



Kekkaku 結核

▼ 読みたい項目をクリックしてください

Vol. 98 No.3 May-June 2023

- 原著** 79……結核病棟における COVID-19 のアウトブレイク報告 ■倉原 優他
- 短報** 85……Lung Flute®による抗酸菌症疑い患者への喀痰誘発法の検討 ■小佐井惟吹他
- 症例報告** 89……子宮頸癌を合併し Paradoxical Reaction を呈した結核性腹膜炎の1例 ■加藤千晶他
- 95……肺非結核性抗酸菌症に合併した反応性 AA アミロイドーシスの1例 ■古荘志保他
- 活動報告** 99……遺伝子解析が一致した高齢者施設における結核集団感染事例 ■村上邦仁子他
- 総説** 107……非結核性抗酸菌感染動物モデル—マウス、霊長類、ゼブラフィッシュを用いた研究を中心に ■松山政史他
- 非結核性抗酸菌症対策委員会 総説シリーズ**
- 117……肺非結核性抗酸菌症の患者報告アウトカム (patient-reported outcome: PRO) ■浅見貴弘
- 121……肺非結核性抗酸菌症の外科治療：ガイドライン作成は可能か ■白石裕治
- 委員会報告** 127……耐性遺伝子検査の有無を考慮した結核治療開始時の薬剤選択 ■日本結核・非結核性抗酸菌症学会 治療委員会／社会保険委員会／抗酸菌検査法検討委員会
- 会告** 学会賞（今村賞・研究奨励賞）募集要項

日本結核 非結核性抗酸菌症学会 今村賞に関する申し合わせ

I. 総 則

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

II. 選 考

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

2019年6月6日 一部改定

2020年10月11日 一部改定

今村賞募集要項

2023年度今村賞受賞候補業績の募集を下記の募集要項に従って行いますので、ふるってご応募くださるようご案内申し上げます。

I. 選 考

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

II. 提出書類（A4判にて1～6を1部とし、11部提出）

1. 表紙のタイトルは2023年度今村賞応募者とし、氏名・生年月日・所属・業績の題目を記載。
2. 業績の題目および要旨（2,000字以内、提出論文との関連を明確に記載したもの）。
3. 応募者の学歴および研究歴。なお、研究歴の下に当該業績または他の業績に対して受賞したことのある場合はその旨付記すること。
4. 業績一覧。
5. 当該業績（提出論文）およびそれに関連する業績の論文（5篇以内）の別刷。
6. 業績一覧には、応募者の名前に下線を引き、提出日直近の評価で、1) Impact Factor（数値）2) Citation Index（引用数）を各原著論文に付し、3) 応募者が Corresponding Author である論文には自身の名前に*を付して明示すること。なお、1), 2) については Thomson Reuters の Web of Science を使用すること。

III. 締切日

2023年10月1日（日）消印。

IV. 応募書類の送付先等

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

付記：

1. 受賞者は第99回日本結核 非結核性抗酸菌症学会総会で記念講演を行い、講演内容を英文で結核誌上に発表する。
2. 今村賞に関する書類は特別の事情がないかぎり返戻しない。

日本結核 非結核性抗酸菌症学会 研究奨励賞に関する申し合わせ

I. 総 則

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

II. 選 考

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

2019年6月6日 一部改定

2020年10月11日 一部改定

2021年6月17日 一部改定

研究奨励賞推薦書提出要項

2023年度研究奨励賞受賞候補業績の推薦書を下記の要項に従って提出してください。

I. 提出書類（A4判にて1～6を1部とし、11部提出）

1. 表紙（タイトルは2023年度研究奨励賞被推薦者とし、氏名・生年月日・所属・業績の題目を記載）。
2. 推薦者名（多数の場合は連記）ならび推薦理由（1,000字以内）。
3. 被推薦者の学歴および研究歴。なお、研究歴の下に当該業績または他の業績に対して受賞したことのある場合はその旨付記すること。
4. 業績一覧。
5. 当該業績（掲載論文）およびそれに関連する業績の論文（3篇以内）の別刷。
6. 業績一覧には、被推薦者の名前に下線を引き、提出日直近の評価で、1) Impact Factor（数値） 2) Citation Index（引用数）を各原著論文に付し、3) 被推薦者がCorresponding Authorである論文には自身の名前に*を付して明示すること。なお、1), 2)についてはThomson ReutersのWeb of Scienceを使用すること。
7. その他の事項については、「研究奨励賞に関する申し合わせ」を参照のこと。

II. 締切日

2023年10月1日（日）消印。

III. 推薦書類の送付先等

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

付記：

1. 研究奨励賞に関する書類は特別の事情がないかぎり返戻しない。

結核病棟における COVID-19 のアウトブレイク報告

^{1,2,3}倉原 優 ³木村 仁 ³大槻登季子 ³嶋谷 泰明
³篠原 莉奈 ³雲 依美里 ^{3,4}藤原 綾子 ^{1,2,3}露口 一成

要旨：〔目的〕結核病棟では、医療従事者の全員がN95マスクを着用しており、SARS-CoV-2の感染経路が一定割合で制御されている可能性がある。結核病棟において発生したCOVID-19アウトブレイクについて報告する。〔対象と方法〕対象は、COVID-19アウトブレイク期間中にSARS-CoV-2抗原が陽性となった国立病院機構近畿中央呼吸器センターの結核病棟の入院患者およびこれに関連した全医療従事者である。当該期間のGanttチャートおよび流行曲線を作成し、アウトブレイクを後ろ向きに記述した。〔結果〕SARS-CoV-2陽性と確認されたのは16例（結核患者9例、看護師4例、学生3例）であった。16例中14例（87.5%）がCOVID-19ワクチンを少なくとも1回接種していた。ほとんどの症例は軽症であり、本アウトブレイクに関して死亡例はなかった。〔結論〕全医療従事者がN95マスクを着用しており、結核病棟内におけるSARS-CoV-2の伝播は接触感染が主体と考えられる。院内のアウトブレイクのリスクを低減するうえで、空気感染・エアロゾル感染以外の接触感染の重要性を過小評価してはならないと考える。

キーワード：COVID-19, SARS-CoV-2, N95マスク, 院内感染

はじめに

COVID-19 (coronavirus disease 2019) のパンデミックは、近現代で世界的に最大規模の流行をもたらした。COVID-19はSARS-CoV-2によって引き起こされ、国内でも多くの医療機関で院内感染が報告された。COVID-19の院内感染を防ぐため、多くの病院において、ユニバーサル・マスクング、入院前のSARS-CoV-2のスクリーニング検査、医療従事者の症状スクリーニング、ワクチン接種を推奨するなどの予防策を採用していた。

結核などの合併症を背景に有する患者において、COVID-19は重症化しやすいとされている¹⁾。一般的に、日本の結核病棟に入院する患者のほとんどは、元来死亡リスクが高い高齢者が主である。日本では、結核は感染症予防法による届出感染症に位置付けられており、発症後に結核病棟へ隔離入院することが一般的である。高齢者の重症COVID-19は、オミクロン株の出現と高いワクチン接種率の結果、次第に減少傾向にある。それでもな

お、COVID-19が院内感染を起こすことは、高齢者にとって致命的な事態となりうる。そのため、できるかぎり院内の感染拡大を抑制することが重要である。

結核病棟の医療従事者は勤務中、全員がN95マスクを着用している。N95マスクを含む個人防護具 (Personal Protective Equipment: PPE) の着用義務は、このパンデミック時に導入された感染対策の一つである。SARS-CoV-2は、感染者からの飛沫やより小さなエアロゾルを吸入することで感染する可能性がある。これを、飛沫核感染による古典的空気感染と同義とするかは、まだ議論の余地がある。

これまで、結核病棟におけるCOVID-19のアウトブレイクについては報告がない。入院患者のほとんどが高齢者で、全医療従事者がN95マスクを着用している特殊な環境において発生したCOVID-19のアウトブレイクについて、記述研究を実施した。

国立病院機構近畿中央呼吸器センター ¹臨床研究センター、²感染症内科、³感染制御チーム、⁴呼吸器外科

連絡先：露口一成、国立病院機構近畿中央呼吸器センター臨床研究センター、〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町1180 (E-mail: tsuyuguchi.kazunari.ky@mail.hosp.go.jp) (Received 18 Mar. 2023/Accepted 28 Mar. 2023)

目 的

空気感染経路が制御された、国立病院機構近畿中央呼吸器センターの結核病棟（40床）において発生したCOVID-19アウトブレイクについて記述する。

対象と方法

〔研究対象者〕

本調査は、国立病院機構近畿中央呼吸器センターの結核病棟で実施した後ろ向き記述研究である。当院は365床の呼吸器疾患センターで、入院病棟は7病棟を有しており、結核病棟とCOVID-19病棟が当時運用されていた。当院の結核病棟では、過去COVID-19アウトブレイク（同じ病棟で同時に2例以上のSARS-CoV-2陽性だった患者の発生）を経験していなかった。結核病棟は40床で、一部例外を除き棟内で陰圧システムを採用している（Fig. 1）。

研究対象者は、結核病棟に入院したすべての結核患者と、研究期間中（2022年夏）に同病棟に関連したすべての医療従事者とした。人口統計学的情報および臨床情報は、医療記録から収集した。このアウトブレイクについて感染制御チーム（Infection Control Team: ICT）が記述的分析を行い、Ganttチャートおよび流行曲線を作成した。感染症専門医、感染管理認定看護師、臨床検査技師、薬剤師からなるICTは、院内感染防止と医療スタッフ安全確保を責務として活動している。結核病棟では、90%の医療従事者がCOVID-19ワクチンの初回接種およびブースター接種の両方を受けていた。看護師は、「アヒル型」N95マスクのHalyard Fluidshield N95 Particulate Filter Respirator mask（Halyard, Alpharetta, GA, USA）を使用していた。医師およびリハビリスタッフは、「カッ

プ型」N95マスク（V-1003N-1、日本バイリーン株式会社、東京、日本）の使用についても容認された。どちらのマスクも、米国労働安全衛生研究所（NIOSH）の承認を得ている。

研究期間は、初発例の感染可能期間の初日（Day 1）から、このアウトブレイクの最後の患者がCOVID-19病棟へ転棟した日（Day 20）までとした。COVID-19の潜伏期間は最大10日であり²⁾、COVID-19患者の24%は症状発現から7日後も感染性ウイルス粒子を排出し続けているとされる³⁾。しかし、オミクロン株に感染したワクチン接種者は、COVID-19の診断または症状発現から10日後に感染性粒子を排出することはほとんどないとされる⁴⁾。この研究が実施された時期において、日本における有症COVID-19有症者の感染可能期間は、症状発現2日前から発症10日後（ただし症状消失72時間以降に限る）と想定されており、クラスターの解析についてはこの定義を採用した。また、医療従事者や結核患者を含むため、休業した場合あるいはCOVID-19病棟へ転棟した場合についても、その時点で結核病棟における感染性が消失したもの（Ganttチャート対象外）と考えた。無症状者においては、陽性検体採取の2日前から検査確定後7日までを感染可能期間とみなした。

本研究は、国立病院機構近畿中央呼吸器センターの倫理審査委員会（IRB）において承認された（#839）。

〔症例定義および検査戦略〕

本研究におけるCOVID-19の症例定義は、SARS-CoV-2の抗原定量検査が陽性となった結核病棟のすべての医療従事者と患者である。使用した検査はルミパルス®SARS-CoV-2 Ag（富士レビオ、東京、日本）⁵⁾である。アウトブレイクに関連した検査では、患者においては鼻咽頭スワブを用い、医療従事者においては唾液または鼻咽頭スワ

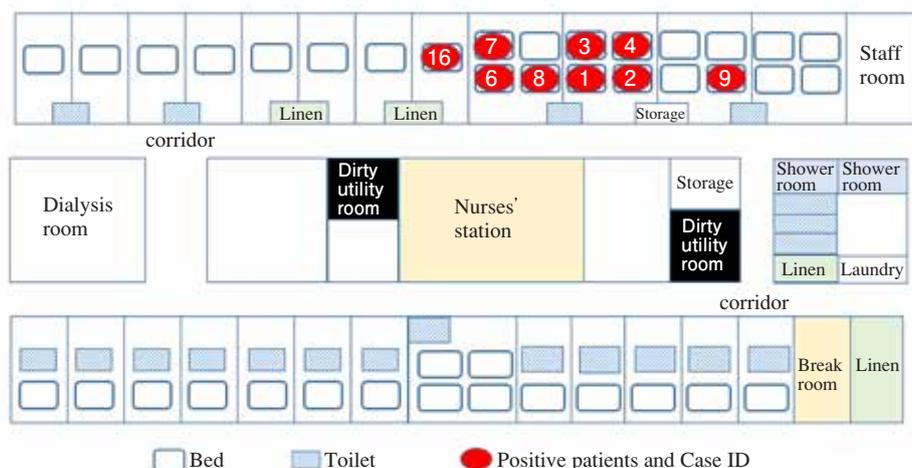


Fig. 1 The layout of the tuberculosis ward during the COVID-19 outbreak.
COVID-19: coronavirus disease 2019

プを用いて検体が採取された。製造元のガイドラインに従い、鼻咽頭ぬぐい液については、抗原定量値 ≥ 10.0 pg/mLを陽性、 ≥ 1.0 pg/mLかつ < 10.0 pg/mLを判定保留、 < 1.0 pg/mLを陰性とみなした。唾液については、抗原定量値 ≥ 4.0 pg/mLを陽性、 ≥ 0.67 pg/mLかつ < 4.0 pg/mLを判定保留、 < 0.67 pg/mLを陰性と判定した。抗原定量検査の結果が判定保留だった場合、Xpert Xpress SARS-CoV-2 tests (Cepheid, Sunnyvale, CA, 米国)を用いてCOVID-19を確認した。本研究では、SARS-CoV-2の変異ウイルスについては評価されなかった。なお、研究期間中に国立感染症研究所がスクリーニングした陽性例の90%以上がオミクロン株BA.5が占めている時期のアウトブレイクであることから、本研究のほぼ全例がBA.5に感染していたと想定されている⁶⁾。

当院ではコロナ禍において、入院前の患者全員に対して、唾液または鼻咽頭スワブを用いたSARS-CoV-2の抗原定量検査によるスクリーニングを行っていた。また、今回入院後10日以内の患者はいなかったため、基本的にSARS-CoV-2陽性となった結核患者は全例が院内発症と考えられた。職員に対しては、定期的なスクリーニング検査を実施していない。また、家族がCOVID-19罹患し濃厚接触者がいる、あるいはCOVID-19陽性例と密に接触していた可能性がある職員については、5日間連続

でSARS-CoV-2抗原の検査を受け、陰性を確認した後に職場復帰を許可されている。

結核病棟において患者の1人がSARS-CoV-2抗原定量検査が陽性になった場合、同室の他患者は無症状であってもスクリーニング検査を実施した。また、病棟内で複数の陽性例が検出された場合や、結核では説明できない急性期症状が他の患者で観察された場合、スクリーニング検査を実施した。アウトブレイクと確認された場合、医療従事者と病棟の全患者が、症状の有無を問わずスクリーニング検査の対象となった。なお、職員のスクリーニングは、パフォーマンス・ステータスの低い高齢患者に物理的に密着したケアを行わなければならない医療従事者に限定した。たとえば、薬剤師は、看護師やリハビリ職員とは異なり、患者との密接な接触がないため、検査から除外された。

結 果

[アウトブレイクへの初期対応]

Ganttチャート (Fig. 2) および流行曲線 (Fig. 3) を作成した。ICTが結核病棟におけるCOVID-19のアウトブレイクを認知したのはDay 6である。喀痰の抗酸菌塗抹が陽性の男性結核患者 (Case 1) は、Day 3から発熱があった。当初は結核や誤嚥による症状と考えられ、血液

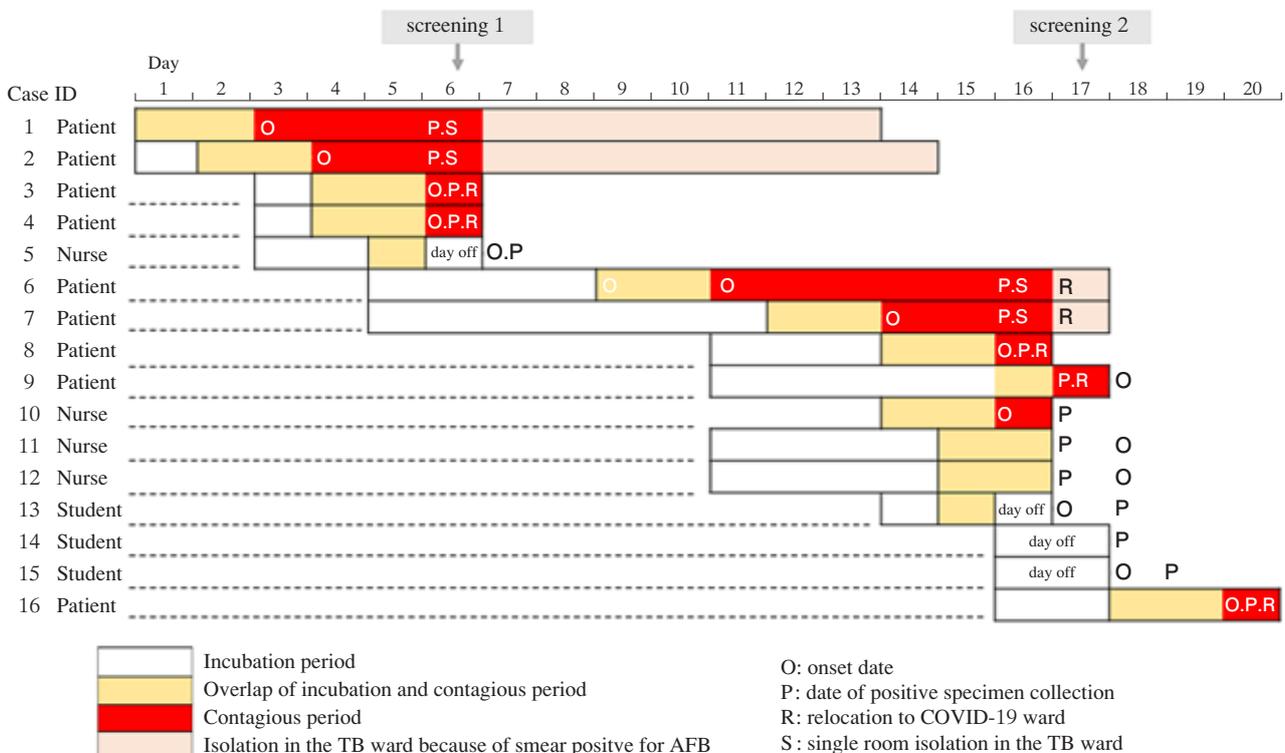


Fig. 2 Gantt chart of confirmed SARS-CoV-2-positive cases included in this study (n=16).

Incubation period: up to 10 days from exposure to onset of symptom

Contagious period: 2 days before symptom onset to 10 days after the date of onset, or to 72 hours after symptom resolution, whichever was later, or until transfer to COVID-19 ward, or until absence from work.

培養や喀痰検査が行われたが、結核菌以外の病原微生物は確認されなかった。同室の別の男性患者（Case 2）は、Day 4から発熱があった。この患者は寝たきりであり、発熱は誤嚥や抗結核薬の影響と考えられた。また、同部屋の別の男性患者（Case 3）は、Day 6に発熱を訴えた。同室の発熱患者が3例となり、全員にSARS-CoV-2の検査を実施することとなった。Case 1とCase 2の同室者である、Case 3とCase 4がSARS-CoV-2陽性となった。Case 4は症状が軽度だったが、咽頭違和感と微熱がみられていた。

喀痰の抗酸菌塗抹が陽性である結核患者は、結核病棟の外のCOVID-19病棟へ移動させることで、他のCOVID-19患者へ結核感染を広げるリスクがある。そのため当初、喀痰抗酸菌塗抹陽性結核合併COVID-19患者は、COVID-19病棟に転棟せず、結核病棟内でコホート隔離とした（Case 1, Case 2）。Case 3およびCase 4はすでに培養陰性となっていたため、COVID-19病棟へ転棟した。Case 1とCase 2が結核病棟内でコホートされることから、空気感染対策エリアと空気感染・接触感染対策エリアの2種類のゾーニングを敷くこととなった。

Day 6に、ICTによって、医療従事者および結核病棟の患者全員にSARS-CoV-2のスクリーニングが行われた（screening 1）。同日、看護師（Case 5）の陽性が確認された。陽性判明時は無症状であったが、翌日に症状（発熱と咽頭痛）を呈した。同居している子供も陽性となっており、明確な感染源は不明である。Case 5は、他のワクチンに対するアレルギー歴があるため、COVID-19ワクチンの接種は受けていなかった。

〔喀痰抗酸菌塗抹ステータスによる対応〕

喀痰抗酸菌塗抹陽性のCase 1およびCase 2は結核病棟にて、陰性のCase 3およびCase 4はCOVID-19病棟にて管理された。勤務する看護師は、Case 1とCase 2の看護のために結核病棟に設けられた一時的なCOVID-19管理区域に出入りするたびに、N95マスク以外のすべての

PPEを着脱することとなった。その後Day 10までは、症状を呈した患者はいなかった。しかしDay 11に女性結核患者1名（Case 6）が味覚障害を訴えた。症状は軽く、発熱もなかったため、当初SARS-CoV-2の追加検査は行われなかった。Day 14には、同じ部屋の患者（Case 7）が鼻閉を訴え始めた。Day 16に、Case 6およびCase 7と同室の別患者（Case 8）が発熱し、その日の夜間にCase 6～8の3人全員がCOVID-19と判明した。

Day 17に、ICTによってふたたび病棟内の医療従事者と結核患者にSARS-CoV-2スクリーニング検査が実施された（screening 2）。このスクリーニング検査により、さらに4人のCOVID-19が確認された。患者は1名（Case 9）で、看護師が3名だった（Case 10～12）。Case 10の看護師は、Day 16の勤務終了時からすでに発熱を訴えていた。Case 11およびCase 12の看護師はスクリーニング検査時には無症状だったが、翌日発熱等の症状でCOVID-19を発症した。

Day 6のアウトブレイクで採用された戦略と同様、Day 16の時点で、喀痰抗酸菌塗抹陽性結核患者（Case 6およびCase 7）は、まず結核病棟内で隔離され、喀痰抗酸菌塗抹陰性結核患者はCOVID-19病棟へ転棟した。しかし、Day 17のICTカンファレンスで、喀痰抗酸菌塗抹陽性とSARS-CoV-2陽性の両方を有する患者を結核病棟に残すことで、Case 6以降のように結核病棟内COVID-19がさらに発生するリスクがあると判断された。そのため以後は、喀痰抗酸菌塗抹ステータスを問わず、COVID-19を合併した結核患者はすべてCOVID-19病棟へ移された。陰圧システムを用いて管理し、他の非結核・COVID-19患者と病棟内で交差しないよう工夫した。

Day 17に看護学生1名（Case 13）が咽頭炎を発症し、翌日に病棟内にいたすべての学生がスクリーニング検査を受けた。Case 14とCase 15がその後SARS-CoV-2陽性であると判明した。いずれの学生も、結核病棟内でSARS-CoV-2陽性となった患者のケア・実習に携わって



Fig. 3 Epidemic curve of confirmed COVID-19 cases according to the date of symptom onset or positive specimen collection date (n=16)

いた。

Day 20に寝たきりの男性患者 (Case 16) が発熱と咳を伴うCOVID-19を発症した。この症例が今回のアウトブレイクにおける最後の症例となった。

〔医療従事者および患者のCOVID-19の転帰〕

COVID-19に感染した看護師4名 (Case 5, 10~12) と学生3名 (Case 13~15) のうち、1名は無症状で、残りの6名は軽症だった。6人全員が発熱し、そのほとんどがアセトアミノフェンで治療された。医療従事者は誰も抗ウイルス剤を投与されなかった。

9人の結核患者のうち、1人は一時的に酸素療法を必要とする中等症ⅡのCOVID-19と診断され (Case 16)、他の8人は軽症あるいは中等症ⅠのCOVID-19と分類された (Case 1~4, 6~9)。軽症あるいは中等症Ⅰの8人はレムデシビルを投与されたが、モノクローナル抗体や全身性ステロイドを投与された患者はいなかった。中等症ⅡのCOVID-19は、レムデシビルと全身性ステロイドを併用した。COVID-19病棟で10日間隔離された患者は、その後結核治療のために結核病棟に戻された。このアウトブレイクでは、人工呼吸器装着や死亡にいたった症例は観察されなかった。

〔ユニバーサル・マスクング・ポリシー〕

ユニバーサル・マスクングの遵守率は、アウトブレイク事例の62.5%であった。看護師と学生では100%であったが、患者においては33.3%と低い結果であった。この理由は、結核患者の多くが高齢者で、体力が落ちている、認知症がある、あるいはその両方であるため、マスクの連続着用が困難であったためである。

〔ワクチン接種状況〕

今回のアウトブレイクは、COVID-19ワクチンの4回目の接種が国民に推奨されていた時期に発生した。COVID-19を発症した9人の結核患者のうち、6人は3回目の追加接種までを完遂しており、残りの3人はそれぞれ2回、1回、0回の接種歴であった。

4人の看護師のうち、1人 (Case 5) は他のワクチンにアレルギーがありCOVID-19ワクチン接種歴がなかった。残りの看護師3人 (Case 10~12) は、全員4回接種済みであった。学生3名は全員3回接種済みであった。

このアウトブレイクでSARS-CoV-2陽性の16人のうち、14人は少なくとも1回はワクチンを接種しており、そのうち10人は最終接種日が判明していた。この10人において、ワクチンの最終接種日からSARS-CoV-2陽性と判定されるまでの期間の中央値は115日であった。

考 察

SARS-CoV-2は変異を繰り返し、感染性が高くなっていくことから、院内クラスターの発生は珍しくなくなっ

た。それにもかかわらず、結核病棟でのアウトブレイクはこれまで報告されていない。本研究の特徴は、N95マスクを常備するという結核感染対策を実施していた病棟で院内アウトブレイクが発生した点である。すなわち、エアロゾルの吸入による空気感染や飛沫感染の伝播経路を制御した状態での発生と言える。

SARS-CoV-2の感染は、ウイルス粒子を含む飛沫やエアロゾルを含んだ空気の吸入、目・鼻・口の粘膜への飛沫の付着、ウイルスに汚染された手で目・鼻・口に触れる、という3つの経路で起こりうる。しかしながら、他の感染経路と比較して、接触感染の臨床的影響は限定的であるという見解もある⁷⁾。エアロゾルを発生する処置を行う場合、医療現場ではN95マスクなどの空気感染リスクを最小限に抑える予防策が推奨されることから、N95マスクを常時着用した病棟においては、院内クラスターは起こりにくい可能性がある。しかし、今回のアウトブレイク事例で示されたように、感受性の高い宿主がウイルスで汚染された物体に接触することで、接触感染を起こしうる。特に、本研究では入院時スクリーニングで患者全員がSARS-CoV-2陰性であることを確認しており、入院後長期間経過している患者がほとんどであり、寝たきり患者にも伝播していることを踏まえると、接触感染がクラスターの主因となった可能性は高い。COVID-19を診察している病棟では、環境表面にはSARS-CoV-2が観察されることが報告されている⁸⁾。

日本におけるN95マスクの供給は輸入品に頼っていた側面があり、コロナ禍当初、きわめて不足していた。当院の結核病棟の医療従事者には、当時1週間に1枚しかN95マスクが支給できなかった。したがって、マスクの表面が汚染され、医療従事者を經由してCOVID-19のアウトブレイクが起こった可能性がある。接種から7日後のサージカルマスクの外層に、検出可能なレベルの感染性SARS-CoV-2粒子がまだ存在する可能性が指摘されている⁹⁾。医療従事者は休憩室に入る前にN95マスクをいったん脱衣するが、その際、手や指が汚染される可能性がある。また、入院時スクリーニングで患者全員が陰性であることが示されても、医療従事者が外部から病原性微生物を持ち込む可能性もある。

一般に、SARS-CoV-2抗原定量検査は、入院時のユニバーサルスクリーニング検査として無症状のCOVID-19患者の早期発見に有用とされている¹⁰⁾。しかし、入院時検査が陰性であるがゆえに、入院患者が発熱などの症状を呈した場合、COVID-19の症状ではなく原病やその他感染症として認識されることが多く、発見が遅れてしまうというリスクを孕む。実際に、今回のアウトブレイクにおいても、入院時だけでなくDay 6のスクリーニングで陰性であったことから、Case 6は当初COVID-19の症

状ではないと認識されていた。また、結核病棟では医療従事者全員がN95マスクを着用していることから、飛沫感染・エアロゾル感染の経路を遮断しているという認識が油断を招き、COVID-19の発見が遅れてしまうリスクがある。

本研究では、ワクチン接種歴が判明している10名において、COVID-19ワクチンの最終接種日からCOVID-19診断までの日数の中央値は115日であったことが示された。感染予防効果は経時的に減衰することが示されており、抗体価の低下がこのアウトブレイクにおける感染に影響した可能性は高い。観察研究において、ワクチン接種を推奨どおり受けている患者、医療従事者、家族の42人の院内アウトブレイク事例が報告されている¹¹⁾。感染予防効果は、COVID-19ワクチン4回目接種であっても3週間後にピークを迎え、その後徐々に減衰し、8週間後にはほとんど効果がみられなくなるが、重症化予防の効果は6週間以降も維持されていることが示されている¹²⁾。今回のコホートでは、接種回数に個人差があるものの、ほとんどの人が少なくとも1回接種を受けており、これが1名を除く全例が軽症で済んだ理由かもしれない。

本研究にはいくつかの限界がある。第1に、N95マスクの表面を含む環境表面上のウイルス検査を行っていないことである。飛沫感染・空気感染よりも接触感染の影響が院内クラスター発生に影響しやすいことを直接的に証明できたわけではないが、すべての医療従事者がN95マスクを着用していた結核病棟の特殊環境に鑑みると、この説明は妥当性が高い。第2に、想起バイアスがデータに影響を与えた可能性がある。しかしながら、ICTはアウトブレイク当初から詳細な調査を開始し、アウトブレイクが収束するまでにほとんどの診療記録をデータベースに保管した。第3に、曝露後のSARS-CoV-2検査のタイミングと、初回検査で陰性だった医療従事者・患者の再検査についてタイミングを標準化できなかったことが挙げられる。そのため、Case 6のように遅れて発症した事例を同定することが遅れた可能性がある。第4に、結核患者のSARS-CoV-2感染源は病棟内伝播と推定されるが、医療従事者が自宅など病棟外から感染していた可能性は否定できない。

結 語

この調査から、SARS-CoV-2の感染拡大に対するおける接触感染の果たす影響は、院内環境において依然として大きいことが示唆された。SARS-CoV-2を防ぐためには、飛沫感染対策と空気感染対策に加えて、環境消毒の徹底や手指衛生の強化など、接触感染予防策の厳守が必要であることを強調したい。

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

文 献

- 1) Togun T, Kampmann B, Stoker NG, et al.: Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020 ; 19 : 21.
- 2) Jansen L, Tegomoh B, Lange K, et al.: Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (omicron) variant cluster—Nebraska, November–December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 ; 70 : 1782–4.
- 3) Hakki S, Zhou J, Jonnerby J, et al.: Onset and window of SARS-CoV-2 infectiousness and temporal correlation with symptom onset: a prospective, longitudinal, community cohort study. *Lancet Respir Med.* 2022; S2213-2600 (22) 00226-0.
- 4) National Institute of Infectious Diseases Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine: Active epidemiological investigation on SARS-CoV-2 infection caused by Omicron variant (Pango lineage B.1.1.529) in Japan: preliminary report on infectious period. (available at <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/10884-covid19-66-en.html>)
- 5) Menchinelli G, Bordini L, Liotti FM, et al.: Lumipulse G SARS-CoV-2 Ag assay evaluation using clinical samples from different testing groups. *Clin Chem Lab Med.* 2021 ; 59 : 1468–76.
- 6) National Institute of Infectious Diseases. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/11749-sars-cov-2-24.html> [accessed 13 Jan, 2023]
- 7) Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C: Mild or moderate covid-19. *N Engl J Med.* 2020 ; 383 : 1757–66.
- 8) Wu S, Wang Y, Jin X, et al.: Environmental contamination by SARS-CoV-2 in a designated hospital for coronavirus disease 2019. *Am J Infect Control.* 2020 ; 48 (8) : 910–4.
- 9) Chin A, Chu J, Perera M, et al.: Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe.* 2020 ; 1 (1) : e10.
- 10) Morishima M, Kimura M, Sakoh T, et al.: Universal admission screening for COVID-19 using quantitative antigen testing and questionnaire screening to prevent nosocomial spread. *PLoS One.* 2022 ; 17 (11) : e0277426.
- 11) Shitrit P, Zuckerman NS, Mor O, et al.: Nosocomial outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant in a highly vaccinated population, Israel, July 2021. *Euro Surveill.* 2021 ; 26 (39) : 2100822.
- 12) Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al.: Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *N Engl J Med.* 31 2022 ; 386 (18) : 1712–20.

Lung Flute[®]による抗酸菌症疑い患者への 喀痰誘発法の検討

小佐井惟吹 島田 昌裕 川島 正裕 井上 恵理
武田 啓太 日下 圭 鈴木 純子 佐々木結花
田村 厚久

要旨：〔目的〕 喀痰喀出が困難な抗酸菌症疑いの患者に対する Lung Flute (LF) を用いた喀痰誘発法の有用性の検討。〔対象〕 抗酸菌症が疑われるが、自発痰や高張食塩水吸入で喀痰抗酸菌塗抹陰性であった症例、もしくは喀痰の提出ができず診断目的に気管支鏡検査を行った症例計20例。〔方法〕 気管支鏡検査の前日にLFを用いて喀痰誘発を行った。〔結果〕 20症例のうち18例で喀痰誘発に成功し、2例で喀痰誘発が得られなかった。Miller & Jones分類の分類P1-3に該当する喀痰が得られたのは3例、分類M1-2に該当する喀痰が得られたのは15例であった。細菌学的診断に関しては、LF誘発痰では3例が抗酸菌培養陽性となり、気管支鏡検査で得られた痰からは9例が培養陽性となった。LF誘発痰の培養検体からは *M. tuberculosis* 1例、*M. avium* 1例、*M. kansasii* 1例が得られた。LFによる喀痰誘発で有害事象は認めなかった。〔結論〕 LFによる喀痰誘発は有害事象が少ない。喀痰誘発にLFを用いることで侵襲を抑えつつ確定診断できる可能性がある。

キーワード：ラングフルート、喀痰誘発、結核、非結核性抗酸菌

緒 言

喀痰抗酸菌検査は、抗酸菌症の診断、病勢把握、結核における感染性の評価ならびに薬剤感受性検査等の観点からきわめて重要な検査である。一方、喀痰自己喀出が困難な患者は年齢を問わず存在し、検体採取のためにより侵襲的な高張食塩水吸入 (Hypertonic Saline Inhalation: HSI)、胃液採取、気管支鏡検査 (Bronchofiberscopy: BF) 等を行わざるをえない場合がある。HSIによる喀痰誘発法は患者の不快感、器具の消毒管理、電源の必要性、採痰ブースの汚染などの課題がある。また非結核性抗酸菌症の診断には胃液検体は使用できないため、HSIで誘発痰が得られない場合にはBFを行わなければならない。簡便で患者への侵襲が少なく、良質な喀痰を高効率で得られる新規喀痰誘発法の臨床導入が求められてきた。

Lung Flute (LF) は喀痰喀出を促進するために2002年に開発され、2006年にアメリカ食品医薬品局で診断目的

の喀痰誘発器具として、2012年にはWHOで結核診断に特に有用な機器として承認された¹⁾。日本では2016年に肺結核疑い患者に対する喀痰誘発法として保険収載された。

目 的

本研究では、肺結核ならびに肺非結核性抗酸菌症を含む抗酸菌症が疑われるが通常喀痰検査で塗抹陰性の患者ならびに喀痰自己喀出困難な患者に、LFによる喀痰誘発を行いその有用性を検討した。本研究は院内の倫理審査委員会承認された (承認番号：第180061号)。

対象と方法

2019年7月1日から2020年10月31日に抗酸菌症が疑われ、自己喀出痰もしくはHSIで喀痰抗酸菌塗抹陰性もしくは喀痰の提出ができず診断目的に気管支鏡検査を行った20症例に対し、気管支鏡検査前日にLFを用いて喀

痰誘発を施行した。LFは運動機能が保たれている（PS0か1）症例のうち本臨床研究に対して同意が得られた症例に対して行われた。認知機能が保たれていない症例や咯血がある症例は除外した。

LFが喀痰を誘発する機序を示す。LFに息を吹き込むと、ホーン内部のリードがはためき、リードの振動が肺と気道内の空洞に共振し、気道線毛周波数と同様の低周波音波を発生させる。低周波音波は気道の粘液を軟らかくし、気道線毛を刺激し気道クリアランスを高め喀痰を咯出しやすくする。

LFの使用法²⁾は担当医が本人に直接下記のように指導した。

1. 姿勢を整え背筋を伸ばして座り、顎を引いて気道が開くようにする。
2. LFを下向きに持ち、息を吸いマウスピースをくわえて息を吹き込む。
3. リードがバタバタと鳴るのを確認し、口を外す。
4. 再度同様に行ったのち、口を外して2呼吸分時間をあける。
5. 「2回吹いて2呼吸休憩」を1セットとし、これを20セット行う。
6. コップ1杯の水を飲む。
7. 自然と痰が出てくるのを待つ。
8. 吹き込み終了後、5～10分くらいで痰が喉の奥に集まってくる。咳をして痰を口の中に出し、採痰容器に採取する。

結 果

登録された症例の詳細をTable 1に示した。男性10名、女性10名であり、年齢は患者の年齢〔中央値（最小値、最大値）〕は67（27, 85）歳であった。基礎疾患には呼吸器疾患や免疫能低下の原因となる疾患を記載し、横隔膜機能に影響が少ないと考えられる腹腔鏡手術歴や高血圧症など呼吸機能や免疫能と関係が乏しいと判断した基礎疾患に関しては特記なしとした。現喫煙者が2名、喫煙歴がある症例は6名、喫煙歴がない症例は12例であった。普通体重（BMI 18.5以上25未満）の症例は16例、やせ型は2例、肥満は2例であった。

20症例のうち18例で喀痰誘発に成功し、2例は喀痰誘発が得られなかった。Miller & Jones分類の分類P1-3に該当する喀痰が得られたのは3例、分類M1-2に該当する喀痰が得られたのは15例であった（Table 2）。LFによる喀痰誘発で予想される有害事象として咳・咽頭痛・呼吸困難・頭痛・悪心などが挙げられるが、本研究ではLFによる喀痰誘発で有害事象は認めなかった。

考 察

LFの有用性に関してはHSIとの比較試験が阪下らによる先行研究で行われている。阪下らは自己咯出喀痰で抗酸菌塗抹2+以下の母集団を対象にHSIとLFの比較を行い培養陽性の割合・陽性になるまでの期間・PCR陽性率が非劣性であることを示している³⁾。本研究は自己

Table 1 Database of registered patients

| No. | Sex | Age (years) | Underlying diseases | History of smoking (pack years) | IGRA | Anti-MAC antibody | Body mass index |
|-----|-----|-------------|--|---------------------------------|---------|-------------------|-----------------|
| 1 | F | 57 | None specified* | 0 | + | - | 19.6 |
| 2 | F | 85 | None specified | 0 | - | - | 22.8 |
| 3 | M | 80 | None specified | 22 | - | + | 21.1 |
| 4 | M | 45 | None specified | 25 | + | - | 25.8 |
| 5 | F | 77 | Pulmonary MAC disease, bronchiectasis | 10 | - | - | 20.5 |
| 6 | F | 67 | None specified | 0 | - | + | 23.7 |
| 7 | M | 67 | Pneumothorax | 13 | - | - | 18.9 |
| 8 | F | 78 | None specified | 0 | + | + | 18.6 |
| 9 | F | 67 | None specified | 0 | - | + | 19.1 |
| 10 | M | 78 | Diabete mellitus, posttotal gastrectomy for gastric cancer | 50 | no-date | - | 18 |
| 11 | F | 73 | Bronchiectasis γ globlinemia | 0 | - | + | 18.7 |
| 12 | M | 30 | None specified | 0 | - | - | 21.3 |
| 13 | M | 27 | None specified | 0 | + | - | 19.8 |
| 14 | M | 81 | History of tuberculosis, stomach cancer, diabete mellitus | 0 | no-date | - | 18.4 |
| 15 | M | 56 | None specified | 29 | + | - | 20.4 |
| 16 | M | 47 | None specified | 0 | - | - | 26.1 |
| 17 | F | 53 | None specified | 0 | - | - | 23.1 |
| 18 | M | 66 | History of tuberculosis, posttoal gastrectomy for gastric cancer | 5 | - | - | 19.2 |
| 19 | F | 78 | None specified | 0 | - | + | 20.4 |
| 20 | F | 68 | None specified | 10 | + | + | 21.4 |

*Underlying diseases were listed as respiratory diseases or diseases causing

IGRA: Interferon Gamma Release Assays MAC: *Mycobacterium avium* complex

喀出痰が得られなかった症例または自己喀出痰あるいはHSI誘発痰で塗抹陰性症例を対象としているが、LF誘発を行った20例中3例でBF検体とLF誘発痰の抗酸菌同定菌種が一致した。Table 2で登録症例の最も病変が強い肺葉を示したが、LF誘発痰で陽性の結果が得られた3例は上葉で最も病変が強かった。

本研究ではLFによる喀痰誘発で有害事象は認めなかったが、HSIの忍容性に関して嚢胞性線維症患者の治療過程で確認した2つの研究⁴⁾⁵⁾で20人の患者の自覚症状で中等度・重度の咳嗽、喉への刺激、塩味を生じた症例はそれぞれ60~90%、40~70%、60~100%であり、HSIに比してLFによる喀痰誘発は患者負担が少ないことが示唆される。本研究でLFによる有害事象を認めなかった理由として、比較的呼吸機能が保たれた症例が多くを占めていることが挙げられる。しかし、LFによる喀痰誘発法を実施できなかった症例や途中で中止した症例は認めなかった。

LFは低侵襲であるため、非結核性抗酸菌症の診断など治療導入を急がない症例に対しての複数回の喀痰誘発や小児の喀痰誘発法に適していると考えられる。自己喀出痰で塗抹陰性の症例でもLF誘発痰培養陽性の症例が存在し、副作用なく安全・簡便に施行できるため誘発法として最初に検討することが検討される。

世界保健機関（WHO）が発行したGlobal Tuberculosis

Report 2021によると、COVID-19の流行によって10年以上ぶりに結核による死亡が増加したことや、2019年に比べて結核予防医療を受けた人がはるかに少ない⁶⁾。今後結核罹患率の再上昇が予想され、喀痰採取による積極的なスクリーニングが望ましい。しかしCOVID-19の流行下では喀痰誘発は飛沫の発生など感染管理の点から、呼吸器症状のある患者や発熱患者にスクリーニングとして喀痰誘発を行うことが以前より難しくなっている。しかしLFは電源不要かつ持ち運びや操作も簡便であり自宅や医療資源の乏しい国でも喀痰誘発を行うことができ、感染対策上も有用であると考えられる。

本研究の限界は主に4点ある。1つはLFによる誘発法は吹き込み2回を20セット行う必要があるため、ある程度呼吸機能が保たれている人でないとLFによる誘発法を完遂できない可能性がある点である。だが、本研究では医師が可能と判断したPS 0-1の症例でLFを施行しすべての症例で誘発法を完遂できた。2つ目は、抗酸菌症の好発年齢を考慮すると中高年層がLF使用の対象となるが、認知機能低下症例には使用しづらい点である。また、本研究は研究開始後にCOVID-19蔓延状態となり喀痰誘発や気管支鏡を行う症例の集積が困難となり、20症例のSmall Studyとなった。最後に今回の研究ではHSIとの比較がなされておらず、今回の患者群でHSIとの非劣性が証明できていない点が挙げられる。LF

Table 2 Sputum culture results obtained from Bronchofiberscopy and Lung Flute and final diagnosis

| No. | Central lesion | Self-initiated exhalation | HSI | Bronchofiberscopy | Lung Flute | Final diagnosis | Decision |
|-----|----------------|---------------------------|----------|--------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|
| 1 | LUL | —* | not done | <i>M. tuberculosis</i> | <i>M. tuberculosis</i> | Tuberculosis | match |
| 2 | LUL | — | not done | <i>M. avium</i> | <i>M. avium</i> | NTM | match |
| 3 | RUL | — | not done | <i>M. kansasii</i> | <i>M. kansasii</i> | NTM | match |
| 4 | LUL | not done | negative | <i>M. tuberculosis</i> | — | Tuberculosis | Positive only for BF |
| 5 | RLL & LLL | — | not done | <i>M. avium</i> | — | NTM | Positive only for BF |
| 6 | RML | not done | not done | <i>M. avium</i> | — | NTM | Positive only for BF |
| 7 | LUL | failure | negative | <i>M. avium</i> | failure to induce | NTM | Positive only for BF |
| 8 | RML | failure | not done | <i>M. avium</i> | — | NTM | Positive only for BF |
| 9 | LUL | — | failure | <i>M. intracellulare</i> | failure to induce | NTM | Positive only for BF |
| 10 | LUL | — | not done | — | — | CPPA | not determinable |
| 11 | RML | — | not done | — | — | BE | not determinable |
| 12 | LLL | — | not done | — | — | without a diagnosis | not determinable |
| 13 | RUL | — | not done | — | — | Tuberculosis | not determinable |
| 14 | LLL | — | not done | — | — | Tuberculosis | not determinable |
| 15 | RUL | — | not done | — | — | Tuberculosis | not determinable |
| 16 | LLL | — | not done | — | — | Tuberculosis | not determinable |
| 17 | RUL | failure | failure | — | — | Tuberculosis | not determinable |
| 18 | LUL | — | not done | — | — | Tuberculosis relapse | not determinable |
| 19 | LUL | — | not done | — | — | NTM | not determinable |
| 20 | RML | failure | not done | — | — | NTM s/o | not determinable |

*smear negative

HSI: hypertonic saline inhalation BF: bronchofiberscopy *M.*: *Mycobacterium*

NTM: nontuberculous mycobacterial infection CPPA: chronic progressive pulmonary aspergillosis BE: bronchiectasis

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

LLL: left lower lobe RML: right middle lobe

による喀痰誘発法の周知と症例数の蓄積が今後の課題と思われる。

結 語

抗酸菌症が疑われるが通常の喀痰検査で抗酸菌塗抹陰性または喀痰自己喀出困難な症例に対しLFを用いることで、侵襲を抑えつつ確定診断できる可能性があり、LFによる喀痰誘発は有害事象が少ないことが示唆された。

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

文 献

- 1) U.S. Food and Drug Administration. 510 (k) SUMMARY. U.S. Food and Drug Administration; 2006. Retrieved from http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf6/k06439.pdf (Accessed 2023/1/21)
- 2) ラングフルート・セラピューティック添付文書, 第1版. 2016年8月.
- 3) Sakashita K, Fujita A, Takamori M, et al.: Efficiency of the Lung Flute for sputum induction in patients with presumed pulmonary tuberculosis. *Clin Respir J.* 2018 Apr ; 12 (4) : 1503-1509.
- 4) Ros M, Casciaro R, Lucca F, et al.: Hyaluronic acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2014 ; 27 (2) : 133-137.
- 5) Buonpensiero P, De Gregorio F, Sepe A, et al.: Hyaluronic acid improves "pleasantness" and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Advances in Therapy.* 14 October 2010 ; 27 (11) : 870-878.
- 6) Chakaya J, Petersen E, Nantanda R, et al.: The WHO Global Tuberculosis 2021 Report — not so good news and turning the tide back to End TB. *Int J Infect Dis.* 2022 Nov.; 124 Suppl 1: S26-S29.

子宮頸癌を合併し Paradoxical Reaction を呈した結核性腹膜炎の 1 例

¹加藤 千晶 ²高桑 修 ³山羽 悠介 ³山田 一貴
³吉原 実鈴 ³國井 英治 ³秋田 憲志

要旨：特に基礎疾患のない46歳女性。X年Y-1月下腹部痛を主訴に受診。CT検査で右胸水と多数の被包化腹水を認めた。胸水はリンパ球優位の滲出性でADA 68.9 IU/lと高値。胸水抗酸菌検査は陰性だった。血液検査ではCA125が283.4 U/mlと高値であった。確定診断のため腹腔鏡下腹膜炎生検を行い結核性腹膜炎と診断。精査の過程で子宮頸癌（ステージIB1期）が診断されたが、結核治療を優先してX年Y月RFP, INH, EB, PZAを開始した。X年Y+3月に術創部から抗酸菌塗抹陽性の滲出液がみられるようになり、CTでも腹水所見の悪化を認めた。抗結核薬への感受性は保たれていたことからParadoxical Reaction (PR) を考え結核治療を継続。その後、腹水所見は改善に転じ滲出液の抗酸菌培養も陰性が確認された。血清CA125も結核治療と一致して改善し結核による偽陽性を考えた。子宮頸癌に対してはX年Y+7月に放射線治療を実施。結核治療は2年6カ月間で終了し経過観察中であるが、結核・子宮頸癌ともに再発を認めていない。子宮頸癌を合併し、治療開始後にPRを生じた稀な結核性腹膜炎の1例を報告した。

キーワード：結核性腹膜炎, Paradoxical reaction, CA125, FDG-PET

背景

肺結核は国内で年間1万5千人が発症し2千人が死亡に至る重要な疾患である¹⁾。肺外結核は結核菌が肺外に進展して病変を形成したものと定義され、リンパ節や胸膜病変、粟粒結核などの頻度が高い²⁾。肺結核全体の罹患率は低下傾向にあるが結核症における肺外結核を有する割合は上昇している²⁾。これは高齢症例が増えた影響や生物学的製剤の使用による免疫低下に伴う症例の増加が考えられており²⁾、肺外結核に対する適切な診断とマネージメントは今後ますます重要になる。そうした中、Paradoxical Reaction (PR) は初期治療の改善時に起る既存病変の臨床的または放射線学的悪化または新たな病変形成であり³⁾、初期の結核治療反応性の評価に影響を与える要因になりうる。

結核性腹膜炎は全結核の0.1~0.7%と報告される稀な疾患である⁴⁾。今回われわれは子宮頸癌を合併し治療開

始後にPRを生じたため治療方針の判断が難しかった結核性腹膜炎の1例を経験した。結核性腹膜炎におけるPRの報告は稀³⁾であり報告する。

症例

患者：46歳，女性。

主訴：下腹部痛。

現病歴：X年Y-1月，下腹部痛と下痢のため近医を受診。下部消化管検査では異常を認めなかった。当院産婦人科を紹介され，腹水貯留と右胸水を指摘された。X年Y月，消化器内科と呼吸器内科を受診した。

既往歴：特記すべき事項なし。

生活歴：喫煙なし，機会飲酒。

家族歴：S状結腸癌（父），卵巣癌（母）。

来院時現症：身長157 cm，体重54kg，意識清明，体温36.6度，脈拍91回/分，血圧121/65 mmHg，SpO₂ 98%（室内気）。

¹名古屋市立大学医学部，²名古屋市立大学大学院医学研究科医学・医療教育学分野，³名古屋市立大学医学部附属西部医療センター呼吸器内科

連絡先：高桑 修，名古屋市立大学大学院医学研究科医学・医療教育学分野，〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1 (E-mail: takakuwa@med.nagoya-cu.ac.jp)
(Received 16 Oct. 2022/Accepted 4 Dec. 2022)

腹部理学所見：圧痛なし，腹膜刺激症状なし。

来院時検査所見（Table）：血液検査では軽度貧血を認め，LDHが軽度高値。血清CA125が283.4 U/mlと高値。結核菌特異的インターフェロンガンマ検査は陽性，HIV抗体，HTLV-1抗体はともに陰性だった。胸水はリンパ球優位の滲出性でADAは68.9 U/lと高値であった。結核の可能性を考え抗酸菌検査を実施したが，胸水，胃液，便などいずれも塗抹，結核菌 polymerase chain reaction (PCR) とともに陰性だった。腹水は被包化しており穿刺は見送った。

画像所見：右胸水を認めたが，肺野に肺結核を示唆する所見は認めなかった（Fig. 1A, B）。腹部造影CTでは，腹腔内に比較的壁の厚い被包化腹水を多数認めた（Fig. 1C）。骨盤MRIで子宮頸癌が疑われ，胸水の腫瘍マーカー高値だったためFDG-PET/CT検査を実施。右胸膜，胸部リンパ節と広範囲の腹膜に高度な集積を認めた（Fig. 2）。

経過：子宮頸癌については類内膜腺癌ステージIB1期と診断された。結核性腹膜炎の確定診断と癌性腹膜炎の除外を念頭に外科的腹膜生検を行った。術中の所見としては，腹膜や大網は一面に白苔の付着がみられ腹腔内の

Table Laboratory data on admission

| Hematology | | Biochemistry | | Pleural effusion | |
|-----------------|--------------------------|--------------|------------|-----------------------|--------------------------|
| WBC | 5.23×10 ³ /μl | AST | 15 IU/l | WBC | 2.93×10 ³ /μl |
| Neu | 76.1 % | ALT | 9 IU/l | Neu | 0 % |
| Lymph | 14.7 % | ALP | 228 IU/l | Lymph | 72 % |
| Mono | 8.2 % | LDH | 329 IU/l | Mono | 19 % |
| Eosino | 0.6 % | TP | 7.9 g/dl | Eosino | 1 % |
| Baso | 0.4 % | Alb | 2.8 g/dl | Baso | 0 % |
| RBC | 359×10 ⁴ /μl | BUN | 7.4 mg/dl | CEA | 1 ng/dl |
| Hb | 9.9 g/dl | Cre | 0.58 mg/dl | CA19-9 | < 2.0 U/ml |
| Ht | 30.2 % | CK | 31 IU/l | CA125 | 649.3 U/ml |
| PLt | 42.7×10 ⁴ /μl | Glu | 98 mg/dl | Hyaluronic acid | 50,288 ng/dl |
| Hemostatic test | | Na | 132 mEq/l | ADA | 68.9 IU/l |
| PT-INR | 1.12 | K | 4.7 mEq/l | LDH | 372 IU/l |
| APTT% | 28 % | Cl | 99 mEq/l | TP | 5.8 g/dl |
| PT% | 79.7 % | Serology | | Bacteriological test* | |
| | | CRP | 2.2 mg/dl | Sputum | (-) |
| | | CEA | 1 ng/dl | Urine | (-) |
| | | CA125 | 283.4 U/ml | Pleural fluid | (-) |
| | | CA19-9 | 2.5 U/ml | Gastric | (-) |
| | | sIL-2R | 2145 U/ml | Stool | (-) |

*Acid-fast bacilli smear, culture, *Mycobacterium tuberculosis* PCR

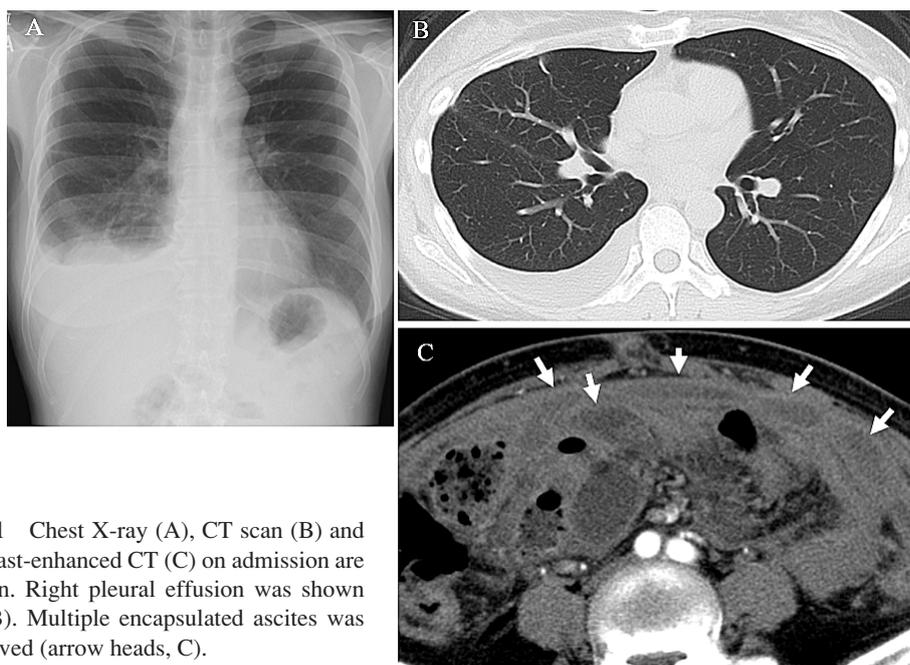


Fig. 1 Chest X-ray (A), CT scan (B) and contrast-enhanced CT (C) on admission are shown. Right pleural effusion was shown (A, B). Multiple encapsulated ascites was observed (arrow heads, C).

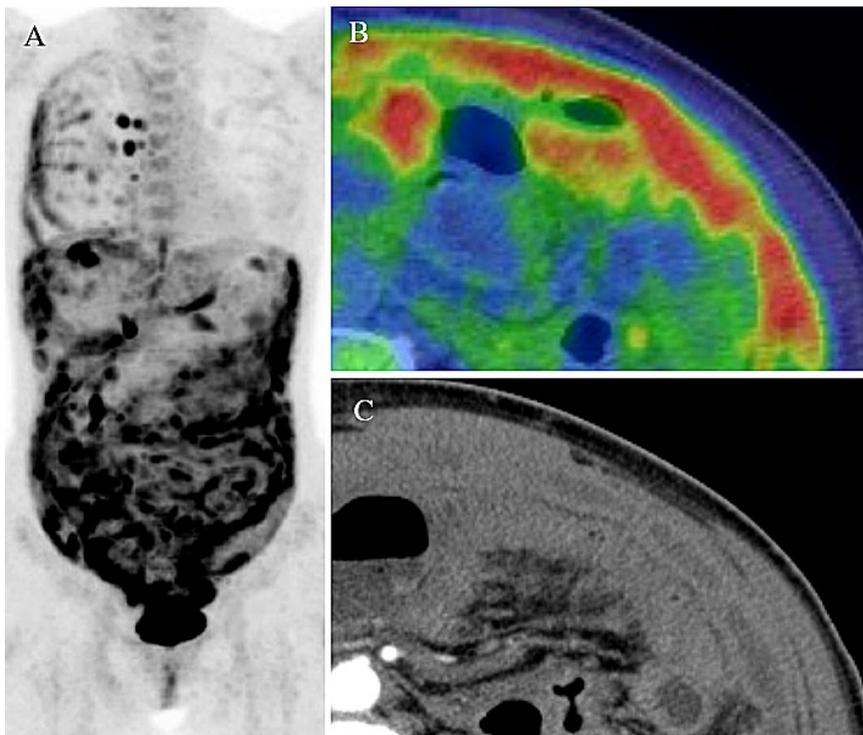


Fig. 2 FDG-PET/CT scan showed extensive accumulation consistent with right pleura, thoracic lymph nodes and peritoneum (A). Contrast-enhanced CT showed strong accumulation consistent with peritoneal thickening (B, C).

癒着が高度であった。腹水は採取できず腹膜生検の検体を病理・細菌学検査に提出した。腹膜生検の病理像では、ラングハンス型多核巨細胞を伴う類上皮肉芽腫と Ziehl-Neelsen 染色で抗酸菌を認め結核菌 PCR が陽性で結核性腹膜炎と診断した。のちに組織培養が陽性となり *Mycobacterium tuberculosis complex* と同定された。結核診断後、isoniazid (INH) 250 mg/日、rifampicin (RFP) 450 mg/日、pyrazinamide (PZA) 1000 mg/日、ethambutol (EB) 750 mg/日で治療を開始した (Fig. 3A)。X年Y+2月には炎症反応は低減し胸部CTでも右胸水の減少を認めたことから2剤 (INH 250 mg/日、RFP 450 mg/日) に変更したが、術創部から抗酸菌塗抹陽性、結核菌 PCR 陽性の滲出液がみられるようになった。この時点で発熱や腹痛など他の自覚症状は認めなかったが、腹部CTで腹水所見の悪化を認めた (Fig. 3B)。血液検査ではCRP 0.8 mg/dlは治療開始前に比べて低値を保っていたが、リンパ球数は1079/ μ lと検査前の768/ μ lと比べて上昇していた。治療抵抗性かPRかの判断に苦慮したが、感受性試験で抗結核薬への感受性が確認されたため抗結核薬治療を継続した。その後、滲出液は徐々に減少し、X年Y+4月の腹部CTでは腹腔内膿瘍は縮小に転じた (Fig. 3C)。抗酸菌塗抹が陽性だった滲出液も抗酸菌培養では陰性が確認され、PRに伴う死菌であったと判断した。子宮頸癌についてはX年Y+7月に放射線治療〔全骨盤照射 (1.8 Gy \times 14 day)、腔内照射 (1.8 Gy \times 11 day)] を実施。X+1年Y+2月のCTでも改善を維持していた (Fig. 3D)。X+2年Y-3月に癒着性イレウスのため開腹手術を要し

たが、腹膜の癒着は骨盤内に局限しており放射線による影響が考えられた。この際、結核性腹膜炎診断時にみられた腹腔内全体の高度な癒着は軽快していた。その後、結核治療は2年6カ月間で終了し経過をみているが、結核、子宮頸癌ともに再発はない。なお、結核診断時に高値であった血清CA125はX年Y+6月には11.0 U/mlと低下を認め、結核による偽陽性が考えられた。

考 察

結核性腹膜炎は腹膜に乾酪壊死を伴う肉芽腫性病変を呈する慢性腹膜炎であり⁵⁾、受診時の症状としては腹痛と発熱の頻度が高く特異的な症状は呈さないことが多いことから、特に癌性腹膜炎との鑑別に留意が必要である⁶⁾。診断に至るまでの期間は平均で数週間から数カ月⁶⁾とされるが、結核性腹膜炎は発症から診断まで30日以上を要した場合、死亡率は60%と高いことも報告されており⁷⁾、早期診断が望まれる。

結核性腹膜炎では結核性胸膜炎と同様に腹水中のADA値とリンパ球高値の特異度が高いことが知られているが腹水の抗酸菌塗抹検査の陽性率は3~4%、培養陽性率は20%と低く⁸⁾、確定診断には外科的生検が必要となる場合がある⁶⁾。本例では診断時に腹水は採取できず、培養陽性となったのは外科的腹膜生検の組織培養検体のみであった。外科的生検は診断だけでなく感受性評価を含む治療方針決定にも重要だった。

結核症例の手術では医療者への感染リスクがあり⁹⁾、手術適応の判断と感染防御には十分に注意が必要である¹⁰⁾。

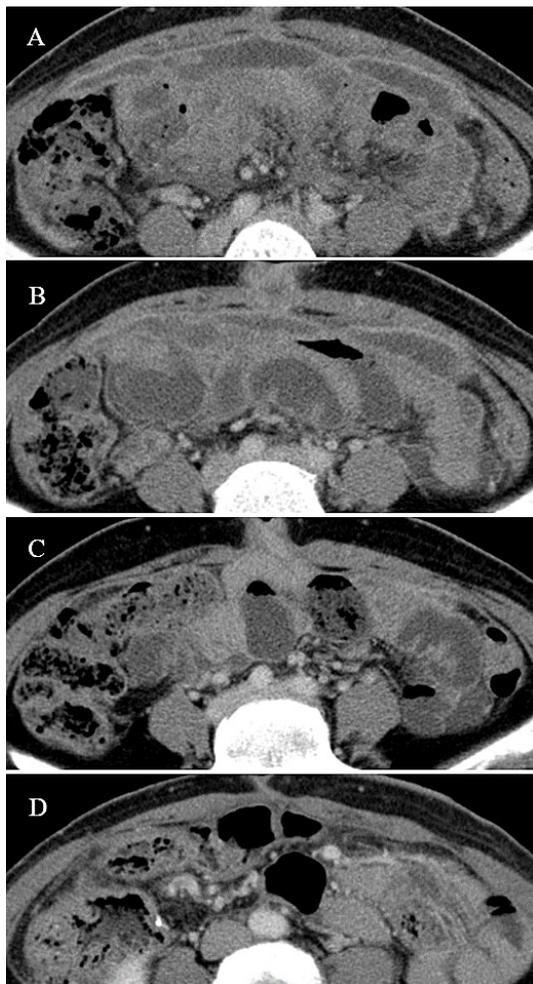


Fig. 3 Enhanced abdominal CT immediately after treatment (A), worsening (B) (2 months after start of treatment), improvement (C) (5 months after start of treatment), follow-up (D) (23 months after start of treatment).

結核性腹膜炎の確定診断を目的とした腹腔鏡下手術における感染対策としては、一定の見解には至っていない。本例においては、事前に喀痰検査、胃液を含めて排菌がないことを確認し、手術中はN95マスクを着用して対応するとともに、病理検査室を含めた検査部には結核検体が疑われることを連絡して手術を実施した。結核の感染対策において特にリスクが高いシチュエーションとしては、事前に結核が想定されていない状況で処置が実施されることが挙げられる¹¹⁾。田野らは結核性腹膜炎の診断が、“感染対策を理由に遅れることはあってはならない”と述べており¹²⁾、結核を想定して対応すると同時に、診断の遅れにより患者に不利益が生じないことにも留意が必要である。肺外結核では結核に遭遇する頻度が低い診療科がファーストタッチとなることも考えられ、どの診療科の医師も結核に対する知識をもち適切な対処を講じることができるとともに、必要に応じて結核診療の経験値が高い診療科とも協力して柔軟に対応することも重要と

思われる。

本例では治療開始約2カ月後の腹部CTで所見の悪化がみられ、同時期から外科的生検創部からの抗酸菌塗抹陽性の滲出液がみられるようになったことから、治療抵抗性かPRかの判断に苦慮された。PRは抗結核治療により急激に死滅した大量の結核菌の菌体に対する局所アレルギー反応と考えられている¹⁰⁾。肺外結核におけるPRとしては中枢性結核にともなう症例の報告が多く、Chengらの報告³⁾では肺外結核の122例のうち腹膜炎を含む腹部結核はわずか2例(1.6%)であった。われわれが検索しえた範囲内でPRを合併した結核性腹膜炎は本邦で数例が報告されているが、詳細な経過は記載されていない。本例では、炎症反応と右胸水は改善傾向にあり、抗結核薬への感受性が保たれていたことから、PRを考え経過をみることを選択し、結果としてその判断が正しかったと考えている。ChengらによるとHIV陰性結核患者におけるPRのリスク要因として、ベースのリンパ球数低値(800/ μ l未満)と、PR発症時のリンパ球数の上昇(300/ μ l以上上昇)が挙げられる¹³⁾。本例では診断時のリンパ球数が768/ μ l、PR発症時が1079/ μ lでこの2つの因子にいずれも合致しており、後ろ向きにみるとPRの可能性を支持する根拠の一つになったとも考えられる。本例では病変が複数臓器におよび、呼吸器内科、消化器内科、消化器外科、婦人科が連携して診断・治療にあたった。PRのこうした判断については診療科内のカンファランスに加え、複数施設の専門医に助言を頂いたことが正しく判断できたことにつながったと考えている。医療においては診療科や施設連携の枠を越えた連携とチームングが必要となるが¹⁴⁾、結核とくに肺外結核の診療において“連携と協力”の重要性を再確認した症例でもあった。

FDG-PETは主に癌の病変評価に広く普及しているが、偽陽性として結核、クリプトコッカス¹⁵⁾、アスペルギルス¹⁶⁾といった感染症でも集積を示すことには留意を要する。結核性腹膜炎のFDG-PET所見について、本例と同様に腹膜炎に一致して広範囲に集積パターンを示すことが報告されているが¹⁷⁾、局所的な集積にとどまり癌性腹膜炎との鑑別が困難だった例も報告されている¹⁸⁾。結核性腹膜炎では癌性腹膜炎との鑑別を要することが多いと考えられるが、FDG-PETの集積パターンによる鑑別には慎重を要すると思われる。

本例で癌性腹膜炎との鑑別に苦慮した要因の一つとして血清CA125高値が挙げられる。CA125は卵巣癌、子宮体癌などの婦人科悪性腫瘍で高値となることが多いが、偽陽性を示す疾患・病態としては子宮内膜症、子宮筋腫症といった婦人科疾患の他、胸水、腹膜炎、さらに結核が報告されている¹⁹⁾。これはCA125が、胎児期の

Muller管由来の組織や体腔上皮, 正常成人でも卵管, 子宮内膜および子宮頸管の上皮や, 腹膜, 胸膜および心膜の中皮細胞にも存在することが関連すると考えられている¹²⁾。結核でも特に漿膜炎を有する病態で高値を示すことが報告されており¹⁹⁾, 結核性腹膜炎でもCA125が高値を示したという論文はこれまでも複数報告されている²⁰⁾²¹⁾が, 実際に癌を合併していた報告は本例が初出と考えられる。結核において血清CA125が高値になることは改めて認識しておく必要がある。

結 語

治療開始後にPRを生じた稀な結核性腹膜炎の1例を報告した。肺外結核は高齢化や抗癌剤治療, 生物学的製剤使用例の増加に伴って今後さらに重要性が高まる。いかなる診療科においても結核に対する認識をもち, 診療科間の連携を密にして適切な治療につなげることが重要である。

謝 辞

治療方針の判断にご助言を頂きました名古屋市立大学病院呼吸器・アレルギー内科の伊藤稔先生, 国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科 中川拓先生, 手術所見についてご教示を頂きました名古屋市立大学大学院医学研究科消化器外科学 渡部かをり先生にこの場を借りまして深謝申し上げます。

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

文 献

- 厚生労働省: 2019年結核登録者情報調査年報集計結果.
- 日本結核病学会: 「結核診療ガイド」. 第1版, 南江堂, 東京, 2018, 6-25.
- Cheng VC, Ho PL, Lee RA, et al.: Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002; 21: 803-809.
- Sanai FM, Bzeizi KI: Systematic review: tuberculous peritonitis—presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22: 685-700.
- 荒木太亮, 岩波直弥, 濱 峰幸, 他: 診断に難渋し外科的腹膜炎生検により診断した肺結核・結核性腹膜炎の1例. *結核.* 2019; 94: 45-50.
- Schlossberg D, 北園英隆: 「シユロスバーク 結核と非結核性抗酸菌症」, 第1版, メディカル・サイエンス・

インターナショナル, 東京, 2016, 337-339.

- Chow KM, Chow VCY, Hung LCT, et al.: Tuberculous peritonitis-associated mortality is high among patients waiting for the results of mycobacterial cultures of ascitic fluid samples. *Clin Infect Dis.* 2002; 35: 409-413.
- Minidis K, Ritis K, Kartalis G.: Peritoneal tuberculosis. *Annals of Gastroenterology.* 2005; 18: 325-329.
- 三宅 亮, 村田厚夫, 花木祥二郎, 他: 医療従事者に二次感染を起こしたと疑われた結核性腹膜炎の1例. *日本外科感染症学会雑誌.* 2017; 14: 57-60.
- 山岸文雄, 永井英明, 長谷川直樹: 「医療者のための結核の知識」, 第5版, 四元秀毅編, 医学書院, 東京, 2019, 111, 125-144.
- 浅野貴光, 高桑 修, 中村 敦, 他: 肺癌による無気肺を疑い施行した気管支鏡検査で診断された気管支結核の1例—画像所見の考察を中心に, *気管支学.* 2015; 37: 106-111.
- 田野 翔, 宇野 枢, 吉原雅人, 他: 腹腔鏡下手術が結核性腹膜炎の診断に有用であった1例—結核性腹膜炎の診断と感染対策. *日産婦内視鏡学会.* 2016; 32: 244-249.
- Cheng SL, Wang HC, Yang PC: Paradoxical response during anti-tuberculosis treatment in HIV-negative patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11: 1290-1295.
- Edmondson AC, 野津智子: 「チームが機能するとはどういうことか」, 第1版, 英治出版, 東京, 2014, 68-69.
- 堀内 実, 高桑 修, 市川博也, 他: EBUS-TBNAが診断に有用であった縦隔リンパ節腫大を伴う肺クリプトコッカス症の1例. *気管支学.* 2017; 39: 58-63.
- 中島宏和, 澤口博千代, 星 晋, 他: ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomographyにて強い集積を認めたアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の一例. *アレルギー.* 2009; 58: 1426-1432.
- Wang SB, Ji YH, Wu HB, et al.: PET/CT for differentiating between tuberculous peritonitis and peritoneal carcinomatosis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96: 1-8.
- 西居孝文, 柳川憲一, 和田光二, 他: 診断に難渋し腹腔鏡下組織生検にて診断しえた高齢者結核性腹膜炎の1例. *臨牀と研究.* 2021; 98: 609-612.
- Ping Zhao, Qin Yu, Aijie Zhang, et al.: Serum CA-125 for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021; 21: 1-10.
- 鈴木総一郎, 佐野力哉, 西村広健, 他: 腹腔鏡検査にて確定診断に至った結核性腹膜炎の一例. *川崎医学会誌.* 2019; 45: 19-26.
- 飯田祐基, 木山智義, 周防加奈, 他: 子宮がん検診が発見の契機となった結核性腹膜炎の1例. *現代産婦人科.* 2019; 68: 21-24.

肺非結核性抗酸菌症に合併した反応性 AA アミロイドーシスの1例

¹古荘 志保 ¹黒川 浩司 ¹市川由加里 ²小林 雅子
¹片山 伸幸

要旨：症例は62歳男性。X-7年，肺MAC症と診断された。X-3年にクラリスロマイシン耐性が判明し，難治性にて治療継続中であつた。X年に体重減少，下痢や腹痛を認めて入院となり，消化管内視鏡検査を施行した。直腸・胃の粘膜生検からアミロイド沈着を確認し，消化管アミロイドーシスと診断した。X+1年，衰弱により死亡し，剖検にて，心臓，腎臓，消化管など多臓器にAmyloid A蛋白質（AA）沈着を認め，全身性アミロイドーシスと診断した。AAアミロイドーシスは慢性炎症性疾患に続発するが，肺MAC症に合併した症例の報告は稀である。本邦において肺MAC症は増加しており，難治で慢性に炎症が持続する症例では，AAアミロイドーシスの合併に留意する必要があると考える。
キーワード：肺非結核性抗酸菌症，AAアミロイドーシス，化学療法

緒 言

本邦において肺非結核性抗酸菌（nontuberculous mycobacteria: NTM）感染症は増加しており¹⁾，その約9割を *Mycobacterium avium complex* (MAC) が占める。肺MAC症に対する標準的な化学療法は確立しているものの不応例や再発例があり，治療が長期におよぶ症例も増えている。病初期には無症状もしくは喀痰や咳嗽などの呼吸器症状がみられるが，肺病変の進行に伴い全身症状を呈する。体重減少は，微熱や倦怠感と並んで比較的多い全身症状であり，その多くは食欲不振や慢性炎症による消耗によるものと推察される。今回，経過中に急な体重減少をきたし，その原因が反応性AAアミロイドーシスによる消化管吸収不全であつた肺MAC症の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：62歳，男性。
主 訴：体重減少，腹痛。
既往歴：57歳時に感染性肺嚢胞切除術。
喫煙歴：20歳より58歳まで30本/日。

職業歴：内装業。

現病歴：X-7年に他院で肺MAC症の診断を受け，クラリスロマイシン（CAM），リファンピシン（RFP），エタンブトール（EB）の3剤併用療法を開始された。排菌は陰性化せず，X-3年に肺の空洞影や小結節影が拡大し，3剤にストレプトマイシン（SM）の筋注が追加された。同時期から呼吸不全のために在宅酸素療法が必要となり，当科外来へ紹介された。喀痰抗酸菌培養から *Mycobacterium intracellulare* が検出され，薬剤感受性試験においてCAM耐性（MIC>32）を認めたため，EB，RFP，モキシフロキサシン（MFLX）の3剤に治療を変更し，肺病変悪化時にはアミノグリコシドを追加して外来治療を継続した。X年に腹痛と下痢が出現し，-5kg/月と急な体重減少を認めたために当科へ入院した。

入院時現症：身長171cm，体重47kg，体温36.9℃，血圧88/53mmHg，脈拍90回/分，呼吸数25回/分，SpO₂95%（酸素3L経鼻），意識清明，結膜に貧血あり，表在リンパ節腫脹なし，心音整，両背部に湿性ラ音を聴取，腹部は軽度膨満し全体に圧痛あり，下腿浮腫なし，神経学的異常なし。

入院時検査所見（Table 1）：尿蛋白，尿潜血と上皮円

柱がみられた。血液検査では貧血、CRP上昇、低アルブミン血症、腎機能障害、NT-proBNP上昇の所見がみられた。血清免疫電気泳動でのM蛋白や尿中ベンス・ジョーンズ蛋白はいずれも検出されなかった。動脈血ガス分析では二酸化炭素の貯留を認めた。

画像所見：胸部単純X線で両上肺野に空洞影を認めた (Fig. 1)。胸部CTでは両側上葉に壁が不整に肥厚した空洞影と背景肺に気腫性変化を認めた (Fig. 2A, 2B)。腹部CTにおいて拡張した腸管と腹水がみられた (Fig. 2C, 2D)。

入院後経過：腹痛と下痢が持続するため消化管内視鏡検査を行ったところ、直腸や胃にびらん、発赤を認めた。両者の粘膜生検組織において、粘膜固有層や粘膜下層の小血管壁を中心に、Congo-redで赤く染まるアミロイド蛋白の沈着がみられた (Fig. 3)。免疫組織染色より、消化管AAアミロイドーシスと診断した。消化器症状のために食事や内服ができず、中心静脈ポートを留置し、中心静脈栄養やレボフロキサシン (LVFX) 点滴を行った。るい瘦が進行し、2型呼吸不全の悪化がみられたため、非侵襲的人工換気 (NPPV) を開始したが、呼吸不全の進行によりX+1年3月に永眠された。ご家族の同意を得て剖検を施行した。

剖検病理組織検査：両側肺上葉に、広範な乾酪壊死を伴う大型の結節がみられ、両側下葉には抗酸菌染色が陽性で乾酪性肉芽腫を伴う大小の結節が多発していた。また、全身の血管壁にアミロイド沈着があり、心臓、腎臓、舌、消化管、甲状腺、上皮小体およびリンパ節では、実質組織内にもアミロイド沈着がみられ、全身性アミロイドーシスと診断した。

考 察

アミロイドーシスは、線維構造をもつアミロイド蛋白が臓器に沈着することにより臓器機能障害をもたらす疾患群で、アミロイド蛋白の局在により、全身性もしくは

限局性に分類される。全身性では、ALアミロイドーシス、トランスサイレチン型 (ATTR) 型アミロイドーシス、AAアミロイドーシスの頻度が高く²⁾³⁾、本例でみられた反応性AAアミロイドーシスは、関節リウマチ、炎症性腸疾患や結核などの慢性炎症を起こす疾患に続発する⁴⁾。AAアミロイド蛋白の前駆物質はserum amyloid A (SAA) であり、炎症急性期に tumor necrosis factor (TNF)- α 、interleukin (IL)-1 β 、IL-6などの炎症性サイトカインにより増加する⁴⁾。AAアミロイドーシスの根本的な治療は未だ発見されておらず、進行抑制のためには全身炎症を抑えることが必要である。

1970年代まで、同じ抗酸菌感染症である結核がAAアミロイドーシスの比較的多い原因であった⁴⁾。その後、有効な治療法の確立により炎症が遷延しにくくなったことや、罹患率の低下傾向 (2021年人口10万人あたり9.2) により結核に伴うアミロイドーシスは減少している。一方、肺NTM症の患者数は増加し、2014年における日本



Fig. 1 Chest X-ray on admission

Table 1 Laboratory findings on admission

| Blood cell counts | | Biochemistry | | Serology | |
|-------------------|------------------------------|--------------|-------------|--|------------------|
| WBC | 8400 / μ L | AST | 46 IU/L | CRP | 12.0 mg/dL |
| Neu | 80.0 % | ALT | 29 IU/L | SAA | 912.7 μ g/mL |
| Lymph | 10.2 % | LDH | 154 IU/L | RF | < 3 IU/mL |
| Mono | 7.8 % | TP | 4.2 g/dL | NT-proBNP | 6848 pg/mL |
| Eos | 1.9 % | Alb | 1.5 g/dL | Blood gas analysis (O ₂ 3L nasal) | |
| Baso | 0.1 % | BUN | 25.0 mg/dL | pH | 7.37 |
| RBC | 273 $\times 10^4$ / μ L | Cre | 2.0 mg/dL | PaCO ₂ | 68.6 Torr |
| Hb | 7.9 g/dL | Na | 134.0 mEq/L | PaO ₂ | 81.5 Torr |
| Plt | 41.9 $\times 10^4$ / μ L | K | 3.8 mEq/L | HCO ₃ ⁻ | 38.9 mmol/L |
| | | Cl | 93.0 mEq/L | Urine analysis | |
| | | HbA1c | 5.0 % | Occult blood | 2+ |
| | | | | Protein | 2+ |

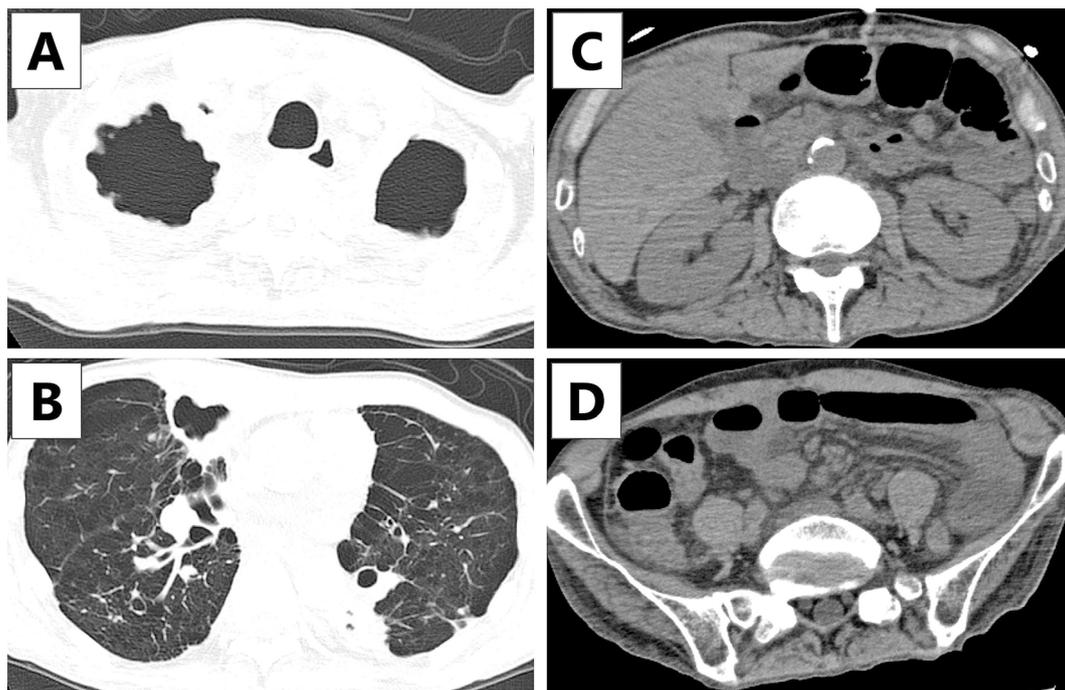


Fig. 2 CT of chest (2A, 2B) and abdomen (2C, 2D) on admission.

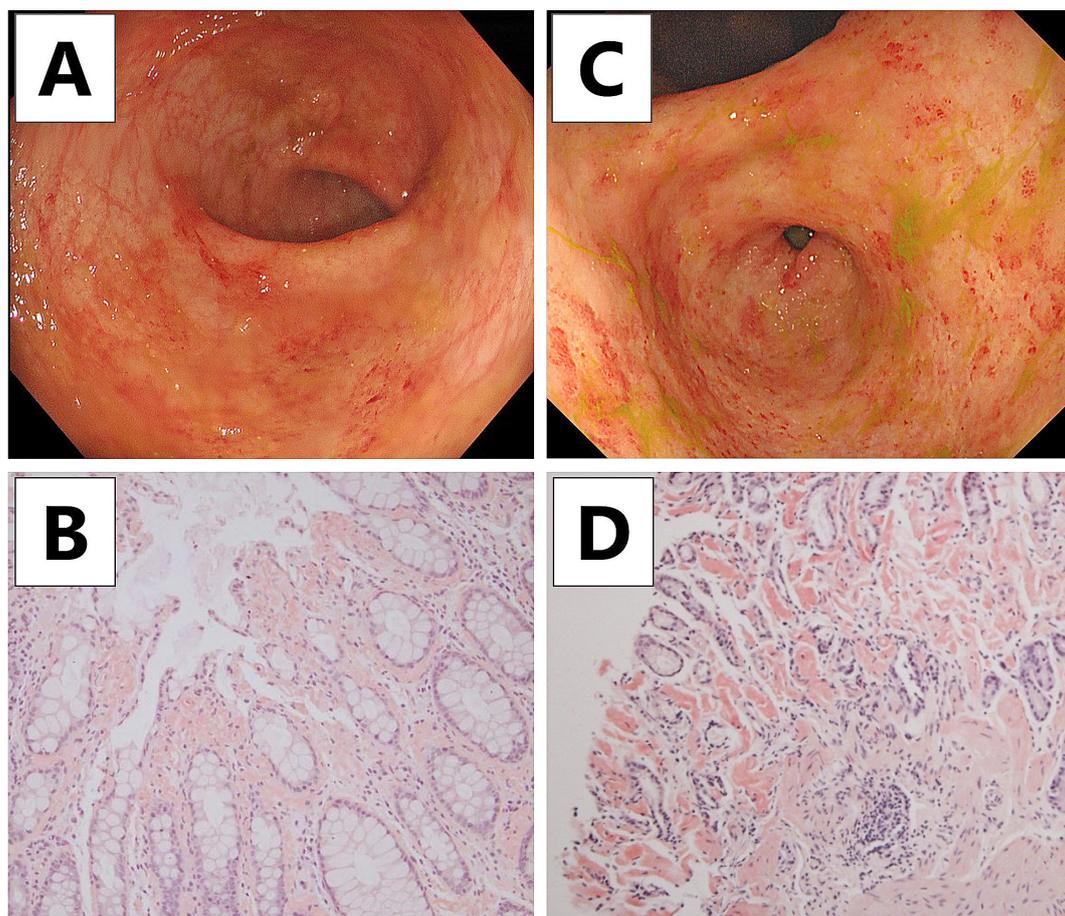


Fig. 3 Gastrointestinal endoscopic (3A) and colonoscopic (3C) image. Micrograph of Congo red staining of gastric (3B) and rectal (3D) mucosa.

の推定罹患率は人口10万人あたり14.7と2007年の約2.6倍で、結核の発症率をすでに上回っている⁵⁾⁶⁾。肺NTM症の原因菌は世界の地域によって違いがみられるが、本邦ではMACが88.8%と大多数を占める⁶⁾。肺MAC症の標準治療はCAM, EBおよびRFPによる3剤併用療法を基本とし、必要に応じてSMまたはカナマイシン(KM)の併用となっている⁶⁾。治療期間は喀痰培養陰性化後少なくとも1年以上とされ⁷⁾⁸⁾、この標準治療により71%の患者で喀痰からの排菌の消失が得られる。しかし、治療終了後1年の間に再発する症例が多いと報告されており⁸⁾、長期の治療継続が必要となる症例がある。さらに、治療のキードラッグであるCAMに耐性となった場合、確立した治療法はなく、さらに治療が困難となる。難治化の要因としては、他に病型が挙げられ、線維空洞型は結節・気管支拡張型に比して予後不良である⁹⁾ことや、結節・気管支拡張型の中でも空洞が存在すると予後が悪いこと¹⁰⁾が示されている。本例は線維空洞型を示し、治療開始後一度も排菌が陰性化せず、3年間でCAM耐性化を認め予後不良のタイプであった。肺MAC症にアミロイドーシスを合併した症例の報告は3件検索され、病型の記載はなかったがいずれも画像上、大きな空洞がみられていた^{11)~13)}。本症例以外で薬剤耐性の有無は確認できなかった。3症例でのMAC症診断からアミロイドーシス発症までの罹病期間は2年から8年であり、うち2例はアミロイドーシスの診断後8カ月¹¹⁾、8日¹²⁾で死亡した。アミロイドーシス発症時の症状として2例で腎障害に伴う浮腫がみられ、本例を含む3例で腹痛、下痢がみられた。肺MAC症そのものの進行により、発熱や体重減少などの全身症状がみられるが、炎症が長期に持続し、食欲不振に下痢などの症状を合併する場合にはAAアミロイドーシスを合併することがあることを念頭におく必要があると考え報告した。

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

文 献

- Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al.: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2016 ; 22 : 1116-1117.
- Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD: Epidemiologic and Survival Trends in Amyloidosis, 1987-2019. *N Engl J Med.* 2020 ; 382 : 1567-1568.
- Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN: Systemic amyloidosis. *Lancet.* 2016 ; 387 : 2641-2654.
- Brunger AF, Nienhuis HLA, Bijzet J, et al.: Causes of AA amyloidosis: a systemic review. *Amyloid.* 2020 ; 27 : 1-12.
- 倉島篤行：7年ぶりに行われた肺非結核性抗酸菌症全国調査結果について。結核。2015 ; 90 : 605-606.
- 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会，日本呼吸器学会感染症・結核学術部会：肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂。結核。2012 ; 87 : 83-86.
- Diel R, Nienhaus A, Ringshausen FC, et al.: Microbiologic Outcome of Interventions Against *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Chest.* 2018 ; 153 : 888-921.
- 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 : 130-138.
- Hayashi M, Takayanagi N, Kanauchi T, et al.: Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 ; 185 : 575-83.
- Gochi M, Takayanagi N, Kanauchi T, et al.: Retrospective study of the predictors of mortality and radiographic deterioration in 782 patients with nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *BMJ Open.* 2015 ; 5 : e008058.
- Tsuji K, Arai H, Furusu A, et al.: A case of membranoproliferative glomerulonephritis and AA amyloidosis complicated with pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *CEN Case Rep.* 2015 ; 4 : 24-30.
- 篠塚成順，笠松紀雄，瀬戸武志，他：反応性AAアミロイドーシスにて死亡した肺非結核性抗酸菌症の1例。日呼誌。2007 ; 45 : 636-642.
- Takimoto T, Minomo S, Azuma K, et al.: A rare cause of pneumatosis intestinalis: Intestinal amyloidosis reactive to pulmonary *Mycobacterium avium* infection. *Int J Infect Dis.* 2020 ; 97 : 329-330.

1) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al.: Epi-

遺伝子解析が一致した高齢者施設における結核集団感染事例

¹村上邦仁子 ¹源 真希 ²渡部 ゆう ^{1,3}播磨あかね
⁴長谷川乃映瑠 ⁴安中めぐみ ⁵平尾 晋 ³杉下 由行
⁶田川 齊之 ¹渡部 裕之

要旨：東京都下の特別養護老人ホームで、約2年の間に職員3名、入所者8名の計11名が活動性結核と診断された。施設内の拡大接触者健診の結果、2カ所のフロアにおいて職員および入所者における感染拡大を認め、第一同心円の陽性率は29.2%であった。菌株が採取できた8名のVNTR法と全ゲノム解析が一致を認め、同一感染源から比較的短期間に感染拡大が起こった事例であることが強く示唆されたが、発病の時期から検証すると、一致した中で明らかな感染源を特定することは難しかった。過去の定期健診の結果を再読影し、診断されていない塗抹陽性結核患者が施設内に存在した可能性を検討したが、確証は得られなかった。高齢者施設をはじめとする長期療養施設においては、結核患者、特に喀痰塗抹陽性結核患者をより早く探知し、施設内の感染拡大を防ぐ必要がある。各施設の定期健診として実施されている胸部X線検査結果を慎重に読影し、有所見者および有症状者を受診につなげるとともに、喀痰抗酸菌検査を確実に実施することが重要である。わが国が結核低蔓延となるなかで、感染経路をより深く探索するために、今後全ての菌陽性結核患者からの菌株確保を推進することが求められる。

キーワード：結核、集団感染、高齢者施設、遺伝子解析、同一感染源

1. はじめに

わが国における結核罹患率は2021年に9.2（人口10万対）で、結核低蔓延状態とされた¹⁾。国内の年間結核集団感染事例は、2011年の75件に比較すると、2018年は45件と減少している一方で、高齢者施設を含む社会福祉施設における発生数は、2011年は5件、2018年は5件と変わらなかった²⁾。

東京都西多摩保健所管内は、2021年の65歳以上の人口割合が29.9%で、結核罹患率は10.1（人口10万対）であった。管内には高齢者施設や精神科病院の数が多く、特別養護老人ホームだけでも63施設を数える³⁾。2012年に精神科病院で発病者18名に及ぶ結核集団感染事例が発生したが⁴⁾、今回それに次ぐ規模の高齢者施設における事例を経験した。さらに今回の集団感染の菌株について

反復配列多型（variable numbers of tandem repeats: VNTR）法および全ゲノム解析を実施したので、事例の概要と共にここに報告する。

2. 事例経過

X年4月、管内の特別養護老人ホームであるA施設の40歳代看護師が、肺結核と診断された（患者①）。X-1年11月頃より咳嗽や喀痰を認め、職場の定期健康診断（以下、定期健診）で胸部X線検査が実施され、精密検査が必要という結果であった。翌月B病院にて精査したが、喀痰塗抹抗酸菌検査（以下、喀痰塗抹）は陰性で、非結核性抗酸菌症疑いとなった。X年3月に、咳嗽や寝汗の悪化、体重減少などを認め、4月に結核専門病院であるC病院を受診した。喀痰塗抹が陰性、喀痰TB-PCRが陽性で、胸部X線検査で日本結核病学会病型分類（以

¹東京都西多摩保健所、²東京都多摩立川保健所、³東京都福祉保健局感染症対策部、⁴東京都健康安全センター微生物部、⁵公益財団法人結核予防会結核研究所、⁶公益財団法人結核予防会総合健診推進センター

連絡先：村上邦仁子、東京都西多摩保健所、〒198-0042 東京都青梅市東青梅1-167-15
 (E-mail: Kuniko_Murakami@member.metro.tokyo.jp)
 (Received 31 Jan. 2023/Accepted 21 Feb. 2023)

下、病型) *b* III 2と判明し、肺結核の診断となった。

患者①は過去10年間A施設に勤務するとともに、X年4月と7~8月の3カ月間、同じ法人が経営する特別養護老人ホームであるD施設に向向していたため、当保健所がA施設の調査を、勤務先所在地のE保健所がD施設の調査を実施した。A施設は全職員数が66名で、施設内の居室は2つのフロアに計34室、調査時の入所者は70名であった。居室は外気を取り入れる換気扇が各部屋1カ所に設置され、部屋ごとの空調設備があった。またD施設は全室個室であった。

感染源検索は、患者①の同居の配偶者と、職場であるA施設とD施設を対象に行い、配偶者は保健所実施の胸部X線検査で異常所見を認めず、職場からは毎年実施の定期健診で異常所見を認めた者はいないと報告を受けた。後に患者①の喀痰塗抹抗酸菌培養検査(以下、喀痰培養)が陽性と判明し、低感染性としての接触者健康診断(以下、接触者健診)を第一同心円の10名に対して実施した。この10名は接触状況から2グループに分けられ、片方は配偶者と2つの職場を含む7名で、2カ月後のIGRA(interferon-gamma release assays)検査は7名全員が陰性、もう片方はプライベートで飲食や宿泊などの接点があったグループで、対象3名中、2カ月後のIGRA陽性が2名、陰性が1名であった。陽性者は潜在性結核感染症(latent tuberculosis infection: LTBI)治療に、陰性者は2年間の経過観察となった。患者①は喀痰塗抹陰性で、最優先接触者である配偶者の感染も認めなかったことから、接触者健診の対象拡大は行わなかった。

X年8月に、30歳代介護職員が肺結核およびリンパ節結核と診断された(患者②)。A施設に10年以上勤務し、D施設にはX年1月から3カ月間出向していた。他疾患で入院先のF病院で、X年6月に頸部腫脹を自覚し、患部の組織診から乾酪性壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫の所見を認め、リンパ節結核の診断に至った。呼吸器症状は認めず、喀痰検査は塗抹陰性、TB-PCRも陰性であったが、IGRA検査は陽性で、胸部X線検査において病型*r* III 1の所見を認めたことから、肺結核の診断も加わった。

感染源探索は同居家族と2つの職場に実施したが、有所見者は認めなかった。のちに、喀痰培養が陽性で、PCR検査で結核菌と同定されたため、低感染性としての接触者健診を実施した。第一同心円は同居家族2名で、第二同心円は患者②が入院していたF病院の同室入院患者計8名であった。全員に2カ月後のIGRA検査を実施したが陽性者は認めず、接触者健診は終了となった。

X+1年2月、70歳代入所者が肺結核と診断された(患者③)。患者③はA施設にX-1年3月に入所し、X年9月に発熱を認め、嘱託医の判断でニューキノロン系抗生剤が投与された。症状は改善せず、肺炎疑いでB病

院に入院のうえ治療された。X+1年1月にも発熱を認め、臨床診断にてインフルエンザの治療がなされたが、同年2月に再度発熱し肺炎の診断となった。その段階で初めて喀痰抗酸菌検査が実施され、喀痰検査は塗抹およびTB-PCRが陽性、胸部X線検査で病型*b* III 3という結果から、肺結核と診断された。施設内の定期健診において、患者③はX-1年、X年ともに有所見であったが、精査はされていなかったことが聞き取りで判明した。

患者③の発見を受け、A施設的全職員および全入所者の過去4年間の定期健診結果を取り寄せ、保健所医師による胸部X線画像の再読影を実施し、感染症の診査協議会の結核専門医からも助言を得ながら検討を進めた。再読影の結果、結核発病を疑う肺野所見を認めた入所者に、医療機関にて喀痰抗酸菌検査および胸部CT検査等を実施した結果、3名の結核発病者(患者④⑤⑥)が診断された。また、死亡退所者の中に広範囲な肺野浸潤影を認めた者も確認されたが、喀痰抗酸菌検査は実施されていなかった。

この時点で明らかな感染源は特定できていなかったが、患者③および複数の有所見者をX-1年11月の定期健診で認めたことから、3カ月間遡ってX-1年8月を感染性の始期と設定した。X+1年3月に実施した接触者健診により、さらに3名の発病者(患者⑦⑧⑨)が診断され、その後の胸部X線所見の出現でもう1名の発病者(患者⑩)が診断された(図1)。

調査の中で新たに判明したことがいくつかあった。X-1年9月に60歳代介護職員(患者⑪)が、喀痰塗抹が陰性、培養も陰性で、尿の抗酸菌検査も陰性であったが、臨床診断による粟粒結核として当保健所に登録されていた。登録当時は、感染源探索として周囲に具合の悪い者がいないことを確認し、本人の感染性がなかったため接触者健診は実施されなかった。その段階で勤務先の特定に至っていなかったが、A施設との確認の中で、患者⑩の職場もA施設と判明した。さらに、患者①と患者②が一時的に勤務していたD施設においても、X+1年3月に喀痰塗抹が陽性の肺結核患者の登録があったことが分かった(患者⑫)。

A施設においては、結果的にX-1年9月からX+1年5月の間に、職員3名、入所者8名の計11名が、肺結核または肺外結核の診断となっていた(図1)。経過を時系列で振り返ると、それぞれの結核診断の1年以上前の定期健診において、異常所見を認めても精査がされていなかった者が3名含まれていた(患者③⑤⑥)。結核発病者11名において、胸部X線異常所見の確認時期と、症状発現を施設側が確認した時期の、どちらか古いほうから結核の診断までの期間は、平均9カ月(範囲1~24カ月)であった。

患者③の接触者健診の実施にあたって、外部専門家を含めた検討会を複数回開催し、発病者の経過、健診対象の範囲などを検証した。第一同心円は全入所者と医療職と介護職スタッフ、訪問歯科診療スタッフ、塗抹陽性患者への訪問者とし、第二同心円は塗抹陽性患者以外への訪問者で8時間以上接触があった者、第三同心円は事務当直者と外部からの出入りのある関係者（給食、清掃、理髪）と設定し、接触者健診を実施した（表1）。結果の解釈においては、IGRA検査の結果が判定保留の場合は陽性扱いとした。陽性者および陽性扱い者を合わせて算出すると第一同心円全体の陽性率は29.2%で、中でもNフロアの入所者では42.1%と最も高く、次いでMフロア専従とNフロア専従の職員において、それぞれ31.8%であった。第二同心円の陽性率は8.3%、第三同心円は5.6%であったため、さらなる接触者健診の対象拡大は行われ

なかった。居室を基準にスポットマップを作成し、発病者、IGRA陽性者および陽性扱い者を示すと、Nフロアの一侧に発病者が集中していた（図2）。しかし、施設調査時に空調は部屋単位であることを確認しており、かつ各フロアの入所者は、日中は食事以外の時間もそれぞれのフロアの食堂のエリアで過ごす時間があつたため、居室以外における感染成立も考慮した。フロアをまたいだ食堂の利用や合同活動などはなかったが、別フロアにある機能訓練室や浴室の利用時は、両フロアの入所者が交差する状況があつた。

陽性者および陽性扱いの41名のうち27名がLTBIとして登録され、治療を開始した。入所者で認知症を罹患され意思疎通が困難なため副作用の訴えができない場合や、肝機能の低下を認める場合は、専門医と相談のうえで投薬は控えた。さらに、接触者健診対象の入所者計

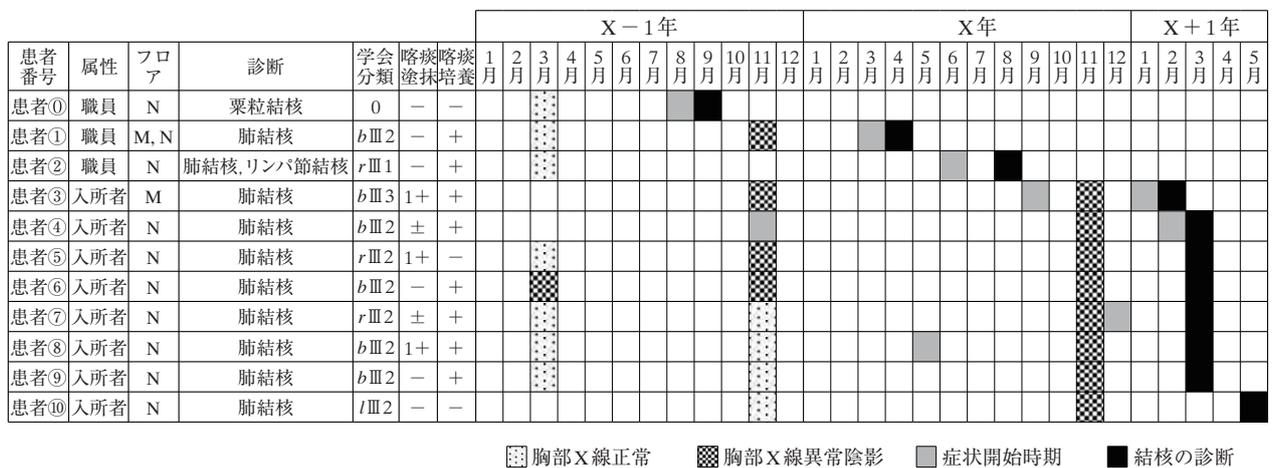


図1 施設Aの結核発病者一覧と時系列

表1 施設Aにおける患者⑦以降の接触者健診の結果

| 同心円 | 入所フロアまたは勤務フロア | 属性 | IGRA検査受検者(人) | 結核発病者(人) | IGRA陽性者および判定保留者(人) | LTBI治療開始者(人) | IGRA陽性率*(%) |
|-------|---------------|---------------------------|--------------|----------|--------------------|--------------|-------------|
| 第一同心円 | Mフロアのみ | 入所者 | 37 | 0 | 8 | 6 | 21.6 |
| | | 職員(医療職および介護職) | 22 | 0 | 7 | 6 | 31.8 |
| | Nフロアのみ | 入所者 | 38 | 4 | 12 | 4 | 42.1 |
| | | 職員(医療職および介護職) | 22 | 0 | 7 | 7 | 31.8 |
| | MフロアとNフロア両方 | 職員(医療職および介護職) | 20 | 0 | 4 | 3 | 20.0 |
| | 塗抹陽性患者への訪問者 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 訪問歯科診療スタッフ | 4 | 0 | 1 | 1 | 25.0 | |
| | | 小計 | 147 | 4 | 39 | 27 | 29.2 |
| 第二同心円 | MフロアとNフロア両方 | 塗抹陽性患者以外への訪問者で8時間以上の接触 | 12 | 0 | 1 | 0 | 8.3 |
| 第三同心円 | MフロアとNフロア両方 | 事務当直・給食スタッフ・清掃スタッフ・理髪スタッフ | 18 | 0 | 1 | 0 | 5.6 |
| | | 計 | 177 | 4 | 41 | 27 | 25.4 |

*発病者およびIGRA判定保留者を含む

75名中、結核発病以外の71名全員を、IGRA検査結果が陽性、陰性にかかわらず保健所による2年間の胸部X線経過観察の対象とし、その中でLTBI治療を行った場合は治療終了後2年間の胸部X線経過観察の対象とした。経過観察期間中に新たな発病者は認めなかったが、27名は管理期間の中で老衰または他疾患にて死亡の転帰となった。

発病者11名中、喀痰培養が陽性であった8名（患者①②③④⑥⑦⑧⑨）から由来の8株に対し、24領域のVNTR法を実施したところ、全例で24領域全てが一致した（表2）。一方、D施設で同時期に発生した患者⑩のVNTRは他の8株とは15領域で不一致であった。

さらにIllumina社の次世代シーケンサー MiSeqにより8株の全ゲノム配列を取得した〔東京都健康安全研究センター倫理審査承認（3健研健第466号）〕。結核菌のゲノム分子疫学解析ツールTGS-TBを用いて解析したところ、抽出されたコアゲノムについて8株すべてが一致していた。8名のうち6名（患者①②③⑦⑧⑨）で胸部CT画像を保健所において再読影することができたが、陳

旧性結核を示唆する微小な石灰化像を胸部CT画像で同定できたのは、患者⑦の1名のみであった。

3. 考察

（1）遺伝子解析結果と真の感染源に関する推察

結核菌の菌株間の比較には遺伝子解析による型別が有効とされる。制限酵素断片長多型（restriction fragment length polymorphism: RFLP）法は、菌株ごとにトランスポゾンIS6110を含むDNA断片数や移動度が異なることから異同を判別できる。視認性が高いが、迅速性に乏しく、他の群との比較が難しいといった課題があった⁵⁾。RFLP法に代わり使われるようになったVNTR法は、結核菌ゲノム上にある短い塩基配列を繰り返す領域の繰返しの数を調べ、異同を判別する方法である。RFLP法に比べ識別能が高く、迅速に結果が得られること、数値化が可能で過去の結果や他施設での結果と比較が容易であることなどの利点がある一方で、VNTRが一致しても疫学的な関連性が確認できない株も存在する。近年、次世代シーケンサーを用いて結核菌の全ゲノム配列の解析が可能となり、

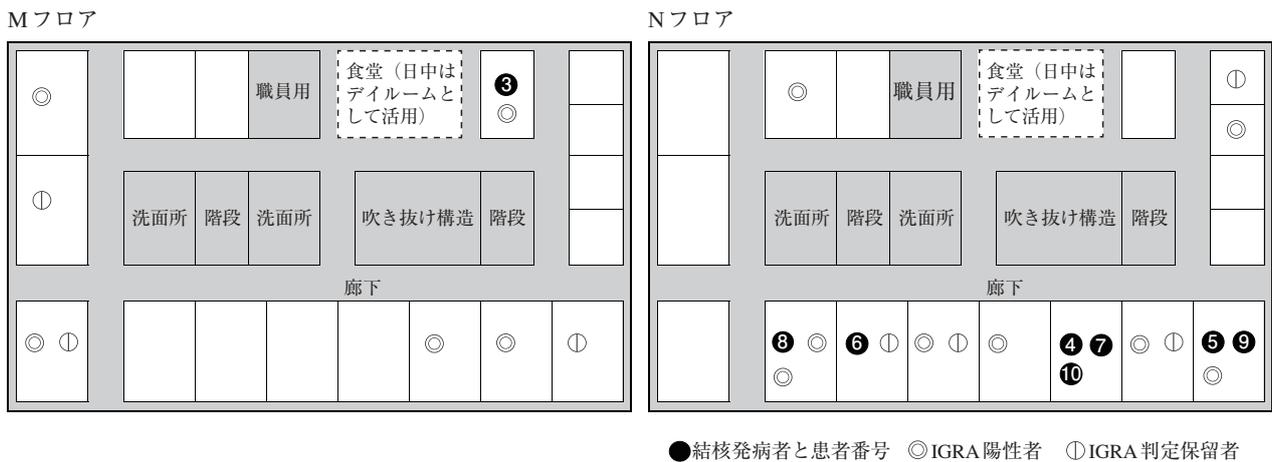


図2 施設AのMフロアとNフロアにおける結核患者、結核感染者のスポットマップ

表2 VNTR法の結果

| Alias | MIRU 4 | MIRU 10 | MIRU 16 | MIRU 26 | MIRU 31 | MIRU 40 | ETR-A | ETR-C | Mtub 04 | Mtub 21 | Mtub 30 | Mtub 39 | QUB 11b | QUB 26 | QUB 4156 | Mtub 24 | QUB 11a | QUB 15 | QUB 18 | QUB 3232 | QUB 3336 | VNTR 3820 | VNTR 4120 | VNTR 2372 |
|-------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|-------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|----------|---------|---------|--------|--------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| 患者① | 2 | 3 | 2 | 7 | 4 | 2 | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 | 3 | 5 | 9 | 4 | 3 | 8 | 2 | 10 | 14 | 15 | 9 | 8 | 3 |
| 患者② | 2 | 3 | 2 | 7 | 4 | 2 | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 | 3 | 5 | 9 | 4 | 3 | 8 | 2 | 10 | 14 | 15 | 9 | 8 | 3 |
| 患者③ | 2 | 3 | 2 | 7 | 4 | 2 | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 | 3 | 5 | 9 | 4 | 3 | 8 | 2 | 10 | 14 | 15 | 9 | 8 | 3 |
| 患者④ | 2 | 3 | 2 | 7 | 4 | 2 | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 | 3 | 5 | 9 | 4 | 3 | 8 | 2 | 10 | 14 | 15 | 9 | 8 | 3 |
| 患者⑥ | 2 | 3 | 2 | 7 | 4 | 2 | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 | 3 | 5 | 9 | 4 | 3 | 8 | 2 | 10 | 14 | 15 | 9 | 8 | 3 |
| 患者⑦ | 2 | 3 | 2 | 7 | 4 | 2 | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 | 3 | 5 | 9 | 4 | 3 | 8 | 2 | 10 | 14 | 15 | 9 | 8 | 3 |
| 患者⑧ | 2 | 3 | 2 | 7 | 4 | 2 | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 | 3 | 5 | 9 | 4 | 3 | 8 | 2 | 10 | 14 | 15 | 9 | 8 | 3 |
| 患者⑨ | 2 | 3 | 2 | 7 | 4 | 2 | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 | 3 | 5 | 9 | 4 | 3 | 8 | 2 | 10 | 14 | 15 | 9 | 8 | 3 |
| 患者⑩ | 4 | 3 | 3 | 6 | 5 | 3 | 4 | 4 | 4 | 3 | 2 | 3 | 3 | 8 | 4 | 3 | 8 | 4 | 10 | 10 | 6 | 14 | 17 | 3 |

一塩基レベルでの変異 (single nucleotide polymorphism: SNP) の有無が判定できるようになった⁶⁾。特にコアゲノムという全ての株に共通する領域中のSNPからは、VNTR法よりも高い識別能で比較対象株同士が近縁であるかを知ることができ、結核菌株の系統解析、クラスター解析などに有用である。

過去の高齢者施設における結核集団感染事例の報告では、近藤ら⁷⁾が1990年代の事例にRFLP法を用いて、その後、岩本ら⁸⁾や平井ら⁹⁾がVNTR法を用いて、同一感染源による外因性感染であることを示している。全ゲノム解析に関しては、熊本ら¹⁰⁾が精神科病院の集団感染事例で実施し、VNTRが一致した結核菌7株中5株が近縁であったと報告しているが、高齢者施設の集団感染事例で全ゲノム解析を実施し、コアゲノム一致という結果を得た報告は、検索しえた範囲では本報告が初である。

本事例では、A施設で培養陽性であった結核発病者8名からの8株のコアゲノムが一致した。結核菌の遺伝子配列の変化の推定頻度は、年間1ゲノムあたり0.5塩基多型とされている点から考えると¹¹⁾、A施設において数年にわたり、二次感染、三次感染と段階的に伝播したというよりも、比較的短い期間に感染性の高い1事例から一斉に拡大した可能性が示唆された。なお、同時期にD施設で発生した患者⑩の株と他の8株とはVNTRが一致せず、他の感染源によることが判別できた。今回遺伝子検査を実施したことで感染源や感染経路の検討に役立てることができたことは意義深かったが、その株がどこから来たのかを検討するには至らなかった。今後より多くの菌株を確保し、より広い範囲で分子疫学的検討を進めていくことが必要である。

一方、A施設における接触者健診のIGRA陽性率からは、Nフロアに感染源がいた可能性が高い。同室者以外の感染源との接点は、デイルームとして活用された食堂や、機能訓練室などの両フロアの入所者が交差した場であることが推察された。時系列を振り返ると、Mフロアに入居していた患者③はX-1年の定期健診で有所見であったことから、これ以前に施設内で感染は拡大していたと考えられる。一方で、患者①や患者②も発症が患者③と同時か後であるため、真の感染源としては時期が合わない。検討の中で、X-1年9月に診断された患者⑩の存在が明らかとなったが、感染性はなく、感染源とはなりえなかった。

以前に他の感染源が存在した可能性を考え、定期健診の胸部X線画像の再読影をX-2年初頭まで遡ると、広範な浸潤影を伴う死亡退所者を認めたものの、喀痰抗酸菌検査は実施されていなかったため詳細は分からなかった。A施設の発病者らの症状発現の時期が、把握しえた範囲ではX-1年の後半以降であることを考えると、X-

2年初頭の感染成立後1年半が経過していることとなる。一般的に結核感染から発病までの期間は、発病する場合は6カ月から2年とされているが、それと照らし合わせるとやや遅い印象もある。結局のところ、真の感染源の確定には至らなかった。定期健診後に精密検査が必要と判断された者に対して、結核の可能性を念頭においた喀痰抗酸菌検査や、有症状受診などを実施していれば、より早期に真の感染源や他の発病者を発見できていた可能性がある。

(2) 診断の遅れが生じた背景

結核発病の11名において、胸部X線異常所見を確認した時期、または症状発現を確認した時期のどちらか古いほうから、結核の診断までの期間は平均9カ月であった。管内における初診から結核診断までが1カ月以上の割合は、国や都よりも高い傾向があり、診断の遅れが以前より課題である¹²⁾。平井らは、特別養護老人ホームにおいて、誤嚥性肺炎に対するレボフロキサシンの投与が、結核診断の遅れの要因となった集団感染事例を報告している⁹⁾。本事例においても、関係医療機関で有症状者に対して喀痰抗酸菌検査が実施されず、肺炎症状に対してニューキノロン系の抗生剤投与がなされたことで、患者発見の遅れにつながった可能性がある。

また胸部X線結果の評価にも注意が必要である。高齢者施設においては、入所者への年1度の定期健診はポータブルX線装置による撮影で、画質や体位が適切でない画像で評価されている場合がある。また高齢者の結核は胸部X線上で空洞形成が少ないなど非典型的な所見を呈することも多く、結核の好発部位ではない中・下肺野にも病変がみられやすい¹³⁾。高齢者において頻度が多い嚥下性肺炎と診断されやすく、実際に嚥下性肺炎を合併することも少なくないことから¹⁴⁾、嚥下性肺炎や陈旧性陰影と活動性結核との画像上の鑑別のため、過去の画像との比較読影が重要である。そして、画像所見だけで判断せず、疑い患者には喀痰抗酸菌検査を実施することが必須であることは繰り返し強調したい。

一方、保健所側も高齢者施設においては、定期健診が行われていたとしても適切に精査されているとは限らない可能性を念頭に置かねばならない。必要時には保健所が過去の画像検査結果を直接確認するアプローチも重要である。今回は患者③の発生後に、過去の定期健診結果の再読影を実施したことで、すでに有所見であった発病者をすみやかに発見することができた。また、高齢者結核は内因性再燃であるという思い込みにもリスクがある。山岸は、高齢者において結核菌による高濃度曝露の環境と、結核免疫力の低下により、再感染発病が起りうると推測しており¹⁵⁾、山田も、60歳以上でも83.3%の二次感染結核患者が、再燃ではなく初発患者からの感染

による発病であると述べている¹⁶⁾。本事例で、コアゲノムが一致し、保健所が胸部CT結果を再読影した6名のうち、陳旧性陰影と思われる微小な石灰化像を患者⑦に認めたが、胸部X線検査で患者⑦にその他の異常陰影を認めた時期は、X年11月であり(図1)、発病の時期から感染源とはなりえない。患者⑦も含めて、同一感染源からの初感染または再感染による集団感染であると結論付けられた。

(3) 本事例対応から得た教訓

本事例の対応から、今後の高齢者施設における結核発生対応で、活かしていくべき教訓がいくつかあった。

まず改めて、高齢者施設での発生は、リスク要因を考慮し、通常よりもややレベルを上げた対応が求められるということを認識した。本事例で、短期間に同じ勤務先から複数の若年～中年職員の発病者(患者①②)が確認された際、彼らの感染性の有無に限らず、他の感染源が存在することを疑い、接触者健診の対象を拡大することはできたかもしれない。A施設の感染源探索は、過去の定期健診結果について、異常所見を認めた者はいないと口頭で報告を受けたことで終了していたが、検診の結果報告書や、必要時は胸部X線検査結果そのものを確認したうえで、感染源となり得る者がいないかを判断すべきだったと悔やまれる。

次に患者①は、胸部X線所見は比較的乏しく、気管支結核の所見も明らかには認めなかったが、その感染性に対しては再考の余地があったかもしれない。第一同心円で宿泊を伴う付き合いの3名中2名からIGRA陽性を認めている。喀痰検査結果からは低感染性であったが、検体の質を疑い、高感染性を想定して接触者健診の対象を拡大するなど、さらなる検討が可能であった。

施設側の対応として、定期健診後に精密検査が必要と判断された場合や、有症状時でも入所者がタイムリーに受診につながっていなかったことも反省点である。高齢者施設の入所者の受診にあたっては、費用の問題や家族の同意、施設側の送迎や付き添いの負担という様々な課題があるが、精密検査が必要な者や有症状者への対応が、対応者によって異なることがないように、患者の受診の必要性を客観的に判断できるように周知するなどの工夫が必要である。

多くの高齢者を対象とする2年間の健康管理にも難しさがあった。池崎らは2012年の調査で、特別養護老人ホームの入所者における死亡退所の割合は74.5%と報告している¹⁷⁾。本事例においても、実際は看取りまで念頭に置いた入所者が多く、2年間の健康管理対象である71名中27名は、期間中に老衰または他疾患による死亡の転帰を辿った。高齢者集団を対象とした接触者健診の難しさについても、学ぶこととなった。

(4) 高齢者施設における結核集団感染を最小限にとどめるために

本事例から、今後高齢者施設における結核の集団感染を最小限にとどめるためには、施設内の日頃の入所者および職員への健康観察を適切に行うこと、高齢者の呼吸器症状の鑑別診断に結核を加えること、それらを感染源の早期発見につなげていくことが求められる。早期発見のアプローチには、施設側は入所時や定期健診時の胸部X線所見の読影を慎重に行うことを常に心がける必要がある。高齢者においても結核既感染率が低下していかなく、施設入所時の入所者へのIGRA検査の有効性については、さらなる議論が求められる。一方、保健所側は、高齢者施設の職員や入所者が結核と診断された際には、より慎重に接触者健診範囲を検討し、状況に応じて広範囲の対象を定めるなど柔軟に対応していくことが¹⁸⁾、感染源の早期発見につながるであろう。

また、医療機関や社会福祉施設の職員らが、結核の知識を得る機会を定期的に設けることも重要である。東京都が発行するマニュアルや啓発資料等に経験事例からの知見を反映させるなどの工夫も効果があると思われる。本事例のような大規模な集団感染事例は、報道をきっかけとして啓発が進みやすくなる一方で、日々の対応で出会う結核患者数は減少していくため、意識が風化するのも早い。関係機関への継続した働きかけを行っていく必要がある。

4. まとめと提言

高齢者施設において同一感染源からの感染を強く示唆する集団感染事例を経験した。より早く探知し、集団感染を最小限にとどめるために、施設入所者の肺炎に対しては喀痰抗酸菌検査の励行が求められる。

わが国において、今後結核の低蔓延化が進み、地域における結核の伝播の機会が減っていく中で、分子疫学的な検討を行い、感染源を特定していくことは結核の根絶に向けても重要なアプローチである。2016年に改正された国の結核に関する特定感染症予防指針¹⁹⁾では、結核菌が分離された全ての患者から菌を収集し、疫学調査や発生動向の把握分析に活用することを求めている。今後都においても、全株収集に向けた体制を構築するための検討が必要である。

終わりに、保健所の現場においても、このような結核事例への対応を緻密に行うことは、疫学調査のスキルを身に付ける得難いトレーニングの機会でもある。近年の新型コロナウイルス感染症への対応時には、これまで結核対策を通じて培った調査スキルが大きく活用され、濃厚接触者の特定に貢献した。本事例を一つの教材とし、保健所内での研修などに活用いただければ、大変ありがた

く思う。

本稿の一部は、2022年10月開催の第81回日本公衆衛生学会自由集会結核集団感染事例の検討において発表した。

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

文 献

- 1) 厚生労働省：2021年結核登録者情報調査年報集計結果について。
- 2) 厚生労働省：結核集団感染事例一覧。2022。
- 3) 東京都福祉保健局：西多摩保健医療圏 保健医療福祉データ集。2021, 26。
- 4) 高橋祥子, 中島由紀子, 徳満早苗, 他：精神科医療機関における結核集団感染事例への取り組み。複十字。2014 ; 354 : 4-5。
- 5) 瀧井猛将：結核分子疫学研究における全ゲノム解析の役割。結核。2019 ; 94 : 547-552。
- 6) 長谷川乃映瑠：結核菌の遺伝子型別法の現状。東京都微生物検査情報。2020 ; 41 : 2 : 2-4。
- 7) 近藤有好, 桶谷典弘, 桑原克弘, 他：老健施設における結核の外来性再感染と思われる集団発生について。結核。2002 ; 77 : 401-408。
- 8) 岩本信一, 矢野修一, 西川恵美子, 他：高齢者での外来性再燃が確定できた老人福祉施設における結核集団感染事例の検討。結核。2016 ; 91 : 451-455。
- 9) 平井 潤, 原永修作, 柴原大典, 他：レボフロキサシン投与が診断遅れの要因となったと考えられる介護施設における結核集団感染事例。結核。2020 ; 95 : 67-72。
- 10) 熊本有美, 相原義之, 山城彩花, 他：精神科病院結核集団感染事例における全ゲノム解析の実施。茨城県衛生研究所年報。2020 ; 58 : 41-44。
- 11) Walker TM, Ip CLC, Harrell RH, et al.: Whole-genome sequencing to delineate *Mycobacterium tuberculosis* outbreaks: a retrospective observational study. Lancet Infect Dis. 2013 ; 13 : 137-46。
- 12) 結核疫学情報センター：結核管理図。
- 13) Lee JH, Han DH, Song JW, et al.: Diagnostic and therapeutic problems of pulmonary tuberculosis in elderly patients. J Korean Med Sci. 2005 ; 20 : 784-789。
- 14) 佐藤和弘, 貝津智佳子, 三上 理, 他：最近の結核をめぐって。新潟医学会誌。2001 ; 115 : 376-381。
- 15) 山岸文雄：高齢者結核の特徴と治療上の問題点。結核。2016 ; 91 : 691-697。
- 16) 山田小百合：接触者健診における60歳以上の者に対するIGRAについて。保健師・看護師の結核展望。2022 ; 60 : 1 : 43-49。
- 17) 池崎澄江, 池上直己：特別養護老人ホームにおける特養内死亡の推移と関連要因の分析。厚生指標。2012 ; 59 : 1 : 14-20。
- 18) 東京都福祉保健局：東京都結核接触者健診マニュアル第3版。2019, 15-16。
- 19) 厚生労働省：結核に関する特定感染症予防指針。2016。

非結核性抗酸菌感染動物モデル—マウス, 霊長類, ゼブラフィッシュを用いた研究を中心に

¹松山 政史 ¹中嶋 真之 ¹松村 聡介 ^{1,2}野中 水
¹上田 航大 ^{1,2}荒井 直樹 ¹酒井 千緒 ²石井 幸雄
²齋藤 武文 ¹檜澤 伸之

要旨：肺非結核性抗酸菌（NTM）症の病態生理を理解するためには、生体とNTMとの相互関係を理解する必要がある。その際に、NTM感染の動物モデルとして、マウス、霊長類、ゼブラフィッシュが使用されてきた。中でも、マウスはNTM感染のモデルとして多く使用され、薬剤の効果を検証したり、ある特定の遺伝子の役割を明らかにすることに役立つてきた。本総説では、肺NTM症のマウスモデル、および、遺伝子改変マウスを用いた研究等について概説したうえで、*Mycobacterium avium*を2カ月間感染させた野生型マウス肺組織の遺伝子発現の網羅解析に関するわれわれの研究結果を紹介する。さらに、霊長類を用いたモデルとゼブラフィッシュを用いた研究についても概説したい。

キーワード：遺伝子改変マウス、霊長類、ゼブラフィッシュ、宿主要因

1. はじめに

肺非結核性抗酸菌（NTM）感染症はいまだ決定的な治療法が存在しない難治性感染症であるうえに、その罹患率は過去20年で著しく増加している¹⁾。本邦において、原因菌の9割を占めるのが、*Mycobacterium avium-intracellulare complex*（MAC）である。MACをはじめとしたNTMは水や土壌に存在する環境常在菌であり、ヒトの生活環境（風呂場やシャワーなどの水回り、菜園や園芸などの土壌からの曝露^{2)~4)}や自然環境（鳥や湖畔近隣在住、蒸気の曝露など^{5)~7)}といった環境要因が重要である。一方で、肺NTM症はやせ型の閉経後女性に多く発症するなど、特徴的な宿主要因の存在が示唆されている^{8)~10)}。

肺NTM症の病態生理を明らかにするために、生体にNTMが感染した場合に、どのような宿主応答を示すかを明らかにする必要がある。また、特定の遺伝子を改変させた宿主にNTMを感染させることで、その遺伝子の役割を明らかにし、宿主要因の解明につなげていくことが可能である。このような研究を実施するために、NTM動物感染モデルの役割は非常に大きい。

動物モデルとして、これまでにマウスを用いた研究が多く行われ、感染経路の研究、近交系マウスを用いた感受性の研究、薬剤の効果を検証する研究、さらには遺伝子改変マウスを用いた宿主因子の検討等が行われてきた。本総説では、これらの研究結果を概説するとともに、著者らが実施した、*M. avium*感染マウス肺組織における遺伝子発現の網羅解析の結果を紹介する。最近では、マウス以外に霊長類やゼブラフィッシュを用いた研究も行われており、これらの結果も概説することで、肺NTM症の病態生理解明における動物モデルの意義や選択、およびその限界についても明らかにしたい。

2. マウスを用いた研究

マウスを用いる *in vivo* の実験は、肺NTM症の病態生理の解明や薬剤（新薬）の治療効果を検討するのに欠かせない基礎研究である。多数の動物を必要とする治療実験の目的には均一な遺伝形質をもつ近交系マウスが最も現実的な選択肢となる。*NRAMP1*（かつて *BCG*、現在 *SLC11A1* とよばれている）遺伝子は、マクロファージ内の細菌ファゴソーム形成に関連するプロトン結合型2価

¹筑波大学医学医療系呼吸器内科、²国立病院機構茨城東病院呼吸器内科

連絡先：松山政史、筑波大学医学医療系呼吸器内科、〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1

(E-mail: mmatsuyama@md.tsukuba.ac.jp)

(Received 22 Feb. 2023/Accepted 24 Feb. 2023)

金属イオントランスポーターをコードしている¹¹⁾。この *NRAMP1* の遺伝子型の違いが、系統マウスにおける MAC 感染の感受性に関連があるとされている¹²⁾¹³⁾。MAC (*M. avium*) 感染モデルマウスとしては BALB/c (*SLC11A1^{ts}*), C57BL/6 (*SLC11A1^{ts}*) 等の感受性系統マウスが用いられている。C3H/He [*SLC11A1^{ts}*] マウスは感染抵抗性系統である¹²⁾¹³⁾。

2-1. 投与方法について

感染経路としては、尾静脈感染¹⁴⁾¹⁵⁾、吸入感染¹⁶⁾、点鼻感染¹⁷⁾、足蹠感染¹⁸⁾、脳内接種¹⁹⁾、皮下感染²⁰⁾、腹腔内感染²¹⁾、経口感染²²⁾があるが、研究で主に用いられる方法は、尾静脈感染法、または、経気道感染（気管内投与、経鼻投与）法である。Doi は、経気道感染法（気管内投与法）と尾静脈感染法の違いを、*M. intracellulare* 感染マウスを用いて示した（ 1×10^7 colony forming unit [CFU] をそれぞれの方法で感染させた²³⁾）。経気道感染では、1 日目に接種菌の約 50% が肺から検出され、肝臓 > 脾臓の順番で CFU が確認された。いずれの臓器も感染 12 週までに、菌量の上昇がみられた。一方、尾静脈感染では、感染 1 日目に接種菌の 80% 以上が肝臓で検出され、脾臓 > 肺の順番で CFU が確認された。感染 12 週後のマウス肺-肝-脾の重量比は、非感染対照マウスとの対比で経気道感染 3.60 : 0.83 : 1.63 倍、尾静脈感染 2.09 : 1.67 : 9.2 倍で、尾静脈感染時の肝臓・脾臓の肥大が顕著だった²³⁾。また、*M. intracellulare* 感染モデルの肺、脾、肝組織に対する病理学的解析では、経気道投与と経静脈投与の比較において、臓器内菌量の差異を反映して病変の程度には顕著な差がみられたが、細胞構成など質的な面では差が認められなかった²³⁾。

上記のように、経気道的投与感染マウスでは、肺に病変が強く出る点において、経静脈投与感染マウスより、肺 MAC 症モデルに近いことが理解できる。しかしながら、経気道的に投与しても、肝臓や脾臓にも感染巣が生じてしまう播種モデルになってしまうという欠点がある。人の肺 MAC 症は肺に限局しているのが特徴である²⁴⁾。マウスの経気道感染モデルも完全にはヒトの肺 MAC 症を再現できていないことに留意する必要がある。

2-2. 野生型マウスを用いた研究

2-2-1. 菌の病原性の評価について

NTM の病原性の違いを明らかにするために、マウスモデルは使用されてきた。同じ MAC 菌でも異なる疾患パターンを引き起こすことが報告されている²⁵⁾²⁶⁾。肺 MAC 症患者からの臨床分離株をマウスに感染させると、マウスの主要臓器で菌量が増加する株と減少する株が存在する²⁵⁾。Furuuchi らは、さまざまな系統の臨床分離株をマウスに同時に感染させ、各菌株の specific single-nucleotide variants (SNVs) が、病原性の高い MAC の同

定に有効であることを示した¹⁷⁾。

2-2-2. 治療方法の評価について

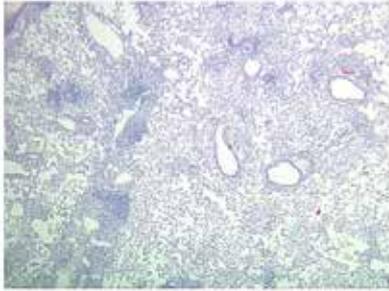
Andréjak らは、*M. avium* を異なるマウス (BALB/c, C57BL/6, スードマウス, Beige マウス) にエアロゾルで経気道感染させ、抗菌薬単剤および併用レジメンの抗 *M. avium* 活性について一連の実験を施行した²⁷⁾。*In vitro* では、クラリスロマイシンとモキシフロキサシンの併用が *M. avium* に対して最も高い活性を示し、これら 2 薬剤の間に拮抗作用は認められなかった。スードマウスは、他のマウス系統よりも *M. avium* に感染しやすかったが、治療の影響は *M. avium* 感染 BALB/c マウスで最も明瞭に確認された。クラリスロマイシン-エタンブトール-リファンピンの併用は、モキシフロキサシン-エタンブトール-リファンピンよりもすべての感染マウスで有効であった。クラリスロマイシンを含むレジメンにモキシフロキサシンを追加しても治療効果の向上は認められなかった。このマウスモデルの結果は、クラリスロマイシンを含むレジメンは *M. avium* 感染症に最も有効であり、クラリスロマイシンの代わりにモキシフロキサシンを使用することは治療効果にマイナスの影響を与えたことを示した。

Shiozawa らは、BALB/c マウスに *M. avium* を 1×10^7 CFU 経鼻感染させるマウスモデルにおいて、N-acetyl-cysteine 投与が肺の細菌数を著しく減少させ、マウス β -defensin-3 を誘導することを報告している²⁸⁾。このように、野生型マウスは、さまざまな薬剤の抗菌活性を評価するのに用いられてきたのである。

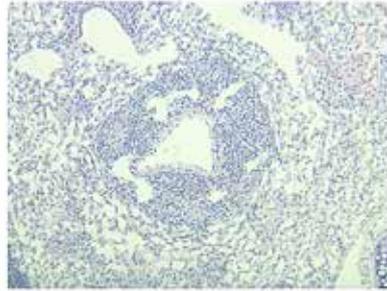
2-2-3. 感染肺組織における網羅的な遺伝子発現解析

筆者らは、以前の報告で、BALB/c マウス、および、C57BL/6 マウスの感染肺組織の遺伝子発現の網羅解析を RNA-seq を用いて実施した²⁹⁾³⁰⁾。いずれの研究も、野生型の BALB/c マウス、および、C57BL/6 マウスに経鼻的に、 1×10^7 CFU の肺 MAC 症患者の臨床分離株の *M. avium* を投与した。BALB/c マウス、および、C57BL/6 マウス共に、感染 2 カ月後には、肺の気管支血管周囲にリンパ球を主体とする炎症が確認された (Fig. 1)²⁹⁾³⁰⁾。感染 2 カ月後の肺組織において、RNA を抽出し、網羅的に遺伝子発現量を評価した (C57BL/6 マウス : GSE169202, BALB/c マウス : GSE144268)。方法の詳細は引用論文²⁹⁾³⁰⁾を参照されたい。感染 2 カ月後の肺組織において、未感染のマウス肺組織と比較して変動があった遺伝子を同定した (fold change [FC] が 2.0 倍以上かつ false discovery rate [FDR] が 0.05 以下)。C57BL/6 マウスでは未感染マウスと比較して 2068 個の遺伝子発現が上昇し 2027 個の遺伝子発現が減少した。BALB/c マウスでは未感染マウスと比較して 2164 個の遺伝子発現が上昇し 1804 個の遺伝子発現が減少した。

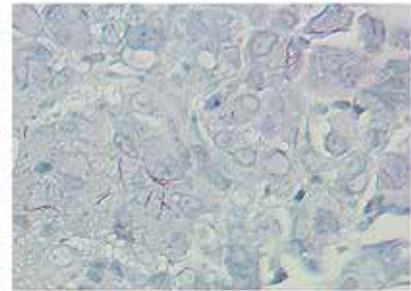
A. C57BL/6



HE stain (×40)

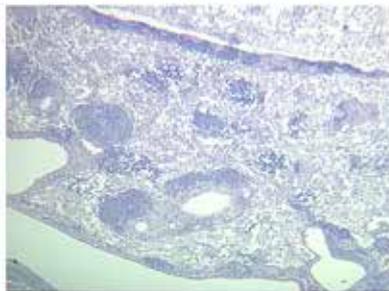


HE stain (×100)

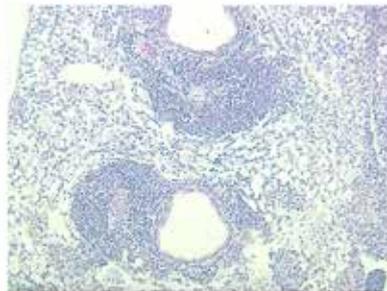


ZN stain (×400)

B. BALB/c



HE stain (×40)



HE stain (×100)



ZN stain (×400)

Fig. 1 マウス感染肺の病理像

1 × 10⁷ CFU of *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* を軽鼻投与した2カ月後の野生型マウスの肺の代表的写真を示す (A: C57BL/6, B: BALB/c)。HE染色とZN染色を用いた。高倍率では抗酸菌が確認されている。

HE: Hematoxylin and eosin stain. ZN: Ziehl-Neelsen.

これらの遺伝子に対して、IPA (QIAGEN) を用いて pathway 解析を実施した。その結果を Fig. 2 (FDR が 0.05 以下,かつ、|Zスコア| が 2 以上) に示す。BALB/c マウス, および, C57BL/6 マウスの感染2カ月後の肺組織では共に, Th1 pathway, Macrophage Classical Activation Signaling Pathway が有意にエンリッチされ, 感染マウス肺組織では Th1 経路とマクロファージシグナル伝達経路が活性化されているものと思われた。抗酸菌感染では IFN- γ /IL-12 軸を中心とする, Th1 細胞とマクロファージが重要な役割を果たしていることが知られ, その機構の破綻は播種性非結核性抗酸菌症を発症すると報告されている³¹⁾。この遺伝子発現の網羅解析は, MAC 感染肺マウスモデルでも同様に IFN- γ /IL-12 軸が重要であることを示している。

2-3. 遺伝子改変マウスを用いた研究

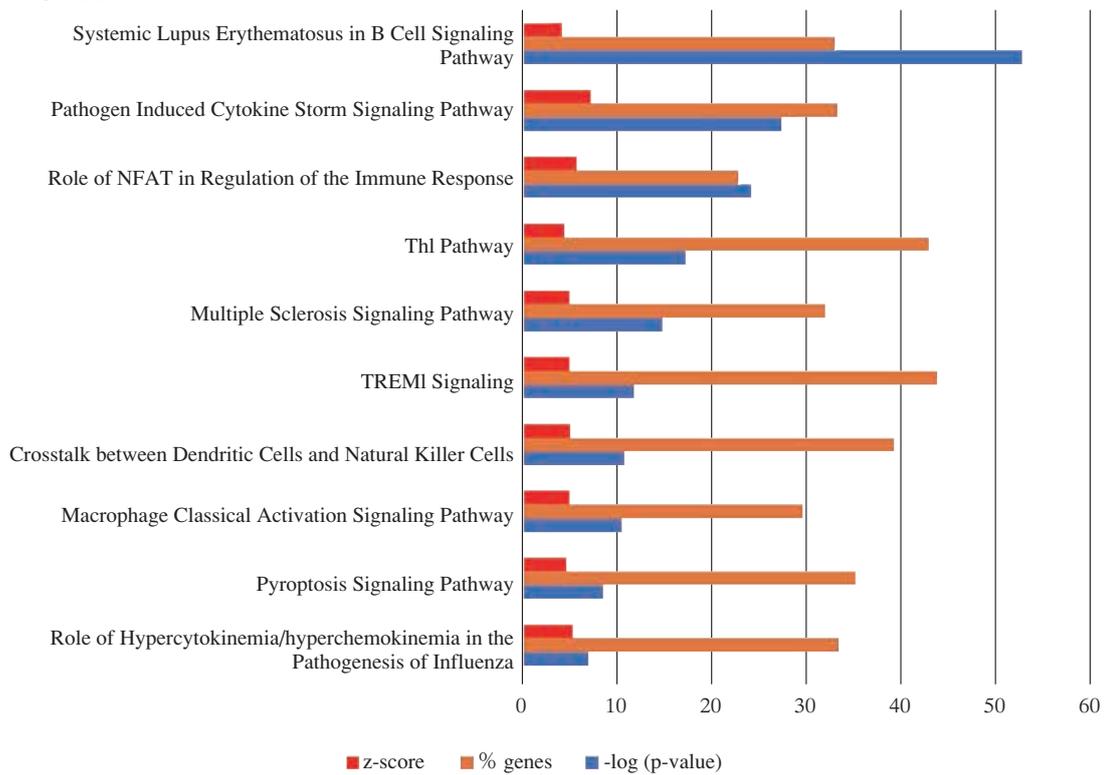
後天性免疫不全症候群における全身播種型のヒト MAC 感染症に近い病像が得られる系統として Beige マウスが使用されてきた³²⁾。Beige マウスは, AIDS 患者に見られるような免疫不全を示し, 経静脈, あるいはエアロゾル投与下で容易に NTM に感染するマウスである。このマウスは, T 細胞, NK 細胞の機能低下, 感染部位での好中球流入の欠損を示し, *M. avium* に対する感受性が亢進している^{33)~35)}。Beige マウスはジャクソン研究所で

C57BL/6 系統に自然発生した突然変異マウスである。一方で, 人為的に野生型マウスの遺伝子を改変したり, 臓器を欠損させることで, ある遺伝子や臓器の感染モデルにおける役割を検証することが可能である。経気道マウス感染モデルに注目して以下に今までの研究報告を紹介する。

マクロファージは微生物を殺すためにファゴリソソーム内に活性酸素を発生させる。この活性酸素の産生に nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase が必要不可欠である。Fujita らは, NADPH oxidase の肺 MAC 感染への影響を検証するために, NADPH oxidase を欠損したマウス (gp91-phox (-) マウス) に *M. avium* を感染させる実験を行った。その結果, NADPH oxidase の機能欠損は, *M. avium* 感染に対する宿主防御能を損ねることが明らかにされた³⁶⁾。

T-bet は Th1 細胞のマスターレギュレータである。著者らは, 肺 MAC 感染モデルにおける T-bet の役割を明らかにするために, T-bet 欠損マウスと T-bet 過剰発現マウスに *M. avium* を感染させる実験を行った。その結果, T-bet は MAC 感染マウス肺組織で, Th1/Th17 バランスの調節因子として機能し, サイトカインと一酸化窒素 (NO) レベルを制御することで MAC 感染に対する宿主抵抗性に重要な役割を果たすことが示された³⁷⁾。

A. C57BL/6



B. BALB/c

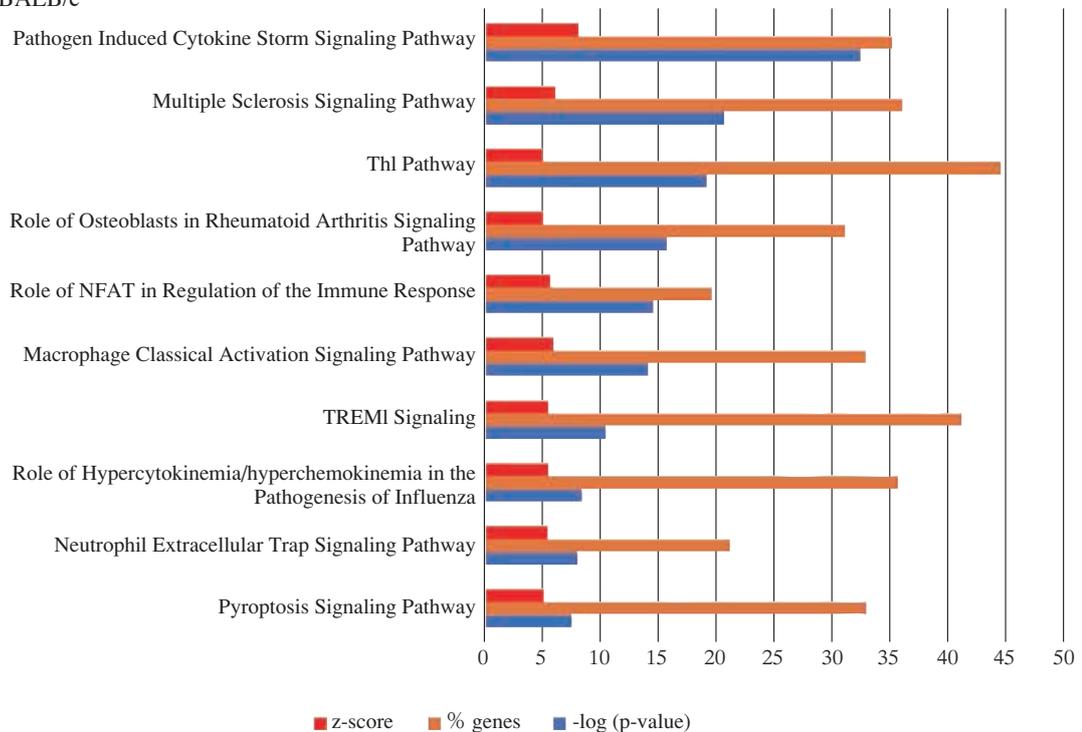


Fig. 2 マウス感染肺における変動遺伝子のパスウェイ解析

Mycobacterium avium subsp. *hominissuis* 感染 2 カ月後の感染野生型マウス肺組織において、非感染マウスと比較して統計学的に有意にエンリッチされた上位 10 個の canonical pathway を示す (A: C57BL/6, B: BALB/c)。青色の棒グラフは、P 値 (-log [p-value]) を示している。赤色の棒グラフは、各 pathway の活性の程度を表している。オレンジ色の棒グラフは、各 pathway を構成する総遺伝子数に対する割合を示している。

ROR γ tはTh17細胞のマスターレギュレータである。著者らは、肺MAC感染モデルにおけるROR γ tの役割を明らかにするために、ROR γ t過剰発現マウスにMACを感染させる実験を行った。MACを感染させたROR γ t過剰発現マウスと野生型マウスとでは、生存と主要臓器内菌量に差を認めなかった。しかし、感染ROR γ t過剰発現マウスの気管支肺胞洗浄液では、野生型マウスと比較して好中球が多く観察された。これらの結果から、ROR γ tの過剰発現によるTh17偏移は、MAC感染時に感染部位への好中球の動員を制御することで、全身反応よりもむしろ局所炎症に寄与していることが明らかになった³⁸⁾。

近年、癌の領域でPD-1/PD-L1経路を阻害し、T細胞免疫を活性化する免疫チェックポイント阻害剤が使用されている。PD-1はT細胞の活性化を抑制することで宿主免疫を制御する。実際に慢性ウイルス感染や腫瘍の分野では、PD-1経路を遮断すると疲弊CD8陽性T細胞が活性化し、ウイルスや腫瘍の排除を亢進させることが確認されている³⁹⁾⁴⁰⁾。抗酸菌感染とPD-1/PD-L1経路との関わりは、まだ十分解明されていないが、結核に関してはPD-1/PD-L1経路を遮断すると感染が増悪することが報告されている。PD-1欠損マウスに結核菌を感染させると、肺の菌量や炎症が悪化し感染後早期に死に至る⁴¹⁾。著者らは、野生型マウスとPD-1欠損マウスに*M. avium*を経鼻感染させて非結核性抗酸菌感染におけるPD-1の役割を検証した。PD-1またはPD-L1の欠損は、MAC感染マウスの死亡率および主要臓器の菌量に影響を与えなかった。しかし、PD-1およびPD-L1欠損マウスの肺では、野生型マウスと比較して、CD8陽性Tリンパ球の顕著な浸潤が観察された³⁰⁾。PD-1阻害により誘導されるCD8陽性T細胞が、非結核性抗酸菌感染にどのような役割を果たしているのか、更なる検証が必要である。

Nrf2は細胞の恒常性を維持するマスター転写因子であり、感染時の酸化ストレスや炎症性蛋白の発現を抑制している⁴²⁾。Nrf2の主な発現細胞はマクロファージであり、通常環境下ではKeap1と複合体を形成し不活化状態にある。酸化ストレス刺激によりNrf2は活性化し核内へ移行し抗酸化ストレス因子を誘導する。Nrf2自体は加齢によってその活性化が落ちることが報告されている⁴³⁾。Nrf2の機能低下は、慢性閉塞性肺疾患や肺線維症などの気道炎症性疾患の増悪と関与し、結核やサルモネラなどの細胞内寄生菌の制御にも重要と考えられている⁴²⁾。そこで著者らは、野生型マウスとNrf2欠損マウスに*M. avium*を経鼻感染させて、非結核性抗酸菌感染におけるNrf2の役割を検証した。Nrf2欠損マウスは野生型マウスと比較して*M. avium*感染後の菌の排除が低下し、早期に死亡した。詳細な解析結果から、Nrf2は、Nramp1とHO-1遺伝子をそれぞれ活性化することでファゴリソソーム融合と肉芽

種形成を促進し、肺MAC症に対する宿主の感受性を制御する重要なレギュレータであることが明らかにされた²⁹⁾。Nrf2を活性化する薬剤として、スルフォラファンが知られている。本剤はファイトケミカルとして既に市販されており、実地臨床への応用も期待されるところである。

インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプトなどのTNF- α 阻害剤は、関節リウマチの治療に用いられており、それらの使用は肺NTM症の発症に関連している⁴⁴⁾。実際、TNF- α を欠損したマウスに、*M. avium*を経気道的に感染させた場合、広範なアポトーシスとネクローシスを伴う肉芽腫の崩壊が感染経過中に起こり、野生型マウスと比較して早期に死亡してしまう⁴⁵⁾。*M. avium*感染時にTNF欠損宿主では免疫反応の増悪が起こり、IFN- γ 産生の増強とTNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)の後期上昇をもたらし、これが肉芽腫崩壊に寄与している可能性があることが示されている⁴⁵⁾。

Suroliららは老齢マウスと若齢マウスに*M. avium*を経気管的に感染させて、非結核性抗酸菌感染における加齢の役割を検証した。老齢マウスは若齢マウスと比べて、HO-1反応が減弱し、感染早期に死亡し、感染肺の菌量が多く、肺の炎症も高度であった。また、HO-1欠損マウスは、びまん性肺炎、マイコバクテリアの高負荷、不良肉芽腫形成、および生存率の減少を示した⁴⁶⁾。以上から、加齢に伴い減衰したHO-1応答が、老齢マウスにおける非結核性抗酸菌症増悪の要因であると結論づけている⁴⁶⁾。

肺MAC症は女性に多い疾患である。肺MAC感染マウスモデルにおける、エストロゲンの役割を明らかにするために、Tsuyuguchiらは、卵巣摘出マウスに*M. avium*を感染させる実験を行った。卵巣摘出マウスでは、コントロールマウスに比べて肺の菌量が増加し、エストロゲンの活性型である17 β -エストラジオール(E2)を外來投与すると、菌量が減少することが示された。これらの結果より、内因性エストロゲンの欠乏が肺MAC症の発症に関与していることが推測された⁴⁷⁾。

このように、遺伝子改変マウス、あるいは臓器欠損マウスは、肺MAC感染の宿主要因の探求に際して、重要な役割を担っている。

3. 霊長類を用いた研究

Winthropらは、肺MAC症の霊長類モデルを開発することを旨とした⁴⁸⁾。霊長類は左肺が3葉(前葉、中葉、後葉)、右肺は4葉(前葉、中葉、後葉、副葉)である。*M. avium*を健常なメスのアカゲザル3頭にそれぞれ、 6.8×10^6 , 10^7 , 10^8 CFUの菌量で気管支鏡を用いて右後葉の気管内に投与し、感染後の血液と気管支肺胞洗浄液を採取し解析が実施された。*M. avium*が感染された3頭のア

カゲザルはすべてCD4陽性T細胞を中心とする免疫反応を示したが、高用量感染 (6.8×10^8 CFU) のアカゲザルのみに、肺MAC症様の病理所見 (マクロファージ, T細胞, B細胞で構成される肉芽種性病変) が観察された。興味深いことに、発病は右後葉 (初感染部位) に限定され、左葉や全身への播種はなかった。感染42日後の気管支肺胞洗浄液中のIL-6, IL-12, IFN- γ , TNF- α , MIP-1b濃度の上昇は、同洗浄液細菌量と相関が見られた⁴⁸⁾。また、124日間の観察期間において、発熱、体重減少は観察されなかった。この論文はアカゲザルが、肺MAC感染時の宿主と病原体の相互作用を探索するためのモデルとなり得ることを示したが、肺MAC症様の病態を構築するのに、非常に多くの菌量を必要とした。また、感染させた3頭すべてにおいて、感染84日後の気管支肺胞洗浄液中には菌が検出されなかった。

霊長類を用いた肺MAC感染モデルは、人における肺MAC症に最も近いと考えられる。しかし、霊長類を用いるという倫理的な問題や研究費用がかかることに留意する必要がある (表1)。

4. ゼブラフィッシュを用いた研究

ゼブラフィッシュは、脊椎動物でありながら、胚が透明、飼育が容易、世代時間が短い、突然変異や遺伝子改変動物の作製が容易等の理由から、分子遺伝学やイメージング技術を利用した発生・再生などの生体制御の研究に利用されている。近年、動物愛護の精神から、哺乳動物モデルの代替としての需要も高まっている。

ゼブラフィッシュの胚や、泳ぐようになった初期幼生は体が透明なので、病原体と宿主の相互作用をリアルタイムで観察するには絶好のモデルといえる⁴⁹⁾。また、成体となったゼブラフィッシュは、自然免疫と獲得免疫の

両方をもっているが、ゼブラフィッシュの胚は自然免疫しかもっていないという特徴がある⁵⁰⁾。成体となったゼブラフィッシュは、ヒトの結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) と近縁の *Mycobacterium marinum* に感染しやすいことが報告されている⁴⁹⁾⁵¹⁾。Huangらは、成体ゼブラフィッシュモデルを用いて *M. marinum* の病原性を研究した。野生型と比較して *M. marinum* の細胞壁脂質を欠損した変異体 (フチオセロールジミコセレート [PDIMs] およびフェノール性糖脂質 [PGLs] を欠損した変異体) は、野生型 *M. marinum* と比較して、より多くのアポトーシスを引き起こし、好酸球の動員を遅らせることができた⁵²⁾。この結果から、PDIMs/PGLsは宿主を抑制する能力をもつ病原因子であると推測された。Oksanenらは、成体ゼブラフィッシュにワクチンとしてBCGを腹腔内接種すると、その後の *M. marinum* の高用量感染に対してより高い防御効果を示した⁵³⁾。

一方で、Muse Davisらは、ゼブラフィッシュ胚の静脈内に蛍光色素でラベルした *M. marinum* を注射してから、ビデオ顕微鏡による観察を行った⁴⁹⁾。3日後になると、感染したマクロファージが血管外から組織に遊出し、集まっているのが観察された。集合したマクロファージはしっかり固まり、典型的な肉芽腫を形成した。加熱殺菌した *M. marinum* や *Salmonella arizonae* では、このような肉芽腫様の構造を形成させることができなかったため、この過程はマイコバクテリウムと宿主の相互作用によって特異的に開始されるものと考えられた。また、この研究により、ゼブラフィッシュの透明な胚は、肉芽腫形成研究の解明につながるモデルとしての地位を確立した⁴⁹⁾。

ゼブラフィッシュは *M. abscessus* 感染モデルとしても有用であることが報告されている⁵⁴⁾。 *M. abscessus* はMACと異なり、野生型マウスに慢性感染症を引き起こすこと

表1 各モデル動物の比較

| | マウス | ゼブラフィッシュ | 霊長類 |
|-------------|---|---|------------------|
| 扱いやすさ | 飼育しやすい 研究も多くなされている | とても飼育しやすい 胚は透明であり、直接観察可能 | 飼育しにくい 研究は少ない |
| 近交系 | ○ | × | × |
| 費用 | ゼブラフィッシュより高価 | 安い | 高価 |
| 感染の持続性 | MACは持続感染する菌株も存在する MABは1カ月間で菌が排除される MABの持続感染のためには、免疫不全状態が必要になる | MABは感染する | 大量の菌を感染に必要とする |
| 研究ツール | 豊富 | やや多い | 少ない |
| 倫理的問題 | 中等度 | 少ない | 大きい |
| 人肺NTM症との類似性 | 肺病変は似ているが、肝臓、脾臓にも感染する | 肉芽種性病変の観察が可能 中枢神経にも感染 エラ呼吸であり、人と呼吸器の構造が違う | 病変は肺のみ限局しており似ている |

MAC: *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. MAB: *Mycobacterium abscessus*.

ができない。野生型 BALB/c マウスに、*M. abscessus* を静脈注射またはエアロゾル投与しても、持続的な感染は成立せず、感染後 4 週以内に肝臓、脾臓、肺から菌が急速に消失することが報告されている⁵⁵⁾。*M. abscessus* の感染をマウスに引き起こすには、免疫を極度に抑制する必要があり、IFN- γ 欠損マウスや、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 欠損マウスを用いた研究が報告されている⁵⁶⁾⁵⁷⁾。従って、*M. abscessus* 感染の病態生理解明に、ゼブラフィッシュが用いられている。

M. abscessus には、Rough (R) 型と Smooth (S) 型の 2 つの変異株が存在する。これらの大きな違いは、R 型では菌表面の glycopeptidolipid (GPL) が失われていることである⁵⁸⁾。R 型は、感染した宿主の体内に何年も留まり、肺機能の低下と関連があることが報告されている^{59)~61)}。生体における R 型と S 型の反応を明らかにするためゼブラフィッシュ胚、および成体ゼブラフィッシュで研究が行われている。ゼブラフィッシュ胚に *M. abscessus* の R 型、または S 型を尾静脈投与すると、それぞれ、急性感染、慢性感染が引き起こされた⁶²⁾。成体ゼブラフィッシュに対し、R 型の感染は、宿主の TNF シグナルによって、壊死性肉芽腫形成を促すことが示された⁵⁴⁾。また、T 細胞免疫は感染初期に R 型に対して強く反応し、制御性 T 細胞は肉芽腫に結合し、R 型の増殖を抑制した。一方、S 型は成体ゼブラフィッシュにおいて高い増殖性を示すが、感染初期に TNF 依存性の自然免疫によって制御され、結果として肉芽腫の形成が遅れた。このように、成体ゼブラフィッシュを用いた研究により、R 型、または S 型が引き起こす獲得免疫を含めた免疫反応の違いを明らかにすることができた⁵⁴⁾。

嚢胞性線維症の原因遺伝子である cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) と *M. abscessus* に関する報告がある⁶³⁾。Bernut らは、CFTR 遺伝子を欠損したゼブラフィッシュ胚を用いて *M. abscessus* 感染実験を行った。その結果、CFTR の障害は、活性酸素の産生を抑制することによって、貪食細胞の酸化的防御力を低下させ、*M. abscessus* の感染感受性を増加させていることが明らかにされた。CFTR は粘液線毛クリアランスに関わる重要な分子であるが、CFTR が自然免疫にも関与することで、嚢胞性線維症患者における肺 *M. abscessus* 感染を誘導しているという見解は興味深い。

さらに、ゼブラフィッシュ胚に *M. abscessus* を感染させて、さまざまな薬剤の治療効果を検証する研究も実施されている⁵⁵⁾。Bernut らは、蛍光 *M. abscessus* に感染したゼブラフィッシュ胚の飼育水内に、クラリスロマイシンとイミベネムを直接添加し、薬効を検証した。両薬剤は感染胚内で活性を示し、用量依存的に胚の生存率を有意に増加させることが示された。彼らは、ゼブラフィッシュ

胚を用いた実験系で、新しい薬剤の生体への感受性試験を実施できると述べている⁵⁵⁾。

5. おわりに

環境常在菌である NTM が、なぜ、ある特定の人に感染症を引き起こすのか、その理由は明らかでなく、肺 NTM 症の病態生理の解明が必要不可欠である。肺 NTM 症の病態生理の解明に動物モデルは非常に役に立ってきた。しかし、マウスモデル、霊長類モデル、ゼブラフィッシュによる肉芽腫モデルとも、人の肺 NTM 症は完全に一致していないため、これらの動物モデルで病態生理のすべてを理解するのは不可能である。表 1 に各動物モデルの特徴をまとめた。探求したいと思う事項に合わせて動物モデルを選択していく必要がある。このような動物を用いた基礎研究に加えて、患者検体を用いたトランスレーショナルリサーチを含めた研究を推進し、肺 NTM 症の病態生理の解明に努めていく必要がある。

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

文 献

- 1) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al.: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2016 ; 22 (6) : 1116-7.
- 2) Nishiuchi Y, Iwamoto T, Maruyama F: Infection Sources of a Common Non-tuberculous Mycobacterial Pathogen, *Mycobacterium avium* Complex. *Front Med (Lausanne).* 2017 ; 4 : 27.
- 3) 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 (6) : 537-41.
- 4) Tzou CL, Dirac MA, Becker AL, et al.: Association between *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease and Mycobacteria in Home Water and Soil. *Ann Am Thorac Soc.* 2020 ; 17 (1) : 57-62.
- 5) Strollo SE, Adjemian J, Adjemian MK, et al.: The Burden of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease in the United States. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 ; 12 (10) : 1458-64.
- 6) Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, et al.: Spatial clusters of nontuberculous mycobacterial lung disease in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 ; 186 (6) : 553-8.
- 7) Morimoto K, Iwai K, Uchimura K, et al.: A steady increase in nontuberculous mycobacteriosis mortality and estimated prevalence in Japan. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 ; 11 (1) : 1-8.
- 8) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention

- of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 ; 175 (4) : 367-416.
- 9) Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, et al.: Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 ; 178 (10) : 1066-74.
 - 10) Kartalija M, Ovrutsky AR, Bryan CL, et al.: Patients with nontuberculous mycobacterial lung disease exhibit unique body and immune phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 ; 187 (2) : 197-205.
 - 11) Forbes JR, Gros P: Divalent-metal transport by NRAMP proteins at the interface of host-pathogen interactions. *Trends Microbiol.* 2001 ; 9 (8) : 397-403.
 - 12) Buschman E, Apt AS, Nickonenko BV, et al.: Genetic aspects of innate resistance and acquired immunity to mycobacteria in inbred mice. *Springer Semin Immunopathol.* 1988 ; 10 (4) : 319-36.
 - 13) Kondratieva EV, Evstifeev VV, Kondratieva TK, et al.: I/St mice hypersusceptible to *Mycobacterium tuberculosis* are resistant to *M. avium*. *Infect Immun.* 2007 ; 75 (10) : 4762-8.
 - 14) Dhillon J, Dickinson JM, Sole K, et al.: Preventive chemotherapy of tuberculosis in Cornell model mice with combinations of rifampin, isoniazid, and pyrazinamide. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996 ; 40 (3) : 552-5.
 - 15) Gomes MS, Flórido M, Pais TF, et al.: Improved clearance of *Mycobacterium avium* upon disruption of the inducible nitric oxide synthase gene. *J Immunol.* 1999 ; 162 (11) : 6734-9.
 - 16) Cooper AM, Callahan JE, Griffin JP, et al.: Old mice are able to control low-dose aerogenic infections with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun.* 1995 ; 63 (9) : 3259-65.
 - 17) Saunders BM, Cheers C: Intranasal infection of beige mice with *Mycobacterium avium* complex: role of neutrophils and natural killer cells. *Infect Immun.* 1996 ; 64 (10) : 4236-41.
 - 18) Shepard CC: The Experimental Disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot-pads of mice. *J Exp Med.* 1960 ; 112 (3) : 445-54.
 - 19) Steenken W Jr., Wolinsky E, Pratt PC: Streptomycin and PAS in experimental tuberculosis of guinea pigs infected intracerebrally with virulent tubercle bacilli. *Am Rev Tuberc.* 1951 ; 64 (1) : 87-101.
 - 20) Carpenter CM, Stokinger HE, et al.: Chemotherapy of murine leprosy. *Am Rev Tuberc.* 1949 ; 60 (3) : 359-65.
 - 21) Bunch-Christensen K, Ladefoged A, Guld J: The virulence of some strains of BCG for golden hamsters. *Bull World Health Organ.* 1968 ; 39 (5) : 821-8.
 - 22) Bermudez LE, Petrofsky M, Kolonoski P, et al.: An animal model of *Mycobacterium avium* complex disseminated infection after colonization of the intestinal tract. *J Infect Dis.* 1992 ; 165 (1) : 75-9.
 - 23) Doi N: [Development of the intratracheal infection model of experimental murine mycobacteriosis: comparison with the intravenous infection model]. *Kekkaku.* 1998 ; 73 (5) : 339-47.
 - 24) O'Connell ML, Birkenkamp KE, Kleiner DE, et al.: Lung manifestations in an autopsy-based series of pulmonary or disseminated nontuberculous mycobacterial disease. *Chest.* 2012 ; 141 (5) : 1203-9.
 - 25) Tateishi Y, Hirayama Y, Ozeki Y, et al.: Virulence of *Mycobacterium avium* complex strains isolated from immunocompetent patients. *Microb Pathog.* 2009 ; 46 (1) : 6-12.
 - 26) Furuuchi K, Seto S, Nakamura H, et al.: Novel Screening System of Virulent Strains for the Establishment of a *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease Mouse Model Using Whole-Genome Sequencing. *Microbiol Spectr.* 2022 ; 10 (3) : e0045122.
 - 27) Andréjak C, Almeida DV, Tyagi S, et al.: Characterization of mouse models of *Mycobacterium avium* complex infection and evaluation of drug combinations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 ; 59 (4) : 2129-35.
 - 28) Shiozawa A, Kajiwara C, Ishii Y, et al.: N-acetyl-cysteine mediates protection against *Mycobacterium avium* through induction of human β -defensin-2 in a mouse lung infection model. *Microbes Infect.* 2020 ; 22 (10) : 567-75.
 - 29) Nakajima M, Matsuyama M, Kawaguchi M, et al.: Nrf2 Regulates Granuloma Formation and Macrophage Activation during *Mycobacterium avium* Infection via Mediating Nramp1 and HO-1 Expressions. *mBio.* 2021 ; 12 (1).
 - 30) Nakajima M, Matsuyama M, Kawaguchi M, et al.: Depletion of PD-1 or PD-L1 did not affect the mortality of mice infected with *Mycobacterium avium*. *Sci Rep.* 2021 ; 11 (1) : 18008.
 - 31) Wu UI, Holland SM: Host susceptibility to non-tuberculous mycobacterial infections. *Lancet Infect Dis.* 2015 ; 15 (8) : 968-80.
 - 32) Gangadharam PR: Beige mouse model for *Mycobacterium avium* complex disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 ; 39 (8) : 1647-54.
 - 33) Appelberg R, Castro AG, Gomes S, et al.: Susceptibility of beige mice to *Mycobacterium avium*: role of neutrophils. *Infect Immun.* 1995 ; 63 (9) : 3381-7.
 - 34) Baca ME, Mowat AM: Immunological studies of NK cell-deficient beige mice. I. Defective ability of beige lymphocytes to mediate local and systemic graft-versus-host reactions. *Immunology.* 1989 ; 66 (1) : 125-30.
 - 35) Beck BN, Henney CS: An analysis of the natural killer cell defect in beige mice. *Cell Immunol.* 1981 ; 61 (2) : 343-52.
 - 36) Fujita M, Harada E, Matsumoto T, et al.: Impaired host defence against *Mycobacterium avium* in mice with chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol.* 2010 ; 160 (3) : 457-60.
 - 37) Matsuyama M, Ishii Y, Yageta Y, et al.: Role of Th1/Th17 balance regulated by T-bet in a mouse model of *Mycobacterium avium* complex disease. *J Immunol.* 2014 ; 192 (4) : 1707-17.
 - 38) Matsuyama M, Ishii Y, Sakurai H, et al.: Overexpression

- of ROR γ t Enhances Pulmonary Inflammation after Infection with *Mycobacterium avium*. PLoS One. 2016 ; 11 (1) : e0147064.
- 39) Schönrich G, Raftery MJ: The PD-1/PD-L1 Axis and Virus Infections: A Delicate Balance. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2019 ; 9 : 207.
- 40) Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al.: Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015 ; 372 (21) : 2018–28.
- 41) Lázár-Molnár E, Chen B, Sweeney KA, et al.: Programmed death-1 (PD-1)-deficient mice are extraordinarily sensitive to tuberculosis. Proc Natl Acad Sci USA. 2010 ; 107 (30) : 13402–7.
- 42) Deramandt TB, Dill C, Bonay M: Regulation of oxidative stress by Nrf2 in the pathophysiology of infectious diseases. Med Mal Infect. 2013 ; 43 (3) : 100–7.
- 43) Suh JH, Shenvi SV, Dixon BM, et al.: Decline in transcriptional activity of Nrf2 causes age-related loss of glutathione synthesis, which is reversible with lipoic acid. Proc Natl Acad Sci USA. 2004 ; 101 (10) : 3381–6.
- 44) Winthrop KL, Baxter R, Liu L, et al.: Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. Ann Rheum Dis. 2013 ; 72 (1) : 37–42.
- 45) Flórido M, Appelberg R: Characterization of the deregulated immune activation occurring at late stages of mycobacterial infection in TNF-deficient mice. J Immunol. 2007 ; 179 (11) : 7702–8.
- 46) Surolia R, Karki S, Wang Z, et al.: Attenuated heme oxygenase-1 responses predispose the elderly to pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2016 ; 311 (5) : L928–I40.
- 47) Tsuyuguchi K, Suzuki K, Matsumoto H, et al.: Effect of oestrogen on *Mycobacterium avium* complex pulmonary infection in mice. Clin Exp Immunol. 2001 ; 123 (3) : 428–34.
- 48) Winthrop K, Rivera A, Engelman F, et al.: A Rhesus Macaque Model of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease. Am J Respir Cell Mol Biol. 2016 ; 54 (2) : 170–6.
- 49) Davis JM, Clay H, Lewis JL, et al.: Real-time visualization of mycobacterium-macrophage interactions leading to initiation of granuloma formation in zebrafish embryos. Immunity. 2002 ; 17 (6) : 693–702.
- 50) Bernut A, Herrmann JL, Kissa K, et al.: *Mycobacterium abscessus* cording prevents phagocytosis and promotes abscess formation. Proc Natl Acad Sci USA. 2014 ; 111 (10) : E943–52.
- 51) Swaim LE, Connolly LE, Volkman HE, et al.: *Mycobacterium marinum* infection of adult zebrafish causes caseating granulomatous tuberculosis and is moderated by adaptive immunity. Infect Immun. 2006 ; 74 (11) : 6108–17.
- 52) Huang X, Wang H, Meng L, et al.: Role of eosinophils and apoptosis in PDIMs/PGLs deficient mycobacterium elimination in adult zebrafish. Dev Comp Immunol. 2016 ; 59 : 199–206.
- 53) Oksanen KE, Myllymäki H, Ahava MJ, et al.: DNA vaccination boosts Bacillus Calmette-Guérin protection against mycobacterial infection in zebrafish. Dev Comp Immunol. 2016 ; 54 (1) : 89–96.
- 54) Kam JY, Hortle E, Krogman E, et al.: Rough and smooth variants of *Mycobacterium abscessus* are differentially controlled by host immunity during chronic infection of adult zebrafish. Nat Commun. 2022 ; 13 (1) : 952.
- 55) Bernut A, Le Moigne V, Lesne T, et al.: In vivo assessment of drug efficacy against *Mycobacterium abscessus* using the embryonic zebrafish test system. Antimicrob Agents Chemother. 2014 ; 58 (7) : 4054–63.
- 56) Obregón-Henao A, Arnett KA, Henao-Tamayo M, et al.: Susceptibility of *Mycobacterium abscessus* to antimycobacterial drugs in preclinical models. Antimicrob Agents Chemother. 2015 ; 59 (11) : 6904–12.
- 57) Maggioncalda EC, Story-Roller E, Mylius J, et al.: A mouse model of pulmonary *Mycobacteroides abscessus* infection. Sci Rep. 2020 ; 10 (1) : 3690.
- 58) Howard ST, Rhoades E, Recht J, et al.: Spontaneous reversion of *Mycobacterium abscessus* from a smooth to a rough morphotype is associated with reduced expression of glycopeptidolipid and reacquisition of an invasive phenotype. Microbiology (Reading). 2006 ; 152 (Pt 6) : 1581–90.
- 59) Catherinot E, Roux AL, Macheras E, et al.: Acute respiratory failure involving an R variant of *Mycobacterium abscessus*. J Clin Microbiol. 2009 ; 47 (1) : 271–4.
- 60) Esther CR Jr., Esserman DA, Gilligan P, et al.: Chronic *Mycobacterium abscessus* infection and lung function decline in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2010 ; 9 (2) : 117–23.
- 61) Jönsson BE, Gilljam M, Lindblad A, et al.: Molecular epidemiology of *Mycobacterium abscessus*, with focus on cystic fibrosis. J Clin Microbiol. 2007 ; 45 (5) : 1497–504.
- 62) Bernut A, Dupont C, Sahuquet A, et al.: Deciphering and Imaging Pathogenesis and Cording of *Mycobacterium abscessus* in Zebrafish Embryos. J Vis Exp. 2015 ; (103).
- 63) Bernut A, Dupont C, Ogryzko NV, et al.: CFTR Protects against *Mycobacterium abscessus* Infection by Fine-Tuning Host Oxidative Defenses. Cell Rep. 2019 ; 26 (7) : 1828–40. e4.

肺非結核性抗酸菌症の患者報告アウトカム (patient-reported outcome: PRO)

浅見 貴弘

キーワード：患者報告アウトカム (PRO)，患者視点，患者参画

患者報告アウトカム (PRO) とは、検証された信頼のおける評価尺度を用いた、他者の解釈を介さない患者が直接おこなう健康状態の報告である。

米国食品医薬品局 (FDA) のガイダンスによれば臨床研究で用いる臨床アウトカム (COAs: clinical outcome assessments) は、①患者報告アウトカム (patient-reported outcome: PRO)：患者の回答について、臨床医を含め他の誰の解釈も介さず、患者から直接得られる患者の健康状態に関するすべての報告、②医療者が評価したアウトカム (Clinician-reported outcome: ClinRO)：訓練を受けた医療従事者が患者の健康状態を観察した後に作成する報告、③介護者が評価したアウトカム (Observer-reported outcome: ObsRO)：患者や医療従事者以外の親、介護者による報告、④パフォーマンスアウトカム (Performance outcome: PerfO)：医療従事者の指示に従って患者がおこなったパフォーマンス (例えば時間内歩行試験)、の4つに分類されている¹⁾。

PROによりQOLや自覚症状、機能状態、全般的な健康状態や幸福感、治療満足度や治療遵守行動などを定量的に評価できる。QOLは過去にさまざまな定義づけがされているが、健康あるいは医療の領域で用いられるQOLは健康関連QOL (health-related QOL: HRQOL) と分類され、「身体機能」「メンタルヘルス」「社会生活・役割機能」からなる3要素を基軸として、「痛み」「活力」「睡眠」「食事」「性生活機能」などの要素が付加的に含まれることがある²⁾。その結果、健康関連QOLはPROに包含されるが、ClinROにもObsROにもなりうると思われる。

これまでの臨床研究における症状についての測定や記

録は、主に医療従事者の印象や判断に基づく主観的な評価 (ClinRO) で、それは必ずしも患者の状況を正しく反映しているとは言えない場合もある。例えば、Baschによる抗がん治療の有害事象に関する検討では、医療従事者による聴取に基づく発生数よりも、患者自身による報告数のほうが多く、しかも投与開始後の早期から報告されており、医療者の記録だけでは患者の状態を正確に評価することは難しく、有害事象が過小評価され、重篤な副作用の発見が遅れた可能性が指摘されている³⁾。また、検査結果や客観的な基準に基づき重症度を判定する項目に比べて、主観的な判断が伴う疼痛、神経毒性、疲労感などの項目では、医師と患者の評価が乖離することが報告されており⁴⁾、PROを用いることにより症状悪化や有害事象を早期に発見できることが期待される。さらに、患者が治療において評価してほしいと考える事象が、医療従事者が評価したいと考える事象とは異なる可能性も示されており⁵⁾、患者が重要と考える症状を医療従事者が必ずしも重視していない点も指摘されている。

医療従事者による症状の評価は、症状を疾患との関連から説明するのには適しているが、患者の主観的な体験、状況を反映させるためには患者自身による評価が最適と考えられるようになり⁶⁾、実際にPROを用いると生存期間の延長が示された報告もある⁷⁾。

2000年代になり、欧州や米国の医薬品・医療機器の審査承認をおこなう規制当局は、審査にあたり、臨床試験参加者自身によるアウトカム評価のデータも重視するようになり、臨床研究でPROが使用されるようになってきた。本邦では、2021年に厚生労働省より発出された抗悪

性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインには、PROを用いた治療効果や有害事象の評価やQOL等を利用した有効性および安全性の評価をプロトコルに含めることが重要であると記載された⁸⁾。臨床試験登録データベース (Clinical Trial.gov) を用いた調査ではPROを含んでいる臨床試験は2012年から2016年までの5年間に比べて2017年から2021年までの5年間では約2倍に増加し、2009年からの10年間に比べて2012年からの10年間では呼吸器疾患や感染症に関する臨床研究の件数が増加していた⁹⁾。

呼吸器疾患では呼吸器症状の増悪と、計測可能な呼吸機能 (1秒量など) とは必ずしも関連性が強くないと指摘され、COPDや気管支喘息ではPROを用いた多数の臨床試験が報告されている。肺非結核性抗酸菌症の臨床研究においては、標準化された培養陰性化や死亡率などの臨床的アウトカムの評価、有害事象の評価、費用対効果の評価、データベース構築とともに標準化されたPROが必要とされている¹⁰⁾。

北米の非結核性抗酸菌症の研究グループであるNTM Research Consortiumでは、患者中心の研究課題が議論され、患者のQOLとして患者の不安や抑うつ症状の軽減、肺非結核性抗酸菌症に特化した健康関連QOLの測定ツールの開発、治療効果を評価するQOL指標の普及、微生物学検査・胸部画像・QOL測定を含んだ疾患活動性や重症度を評価する指標の開発が優先的に取り組むべき課題である、としている¹¹⁾。2020年の国際ガイドラインでは、治療のアウトカムとして、微生物学的評価、機能的評価に加えて、QOLの評価を併せて行うことの重要性が指摘されている¹²⁾。

PROの評価には質問票が用いられるが、質問票は包括的質問票と疾患特異的質問票に大別される。質問票では症状スコアやQOLスコアが用いられることが多い。このスコア (尺度) には後のデータ検証にも堪えうる妥当性や信頼性を有することが必要とされるが、国際的に検証され確立した尺度の日本語版が用いられることもある¹³⁾。HRQOLを測定するツールとして、気管支拡張症を例にすると、St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)、COPD Assessment Test (CAT)、Chronic Respiratory Disease Questionnaire、Leicester Cough Questionnaire (LCQ) など他疾患 (COPD) に対して開発されたツールと、Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis (QOL-B)、Bronchiectasis Health Questionnaire (BHQ) などの疾患特異的に開発されたツールがあり、気管支拡張症に対する薬物療法の臨床試験におけるエンドポイントとして使用されているが、治療前後でスコアの変化を評価することが困難であったり、異なるQOLツールでは異なる結果が得られたりすることなどが課題として指摘されている¹⁴⁾。尺度には計量心理

学的特性、すなわち尺度の信頼性 (正確な数値が測れているか)、妥当性 (測りたい概念が測れているか)、反応性 (経時的な変化を捉えているか) などの性能が確保されていることが必要である。また、スコアに統計学的有意差が認められても、その差が患者にとっては実感されない場合もあり、患者にとって意義のある最小差として、臨床における最小重要差MCID (minimal clinically important difference: 臨床的に重要な最小限の違い、あるいはMICP minimum important change to the patient: 患者にとっての最小限の重要な変化と表現されることもある) を算出したり、患者自身の判断基準の変化により、実際には改善しているのにQOLスコアでは変化を検出できない、実際に変化がないのにQOLスコアが変化する、というようなレスポンスシフト (response shift) を検出する取り組みも進められている¹⁵⁾。

気管支拡張症におけるHRQOLに関する研究166件のシステマティックレビューでは、計量心理学的特性は質問票によって異なっており、内的整合性と再検査信頼性は、大部分の質問票で概ね良好であった。多くのHRQOL質問票には反応性があり、効果量は気管支拡張症に特化したQOL-Bに比べ、呼吸器に特化した特異的質問票 (SGRQ, LCQ, CAT) で高かった。一方、包括的質問票であるSF-36では効果量が低かった。しかし、反応性は介入の種類とその症状への影響力によって異なり、時間の経過とともに低下した。気管支拡張症患者に対するMCID値を有する質問票は、QOL-BおよびCATの2つのみであった。複数の質問票を使用している研究では、むしろ解釈を難しくしたり、患者の負担を増やす結果となっており、臨床試験では使用する質問票をその特性を十分に考慮して選択する必要がある¹⁶⁾。

難治性肺MAC症を対象として実施された吸入リボソーム化アミカシンの第III相国際共同治験 (CONVERT試験) では、一次評価項目は6カ月後の培養陰性化率であり、二次評価項目として6カ月後の6分間歩行距離、培養陰性化までの期間、さらにPROとしてSGRQ scoreの変化が設定されていた。しかし、COPDや喘息ではSGRQのMCIDは検討されているが、肺MAC症では検証されておらず、評価が困難とされた¹⁷⁾。肺非結核性抗酸菌症におけるPROの質問票は気管支拡張症の知見が参考になると考えられるが、肺非結核性抗酸菌症における評価も必要と考えられる。

PROは、研究のアウトカムとして開発されたものであるが、個々の患者の日常診療においても使用され、診断などのプロセスや、健康上の成果を改善させる効果が期待されている¹⁸⁾。さらに新たな取り組みとして症状やQOLの記録において、紙媒体の質問票や回答表から、タブレットやスマートフォンで質問に対する回答を入力し、ネ

ットワークを利用して情報を収集するシステムの構築 (electronic PRO: ePRO) や、それを電子カルテと連動させる試みも行われている。

韓国の肺非結核性抗酸菌症の患者368例に対する質問票を用いた調査では84例 (22.8%) で不安症, 83例 (22.5%) で抑うつがあり, 咳と熱感の有無は不安と, 呼吸困難と熱感の有無は抑うつと関連していた。不安や抑うつを有する患者は抗菌薬治療が開始される頻度が高かったが, 治療成績と不安や抑うつの状態には関連性はなかった。さらに, 不安や抑うつを有する患者のHADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) のスコアは抗菌薬治療の有無にかかわらず1年の経過で低下していた。不安および抑うつの有無と, 重症化を反映する因子である低BMI, 喀痰塗抹陽性, 空洞あり, などとの関連性はみられなかった¹⁹⁾。

われわれは, 患者の視点に基づく問題点や課題の詳細を明らかにするため, 非結核性抗酸菌症・気管支拡張症研究コンソーシアムにより開催された肺非結核性抗酸菌症の市民公開講座で, 参加者193例にアンケートをおこなった。自覚症状に関して, 「つらい」および「とてもつらい」を選んだ回答者の割合が高かった項目は, 抑うつ症状 (33.9%), 喀痰 (29.8%), 咳嗽 (25.8%) であった。生活の質に関して, 回答者が「制限がある」および「かなり制限がある」を選んだ割合が高かった項目は, 通勤・仕事 (17.2%), 社会活動への参加 (16.0%), 運動 (13.4%) であった。また53.2%が, 自分が肺非結核性抗酸菌症に罹患しているために, 家族・介護者の日常生活に影響を与えていると回答した。肺非結核性抗酸菌症の診療で期待することに関して, 回答者が「重要」および「とても重要」を選んだ割合が高い項目としては, 効果の高い治療薬の開発 (98.4%), 副作用が少ない治療薬の開発 (96.8%), 予防法の確立 (95.8%) であった。また, 回答者自身が肺非結核性抗酸菌症の患者として重要あるいは課題と考える点は, 病気の知識の習得 (99.5%), 専門医の受診 (97.4%), 治療により完治しないことの解決 (96.3%), 有効な薬剤がないことの解決 (95.8%), 早期に正確な診断がつくこと (94.7%) であった²⁰⁾。

時間的にも空間的にも限られた日常の外来診療の中で, 医師が患者の症状や苦痛, 生活への影響を十分に捉えることは現実的には困難で, これまで下気道症状や検査に基づく評価はできても, 不安や抑うつ, QOLなど日常生活への支障に関する評価は十分ではなかったとも考えられる。PROの導入により, 日常診療においてこれまで把握されていなかった患者の状態が臨床に反映されることにより, 症状のケアや副作用への対応などに多職種で対応することが可能となり, 患者のQOLの改善, 予後の延長が期待される。治療の開発や臨床研究において

は, PROも含めた試験デザインを構築し, その実施や報告に患者や市民の参画が期待されている。今後, 患者の観点から必要と考えられる課題や項目について, 患者が評価できるように研究が計画・実施され, さらにその知見にもとづき, 治療や経過観察の方策が開発されていくことが重要であり期待される。

著者のCOI開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし。

文 献

- 1) 国際医薬経済・アウトカム研究学会ISPOR日本部会ワーキンググループ監訳: 業界向け指針 患者報告アウトカム (Patient-Reported Outcome: PRO) の測定法. 2011年5月. <https://ispor-jp.org/wp-content/uploads/2022/10/patient-reported-outcome-pro.pdf> (2023年2月14日閲覧)
- 2) 竹上未紗, 福原俊一: SF-36活用編 誰も教えてくれなかったQOL活用法—測定結果を研究・診療・政策につなげる. 認定NPO法人健康医療評価研究機構. 2009, 2-5.
- 3) Basch E: The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N Engl J Med.* 2010; 362 (10): 865-869.
- 4) Basch E, Iasonos A, McDonough T, et al.: Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol.* 2006; 7 (11): 903-909.
- 5) Singer S, Arraras JI, Baumann I, et al.: Quality of life in patients with head and neck cancer receiving targeted or multimodal therapy—update of the EORTC QLQ-H&N35, Phase I. *Head Neck.* 2013; 35 (9): 1331-1338.
- 6) Basch E, Bennett A, Pietanza MC: Use of patient-reported outcomes to improve the predictive accuracy of clinician-reported adverse events. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103 (24): 1808-1810.
- 7) Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al.: Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA.* 2017; 318 (2): 197-198.
- 8) 厚生労働省: 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン. 2021. <https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T210401I0060.pdf>
- 9) 吉田晃子: PRO (Patient Reported Outcome) の最新動向—臨床試験登録データベースを用いた調査・分析. 政策研ニュース. 2022; 65: 70-73.
- 10) Satta G, McHugh TD, Mountford J, et al.: Managing pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. time for a patient-centered approach. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11 (1): 117-121.
- 11) Henkle E, Aksamit T, Barker A, et al.: Patient-Centered Research Priorities for Pulmonary Nontuberculous Mycobacteria (NTM) Infection. An NTM Research Consortium

- Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 ; 13 (9) : S379-S384.
- 12) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al.: Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Infect Dis.* 2020 ; 71 (4) : e1-e36.
 - 13) 「臨床研究等における患者・市民参画に関する動向調査」委員会：患者・市民参画（PPI）ガイドブック～患者と研究者の協働を目指す第一歩として. 2019. <https://www.amed.go.jp/ppi/guidebook.html>
 - 14) Crichton ML, Dudgeon EK, Shoemark A, et al.: Validation of the Bronchiectasis Impact Measure (BIM): a novel patient-reported outcome measure. *Eur Respir J.* 2021 ; 57 (5) : 2003156. Published 2021 May 27.
 - 15) 鈴鴨よしみ：QOL評価と心理尺度構成. *心理学ワールド.* 2014 ; 65 : 16-19.
 - 16) McLeese RH, Spinou A, Alfahl Z, et al.: Psychometrics of health-related quality of life questionnaires in bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2021 ; 58 (5) : 2100025.
 - 17) 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.
 - 18) Valderas JM, Kotzeva A, Espallargues M, et al.: The impact of measuring patient-reported outcomes in clinical practice: a systematic review of the literature. *Qual Life Res.* 2008 ; 17 (2) : 179-193.
 - 19) Jung HI, Kim SA, Kim HJ, et al.: Anxiety and Depression in Patients with Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Prospective Cohort Study in South Korea. *Chest.* 2022 ; 161 (4) : 918-926.
 - 20) 浅見貴弘, 南宮 湖, 小林岳彦, 他：市民公開講座参加者のアンケートからみる肺非結核性抗酸菌症の現状と課題. *結核.* 2021 ; 96 (6) : 153-159.

肺非結核性抗酸菌症の外科治療：ガイドライン作成は可能か

白石 裕治

要旨：肺非結核性抗酸菌症患者数の増加に伴い、呼吸器外科医が肺非結核性抗酸菌症の手術を行う機会が増えている。しかし手術適応が明確である多剤耐性肺結核に比べると肺非結核性抗酸菌症は手術すべきかどうかの判断が非常に難しい。肺非結核性抗酸菌症の手術適応をより明確にするためには外科治療ガイドラインが必要であると言える。本稿では、これまで発表された肺非結核性抗酸菌症の指針・ガイドラインを振り返り、診療ガイドライン作成の可能性を探りたい。

キーワード：肺非結核性抗酸菌症, 外科治療, 指針, ガイドライン

はじめに

肺非結核性抗酸菌症（肺NTM症）患者数の増加に伴い、呼吸器外科医が肺NTM症の手術を行う機会が増えている。日本胸部外科学会の学術調査によれば、肺結核、結核腫の全国手術件数が減少傾向にあるのに対して、肺NTM症の全国手術件数は増加傾向にある¹⁾。しかし手術適応が明確な多剤耐性肺結核に比べると肺NTM症は手術すべきかどうかの判断が非常に難しい。多剤耐性肺結核では化学療法を行っても排菌が持続する場合は社会復帰ができないため、手術をして排菌を止めるという大義名分がある。また排菌が停止しても再発のリスクが高い場合には手術適応と考えられる²⁾。一方、肺NTM症は排菌していても、進行が緩徐であり感染性がないため社会生活を送ることが可能である症例が多い。どの患者に、いかなる目的で、いつ、どのような手術を行えば良いかが明確ではない。また手術には一定の割合で術後合併症、術死を伴うリスクがある。肺切除による術後の肺機能低下も避けられない。肺NTM症による死亡が増えているという報告³⁾があるが、手術によって死亡率を減らせるというエビデンスはない。

肺NTM症の手術適応をより明確にするためには外科治療ガイドラインが必要であると言える。米国医学研究所（Institute of Medicine [IOM]）の定義では「診療ガイドラインとは、エビデンスのシステマティックレビュー

と選択する治療オプションの利益と害の評価に基づいて、患者ケアを最適化するための推奨を含んだ文書である」となっている⁴⁾。そこで、これまで発表された肺NTM症の指針・ガイドラインを振り返り、今後の診療ガイドライン作成の可能性を探ってみたい。なお本書では「guideline」と命名された文書をガイドライン、それ以外の文書は指針として扱った。

既存の肺NTM症の指針・ガイドライン（表1）

1. American Thoracic Society 発表

（1）1990年版

American Thoracic Society（ATS）は1990年に「Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria」⁵⁾を発表した。

MAC（*Mycobacterium avium* complex）症治療の項目には、MAC症内科治療の初期の成績は芳しくなく、最良の成績が得られるのは肺切除術の対象となる患者においてである、と書かれている。病巣が一肺葉に局限し肺切除術に耐えられる患者では、特に薬物治療のみでは効果が得られない場合には手術も考慮すべきである、としている。残念ながら、両側に病変を呈する傾向、患者の年齢、慢性肺疾患が基礎にある頻度から、手術の良い適応である患者数は限られる、と記されている。

この指針はマクロライドを含む多剤併用療法が確立される前に作成されたものである。外科治療に関する解説

表1 既存の肺NTM症の指針・ガイドライン

| | |
|---------------------------|---|
| American Thoracic Society | |
| 1990年 | Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria ⁵⁾ |
| 1997年 | American Thoracic Society statement: diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria ⁸⁾ |
| 2007年 | An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases ¹²⁾ |
| 2020年 | Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline ¹⁷⁾ |
| British Thoracic Society | |
| 2000年 | Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee Guidelines 1999 ²⁹⁾ |
| 2017年 | British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) ³⁰⁾ |
| 日本結核病学会 | |
| 2008年 | 肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針 ⁴⁰⁾ |

の元になった論文は1980年代前半に発表された2論文⁶⁾⁷⁾である。

(2) 1997年版

ATSは7年後の1997年に「American Thoracic Society statement: diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria」⁸⁾を発表した。

肺MAC症治療では外科治療が独立した項目となっている。手術適応は1990年版と基本的に同様で、さらにマクロライド耐性になった場合が付け加えられた。また抗酸菌症に対する肺切除術はかなりの合併症率・死亡率を伴うことを取り上げている⁹⁾¹⁰⁾。肺全摘除術後、特に右肺全摘除術後に気管支断端瘻が高率に発症するというデータが紹介されている⁹⁾。可能なかぎりこれらの手術に精通した施設で行うべきである、としている。残念ながら、両側に病変を呈しやすい、患者が高齢である、慢性肺疾患を伴うことが多い、などの理由から手術の良い適応である患者数は限られる、としている点は1990年版と同様である。

1997年版では肺MAC症の外科治療に関する解説の元になった論文は4論文⁶⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾に増えている。一方、肺M. abscessus症の外科治療については1論文¹¹⁾を元に、既存の限局性肺疾患に関連した限局性病変の外科的切除は根治的である、という一文がある。

(3) 2007年版

ATSは10年後の2007年に Infectious Diseases Society of America (IDSA) と共同で「An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases」¹²⁾を発表した。

この指針ではrating systemが用いられた。文献検索を行いエビデンスの質を評価し、「使用を推奨する/しない」の強さをA~Eの5つのカテゴリーに、「推奨カテゴリーの基となるエビデンスの質」をI~IIIの3つのグレードに分けている。

肺MAC症の外科治療における状況 (Context) として、①確立された患者選択の基準がない、②重大な周術期合併症を伴う可能性がある、③抗酸菌症の手術に十分に精通した施設が少ない、が挙げられている。推奨 (Recommendations) は以下のとおりである。①肺切除術に耐えられる心肺機能を有した患者における限局性病巣の外科的切除は肺MAC症に対する多剤併用療法と組み合わせることにより成功する (B, II)。②MACによる孤立性肺結節の外科的切除は根治的と考えられる (C, III)。③肺抗酸菌症の手術は抗酸菌症の内科治療と外科治療の両方に精通した施設で行われるべきである (C, III)。

手術適応については、主として病巣が一側肺に限局し肺切除術に耐えられる患者では以下の場合に手術を考慮してもよいとしている。①薬物治療に反応しにくい、②マクロライドに耐性化したMAC症、③咯血などの重大な合併症を伴う、の場合である。できるかぎり手術はこの種の手術経験が豊富な胸部外科医のいる施設で行うべきである、としている。なぜなら抗酸菌症に対する肺切除術はかなりの合併症率や死亡率を伴う可能性があるからである⁹⁾¹⁰⁾、としている。

いくつかの単施設少数症例の後方視的研究では手術は良好な治療成績をもたらしうることが示されている^{9)10)13)~16)}。しかし、これらの結果を広く当てはめるには以下のような重大な制約がある、と書いている。①肺MAC症患者における広く認められたまたは共通の手術選択基準が存在しない。おそらく患者は、肺癌手術を受ける患者と同様の術前基準を満たす必要があるだろう。②これらの研究は抗酸菌症外科治療の経験がある施設からの報告である。熟練した外科医が行ってもこの種の手術の合併症率は比較的高い。③これらのデータは特定の患者集団に基づいており、複雑で進行した疾患を有する患者で予想される多彩な臨床的、細菌学的結果を反映するものではないだろう。

MACによる孤立性肺結節については、データは少ないが、画像的にMAC関連の病巣が他になければ外科的切除は根治的で抗菌薬治療は必要としないというのが専門家の合意である、としている。ただし、この合意がMAC以外のNTMにも当てはまるのかは明らかになっていない。

2007年版では肺MAC症の外科治療に関する解説の元になった論文は1997年版で引用された4論文に1996年以降発表の4論文^{13)~16)}が加わり8論文に増えている。

肺*M. abscessus*症の外科治療については、状況 (Context) として、現状では、*in vitro*の感受性試験に基づき、経口剤および非経口的な薬剤を含めても、*M. abscessus*症を治癒させるのに信頼のおける抗菌薬レジメンが存在しないこと、が挙げられている。推奨 (Recommendations) は、限局性の肺*M. abscessus*症に対する根治が望める唯一の治療法は多剤併用療法と病巣の外科的切除の組み合わせである (A, II)、とされている。肺*M. abscessus*症の根治的治療は、病巣が限局性の場合に病巣肺の切除と化学療法との組み合わせによって得られる可能性が高く¹¹⁾、病巣が限局して肺切除術に耐えられる患者は菌負荷を減らすために抗菌薬治療を導入したのち外科治療を行うべきである、としている。ただし肺MAC症の外科治療で議論された留意事項 (Caveats) は*M. abscessus*症にも当てはまる、とされている。

(4) 2020年版

ATSは2020年に欧米関連学会 (European Respiratory Society [ERS], European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [ESCMID], IDSA) と共同で「Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline」¹⁷⁾を公表した。

このガイドラインでは22のPICO (Population, Intervention, Comparators, Outcomes) クエスチョンを設定し、それぞれについてGRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) を用いて評価されたエビデンスに基づき推奨度を決定している。推奨度は強い (strong) と条件付き (conditional) とに分かれ、強い推奨では「我々は推奨する (we recommend)」を、条件付き推奨では「我々は提案する (we suggest)」を用いている。

クエスチョン22が外科的切除で、設問は「肺NTM症を治療するのに内科治療+手術を用いるべきか、内科治療のみを用いるべきか?」である。

推奨 (Recommendation) は、特定の肺NTM症患者において専門家にコンサルトしたのち内科治療の補助として外科的切除を行うことを提案する (条件付き推奨、効果推定値がきわめて不確実)、となっている。

備考 (Remarks) として以下が挙げられている。内科治療が不成功に終わる、空洞病変を有する、薬剤耐性菌を有する、咯血や重度の気管支拡張などの合併症を有する患者の中には病巣肺の外科的切除を行ってもよい症例がある。外科的切除を行うかどうかの判断は手術のリスクベネフィットを考慮すべきである。手術は抗酸菌症手術に精通した外科医によって行われるべきである、と委員会は提案している。

解説文の詳細については原典を参照されたい。2020年版では肺NTM症の外科治療に関するエビデンスの元になった論文は14論文^{14)~16) 18)~28)}に増えている。

2. British Thoracic Society 発表

British Thoracic Society (BTS) は2000年に「Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee Guidelines 1999」²⁹⁾を公表した。しかし肺NTM症の外科治療についての記載はわずか数行である。

BTSはその後2017年に「British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD)」³⁰⁾を公表した。

このガイドラインではPICO形式のクリニカル・クエスチョンを設定し、システムティックレビューを行って推奨度を決定している。エビデンスのグレードは8つ (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) に分かれ、それに基づく推奨度は4つ (A, B, C, D) に分かれている。さらにエビデンスを欠くが臨床上の重要なポイントを「Good Practice Points」としている。

セクション16が外科治療の設問で、「肺NTM症の治療における手術の役割は?」となっている。

エビデンス (Evidence statements) は以下のとおりである。①特定の肺NTM症患者において肺切除手術は高い喀痰陰性化率と低い再発率をもたらしうる (エビデンスレベル3)。②肺NTM症に対する肺切除手術はかなりの合併症率を伴い、より広範な切除や肺全摘除術では合併症率がより高くなる (エビデンスレベル3)。③術者、施設が肺NTM症に対する肺切除手術の経験を積むにつれて術後合併症、術後死亡が減少する (エビデンスレベル3)。

推奨 (Recommendations) は以下のとおりである。①肺NTM症の治療における肺切除術の役割は診断時と難治例の再受診時に考慮すべきである (推奨度D)。②肺NTM症に対する肺切除術は限局性の重い病変を有する患者に適応となりうる (推奨度D)。③肺NTM症の肺切除術は肺NTM症患者の治療に精通した施設で多職種の専門家による評価ののちに行うべきである (推奨度D)。④肺NTM症患者は肺切除術の前に抗菌薬治療が導入され、菌陰性化後12カ月間治療を継続すべきである (推奨度D)。⑤他に肺NTM症病変を認めない患者で孤立性

のNTM結節を切除したあとは、抗菌薬治療は通常必要としない（推奨度D）。

「Good Practice Points」として、①肺切除術を考慮している肺NTM症患者は肺癌手術の現行ガイドランスに沿った総合的な心肺機能評価を受けるべきである、②肺切除術の前に栄養状態を最適化すべきである、を挙げている。

解説文の詳細については原典を参照されたい。このガイドラインで肺NTM症の外科治療に関するエビデンスの元になった論文は21論文^{(6) (7) (10) (14) ~ (16) (20) (22) ~ (24) (27) (28) (31) ~ (39)}である。そのうち12論文^{(6) (7) (10) (14) ~ (16) (20) (22) ~ (24) (27) (28)}はATSの指針・ガイドラインでも採用されている。

3. 日本結核病学会発表

2007年のATS/IDSAステイトメント発表を受けて、日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会は2008年に「肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針」⁴⁰⁾を発表した。この指針は国内の専門家の意見を集約したもので、肺NTM症に対する外科治療の「基本的な考え方」、「指針」を記している。「指針」では、外科治療（肺切除術）の適応、術式、外科治療の時期、術後の化学療法について述べている。詳細は原典に譲るとして、この指針で特徴的なのは「治療の目標は病状のコントロールであり、病巣が限局している場合でも相対的治癒であって根治的治癒ではない」と記している点である。また切除対象は「排菌源または排菌源となりうる主病巣」で「対側肺や同側他葉の散布性小結節や粒状影は必ずしも切除の対象としなくてよい」としている。

今後の展望

これまで発表された肺NTM症の指針・ガイドラインでは、外科治療の有用性を認めつつも、そのエビデンスレベル、推奨度は高くない。これは肺NTM症では内科治療のみの群と外科治療併用群とに分けたランダム化比較試験を行うことがほぼ不可能なためである。これまでの報告で外科治療併用群の良好な成績が示されているが、手術適応と判断された時点でselection biasがかかっていることは否めない。内科治療と外科治療併用群とを患者背景をマッチさせて後方視的に比較した論文は今のところ1本のみである⁴¹⁾。最近肺NTM症外科治療のメタアナリシス論文が発表された⁴²⁾。この論文ではメタアナリシスに組み込まれた15文献^{(15) (16) (22) ~ (24) (27) (41) (43) ~ (50)}のうち、8文献^{(15) (27) (43) ~ (45) (47) (49) (50)}が日本から、3文献^{(22) (24) (46)}が韓国から、3文献^{(16) (23) (48)}が米国から、1文献⁽⁴¹⁾がカナダからとなっており、国別では日本の文献数が一番多かった。これは肺NTM症の外科治療において我が国が世界をリードしていることの表れといえる。今後国内で外科手術症例がさらに集積され、それをまとめることによって外科治療論文のエビデンスレベルが上がり、診療ガイドライ

ン作成につながることを期待して稿を終えたい。

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) Shiraishi Y: Current status of nontuberculous mycobacterial surgery in Japan: analysis of data from the annual survey by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 64: 14-17. Erratum in: *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 64: 120.
- 2) Shiraishi Y, Katsuragi N, Kita H, et al.: Aggressive surgical treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 138: 1180-1184.
- 3) Morimoto K, Iwai K, Uchimura K, et al.: A steady increase in nontuberculous mycobacteriosis mortality and estimated prevalence in Japan. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11: 1-8.
- 4) Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines: *Clinical Practice Guidelines We Can Trust.* Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, et al. eds., National Academies Press (US), Washington (DC), 2011.
- 5) American Thoracic Society: *Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria.* *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142: 940-953.
- 6) Corpe RF: Surgical management of pulmonary disease due to *Mycobacterium avium-intracellulare.* *Rev Infect Dis.* 1981; 3: 1064-1067.
- 7) Moran JF, Alexander LG, Staub EW, et al.: Long-term results of pulmonary resection for atypical mycobacterial disease. *Ann Thorac Surg.* 1983; 35: 597-604.
- 8) Wallace RJ Jr, Cook JL, Glassroth J, et al.: American Thoracic Society statement: diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: S1-S25.
- 9) Pomerantz M, Madsen L, Goble M, et al.: Surgical management of resistant mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infections. *Ann Thorac Surg.* 1991; 52: 1108-1111.
- 10) Parrot RG, Grosset JH: Post-surgical outcome of 57 patients with *Mycobacterium xenopi* pulmonary infection. *Tubercle.* 1988; 69: 47-55.
- 11) Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ Jr.: Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147: 1271-1278.
- 12) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 367-416.
- 13) Pomerantz M, Denton JR, Huitt GA, et al.: Resection of the right middle lobe and lingula for mycobacterial infection. *Ann Thorac Surg.* 1996; 62: 990-993.

- 14) Shiraishi Y, Fukushima K, Komatsu H, et al.: Early pulmonary resection for localized *Mycobacterium avium* complex disease. *Ann Thorac Surg.* 1998 ; 66 : 183-186.
- 15) Shiraishi Y, Nakajima Y, Takasuna K, et al.: Surgery for *Mycobacterium avium* complex lung disease in the clarithromycin era. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 ; 21 : 314-318.
- 16) Nelson KG, Griffith DE, Brown BA, et al.: Results of operation in *Mycobacterium avium-intracellulare* lung disease. *Ann Thorac Surg.* 1998 ; 66 : 325-330.
- 17) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al.: Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Clin Infect Dis.* 2020 ; 71 : e1-e36.
- 18) Pezzia W, Raleigh JW, Bailey MC, et al.: Treatment of pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii*: recent experience with rifampin. *Rev Infect Dis.* 1981 ; 3 : 1035-1039.
- 19) Jeon K, Kwon OJ, Lee NY, et al.: Antibiotic treatment of *Mycobacterium abscessus* lung disease: a retrospective analysis of 65 patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 ; 180 : 896-902.
- 20) Mitchell JD, Bishop A, Cafaro A, et al.: Anatomic lung resection for nontuberculous mycobacterial disease. *Ann Thorac Surg.* 2008 ; 85 : 1887-1892.
- 21) Jarand J, Levin A, Zhang L, et al.: Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. *Clin Infect Dis.* 2011 ; 52 : 565-571.
- 22) Koh WJ, Kim YH, Kwon OJ, et al.: Surgical treatment of pulmonary diseases due to nontuberculous mycobacteria. *J Korean Med Sci.* 2008 ; 23 : 397-401.
- 23) Yu JA, Pomerantz M, Bishop A, et al.: Lady Windermere revisited: treatment with thoracoscopic lobectomy/segmentectomy for right middle lobe and lingular bronchiectasis associated with non-tuberculous mycobacterial disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 ; 40 : 671-675.
- 24) Kang HK, Park HY, Kim D, et al.: Treatment outcomes of adjuvant resectional surgery for nontuberculous mycobacterial lung disease. *BMC Infect Dis.* 2015 ; 15 : 76.
- 25) Shiraishi Y, Nakajima Y, Katsuragi N, et al.: Pneumonectomy for nontuberculous mycobacterial infections. *Ann Thorac Surg.* 2004 ; 78 : 399-403.
- 26) Lang-Lazdunski L, Offredo C, Le Pimpec-Barthes F, et al.: Pulmonary resection for *Mycobacterium xenopi* pulmonary infection. *Ann Thorac Surg.* 2001 ; 72 : 1877-1882.
- 27) Watanabe M, Hasegawa N, Ishizaka A, et al.: Early pulmonary resection for *Mycobacterium avium* complex lung disease treated with macrolides and quinolones. *Ann Thorac Surg.* 2006 ; 81 : 2026-2030.
- 28) van Ingen J, Verhagen AF, Dekhuijzen PN, et al.: Surgical treatment of non-tuberculous mycobacterial lung disease: strike in time. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 ; 14 : 99-105.
- 29) Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society: Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee Guidelines 1999. *Thorax.* 2000 ; 55 : 210-218.
- 30) Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al.: British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017 ; 72 (Suppl 2) : ii1-ii64.
- 31) Law SW: Surgical treatment of atypical mycobacterial disease; a survey of experience in veterans administration hospitals. *Dis Chest.* 1965 ; 47 : 296-303.
- 32) Muangsombut J, Hankins JR, Miller JE, et al.: Surgical treatment of pulmonary infections caused by atypical mycobacteria. *Am Surg.* 1975 ; 41 : 37-40.
- 33) Ono N, Satoh K, Yokomise H, et al.: Surgical management of *Mycobacterium avium* complex disease. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1997 ; 45 : 311-313.
- 34) Shiraishi Y, Katsuragi N, Kita H, et al.: Different morbidity after pneumonectomy: multidrug-resistant tuberculosis versus non-tuberculous mycobacterial infection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 ; 11 : 429-432.
- 35) Tsunozuka Y, Sato H, Hiranuma C: Surgical outcome of mycobacterium other than *Mycobacterium tuberculosis* pulmonary disease. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2000 ; 48 : 290-293.
- 36) Zvetina JR, Neville WE, Maben HC, et al.: Surgical treatment of pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii*. *Ann Thorac Surg.* 1971 ; 11 : 551-556.
- 37) Shiraishi Y, Katsuragi N, Kita H, et al.: Adjuvant surgical treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease. *Ann Thorac Surg.* 2013 ; 96 : 287-291.
- 38) Wang GS, Wang Z, Yang L, et al.: Thoracoscopic management for bronchiectasis with non-tuberculous mycobacterial infection. *Chin Med J.* 2008 ; 121 : 2539-2543.
- 39) Char A, Hopkinson NS, Hansell DM, et al.: Evidence of mycobacterial disease in COPD patients with lung volume reduction surgery; the importance of histological assessment of specimens: a cohort study. *BMC Pulm Med.* 2014 ; 14 : 124.
- 40) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会：肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針. *結核.* 2008 ; 83 : 527-528.
- 41) Aznar ML, Zubrinic M, Siemienowicz M, et al.: Adjuvant lung resection in the management of nontuberculous mycobacterial lung infection: A retrospective matched cohort study. *Respir Med.* 2018 ; 142 : 1-6.
- 42) Kim JY, Lee HW, Yim JJ, et al.: Outcomes of adjunctive surgery in patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2022 Oct 5 : S0012-3692 (22) 03907-1. doi: 10.1016/j.chest.2022.09.037.
- 43) Asakura T, Hayakawa N, Hasegawa N, et al.: Long-term outcome of pulmonary resection for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Clin Infect Dis.* 2017 ; 65 : 244-251.

- 44) Sakane T, Matsuoka K, Kumata S, et al.: The outcomes of anatomical lung resection for nontuberculous mycobacterial lung disease. *J Thorac Dis.* 2018 ; 10 : 954-962.
- 45) Togo T, Atsumi J, Hiramatsu M, et al.: Residual destructive lesions and surgical outcome in *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Ann Thorac Surg.* 2020 ; 110 : 1698-1705.
- 46) Kim JY, Park S, Park IK, et al.: Outcomes of adjunctive surgery for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2021 ; 21 : 312.
- 47) Yamada K, Seki Y, Nakagawa T, et al.: Extensive lung resection for nontuberculous mycobacterial lung disease with multilobar lesions. *Ann Thorac Surg.* 2021 ; 111 : 253-260.
- 48) Ku JH, Siegel SAR, Phillely J, et al.: Outcomes of resectional thoracic surgery for the treatment of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in 105 patients in the United States. *Chest.* 2022 ; 161 : 365-369.
- 49) Ose N, Takeuchi Y, Kitahara N, et al.: Surgical treatment for non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease: analysis of prognostic factors. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2022 ; 26 : 50-56.
- 50) Togo T, Atsumi J, Hiramatsu M, et al.: Outcomes of surgical treatment for *Mycobacterium abscessus* complex pulmonary disease. *Ann Thorac Surg.* 2022 ; 113 : 949-956.

耐性遺伝子検査の有無を考慮した結核治療開始時の薬剤選択

日本結核・非結核性抗酸菌症学会
治療委員会, 社会保険委員会, 抗酸菌検査法検討委員会

要旨 : Xpert MTB®-RIFの普及およびcobas® MTB-RIF/INHの販売を背景として, 結核治療開始時の治療薬選択について報告する。耐性遺伝子検査情報を利用できない場合は, 過去の結核発病歴, 治療歴と結核患者との接触歴をもとに薬剤耐性の推定を行い治療薬を選択する。

2023年2月現在, 抗結核薬としてわが国で承認されているのは, イソニコチン酸ヒドラジド (INH), リファンピシン (RFP), リファブチン (RBT), エタンブトール (EB), ピラジナミド (PZA), レボフロキサシン (LVFX, 内服のみ), ストレプトマイシン (SM), カナマイシン (KM), エチオナミド (TH), パラアミノサリチル酸 (PAS), サイクロセリン (CS), エンビオマイシン (EVM), 多剤耐性結核の薬として承認されているのが, デラマニド (DLM) とベダキリン (BDQ)¹⁾²⁾である。また, 結核薬として承認されていないが, 国際的には承認され^{2)~4)}, 保険診療上結核に使用しても査定されない薬として, 多剤耐性結核のリネゾリド (LZD) とクロファジミン (CFZ) がある。

結核の治療のためには薬剤感受性検査の情報があるが, 培養株を用いた薬剤感受性検査を行う必要がある。そのため, 結核の診断から薬剤感受性検査結果の判明まで3~8週間かかるのが通常であり, 治療開始の時点で薬剤感受性情報は通常は利用できない。核酸増幅法で結核菌の耐性遺伝子変異を調べるジェノスカラー⁵⁾が保険収載され, 喀痰より直接RFP (2007年), INH (2013年) およびPZA (2012年) の薬剤感受性検査結果が得られるようになったが, 衛生検査所 (検査センター) では受託しておらず, 導入している病院は数少なかった。2017年に, GeneXpert®を用いた, より簡便なXpert MTB®-RIF⁶⁾が保険収載され, 喀痰から, 結核の遺伝子診断とともにRFPの薬剤感受性も判明する症例が増加した。さらに, 2023年cobas® MTB-RIF/INH⁷⁾が保険収載され, INHとRFPの薬剤感受性検査情報が喀痰培養結果を待たず直接得られるようになった。そのため, 結核治療のカギとなる薬であるINHとRFPについては, 治療開始時に耐性遺伝子検査で治療開始時に薬剤感受性検査結果を推定でき

るようになりつつある。以上の状況を踏まえ, 耐性遺伝子検査が使用できない環境下, Xpert MTB®-RIFのみが使用できる環境下, およびジェノスカラーもしくはcobas® MTB-RIF/INHによりINHとRFPの薬剤感受性情報が得られる環境それぞれにおける, 薬剤感受性が判明するまでの, 結核治療開始時の薬剤選択の考え方を以下に示す。

薬剤感受性の推定には, 過去の結核発病歴, 治療歴, および結核患者との接触歴に関する情報が有用である。結核発病歴がある者では過去の薬剤感受性検査結果を, また結核患者との接触歴がある者では, 接触患者の薬剤感受性検査結果を, 保健所や病院を通じて入手する。

過去の結核発病時にINHまたはRFP耐性であった再発結核症例, あるいは, INHまたはRFP耐性結核患者との接触歴がある場合は, それらの薬剤に耐性を有している可能性があり, 「臨床的に耐性が予測される場合」となる。また, 結核治療歴があるが過去の薬剤感受性検査結果が不明の場合で, 治療に難渋したり再発を繰り返した場合は, 専門家に相談する必要がある。

接触歴としては, 家族内, 学校, 職場などでの接触が主なものになる。その他, 外国出生者では多剤耐性が多く⁸⁾, 特に多剤耐性結核が多い地域 (旧ソ連諸国のロシア, ベラルーシ, ウクライナ, 中央アジアの国々などでは初回治療でも3割程度が多剤耐性である⁹⁾) の出身者では, 明らかな接触歴がなくても多剤耐性の可能性を考慮しておかなければならない。多くの場合, 標準的多剤併用による治療開始でよいが, 良好な検体を入手して可能なかぎり薬剤感受性検査を実施するための努力が必要である。

1. 薬剤耐性遺伝子検査が使用できない環境での対応

1-1. 臨床的にINHおよびRFP耐性が予測されない場合

INHまたはRFP感受性結核と仮定し、原則として、結核標準治療を開始する。標準治療とは、INH, RFP, PZA, EBもしくはSMによる2カ月治療のちINHとRFPによる4カ月治療を意味する¹⁾。INH耐性結核に対して標準治療を行うと15%程度再発する¹⁰⁾が、4剤使用中に薬剤感受性が判明すれば、再発および耐性化の危険は高くなく、標準治療での治療開始が選択肢となる。

1-2. 臨床的にINHまたはRFP耐性が予測される場合

耐性を考慮した治療が必要である。再治療例の多くは前回治療時の菌の内因性再燃発病なので¹¹⁾前回治療時の感受性情報を参考にする。ただし、前回治療に難渋して時間がかかっている場合は薬剤耐性化が起きている可能性があるため専門家に相談する。前回治療時の薬剤感受性情報が得られていない場合は、臨床経過から前回治療時の薬剤感受性検査結果を推定しなければならない。例えば前回治療時に標準治療が行われたが、細菌学的に培養陰性化が確認できなかった、陰性化に長期間を要した、臨床的に慢性経過をたどった、頻繁な再発がみられた、等の場合、薬剤耐性が疑われるため、専門家に相談する。また、日本において薬剤が使用開始された時期より前に治療されている患者では、当該薬剤の耐性は考えにくい(1951年以前のINH, 1971年以前のRFP・RBT, 1985年以前のLVFX・モキシフロキサシン, 2001年以前のLZD, 2014年以前のDLM, 2019年以前のBDQなど)。耐性と判断したら結核医療の基準¹⁾、日本結核・非結核性抗酸菌症学会委員会報告^{12)~14)}に沿った治療を行う。

過去に結核発病歴がなく、INHまたはRFP耐性結核患者との接触歴がある場合は、接触した耐性患者と同じ薬剤耐性であることが多い。また、過去に結核治療歴と結核患者との接触歴が両方ある場合、内因性再燃が多いため過去の自分の結核菌と同じ薬剤感受性パターンであることが多いが、まれにINHまたはRFP耐性患者との接触に伴う耐性菌の再感染発病¹⁵⁾¹⁶⁾の報告がみられるため、注意が必要である。

2. Xpert MTB®-RIFが使用できる環境での対応

2-1. Xpert MTB®-RIFでRFP耐性遺伝子変異が示されなかった場合

接触歴・治療歴からINH耐性が予測されない場合は標準治療、臨床的にINH耐性が予測される場合は、INH耐性に対応できる薬で治療¹²⁾を開始する。

2-2. Xpert MTB®-RIFでRFP耐性遺伝子変異が示され、臨床的に耐性が予測されていた場合

RFP以外の薬の薬剤耐性の可能性も考えられることが多く、専門家に意見を求める。結核発病歴・接触歴から

RFP以外の薬の感受性を推定し、その感受性結果に従って耐性結核の治療を開始する¹⁾¹³⁾¹⁴⁾。ただし、多剤耐性結核と確定していないため、LZD, BDQ, DLM, CFZを使用することはできない。

2-3. Xpert MTB®-RIFでRFP耐性遺伝子変異が示され、臨床的に耐性が予測されなかった場合

RFP以外の薬の感受性を推定できないため専門家に意見を求める必要がある。現在、この場合の治療薬の選択については、A) 多剤耐性結核の治療薬を用いずその他の抗結核薬を多数併用し耐性化を予防する、B) 治療せず培養による薬剤感受性検査結果を待って判断する、の2つの考え方がある。

A) 結核薬〔INH高用量, RBT, EB, PZA, LVFX, SMまたはKMまたはアミカシン (AMK) またはEVM, TH, PAS, CS〕から使用薬剤を選ぶ方法である。新薬が登場する以前2000年から2015年頃まで、多剤耐性と判明したが他の薬剤の感受性検査がほとんど得られない途上国においてはWHOが多剤耐性結核に当時の推奨する薬を用いた治療¹⁷⁾として用いられた7剤治療 (INH高用量, EB, PZA, LVFX, KM, TH, CS) があり、多数の薬を併用することによって、感受性判明までの耐性化を予防するという戦略である。INH高用量とはINHの通常量の2~3倍、つまり、体重当たり10~15 mg/kgで最大量900 mgとする量である。

B) 薬剤感受性検査結果待ちは、患者の状態が落ち着いていて急いで治療しなくてもよい場合の対処法である。

A, Bいずれにするかは患者の全身状態や治療の緊急性に応じた判断になると思われるが、使用薬剤の耐性化および有害事象を考慮すると専門家の意見を求めることが必須である。

3. INHとRFPの薬剤感受性遺伝子情報が得られる環境での対応

3-1. INHとRFPの耐性遺伝子変異が示されなかった場合

結核発病歴・接触歴からINH耐性が予測されない場合は、標準治療で治療を開始する。現在のINHの耐性遺伝子検査は感度が80%以下程度であり、遺伝子変異では見つからない耐性例があるので⁷⁾、結核発病歴・接触歴からINH耐性を疑う場合は、INHは使用するが、耐性であっても使用薬剤が不足しないような治療¹⁶⁾を行う。

3-2. INHの耐性遺伝子変異が見つかりRFPの耐性遺伝子変異が見つからず、臨床的にINH耐性RFP感性が予測されていた場合

結核発病歴・接触歴から、他の薬剤への耐性も推定し、耐性と推定される薬以外の薬を4種類以上選択する。RFPの他、PZA, EB, LVFXを優先とするが、これら薬剤への耐性が推定される場合は、他の薬剤に変更する¹²⁾¹³⁾。

3-3. INHの耐性遺伝子変異が示されRFPの耐性遺伝子変異が示されず、臨床的にINH耐性RFP感受性が予測されなかった場合

INH耐性RFP感受性結核に対応する治療を行う。原則として、RFP, PZA, EB, LVFXの4剤³⁾¹²⁾¹⁷⁾もしくは、さらにSMやKMやAMKなどの注射薬1剤を追加¹³⁾して5剤で治療を開始し他の薬剤の感受性検査結果を待つ。他の薬剤が感受性であれば、RFP, PZA, EB, LVFXで十分であるが、RFP以外の薬剤の感受性検査結果は得られていないため薬剤耐性の可能性を考慮して5剤とする選択肢もある。また、INH耐性遺伝子が示されている場合でも、*fabG1-inhA*の変異では薬剤感受性の場合もあり、高用量のINH使用が有効な場合も多いので、培養による薬剤感受性検査結果判明までの間も、高用量INHを併用してもよい。

3-4. INHの耐性遺伝子変異が示されずRFPの耐性遺伝子変異が示され、臨床的にINH感受性RFP耐性が予測されていた場合

RFP以外の薬剤耐性を考慮する。結核治療歴がある場合、前回治療開始時は感性であった使用薬の耐性化の可能性も考えられるため、専門家の意見を尋ねる必要がある。結核発病歴・接触歴から、INHとRFP以外の薬剤の耐性も推定し、治療を開始する。多剤耐性結核と確定していないため、LZD, BDQ, DLM, CFZを使用することはできない。

3-5. INHの耐性遺伝子変異が見つからずRFPの耐性遺伝子変異が見つかり、臨床的に耐性が予測されていなかった場合

Xpert MTB®-RIFでRFP耐性遺伝子変異が見つかり耐性が予測されなかった場合と同じく、INH, RFP以外の薬剤の耐性を推定できないため専門家に意見を求める必要がある。治療薬の選択についてはXpert MTB®-RIFでRFP耐性遺伝子変異が見つかった場合と同じく、A) 多剤耐性に使用される薬を除く抗結核薬を多数併用し耐性化を予防する、B) 治療せず感受性待ち、のいずれかを選択する。Aの場合、INHの使用については、INH感性のため高用量を必須とはしないが、INH感受性検査の感度はRFP感受性検査の感度より低い(70~80%程度)ため、INH耐性の見落としの可能性を考慮して高用量とすることも考慮する。多剤耐性結核と確定していないため、LZD, BDQ, DLM, CFZを使用することはできない。

3-6. INHとRFPの耐性遺伝子変異が見つかり、臨床的に耐性が予測されていた場合

INH, RFP以外の薬剤耐性も考慮する。結核治療歴がある場合、前回治療開始時は感性であった使用薬の耐性化の可能性も考えられるため、専門家に意見を求める必要がある。結核発病歴・接触歴からINH, RFP以外の薬

剤の耐性も推定し、治療^{1)~3)13)14)}を開始する。多剤耐性結核と確定しているため、LZD, BDQ, DLM, CFZを使用することができる。

3-7. INHとRFPの耐性遺伝子検査変異が示され、臨床的に耐性が予測されていなかった場合

この場合の治療薬の選択については3つの考え方があられる。Xpert MTB®-RIFでRFP耐性遺伝子変異が見つかった場合と同じく、A) 多剤耐性に使用される薬を除く抗結核薬を多数併用し耐性化を予防する、B) 治療せず培養による薬剤感受性検査結果を待つ、のほか、C) WHOやATS/CDC/ERS/IDSAの多剤耐性結核レジメンの推奨5剤併用²⁾³⁾¹⁸⁾、または、結核医療の基準¹⁾、あるいは日本結核・非結核性抗酸菌症学会の治療委員会報告¹⁴⁾に従う多剤併用治療である。国際的にはCの考え方が一般的であり、かつ、多剤耐性と判明しているため日本でもこの選択肢は可能である。少なくとも4剤の感受性と推定される薬の使用が必要となるが、どの薬が感性と推定されるかは、耐性結核の疫学状況により変化する。専門家へのコンサルテーションが必須となる。2023年現在の時点では、LZD, BDQ, DLM耐性はほとんどない、という想定の下に薬を選択できる。WHOおよびATS/CDC/ERS/IDSAの推奨する優先薬剤5剤(LVFX, BDQ, LZD, CS, CFZ)の選択、または、感性の場合に強力なLVFXと現在の段階では耐性の少ないLZD, BDQ, DLMの4剤を含む5剤以上の治療が考慮される。日本結核・非結核性抗酸菌症学会の勧告¹⁴⁾は、WHOおよびATS/CDC/ERS/IDSAの推奨する5剤+DLM+EB+PZAの8剤からの選択、結核医療の基準¹⁾では日本結核・非結核性抗酸菌症学会の勧告の8剤の内結核薬として承認されていないLZD, CFZ,を除いた薬からの選択であるが、PZAについてはジェノスカラーでPZAの感受性が確認されていたらPZAが上記5剤に追加または置き換えの薬の候補となる。

かねてから要望されていた¹⁹⁾耐性遺伝子検査の実用化により薬剤感受性を早期に知ることができるようになり、より早期から薬剤感受性検査結果に基づいた治療が適切に行われるようになりつつある。今後、

- (1) すでに承認されている耐性遺伝子検査のさらなる普及(衛生検査所(検査センター)での受託)
- (2) 不適切な医療を避けるためのコンサルテーションのさらなる実施
- (3) 公的医療において、国際的には一般的に用いられながら日本では承認されていないフルオロキノロン剤およびその他の薬剤の耐性遺伝子検査の承認、多剤耐性と判明していないが少なくともRFPが使用できない例におけるBDQ, DLM, LZDなどの薬剤の使用の承

認, 多剤耐性結核の短期化学療法²⁰⁾, 外国ではすでに使われながら日本では承認されていないプレトマニド³⁾など新薬の承認, 多剤耐性の肺外結核におけるBDQ, DLM, LZD, CFZも多剤耐性肺結核と同様に使用できるようにすること, LZDとCFZの抗結核薬としての公費承認

(4) より多くの薬剤に対する耐性遺伝子検査の開発などにより, 治療開始時の結核治療の改善, 患者負担の軽減が必要である。

[文 献]

- 1) 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日通知.
- 2) Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al.: Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *AJRCCM*. 2019; 200: e93-e142. <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201909-1874ST>
- 3) WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment—drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129> (2023年2月2日閲覧) <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>
- 4) Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016 Oct 1;63(7):e147-e195. doi: 10.1093/cid/ciw376. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27516382
- 5) 吉田志緒美, 富田元久, 木原実香, 他: LiPAの実用性評価と耐性結核状況の推測. *日本臨床微生物学雑誌*. 2012; 22: 42-48.
- 6) Chang K, Lu W, Wang J, et al.: Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: a meta-analysis. *J Infect*. 2012; 64: 580-8. doi: 10.1016/j.jinf.2012.02.012. Epub 2012 Feb 27. PMID: 2238145
- 7) Aono A, Murase Y, Minegishi M, et al.: Clinical evaluation of the cobas® MTB-RIF/INH reagent and the cobas® 6800 for the detection of isoniazid and rifampicin resistance Tuberculosis (Edinb). 2022; 134: 102199.
- 8) 結核予防会編: 「結核の統計 2022」
- 9) WHO global tuberculosis report 2022; 56. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
- 10) Gegia M, Winters N, Benedetti A, et al.: Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Feb; 17(2): 223-234. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30407-8. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27865891
- 11) Papaventsis D, Casali N, Kontsevaya I, et al.: Whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* for detection of drug resistance: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Feb; 23(2): 61-68. doi: 10.1016/j.cmi.2016.09.008. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27665704
- 12) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会: イソニコチン酸ヒドラジドが使用できない場合の結核治療について. *結核*. 2022; 97: 125-127.
- 13) 日本結核病学会 (現: 日本結核・非結核性抗酸菌症学会) 治療委員会: 「結核医療の基準」の改訂—2018. *結核*. 2018; 93: 61-68.
- 14) 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.
- 15) 土屋俊晶: 第80回総会ミニシンポジウム「結核の外來性再感染」. *結核*. 2006; 81: 79-91.
- 16) Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, et al.: Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1137-1144.
- 17) WHO: Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, 2014, 83. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf
- 18) Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment—2017, Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, et al.: Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018 Sep 8; 392(10150): 821-834. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1
- 19) 日本結核病学会治療委員会・社会保険委員会・抗酸菌検査法検討委員会: 薬剤耐性結核の医療に関する提言. *結核*. 2011; 86: 523-528.
- 20) Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, et al.: A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019 Mar 28; 380(13): 1201-1213. doi: 10.1056/NEJMoa1811867. Epub 2019 Mar 13

日本結核・非結核性抗酸菌症学会

| | | | | |
|-------------|-------|-------|-------|-------|
| 治療委員会 | 網島 優 | 池上 靖彦 | 泉川 公一 | 奥村 昌夫 |
| | 桑原 克弘 | 齋藤 武文 | 佐々木結花 | 高橋 洋 |
| | 露口 一成 | 横山 敏之 | 吉山 崇 | |
| 社会保険委員会 | 阿部 聖裕 | 川崎 雅之 | 川島 正裕 | 木村 啓二 |
| | 黒沼 幸治 | 小林 岳彦 | 佐々木結花 | 高橋 典明 |
| | 豊嶋 幹生 | 西堀 武明 | 南方 良章 | 吉山 崇 |
| 抗酸菌検査法検討委員会 | 網島 優 | 伊藤 穰 | 岩本 朋忠 | 佐野 千晶 |
| | 高木 明子 | 樋口 武史 | 本間 光信 | 御手洗 聡 |
| | 柳原 克紀 | 吉田志緒美 | | |

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

結 核 第 98 卷 第 3 号 (5 - 6 月号) 隔月 15 日発行

2023 年 5 月 15 日 発行

編 集 兼 發 行 人 儀 部 威

發 行 所 一 般 社 団 法 人 日 本 結 核 非 結 核 性 抗 酸 菌 症 学 会

〒 108-0074 東 京 都 港 区 高 輪 4-11-24-A101

電 話 (03) 6721-9983 FAX (03) 6721-9986

学 会 ホ ー ム ペ ー ジ <http://www.kekkaku.gr.jp>

© **The Japanese Society for Tuberculosis and Nontuberculous
Mycobacteriosis**

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

依田印刷株式会社

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

例:(定期刊行物)

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

投稿分類の定義

基本：結核ならびにその周辺領域に関する学問の進歩に寄与するもの

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

原稿作成についてのお願い

2022年11月28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、接続詞以外は太文字。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太文字（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太文字。

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. 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。

〔付記〕

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

共著者の同意書

著者 _____

論文名 _____

私は本論文の共著者として投稿することに同意致します。

(必ず共著者本人が自署すること)

共著者氏名 _____ 年 月 日

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

筆頭著者名： _____

共著者名（本人、但し、集計の際は全員）： _____

論文題名： _____

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

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

（本 COI 申告書は論文掲載後 2 年間保管されます）

（申告日） 年 月 日

Corresponding author（署名） _____

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

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

本自己申告は平成 25 年 1 月から開始する。

本報告書の記載事項（あるいはその一部）は、掲載誌に記載される。

<記入例>

- (1) 著者名：筆頭著者を先頭に、順に共著者を記載する。

○○○夫, □□□子, △△△代, ●●●郎

報酬額：○○○夫：アルプス製薬, △△△代：ヒマラヤ試薬

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

以上 内科学会の例に基本的には倣う。

ご不明な点がございましたら、事務局までお問い合わせください。

照会先：日本結核 非結核性抗酸菌症学会事務局

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