悪がある患者については条件付きで中程度のエビデンスとしながらもマクロライド薬の長期投与について推奨をしている。

14員環マクロライドであるクラリスロマイシンに交差耐性が生じる可能性については影響がないことが示されているが、漫然とした投与は耐性を招きかねず、エリスロマイシンにも偽膜性大腸炎や心室頻拍、QTc延長、アレルギー症状、視力低下などの副作用が報告されており、慎重な対応が望まれる。

(5) 薬剤忍容性

70歳以上の患者に対する忍容性について本邦のUchidaらの報告では、3薬剤以上の薬剤を用い、12カ月以上治療した28例中、薬剤変更した2名、継続不可の5名は副作用で、副作用以外での継続不可5例、有効性なしの1例をあわせ、28例中13例(46.4%)で治療継続ができなかったが、15例(53.6%)では継続可能であった²⁰⁾。

(6) 無治療による変化

Kimizukaらは、無治療肺MAC症の患者に生じる変化について報告しており、BMIの低下、一秒率の低下、画像の悪化が生じると報告²¹⁾している。治療をする意欲のある高齢者にはやはり治療を行っていく意義はあるのではないかと筆者は考えている。

NTM-PD高齢患者における生活上の指導

— まとめて代えて —

NTMは自然界から人に感染する菌であり、曝露予防が必要となる。高齢者でもできるだけ新たな菌の曝露は受けないほうが良く、以前より報告されている浴室を中心とした家庭環境からの曝露だけでなく、職業としての曝露、趣味からの曝露も示されている²²⁾。

高齢者については一様に考えるのではなく、高齢者にとってのそれ以後の生活を楽しむことができる、人生の糧を考えていけるような指導を行う必要がある。フレイルの予防も考慮した積極的な呼吸理学療法の指導、栄養指導、加えて呼吸器および全身のセルフマネジメントを多職種で行っていく必要がある。

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

文 献

- 1) 橋本正良：高齢者診療の基礎知識. 日内会誌. 2018; 107: 2415-2419.
- 2) 齋藤正和, 作山晃裕, 森沢知之, 他：加齢に伴う呼吸・循環・腎臓機能の変化. 理学療法学. 2021; 48: 542-647.
- 3) 小川賢二：肺MAC症の治療. 「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.
- 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) Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al.: British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax. 2017; 72: ii1-ii64.
- 6) マイラン株式会社：医薬品インタビューフォーム クラリスロマイシン200 mg錠. <https://www.mylan.co.jp/media/>

- MylanJP/documents/epd_products/interview_updated/if_klc.pdf. (最終閲覧日2022/11/01)
- 7) 厚生労働省保険局医療課長, 厚生労働省保険局歯科医療管理官: 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて. 保医発0226第2号, 令和2年2月26日. http://www.hospital.or.jp/pdf/14_20200226_01.pdf (最終閲覧日2022/11/01)
 - 8) 沢井製薬株式会社: 医薬品インタビューフォーム アジスロマイシン錠250 mg「サワイ」. https://med.sawai.co.jp/file/pr22_1525.pdf. (最終閲覧日2022/11/01)
 - 9) サンド株式会社: 医薬品インタビューフォーム. 2018年改訂 エタンプトール製剤 125 mg 錠, 250 mg. <https://image.packageinsert.jp/pdf.php?mode=1&yjcode=6225001F1044>. (最終閲覧日2022/11/01)
 - 10) WHO: Ethambutol efficiency and toxicity, 2006. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69366/WHO-HTM_TB_2006.35_eng.pdf;jsessionid=6A83B9EC05751B0D5AF149649F2D6341?sequence=1. (最終閲覧日2022/11/01)
 - 11) MeijiSeikaファルマ: 医薬品インタビューフォーム 硫酸ストレプトマイシン1 g「明治」. https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/780009_6161400D1034_1_1F.pdf. (最終閲覧日2022/11/01)
 - 12) 社会保険診療報酬支払基金: 第20次審査情報提供事例(医科) https://www.ssk.or.jp/pressrelease/pressrelease_h30/press_310225_1.files/pressrelease_310225_1_5_2.pdf. (最終閲覧日2023/01/01)
 - 13) 社会保険診療報酬支払基金: 第25次審査情報提供事例(医科) https://www.ssk.or.jp/pressrelease/pressrelease_r03/press_030927_2.files/030927_25_ika.pdf (最終閲覧日2023/01/01)
 - 14) 厚生労働省保険局医療課長, 厚生労働省保険局歯科医療管理官. 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて. 保医発0927第1号, 令和3年9月27日. <https://www.jbsoc.or.jp/seika/wp-content/uploads/2021/10/e61aad662b27e9417ea75179604eb8ac.pdf>. (最終閲覧日2022/11/01)
 - 15) Miwa S, Shirai M, Toyoshima M, et al.: Efficacy of clarithromycin and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. A preliminary study. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 ; 11 : 23-9.
 - 16) Ito Y, Miwa S, Shirai M, et al.: Macrolide resistant *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease following clarithromycin and ethambutol combination therapy. *Respir Med*. 2020 ; 169 : 106025.
 - 17) 日本化学療法学会/日本TDM学会 抗菌薬TDMガイドライン作成委員会: アミカシン・ゲンタマイシン・トブラマイシン. 「抗菌薬TDMガイドライン」. 杏林社, 東京, 2016, 79-104.
 - 18) Fischer A, Stegemann J, Scheuch G, et al.: Novel devices for individualized controlled inhalation can optimize aerosol therapy in efficacy, patient care and power of clinical trials. *Eur J Med Res*. 2009 ; 14 Suppl 4 (Suppl 4) : 71-77.
 - 19) Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al.: European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017 ; 50 : 1700629. (最終閲覧日2022/11/01)
 - 20) Uchida Y, Terada J, Homma T, et al.: Safety and Efficacy of Nontuberculous Mycobacteria Treatment among Elderly Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2020 ; 56 : 517.
 - 21) Kimizuka Y, Hoshino Y, Nishimura T, et al.: Retrospective evaluation of natural course in mild cases of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *PLoS One*. 2019 ; 14 : e0216034.
 - 22) Faverio P, De Giacomi F, Bodini BD, et al.: Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an integrated approach beyond antibiotics. *ERJ Open Res*. 2021 ; 7 : 00574-2020.

エビデンスに基づいた結核治療法の選択と変更法

吉山 崇

キーワード：結核，治療，エビデンス

タイトルの“エビデンスに基づいた”というのは、近代科学における理念の一つで、実験データや症例など具体的な証拠（evidence）に基づく理論や議論の構築という。“経験に基づいた”に対応する言論となる。

結核は放置すると5年以内に半分が死亡し¹⁾、一方、自然治癒した3分の1もその後の再発率が高く、基本的には結核は治療しなければならない疾患であるが、感染性を抑え込めており、有害事象、経口摂取困難ほか治療が困難な場合、死に至る前の状態でも治療が必須なのか？という疑問に対する一律な回答はない。

結核症とは結核菌が見つかった状態で診断がされるが、IGRA陽性と臨床症状あるいは画像診断で、結核という仮の診断で治療が行われることがある。放置すると致死的となる危険が高い粟粒結核髄膜炎や、確定診断のための努力をしている間に患者がいなくなってしまう確定診断の機会を逃す危険のある、蔓延国出身者、住所不定者などではしばしば治療が先行する。

結核の標準治療²⁾³⁾は、患者が感染している菌に有効な（感受性である）薬剤を、菌数が多い初期に原則4剤以上併用し、最短でも6カ月間継続して投与することにある。標準治療でも高齢者とか重症の人は死亡するが、治療開始時の重症度や年齢などによる因子が大きく⁴⁾、結核治療レジメンの数的な評価としては判断が難しい。標準治療では治療失敗、つまり治療終了時に菌がまだ陽性であるということはほとんどなく、薬のレジメンの強さについては、治療失敗率および治療終了後の再発率で判断するが、治療失敗＋再発が2～3%程度までは、感性結核標準治療でもみられてきた⁵⁾。また、最近のエビデンス構築では、背景が同じ患者であれば同じ死亡率と推定されるので、背景をそろえたintention to treat、つまり

治療を開始した患者群すべてを評価し、一定期間終了時の菌陰性生存（favorable）割合を比較する、ということが行われている。unfavorableな結果としては、治療失敗、再発、有害事象による中止のほか、治療中断、死亡を評価する。イソニアジド、リファベンチン、ピラジナミド、モキシフロキサシンを2カ月、ピラジナミドを終了して残り2カ月の合計4カ月の治療短縮レジメンで治療成績が報告され、favorableな結果が6カ月標準治療と同じ割合ということで高く評価されている⁶⁾。ただ、中断などの危険が減っているが、治療終了時菌陽性および再排菌の割合はやや高そうで、真に今後導入すべき治療かどうかはまだよくわからない。もうひとつ、小児の塗抹陰性肺結核、リンパ節結核など軽症例で、標準6カ月治療を4カ月で終了する4カ月短期治療についても6カ月治療と比較して治療成績に遜色がないという報告⁷⁾がされており、小児の軽症例について、推奨が変更される可能性がある。

標準治療としては、イソニアジド、リファンピシン、エタンブトールのみで、ピラジナミドを含まない9カ月治療でも、再排菌割合は3%程度でピラジナミドを含む治療とさほど違いがない⁸⁾。長期治療になるので、6カ月標準治療のほうが望ましいのが、肝障害、痛風などピラジナミドを使用しがたい場合に用いられる²⁾。妊婦については、ピラジナミドで有害事象が増えているというエビデンスがなく、WHOではピラジナミドを含んだ治療を推奨しているが、米国では、ピラジナミドを含んだ妊婦の治療情報が少ないとして、ピラジナミドを含まない治療も許容しており²⁾日本も同様⁹⁾である。80歳以上の高齢者に対しては、米国²⁾もエキスパートオピニオンだが、ピラジナミドを含まない治療も容認しているが、ピ

ラジナミドを含んだ治療の問題となるのは肝障害である。肝障害の頻度について、ピラジナミドを含んだ治療と含まない治療を比較した萩原¹⁰⁾は、両者で肝障害の違いがないと報告しているが、結核療法研究協議会¹¹⁾では、肝障害発生率はピラジナミド使用群で高いが有意差はなく、肝障害に伴う死亡は使用群で高いが有意差はなかった。以上よりピラジナミドは80歳以上でも筆者は使用可能と考えている。ただ、高齢者では肝障害の頻度自体が高いので注意が必要である。

治療延長については、菌量が多く菌陰性化が遅い例では再発の危険が高いため治療延長が推奨されている²⁾¹²⁾。「結核医療の基準」⁹⁾では、免疫抑制宿主でも治療延長が推奨されている。HIV陽性者についてのメタアナリシスの論文¹³⁾では、治療失敗、再発、死亡を起こす要因について議論している。リファンピシンの使用期間が8カ月以上が6カ月あるいは2カ月治療より、失敗再発死亡が少なく、抗レトロウイルス薬（ARV）使用例、毎日治療でも失敗再発死亡が少なく、多変量分析でもそれぞれ独立して、失敗再発死亡が少ないと報告している。ただ、ARV使用例で毎日治療をした場合に限定すると、治療期間が6カ月か8カ月かの差は有意ではなくなる。糖尿病については、日本からは和田¹⁴⁾、結核療法研究協議会¹²⁾、多数の症例では台湾¹⁵⁾の報告があり、いずれも6カ月治療よりも治療を延長した9カ月治療で再発率が低くなっているが、台湾の報告では、DOTSで標準治療が80%以上きちんとできた例のみでの成績では有意差がなくなったとしており、治療延長が必須ではないのかもしれない。珪肺については、1990年代の香港からの報告¹⁶⁾でリファンピシン、ピラジナミドを含んだ6カ月治療と8カ月以上の治療の比較で、6カ月治療群では3年間で22%、5年間で33%が再発、8カ月治療群では3年間、5年間ともに7%の再発で、再排菌に差があったという報告をしており治療延長を支持するものであった。

有害事象の発生時の対応は、頻度が少ないためエビデンスが少ない。有害事象が起こった場合の対処法としては、①有害事象が起こっても対症治療薬を併用するなどして使い続ける—使い続けられるなら問題なし、②有害事象が起こったら薬を中止し、使用可能な薬を再投与する、の2つの対応がある。原因薬剤の同定がまず必要だが、薬それぞれの有害事象の頻度から類推して一つ一つ試すことになる。最終的には、標準治療にできるだけ近い治療をめざすが、最終的に使える薬を用いた適切な治療ができればよい、ともいえる。標準治療ができない場合の治療は長期にわたるが、再発の危険は標準治療とさほど違いがなく、ただ、他の有害事象の危険、経済的・時間的負担が大きくなる。また、感受性不明の場合、治療中に耐性薬剤を増やさないとと思われる治療を行うため

に、万一それぞれの薬への耐性菌であった可能性を考慮して、使用中の感性薬が1剤になってしまっても耐性を増幅させる危険を最小にしながらの治療が必要となる。実際に行った治療が正しかったかどうかは、治療失敗した際の後の培養陽性再排菌、つまり事後にはわからない。

有害事象の一つである肝障害時の対応について、結核病学会治療委員会の報告¹⁷⁾ではAST、ALTが3倍以上で有症状または5倍以上の場合、いったん薬を中止する。重症など薬が必須ならストレプトマイシン、エタンブトール、レボフロキサシンを併用しつつ、肝機能が正常化したのち、肝細胞型の肝機能異常なら、リファンピシンを追加する。その1週間後、悪化したらリファンピシンを中止し、悪化しなければリファンピシンを継続しつつイソニアジドを追加する。その1週間後、悪化したらイソニアジドを中止しピラジナミド追加する、という方式で標準治療に近い治療を目指す。胆汁うっ滞型の肝機能異常の場合は、リファンピシンでなくイソニアジド、ついでピラジナミド、と薬を選択するとしている。この方法が実際に妥当であるという評価をした論文はなく、肝障害時の再開としては、ATSガイドライン¹⁸⁾によるリファンピシンからの再開と、BTSガイドラインによるイソニアジド（50 mgからの漸増）からの方法、両者の比較の論文はあるが、治療成績はほぼ同じという結果になっている。アレルギーが起こった際の対応としては、アレルギー反応発生時に使用していた薬が減感作治療で使えるようになる割合は70~100%で、減感作治療は試してみる価値のある方法と思われる¹⁹⁾。

治療中断後戻ってきたときの治療については、戻ってきたとき菌陽性なら初めから治療しなおす。だが、陰性化したのちについてはエビデンスがなく、米国²⁾、日本⁹⁾とも専門家意見によっている。日本では、初期強化期60日分は90日以内、維持期についてはピラジナミドを含んだ6カ月治療では120日分を180日以内、含まない9カ月治療では210日分を315日以内に服薬を終えれば可とするとし、以上の期間を超えた場合および連続2カ月以上の中断、または中断後の再開時に菌量の増加など症状の悪化がみられた場合には、改めて治療方法を検討する、としている。

結核治療開始時には、薬剤感受性が不明であり、従来は、治療歴がある場合は過去の治療、接触歴がある場合は感染源の感受性検査結果を考慮し、いずれもない場合は標準治療で治療開始時のレジメンを決定する、としていた。核酸増幅法を用い、結核診断と同時の耐性遺伝子の検出が進んでいる。COVID-19対策で日本でも導入が進んでいるGeneXpertの機械を用いたXpert MTB-RIFによるリファンピシン耐性遺伝子の検出はその1例である。リファンピシン耐性の場合、その他の薬の感受性

検査結果が不明な場合の治療方針を考える必要がある。2021年の結核の統計²⁰⁾によれば、60名のリファンピシン耐性のうち46名はイソニアジドも耐性である。他の薬の感受性が分かるまでの治療で有効薬剤が1剤となってしまうと、その1剤を耐性としてしまうので、耐性増幅を防ぐためには、速やかに使用薬剤感受性検査結果を知る、感受性検査結果が判明するまでの選択肢は、①治療しない、②多くの薬を使用しつつ感受性検査結果を待つ、となる。国際的には途上国も含め、リファンピシン耐性と判明後イソニアジドとレボフロキサシンのLine Probe Assayによる感受性検査の喀痰からの実施が一般的だが、日本ではこれらの感受性検査は培養の後にしか分からず、速やかに耐性遺伝子を調べる方法の日本における導入が必須となる。

イソニアジド耐性、その他のリファンピシンを含むすべての薬剤に感性的場合の治療としては、リファンピシン、ピラジナミド、エタンブトール、レボフロキサシンの6カ月治療が最適とメタアナリシスで評価され²¹⁾、推奨²²⁾されている。

リファンピシン、イソニアジド耐性の結核については、日本で推奨する治療薬²³⁾は、メタアナリシス²⁴⁾に則ったWHO²²⁾および日本の報告²⁵⁾などによっているが治療期間は18カ月の治療を標準としている³⁾²³⁾。WHOでは新たなエビデンスをもとに推奨²²⁾を行い、また改訂²⁶⁾している。世界的には、ベダキリン、リネゾリドを軸とした6カ月ないし9カ月治療が標準となりつつある。

薬剤感受性検査が得られない結核症については、標準治療での治療が通常である。ただ、リファンピシン、イソニアジド両剤耐性の場合、標準治療でエタンブトール、ピラジナミド治療によりピラジナミド耐性化の危険があるが、レボフロキサシン、新薬は不使用なので耐性化の危険はない。一方、イソニアジド耐性リファンピシン感性的場合、リファンピシン耐性化の危険があるが、薬剤感受性検査結果が得られないほど菌量が少ない場合の耐性化の危険については、情報が無い。イソニアジド耐性結核の場合、後半の維持治療期間もエタンブトールを併用する、あるいは、エタンブトールとピラジナミドを併用するほうが、治療失敗の危険は少なく²¹⁾、空洞例あるいは拡がり2など培養が陽性となって薬剤感受性検査結果が得られて然るべき、というほどの菌量であったら、標準治療とはしても、後半もエタンブトールの併用が望ましいと思われる。

本発表にあたっては、本日までにできている予定であった結核診療ガイドラインを作成中の、作成委員、システマティックレビューチームの先生方との議論を参考にしているが、本稿は吉山個人の責任による文章である。

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) National tuberculosis institute, Bangalore, Tuberculosis in a rural population of South India: a five-year epidemiological study. Bull WHO 51 1974 ; 473-88.
- 2) ATS, CDC, IDSA, ERS. Official American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016 ; 63 : e147-e195.
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課長：「結核医療の基準」の一部改正について。健感発1018第1号，令和3年10月18日，改正後結核医療の基準全文。
- 4) Waitt CJ, Squire SB: A systematic review of risk factors for death in adults during and after tuberculosis treatment. Int J Tuberc Lung Dis. 2011 ; 15 (7) : 871-85.
- 5) 馬場治賢，新海明彦，井樋六郎，他：肺結核短期療法の遠隔成績。無作為割り当ての4方式による6カ月療法の終了後6年までの遠隔成績。結核。1987 ; 62 : 329-339.
- 6) Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al. for the AIDS Clinical Trials Group and the Tuberculosis Trials Consortium: Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. NEJM. 2021 ; 384 : 1705-1718.
- 7) Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, et al.: Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children. NEJM. 2022 ; 386 : 911-922.
- 8) Slutkin G, Schecter GF, Hopewell PC: The results of 9-month isoniazid-rifampin therapy for pulmonary tuberculosis under program conditions in San Francisco. Am Rev Respir Dis. 1988 ; 138 : 1622-4.
- 9) 日本結核学会治療委員会：「結核医療の基準」の改訂—2018年。結核。2018 ; 93 : 61-68.
- 10) Hagiwara E, Suido Y, Asaoka M, et al.: Safety of pyrazinamide-including regimen in late elderly patients with pulmonary tuberculosis: A prospective randomized open-label study. J Infect Chemother. 2019 ; 25 : 1026-1030.
- 11) 結核療法研究協議会内科会：80歳以上の結核標準治療の検討。結核。2017 ; 92 : 485-491.
- 12) 結核療法研究協議会内科会：ピラジナミドを含む標準治療後の再発率。結核。2009 ; 84 : 617-625.
- 13) Khan FA, Minion J, Pai M, et al.: Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2010 ; 50 (9) : 1288-99.
- 14) 和田雅子，吉山 崇，尾形英雄，他：初回治療肺結核症に対する6カ月短期化学療法の成績—その効果，副作用と受容性について6年間の経験から。結核。1999 ; 74 : 353-360.
- 15) Wang JY, Lee MC, Shu CC, et al.: Optimal duration of anti-TB treatment in patients with diabetes: nine or six months? Chest. 2015 ; 147 (2) : 520-528. doi: 10.1378/chest.14-0918

- 16) Hong Kong Chest Service: A controlled clinical comparison of 6 and 8 months of antituberculosis chemotherapy in the treatment of patients with silicotuberculosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis*. 1991 ; 143 : 262-7.
- 17) 日本結核病学会治療委員会：抗結核薬使用中の肝障害への対応について. *結核*. 2007 ; 82 : 115-118.
- 18) Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al.: An Official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 ; 174 (8) : 935-52.
- 19) Kobashi Y, Abe T, Shigeto E, et al.: Desensitization Therapy for Allergic Reactions to Antituberculous Drugs. *Internal Medicine*. 2010 ; 49 : 2297-2301.
- 20) 結核予防会：「結核の統計2021」.
- 21) Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, et al.: Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2018 ; 6 (4) : 265-75.
- 22) WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment, available at <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048> (on Sept. 21, 2022)
- 23) 日本結核非結核性抗酸菌症学会治療委員会：本邦での多剤耐性結核治療に対する考え方. *結核*. 2020 ; 95 : 79-84.
- 24) Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment — 2017: Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018 ; 392 (10150) : 821-834.
- 25) 吉山 崇, 尾形英雄, 佐々木結花, 他：多剤耐性結核症の外来治療の有効性と限界について. *結核*. 2017 ; 92 : 529-534.
- 26) WHO Rapid communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis 2022, available at <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-TB-2022-2> (on Sept. 19, 2022)

一般社団法人 日本結核・非結核性抗酸菌症学会

定例理事会議事録

2022年度第2回

理 事 会 報 告

日 時：2022年11月28日18時00分～19時30分
場 所：福田商店学会事業部会議室（大阪市中心区）

出 欠：出席（理事36名中出席33名）：磯部威理事長、
菊地・迎・佐々木常務理事、阿彦・網島・猪狩・
石井・今泉・木村・黒沼・桑原・権・白石・高
橋・谷本・田村・辻・露口・富岡・中野・新實・
長谷川・平井・藤田昌樹・船山・松本・三木・
御手洗・森高・矢寺・山本・吉山理事
永田委員長、大崎97回会長
小倉・高橋・宮崎監事
委任状（1名）：小林理事
欠席（2名）：須田・藤田次郎理事

議 案

- 第1号議案 第97回（旭川）学術講演会報告
- 第2号議案 第98回（東京）、第99回（長崎）、第100回（横浜）学術講演会準備状況
- 第3号議案 名誉会員・功労会員の推薦
- 第4号議案 委員会報告
- 第5号議案 支部会報告
- 第6号議案 ICT（Information and Communication Technology: 情報通信技術）活用ワーキンググループの設置について
- 第7号議案 規程の改定について
- 第8号議案 理事・支部長選挙について
- 第9号議案 その他

佐々木常務理事より会の成立が宣言され、磯部威理事長の議長により開始。

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

第1号議案 第97回（旭川）学術講演会報告

大崎会長より参加人数、会計報告がなされた。
コロナ第6波収束後の開催となった。現地参加約800

名、合計参加数1729名。全体収入は約4300万円、支出は約3900万円。学会からの総会準備金1000万円のうち、会計報告書に記載された総会準備金返金額438万6963円については変更させていただきたいが、学会の顧問税理士からの指摘があり、金額を変更するには学会側とのすり合わせが必要。

第2号議案 第98回（東京）、第99回（長崎）、第100回（横浜）学術講演会準備状況

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

第3号議案 名誉会員・功労会員の推薦（承認された。）

名誉会員：阿彦忠之
功労会員：該当なし

第4号議案 委員会報告

1. 編集委員会

昨年より、学会誌への投稿数を増やす取り組みをしている。

① Vol. 97支部別の投稿原稿数が報告された。代議員数に合わせ支部別の目標投稿数を定めたが、達成された。ご協力に御礼申し上げる。引き続き2023年度も継続していただきたい。

② 委員会総説シリーズ（治療・予防・非結核性抗酸菌症対策・抗酸菌検査法検討委員会）の掲載状況が報告された。非結核性抗酸菌症対策・抗酸菌検査法検討・治療各委員会より、それぞれ総説をご投稿いただいた。今後、各委員会でアップデートしていただくことが望ましい。学会誌を各委員会の情報発信の場としてご利用いただきたい。原稿執筆料については今後も支払うことを考えている。

③投稿規程の改定（承認された。）「原稿作成について
のお願い」第8項「データ共用に関するポリシー」を削
除する。新たに第8項として下記を加える。「8. 薬剤
や医療機器を未承認・適応外・禁忌などで使用してい
る場合は、その使用が施設内の委員会などで承認され
ている旨を、本文中に記載する」。背景：適応外使用に
ついての記載の追加は、かねてより委員会内で議論さ
れており、日本呼吸器学会誌の投稿規程が2022年7月
に改訂されたことを受けて今回の追加を提案する。

④創刊号から最新号までの学会誌ホームページ掲載
方法について（承認された。）現在、J-STAGEへの登
載と学会内サーバーに分かれて、学会誌が掲載され
ている。閲覧しやすいように、創刊号から最新号ま
で統一して学会内サーバーに掲載する。作業の予算
見積金額47万円。2022年度委員会経費予算に
余裕があるので充当させていただく。

2. 治療委員会

治療委員会の総説を6報、学会誌 Vol. 97へ掲載
した。「デラマニド・ベダキリン適格性確認システ
ム」の運用をしている。策定中の委員会報告案があ
るので随時進めていきたい。

3. 社会保険委員会

2024年診療報酬改定に向け、「提案意向調査」の
提出を2022年10月17日～12月7日に行う。内保
連の各領域から順位をつけられ厚労省へ提出する。
代議員へ希望を募集したが、この後、診療報酬改
定作業について会員からの希望がなければ、従来
提出してきた以外、加算等の申請は行わない方向
で、次の社会保険委員会へ申し送る予定。今まで、
本学会は加算項目を提出していたが、新規技術項
目を加えないと厚労省のヒアリングの場につけな
いことが判明したため、以下の2項目で提出する
予定。①ロシュ MTB RIF/INH 試薬、②アミカ
シン2回、血中濃度測定、3回／月外来。

4. 教育・用語委員会

第97回学術講演会の講演内容の資料・音声を学
会ホームページ（会員専用サイト）で公開した〔特
別講演1題・教育講演1題・エキスパートセミナー
12題〕。第98回も同じ形式で掲載したい。（承認
された。）

5. 予防委員会

LTBI治療の使い分け、ワクチンの議論を進め
ている。（理事長）LTBIに関して臨床の現場での
実際の対応、呼吸器内科医にわかりやすいメッセ
ージを作っていくようお願いする。小児のLTBIを
早急に出していただきたい。

6. 非結核性抗酸菌症対策委員会

肺非結核性抗酸菌症の治療に関する見解が委員
会でまとまり、日本呼吸器学会感染症・結核学術
部会からコメ

ントもいただき、現在、最終稿を作成中であり、
来年には発出する予定である。

7. 抗酸菌検査法検討委員会

抗酸菌検査に関するアンケート調査を、臨床微
生物学会と共同で実施している。130検査施設の
データを集約している。先に臨床微生物学会で
発表する。その後、本学会の理事会で報告する。

8. 国際交流委員会

前回の理事会で海外留学助成について提案し
たので、協賛企業に打診した。協賛に前向きな
企業もあり、協賛が可能であれば募集要項を委
員会でブラッシュアップして次回の理事会に
提出したい。

（理事長）若手・中堅医師が活躍できて
素晴らしい企画である。学会の活性化につな
がるので是非お進めいただきたい。

9. 認定制度審議委員会

（理事長）5月に委員会開催（WEB）した。
認定制度・エキスパート制度の改定、専門医
の育成のための研修カリキュラム作成を進め
たい。認定制度委員長、教育・用語委員長と
相談し、早めに案を作成し理事会に提案する。

10. 認定制度委員会

（1）2023年度「結核・抗酸菌症認定医・指
導医」資格の申請／更新者

認定医：新規申請92名／更新申請148名

指導医：新規申請35名／更新申請149名

（2）2022年度 ICD 新規申請：4名

（3）「結核・抗酸菌症認定医・指導医」登
録者（2022年5月30日現在）

認定医：944名／指導医：570名 合計：1514名

（4）第97回（旭川）学術講演会にて生涯
教育セミナー4件を実施した。

（5）第390回 ICD 講習会；第97回（旭
川）学術講演会にて実施した。

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

11. エキスパート委員会

（1）2023年度「登録／認定抗酸菌症エ
キスパート」の申請／更新者

登録エキスパート：新規申請32名／更新
申請10名

認定エキスパート：新規申請9名／更新
申請2名

（2）2023年度「登録／認定抗酸菌症エ
キスパート」の登録者

登録エキスパート：210名／認定エキ
スパート：48名 合計：258名

（3）第97回（旭川）学術講演会 エキ
スパートセミナーの企画をした。

（4）禁煙推進委員会と本委員会のワー
キンググループ

による「結核患者（潜在性結核感染者を含む）のための禁煙支援指針（案）～呼吸器疾患との関連も含めて～」を作成した。ご意見いただき理事会でご承認いただきたい。

（5）MR（医療情報担当者）のエキスパート資格申請について

（6）結核予防会対策支援部にて普及啓発の広報活動を実施している。

（理事長）常務理事会で相談しMRの認定は見送る。次回理事会で代替案を提出する予定。エキスパートの資格取得を都道府県で依頼したい。

12. 結核診療ガイドライン統括委員会

システマティックレビュー（SR）委員約60名が参加してSRを進めている。月ごとの進捗状況を報告している。2022年度内に仮推奨レベルで報告を終え、2023年1月に投票の予定で進めている。

（理事長）大変な作業をしていただいている。今後のガイドライン作成にも関わるので宜しくお願いする。

13. 広報・ホームページ委員会

編集委員会で学会誌の掲載方法を変更する。教育・用語委員会でオンデマンド配信をする。

2023年度日本医学会総会の分科会で展示するポスターを作成した。結核が減り、非結核性抗酸菌症の死亡率が増えていることや、学会の目標を掲示する。

（理事長）作成したポスターは、4月に東京国際フォーラムで展示される。

14. 倫理委員会

「結核診療ガイドライン」作成にあたり、SR委員、外部委員を含む約90名のCOI審議を終え、統括ガイドライン委員長へ必要事項を伝えた。

15. 100年記念誌委員会

（理事長）委員会を開催した結果、B5判200～300頁で作成予定。手にとって閲覧できるものがよい。執筆は理事へ依頼する予定。

（理事長）各種委員長と第97回学術講演会前に面談をした。今後も委員長面談をさせていただきたい。将来計画委員長に同席いただく。以前実施した将来計画委員会アンケートを参考に相談したい。日程調整をするので宜しくお願いする。

第5号議案 支部会報告

北海道支部：今後5学会合同で地方会を開催するための準備をしている。日本サルコイドーシス肉芽腫性疾患学会・日本気管支学会・日本肺がん学会・日本呼吸器学会との合同地方会となる。

東北支部：コロナの影響で6月に代議員会を书面開催し

た。支部会則を改定し、地方会会長の重任・再任ができないようにした。

北陸支部：通常年2回、4学会合同地方会、合同評議員会を開催している。次回まで完全WEB開催が決定している。

関東支部：年2回、合同地方会を開催している。コロナの影響で代議員会は書面開催した。

東海支部：年2回、合同地方会、合同代議員会を開催している。5月の代議員会はWEB開催、11月の代議員会は現地開催した。会則の変更等を議論した。

近畿支部：年2回、合同地方会を開催している。変則的になっており、来年から年1回、当学会の主催は2年に1回で開催する予定。他の地方会同様、ハイブリッドで予算がかかってしまうことが今後の課題。

中国四国支部：年1回、12月に合同地方会を開催している。代議員会も12月に開催する。

九州支部：合同地方会は、春は2学会、秋は3学会合同で開催している。2022年度から地方会余剰金が本学会にも入るようになったため、予算に余裕ができてきている。

（理事長）支部長会議（2022年10月5日開催）での内容を報告する。検討事項について各支部より意見を寄せていただき、理事会・推薦委員会・常務理事会で検討していきたい。

検討事項：①地方会の動画配信について。地方会のWEB企画を、学会ホームページの動画配信の一環として掲載したい。各支部で協力する方法をご検討いただきたい。②地方会会長への支援方法について。③今後も支部ごとの開催が必要か。④開催方式（現地開催・WEB・ハイブリッド）について。⑤支部の協力により、女性代議員を増やしていただきたい。⑥推薦委員会の運営方法について（役員選挙規則第24条の改定）。⑦会員獲得のための「お試し入会」の導入について。

支部への依頼事項：①支部の理事会・代議員会を年1回、開催いただく。②支部の通帳管理や、通帳名義、会員名簿の管理を、他団体に委託しないようお願いする。

（理事長）会計、支部事務局について今後整備していく。

第6号議案 ICT（Information and Communication Technology: 情報通信技術）活用ワーキンググループの設置について

（理事長）会員・医療技術者・患者・市民に対し、ICTを用いた情報の発信・生涯教育・啓発活動を行うワーキンググループ（WG）を設置する。WG候補者は理事長が選出し、次回理事会で承認を得るものとする。WG候補者は教育・用語委員長、広報・ホームページ委員長、若手大学教授。WG委員長は理事長が務める。（承認された。）

第7号議案 規程の改定について

「総会・学術講演会申合せ」の改定が承認された。学術講演会の招請講演者の費用について、非会員の演者・座長の旅費・宿泊費については、会長へ申請書を提出し承認を得るものとする。旅費申請書フォームを導入する。(承認された。)

第8号議案 理事・支部長選挙について

(理事長) 選挙日程の会告を学会ホームページに掲載した。既に代議員には選挙投票用紙を郵送している。投票用紙の締切日は、2022年12月25日(日)消印有効。今回から委員会委員長・委員は立候補制となった。選挙投票用紙の返送時、「委員会委員立候補届」も同封いただくようになる。推薦委員会(2月下旬開催)において、委員会委員長・委員を内定する。立候補届を提出された方

が全員、希望どおり委員に就任できるわけではないのでご了承ください。立候補者がいない委員会委員は、推薦委員会で調整する。

第9号議案 その他

過日メール審議により、理事会承認を得たので「組織図」を学会ホームページに掲載する。

第98回学術講演会の前日2023年6月9日(金)に理事会、代議員会を京王プラザホテル新宿で現地開催する。常務理事会で話し合った結果、前例に従い6月9日に各種委員会の開催はしない。事前にZoom、あるいは学会事務局にて開催いただく。委員会開催を希望する委員長は、5月末までに学会事務局へお知らせいただきたい。

以上で理事会は閉会。

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

結 核 第 98 卷 第 1 号（1－2 月号） 隔月 15 日発行

2023 年 1 月 15 日 発行

編 集 兼 儀 部 威
発 行 人

発 行 所 一般社団法人日本結核 非結核性抗酸菌症学会

〒108-0074 東京都港区高輪 4-11-24-A101

電話 (03) 6721-9983 FAX (03) 6721-9986

学会ホームページ <http://www.kekkaku.gr.jp>

© The Japanese Society for Tuberculosis and Nontuberculous
Mycobacteriosis

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

依田印刷株式会社

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

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

権利委託先：一般社団法人 学術著作権協会（JAC）

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3 階

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

投 稿 規 程

2021年12月3日一部改訂

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

例:(定期刊行物)

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

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

(単行本)

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

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

10. 度量衡の単位の書き方は、

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

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

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

13. 別刷は著者の希望により校正時に申し込むこと。費用は著者負担とする。

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

15. 著作権使用については届け出を必要とする。

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

16. 全文を英文で投稿することができる。

投稿分類の定義

基本：結核ならびにその周辺領域に関する学問の進歩に寄与するもの

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

原稿作成についてのお願い

2021 年 12 月 3 日一部改訂

1. 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。

2. 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）。

3. 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。

4. 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。

5. 略語の用い方：本文で最初に用いる時は全記のあと（ ）内に記す。図表で略語を用いる場合は，最初の図表のみ略語と全記を脚注に記す。結核用語事典もしくは日本医学会用語辞典の略語を用いる。

6. 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。

7. 「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。

8. データ共有に関するポリシー。「結核」では，論文に用いられているデータの共有を著者をお願いしています。特に，投稿される論文に臨床試験データが含まれるような場合には，著者は論文内に下記の内容を含むデータ共有ステートメントを記載してください。

- 1) 非特定化された試験データの可否
- 2) 誰に共有されるのか
- 3) データが共有されるまでの流れ
- 4) 共有されるデータの種類
- 5) 共有される関連文書
- 6) いつデータが共有されるのか

〔付記〕

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

共著者の同意書

著 者 _____

論文名 _____

私は本論文の共著者として投稿することに同意致します。

(必ず共著者本人が自署すること)

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

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

☐ 筆頭著者名：_____

☐ 共著者名（本人、但し、集計の際は全員）：_____

論文題名：_____

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

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

（本 COI 申告書は論文掲載後 2 年間保管されます）

（申告日） 年 月 日

Corresponding author （署名）_____

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

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

本自己申告は平成 25 年 1 月から開始する。

本報告書の記載事項（あるいはその一部）は、掲載誌に記載される。

<記入例>

- (1) 著者名：筆頭著者を先頭に、順に共著者を記載する。

○○○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